



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 113773304 B

(45) 授权公告日 2023.03.10

(21) 申请号 202110935894.3

(22) 申请日 2019.02.25

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 113773304 A

(43) 申请公布日 2021.12.10

(62) 分案原申请数据  
201910137524.8 2019.02.25

(73) 专利权人 江苏豪森药业集团有限公司  
地址 222047 江苏省连云港市经济技术开  
发区

(72) 发明人 赵军军 孙长安 蓝月 徐丹丹

(74) 专利代理机构 北京戈程知识产权代理有限  
公司 11314  
专利代理师 程伟

(51) Int.Cl.

C07D 403/04 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 106559991 A, 2017.04.05

WO 2016054987 A1, 2016.04.14

WO 2016054987 A1, 2016.04.14

CN 103702990 A, 2014.04.02

CN 103702990 A, 2014.04.02

审查员 张旋

权利要求书2页 说明书16页

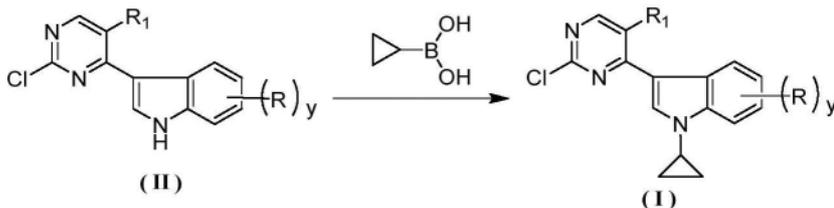
(54) 发明名称

抗耐药抗肿瘤EGFR抑制剂的制备方法

(57) 摘要

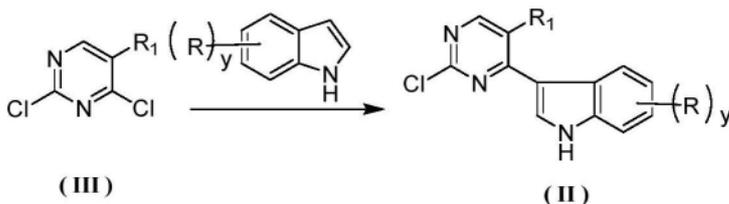
本发明涉及一种抗耐药抗肿瘤EGFR抑制剂的制备方法。具体地,本发明涉及一种通式(IV)所示化合物结构的4-(1-环丙基-1H-吡啶-3-基)-N-苯基嘧啶-2-胺衍生物的制备方法。本发明方法克服了现有技术中存在的缺陷,大大缩减了成本,所得产物纯度好、收率高、工艺可操作性强,工艺安全性也得到大幅提高。因此,本发明制备方法及其应用适合工业化应用。

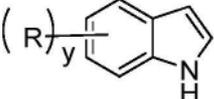
1. 一种制备通式 (I) 所示化合物的方法, 其特征在于, 包含以下步骤:



通式 (II) 所示化合物与环丙基硼酸偶联得到通式 (I) 所示;

所述制备通式 (II) 所示化合物的方法还包含以下步骤:



通式 (III) 所示化合物与  反应得到通式 (II) 所示化合物;

R 选自氢、氘、卤素、C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>1-8</sub>烷氧基、C<sub>3-8</sub>环烷基、3-8元杂环基或-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>;

R<sub>1</sub> 选自氢、氘、卤素、氰基、硝基、C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>1-8</sub>烷氧基、C<sub>3-8</sub>环烷基、三氟甲基或三氟甲氧基;

R<sup>a</sup> 选自氢、C<sub>1-8</sub>烷基或C<sub>1-8</sub>卤代烷基; 且

y 为 0、1、2、3 或 4。

2. 根据权利要求 1 所述的制备通式 (I) 所示化合物的方法, 其特征在于, 所述 R<sub>1</sub> 选自氢、卤素和三氟甲基。

3. 根据权利要求 1 所述的制备通式 (I) 所示化合物的方法, 其特征在于, 所述制备通式 (II) 所示化合物的方法还包括卤代烷基化镁试剂。

4. 根据权利要求 3 所述的制备通式 (I) 所示化合物的方法, 其特征在于, 所述制备通式 (II) 所示化合物的方法还包括甲基氯化镁试剂或甲基溴化镁试剂。

5. 根据权利要求 1 所述的制备通式 (I) 所示化合物的方法, 其特征在于, 偶联反应是在催化剂、碱性试剂和有机溶剂存在下进行。

6. 根据权利要求 5 所述的制备通式 (I) 所示化合物的方法, 其特征在于, 所述催化剂选自醋酸铜和 2,2'-联吡啶、氯化铜和 2,2'-联吡啶。

7. 根据权利要求 6 所述的制备通式 (I) 所示化合物的方法, 其特征在于, 所述催化剂选自醋酸铜和 2,2'-联吡啶。

8. 根据权利要求 5 所述的制备通式 (I) 所示化合物的方法, 其特征在于, 所述碱性试剂选自磷酸钾、碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸氢钾、氢氧化钠或氢氧化钾。

9. 根据权利要求 8 所述的制备通式 (I) 所示化合物的方法, 其特征在于, 所述碱性试剂选自碳酸钠或磷酸钾。

10. 根据权利要求 5 所述的制备通式 (I) 所示化合物的方法, 其特征在于, 所述有机溶剂选自乙腈、四氢呋喃、二甲基四氢呋喃、二甲基甲酰胺、二甲基亚砜、六甲基磷酰三胺、甲苯或二噁烷。

11. 根据权利要求10所述的制备通式(I)所示化合物的方法,其特征在于,所述有机溶剂选自乙腈、四氢呋喃、二甲基四氢呋喃、二甲基甲酰胺和二甲基亚砷。

12. 根据权利要求1所述的制备通式(I)所示化合物的方法,其特征在于,通式(I)所示化合物纯化包括以下步骤:通过乙酸乙酯/水分液萃取,浓缩至干,加入乙醇加热回流至溶解,降至室温搅拌析晶,其起始原料的式(II)化合物与乙醇的重量体积比为1g:3~10mL。

## 抗耐药抗肿瘤EGFR抑制剂的制备方法

[0001] 本申请是申请人为江苏豪森药业集团有限公司、申请日为2019年02月25日、申请号为201910137524.8、发明名称为“抗耐药抗肿瘤EGFR抑制剂的制备方法”的分案申请。

### 技术领域

[0002] 本发明属于药物合成领域,具体涉及一种4-(1-环丙基-1H-吡啶-3-基)-N-苯基嘧啶-2-胺衍生物的制备方法及其应用。

### 背景技术

[0003] EGFR(Epidermal Growth Factor Receptor)是跨膜蛋白酪氨酸激酶erbB受体家族的一员。通过与其配体-例如表皮生长因子(EGF)的结合,EGFR在细胞膜上可以形成同源二聚体,或者与家族中其他的受体(比如erbB2,erbB3,或erbB4)形成异源二聚体。这些二聚体的形成,可引起EGFR细胞内关键的酪氨酸残基磷酸化,从而激活细胞内多个下游的信号通路。这些细胞内信号通路在细胞增殖、生存及抗凋亡中起重要作用。EGFR信号传导通路失调,包括配体及受体的表达增高、EGFR基因扩增以及突变等,可促进细胞向恶性转化,并在肿瘤细胞的增殖、侵袭、转移以及血管形成中起重要作用。因此,EGFR是抗癌药物开发的合理靶点。

[0004] 第一代小分子EGFR抑制剂,包括吉非替尼(易瑞沙<sup>™</sup>)和厄洛替尼(特罗凯<sup>™</sup>),在肺癌治疗中显示出较好的疗效,已作为一线药物用于治疗伴随EGFR激活突变的非小细胞肺癌NSCLC(New England Journal of Medicine(2008)Vol.358,1160-74,Biochemical and Biophysical Research Communications(2004)Vol.319,1-11)。

[0005] 相对于野生型(WT)EGFR而言,激活突变型EGFR(包括L858R和外显子19缺失delE746\_A750)对三磷酸腺苷(ATP)亲和力下降,而对小分子抑制剂的亲和力增加,从而导致肿瘤细胞对第一代EGFR抑制剂例如吉非替尼或厄洛替尼的敏感性增加,达到靶向治疗的目的(Science[2004]第304期,1497-500;New England Journal of medicine[2004]第350期,2129-39)。

[0006] 然而,经第一代小分子EGFR抑制剂治疗10-12月后,几乎所有的NSCLC患者均产生对此类小分子抑制剂的抗药性。其耐药机制包括EGFR继发突变、旁通路激活等。其中半数患者的耐药是由于EGFR看门基因残基T790M的继发突变,从而降低了药物与靶点的亲和力而产生抗药性,造成肿瘤的复发或病情进展。

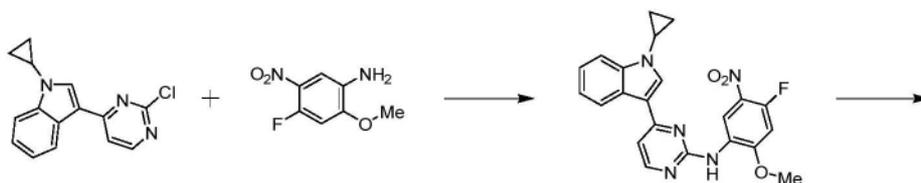
[0007] 鉴于这种突变在肺癌EGFR靶向治疗中产生耐药的重要性和普遍性,多家药物研发公司(辉瑞,BI,AZ等)试图开发第二代小分子EGFR抑制剂,通过抑制EGFR T790M突变株来达到治疗此类耐药的肺癌患者,但均因选择性差而以失败告终。即使afatinib已被FDA批准用于肺癌的治疗,但仅用于伴有EGFR激活突变患者的一线治疗;而对伴有EGFR T790M突变患者,由于afatinib对野生型EGFR具有更强的抑制作用,造成严重的皮肤和胃肠道毒性而限制了给药剂量,没有显示出治疗效果。

[0008] 因此,有必要开发第三代小分子EGFR抑制剂,能高选择性抑制EGFR T790M突变体,

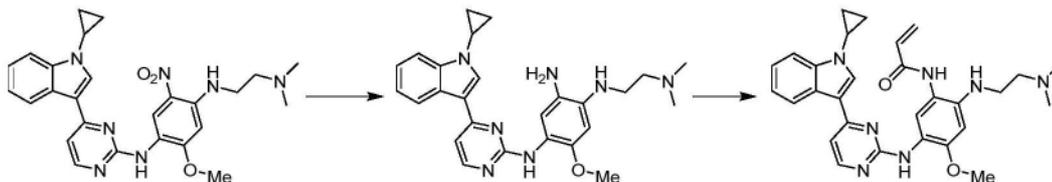
而对野生型EGFR没有或低度活性。由于这一高选择性,可以降低因野生型EGFR抑制引起的皮肤和胃肠道的损伤,以达到治疗EGFR T790M继发突变耐药的肿瘤。另外,保留对EGFR激活突变体(包括L858R EGFR、外显子19缺失de1E746\_A750)的抑制活性,也很有意义。由于对野生型EGFR抑制较弱,第三代EGFR抑制剂具有比第一代EGFR抑制剂更好的安全性,有望作为第一线治疗,在治疗伴随EGFR激活突变的NSCLC同时,也可清除初始治疗患者可能存在的少量EGFR T790T突变株,以延缓耐药的发生。

[0009] 肺癌是威胁人类健康的重大疾病,肺癌死亡已占有恶性肿瘤的首位。在我国,肺癌发病率逐年上升,每年新发病例近70万。在欧美,伴有EGFR激活性突变的肺癌病例占有NSCLC约10%;而在中国,此比例高达30%。因此,对EGFR靶点而言,中国具有更大的市场。

[0010] 2015年,江苏豪森公司在专利W02016054987中公开了一类4-取代-2-(N-(5-烯丙酰胺基)苯基)氨基)嘧啶衍生物,其中代表性化合物化学名称为:N-(5-((4-(1-环丙基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧苯基)丙烯酰基酰胺,制备方法如下:



[0011]



[0012] 该专利以3-(2-氯嘧啶-4-基)-1-环丙基-1H-吡啶为原料,制备N-(5-((4-(1-环丙基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧苯基)丙烯酰基酰胺,但由于原料难以大规模采购,不适合工业化大生产。

[0013] 而期刊J.Org.Lett.2008,10,1653-1655公布了一种环丙基硼酸和1H-吡啶衍生物为原料制备1-环丙基-1H-吡啶衍生物,但该方法存在以下缺陷:环丙基硼酸的用量大,而环丙基硼酸价格较贵,大大提升了反应成本,不合适大规模生产;该反应使用醋酸铜和DMAP为原料,但是DMAP具有高毒性和高刺激性,不适合大规模使用并且增加了环保压力;该反应使用了甲苯为溶剂,甲苯也具有强烈的刺激性;该反应在95℃的高温下进行,反应条件苛刻。

[0014] 为了解决现有技术中存在的问题,发明人在长期的研发过程中开发出一种新颖的制备通式(IV)所示化合物的方法,本发明反应条件温和,工艺成熟,质量稳定,非常适于工业应用。

[0015] 与现有技术相比,本发明具有以下优势:

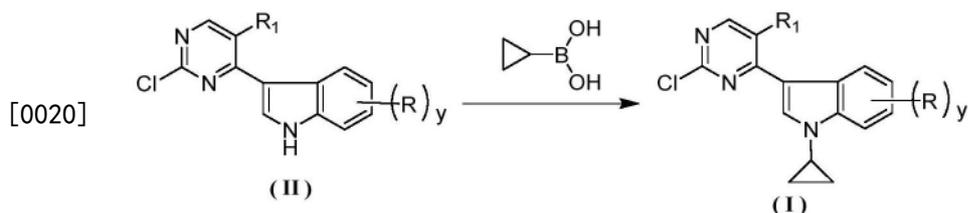
[0016] 1) 缩短了环丙基化反应时间,反应条件简单,无需控制水分,大大增加了反应的便利性;

[0017] 2) 去除硅胶纯化步骤,优化为重结晶后处理,操作周期大幅度缩短,大大减少了废固和废液的产生量,满足工业批量放大的要求;

[0018] 3) 提高了各中间体和终产物的收率和纯度。

## 发明内容

[0019] 本发明中涉及一种制备通式 (I) 所示化合物的方法, 包括如下步骤:



[0021] 通式 (II) 所示化合物与环丙基硼酸偶联得到通式 (I) 所示化合物;

[0022] 其中,

[0023] R选自氢、氘、卤素、 $C_{1-8}$ 烷基、 $C_{1-8}$ 烷氧基、 $C_{3-8}$ 环烷基、3-8元杂环基或 $-S(O)_2R^a$ ;

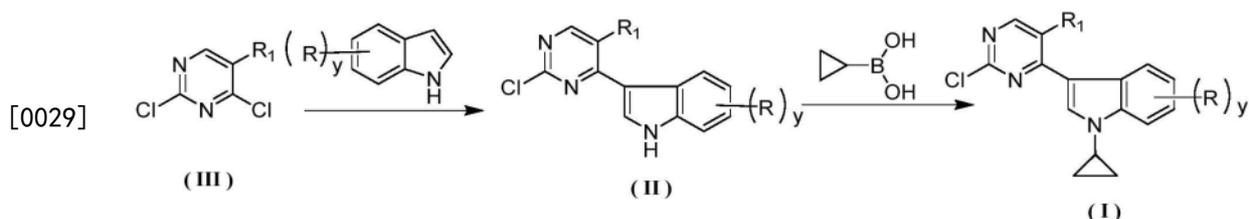
[0024]  $R_1$ 选自氢、氘、卤素、氰基、硝基、 $C_{1-8}$ 烷基、 $C_{1-8}$ 烷氧基、 $C_{3-8}$ 环烷基、三氟甲基或三氟甲氧基; 优选氢、卤素和三氟甲基;

[0025]  $R^a$ 选自氢、 $C_{1-8}$ 烷基或 $C_{1-8}$ 卤代烷基; 且

[0026] y为0、1、2、3或4。

[0027] 通式 (II) 所示化合物与环丙基硼酸的摩尔比为1:1~5, 优选1:1~2.5。

[0028] 进一步的, 包含以下步骤,



[0030] 1) 通式 (III) 所示化合物与吲哚反应得到通式 (II) 所示化合物;

[0031] 2) 通式 (II) 所示化合物与环丙基硼酸偶联得到通式 (I) 所示化合物;

[0032] 其中,

[0033] R、 $R_1$ 和y的定义如通式 (I) 所述。

[0034] 步骤1) 中还包括格式试剂, 选自卤代烷基化镁试剂, 优选甲基氯化镁或甲基溴化镁。更优选地, 通式 (III) 所示化合物与格式试剂的摩尔比为1:2~5, 优选1:2~3;

[0035] 格式试剂的浓度为2~4mol/L;

[0036] 反应溶剂为四氢呋喃或其衍生物, 优选四氢呋喃或2-甲基四氢呋喃。

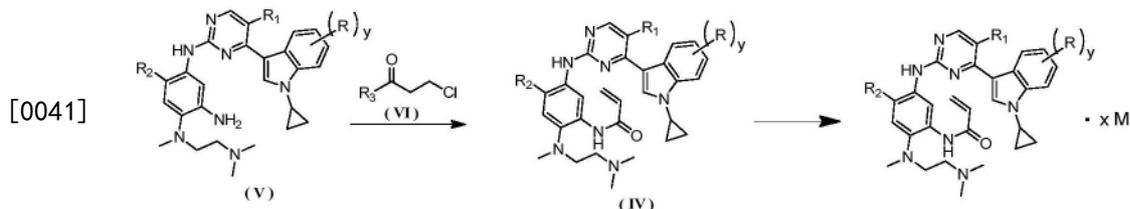
[0037] 作为进一步优选的方案, 所述的通式 (I) 所示化合物的制备方法, 偶联反应是在催化剂、碱性试剂和有机溶剂存在下进行, 反应温度为50℃~65℃; 优选60℃。

[0038] 作为进一步优选的方案, 所述的通式 (I) 所示化合物的制备方法, 该偶联反应中所述的催化剂选自醋酸铜、卤化铜或和联吡啶; 优选醋酸铜和2,2'-联吡啶; 所述的碱性试剂选自磷酸钾、碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸氢钾、氢氧化钠或氢氧化钾; 优选碳酸钠和磷酸钾; 所述的有机溶剂选自乙腈、四氢呋喃、二甲基四氢呋喃、二甲基甲酰胺、二甲基亚砜、六甲基磷酰三胺、甲苯或二噁烷; 优选乙腈、四氢呋喃、二甲基四氢呋喃、二甲基甲酰胺和二甲基亚砜。更优选地, 通式 (II) 所示化合物与有机溶剂的质量/体积比为1:5~20 (g/mL), 优选1:8~15。

[0039] 作为进一步优选的方案, 所述的通式 (I) 所示化合物的制备方法, 该反应加入的通

式 (II) 所示化合物与环丙基硼酸、醋酸铜、联吡啶和碱性试剂的摩尔比为 1:1~1.2, 1:1~1.2, 1:1~1.2 和 1:2~2.4。

[0040] 本专利还涉及一种制备通式 (IV) 所示化合物的方法, 包含以下步骤,



[0042] 通式 (V) 所示化合物与通式 (VI) 所示化合物在一定温度和碱试剂存在下反应得到通式 (IV) 所示化合物; 任选进一步与酸性试剂 M 反应, 生成相应的盐;

[0043] 其中,

[0044] x 为 1、2、3、4 或 5;

[0045] M 选自有机酸或无机酸; 有机酸选自三氟乙酸、三氯乙酸、甲磺酸、三氟甲磺酸、对甲苯磺酸、对甲苯磺酸水合物、邻甲苯磺酸、樟脑磺酸、甲酸、醋酸或其混合物; 无机酸选自盐酸、硫酸、磷酸、氢溴酸、氢氟酸、氢碘酸或其混合物; 优选甲磺酸、三氟甲磺酸、对甲苯磺酸、对甲苯磺酸水合物或邻甲苯磺酸;

[0046]  $R_2$  选自  $C_{1-8}$  烷氧基、 $C_{1-8}$  卤代烷氧基或  $C_{3-8}$  环烷氧基, 其中所述的  $C_{1-8}$  烷氧基和  $C_{3-8}$  环烷氧基任选进一步被一个或多个选自卤素、羟基、 $C_{1-8}$  烷基、 $C_{1-8}$  烷氧基、 $C_{3-8}$  环烷基或  $C_{3-8}$  环烷氧基的取代基所取代;

[0047]  $R_3$  选自羟基或氯;

[0048] R、 $R_1$  和 y 的定义如通式 (I) 所述;

[0049] 所述的温度选自  $-10^{\circ}\text{C}$ ~ $60^{\circ}\text{C}$ ; 优选  $0^{\circ}\text{C}$ ~ $30^{\circ}\text{C}$ , 更优选  $0^{\circ}\text{C}$ ~ $5^{\circ}\text{C}$ 。

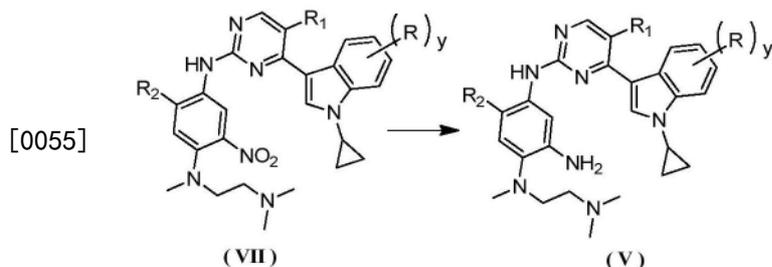
[0050] 通式 (V) 所示化合物与通式 (VI) 所示化合物的摩尔比为 1:1~3, 优选 1:1.2~2。

[0051] 通式 (VI) 所示化合物与 M 的摩尔比 1:1~2, 优选 1:1~1.2。

[0052] 所述的碱试剂选自碳酸钾、碳酸钠、碳酸铯、磷酸钾、碳酸氢钠、碳酸氢钾、氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂、醋酸钠或其混合物; 优选氢氧化钠或氢氧化钾。

[0053] 所述的酸性试剂选自有机酸或无机酸; 有机酸选自三氟乙酸、三氯乙酸、甲磺酸、三氟甲磺酸、对甲苯磺酸、对甲苯磺酸水合物、邻甲苯磺酸、樟脑磺酸、甲酸、醋酸或其混合物; 无机酸选自盐酸、硫酸、磷酸、氢溴酸、氢氟酸、氢碘酸或其混合物; 优选甲磺酸、三氟甲磺酸、对甲苯磺酸、对甲苯磺酸水合物或邻甲苯磺酸。

[0054] 作为进一步优选的方案, 所述的制备通式 (IV) 所示化合物的方法, 包含以下步骤,



[0056] 通式 (VII) 所示化合物在氢气和还原剂存在的条件下进行还原反应, 得到通式 (V) 所示化合物;

[0057] 其中，

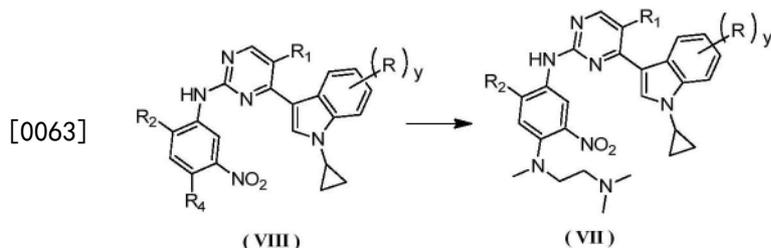
[0058]  $R$ 、 $R_1$ 和 $y$ 如通式(I)所述；

[0059]  $R_2$ 如通式(IV)所述；

[0060] 所述的还原剂选自Pd/C、Raney-Ni、Pd(OH)<sub>2</sub>或PtO<sub>2</sub>；优选Raney-Ni。

[0061] 通式(VII)所示化合物和还原剂的重量比为1~5:1，优选1.5~2:1，反应溶剂为四氢呋喃和乙醇的混合溶液，其中二者比例为1.5~3:1。

[0062] 作为进一步优选的方案，所述的制备通式(IV)所示化合物的方法，包含以下步骤，



[0064] 通式(VIII)所示化合物与N,N,N'-三甲基乙二胺在一定温度和碱性试剂存在下进行反应，得到通式(VII)所示化合物；

[0065] 其中，

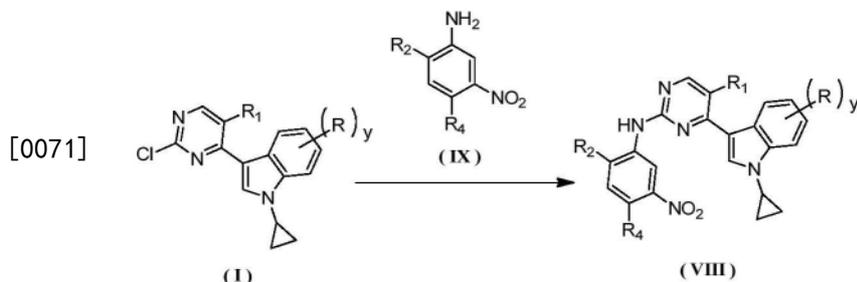
[0066]  $R_4$ 如选自卤素；优选氟原子；

[0067]  $y$ 、 $R$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 和 $R_4$ 如通式(IV)所述；

[0068] 所述的温度选自80℃~90℃；优选在85℃~90℃的温度下进行；

[0069] 所述的碱性试剂选自三甲胺、三乙胺、吡啶、哌啶、二异丙基乙胺、吗啉或其混合物；优选三乙胺和二异丙基乙胺。

[0070] 作为进一步优选的方案，所述的制备通式(IV)所示化合物的方法，包含以下步骤，



[0072] 通式(I)所示化合物与通式(IX)所示化合物，一定温度下，在酸类试剂和醇类溶剂存在的条件下进行反应，得到通式(VIII)所示化合物；

[0073] 其中，

[0074]  $y$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 和 $R_4$ 如通式(IV)所述；

[0075] 所述的温度选自100℃~120℃；优选110℃~120℃；

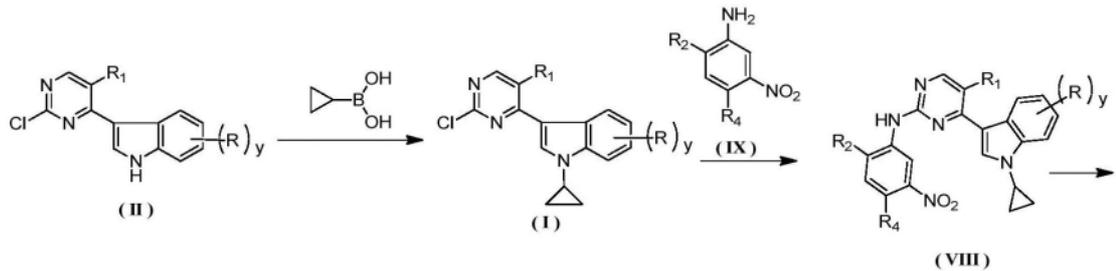
[0076] 所述的酸类试剂为有机酸或无机酸；有机酸选自三氟乙酸、三氯乙酸、甲磺酸、三氟甲磺酸、对甲苯磺酸、对甲苯磺酸水合物、邻甲苯磺酸、樟脑磺酸、甲酸、醋酸或其混合物；无机酸选自盐酸、硫酸、磷酸、氢溴酸、氢氟酸、氢碘酸或其混合物；优选甲磺酸、三氟甲磺酸、对甲苯磺酸、对甲苯磺酸水合物或邻甲苯磺酸；

[0077] 通式(I)所示化合物与通式(IX)所示化合物的摩尔比为1:1~1.2；

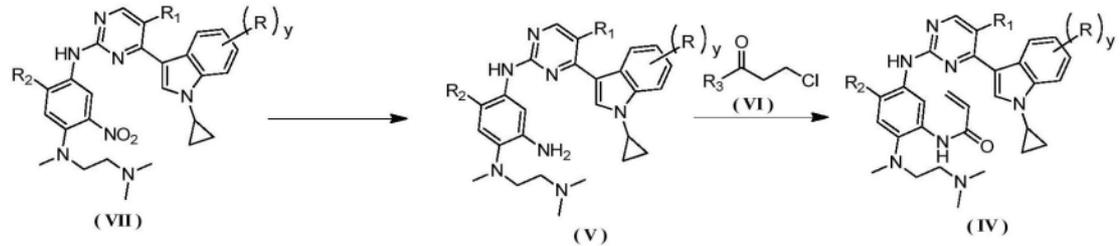
[0078] 通式(I)所示化合物与酸类试剂的摩尔比1:1~1.5；

[0079] 所述的醇类溶剂选自甲醇、乙醇、异丙醇、叔丁醇戊醇、2-戊二醇或其混合物。

[0080] 作为进一步优选的方案,所述的制备通式 (IV) 所示化合物的方法,包含以下步骤,



[0081]



[0082] 1) 通式 (II) 所示化合物与环丙基硼酸偶联得到通式 (I) 所示化合物;

[0083] 2) 通式 (I) 所示化合物与通式 (IX) 所示化合物,一定温度下,在酸类试剂和醇类溶剂存在的条件下进行反应,得到通式 (VIII) 所示化合物;

[0084] 3) 通式 (VIII) 所示化合物与N,N,N'-三甲基乙二胺在一定温度和碱性试剂存在的条件下进行反应,得到通式 (VII) 所示化合物;

[0085] 4) 通式 (VII) 所示化合物在氢气和还原剂存在的条件下进行还原反应,得到通式 (V) 所示化合物;

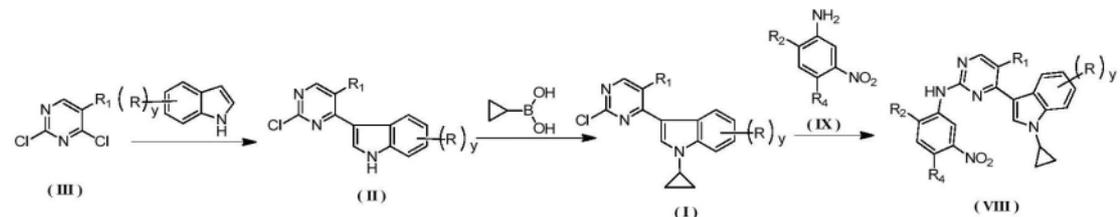
[0086] 5) 通式 (V) 所示化合物与通式 (VI) 所示化合物在一定温度和碱试剂存在的条件下反应得到通式 (IV) 所示化合物,任选进一步与酸性试剂反应,生成相应的盐;

[0087] 其中,

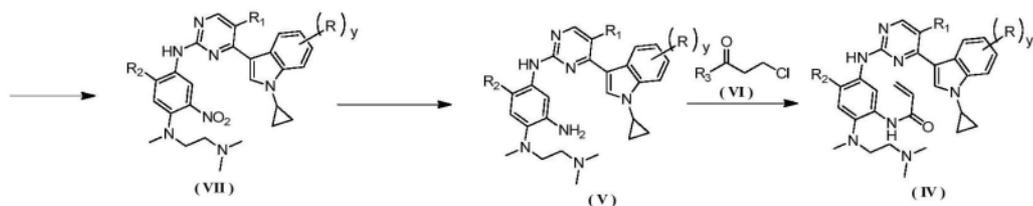
[0088]  $y$ 、 $R$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 和 $R_4$ 如通式 (IV) 所述;

[0089] 以上步骤中酸类试剂、醇类溶剂、碱性试剂、碱试剂和还原剂的定义如本专利中相同步骤所述。

[0090] 作为进一步优选的方案,所述的制备通式 (IV) 所示化合物的方法,包含权利要求1所述制备通式 (I) 所述的步骤,其合成路线如下,



[0091]



[0092] 1) 通式 (III) 所示化合物与吡唑或其类似物反应得到通式 (II) 所示化合物;

[0093] 2) 通式 (II) 所示化合物与环丙基硼酸偶联得到通式 (I) 所示化合物;

[0094] 3) 通式 (I) 所示化合物与通式 (IX) 所示化合物, 一定温度下, 在酸类试剂和醇类溶剂存在的条件下进行反应, 得到通式 (VIII) 所示化合物;

[0095] 4) 通式 (VIII) 所示化合物与 N,N,N'-三甲基乙二胺在一定温度和碱性试剂存在的条件下进行反应, 得到通式 (VII) 所示化合物;

[0096] 5) 通式 (VII) 所示化合物在氢气和还原剂存在的条件下进行还原反应, 得到通式 (V) 所示化合物;

[0097] 6) 通式 (V) 所示化合物与通式 (VI) 所示化合物在一定温度和碱试剂存在的条件下反应得到通式 (IV) 所示化合物, 任选进一步与酸性试剂反应, 生成相应的盐;

[0098] 其中,

[0099]  $y$ 、 $R$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$  和  $R_4$  如通式 (IV) 所述;

[0100] 以上步骤中酸类试剂、醇类溶剂、碱性试剂、碱试剂和还原剂的定义如本专利中相同步骤所述。

[0101] 本发明进一步涉及一种制备通式 (IV) 所示化合物的方法, 该方法可进一步用于制备通式 (IV) 所示化合物在药学上可接受的盐, 所述的药学上可接受的盐为甲磺酸盐。

[0102] 本发明所述制备通式 (IV) 所示化合物在药学上可接受的盐的方法, 通式 (IV) 所示化合物的甲磺酸盐的成盐过程的溶剂体系为丙酮与水形成的溶剂体系或乙酸乙酯与乙醇形成的溶剂体系。

[0103] 另一方面, 本发明还在于提供一种通式 (I) 化合物, 特别是 3-(2-氯嘧啶-4-基)-1-环丙基-1H-吡啶的纯化方法, 将产物通过乙酸乙酯/水分液萃取, 浓缩至干。加入乙醇加热回流至溶解, 降至室温搅拌析晶。

[0104] 优选地, 式 (II) 化合物与乙醇的重量体积比为 1:3~10 (g/mL)。

## 具体实施方式

[0105] 详细说明: 除非有相反陈述, 下列用在说明书和权利要求书中的术语具有下述含义。

[0106] “ $C_{1-8}$ 烷基”指包括 1 至 8 个碳原子的直链烷基和含支链烷基, 烷基指饱和的脂族烃基团, 进一步包括 1 至 6 个碳原子的直链烷基和含支链烷基, 烷基指饱和的脂族烃基团, 更进一步包括 1 至 3 个碳原子的直链烷基和含支链烷基, 烷基指饱和的脂族烃基团, 例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基等。

[0107] “ $C_{1-8}$ 烷氧基”指含 1-8 个碳的烷基氧基, 进一步含 1-6 个碳的烷基氧基, 更进一步含 1-3 个碳的烷基氧基, 非限制性实施例包含甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基等。

[0108] “环烷基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基, “ $C_{3-8}$ 环烷基”指包括 3 至 8 个碳原子的环烷基, 进一步包括 3 至 6 个碳原子的环烷基。

[0109] “杂环基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基, 其包含 3 至 20 个环原子, 其中一个或多个环原子为选自氮、氧或 S (O)<sub>m</sub> (其中 m 是整数 0 至 2) 的杂原子, 但不包括 -O-O-、-O-S- 或 -S-S- 的环部分, 其余环原子为碳。优选包含 3 至 12 个环原子, 其中 1~4 个是杂原子; 更优选包含 3 至 8 个环原子; 最优选包含 3 至 8 个环原子。单环杂环基的非限制性实例包括吡咯烷基、咪唑烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、二氢咪唑基、二氢呋喃基、二氢吡唑基、二氢

吡咯基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、高哌嗪基、吡喃基等，多环杂环基包括螺环、稠环和桥环的杂环基；其中涉及到的螺环、稠环和桥环的杂环基任选与其他基团通过单键相连接，或者通过环上的任意两个或者两个以上的原子与其他环烷基、杂环基、芳基和杂芳基进一步并环连接。

[0110] “卤代烷基”指被一个或多个卤素取代的烷基，其中烷基如上所定义。

[0111] “卤代烷氧基”指被一个或多个卤素取代的烷氧基，其中烷氧基如上所定义。

[0112] “醇类溶剂”是指分子中含有羟基的烷烃化合物，例如甲醇、乙醇、异丙醇。

[0113] 下面结合实施例对本发明做进一步详细、完整地说明，但决非限制本发明，本发明也并非仅局限于实施例的内容。

[0114] 本发明的化合物结构是通过核磁共振 (NMR) 或/和液质联用色谱 (LC-MS) 来确定的。NMR化学位移 ( $\delta$ ) 以百万分之一 (ppm) 的单位给出。NMR的测定是用Bruker AVANCE-400核磁仪，测定溶剂为氘代二甲基亚砷 (DMSO- $d_6$ )，氘代甲醇 ( $CD_3OD$ ) 和氘代氯仿 ( $CDCl_3$ ) 内标为四甲基硅烷 (TMS)。

[0115] 液质联用色谱LC-MS的测定用Agilent 1200Infinity Series质谱仪。HPLC的测定使用安捷伦1200DAD高压液相色谱仪 (Sunfire C18 150×4.6mm色谱柱) 和Waters 2695-2996高压液相色谱仪 (G1分钟i C18 150×4.6mm色谱柱)。

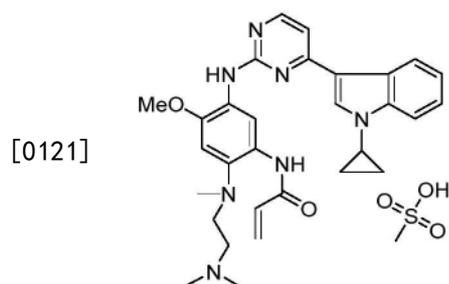
[0116] 薄层层析硅胶板使用烟台黄海HSGF254或青岛GF254硅胶板，TLC采用的规格是0.15mm~0.20mm，薄层层析分离纯化产品采用的规格是0.4mm~0.5mm。柱层析一般使用烟台黄海硅胶200~300目硅胶为载体。

[0117] 本发明实施例中的起始原料是已知的并且可以在市场上买到，或者可以采用或按照本领域已知的方法来合成。

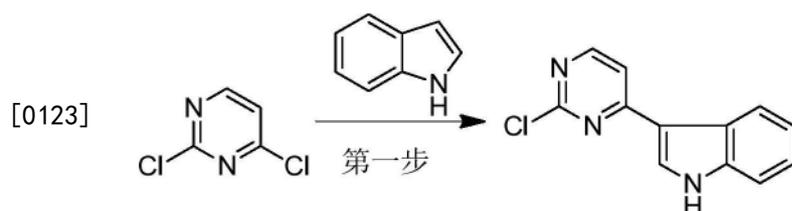
[0118] 在无特殊说明的情况下，本发明的所有反应均在连续的磁力搅拌下，在干燥氮气或氩气氛下进行，溶剂为干燥溶剂。

[0119] 实施例1

[0120] N- (5- ((4- (1-环丙基-1H-吡啶-3-基) 嘧啶-2-基) 氨基) -2- ((2- (二甲氨基) 乙基) (甲基) 氨基) -4-甲氧苯基) 丙烯酰基酰胺甲磺酸盐的制备



[0122] 第一步: 3- (2-氯嘧啶-4-基) -1H-吡啶的制备



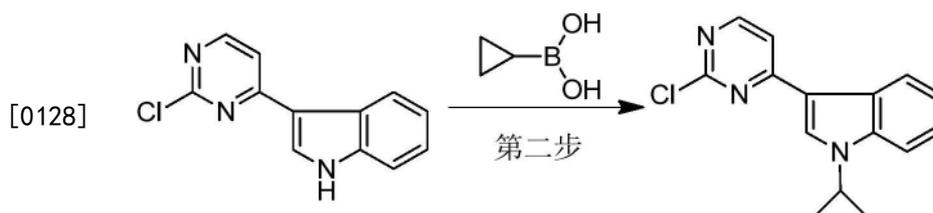
[0124] 将吡啶 (236.0g, 2.02mol)，四氢呋喃 (1200mL) 加入到反应瓶中。冷却到0℃，氮气

保护,慢慢往体系中滴加甲基溴化镁(672mL,3mol/L 2-甲基四氢呋喃溶液)。滴加完毕,搅拌1小时。加入2,4-二氯嘧啶(120.0g,0.81mol),搅拌1小时。加热至内温70℃,在此温度下搅拌反应5h,停止加热,冷却至室温。向反应瓶中加入乙酸乙酯(600mL),再加入饱和氯化铵水溶液(1200mL)。搅拌分层,保留有机相。水相用乙酸乙酯萃取,合并有机相,加入无水硫酸钠,室温搅拌,过滤,滤液减压浓缩干,得到黄色固体。向其中加入乙酸乙酯(1200mL),升温至固体溶清,再往其中滴加正庚烷(1200mL)。滴加完毕,冷却到室温。过滤,烘干,得到浅黄色固体3-(2-氯嘧啶-4-基)-1H-吡咯(123.0g),收率66.5%,HPLC纯度99.6%。

[0125]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 12.11 (s, 1H), 8.54-8.53 (m, 2H), 8.45-8.42 (m, 1H), 7.92 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.53-7.50 (m, 1H), 7.27-7.22 (m, 2H) .

[0126] MS m/z (ESI) : 230 [M+H] $^+$ .

[0127] 第二步:3-(2-氯嘧啶-4-基)-1-环丙基-1H-吡咯的制备



[0129] 将3-(2-氯嘧啶-4-基)-1H-吡咯(72.0g,0.313mol),环丙基硼酸(32.1g,0.376mol),醋酸铜(57.0g,0.313mol),2,2'-联吡啶(49.2g,0.313mol),碳酸钠(66.6g,0.626mol),四氢呋喃(720mL)加入到反应瓶中,升温至60℃。在此温度下搅拌10小时,反应完全。过滤,滤饼用乙酸乙酯洗涤,滤液减压浓缩干。向残留物中加入乙酸乙酯(860mL),水(720mL),搅拌,分层,分出有机相。向有机相中加入饱和氯化钠溶液(300mL),搅拌,分层,有机层用无水硫酸钠干燥,过滤,滤液浓缩至干,得到褐色固体。向固体中加入乙醇(300mL),加热至回流,搅拌溶清,慢慢降至室温搅拌析晶。过滤,滤饼烘干,得到产品3-(2-氯嘧啶-4-基)-1-环丙基-1H-吡咯,浅黄色固体72.6g,收率85.7%,HPLC纯度99.9%。

[0130]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.55-8.53 (m, 2H), 8.45 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.93 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.69 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.35-7.28 (m, 2H), 3.65-3.60 (m, 1H), 1.17-1.13 (m, 2H), 1.11-1.06 (m, 2H) .

[0131] MS m/z (ESI) : 270 [M+H] $^+$ .

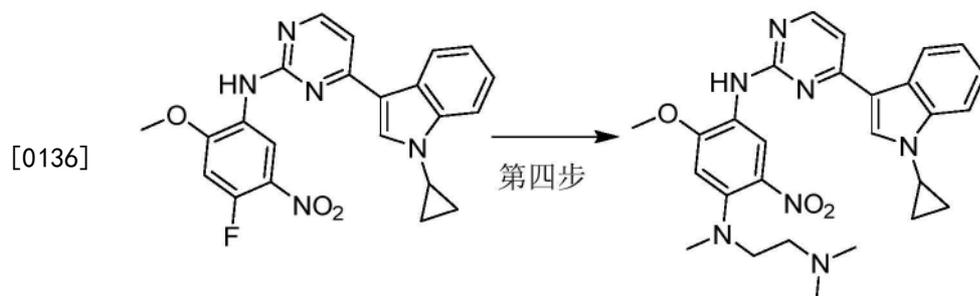
[0132] 第三步:4-(1-环丙基-1H-吡咯-3-基)-N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)嘧啶-2-胺的制备



[0134] 25℃下,氮气保护下,依次加3-(2-氯嘧啶-4-基)-1-环丙基-1H-吡咯(95g)、4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯胺(68.8g)至三口瓶(2L)中,依次加入2-戊醇(800mL)、TsOH·H<sub>2</sub>O(80.4g),开启搅拌,调温至内温110℃回流;搅拌4小时后,降温至30℃,过滤,滤饼用2-戊醇(200mL)浸泡并洗涤,再用石油醚洗涤两遍(300mL×2);取出滤饼,65℃真空干燥2小时至恒

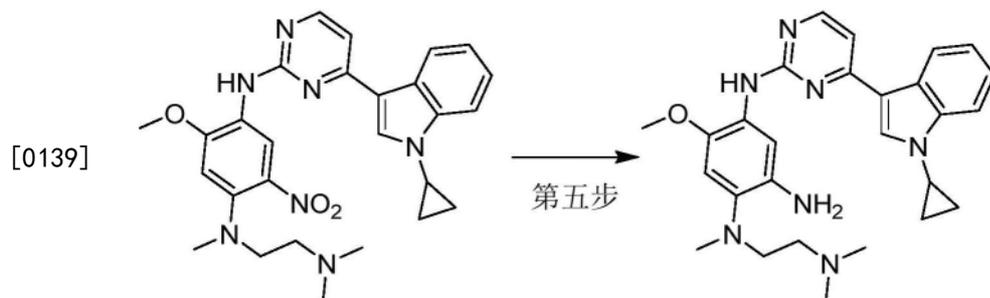
重,得4-(1-环丙基-1H-吡啶-3-基)-N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)吡啶-2-胺(132g),纯度99.5%,收率89.4%。

[0135] 第四步: $N^1$ -(4-(1-环丙基-1H-吡啶-3-基)吡啶-2-基)- $N^4$ -(2-(二甲氨基)乙基)-2-甲氧基- $N^4$ -甲基-5-硝基苯-1,4-二胺的制备



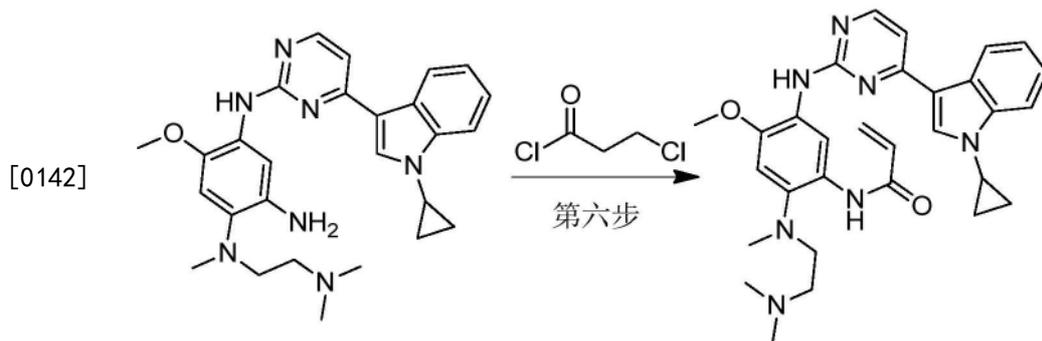
[0137] 25℃下,氮气保护下,加二甲基乙酰胺(400mL)至三口瓶(3L)中,搅拌,依次加入化合物4-(1-环丙基-1H-吡啶-3-基)-N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)吡啶-2-胺(131g)、二异丙基乙胺(121g)和N,N,N'-三甲基乙二胺(48g),调温至85℃;搅拌3小时后缓慢加水(400mL),保持内温80℃,2小时后,自然冷却至25℃,16小时后,缓慢加水(1200mL),保温搅拌1小时,调温至5℃,保温1小时;过滤,滤饼用水(200mL×2)洗涤一遍,再用石油醚(200mL×2)洗涤两遍;取出滤饼,60℃真空干燥3小时至恒重,得化合物 $N^1$ -(4-(1-环丙基-1H-吡啶-3-基)吡啶-2-基)- $N^4$ -(2-(二甲氨基)乙基)-2-甲氧基- $N^4$ -甲基-5-硝基苯-1,4-二胺(138.7g),收率88.5%,纯度99.4%。

[0138] 第五步: $N^1$ -(4-(1-环丙基-1H-吡啶-3-基)吡啶-2-基)- $N^1$ -(2-(二甲氨基)乙基)-5-甲氧基- $N^1$ -甲基苯-1,2,4-三胺的制备



[0140] 25℃下,加四氢呋喃(650mL)、乙醇(350mL)至三口瓶(2L)中,开启搅拌,依次加入化合物 $N^1$ -(4-(1-环丙基-1H-吡啶-3-基)吡啶-2-基)- $N^4$ -(2-(二甲氨基)乙基)-2-甲氧基- $N^4$ -甲基-5-硝基苯-1,4-二胺(138.7g)和雷尼镍(85g),氢气置换反应体系三遍,氢气袋保护;搅拌24小时后,停止搅拌,过滤,滤饼用乙醇洗涤两遍(100mL×2),四氢呋喃(100mL×2)洗涤两遍;向上述滤液加入活性炭(20g),调温至70℃,搅拌2小时;趁热过滤,减压脱除溶剂,得化合物 $N^1$ -(4-(1-环丙基-1H-吡啶-3-基)吡啶-2-基)- $N^1$ -(2-(二甲氨基)乙基)-5-甲氧基- $N^1$ -甲基苯-1,2,4-三胺(130g)。

[0141] 第六步:N-(5-((4-(1-环丙基-1H-吡啶-3-基)吡啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧苯基)丙烯酰基酰胺的制备

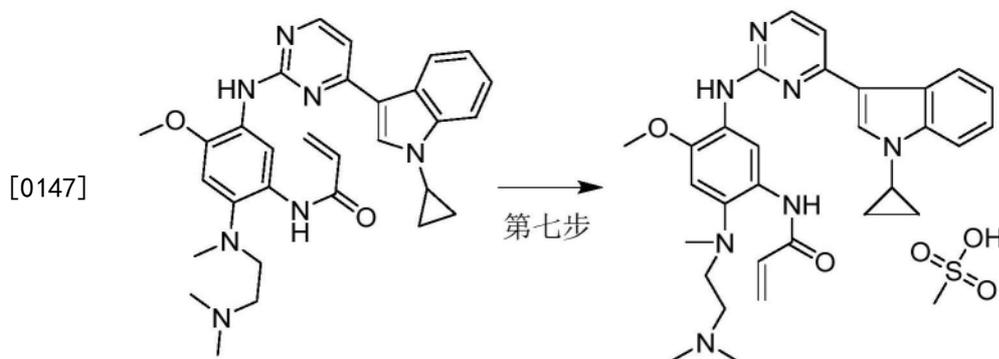


[0143] 25℃下,氮气保护下,加四氢呋喃(1200mL)、 $N^4$ -(4-(1-环丙基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-2-基)- $N^1$ -(2-(二甲氨基)乙基)-5-甲氧基- $N^1$ -甲基苯-1,2,4-三胺(130g)至三口瓶(3L)中,开启搅拌,调温至0℃,缓慢加3-氯丙酰氯(52.7g)的四氢呋喃(100mL)溶液,调温至25℃,缓慢加入正庚烷(1300mL),搅拌30分钟;过滤,滤饼用正庚烷(500mL)洗涤,取出滤饼转移至三口瓶(3L)中,加入四氢呋喃(1300mL),加入氢氧化钾(93.1g)的水溶液(257mL),调温至70℃回流;搅拌25小时后,调温至25℃,分出上层四氢呋喃层,向水层缓慢加入饱和氯化铵水溶液(450mL)至水相pH=8,加入乙酸乙酯(1.3L)萃取,搅拌5分钟后,分出上层有机层;合并上述有机层,向有机层加入饱和氯化钠水溶液(500mL)洗涤,向分出的有机层加入无水硫酸钠(100g)干燥,过滤,用乙酸乙酯(100mL)洗涤滤饼,向滤液加入活性炭(13g),回流2小时后,过滤,用乙酸乙酯(100mL)洗涤滤饼;滤液减压除去溶剂后,得化合物N-(5-((4-(1-环丙基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧苯基)丙烯酰基酰胺(129g),收率88.8%,纯度99%。

[0144]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 9.78 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.39 (d,  $J=5.3\text{Hz}$ , 1H), 8.11 (d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 1H), 7.74-7.55 (m, 2H), 7.18 (d,  $J=5.3\text{Hz}$ , 1H), 6.76 (s, 1H), 6.62 (dd,  $J=16.8, 10.1\text{Hz}$ , 1H), 6.46 (dd,  $J=16.9, 1.9\text{Hz}$ , 1H), 6.24 (m, 1H), 5.80-5.59 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.55-3.34 (m, 1H), 3.02 (t,  $J=5.8\text{Hz}$ , 2H), 2.68 (s, 3H), 2.57 (t,  $J=5.7\text{Hz}$ , 2H), 2.42 (s, 6H), 1.24-1.17 (m, 2H), 1.14-1.04 (m, 2H) .

[0145] MS  $m/z$  (ESI): 526.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0146] 第七步: N-(5-((4-(1-环丙基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧苯基)丙烯酰基酰胺甲磺酸盐的制备

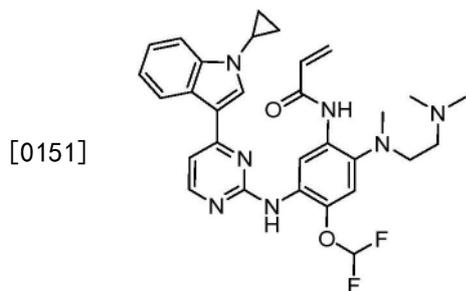


[0148] 25℃下,氮气保护下,加N-(5-((4-(1-环丙基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧苯基)丙烯酰基酰胺(111.9g)至三口瓶中(2L),加丙酮(1000mL)和水(22.4mL),升温至内温55℃,全部溶清,缓慢滴加含有甲磺酸

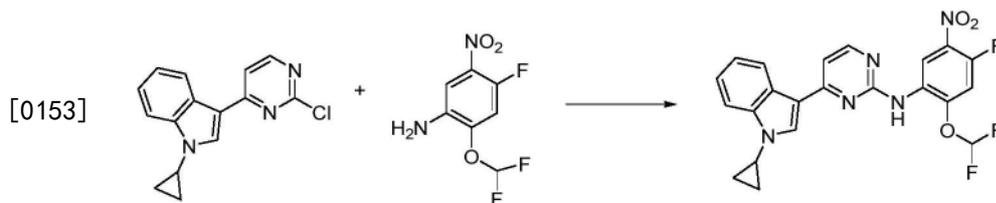
(19.3g)的丙酮(110mL)溶液,滴加时保持内温55℃,保温搅拌30分钟;自然降温,3小时后降温至25℃,保温搅拌30分钟,调温至5℃,保温搅拌1小时;过滤,滤饼用丙酮洗涤两遍(300mL×2),80℃真空干燥5小时至恒重得N-(5-((4-(1-环丙基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧苯基)丙烯酰基酰胺甲磺酸盐(109g),收率82.3%,纯度99.4%。

[0149] 实施例2

[0150] N-(5-((4-(1-环丙基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-(二氟甲氧基)-2-((2-(二甲氨基)乙基)(甲基)氨基)苯基)丙烯酰基酰胺的制备



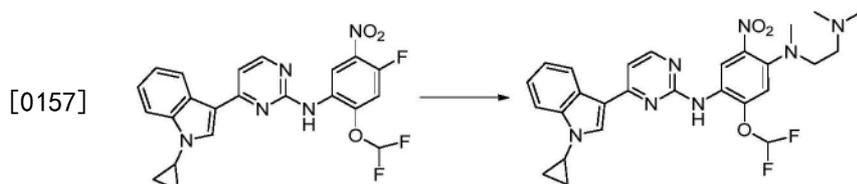
[0152] 第一步:4-(1-环丙基-1H-吡啶-3-基)-N-(2-(二氟甲氧基)-4-氟-5-硝基苯基)嘧啶-2-胺的制备



[0154] 将3-(2-氯嘧啶-4-基)-1-环丙基-1H-吡啶(80mg,0.29mmol)和2-(二氟甲氧基)-4-氟-5-硝基苯胺(64mg,0.29mmol)溶于2-戊醇中,微波反应加热至1小时,冷却至室温,蒸除溶剂,剩余物经制备薄层层析分离纯化得4-(1-环丙基-1H-吡啶-3-基)-N-(2-(二氟甲氧基)-4-氟-5-硝基苯基)嘧啶-2-胺(76mg)。

[0155] MS m/z (ESI): 456.1 [M+H]<sup>+</sup>。

[0156] 第二步:N1-(4-(1-环丙基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基)-2-(二氟甲氧基)-N4-(2-(二甲氨基)乙基)-N4-甲基-5-硝基苯-1,4-二胺的制备

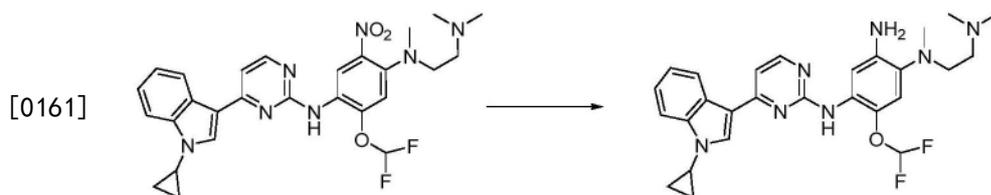


[0158] 将4-(1-环丙基-1H-吡啶-3-基)-N-(2-(二氟甲氧基)-4-氟-5-硝基苯基)嘧啶-2-胺(76mg)溶于N,N-二甲基乙酰胺中,加入三甲基乙二胺(0.1g),加热至回流反应2小时。冷却至室温,蒸除溶剂,得N1-(4-(1-环丙基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基)-2-(二氟甲氧基)-N4-(2-(二甲氨基)乙基)-N4-甲基-5-硝基苯-1,4-二胺(50mg)。

[0159] MS m/z (ESI): 538.3 [M+H]<sup>+</sup>。

[0160] 第三步:N4-(4-(1-环丙基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)-N1-(2-

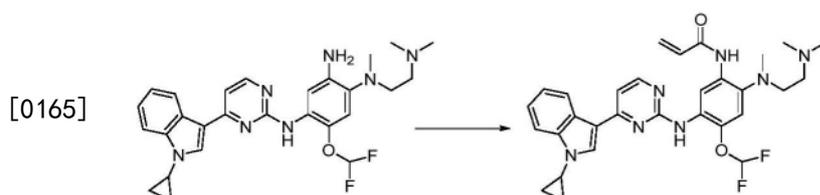
(二甲氨基)乙基)-N1-甲基苯-1,2,4-三胺的制备



[0162] 将N1-(4-(1-环丙基-1H-咪唑-3-基)嘧啶-2-基)-2-(二氟甲氧基)-N4-(2-(二甲氨基)乙基)-N4-甲基-5-硝基苯-1,4-二胺(50mg)溶于6mL乙醇-水混合溶剂(5:1)中,加入65mg铁粉,50mg氯化铵,加热至回流反应2小时。冷却至室温,过滤,收集滤液。减压浓缩滤液中的乙醇,加入水和二氯甲烷-甲醇(20:1)。分离有机相,干燥浓缩得粗产品(20mg)。

[0163] MS  $m/z$  (ESI): 508.3  $[M+H]^+$ 。

[0164] 第四步:N-(5-((4-(1-环丙基-1H-咪唑-3-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-(二氟甲氧基)-2-((2-(二甲氨基)乙基)(甲基)氨基)苯基)丙烯酰基酰胺的制备



[0166] 将N4-(4-(1-环丙基-1H-咪唑-3-基)嘧啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)-N1-(2-(二甲氨基)乙基)-N1-甲基苯-1,2,4-三胺(20mg)溶于无水四氢呋喃中,氮气置换保护,0°C下加入DIPEA(0.1mL),滴加1M 3-氯丙酰氯四氢呋喃溶液(0.2mL)。0°C下,反应1小时。反应液中加入水与二氯甲烷,分离水相与有机相,水相再用二氯甲烷萃取三次,合并有机相,干燥浓缩后制备薄层层析分离得粗产品。粗产品再用反相柱纯化(水:甲醇=25:75)得最终产物(6.2mg)。

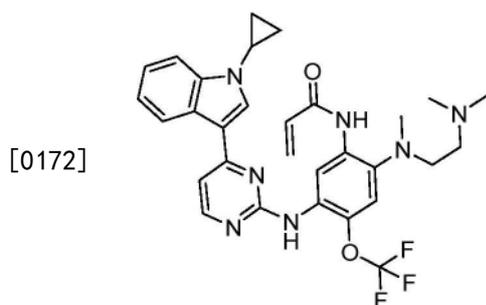
[0167]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.56 (s, 1H), 8.26 (m, 2H), 8.08 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.32 (m, 3H), 6.96 (m, 1H), 6.79 (m, 1H), 6.44 (dd, 1H), 5.85 (d, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.52 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 2.94 (s, 6H), 2.82 (s, 3H), 1.24 (m, 2H), 1.14 (m, 2H);

[0168]  $^{19}\text{F}$  NMR (376MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  -83.26;

[0169] MS  $m/z$  (ESI): 562.2  $[M+H]^+$ 。

[0170] 实施例3

[0171] N-(5-((4-(1-环丙基-1H-咪唑-3-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-(三氟甲氧基)苯基)丙烯酰基酰胺的制备



[0173] N-(5-((4-(1-环丙基-1H-咪唑-3-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲氨基)乙基)

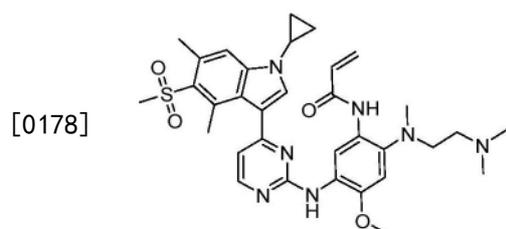
(甲基氨基)-4-(三氟甲氧基)苯基)丙烯酰基酰胺的制备方法与实施例1类似。

[0174]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9.56 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.56 (m, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.32 (m, 3H), 6.96 (m, 1H), 6.79-6.43 (m, 2H), 6.09 (dd, 1H), 5.85 (d, 1H), 3.62 (m, 2H), 2.75 (m, 3H), 2.40-2.50 (m, 3H), 2.94 (s, 6H), 1.24 (m, 2H), 1.14 (m, 2H);

[0175] MS m/z (ESI): 580.6 [M+H]<sup>+</sup>.

[0176] 实施例4

[0177] N-(5-((4-(1-环丙基-4,6-二甲基-5-(甲磺酰)-1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲氨基)乙基)(甲基氨基)-4-甲氧苯基)丙烯酰基酰胺的制备



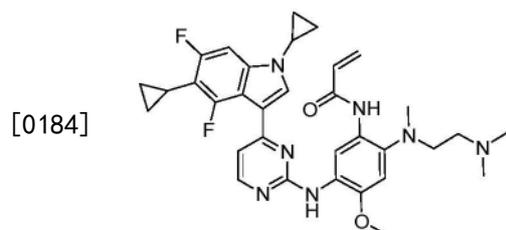
[0179] N-(5-((4-(1-环丙基-4,6-二甲基-5-(甲磺酰)-1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲氨基)乙基)(甲基氨基)-4-甲氧苯基)丙烯酰基酰胺的制备方法与实施例1类似。

[0180]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  10.06 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.56 (m, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.48-6.43 (m, 2H), 6.09 (dd, 1H), 5.85 (d, 1H), 3.82 (m, 3H), 3.45 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.72-2.75 (m, 6H), 2.64 (s, 3H), 2.40-2.50 (m, 3H), 2.21 (s, 6H), 1.24 (m, 2H), 1.14 (m, 2H);

[0181] MS m/z (ESI): 632.8 [M+H]<sup>+</sup>.

[0182] 实施例5

[0183] N-(5-((4-(1,5-二环丙基-4,6-二氟-1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲氨基)乙基)(甲基氨基)-4-甲氧苯基)丙烯酰基酰胺的制备



[0185] N-(5-((4-(1,5-二环丙基-4,6-二氟-1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲氨基)乙基)(甲基氨基)-4-甲氧苯基)丙烯酰基酰胺的制备方法与实施例1类似。

[0186]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  10.06 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.56 (m, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.48 (m, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.09 (dd, 1H), 5.85 (d, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.45 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.40-2.50 (m, 3H), 2.21 (s, 6H), 1.85 (m, 1H), 1.24 (m, 2H), 1.14 (m, 2H), 1.00 (m, 2H), 0.75 (m, 2H);

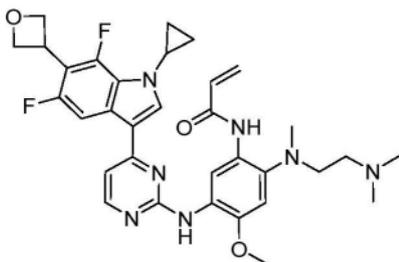
[0187] MS m/z (ESI): 602.8 [M+H]<sup>+</sup>.

[0188] 实施例6

[0189] N-(5-((4-(1-环丙基-5,7-二氟-6-(噁丁环-3-基)-1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲氨基)乙基)(甲基氨基)-4-甲氧苯基)丙烯酰基酰胺的制备

基)-2-((2-(二甲氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧苯基)丙烯酰基酰胺的制备

[0190]



[0191] N-(5-((4-(1-环丙基-5,7-二氟-6-(噁丁环-3-基)-1H-吡唑-3-基)咪啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧苯基)丙烯酰基酰胺的制备方法与实施例1类似。

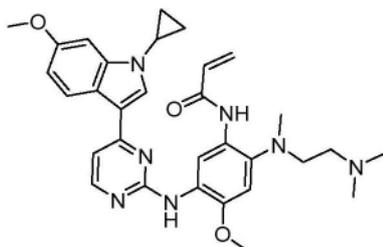
[0192]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ 10.06 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.48 (m, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.09 (dd, 1H), 5.75 (d, 1H), 5.14 (m, 2H), 4.89 (m, 2H), 4.0 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.45 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.40-2.50 (m, 3H), 2.21 (s, 6H), 1.00 (m, 2H), 0.75 (m, 2H);

[0193] MS  $m/z$  (ESI): 618.7  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0194] 实施例7

[0195] N-(5-((4-(1-环丙基-6-甲氧基-1H-吡唑-3-基)咪啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧苯基)丙烯酰基酰胺的制备

[0196]



[0197] N-(5-((4-(1-环丙基-6-甲氧基-1H-吡唑-3-基)咪啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧苯基)丙烯酰基酰胺的制备方法与实施例1类似。

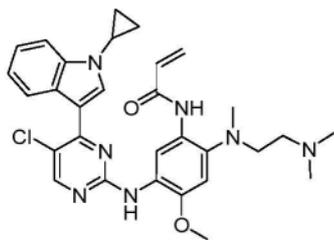
[0198] N-(5-((4-(1-环丙基-6-甲氧基-1H-吡唑-3-基)咪啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧苯基)丙烯酰基酰胺的TFA盐  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$ 8.41 (s, 1H), 8.15 (br, 1H), 7.98 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 1H), 7.89 (s, 1H), 7.40 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 1H), 7.17 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.06 (s, 1H), 6.87 (m, 1H), 6.50 (m, 2H), 5.87 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.55 (m, 3H), 3.35 (m, 2H), 2.92 (s, 6H), 2.80 (s, 3H), 1.22 (m, 2H), 0.90 (m, 2H);

[0199] MS  $m/z$  (ESI): 556.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0200] 实施例8

[0201] N-(5-((5-氯-4-(1-环丙基-1H-吡唑-3-基)咪啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧苯基)丙烯酰基酰胺的制备

[0202]



[0203] N-(5-((5-氯-4-(1-环丙基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧苯基)丙烯酰基酰胺的制备方法与实施例1类似。

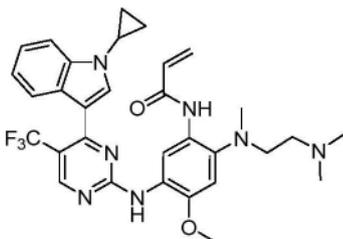
[0204]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.68 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.19 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.82 (s, 1H), 7.67 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H), 7.26 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.14 (t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H), 6.99 (s, 1H), 6.44 (dt,  $J=14.3, 7.1\text{Hz}$ , 2H), 5.85 (dd,  $J=9.2, 2.6\text{Hz}$ , 1H), 4.01 (s, 3H), 3.60-3.44 (m, 3H), 3.29 (t,  $J=5.6\text{Hz}$ , 2H), 2.87 (s, 6H), 2.71 (s, 3H), 1.25-1.18 (m, 2H), 1.06-0.98 (m, 2H);

[0205] MS  $m/z$  (ESI): 561.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0206] 实施例9

[0207] N-(5-((4-(1-环丙基-1H-吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧苯基)丙烯酰基酰胺的制备

[0208]



[0209] N-(5-((4-(1-环丙基-1H-吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧苯基)丙烯酰基酰胺的制备方法与实施例1类似。

[0210]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.68 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.19 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.82 (s, 1H), 7.67 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H), 7.26 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.14 (t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H), 6.99 (s, 1H), 6.44 (dt,  $J=14.3, 7.1\text{Hz}$ , 2H), 5.85 (dd,  $J=9.2, 2.6\text{Hz}$ , 1H), 4.01 (s, 3H), 3.60-3.44 (m, 3H), 3.29 (t,  $J=5.6\text{Hz}$ , 2H), 2.87 (s, 6H), 2.71 (s, 3H), 1.25-1.18 (m, 2H), 1.06-0.98 (m, 2H);

[0211] MS  $m/z$  (ESI): 594.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0212] 实施例10 3-(2-氯嘧啶-4-基)-1-环丙基-1H-吡啶的制备

[0213] 将3-(2-氯嘧啶-4-基)-1H-吡啶 (72.0g, 0.313mol), 环丙基硼酸 (32.1g, 0.376mol), 溴化铜 (71.4g, 0.32mol), 2,2'-联吡啶 (50.3g, 0.313mol), 碳酸钠 (66.6g, 0.626mol), 乙腈 (720mL) 加入到反应瓶中, 升温至  $55^\circ\text{C}$ 。在此温度下搅拌10小时, 反应完全。过滤, 滤饼用乙酸乙酯洗涤, 滤液减压浓缩干。向残留物中加入乙酸乙酯 (860mL), 水 (720mL), 搅拌, 分层, 分出有机相。向有机相中加入饱和氯化钠溶液 (300mL), 搅拌, 分层, 有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩至干, 得到褐色固体。向固体中加入乙醇 (400mL), 加热至回流, 搅拌溶清, 慢慢降至室温搅拌析晶。过滤, 滤饼烘干, 得到产品3-(2-氯嘧啶-4-基)-1-环丙基-1H-吡啶, 浅黄色固体74.7g, 收率88.2%, HPLC纯度99.9%。