

一种具有 FGFR 抑制作用的亚砷亚胺类化合物、包含其的药物组合物及其用途

技术领域

本发明涉及药物化学领域，具体地，本发明提供了一种结构新颖的 FGFR 抑制剂。

5

背景技术

纤维母细胞生长因子受体 (FGFR) 是成纤维母细胞生长因子 (FGF) 信号传导的受体，其家族由四个成员 (FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4) 组成，为由细胞外免疫球蛋白 (Ig) 样结构域、疏水性跨膜区域和包括酪氨酸激酶区域的细胞内部分所组成的糖蛋白。FGF 配体的结合引起受体二聚合和胞内域构形变化，从而引起激酶域和细胞内尾部发生分子间转磷酸化。磷酸化残基充当蛋白的对接位点，其促进下游信号级联，从而产生细胞行为，包括增殖、存活、分化、迁移和血管生成。FGFRs 信号异常涉及多种癌症类型，包括肝癌、肝内胆管癌、膀胱癌、子宫内膜癌、乳腺癌和肺癌，并通过过表达、点突变和/或染色体易位发生疾病进展。

10

15

随着研究的不断深入，泛 FGFR1-3 抑制剂已对 FGFR 改变的多种癌症产生临床应答，但也表现出靶点限制性的毒性，导致不良副作用，如高磷酸盐血症和组织矿化，这源自磷酸盐的再吸收的调控是由 FGFR1 和 FGFR3 介导。一些研究概述了在 14% 的肝内胆管癌中出现 FGFR2 易位；FGFR2 突变在 12-14% 的子宫内膜癌和 5% 的鳞状非小细胞肺癌中出现；FGFR2 在 12-14% 的胃癌和 4% 的乳腺癌中扩增。FGFR2 在促进人类表皮生长因子受体 2 (HER2) 靶向治疗获得性耐药性中发挥作用，通过间接过度激活肿瘤相关成纤维细胞中的 FGFR2。

20

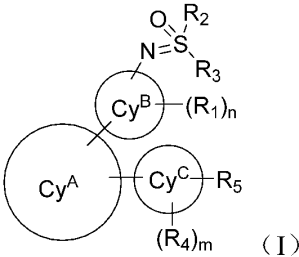
因此，基于为满足的临床需求，开发 FGFR2 选择性抑制剂用于治疗具有极大的价值和前景。

25

发明内容

本发明的目的是开发一种 FGFR 抑制剂小分子化合物。

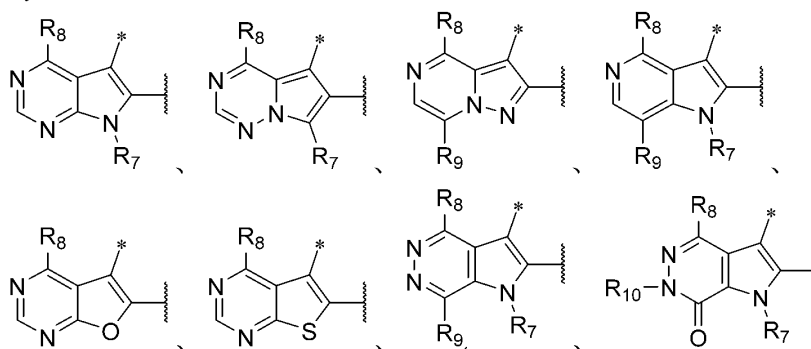
在本发明的第一方面，提供了一种如式 (I) 所示的化合物，其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、或其药学上可接受的盐：



30

其中，n、m 各自独立地为 0，1，2 或 3；

Cy^A 选自下组:



其中/*表示连接到 Cy^B 的键, 且 — 表示连接到 Cy^C 的键;

5 Cy^B 选自下组: C₆₋₁₀ 芳基、5-12 元杂芳基;

Cy^C 选自下组: C₆₋₁₀ 芳基、5-12 元杂芳基、饱和或部分不饱和的 C₃₋₆ 碳环基、饱和或部分不饱和的 4-12 元杂环基;

R₁ 选自下组: H、D、卤素、CN、OH、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₁₋₆ 烷基胺基、C₂₋₄ 烯基、C₁₋₄ 卤代烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₄ 卤代炔基、C₃₋₆ 饱和或部分不饱和碳环基、C₃₋₆ 卤代饱和或部分不饱和碳环基、C₃₋₆ 饱和或部分不饱和碳环基氧基、SF₅、4-12 元杂环基;

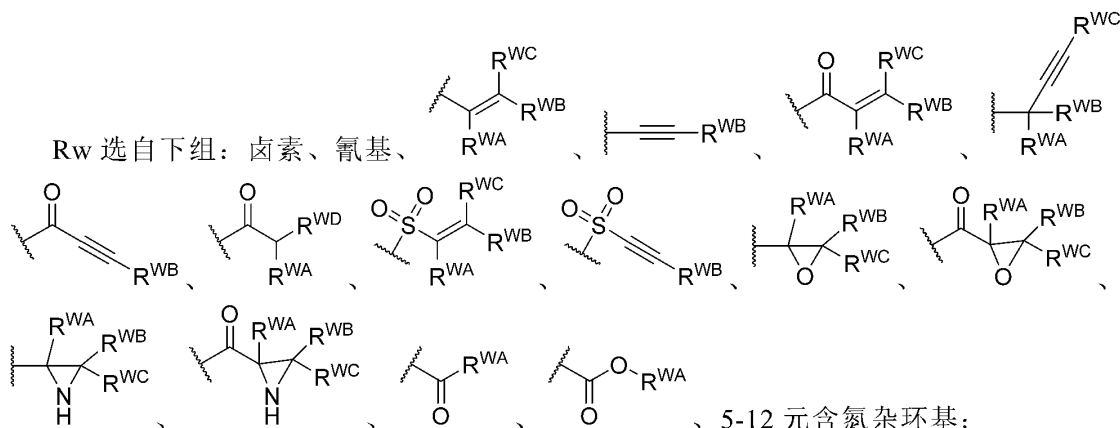
R₂ 和 R₃ 各自独立地选自下组: C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₁₋₆ 烷基胺基、C₃₋₆ 饱和或部分不饱和碳环基、4-12 元杂环基; 其中, R₂ 和 R₃ 可相同或不同;

15 或者, R₂ 和 R₃ 与其连接的硫原子共同构成 4-12 元杂环;

R₄ 选自下组: H、D、卤素、CN、OH、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₁₋₆ 烷基胺基、C₂₋₄ 烯基、C₁₋₄ 卤代烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₄ 卤代炔基、C₃₋₆ 饱和或部分不饱和碳环基、C₃₋₆ 卤代饱和或部分不饱和碳环基、C₃₋₆ 碳环基氧基、SF₅、4-12 元杂环基;

20 R₅ 为 -L-R_w, 其中 L 选自下组: 共价键、-C₁₋₄ 烷基-, -NR₆-, -C₁₋₄ 烷基 NR₆-;

R₆ 选自下组: H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 卤代烷氧基;



R^{WA} 、 R^{WB} 及 R^{WC} 各自独立地选自下组：H、D、卤素、CN、C(O)Ra、C(O)ORa、NRaRb、C(O)NRaRb、C(O)NRaORb，或任选自以下基团：C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、苯基、具有 1 至 2 个独立地选自氮、氧及硫的杂原子的 3 至 7 元饱和或部分不饱和杂环及具有 1 至 4 个独立地选自氮、氧及硫的杂原子的 5 至 6 元杂芳基环；且所述的 R^{WA} 、 R^{WB} 及 R^{WC} 可以各自独立地被 1、2 或 3 个选自下组的取代基取代：C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基；

或者， R_6 和 R_w 共同形成环；且所述的环选自下组：5-12 元杂芳基、4-12 元杂环基；

R_7 选自下组：H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₁₋₄ 卤代烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₄ 卤代炔基、C₃₋₆ 饱和或部分不饱和碳环基、C₃₋₆ 卤代饱和或部分不饱和碳环基、C₆₋₁₀ 芳基、5-12 元杂芳基、4-12 元杂环基；或者， R_4 与 R_7 及其间隔的原子共同成环，并且所述的环选自下组：C₆₋₈ 饱和或部分不饱和碳环基、C₆₋₁₀ 芳基、6-12 元杂芳基、6-12 元饱和或部分不饱和杂环基；

R_8 选自下组：H、OH、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₁₋₆ 烷基；

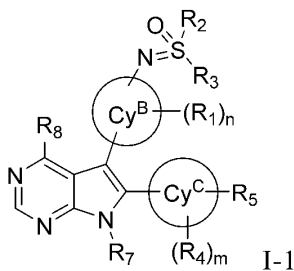
R_9 选自下组：H、D、卤素、CN、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₁₋₆ 烷基；

除非特别说明，上述的各个烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、饱和或部分不饱和碳环基、卤代饱和或部分不饱和碳环基、饱和或部分不饱和杂环基、芳基，杂芳基可以任意被 1 个或多个 R_a 取代；

R_a 、 R_b 各自独立选自 H、D、卤素、CN、氧代 (=O)、OH、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₁₋₄ 卤代烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₄ 卤代炔基、C₃₋₆ 饱和或部分不饱和碳环基、C₃₋₆ 卤代饱和或部分不饱和碳环基、C₃₋₆ 饱和或部分不饱和碳环基氧基、4-12 元杂环基；

其中，所述的杂环基为饱和或部分不饱和的非芳香性基团；所述的碳环基或杂环基可任选地为单环、桥环、螺环或稠合环的形式。

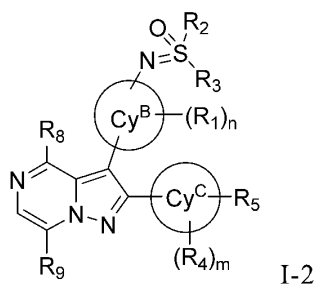
在部分实施方式中，所述的化合物具有如式 (I-1) 所示的结构：



其中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_7 、 R_8 、 Cy^B 、 Cy^C 具有如权利要求 1 所述的定义；

或者， R_7 、 R_4 及其连接的原子共同构成 5-12 元碳环或杂环。

在部分实施方式中，所述的化合物具有如式 (I-2) 所示的结构：



在另一优选例中， R_8 选自下组：H、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基胺基。

在另一优选例中， R_9 选自下组：H、D、卤素、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基。

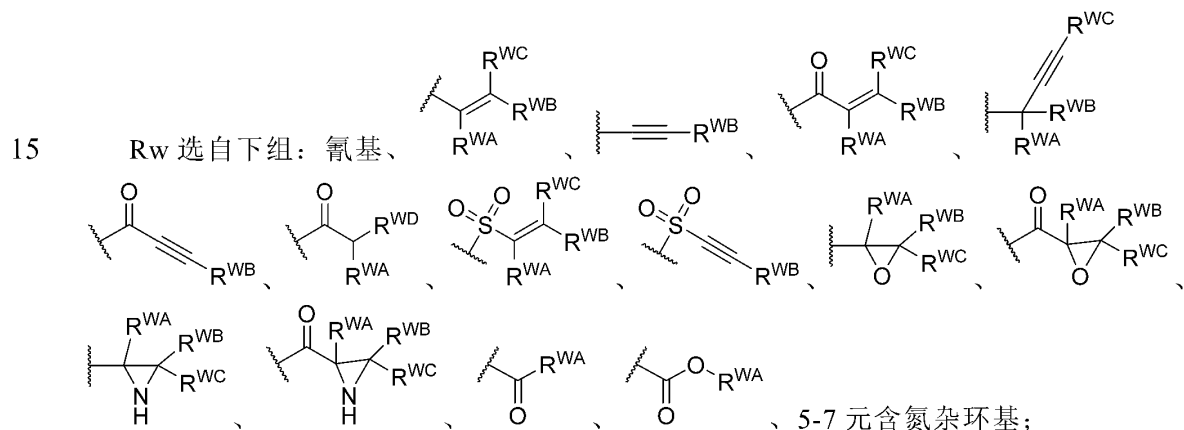
5 在部分实施方式中，所述的 Cy^B 选自下组：苯基、5-7 元杂芳基。

在另一优选例中，所述的 Cy^B 选自下组：苯基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、三氮唑基、噁唑基。

在部分实施方式中，所述的 Cy^C 选自下组：苯基，5-7 元杂芳基、饱和或部分不饱和的 C_{3-6} 饱和或部分不饱和碳环基、饱和或部分不饱和的 4-7 元杂环基。

10 在另一优选例中，所述的 Cy^C 选自下组：苯基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、三氮唑基、噁唑基、5-7 元饱和或部分不饱和的杂环基。

在部分实施方式中， R_5 为 $-L-R_w$ ，其中 L 选自下组：共价键、 $-C_{1-4}$ 烷基-、 $-NR_6-$ ； R_6 选自下组：H、 C_{1-6} 烷基；



R^{WA} 、 R^{WB} 及 R^{WC} 各自独立地选自下组：H、D、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基；且所述的 R^{WA} 、 R^{WB} 及 R^{WC} 可以各自独立地被 1、2 或 3 个选自下组的取代基取代：

20 烷基胺基、 C_{1-6} 烷氧基；

或者， R_6 和 R_w 共同形成环；且所述的环选自下组：5-7 元杂芳基、4-7 元杂环基。

在部分实施方式中，

R_1 选自下组：H、D、卤素、CN、OH、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、 C_{2-4} 烯基、 C_{1-4} 卤代烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 卤代炔基、 SF_5 ；

R_2 和 R_3 各自独立地选自下组： C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基；其中， R_2 和 R_3 可相同或不同；

或者, R₂ 和 R₃ 与其连接的硫原子共同构成 3-7 元杂环 (较佳地为 4-6 元杂环);

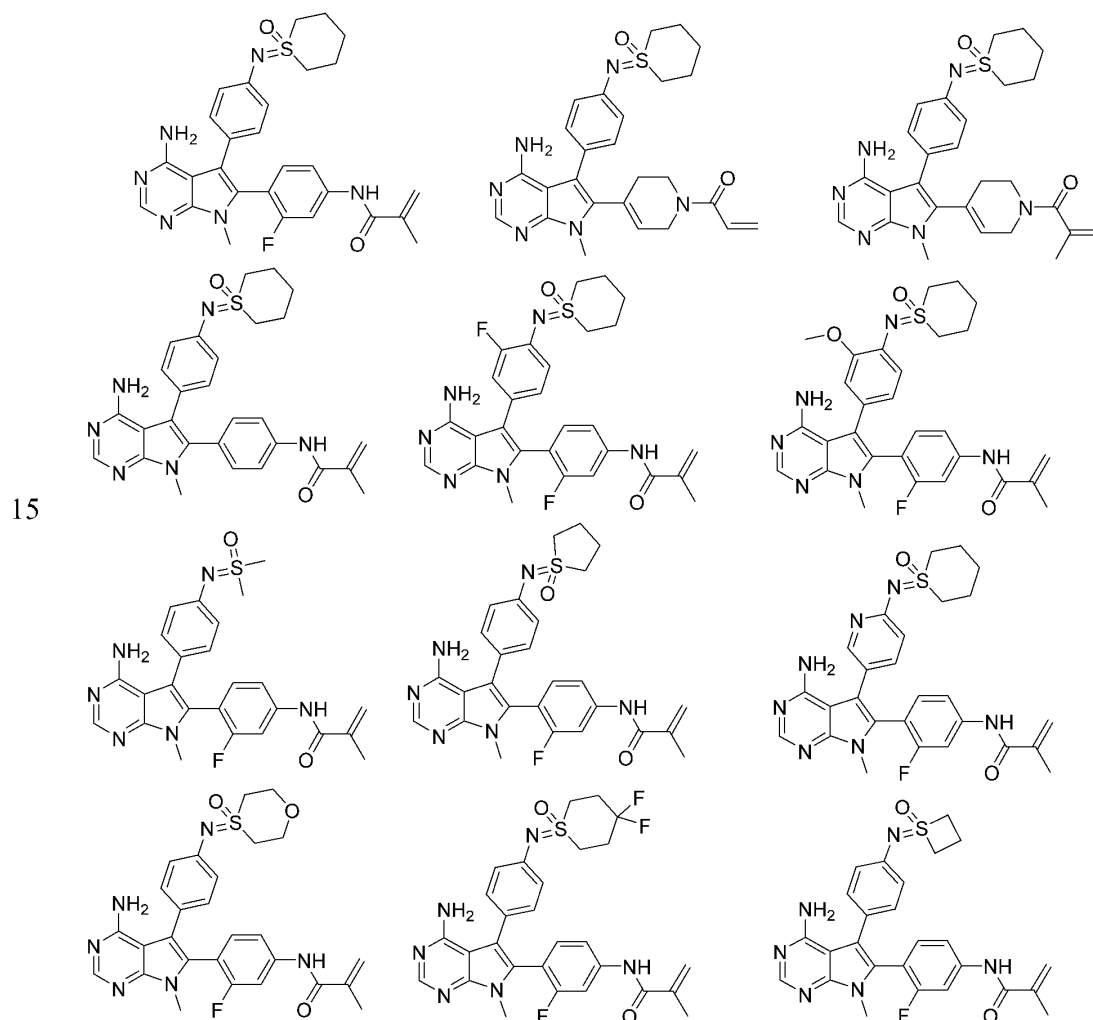
R₄选自下组：H、D、卤素、CN、OH、NH₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷基、

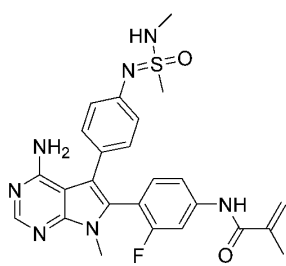
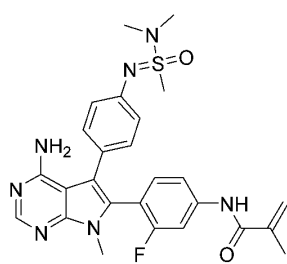
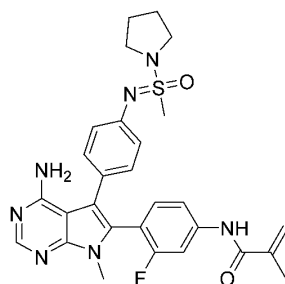
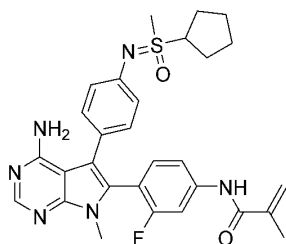
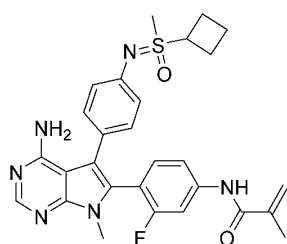
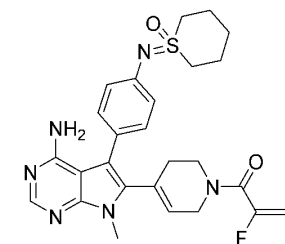
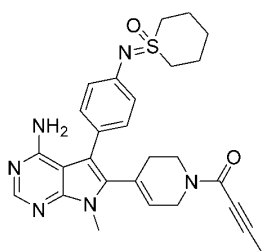
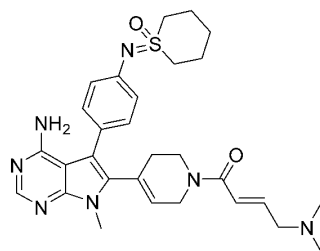
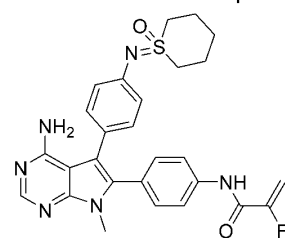
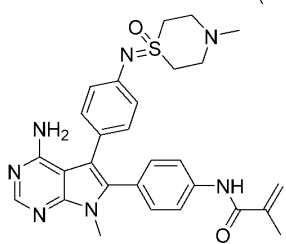
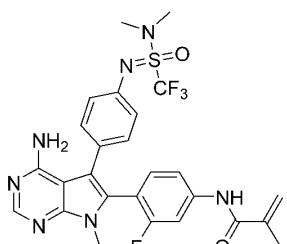
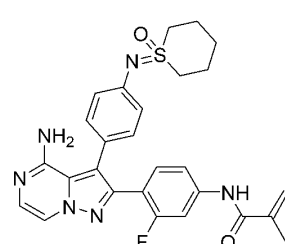
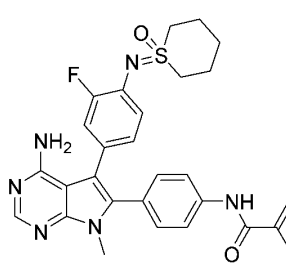
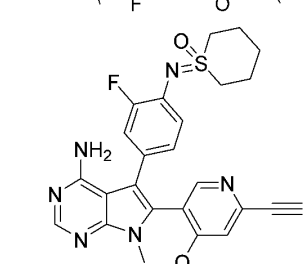
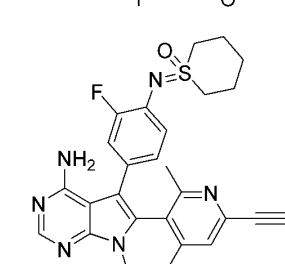
5 C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₁₋₆ 烷胺基。

在另一优选例中，R₁选自下组：H、D、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烷氧基；

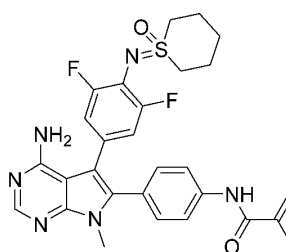
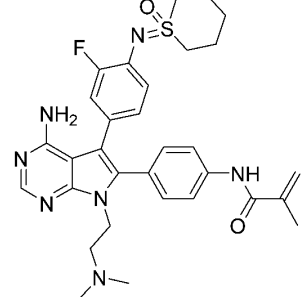
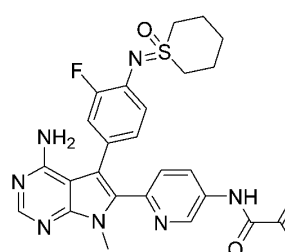
R₂ 和 R₃ 各自独立地选自下组：C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷基氨基、C₁₋₆ 卤代烷基氨基；其中，R₂ 和 R₃ 可相同或不同；或者，R₂ 和 R₃ 与其连接的硫原子共同构成 4-8 元杂环；

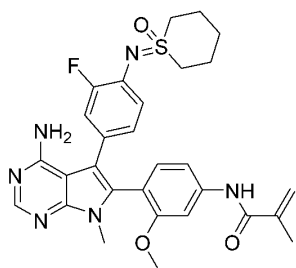
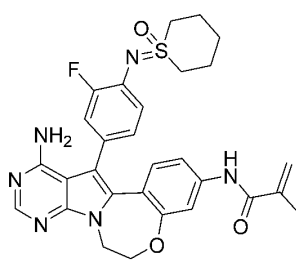
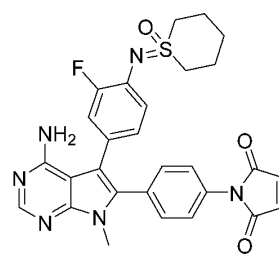
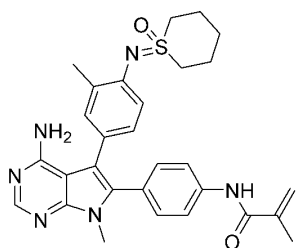
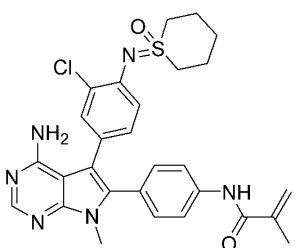
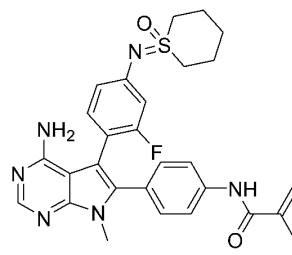
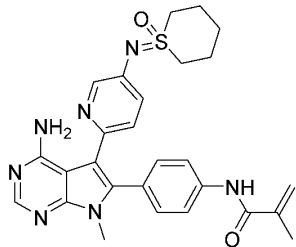
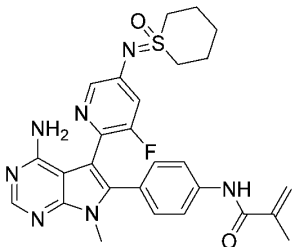
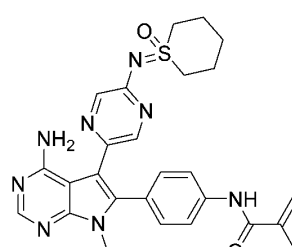
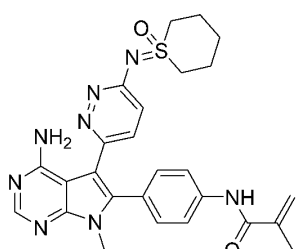
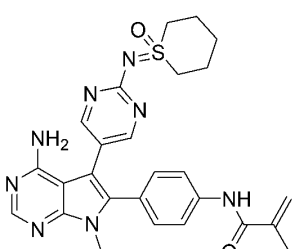
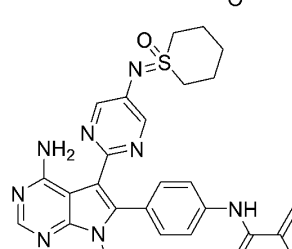
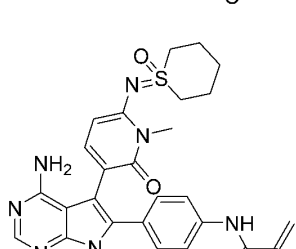
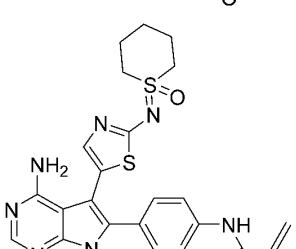
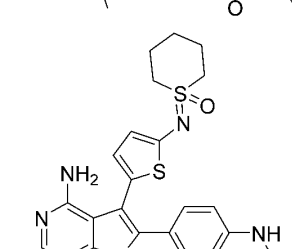
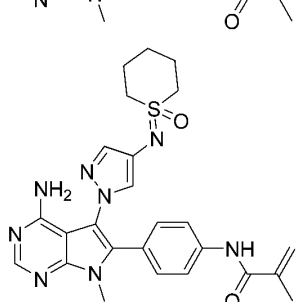
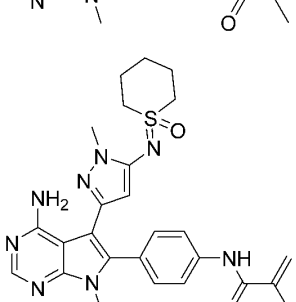
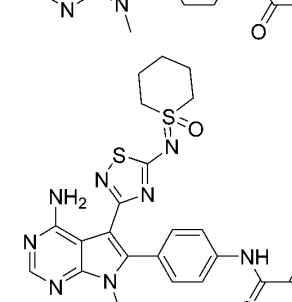
R₄选自下组：H、D、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烷氧基。
在部分实施方式中，所述的化合物选自下组：

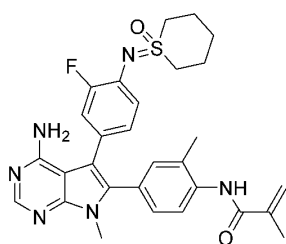
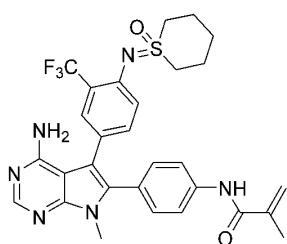
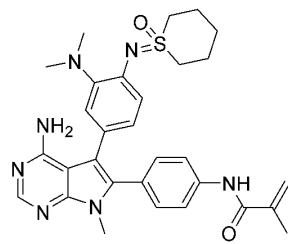
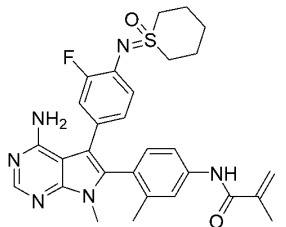
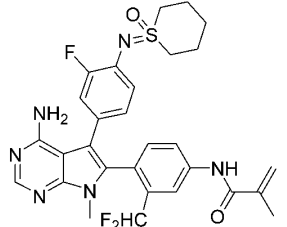
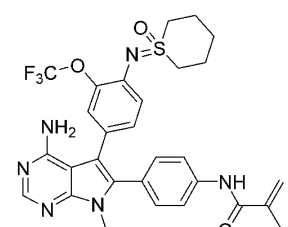
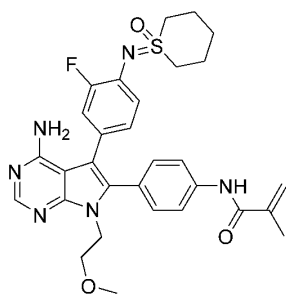
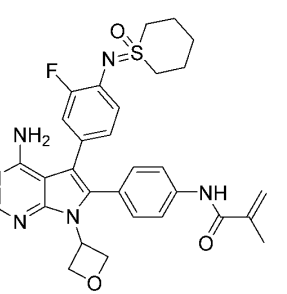
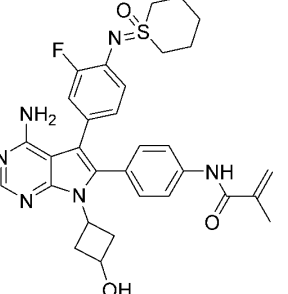
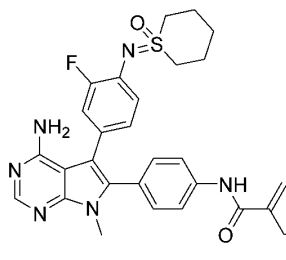
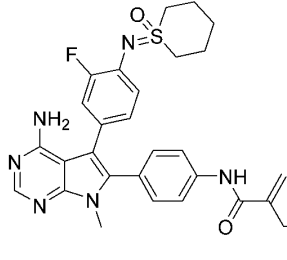
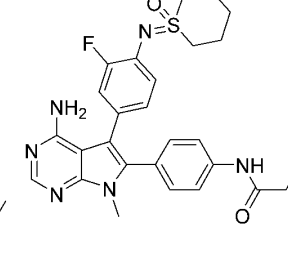
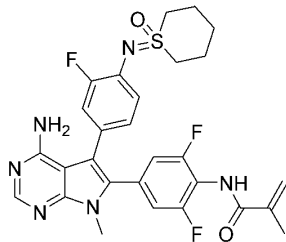
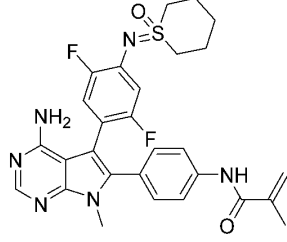
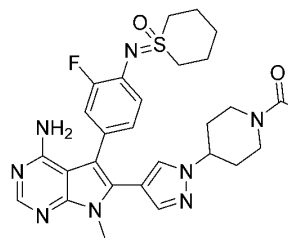




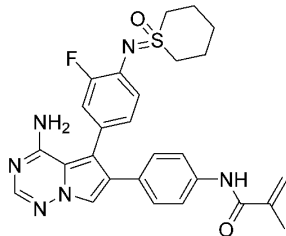
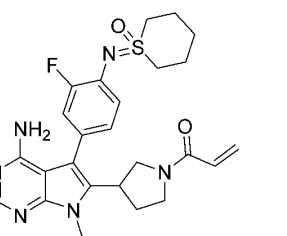
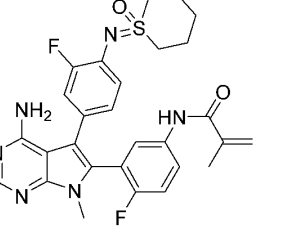
5

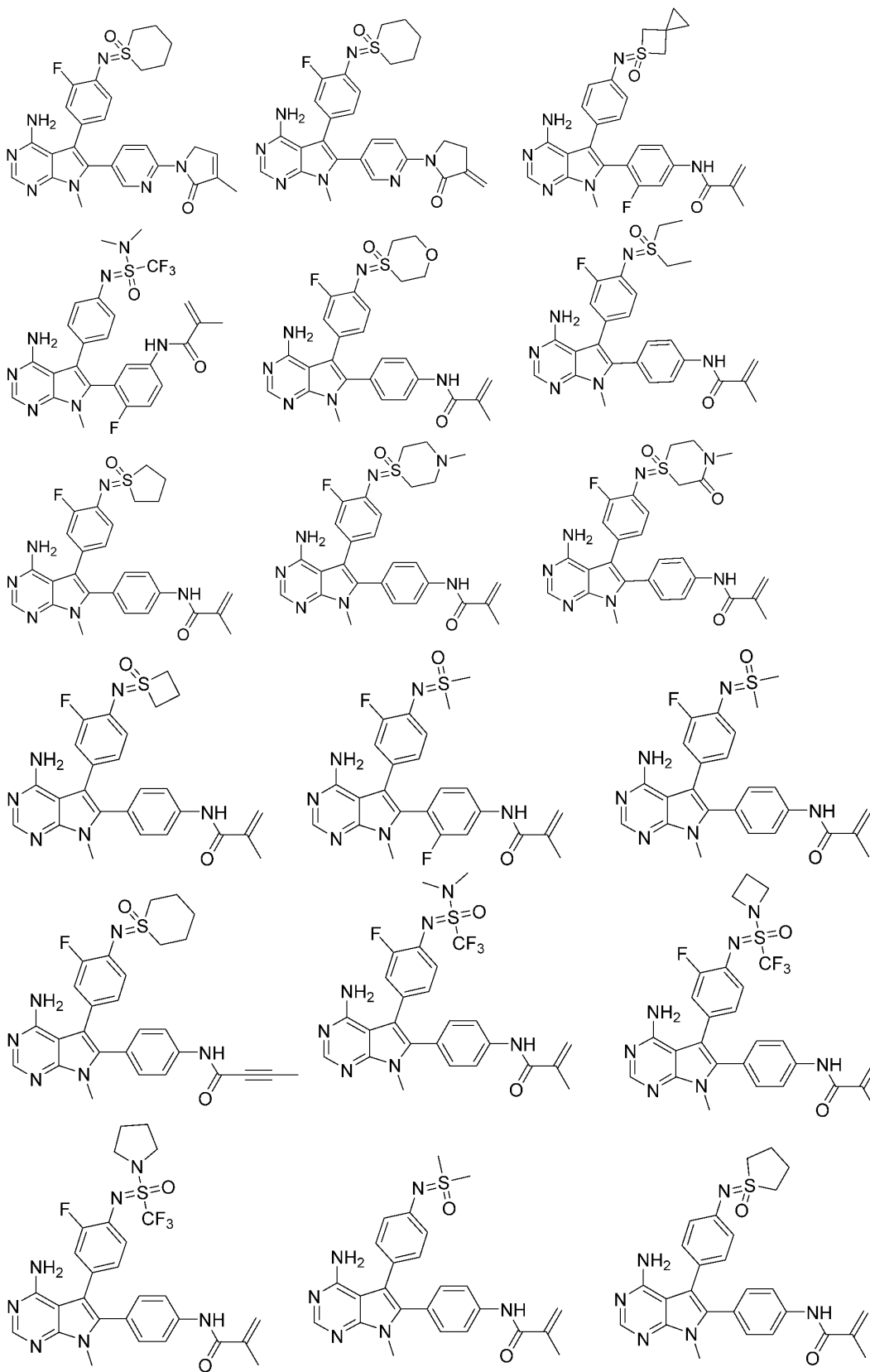


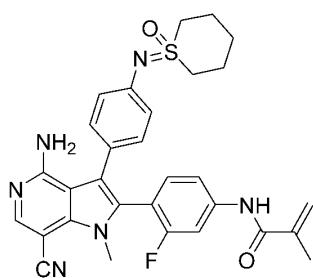
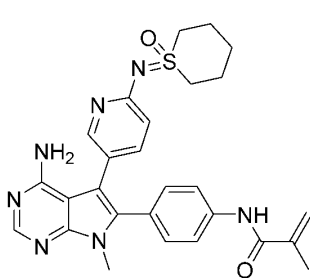
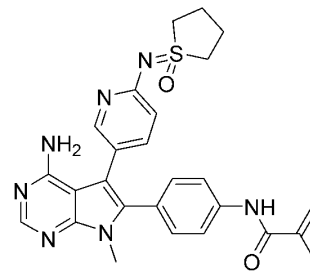
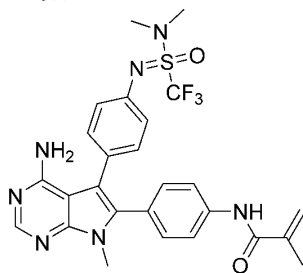
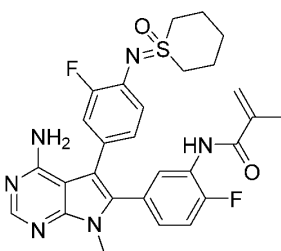
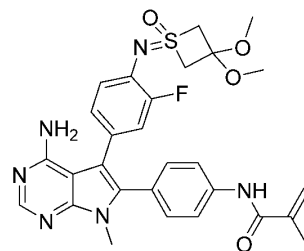
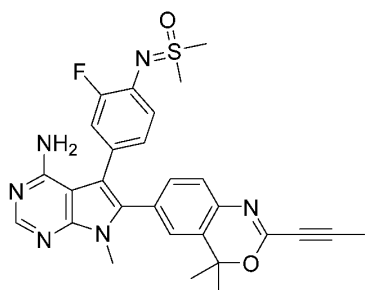
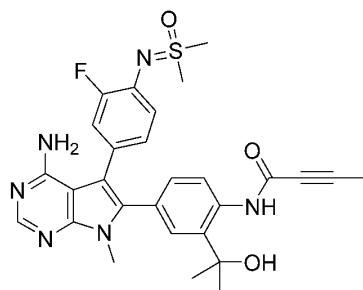
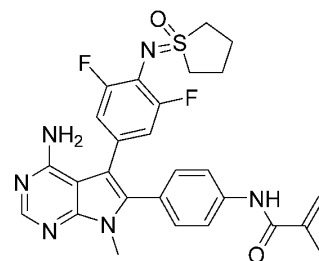
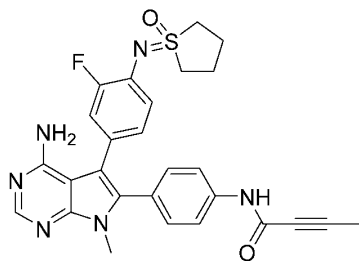
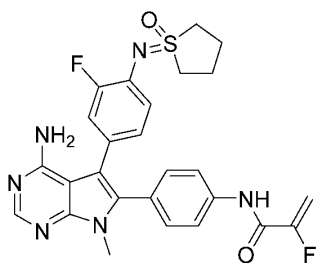
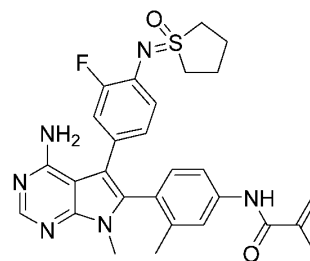
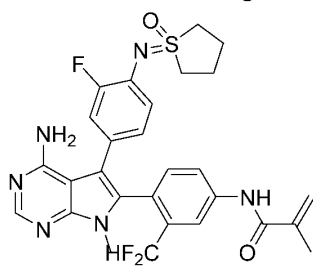
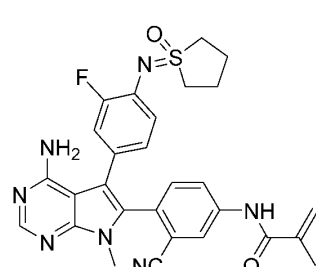
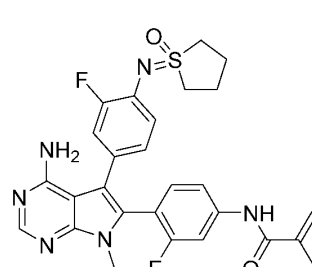




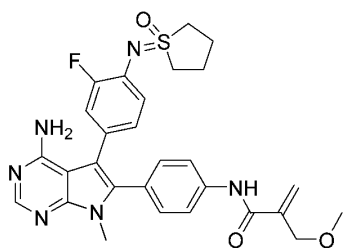
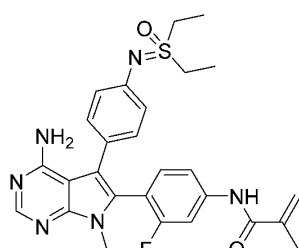
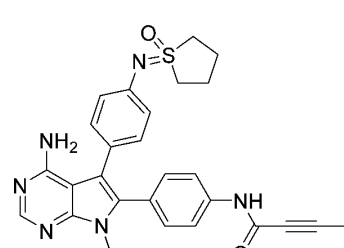
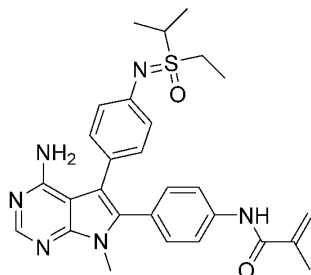
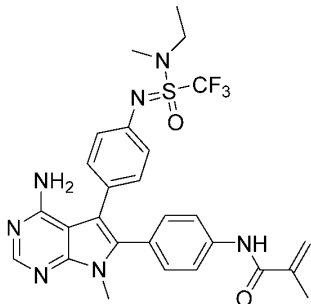
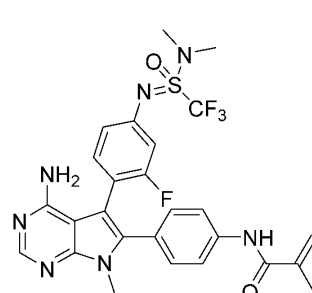
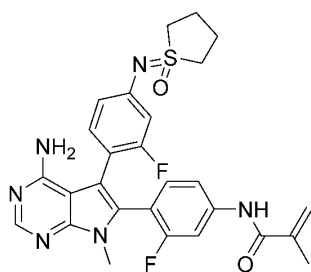
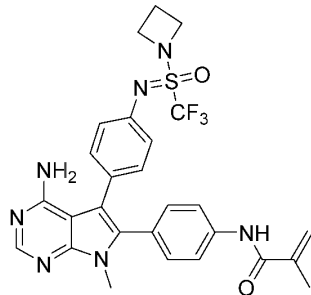
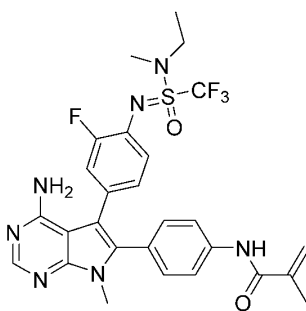
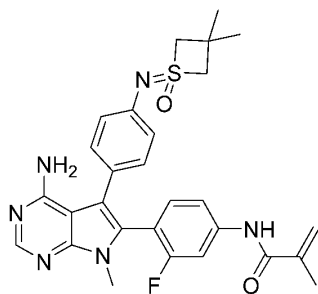
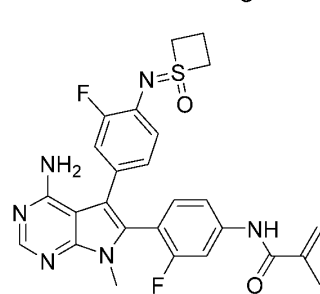
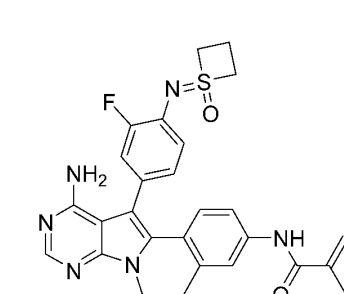
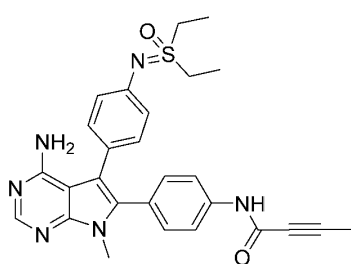
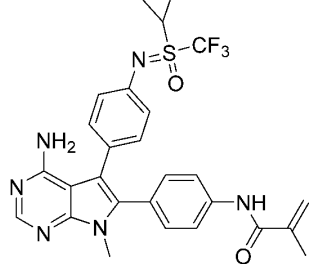
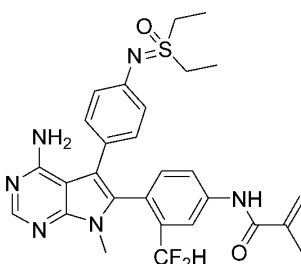
5

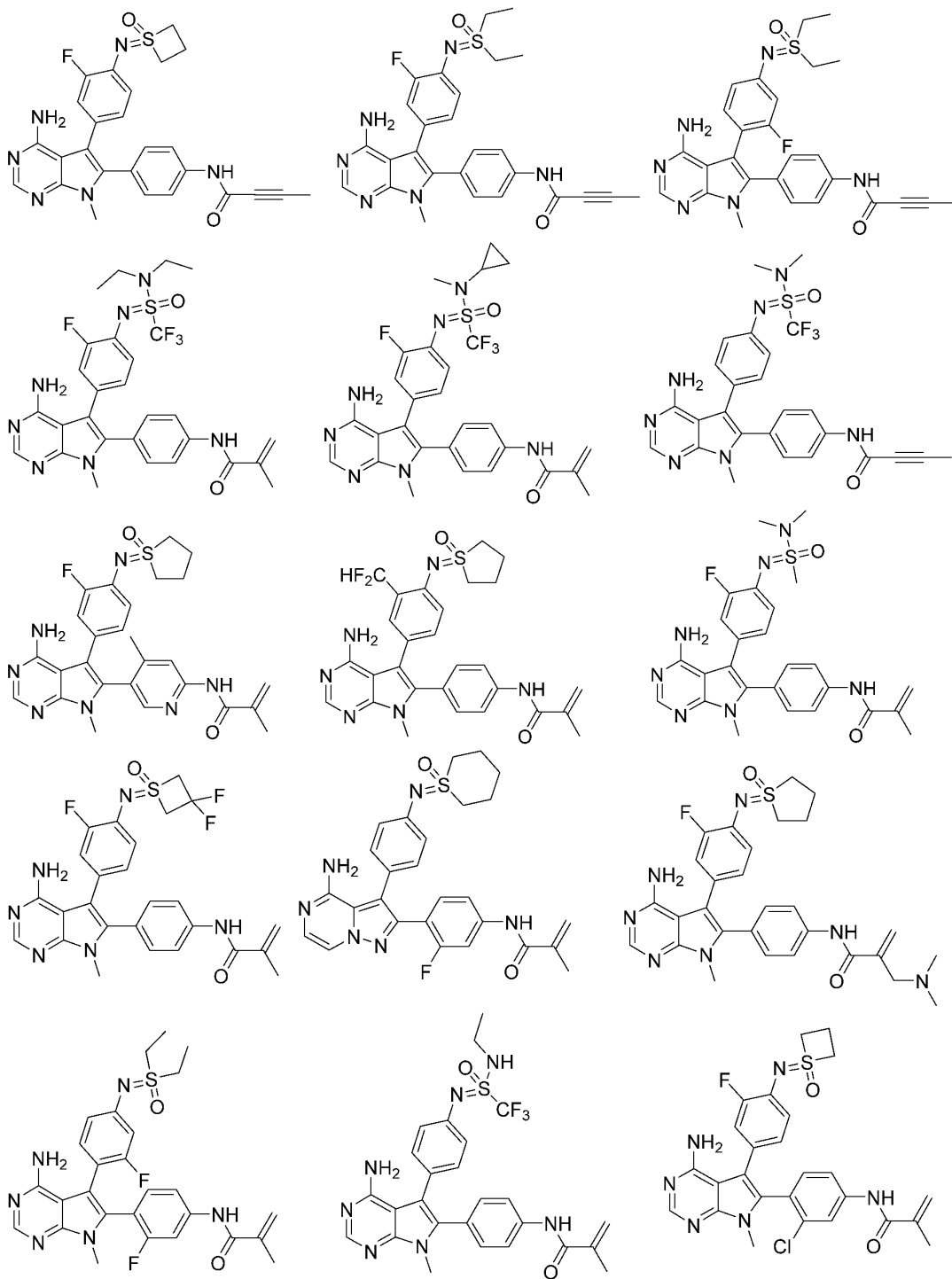


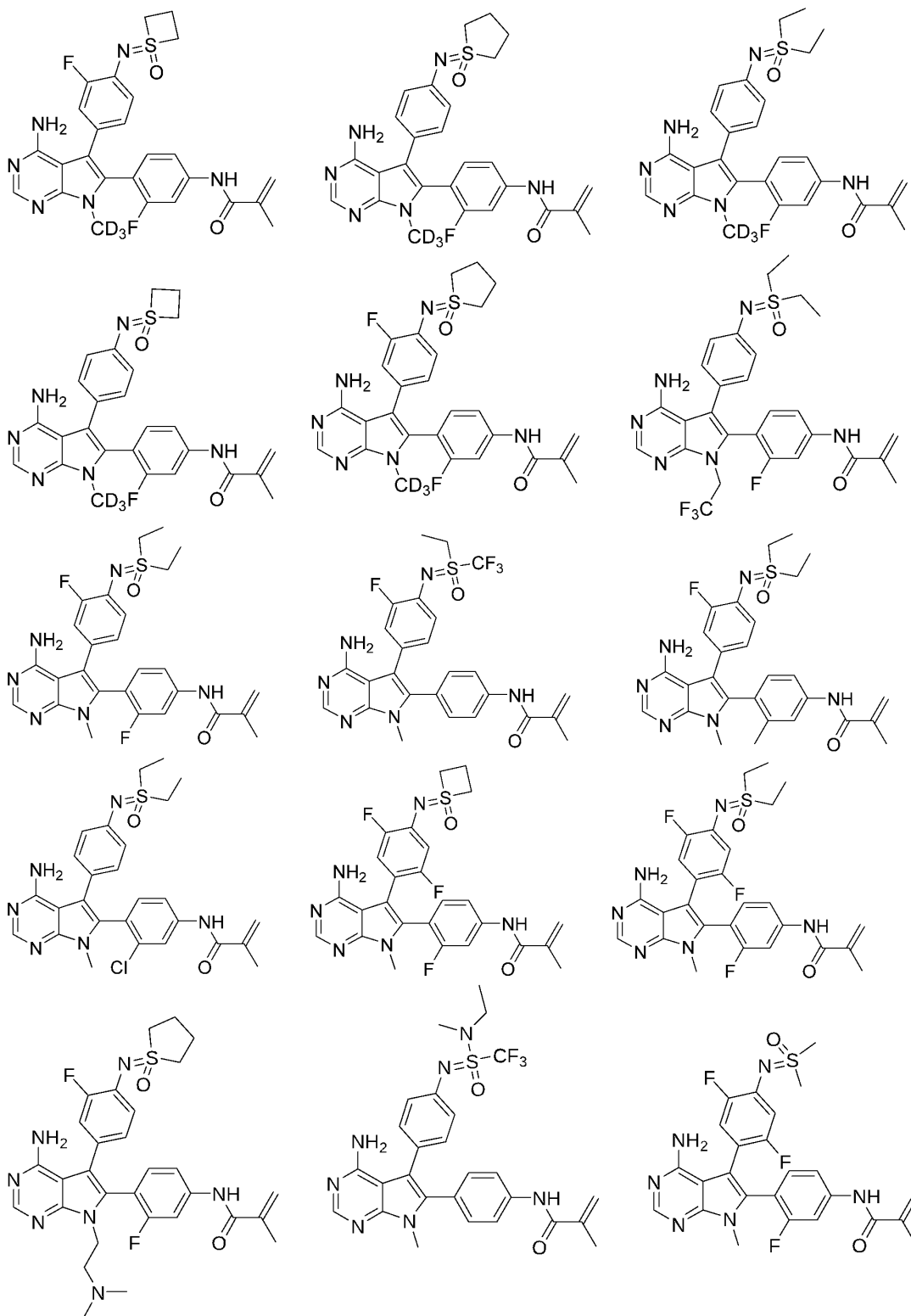


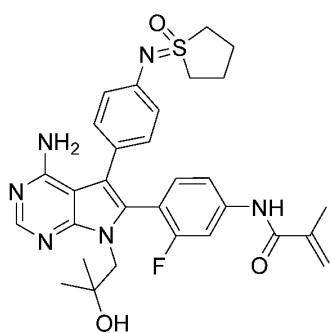
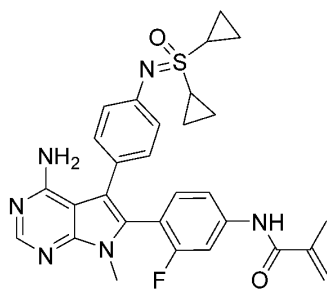
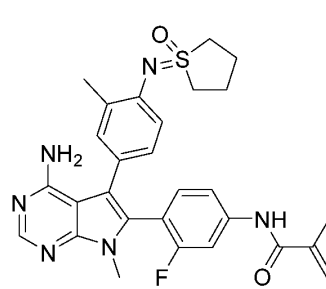
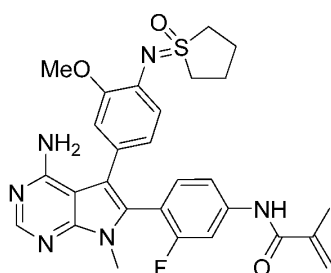
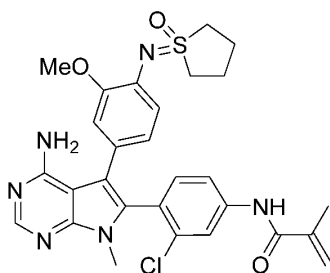
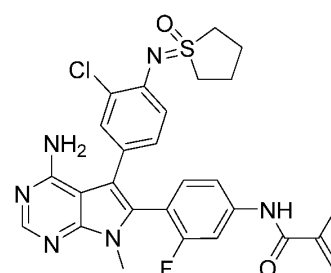
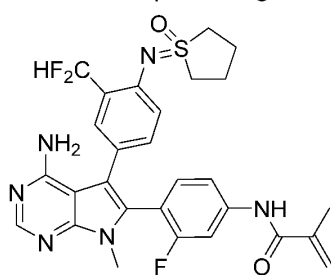
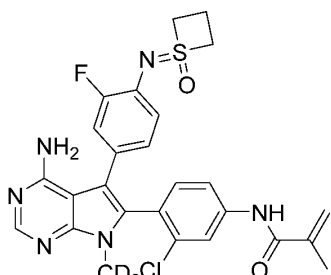
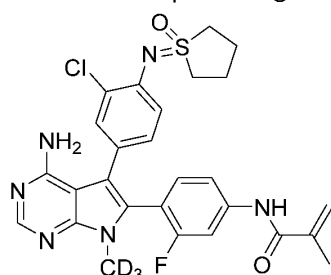
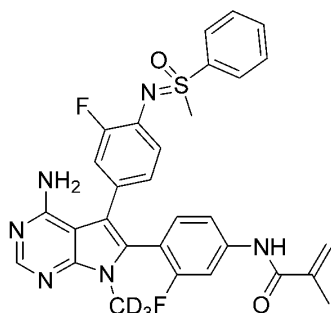
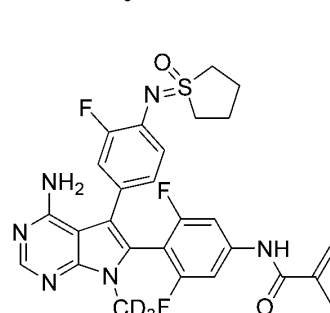
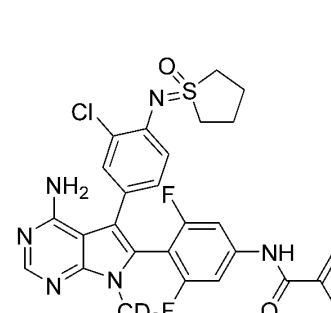
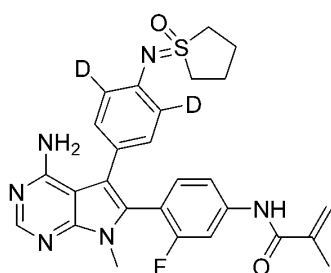
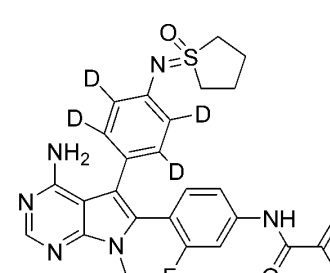
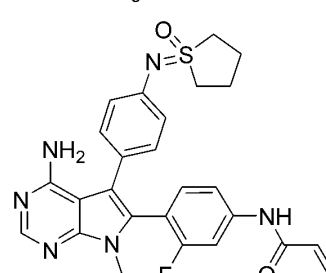


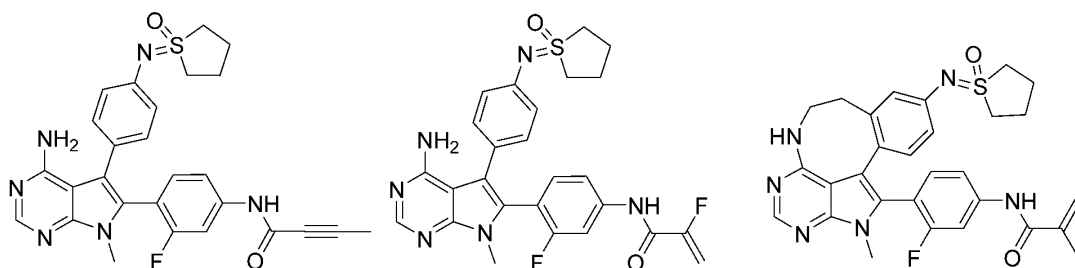
5











在本发明的第二方面，提供了一种药物组合物，包括：

(1) 如本发明第一方面所述的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、或其药学上可接受的盐中的一种或多种；

(2) 一种或多种可药用的载体、赋形剂、佐剂、辅料和/或稀释剂。

在另一优选例中，所述的药物组合物用于治疗或预防 FGFR 的活性或表达量异常相关的疾病或病症；较佳地，所述的疾病或病症选自下组：胆管癌、肝癌、乳癌、前列腺癌、肺癌、甲状腺癌、胃癌、卵巢癌、直肠癌、子宫内膜癌或尿道上皮癌。

在另一优选例中，所述胆管癌为肝内胆管癌。

在另一优选例中，所述肝癌为肝细胞癌。

在另一优选例中，所述肺癌是肺鳞状细胞癌或非小细胞肺癌。

在本发明的第三方面，提供了一种如本发明第一方面所述的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、或其药学上可接受的盐或它们的混合物，或者如本发明第二方面所述的药物组合物的用途，其特征在于，用于制备治疗或预防 FGFR 的活性或表达量异常相关的疾病或病症的药物组合物。

在另一优选例中，所述的疾病或病症特定地与 FGFR 的亚型相关；较佳地，所述的 FGFR 亚型选自下组：FGFR2。

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

具体实施方式

本发明人经过长期而深入的研究，提供了一种具有 FGFR 抑制作用的亚砷亚胺类衍生物，所述的衍生物具有良好的 FGFR 抑制活性，因而可以被用于预防、治疗和/或缓解 FGFR 失调相关的适应症。基于上述发现，发明人完成了本发明。

定义

如本文所用，术语“烷基”包括直链或支链的烷基。例如 C₁-C₈ 烷基表示具有 1-8 个碳原子的直链或支链的烷基，例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基等。

如本文所用，术语“烯基”包括直链或支链的烯基。例如 C₂-C₆ 烯基指具有 2-6 个碳原子的直链或支链的烯基，例如乙烯基、烯丙基、1-丙烯基、异丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、

或类似基团。

如本文所用，术语“炔基”包括直链或支链的炔基。例如 C₂-C₆ 炔基是指具有 2-6 个碳原子的直链或支链的炔基，例如乙炔基、丙炔基、丁炔基、或类似基团。

如本文所用，术语“碳环基”是指具有特定碳原子数目的环状饱和或部分不饱和脂肪烃基。例如 C₃₋₁₀ 碳环基指具有 3-10 个碳原子的环状饱和或部分不饱和脂肪烃基。其可以是单环，例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、或类似基团。也可以是双环形式，例如桥环或螺环形式。

如本文所用，术语“烷胺基”是指被烷基所取代的胺基。例如，“C₁-C₈ 烷胺基”是指被 C₁-C₈ 烷基所取代的胺基，可以是单取代或双取代的；例如，甲胺基、乙胺基、丙胺基、异丙胺基、丁胺基、异丁胺基、叔丁胺基、二甲胺基、二乙胺基、二丙胺基、二异丙胺基、二丁胺基、二异丁胺基、二叔丁胺基等。

如本文所用，术语“烷氧基”是指具有烷基-氧基结构的基团。例如，“C₁-C₈ 烷氧基”是指具有 1-8 个碳原子的直链或支链的烷氧基，包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基等。

如本文所用，术语“卤代烷基”代表其中有一个或多个氢原子被卤素取代的烷基基团，其中烷基的定义如上所述。

如本文所用，术语“卤代烷氧基”代表有一个或多个氢原子被卤素取代的烷氧基基团，其中烷氧基的定义如上所述。

如本文所用，术语“杂环基”或者“杂环烷基”是指具有特定的环原子数(如 3-10 个环原子)的，且其中 1-3 个原子为选自 N、S 和 O 的杂原子的饱和或部分饱和的环状基团。其可以是单环，也可以是双环或多环形式，例如桥环或螺环形式。具体的实例可以为氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、四氢-2H-吡喃基、哌啶基、四氢呋喃基、吗啉基和吡咯烷基等。

如本文所用，术语“芳基”是指具有特定碳原子数的芳香环基团，例如 C₆-C₁₀ 芳基表示具有 6-10 个碳原子的芳香环基团，例如，苯基或萘基等类似基团。

如本文所用，术语“杂芳基”指具有特定原子数，且其中 1-3 个原子为选自 N、S 和 O 的杂原子的环状芳香基团，例如 5-12 元杂芳基表示具有 5-12 个碳原子的芳香环基团。其可以是单环，也可以是稠环形式。具体的实例可以为吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、(1,2,3)-三唑基以及(1,2,4)-三唑基、四唑基、呋喃基、噻吩基、异恶唑基、噻唑基、恶唑基等。

本发明所述的基团除非特别说明是“取代的或未取代的”，否则本发明的基团均可被选自下组的取代基所取代：卤素、腈基、硝基、羟基、氨基、C₁-C₆ 烷基-胺基、C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 炔基、C₁-C₆ 烷氧基、卤代 C₁-C₆ 烷基、卤代 C₂-C₆ 烯基、卤代 C₂-C₆ 炔基、卤代 C₁-C₆ 烷氧基、烯丙基、苄基、C₆-C₁₂ 芳基、C₁-C₆ 烷氧基-C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基-羰基、苯氧羰基、C₂-C₆ 炔基-羰基、C₂-C₆ 烯基-羰基、C₃-C₆ 碳环基-羰基、C₁-C₆ 烷基-磺酰基等。

如本文所用，“卤素”或“卤原子”指 F、Cl、Br、和 I。更佳地，卤素或卤原子选自 F、Cl

和 Br。“卤代的”是指被选自 F、Cl、Br、和 I 的原子所取代。

除非特别说明，本发明所描述的结构式意在包括所有的同分异构形式(如对映异构，非对映异构和几何异构体(或构象异构体))：例如含有不对称中心的 R、S 构型，双键的(Z)、(E) 异构体等。因此，本发明化合物的单个立体化学异构体或其对映异构体、非对映异构体或几何异构体(或构象异构体)的混合物都属于本发明的范围。

如本文所用，术语“互变异构体”表示具有不同能量的结构同分异构体可以越过低能垒，从而互相转化。比如，质子互变异构体(即质子移变)包括通过质子迁移进行互变，如 1H-呋唑与 2H-呋唑。化合价互变异构体包括通过一些成键电子重组而进行互变。

如本文所用，术语“溶剂合物”是指本发明化合物与溶剂分子配位形成特定比例的配合物。

如本文所用，术语“水合物”是指本发明化合物与水进行配位形成的配合物。

活性成分

在本发明中，提供了一种可有效抑制 FGFR 的活性成分。该活性成分为通式 (I) 所示的化合物，该活性成分可有效预防、治疗和/或缓解 FGFR 相关疾病。

试验表明，本发明的活性成分可有效地抑制 FGFR 激酶蛋白，从而预防、治疗和/或缓解 FGFR 相关疾病。

应理解，本发明的活性成分包括通式(I)所示的化合物、或其药学上可接受的盐、或其前药。应理解，本发明的活性成分还包括通式(I)化合物的晶型、无定形化合物、以及氘代化合物等形式。

术语“药学上可接受的盐”指本发明化合物与酸或碱所形成的适合用作药物的盐。药学上可接受的盐包括无机盐和有机盐。一类优选的盐是本发明化合物与酸形成的盐。适合形成盐的酸包括但不限于：盐酸、氢溴酸、氢氟酸、硫酸、硝酸、磷酸等无机酸；甲酸、乙酸、三氟乙酸、丙酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、苦味酸、苯甲酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、苯磺酸、萘磺酸等有机酸；以及脯氨酸、苯丙氨酸、天冬氨酸、谷氨酸等氨基酸。另一类优选的盐是本发明化合物与碱形成的盐，例如碱金属盐(例如钠盐或钾盐)、碱土金属盐(例如镁盐或钙盐)、铵盐(如低级的烷醇铵盐以及其它药学上可接受的胺盐)，例如甲胺盐、乙胺盐、丙胺盐、二甲基胺盐、三甲基胺盐、二乙基胺盐、三乙基胺盐、叔丁基胺盐、乙二胺盐、羟乙胺盐、二羟乙胺盐、三羟乙胺盐，以及分别由吗啉、哌嗪、赖氨酸形成的胺盐。

30

药物组合物和施用方法

由于本发明化合物具有优异的 FGFR 激酶抑制活性，因此本发明化合物及其各种晶型，药学上可接受的无机或有机盐，水合物或溶剂合物，以及含有本发明化合物为主要活性成分的药物组合物可用于预防、治疗和/或缓解 FGFR 相关疾病，比如治疗癌症。

35 本发明的药物组合物包含安全有效量范围内的本发明化合物及药学上可以接受的赋形

剂或载体。其中“安全有效量”指的是：化合物的量足以明显改善病情，而不至于产生严重的副作用。通常，药物组合物含有 1-2000mg 本发明化合物/剂，更佳地，含有 10-200mg 本发明化合物/剂。较佳地，所述的“一剂”为一个胶囊或药片。

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

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

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

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

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

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

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

用于肠胃外注射的组合物可包含生理上可接受的无菌含水或无水溶液、分散液、悬浮液

或乳液,和用于重新溶解成无菌的可注射溶液或分散液的无菌粉末。适宜的含水和非水载体、稀释剂、溶剂或赋形剂包括水、乙醇、多元醇及其适宜的混合物。

本发明化合物可以单独给药,或者与其他药学上可接受的治疗剂联合给药。

联合给药时,所述药物组合物还包括与一种或多种(2种,3种,4种,或更多种)其他药
5 学上可接受的治疗剂。该其他药学上可接受的治疗剂中的一种或多种(2种,3种,4种,或
更多种)可与本发明的化合物同时、分开或顺序地用于预防、治疗和/或缓解 FGFR 介导的疾病。

使用药物组合物时,是将安全有效量的本发明化合物适用于需要治疗的哺乳动物(如人),
其中施用剂量为药学上认为的有效给药剂量,对于 60kg 体重的人而言,日给药剂量通常
10 为 1~2000mg,优选 20~500mg。当然,具体剂量还应考虑给药途径、病人健康状况等因素,
这些都是熟练医师技能范围内的。

有益效果

根据本发明的实施例,本发明提供了结构新颖、代谢稳定、药效或成药性好的 FGFR
15 抑制剂,可以用于有效治疗 FGFR 相关的疾病、病症。

本发明的化合物对 FGFR 具有良好的抑制作用,体外药效良好。另外小鼠实验结果
表明,本发明化合物表现出优良的药代动力学性质,成药性好。

下面将结合实施例对本发明的方案进行解释。本领域技术人员将会理解,下面的实
施例仅用于说明本发明,而不应视为限定本发明的范围。实施例中未注明具体技术或条
20 件的,按照本领域内的文献所描述的技术或条件或者按照产品说明书进行。所用试剂或
仪器未注明生产厂商者,均为可以通过市购获得的常规产品。

如无特别说明,本发明的化合物均是通过核磁共振(NMR)和/或质谱(MS)来确定其结
构的。NMR 位移的单位为 10^{-6} (ppm)。NMR 测定的溶剂为氘代二甲基亚砷、氘代氯仿、
氘代甲醇等,内标为四甲基硅烷(TMS)。

25 本发明的缩写定义如下:

M: 摩尔浓度,如 1M 盐酸表示 1 mol/L 盐酸溶液
HATU: O-(7-氮杂苯并三氮唑-1-基)-N,N,N,N-四甲基脒六氟磷酸盐
T3P: 1-丙基磷酸酐
DIPEA: 也可写为 DIEA,二异丙基乙胺,亦即 N,N-二异丙基乙胺
30 NIS: N-碘代丁二酰亚胺
NBS: N-溴代丁二酰亚胺
EA: 乙酸乙酯
TFA: 三氟乙酸
DMF: N,N-二甲基甲酰胺
35 THF: 四氢呋喃
PE: 石油醚
LC-MS: 液质联用色谱
DMSO: 二甲基亚砷

Xantphos: 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽

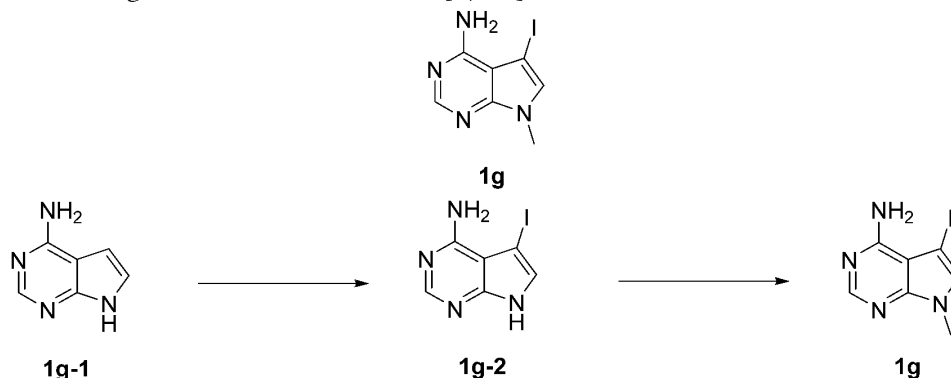
TLC: 薄层色谱

IC50: 半数抑制浓度, 指达到最大抑制效果一半时的浓度。

除非作出相反的指示, 本文例举的化合物使用 ChemBioDraw Ultra 14.0 命名和编号。

5

中间体 **1g** 5-碘-7-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-胺



第一步 5-碘-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-胺 **1g-2**

10 将化合物 **1g-1** (1.0 g, 7.46 mmol) 溶于二氯甲烷(15 mL)中, 室温下依次加入氢氧化钠(329 mg, 8.21 mmol)和 NIS (1.75 g, 7.84 mmol) 后反应 18 h。将反应液浓缩, 加入水(20 mL), 搅拌 30 min, 过滤, 干燥, 得到化合物 **1g-2** (1.85g), 灰色固体。

MS (ESI) m/z 261 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.97 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.55 (s, 2H)。

15

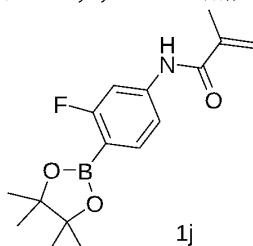
第二步 5-碘-7-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-胺 **1g**

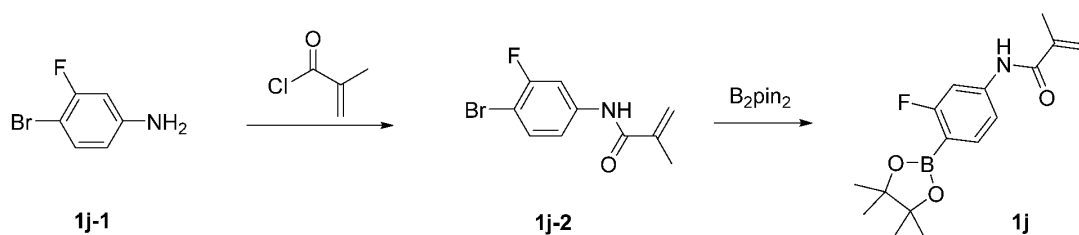
将 **1g-2** (1.0 g, 3.85 mmol) 溶于 DMF (20 mL) 中, 加入碳酸铯(2.5 g, 7.69 mmol), 碘甲烷(665 mg, 4.62 mmol)。将反应液升温至 80 °C 反应 18 h。降至室温后将反应液过滤, 浓缩得到粗产品, 粗品经柱层析(PE/EtOAc = 0/1)纯化得到化合物 **1g** (0.78 g), 棕色固体。

20 MS (ESI) m/z 275 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.32 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.73 (s, 2H), 3.81 (s, 3H)。

中间体 **1j** *N*-(3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二恶硼烷-2-基)苯基)甲基丙烯酰胺





第一步 *N*-(4-溴-3-氟苯基)甲基丙烯酰胺 **1j-2**

- 5 将化合物 **1j-1** (5.0 g, 26.3 mmol)、三乙胺(8.0 g, 11 ml)溶于 DCM (50 ml), 0 °C 下, 逐滴加入 2-甲基丙烯酰氯(3.03 g, 2.8 ml)于反应液中, 反应搅拌 1 h。用水(100 ml)稀释反应液, DCM (100 ml)萃取三次。有机相用饱和食盐水洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 减压浓缩所得粗产物通过硅胶柱层析(EA/PE = 1/4)纯化得到化合物 **1j-2** (4.9 g, 72%), 淡黄白色固体。

MS (ESI) *m/z* 258, 260 [M + H]⁺。

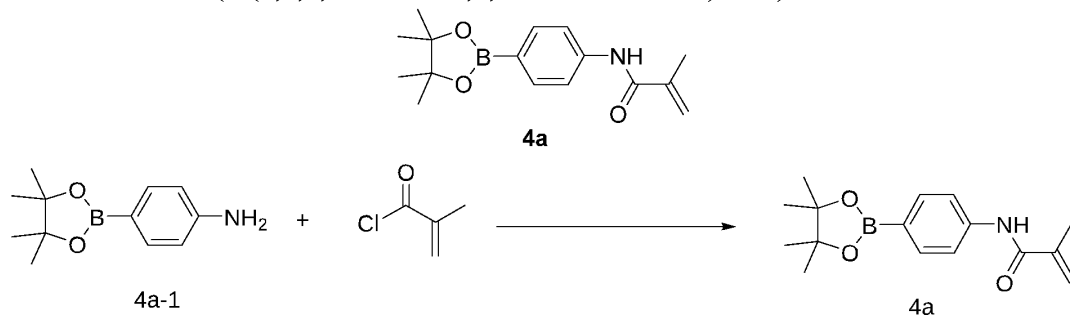
10 第二步 *N*-(3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧代硼烷-2-基)苯基)甲基丙烯酰胺 **1j**

- 将化合物 **1j-2** (2.0 g, 7.75 mmol)、频哪醇二硼(3.94 g, 15.5 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (567 mg, 0.77 mmol), AcOK (2.28 g, 23.25 mmol), 1, 4-二氧六环(20 ml)加入密封管中, 氩气置换三次。将混合物在 90 °C 反应 5 h。用水淬灭反应, 用 DCM 萃取。有机相用饱和食盐水洗涤, 经无水 Na₂SO₄ 干燥, 减压浓缩。所得粗产物通过硅胶柱层析(EA/PE = 1/8 to 1/4)纯化得到化合物 **1j** (1.52 g, 64%), 黄色固体。

MS (ESI) *m/z* 306 [M + H]⁺。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.70-7.65 (m, 2H), 7.53 (dd, *J* = 11.5, 1.9 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 5.48 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.34 (s, 12H)。

20 中间体 **4a** *N*-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧代硼烷-2-基)苯基)甲基丙烯酰胺

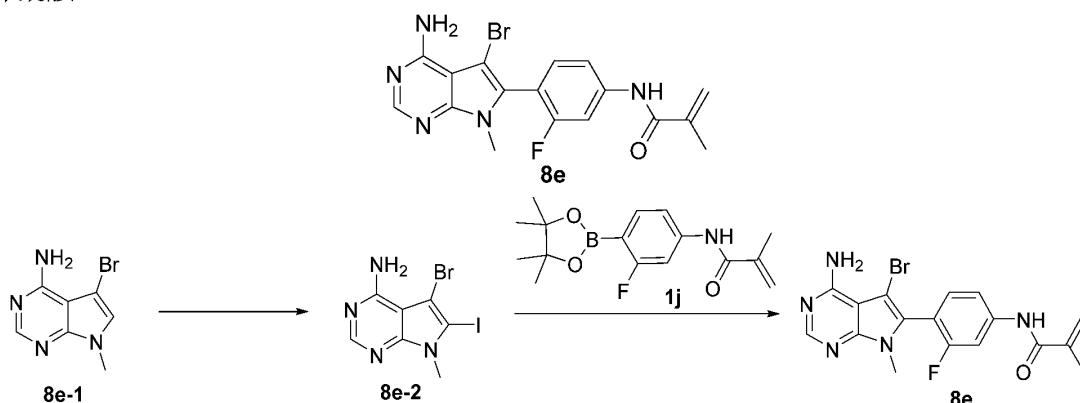


- 25 将化合物 **4a-1** (2.0 g, 9.12 mmol)用超干 DCM (50 mL)溶解, 加入三乙胺(2.77g, 27.36 mmol), 0 °C 下搅拌 5 min。将 2-甲基丙烯酰胺用超干 DCM (30 mL)稀释, 缓慢滴加到反应液中, 0 °C 下反应 2 h。将反应液倒入水中, DCM 萃取三次, 合并有机层并用饱和食盐水洗一次, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后柱层析(PE/EA = 2/1)纯化得到化合物 **4a** (2.15 g), 白色固体。

MS (ESI) *m/z* 288 [M + H]⁺。

- 30 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.87 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.81 (t, *J* = 1.0 Hz, 1H), 5.55-5.51 (m, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.28 (s, 12H)。

中间体 **8e** *N*-(4-(4-氨基-5-溴-7-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-3-氟苯基)甲基丙烯酰胺



5 第一步 5-溴-6-碘-7-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-氨基 **8e-2**

将化合物 **8e-1**(10.6 g 0.0466 mol)溶于二氯甲烷(100 mL)和三氟乙酸(26.7 g 0.2334 mol),在 10 °C 下,分批加入 *N*-碘代丁二酰亚胺(10.5 g 0.0466 mol),反应 4 h,反应完成后,在 10 °C 下缓慢滴加饱和碳酸氢钠水溶液(150 mL),有固体析出,过滤,烘干得到化合物 **8e-2**(13.4 g),紫色固体。

10 MS (ESI) m/z 352.6 $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.22 (s, 1H), 5.61 (s, 2H), 3.80 (s, 3H).

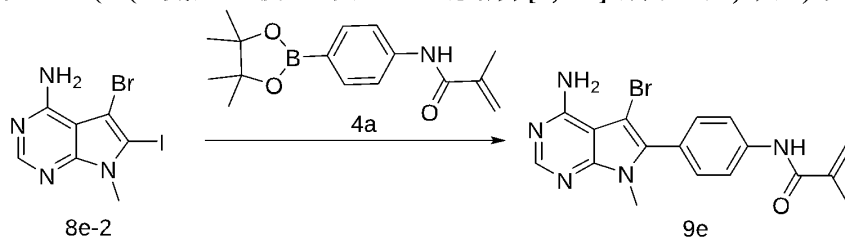
第二步 *N*-(4-(4-氨基-5-溴-7-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-3-氟苯基)甲基丙烯酰胺 **8e**

15 将化合物 **1j**(2 g, 6.5 mmol)、化合物 **8e-2**(2.3g, 6.5 mmol)、四(三苯基磷)钼(0.65 g, 0.56 mmol)和磷酸钾(3.6g, 0.017mol)加入到反应瓶中,氮气置换 3 次,并加入 DMF(35 mL)和水(5 mL),50 °C 下搅拌 16 h。反应完成后,加入水(150 mL),二氯甲烷(200 mL)萃取分液,有机相用饱和食盐水洗涤,有机相浓缩后得到粗品,粗品经柱层析纯化得到化合物 **8e**(1.1g),淡黄色固体。

20 MS (ESI) m/z 404.2 $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.35 (s, 1H), 7.82 (dd, $J = 11.7, 2.1$ Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.44 – 7.33 (m, 2H), 5.87 (s, 1H), 5.66 (s, 2H), 5.58 (q, $J = 1.5$ Hz, 1H), 3.66 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H), 2.12 (dd, $J = 1.6, 0.9$ Hz, 3H).

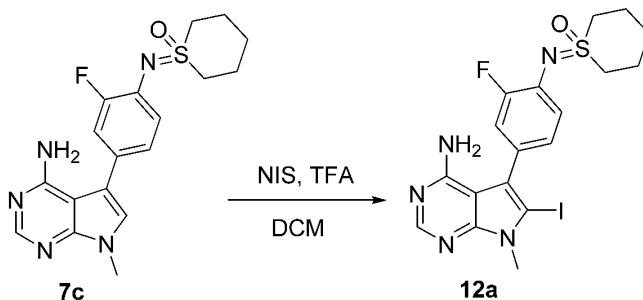
25 中间体 **9e** *N*-(4-(4-氨基-5-溴-7-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)苯基)甲基丙烯酰胺



中间体 **9e** 合成参考中间体 **8e**。MS (ESI) m/z 386.32 $[M+H]^+$.

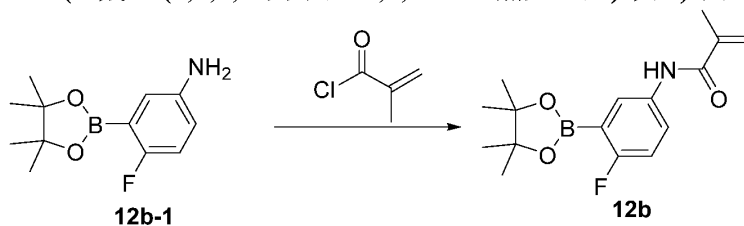
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.32 (s, 1H), 7.77 – 7.71 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.48 – 7.41 (m, 2H), 5.90 – 5.82 (m, 1H), 5.63 (s, 2H), 5.53 (q, $J = 1.6$ Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.10 (dd, $J = 1.6, 0.9$ Hz, 3H).

- 5 中间体 **12a** 1-((4-(4-氨基-6-碘-7-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-5-基)-2-氟苯基)亚氨基)六氢-1*H*-噻喃-1-氧化物



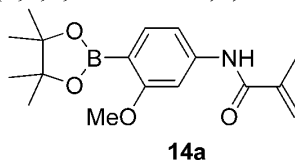
中间体 **12a** 合成参考中间体 **84b**, MS (ESI) m/z 500 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

- 10 中间体 **12b** *N*-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二恶硼烷-2-基)苯基)甲基丙烯酰胺



中间体 **12b** 的合成参考化合物 **4a**, MS (ESI) m/z 306 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

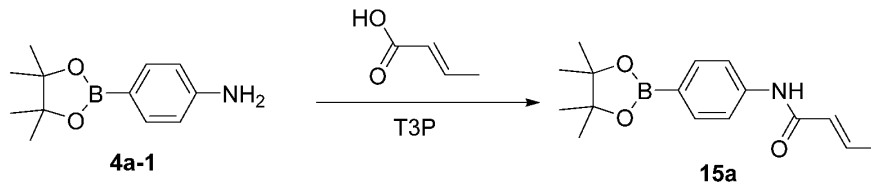
中间体 **14a** *N*-(3-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二恶硼烷-2-基)苯基)甲基丙烯酰胺



15

中间体 **14a** 的合成参考专利 WO2020231990A1。

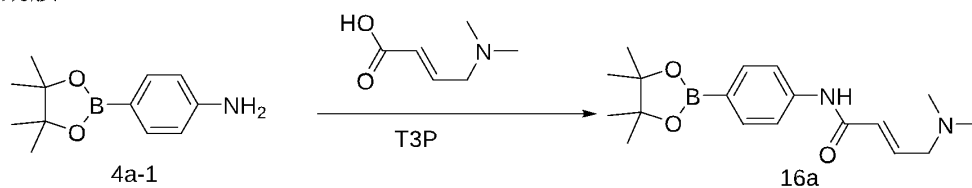
中间体 **15a** (E)-*N*-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二恶硼烷-2-基)苯基)丁-2-烯酰胺



- 20 中间体 **15a** 的合成参考化合物 **21a**, MS (ESI) m/z 289 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.80 – 7.73 (m, 2H), 7.57 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.28 (s, 1H), 6.99 (dq, $J = 15.2, 6.9$ Hz, 1H), 5.94 (dq, $J = 15.0, 1.7$ Hz, 1H), 1.90 (dd, $J = 6.9, 1.7$ Hz, 3H), 1.33 (s, 12H).

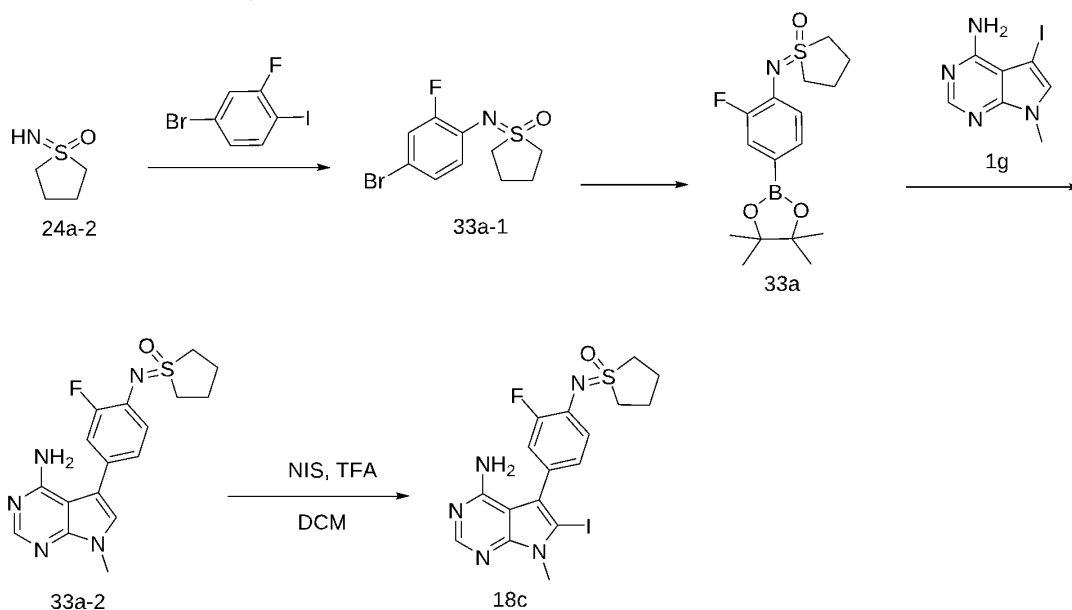
中间体 **16a** (E)-4-(二甲基氨基)-N-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二恶硼烷-2-基)苯基)丁-2-烯酰胺



中间体 **16a** 的合成参考化合物 **21a**, MS (ESI) m/z 331 $[M+H]^+$ 。

5

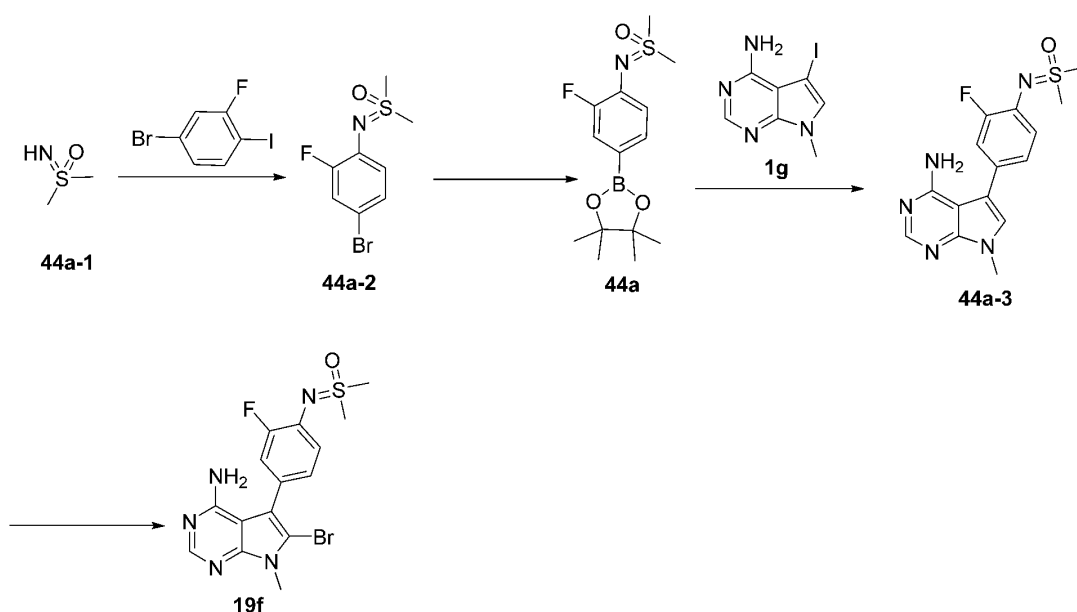
中间体 **18c** 1-((4-(4-氨基-6-碘-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-2-氟苯基)亚氨基)四氢-1H-1 λ^6 -噻吩 1-氧化物



中间体 **18c** 合成参考中间体 **77d**, MS (ESI) m/z 486 $[M+H]^+$ 。

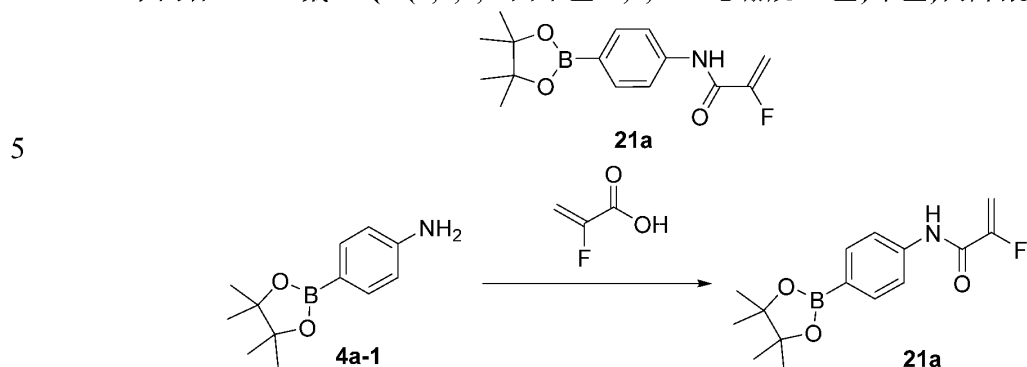
10

中间体 **19f** ((4-(4-氨基-6-溴-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-2-氟苯基)亚氨基)二甲基- λ^6 -磺酮



中间体 **19f** 的合成参考化合物 **5d**, MS (ESI) m/z 413 $[M+H]^+$.

中间体 **21a** 2-氟-*N*-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯基)丙烯酰胺



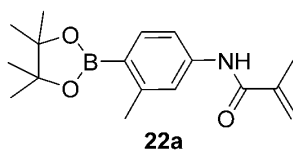
10 将化合物 **4a-1**(500 mg, 2.28 mmol)、2-氟丙烯酸(246.6 mg, 2.74 mmol)和三乙胺(1.38 g, 13.68 mmol)用 DMF(20 mL)溶解, 0 °C 下滴加 T3P(1.09 g, 3.42 mmol), 过夜反应。反应结束后, 加入 H₂O(100 mL), 用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取三次, 合并有机层, 饱和食盐水洗涤, 有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后经柱层析(PE/EA = 3/1)纯化得到化合物 **21a**(480 mg), 黄色固体。

MS (ESI) m/z 292.1 $[M+H]^+$.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.97 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.83 (dd, J = 47.9, 3.4 Hz, 1H), 5.26 (dd, J = 15.3, 3.4 Hz, 1H), 1.34 (s, 12H).

15

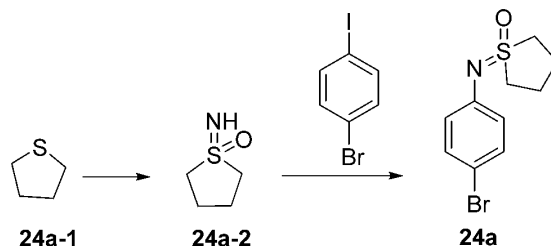
中间体 **22a** *N*-(3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯基)甲基丙烯酰胺



中间体 **22a** 合成参考专利 WO2022109577 A1。

中间体 **24a** 1-((4-溴苯基)亚氨基)四氢-1*H*-1λ⁶-噻吩 1-氧化物

5



第一步 1-亚氨基四氢-1*H*-1λ⁶-噻吩-1-氧化物 **24a-2**

在室温下,向圆底烧瓶中加入四氢噻吩(1 g, 11.34 mmol),氨基甲酸铵(1.33 g, 17.01 mmol)溶于甲醇(10 mL)中,置于冰水混合物中降温至 0 °C,再分批加入碘苯二乙酯(7.67 g, 23.82 mmol)。加料完毕后缓慢升温置室温,并搅拌反应 16 h。反应完成后,将混合物减压浓缩得到粗产品。将粗产品减压抽滤,滤液用水(3 mL)稀释,随后向稀释后的滤液中缓慢加入碳酸氢钠固体调节 pH 至 7。将混合液减压抽滤,滤液减压浓缩得到粗产品,粗产品经柱层析纯化(DCM/MeOH = 20/1)得化合物 **24a-2**(0.7 g),橙黄色油状。

MS (ESI) m/z 120 $[M + H]^+$ 。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.00-2.92 (m, 4H), 2.14-2.01 (m, 4H)。

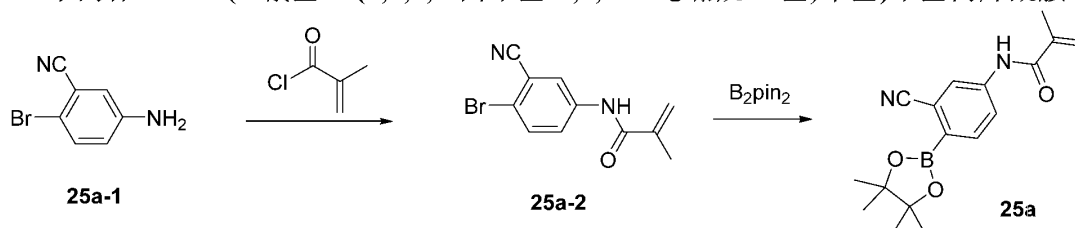
第二步 1-((4-溴苯基)亚氨基)四氢-1*H*-1λ⁶-噻吩-1-氧化物 **24a**

在室温下,向圆底烧瓶中依次加入化合物 **24a-2**(3 g, 25.2 mmol)、对溴碘苯(7.83 g, 27.72 mmol)、三(二亚苺基丙酮)二钯(0.46 g, 0.5 mmol)、4,5-双二苺基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(0.875 g, 1.51 mmol)、碳酸铯(9.86 g, 30.24 mmol)和 1,4-二氧六环(30 mL),随后抽真空且用氮气吹扫置换三次。升温至 100 °C 搅拌反应 16 h。反应完成后,冷却至室温,将混合物减压抽滤,滤饼用二氯甲烷洗涤三次,合并所有滤液减压浓缩得到粗产品,粗产品经柱层析纯化(PE/EtOAc = 4/1)得化合物 **24a**(5.3 g),黄色固体。

MS (ESI) m/z 273 $[M + H]^+$ 。

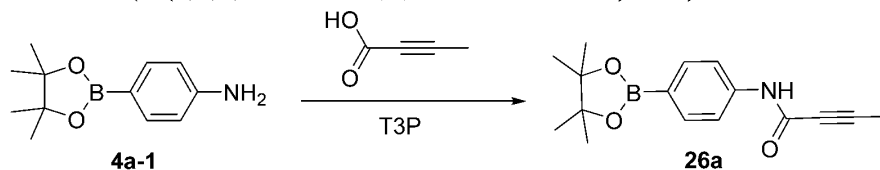
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.33-3.17 (m, 4H), 2.14-2.04 (m, 4H)。

中间体 **25a** *N*-(3-氰基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噻硼烷-2-基)苯基)甲基丙烯酰胺



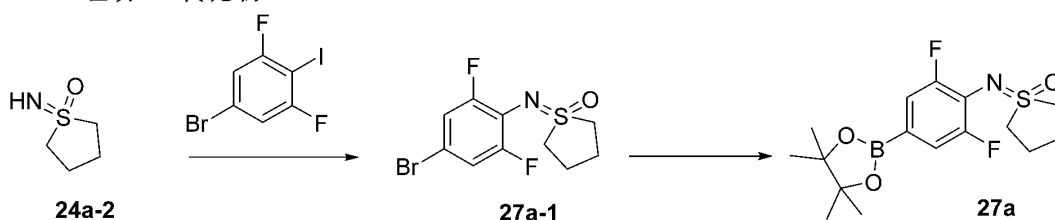
中间体 **25a** 的合成参考化合物 **1j**, MS (ESI) m/z 313 $[M+H]^+$ 。

中间体 **16a** *N*-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯基)丁-2-炔酰胺



5 中间体 **26a** 的合成参考化合物 **21a**, MS (ESI) m/z 286 $[M+H]^+$ 。

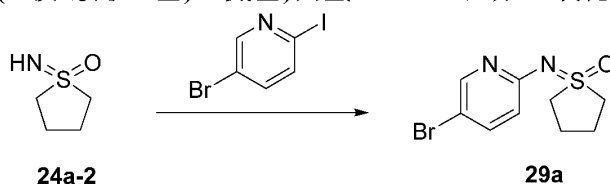
中间体 **27a** 1-((2,6-二氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯基)亚氨基)四氢-1*H*-1*λ*⁶-噻吩-1-氧化物



10

中间体 **27a** 的合成参考化合物 **1f**, MS (ESI) m/z 358 $[M + H]^+$ 。

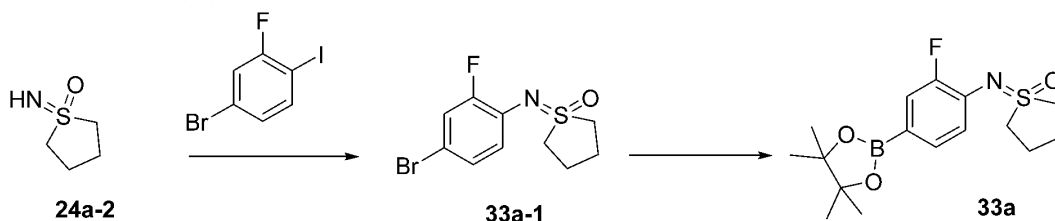
中间体 **29a** 1-((5-溴吡啶-2-基)亚氨基)四氢-1*H*-1*λ*⁶-噻吩-1-氧化物



15

中间体 **29a** 的合成参考化合物 **1d**, MS (ESI) m/z 276 $[M + H]^+$ 。

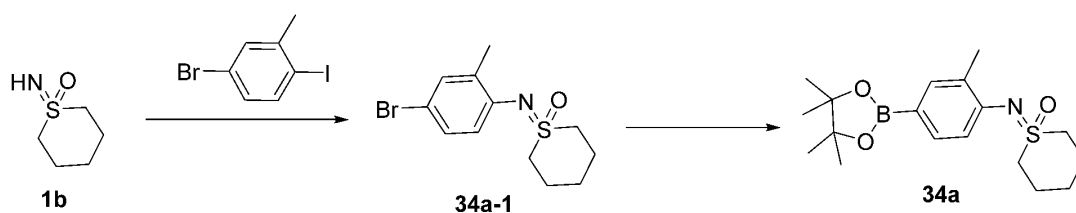
中间体 **33a** 1-((2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯基)亚氨基)四氢-1*H*-1*λ*⁶-噻吩-1-氧化物



20

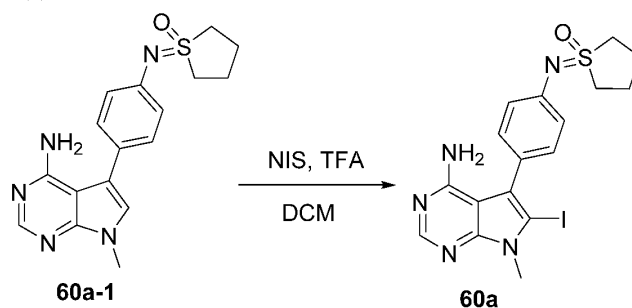
中间体 **33a** 的合成参考化合物 **1f**, MS (ESI) m/z 340 $[M + H]^+$ 。

中间体 **34a** 1-((2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯基)亚氨基)六氢-1*λ*⁶-噻喃-1-氧化物



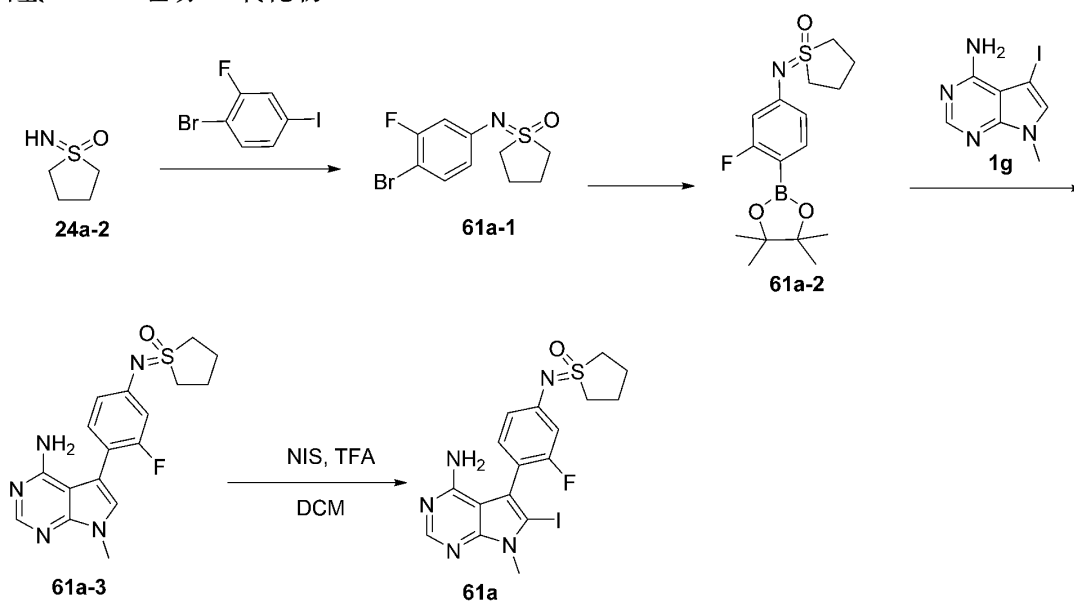
中间体 **34a** 的合成参考化合物 **1f**, MS (ESI) m/z 350 $[M+H]^+$ 。

中间体 **60d** 1-((4-(4-氨基-6-碘-7-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-5-基)苯基)亚氨基)四氢-1*H*-1*λ*⁶-噻吩-1-氧化物



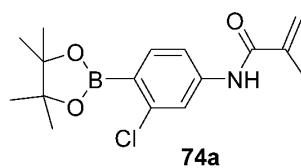
中间体 **60a** 合成参考中间体 **84b**, MS (ESI) m/z 468 $[M+H]^+$ 。

中间体 **61a** 1-((4-(4-氨基-6-碘-7-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-5-基)-3-氟苯基)亚氨基)四氢-1*H*-1*λ*⁶-噻吩-1-氧化物



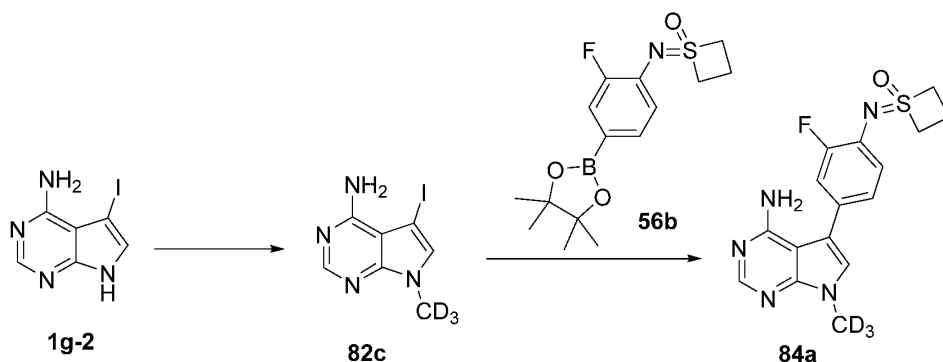
中间体 **61a** 合成参考中间体 **77d**, MS (ESI) m/z 486 $[M+H]^+$ 。

中间体 **74a** N-(3-氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二恶硼烷-2-基)苯基)甲基丙烯酰胺



中间体 **74a** 的合成参考专利 WO2023046117 A1。

5 中间体 **84a** 1-((4-(4-氨基-7-(甲基- d_3)-7H-吡咯并[2,3- d]嘧啶-5-基)-2-氟苯基)亚氨基)-1 λ^6 -噻吩-1-氧化物



第一步 5-碘-7-(甲基- d_3)-7H-吡咯[2,3- d]嘧啶-4-胺 **82c**

10 将化合物 **1g-2** (10.0 g, 38.5 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (50 mL), 在室温下加入碳酸铯 (18.8 g, 57.8 mmol), 冷却至 0 °C, 加入氙代碘甲烷 (6.70 g, 46.1 mmol), 然后在室温下反应 1 h。反应完成后, 二氯甲烷萃取 (100 mL $\times$ 3), 合并有机相, 减压浓缩得到粗产品, 在粗品中加入水 (100 mL $\times$ 3), 有棕色固体析出, 过滤收集棕色固体得化合物 **82c** (5.80 g), 棕色固体。

MS (ESI) m/z 277.70 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.10 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.85 - 6.35 (m, 2H)。

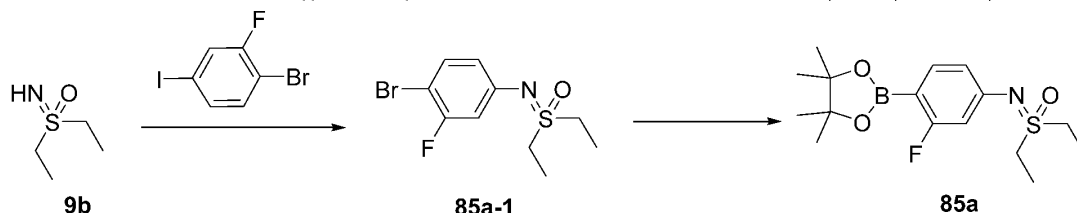
15

第二步 1-((4-(4-氨基-7-(甲基- d_3)-7H-吡咯并[2,3- d]嘧啶-5-基)-2-氟苯基)亚氨基)-1 λ^6 -噻吩-1-氧化物 **84a**

20 将化合物 **82c** (0.50 g, 1.80 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (10 mL) 和 H_2O (2 mL), 加入化合物 **56b** (0.65 g, 2.00 mmol)、磷酸钾 (1.15 g, 5.40 mmol) 和四(三苯基膦)钼 (0.21 g, 0.18 mmol), N_2 保护, 在 90 °C 反应 14 h。TLC 监测反应完成后, 乙酸乙酯萃取 (50 mL $\times$ 3), 合并有机相, 减压浓缩得到粗产品, 粗品经柱层析纯化 (DCM/MeOH = 10/1) 得化合物 **84a** (420 mg)。

MS (ESI) m/z 349.10 $[M + H]^+$ 。

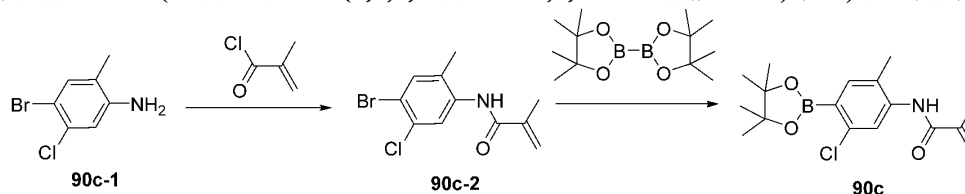
中间体 **85a** 二乙基((3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二恶硼烷-2-基)苯基)亚氨基)-1 λ^6 -磺酮



25

中间体 **85a** 合成参考化合物 **1f**, MS (ESI) m/z 342 $[M + H]^+$ 。

中间体 **90c** *N*-(5-氯-2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二恶硼烷-2-基)苯基)甲基丙烯酰胺



第一步 *N*-(4-溴-5-氯-2-甲基苯基)甲基丙烯酰胺 **90c-2**

- 5 将 **90c-1** (500 mg, 2.27 mmol) 和 Et_3N (459 mg, 4.54 mmol) 溶于 DCM (5 mL) 中, 在 0°C 下将甲基丙烯酰氯 (357 mg, 3.41 mmol) 加入到反应液中, 于 0°C 下反应 1h, 减压浓缩, 加入 H_2O (20 mL), 二氯甲烷萃取, 有机相经饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥后, 减压浓缩经柱层析纯化得到化合物 **90c-2** (509 mg, 2.27), 白色固体。

MS (ESI) m/z 288 $[\text{M}+\text{H}]^+$

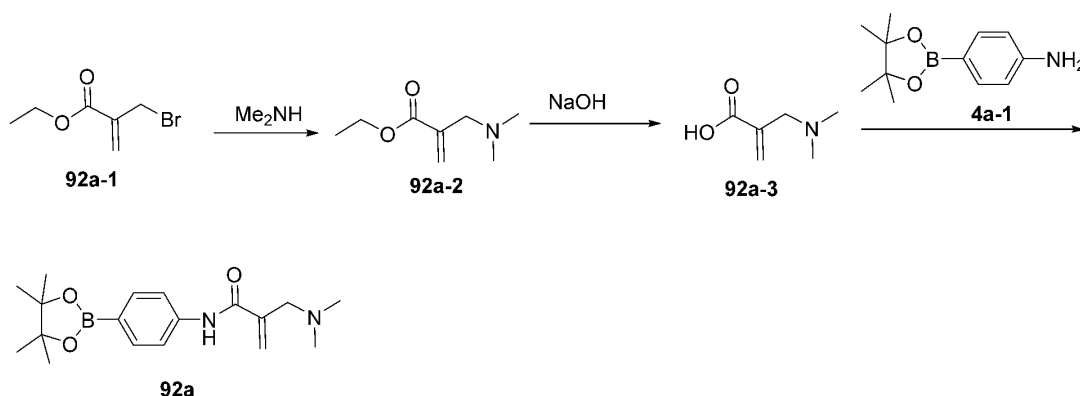
10

第二步 *N*-(5-氯-2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二恶硼烷-2-基)苯基)甲基丙烯酰胺 **90c**

- 15 将化合物 **90c-2** (457 mg, 1.29 mmol)、无水 1,4-二氧六环 (6 mL)、联硼酸频那醇酯 (606 mg, 2.39 mmol)、乙酸钾 (468 mg, 4.77 mmol) 和 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (115 mg, 0.16 mmol) 依次加入到反应瓶中。氮气置换三次, 升温至 90°C 反应 4h。TLC 显示有新点生成, 待反应完全后将反应液冷却至室温, 加入 EA 和 H_2O 稀释, 硅藻土过滤后, 乙酸乙酯萃取, 有机相经饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后经柱层析 (PE/EA = 1/1) 纯化得到化合物 **90c** (350 mg), 淡黄色油状物。

MS (ESI) m/z 336 $[\text{M}+\text{H}]^+$

- 20 中间体 **92a** 2-((二甲基氨基)甲基)-*N*-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二恶硼烷-2-基)苯基)丙烯酸酰胺



第一步 2-((二甲基氨基)甲基)丙烯酸乙酯 **92a-2**

- 25 在室温下, 将化合物 **92a** (5 g, 26.04 mmol) 溶解于四氢呋喃 (20 mL) 中。降温至 0°C 后, 将二甲胺 (1.40 g, 31.2 mmol) 溶解于四氢呋喃 (10 mL) 中并向上述溶液中缓慢滴加, 恢复至室温反应 6h。TLC 监测反应完成后, 将混合物用布氏漏斗过滤, 收集滤液并减压浓缩得到粗产品化合物 **92a-2** (2 g), 黄色油状液体。

MS (ESI) m/z 158 $[M + H]^+$ 。

第二步 2-((二甲基氨基)甲基)丙烯酸 **92a-3**

在室温下，将化合物 **92a-2** (2 g, 12.7 mmol) 溶解于四氢呋喃 (5 mL) 和水 (5 mL)，分批加入
5 氢氧化锂 (365.76 mg, 15.24 mmol)。在室温条件下继续搅拌反应 4 h。TLC 监测反应完成后，
将混合物减压浓缩得到粗产品化合物 **92a-3** (1.2 g)，黄色固体。

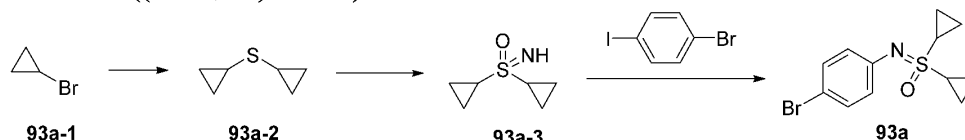
MS (ESI) m/z 130 $[M + H]^+$ 。

第三步 2-((二甲基氨基)甲基)-*N*-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二恶硼烷-2-基)苯基)丙烯酰胺 10 **92a**

在室温下，将化合物 **92a-3** (500 mg, 3.88 mmol) 和 4-氨基苯硼酸频哪醇酯 (679.34 mg, 3.10
mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL)，加入三乙胺 (1.18 g, 11.64 mmol)。降温至 0 °C 后，缓慢滴加 1-丙
基磷酸酐 50 % 乙酸乙酯溶液 (1.85 g, 5.82 mmol)，恢复至室温反应 4 h。将反应液用水稀释，
15 二氯甲烷萃取 (5 mL $\times$ 3)，饱和食盐水洗涤 (10 mL)，合并有机相经无水硫酸钠干燥后减压浓
缩得到粗产品，粗品经柱层析纯化 (DCM/MeOH = 15/1) 得化合物 **92a** (130 mg)，淡黄色固体。

MS (ESI) m/z 331 $[M + H]^+$ 。

中间体 **93a** ((4-溴苯基)亚氨基)二环丙基- λ^6 -磺酮



20 第一步 二环丙基硫醚 **93a-2**

将化合物 **93a-1** (2.0 g, 16.7 mmol) 溶于 DMF (5 mL)，加入 Na_2S (640 mg, 8.2 mmol)。然后
在封管中 100 °C 下反应 16 小时。反应完成后，加入 30 mL 乙酸乙酯，食盐水洗涤 (10 mL $\times$ 3)，
有机相减压浓缩得棕色粗产品 **93a-2**，直接用于下一步。

25 第二步 二环丙基亚磺酰亚胺 **93a-3**

将上一步的粗产品 **93a-2** 溶于甲醇 (15 mL)，依次加入 $\text{NH}_4\text{CO}_2\text{NH}_2$ (1.3 g, 16.7 mmol) 和
 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (6.7 g, 20.8 mmol)。反应液在室温下反应 16 小时。TLC 监测反应完成后，冷却至
室温，旋干的粗品经柱层析纯化 (DCM/MeOH = 10/1) 得化合物 **93a-3** (264 mg)，棕色油状物。

MS (ESI) m/z 146.1 $[M + H]^+$ 。

30 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.54 (m, 2 H), 1.20 (m, 4 H), 1.02 (m, 4 H)。

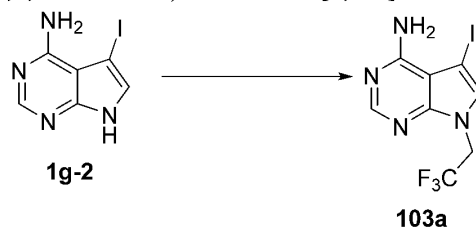
第三步 ((4-溴苯基)亚氨基)二环丙基- λ^6 -磺酮 **93a**

将化合物 **93a-3** (264.0 mg, 1.82 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (5 mL)，在室温下加入对溴碘苯
(566 mg, 2.0 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (50 mg, 0.05 mmol)、xantphos (60 mg, 0.10 mmol)、碳酸铯
35 (1180 mg, 3.64 mmol)。反应升温到 90 °C 反应 4 h 后，TLC 监测反应完成后，冷却到室温，
加入乙酸乙酯 (30 mL) 和饱和碳酸氢钠溶液 (10 mL)，乙酸乙酯萃取 (20 mL $\times$ 3)，合并有
机相，饱和食盐水洗涤 (50 mL)，减压浓缩得到粗品，粗品经柱层析纯化 (PE/EtOAc = 3/1)
得化合物 **93a** (60 mg)。

MS (ESI) m/z 300.0 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.30-7.25 (m, 2H), 6.97 - 6.92 (m, 2H), 2.54-2.44 (m, 2H), 1.38-1.24 (m, 4H), 1.09 - 0.95 (m, 4H).

中间体 **103a** 5-碘-7-(2,2,2-三氟乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺



5

将化合物 **1g-2** (1.0 g, 3.85 mmol)、2,2,2-三氟乙基三氟甲烷磺酸酯 (1.34 g, 5.78 mmol) 和碳酸铯 (2.5 g, 7.7 mmol) 溶 DMF (10 mL) 中, 室温反应 3 h, 减压浓缩除去溶剂, 加入 H_2O (100 mL), DCM 萃取三次, 合并有机层并用饱和氯化钠洗一次, 有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后柱层析 (PE/EA = 1/2) 纯化得到化合物 **103a** (850 mg), 白色固体。

10

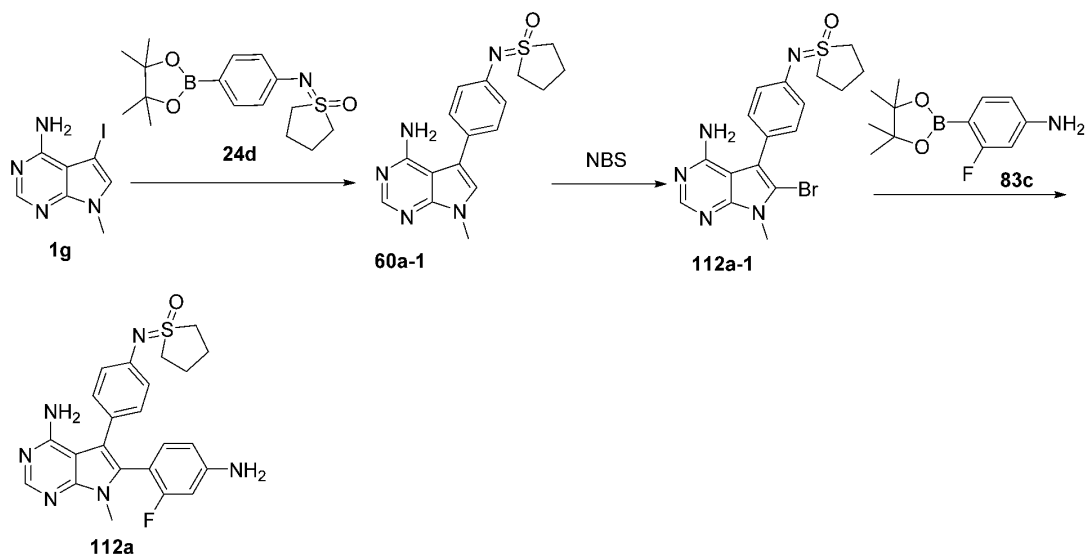
MS (ESI) m/z 343.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.16 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.79 (s, 2H), 5.03 (q, $J = 9.3$ Hz, 2H).

中间体 **112a** 1-((4-(4-氨基-6-(4-氨基-2-氟苯基)-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)苯基)

15

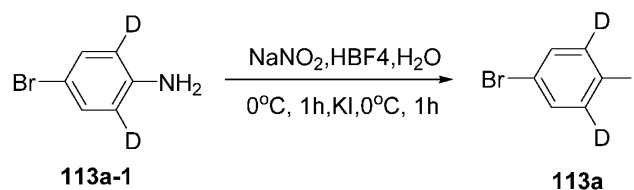
亚氨基)四氢-1H-1 λ^6 -噻吩-1-氧化物



参照化合物 **83d** 类似的合成路线和步骤, 第一步用化合物 **1g** 替代化合物 **82c**, 可以制得化合物 **112a**, MS (ESI) m/z 451.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

20

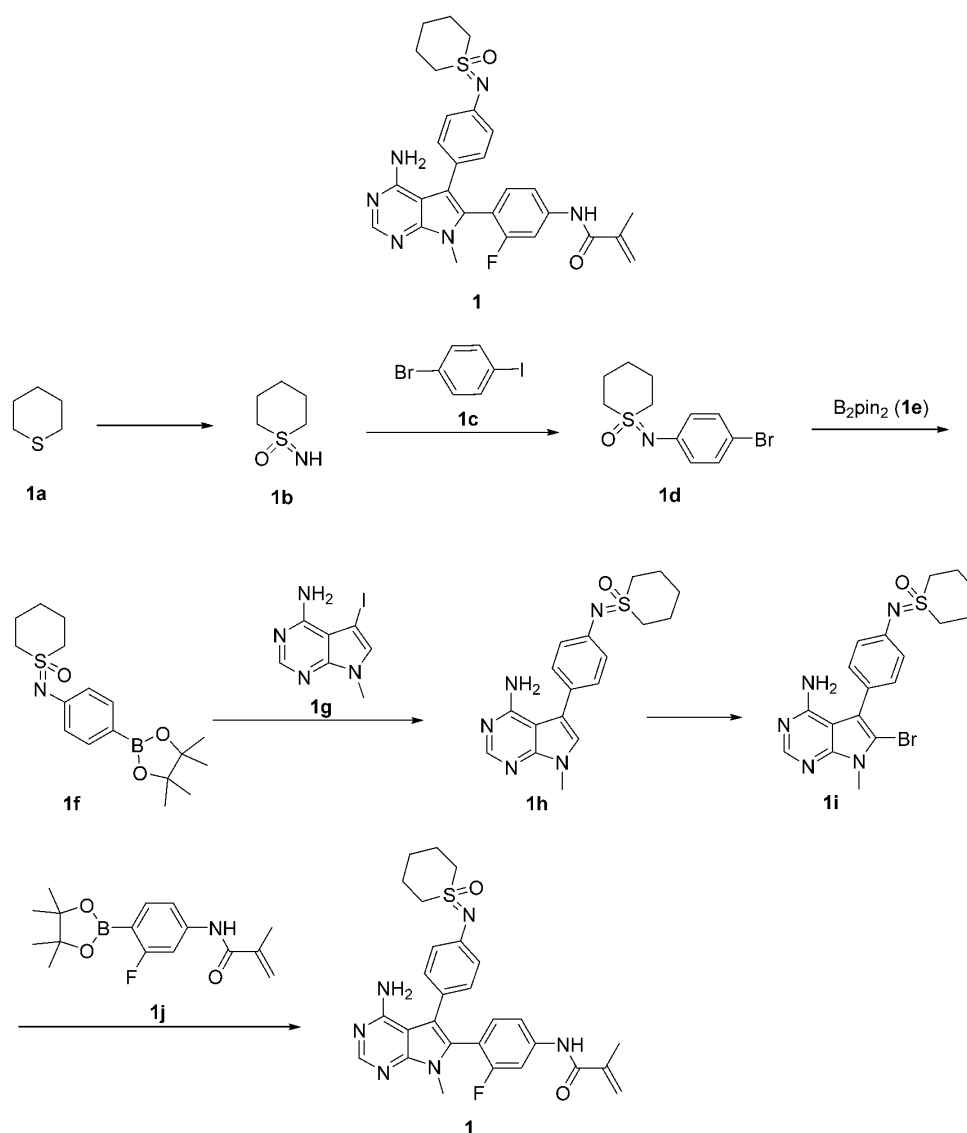
中间体 **113a** 1-溴-4-碘苯-3,5- d_2



化合物 **113a-1** 的合成参考文献 ACS Catalysis (2016), 6(11), 7814-7823。将化合物 **113a-1**(724 mg, 4.16 mmol), H₂O(33 mL)和 40% HBF_4 (2.28 g, 913 mg, 10.40 mmol)依次加入反应瓶中, 在冰盐水浴下冷却 10 min, 在冰盐水浴下缓慢加入 NaNO_2 (344 mg, 4.99 mmol)-H₂O(5.7 mmol)溶液, 在冰盐水浴下冷却反应 1h, 将 NaI(1.24 g, 8.24 mmol)-H₂O(5.8 mmol)溶液缓慢加入上述反应液中, 于冰盐水浴继续反应 1h。然后加入饱和 NaHSO_3 水溶液 (20 mL), 再搅拌 10 min, 加入 H₂O 和 EA 萃取, 有机相经饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥后, 减压浓缩后经柱层析纯化得到化合物 **113a**(225 mg), 黄色固体。

MS (GC) m/z 284.1 $[\text{M}]^+$

实施例 1 *N*-(4-(4-氨基-7-甲基-5-(4-(1-氧代四氢-2*H*-1 λ^6 -噻喃-1-亚氨基)苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-3-氟苯基)甲基丙烯酰胺



第一步 1-亚氨基六氢-1λ⁶-噻喃-1-氧化物 **1b**

将四氢-2H-噻喃 **1a** (2.00 g, 19.6 mmol)、氨基甲酸铵(2.29 g, 29.4 mmol)依次加入烧瓶中，
 5 然后加入 MeOH (40 mL)，碘苯二乙酯(13.24 g, 41.1 mmol)，反应液在室温下敞口搅拌 30 min
 后减压浓缩除去溶剂得到粗产品，粗品经柱层析(MeOH/DCM = 1/80)纯化得到化合物 **1b**
 (1.62 g)，白色固体。

MS (ESI) m/z 134 $[M + H]^+$ 。

第二步 1-((4-溴苯基)亚氨基)六氢-1λ⁶-噻喃-1-氧化物 **1d**

10 将化合物 **1b** (282 mg, 2.12 mmol)、碳酸铯(806 mg, 2.47 mmol)、1-溴-4-碘苯 **1c** (500 mg,
 1.77mmol)、Pd₂(dba)₃ (40 mg, 0.05 mmol)及 Xantphos (77 mg, 0.13 mmol)加入到 1,4-二氧六环
 (10 mL)中，反应液加热至 105 °C 反应 13 h。反应液经硅藻土过滤，乙酸乙酯(50 mL)洗涤滤
 饼，饱和食盐水(50 mL)洗涤，有机相用无水硫酸钠干燥，减压浓缩得到粗产品，粗品经柱
 层析(PE/EtOAc = 4/1 to 1/1)纯化得到化合物 **1d** (410 mg)，黄色油状液体。

MS (ESI) m/z 288 $[M + H]^+$ 。

第三步 1-((4-(4,4,5,5-甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯基)亚氨基)六氢-1 λ^6 -噻喃-1-氧化物 **1f**
将化合物 **1d** (350 mg, 1.22 mmol)、频哪醇二硼 **1e** (372 mg, 1.46 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (179
5 mg, 0.24 mmol)、乙酸钾(359 mg, 3.66 mmol)和 1,4-二氧六环(10 mL)加入到封管中, 氩气置换
三次, 密封, 将反应液加热至 90 °C 搅拌 12 h。加入水(10 mL), 用 DCM (20 mL $\times$ 3)萃取。
有机相用饱和食盐水(20 mL)洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗产品, 粗品经柱层
析(PE/EtOAc = 4/1)纯化得到化合物 **1f** (356 mg), 黄色固体。

MS (ESI) m/z 336 $[M + H]^+$ 。

10

第四步 1-((4-(4-氨基-7-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-5-基)苯基)亚氨基)六氢-1 λ^6 -噻喃-1-
氧化物 **1h**

将化合物 **1f** (302 mg, 0.9 mmol)、5-碘-7-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-胺 **1g** (206 mg, 0.75
15 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (66 mg, 0.075 mmol)和 K₃PO₄ (302 mg, 1.88 mmol)加入到封管中, 氩气置换
三次, 加入 1,4-二氧六环(5 mL)和 H₂O (0.5 mL)。反应液加热至 90 °C 搅拌 5 h。加入水(30 mL),
DCM (60 mL $\times$ 3)萃取。有机相用饱和食盐水(50 mL)洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得
到粗产品, 粗品经柱层析(MeOH/DCM = 1/50)纯化得到化合物 **1h** (184 mg), 淡黄色固体。

MS (ESI) m/z 356 $[M + H]^+$ 。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.31 (s, 1H), 7.33-7.29 (m, 2H), 7.21-7.17 (m, 2H), 6.91 (s,
20 1H), 5.50 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.43-3.35 (m, 2H), 3.14 (ddd, J = 13.9, 8.9, 5.0 Hz, 2H),
2.15-2.04 (m, 4H), 1.78 (ddt, J = 12.3, 6.5, 3.8 Hz, 1H), 1.62 (dtt, J = 13.6, 9.0, 4.6 Hz, 1H)。

第五步 1-((4-(4-氨基-6-溴-7-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-5-基)苯基)亚氨基)六氢-1 λ^6 -噻
喃-1-氧化物 **1i**

25 将化合物 **1h** (150 mg, 0.42 mmol)溶于 DMF(3 mL)中, 0 °C 下加入 NBS (83 mg, 0.46
mmol), 反应液在 0 °C 下搅拌 1 h。加入 DCM (30 mL), 饱和食盐水(10 mL $\times$ 3)洗涤,
有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗产品, 粗品经柱层析 (MeOH/DCM = 1/50)
纯化得到化合物 **1i** (99 mg), 白色固体。

MS (ESI) m/z 434 $[M + H]^+$ 。

30

第六步 *N*-(4-(4-氨基-7-甲基-5-(4-(1-氧代四氢-2*H*-1 λ^6 -噻喃-1-亚氨基)苯基)-7*H*-吡咯并
[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-3-氟苯基)甲基丙烯酸酯 **1**

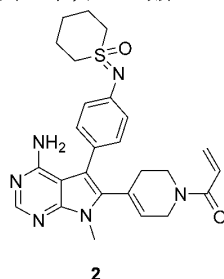
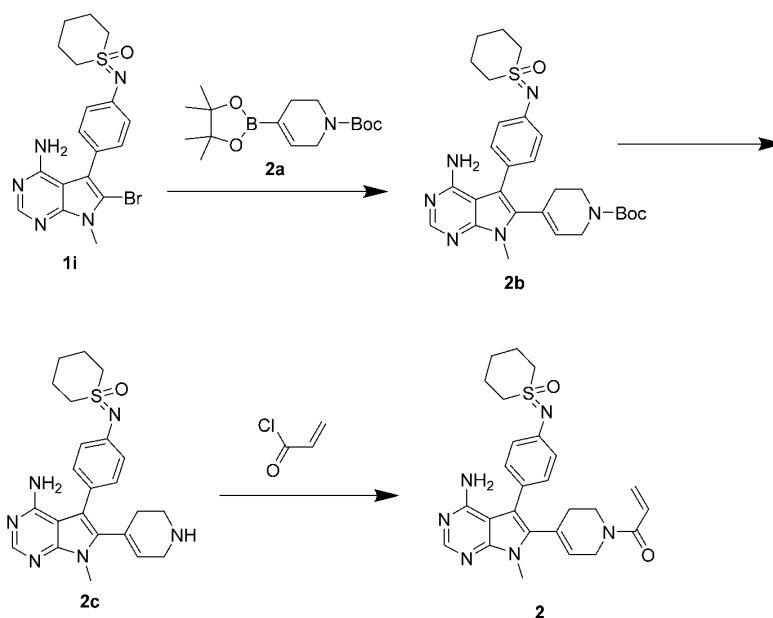
将化合物 **1i** (50 mg, 0.12 mmol)、*N*-(3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)甲基丙烯
酰胺 **1j** (42 mg, 0.14 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (28 mg, 0.024 mmol)和 K₃PO₄ (76 mg, 0.36 mmol)加入
35 封管中, 氩气置换三次, 加入 1,4-二氧六环(1 mL)和 H₂O (0.2 mL), 密封, 将反应液加热至
100 °C 搅拌 12 h。加入乙酸乙酯(20 mL) 和饱和食盐水(10 mL), 萃取, 有机相用无水硫酸钠
干燥, 减压浓缩得到粗产品, 粗品经柱层析(MeOH/DCM = 1/40)纯化得到化合物 **1** (24 mg),
淡黄色固体。

MS (ESI) m/z 356 $[M + H]^+$ 。

40 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.30 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.71 (dd, J = 11.6, 2.1 Hz, 1H),
7.12-6.97 (m, 6H), 5.79 (s, 1H), 5.47 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.31 (dt, J = 11.7, 5.0 Hz,

2H), 3.15-3.07 (m, 2H), 2.10-2.03 (m, 4H), 2.03 (s, 3H), 1.72 (dp, $J = 15.2, 5.2$ Hz, 1H), 1.60 (ddt, $J = 15.2, 11.9, 5.6$ Hz, 1H)。

5 实施例 2 1-(4-(4-氨基-7-甲基-5-(4-(1-氧代四氢-2H-1 λ^6 -噻喃-1-亚氨基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)丙-2-烯基-1-酮



第一步 4-(4-氨基-7-甲基-5-(4-((1-氧代四氢-2H-1 λ^6 -噻喃-1-亚氨基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-碳酸叔丁酯 **2b**

10 将化合物 **1i** (345 mg, 0.8 mmol), 化合物 **2a** (295.6 mg, 0.96 mmol), Pd(PPh₃)₄ (184 mg, 0.16 mmol) 和磷酸钾 (509.5 mg, 2.4 mmol) 溶于无水 1,4-二氧六环 (8 mL) 和 H₂O (2 mL) 中, 氮气置换三次, 100 °C 下回流反应 12 h。待反应结束将反应液冷却至室温并用硅藻土过滤, 减压浓缩除去溶剂, EA/H₂O 萃取三次, 合并有机层并用饱和食盐水洗涤一次, 有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后柱层析 (DCM/MeOH = 40/1) 纯化得到化合物 **2b** (312 mg), 黄棕色固体。

15 MS (ESI) m/z 537 [M + H]⁺。

第二步 1-((4-(4-氨基-7-甲基-6-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-5-基)

苯基)亚氨基)六氢-1 λ^6 -噻喃-1-氧化物 **2c**

将化合物 **2b** (310 mg, 0.58 mmol)溶于二氯甲烷(10 mL)中, 室温下滴加入三氟乙酸(2 mL)后反应 5 h。待反应结束后, 减压浓缩得粗产物 **2c** (250 mg)。

MS (ESI) m/z 437 $[M + H]^+$ 。

5

第三步 1-(4-(4-氨基-7-甲基-5-(4-(1-氧代四氢-2*H*-1 λ^6 -噻喃-1-亚氨基)苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-3,6-二氢吡啶-1(2*H*)-基)丙-2-烯基-1-酮 **2**

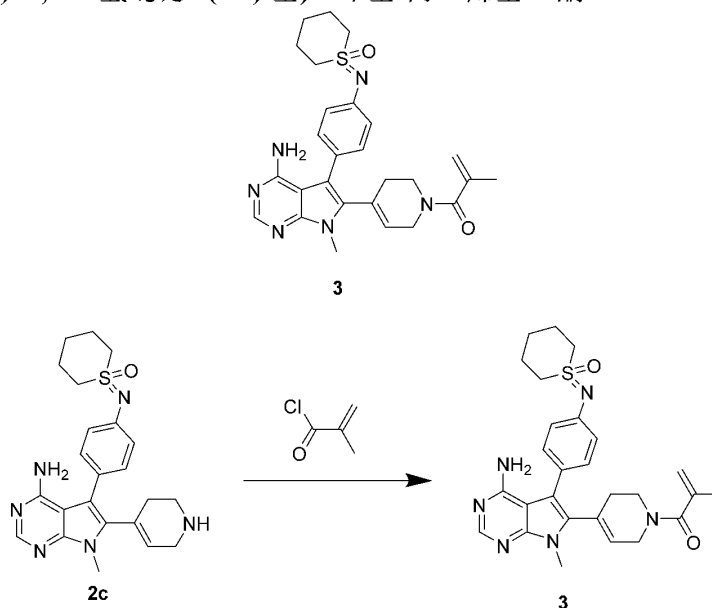
将化合物 **2c** (125 mg, 0.29 mmol)用超干 DCM (3 mL)溶解, 0 °C 下加入 TEA (232 mg, 2.29 mmol)搅拌 5 min, 将丙烯酰氯(28.5 mg, 0.32 mmol)的二氯甲烷(2 mL)溶液缓慢滴加至上述反应液中, 0 °C 下反应 1 h。待反应结束后, DCM/H₂O 萃取三次, 合并有机层, 饱和食盐水洗涤, 有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后柱层析(DCM/MeOH = 30/1)纯化得到化合物 **2** (103 mg), 白色粉末状固体。

MS (ESI) m/z 491 $[M + H]^+$ 。

¹H NMR (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ 8.13 (s, 1H), 7.26 (dd, J = 8.5, 2.9 Hz, 2H), 7.16 (dd, J = 8.3, 1.3 Hz, 2H), 6.84-6.65 (m, 1H), 6.29-6.14 (m, 1H), 6.04-5.88 (m, 1H), 5.86-5.67 (m, 1H), 4.32-4.19 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.70 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.47-3.36 (m, 2H), 3.30-3.21 (m, 2H), 2.28-2.14 (m, 2H), 2.12-2.01 (m, 4H), 1.81-1.73 (m, 1H), 1.72-1.61 (m, 1H)。

实施例 3 1-(4-(4-氨基-7-甲基-5-(4-(1-氧代四氢-2*H*-1 λ^6 -噻喃-1-亚氨基)苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-3,6-二氢吡啶-1(2*H*)-基)2-甲基-丙-2-烯基-1-酮

20



第一步 1-(4-(4-氨基-7-甲基-5-(4-(1-氧代四氢-2*H*-1 λ^6 -噻喃-1-亚氨基)苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-3,6-二氢吡啶-1(2*H*)-基)2-甲基-丙-2-烯基-1-酮 **3**

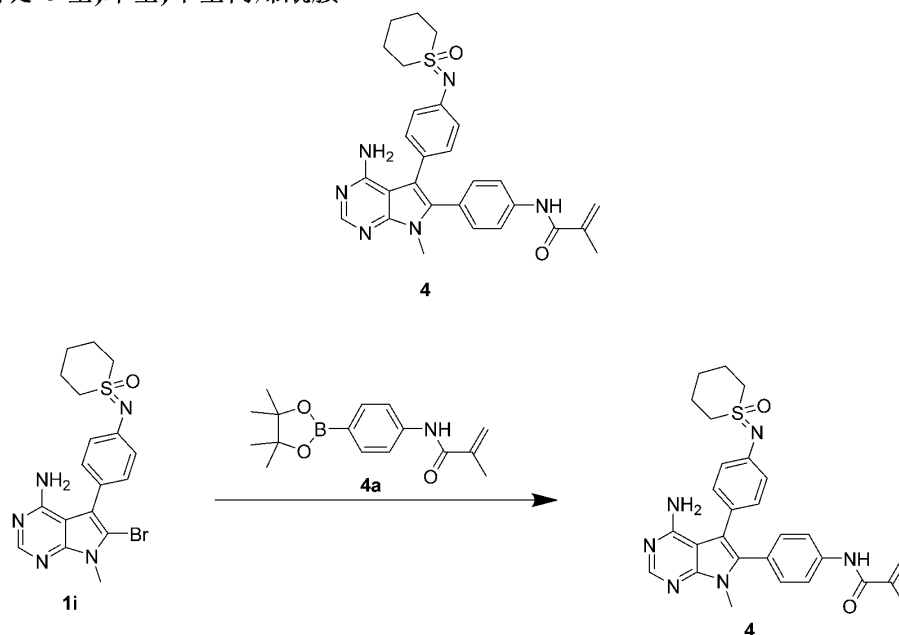
将化合物 **2c** (125 mg, 0.29 mmol)用超干 DCM (3 mL)溶解, 0 °C 下加入 TEA (232 mg, 2.29 mmol)搅拌 5 min, 将甲基丙烯酰氯(32.8 mg, 0.32 mmol)的二氯甲烷(2 mL)溶液缓慢滴加至上述反应液中, 0 °C 下反应 1 h。待反应结束后, DCM/H₂O 萃取三次, 合并有机层, 饱和食盐

水洗，有机层用无水硫酸钠干燥，减压浓缩后柱层析(DCM/MeOH = 30/1)纯化得到化合物 **3** (67.8 mg)，白色粉末状固体。

MS (ESI) m/z 505 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 8.13 (s, 1H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.93 (d, J = 31.5 Hz, 1H), 5.24 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.20 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 3.77-3.6 (m, 5H), 3.48-3.37 (m, 2H), 3.29-3.22 (m, 2H), 2.25-2.14 (m, 2H), 2.13-1.99 (m, 4H), 1.93 (t, J = 1.4 Hz, 3H), 1.82-1.72 (m, 1H), 1.71-1.61 (m, 1H)。

实施例 4 *N*-(4-(4-氨基-7-甲基-5-(4-(1-氧代四氢-2*H*-1 λ^6 -噻喃-1-亚氨基)苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)苯基)甲基丙烯酰胺



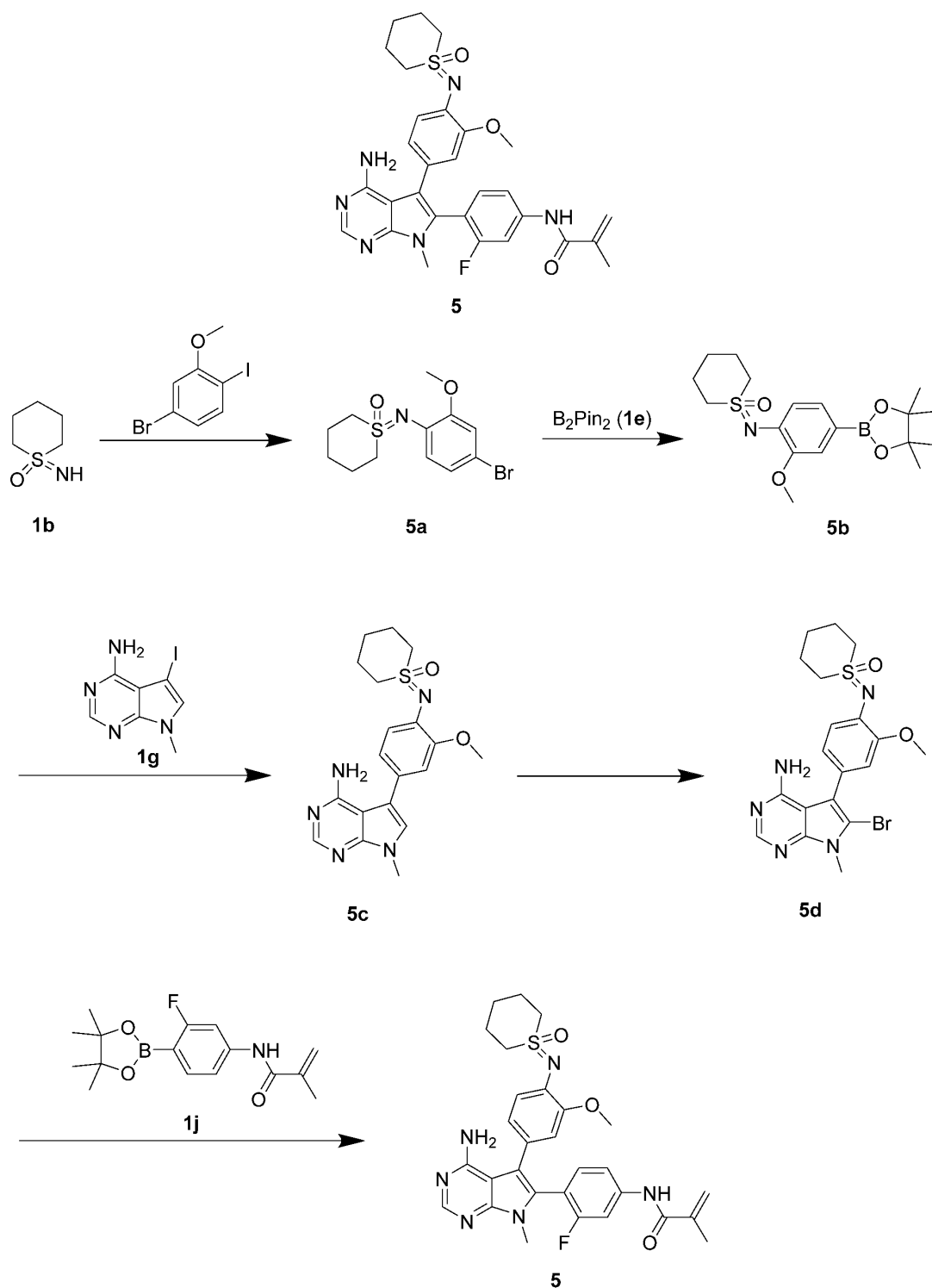
第一步 *N*-(4-(4-氨基-7-甲基-5-(4-(1-氧代四氢-2*H*-1 λ^6 -噻喃-1-亚氨基)苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)苯基)甲基丙烯酰胺 **4**

将化合物 **1i** (180 mg, 0.42 mmol)，化合物 **4a** (143.2 mg, 0.5 mmol)，Pd(PPh₃)₄ (97.1 mg, 0.08 mmol)和磷酸钾(267.5 mg, 1.26 mmol)溶于无水 1,4-二氧六环(4 mL)和 H₂O (1 mL)中，氮气置换三次，加热至 100 °C 下回流反应 12 h。待反应结束将反应液冷却至室温并用硅藻土过滤，减压浓缩除去溶剂，EA/H₂O 萃取三次，合并有机层并用饱和食盐水洗一次，有机层用无水硫酸钠干燥，减压浓缩后柱层析(DCM/MeOH = 40/1)纯化得到化合物 **4** (128 mg)，淡黄色固体。

MS (ESI) m/z 515 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 8.17 (s, 1H), 7.67-7.61 (m, 2H), 7.29-7.24 (m, 2H), 7.17-7.11 (m, 2H), 7.08-7.03 (m, 2H), 5.80 (s, 1H), 5.52 (dd, J = 1.7, 0.8 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.43-3.33 (m, 2H), 3.28-3.17 (m, 2H), 2.07-1.99 (m, 7H), 1.78-1.69 (m, 1H), 1.68-1.59 (m, 1H)。

实施例 5 *N*-(4-(4-氨基-5-(3-甲氧基-4-(1-氧代四氢-2*H*-1 λ^6 -噻喃-1-亚氨基)苯基)-7-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-3-氟苯基)甲基丙烯酰胺



第一步 1-((4-溴-2-甲氧基)亚氨基)六氢-1 λ^6 -噻喃-1-氧化物 **5a**

- 5 将化合物 **1b** (638 mg, 4.79 mmol), 4-溴-1-碘-2-甲氧基苯(1.79 g, 5.75 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (109.7 mg, 0.12 mmol), Xantphos (208 mg, 0.36 mmol), 碳酸铯(2.3 g, 7.19 mmol)

依次加入到反应瓶中，氮气置换三次，加入无水 1,4-二氧六环(25 mL)，温度升高至 100 °C，回流反应 6 h。待反应完全后硅藻土过滤反应液，减压浓缩后柱层析(PE/EA = 5/1)纯化得到化合物 **5a** (650 mg)，淡黄色油状物。

MS (ESI) m/z 318 $[M + H]^+$ 。

5

第二步 1-((2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯基)亚氨基)六氢-1 λ^6 -噻喃-1-氧化物 **5b**

将化合物 **5a** (650 mg, 2.05 mmol)，联硼酸频那醇酯 **1e** (624.8 mg, 2.46 mmol)，乙酸钾(603.6 mg, 6.15 mmol)，Pd(dppf)Cl₂ (300 mg, 0.41 mmol)依次加入到反应瓶中，氮气置换三次，加入无水 1,4-二氧六环(15 mL)溶解，反应液在 90 °C 过夜反应。待反应完全后将反应液冷却至室温，硅藻土过滤，减压浓缩后用 DCM/H₂O 萃取三次，合并有机层，饱和食盐水洗一次，有机相用无水硫酸钠干燥，浓缩后经硅胶柱层析(PE/EA = 4/1)纯化得到化合物 **5b** (405 mg)，黄色固体。

MS (ESI) m/z 366 $[M + H]^+$ 。

15

第三步 1-((4-(4-氨基-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-5-基)-2-甲氧苯基)亚氨基)六氢-1 λ^6 -噻喃-1-氧化物 **5c**

将化合物 **5b** (401 mg, 1.1 mmol)、化合物 **1g** (274 mg, 1.0 mmol)、Pd(pph₃)₄ (116 mg, 0.1 mmol)和磷酸钾(530.7 mg, 2.5 mmol)溶于 1,4-二氧六环(12 mL)和水(3 mL)中，氮气置换三次，90 °C 下过夜反应。硅藻土过滤，减压浓缩除去溶剂，EA/H₂O 萃取三次，合并有机层并用饱和食盐水洗一次，有机层用无水硫酸钠干燥，减压浓缩后柱层析(DCM/MEOH = 30/1)纯化得到化合物 **5c** (180 mg)，淡黄色固体。

MS (ESI) m/z 382 $[M + H]^+$ 。

25

第四步 1-((4-(4-氨基-6-溴-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-5-基)-2-甲氧苯基)亚氨基)六氢-1 λ^6 -噻喃-1-氧化物 **5d**

将化合物 **5c** (174 mg, 0.45 mmol)用无水 DMF (4 mL)溶解，0 °C 下加入 NBS (88 mg, 0.50 mmol)反应 1 h。待反应结束后加入硫代硫酸钠溶液淬灭反应，EA/H₂O 萃取 4 次，合并有机层并用饱和食盐水洗一次，有机相用无水硫酸钠干燥，减压浓缩后柱层析(DCM/MEOH = 30/1)纯化得到化合物 **5d** (107 mg)，黄色固体。

MS (ESI) m/z 464 $[M + H]^+$ 。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (s, 1H), 7.31 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.53 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.43-3.34 (m, 2H), 3.28-3.16 (m, 2H), 2.16-2.03 (m, 4H), 1.79-1.62 (m, 2H)。

35

第五步 *N*-(4-(4-氨基-5-(3-甲氧基-4-(1-氧代四氢-2H-1 λ^6 -噻喃-1-亚氨基)苯基)-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-3-氟苯基)甲基丙烯酰胺 **5**

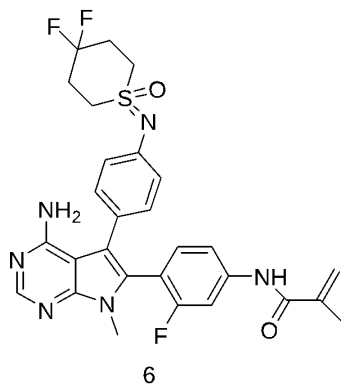
将化合物 **5d** (101 mg, 0.22 mmol)、化合物 **1j** (99.8 mg, 0.33 mmol)、Pd(pph₃)₄ (50.4 mg, 0.04 mmol)和磷酸钾(138.9 mg, 0.65 mmol)溶于 1,4-二氧六环(8 mL)和水(2 mL)中，氮气置换三次，100 °C 下回流反应 12 h。待反应结束将反应液冷却至室温并用硅藻土过滤，减压浓缩除去溶剂，DCM/H₂O 萃取三次，合并有机层并用饱和食盐水洗一次，有机层用无水硫酸钠干燥，减压浓缩后柱层析(DCM/MEOH = 40/1)纯化得到化合物 **5** (63 mg)，

淡黄色固体。

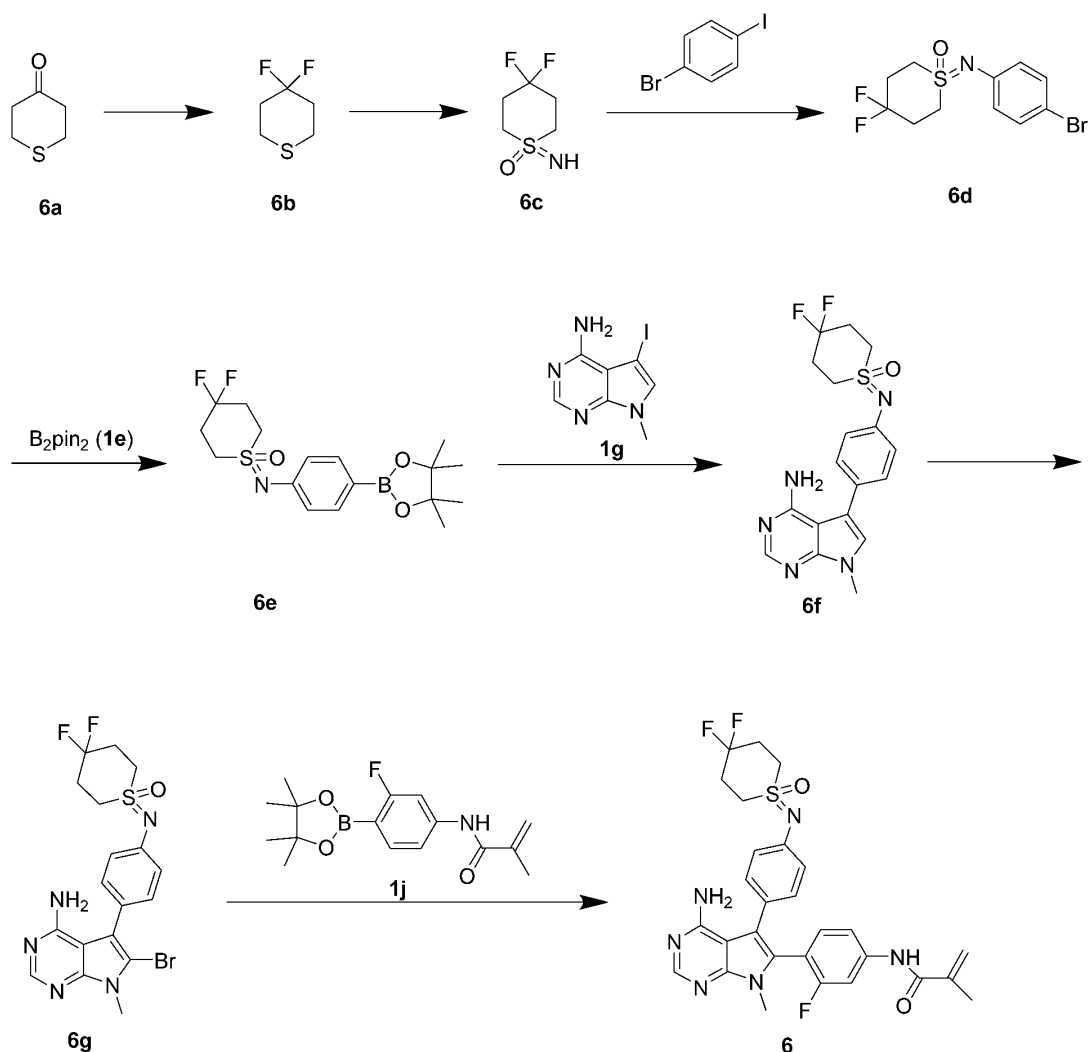
MS (ESI) m/z 563 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 8.40 (s, 1H), 7.77 (dd, $J = 12.2, 2.1$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.25 (dd, $J = 9.9, 8.1$ Hz, 2H), 6.98-6.82 (m, 2H), 5.82 (s, 1H), 5.57 (q, $J = 1.6$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.69-3.59 (m, 2H), 3.57-3.43 (m, 2H), 2.18-2.07 (m, 4H), 2.02 (s, 3H), 1.84-1.65 (m, 2H)。

实施例 6 *N*-(4-(4-氨基-5-(4-(4,4-二氟-1-氧代四氢-2*H*-1λ⁶-噻喃-1-亚氨基)苯基)-7-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-3-氟苯基)甲基丙烯酰胺



10



第一步 4,4-二氟四氢-2H-噻喃 6b

- 5 将化合物 6a (2.0 g, 17.24 mmol)用超干 DCM(100 mL)溶解, 0 °C下搅拌 5 min, 加入 BAST (5.6 g, 34.47 mmol), 继续反应 4 h。待反应结束后, 将反应液倒入冷的 NaHCO₃ 水溶液中, DCM 萃取三次, 合并有机层并用饱和食盐水洗一次, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩后干燥, 得化合物 6b (2.38 g), 油状液体, 无需纯化, 直接用于下一步反应。

MS (ESI) m/z 139 $[M + H]^+$ 。

10 第二步 4,4-二氟-1-亚氨基-四氢-1 λ^6 -噻喃-1-氧化物 6c

将化合物 6b (2.38 g, 17.24 mmol)溶于无水甲醇中(100 mL), 依次加入碳酸铵(2.49 g, 25.86 mmol)和碘苯二乙酸(13.9 g, 43.1 mmol)到上述反应液中, 室温下反应 4 h。减压浓缩除去溶剂, DCM/H₂O 萃取三次, 合并有机层并用饱和食盐水洗一次, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩后柱层析(DCM/MEOH = 40/1)纯化得到化合物 6c (1.07 g), 黄色液体。

- 15 MS (ESI) m/z 170 $[M + H]^+$ 。

第三步 1-((4-溴苯基)亚氨基)-4,4-二氟四氢-1 λ^6 -噻喃-1-氧化物 **6d**

将化合物 **6c** (1.07 g, 6.33 mmol), 对溴碘苯(2.14 g, 7.60 mmol), Pd₂(dba)₃ (144.9 mg, 0.16 mmol), Xantphos (274.7 mg, 0.47 mmol), 碳酸铯(3.09 g, 9.49 mmol)依次加入到反应瓶中, 氮气置换三次, 加入无水 1,4-二氧六环(35 mL), 温度升高至 100 °C, 回流反应 6 h。硅藻土过滤反应液, 减压浓缩后柱层析(PE/EA = 5/1)纯化得到化合物 **6d** (228 mg), 黄色固体。

MS (ESI) m/z 324 [M + H]⁺。

第四步 4,4-二氟-1-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯基)亚氨基)六氢-1 λ^6 -噻喃-1-氧化物 **6e**

将化合物 **6d** (224 mg, 0.69 mmol), 化合物 **1e** (211.3 mg, 0.83 mmol), 乙酸钾(203 mg, 2.07 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (101 mg, 0.14 mmol)依次加入到反应瓶中。氮气置换三次, 加入无水 1,4-二氧六环(8 mL)溶解, 随后加热至 90 °C 反应过夜。硅藻土过滤, 减压浓缩后用 DCM/H₂O 萃取三次, 合并有机层, 饱和食盐水洗一次, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩后柱层析(PE/EA = 3/1)纯化得到化合物 **6e** (164 mg), 黄色固体。

MS (ESI) m/z 372 [M + H]⁺。

第五步 1-((4-(4-氨基-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-5-基)苯基)亚氨基)-4,4-二氟六氢-1 λ^6 -噻喃-1-氧化物 **6f**

将化合物 **6e** (158 mg, 0.43 mmol)、化合物 **1g** (106 mg, 0.39 mmol)、Pd(pph₃)₄ (45 mg, 0.039 mmol)和磷酸钾(207 mg, 0.88 mmol)溶于 1,4-二氧六环(4 mL)和水(1 mL)中, 氮气置换三次, 加热至 90 °C 反应过夜。硅藻土过滤, 减压浓缩除去溶剂, DCM/H₂O 萃取三次, 合并有机层并用饱和氯化钠洗一次, 有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后柱层析(DCM/MEOH = 30/1)纯化得到化合物 **6f** (155 mg), 淡黄色固体。

MS (ESI) m/z 392 [M + H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.31 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.93 (s, 1H), 5.61 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.56-3.46 (m, 2H), 3.45-3.35 (m, 2H), 2.65-2.45 (m, 4H)。

第六步 1-((4-(4-氨基-6-溴-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-5-基)苯基)亚氨基)-4,4-二氟六氢-1 λ^6 -噻喃-1-氧化物 **6g**

将化合物 **6f** (150 mg, 0.38 mmol)用无水 DMF (4 mL)溶解, 0 °C 下加入 NBS (75.1 mg, 0.42 mmol)反应 1 h。加入硫代硫酸钠溶液淬灭反应, EA/H₂O 萃取 4 次, 合并有机层并用饱和食盐水洗一次, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后柱层析(DCM/MEOH = 30/1)纯化得到化合物 **6g** (52 mg), 黄色固体。

MS (ESI) m/z 470, 472 [M + H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (s, 1H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.12 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.56-3.48 (m, 2H), 3.46-3.38 (m, 2H), 2.65-2.52 (m, 4H)。

第七步 *N*-(4-(4-氨基-5-(4-(4,4-二氟-1-氧代四氢-2H-1 λ^6 -噻喃-1-亚氨基)苯基)-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-3-氟苯基)甲基丙烯酸酯 **6**

将化合物 **6g** (40 mg, 0.09 mmol)、化合物 **1j** (39 mg, 0.13 mmol)、Pd(pph₃)₄ (19.7 mg,

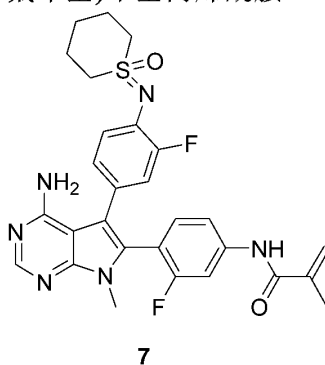
0.02 mmol)和磷酸钾(54.3 mg, 0.26 mmol)溶于 1,4-二氧六环(4 mL)和水(1 mL)中, 氮气置换三次, 100 °C 下回流反应 12 h。反应液冷却至室温后用硅藻土过滤, 减压浓缩除去溶剂, DCM/H₂O 萃取三次, 合并有机层并用饱和食盐水洗一次, 有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后柱层析(DCM/MeOH = 40/1)纯化, 得化合物 **6** (18 mg), 白色固体。

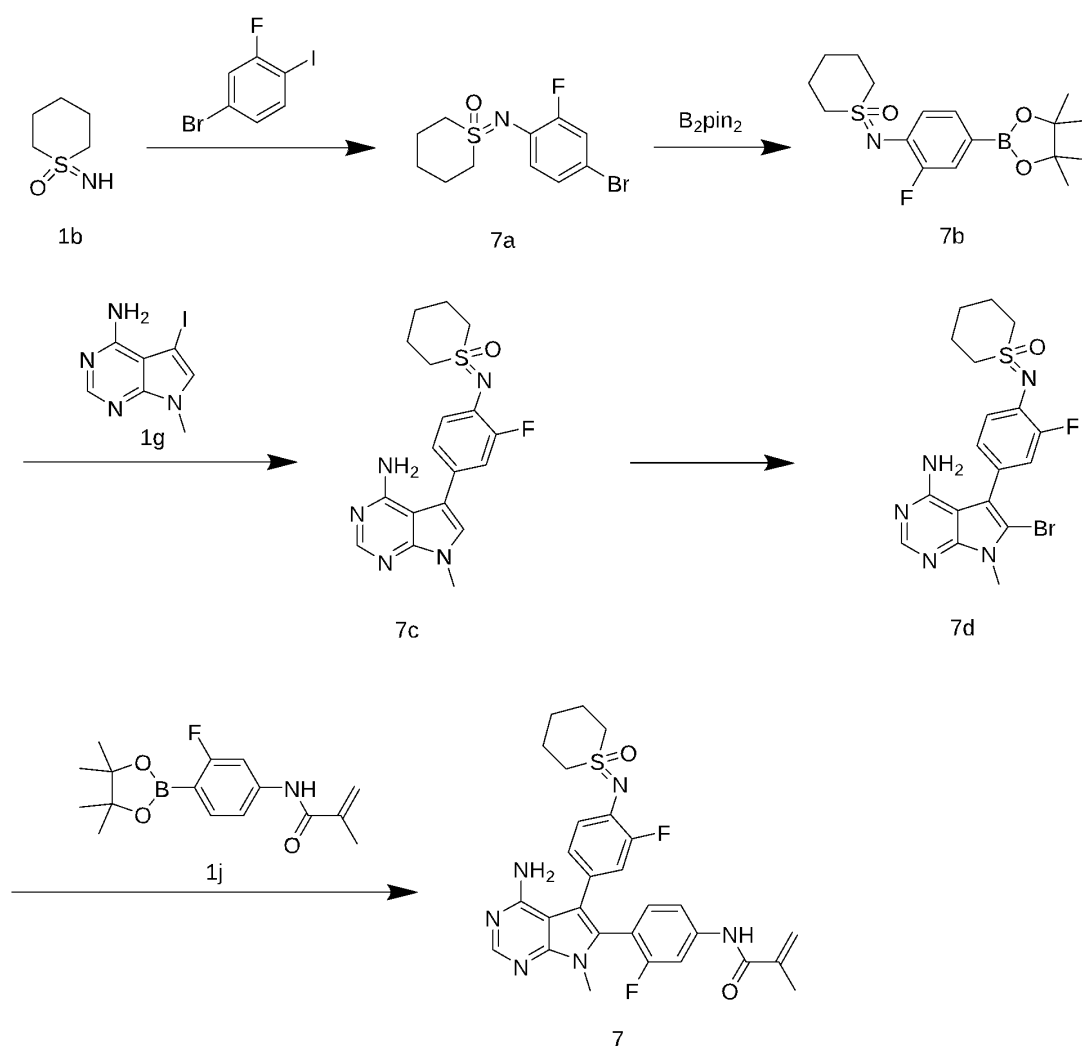
5 MS (ESI) m/z 569 $[M + H]^+$ 。

¹H NMR (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ 8.37 (s, 1H), 7.76 (dd, $J = 12.3, 2.0$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.26-7.15 (m, 3H), 7.10 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.82 (s, 1H), 5.57 (q, $J = 1.5$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.61-3.41 (m, 4H), 2.61-2.40 (m, 4H), 2.02 (dd, $J = 1.6, 1.0$ Hz, 3H).

10

实施例 7 *N*-(4-(4-氨基-5-(3-氟-4-((1-氧代四氢-2*H*-1 λ ⁶-噻喃-1-亚氨基)苯基)-7-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-3-氟苯基)甲基丙烯酰胺





第一步 1-((4-溴-2-氟苯基)亚氨基)六氢-1 λ^6 -噻喃-1-氧化物 7a

将化合物 1b (104 mg, 0.78 mmol), 1-溴-3-氟-4-碘苯(281.2 mg, 0.94 mmol), Pd₂(dba)₃ (17.9 mg, 0.02 mmol), Xantphos (33.8 mg, 0.06 mmol), 碳酸铯(381.2 mg, 1.2 mmol)依次加入到反应瓶中, 氮气置换三次, 加入无水 1,4-二氧六环(8 mL), 升温至 100 °C 回流反应 6 h。硅藻土过滤, 减压浓缩后柱层析(PE/EA = 5/1)纯化得到化合物 7a (181 mg), 淡黄色油状物。

MS (ESI) m/z 305 [M + H]⁺。

10

第二步 1-((2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯基)亚氨基)六氢-1 λ^6 -噻喃-1-氧化物 7b

将化合物 7a (181 mg, 0.59 mmol), 联硼酸频那醇酯(181 mg, 0.71 mmol), 乙酸钾 (173.7 mg, 1.77 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (86.3 mg, 0.12 mmol)依次加入到反应瓶中。氮气置换三次, 加入无水 1,4-二氧六环(8 mL)溶解, 升温至 90 °C 反应过夜。待反应完全后将反应液冷却至室温, 硅藻土过滤, 减压浓缩后用 DCM/H₂O 萃取三次, 合并有机层, 饱和食盐水洗一次, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩后柱层析(PE/EA = 4/1)纯化得到化合物 7b

15

(231 mg), 黄色液体。

MS (ESI) m/z 354 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.20 (dd, $J = 10.1, 2.1$ Hz, 1H), 7.14 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.10 (dd, $J = 8.7, 2.1$ Hz, 1H), 3.39-3.29 (m, 2H), 3.18-3.07 (m, 2H), 2.18-2.01 (m, 4H), 1.79-1.71 (m, 1H), 1.68-1.53 (m, 1H)。

第三步 1-((4-(4-氨基-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-2-氟苯基)亚氨基)六氢-1 α -噻喃-1-氧化物 7c

将化合物 7b (231 mg, 0.65 mmol)、化合物 1g (149 mg, 0.55 mmol)、 $\text{Pd}(\text{pPh}_3)_4$ (62.8 mg, 0.06 mmol)和磷酸钾(292 mg, 1.38 mmol)溶于 1,4-二氧六环(8 mL)和水(2 mL)中, 氮气置换三次, 90 °C下过夜反应。待反应结束冷却至室温, 硅藻土过滤, 减压浓缩除去溶剂, DCM/ H_2O 萃取三次, 合并有机层并用饱和氯化钠洗一次, 有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后柱层析(DCM/MEOH = 30/1)纯化得到化合物 7c (132 mg), 黄色固体。

MS (ESI) m/z 374 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.32 (s, 1H), 7.33 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J = 11.3, 2.1$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 8.3, 1.9$ Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.45-3.33 (m, 2H), 3.23-3.08 (m, 2H), 2.22-2.13 (m, 4H), 1.86-1.73 (m, 1H), 1.70-1.57 (m, 1H)。

第四步 1-((4-(4-氨基-6-溴-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-2-氟苯基)亚氨基)六氢-1 α -噻喃-1-氧化物 7d

将化合物 7c (132 mg, 0.35 mmol)用无水 DMF (4 mL)溶解, 0 °C下加入 NBS (69.2 mg, 0.39 mmol), 反应 2 h 后加入硫代硫酸钠溶液淬灭反应, EA/ H_2O 萃取 4 次, 合并有机层并用饱和食盐水洗一次, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后柱层析(DCM/MEOH = 30/1)纯化得到化合物 7d (60 mg), 黄色固体。

MS (ESI) m/z 452 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.28 (s, 1H), 7.36 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J = 11.3, 2.1$ Hz, 1H), 7.07 (dd, $J = 8.2, 2.2$ Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.47-3.34 (m, 2H), 3.25-3.15 (m, 2H), 2.23-2.08 (m, 4H), 1.82-1.73 (m, 1H), 1.72-1.60 (m, 1H)。

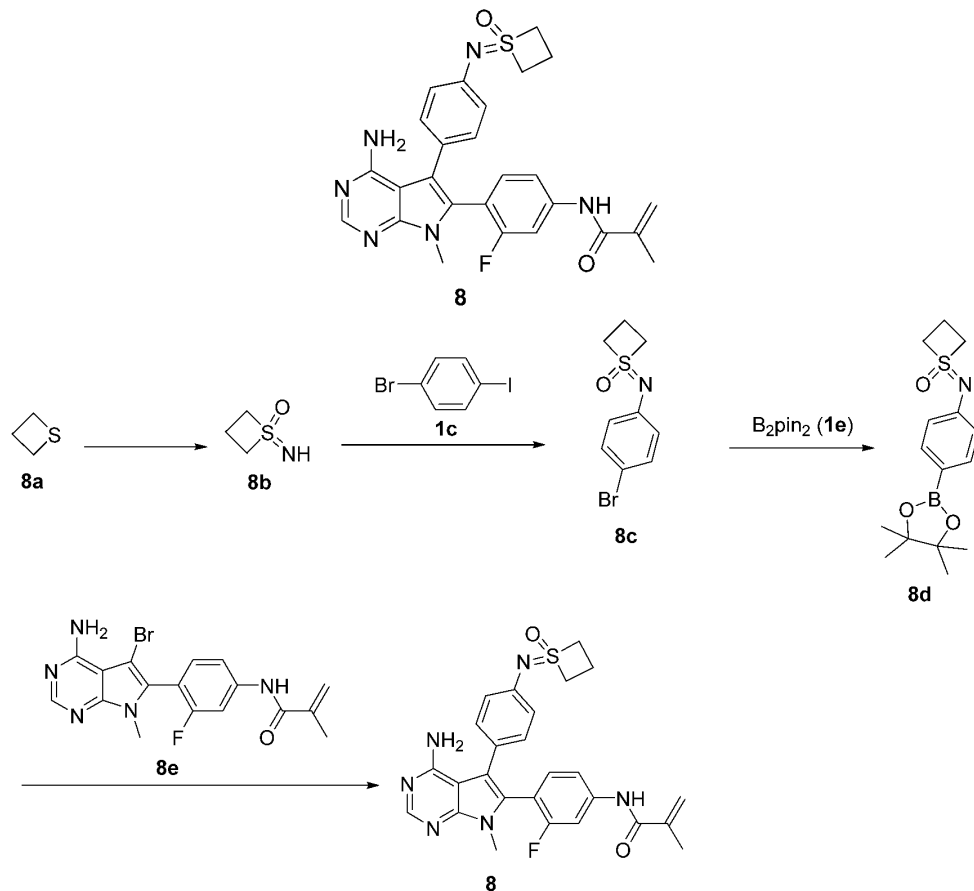
第五步 N-(4-(4-氨基-5-(3-氟-4-((1-氧代四氢-2H-1 α -噻喃-1-亚氨基)苯基)-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)-3-氟苯基)甲基丙烯酸酰胺 7

将化合物 7d (60 mg, 0.13 mmol)、化合物 1j (61 mg, 0.20 mmol)、 $\text{Pd}(\text{pPh}_3)_4$ (30 mg, 0.03 mmol)和磷酸钾(82.8 mg, 0.39 mmol)溶于 1,4-二氧六环(4 mL)和水(1 mL)中, 氮气置换三次, 100 °C下回流反应 12 h。反应液冷却至室温并用硅藻土过滤, 减压浓缩除去溶剂, DCM/ H_2O 萃取三次, 合并有机层, 饱和食盐水洗涤, 有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后柱层析(DCM/MEOH = 40/1)纯化得化合物 7 (57 mg), 淡黄色固体。

MS (ESI) m/z 551 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOD}-d_4$) δ 8.19 (s, 1H), 7.73 (dd, $J = 12.1, 2.1$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1H), 7.25-7.14 (m, 2H), 7.01-6.88 (m, 2H), 5.82 (s, 1H), 5.55 (q, $J = 1.6$ Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.42-3.33 (m, 2H), 3.29-3.20 (m, 2H), 2.11-1.98 (m, 7H), 1.79-1.70 (m, 1H), 1.69-1.58 (m, 1H)。

实施例 8 *N*-(4-(4-氨基-7-甲基-5-(4-(1-氧代-1 λ^6 -硫杂环丁烷-1-亚基)氨基)苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-3-氟苯基)甲基丙烯酸酯



5 第一步 1-亚氨基-1 λ^6 -硫杂环丁烷-1-氧化物 8b

将硫杂环丁烷 8a (5 g, 67.5 mmol)、氨基甲酸铵(7.85 g, 101 mmol)依次加入烧瓶中, 然后加入 MeOH (100 mL), 碘苯二乙酯(43.5 g, 135 mmol), 反应液在室温下敞口搅拌 30 min 后减压浓缩除去溶剂得到粗产品, 粗品经柱层析(MeOH/DCM = 1/20)纯化得到化合物 8b (3.6 g), 无色油状物。

10 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.12-3.98 (m, 4H), 3.39 (brs, 1H), 2.24-2.14 (m, 2H).

第二步 1-((4-溴苯基)亚氨基)-1 λ^6 -硫杂环丁烷-1-氧化物 8c

将化合物 8b (210 mg, 2.0 mmol)、碳酸铯(0.99 g, 3.0 mmol)、1-溴-4-碘苯 1c (0.688 g, 2.4 mmol)、Pd₂(dba)₃ (55 mg, 0.06 mmol)及 Xantphos (104 mg, 0.18 mmol)加入到 1,4-二氧六环(6 mL)中, 反应液加热至 100 °C 反应 16 h。反应液经硅藻土过滤, 乙酸乙酯(100 mL)洗涤滤饼, 饱和食盐水(50 mL)洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗产品, 粗品经柱层析(PE/EtOAc = 4/1 to 3/2)纯化得到化合物 8c (470 mg), 淡黄色固体。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.18 (d, *J* = 8.0 Hz, 4H), 2.40-2.28 (m, 2H).

20

第三步 1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯基)亚氨基)-1 λ^6 -硫杂环丁烷-1-氧化物 **8d**

将化合物 **8c** (260 mg, 1.0 mmol)、频哪醇二硼 **1e** (305 mg, 1.2 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (146 mg, 0.2 mmol)、乙酸钾(294 mg, 3.0 mmol)和 1,4-二氧六环(5 mL)加入到封管中, 氩气置
5 换三次, 密封, 将反应液加热至 90 °C 搅拌 16 h。加入水(10 mL), 用 DCM (20 mL $\times$ 3) 萃取。有机相用饱和食盐水(20 mL)洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗产品, 粗品经柱层析(PE/EtOAc = 3/2)纯化得到化合物 **8d** (256 mg), 白色固体。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.10 (t, J = 8.0 Hz, 4H), 2.27-2.19 (m, 2H), 1.28 (s, 12H).

10

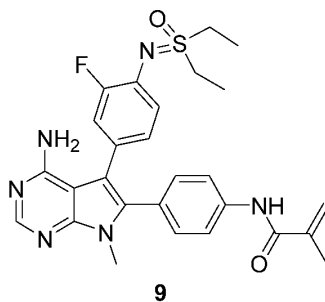
第四步 *N*-(4-(4-氨基-7-甲基-5-(4-(1-氧代-1 λ^6 -硫杂环丁烷-1-亚基)氨基)苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-3-氟苯基)甲基丙烯酰胺 **8**

将化合物 **8e** (60 mg, 0.15 mmol)、化合物 **8d** (55 mg, 0.18 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (17 mg, 0.015 mmol)和 K₃PO₄ (95 mg, 0.45 mmol)加入封管中, 氩气置换三次, 加入 1,4-二氧六环
15 (2 mL)和 H₂O (0.2 mL), 密封, 将反应液加热至 100 °C 搅拌 16 h。加入二氯甲烷(20 mL)和饱和食盐水(10 mL), 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗产品, 粗品经柱层析(MeOH/DCM = 1/10)纯化得到化合物 **8** (12 mg), 白色固体。

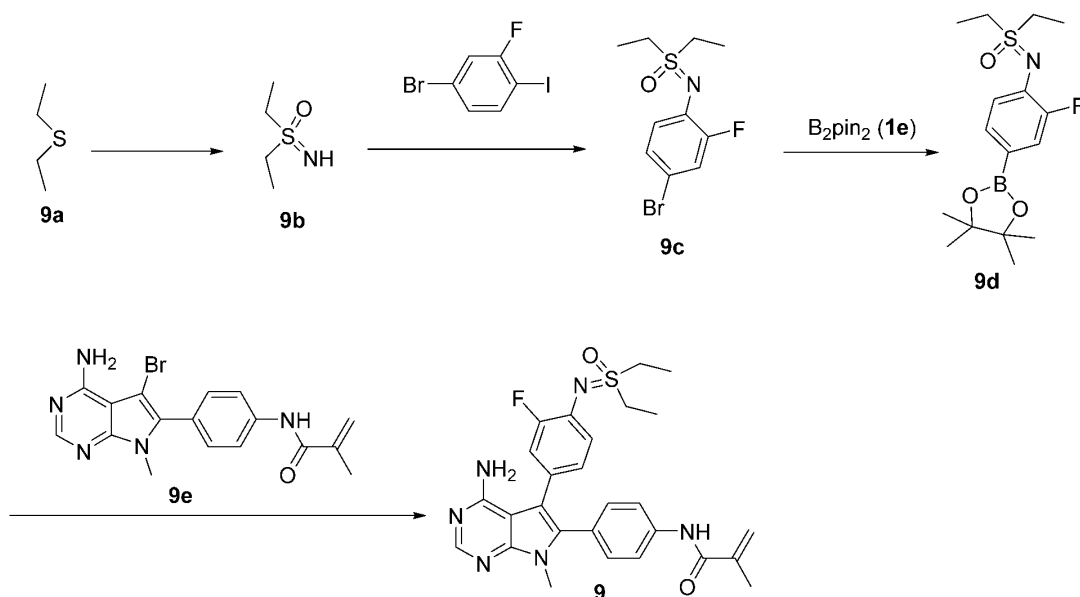
MS (ESI) m/z 505 [M + H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (s, 1H), 7.70 (dd, J = 11.6, 1.9 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H),
20 7.14-7.03 (m, 4H), 6.94 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.80 (s, 1H), 5.51 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.21 (dd, J = 9.4, 7.3 Hz, 4H), 3.65 (s, 3H), 2.40-2.32 (m, 2H), 2.07 (s, 3H).

实施例 9 *N*-(4-(4-氨基-5-(4-(二乙基(氧代)1 λ^6 -硫烷亚基)-3-氟苯基)-7-甲基 7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-苯基)甲基丙烯酰胺



25



第一步 亚氨基-1,2-二乙亚砷 9b

将二乙硫醚 **9a** (4.5 g, 50 mmol)、氨基甲酸铵(5.85 g, 75 mmol)依次加入烧瓶中，然后加入 MeOH (100 mL)，碘苯二乙酯(32.2 g, 100 mmol)，反应液在室温下敞口搅拌 30 min 后减压浓缩除去溶剂得到粗产品，粗品经柱层析(MeOH/DCM = 1/20)纯化得到化合物 **9b** (3.6 g)，无色油状物。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.12-2.93 (q, $J = 7.5$ Hz, 4H), 2.66 (s, 1H), 1.38 (t, $J = 7.5$ Hz, 6H).

第二步 1-((4-溴-2-氟苯基)亚氨基)-1,2-二乙亚砷 9c

将化合物 **9b** (400 mg, 3.3 mmol)、碳酸铯(1.6 g, 5 mmol)、1-溴-3-氟-4-碘苯(1.2 g, 4 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (92 mg, 0.1 mmol)及 Xantphos (173 mg, 0.3 mmol)加入到 1,4-二氧六环 (12 mL)中，反应液加热至 100 °C 反应 16 h。反应液经硅藻土过滤，乙酸乙酯(100 mL)洗涤滤饼，饱和食盐水(50 mL)洗涤，有机相用无水硫酸钠干燥，减压浓缩得到粗产品，粗品经柱层析(PE/EtOAc = 4/1 to 3/2)纯化得到化合物 **9c** (0.8 g)，棕黄色油状物。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.18 ((dd, $J = 10.0$, 2.4 Hz, 1H), 7.15 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 8.4$, 2.4 Hz, 1H), 3.27-3.12 (m, 4H), 1.41 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H).

第三步 1-((4-(4,4,5,5-甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-3-氟苯基)亚氨基)-1,2-二乙亚砷 9d

将化合物 **9c** (500 mg, 1.7 mmol)、联硼酸频那醇酯 **1e** (518 mg, 2.0 mmol)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (249 mg, 0.34 mmol)、乙酸钾(500 mg, 5.1 mmol)和 1,4-二氧六环(10 mL)加入到封管中，氩气置换三次，密封，将反应液加热至 90 °C 搅拌 16 h。加入水(10 mL)，用 DCM (20 mL $\times$ 3)萃取。有机相用饱和食盐水(20 mL)洗涤，经无水硫酸钠干燥，减压浓缩得到粗产品，粗品经柱层析(PE/EtOAc = 3/2)纯化得到化合物 **9d**(360 mg)，白色固体。

$\text{MS (ESI) } m/z$ 342 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.45 (dd, $J = 11.2$, 1.6 Hz, 1H), 7.41 (dd, $J = 8.0$, 1.6 Hz, 1H), 7.27 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.31-3.16 (m, 4H), 1.41 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H), 1.32 (s, 12H).

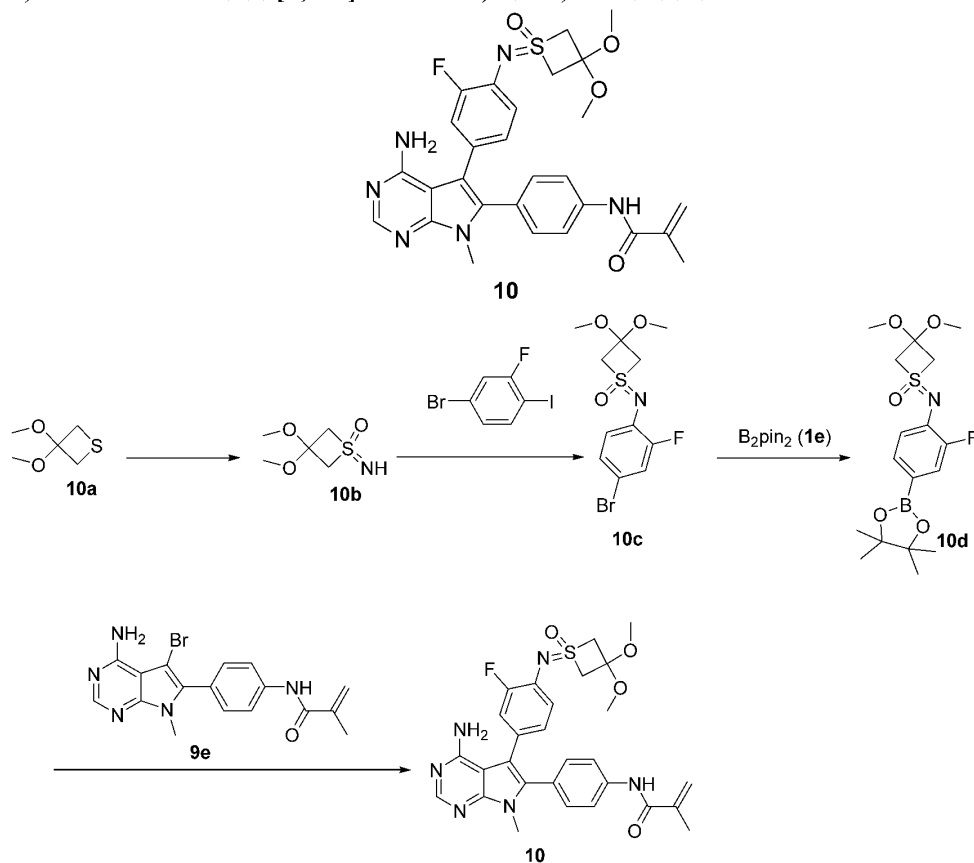
第四步 *N*-(4-(4-氨基-5-(4-(二乙基(氧代)1 λ^6 -硫杂亚基)-3-氟苯基)-7-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-苯基)甲基丙烯酰胺 **9**

将化合物 **9e** (300 mg, 0.88 mmol)、化合物 **9d** (283 mg, 0.73 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (84 mg, 0.072 mmol)和 K₃PO₄ (464 mg, 2.2 mmol)加入封管中, 氩气置换三次, 加入 1,4-二氧六环 (10 mL)和 H₂O (1 mL), 密封, 将反应液加热至 100 °C 搅拌 16 h。加入二氯甲烷(20 mL)和饱和食盐水(10 mL), 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗产品, 粗品经柱层析(MeOH/DCM = 1/10)纯化得到化合物 **9**(52 mg), 白色固体。

MS (ESI) *m/z* 521 [M + H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.26 (s, 1H), 7.56-7.42 (m, 3H), 7.20-7.12 (m, 3H), 6.82 (d, *J* = 10.5 Hz, 2H), 5.74 (s, 1H), 5.43 (s, 1H), 5.27 (brs, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.20-3.09 (m, 4H), 2.01 (s, 3H), 1.37 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H).

实施例 10 *N*-(4-(4-氨基-5-(4-((3,3-二甲氧基-1-氧代-1 λ^6 -硫杂环丁烷-1-亚基)氨基)-3-氟苯基)-7-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-苯基)甲基丙烯酰胺



第一步 1-亚氨基-3,3-二甲氧基-1 λ^6 -硫杂环丁烷-1-氧化物 **10b**

将 3,3-二甲氧基硫杂环丁烷 **10a** (2.68 g, 20 mmol)、氨基甲酸铵(2.34 g, 30 mmol)依次加入烧瓶中, 然后加入 MeOH (80 mL), 碘苯二乙酯(12.9 g, 40 mmol), 反应液在室温下敞口搅拌 30 min 后减压浓缩除去溶剂得到粗产品, 粗品经柱层析(MeOH/DCM = 1/20)纯化得到化合物 **10b** (0.9 g), 无色油状物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.15 (s, 4H), 3.25 (s, 6H).

第二步 1-((4-溴-2-氟苯基)亚氨基)-3,3-二甲氧基-1 λ^6 -硫杂环丁烷-1-氧化物 10c

将化合物 **10b** (380 mg, 2.3 mmol)、碳酸铯(1.13 g, 3.45 mmol)、1-溴-3-氟-4-碘苯 (832 mg, 2.76 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (105 mg, 0.12 mmol)及 Xantphos (200 mg, 0.36 mmol)加入到 1,4-二氧六环(10 mL)中, 反应液加热至 100 °C 反应 16 h。反应液经硅藻土过滤, 乙酸乙酯(100 mL)洗涤滤饼, 饱和食盐水(50 mL)洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗产品, 粗品经柱层析(PE/EtOAc = 4/1 to 3/2)纯化得到化合物 **10c** (0.4 g), 淡黄色固体。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.20 (dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.26 (s, 3H).

第三步 1-((2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯基)亚氨基)-3,3-二甲氧基-1 λ^6 -硫杂环丁烷-1-氧化物 10d

将化合物 **1d** (600 mg, 1.77 mmol)、联硼酸频那醇酯(541 mg, 2.13 mmol)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (259 mg, 0.35 mmol)、乙酸钾(520 mg, 5.31 mmol)和 1,4-二氧六环(10 mL)加入到封管中, 氩气置换三次, 密封, 将反应液加热至 90 °C 搅拌 16 h。加入水(10 mL), 用 DCM (20 mL $\times$ 3)萃取。有机相用饱和食盐水(20 mL)洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗产品, 粗品经柱层析(PE/EtOAc = 3/2)纯化得到化合物 **10d** (580 mg), 棕黄色固体。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.50-7.45 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.05 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.41-4.25 (m, 4H), 3.28 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 1.32 (s, 12H).

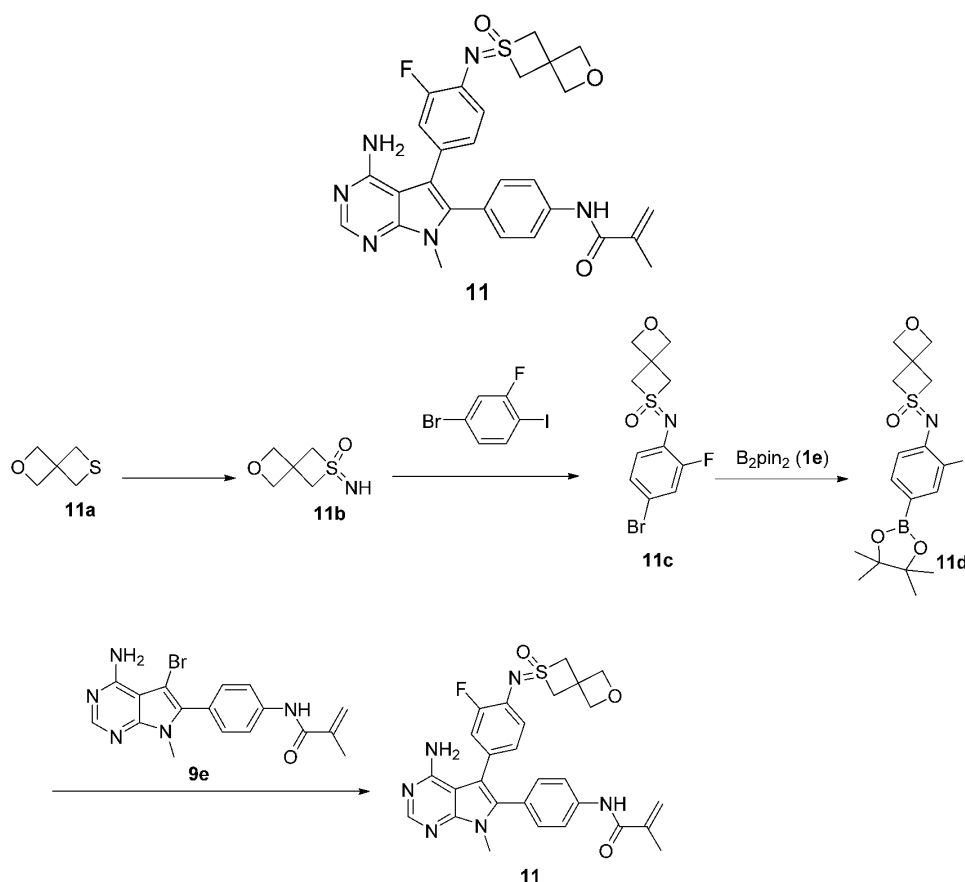
第四步 N-(4-(4-氨基-5-(4-((3,3-二甲氧基-1-氧代-1 λ^6 -硫杂环丁烷-1-亚基)氨基)-3-氟苯基)-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-苯基)甲基丙烯酰胺 10

将化合物 **9e**(185 mg, 0.48 mmol)、化合物 **10d**(154 mg, 0.4 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (46 mg, 0.04 mmol)和 K_3PO_4 (254 mg, 1.2 mmol)加入封管中, 氩气置换三次, 加入 1,4-二氧六环 (5 mL)和 H_2O (0.5 mL), 密封, 将反应液加热至 100 °C 搅拌 16 h。加入二氯甲烷(20 mL)和饱和食盐水(10 mL), 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗品, 粗品经柱层析(MeOH/DCM = 1/10)纯化得到化合物 **10** (19 mg), 白色固体。

MS (ESI) m/z 565 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.34 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.00 (dd, J = 9.2, 7.6 Hz, 1H), 6.95-6.88 (m, 2H), 5.79 (s, 1H), 5.47 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.07 (brs, 2H), 4.37 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 4.29 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 2.06 (s, 3H).

实施例 11 N-(4-(4-氨基-5-(3-氟-4-(6-氧代-2-氧杂-6 λ^6 -噻螺[3.3]庚烷-6-亚基)氨基)苯基)-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-苯基)甲基丙烯酰胺



第一步 6-亚氨基-2-氧代-6 λ^6 -噻螺环[3.3]庚烷-6-氧化物 11b

- 将化合物 **11a** (1.74 g, 15 mmol)、氨基甲酸铵(1.75 g, 22.5 mmol)依次加入烧瓶中，
 5 然后加入 MeOH (100 mL)，碘苯二乙酯(9.66 g, 30 mmol)，反应液在室温下敞口搅拌 30 min 后减压浓缩除去溶剂得到粗产品，粗品经柱层析(MeOH/DCM = 1/20)纯化得到化合物 **11b** (0.7 g)，无色油状物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.85 (s, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.28 (s, 4H), 2.04 (s, 1H).

10 第二步 6-((4-溴-2-氟苯基)亚氨基)-2-氧代-6 λ^6 -噻螺环[3.3]庚烷-6-氧化物 11c

- 将化合物 **11b** (480 mg, 3.3 mmol)、碳酸铯(1.59 g, 4.9 mmol)、1-溴-3-氟-4-碘苯(1.2 g, 3.9 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (92 mg, 0.1 mmol)及 Xantphos (174 mg, 0.3 mmol)加入到 1,4-二氧六环(15 mL)中，反应液加热至 100 $^\circ\text{C}$ 反应 16 h。反应液经硅藻土过滤，乙酸乙酯(100 mL)洗涤滤饼，饱和食盐水(50 mL)洗涤，有机相用无水硫酸钠干燥，减压浓缩得到粗产品，
 15 粗品经柱层析(PE/EtOAc = 4/1 to 3/2)纯化得到化合物 **11c** (0.6 g)，棕黄色固体。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.20 (dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 7.13 (ddd, J = 8.4, 2.4, 1.0 Hz, 1H), 6.93 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.82 (s, 2H), 4.45 (d, J = 14.0 Hz, 2H), 4.39 (d, J = 14.0 Hz, 2H).

20 第三步 6-((2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯基)亚氨基)-2-氧代-6 λ^6 -噻螺环[3.3]庚烷-6-氧化物 11d

将化合物 **11c** (260 mg, 0.81 mmol)、联硼酸频那醇酯 (248 mg, 0.98 mmol)、
Pd(dppf)Cl₂ (119 mg, 0.16 mmol)、乙酸钾(238 mg, 2.43 mmol)和 1,4-二氧六环(5 mL)加入
到封管中, 氩气置换三次, 密封, 将反应液加热至 90 °C 搅拌 16 h。加入水(10 mL), 用
DCM (20 mL × 3)萃取。有机相用饱和食盐水(20 mL)洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 减压浓
5 缩得到粗产品, 粗品经柱层析(PE/EtOAc = 3/2)纯化得到化合物 **11d** (230 mg), 棕黄色固
体。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47 (dd, *J* = 5.2, 1.2 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.04 (t, *J* =
8.0 Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.85 (s, 2H), 4.50 (d, *J* = 14.0 Hz, 2H), 4.42 (d, *J* = 14.0 Hz, 2H),
1.32 (s, 12H).

10

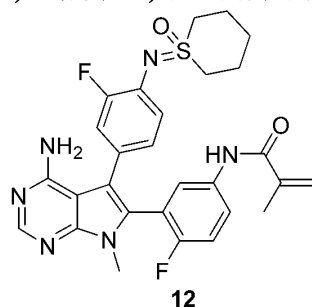
第四步 *N*-(4-(4-氨基-5-(3-氟-4-(6-氧代-2-氧杂-6λ⁶-噻螺[3.3]庚烷-6-亚基)氨基)苯
基)-7-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-苯基)甲基丙烯酰胺 **11**

将化合物 **8e** (150 mg, 0.4 mmol)、化合物 **11d** (143 mg, 0.37 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (43 mg,
0.037 mmol)和 K₃PO₄ (235 mg, 1.1 mmol)加入封管中, 氩气置换三次, 加入 1,4-二氧六环
15 (4 mL)和 H₂O (0.4 mL), 密封, 将反应液加热至 100 °C 搅拌 16 h。加入二氯甲烷(20 mL)
和饱和食盐水(10 mL), 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗产品, 粗品经
柱层析(MeOH/DCM = 1/10)纯化得到化合物 **11** (15 mg), 白色固体。

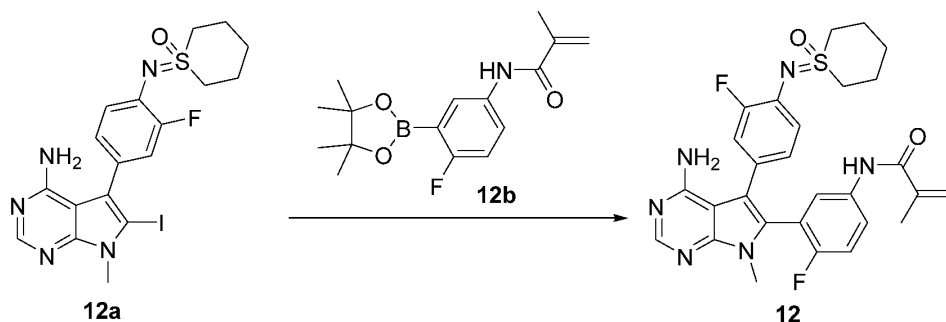
MS (ESI) *m/z* 547 [M + H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.29 (s, 1H), 7.58-7.43 (m, 3H), 7.15 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H),
20 6.98-6.80 (m, 3H), 5.73 (s, 1H), 5.42 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.82 (s, 2H), 4.79 (s,
2H), 4.45 (d, *J* = 14.1 Hz, 2H), 4.37 (d, *J* = 14.1 Hz, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.00 (s, 3H).

实施例 12 *N*-(3-(4-氨基-5-(3-氟-4-((1-氧代四氢-2*H*-1λ⁶-噻喃-1-亚基)氨基)苯基)-7-
甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-4-氟苯基)甲基丙烯酰胺



25



将化合物 **12a** (150 mg, 0.3 mmol)、化合物 **12b** (105 mg, 0.36 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (35 mg,

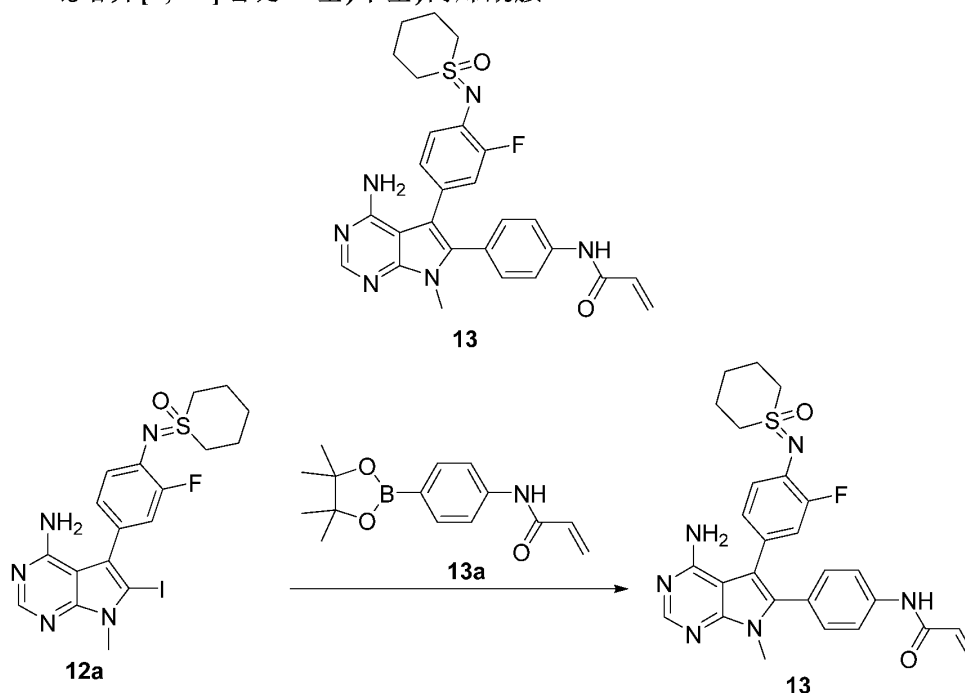
0.03 mmol)和 K_3PO_4 (192 mg, 0.9 mmol)加入封管中, 氩气置换三次, 加入 1,4-二氧六环 (3 mL)和 H_2O (0.3 mL), 密封, 将反应液加热至 $90^\circ C$ 搅拌 16 h。加入二氯甲烷(40 mL) 和饱和食盐水(10 mL), 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗产品, 粗品经柱层析(MeOH/DCM = 1/10)纯化得到化合物 **12** (10 mg), 白色固体。

5 MS (ESI) m/z 551 $[M + H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.36 (s, 1H), 7.65 (ddd, $J = 8.8, 4.4, 2.8$ Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.30 (dd, $J = 6.0, 2.8$ Hz, 1H), 7.19 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.12 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.00-6.88 (m, 2H), 5.76 (s, 1H), 5.46 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 5.11 (brs, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.36-3.28 (m, 2H), 3.17-3.10 (m, 2H), 2.18-2.10 (m, 4H), 2.03 (s, 3H), 1.66-1.58 (m, 2H).

10

实施例 13 *N*-(4-(4-氨基-5-(3-氟-4-((1-氧代四氢-2*H*-1 λ^6 -噻喃-1-亚基)胺基)苯基)-7-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)苯基)丙烯酰胺



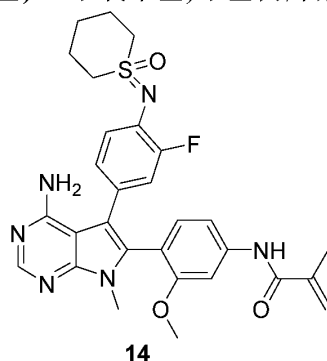
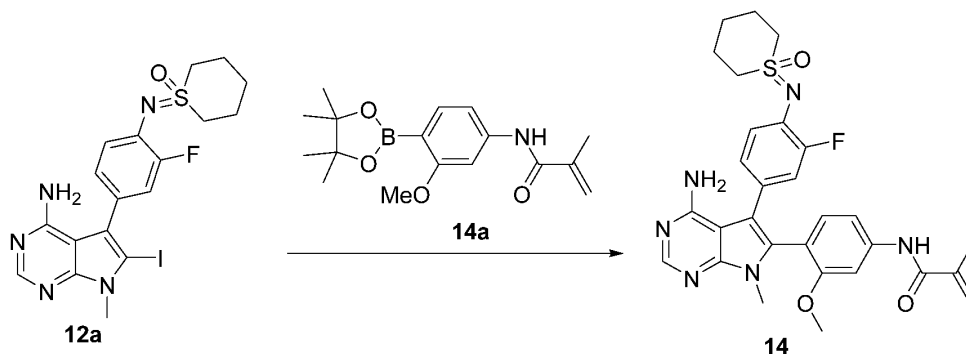
15 将化合物 **12a** (150 mg, 0.3 mmol)、化合物 **13a** (107 mg, 0.39 mmol)、 $Pd(PPh_3)_4$ (69 mg, 0.06 mmol)和 K_3PO_4 (192 mg, 0.9 mmol)加入封管中, 氩气置换三次, 加入 1,4-二氧六环 (6 mL)和 H_2O (0.6 mL), 密封, 将反应液加热至 $90^\circ C$ 搅拌 16 h。加入二氯甲烷(40 mL) 和饱和食盐水(10 mL), 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗产品, 粗品经柱层析(MeOH/DCM = 1/10)纯化得到化合物 **13** (13 mg), 白色固体。

20 MS (ESI) m/z 519 $[M + H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.28 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.59 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.17 (m, 1H), 6.90-6.84 (m, 2H), 6.44 (dd, $J = 16.8, 1.2$ Hz, 1H), 6.28 (dd, $J = 16.8, 10.0$ Hz, 1H), 5.77 (dd, $J = 10.0, 1.2$ Hz, 1H), 5.60 (brs, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.35-3.29 (m, 2H), 3.18-3.11 (m, 2H), 2.13-2.06 (m, 4H), 1.79-1.70 (m, 1H), 1.66-1.58 (m, 1H).

25

实施例 14 *N*-(4-(4-氨基-5-(3-氟-4-((1-氧代四氢-2*H*-1 λ^6 -噻喃-1-亚基)氨基)苯基)-7-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-3-甲氧苯基)甲基丙烯酰胺



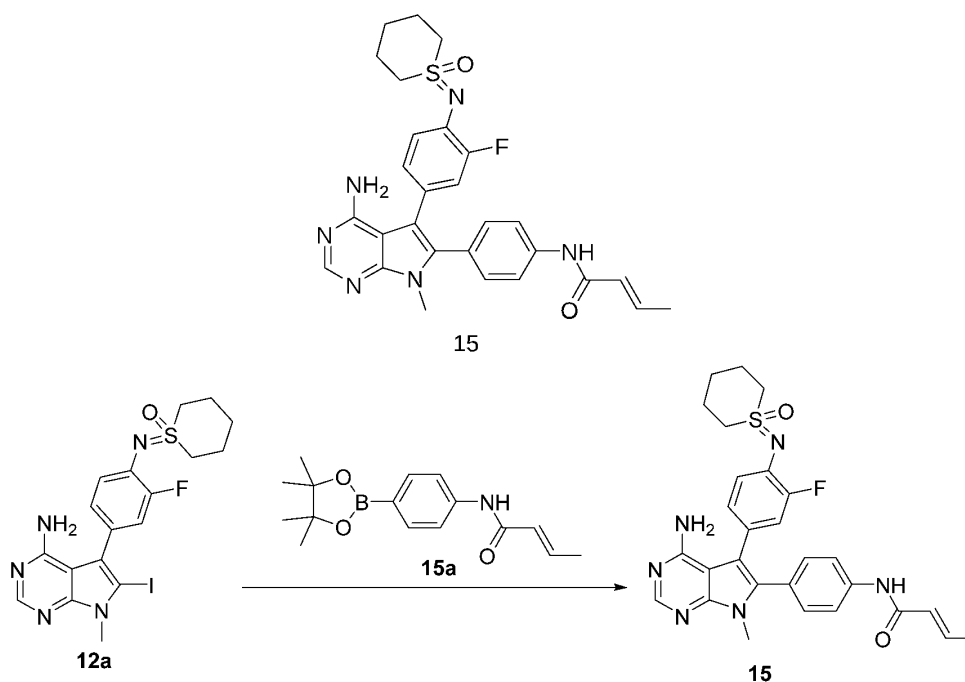
5 将化合物 **12a** (50 mg, 0.1 mmol)、化合物 **14a** (38 mg, 0.12 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (23 mg, 0.02 mmol)和 K₃PO₄ (64 mg, 0.3 mmol)加入封管中, 氩气置换三次, 加入 1,4-二氧六环(2 mL)和 H₂O (0.2 mL), 密封, 将反应液加热至 90 °C 搅拌 16 h。加入二氯甲烷(20 mL)和饱和食盐水(10 mL), 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗产品, 粗品经柱层析(MeOH/DCM = 1/10)纯化得到化合物 **14** (10 mg), 白色固体。

10 MS (ESI) *m/z* 563 [M + H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.27 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.16 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.91-6.85 (m, 1H), 6.76 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 5.81 (brs, 2H), 5.50 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.30 (m, 2H), 3.14 (m, 2H), 2.14-2.06 (m, 4H), 2.07 (s, 3H), 1.78-1.69 (m, 1H), 1.66-1.56 (m, 1H).

15

实施例 15 (*E*)-*N*-(4-(4-氨基-5-(3-氟-4-((1-氧代四氢-2*H*-1 λ^6 -噻喃-1-亚基)氨基)苯基)-7-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-苯基)-2-丁烯酰胺

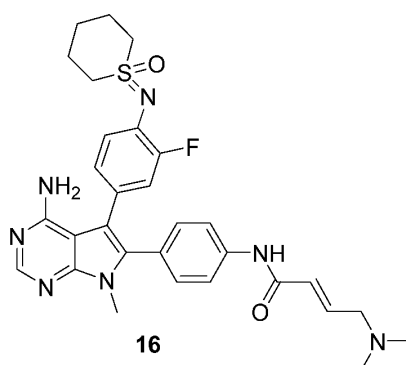


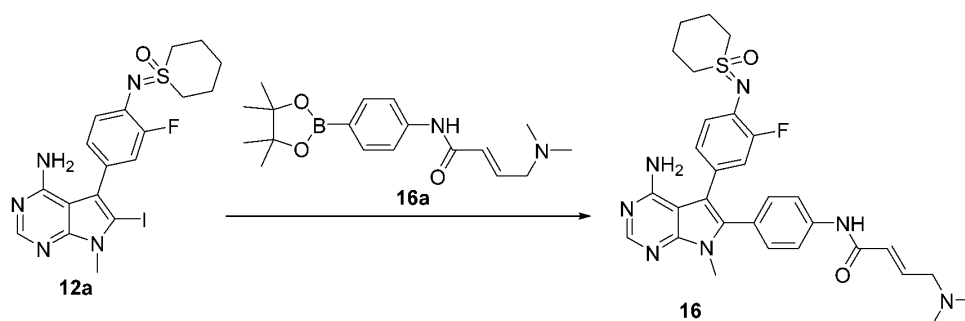
将化合物 **12a** (150 mg, 0.3 mmol)、化合物 **15a** (103 mg, 0.36 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (35 mg, 0.03 mmol)和 K₃PO₄ (192 mg, 0.9 mmol)加入封管中，氩气置换三次，加入 1,4-二氧六环 (5 mL)和 H₂O (0.5 mL)，密封，将反应液加热至 90 °C 搅拌 16 h。加入二氯甲烷(40 mL)和饱和食盐水(10 mL)，萃取，有机相用无水硫酸钠干燥，减压浓缩得到粗产品，粗品经柱层析(MeOH/DCM = 1/10)纯化得到化合物 **15** (7 mg)，白色固体。

MS (ESI) m/z 533 [M + H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.21-7.16 (m, 4H), 7.05-6.96 (m, 1H), 6.92-6.87 (m, 2H), 5.96 (dd, J = 15.1, 1.8 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.38-3.28 (m, 2H), 3.20-3.11 (m, 2H), 2.15-2.06 (m, 4H), 1.93 (dd, J = 6.9, 1.7 Hz, 3H), 1.79-1.71 (m, 1H), 1.69-1.61 (m, 1H).

实施例 16 (*E*)-*N*-(4-(4-氨基-5-(3-氟-4-((1-氧代四氢-2*H*-1λ⁶-噻喃-1-亚基)氨基)苯基)-7-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-苯基)-4-(二甲氨基)-2-丁烯酰胺



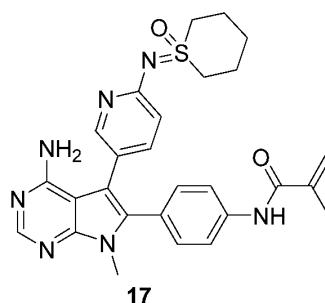


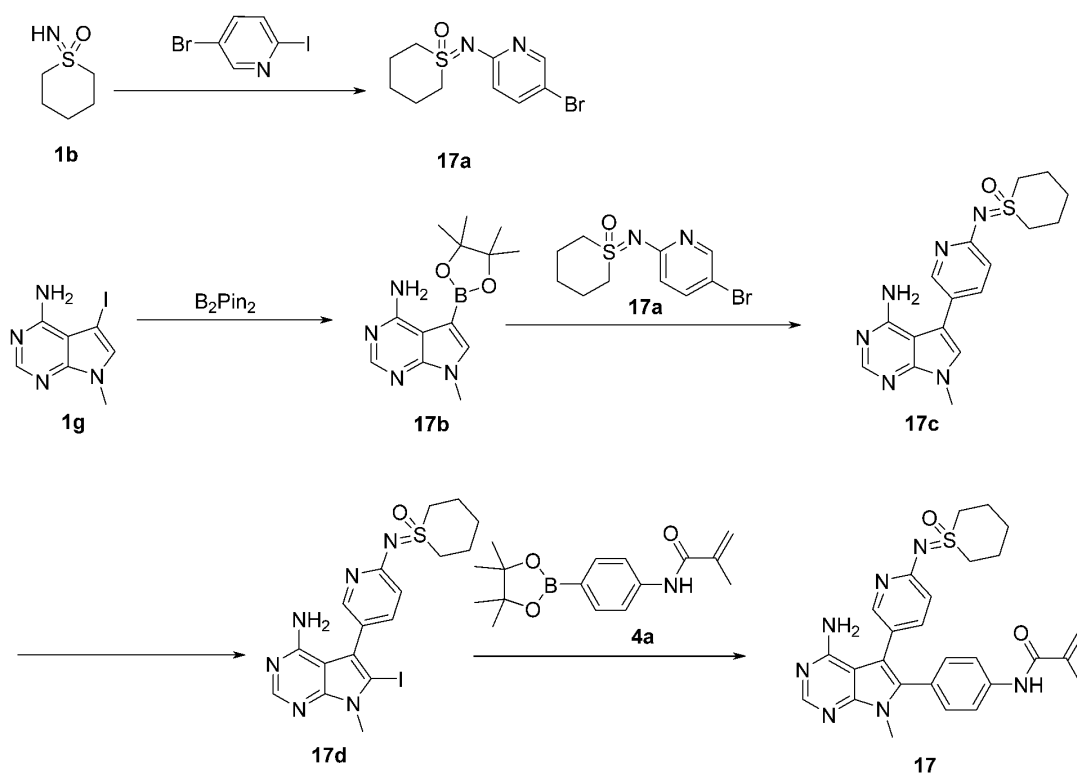
将化合物 **12a** (100 mg, 0.2 mmol)、化合物 **16a** (77 mg, 0.24 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (23 mg, 0.02 mmol)和 K₃PO₄ (127 mg, 0.6 mmol)加入封管中，氩气置换三次，加入 1,4-二氧六环 (3 mL)和 H₂O (0.3 mL)，密封，将反应液加热至 90 °C 搅拌 16 h。加入二氯甲烷(40 mL)和饱和食盐水(10 mL)，萃取，有机相用无水硫酸钠干燥，减压浓缩得到粗产品，粗品经柱层析(MeOH/DCM = 1/10)纯化得到化合物 **16** (16 mg)，白色固体。

MS (ESI) *m/z* 574 [M - H]⁻.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.44 (s, 1H), 7.68-7.60 (m, 3H), 7.36-7.28 (m, 3H), 7.11-7.04 (m, 1H), 6.99 (d, *J* = 9.5 Hz, 2H), 6.23 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.45-3.40 (m, 2H), 3.26-3.20 (m, 4H), 2.37 (s, 6H), 2.28-2.16 (m, 4H), 1.86-1.79 (m, 1H), 1.78-1.66 (m, 1H).

实施例 17 *N*-[4-(4-氨基-7-甲基-5-(6-((1-氧代四氢-2*H*-1λ⁶-噻喃-1-亚基)氨基)吡啶-3-基)吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)苯基)甲基丙烯酰胺





第一步 1-[(5-溴吡啶-2-基)亚氨基]-1,4-噻喃 1-氧化物 17a

在室温下，向圆底烧瓶中依次加入化合物 **1b** (1 g, 7.52 mmol)，5-溴-2-碘吡啶 (2.35 g, 8.27 mmol)，三(二亚苄基丙酮)二钯 (173.99 mg, 0.19 mmol)，4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (324.03 mg, 0.56 mmol)，碳酸铯 (3.43 g, 10.53 mmol)，1,4-二氧六环 (20 ml) 及搅拌子，随后抽真空且用氮气吹扫三次。升温至 100 °C 搅拌反应 16 h。反应完成后，冷却至室温，将混合物减压浓缩得到粗产品，粗品经柱层析纯化 (PE/EtOAc = 1/1) 得化合物 **17a** (700 mg)，淡黄色固体。

MS (ESI) m/z 289 $[M + H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.16 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.72 (dd, $J = 4.0, 4.0$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.63-3.62 (m, 2H), 3.43-3.42 (m, 2H), 2.02-1.81 (m, 4H), 1.62-1.59 (m, 2H).

第二步 7-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-胺 17b

在室温下，向圆底烧瓶中依次加入化合物 **1g** (5 g, 18.25 mmol)、联硼酸频那醇酯 (6.95 g, 27.37 mmol)、乙酸钾 (5.34 g, 54.75 mmol)、1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钯 (1.34 mg, 1.83 mmol) 和二甲基亚砜 (25 mL)，随后抽真空且用氮气吹扫三次。升温至 100 °C 搅拌反应 1 h。反应完成后，冷却至室温，将混合物用水稀释，乙酸乙酯萃取 (20 mL $\times$ 3)，饱和食盐水洗涤 (30 mL)，合并有机相经无水硫酸钠干燥后减压浓缩得到粗产品，粗品经柱层析纯化 (DCM/MeOH = 15/1) 得化合物 **17b** (700 mg)，红棕色固体。

MS (ESI) m/z 275 $[M + H]^+$.

第三步 1-((5-(4-氨基-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-5-基)吡啶-2-基)亚氨基)六氢

-1 λ^6 -噻喃 1-氧化物 17c

在室温下, 向圆底烧瓶中依次加入化合物 **17b**(500 mg, 1.82 mmol)、化合物 **17a**(471.74 mg, 1.64 mmol)、1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁二氯合钯(117.68 mg, 0.18 mmol)、氟化铯(829.37 mg, 5.46 mmol), *N,N*-二甲基甲酰胺(10 mL)和水(2.5 mL), 随后抽真空且用氮气吹扫三次。升温至 100 °C 搅拌反应 1 h。反应完成后, 冷却至室温, 将混合物用水稀释, 乙酸乙酯萃取(15 ml $\times$ 3), 饱和食盐水洗涤(20 ml), 合并有机相经无水硫酸钠干燥后减压浓缩得到粗产品, 粗品经柱层析纯化(DCM/MeOH = 10/1)得化合物 **17c**(400 mg), 棕色固体。

MS (ESI) m/z 357 $[M + H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.17-8.16 (m, 2H), 7.61 (dd, J = 4.0, 4.0 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.07 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.69-3.64 (m, 2H), 3.47-3.41 (m, 2H), 1.96-1.94 (m, 4H), 1.64-1.61 (m, 2H).

第四步 1-((5-(4-氨基-6-碘-7-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-5-基)吡啶-2-基)亚氨基)六氢-1 λ^6 -噻喃 1-氧化物 17d

在室温下, 向圆底烧瓶中加入化合物 **17c**(300 mg, 0.84 mmol)、二氯甲烷(3 ml)和三氟乙酸(287.33 mg, 2.52 mmol)。降温至 0 °C 后, 分批加入 *N*-碘代丁二酰亚胺(283.47 mg, 1.26 mmol), 自然升温至室温条件下继续搅拌反应 2 h。TLC 监测反应完成后, 将混合物减压浓缩得到粗产品, 粗品经柱层析纯化(DCM/MeOH = 10/1)得化合物 **17d**(65 mg), 白色固体。

MS (ESI) m/z 483 $[M + H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.10-8.09 (m, 2H), 7.55 (dd, J = 4.0, 4.0 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.95 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.70-3.66 (m, 1H), 3.51-3.45 (m, 2H), 3.17 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 1.97-1.96 (m, 4H), 1.66-1.62 (m, 2H).

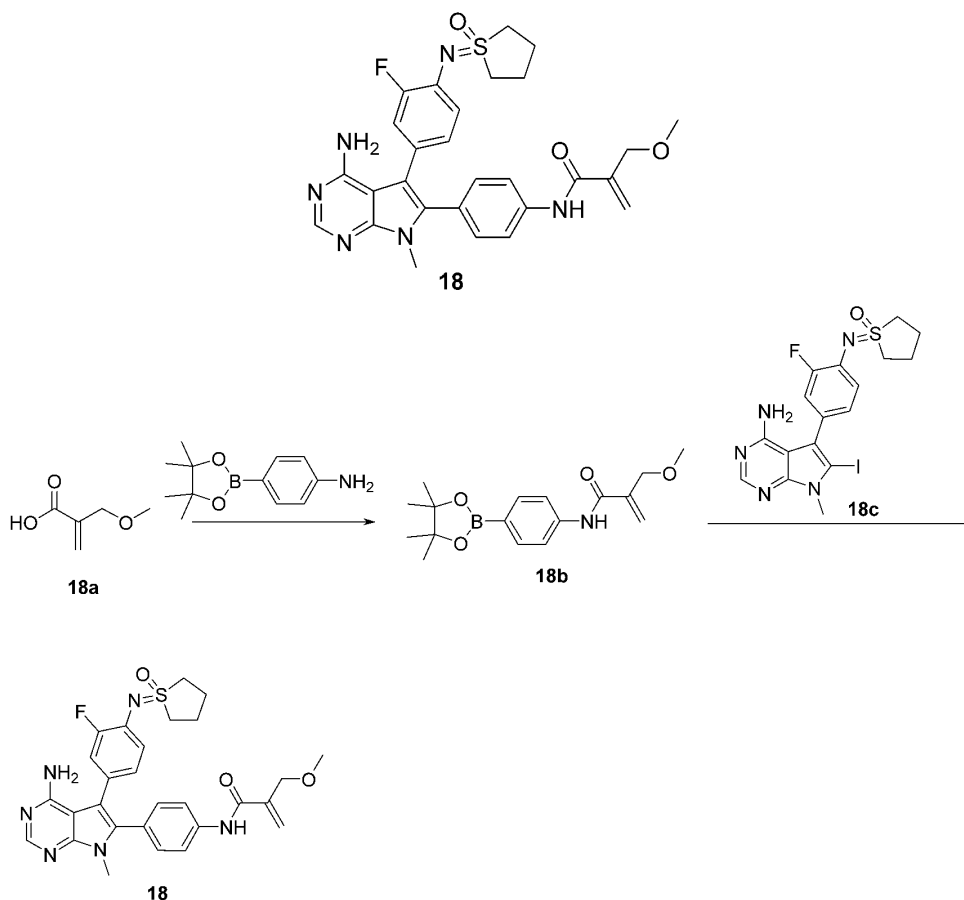
第五步 *N*-[4-(4-氨基-7-甲基-5-(6-((1-氧代四氢-2*H*-1 λ^6 -噻喃-1-亚基)氨基)吡啶-3-基)吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)苯基)甲基丙烯酸酰胺 17

在室温下, 向圆底烧瓶中依次加入化合物 **17d**(65 mg, 0.13 mmol), 化合物 **4a**(40.20 mg, 0.14 mmol), 氯[(正丁基二(1-金刚烷基)膦)-2-(2-氨基联苯)]钯(II) (8.69 mg, 0.013 mmol), 磷酸钾(55.12 mg, 0.26 mmol), *N,N*-二甲基乙酰胺(2 mL)/水(0.5 mL), 随后抽真空且用氮气吹扫三次。升温至 80 °C 搅拌反应 3 h。反应完成后, 冷却至室温, 将混合物减压浓缩得到粗产品, 粗品经柱层析纯化(DCM/MeOH = 10/1)得化合物 **17**(11.2 mg), 白色固体。

MS (ESI) m/z 516 $[M + H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.93 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.90 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.40 (dd, J = 4.0, 4.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.67 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.88 (s, 2H), 5.82 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 3.62 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.34-3.41 (m, 1H), 3.18-3.17 (m, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.95-1.93 (m, 4H), 1.61-1.58 (m, 2H).

实施例 18 *N*-(4-(4-氨基-5-(3-氟-4-((1-氧代四氢-1 λ^6 -噻吩-1-亚基)氨基)苯基)-7-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)苯基)-2-(甲氧基甲基)丙烯酸酰胺



第一步 7-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-胺 18b

- 5 将化合物 **18a**(150 mg, 1.29 mmol)和 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯胺 (197.23 mg, 0.90 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(3 mL)中, 再加入三乙胺(391.6 mg, 3.87 mmol)。降温至 0℃, 缓慢滴加 1-丙基磷酸酐 50 %乙酸乙酯溶液(820.90 mg, 1.93 mmol), 升温至室温搅拌反应 4 h。反应完成后, 将混合物用水稀释, 乙酸乙酯萃取(5 ml × 3), 饱和食盐水洗涤(10 mL), 合并有机相经无水硫酸钠干燥后减压浓缩得到粗产品, 粗品经
- 10 柱层析纯化(DCM/MeOH = 15/1)得化合物 **18b**(60 mg), 淡黄色固体。

MS (ESI) m/z 275 $[M + H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.00 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.97 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.30 (s, 3H), 1.29 (s, 12H).

- 15 **第二步 *N*-(4-(4-氨基-5-(3-氟-4-((1-氧代四氢-1 λ^6 -噻吩-1-亚基)氨基)苯基)-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)苯基)-2-(甲氧基甲基)丙烯酰胺 18**

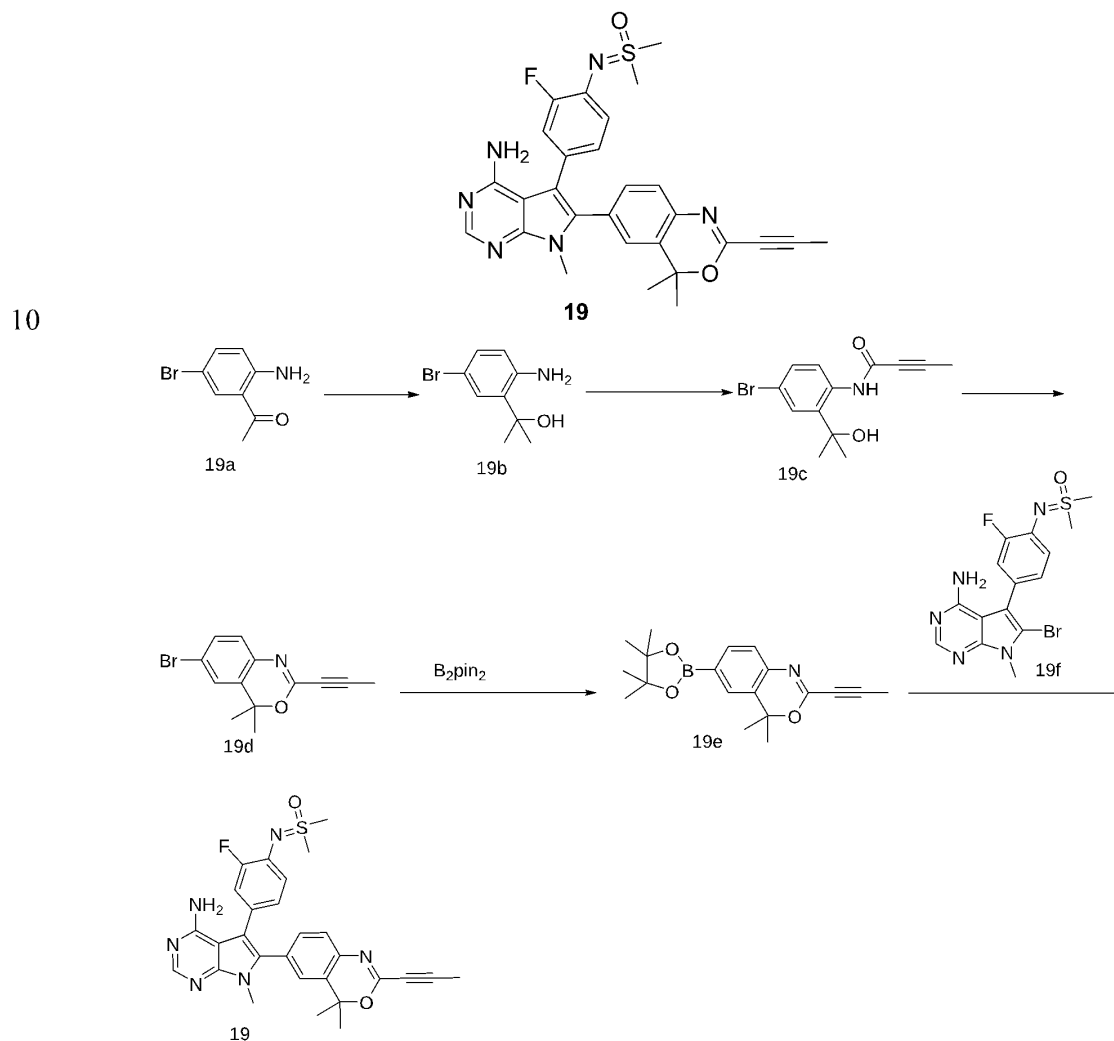
- 在室温下, 向圆底烧瓶中依次加入化合物 **18b**(60.00 mg, 0.19 mmol), 化合物 **18c** (82.50 mg, 0.17 mmol), 氯[(正丁基二(1-金刚烷基)膦)-2-(2-氨基联苯)]钯(II) (12.70 mg, 0.019 mmol), 磷酸钾(80.56 mg, 0.38 mmol), *N,N*-二甲基乙酰胺(2 mL)和水(0.5 mL), 随后抽真空且用氮气吹扫三次。升温至 80 °C 搅拌反应 3 h。反应完成后, 冷却至室温, 将
- 20 混合物减压浓缩得到粗产品, 粗品经柱层析纯化(DCM/MeOH = 15/1)得化合物 **18**(12.3

mg), 白色固体。

MS (ESI) m/z 549 $[M + H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.09 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.10 (t, $J = 20.0$ Hz, 1H), 6.99-6.95 (m, 2H), 6.02 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.42 (s, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.29-2.06 (m, 4H), 1.31 (s, 1H).

实施例 19 ((4-(4-氨基-6-(4,4-二甲基-2-(丙基-1-炔-1-基)-4H-苯并[d][1,3]噻嗪-6-基)-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-2-氟苯基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚砜



第一步 2-(2-氨基-5-溴苯基)丙-2-醇 19b

将化合物 19a (1 g, 4.67 mmol) 溶于四氢呋喃 (5 mL) 中, 冷却至 0 °C 左右, 加入甲基溴化镁的四氢呋喃溶液 (1 M, 7 mL), 加完恢复至室温下反应 2 h。反应液加入饱和氯化铵溶液 (20 mL) 淬灭, 乙酸乙酯萃取 (20 mL $\times$ 3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品经柱层析纯化 (PE/EtOAc = 10/1) 得化合物 19b (0.7 g), 白色固体。

MS (ESI) m/z 230 $[M + H]^+$.

第二步 *N*-(4-溴-2-(2-羟基丙基-2-基)苯基)丁-2-酰胺 19c

将化合物 **19b**(200 mg, 0.87 mmol)和 2-丁炔酸(73 mg, 0.87 mmol)溶于干燥的二氯甲烷(5 mL)中,冷却至 0 °C 左右,加入 1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐(183 mg, 0.95 mmol),恢复至室温反应 3 h,反应液浓缩,粗品经柱层析纯化(PE/EtOAc = 10/1)得化合物 **19c**(200 mg),黄色油状物。

MS (ESI) m/z 296 $[M + H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.90 (s, 1H), 8.04 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.52 – 7.35 (m, 2H), 6.38 (s, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.53 (s, 6H).

第三步 6-溴-4,4-二甲基-2-(丙基-1-炔-1-基)-4*H*-苯并[*d*][1,3]噁嗪 19d

将化合物 **19c**(540 mg, 1.82 mmol)溶于干燥的二氯甲烷(5 mL)中,加入甲磺酸(876 mg, 9.13 mmol),氮气保护下,升温至 45 °C 反应 16 h,冷却至室温,浓缩干溶剂,加入饱和碳酸氢钠溶液(20 mL),乙酸乙酯萃取(20 mL $\times$ 3),合并有机相,饱和食盐水洗涤(50 mL),减压浓缩得到粗品,粗品经柱层析纯化(PE/EtOAc = 50/1)得化合物 **19d**(240 mg),黄色油状物。

MS (ESI) m/z 278 $[M + H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.52 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.49 – 7.45 (m, 1H), 7.01 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.58 (s, 6H).

第四步 4,4-二甲基-2-(丙基-1-炔-1-基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-4*H*-苯并[*d*][1,3]噁嗪 19e

将化合物 **19d**(270 mg, 0.97 mmol)溶于干燥的 1,4-二氧六环(10 mL)中,依次加入联硼酸频那醇酯(370 mg, 1.46 mmol), 1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钯(71 mg, 0.097 mmol)和乙酸钾(285 mg, 2.91 mmol),氮气置换三次,氮气保护下升温至 90 °C 反应 18 h。冷却至室温,过滤,浓缩,粗品柱层析纯化(PE/EtOAc = 50/1)得到化合物 **19e**(140 mg),黄色油状物。

MS (ESI) m/z 325 $[M + H]^+$.

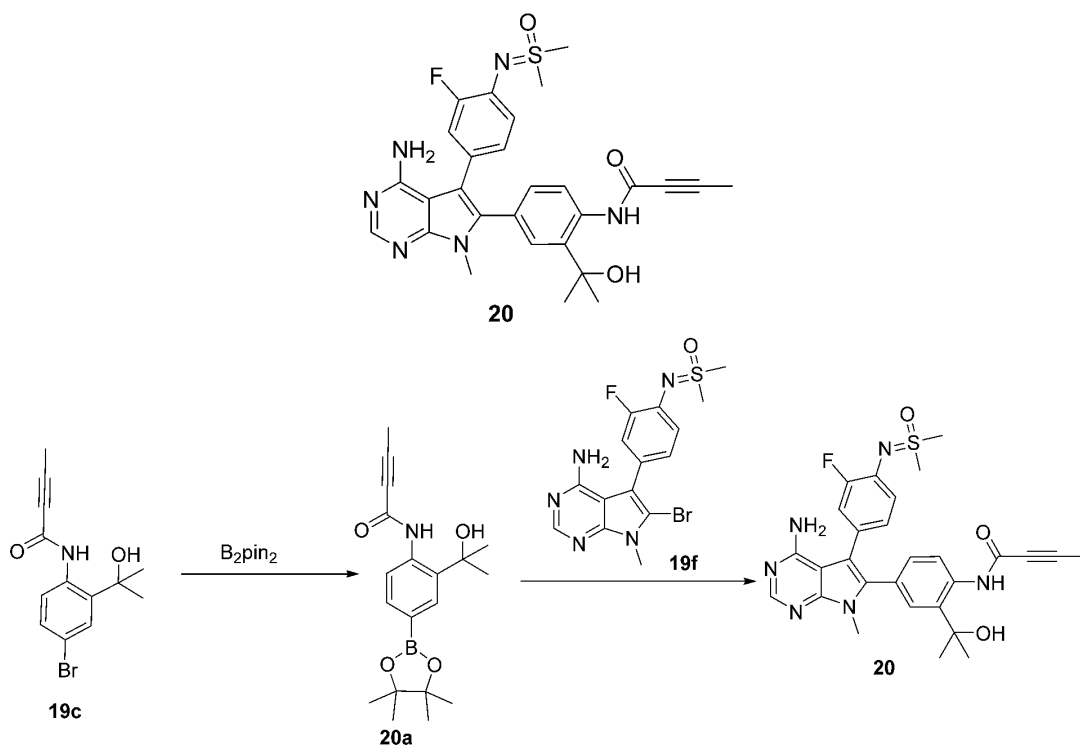
第五步 ((4-(4-氨基-6-(4,4-二甲基-2-(丙基-1-炔-1-基)-4*H*-苯并[*d*][1,3]噁嗪-6-基)-7-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-5-基)-2-氟苯基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚砷 19

将化合物 **19e**(66 mg, 0.20 mmol), ((4-(4-氨基-6-溴-7-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-5-基)-2-氟苯基)亚氨基)二甲基- λ^6 -砷 **19f**(70 mg, 0.17 mmol)溶于 1,4-二氧六环(7 mL)和水(1.5 mL)中,加入四(三苯基膦)钯(39.2 mg, 0.034 mmol), K_3PO_4 (108 mg, 0.51 mmol),氮气置换三次,升温至 90 °C 反应 2 h。冷却至室温,加入水(10 mL)稀释,二氯甲烷萃取(10 mL $\times$ 3),合并有机相,无水硫酸钠干燥,浓缩,粗品高效液相色谱分离(制备柱子: YMCC18, 流动相 A: 0.05% 氨水 in H_2O , 流动相 B: 乙腈, 30%~60% 乙腈, 40 mL/min)得到化合物 **19**(13 mg),白色固体。

MS (ESI) m/z 531 $[M + H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.20 (s, 1H), 7.29 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 15.3, 5.1 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.96 – 6.86 (m, 2H), 6.00 (brs, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.26 (s, 6H), 2.04 (s, 3H), 1.44 (s, 6H).

实施例 20 *N*-(4-(4-氨基-5-(4-((二甲基(氧代)- λ^6 -硫烷亚基)氨基)-3-氟苯基)-7-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-2-(2-羟基丙-2-基)苯基)丁-2-酰胺



第一步 *N*-(2-(2-羟基丙-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯基)丁-2-酰胺 **20a**

将化合物 **19c**(270 mg, 0.97 mmol)溶于干燥的 1,4-二氧六环(10 mL)中, 依次加入联硼酸频那醇酯(370 mg, 1.46 mmol)、Pd(dppf)Cl₂(71 mg, 0.097 mmol)和乙酸钾(285 mg, 2.91 mmol), 氮气置换三次, 氮气保护下升温至 90 °C 反应 18 h。冷却至室温, 过滤, 浓缩, 粗品柱层析纯化(PE/EtOAc = 50/1)得到化合物 **20a**(140 mg), 黄色油状物。

MS (ESI) *m/z* 343 [M + H]⁺.

第二步 *N*-(4-(4-氨基-5-(4-((二甲基(氧代)- λ^6 -硫烷亚基)氨基)-3-氟苯基)-7-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-2-(2-羟基丙-2-基)苯基)丁-2-酰胺 **20**

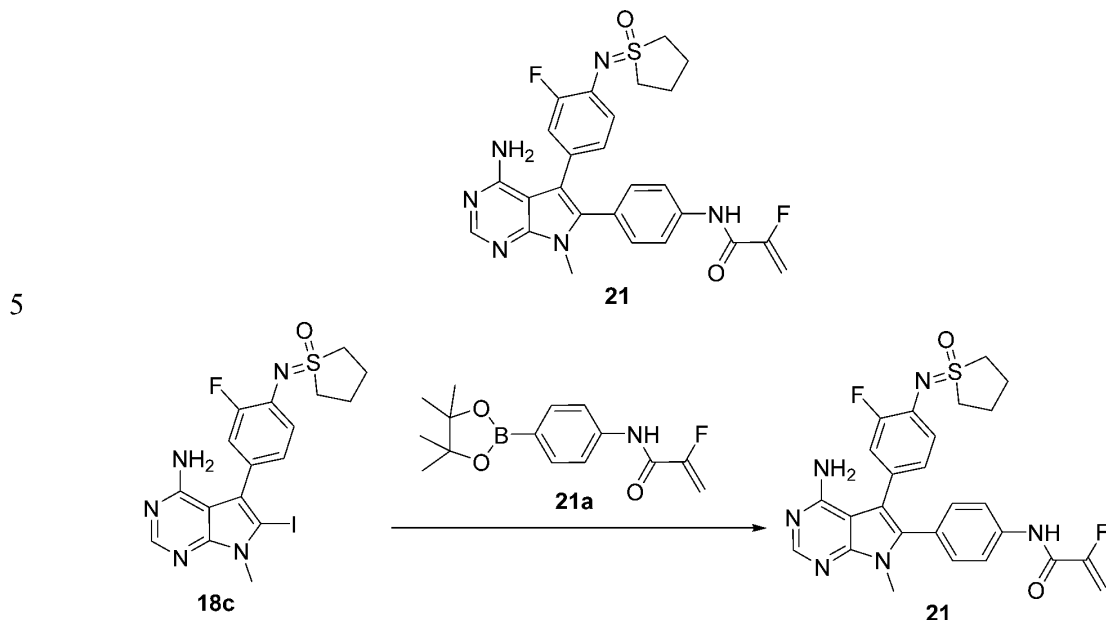
将化合物 **20a**(70 mg, 0.20 mmol), ((4-(4-氨基-6-溴-7-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-5-基)-2-氟苯基)亚氨基)二甲基- λ^6 -硫 **19f**(66 mg, 0.16 mmol)溶于 1,4-二氧六环(7 mL) 和水(1.5 mL)中, 加入四(三苯基膦)钯(39.2 mg, 0.034 mmol), K₃PO₄(108 mg, 0.51 mmol), 氮气置换三次, 升温至 90 °C 反应 2 h。冷却至室温, 加入水(10 mL)稀释, 二氯甲烷萃取(10 mL × 3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品高效液相色谱分离(制备柱子: YMCC₁₈, 流动相 A: 0.05% 氨水 in H₂O, 流动相 B: 乙腈, 30%~60% 乙腈, 40 mL/min)得到化合物 **20**(7.6 mg), 白色固体。

MS (ESI) *m/z* 549 [M + H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.71 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.21 – 7.10 (m, 3H), 6.92 (dd, *J* = 16.5, 11.0 Hz, 2H), 6.07 (brs, 2H), 5.02 (s, 1H), 3.66 (s,

3H), 3.26 (s, 6H), 2.00 (s, 3H), 1.49 (s, 6H).

实施例 21 *N*-(4-(4-氨基-5-(3-氟-4-((1-氧代四氢-1 λ ⁶-噻吩-1-亚基)氨基)苯基)-7-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)苯基)-2-氟丙烯酰胺

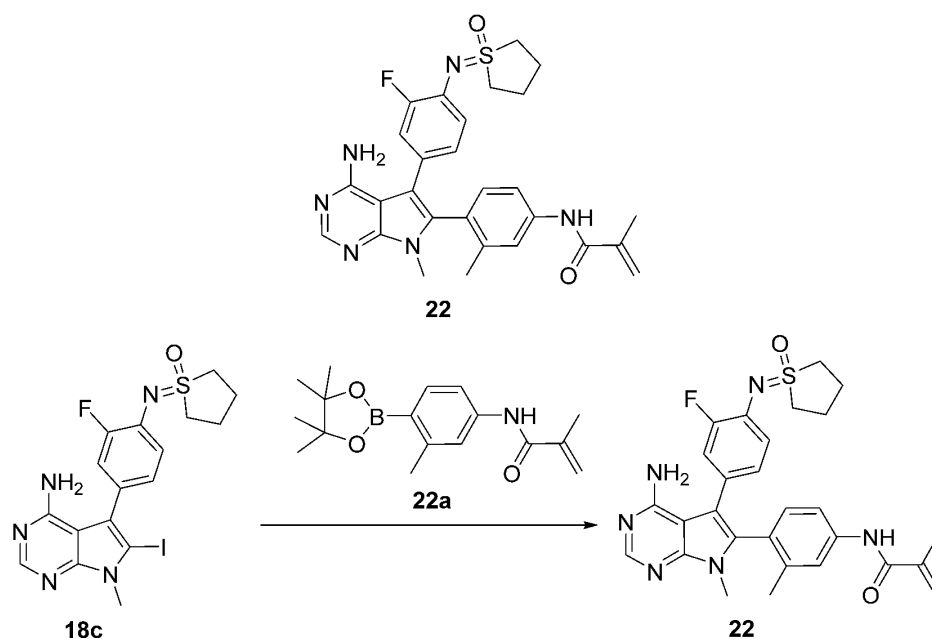


10 将化合物 **18c**(100 mg, 0.20 mmol), 化合物 **21a**(71 mg, 0.24 mmol)溶于 *N,N*-二甲基乙酰胺(4 mL)和水(1 mL)中, 加入氯[(正丁基二(1-金刚烷基)膦)-2-(2-氨基联苯)]钯(II)(13.8 mg, 0.02 mmol)和 K_3PO_4 (87.4 mg, 0.4 mmol), 氮气置换三次, 升温至 80 °C 反应 2 h。冷却至室温, 加入水(20 mL)稀释, 二氯甲烷萃取(20 mL $\times$ 3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品高效液相色谱分离(制备柱子: YMCC18, 流动相 A: 0.05% 氨水 in H_2O , 流动相 B: 乙腈, 30%~60% 乙腈, 40 mL/min)得到化合物 **21**(23.6 mg), 白色固体。

MS (ESI) m/z 523 $[M + H]^+$.

15 ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.40 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.26 – 7.16 (m, 1H), 7.05 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.93 (brs, 2H), 5.80 (s, 0.5H), 5.68 (s, 0.5H), 5.46 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.29-3.12 (m, 4H), 2.27-2.08 (m, 4H).

20 实施例 22 *N*-(4-(4-氨基-5-(3-氟-4-((1-氧代四氢-1 λ ⁶-噻吩-1-亚基)氨基)苯基)-7-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-3-甲基苯基)甲基丙烯酰胺

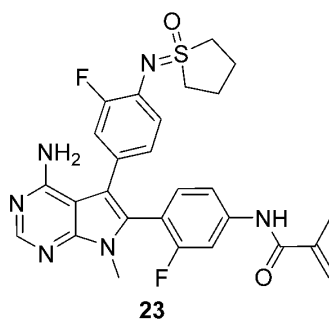


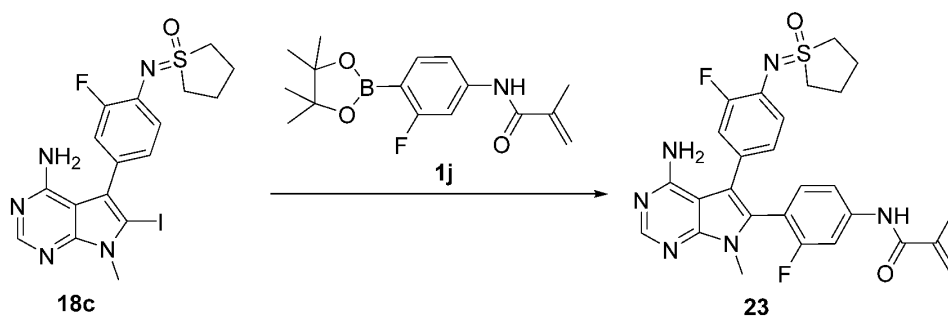
将化合物 **18c** (100 mg, 0.20 mmol), 化合物 **22a** (74 mg, 0.24 mmol) 溶于 N,N-二甲基乙酰胺 (4 mL) 和水 (1 mL) 中, 加入氯[(正丁基二(1-金刚烷基)膦)-2-(2-氨基联苯)]钯(II) (13.8 mg, 0.02 mmol) 和 K_3PO_4 (87.4 mg, 0.4 mmol), 氮气置换三次, 升温至 80 °C 反应 2 h。冷却至室温, 加入水 (20 mL) 稀释, 二氯甲烷萃取 (20 mL $\times$ 3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品高效液相色谱分离 (制备柱子: YMCC18, 流动相 A: 0.05% 氨水 in H_2O , 流动相 B: 乙腈, 30%~60% 乙腈, 40 mL/min) 得到化合物 **22** (30.9 mg), 白色固体。

MS (ESI) m/z 533 $[M + H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.83 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.67 – 7.58 (m, 2H), 7.27 (m, 2H), 7.01 (m, 1H), 6.87 (m, 1H), 5.99 (brs, 2H), 5.82 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.28 (m, 4H), 2.27 – 2.08 (m, 4H), 1.96 (s, 3H), 1.93 (s, 3H).

实施例 23 *N*-(4-(4-氨基-5-(3-氟-4-((1-氧代四氢-1 λ^6 -噻吩-1-亚基)氨基)苯基)-7-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-3-氟苯基)甲基丙烯酸酰胺



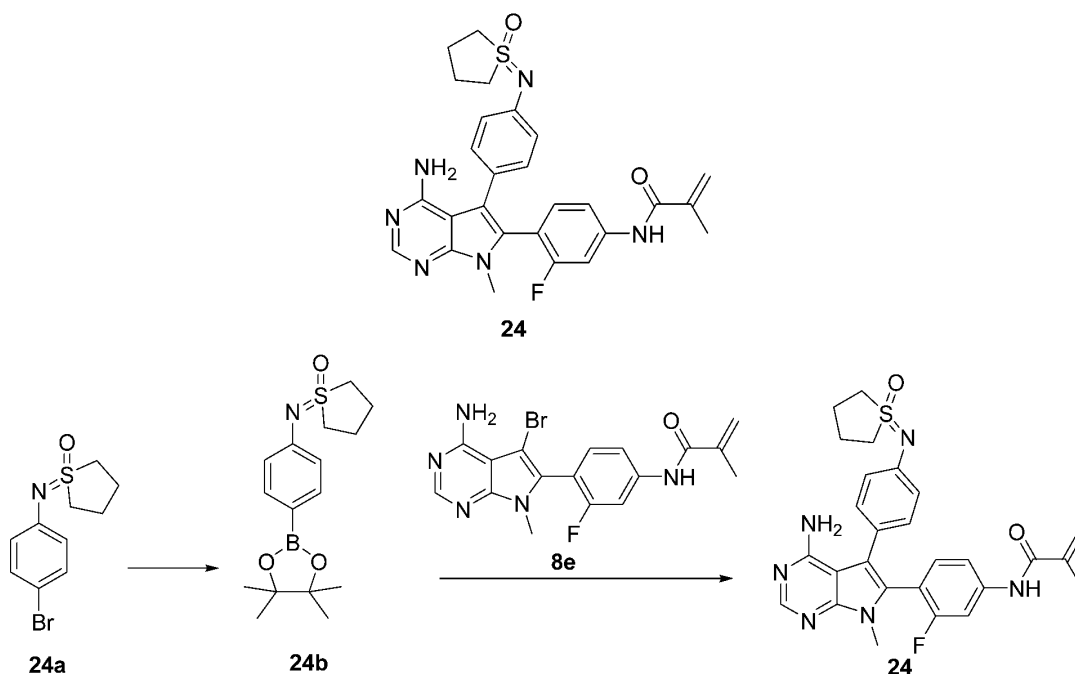


将化合物 **18c**(100 mg, 0.20 mmol), 化合物 **1j**(70 mg, 0.23 mmol)溶于 N,N-二甲基乙酰胺(4 mL)和水(1 mL)中, 加入氯[(正丁基二(1-金刚烷基)膦)-2-(2-氨基联苯)]钯(II)(13.8 mg, 0.02 mmol), K_3PO_4 (87.4 mg, 0.4 mmol), 氮气置换三次, 升温至 80 °C 反应 2 h。冷却至室温, 加入水(20 mL)稀释, 二氯甲烷萃取(20 mL $\times$ 3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品高效液相色谱分离(制备柱子: YMCC18, 流动相 A: 0.05%氨水 in H_2O , 流动相 B: 乙腈, 30%~60%乙腈, 40mL/min)得到化合物 **23**(17.5 mg), 白色固体。

MS (ESI) m/z 537 $[M + H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.12 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.31 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.05 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 10.7$ Hz, 2H), 6.04 (brs, 2H), 5.84 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.31 (m, 4H), 2.18 (dd, $J = 33.7, 6.6$ Hz, 4H), 1.97 (s, 3H).

实施例 24 *N*-(4-(4-氨基-7-甲基-5-(4-((1-氧代四氢-1 λ^6 -嘧吩-1-亚基)氨基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-3-氟苯基)甲基丙烯酸酰胺



第一步 1-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯基)亚氨基)四氢-1H-1 λ^6 -嘧吩-1-氧化物 **24b**

- 向 100 mL 圆底烧瓶中依次加入化合物 **24a**(1.02 g, 3.10 mmol), 联硼酸频那醇酯(0.973 g, 3.83 mmol), Pd(dppf)Cl₂(0.461 mg, 0.63 mmol), 醋酸钾(0.943g, 9.61 mmol), 1,4-二氧六环(20 mL)。升温至 100 °C 反应 4 h, 监测反应完成后, 冷却至室温, 硅藻土过滤, 乙酸乙酯萃取(50 mL × 3), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤(50 mL), 减压浓缩得到粗产品, 粗品经柱层析纯化(PE/EtOAc = 1/1)得化合物 **24b**(0.80 g), 黄色固体。

MS (ESI) m/z 322.2 [M + H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.62 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 3.37 – 3.30 (m, 1H), 3.15 – 3.08 (m, 1H), 2.20 (dd, J = 29.3, 6.9 Hz, 2H), 1.26 (s, 6H).

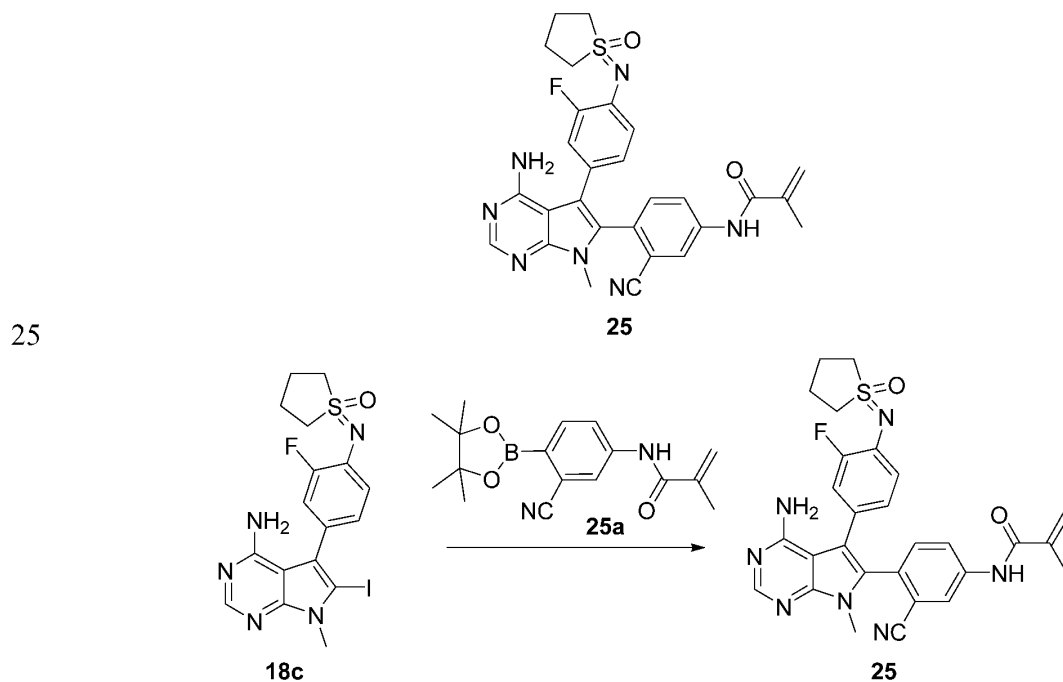
- 10 第二步 *N*-(4-(4-氨基-7-甲基-5-((1-氧代四氢-1 λ^6 -噻吩-1-亚基)氨基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-3-氟苯基)甲基丙烯酰胺 **24**

- 向 25 mL 圆底烧瓶中依次加入化合物 **24b**(45 mg, 0.14 mmol), 化合物 **8e**(50 mg, 0.12 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (20 mg, 0.03 mmol), 磷酸钾(80 mg, 0.38 mmol), 1,4-二氧六环(5 mL) 和水(1 mL)。升温至 80 °C 反应 0.5 h, 监测反应完成后, 冷却至室温, 硅藻土过滤, 乙酸乙酯萃取(20 mL × 3), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤(20 mL), 减压浓缩得到粗产品, 粗品经柱层析纯化(DCM/MeOH = 6/1)得化合物 **24**(22 mg), 白色固体。

MS (ESI) m/z 519.41 [M + H]⁺.

- ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (s, 1H), 7.65 – 7.61 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.05 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.00 (t, J = 4.1 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.73 (s, 1H), 5.45 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 3.59 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 3.36 (dd, J = 12.6, 6.0 Hz, 2H), 3.13 (dd, J = 12.8, 6.6 Hz, 2H), 2.29 – 2.19 (m, 3H), 1.99 (d, J = 10.1 Hz, 3H).

实施例 25 *N*-(4-(4-氨基-5-(3-氟-4-((1-氧代四氢-1 λ^6 -噻吩-1-亚基)氨基)苯基)-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-3-氟苯基)甲基丙烯酰胺

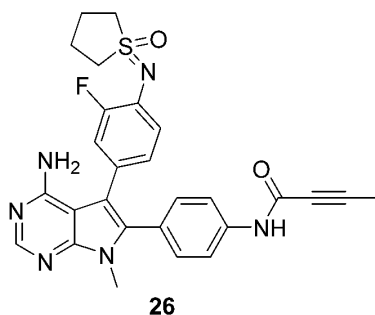
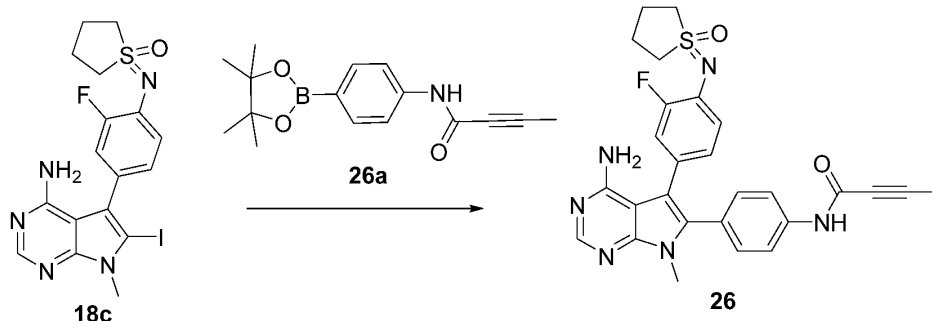


向 25 mL 圆底烧瓶中依次加入化合物 **18c**(80 mg, 0.16 mmol), 化合物 **25a**(57 mg, 0.18 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (12 mg, 0.016 mmol), 磷酸钾(102 mg, 0.48 mmol), 1,4-二氧六环(10 mL)和水(1 mL)。升温至 80 °C 反应 1 h, 监测反应完成后, 冷却至室温, 硅藻土过滤, 乙酸乙酯萃取(30 mL × 3), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤(30 mL), 减压浓缩得到粗产品, 粗品经柱层析纯化(DCM/MeOH = 6/1)得化合物 **25**(4 mg), 白色固体。

MS (ESI) m/z 544.73 [M + H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (s, 1H), 7.65 – 7.61 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.05 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.00 (t, J = 4.1 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.73 (s, 1H), 5.45 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 3.59 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 3.36 (dd, J = 12.6, 6.0 Hz, 2H), 3.13 (dd, J = 12.8, 6.6 Hz, 2H), 2.29 – 2.19 (m, 3H), 1.99 (d, J = 10.1 Hz, 3H).

实施例 26 *N*-(4-(4-氨基-5-(3-氟-4-((1-氧代四氢-1 λ^6 -噻吩-1-亚基)氨基)苯基)-7-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-3-氰基苯基)甲基丙烯酰胺

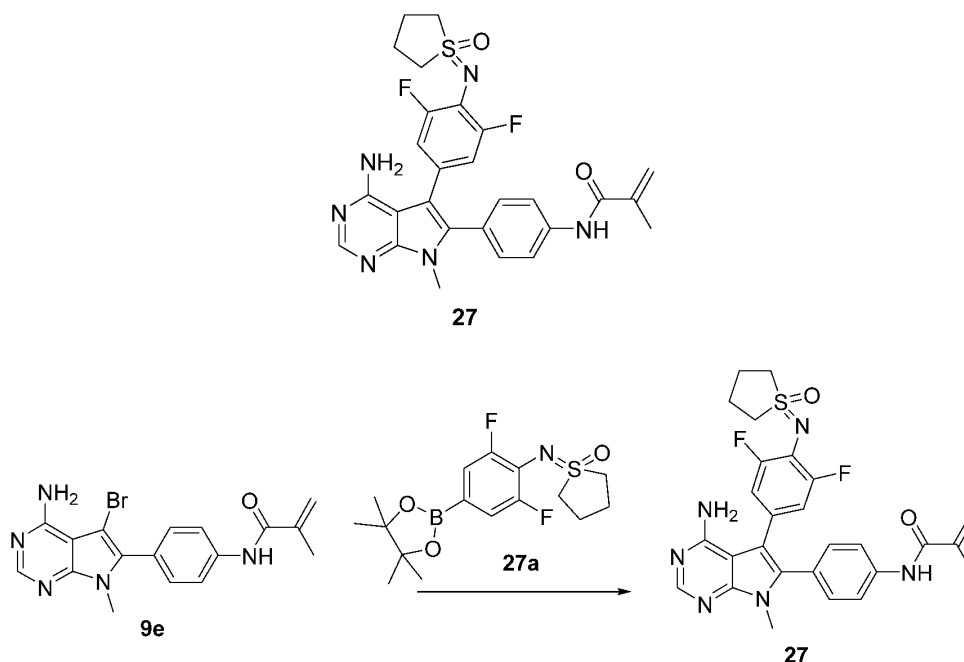


向 25 mL 圆底烧瓶中依次加入化合物 **18c**(120 mg, 0.25 mmol), 化合物 **26a**(80 mg, 0.28 mmol), 四(三苯基膦)钯(29 mg, 0.025 mmol), 无水磷酸钾(159 mg, 0.75 mmol), 1,4-二氧六环(10 mL)和水(1 mL)。升温至 90 °C 反应 1 h, 反应完成后, 冷却至室温, 硅藻土过滤, 乙酸乙酯萃取(30 mL × 3), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤(30 mL), 减压浓缩得到粗产品, 粗品经柱层析纯化(DCM/MeOH = 6/1)得化合物 **26**(13.8 mg), 白色固体。

MS (ESI) m/z 517.97 [M + H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (s, 1H), 7.43 (s, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.14 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 8.7, 6.8 Hz, 2H), 4.95 (s, 2H), 3.62 (s, 1H), 3.36 (dd, J = 12.9, 6.8 Hz, 2H), 3.21 – 3.14 (m, 2H), 2.25 (d, J = 7.6 Hz, 4H), 1.96 (d, J = 3.9 Hz, 3H).

实施例 27 *N*-(4-(4-氨基-5-(3,5-二氟-4-((1-氧代四氢-1 λ^6 -噻吩-1-亚基)氨基)苯基)-7-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)苯基)甲基丙烯酰胺

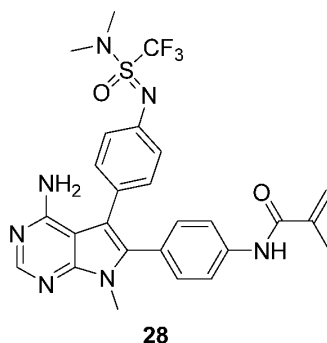


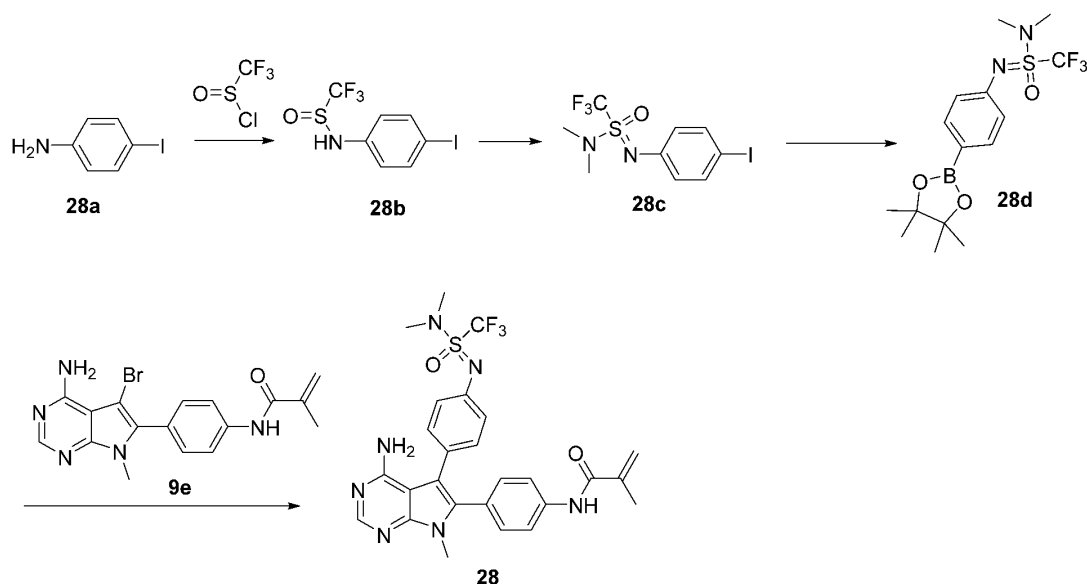
- 5 向 25 mL 圆底烧瓶中依次加入化合物 **9e**(78 mg, 0.20 mmol), 化合物 **27a**(80 mg, 0.22 mmol), 四(三苯基膦)钯(25 mg, 0.02 mmol), 无水磷酸钾(127 mg, 0.60 mmol), 1,4-二氧六环(10 mL)和水(1 mL)。升温至 90 °C 反应 1 h, 监测反应完成后, 冷却至室温, 硅藻土过滤, 乙酸乙酯萃取(30 mL $\times$ 3), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤(30 mL), 减压浓缩得到粗产品, 粗品经柱层析纯化(DCM/MeOH = 6/1)得化合物 **27**(18 mg), 白色固体。

10 MS (ESI) m/z 537.63 $[M + H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.38 (s, 1H), 7.62 (d, $J = 8.5$ Hz, 3H), 7.24 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.79 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.84 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.52 – 3.44 (m, 2H), 3.31 (dd, $J = 12.8, 7.1$ Hz, 2H), 2.35 (d, $J = 2.1$ Hz, 4H), 2.11 (s, 3H).

- 15 实施例 28 *N*-(4-(4-氨基-5-(4-(((二甲基氨基)(氧代)(三氟甲基)- λ^6 -硫烷亚基)氨基)苯基)-7-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)苯基)甲基丙烯酰胺





第一步 1,1,1-三氟-N-(4-碘苯基)甲磺酰胺 **28b**

将化合物 **28a** (1.0 g, 4.6 mmol) 溶于 DCM (10 mL) 中, 加入三乙胺 (0.51 g, 5.0 mmol), 降至 0 °C, 滴加三氟甲磺酰氯 (0.73 g, 4.8 mmol) 自然升到室温后反应 1 小时, 将反应液倒入水中, 乙酸乙酯萃取三次, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到粗产品, 粗产品经柱层析 (PE/EtOAc=0-20%) 纯化得到化合物 **28b** (1.25 g), 黄色油状液体。

MS (ESI) m/z 335 $[M + H]^+$.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.69 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.97 – 6.81 (m, 2H), 6.46 (s, 1H).

10 第二步 1,1,1-三氟-N'-(4-碘苯基)-N,N-二甲基甲磺酰胺 **28c**

将化合物 **28a** (1.4 g, 4.2 mmol), N-氯代丁二酰亚胺 (0.62 g, 4.6 mmol) 溶于乙腈 (30 mL) 中, 0 °C 下加入四丁基氟化铵的 THF 溶液 (4.6 mL, 4.6 mmol, 1M), 室温反应 30 min 浓缩反应液, 再加入乙腈 (20 mL), 二甲胺的 THF 溶液 (8.35 mL, 16.7 mmol, 2M)。室温条件下反应 2 小时。将反应液浓缩, 干燥, 所得粗产品经柱层析 (PE/EtOAc=0-20%) 纯化得到化合物 **28c** (1.4 g), 红棕色固体。

MS (ESI) m/z 379 $[M + H]^+$.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.57 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 3.08 (s, 6H).

20 第三步 1,1,1-三氟-N,N-二甲基-N'-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯基)甲磺酰胺 **28d**

将 **28c** (1.0 g, 2.6 mmol), 频哪醇联双硼酯 (1.0 g, 4.0 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (193 mg, 0.26 mmol) 和乙酸钾 (778 mg, 7.9 mmol) 置于瓶中, 加入 1,4-二氧六环 (15 mL), 置换三次 N_2 后, 在 100 °C 条件下反应 18 小时。将反应液过滤浓缩, 所得粗产品经柱层析 (PE/EtOAc=0-20%) 纯化得到化合物 **28d** (0.65 g), 白色固体。

25 MS (ESI) m/z 379 $[M + H]^+$.

第四步 N-(4-(4-氨基-5-(4-(((二甲基氨基)(氧代)(三氟甲基)- λ^6 -硫烷亚基)氨基)苯

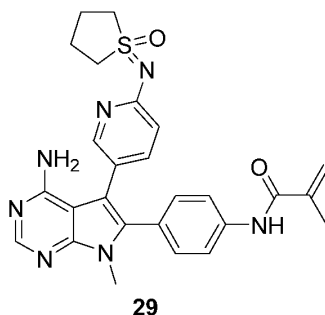
基)-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)甲基丙烯酰胺 **28**

向 25 mL 圆底烧瓶中依次加入化合物 **9e**(93 mg, 0.24 mmol), 化合物 **28d**(100 mg, 0.26 mmol), 四(三苯基磷)钯(30 mg, 0.024 mmol), 无水磷酸钾(120 mg, 0.54 mmol), 1,4-二氧六环(10 mL)和水(1 mL)。升温至 90 °C 反应 1 h, 监测反应完成后, 冷却至室温, 硅藻土
5 过滤, 乙酸乙酯萃取(30 mL × 3), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤(30 mL), 减压浓缩得到粗产品, 粗品经柱层析纯化(DCM/MeOH = 6/1)得化合物 **28**(12.5 mg), 白色固体。

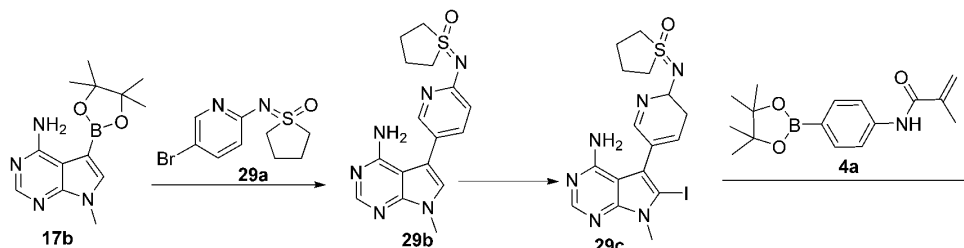
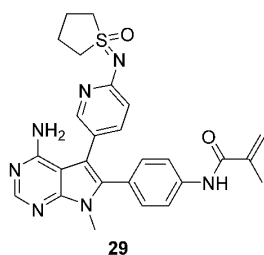
MS (ESI) m/z 558.53 $[M + H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.37 (s, 1H), 7.63 – 7.54 (m, 3H), 7.24 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.83 (s, 1H), 5.52 (s, 1H),
10 5.19 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.11 (s, 6H), 2.10 (s, 3H).

实施例 29 *N*-(4-(4-氨基-7-甲基-5-(6-((1-氧代四氢-1 λ^6 -噻吩-1-亚基)氨基)吡啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)甲基丙烯酰胺

**29**

15

**29**

第一步 1-(5-(4-氨基-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)吡啶-2-基)亚氨基)四氢-1H-1 λ^6 -噻吩 1-氧化物 **29b**

向 100 mL 圆底烧瓶中依次加入化合物 **17b**(350 mg, 1.28 mmol), 化合物 **29a**(320 mg, 1.17 mmol), 四(三苯基磷)钯(135 mg, 0.012 mmol), 无水磷酸钾(743 mg, 3.50 mmol), 1,4-二氧六环(10 mL)和水(1 mL)。升温至 90 °C 反应 1 h, 监测反应完成后, 冷却至室温, 硅
20

藻土过滤, 乙酸乙酯萃取(50 mL × 3), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤(50 mL), 减压浓缩得到粗产品, 粗品经柱层析纯化(DCM/MeOH = 6/1)得化合物 **29b**(110 mg), 白色固体。

MS (ESI) m/z 343 $[M + H]^+$.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.38 – 8.33 (m, 2H), 7.65 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 6.95 – 6.89 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.70 (dd, J = 13.3, 6.9 Hz, 2H), 3.44 (dd, J = 13.3, 6.8 Hz, 2H), 2.35 (ddd, J = 20.5, 12.3, 5.4 Hz, 4H).

第二步 **1-(5-(4-氨基-6-碘-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)吡啶-2-基)亚氨基)四氢-1H-1 λ^6 -嘧吩-1-氧化物 29c**

向 100 mL 圆底烧瓶中依次加入化合物 **29b**(110 mg, 0.32 mmol), *N*-碘代丁二酰亚胺(87 mg, 0.38 mmol), 三氟乙酸(110 mg, 0.96 mmol), 二氯甲烷(4 mL)。室温反应 2 h, 监测反应完成后, 冷却至室温, 硅藻土过滤, 乙酸乙酯萃取(30 mL × 3), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤(30 mL), 减压浓缩得到粗产品, 粗品经柱层析纯化(DCM/MeOH = 10/1)得化合物 **29c**(20 mg), 白色固体。

MS (ESI) m/z 471 $[M + H]^+$.

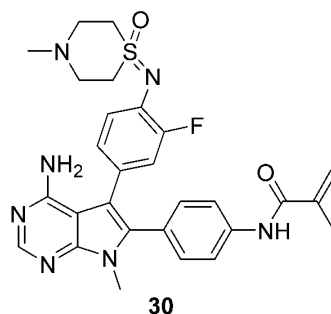
第三步 ***N*-(4-(4-氨基-7-甲基-5-(6-((1-氧代四氢-1 λ^6 -嘧吩-1-亚基)氨基)吡啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)甲基丙烯酸酰胺 29**

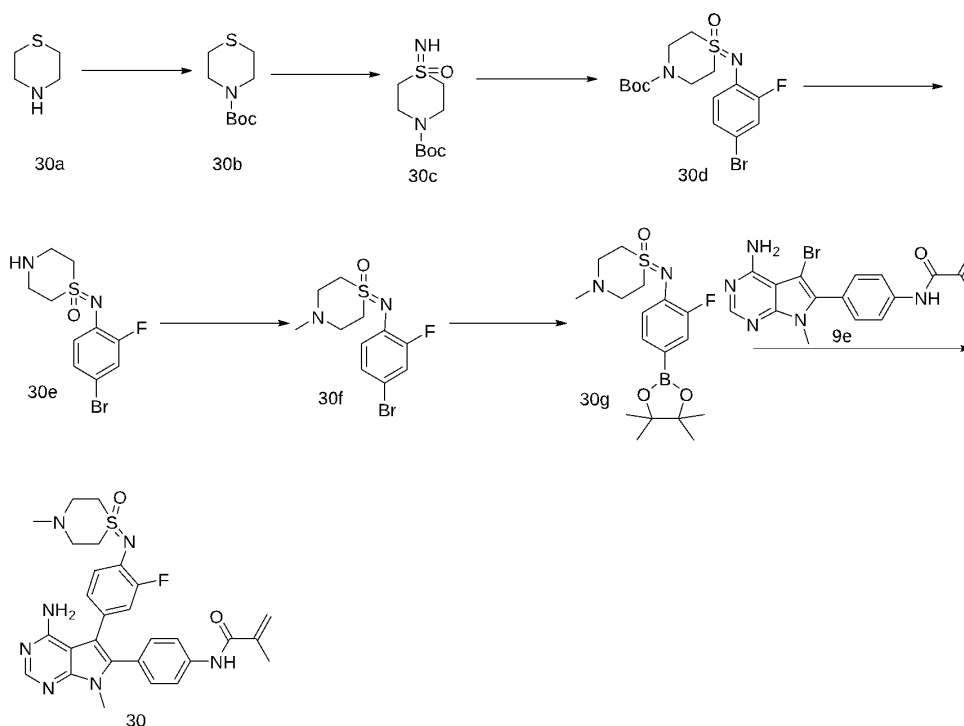
向 25 mL 圆底烧瓶中依次加入化合物 **29c**(20 mg, 0.05 mmol), 化合物 **4a**(16 mg, 0.05 mmol), 四(三苯基膦)钯 (6 mg, 0.005 mmol), 无水磷酸钾(32 mg, 0.15 mmol), 1,4-二氧六环(2 mL)和蒸馏水(0.5 mL)。升温至 90 °C 反应 1 h, 监测反应完成后, 冷却至室温, 硅藻土过滤, 乙酸乙酯萃取(20 mL × 3), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤(20 mL), 减压浓缩得到粗产品, 粗品经柱层析纯化(DCM/MeOH = 6/1)得化合物 **29**(7 mg), 白色固体。

MS (ESI) m/z 587.10 $[M + H]^+$.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.37 (s, 1H), 8.14 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.68 – 7.53 (m, 3H), 7.41 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.65 (dd, J = 13.5, 6.8 Hz, 2H), 3.40 (dd, J = 13.2, 6.7 Hz, 2H), 2.43 – 2.25 (m, 4H), 2.10 (s, 3H).

实施例 30 ***N*-(4-(4-氨基-5-(3-氟-4-((4-甲基-1-氧代-1 λ^6 -硫吗啉-1-亚基)氨基)苯基)-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)甲基丙烯酸酰胺**





第一步 硫代吗啉-4-羧酸叔丁酯 30b

- 向 250 mL 圆底烧瓶中依次加入化合物 **30a**(3 g, 29.07mmol)、Boc 酸酐(6 g, 29.07 mmol)、DMAP(350 mg, 2.91 mmol)、三乙胺(7 mL, 58.14 mmol)和无水二氯甲烷(30 mL)。室温反应 5 h, 监测反应完成后, 二氯甲烷萃取(50 mL × 3), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤(50 mL), 减压浓缩得到粗产品, 粗品经柱层析纯化(PE/EA = 8/1)得化合物 **30b**(3.5 mg), 白色固体。

第二步 1-亚氨基-1λ⁶-硫代吗啉-4-羧酸叔丁酯 1-氧化物 30c

- 向 100 mL 圆底烧瓶中依次加入化合物 **30b**(1.00 g, 4.92 mmol)、氨基甲酸铵(577 mg, 7.38 mmol)、醋酸碘苯(3.33 g, 10.3 mmol)和甲醇(40 mL)。室温反应 1 h, 监测反应完成后, 减压浓缩得到粗产品, 粗品经柱层析纯化(PE/EA = 1/2)得化合物 **30c**(930 mg), 白色固体。

MS (ESI) m/z 235 $[M + H]^+$.

第三步 1-(4-溴-2-氟苯基)亚氨基)-1λ⁶-硫代吗啉-4-羧酸叔丁酯 1-氧化物 30d

- 向 100 mL 圆底烧瓶中依次加入化合物 **30c**(900 mg, 3.84 mmol)、4-溴-2-氟-1-碘苯(930 mg, 3.2 mmol)、Pd₂(dba)₃(74 mg, 0.08 mmol)、Xantphos(140 mg, 0.24 mmol)和碳酸铯(1.5 g, 4.60 mmol)。90 °C 反应 5 h, 监测反应完成后, 冷却至室温, 硅藻土过滤, 乙酸乙酯萃取(30 mL × 3), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤(30 mL), 减压浓缩得到粗产品, 粗品经柱层析纯化(PE/EA = 1/1)得化合物 **30d**(800 mg), 淡黄色固体。

MS (ESI) m/z 407 $[M + H]^+$.

第四步 1-((4-溴-2-氟苯基)亚氨基)-1λ⁶-硫吗啉 1-氧化物 30e

- 向 100 mL 圆底烧瓶中依次加入化合物 **30d**(400 mg, 1.30 mmol)、三氟乙酸(2mL)和

无水二氯甲烷(8 mL)。室温反应 1 h, 监测反应完成后, 二氯甲烷萃取(30 mL × 3), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤(30 mL), 减压浓缩得到粗产品, 干燥得化合物 **30e** (350 mg), 淡黄色固体, 直接用于下一步。

MS (ESI) m/z 307 $[M + H]^+$.

5

第五步 1-((4-溴-2-氟苯基)亚氨基)-4-甲基-1 λ^6 -硫代吗啉 1-氧化物 30f

向 100 mL 圆底烧瓶中依次加入化合物 **30e**(350 mg, 1.15 mmol), 多聚甲醛(71 mg, 2.30 mmol), 氰基硼氢化钠(216 mg, 3.45 mmol), 甲醇(10 mL)。室温反应 6 h, 反应完成后, 碳酸氢钠淬灭, 乙酸乙酯萃取(30 mL × 3), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤(30 mL), 减压浓缩得到粗产品, 粗品经柱层析纯化(PE/EA = 1/1)得化合物 **30f**(170 mg), 白色固体。

MS (ESI) m/z 321 $[M + H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.25 – 7.21 (m, 1H), 7.17 – 7.11 (m, 1H), 3.31 (tdd, J = 13.3, 9.2, 4.8 Hz, 1H), 3.02 – 2.92 (m, 1H), 2.44 (s, 3H).

第六步 1-((2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯基)亚氨基)-4-甲基-1 λ^6 -硫代吗啉 1-氧化物 30g

向 100 mL 圆底烧瓶中依次加入化合物 **30f**(170 mg, 0.53 mmol)、联硼酸频那醇酯(162 mg, 0.64 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (77 mg, 0.11 mmol), 醋酸钾(157 mg, 1.59 mmol)和 1,4-二氧六环(10 mL)。升温至 90 °C 反应 3 h, 反应完成后, 冷却至室温, 硅藻土过滤, 乙酸乙酯萃取(30 mL × 3), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤(30 mL), 减压浓缩得到粗产品, 粗品经柱层析纯化(PE/EA = 1/1) 得化合物 **30g**(120 mg), 黄色油状物。

MS (ESI) m/z 369 $[M + H]^+$.

第七步 N-(4-(4-氨基-5-(3-氟-4-((4-甲基-1-氧代-1 λ^6 -硫代吗啉-1-亚基)氨基)苯基)-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)苯基)甲基丙烯酰胺 30

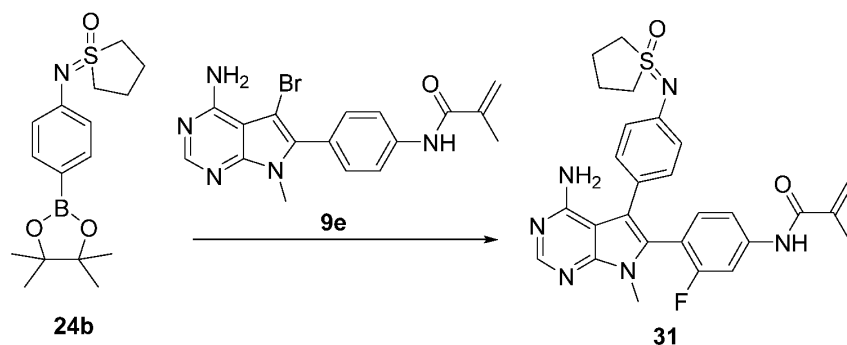
向 25 mL 圆底烧瓶中依次加入化合物 **30g**(126 mg, 0.34 mmol), 化合物 **9e**(120 mg, 0.31 mmol), 四(三苯基膦)钯(36 mg, 0.03 mmol), 无水磷酸钾(477 mg, 2.25 mmol), 1,4-二氧六环(10 mL)和水(1 mL)。升温至 90 °C 反应 1 h, 监测反应完成后, 冷却至室温, 硅藻土过滤, 乙酸乙酯萃取(20 mL × 3), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤(20 mL), 减压浓缩得到粗产品, 粗品经柱层析纯化(DCM/MeOH = 6/1)得化合物 **30**(38 mg), 白色固体。

MS (ESI) m/z 548.20 $[M + H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.37 (s, 1H), 7.62 - 7.55 (m, 3H), 7.23 (dd, J = 14.9, 8.4 Hz, 3H), 6.94 (dd, J = 8.3, 4.6 Hz, 2H), 5.83 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 5.20 (s, 4H), 3.73 (s, 3H), 2.45 (s, 4H), 2.10 (s, 3H).

35

实施例 31 N-(4-(4-氨基-7-甲基-5-(4-((1-氧代四氢-1 λ^6 -噻吩-1-亚基)氨基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)苯基)甲基丙烯酰胺

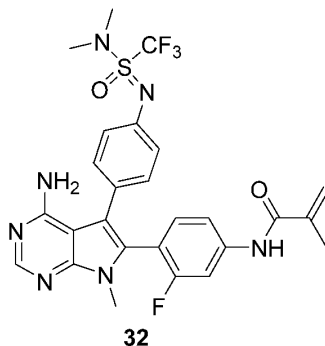


向 25 mL 圆底烧瓶中, 依次加入化合物 **9e**(150 mg, 0.39 mmol), 化合物 **24b**(137 mg, 0.43 mmol), 四(三苯基膦)钯(50 mg, 0.039 mmol), 无水磷酸钾(200 mg, 0.87 mmol), 1,4-二氧六环(10 mL)和水(1 mL)。升温至 90 °C 反应 1 h, 监测反应完成后, 冷却至室温, 硅藻土过滤, 乙酸乙酯萃取(30 mL × 3), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤(30 mL), 减压浓缩得到粗产品, 粗品经柱层析纯化(DCM/MeOH = 6/1)得化合物 **31**(48.3 mg), 白色固体。

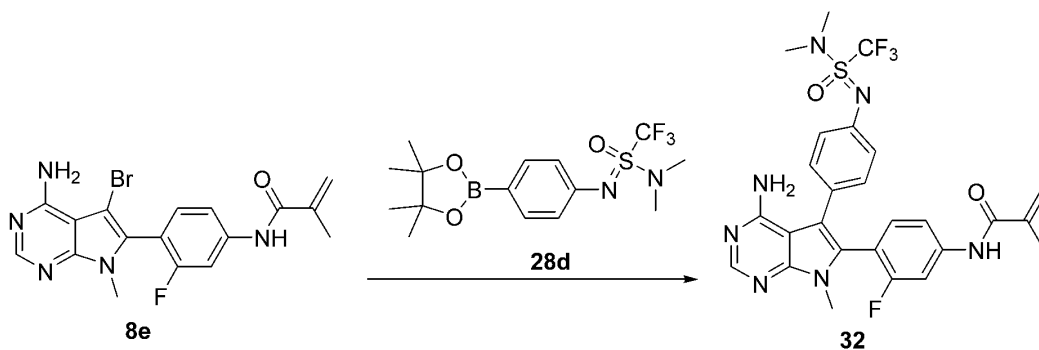
MS (ESI) m/z 501.66 $[M + H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.41 – 8.34 (m, 1H), 7.61 – 7.55 (m, 3H), 7.25 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.01 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 5.82 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.76 – 3.71 (m, 3H), 3.46 (dd, $J = 12.5, 6.3$ Hz, 2H), 3.25 – 3.19 (m, 2H), 2.39 – 2.27 (m, 4H), 2.08 (d, $J = 10.1$ Hz, 3H).

实施例 32 *N*-(4-(4-氨基-5-(4-(((二甲氨基)(氧代)(三氟甲基)- λ^6 -硫烷亚基)氨基)苯基)-7-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-3-氟苯基)甲基丙烯酸酰胺



15



向 25 mL 圆底烧瓶中依次加入化合物 **8e**(100 mg, 0.25 mmol), 化合物 **28d**(104 mg, 0.275 mmol), 四(三苯基膦)钯(29 mg, 0.025 mmol), 无水磷酸钾(118 mg, 0.56 mmol), 1,4-

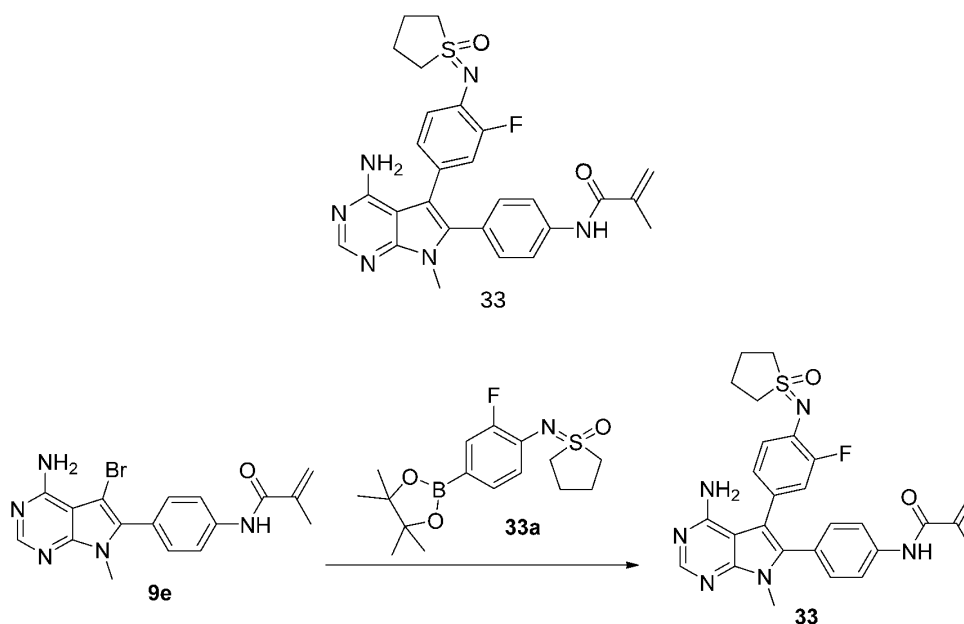
二氧六环(10 mL)和水(1 mL)。升温至 90 °C 反应 1 h, 监测反应完成后, 冷却至室温, 硅藻土过滤, 乙酸乙酯萃取(30 mL × 3), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤(30 mL), 减压浓缩得到粗产品, 粗品经柱层析纯化(DCM/MeOH = 6/1)得化合物 **32**(6 mg), 白色固体。

MS (ESI) m/z 508.76 $[M + H]^+$.

- 5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.40 (s, 1H), 7.79 (dd, $J = 25.0, 9.0$ Hz, 2H), 7.19 (s, 2H), 7.07 (s, 4H), 5.84 (s, 1H), 5.56 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.12 (s, 7H), 2.11 (s, 4H).

实施例 33 *N*-(4-(4-氨基-5-(3-氟-4-((1-氧代四氢-1 λ^6 -噻吩-1-亚基)氨基)苯基)-7-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)苯基)甲基丙烯酰胺

10

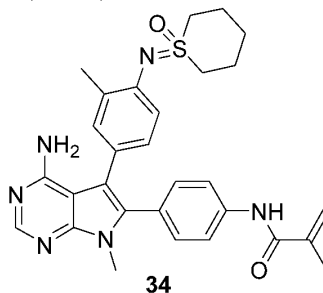


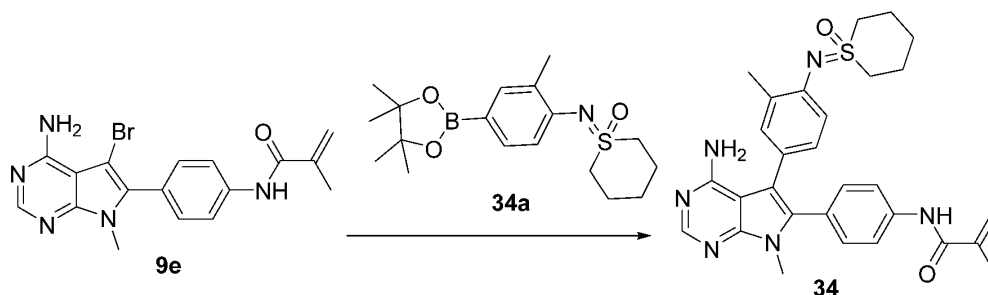
化合物 **33** 的合成参考实施例 **32**

MS (ESI) m/z 519.70 $[M + H]^+$.

- 15 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.28 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.49 (d, $J = 3.2$ Hz, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.87 – 6.82 (m, 2H), 5.74 (s, 1H), 5.43 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.41 – 3.34 (m, 2H), 3.17 (dd, $J = 13.0, 6.9$ Hz, 2H), 2.25 (d, $J = 7.5$ Hz, 4H), 2.01 (s, 3H).

- 20 实施例 34 *N*-(4-(4-氨基-7-甲基-5-(3-甲基-4-((1-氧代四氢-2*H*-1 λ^6 -噻喃-1-亚基)氨基)苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)苯基)甲基丙烯酰胺



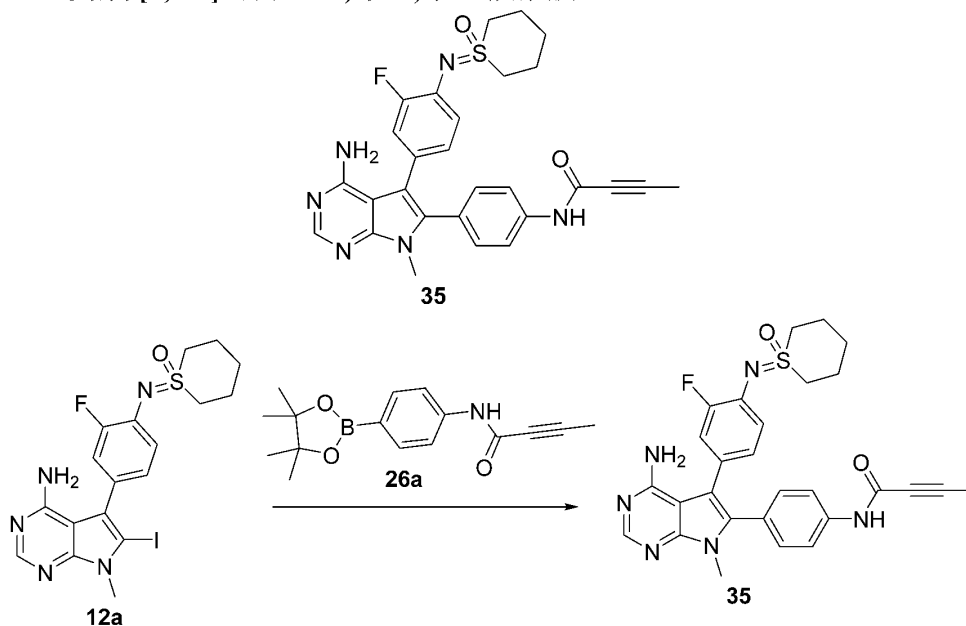


化合物 **34** 的合成参考实施例 **32**

MS (ESI) m/z 529.08 $[M + H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.35 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 8.6$ Hz, 3H), 7.26 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.91 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.41 (d, $J = 13.1$ Hz, 2H), 3.13 (dd, $J = 17.1, 10.5$ Hz, 2H), 2.27 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.11 (d, $J = 5.5$ Hz, 7H), 1.79 (d, $J = 5.2$ Hz, 3H).

实施例 **35** *N*-(4-(4-氨基-5-(3-氟-4-((1-氧代四氢-2*H*-1 λ^6 -噻喃-1-亚基)氨基)苯基)-7-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)苯基)丁-2-炔酰胺

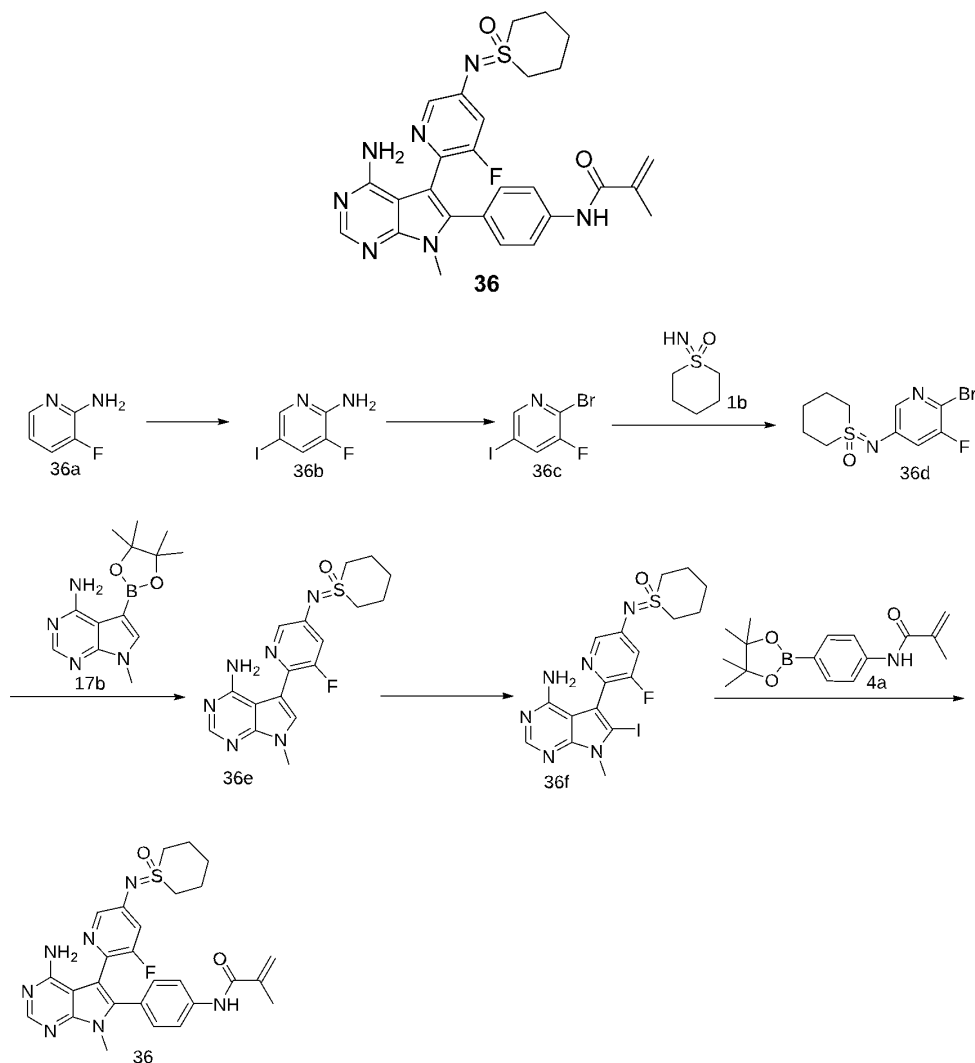


化合物 **12a** (0.10 g, 0.20 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (6 mL) 和 H_2O (2 mL), 加入化合物 **26a** (68.0 mg, 0.24 mmol), 磷酸钾 (0.13 g, 0.60 mmol) 和四(三苯基磷)钯 (23.0 mg, 0.02 mmol), N_2 保护, 在 90°C 反应 14 h. 反应完成后, 乙酸乙酯萃取 (50 mL $\times$ 3), 合并有机相, 减压浓缩得到粗产品, 粗品经制备 TLC 板纯化 (EA/THF = 3/1) 得化合物 **35** (10.5 mg), 白色固体。

MS (ESI) m/z 531.20 $[M + H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.37 (s, 1H), 7.57 – 7.43 (m, 3H), 7.26 – 7.20 (m, 2H), 6.92 (dd, $J = 12.6, 5.0$ Hz, 2H), 5.23 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.36 (d, $J = 14.3$ Hz, 2H), 3.23 – 3.12 (m, 2H), 2.26 – 2.09 (m, 4H), 2.01 (s, 3H), 1.73 (m, 2H).

实施例 36 *N*-(4-(4-氨基-5-(3-氟-5-((1-氧代四氢-2*H*-1 λ^6 -噻喃-1-亚基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲基-7*H*-吡咯[2,3-*d*]嘧啶-6-基)苯基)甲基丙烯酸酰胺



5 第一步 3-氟-5-碘吡啶-2-胺 36b

将化合物 **36a** (3.00 g, 26.8 mmol) 溶于 DMF (20 mL), 在室温下加入 *N*-碘代丁二酰亚胺 (6.63 g, 29.5 mmol), 然后在室温下反应 14 h。反应完成后, 乙酸乙酯萃取 (50 mL $\times$ 3), 合并有机相, 减压浓缩得到粗产品, 粗品经柱层析纯化 (PE/EtOAc = 1/1) 得化合物 **36b** (4.5 g), 白色固体。

10 MS (ESI) m/z 239.10 $[M + H]^+$.

第二步 3-氟-5-碘吡啶-2-胺 36c

将化合物 **36b** (2.00 g, 8.40 mmol) 溶于乙腈 (20 mL), 在室温下加入溴化铜 (2.25 g, 10.1 mmol), 在 50 $^{\circ}\text{C}$ 缓慢加入亚硝酸异戊酯 (1.47 g, 12.6 mmol) 然后在该温度下反应 3 h。反应完成后, 乙酸乙酯萃取 (50 mL $\times$ 3), 合并有机相, 减压浓缩得到粗产品, 粗品经柱层析纯化 (PE/EtOAc = 5/1) 得化合物 **36c** (1.5 g), 白色固体。

MS (ESI) m/z 302.20 $[M + H]^+$.

第三步 1-((6-溴-5-氟吡啶-3-基)亚氨基)六氢-1 λ^6 -噻喃-1-氧化物 36d

将化合物 **36c**(0.50 g, 1.66 mmol)溶于 1,4-二氧六环(10 mL), 在室温下加化合物 **1b**(0.22 g, 1.66 mmol), Cs₂CO₃(1.62 g, 4.98 mmol), Xantphos(0.19 g, 0.332 mmol)和 Pd₂(dba)₃(0.15 g, 0.166 mmol), N₂ 保护, 在 100 °C 下反应 14 h。TLC 监测反应完成后, 乙酸乙酯萃取(50 mL × 3), 合并有机相, 减压浓缩得到粗产品, 粗品经柱层析纯化(PE/EtOAc = 1/1)得化合物 **36d**(0.25 g), 白色固体。

MS (ESI) m/z 307.20 $[M + H]^+$.

10

第四步 1-((6-(4-氨基-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-5-氟吡啶-3-基)亚氨基)六氢-1 λ^6 -噻喃-1-氧化物 36e

化合物 **17b**(0.20 g, 0.73 mmol)溶于 1,4-二氧六环(6 mL)和 H₂O(2 mL), 加入化合物 **36d**(0.25 g, 0.80 mmol), 磷酸钾(0.46 g, 2.20 mmol)和四(三苯基膦)钯(84.0 mg, 0.073 mmol), N₂ 保护, 在 90 °C 反应 14 h。反应完成后, 乙酸乙酯萃取(50 mL × 3), 合并有机相, 减压浓缩得到粗产品, 粗品经柱层析纯化(DCM/MeOH = 10/1)得化合物 **36e**(180 mg), 白色固体。

MS (ESI) m/z 375.10 $[M + H]^+$.

20

第五步 1-((6-(4-氨基-6-碘-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-5-氟吡啶-3-基)亚氨基)六氢-1 λ^6 -噻喃-1-氧化物 36f

化合物 **36e**(0.15 g, 0.40 mmol)溶于二氯甲烷(10 mL), 冷却至 0 °C, 在该温度下加入三氟乙酸(0.14 g, 1.2 mmol)和 N-碘丁酰亚胺(110 mg, 0.48 mmol), 在 0 °C 反应 1 h。反应完成后, 乙酸乙酯萃取(50 mL × 3), 合并有机相, 减压浓缩得到粗产品化合物 **36f**(180 mg), 白色固体。

25

MS (ESI) m/z 501.11 $[M + H]^+$.

第六步 N-(4-(4-氨基-5-(3-氟-5-((1-氧代四氢-2H-1 λ^6 -噻喃-1-亚基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲基-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)甲基丙烯酰胺 36

化合物 **36f**(0.18 g, 0.36 mmol)溶于二氧六环(6 mL)和 H₂O(2 mL), 加入化合物 **4a**(124 mg, 0.43 mmol), 磷酸钾(0.23 g, 1.10 mmol)和四(三苯基膦)钯(41.0 mg, 0.036 mmol), N₂ 保护, 在 90 °C 反应 14 h。反应完成后, 乙酸乙酯萃取(50 mL × 3), 合并有机相, 减压浓缩得到粗产品, 粗品经制备 TLC 板纯化(EtOAc /THF = 3/1)得化合物 **36**(78.3 mg), 白色固体。

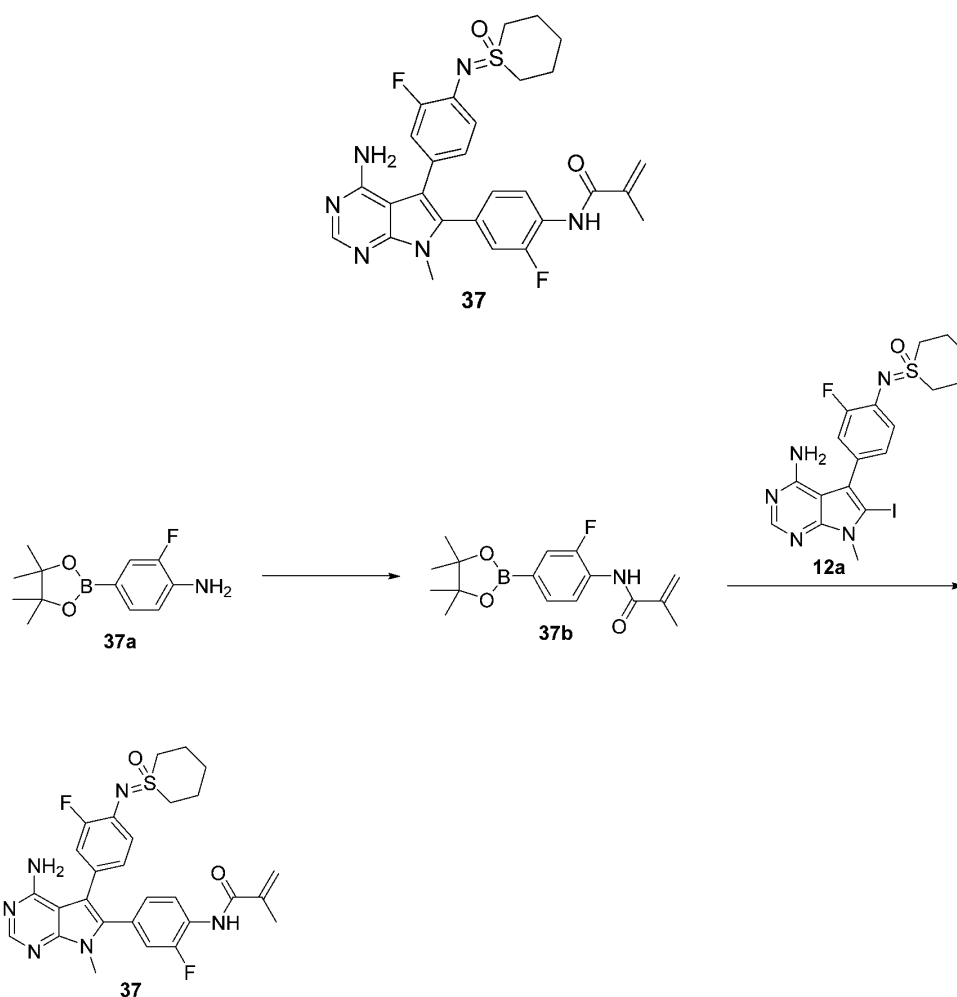
35

MS (ESI) m/z 534.21 $[M + H]^+$.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (s, 1H), 8.33 – 8.29 (m, 1H), 7.70 – 7.55 (m, 4H), 7.30 (s, 1H), 7.00 (dt, J = 11.5, 4.0 Hz, 1H), 6.30 (s, 2H), 5.84 (s, 1H), 5.52 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 3.4 Hz, 4H), 3.40 – 3.33 (m, 3H), 3.24 – 3.16 (m, 3H), 2.19 – 2.09 (m, 9H), 1.83 – 1.76 (m, 3H).

40

实施例 37 N-(4-(4-氨基-5-(3-氟-4-((1-氧代四氢-2H-1 λ^6 -噻喃-1-亚基)氨基)苯基)-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)-2-氟苯基)甲基丙烯酰胺



第一步 *N*-(2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯基)甲基丙烯酰胺 **37b**

将化合物 **37a** (1.00 g, 4.22 mmol) 溶于二氯甲烷 (20 mL), 在室温下加入三乙胺 (0.85 g, 8.44 mmol), 冷却至 0 °C, 加入甲基丙烯酰氯 (0.46 g, 4.33 mmol), 然后在室温下反应 1 h。反应完成后, 乙酸乙酯萃取 (50 mL × 3), 合并有机相, 减压浓缩得到粗产品, 粗品经柱层析纯化 (PE/EtOAc = 5/1) 得化合物 **37b** (0.95 g), 无色油状液体。

MS (ESI) m/z 306.20 $[M + H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.62 – 8.23 (m, 1H), 8.04 – 7.75 (m, 1H), 7.52 (ddd, J = 25.4, 13.8, 11.0 Hz, 2H), 6.02 – 5.58 (m, 1H), 5.59 (s, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.33 (s, 12H).

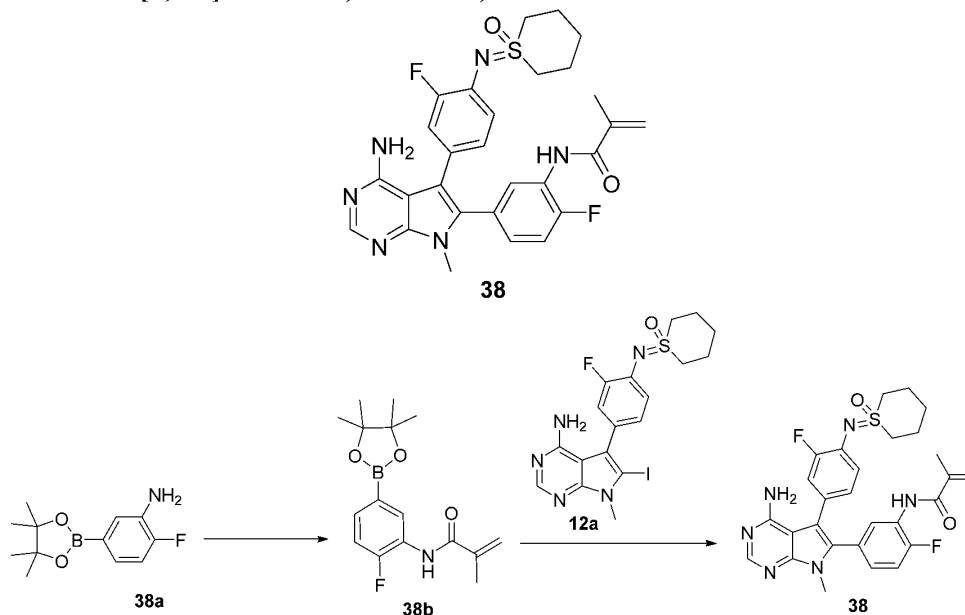
第二步 *N*-(4-(4-氨基-5-(3-氟-4-((1-氧代四氢-2*H*-1,2,6-噻喃-1-亚基)氨基)苯基)-7-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-2-氟苯基)甲基丙烯酰胺 **37**

化合物 **12a** (0.10 g, 0.20 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (6 mL) 和 H_2O (2 mL), 加入化合物 **37b** (73.0 mg, 0.24 mmol), 磷酸钾 (0.13 g, 0.60 mmol) 和四(三苯基磷)钯 (23.0 mg, 0.02 mmol), N_2 保护, 在 90 °C 反应 14 h。反应完成后, 乙酸乙酯萃取 (50 mL × 3), 合并有机相, 减压浓缩得到粗产品, 粗品经制备 TLC 板纯化 (EtOAc / THF = 3/1) 得化合物 **37** (36.3 mg)

MS (ESI) m/z 551.10 $[M + H]^+$.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.46 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.25 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J* = 11.6, 1.9 Hz, 1H), 6.94 (dd, *J* = 7.1, 5.0 Hz, 2H), 5.89 (s, 1H), 5.56 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.77 (d, *J* = 20.7 Hz, 3H), 3.37 (d, *J* = 14.5 Hz, 2H), 3.19 (ddd, *J* = 13.3, 8.9, 4.2 Hz, 2H), 2.23 – 2.07 (m, 6H), 1.84 – 1.73 (m, 3H).

实施例 38 *N*-(5-(4-氨基-5-(3-氟-4-((1-氧代四氢-2*H*-1λ⁶-噻喃-1-亚基)氨基)苯基)-7-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-2-氟苯基)甲基丙烯酰胺 KTH021115



第一步 *N*-(2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯基)甲基丙烯酰胺 **38b**

将化合物 **38a** (1.00 g, 4.22 mmol) 溶于二氯甲烷 (20 mL), 在室温下加入三乙胺 (0.85 g, 8.44 mmol), 冷却至 0 °C, 加入甲基丙烯酰氯 (0.46 g, 4.33 mmol), 然后在室温下反应 1 h。反应完成后, 乙酸乙酯萃取 (50 mL × 3), 合并有机相, 减压浓缩得到粗产品, 粗品经柱层析纯化 (PE/EtOAc = 5/1) 得化合物 **38b** (1.1 g), 无色油状液体。

MS (ESI) *m/z* 306.20 [*M* + *H*]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.74 (dd, *J* = 8.5, 1.3 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.61 – 7.49 (m, 1H), 7.16 – 7.06 (m, 1H), 5.84 (d, *J* = 19.4 Hz, 1H), 5.57 – 5.47 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.34 (s, 14H).

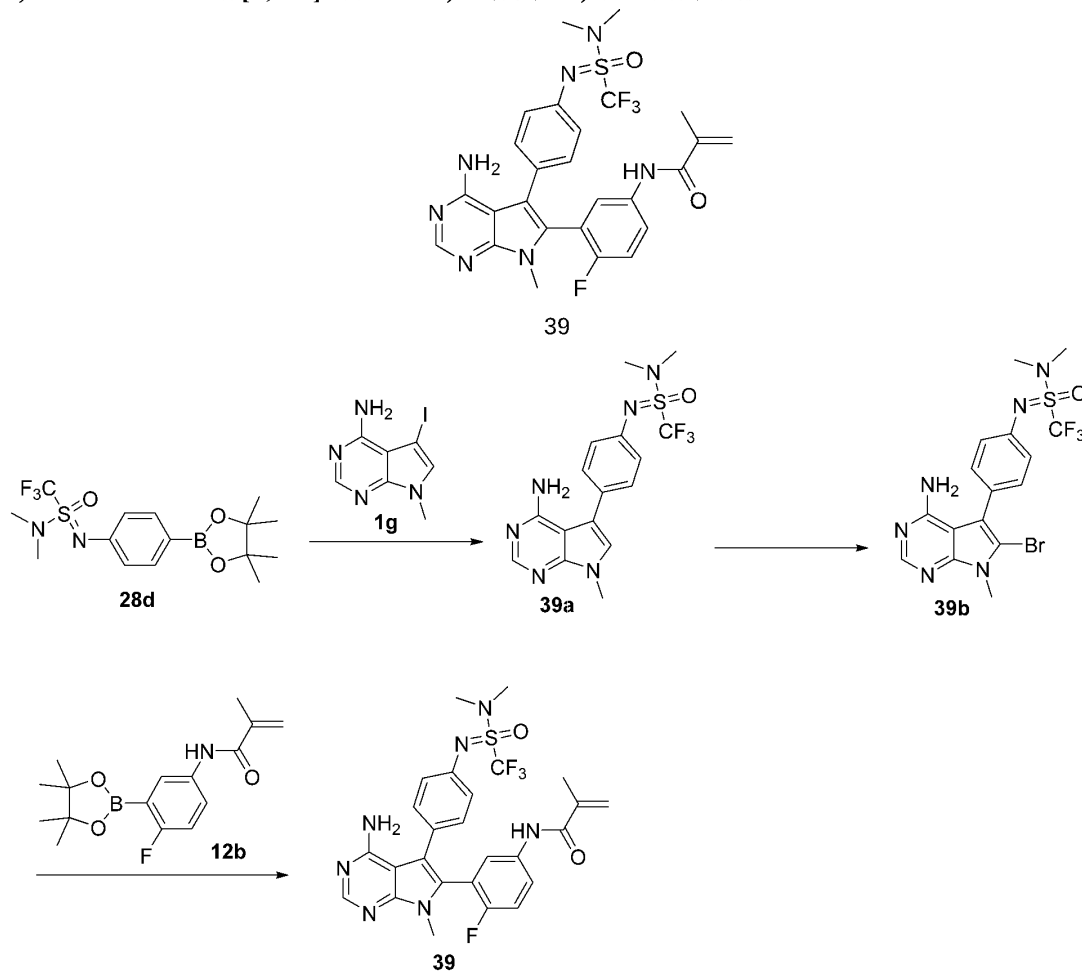
第二步 *N*-(5-(4-氨基-5-(3-氟-4-((1-氧代四氢-2*H*-1λ⁶-噻喃-1-亚基)氨基)苯基)-7-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-2-氟苯基)甲基丙烯酰胺 **38**

化合物 **12a** (0.10 g, 0.20 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (6 mL) 和 H₂O (2 mL), 加入化合物 **38b** (73.0 mg, 0.24 mmol), 磷酸钾 (0.13 g, 0.60 mmol) 和四(三苯基磷)钯 (23.0 mg, 0.02 mmol), N₂ 保护, 在 90 °C 反应 14 h。反应完成后, 乙酸乙酯萃取 (50 mL × 3), 合并有机相, 减压浓缩得到粗产品, 粗品经制备 TLC 板纯化 (EA/THF = 3/1) 得化合物 **38** (37.3 mg)。

MS (ESI) *m/z* 551.10 [*M* + *H*]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.45 (dd, *J* = 7.5, 2.1 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.23 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 10.7, 8.5 Hz, 1H), 6.98 – 6.92 (m, 2H), 6.91 – 6.86 (m, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.56 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.41 – 3.31 (m, 2H), 3.17 (ddd, *J* = 13.5, 9.0, 4.3 Hz, 2H), 2.20 – 2.06 (m, 7H), 1.77 (d, *J* = 15.1 Hz, 2H).

实施例 39 *N*-(3-(4-氨基-5-(4-(((二甲基)(氧代)(三氟甲基)-λ⁶-硫烷亚基)氨基)苯基)-7-甲基-7*H*-吡咯[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-4-氟苯基)甲基丙烯酰胺



10

第一步 *N*-(4-(4-氨基-7-甲基-7*H*-吡咯[2,3-*d*]嘧啶-5-基)苯基)-1,1,1-三氟-*N,N*-二甲基甲烷亚磺氨基酰胺 39a

将化合物 28a(500 mg, 1.3 mmol), 化合物 1g(302 mg, 1.1 mmol), Pd(dppf)Cl₂(81 mg, 0.11 mmol), 磷酸钾(584 mg, 2.8 mmol)置于瓶中, 加入 1,4-二氧六环/H₂O (10mL/1mL)。置换三次 N₂ 后在 85 °C 条件下反应 16 小时。将反应液过滤, 浓缩, 所得粗产品经柱层析(DCM/MeOH=0-10%)得到化合物 39a(200 mg), 棕色固体。

15

MS (ESI) *m/z* 399 [M + H]⁺.

第二步 *N*-(4-(4-氨基-6-溴-7-甲基-7*H*-吡咯[2,3-*d*]嘧啶-5-基)苯基)-1,1,1-三氟-*N,N*-

二甲基甲烷亚磺氨基酰胺 39b

将化合物 **39a**(100mg, 0.25 mmol)溶于 DMF(3 mL)中, 降至 0℃后加入 N-溴代丁二酰亚胺(49 mg, 0.28 mmol), 保持 0℃反应 1 小时, 将反应液用 DCM 稀释, 水洗三次, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩所得粗产品经柱层析(DCM/MeOH=0-10%)纯化得到化合物 **39b**(100mg), 红色固体。

MS (ESI) m/z 476 $[M + H]^+$.

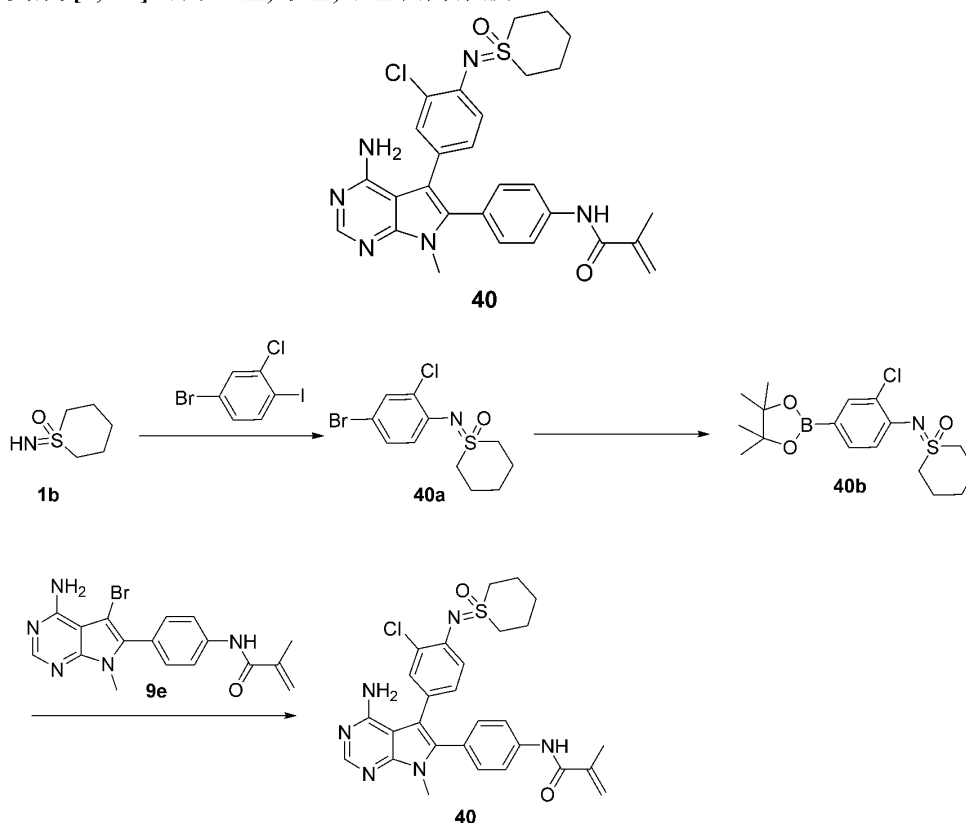
第三步 N-(3-(4-氨基-5-(4-(((二甲氨基)(氧代)(三氟甲基)- λ^6 -硫烷亚基)氨基)苯基)-7-甲基-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-6-基)-4-氟苯基)甲基丙烯酸酰胺 39

将化合物 **39b**(100 mg, 0.21 mmol), 化合物 **12b**(83 mg, 0.27 mmol), Pd(PPh₃)₄ (49 mg, 0.042 mmol)和磷酸钾(133 mg, 0.63 mmol)置于瓶中, 加入 1,4-二氧六环/H₂O (4 mL/0.8 mL)。置换三次 N₂ 后在 100℃条件下反应 16 小时。将反应液过滤, 浓缩, 所得粗产品经柱层析分离(DCM/MeOH=10/1)得到化合物 **39**(28 mg), 淡黄色固体。

MS (ESI) m/z 576 $[M + H]^+$.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.93 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.87 – 7.80 (m, 1H), 7.71 (dd, J = 6.6, 2.6 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.82 (s, 1H), 5.57 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.08 (s, 6H), 1.98 (s, 3H), 1.30 (s, 2H).

实施例 40 N-(4-(4-氨基-5-(3-氯-4-((1-氧代四氢-2H-1 λ^6 -噻喃-1-亚基)氨基)苯基)-7-甲基-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)甲基丙烯酸酰胺



第一步 1-((4-溴-2-氯苯基)亚氨基)六氢-1 λ^6 -噻喃-1-氧化物 40a

- 将化合物 **1b** (0.25 g, 1.9 mmol)、碳酸铯(0.72 g, 2.2 mmol)、4-溴-2-氯-1-碘苯(0.5 g, 1.58 mmol)、Pd₂(dba)₃ (36 mg, 0.0395 mmol)及 Xantphos (68 mg, 0.12 mmol)加入到 1,4-二氧六环(8 mL)中, N₂ 置换三次, 反应液加热至 100 °C 反应 5 h。反应液经硅藻土过滤, 乙酸乙酯(30 mL)洗涤滤饼, 饱和食盐水(50 mL)洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗产品, 粗品经柱层析(PE/EtOAc = 4/1 to 3/2)纯化得到化合物 **40a** (0.43 g), 淡黄色固体。
- MS (ESI) m/z 321.90[M + H]⁺.

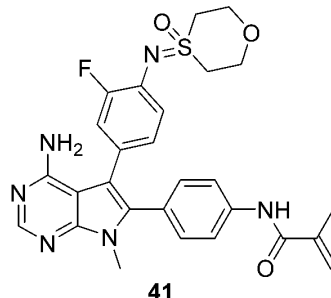
第二步 1-((2-氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯基)亚氨基)六氢-1λ⁷-噻喃 1-氧化物 40b

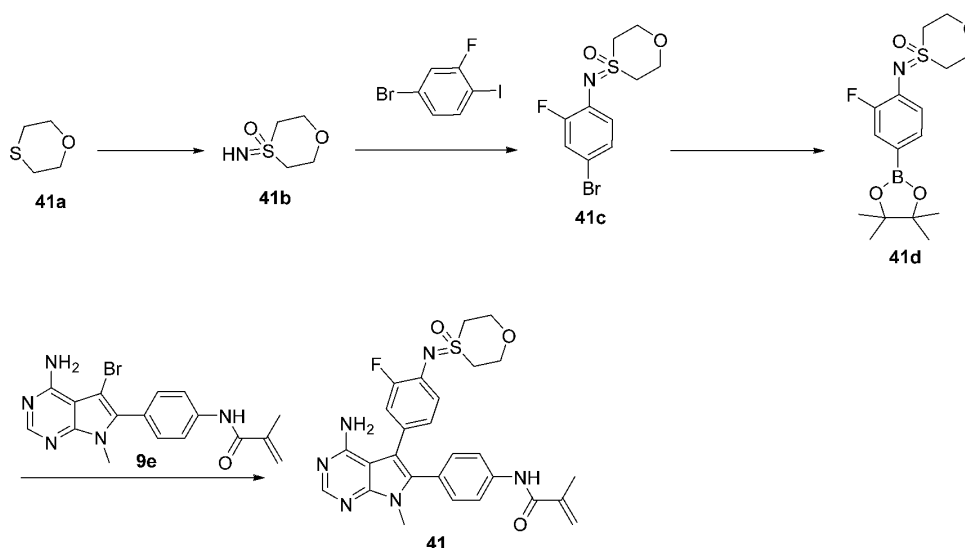
- 将化合物 **40a** (0.43 g, 1.33mmol)、联硼酸频那醇酯(0.41g, 1.6mmol)、Pd(dppf)Cl₂(200 mg, 0.266 mmol)、乙酸钾(390 mg, 3.99 mmol)和 1,4-二氧六环(8 mL)加入到封管中, N₂ 置换三次, 密封, 将反应液加热至 100 °C 搅拌 16 h。加入水(10 mL), 用 DCM (20 mL × 3)萃取。有机相用饱和食盐水(20 mL)洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗产品, 粗品经柱层析 (PE/EtOAc = 5/1)纯化得到化合物 **40b** (450 mg), 黄色油状液体。
- MS (ESI) m/z 369[M + H]⁺.

第三步 N-(4-(4-氨基-5-(3-氯-4-((1-氧代四氢-2H-1λ⁷-噻喃-1-亚基)氨基)苯基)-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)甲基丙烯酰胺 40

- 将化合物 **40b** (115 mg, 0.31mmol)、化合物 **9e** (100mg, 0.26 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (60 mg, 0.052 mmol)和 K₃PO₄ (165 mg, 0.78 mmol)加入封管中, N₂ 置换三次, 加入 1,4-二氧六环(5 mL)和 H₂O (0.5 mL), 密封, 将反应液加热至 100 °C 搅拌 16 h。加入二氯甲烷(20 mL) 和饱和食盐水(10 mL), 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗产品, 粗品经柱层析 (MeOH/DCM = 1/20)纯化得到化合物 **40** (100 mg), 白色固体。
- MS (ESI) m/z 549.09 [M + H]⁺.
- ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.35 (s, 1H), 7.61 – 7.47 (m, 3H), 7.26 – 7.16 (m, 3H), 6.98 – 6.90 (m, 1H), 5.81 (s, 1H), 5.50 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.40 – 5.00 (m, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.40 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 3.18 – 3.03 (m, 2H), 2.26 – 2.12 (m, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.04 – 2.00 (m, 1H), 1.89 – 1.75 (m, 2H).

- 实施例 41 N-(4-(4-氨基-5-(3-氟-4-((4-氧代-1,4λ⁶-硫氧杂环己烷-4-亚基)氨基)苯基)-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)甲基丙烯酰胺**





第一步 4-氨基-1,4-二氧杂环己烷-4-氧化物 41b

将 1,4-噻恶烷 **41a** (2.0 g, 19.2 mmol)、氨基甲酸铵(2.24 g, 28.8 mmol)依次加入烧瓶中，
 5 然后加入甲醇 (40 mL)，碘苯二乙酯(13.9 g, 43.2mmol)，反应液在室温下敞口搅拌 30 min 后
 减压浓缩除去溶剂得到粗产品，粗品经柱层析(MeOH/DCM = 1/20)纯化得到化合物 **41b** (1.9
 g)，白色固体。

MS (ESI) m/z 136.04 $[M + H]^+$.

第二步 4-((4-溴-2-氟苯基)氨基)-1,4-二氧杂环己烷-4-氧化物 41c

10 将化合物 **41b** (700 mg, 5.17 mmol)、碳酸铯(1.9 g, 6.03 mmol)、4-溴-2-氟-1-碘苯 (1.28 g,
 4.31mmol)、 $Pd_2(dba)_3$ (99 mg, 0.108 mmol)及 Xantphos (190 mg, 0.32 mmol)加入到 1,4-二氧六
 环(15 mL)中， N_2 置换三次，反应液加热至 100 °C 反应 16 h。反应液经硅藻土过滤，乙酸乙
 酯(100 mL)洗涤滤饼，饱和食盐水(50 mL)洗涤，有机相用无水硫酸钠干燥，减压浓缩得到粗
 产品，粗品经柱层析(PE/EtOAc =10/1 to 3/1)纯化得到化合物 **41c** (1.1 g)，淡黄色固体。

15 MS (ESI) m/z 307.97 $[M + H]^+$.

第三步 4-((2-氟-4-((4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯基)氨基)-1,4-二氧杂环己烷-4-氧化物 41d

20 将化合物 **41c** (300 mg, 0.97mmol)、联硼酸频那醇酯(300 mg, 1.17mmol)、 $Pd(dppf)Cl_2$ (140
 mg, 0.194mmol)、乙酸钾(300 mg, 2.91 mmol)和 1,4-二氧六环(6 mL)加入到封管中， N_2 置换三
 次，密封，将反应液加热至 100 °C 搅拌 16 h。加入水(10 mL)，用 DCM (20 mL × 3)萃取。有
 机相用饱和食盐水(20 mL)洗涤，经无水硫酸钠干燥，减压浓缩得到粗产品，粗品经柱层析
 (PE/EtOAc =5/1)纯化得到化合物 **41d**(240 mg)，黄色油状液体。

MS (ESI) m/z 356 $[M + H]^+$.

第四步 *N*-(4-(4-氨基-5-(3-氟-4-((4-氧代-1,4-二氧杂环己烷-4-亚基)氨基)苯基)-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)苯基)甲基丙烯酰胺 41

将化合物 **41d** (165 mg, 0.47mmol)、化合物 **9e** (130 mg, 0.36mmol)、Pd(PPh₃)₄ (83 mg, 0.072mmol)和 K₃PO₄ (230 mg, 1.08 mmol)加入封管中, N₂ 置换三次, 加入 1,4-二氧六环(5 mL)和 H₂O (0.5 mL), 密封, 将反应液加热至 100 °C 搅拌 16 h。加入二氯甲烷(20 mL) 和饱和食盐水(10 mL), 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗产品, 粗品经柱层析

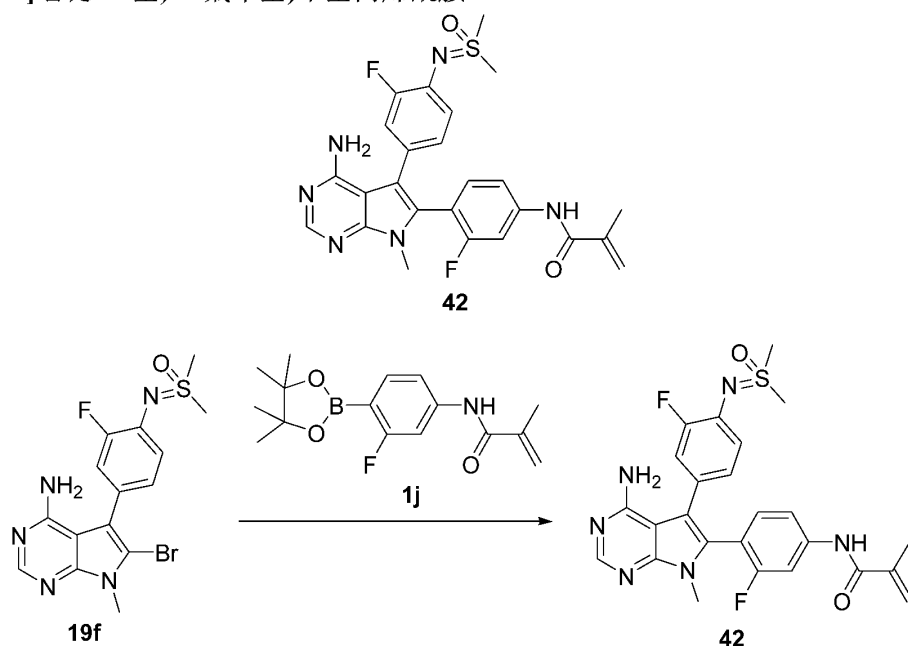
5 (MeOH/DCM = 1/30)纯化得到化合物 **41** (90 mg), 白色固体。

MS (ESI) m/z 535.08[M + H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.35 (s, 1H), 7.61 – 7.48 (m, 3H), 7.26 – 7.15 (m, 3H), 6.96 – 6.86 (m, 2H), 5.81 (s, 1H), 5.54 – 5.45 (s, 1H), 4.24 – 4.12 (m, 4H), 3.69 (s, 3H), 3.43 – 3.23 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.02 – 1.99 (m, 2H).

10

实施例 42 *N*-(4-(4-氨基-5-(4-((二甲基(氧代)-2 λ -硫烷亚基)氨基)-3-氟苯基)-7-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-3-氟苯基)甲基丙烯酰胺



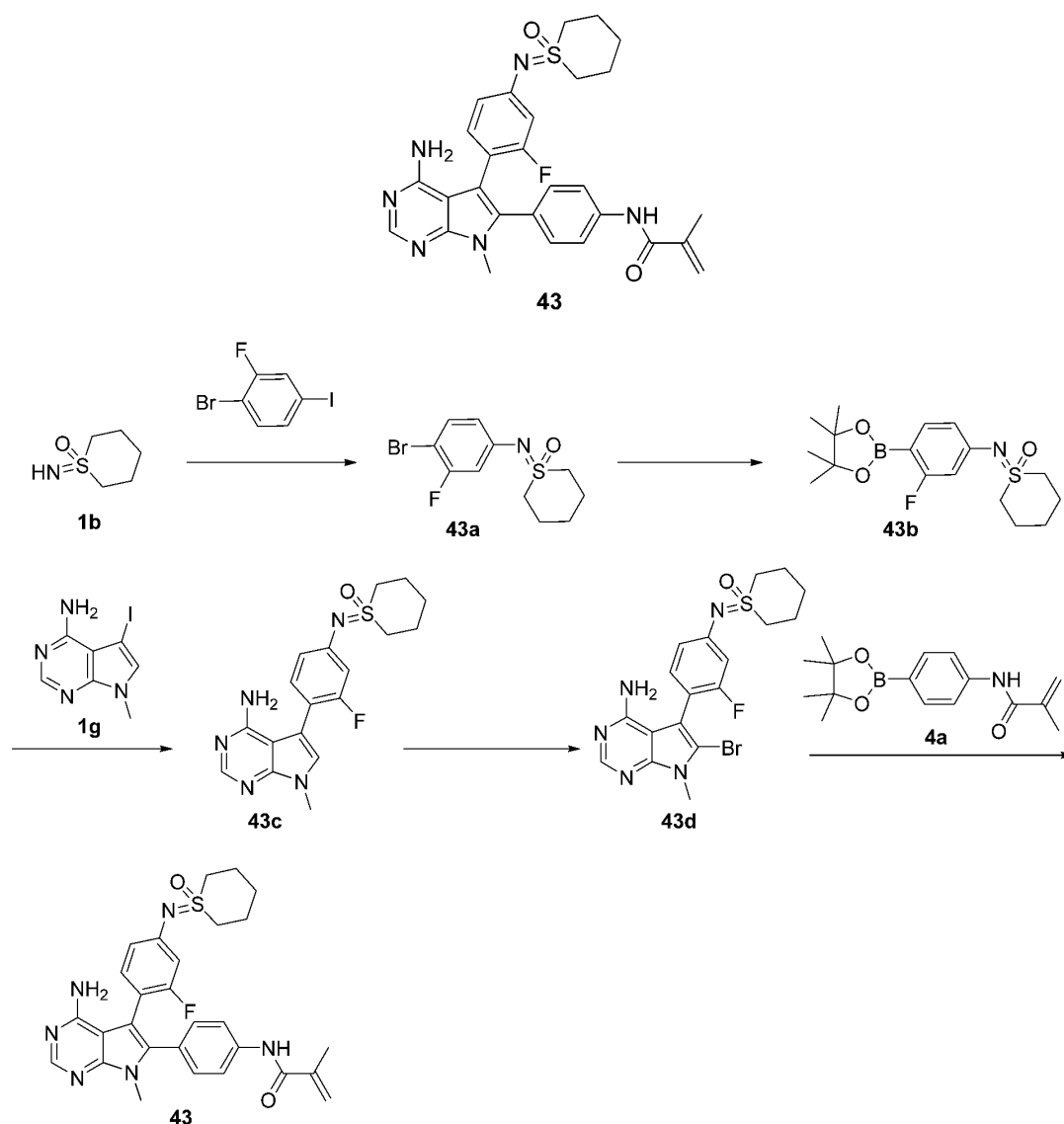
15 将化合物 **19f**(100 mg, 0.24 mmol)、化合物 **1j** (89 mg, 0.29 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (56 mg, 0.049 mmol)和 K₃PO₄ (156 mg, 0.73 mmol)加入封管中, N₂ 置换三次, 加入 1,4-二氧六环(5 mL)和 H₂O (0.5 mL), 密封, 将反应液加热至 100 °C 搅拌 16 h。加入二氯甲烷(20 mL) 和饱和食盐水(10 mL), 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗产品, 粗品经柱层析

20 (MeOH/DCM = 1/30)纯化得到化合物 **42** (40 mg), 白色固体。

MS (ESI) m/z 511.75 [M + H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ 8.22 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 12.1, 2.1 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.21 (td, J = 8.5, 4.7 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 5.84 (s, 1H), 5.57 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 3.64 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 3.26 (s, 6H), 2.05 (s, 3H).

25 实施例 43 *N*-(4-(4-氨基-5-(2-氟-4-((1-氧代四氢-2*H*-1 λ -噻喃-1-亚基)氨基)苯基)-7-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)苯基)甲基丙烯酰胺



第一步 1-((4-溴-3-氟苯基)亚氨基)六氢-1H-噻喃-1-氧化物 43a

将化合物 1b (270 mg, 2.02 mmol)、碳酸铯(820 mg, 2.52 mmol)、1-溴-2-氟-4-碘苯(500 mg, 1.68 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (39 mg, 0.042 mmol)及 Xantphos (73 mg, 0.126 mmol)加入到 1,4-二氧六环(10 mL)中, 置换三次 N_2 后, 反应液加热至 100 °C 反应 13 h。反应液经硅藻土过滤, 乙酸乙酯(50 mL)洗涤滤饼, 饱和食盐水(50 mL)洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗产品, 经柱层析(PE/EtOAc = 4/1 to 1/1)纯化得到化合物 43a (560 mg)。

MS (ESI) m/z 306.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

10

第二步 1-((3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯基)亚氨基)六氢-1H-噻喃 1-氧化物 43b

将化合物 43a(0.56g, 1.73 mmol)、联硼酸频那醇酯(0.53 g, 2.1mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0.25 mg, 0.34 mmol), 乙酸钾(0.51 mg, 5.2 mmol)置于瓶中, 加入 1,4-二氧六环(5mL), 置换三次 N_2 后,

在 100 °C 条件下反应 18 小时。将反应液过滤浓缩，所得粗产品经柱层析(PE/EtOAc=0-20%)纯化得到化合物 **43b**(427 mg)，黄色油状液体。

5 第三步 1-((4-(4-氨基-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-3-氟苯基)亚氨基)六氢-1*H*-噻喃-1-氧化物 **43c**

将化合物 **43b**(100 mg, 0.28 mmol)、化合物 **1g** (65 mg, 0.24 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (54 mg, 0.056 mmol)和 K₃PO₄ (150 mg, 0.84 mmol)加入封管中，氩气置换三次，加入 1,4-二氧六环(4 mL)和 H₂O (0.5 mL)，密封，将反应液加热至 100 °C 搅拌 16 h。加入二氯甲烷(20 mL) 和饱和食盐水(10 mL)，萃取，有机相用无水硫酸钠干燥，减压浓缩得到粗产品，粗品经柱层析 (MeOH/DCM = 1/30)纯化得到化合物 **43c** (80 mg)，黄色固体。

MS (ESI) *m/z* 373.4 [M + H]⁺.

15 第四步((4-(4-氨基-6-溴-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-2-氟苯基)亚氨基)二甲基- λ^6 -磺酮 **43d**

将化合物 **43c** (55 mg, 0.15mmol)溶于 DMF(3 mL)中，0 °C 下滴加 N-溴代丁二酰亚胺(29 mg, 0.16 mmol)的 DMF(0.5 mL)溶液，反应液在 0 °C 下搅拌 1 h。加入 DCM (30 mL)，饱和食盐水(10 mL × 3)洗涤，有机相用无水硫酸钠干燥，减压浓缩得到粗产品，粗品经柱层析 (MeOH/DCM = 1/50)纯化得到化合物 **43d** (54 mg)，黄色固体。

MS (ESI) *m/z* 412.3 [M + H]⁺.

20

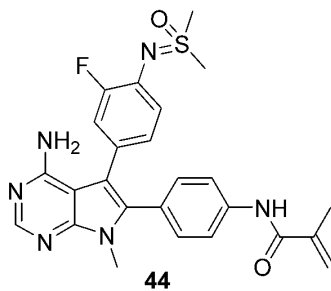
第五步 *N*-(4-(4-氨基-5-(2-氟-4-((1-氧代四氢-2*H*-1*H*-噻喃-1-亚基)氨基)苯基)-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)甲基丙烯酰胺 **43**

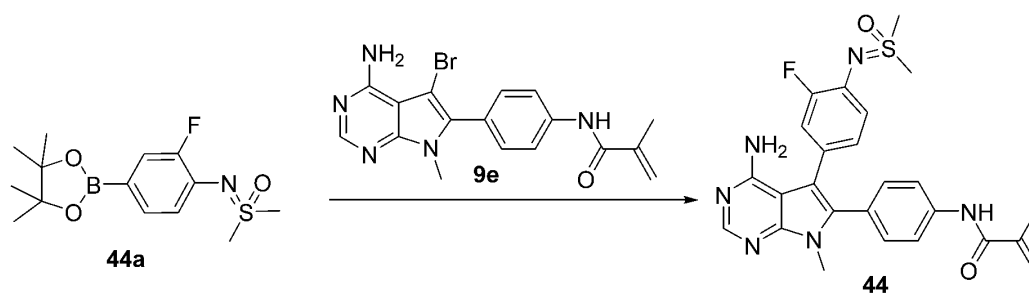
25 将化合物 **43d**(57 mg, 0.15 mmol)、化合物 **4a** (50 mg, 0.18 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (30 mg, 0.03 mmol)和 K₃PO₄ (100 mg, 0.45 mmol)加入封管中，氩气置换三次，加入 1,4-二氧六环(3 mL)和 H₂O (0.4 mL)，密封，将反应液加热至 100 °C 搅拌 16 h。加入二氯甲烷(20 mL) 和饱和食盐水(10 mL)，萃取，有机相用无水硫酸钠干燥，减压浓缩得到粗产品，粗品经柱层析 (MeOH/DCM = 1/30)纯化得到化合物 **43** (12 mg)，白色固体。

MS (ESI) *m/z* 533.54 [M + H]⁺.

30 ¹H NMR (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ 8.18 (s, 1H), 7.70 – 7.62 (m, 2H), 7.32 – 7.26 (m, 2H), 7.21 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.00 – 6.91 (m, 2H), 5.81 (s, 1H), 5.53 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.43 – 3.34 (m, 2H), 3.30 – 3.19 (m, 2H), 2.13 – 1.99 (m, 5H), 1.82 – 1.52 (m, 4H).

实施例 44 *N*-(4-(4-氨基-5-(4-((二甲基(氧代)- λ^6 -硫烷亚基)氨基)-3-氟苯基)-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)甲基丙烯酰胺



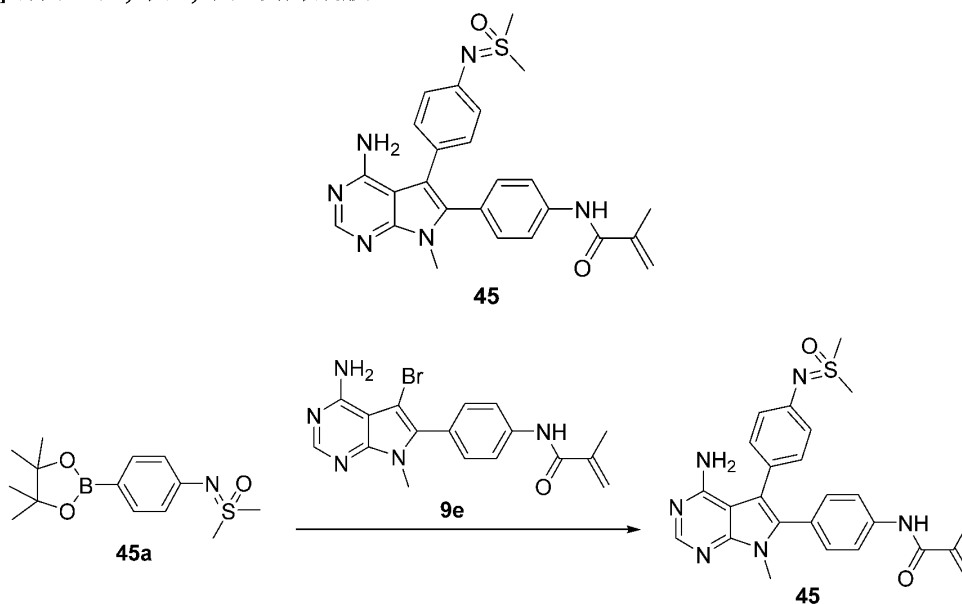


将化合物 **9e** (210 mg, 0.53 mmol)、化合物 **44a** (200 mg, 0.64 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (120 mg, 0.11 mmol) 和 K₃PO₄ (340 mg, 1.59 mmol) 加入封管中, 氩气置换三次, 加入 1,4-二氧六环 (5 mL) 和 H₂O (0.5 mL), 密封, 将反应液加热至 100 °C 搅拌 16 h。加入二氯甲烷 (20 mL) 和饱和食盐水 (10 mL), 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗产品, 粗品经柱层析 (MeOH/DCM = 1/30) 纯化得到化合物 **44** (100 mg), 白色固体。

MS (ESI) m/z 493.26 [M + H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ 8.17 (s, 1H), 7.71 – 7.60 (m, 2H), 7.28 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.19 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.03 – 6.89 (m, 2H), 5.80 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 4.57 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.24 (s, 6H), 2.02 (s, 3H).

实施例 45 *N*-(4-(4-氨基-5-(4-((二甲基(氧代)- λ -硫烷亚基)氨基)苯基)-7-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)苯基)甲基丙烯酰胺

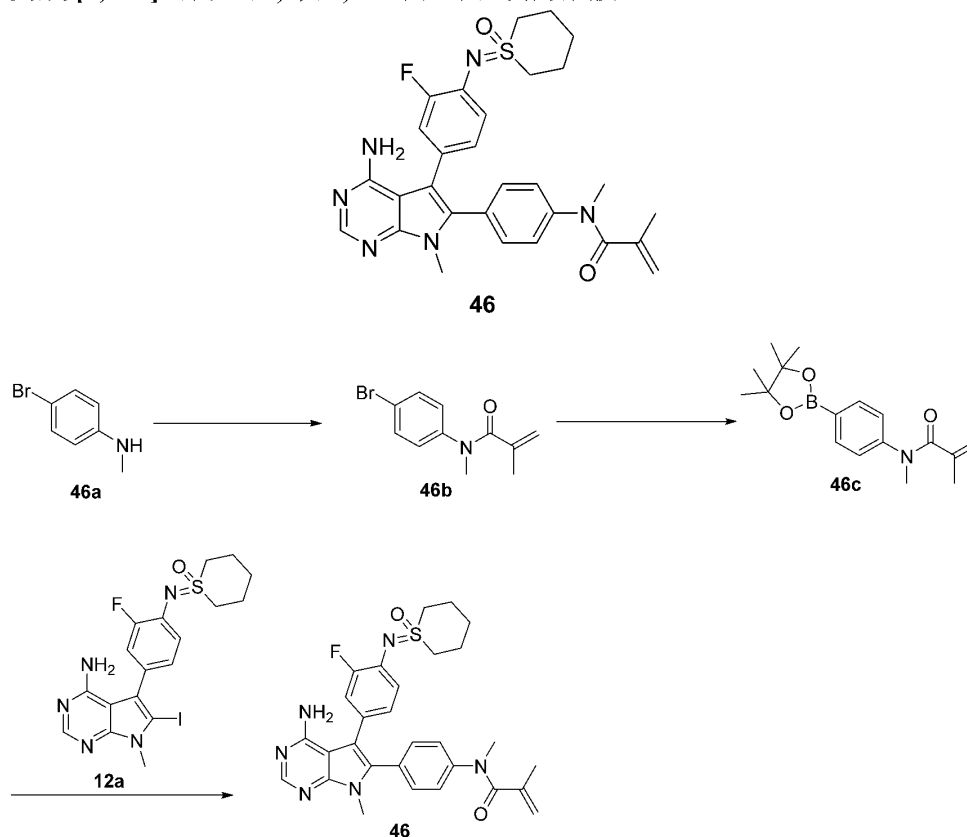


将化合物 **9e** (120 mg, 0.31 mmol)、化合物 **45a** (110 mg, 0.37 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (72 mg, 0.062 mmol) 和 K₃PO₄ (198 mg, 0.93 mmol) 加入封管中, 氩气置换三次, 加入 1,4-二氧六环 (5 mL) 和 H₂O (0.5 mL), 密封, 将反应液加热至 100 °C 搅拌 16 h。加入二氯甲烷 (20 mL) 和饱和食盐水 (10 mL), 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗产品, 粗品经柱层析 (MeOH/DCM = 1/30) 纯化得到化合物 **45** (80 mg), 白色固体。

MS (ESI) m/z 475.61 [M + H]⁺.

^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOD-}d_4$) δ 8.17 (s, 1H), 7.68 – 7.60 (m, 2H), 7.31 – 7.23 (m, 2H), 7.19 – 7.10 (m, 2H), 7.07 – 6.99 (m, 2H), 5.80 (s, 1H), 5.57 – 5.49 (m, 1H), 4.56 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.22 (s, 6H), 2.02 (t, $J = 1.2$ Hz, 3H).

5 实施例 46 *N*-(4-(4-氨基-5-(3-氟-4-((1-氧代四氢-2*H*-1,2-噻喃-1-亚基)氨基)苯基)-7-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)苯基)-*N*-甲基甲基丙烯酰胺



第一步 *N*-(4-溴苯基)-*N*-甲基甲基丙烯酰胺 46b

10 将化合物 46a (500 mg, 2.69 mmol), 三乙胺(0.75mL, 5.38mmol)溶于 DCM (50 ml), 0 °C 下, 逐滴加入 2-甲基丙烯酰氯(290 mg, 2.82mmol)于反应液中, 反应搅拌 1 h。用水(100 ml)稀释反应液, DCM (100 ml)萃取三次。有机相用饱和食盐水洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 减压浓缩所得粗产物通过硅胶柱层析(EA/PE = 1/4)纯化得到化合物 46b (400 mg), 黄色固体。

MS (ESI) m/z 254.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

15

第二步 *N*-甲基-*N*-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯基)甲基丙烯酰胺 46c

将化合物 46b(300 mg, 1.18 mmol), 联硼酸频那醇酯(360 mg, 1.42 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (172 mg, 0.236 mmol), 乙酸钾(347 mg, 3.54 mmol)置于瓶中, 加入二氧六环(8 mL), 置换三次 N_2 后, 在 100 °C 条件下反应 18 小时。将反应液过滤浓缩, 所得粗产品经柱层析(PE/EtOAc=0-20%) 20 纯化得到化合物 46c(260 mg), 黄色油状液体。

MS (ESI) m/z 302 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

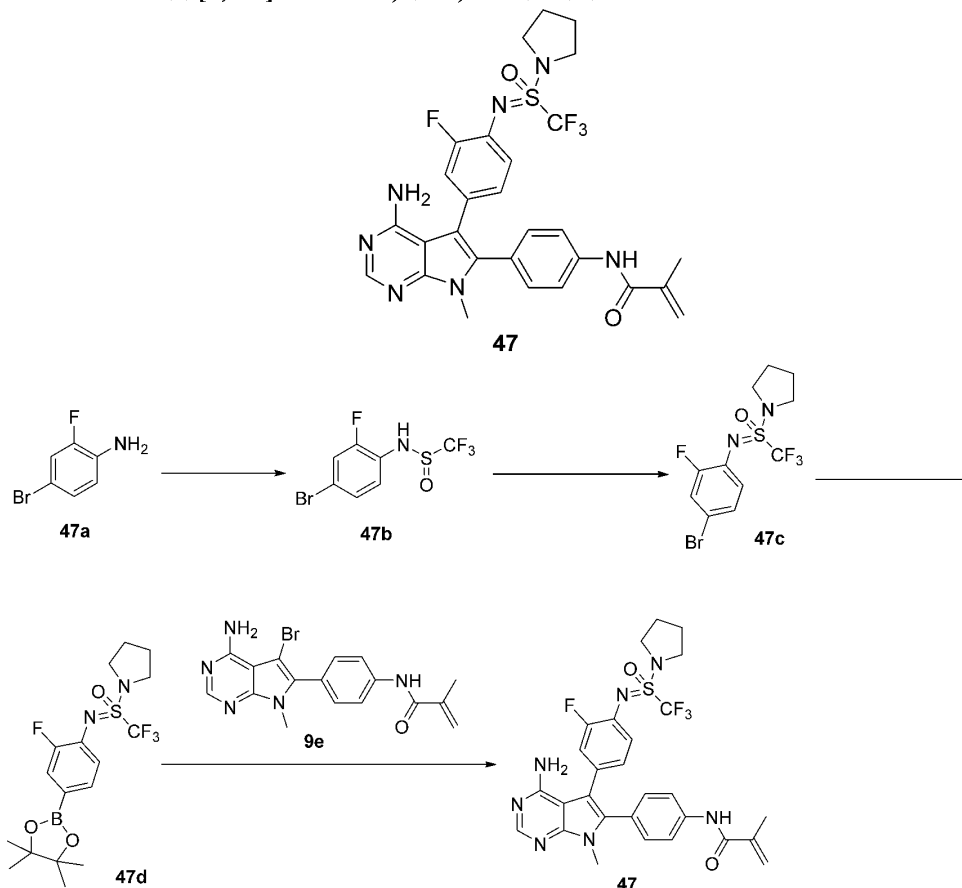
第三步 *N*-(4-(4-氨基-5-(3-氟-4-((1-氧代四氢-2*H*-1,2-噻喃-1-亚基)氨基)苯基)-7-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)苯基)-*N*-甲基甲基丙烯酰胺 **46**

将化合物 **12a** (110 mg, 0.22 mmol)、化合物 **46c** (80 mg, 0.27 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (51 mg, 0.044 mmol) 和 K₃PO₄ (140 mg, 0.66 mmol) 加入封管中, 氩气置换三次, 加入 1,4-二氧六环 (5 mL) 和 H₂O (0.5 mL), 密封, 将反应液加热至 100 °C 搅拌 16 h。加入二氯甲烷 (20 mL) 和饱和食盐水 (10 mL), 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗产品, 粗品经柱层析 (MeOH/DCM = 1/30) 纯化得到化合物 **46** (75 mg), 白色固体。

MS (ESI) *m/z* 547.56 [M + H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (s, 1H), 7.22 (dd, *J* = 8.5, 2.6 Hz, 3H), 7.13 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.92 (dd, *J* = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J* = 11.5, 2.0 Hz, 1H), 5.08 (d, *J* = 10.0 Hz, 3H), 5.01 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.38 (s, 5H), 3.15 (ddd, *J* = 13.6, 8.7, 4.2 Hz, 2H), 2.12 (td, *J* = 9.3, 8.5, 5.1 Hz, 4H), 1.76 (s, 3H), 1.25 (s, 2H).

实施例 47 *N*-(4-(4-氨基-5-(3-氟-4-((氧代(吡咯烷-1-基)(三氟甲基)-λ⁴-硫烷亚基)氨基)苯基)-7-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)苯基)甲基丙烯酰胺



第一步 *N*-(4-溴-2-氟苯基)-1,1,1-三氟甲亚磺酰胺 **47b**

将三氟甲磺酰氯 (2.4 g, 15.79 mmol) 溶于二氯甲烷 (30 mL) 中, 降至 0 °C, 滴加化合物 **47a** (3.0 g, 15.79 mmol) 的二氯甲烷溶液 (10 mL) 后, 加入 DIPEA (2.04 g, 15.79 mmol), 升至室

温后反应 2 小时, 将反应液倒入水中, DCM 萃取三次, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到粗产品, 粗产品经柱层析(PE/EtOAc=0-3%)纯化得到化合物 **47b**(2.8 g), 白色固体。

MS (ESI) m/z 306.56 $[M + H]^+$.

5 第二步 1-(*N*-(4-溴-2-氟苯基)-*S*-(三氟甲基)磺酰亚氨基)吡咯烷 **47c**

将化合物 **47b**(300 mg, 0.99 mmol), *N*-氯代丁二酰亚胺(145 mg, 1.1 mmol)溶于乙腈(8 mL)中, 0 °C 下加入四丁基氟化铵(1.1 mL, 1.1 mmol, 1M), 室温反应 30 min 浓缩反应液, 再加入乙腈(8 mL)和四氢吡咯(280 mg, 4.0 mmol)。室温条件下反应 2 小时。将反应液浓缩, 干燥, 所得粗产品经柱层析(PE/EtOAc=0-20%)纯化得到化合物 **47c**(124 mg), 黄色油状液体

10 MS (ESI) m/z 374.2 $[M + H]^+$.

第三步 1-(*N*-(2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯基)-*S*-(三氟甲基)磺酰亚胺基)吡咯烷 **47d**

15 将化合物 **47c**(124 mg, 0.33 mmol), 联硼酸频那醇酯(100 mg, 0.4 mmol), Pd(dppf)Cl₂(48 mg, 0.066 mmol), 乙酸钾(98 mg, 0.99 mmol)置于瓶中, 加入 1,4-二氧六环(3 mL), 置换三次 N₂ 后, 在 100 °C 条件下反应 18 小时。将反应液过滤浓缩, 所得粗产品经柱层析(PE/EtOAc=0-20%)纯化得到化合物 **47d**(70 mg)。

MS (ESI) m/z 423 $[M + H]^+$.

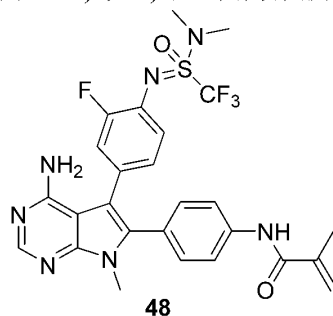
20 第四步 *N*-(4-(4-氨基-5-(3-氟-4-((氧代(吡咯烷-1-基)(三氟甲基)-λ⁵-硫烷亚基)氨基)苯基)-7-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)苯基)甲基丙烯酰胺 **47**

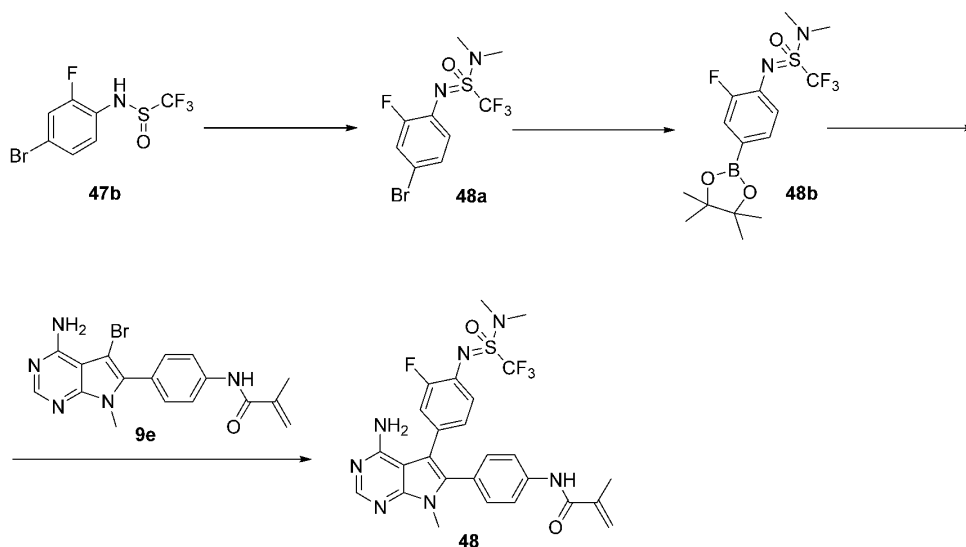
25 将化合物 **9e**(25 mg, 0.065 mmol)、化合物 **47d** (30 mg, 0.07 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (15 mg, 0.013 mmol)和 K₃PO₄ (42mg, 0.2 mmol)加入封管中, 氩气置换三次, 加入 1,4-二氧六环(5 mL)和 H₂O (0.5 mL), 密封, 将反应液加热至 100 °C 搅拌 16 h。加入二氯甲烷(20 mL) 和饱和食盐水(10 mL), 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗产品, 粗品经柱层析(MeOH/DCM = 1/30)纯化得到化合物 **47**(10 mg), 白色固体。

MS (ESI) m/z 602.3 $[M + H]^+$.

30 ¹H NMR (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ 8.19 (s, 1H), 7.71 – 7.59 (m, 2H), 7.31 – 7.21 (m, 2H), 7.15 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.03 – 6.94 (m, 2H), 5.81 (s, 1H), 5.52 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.55 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.43 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 2.05 – 1.91 (m, 6H), 1.31 (d, *J* = 17.8 Hz, 2H).

实施例 48 *N*-(4-(4-氨基-5-(4-(((二甲基氨基)(氧代)(三氟甲基)-λ⁵-硫烷亚基)氨基)-3-氟苯基)-7-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)苯基)甲基丙烯酰胺





第一步 *N'*-(4-溴-2-氟苯基)-1,1,1-三氟-*N,N*-二甲基甲磺酰亚胺 48a

将化合物 **47b**(500 mg, 1.6 mmol), *N*-氯代丁二酰亚胺(235 mg, 1.76 mmol)溶于乙腈(8 mL)中, 0 °C 下加入四丁基氟化铵(1.76 mL, 1.76 mmol, 1M), 室温反应 30 min 浓缩反应液, 再加入乙腈(8 mL), 二甲胺(3.5 mL, 7.0 mmol, 2M in THF)。室温条件下反应 2 小时。将反应液浓缩, 干燥, 所得粗产品 Flash(PE/EtOAc=0-20%)纯化得到化合物 **48a**(400 mg), 黄色油状液体

MS (ESI) m/z 349.2 $[M + H]^+$.

第二步 1,1,1-三氟-*N'*-(2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯基)-*N,N*-二甲基甲磺胺 48b

将化合物 **48a**(100 mg, 0.29 mmol), 联硼酸频那醇酯(87 mg, 0.34 mmol), Pd(dppf)Cl₂(42 mg, 0.058 mmol), 乙酸钾(85mg, 0.87 mmol)置于瓶中, 加入 1,4-二氧六环(5mL), 置换三次 N₂ 后, 在 100 °C 条件下反应 18 小时。将反应液过滤浓缩, 所得粗产品经柱层析 (PE/EtOAc=0-20%)纯化得到化合物 **48b**(90 mg), 黄色油状液体。

MS (ESI) m/z 397 $[M + H]^+$.

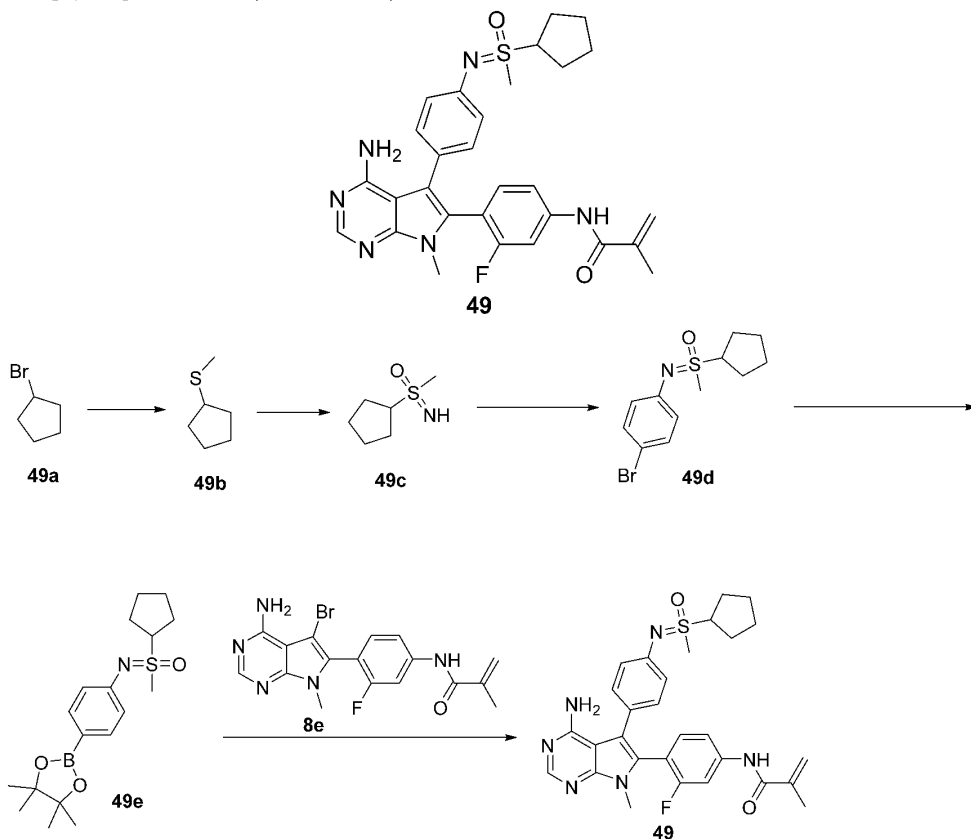
第三步 *N*-(4-(4-氨基-5-(4-(((二甲基氨基)(氧代)(三氟甲基)-2-硫烷亚基)氨基)-3-氟苯基)-7-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)苯基)甲基丙烯酰胺 48

将化合物 **9e**(65 mg, 0.17 mmol)、化合物 **48b** (80 mg, 0.20 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (38 mg, 0.034 mmol)和 K₃PO₄ (110 mg, 0.51 mmol)加入封管中, 氩气置换三次, 加入 1,4-二氧六环(5 mL)和 H₂O (0.5 mL), 密封, 将反应液加热至 100 °C 搅拌 16 h。加入二氯甲烷(20 mL) 和饱和食盐水(10 mL), 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗产品, 粗品经柱层析 (MeOH/DCM = 1/30)纯化得到化合物 **48**(30 mg), 白色固体。

MS (ESI) m/z 576.54 $[M + H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOD}-d_4$) δ 8.09 (s, 1H), 7.60 – 7.55 (m, 2H), 7.18 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.05 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.95 – 6.83 (m, 2H), 5.71 (s, 1H), 5.42 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 4.45 (s, 1H), 3.58 (s, 2H), 2.97 (s, 5H), 1.93 (d, $J = 1.3$ Hz, 2H), 1.19 (s, 3H).

5 实施例 49 *N*-(4-(4-氨基-5-(4-((环戊基(甲基)(氧代)- λ^6 -硫烷亚基)氨基)苯基)-7-甲基-7*H*-吡咯[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-3-氟苯基)甲基丙烯酸酰胺



第一步 环戊基-1-硫乙烷 49b

10 将化合物 49a (1.4 g, 9.4 mmol) 溶于乙醇 (20 mL), 在室温下依次加入甲硫醇钠水溶液 (4.9g, 14.0mmol), 室温反应 16h。反应混合物冷却至室温, 加入乙酸乙酯 (50 mL) 萃取。有机相减压浓缩得到粗产物 49b, 粗品直接用于下一步。

第二步 环戊基甲基亚磺胺 49c

15 将化合物 49b (0.9 g, 9.4 mmol) 溶于 20mL 乙醇, 在冰浴下依次加入氨基甲酸铵 (1.46 g, 15.0 mmol) 和碘苯二乙酯 (7.5 g, 24 mmol), 室温反应 3 h, 监测反应完成后, 冷却至室温, 旋干的粗品经柱层析纯化 (DCM/MeOH = 10/1) 得化合物 49c (100 mg), 棕色油状物。

MS (ESI) m/z 148 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

20 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.52 (t, $J=8.13$ Hz, 1 H), 2.85 - 2.99 (m, 3 H), 1.94 - 2.15 (m, 4 H), 1.73 - 1.87 (m, 2 H), 1.59 - 1.73 (m, 2 H).

第三步 4-溴苯基-环戊基甲基亚磺胺 49d

在 50 mL 三口瓶中, 4-溴碘苯 (210 mg, 0.75 mmol) 溶于脱气的 1,4-二氧六环 (3 mL),

然后加入化合物 **49c**(100 mg, 0.68 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (60 mg, 0.06 mmol), Xantphos(68 mg, 0.12 mmol), 碳酸铯(442 mg, 1.36 mmol)。反应升温到 90 °C 搅拌 4 h, 反应完成后, 冷却到室温, 加入乙酸乙酯(20 mL)和饱和碳酸氢钠溶液(10 mL), 乙酸乙酯萃取(20 mL $\times$ 3), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤(50 mL), 减压浓缩得到粗品, 粗品经柱层析纯化

5 (PE/EtOAc = 3/1)得化合物 **49d**(150 mg)。

MS (ESI) m/z 302 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

第四步 环戊基(甲基)(4-(4,4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯基)亚氨基)- λ^6 -磺
胺酮 **49e**

10 在 50 mL 三口瓶中, 化合物 **49d**(150 mg, 0.5 mmol)溶于脱气的 1,4-二氧六环(5 mL), 然后加入联硼酸频那醇酯(152 mg, 0.6 mmol), KOAc(150 mg, 1.5 mmol)和 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (50 mg, 0.05 mmol), 反应升温到 90 °C 搅拌 3 h 后, 反应完成后, 冷却到室温, 加入乙酸乙酯(20 mL)和饱和氯化钠溶液(10 mL), 乙酸乙酯萃取(20 mL $\times$ 3), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤(50 mL), 减压浓缩得到粗品, 粗品经柱层析纯化(PE/EtOAc = 2/1)得化合物 **49e**(50
15 mg)。

MS (ESI) m/z 350 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

第五步 *N*-(4-(4-氨基-5-(4-((环戊基(甲基)(氧代)- λ^6 -硫烷亚基)氨基)苯基)-7-甲基
-7*H*-吡咯[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-3-氟苯基)甲基丙烯酰胺 **49**

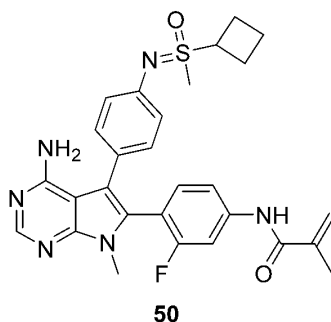
20 在 50 mL 三口瓶中, 化合物 **49e**(50 mg, 0.14 mmol)溶于脱气的 DMF(2 mL)和水(0.2 mL), 然后加入化合物 **8e**(111 mg, 0.27 mmol), K_3PO_4 (176 mg, 0.83 mmol)和 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (30 mg, 0.03 mmol), 反应升温到 90 °C 搅拌 3 h 后, 反应完成后, 冷却到室温, 加入乙酸乙酯(20 mL)和饱和氯化钠溶液(10 mL), 乙酸乙酯萃取(20 mL $\times$ 3), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤(50 mL), 减压浓缩得到粗品, 粗品经柱层析纯化(DCM/MeOH =
25 10/1)得化合物 **49**(7.7 mg), 白色固体。

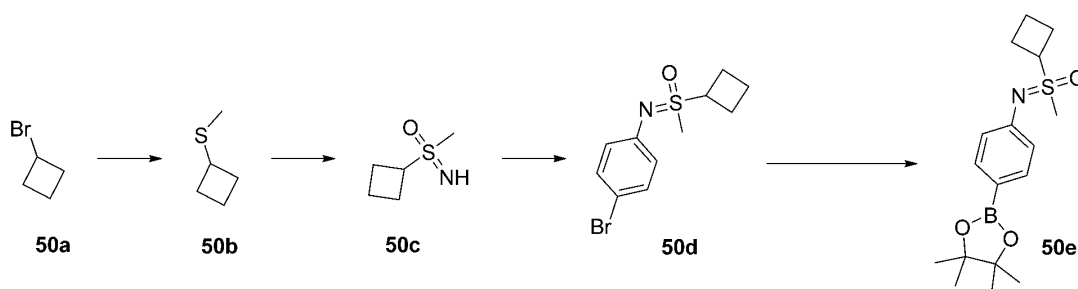
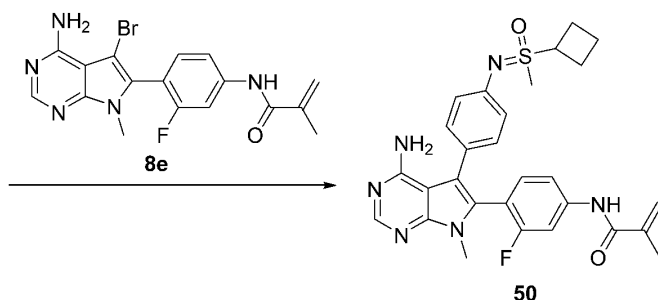
MS (ESI) m/z 533 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.32 (s, 1 H), 7.66 - 7.76 (m, 2 H), 7.59 (s, 1 H), 6.97 - 7.13 (m, 5 H), 5.81 (s, 1H), 5.53 (s, 1 H), 5.31 (s, 2 H), 3.64 - 3.69 (m, 3 H), 2.99 (s, 3 H), 2.18 - 2.28 (m, 3 H), 2.14 (br. s., 3 H), 2.06 - 2.12 (m, 3 H), 2.01 (br. s., 3 H).

30

实施例 50 *N*-(4-(4-氨基-5-(4-((环丁基(甲基)(氧代)- λ^6 -硫烷亚基)氨基)苯基)-7-甲基
-7*H*-吡咯[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-3-氟苯基)甲基丙烯酰胺





第一步 环丁基甲基硫醚 **50b**

将化合物 **50a** (1.26 g, 9.4 mmol) 溶于乙醇 (20 mL), 在室温下依次加入甲硫醇钠水溶液 (4.9 g, 14.0 mmol), 然后室温反应 16 h。反应混合物冷却至室温, 加入乙酸乙酯 (50 mL) 萃取。萃取混合物减压浓缩得到粗产物 **50b**, 粗品直接用于下一步。

第二步 环丁基甲基亚磺胺 **50c**

将化合物 **50b** (0.9 g, 9.4 mmol) 溶于 20 mL 乙醇, 依次加入胺基甲酸铵 (1.46 g, 15.0 mmol), 在冰浴下, 加入碘苯二乙酸酯 (7.5 g, 24 mmol), 室温反应 3 h, 监测反应完成后, 冷却至室温, 减压浓缩后, 粗品经柱层析纯化 (DCM/MeOH = 10/1) 得化合物 **50c** (75 mg), 棕色油状物。

MS (ESI) m/z 134 $[M + H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.90 (t, $J=8.33$ Hz, 1 H), 2.86 (s, 3 H), 2.45 - 2.63 (m, 2 H), 2.32 (dtd, $J=12.22, 8.23, 8.23, 4.23$ Hz, 2 H), 1.95 - 2.13 (m, 3 H).

第三步 4-溴苯基-环丁基甲基亚磺胺 **50d**

在 50 mL 三口瓶中, 将 4-溴碘苯 (100 mg, 0.33 mmol) 溶于脱气的 1,4-二氧六环 (3 mL), 然后加入化合物 **50c** (40 mg, 0.3 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (30 mg, 0.03 mmol), Xantphos (34 mg, 0.06 mmol), 碳酸铯 (295 mg, 0.9 mmol)。反应升温到 90 °C 搅拌 4 h, 反应完成后, 冷却到室温, 加入乙酸乙酯 (20 mL) 和饱和碳酸氢钠溶液 (10 mL), 乙酸乙酯萃取 (20 mL $\times$ 3), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤 (50 mL), 减压浓缩得到粗品, 粗品经柱层析纯化 (PE/EtOAc = 3/1) 得化合物 **50d** (75 mg)。

MS (ESI) m/z 288 $[M + H]^+$.

第四步 环丁基(甲基)(4-(4,4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯基)亚氨基)- λ^6 -硫烷酮 **50e**

在 50 mL 三口瓶中, 化合物 **50d** (75 mg, 0.26 mmol) 溶于脱气的 1,4-二氧六环 (5 mL), 然后加入联硼酸频那醇酯 (75 mg, 0.3 mmol), KOAc (75 mg, 0.6 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (22 mg, 0.03 mmol), 反应升温到 90 °C 搅拌 3 h 后, 反应完成后, 冷却到室温, 加入乙酸乙酯 (20 mL) 和饱和氯化钠溶液 (10 mL), 乙酸乙酯萃取 (20 mL × 3), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤 (50 mL), 减压浓缩得到粗品, 粗品经柱层析纯化 (PE/EtOAc = 2/1) 得化合物 **50e** (93 mg)。

MS (ESI) m/z 335 [M + H]⁺.

第五步 *N*-(4-(4-氨基-5-(4-((环丁基(甲基)(氧代)- λ^6 -硫烷亚基)氨基)苯基)-7-甲基-7*H*-吡咯[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-3-氟苯基)甲基丙烯酰胺 50

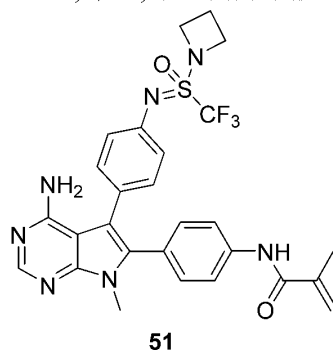
在 50 mL 三口瓶中, 化合物 **50e**(93 mg, 0.27 mmol)溶于脱气的 DMF(3 mL)和水(0.3 mL), 然后加入化合物 **8e**(111mg, 0.27 mmol), K_3PO_4 (176mg, 0.83 mmol)和 $Pd(dppf)Cl_2$ (30 mg, 0.03 mmol), 反应升温到 90 °C 搅拌 3 h 后, 反应完成后, 冷却到室温, 加入乙酸乙酯(20 mL)和饱和氯化钠溶液(10 mL), 乙酸乙酯萃取(20 mL $\times$ 3), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤(50 mL), 减压浓缩得到粗品, 粗品经柱层析纯化(DCM/MeOH = 10/1)得化合物 **50**(4.5 mg), 白色固体。

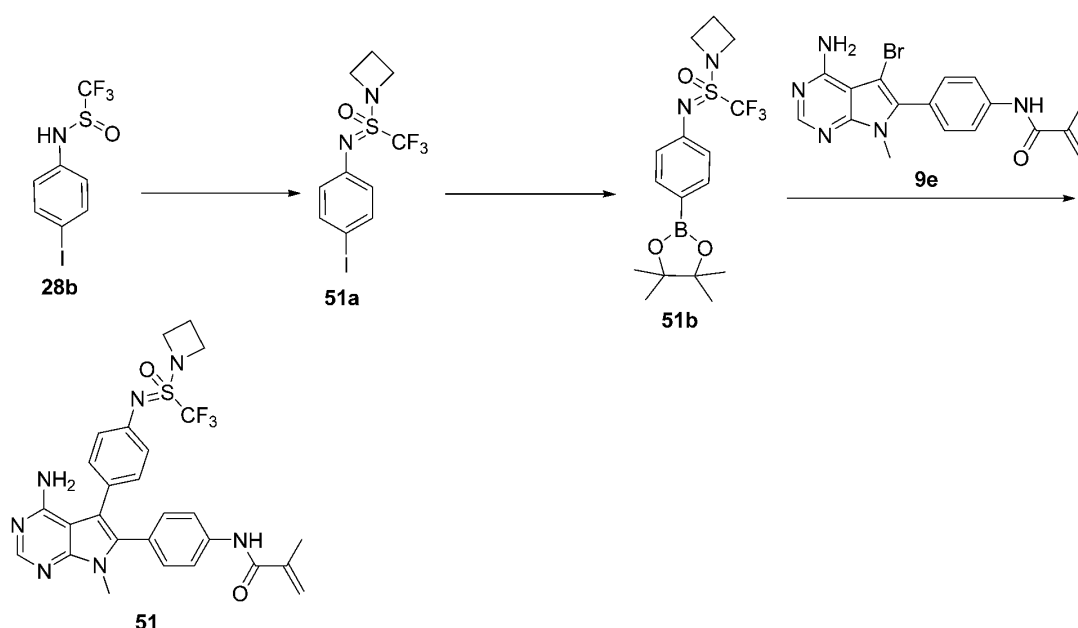
MS (ESI) m/z 533 $[M + H]^+$.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (s, 1 H), 7.72 (d, *J*=12.09 Hz, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 6.98 - 7.20 (m, 5 H), 5.83 (s, 1 H), 5.54 (s, 1 H), 5.06 (br. s., 2 H), 4.00 (s, 1 H), 3.68 (s, 3 H), 2.94 (s, 3 H), 2.68 (br. s., 2 H), 2.35 (d, *J*=8.60 Hz, 2 H), 1.96 - 2.15 (m, 5 H).

20

实施例 51 *N*-(4-(4-氨基-5-(4-((氮杂环丁烷-1-基(氧代)(三氟甲基)-2-硫烷亚基)氨基)苯基)-7-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)苯基)甲基丙烯酸酰胺





第一步 1-(N-(4-碘苯)-S-(三氟甲基)磺酰亚胺基)氮杂环丁烷 51a

将化合物 **28b** (500 mg, 1.49 mmol) 和 N-氯代丁二酰亚胺 (292 mg, 1.64 mmol) 溶于干燥乙腈 (8 mL) 中, 0 °C 下, 加入四丁基氟化铵的四氢呋喃溶液 (1.64 mL, 1.64 mmol, 1M), 室温反应 30 min 浓缩反应液, 再加入干燥乙腈 (8 mL) 和杂氮环丁烷 (340 mg, 6.0 mmol)。室温条件下反应 2 小时。将反应液浓缩, 干燥, 所得粗产品 Flash (PE/EtOAc=0-20%) 纯化得到化合物 **51a** (230 mg), 黄色油状液体。

MS (ESI) m/z 390 $[M + H]^+$ 。

第二步 1-(N-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯基)-S-(三氟甲基)磺酰亚胺基)氮杂环丁烷 51b

将化合物 **51a** (230 mg, 0.59 mmol)、联硼酸频那醇酯 (180 mg, 0.71 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (87 mg, 0.12 mmol) 和乙酸钾 (154 mg, 1.77 mmol) 置于瓶中, 加入 1,4-二氧六环 (6 mL), 置换三次 N₂ 后, 在 100 °C 条件下反应 18 小时。将反应液过滤浓缩, 所得粗产品经柱层析 (PE/EtOAc=0-20%) 纯化得到化合物 **51b** (180 mg), 黄色固体。

MS (ESI) m/z 391 $[M + H]^+$ 。

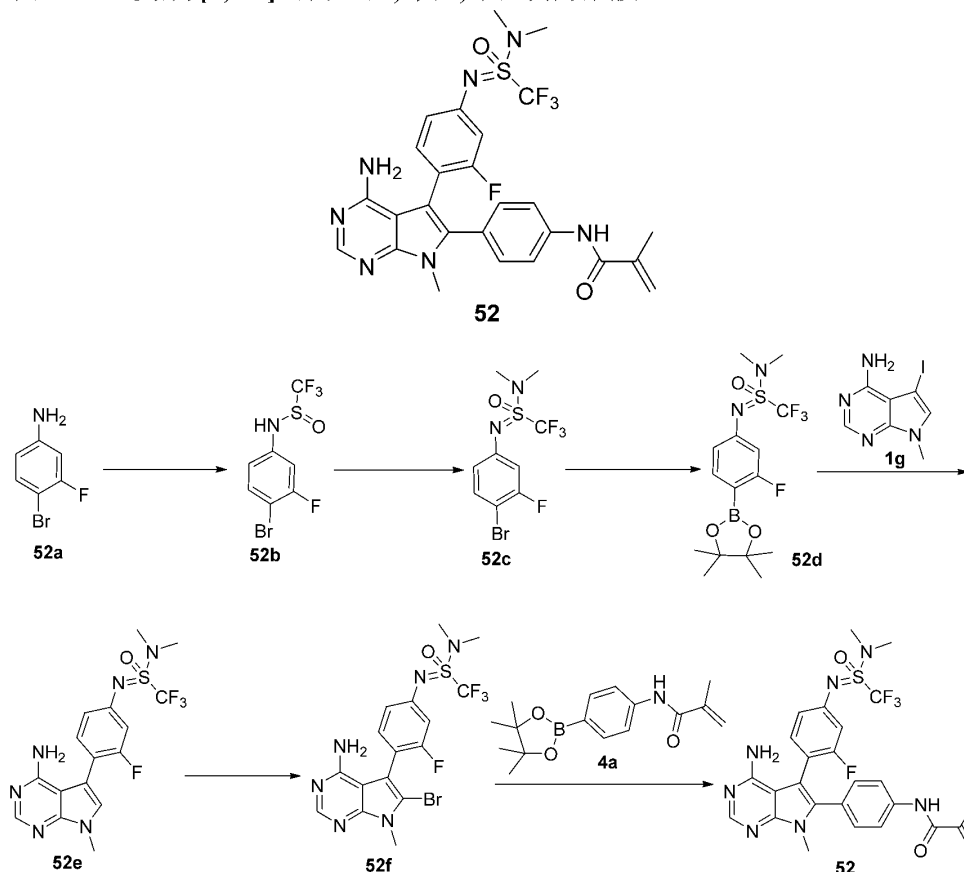
第三步 N-(4-(4-氨基-5-(4-((氮杂环丁烷-1-基(氧代)(三氟甲基)-λ³-硫烷亚基)氨基)苯基)-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)甲基丙烯酸酰胺 51

将化合物 **9e** (42 mg, 0.11 mmol)、化合物 **51b** (50 mg, 0.13 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (25 mg, 0.021 mmol) 和 K₃PO₄ (68 mg, 0.32 mmol) 加入封管中, 氩气置换三次, 加入 1,4-二氧六环 (5 mL) 和 H₂O (0.5 mL), 密封, 将反应液加热至 100 °C 搅拌 16 h。加入二氯甲烷 (20 mL) 和饱和食盐水 (10 mL), 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗产品, 粗品经柱层析 (MeOH/DCM = 1/30) 纯化得到化合物 **51** (11 mg), 白色固体。

MS (ESI) m/z 570.05 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOD}-d_4$) δ 8.19 (s, 1H), 7.72 – 7.59 (m, 2H), 7.39 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.30 – 7.21 (m, 2H), 5.80 (s, 1H), 5.52 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.28 – 4.19 (m, 1H), 3.86 – 3.72 (m, 2H), 3.68 (s, 4H), 2.30 – 2.18 (m, 1H), 2.07 – 1.93 (m, 4H).

5 实施例 52 *N*-(4-(4-氨基-5-(4-(((二甲基氨基)(氧代)(三氟甲基)- λ^1 -硫烷亚基)氨基)-2-氟苯基)-7-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)苯基)甲基丙烯酰胺



第一步 *N*-(4-溴-3-氟苯基)-1,1,1-三氟甲基亚磺酰胺 52b

10 将三氟甲基亚磺酰氯(2.41g, 15.79 mmol)溶于二氯甲烷(15 mL)中, 降至 0 °C, 滴加化合物 52a(3.0 g, 15.79 mmol)的二氯甲烷(10 mL)溶液后, 加入 *N,N*-二异丙基乙胺(2.04 g, 15.79 mmol), 升至室温后反应 2 小时。将反应液倒入水中, 二氯甲烷萃取三次, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到粗产品, 粗产品柱层析(PE/EtOAc=0-3%)纯化得到化合物 52b(2.6 g), 褐色固体。
MS (ESI) m/z 306.56 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

15

第二步 *N'*-(4-溴-3-氟苯基)-1,1,1-三氟-*N,N*-二甲基甲磺酰亚胺 52c

20 将化合物 52b(600 mg, 1.98 mmol), *N*-氯代丁二酰亚胺(318 mg, 2.18 mmol)溶于干燥乙腈(10 mL)中。0 °C 下, 加入四丁基氟化铵的四氢呋喃溶液(2.2 mL, 2.2 mmol, 1M), 室温反应 30 分钟后, 浓缩反应液, 再加入干燥乙腈(10 mL), 二甲胺四氢呋喃溶液(4.0 mL, 8.0 mmol, 2M in THF)。室温条件下反应 2 小时。将反应液浓缩, 干燥, 经柱层析(PE/EtOAc=0-20%)纯化得到化合物 52c(480 mg), 黄色油状液体

MS (ESI) m/z 349.2 $[M + H]^+$.

第三步 1,1,1-三氟-*N'*-(3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯基)-*N,N*-二甲基甲磺酰亚胺 **52d**

5 将化合物 **52c**(300 mg, 0.87 mmol), 联硼酸频那醇酯(261 mg, 1.02 mmol), Pd(dppf)Cl₂(126 mg, 0.174 mmol), 乙酸钾(255 mg, 2.61 mmol)置于瓶中, 加入 1,4-二氧六环(mL), 置换三次 N₂ 后, 在 100 °C 条件下反应 18 小时。将反应液过滤浓缩, 所得粗产品经柱层析 (PE/EtOAc=0-20%)纯化得到化合物 **52d**(280 mg), 黄色油状液体。

MS (ESI) m/z 397 $[M + H]^+$.

10

第四步 *N'*-(4-(4-氨基-7-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-5-基)-3-氟苯基)-1,1,1-三氟-*N,N*-二甲基甲磺酰亚胺 **52e**

15 将化合物 **1g**(115 mg, 0.42 mmol)、化合物 **52d** (200mg, 0.5 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (97 mg, 0.084 mmol)和 K₃PO₄ (267mg, 1.26 mmol)加入封管中, N₂ 置换三次, 加入 1,4-二氧六环(4 mL)和 H₂O (0.5 mL), 密封, 将反应液加热至 100 °C 搅拌 16 h。加入二氯甲烷(20 mL) 和饱和食盐水(10 mL), 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗产品, 粗品经柱层析 (MeOH/DCM = 1/30)纯化得到化合物 **52e**(85 mg), 黄色固体。

MS (ESI) m/z 417 $[M + H]^+$.

20 第五步 *N'*-(4-(4-氨基-6-溴-7-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-5-基)-3-氟苯基)-1,1,1-三氟-*N,N*-二甲基甲磺酰亚胺 **52f**

25 将化合物 **52e** (85 mg, 0.21mmol)溶于 DMF(3 mL)中, 0 °C 下滴加 *N*-溴代丁二酰亚胺(41 mg, 0.23 mmol)的 DMF(0.5 mL)溶液, 反应液在 0 °C 下搅拌 1 h。加入 DCM (20 mL), 饱和食盐水(10 mL × 3)洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗产品, 粗品经柱层析 (MeOH/DCM = 1/40)纯化得到化合物 **52f** (51 mg), 黄色固体。

MS (ESI) m/z 495 $[M + H]^+$.

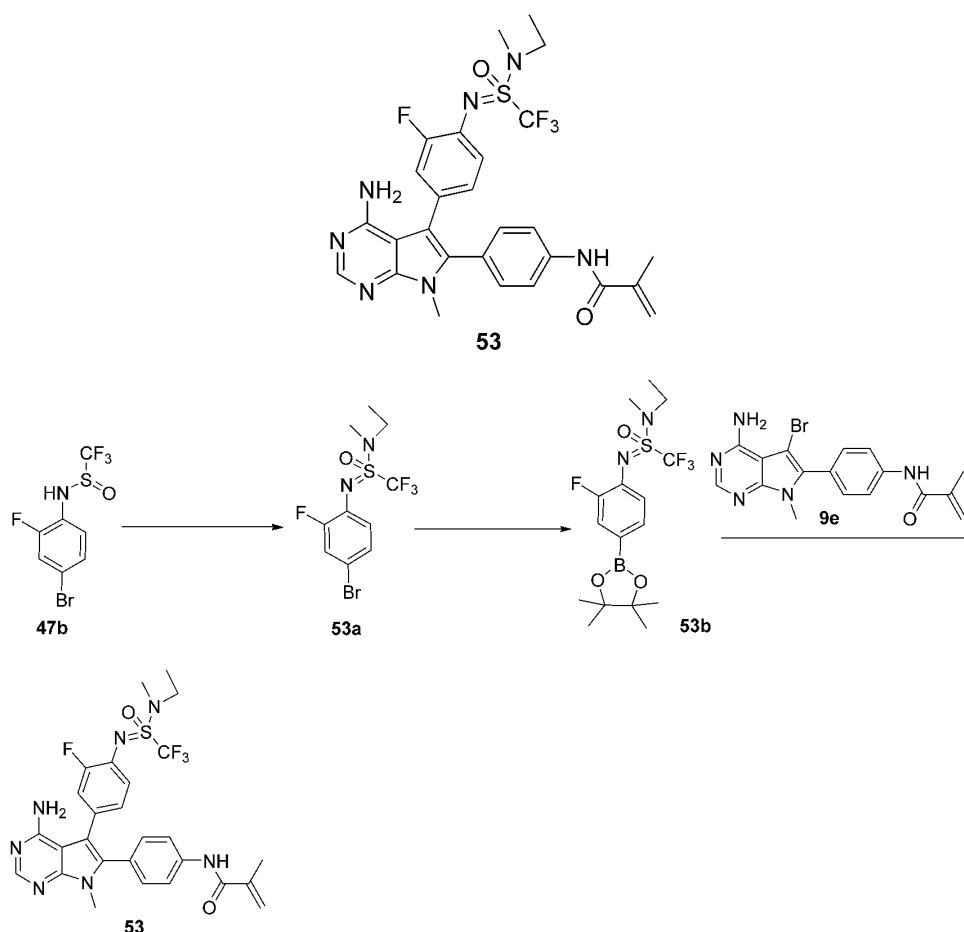
第六步 *N*-(4-(4-氨基-5-(4-(((二甲基氨基)(氧代)(三氟甲基)-λ⁴-硫烷亚基)氨基)-2-氟苯基)-7-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)苯基)甲基丙烯酰胺 **52**

30 将化合物 **52f**(51mg, 0.103 mmol)、化合物 **4a** (61.2 mg, 0.124 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (23 mg, 0.021 mmol)和 K₃PO₄ (66 mg, 0.31 mmol)加入封管中, N₂ 置换三次, 加入 1,4-二氧六环(5 mL)和 H₂O (0.5 mL), 密封, 将反应液加热至 100 °C 搅拌 16 h。加入二氯甲烷(30 mL) 和饱和食盐水(20 mL), 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗产品, 粗品经柱层析 (MeOH/DCM = 1/30)纯化得到化合物 **52**(18 mg), 白色固体。

35 MS (ESI) m/z 576.44 $[M + H]^+$.

¹H NMR (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ 8.18 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.28 – 7.19 (m, 3H), 6.87 – 6.79 (m, 2H), 5.80 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.08 (s, 5H), 2.02 (s, 3H).

40 实施例 53 *N*-(4-(4-氨基-5-(4-(((乙基(甲基)氨基)(氧代)(三氟甲基)-λ⁴-硫烷亚基)氨基)-3-氟苯基)-7-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)苯基)甲基丙烯酰胺



第一步 *N'*-(4-溴-2-氟苯基)-*N*-乙基-1,1,1-三氟-*N*-甲基甲磺酰亚胺 **53a**

将化合物 **47b** (500 mg, 1.49 mmol), *N*-氯代丁二酰亚胺 (292 mg, 1.64 mmol) 溶于乙腈 (8 mL) 中, 0 °C 下加入四丁基氟化铵的 THF 溶液 (1.64 mL, 1.64 mmol, 1M), 室温反应 30 min 浓缩反应液, 再加入乙腈 (8 mL), *N*-甲基乙胺 (360 mg, 6.0 mmol)。室温条件下反应 2 小时。将反应液浓缩, 干燥, 所得粗产品经柱层析 (PE/EtOAc=0-20%) 纯化得到化合物 **53a** (420 mg)。

MS (ESI) m/z 363.2 $[M + H]^+$

第二步 *N*-乙基-1,1,1-三氟-*N'*-(2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯基)-*N*-甲基甲烷亚磺氨基酰胺 **53b**

将化合物 **53a** (420 mg, 1.16 mmol), 联硼酸频那醇酯 (352 mg, 1.39 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (170 mg, 0.23 mmol), 乙酸钾 (340 mg, 3.48 mmol) 置于瓶中, 加入 1,4-二氧六环 (8 mL), 置换三次 N₂ 后, 在 100 °C 条件下反应 18 小时。将反应液过滤浓缩, 所得粗产品经柱层析 (PE/EtOAc=0-20%) 纯化得到化合物 **53b** (360 mg)。

MS (ESI) m/z 411 $[M + H]^+$

第三步 *N*-(4-(4-氨基-5-(4-(((乙基(甲基)氨基)(氧代)(三氟甲基)-2-硫烷亚基)氨基)-3-氟苯基)-7-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)苯基)甲基丙烯酸酰胺 **53**

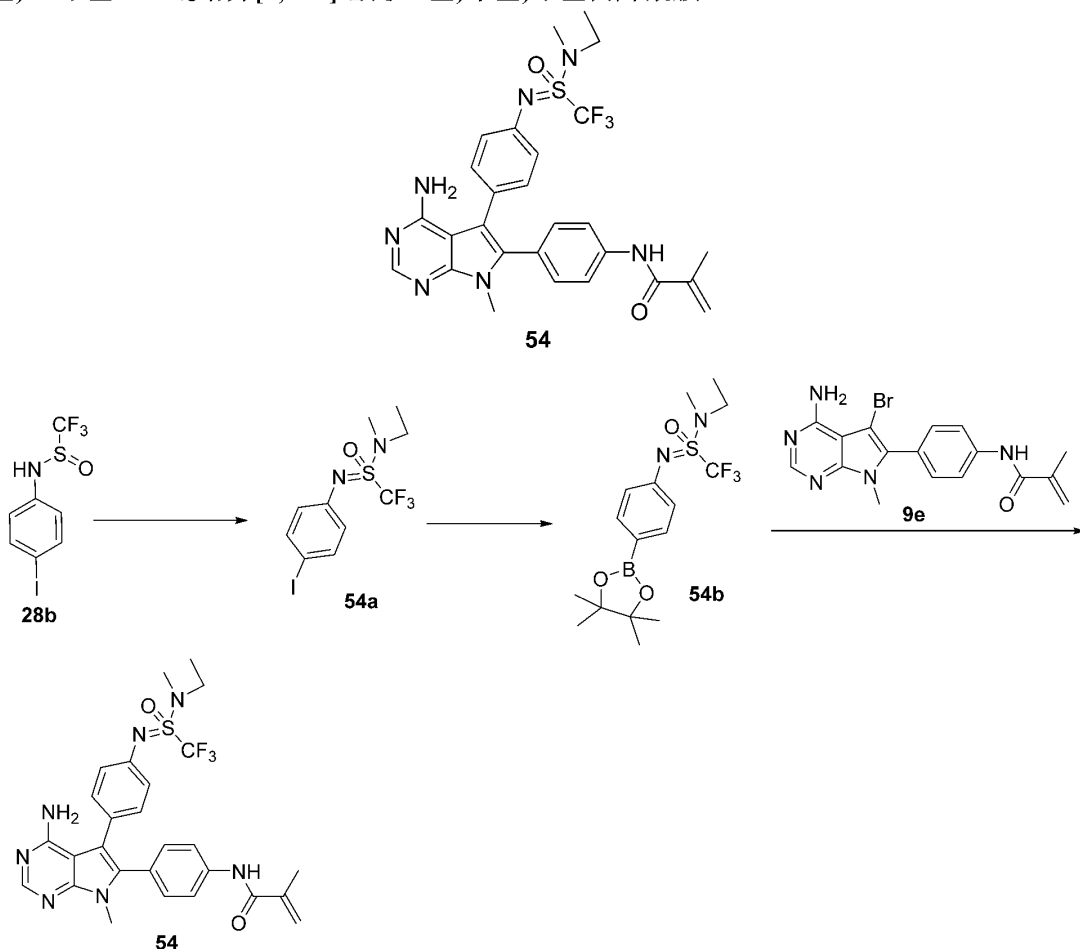
将化合物 **9e** (117 mg, 0.305 mmol)、化合物 **53b** (150 mg, 0.366 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (70 mg, 0.061 mmol) 和 K₃PO₄ (200 mg, 0.915 mmol) 加入封管中, N₂ 置换三次, 加入 1,4-二氧六环 (5 mL)

和 H₂O (0.5 mL), 密封, 将反应液加热至 100 °C 搅拌 16 h。加入二氯甲烷(30 mL) 和饱和食盐水(20 mL), 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗产品, 粗品经柱层析 (MeOH/DCM = 1/30) 纯化得到化合物 **53**(80 mg), 白色固体。

MS (ESI) m/z 589.90 [M + H]⁺.

- 5 ¹H NMR (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ 8.32 (s, 1H), 7.78 – 7.52 (m, 2H), 7.26 (dd, J = 8.4, 3.5 Hz, 2H), 7.21 – 7.10 (m, 1H), 7.05 – 6.90 (m, 2H), 5.81 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 4.65 (s, 3H), 4.56 (s, 1H), 3.68 (d, J = 3.3 Hz, 3H), 3.47 (p, J = 7.3 Hz, 2H), 3.03 (s, 3H), 1.11 (td, J = 7.1, 1.9 Hz, 3H).

- 10 实施例 54 *N*-(4-(4-氨基-5-(4-(((乙基(甲基)氨基)(氧代)(三氟甲基)- λ -硫烷亚基)氨基)苯基)-7-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)苯基)甲基丙烯酸酰胺



第一步 *N*-乙基-1,1,1-三氟-*N'*-(4-碘苯基)-*N*-甲基甲磺酰亚胺 **54a**

- 15 将化合物 **28b**(500 mg, 1.49 mmol), *N*-氯代丁二酰亚胺(292 mg, 1.64 mmol)溶于乙腈(8 mL)中, 0 °C 下加入四丁基氟化铵的 THF 溶液(1.64 mL, 1.64 mmol, 1M), 室温反应 30 min 浓缩反应液, 再加入乙腈(8 mL), *N*-甲基乙胺(360 mg, 5.96 mmol)。室温条件下反应 2 小时。将反应液浓缩, 干燥, 所得粗产品经柱层析(PE/EtOAc=0-20%)纯化得到化合物 **54a**(420 mg)。

MS (ESI) m/z 391.97 [M + H]⁺

第二步 *N*-乙基-1,1,1-三氟-*N*-甲基-*N'*-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯基)甲烷亚磺氨基酰胺 **54b**

将化合物 **54a**(220 mg, 0.56 mmol), 联硼酸频那醇酯(171 mg, 0.67 mmol), Pd(dppf)Cl₂(83 mg, 0.11 mmol), 乙酸钾(165 mg, 1.68 mmol)置于瓶中, 加入二氧六环(6 mL), 置换三次 N₂ 后, 在 100 °C 条件下反应 18 小时。将反应液过滤浓缩, 所得粗产品经柱层析(PE/EtOAc=0-20%) 纯化得到化合物 **54b**(180 mg)。

MS (ESI) *m/z* 393 [M + H]⁺.

第三步 *N*-(4-(4-氨基-5-(4-(((乙基(甲基)氨基)(氧代)(三氟甲基)-λ³-硫烷亚基)氨基)苯基)-7-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)苯基)甲基丙烯酰胺 **54**

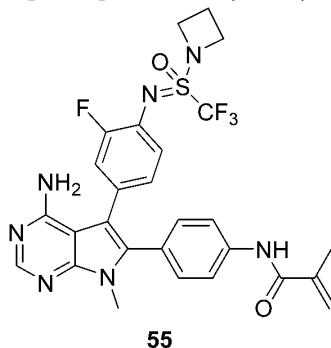
将化合物 **9c**(24.6 mg, 0.064 mmol)、化合物 **54b** (30 mg, 0.077 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (14.7 mg, 0.013 mmol)和 K₃PO₄ (41mg, 0.192 mmol)加入封管中, N₂ 置换三次, 加入 1,4-二氧六环(3 mL) 和 H₂O (0.4 mL), 密封, 将反应液加热至 100 °C 搅拌 16 h。加入二氯甲烷(20 mL) 和饱和食盐水(10 mL), 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗产品, 粗品经柱层析 (MeOH/DCM = 1/30)纯化得到化合物 **54**(12 mg), 白色固体。

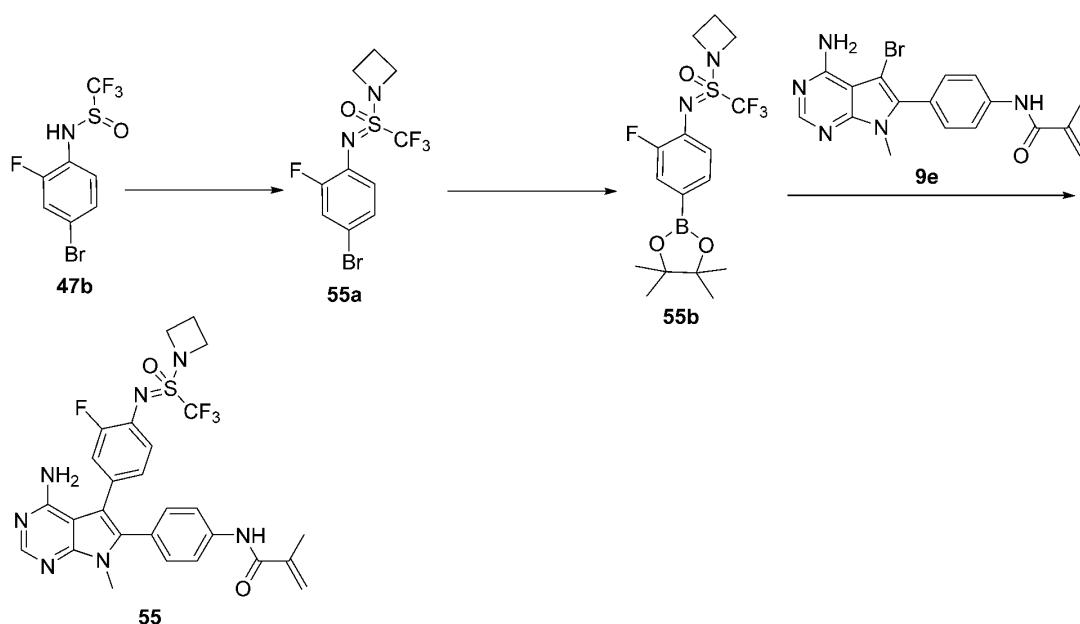
MS (ESI) *m/z* 572.68 [M + H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ 8.18 (s, 1H), 7.68 – 7.60 (m, 2H), 7.30 – 7.22 (m, 2H), 7.22 – 7.14 (m, 2H), 7.08 – 7.00 (m, 2H), 5.80 (s, 1H), 5.52 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.47– 3.41 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.02 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 1.10 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

20

实施例 55 *N*-(4-(4-氨基-5-(4-((氮杂环丁烷-1-基(氧代)(三氟甲基)-λ³-硫烷亚基)氨基)苯基)-3-氟苯基)-7-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)苯基)甲基丙烯酰胺





第一步 1-(N-(4-溴-2-氟苯基)-S-(三氟甲基)磺酰亚氨基)氮杂环丁烷 55a

将化合物 **47b**(200 mg, 0.66 mmol), N-氯代十二酰亚胺(106 mg, 0.73 mmol)溶于干燥乙腈(6 mL)中, 0 °C下加入四丁基氟化铵的四氢呋喃溶液(0.73 mL, 0.73 mmol, 1M), 室温反应 30 min 浓缩反应液, 再加入干燥乙腈(8 mL)和氮杂环丁烷(128 mg, 2.6 mmol)。室温条件下反应 2 小时。将反应液浓缩, 干燥, 所得粗产品经柱层析(PE/EtOAc=0-20%)纯化得到化合物 **55a**(130 mg), 黄色油状液体。

MS (ESI) m/z 361.2 $[M + H]^+$ 。

第二步 1-(N-(2-溴-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯基)-S-(三氟甲基)磺酰亚胺基)氮杂环丁烷 55b

将化合物 **55a**(130 mg, 0.36 mmol)、联硼酸频那醇酯(110 mg, 0.43 mmol)、Pd(dppf)Cl₂(53 mg, 0.072 mmol)和乙酸钾(110 mg, 1.1 mmol)置于瓶中, 加入 1,4-二氧六环(6 mL), 置换三次 N₂ 后, 在 100 °C 条件下反应 18 小时。将反应液过滤浓缩, 所得粗产品经柱层析(PE/EtOAc=0-20%)纯化得到化合物 **55b**(100 mg)。

MS (ESI) m/z 408 $[M + H]^+$ 。

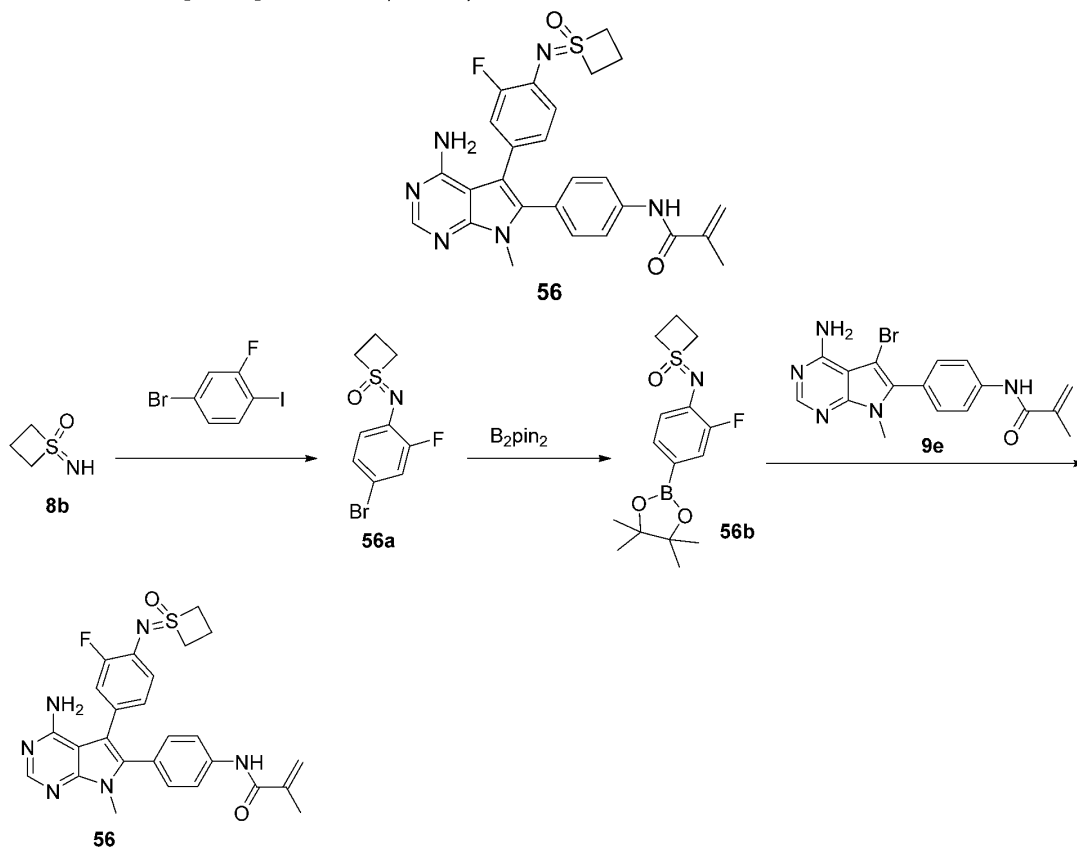
第三步 N-(4-(4-氨基-5-(4-((氮杂环丁烷-1-基(氧代)(三氟甲基)-λ³-硫烷亚基)氨基)-3-氟苯基)-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)甲基丙烯酰胺 55

将化合物 **9e**(75 mg, 0.19 mmol)、化合物 **55b** (94 mg, 0.23 mmol)、Pd(dppf)Cl₂(28 mg, 0.0384 mmol)和 K₃PO₄ (120 mg, 0.58 mmol)加入封管中, N₂ 置换三次, 加入 1,4-二氧六环(3 mL)和 H₂O (0.4 mL), 密封, 将反应液加热至 100 °C 搅拌 16 h。加入二氯甲烷(20 mL) 和饱和食盐水(10 mL), 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗产品, 粗品经柱层析(MeOH/DCM = 1/30)纯化得到化合物 **55**(20 mg), 白色固体。

MS (ESI) m/z 588.64 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOD}-d_4$) δ 8.19 (s, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.28 (d, $J = 7.9$ Hz, 3H), 7.16 (s, 1H), 7.00 (s, 2H), 5.81 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.37 (s, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.30 (s, 1H).

5 实施例 56 *N*-(4-(4-氨基-5-(3-氟-4-((1-氧代-1 λ^6 -硫杂环丁烷-1-亚基)胺基)苯基)-7-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-苯基)甲基丙烯酰胺



第一步 1-((4-溴-2-氟苯基)亚氨基)-1 λ^6 -硫杂环丁烷-1-氧化物 56a

- 10 将化合物 **8b** (720 mg, 6.8 mmol)、碳酸铯(3.3 g, 10.2 mmol)、1-溴-3-氟-4-碘苯(2.47 g, 8.2 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (187 mg, 0.2 mmol)及 Xantphos (354 mg, 0.6 mmol)加入到 1,4-二氧六环(15 mL)中,反应液加热至 100°C 反应 16 h.反应液经硅藻土过滤,乙酸乙酯(100 mL)洗涤滤饼,饱和食盐水(50 mL)洗涤,有机相用无水硫酸钠干燥,减压浓缩得到粗产品,粗品经柱层析(PE/EtOAc = 4/1 to 3/2)纯化得到化合物 **56a** (1.1 g),淡黄色固体。

- 15 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.20 (dd, $J = 10.0, 2.4$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H), 6.96 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.31-4.19 (m, 4H), 2.32 (p, $J = 8.4$ Hz, 2H).

第二步 1-((2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯基)亚氨基)-1 λ^6 -硫杂环丁烷-1-氧化物 56b

- 20 将化合物 **56a** (556 mg, 2.0 mmol)、联硼酸频那醇酯(660 mg, 2.6 mmol)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (293 mg, 0.4 mmol)、乙酸钾(588 mg, 6.0 mmol)和 1,4-二氧六环(10 mL)加入到封管中,氩气置换三次,密封,将反应液加热至 90°C 搅拌 16 h.加入水(10 mL),用 DCM (20 mL $\times$

3)萃取。有机相用饱和食盐水(20 mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,减压浓缩得到粗产品,粗品经柱层析(PE/EtOAc = 3/2)纯化得到化合物 **56b** (356 mg),白色固体。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.60-7.34 (m, 2H), 7.06 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.38-4.18 (m, 4H), 2.39-2.27 (m, 2H), 1.32 (s, 12H).

5

第三步 *N*-(4-(4-氨基-5-(3-氟-4-((1-氧代-1 λ^6 -硫杂环丁烷-1-亚基)氨基)苯基)-7-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-苯基)甲基丙烯酰胺 **56**

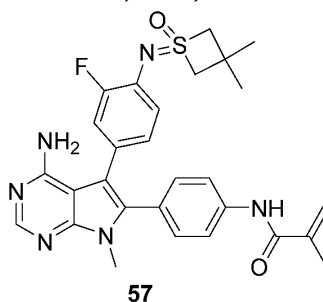
将化合物 **56b** (65 mg, 0.2 mmol)、化合物 **9e** (64 mg, 0.17 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (23 mg, 0.02 mmol)和 K_3PO_4 (106 mg, 0.5 mmol)加入封管中,氩气置换三次,加入 1,4-二氧六环 (5 mL)和 H_2O (0.5 mL),密封,将反应液加热至 100 $^\circ\text{C}$ 搅拌 16 h。加入二氯甲烷(20 mL)和饱和食盐水(10 mL),萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,减压浓缩得到粗产品,粗品经柱层析(MeOH/DCM = 1/10)纯化得到化合物 **56**(12 mg),白色固体。

MS (ESI) m/z 505 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

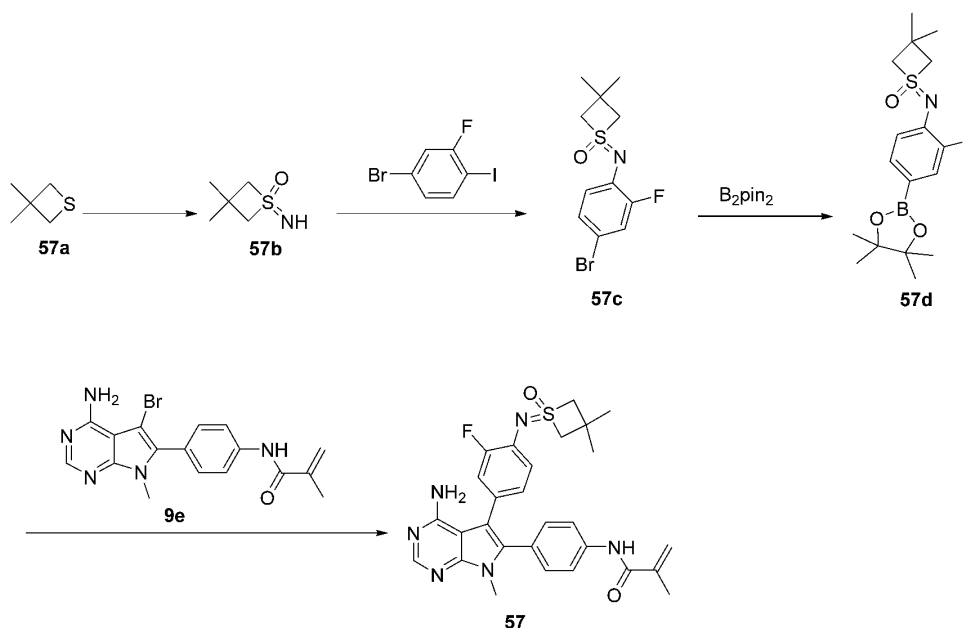
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.33 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.02 (dd, J = 9.2, 7.8 Hz, 1H), 6.97-6.86 (m, 2H), 5.80 (s, 1H), 5.49 (s, 1H), 5.18 (brs, 2H), 4.35-4.22 (m, 4H), 3.69 (s, 3H), 2.35 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 2.07 (s, 3H).

15

实施例 57 *N*-(4-(4-氨基-5-(4-((3,3-二甲基-1-氧代-1 λ^6 -硫杂环丁基-1-亚基)氨基)-3-氟苯基)-7-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)苯基)甲基丙烯酰胺



20



第一步 1-亚氨基-3,3-二甲基-1 λ^6 -硫杂环丁烷-1-氧化物 57b

- 5 将 3,3-二甲基硫杂环丁烷 57a (1 g, 10 mmol)、氨基甲酸铵(1.17 g, 15 mmol)依次加入烧瓶中, 然后加入 MeOH (100 mL), 碘苯二乙酯(6.44 g, 20 mmol), 反应液在室温下敞口搅拌 30 min 后减压浓缩除去溶剂得到粗产品, 粗品经柱层析(MeOH/DCM = 1/20)纯化得到化合物 57b (1.1 g), 无色油状物。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.86 (s, 4H), 2.07 (s, 2H), 1.49 (d, $J = 7.3$ Hz, 6H).

第二步 1-((4-溴-2-氟苯基)亚氨基)-3,3-二甲基-1 λ^6 -硫杂环丁烷-1-氧化物 57c

- 10 将化合物 57b (266 mg, 2 mmol)、碳酸铯(978 mg, 3 mmol)、1-溴-3-氟-4-碘苯(722 mg, 2.4 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (55 mg, 0.06 mmol)及 Xantphos (104 mg, 0.18 mmol)加入到 1,4-二氧六环(5 mL)中, 反应液加热至 100 $^\circ\text{C}$ 反应 16 h。反应液经硅藻土过滤, 乙酸乙酯(100 mL)洗涤滤饼, 饱和食盐水(50 mL)洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗产品, 粗品经柱层析(PE/EtOAc = 4/1 to 3/2)纯化得到化合物 57c (0.2 g), 淡黄色固体。
- 15 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.20 (dd, $J = 10.4, 2.4$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H), 6.97 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.04 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 3.99 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 1.54 (s, 3H), 1.52 (s, 3H).

第三步 1-((2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯基)亚氨基)-3,3-二甲基-1 λ^6 -硫杂环丁烷-1-氧化物 57d

- 20 将化合物 57c (200 mg, 0.65 mmol)、联硼酸频那醇酯(216 mg, 0.85 mmol)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (95 mg, 0.13 mmol)、乙酸钾(191 mg, 1.95 mmol)和 1,4-二氧六环(4 mL)加入到封管中, 氩气置换三次, 密封, 将反应液加热至 90 $^\circ\text{C}$ 搅拌 16 h。加入水(10 mL), 用 DCM (20 mL $\times$ 3)萃取。有机相用饱和食盐水(20 mL)洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗产品, 粗品经柱层析(PE/EtOAc = 3/2)纯化得到化合物 57d (190 mg), 白色固体。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.61-7.34 (m, 2H), 7.06 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.10-3.95 (m, 4H), 1.53 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.32 (s, 12H).

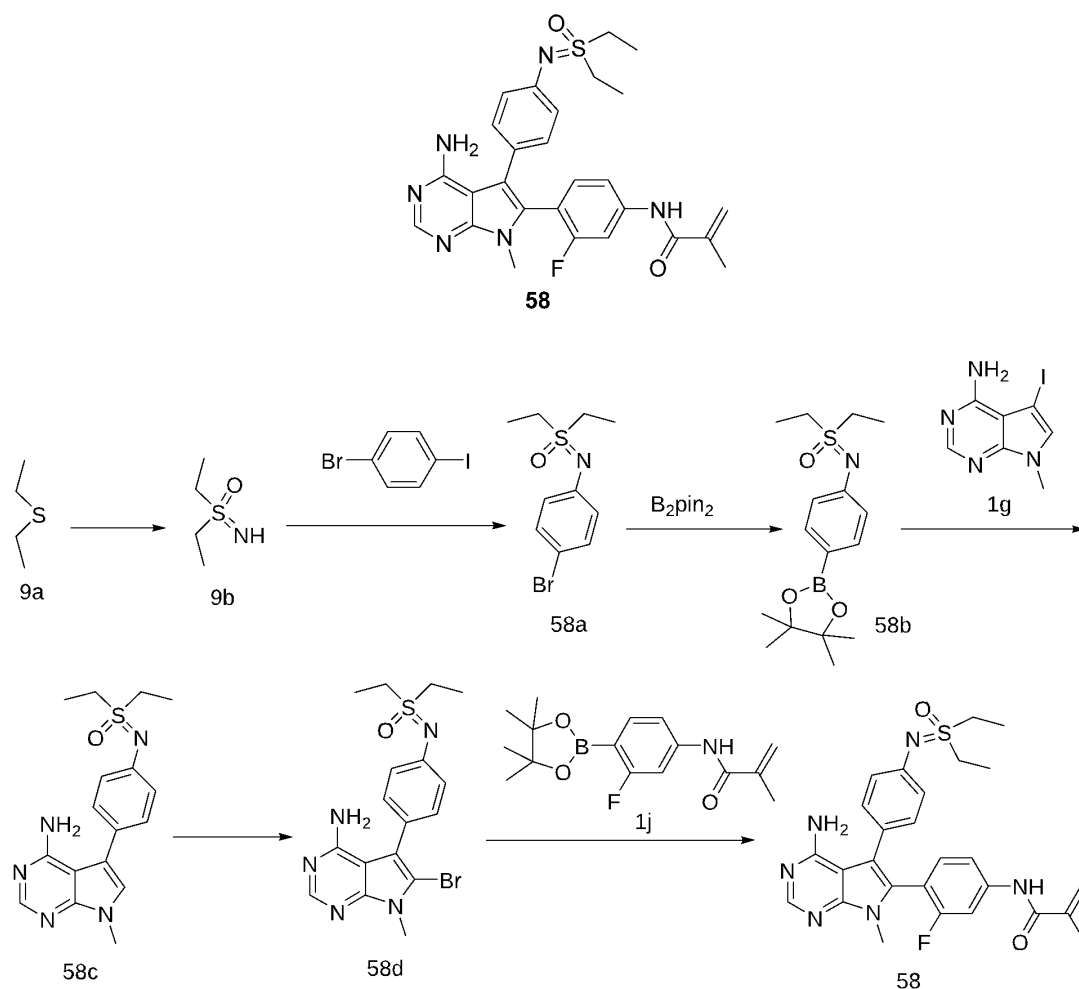
第四步 *N*-(4-(4-氨基-5-(4-((3,3-二甲基-1-氧代-1 λ^6 -硫杂环丁基-1-亚基)氨基)-3-氟苯基)-7-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)苯基)甲基丙烯酰胺 **57**

- 5 将化合物 **57d** (190 mg, 0.53 mmol)、化合物 **9e** (164 mg, 0.42 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (59 mg, 0.05 mmol)和 K₃PO₄ (267 mg, 1.26 mmol)加入封管中, 氩气置换三次, 加入 1,4-二氧六环(5 mL)和 H₂O (0.5 mL), 密封, 将反应液加热至 100 °C 搅拌 16 h。加入二氯甲烷(20 mL) 和饱和食盐水(10 mL), 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗产品, 粗品经柱层析 (MeOH/DCM = 1/10)纯化得到化合物 **57** (14 mg), 白色固体。

MS (ESI) m/z 533 [M + H]⁺.

- 10 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.34 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.56 (m, 1H), 7.22 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.02 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 6.8, 2.0 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 12.0, 2.0 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.49 (s, 1H), 5.25 (brs, 2H), 4.09 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 4.01 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.53 (s, 3H).

- 15 实施例 **58** *N*-(4-(4-氨基-5-(4-((二乙基(氧代)- λ^6 -硫烷亚基)氨基)苯基)-7-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-3-氟苯基)甲基丙烯酰胺



第一步 亚氨基-1 λ^6 -二乙亚砷 9b

将二乙硫醚 **9a** (4.5 g, 50 mmol)、氨基甲酸铵(5.85 g, 75 mmol)依次加入烧瓶中, 然后加入 MeOH (100 mL), 碘苯二乙酯(32.2 g, 100 mmol), 反应液在室温下敞口搅拌 30 min 后减压浓缩除去溶剂得到粗产品, 粗品经柱层析(MeOH/DCM = 1/20)纯化得到化合物 **9b** (3.6 g), 无色油状物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.12-2.93 (q, J = 7.5 Hz, 4H), 2.66 (s, 1H), 1.38 (t, J = 7.5 Hz, 6H).

第二步 ((4-溴-苯基)亚氨基)-1 λ^6 -二乙亚砷 58a

将化合物 **9b** (182 mg, 1.5 mmol)、碳酸铯(0.74 g, 2.25 mmol)、1-溴-4-碘苯(0.5 g, 1.8 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (46 mg, 0.05 mmol)及 Xantphos (83 mg, 0.15 mmol)加入到 1,4-二氧六环(5 mL)中, 反应液加热至 100 °C 反应 16 h。反应液经硅藻土过滤, 乙酸乙酯(100 mL)洗涤滤饼, 饱和食盐水(50 mL)洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗产品, 粗品经柱层析(PE/EtOAc = 4/1 to 3/2)纯化得到化合物 **58a** (0.38 g), 棕黄色油状物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.30-7.28 (m, 2H), 7.00-6.96 (m, 2H), 3.22-3.13 (m, 4H), 1.39 (t, J = 7.5 Hz, 6H).

第三步 1-((4-(4,4,5,5-甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-苯基)亚氨基)-1 λ^6 -二乙亚砷 58b

将化合物 **58a** (380 mg, 1.37 mmol)、联硼酸频那醇酯(420 mg, 1.65 mmol)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (200 mg, 0.274 mmol)、乙酸钾(403 mg, 4.11 mmol)和 1,4-二氧六环(10 mL)加入到封管中, 氩气置换三次, 密封, 将反应液加热至 90 °C 搅拌 16 h。加入水(10 mL), 用 DCM (20 mL $\times$ 3)萃取。有机相用饱和食盐水(20 mL)洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗产品, 粗品经柱层析(PE/EtOAc = 3/2)纯化得到化合物 **58b** (320 mg), 白色固体。

第四步 (4-(4-氨基-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-苯基)亚氨基)-1 λ^6 -二乙亚砷 58c

将化合物 **58b** (265 mg, 0.82 mmol)、化合物 **1g** (206 mg, 0.75 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (87 mg, 0.075 mmol)和 K_3PO_4 (477 mg, 2.25 mmol)加入封管中, 氩气置换三次, 加入 1,4-二氧六环(8 mL)和 H_2O (0.8 mL), 密封, 将反应液加热至 100 °C 搅拌 16 h。加入二氯甲烷(20 mL) 和饱和食盐水(10 mL), 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗产品, 粗品经柱层析(MeOH/DCM = 1/10)纯化得到化合物 **58c** (152 mg), 淡黄色固体。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.33 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.88 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.24 (qd, J = 7.5, 4.2 Hz, 4H), 1.44 (t, J = 7.5 Hz, 6H).

第五步 (4-(4-氨基-6-溴-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-5-基)-苯基)亚氨基)-1 λ^6 -二乙亚砷 58d

将化合物 **58c** (70 mg, 0.2 mmol)用无水 DMF (2 mL)溶解, 0 °C 下缓慢滴加入 N-溴代丁二酰亚胺(40 mg, 0.22 mmol)的 DMF (2 mL)溶液, 反应 1 h。待反应结束后加入硫代硫酸钠水溶液淬灭反应, DCM/ H_2O 萃取 2 次, 合并有机层并用饱和食盐水洗一次, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后柱层析(DCM/MeOH = 20/1), 得到化合物 **58d** (39 mg), 淡黄色固体。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.26 (s, 1H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.25 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.30-3.22 (m, 4H), 1.45 (t, J = 7.4 Hz, 6H).

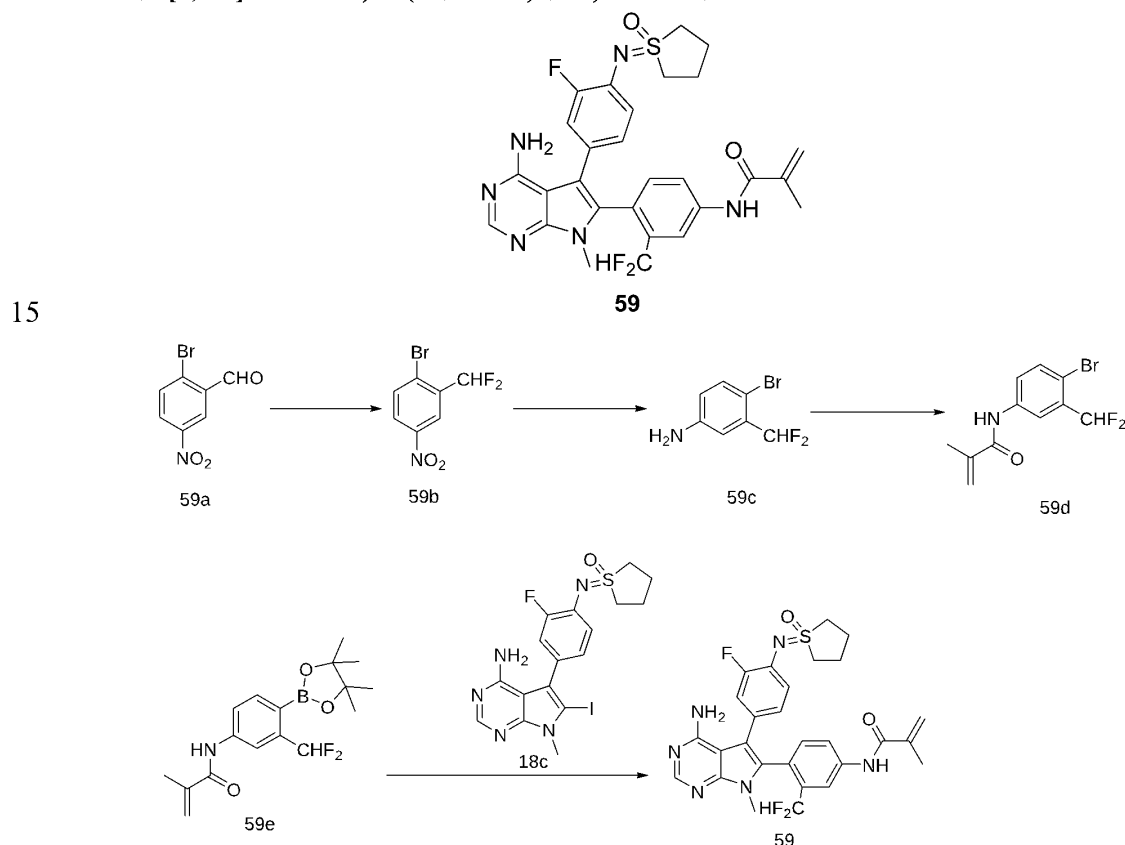
第六步 *N*-(4-(4-氨基-5-(4-((二乙基(氧代)- λ^6 -硫烷亚基)氨基)苯基)-7-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-3-氟苯基)甲基丙烯酰胺 **58**

将化合物 **58d** (40 mg, 0.1 mmol)、化合物 **1j** (39 mg, 0.12 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (12 mg, 0.01 mmol)和 K₃PO₄ (64 mg, 0.3 mmol)加入封管中, 氩气置换三次, 加入 1,4-二氧六环(2 mL)和 H₂O (0.2 mL), 密封, 将反应液加热至 100 °C 搅拌 16 h。加入二氯甲烷(20 mL) 和饱和食盐水(10 mL), 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗产品, 粗品经柱层析 (MeOH/DCM = 1/10)纯化得到化合物 **58** (22 mg), 白色固体。

MS (ESI) *m/z* 521 [M + H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.35 (s, 1H), 7.69 (dd, *J* = 11.6, 1.9 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.10-7.00 (m, 6H), 5.80 (s, 1H), 5.51 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.28-3.12 (m, 4H), 2.07 (s, 3H), 1.41 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H).

实施例 59 *N*-(4-(4-氨基-5-(3-氟-4-((1-氧代四氢-1 λ^6 -噻吩-1-亚基)氨基)苯基)-7-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-3-(二氟甲基)苯基)甲基丙烯酰胺



第一步 1-溴-2-二氟甲基-4-硝基苯 **59b**

向 100 mL 圆底烧瓶中, 依次加入化合物 **59a**(2 g, 8.69 mmol), 双(2-甲氧基乙基)氨基三氟化硫(2.88 g, 13.02 mmol), 无水二氯甲烷(20 mL), 室温反应 4 h, 监测反应完成后, 氯化铵饱和溶液淬灭反应, 二氯甲烷萃取(30 mL $\times$ 3), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤(30 mL), 减压浓缩得到粗产品, 粗品经柱层析纯化(PE/EA = 100/0)得化合物 **59b**(2.75 g), 白色固体。

第二步 4-溴-3-二氟甲基苯胺 59c

向 100 mL 圆底烧瓶中依次加入化合物 **59b**(2.7 g, 10.71 mmol), 还原铁粉(3.0 g, 53.57 mmol), 氯化铵(2.8 g, 52.35 mmol), 乙醇(20 mL)和水(10 mL)。80 °C 反应 4 h, 监测反应完成后, 冷却至室温, 用硅藻土过滤, 二氯甲烷萃取(30 mL × 3), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤(30 mL), 减压浓缩得到粗产品, 粗品经柱层析纯化(PE/EA = 3/1)得化合物 **59c**(1.02 g), 白色固体。

第三步 4-溴-3-二氟甲基苯基甲基丙烯酸酰胺 59d

向 100 mL 圆底烧瓶中依次加入化合物 **59c**(1.02 g, 4.59 mmol), 甲基-丙烯酸酰氯(0.458 g, 5.05 mmol), 三氟乙酸(0.929 g, 9.19 mmol)和二氯甲烷(20 mL), 冰浴反应 1 h, 监测反应完成后, 用饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应, 二氯甲烷萃取(30 mL × 3), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤(30 mL), 减压浓缩得到粗产品, 粗品经柱层析纯化(PE/EA = 1/1)得化合物 **59d**(1.01 g), 白色固体。

第四步 N-(3-(二氟甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯基)甲基丙烯酸酰胺 59e

向 100 mL 圆底烧瓶中依次加入化合物 **59d**(1.01 g, 3.49 mmol), 联硼酸频那醇酯(1.07 g, 4.19 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (507 mg, 0.70 mmol), 醋酸钾(157 mg, 1.59 mmol)和 1,4-二氧六环(20 mL)。升温至 90 °C 反应 3 h, 监测反应完成后, 冷却至室温, 硅藻土过滤, 乙酸乙酯萃取(30 mL × 3), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤(30 mL), 减压浓缩得到粗产品, 粗品经柱层析纯化(PE/EA = 1/1)得化合物 **59e**(120 mg), 淡黄色固体。

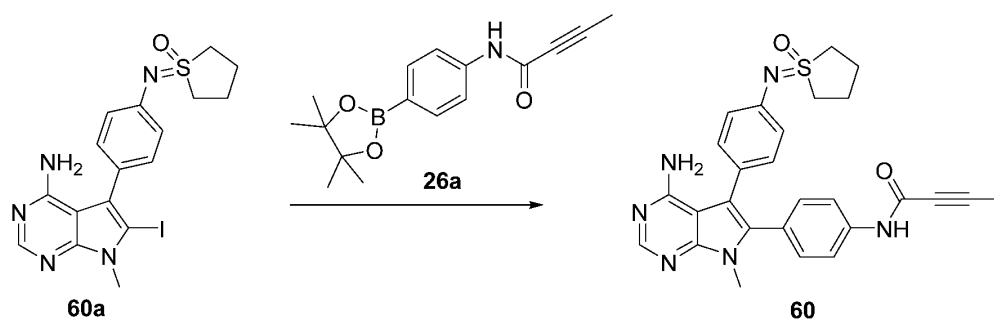
第五步 N-(4-(4-氨基-5-(3-氟-4-((1-氧代四氢-1 λ^6 -噻吩-1-亚基)氨基)苯基)-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-3-(二氟甲基)苯基)甲基丙烯酸酰胺 59

向 100 mL 圆底烧瓶中依次加入化合物 **59e**(0.91 g, 0.18 mmol), 化合物 **18c**(0.100 g, 0.21 mmol), 四(三苯基膦)钯(20.8 mg, 0.018 mmol), 无水磷酸钾(130 mg, 0.54 mmol), 1,4-二氧六环(10 mL)和水(1 mL)。升温至 90 °C 反应 2 h, 监测反应完成后, 冷却至室温, 硅藻土过滤, 乙酸乙酯萃取(30 mL × 3), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤(30 mL), 减压浓缩得到粗产品, 粗品经柱层析纯化(DCM/MeOH = 6/1)得化合物 **59**(44 mg), 白色固体。

MS (ESI) m/z 568.10 [M + H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.41 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.12 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.87 (s, 1H), 5.56 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.51 – 3.40 (m, 2H), 3.25 (s, 2H), 2.33 (d, J = 7.4 Hz, 4H), 2.12 (s, 3H).

实施例 60 N-(4-(4-氨基-7-甲基-5-(4-((1-氧代四氢-1 λ^6 -噻吩-1-亚基)氨基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)苯基)丁-2-炔酰胺



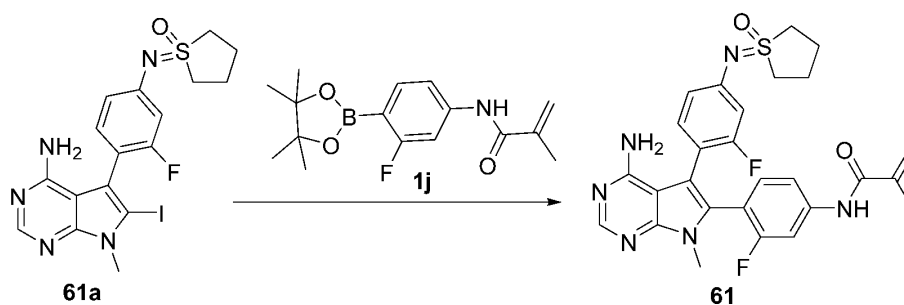
化合物 **60** 的合成参考实施例 **12**

MS (ESI) m/z 499.70 $[M + H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.37 (s, 1H), 7.63 – 7.50 (m, 4H), 7.40 (d, $J = 27.0$ Hz, 3H),
 5 6.95 (s, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.25 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.13 (s, 2H), 2.05 (s, 3H), 2.03 (d,
 $J = 21.8$ Hz, 4H).

实施例 **61** *N*-(4-(4-氨基-5-(2-氟-4-((1-氧代四氢-1 λ^6 -噻吩-1-亚基)氨基)苯基)-7-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-3-氟苯基)甲基丙烯酸酰胺

10

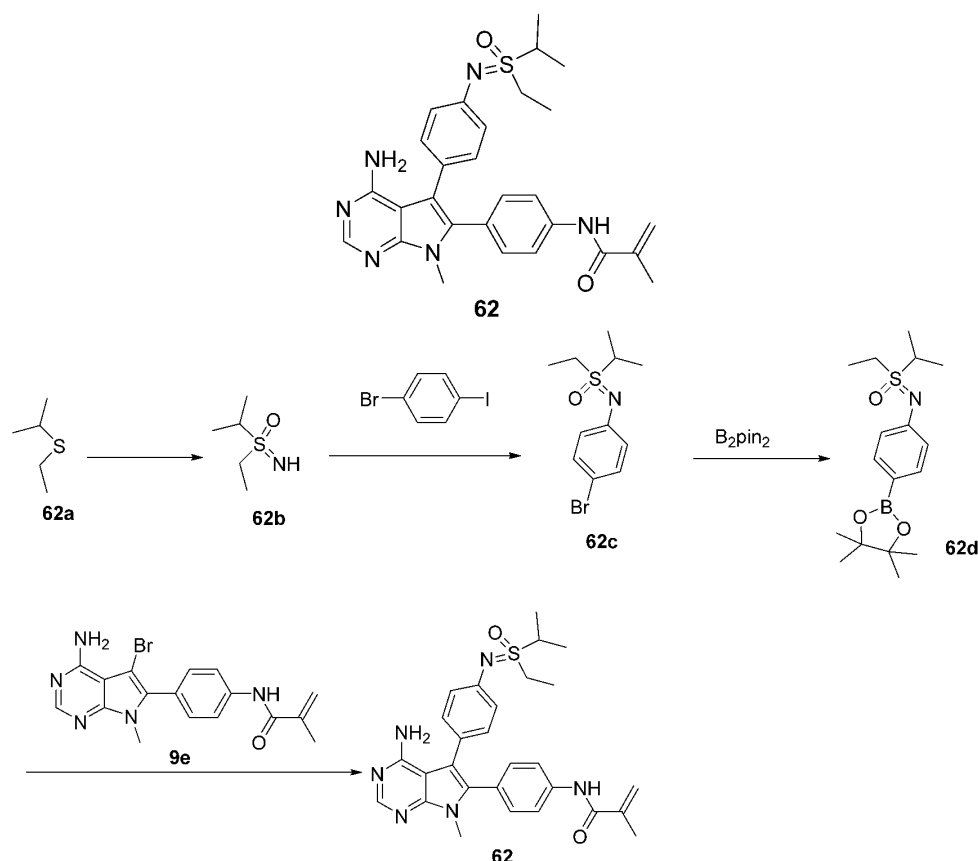


化合物 **61** 的合成参考实施例 **12**

MS (ESI) m/z 537.57 $[M + H]^+$.

15 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.36 (s, 1H), 7.81 – 7.66 (m, 2H), 7.30 (dd, $J = 8.9, 4.2$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.33 (dd, $J = 12.7, 6.5$ Hz, 2H), 3.18 (dd, $J = 12.9, 6.7$ Hz, 2H), 2.38 – 2.13 (m, 4H), 2.10 (s, 3H).

20 实施例 **62** *N*-(4-(4-氨基-5-(4-(乙基(异丙基)(氧代)-1 λ^6 -硫烷亚基)苯基)-7-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-苯基)甲基丙烯酸酰胺



第一步 (亚氨基)(异丙基)-1 λ^6 -乙基亚砷 **62b**

5 将乙基异丙硫醚 **62a** (3 g, 30 mmol)、氨基甲酸铵(3.5 g, 45 mmol)依次加入烧瓶中, 然后加入 MeOH (100 mL), 碘苯二乙酯(19.3 g, 60 mmol), 反应液在室温下敞口搅拌 30 min 后减压浓缩除去溶剂得到粗产品, 粗品经柱层析(MeOH/DCM = 1/20)纯化得到化合物 **62b** (4 g), 淡棕色油状物。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.18 (hept, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.03 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.05 (s, 1H), 1.42-1.37 (m, 9H).

10

第二步 ((4-溴苯基)亚氨基)(异丙基)-1 λ^6 -乙基亚砷 **62c**

15 将化合物 **62b** (675 mg, 5 mmol)、碳酸铯(2.45 g, 7.5 mmol)、1-溴-4-碘苯(1.7 g, 6 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (137 mg, 0.15 mmol)及 Xantphos (260 mg, 0.45 mmol)加入到 1,4-二氧六环(10 mL)中, 反应液加热至 100 $^\circ\text{C}$ 反应 16 h。反应液经硅藻土过滤, 乙酸乙酯(100 mL)洗涤滤饼, 饱和食盐水(50 mL)洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗产品, 粗品经柱层析(PE/EtOAc = 4/1 to 3/2)纯化得到化合物 **62c** (1.3 g), 棕黄色油状物。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.27 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.39 (hept, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.22-3.06 (m, 2H), 1.46 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.41-1.35 (m, 6H).

20 第三步 (异丙基)((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯基)亚氨基)-1 λ^6 -二乙亚砷 **62d**

将化合物 **62c** (1.3 g, 4.5 mmol)、联硼酸频那醇酯(1.4 g, 5.4 mmol)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (656 mg, 0.9 mmol)、乙酸钾(1.3 g, 13.5 mmol)和 1,4-二氧六环(12 mL)加入到封管中, 氩气置换三次,

密封, 将反应液加热至 90 °C 搅拌 16 h。加入水(10 mL), 用 DCM (20 mL × 3)萃取。有机相用饱和食盐水(20 mL)洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗产品, 粗品经柱层析(PE/EtOAc = 3/2)纯化得到化合物 **62d** (1.4 g), 淡黄色固体。

5 第四步 *N*-(4-(4-氨基-5-(4-(乙基(异丙基)(氧代)-1 λ^6 -硫烷亚基)苯基)-7-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-苯基)甲基丙烯酰胺 **62**

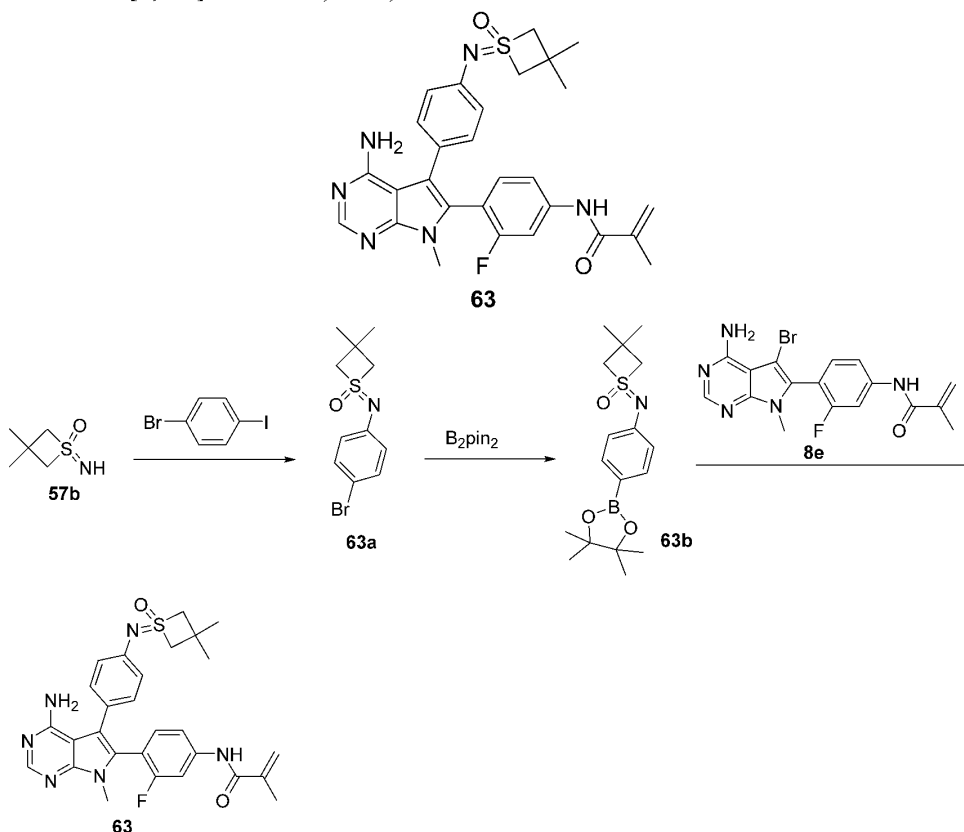
将化合物 **62d** (85 mg, 0.24 mmol)、化合物 **9e** (77 mg, 0.2 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (23 mg, 0.02 mmol)和 K₃PO₄ (127 mg, 0.6 mmol)加入封管中, 氩气置换三次, 加入 1,4-二氧六环(2 mL)和 H₂O (0.2 mL), 密封, 将反应液加热至 100 °C 搅拌 16 h。加入二氯甲烷(20 mL) 和饱和食盐水(10 mL), 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗产品, 粗品经柱层析(MeOH/DCM = 1/10)纯化得到化合物 **62** (33 mg), 白色固体。

MS (ESI) *m/z* 517 [M + H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.34 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.4, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.4, 2H), 7.09-7.03 (m, 4H), 5.79 (s, 1H), 5.48 (q, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.41 (hept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.26-3.08 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.48 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.43 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.40 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

实施例 63 *N*-(4-(4-氨基-5-(4-((3,3-二甲基-1-氧代-1 λ^6 -硫杂环丁基-1-亚基)氨基)苯基)-7-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)苯基)甲基丙烯酰胺

20



第一步 1-((4-溴-苯基)亚氨基)-3,3-二甲基-1 λ^6 -硫杂环丁烷-1-氧化物 **63a**

将化合物 **57b** (760 mg, 5.7 mmol)、碳酸铯(2.78 g, 8.6 mmol)、1-溴-4-碘苯(1.94 g, 6.9 mmol)、Pd₂(dba)₃ (155 mg, 0.17 mmol)及 Xantphos (297 mg, 0.51 mmol)加入到 1,4-二氧六环(15 mL)中, 反应液加热至 100 °C 反应 16 h。反应液经硅藻土过滤, 乙酸乙酯(100 mL)洗涤滤饼, 饱和食盐水(50 mL)洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗产品, 粗品经柱层析 (PE/EtOAc = 4/1 to 3/2)纯化得到化合物 **63a** (1.2 g), 淡黄色固体。

第三步 1-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯基)亚氨基)-3,3-二甲基-1 λ^6 -硫杂环丁烷-1-氧化物 **63b**

将化合物 **63a** (611 mg, 2.1 mmol)、联硼酸频那醇酯(700 mg, 2.75 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (307 mg, 0.42 mmol)、乙酸钾(617 mg, 6.3 mmol)和 1,4-二氧六环(10 mL)加入到封管中, 氩气置换三次, 密封, 将反应液加热至 90 °C 搅拌 16 h。加入水(10 mL), 用 DCM (20 mL $\times$ 3)萃取。有机相用饱和食盐水(20 mL)洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗产品, 粗品经柱层析(PE/EtOAc = 3/2)纯化得到化合物 **63b** (590 mg), 白色固体。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.70 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 3.95 (d, J = 1.6 Hz, 4H), 1.53 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.33 (s, 12H)。

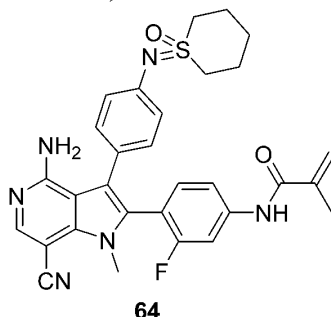
第四步 N-(4-(4-氨基-5-(4-((3,3-二甲基-1-氧代-1 λ^6 -硫杂环丁基-1-亚基)氨基)苯基)-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)甲基丙烯酰胺 **63**

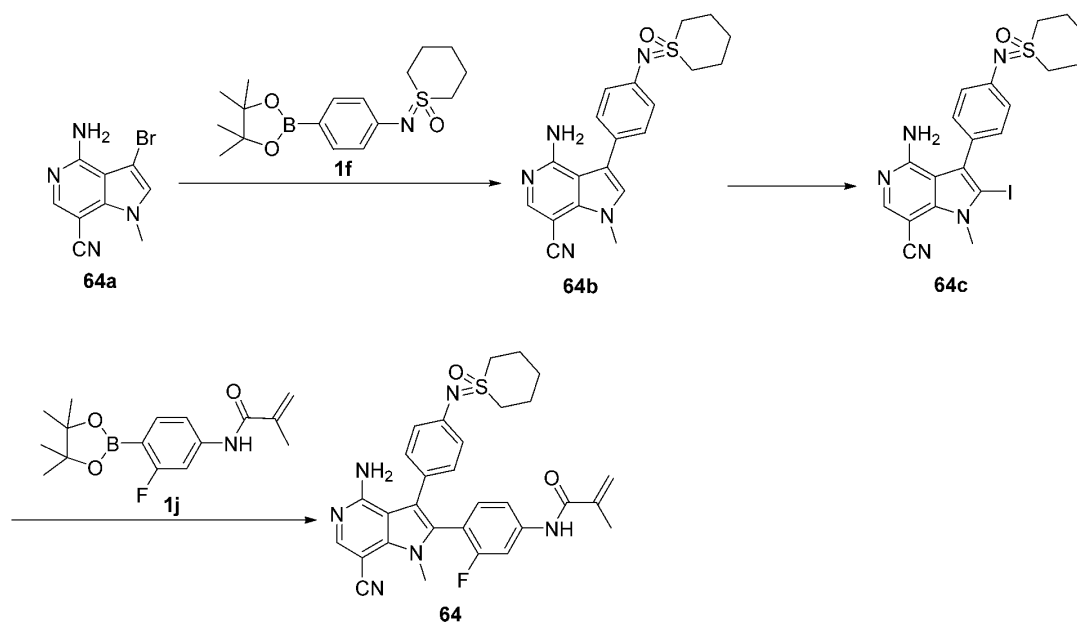
将化合物 **63b** (144 mg, 0.43 mmol)、化合物 **8e** (145 mg, 0.36 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (42 mg, 0.04 mmol)和 K₃PO₄ (229 mg, 1.08 mmol)加入封管中, 氩气置换三次, 加入 1,4-二氧六环(4 mL)和 H₂O (0.4 mL), 密封, 将反应液加热至 100 °C 搅拌 16 h。加入二氯甲烷(20 mL) 和饱和食盐水(10 mL), 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗产品, 粗品经柱层析 (DCM/MeOH = 10/1)纯化得到化合物 **63** (90 mg), 白色固体。

MS (ESI) m/z 533 [M + H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (s, 1H), 7.71 (dd, J = 11.5, 1.9 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.15-7.03 (m, 4H), 6.94 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.80 (s, 1H), 5.51 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.00 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.94 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.52 (s, 3H)。

实施例 64 N-(4-(4-氨基-7-氰基-1-甲基-3-(4-((1-氧代四氢-2H-1 λ^6 -噻喃-1-亚基)氨基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)-3-氟苯基)甲基丙烯酰胺





第一步 4-氨基-1-甲基-3-(4-((1-氧代四氢-2H-1 λ ⁶-噻喃-1-亚基)氨基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-7-腈 64b

将化合物 **64a**(45 mg, 0.179 mmol)、化合物 **1f**(73 mg, 0.215 mmol)、Pd(DtBPF)Cl₂(12 mg, 0.018 mmol)和氟化铯(82 mg, 0.538 mmol)置于 25 mL 两口瓶中, 氩气置换三次, 加入 DMF/H₂O(v/v = 8/1, 2.7 mL), 90 °C 反应过夜。反应完全后将反应液倒入水(20 mL)中, 乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取三次。有机相浓缩, 粗品经柱层析纯化(DCM/MeOH = 30/1)得化合物 **64b**(40 mg), 白色固体。

MS (ESI) m/z 380.1 [M + H]⁺.

第二步 4-氨基-2-碘-1-甲基-3-(4-((1-氧代四氢-2H-1 λ ⁶-噻喃-1-亚基)氨基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-7-腈 64c

将化合物 **64b**(40 mg, 0.105 mmol)置于 25 mL 反应瓶中, 依次加入二氯甲烷(4.5 mL)和三氟乙酸(25 μ L)。0 °C 下, 加入 N-碘代丁二酰亚胺(27 mg, 0.116 mmol), 保持 0 °C 反应 1 h。反应完全后, 浓缩反应液, 粗品经柱层析纯化(DCM/MeOH = 30/1)得化合物 **64c**(42 mg), 白色固体。

MS (ESI) m/z 505.9 [M + H]⁺.

第三步 N-(4-(4-氨基-7-氰基-1-甲基-3-(4-((1-氧代四氢-2H-1 λ ⁶-噻喃-1-亚基)氨基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)-3-氟苯基)甲基丙烯酰胺 64

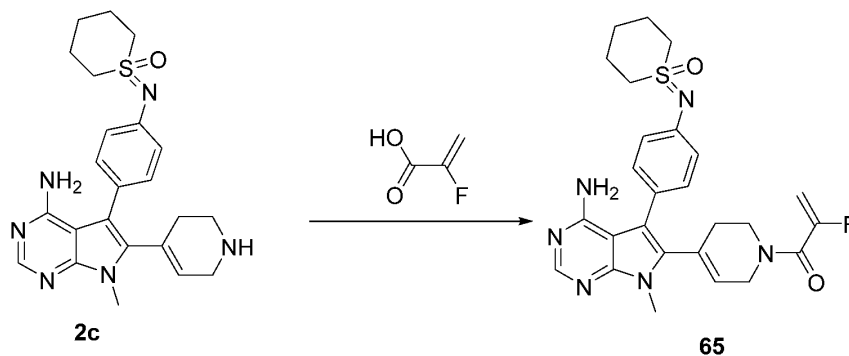
将化合物 **64c**(40 mg, 0.083 mmol), 化合物 **1j**(31 mg, 0.100 mmol), Pd(dppf)Cl₂(7 mg, 0.008 mmol), 磷酸钾(53 mg, 0.250 mmol)置于 25 mL 两口瓶中, 氩气置换三次, 加入 DMF/H₂O(v/v = 8/1, 1.8 mL)溶解, 90 °C 反应。反应完全后, 将反应液倒入水(20 mL)中, 乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取三次。有机相浓缩, 粗品经柱层析纯化(DCM/MeOH = 20/1)得化合物 **64**(13 mg), 白色固体。

MS (ESI) m/z 557.0 [M + H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.15 (s, 1H), 7.70 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.39 (dd,

$J = 20.0, 8.1 \text{ Hz}$, 2H), 7.33 – 7.27 (m, 2H), 7.18 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.24 (s, 2H), 3.05 (t, $J = 11.1 \text{ Hz}$, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.99 – 1.87 (m, 2H), 1.86 – 1.75 (m, 2H), 1.56 – 1.42 (m, 2H).

5 实施例 65 1-(4-(4-氨基-7-甲基-5-(4-((1-氧代四氢-2H-1 λ^6 -噻喃-1-亚基)氨基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)-2-氟丙烷-2-烯基-1-酮



10

将化合物 **2c** (176 mg, 0.40 mmol), 2-氟丙烯酸 (36.3 mg, 0.40 mmol) 和 DIPEA (517 mg, 4.0 mmol) 加入到圆底反应瓶中, 用干燥 DMF (5 mL) 溶解, 随后加入 HATU (228 mg, 0.60 mmol), 室温下搅拌 4 h。待反应结束后, EA/H₂O 萃取三次, 合并有机层, 饱和食盐水洗涤, 有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后经柱层析纯化 (DCM/MeOH = 30/1), 得到化合物 **65** (136 mg), 黄色固体。

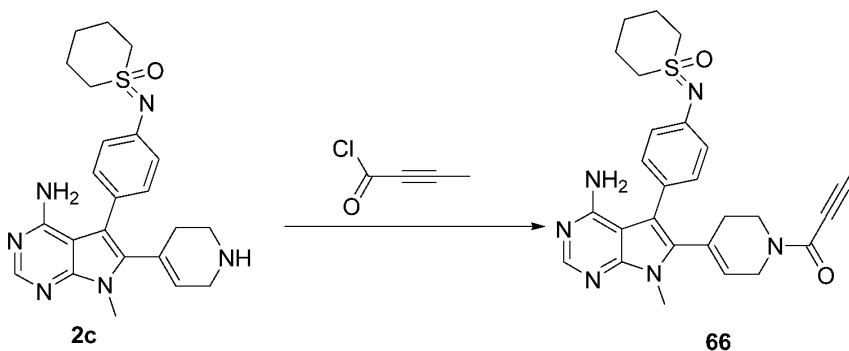
15

MS (ESI) m/z 509.2 $[M+H]^+$.

¹H NMR (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ 8.35 (s, 1H), 7.46-7.33 (m, 4H), 6.05 (s, 1H), 5.36-5.11 (m, 2H), 4.25 (d, $J = 33.9 \text{ Hz}$, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.81-3.73 (m, 2H), 3.70 (t, $J = 5.5 \text{ Hz}$, 2H), 3.67-3.57 (m, 2H), 2.30-2.19 (m, 2H), 2.18-2.07 (m, 4H), 1.90-1.79 (m, 1H), 1.78-1.68 (m, 1H).

20

实施例 66 1-(4-(4-氨基-7-甲基-5-(4-((1-氧代四氢-2H-1 λ^6 -噻喃-1-亚基)氨基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)丁-2-炔基-1-酮



25

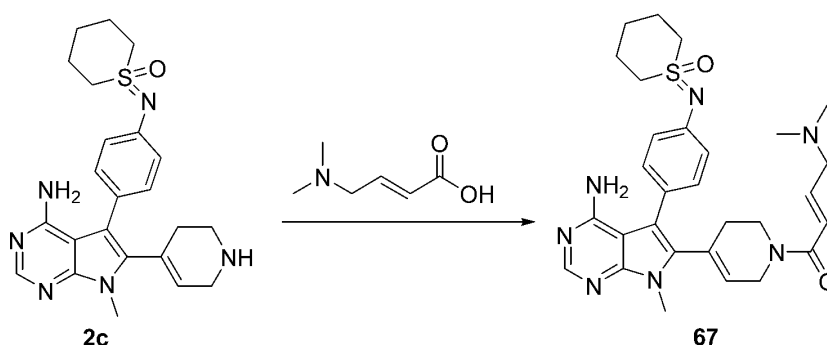
将化合物 **2c** (150 mg, 0.34 mmol) 溶于干燥 DCM (3 mL), 0 °C 下加入三乙胺 (35 mg, 0.34 mmol)。用 DCM (2 mL) 将丁-2-炔酰氯 (34.9 mg, 0.34 mmol) 稀释, 缓慢滴加至上述反应液中,

0 °C下搅拌 1 h。待反应结束后, DCM/H₂O 萃取三次, 合并有机层, 饱和食盐水洗涤, 有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后经柱层析纯化(DCM/MeOH = 30/1)得到化合物 **66**(73 mg), 黄色固体

MS (ESI) m/z 503.2 [M+H]⁺.

- 5 ¹H NMR (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ 8.35 (s, 1H), 7.48-7.22 (m, 4H), 6.10-5.96 (m, 1H), 4.43 (q, J = 2.8 Hz, 1H), 4.18 (q, J = 2.8 Hz, 1H), 3.88 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.84 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 3.75-3.70 (m, 1H), 3.69-3.63 (m, 2H), 3.61-3.50 (m, 2H), 2.28-2.21 (m, 1H), 2.20-2.09 (m, 5H), 2.07 (s, 1H), 2.03 (s, 2H), 1.88-1.77 (m, 1H), 1.76-1.67 (m, 1H).

- 10 实施例 67 (*E*)-1-(4-(4-氨基-7-甲基-5-(4-((1-氧代四氢-2*H*-1 λ ⁶-噻喃-1-亚基)氨基)苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-3,6-二氢吡啶-1(2*H*)-基)-4-(二甲氨基)丁-2-烯基-1-酮

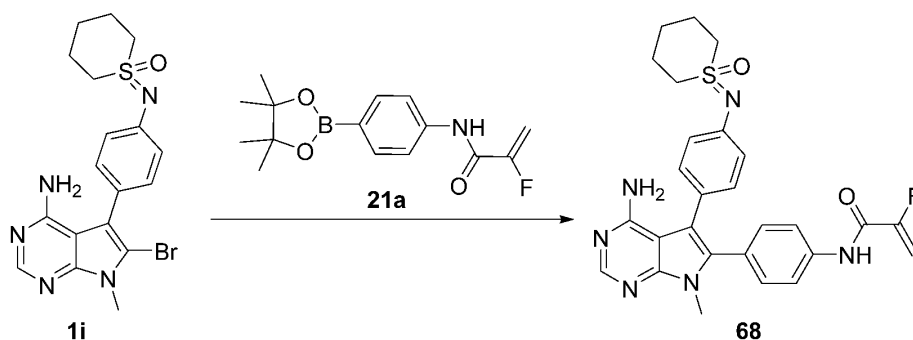


- 15 将化合物 **2c**(176 mg, 0.4 mmol)和(*E*)-4-(二甲氨基)丁-2-烯酸(66 mg, 0.4 mmol)溶于 DMF(4 mL), 0 °C下依次加入三乙胺(404.8 mg, 4 mmol)和 T3P(191 mg, 0.6 mmol), 过夜反应。待反应结束后, 乙酸乙酯/H₂O 萃取三次, 合并有机层, 饱和食盐水洗涤, 有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后柱层析(DCM/MeOH = 20/1), 得到化合物 **67**(41 mg), 黄色固体。

MS (ESI) m/z 548.3 [M+H]⁺.

- 20 ¹H NMR (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ 8.37 (s, 1H), 7.61-7.35 (m, 4H), 7.10-6.91 (m, 1H), 6.82-6.60 (m, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.34 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.04-3.92 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 3.84-3.67 (m, 4H), 2.92 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 2.32-2.12 (m, 6H), 1.94-1.72 (m, 2H).

- 25 实施例 68 *N*-(4-(4-氨基-7-甲基-5-(4-((1-氧代四氢-2*H*-1 λ ⁶-噻喃-1-亚基)氨基)苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)苯基)-2-氟丙烯酰胺

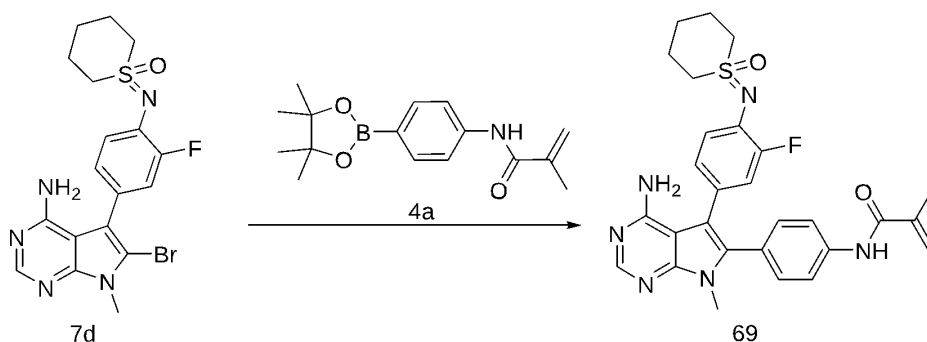


将化合物 **1i**(200 mg, 0.46 mmol)溶于 1,4-二氧六环(5 mL)和水(1 mL)溶解,依次加入化合物 **21a**(161.3 mg, 0.55 mmol)、Pd(PPh₃)₄(106.3 mg, 0.092 mmol)和 K₃PO₄(293 mg, 1.38 mmol)。氮气置换反应瓶内空气,在 100 °C 下过夜搅拌。待反应结束后,使用硅胶土过滤,回收滤液并减压浓缩,用乙酸乙酯溶解,饱和食盐水洗涤,有机层用无水硫酸钠干燥,减压浓缩后柱层析(DCM/MeOH = 30/1),得到化合物 **68**(118 mg),白色固体。

MS (ESI) m/z 519.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ 8.36 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.73 (dd, J = 46.5, 3.4 Hz, 1H), 5.32 (dd, J = 15.1, 3.5 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.43-3.34 (m, 2H), 3.29-3.19 (m, 2H), 2.09-1.98 (m, 4H), 1.79-1.61 (m, 2H).

实施例 69 *N*-(4-(4-氨基-5-(3-氟-4-((1-氧代四氢-2*H*-1 λ ⁶-噻喃-1-亚基)氨基)苯基)-7-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)苯基)甲基丙烯酰胺

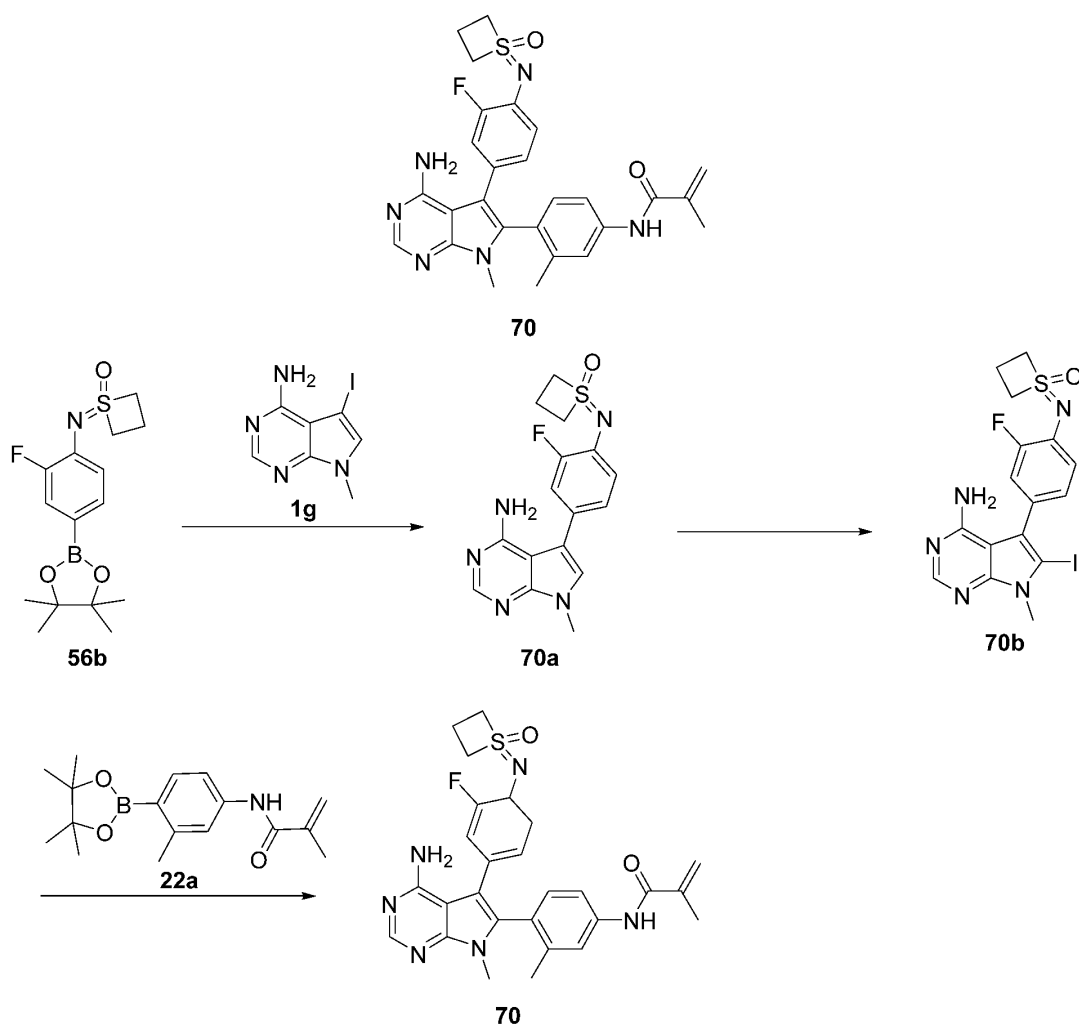


将化合物 **7d**(300 mg, 0.67 mmol)溶于 1,4-二氧六环(8 mL)和水(2 mL),依次加入化合物 **4a**(229.2 mg, 0.8 mmol)、Pd(PPh₃)₄(154.8 mg, 0.13 mmol)和 K₃PO₄(426.7 mg, 2.01 mmol),氮气置换反应瓶内空气,在 100 °C 下过夜搅拌。待反应结束后,使用硅胶土过滤,回收滤液并减压浓缩,用乙酸乙酯溶解,饱和食盐水洗涤,有机层用无水硫酸钠干燥,减压浓缩后柱层析(DCM/MeOH = 30/1),得到化合物 **69**(116 mg),白色固体。

MS (ESI) m/z 533.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.90 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.10 (dd, J = 9.3, 8.3 Hz, 1H), 6.94-6.79 (m, 2H), 5.99 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.08-4.00 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.32 (s, 2H), 3.31-3.22 (m, 2H), 1.95 (s, 3H), 1.93-1.83 (m, 4H), 1.68-1.50 (m, 2H).

实施例 70 *N*-(4-(4-氨基-5-(5-氟-4-((1-氧代-1 λ ⁶-硫杂环丁烷-1-亚基)氨基)环己基)-1,5-二烯-1-基)-7-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-3-甲基苯基)甲基丙烯酰胺

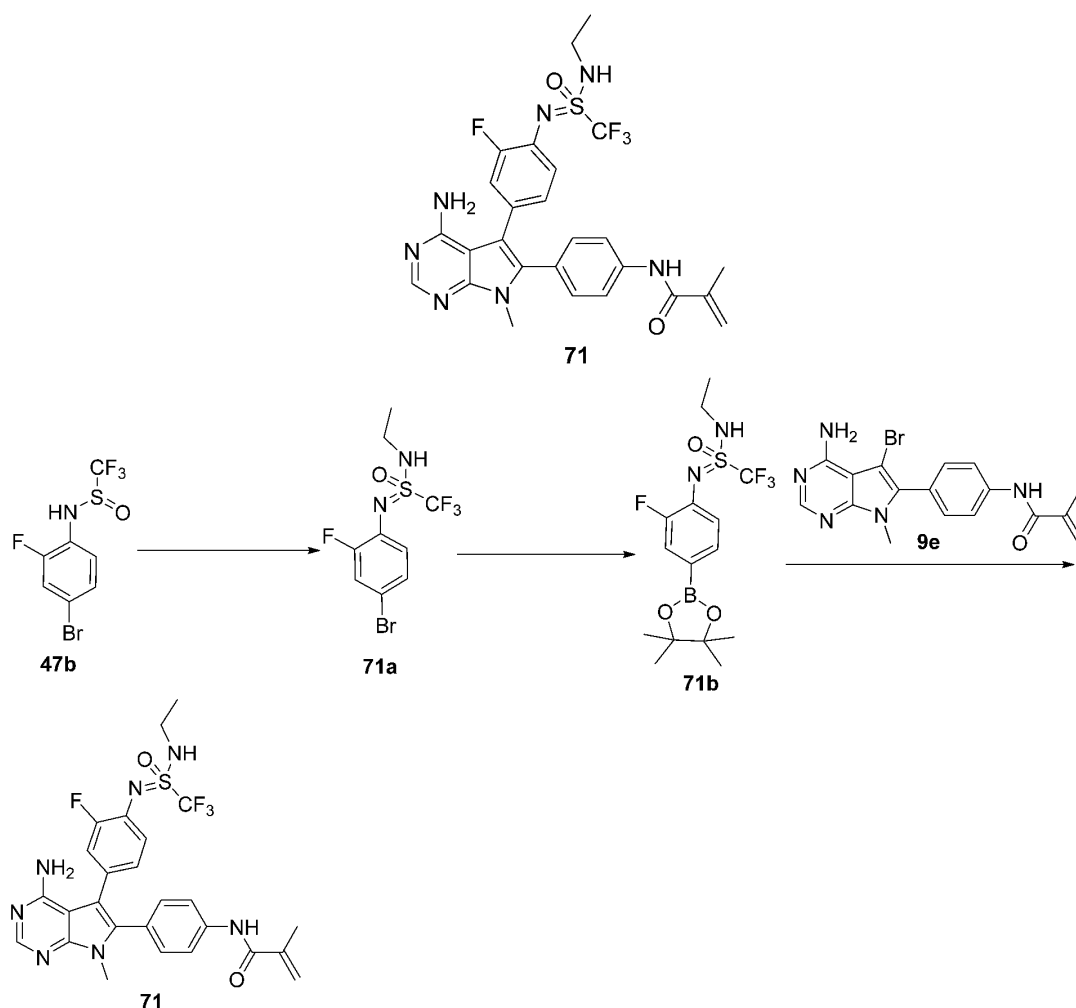


化合物 **70** 的合成参考实施例 **29**。

MS (ESI) m/z 519.47 $[M + H]^+$.

- 5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.30 (s, 1H), 7.43 (d, $J = 2.1$ Hz, 2H), 7.35 (dd, $J = 8.2, 2.0$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.92 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.81 (s, 2H), 5.73 (s, 1H), 5.42 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.21 (d, $J = 8.5$ Hz, 4H), 3.45 (s, 1H), 2.26 (s, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.94 (s, 1H).

- 10 实施例 **71** *N*-(4-(4-氨基-5-(4-(((乙基氨基)(氧代)(三氟甲基)-1 λ^6 -亚硫基)氨基)-3-氟苯基)-7-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)苯基)甲基丙烯酰胺 **KTH021161**



第一步 *N*-乙基-1,1,1-三氟-*N'*-(4-碘苯基)-*N*-甲基甲磺酰亚胺 **71a**

将化合物 **47b**(600 mg, 1.96 mmol), *N*-氯代丁二酰亚胺(292 mg, 2.16mmol)溶于乙腈中(8 mL), 0 °C下加入四丁基氟化铵(2.16 mL, 2.16 mmol, 1M), 室温反应 30 min 浓缩反应液, 再加入乙腈(8 mL), 乙胺(360 mg, 8.0 mmol)。室温条件下反应 2 小时。将反应液浓缩, 干燥, 所得粗产品经柱层析(PE/EtOAc=0-20%)纯化得到化合物 **71a**(422 mg)。

MS (ESI) m/z 349 $[M + H]^+$

第二步 *N*-乙基-1,1,1-三氟-*N'*-(2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯基)甲磺酰亚胺 **71b**

将化合物 **71a**(260 mg, 0.74 mmol), 联硼酸频那醇酯(227 mg, 0.89 mmol), Pd(dppf)Cl₂(110 mg, 0.15 mmol), 乙酸钾(220 mg, 2.23 mmol)置于瓶中, 加入 1,4-二氧六环(6 mL), 置换三次 N₂ 后, 100 °C 反应 12 小时。将反应液过滤浓缩, 所得粗产品经柱层析(PE/EtOAc=0-20%)纯化得到化合物 **71b**(250 mg)。

MS (ESI) m/z 396 $[M + H]^+$

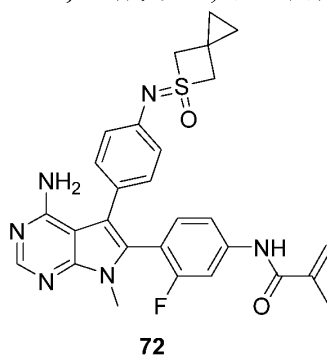
第三步 *N*-(4-(4-氨基-5-(4-(((乙基氨基)(氧代)(三氟甲基)-1 λ^6 -亚硫基)氨基)-3-氟苯基)-7-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)苯基)甲基丙烯酰胺 **71**

将化合物 **9e** (100 mg, 0.26 mmol)、化合物 **71b** (123 mg, 0.31 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (65 mg, 0.056 mmol) 和 K₃PO₄ (165 mg, 0.78 mmol) 加入封管中, 加入 1,4-二氧六环 (5 mL) 和 H₂O (0.5 mL), N₂ 置换三次, 将反应液加热至 100 °C 搅拌 16 h。加入二氯甲烷 (20 mL) 和饱和食盐水 (20 mL), 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗产品, 粗品经柱层析 (MeOH/DCM = 1/20) 纯化得到化合物 **71** (20 mg), 白色固体。

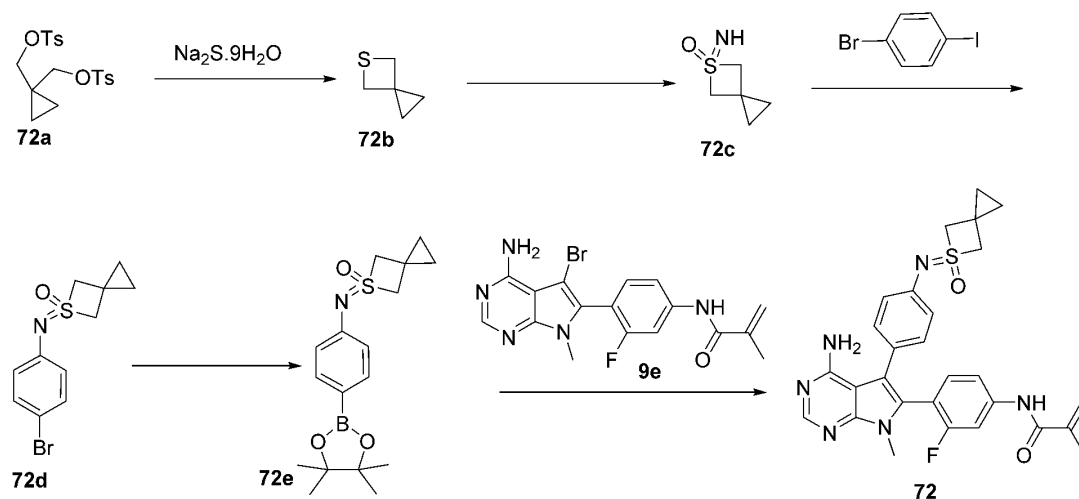
MS (ESI) *m/z* 576.64 [M + H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ 8.18 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.17 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.02 – 6.93 (m, 2H), 5.81 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.33–1.29 (m, 2H), 1.15 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

实施例 **72** *N*-(4-(4-氨基-7-甲基-5-(4-((5-氧代-5 λ^6 -噻螺[2.3]己烷-5-亚基)氨基)苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-3-氟苯基)甲基丙烯酰胺



15



第一步 5-噻螺[2.3]己烷 **72b**

化合物 **72a** 的合成参考专利 WO2022152705 A1。将化合物 **72a** (3 g, 7.32 mmol) 和九水硫化钠 (2.1 g, 8.78 mmol) 置于 250 mL 厚壁耐压瓶, 加入 DMF (15 mL), 120 °C 反应过夜。待反应结束后, 加入 H₂O (50 mL), 乙酸乙酯萃取 3 次 (10 mL x 3), 合并有机层, 饱和食盐水洗涤, 有机层用无水硫酸钠干燥, 得到化合物 **72b** 的乙酸乙酯溶液, 直接用于下一

步。

第二步 5-亚氨基-5λ⁶-噻螺[2.3]己烷 5-氧化物 72c

- 5 将化合物 **72b** 的乙酸乙酯溶液、氨基甲酸铵(856mg, 11.0 mmol)依次加入烧瓶中，然后加入 MeOH (20 mL)，碘苯二乙酯(5.3 g, 16.47mmol)，反应液在室温下敞口搅拌 30 min 后减压浓缩除去溶剂得到粗产品，粗品经柱层析(MeOH/DCM = 1/20)纯化得到化合物 **72c** (500 mg)，淡棕色油状物。

MS (ESI) m/z 131 $[M + H]^+$

第三步 5-((4-溴苯基)亚氨基)-5λ⁶-噻螺[2.3]己烷 5-氧化物 72d

- 10 将化合物 **72c** (300 mg, 0.29 mmol)、碳酸铯(1.5 g, 4.58 mmol)、1-溴-4-碘苯(0.65 g, 2.29 mmol)、Pd₂(dba)₃(53 mg, 0.057 mmol)和 Xantphos (99 mg, 0.17 mmol)溶于 1,4-二氧六环(10 mL)，反应液加热至 100 °C 反应 16 h。反应完成后，反应液经硅藻土过滤，乙酸乙酯(100 mL)洗涤滤饼，饱和食盐水(50 mL)洗涤，有机相用无水硫酸钠干燥，减压浓缩得到粗产品，粗品经柱层析(PE/EtOAc = 4/1 to 3/2)纯化得到化合物 **72d** (310 mg)。

MS (ESI) m/z 286 $[M + H]^+$

第四步 5-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯基)亚氨基)-5λ⁶-噻螺[2.3]己烷 5-氧化物 72e

- 20 将化合物 **72d**(310 mg, 1.1 mmol)、联硼酸频那醇酯(330 mg, 1.3 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (160 mg, 0.22 mmol)、乙酸钾(330 mg, 3.3 mmol)和 1,4-二氧六环(10 mL)加入到圆底烧瓶中，氩气置换三次，将反应液加热至 100 °C 搅拌 16 h。反应完成后，冷却至室温，加入水(20 mL)，乙酸乙酯 (15 mL × 3)萃取。有机相用饱和食盐水(20 mL)洗涤，经无水硫酸钠干燥，减压浓缩得到粗产品，粗品经柱层析(PE/EtOAc = 3/2)纯化得到化合物 **72e** (280 mg)，淡黄色固体。

25 MS (ESI) m/z 333 $[M + H]^+$

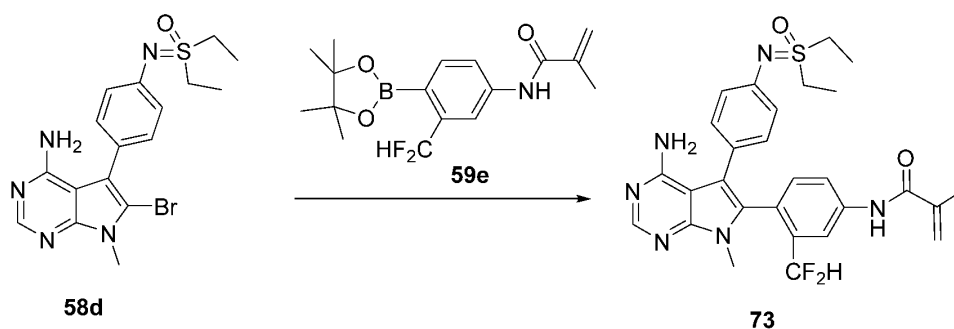
第五步 N-(4-(4-氨基-7-甲基-5-(4-((5-氧代-5λ⁶-噻螺[2.3]己-5-亚基)氨基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-3-氟苯基)甲基丙烯酰胺 72

- 30 将化合物 **72e** (50 mg, 0.15 mmol)、化合物 **9e** (50 mg, 0.12 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (28 mg, 0.025 mmol)、K₃PO₄ (80 mg, 0.37 mmol)、1,4-二氧六环(2 mL)和 H₂O (0.2 mL)加入圆底烧瓶中，氩气置换三次，将反应液加热至 100 °C 搅拌 16 h。反应完成后加入二氯甲烷(20 mL)和饱和食盐水(10 mL)，二氯甲烷萃取，有机相用无水硫酸钠干燥，减压浓缩得到粗产品，粗品经柱层析(MeOH/DCM = 1/15)纯化得到化合物 **72**(15 mg)，白色固体。

MS (ESI) m/z 531.6 $[M + H]^+$

- 35 ¹H NMR (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ 8.21 (s, 1H), 7.74 (dd, *J* = 12.1, 2.1 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J* = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.18 (dt, *J* = 8.3, 4.3 Hz, 3H), 7.10 – 6.89 (m, 2H), 5.83 (s, 1H), 5.57 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.44 – 4.28 (m, 2H), 4.23 – 4.11 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.04 (t, *J* = 1.2 Hz, 3H), 1.09 – 0.81 (m, 4H).

- 40 **实施例 73 N-(4-(4-氨基-5-(4-((二乙基(氧代)-λ⁶-亚硫基)氨基)苯基)-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-3-(二氟甲基)苯基)甲基丙烯酰胺**

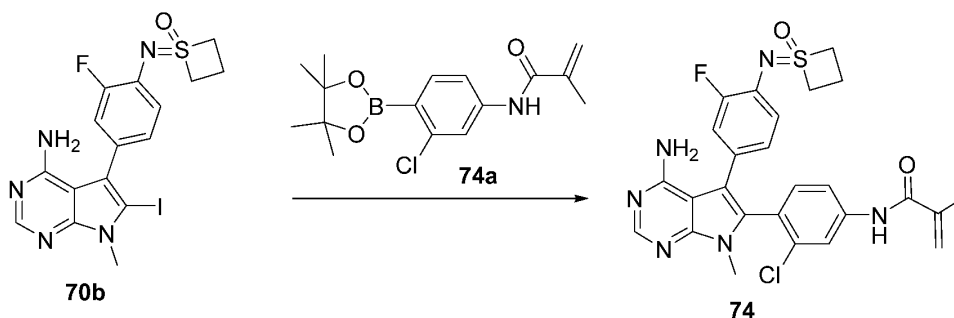


参照化合物 **12** 类似的合成路线和步骤, 用化合物 **58d** 替代 **12a**, 用化合物 **59e** 替代化合物 **12b**, 可以制得化合物 **73**。

MS (ESI) m/z 553 $[M + H]^+$ 。

- 5 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.1 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.95 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.46 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.05 (s, 2H), 5.85 (s, 1H), 5.57 (s, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.26-3.23 (m, 4H), 1.96 (s, 3H), 1.23 (s, 6H)。

- 10 实施例 **74** *N*-(4-(4-氨基-5-(3-氟-4-(1-氧代-1,2,3,4-硫杂环丁烷-1-亚氨基)苯基)-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-3-氯苯基)甲基丙烯酰胺

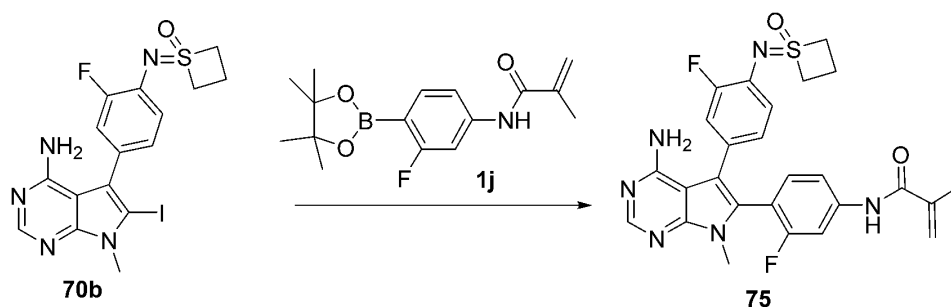


参照化合物 **12** 类似的合成路线和步骤, 用化合物 **70b** 替代 **12a**, 用化合物 **74a** 替代化合物 **12b**, 可以制得化合物 **74**。

- 15 MS (ESI) m/z 539 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.08 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.67 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.59-7.56 (m, 3H), 7.35 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 6.14 (s, 2H), 5.84 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 4.29-4.26 (m, 4H), 3.46 (s, 3H), 2.28-2.18 (m, 2H), 1.96 (s, 3H)。

- 20 实施例 **75** *N*-(4-(4-氨基-5-(3-氟-4-((1-氧代-1,2,3,4-硫杂环丁烷-1-亚基)氨基)苯基)-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)氟苯基)甲基丙烯酰胺

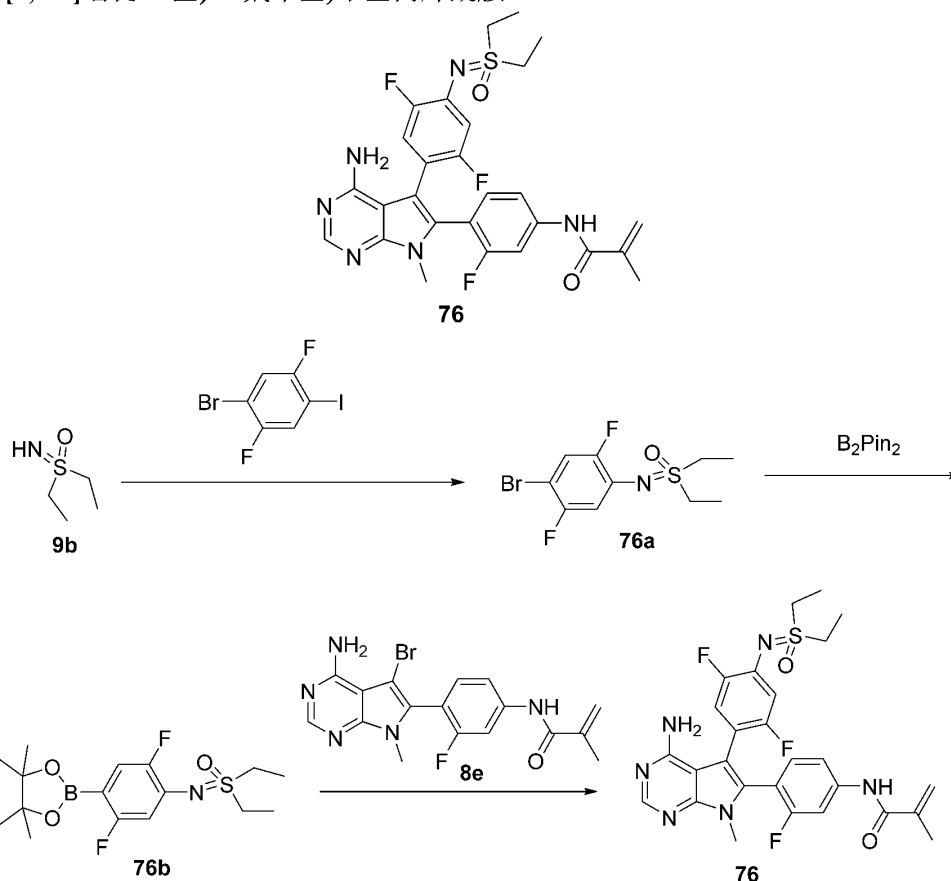


参照化合物 **12** 类似的合成路线和步骤，用化合物 **70b** 替代 **12a**，用化合物 **1j** 替代化合物 **12b**，可以制得化合物 **75**。

MS (ESI) m/z 523 $[M + H]^+$ 。

- 5 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.12 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.79 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.32 (t, $J = 12.0$ Hz, 2H), 7.00-6.89 (m, 2H), 6.12 (s, 2H), 5.84 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 4.31-4.27 (m, 4H), 3.53 (s, 3H), 2.22-2.19 (m, 2H), 1.96 (s, 3H)。

- 10 实施例 76 *N*-(4-(4-氨基-5-(4-((二乙基(氧代)- λ^6 -亚硫基)氨基)-2,5-二氟苯基)-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-3-氟苯基)甲基丙烯酸酰胺 KTH021179



第一步 ((4-溴-2,5-二氟苯基)亚氨基)二乙基- λ^6 -磺酮 **76a**

- 15 在室温下，向圆底烧瓶中依次加入化合物 **9b** (1 g, 8.25 mmol)、5-溴-1,4-二氟-2-碘苯 (3.16 g, 9.91 mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯 (183.14 mg, 0.19 mmol)、4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧

杂蒽(324.17 mg, 0.56 mmol)和碳酸铯(3.76 g, 11.55 mmol), 加入 1,4-二氧六环(20 mL), 随后抽真空且用氮气吹扫三次。升温至 100 °C 搅拌反应 3 h。反应完成后, 冷却至室温, 将混合物减压浓缩得到粗产品, 粗品经柱层析纯化(PE/EtOAc = 1/3)得化合物 **76a**(800 mg), 黄色固体。

5 MS (ESI) m/z 311 $[M + H]^+$ 。

第二步 ((2,5-二氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯基)亚氨基)二乙基- λ^6 -磺酮 **76b**

在室温下, 向圆底烧瓶中依次加入化合物 **76a**(800 mg, 2.05 mmol)、联硼酸频那醇酯 (782.54 mg, 3.08 mmol)、乙酸钾(197.49 mg, 54.75 mmol)、1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钯 (197.49 mg, 0.26 mmol)和 1,4-二氧六环(10 mL), 随后抽真空且用氮气吹扫三次。升温至 100 °C 搅拌反应 1 h。反应完成后, 冷却至室温, 将混合物减压抽滤, 滤饼用二氯甲烷洗涤三次, 合并滤液减压浓缩得到粗产品, 粗品经柱层析纯化(PE/EtOAc = 1/5)得化合物 **76b**(700 mg), 淡黄色固体。

15 MS (ESI) m/z 360 $[M + H]^+$ 。

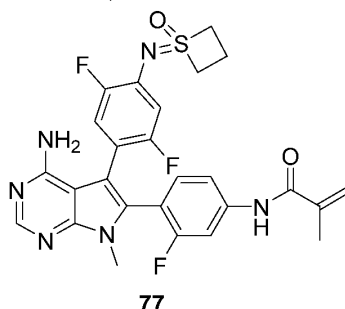
第三步 *N*-(4-(4-氨基-5-(4-((二乙基(氧代)- λ^6 -亚硫基)氨基)-2,5-二氟苯基)-7-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-3-氟苯基)甲基丙烯酰胺 **76**

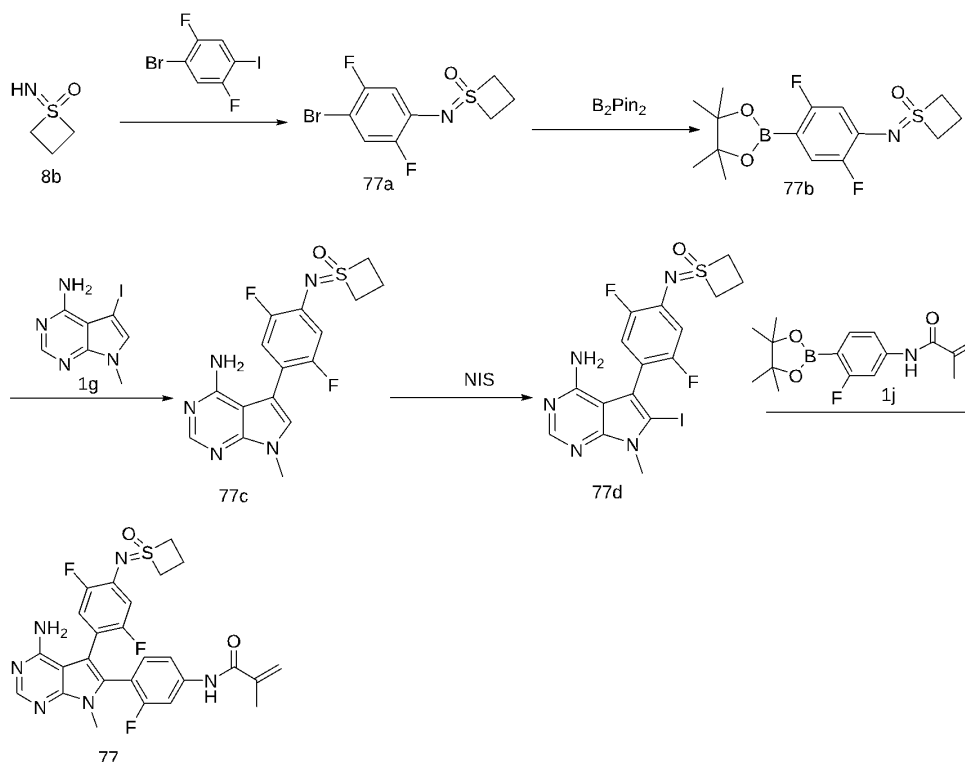
在室温下, 向圆底烧瓶中依次加入化合物 **76b**(106 mg, 0.30 mmol)、化合物 **8e**(100 mg, 0.25 mmol)、四(三苯基膦)钯(28.65 mg, 0.025 mmol)、磷酸钾(157.93 mg, 0.74 mmol)、1,4-二氧六环(2 mL)和水(0.4 mL), 随后抽真空且用氮气吹扫三次。升温至 90 °C 搅拌反应 2 h。反应完成后, 冷却至室温, 将混合物减压浓缩得到粗产品, 粗品经柱层析纯化(DCM/MeOH = 15/1)得化合物 **76**(9.1 mg), 白色固体。

MS (ESI) m/z 557 $[M + H]^+$ 。

25 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.1 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23-7.04 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.05 (s, 2H), 5.83 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.37-3.34 (m, 4H), 1.96 (s, 3H), 1.27 (s, 6H)。

30 实施例 77 *N*-(4-(4-氨基-5-(2,5-二氟-4-((1-氧代-1 λ^6 -硫杂环丁烷-1-亚基)氨基)苯基)-7-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-3-氟苯基)甲基丙烯酰胺





第一步 1-((4-溴-2,5-二氟苯基)亚氨基)-1 λ^6 -硫杂环丁烷-1-氧化物 77a

在室温下，向圆底烧瓶中依次加入化合物 **8b** (1 g, 9.51 mmol)、1-溴-2,5-二氟-4-碘苯 (3.63 g, 11.41 mmol)、三(二亚苺基丙酮)二钯 (219.77 mg, 0.24 mmol)、4,5-双二苺基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (410.82 mg, 0.71 mmol)、碳酸铯 (4.34 g, 13.31 mmol) 和 1,4-二氧六环 (20 mL)，随后抽真空且用氮气吹扫三次。升温至 90 °C 搅拌反应 16 h。TLC 监测反应完成后，冷却至室温，将混合物减压浓缩得到粗产品，粗品经柱层析纯化 (PE/EtOAc = 3/1) 得化合物 **77a** (630 mg)，淡黄色固体。

MS (ESI) m/z 295 $[M + H]^+$ 。

第二步 1-((2,5-二氟-4-((4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯基)亚氨基)-1 λ^6 -硫杂环丁烷-1-氧化物 77b

在室温下，向圆底烧瓶中依次加入化合物 **77a** (630 mg, 2.14 mmol)、联硼酸频哪醇酯 (652.63 mg, 2.57 mmol)、1,1'-双二苺基膦二茂铁二氯化钯 (156.58 mg, 0.214 mmol)、乙酸钾 (525.05 mg, 5.35 mmol) 和 1,4-二氧六环 (6 mL)，随后抽真空且用氮气吹扫三次。升温至 100 °C 搅拌反应 1 h。反应完成后，将混合物减压浓缩得到粗产品，粗品经柱层析纯化 (PE/EtOAc = 3/1) 得化合物 **77b** (500 mg)，棕色固体。

MS (ESI) m/z 344 $[M + H]^+$ 。

第三步 1-((4-(4-氨基-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-2,5-二氟苯基)亚氨基)-1 λ^6 -硫杂环丁烷-1-氧化物 77c

在室温下，向圆底烧瓶中依次加入化合物 **77b** (500 mg, 1.45 mmol)、化合物 **1g** (40.20 mg, 0.14 mmol)、四(三苺基膦)钯 (167.55 mg, 0.145 mmol)、磷酸钾 (923.37 mg, 4.35 mmol)、1,4-二氧六环 (10 mL) 和水 (2 mL)，随后抽真空且用氮气吹扫三次。升温至 90 °C 搅拌反应 3 h。TLC

监测反应完成后, 冷却至室温, 将混合物减压浓缩得到粗产品, 粗品经柱层析纯化(DCM/MeOH = 15/1)得化合物 **77c**(300 mg), 红棕色固体。

MS (ESI) m/z 364 $[M + H]^+$ 。

5 第四步 1-((4-(4-氨基-6-碘-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-2,5-二氟苯基)亚氨基)-1 λ^6 -硫杂环丁烷-1-氧化物 **77d**

在室温下, 将化合物 **77c**(300 mg, 0.83 mmol)溶于二氯甲烷(5 mL)中, 再加入三氟乙酸(188.36 mg, 1.65 mmol)。降温至 0 °C 后, 分批加入 NIS(278.75 mg, 1.24 mmol), 恢复至室温反应 2 h。反应完成后, 加入饱和碳酸氢钠溶液, 二氯甲烷萃取, 将有机相减压浓缩得到粗产品, 粗品经柱层析纯化(DCM/MeOH = 15/1)得化合物 **77d**(50 mg), 淡黄色固体。

MS (ESI) m/z 489 $[M + H]^+$ 。

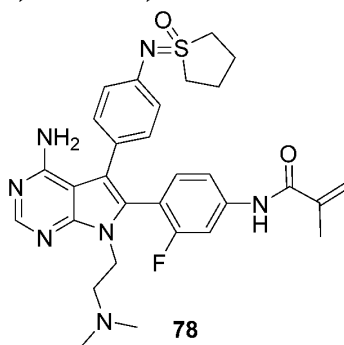
15 第五步 *N*-(4-(4-氨基-5-(2,5-二氟-4-((1-氧代-1 λ^6 -硫杂环丁烷-1-亚基)氨基)苯基)-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)-3-氟苯基)甲基丙烯酸酰胺 **77**

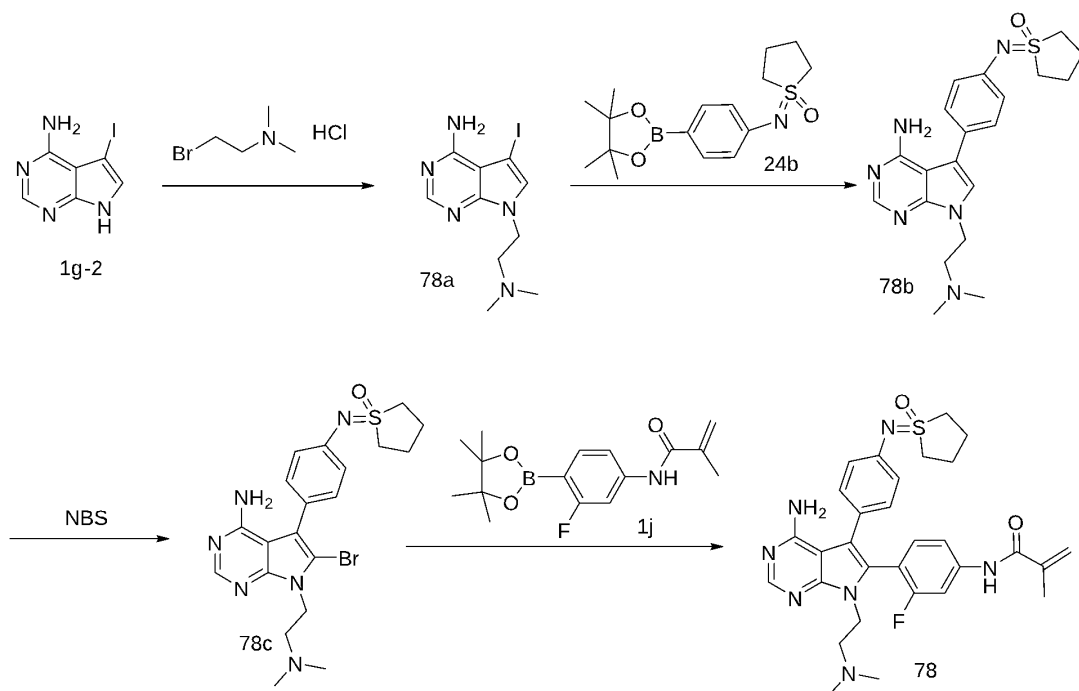
在室温下, 向圆底烧瓶中依次加入化合物 **77d**(50 mg, 0.10 mmol)、化合物 **1j**(37.23 mg, 0.12 mmol)、四(三苯基磷)钯(11.56 mg, 0.01 mmol)、磷酸钾(64.95 mg, 0.31 mmol)、1,4-二氧六环(2 mL)和水(0.4 mL), 随后抽真空且用氮气吹扫三次。升温至 90 °C 搅拌反应 2 h。反应完成后, 冷却至室温, 将混合物减压浓缩得到粗产品, 粗品经柱层析纯化(DCM/MeOH = 15/1)得化合物 **77**(20 mg), 白色固体。

20 MS (ESI) m/z 541 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.10 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.21 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 6.02 (s, 2H), 5.82 (s, 1H), 5.57 (s, 1H), 4.37-4.28 (m, 4H), 3.51 (s, 3H), 2.27-2.21 (m, 2H), 1.98 (s, 3H)。

25 实施例 78 *N*-(4-(4-氨基-7-(2-(二甲基氨基)乙基)-5-(4-((1-氧化四氢-1 λ^6 -噻吩-1-亚基)氨基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)-3-氟苯基)甲基丙烯酸酰胺





第一步 7-(2-(二甲基氨基)乙基)-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺 78a

- 在室温下，向圆底烧瓶中依次加入化合物 **1g-2** (1 g, 3.85 mmol)、(2-溴甲基)二甲胺盐酸盐(872.78 mg, 5.78 mmol)、碳酸铯(2.51 g, 7.7 mmol)和 N,N-二甲基甲酰胺(10 mL)，常温搅拌反应 16 h。TLC 监测反应完成后，将混合物用水稀释，乙酸乙酯萃取(30 mL × 3)，饱和食盐水洗涤(30 mL)，合并有机相经无水硫酸钠干燥后减压浓缩得到粗产品，粗品经柱层析纯化(DCM/MeOH = 15/1)得化合物 **78a**(400 mg)，灰色固体。

MS (ESI) m/z 332 $[M + H]^+$ 。

- 第二步 1-((4-(4-氨基-7-(2-(二甲基氨基)乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)苯基)亚氨基)四氢-1H-12⁶-噻吩 1-氧化物 78b**

- 在室温下，向圆底烧瓶中依次加入化合物 **78a**(400 mg, 1.2 mmol)、化合物 **24b**(423.72 mg, 0.13 mmol)、四(三苯基膦)钯(138.67 mg, 0.12 mmol)、磷酸钾(764.17 mg, 3.6 mmol)、1,4-二氧六环(10 mL)和水(2 mL)，随后抽真空且用氮气吹扫三次。升温至 90 °C 搅拌反应 3 h。TLC 监测反应完成后，冷却至室温，将混合物减压浓缩得到粗产品，粗品经柱层析纯化(DCM/MeOH = 15/1)得化合物 **78b**(210 mg)，红棕色固体。

MS (ESI) m/z 399 $[M + H]^+$ 。

- 第三步 1-((4-(4-氨基-6-溴-7-(2-(二甲基氨基)乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)苯基)亚氨基)四氢-1H-12⁶-噻吩 1-氧化物 78c**

- 在室温下，将化合物 **78b**(210 mg, 0.53 mmol)溶于 DMF(5 mL)，降温至 0 °C，滴加 NBS 的 DMF 溶液(98.55 mg 的 NBS 溶于 2 mL 的 DMF)，恢复至室温，继续反应 2 h。反应完成后，加入饱和亚硫酸氢钠水溶液淬灭反应，二氯甲烷萃取，有机相浓缩得到粗产品，粗品经柱层析纯化(DCM/MeOH = 15/1)得化合物 **78c**(100 mg)，淡黄色固体。

- MS (ESI) m/z 477 $[M + H]^+$ 。

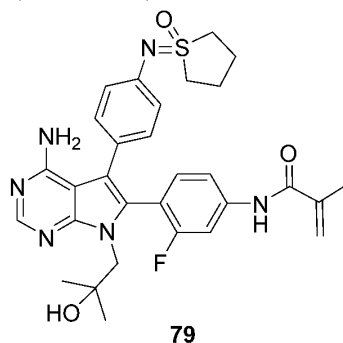
第四步 *N*-(4-(4-氨基-7-(2-(二甲氨基)乙基)-5-(4-((1-氧化四氢-1 λ^6 -噻吩-1-亚基)氨基)苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-3-氟苯基)甲基丙烯酰胺 **78**

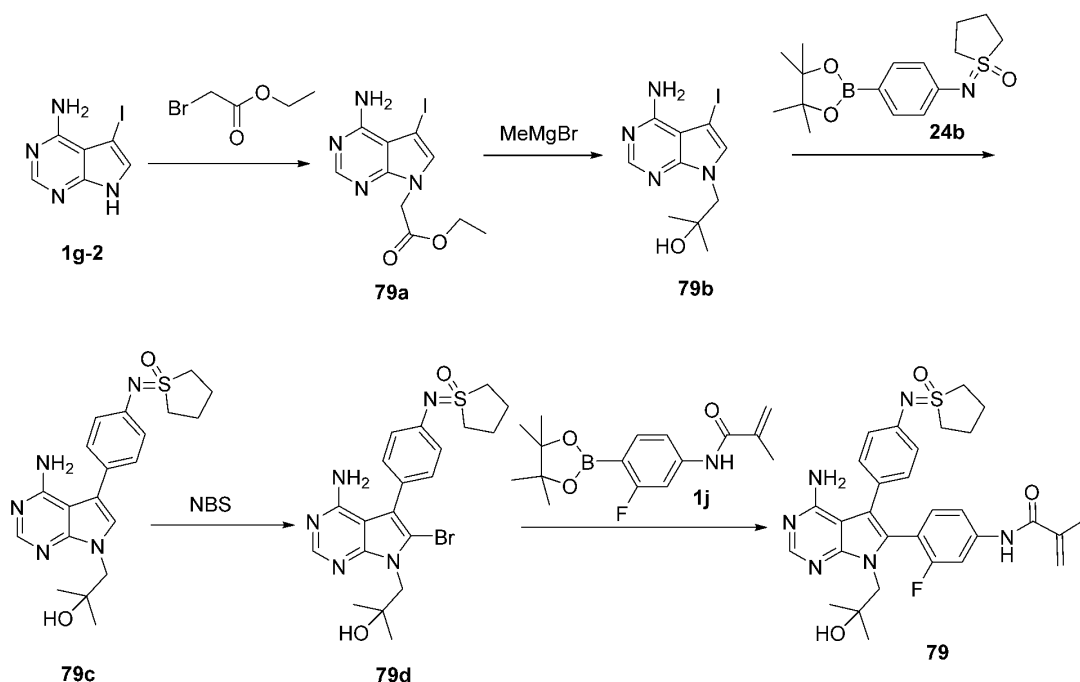
- 5 在室温下，向圆底烧瓶中依次加入化合物 **78c**(100 mg, 0.21 mmol)、化合物 **1j**(76.9 mg, 0.25 mmol)、四(三苯基膦)钯(24.26 mg, 0.02 mmol)、磷酸钾(133.62 mg, 0.63mmol)、1,4-二氧六环(2 mL)和水(0.4 mL)，随后抽真空且用氮气吹扫三次。升温至 90 °C 搅拌反应 2 h。TLC 监测反应完成后，冷却至室温，将混合物减压浓缩得到粗产品，粗品经柱层析纯化(DCM/MeOH = 15/1)得化合物 **78**(7.7 mg)，白色固体。

MS (ESI) m/z 576 $[M + H]^+$ 。

- 10 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.10 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.31 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.65 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.02 (s, 2H), 5.82 (s, 1H), 5.57 (s, 1H), 4.16-3.99 (m, 2H), 3.35-3.21 (m, 4H), 2.38-2.30 (m, 2H), 2.21-2.08 (m, 4H), 1.98 (s, 6H), 1.94 (s, 3H)。

- 15 实施例 79 *N*-(4-(4-氨基-7-(2-羟基-2-甲基丙基)-5-(4-((1-氧化四氢-1 λ^6 -噻吩-1-亚基)氨基)苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-3-氟苯基)甲基丙烯酰胺





第一步 2-(4-氨基-5-碘-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)乙酸乙酯 79a

将化合物 **1g-2**(1 g, 3.85 mmol)、溴乙酸乙酯(963.59 mg, 5.77 mmol)和碳酸铯(2.51 g, 7.7 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(10 mL), 室温反应 16 h。反应完成后, 加入水(100 mL), 乙酸乙酯萃取(30 ml × 3), 饱和食盐水洗涤(30 mL), 合并有机相经无水硫酸钠干燥后减压浓缩得到粗产品, 粗品经柱层析纯化(DCM/MeOH = 15/1)得化合物 **79a**(600 mg), 灰色固体。

MS (ESI) m/z 347 $[M + H]^+$.

第二步 1-(4-氨基-5-碘-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)-2-甲基丙基-2-醇 79b

10 将化合物 **79a** (600 mg, 1.67 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL) 中, 随后抽真空且用氮气吹扫三次。降温至 -56°C 后, 分批缓慢滴加 1.0 M 甲基溴化镁-四氢呋喃溶液 (8.4 mL, 8.34 mmol), 维持 -56°C 继续搅拌反应 2 h。反应完成后, 自然升温至室温, 将混合物用水稀释, 乙酸乙酯萃取 (30 mL $\times$ 3), 饱和食盐水洗涤 (30 mL), 合并有机相经无水硫酸钠干燥后减压浓缩得到粗产品, 粗品经柱层析纯化 (DCM/MeOH = 15/1) 得化合物 **79b** (400 mg), 淡黄色固体。

15 MS (ESI) m/z 333 $[M + H]^+$.

第三步 1-((4-(4-氨基-7-(2-羟基-2-甲基丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)苯基)亚氨基)四氢-1H-12⁶-嘧吩 1-氧化物 79c

向圆底烧瓶中, 依次加入化合物 **79b**(400 mg, 1.2 mmol)、化合物 **24b**(423.72 mg, 0.13 mmol)、四(三苯基膦)钯(138.67 mg, 0.12 mmol)、磷酸钾(764.17 mg, 3.6 mmol)、1,4-二氧六环(10 mL)和水(2 mL), 随后抽真空且用氮气吹扫三次。升温至 90 °C 搅拌反应 3 h。应完成后, 冷却至室温, 将混合物减压浓缩得到粗产品, 粗品经柱层析纯化(DCM/MeOH = 15/1)得化合物 **79c**(150 mg), 红棕色固体。

MS (ESI) m/z 400 $[M + H]^+$.

第四步 1-((4-(4-氨基-6-溴-7-(2-羟基-2-甲基丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)苯基)亚氨

基)四氢-1*H*-1*λ*⁶-噻吩-1-氧化物 79d

将化合物 **79c**(150 mg, 0.37mmol), 溶于 N,N-二甲基甲酰胺(5 mL)。降温至 0 °C 后, 分批加入 N-溴代丁二酰亚胺(69.93 mg, 0.39 mmol), 升温至室温条件下继续搅拌反应 2 h。反应完成后, 将混合物减压浓缩得到粗产品, 粗品经柱层析纯化(DCM/MeOH = 15/1)得化合物

5 **79d**(100 mg), 淡黄色固体。

MS (ESI) *m/z* 478 [M + H]⁺。

第五步 *N*-(4-(4-氨基-7-(2-羟基-2-甲基丙基)-5-(4-((1-氧化四氢-1*λ*⁶-噻吩-1-亚基)氨基)苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-3-氟苯基)甲基丙烯酸酰胺 **79**

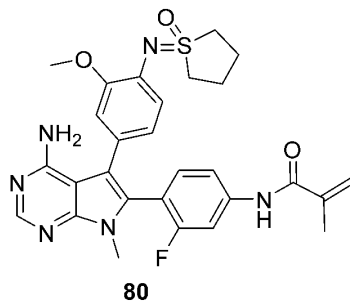
10 向圆底烧瓶中依次加入化合物 **79d**(100 mg, 0.21 mmol)、化合物 **1j**(70.19 mg, 0.23 mmol)、四(三苯基膦)钯(24.26 mg, 0.02 mmol)、磷酸钾(133.62 mg, 0.63mmol)、1,4-二氧六环(2 mL)和水(0.4 mL), 随后抽真空且用氮气吹扫三次。升温至 90 °C 反应 2 h。反应完成后, 冷却至室温, 将混合物减压浓缩得到粗产品, 粗品经柱层析纯化(DCM/MeOH = 15/1)得化合物 **79**(13.4 mg), 白色固体。

15 MS (ESI) *m/z* 577 [M + H]⁺。

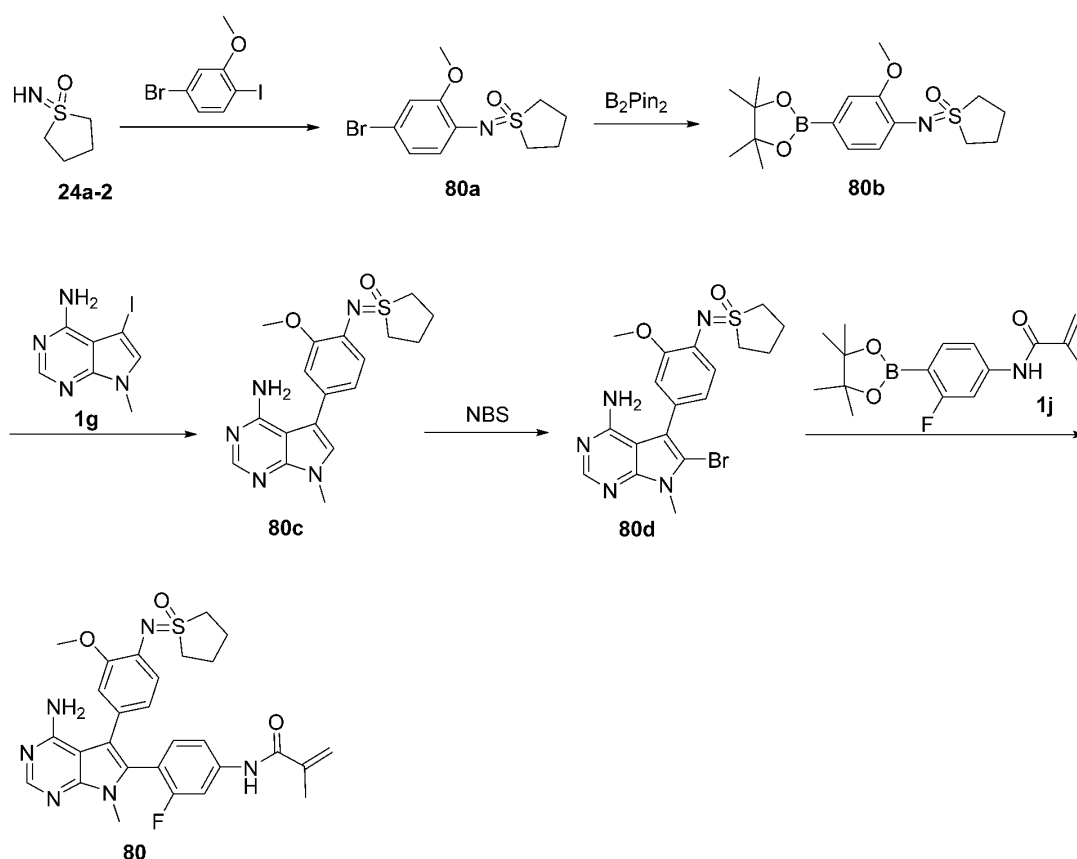
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.06 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 7.28-7.03 (m, 2H), 6.88-6.84 (m, 2H), 6.02 (s, 2H), 5.80 (s, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.16-3.99 (m, 2H), 3.28-3.21 (m, 4H), 2.22-2.04 (m, 4H), 1.94 (s, 3H), 0.88 (s, 6H)。

20

实施例 80 *N*-(4-(4-氨基-5-(3-甲氧基-4-((1-氧化四氢-1*λ*⁶-噻吩-1-亚基)氨基)苯基)-7-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-3-氟苯基)甲基丙烯酸酰胺



25



第一步 1-((4-溴-2-甲氧基苯基)亚氨基)四氢-1H-1 λ^6 -噻吩-1-氧化物 80a

在室温下，向圆底烧瓶中依次加入化合物 **24a-2**(1 g, 8.4 mmol)、4-溴-1-碘-2-甲氧基苯(3.14 g, 10.08 mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(192.3 mg, 0.21 mmol)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(364.53 mg, 0.63 mmol)、碳酸铯(3.83 g, 11.76 mmol)和 1,4-二氧六环(20 mL)，随后抽真空且用氮气吹扫三次。升温至 90 °C 搅拌反应 3 h。TLC 监测反应完成后，冷却至室温，将混合物减压浓缩得到粗产品，粗品经柱层析纯化(PE/EtOAc = 1/3)得化合物 **80a**(1.2 g)，黄色固体。

MS (ESI) m/z 303 $[M + H]^+$ 。

10

第二步 1-((2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯基)亚氨基)四氢-1H-1 λ^6 -噻吩-1-氧化物 80b

向圆底烧瓶中依次加入化合物 **80a**(1.2 g, 3.96 mmol)、联硼酸频那醇酯(1.21 g, 4.75 mmol)、乙酸钾(971.59 mg, 9.9 mmol)、1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钯(285.36 mg, 0.39 mmol)和 1,4-二氧六环(20 mL)，随后抽真空且用氮气吹扫三次。升温至 100 °C 搅拌反应 1 h。反应完成后，冷却至室温，将混合物减压抽滤，滤饼用二氯甲烷洗涤三次，合并所有滤液减压浓缩得到粗产品，粗品经柱层析纯化(PE/EtOAc = 1/5)得化合物 **80b**(1 g)，淡黄色固体。

MS (ESI) m/z 352 $[M + H]^+$ 。

20

第三步 1-((4-(4-氨基-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-2-甲氧基苯基)亚氨基)四氢-1H-1 λ^6 -噻吩-1-氧化物 80c

向圆底烧瓶中依次加入化合物 **80b**(1 g, 2.84 mmol)、化合物 **1g**(654.10 mg, 2.37 mmol)、四(三苯基膦)钯(273.87 mg, 0.237 mmol)、磷酸钾(1.51 g, 7.11 mmol)、1,4-二氧六环(20 mL)和水(4 mL), 随后抽真空且用氮气吹扫三次。升温至 90 °C 反应 3 h。TLC 监测反应完成后, 冷却至室温, 将混合物减压浓缩得到粗产品, 粗品经柱层析纯化(DCM/MeOH = 15/1)得化合物 **80c**(430 mg), 红棕色固体。

MS (ESI) m/z 372 $[M + H]^+$ 。

第四步 1-((4-(4-氨基-6-溴-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-2-甲氧基苯基)亚氨基)四氢-1H-1 λ^6 -噻吩-1-氧化物 **80d**

将化合物 **80c**(430 mg, 1.16 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(5 mL), 降温至 0 °C 后, 分批加入 N-溴代丁二酰亚胺(217.13 mg, 1.22 mmol), 升温至室温反应 2 h。反应完成后, 将混合物减压浓缩得到粗产品, 粗品经柱层析纯化(DCM/MeOH = 15/1)得化合物 **80d**(300 mg), 淡黄色固体。

MS (ESI) m/z 450 $[M + H]^+$ 。

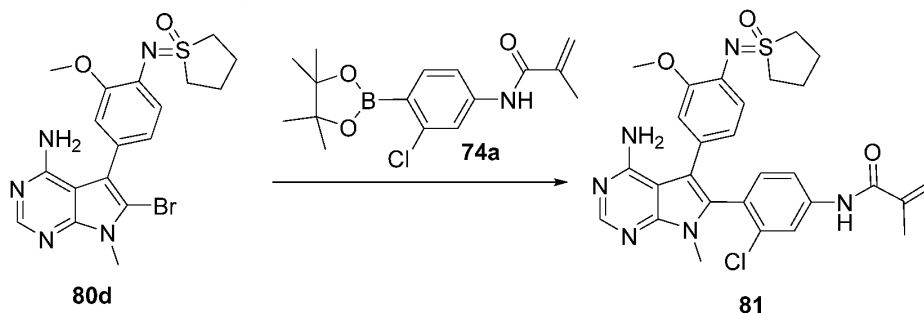
第五步 N-(4-(4-氨基-5-(3-甲氧基-4-((1-氧化四氢-1 λ^6 -噻吩-1-亚基)氨基)苯基)-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)-3-氟苯基)甲基丙烯酰胺 **80**

向圆底烧瓶中依次加化合物 **80d**(100 mg, 0.22 mmol)、化合物 **1j**(77.08 mg, 0.24 mmol)、四(三苯基膦)钯(25.42 mg, 0.022 mmol)、磷酸钾(140.1 mg, 0.66 mmol)、1,4-二氧六环(2 mL)和水(0.4 mL), 随后抽真空且用氮气吹扫三次。升温至 90 °C 反应 2 h。反应完成后, 冷却至室温, 将混合物减压浓缩得到粗产品, 粗品经柱层析纯化(DCM/MeOH = 15/1)得化合物 **80**(17.4 mg), 白色固体。

MS (ESI) m/z 549 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.11 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.29 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.73-6.65 (m, 2H), 6.12 (s, 2H), 5.82 (s, 1H), 5.57 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.31-3.16 (m, 4H), 2.16-2.09 (m, 4H), 1.95 (s, 3H)。

实施例 81 N-(4-(4-氨基-5-(3-甲氧基-4-((1-氧化四氢-1 λ^6 -噻吩-1-亚基)氨基)苯基)-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)-3-氯苯基)甲基丙烯酰胺

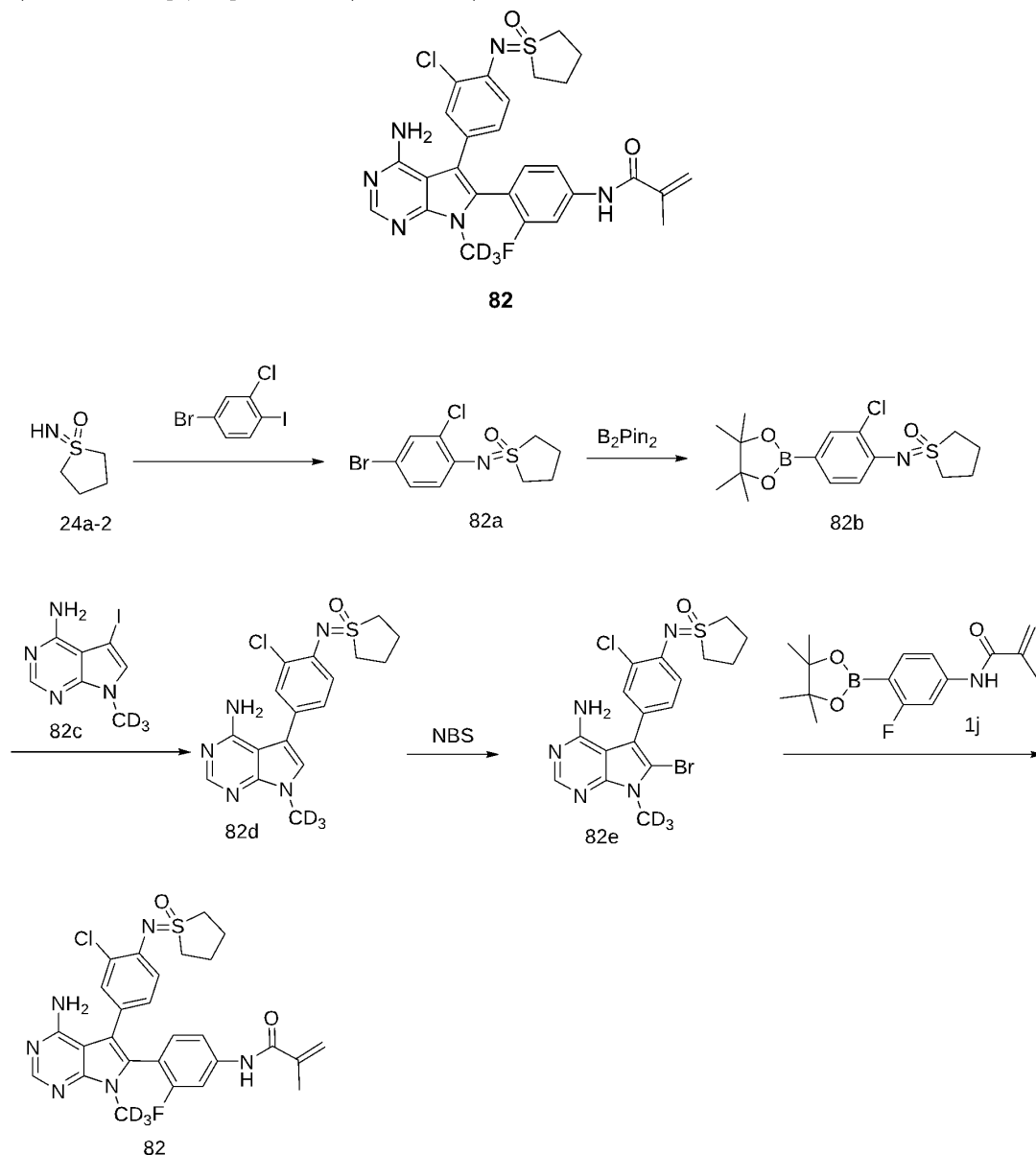


参照化合物 **12** 类似的合成路线和步骤, 用化合物 **80d** 替代 **12a**, 用化合物 **74a** 替代化合物 **12b**, 可以制得化合物 **81**。

MS (ESI) m/z 566 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.08 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.02(d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.35(t, $J = 20.0$ Hz, 2H), 6.84 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.72-6.66 (m, 4H), 6.12 (s, 2H), 5.83(s, 1H), 5.57 (s, 1H), 4.31-4.27 (m, 4H), 3.59(s, 3H), 3.46 (s, 3H), 1.94 (s, 3H)。

5 实施例 82 *N*-(4-(4-氨基-5-(3-氯-4-((1-氧化四氢-1 λ^6 -噻吩-1-亚基)氨基)苯基)-7-(甲基- d_3)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-3-氟苯基)甲基丙烯酸酰胺



10 第一步 1-((4-溴-2-氯苯基)亚氨基)四氢-1*H*-1 λ^6 -噻吩-1-氧化物 **82a**

向圆底烧瓶中依次加入化合物 **24a-2**(1 g, 8.4 mmol)、4-溴-2-氯-1-碘苯(3.18 g, 10.08 mmol)、三(二苄基丙酮)二钯(153.84 mg, 0.17mmol)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(364.53 mg, 0.50 mmol)、碳酸铯(3.56 g, 10.92 mmol)和 1,4-二氧六环(10 mL), 随后抽真空且用氮气吹扫三次。升温至 90 °C 反应 3 h。反应完成后, 冷却至室温, 将混合物减压浓缩得到粗产品, 粗品经柱层析纯化(PE/EtOAc = 1/3)得化合物 **82a**(1.2 g), 黄色固体。

MS (ESI) m/z 307 $[M + H]^+$ 。

第二步 1-((2-氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯基)亚氨基)四氢-1H-1 λ^6 -噻吩-1-氧化物 **82b**

5 向圆底烧瓶中依次加入 **82a**(1.2 g, 3.9 mmol)、联硼酸频那醇酯(1.19 g, 4.68 mmol)、乙酸钾(956.86 mg, 9.75 mmol)、1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钨(285.36 mg, 0.39 mmol)和 1,4-二氧六环(20 mL), 随后抽真空且用氮气吹扫三次。升温至 100 °C 反应 1 h。反应完成后, 冷却至室温, 将混合物减压抽滤, 滤饼用二氯甲烷洗涤三次, 合并所有滤液减压浓缩得到粗产品, 粗品经柱层析纯化(PE/EtOAc = 1/5)得化合物 **82b**(1 g), 淡黄色固体。

10 MS (ESI) m/z 356 $[M + H]^+$ 。

第三步 1-((4-(4-氨基-7-(甲基- d_3)-7H-吡咯并[2,3- d]嘧啶-5-基)-2-氯苯基)亚氨基)四氢-1H-1 λ^6 -噻吩-1-氧化物 **82d**

15 向圆底烧瓶中依次加入化合物 **82b**(1 g, 2.82 mmol)、化合物 **82c**(709.09 mg, 2.56 mmol)、四(三苯基膦)钨(325.87 mg, 0.282 mmol)、磷酸钾(1.80 g, 8.46 mmol)、1,4-二氧六环(10 mL)和水(2 mL), 随后抽真空且用氮气吹扫三次。升温至 90 °C 反应 3 h。反应完成后, 冷却至室温, 将混合物减压浓缩得到粗产品, 粗品经柱层析纯化(DCM/MeOH = 15/1)得化合物 **82d**(530 mg), 红棕色固体。

20 MS (ESI) m/z 379 $[M + H]^+$ 。

第四步 1-((4-(4-氨基-6-溴-7-(甲基- d_3)-7H-吡咯并[2,3- d]嘧啶-5-基)-2-氯苯基)亚氨基)四氢-1H-1 λ^6 -噻吩-1-氧化物 **82e**

25 将化合物 **82d**(530 mg, 1.40 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(6 mL)。降温至 0 °C 后, 分批加入 NBS(261.63 mg, 1.47 mmol), 升温至室温反应 2 h。反应完成后, 将混合物减压浓缩得到粗产品, 粗品经柱层析纯化(DCM/MeOH = 15/1)得化合物 **82e**(460 mg), 黄色固体。

MS (ESI) m/z 457 $[M + H]^+$ 。

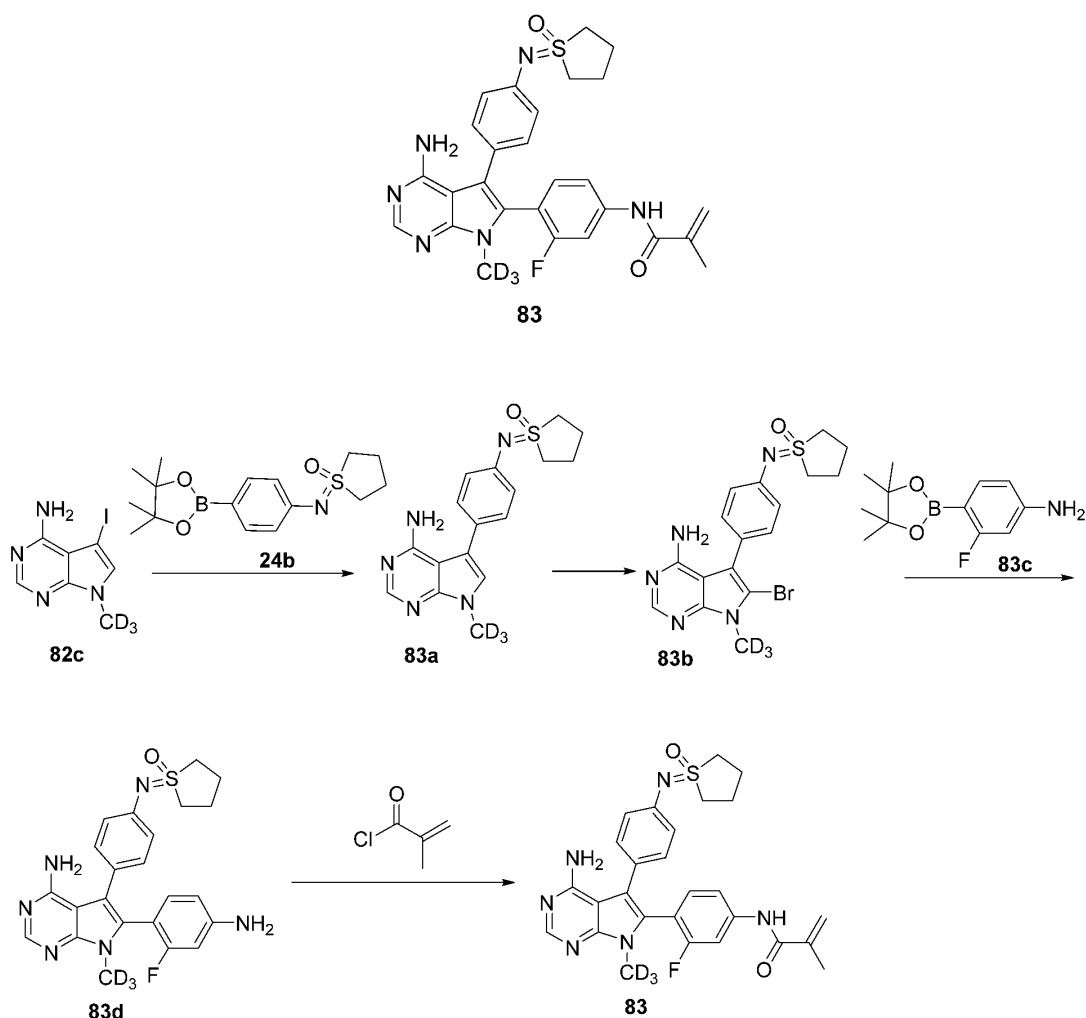
第五步 N-(4-(4-氨基-5-(3-氯-4-((1-氧化四氢-1 λ^6 -噻吩-1-亚基)氨基)苯基)-7-(甲基- d_3)-7H-吡咯并[2,3- d]嘧啶-6-基)-3-氟苯基)甲基丙烯酸酰胺 **82**

30 向圆底烧瓶中依次加化合物 **82e**(100 mg, 0.22 mmol)、化合物 **1j**(73.85 mg, 0.24 mmol)、四(三苯基膦)钨(25.42 mg, 0.022 mmol)、磷酸钾(140.1 mg, 0.66 mmol)、1,4-二氧六环(2 mL)和水(0.4 mL), 随后抽真空且用氮气吹扫三次。升温至 90 °C 反应 2 h。反应完成后, 冷却至室温, 将混合物减压浓缩得到粗产品, 粗品经柱层析纯化(DCM/MeOH = 15/1)得化合物 **82**(15.7 mg), 白色固体。

35 MS (ESI) m/z 556 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.11 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 20.0 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.11-5.95 (m, 2H), 5.83 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 3.40-3.37 (m, 4H), 2.22-2.12 (m, 4H), 1.95 (s, 3H)。

40 实施例 83 N-(4-(4-氨基-7-(甲基- d_3)-5-(4-(1-氧代四氢-1 λ^6 -噻吩-1-亚氨基)苯基)-7H-吡咯并[2,3- d]嘧啶-6-基)-3-氟苯基)甲基丙烯酸酰胺



5 第一步 1-((4-(4-氨基-7-(甲基-*d*₃)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-5-基)苯基)亚氨基)四氢-1*H*-1*λ*⁶-噻吩-1-氧化物 **83a**

10 将化合物 **82c** (18.9 g, 62 mmol)、化合物 **24b** (16.8 g, 52 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (6.0 g, 5.2 mmol)、K₃PO₄ (33 g, 156 mmol)、1,4-二氧六环(300 mL)和 H₂O (30 mL)加入到反应瓶中, 氩气置换三次。反应液加热至 70 °C 搅拌 16 h。减压蒸馏去二氧六环, 加入水(50 mL)和 DCM (200 mL), 搅拌, 硅藻土过滤, 萃取, 减压浓缩得到粗产品, 粗品经柱层析(MeOH/DCM = 1/20)纯化得化合物 **83a** (9.3 g), 淡黄色固体。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.33 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.88 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.50-3.40 (m, 2H), 3.25-3.18 (m, 2H), 2.40 -2.20 (m, 4H)。

15 第二步 1-((4-(4-氨基-6-溴-7-(甲基-*d*₃)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-5-基)苯基)亚氨基)四氢-1*H*-1*λ*⁶-噻吩-1-氧化物 **83b**

将化合物 **83a** (7.0 g, 20 mmol)溶于 DMF (30 mL)中, 0 °C 下滴加 NBS (3.8 g, 21 mmol)的 DMF (30 mL)溶液, 反应液在 0 °C 下搅拌 1 h 后加入饱和 Na₂S₂O₃ 水溶液(30 mL)淬灭。加入水(20 mL)搅拌半小时析出固体, 抽滤, 水洗, 乙酸乙酯洗涤, 干燥, 得化合物 **83b** (5.8 g), 黄色固体。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.29 (s, 1H), 7.33 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.98 (s, 2H), 3.52-3.43 (m, 2H), 3.28-3.20 (m, 2H), 2.42-2.22 (m, 4H).

第三步 1-((4-(4-氨基-6-(4-氨基-2-氟苯基)-7-(甲基- d_3)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-5-基)苯基)亚氨基)四氢-1H-1 λ^6 -噻吩-1-氧化物 83d

将化合物 83b(5.0 g, 12 mmol)、83c(4.27 g, 18 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1.39 g, 1.2 mmol)、 K_3PO_4 (7.6 g, 36 mmol)、二氧六环(60 mL)和水(6 mL)加入反应瓶中, 氩气置换三次, 将反应液加热至 90 °C 搅拌 16 h 后加入二氯甲烷(40 mL)和 H_2O (40 mL), 搅拌半小时后抽滤, 水洗, 二氯甲烷洗涤, 得化合物 83d(4.0 g), 灰色固体。

10 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.32 (s, 1H), 7.13 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.85 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.42 (dd, $J = 11.4, 2.4$ Hz, 1H), 6.35 (dd, $J = 8.2, 2.4$ Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.46-3.36 (m, 2H), 3.24-3.14 (m, 2H), 2.40-2.18 (m, 4H).

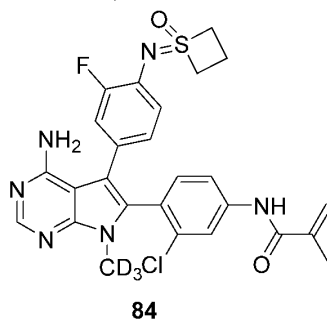
第四步 N-(4-(4-氨基-7-(甲基- d_3)-5-(4-(1-氧代四氢-1 λ^6 -噻吩-1-亚氨基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-3-氟苯基)甲基丙烯酸酰胺 83

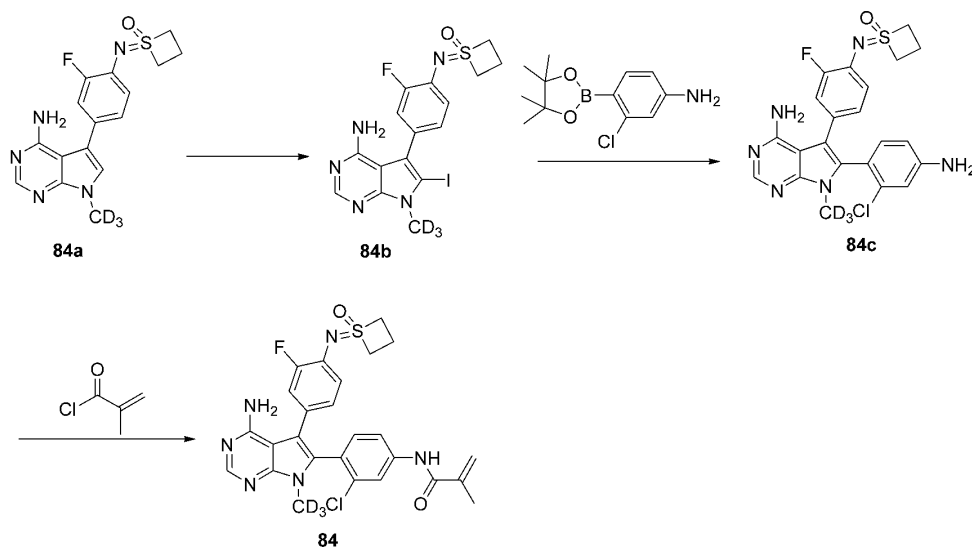
将化合物 83d (4.2 g, 9.3 mmol)、吡啶(5 mL)和 DMF (20 mL)加入反应瓶中, 0 °C 下滴加入甲基丙烯酸酰氯(1.36 g, 13 mmol)的 DMF (20 mL)溶液, 升至室温反应 1 h 后加入水淬灭反应, 乙酸乙酯(200 mL $\times$ 3)萃取, 饱和食盐水洗涤有机相, 减压浓缩得到粗产品, 粗品经柱层析($\text{MeOH}/\text{DCM} = 1/20$)纯化得化合物 83 (2.9 g), 白色固体。

20 MS (ESI) m/z 522 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.36 (s, 1H), 7.70 (dd, $J = 11.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.17-6.93 (m, 6H), 5.80 (s, 1H), 5.51 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.49-3.35 (m, 2H), 3.24-3.14 (m, 2H), 2.40-2.19 (m, 4H), 2.07 (s, 3H).

25 实施例 84 N-(4-(4-氨基-5-(3-氟-4-(1-氧代-1 λ^6 -硫杂环丁烷-1-亚氨基)苯基)-7-(甲基- d_3)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-3-氯苯基)甲基丙烯酸酰胺





第一步 1-((4-(4-氨基-6-碘-7-(甲基- d_3)-7H-吡咯并[2,3- d]嘧啶-5-基)-2-氟苯基)亚氨基)-1 λ^6 -硫杂环丁烷-1-氧化物 84b

将化合物 **84a** (216 mg, 0.6 mmol) 溶于二氯甲烷 (6 mL) 中, 0 °C 下加入三氟乙酸 (0.14 mL, 1.8 mmol), 分批加入 NIS (168 mg, 0.72 mmol), 反应液升至室温搅拌 1.5 h 后加入 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (sat. 3 mL) 淬灭, 加入水 (10 mL), 二氯甲烷萃取, 减压浓缩得到粗产品, 粗品经柱层析 (MeOH/DCM = 1/20) 纯化得化合物 **84b** (淡黄色固体, 183 mg, 64%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.24 (s, 1H), 7.21-7.06 (m, 3H), 5.11 (s, 2H), 4.41-4.26 (m, 4H), 2.43-2.32 (m, 2H)。

第二步 1-((4-(4-氨基-6-(4-氨基-2-氯苯基)-7-(甲基- d_3)-7H-吡咯并[2,3- d]嘧啶-5-基)-2-氟苯基)亚氨基)-1 λ^6 -硫杂环丁烷-1-氧化物 84c

将化合物 **84b** (183 mg, 0.4 mmol)、3-氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯胺 (150 mg, 0.6 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (45 mg, 0.04 mmol)、 K_3PO_4 (0.25 g, 1.2 mmol)、二氧六环 (4 mL) 和水 (0.4 mL) 加入反应瓶中, 氩气置换三次, 将反应液加热至 80 °C 搅拌 16 h 后加入二氯甲烷 (40 mL) 和 H_2O (10 mL) 萃取, 减压浓缩得到粗产品, 粗品经柱层析 (MeOH/DCM = 1/20) 纯化得化合物 **84c** (淡黄色固体, 106 mg, 58%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.36 (s, 1H), 7.05-6.88 (m, 4H), 6.77 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.38-4.20 (m, 4H), 3.86 (s, 2H), 2.41-2.28 (m, 2H)。

第三步 N-(4-(4-氨基-5-(3-氟-4-(1-氧代-1 λ^6 -硫杂环丁烷-1-亚氨基)苯基)-7-(甲基- d_3)-7H-吡咯并[2,3- d]嘧啶-6-基)-3-氯苯基)甲基丙烯酰胺 84

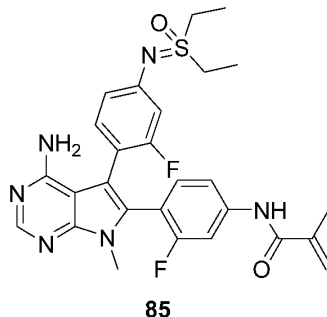
将化合物 **84c** (50 mg, 0.1 mmol)、吡啶 (0.5 mL) 和 DMF (2 mL) 加入反应瓶中, 0 °C 下滴加入甲基丙烯酰氯 (14 mg, 0.13 mmol) 的 DMF (2 mL) 溶液, 升至室温反应 1 h 后加入水淬灭反应, 乙酸乙酯 (100 mL $\times$ 3) 萃取, 饱和食盐水洗涤有机相, 减压浓缩得到粗产品, 粗品经柱层析 (MeOH/DCM = 1/20) 纯化得化合物 **84** (38 mg), 白色固体。

MS (ESI) m/z 542 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

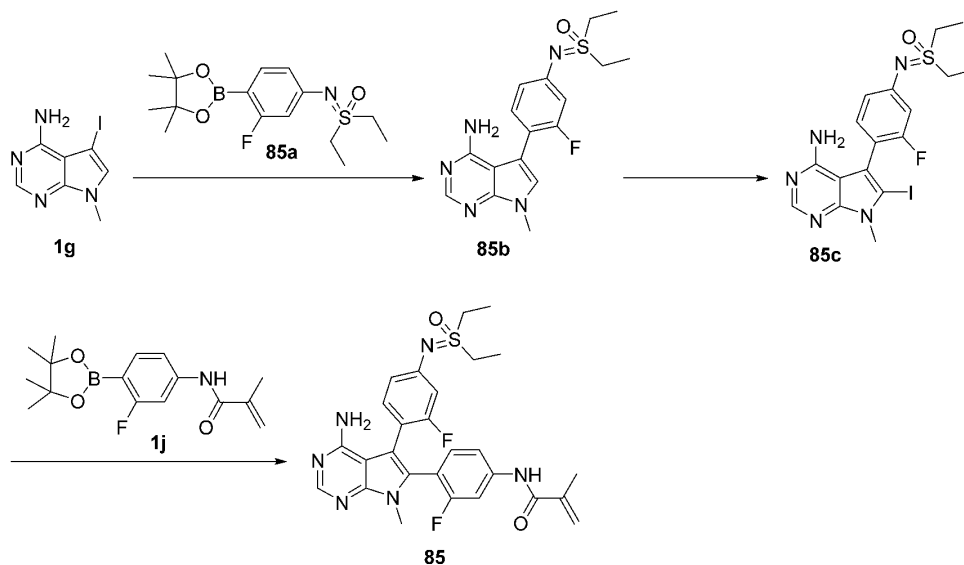
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.35 (s, 1H), 7.89 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.37 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 10.0 Hz, 2H),

5.80 (s, 1H), 5.50 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.34-4.20 (m, 4H), 2.37-2.27 (m, 2H).

实施例 85 *N*-(4-(4-氨基-5-(4-((二乙基(氧代)- λ^6 -亚硫基)氨基)-2-氟苯基)-7-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-3-氟苯基)甲基丙烯酸酰胺



5



第一步 (4-(4-氨基-7-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-5-基)-3-氟苯基)亚氨基)二乙基- λ^6 -磺酮
85b

10 将化合物 **85a** (500 mg, 1.54 mmol)、1,4-二氧六环(5 mL)、H₂O (1 mL)、化合物 **1g** (383 mg, 1.40 mmol)、磷酸钾(890 mg, 4.2 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (162 mg, 0.14 mmol)依次加入到反应瓶中, 氮气置换三次。升温至 90 °C 反应 3 h。TLC 监测有新点生成, 反应液加入乙酸乙酯和 H₂O 稀释。硅藻土过滤后, 又用乙酸乙酯萃取, 有机相经饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥后, 减压浓缩后柱层析(DCM/MeOH = 10/1)纯化得到化合物 **85b** (262 mg), 黄色固体。

MS (ESI) m/z 362 [M + H]⁺

15

第二步 ((4-(4-氨基-6-碘-7-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-5-基)-3-氟苯基)亚氨基)二乙基- λ^6 -磺酮 **85c**

20 将化合物 **85b** (262 mg, 0.72 mmol)用无水 DCM (3 mL)溶解, 0 °C 下加入 TFA (246 mg, 2.16 mmol), NIS (163 mg, 0.72 mmol) 反应 1 h 后加入硫代硫酸钠溶液淬灭反应, 接着加入饱和碳酸氢钠水溶液, 二氯甲烷萃取, 合并有机层并用饱和食盐水洗一次, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后柱层析(PE/EA=1:1)纯化得到化合物 **85c** (176 mg), 黄色固体。

MS (ESI) m/z 488 $[M + H]^+$

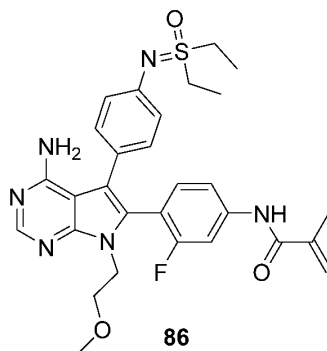
第三步 *N*-(4-(4-氨基-5-(4-((二乙基(氧代)- λ^6 -亚硫基)氨基)-2-氟苯基)-7-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-3-氟苯基)甲基丙烯酰胺 **85**

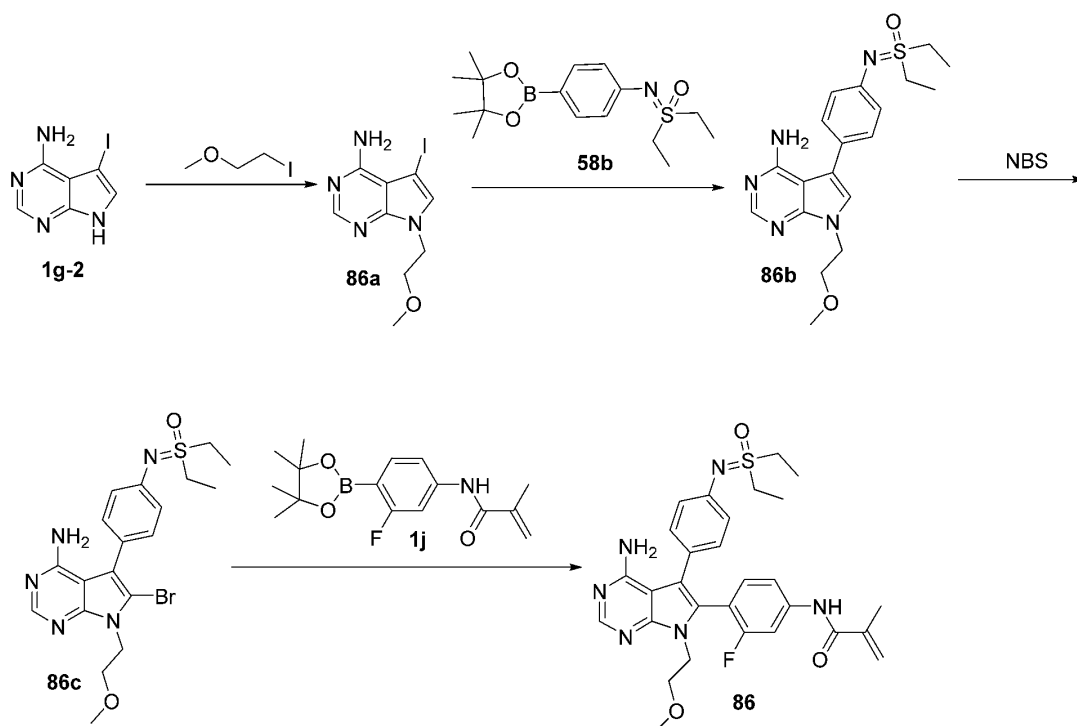
5 将化合物 **85c** (176 mg, 0.36 mmol)、1,4-二氧六环(4 mL)、水(1 mL)、化合物 **1j**(132 mg, 0.433 mmol)、 $Pd(PPh_3)_4$ (42 mg, 0.036 mmol)和磷酸钾(82.8 mg, 0.39 mmol)加入反应瓶中, 氮气置换三次, 90 °C下反应 3 h。向反应液加入乙酸乙酯(10 mL)和 H_2O (10 mL)稀释。硅藻土过滤后, 乙酸乙酯萃取, 有机相经饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥后, 减压浓缩后柱层析(DCM/MeOH = 10/1)纯化得到化合物 **85** (57.5 mg), 白色固体。

10 MS (ESI) m/z 539.2 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $MeOD-d_4$) δ 8.17 (s, 1H), 7.64 (dd, $J = 12.2, 1.9$ Hz, 1H), 7.42 – 7.34 (m, 2H), 7.29 – 7.19 (m, 3H), 5.83 (s, 1H), 5.56 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.23 (m, 4H), 2.05 (s, 3H), 1.29 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H).

15 实施例 **86** *N*-(4-(4-氨基-5-(4-((二乙基(氧代)- λ^6 -亚硫基)氨基)苯基)-7-(2-甲氧基乙基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-3-氟苯基)甲基丙烯酰胺





第一步 5-碘-7-(2-甲氧基乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺 86a

将化合物 **1g-2** (500 mg, 1.92 mmol)、DMF (5 mL)、碳酸铯 (1.25 g, 3.84 mmol)、1-碘-2-甲氧基乙烷 (429 mg, 2.31 mmol) 依次加入到反应瓶中，室温下反应 2 h，加入 H₂O (50 mL)，乙酸乙酯萃取，有机相经饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥后，减压浓缩后柱层析 (DCM/MeOH=10/1) 纯化得到化合物 **86a** (464 mg)。

MS (ESI) m/z 319 $[M + H]^+$

第二步 ((4-(4-氨基-7-(2-甲氧基乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)苯基)亚氨基)二乙基-2-磺酮 86b

将化合物 **86a** (440 mg, 1.38 mmol)、1,4-二氧六环 (5 mL)、水 (1 mL)、化合物 **58b** (537 mg, 1.66 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (160 mg, 0.138 mmol) 和磷酸钾 (292 mg, 1.38 mmol) 依次加入反应瓶中，氮气置换三次，90 °C 下反应 2 h。反应结束冷却至室温，反应液加入乙酸乙酯和 H₂O 稀释。硅藻土过滤后，又用 EA 萃取，有机相经饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥后，减压浓缩后柱层析 (DCM/MeOH = 10/1) 纯化得到化合物 **86b** (140 mg)，白色固体。

MS (ESI) m/z 388 $[M + H]^+$

第三步 ((4-(4-氨基-6-溴-7-(2-甲氧基乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)苯基)亚氨基)二乙基-6-磺酮 86c

将化合物 **86b** (92 mg, 0.24 mmol) 用无水 DMF (4 mL) 溶解，0 °C 下加入 NBS (44 mg, 0.25 mmol)，0 °C 反应 1 h 后加入硫代硫酸钠溶液淬灭反应，加入 H₂O (40 mL)，乙酸乙酯萃取 3 次，有机相用无水硫酸钠干燥，减压浓缩后柱层析 (DCM/MeOH = 10/1) 纯化得到化合物 **86c** (87 mg)，黄色油状物。

MS (ESI) m/z 467 $[M + H]^+$

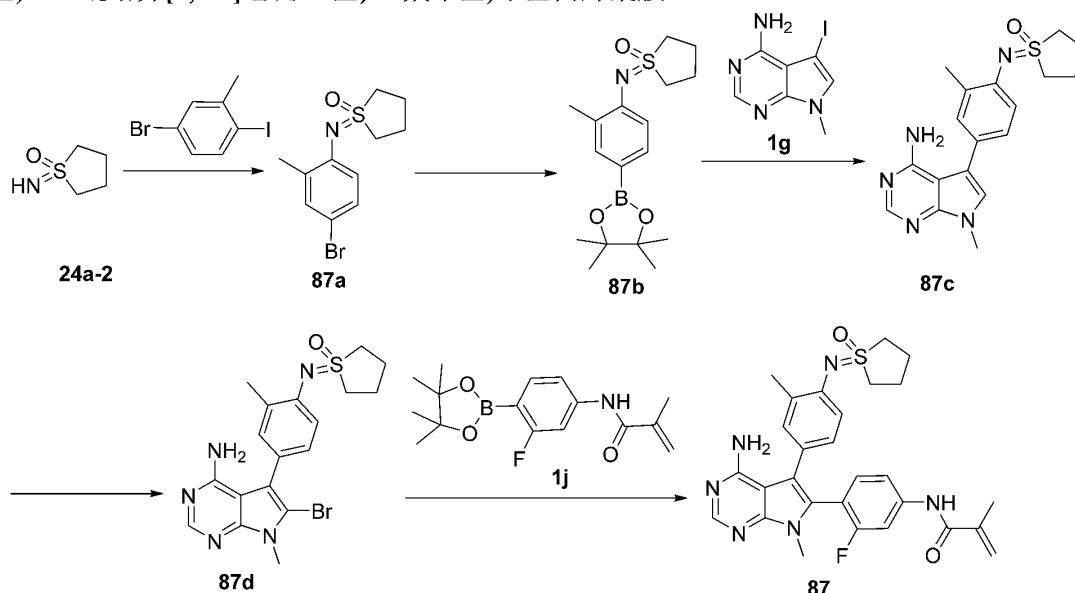
第四步 *N*-(4-(4-氨基-5-(4-((二乙基(氧代)- λ^6 -亚硫基)氨基)苯基)-7-(2-甲氧基乙基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-3-氟苯基)甲基丙烯酰胺 **86**

将化合物 **86c** (87 mg, 0.19 mmol)、1,4-二氧六环(2.4 mL)和水(0.6 mL)、化合物 **1j** (68 mg, 0.22 mmol)、磷酸钾(119 mg, 0.56 mmol)和 Pd(PPh₃)₄ (22 mg, 0.019 mmol)依次加入反应瓶中, 氮气置换三次, 90 °C 下反应 3 h。反应结束冷却至室温, 反应液加入乙酸乙酯和 H₂O 稀释。硅藻土过滤后, 乙酸乙酯萃取, 有机相经饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥后, 减压浓缩后柱层析(DCM/MeOH = 10/1)纯化得到化合物 **86**(9.1 mg), 白色固体。

MS (ESI) *m/z* 565.38 [M + H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ 8.19 (s, 1H), 7.69 (dd, *J* = 12.0, 2.0 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.25 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.05 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.83 (s, 1H), 5.57 (s, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.59 (s, 1H), 3.50 (s, 1H), 3.29 (d, *J* = 7.4 Hz, 4H), 3.16 (d, *J* = 8.9 Hz, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.46 – 1.29 (m, 6H)。

实施例 87 *N*-(4-(4-氨基-7-甲基-5-(3-甲基-4-((1-氧化四氢- λ^6 -噻吩-1-亚基)氨基)苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-3-氟苯基)甲基丙烯酰胺

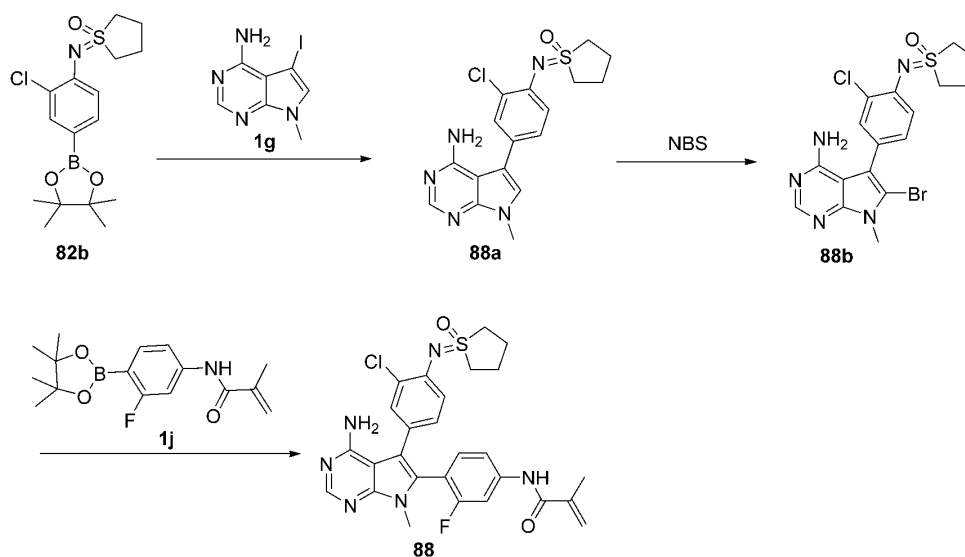


参照化合物 **82** 类似的合成路线和步骤, 用化合物 4-溴-1-碘-2-甲苯替代 4-溴-2-氯碘苯, 可以制得化合物 **87**。

MS (ESI) *m/z* 533.35 [M + H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.03 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.69 (dd, *J* = 12.4, 1.9 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.02 – 6.76 (m, 3H), 5.75 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.18 (m, 4H), 2.18 – 1.99 (m, 7H), 1.88 (s, 3H)。

实施例 88 *N*-(4-(4-氨基-5-(3-氯-4-((1-氧化四氢- λ^6 -噻吩-1-亚基)氨基)苯基)-7-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-3-氟苯基)甲基丙烯酰胺

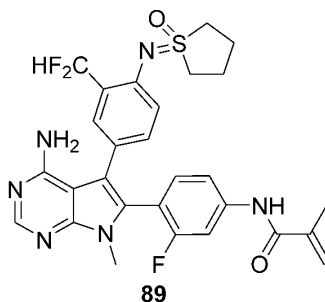


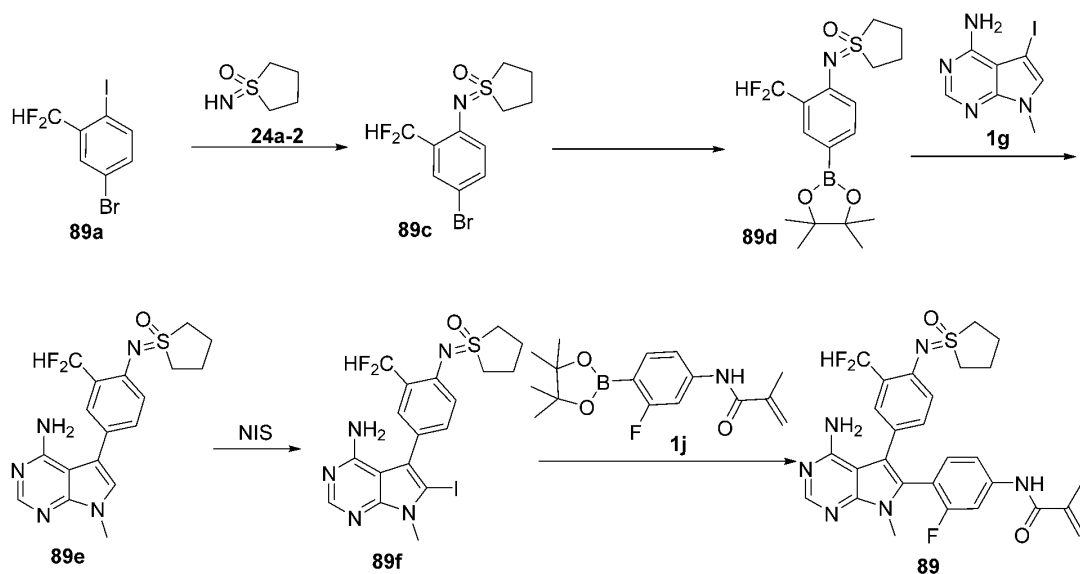
参照化合物 **87** 类似的合成路线和步骤，用化合物 **82b** 替代 **87b**，可以制得化合物 **88**。

MS (ESI) m/z 553.3 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.12 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.77 (dd, $J = 12.4, 1.8$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 8.5, 1.9$ Hz, 1H), 7.29 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.02 (dd, $J = 8.2, 1.9$ Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.28 (m, 4H), 2.17 (m, 4H), 1.95 (s, 3H).

实施例 **89** *N*-(4-(4-氨基-5-(3-(二氟甲基)-4-((1-氧化四氢-1 α -噻吩-1-亚基)氨基)苯基)-7-甲基-7 H -吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-3-氟苯基)甲基丙烯酰胺



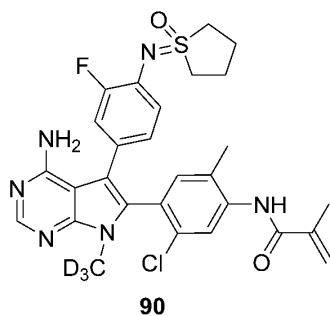


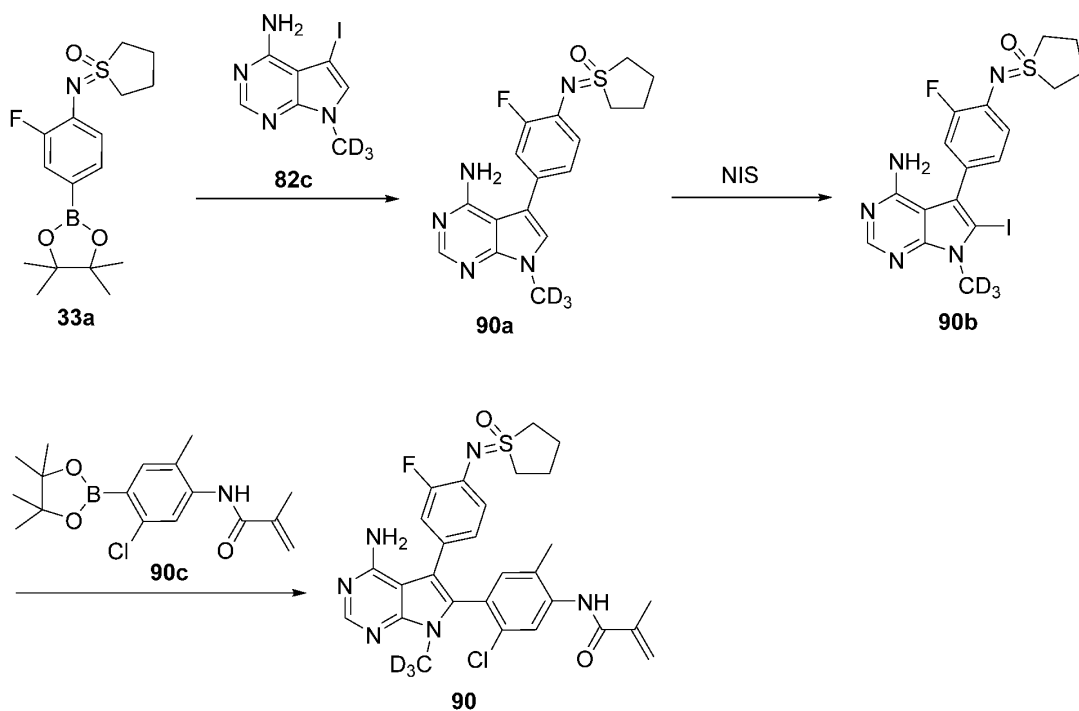
化合物 **89** 的制备参照化合物 **77** 类似的合成路线和步骤，用化合物 **89a** 替代 1-溴-2,5-二氟-4-碘苯，可以制得化合物 **89**。化合物 **89a** 的合成参考专利 WO 2023/001794A1。

MS (ESI) m/z 569.15 $[M + H]^+$.

5 ¹H NMR (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ 8.19 (s, 1H), 7.72 (dd, *J* = 12.1, 1.8 Hz, 1H), 7.44 – 7.34 (m, 2H), 7.24 – 6.83 (m, 4H), 5.81 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.46 – 3.39 (m, 2H), 3.27 – 3.19 (m, 2H), 2.27 (m, 4H), 2.02 (s, 3H).

实施例 90 *N*-(4-(4-氨基-5-(3-氟-4-((1-氧化四氢-1 λ^6 -𫞟吩-1-亚基)氨基)苯基)-7-(甲基
10 -*d*₃)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-5-氯-2-甲基苯基)甲基丙烯酰胺



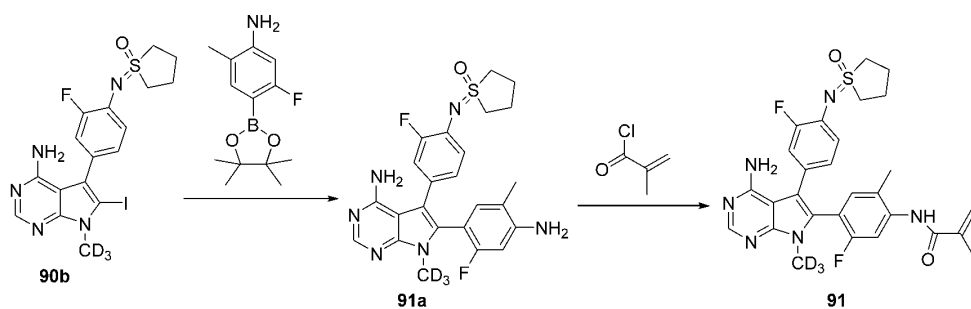


参照化合物 **85** 类似的合成路线和步骤, 第 1 步用化合物 **33a** 替换化合物 **85a**, 用化合物 **82c** 替换化合物 **1g**; 第 3 步用化合物 **90c** 替换化合物 **1j**, 可以制得化合物 **90**。

MS (ESI) m/z 570.0 $[M + H]^+$ 。

- 5 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.39 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.11 – 6.81 (m, 3H), 5.88 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 3.45 – 3.36 (m, 2H), 3.27 (dd, $J = 13.2, 6.6$ Hz, 2H), 2.23 – 2.07 (m, 7H), 1.97 (s, 3H)。

- 10 实施例 91 *N*-(4-(4-氨基-5-(3-氟-4-((1-氧化四氢-1 λ^6 -噻吩-1-亚基)氨基)苯基)-7-(甲基- d_3)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-5-氟-2-甲基苯基)甲基丙烯酰胺



第一步 1-((4-(4-氨基-6-(4-氨基-2-氟-5-甲基苯基)-7-(甲基- d_3)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-5-基)-2-氟苯基)亚氨基)四氢-1H-1 λ^6 -噻吩 1-氧化物 **91a**

- 15 将化合物 **90b** (210 mg, 0.43 mmol)、5-氟-2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯胺(160 mg, 0.63 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (49 mg, 0.04 mmol)和磷酸钾(270 mg, 1.29 mmol)溶于 1,4-二氧六环(8 mL)和水(2 mL)中, 氮气置换三次, 90 °C 下回流反应 12 h。反应液冷却至室温并用硅藻土过滤, 减压浓缩除去溶剂, DCM/ H_2O 萃取三次, 合并有机层, 饱和食盐水洗涤,

有机层用无水硫酸钠干燥，减压浓缩后柱层析(DCM/MEOH = 40/1)纯化得化合物 **91a** (100 mg)，淡黄色固体。

MS (ESI) m/z 485.90 $[M + H]^+$ 。

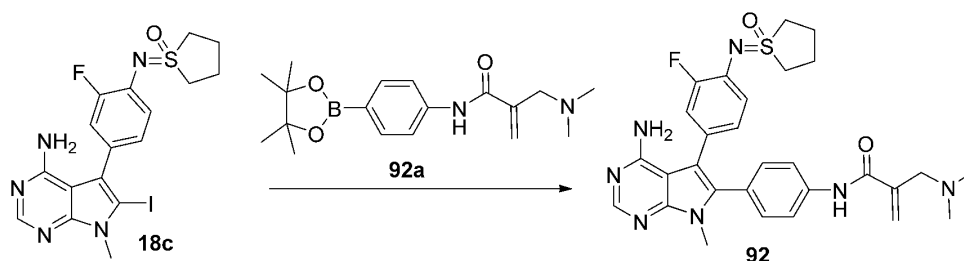
5 第二步 *N*-(4-(4-氨基-5-(3-氟-4-((1-氧化四氢-1 λ^6 -噻吩-1-亚基)氨基)苯基)-7-(甲基- d_3)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-5-氟-2-甲基苯基)甲基丙烯酰胺 **91**

将化合物 **91a** (44 mg, 0.09 mmol) 用无水 DMF (10 mL) 溶解，并滴加吡啶 (0.5 mL)。将甲基丙烯酰氯 (11 mg, 0.11 mmol) 溶于无水 DMF (1 mL)，0 °C 下将甲基丙烯酰氯的 DMF 溶液滴加到化合物 **91a** 的 DMF 溶液中，反应 1h，加水淬灭，DCM/H₂O 萃取三次，合并有机层，饱和食盐水洗涤，有机层用无水硫酸钠干燥，减压浓缩后反向柱层析纯化得化合物 **91** (13 mg)，白色固体。

MS (ESI) m/z 553.88 $[M + H]^+$ 。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.39 (s, 1H), 8.15 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.13 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.01 – 6.86 (m, 3H), 5.88 (s, 1H), 5.55 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.46 (dt, J = 13.3, 6.8 Hz, 2H), 3.25 (dt, J = 13.0, 6.6 Hz, 2H), 2.34 (q, J = 7.7 Hz, 4H), 2.20 (s, 3H), 2.12 (s, 3H)。

20 实施例 92 *N*-(4-(4-氨基-5-(3-氟-4-((1-氧化四氢-1 λ^6 -噻吩-1-亚基)氨基)苯基)-7-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)苯基)-2-((二甲基氨基)甲基)丙烯酰胺

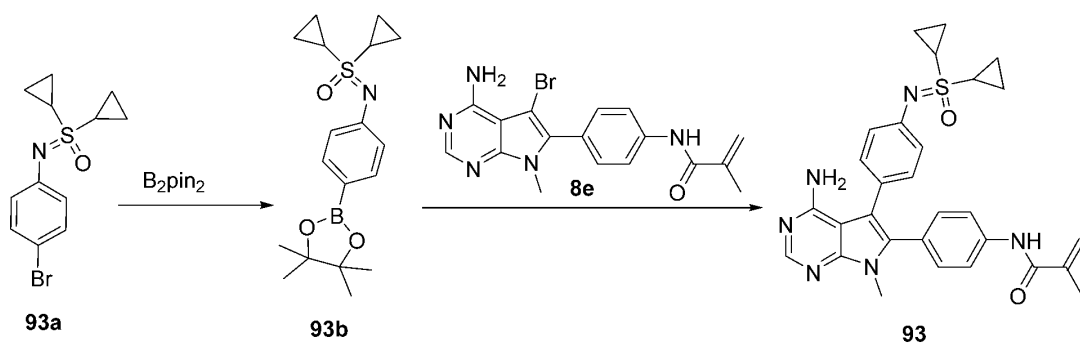


参照化合物 **12** 类似的合成路线和步骤，用化合物 **18c** 替代化合物 **12a**，用化合物 **92a** 替代化合物 **12b**，可以制得化合物 **92**。

MS (ESI) m/z 562 $[M + H]^+$ 。

25 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.25 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.05 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 6.99-6.91 (m, 2H), 6.12 (s, 2H), 6.03 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.41-3.23 (m, 4H), 2.51-2.47 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 0.88 (s, 6H)。

30 实施例 93 *N*-(4-(4-氨基-5-(4-((二环丙基(氧代)- λ^6 -亚硫基)氨基)苯基)-7-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)苯基)甲基丙烯酰胺

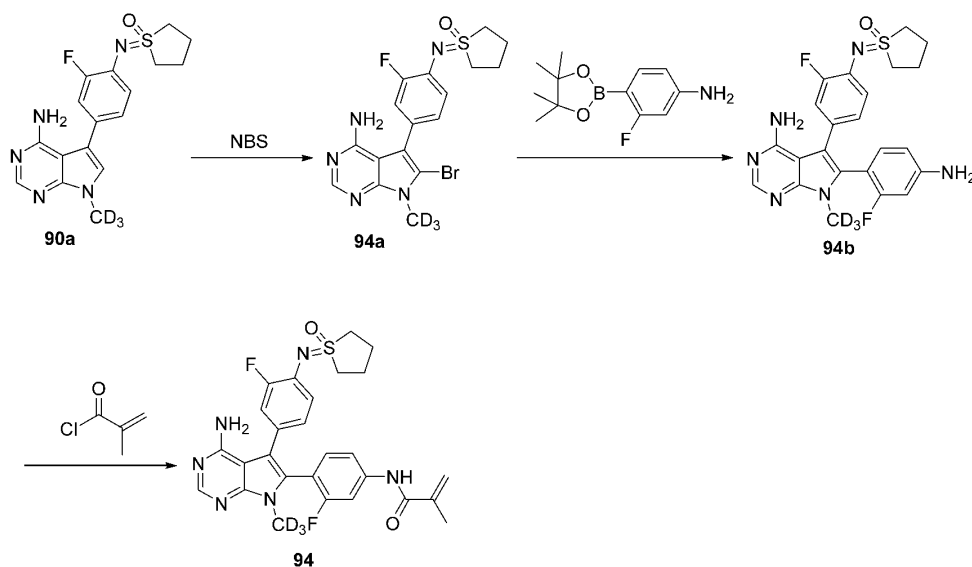


参照化合物 **11** 类似的合成路线和步骤, 用化合物 **93a** 替代化合物 **11c**, 可以制得化合物 **93**。

MS (ESI) m/z 527.2 $[M + H]^+$ 。

- 5 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.34 (s, 1H), 7.61 - 7.50 (m, 3H), 7.23 (d, $J=8.46$, 2H), 7.10-6.94 (m, 2H), 5.81 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 5.17 (br. s., 2H), 3.77 - 3.69 (s, 3H), 2.57 - 2.45 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.39 - 1.16 (m, 4H), 1.11 - 0.97 (m, 4H)

- 10 实施例 94 *N*-(4-氨基-5-(3-氟-4-(1-氧化四氢-1 λ^6 -噻吩-1-亚基)氨基)苯基)-7-(甲基- d_3)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-3-氟苯基)甲基丙烯酸酰胺



第一步 1-((4-(4-氨基-6-溴-7-(甲基- d_3)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-5-基)-2-氟苯基)亚氨基)四氢-1H-1 λ^6 -噻吩-1-氧化物 **94a**

- 15 将化合物 **90a** (2.1 g, 5.79 mmol) 用无水 DMF (10 mL) 溶解, 0 °C 下加入 NBS (1.08 g, 6.08 mmol), 反应 2 h 后加入硫代硫酸钠溶液淬灭反应, 二氯甲烷萃取, 合并有机层并用饱和食盐水洗一次, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后柱层析(DCM/MeOH = 30/1)纯化得到化合物 **94a** (1.4 g), 黄色固体。

MS (ESI) m/z 441 $[M + H]^+$ 。

20

第二步 1-((4-(4-氨基-6-(4-氨基-2-氟苯基)-7-(甲基- d_3)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-5-基)-2-氟

苯基)亚氨基)四氢-1*H*-1 λ^6 -噻吩-1-氧化物 **94b**

将化合物 **94a** (1.4 g, 3.17 mmol)、3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯胺 (1.13 g, 4.76 mmol)、Pd(pph₃)₄ (366 mg, 0.32 mmol)和磷酸钾(2.02 g, 9.52 mmol)溶于 1,4-二氧六环 (20 mL)和水(2 mL)中, 氮气置换三次, 100 °C 下回流反应 12 h。反应液冷却至室温并用硅藻土过滤, 减压浓缩除去溶剂, DCM/H₂O 萃取三次, 合并有机层, 饱和食盐水洗涤, 有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后柱层析(DCM/MeOH = 40/1)纯化得化合物 **94b** (1.33 mg), 白色固体。

MS (ESI) *m/z* 472 [M + H]⁺。

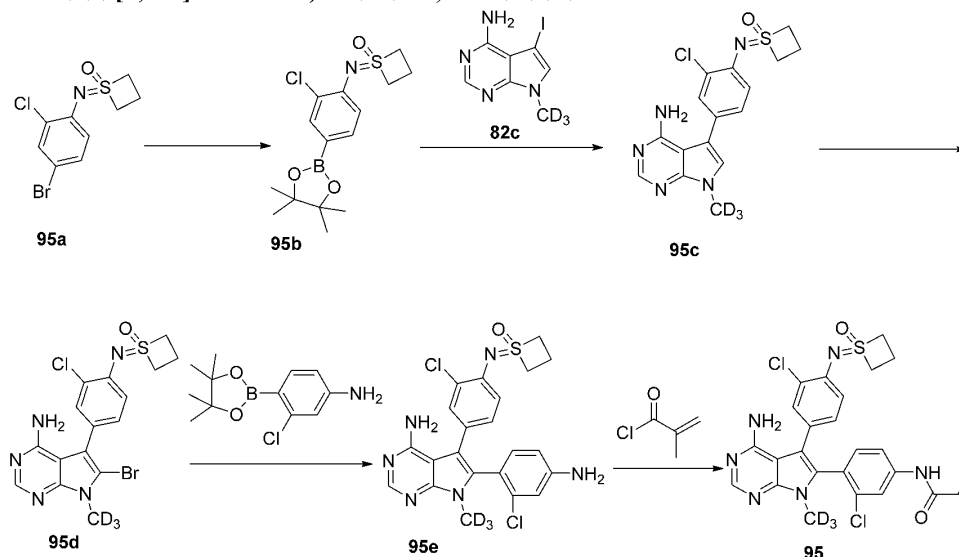
10 第三步 *N*-(4-(4-氨基-5-(3-氟-4-((1-氧化四氢-1 λ^6 -噻吩-1-亚基)氨基)苯基)-7-(甲基-*d*₃)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-3-氟苯基)甲基丙烯酰胺 **94**

将化合物 **94b** (610 mg, 1.29 mmol) 用无水 DMF (10 mL)溶解, 0 °C 下加入甲基丙烯酰氯 (162 mg, 4.76 mmol), 反应 1 h 后加入水淬灭反应, 二氯甲烷萃取, 合并有机层并用饱和食盐水洗一次, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后柱层析(DCM/MeOH = 20/1)纯化得化合物 **94**(140 mg), 白色固体。

MS (ESI) *m/z* 540.2[M + H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.30 (s, 1H), 7.65 (dd, *J* = 11.6, 2.1 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.04 (ddd, *J* = 8.6, 5.4, 3.3 Hz, 2H), 6.98 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 9.7 Hz, 2H), 5.74 (s, 1H), 5.45 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.36 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.18 (s, 2H), 2.24 (d, *J* = 8.1 Hz, 4H), 2.00 (t, *J* = 1.2 Hz, 3H).

20 实施例 95 *N*-(4-(4-氨基-5-(3-氯-4-((1-氧化-1 λ^6 -硫杂环丁烷-1-亚基)氨基)苯基)-7-(甲基-*d*₃)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-3-氯苯基)甲基丙烯酰胺



25 第一步 1-((2-氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)亚氨基)-1 λ^6 -硫杂环丁烷-1-氧化物 **95b**

将化合物 **95a** (4 g, 13.58 mmol)、频哪醇二硼(4.14 g, 16.29 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (1.99 g, 2.72 mmol)、乙酸钾(3.99 g, 40.73 mmol) 加入到 1,4-二氧六环(50 mL)中, 氩气置换三次, 将

反应液加热至 90 °C 搅拌 16 h。加入水(100 mL)，用 DCM (100 mL × 3)萃取。有机相用饱和食盐水(200 mL)洗涤，经无水硫酸钠干燥，减压浓缩得到粗产品，粗品经柱层析(PE/EtOAc = 3/2)纯化得到化合物 **95b** (4.17 g)，淡黄色固体。

MS (ESI) m/z 342 $[M + H]^+$

5

第二步 1-((4-(4-氨基-7-(甲基- d_3)-7H-吡咯并[2,3- d]嘧啶-5-基)-2-氯苯基)亚氨基)-1 λ^6 -硫杂环丁烷-1-氧化物 **95c**

将化合物 **95b** (3.57 g, 10.45 mmol)、化合物 **82c** (3.76 g, 13.58 mmol)、四(三苯基膦)钼(1.21 g, 1.04 mmol)和磷酸钾(6.65 g, 31.35 mmol)溶于 1,4-二氧六环(30 mL)和水(3 mL)中，氮气置换三次，70 °C 下过夜反应。待反应结束冷却至室温，硅藻土过滤，减压浓缩除去溶剂，DCM/H₂O 萃取三次，合并有机层并用饱和氯化钠洗一次，有机层用无水硫酸钠干燥，减压浓缩后柱层析(DCM/MEOH = 30/1)纯化得到化合物 **95c** (2.91 g)，黄色固体。

MS (ESI) m/z 365 $[M + H]^+$

15 第三步 1-((4-(4-氨基-6-溴-7-(甲基- d_3)-7H-吡咯并[2,3- d]嘧啶-5-基)-2-氯苯基)亚氨基)-1 λ^6 -硫杂环丁烷-1-氧化物 **95d**

将化合物 **95c** (1 g, 2.74 mmol)用无水 DMF (10 mL)溶解，0 °C 下加入 NBS (512 mg, 2.88 mmol)，反应 2 h 后加入硫代硫酸钠溶液淬灭反应，EA/H₂O 萃取 4 次，合并有机层并用饱和食盐水洗一次，有机相用无水硫酸钠干燥，减压浓缩后柱层析(DCM/MEOH = 30/1)纯化得到化合物 **95d** (800 mg)，黄色固体。

20 MS (ESI) m/z 443 $[M + H]^+$

第四步 1-((4-(4-氨基-6-(4-氨基-2-氯苯基)-7-(甲基- d_3)-7H-吡咯并[2,3- d]嘧啶-5-基)-2-氯苯基)亚氨基)-1 λ^6 -硫杂环丁烷-1-氧化物 **95e**

25 将化合物 **95d** (800 mg, 1.80 mmol)、3-氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯胺(686 mg, 2.70 mmol)、四(三苯基膦)钼(208 mg, 0.18 mmol)和磷酸钾(1.15 g, 5.41 mmol)溶于 1,4-二氧六环(20 mL)和水(2 mL)中，氮气置换三次，100 °C 下回流反应 12 h。反应液冷却至室温并用硅藻土过滤，减压浓缩除去溶剂，DCM/H₂O 萃取三次，合并有机层，饱和食盐水洗涤，有机层用无水硫酸钠干燥，减压浓缩后柱层析(DCM/MEOH = 40/1)纯化得化合物 **95e** (376 mg)，白色固体。

30 MS (ESI) m/z 490 $[M + H]^+$

第五步 *N*-(4-(4-氨基-5-(3-氯-4-((1-氧化-1 λ^6 -硫杂环丁烷-1-亚基)氨基)苯基)-7-(甲基- d_3)-7H-吡咯并[2,3- d]嘧啶-6-基)-3-氯苯基)甲基丙烯酸酰胺 **95**

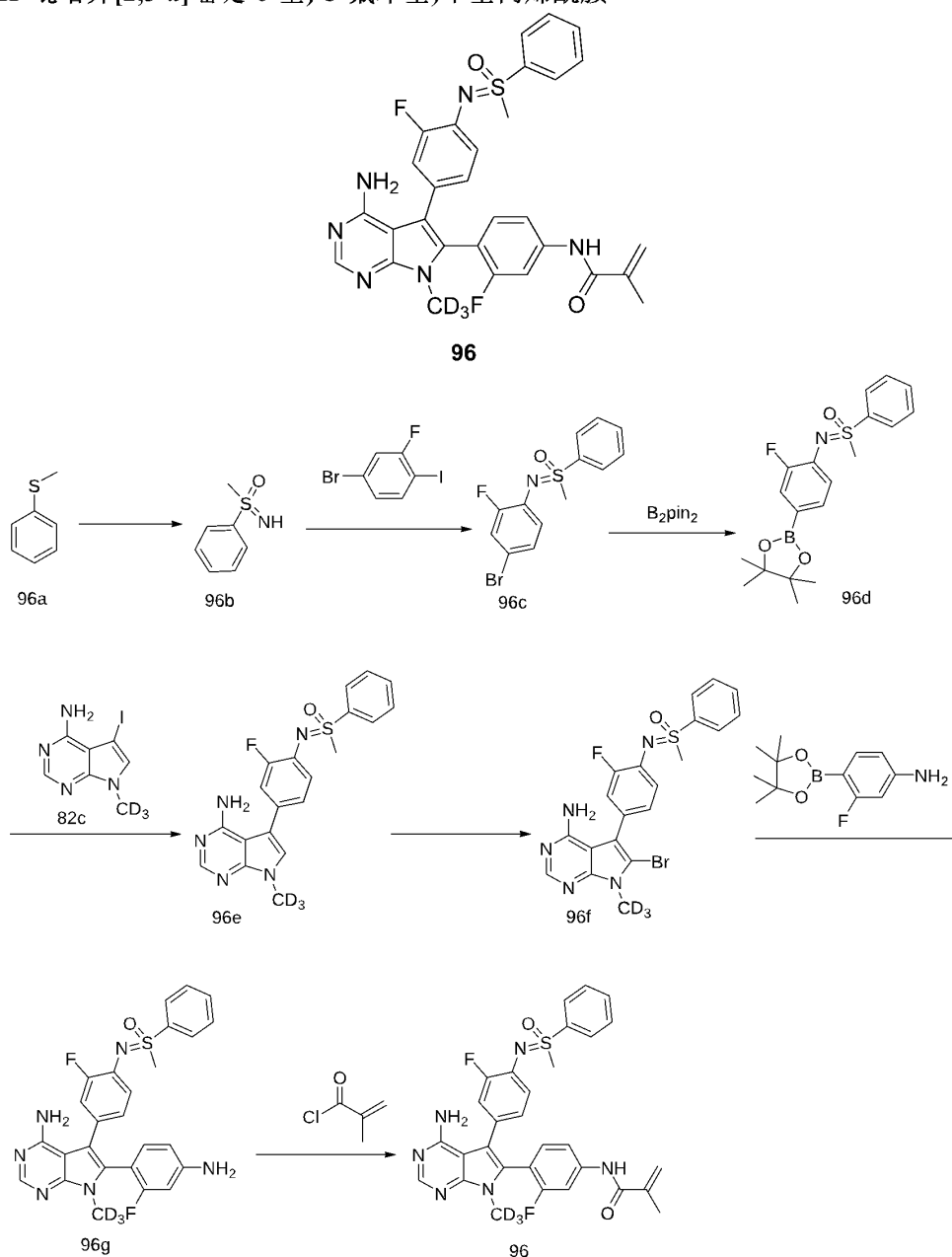
35 将化合物 **95e** (376 mg, 0.77 mmol) 用无水 DMF (10 mL)溶解，0 °C 下加入甲基丙烯酸酐氯(96 mg, 0.92 mmol)，反应 1 h 后加入水淬灭反应，二氯甲烷萃取，合并有机层并用饱和食盐水洗一次，有机相用无水硫酸钠干燥，减压浓缩后柱层析(DCM/MEOH = 20/1)纯化得化合物 **95** (60 mg)，白色固体。

MS (ESI) m/z 558 $[M + H]^+$

40 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.37 (s, 1H), 7.89 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.38 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H),

5.81 (s, 1H), 5.52 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.33 – 4.19 (m, 4H), 2.44 – 2.31 (m, 2H), 2.07 (t, $J = 1.3$ Hz, 3H).

实施例 96 *N*-(4-(4-氨基-5-(3-氟-4-((甲基(氧代)(苯基)- λ^6 -亚硫基)氨基)苯基)-7-(甲基- d_3)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-3-氟苯基)甲基丙烯酰胺



第一步 亚氨基(甲基)苯基)- λ^6 -磺酮 96b

10 将化合物 **96a** (10 g, 81mmol)、氨基甲酸铵(9.43 g, 120 mmol)依次加入烧瓶中，然后加入 MeOH (200 mL)，碘苯二乙酯(52 g, 161 mmol)，反应液在室温下敞口搅拌 30 min 后减压浓缩除去溶剂得到粗产品，粗品经柱层析(MeOH/DCM = 1/20)纯化得到化合物 **96b** (5.76 g)，无色油状物。

MS (ESI) m/z 156 $[M + H]^+$

第二步 ((4-溴-2-氟苯基)亚氨基)(甲基)苯基- λ^6 -磺酮 96c

将化合物 **96b** (5.76 g, 37.11 mmol)、碳酸铯 (18.15 g, 55.66 mmol)、1-溴-3-氟-4-碘苯 (11.17 g, 37.11 mmol)、 $Pd_2(dba)_3$ (1.02 g, 1.11 mmol) 及 Xantphos (1.29 g, 2.23 mmol) 加入到 1,4-二氧六环 (100 mL) 中, 反应液加热至 100 °C 反应 16 h。反应液经硅藻土过滤, 乙酸乙酯 (300 mL) 洗涤滤饼, 饱和食盐水 (500 mL) 洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗产品, 粗品经柱层析 (PE/EtOAc = 4/1 to 3/2) 纯化得到化合物 **96c** (11.14 g), 淡黄色固体。

MS (ESI) m/z 328 $[M + H]^+$

第三步 ((2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯基)亚氨基)(甲基)苯基- λ^6 -磺酮 96d

将化合物 **96c** (2 g, 6.09 mmol)、频哪醇二硼 (1.86 mg, 7.31 mmol)、 $Pd(dppf)Cl_2$ (892 mg, 1.22 mmol)、乙酸钾 (1.79 g, 18.28 mmol) 加入到 1,4-二氧六环 (30 mL) 中, 氩气置换三次, 将反应液加热至 90 °C 搅拌 16 h。加入水 (100 mL), 用 DCM (50 mL $\times$ 3) 萃取。有机相用饱和食盐水 (200 mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗产品, 粗品经柱层析 (PE/EtOAc = 3/2) 纯化得到化合物 **96d** (2.08 g), 淡黄色固体。

MS (ESI) m/z 376 $[M + H]^+$

第四步 ((4-(4-氨基-7-甲基- d_3)-7H-吡咯并[2,3- d]嘧啶-5-基)-2-氟苯基)亚氨基)(甲基)苯基- λ^6 -磺酮 96e

将化合物 **96d** (2.08 g, 5.54 mmol)、化合物 **82c** (2.00 g, 7.21 mmol)、四(三苯基膦)钯 (640 mg, 0.55 mmol) 和磷酸钾 (4.20 g, 19.83 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (30 mL) 和水 (3 mL) 中, 氮气置换三次, 70 °C 下过夜反应。待反应结束冷却至室温, 硅藻土过滤, 减压浓缩除去溶剂, DCM/H₂O 萃取三次, 合并有机层并用饱和氯化钠洗一次, 有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后柱层析 (DCM/MeOH = 30/1) 纯化得到化合物 **96e** (1.26 g), 黄色固体。

MS (ESI) m/z 399 $[M + H]^+$ 。

第五步 ((4-(4-氨基-6-溴-7-甲基- d_3)-7H-吡咯并[2,3- d]嘧啶-5-基)-2-氟苯基)亚氨基)(甲基)苯基- λ^6 -磺酮 96f

将化合物 **96e** (1.26 g, 3.16 mmol) 用无水 DMF (15 mL) 溶解, 0 °C 下加入 NBS (591 mg, 3.32 mmol), 反应 2 h 后加入硫代硫酸钠溶液淬灭反应, 二氯甲烷萃取, 合并有机层并用饱和食盐水洗一次, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后柱层析 (DCM/MeOH = 30/1) 纯化得到化合物 **96f** (726 g), 黄色固体。

MS (ESI) m/z 477 $[M + H]^+$ 。

第六步 ((4-(4-氨基-6-(4-氨基-2-氟苯基)-7-甲基- d_3)-7H-吡咯并[2,3- d]嘧啶-5-基)-2-氟苯基)亚氨基)(甲基)苯基- λ^6 -磺酮 96g

将化合物 **96f** (726 mg, 1.52 mmol)、3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯胺 (578 mg, 2.28 mmol)、四(三苯基膦)钯 (176 mg, 0.15 mmol) 和磷酸钾 (967 mg, 4.56 mmol) 溶于 1,4-

二氧六环(20 mL)和水(2 mL)中, 氮气置换三次, 100 °C下回流反应 12 h。反应液冷却至室温并用硅藻土过滤, 减压浓缩除去溶剂, DCM/H₂O 萃取三次, 合并有机层, 饱和食盐水洗涤, 有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后柱层析(DCM/MEOH = 40/1)纯化得化合物 **96g** (550 mg), 白色固体。

5 MS (ESI) m/z 508 $[M + H]^+$ 。

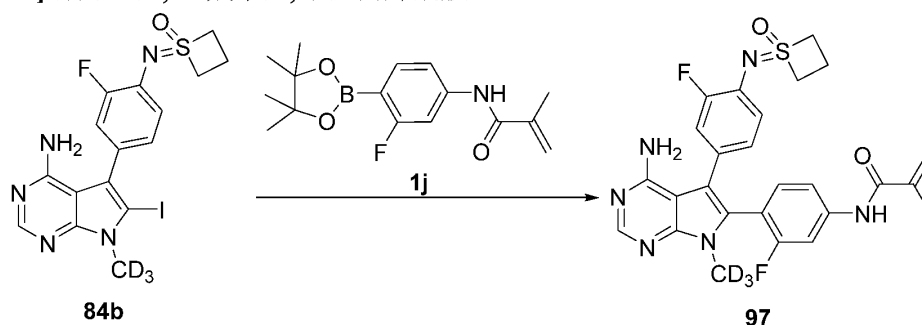
第七步 *N*-(4-(4-氨基-5-(3-氟-4-((甲基(氧代)(苯基)- λ^6 -亚硫基)氨基)苯基)-7-(甲基- d_3)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-3-氟苯基)甲基丙烯酰胺 **96**

10 将化合物 **96g** (550 mg, 1.08 mmol)用无水 DMF (10 mL)溶解, 0 °C下加入甲基丙烯酰氯 (136 mg, 1.30 mmol), 反应 1 h 后加入水淬灭反应, 二氯甲烷萃取, 合并有机层并用饱和食盐水洗一次, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后柱层析(DCM/MEOH = 20/1)纯化得化合物 **96** (25 mg), 白色固体。

MS (ESI) m/z 576 $[M + H]^+$ 。

15 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.34 (s, 1H), 8.00 (dd, J = 7.2, 1.7 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.60 – 7.54 (m, 3H), 7.05 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.53 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.95 (s, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.09 (d, J = 0.6 Hz, 3H).

20 实施例 97 *N*-(4-(4-氨基-5-(3-氟-4-((1-氧化-1 λ^6 -噻吩-1-亚基)氨基)苯基)-7-(甲基- d_3)-7H-吡咯[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-3-氟苯基)甲基丙烯酰胺

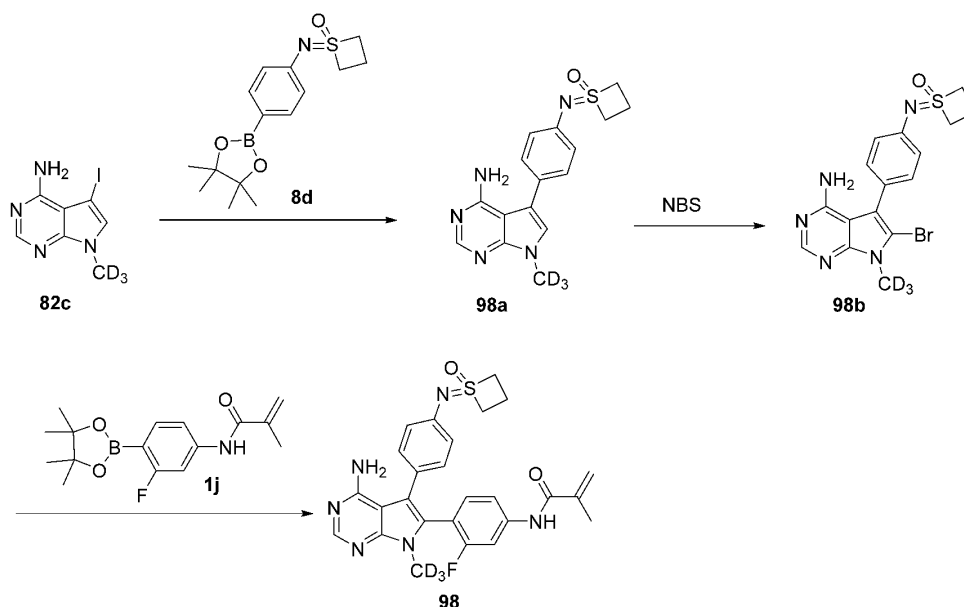


参照化合物 **12** 类似的合成路线和步骤, 用化合物 **84b** 替代化合物 **12a**, 用化合物 **1j** 替代化合物 **12b**, 可以制得化合物 **97**。

MS (ESI) m/z 526.10 $[M + H]^+$ 。

25 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.37 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 11.5, 2.0 Hz, 1H), 7.58 (s, 2H), 7.07-6.92 (m, 3H), 6.94 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.42 – 4.21 (m, 4H), 2.41 – 2.28 (m, 2H), 2.07 (s, 3H).

30 实施例 98 *N*-(4-(4-氨基-7-(甲基- d_3)-5-(4-((1-氧化-1 λ^6 -噻吩-1-亚基)氨基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-3-氟苯基)甲基丙烯酰胺



第一步 1-((4-(4-氨基-7-(甲基- d_3)-7H-吡咯并[2,3- d]嘧啶-5-基苯基)亚氨基)-1 λ^6 -噁吩-1-氧化物 98a

将化合物 **82c** (2.0 g, 7.22 mmol)溶于 1,4-二氧六环(20 mL)和 H_2O (4 mL), 加入化合物 **8d**(2.44 g, 7.94 mmol)、磷酸钾(4.70 g, 22.0 mmol)和四三苯基磷钨(0.80 g, 0.70 mmol), N_2 保护, 在 90 °C 反应 14 h。TLC 监测反应完成后, 乙酸乙酯萃取(50 mL $\times$ 3), 合并有机相, 减压浓缩得到粗产品, 粗品经柱层析纯化(DCM/MeOH = 10/1)得化合物 **98a**(1300 mg)

MS (ESI) m/z 331.10 $[M + H]^+$ 。

第二步 1-((4-(4-氨基-6-溴-7-(甲基- d_3)-7H-吡咯并[2,3- d]嘧啶-5-基)苯基)亚氨基)-1 λ^6 -噁吩-1-氧化物 98b

将化合物 **98a**(0.30g, 0.91 mmol)溶于 DMF(5 mL), 冷却至 0 °C, 加入 NBS(0.18 g, 1.00 mmol), 在室温下反应 1 h。TLC 监测反应完成后, 二氯甲烷(30 mL $\times$ 3)萃取, 合并有机相, 减压浓缩得到粗产品化合物 **98b**(0.20 g), 粗品直接用于下一步。

MS (ESI) m/z 409.10 $[M + H]^+$ 。

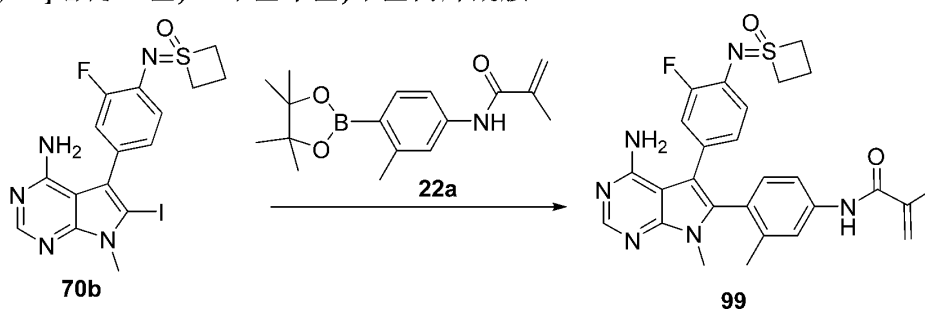
第三步 N-(4-(4-氨基-7-(甲基- d_3)-5-((1-氧化-1 λ^6 -噁吩-1-亚基)氨基)苯基)-7H-吡咯并[2,3- d]嘧啶-6-基)-3-氟苯基)甲基丙烯酰胺 98

将化合物 **98b** (0.20 g, 0.49 mmol)溶于 1,4-二氧六环(5 mL)和 H_2O (1 mL), 加入化合物 **1j**(0.17 g, 0.54 mmol)、磷酸钾(320 mg, 1.50 mmol)和四(三苯基磷)钨(0.036 g, 0.05 mmol), N_2 保护, 在 90 °C 反应 14 h。TLC 监测反应完成后, 乙酸乙酯萃取(50 mL $\times$ 3), 合并有机相, 减压浓缩得到粗产品, 粗品经柱层析纯化(DCM/MeOH = 10/1)得化合物 **98**(22.0 mg)。

MS (ESI) m/z 508.10 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.37 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 11.5, 2.0 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.23 – 7.04 (m, 4H), 6.97 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.83 (s, 1H), 5.54 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.24 (dd, J = 9.3, 7.2 Hz, 4H), 2.55 – 2.30 (m, 2H), 2.09 (d, J = 1.3 Hz, 3H)。

实施例 99 *N*-(4-(4-氨基-5-(3-氟-4-((1-氧化-1 λ^6 -噻吩-1-亚基)氨基)苯基)-7-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-3-甲基苯基)甲基丙烯酰胺



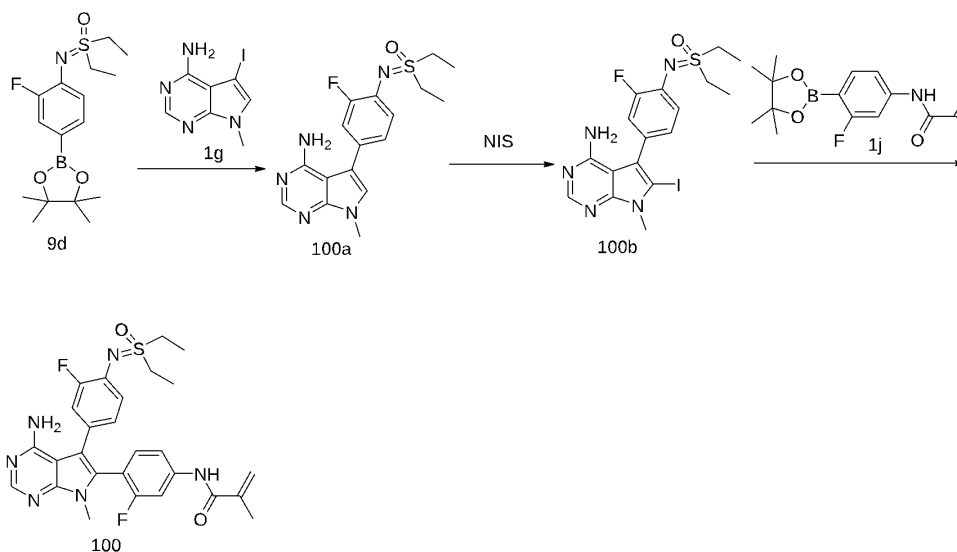
参照化合物 12 类似的合成路线和步骤，用化合物 70b 替代化合物 12a，用化合物 22a 替代化合物 12b，可以制得化合物 99。

MS (ESI) m/z 519.2 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.30 (s, 1H), 7.43 (d, $J = 2.8$ Hz, 2H), 7.35 (dd, $J = 8.2, 2.3$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.85 – 6.77 (m, 2H), 5.73 (s, 1H), 5.42 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.20 (q, $J = 8.4, 8.0$ Hz, 4H), 3.45 (s, 3H), 2.26 (t, $J = 8.3$ Hz, 2H),

2.02 – 1.90 (m, 6H)。

实施例 100 *N*-(4-(4-氨基-5-(4-((二乙基(氧代)-1 λ^6 -亚硫基)氨基)-3-氟苯基)-7-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-3-氟苯)甲基丙烯酰胺



15

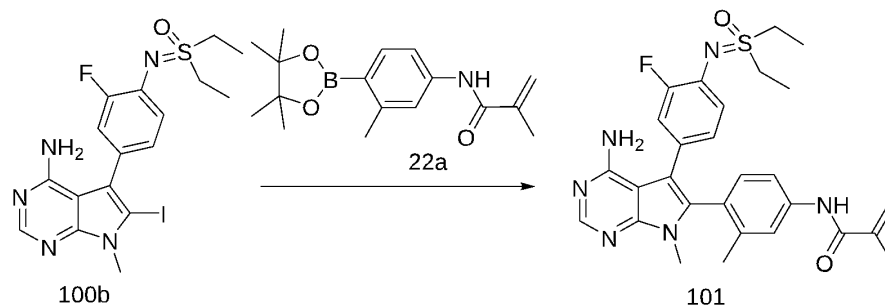
参照化合物 85 类似的合成路线和步骤，用化合物 9d 替代化合物 85a，可以制得化合物 100。

MS (ESI) m/z 538.2 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.30 (s, 1H), 7.64 (dd, $J = 11.6, 2.1$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.13 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.06 – 6.96 (m, 2H), 6.85 (d, $J = 10.4$ Hz, 2H), 5.74 (s, 1H), 5.45 (q, $J = 1.6$ Hz, 1H), 4.95 (s, 2H), 3.58 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H), 3.15 (tq, $J = 14.3, 7.2$ Hz, 4H), 1.97 (s, 3H), 1.37 (t, $J = 7.5$ Hz, 6H)。

20

实施例 101 *N*-(4-(4-氨基-5-(4-((二乙基(氧代)-1 λ^6 -亚硫基)氨基)-3-氟苯基)-7-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-3-甲基苯基)甲基丙烯酰胺

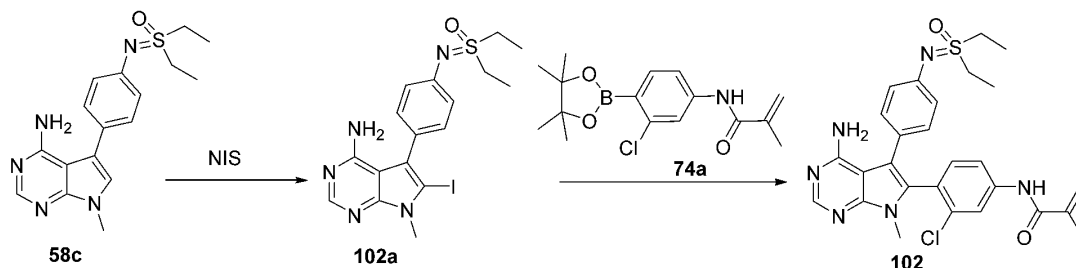


5 参照化合物 12 类似的合成路线和步骤, 用化合物 100b 替代化合物 12a, 用化合物 22a 替代化合物 12b, 可以制得化合物 101。

MS (ESI) m/z 535.3 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.36 (s, 1H), 7.50 (d, $J = 2.5$ Hz, 2H), 7.41 (dd, $J = 8.1, 2.2$ Hz, 1H), 7.17 (dt, $J = 8.4, 4.3$ Hz, 2H), 6.85 (d, $J = 9.5$ Hz, 2H), 5.80 (s, 1H), 5.49 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H),
10 5.09 (s, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.20 (m, 4H), 2.08 (t, $J = 1.2$ Hz, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.43 (t, $J = 7.5$ Hz, 6H).

实施例 102 *N*-(4-(4-氨基-5-(4-((二乙基(氧代)-1 λ^6 -亚硫基)氨基)苯基)-7-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-3-氯苯基)甲基丙烯酰胺

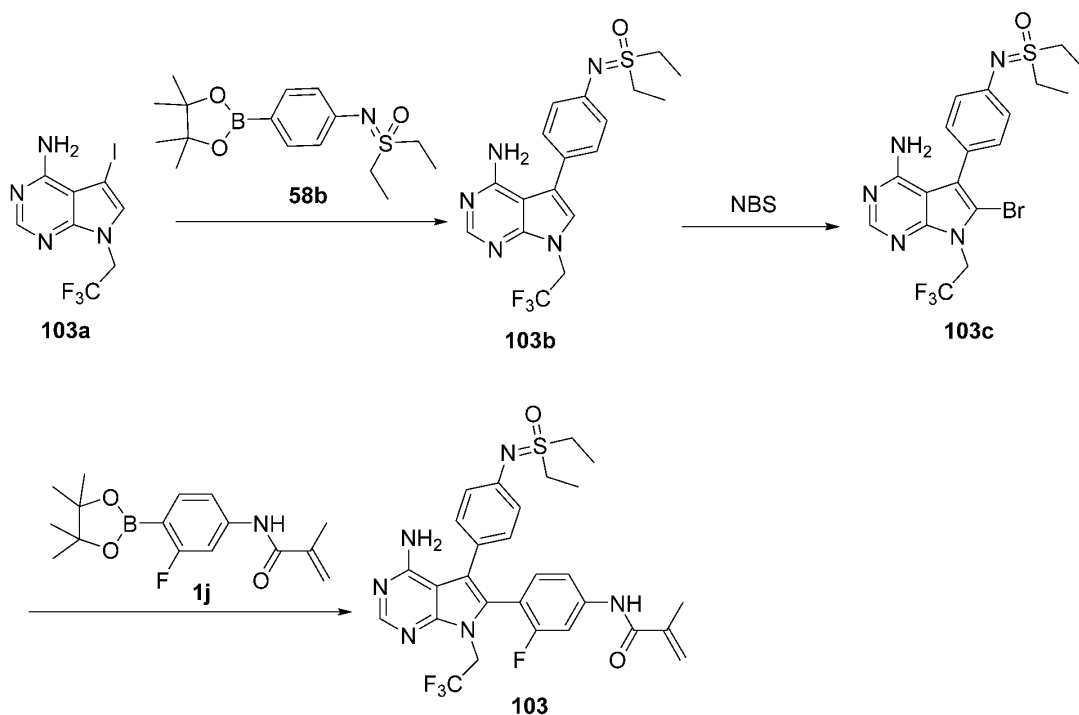


15 参照化合物 77 类似的合成路线和步骤, 用化合物 58c 替代化合物 12a, 用化合物 74a 替代化合物 1j, 可以制得化合物 102。

MS (ESI) m/z 537.3 $[M + H]^+$ 。

20 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.39 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.37 (dd, $J = 8.3, 2.2$ Hz, 1H), 7.14 (m, 3H), 7.03 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.83 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.31 – 3.10 (m, 4H), 2.10 (s, 3H), 1.43 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H).

25 实施例 103 *N*-(4-(4-氨基-5-(4-((二乙基(氧代)-1 λ^6 -亚硫基)氨基)苯基)-7-(2,2,2-三氟乙基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-3-氟苯基)甲基丙烯酰胺

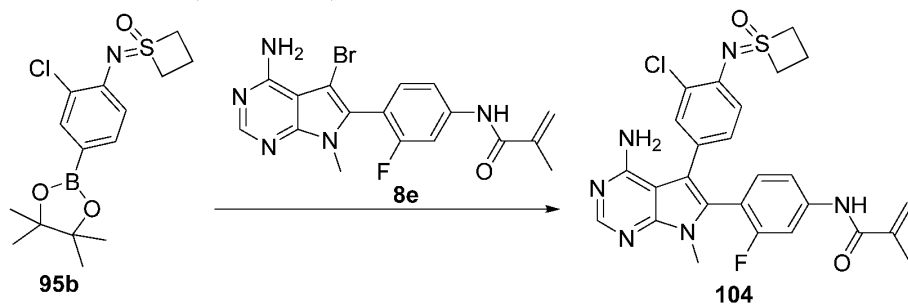


参照化合物 **85** 类似的合成路线和步骤，第一步用化合物 **103a** 替代化合物 **1g**，用化合物 **85a** 替代化合物 **58d**，可以制得化合物 **103**。

MS (ESI) m/z 589.3 $[M + H]^+$ 。

- 5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.41 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.23 – 6.94 (m, 6H), 5.83 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.24 (m, 4H), 2.10 (s, 3H), 1.65 (s, 2H), 1.44 (t, $J = 7.5$ Hz, 6H).

10 实施例 104 *N*-(4-(4-氨基-5-(3-氯-4-((1-氧化-1 λ^6 -噻吩-1-亚基)氨基)苯基)-7-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-3-氟苯基)甲基丙烯酸酰胺

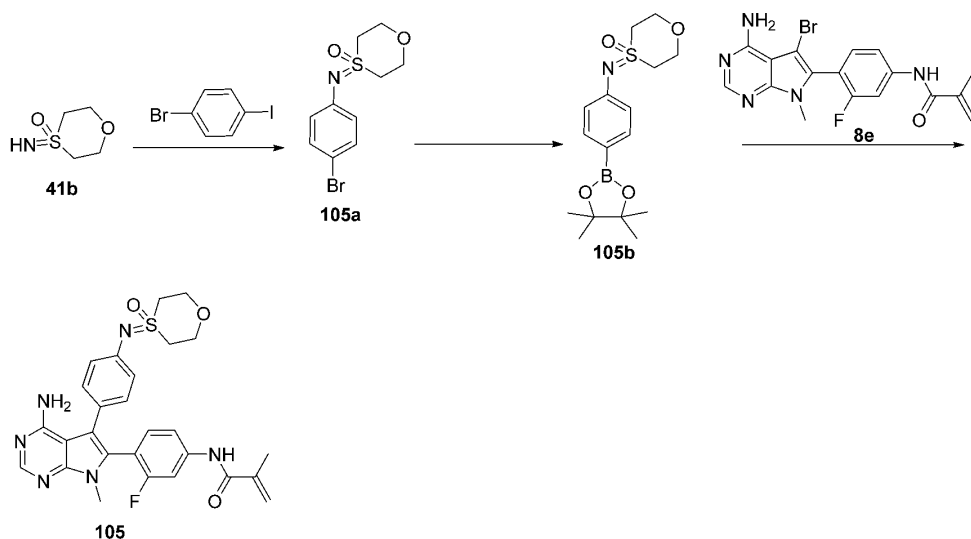


参照化合物 **31** 类似的合成路线和步骤，用化合物 **95b** 替代化合物 **24b**，用化合物 **8e** 替代化合物 **9e**，可以制得化合物 **104**。

MS (ESI) m/z 539.1 $[M + H]^+$ 。

- 15 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.37 (s, 1H), 7.73 (dd, $J = 11.6, 2.0$ Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.29 (s, 3H), 7.14 – 6.97 (m, 3H), 5.81 (s, 1H), 5.52 (q, $J = 1.6$ Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.42 – 4.15 (m, 3H), 2.47 – 2.28 (m, 3H), 1.59 (s, 6H).

实施例 105 *N*-(4-(4-氨基-7-甲基-5-(4-((4-氧化-1,4 λ^6 -氧硫杂环己烷-4-亚基)氨基)苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-3-氟苯基)甲基丙烯酰胺

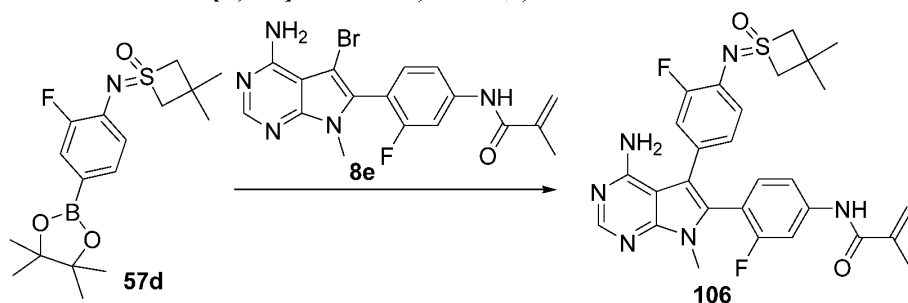


5 参照化合物 **8** 类似的合成路线和步骤，用化合物 **41b** 替代化合物 **8b**，可以制得化合物 **105**。

MS (ESI) m/z 535.2 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.39 (s, 1H), 7.71 (dd, $J = 11.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.19 – 7.05 (m, 6H), 5.83 (s, 1H), 5.55 (q, $J = 1.5$ Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.22 (dt, $J = 12.8, 4.3$ Hz, 2H),
10 4.12 (m, 2H), 3.68 (d, $J = 1.1$ Hz, 4H), 3.48 – 3.36 (m, 3H), 3.30 (m, 3H)。

实施例 106 *N*-(4-(4-氨基-5-(4-((3,3-二甲基-1-氧化-1 λ^6 -硫杂环丁烷-1-亚基)氨基)-3-氟苯基)-7-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-3-氟苯基)甲基丙烯酰胺

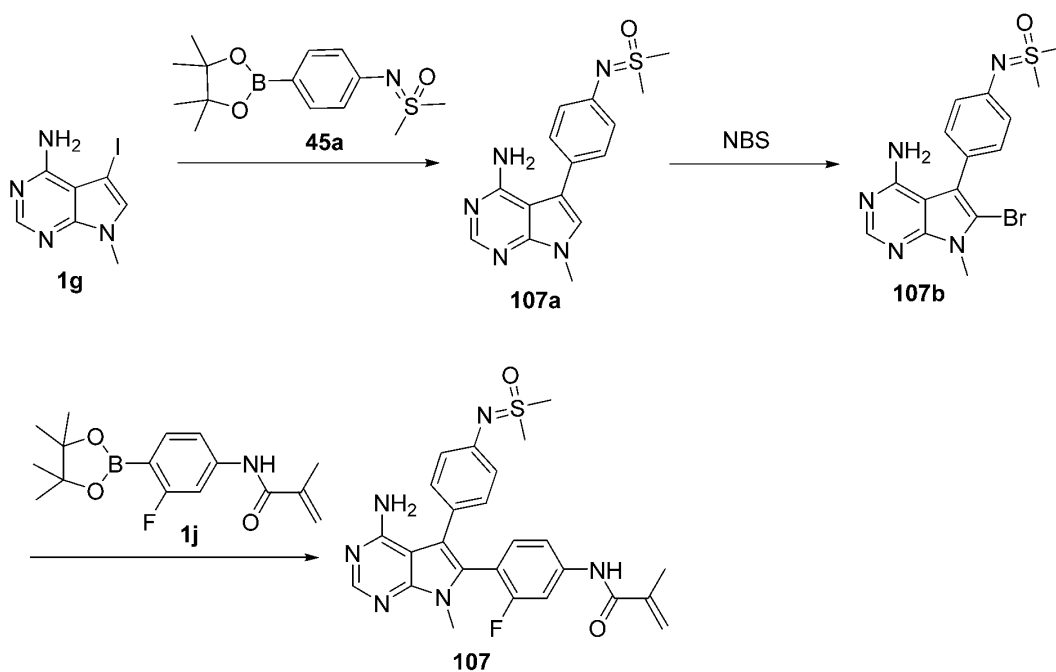


15 参照化合物 **8** 类似的合成路线和步骤，用化合物 **57d** 替代化合物 **8d**，可以制得化合物 **106**。

MS (ESI) m/z 551.1 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.39 (s, 1H), 7.76 (dd, $J = 11.6, 2.1$ Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.17 – 7.02 (m, 3H), 6.96 (d, $J = 9.9$ Hz, 2H), 5.84 (s, 1H), 5.55 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.20 –
20 4.01 (m, 4H), 3.68 (d, $J = 1.1$ Hz, 2H), 2.10 (s, 2H), 1.56 (m, 4H), 1.30 (d, $J = 9.4$ Hz, 4H)。

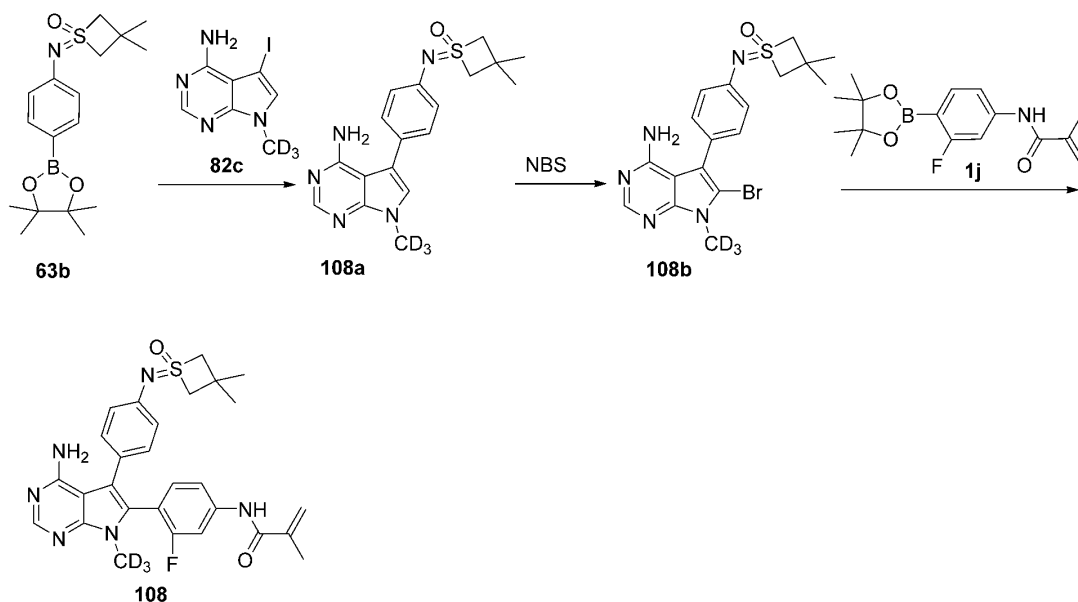
实施例 107 *N*-(4-(4-氨基-5-(4-((二甲基(氧代)-1 λ^6 -亚硫基)氨基)苯基)-7-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-3-氟苯基)甲基丙烯酰胺



参照化合物 **85** 类似的合成路线和步骤。MS (ESI) m/z 493.2 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.29 (s, 1H), 7.63 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.11 – 6.85 (m, 5H), 5.73 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.19 (s, 6H)。

10 实施例 **108** *N*-(4-(4-氨基-5-(4-((3,3-二甲基-1-氧杂-1 λ^6 -噻吩-1-亚基)氨基)苯基)-7-(甲基- d_3)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-3-氟苯基)甲基丙烯酸酰胺

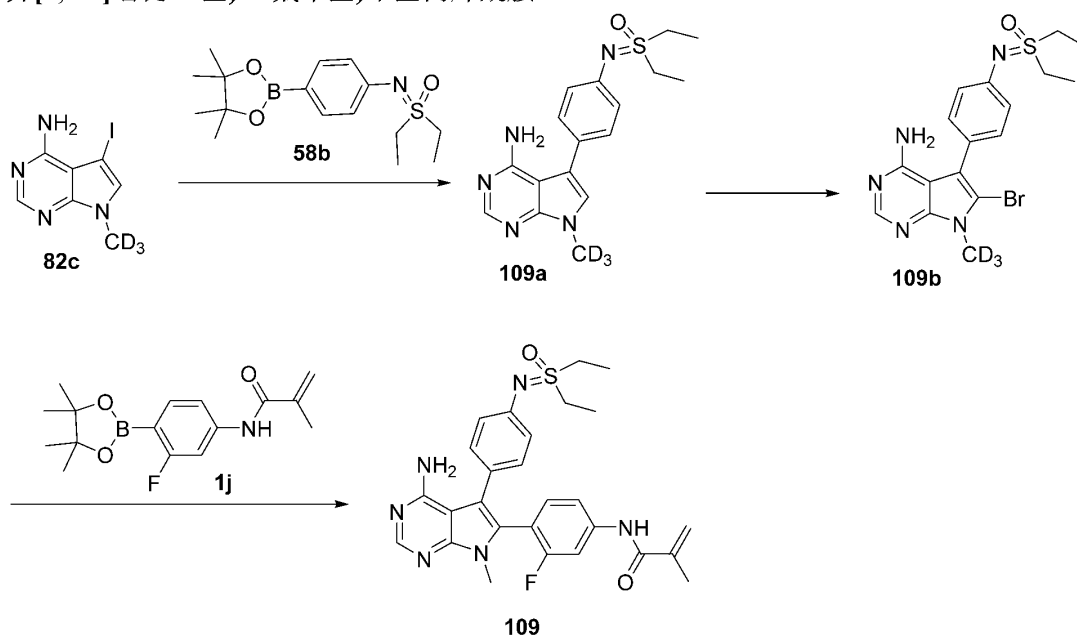


参照化合物 **85** 类似的合成路线和步骤, 第一步用化合物 **63b** 替代化合物 **85a**, 用化合物 **82c** 替代化合物 **1g**, 可以制得化合物 **108**。

MS (ESI) m/z 536.9 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.36 (s, 1H), 7.71 (dd, $J = 11.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.17 – 7.03 (m, 4H), 6.94 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 5.80 (s, 1H), 5.52 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.05 – 3.90 (m, 4H), 2.05 (d, $J = 10.4$ Hz, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.52 (s, 3H).

实施例 109 *N*-(4-(4-氨基-5-(4-((二乙基(氧代)- λ^6 -亚硫基)氨基)苯基)-7-(甲基- d_3)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-3-氟苯基)甲基丙烯酰胺

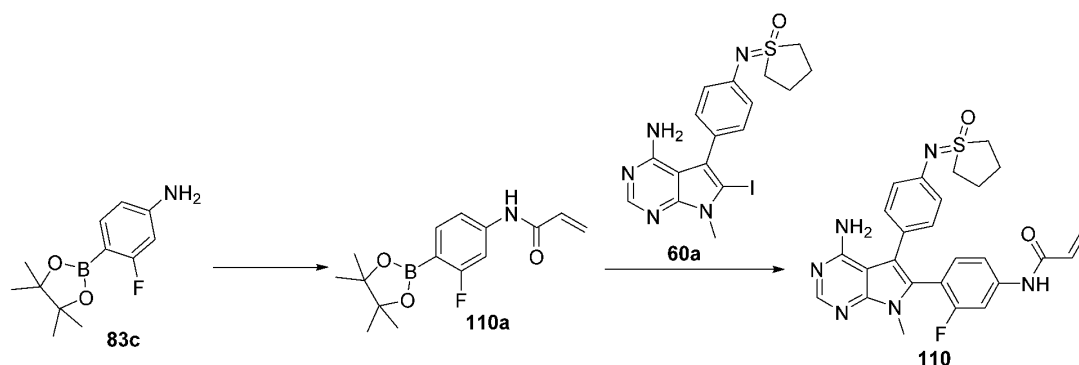


参照化合物 **58** 类似的合成路线和步骤, 第一步用化合物 **82c** 替代化合物 **1g**, 可以制得化合物 **109**。

MS (ESI) m/z 542.10 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.27 (s, 1H), 7.94-7.82 (m, 1H), 7.57-7.42 (m, 2H), 7.38-7.24 (m, 3H), 5.79 (s, 1H), 5.72 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 2.61 (q, 4H), 2.07 (s, 3H), 1.22 (t, 6H).

实施例 110 *N*-(4-(4-氨基-7-甲基-5-(4-(1-氧化四氢- λ^6 -噻吩-1-亚基)氨基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-3-氟苯基)丙烯酰胺



第一步 *N*-(3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二恶硼烷-2-基)苯基)丙烯酰胺 110a

将化合物 **83c**(100 mg, 0.42 mmol)、丙烯酸(45 mg, 0.63 mmol)和三乙胺(127 mg, 1.26 mmol)溶于 THF (5 mL)中, 随后加入 T3P(50%DMF 溶液)(0.63 mmol), 室温反应 2 h, 减压浓缩除去溶剂, DCM/H₂O 萃取三次, 合并有机层并用饱和氯化钠洗一次, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后柱层析(PE/EA = 5/1)纯化得到化合物 **110a**(80 mg), 黄色固体。

MS (ESI) *m/z* 292.02 [M + H]⁺。

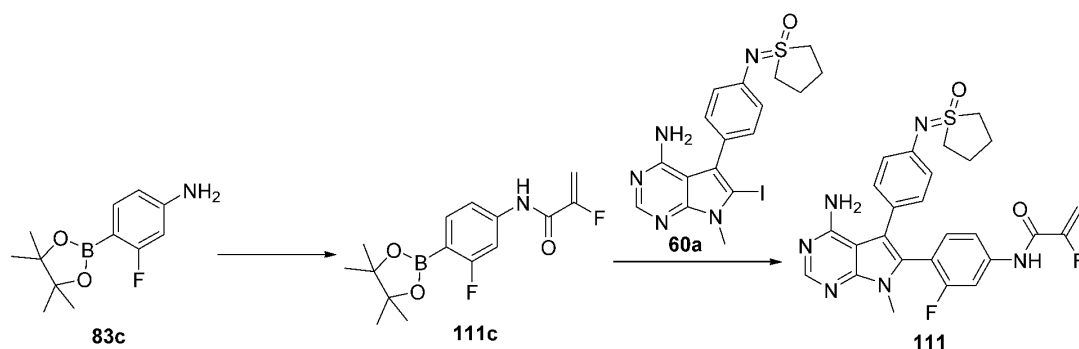
第二步 *N*-(4-(4-氨基-7-甲基-5-(4-(1-氧化四氢-1 λ^6 -噻吩-1-亚基)氨基)苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-3-氟苯基)丙烯酰胺 110

将化合物 **110a** (80 mg, 0.17 mmol)、化合物 **60a**(59 mg, 0.20 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (25 mg, 0.034 mmol)和磷酸钾(108 mg, 0.51 mmol)溶于 1,4-二氧六环(2 mL)和水(0.5 mL), 氮气置换三次, 90 °C下回流反应 6 h。反应液冷却至室温并用硅藻土过滤, 减压浓缩除去溶剂, DCM/H₂O 萃取三次, 合并有机层, 饱和食盐水洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后柱层析(DCM/MEOH = 40/1)纯化得化合物 **110**(40 mg), 黄色固体。

MS (ESI) *m/z* 505.03 [M + H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.08 – 7.01 (m, 3H), 6.99 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.39 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 16.9, 10.2 Hz, 1H), 5.75 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.36 (dd, *J* = 13.0, 6.6 Hz, 2H), 3.12 (dt, *J* = 12.7, 6.6 Hz, 2H), 2.33 – 2.13 (m, 4H)。

实施例 111 *N*-(4-(4-氨基-7-甲基-5-(4-(1-氧化四氢-1 λ^6 -噻吩-1-亚基)氨基)苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-3-氟苯基)-2-氟丙烯酰胺



第一步 2-氟-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 111c

将化合物 **83c** (100 mg, 0.42 mmol)、2-氟丙烯酸 (57 mg, 0.63 mmol) 和三乙胺 (127 mg, 1.26 mmol) 溶于 THF (5 mL) 中, 随后加入 T3P (50% DMF 溶液) (0.63 mmol), 室温反应 2 h, 减压浓缩除去溶剂, DCM/H₂O 萃取三次, 合并有机层并用饱和食盐水洗 2 次, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后柱层析 (PE/EA = 5/1) 纯化得到化合物 **111c** (85 mg), 黄色固体。

MS (ESI) m/z 310.02 $[M + H]^+$ 。

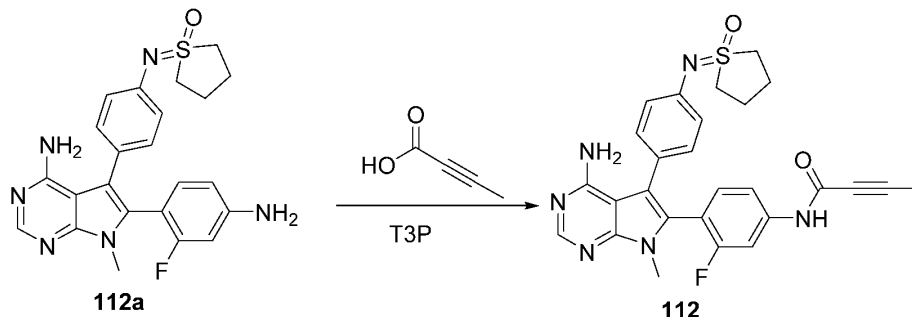
第二步 N-(4-(4-氨基-7-甲基-5-(4-(1-氧化四氢-1 λ^6 -噻吩-1-亚基)氨基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)-3-氟苯基)-2-氟丙烯酰胺 111

将化合物 **111c** (30 mg, 0.097 mmol)、化合物 **60a** (56 mg, 0.12 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (14 mg, 0.019 mmol) 和磷酸钾 (61 mg, 0.29 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (2 mL) 和水 (0.5 mL) 中, 氮气置换三次, 90 °C 下回流反应 6 h。反应液冷却至室温并用硅藻土过滤, 减压浓缩除去溶剂, DCM/H₂O 萃取三次, 合并有机层, 饱和食盐水洗涤, 有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后柱层析 (DCM/MeOH = 40/1) 纯化得化合物 **111** (4 mg), 白色固体。

MS (ESI) m/z 523.10 $[M + H]^+$ 。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.29 (s, 1H), 7.93 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.70 – 7.59 (m, 1H), 7.12 – 6.97 (m, 4H), 6.91 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.79 (dd, J = 47.8, 3.6 Hz, 1H), 5.23 (dd, J = 15.1, 3.5 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.35 (dt, J = 12.6, 6.4 Hz, 2H), 3.12 (dt, J = 12.9, 6.6 Hz, 2H), 2.38 – 2.11 (m, 4H)。

实施例 112 N-(4-(4-氨基-7-甲基-5-(4-((1-氧化四氢-1 λ^6 -噻吩-1-亚基)氨基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)-3-氟苯基)丁-2-炔酰胺

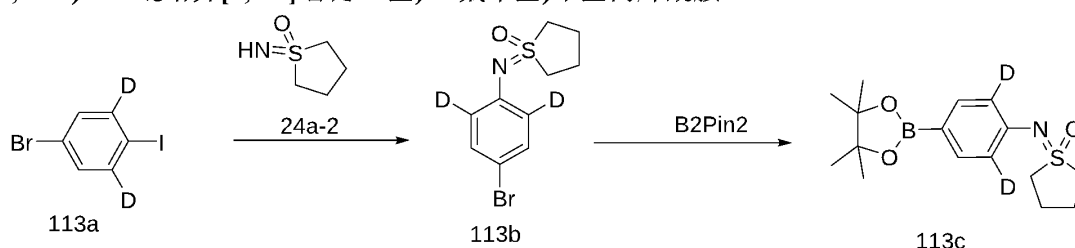
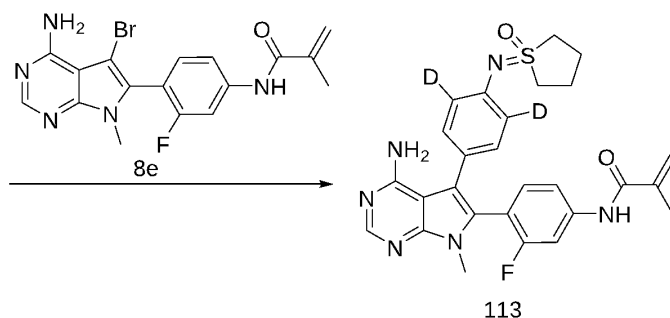


将化合物 **112a**(100 mg, 0.22 mmol)、2-丁炔酸(27 mg, 0.33 mmol)和三乙胺(67 mg, 0.66 mmol)溶于 THF(5 mL)中, 随后加入 T3P(50%DMF 溶液)(0.33 mmol)室温反应 2 h, 减压浓缩除去溶剂, DCM/H₂O 萃取三次, 合并有机层并用饱和氯化钠洗一次, 有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后柱层析(DCM/MeOH = 40/1)纯化得到化合物 **112** (10 mg), 白色固体。

MS (ESI) m/z 517.20 $[M + H]^+$ 。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (s, 1H), 7.53 (d, J = 10.3 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.00 – 6.95 (m, 2H), 6.91 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.97 (s, 2H), 3.59 – 3.56 (m, 3H), 3.35 (dt, J = 13.2, 6.5 Hz, 2H), 3.13 (dt, J = 12.9, 6.6 Hz, 2H), 2.32 – 2.09 (m, 5H)。

实施例 113 *N*-(4-(4-氨基-7-甲基-5-(4-((1-氧化四氢-1⁶-噻吩-1-亚基)氨基)苯基-3,5-d₂)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-3-氟苯基)甲基丙烯酰胺

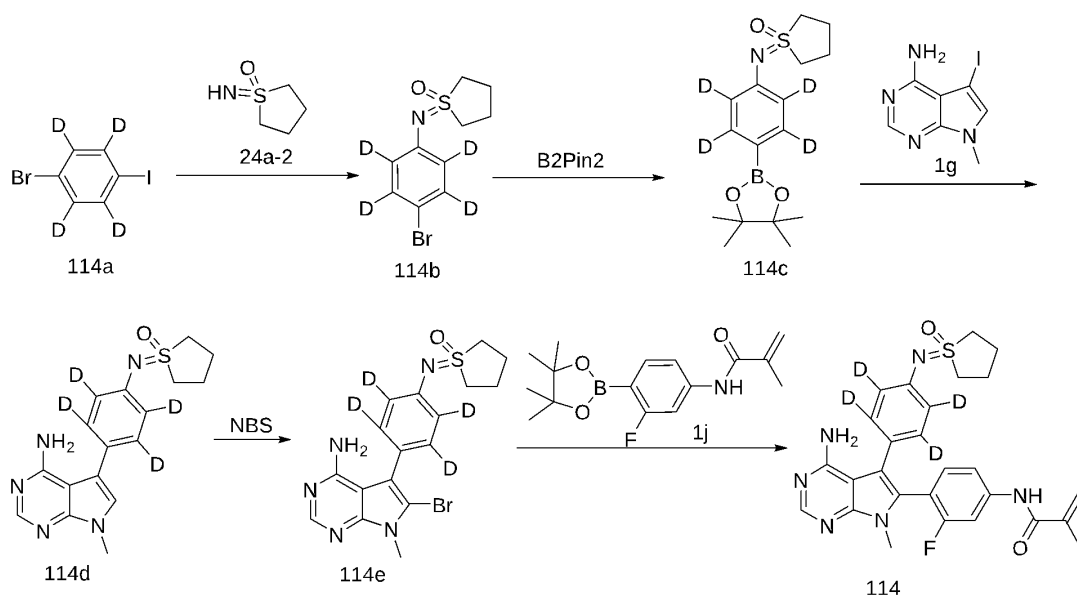


参照化合物 **105** 类似的合成路线和步骤, 第一步用化合物 **113a** 替代对溴碘苯, 可以制得化合物 **113**。

MS (ESI) m/z 521.2 $[M + H]^+$

¹H NMR (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ 8.18 (s, 1H), 7.71 (dd, J = 12.1, 2.0 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 4.1 Hz, 3H), 5.81 (s, 1H), 5.54 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.42 (m, 2H), 3.25 – 3.20 (m, 2H), 2.37 – 2.30 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 2.02 (s, 3H)。

实施例 114 *N*-(4-(4-氨基-7-甲基-5-(4-((1-氧化四氢-1⁶-噻吩-1-亚基)氨基)苯基-2,3,5,6-d₄)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-3-氟苯基)甲基丙烯酰胺



第一步 1-((4-(4-溴苯基-2,3,5,6-*d*₄)亚氨基)四氢-1*H*-1 λ ⁶-噻吩-1-氧化物) 114b

化合物 **114a** 的合成参考文献 Organic Letters (2021), 23(5), 1554-1560。将化合物 **114a** (1.13 g, 3.95 mmol), 无水 1,4-二氧六环 (11 mL), 化合物 **24a-2** (471 mg, 3.95 mmol),

5 Xantphos (171 mg, 0.30 mmol), 碳酸铯 (1.80 g, 5.53 mmol), Pd₂(dba)₃ (90 mg, 0.099 mmol) 依次加入到反应瓶中, 氮气置换三次, 升温至 100 °C 回流反应 3h。TLC 显示有新点生成, 加入乙酸乙酯和 H₂O 稀释, 硅藻土过滤后, 乙酸乙酯萃取, 有机相经饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥后, 减压浓缩后经硅胶柱层析 (PE/EA = 1/1) 纯化得到化合物 **114b** (775 mg), 淡黄色油状物。

10 MS (ESI) *m/z* 278 [M + H]⁺。

第二步 1-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基-2,3,5,6-*d*₄)亚氨基)四氢-1*H*-1 λ ⁶-噻吩-1-氧化物 114c

将化合物 **114b** (725 mg, 2.61 mmol), 无水 1,4-二氧六环 (8 mL), 联硼酸频那醇酯 (993 mg, 3.91 mmol), 乙酸钾 (768 mg, 7.83 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (189 mg, 0.261 mmol) 依次加入到反应瓶中。氮气置换三次, 升温至 90 °C 反应 4h。TLC 显示有新点生成, 反应完全后将反应液冷却至室温, 加入乙酸乙酯和 H₂O 稀释, 硅藻土过滤后, 乙酸乙酯萃取, 有机相经饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥后, 减压浓缩后经硅胶柱层析 (PE/EA = 1/1) 纯化得到化合物 **114c** (532 mg), 黄色固体。

20 MS (ESI) *m/z* 326 [M + H]⁺。

第三步 1-((4-(4-氨基-7-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-5-基)苯基-2,3,5,6-*d*₄)亚氨基)四氢-1*H*-1 λ ⁶-噻吩-1-氧化物 114d

将化合物 **114c** (467 mg, 1.44 mmol)、1,4-二氧六环 (5 mL)、H₂O (1 mL)、化合物 **1g** (359 mg, 1.31 mmol)、磷酸钾 (1.66 g, 7.8 mmol) 和 Pd(PPh₃)₄ (300 mg, 0.26 mmol) 依次加入反应瓶中, 氮气置换三次, 90 °C 下反应 5h。TLC 显示有新点生成, 待反应完全后将反应液

冷却至室温，加入二氯甲烷和 H₂O 稀释，硅藻土过滤后，二氯甲烷萃取，有机相经饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥后，减压浓缩后经硅胶柱层析(DCM/MeOH = 10/1)纯化得到化合物 **114d**(144 mg)，黄色固体。

MS (ESI) m/z 346 [M + H]⁺。

5

第四步 **1-((4-(4-氨基-6-溴-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-5-基)苯基-2,3,5,6-*d*₄)亚氨基)四氢-1*H*-1*λ*⁶-噻吩-1-氧化物 114c**

将化合物 **114d** (94 mg, 0.27 mmol)溶于 DMF(2 mL)。在冰水浴下，滴加 NBS 的 DMF 溶液(51 mg 的 NBS 溶于 2 mL DMF)。冰水浴下反应 1h，TLC 显示有新点生成，加入饱和 NaHSO₃ 溶液(10 mL)淬灭反应，加入 H₂O (20 mL)，二氯甲烷 (20 mL x 3)萃取，合并有机相，经饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩后经硅胶柱层析纯化得 **114c**(70 mg)，黄色固体。

MS (ESI) m/z 425 [M + H]⁺。

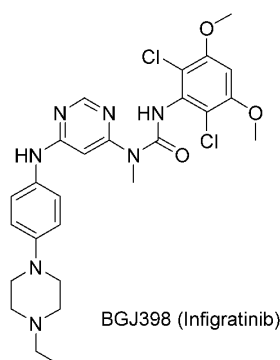
15 第五步 **N-(4-(4-氨基-7-甲基-5-(4-((1-氧化四氢-1*λ*⁶-噻吩-1-亚基)氨基)苯基-2,3,5,6-*d*₄)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-3-氟苯基)甲基丙酰胺 114**

20 将化合物 **114c**(70 mg, 0.16 mmol)、1,4-二氧六环(4 mL)、水(1mL)、化合物 **1j** (60 mg, 0.20 mmol)、磷酸钾(104 mg, 0.49 mmol)和 Pd(PPh₃)₄(9 mg, 0.016 mmol)依次加入反应瓶中，氮气置换三次，90 °C下回流反应 5 h。TLC 显示有新点生成，反应结束冷却至室温，反应液加入二氯甲烷和 H₂O 稀释。硅藻土过滤后，二氯甲烷萃取，有机相经饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥后，减压浓缩后经硅胶柱层析(DCM/MeOH = 10/1)纯化得到化合物 **114**(5.0 mg)，白色固体。

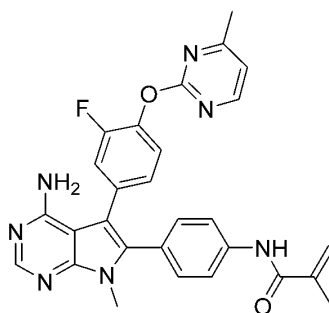
MS (ESI) m/z 523.2 [M + H]⁺。

25 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.11 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.77 (dd, J = 12.4, 1.9 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.38 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 3.28 – 3.22 (m, 2H), 2.26 – 2.06 (m, 4H), 1.97 (s, 3H)。

内控化合物 **BGJ398**



30 该化合物通过商业购买，厂家：**MCE**，货号：**HY-13311**
对照化合物 **I**



参考专利 WO2020231990A1 方法制备。

测试例 1：化合物对 Ba/F3 细胞活性的测试

5 本实验通过检测化合物在 Ba/F3 细胞系

(Ba/F3-TEL-FGFR1, Ba/F3-TEL-FGFR2, Ba/F3-TEL-FGFR3) 中对体外细胞活性的影响而研究化合物抑制细胞增殖的作用，BJG398 在此项目中为内控化合物，在 Ba/F3 细胞中通过转染的方法稳定表达 TEL-FGFR 亚型的胞内激酶结构域的融合蛋白的细胞株（合肥中科普瑞昇生物医药科技有限公司）用于测试。

10 将细胞系在培养条件 37°C, 5% CO₂ 的培养箱中进行培养，定期传代，取处于对数生长期的细胞用于铺板。用 DMSO 将待测化合物和内控化合物 BGI398 配置成 10 mM 溶液。

制备化合物存储板（管）：用 DMSO 从最高浓度 4 倍梯度稀释至最低浓度，共 9 个浓度，内控化合物 4 倍稀释，共 9 个浓度。然后，化合物工作液的配制：在平底 96 孔透明药板中加入 98 μL 细胞培养液，从化合物存储板中吸取 2 μL 化合物加入 96 孔透明药板的细胞培养液中。在溶媒对照中加入 2 μL DMSO。加入化合物或 DMSO 后用排枪吹打混匀。

20 细胞铺板和给药：悬浮细胞按照下列步骤铺板，1) 用台盼兰进行细胞染色并计数活细胞，要求细胞活率 90% 以上；2) 将细胞浓度调整至合适浓度；3) 在化合物检测细胞板中每孔加入 95 μL 细胞悬液（2000 cells/well），在 Min 对照孔中加入不含细胞（含 0.1%）的培养液；4) 化合物检测细胞板加药：取 5 μL 的 20× 化合物工作液按表 1 所示加入到细胞培养板中。在 Max 对照中加入 5 μL DMSO-细胞培养液混合液。DMSO 终浓度为 0.1%；5) 将培养板在 37°C, 5% CO₂ 培养箱中培养 72 小时。

25 按照 Promega CellTiter-Glo 发光法细胞活性检测试剂盒（Promega-G7573）的说明书来进行：1) 将 CellTiter-Glo 缓冲液融化并放置至室温；2) 将 CellTiter-Glo 底物放置至室温；3) 在一瓶 CellTiter-Glo 底物中加入 CellTiter-Glo 缓冲液以溶解底物，从而配制 CellTiter-Glo 工作液；4) 缓慢涡旋震荡使充分溶解；5) 取出细胞培养板放置 10 分钟使其平衡至室温；6) 在每孔中加入 50 μL（等于每孔中细胞培养液一半体积）的 CellTiter-Glo 工作液；7) 将培养板在轨道摇床上振摇 2 分钟以诱导细胞裂解；8) 培养板在室温放置 30 10 分钟以稳定发光信号；9) 在 SpectraMax Paradigm 读板器上检测发光信号。

细胞增殖抑制率（Inhibition Rate）数据采用下列公式来处理：

$$\text{Inhibition Rate (Inh\%)} = 100 - (\text{RLU}_{\text{Drug}} - \text{RLU}_{\text{Min}}) / (\text{RLU}_{\text{Max}} - \text{RLU}_{\text{Min}}) * 100\%$$

在 EXCEL 中计算不同浓度化合物对应的抑制率，然后用 GraphPad Prism 软件作抑制率曲线图并计算相关参数，参数包括细胞最大和最小抑制率，IC₅₀ 值。

35 表 1 测试化合物对 Ba/F3 细胞系

(Ba/F3-TEL-FGFR1,Ba/F3-TEL-FGFR2,Ba/F3-TEL-FGFR3)增殖抑制结果

化合物编号	Ba/F3 细胞		
	FGFR2(IC ₅₀ nM)	FGFR1(IC ₅₀ nM)	FGFR3(IC ₅₀ nM)
BGJ398	4.2	11.3	6.7
对照化合物I	2.5	1323	1615
1	2.3	656.1	869.2
2	11.2	1509	846.5
3	699.7	-	-
4	9.9	2371	3361
5	29.3	-	-
6	9.3	-	-
7	2.4	626.8	544.9
8	0.7	600.3	-
9	14.9	-	-
10	106.6	-	-
11	171.8	-	-
12	275.7	-	-
13	0.6	-	-
14	9.9	-	-
15	15.4	-	-
16	50.1	-	-
17	4616	-	-
18	21.5	-	-
19	2982	-	-
20	86.7	-	-
21	0.8	-	-
22	2.7	716.7	-
23	0.7	568.2	-
24	2.1	1909	-
25	38.7	-	-
26	4.5	-	109.6
27	26.0	-	-
28	0.9	-	-

29	1209	-	-
30	1442	-	-
31	8.3	2094	-
32	0.4	-	-
33	11.2	2310	1292
34	17.9	-	-
35	4.4	-	-
36	53.5	-	-
37	32.0	-	-
38	246.9	-	-
39	10.2	-	-
40	7.7	-	-
41	123.6	-	-
42	32.9	-	-
43	14.2	-	-
44	216.4	-	-
45	83.1	-	-
46	161.7	-	-
47	2.7	-	-
48	0.9	625.1	577.3
49	12.8	-	-
50	7.6	-	-
51	19.1	-	-
52	2.3	-	-
53	10.2	-	-
54	2.8	-	-
55	3.0	-	-
56	12.6	-	-
57	17.4	-	-
58	3.0	2026	441.7
59	7.8	1316	-
60	13.1	-	-
61	150.2	-	-

62	9.2	-	-
63	1.1	395.9	-
64	658.3	-	-
65	120.9	-	-
66	27.8	-	-
67	105.0	-	-
68	0.5	-	-
69	11.4	-	-
70	2.7	774.6	-
71	2.5	-	-
72	2.2	-	-
73	11.1	-	-
74	0.5	299.6	-
75	0.8	700.9	-
76	6.1	-	-
77	4.7	883.7	-
78	585.1	-	-
79	61.1	-	-
80	46.0	-	-
81	18.1	-	-
82	0.8	484.1	-
83	1.1	660.7	319.2
84	0.8	250.4	-
85	907.3	-	-
86	67.4	-	-
87	2.1	665.7	-
88	1.5	561.1	215.9
89	6.5	685.9	-
90	3.6	-	173.8
91	23.9	-	-
92	0.8	-	-
93	31.7	-	-
94	1.1	625.4	204.7

95	0.7	483.6	-
96	29.8	-	-
97	1.9	479.8	-
98	0.6	416.1	-
99	2.7	-	-
100	1.9	823.2	414.4
101	4.7	-	-
102	0.6	-	-
103	13.9	-	-
104	0.9	640.1	-
105	20.9	-	-
106	2.2	-	-
107	15.6	3629	-
108	2.5	-	-
109	4.5	-	-
110	2.0	-	-
111	<0.15	-	-
112	2.0	-	-
113	1.8	-	-
114	1.2	-	-

-:未测

由上边可见，本发明化合物对 Ba/F3-TEL-FGFR2 细胞增殖具有良好的抑制效果，对 Ba/F3-TEL-FGFR1 和 Ba/F3-TEL-FGFR3 呈现较高的选择性。

5 **测试例 2：人肝微粒体稳定性试验**

人肝微粒体稳定性试验采用化合物与人肝微粒体体外共孵育进行检测。首先将待测化合物在 DMSO 溶剂中配制成 10 mM 的储备液，随后使用甲醇将化合物稀释为 0.15 mM 的工作液。将一定量的 PBS、12mM MgCl₂、人肝微粒体(Corning)及化合物工作液混匀，使反应体系中化合物浓度为 1.0 μM，人肝微粒体浓度为 0.5 mg/mL，MgCl₂ 浓度为 3 mM。

10 取深孔板，每孔加入 270 μL 微粒体缓冲液混合溶液，然后加入 30 μL 预热好的 10 mM NADPH 溶液启动反应，37°C 孵育。在孵育的 0、5、15、30、60 分钟时，加入 200 μL 含内标的甲醇：乙腈=1：1 至相应的孔中终止反应。在最后 60 分钟时间点终止反应后，深孔板涡旋振动 5 分钟(600 rpm/min)，然后离心 10 分钟。离心后取上清，1:1 加入纯化水后进行 LC-MS/MS 检测，获得每个时间点化合物峰面积与内标峰面积比值，将 5、15、

15 30、60 分钟时化合物的峰面积比值与 0 分钟时的峰面积比值进行比较，计算每个时间点化合物的剩余百分比，使用 Graphpad 7 软件计算 T_{1/2}。

表 2 人肝微粒体稳定性试验结果

化合物	孵育 60 分钟后化合物剩余百分比(%)	T _{1/2} (分钟)	CL _{int} (mL/min/kg)
对照化合物 I	36.4	42.0	29.7
2	54.0	69.3	18.0
4	61.6	85.6	14.6

实验结果表明，与对照化合物 I 相比，本发明化合物表现出更为优良的肝代谢稳定性，成药性更佳。

5

测试例 3：大鼠药代动力学试验

大鼠药代动力学试验，使用雄性 SD 大鼠，180-220g，由北京维通利华实验动物技术有限公司提供。取 3 只禁食过夜的大鼠，口服灌胃给药(10 mg/kg)。在给药前、和在给药后 5、15、30 分钟以及 1、2、4、6、8、24 小时采血；另外取 3 只大鼠，静脉注射给药(1 mg/kg)，在给药前、和在给药后 5、15、30 分钟以及 1、2、4、6、8、24 小时采血。血液样品 6800g，2-8℃ 离心 6 分钟，收集血浆，于-80℃ 保存。取各时间点血浆，加入 10 倍量含内标的 50%甲醇乙腈溶液混合，涡旋混合 5 分钟，18000 转/分钟 4℃ 离心 10 分钟，取上清液直接进行 LC-MS/MS 分析。主要药代动力学参数用 WinNonlin8.2 软件非房室模型分析。

15

表 3 测试化合物的大鼠药代动力学试验结果

化合物	大鼠药代动力学参数 (口服灌胃给药) (10 mg/kg)			
	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-t} (h*ng/mL)	T _{1/2} (hr)
对照化合物 I	141	0.67	606	0.85
8	352	0.25	630	1.81
24	270	0.25	871	1.43
33	306	0.42	778	1.32
48	212	0.83	883	3.44
58	604	0.50	1423	3.18
63	556	0.5	1696	2.59
83	414	0.33	1483	1.87

大鼠药代动力学实验结果表明，本发明化合物口服暴露量高，药代动力学性质佳，成药性好。

测试例 4：手动膜片钳技术检测受试物对稳定过表达的 hERG 通道电流的影响

4.1. 受试物配制

称取少量化合物 24，用 DMSO 配制成 31.346 mM 储液。用 DMSO 将受试物储液依次稀
释成为 10 mM，3.33 mM，1 mM，0.33 mM 和 0.1 mM 的稀释液。再用含 0.5% F68 的细胞外
液将受试物稀释液依次稀释，配成 30 μM，10 μM，3 μM，1 μM 和 0.3 μM 的工作液，确保
DMSO 为 0.3%。所有浓度全部溶解没有肉眼可见的沉淀。

称取少量对照化合物 I，用 DMSO 配制成 31.311 mM 储液。用 DMSO 将受试物储液依
次稀释成为 10 mM，3.33 mM，1 mM，0.33 mM 和 0.1 mM 的稀释液。再用含 0.5% F68 的细
胞外液将受试物稀释液依次稀释，配成 30 μM，10 μM，3 μM，1 μM 和浓度 0.3 μM 的工作
液，确保 DMSO 浓度为 0.3%。所有浓度全部溶解没有肉眼可见的沉淀。

将阳性对照品 Cisapride 用 DMSO 配制成 10 mM 的储液。用 DMSO 将 Cisapride 储液依
次稀释为 1 mM，333.33 μM，33.33 μM，3.33 μM，0.33 μM 和 0.033 μM 的稀释液。再用细
胞外液将 Cisapride 稀释液依次稀释，配成 1000 nM，100 nM，10 nM，1 nM 和 0.1 nM 的工
作液，确保 DMSO 浓度为 0.3%。所有浓度全部溶解没有肉眼可见的沉淀。

4.2 细胞培养

hERG 钾通道稳定表达的 HEK-293 细胞系在含有 10%胎牛血清及 0.8 mg/mL G418 的
DMEM 培养基中培养，培养温度为 37℃，二氧化碳浓度为 5%。将细胞接种于 6 cm 细胞培
养皿，每个细胞培养皿接种细胞量为 2.5 x 10⁵ cells(最终体积：5 mL)。为维持细胞的电生理
活性，细胞密度必须不能超过 80%。膜片钳检测前，细胞用 TrypLE™ Express 分离，将 4 x 10³
细胞铺到盖玻片上，在 24 孔板中培养(最终体积：500 μL)，18 个小时后，进行试验检测。

4.3. 膜片钳检测

全细胞膜片钳记录 hERG 电流的电压刺激方案如下：当形成全细胞封接后细胞膜电压钳
制于 -80 mV。钳制电压由 -80 mV 除极至 -50 mV 维持 0.5 s(作为漏电流检测)，然后阶跃至 30
mV 维持 2.5 s，再迅速恢复至 -50 mV 维持 4 s 可以激发出 hERG 通道的尾电流。每隔 10 s 重
复采集数据，观察药物对 hERG 尾电流的作用。试验数据由 IPA 放大器(Sutter Instrument)进
行采集并储存于 SutterPatch(with Igor Pro)软件中。

当全细胞记录的 hERG 电流稳定后开始给药，每个药物浓度作用约 5 min(或者电流至稳
定)后检测下一个浓度，每一个测试化合物检测多个浓度。将铺有细胞的盖玻片置于倒置显
微镜下的记录浴槽中，空白对照外液以及待测化合物工作液利用重力灌注的方法从低浓度到
高浓度依次流经记录浴槽从而作用于细胞，在记录中利用蠕动泵进行液体交换。每一个细胞
在不含化合物的外液中检测到的电流作为自己的对照组。每个浓度至少使用两个细胞独立重
复检测两次。所有电生理试验在室温下进行。

4.4 试验结果

在两次独立重复试验中检测化合物 24 和对照化合物 I 对 hERG 通道的抑制作用，并通
过拟合浓度效应曲线计算出受试物对 hERG 电流的 IC₅₀ 值。试验结果如下：

表 4. 对照化合物 I 和化合物 24 对 hERG 电流的抑制率及 IC₅₀ 结果

化合物	hERG 电流抑制率%(Mean ± SE)					n	IC ₅₀
	0.3 μM	1 μM	3 μM	10 μM	30 μM		
对照化合物 I	6.28% ± 0.31%	16.23% ± 0.51%	28.98% ± 0.56%	64.51% ± 1.31%	89.42% ± 0.20%	2	6.046 μM
24	-1.24% ± 1.48%	7.73% ± 0.87%	10.17% ± 0.62%	32.17% ± 2.92%	14.21% ± 2.95%	2	>10 μM

实验结果表明，与对照化合物 I 相比，本发明化合物对 hERG 抑制弱，安全性好。

测试例 5：体外评价测试物对细胞色素 P450 酶的抑制作用

5.1 实验材料

5 5.1.1 人肝微粒体

供应商/Vendor	识别码 /CAS	货号/Cat No.	批号/Lot No.	浓度/ Con.
CORNING	NA	452161	1151001	20mg/mL

5.1.2 阳性对照

名称	供应商	货号/Cat No.	批号	储备液浓度	溶剂
α -萘黄酮	SIGMA	604-59-1	SLBN2386V	0.3 mM	DMSO
磺胺苯吡唑	J&K	178125	LP20Q121	10 mM	DMSO
奥美拉唑	TCI	73590-58-6	X5JEB	100 mM	DMSO
奎尼丁	Energy Chemical	56-54-2	99OXROHQ	10 mM	DMSO
酮康唑	J&K	973125	LI30P36	2.5 mM	DMSO

5.1.3 探针底物

名称/Name	供应商	货号/Cat No.	批号/Lot No.	储备液浓度	溶剂
非那西丁	aladdin	NA	F2101248	30mM	DMSO
双氯芬酸	TCI	D3748	U5XOJ	10mM	DMSO
S-美芬妥英	MCE	HY-B1184	117020	35mM	DMSO
氢溴酸右美沙芬	中国食品药品 检定研究院	6700-34-1	100201-20 1204	5 mM	DMSO
睾酮	aladdin	NA	F2126139	80mM	DMSO
咪达唑仑	中国食品药品 检定研究院	59467-70-8	171265-20 1402	5 mM	DMSO

5.1.4 内标

名称/Name	供应商/Vendor	货号/Cat No.	批号/Lot No.
甲苯磺丁脲	Supelco	T0891	SLCK4822
维拉帕米	TCI	V0118	RFMWJ

5.1.5 其他试剂

试剂名称/Name	供应商/Vendor	货号/Cat No.	批号/Lot No.
NADPH	MCE	HY-F0003	139299
磷酸盐缓冲液(PBS)	源培	B320KJ	K211021

含内标终止液：甲苯磺丁脲浓度为 20.0 ng/mL、维拉帕米浓度为 10.0 ng/mL

5.2 实验准备

- 5
- 阳性对照抑制剂和化合物工作液配制：分别取 16 μ L 各 CYP 亚型的抑制剂储备液或化合物储备液加入 24 μ L DMSO 中，再用稀释剂逐步往下稀释 3 倍，得到不同浓度的供试品/阳性对照抑制剂工作液(除空白外各 7 个浓度)
各 CYP 亚型底物工作液配制：各 CYP 亚型底物工作液配制：CYP1A2、CYP2C9、CYP3A4(咪达唑仑)和 CYP2D6 是将 8 μ L 底物储备液加入 1992 μ L PBS；CYP2C19 是将 40 μ L 底物储备液和 160 μ L 人肝微粒体(20.0 mg/mL)加入 1800 μ L PBS；CYP3A4(睾酮)是将 40 μ L 底物储备液加入 1960 μ L PBS。
- 10
- 肝微粒体工作液配制：取 300 μ L 人肝微粒体(20.0 mg/mL)加入 29700 μ L PBS，混合均匀，配制得到的人肝微粒体工作液浓度为 0.200 mg/mL。
- 15
- 4 $\times$ NADPH 工作液配制：称取一定重量的 NADPH 四钠盐溶解于合适的体积 PBS，得到浓度为 8.00 mM 的 NADPH 工作液。
供试品组工作液配制：将人肝微粒体工作液按照每孔 796 μ L 分装到 96 孔板中，再加入 4 μ L 的供试品工作液。
阳性对照组工作液配制：将人肝微粒体工作液按照每孔 199 μ L 分装到 96 孔板中，再加入 1 μ L 的阳性对照抑制剂工作液。
- 20
- 空白溶剂工作液工作液配制：将人肝微粒体工作液按照每孔 199 μ L 分装到 96 孔板中，再加入 1 μ L 的 DMSO。

5.3 试验步骤

- (a)
- 每孔分装 30 μ L 供试品/阳性对照抑制剂工作液或 30 μ L 空白溶剂工作液到 96 孔板中，并每孔分装 15 μ L 的不同酶亚型的底物工作液，混合均匀。
- 25
- (b)
- 分别将上述孵育板和 4 $\times$ NADPH 工作液 37 $^{\circ}$ C 预热 5 分钟。
- (c)
- 在孵育板中每孔分装 15 μ L 预热的 4 $\times$ NADPH 工作液，起始反应，37 $^{\circ}$ C 继续孵育。孵育时间如下：

CYP	底物	终浓度	抑制剂	最终最高浓度	肝微粒体浓度	孵育时间
-----	----	-----	-----	--------	--------	------

		(μ M)		(μ M)	(mg/mL)	(分钟)
1A2	非那西丁	30.0	α -萘黄酮	0.300	0.100	10
2C9	双氯芬酸	10.0	磺胺苯吡唑	10.0	0.100	10
2C19	S-美芬妥因	35.0	奥美拉唑	100	0.500	45
2D6	右美沙芬	5.00	奎尼丁	10.0	0.100	20
3A4	睾酮	80.0	酮康唑	2.50	0.100	5
3A4	咪达唑仑	5.00	酮康唑	2.50	0.1	5

- (d) 到达反应时间后，加入 180 μ L 终止液，终止反应。
- (e) 将孵育板 600 rpm 震荡 10 分钟后，于 6000 rpm 离心 15 分钟。
- (f) 离心后，取 80 μ L 上清液，加入 120 μ L 超纯水中，混合均匀后，采用 LC-MS/MS 对探针底物的代谢产物进行分析。

5 表 5 对照化合物 I 和本发明化合物对 CYP 各亚型的抑制试验结果

化合物	IC ₅₀ (μ M)					
	1A2	2C9	2C19	2D6	3A4 (睾酮)	3A4 (咪达唑仑)
对照化合物 I	>10	1.68	7.78	1.50	11.84	10.85
9	-	-	-	24.61	-	13.52
24	>10	29	19.37	14.27	10.68	-
33	-	-	-	9.52	-	19.19
56	-	-	-	5.54	-	13.23
58	>10	29.68	5.42	9.81	>10	-
83	>10	14.40	14.13	8.77	11.57	-

-:未测

实验结果表明，与对照化合物 I 相比，本发明化合物对 CYP 各亚型的抑制作用弱，潜在的 药物相互作用风险低。

10 测试例 6：体外评价测试物的大鼠肝细胞代谢稳定性

6.1 大鼠肝细胞和试剂

种属	品系	货号	批号	性别	供应商
Rat	SD	M00005	DVB	Male	BioIVT

试剂	供应商	货号
Isotonic percoll	Cytiva	10303640
HEPES	Sigma	RNBH8969
DPBS	Gibco	2224922
FBS	Corning	35-076-CV

Human-insulin	Gibco	12585-014
Dexamethasone	NICBPB	-
Williams E Medium	Gibco	2336217
GlutaMAX (100x)	Gibco	22777239

6.2 试验设计

6.2.1 化合物工作液的制备

将受试物 and 对照药维拉帕米粉末用 DMSO 配制 10 mm 储备液，使用前用 50% acetonitrile / 50% water 稀释到 100 μM 的工作液。

6.2.2 肝细胞的制备

1)混合 49.5 mL Williams E Medium 和 0.5mL glutaMAX 作为孵育液。将肝细胞复苏液和孵育液于使用前置于 37°C 水浴中至少预热 15 分钟。

2) 取一管超低温保存的肝细胞，确保肝细胞在复苏之前仍处于低温冰冻状态。将肝细胞迅速置于 37°C 水浴中并轻摇直至所有冰晶全部分散。

3) 将肝细胞小管的内容物倾入盛有 50 mL 复苏培养基的离心管中，将其于 100 g 离心 10 分钟。离心后，吸出复苏培养基并加入足量孵育培养基得到细胞密度约 1.0×10⁶ 个细胞/mL 的细胞混悬液。

4) 使用 AO/PI 染色对肝细胞进行计数及确定活细胞密度，肝细胞成活率必须大于 75%。利用孵育培养基稀释肝细胞混悬液至活细胞密度为 0.5×10⁶ 个细胞/mL。

6.3 试验方法

1) 转移 198 μL 活细胞的混悬液到 96 孔深孔板，将深孔板置于涡旋上于孵箱中预热 10 分钟。

2) 每孔加入 2 μL 100 μM 受试物或阳性对照物进行反应起始，将深孔板放回孵箱涡旋器上。

3) 将孵育板放入孵箱中孵育。分别于 0.5、15、30、60、90 和 120 分钟，取 25 μL 混悬液，分别加入 6 倍(150 μL)乙腈含内标淬灭剂(100 nM 阿普唑仑，200 nM 咖啡因和 100 nM 甲苯磺丁脲)的新的 96 孔板终止反应。将板子涡旋 5 分钟，于 3220 转、4°C 条件离心 45 分钟沉淀蛋白。转移 100 μL 上清液到进样板，加入 100 μL 纯水混匀，用于 UPLC-MS/MS 分析。所有体系孵育按双平行执行。

6.4 数据分析和实验结果

所有的数据计算均通过 Microsoft Excel 软件进行。通过提取离子图谱检测峰面积。通过对母药消除百分比的自然对数与时间进行线性拟合，检测母药的体外半衰期(T_{1/2})和体外清除率(单位 μL/min/10⁶ 个细胞)。

表 6 大鼠肝细胞稳定性试验结果

化合物	孵育 60 分钟后化合物 剩余百分比(%)	in vitro t _{1/2} (分钟)	in vitro CL _{int} (μL/min/10 ⁶ cells)
对照化合物 I	18.14	24.52	56.66
23	24.45	28.65	48.40
24	37.55	37.34	37.13
83	35.86	37.15	37.31

实验结果表明，与对照化合物 I 相比，本发明化合物表现出更优的肝细胞代谢稳定性，成药性更佳。

测试例 7：化合物对 SNU16 和 A204 细胞增殖抑制活性的测试

本实验通过 CCK-8(Bimake/B34304)比色法检测化合物对悬浮或贴壁细胞的体外增殖抑制作用。具体测试步骤如下：

- 5
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65
- 70
- 75
- 80
- 85
- 90
- 95
- 100
- 105
- 110
- 115
- 120
- 125
- 130
- 135
- 140
- 145
- 150
- 155
- 160
- 165
- 170
- 175
- 180
- 185
- 190
- 195
- 200
- 205
- 210
- 215
- 220
- 225
- 230
- 235
- 240
- 245
- 250
- 255
- 260
- 265
- 270
- 275
- 280
- 285
- 290
- 295
- 300
- 305
- 310
- 315
- 320
- 325
- 330
- 335
- 340
- 345
- 350
- 355
- 360
- 365
- 370
- 375
- 380
- 385
- 390
- 395
- 400
- 405
- 410
- 415
- 420
- 425
- 430
- 435
- 440
- 445
- 450
- 455
- 460
- 465
- 470
- 475
- 480
- 485
- 490
- 495
- 500
- 505
- 510
- 515
- 520
- 525
- 530
- 535
- 540
- 545
- 550
- 555
- 560
- 565
- 570
- 575
- 580
- 585
- 590
- 595
- 600
- 605
- 610
- 615
- 620
- 625
- 630
- 635
- 640
- 645
- 650
- 655
- 660
- 665
- 670
- 675
- 680
- 685
- 690
- 695
- 700
- 705
- 710
- 715
- 720
- 725
- 730
- 735
- 740
- 745
- 750
- 755
- 760
- 765
- 770
- 775
- 780
- 785
- 790
- 795
- 800
- 805
- 810
- 815
- 820
- 825
- 830
- 835
- 840
- 845
- 850
- 855
- 860
- 865
- 870
- 875
- 880
- 885
- 890
- 895
- 900
- 905
- 910
- 915
- 920
- 925
- 930
- 935
- 940
- 945
- 950
- 955
- 960
- 965
- 970
- 975
- 980
- 985
- 990
- 995
- 1000
- 1005
- 1010
- 1015
- 1020
- 1025
- 1030
- 1035
- 1040
- 1045
- 1050
- 1055
- 1060
- 1065
- 1070
- 1075
- 1080
- 1085
- 1090
- 1095
- 1100
- 1105
- 1110
- 1115
- 1120
- 1125
- 1130
- 1135
- 1140
- 1145
- 1150
- 1155
- 1160
- 1165
- 1170
- 1175
- 1180
- 1185
- 1190
- 1195
- 1200
- 1205
- 1210
- 1215
- 1220
- 1225
- 1230
- 1235
- 1240
- 1245
- 1250
- 1255
- 1260
- 1265
- 1270
- 1275
- 1280
- 1285
- 1290
- 1295
- 1300
- 1305
- 1310
- 1315
- 1320
- 1325
- 1330
- 1335
- 1340
- 1345
- 1350
- 1355
- 1360
- 1365
- 1370
- 1375
- 1380
- 1385
- 1390
- 1395
- 1400
- 1405
- 1410
- 1415
- 1420
- 1425
- 1430
- 1435
- 1440
- 1445
- 1450
- 1455
- 1460
- 1465
- 1470
- 1475
- 1480
- 1485
- 1490
- 1495
- 1500
- 1505
- 1510
- 1515
- 1520
- 1525
- 1530
- 1535
- 1540
- 1545
- 1550
- 1555
- 1560
- 1565
- 1570
- 1575
- 1580
- 1585
- 1590
- 1595
- 1600
- 1605
- 1610
- 1615
- 1620
- 1625
- 1630
- 1635
- 1640
- 1645
- 1650
- 1655
- 1660
- 1665
- 1670
- 1675
- 1680
- 1685
- 1690
- 1695
- 1700
- 1705
- 1710
- 1715
- 1720
- 1725
- 1730
- 1735
- 1740
- 1745
- 1750
- 1755
- 1760
- 1765
- 1770
- 1775
- 1780
- 1785
- 1790
- 1795
- 1800
- 1805
- 1810
- 1815
- 1820
- 1825
- 1830
- 1835
- 1840
- 1845
- 1850
- 1855
- 1860
- 1865
- 1870
- 1875
- 1880
- 1885
- 1890
- 1895
- 1900
- 1905
- 1910
- 1915
- 1920
- 1925
- 1930
- 1935
- 1940
- 1945
- 1950
- 1955
- 1960
- 1965
- 1970
- 1975
- 1980
- 1985
- 1990
- 1995
- 2000
- 2005
- 2010
- 2015
- 2020
- 2025
- 2030
- 2035
- 2040
- 2045
- 2050
- 2055
- 2060
- 2065
- 2070
- 2075
- 2080
- 2085
- 2090
- 2095
- 2100
- 2105
- 2110
- 2115
- 2120
- 2125
- 2130
- 2135
- 2140
- 2145
- 2150
- 2155
- 2160
- 2165
- 2170
- 2175
- 2180
- 2185
- 2190
- 2195
- 2200
- 2205
- 2210
- 2215
- 2220
- 2225
- 2230
- 2235
- 2240
- 2245
- 2250
- 2255
- 2260
- 2265
- 2270
- 2275
- 2280
- 2285
- 2290
- 2295
- 2300
- 2305
- 2310
- 2315
- 2320
- 2325
- 2330
- 2335
- 2340
- 2345
- 2350
- 2355
- 2360
- 2365
- 2370
- 2375
- 2380
- 2385
- 2390
- 2395
- 2400
- 2405
- 2410
- 2415
- 2420
- 2425
- 2430
- 2435
- 2440
- 2445
- 2450
- 2455
- 2460
- 2465
- 2470
- 2475
- 2480
- 2485
- 2490
- 2495
- 2500
- 2505
- 2510
- 2515
- 2520
- 2525
- 2530
- 2535
- 2540
- 2545
- 2550
- 2555
- 2560
- 2565
- 2570
- 2575
- 2580
- 2585
- 2590
- 2595
- 2600
- 2605
- 2610
- 2615
- 2620
- 2625
- 2630
- 2635
- 2640
- 2645
- 2650
- 2655
- 2660
- 2665
- 2670
- 2675
- 2680
- 2685
- 2690
- 2695
- 2700
- 2705
- 2710
- 2715
- 2720
- 2725
- 2730
- 2735
- 2740
- 2745
- 2750
- 2755
- 2760
- 2765
- 2770
- 2775
- 2780
- 2785
- 2790
- 2795
- 2800
- 2805
- 2810
- 2815
- 2820
- 2825
- 2830
- 2835
- 2840
- 2845
- 2850
- 2855
- 2860
- 2865
- 2870
- 2875
- 2880
- 2885
- 2890
- 2895
- 2900
- 2905
- 2910
- 2915
- 2920
- 2925
- 2930
- 2935
- 2940
- 2945
- 2950
- 2955
- 2960
- 2965
- 2970
- 2975
- 2980
- 2985
- 2990
- 2995
- 3000
- 3005
- 3010
- 3015
- 3020
- 3025
- 3030
- 3035
- 3040
- 3045
- 3050
- 3055
- 3060
- 3065
- 3070
- 3075
- 3080
- 3085
- 3090
- 3095
- 3100
- 3105
- 3110
- 3115
- 3120
- 3125
- 3130
- 3135
- 3140
- 3145
- 3150
- 3155
- 3160
- 3165
- 3170
- 3175
- 3180
- 3185
- 3190
- 3195
- 3200
- 3205
- 3210
- 3215
- 3220
- 3225
- 3230
- 3235
- 3240
- 3245
- 3250
- 3255
- 3260
- 3265
- 3270
- 3275
- 3280
- 3285
- 3290
- 3295
- 3300
- 3305
- 3310
- 3315
- 3320
- 3325
- 3330
- 3335
- 3340
- 3345
- 3350
- 3355
- 3360
- 3365
- 3370
- 3375
- 3380
- 3385
- 3390
- 3395
- 3400
- 3405
- 3410
- 3415
- 3420
- 3425
- 3430
- 3435
- 3440
- 3445
- 3450
- 3455
- 3460
- 3465
- 3470
- 3475
- 3480
- 3485
- 3490
- 3495
- 3500
- 3505
- 3510
- 3515
- 3520
- 3525
- 3530
- 3535
- 3540
- 3545
- 3550
- 3555
- 3560
- 3565
- 3570
- 3575
- 3580
- 3585
- 3590
- 3595
- 3600
- 3605
- 3610
- 3615
- 3620
- 3625
- 3630
- 3635
- 3640
- 3645
- 3650
- 3655
- 3660
- 3665
- 3670
- 3675
- 3680
- 3685
- 3690
- 3695
- 3700
- 3705
- 3710
- 3715
- 3720
- 3725
- 3730
- 3735
- 3740
- 3745
- 3750
- 3755
- 3760
- 3765
- 3770
- 3775
- 3780
- 3785
- 3790
- 3795
- 3800
- 3805
- 3810
- 3815
- 3820
- 3825
- 3830
- 3835
- 3840
- 3845
- 3850
- 3855
- 3860
- 3865
- 3870
- 3875
- 3880
- 3885
- 3890
- 3895
- 3900
- 3905
- 3910
- 3915
- 3920
- 3925
- 3930
- 3935
- 3940
- 3945
- 3950
- 3955
- 3960
- 3965
- 3970
- 3975
- 3980
- 3985
- 3990
- 3995
- 4000
- 4005
- 4010
- 4015
- 4020
- 4025
- 4030
- 4035
- 4040
- 4045
- 4050
- 4055
- 4060
- 4065
- 4070
- 4075
- 4080
- 4085
- 4090
- 4095
- 4100
- 4105
- 4110
- 4115
- 4120
- 4125
- 4130
- 4135
- 4140
- 4145
- 4150
- 4155
- 4160
- 4165
- 4170
- 4175
- 4180
- 4185
- 4190
- 4195
- 4200
- 4205
- 4210
- 4215
- 4220
- 4225
- 4230
- 4235
- 4240
- 4245
- 4250
- 4255
- 4260
- 4265
- 4270
- 4275
- 4280
- 4285
- 4290
- 4295
- 4300
- 4305
- 4310
- 4315
- 4320
- 4325
- 4330
- 4335
- 4340
- 4345
- 4350
- 4355
- 4360
- 4365
- 4370
- 4375
- 4380
- 4385
- 4390
- 4395
- 4400
- 4405
- 4410
- 4415
- 4420
- 4425
- 4430
- 4435
- 4440
- 4445
- 4450
- 4455
- 4460
- 4465
- 4470
- 4475
- 4480
- 4485
- 4490
- 4495
- 4500
- 4505
- 4510
- 4515
- 4520
- 4525
- 4530
- 4535
- 4540
- 4545
- 4550
- 4555
- 4560
- 4565
- 4570
- 4575
- 4580
- 4585
- 4590
- 4595
- 4600
- 4605
- 4610
- 4615
- 4620
- 4625
- 4630
- 4635
- 4640
- 4645
- 4650
- 4655
- 4660
- 4665
- 4670
- 4675
- 4680
- 4685
- 4690
- 4695
- 4700
- 4705
- 4710
- 4715
- 4720
- 4725
- 4730
- 4735
- 4740
- 4745
- 4750
- 4755
- 4760
- 4765
- 4770
- 4775
- 4780
- 4785
- 4790
- 4795
- 4800
- 4805
- 4810
- 4815
- 4820
- 4825
- 4830
- 4835
- 4840
- 4845
- 4850
- 4855
- 4860
- 4865
- 4870
- 4875
- 4880
- 4885
- 4890
- 4895
- 4900
- 4905
- 4910
- 4915
- 4920
- 4925
- 4930
- 4935
- 4940
- 4945
- 4950
- 4955
- 4960
- 4965
- 4970
- 4975
- 4980
- 4985
- 4990
- 4995
- 5000
- 5005
- 5010
- 5015
- 5020
- 5025
- 5030
- 5035
- 5040
- 5045
- 5050
- 5055
- 5060
- 5065
- 5070
- 5075
- 5080
- 5085
- 5090
- 5095
- 5100
- 5105
- 5110
- 5115
- 5120
- 5125
- 5130
- 5135
- 5140
- 5145
- 5150
- 5155
- 5160
- 5165
- 5170
- 5175
- 5180
- 5185
- 5190
- 5195
- 5200
- 5205
- 5210
- 5215
- 5220
- 5225
- 5230
- 5235
- 5240
- 5245
- 5250
- 5255
- 5260
- 5265
- 5270
- 5275
- 5280
- 5285
- 5290
- 5295
- 5300
- 5305
- 5310
- 5315
- 5320
- 5325
- 5330
- 5335
- 5340
- 5345
- 5350
- 5355
- 5360
- 5365
- 5370
- 5375
- 5380
- 5385
- 5390
- 5395
- 5400
- 5405
- 5410
- 5415
- 5420
- 5425
- 5430
- 5435
- 5440
- 5445
- 5450
- 5455
- 5460
- 5465
- 5470
- 5475
- 5480
- 5485
- 5490
- 5495
- 5500
- 5505
- 5510
- 5515
- 5520
- 5525
- 5530
- 5535
- 5540
- 5545
- 5550
- 5555
- 5560
- 5565
- 5570
- 5575
- 5580
- 5585
- 5590
- 5595
- 5600
- 5605
- 5610
- 5615
- 5620
- 5625
- 5630
- 5635
- 5640
- 5645
- 5650
- 5655
- 5660
- 5665
- 5670
- 5675
- 5680
- 5685
- 5690
- 5695
- 5700
- 5705
- 5710
- 5715
- 5720
- 5725
- 5730
- 5735
- 5740
- 5745
- 5750
- 5755
- 5760
- 5765
- 5770
- 5775
- 5780
- 5785
- 5790
- 5795
- 5800
- 5805
- 5810
- 5815
- 5820
- 5825
- 5830
- 5835
- 5840
- 5845
- 5850
- 5855
- 5860
- 5865
- 5870
- 5875
- 5880
- 5885
- 5890
- 5895
- 5900
- 5905
- 5910
- 5915
- 5920
- 5925
- 5930
- 5935
- 5940
- 5945
- 5950
- 5955
- 5960
- 5965
- 5970
- 5975
- 5980
- 5985
- 5990
- 5995
- 6000
- 6005
- 6010
- 6015
- 6020
- 6025
- 6030
- 6035
- 6040
- 6045
- 6050
- 6055
- 6060
- 6065
- 6070
- 6075
- 6080
- 6085
- 6090
- 6095
- 6100
- 6105
- 6110
- 6115
- 6120
- 6125
- 6130
- 6135
- 6140
- 6145
- 6150
- 6155
- 6160
- 6165
- 6170
- 6175
- 6180
- 6185
- 6190
- 6195
- 6200
- 6205
- 6210
- 6215
- 6220
- 6225
- 6230
- 6235
- 6240
- 6245
- 6250
- 6255
- 6260
- 6265
- 6270
- 6275
- 6280
- 6285
- 6290
- 6295
- 6300
- 6305
- 6310
- 6315
- 6320
- 6325
- 6330
- 6335
- 6340
- 6345
- 6350
- 6355
- 6360
- 6365
- 6370
- 6375
- 6380
- 6385
- 6390
- 6395
- 6400
- 6405
- 6410
- 6415
- 6420
- 6425
- 6430
- 6435
- 6440
- 6445
- 6450
- 6455
- 6460
- 6465
- 6470
- 6475
- 6480
- 6485
- 6490
- 6495
- 6500
- 6505
- 6510
- 6515
- 6520
- 6525
- 6530
- 6535
- 6540
- 6545
- 6550
- 6555
- 6560
- 6565
- 6570
- 6575
- 6580
- 6585
- 6590
- 6595
- 6600
- 6605
- 6610
- 6615
- 6620
- 6625
- 6630
- 6635
- 6640
- 6645
- 6650
- 6655
- 6660
- 6665
- 6670
- 6675
- 6680
- 6685
- 6690
- 6695
- 6700
- 6705
- 6710
- 6715
- 6720
- 6725
- 6730
- 6735
- 6740
- 6745
- 6750
- 6755
- 6760
- 6765
- 6770
- 6775
- 6780
- 6785
- 6790
- 6795
- 6800
- 6805
- 6810
- 6815
- 6820
- 6825
- 6830
- 6835
- 6840
- 6845
- 6850
- 6855
- 6860
- 6865
- 6870
- 6875
- 6880
- 6885
- 6890
- 6895
- 6900
- 6905
- 6910
-

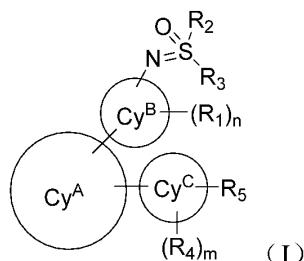
68	1.65	267.4
74	1.19	595
83	1.89	627.1
87	7.74	3595
88	5.01	858.4
97	2.66	763.7
98	1.81	845.4
100	4.78	642.2
102	2.63	502
104	5.51	1018
109	9.38	1045

由上边可见，本发明化合物对 SNU-16 细胞增殖具有良好的抑制效果，对 A204 细胞的增殖抑制活性弱，呈现较高的选择性。

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

权 利 要 求

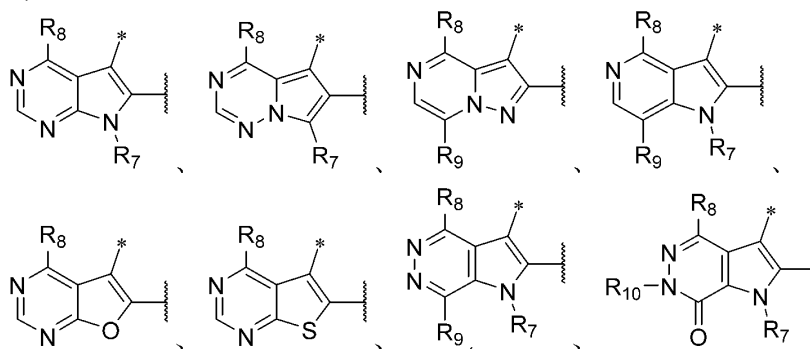
1、如式 (I) 所示的化合物，其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、或其药学上可接受的盐：



5

其中，n、m 各自独立地为 0，1，2 或 3；

Cy^A 选自下组：



10

其中 $\diagup^*$ 表示连接到 Cy^B 的键，且 $\diagdown$ 表示连接到 Cy^C 的键；

Cy^B 选自下组：C₆₋₁₀ 芳基、5-12 元杂芳基；

Cy^C 选自下组：C₆₋₁₀ 芳基，5-12 元杂芳基、饱和或部分不饱和的 C₃₋₆ 碳环基、饱和或部分不饱和的 4-12 元杂环基；

15 R₁ 选自下组：H、D、卤素、CN、OH、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₁₋₆ 烷基胺基、C₂₋₄ 烯基、C₁₋₄ 卤代烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₄ 卤代炔基、C₃₋₆ 饱和或部分不饱和碳环基、C₃₋₆ 卤代饱和或部分不饱和碳环基、C₃₋₆ 饱和或部分不饱和碳环基氧基、SF₅、4-12 元杂环基；

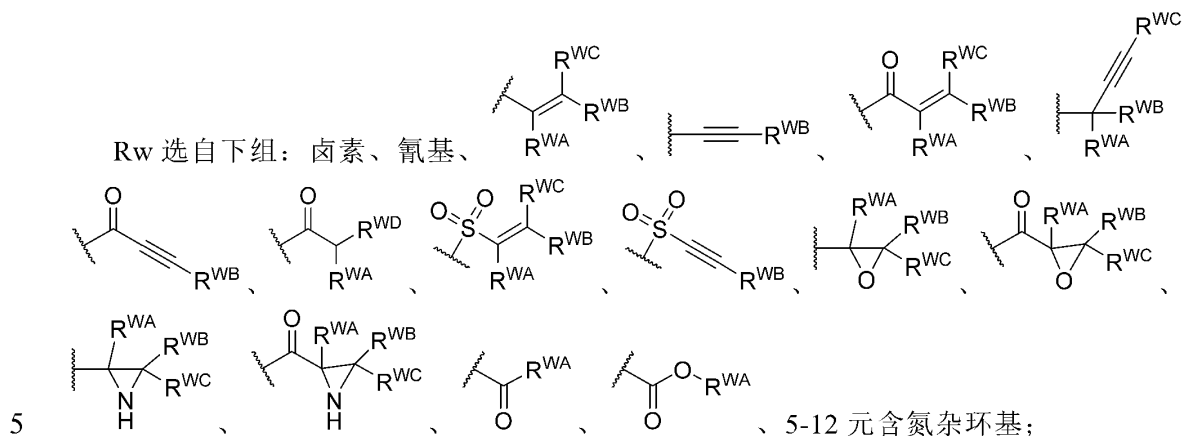
20 R₂ 和 R₃ 各自独立地选自下组：C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₁₋₆ 烷基胺基、C₃₋₆ 饱和或部分不饱和碳环基、4-12 元杂环基；其中，R₂ 和 R₃ 可相同或不同；

或者，R₂ 和 R₃ 与其连接的硫原子共同构成 4-12 元杂环；

25 R₄ 选自下组：H、D、卤素、CN、OH、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₁₋₆ 烷基胺基、C₂₋₄ 烯基、C₁₋₄ 卤代烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₄ 卤代炔基、C₃₋₆ 饱和或部分不饱和碳环基、C₃₋₆ 卤代饱和或部分不饱和碳环基、C₃₋₆ 碳环基氧基、SF₅、4-12 元杂环基；

R_5 为 $-L-R_w$, 其中 L 选自下组: 共价键、 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-NR_6-$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基 NR_6- ;

R_6 选自下组: H 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基;



R^{WA} 、 R^{WB} 及 R^{WC} 各自独立地选自下组: H 、 D 、卤素、 CN 、 $C(O)Ra$ 、 $C(O)ORa$ 、 $NRaRb$ 、 $C(O)NRaRb$ 、 $C(O)NRaORb$, 或任选自以下基团: C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、苯基、具有 1 至 2 个独立地选自氮、氧及硫的杂原子的 3 至 7 元饱和或部分不饱和杂环及具有 1 至 4 个独立地选自氮、氧及硫的杂原子的 5 至 6 元杂芳基环; 且所述的 R^{WA} 、 R^{WB} 及 R^{WC} 可以各自独立地被 1、2 或 3 个选自下组的取代基取代: C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基;

或者, R_6 和 R_w 共同形成环; 且所述的环选自下组: 5-12 元杂芳基、4-12 元杂环基;

R_7 选自下组: H 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{1-4} 卤代烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 卤代炔基、 C_{3-6} 饱和或部分不饱和碳环基、 C_{3-6} 卤代饱和或部分不饱和碳环基、 C_{6-10} 芳基、5-12 元杂芳基、4-12 元杂环基; 或者, R_4 与 R_7 及其间隔的原子共同成环, 并且所述的环选自下组: C_{6-8} 饱和或部分不饱和碳环基、 C_{6-10} 芳基、6-12 元杂芳基、6-12 元饱和或部分不饱和杂环基;

R_8 选自下组: H 、 OH 、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 烷基;

R_9 选自下组: H 、 D 、卤素、 CN 、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 烷基;

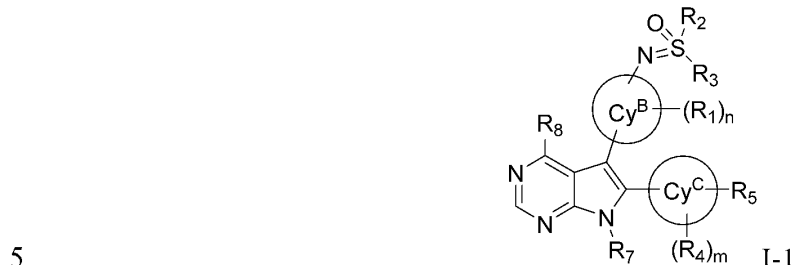
除非特别说明, 上述的各个烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、饱和或部分不饱和碳环基、卤代饱和或部分不饱和碳环基、饱和或部分不饱和杂环基、芳基, 杂芳基可以任意被 1 个或多个 Ra 取代;

Ra 、 Rb 各自独立选自 H 、 D 、卤素、 CN 、氧代 ($=O$)、 OH 、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{1-4} 卤代烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 卤代炔基、 C_{3-6} 饱和或部分不饱和碳环基、 C_{3-6} 卤代饱和或部分不饱和碳环基、 C_{3-6} 饱和或部分不饱和碳环基氧基、4-12 元杂环基;

其中, 所述的杂环基为饱和或部分不饱和的非芳香性基团; 所述的碳环基或杂环基

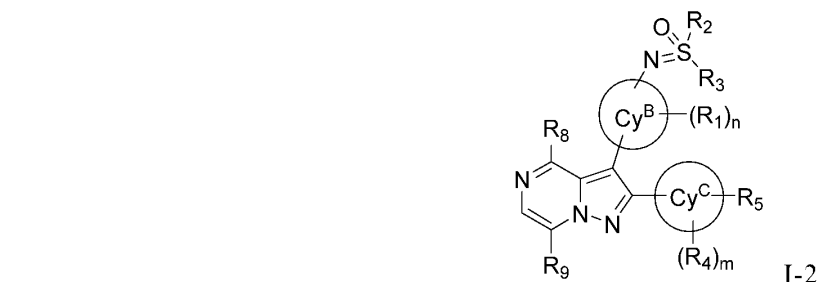
可任选地为单环、桥环、螺环或稠合环的形式。

2、如权利要求 1 所述的化合物，其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其特征在于，所述的化合物具有如式 (I-1) 所示的结构：



其中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_7 、 R_8 、 Cy^B 、 Cy^C 具有如权利要求 1 所述的定义；
或者， R_7 、 R_4 及其连接的原子共同构成 5-12 元碳环或杂环。

3、如权利要求 1 所述的化合物，其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其特征在于，所述的化合物具有如式 (I-2) 所示的结构：



。

在另一优选例中， R_8 选自下组：H、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷胺基。

在另一优选例中， R_9 选自下组：H、D、卤素、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基。

15

4、如权利要求 1 所述的化合物，其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其特征在于，所述的 Cy^B 选自下组：苯基、5-7 元杂芳基。

在另一优选例中，所述的 Cy^B 选自下组：苯基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、三氮唑基、噁唑基。

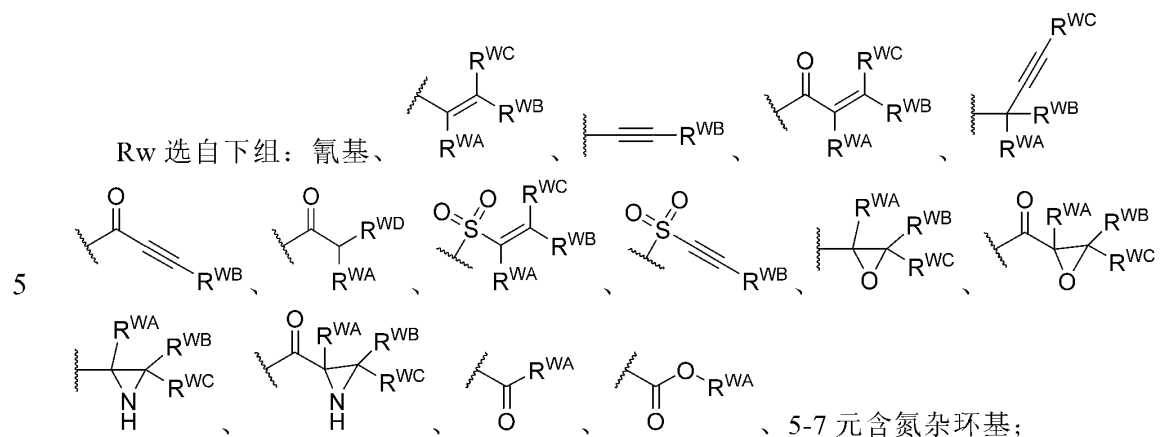
20

5、如权利要求 1 所述的化合物，其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其特征在于，所述的 Cy^C 选自下组：苯基，5-7 元杂芳基、饱和或部分不饱和的 C_{3-6} 饱和或部分不饱和碳环基、饱和或部分不饱和的 4-7 元杂环基。

在另一优选例中，所述的 Cy^C 选自下组：苯基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、三氮唑基、噁唑基、5-7 元饱和或部分不

25 饱和的杂环基。

6、如权利要求1所述的化合物，其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其特征在于， R_5 为-L- R_w ，其中L选自下组：共价键、- C_{1-4} 烷基、-、- NR_6 -； R_6 选自下组：H、 C_{1-6} 烷基；



R^{WA} 、 R^{WB} 及 R^{WC} 各自独立地选自下组：H、D、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基；且所述的 R^{WA} 、 R^{WB} 及 R^{WC} 可以各自独立地被 1、2 或 3 个选自下组的取代基取代： C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基；

10 或者, R_6 和 R_w 共同形成环; 且所述的环选自下组: 5-7 元杂芳基、4-7 元杂环基。

7、如权利要求1所述的化合物，其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其特征在于，

R₁ 选自下组: H、D、卤素、CN、OH、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基、
15 C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₁₋₆ 烷基胺基、C₂₋₄ 烯基、C₁₋₄ 卤代烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₄ 卤代炔基、SF₅;

R₂和R₃各自独立地选自下组：C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆烷基胺基；其中，R₂和R₃可相同或不同；

或者, R₂ 和 R₃ 与其连接的硫原子共同构成 3-7 元杂环 (较佳地为 4-6 元杂环);

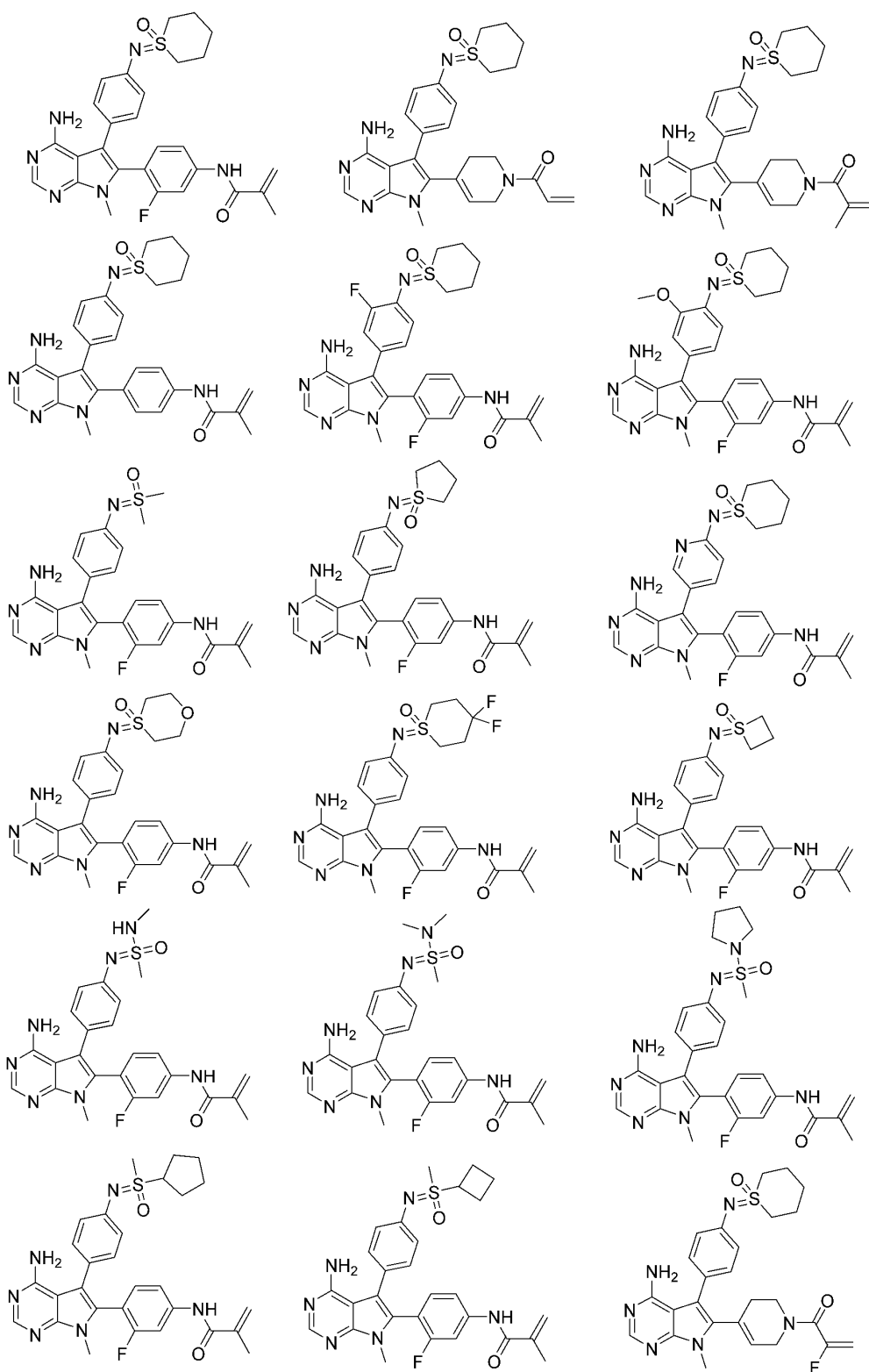
R₄选自下组：H、D、卤素、CN、OH、NH₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷基、
20 C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆烷基胺基。

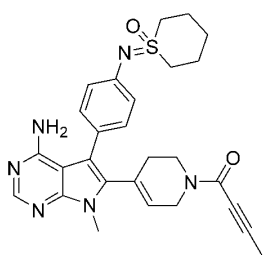
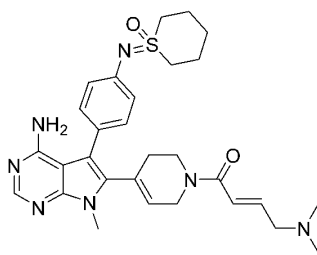
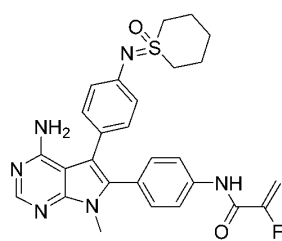
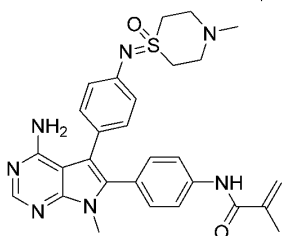
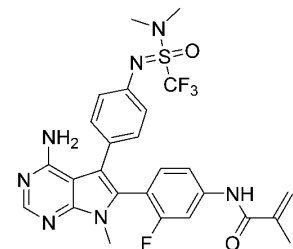
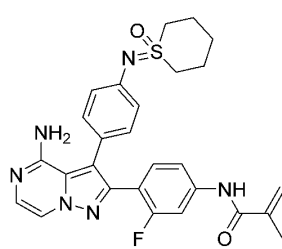
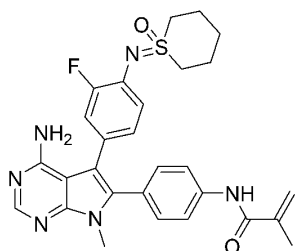
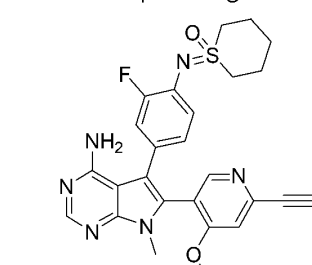
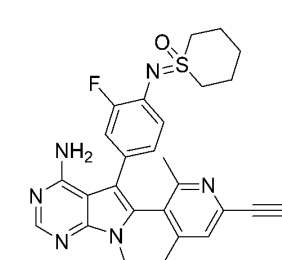
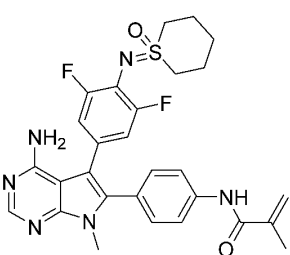
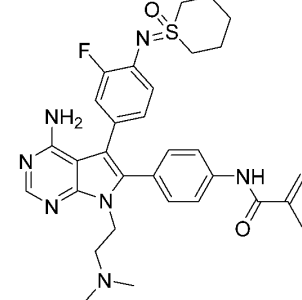
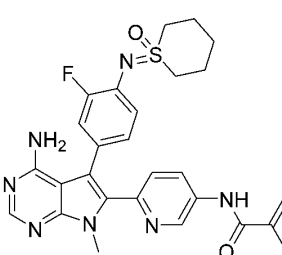
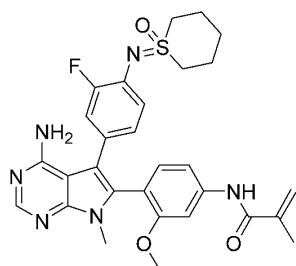
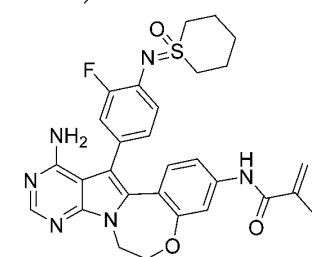
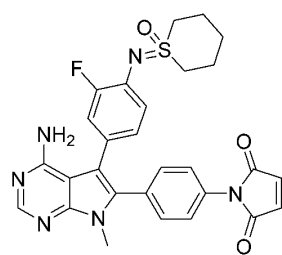
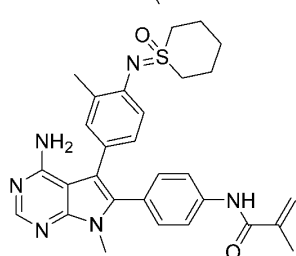
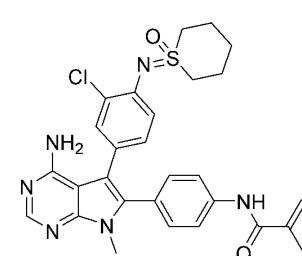
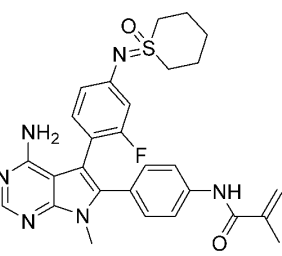
在另一优选例中，R₁选自下组：H、D、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烷氧基；

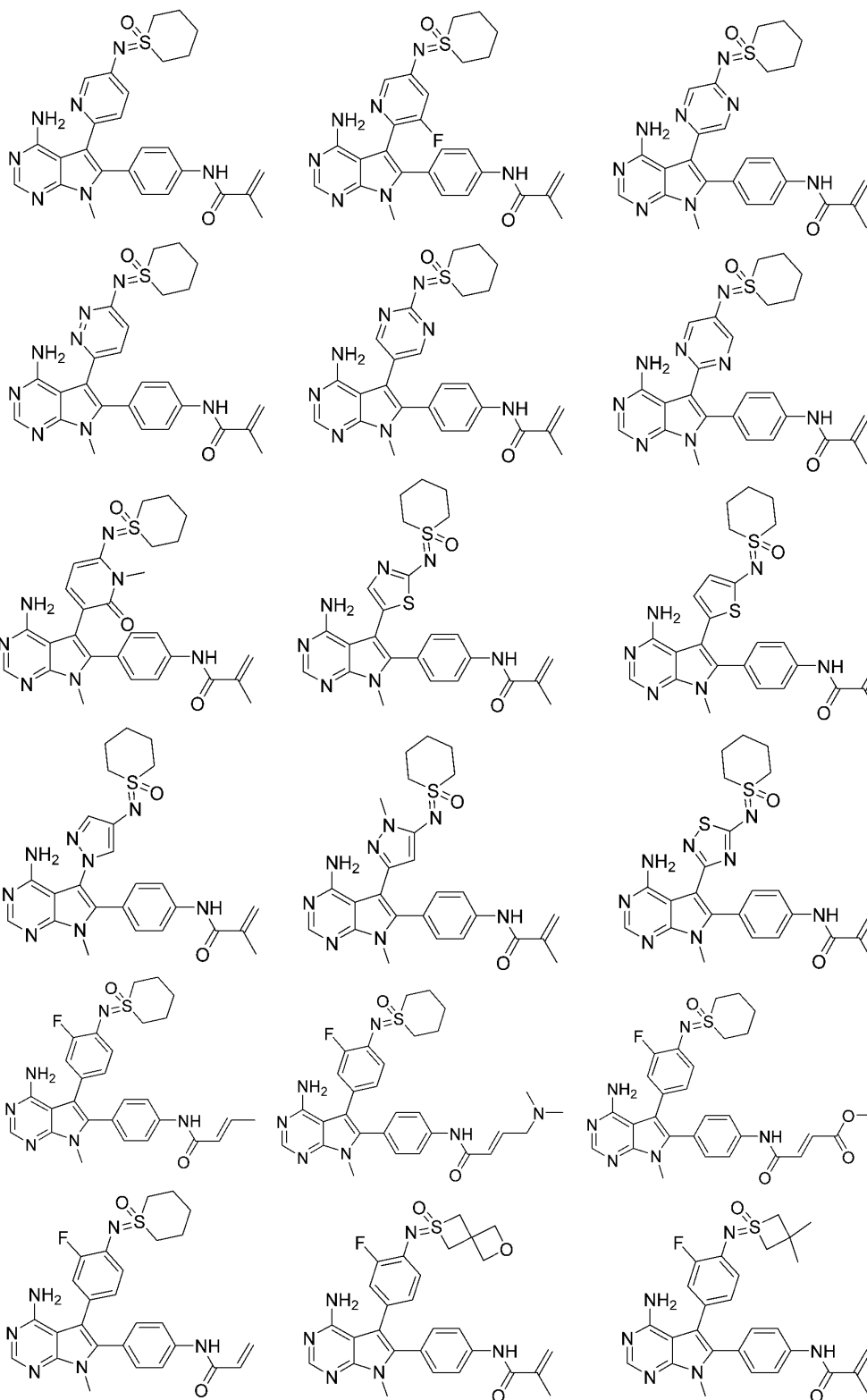
R₂ 和 R₃ 各自独立地选自下组：C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷基氨基、C₁₋₆ 卤代烷基氨基；其中，R₂ 和 R₃ 可相同或不同；或者，R₂ 和 R₃ 与其连接的硫原子共同构成 4-8 元杂环；

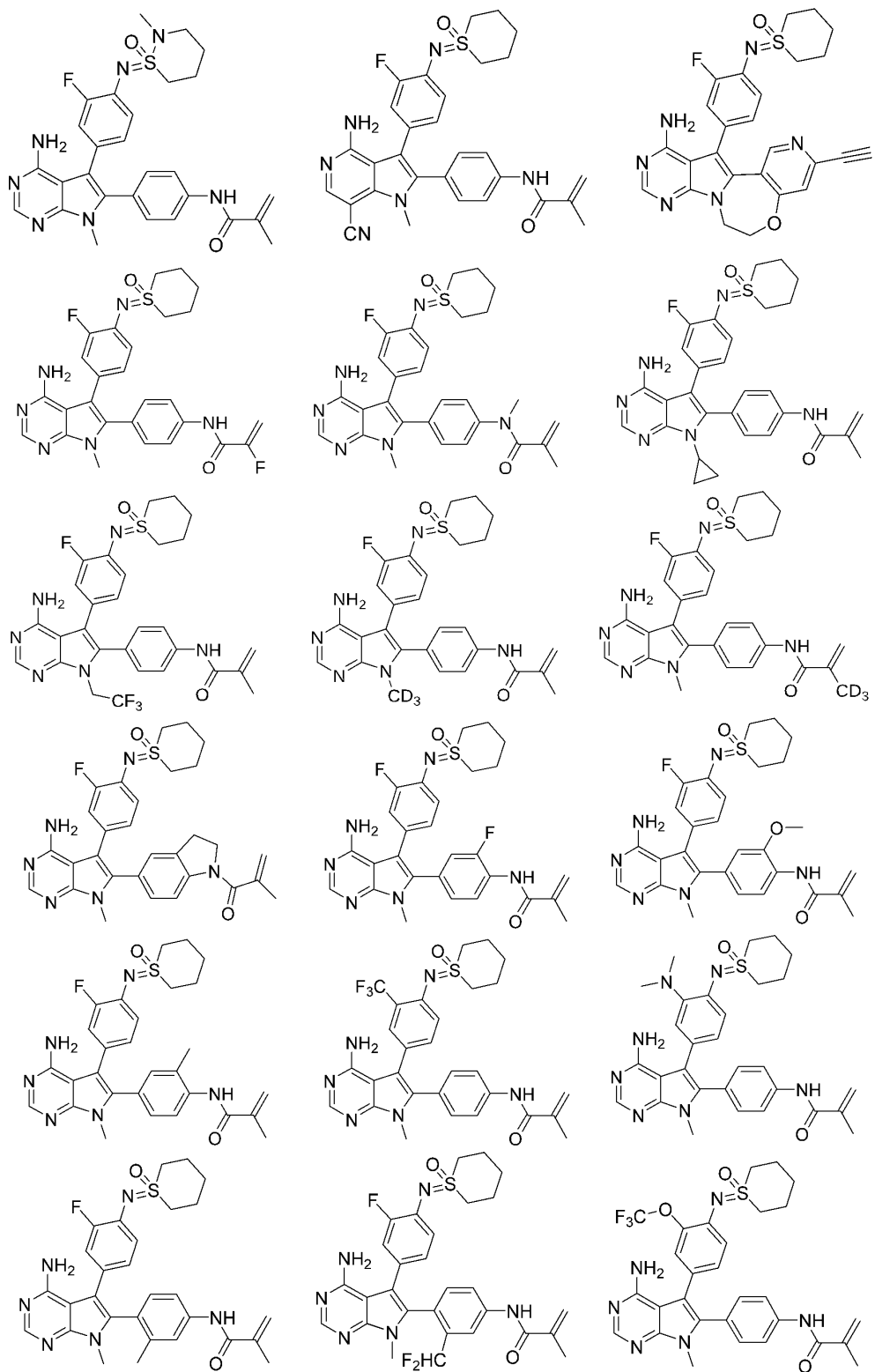
R₄选自下组：H、D、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烷氧基。

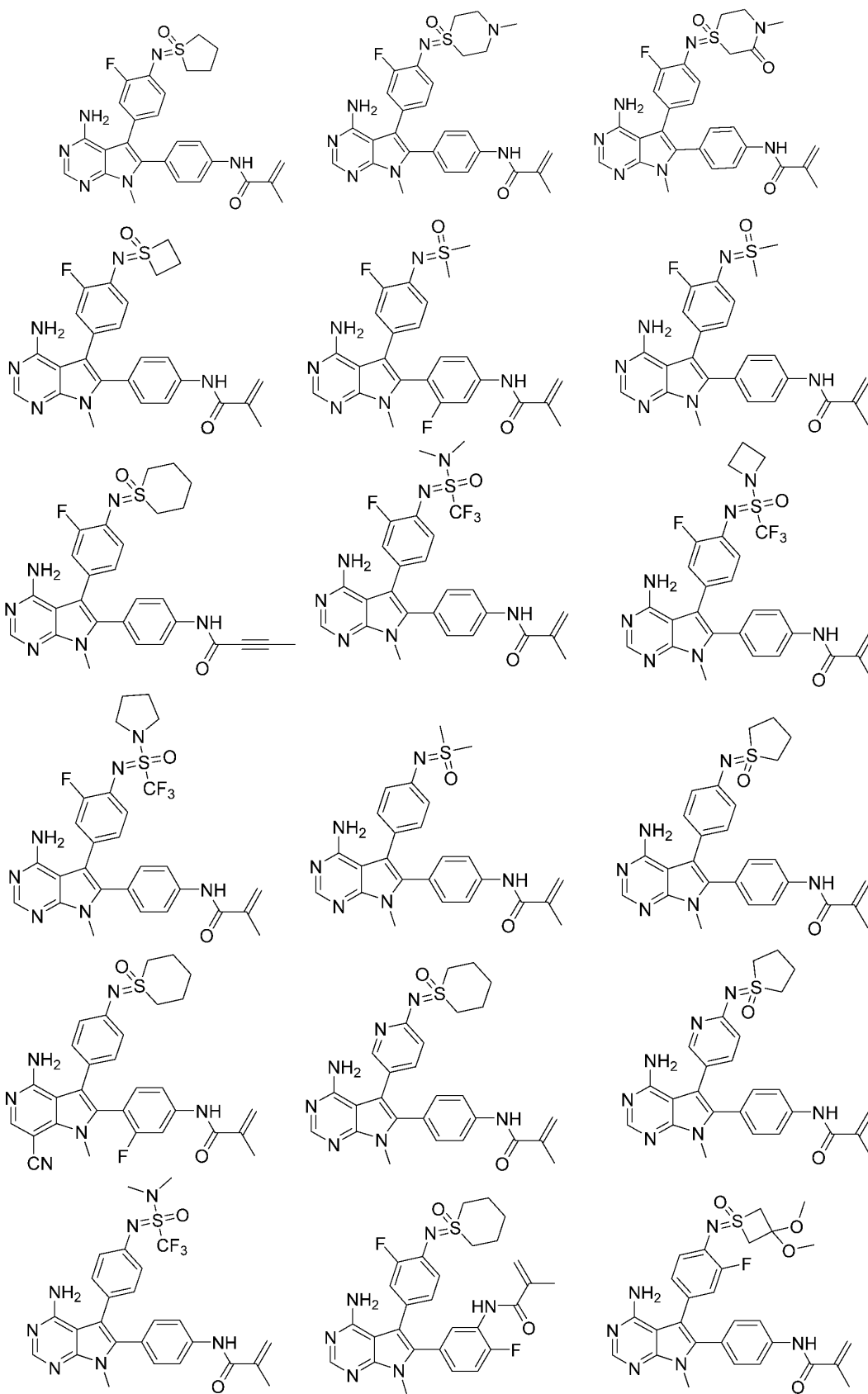
8、如权利要求1所述的化合物，其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其特征在于，所述的化合物选自下组：

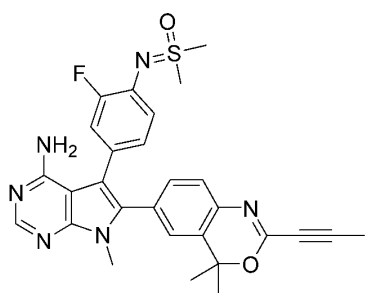
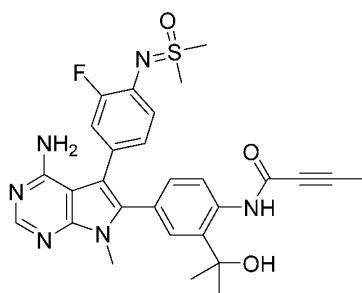
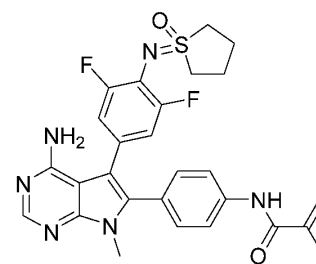
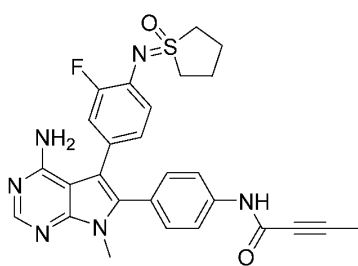
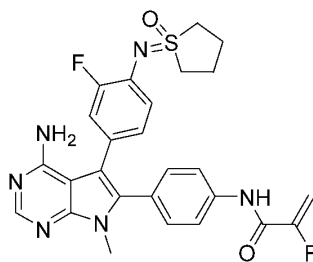
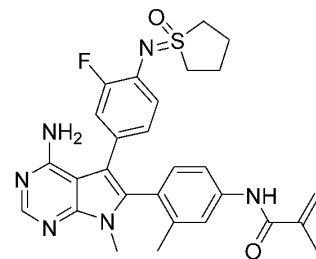
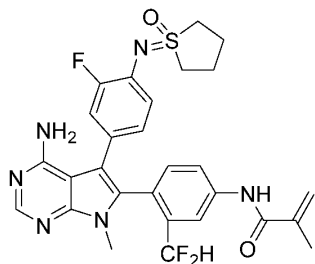
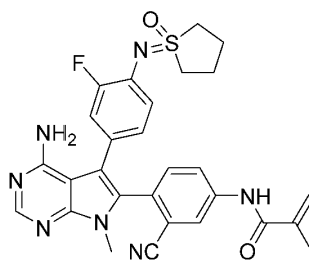
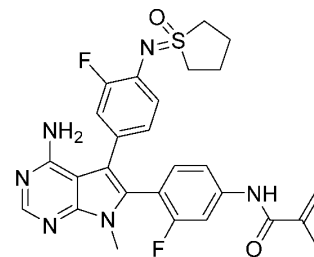
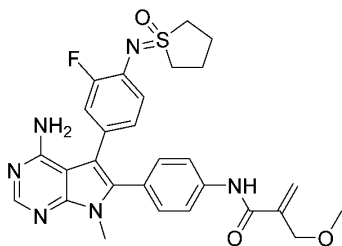
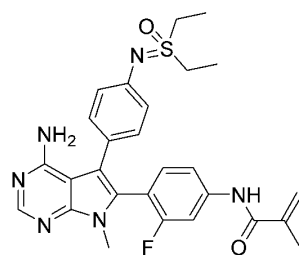
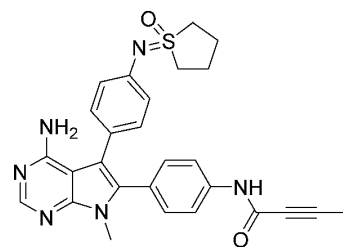
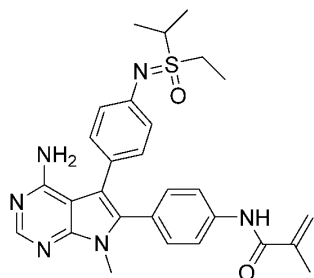
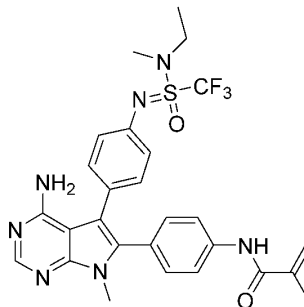
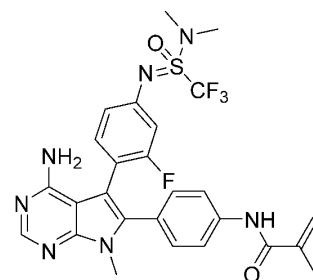


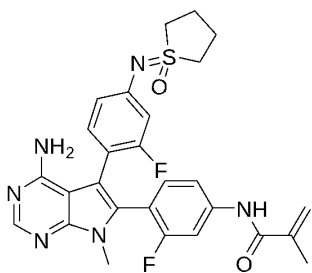
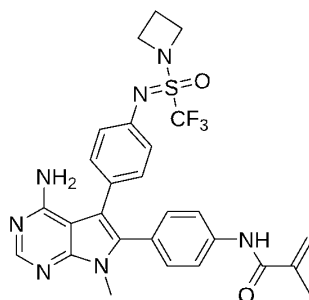
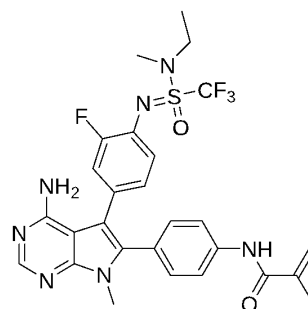
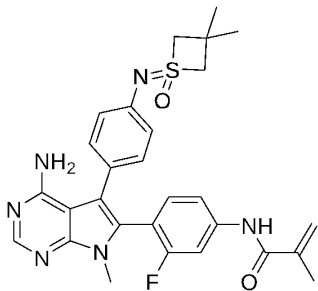
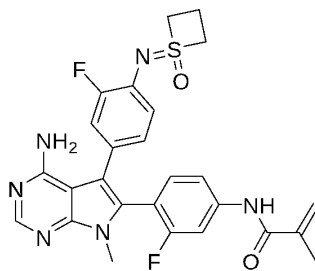
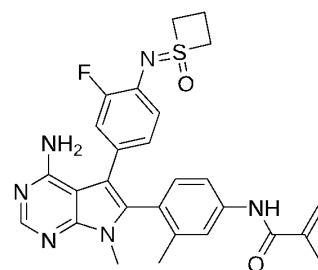
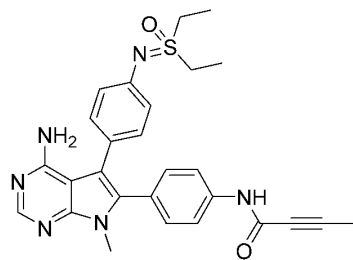
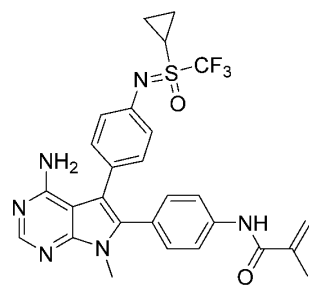
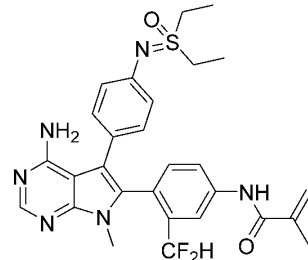
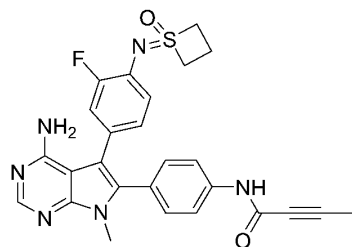
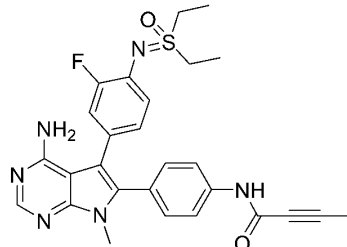
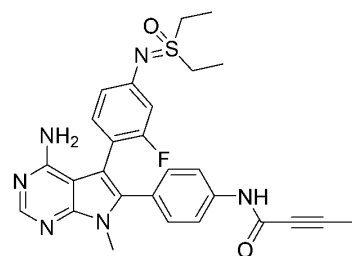
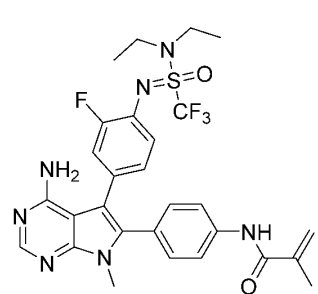
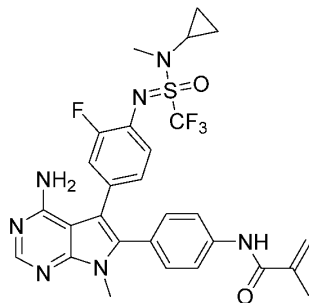
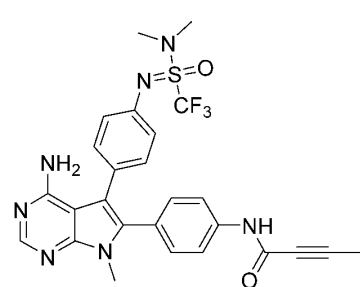


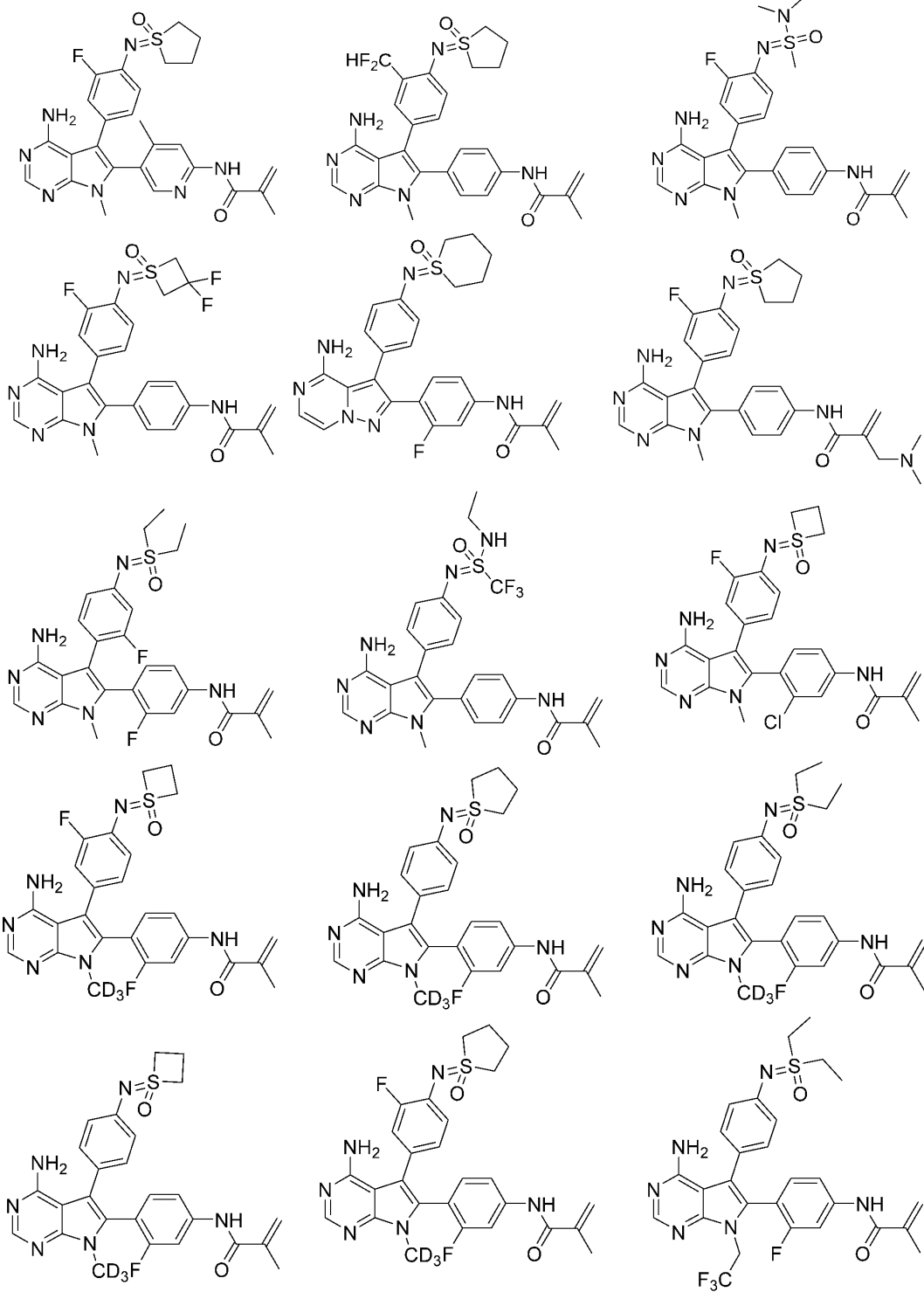


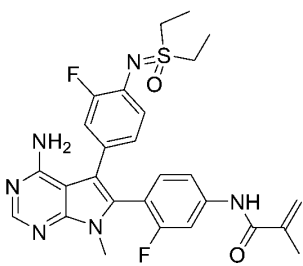
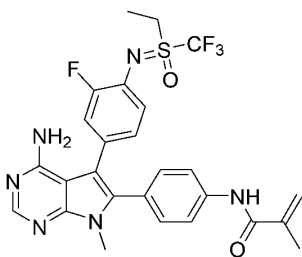
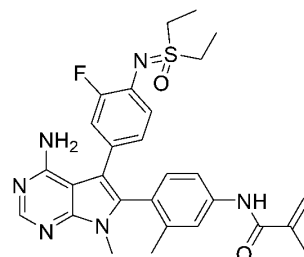
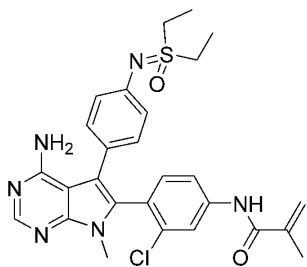
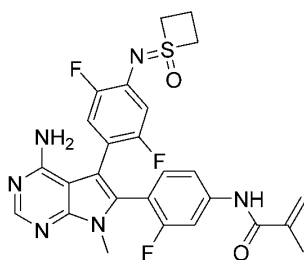
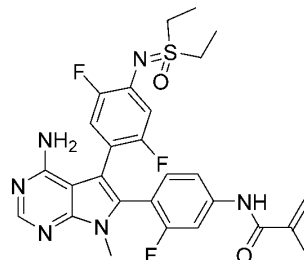
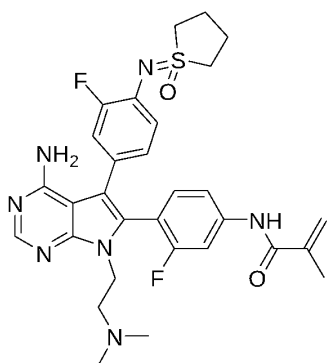
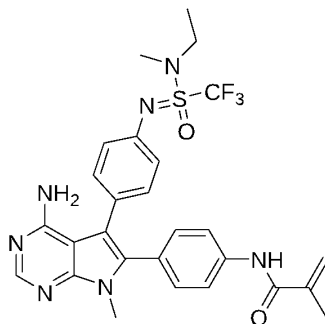
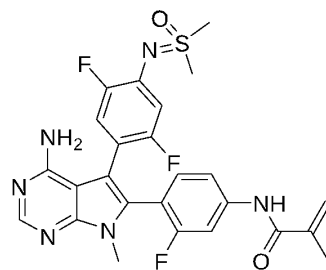
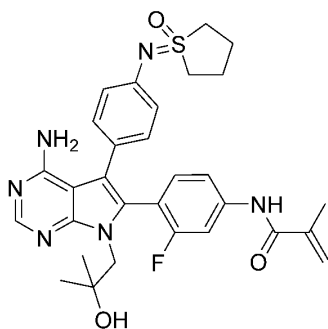
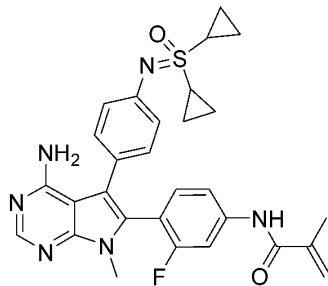
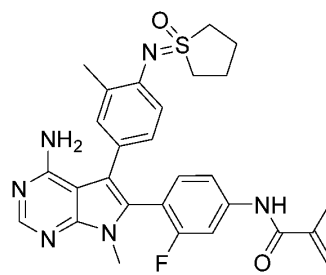
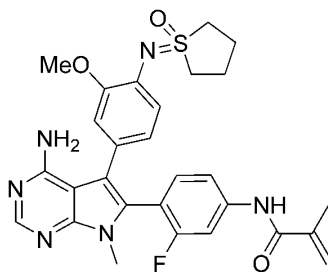
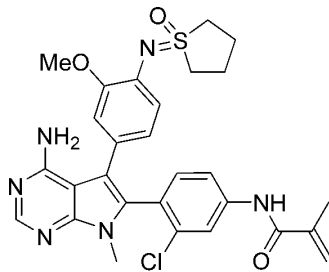
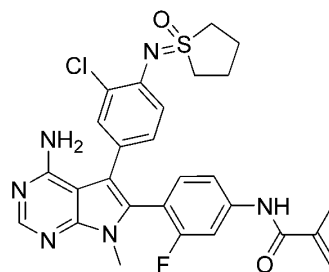


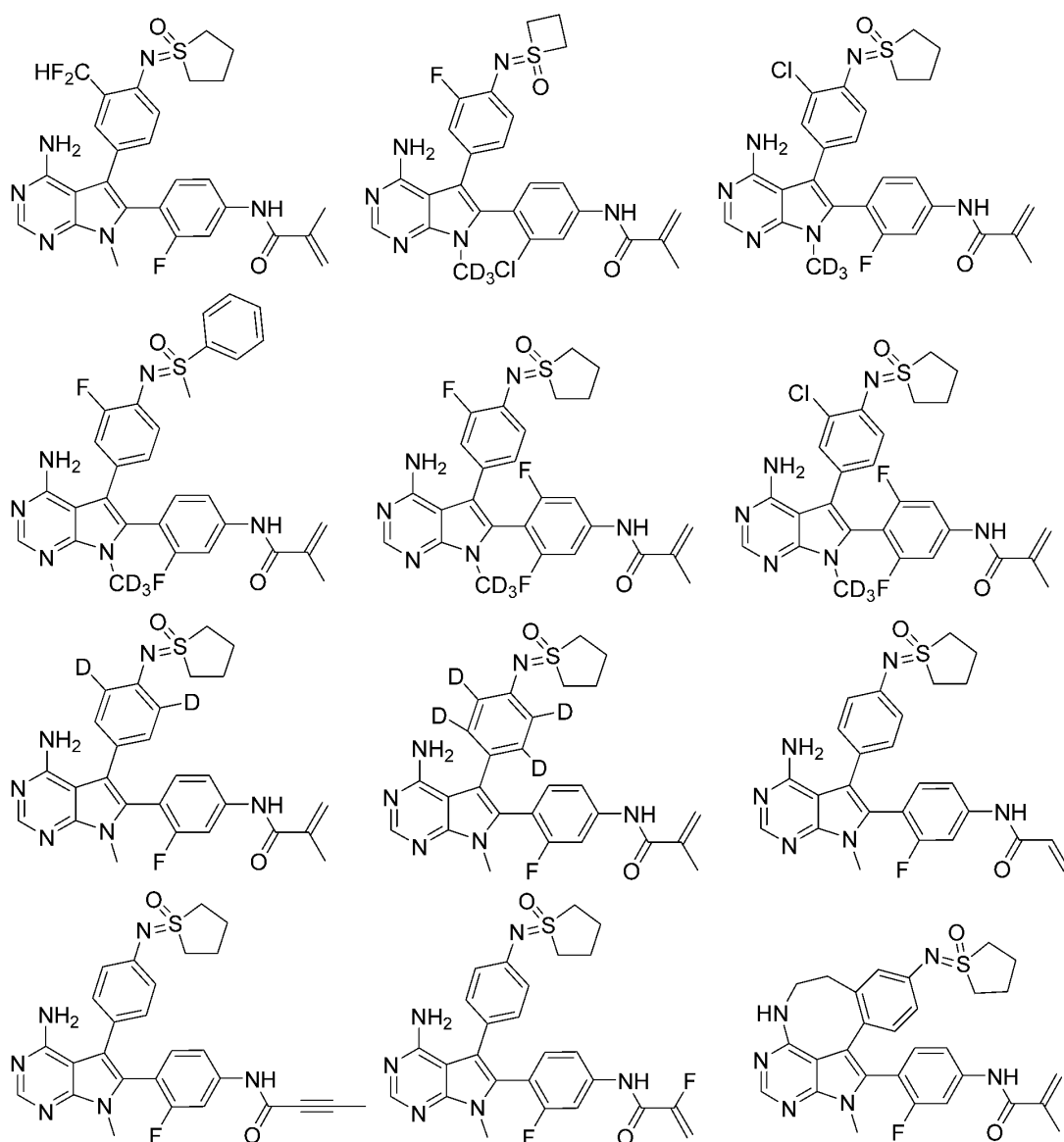












5 9、一种药物组合物，包括：

(1) 如权利要求 1 所述的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、或其药学上可接受的盐中的一种或多种；

(2) 一种或多种可药用的载体、赋形剂、佐剂、辅料和/或稀释剂。

10 在另一优选例中，所述的药物组合物用于治疗或预防 FGFR 的活性或表达量异常相关的疾病或病症；较佳地，所述的疾病或病症选自下组：胆管癌、肝癌、乳癌、前列腺癌、肺癌、甲状腺癌、胃癌、卵巢癌、直肠癌、子宫内膜癌或尿道上皮癌。

在另一优选例中，所述胆管癌为肝内胆管癌。

在另一优选例中，所述肝癌为肝细胞癌。

在另一优选例中，所述肺癌是肺鳞状细胞癌或非小细胞肺癌。

10、如权利要求 1 所述的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、或其药学上可接受的盐或它们的混合物的用途，其特征在于，用于制备治疗或预防 FGFR 的活性或表达量异常相关的疾病或病症的药物组合物。

在另一优选例中，所述的疾病或病症特定地与 FGFR 的亚型相关；较佳地，所述的 FGFR

5 亚型选自下组：FGFR2。