

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2020 年 10 月 1 日 (01.10.2020)



(10) 国际公布号
WO 2020/192302 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 403/04 (2006.01) C07D 413/14 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01) C07D 417/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2020/075475

(22) 国际申请日: 2020 年 2 月 17 日 (17.02.2020)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

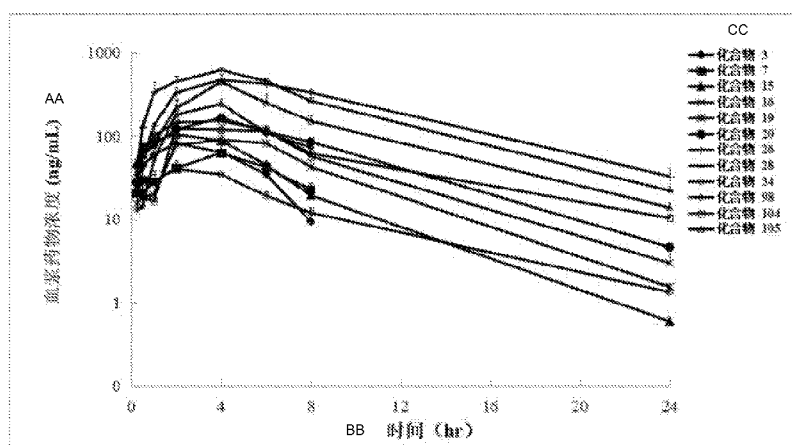
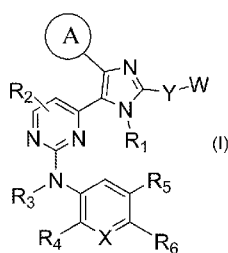
(30) 优先权:
201910238323.7 2019年3月27日 (27.03.2019) CN

(71) 申请人: 广州必贝特医药技术有限公司 (GUANGZHOU BEBETTER MEDICINE TECH CO LTD) [CN/CN]; 中国广东省广州市高新技术产业开发区科学城崖鹰石路 25 号 A-3 栋第八层 802 房, Guangdong 510660 (CN)。

(72) 发明人: 蔡雄 (CAI, Xiong); 中国广东省广州市高新技术产业开发区科学城崖鹰石路 25 号 A-3 栋第八层 802 房, Guangdong 510660 (CN)。 翁运帷 (WENG, Yunwo); 中国广东省广州市高新技术产业开发区科学城崖鹰石路 25 号 A-3 栋第八层 802 房, Guangdong 510660 (CN)。 卿远辉 (QING, Yuanhui); 中国广东省广州市高新技术产业开发区科学城崖鹰石路 25 号 A-3 栋第八层 802 房, Guangdong 510660 (CN)。 林明生 (LIN, Mingsheng); 中国广东省广州市高新技术产业开发区科学城崖鹰石路 25 号 A-3 栋第八层 802 房, Guangdong 510660 (CN)。 刘斌 (LIU, Bing); 中国广东省广州市高新技术产业开发区科学城崖鹰石路 25 号 A-3 栋第八层 802 房, Guangdong 510660 (CN)。 范福顺 (FAN, Fushun); 中国广东省广州市高新技术产业开发区科学城崖鹰石路 25 号 A-3 栋第八层 802 房, Guangdong 510660 (CN)。 封巧 (FENG, Qiao); 中国广东省广州市高新技术产业开发区科学城崖鹰石路 25 号 A-3 栋第八层 802 房, Guangdong 510660 (CN)。 刘怡婷 (LIU, Yiting);

(54) Title: PYRIMIDINE-CONTAINING TRI-SUBSTITUTED IMIDAZOLE COMPOUND AND APPLICATION THEREOF

(54) 发明名称: 含嘧啶的三取代咪唑类化合物及其应用



AA Plasma drug concentration (ng/mL)
BB Time (hr)
CC Compound

(57) Abstract: Disclosed are a pyrimidine-containing tri-substituted imidazole compound having the structure shown in formula (I) and an application thereof. The compound can effectively inhibit EGFR C797S mutations including EGFR ex19del/T790M/C797S and L858R/T790M/C797S, at the same time, it also has higher inhibitory activity against single point mutations L858R, ex19del and double-point mutations such as L858R/T790M and ex19del/T790M, moreover, the compound has a weak inhibitory effect on wild-type EGFR, that is, it has good selectivity. The compound has the potential to be used as a drug for treating malignant tumor carrying EGFR C797S mutations, especially non-small cell lung cancer (NSCLC), and has a greater application value.

[见续页]

中国广东省广州市高新技术产业开发区科学城崖鹰石路25号A-3栋第八层802房, Guangdong 510660 (CN)。 钱长庚(QIAN, Changgeng); 中国广东省广州市高新技术产业开发区科学城崖鹰石路25号A-3栋第八层802房, Guangdong 510660 (CN)。

(74) 代理人: 广州 广典 知识产权代理 事务所 (普通 合伙) (GUANGZHOU GUANGDIAN INTELLECTUAL PROPERTY AGENCY (GENERAL PARTNERSHIP)); 中国 广东省 广州市 天河区 天源路 5 号 天河 新天地 C 座 1010, Guangdong 510000 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

根据细则4.17的声明:

- 关于发明人身份(细则4.17(i))
- 关于申请人有权申请并被授予专利(细则4.17(ii))

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(57) 摘要: 公开了一种具有式(I)所示结构的含嘧啶的三取代咪唑类化合物及其应用。该类化合物可以有效抑制包括EGFR ex19del/T790M/C797S和L858R/T790M/C797S在内的EGFR C797S突变, 同时对包括单点突变L858R、ex19del和双点突变如L858R/T790M, ex19del/T790M等也有较高抑制活性, 并且, 这类化合物对野生型EGFR抑制作用弱, 即具有很好的选择性。该类化合物有潜力成为用作携带EGFR C797S突变的恶性肿瘤, 尤其是非小细胞肺癌(NSCLC)治疗的药物, 有较大的应用价值。

含嘧啶的三取代咪唑类化合物及其应用

技术领域

本发明涉及药物化学技术领域，特别是涉及一种含嘧啶的三取代咪唑类化合物及其应用。

背景技术

肺癌是全球男性第一大和女性第三大恶性肿瘤，2018年全球新发病人高达209.4万，死亡人数176.1万（CA: Cancer J Clin. 2018;68:394-424），其中大约85%为非小细胞肺癌（NSCLC）。

EGFR属于受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase, RTKs)家族成员之一，能与胞外配体表皮生长因子（Epidermal Growth Factor）特异性结合导致构象发生变化，引发受体二聚化和自身磷酸化，从而激活、启动下游一系列级联式信号通路，如丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase, MAPK）信号转导通路、磷脂酰肌醇-3激酶(PI3K)信号转导通路，最终可促进靶细胞的DNA合成及有丝分裂(J Clin Oncol 2008; 26:1742-1751)。

在肿瘤细胞中，EGFR基因的突变频率非常高，尤其是亚裔非吸烟患者，大约30%-40%的亚洲NSCLC病人中EGFR会发生突变，而白人人群中仅占约10%左右(Nat Rev Cancer 2010; 10: 760-774; Oncogene 2009; 28(Suppl 1):S24-S31)。EGFR基因的常见突变位点发生在18、19、20和21号外显子上，其中19号外显子的非移码缺失(ex19del)突变约占45%，21号外显子的L858R点突变约占40%(J Clin Oncol 2008; 26:1742-1751)。目前，针对这2种EGFR突变开发的第一代靶向药物有吉非替尼(易瑞沙)、厄洛替尼(特罗凯)、埃克替尼(凯美纳)等，这些抑制剂属于可逆的竞争性抑制剂，能够竞争性的结合酪氨酸激酶结构域中受体腺苷三磷酸的结合位点。在这些EGFR激活突变的非小细胞肺癌病人中，厄洛替尼和吉非替尼的反应率大约为70% (Clin Cancer Res2006; 12:3908-3914)。

阿法替尼和达克替尼(Dacomitinib)是第二代EGFR抑制剂。与第一代可逆的EGFR TKIs不同的是，阿法替尼和达克替尼能够不可逆性地阻断EGFR以及其他ErbB家族的其他相关成员。FDA分别于2013年7月和2018年9月，批准了第二代EGFR抑制剂阿法替尼和达克替尼一线治疗EGFR外显子19缺失或外显子21 L858R置换突变的转移性非小细胞肺癌患者。与吉非替尼相比，Dacomitinib显著延长了患者的疾病无进展生存期。Dacomitinib组的中位无进展生存期为14.7个月，而吉非替尼组为9.2个月。另外，Dacomitinib组的疗效持续时间更长，为14.8个月，而吉非替尼组只有8.3个月。

然而，病人在接受这些靶向药物治疗6-14个月后都会不可避免的产生耐药性，病人病情恶化(N Engl J Med 2010; 362: 2380-2388; Lancet Oncol 2012; 13:239-246)。50-60%的获得性耐药性病人发生了第二点T790M耐药突变。野生型EGFR基因20外显子第790个氨基酸位点是苏氨酸(T)，而T790M突变是EGFR基因20外显子第790位点由一个庞大体积的蛋氨酸(M)替代了苏氨酸(T)。T790M突变改变了ATP的亲合性，导致第一、二代的EGFR TKI(酪氨酸激酶抑制剂)不能有效阻止信号，从而产生了耐药性(N Eng J Med 2005; 352:786-792; PLoS Med 2005; 2:e73; Oncogene 2009; 28(Suppl 1):S24-S31.)。

2015年11月13日 FDA 加速批准阿斯利康的奥西替尼（商品名：泰瑞沙，AZD9291）上市，治疗EGFR T790M突变阳性的晚期非小细胞肺癌患者。在2个单臂、多中心、共有411名EGFR T790M突变受试者参与的2期临床试验中，客观应答率（ORR）分别为57%和61% (J Clin Oncol 2017; 35: 1288-1296.; Lancet Oncol 2016;17(12): 1643-1652.)，药物安全性较好。至目前为止，奥西替尼是唯一获得美国FDA批准上市的第三代EGFR抑制剂。FDA 先后批准奥西替尼用于批准经TKI（第一代和第二代EGFR抑制剂）治疗后疾病进展、EGFR T790M突变阳性的晚期NSCLC患者和作为EGFR突变(外显子19缺失或外显子21 L858R突变)的转移性NSCLC患者的一线治疗药物。

然而，在接受奥西替尼治疗约9-14个月后，很多患者也会发生耐药，疾病进展 (Engl. J. Med. 2009; 361, 947-957; Engl. J. Med. 2009; 361, 958-967)。美国Dana Faber癌症研究所的

Geoffrey R. Oxnard博士以及其团队于2015年第一次对奥西替尼耐药机制进行报道 (Nat Med. 2015;21(6):560-2), 指出EGFR基因20外显子第797位点由半胱氨酸突变为丝氨酸(C797S)是奥西替尼耐药性的原因之一, 占比为31% (19个病人中6个病人被检测出C797S突变)。而2018年ESMO年会上报道了来自大型III期临床研究(AURA3)得出的奥希替尼获得性耐药机制, 研究获取T790M突变患者奥希替尼治疗前和耐药进展后的血浆样本进行二代测序 (NGS), 以探索耐药机制。最终有73例奥希替尼二线治疗耐药患者血浆样本可供分析。结果, 49%的患者没有检出T790M突变, MET扩增最常见 (19%), 其次是EGFR C797S二次突变 (14%), (Presented at ESMO 2018; Abstract LBA51)。根据FLAURA 三期试验, 奥西替尼在EGFR突变 (外显子19缺失或外显子21 L858R突变) 的转移性NSCLC患者的一线治疗结果显示, 最常发生的获得性耐药机制包括MET-扩增 (15%) 和EGFR C797S突变 (7%), HER2-扩增和PIK3CA以及RAS突变 (2-7%) (ESMO 2018 Congress)。

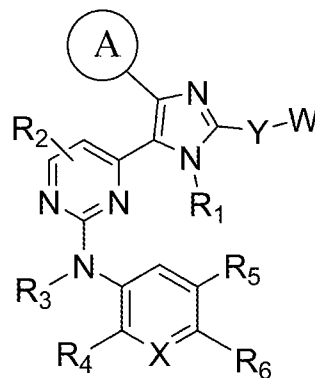
基于C797S突变在奥西替尼耐药中占比很大, 且目前没有有效药物对其进行治疗, 本研究的目的在于提供一类可以有效抑制EGFR C797S突变的化合物。

发明内容

基于此, 本发明提供了一种含嘧啶的三取代咪唑类化合物。该类化合物可以有效抑制包括EGFR ex19del /T790M/C797S和L858R/T790M/C797S在内的EGFR C797S突变酶活性和细胞增殖, 同时还能抑制包括单点突变ex19del和双点突变如L858R/T790M等酶活性和细胞增殖。

具体技术方案如下:

具有式I所示结构的含嘧啶的三取代咪唑类化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体或者其前药分子:



I

其中: X 选自: CH 或 N;

Y 选自: O, S, NH, 或者没有;

W 选自: R_7 取代的 C1-C12 烷基, R_7 取代的 C3-C12 环烷基, R_7 取代的 3-12 元杂环基, R_7 取代的 C6-C10 芳基; 其中, 各 R_7 分别独立地选自: H, -OH, C1-C6 烷氧基, -NH₂, C1-C6 烷基取代的胺基, C1-C6 烷基酰胺基, 羟基取代的 C1-C6 烷基, -(M₁)(M₂)P=O, R_8 取代的苯氧基; 其中, R_8 选自: -OH, C1-C6 烷氧基, -NH₂, C1-C6 烷基取代的胺基, C1-C6 烷基酰胺基, 羟基取代的 C1-C6 烷基, -(M₁)(M₂)P=O; M₁ 和 M₂ 选自: C1-C3 烷基;

R_1 选自: H, C1-C6 烷基;

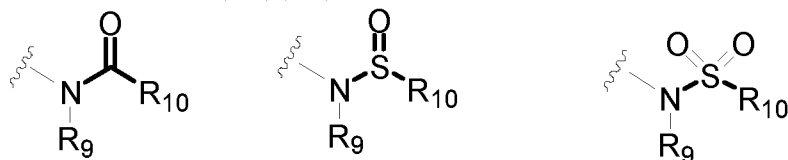
R_2 选自: H, C1-C6 烷基, C1-C6 烷氧基, 卤素;

R_3 选自: H, C1-C6 烷基;

R_4 选自: H, C1-C6 烷基, C1-C6 烷氧基, 卤素, 卤素取代的 C1-C6 烷氧基, 卤素取代的 C1-C6 烷基;

R_5 选自: H, C1-C12 烷基, C2-C6 烯基, C2-C6 炔基, 氨基, C1-C6 烷基取代的胺基,

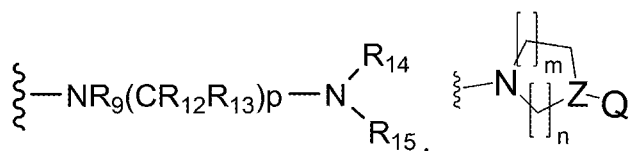
C1-C6 烷氧基, 硝基, 卤素, 氰基, C1-C6 烷基酰胺基, 氨基酰基, C1-C6 烷基磺酰胺基, C1-C6 烷基酰基, $-(M_1)(M_2)P=O$, 或以下基团:



各 R_9 分别独立地选自: H, C1-C6 烷基;

- 5 各 R_{10} 分别独立地选自: R_{11} 取代的 C1-C10 烷基, R_{11} 取代的 C3-C8 环烷基, R_{11} 取代的乙烯基, R_{11} 取代的乙炔基; 其中, 各 R_{11} 分别独立地选自: H, C1-C10 烷基, C1-C6 烷氧基取代的 C1-C10 烷基, 氨基取代的 C1-C10 烷基, C1-C6 烷基胺基取代的 C1-C10 烷基, 3-8 元杂环基取代的 C1-C10 烷基;

R_6 选自: H, 或如下基团:



其中:

R_{12} , R_{13} 分别独立地选自: H, C1-C6 烷基;

p 选自: 1, 2, 3 或 4;

m 选自: 0, 1 或 2;

15 n 选自: 1, 2 或 3;

Z 选自: C, N 或 O, 且当 Z 为 O 时, Q 不存在;

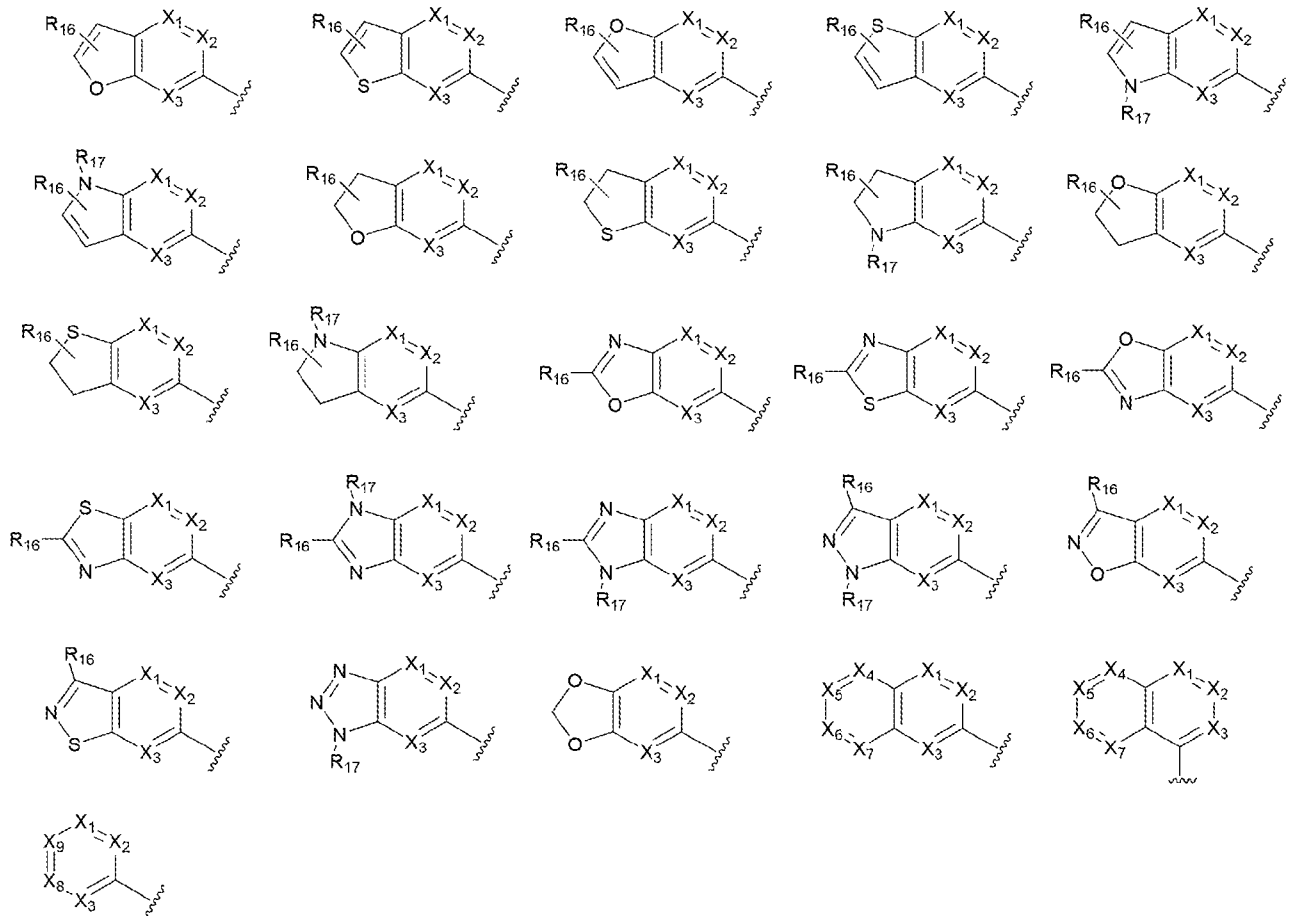
Q 选自: H, C1-C12 烷基, R_{18} 取代的 C3-C8 环烷基, R_{18} 取代的 3-8 元杂环基, C3-C6 环烷基取代的甲基, C1-C12 烷基酰基, 羟基取代的 C1-C12 烷基, $-N(R_{14})(R_{15})$;

- 20 R_{14} , R_{15} 分别独立地选自: H, C1-C6 烷基, C3-C6 环烷基, C3-C6 环烷基取代的甲基, C1-C6 烷基磺酰基, C1-C6 烷基酰基, 或 R_{14} , R_{15} 和与其相连的 N 一起组成 R_{18} 取代的 3-8 元杂环基;

R_{18} 选自: H, C1-C12 烷基, C1-C12 烷基酰基, C1-C12 烷基磺酰基, C1-C6 烷基磺酰基取代的 C1-C12 烷基, 羟基取代的 C1-C12 烷基, C1-C6 烷氧基取代的 C1-C12 烷基, 氨基取代的 C1-C12 烷基, C1-C6 烷基胺基取代的 C1-C12 烷基;

- 25 环 A 为 5-12 元取代或未取代的单环或双环并环, 所述单环或双环并环为饱和的单环或双环并环, 部分不饱和的单环或双环并环或者芳香的单环或双环并环, 并且所述单环或双环并环上的环碳原子被 0 至 5 个杂原子取代, 所述杂原子是指 O, N 或 S。

在其中一些实施例中, 环 A 选自:



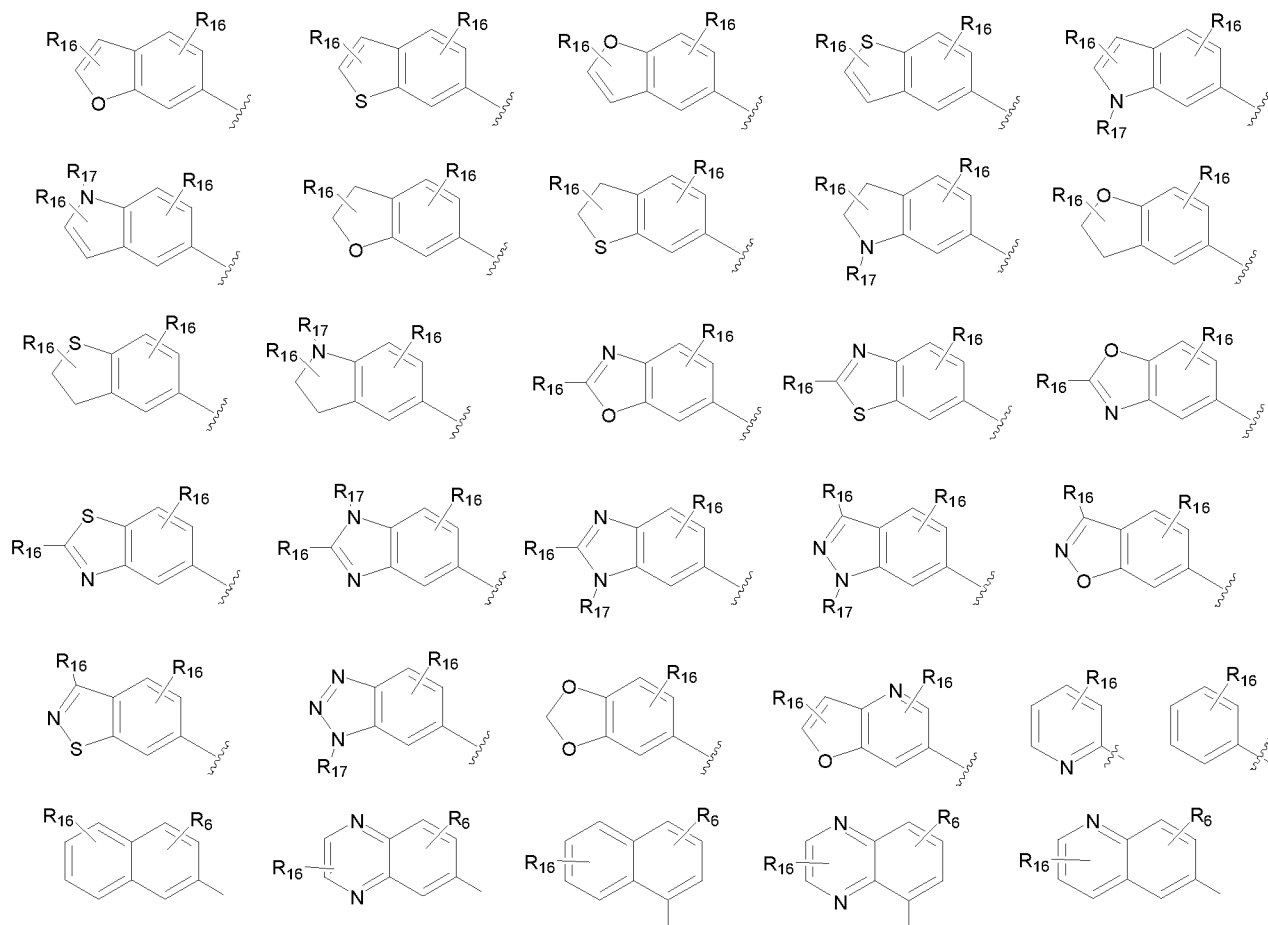
其中：X₁, X₂, X₃, X₄, X₅, X₆, X₇, X₈, X₉ 分别独立选自：CR₁₆ 或 N；

各 R₁₆ 分别独立地选自：H, 卤素, C1-C6 烷基, C2-C6 烯基, C2-C6 炔基, C3-C8 环烷基, C3-C8 环烷基甲基, 卤素取代的 C1-C6 烷基, 羟基取代的 C1-C6 烷基, C1-C6 烷氧基取代的 C1-C6 烷基, 氨基取代的 C1-C6 烷基, C1-C4 烷基胺基取代的 C1-C6 烷基, C6-C10 芳基, C2-C10 杂芳基, 硝基, 氰基, -OR, -N(R)₂, -SR, -C(O)OR, -C(O)N(R)₂, -C(O)R, -S(O)R, -S(O)₂R, -S(O)₂N(R)₂, -N(R)C(O)R, -(M₁)(M₂)P=O;

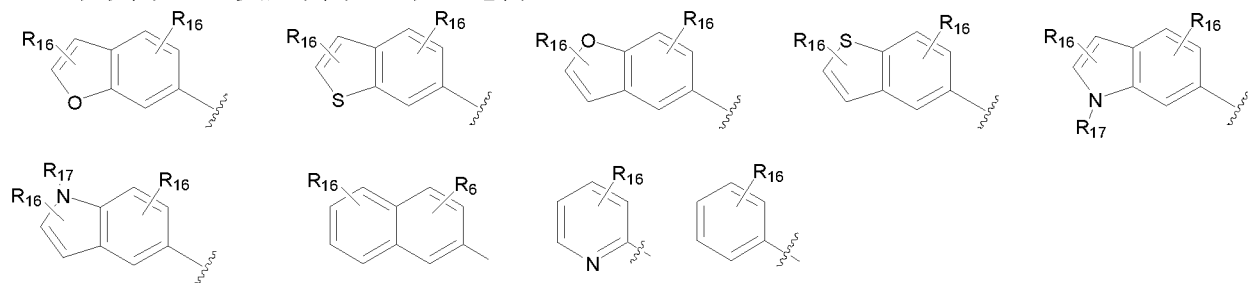
各 R₁₇ 分别独立地选自：H, C1-C6 烷基, C2-C6 烯基, C2-C6 炔基, C3-C8 环烷基, C3-C8 环烷基甲基, 卤素取代的 C1-C6 烷基, 羟基取代的 C1-C6 烷基, C1-C6 烷氧基取代的 C1-C6 烷基, 氨基取代的 C1-C6 烷基, C1-C4 烷基胺基取代的 C1-C6 烷基;

各 R 分别独立地选自：H, C1-C6 烷基, C2-C6 烯基, C2-C6 炔基, C3-C8 环烷基, C3-C8 环烷基甲基, 卤素取代的 C1-C6 烷基, 羟基取代的 C1-C6 烷基, C1-C6 烷氧基取代的 C1-C6 烷基, 氨基取代的 C1-C6 烷基, C1-C4 烷基胺基取代的 C1-C6 烷基。

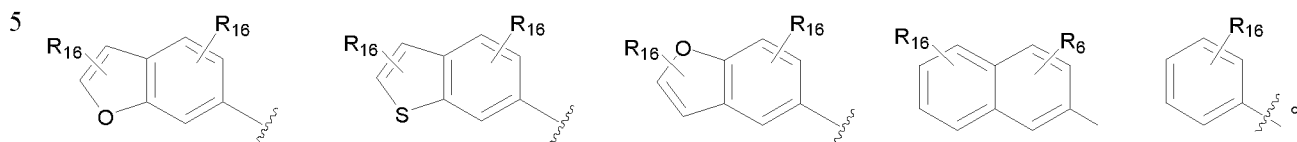
在 其 中 一 些 实 施 例 中 ， 环 A 选 自 ：



在其中一些实施例中，环 A 选自：



在其中一些实施例中，环 A 选自：



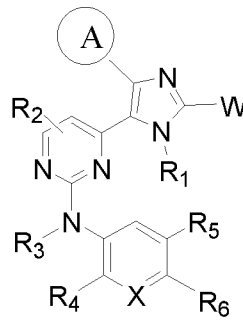
在其中一些实施例中，各 R_{16} 分别独立地选自：H，卤素，C1-C6 烷基，C3-C6 环烷基，C3-C6 环烷基甲基，卤素取代的 C1-C6 烷基，羟基取代的 C1-C6 烷基，C1-C6 烷氧基取代的 C1-C6 烷基，氨基取代的 C1-C6 烷基，C1-C4 烷基胺基取代的 C1-C6 烷基，C1-C6 烷氧基， $-(M_1)(M_2)P=O$ ；

各 R_{17} 分别独立地选自：H，C1-C6 烷基，C3-C8 环烷基，C3-C8 环烷基甲基，卤素取代的 C1-C6 烷基，羟基取代的 C1-C6 烷基，C1-C6 烷氧基取代的 C1-C6 烷基，氨基取代的 C1-C6 烷基，C1-C4 烷基胺基取代的 C1-C6 烷基。

在其中一些实施例中，各 R_{16} 分别独立地选自：H，卤素，C1-C3 烷基，C1-C3 烷氧基， $-(M_1)(M_2)P=O$ ；各 R_{17} 分别独立地选自：H，C1-C3 烷基。

在其中一些实施例中，所述的含嘧啶的三取代咪唑类化合物具有式 II 所示结构：

6



II

在其中一些实施例中，W选自： R_7 取代的C1-C8烷基， R_7 取代的C3-C6环烷基， R_7 取代的3-7元杂环基， R_7 取代的苯基。

在其中一些实施例中，W选自：羟基取代的C1-C8烷基，C1-C3烷氧基取代的C1-C8烷基，氨基取代的C1-C8烷基，C1-C3烷基胺基取代C1-C8烷基，C1-C3烷基酰胺基取代的C1-C8烷基，羟甲基取代的C3-C6环烷基，羟甲基取代的3-7元杂环基，羟基苯氧基取代的C1-C6烷基， $-(CH_3)_2P=O$ 取代的苯氧基取代的C1-C6烷基， $-(CH_3)_2P=O$ 取代的C1-C6烷基，羟基取代的C6-C10芳基， $-(CH_3)_2P=O$ 取代的C6-C10芳基。

在其中一些实施例中，W选自：羟基取代的C1-C6烷基，C1-C3烷氧基取代的C1-C6烷基，羟基苯氧基取代的C1-C6烷基。

在其中一些实施例中，W选自：羟基取代的乙基，羟基取代的正丙基，羟基取代的异丙基，羟基取代的正丁基，羟基取代的异丁基，羟基取代的正戊基，羟基取代的异戊基，羟基取代的新戊基， $-(CH_3)_2P=O$ 取代的苯氧基取代的乙基， $-(CH_3)_2P=O$ 取代的乙基，甲氧基取代的乙基，甲氧基取代的丙基，甲氧基取代的丁基，氨基取代的乙基，氨基取代的丙基，氨基取代的丁基，羟基苯氧基取代的甲基，羟基苯氧基取代的乙基，羟基苯氧基取代的丙基，甲酰胺基取代的丙基，甲酰胺基取代的乙基，1, 2-二羟基取代的丙基，1-羟基-2, 2-二甲基取代的乙基，羟甲基取代的环丙基，羟甲基取代的呋喃基，羟基取代的苯基， $-(CH_3)_2P=O$ 取代的苯基。

在其中一些实施例中，W选自：羟基取代的正丙基，羟基取代的正丁基。

在其中一些实施例中， R_1 选自：H，甲基，乙基，丙基。

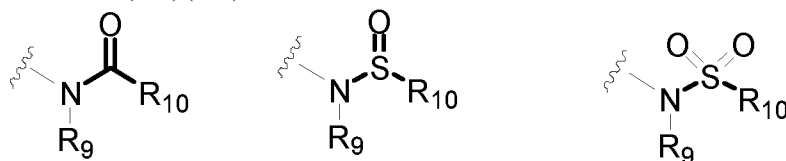
在其中一些实施例中， R_2 选自：H，甲基，乙基，丙基，甲氧基，卤素。

在其中一些实施例中， R_3 选自：H，甲基，乙基，丙基。

在其中一些实施例中， R_4 选自：甲氧基，乙氧基，丙氧基，氟取代的甲氧基，氟取代的乙氧基，氟取代的丙氧基。

在其中一些实施例中， R_1 ， R_2 和 R_3 均为H， R_4 选自甲氧基或者氟取代的乙氧基。

在其中一些实施例中， R_5 选自：H，C1-C6 烷基，氨基，C1-C3 烷基取代的胺基，C1-C6 烷氧基，硝基，卤素，氰基，C1-C3 烷基酰胺基，氨基酰基，C1-C3 烷基磺酰胺基，C1-C3 烷基酰基， $-(M_1)(M_2)P=O$ ，或以下基团：

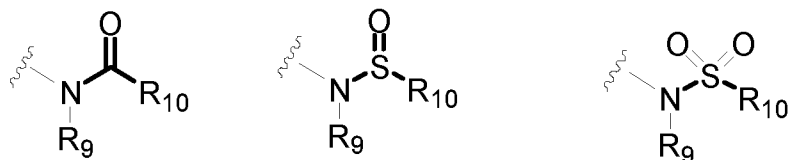


其中：各 R_9 分别独立地选自：H，C1-C3 烷基；

各 R_{10} 分别独立地选自： R_{11} 取代的 C1-C8 烷基， R_{11} 取代的 C3-C6 环烷基， R_{11} 取代的乙烯基， R_{11} 取代的乙炔基；其中，各 R_{11} 分别独立地选自：H，C1-C6 烷基，C1-C3 烷氧基取代的 C1-C6 烷基，氨基取代的 C1-C6 烷基，C1-C3 烷基胺基取代的 C1-C6 烷基，3-6 元杂环基取代的 C1-C6 烷基。

在其中一些实施例中， R_5 选自：H，甲基，乙基，丙基，氨基，二甲胺基，甲氧基，乙

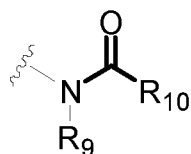
氧基, 丙氧基, 硝基, 卤素, 氰基, 甲酰胺基, 甲磺酰胺基, 乙酰基, 甲酰基, $-(\text{CH}_3)_2\text{P}=\text{O}$, 或以下基团:



其中: 各 R_9 分别独立地选自: H, 甲基;

5 各 R_{10} 分别独立地选自: C1-C8烷基, C3-C6环烷基, 乙烯基, 二甲胺基甲基取代的乙烯基, 哌啶甲基取代的乙烯基, 甲氧基甲基取代的乙烯基, C1-C6烷基取代的乙烯基, 乙炔基, C1-C6烷基取代的乙炔基。

在其中一些实施例中, R_5 选自: 硝基, 氰基, 甲酰胺基, 乙酰基, 甲酰基, 甲磺酰胺基, 或以下基团:

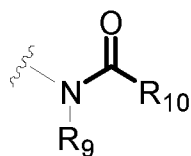


10

其中: R_9 选自: H;

R_{10} 选自: C1-C6烷基, C3-C6环烷基, 乙烯基, 二甲胺基甲基取代的乙烯基, C1-C3烷基取代的乙烯基。

在其中一些实施例中, R_5 选自:

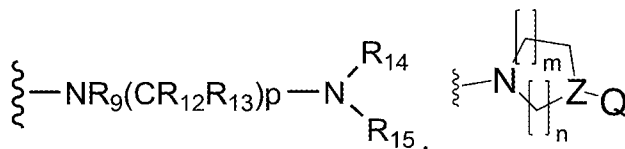


15

其中: R_9 选自: H;

R_{10} 选自: C2-C4烷基, 环丙基, 乙烯基, 丙烯基。

在其中一些实施例中, R_6 选自: H, 或如下基团:



20

其中: R_9 为 C1-C3 烷基;

R_{12} 和 R_{13} 均为 H;

p 选自: 1, 2, 3 或 4;

m 选自: 0, 1 或 2;

25 n 选自: 1, 2 或 3;

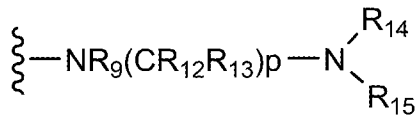
Z 选自: C, N 或 O, 且当 Z 为 O 时, Q 不存在;

Q 选自: H, C1-C6 烷基, R_{18} 取代的 C3-C6 环烷基, R_{18} 取代的 3-6 元杂环基, C1-C6 烷基酰基, 羟基取代的 C1-C6 烷基, $-\text{N}(\text{R}_{14})(\text{R}_{15})$;

30 R_{14} 和 R_{15} 分别独立地选自: H, C1-C3 烷基, 环丙基, 环丙基取代的甲基, C1-C3 烷基磺酰基, C1-C3 烷基酰基, R_{14} , R_{15} 和与其相连的 N 一起组成 R_{18} 取代的 3-6 元杂环基;

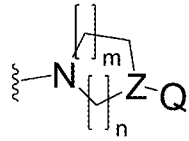
R_{18} 选自: H, C1-C6 烷基, C1-C6 烷基酰基, C1-C6 烷基磺酰基, C1-C4 烷基磺酰基取代的 C1-C6 烷基, 羟基取代的 C1-C6 烷基, C1-C6 烷氧基取代的 C1-C6 烷基, 氨基取代的 C1-C6 烷基, C1-C4 烷基胺基取代的 C1-C6 烷基。

在其中一些实施例中, R_6 选自: H, 或如下基团:



其中: R_9 为 C1-C3 烷基; R_{12} 和 R_{13} 均为 H; p 为 2
 R_{14} 和 R_{15} 均为 C1-C3 烷基。

在其中一些实施例中, R_6 选自:

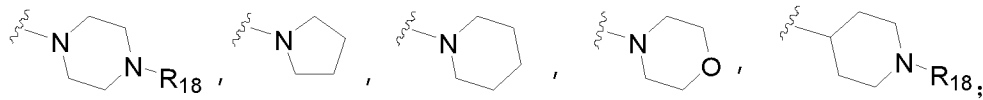


其中: Q 选自: H, C1-C4 烷基, R_{18} 取代的 C3-C6 环烷基, R_{18} 取代的 5-6 元杂环基, C1-C3 烷基磺酰基, 羟基取代的 C1-C3 烷基, $-\text{N}(\text{R}_{14})(\text{R}_{15})$;

R_{14} 和 R_{15} 分别独立地选自: H, C1-C4 烷基, C3-C6 环烷基, C3-C6 环烷基取代的甲基, C1-C3 烷基磺酰基, C1-C3 烷基酰基, 或 R_{14} , R_{15} 和与其相连的 N 一起组成 R_{18} 取代的 5-6 元杂环基;

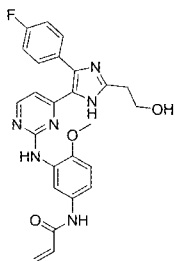
R_{18} 选自: H, C1-C4 烷基, C1-C3 烷基酰基, C1-C3 烷基磺酰基, C1-C3 烷基磺酰基取代的 C1-C3 烷基, 羟基取代的 C1-C3 烷基, C1-C3 烷氧基取代的 C1-C3 烷基, 氨基取代的 C1-C3 烷基, C1-C3 烷基胺基取代的 C1-C3 烷基。

在其中一些实施例中, Q 选自: H, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, 甲基, 乙基, 丙基, 甲磺酰氨基, 乙磺酰氨基, 环丙基, 环戊基, 乙磺基, 羟基取代的甲基, 羟基取代的乙基,

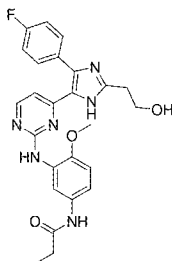


各 R_{18} 选自: H, 甲基, 乙基, 异丙基, 丁基, 乙磺基, 甲磺酰基取代的甲基, 甲磺酰基取代的乙基。

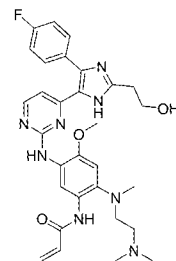
在其中一些实施例中, 所述的含嘧啶的三取代咪唑类化合物选自如下化合物:



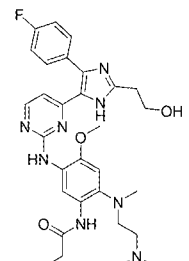
化合物 1



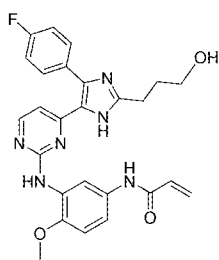
化合物 2



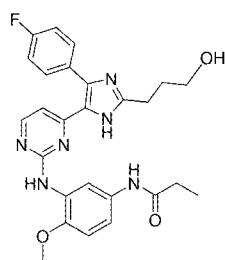
化合物 3



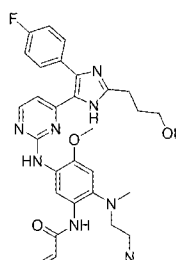
化合物 4



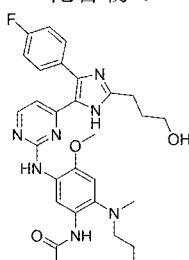
化合物 5



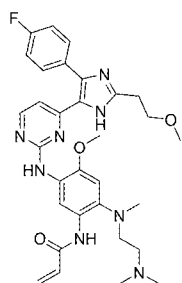
化合物 6



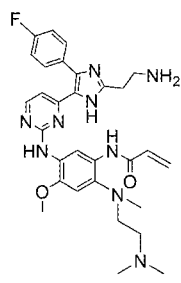
化合物 7



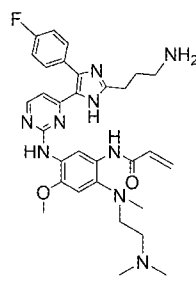
化合物 8



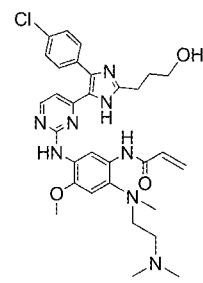
化合物 9



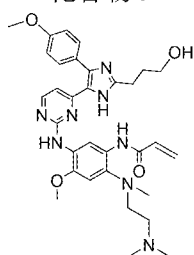
化合物 10



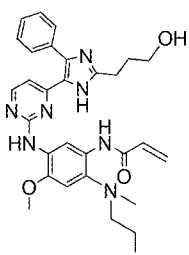
化合物 11



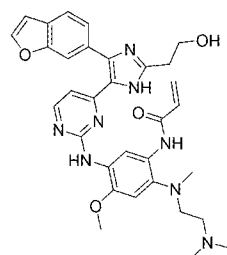
化合物 12



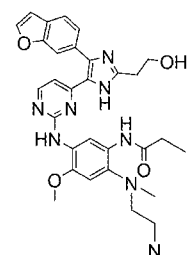
化合物 13



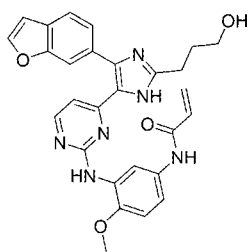
化合物 14



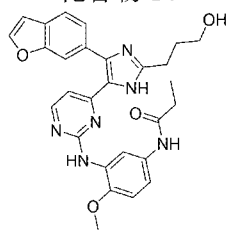
化合物 15



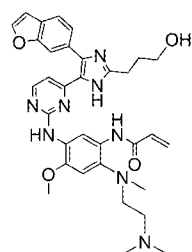
化合物 16



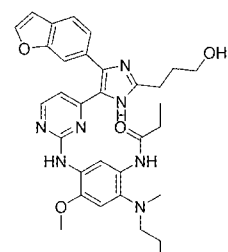
化合物 17



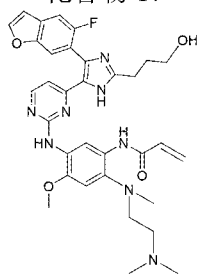
化合物 18



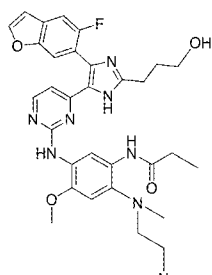
化合物 19



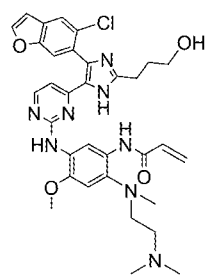
化合物 20



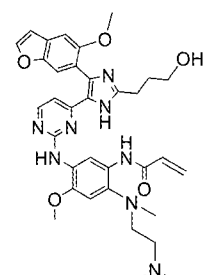
化合物 21



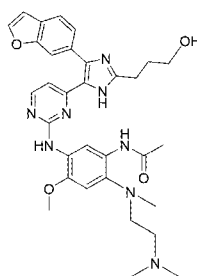
化合物 22



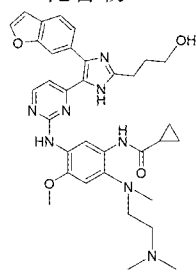
化合物 23



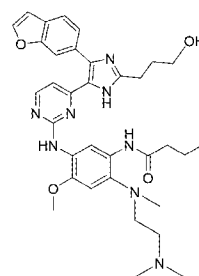
化合物 24



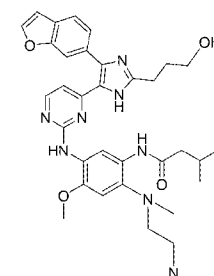
化合物 25



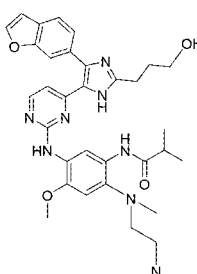
化合物 26



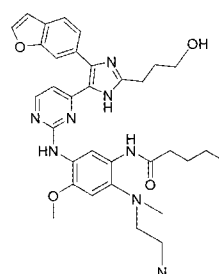
化合物 27



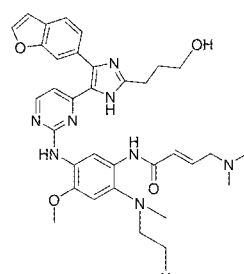
化合物 28



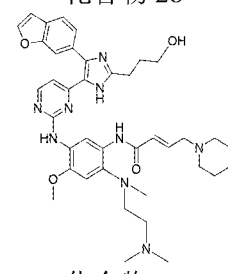
化合物 29



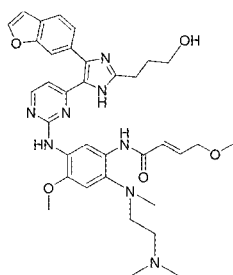
化合物 30



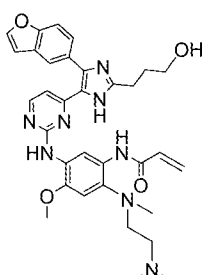
化合物 31



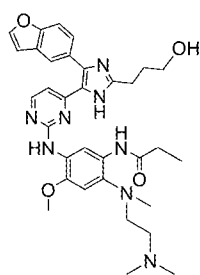
化合物 32



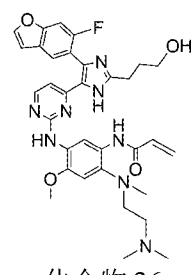
化合物 33



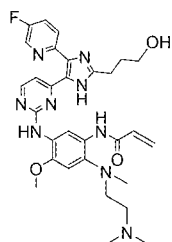
化合物 34



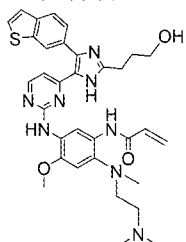
化合物 35



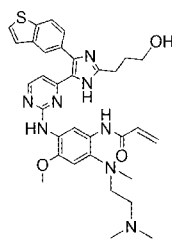
化合物 36



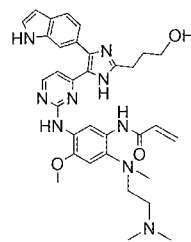
化合物 37



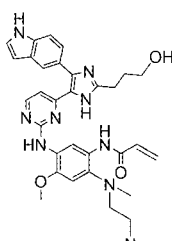
化合物 38



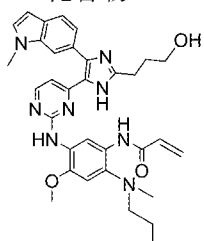
化合物 39



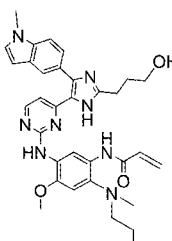
化合物 40



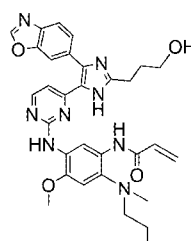
化合物 41



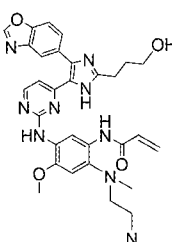
化合物 42



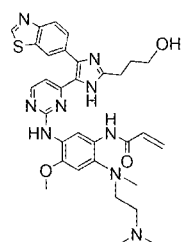
化合物 43



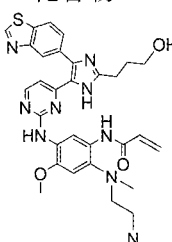
化合物 44



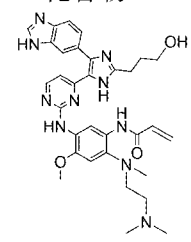
化合物 45



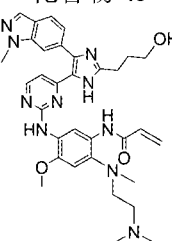
化合物 46



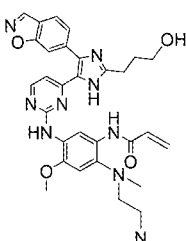
化合物 47



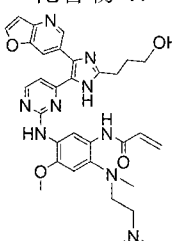
化合物 48



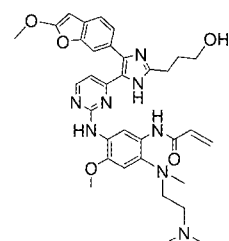
化合物 49



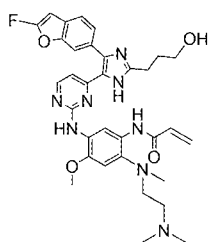
化合物 50



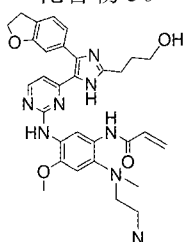
化合物 51



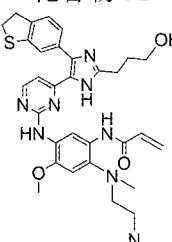
化合物 52



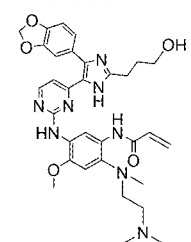
化合物 53



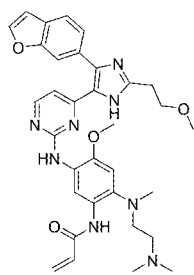
化合物 54



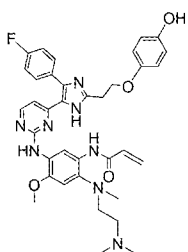
化合物 55



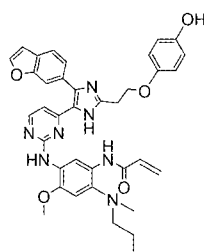
化合物 56



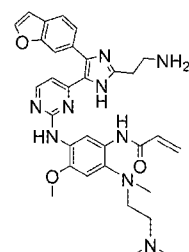
化合物 57



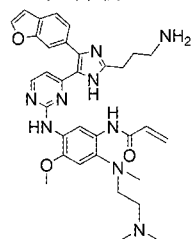
化合物 58



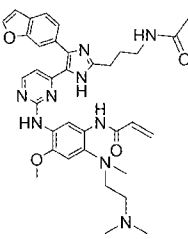
化合物 59



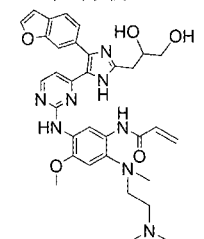
化合物 60



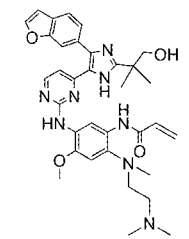
化合物 61



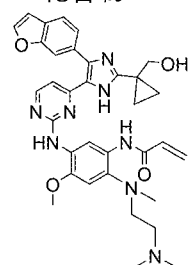
化合物 62



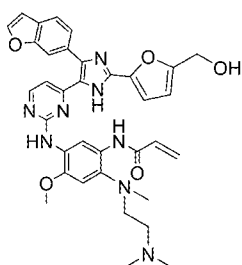
化合物 63



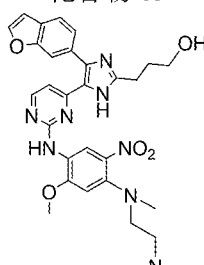
化合物 64



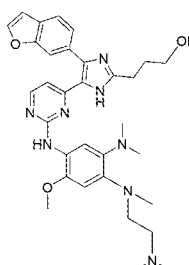
化合物 65



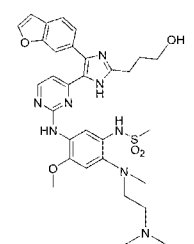
化合物 66



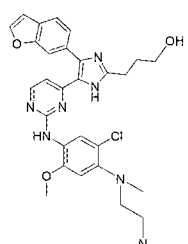
化合物 67



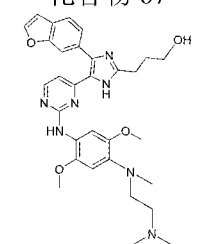
化合物 68



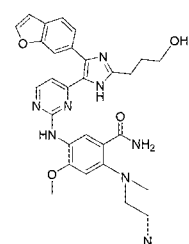
化合物 69



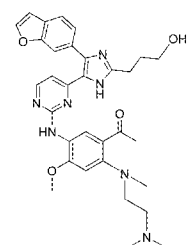
化合物 70



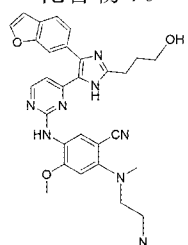
化合物 71



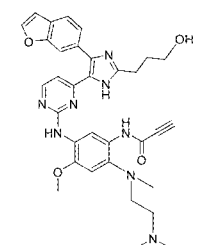
化合物 72



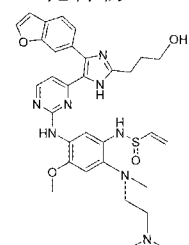
化合物 73



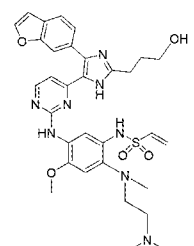
化合物 74



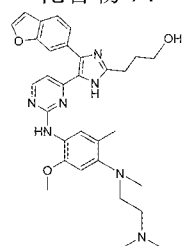
化合物 75



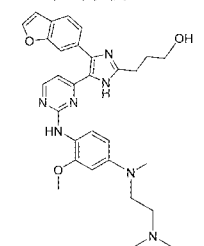
化合物 76



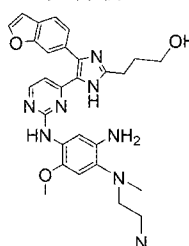
化合物 77



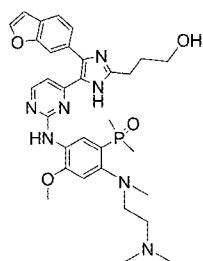
化合物 78



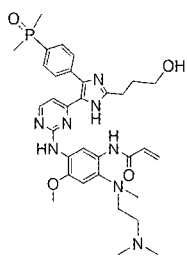
化合物 79



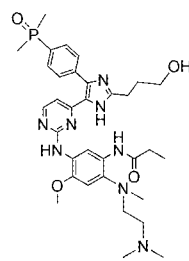
化合物 80



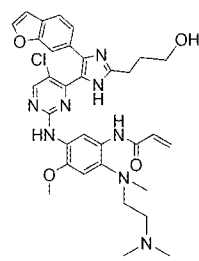
化合物 81



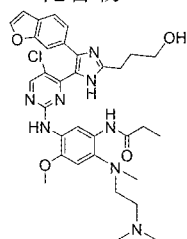
化合物 82



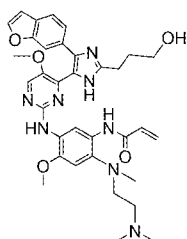
化合物 83



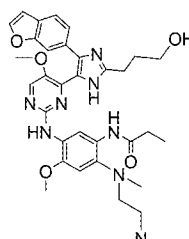
化合物 84



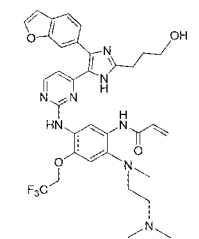
化合物 85



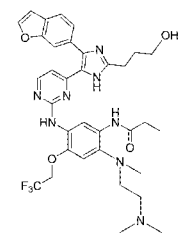
化合物 86



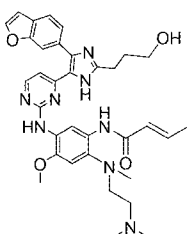
化合物 87



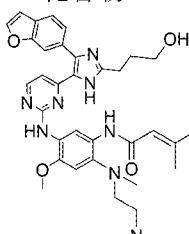
化合物 88



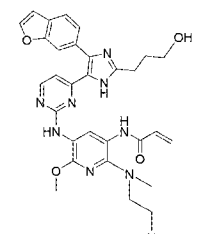
化合物 89



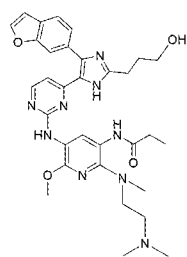
化合物 90



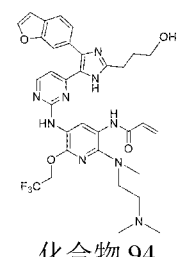
化合物 91



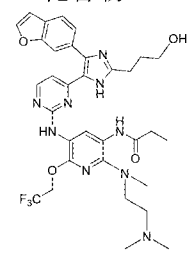
化合物 92



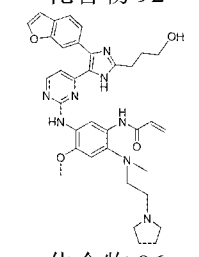
化合物 93



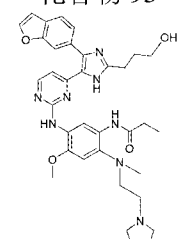
化合物 94



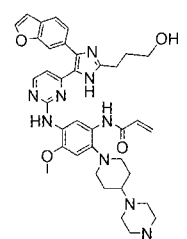
化合物 95



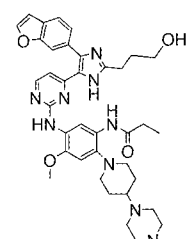
化合物 96



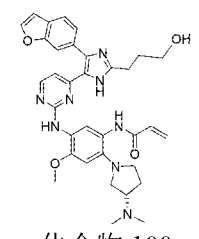
化合物 97



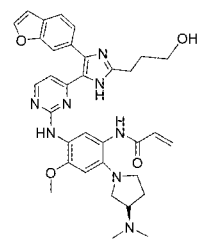
化合物 98



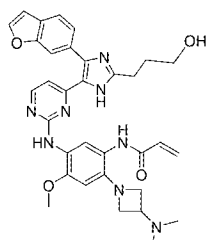
化合物 99



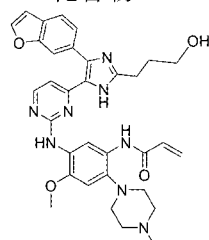
化合物 100



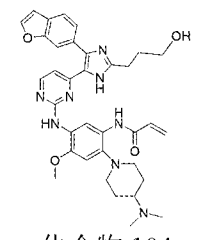
化合物 101



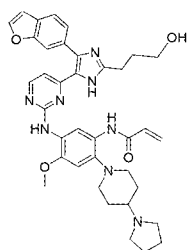
化合物 102



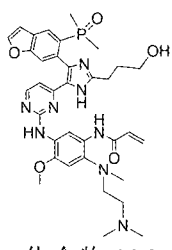
化合物 103



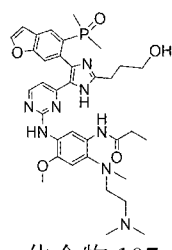
化合物 104



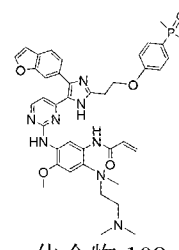
化合物 105



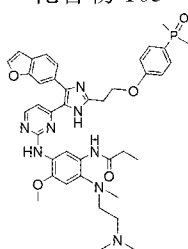
化合物 106



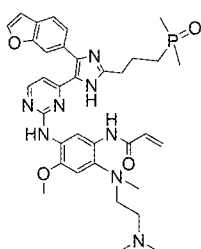
化合物 107



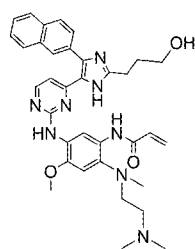
化合物 108



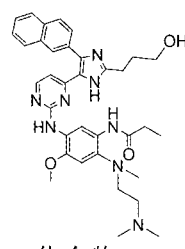
化合物 109



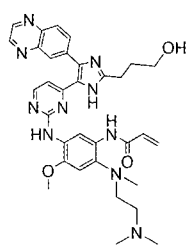
化合物 110



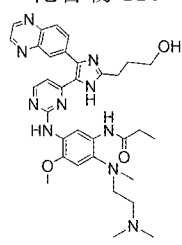
化合物 111



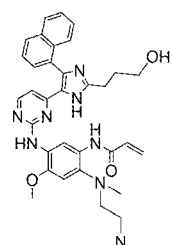
化合物 112



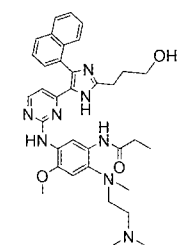
化合物 113



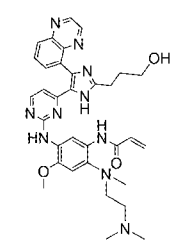
化合物 114



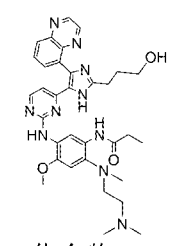
化合物 115



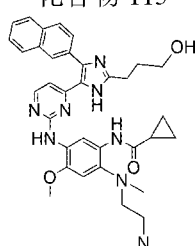
化合物 116



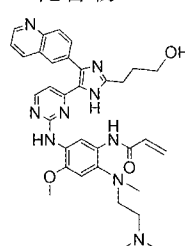
化合物 117



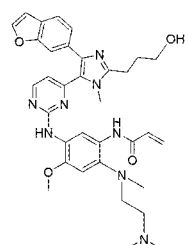
化合物 118



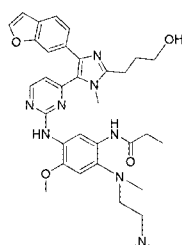
化合物 119



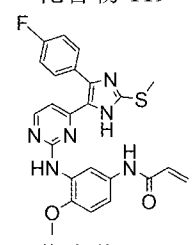
化合物 120



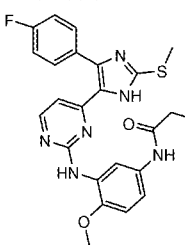
化合物 121



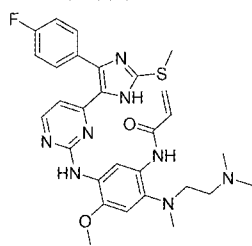
化合物 122



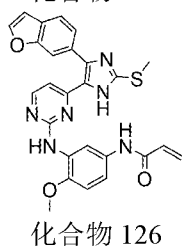
化合物 123



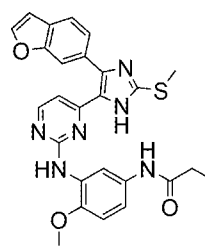
化合物 124



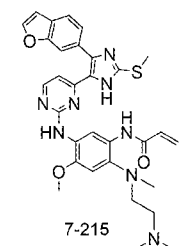
化合物 125



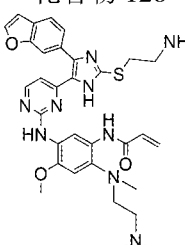
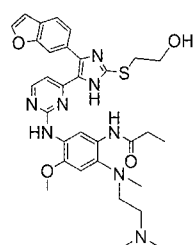
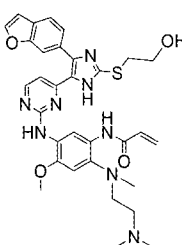
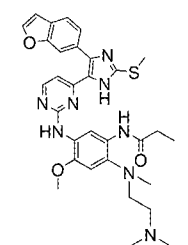
化合物 126



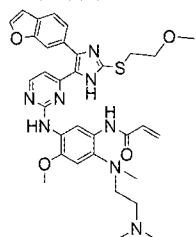
化合物 127



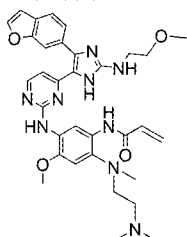
化合物 128



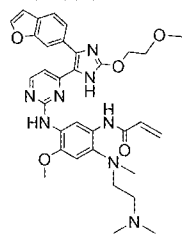
化合物 129



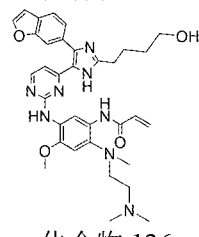
化合物 130



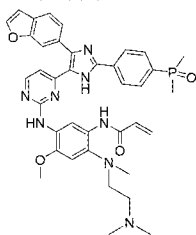
化合物 131



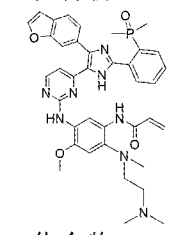
化合物 132



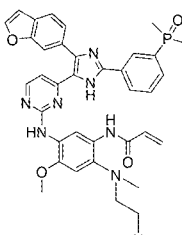
化合物 133



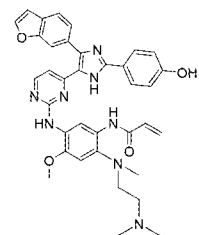
化合物 134



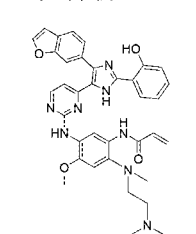
化合物 135



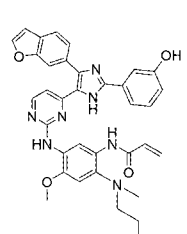
化合物 136



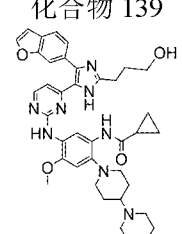
化合物 137



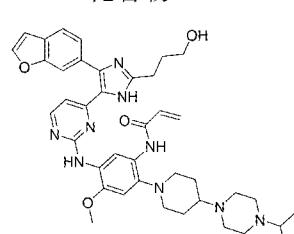
化合物 138



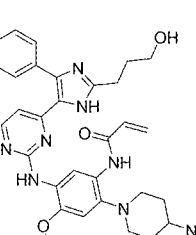
化合物 139



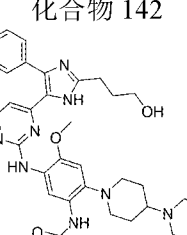
化合物 140



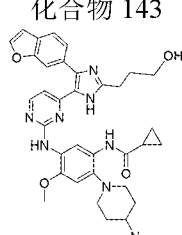
化合物 141



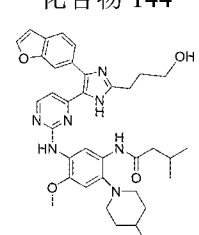
化合物 142



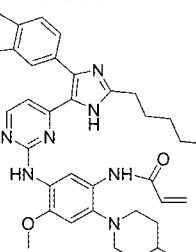
化合物 143



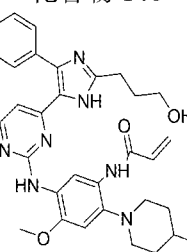
化合物 144



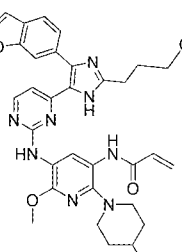
化合物 145



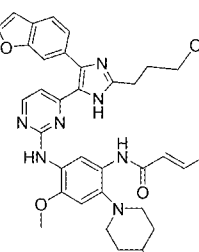
化合物 146



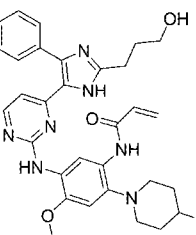
化合物 147



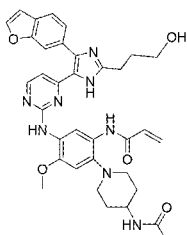
化合物 148



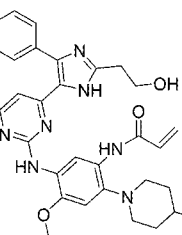
化合物 149



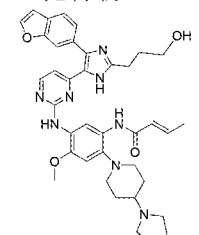
化合物 150



化合物 151



化合物 152



化合物 153



化合物 154

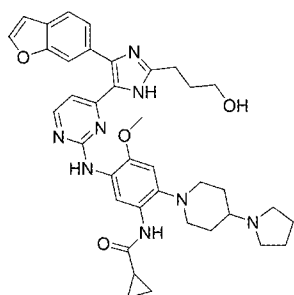


化合物 155

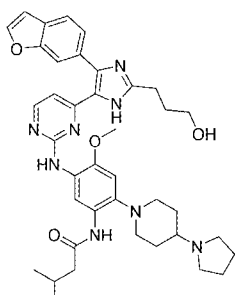


化合物 156

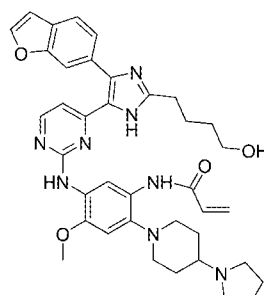




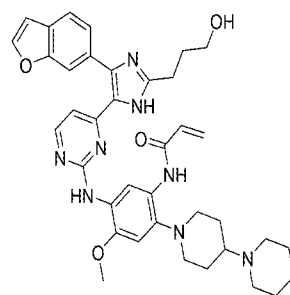
化合物 157



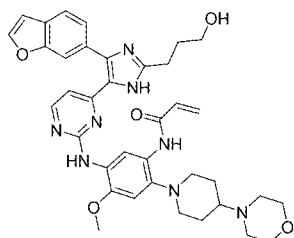
化合物 158



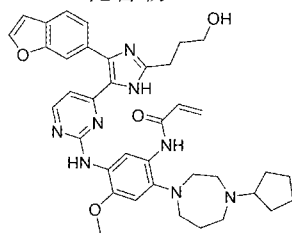
化合物 159



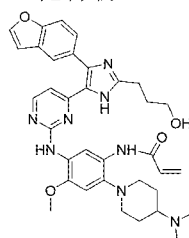
化合物 160



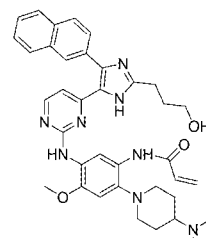
化合物 161



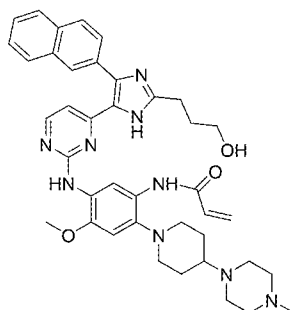
化合物 162



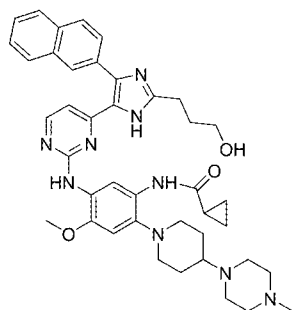
化合物 163



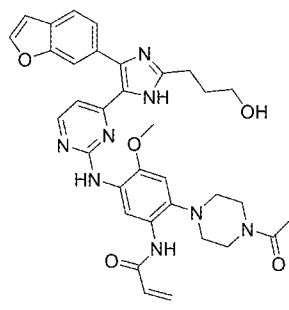
化合物 164



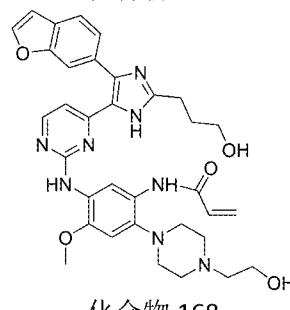
化合物 165



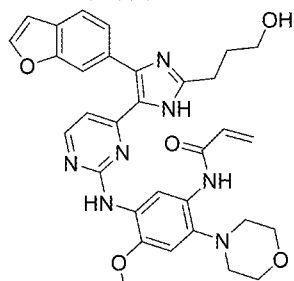
化合物 166



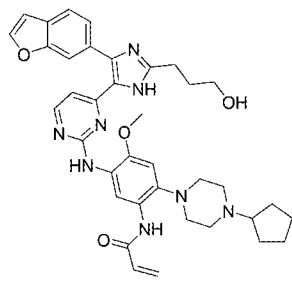
化合物 167



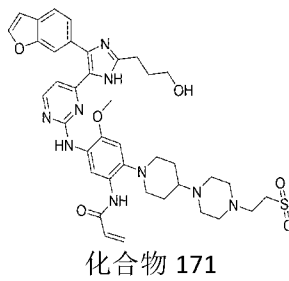
化合物 168



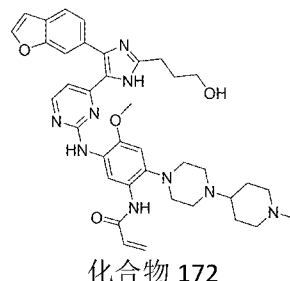
化合物 169



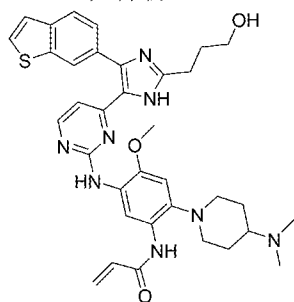
化合物 170



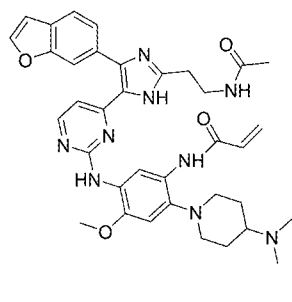
化合物 171



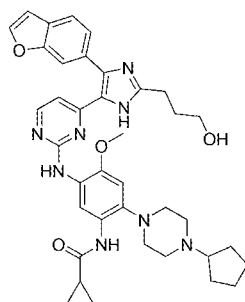
化合物 172



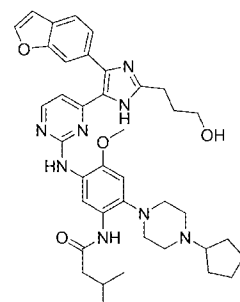
化合物 173



化合物 174



化合物 175



化合物 176。

上述的含嘧啶的三取代咪唑类化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体或者其前药分子在制备预防和/或治疗肿瘤的药物中的应用。

在其中一些实施例中,所述肿瘤为携带EGFR基因突变的恶性肿瘤。

在其中一些实施例中,所述EGFR基因突变选自: ex19del EGFR基因突变、L858R EGFR

5 基因突变、T790M EGFR基因突变和C797S EGFR基因突变中的一种或多种。

在其中一些实施例中,所述EGFR基因突变选自: C797S EGFR基因突变。

在其中一些实施例中,所述肿瘤为: 非小细胞肺癌、小细胞肺癌、肺腺癌、肺鳞癌、胰

腺癌、乳腺癌、前列腺癌、肝癌、皮肤癌、上皮细胞癌、胃肠间质瘤、白血病、组织细胞性淋巴瘤、鼻咽癌、头颈部肿瘤、结肠癌、直肠癌或胶质瘤。

在其中一些实施例中，所述肿瘤为：非小细胞肺癌。

本发明还提供了一种预防和/或治疗肿瘤的药物组合物。

5 具体技术方案如下：

一种预防和/或治疗肿瘤的药物组合物，包括活性成分以及药学上可接受的载体，所述活性成分包括上述的含嘧啶的三取代咪唑类化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体或者其前药分子。

10 本发明的含嘧啶的三取代咪唑类化合物及其应用具有以下优点和有益效果：

本发明制备得到了一系列新的含嘧啶的三取代咪唑类化合物，这些化合物可以有效抑制包括EGFR ex19del /T790M/C797S和L858R/T790M/C797S在内的EGFR C797S突变酶活性和细胞增殖，同时对单点突变如L858R、ex19del和双点突变如L858R/T790M，ex19del/T790M等EGFR酶和细胞增殖也有较高抑制活性，并且，大部分化合物对没有表达EGFR的Ba/F3母细胞增殖抑制作用弱，部分化合物对表达野生型EGFR细胞的增殖抑制作用弱，提示具有较好的选择性。有潜力成为用作携带EGFR C797S突变的恶性肿瘤，尤其是非小细胞肺癌(NSCLC)治疗的药物，有较大的应用价值。

附图说明

20 图1为实施例75中的化合物3，7，15，16，19，20，26，28，34，98，104，105的药物浓度-时间曲线图。

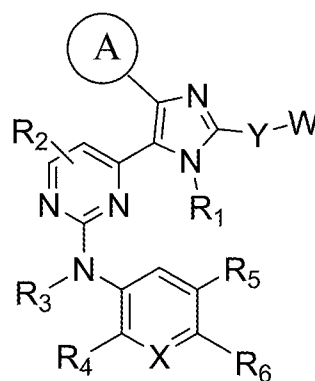
具体实施方式

25 为了便于理解本发明，下面将参照实施例对本发明进行更全面的描述，以下给出了本发明的较佳实施例。但是，本发明可以以许多不同的形式来实现，并不限于本文所描述的实施例。提供这些实施例的目的是使对本发明的公开内容的理解更加透彻全面。

除非另有定义，本文所使用的所有的技术和科学术语与属于本发明的技术领域的技术人员通常理解的含义相同。在本发明的说明书中所使用的术语只是为了描述具体的实施例的目的，不是旨在于限制本发明。本文所使用的术语“和/或”包括一个或多个相关的所列项目的任意的和所有的组合。

化合物

30 本发明提供的化合物是一种具有式I所示结构的含嘧啶的三取代咪唑类化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体或者其前药分子：



I

35 其中：X 选自：CH 或 N；Y 选自：O，S，NH，或者没有；

W 选自: R_7 取代的 C1-C12 烷基, R_7 取代的 C3-C12 环烷基, R_7 取代的 3-12 元杂环基, R_7 取代的 C6-C10 芳基; 其中, 各 R_7 分别独立地选自: H, -OH, C1-C6 烷氧基, -NH₂, C1-C6 烷基取代的胺基, C1-C6 烷基酰胺基, 羟基取代的 C1-C6 烷基, -(M₁)(M₂)P=O, R_8 取代的苯氧基; 其中, R_8 选自: -OH, C1-C6 烷氧基, -NH₂, C1-C6 烷基取代的胺基, C1-C6 烷基酰胺基, 羟基取代的 C1-C6 烷基, -(M₁)(M₂)P=O; M₁ 和 M₂ 选自: C1-C3 烷基;

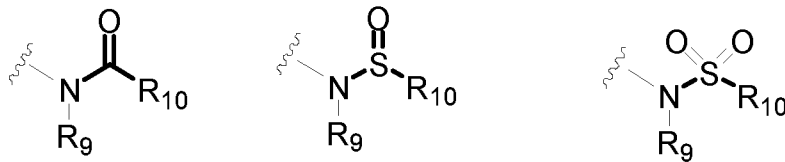
R_1 选自: H, C1-C6 烷基;

R_2 选自: H, C1-C6 烷基, C1-C6 烷氧基, 卤素;

R_3 选自: H, C1-C6 烷基;

R_4 选自: H, C1-C6 烷基, C1-C6 烷氧基, 卤素, 卤素取代的 C1-C6 烷氧基, 卤素取代的 C1-C6 烷基;

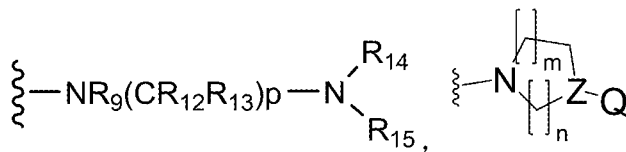
R_5 选自: H, C1-C12 烷基, C2-C6 烯基, C2-C6 炔基, 氨基, C1-C6 烷基取代的胺基, C1-C6 烷氧基, 硝基, 卤素, 氰基, C1-C6 烷基酰胺基, 氨基酰基, C1-C6 烷基磺酰胺基, C1-C6 烷基酰基, -(M₁)(M₂)P=O, 或以下基团:



各 R_9 分别独立地选自: H, C1-C6 烷基;

各 R_{10} 分别独立地选自: R_{11} 取代的 C1-C10 烷基, R_{11} 取代的 C3-C8 环烷基, R_{11} 取代的乙烯基, R_{11} 取代的乙炔基; 其中, 各 R_{11} 分别独立地选自: H, C1-C10 烷基, C1-C6 烷氧基取代的 C1-C10 烷基, 氨基取代的 C1-C10 烷基, C1-C6 烷基胺基取代的 C1-C10 烷基, 3-8 元杂环基取代的 C1-C10 烷基;

R_6 选自: H, 或如下基团:



其中: R_{12} , R_{13} 分别独立地选自: H, C1-C6 烷基;

p 选自: 1, 2, 3 或 4;

m 选自: 0, 1 或 2;

n 选自: 1, 2 或 3;

Z 选自: C, N 或 O, 且当 Z 为 O 时, Q 不存在;

Q 选自: H, C1-C12 烷基, R_{18} 取代的 C3-C8 环烷基, R_{18} 取代的 3-8 元杂环基, C3-C6 环烷基取代的甲基, C1-C12 烷基酰基, 羟基取代的 C1-C12 烷基, -N(R_{14})(R_{15});

R_{14} , R_{15} 分别独立地选自: H, C1-C6 烷基, C3-C6 环烷基, C3-C6 环烷基取代的甲基, C1-C6 烷基磺酰基, C1-C6 烷基酰基, 或 R_{14} , R_{15} 和与其相连的 N 一起组成 R_{18} 取代的 3-8 元杂环基;

R_{18} 选自: H, C1-C12 烷基, C1-C12 烷基酰基, C1-C12 烷基磺酰基, C1-C6 烷基磺酰基取代的 C1-C12 烷基, 羟基取代的 C1-C12 烷基, C1-C6 烷氧基取代的 C1-C12 烷基, 氨基取代的 C1-C12 烷基, C1-C6 烷基胺基取代的 C1-C12 烷基;

环 A 为 5-12 元取代或未取代的单环或双环并环, 所述单环或双环并环为饱和的单环或双环并环, 部分不饱和的单环或双环并环或者芳香的单环或双环并环, 并且所述单环或双环并环上的环碳原子被 0 至 5 个杂原子取代, 所述杂原子是指 O, N 或 S。

本发明中的术语“取代”表示所给结构中的一个或多个可被取代的氢原子被具体取代基所取代, 一个取代的基团可以有一个取代基在基团各个可取代的位置进行取代, 当所给出的结构式中不只一个位置能被具体基团的一个或多个取代基所取代, 那么取代基可以相同或不同

地在各个位置取代。

术语“Ca-Cb”表示含有a个至b个碳原子，即“Ca-Cb烷基”表示含有a个至b个碳原子的直链或支链的饱和烷基，包括甲基、乙基、丙基、异丙基、.....，如“C1-C12烷基”是表示含有1个至12个碳原子的直链或支链的饱和烷基；“Ca-Cb烷氧基”表示含有a个至b个碳原子的烷基和一个氧原子组成的基团，包括甲氧基，乙氧基、丙氧基、异丙氧基等；“Ca-Cb环烷基”表示含有a个至b个碳原子的单环饱和脂肪烃基，包括环丙基、环丁基、环戊基或环己基等；“Ca-Cb杂环基”表示含有a个至b个碳原子的并且含有1个或多个杂原子的环烷基和杂芳基，其中杂原子可以选自氮、硫和氧及氮、硫、磷的任何氧化态形式，如吡啶、呋喃等；“Ca-Cb烷基胺基”表示含有a个至b个碳原子的烷基和一个N原子组成的基团，包括甲胺基，乙胺基、丙胺基、N、N二甲基胺基等；“Ca-Cb芳基”表示含有a个至b个碳原子的具有芳香性的基团，如苯基、萘基等；“Ca-Cb杂芳基”表示含有a个至b个碳原子的且含有1个或多个杂原子的具有芳香性的基团，如吡啶、呋喃等。

正如本领域技术人员所理解的，本文中所用“卤素”（“halo”）或“卤”意指氯、氟、溴和碘。

本发明包括式 I-II 化合物的游离形式，也包括其药学上可接受的盐及立体异构体。本文中一些特定的示例性化合物为胺类化合物的质子化的盐。术语“游离形式”指以非盐形式的胺类化合物。包括在内的药学上可接受盐不仅包括本文所述特定化合物的示例性盐，也包括所有式 I-II 化合物游离形式的典型的药学上可接受的盐。可使用本领域已知技术分离所述化合物特定盐的游离形式。例如，可通过用适当的碱稀水溶液例如 NaOH 稀水溶液、碳酸钾稀水溶液、稀氨水及碳酸氢钠稀水溶液处理该盐使游离形式再生。游离形式在某些物理性质例如在极性溶剂中溶解度上与其各自盐形式多少有些区别，但是为发明的目的这种酸盐及碱盐在其它药学方面与其各自游离形式相当。

可通过常规化学方法自含有碱性部分或酸性部分的本发明化合物成本发明的药学上可接受的盐。通常，通过离子交换色谱或通过游离碱和化学计算量或过量的所需盐形式的无机或有机酸在适当溶剂或多种溶剂的组合中反应制备碱性化合物的盐。类似的，通过和适当的无机或有机碱反应形成酸性化合物的盐。

因此，本发明化合物的药学上可接受的盐包括通过碱性本发明化合物和无机或有机酸反应形成的本发明化合物的常规无毒盐。例如，常规的无毒盐包括得自无机酸例如盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸、硝酸等的盐，也包括自有机酸例如乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、扑酸、马来酸、羧基马来酸、苯乙酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、对氨基苯磺酸、2-乙酰氧基-1-苯甲酸、富马酸、甲苯磺酸、甲磺酸、乙烷二磺酸、草酸、羧乙基磺酸、三氟乙酸等制备的盐。

如果本发明化合物为酸性的，则适当的“药学上可接受的盐”指通过药学上可接受的无毒碱包括无机碱及有机碱制备的盐。得自无机碱的盐包括铝盐、铵盐、钙盐、铜盐、铁盐、亚铁盐、锂盐、镁盐、锰盐、亚锰盐、钾盐、钠盐、锌盐等。特别优选铵盐、钙盐、镁盐、钾盐和钠盐。得自药学上可接受的有机无毒碱的盐，所述碱包括伯胺、仲胺和叔胺的盐，取代的胺包括天然存在的取代胺、环状胺及碱性离子交换树脂例如精氨酸、甜菜碱、咖啡因、胆碱、N,N'-二苄基乙二胺、二乙胺、2-二乙基氨基乙醇、2-二甲基氨基乙醇、氨基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基吗啉、N-乙基哌啶、葡萄糖胺、氨基葡萄糖、组氨酸、羧钴胺、异丙基胺、赖氨酸、甲基葡萄糖胺、吗啉、哌嗪、哌啶、呱吨、多胺树脂、普鲁卡因、嘌呤、可可碱、三乙胺、三甲胺、三丙胺、氨基丁三醇等。

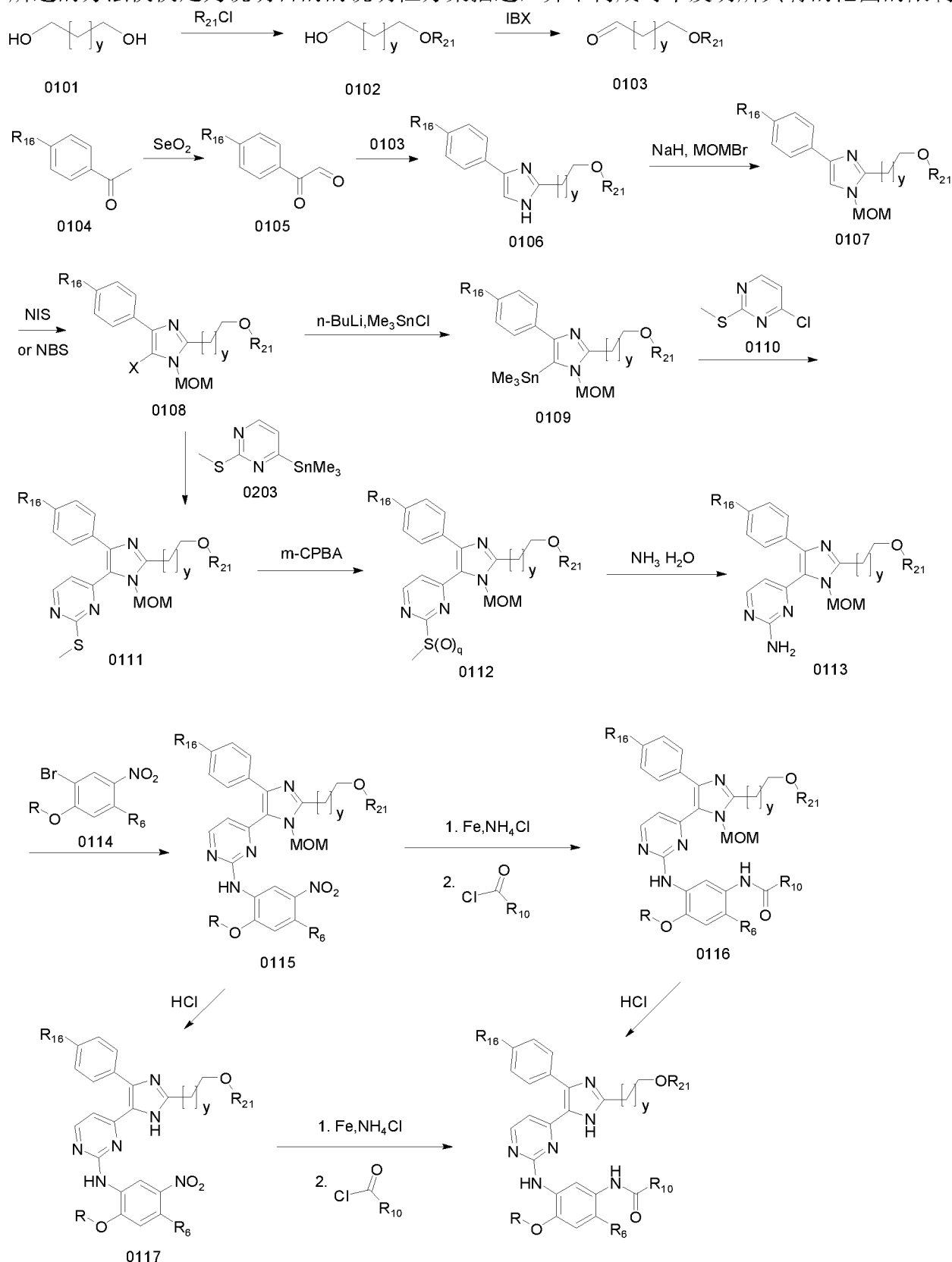
Berg 等，“Pharmaceutical Salts”*J. Pharm. Sci.* 1977: 66: 1-19 更详细描述了上文所述药学上可接受的盐及其它典型的药学上可接受的盐的制备。

本发明包括式 I 的化合物，也包括其前药，即可以在体内转变为本发明所涉及的化合物及其药学可接受的盐的结构的前药，也包含在本申请的权利要求中。

化合物的制备

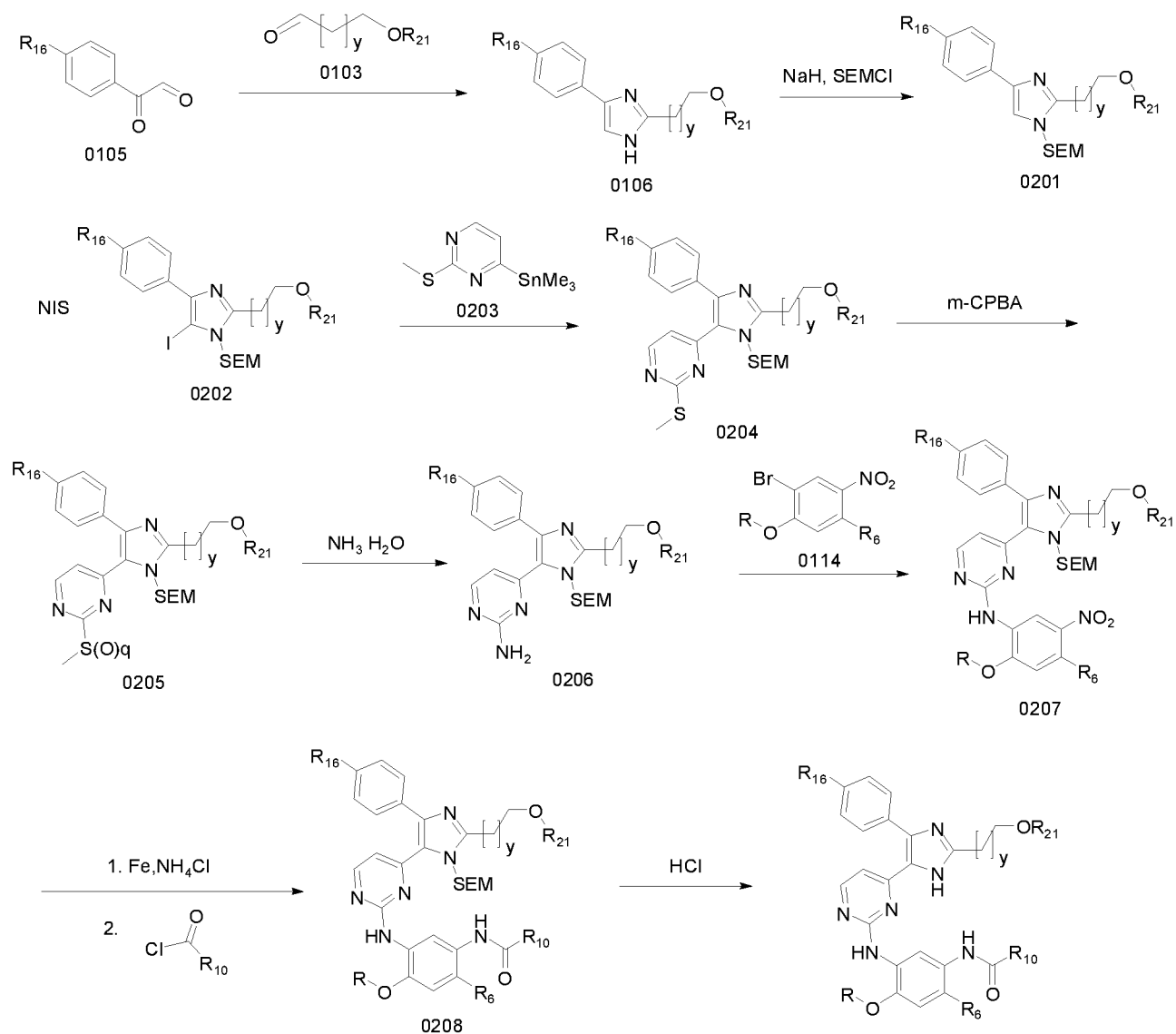
除在文献中已知的或在实验程序中例证的标准方法外，可采用如下合成方案（方案 1-7）

中的方法制备本发明化合物。结合下述的合成方案，能够对本发明中所述的化合物以及合成方法进行更好的理解。所述的合成方案描述了可以用于制备本发明中所述的化合物的方法，所述的方法仅仅是为说明目的的说明性方案描述，并不构成对本发明所具有的范围的限制。



5 R为C1-C6烷基或卤素取代的C1-C6烷基；R₂₁为H，C1-C6烷基或R₈取代的苯基；R₆，R₈，R₁₀，和R₁₆的定义如前所述；y为1-12之间的整数；q为1或2。

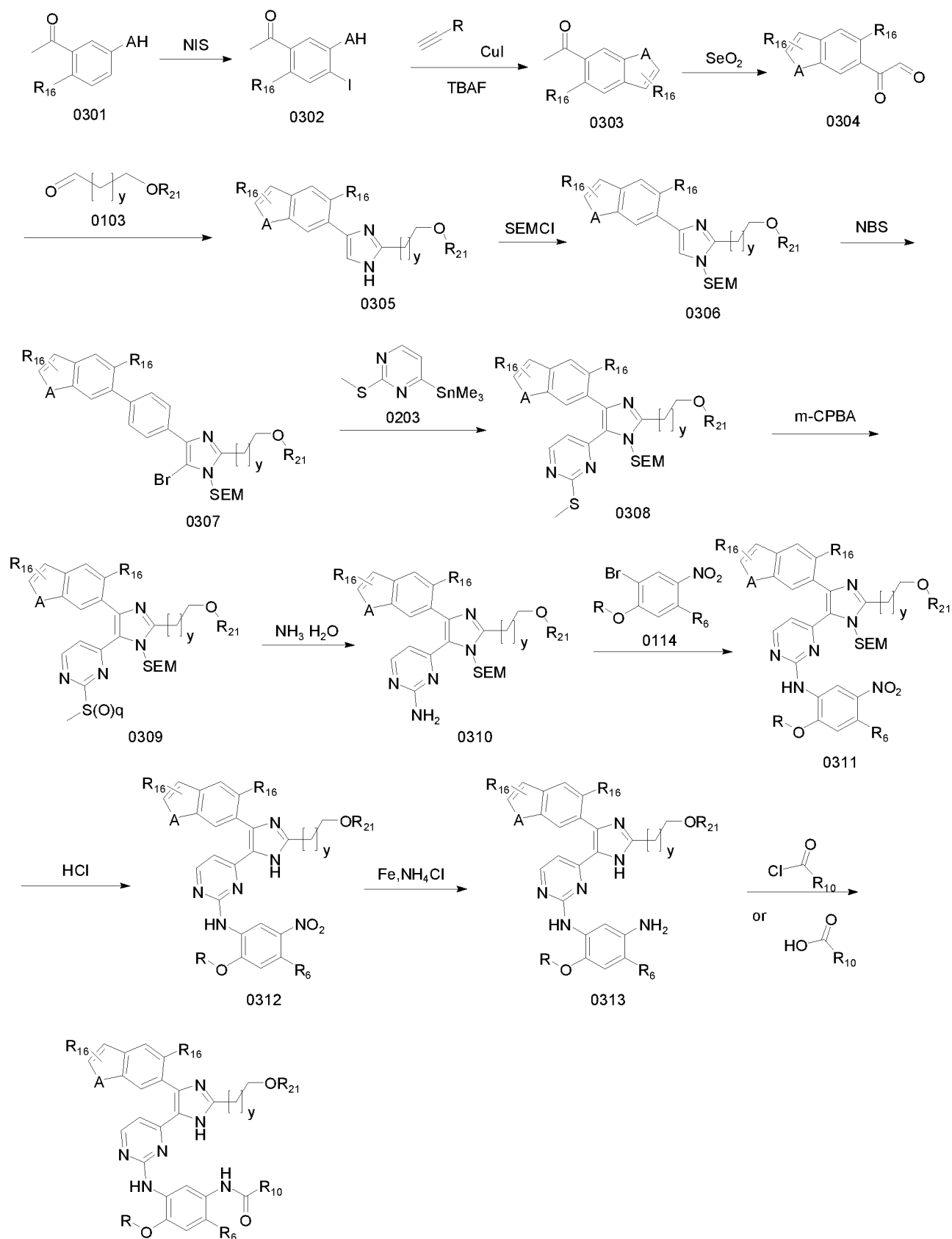
方案1



R为C1-C6烷基或卤素取代的C1-C6烷基；R₂₁为H，C1-C6烷基或R₈取代的苯基；R₆，R₈，R₁₀，和R₁₆的定义如前所述；y为1-12之间的整数；q为1或2。

方案2

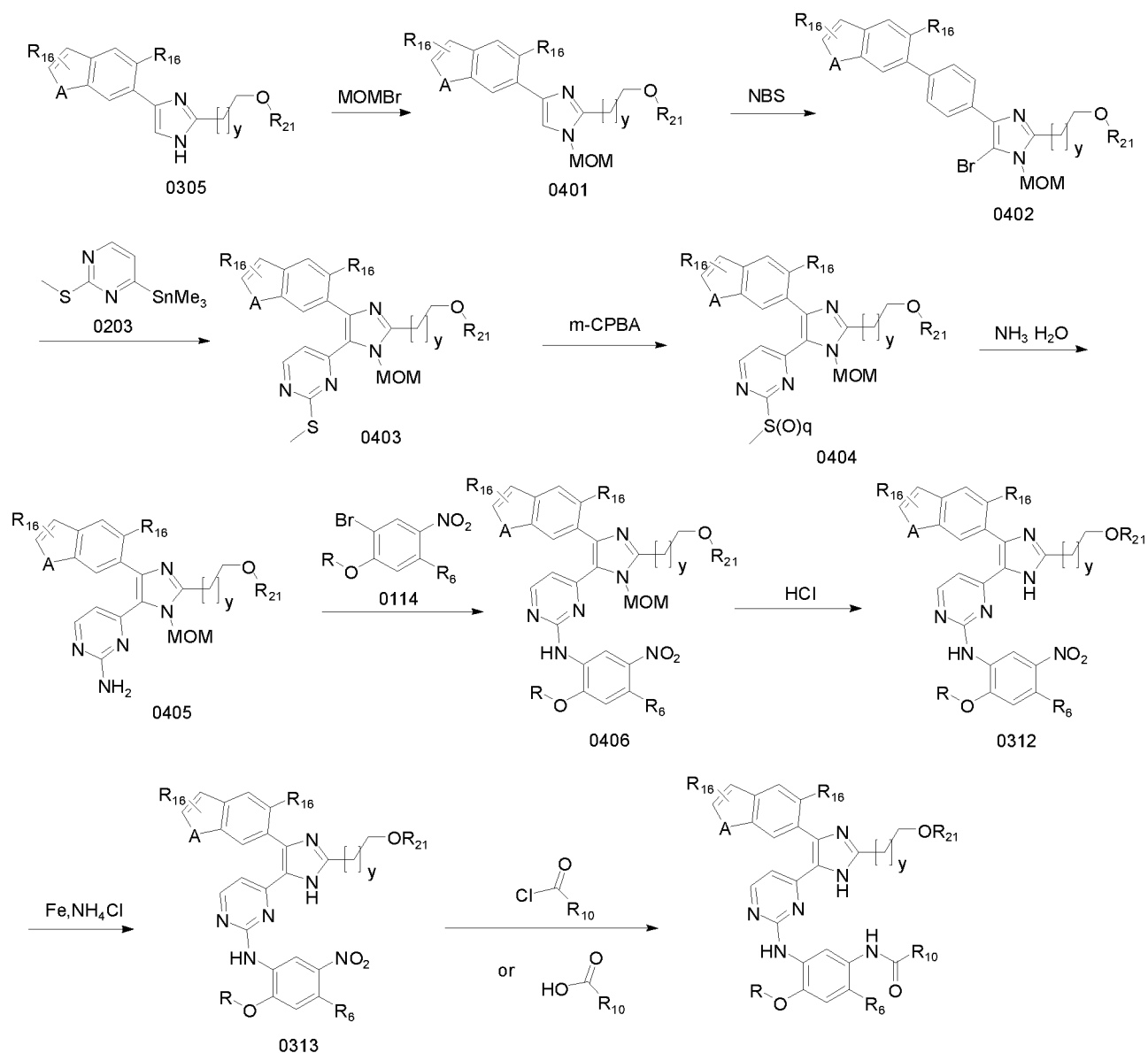
21



R为C1-C6烷基或卤素取代的C1-C6烷基；R₂₁为H，C1-C6烷基或R₈取代的苯基；R₆，R₈，R₁₀，和R₁₆的定义如前所述；y为1-12之间的整数；q为1或2；A为O，S或NH。

方案3

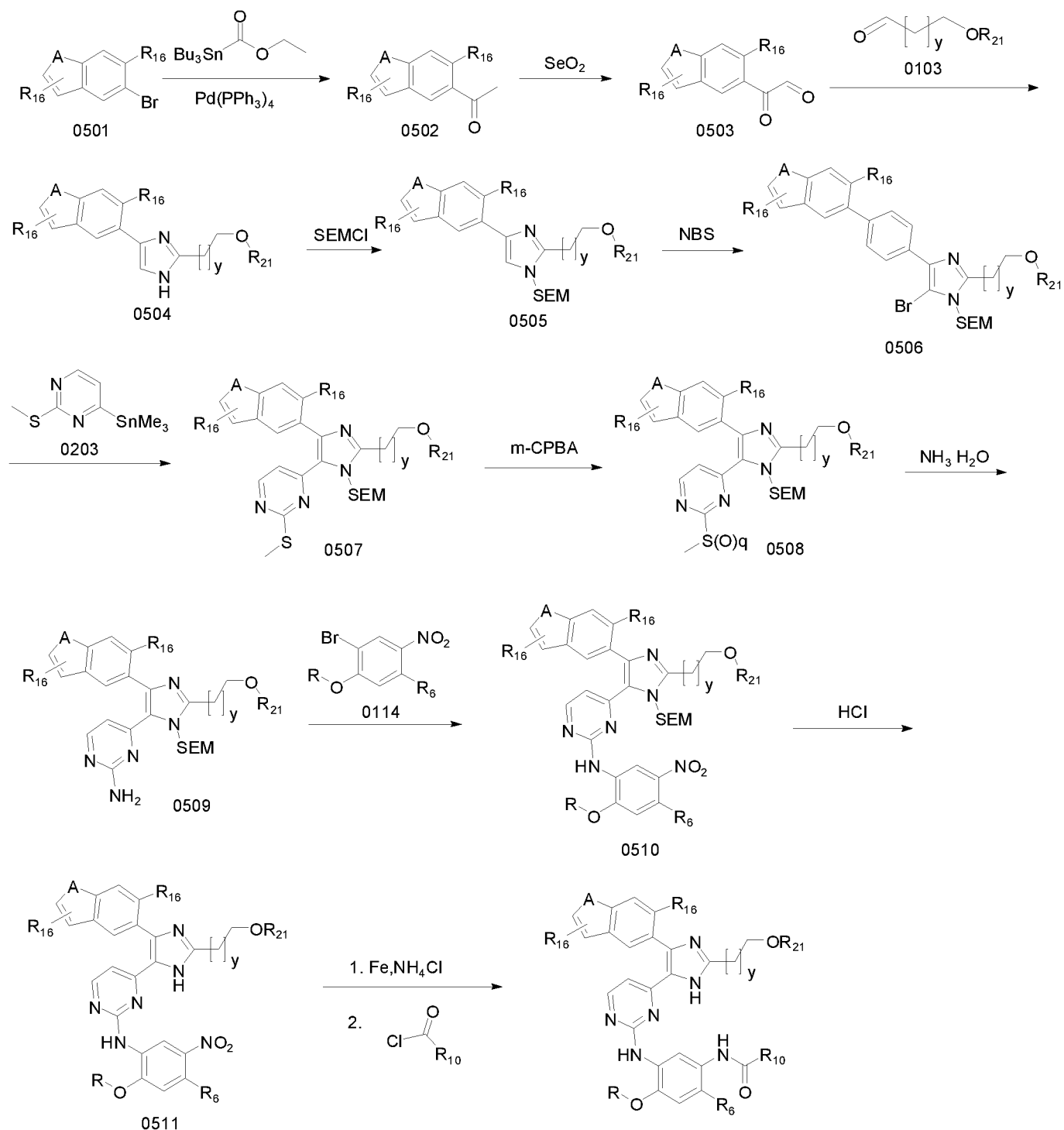
22



R为C1-C6烷基或卤素取代的C1-C6烷基； R_{21} 为H，C1-C6烷基或 R_8 取代的苯基； R_6 ， R_8 ， R_{10} ，和 R_{16} 的定义如前所述；y为1-12之间的整数；q为1或2；A为O，S或NH。

方案4

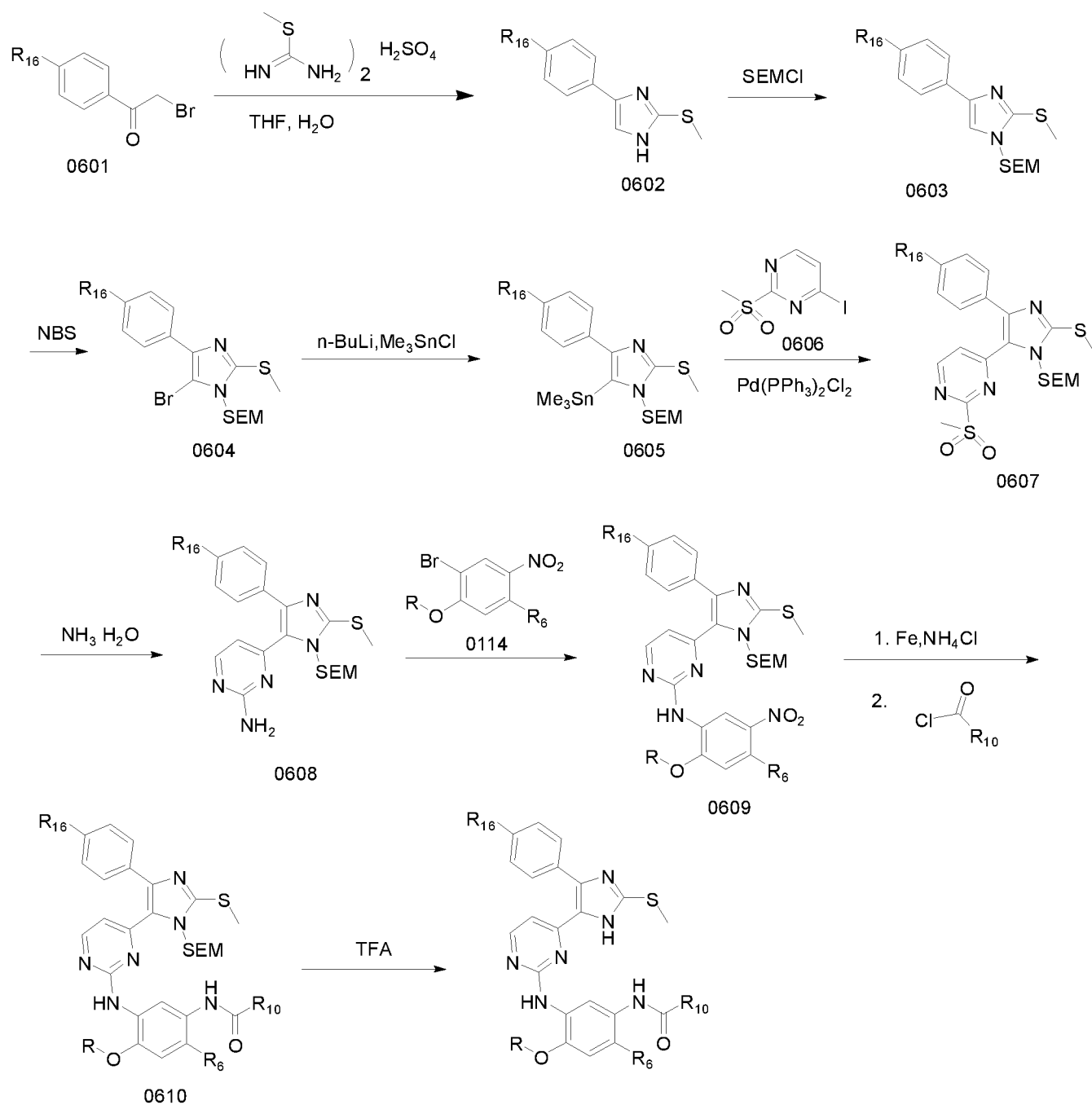
23



R为C1-C6烷基或卤素取代的C1-C6烷基； R_{21} 为H，C1-C6烷基或 R_8 取代的苯基； R_6 ， R_8 ， R_{10} ，和 R_{16} 的定义如前所述；y为1-12之间的整数；q为1或2；A为O，S或NH。

方案5

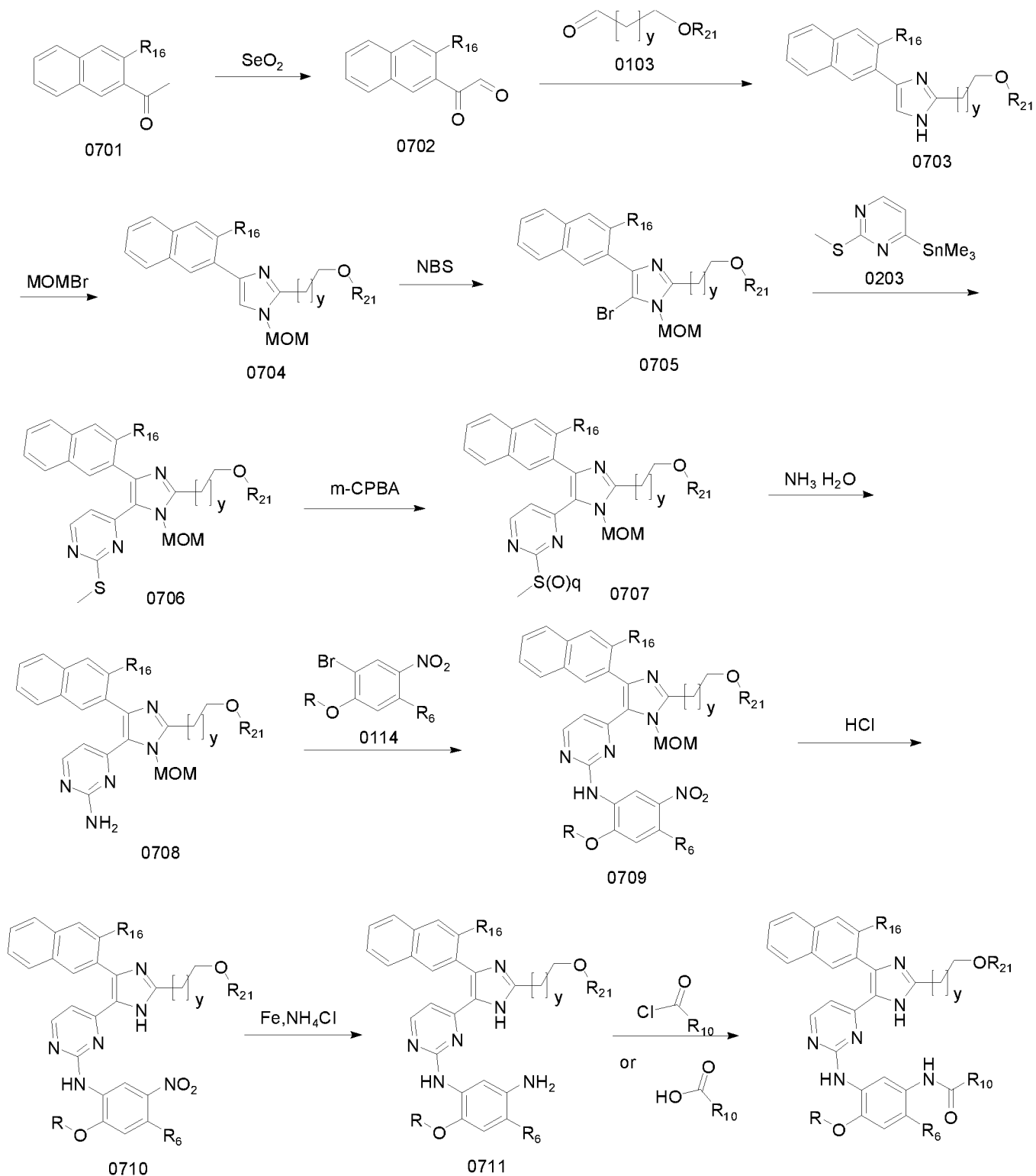
24



R_6 , R_{10} , R_{16} 的定义如前所述; R 为C1-C6烷基或卤素取代的C1-C6烷基。

方案6

25



R 为C1-C6烷基或卤素取代的C1-C6烷基； R_{21} 为H，C1-C6烷基或 R_8 取代的苯基； R_6 ， R_8 ， R_{10} ，和 R_{16} 的定义如前所述； y 为1-12之间的整数； q 为1或2。

方案 7

5

化合物的应用

本发明提供的具有式 I-II 结构的化合物及其药学上可接受的盐及其立体异构体及其前药分子可用于抑制突变型 EGFR 的活性，尤其可以抑制具有如下一种或多种基因突变的 EGFR 活性：ex19del EGFR 基因突变、L858R EGFR 基因突变、T790M EGFR 基因突变和 C797S EGFR 基因突变。因而本发明的化合物可以用于治疗或者预防人或其它哺乳动物肿瘤等过度增殖性疾病或症状。尤其是用于治疗或控制非小细胞肺癌、小细胞肺癌、肺腺癌、肺鳞癌、胰腺癌、

10

乳腺癌、前列腺癌、肝癌、皮肤癌、上皮细胞癌、胃肠间质瘤、白血病、组织细胞性淋巴瘤、鼻咽癌、头颈部肿瘤、结肠癌、直肠癌、胶质瘤等过渡增殖性疾病。特别是用于治疗或控制非小细胞肺癌。

药物组合物

- 5 本发明还提供了一种药物组合物，它包含安全有效量范围内的活性成分，以及药学上可接受的载体。本发明所述的“活性成分”包含本发明所述的式 I-II 化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体或者其前药分子。

本发明的药物组合物可用作 EGFR 蛋白酶抑制剂，并且可以用于制备预防和/或治疗肿瘤的药物。

- 10 “安全有效量”指的是：活性成分的量足以明显改善病情，而不至于产生严重的副作用。

“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分能和本发明的活性成分以及它们之间相互掺和，而不明显降低活性成分的药效。

- 15 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。

- 20 在一优选实施方案中，本发明式 I-II 化合物可与大分子化合物或高分子通过非键合作用形成复合物。在另一优选实施方案中，本发明式 I-II 化合物作为小分子还可通过化学键与大分子化合物或高分子相连接。所述大分子化合物可以是生物大分子如高聚糖、蛋白、核酸、多肽等。

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

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，活性成分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：

- 30 (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；
35 (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
40 混合物。胶囊剂、片剂和丸剂中，剂型也可包含缓冲剂。

所述的固体剂型还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，这种组合物中活性成分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。

- 45 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。除了活性成分外，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。

除了活性成分外，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，或者与其他治疗药物(如降糖药)联合给药。

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

联合用药：式 I-II 化合物可以与已知的治疗或改进相似病状的其它药物联用。联合给药时，原来药物的给药方式和剂量保持不变，而同时或随后服用式 I-II 化合物。当式 I-II 化合物与其它一种或几种药物同时服用时，优选使用同时含有一种或几种已知药物和式 I-II 化合物的药用组合物。药物联用也包括在重叠的时间段服用式 I-II 化合物与其它一种或几种已知药物。当式 I-II 化合物与其它一种或几种药物进行药物联用时，式 I-II 化合物或已知药物的剂量可能比它们单独用药时的剂量较低。

可以与式 I-II 化合物进行药物联用的药物或活性成分包括但不限于为：

雌激素受体调节剂、雄激素受体调节剂、视网膜样受体调节剂、细胞毒素/细胞抑制剂、抗增殖剂、蛋白转移酶抑制剂、HMG-CoA 还原酶抑制剂、HIV 蛋白激酶抑制剂、逆转录酶抑制剂、血管生成抑制剂、细胞增殖及生存信号抑制剂、干扰细胞周期关卡的药物和细胞凋亡诱导剂，细胞毒类药物、酪氨酸蛋白抑制剂、EGFR 抑制剂、VEGFR 抑制剂、丝氨酸/苏氨酸蛋白抑制剂、Bcr-Abl 抑制剂、c-Kit 抑制剂、Met 抑制剂、Raf 抑制剂、MEK 抑制剂、MMP 抑制剂、拓扑异构酶抑制剂、组氨酸去乙酰化酶抑制剂、蛋白酶体抑制剂、CDK 抑制剂、Bcl-2 家族蛋白抑制剂、MDM2 家族蛋白抑制剂、IAP 家族蛋白抑制剂、STAT 家族蛋白抑制剂、PI3K 抑制剂、AKT 抑制剂、整联蛋白阻滞剂、干扰素- α 、白介素-12、COX-2 抑制剂、p53、p53 激活剂、VEGF 抗体、EGF 抗体等。

在一个实施方案中，可以与式 I-II 化合物进行药物联用的药物或活性成分包括但不限于为：阿地白介素、阿仑膦酸、干扰素、阿曲诺英、别嘌醇、别嘌醇钠、帕洛诺司琼盐酸盐、六甲蜜胺、氨基格鲁米特、氨磷汀、氨柔比星、安丫啉、阿纳托唑、多拉司琼、aranesp、arglabin、三氧化二砷、阿诺新、5-氮胞苷、硫唑嘌呤、卡介苗或 tice 卡介苗、贝他定、醋酸倍他米松、倍他米松磷酸钠制剂、贝沙罗汀、硫酸博来霉素、溴尿苷、bortezomib、白消安、降钙素、阿来佐单抗注射剂、卡培他滨、卡铂、康士得、cefesone、西莫白介素、柔红霉素、苯丁酸氮芥、顺铂、克拉屈滨、克拉屈滨、氯屈磷酸、环磷酰胺、阿糖胞苷、达卡巴嗪、放线菌素 D、柔红霉素脂质体、地塞米松、磷酸地塞米松、戊酸雌二醇、地尼白介素 2、狄波美、地洛瑞林、地拉佐生、己烯雌酚、大扶康、多西他奇、去氧氟尿苷、阿霉素、屈大麻酚、钦-166-壳聚糖复合物、eligard、拉布立酶、盐酸表柔比星、阿瑞吡坦、表阿霉素、阿法依伯汀、红细胞生成素、依铂、左旋咪唑片、雌二醇制剂、17- β -雌二醇、雌莫司汀磷酸钠、炔雌醇、氨磷汀、羟磷酸、凡毕复、依托泊甙、法倔唑、他莫昔芬制剂、非格司亭、非那司提、非雷司替、氟尿苷、氟康唑、氟达拉滨、5-氟脱氧尿嘧啶核苷一磷酸盐、5-氟尿嘧啶、氟甲睾酮、氟他胺、福麦斯坦、1- β -D-阿糖呋喃糖胞嘧啶-5'-硬脂酰磷酸酯、福莫司汀、氟维司群、丙种球蛋白、吉西他滨、吉妥单抗、甲磺酸伊马替尼、卡氮芥糯米纸胶囊剂、戈舍瑞林、盐酸格拉尼西隆、组氨瑞林、和美新、氢化可的松、赤型-羟基壬基腺嘌呤、羟基脲、替坦异贝莫单抗、伊达比星、异环磷酰胺、干扰素 α 、干扰素- α 2、干扰素 α -2A、干扰素 α -2B、干扰素 α -n1、干扰素 α -n3、

干扰素 β 、干扰素 γ -1a、白细胞介素-2、内含子 A、易瑞沙、依立替康、凯特瑞、硫酸香菇多糖、来曲唑、甲酰四氢叶酸、亮丙瑞林、亮丙瑞林醋酸盐、左旋四咪唑、左旋亚叶酸钙盐、左甲状腺素钠、左甲状腺素钠制剂、洛莫司汀、氯尼达明、屈大麻酚、氮芥、甲钴胺、甲羟孕酮醋酸酯、醋酸甲地孕酮、美法仑、酯化雌激素、6-巯基嘌呤、美司钠、氨甲蝶呤、氨基乙酰丙酸甲酯、米替福新、美满霉素、丝裂霉素 C、米托坦、米托葱醌、曲洛司坦、柠檬酸阿霉素脂质体、奈达铂、聚乙二醇化非格司亭、奥普瑞白介素、neupogen、尼鲁米特、三苯氧胺、NSC-631570、重组人白细胞介素 1- β 、奥曲肽、盐酸奥丹西隆、去氢氢化可的松口服溶液剂、奥沙利铂、紫杉醇、泼尼松磷酸钠制剂、培门冬酶、派罗欣、喷司他丁、溶链菌制剂、盐酸匹鲁卡品、毗柔比星、普卡霉素、吡吩姆钠、泼尼莫司汀、司替泼尼松龙、泼尼松、倍美力、丙卡巴肼、重组人类红细胞生成素、雷替曲塞、利比、依替膦酸铈-186、美罗华、力度伸-A、罗莫肽、盐酸毛果芸香碱片剂、奥曲肽、沙莫司亭、司莫司汀、西佐喃、索布佐生、哌甲甲强龙、帕福斯酸、干细胞治疗、链佐星、氯化镱-89、左旋甲状腺素钠、他莫昔芬、坦舒洛辛、他索那明、tastolactone、泰索帝、替西硫津、替莫唑胺、替尼泊苷、丙酸睾酮、甲睾酮、硫鸟嘌呤、噻替哌、促甲状腺激素、替鲁膦酸、拓扑替康、托瑞米芬、托西莫单抗、曲妥珠单抗、曲奥舒凡、维 A 酸、甲氨蝶呤片剂、三甲基密胺、三甲曲沙、乙酸曲普瑞林、双羟萘酸曲普瑞林、优福定、尿苷、戊柔比星、维司力农、长春碱、长春新碱、长春酰胺、长春瑞滨、维鲁利秦、右旋丙亚胺、净司他丁斯酯、枢复宁、紫杉醇蛋白质稳定制剂、acolibifene、干扰素 r-1b、affinitak、氨基喋呤、阿佐昔芬、asoprisnil、阿他美坦、阿曲生坦、BAY43-9006、阿瓦斯丁、CCI-779、CDC-501、西乐葆、西妥昔单抗、克立那托、环丙孕酮醋酸酯、地西他滨、DN-101、阿霉素-MTC、dSLIM、度他雄胺、edotecarin、依氟鸟氨酸、依喜替康、芬维 A 胺、组胺二盐酸盐、组氨瑞林水凝胶植入物、钆-166DOTMP、伊班膦酸、干扰素 γ 、内含子-PEG、ixabepilone、匙孔形血蓝蛋白、L-651582、兰乐肽、拉索昔芬、libra、lonafamib、米泼昔芬、米诺屈酸酯、MS-209、脂质体 MTP-PE、MX-6、那法瑞林、奈莫柔比星、新伐司他、诺拉曲特、奥利默森、onco-TCS、osidem、紫杉醇聚谷氨酸酯、昂米酸钠、PN-401、QS-21、夸西洋、R-1549、雷洛昔芬、豹蛙酶、13-顺维 A 酸、沙铂、西奥骨化醇、T-138067、tarceva、二十二碳六烯酸紫杉醇、胸腺素 α 1、嘎唑呋林、tipifarnib、替拉扎明、TLK-286、托瑞米芬、反式 MID-107R、伐司朴达、伐普肽、vatalanib、维替泊芬、长春氟宁、Z-100 和唑来膦酸或它们的组合。

本发明的优点在于：

- (1) 提供一种结构新颖的含嘧啶的三取代咪唑类化合物。
- (2) 该类化合物可以有效抑制 EGFR 蛋白激酶耐药突变体（包括 ex19del EGFR 突变、L858R EGFR 突变、T790M EGFR 突变和 C797S EGFR 突变），可用于制备抗肿瘤药物。
- (3) 该类化合物可以克服现有药物诱发的耐药，对野生型 EGFR 具有选择性，具有良好的药代动力学性质。

下面结合具体实施例，进一步阐述本发明。应理解，这些实施例仅用于说明本发明而不适用于限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，通常按照常规条件或按照制造厂商所建议的条件。除非另行定义，文中所使用的所有专业与科学用语与本领域技术人员所熟悉的意义相同。此外，任何与所记载内容相似或均等的方法及材料皆可应用于本发明方法中。文中所述的较佳实施方法与材料仅作示范之用。

实施例1： N-(3-((4-(4-氟苯基)-2-(2-羟乙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基) 丙烯酰胺 (N-(3-((4-(4-(4-fluorophenyl)-2-(2-hydroxyethyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-4-methoxyphenyl)acrylamide) (化合物1)的制备 (按照方案一线路制备)

步骤 1a: 3-(三异丙基硅氧基)丙烷-1-醇 (3-((triisopropylsilyl)oxy)propan-1-ol) (化合物 0102-1) 的制备： 氮气保护下，在冰水浴中，向1,3-丙二醇 (0101-1) (5.0克，65.8毫摩尔，1.0当量)的四氢呋喃(50毫升)溶液中分批加入60%的氢化钠(4.0克，98.7毫摩尔，1.5当量)。加

完后,混合物在室温下搅拌1小时,然后在冰水浴下,滴加三异丙基氯硅烷(12.7克,65.8毫摩尔,1.0当量)的四氢呋喃(50毫升)溶液。加完后,混合物在室温下搅拌2小时。反应混合物用氯化铵水溶液淬灭,并搅拌10分钟。分液后,有机层用盐水洗涤,减压浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂:石油醚:乙酸乙酯=50/1到10/1)得到无色油状物3-(三异丙基硅氧基)丙烷-1-醇 (12.0克,收率:78.4%)。

步骤 1b: 3-(三异丙基硅氧基)丙醛 (3-(((triisopropylsilyl)oxy)propanal) (化合物0103-1)的制备: 室温下,向3-(三异丙基硅氧基)丙烷-1-醇 (0102-1) (10.0克,43.1毫摩尔,1.0当量)的二甲基亚砜(150毫升)溶液中分批加入2-碘酰基苯甲酸(18.0克,64.7毫摩尔,1.5当量),混合物搅拌过夜。将反应液倒入冰水中,加入石油醚/乙酸乙酯=2/1的溶液萃取。有机层用盐水洗,并减压浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂为:石油醚/乙酸乙酯=50/1到10/1)得到无色油状物3-(三异丙基硅氧基)丙醛(8.3克,收率:83.0%)。

步骤 1c: 2-(4-氟苯基)-2-氧代乙醛 (2-(4-fluorophenyl)-2-oxoacetaldehyde) (化合物0105-1)的制备: 将二氧化硒(4.8克,43.4毫摩尔,1.2当量)的二氧六环:水=10:1(88毫升)的混合物加热至60°C直至出现澄清溶液。加入对氟苯乙酮 (0104-1) (5.0克,36.2毫摩尔,1.0当量),将反应液回流16小时。冷却到室温后,将固体过滤掉,减压除去滤液的溶剂得到粗产品2-(4-氟苯基)-2-氧代乙醛,该产品不需要进一步纯化直接用于下一步。

步骤 1d: 4-(4-氟苯基)-2-(2-(三异丙基硅氧基)乙基)-1H-咪唑 (4-(4-fluorophenyl)-2-(2-(((triisopropylsilyl)oxy)ethyl)-1H-imidazole) (化合物0106-1)的制备: 将2-(4-氟苯基)-2-氧代乙醛 (0105-1) (0.86克,5.65毫摩尔,1.0当量)的甲醇(20毫升)溶液滴加到3-(三异丙基硅氧基)丙醛 (0103-1) (1.3克,5.65毫摩尔,1.0当量)和乙酸铵(2.2克,28.25毫摩尔,5.0当量)的甲醇(30毫升)的混合溶液中。混合物在室温下搅拌4小时。反应液用饱和碳酸氢钠水溶液淬灭,并搅拌30分钟。加入乙酸乙酯萃取,有机层用盐水洗。减压除去溶剂,残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂为:石油醚/乙酸乙酯=5/1到1/1)得到黄色油状物4-(4-氟苯基)-2-(2-(三异丙基硅氧基)乙基)-1H-咪唑(1.1克,收率:53.7%)。MS (ES⁺): *m/z* 364 (M+H)⁺。

步骤 1e: 4-(4-氟苯基)-1-(甲氧基甲基)-2-(2-(三异丙基硅氧基)乙基)-1H-咪唑 (4-(4-fluorophenyl)-1-(methoxymethyl)-2-(2-(((triisopropylsilyl)oxy)ethyl)-1H-imidazole) (化合物0107-1)的制备: 氮气保护下,在冰水浴中,向4-(4-氟苯基)-2-(2-(三异丙基硅氧基)乙基)-1H-咪唑 (0106-1) (1.0克,2.75毫摩尔,1.0当量)的N,N-二甲基甲酰胺(10毫升)的溶液中分批加入60%的氢化钠(220毫克,5.50毫摩尔,2.0当量)。加完后,混合物在室温下搅拌1小时,然后在冰水浴下,往里滴加溴甲基甲基醚(516毫克,4.13毫摩尔,1.5当量)的N,N-二甲基甲酰胺(5毫升)溶液。加完后,混合物在室温下搅拌2小时。反应混合物用氯化铵水溶液淬灭,并搅拌10分钟。加入乙酸乙酯萃取,有机层用盐水洗涤,减压浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂为:石油醚/乙酸乙酯=10/1到2/1)得到黄色油状物4-(4-氟苯基)-1-(甲氧基甲基)-2-(2-(三异丙基硅氧基)乙基)-1H-咪唑(800毫克,收率:80%)。MS (ES⁺): *m/z* 407 (M+H)⁺。

步骤 1f: 4-(4-氟苯基)-5-碘-1-(甲氧基甲基)-2-(2-(三异丙基硅基)氧基)乙基)-1H-咪唑 (4-(4-fluorophenyl)-5-iodo-1-(methoxymethyl)-2-(2-(((triisopropylsilyl)oxy)ethyl)-1H-imidazole) (化合物0108-1)的制备: 向4-(4-氟苯基)-1-(甲氧基甲基)-2-(2-(三异丙基硅氧基)乙基)-1H-咪唑 (0107-1) (4.3克,10.59毫摩尔,1.0当量)的乙腈(50毫升)的溶液中加入N-碘代丁二酰亚胺(2.74克,12.18毫摩尔,1.15当量),混合物在室温下搅拌16小时。反应液用亚硫酸氢钠水溶液淬灭,并搅拌10分钟。加入乙酸乙酯萃取,有机相用盐水洗涤,并减压浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂为:石油醚/乙酸乙酯=100/1到20/1)得到无色油状物4-(4-氟苯基)-5-碘-1-(甲氧基甲基)-2-(2-(三异丙基硅基)氧基)乙基)-1H-咪唑(3.6克,收率:63.38%)。MS (ES⁺): *m/z* 533 (M+H)⁺。

步骤 1g: 4-(4-氟苯基)-1-(甲氧基甲基)-2-(2-(三异丙基硅基)氧基)乙基)-5-(三甲基锡烷基)-1H-咪唑 (4-(4-fluorophenyl)-1-(methoxymethyl)-2-(2-(((triisopropylsilyl)oxy)ethyl)-5-(trimethylstannyl)-1H-imidazole) (化合物0109-1)的制备: 在氮气保护下,在低于-65°C下,

向4-(4-氟苯基)-5-碘-1-(甲氧基甲基)-2-(2-((三异丙基硅基)氧基)乙基)-1H-咪唑 (0108-1) (1.5克, 2.82 毫摩尔, 1.0当量)的四氢呋喃 (25毫升)溶液中滴加正丁基锂 (4.4毫升, 7.05毫摩尔, 2.5当量, 1.6摩尔/升的正己烷溶液)溶液。加完后, 混合物在-70℃下搅拌30分钟。然后, 在低于-65℃下, 向溶液中加入三甲基氯化锡 (7.05毫升, 7.05毫摩尔, 2.5当量, 1.0 摩尔/升的正己烷溶液)。加完后, 混合物在-70℃下搅拌1小时。反应混合物用氯化铵水溶液淬灭。混合物用石油醚/乙酸乙酯(30/3毫升)溶液萃取。有机层用盐水洗涤, 减压浓缩得到无色油状物4-(4-氟苯基)-1-(甲氧基甲基)-2-(2-((三异丙基硅基)氧基)乙基)-5-(三甲基锡烷基)-1H-咪唑(780毫克)。MS (ES⁺): *m/z* 571 (M+H)⁺。

步骤1h: 4-(4-(4-氟苯基)-1-(甲氧基甲基)-2-(2-((三异丙基硅基)氧基)乙基)-1H-咪唑-5-基)-2-(甲硫基)嘧啶 (4-(4-(4-fluorophenyl)-1-(methoxymethyl)-2-(2-((triisopropylsilyl)oxy)ethyl)-1H-imidazol-5-yl)-2-(methylthio)pyrimidine) (化合物0111-1)的制备: 在氮气保护下, 2-二环己基磷-2',4',6'-三异丙基联苯(195毫克, 0.41毫摩尔, 0.15当量)和醋酸钯 (30毫克, 0.14毫摩尔, 0.05当量)的1,4-二氧六环 (15毫升)溶液在室温下搅拌30分钟。然后, 向混合物中加入4-(4-氟苯基)-1-(甲氧基甲基)-2-(2-((三异丙基硅基)氧基)乙基)-5-(三甲基锡烷基)-1H-咪唑 (0109-1) (780毫克)和4-氯-2-甲硫基嘧啶 (0110-1) (174毫克, 1.64毫摩尔, 0.6当量)。混合溶液在105℃下搅拌4小时。反应混合物冷却至室温, 并用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤, 减压浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂: 石油醚:乙酸乙酯=100/1到10/1)得到黄色油状物4-(4-(4-氟苯基)-1-(甲氧基甲基)-2-(2-((三异丙基硅基)氧基)乙基)-1H-咪唑-5-基)-2-(甲硫基)嘧啶(478毫克, 收率: 31.86%)。MS (ES⁺): *m/z* 531 (M+H)⁺。

步骤1i: 4-(4-(4-氟苯基)-1-(甲氧基甲基)-2-(2-((三异丙基硅基)氧基)乙基)-1H-咪唑-5-基)-2-(甲基磺酰基)嘧啶 (4-(4-(4-fluorophenyl)-1-(methoxymethyl)-2-(2-((triisopropylsilyl)oxy)ethyl)-1H-imidazol-5-yl)-2-(methylsulfonyl)pyrimidine) (化合物0112-1)的制备: 向化合物4-(4-(4-氟苯基)-1-(甲氧基甲基)-2-(2-((三异丙基硅基)氧基)乙基)-1H-咪唑-5-基)-2-(甲硫基)嘧啶 (0111-1) (478毫克, 0.9毫摩尔, 1.0当量)的二氯甲烷 (15毫升)溶液里加入间氯过氧苯甲酸 (350毫克, 2.25毫摩尔, 2.5当量)。加完后, 混合物在室温下搅拌1小时。反应混合物用氯化铵水溶液淬灭。混合物用二氯甲烷萃取。有机层用盐水洗涤, 减压浓缩得到黄色油状物4-(4-(4-氟苯基)-1-(甲氧基甲基)-2-(2-((三异丙基硅基)氧基)乙基)-1H-咪唑-5-基)-2-(甲基磺酰基)嘧啶 (506毫克)。MS (ES⁺): *m/z* 563 (M+H)⁺。

步骤1j: 4-(4-(4-氟苯基)-1-(甲氧基甲基)-2-(2-((三异丙基硅基)氧基)乙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-胺 (4-(4-(4-fluorophenyl)-1-(methoxymethyl)-2-(2-((triisopropylsilyl)oxy)ethyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-amine) (化合物0113-1)的制备: 向化合物4-(4-(4-氟苯基)-1-(甲氧基甲基)-2-(2-((三异丙基硅基)氧基)乙基)-1H-咪唑-5-基)-2-(甲基磺酰基)嘧啶 (0112-1) (506毫克, 0.9毫摩尔, 1.0当量)的四氢呋喃 (5毫升)溶液里加入氨水 (1毫升)。加完后, 在闷罐中, 混合物在80℃下搅拌3小时。反应混合物冷却至室温。混合物减压浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=100/1到10/1)得到黄色固体4-(4-(4-氟苯基)-1-(甲氧基甲基)-2-(2-((三异丙基硅基)氧基)乙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-胺(325毫克, 收率: 72.22%)。MS (ES⁺): *m/z* 500 (M+H)⁺。

步骤1k: 4-(4-(4-氟苯基)-1-(甲氧基甲基)-2-(2-((三异丙基硅基)氧基)乙基)-1H-咪唑-5-基)-N-(2-甲氧基-5-硝基苯基)嘧啶-2-胺 (4-(4-(4-fluorophenyl)-1-(methoxymethyl)-2-(2-((triisopropylsilyl)oxy)ethyl)-1H-imidazol-5-yl)-N-(2-methoxy-5-nitrophenyl)pyrimidin-2-amine) (化合物0115-1)的制备: 在氮气保护下, 将4-(4-(4-氟苯基)-1-(甲氧基甲基)-2-(2-((三异丙基硅基)氧基)乙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-胺 (0113-1) (250毫克, 0.5毫摩尔, 1.0当量), 2-溴-1-甲氧基-4-硝基苯 (0114-1) (116毫克, 0.5毫摩尔, 1.0当量), 碳酸铯 (325毫克, 1毫摩尔, 2.0当量), 4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽 (26 毫克, 0.045毫摩尔, 0.09当量)和三二亚苄基丙酮二钯 (23毫克, 0.025毫摩尔, 0.05当量)加入到10毫升甲苯中, 混合物在125℃反应4小时。反应体系冷却至室温, 用乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水洗, 减压浓缩, 残留物

用硅胶柱层析纯化(洗脱剂为:石油醚/乙酸乙酯=20/1到5/1)得到黄色固体4-(4-(4-氟苯基)-1-(甲氧基甲基)-2-(2-((三异丙基硅基)氧基)乙基)-1H-咪唑-5-基)-N-(2-甲氧基-5-硝基苯基)嘧啶-2-胺(237毫克,收率:72.92%)。MS (ES⁺): *m/z* 651 (M+H)⁺。

步骤1l: N-(3-((4-(4-(4-氟苯基)-1-(甲氧基甲基)-2-(2-((三异丙基硅基)氧基)乙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺 (N-(3-((4-(4-(4-fluorophenyl)-1-(methoxymethyl)-2-(2-((triisopropylsilyl)oxy)ethyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-4-methoxyphenyl)acrylamide) (化合物0116-1)的制备: 将4-(4-(4-氟苯基)-1-(甲氧基甲基)-2-(2-((三异丙基硅基)氧基)乙基)-1H-咪唑-5-基)-N-(2-甲氧基-5-硝基苯基)嘧啶-2-胺(0115-1)(200毫克,0.307毫摩尔,1.0当量),铁粉(136毫克,2.456毫摩尔,8.0当量)和氯化铵(139毫克,2.609毫摩尔,8.5当量)加入到20毫升乙醇和4毫升水的混合溶剂中,混合物在85°C下反应1小时。反应体系冷却至0°C。将3-氯丙酰氯(98毫克,0.769毫摩尔,2.5当量)的1毫升四氢呋喃溶液滴加到混合物中。反应体系在室温下搅拌30分钟。往混合物里加入二氯甲烷和水。过滤混合物,滤液分液,并将有机相减压浓缩。残留物溶解于10毫升的乙腈中。往溶液中加入1毫升N,N-二异丙基乙胺。混合物在95°C下搅拌16小时。混合物冷却至室温。用二氯甲烷稀释反应体系,有机相用水和饱和食盐水洗,经无水硫酸钠干燥,减压浓缩,残留物用硅胶柱层析纯化(展开剂为:石油醚/乙酸乙酯=100/1到2/1)得到黄色固体N-(3-((4-(4-(4-氟苯基)-1-(甲氧基甲基)-2-(2-((三异丙基硅基)氧基)乙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺(184毫克,收率:88.88%)。MS (ES⁺): *m/z* 675 (M+H)⁺。

步骤1m: N-(3-((4-(4-(4-氟苯基)-2-(2-羟乙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺 (N-(3-((4-(4-(4-fluorophenyl)-2-(2-hydroxyethyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-4-methoxyphenyl)acrylamide) (化合物1)的制备: 将N-(3-((4-(4-(4-氟苯基)-1-(甲氧基甲基)-2-(2-((三异丙基硅基)氧基)乙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺(0116-1)(185毫克,0.274毫摩尔,1.0当量)溶解于4毫升甲醇中,然后加入1毫升6摩尔/升的盐酸水溶液。反应体系在50°C下搅拌16小时。加入水,滴加2M氢氧化钠水溶液调pH值至14,分液后,水相用二氯甲烷萃取两次。将所得有机相合并,经无水硫酸钠干燥,减压浓缩,残留物用甲醇打浆得到黄色固体N-(3-((4-(4-(4-氟苯基)-2-(2-羟乙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺(50毫克,收率:38.46%)。MS (ES⁺): *m/z* 475(M+H)⁺; 熔点 > 250°C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.22 (d, *J* = 131.4 Hz, 1H), 9.97 (d, *J* = 138.0 Hz, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.35 (dd, *J* = 42.0, 5.3 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.03 (m, 1H), 6.72 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 6.46 (ddd, *J* = 21.5, 17.0, 10.1 Hz, 1H), 6.26 (dd, *J* = 43.8, 16.9 Hz, 1H), 5.72 (dd, *J* = 30.7, 11.5 Hz, 1H), 4.75 (dt, *J* = 10.7, 5.2 Hz, 1H), 3.80 (m, 4H), 3.17 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 2.91 (dt, *J* = 62.8, 6.8 Hz, 2H)。

实施例2: N-(3-((4-(4-(4-氟苯基)-2-(2-羟乙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙酰胺 N-(3-((4-(4-(4-fluorophenyl)-2-(2-hydroxyethyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-4-methoxyphenyl)propionamide (化合物2)的制备 (按照方案一线路制备)

步骤2a: N-(3-((4-(4-(4-氟苯基)-1-(甲氧基甲基)-2-(2-((三异丙基硅基)氧基)乙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙酰胺(N-(3-((4-(4-(4-fluorophenyl)-1-(methoxymethyl)-2-(2-((triisopropylsilyl)oxy)ethyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-4-methoxyphenyl)propionamide) (化合物0116-2)的制备: 将4-(4-(4-氟苯基)-1-(甲氧基甲基)-2-(2-((三异丙基硅基)氧基)乙基)-1H-咪唑-5-基)-N-(2-甲氧基-5-硝基苯基)嘧啶-2-胺(0115-1)(137毫克,0.21毫摩尔,1.0当量),铁粉(93毫克,1.68毫摩尔,8.0当量)和氯化铵(95毫克,1.785毫摩尔,8.5当量)加入到20毫升乙醇和4毫升水的混合溶剂中,混合物在85°C下反应1小时。反应体系冷却至0°C。将丙酰氯(48毫克,0.525毫摩尔,2.5当量)的1毫升四氢呋喃溶液滴加到混合物中。反应体系在室温下搅拌30分钟。往混合物里加入二氯甲烷和水。过滤混合物,滤液分液,并将有机相减压浓缩。残留物用薄层硅胶厚制备板纯化(展开剂为:二氯甲烷/甲醇=15/1)得到黄色固体N-(3-((4-(4-(4-氟苯基)-1-(甲氧基甲基)-2-(2-((三异丙基硅基)氧基)乙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-

基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙酰胺(110毫克, 收率: 77.46%)。MS (ES⁺): *m/z* 677 (M+H)⁺。

步骤2b: N-(3-((4-(4-(4-氟苯基)-2-(2-羟乙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙酰胺 (N-(3-((4-(4-(4-fluorophenyl)-2-(2-hydroxyethyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-4-methoxyphenyl)propionamide) (化合物2)的制备: 将N-(3-((4-(4-(4-氟苯基)-1-(甲氧基甲基)-2-(2-((三异丙基硅基)氧基)乙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙酰胺 (0116-2) (110毫克, 0.16毫摩尔, 1.0当量) 溶解于4毫升甲醇中, 然后加入1毫升6摩尔/升盐酸水溶液。反应体系在50°C下搅拌16小时。加入水, 滴加2M氢氧化钠水溶液调pH值至14, 分液后, 水相用二氯甲烷萃取两次。所得有机相合并, 经无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物用薄层硅胶厚制备板纯化(展开剂为: 二氯甲烷/甲醇=15/1)得到黄色固体 N-(3-((4-(4-(4-氟苯基)-2-(2-羟乙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙酰胺(50毫克, 收率: 50%)。MS (ES⁺): *m/z* 477(M+H)⁺; 熔点180~181°C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.60 (s, 1H), 9.47 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.11 (m, 2H), 6.81 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 6.49 (dd, *J* = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 4.03 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.24 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.46 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.31 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H)。

实施例3: N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-5-((4-(4-(4-氟苯基)-2-(2-羟乙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酸酰胺 (N-(2-((2-(dimethylamino)ethyl)(methyl)amino)-5-((4-(4-(4-fluorophenyl)-2-(2-hydroxyethyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-4-methoxyphenyl)acrylamide) (化合物3)的制备 (按照方案一线路制备)

步骤3a: N¹-(2-(二甲基氨基)乙基)-N⁴-(4-(4-(4-氟苯基)-1-(甲氧基甲基)-2-(2-((三异丙基硅基)氧基)乙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)-5-甲氧基-N¹-甲基-2-硝基苯-1,4-二胺 (N¹-(2-(dimethylamino)ethyl)-N⁴-(4-(4-(4-fluorophenyl)-1-(methoxymethyl)-2-(2-((triisopropylsilyl)oxy)ethyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)-5-methoxy-N¹-methyl-2-nitrobenzene-1,4-diamine) (化合物0115-3)的制备: 在氮气保护下, 将4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)吡啶-2-胺 (0113-1) (325毫克, 0.65毫摩尔, 1.0当量), N¹-(4-溴-5-甲氧基-2-硝基苯基)-N¹,N²,N²-三甲基乙烷-1,2-二胺 (0114-3) (208.6毫克, 0.65毫摩尔, 1.0当量), 碳酸铯 (422.5毫克, 1.3毫摩尔, 2.0当量), 4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽 (33.8 毫克, 0.058毫摩尔, 0.09当量) 和三二亚苄基丙酮二钯 (30毫克, 0.032毫摩尔, 0.05当量) 加入到10毫升甲苯中, 混合物在125°C反应4小时。反应体系冷却至室温, 用乙酸乙酯萃取, 有机相经饱和食盐水洗, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂为: 二氯甲烷/甲醇=200/1到20/1)得到红色油状物 N¹-(2-(二甲基氨基)乙基)-N⁴-(4-(4-(4-氟苯基)-1-(甲氧基甲基)-2-(2-((三异丙基硅基)氧基)乙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)-5-甲氧基-N¹-甲基-2-硝基苯-1,4-二胺 (208毫克, 收率: 42.62%)。MS (ES⁺): *m/z* 751 (M+H)⁺。

步骤3b: N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-5-((4-(4-(4-氟苯基)-1-(甲氧基甲基)-2-(2-((三异丙基硅基)氧基)乙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酸酰胺 (N-(2-((2-(dimethylamino)ethyl)(methyl)amino)-5-((4-(4-(4-fluorophenyl)-1-(methoxymethyl)-2-(2-((triisopropylsilyl)oxy)ethyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-4-methoxyphenyl)acrylamide) (化合物0116-3)的制备: 将N¹-(2-(二甲基氨基)乙基)-N⁴-(4-(4-(4-氟苯基)-1-(甲氧基甲基)-2-(2-((三异丙基硅基)氧基)乙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)-5-甲氧基-N¹-甲基-2-硝基苯-1,4-二胺 (0115-3) (100毫克, 0.133毫摩尔, 1.0当量), 铁粉 (59毫克, 1.064毫摩尔, 8.0当量) 和氯化铵 (60毫克, 1.13毫摩尔, 8.5当量) 加入到20毫升乙醇和4毫升水的混合溶剂中, 混合物在85°C下反应1小时。反应体系冷却至0°C。将3-氯丙酰氯 (42毫克, 0.33毫摩尔, 2.5当量) 的1毫升四氢呋喃溶液滴加到混合物中。反应体系在室温下搅拌30分钟。往混合物里加入二氯甲烷和水。过滤混合物, 滤液分液, 并将有机相减压浓缩。残留物溶解于10毫升的乙

睛中。往溶液中加入1毫升N,N-二异丙基乙胺。混合物在95°C下搅拌16小时。混合物冷却至室温。用二氯甲烷稀释反应体系,有机相用水和饱和食盐水洗,经无水硫酸钠干燥,减压浓缩,残留物用薄层硅胶厚制备板纯化(展开剂为:二氯甲烷/甲醇=20/1)得到黄色油状物N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基氨基)-5-((4-(4-(4-氟苯基)-1-(甲氧基甲基)-2-(2-((三异丙基硅基)氧基)乙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺 (80毫克,收率:77.67%)。MS (ES⁺): m/z 775 (M+H)⁺。

步骤3c: N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基氨基)-5-((4-(4-(4-氟苯基)-2-(2-羟乙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺 (N-(2-((2-(dimethylamino)ethyl)(methyl)amino)-5-((4-(4-(4-fluorophenyl)-2-(2-hydroxyethyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-4-methoxyphenyl)acrylamide) (化合物3)的制备: 将N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基氨基)-5-((4-(4-(4-氟苯基)-1-(甲氧基甲基)-2-(2-((三异丙基硅基)氧基)乙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺 (0116-3) (80毫克, 0.103毫摩尔, 1.0当量) 溶解于4毫升甲醇中, 然后加入1毫升浓盐酸。反应体系在85°C下搅拌16小时。加入水, 滴加2M氢氧化钠水溶液调pH值至14, 分液后, 水相用二氯甲烷萃取两次。所得有机相合并, 经无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物用薄层硅胶厚制备板纯化(展开剂为: 二氯甲烷/甲醇=15/1)得到黄色固体N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基氨基)-5-((4-(4-(4-氟苯基)-2-(2-羟乙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺 (20毫克, 收率: 33.89%)。MS (ES⁺): m/z 575 (M+H)⁺; 熔点175~176°C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.77 (s, 1H), 10.51 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 8.13 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.12 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.73 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 3.4 Hz, 2H), 5.76 (m, 1H), 4.16 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.03 (dd, J = 11.3, 5.7 Hz, 2H), 3.88 (d, J = 5.1 Hz, 3H), 3.26 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.90 (s, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.27 (s, 8H)。

实施例4: N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基氨基)-5-((4-(4-(4-氟苯基)-2-(2-羟乙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙酰胺 (N-(2-((2-(dimethylamino)ethyl)(methyl)amino)-5-((4-(4-(4-fluorophenyl)-2-(2-hydroxyethyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-4-methoxyphenyl)propionamide) (化合物4)的制备 (按照方案一线路制备)

步骤4a: N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基氨基)-5-((4-(4-(4-氟苯基)-1-(甲氧基甲基)-2-(2-((三异丙基硅基)氧基)乙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙酰胺 (N-(2-((2-(dimethylamino)ethyl)(methyl)amino)-5-((4-(4-(4-fluorophenyl)-1-(methoxymethyl)-2-(2-((triisopropylsilyl)oxy)ethyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-4-methoxyphenyl)propionamide) (化合物0116-4)的制备: 将N¹-(2-(二甲基氨基)乙基)-N⁴-(4-(4-(4-氟苯基)-1-(甲氧基甲基)-2-(2-((三异丙基硅基)氧基)乙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)-5-甲氧基-N¹-甲基-2-硝基苯-1,4-二胺 (0115-3) (268毫克, 0.357毫摩尔, 1.0当量), 铁粉 (158毫克, 2.856毫摩尔, 8.0当量) 和氯化铵 (162毫克, 3.034毫摩尔, 8.5当量) 加入到20毫升乙醇和4毫升水的混合溶剂中, 混合物在85°C下反应1小时。反应体系冷却至0°C。将丙酰氯 (82毫克, 0.892毫摩尔, 2.5当量) 的1毫升四氢呋喃溶液滴加到混合物中。反应体系在室温下搅拌30分钟。往混合物里加入二氯甲烷和水。过滤混合物, 滤液分液, 并将有机相减压浓缩。残留物用薄层硅胶厚制备板纯化(展开剂为: 二氯甲烷/甲醇=20/1)得到黄色油状物N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基氨基)-5-((4-(4-(4-氟苯基)-1-(甲氧基甲基)-2-(2-((三异丙基硅基)氧基)乙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙酰胺 (111毫克, 收率: 40.07%)。MS (ES⁺): m/z 777 (M+H)⁺。

步骤4b: N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基氨基)-5-((4-(4-(4-氟苯基)-2-(2-羟乙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙酰胺 (N-(2-((2-(dimethylamino)ethyl)(methyl)amino)-5-((4-(4-(4-fluorophenyl)-2-(2-hydroxyethyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-4-methoxyphenyl)propionamide) (化合物4)的制备: 将N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基氨基)-5-((4-(4-(4-氟苯基)-1-(甲氧基甲基)-2-(2-((三异丙基硅

基)氧基)乙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙酰胺(0116-4)(111毫克, 0.143毫摩尔, 1.0当量)溶解于4毫升甲醇中, 然后加入1毫升6摩尔/毫升的盐酸溶液。反应体系在50°C下搅拌16小时。加入水, 滴加2M氢氧化钠水溶液调pH值至14, 分液后, 水相用二氯甲烷萃取两次。所得有机相合并, 经无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物用薄层硅胶厚制备板纯化(展开剂为: 二氯甲烷/甲醇=15/1)得到黄色固体N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-5-((4-(4-(4-氟苯基)-2-(2-羟乙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙酰胺(23毫克, 收率: 27.88%)。MS (ES⁺): *m/z* 577(M+H)⁺; 熔点202~203°C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.78 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.12 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.73 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.23 (s, 1H), 4.04 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.27 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.91 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.47 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.28 (s, 8H), 1.32 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H)。

实施例5: N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-5-((4-(4-(4-氟苯基)-2-(3-羟基丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酸酰胺 (N-(2-((2-(dimethylamino)ethyl)(methyl)amino)-5-((4-(4-(4-fluorophenyl)-2-(3-hydroxypropyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-4-methoxyphenyl)acrylamide) (化合物7)的制备 (按照方案一和二线路制备)

步骤 5a: 4-(三异丙基硅氧基)丁烷-1-醇 (4-((triisopropylsilyl)oxy)butan-1-ol) (化合物0102-7)的制备: 氮气保护下, 在冰水浴中, 向1,4-丁二醇(0101-7)(7.46克, 82.9毫摩尔, 1.0当量)的四氢呋喃(60毫升)溶液中分批加入60%的氢化钠(3.64克, 91.1毫摩尔, 1.1当量)。加完后, 混合物在室温下搅拌1小时, 然后在冰水浴下, 滴加三异丙基氯硅烷(16.0克, 82.9毫摩尔, 1.0当量)的四氢呋喃(15毫升)溶液。加完后, 混合物在室温下搅拌2小时。反应混合物用氯化铵水溶液淬灭, 并搅拌10分钟。分液后, 有机层用盐水洗涤, 减压浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂: 石油醚: 乙酸乙酯=50/1到10/1)得到无色油状物4-(三异丙基硅氧基)丁烷-1-醇(19.5克, 收率: 95.6%)。

步骤 5b: 4-(三异丙基硅氧基)丁醛 (4-((triisopropylsilyl)oxy)butanal) (化合物0103-7)的制备: 室温下, 向4-(三异丙基硅氧基)丁烷-1-醇(0102-7)(19.5克, 79.3毫摩尔, 1.0当量)的二甲基亚砜(300毫升)溶液中分批加入2-碘酰基苯甲酸(18.0克, 110.9毫摩尔, 1.4当量), 混合物搅拌过夜。将反应液倒入冰水中, 加入石油醚/乙酸乙酯=2/1的溶液萃取。有机层用盐水洗, 并减压浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂为: 石油醚/乙酸乙酯=50/1到10/1)得到无色油状物4-(三异丙基硅氧基)丁醛(17.6克, 收率: 90.9%)。

步骤 5c: 4-(4-氟苯基)-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1H-咪唑 4-(4-fluorophenyl)-2-(3-((triisopropylsilyl)oxy)propyl)-1H-imidazole (化合物0106-7)的制备: 向2-(4-氟苯基)-2-氧代乙醛(0105-1)(2.0克, 13.15毫摩尔, 1.0当量)和3-(三异丙基硅氧基)丁醛(0103-7)(3.2克, 13.15毫摩尔, 1.0当量)的甲醇(60毫升)溶液加入乙酸铵(5克, 65.79毫摩尔, 5.0当量)。混合物在室温下搅拌4小时。反应液用饱和碳酸氢钠水溶液淬灭, 并搅拌30分钟。加入乙酸乙酯萃取, 有机层用盐水洗。减压除去溶剂, 得到棕色油状物4-(4-氟苯基)-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1H-咪唑, 该产品不需要进一步纯化直接用于下一步。MS (ES⁺): *m/z* 377 (M+H)⁺。

步骤 5d: 4-(4-氟苯基)-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑 (4-(4-fluorophenyl)-2-(3-((triisopropylsilyl)oxy)propyl)-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-imidazole) (化合物0201-7)的制备: 氮气保护下, 在冰水浴中, 向4-(4-氟苯基)-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1H-咪唑(0106-7)(4.96克, 13.15毫摩尔, 1.0当量)的N,N-二甲基甲酰胺(50毫升)的溶液中分批加入60%的氢化钠(1.05毫克, 26.3毫摩尔, 2.0当量)。加完后, 混合物在室温下搅拌1小时, 然后在冰水浴下, 滴加2-(三甲基硅烷基)乙氧甲基氯(3.25克, 19.73毫摩尔, 1.5当量)的N,N-二甲基甲酰胺(10毫升)溶液。加完后, 混合物在室温下搅拌2小时。反应混合物用氯化铵水溶液淬灭, 并搅拌10分钟。加入乙酸乙酯萃取, 有机层用盐水

洗涤,减压浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂为:石油醚/乙酸乙酯=20/1到8/1)得到黄色油状物4-(4-氟苯基)-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑(1.5克,收率:22.49%)。MS (ES⁺): *m/z* 507 (M+H)⁺。

步骤 5e: 4-(4-氟苯基)-5-碘-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑 (4-(4-fluorophenyl)-5-iodo-2-(3-((triisopropylsilyl)oxy)propyl)-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-imidazole) (化合物0202-7)的制备: 向4-(4-氟苯基)-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑 (0201-7) (1.5克, 3.1毫摩尔, 1.0当量)的乙腈(30毫升)的溶液中加入N-碘代丁二酰亚胺(806毫克, 3.6毫摩尔, 1.15当量), 混合物在室温下搅拌1小时。反应液用亚硫酸氢钠水溶液淬灭, 并搅拌10分钟。加入乙酸乙酯萃取, 有机相层盐水洗涤, 并减压浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂为: 石油醚/乙酸乙酯=100/1到20/1)得到无色油状物4-(4-氟苯基)-5-碘-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑(1克, 收率: 53.47%)。MS (ES⁺): *m/z* 633 (M+H)⁺。

步骤 5f: 2-甲硫基-4-(三甲基锡基)嘧啶(2-(methylthio)-4-(trimethylstannyl)pyrimidine) (化合物0203-7)的制备: 氮气保护下, 向4-氯-2-甲硫基嘧啶 (5.0克, 31.1毫摩尔, 1.0当量)和碘化钠(23.0克, 155.5毫摩尔, 5.0当量)的乙腈(80毫升)溶液中加入三甲基碘硅烷(0.5毫升), 混合物加热回流2小时。冷却到室温后, 反应液用亚硫酸氢钠水溶液淬灭, 并搅拌10分钟。加入乙酸乙酯萃取, 有机相层盐水洗涤, 并减压浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂为: 石油醚/乙酸乙酯=100/1到50/1)得白色固体4-碘-2-甲硫基嘧啶(7.0克, 收率: 89.7%)。MS (ES⁺): *m/z* 253 (M+H)⁺。氮气保护下, 在冰水浴中, 向上面得到的4-碘-2-甲硫基嘧啶(5.3克, 21.0毫摩尔, 1.0当量)的四氢呋喃(80毫升)溶液中滴加1.3摩尔每升的异丙基氯化镁氯化锂四氢呋喃溶液(24毫升, 31.5毫摩尔, 1.5当量)。滴加完后, 混合物搅拌1小时, 然后在冰水浴下, 滴加1.0摩尔每升的三甲基氯化锡正己烷溶液(31.5毫升, 31.5毫摩尔, 1.5当量)。加完后, 混合物在室温下搅拌过夜。反应混合物用氯化铵水溶液淬灭, 并搅拌10分钟。加入乙酸乙酯萃取, 有机层用盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂为: 石油醚/乙酸乙酯=20/1)得到黄色油状物2-甲硫基-4-(三甲基锡基)嘧啶(2.9克, 收率: 48.3%)。MS (ES⁺): *m/z* 291 (M+H)⁺。

步骤 5g: 4-(4-(4-氟苯基)-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)-2-(甲硫基)嘧啶 (4-(4-(4-fluorophenyl)-2-(3-((triisopropylsilyl)oxy)propyl)-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-imidazol-5-yl)-2-(methylthio)pyrimidine) (化合物0204-7)的制备: 氮气保护下, 4-(4-氟苯基)-5-碘-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑 (0202-7) (1克, 1.58毫摩尔, 1.0当量), 2-(甲硫基)-4-(三甲基锡烷基)嘧啶 (0203-7) (687毫克, 2.37毫摩尔, 1.5当量)和二(三苯基膦)二氯化钯 (110毫克, 0.158毫摩尔, 0.1当量)的甲苯(10毫升)混合物加热回流过夜。冷却到室温后, 反应液过滤, 滤液减压浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂为: 石油醚/乙酸乙酯=20/1到8/1)得黄色油状物4-(4-(4-氟苯基)-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)-2-(甲硫基)嘧啶(500毫克, 收率: 50.2%)。MS (ES⁺): *m/z* 631 (M+H)⁺。

步骤 5h: 4-(4-(4-氟苯基)-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)-2-(甲磺酰基)嘧啶 (4-(4-(4-fluorophenyl)-2-(3-((triisopropylsilyl)oxy)propyl)-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-imidazol-5-yl)-2-(methylsulfonyl)pyrimidine) (化合物0205-7)的制备: 向4-(4-(4-氟苯基)-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)-2-(甲硫基)嘧啶 (0204-7) (500毫克, 0.79毫摩尔, 1.0当量)的二氯甲烷(10毫升)溶液加入间氯过氧苯甲酸(340毫克, 1.98毫摩尔, 2.5当量)。混合物在室温下搅拌2小时。反应液用碳酸钾水溶液淬灭, 并搅拌10分钟。分液后, 水相用二氯甲烷萃取, 合并的有机相减压浓缩, 得到黄色油状物4-(4-(4-氟苯基)-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙

基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)-2-(甲基磺酰基)嘧啶, 该产品不需要进一步纯化直接用于下一步。MS (ES⁺): *m/z* 663 (M+H)⁺。

步骤 5i: 4-(4-(4-氟苯基)-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-胺 (4-(4-(4-fluorophenyl)-2-(3-((triisopropylsilyl)oxy)propyl)-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-amine) (化合物0206-7)的制备: 在闷罐中, 4-(4-(4-氟苯基)-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)-2-(甲基磺酰基)嘧啶 (0205-7) (523毫克, 0.79毫摩尔, 1.0当量)和氨水(4毫升)的四氢呋喃(10毫升)混合物在85°C下搅拌2小时。冷却到室温后, 混合物分液, 有机相减压浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂为: 二氯甲烷/甲醇=100/1到80/1)得黄色油状物4-(4-(4-氟苯基)-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-胺(332毫克, 收率: 70.19%)。MS (ES⁺): *m/z* 600 (M+H)⁺。

步骤 5j: N¹-(2-(二甲基氨基)乙基)-N⁴-(4-(4-(4-氟苯基)-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)-5-甲氧基-N¹-甲基-2-硝基苯-1,4-二胺 (N¹-(2-(dimethylamino)ethyl)-N⁴-(4-(4-(4-fluorophenyl)-2-(3-((triisopropylsilyl)oxy)propyl)-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)-5-methoxy-N¹-methyl-2-nitrobenzene-1,4-diamine) (化合物0207-7)的制备: 氮气保护下, 4-(4-(4-氟苯基)-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-胺 (0206-7) (232毫克, 0.386毫摩尔, 1.0当量), N¹-(4-溴-5-甲氧基-2-硝基苯基)-N¹,N²,N²-三甲基乙烷-1,2-二胺 (0114-3) (128毫克, 0.386毫摩尔, 1.0当量), 三(二亚苄基丙酮)二钯 (18毫克, 0.02毫摩尔, 0.05当量), 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (20毫克, 0.03毫摩尔, 0.2当量)和碳酸铯(251毫克, 0.773毫摩尔, 2.0当量)的甲苯(10毫升)混合物回流过夜。冷却到室温后, 混合物过滤, 滤液减压浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂为: 二氯甲烷/甲醇=100/1到50/1)得红色固体N¹-(2-(二甲基氨基)乙基)-N⁴-(4-(4-(4-氟苯基)-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)-5-甲氧基-N¹-甲基-2-硝基苯-1,4-二胺(255毫克, 收率: 77.5%)。MS (ES⁺): *m/z* 851 (M+H)⁺。

步骤 5k: N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-5-((4-(4-(4-氟苯基)-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺 (N-(2-((2-(dimethylamino)ethyl)(methyl)amino)-5-((4-(4-(4-fluorophenyl)-2-(3-((triisopropylsilyl)oxy)propyl)-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-4-methoxyphenyl)acrylamide) (化合物0208-7)的制备: N¹-(2-(二甲基氨基)乙基)-N⁴-(4-(4-(4-氟苯基)-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)-5-甲氧基-N¹-甲基-2-硝基苯-1,4-二胺 (0207-7) (255毫克, 0.3毫摩尔, 1.0当量), 铁粉 (133毫克, 2.4毫摩尔, 8.0当量), 氯化铵 (136毫克, 2.55毫摩尔, 8.5当量)和水(2毫升)的乙醇(10毫升)混合物回流1小时。冷却到室温后, 冰浴下, 滴加3-氯丙酰氯 (95毫克, 0.75毫摩尔, 2.5当量)的四氢呋喃(2毫升)溶液。滴加完后, 混合物搅拌30分钟。加入水和二氯甲烷, 混合物过滤, 滤液分液。有机相减压浓缩。加入N,N-二异丙基乙胺(1毫升)和乙腈(10毫升), 混合物回流过夜。冷却到室温后, 加入水, 加入乙酸乙酯萃取。有机相减压浓缩。残留物用薄层层析硅胶制备板纯化(洗脱剂为: 二氯甲烷/甲醇=12/1)得黄色固体N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-5-((4-(4-(4-氟苯基)-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺(218毫克, 收率: 83.2%)。MS (ES⁺): *m/z* 875 (M+H)⁺。

步骤 5l: N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-5-((4-(4-(4-氟苯基)-2-(3-羟基丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺 (N-(2-((2-(dimethylamino)ethyl)(methyl)amino)-5-((4-(4-(4-fluorophenyl)-2-(3-hydroxypropyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-4-methoxyphenyl)acrylamide) (化合物7)的制备: 向N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-5-((4-(4-(4-氟苯基)-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺

基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺 (0208-7) (218毫克, 0.25毫摩尔, 1.0当量)的甲醇(8毫升) 溶液加入6摩尔每升盐酸(4毫升), 混合物在60℃下搅拌过夜。冷却到室温后, 加入2摩尔每升的氢氧化钠调节pH>11。加入二氯甲烷萃取, 有机相减压浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂为: 二氯甲烷/甲醇=50/1到20/1) 得黄色固体N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-5-((4-(4-(4-氟苯基)-2-(3-羟基丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺 (110毫克, 收率: 75.34%)。MS (ES⁺): *m/z* 589 (M+H)⁺; 熔点94~95℃; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.77 (s, 1H), 10.48 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.11 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.73 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 6.43 (d, *J* = 16.6 Hz, 2H), 5.76 (m, 1H), 4.54 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.76 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.23 (m, 2H), 2.91 (s, 2H), 2.72 (d, *J* = 9.5 Hz, 3H), 2.28 (s, 8H), 2.06 (dt, *J* = 11.4, 5.9 Hz, 2H)。

实施例6: N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-5-((4-(4-(4-氟苯基)-2-(3-羟基丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙酰胺 (N-(2-((2-(dimethylamino)ethyl)(methyl)amino)-5-((4-(4-(4-fluorophenyl)-2-(3-hydroxypropyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-4-methoxyphenyl)propionamide) (化合物8)的制备

将N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-5-((4-(4-(4-氟苯基)-2-(3-羟基丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基) 丙烯酰胺 (化合物7) (40毫克, 0.068毫摩尔, 1.0当量) 溶解于4毫升甲醇中, 然后加入1毫升浓盐酸。反应体系在85℃下搅拌16小时。混合物冷却至室温。滴加碳酸钾水溶液调pH值至10。往混合物里滴加入丙酰氯(15.5毫克, 0.17毫摩尔, 2.5 当量)。混合物在室温下搅拌15分钟。混合物用二氯甲烷萃取。有机相用饱和食盐水洗, 经无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化(展开剂: 二氯甲烷/甲醇=15/1)得到黄色固体N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-5-((4-(4-(4-氟苯基)-2-(3-羟基丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙酰胺(27毫克, 收率: 67.5%)。MS (ES⁺): *m/z* 591(M+H)⁺; 熔点175~177℃; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.78 (s, 1H), 10.57 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.55 (dd, *J* = 8.5, 5.5 Hz, 2H), 7.11 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.73 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 6.43 (d, *J* = 16.6 Hz, 2H), 5.76 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.75 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 2.90 (s, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.27 (s, 8H), 2.06 (dd, *J* = 12.0, 5.7 Hz, 2H)。

实施例7: N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-5-((4-(4-(4-氟苯基)-2-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺 (N-(2-((2-(dimethylamino)ethyl)(methyl)amino)-5-((4-(4-(4-fluorophenyl)-2-(2-methoxyethyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-4-methoxyphenyl)acrylamide) (化合物9)的制备 (按照方案一线路制备)

步骤 7a: 4-(4-氟苯基)-2-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑 (4-(4-fluorophenyl)-2-(2-methoxyethyl)-1H-imidazole) (化合物0106-9)的制备: 向3-甲氧基丙烷-1-醇 (500毫克, 5.55毫摩尔, 1.0当量) 的二甲基亚砜(20毫升)溶液加入2-碘酰基苯甲酸 (2.3克, 8.33毫摩尔, 1.5当量)。混合物在室温下搅拌16小时。反应完全后, 向混合物中加入2-(4-氟苯基)-2-氧代乙醛 (563毫克, 3.7毫摩尔, 0.67当量)和乙酸铵(948毫克, 12.3毫摩尔, 3当量)。混合物在室温下搅拌2小时。反应液用饱和碳酸钾水溶液淬灭, 并搅拌30分钟。加入乙酸乙酯萃取, 有机层用盐水洗。减压除去溶剂, 得到黄色固体4-(4-氟苯基)-2-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑, 该产品不需要进一步纯化直接用于下一步, MS (ES⁺): *m/z*=221 (M+H)⁺。

步骤 7b: 2-(4-(4-氟苯基)-2-(2-甲氧基乙基)-1-(甲氧基甲基)-1H-咪唑 (4-(4-fluorophenyl)-2-(2-methoxyethyl)-1-(methoxymethyl)-1H-imidazole) (化合物0107-9)的制备: 氮气保护下, 在冰水浴中, 向4-(4-氟苯基)-2-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑 (0106-9) (400毫克, 1.818毫摩尔, 1.0当量)的N,N-二甲基甲酰胺(10毫升)的溶液中分批加入60%的氢化钠(145毫克, 3.636毫摩尔, 2.0当量)。加完后, 混合物在室温下搅拌1小时, 然后在冰水浴下, 滴加溴

甲基甲醚(293毫克, 2.363毫摩尔, 1.3当量)的四氢呋喃(1毫升)溶液。加完后, 混合物在室温下搅拌1小时。反应混合物用氯化铵水溶液淬灭, 并搅拌10分钟。加入乙酸乙酯萃取, 有机层用盐水洗涤, 减压浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂为: 石油醚/乙酸乙酯=20/1到2/1)得到黄色油状物4-(4-氟苯基)-2-(2-甲氧基乙基)-1-(甲氧基甲基)-1H-咪唑(252克, 收率: 52.3%)。

5 MS (ES⁺): *m/z* 265 (M+H)⁺。

步骤 7c: 5-溴-4-(4-氟苯基)-2-(2-甲氧基乙基)-1-(甲氧基甲基)-1H-咪唑 (5-bromo-4-(4-fluorophenyl)-2-(2-methoxyethyl)-1-(methoxymethyl)-1H-imidazole) (化合物0108-9)的制备: 向4-(4-氟苯基)-2-(2-甲氧基乙基)-1-(甲氧基甲基)-1H-咪唑(0107-9) (252毫克, 0.89毫摩尔, 1.0当量)的乙腈(10毫升)的溶液中加入N-溴代丁二酰亚胺(183毫克, 1.027毫摩尔, 1.15当量), 混合物在室温下搅拌3小时。反应液用亚硫酸氢钠水溶液淬灭, 并搅拌10分钟。加入乙酸乙酯萃取, 有机相用盐水洗涤, 并减压浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂为: 石油醚/乙酸乙酯=100/1到10/1)得到无色油状物5-溴-4-(4-氟苯基)-2-(2-甲氧基乙基)-1-(甲氧基甲基)-1H-咪唑(247毫克, 收率: 75.3%)。MS (ES⁺): *m/z* 343 (M+H)⁺。

15 步骤 7d: 4-(4-(4-氟苯基)-2-(2-甲氧基乙基)-1-(甲氧基甲基)-1H-咪唑-5-基)-2-(甲硫基)嘧啶

(4-(4-(4-fluorophenyl)-2-(2-methoxyethyl)-1-(methoxymethyl)-1H-imidazol-5-yl)-2-(methylthio)pyrimidine) (化合物0111-9)的制备: 氮气保护下, 5-溴-4-(4-氟苯基)-2-(2-甲氧基乙基)-1-(甲氧基甲基)-1H-咪唑(0108-9) (247毫克, 0.823毫摩尔, 1.0当量), 2-(甲硫基)-4-(三甲基锡烷基)嘧啶(0203-7) (358毫克, 1.23毫摩尔, 1.5当量)和二(三苯基膦)二氯化钯(57毫克, 0.0823毫摩尔, 0.1当量)的甲苯(10毫升)混合物加热回流过夜。冷却到室温后, 反应液过滤, 滤液减压浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂为: 石油醚/乙酸乙酯=20/1到2/1)得黄色油状物4-(4-(4-氟苯基)-2-(2-甲氧基乙基)-1-(甲氧基甲基)-1H-咪唑-5-基)-2-(甲硫基)嘧啶(150毫克, 收率: 53.76%)。MS (ES⁺): *m/z* 389 (M+H)⁺。

25 步骤 7e: 4-(4-(4-氟苯基)-2-(2-甲氧基乙基)-1-(甲氧基甲基)-1H-咪唑-5-基)-2-(甲基亚磺酰基)嘧啶 (4-(4-(4-fluorophenyl)-2-(2-methoxyethyl)-1-(methoxymethyl)-1H-imidazol-5-yl)-2-(methylsulfinyl)pyrimidine) (化合物0112-9)的制备: 向4-(4-(4-氟苯基)-2-(2-甲氧基乙基)-1-(甲氧基甲基)-1H-咪唑-5-基)-2-(甲硫基)嘧啶(0111-9) (150毫克, 0.38毫摩尔, 1.0当量)的二氯甲烷(10毫升)溶液加入间氯过氧苯甲酸(100毫克, 0.58毫摩尔, 1.5当量)。混合物在室温下搅拌30分钟。反应液用碳酸钠水溶液淬灭, 并搅拌10分钟。分液后, 水相用二氯甲烷萃取, 合并的有机相减压浓缩, 得到黄色油状物4-(4-(4-氟苯基)-2-(2-甲氧基乙基)-1-(甲氧基甲基)-1H-咪唑-5-基)-2-(甲基亚磺酰基)嘧啶, 该产品不需要进一步纯化直接用于下一步。MS (ES⁺): *m/z* 405 (M+H)⁺。

30 步骤 7f: 4-(4-(4-氟苯基)-2-(2-甲氧基乙基)-1-(甲氧基甲基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-胺 (4-(4-(4-fluorophenyl)-2-(2-methoxyethyl)-1-(methoxymethyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-amine) (化合物0113-9)的制备: 在闷罐中, 4-(4-(4-氟苯基)-2-(2-甲氧基乙基)-1-(甲氧基甲基)-1H-咪唑-5-基)-2-(甲基亚磺酰基)嘧啶(0112-9) (156毫克, 0.38毫摩尔, 1.0当量)和氨水(1毫升)的四氢呋喃(5毫升)混合物在85°C下搅拌2小时。冷却到室温后, 混合物分液, 有机相减压浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂为: 二氯甲烷/甲醇=100/1到80/1)得黄色油状物4-(4-(4-氟苯基)-2-(2-甲氧基乙基)-1-(甲氧基甲基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-胺(110毫克, 收率: 79.71%)。MS (ES⁺): *m/z* 358 (M+H)⁺。

40 步骤 7g: N¹-(2-(二甲基氨基)乙基)-N⁴-(4-(4-(4-氟苯基)-2-(2-甲氧基乙基)-1-(甲氧基甲基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)-5-甲氧基-N¹-甲基-2-硝基苯-1,4-二胺 (N¹-(2-(dimethylamino)ethyl)-N⁴-(4-(4-(4-fluorophenyl)-2-(2-methoxyethyl)-1-(methoxymethyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)-5-methoxy-N¹-methyl-2-nitrobenzene-1,4-diamine) (化合物0115-9)的制备: 氮气保护下, 4-(4-(4-氟苯基)-2-(2-甲氧基乙基)-1-(甲氧基甲基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-胺(0113-9) (110毫克, 0.307毫摩尔, 1.0当量), N¹-(4-溴-5-甲氧基-2-硝基苯基)-N¹,

N², N²-三甲基乙烷-1,2-二胺 (0114-3) (132毫克, 0.399毫摩尔, 1.0当量), 三(二亚苄基丙酮)二钯 (14毫克, 0.015毫摩尔, 0.05当量), 4, 5-双二苯基膦-9, 9-二甲基氧杂蒽(16毫克, 0.027毫摩尔, 0.09当量)和碳酸铯(199.5毫克, 0.614毫摩尔, 2.0当量)的甲苯(10毫升) 混合物回流过夜。冷却到室温后, 混合物过滤, 滤液减压浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂为: 二氯甲烷/甲醇=100/1到50/1)得红色油状物N¹-(2-(二甲基氨基)乙基)-N⁴-(4-(4-(4-氟苯基)-2-(2-甲氧基乙基)-1-(甲氧基甲基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)-5-甲氧基-N¹-甲基-2-硝基苯-1,4-二胺 (110毫克, 收率: 58.82%)。MS (ES⁺): *m/z* 609 (M+H)⁺。

步骤 7h: N¹-(2-(二甲基氨基)乙基)-N⁴-(4-(4-(4-氟苯基)-2-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)-5-甲氧基-N¹-甲基-2-硝基苯-1,4-二胺 (N¹-(2-(dimethylamino)ethyl)-N⁴-(4-(4-(4-fluorophenyl)-2-(2-methoxyethyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)-5-methoxy-N¹-methyl-2-nitrobenzene-1,4-diamine) (化合物0116-9)的制备: 向N¹-(2-(二甲基氨基)乙基)-N⁴-(4-(4-(4-氟苯基)-2-(2-甲氧基乙基)-1-(甲氧基甲基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)-5-甲氧基-N¹-甲基-2-硝基苯-1,4-二胺 (0115-9) (110毫克, 0.18毫摩尔, 1.0当量)的甲醇(10毫升) 溶液加入6摩尔每升盐酸(2毫升), 混合物在50°C下搅拌过夜。冷却到室温后, 加入2摩尔每升的氢氧化钠调节pH>11。加入二氯甲烷萃取, 有机相减压浓缩。残留物用薄层层析硅胶制备板纯化(展开剂为: 二氯甲烷/甲醇=10/1)得红色固体N¹-(2-(二甲基氨基)乙基)-N⁴-(4-(4-(4-氟苯基)-2-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)-5-甲氧基-N¹-甲基-2-硝基苯-1,4-二胺(90.8毫克, 收率: 89.02%)。MS (ES⁺): *m/z* 565 (M+H)⁺。

步骤 7i: N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-5-((4-(4-(4-氟苯基)-2-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺 (N-(2-((2-(dimethylamino)ethyl)(methyl)amino)-5-((4-(4-(4-fluorophenyl)-2-(2-methoxyethyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-4-methoxyphenyl)acrylamide) (化合物9)的制备: N¹-(2-(二甲基氨基)乙基)-N⁴-(4-(4-(4-氟苯基)-2-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)-5-甲氧基-N¹-甲基-2-硝基苯-1,4-二胺 (0116-9) (90.8毫克, 0.161毫摩尔, 1.0当量), 铁粉 (71.5毫克, 1.288毫摩尔, 8.0当量), 氯化铵 (73.2毫克, 1.368毫摩尔, 8.5当量)和水(4毫升)的乙醇(200毫升) 混合物回流1小时。冷却到室温后, 冰浴下, 滴加3-氯丙酰氯 (51毫克, 0.4毫摩尔, 2.5当量)的四氢呋喃(2毫升)溶液。滴加完后, 混合物搅拌30分钟。加入水和二氯甲烷, 混合物过滤, 滤液分液。有机相减压浓缩。加入N,N-二异丙基乙胺(1毫升)和乙腈(10毫升), 混合物回流过夜。冷却到室温后, 加入水, 加入乙酸乙酯萃取。有机相减压浓缩。残留物用薄层层析硅胶制备板纯化(洗脱剂为: 二氯甲烷/甲醇=12/1)得黄色固体N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-5-((4-(4-(4-氟苯基)-2-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺(60毫克, 收率: 63.29%)。MS (ES⁺): *m/z* 589 (M+H)⁺; 熔点185~186°C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.85 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.11 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.68 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 6.48 (dd, *J* = 17.0, 1.2 Hz, 1H), 6.37 (m, 1H), 5.76 (dd, *J* = 10.3, 1.2 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.84 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.34 (m, 5H), 2.89 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.27 (s, 8H)。

实施例8: N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-5-((4-(2-(3-羟丙基)-4-苯基-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺 (N-(2-((2-(dimethylamino)ethyl)(methyl)amino)-5-((4-(2-(3-hydroxypropyl)-4-phenyl-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-4-methoxyphenyl)acrylamide) (化合物14)的制备 (按照方案一线路制备)

步骤8a: 2-氧代-2-苯基乙醛 (2-oxo-2-phenylacetaldehyde) (化合物0105-14)的制备: 将二氧化硒(1.20克, 10.8毫摩尔, 1.3当量)的二氧六环: 水=10: 1(55毫升)的混合物加热到60°C直至出现澄清溶液。加入苯乙酮 (0104-14) (1.00克, 8.32毫摩尔, 1.0当量), 将反应液回流16小时。冷却到室温后, 将混合物过滤, 减压除去滤液的溶剂得到粗产品2-氧代-2-苯基乙醛, 该产品不需要进一步纯化直接用于下一步。

步骤 8b: 4-苯基-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1H-咪唑
4-phenyl-2-(3-((triisopropylsilyl)oxy)propyl)-1H-imidazole (化合物0106-14)的制备: 向2-氧代-2-
苯基乙醛(0105-14) (1.11克, 8.32毫摩尔, 1.0当量)和4-(三异丙基硅氧基)丁醛(0103-7) (2.80克,
11.6毫摩尔, 1.4当量) 的甲醇(50毫升)溶液加入乙酸铵(1.92克, 24.9毫摩尔, 3.0当量)。混合
5 物在室温下搅拌4小时。反应液用饱和碳酸氢钠水溶液淬灭, 并搅拌30分钟。加入乙酸乙酯萃
取, 有机层用盐水洗。减压除去溶剂, 得到棕色油状物4-苯基-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙
基)-1H-咪唑, 该产品不需要进一步纯化直接用于下一步。MS (ES⁺): *m/z* 359 (M+H)⁺。

步骤 8c: 1-(甲氧基甲基)-4-苯基-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1H-咪唑
(1-(methoxymethyl)-4-phenyl-2-(3-((triisopropylsilyl)oxy)propyl)-1H-imidazole) (化
10 合物0107-14)的制备: 氮气保护下, 在冰水浴中, 向4-苯基-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1H-
咪唑 (0106-14) (1.00克, 2.70毫摩尔, 1.0当量)的N,N-二甲基甲酰胺(30毫升)的溶液中分批加
入60%的氢化钠(335毫克, 8.38毫摩尔, 3.0当量)。加完后, 混合物在室温下搅拌1小时, 然后
在冰水浴下, 滴加溴甲基甲基醚(650毫克, 3.90毫摩尔, 1.4当量)的N,N-二甲基甲酰胺(10毫升)
溶液。加完后, 混合物在室温下搅拌2小时。反应混合物用氯化铵水溶液淬灭, 并搅拌10分钟。
15 加入乙酸乙酯萃取, 有机层用盐水洗涤, 减压浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂为: 石
油醚/乙酸乙酯=20/1到8/1)得到黄色油状物1-(甲氧基甲基)-4-苯基-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)
丙基)-1H-咪唑 (500毫克, 收率: 45.5%)。MS (ES⁺): *m/z* 403 (M+H)⁺。

步骤 8d: 5-溴-1-(甲氧基甲基)-4-苯基-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1H-咪唑
(5-bromo-1-(methoxymethyl)-4-phenyl-2-(3-((triisopropylsilyl)oxy)propyl)-1H-imidazole (化
20 合物0108-14)的制备: 向1-(甲氧基甲基)-4-苯基-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1H-咪唑
(0107-14) (500毫克, 1.24毫摩尔, 1.0当量)的乙腈(15毫升)的溶液中加入N-溴代丁二酰亚胺
(233毫克, 1.3毫摩尔, 1.05当量), 混合物在室温下搅拌1小时。反应液用亚硫酸氢钠水溶液
淬灭, 并搅拌10分钟。加入乙酸乙酯萃取, 有机相层盐水洗涤, 并减压浓缩。残留物用硅胶
柱层析纯化(洗脱剂为: 石油醚/乙酸乙酯=100/1到20/1)得到无色油状物5-溴-1-(甲氧基甲基)-4-
25 苯基-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1H-咪唑 (460毫克, 收率: 77.0%)。MS (ES⁺): *m/z* 481
(M+H)⁺。

步骤 8e: 4-(1-(甲氧基甲基)-4-苯基-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1H-咪唑-5-基)-2-(甲
硫基)嘧啶 (4-(1-(methoxymethyl)-4-phenyl-2-(3-((triisopropylsilyl)oxy)propyl)-
1H-imidazol-5-yl)-2-(methylthio)pyrimidine) (化合物0111-14)的制备: 氮气保护下, 5-溴-1-(甲
30 氧基甲基)-4-苯基-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1H-咪唑 (0108-14) (460毫克, 0.956毫摩
尔, 1.0当量), 2-(甲硫基)-4-(三甲基锡基)嘧啶 (0203-7) (388毫克, 1.34毫摩尔, 1.4当量)和
二(三苯基膦)二氯化钯 (67毫克, 0.095毫摩尔, 0.1当量)的甲苯(10毫升) 混合物加热回流过夜。
冷却到室温后, 反应液过滤, 滤液减压浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂为: 石油醚/
乙酸乙酯=20/1到8/1)得无色油状物4-(1-(甲氧基甲基)-4-苯基-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙
35 基)-1H-咪唑-5-基)-2-(甲硫基)嘧啶 (390毫克, 收率: 77.0%)。MS (ES⁺): *m/z* 527 (M+H)⁺。

步骤 8f: 4-(1-(甲氧基甲基)-4-苯基-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1H-咪唑-5-基)-2-(甲
磺酰基)嘧啶 (4-(1-(methoxymethyl)-4-phenyl-2-(3-((triisopropylsilyl)oxy)propyl)-1H-
imidazol-5-yl)-2-(methylsulfonyl)pyrimidine) (化合物0112-14)的制备: 向4-(1-(甲氧基甲基)-4-
40 苯基-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1H-咪唑-5-基)-2-(甲硫基)嘧啶(0111-14)(390毫克, 0.74
毫摩尔, 1.0当量)的二氯甲烷(10毫升)溶液加入间氯过氧苯甲酸(255毫克, 1.48毫摩尔, 2.0当
量)。混合物在室温下搅拌2小时。反应液用碳酸钾水溶液淬灭, 并搅拌10分钟。分液后, 水
相用二氯甲烷萃取, 合并的有机相减压浓缩, 得到黄色油状物4-(1-(甲氧基甲基)-4-苯基-
2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1H-咪唑-5-基)-2-(甲磺酰基)嘧啶, 该产品不需要进一步纯化
直接用于下一步。MS (ES⁺): *m/z* 559 (M+H)⁺。

步骤 8g: 4-(1-(甲氧基甲基)-4-苯基-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-
胺

(4-(1-(methoxymethyl)-4-phenyl-2-(3-((triisopropylsilyl)oxy)propyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-amine) (化合物0113-14)的制备: 在闷罐中, 4-(1-(甲氧基甲基)-4-苯基-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1H-咪唑-5-基)-2-(甲磺酰基)嘧啶(0112-14)(400毫克, 0.716毫摩尔, 1.0当量)和氨水(10毫升)的四氢呋喃(15毫升)混合物在85°C下搅拌2小时。冷却到室温后, 混合物分液, 有机相减压浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂为: 二氯甲烷/甲醇=100/1到80/1)得黄色油状物4-(1-(甲氧基甲基)-4-苯基-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-胺(290毫克, 收率: 81.9%)。MS (ES⁺): *m/z* 496 (M+H)⁺。

步骤8h: N¹-(2-(二甲基氨基)乙基)-5-甲氧基-N⁴-(4-(1-(甲氧基甲基)-4-苯基-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)-N¹-甲基-2-硝基苯-1,4-二胺(N¹-(2-(dimethylamino)ethyl)-5-methoxy-N⁴-(4-(1-(methoxymethyl)-4-phenyl-2-(3-((triisopropylsilyl)oxy)propyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)-N¹-methyl-2-nitrobenzene-1,4-diamine) (化合物0115-14)的制备: 氮气保护下, 4-(1-(甲氧基甲基)-4-苯基-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-胺(0113-14)(290毫克, 0.585毫摩尔, 1.0当量), N¹-(4-溴-5-甲氧基-2-硝基苯基)-N¹,N²,N²-三甲基乙烷-1,2-二胺(0114-3)(188毫克, 0.585毫摩尔, 1.0当量), 三(二亚苄基丙酮)二钨(27毫克, 0.03毫摩尔, 0.05当量), 4, 5-双二苄基膦-9, 9-二甲基氧杂蒽(31毫克, 0.05毫摩尔, 0.09当量)和碳酸铯(382毫克, 1.17毫摩尔, 2.0当量)的甲苯(12毫升)混合物回流过夜。冷却到室温后, 混合物过滤, 滤液减压浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂为: 二氯甲烷/甲醇=100/1到25/1)得红色固体N¹-(2-(二甲基氨基)乙基)-5-甲氧基-N⁴-(4-(1-(甲氧基甲基)-4-苯基-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)-N¹-甲基-2-硝基苯-1,4-二胺(300毫克, 收率: 68.6%)。MS (ES⁺): *m/z* 747 (M+H)⁺。

步骤8i: N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-5-((4-(2-(3-羟丙基)-4-苯基-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺(N-(2-((2-(dimethylamino)ethyl)(methyl)amino)-5-((4-(2-(3-hydroxypropyl)-4-phenyl-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-4-methoxyphenyl)acrylamide) (化合物14)的制备: 向N¹-(2-(二甲基氨基)乙基)-5-甲氧基-N⁴-(4-(1-(甲氧基甲基)-4-苯基-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)-N¹-甲基-2-硝基苯-1,4-二胺(0115-14)(300毫克, 0.40毫摩尔, 1.0当量)的甲醇(10毫升)溶液加入浓盐酸(10毫升), 混合物回流2小时。冷却到室温后, 加入2摩尔每升的氢氧化钠调节pH>11。加入二氯甲烷萃取, 有机相减压浓缩。得红色固体3-(5-(2-((4-(2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)氨基)嘧啶-4-基)-4-苯基-1H-咪唑-2-基)丙烷-1-醇, MS (ES⁺): *m/z*=547 (M+H)⁺。上述产物(220毫克, 0.384毫摩尔, 1.0当量), 铁粉(280毫克, 5.0毫摩尔, 5.0当量), 氯化铵(150毫克, 5.0毫摩尔, 5.0当量)和水(5毫升)的乙醇(15毫升)混合物回流1小时。冷却到室温后, 冰浴下, 滴加3-氯丙酰氯(146毫克, 1.15毫摩尔, 3.0当量)的四氢呋喃(5毫升)溶液。滴加完后, 混合物搅拌30分钟。加入水和二氯甲烷, 混合物过滤, 滤液分液。有机相减压浓缩。加入N,N-二异丙基乙胺(1毫升)和乙腈(15毫升), 混合物回流过夜。冷却到室温后, 加入水, 加入乙酸乙酯萃取。有机相减压浓缩。残留物用硅胶薄层层析制备板纯化(洗脱剂为: 二氯甲烷/甲醇=12/1)得黄色固体N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-5-((4-(2-(3-羟丙基)-4-苯基-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺(80毫克, 收率: 36.7%)。MS (ES⁺): *m/z* 571 (M+H)⁺; 熔点84~93°C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.76 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.38 (m, 3H), 6.79 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 6.43 (d, *J* = 15.3 Hz, 2H), 5.76 (m, 1H), 4.61 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.76 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 2.93 (s, 2H), 2.72 (d, *J* = 8.6 Hz, 3H), 2.31 (s, 8H), 2.06 (m, 2H)。

实施例9: N-(5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(2-羟基乙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺(N-(5-((4-(4-(benzofuran-6-yl)-2-(2-hydroxyethyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-((2-(dimethylamino)ethyl)(methyl)amino)-4-methoxyphenyl)acrylamide) (化合物15)的制备

(按照方案三线路制备)

步骤 9a: 3-羟基-4-碘苯乙酮 (1-(3-hydroxy-4-iodophenyl)ethan-1-one) (化合物0302-15)的制备: 氮气保护下, 向3-羟基苯乙酮 (0301-15) (25.0克, 185.0毫摩尔, 1.0当量)的乙酸(250毫升)的溶液中加入N-碘代丁二酰亚胺(45.8克, 203.7毫摩尔, 1.1当量), 混合物在室温下搅拌过夜。将反应液倒入水中, 并搅拌30分钟。将混合物过滤, 然后滤饼用水洗涤并减压干燥得到白色固体3-羟基-4-碘苯乙酮(25.6克, 收率: 52.8%)。MS (ES⁺): *m/z* 263 (M+H)⁺。

步骤 9b: 1-(苯并呋喃-6-基)乙烷-1-酮 (1-(benzofuran-6-yl)ethan-1-one) (化合物 0303-15)的制备: 氮气保护下, 向3-羟基-4-碘苯乙酮 (0302-15) (25.6克, 97.9毫摩尔, 1.0当量), 三乙胺 (30.0克, 293.8毫摩尔, 3.0当量), 碘化亚铜 (380毫克, 1.96毫摩尔, 0.02当量)和二(三苯基膦)氯化钯(2.00克, 2.94毫摩尔, 0.03当量)的四氢呋喃(350毫升)的溶液中加入三甲基乙炔基硅烷(19.2克, 195.8毫摩尔, 2.0当量), 混合物在62°C下搅拌过夜。冷却到室温后, 减压除去溶剂。加入甲醇(150毫升), 二异丙基乙胺(25.3克, 195.8毫摩尔, 2.0当量)和碘化亚铜(18.6克, 97.9毫摩尔, 1.0当量), 将混合物回流2小时。冷却到室温后, 将混合物倒入水中。加入石油醚 / 乙酸乙酯 = 2/1的溶液进行萃取, 将有机层减压浓缩。加入四氢呋喃(150毫升)和四丁基氟化铵三水合物(12.9克, 40.5毫摩尔, 0.5当量), 混合物回流1小时。冷却到室温后, 混合物用水洗, 并减压浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂为: 石油醚/乙酸乙酯=100/1到20/1)得到黄色固体1-(苯并呋喃-6-基)乙烷-1-酮(12.6克, 收率: 80.8%)。MS (ES⁺): *m/z* 161 (M+H)⁺。

步骤 9c: 2-(苯并呋喃-6-基)-2-氧代乙醛 (2-(benzofuran-6-yl)-2-oxoacetaldehyde) (化合物0304-15)的制备: 将二氧化硒(11.4克, 102.4毫摩尔, 1.3当量)的二氧六环: 水=10: 1(165毫升)的混合物加热到60°C直至出现澄清溶液。加入1-(苯并呋喃-6-基)乙烷-1-酮(0303-15)(12.6克, 78.8毫摩尔, 1.0当量), 将反应液回流16小时。冷却到室温后, 将混合物过滤, 减压除去滤液的溶剂得到粗产品2-(苯并呋喃-6-基)-2-氧代乙醛, 该产品不需要进一步纯化直接用于下一步。

步骤 9d: 4-(苯并呋喃-6-基)-2-(2-((三异丙基硅基)氧基)乙基)-1H-咪唑 (4-(benzofuran-6-yl)-2-(2-((triisopropylsilyl)oxy)ethyl)-1H-imidazole) (化合物0305-15)的制备: 向2-(苯并呋喃-6-基)-2-氧代乙醛 (0304-15) (2.0克, 11.5毫摩尔, 1.0当量)和3-(三异丙基硅氧基)丙醛 (0103-1) (4.0克, 17.2毫摩尔, 1.5当量) 的甲醇(60毫升)溶液加入乙酸铵(4.4克, 57.5毫摩尔, 5.0当量)。混合物在室温下搅拌4小时。反应液用饱和碳酸氢钠水溶液淬灭, 并搅拌30分钟。加入乙酸乙酯萃取, 有机层用盐水洗。减压除去溶剂, 得到棕色油状物4-(苯并呋喃-6-基)-2-(2-((三异丙基硅基)氧基)乙基)-1H-咪唑, 该产品不需要进一步纯化直接用于下一步。MS (ES⁺): *m/z*=385 (M+H)⁺。

步骤 9e: 4-(苯并呋喃-6-基)-2-(2-((三异丙基硅基)氧基)乙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑 (4-(benzofuran-6-yl)-2-(2-((triisopropylsilyl)oxy)ethyl)-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-imidazole) (化合物0306-15)的制备: 氮气保护下, 在冰水浴中, 向4-(苯并呋喃-6-基)-2-(2-((三异丙基硅基)氧基)乙基)-1H-咪唑(0305-15) (2.0克, 5.2毫摩尔, 1.0当量)的N,N-二甲基甲酰胺(50毫升)的溶液中分批加入60%的氢化钠(416毫克, 10.4毫摩尔, 2.0当量)。加完后, 混合物在室温下搅拌1小时, 然后在冰水浴下, 滴加三甲基硅基乙氧甲基氯(1.7克, 10.4毫摩尔, 2.0当量)的N,N-二甲基甲酰胺(10毫升)溶液。加完后, 混合物在室温下搅拌2小时。反应混合物用氯化铵水溶液淬灭, 并搅拌10分钟。加入乙酸乙酯萃取, 有机层用盐水洗涤, 减压浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂为: 石油醚/乙酸乙酯=20/1到8/1)得到黄色油状物4-(苯并呋喃-6-基)-2-(2-((三异丙基硅基)氧基)乙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑(1.0克, 收率: 37.0%)。MS (ES⁺): *m/z* 515 (M+H)⁺。

步骤 9f: 4-(苯并呋喃-6-基)-5-溴-2-(2-((三异丙基硅基)氧基)乙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑 (4-(benzofuran-6-yl)-5-bromo-2-(2-((triisopropylsilyl)oxy)ethyl)-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-imidazole) (化合物0307-15)的制备: 向4-(苯并呋喃-6-基)-2-(2-((三异丙基硅基)氧基)乙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑

(0306-15) (1.0克, 1.9毫摩尔, 1.0当量)的乙腈(30毫升)的溶液中加入N-溴代丁二酰亚胺(416毫克, 2.3毫摩尔, 1.2当量), 混合物在室温下搅拌1小时。反应液用亚硫酸氢钠水溶液淬灭, 并搅拌10分钟。加入乙酸乙酯萃取, 有机相层盐水洗涤, 并减压浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂为: 石油醚/乙酸乙酯=100/1到20/1)得到无色油状物4-(苯并呋喃-6-基)-5-溴-2-(2-((三异丙基硅基)氧基)乙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑(830毫克, 收率: 83.3%)。MS (ES⁺): *m/z* 594 (M+H)⁺。

步骤 9g: 4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(2-((三异丙基硅基)氧基)乙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)-2-(甲硫基)嘧啶 (4-(4-(benzofuran-6-yl)-2-(2-((triisopropylsilyl)oxy)ethyl)-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-imidazol-5-yl)-2-(methylthio)pyrimidine) (化合物0308-15)的制备: 氮气保护下, 4-(苯并呋喃-6-基)-5-溴-2-(2-((三异丙基硅基)氧基)乙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑 (0307-15) (504毫克, 0.85毫摩尔, 1.0当量), 2-甲硫基-4-(三甲基锡基)嘧啶 (0203-7) (370毫克, 1.3毫摩尔, 1.5当量)和二(三苯基膦)氯化钯 (60毫克, 0.085毫摩尔, 0.1当量)的甲苯(10毫升)混合物加热回流过夜。冷却到室温后, 反应液过滤, 滤液减压浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂为: 石油醚/乙酸乙酯=20/1到8/1)得无色油状物4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(2-((三异丙基硅基)氧基)乙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)-2-(甲硫基)嘧啶 (340毫克, 收率: 62.6%)。MS (ES⁺): *m/z* 639 (M+H)⁺。

步骤 9h: 4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(2-((三异丙基硅基)氧基)乙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)-2-(甲磺酰基)嘧啶 (4-(4-(benzofuran-6-yl)-2-(2-((triisopropylsilyl)oxy)ethyl)-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-imidazol-5-yl)-2-(methylsulfonyl)pyrimidine) (化合物0309-15)的制备: 向4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(2-((三异丙基硅基)氧基)乙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)-2-(甲硫基)嘧啶 (0308-15) (340毫克, 0.53毫摩尔, 1.0当量)的二氯甲烷(10毫升)溶液加入间氯过氧苯甲酸(270毫克, 1.33毫摩尔, 2.5当量)。混合物在室温下搅拌2小时。反应液用碳酸钾水溶液淬灭, 并搅拌10分钟。分液后, 水相用二氯甲烷萃取, 合并的有机相减压浓缩, 得到黄色油状物4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(2-((三异丙基硅基)氧基)乙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)-2-(甲磺酰基)嘧啶, 该产品不需要进一步纯化直接用于下一步。MS (ES⁺): *m/z* 671 (M+H)⁺。

步骤 9i: 4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(2-((三异丙基硅基)氧基)乙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)-2-胺 (4-(4-(benzofuran-6-yl)-2-(2-((triisopropylsilyl)oxy)ethyl)-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-amine) (化合物0310-15)的制备: 在闷罐中, 4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(2-((三异丙基硅基)氧基)乙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)-2-(甲磺酰基)嘧啶 (0309-15) (340毫克, 0.5毫摩尔, 1.0当量)和氨水(4毫升)的四氢呋喃(10毫升)混合物在85°C下搅拌2小时。冷却到室温后, 混合物分液, 有机相减压浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂为: 二氯甲烷/甲醇=100/1到80/1)得黄色油状物4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(2-((三异丙基硅基)氧基)乙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-胺(280毫克, 收率: 90.9%)。MS (ES⁺): *m/z* 608 (M+H)⁺。

步骤 9j: N¹-(4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(2-((三异丙基硅基)氧基)乙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)-N⁴-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-甲氧基-N⁴-甲基-5-硝基苯-1,4-二胺 (N¹-(4-(4-(benzofuran-6-yl)-2-(2-((triisopropylsilyl)oxy)ethyl)-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)-N⁴-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-methoxy-N⁴-methyl-5-nitrobenzene-1,4-diamine) (化合物0311-15)的制备: 氮气保护下, 4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(2-((三异丙基硅基)氧基)乙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-胺 (0310-15) (280毫克, 0.46毫摩尔, 1.0当量), N¹-(4-溴-5-甲氧基-2-硝基苯基)-N¹,N²,N²-三甲基乙烷-1,2-二胺 (0114-3) (153毫克, 0.46毫摩尔, 1.0当量), 三(二亚苄基丙酮)二钯 (42

毫克, 0.046毫摩尔, 0.1当量), 4, 5-双二苯基膦-9, 9-二甲基氧杂蒽(53毫克, 0.092毫摩尔, 0.2当量)和碳酸铯(300毫克, 0.92毫摩尔, 2.0当量)的甲苯(10毫升) 混合物回流过夜。冷却到室温后, 混合物过滤, 滤液减压浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂为: 二氯甲烷/甲醇=100/1到50/1)得红色固体N¹-(4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(2-((三异丙基硅基)氧基)乙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)-N⁴-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-甲氧基-N⁴-甲基-5-硝基苯-1,4-二胺(340毫克, 收率: 85.9%)。MS (ES⁺): *m/z* 859 (M+H)⁺。

步骤9k: 3-(4-(苯并呋喃-6-基)-5-(2-((4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)氨基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)乙烷-1-醇 (3-(4-(benzofuran-6-yl)-5-(2-((4-((2-(dimethylamino)ethyl)(methyl)amino)-2-methoxy-5-nitrophenyl)amino)pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-yl)ethan-1-ol) (化合物0312-15)的制备: 向N¹-(4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(2-((三异丙基硅基)氧基)乙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)-N⁴-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-甲氧基-N⁴-甲基-5-硝基苯-1,4-二胺(0311-15)(340毫克, 0.4毫摩尔, 1.0当量)的甲醇(8毫升) 溶液加入6摩尔每升盐酸(4毫升), 混合物在60°C下搅拌过夜。冷却到室温后, 加入2摩尔每升的氢氧化钠调节pH>11。加入二氯甲烷萃取, 有机相减压浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂为: 二氯甲烷/甲醇=50/1到20/1)得红色固体3-(4-(苯并呋喃-6-基)-5-(2-((4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)氨基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)乙烷-1-醇 (190毫克, 收率: 84.1%)。MS (ES⁺): *m/z* 573 (M+H)⁺。

步骤9l: N-(5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(2-羟基乙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺 (N-(5-((4-(4-(benzofuran-6-yl)-2-(2-hydroxyethyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-((2-(dimethylamino)ethyl)(methyl)amino)-4-methoxyphenyl)acrylamide) (化合物15)的制备: 3-(4-(苯并呋喃-6-基)-5-(2-((4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)氨基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)乙烷-1-醇 (0312-15) (100毫克, 0.17毫摩尔, 1.0当量), 铁粉 (49毫克, 0.85毫摩尔, 5.0当量), 氯化铵 (45毫克, 0.85毫摩尔, 5.0当量)和水(2毫升)的乙醇(10毫升) 混合物回流1小时。冷却到室温后, 冰浴下, 滴加3-氯丙酰氯 (65毫克, 0.51毫摩尔, 3.0当量)的四氢呋喃(2毫升)溶液。滴加完后, 混合物搅拌30分钟。加入水和二氯甲烷, 混合物过滤, 滤液分液。有机相减压浓缩。加入N,N-二异丙基乙胺(1毫升)和乙腈(10毫升), 混合物回流过夜。冷却到室温后, 加入水和乙酸乙酯萃取。有机相减压浓缩。残留物用薄层层析硅胶制备板纯化(洗脱剂为: 二氯甲烷/甲醇=12/1)得黄色固体N-(5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(2-羟基乙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺 (50毫克, 收率: 48.1%)。MS (ES⁺): *m/z* 597 (M+H)⁺; 熔点80-82°C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.79 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.68 (m, 4H), 7.49 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 6.81 (s, 3H), 6.39 (s, 2H), 5.76 (s, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.28 (s, 2H), 2.90 (s, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.27 (s, 6H), 1.76 (s, 2H)。

实施例10: N-(5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(2-羟基乙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙酰胺 (N-(5-((4-(4-(benzofuran-6-yl)-2-(2-hydroxyethyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-((2-(dimethylamino)ethyl)(methyl)amino)-4-methoxyphenyl) propionamide) (化合物16)的制备 (按照方案三线路制备)

3-(4-(苯并呋喃-6-基)-5-(2-((4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)氨基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇 (0312-15) (90毫克, 0.16毫摩尔, 1.0当量), 铁粉 (45毫克, 0.8毫摩尔, 5.0当量), 氯化铵 (43毫克, 0.8毫摩尔, 5.0当量)和水(2毫升)的乙醇(10毫升) 混合物回流1小时。冷却到室温后, 冰浴下, 滴加丙酰氯 (44毫克, 0.48毫摩尔, 3.0当量)的四氢呋喃(2毫升)溶液。滴加完后, 混合物搅拌30分钟。加入水和二氯甲烷, 混合物过滤, 滤液分液。有机相减压浓缩。残留物用薄层层析硅胶制备板纯化(洗脱剂为: 二氯甲烷/甲醇=12/1)得黄色固体N-(5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(2-羟基乙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙酰胺 (45毫克, 收率: 48.1%)。MS (ES⁺): *m/z* 597 (M+H)⁺; 熔点80-82°C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.79 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.68 (m, 4H), 7.49 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 6.81 (s, 3H), 6.39 (s, 2H), 5.76 (s, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.28 (s, 2H), 2.90 (s, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.27 (s, 6H), 1.76 (s, 2H)。

基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙酰胺 (52毫克, 收率: 55.3%)。MS (ES⁺): *m/z* 599 (M+H)⁺; 熔点85~87°C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.79 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 9.65 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 6.80 (dd, *J* = 8.5, 3.0 Hz, 3H), 4.42 (s, 1H), 4.05 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.29 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.91 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.47 (dd, *J* = 15.1, 7.5 Hz, 2H), 2.28 (s, 8H), 1.32 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H)。

实施例11: N-(3-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-羟基丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)-丙烯酰胺 (N-(3-((4-(4-(benzofuran-6-yl)-2-(3-hydroxypropyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-4-methoxyphenyl)acrylamide) (化合物17)的制备 (按照方案三线路制备)

步骤11a: 4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1H-咪唑 (4-(benzofuran-6-yl)-2-(3-((triisopropylsilyl)oxy)propyl)-1H-imidazole) (化合物0305-17)的制备: 向2-(苯并呋喃-6-基)-2-氧代乙醛 (0304-15) (1.3克, 7.5毫摩尔, 1.0当量)和4-(三异丙基硅氧基)丁醛 (0103-7) (1.3克, 5.65毫摩尔, 1.0当量)的甲醇(50毫升)溶液加入乙酸铵(2.9克, 37.5毫摩尔, 5.0当量)。混合物在室温下搅拌4小时。反应液用饱和碳酸氢钠水溶液淬灭, 并搅拌30分钟。加入乙酸乙酯萃取, 有机层用盐水洗。减压除去溶剂, 得到棕色油状物4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1H-咪唑, 该产品不需要进一步纯化直接用于下一步。MS (ES⁺): *m/z* 399 (M+H)⁺。

步骤11b: 4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑 (4-(benzofuran-6-yl)-2-(3-((triisopropylsilyl)oxy)propyl)-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-imidazole) (化合物0306-17)的制备: 氮气保护下, 在冰水浴中, 向4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1H-咪唑 (0305-17) (4.5克, 11.5毫摩尔, 1.0当量)的N,N-二甲基甲酰胺(50毫升)的溶液中分批加入60%的氢化钠(1.38克, 34.5毫摩尔, 3.0当量)。加完后, 混合物在室温下搅拌1小时, 然后在冰水浴下, 滴加2-(三甲基硅烷基)乙氧甲基氯(2.87克, 17.2毫摩尔, 1.5当量)的N,N-二甲基甲酰胺(10毫升)溶液。加完后, 混合物在室温下搅拌2小时。反应混合物用氯化铵水溶液淬灭, 并搅拌10分钟。加入乙酸乙酯萃取, 有机层用盐水洗涤, 减压浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂为: 石油醚/乙酸乙酯=20/1到8/1)得到黄色油状物4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑 (1.63克, 收率: 26%)。MS (ES⁺): *m/z* 529 (M+H)⁺。

步骤11c: 4-(苯并呋喃-6-基)-5-溴-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑 (4-(benzofuran-6-yl)-5-bromo-2-(3-((triisopropylsilyl)oxy)propyl)-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-imidazole) (化合物0307-17)的制备: 向4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑 (0306-17) (1.69克, 3.2毫摩尔, 1.0当量)的乙腈(40毫升)的溶液中加入N-溴代丁二酰亚胺(598毫克, 3.4毫摩尔, 1.05当量), 混合物在室温下搅拌1小时。反应液用亚硫酸氢钠水溶液淬灭, 并搅拌10分钟。加入乙酸乙酯萃取, 有机相层盐水洗涤, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂为: 石油醚/乙酸乙酯=25/1到10/1)得到黄色油状物4-(苯并呋喃-6-基)-5-溴-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑(1.01克, 收率: 51%)。MS (ES⁺): *m/z* 607 (M+H)⁺。

步骤11d: 4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)-2-(甲硫基)嘧啶 (4-(4-(benzofuran-6-yl)-2-(3-((triisopropylsilyl)oxy)propyl)-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-imidazol-5-yl)-2-(methylthio)pyrimidine) (化合物0308-17)的制备: 氮气保护下, 4-(苯并呋喃-6-基)-5-溴-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑 (0307-17) (980毫克, 1.61毫摩尔, 1.0当量), 2-甲硫基-4-(三甲基锡基)嘧啶 (0203-7) (702毫克, 2.42毫摩尔, 1.5当量)和二(三苯基膦)二氯化钨 (112毫克, 0.16毫摩尔, 0.1当量)的甲苯

(50毫升) 混合物加热回流过夜。冷却到室温后, 反应液过滤, 滤液减压浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂为: 石油醚/乙酸乙酯=20/1到8/1)得黄色油状物4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)-2-(甲磺酰基)嘧啶(718毫克, 收率: 68%)。MS (ES⁺): *m/z* 653 (M+H)⁺。

5 步骤11e: 4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)-2-(甲磺酰基)嘧啶 (4-(4-(benzofuran-6-yl)-2-(3-((triisopropylsilyl)oxy)propyl)-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-imidazol-5-yl)-2-(methylsulfonyl)pyrimidine) (化合物0309-17)的制备: 向4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)-2-(甲磺酰基)嘧啶 (0308-17) (2.1克, 3.71毫摩尔, 1.0当量)的二氯甲烷(50毫升)溶液加入间氯过氧苯甲酸(475毫克, 2.75毫摩尔, 2.5当量)。混合物在室温下搅拌2小时。反应液用碳酸钾水溶液淬灭, 并搅拌10分钟。分液后, 水相用二氯甲烷萃取, 合并的有机相减压浓缩, 得到黄色油状物4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)-2-(甲磺酰基)嘧啶, 该产品不需要进一步纯化直接用于下一步。MS (ES⁺): *m/z* 685 (M+H)⁺。

15 步骤11f: 4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)-2-胺 (4-(4-(benzofuran-6-yl)-2-(3-((triisopropylsilyl)oxy)propyl)-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-amine) (化合物0310-17)的制备: 在闷罐中, 4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)-2-(甲磺酰基)嘧啶 (0309-17) (813毫克, 1.1毫摩尔, 1.0当量)和氨水(10毫升)的四氢呋喃(25毫升)混合物在85°C下搅拌2小时。冷却到室温后, 混合物分液, 有机相减压浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂为: 二氯甲烷/甲醇=25/1到10/1)得黄色油状物4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)-2-胺(488毫克, 收率: 71%)。MS (ES⁺): *m/z* 622 (M+H)⁺。

25 步骤11g: 4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)-N-(2-甲氧基-5-硝基苯基)-2-胺 (4-(4-(benzofuran-6-yl)-2-(3-((triisopropylsilyl)oxy)propyl)-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-imidazol-5-yl)-N-(2-methoxy-5-nitrophenyl)pyrimidin-2-amine) (化合物0311-17)的制备: 氮气保护下, 4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)-2-胺 (0310-17) (350毫克, 0.56毫摩尔, 1.0当量), 2-溴-4-硝基苯甲醚 (0114-1) (144毫克, 0.62毫摩尔, 1.1当量), 三(二亚苄基丙酮)二钯 (26毫克, 0.028毫摩尔, 0.05当量), 4, 5-双二苄基膦-9, 9-二甲基氧杂蒽 (33毫克, 0.056毫摩尔, 0.1当量)和碳酸铯(552毫克, 1.69毫摩尔, 3.0当量)的甲苯(20毫升)混合物回流过夜。冷却到室温后, 混合物过滤, 滤液减压浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂为: 石油醚/乙酸乙酯=8/1到2/1)得黄色固体4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)-N-(2-甲氧基-5-硝基苯基)-2-胺(412毫克, 收率: 95%)。MS (ES⁺): *m/z* 773 (M+H)⁺。

35 步骤11h: 3-(4-(苯并呋喃-6-基)-5-(2-((2-甲氧基-5-硝基苯基)氨基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)丙烷-1-醇 (3-(4-(benzofuran-6-yl)-5-(2-((2-methoxy-5-nitrophenyl)amino)pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-yl)propan-1-ol) (化合物0312-17)的制备: 向4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)-N-(2-甲氧基-5-硝基苯基)-2-胺 (0311-17) (412毫克, 0.53毫摩尔, 1.0当量)的甲醇(10毫升)溶液加入浓盐酸(1.5毫升), 混合物在60°C下搅拌过夜。冷却到室温后, 加入2摩尔每升的氢氧化钠调节pH至12。加入二氯甲烷萃取, 有机相减压浓缩, 得到黄色固体3-(4-(苯并呋喃-6-基)-5-(2-((2-甲氧基-5-硝基苯基)氨基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)丙烷-1-醇 (285毫克, 粗品)。

45 MS (ES⁺): *m/z* 487 (M+H)⁺。

步骤11i: N-(3-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-羟基丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲

氧基苯基)-丙烯酰胺 (N-(3-((4-(4-(benzofuran-6-yl)-2-(3-hydroxypropyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-4-methoxyphenyl)acrylamide) (化合物17)的制备: 将3-(4-(苯并呋喃-6-基)-5-(2-((2-甲氧基-5-硝基苯基)氨基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)丙烷-1-醇 (0312-17) (145毫克, 0.30毫摩尔, 1.0当量), 铁粉 (96毫克, 1.80毫摩尔, 6.0当量) 和氯化铵 (128毫克, 2.40毫摩尔, 8.0当量) 加入到20毫升乙醇和4毫升水的混合溶剂中, 混合物在90°C下反应1小时。反应体系冷却至室温, 经硅藻土过滤, 用16毫升水稀释滤液。将3-氯丙酰氯 (114毫克, 0.9毫摩尔, 3.0当量) 溶解于1毫升四氢呋喃中, 滴加到上述混合物体系中, 在室温下搅拌15分钟。用二氯甲烷萃取, 经饱和食盐水洗, 有机相减压浓缩, 得到黄色油状物N-(3-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-羟基丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)-3-氯丙酰胺 (165毫克, 粗品)。MS (ES⁺): *m/z* 547 (M+H)⁺。上述制备的产物 (165毫克, 0.3毫摩尔, 1.0当量) 和二异丙基乙胺 (1.0毫升, 6.0毫摩尔, 20.0当量) 加入到20毫升乙腈中, 在85°C下反应过夜。用二氯甲烷稀释反应体系, 用水和饱和食盐水洗, 有机相经无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物用薄层色谱纯化 (展开剂: 二氯甲烷/甲醇=16/1), 得到黄色固体N-(3-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-羟基丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)-丙烯酰胺 (43毫克, 收率: 28%)。MS (ES⁺): *m/z* 511 (M+H)⁺; 熔点220~222°C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.28 (d, *J* = 159.7 Hz, 1H), 10.03 (d, *J* = 157.1 Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.28 (m, 1H), 8.01 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.25 (dd, *J* = 34.8, 6.6 Hz, 1H), 7.02 (t, *J* = 10.4 Hz, 2H), 6.74 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 6.46 (m, 1H), 6.25 (ddd, *J* = 42.6, 17.0, 1.6 Hz, 1H), 5.73 (m, 1H), 4.65 (dt, *J* = 36.4, 5.1 Hz, 1H), 3.81 (m, 3H), 3.50 (ddd, *J* = 17.7, 11.6, 6.1 Hz, 2H), 2.81 (dt, *J* = 58.0, 7.6 Hz, 2H), 1.90 (m, 2H)。

实施例12: N-(3-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-羟基丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)-丙酰胺 (N-(3-((4-(4-(benzofuran-6-yl)-2-(3-hydroxypropyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-4-methoxyphenyl)propionamide) (化合物18)的制备 (按照方案三线路制备)

将3-(4-(苯并呋喃-6-基)-5-(2-((2-甲氧基-5-硝基苯基)氨基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)丙烷-1-醇 (0312-17) (140毫克, 0.29毫摩尔, 1.0当量), 铁粉 (92毫克, 1.73毫摩尔, 6.0当量) 和氯化铵 (123毫克, 2.30毫摩尔, 8.0当量) 加入到15毫升乙醇和5毫升水的混合溶剂中, 混合物在90°C下反应1小时。反应体系冷却至室温, 经硅藻土过滤, 用10毫升水稀释滤液。加入饱和碳酸氢钠水溶液调pH至10, 置于冰水浴中冷却, 将丙酰氯 (133毫克, 1.44毫摩尔, 5.0当量) 溶解于1毫升四氢呋喃中, 滴加到上述混合物中, 搅拌30分钟。用二氯甲烷萃取, 经饱和食盐水洗, 有机相减压浓缩, 残留物经过薄层色谱纯化 (洗脱剂为: 二氯甲烷/甲醇=15/1), 得到黄色固体N-(3-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-羟基丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙酰胺 (60毫克, 收率: 40%)。MS (ES⁺): *m/z* 513 (M+H)⁺; 熔点118~120°C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.60 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 6.79 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 6.54 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.76 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.44 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.28 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H)。

实施例13: N-(5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-羟基丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)-丙烯酰胺 (N-(5-((4-(4-(benzofuran-6-yl)-2-(3-hydroxypropyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-((2-(dimethylamino)ethyl)(methyl)amino)-4-methoxyphenyl)acrylamide) (化合物19)的制备 (按照方案四线路制备)

步骤13a: 4-(苯并呋喃-6-基)-1-(甲氧基甲基)-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1H-咪唑 (4-(benzofuran-6-yl)-1-(methoxymethyl)-2-(3-((triisopropylsilyl)oxy)propyl)-1H-imidazole) (化合物0401-19)的制备: 氮气保护下, 在冰水浴中, 向4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1H-咪唑 (0305-17) (3.0克, 7.5毫摩尔, 1.0当量)的N,N-二甲基甲酰胺(50毫升)的

溶液中分批加入60%的氢化钠(603毫克, 15.0毫摩尔, 2.0当量)。加完后, 混合物在室温下搅拌1小时, 然后在冰水浴下, 滴加溴甲基甲基醚(1.2克, 9.75毫摩尔, 1.5当量)的N,N-二甲基甲酰胺(10毫升)溶液。加完后, 混合物在室温下搅拌2小时。反应混合物用氯化铵水溶液淬灭, 并搅拌10分钟。加入乙酸乙酯萃取, 有机层用盐水洗涤, 减压浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂为: 石油醚/乙酸乙酯=20/1到8/1)得到黄色油状物4-(苯并呋喃-6-基)-1-(甲氧基甲基)-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1H-咪唑(1.8克, 收率: 54.5%)。MS (ES⁺): *m/z* 443 (M+H)⁺。

步骤13b: 4-(苯并呋喃-6-基)-5-溴-1-(甲氧基甲基)-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1H-咪唑

(4-(benzofuran-6-yl)-5-bromo-1-(methoxymethyl)-2-(3-((triisopropylsilyl)oxy)propyl)-1H-imidazole) (化合物0402-19)的制备: 向4-(苯并呋喃-6-基)-1-(甲氧基甲基)-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1H-咪唑(0401-19) (3.5克, 7.9毫摩尔, 1.0当量)的乙腈(60毫升)的溶液中加入N-溴代丁二酰亚胺(1.6克, 8.7毫摩尔, 1.1当量), 混合物在室温下搅拌1小时。反应液用亚硫酸氢钠水溶液淬灭, 并搅拌10分钟。加入乙酸乙酯萃取, 有机相层盐水洗涤, 并减压浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂为: 石油醚/乙酸乙酯=100/1到20/1)得到无色油状物4-(苯并呋喃-6-基)-5-溴-1-(甲氧基甲基)-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1H-咪唑(3.0克, 收率: 73.2%)。MS (ES⁺): *m/z* 522 (M+H)⁺。

步骤13c: 4-(4-(苯并呋喃-6-基)-1-(甲氧基甲基)-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1H-咪唑-5-基)-2-(甲硫基)嘧啶 (4-(4-(benzofuran-6-yl)-1-(methoxymethyl)-2-(3-((triisopropylsilyl)oxy)propyl)-1H-imidazol-5-yl)-2-(methylthio)pyrimidine) (化合物0403-19)的制备: 氮气保护下, 4-(苯并呋喃-6-基)-5-溴-1-(甲氧基甲基)-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1H-咪唑(0402-19) (3.0克, 5.8毫摩尔, 1.0当量), 2-甲硫基-4-(三甲基锡基)嘧啶(0203-7) (2.4克, 8.1毫摩尔, 1.4当量)和二(三苯基膦)二氯化钯(407毫克, 0.58毫摩尔, 0.1当量)的甲苯(60毫升)混合物加热回流过夜。冷却到室温后, 反应液过滤, 滤液减压浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂为: 石油醚/乙酸乙酯=20/1到8/1)得无色油状物4-(4-(苯并呋喃-6-基)-1-(甲氧基甲基)-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1H-咪唑-5-基)-2-(甲硫基)嘧啶(2.1克, 收率: 65.6%)。MS (ES⁺): *m/z* 567 (M+H)⁺。

步骤13d: 4-(4-(苯并呋喃-6-基)-1-(甲氧基甲基)-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1H-咪唑-5-基)-2-(甲磺酰基)嘧啶 (4-(4-(benzofuran-6-yl)-1-(methoxymethyl)-2-(3-((triisopropylsilyl)oxy)propyl)-1H-imidazol-5-yl)-2-(methylsulfonyl)pyrimidine) (化合物0404-19)的制备: 向4-(4-(苯并呋喃-6-基)-1-(甲氧基甲基)-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1H-咪唑-5-基)-2-(甲硫基)嘧啶(0403-19) (2.1克, 3.71毫摩尔, 1.0当量)的二氯甲烷(50毫升)溶液加入间氯过氧苯甲酸(1.9克, 9.28毫摩尔, 2.5当量)。混合物在室温下搅拌2小时。反应液用碳酸钾水溶液淬灭, 并搅拌10分钟。分液后, 水相用二氯甲烷萃取, 合并的有机相减压浓缩, 得到黄色油状物4-(4-(苯并呋喃-6-基)-1-(甲氧基甲基)-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1H-咪唑-5-基)-2-(甲磺酰基)嘧啶, 该产品不需要进一步纯化直接用于下一步。MS (ES⁺): *m/z* 599 (M+H)⁺。

步骤13e: 4-(4-(苯并呋喃-6-基)-1-(甲氧基甲基)-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1H-咪唑-5-基)-2-胺 (4-(4-(benzofuran-6-yl)-1-(methoxymethyl)-2-(3-((triisopropylsilyl)oxy)propyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-amine) (化合物0405-19)的制备: 在闷罐中, 4-(4-(苯并呋喃-6-基)-1-(甲氧基甲基)-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1H-咪唑-5-基)-2-(甲磺酰基)嘧啶(0404-19) (2.1克, 3.5毫摩尔, 1.0当量)和氨水(10毫升)的四氢呋喃(20毫升)混合物在85°C下搅拌2小时。冷却到室温后, 混合物分液, 有机相减压浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂为: 二氯甲烷/甲醇=100/1到80/1)得黄色油状物4-(4-(苯并呋喃-6-基)-1-(甲氧基甲基)-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1H-咪唑-5-基)-2-胺(1.1克, 收率: 57.9%)。MS (ES⁺): *m/z* 536 (M+H)⁺。

步骤13f: N¹-(4-(4-(苯并呋喃-6-基)-1-(甲氧基甲基)-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1H-咪唑-5-基)-2-胺)-N⁴-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-甲氧基-N⁴-甲基-5-硝基苯-1,4-二胺

(N¹-(4-(4-(benzofuran-6-yl)-1-(methoxymethyl)-2-(3-((triisopropylsilyl)oxy)propyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)-N⁴-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-methoxy-N⁴-methyl-5-nitrobenzene-1,4-diamine) (化合物0406-19)的制备: 氮气保护下, 4-(4-(苯并呋喃-6-基)-1-(甲氧基甲基)-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-胺(0405-19)(1.1克, 2.1毫摩尔, 1.0当量), N¹-(4-溴-5-甲氧基-2-硝基苯基)-N¹,N²,N²-三甲基乙烷-1,2-二胺(0114-3)(681毫克, 2.1毫摩尔, 1.0当量), 三(二亚苄基丙酮)二钯(192毫克, 0.21毫摩尔, 0.1当量), 4, 5-双二苯基膦-9, 9-二甲基氧杂蒽(243毫克, 0.42毫摩尔, 0.2当量)和碳酸铯(1.4克, 4.2毫摩尔, 2.0当量)的甲苯(30毫升)混合物回流过夜。冷却到室温后, 混合物过滤, 滤液减压浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂为: 二氯甲烷/甲醇=100/1到25/1)得红色固体N¹-(4-(4-(苯并呋喃-6-基)-1-(甲氧基甲基)-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)-N⁴-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-甲氧基-N⁴-甲基-5-硝基苯-1,4-二胺(1.3克, 收率: 81.2%)。MS (ES⁺): *m/z* 787 (M+H)⁺。

步骤13g: 3-(4-(苯并呋喃-6-基)-5-(2-((4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)氨基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)丙烷-1-醇 (3-(4-(benzofuran-6-yl)-5-(2-((4-((2-(dimethylamino)ethyl)(methyl)amino)-2-methoxy-5-nitrophenyl)amino)pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-yl)propan-1-ol) (化合物0312-19)的制备: 向N¹-(4-(4-(苯并呋喃-6-基)-1-(甲氧基甲基)-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)-N⁴-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-甲氧基-N⁴-甲基-5-硝基苯-1,4-二胺(0406-19)(1.3克, 1.15毫摩尔, 1.0当量)的甲醇(10毫升)溶液加入浓盐酸(10毫升), 混合物回流2小时。冷却到室温后, 加入2摩尔每升的氢氧化钠调节pH>11。加入二氯甲烷萃取, 有机相减压浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂为: 二氯甲烷/甲醇=50/1到20/1)得红色固体3-(4-(苯并呋喃-6-基)-5-(2-((4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)氨基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)丙烷-1-醇(550毫克, 收率: 56.8%)。MS (ES⁺): *m/z* 587 (M+H)⁺。

步骤13h: N-(5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-羟基丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺 (N-(5-((4-(4-(benzofuran-6-yl)-2-(3-hydroxypropyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-((2-(dimethylamino)ethyl)(methyl)amino)-4-methoxyphenyl)acrylamide) (化合物19)的制备: 3-(4-(苯并呋喃-6-基)-5-(2-((4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)氨基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)丙烷-1-醇(0312-19)(550毫克, 1.0毫摩尔, 1.0当量), 铁粉(280毫克, 5.0毫摩尔, 5.0当量), 氯化铵(268毫克, 5.0毫摩尔, 5.0当量)和水(2毫升)的乙醇(20毫升)混合物回流1小时。冷却到室温后, 冰浴下, 滴加3-氯丙酰氯(381毫克, 3.0毫摩尔, 3.0当量)的四氢呋喃(5毫升)溶液。滴加完后, 混合物搅拌30分钟。加入水和二氯甲烷, 混合物过滤, 滤液分液。有机相减压浓缩。加入N,N-二异丙基乙胺(1毫升)和乙腈(10毫升), 混合物回流过夜。冷却到室温后, 加入水, 加入乙酸乙酯萃取。有机相减压浓缩。残留物用硅胶薄层层析制备板纯化(洗脱剂为: 二氯甲烷/甲醇=12/1)得黄色固体N-(5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-羟基丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺(150毫克, 收率: 26.2%)。MS (ES⁺): *m/z* 611 (M+H)⁺; 熔点75~78°C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.79 (s, 1H), 10.54 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (m, 1H), 6.80 (dd, *J* = 3.1, 2.2 Hz, 3H), 6.43 (m, 2H), 5.77 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.77 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.28 (s, 8H), 2.07 (dd, *J* = 6.8, 5.2 Hz, 2H)。

实施例14: N-(5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-羟基丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙酰胺 (N-(5-((4-(4-(benzofuran-6-yl)-2-(3-hydroxypropyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-((2-(dimethylamino)ethyl)(methyl)amino)-4-methoxyphenyl)propionamide) (化合物20)的制备 (按照方案四线路制备)

步骤14a: N¹-(4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷

基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)-N⁴-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-甲氧基-N⁴-甲基-5-硝基苯-1,4-二胺 (N¹-(4-(4-(benzofuran-6-yl)-2-(3-((triisopropylsilyl)oxy)propyl)-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)-N⁴-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-methoxy-N⁴-methyl-5-nitrobenzene-1,4-diamine) (化合物0311-20)的制备: 在氮气保护下, 将4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-胺 (0310-17) (130毫克, 0.21毫摩尔, 1.0当量), N¹-(4-溴-5-甲氧基-2-硝基苯基)-N¹,N²,N²-三甲基乙烷-1,2-二胺 (70毫克, 0.21毫摩尔, 1.0当量), 碳酸铯 (205毫克, 0.63毫摩尔, 3.0当量), 4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽 (12 毫克, 0.021毫摩尔, 0.1当量) 和三二亚苄基丙酮二钯 (9.6毫克, 0.01毫摩尔, 0.05当量) 加入到20毫升干燥甲苯中, 混合物在120°C反应过夜。反应体系冷却至室温, 用乙酸乙酯萃取, 有机相经饱和食盐水洗, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂为: 二氯甲烷/甲醇=30/1到15/1), 得到黄色固体N¹-(4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)-N⁴-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-甲氧基-N⁴-甲基-5-硝基苯-1,4-二胺(188毫克, 粗品)。MS (ES⁺): *m/z* 873 (M+H)⁺。

步骤14b: 3-(4-(苯并呋喃-6-基)-5-(2-((4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)氨基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)丙烷-1-醇 (3-(4-(benzofuran-6-yl)-5-(2-((4-((2-(dimethylamino)ethyl)(methyl)amino)-2-methoxy-5-nitrophenyl)amino)pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-yl)propan-1-ol) (化合物0312-19)的制备: 向N¹-(4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)-N⁴-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-甲氧基-N⁴-甲基-5-硝基苯-1,4-二胺 (0311-20) (188毫克, 0.21毫摩尔, 1.0当量)的甲醇(12毫升)溶液加入浓盐酸(2毫升), 混合物在60°C下搅拌过夜。冷却到室温后, 加入2摩尔每升的氢氧化钠溶液调节pH至14。加入二氯甲烷萃取, 有机相减压浓缩, 得到黄色固体3-(4-(苯并呋喃-6-基)-5-(2-((4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)氨基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)丙烷-1-醇(124毫克, 粗品)。MS (ES⁺): *m/z* 587 (M+H)⁺。

步骤14c: N-(5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-羟基丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙酰胺 (N-(5-((4-(4-(benzofuran-6-yl)-2-(3-hydroxypropyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-((2-(dimethylamino)ethyl)(methyl)amino)-4-methoxyphenyl)propionamide) (化合物20)的制备: 将3-(4-(苯并呋喃-6-基)-5-(2-((4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)氨基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)丙烷-1-醇 (0312-19) (124毫克, 0.21毫摩尔, 1.0当量), 铁粉 (70毫克, 1.26毫摩尔, 6.0当量) 和氯化铵 (90毫克, 1.68毫摩尔, 8.0当量) 加入到20毫升乙醇和5毫升水的混合溶剂中, 混合物在90°C下反应1小时。反应体系冷却至室温, 经硅藻土过滤, 用10毫升水稀释滤液。加入饱和碳酸氢钠水溶液调pH至10, 置于冰水浴中冷却, 将丙酰氯 (133毫克, 1.44毫摩尔, 5.0当量) 溶解于1毫升四氢呋喃中, 滴加到上述混合物中, 搅拌30分钟。用二氯甲烷萃取, 经饱和食盐水洗, 有机相减压浓缩, 残留物经过制备液相色谱纯化, 得到黄色固体N-(5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-羟基丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙酰胺 (20毫克, 收率: 15%)。MS (ES⁺): *m/z* 613 (M+H)⁺; 熔点173~175°C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.79 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 7.67 (m, 3H), 7.47 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 5.0 Hz, 3H), 4.85 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 3.26 (s, 2H), 2.91 (s, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.47 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.28 (s, 8H), 2.08 (s, 2H), 1.34 (dd, *J* = 15.9, 8.8 Hz, 3H)。

实施例15: N-(5-((4-(4-(苯并呋喃-5-基)-2-(3-羟基丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺 (N-(5-((4-(4-(benzofuran-5-yl)-2-(3-hydroxypropyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-((2-(dimethylamino)ethyl)(methyl)amino)-4-methoxyphenyl)acrylamide) (化合物34)的制备

(按照方案五线路制备)

步骤15a: 1-(苯并呋喃-5-基)乙烷-1-酮 (1-(benzofuran-5-yl)ethan-1-one) (化合物0502-34) 的制备: 氮气保护下, 将5-溴苯并呋喃(0501-34) (1.0克, 5.0毫摩尔, 1.0当量), 三丁基-1-乙氧基乙烯(2.7克, 7.5毫摩尔, 1.5当量)和四(三苯基膦)钯(289毫克, 0.25毫摩尔, 0.05当量)的甲苯(30毫升)的混合物在110°C下搅拌5小时。冷却到室温后, 加入乙酸乙酯(10毫升)和2M盐酸(10毫升), 混合物在室温下搅拌过夜。分液后, 将有机层减压浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂为: 石油醚/乙酸乙酯=200/1到50/1)得到白色固体1-(苯并呋喃-5-基)乙烷-1-酮(500毫克, 收率: 61.6%)。MS (ES⁺): *m/z* 161 (M+H)⁺。

步骤15b: 2-(苯并呋喃-5-基)-2-氧代乙醛 (2-(benzofuran-5-yl)-2-oxoacetaldehyde) (化合物0503-34)的制备: 将二氧化硒(167毫克, 1.50毫摩尔, 1.2当量)的二氧六环: 水=10: 1(11毫升)的混合物加热到60°C直至出现澄清溶液。加入1-(苯并呋喃-5-基)乙烷-1-酮(0502-34)(200毫克, 1.25毫摩尔, 1.0当量), 将反应液回流过夜。冷却到室温后, 将固体过滤, 减压除去滤液的溶剂得到粗产品2-(苯并呋喃-5-基)-2-氧代乙醛, 该产品不需要进一步纯化直接用于下一步。

步骤15c: 4-(苯并呋喃-5-基)-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1H-咪唑 (4-(benzofuran-5-yl)-2-(3-((triisopropylsilyl)oxy)propyl)-1H-imidazole) (化合物0504-34)的制备: 向2-(苯并呋喃-5-基)-2-氧代乙醛(0503-24)(500毫克, 3.5毫摩尔, 1.0当量)和4-(三异丙基硅氧基)丁醛(0103-7)(849毫克, 3.5毫摩尔, 1.2当量)的甲醇(20毫升)溶液加入乙酸铵(1.1克, 14.5毫摩尔, 5.0当量)。混合物在室温下搅拌4小时。反应液用饱和碳酸氢钠水溶液淬灭, 并搅拌30分钟。加入乙酸乙酯萃取, 有机层用盐水洗。减压除去溶剂, 得到棕色油状物4-(苯并呋喃-5-基)-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1H-咪唑, 该产品不需要进一步纯化直接用于下一步。MS (ES⁺): *m/z* 399 (M+H)⁺。

步骤15d: 4-(苯并呋喃-5-基)-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑 (4-(benzofuran-5-yl)-2-(3-((triisopropylsilyl)oxy)propyl)-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-imidazole) (化合物0505-34)的制备: 氮气保护下, 在冰水浴中, 向4-(苯并呋喃-5-基)-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1H-咪唑(0504-34) (1.0克, 2.5毫摩尔, 1.0当量)的N,N-二甲基甲酰胺(20毫升)的溶液中分批加入60%的氢化钠(201毫克, 5.0毫摩尔, 2.0当量)。加完后, 混合物在室温下搅拌1小时, 然后在冰水浴下, 滴加三甲基硅基乙氧甲基氯(497毫克, 3.0毫摩尔, 1.2当量)的N,N-二甲基甲酰胺(5毫升)溶液。加完后, 混合物在室温下搅拌2小时。反应混合物用氯化铵水溶液淬灭, 并搅拌10分钟。加入乙酸乙酯萃取, 有机层用盐水洗涤, 减压浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂为: 石油醚/乙酸乙酯=20/1到8/1)得到黄色油状物4-(苯并呋喃-5-基)-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑(780毫克, 收率: 60.0%)。MS (ES⁺): *m/z* 529 (M+H)⁺。

步骤15e: 4-(苯并呋喃-5-基)-5-溴-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑 (4-(benzofuran-5-yl)-5-bromo-2-(3-((triisopropylsilyl)oxy)propyl)-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-imidazole) (化合物0506-34)的制备: 向4-(苯并呋喃-5-基)-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑(0505-34) (780毫克, 1.5毫摩尔, 1.0当量)的乙腈(20毫升)溶液中加入N-溴代丁二酰亚胺(294毫克, 1.65毫摩尔, 1.1当量), 混合物在室温下搅拌1小时。反应液用亚硫酸氢钠水溶液淬灭, 并搅拌10分钟。加入乙酸乙酯萃取, 有机相层盐水洗涤, 并减压浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂为: 石油醚/乙酸乙酯=100/1到50/1)得到无色油状物4-(苯并呋喃-5-基)-5-溴-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑(410毫克, 收率: 45.7%)。MS (ES⁺): *m/z* 607 (M+H)⁺。

步骤15f: 4-(4-(苯并呋喃-5-基)-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)-2-(甲硫基)嘧啶 4-(4-(benzofuran-5-yl)-2-(3-((triisopropylsilyl)oxy)propyl)-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H

-imidazol-5-yl)-2-(methylthio)pyrimidine (化合物0507-34)的制备: 氮气保护下, 4-(苯并呋喃-5-基)-5-溴-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑 (0506-34) (410毫克, 0.68毫摩尔, 1.0当量), 2-甲硫基-4-(三甲基锡基)嘧啶 (0203-7) (294毫克, 1.01毫摩尔, 1.5当量)和二(三苯基膦)二氯化钯 (48毫克, 0.068毫摩尔, 0.1当量)的甲苯(10毫升) 混合物加热回流过夜。冷却到室温后, 反应液过滤, 滤液减压浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂为: 石油醚/乙酸乙酯=20/1到8/1)得无色油状物4-(4-(苯并呋喃-5-基)-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)-2-(甲硫基)嘧啶 (310毫克, 收率: 70.3%)。MS (ES⁺): *m/z* 653 (M+H)⁺。

步骤15g: 4-(4-(苯并呋喃-5-基)-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)-2-(甲磺酰基)嘧啶 (4-(4-(benzofuran-5-yl)-2-(3-((triisopropylsilyl)oxy)propyl)-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-imidazol-5-yl)-2-(methylsulfonyl)pyrimidine) (化合物0508-34)的制备: 向4-(4-(苯并呋喃-5-基)-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)-2-(甲硫基)嘧啶 (0507-34) (310毫克, 0.48毫摩尔, 1.0当量)的二氯甲烷(10毫升)溶液加入间氯过氧苯甲酸(241毫克, 1.19毫摩尔, 2.5当量)。混合物在室温下搅拌2小时。反应液用碳酸钾水溶液淬灭, 并搅拌10分钟。分液后, 水相用二氯甲烷萃取, 合并的有机相减压浓缩, 得到黄色油状物4-(4-(苯并呋喃-5-基)-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)-2-(甲磺酰基)嘧啶, 该产品不需要进一步纯化直接用于下一步。MS (ES⁺): *m/z* 685 (M+H)⁺。

步骤15h: 4-(4-(苯并呋喃-5-基)-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)-2-(甲磺酰基)嘧啶-2-胺 (4-(4-(benzofuran-5-yl)-2-(3-((triisopropylsilyl)oxy)propyl)-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-amine) (化合物0509-34)的制备: 在闷罐中, 4-(4-(苯并呋喃-5-基)-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)-2-(甲磺酰基)嘧啶 (0508-34) (310毫克, 0.45毫摩尔, 1.0当量)和氨水(4毫升)的四氢呋喃(10毫升) 混合物在85°C下搅拌2小时。冷却到室温后, 混合物分液, 有机相减压浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂为: 二氯甲烷/甲醇=100/1到80/1)得黄色油状物4-(4-(苯并呋喃-5-基)-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)-2-(甲磺酰基)嘧啶-2-胺 (170毫克, 收率: 60.5%)。MS (ES⁺): *m/z* 622 (M+H)⁺。

步骤15i: N¹-(4-(4-(苯并呋喃-5-基)-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)-2-基)-N⁴-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-甲氧基-N⁴-甲基-5-硝基苯-1,4-二胺 (N¹-(4-(4-(benzofuran-5-yl)-2-(3-((triisopropylsilyl)oxy)propyl)-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)-N⁴-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-methoxy-N⁴-methyl-5-nitrobenzene-1,4-diamine) (化合物0510-34)的制备: 氮气保护下, 4-(4-(苯并呋喃-5-基)-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)-2-(甲磺酰基)嘧啶-2-胺 (0509-34) (170毫克, 0.27毫摩尔, 1.0当量), N¹-(4-溴-5-甲氧基-2-硝基苯基)-N¹,N²,N²-三甲基乙烷-1,2-二胺 (0114-3) (100毫克, 0.30毫摩尔, 1.1当量), 三(二亚苄基丙酮)二钯 (25毫克, 0.027毫摩尔, 0.1当量), 4, 5-双二苯基膦-9, 9-二甲基氧杂蒽(31毫克, 0.054毫摩尔, 0.2当量)和碳酸铯(176毫克, 0.54毫摩尔, 2.0当量)的甲苯(8毫升) 混合物回流过夜。冷却到室温后, 混合物过滤, 滤液减压浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂为: 二氯甲烷/甲醇=100/1到40/1)得红色固体N¹-(4-(4-(苯并呋喃-5-基)-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)-2-基)-N⁴-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-甲氧基-N⁴-甲基-5-硝基苯-1,4-二胺(150毫克, 收率: 62.8%)。MS (ES⁺): *m/z* 873 (M+H)⁺。

步骤15j: 3-(4-(苯并呋喃-5-基)-5-(2-((4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)氨基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)丙烷-1-醇 (3-(4-(benzofuran-5-yl)-5-(2-((4-((2-(dimethylamino)ethyl)(methyl)amino)-2-methoxy-5-nitrophenyl)amino)pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-yl)propan-1-ol

nyl)amino)pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-yl)propan-1-ol) (化合物0511-34)的制备: 向N¹-(4-(4-(苯并呋喃-5-基)-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)-N⁴-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-甲氧基-N⁴-甲基-5-硝基苯-1,4-二胺(0510-34) (150毫克, 0.17毫摩尔, 1.0当量)的甲醇(6毫升)溶液加入6摩尔每升盐酸(3毫升), 混合物在60°C下搅拌过夜。冷却到室温后, 加入2摩尔每升的氢氧化钠调节pH>11。加入二氯甲烷萃取, 有机相减压浓缩。残留物用薄层层析硅胶制备板纯化(洗脱剂为: 二氯甲烷/甲醇=12/1)得红色固体3-(4-(苯并呋喃-5-基)-5-(2-((4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)氨基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)丙烷-1-醇 (75毫克, 收率: 75%)。MS (ES⁺): *m/z* 587 (M+H)⁺。

步骤15k: N-(5-((4-(4-(苯并呋喃-5-基)-2-(3-羟基丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺 (N-(5-((4-(4-(benzofuran-5-yl)-2-(3-hydroxypropyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-((2-(dimethylamino)ethyl)(methyl)amino)-4-methoxyphenyl)acrylamide) (化合物34)的制备: 3-(4-(苯并呋喃-5-基)-5-(2-((4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)氨基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)丙烷-1-醇 (0511-34) (75毫克, 0.13毫摩尔, 1.0当量), 铁粉 (36毫克, 0.65毫摩尔, 5.0当量), 氯化铵 (34毫克, 0.65毫摩尔, 5.0当量)和水(2毫升)的乙醇(10毫升)混合物回流1小时。冷却到室温后, 冰浴下, 滴加3-氯丙酰氯 (50毫克, 0.39毫摩尔, 3.0当量)的四氢呋喃(2毫升)溶液。滴加完后, 混合物搅拌30分钟。加入水和二氯甲烷, 混合物过滤, 滤液分液。有机相减压浓缩。加入N,N-二异丙基乙胺(1毫升)和乙腈(10毫升), 混合物回流过夜。冷却到室温后, 加入水, 加入乙酸乙酯萃取。有机相减压浓缩。残留物用薄层层析硅胶制备板纯化(洗脱剂为: 二氯甲烷/甲醇=12/1)得黄色固体N-(5-((4-(4-(苯并呋喃-5-基)-2-(3-羟基丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺(50毫克, 收率: 64.1%)。MS (ES⁺): *m/z* 611 (M+H)⁺; 熔点85~87°C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.78 (s, 1H), 10.54 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 6.80 (m, 2H), 6.74 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 6.41 (qd, *J* = 17.0, 5.8 Hz, 2H), 5.76 (dd, *J* = 9.5, 2.2 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.76 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 2.89 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.28 (m, 8H), 2.07 (m, 2H)。

实施例16: N-(5-((4-(4-(苯并呋喃-5-基)-2-(3-羟基丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙酰胺 (N-(5-((4-(4-(benzofuran-5-yl)-2-(3-hydroxypropyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-((2-(dimethylamino)ethyl)(methyl)amino)-4-methoxyphenyl)acrylamide) (化合物35)的制备 (按照方案五线路制备)

3-(4-(苯并呋喃-5-基)-5-(2-((4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)氨基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)丙烷-1-醇 (0511-34) (50毫克, 0.085毫摩尔, 1.0当量), 铁粉 (24毫克, 0.425毫摩尔, 5.0当量), 氯化铵 (23毫克, 0.425毫摩尔, 5.0当量)和水(1毫升)的乙醇(10毫升)混合物回流1小时。冷却到室温后, 冰浴下, 滴加丙酰氯 (39毫克, 0.425毫摩尔, 5.0当量)的四氢呋喃(1毫升)溶液。滴加完后, 混合物搅拌30分钟。加入水和二氯甲烷, 混合物过滤, 滤液分液。有机相减压浓缩。残留物用薄层层析硅胶制备板纯化(洗脱剂为: 二氯甲烷/甲醇=12/1)得黄色固体N-(5-((4-(4-(苯并呋喃-5-基)-2-(3-羟基丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙酰胺(30毫克, 收率: 57.7%)。MS (ES⁺): *m/z* 613 (M+H)⁺; 熔点173~175°C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.80 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 6.79 (m, 2H), 6.73 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.91 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.75 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 2.91 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.47 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.28 (d, *J* = 9.1 Hz, 8H), 2.08 (dt, *J* = 11.0, 6.0 Hz, 2H), 1.33 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H)。

实施例17: N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基氨基)-5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺 (N-(2-((2-(dimethylamino)ethyl)(methyl)amino)-5-((4-(4-(benzofuran-6-yl)-2-(2-methoxyethyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-4-methoxyphenyl)acrylamide) (化合物57)的制备 (按照方案四线路制备)

步骤 17a: 4-(苯并呋喃-6-基)-2-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑 (4-(benzofuran-6-yl)-2-(2-methoxyethyl)-1H-imidazole) (化合物0305-57)的制备: 向3-甲氧基丙烷-1-醇(300毫克, 3.33毫摩尔, 1.0当量)的二甲基亚砜(10毫升)溶液加入2-碘酰基苯甲酸(1.4克, 4.99毫摩尔, 1.5当量)。混合物在室温下搅拌16小时。反应完全后, 向混合物中加入4-(苯并呋喃-6-基)-2-氧代乙醛(0304-15) (384毫克, 2.22毫摩尔, 0.67当量)和乙酸铵(948毫克, 12.3毫摩尔, 3.3当量)。混合物在室温下搅拌2小时。反应液用饱和碳酸钾水溶液淬灭, 并搅拌30分钟。加入乙酸乙酯萃取, 有机层用盐水洗。减压除去溶剂, 得到黄色固体4-(苯并呋喃-6-基)-2-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑, 该产品不需要进一步纯化直接用于下一步。MS (ES⁺): *m/z* 243 (M+H)⁺。

步骤 17b: 4-(苯并呋喃-6-基)-2-(2-甲氧基乙基)-1-(甲氧基甲基)-1H-咪唑 (4-(benzofuran-6-yl)-2-(2-methoxyethyl)-1-(methoxymethyl)-1H-imidazole) (化合物0401-57)的制备: 氮气保护下, 在冰水浴中, 向4-(苯并呋喃-6-基)-2-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑(0305-57) (297 毫克, 1.227 毫摩尔, 1.0 当量)的N,N-二甲基甲酰胺(5毫升)的溶液中分批加入60%的氢氧化钠(131毫克, 2.454毫摩尔, 2.0当量)。加完后, 混合物在室温下搅拌1小时, 然后在冰水浴下, 滴加溴甲基甲醚(304毫克, 3.272毫摩尔, 1.3当量)的四氢呋喃(1毫升)溶液。加完后, 混合物在室温下搅拌1小时。反应混合物用氯化铵水溶液淬灭, 并搅拌10分钟。加入乙酸乙酯萃取, 有机层用盐水洗涤, 减压浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂为: 石油醚/乙酸乙酯=20/1到2/1)得到黄色油状物4-(苯并呋喃-6-基)-2-(2-甲氧基乙基)-1-(甲氧基甲基)-1H-咪唑(260克, 收率: 74.28%)。MS (ES⁺): *m/z* 287 (M+H)⁺。

步骤 17c: 5-溴-4-(苯并呋喃-6-基)-2-(2-甲氧基乙基)-1-(甲氧基甲基)-1H-咪唑 (5-bromo-4-(benzofuran-6-yl)-2-(2-methoxyethyl)-1-(methoxymethyl)-1H-imidazole) (化合物0402-57)的制备: 向4-(苯并呋喃-6-基)-2-(2-甲氧基乙基)-1-(甲氧基甲基)-1H-咪唑(0401-57) (260毫克, 0.909毫摩尔, 1.0当量)的乙腈(10毫升)的溶液中加入N-溴代丁二酰亚胺(186毫克, 1.045毫摩尔, 1.15当量), 混合物在室温下搅拌2小时。反应液用亚硫酸氢钠水溶液淬灭, 并搅拌10分钟。加入乙酸乙酯萃取, 有机相层盐水洗涤, 并减压浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂为: 石油醚/乙酸乙酯=100/1到10/1)得到无色油状物5-溴-4-(苯并呋喃-6-基)-2-(2-甲氧基乙基)-1-(甲氧基甲基)-1H-咪唑(254毫克, 收率: 70.56%)。MS (ES⁺): *m/z* 365 (M+H)⁺。

步骤17d: 4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(2-甲氧基乙基)-1-(甲氧基甲基)-1H-咪唑-5-基)-2-(甲硫基)嘧啶 (4-(4-(benzofuran-6-yl)-2-(2-methoxyethyl)-1-(methoxymethyl)-1H-imidazol-5-yl)-2-(methylthio)pyrimidine) (化合物0403-57)的制备: 氮气保护下, 5-溴-4-(苯并呋喃-6-基)-2-(2-甲氧基乙基)-1-(甲氧基甲基)-1H-咪唑(0402-57) (218毫克, 0.677毫摩尔, 1.0当量), 2-(甲硫基)-4-(三甲基锡烷基)嘧啶 (295毫克, 1.015毫摩尔, 1.5当量)和二(三苯基膦)二氯化钨 (57毫克, 0.0823毫摩尔, 0.1当量)的甲苯(10毫升)混合物加热回流过夜。冷却到室温后, 反应液过滤, 滤液减压浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂为: 石油醚/乙酸乙酯=20/1到2/1)得黄色油状物4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(2-甲氧基乙基)-1-(甲氧基甲基)-1H-咪唑-5-基)-2-(甲硫基)嘧啶(153毫克, 收率: 62.7%)。MS (ES⁺): *m/z* 410 (M+H)⁺。

步骤17e: 4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(2-甲氧基乙基)-1-(甲氧基甲基)-1H-咪唑-5-基)-2-(甲基亚磺酰基)嘧啶 (4-(4-(benzofuran-6-yl)-2-(2-methoxyethyl)-1-(methoxymethyl)-1H-imidazol-5-yl)-2-(methylsulfinyl)pyrimidine) (化合物0404-57)的制备: 向4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(2-甲氧基乙基)-1-(甲氧基甲基)-1H-咪唑-5-基)-2-(甲硫基)嘧啶(0403-57) (153毫克, 0.373毫摩

尔, 1.0当量)的二氯甲烷(10毫升)溶液加入间氯过氧苯甲酸(96毫克, 0.56毫摩尔, 1.5当量)。混合物在室温下搅拌30分钟。反应液用碳酸钠水溶液淬灭, 并搅拌10分钟。分液后, 水相用二氯甲烷萃取, 合并的有机相减压浓缩, 得到黄色油状物4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(2-甲氧基乙基)-1-(甲氧基甲基)-1H-咪唑-5-基)-2-(甲基亚磺酰基)嘧啶, 该产品不需要进一步纯化直接用于下一步。MS (ES⁺): m/z 427 (M+H)⁺。

步骤17f: 4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(2-甲氧基乙基)-1-(甲氧基甲基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-胺 (4-(4-(benzofuran-6-yl)-2-(2-methoxyethyl)-1-(methoxymethyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-amine) (化合物0405-57)的制备: 在闷罐中, 4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(2-甲氧基乙基)-1-(甲氧基甲基)-1H-咪唑-5-基)-2-(甲基亚磺酰基)嘧啶 (0404-57) (172毫克, 0.403毫摩尔, 1.0当量)和氨水(1毫升)的四氢呋喃(5毫升)混合物在80°C下搅拌2小时。冷却到室温后, 混合物分液, 有机相减压浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂为: 二氯甲烷/甲醇=100/1到80/1)得黄色油状物4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(2-甲氧基乙基)-1-(甲氧基甲基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-胺(100毫克, 收率: 65.36%)。MS (ES⁺): m/z 380 (M+H)⁺。

步骤17g: N¹-(2-(二甲基氨基)乙基)-N⁴-(4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(2-甲氧基乙基)-1-(甲氧基甲基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)-5-甲氧基-N¹-甲基-2-硝基苯-1,4-二胺 (N¹-(2-(dimethylamino)ethyl)-N⁴-(4-(4-(benzofuran-6-yl)-2-(2-methoxyethyl)-1-(methoxymethyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)-5-methoxy-N¹-methyl-2-nitrobenzene-1,4-diamine) (化合物0406-57)的制备: 氮气保护下, 4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(2-甲氧基乙基)-1-(甲氧基甲基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-胺 (0405-57) (100毫克, 0.263毫摩尔, 1.0当量), N¹-(4-溴-5-甲氧基-2-硝基苯基)-N², N²-三甲基乙烷-1,2-二胺 (0114-3) (87毫克, 0.263毫摩尔, 1.0当量), 三(二亚苄基丙酮)二钯 (12毫克, 0.013毫摩尔, 0.05当量), 4, 5-双二苄基膦-9, 9-二甲基氧杂蒽 (13毫克, 0.023毫摩尔, 0.09当量)和碳酸铯(171毫克, 0.526毫摩尔, 2.0当量)的甲苯(10毫升)混合物回流过夜。冷却到室温后, 混合物过滤, 滤液减压浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂为: 二氯甲烷/甲醇=100/1到50/1)得红色油状物N¹-(2-(二甲基氨基)乙基)-N⁴-(4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(2-甲氧基乙基)-1-(甲氧基甲基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)-5-甲氧基-N¹-甲基-2-硝基苯-1,4-二胺(108毫克, 收率: 65.06%)。MS (ES⁺): m/z 631 (M+H)⁺。

步骤17h: N¹-(2-(二甲基氨基)乙基)-N⁴-(4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)-5-甲氧基-N¹-甲基-2-硝基苯-1,4-二胺 (N¹-(2-(dimethylamino)ethyl)-N⁴-(4-(4-(benzofuran-6-yl)-2-(2-methoxyethyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)-5-methoxy-N¹-methyl-2-nitrobenzene-1,4-diamine) (化合物0312-57)的制备: 向N¹-(2-(二甲基氨基)乙基)-N⁴-(4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(2-甲氧基乙基)-1-(甲氧基甲基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)-5-甲氧基-N¹-甲基-2-硝基苯-1,4-二胺 (0406-57) (108毫克, 0.171毫摩尔, 1.0当量)的甲醇(10毫升)溶液加入6摩尔每升盐酸(2毫升), 混合物在50°C下搅拌过夜。冷却到室温后, 加入2摩尔每升的氢氧化钠调节pH>11。加入二氯甲烷萃取, 有机相减压浓缩。残留物用薄层层析硅胶制备板纯化(展开剂为: 二氯甲烷/甲醇=10/1)得红色固体N¹-(2-(二甲基氨基)乙基)-N⁴-(4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)-5-甲氧基-N¹-甲基-2-硝基苯-1,4-二胺(90 毫克, 收率: 90%)。MS (ES⁺): m/z 587 (M+H)⁺。

步骤17i: N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺 (N-(2-((2-(dimethylamino)ethyl)(methyl)amino)-5-((4-(4-(benzofuran-6-yl)-2-(2-methoxyethyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-4-methoxyphenyl)acrylamide) (化合物57)的制备: N¹-(2-(二甲基氨基)乙基)-N⁴-(4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)-5-甲氧基-N¹-甲基-2-硝基苯-1,4-二胺 (0312-57) (90 毫克, 0.153毫摩尔, 1.0当量), 铁粉 (68.2毫克, 1.228毫摩尔, 8.0当量), 氯化铵 (69.6毫克, 1.3毫摩尔, 8.5当量)和水(4毫升)的乙醇(200毫升)混合物回流1小时。冷却到室温后, 冰浴下, 滴加3-氯丙酰氯 (48.6毫克, 0.383毫摩尔, 2.5当量)的四氢呋喃(1毫升)溶液。滴加完后, 混合物搅拌30分钟。加入水和二氯甲

烷, 混合物过滤, 滤液分液。有机相减压浓缩。加入N,N-二异丙基乙胺(1毫升)和乙腈(10毫升), 混合物回流过夜。冷却到室温后, 加入水, 加入乙酸乙酯萃取。有机相减压浓缩。残留物用薄层层析硅胶制备板纯化(洗脱剂为: 二氯甲烷/甲醇=12/1)得黄色固体N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺(75.7毫克, 收率: 80.8%)。MS (ES⁺): m/z 611 (M+H)⁺; 熔点65~66°C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.86 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.07 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.67 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.47 (dd, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 6.81 (m, 2H), 6.76 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 17.0, 1.2 Hz, 1H), 6.38 (m, 1H), 5.77 (dd, J = 10.3, 1.2 Hz, 1H), 3.87 (m, 5H), 3.37 (m, 5H), 2.90 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.28 (s, 8H)。

实施例18: N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-5-((4-(4-(4-氟苯基)-2-(2-(4-羟基苯氧基)乙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺 (N-(2-((2-(dimethylamino)ethyl)(methyl)amino)-5-((4-(4-(4-fluorophenyl)-2-(2-(4-hydroxyphenoxy)ethyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-4-methoxyphenyl)acrylamide) (化合物58)的制备 (按照方案一线路制备)

步骤 18a: 3-(4-(甲氧基甲氧基)苯氧基)丙烷-1-醇 (3-(4-(methoxymethoxy)phenoxy)propan-1-ol) (化合物 0102-58) 的制备: 将对苯二酚 (5.5克, 50.0毫摩尔, 1.0当量) 和二异丙基乙胺 (13毫升, 80.0毫摩尔, 1.6当量) 溶解于40毫升四氢呋喃和80毫升二氯甲烷的混合溶剂, 将溴甲基甲基醚 (6.25克, 50.0毫摩尔, 1.0当量) 滴加到上述混合物中, 反应在室温下搅拌过夜。混合物用二氯甲烷稀释, 用水和饱和食盐水洗, 有机相经过无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂为: 石油醚/乙酸乙酯=8/1到3/1) 得到黄色油状物4-(甲氧基甲氧基)苯酚 (3.1克, 收率: 40%)。MS (ESI): m/z 155(M+H)⁺。将上述得到的4-(甲氧基甲氧基)苯酚 (3.1克, 20.1毫摩尔, 1.0当量), 3-溴-1-丙醇 (2.8克, 20.1毫摩尔, 1.0当量) 和碳酸铯 (8.5克, 26.1毫摩尔, 1.3当量) 加入到20毫升二甲基甲酰胺中, 混合物在室温下搅拌过夜。反应混合物用乙酸乙酯稀释, 用水和饱和食盐水洗, 有机相经过无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂为: 石油醚/乙酸乙酯=6/1到2/1) 得到黄色油状物3-(4-(甲氧基甲氧基)苯氧基)丙烷-1-醇 (2.96克, 收率: 69%)。

步骤 18b: 4-(4-氟苯基)-2-(2-(4-(甲氧基甲氧基)苯氧基)乙基)-1H-咪唑 (4-(4-fluorophenyl)-2-(2-(4-(methoxymethoxy)phenoxy)ethyl)-1H-imidazole) (化合物0106-58) 的制备: 室温下, 向3-(4-(甲氧基甲氧基)苯氧基)丙烷-1-醇 (0102-58) (1.0克, 4.7毫摩尔, 1.0当量) 的二甲基亚砜(14毫升)溶液中分批加入2-碘酰基苯甲酸(1.98克, 7.1毫摩尔, 1.5当量), 混合物搅拌过夜。薄层色谱指示没有原料。将乙酸铵 (2.17克, 28.2毫摩尔, 6.0当量) 和2-(4-氟苯基)-2-氧代乙醛 (0105-1) (715毫克, 4.7毫摩尔, 1.0当量) 加入到上述混合物中, 在室温下搅拌5小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释, 用水和饱和食盐水洗, 有机相经过无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂为: 石油醚/乙酸乙酯=2/1到1/2) 得到黄色油状物4-(4-氟苯基)-2-(2-(4-(甲氧基甲氧基)苯氧基)乙基)-1H-咪唑 (910毫克, 收率: 56%)。MS (ESI): m/z 343(M+H)⁺。

步骤 18c: 4-(4-氟苯基)-2-(2-(4-(甲氧基甲氧基)苯氧基)乙基)-1-(甲氧基甲基)-1H-咪唑 (4-(4-fluorophenyl)-2-(2-(4-(methoxymethoxy)phenoxy)ethyl)-1-(methoxymethyl)-1H-imidazole) (化合物 0107-58) 的制备: 氮气保护, 在0°C下, 将60%的氢化钠 (266毫克, 6.65毫摩尔, 2.5当量) 加到4-(4-氟苯基)-2-(2-(4-(甲氧基甲氧基)苯氧基)乙基)-1H-咪唑 (0106-58) (910毫克, 2.66毫摩尔, 1当量) 的DMF (10毫升) 溶液中。混合物在室温下搅拌30分钟, 然后滴加溴甲基甲基醚 (433毫克, 3.46毫摩尔, 1.3当量), 反应在室温的下搅拌1小时。混合物用水淬灭, 并用乙酸乙酯萃取。有机相用食盐水洗, 经过无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=6/1到3/1), 得到黄色油状物4-(4-氟苯基)-2-(2-(4-(甲氧基甲氧基)苯氧基)乙基)-1-(甲氧基甲基)-1H-咪唑 (271毫克, 收率: 26%)。MS (ESI): m/z 387(M+H)⁺。

步骤18d: 5-溴-4-(4-氟苯基)-2-(2-(4-(甲氧基甲氧基)苯氧基)乙基)-1-(甲氧基甲基)-1*H*-咪唑
(5-bromo-4-(4-fluorophenyl)-2-(2-(4-(methoxymethoxy)phenoxy)ethyl)-1-(methoxymethyl)-1*H*-imidazole) (化合物0108-58)的制备: 向4-(4-氟苯基)-2-(2-(4-(甲氧基甲氧基)苯氧基)乙基)-1-(甲氧基甲基)-1*H*-咪唑 (0107-58) (271毫克, 0.7毫摩尔, 1.0当量) 的乙腈 (16毫升) 的溶液中加入N-溴代丁二酰亚胺 (125毫克, 0.7毫摩尔, 1.0当量), 混合物在室温下搅拌3小时。反应液用亚硫酸氢钠水溶液淬灭, 并搅拌10分钟。加入乙酸乙酯萃取, 有机相用盐水洗涤, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂为: 石油醚/乙酸乙酯=8/1到4/1) 得到黄色油状物5-溴-4-(4-氟苯基)-2-(2-(4-(甲氧基甲氧基)苯氧基)乙基)-1-(甲氧基甲基)-1*H*-咪唑 (229毫克, 收率: 70%)。MS (ES⁺): *m/z* 465 (M+H)⁺。

步骤18e: 4-(4-(4-氟苯基)-2-(2-(4-(甲氧基甲氧基)苯氧基)乙基)-1-(甲氧基甲基)-1*H*-咪唑-5-基)-2-(甲硫基)嘧啶 (4-(4-(4-fluorophenyl)-2-(2-(4-(methoxymethoxy)phenoxy)ethyl)-1-(methoxymethyl)-1*H*-imidazol-5-yl)-2-(methylthio)pyrimidine) (化合物0111-58)的制备: 氮气保护下, 5-溴-4-(4-氟苯基)-2-(2-(4-(甲氧基甲氧基)苯氧基)乙基)-1-(甲氧基甲基)-1*H*-咪唑 (0108-58) (229毫克, 0.49毫摩尔, 1.0当量), 2-(甲硫基)-4-(三甲基锡烷基)嘧啶 (0203-7) (199毫克, 0.69毫摩尔, 1.0当量) 和二(三苯基膦)二氯化钯 (17毫克, 0.025毫摩尔, 0.05当量) 的甲苯 (20毫升) 混合物加热回流过夜。冷却到室温后, 反应液过滤, 滤液减压浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂为: 石油醚/乙酸乙酯=20/1到8/1) 得黄色油状物4-(4-(4-氟苯基)-2-(2-(4-(甲氧基甲氧基)苯氧基)乙基)-1-(甲氧基甲基)-1*H*-咪唑-5-基)-2-(甲硫基)嘧啶 (200毫克, 收率: 80%)。MS (ES⁺): *m/z* 511 (M+H)⁺。

步骤18f: 4-(4-(4-氟苯基)-2-(2-(4-(甲氧基甲氧基)苯氧基)乙基)-1-(甲氧基甲基)-1*H*-咪唑-5-基)嘧啶-2-胺 (4-(4-(4-fluorophenyl)-2-(2-(4-(methoxymethoxy)phenoxy)ethyl)-1-(methoxymethyl)-1*H*-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-amine) (化合物0113-58)的制备: 向4-(4-(4-氟苯基)-2-(2-(4-(甲氧基甲氧基)苯氧基)乙基)-1-(甲氧基甲基)-1*H*-咪唑-5-基)-2-(甲硫基)嘧啶 (0111-58) (200毫克, 0.39毫摩尔, 1.0当量) 的二氯甲烷溶液 (10毫升) 中加入间氯过氧苯甲酸 (119毫克, 0.59毫摩尔, 1.5当量), 反应混合物在室温下搅拌两小时。反应液用碳酸钾水溶液淬灭, 并搅拌10分钟。分液后, 水相用二氯甲烷萃取, 合并有机相, 减压浓缩, 得到残留物。残留物溶解于四氢呋喃 (10毫升), 加入氨水 (10毫升)。混合物置于闷罐中, 在85°C下搅拌2小时。冷却到室温后, 混合物分液, 有机相减压浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂为: 二氯甲烷/甲醇=25/1到10/1) 得黄色油状物4-(4-(4-氟苯基)-2-(2-(4-(甲氧基甲氧基)苯氧基)乙基)-1-(甲氧基甲基)-1*H*-咪唑-5-基)嘧啶-2-胺 (161毫克, 收率: 86%)。MS (ES⁺): *m/z* 480 (M+H)⁺。

步骤18g: N¹-(2-(二甲基氨基)乙基)-N⁴-(4-(4-(4-氟苯基)-2-(2-(4-(甲氧基甲氧基)苯氧基)乙基)-1-(甲氧基甲基)-1*H*-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)-5-甲氧基-N¹-甲基-2-硝基苯-1,4-二胺 (N¹-(2-(dimethylamino)ethyl)-N⁴-(4-(4-(4-fluorophenyl)-2-(2-(4-(methoxymethoxy)phenoxy)ethyl)-1-(methoxymethyl)-1*H*-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)-5-methoxy-N¹-methyl-2-nitrobenzene-1,4-diamine) (化合物0115-58)的制备: 氮气保护下, 4-(4-(4-氟苯基)-2-(2-(4-(甲氧基甲氧基)苯氧基)乙基)-1-(甲氧基甲基)-1*H*-咪唑-5-基)嘧啶-2-胺 (0113-58) (161毫克, 0.34毫摩尔, 1.0当量), N¹-(4-溴-5-甲氧基-2-硝基苯基)-N¹,N²,N²-三甲基乙烷-1,2-二胺 (0114-3) (111毫克, 0.34毫摩尔, 1.0当量), 三二亚苄基丙酮二钯 (15毫克, 0.017毫摩尔, 0.05当量), 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (20毫克, 0.034毫摩尔, 0.1当量) 和碳酸铯 (219毫克, 0.67毫摩尔, 2.0当量) 的甲苯 (20毫升) 混合物回流过夜。冷却到室温后, 混合物过滤, 滤液减压浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂为: 石油醚/乙酸乙酯=8/1到2/1) 得黄色固体N¹-(2-(二甲基氨基)乙基)-N⁴-(4-(4-(4-氟苯基)-2-(2-(4-(甲氧基甲氧基)苯氧基)乙基)-1-(甲氧基甲基)-1*H*-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)-5-甲氧基-N¹-甲基-2-硝基苯-1,4-二胺 (188毫克, 收率: 76%)。MS (ES⁺): *m/z* 731 (M+H)⁺。

步骤18h: 4-(2-(5-(2-((4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基氨基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)氨基)嘧啶-4-基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-2-基)乙氧基)苯酚

(4-(2-(5-(2-((4-((2-(dimethylamino)ethyl)(methyl)amino)-2-methoxy-5-nitrophenyl)amino)pyrimidin-4-yl)-4-(4-fluorophenyl)-1H-imidazol-2-yl)ethoxy)phenol) (化合物0116-58)的制备: 向N¹-(2-(二甲基氨基)乙基)-N⁴-(4-(4-(4-氟苯基)-2-(2-(4-(甲氧基甲氧基)苯氧基)乙基)-1-(甲氧基甲基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)-5-甲氧基-N¹-甲基-2-硝基苯-1,4-二胺(0115-58)(188毫克, 0.26毫摩尔, 1.0当量)的甲醇(24毫升)溶液加入6M盐酸水溶液(12毫升), 混合物在60°C下搅拌过夜。冷却到室温后, 加入2M的氢氧化钠调节pH至12。加入二氯甲烷萃取, 有机相减压浓缩, 残留物经过制备薄层色谱纯化(层析液: 二氯甲烷/甲醇=12/1), 得到黄色固体4-(2-(5-(2-((4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)氨基)嘧啶-4-基)-4-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基)乙氧基)苯酚(285毫克, 收率: 89%)。MS (ES⁺): *m/z* 643 (M+H)⁺。

步骤18i: N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-5-((4-(4-(4-氟苯基)-2-(2-(4-羟基苯氧基)乙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺(N-(2-((2-(dimethylamino)ethyl)(methyl)amino)-5-((4-(4-(4-fluorophenyl)-2-(2-(4-hydroxyphenoxy)ethyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-4-methoxyphenyl)acrylamide) (化合物58)的制备: 将4-(2-(5-(2-((4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)氨基)嘧啶-4-基)-4-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基)乙氧基)苯酚(0116-58)(84毫克, 0.13毫摩尔, 1.0当量), 铁粉(44毫克, 0.79毫摩尔, 6.0当量)和氯化铵(56毫克, 1.05毫摩尔, 8.0当量)加入到20毫升乙醇和4毫升水的混合溶剂中, 混合物在90°C下反应1小时。反应体系在冰浴中冷却, 用10毫升水稀释。将溶解于1毫升四氢呋喃的3-氯丙酰氯(50毫克, 0.39毫摩尔, 3.0当量)滴加到上述混合物中, 搅拌30分钟。加入二氯甲烷萃取, 经水和饱和食盐水洗, 有机相经过无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。加入N,N-二异丙基乙胺(2毫升)和乙腈(20毫升), 混合物回流过夜。冷却到室温后, 加入水, 加入乙酸乙酯萃取。有机相减压浓缩。残留物经过制备薄层色谱纯化(展开剂为: 二氯甲烷/甲醇=12/1), 得到黄色固体N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-5-((4-(4-(4-氟苯基)-2-(2-(4-羟基苯氧基)乙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺(66毫克, 收率: 75%)。MS (ES⁺): *m/z* 667 (M+H)⁺; 熔点238~240°C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.94 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.10 (dd, *J* = 14.4, 5.7 Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.68 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 6.61 (m, 4H), 6.40 (m, 1H), 6.31 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.65 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 4.27 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.49 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.92 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.28 (m, 8H)。

实施例19: 3-(4-(苯并呋喃-6-基)-5-(2-((4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)氨基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)丙烷-1-醇
(3-(4-(benzofuran-6-yl)-5-(2-((4-((2-(dimethylamino)ethyl)(methyl)amino)-2-methoxy-5-nitrophenyl)amino)pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-yl)propan-1-ol) (化合物67)的制备(按照方案四线路制备)

向N¹-(4-(4-(苯并呋喃-6-基)-1-(甲氧基甲基)-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)-N⁴-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-甲氧基-N⁴-甲基-5-硝基苯-1,4-二胺(0406-19)(1.3克, 1.15毫摩尔, 1.0当量)的甲醇(10毫升)溶液加入浓盐酸(10毫升), 混合物回流2小时。冷却到室温后, 加入2摩尔每升的氢氧化钠调节pH>11。加入二氯甲烷萃取, 有机相减压浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂为: 二氯甲烷/甲醇=50/1到20/1)得红色固体3-(4-(苯并呋喃-6-基)-5-(2-((4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)氨基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)丙烷-1-醇(550毫克, 收率: 56.8%)。MS (ES⁺): *m/z* 587 (M+H)⁺; 熔点85~87°C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 10.49 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J* = 16.5, 8.5 Hz, 2H), 6.90 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.82 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.32 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.12 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.61 (m, 2H), 2.27 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 2.11 (dt, *J* = 12.1, 6.1 Hz, 2H)。

实施例20: N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-5-((4-(4-(4-氟苯基)-2-(甲硫基)-1H-咪

唑-5-基)咪唑-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺
(*N*-(2-((2-(dimethylamino)ethyl)(methyl)amino)-5-((4-(4-(4-fluorophenyl)-2-(methylthio)-1*H*-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-4-methoxyphenyl)acrylamide) (化合物125)的制备 (按照方案六线路制备)

步骤 20a: 4-(4-氟苯基)-2-(甲硫基)-1*H*-咪唑 (4-(4-fluorophenyl)-2-(methylthio)-1*H*-imidazole) (化合物0602-125)的制备: 将2-甲基-2-异硫脲硫酸盐(2.78克, 10.0毫摩尔, 2.0当量)和碳酸氢钠(2.52克, 30.0毫摩尔, 6.0当量)加入到10毫升水中, 在室温下搅拌30分钟。将2-溴-4-氟苯乙酮(0601-91)(1.09克, 5.0毫摩尔, 1.0当量)溶解于40毫升四氢呋喃中, 滴加到上述混合液中, 滴加60分钟。反应体系在室温下搅拌3小时。用乙酸乙酯稀释反应体系, 用水和饱和盐水洗涤, 有机相经过无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂为: 石油醚/乙酸乙酯=8/1到4/1)得到黄色固体4-(4-氟苯基)-2-(甲硫基)-1*H*-咪唑 (1.0克, 收率: 68%)。MS (ES⁺): *m/z* 209 (M+H)⁺。

步骤 20b: 4-(4-氟苯基)-2-(甲硫基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑 (4-(4-fluorophenyl)-2-(methylthio)-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1*H*-imidazole) (化合物0603-125)的制备: 氮气保护下, 在冰水浴中, 向4-(4-氟苯基)-2-(甲硫基)-1*H*-咪唑 (0602-125) (1.0克, 4.8毫摩尔, 1.0当量)的四氢呋喃(25毫升)的溶液中分批加入60%的氢化钠(576毫克, 14.4毫摩尔, 3.0当量)。加完后, 混合物在室温下搅拌1小时, 然后在冰水浴下, 滴加2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基氯(1.2克, 7.2毫摩尔, 1.5当量)的四氢呋喃(2毫升)溶液。加完后, 混合物在室温下搅拌1小时。反应混合物用氯化铵水溶液淬灭, 加入乙酸乙酯萃取, 有机层用盐水洗涤, 减压浓缩。在氮气保护下, 将残留物溶解于无水乙腈, 滴加2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基氯 (40毫克, 0.24毫摩尔, 0.05当量)。反应混合物在80°C下加热6小时。用氨水淬灭反应, 加入乙酸乙酯萃取, 有机相经过水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂为: 石油醚/乙酸乙酯=25/1到10/1)得到黄色油状物4-(4-氟苯基)-2-(甲硫基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑 (1.1克, 收率: 67%)。MS (ES⁺): *m/z* 339 (M+H)⁺。

步骤 20c: 5-溴-4-(4-氟苯基)-2-(甲硫基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑 (5-bromo-4-(4-fluorophenyl)-2-(methylthio)-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1*H*-imidazole) (化合物0604-125)的制备: 氮气保护下, 将4-(4-氟苯基)-2-(甲硫基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑 (0603-125) (1.1克, 3.25毫摩尔, 1.0当量)溶解于20毫升无水乙腈中, 在冰盐浴中冷却, 将*N*-溴代丁二酰亚胺(579毫克, 3.25毫摩尔, 1.0当量)溶解于5毫升乙腈, 在-15°C下滴加到上述溶液中, 在-10°C下搅拌1小时。用亚硫酸氢钠水溶液淬灭反应, 加入乙酸乙酯萃取, 有机层用盐水洗涤, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂为: 石油醚/乙酸乙酯=25/1到10/1)得到黄色油状物5-溴-4-(4-氟苯基)-2-(甲硫基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑 (1.29克, 收率: 94%)。MS (ES⁺): *m/z* 417 (M+H)⁺。

步骤 20d: 4-(4-氟苯基)-2-(甲硫基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5-(三甲基锡基)-1*H*-咪唑 (4-(4-fluorophenyl)-2-(methylthio)-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-5-(trimethylstannyl)-1*H*-imidazole) (化合物0605-125)的制备: 在氮气保护下, 将5-溴-4-(4-氟苯基)-2-(甲硫基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑 (0604-125) (1.0克, 2.4毫摩尔, 1.0当量)溶解于15毫升干燥四氢呋喃中, 反应体系置于干冰-乙醇浴中冷却。在-70°C下, 将1.6*M*正丁基锂正己烷溶液(3.7毫升, 6.0毫摩尔, 2.5当量)滴加到上述混合物中, 在-70°C搅拌30分钟, 将1*M*三甲基氯化锡四氢呋喃溶液滴加到上述混合物中, 在-70°C下搅拌1小时。用氯化铵水溶液淬灭反应, 加入乙酸乙酯/石油醚(1/10)萃取, 有机相经过水和饱和食盐水洗, 减压浓缩, 得到黄色油状物4-(4-氟苯基)-2-(甲硫基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5-(三甲基锡基)-1*H*-咪唑 (1.3克, 粗品)。MS (ES⁺): *m/z* 503 (M+H)⁺。

步骤 20e: 4-碘-2-甲磺酰基嘧啶 (4-iodo-2-(methylsulfonyl)pyrimidine) (化合物0606-125)的制备: 将4-碘-2-甲硫基嘧啶(500毫克, 2.0毫摩尔, 1.0当量)溶解于50毫升二氯甲烷中, 往反应体系中加入间氯过氧苯甲酸(1.0克, 5.0毫摩尔, 2.5当量)。反应混合物在室温下搅拌

两小时，用碳酸氢钠水溶液淬灭反应。分层，有机相经饱和食盐水洗，减压浓缩，残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂为：石油醚/乙酸乙酯=15/1到10/1)得到黄色固体4-碘-2-甲磺酰基咪唑(500毫克，收率：88%)。MS (ES⁺): *m/z* 285 (M+H)⁺。

步骤20f: 4-(4-(4-氟苯基)-2-(甲磺基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)-2-(甲磺酰基)咪唑 (4-(4-(4-fluorophenyl)-2-(methylthio)-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-imidazol-5-yl)-2-(methylsulfonyl)pyrimidine) (化合物0607-125)的制备：在氮气保护下，将4-(4-氟苯基)-2-(甲磺基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5-(三甲基锡基)-1H-咪唑(0605-125) (1.3克，1.7毫摩尔，1.6当量)，4-碘-2-(甲磺酰基)咪唑(0606-125) (300毫克，1.06毫摩尔，1.0当量)和二氯二三苯基膦钨(74毫克，0.11毫摩尔，0.1当量)加入到25毫升干燥甲苯中，反应体系在120°C下搅拌过夜。反应体系冷却至室温，用乙酸乙酯萃取，经饱和食盐水洗，减压浓缩，得到黄色油状物4-(4-(4-氟苯基)-2-(甲磺基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)-2-(甲磺酰基)咪唑 (1.5克，粗品)。MS (ES⁺): *m/z* 495 (M+H)⁺。

步骤20g: 4-(4-(4-氟苯基)-2-(甲磺基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)咪唑-2-胺 (4-(4-(4-fluorophenyl)-2-(methylthio)-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-amine) (化合物0608-125)的制备：在密封罐中，将4-(4-(4-氟苯基)-2-(甲磺基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)-2-(甲磺酰基)咪唑(0607-125) (1.5克，1.7毫摩尔，1.0当量)溶解于25毫升四氢呋喃，加入15毫升氨水，在80°C下搅拌2小时。反应混合物冷却至室温，用乙酸乙酯萃取，经过饱和食盐水，减压浓缩，残留物经硅胶柱层析纯化(洗脱剂：石油醚/乙酸乙酯=5/1至1/1)，得到黄色固体4-(4-(4-氟苯基)-2-(甲磺基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)咪唑-2-胺 (318毫克，收率：43%)。MS (ES⁺): *m/z* 432 (M+H)⁺。

步骤20h: N¹-(2-(二甲基氨基)乙基)-N⁴-(4-(4-(4-氟苯基)-2-(甲磺基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)咪唑-2-基)-5-甲氧基-N¹-甲基-2-硝基苯-1,4-二胺 (N¹-(2-(dimethylamino)ethyl)-N⁴-(4-(4-(4-fluorophenyl)-2-(methylthio)-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)-5-methoxy-N¹-methyl-2-nitrobenzene-1,4-diamine) (化合物0609-125)的制备：在氮气保护下，将4-(4-(4-氟苯基)-2-(甲磺基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)咪唑-2-胺(0608-125) (318毫克，0.72毫摩尔，1.0当量)，N¹-(4-溴-5-甲氧基-2-硝基苯基)-N¹,N²,N²-三甲基乙烷-1,2-二胺(0114-3) (238毫克，0.72毫摩尔，1.0当量)，碳酸铯(703毫克，2.16毫摩尔，3.0当量)，4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽(42毫克，0.072毫摩尔，0.1当量)和三二亚苄基丙酮二钨(33毫克，0.036毫摩尔，0.05当量)加入到30毫升干燥甲苯中，混合物在120°C反应过夜。反应体系冷却至室温，用乙酸乙酯萃取，有机相经饱和食盐水洗，减压浓缩，残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂为：二氯甲烷/甲醇=30/1到15/1)得到黄色固体N¹-(2-(二甲基氨基)乙基)-N⁴-(4-(4-(4-氟苯基)-2-(甲磺基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)咪唑-2-基)-5-甲氧基-N¹-甲基-2-硝基苯-1,4-二胺 (297毫克，收率：60%)。MS (ES⁺): *m/z* 683 (M+H)⁺。

步骤20i: N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-5-((4-(4-(4-氟苯基)-2-(甲磺基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)咪唑-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺 (N-(2-((2-(dimethylamino)ethyl)(methyl)amino)-5-((4-(4-(4-fluorophenyl)-2-(methylthio)-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-4-methoxyphenyl)acrylamide) (化合物0610-125)的制备：将N¹-(2-(二甲基氨基)乙基)-N⁴-(4-(4-(4-氟苯基)-2-(甲磺基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)咪唑-2-基)-5-甲氧基-N¹-甲基-2-硝基苯-1,4-二胺(0609-125) (150毫克，0.22毫摩尔，1.0当量)，铁粉(73毫克，1.32毫摩尔，6.0当量)和氯化铵(94毫克，1.76毫摩尔，8.0当量)加入到20毫升乙醇和4毫升水的混合溶剂中，混合物在90°C下反应1小时。反应体系冷却至室温，经硅藻土过滤，用15毫升稀释滤液。将3-氯丙酰氯(84毫克，0.66毫摩尔，3.0当量)溶解于1毫升四氢呋喃中，滴加到上述混合物体系中，在室温下搅拌15分钟。用二氯甲烷萃取，经饱和食盐水洗，有机相减压浓缩，得到黄

色油状物 3-氯-N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基氨基)-5-((4-(4-(4-氟苯基)-2-(甲硫基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺 (149毫克, 收率: 90%)。MS (ES⁺): *m/z* 743 (M+H)⁺。将上述得到的产物 (149毫克, 0.2毫摩尔, 1.0当量) 和二异丙基乙胺 (3.0毫升, 18.2毫摩尔, 91.0当量) 加入到25毫升乙腈中, 在 85°C下反应过夜。用二氯甲烷稀释反应体系, 用水和饱和食盐水洗, 有机相经无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到黄色固体N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基氨基)-5-((4-(4-(4-氟苯基)-2-(甲硫基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺 (143毫克, 粗品)。MS (ES⁺): *m/z* 707 (M+H)⁺。

步骤20j: N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基氨基)-5-((4-(4-(4-氟苯基)-2-(甲硫基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺 (N-(2-((2-(dimethylamino)ethyl)(methyl)amino)-5-((4-(4-(4-fluorophenyl)-2-(methylthio)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-4-methoxyphenyl)acrylamide) (化合物 125) 的制备: 将 N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基氨基)-5-((4-(4-(4-氟苯基)-2-(甲硫基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺 (0610-125) (143毫克, 0.2毫摩尔, 1.0当量) 溶解于4.5毫升二氯甲烷中, 然后加入1.5毫升三氟乙酸。反应体系在室温下搅拌过夜。薄层色谱指示没有原料。加入水, 滴加2M氢氧化钠水溶液调pH值至14, 分液后, 水相用二氯甲烷萃取两次。所得有机相合并, 经无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物经过薄层色谱纯化 (展开剂为: 二氯甲烷/甲醇=15/1), 得到黄色固体N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基氨基)-5-((4-(4-(4-氟苯基)-2-(甲硫基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺 (78毫克, 收率: 67%)。MS (ES⁺): *m/z* 577 (M+H)⁺; 熔点 74~76°C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 12.01 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.12 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.88 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.62 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 6.37 (dd, *J* = 16.2, 10.5 Hz, 1H), 5.80 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.88 (s, 2H), 2.70 (d, *J* = 8.3 Hz, 6H), 2.27 (s, 8H)。

实施例21: N-(5-((4-(4-(4-氯苯基)-2-(3-羟丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺 (N-(5-((4-(4-(4-chlorophenyl)-2-(3-hydroxypropyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-((2-(dimethylamino)ethyl)(methyl)amino)-4-methoxyphenyl)acrylamide) (化合物 12) 的制备 (按照方案1线路制备)

步骤21a: 2-(4-氯苯基)-2-氧代乙醛(2-(4-chlorophenyl)-2-oxoacetaldehyde) (化合物0105-12) 的制备: 将二氧化硒(934毫克, 8.41毫摩尔, 1.3当量)的二氧六环: 水=10: 1(55毫升)的混合物加热到60°C直至出现澄清溶液。加入1-(4-氯苯基)乙-1-酮 (0104-12) (1.00克, 6.47毫摩尔, 1.0当量), 将反应液回流16小时。冷却到室温后, 将混合物过滤, 减压除去滤液的溶剂得到粗产品2-(4-氯苯基)-2-氧代乙醛, 该产品不需要进一步纯化直接用于下一步。MS (ES⁺): *m/z*=169 (M+H)⁺。

步骤 21b: 4-(4-氯苯基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑 (4-(4-chlorophenyl)-2-(3-((triisopropylsilyl)oxy)propyl)-1H-imidazole) (化合物0106-12)的制备: 向2-(4-氯苯基)-2-氧代乙醛 (0105-12) (981毫克, 5.82毫摩尔, 1.0当量)和4-(三异丙基硅氧基)丁醛 (0103-7) (1.85克, 7.57毫摩尔, 1.3当量) 的甲醇(40毫升)混合物加入乙酸铵(1.35克, 17.5毫摩尔, 3.0当量)。混合物在室温下搅拌2小时。反应液用饱和碳酸氢钠水溶液淬灭, 并搅拌30分钟。加入水和乙酸乙酯萃取, 有机层用盐水洗。减压除去溶剂, 得到棕色油状物4-(4-氯苯基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑, 该产品不需要进一步纯化直接用于下一步。MS (ES⁺): *m/z*=393 (M+H)⁺。

步骤21c: 4-(4-氯苯基)-1-(甲氧基甲基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑 (4-(4-chlorophenyl)-1-(methoxymethyl)-2-(3-((triisopropylsilyl)oxy)propyl)-1H-imidazole) (化合物0107-12)的制备: 氮气保护下, 在冰水浴中, 向4-(4-氯苯基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)

丙基)-1H-咪唑(0106-12)(1.00克, 2.49毫摩尔, 1.0当量)的N,N-二甲基甲酰胺(30毫升)的溶液中分批加入60%的氢化钠(300毫克, 7.46毫摩尔, 3.0当量)。加完后, 混合物在室温下搅拌1小时, 然后在冰水浴下, 滴加溴甲醚(580毫克, 3.49毫摩尔, 1.4当量)的N,N-二甲基甲酰胺(10毫升)溶液。加完后, 混合物在室温下搅拌2小时。反应混合物用氯化铵水溶液淬灭, 并搅拌10分钟。加入水和乙酸乙酯萃取, 有机层用盐水洗涤, 减压浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂为: 石油醚/乙酸乙酯=50/1到8/1)得到黄色油状物4-(4-氯苯基)-1-(甲氧基甲基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑(590毫克, 收率: 54.3%)。MS (ES⁺): m/z=437 (M+H)⁺。

步骤21d: 5-溴-4-(4-氯苯基)-1-(甲氧基甲基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑(5-bromo-4-(4-chlorophenyl)-1-(methoxymethyl)-2-(3-((triisopropylsilyl)oxy)propyl)-1H-imidazole) (化合物0108-12)的制备: 向4-(4-氯苯基)-1-(甲氧基甲基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑(0107-12)(590毫克, 1.35毫摩尔, 1.0当量)的乙腈(15毫升)的溶液中加入N-溴代丁二酰亚胺(253毫克, 1.42毫摩尔, 1.05当量), 混合物在室温下搅拌1小时。反应液用亚硫酸氢钠水溶液淬灭, 并搅拌10分钟。加入水和乙酸乙酯萃取, 有机相层盐水洗涤, 并减压浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂为: 石油醚/乙酸乙酯=100/1到20/1)得到无色油状物5-溴-4-(4-氯苯基)-1-(甲氧基甲基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑(470毫克, 收率: 67.6%)。MS (ES⁺): m/z=515 (M+H)⁺。

步骤21e: 4-(4-(4-氯苯基)-1-(甲氧基甲基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑-5-基)-2-(甲硫基)嘧啶(4-(4-(4-chlorophenyl)-1-(methoxymethyl)-2-(3-((triisopropylsilyl)oxy)propyl)-1H-imidazol-5-yl)-2-(methylthio)pyrimidine) (化合物0111-12)的制备: 氮气保护条件下, 5-溴-4-(4-氯苯基)-1-(甲氧基甲基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑(0108-12)(470毫克, 0.91毫摩尔, 1.0当量), 2-(甲硫基)-4-(三甲基锡烷基)嘧啶(0203-7)(370毫克, 1.27毫摩尔, 1.4当量)和二(三苯基膦)二氯化钯(64毫克, 0.09毫摩尔, 0.1当量)的甲苯(10毫升)混合物回流过夜。冷却到室温后, 反应液过滤, 滤液减压浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂为: 石油醚/乙酸乙酯=20/1到8/1)得无色油状物4-(4-(4-氯苯基)-1-(甲氧基甲基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑-5-基)-2-(甲硫基)嘧啶(325毫克, 收率: 63.6%)。MS (ES⁺): m/z=561 (M+H)⁺。

步骤21f: 4-(4-(4-氯苯基)-1-(甲氧基甲基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑-5-基)-2-(甲基磺酰基)嘧啶(4-(4-(4-chlorophenyl)-1-(methoxymethyl)-2-(3-((triisopropylsilyl)oxy)propyl)-1H-imidazol-5-yl)-2-(methylsulfonyl)pyrimidine) (化合物0112-12)的制备: 向4-(4-(4-氯苯基)-1-(甲氧基甲基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑-5-基)-2-(甲硫基)嘧啶(0111-12)(325毫克, 0.58毫摩尔, 1.0当量)的二氯甲烷(10毫升)溶液加入间氯过氧苯甲酸(200毫克, 1.16毫摩尔, 2.0当量)。混合物在室温下搅拌2小时。反应液用饱和碳酸钾水溶液淬灭, 并搅拌10分钟。分液后, 水相用二氯甲烷萃取, 将合并的有机相减压浓缩, 得到黄色油状物4-(4-(4-氯苯基)-1-(甲氧基甲基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑-5-基)-2-(甲基磺酰基)嘧啶, 该产品不需要进一步纯化直接用于下一步。MS (ES⁺): m/z=593 (M+H)⁺。

步骤21g: 4-(4-(4-氯苯基)-1-(甲氧基甲基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑-5-基)-2-胺(4-(4-(4-chlorophenyl)-1-(methoxymethyl)-2-(3-((triisopropylsilyl)oxy)propyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-amine) (化合物0113-12)的制备: 在闷罐中, 4-(4-(4-氯苯基)-1-(甲氧基甲基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑-5-基)-2-(甲基磺酰基)嘧啶(0112-12)(320毫克, 0.54毫摩尔, 1.0当量)和氨水(10毫升)的四氢呋喃(15毫升)混合物在85℃下搅拌2小时。冷却到室温后, 混合物分液, 有机相减压浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂为: 二氯甲烷/甲醇=100/1到80/1)得黄色油状物4-(4-(4-氯苯基)-1-(甲氧基甲基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-胺(220毫克, 收率: 77.2%)。MS (ES⁺): m/z=530 (M+H)⁺。

步骤21h: N¹-(4-(4-(4-氯苯基)-1-(甲氧基甲基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-

咪唑-5-基)嘧啶-2-基)-N⁴-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-甲氧基-N⁴-甲基-5-硝基苯-1,4-二胺
(N¹-(4-(4-(4-chlorophenyl)-1-(methoxymethyl)-2-(3-((triisopropylsilyl)oxy)propyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)-N⁴-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-methoxy-N⁴-methyl-5-nitrobenzene-1,4-diamine) (化合物0115-12)的制备: 氮气保护下, 4-(4-(4-氯苯基)-1-(甲氧基甲基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-胺 (0113-12) (220毫克, 0.416毫摩尔, 1.0当量),
5 N¹-(4-溴-5-甲氧基-2-硝基苯基)-N¹, N², N²-三甲基乙烷-1,2-二胺 (0114-3) (134毫克, 0.416毫摩尔, 1.0当量), 三(二亚苄基丙酮)二钨(19毫克, 0.02毫摩尔, 0.05当量), 4,5-双二苄基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(22毫克, 0.037毫摩尔, 0.09当量)和碳酸铯(272毫克, 0.832毫摩尔, 2.0当量)的甲苯(15毫升)混合物回流过夜。冷却到室温后, 混合物过滤, 滤液减压浓缩。残留物用
10 硅胶柱层析纯化(洗脱剂为: 二氯甲烷/甲醇=100/1到25/1)得红色固体N¹-(4-(4-(4-氯苯基)-1-(甲氧基甲基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)-N⁴-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-甲氧基-N⁴-甲基-5-硝基苯-1,4-二胺 (220毫克, 收率: 67.9%)。MS (ES⁺): m/z=781 (M+H)⁺。

步骤21i: 3-(4-(4-氯苯基)-5-(2-((4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)氨基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)丙-1-醇
(3-(4-(4-chlorophenyl)-5-(2-((4-((2-(dimethylamino)ethyl)(methyl)amino)-2-methoxy-5-nitrophenyl)amino)pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-yl)propan-1-ol) (化合物0117-12)的制备: 向N¹-(4-(4-(4-氯苯基)-1-(甲氧基甲基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)-N⁴-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-甲氧基-N⁴-甲基-5-硝基苯-1,4-二胺 (0115-12) (220毫克, 0.282毫摩尔, 1.0当量)的甲醇(10毫升)溶液加入浓盐酸(10毫升), 混合物回流过夜。冷却到室温后, 加入2摩尔每升的氢氧化钠调节pH>11。加入水和二氯甲烷萃取, 有机相减压浓缩。得红色固体
20 3-(4-(4-氯苯基)-5-(2-((4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)氨基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)丙-1-醇, 该产品不需要进一步纯化直接用于下一步。MS (ES⁺): m/z=581 (M+H)⁺。

步骤21j: N-(5-((4-(4-(4-氯苯基)-2-(3-羟丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺
(N-(5-((4-(4-(4-chlorophenyl)-2-(3-hydroxypropyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-((2-(dimethylamino)ethyl)(methyl)amino)-4-methoxyphenyl)acrylamide) (化合物12)的制备: 将
30 3-(4-(4-氯苯基)-5-(2-((4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)氨基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)丙-1-醇 (0117-12) (150毫克, 0.258毫摩尔, 1.0当量), 铁粉 (70毫克, 1.29毫摩尔, 5.0当量), 氯化铵 (73毫克, 1.29毫摩尔, 5.0当量)和水(5毫升)的乙醇(15毫升)混合物回流1小时。冷却到室温后, 冰水浴下, 滴加3-氯丙酰氯 (140毫克, 0.8毫摩尔, 3.0当量)的四氢呋喃(5毫升)溶液。滴加完后, 混合物搅拌30分钟。加入水和二氯甲烷, 然后将混合物过滤, 滤液分液。有机相减压浓缩。加入N,N-二异丙基乙胺(1毫升)和乙腈(15毫升), 混合物
35 回流过液。冷却到室温后, 加入水和入乙酸乙酯萃取。有机相减压浓缩。残留物用硅胶薄层层析制备板纯化(洗脱剂为: 二氯甲烷/甲醇=15/1)得黄色固体N-(5-((4-(4-(4-氯苯基)-2-(3-羟丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺(58毫克, 收率: 37.1%)。MS (ES⁺): m/z=605 (M+H)⁺。熔点: 95-103 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.77 (s, 1H), 10.48 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.13 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.75 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.40 (m, 2H), 5.75 (m, 1H), 4.50 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.75 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.22 (m, 2H), 2.90 (s, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.26 (s, 8H), 2.05 (dt, J = 11.5, 5.9 Hz, 2H)。

实施例22: N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-5-((4-(2-(3-羟丙基)-4-(4-甲氧基苯基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺
(N-(2-((2-(dimethylamino)ethyl)(methyl)amino)-5-((4-(2-(3-hydroxypropyl)-4-(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-4-methoxyphenyl)acrylamide) (化合物13)的制

备 (按照方案1线路制备)

步骤22a: 2-(4-甲氧基苯基)-2-氧代乙醛 (2-(4-methoxyphenyl)-2-oxoacetaldehyde) (化合物0105-13)的制备: 将二氧化硒(720毫克, 6.5毫摩尔, 1.3当量)的二氧六环: 水=10: 1(33毫升)的混合物加热到60℃直至出现澄清溶液。加入1-(4-甲氧基苯基)乙-1-酮 (0104-13) (750毫克, 5.0毫摩尔, 1.0当量), 将反应液回流16小时。冷却到室温后, 将混合物过滤, 减压除去滤液的溶剂得到粗产品2-(4-甲氧基苯基)-2-氧代乙醛, 该产品不需要进一步纯化直接用于下一步。MS (ES⁺): m/z=165 (M+H)⁺。

步骤 22b: 4-(4-甲氧基苯基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑 (4-(4-methoxyphenyl)-2-(3-((triisopropylsilyl)oxy)propyl)-1H-imidazole) (化合物0106-13)的制备: 向2-(4-甲氧基苯基)-2-氧代乙醛 (0105-13) (820毫克, 5.0毫摩尔, 1.0当量)和4-(三异丙基硅氧基)丁醛 (0103-7) (1.83克, 7.5毫摩尔, 1.5当量) 的甲醇(40毫升)溶液加入乙酸铵(1.15克, 15.0毫摩尔, 3.0当量)。混合物在室温下搅拌2小时。反应液用饱和碳酸氢钠水溶液淬灭, 并搅拌30分钟。加入水和乙酸乙酯萃取, 有机层用盐水洗。减压除去溶剂, 得到棕色油状物4-(4-甲氧基苯基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑, 该产品不需要进一步纯化直接用于下一步。MS (ES⁺): m/z=389 (M+H)⁺。

步骤22c: 1-(甲氧基甲基)-4-(4-甲氧基苯基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑 (1-(methoxymethyl)-4-(4-methoxyphenyl)-2-(3-((triisopropylsilyl)oxy)propyl)-1H-imidazole) (化合物0107-13)的制备: 氮气保护下, 在冰水浴中, 向4-(4-甲氧基苯基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑 (0106-13) (770毫克, 1.97毫摩尔, 1.0当量)的N,N-二甲基甲酰胺(30毫升)的溶液中分批加入60%的氢化钠(240毫克, 5.92毫摩尔, 3.0当量)。加完后, 混合物在室温下搅拌1小时, 然后在冰水浴下, 滴加溴甲醚(460毫克, 2.76毫摩尔, 1.4当量)的N,N-二甲基甲酰胺(10毫升)溶液。加完后, 混合物在室温下搅拌2小时。反应混合物用氯化铵水溶液淬灭, 并搅拌10分钟。加入水和乙酸乙酯萃取, 有机层用盐水洗涤, 减压浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂为: 石油醚/乙酸乙酯=50/1到8/1)得到黄色油状物1-(甲氧基甲基)-4-(4-甲氧基苯基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑(527毫克, 收率: 61.9%)。MS (ES⁺): m/z=433 (M+H)⁺。

步骤22d: 5-溴-1-(甲氧基甲基)-4-(4-甲氧基苯基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑 (5-bromo-1-(methoxymethyl)-4-(4-methoxyphenyl)-2-(3-((triisopropylsilyl)oxy)propyl)-1H-imidazole) (化合物0108-13)的制备: 向1-(甲氧基甲基)-4-(4-甲氧基苯基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑 (0107-13) (527毫克, 1.22毫摩尔, 1.0当量)的乙腈(15毫升)的溶液中加入N-溴代丁二酰亚胺(228毫克, 1.28毫摩尔, 1.05当量), 混合物在室温下搅拌1小时。反应液用亚硫酸氢钠水溶液淬灭, 并搅拌10分钟。加入水和乙酸乙酯萃取, 有机相层盐水洗涤, 并减压浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂为: 石油醚/乙酸乙酯=100/1到20/1)得到无色油状物5-溴-1-(甲氧基甲基)-4-(4-甲氧基苯基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑(370毫克, 收率: 59.3%)。MS (ES⁺): m/z=511 (M+H)⁺。

步骤22e: 4-(1-(甲氧基甲基)-4-(4-甲氧基苯基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑-5-基)-2-(甲硫基)嘧啶 (4-(1-(methoxymethyl)-4-(4-methoxyphenyl)-2-(3-((triisopropylsilyl)oxy)propyl)-1H-imidazol-5-yl)-2-(methylthio)pyrimidine) (化合物0111-13)的制备: 氮气保护下, 5-溴-1-(甲氧基甲基)-4-(4-甲氧基苯基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑 (0108-13) (370毫克, 0.724毫摩尔, 1.0当量), 2-(甲硫基)-4-(三甲基锡烷基)嘧啶 (0203-7) (296毫克, 1.01毫摩尔, 1.4当量)和二(三苯基膦)氯化钯 (51毫克, 0.07毫摩尔, 0.1当量)的甲苯(10毫升) 混合物加热回流过夜。冷却到室温后, 混合物过滤, 滤液减压浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂为: 石油醚/乙酸乙酯=20/1到8/1)得无色油状物4-(1-(甲氧基甲基)-4-(4-甲氧基苯基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑-5-基)-2-(甲硫基)嘧啶(290毫克, 收率: 71.9%)。MS (ES⁺): m/z=557 (M+H)⁺。

步骤22f: 4-(1-(甲氧基甲基)-4-(4-甲氧基苯基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑-5-基)-2-(甲基磺酰基)嘧啶 (4-(1-(methoxymethyl)-4-(4-methoxyphenyl)-2-(3-((triisopropylsilyl)oxy)propyl)-1H-imidazol-5-yl)-2-(methylsulfonyl)pyrimidine) (化合物0112-13)的制备: 向4-(1-(甲氧基甲基)-4-(4-甲氧基苯基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑-5-基)-2-(甲基磺酰基)嘧啶 (0111-13) (290毫克, 0.521毫摩尔, 1.0当量)的二氯甲烷(10毫升)溶液加入间氯过氧苯甲酸(180毫克, 1.04毫摩尔, 2.0当量)。混合物在室温下搅拌2小时。反应液用饱和碳酸钾水溶液淬灭, 并搅拌10分钟。分液后, 水相用二氯甲烷萃取, 合并的有机相减压浓缩, 得到黄色油状物4-(1-(甲氧基甲基)-4-(4-甲氧基苯基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑-5-基)-2-(甲基磺酰基)嘧啶, 该产品不需要进一步纯化直接用于下一步。MS (ES⁺): m/z=589 (M+H)⁺。

步骤22g: 4-(1-(甲氧基甲基)-4-(4-甲氧基苯基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑-5-基)-2-胺 (4-(1-(methoxymethyl)-4-(4-methoxyphenyl)-2-(3-((triisopropylsilyl)oxy)propyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-amine) (化合物0113-13)的制备: 在闷罐中, 4-(1-(甲氧基甲基)-4-(4-甲氧基苯基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑-5-基)-2-(甲基磺酰基)嘧啶 (0112-13) (300毫克, 0.51毫摩尔, 1.0当量)和氨水(10毫升)的四氢呋喃(15毫升)混合物在85℃下搅拌2小时。冷却到室温后, 混合物分液, 有机相减压浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂为: 二氯甲烷/甲醇=100/1到80/1)得黄色油状物4-(1-(甲氧基甲基)-4-(4-甲氧基苯基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-胺(170毫克, 收率: 63.6%)。MS (ES⁺): m/z=526 (M+H)⁺。

步骤22h: N¹-(2-(二甲氨基)乙基)-5-甲氧基-N⁴-(4-(1-(甲氧基甲基)-4-(4-甲氧基苯基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)-N¹-甲基-2-硝基苯-1,4-二胺 (N¹-(2-(dimethylamino)ethyl)-5-methoxy-N⁴-(4-(1-(methoxymethyl)-4-(4-methoxyphenyl)-2-(3-((triisopropylsilyl)oxy)propyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)-N¹-methyl-2-nitrobenzene-1,4-diamine) (化合物0115-13)的制备: 氮气保护下, 4-(1-(甲氧基甲基)-4-(4-甲氧基苯基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-胺 (0113-13) (170毫克, 0.324毫摩尔, 1.0当量), N¹-(4-溴-5-甲氧基-2-硝基苯基)-N¹, N², N²-三甲基乙烷-1,2-二胺 (0114-3) (104毫克, 0.324毫摩尔, 1.0当量), 三(二亚苄基丙酮)二钯(19毫克, 0.02毫摩尔, 0.05当量), 4,5-双二苄基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(18毫克, 0.03毫摩尔, 0.09当量)和碳酸铯(212毫克, 0.648毫摩尔, 2.0当量)的甲苯(15毫升)混合物回流过夜。冷却到室温后, 混合物过滤, 滤液减压浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂为: 二氯甲烷/甲醇=100/1到25/1)得红色固体N¹-(2-(二甲氨基)乙基)-5-甲氧基-N⁴-(4-(1-(甲氧基甲基)-4-(4-甲氧基苯基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)-N¹-甲基-2-硝基苯-1,4-二胺 (140毫克, 收率: 55.8%)。MS (ES⁺): m/z=777 (M+H)⁺。

步骤22i: 3-(5-(2-((4-((2-(二甲氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)氨基)嘧啶-4-基)-4-(4-甲氧基苯基)-1H-咪唑-2-基)丙-1-醇 (3-(5-(2-((4-((2-(dimethylamino)ethyl)(methyl)amino)-2-methoxy-5-nitrophenyl)amino)pyrimidin-4-yl)-4-(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl)propan-1-ol) (化合物0117-13)的制备: 向N¹-(2-(二甲氨基)乙基)-5-甲氧基-N⁴-(4-(1-(甲氧基甲基)-4-(4-甲氧基苯基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)-N¹-甲基-2-硝基苯-1,4-二胺 (0115-13) (140毫克, 0.18毫摩尔, 1.0当量)的甲醇(10毫升)溶液加入浓盐酸(10毫升), 混合物回流过夜。冷却到室温后, 加入2摩尔每升的氢氧化钠调节pH>11。加入水和二氯甲烷萃取, 有机相减压浓缩得红色固体3-(5-(2-((4-((2-(二甲氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)氨基)嘧啶-4-基)-4-(4-甲氧基苯基)-1H-咪唑-2-基)丙-1-醇, 该产品不需要进一步纯化直接用于下一步。MS (ES⁺): m/z=577 (M+H)⁺。

步骤22j: N-(2-((2-(二甲氨基)乙基)(甲基)氨基)-5-((4-(2-(3-羟丙基)-4-(4-甲氧基苯基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酸酰胺

(N-2-((2-(dimethylamino)ethyl)(methyl)amino)-5-((4-(2-(3-hydroxypropyl)-4-(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-4-methoxyphenyl)acrylamide) (化合物13)的制备: 将3-(5-(2-((4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)氨基)咪唑-4-基)-4-(4-甲氧基苯基)-1H-咪唑-2-基)丙-1-醇(130毫克, 0.225毫摩尔, 1.0当量), 铁粉 (63毫克, 1.13毫摩尔, 5.0当量), 氯化铵 (65毫克, 1.13毫摩尔, 5.0当量)和水(5毫升)的乙醇(15毫升) 混合物回流1小时。冷却到室温后, 冰水浴下, 滴加3-氯丙酰氯 (86毫克, 0.675毫摩尔, 3.0当量)的四氢呋喃(5毫升)溶液。滴加完后, 混合物搅拌30分钟。加入水和二氯甲烷, 然后将混合物过滤, 滤液分液。有机相减压浓缩。加入N,N-二异丙基乙胺(1毫升)和乙腈(15毫升), 混合物回流过夜。冷却到室温后, 加入水和入乙酸乙酯萃取。有机相减压浓缩。残留物用硅胶薄层层析制备板纯化(洗脱剂为: 二氯甲烷/甲醇=15/1)得黄色固体N-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-5-((4-(2-(3-羟丙基)-4-(4-甲氧基苯基)-1H-咪唑-5-基)咪唑-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺(50毫克, 收率: 37.0%)。MS (ES⁺): m/z=601 (M+H)⁺。熔点: 94-101 °C。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.72 (s, 1H), 10.38 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 8.11 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.50 (m, 2H), 6.95 (m, 2H), 6.81 (m, 2H), 6.42 (d, J = 16.0 Hz, 2H), 5.76 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.76 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 2.94 (s, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.32 (s, 8H), 2.05 (m, 2H)。

实施例23: N-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-5-((4-(4-(5-氟苯并呋喃-6-基)-2-(3-羟丙基)-1H-咪唑-5-基)咪唑-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺
(N-2-((2-(dimethylamino)ethyl)(methyl)amino)-5-((4-(4-(5-fluorobenzofuran-6-yl)-2-(3-hydroxypropyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-4-methoxyphenyl)acrylamide) (化合物21)的制备 (按照方案3和4线路制备)

步骤23a: 1-(2-氟-5-羟苯基)乙-1-酮 (1-(2-fluoro-5-hydroxyphenyl)ethan-1-one) (化合物0301-21)的制备: 将溴甲基甲基醚(778 毫克, 6.276 毫摩尔, 1.2 当量)滴加入3-溴-4-氟苯酚(1克, 5.23 毫摩尔, 1 当量)和N,N-二异丙基乙胺(1.01 克, 7.845 毫摩尔, 1.5 当量)的2毫升二氯甲烷溶液。混合物在室温下搅拌16小时。反应用水淬灭。混合物用二氯甲烷萃取。有机相用食盐水洗和硫酸钠干燥。有机相浓缩和硅胶柱层析纯化(洗脱剂为: 石油醚/乙酸乙酯=100/1到20/1)得到透明油状物2-溴-1-氟-4-(甲氧基甲氧基)苯(1.2克, 收率: 97.96%)。MS (ES⁺): m/z=235 (M+H)⁺。氮气保护下, 将上述得到的2-溴-1-氟-4-(甲氧基甲氧基)苯(6克, 25.64毫摩尔, 1.0当量), 三丁基-1-乙氧基乙烯(10克, 28.2毫摩尔, 1.1当量)和四(三苯基膦)钯(297毫克, 0.25毫摩尔, 0.01当量)的甲苯(20毫升)的混合物在125°C下搅拌3小时。冷却到室温后, 加入乙酸乙酯(10毫升)和2M盐酸(10毫升), 混合物在室温下搅拌过夜。分液后, 将有机层减压浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂为: 石油醚/乙酸乙酯=200/1到50/1)得到白色固体1-(2-氟-5-羟苯基)乙-1-酮 (3克, 收率: 75.95%)。MS (ES⁺): m/z=155 (M+H)⁺。

步骤23b: 4-氟-5-(1-羟乙基)-2-碘代苯 4-fluoro-5-(1-hydroxyethyl)-2-iodophenol (化合物0302-21)的制备: 将硼氢化钠(370 毫克, 9.74 毫摩尔, 1.5 当量)加入至1-(2-氟-5-羟苯基)乙-1-酮 (0301-21) (1 克, 6.49 毫摩尔, 1 当量)的10毫升甲醇溶液。混合物在室温下搅拌3小时。反应用水淬灭。混合物用乙酸乙酯萃取。有机相浓缩得到白色固体。白色固体用10毫升醋酸溶解。氮气保护下, 向该溶液中加入N-碘代丁二酰亚胺(2.19克, 9.74毫摩尔, 1.5当量), 混合物在室温下搅拌过夜。将反应液倒入水中, 并搅拌30分钟。将混合物过滤, 然后滤饼用水洗涤并减压干燥得到白色固体4-氟-5-(1-羟乙基)-2-碘代苯 (2.1克, 粗品)。MS (ES⁺): m/z=283 (M+H)⁺。

步骤23c: 1-(5-氟苯并呋喃-6-基)乙-1-酮 1-(5-fluorobenzofuran-6-yl)ethan-1-one (化合物0303-21)的制备: 氮气保护下, 向4-氟-5-(1-羟乙基)-2-碘代苯 (0302-21) (2.1克, 7.47毫摩尔, 1.0当量), 三乙胺 (2.26克, 22.41毫摩尔, 3.0当量), 碘化亚铜 (21毫克, 0.11毫摩尔, 0.015当量)和二(三苯基膦)二氯化钯(154毫克, 0.22毫摩尔, 0.03当量)的四氢呋喃(20毫升)的溶液中加入三甲基乙炔基硅烷(1.46克, 14.94毫摩尔, 2.0当量), 混合物在62°C下搅拌过夜。冷却到室温后, 减压除去溶剂。加入甲醇(20毫升), 二异丙基乙胺(2.89克, 22.41毫摩尔, 3.0当量)

和碘化亚铜(1.4克, 7.47毫摩尔, 1.0当量), 将混合物回流2小时。冷却到室温后, 将混合物倒入水中。加入PE / EA = 2/1的溶液进行萃取, 将有机层减压浓缩。加入四氢呋喃(150毫升)和四丁基氟化铵三水合物(2.35克, 7.47毫摩尔, 1当量), 混合物回流1小时。冷却到室温后, 混合物用水洗, 并减压浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂为: 石油醚/乙酸乙酯=100/1到20/1)得到黄色油状物1-(5-氟苯并呋喃-6-基)乙烷-1-醇 (1.3克, 收率: 96.29%)。MS (ES⁺): m/z=181 (M+H)⁺。将上述得到的1-(5-氟苯并呋喃-6-基)乙烷-1-醇(1.3克, 7.22毫摩尔, 1当量)和二氧化锰(6.28克, 72.2毫摩尔, 10当量)的20毫升二氯甲烷混合物在室温下搅拌24小时。混合物过滤。滤液浓缩得到黄色固体1-(5-氟苯并呋喃-6-基)乙-1-酮 (1.2克, yield: 93.38%)。MS (ES⁺): m/z=179 (M+H)⁺。

步骤23d: 4-(5-氟苯并呋喃-6-基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑 4-(5-fluorobenzofuran-6-yl)-2-(3-((triisopropylsilyl)oxy)propyl)-1H-imidazole (化合物0305-21)的制备: 将二氧化硒(465毫克, 4.19毫摩尔, 1.5当量)的二氧六环: 水=10: 1(11毫升)的混合物加热到60℃直至出现澄清溶液。加入1-(5-氟苯并呋喃-6-基)乙-1-酮 (0303-21) (500毫克, 2.79毫摩尔, 1.0当量), 将反应液回流16小时。冷却到室温后, 将混合物过滤, 减压除去滤液的溶剂得到黄色油状物, 该油状物不需要进一步纯化直接用于下一步。向油状物和4-(三异丙基硅氧基)丁醛 (0103-7) (1克, 4.19毫摩尔, 1.5当量) 的甲醇(10毫升)溶液加入乙酸铵(1克, 13.95毫摩尔, 5.0当量)。混合物在室温下搅拌4小时。反应液用饱和碳酸氢钠水溶液淬灭, 并搅拌30分钟。加入乙酸乙酯萃取, 有机层用盐水洗。减压除去溶剂, 得到黄色油状物4-(5-氟苯并呋喃-6-基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑, 该产品不需要进一步纯化直接用于下一步。MS (ES⁺): m/z=417 (M+H)⁺。

步骤23e: 4-(5-氟苯并呋喃-6-基)-1-(甲氧基甲基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑 (4-(5-fluorobenzofuran-6-yl)-1-(methoxymethyl)-2-(3-((triisopropylsilyl)oxy)propyl)-1H-imidazole) (化合物0401-21)的制备: 氮气保护下, 在冰水浴中, 向4-(5-氟苯并呋喃-6-基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑 (0305-21) (1.16克, 2.79毫摩尔, 1.0当量)的N,N-二甲基甲酰胺(10毫升)的溶液中分批加入60%的氢化钠(223毫克, 5.58毫摩尔, 2.0当量)。加完后, 混合物在室温下搅拌1小时, 然后在冰水浴下, 滴加溴甲醚(0.52克, 4.19毫摩尔, 1.5当量)。加完后, 混合物在室温下搅拌2小时。反应混合物用氯化铵水溶液淬灭, 并搅拌10分钟。加入乙酸乙酯萃取, 有机层用盐水洗涤, 减压浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂为: 石油醚/乙酸乙酯=20/1到8/1)得到黄色油状物4-(5-氟苯并呋喃-6-基)-1-(甲氧基甲基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑 (0.7克, 收率: 54.68%)。MS (ES⁺): m/z=461 (M+H)⁺。

步骤23f: 5-溴-4-(5-氟苯并呋喃-6-基)-1-(甲氧基甲基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑 (5-bromo-4-(5-fluorobenzofuran-6-yl)-1-(methoxymethyl)-2-(3-((triisopropylsilyl)oxy)propyl)-1H-imidazole) (化合物0402-21)的制备: 向4-(5-氟苯并呋喃-6-基)-1-(甲氧基甲基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑 (0401-21) (0.7克, 1.52毫摩尔, 1.0当量)的乙腈(10毫升)的溶液中加入N-溴代丁二酰亚胺(0.27克, 1.52毫摩尔, 1.0当量), 混合物在室温下搅拌1小时。反应液用亚硫酸氢钠水溶液淬灭, 并搅拌10分钟。加入乙酸乙酯萃取, 有机相层盐水洗涤, 并减压浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂为: 石油醚/乙酸乙酯=100/1到20/1)得到黄色油状物5-溴-4-(5-氟苯并呋喃-6-基)-1-(甲氧基甲基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑(0.678克, 收率: 82.81%)。MS (ES⁺): m/z=539 (M+H)⁺。

步骤23g: 4-(4-(5-氟苯并呋喃-6-基)-1-(甲氧基甲基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑-5-基)-2-(甲硫基)嘧啶 (4-(4-(5-fluorobenzofuran-6-yl)-1-(methoxymethyl)-2-(3-((triisopropylsilyl)oxy)propyl)-1H-imidazol-5-yl)-2-(methylthio)pyrimidine) (化合物0403-21)的制备: 氮气保护下, 5-溴-4-(5-氟苯并呋喃-6-基)-1-(甲氧基甲基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑 (0402-21) (0.678克,

1.258毫摩尔, 1.0当量), 2-甲硫基-4-(三甲基锡基)嘧啶 (0203-7) (0.547克, 1.887毫摩尔, 1.5当量)和二(三苯基膦)二氯化钨 (88毫克, 0.125毫摩尔, 0.1当量)的甲苯(10毫升) 混合物回流过夜。冷却到室温后, 混合物过滤, 滤液减压浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂为: 石油醚/乙酸乙酯=20/1到8/1)得黄色油状物4-(4-(5-氟苯并呋喃-6-基)-1-(甲氧基甲基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑-5-基)-2-(甲硫基)嘧啶 (250毫克, 收率: 34.03%)。MS (ES⁺): m/z=585 (M+H)⁺。

步骤23h: 4-(4-(5-氟苯并呋喃-6-基)-1-(甲氧基甲基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑-5-基)-2-(甲基亚磺酰基)嘧啶 (4-(4-(5-fluorobenzofuran-6-yl)-1-(methoxymethyl)-2-(3-((triisopropylsilyl)oxy)propyl)-1H-imidazol-5-yl)-2-(methylsulfinyl)pyrimidine) (化合物0404-21)的制备: 向4-(4-(5-氟苯并呋喃-6-基)-1-(甲氧基甲基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑-5-基)-2-(甲硫基)嘧啶 (0403-21) (250毫克, 0.427毫摩尔, 1.0当量)的二氯甲烷(10毫升)溶液加入间氯过氧苯甲酸 (110毫克, 0.641毫摩尔, 1.5当量)。混合物在室温下搅拌2小时。反应液用饱和碳酸钾水溶液淬灭, 并搅拌10分钟。分液后, 水相用二氯甲烷萃取, 合并的有机相减压浓缩, 得到黄色油状物4-(4-(5-氟苯并呋喃-6-基)-1-(甲氧基甲基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑-5-基)-2-(甲基亚磺酰基)嘧啶, 该产品不需要进一步纯化直接用于下一步。MS (ES⁺): m/z=601 (M+H)⁺。

步骤23i: 4-(4-(5-氟苯并呋喃-6-基)-1-(甲氧基甲基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑-5-基)-2-胺 (4-(4-(5-fluorobenzofuran-6-yl)-1-(methoxymethyl)-2-(3-((triisopropylsilyl)oxy)propyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-amine) (化合物0405-21)的制备: 在闷罐中, 4-(4-(5-氟苯并呋喃-6-基)-1-(甲氧基甲基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑-5-基)-2-(甲基亚磺酰基)嘧啶 (0404-21) (256毫克, 0.427毫摩尔, 1.0当量)和氨水(2毫升)的四氢呋喃(4毫升) 混合物在85 °C下搅拌2小时。冷却到室温后, 混合物分液, 有机相减压浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂为: 二氯甲烷/甲醇=100/1到80/1)得黄色油状物4-(4-(5-氟苯并呋喃-6-基)-1-(甲氧基甲基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-胺(0.2克, 收率: 84.92%)。MS (ES⁺): m/z=554 (M+H)⁺。

步骤23j: N¹-(2-(二甲基氨基)乙基)-N⁴-(4-(4-(5-氟苯并呋喃-6-基)-1-(甲氧基甲基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)-5-甲氧基-N¹-甲基-2-硝基苯-1,4-二胺 (N¹-(2-(dimethylamino)ethyl)-N⁴-(4-(4-(5-fluorobenzofuran-6-yl)-1-(methoxymethyl)-2-(3-((triisopropylsilyl)oxy)propyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)-5-methoxy-N¹-methyl-2-nitrobenzene-1,4-diamine) (化合物0406-21)的制备: 氮气保护下, 4-(4-(5-氟苯并呋喃-6-基)-1-(甲氧基甲基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-胺 (0405-21) (0.2克, 0.36毫摩尔, 1.0当量), N¹-(4-溴-5-甲氧基-2-硝基苯基)-N¹,N²,N²-三甲基乙烷-1,2-二胺 (0114-3) (120毫克, 0.36毫摩尔, 1.0当量), 三(二亚苄基丙酮)二钨 (19毫克, 0.032毫摩尔, 0.05当量), 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(16毫克, 0.018毫摩尔, 0.09当量)和碳酸铯(0.234克, 0.72毫摩尔, 2.0当量)的甲苯(10毫升) 混合物回流过夜。冷却到室温后, 混合物过滤, 滤液减压浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂为: 二氯甲烷/甲醇=100/1到25/1)得红色油状物N¹-(2-(二甲基氨基)乙基)-N⁴-(4-(4-(5-氟苯并呋喃-6-基)-1-(甲氧基甲基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)-5-甲氧基-N¹-甲基-2-硝基苯-1,4-二胺 (275毫克, 收率: 94.82%)。MS (ES⁺): m/z=805 (M+H)⁺。

步骤23k: 3-(5-(2-((4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)氨基)嘧啶-4-基)-4-(5-氟苯并呋喃-6-基)-1H-咪唑-2-基)丙-1-醇 (3-(5-(2-((4-((2-(dimethylamino)ethyl)(methyl)amino)-2-methoxy-5-nitrophenyl)amino)pyrimidin-4-yl)-4-(5-fluorobenzofuran-6-yl)-1H-imidazol-2-yl)propan-1-ol) (化合物0312-21)的制备: 向N¹-(2-(二甲基氨基)乙基)-N⁴-(4-(4-(5-氟苯并呋喃-6-基)-1-(甲氧基甲基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)

基)氧基)丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)-5-甲氧基-N¹-甲基-2-硝基苯-1,4-二胺(0406-21)(275毫克, 0.34毫摩尔, 1.0当量)的甲醇(4毫升)溶液加入6摩尔每升盐酸(1毫升), 混合物回流2小时。冷却到室温后, 加入2摩尔每升的氢氧化钠调节pH>11。加入二氯甲烷萃取, 有机相减压浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂为: 二氯甲烷/甲醇=50/1到20/1)得红色固体

3-(5-(2-((4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)氨基)嘧啶-4-基)-4-(5-氟苯并呋喃-6-基)-1H-咪唑-2-基)丙-1-醇(140毫克, 收率: 67.76%)。MS (ES⁺): m/z=605 (M+H)⁺。
 步骤231: N-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-5-((4-(4-(5-氟苯并呋喃-6-基)-2-(3-羟丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺 N-(2-((2-(dimethylamino)ethyl)(methyl)amino)-5-((4-(4-(5-fluorobenzofuran-6-yl)-2-(3-hydroxypropyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-4-methoxyphenyl)acrylamide (化合物21)的制备: 3-(5-(2-((4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)氨基)嘧啶-4-基)-4-(5-氟苯并呋喃-6-基)-1H-咪唑-2-基)丙-1-醇(0312-21)(140毫克, 0.23毫摩尔, 1.0当量), 铁粉(102毫克, 1.84毫摩尔, 8.0当量), 氯化铵(105毫克, 1.955毫摩尔, 8.5当量)和水(4毫升)的乙醇(20毫升)混合物回流1小时。冷却到室温后, 冰水浴下, 滴加3-氯丙酰氯(73毫克, 0.575毫摩尔, 2.5当量)的四氢呋喃(1毫升)溶液。滴加完后, 混合物搅拌30分钟。加入水和二氯甲烷, 然后将混合物过滤, 滤液分液。有机相减压浓缩。加入N,N-二异丙基乙胺(1毫升)和乙腈(10毫升), 混合物回流过夜。冷却到室温后, 加入水, 加入乙酸乙酯萃取。有机相减压浓缩。残留物用硅胶薄层层析制备板纯化(洗脱剂为: 二氯甲烷/甲醇=12/1)得黄色固体N-(5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-羟丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺(95毫克, 收率: 65.29%)。MS (ES⁺): m/z=629 (M+H)⁺; 熔点89~90℃; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.90 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.10 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.66 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.79 (m, 2H), 6.52 (dd, J = 5.3, 2.0 Hz, 1H), 6.42 (m, 2H), 5.76 (dd, J = 9.2, 2.6 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.76 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 2.72 (d, J = 5.6 Hz, 3H), 2.29 (m, 8H), 2.08 (td, J = 11.4, 5.9 Hz, 2H)。

实施例24: N-(5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-羟丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)环丙基甲酰胺 (N-(5-((4-(4-(benzofuran-6-yl)-2-(3-hydroxypropyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-((2-(dimethylamino)ethyl)(methyl)amino)-4-methoxyphenyl)cyclopropanecarboxamide) (化合物26)的制备 (按照方案4线路制备)

往3-(5-(2-((5-氨基-4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基苯基)氨基)嘧啶-4-基)-4-(苯并呋喃-6-基)-1H-咪唑-2-基)丙-1-醇(0312-19)(50毫克, 0.09毫摩尔, 1.0当量), 环丙基甲酸(12毫克, 0.13毫摩尔, 1.5当量)和三乙胺(27毫克, 0.27毫摩尔, 3.0当量)的N,N-二甲基甲酰胺(5毫升)混合物加入2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(41毫克, 0.11毫摩尔, 1.2当量), 混合物室温下搅拌30分钟。混合物倒入水中, 然后加入乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗、减压浓缩。残留物用硅胶薄层层析制备板纯化(洗脱剂为: 二氯甲烷/甲醇=12/1)得黄色固体N-(5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-羟丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)环丙基甲酰胺(30毫克, 收率: 72.5%)。MS (ES⁺): m/z=625 (M+H)⁺; 熔点78~82℃; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.60 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 8.05 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 6.80 (s, 2H), 6.77 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.80 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 2.91 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.31 (m, 8H), 2.08 (td, J = 11.2, 5.9 Hz, 2H), 1.12 (m, 2H), 0.88 (td, J = 7.0, 4.0 Hz, 3H)。

实施例25: N-(5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-羟丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)-3-甲基丁酰胺 (N-(5-((4-(4-(benzofuran-6-yl)-2-(3-hydroxypropyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-((2-(dimethylamino)ethyl)(methyl)amino)-4-methoxyphenyl)-3-methylbutanamide) (化合物

28)的制备 (按照方案4线路制备)

合成方法如实施例24, 仅是将其中化合物环丙基甲酸替换为3-甲基丁酸 (14毫克, 0.13毫摩尔, 1.5当量), 制备得到黄色固体N-(5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-羟丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)-3-甲基丁酰胺(29毫克, 50.9%)。MS (ES⁺): m/z=641 (M+H)⁺; 熔点62~65℃; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.83 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.07 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.66 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 6.80 (m, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.76 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 2.93 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.29 (m, 11H), 2.08 (td, J = 11.2, 6.0 Hz, 2H), 1.07 (d, J = 6.3 Hz, 6H)。

实施例26: (E)-N-(5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-羟丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺 ((E)-N-(5-((4-(4-(benzofuran-6-yl)-2-(3-hydroxypropyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-((2-(dimethylamino)ethyl)(methyl)amino)-4-methoxyphenyl)-4-(dimethylamino)but-2-enamide) (化合物31)的制备 (按照方案4线路制备)

合成方法如实施例24, 仅是将其中化合物环丙基甲酸替换为(E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酸(22毫克, 0.13毫摩尔, 1.5当量), 制备得到黄色固体(E)-N-(5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-羟丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺(25毫克, 收率: 41.7%)。MS (ES⁺): m/z=668 (M+H)⁺; 熔点64~68℃; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.77 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.05 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 7.13 (dt, J = 15.3, 6.6 Hz, 1H), 6.80 (s, 2H), 6.75 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.76 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.23 (m, 2H), 3.15 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.89 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.31 (t, J = 8.0 Hz, 14H), 2.15 (m, 2H)。

实施例27: N-(5-((4-(4-(苯并[b]噻吩-6-基)-2-(3-羟丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺 (N-(5-((4-(4-(benzo[b]thiophen-6-yl)-2-(3-hydroxypropyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-((2-(dimethylamino)ethyl)(methyl)amino)-4-methoxyphenyl)acrylamide) (化合物38)的制备 (按照方案3和4线路制备)

步骤27a: 1-(苯并[b]噻吩-6-基)乙烷-1-酮 (1-(benzo[b]thiophen-6-yl)ethan-1-one) (化合物0303-38)的制备: 氮气保护下, 将6-溴苯并[b]噻吩 (2.13克, 10.0毫摩尔, 1.0当量), 三丁基-1-乙氧基乙烯(4.33克, 12毫摩尔, 1.2当量)和四(三苯基磷)钼(213毫克, 0.18毫摩尔, 0.02当量)的甲苯(10毫升)的混合物在125℃下搅拌3小时。冷却到室温后, 加入乙酸乙酯(10毫升)和2M盐酸(10毫升), 混合物在室温下搅拌过夜。分液后, 将有机层减压浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂为: 石油醚/乙酸乙酯=200/1到50/1)得到白色固体1-(苯并[b]噻吩-6-基)乙烷-1-酮 (1.37克, 收率: 77.84%)。MS (ES⁺): m/z=177 (M+H)⁺。

步骤27b: 2-(苯并[b]噻吩-6-基)-2-氧代乙醛 (2-(benzo[b]thiophen-6-yl)-2-oxoacetaldehyde) (化合物0304-38)的制备: 将二氧化硒(470毫克, 4.24毫摩尔, 1.5当量)的二氧六环: 水=10: 1(11毫升)的混合物加热到60℃直至出现澄清溶液。加入1-(苯并[b]噻吩-6-基)乙烷-1-酮 (0303-38) (500毫克, 2.82毫摩尔, 1.0当量), 将反应液回流16小时。冷却到室温后, 将固体过滤, 减压除去滤液的溶剂得到粗产品2-(苯并[b]噻吩-6-基)-2-氧代乙醛, 该产品不需要进一步纯化直接用于下一步。

步骤27c: 4-(苯并[b]噻吩-6-基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑 (4-(benzo[b]thiophen-6-yl)-2-(3-((triisopropylsilyl)oxy)propyl)-1H-imidazole) (化合物0305-38)的制备: 向2-(苯并[b]噻吩-6-基)-2-氧代乙醛 (0304-38) (550毫克, 2.82毫摩尔, 1.0当量)和4-(三异丙基硅氧基)丁醛 (0103-7) (1034毫克, 4.24毫摩尔, 1.5当量) 的甲醇(10毫升)溶液加入乙酸铵(1.08克, 14.1毫摩尔, 5.0当量)。混合物在室温下搅拌2小时。反应液用饱和碳酸氢钠水

溶液淬灭, 并搅拌30分钟。加入乙酸乙酯萃取, 有机层用盐水洗。减压除去溶剂, 得到黄色油状物4-(苯并[b]噻吩-6-基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑, 该产品不需要进一步纯化直接用于下一步。MS (ES⁺): m/z=415 (M+H)⁺。

步骤27d: 4-(苯并[b]噻吩-6-基)-1-(甲氧基甲基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑 (4-(benzo[b]thiophen-6-yl)-1-(methoxymethyl)-2-(3-((triisopropylsilyl)oxy)propyl)-1H-imidazole) (化合物0401-38)的制备: 氮气保护下, 在冰水浴中, 向4-(苯并[b]噻吩-6-基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑 (0305-38) (1.167克, 2.82毫摩尔, 1.0当量)的N,N-二甲基甲酰胺(10毫升)的溶液中分批加入60%的氢化钠(170毫克, 4.23毫摩尔, 1.5当量)。加完后, 混合物在室温下搅拌3小时, 然后在冰水浴下, 滴加溴甲基甲基醚(420毫克, 3.38毫摩尔, 1.2当量)。加完后, 混合物在室温下搅拌1小时。反应混合物用氯化铵水溶液淬灭, 并搅拌10分钟。加入乙酸乙酯萃取, 有机层用盐水洗涤, 减压浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂为: 石油醚/乙酸乙酯=20/1到8/1)得到黄色油状物4-(苯并[b]噻吩-6-基)-1-(甲氧基甲基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑(678毫克, 收率: 35.5%)。MS (ES⁺): m/z=459 (M+H)⁺。

步骤27e: 4-(苯并[b]噻吩-6-基)-5-溴-1-(甲氧基甲基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑 (4-(benzo[b]thiophen-6-yl)-5-bromo-1-(methoxymethyl)-2-(3-((triisopropylsilyl)oxy)propyl)-1H-imidazole) (化合物0402-38)的制备: 向4-(苯并[b]噻吩-6-基)-1-(甲氧基甲基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑 (0401-38) (678毫克, 1.48毫摩尔, 1.0当量)的乙腈(10毫升)溶液中加入N-溴代丁二酰亚胺(303毫克, 1.7毫摩尔, 1.15当量), 混合物在室温下搅拌3小时。反应液用亚硫酸氢钠水溶液淬灭, 并搅拌10分钟。加入乙酸乙酯萃取, 有机相层盐水洗涤, 并减压浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂为: 石油醚/乙酸乙酯=100/1到50/1)得到黄色油状物4-(苯并[b]噻吩-6-基)-5-溴-1-(甲氧基甲基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑(461毫克, 收率: 57.86%)。MS (ES⁺): m/z=538 (M+H)⁺。

步骤27f: 4-(4-(苯并[b]噻吩-6-基)-1-(甲氧基甲基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑-5-基)-2-(甲硫基)嘧啶 (4-(4-(benzo[b]thiophen-6-yl)-1-(methoxymethyl)-2-(3-((triisopropylsilyl)oxy)propyl)-1H-imidazol-5-yl)-2-(methylthio)pyrimidine) (化合物0403-38)的制备: 氮气保护下, 4-(苯并[b]噻吩-6-基)-5-溴-1-(甲氧基甲基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑 (0402-38) (461毫克, 0.86毫摩尔, 1.0当量), 2-甲硫基-4-(三甲基锡基)嘧啶 (0203-7) (374毫克, 1.29毫摩尔, 1.5当量)和二(三苯基膦)二氯化钯 (60毫克, 0.086毫摩尔, 0.1当量)的甲苯(10毫升)混合物回流过夜。冷却到室温后, 混合物过滤, 滤液减压浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂为: 石油醚/乙酸乙酯=20/1到8/1)得黄色油状物4-(4-(苯并[b]噻吩-6-基)-1-(甲氧基甲基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑-5-基)-2-(甲硫基)嘧啶(350毫克, 粗品)。MS (ES⁺): m/z=583 (M+H)⁺。

步骤27g: 4-(4-(苯并[b]噻吩-6-基)-1-(甲氧基甲基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑-5-基)-2-(甲基亚磺酰基)嘧啶 (4-(4-(benzo[b]thiophen-6-yl)-1-(methoxymethyl)-2-(3-((triisopropylsilyl)oxy)propyl)-1H-imidazol-5-yl)-2-(methylsulfinyl)pyrimidine) (化合物0404-38)的制备: 向4-(4-(苯并[b]噻吩-6-基)-1-(甲氧基甲基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑-5-基)-2-(甲硫基)嘧啶 (0403-38) (350毫克, 0.6毫摩尔, 1.0当量)的二氯甲烷(10毫升)溶液加入间氯过氧苯甲酸(124毫克, 0.72毫摩尔, 1.2当量)。混合物在室温下搅拌30分钟。反应液用饱和碳酸钾水溶液淬灭, 并搅拌10分钟。分液后, 水相用二氯甲烷萃取, 合并的有机相减压浓缩, 得到黄色油状物4-(4-(苯并[b]噻吩-6-基)-1-(甲氧基甲基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑-5-基)-2-(甲基亚磺酰基)嘧啶, 该产品不需要进一步纯化直接用于下一步。MS (ES⁺): m/z=599 (M+H)⁺。

步骤27h: 4-(4-(苯并[b]噻吩-6-基)-1-(甲氧基甲基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑-5-基)-2-胺

(4-(4-(benzo[b]thiophen-6-yl)-1-(methoxymethyl)-2-(3-((triisopropylsilyl)oxy)propyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-amine) (化合物0405-38)的制备: 在闷罐中, 4-(4-(苯并[b]噻吩-6-基)-1-(甲氧基甲基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑-5-基)-2-(甲基亚磺酰基)嘧啶(0404-38) (362毫克, 0.605毫摩尔, 1.0当量)和氨水(2毫升)的四氢呋喃(4毫升)混合物在85°C下搅拌2小时。冷却到室温后, 混合物分液, 有机相减压浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂为: 二氯甲烷/甲醇=100/1到80/1)得黄色油状物4-(4-(苯并[b]噻吩-6-基)-1-(甲氧基甲基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-胺(300毫克, 收率: 90.09%)。MS (ES⁺): m/z=552 (M+H)⁺。

步骤27i: N¹-(4-(4-(苯并[b]噻吩-6-基)-1-(甲氧基甲基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)-N⁴-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-甲氧基-N⁴-甲基-5-硝基苯-1,4-二胺(N¹-(4-(4-(benzo[b]thiophen-6-yl)-1-(methoxymethyl)-2-(3-((triisopropylsilyl)oxy)propyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)-N⁴-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-methoxy-N⁴-methyl-5-nitrobenzene-1,4-diamine) (化合物0406-38)的制备: 氮气保护下, 4-(4-(苯并[b]噻吩-6-基)-1-(甲氧基甲基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-胺(0405-38) (300毫克, 0.54毫摩尔, 1.0当量), N¹-(4-溴-5-甲氧基-2-硝基苯基)-N¹,N²,N²-三甲基乙烷-1,2-二胺(0114-3) (180毫克, 0.54毫摩尔, 1.0当量), 三(二亚苄基丙酮)二钯(24毫克, 0.027毫摩尔, 0.1当量), 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(28毫克, 0.048毫摩尔, 0.09当量)和碳酸铯(351毫克, 1.08毫摩尔, 2.0当量)的甲苯(10毫升)混合物回流过夜。冷却到室温后, 混合物过滤, 滤液减压浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂为: 二氯甲烷/甲醇=100/1到40/1)得红色固体N¹-(4-(4-(苯并[b]噻吩-6-基)-1-(甲氧基甲基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)-N⁴-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-甲氧基-N⁴-甲基-5-硝基苯-1,4-二胺(250毫克, 收率: 57.26%)。MS (ES⁺): m/z=803 (M+H)⁺。

步骤27j: 3-(4-(苯并[b]噻吩-6-基)-5-(2-((4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)氨基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)丙-1-醇(3-(4-(benzo[b]thiophen-6-yl)-5-(2-((4-((2-(dimethylamino)ethyl)(methyl)amino)-2-methoxy-5-nitrophenyl)amino)pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-yl)propan-1-ol) (化合物0312-38)的制备: 向N¹-(4-(4-(苯并[b]噻吩-6-基)-1-(甲氧基甲基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)-N⁴-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-甲氧基-N⁴-甲基-5-硝基苯-1,4-二胺(0406-38) (250毫克, 0.3毫摩尔, 1.0当量)的甲醇(4毫升)溶液加入6摩尔每升盐酸(4毫升), 混合物60°C搅拌过夜。冷却到室温后, 加入2摩尔每升的氢氧化钠调节pH>11。加入二氯甲烷萃取, 有机相减压浓缩。残留物用薄层层析硅胶制备板纯化(洗脱剂为: 二氯甲烷/甲醇=12/1)得红色固体3-(4-(苯并[b]噻吩-6-基)-5-(2-((4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)氨基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)丙-1-醇(140毫克, 收率: 74.62%)。MS (ES⁺): m/z=603 (M+H)⁺。

步骤27k: N-(5-((4-(4-(苯并[b]噻吩-6-基)-2-(3-羟丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺(N-(5-((4-(4-(benzo[b]thiophen-6-yl)-2-(3-hydroxypropyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-((2-(dimethylamino)ethyl)(methyl)amino)-4-methoxyphenyl)acrylamide) (化合物38)的制备: 3-(4-(苯并[b]噻吩-6-基)-5-(2-((4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)氨基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)丙-1-醇(0312-38) (70毫克, 0.116毫摩尔, 1.0当量), 铁粉(51.6毫克, 0.93毫摩尔, 8.0当量), 氯化铵(52.7毫克, 0.98毫摩尔, 8.5当量)和水(4毫升)的乙醇(20毫升)混合物回流1小时。冷却到室温后, 冰水浴下, 滴加3-氯丙酰氯(36.8毫克, 0.29毫摩尔, 2.5当量)的四氢呋喃(2毫升)溶液。滴加完后, 混合物搅拌30分钟。加入水和二氯甲烷, 然后将混合物过滤, 滤液分液。有机相减压浓缩。加入N,N-二异丙基乙胺(1毫升)和乙腈(10毫升), 混合物回流过夜。冷却到室温后, 加入水, 加入乙酸乙酯萃取。有机相减压浓缩。残留物用薄层层析硅胶制备板纯化(洗脱剂为: 二氯甲烷/甲醇=12/1)得黄色固体N-(5-((4-(4-(苯并[b]噻吩-6-基)-2-(3-羟丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-

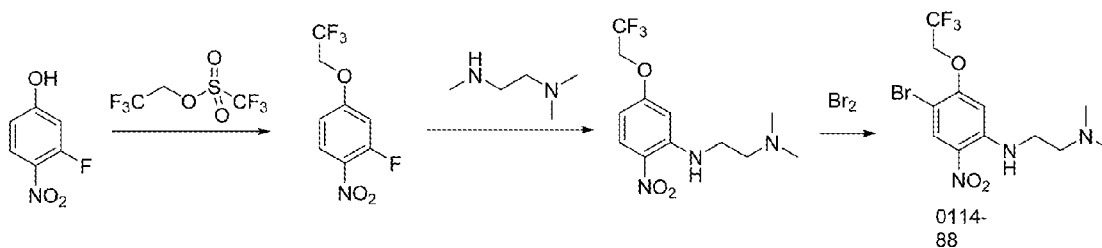
甲氧基苯基)丙烯酰胺 (35毫克, 收率: 48.07%)。MS (ES⁺): m/z=627 (M+H)⁺; 熔点85~86℃; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.79 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 8.09 (dd, J = 14.0, 2.9 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.57 (dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.79 (m, 2H), 6.41 (m, 2H), 5.76 (dd, J = 9.3, 2.4 Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.77 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 2.91 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.28 (s, 8H), 2.08 (td, J = 11.3, 5.9 Hz, 2H)。

实施例28: N-(5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-羟丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)甲磺酰胺 (N-(5-((4-(4-(benzofuran-6-yl)-2-(3-hydroxypropyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-((2-(dimethylamino)ethyl)(methyl)amino)-4-methoxyphenyl)methanesulfonamide) (化合物69)的制备

在0℃下, 往3-(5-(2-((5-氨基-4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基苯基)氨基)嘧啶-4-基)-4-(苯并呋喃-6-基)-1H-咪唑-2-基)丙-1-醇 (0313-26) (50毫克, 0.09毫摩尔, 1.0当量) 和三乙胺 (27毫克, 0.27毫摩尔, 3.0当量)的四氢呋喃(6毫升)混合物中滴加甲磺酰氯(15毫克, 0.13毫摩尔, 1.5当量)的四氢呋喃(0.5毫升)溶液, 混合物搅拌30分钟。加入水, 加入乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗、减压浓缩。残留物用硅胶薄层层析制备板纯化(洗脱剂为: 二氯甲烷/甲醇=12/1)得黄色固体N-(5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-羟丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)甲磺酰胺(10毫克, 收率: 17.5%)。MS (ES⁺): m/z=635 (M+H)⁺; 熔点85~88℃; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.12 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.07 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 6.81 (m, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.78 (m, 2H), 3.11 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.86 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.36 (s, 6H), 2.32 (m, 2H), 2.09 (dd, J = 12.0, 6.3 Hz, 2H)。

实施例29: N-(5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-羟丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)丙烯酰胺 (N-(5-((4-(4-(benzofuran-6-yl)-2-(3-hydroxypropyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-((2-(dimethylamino)ethyl)(methyl)amino)-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)phenyl)acrylamide) (化合物88)的制备 (按照方案4线路制备)

步骤29a: N¹-(4-溴-2-硝基-5-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)-N²,N²-二甲基乙烷-1,2-二胺 (N¹-(4-bromo-2-nitro-5-(2,2,2-trifluoroethoxy)phenyl)-N²,N²-dimethylethane-1,2-diamine) (化合物0114-88)的制备:



氮气保护下, 向3-氟-4-硝基苯酚(314毫克, 2.0毫摩尔, 1.0当量)的乙腈(30毫升)溶液中加入碳酸铯(652毫克, 2.0毫摩尔, 1.0当量)和2,2,2-三氟乙氧基三氟甲磺酸酯 (696毫克, 3.0毫摩尔, 1.5当量), 将反应在85℃搅拌3小时。混合物冷却到室温, 过滤。将滤液浓缩得到黄色油状物2-氟-1-硝基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯 (850毫克, 粗品)。向上述得到的化合物粗品和碳酸钾 (690毫克, 5.0毫摩尔, 2.5当量) 的氮氮二甲基甲酰胺(20毫升)溶液中加入N¹,N¹,N²-三甲基乙烷-1,2-二胺 (265毫克, 2.6毫摩尔, 1.3当量), 混合物在室温下搅拌2小时。混合物用乙酸乙酯和水萃取, 将有机相干燥、浓缩, 经硅胶柱纯化 (洗脱剂为: 石油醚/乙酸乙酯=20/1到5/1) 得到黄色油状物N¹,N¹-二甲基-N²-(2-硝基-5-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)乙烷-1,2-二胺 (600毫克, 收率: 97.7%, 两步)。MS (ES⁺): m/z=308 (M+H)⁺。0℃下, 将溴素 (314毫克, 1.96毫摩尔,

1.05当量)的醋酸(0.5毫升)溶液滴加到上述得到的N¹,N¹-二甲基-N²-(2-硝基-5-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)乙烷-1,2-二胺(600毫克,1.87毫摩尔,1.0当量)的醋酸/水(10毫升/10毫升)的溶液中。加完后,混合物用氢氧化钠固体调节pH至11。反应的固体消失后又重新形成。混合物用二氯甲烷萃取,将有机相干燥、浓缩、硅胶柱纯化(二氯甲烷/甲醇=30/1,含有1%的氨水)得黄色油状物N¹-(4-溴-2-硝基-5-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)-N²,N²-二甲基乙烷-1,2-二胺(444毫克,收率:59.3%)。MS (ES⁺): m/z=386 (M+H)⁺。

步骤29b: N¹-(4-(4-(苯并呋喃-6-基)-1-(甲氧基甲基)-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)-N⁴-(2-(二甲基氨基)乙基)-N⁴-甲基-5-硝基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯-1,4-二胺 (N¹-(4-(4-(benzofuran-6-yl)-1-(methoxymethyl)-2-(3-((triisopropylsilyl)oxy)propyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)-N⁴-(2-(dimethylamino)ethyl)-N⁴-methyl-5-nitro-2-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzene-1,4-diamine) (化合物0406-88)的制备:在氮气保护下,将4-(4-(苯并呋喃-6-基)-1-(甲氧基甲基)-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-胺(0405-19)(100毫克,0.18毫摩尔,1.0当量),N¹-(4-溴-2-硝基-5-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)-N²,N²-二甲基乙烷-1,2-二胺(0114-88)(132毫克,0.33毫摩尔,1.8当量),4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(17毫克,0.03毫摩尔,0.16当量),碳酸铯(293.4毫克,0.9毫摩尔,5.0当量)和三(二亚苄基丙酮)二钼(13.7毫克,0.015毫摩尔,0.08当量)的20毫升甲苯混合物回流18小时。然后将混合物过滤,滤液浓缩并经硅胶柱纯化(二氯甲烷/甲醇=50/1到30/1,含有1%的氨水)得黄色油状物N¹-(4-(4-(苯并呋喃-6-基)-1-(甲氧基甲基)-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)-N⁴-(2-(二甲基氨基)乙基)-N⁴-甲基-5-硝基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯-1,4-二胺(120毫克,收率:78%)。MS (ES⁺): m/z=855 (M+H)⁺。

步骤29c: 3-(4-(苯并呋喃-6-基)-5-(2-((4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-5-硝基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)丙烷-1-醇 (3-(4-(benzofuran-6-yl)-5-(2-((4-((2-(dimethylamino)ethyl)(methyl)amino)-5-nitro-2-(2,2,2-trifluoroethoxy)phenyl)amino)pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-yl)propan-1-ol) (化合物0312-88)的制备:将化合物N¹-(4-(4-(苯并呋喃-6-基)-1-(甲氧基甲基)-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)-N⁴-(2-(二甲基氨基)乙基)-N⁴-甲基-5-硝基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯-1,4-二胺(0406-88)(120毫克,0.14毫摩尔,1.0当量)溶于甲醇(9毫升),加入6M盐酸水溶液(3毫升)。混合物在50℃下搅拌过夜。冷却到室温后,加入2M的氢氧化钠调节pH至12。加入二氯甲烷萃取,有机相减压浓缩,残留物经过硅胶柱(二氯甲烷/甲醇=50/1到20/1,含有1%的氨水),得到黄色液体3-(4-(苯并呋喃-6-基)-5-(2-((4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-5-硝基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)丙烷-1-醇(80毫克,收率:87.2%)。MS (ES⁺): m/z 655 (M+H)⁺。

步骤29d: N-(5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-羟丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)丙烯酰胺 (N-(5-((4-(4-(benzofuran-6-yl)-2-(3-hydroxypropyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-((2-(dimethylamino)ethyl)(methyl)amino)-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)phenyl)acrylamide) (化合物88)的制备:将3-(4-(苯并呋喃-6-基)-5-(2-((4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-5-硝基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)丙烷-1-醇(0312-88)(80毫克,0.122毫摩尔,1.0当量),铁粉(34.2毫克,0.61毫摩尔,5.0当量),氯化铵(36毫克,0.67毫摩尔,5.5当量)的乙醇(20毫升)和水(4毫升)的混合物在85℃搅拌2小时。冷却到0℃后,滴加3-氯丙酰氯(46.5毫克,0.37毫摩尔,3.0当量)的四氢呋喃(1毫升)溶液。20分钟后,加入二氯甲烷和水,混合物过滤。滤液分液,将有机层减压浓缩。加入乙腈(20毫升)和N,N-二异丙基乙胺(2毫升),将混合物在80℃搅拌过夜。冷却到室温后,加入水,加入二氯甲烷萃取。将有机层减压浓缩。残留物用硅胶薄层层析制备板纯化(二氯甲烷/甲醇=10/1)得黄色固体N-(5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-羟丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)丙烯酰胺(30毫克,收率:36.2%)。MS (ES⁺): m/z=679(M+H)⁺; ¹H NMR (500

MHz, CDCl₃) δ 11.77 (s, 1H), 10.55 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.46 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.83 (dd, $J = 15.0, 9.8$ Hz, 3H), 6.41 (m, 2H), 5.79 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 4.42 (m, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.22 (s, 2H), 2.88 (s, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.28 (s, 8H), 2.07 (s, 2H).

实施例30: (*E*)-N-(5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-羟丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丁-2-烯酰胺 ((*E*)-N-(5-((4-(4-(benzofuran-6-yl)-2-(3-hydroxypropyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-((2-(dimethylamino)ethyl)(methyl)amino)-4-methoxyphenyl)but-2-enamide) (化合物90) 的制备 (按照方案4线路制备)

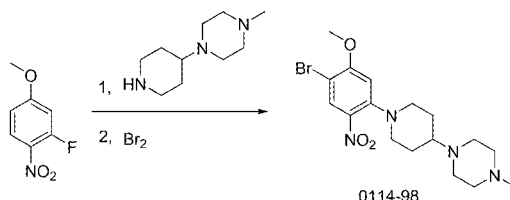
合成方法如实施例24, 仅是将其中化合物环丙基甲酸替换为(*E*)-丁-2-烯酸(12毫克, 0.13毫摩尔, 1.5当量), 制备得到黄色固体(*E*)-N-(5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-羟丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丁-2-烯酰胺(35毫克, 收率: 62.5%)。MS (ES⁺): $m/z=625$ (M+H)⁺; 熔点178~180°C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.79 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 8.07 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.66 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J = 8.0, 1.3$ Hz, 1H), 6.97 (dq, $J = 13.7, 6.8$ Hz, 1H), 6.79 (dd, $J = 6.6, 3.7$ Hz, 3H), 6.09 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.76 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 2.89 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.30 (m, 8H), 2.06 (m, 2H), 1.96 (dd, $J = 6.8, 1.5$ Hz, 3H).

实施例31: N-(5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-羟丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)-3-甲基丁-2-烯酰胺 ((N-(5-((4-(4-(benzofuran-6-yl)-2-(3-hydroxypropyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-((2-(dimethylamino)ethyl)(methyl)amino)-4-methoxyphenyl)-3-methylbut-2-enamide) (化合物91) 的制备 (按照方案4线路制备)

合成方法如实施例24, 仅是将其中化合物环丙基甲酸替换为3-甲基丁-2-烯酸(13毫克, 0.13毫摩尔, 1.5当量), 制备得到黄色固体N-(5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-羟丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)-3-甲基丁-2-烯酰胺(38毫克, 收率: 67.9%)。MS (ES⁺): $m/z=639$ (M+H)⁺; 熔点165~170°C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.77 (s, 1H), 10.13 (d, $J = 22.0$ Hz, 1H), 9.74 (d, $J = 41.7$ Hz, 1H), 8.08 (m, 1H), 7.72 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.64 (ddd, $J = 12.2, 6.2, 3.2$ Hz, 3H), 7.46 (dd, $J = 8.0, 1.3$ Hz, 1H), 6.79 (dd, $J = 5.3, 2.6$ Hz, 3H), 5.90 (s, 1H), 5.02 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.74 (m, 2H), 3.15 (dd, $J = 22.9, 16.5$ Hz, 2H), 2.91 (m, 2H), 2.69 (d, $J = 18.5$ Hz, 3H), 2.29 (m, 8H), 2.16 (m, 3H), 2.00 (dd, $J = 12.5, 5.9$ Hz, 2H), 1.93 (s, 3H).

实施例32: N-(5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-羟丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酸酰胺 ((N-(5-((4-(4-(benzofuran-6-yl)-2-(3-hydroxypropyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-4-methoxy-2-(4-(4-methylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl)phenyl)acrylamide) (化合物98) 的制备 (按照方案4线路制备)

步骤 32a: 1-(1-(4-溴-5-甲氧基-2-硝基苯基)哌啶-4-基)-4-甲基哌嗪 (1-(1-(4-bromo-5-methoxy-2-nitrophenyl)piperidin-4-yl)-4-methylpiperazine) (化合物0114-98) 的制备:



向2-氟-4-甲氧基-1-硝基苯 (342毫克, 2.0毫摩尔, 1.0当量)和碳酸钾 (690毫克, 5.0毫摩尔, 2.5当量) 的氮氮二甲基甲酰胺(30毫升)溶液中加入1-甲基-4-(哌啶-4-基)哌嗪盐酸盐 (464

毫克, 2.1毫摩尔, 1.05当量), 混合物在室温下搅拌4小时。混合物用乙酸乙酯和水萃取, 将有机相干燥、浓缩。将残留物溶于醋酸/水 (20毫升/10毫升), 然后将反应冷却到0℃。在0℃下, 滴加溴素 (336毫克, 2.1毫摩尔, 1.05当量) 的醋酸 (0.5毫升) 溶液。30分钟后, 混合物用氢氧化钠固体调节pH为12。混合物用二氯甲烷萃取, 将有机相干燥、浓缩并经硅胶柱纯化 (二氯甲烷/甲醇=200/1到30/1, 含有1%的氨水) 得黄色固体1-(1-(4-溴-5-甲氧基-2-硝基苯基)哌啶-4-基)-4-甲基哌嗪 (510毫克, 收率: 61.7%)。MS (ES⁺): m/z=413 (M+H)⁺。

步骤32b: 4-(4-(苯并呋喃-6-基)-1-(甲氧基甲基)-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1H-咪唑-5-基)-N-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-硝基苯基)嘧啶-2-胺 (4-(4-(benzofuran-6-yl)-1-(methoxymethyl)-2-(3-((triisopropylsilyl)oxy)propyl)-1H-imidazol-5-yl)-N-(2-methoxy-4-(4-(4-methylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl)-5-nitrophenyl)pyrimidin-2-amine) (化合物0406-98)的制备: 在氮气保护下, 将4-(4-(苯并呋喃-6-基)-1-(甲氧基甲基)-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-胺 (0405-19) (100毫克, 0.18毫摩尔, 1.0当量), 1-(1-(4-溴-5-甲氧基-2-硝基苯基)哌啶-4-基)-4-甲基哌嗪 (0114-98) (77毫克, 0.187毫摩尔, 1.0当量), 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (11毫克, 0.018毫摩尔, 0.1当量), 碳酸铯 (186毫克, 0.57毫摩尔, 3.0当量) 和三(二亚苄基丙酮)二钯 (9.0毫克, 0.009毫摩尔, 0.05当量) 的20毫升甲苯混合物在115℃下搅拌过夜。然后将混合物过滤, 滤液浓缩并经硅胶柱纯化 (二氯甲烷/甲醇=150/1到30/1, 含有1%的氨水) 得黄色油状物4-(4-(苯并呋喃-6-基)-1-(甲氧基甲基)-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1H-咪唑-5-基)-N-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-硝基苯基)嘧啶-2-胺 (150毫克, 收率: 92.4%)。MS (ES⁺): m/z=868 (M+H)⁺。

步骤32c: 3-(4-(苯并呋喃-6-基)-5-(2-((2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-硝基苯基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)丙烷-1-醇 (3-(4-(benzofuran-6-yl)-5-(2-((2-methoxy-4-(4-(4-methylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl)-5-nitrophenyl)amino)pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-yl)propan-1-ol) (化合物0312-98)的制备: 将化合物4-(4-(苯并呋喃-6-基)-1-(甲氧基甲基)-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1H-咪唑-5-基)-N-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-硝基苯基)嘧啶-2-胺 (0406-98) (150毫克, 0.173毫摩尔, 1.0当量) 溶于甲醇 (30毫升), 加入6M盐酸水溶液 (10毫升)。混合物在50℃下搅拌16小时。冷却到室温后, 加入2M的氢氧化钠调节pH至12。加入二氯甲烷萃取, 有机相减压浓缩, 残留物经过硅胶柱 (二氯甲烷/甲醇=50/1到10/1, 含有1%的氨水), 得到黄色液体3-(4-(苯并呋喃-6-基)-5-(2-((2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-硝基苯基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)丙烷-1-醇 (100毫克, 收率: 86.7%)。MS (ES⁺): m/z 668 (M+H)⁺。

步骤32d: 3-(5-(2-((5-氨基-2-甲氧基-4-(4-(4-甲氧基哌嗪-1-yl)哌啶-1-基)苯基)胺基)嘧啶-4-基)-4-(苯并呋喃-6-基)-1H-咪唑-2-基)丙烷-1-醇 (化合物0313-98)的制备: 将3-(4-(苯并呋喃-6-基)-5-(2-((2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-硝基苯基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)丙烷-1-醇 (100毫克, 0.15毫摩尔, 1.0当量), 铁粉 (59毫克, 1.05毫摩尔, 7.0当量), 氯化铵 (64.2毫克, 1.2毫摩尔, 8.0当量) 的乙醇 (20毫升) 和水 (5毫升) 的混合物在78℃搅拌1小时。将反应液冷却到0℃后, 直接用于下一步。MS (ES⁺): m/z 638 (M+H)⁺。

步骤32e: N-(5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-羟丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酸酰胺 (N-(5-((4-(4-(benzofuran-6-yl)-2-(3-hydroxypropyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-4-methoxy-2-(4-(4-methylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl)phenyl)acrylamide) (化合物98)的制备: 0℃下, 滴加3-氯丙酰氯 (57.0毫克, 0.45毫摩尔, 3.0当量) 的四氢呋喃 (1毫升) 溶液到上步反应液中。5分钟后, 加入二氯甲烷和水, 混合物过滤。滤液分液, 将有机层减压浓缩。加入乙腈 (20毫升) 和N,N-二异丙基乙胺 (2毫升), 将混合物回流过夜。冷却到室温后, 加入水, 加入二氯甲烷萃取。将有机层减压浓缩。残留物用硅胶薄层层析制备板纯化 (二氯甲烷/甲醇=10/1) 得黄色固体N-(5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-羟丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酸酰胺 (50毫克, 收率: 48.2%)。MS (ES⁺): m/z=692 (M+H)⁺; 熔

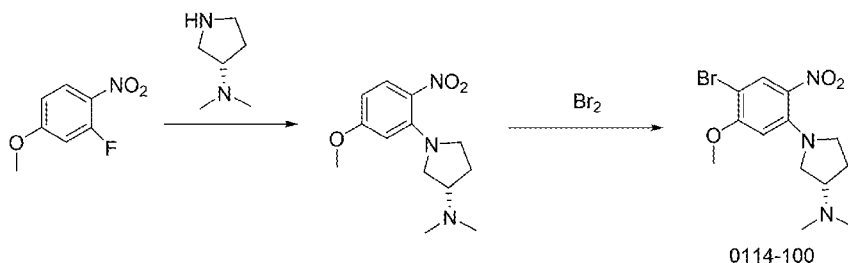
点: 110~115 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 11.62 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.08 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.67 (m, 4H), 7.46 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 6.79 (m, 3H), 6.36 (qd, J = 17.0, 5.7 Hz, 2H), 5.82 (dd, J = 9.4, 2.0 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.77 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 3.05 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 2.74 (m, 6H), 2.52 (s, 4H), 2.34 (m, 4H), 2.08 (m, 4H), 1.66 (m, 2H).

5

实施例33: (S)-N-(5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-羟丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-(3-(二甲氨基)吡咯-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺 ((S)-N-(5-((4-(4-(benzofuran-6-yl)-2-(3-hydroxypropyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-(3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl)-4-methoxyphenyl)acrylamide) (化合物100)的制备 (按照方案4线路制备)

10

步骤 33a: (S)-1-(4-溴-5-甲氧基-2-硝基苯基)-3-二甲氨基吡咯 ((S)-1-(4-bromo-5-methoxy-2-nitrophenyl)-N,N-dimethylpyrrolidin-3-amine) (化合物0114-100)的制备:



15

向2-氟-4-甲氧基-1-硝基苯 (342毫克, 2.0毫摩尔, 1.0当量)和碳酸钾 (690毫克, 5.0毫摩尔, 2.5当量) 的氮氮二甲基甲酰胺(20毫升)溶液中加入(S)-3-二甲氨基吡咯 (296.4毫克, 2.6毫摩尔, 1.3当量), 混合物在室温下搅拌过夜。混合物用乙酸乙酯和水萃取, 将有机相干燥、浓缩得到黄色油状物(S)-1-(5-甲氧基-2-硝基苯基)-3-二甲氨基吡咯(550毫克, 粗品)。MS (ES^+): m/z =266 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。0 °C下, 将溴素 (336毫克, 2.1毫摩尔, 1.05当量) 的醋酸 (0.5毫升) 溶液滴加到上述得到的(S)-1-(5-甲氧基-2-硝基苯基)-3-二甲氨基吡咯 (550毫克, 粗品, 2.0毫摩尔, 1.0当量) 的醋酸/水 (10毫升/10毫升) 的溶液中。加完后, 混合物在0 °C下搅拌30分钟, 并用氢氧化钠固体调节pH至11。混合物用乙酸乙酯萃取, 将有机相干燥、浓缩得黄色固体(S)-1-(4-溴-5-甲氧基-2-硝基苯基)-3-二甲氨基吡咯 (750毫克, 粗品)。MS (ES^+): m/z =344 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

20

25

步骤33b: (S)-N-(5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-羟丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-(3-(二甲氨基)吡咯-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺 ((S)-N-(5-((4-(4-(benzofuran-6-yl)-2-(3-hydroxypropyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-(3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl)-4-methoxyphenyl)acrylamide) (化合物100)的制备: 合成方法如实施例32, 步骤32b至步骤32e, 仅是将步骤32b中的0114-98替换为(S)-1-(4-溴-5-甲氧基-2-硝基苯基)-3-二甲氨基吡咯 (0114-100), 制备得到黄色固体(S)-N-(5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-羟丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-(3-(二甲氨基)吡咯-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺(19毫克, 收率: 20%)。MS (ES^+): m/z =623 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; 熔点: 65~70 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 11.64 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.08 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.65 (m, 3H), 7.47 (dd, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 5.1, 3.3 Hz, 3H), 6.42 (m, 2H), 5.80 (dd, J = 7.4, 4.1 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.77 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 3.11 (dd, J = 13.5, 7.2 Hz, 4H), 2.92 (m, 1H), 2.31 (s, 6H), 2.19 (m, 1H), 2.08 (td, J = 11.3, 5.9 Hz, 2H), 1.98 (m, 1H)。

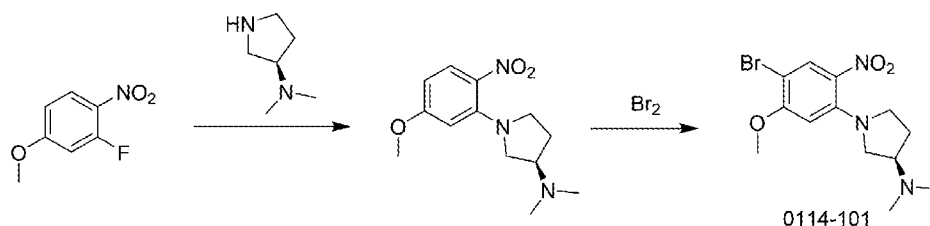
35

实施例34: (R)-N-(5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-羟丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-(3-(二甲氨基)吡咯-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺 ((R)-N-(5-((4-(4-(benzofuran-6-yl)-2-(3-hydroxypropyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-(3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl)-4-methoxyphenyl)acrylamide) (化合物101)的制备

40

(按照方案4线路制备)

步骤 34a: (R)-1-(4-溴-5-甲氧基-2-硝基苯基)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺
(*(R)*-1-(4-bromo-5-methoxy-2-nitrophenyl)-N,N-dimethylpyrrolidin-3-amine) (化合物0114-101) 的制备:

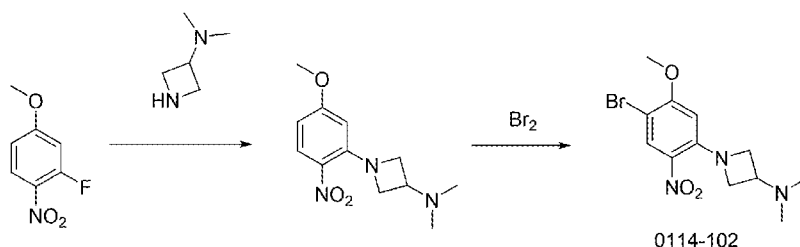


向2-氟-4-甲氧基-1-硝基苯 (200毫克, 1.169毫摩尔, 1.0当量)和碳酸钾(403毫克, 2.92毫摩尔, 2.5当量)的N,N-二甲基甲酰胺(10毫升)溶液中加入(R)-N,N-二甲基吡咯烷基-3-胺(146毫克, 1.286毫摩尔, 1.1当量), 混合物在室温下搅拌过夜。混合物用乙酸乙酯和水萃取, 将有机相用食盐水洗涤、干燥、浓缩得到黄色油状物(R)-1-(5-甲氧基-2-硝基苯基)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺(310毫克, 粗品)。MS (ES⁺): m/z=266 (M+H)⁺。0℃下, 将溴素(197毫克, 1.22毫摩尔, 1.05当量)的醋酸(0.5毫升)溶液滴加到上述得到的(R)-1-(5-甲氧基-2-硝基苯基)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺(310毫克, 1.169毫摩尔, 1.0当量)的醋酸/水(10毫升/10毫升)的溶液中。加完后, 混合物用氢氧化钠固体调节pH至11。混合物用二氯甲烷萃取, 将有机相干燥、浓缩得黄色油状物(R)-1-(4-溴-5-甲氧基-2-硝基苯基)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺(400毫克, 粗品)。MS (ES⁺): m/z=344 (M+H)⁺。

步骤34b: (R)-N-(5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-羟丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-(3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酸酰胺
(*(R)*-N-(5-((4-(4-(benzofuran-6-yl)-2-(3-hydroxypropyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-(3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl)-4-methoxyphenyl)acrylamide) (化合物101)的制备: 合成方法如实施例32, 步骤32b至步骤32e, 仅是将步骤32b中的0114-98替换为(R)-1-(4-溴-5-甲氧基-2-硝基苯基)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺 (0114-101), 制备得到黄色固体(R)-N-(5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-羟丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-(3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酸酰胺(8毫克, 收率: 17.3%)。MS (ES⁺): m/z=623(M+H)⁺; 熔点: 165~173℃。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.63 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.06 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 36.6, 20.5 Hz, 4H), 7.45 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.80 (m, 3H), 6.43 (m, 2H), 5.79 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.76 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 3.09 (dd, J = 16.0, 8.6 Hz, 4H), 2.94 (s, 1H), 2.32 (s, 6H), 2.05 (dd, J = 23.6, 17.7 Hz, 4H)。

实施例35: N-(5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-羟丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-(3-(二甲氨基)氮杂环丁烷-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酸酰胺
N-(5-((4-(4-(benzofuran-6-yl)-2-(3-hydroxypropyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-(3-(dimethylamino)azetidin-1-yl)-4-methoxyphenyl)acrylamide (化合物102)的制备 (按照方案4线路制备)

步骤 35a: 1-(4-溴-5-甲氧基-2-硝基苯基)-3-二甲氨基氮杂环丁烷
(1-(4-bromo-5-methoxy-2-nitrophenyl)-N,N-dimethylazetidin-3-amine) (化合物0114-102)的制备:

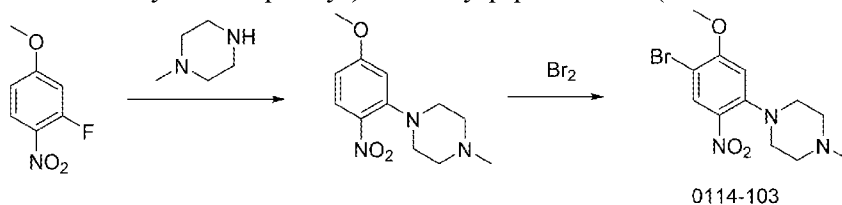


向2-氟-4-甲氧基-1-硝基苯 (170毫克, 1.0毫摩尔, 1.0当量)和碳酸钾 (483毫克, 3.5毫摩尔, 3.5当量) 的氮氮二甲基甲酰胺(20毫升)溶液中加入N,N-二甲基氮杂环丁烷-3-胺盐酸盐 (150毫克, 1.1毫摩尔, 1.1当量), 混合物在室温下搅拌过夜。混合物用乙酸乙酯和水萃取, 将有机相干燥、浓缩得到黄色油状物1-(5-甲氧基-2-硝基苯基)-3-二甲胺基氮杂环丁烷 (400毫克, 粗品)。MS (ES⁺): m/z=252 (M+H)⁺。0℃下, 将溴素 (168毫克, 1.05毫摩尔, 1.05当量) 的醋酸 (0.5毫升) 溶液滴加到上述得到的1-(5-甲氧基-2-硝基苯基)-3-二甲胺基氮杂环丁烷 (400毫克, 粗品, 1.0毫摩尔, 1.0当量) 的醋酸/水 (10毫升/10毫升) 的溶液中。加完后, 混合物在0℃下搅拌30分钟, 并用氢氧化钠固体调节pH至11。混合物用乙酸乙酯萃取, 将有机相干燥、浓缩得黄色固体1-(4-溴-5-甲氧基-2-硝基苯基)-3-二甲胺基氮杂环丁烷 (250毫克, 粗品)。MS (ES⁺): m/z=330 (M+H)⁺。

步骤35b: N-(5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-羟丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-(3-(二甲胺基)氮杂环丁烷-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺 (N-(5-((4-(4-(benzofuran-6-yl)-2-(3-hydroxypropyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-(3-(dimethylamino)azetidin-1-yl)-4-methoxyphenyl)acrylamide) (化合物102)的制备: 合成方法如实施例32, 步骤32b至步骤32e, 仅是将步骤32b中的0114-98替换为1-(4-溴-5-甲氧基-2-硝基苯基)-3-二甲胺基氮杂环丁烷 (0114-102), 制备得到黄色固体N-(5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-羟丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-(3-(二甲胺基)氮杂环丁烷-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺(10毫克, 收率: 16.5%)。MS (ES⁺): m/z=609(M+H)⁺; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.54 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.05 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.65 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.45 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.40 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 5.81 (dd, J = 8.7, 2.8 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.86 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.76 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.22 (m, 2H), 3.13 (p, J = 6.3 Hz, 1H), 2.21 (s, 6H), 2.08 (m, 2H)。

实施例36: N-(5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-羟丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-(甲氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺 (N-(5-((4-(4-(benzofuran-6-yl)-2-(3-hydroxypropyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-4-methoxy-2-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)acrylamide) (化合物103)的制备 (按照方案4线路制备)

步骤 36a: 1-(4-溴-5-甲氧基-2-硝基苯基)-4-甲基哌嗪 (1-(4-bromo-5-methoxy-2-nitrophenyl)-4-methylpiperazine) (化合物0114-103)的制备:



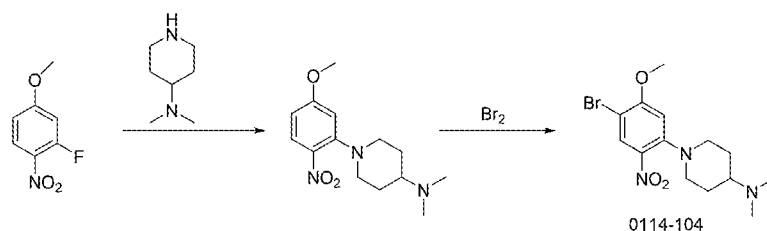
向2-氟-4-甲氧基-1-硝基苯 (513毫克, 3.0毫摩尔, 1.0当量)和碳酸钾 (1.04克, 7.5毫摩尔, 2.5当量) 的氮氮二甲基甲酰胺(20毫升)溶液中加入1-甲基哌嗪 (390毫克, 3.9毫摩尔, 1.3当量), 混合物在室温下搅拌过夜。混合物用乙酸乙酯和水萃取, 将有机相干燥、浓缩得到黄色油状物1-(5-甲氧基-2-硝基苯基)-4-甲基哌嗪 (800毫克, 粗品)。MS (ES⁺): m/z=252 (M+H)⁺。0℃下, 将溴素 (504毫克, 3.15毫摩尔, 1.05当量) 的醋酸 (0.5毫升) 溶液滴加到上述得到的1-(5-甲氧基-2-硝基苯基)-4-甲基哌嗪 (800毫克, 粗品, 3.0毫摩尔, 1.0当量) 的醋酸/水 (10毫升/10毫升) 的溶液中。加完后, 混合物用氢氧化钠固体调节pH至11。混合物用二氯甲烷萃取, 将有机相干燥、浓缩得黄色油状物1-(4-溴-5-甲氧基-2-硝基苯基)-4-甲基哌嗪 (1.23克, 粗品)。MS (ES⁺): m/z=330 (M+H)⁺。

步骤36b: N-(5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-羟丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-(甲氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺

(N-(5-((4-(4-(benzofuran-6-yl)-2-(3-hydroxypropyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-4-methoxy-2-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)acrylamide) (化合物103)的制备: 合成方法如实施例32, 步骤32b至步骤32e, 仅是将步骤32b中的0114-98替换为1-(4-溴-5-甲氧基-2-硝基苯基)-4-甲基哌嗪 (0114-103), 制备得到黄色固体N-(5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-羟丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-(甲氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺(60毫克, 收率: 82.2%)。MS (ES⁺): m/z=609(M+H)⁺; 熔点: 85~90 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.56 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.01 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 7.58 (dd, J = 19.2, 5.1 Hz, 2H), 7.39 (dd, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 5.3, 3.4 Hz, 3H), 6.31 (m, 2H), 5.76 (dd, J = 9.1, 2.2 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.69 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 2.85 (d, J = 3.9 Hz, 4H), 2.55 (s, 3H), 2.33 (s, 4H), 2.00 (m, 2H)。

实施例37: N-(5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-羟丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺 (N-(5-((4-(4-(benzofuran-6-yl)-2-(3-hydroxypropyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)-4-methoxyphenyl)acrylamide) (化合物104)的制备 (按照方案4线路制备)

步骤 37a: 1-(4-溴-5-甲氧基-2-硝基苯基)-N,N-二甲基哌啶-4-胺 (1-(4-bromo-5-methoxy-2-nitrophenyl)-N,N-dimethylpiperidin-4-amine) (化合物0114-104)的制备:

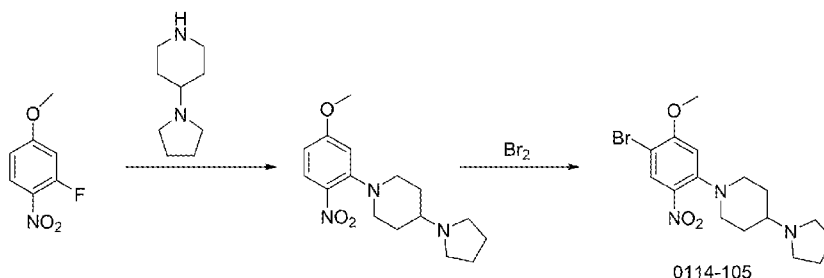


向2-氟-4-甲氧基-1-硝基苯(340毫克, 2毫摩尔, 1.0当量), 碳酸钾(690毫克, 5毫摩尔, 2.5当量)的N,N-二甲基甲酰胺(10毫升)混合物中加入N,N-二甲基哌啶-4-胺(308毫克, 2.4毫摩尔, 1.2当量), 混合物在室温下搅拌1小时。反应液用乙酸乙酯和水萃取, 将有机相减压浓缩, 所得残留物不经过进一步纯化, 直接用于下一步。MS (ES⁺): m/z 280 (M+H)⁺。将上述得到的1-(5-甲氧基-2-硝基苯基)-N,N-二甲基哌啶-4-胺的粗产品溶解于乙酸(10毫升)和水(10毫升)的混合溶液中, 然后滴加溴素(336毫克, 2.1毫摩尔, 1.05当量)的0.5毫升乙酸溶液。混合物在室温下搅拌30分钟。加入2M的氢氧化钠水溶液调节pH至12, 然后加入二氯甲烷萃取, 将有机相减压浓缩。残留物经过硅胶柱层析纯化(洗脱剂为: 二氯甲烷/甲醇=150/1到15/1), 得到黄色油状物1-(4-溴-5-甲氧基-2-硝基苯基)-N,N-二甲基哌啶-4-胺(540毫克, 收率: 76%)。MS (ES⁺): m/z 358 (M+H)⁺。

步骤37b: N-(5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-羟丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺 (N-(5-((4-(4-(benzofuran-6-yl)-2-(3-hydroxypropyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)-4-methoxyphenyl)acrylamide) (化合物104)的制备: 合成方法如实施例32, 步骤32b至步骤32e, 仅是将步骤32b中的0114-98替换为1-(4-溴-5-甲氧基-2-硝基苯基)-N,N-二甲基哌啶-4-胺(0114-104), 制备得到黄色固体N-(5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-羟丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺 (30毫克, 收率: 40%)。MS (ES⁺): m/z 637 (M+H)⁺; 熔点: 105~110 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.63 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.08 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.67 (m, 4H), 7.46 (dd, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 6.79 (m, 3H), 6.36 (m, 2H), 5.82 (dd, J = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 3.77 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 3.05 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 2.75 (dd, J = 11.7, 9.9 Hz, 2H), 2.35 (d, J = 12.4 Hz, 6H), 2.25 (m, 1H), 2.08 (m, 4H), 1.59 (m, 2H)。

实施例38: N-(5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-羟丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-(4-(吡咯烷基-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺
N-(5-((4-(4-(benzofuran-6-yl)-2-(3-hydroxypropyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-(4-(pyrrolidin-1-yl)piperidin-1-yl)-4-methoxyphenyl)acrylamide (化合物105)的制备 (按照方案4线路制备)

步骤 38a: 1-(4-溴-5-甲氧基-2-硝基苯基)-4-(吡咯烷-1-基)哌啶 (1-(4-bromo-5-methoxy-2-nitrophenyl)-4-(pyrrolidine-1-yl)piperidine) (化合物7-277-2)的制备:



向2-氟-4-甲氧基-1-硝基苯(340毫克, 2毫摩尔, 1.0当量), 碳酸钾(690毫克, 5毫摩尔, 2.5当量)的N,N-二甲基甲酰胺(10毫升)混合物中加入4-(吡咯烷-1-基)哌啶(370毫克, 2.4毫摩尔, 1.2当量), 混合物在室温下搅拌1小时。反应液用乙酸乙酯和水萃取, 有机相减压浓缩, 所得残留物不经过进一步纯化, 直接用于下一步。MS (ES⁺): *m/z* 306 (M+H)⁺。将上述得到的1-(5-甲氧基-2-硝基苯基)-4-(吡咯烷-1-基)哌啶溶解于乙酸(10毫升)和水(10毫升)的混合溶液中, 滴加溴素(336毫克, 2.1毫摩尔, 1.05当量)的0.5毫升乙酸溶液。混合物在室温下搅拌30分钟。加入2M的氢氧化钠水溶液调节pH至12, 然后加入二氯甲烷萃取。将有机相减压浓缩, 残留物经过硅胶柱层析纯化(洗脱剂为: 二氯甲烷/甲醇=150/1到15/1), 得到黄色油状物1-(4-溴-5-甲氧基-2-硝基苯基)-4-(吡咯烷-1-基)哌啶(470毫克, 收率: 61%)。MS (ES⁺): *m/z* 384 (M+H)⁺。

步骤38b: N-(5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-羟丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-(4-(吡咯烷基-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺
(N-(5-((4-(4-(benzofuran-6-yl)-2-(3-hydroxypropyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-(4-(pyrrolidin-1-yl)piperidin-1-yl)-4-methoxyphenyl)acrylamide) (化合物105)的制备: 合成方法如实施例32, 步骤32b至步骤32e, 仅是将步骤32b中的0114-98替换为1-(4-溴-5-甲氧基-2-硝基苯基)-4-(吡咯烷-1-基)哌啶(0114-105), 制备得到黄色固体N-(5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-羟丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-(4-(吡咯烷基-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺(38毫克, 收率: 43%)。MS (ES⁺): *m/z* 663 (M+H)⁺; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.63 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.66 (m, 4H), 7.46 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.78 (m, 3H), 6.34 (qd, *J* = 17.0, 5.6 Hz, 2H), 5.80 (dd, *J* = 9.5, 1.8 Hz, 1H), 3.89 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 3.75 (dd, *J* = 10.8, 5.3 Hz, 2H), 3.23 (m, 2H), 3.01 (d, *J* = 11.9 Hz, 2H), 2.76 (t, *J* = 11.1 Hz, 2H), 2.62 (d, *J* = 16.4 Hz, 4H), 2.11 (m, 5H), 1.74 (dd, *J* = 20.5, 9.7 Hz, 6H)。

实施例39: N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基氨基)-5-((4-(2-(3-羟丙基)-4-(萘-2-基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺
(N-(2-((2-(dimethylamino)ethyl)(methyl)amino)-5-((4-(2-(3-hydroxypropyl)-4-(naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-4-methoxyphenyl)acrylamide) (化合物111)的制备 (按照方案7线路制备)

步骤39a: 2-(萘-2-基)-2-氧代乙醛(2-(naphthalen-2-yl)-2-oxoacetaldehyde)(化合物0702-111)的制备: 将二氧化硒(1.1克, 9.88毫摩尔, 1.4当量)的二氧六环: 水=10: 1(44毫升)的混合物加热到60℃直至出现澄清溶液。加入1-(萘-2-基)乙-1-酮(1.20克, 7.05毫摩尔, 1.0当量), 将反应液回流16小时。冷却到室温后, 将混合物过滤, 减压除去滤液的溶剂得到粗产品2-(萘-2-基)-2-氧代乙醛, 该产品不需要进一步纯化直接用于下一步。MS (ES⁺): *m/z*=185 (M+H)⁺。

步骤 39b: 4-(萘-2-基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑

(4-(naphthalen-2-yl)-2-(3-((triisopropylsilyl)oxy)propyl)-1H-imidazole) (化合物0703-111)的制备: 向2-(萘-2-基)-2-氧代乙醛(0702-111)(1.29克, 7.05毫摩尔, 1.0当量)和4-(三异丙基硅烷基)丁醛(0103-7)(2.4克, 9.87毫摩尔, 1.3当量)的甲醇(80毫升)溶液加入乙酸铵(1.63克, 21.1毫摩尔, 3.0当量)。混合物在室温下搅拌2小时。反应液用饱和碳酸氢钠水溶液淬灭, 并搅拌30分钟。加入水和乙酸乙酯萃取, 有机层用盐水洗。减压除去溶剂, 得到棕色油状物4-(萘-2-基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑, 该产品不需要进一步纯化直接用于下一步。MS (ES⁺): m/z=409 (M+H)⁺。

步骤39c: 1-(甲氧基甲基)-4-(萘-2-基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑(1-(methoxymethyl)-4-(naphthalen-2-yl)-2-(3-((triisopropylsilyl)oxy)propyl)-1H-imidazole) (化合物0704-111)的制备: 氮气保护下, 在冰水浴中, 向4-(萘-2-基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑(0703-111)(2.88克, 7.05毫摩尔, 1.0当量)的N,N-二甲基甲酰胺(50毫升)的溶液中分批加入60%的氢化钠(846毫克, 21.1毫摩尔, 3.0当量)。加完后, 混合物在室温下搅拌1小时, 然后在冰水浴下, 滴加溴甲醚(1.63克, 9.87毫摩尔, 1.4当量)的N,N-二甲基甲酰胺(10毫升)溶液。加完后, 混合物在室温下搅拌2小时。反应混合物用氯化铵水溶液淬灭, 并搅拌10分钟。加入水和乙酸乙酯萃取, 有机层用盐水洗涤, 减压浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂为: 石油醚/乙酸乙酯=50/1到8/1)得到黄色油状物1-(甲氧基甲基)-4-(萘-2-基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑(890毫克, 收率: 28.2%)。MS (ES⁺): m/z=453 (M+H)⁺。

步骤39d: 5-溴-1-(甲氧基甲基)-4-(萘-2-基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑(5-bromo-1-(methoxymethyl)-4-(naphthalen-2-yl)-2-(3-((triisopropylsilyl)oxy)propyl)-1H-imidazole) (化合物0705-111)的制备: 向1-(甲氧基甲基)-4-(萘-2-基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑(0704-111)(890毫克, 1.846毫摩尔, 1.0当量)的乙腈(15毫升)的溶液中加入N-溴代丁二酰亚胺(345毫克, 1.938毫摩尔, 1.05当量), 混合物在室温下搅拌1小时。反应液用亚硫酸氢钠水溶液淬灭, 并搅拌10分钟。加入水和乙酸乙酯萃取, 有机相层盐水洗涤, 并减压浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂为: 石油醚/乙酸乙酯=100/1到20/1)得到无色油状物5-溴-1-(甲氧基甲基)-4-(萘-2-基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑(440毫克, 收率: 44.9%)。MS (ES⁺): m/z=531 (M+H)⁺。

步骤39e: 4-(1-(甲氧基甲基)-4-(萘-2-基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑-5-基)-2-(甲硫基)嘧啶(4-(1-(methoxymethyl)-4-(naphthalen-2-yl)-2-(3-((triisopropylsilyl)oxy)propyl)-1H-imidazol-5-yl)-2-(methylthio)pyrimidine) (化合物0706-111)的制备: 氮气保护下, 5-溴-1-(甲氧基甲基)-4-(萘-2-基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑(0705-111)(440毫克, 0.843毫摩尔, 1.0当量), 2-(甲硫基)-4-(三甲基锡烷基)嘧啶(0203-7)(343毫克, 1.18毫摩尔, 1.4当量)和二(三苯基膦)二氯化钯(60毫克, 0.084毫摩尔, 0.1当量)的甲苯(15毫升)混合物加热回流过夜。冷却到室温后, 化合物过滤, 滤液减压浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂为: 石油醚/乙酸乙酯=20/1到8/1)得无色油状物4-(1-(甲氧基甲基)-4-(萘-2-基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑-5-基)-2-(甲硫基)嘧啶(360毫克, 收率: 74.0%)。MS (ES⁺): m/z=577 (M+H)⁺。

步骤39f: 4-(1-(甲氧基甲基)-4-(萘-2-基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑-5-基)-2-(甲磺酰基)嘧啶(4-(1-(methoxymethyl)-4-(naphthalen-2-yl)-2-(3-((triisopropylsilyl)oxy)propyl)-1H-imidazol-5-yl)-2-(methylsulfonyl)pyrimidine) (化合物0707-111)的制备: 向4-(1-(甲氧基甲基)-4-(萘-2-基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑-5-基)-2-(甲硫基)嘧啶(0706-111)(360毫克, 0.625毫摩尔, 1.0当量)的二氯甲烷(10毫升)溶液加入间氯过氧苯甲酸(216毫克, 1.25毫摩尔, 2.0当量)。混合物在室温下搅拌2小时。反应液用碳酸钾水溶液淬灭, 并搅拌10分钟。分液后, 水相用二氯甲烷萃取, 合并的有机相减压浓缩, 得到黄色油状物4-(1-(甲氧基甲基)-4-(萘-2-基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑-5-基)-2-(甲磺酰基)嘧啶, 该产品不需要进

一步纯化直接用于下一步。MS (ES⁺): m/z=609 (M+H)⁺.

步骤39g: 4-(1-(甲氧基甲基)-4-(萘-2-基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-胺 (4-(1-(methoxymethyl)-4-(naphthalen-2-yl)-2-(3-((triisopropylsilyl)oxy)propyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-amine) (化合物0708-111)的制备: 在闷罐中, 4-(1-(甲氧基甲基)-4-(萘-2-基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑-5-基)-2-(甲基磺酰基)嘧啶 (0707-111) (320毫克, 0.52毫摩尔, 1.0当量)和氨水(10毫升)的四氢呋喃(15毫升)混合物在85℃下搅拌2小时。冷却到室温后, 混合物分液, 有机相减压浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂为: 二氯甲烷/甲醇=100/1到80/1)得黄色油状物4-(1-(甲氧基甲基)-4-(萘-2-基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-胺(240毫克, 收率: 84.5%)。MS (ES⁺): m/z=546 (M+H)⁺.

步骤39h: N¹-(2-(二甲氨基)乙基)-5-甲氧基-N⁴-(4-(1-(甲氧基甲基)-4-(萘-2-基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)-N¹-甲基-2-硝基苯-1,4-二胺 (N¹-(2-(dimethylamino)ethyl)-5-methoxy-N⁴-(4-(1-(methoxymethyl)-4-(naphthalen-2-yl)-2-(3-((triisopropylsilyl)oxy)propyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)-N¹-methyl-2-nitrobenzene-1,4-diamine) (化合物0709-111)的制备: 氮气保护下, 4-(1-(甲氧基甲基)-4-(萘-2-基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-胺 (0708-111) (240毫克, 0.44毫摩尔, 1.0当量), N¹-(4-溴-5-甲氧基-2-硝基苯基)-N¹, N², N²-三甲基乙烷-1,2-二胺 (0114-3) (142毫克, 0.44毫摩尔, 1.0当量), 三(二亚苄基丙酮)二钯(21毫克, 0.022毫摩尔, 0.05当量), 4,5-双二苄基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(23毫克, 0.0396毫摩尔, 0.09当量)和碳酸铯(287毫克, 0.88毫摩尔, 2.0当量)的甲苯(15毫升)混合物回流过夜。冷却到室温后, 混合物过滤, 滤液减压浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂为: 二氯甲烷/甲醇=100/1到25/1)得红色固体N¹-(2-(二甲氨基)乙基)-5-甲氧基-N⁴-(4-(1-(甲氧基甲基)-4-(萘-2-基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)-N¹-甲基-2-硝基苯-1,4-二胺(260毫克, 收率: 74.2%)。MS (ES⁺): m/z=796 (M+H)⁺.

步骤39i: 3-(5-(2-((4-((2-(二甲氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)氨基)嘧啶-4-基)-4-(萘-2-基)-1H-咪唑-2-基)丙-1-醇 (3-(5-(2-((4-((2-(dimethylamino)ethyl)(methyl)amino)-2-methoxy-5-nitrophenyl)amino)pyrimidin-4-yl)-4-(naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)propan-1-ol) (化合物0710-111)的制备: 向N¹-(2-(二甲氨基)乙基)-5-甲氧基-N⁴-(4-(1-(甲氧基甲基)-4-(萘-2-基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)-N¹-甲基-2-硝基苯-1,4-二胺 (0709-111) (260毫克, 0.326毫摩尔, 1.0当量)的甲醇(10毫升)溶液加入浓盐酸(10毫升), 混合物回流过夜。冷却到室温后, 加入2摩尔每升的氢氧化钠调节pH>11。加入水和二氯甲烷萃取, 有机相减压浓缩得红色固体3-(5-(2-((4-((2-(二甲氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)氨基)嘧啶-4-基)-4-(萘-2-基)-1H-咪唑-2-基)丙-1-醇, 该产品不需要进一步纯化直接用于下一步。MS (ES⁺): m/z=597 (M+H)⁺.

步骤39j: N-(2-((2-(二甲氨基)乙基)(甲基)氨基)-5-((4-(2-(3-羟丙基)-4-(萘-2-基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺 (N-(2-((2-(dimethylamino)ethyl)(methyl)amino)-5-((4-(2-(3-hydroxypropyl)-4-(naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-4-methoxyphenyl)acrylamide) (化合物111)的制备: 把3-(5-(2-((4-((2-(二甲氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)氨基)嘧啶-4-基)-4-(萘-2-基)-1H-咪唑-2-基)丙-1-醇 (0710-111) (55毫克, 0.092毫摩尔, 1.0当量), 铁粉 (26毫克, 0.461毫摩尔, 5.0当量), 氯化铵 (24毫克, 0.461毫摩尔, 5.0当量)和水(5毫升)的乙醇(15毫升)混合物回流1小时。冷却到室温后, 冰水浴下, 滴加3-氯丙酰氯 (35毫克, 0.276毫摩尔, 3.0当量)的四氢呋喃(5毫升)溶液。滴加完后, 混合物搅拌30分钟。加入水和二氯甲烷, 然后将混合物过滤, 滤液分液。有机相减压浓缩。加入N,N-二异丙基乙胺(1毫升)和乙腈(15毫升), 混合物回流过夜。冷却到室温后, 加入水和入乙酸乙酯萃取。有机相减压浓缩。残留物用硅胶薄层层析制备板纯化(洗脱剂为: 二氯甲烷/甲醇=15/1)得黄色固体N-(2-((2-(二甲氨基)乙基)(甲

基)氨基)-5-((4-(2-(3-羟丙基)-4-(萘-2-基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺(31毫克, 收率: 54.3%)。MS (ES⁺): m/z=621 (M+H)⁺。熔点: 125-137 °C。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.82 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 8.07 (m, 2H), 7.87 (dd, *J* = 14.1, 8.1 Hz, 3H), 7.68 (m, 2H), 7.50 (dd, *J* = 9.3, 4.8 Hz, 2H), 6.80 (m, 2H), 6.45 (d, *J* = 15.6 Hz, 2H), 5.78 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.78 (m, 2H), 3.27 (m, 2H), 2.92 (s, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.29 (s, 8H), 2.09 (dt, *J* = 11.6, 5.9 Hz, 2H)。

实施例40: N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-5-((4-(2-(3-羟丙基)-4-(萘-2-基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)环丙基甲酰胺 (N-(2-((2-(dimethylamino)ethyl)(methyl)amino)-5-((4-(2-(3-hydroxypropyl)-4-(naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-4-methoxyphenyl)cyclopropanecarboxamide) (化合物119)的制备 (按照方案7线路制备)

步骤40a: 3-(5-(2-((5-氨基-4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基苯基)氨基)嘧啶-4-基)-4-(萘-2-基)-1H-咪唑-2-基)丙-1-醇 (3-(5-(2-((5-amino-4-((2-(dimethylamino)ethyl)(methyl)amino)-2-methoxyphenyl)amino)pyrimidin-4-yl)-4-(naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)propan-1-ol) (化合物0711-111)的制备: 将3-(5-(2-((4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)氨基)嘧啶-4-基)-4-(萘-2-基)-1H-咪唑-2-基)丙-1-醇 (0710-111) (52毫克, 0.087毫摩尔, 1.0当量), 铁粉 (24毫克, 0.435毫摩尔, 5.0当量), 氯化铵 (22毫克, 0.435毫摩尔, 5.0当量)和水(2毫升)的乙醇(6毫升)混合物回流1小时。冷却到室温后, 将混合物过滤, 滤液减压浓缩黄色油状3-(5-(2-((5-氨基-4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基苯基)氨基)嘧啶-4-基)-4-(萘-2-基)-1H-咪唑-2-基)丙-1-醇, 该产品不需要进一步纯化直接用于下一步。MS (ES⁺): m/z=567 (M+H)⁺。

步骤40b: N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-5-((4-(2-(3-羟丙基)-4-(萘-2-基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)环丙基甲酰胺 (N-(2-((2-(dimethylamino)ethyl)(methyl)amino)-5-((4-(2-(3-hydroxypropyl)-4-(naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-4-methoxyphenyl)cyclopropanecarboxamide) (化合物119)的制备: 将3-(5-(2-((5-氨基-4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基苯基)氨基)嘧啶-4-基)-4-(萘-2-基)-1H-咪唑-2-基)丙-1-醇 (0711-111) (50毫克, 0.087毫摩尔, 1.0当量), 环丙烷甲酸(10毫克, 0.087毫摩尔, 1.0当量), 三乙胺 (18毫克, 0.174毫摩尔, 2.0当量)和HATU (37毫克, 0.0957毫摩尔, 1.1当量)的N,N-二甲基甲酰胺(10毫升)混合物室温搅拌2小时。反应混合物用碳酸氢钠水溶液淬灭并搅拌10分钟。加入水和入乙酸乙酯萃取, 有机层用盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 有机相真空浓缩。残留物用硅胶薄层层析制备板纯化(洗脱剂为: 二氯甲烷/甲醇=20/1)得黄色固体N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-5-((4-(2-(3-羟丙基)-4-(萘-2-基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)环丙基甲酰胺(32毫克, 收率: 58.1%)。MS (ES⁺): m/z=635 (M+H)⁺。熔点: 87-93 °C。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.63 (s, 1H), 10.38 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 8.04 (m, 2H), 7.87 (d, *J* = 8.3 Hz, 3H), 7.67 (m, 2H), 7.49 (s, 2H), 6.77 (m, 2H), 4.84 (s, 1H), 3.84 (d, *J* = 28.7 Hz, 5H), 3.20 (s, 2H), 2.91 (s, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.30 (s, 8H), 2.09 (s, 2H), 1.13 (s, 2H), 0.88 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H)。

实施例41: N-(3-((4-(4-(4-氟苯基)-2-(甲硫基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)环丙基甲酰胺 (N-(3-((4-(4-(4-fluorophenyl)-2-(methylthio)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-4-methoxyphenyl)acrylamide) (化合物123)的制备 (按照方案6线路制备)

步骤41a: 4-(4-(4-氟苯基)-2-(甲硫基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)-N-(2-甲氧基-5-硝基苯基)嘧啶-2-胺 (4-(4-(4-fluorophenyl)-2-(methylthio)-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-imidazol-5-yl)-N-(2-methoxy-5-nitrophenyl)pyrimidin-2-amine) (化合物0609-123)的制备: 在氮气保护下, 将4-(4-(4-氟苯基)-2-(甲硫基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-胺

(0608-125) (310毫克, 0.72毫摩尔, 1.0当量), 2-溴-1-甲氧基-4-硝基苯 (167毫克, 0.72毫摩尔, 1.0当量), 碳酸铯 (703毫克, 2.16毫摩尔, 3.0当量), 4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽 (42 毫克, 0.072毫摩尔, 0.1当量) 和三二亚苄基丙酮二钯 (33毫克, 0.036毫摩尔, 0.05当量) 加入到30毫升干燥甲苯中, 混合物在120 °C加热过夜。混合物冷却至室温, 混合物经硅藻土过滤, 滤液减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂为: 石油醚/乙酸乙酯=10/1到5/1) 得到黄色油状物4-(4-(4-氟苯基)-2-(甲硫基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-5-基)嘧啶-2-胺 (359毫克, 收率: 85%)。MS (ES⁺): m/z =583 (M+H)⁺。

步骤41b: *N*-(3-((4-(4-(4-氟苯基)-2-(甲硫基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺 (*N*-(3-((4-(4-(4-fluorophenyl)-2-(methylthio)-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1*H*-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-4-methoxyphenyl)acrylamide) (化合物0610-123)的制备: 4-(4-(4-氟苯基)-2-(甲硫基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-5-基)嘧啶-2-胺 (0609-123) (128毫克, 0.22毫摩尔, 1.0当量), 铁粉 (74毫克, 1.32毫摩尔, 6.0当量), 氯化铵 (106毫克, 1.98毫摩尔, 9.0当量)和水(5毫升)的乙醇 (20毫升) 混合物回流1小时。冷却到室温后, 滴加3-氯丙酰氯 (84毫克, 0.66毫摩尔, 3.0当量)的四氢呋喃 (2毫升) 溶液到上述混合物中。滴加完后, 混合物搅拌30分钟。加入水和二氯甲烷, 混合物过滤。滤液分液, 有机相减压浓缩。加入*N,N*-二异丙基乙胺 (1毫升) 和乙腈 (15毫升), 混合物回流过夜。冷却到室温后, 加入水, 加入乙酸乙酯萃取。有机相减压浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂为: 二氯甲烷/甲醇=12/1) 得黄色油状物*N*-(3-((4-(4-(4-氟苯基)-2-(甲硫基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺 (110毫克, 收率: 82%)。MS (ES⁺): m/z =607 (M+H)⁺。

步骤41c: *N*-(3-((4-(4-(4-氟苯基)-2-(甲硫基)-1*H*-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺 (*N*-(3-((4-(4-(4-fluorophenyl)-2-(methylthio)-1*H*-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-4-methoxyphenyl)acrylamide) (化合物123)的制备: 将*N*-(3-((4-(4-(4-氟苯基)-2-(甲硫基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺 (0610-123) (110毫克, 0.18毫摩尔, 1.0当量) 溶解于5毫升二氯甲烷中, 然后加入2.5毫升三氟乙酸。混合物在室温下搅拌过夜。薄层色谱指示没有原料。加入水, 加入2*M*氢氧化钠水溶液调pH值至14。分液, 水相用二氯甲烷萃取两次。所得有机相合并, 经无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物经过制备薄层色谱纯化 (展开剂为: 二氯甲烷/甲醇=25/1), 得到黄色固体*N*-(3-((4-(4-(4-氟苯基)-2-(甲硫基)-1*H*-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺 (48毫克, 收率: 56%)。MS (ES⁺): m/z 477 (M+H)⁺。熔点192~194°C。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.75 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.46 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.13 (m, 2H), 6.83 (t, *J* = 12.6 Hz, 2H), 6.65 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 6.53 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 6.31 (dd, *J* = 16.8, 10.3 Hz, 1H), 5.86 (dd, *J* = 10.4, 0.8 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.70 (s, 3H)。

实施例42: *N*-(3-((4-(4-(4-氟苯基)-2-(甲硫基)-1*H*-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺 (*N*-(3-((4-(4-(4-fluorophenyl)-2-(methylthio)-1*H*-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-4-methoxyphenyl)propionamide) (化合物124)的制备 (按照方案6线路制备)

步骤42a: *N*-(3-((4-(4-(4-氟苯基)-2-(甲硫基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙酰胺 (*N*-(3-((4-(4-(4-fluorophenyl)-2-(methylthio)-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1*H*-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-4-methoxyphenyl)propionamide) (化合物0610-124)的制备: 4-(4-(4-氟苯基)-2-(甲硫基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-5-基)嘧啶-2-胺 (0610-124) (164毫克, 0.28毫摩尔, 1.0当量), 铁粉 (94毫克, 1.68毫摩尔, 6.0当量), 氯化铵 (135毫克, 2.52毫摩尔, 9.0当量)和水(5毫升)的乙醇 (20毫升) 混合物回流1小时。冷却到室温后, 加入碳

酸氢钠固体调节pH值到10, 滴加丙酰氯(77毫克, 0.84毫摩尔, 3.0当量)的四氢呋喃(2毫升)溶液到上述混合物中。滴加完后, 混合物搅拌30分钟。加入水和二氯甲烷, 混合物过滤。然后, 滤液分液, 将有机相减压浓缩。残留物用制备薄层色谱纯化(洗脱剂为: 二氯甲烷/甲醇=12/1)得黄色油状物*N*-(3-((4-(4-氟苯基)-2-(甲硫基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙酰胺(174毫克, 粗品)。MS (ES⁺): *m/z* 609 (M+H)⁺.

步骤42b: *N*-(3-((4-(4-氟苯基)-2-(甲硫基)-1*H*-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙酰氯
 丙 酰 胺
 10 (*N*-(3-((4-(4-(4-fluorophenyl)-2-(methylthio)-1*H*-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-4-methoxyphenyl)propionamide) (化合物124)的制备: 将*N*-(3-((4-(4-氟苯基)-2-(甲硫基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙酰胺(0610-124)(174毫克, 0.28毫摩尔, 1.0当量)溶解于5毫升二氯甲烷中, 然后加入1.6毫升三氟乙酸。反应混合物在室温下搅拌过夜。薄层色谱指示没有原料。加入水, 滴加2M氢氧化钠水溶液调pH值至
 15 14, 分液, 水相用二氯甲烷萃取两次。所得有机相合并, 经无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物经过制备薄层色谱纯化(展开剂为: 二氯甲烷/甲醇=25/1), 得到黄色固体*N*-(3-((4-(4-氟苯基)-2-(甲硫基)-1*H*-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙酰胺(78毫克, 收率: 56%)。MS (ES⁺): *m/z* 479 (M+H)⁺. 熔点196~198°C. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.78 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.13 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.80 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 6.48 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.51 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.40 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).

实施例43: *N*-(5-((4-(4-苯并呋喃-6-基)-2-(4-羟基丁基)-1*H*-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酸酰胺
 (*N*-(5-((4-(4-(benzofuran-6-yl)-2-(4-hydroxybutyl)-1*H*-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-((2-(dimethylamino)ethyl)(methyl)amino)-4-methoxyphenyl)acrylamide) (化合物136)的制备
 25 (按照方案1、3和4线路制备)

步骤43a: 5-((三异丙基甲硅烷基)氧基)戊基-1-醇(5-((triisopropylsilyl)oxy)pentan-1-ol) (化合物0102-136)的制备: 氮气保护下, 在冰水浴中, 向戊烷-1,5-二醇(1.0克, 9.615毫摩尔, 1.0当量)的四氢呋喃(25毫升)溶液中分批加入60%的氢化钠(423毫克, 10.57毫摩尔, 1.1当量)。加
 30 完后, 混合物在室温下搅拌1小时, 然后在冰水浴下, 滴加三异丙基氯硅烷(1.85克, 9.615毫摩尔, 1.0当量)的四氢呋喃(5毫升)溶液。加完后, 混合物在室温下搅拌2小时。反应混合物用氯化铵水溶液淬灭, 并搅拌10分钟。分液后, 有机层用盐水洗涤, 减压浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂: 石油醚:乙酸乙酯=80/1到10/1)得到无色油状物5-((三异丙基甲硅烷基)氧基)戊基-1-醇(2.48克, 收率: 99.6%)。MS (ES⁺): *m/z*=261 (M+H)⁺。

步骤43b: 5-((三异丙基甲硅烷基)氧基)戊醛(5-((triisopropylsilyl)oxy)pentanal) (化合物0103-136)的制备: 室温下, 向5-((三异丙基甲硅烷基)氧基)戊基-1-醇(0102-136) (2.48克, 9.538毫摩尔, 1.0当量)的二甲基亚砷(60毫升)溶液中分批加入2-碘酰基苯甲酸(3.47克, 12.4毫摩尔, 1.3当量), 混合物搅拌过夜。将反应液倒入冰水中, 加入石油醚/乙酸乙酯=2/1的溶液萃取。有机层用盐水洗, 并减压浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂为: 石油醚/乙酸乙酯=50/1
 40 到10/1)得到无色油状物5-((三异丙基甲硅烷基)氧基)戊醛(1.9克, 收率: 77.2%)。MS (ES⁺): *m/z*=259 (M+H)⁺。

步骤43c: 2-(苯并呋喃-6-基)-2-氧代乙醛2-(benzofuran-6-yl)-2-oxoacetaldehyde (化合物0304-15)的制备: 将二氧化硒(2.67克, 24.1毫摩尔, 1.4当量)的二氧六环: 水=10: 1(44毫升)的混合物加热到60°C直至出现澄清溶液。加入1-(苯并呋喃-6-基)乙-1-酮(0103-136) (2.75克, 17.1毫摩尔, 1.0当量), 将反应液回流16小时。冷却到室温后, 将混合物过滤, 减压除去滤液的溶剂得到粗产品2-(苯并呋喃-6-基)-2-氧代乙醛, 该产品不需要进一步纯化直接用于下一步。

MS (ES⁺): m/z=175 (M+H)⁺.

步骤43d: 4-(苯并呋喃-6-基)-2-(4-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丁基)-1H-咪唑
(4-(benzofuran-6-yl)-2-(4-((triisopropylsilyl)oxy)butyl)-1H-imidazole) (化合物0305-136)的制备:
向2-(苯并呋喃-6-基)-2-氧代乙醛 (0304-15) (600毫克, 3.448毫摩尔, 1.0当量)和5-((三异丙基
甲硅烷基)氧基)戊醛(980毫克, 3.793毫摩尔, 1.1当量) 的甲醇(40毫升)溶液加入乙酸铵(797毫
克, 10.34毫摩尔, 3.0当量)。混合物在室温下搅拌2小时。反应液用饱和碳酸氢钠水溶液淬灭,
并搅拌30分钟。加入水和乙酸乙酯萃取, 有机层用盐水洗。减压除去溶剂, 得到棕色油状物
4-(苯并呋喃-6-基)-2-(4-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丁基)-1H-咪唑, 该产品不需要进一步纯化直
接用于下一步。MS (ES⁺): m/z=413 (M+H)⁺.

步骤43e: 4-(苯并呋喃-6-基)-1-(甲氧基甲基)-2-(4-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丁基)-1H-咪
唑(4-(benzofuran-6-yl)-1-(methoxymethyl)-2-(4-((triisopropylsilyl)oxy)butyl)-1H-imidazole) (化
合物0401-136)的制备: 氮气保护下, 在冰水浴中, 向4-(苯并呋喃-6-基)-2-(4-((三异丙基甲硅烷基)
氧基)丁基)-1H-咪唑(0305-136) (900克毫, 2.184毫摩尔, 1.0当量)的N,N-二甲基甲酰胺(40毫升)
的溶液中分批加入60%的氢化钠(262毫克, 6.552毫摩尔, 3.0当量)。加完后, 混合物在室温下
搅拌1小时, 然后在冰水浴下, 滴加溴甲醚(507毫克, 3.058毫摩尔, 1.4当量)的N,N-二甲基甲
酰胺(10毫升)溶液。加完后, 混合物在室温下搅拌2小时。反应混合物用氯化铵水溶液淬灭,
并搅拌10分钟。加入水和乙酸乙酯萃取, 有机层用盐水洗涤, 减压浓缩。残留物用硅胶柱层
析纯化(洗脱剂为: 石油醚/乙酸乙酯=50/1到8/1)得到黄色油状物4-(苯并呋喃-6-基)-1-(甲氧基
甲基)-2-(4-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丁基)-1H-咪唑(730毫克, 收率: 73.3%)。MS (ES⁺):
m/z=457 (M+H)⁺.

步骤43f: 4-(苯并呋喃-6-基)-5-溴-1-(甲氧基甲基)-2-(4-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丁
基)-1H-咪唑
(4-(benzofuran-6-yl)-5-bromo-1-(methoxymethyl)-2-(4-((triisopropylsilyl)oxy)butyl)-1H-imidazo
le) (化合物0402-136)的制备: 向4-(苯并呋喃-6-基)-1-(甲氧基甲基)-2-(4-((三异丙基甲硅烷基)
氧基)丁基)-1H-咪唑 (0401-136) (730 毫克, 1.61毫摩尔, 1.0当量)的乙腈(20毫升)的溶液
中加入N-溴代丁二酰亚胺(302毫克, 1.69毫摩尔, 1.05当量), 混合物在室温下搅拌1小时。反应
液用亚硫酸氢钠水溶液淬灭, 并搅拌10分钟。加入水和乙酸乙酯萃取, 有机相层盐水洗涤,
并减压浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂为: 石油醚/乙酸乙酯=100/1到20/1)得到无色油
状物4-(苯并呋喃-6-基)-5-溴-1-(甲氧基甲基)-2-(4-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丁基)-1H-咪唑
(605 克, 收率: 70.4%)。MS (ES⁺): m/z=535 (M+H)⁺.

步骤43g: 4-(4-(苯并呋喃-6-基)-1-(甲氧基甲基)-2-(4-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丁基)-1H-
咪唑-5-基)-2-(甲硫基)嘧啶
(4-(4-(benzofuran-6-yl)-1-(methoxymethyl)-2-(4-((triisopropylsilyl)oxy)butyl)-1H-imidazol-5-yl)-
2-(methylthio)pyrimidine) (化合物0403-136)的制备: 氮气保护下, 4-(苯并呋喃-6-基)-5-溴
-1-(甲氧基甲基)-2-(4-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丁基)-1H-咪唑 (0402-136) (605毫克, 1.133
毫摩尔, 1.0当量), 2-(甲硫基)-4-(三甲基锡烷基)嘧啶 (0203-7) (493毫克, 1.679毫摩尔, 1.5
当量)和二(三苯基膦)二氯化钯 (80毫克, 0.113毫摩尔, 0.1当量)的甲苯(10毫升) 混合物加热
回流过夜。冷却到室温后, 混合物过滤, 滤液减压浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂为:
石油醚/乙酸乙酯=20/1到8/1)得无色油状物4-(4-(苯并呋喃-6-基)-1-(甲氧基甲基)-2-(4-((三异丙
基甲硅烷基)氧基)丁基)-1H-咪唑-5-基)-2-(甲硫基)嘧啶(487毫克, 收率: 74.1%)。MS (ES⁺):
m/z=581 (M+H)⁺.

步骤43h: 4-(4-(苯并呋喃-6-基)-1-(甲氧基甲基)-2-(4-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丁基)-1H-
咪唑-5-基)-2-(甲基磺酰基)嘧啶
(4-(4-(benzofuran-6-yl)-1-(methoxymethyl)-2-(4-((triisopropylsilyl)oxy)butyl)-1H-imidazol-5-yl)-
2-(methylsulfonyl)pyrimidine) (化合物0404-136)的制备: 向4-(4-(苯并呋喃-6-基)-1-(甲氧基甲
基)-2-(4-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丁基)-1H-咪唑-5-基)-2-(甲硫基)嘧啶 (0403-136) (487毫克,

0.839毫摩尔, 1.0当量)的二氯甲烷(10毫升)溶液加入间氯过氧苯甲酸(290毫克, 1.679毫摩尔, 2.0当量)。混合物在室温下搅拌2小时。反应液用饱和碳酸钾水溶液淬灭, 并搅拌10分钟。分液后, 水相用二氯甲烷萃取, 合并的有机相减压浓缩, 得到黄色油状物4-(4-(苯并呋喃-6-基)-1-(甲氧基甲基)-2-(4-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丁基)-1H-咪唑-5-基)-2-(甲基磺酰基)嘧啶, 该产品不需要进一步纯化直接用于下一步。MS (ES⁺): m/z=613 (M+H)⁺。

步骤43i: 4-(4-(苯并呋喃-6-基)-1-(甲氧基甲基)-2-(4-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丁基)-1H-咪唑-5-基)-2-(甲基磺酰基)嘧啶-2-胺 (4-(4-(benzofuran-6-yl)-1-(methoxymethyl)-2-(4-((triisopropylsilyl)oxy)butyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-amine) (化合物0405-136)的制备: 在闷罐中, 4-(4-(苯并呋喃-6-基)-1-(甲氧基甲基)-2-(4-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丁基)-1H-咪唑-5-基)-2-(甲基磺酰基)嘧啶 (0404-136) (500毫克, 0.816毫摩尔, 1.0当量)和氨水(10毫升)的四氢呋喃(15毫升)混合物在85℃下搅拌2小时。冷却到室温后, 混合物分液, 有机相减压浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂为: 二氯甲烷/甲醇=100/1到80/1)得黄色油状物4-(4-(苯并呋喃-6-基)-1-(甲氧基甲基)-2-(4-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丁基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-胺(365毫克, 收率: 81.6%)。MS (ES⁺): m/z=550 (M+H)⁺。

步骤43j: N¹-(4-(4-(苯并呋喃-6-基)-1-(甲氧基甲基)-2-(4-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丁基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)-N⁴-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-甲氧基-N⁴-甲基-5-硝基苯-1,4-二胺 (N¹-(4-(4-(benzofuran-6-yl)-1-(methoxymethyl)-2-(4-((triisopropylsilyl)oxy)butyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)-N⁴-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-methoxy-N⁴-methyl-5-nitrobenzene-1,4-diamine) (化合物0406-136)的制备: 氮气保护下, 4-(4-(苯并呋喃-6-基)-1-(甲氧基甲基)-2-(4-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丁基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-胺 (0405-136) (365毫克, 0.665毫摩尔, 1.0当量), N¹-(4-溴-5-甲氧基-2-硝基苯基)-N¹, N², N²-三甲基乙烷-1,2-二胺 (0114-3) (214毫克, 0.665毫摩尔, 1.0当量), 三(二亚苄基丙酮)二钯(31毫克, 0.033毫摩尔, 0.05当量), 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(35毫克, 0.0598毫摩尔, 0.09当量)和碳酸铯(433毫克, 1.33毫摩尔, 2.0当量)的甲苯(15毫升)混合物回流过夜。冷却到室温后, 混合物过滤, 滤液减压浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂为: 二氯甲烷/甲醇=100/1到25/1)得红色固体N¹-(4-(4-(苯并呋喃-6-基)-1-(甲氧基甲基)-2-(4-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丁基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)-N⁴-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-甲氧基-N⁴-甲基-5-硝基苯-1,4-二胺(425毫克, 收率: 79.8%)。MS (ES⁺): m/z=801 (M+H)⁺。

步骤43k: 4-(4-(苯并呋喃-6-基)-5-(2-((4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)氨基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)丁-1-醇 (4-(4-(benzofuran-6-yl)-5-(2-((4-((2-(dimethylamino)ethyl)(methyl)amino)-2-methoxy-5-nitrophenyl)amino)pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-yl)butan-1-ol) (化合物0312-136)的制备: 向N¹-(4-(4-(苯并呋喃-6-基)-1-(甲氧基甲基)-2-(4-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丁基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)-N⁴-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-甲氧基-N⁴-甲基-5-硝基苯-1,4-二胺(0406-136) (425毫克, 0.531毫摩尔, 1.0当量)的甲醇(10毫升)溶液加入浓盐酸(10毫升), 混合物回流过夜。冷却到室温后, 加入2摩尔每升的氢氧化钠调节pH>11。加入水和二氯甲烷萃取, 有机相减压浓缩。得红色固体4-(4-(苯并呋喃-6-基)-5-(2-((4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)氨基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)丁-1-醇, 该产品不需要进一步纯化直接用于下一步。MS (ES⁺): m/z=601 (M+H)⁺。

步骤43l: N-(5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(4-羟基丁基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺 (N-(5-((4-(4-(benzofuran-6-yl)-2-(4-hydroxybutyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-((2-(dimethylamino)ethyl)(methyl)amino)-4-methoxyphenyl)acrylamide) (化合物136)的制备: 把4-(4-(苯并呋喃-6-基)-5-(2-((4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)氨基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)丁-1-醇(0312-136) (110毫克, 0.183毫摩尔, 1.0当量), 铁粉 (52毫克, 0.915毫摩尔, 5.0当量), 氯化铵 (50毫克, 0.915毫摩尔, 5.0当量)和水(5毫升)的乙醇(15毫升)

混合物回流1小时。冷却到室温后，冰水浴下，滴加3-氯丙酰氯 (70毫克, 0.549毫摩尔, 3.0当量)的四氢呋喃(5毫升)溶液。滴加完后，混合物搅拌30分钟。加入水和二氯甲烷，然后将混合物过滤，滤液分液。有机相减压浓缩。加入N,N-二异丙基乙胺(1毫升)和乙腈(15毫升)，混合物回流过夜。冷却到室温后，加入水和入乙酸乙酯萃取。有机相减压浓缩。残留物用硅胶薄层层析制备板纯化(洗脱剂为：二氯甲烷/甲醇=15/1)得黄色固体N-(5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(4-羟基丁基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺(73毫克, 收率：64.0%)。MS (ES⁺): m/z=625 (M+H)⁺。熔点：67-74 °C。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.75 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.06 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.65 (m, 3H), 7.47 (m, 1H), 6.78 (m, 3H), 6.62 (s, 1H), 6.43 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 5.77 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.64 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.10 (dd, J = 13.8, 6.7 Hz, 2H), 2.97 (d, J = 21.0 Hz, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.39 (s, 8H), 1.96 (m, 2H), 1.69 (dt, J = 13.2, 6.5 Hz, 2H).

实施例44： N-(5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-羟丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)环丙基甲酰胺 (N-(5-((4-(4-(benzofuran-6-yl)-2-(3-hydroxypropyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-4-methoxy-2-(4-(4-methylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl)phenyl)acrylamide) (化合物143)的制备 (按照方案3线路制备)

往3-(5-(2-((5-胺基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)胺基)嘧啶-4-基)-4-(苯并呋喃-6-基)-1H-咪唑-2-基)丙烷-1-醇 (0313-98) (100毫克, 0.16毫摩尔, 1.0当量), 环丙基甲酸 (20.5毫克, 0.24毫摩尔, 1.5当量)和碳酸铯 (156.5毫克, 0.48毫摩尔, 3.0当量)的N,N-二甲基甲酰胺(5毫升)混合物加入2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(72.2毫克, 0.19毫摩尔, 1.2当量), 混合物室温下搅拌2小时。混合物倒入水中，加入乙酸乙酯萃取，有机层用盐水洗、减压浓缩。残留物用硅胶薄层层析制备板纯化(洗脱剂为：二氯甲烷/甲醇=12/1)得黄色固体N-(5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-羟丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)环丙基甲酰胺(45毫克, 收率：39.8%)。MS (ES⁺): m/z=706 (M+H)⁺; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.47 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.05 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.66 (m, 4H), 7.45 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 6.78 (m, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.80 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.17 (m, 2H), 3.06 (s, 2H), 2.75 (s, 6H), 2.48 (d, J = 36.4 Hz, 4H), 2.31 (s, 4H), 2.08 (dd, J = 11.5, 6.7 Hz, 4H), 1.61 (ddd, J = 12.4, 8.1, 4.5 Hz, 2H), 1.13 (m, 2H), 0.93 (dd, J = 7.7, 2.9 Hz, 2H), 0.87 (d, J = 6.9 Hz, 1H).

实施例45： N-(5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-羟丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-(4-(4-异丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺 (N-(5-((4-(4-(benzofuran-6-yl)-2-(3-hydroxypropyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-(4-(4-isopropylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl)-4-methoxyphenyl)acrylamide) (化合物144)的制备 (按照方案4线路制备)

步骤 45a： 1-(1-(4-溴-5-甲氧基-2-硝基苯基)哌啶-4-基)-4-异丙基哌嗪 (1-(1-(4-bromo-5-methoxy-2-nitrophenyl)piperidin-4-yl)-4-isopropylpiperazine) (化合物0114-144)的制备：向1-(4-溴-5-甲氧基-2-硝基苯基)哌啶-4-酮 (200毫克, 0.61毫摩尔, 1.0当量)的10毫升甲醇和4毫升四氢呋喃混合溶剂的溶液加入0.04毫升乙酸和1-异丙基哌嗪 (118毫克, 0.91毫摩尔, 1.5当量)。加入氰基硼氢化钠 (75毫克, 1.22毫摩尔, 2.0当量)，混合物在室温下搅拌3小时。加入饱和碳酸钠水溶液，加入二氯甲烷萃取。有机相用食盐水洗，减压浓缩，残留物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂为：二氯甲烷/甲醇=30/1到10/1) 得到黄色固体1-(1-(4-溴-5-甲氧基-2-硝基苯基)哌啶-4-基)-4-异丙基哌嗪 (236毫克, 收率：87%)。MS (ES⁺): m/z 441 (M+H)⁺.

步骤45b： N-(5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-羟丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-(4-(4-异丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺 (N-(5-((4-(4-(benzofuran-6-yl)-2-(3-hydroxypropyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-(4-

(4-isopropylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl)-4-methoxyphenyl)acrylamide) (化合物144)的制备: 合成方法如实施例32, 步骤32b至步骤32e, 仅是将步骤32b中的0114-98替换为1-(1-(4-溴-5-甲氧基-2-硝基苯基)哌啶-4-基)-4-异丙基哌嗪 (化合物0114-144), 制备得到黄色固体*N*-(5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-羟丙基)-1*H*-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-(4-(4-异丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺 (49毫克, 收率: 56%)。MS (ES⁺): *m/z* 720 (M+H)⁺; 熔点216~218°C。 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.63 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.67 (m, 4H), 7.47 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.80 (m, 3H), 6.36 (m, 2H), 5.82 (dd, *J* = 9.3, 1.6 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.77 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.24 (m, 2H), 3.05 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.74 (dd, *J* = 27.6, 17.2 Hz, 1H), 2.36 (t, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.09 (dd, *J* = 11.4, 6.8 Hz, 4H), 1.70 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 1.12 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H)。

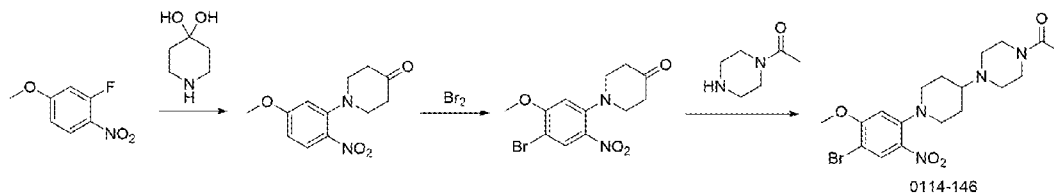
实施例46: *N*-(5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-羟丙基)-1*H*-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-(4-(4-乙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺 (*N*-(5-((4-(4-(benzofuran-6-yl)-2-(3-hydroxypropyl)-1*H*-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-(4-(4-ethylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl)-4-methoxyphenyl)acrylamide) (化合物145)的制备 (按照方案4线路制备)

步骤46a: 1-(1-(4-溴-5-甲氧基-2-硝基苯基)哌啶-4-基)-4-乙基哌嗪 (1-(1-(4-bromo-5-methoxy-2-nitrophenyl)piperidin-4-yl)-4-ethylpiperazine) (化合物0114-145)的制备: 向1-(4-溴-5-甲氧基-2-硝基苯基)哌啶-4-酮 (200毫克, 0.61毫摩尔, 1.0当量) 的15毫升甲醇和3毫升四氢呋喃混合溶剂的溶液加入0.08毫升乙酸和1-乙基哌嗪 (208毫克, 1.82毫摩尔, 3.0当量)。加入氰基硼氢化钠 (115毫克, 1.82毫摩尔, 3.0当量), 混合物在室温下搅拌72小时。加入2M氢氧化钠溶液, 调节pH至10, 加入二氯甲烷萃取。有机相用食盐水洗, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂为: 二氯甲烷/甲醇=30/1到10/1) 得到黄色固体1-(1-(4-溴-5-甲氧基-2-硝基苯基)哌啶-4-基)-4-乙基哌嗪 (228毫克, 收率: 87%)。MS (ES⁺): *m/z* 427 (M+H)⁺。

步骤46b: *N*-(5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-羟丙基)-1*H*-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-(4-(4-乙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺 (*N*-(5-((4-(4-(benzofuran-6-yl)-2-(3-hydroxypropyl)-1*H*-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-(4-(4-ethylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl)-4-methoxyphenyl)acrylamide) (化合物145)的制备: 合成方法如实施例32, 步骤32b至步骤32e, 仅是将步骤32b中的0114-98替换为1-(1-(4-溴-5-甲氧基-2-硝基苯基)哌啶-4-基)-4-乙基哌嗪 (化合物0114-145), 制备得到黄色固体*N*-(5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-羟丙基)-1*H*-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-(4-(4-乙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺 (52毫克, 收率: 49%)。MS (ES⁺): *m/z* 706 (M+H)⁺; 熔点206~208°C。 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.63 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.67 (m, 4H), 7.47 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.80 (m, 3H), 6.36 (m, 2H), 5.82 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.77 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.24 (m, 2H), 3.06 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.58 (ddd, *J* = 21.8, 21.4, 9.3 Hz, 12H), 2.35 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.10 (d, *J* = 11.8 Hz, 4H), 1.69 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 1.12 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

实施例47: *N*-(2-(4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-羟丙基)-1*H*-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺 (*N*-(2-(4-(4-acetylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl)-5-((4-(4-(benzofuran-6-yl)-2-(3-hydroxypropyl)-1*H*-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-4-methoxyphenyl)acrylamide) (化合物146)的制备 (按照方案4线路制备)

步骤47a: 1-(4-(1-(4-溴-5-甲氧基-2-硝基苯基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)乙-1-酮 (1-(4-(1-(4-bromo-5-methoxy-2-nitrophenyl)piperidin-4-yl)piperazin-1-yl)ethan-1-one) (化合物0114-146)的制备:



向2-氟-4-甲氧基-1-硝基苯 (2 克, 11.69毫摩尔, 1.0当量)和碳酸钾(8.12克, 58.45毫摩尔, 5当量)的N,N-二甲基甲酰胺(30毫升)溶液中加入哌啶-4,4-二醇 (3.43克, 22.39毫摩尔, 2当量), 混合物在室温下搅拌过夜。混合物用乙酸乙酯和水萃取, 将有机相干燥、浓缩得到黄色油状物1-(5-甲氧基-2-硝基苯基)哌啶-4-酮(2.5克, 粗品)。MS (ES⁺): m/z=251 (M+H)⁺。0°C下, 将溴素(1.28克, 8毫摩尔, 0.8当量)的醋酸(5毫升)溶液滴加到上述得到的1-(5-甲氧基-2-硝基苯基)哌啶-4-酮(2.5克, 粗品, 10毫摩尔, 1.0当量)的醋酸/水(20毫升/20毫升)的溶液中。加完后, 混合物用氢氧化钠固体调节pH至11。混合物用二氯甲烷萃取, 将有机相干燥、浓缩得黄色固体1-(4-溴-5-甲氧基-2-硝基苯基)哌啶-4-酮 (2.45克, 粗品)。MS (ES⁺): m/z=329 (M+H)⁺。将氰基硼氢化钠(475毫克, 7.56毫摩尔, 2当量)加到上述得到的1-(4-溴-5-甲氧基-2-硝基苯基)哌啶-4-酮(1.25克, 粗品, 3.78毫摩尔, 1.0当量)和1-(哌嗪-1-基)乙-1-酮(733毫克, 5.68毫摩尔, 1.5当量)的甲醇/醋酸(20毫升/2滴)的溶液中。加完后, 混合物在室温下搅拌16小时。混合物用乙酸乙酯萃取, 将有机相水洗和干燥。有机相浓缩并用硅胶柱层析纯化得黄色固体1-(4-(1-(4-溴-5-甲氧基-2-硝基苯基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)乙-1-酮 (1克, 收率: 59.98%)。MS (ES⁺): m/z=441 (M+H)⁺。

步骤47b: N-(2-(4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-羟丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺 (N-(2-(4-(4-acetylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl)-5-((4-(4-(benzofuran-6-yl)-2-(3-hydroxypropyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-4-methoxyphenyl)acrylamide) (化合物146)的制备: 合成方法如实施例32, 步骤32b至步骤32e, 仅是将步骤32b中的0114-98替换为1-(4-(1-(4-溴-5-甲氧基-2-硝基苯基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)乙-1-酮 (化合物0114-146), 制备得到黄色固体N-(2-(4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-羟丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺 (100毫克, 收率: 32.26%)。MS (ES⁺): m/z=720 (M+H)⁺; 熔点 270~271°C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.60 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.07 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.66 (m, 4H), 7.45 (m, 1H), 6.79 (dd, J = 3.0, 2.2 Hz, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.36 (qd, J = 17.0, 5.7 Hz, 2H), 5.82 (dd, J = 9.5, 1.9 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.76 (m, 2H), 3.66 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 3.05 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 2.75 (t, J = 11.1 Hz, 2H), 2.60 (m, 4H), 2.39 (ddd, J = 11.2, 7.6, 3.7 Hz, 1H), 2.06 (m, 7H), 1.69 (m, 2H)。

实施例48: N-(5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-羟丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-二甲胺基哌啶-1-基)苯基)环丙基甲酰胺 (N-(5-((4-(4-(benzofuran-6-yl)-2-(3-hydroxypropyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)-4-methoxyphenyl)cyclopropanecarboxamide) (化合物147)的制备 (按照方案3线路制备)

往3-(5-(2-((5-胺基-4-(4-(二甲胺基)哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)胺基)嘧啶-4-基)-4-(苯并呋喃-6-基)-1H-咪唑-2-基)丙烷-1-醇 (0313-104) (110毫克, 0.19毫摩尔, 1.0当量), 环丙基甲酸 (24毫克, 0.28毫摩尔, 1.5当量)和碳酸铯 (185.8毫克, 0.57毫摩尔, 3.0当量)的N,N-二甲基甲酰胺(5毫升)混合物加入2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(86.6毫克, 0.23毫摩尔, 1.2当量), 混合物室温下搅拌2小时。混合物倒入水中, 加入乙酸乙酯萃取, 有机层用盐水洗、减压浓缩。残留物用硅胶薄层层析制备板纯化(洗脱剂为: 二氯甲烷/甲醇=12/1)得黄色固体N-(5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-羟丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-二甲胺基哌啶-1-基)苯基)环丙基甲酰胺 (50毫克, 收率: 40.5%)。MS (ES⁺): m/z=651 (M+H)⁺; 熔点: 205~210°C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.47 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.78 (s, 1H),

8.07 (dd, $J = 15.8, 7.1$ Hz, 1H), 7.66 (m, 4H), 7.44 (dd, $J = 8.0, 1.3$ Hz, 1H), 6.78 (m, 3H), 3.88 (d, $J = 5.7$ Hz, 3H), 3.80 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 3.07 (m, 2H), 2.74 (t, $J = 10.9$ Hz, 2H), 2.39 (d, $J = 16.1$ Hz, 6H), 2.28 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 2.07 (m, 4H), 1.72 (s, 2H), 0.94 (m, 2H), 0.87 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H).

实施例49: N-(5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-羟丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)-3-甲基丁酰胺 (N-(5-((4-(4-(benzofuran-6-yl)-2-(3-hydroxypropyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)-4-methoxyphenyl)-3-methylbutanamide) (化合物148)的制备 (按照方案3线路制备)

合成方法如实施例48, 仅是将其中的环丙基甲酸替换为3-甲基丁酸 (18毫克, 0.18毫摩尔, 1.5当量), 制备得到黄色固体N-(5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-羟丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)-3-甲基丁酰胺(50毫克, 收率: 62.5%)。MS (ES⁺): $m/z=667$ (M+H)⁺; 熔点205~207℃; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.69 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.06 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.66 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.45 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H), 6.78 (m, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.75 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 3.03 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 2.73 (t, $J = 11.0$ Hz, 2H), 2.36 (s, 6H), 2.33 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.22 (ddd, $J = 11.0, 10.4, 5.2$ Hz, 2H), 2.07 (m, 4H), 1.65 (m, 2H), 1.07 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H).

实施例50: N-(5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(4-羟基丁基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酸酰胺 (N-(5-((4-(4-(benzofuran-6-yl)-2-(4-hydroxybutyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)-4-methoxyphenyl)acrylamide) (化合物149)的制备 (按照方案4线路制备)

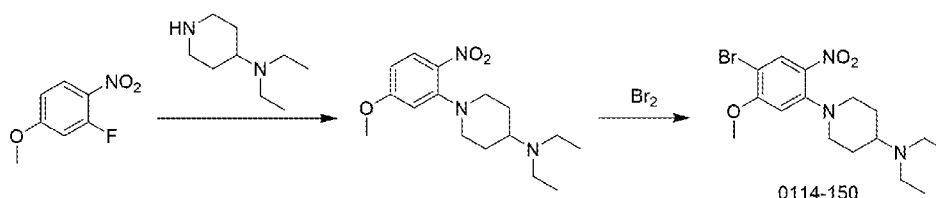
步骤50a: 4-(4-(苯并呋喃-6-基)-1-(甲氧基甲基)-2-(4-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丁基)-1H-咪唑-5-基)-N-(4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)嘧啶-2-胺 (4-(4-(benzofuran-6-yl)-1-(methoxymethyl)-2-(4-((triisopropylsilyl)oxy)butyl)-1H-imidazol-5-yl)-N-(4-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)-2-methoxy-5-nitrophenyl)pyrimidin-2-amine) (化合物0406-149)的制备: 在氮气保护下, 将4-(4-(苯并呋喃-6-基)-1-(甲氧基甲基)-2-(4-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丁基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-胺 (0405-136) (115毫克, 0.209毫摩尔, 1.0当量), 1-(4-溴-5-甲氧基-2-硝基苯基)-N, N-二甲基哌啶-4-胺(73毫克, 0.209毫摩尔, 1.0当量), 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(11毫克, 0.018毫摩尔, 0.09当量), 碳酸铯(131毫克, 0.4毫摩尔, 2.0当量)和三(二亚苄基丙酮)二钯(10毫克, 0.01毫摩尔, 0.05当量)的10毫升甲苯混合物在118℃搅拌过夜。然后将混合物过滤, 滤液浓缩并经硅胶柱纯化(二氯甲烷/甲醇=100/1到20/1, 含有1%的氨水)得黄色油状物4-(4-(苯并呋喃-6-基)-1-(甲氧基甲基)-2-(4-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丁基)-1H-咪唑-5-基)-N-(4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)嘧啶-2-胺(150毫克, 收率: 87.2%)。MS (ES⁺): $m/z=827$ (M+H)⁺.

步骤50b: 4-(4-(苯并呋喃-6-基)-5-(2-((4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)氨基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)丁-1-醇 (4-(4-(benzofuran-6-yl)-5-(2-((4-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)-2-methoxy-5-nitrophenyl)amino)pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-yl)butan-1-ol) (化合物0312-149)的制备: 将化合物4-(4-(苯并呋喃-6-基)-1-(甲氧基甲基)-2-(4-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丁基)-1H-咪唑-5-基)-N-(4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)嘧啶-2-胺 (0406-149) (150毫克, 0.181毫摩尔, 1.0当量)溶于甲醇(15毫升), 加入6M盐酸水溶液(5毫升)。混合物在50℃下搅拌过夜。冷却到室温后, 加入2M的氢氧化钠调节pH至12。加入二氯甲烷萃取, 有机相减压浓缩, 残留物经过硅胶柱(二氯甲烷/甲醇=50/1到10/1, 含有1%的氨水), 得到黄色液体4-(4-(苯并呋喃-6-基)-5-(2-((4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)氨基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)丁-1-醇(75毫克, 收率: 66.3%)。MS (ES⁺): $m/z = 627$ (M+H)⁺.

步骤50c: N-(5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(4-羟基丁基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺 (N-(5-((4-(4-(benzofuran-6-yl)-2-(4-hydroxybutyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)-4-methoxyphenyl)acrylamide) (化合物149)的制备: 将4-(4-(苯并呋喃-6-基)-5-(2-((4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)氨基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)丁-1-醇 (0312-149) (75毫克, 0.12毫摩尔, 1.0当量), 铁粉 (53.6毫克, 0.958毫摩尔, 8.0当量), 氯化铵 (55毫克, 1.02毫摩尔, 8.5当量)的乙醇(10毫升) 和水(2毫升)的混合物在80℃搅拌2小时。冷却到0℃后, 滴加3-氯丙酰氯 (46毫克, 0.36毫摩尔, 3.0当量)的四氢呋喃(1毫升)溶液。30分钟后, 加入二氯甲烷和水, 混合物过滤。滤液分液, 将有机层减压浓缩。加入乙腈(10毫升)和N,N-二异丙基乙胺(1毫升), 将混合物在80℃搅拌过夜。冷却到室温后, 加入水, 加入二氯甲烷萃取。将有机层减压浓缩。残留物用硅胶薄层层析制备板纯化(二氯甲烷/甲醇=10/1)得黄色固体N-(5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(4-羟基丁基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺(52毫克, 收率: 66.6%)。MS (ES⁺): m/z=651(M+H)⁺; 熔点: 184~192℃; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.60 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.05 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.66 (m, 4H), 7.46 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.77 (t, J = 8.1 Hz, 3H), 6.34 (m, 2H), 5.81 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.65 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.10 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.04 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.74 (t, J = 11.0 Hz, 2H), 2.36 (s, 6H), 2.26 (s, 1H), 2.06 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 1.96 (dd, J = 14.3, 7.1 Hz, 2H), 1.69 (m, 4H)。

实施例51: N-(5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-羟丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-(4-(二乙氨基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺 (N-(5-((4-(4-(benzofuran-6-yl)-2-(3-hydroxypropyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-(4-(diethylamino)piperidin-1-yl)-4-methoxyphenyl)acrylamide) (化合物150)的制备 (按照方案4线路制备)

步骤 51a: 1-(4-溴-5-甲氧基-2-硝基苯基)-N,N-二乙基哌啶-4-胺 (1-(4-bromo-5-methoxy-2-nitrophenyl)-N,N-diethylpiperidin-4-amine)(化合物0114-150)的制备:



向2-氟-4-甲氧基-1-硝基苯 (181毫克, 1.059毫摩尔, 1.0当量)和碳酸钾(365毫克, 2.647毫摩尔, 2.5当量)的N,N-二甲基甲酰胺(10毫升)溶液中加入N,N-二乙基哌啶-4-胺 (267毫克, 1.166毫摩尔, 1.1当量), 混合物在室温下搅拌过夜。混合物用乙酸乙酯和水萃取, 将有机相用食盐水洗涤、干燥、浓缩得到黄色油状物N,N-二乙基-1-(5-甲氧基-2-硝基苯基)哌啶-4-胺(345毫克, 粗品)。MS (ES⁺): m/z=308 (M+H)⁺。0℃下, 将溴素(182毫克, 1.14毫摩尔, 1.0当量)的醋酸(0.5毫升)溶液滴加到上述得到的N,N-二乙基-1-(5-甲氧基-2-硝基苯基)哌啶-4-胺(345毫克, 1.14毫摩尔, 1.0当量)的醋酸/水(10毫升/10毫升)的溶液中。加完后, 混合物用氢氧化钠固体调节pH至11。混合物用二氯甲烷萃取, 将有机相干燥、浓缩得黄色油状物1-(4-溴-5-甲氧基-2-硝基苯基)-N,N-二乙基哌啶-4-胺(310毫克, 粗品)。MS (ES⁺): m/z=386 (M+H)⁺。

步骤51b: N-(5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-羟丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-(4-(二乙氨基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺 (N-(5-((4-(4-(benzofuran-6-yl)-2-(3-hydroxypropyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-(4-(diethylamino)piperidin-1-yl)-4-methoxyphenyl)acrylamide) (化合物150)的制备: 合成方法如实施例32, 步骤32b至步骤32e, 仅是将步骤32b中的0114-98替换为1-(4-溴-5-甲氧基-2-硝基苯基)-N,N-二乙基哌啶-4-胺 (化合物0114-150), 制备得到黄色固体N-(5-((4-(4-(苯并呋喃-6-

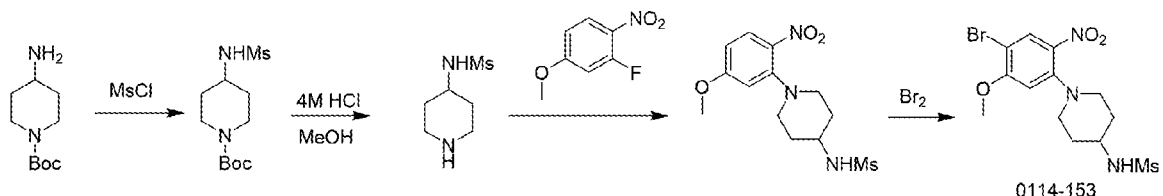
基)-2-(3-羟丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-(4-(二乙氨基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺(48毫克, 收率: 61.5%)。MS (ES⁺): $m/z=665(M+H)^+$; 熔点: 125~133 °C。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.62 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.07 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 7.66 (m, 4H), 7.45 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J=20.6$ Hz, 3H), 6.39 (d, $J=5.3$ Hz, 2H), 5.82 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.76 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 3.07 (d, $J=10.9$ Hz, 2H), 2.77 (dd, $J=23.4, 11.2$ Hz, 6H), 2.04 (m, 5H), 1.85 (s, 2H), 1.17 (s, 6H)。

实施例52: (E)-N-(5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-羟丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-二甲胺基哌啶-1-基)苯基)丁-2-烯胺 ((E)-N-(5-((4-(4-(benzofuran-6-yl)-2-(3-hydroxypropyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)-4-methoxyphenyl)but-2-enamide) (化合物152)的制备 (按照方案3线路制备)

合成方法如实施例48, 仅是将其中的环丙基甲酸替换为巴豆酸 (15.5毫克, 0.18毫摩尔, 1.5当量), 制备得到黄色固体(E)-N-(5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-羟丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-二甲胺基哌啶-1-基)苯基)丁-2-烯胺(17毫克, 收率: 21.8%)。MS (ES⁺): $m/z=651(M+H)^+$; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.65 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.06 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.64 (m, 3H), 7.45 (dd, $J=8.0, 1.3$ Hz, 1H), 6.95 (dt, $J=13.8, 6.9$ Hz, 1H), 6.78 (m, 3H), 6.03 (dd, $J=15.2, 1.7$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.75 (dd, $J=13.3, 7.8$ Hz, 2H), 3.22 (m, 2H), 3.04 (d, $J=12.0$ Hz, 2H), 2.73 (dd, $J=11.8, 10.1$ Hz, 2H), 2.36 (d, $J=8.8$ Hz, 6H), 2.24 (m, 1H), 2.07 (m, 4H), 1.97 (dd, $J=6.9, 1.5$ Hz, 3H), 1.69 (m, 2H)。

实施例53: N-(5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-羟丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(甲基磺酰胺基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酸酰胺 (N-(5-((4-(4-(benzofuran-6-yl)-2-(3-hydroxypropyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-4-methoxy-2-(4-(methylsulfonamido)piperidin-1-yl)phenyl)acrylamide) (化合物153)的制备 (按照方案4线路制备)

步骤 53a: N-(1-(4-溴-5-甲氧基-2-硝基苯基)哌啶-4-基)甲磺酰胺 (N-(1-(4-bromo-5-methoxy-2-nitrophenyl)piperidin-4-yl)methanesulfonamide) (化合物0114-153)的制备:



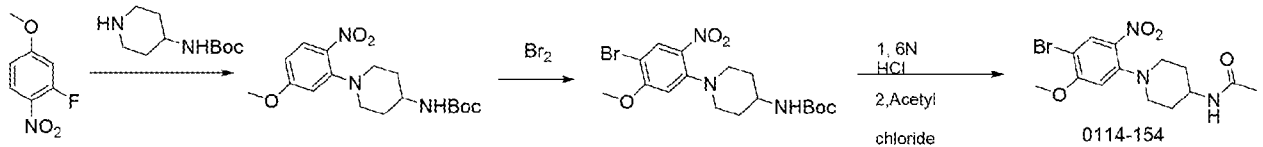
在0 °C下, 向4-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯 (1.0克, 5.0毫摩尔, 1.0当量) 的24毫升二氯甲烷和3毫升四氢呋喃混合溶液的溶液中加入三乙胺 (1.1克, 10.0毫摩尔, 2.0当量) 和甲磺酰氯 (693毫克, 6.0毫摩尔, 1.2当量)。混合物搅拌3小时, 加入二氯甲烷, 混合物用食盐水洗, 有机相减压浓缩, 得到无色油状物4-(甲基磺酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (1.3克, 收率: 90%)。MS (ES⁺): m/z 279 (M+H)⁺。在室温下, 向上述得到的4-(甲基磺酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (1.24克, 4.44毫摩尔, 1.0当量) 的20毫升甲醇溶液中加入4毫升4M盐酸。混合物搅拌2小时, 减压浓缩, 得到白色固体N-(哌啶-4-基)甲磺酰胺 (2.0克, 粗品)。MS (ES⁺): m/z 179 (M+H)⁺。向2-氟-4-甲氧基-1-硝基苯 (684毫克, 4.0毫摩尔, 1.0当量) 的20毫升二甲基甲酰胺溶液加入上述得到的N-(哌啶-4-基)甲磺酰胺 (2.0克, 4.44毫摩尔, 1.1当量) 和碳酸钾 (1.1克, 8.0毫摩尔, 2.0当量)。混合物在室温下搅拌过夜, 加入乙酸乙酯, 混合物用食盐水洗。有机相减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂为: 石油醚/乙酸乙酯=5/1到1/1) 得到黄色固体N-(1-(5-(5-甲氧基-2-硝基苯基)哌啶-4-基)甲磺酰胺 (1.04克, 收率: 74%)。MS (ES⁺): m/z 330 (M+H)⁺。将上述得到的N-(1-(5-(5-甲氧基-2-硝基苯基)哌啶-4-基)甲磺酰胺 (1.0克, 3.0毫摩尔, 1.0当量) 加入到10毫升乙酸和5毫升水的混合溶剂中。混合物在室温下搅拌, 固体溶解。溴素 (510毫

克, 3.2毫摩尔, 1.05当量) 溶解于1.0毫升乙酸中, 滴加到上述混合物中。混合物在室温下搅拌一小时。用饱和亚硫酸钠水溶液淬灭反应, 用2M氢氧化钠水溶液调节pH至10。加入乙酸乙酯萃取有机相, 经无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到黄色固体N-(1-(4-溴-5-甲氧基-2-硝基苯基)哌啶-4-基)甲磺酰胺 (1.38克, 粗品)。MS (ES⁺): m/z 408 (M+H)⁺。

步骤53b: N-(5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-羟丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(甲基磺酰胺基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺 (N-(5-((4-(4-(benzofuran-6-yl)-2-(3-hydroxypropyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-4-methoxy-2-(4-(methylsulfonamido)piperidin-1-yl)phenyl)acrylamide) (化合物153)的制备: 合成方法如实施例32, 步骤32b至步骤32e, 仅是将步骤32b中的0114-98替换为N-(1-(4-溴-5-甲氧基-2-硝基苯基)哌啶-4-基)甲磺酰胺 (化合物0114-153), 制备得到黄色固体N-(5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-羟丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(甲基磺酰胺基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺 (35毫克, 收率: 66%)。MS (ES⁺): m/z 687 (M+H)⁺; 熔点240~242°C。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.64 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.08 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 7.64 (dd, J = 17.0, 5.1 Hz, 2H), 7.46 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 13.5, 11.8 Hz, 3H), 6.36 (m, 2H), 5.83 (dd, J = 9.0, 2.2 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.76 (m, 2H), 3.55 (s, 1H), 3.24 (m, 2H), 3.01 (d, J = 16.9 Hz, 5H), 2.83 (t, J = 10.4 Hz, 2H), 2.19 (m, 2H), 2.08 (dd, J = 12.4, 5.7 Hz, 2H), 1.62 (m, 2H)。

实施例54: N-(2-(4-乙酰氨基哌啶-1-基)-5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-羟基丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺 (N-(2-(4-acetamidopiperidin-1-yl)-5-((4-(4-(benzofuran-6-yl)-2-(3-hydroxypropyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-4-methoxyphenyl)acrylamide) (化合物154)的制备 (按照方案4线路制备)

步骤 54a: N-(1-(4-溴-5-甲氧基-2-硝基苯基)哌啶-4-基)乙酰胺 N-(1-(4-bromo-5-methoxy-2-nitrophenyl)piperidin-4-yl)acetamide (化合物0114-154)的制备:



向2-氟-4-甲氧基-1-硝基苯 (340毫克, 2.0毫摩尔, 1.0当量)和碳酸钾 (960毫克, 5.0毫摩尔, 2.5当量)的氮氮二甲基甲酰胺(20毫升)溶液中加入哌啶-4-氨基甲酸叔丁酯 (440毫克, 2.2毫摩尔, 1.1当量), 混合物在室温下搅拌过夜。混合物用乙酸乙酯和水萃取, 将有机相干燥、浓缩得到黄色油状物(1-(5-甲氧基-2-硝基苯基)哌啶-4-基)羧酸叔丁酯 (600毫克, 粗品)。MS (ES⁺): m/z =352 (M+H)⁺。0°C下, 将溴素 (336毫克, 2.1毫摩尔, 1.05当量)的醋酸 (0.5毫升)溶液滴加到上述得到的(1-(5-甲氧基-2-硝基苯基)哌啶-4-基)羧酸叔丁酯 (600毫克, 粗品, 2.0毫摩尔, 1.0当量)的醋酸/水 (10毫升/10毫升)的溶液中。加完后, 混合物在0°C下搅拌30分钟, 并用氢氧化钠固体调节pH至11。混合物用乙酸乙酯萃取, 将有机相干燥、浓缩得黄色固体(1-(4-溴-5-甲氧基-2-硝基苯基)哌啶-4-基)羧酸叔丁酯 (760毫克, 粗品)。MS (ES⁺): m/z =430 (M+H)⁺。往上述得到的(1-(4-溴-5-甲氧基-2-硝基苯基)哌啶-4-基)羧酸叔丁酯(600毫克, 1.4毫摩尔, 1.0当量)的甲醇(20毫升)混合物中加入6M盐酸(8毫升), 混合物在50°C搅拌1.5小时。冷却到0°C后, 混合物用2M氢氧化钠调节pH至12。混合物用二氯甲烷萃取, 有机相干燥, 浓缩得粗产品 (480毫克)。粗品(250毫克, 0.76毫摩尔, 1.0当量)溶于10毫升二氯甲烷, 0°C下, 加入三乙胺(230毫克, 2.27毫摩尔, 3.0当量)和乙酰氯(118毫克, 1.5毫摩尔, 2.0当量)。30分钟后, 加入水, 加入二氯甲烷萃取。将有机层减压浓缩。残留物用硅胶柱纯化(二氯甲烷/甲醇=100/1~40/1)得黄色固体N-(1-(4-溴-5-甲氧基-2-硝基苯基)哌啶-4-基)乙酰胺(175毫克, 收率: 62%)。MS (ES⁺): m/z =372(M+H)⁺。

步骤54b: N-(2-(4-乙酰氨基哌啶-1-基)-5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-羟基丙基)-1H-咪唑

-5-基)咪唑-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺
(N-(2-(4-acetamidopiperidin-1-yl)-5-((4-(4-(benzofuran-6-yl)-2-(3-hydroxypropyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-4-methoxyphenyl)acrylamide)(化合物154)的制备: 合成方法如实施例32, 步骤32b至步骤32e, 仅是将步骤32b中的0114-98替换为N-(1-(4-溴-5-甲氧基-2-硝基苯基)哌啶-4-基)乙酰胺(化合物0114-154), 制备得到黄色固体N-(2-(4-乙酰氨基哌啶-1-基)-5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-羟基丙基)-1H-咪唑-5-基)咪唑-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺(40毫克, 收率: 32.1%)。MS (ES⁺): m/z=651(M+H)⁺; 熔点100~105℃; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.62 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.10 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 7.66 (dd, J = 18.5, 5.1 Hz, 2H), 7.47 (dd, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 6.81 (m, 3H), 6.37 (m, 2H), 5.83 (dd, J = 9.3, 2.0 Hz, 1H), 5.49 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.78 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 2.99 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 2.87 (m, 2H), 2.15 (d, J = 10.3 Hz, 2H), 2.09 (dt, J = 11.4, 5.9 Hz, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.60 (d, J = 10.7 Hz, 2H)。

实施例55: N-(5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(2-羟乙基)-1H-咪唑-5-基)咪唑-2-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(吡咯烷基-1-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺
(N-(5-((4-(4-(benzofuran-6-yl)-2-(2-hydroxyethyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-4-methoxy-2-(4-(pyrrolidin-1-yl)piperidin-1-yl)phenyl)acrylamide)(化合物155)的制备(按照方案3线路制备)

步骤55a: 4-(4-(苯并呋喃-6-基)-1-(甲氧基甲基)-2-(2-((三异丙基甲硅烷基)氧基)乙基)-1H-咪唑-5-基)-N-(2-甲氧基-5-硝基-4-(4-(吡咯烷基-1-基)哌啶-1-基)苯基)咪唑-2-胺
(4-(4-(benzofuran-6-yl)-1-(methoxymethyl)-2-(2-((triisopropylsilyl)oxy)ethyl)-1H-imidazol-5-yl)-N-(2-methoxy-5-nitro-4-(4-(pyrrolidin-1-yl)piperidin-1-yl)phenyl)pyrimidin-2-amine)(化合物0311-155)的制备: 氮气保护下, 将4-(4-(苯并呋喃-6-基)-1-(甲氧基甲基)-2-(2-((三异丙基甲硅烷基)氧基)乙基)-1H-咪唑-5-基)咪唑-2-胺(0310-15)(140毫克, 0.268毫摩尔, 1.0当量), 1-(4-溴-5-甲氧基-2-硝基苯基)-4-(吡咯烷基-1-基)哌啶(0114-105)(108毫克, 0.281毫摩尔, 1.05当量), 三二亚苄基丙酮二钯(12.2毫克, 0.0123毫摩尔, 0.05当量), 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(15.5毫克, 0.0268毫摩尔, 0.1当量)和碳酸铯(262毫克, 0.804毫摩尔, 3.0当量)的甲苯(25毫升)混合物回流过夜。冷却到室温后, 混合物过滤, 滤液减压浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂为: 二氯甲烷/甲醇=200/1到50/1)得黄色油状物4-(4-(苯并呋喃-6-基)-1-(吡咯烷基-1-基)-2-(2-((三异丙基甲硅烷基)氧基)乙基)-1H-咪唑-5-基)-N-(4-(4-(吡咯烷基-1-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)咪唑-2-胺(210毫克, 收率: 95%)。MS (ES⁺): m/z 825 (M+H)⁺。

步骤55b: 2-(4-(苯并呋喃-6-基)-5-(2-((2-甲氧基-5-硝基-4-(4-(吡咯烷基-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)咪唑-4-基)-1H-咪唑-2-基)乙氧基-1-醇
(2-(4-(benzofuran-6-yl)-5-(2-((2-methoxy-5-nitro-4-(4-(pyrrolidin-1-yl)piperidin-1-yl)phenyl)amino)pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-yl)ethan-1-ol)(化合物0312-155)的制备: 向4-(4-(苯并呋喃-6-基)-1-(甲氧基甲基)-2-(2-((三异丙基甲硅烷基)氧基)乙基)-1H-咪唑-5-基)-N-(4-(4-(吡咯烷基-1-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)咪唑-2-胺(0311-155)(210毫克, 0.255毫摩尔, 1.0当量)的甲醇(20毫升)溶液加入6M盐酸水溶液(6毫升), 混合物在50℃下加热过夜。冷却到室温后, 加入2M的氢氧化钠水溶液调节pH至12。加入二氯甲烷萃取, 将有机相减压浓缩, 残留物经过硅胶柱层析纯化(洗脱剂为: 二氯甲烷/甲醇=100/1到10/1), 得到黄色固体2-(4-(苯并呋喃-6-基)-5-(2-((2-甲氧基-5-硝基-4-(4-(吡咯烷基-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)咪唑-4-基)-1H-咪唑-2-基)乙氧基-1-醇(95毫克, 收率: 60%)。MS (ES⁺): m/z 625(M+H)⁺。

步骤55c: N-(5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(2-羟乙基)-1H-咪唑-5-基)咪唑-2-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(吡咯烷基-1-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺
(N-(5-((4-(4-(benzofuran-6-yl)-2-(2-hydroxyethyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-4-methoxy-2-(4-(pyrrolidin-1-yl)piperidin-1-yl)phenyl)acrylamide)(化合物155)的制备: 将2-(4-(苯并呋喃-6-基)-5-(2-((2-甲氧基-5-硝基-4-(4-(吡咯烷基-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)咪唑-4-基)-1H-咪唑-2-

基乙氧基-1-醇(95毫克, 0.152毫摩尔, 1.0当量), 铁粉(68毫克, 1.22毫摩尔, 8.0当量)和氯化铵(74毫克, 1.37毫摩尔, 9.0当量)加入到16毫升乙醇和4毫升水的混合溶剂中, 混合物在78℃下搅拌1小时。混合物在冰浴中冷却, 滴加3-氯丙酰氯(58毫克, 0.46毫摩尔, 3.0当量)的1毫升四氢呋喃溶液, 混合物搅拌30分钟。加入二氯甲烷萃取, 有机相经水和食盐水洗, 减压浓缩。残留物溶解于10毫升乙腈中, 加入2毫升二异丙基乙胺。混合物在85℃下搅拌过夜。加二氯甲烷, 混合物经水和食盐水洗。有机相经无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 所得残留物经过制备薄层色谱纯化(展开剂为: 二氯甲烷/甲醇=10/1), 得到黄色固体N-(5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(2-羟乙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(吡咯烷基-1-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺 (25毫克, 收率: 26%)。MS (ES⁺): *m/z* 649(M+H)⁺; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.63 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.64 (dd, *J* = 22.3, 8.9 Hz, 3H), 7.47 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 20.2 Hz, 3H), 6.33 (s, 2H), 5.79 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.25 (s, 2H), 3.01 (d, *J* = 9.7 Hz, 2H), 2.73 (dd, *J* = 32.9, 22.3 Hz, 6H), 2.19 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 2.10 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 1.99 (s, 2H), 1.85 (s, 4H), 1.78 (s, 2H).

实施例56: (E)-N-(5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-羟丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(吡咯烷基-1-基)哌啶-1-基)苯基)丁-2-烯酰胺 ((E)-N-(5-((4-(4-(benzofuran-6-yl)-2-(3-hydroxypropyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-4-methoxy-2-(4-(pyrrolidin-1-yl)piperidin-1-yl)phenyl)but-2-enamide) (化合物156)的制备 (按照方案3线路制备)

步骤56a: 3-(5-(2-((5-氨基-2-甲氧基-4-(4-(吡咯烷基-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)-4-(苯并呋喃-6-基)-1H-咪唑-2-基)丙-1-醇 (3-(5-(2-((5-amino-2-methoxy-4-(4-(pyrrolidin-1-yl)piperidin-1-yl)phenyl)amino)pyrimidin-4-yl)-4-(benzofuran-6-yl)-1H-imidazol-2-yl)propan-1-ol) (化合物0313-105)的制备: 3-(4-(苯并呋喃-6-基)-5-(2-((2-甲氧基-5-硝基-4-(4-(吡咯烷基-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)丙烷-1-醇(200毫克, 0.31毫摩尔, 1.0当量), 铁粉 (88毫克, 1.55毫摩尔, 5.0当量), 氯化铵 (83毫克, 1.55毫摩尔, 5.0当量)和水(2毫升)的乙醇(10毫升) 混合物回流1小时。冷却到室温后, 加入水和二氯甲烷, 将混合物过滤。滤液分液, 有机层用无水硫酸钠干燥、减压浓缩得黄色固体3-(5-(2-((5-氨基-2-甲氧基-4-(4-(吡咯烷基-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)-4-(苯并呋喃-6-基)-1H-咪唑-2-基)丙-1-醇(200毫克, 收率: 105%)。MS (ES⁺): *m/z*=609 (M+H)⁺.

步骤56b: (E)-N-(5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-羟丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(吡咯烷基-1-基)哌啶-1-基)苯基)丁-2-烯酰胺 (E)-N-(5-((4-(4-(benzofuran-6-yl)-2-(3-hydroxypropyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-4-methoxy-2-(4-(pyrrolidin-1-yl)piperidin-1-yl)phenyl)but-2-enamide (化合物156)的制备: 往3-(5-(2-((5-氨基-2-甲氧基-4-(4-(吡咯烷基-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)-4-(苯并呋喃-6-基)-1H-咪唑-2-基)丙-1-醇 (0313-105) (70毫克, 0.12毫摩尔, 1.0当量), (E)-丁-2-烯酸(15毫克, 0.18毫摩尔, 1.5当量)和三乙胺 (36毫克, 0.36毫摩尔, 3.0当量)的N,N-二甲基甲酰胺(5毫升)混合物加入2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(68毫克, 0.18毫摩尔, 1.5当量), 混合物室温下搅拌5小时。混合物倒入水中, 加入乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗、减压浓缩。残留物用硅胶薄层层析制备板纯化(洗脱剂为: 二氯甲烷/甲醇=12/1)得黄色固体(E)-N-(5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-羟丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(吡咯烷基-1-基)哌啶-1-基)苯基)丁-2-烯酰胺(40毫克, 收率: 51.3%)。MS (ES⁺): *m/z*=677 (M+H)⁺; 熔点228~230℃; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.65 (s, 1H), 9.75 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.75 (d, *J* = 79.3 Hz, 1H), 8.07 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.66 (dd, *J* = 10.0, 4.0 Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J* = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 6.94 (dq, *J* = 13.8, 6.8 Hz, 1H), 6.78 (m, 3H), 6.05 (m, 1H), 5.39 (m, 1H), 3.88 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 3.75 (dd, *J* = 11.1, 5.6 Hz, 2H), 3.21 (m, 2H), 2.99 (t, *J* = 11.1 Hz, 2H), 2.74 (t, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.65 (s, 4H), 2.09 (ddd, *J* = 20.2, 18.2, 9.9 Hz, 5H), 1.96 (dd, *J* = 6.8, 1.4 Hz, 2H), 1.85 (s, 5H), 1.75 (s, 2H).

实施例57: N-(5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-羟丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(吡咯烷基-1-基)哌啶-1-基)苯基)环丙基甲酰胺 (N-(5-((4-(4-(benzofuran-6-yl)-2-(3-hydroxypropyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-4-methoxy-2-(4-(pyrrolidin-1-yl)piperidin-1-yl)phenyl)cyclopropanecarboxamide) (化合物157)的制备 (按照方案3线路制备)

将3-(5-(2-((5-氨基-2-甲氧基-4-(4-(吡咯烷基-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)-4-(苯并呋喃-6-基)-1H-咪唑-2-基)丙-1-醇 (0313-105) (70毫克, 0.115毫摩尔, 1.0当量), 环丙烷甲酸 (15毫克, 0.172毫摩尔, 1.5当量) 和三乙胺 (35毫克, 0.345毫摩尔, 3当量) 加入到10毫升二甲基甲酰胺中, 然后将HATU (52毫克, 0.138毫摩尔, 1.2当量) 加入到上述混合物中。将混合物搅拌16小时, 反应用水淬灭, 用乙酸乙酯萃取。有机相用水和食盐水洗, 经无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物用硅胶薄层色谱纯化 (洗脱剂为: 二氯甲烷/甲醇=10/1) 得到黄色固体N-(5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-羟丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(吡咯烷基-1-基)哌啶-1-基)苯基)环丙基甲酰胺 (45毫克, 收率: 57.84%)。MS (ES⁺): m/z=677 (M+H)⁺; 熔点216~217°C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.47 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.65 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 13.6, 8.3 Hz, 3H), 4.75 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.79 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 3.03 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 2.76 (t, J = 11.4 Hz, 2H), 2.65 (s, 4H), 2.13 (ddd, J = 23.2, 15.1, 6.6 Hz, 5H), 1.80 (m, 6H), 1.60 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 1.11 (s, 3H)。

实施例58: N-(5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-羟丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(吡咯烷基-1-基)哌啶-1-基)苯基)-3-甲基丁酰胺 (N-(5-((4-(4-(benzofuran-6-yl)-2-(3-hydroxypropyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-4-methoxy-2-(4-(pyrrolidin-1-yl)piperidin-1-yl)phenyl)-3-methylbutanamide) (化合物158)的制备 (按照方案3线路制备)

合成方法如实施例57, 仅是将其中的环丙烷甲酸替换为3-甲基丁酸 (17毫克, 0.172毫摩尔, 1.5当量), 制备得到N-(5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-羟丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(吡咯烷基-1-基)哌啶-1-基)苯基)-3-甲基丁酰胺为黄色固体 (42毫克, 收率: 52.71%)。MS (ES⁺): m/z=693 (M+H)⁺; 熔点234~235°C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.69 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.05 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.65 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 6.78 (m, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.75 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 3.00 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 2.74 (t, J = 11.3 Hz, 2H), 2.66 (s, 4H), 2.30 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.22 (dd, J = 10.7, 7.7 Hz, 1H), 2.07 (m, 4H), 2.00 (dd, J = 12.1, 6.2 Hz, 1H), 1.85 (s, 4H), 1.75 (s, 2H), 1.05 (d, J = 6.4 Hz, 6H)。

实施例59: N-(5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(4-羟基丁基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(吡咯烷基-1-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺 (N-(5-((4-(4-(benzofuran-6-yl)-2-(4-hydroxybutyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-4-methoxy-2-(4-(pyrrolidin-1-yl)piperidin-1-yl)phenyl)acrylamide) (化合物159)的制备 (按照方案4线路制备)

步骤59a: 4-(4-(苯并呋喃-6-基)-1-(甲氧基甲基)-2-(4-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丁基)-1H-咪唑-5-基)-N-(2-甲氧基-5-硝基-4-(4-(吡咯烷基-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-2-胺 (4-(4-(benzofuran-6-yl)-1-(methoxymethyl)-2-(4-((triisopropylsilyl)oxy)butyl)-1H-imidazol-5-yl)-N-(2-methoxy-5-nitro-4-(4-(pyrrolidin-1-yl)piperidin-1-yl)phenyl)pyrimidin-2-amine) (化合物0406-159)的制备: 在氮气保护下, 将4-(4-(苯并呋喃-6-基)-1-(甲氧基甲基)-2-(4-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丁基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-胺 (0405-136) (120毫克, 0.218毫摩尔, 1.0当量), 1-(4-溴-5-甲氧基-2-硝基苯基)-4-(吡咯烷基-1-基)哌啶 (0114-105) (83.7毫克, 0.218毫摩尔, 1.0当量), 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (11.3毫克, 0.019毫摩尔, 0.09当量), 碳酸铯 (142毫克, 0.436毫摩尔, 2.0当量) 和三(二亚苄基丙酮)二钨 (10毫克, 0.0109毫摩尔, 0.05当量) 的10毫升甲苯混

合物在118℃搅拌过夜。然后将混合物过滤，滤液浓缩并经硅胶柱纯化(二氯甲烷/甲醇=100/1到20/1, 含有1%的氨水)得黄色油状物4-(4-(苯并呋喃-6-基)-1-(甲氧基甲基)-2-(4-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丁基)-1H-咪唑-5-基)-N-(2-甲氧基-5-硝基-4-(4-(吡咯烷基-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-2-胺(170毫克, 收率: 91.8%)。MS (ES⁺): m/z=853 (M+H)⁺。

- 5 步骤59b: 4-(4-(苯并呋喃-6-基)-5-(2-((2-甲氧基-5-硝基-4-(4-(吡咯烷基-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)丁-1-醇 (4-(4-(benzofuran-6-yl)-5-(2-((2-methoxy-5-nitro-4-(4-(pyrrolidin-1-yl)piperidin-1-yl)phenyl)amino)pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-yl)butan-1-ol) (化合物0312-159)的制备: 将化合物4-(4-(苯并呋喃-6-基)-1-(甲氧基甲基)-2-(4-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丁基)-1H-咪唑-5-基)-N-(2-甲氧基-5-硝基-4-(4-(吡咯烷基-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-2-胺 (0406-159) (170毫克, 0.199毫摩尔, 1.0当量)溶于甲醇(15毫升), 加入6M盐酸水溶液(5毫升)。混合物在50℃下搅拌过夜。冷却到室温后, 加入2M的氢氧化钠调节pH至12。加入二氯甲烷萃取, 有机相减压浓缩, 残留物经过硅胶柱(二氯甲烷/甲醇=50/1到10/1, 含有1%的氨水), 得到黄色液体4-(4-(苯并呋喃-6-基)-5-(2-((2-甲氧基-5-硝基-4-(4-(吡咯烷基-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)丁-1-醇(100毫克, 收率: 76.9%)。MS (ES⁺): m/z = 653 (M+H)⁺。
- 10
- 15

- 步骤59c: N-(5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(4-羟基丁基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(吡咯烷基-1-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺 (N-(5-((4-(4-(benzofuran-6-yl)-2-(4-hydroxybutyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-4-methoxy-2-(4-(pyrrolidin-1-yl)piperidin-1-yl)phenyl)acrylamide) (化合物159)的制备: 将4-(4-(苯并呋喃-6-基)-5-(2-((2-甲氧基-5-硝基-4-(4-(吡咯烷基-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)丁-1-醇 (0312-159) (100毫克, 0.153毫摩尔, 1.0当量), 铁粉 (68.7毫克, 1.22毫摩尔, 8.0当量), 氯化铵 (70毫克, 1.3毫摩尔, 8.5当量)的乙醇(10毫升)和水(2毫升)的混合物在80℃搅拌2小时。冷却到0℃后, 滴加3-氯丙酰氯 (58.2毫克, 0.459毫摩尔, 3.0当量)的四氢呋喃(1毫升)溶液。30分钟后, 加入二氯甲烷和水, 混合物过滤。滤液分液, 将有机层减压浓缩。加入乙腈(10毫升)和N,N-二异丙基乙胺(1毫升), 将混合物在80℃搅拌过夜。冷却到室温后, 加入水, 加入二氯甲烷萃取。将有机层减压浓缩。残留物用硅胶薄层层析制备板纯化(二氯甲烷/甲醇=10/1)得黄色固体N-(5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(4-羟基丁基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(吡咯烷基-1-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺(55毫克, 收率: 53.3%)。MS (ES⁺): m/z=677(M+H)⁺; 熔点: 225~237℃; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.61 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.06 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.66 (m, 4H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 15.7, 3.7 Hz, 3H), 6.37 (m, 2H), 5.81 (dd, J = 8.0, 3.3 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.65 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.10 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.04 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.76 (t, J = 11.0 Hz, 6H), 2.31 (s, 1H), 2.12 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.96 (m, 8H), 1.69 (dd, J = 13.6, 6.8 Hz, 2H)。
- 20
- 25
- 30

- 实施例60: N-(2-([1,4'-联哌啶]-1'-基)-5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-羟基丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺 (N-(2-([1,4'-bipiperidin]-1'-yl)-5-((4-(4-(benzofuran-6-yl)-2-(3-hydroxypropyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-4-methoxyphenyl)acrylamide) (化合物160)的制备 (按照方案4线路制备)
- 35

- 步骤 60a: 1'-(4-溴-5-甲氧基-2-硝基苯基)-1,4'-联哌啶 (1'-(4-bromo-5-methoxy-2-nitrophenyl)-1,4'-bipiperidine) (化合物0114-160)的制备: 向哌啶盐酸盐 (222毫克, 1.82毫摩尔, 3.0当量)的10毫升四氢呋喃溶液中加入碳酸钾 (754毫克, 5.46毫摩尔, 9.0当量)。混合物在室温下搅拌40分钟。混合物经过硅藻土过滤, 滤液加入到1-(4-溴-5-甲氧基-2-硝基苯基)哌啶-4-酮 (200毫克, 0.61毫摩尔, 1.0当量)的15毫升甲醇和3毫升四氢呋喃混合溶剂的溶液中, 然后, 加入0.08毫升乙酸和氰基硼氢化钠 (115毫克, 1.82毫摩尔, 3.0当量), 混合物在室温下搅拌48小时。加入饱和碳酸钠水溶液, 调节pH至10, 加入二氯甲烷萃取。有机相用食盐水洗, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂为: 二氯甲
- 40
- 45

烷/甲醇=30/1到10/1)得到黄色固体1'-(4-溴-5-甲氧基-2-硝基苯基)-1,4'-联哌啶(123毫克,收率:50%)。MS (ES⁺): *m/z* 398 (M+H)⁺。

步骤60b: *N*-(2-([1,4'-联哌啶]-1'-基)-5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-羟基丙基)-1*H*-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酸酰胺 (*N*-(2-([1,4'-bipiperidin]-1'-yl)-5-((4-(4-(benzofuran-6-yl)-2-(3-hydroxypropyl)-1*H*-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-4-methoxyphenyl)acrylamide (化合物160)的制备:合成方法如实施例32,步骤32b至步骤32e,仅是将步骤32b中的0114-98替换为1'-(4-溴-5-甲氧基-2-硝基苯基)-1,4'-联哌啶(0114-160),制备得到黄色固体 N -(2-([1,4'-联哌啶]-1'-基)-5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-羟基丙基)-1*H*-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酸酰胺(39毫克,收率:45%)。MS (ES⁺): *m/z* 677 (M+H)⁺; 熔点236~238°C。 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.61 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.65 (m, 4H), 7.45 (m, 1H), 6.78 (m, 3H), 6.36 (m, 2H), 5.81 (dd, *J* = 8.4, 2.9 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.76 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 3.05 (d, *J* = 11.8 Hz, 2H), 2.74 (t, *J* = 11.3 Hz, 2H), 2.64 (s, 4H), 2.44 (s, 1H), 2.07 (dd, *J* = 11.4, 6.6 Hz, 4H), 1.77 (d, *J* = 10.9 Hz, 4H), 1.63 (m, 2H), 1.50 (s, 2H)。

实施例61: *N*-(5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-羟基丙基)-1*H*-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-吗啉基哌啶-1-基)苯基)丙烯酸酰胺 (*N*-(5-((4-(4-(benzofuran-6-yl)-2-(3-hydroxypropyl)-1*H*-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-4-methoxy-2-(4-morpholinopiperidin-1-yl)phenyl)acrylamide) (化合物161)的制备 (按照方案4线路制备)

步骤61a: 4-(1-(4-溴-5-甲氧基-2-硝基苯基)哌啶-4-基)吗啉(4-(1-(4-bromo-5-methoxy-2-nitrophenyl)piperidin-4-yl)morpholine) (化合物0114-161)的制备:向1-(4-溴-5-甲氧基-2-硝基苯基)哌啶-4-酮(200毫克,0.61毫摩尔,1.0当量)的15毫升甲醇和3毫升四氢呋喃混合溶剂的溶液加入0.04毫升乙酸和吗啉(212毫克,2.43毫摩尔,4.0当量)。加入氰基硼氢化钠(115毫克,1.82毫摩尔,3.0当量),混合物在室温下搅拌4小时。加入10毫升饱和碳酸钠水溶液,加入二氯甲烷萃取。有机相用食盐水洗,减压浓缩,残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂为:二氯甲烷/甲醇=30/1到10/1)得到黄色固体4-(1-(4-溴-5-甲氧基-2-硝基苯基)哌啶-4-基)吗啉(169毫克,收率:69%)。MS (ES⁺): *m/z* 400 (M+H)⁺。

步骤61b: *N*-(5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-羟基丙基)-1*H*-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-吗啉基哌啶-1-基)苯基)丙烯酸酰胺 (*N*-(5-((4-(4-(benzofuran-6-yl)-2-(3-hydroxypropyl)-1*H*-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-4-methoxy-2-(4-morpholinopiperidin-1-yl)phenyl)acrylamide) (化合物161)的制备:合成方法如实施例32,步骤32b至步骤32e,仅是将步骤32b中的0114-98替换为4-(1-(4-溴-5-甲氧基-2-硝基苯基)哌啶-4-基)吗啉(0114-161),制备得到黄色固体 N -(5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-羟基丙基)-1*H*-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-吗啉基哌啶-1-基)苯基)丙烯酸酰胺(40毫克,收率:54%)。MS (ES⁺): *m/z* 679 (M+H)⁺; 熔点232~234°C。 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.61 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.78 (dd, *J* = 10.0, 8.0 Hz, 3H), 6.35 (m, 2H), 5.81 (dd, *J* = 9.4, 1.4 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.76 (dd, *J* = 10.4, 6.1 Hz, 6H), 3.22 (m, 2H), 3.05 (d, *J* = 11.8 Hz, 2H), 2.74 (t, *J* = 11.4 Hz, 2H), 2.61 (d, *J* = 9.2 Hz, 4H), 2.31 (t, *J* = 11.1 Hz, 1H), 2.07 (dd, *J* = 15.2, 8.2 Hz, 4H), 1.64 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H)。

实施例62: *N*-(5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-羟基丙基)-1*H*-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-(4-环戊基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酸酰胺 (*N*-(5-((4-(4-(benzofuran-6-yl)-2-(3-hydroxypropyl)-1*H*-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-(4-cyclopentyl-1,4-diazepan-1-yl)-4-methoxyphenyl)acrylamide) (化合物162)的制备 (按照方案4线路制备)

步骤62a: 1-(4-溴-5-甲氧基-2-硝基苯基)-4-环戊基-1,4-二氮杂环庚烷

1-(4-bromo-5-methoxy-2-nitrophenyl)-4-cyclopentyl-1,4-diazepane (化合物0114-162)的制备: 向2-氟-4-甲氧基-1-硝基苯(855毫克, 5.0毫摩尔, 1.0当量)的20毫升二甲基甲酰胺溶液加入1,4-二氮杂环庚烷(1.0克, 10.0毫摩尔, 2.0当量)和碳酸钾(2.76克, 20.0毫摩尔, 2.0当量)。混合物在室温下搅拌过夜。加入乙酸乙酯, 混合物用食盐水洗。有机相减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂为: 石油醚/乙酸乙酯=5/1到1/1)得到黄色固体1-(5-甲氧基-2-硝基苯基)-1,4-二氮杂环庚烷(1.39克, 收率: 55%)。MS (ES⁺): *m/z* 252 (M+H)⁺。向上述得到的1-(5-甲氧基-2-硝基苯基)-1,4-二氮杂环庚烷(1.25克, 5.1毫摩尔, 1.0当量)的45毫升乙腈溶液加入溴代环戊烷(2.3克, 15.3毫摩尔, 3.0当量)和碳酸钾(3.3克, 10.1毫摩尔, 2.0当量)。混合物在88 °C下搅拌过夜, 加入乙酸乙酯, 混合物用食盐水洗。有机相减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂为: 二氯甲烷/甲醇=60/1到30/1)得到黄色固体1-环戊基-4-(5-甲氧基-2-硝基苯基)-1,4-二氮杂环庚烷(1.04克, 收率: 63%)。MS (ES⁺): *m/z* 320 (M+H)⁺。将上述得到的1-环戊基-4-(5-甲氧基-2-硝基苯基)-1,4-二氮杂环庚烷(1.04克, 3.3毫摩尔, 1.0当量)加入到15毫升乙酸和10毫升水的混合溶剂中, 混合物在室温下搅拌, 固体溶解。溴素(548毫克, 3.4毫摩尔, 1.05当量)溶解于1.0毫升乙酸中, 滴加到上述混合物中。混合物在室温下搅拌一小时。用饱和亚硫酸钠水溶液淬灭反应, 用2M氢氧化钠水溶液调节pH至10。加入乙酸乙酯萃取, 有机相经无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到黄色固体1-(4-溴-5-甲氧基-2-硝基苯基)-4-环戊基-1,4-二氮杂环庚烷(1.18克, 收率: 90%)。MS (ES⁺): *m/z* 398 (M+H)⁺。

步骤62b: 4-(4-(苯并呋喃-6-基)-1-(甲氧基甲基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1*H*-咪唑-5-基)-*N*-(4-(4-环戊基-1,4-二氮杂环庚-1-基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)嘧啶-2-胺(4-(4-(benzofuran-6-yl)-1-(methoxymethyl)-2-(3-((triisopropylsilyl)oxy)propyl)-1*H*-imidazol-5-yl)-*N*-(4-(4-cyclopentyl-1,4-diazepan-1-yl)-2-methoxy-5-nitrophenyl)pyrimidin-2-amine)(化合物0406-162)的制备: 在氮气保护下, 将4-(4-(苯并呋喃-6-基)-1-(甲氧基甲基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1*H*-咪唑-5-基)嘧啶-2-胺(0405-19)(100毫克, 0.19毫摩尔, 1.0当量), *N*-(1-(4-溴-5-甲氧基-2-硝基苯基)哌啶-4-基)甲磺酰胺(0114-162)(90毫克, 0.23毫摩尔, 1.2当量), 碳酸铯(152毫克, 0.47毫摩尔, 2.5当量), 4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽(12毫克, 0.02毫摩尔, 0.1当量)和三二亚苄基丙酮二钯(9毫克, 0.01毫摩尔, 0.05当量)加入到20毫升干燥甲苯中, 混合物在120 °C加热过夜。混合物冷却至室温, 混合物经硅藻土过滤, 滤液减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂为: 二氯甲烷/甲醇=60/1到30/1)得到黄色油状物4-(4-(苯并呋喃-6-基)-1-(甲氧基甲基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1*H*-咪唑-5-基)-*N*-(4-(4-环戊基-1,4-二氮杂环庚-1-基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)嘧啶-2-胺(166毫克, 粗品)。MS (ES⁺): *m/z* 853 (M+H)⁺。

步骤62c: 3-(4-(苯并呋喃-6-基)-5-(2-((4-(4-环戊基-1,4-二氮杂环庚-1-基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)氨基)嘧啶-4-基)-1*H*-咪唑-2-基)-1-丙醇(3-(4-(benzofuran-6-yl)-5-(2-((4-(4-cyclopentyl-1,4-diazepan-1-yl)-2-methoxy-5-nitrophenyl)amino)pyrimidin-4-yl)-1*H*-imidazol-2-yl)propan-1-ol)(化合物0312-162)的制备: 将4-(4-(苯并呋喃-6-基)-1-(甲氧基甲基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1*H*-咪唑-5-基)-*N*-(4-(4-环戊基-1,4-二氮杂环庚-1-基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)嘧啶-2-胺(0406-162)(166毫克, 0.20毫摩尔, 1.0当量)加入到30毫升甲醇中, 加入6毫升6M盐酸。混合物在50 °C下搅拌过夜。加入2M氢氧化钠水溶液, 调节pH至10。加入二氯甲烷萃取, 有机相用食盐水洗, 减压浓缩, 残留物经过制备薄层色谱纯化(展开剂为: 二氯甲烷/甲醇=15/1), 得到黄色固体3-(4-(苯并呋喃-6-基)-5-(2-((4-(4-环戊基-1,4-二氮杂环庚-1-基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)氨基)嘧啶-4-基)-1*H*-咪唑-2-基)-1-丙醇(86毫克, 收率: 67%)。MS (ES⁺): *m/z* 653 (M+H)⁺。

步骤62d: *N*-(5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-羟丙基)-1*H*-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-(4-环戊基-1,4-二氮杂环庚-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺(*N*-(5-((4-(4-(benzofuran-6-yl)-2-(3-hydroxypropyl)-1*H*-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-(4-cyclopentyl-1,4-diazepan-1-yl)-4-methoxyphenyl)acrylamide)(化合物162)的制备: 将3-(4-(苯并呋喃

-6-基)-5-(2-((4-(4-环戊基-1,4-二氮杂环庚-1-基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)氨基)咪唑-4-基)-1H-咪唑-2-基)-1-丙醇 (0312-162) (86毫克, 0.13毫摩尔, 1.0当量), 铁粉 (59毫克, 1.06毫摩尔, 8.0当量) 和氯化铵 (64毫克, 1.18毫摩尔, 9.0当量) 加入到25毫升乙醇和5毫升水的混合溶剂中, 混合物在90 °C下加热1小时。混合物在冰浴中冷却, 用10毫升水稀释。将溶解于1毫升四氢呋喃的3-氯丙酰氯 (51毫克, 0.40毫摩尔, 3.0当量) 滴加到上述混合物中, 混合物搅拌30分钟。加入二氯甲烷萃取, 有机相经食盐水洗, 减压浓缩。残留物溶解于30毫升乙腈中, 加入2毫升二异丙基乙胺, 混合物在85 °C下搅拌过夜。加二氯甲烷, 混合物经水和食盐水洗。有机相经过无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 所得残留物经过制备薄层色谱纯化 (展开剂为: 二氯甲烷/甲醇=15/1), 得到黄色固体N-(5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-羟丙基)-1H-咪唑-5-基)咪唑-2-基)氨基)-2-(4-环戊基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺 (56毫克, 收率: 62%)。MS (ES⁺): m/z 677 (M+H)⁺; 熔点85~87°C。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.64 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.07 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.66 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.46 (dd, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 6.80 (m, 3H), 6.40 (d, J = 16.5 Hz, 2H), 5.81 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.77 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 3.11 (m, 4H), 3.03 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.89 (d, J = 6.2 Hz, 4H), 2.08 (td, J = 11.4, 5.9 Hz, 2H), 1.91 (m, 4H), 1.73 (s, 2H), 1.58 (dd, J = 7.2, 4.9 Hz, 2H), 1.47 (s, 2H)。

实施例63: N-(2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-5-((4-(2-(3-羟丙基)-4-(萘-2-基)-1H-咪唑-5-基)咪唑-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺 (N-(2-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)-5-((4-(2-(3-hydroxypropyl)-4-(naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-4-methoxyphenyl)acrylamide) (化合物164)的制备 (按照方案7线路制备)

步骤63a: N-(4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1-(甲氧基甲基)-4-(萘-2-基)-2-(3-(((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑-5-基)咪唑-2-胺 (N-(4-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)-2-methoxy-5-nitrophenyl)-4-(1-(methoxymethyl)-4-(naphthalen-2-yl)-2-(3-((triisopropylsilyl)oxy)propyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-amine) (化合物0709-164)的制备: 在氮气保护下, 将4-(1-(甲氧基甲基)-4-(萘-2-基)-2-(3-(((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑-5-基)咪唑-2-胺 (0708-111) (245毫克, 0.448毫摩尔, 1.0当量), 1-(4-溴-5-甲氧基-2-硝基苯基)-N, N-二甲基哌啶-4-胺 (0114-104) (161毫克, 0.448毫摩尔, 1.0当量), 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (24毫克, 0.0404毫摩尔, 0.09当量), 碳酸铯 (293毫克, 0.879毫摩尔, 2.0当量) 和三(二亚苄基丙酮)二钯 (21毫克, 0.022毫摩尔, 0.05当量) 的20毫升甲苯混合物在118 °C搅拌过夜。然后将混合物过滤, 滤液浓缩并经硅胶柱纯化(二氯甲烷/甲醇=100/1到20/1, 含有1%的氨水)得黄色油状物N-(4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1-(甲氧基甲基)-4-(萘-2-基)-2-(3-(((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑-5-基)咪唑-2-胺 (290毫克, 收率: 78.8%)。MS (ES⁺): m/z=823 (M+H)⁺。

步骤63b: 3-(5-(2-((4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)氨基)咪唑-4-基)-4-(萘-2-基)-1H-咪唑-2-基)丙-1-醇 (3-(5-(2-((4-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)-2-methoxy-5-nitrophenyl)amino)pyrimidin-4-yl)-4-(naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)propan-1-ol) (化合物0710-164)的制备: 将化合物N-(4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1-(甲氧基甲基)-4-(萘-2-基)-2-(3-(((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑-5-基)咪唑-2-胺 (0709-164) (290毫克, 0.352毫摩尔, 1.0当量)溶于甲醇(30毫升), 加入6M盐酸水溶液(10毫升)。混合物在50 °C下搅拌过夜。冷却到室温后, 加入2M的氢氧化钠调节pH至12。加入二氯甲烷萃取, 有机相减压浓缩, 残留物经过硅胶柱(二氯甲烷/甲醇=50/1到10/1, 含有1%的氨水), 得到黄色液体3-(5-(2-((4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)氨基)咪唑-4-基)-4-(萘-2-基)-1H-咪唑-2-基)丙-1-醇 (190毫克, 收率: 86.3%)。MS (ES⁺): m/z=623 (M+H)⁺。

步骤63c: N-(2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-5-((4-(2-(3-羟丙基)-4-(萘-2-基)-1H-咪唑-5-基)

嘧啶-2-基)-氨基)-4-甲氧基苯基)-丙烯酰胺
(N-(2-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)-5-((4-(2-(3-hydroxypropyl)-4-(naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-4-methoxyphenyl)acrylamide) (化合物164)的制备: 将
3-(5-(2-((4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)氨基)嘧啶-4-基)-4-(萘-2-基)-1H-咪唑-2-基)丙-1-醇(0710-164)(190毫克, 0.305毫摩尔, 1.0当量), 铁粉(137毫克, 2.44毫摩尔, 8.0当量), 氯化铵(140毫克, 2.59毫摩尔, 8.5当量)的乙醇(20毫升)和水(5毫升)的混合物在80℃搅拌2小时。冷却到0℃后, 滴加3-氯丙酰氯(116毫克, 0.915毫摩尔, 3.0当量)的四氢呋喃(1毫升)溶液。30分钟后, 加入二氯甲烷和水, 混合物过滤。滤液分液, 将有机层减压浓缩。加入乙腈(20毫升)和N,N-二异丙基乙胺(2毫升), 将混合物在80℃搅拌过夜。冷却到室温后, 加入水, 加入二氯甲烷萃取。将有机层减压浓缩。残留物用硅胶薄层层析制备板纯化(二氯甲烷/甲醇=10/1)得黄色固体N-(2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-5-((4-(2-(3-羟丙基)-4-(萘-2-基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺(116毫克, 收率: 58.8%)。MS (ES⁺): m/z=647(M+H)⁺; 熔点: 223~235℃。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.65 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.06 (m, 2H), 7.85 (m, 3H), 7.67 (m, 2H), 7.49 (m, 2H), 6.77 (m, 2H), 6.38 (m, 2H), 5.82 (dd, J = 7.7, 3.7 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.77 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 3.08 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 2.75 (t, J = 11.0 Hz, 2H), 2.48 (s, 7H), 2.09 (m, 4H), 1.80 (dd, J = 20.4, 11.2 Hz, 2H)。

实施例64: N-(5-((4-(2-(3-羟丙基)-4-(萘-2-基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺
(N-(5-((4-(2-(3-hydroxypropyl)-4-(naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-4-methoxy-2-(4-(4-methylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl)phenyl)acrylamide) (化合物165)的制备 (按照方案7线路制备)

合成方法如实施例63, 仅是将其中的化合物0114-104替换为1-(1-(4-溴-5-甲氧基-2-硝基苯基)哌啶-4-基)-4-甲基哌嗪(0114-98)(333毫克, 0.807毫摩尔, 1.05当量), 制备得到黄色固体N-(5-((4-(2-(3-羟丙基)-4-(萘-2-基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺(93毫克, 收率: 40.9%)。MS (ES⁺): m/z=702(M+H)⁺; 熔点: 242-251℃。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.65 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.06 (m, 2H), 7.85 (m, 3H), 7.67 (m, 2H), 7.48 (dd, J = 9.2, 4.9 Hz, 2H), 6.78 (m, 2H), 6.35 (m, 2H), 5.82 (dd, J = 9.4, 1.8 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.77 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 3.04 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.75 (t, J = 11.3 Hz, 2H), 2.63 (d, J = 36.6 Hz, 4H), 2.52 (s, 4H), 2.34 (m, 4H), 2.09 (m, 4H), 1.68 (d, J = 11.8 Hz, 2H)。

实施例65: N-(5-((4-(2-(3-羟丙基)-4-(萘-2-基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)环丙基甲酰胺
(N-(5-((4-(2-(3-hydroxypropyl)-4-(naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-4-methoxy-2-(4-(4-methylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl)phenyl)cyclopropanecarboxamide) (化合物166)的制备 (按照方案7线路制备)

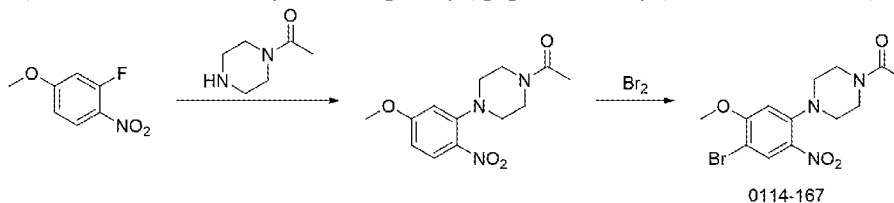
步骤65a: 3-(5-(2-((5-氨基-2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)-4-(萘-2-基)-1H-咪唑-2-基)丙-1-醇
(3-(5-(2-((5-amino-2-methoxy-4-(4-(4-methylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl)phenyl)amino)pyrimidin-4-yl)-4-(naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)propan-1-ol) (化合物0711-166)的制备: 将
3-(5-(2-((2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-硝基苯基)氨基)嘧啶-4-基)-4-(萘-2-基)-1H-咪唑-2-基)丙-1-醇(0710-165)(110毫克, 0.162毫摩尔, 1.0当量), 铁粉(46毫克, 0.812毫摩尔, 5.0当量), 氯化铵(44毫克, 0.812毫摩尔, 5.0当量)和水(2毫升)的乙醇(6毫升)混合物回流1小时。冷却到室温后, 混合物过滤, 滤液减压浓缩黄色油状3-(5-(2-((5-氨基-2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)-4-(萘-2-基)-1H-咪唑-2-基)丙-1-醇, 该产品不需要进一步纯化直接用于下一步。MS (ES⁺): m/z=648 (M+H)⁺。

步骤65b: N-(5-((4-(2-(3-羟丙基)-4-(萘-2-基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基-2-

- (4- (4- 甲 基 哌 嗪 -1- 基) 哌 啶 -1- 基) 苯 基) 环 丙 基 甲 酰 胺
(N- (5- ((4- (2- (3-hydroxypropyl)-4- (naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-4-methoxy-2- (4- (4-methylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl)phenyl)cyclopropanecarboxamide) (化合物166)
的制备: 将3- (5- (2- ((5-氨基-2-甲氧基-4- (4- (4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)咪唑-4-基)-4
5 - (萘-2-基)-1H-咪唑-2-基)丙-1-醇 (0711-166) (108毫克, 0.167毫摩尔, 1.0当量), 环丙烷甲酸
(14.3毫克, 0.167毫摩尔, 1.0当量), 三乙胺 (33.7毫克, 0.334毫摩尔, 2.0当量)和HATU (70
毫克, 0.184毫摩尔, 1.1当量)的N,N-二甲基甲酰胺(10毫升) 混合物室温搅拌2小时。反应混合
物用碳酸氢钠水溶液淬灭并搅拌10分钟。加入水和入乙酸乙酯萃取, 有机层用盐水洗涤, 无
水硫酸钠干燥, 有机相减压浓缩。残留物用硅胶薄层层析制备板纯化(洗脱剂为: 二氯甲烷/
10 甲醇=20/1)得黄色固体N- (5- ((4- (2- (3-羟丙基)-4- (萘-2-基)-1H-咪唑-5-基)咪唑-2-基)氨基)-4-甲
氧基-2- (4- (4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)环丙基甲酰胺(52毫克, 收率: 43.6%)。MS (ES⁺):
m/z=716 (M+H)⁺。熔点: 134-146 °C。 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.51 (s, 1H), 9.63 (s, 1H),
8.77 (s, 1H), 8.04 (m, 2H), 7.87 (m, 3H), 7.67 (m, 2H), 7.49 (s, 2H), 6.75 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.81
(s, 2H), 3.19 (s, 2H), 3.07 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 2.76 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.71 (d, J = 20.1 Hz, 4H),
15 2.52 (s, 4H), 2.31 (s, 4H), 2.09 (s, 4H), 1.71 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 1.14 (s, 2H), 0.93 (m, 3H)。

**实施例66: N- (2- (4-乙酰基哌嗪-1-基)-5- ((4- (4- (苯并呋喃-6-基)-2- (3-羟丙基)-1H-咪唑-5-基)
基) 咪 唑 - 2- 基) 氨 基)-4- 甲 氧 基 苯 基) 丙 烯 酰 胺
(N- (2- (4-acetylpiperazin-1-yl)-5- ((4- (4- (benzofuran-6-yl)-2- (3-hydroxypropyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-4-methoxyphenyl)acrylamide) (化合物167)的制备 (按照方案4线路
20 制备)**

步骤 66a: 1- (4- (4- 溴 -5- 甲 氧 基 -2- 硝 基 苯 基) 哌 嗪 -1- 基) 乙 -1- 酮
(1- (4- (4-bromo-5-methoxy-2-nitrophenyl)piperazin-1-yl)ethan-1-one) (化合物0114-167)的制备:



向2-氟-4-甲氧基-1-硝基苯 (1 克, 5.84毫摩尔, 1.0当量)和碳酸钾 (1.62克, 11.68毫摩
25 尔, 2.5当量)的N,N-二甲基甲酰胺(20毫升)溶液中加入1-(哌嗪-1-基)乙-1-酮 (1.12克, 8.77毫
摩尔, 1.5当量), 混合物在室温下搅拌过夜。混合物用乙酸乙酯和水萃取, 将有机相干燥、浓
缩得到黄色固体1- (4- (5-甲氧基-2-硝基苯基)哌嗪-1-基)乙-1-酮 (1.2克, 粗品)。MS (ES⁺):
m/z=280 (M+H)⁺。0 °C下, 将溴素 (300毫克, 1.87毫摩尔, 1.05当量)的醋酸 (0.5毫升)溶
液滴加到上述得到的1- (4- (5-甲氧基-2-硝基苯基)哌嗪-1-基)乙-1-酮(500毫克, 粗品, 1.78毫摩
30 尔, 1.0当量)的醋酸/水(20毫升/20毫升)的溶液中。加完后, 混合物用氢氧化钠固体调节pH至
11。混合物用二氯甲烷萃取, 将有机相干燥、浓缩得黄色固体1- (4- (4-溴-5-甲氧基-2-硝基苯基)
哌嗪-1-基)乙-1-酮(640毫克, 粗品)。MS (ES⁺): m/z=358 (M+H)⁺。

步骤66b: N- (2- (4-乙酰基哌嗪-1-基)-5- ((4- (4- (苯并呋喃-6-基)-2- (3-羟丙基)-1H-咪唑-5-基)
咪 唑 - 2- 基) 氨 基)-4- 甲 氧 基 苯 基) 丙 烯 酰 胺
35 (N- (2- (4-acetylpiperazin-1-yl)-5- ((4- (4- (benzofuran-6-yl)-2- (3-hydroxypropyl)-1H-imidazol-5-yl)
pyrimidin-2-yl)amino)-4-methoxyphenyl)acrylamide) (化合物167)的制备: 合成方法如实施例32,
步骤32b至步骤32e, 仅是将步骤32b中的0114-98替换为1- (4- (4-溴-5-甲氧基-2-硝基苯基)哌嗪
-1-基)乙-1-酮 (0114-167), 制备得到黄色固体N- (2- (4-乙酰基哌嗪-1-基)-5- ((4- (4- (苯并呋喃-6-基)-2- (3-羟丙基)-1H-咪唑-5-基)咪唑-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺 (47毫克, 收率:
40 61.95%)。MS (ES⁺): m/z=637 (M+H)⁺; 熔点145~146 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.59 (s,
1H), 9.82 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.08 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 2.2
Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (m, 1H), 6.80 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.37 (qd, J = 17.0, 5.6

Hz, 2H), 5.84 (dd, $J = 9.5, 1.8$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.76 (m, 2H), 3.64 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 3.22 (m, 2H), 2.88 (d, $J = 5.0$ Hz, 4H), 2.16 (s, 3H), 2.07 (m, 2H), 1.61 (s, 2H).

实施例67: N-(5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-羟丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺
(N-(5-((4-(4-(benzofuran-6-yl)-2-(3-hydroxypropyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-4-methoxyphenyl)acrylamide) (化合物168)的制备 (按照方案4线路制备)

步骤67a: 2-(4-(4-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-1-(甲氧基甲基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-硝基苯基)哌嗪-1-基)乙-1-醇
(2-(4-(4-((4-(4-(benzofuran-6-yl)-1-(methoxymethyl)-2-(3-((triisopropylsilyl)oxy)propyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-nitrophenyl)piperazin-1-yl)ethan-1-ol) (化合物0406-168)的制备: 在氮气保护下, 将4-(4-(苯并呋喃-6-基)-1-(甲氧基甲基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-胺(0405-19)(100毫克, 0.187毫摩尔, 1.0当量), 2-(4-(4-溴-5-甲氧基-2-硝基苯基)哌嗪-1-基)乙-1-醇(0114-168)(67毫克, 0.187毫摩尔, 1.0当量), 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(10毫克, 0.0168毫摩尔, 0.09当量), 碳酸铯(122毫克, 0.374毫摩尔, 2.0当量)和三(二亚苄基丙酮)二钨(9毫克, 0.009毫摩尔, 0.05当量)的10毫升甲苯混合物在118℃搅拌过夜。然后将混合物过滤, 滤液浓缩并经硅胶柱纯化(二氯甲烷/甲醇=100/1到20/1, 含有1%的氨水)得黄色油状物2-(4-(4-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-1-(甲氧基甲基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-硝基苯基)哌嗪-1-基)乙-1-醇(130毫克, 收率: 86.1%)。MS (ES⁺): $m/z = 815$ (M+H)⁺.

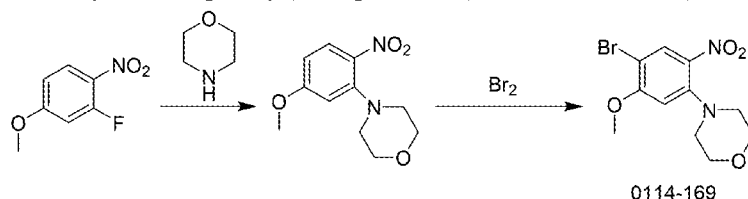
步骤67b: 3-(4-(苯并呋喃-6-基)-5-(2-((4-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)氨基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)丙-1-醇
(3-(4-(benzofuran-6-yl)-5-(2-((4-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-2-methoxy-5-nitrophenyl)amino)pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-yl)propan-1-ol) (化合物0312-168)的制备: 将化合物2-(4-(4-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-1-(甲氧基甲基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-硝基苯基)哌嗪-1-基)乙-1-醇(0406-168)(130毫克, 0.159毫摩尔, 1.0当量)溶于甲醇(10毫升), 加入6M盐酸水溶液(3毫升)。混合物在50℃下搅拌过夜。冷却到室温后, 加入2M的氢氧化钠调节pH至12。加入二氯甲烷萃取, 有机相减压浓缩, 残留物经过硅胶柱(二氯甲烷/甲醇=50/1到10/1, 含有1%的氨水), 得到黄色液体3-(4-(苯并呋喃-6-基)-5-(2-((4-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)氨基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)丙-1-醇(36.5毫克, 收率: 37.2%)。MS (ES⁺): $m/z = 615$ (M+H)⁺.

步骤67c: N-(5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-羟丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺
(N-(5-((4-(4-(benzofuran-6-yl)-2-(3-hydroxypropyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-4-methoxyphenyl)acrylamide) (化合物168)的制备: 将3-(4-(苯并呋喃-6-基)-5-(2-((4-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)氨基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)丙-1-醇(0312-168)(36.5毫克, 0.059毫摩尔, 1.0当量), 铁粉(26.6毫克, 0.475毫摩尔, 8.0当量), 氯化铵(27毫克, 0.5毫摩尔, 8.5当量)的乙醇(5毫升)和水(1毫升)的混合物在80℃搅拌2小时。冷却到0℃后, 滴加3-氯丙酰氯(22.4毫克, 0.177毫摩尔, 3.0当量)的四氢呋喃(1毫升)溶液。30分钟后, 加入二氯甲烷和水, 混合物过滤。滤液分液, 将有机层减压浓缩。加入乙腈(10毫升)和N,N-二异丙基乙胺(1毫升), 将混合物在80℃搅拌过夜。冷却到室温后, 加入水, 加入二氯甲烷萃取。将有机层减压浓缩。残留物用硅胶薄层层析制备板纯化(二氯甲烷/甲醇=10/1)得黄色固体N-(5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-羟丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺(24毫克, 收率: 64.1%)。MS (ES⁺): $m/z = 639$ (M+H)⁺; 熔点: 195~204℃; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.60 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J =$

8.0 Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 5.5$ Hz, 3H), 6.35 (m, 2H), 5.82 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.75 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 3.68 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.22 (m, 2H), 2.93 (d, $J = 4.3$ Hz, 4H), 2.68 (dd, $J = 22.6, 17.2$ Hz, 6H), 2.07 (dd, $J = 11.9, 5.8$ Hz, 2H).

实施例68: *N*-(5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-羟丙基)-1*H*-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基-2-吗啉基苯基)丙烯酰胺 (*N*-(5-((4-(4-(benzofuran-6-yl)-2-(3-hydroxypropyl)-1*H*-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-4-methoxy-2-morpholinophenyl)acrylamide) (化合物169)的制备 (按照方案4线路制备)

步骤 68a: 4-(4-溴-5-甲氧基-2-硝基苯基)吗啉 (4-(4-bromo-5-methoxy-2-nitrophenyl)morpholine (化合物0114-169)的制备:

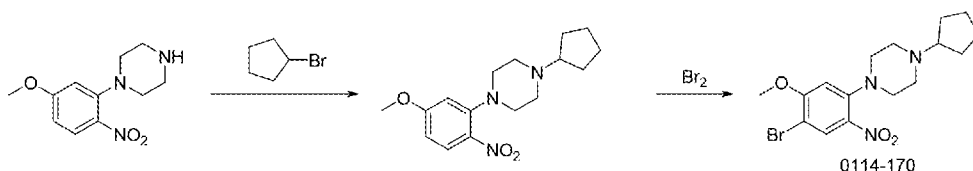


向2-氟-4-甲氧基-1-硝基苯 (855毫克, 5.0毫摩尔, 1.0当量) 的15毫升二甲基甲酰胺溶液加入吗啉 (870毫克, 10.0毫摩尔, 2.0当量) 和碳酸钾 (1.7克, 12.5毫摩尔, 2.5当量)。混合物在室温下搅拌10小时, 加入乙酸乙酯, 混合物用食盐水洗。有机相减压浓缩, 得到黄色固体4-(5-甲氧基-2-硝基苯基)吗啉 (1.02克, 收率: 91%)。MS (ES^+): m/z 239 ($M+H$) $^+$ 。将上述得到的4-(5-甲氧基-2-硝基苯基)吗啉 (500毫克, 2.1毫摩尔, 1.0当量) 加入到15毫升乙酸和10毫升水的混合溶剂中, 混合物在室温下搅拌, 固体溶解。溴素 (352毫克, 2.2毫摩尔, 1.05当量) 溶解于1.0毫升乙酸中, 滴加到上述混合物中。混合物在室温下搅拌一小时。用饱和亚硫酸钠水溶液淬灭反应, 用2*M*氢氧化钠水溶液调节pH至10。加入乙酸乙酯萃取, 有机相经无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂为: 石油醚/乙酸乙酯=5/1到2/1) 得到黄色固体4-(4-溴-5-甲氧基-2-硝基苯基)吗啉 (525毫克, 收率: 78%)。MS (ES^+): m/z 317 ($M+H$) $^+$ 。

步骤68b: *N*-(5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-羟丙基)-1*H*-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基-2-吗啉基苯基)丙烯酰胺 (*N*-(5-((4-(4-(benzofuran-6-yl)-2-(3-hydroxypropyl)-1*H*-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-4-methoxy-2-morpholinophenyl)acrylamide) (化合物169)的制备: 合成方法如实施例32, 步骤32b至步骤32e, 仅是将步骤32b中的0114-98替换为4-(4-溴-5-甲氧基-2-硝基苯基)吗啉 (0114-169), 制备得到黄色固体*N*-(5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-羟丙基)-1*H*-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基-2-吗啉基苯基)丙烯酰胺 (55毫克, 收率: 55%)。MS (ES^+): m/z 596 ($M+H$) $^+$; 熔点238~240°C; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 11.58 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.06 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 8.0, 1.3$ Hz, 1H), 6.78 (dd, $J = 5.9, 4.7$ Hz, 3H), 6.35 (m, 2H), 5.81 (dd, $J = 9.0, 2.3$ Hz, 1H), 4.41 (s, 1H), 3.87 (m, 7H), 3.74 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.87 (m, 4H), 2.05 (td, $J = 11.4, 5.9$ Hz, 2H)。

实施例69: *N*-(5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-羟丙基)-1*H*-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-(4-环戊基哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺 (*N*-(5-((4-(4-(benzofuran-6-yl)-2-(3-hydroxypropyl)-1*H*-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-(4-cyclopentylpiperazin-1-yl)-4-methoxyphenyl)acrylamide) (化合物170)的制备 (按照方案4线路制备)

步骤 69a: 1-(4-溴-5-甲氧基-2-硝基苯基)-4-环戊基哌嗪 (1-(4-bromo-5-methoxy-2-nitrophenyl)-4-cyclopentylpiperazine) (化合物0114-170)的制备:

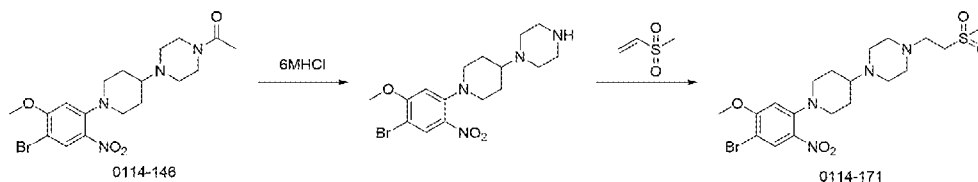


向1-(5-甲氧基-2-硝基苯基)哌嗪 (692毫克, 2.92毫摩尔, 1.0当量)和碳酸钾(812毫克, 5.84毫摩尔, 2当量)的N,N-二甲基甲酰胺/四氢呋喃(10/10毫升)溶液中加入溴代环戊烷(652.6毫克, 4.38毫摩尔, 1.5当量), 混合物在80℃下搅拌过夜。冷却至室温, 混合物用乙酸乙酯和水萃取, 有机相用食盐水洗和干燥。将有机相浓缩和用硅胶柱层析纯化(洗脱剂为: 二氯甲烷/甲醇=100/1到25/1)得到黄色油状物1-环戊基-4-(5-甲氧基-2-硝基苯基)哌嗪(0.5克, 粗品)。MS (ES⁺): m/z=306 (M+H)⁺。0℃下, 将溴素(288毫克, 1.8毫摩尔, 1.0当量)的醋酸(1毫升)溶液滴加到上述得到的1-环戊基-4-(5-甲氧基-2-硝基苯基)哌嗪(550毫克, 粗品, 1.8毫摩尔, 1.0当量)的醋酸/水(10毫升/10毫升)的溶液中。加完后, 混合物用氢氧化钠固体调节pH至11。混合物用乙酸乙酯和水萃取, 有机相用食盐水洗和干燥。将有机相浓缩和用硅胶柱层析纯化(洗脱剂为: 二氯甲烷/甲醇=100/1到25/1)得黄色固体1-(4-溴-5-甲氧基-2-硝基苯基)-4-环戊基哌嗪(180毫克, 收率: 26.08%)。MS (ES⁺): m/z=384 (M+H)⁺。

步骤69b: N-(5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-羟丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-(4-环戊基哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酸酰胺 (N-(5-((4-(4-(benzofuran-6-yl)-2-(3-hydroxypropyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-(4-cyclopentylpiperazin-1-yl)-4-methoxyphenyl)acrylamide) (化合物170)的制备: 合成方法如实施例32, 步骤32b至步骤32e, 仅是将步骤32b中的0114-98替换为1-(4-溴-5-甲氧基-2-硝基苯基)-4-环戊基哌嗪 (0114-170), 制备得到黄色固体N-(5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-羟丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-(4-环戊基哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酸酰胺 (56毫克, 收率: 94.69%)。MS (ES⁺): m/z=663 (M+H)⁺; 熔点234~235℃; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.62 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.09 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.67 (m, 4H), 7.47 (m, 1H), 6.81 (m, 3H), 6.38 (m, 2H), 5.83 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.77 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 2.94 (d, J = 4.2 Hz, 4H), 2.62 (m, 5H), 2.08 (td, J = 11.4, 5.9 Hz, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.47 (dd, J = 11.7, 8.7 Hz, 2H)。

实施例70: N-(5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-羟丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(2-(甲基磺酰基)乙基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酸酰胺 (N-(5-((4-(4-(benzofuran-6-yl)-2-(3-hydroxypropyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-4-methoxy-2-(4-(2-(methylsulfonyl)ethyl)piperazin-1-yl)piperidin-1-yl)phenyl)acrylamide) (化合物171)的制备 (按照方案4线路制备)

步骤70a: 1-(1-(4-溴-5-甲氧基-2-硝基苯基)哌啶-4-基)-4-(2-(甲基磺酰基)乙基)哌嗪 (1-(1-(4-bromo-5-methoxy-2-nitrophenyl)piperidin-4-yl)-4-(2-(methylsulfonyl)ethyl)piperazine) (化合物0114-171)的制备:



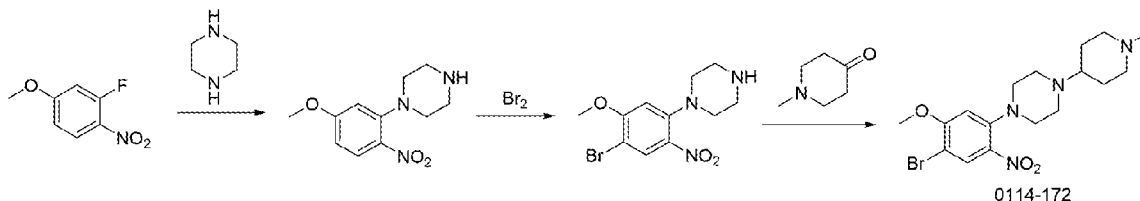
向1-(4-(1-(4-溴-5-甲氧基-2-硝基苯基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)乙-1-酮 (0114-146) (500毫克, 1.136毫摩尔, 1.0当量)的甲醇(2毫升)溶液加入6摩尔每升盐酸(1毫升), 混合物回流2小时。冷却到室温后, 加入2摩尔每升的氢氧化钠调节pH>11。加入二氯甲烷萃取, 有机相浓缩得黄色油状物1-(1-(4-溴-5-甲氧基-2-硝基苯基)哌啶-4-基)哌嗪(400毫克, 收率: 88.49%)。MS (ES⁺): m/z=399 (M+H)⁺。向上述得到的1-(1-(4-溴-5-甲氧基-2-硝基苯基)哌啶-4-基)哌嗪 (398毫克,

1.0毫摩尔, 1.0当量)的二氯甲烷(10毫升) 溶液加入(甲磺酰基)乙烯 (160毫克, 1.5毫摩尔, 1.5当量), 混合物室温搅拌3小时。加入二氯甲烷萃取, 有机相浓缩和用硅胶柱层析纯化(洗脱剂为: 二氯甲烷/甲醇=100/1到25/1)得黄色固体1-(1-(4-溴-5-甲氧基-2-硝基苯基)哌啶-4-基)-4-(2-(甲基磺酰基)乙基)哌嗪 (140毫克, 收率: 27.78%)。MS (ES⁺): m/z=505 (M+H)⁺。

5 步骤70b: N-(5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-羟丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(4-(2-(甲基磺酰基)乙基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺 (N-(5-((4-(4-(benzofuran-6-yl)-2-(3-hydroxypropyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-4-methoxy-2-(4-(4-(2-(methylsulfonyl)ethyl)piperazin-1-yl)piperidin-1-yl)phenyl)acrylamide) (化合物171)的制备: 合成方法如实施例32, 步骤32b至步骤32e, 仅是将步骤32b中的0114-98替换为
10 1-(1-(4-溴-5-甲氧基-2-硝基苯基)哌啶-4-基)-4-(2-(甲基磺酰基)乙基)哌嗪 (0114-171), 制备得到黄色固体N-(5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-羟丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(4-(2-(甲基磺酰基)乙基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺 (65毫克, 收率: 67.03%)。MS (ES⁺): m/z=784 (M+H)⁺; 熔点248~249℃; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.61 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.08 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.66 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.46 (m, 1H), 6.79 (m, 3H), 6.35 (m, 2H), 5.81 (dd, J = 9.6, 1.8 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.76 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 3.15 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.05 (d, J = 15.4 Hz, 5H), 2.90 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.74 (t, J = 11.1 Hz, 2H), 2.62 (d, J = 28.3 Hz, 6H), 2.34 (m, 2H), 2.07 (dd, J = 14.8, 9.2 Hz, 4H), 2.01 (m, 1H), 1.66 (d, J = 11.6 Hz, 2H)。

20 实施例71: N-(5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-羟丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺 (N-(5-((4-(4-(benzofuran-6-yl)-2-(3-hydroxypropyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-4-methoxy-2-(4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperazin-1-yl)phenyl)acrylamide) (化合物172)的制备 (按照方案4线路制备)

25 步骤 71a: 1-(4-溴-5-甲氧基-2-硝基苯基)-4-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪 (1-(4-bromo-5-methoxy-2-nitrophenyl)-4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperazine) (化合物0114-172)的制备:



30 向2-氟-4-甲氧基-1-硝基苯 (1 克, 5.84毫摩尔, 1.0当量)和碳酸钾(1.62克, 11.68毫摩尔, 2当量)的N,N-二甲基甲酰胺(10毫升)溶液中加入哌嗪 (0.754克, 8.77毫摩尔, 1.5当量), 混合物在室温下搅拌过夜。混合物用乙酸乙酯和水萃取, 将有机相干燥、浓缩得到黄色油状物1-(5-甲氧基-2-硝基苯基)哌嗪(1.6克, 粗品)。MS (ES⁺): m/z=238 (M+H)⁺。0℃下, 将溴素(0.513克, 3.2毫摩尔, 1.0当量)的醋酸(1毫升)溶液滴加到上述得到的1-(5-甲氧基-2-硝基苯基)哌嗪(760毫克, 粗品, 3.2毫摩尔, 1.0当量)的醋酸/水(10毫升/10毫升)的溶液中。加完后, 混合物用氢氧化钠固体调节pH至11。混合物过滤, 残留物干燥得黄色固体1-(4-溴-5-甲氧基-2-硝基苯基)哌嗪 (579毫克, 粗品)。MS (ES⁺): m/z=316 (M+H)⁺。将氰基硼氢化钠(235毫克, 3.75毫摩尔, 1.5当量)加到上述得到的1-(4-溴-5-甲氧基-2-硝基苯基)哌嗪(792毫克, 粗品, 2.5毫摩尔, 1.0当量)和1-甲基哌啶-4-酮(339毫克, 3毫摩尔, 1.2当量)的甲醇/醋酸 (10毫升/2滴) 的溶液中。加完后, 混合物在室温下搅拌16小时。混合物用乙酸乙酯萃取, 将有机相水洗和干燥。有机相浓缩并用硅胶柱层析纯化得黄色固体1-(4-溴-5-甲氧基-2-硝基苯基)-4-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪 (437毫克, 收率: 42.47%)。MS (ES⁺): m/z=413 (M+H)⁺。

40 步骤71b: N-(5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-羟丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺

(N-(5-((4-(4-(benzofuran-6-yl)-2-(3-hydroxypropyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-4-methoxy-2-(4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperazin-1-yl)phenyl)acrylamide) (化合物172)的制备: 合成方法如实施例32, 步骤32b至步骤32e, 仅是将步骤32b中的0114-98替换为1-(4-溴-5-甲氧基-2-硝基苯基)-4-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪 (0114-172), 制备得到黄色固体N-(5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-羟丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺 (40毫克, 收率: 50.80%)。MS (ES⁺): m/z=692 (M+H)⁺; 熔点234~235℃; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.61 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.08 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.66 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.80 (dd, J = 3.1, 2.2 Hz, 2H), 6.37 (m, 2H), 5.82 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.76 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 2.93 (dd, J = 13.9, 9.2 Hz, 6H), 2.76 (s, 4H), 2.32 (m, 4H), 2.08 (td, J = 11.4, 5.9 Hz, 2H), 1.99 (t, J = 11.0 Hz, 2H), 1.86 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 1.65 (d, J = 8.8 Hz, 2H)。

实施例72: N-(5-((4-(4-(苯并[b]噻吩-6-基)-2-(3-羟丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺 (N-(5-((4-(4-(benzo[b]thiophen-6-yl)-2-(3-hydroxypropyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)-4-methoxyphenyl)acrylamide) (化合物173)的制备 (按照方案4线路制备)

步骤72a: 4-(4-(苯并[b]噻吩-6-基)-1-(甲氧基甲基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑-5-基)-N-(4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)嘧啶-2-胺 (4-(4-(benzo[b]thiophen-6-yl)-1-(methoxymethyl)-2-(3-((triisopropylsilyl)oxy)propyl)-1H-imidazol-5-yl)-N-(4-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)-2-methoxy-5-nitrophenyl)pyrimidin-2-amine) (化合物0406-173)的制备: 氮气保护下, 将4-(4-(苯并[b]噻吩-6-基)-1-(甲氧基甲基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-胺 (0405-38) (120毫克, 0.217毫摩尔, 1.0当量), 1-(4-溴-5-甲氧基-2-硝基苯基)-N, N-二甲基哌啶-4-胺 (0114-104) (82毫克, 0.228毫摩尔, 1.05当量), 三二亚苄基丙酮二钨(10毫克, 0.011毫摩尔, 0.05当量), 4,5-双二苄基磷-9,9-二甲基氧杂蒽 (13毫克, 0.022毫摩尔, 0.1当量)和碳酸铯(213毫克, 0.65毫摩尔, 3.0当量)的甲苯(10毫升)混合物回流过夜。冷却到室温后, 混合物过滤, 将滤液减压浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂为: 二氯甲烷/甲醇=100/1到10/1)得黄色固体4-(4-(苯并[b]噻吩-6-基)-1-(甲氧基甲基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑-5-基)-N-(4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)嘧啶-2-胺(138毫克, 收率: 77%)。MS (ES⁺): m/z 829 (M+H)⁺。

步骤72b: 3-(4-(苯并[b]噻吩-6-基)-5-(2-((4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)氨基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)丙-1-醇 (3-(4-(benzo[b]thiophen-6-yl)-5-(2-((4-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)-2-methoxy-5-nitrophenyl)amino)pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-yl)propan-1-ol) (化合物0312-173)的制备: 向4-(4-(苯并[b]噻吩-6-基)-1-(甲氧基甲基)-2-(3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-咪唑-5-基)-N-(4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)嘧啶-2-胺 (0406-173) (138毫克, 0.167毫摩尔, 1.0当量)的甲醇(20毫升)溶液加入6M盐酸水溶液(6毫升), 混合物在50℃下加热过夜。冷却到室温后, 加入2M的氢氧化钠水溶液调节pH至12。加入二氯甲烷萃取, 将有机相减压浓缩, 残留物经过硅胶柱层析纯化(洗脱剂为: 二氯甲烷/甲醇=50/1到15/1), 得到黄色固体3-(4-(苯并[b]噻吩-6-基)-5-(2-((4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)氨基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)丙-1-醇(100毫克, 收率: 95%)。MS (ES⁺): m/z 629 (M+H)⁺。

步骤72c: N-(5-((4-(4-(苯并[b]噻吩-6-基)-2-(3-羟丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺 (N-(5-((4-(4-(benzo[b]thiophen-6-yl)-2-(3-hydroxypropyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)-4-methoxyphenyl)acrylamide) (化合物173)的制备: 将3-(4-(苯并[b]噻吩-6-基)-5-(2-((4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)氨基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)丙-1-醇 (0312-173) (100毫克, 0.159毫摩尔, 1.0当量), 铁粉(300毫克, 5.36毫摩尔, 34.0当量)和氯化铵(150毫克, 2.78

毫摩尔, 17.5当量)加入到16毫升乙醇和4毫升水的混合溶剂中, 混合物在78℃下搅拌1小时。混合物在冰浴中冷却, 滴加3-氯丙酰氯(61毫克, 0.48毫摩尔, 3.0当量)的1毫升四氢呋喃溶液, 混合物搅拌30分钟。加入二氯甲烷萃取, 有机相经水和食盐水洗, 减压浓缩。残留物溶解于10毫升乙腈中, 加入2毫升二异丙基乙胺, 混合物在85℃下搅拌过夜。加二氯甲烷, 混合物经水和食盐水洗。有机相经过无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 所得残留物经过制备薄层色谱纯化(展开剂为: 二氯甲烷/甲醇=10/1), 得到黄色固体N-(5-((4-(4-(苯并[b]噻吩-6-基)-2-(3-羟丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺(30毫克, 收率: 40%)。MS (ES⁺): m/z 653 (M+H)⁺; 熔点: 162-170℃; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.64 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.08 (m, 2H), 7.85 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.57 (dd, J = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 6.38 (m, 2H), 5.82 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 3.77 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 3.05 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 2.75 (t, J = 11.0 Hz, 2H), 2.39 (d, J = 18.3 Hz, 6H), 2.28 (dd, J = 14.4, 7.4 Hz, 1H), 2.05 (dtd, J = 18.5, 12.4, 6.3 Hz, 6H)。

实施例73: N-(5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-羟丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-(4-环戊基哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)环丙基甲酰胺 (N-(5-((4-(4-(benzofuran-6-yl)-2-(3-hydroxypropyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-(4-cyclopentylpiperazin-1-yl)-4-methoxyphenyl)cyclopropanecarboxamide) (化合物175)的制备 (按照方案3线路制备)

将3-(5-(2-((5-氨基-4-(4-环戊基哌嗪-1-基)-2-甲氧基苯基)氨基)嘧啶-4-基)-4-(苯并呋喃-6-基)-1H-咪唑-2-基)丙-1-醇 (0313-170) (70毫克, 0.115毫摩尔, 1.0当量), 环丙烷甲酸 (15毫克, 0.172毫摩尔, 1.5当量)和三乙胺 (35毫克, 0.345毫摩尔, 3当量)加入到10毫升二甲基甲酰胺中, 然后将HATU (52毫克, 0.138毫摩尔, 1.2当量)加入到上述混合物中, 将混合物搅拌1小时。反应用水淬灭, 用乙酸乙酯萃取, 有机相用水和食盐水洗, 经无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物用硅胶薄层色谱纯化 (洗脱剂为: 二氯甲烷/甲醇=10/1)得到黄色固体N-(5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-羟丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-(4-环戊基哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)环丙基甲酰胺 (55毫克, 收率: 70.69%)。MS (ES⁺): m/z=677 (M+H)⁺; 熔点234~235℃; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.46 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.05 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.79 (m, 1H), 6.77 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.80 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 2.99 (s, 4H), 2.73 (d, J = 59.0 Hz, 5H), 2.08 (dt, J = 11.5, 5.8 Hz, 2H), 1.94 (s, 2H), 1.76 (s, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.52 (m, 2H), 1.14 (m, 2H), 0.94 (td, J = 7.1, 4.2 Hz, 2H)。

实施例74: N-(5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-羟丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-(4-环戊基哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)-3-甲基丁酰胺 N-(5-((4-(4-(benzofuran-6-yl)-2-(3-hydroxypropyl)-1H-imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-(4-cyclopentylpiperazin-1-yl)-4-methoxyphenyl)-3-methylbutanamide (化合物176)的制备 (按照方案3线路制备)

将3-(5-(2-((5-氨基-4-(4-环戊基哌嗪-1-基)-2-甲氧基苯基)氨基)嘧啶-4-基)-4-(苯并呋喃-6-基)-1H-咪唑-2-基)丙-1-醇 (0313-170) (70毫克, 0.115毫摩尔, 1.0当量), 3-甲基丁酸 (18毫克, 0.172毫摩尔, 1.5当量)和三乙胺 (35毫克, 0.345毫摩尔, 3当量)加入到10毫升二甲基甲酰胺中, 然后将HATU (52毫克, 0.138毫摩尔, 1.2当量)加入到上述混合物中, 将混合物搅拌反应1小时。反应用水淬灭, 用乙酸乙酯萃取, 有机相用水和食盐水洗, 经无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物用硅胶薄层色谱纯化 (洗脱剂为: 二氯甲烷/甲醇=10/1)得到黄色固体N-(5-((4-(4-(苯并呋喃-6-基)-2-(3-羟丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-(4-环戊基哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)-3-甲基丁酰胺 (40毫克, 收率: 50.25%)。MS (ES⁺): m/z=693 (M+H)⁺; 熔点234~235℃; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.66 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.04 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.63 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.43 (dd,

$J = 8.0, 1.2 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 6.81 (s, 1H), 6.77 (d, $J = 5.3 \text{ Hz}, 2\text{H}$), 5.26 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.73 (m, 2H), 3.19 (m, 2H), 2.93 (s, 4H), 2.63 (s, 5H), 2.31 (d, $J = 7.2 \text{ Hz}, 2\text{H}$), 2.24 (dd, $J = 13.5, 6.8 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 2.05 (m, 2H), 1.91 (s, 2H), 1.73 (s, 2H), 1.61 (s, 2H), 1.50 (m, 2H), 1.05 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}, 6\text{H}$).

实施例75 生物活性试验

一、酶活性抑制实验

1、实验材料

EGFR(L858R/T790M/C797S)酶	广州必贝特医药技术有限公司构建
EGFR(L858R/T790M)酶	广州必贝特医药技术有限公司构建
ANTI-FLAG® M2 Affinity Gel	Sigma #A2220
3X FLAG® Peptide	Sigma #F4799
pBABE-EGFR(L858R/T790M)-puro	Addgene #32073
底物	SignalChem #P61-58
ATP	Promega #V915A
Kinase-GLO Plus发光激酶检测试剂盒	Promega #V3771
384孔板	Coring #3572

2、实验方法

1) 构建EGFR(L858R/T790M/C797S)酶及EGFR(L858R/T790M)酶 (Methods Mol Biol. 2011;722:157-66)

a. 采用pBABE-EGFR(L858R/T790M)质粒作为模板, 通过PCR方法得到含有EGFR激酶区(668-stop) (L858R/T790M/C797S)及(L858R/T790M)突变序列, 并与pcDNA3.1-3X FLAG载体进行连接;

b. 将连接了EGFR激酶区(668-stop) (L858R/T790M/C797S)及(L858R/T790M)突变的pcDNA3.1-3xFLAG质粒分别转染293T细胞使其表达3X FLAG-EGFR激酶区(668-stop)蛋白;

c. 利用ANTI-FLAG® M2 Affinity Gel及3X FLAG® Peptide对EGFR激酶区(668-stop) (L858R/T790M/C797S)及(L858R/T790M)蛋白进行纯化后将酶保存于缓冲液(50 mM Tris, pH 7.4, 150 mM NaCl₂, 0.1 mM EDTA, 2 mM DTT, 0.1mM PMSF, 25%glycerol)中。

2) EGFR(L858R/T790M/C797S)活性抑制实验

采用Kinase-GLO Plus发光激酶检测试剂盒, 通过检测EGFR(L858R/T790M/C797S)蛋白激酶反应后ATP的剩余量来测定其活性。测试的发光信号强度与反应剩余ATP的量正相关, 与化合物活性正相关, 与激酶活性负相关。

实验方法为将待测化合物用DMSO溶解后用激酶缓冲液(40 mM Tris, pH 7.4, 10 mM MgCl₂, 0.1 mg/ml BSA, 1 mM DTT)稀释, 384孔板中加入2.5 μl不同浓度的待测化合物(起始浓度为1000nM, 4倍稀释, 共6个浓度)及5 μl EGFR(L858R/T790M/C797S)酶, 室温静置孵育30 mins后, 加入2.5 μl 10 μM ATP及2.5 μl 0.2 mg/ml Poly (Glu, Tyr)底物混匀后30°C孵育1小时。1小时后加入等量的Kinase-GLO Plus发光激酶检测液孵育15分钟后使用BioTek Synergy H1微孔板检测仪对发光信号进行测量。

其中max是指无化合物对照孔的发光信号强度, min是指无酶活对照孔的发光信号强度。以化合物浓度为横坐标, 抑制率为纵坐标, 绘制曲线, 使用Graphpad prism5软件拟合曲线并计算IC₅₀。抑制率%=(max-化合物发光信号强度)/(max-min)×100%。

3) EGFR(L858R/T790M)活性抑制实验

采用Kinase-GLO Plus发光激酶检测试剂盒, 通过检测EGFR(L858R/T790M)蛋白激酶反应后ATP的剩余量来测定其活性。测试的发光信号强度与反应剩余ATP的量正相关, 与化合物活

性正相关，与激酶活性负相关。

实验方法为将待测化合物用DMSO溶解后用激酶缓冲液(40 mM Tris, pH 7.4, 10 mM MgCl₂, 0.1 mg/ml BSA, 1 mM DTT)稀释，384孔板中加入2.5 μl不同浓度的待测化合物及5 μl EGFR(L858R/T790M)酶，室温静置孵育30 mins后，加入2.5 μl 10 μM ATP及2.5 μl 0.2 mg/ml Poly (Glu, Tyr)底物混匀后30°C孵育1小时。1小时后加入等量的Kinase-GLO Plus发光激酶检测液孵育15分钟后使用BioTek Synergy H1微孔板检测仪对发光信号进行测量。

其中max是指DMSO无化合物对照孔的发光信号强度，min是指无酶活对照孔的发光信号强度。以化合物浓度为横坐标，抑制率为横纵坐标，绘制曲线，使用Graphpad prism5软件拟合曲线并计算IC₅₀。抑制率%=(max-化合物发光信号强度)/(max-min)×100%。

3、实验结果

计算出上述实验中各化合物的半数抑制浓度 (IC₅₀)，结果如表1所示：AZD9291抑制双点突变L858R/T790M EGFR酶活性很高 (IC₅₀=8.2 nM)，抑制三点突变 L858R/T790M/C797S EGFR酶活性很低 (IC₅₀=832 nM)。文献报道，Brigatinib是高活性C797S突变EGFR抑制剂 (Nat. Commun. 8, 14768)，本研究发现Brigatinib抑制 L858R/T790M/C797S 三点突变和 L858R/T790M 双点突变EGFR酶活性很高，IC₅₀ 值在分别为14.5 nM 和11.91 nM。而本发明的化合物能高度抑制L858R/T790M/C797S突变EGFR酶和L858R/T790M 突变EGFR酶活性，其中很多化合物比Brigatinib的活性更高。

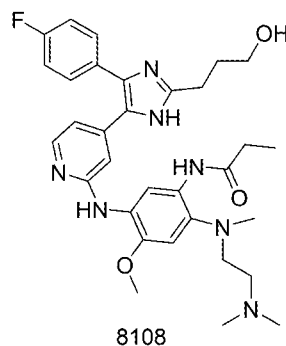
此外，由化合物8和吡啶取代咪唑参照化合物8108的对比可见，当将本发明的嘧啶取代咪唑类化合物中的嘧啶替换为吡啶时，其抑制 L858R/T790M/C797S 突变 EGFR 酶和 L858R/T790M 突变EGFR酶的活性大大降低，化合物8抑制L858R/T790M/C797S突变EGFR酶的活性是化合物8108的11.5倍。

表1. 酶活性抑制结果IC₅₀ (nM)

化合物	EGFR (L858R/T790 M/C797S)	EGFR (L858R/ T790M)	化合物	EGFR (L858R/T790 M/C797S)	EGFR (L858R/ T790M)
1	9.55	3.43	2	14.85	4.89
3	17.10	8.88	4	22.19	13.88
7	13.67	11.98	8	6.79	5.49
9	7.42	3.67	12	11.19	
13	38.31		14	7.35	3.49
15	15.02	6.06	16	8.89	9.17
17	9.29	3.35	18	5.93	5.02
19	11.35	5.52	20	6.37	4.03
21	4.39		26	4.10	
28	6.32		31	3.50	
34	11.42	4.55	35	12.05	5.50
38	13.81		57	4.54	4.38
58	11.89	8.33	67	22.27	27.36
69	6.55		88	10.48	
90	9.11		91	14.79	
98	14.62		100	2.06	
101	5.00		102	6.40	
103	4.06		104	6.12	
105	6.80		111	3.72	
119	6.60		123	26.90	
124	15.24		125	37.34	5.82
136	7.28		143	12.30	
144	4.50		145	4.40	
146	2.40		147	4.80	

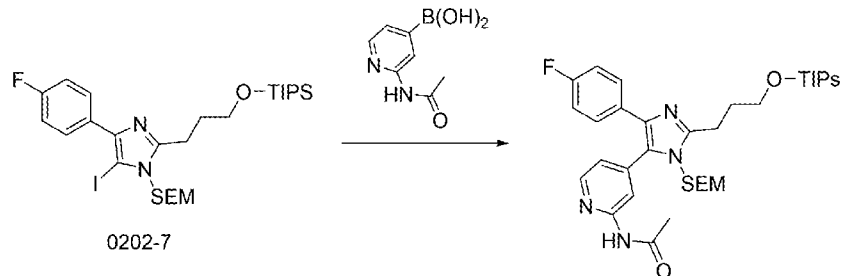
148	3.20		149	3.90	
150	3.40		152	9.20	
153	3.77		154	2.50	
155	4.28		156	<1	
157	2.20		158	22.90	
159	8.08		160	5.27	
161	1.70		162	4.70	
164	8.27		165	22.00	
166	17.30		167	4.50	
169	3.40		170	2.00	
171	1.50		172	8.41	
173	19.40		175	11.70	
176	10.90		8108	78.04	34.36
AZD9291	832.0	8.20	Brigatinib	14.50	11.91

注：8108的结构如下：



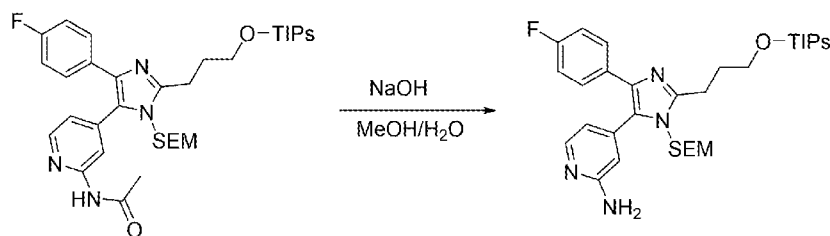
其合成方法如下：

- 5 步骤1: N-(4-(4-(4-氟苯基)-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)吡啶-2-基)乙酰胺的制备



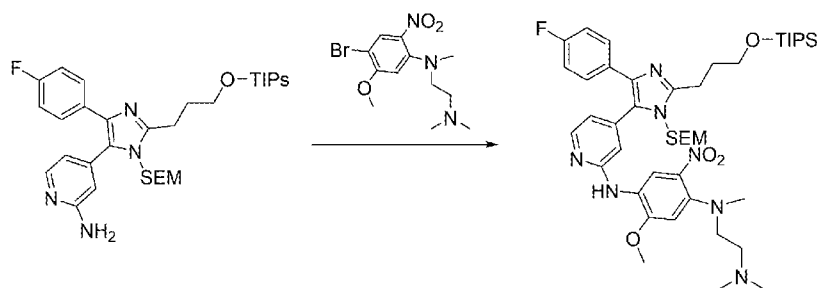
- 在氮气的氛围下，4-(4-氟苯基)-5-碘-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑 (0202-7) (496 毫克, 0.785 毫摩尔, 1 当量), (2-乙酰氨基吡啶-4-基) 硼酸 (706 毫克, 1.962 毫摩尔, 2.5当量), 双三苯基磷二氯化钯 (55 毫克, 0.078 毫摩尔, 0.1 当量) 和碳酸钠 (208 毫克, 1.962 毫摩尔, 2.5 当量)的N, N-二甲基甲酰胺/水 (10/1 毫升) 混合溶液在95°C的条件下搅拌反应3小时。反应混合物冷却至室温。分液后, 有机层用盐水洗涤, 减压浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂: 石油醚:乙酸乙酯=20/1到2/1)得到黄色油状物 N-(4-(4-(4-氟苯基)-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)吡啶-2-基)乙酰胺(389毫克, 收率: 77.33%)。MS (ES⁺): *m/z*=641 (M+H)⁺。
- 10
- 15

步骤2: N-(4-(4-(4-氟苯基)-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)吡啶-2-基)胺的制备



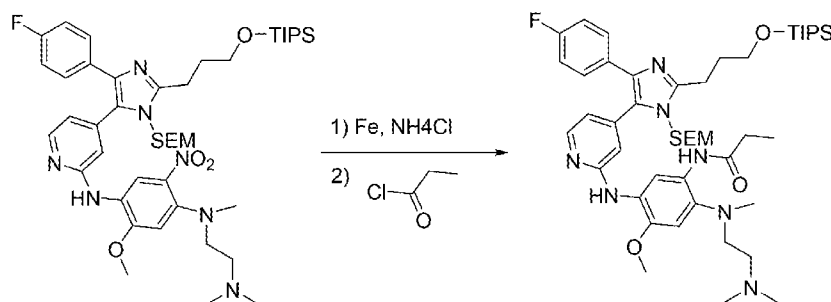
向N-(4-(4-(4-氟苯基)-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)吡啶-2-基)乙酰胺 (389 毫克, 0.607 毫摩尔, 1.0 当量) 的 甲醇/水 (20/2 毫升) 溶液里加入氢氧化钠 (48 毫克, 1.214 毫摩尔, 2 当量). 加完后, 混合物在60°C 搅拌反应16小时. 反应混合物冷却至室温并用二氯甲烷萃取. 分液后, 有机层用盐水洗涤, 减压浓缩得到白色固体N-(4-(4-(4-氟苯基)-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)吡啶-2-基)乙酰胺(350毫克). MS (ES⁺): $m/z=599$ (M+H)⁺.

步骤3: N¹-(2-(二甲基氨基)乙基)-N⁴-(4-(4-(4-氟苯基)-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)吡啶-2-基)-5-甲氧基-N¹-甲基-2-硝基苯-1,4-二胺的制备



在氮气保护下, 将N-(4-(4-(4-氟苯基)-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)吡啶-2-基)乙酰胺 (350毫克, 0.584毫摩尔, 1.0当量), N¹-(4-溴-5-甲氧基-2-硝基苯基)-N¹, N², N²-三甲基乙烷-1,2-二胺 (193毫克, 0.584毫摩尔, 1.0当量), 碳酸铯 (380毫克, 1.168毫摩尔, 2.0当量), 4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽 (30 毫克, 0.05 毫摩尔, 0.09当量) 和三二亚苄基丙酮二钯 (27毫克, 0.03毫摩尔, 0.05当量) 加入到10毫升甲苯中, 混合物在125°C加热反应16小时. 反应体系冷却至室温, 用乙酸乙酯萃取, 有机相经饱和食盐水洗, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂为: 二氯甲烷/甲醇=200/1到20/1) 得到红色油状物N¹-(2-(二甲基氨基)乙基)-N⁴-(4-(4-(4-氟苯基)-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)吡啶-2-基)-5-甲氧基-N¹-甲基-2-硝基苯-1,4-二胺 (380毫克, 收率: 76.61%). MS (ES⁺): $m/z=850$ (M+H)⁺.

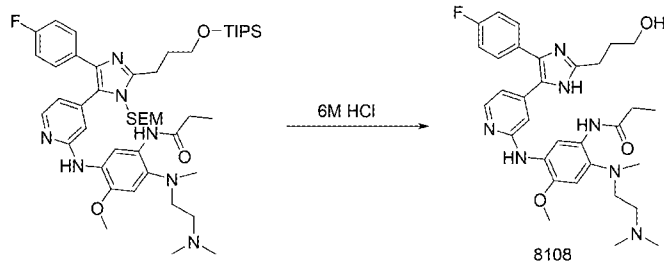
步骤4: N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-5-((4-(4-(4-氟苯基)-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)吡啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙酰胺的制备



将N¹-(2-(二甲基氨基)乙基)-N⁴-(4-(4-(4-氟苯基)-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)吡啶-2-基)-5-甲氧基-N¹-甲基-2-硝基苯-1,4-二胺 (190毫克, 0.22毫摩尔, 1.0当量), 铁粉 (97毫克, 1.76毫摩尔, 8.0当量) 和氯化铵 (100

毫克，1.87毫摩尔，8.5当量）加入到20毫升乙醇和4毫升水的混合溶剂中，混合物在85℃下加热反应1小时。反应体系冷却至0℃。将丙酰氯（50毫克，0.55毫摩尔，2.5当量）的1毫升四氢呋喃溶液滴加到混合物中。反应体系在室温下搅拌30分钟。往混合物里加入二氯甲烷和水。过滤混合物，滤液分液，并且有机相减压浓缩。残留物用薄层硅胶厚制备板纯化(展开剂为：二氯甲烷/甲醇= 20/1)得到黄色油状物N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-5-((4-(4-(4-氟苯基)-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)吡啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙酰胺(135毫克，收率：68.87%)。MS (ES⁺): m/z=876 (M+H)⁺。

步骤5: N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-5-((4-(4-(4-氟苯基)-2-(3-羟基丙基)-1H-咪唑-5-基)吡啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙酰胺的制备



将N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-5-((4-(4-(4-氟苯基)-2-(3-((三异丙基硅基)氧基)丙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)吡啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙酰胺（135毫克，0.154毫摩尔，1.0当量）溶解于4毫升甲醇中，然后加入1毫升6摩尔/升盐酸水溶液。反应体系在50℃下搅拌16小时。加入水，滴加2M氢氧化钠水溶液调pH值至14，分液，水相用二氯甲烷萃取两次。所得有机相合并，经无水硫酸钠干燥，减压浓缩，残留物用薄层硅胶厚制备板纯化(展开剂为：二氯甲烷/甲醇=15/1)得到黄色固体N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-5-((4-(4-(4-氟苯基)-2-(3-羟基丙基)-1H-咪唑-5-基)吡啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙酰胺 (39毫克，收率：42.86%)。MS (ES⁺): m/z=590(M+H)⁺。熔点85~86℃；¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.79 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.11 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.78 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.74 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 2.91 (s, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.48 (m, 2H), 2.23 (s, 8H), 2.04 (m, 2H), 1.27 (m, 3H)。

二、肿瘤细胞增殖抑制实验

1、实验材料

pBABE-EGFR(L858R/T790M)-puro	Addgene #32073
pBABE-EGFR(ex19del/T790M)-puro	Addgene #32072
RPMI1640培养基	GIBCO, #C11875500BT
DMEM培养基	GIBCO, #C11995500BT
胎牛血清（FBS）	Biological Industries, #040011ACS
IL-3	PEPROTECH, #213-13
CellTiter-Glo发光细胞活力检测试剂盒	Promega, #G7573
Scepter自动细胞计数仪	Millipore, #PHCC00000

2、细胞株（所有人源细胞都已经过STR数据鉴定）

细胞株名称	突变位点	种属	来源
H1975	L858R/T790M	人	ATCC
PC-9	ex19del	人	ATCC
H358	野生型	人	ATCC

Ba/F3 EGFR(L858R/T790M/C797S)	L858R/T790M/C797S	鼠	广州必贝特医药技术有限公司构建
Ba/F3 EGFR(ex19del/T790M/C797S)	ex19del /T790M/ C797S	鼠	广州必贝特医药技术有限公司构建
Ba/F3	无EGFR表达	鼠	广州赛库生物技术有限公司

3、实验方法

1) Ba/F3 EGFR(L858R/T790M/C797S) 和 Ba/F3 EGFR(ex19del/T790M/C797S)稳转细胞系的构建(Nat. Commun. 8, 14768)。

- 5 a. 采用pBABE-EGFR(L858R/T790M)以及pBABE-EGFR(ex19del/T790M)质粒作为模板，通过PCR方法得到含有EGFR (L858R/T790M/C797S)及(ex19del/T790M/C797S)突变的全长序列，并与慢病毒载体pLEX-MCS进行连接;
- b. 将连接EGFR(L858R/T790M/C797S)及EGFR(ex19del/T790M/C797S)突变序列的慢病毒质粒pLEX-MCS分别转染293T细胞产生慢病毒;
- 10 c. 用慢病毒感染Ba/F3细胞，分别用不含IL-3的培养基及含有嘌呤霉素的培养基进行筛选从而得到 Ba/F3 EGFR(L858R/T790M/C797S) 和 Ba/F3 EGFR(ex19del/T790M/C797S)稳转细胞系。

2) 肿瘤细胞增殖抑制实验

将细胞消化离心重悬后用Scepter自动细胞计数仪测定细胞密度。将细胞稀释成每毫升含
 15 44,000个细胞的溶液。调整密度后的细胞溶液以每孔90微升加入96孔培养板中。96孔板置于37°C、5%CO₂培养箱，人源肺癌细胞培养24小时后，Ba/F3系列细胞培养6小时后，加入不同浓度的待测化合物。细胞在10%胎牛血清存在下与化合物一起培养72小时。使用CellTiter-Glo Luminescent Cell Viability Assay kit (详见厂家说明书)测定ATP的含量来评估细胞生长抑制。简要来讲，每个孔中加入30 μl CellTiter-Glo试剂，摇板10分钟，诱导细胞裂解，用Fluoroskan
 20 Ascent FL(Thermo)检测记录荧光信号。从二甲基亚砷处理72小时的细胞得到最大的信号值。从单独的培养基(细胞数为零)得到最小信号值。抑制率%=(最大信号值-化合物信号值)/(最大信号值-最小信号值)×100%。使用Graphpad prism5软件处理数据。通过S形剂量-反应曲线拟合计算IC₅₀值。

4、实验结果

25 计算出上述实验中各化合物的IC₅₀，结果如表2所示。

表2. 化合物对肿瘤细胞增殖的抑制活性IC₅₀ (nM)

化合物	Ba/F3 (L858R /T790M /C797S)	Ba/F3 (ex19del/ T790M /C797S)	Ba/F3 parent	H1975 (L858R /T790M)	PC9 (ex19del)	H358 (EGFR WT)
1	569.8	452.2	3354	5.4	1.0	17.1
2	703.5	406.7	3620	167.9	8.6	402.6
3	320.6	446.2	2912	2.9	1.4	-
4	295.9	439.2	3212	485.6	35.5	-
7	105.3	315.5	2129	1.7	0.9	8.4
8	147.4	660.0	1871	56.8	12.8	323.9
9	245.4	529.1	-	2.7	-	16.3
12	158.7	152.8		0.9		150.8
13	826.2	608.2		2.5		99.71

14	375.5	712.2	-	0.2	-	4.6
15	169.4	177.4	1658	6.4	5.2	214.2
16	114.5	221.5	2743	182.2	30.5	1363
17	233.9	222.1	3293	9.3	1.1	64.5
18	109.7	233.2	3050	152.3	8.7	876.4
19	94.4	94.6	817.5	3.2	1.3	53.8
20	70.7	155.4	1644	175.6	13.0	497.3
21	84.8	131.1	506	2.3		
26	64.8	55.2	2625	444.8		870.3
28	55.9	52.6	834.2	251.5		475.4
31	145	107.2	895	14.1		154.7
34	184.8	85.7	3226	4.4	0.9	27.4
35	145.6	253.4	-	435.9	-	895.9
38	164.3	139.2		1.8		147.4
57	209.2	259.8	-	5.3	-	119.5
58	137.1	136.1	-	2.0	-	112.0
67	162.8	216.1	-	258.6	-	126.5
69	115.3	105.3	1047	151.2		210.7
88	89.7	98.7		2.7		133.4
90	91.8	64.1		3.7		70.6
91	136.4	83		155.3		96.3
98	23.8	34.7	751.1	2.4		157.2
100	101.9	71.8	3368	2.9		94.7
101	62.5	152.7		2.0	11	
102	131.9	217.3		1.9	2.1	
103	162.1	229.4	3549	6.6		131.7
104	10.5	17.5	1006	1.3	7.9	77.7
105	15.1	38.2	985.3	2.2	7.2	62.5
111	53.9	64.7	3265	3.4		216.9
119	109.5	68.1	954.5	389.6		1203
123	158.7	622.5		6.5		75.3
124	499.1	428.8	3378	690		764.9
125	1014	538.1	3307	6.7	3.5	-
136	27.2	54.8		0.4		49.2
143	21.0	34.4		75		606.4
144	21.2	44.2				
145	13.1	36.1				
146	37.0	65.5		2.3	11.4	
147	15.5	19.0		84.8	63.6	
148	23.2	19.1				
149	14.5	39.5				
150	13.6	33.5				
152	22.9	125.2	866.3	12.9		
153	49.7	148.6				
154	81.0	211.6				
155	25.3	55.4				
156	28.2	49.1				
157	19.0	24.8				
158	85.2	67.5				
159	12.2	38.1				
160	17.4	35.6				

161	25.2	40.3				
162	73.3	84.8				
164	31.5	155.4	703.1	3.0		
165	58.0	172.9		11.1		605.5
166	58.1	167		506.9		2061
167	47.5	106.6		5.8	32.9	
168	16.5	39.4				
169	49.5	116.3		2.2	5.7	
170	13.9	25.4				
171	19.7	51.3				
172	16.7	42.5				
173	49.5	102.1		7.6		
175	32.5	43.1				
176	34.7	48.3				
8108	1597	1093	-	678.4	98.9	-
AZD9291	835.3	906.2	1447	3.8	2.5	988.8
Brigatinib	398.5	386.5	2938	326.4	64.7	938.7

从表1和表2中可以看出，本发明的化合物不仅抑制L858R/T790M EGFR双点和L858R/T790M/C797S EGFR三点突变酶活性很高，对含有C797S突变的细胞株如L858R/T790M/C797S EGFR突变Ba/F3和ex19del/T790M/C797S EGFR突变Ba/F3也有很强的抗细胞增殖的活性，同时对L858R/T790M EGFR突变H1975及携带外显子19的缺失突变的PC-9有很强的抗细胞增殖的活性。部分化合物对没有表达EGFR的Ba/F3母细胞和野生型EGFR细胞如H358的抗细胞增殖的活性弱，提示这些化合物选择性高，毒性低。

此外，由化合物8和吡啶取代咪唑参照化合物8108的对比可见，与酶活性的规律一致，当将本发明的嘧啶取代咪唑类化合物中的嘧啶替换为吡啶时，其抑制L858R/T790M/C797S EGFR突变Ba/F3细胞增殖的活性大大降低，化合物8对L858R/T790M/C797S EGFR突变Ba/F3细胞增殖的抑制活性是化合物8108的10.8倍。

三、药代动力学（PK）实验

1、实验方法

雄性SD大鼠，体重180-250克，试验前过夜禁食。待测化合物溶解在0.5%羟丙甲纤维素（HPMC）和0.1% Tween 80混合溶剂中，以20 mg/kg灌胃给药。给药后15分钟、30分钟和1、2、3、4、6、8及24小时尾端断口取血，每时间点约0.3 ml，置于含K2-EDTA的离心管中，离心处理（2000 g，10分钟，4℃）取血浆，储存在-80℃的超低温冰箱中。50μL的血浆样品用135μL乙腈（含内标1μg/mL）涡旋混合进行蛋白沉淀，离心，取上清进行LC-MS/MS分析。

2、实验结果

本发明提供的化合物3、7、15、16、19、20、26、28、34、98、104和105在大鼠经口服给药后，吸收良好，血液暴露量较高。结果见图1和表3，本发明的嘧啶三取代咪唑类化合物的T_{max}为2-4.67小时，C_{max}为40.73-621.7 ng/ml。C_{max}是指最大血药浓度，T_{1/2}为半衰期，AUC₀₋₂₄是指0-24小时时间-浓度曲线下面积，AUC_{0-inf}是指0-Inf时间-浓度曲线下面积。

表3. 大鼠灌胃给药（20 mg/kg）药代动力学参数

化合物	PK参数				
	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/ml)	T _{1/2} (hr)	AUC ₀₋₂₄ (hr*ng/mL)	AUC _{0-inf} (hr*ng/mL)
3	2.00	81.53	1.40	397.0	419.9

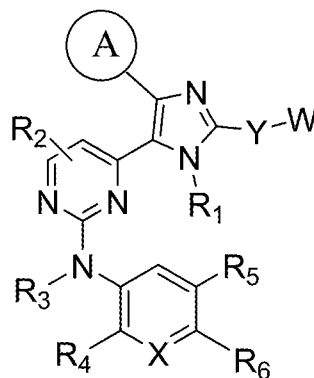
7	4.67	64.73	2.51	331.4	499.4
15	2.67	105.8	2.97	708.9	711.5
16	3.33	154.0	3.34	1404.2	1420.1
19	4.67	105.6	3.27	885.3	892.7
20	3.33	166.0	3.90	1631.7	1657.8
26	4.00	470.3	4.81	5693.3	5933.5
28	4.00	621.7	4.22	5707.2	5843.2
34	3.33	40.73	4.89	322.3	332.1
98	3.33	252.7	2.57	1098.8	1383.6
104	4.00	143.3	5.64	1314.7	1400.6
105	4.00	447.3	4.49	3293.0	3382.2

以上所述实施例的各技术特征可以进行任意的组合，为使描述简洁，未对上述实施例中的各个技术特征所有可能的组合都进行描述，然而，只要这些技术特征的组合不存在矛盾，都应当认为是本说明书记载的范围。

- 5 以上所述实施例仅表达了本发明的几种实施方式，其描述较为具体和详细，但并不能因此而理解为对发明专利范围的限制。应当指出的是，对于本领域的普通技术人员来说，在不脱离本发明构思的前提下，还可以做出若干变形和改进，这些都属于本发明的保护范围。因此，本发明的保护范围应以所附权利要求为准。

120
权 利 要 求 书

1、一种具有式I所示结构的含嘧啶的三取代咪唑类化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体或者其前药分子：



I

其中：X 选自：CH 或 N；

Y 选自：O，S，NH，或者没有；

W 选自：R₇ 取代的 C1-C12 烷基，R₇ 取代的 C3-C12 环烷基，R₇ 取代的 3-12 元杂环基，R₇ 取代的 C6-C10 芳基；其中，各 R₇ 分别独立地选自：H，-OH，C1-C6 烷氧基，-NH₂，C1-C6 烷基取代的胺基，C1-C6 烷基酰胺基，羟基取代的 C1-C6 烷基，-(M₁)(M₂)P=O，R₈ 取代的苯氧基；其中，R₈ 选自：-OH，C1-C6 烷氧基，-NH₂，C1-C6 烷基取代的胺基，C1-C6 烷基酰胺基，羟基取代的 C1-C6 烷基，-(M₁)(M₂)P=O；M₁ 和 M₂ 选自：C1-C3 烷基；

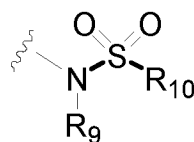
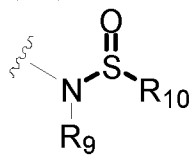
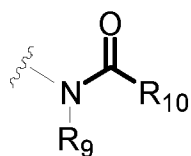
R₁ 选自：H，C1-C6 烷基；

R₂ 选自：H，C1-C6 烷基，C1-C6 烷氧基，卤素；

R₃ 选自：H，C1-C6 烷基；

R₄ 选自：H，C1-C6 烷基，C1-C6 烷氧基，卤素，卤素取代的 C1-C6 烷氧基，卤素取代的 C1-C6 烷基；

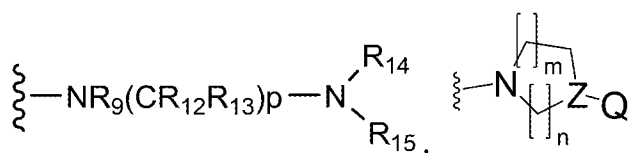
R₅ 选自：H，C1-C12 烷基，C2-C6 烯基，C2-C6 炔基，氨基，C1-C6 烷基取代的胺基，C1-C6 烷氧基，硝基，卤素，氰基，C1-C6 烷基酰胺基，氨基酰基，C1-C6 烷基磺酰胺基，C1-C6 烷基酰基，-(M₁)(M₂)P=O，或以下基团：



各 R₉ 分别独立地选自：H，C1-C6 烷基；

各 R₁₀ 分别独立地选自：R₁₁ 取代的 C1-C10 烷基，R₁₁ 取代的 C3-C8 环烷基，R₁₁ 取代的乙烯基，R₁₁ 取代的乙炔基；其中，各 R₁₁ 分别独立地选自：H，C1-C10 烷基，C1-C6 烷氧基取代的 C1-C10 烷基，氨基取代的 C1-C10 烷基，C1-C6 烷基胺基取代的 C1-C10 烷基，3-8 元杂环基取代的 C1-C10 烷基；

R₆ 选自：H，或如下基团：



其中：R₁₂，R₁₃ 分别独立地选自：H，C1-C6 烷基；

p 选自：1，2，3 或 4；

m 选自：0，1 或 2；

n 选自: 1, 2 或 3;

Z 选自: C, N 或 O, 且当 Z 为 O 时, Q 不存在;

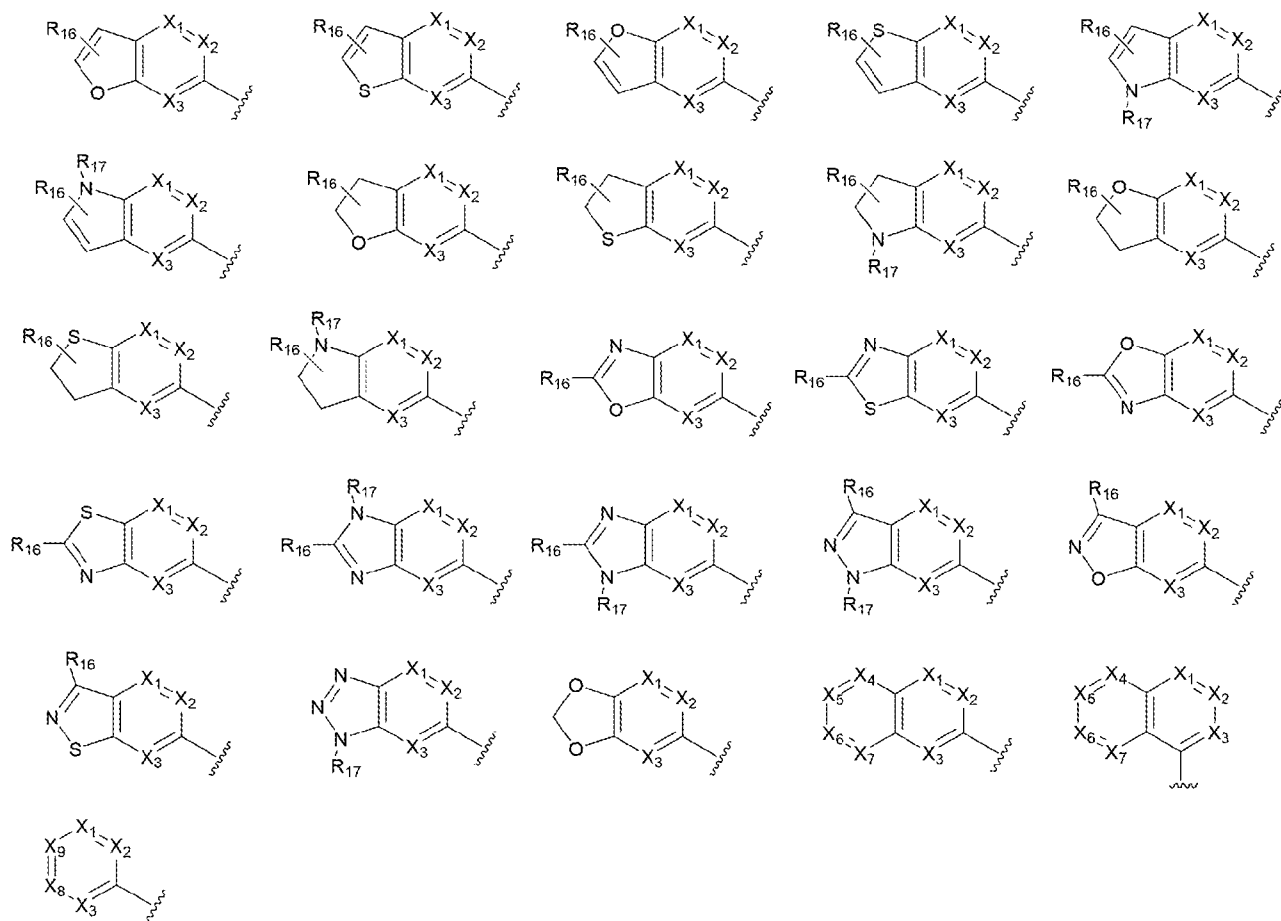
Q 选自: H, C1-C12 烷基, R₁₈ 取代的 C3-C8 环烷基, R₁₈ 取代的 3-8 元杂环基, C3-C6 环烷基取代的甲基, C1-C12 烷基酰基, 羟基取代的 C1-C12 烷基, -N(R₁₄)(R₁₅);

5 R₁₄, R₁₅ 分别独立地选自: H, C1-C6 烷基, C3-C6 环烷基, C3-C6 环烷基取代的甲基, C1-C6 烷基磺酰基, C1-C6 烷基酰基, 或 R₁₄, R₁₅ 和与其相连的 N 一起组成 R₁₈ 取代的 3-8 元杂环基;

10 R₁₈ 选自: H, C1-C12 烷基, C1-C12 烷基酰基, C1-C12 烷基磺酰基, C1-C6 烷基磺酰基取代的 C1-C12 烷基, 羟基取代的 C1-C12 烷基, C1-C6 烷氧基取代的 C1-C12 烷基, 氨基取代的 C1-C12 烷基, C1-C6 烷基胺基取代的 C1-C12 烷基;

环 A 为 5-12 元取代或未取代的单环或双环并环, 所述单环或双环并环为饱和的单环或双环并环, 部分不饱和的单环或双环并环或者芳香的单环或双环并环, 并且所述单环或双环并环上的环碳原子被 0 至 5 个杂原子取代, 所述杂原子是指 O, N 或 S。

15 2、根据权利要求1所述的含嘧啶的三取代咪唑类化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体或者其前药分子, 其特征在于, 环A选自:



其中: 各 X₁, X₂, X₃, X₄, X₅, X₆, X₇, X₈, X₉ 分别独立选自: CR₁₆ 或 N;

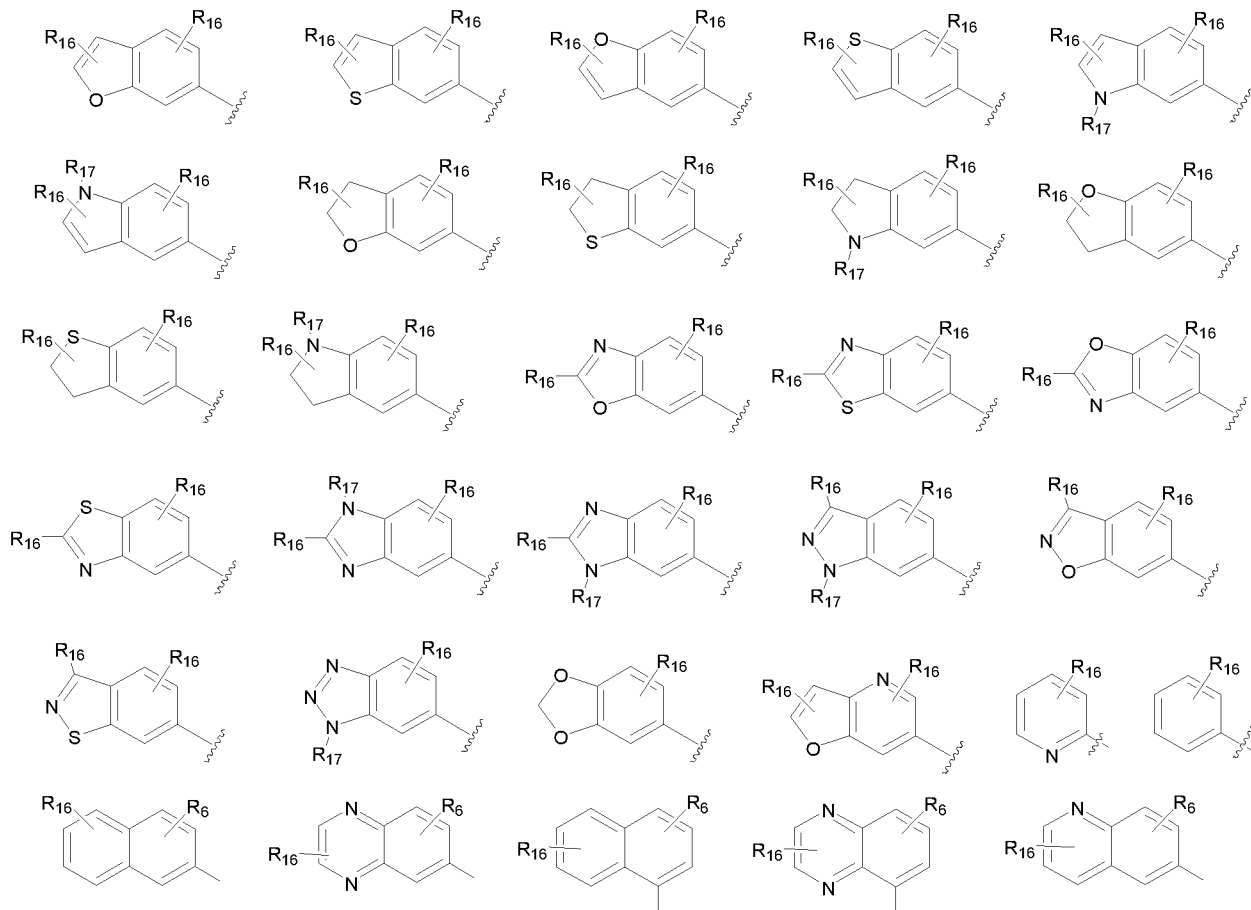
20 各 R₁₆ 分别独立地选自: H, 卤素, C1-C6 烷基, C2-C6 烯基, C2-C6 炔基, C3-C8 环烷基, C3-C8 环烷基甲基, 卤素取代的 C1-C6 烷基, 羟基取代的 C1-C6 烷基, C1-C6 烷氧基取代的 C1-C6 烷基, 氨基取代的 C1-C6 烷基, C1-C4 烷基胺基取代的 C1-C6 烷基, C6-C10 芳基, C2-C10 杂芳基, 硝基, 氰基, -OR, -N(R)₂, -SR, -C(O)OR, -C(O)N(R)₂, -C(O)R, -S(O)R, -S(O)₂R, -S(O)₂N(R)₂, -N(R)C(O)R, -(M₁)(M₂)P=O;

各 R₁₇ 分别独立地选自: H, C1-C6 烷基, C2-C6 烯基, C2-C6 炔基, C3-C8 环烷基, C3-C8 环烷基甲基, 卤素取代的 C1-C6 烷基, 羟基取代的 C1-C6 烷基, C1-C6 烷氧基取代的 C1-C6

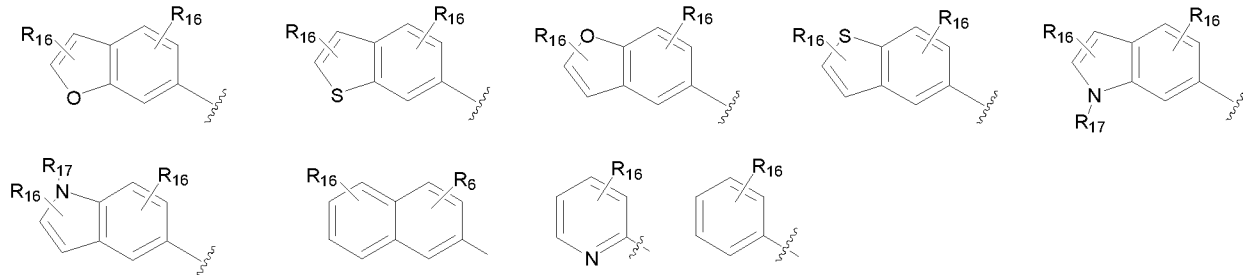
烷基, 氨基取代的 C1-C6 烷基, C1-C4 烷基胺基取代的 C1-C6 烷基;

各 R 分别独立地选自: H, C1-C6 烷基, C2-C6 烯基, C2-C6 炔基, C3-C8 环烷基, C3-C8 环烷基甲基, 卤素取代的 C1-C6 烷基, 羟基取代的 C1-C6 烷基, C1-C6 烷氧基取代的 C1-C6 烷基, 氨基取代的 C1-C6 烷, C1-C4 烷基胺基取代的 C1-C6 烷基。

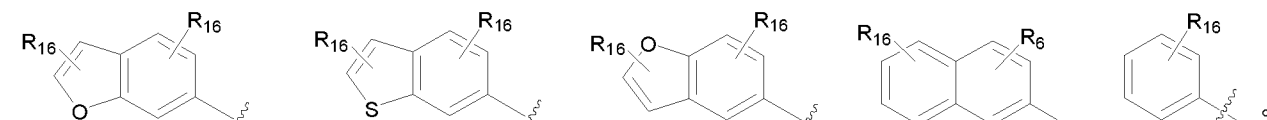
- 5 3、根据权利要求 2 所述的含嘧啶的三取代咪唑类化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体或者其前药分子, 其特征在于, 环 A 选自:



- 4、根据权利要求 3 所述的含嘧啶的三取代咪唑类化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体或者其前药分子, 其特征在于, 环 A 选自:



- 5、根据权利要求 4 所述的含嘧啶的三取代咪唑类化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体或者其前药分子, 其特征在于, 环 A 选自:



- 6、根据权利要求 2 所述的含嘧啶的三取代咪唑类化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体或者其前药分子, 其特征在于,

各 R₁₆ 分别独立地选自: H, 卤素, C1-C6 烷基, C3-C6 环烷基, C3-C6 环烷基甲基, 卤

素取代的 C1-C6 烷基, 羟基取代的 C1-C6 烷基, C1-C6 烷氧基取代的 C1-C6 烷基, 氨基取代的 C1-C6 烷基, C1-C4 烷基胺基取代的 C1-C6 烷基, C1-C6 烷氧基, $-(M_1)(M_2)P=O$;

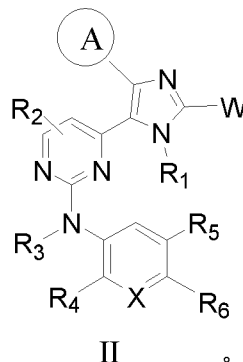
各 R_{17} 分别独立地选自: H, C1-C6 烷基, C3-C8 环烷基, C3-C8 环烷基甲基, 卤素取代的 C1-C6 烷基, 羟基取代的 C1-C6 烷基, C1-C6 烷氧基取代的 C1-C6 烷基, 氨基取代的 C1-C6 烷基, C1-C4 烷基胺基取代的 C1-C6 烷基。

7、根据权利要求 6 所述的含嘧啶的三取代咪唑类化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体或者其前药分子, 其特征在于,

各 R_{16} 分别独立地选自: H, 卤素, C1-C3 烷基, C1-C3 烷氧基, $-(M_1)(M_2)P=O$;

各 R_{17} 分别独立地选自: H, C1-C3 烷基。

8、根据权利要求 1-7 任一项所述的含嘧啶的三取代咪唑类化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体或者其前药分子, 其特征在于, 具有式 II 所示结构:



9、根据权利要求1-7任一项所述的含嘧啶的三取代咪唑类化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体或者其前药分子, 其特征在于, W选自: R_7 取代的C1-C8烷基, R_7 取代的C3-C6环烷基, R_7 取代的3-7元杂环基, R_7 取代的苯基。

10、根据权利要求9所述的含嘧啶的三取代咪唑类化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体或者其前药分子, 其特征在于, W选自: 羟基取代的C1-C8烷基, C1-C3烷氧基取代的C1-C8烷基, 氨基取代的C1-C8烷基, C1-C3烷基胺基取代C1-C8烷基, C1-C3烷基酰胺基取代的C1-C8烷基, 羟甲基取代的C3-C6环烷基, 羟甲基取代的3-7元杂环基, 羟基苯氧基取代的C1-C6烷基, $-(CH_3)_2P=O$ 取代的苯氧基取代的C1-C6烷基, $-(CH_3)_2P=O$ 取代的C1-C6烷基, 羟基取代的C6-C10芳基, $-(CH_3)_2P=O$ 取代的C6-C10芳基。

11、根据权利要求10所述的含嘧啶的三取代咪唑类化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体或者其前药分子, 其特征在于, W选自: 羟基取代的C1-C6烷基, C1-C3烷氧基取代的C1-C6烷基, 羟基苯氧基取代的C1-C6烷基。

12、根据权利要求10所述的含嘧啶的三取代咪唑类化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体或者其前药分子, 其特征在于, W选自: 羟基取代的乙基, 羟基取代的正丙基, 羟基取代的异丙基, 羟基取代的正丁基, 羟基取代的异丁基, 羟基取代的正戊基, 羟基取代的异戊基, 羟基取代的新戊基, $-(CH_3)_2P=O$ 取代的苯氧基取代的乙基, $-(CH_3)_2P=O$ 取代的乙基, 甲氧基取代的乙基, 甲氧基取代的丙基, 甲氧基取代的丁基, 氨基取代的乙基, 氨基取代的丙基, 氨基取代的丁基, 羟基苯氧基取代的甲基, 羟基苯氧基取代的乙基, 羟基苯氧基取代的丙基, 甲酰胺基取代的丙基, 甲酰胺基取代的乙基, 1, 2-二羟基取代的丙基, 1-羟基-2, 2-二甲基取代的乙基, 羟甲基取代的环丙基, 羟甲基取代的呋喃基, 羟基取代的苯基, $-(CH_3)_2P=O$ 取代的苯基。

13、根据权利要求12所述的含嘧啶的三取代咪唑类化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体或者其前药分子, 其特征在于, W选自: 羟基取代的正丙基, 羟基取代的正丁基。

14、根据权利要求 1-7 任一项所述的含嘧啶的三取代咪唑类化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体或者其前药分子, 其特征在于, R_1 选自: H, 甲基, 乙基, 丙基。

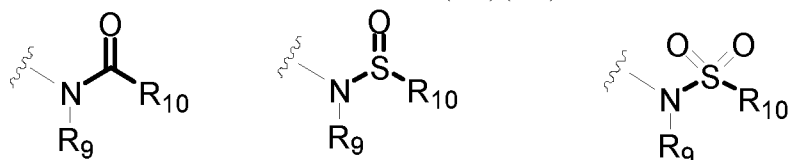
15、根据权利要求1-7任一项所述的含嘧啶的三取代咪唑类化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体或者其前药分子，其特征在于， R_2 选自：H，甲基，乙基，丙基，甲氧基，卤素。

5 16、根据权利要求1-7任一项所述的含嘧啶的三取代咪唑类化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体或者其前药分子，其特征在于， R_3 选自：H，甲基，乙基，丙基。

17、根据权利要求1-7任一项所述的含嘧啶的三取代咪唑类化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体或者其前药分子，其特征在于， R_4 选自：甲氧基，乙氧基，丙氧基，氟取代的甲氧基，氟取代的乙氧基，氟取代的丙氧基。

10 18、根据权利要求1-7任一项所述的含嘧啶的三取代咪唑类化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体或者其前药分子，其特征在于， R_1 ， R_2 和 R_3 均为H， R_4 选自甲氧基或者氟取代的乙氧基。

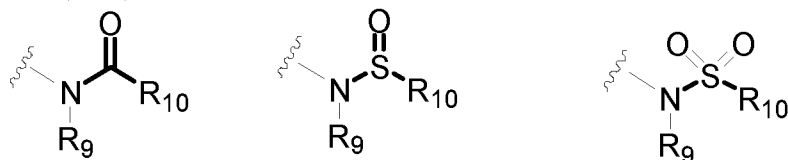
15 19、根据权利要求1-7任一项所述的含嘧啶的三取代咪唑类化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体或者其前药分子，其特征在于， R_5 选自：H，C1-C6烷基，氨基，C1-C3烷基取代的胺基，C1-C6烷氧基，硝基，卤素，氰基，C1-C3烷基酰胺基，氨基酰基，C1-C3烷基磺酰胺基，C1-C3烷基酰基， $-(M_1)(M_2)P=O$ ，或以下基团：



其中：各 R_9 分别独立地选自：H，C1-C3烷基；

20 各 R_{10} 分别独立地选自： R_{11} 取代的C1-C8烷基， R_{11} 取代的C3-C6环烷基， R_{11} 取代的乙烯基， R_{11} 取代的乙炔基；其中，各 R_{11} 分别独立地选自：H，C1-C6烷基，C1-C3烷氧基取代的C1-C6烷基，氨基取代的C1-C6烷基，C1-C3烷基胺基取代的C1-C6烷基，3-6元杂环基取代的C1-C6烷基。

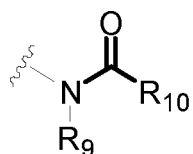
25 20、根据权利要求19所述的含嘧啶的三取代咪唑类化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体或者其前药分子，其特征在于， R_5 选自：H，甲基，乙基，丙基，氨基，二甲胺基，甲氧基，乙氧基，丙氧基，硝基，卤素，氰基，甲酰胺基，甲磺酰胺基，乙酰基，甲酰基， $-(CH_3)_2P=O$ ，或以下基团：



其中：各 R_9 分别独立地选自：H，甲基；

30 各 R_{10} 分别独立地选自：C1-C8烷基，C3-C6环烷基，乙烯基，二甲胺基甲基取代的乙烯基，哌啶甲基取代的乙烯基，甲氧基甲基取代的乙烯基，C1-C6烷基取代的乙烯基，乙炔基，C1-C6烷基取代的乙炔基。

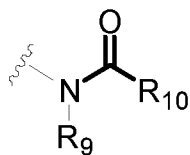
21、根据权利要求20所述的含嘧啶的三取代咪唑类化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体或者其前药分子，其特征在于， R_5 选自：硝基，氰基，甲酰胺基，乙酰基，甲酰基，甲磺酰胺基，或以下基团：



35 其中： R_9 选自：H；

R_{10} 选自：C1-C6烷基，C3-C6环烷基，乙烯基，二甲胺基甲基取代的乙烯基，C1-C3烷基取代的乙烯基。

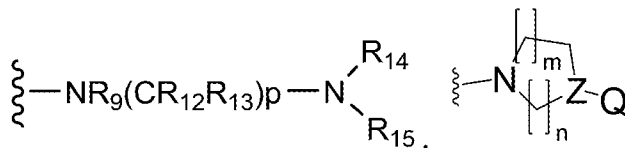
22、根据权利要求 21 所述的含嘧啶的三取代咪唑类化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体或者其前药分子，其特征在于， R_5 选自：



其中： R_9 选自：H；

5 R_{10} 选自：C2-C4 烷基，环丙基，乙烯基，丙烯基。

23、根据权利要求 1-7 任一项所述的含嘧啶的三取代咪唑类化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体或者其前药分子，其特征在于， R_6 选自：H，或如下基团：



10 其中： R_9 为 C1-C3 烷基；

R_{12} 和 R_{13} 均为 H；

p 选自：1，2，3 或 4；

m 选自：0，1 或 2；

n 选自：1，2 或 3；

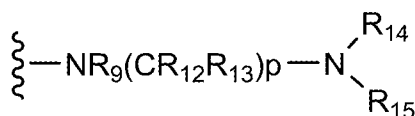
15 Z 选自：C，N 或 O，且当 Z 为 O 时，Q 不存在；

Q 选自：H，C1-C6 烷基， R_{18} 取代的 C3-C6 环烷基， R_{18} 取代的 3-6 元杂环基，C1-C6 烷基酰基，羟基取代的 C1-C6 烷基， $-N(R_{14})(R_{15})$ ；

R_{14} 和 R_{15} 分别独立地选自：H，C1-C3 烷基，环丙基，环丙基取代的甲基，C1-C3 烷基磺酰基，C1-C3 烷基酰基， R_{14} ， R_{15} 和与其相连的 N 一起组成 R_{18} 取代的 3-6 元杂环基；

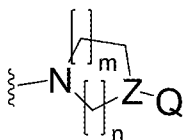
20 R_{18} 选自：H，C1-C6 烷基，C1-C6 烷基酰基，C1-C6 烷基磺酰基，C1-C4 烷基磺酰基取代的 C1-C6 烷基，羟基取代的 C1-C6 烷基，C1-C6 烷氧基取代的 C1-C6 烷基，氨基取代的 C1-C6 烷基，C1-C4 烷基胺基取代的 C1-C6 烷基。

24、根据权利要求 23 所述的含嘧啶的三取代咪唑类化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体或者其前药分子，其特征在于， R_6 选自：H，或如下基团：



25 其中： R_9 为 C1-C3 烷基； R_{12} 和 R_{13} 均为 H；p 为 2
 R_{14} 和 R_{15} 均为 C1-C3 烷基。

25、根据权利要求 23 所述的含嘧啶的三取代咪唑类化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体或者其前药分子，其特征在于， R_6 选自：



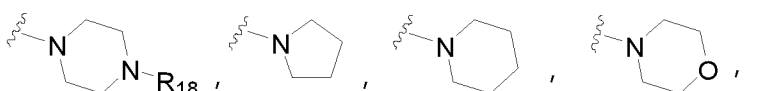
30 其中：Q 选自：H，C1-C4 烷基， R_{18} 取代的 C3-C6 环烷基， R_{18} 取代的 5-6 元杂环基，C1-C3 烷基酰基，羟基取代的 C1-C3 烷基， $-N(R_{14})(R_{15})$ ；

R_{14} 和 R_{15} 分别独立地选自：H，C1-C4 烷基，C3-C6 环烷基，C3-C6 环烷基取代的甲基，C1-C3 烷基磺酰基，C1-C3 烷基酰基，或 R_{14} ， R_{15} 和与其相连的 N 一起组成 R_{18} 取代的 5-6 元杂环基；

35

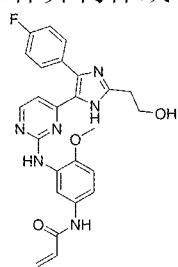
R_{18} 选自: H, C1-C4 烷基, C1-C3 烷基酰基, C1-C3 烷基磺酰基, C1-C3 烷基磺酰基取代的 C1-C3 烷基, 羟基取代的 C1-C3 烷基, C1-C3 烷氧基取代的 C1-C3 烷基, 氨基取代的 C1-C3 烷基, C1-C3 烷基胺基取代的 C1-C3 烷基。

- 26、根据权利要求 25 所述的含嘧啶的三取代咪唑类化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体或者其前药分子, 其特征在于, Q 选自: H, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_3)_2$, 甲基, 乙基, 丙基, 甲磺酰胺基, 乙酰胺基, 环丙基, 环戊基, 乙酰基, 羟基取代的甲基, 羟基取

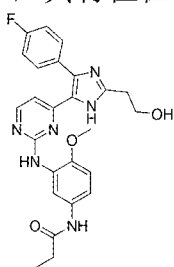
代的乙基, , R_{18} ;

各 R_{18} 选自: H, 甲基, 乙基, 异丙基, 丁基, 乙酰基, 甲磺酰基取代的甲基, 甲磺酰基取代的乙基。

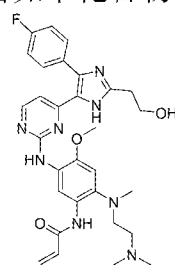
- 27、根据权利要求 1 所述的含嘧啶的三取代咪唑类化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体或者其前药分子, 其特征在于, 选自如下化合物:



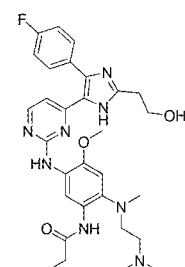
化合物 1



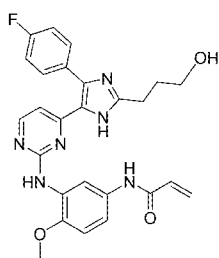
化合物 2



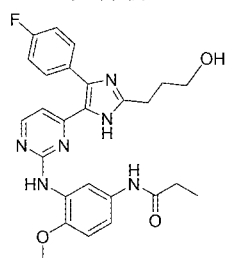
化合物 3



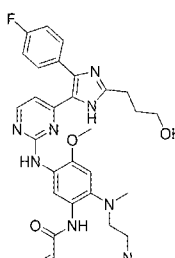
化合物 4



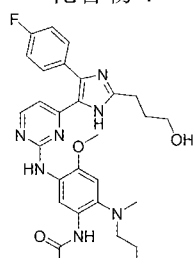
化合物 5



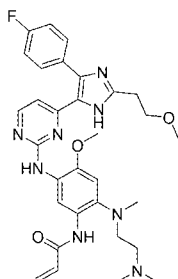
化合物 6



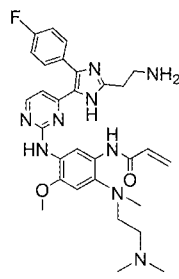
化合物 7



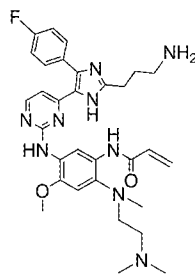
化合物 8



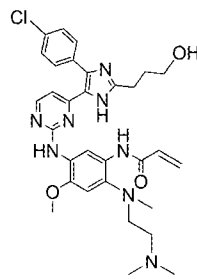
化合物 9



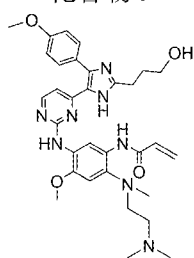
化合物 10



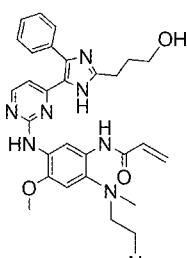
化合物 11



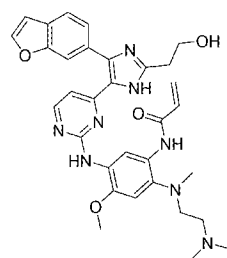
化合物 12



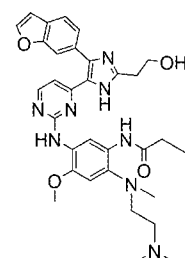
化合物 13



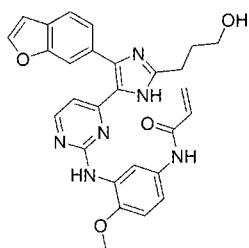
化合物 14



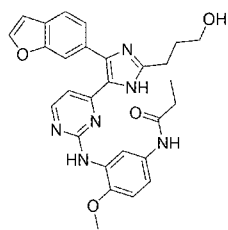
化合物 15



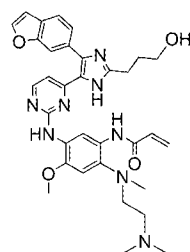
化合物 16



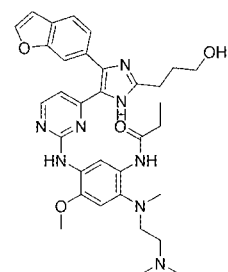
化合物 17



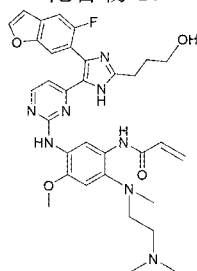
化合物 18



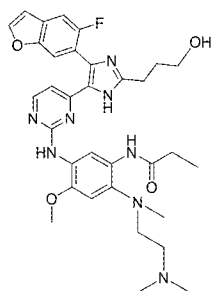
化合物 19



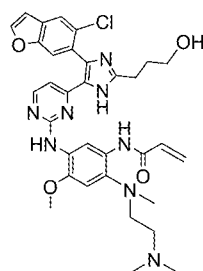
化合物 20



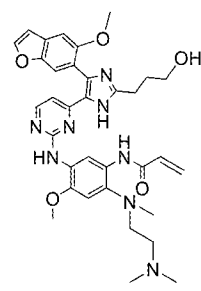
化合物 21



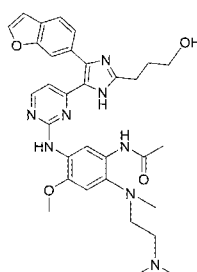
化合物 22



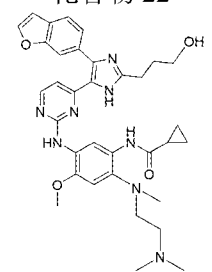
化合物 23



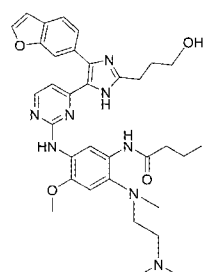
化合物 24



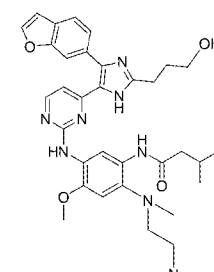
化合物 25



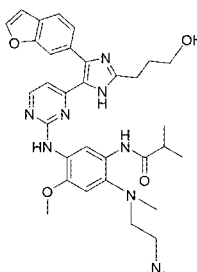
化合物 26



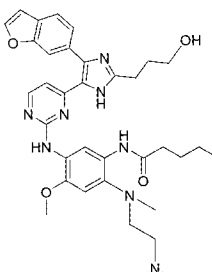
化合物 27



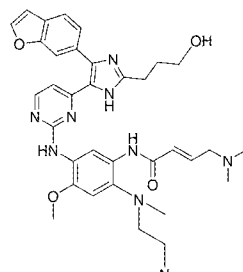
化合物 28



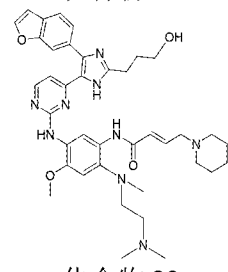
化合物 29



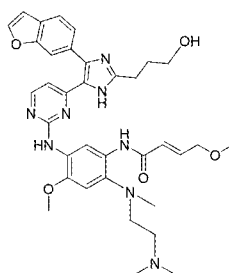
化合物 30



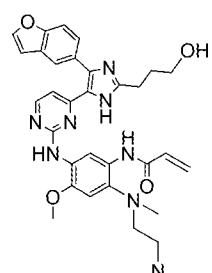
化合物 31



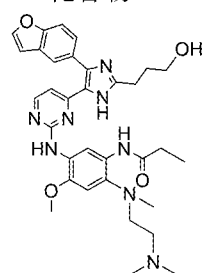
化合物 32



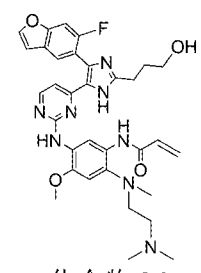
化合物 33



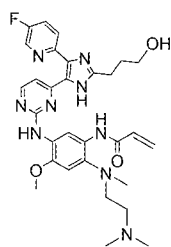
化合物 34



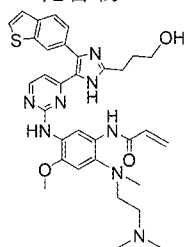
化合物 35



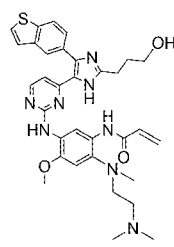
化合物 36



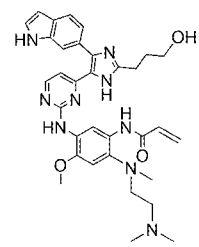
化合物 37



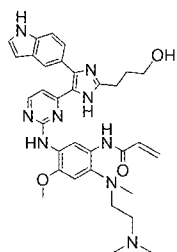
化合物 38



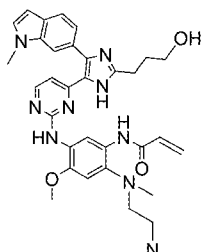
化合物 39



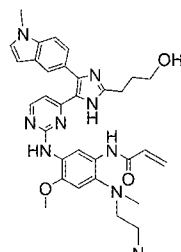
化合物 40



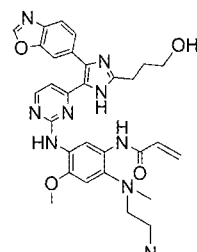
化合物 41



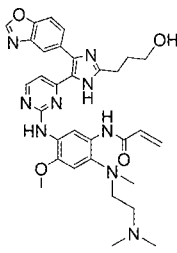
化合物 42



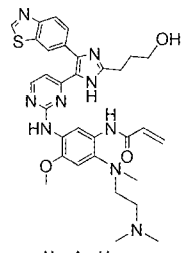
化合物 43



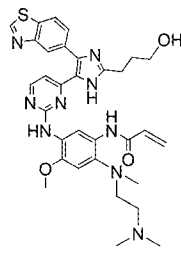
化合物 44



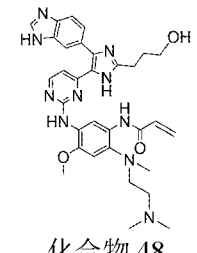
化合物 45



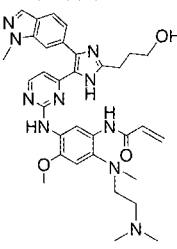
化合物 46



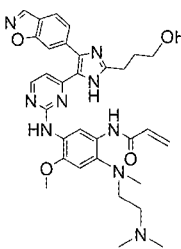
化合物 47



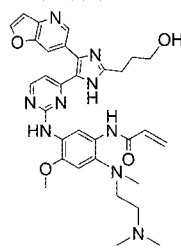
化合物 48



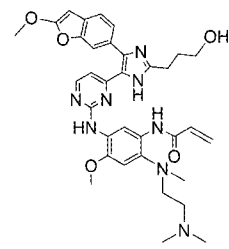
化合物 49



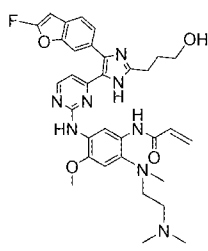
化合物 50



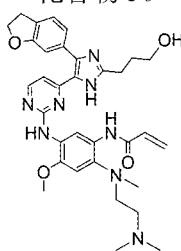
化合物 51



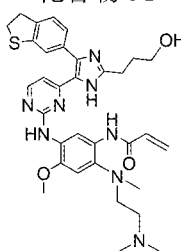
化合物 52



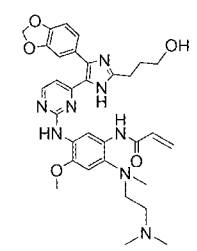
化合物 53



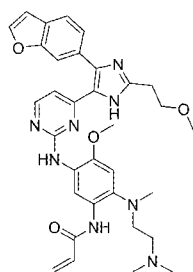
化合物 54



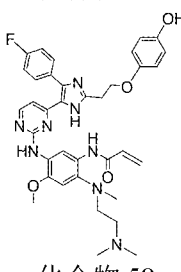
化合物 55



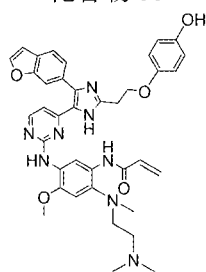
化合物 56



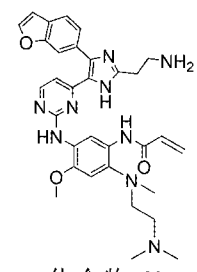
化合物 57



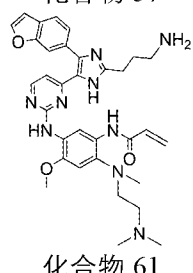
化合物 58



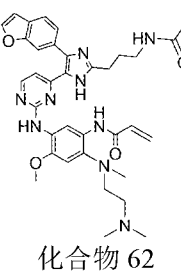
化合物 59



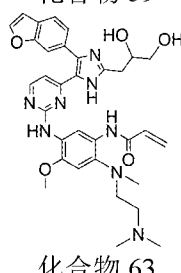
化合物 60



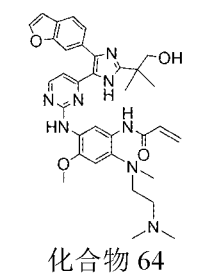
化合物 61



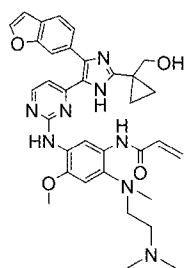
化合物 62



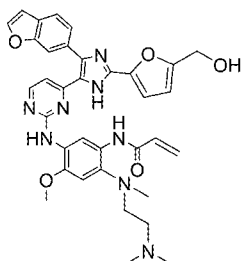
化合物 63



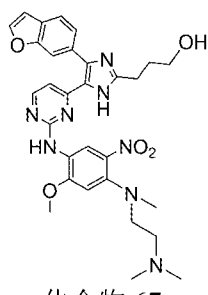
化合物 64



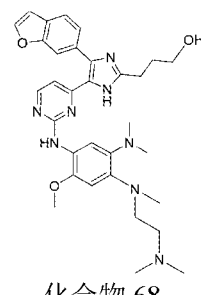
化合物 65



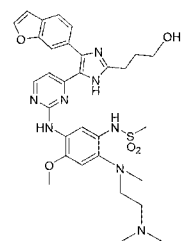
化合物 66



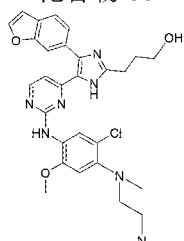
化合物 67



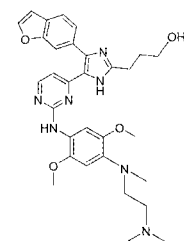
化合物 68



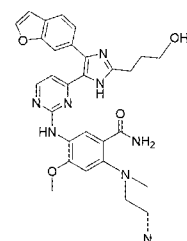
化合物 69



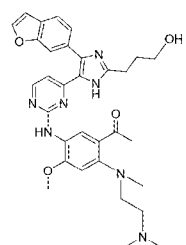
化合物 70



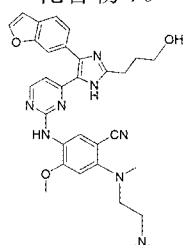
化合物 71



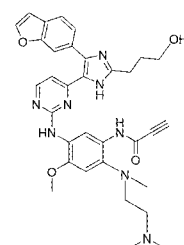
化合物 72



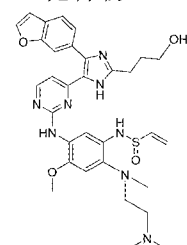
化合物 73



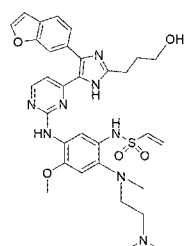
化合物 74



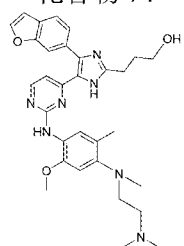
化合物 75



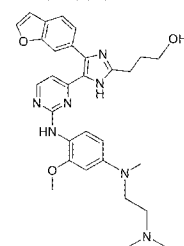
化合物 76



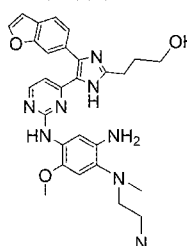
化合物 77



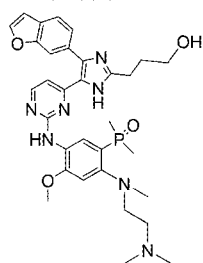
化合物 78



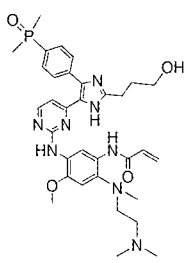
化合物 79



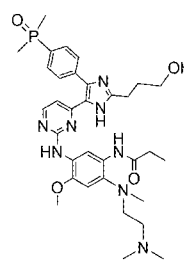
化合物 80



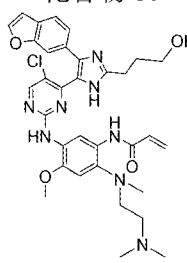
化合物 81



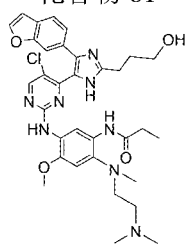
化合物 82



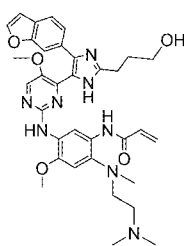
化合物 83



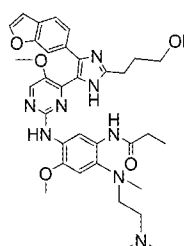
化合物 84



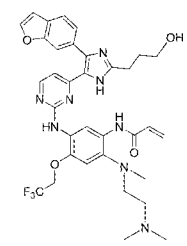
化合物 85



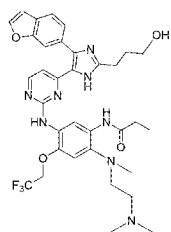
化合物 86



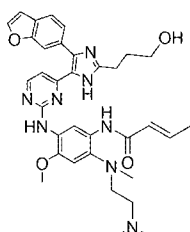
化合物 87



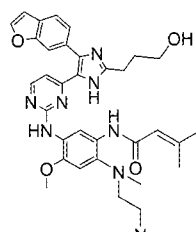
化合物 88



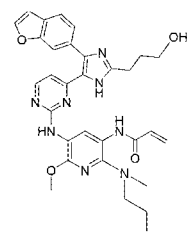
化合物 89



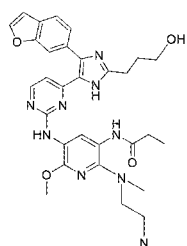
化合物 90



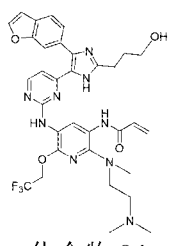
化合物 91



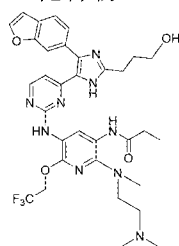
化合物 92



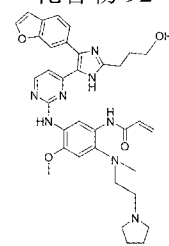
化合物 93



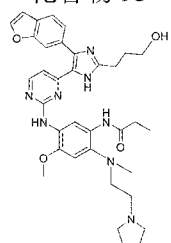
化合物 94



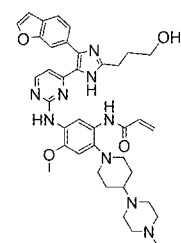
化合物 95



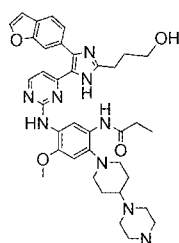
化合物 96



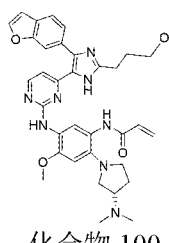
化合物 97



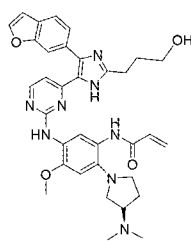
化合物 98



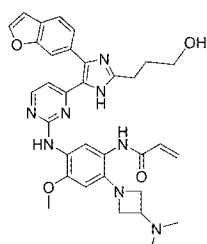
化合物 99



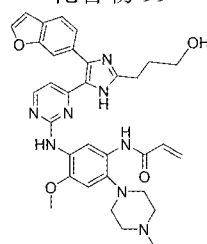
化合物 100



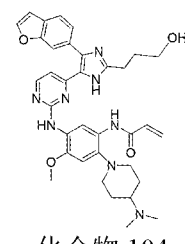
化合物 101



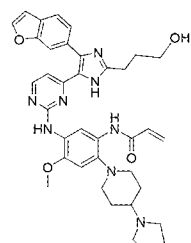
化合物 102



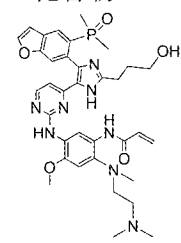
化合物 103



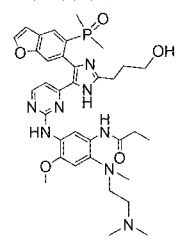
化合物 104



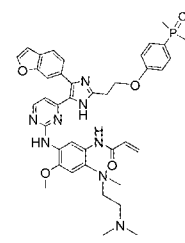
化合物 105



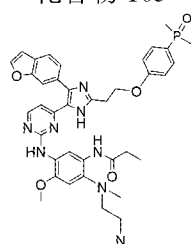
化合物 106



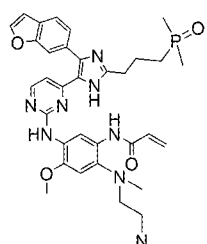
化合物 107



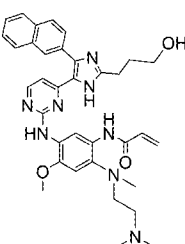
化合物 108



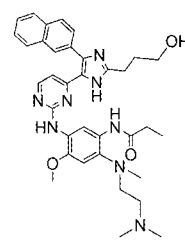
化合物 109



化合物 110

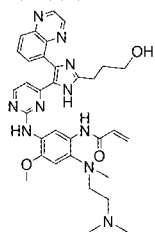


化合物 111

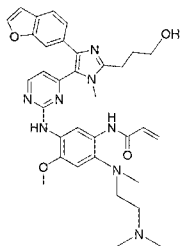


化合物 112

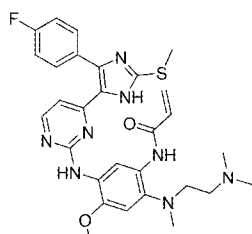
化合物 113



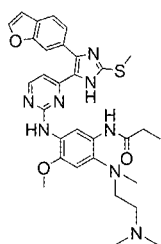
化合物 117



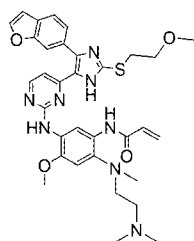
化合物 121



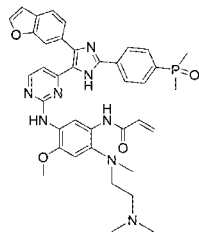
化合物 125



化合物 129

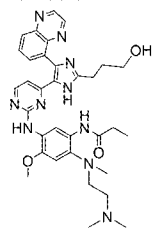


化合物 133

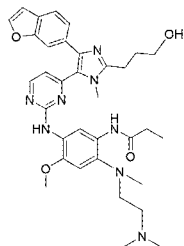


化合物 137

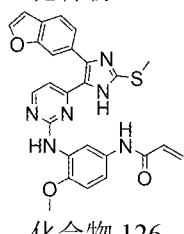
化合物 114



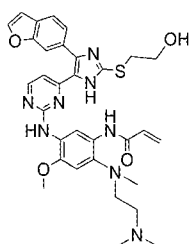
化合物 118



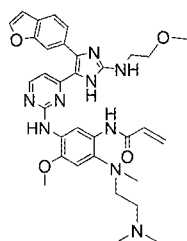
化合物 122



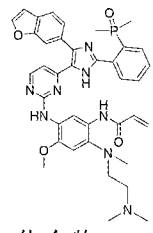
化合物 126



化合物 130

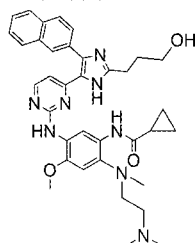


化合物 134

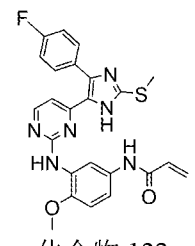


化合物 138

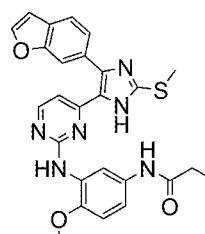
化合物 115



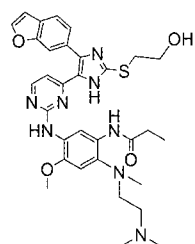
化合物 119



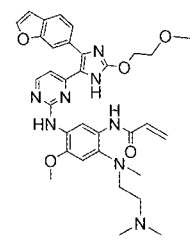
化合物 123



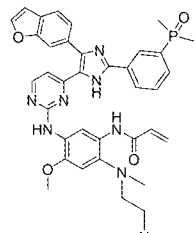
化合物 127



化合物 131

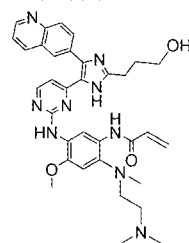


化合物 135

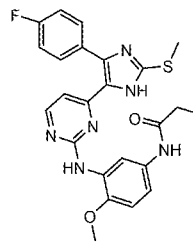


化合物 139

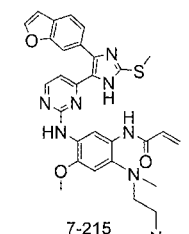
化合物 116



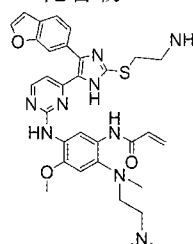
化合物 120



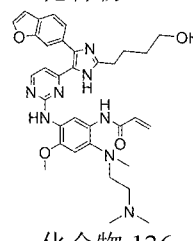
化合物 124



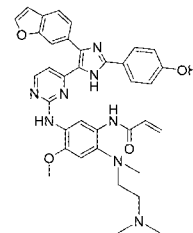
化合物 128



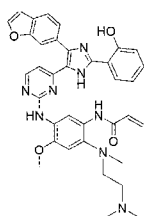
化合物 132



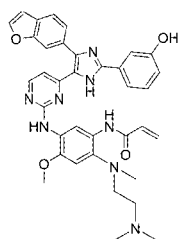
化合物 136



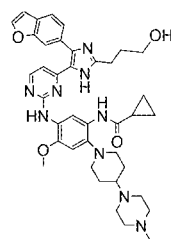
化合物 140



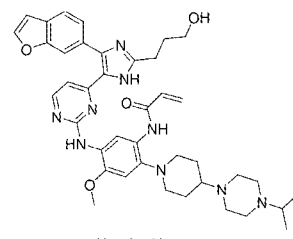
化合物 141



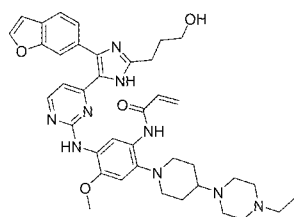
化合物 142



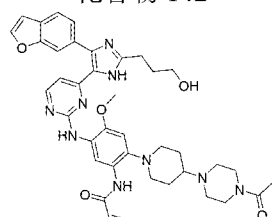
化合物 143



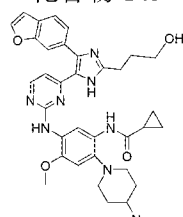
化合物 144



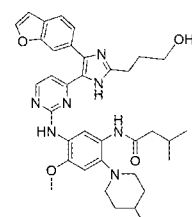
化合物 145



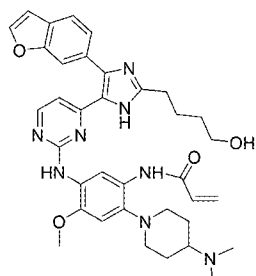
化合物 146



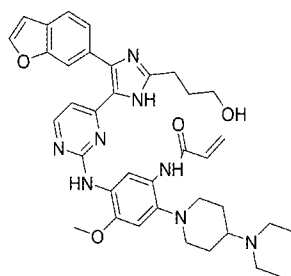
化合物 147



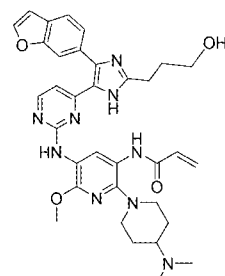
化合物 148



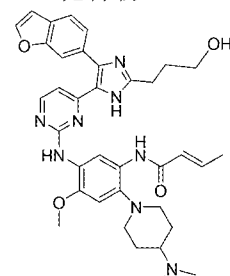
化合物 149



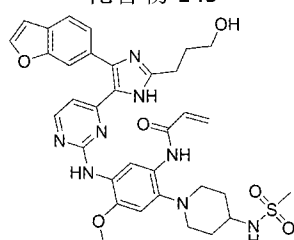
化合物 150



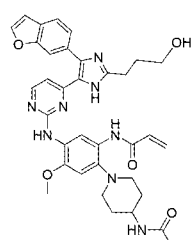
化合物 151



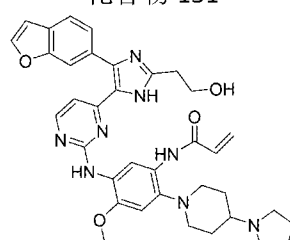
化合物 152



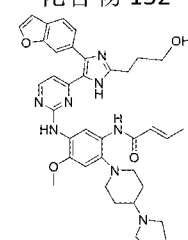
化合物 153



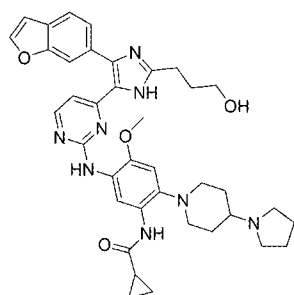
化合物 154



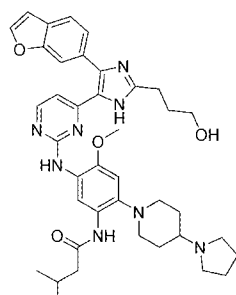
化合物 155



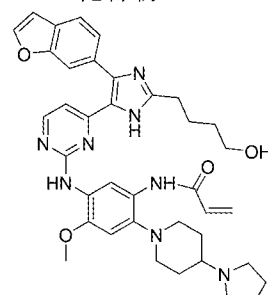
化合物 156



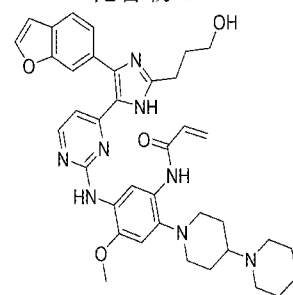
化合物 157



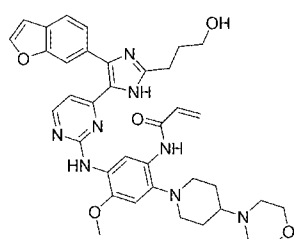
化合物 158



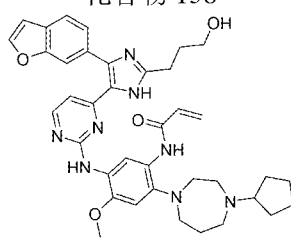
化合物 159



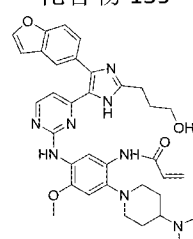
化合物 160



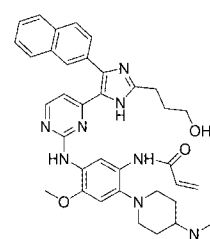
化合物 161



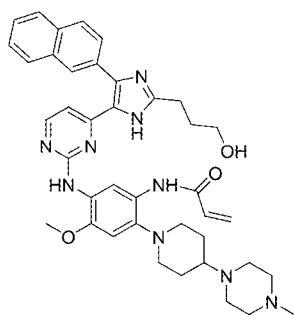
化合物 162



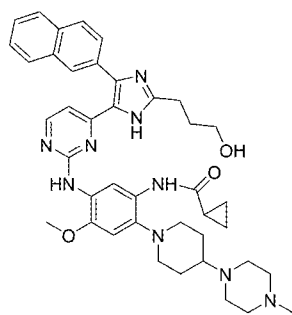
化合物 163



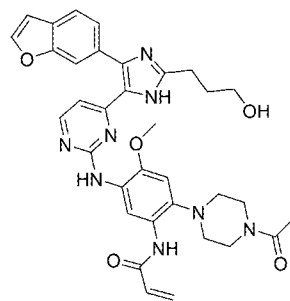
化合物 164



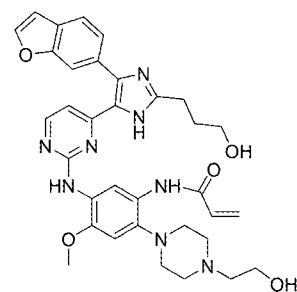
化合物 165



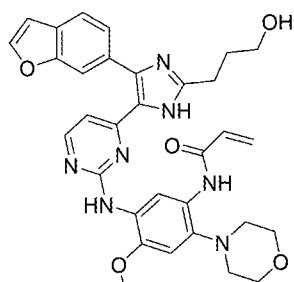
化合物 166



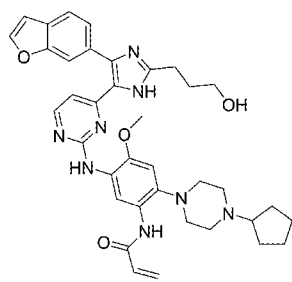
化合物 167



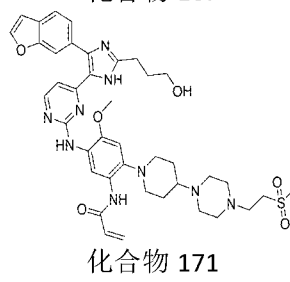
化合物 168



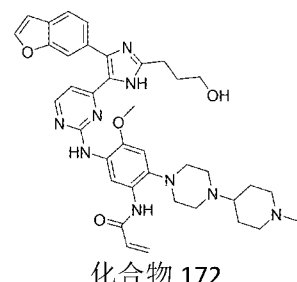
化合物 169



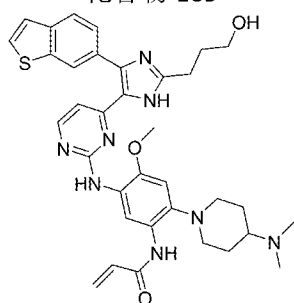
化合物 170



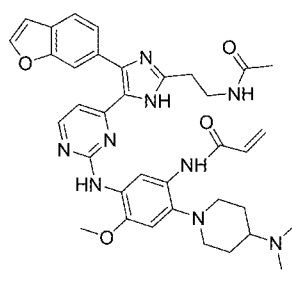
化合物 171



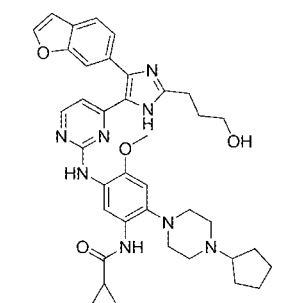
化合物 172



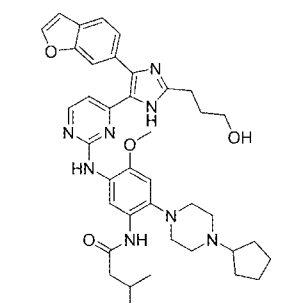
化合物 173



化合物 174



化合物 175



化合物 176。

28、权利要求1-27任一项所述的含嘧啶的三取代咪唑类化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体或者其前药分子在制备突变型EGFR抑制剂中的应用。

29、权利要求1-27任一项所述的含嘧啶的三取代咪唑类化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体或者其前药分子在制备预防和/或治疗肿瘤的药物中的应用。

5 30、根据权利要求29所述的应用，其特征在于，所述肿瘤为携带EGFR基因突变的恶性肿瘤。

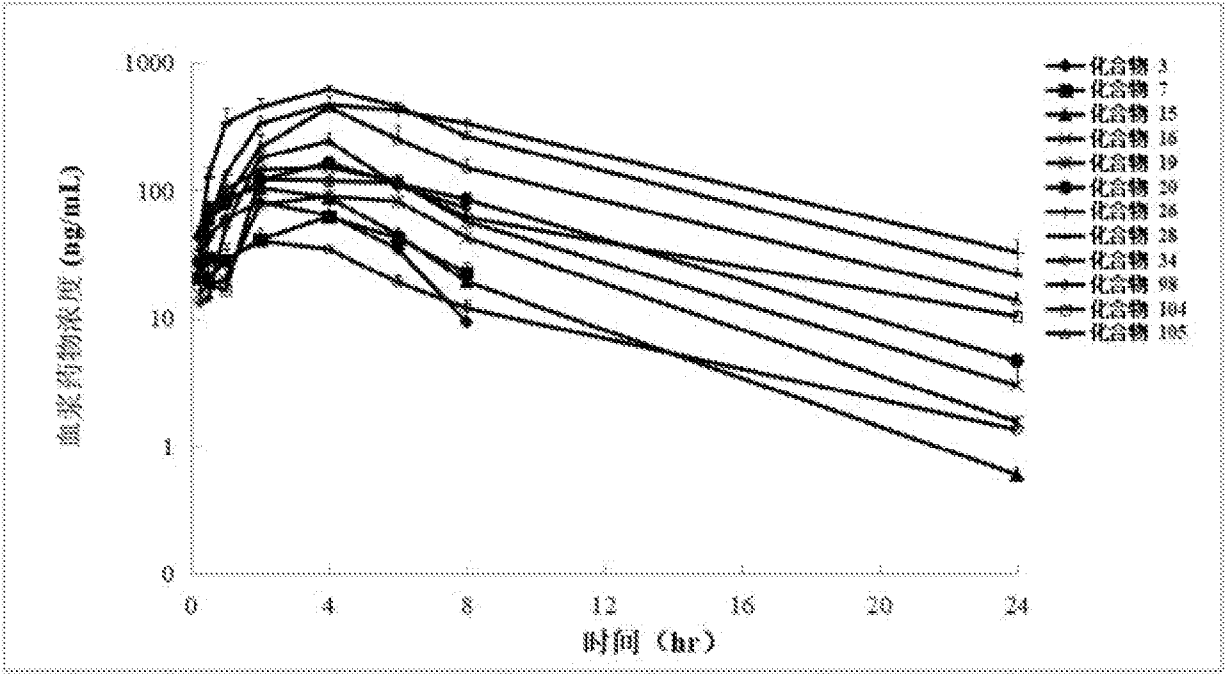
31、根据权利要求30所述的应用，其特征在于，所述EGFR基因突变选自：ex19del EGFR基因突变、L858R EGFR基因突变、T790M EGFR基因突变和C797S EGFR基因突变中的一种或多种。

10 32、根据权利要求31所述的应用，其特征在于，所述EGFR基因突变选自：C797S EGFR基因突变。

33、根据权利要求29所述的应用，其特征在于，所述肿瘤为：非小细胞肺癌、小细胞肺癌、肺腺癌、肺鳞癌、胰腺癌、乳腺癌、前列腺癌、肝癌、皮肤癌、上皮细胞癌、胃肠间质瘤、白血病、组织细胞性淋巴瘤、鼻咽癌、头颈部肿瘤、结肠癌、直肠癌或胶质瘤。

15 34、根据权利要求29-33任一项所述的应用，其特征在于，所述肿瘤为：非小细胞肺癌。

35、一种预防和/或治疗肿瘤的药物组合物，其特征在于，包括活性成分以及药学上可接受的载体，所述活性成分包括有权利要求1-27任一项所述的含嘧啶的三取代咪唑类化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体或者其前药分子。



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2020/075475

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 403/04(2006.01)i; C07D 403/14(2006.01)i; C07D 405/14(2006.01)i; C07D 409/14(2006.01)i; C07D 401/14(2006.01)i; C07D 413/14(2006.01)i; C07D 417/14(2006.01)i; A61K 31/506(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D; A61K; A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNABS, CNTXT, WPI, EPODOC, REGISTRY(STN), CAPLUS(STN): 必贝特, 嘧啶, 咪唑, EGFR, C797S, 突变, 癌, 肿瘤, pyrimid+, imidazol+, mutat+, cancer, tumor, STN中结构式检索, Structural formula search in STN

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 102015686 A (NOVARTIS AG) 13 April 2011 (2011-04-13) description, paragraphs [0012]-[0052], and table 1	1-26, 28-35
X	WOLIN, Ronald L. et al. "Dual Binding Site Inhibitors of B-RAF Kinase" <i>Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters</i> , Vol. 18, 04 April 2008 (2008-04-04), pp. 2825-2829, see the abstract, and table 1, compounds 13, 16 and 19	1, 8, 9, 14-16, 19, 23, 24
A	WO 0026209 A1 (NOVARTIS AG et al.) 11 May 2000 (2000-05-11) claims 1-8, and embodiments 8 and 13	1-35
A	WO 2007051065 A2 (PHARMIX CORPORATION et al.) 03 May 2007 (2007-05-03) description, page 291, embodiment 28, step 2	1-35
A	American Chemical Society ACS. "RN 1349485-52-4" <i>REGISTRY(STN)</i> , 06 December 2011 (2011-12-06), p. 1	1-35
A	American Chemical Society ACS. "RN 1347526-63-9" <i>REGISTRY(STN)</i> , 02 December 2011 (2011-12-02), p. 1	1-35



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 April 2020

Date of mailing of the international search report

18 May 2020

Name and mailing address of the ISA/CN

China National Intellectual Property Administration (ISA/
CN)
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing
100088
China

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2020/075475

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 103702990 A (ASTRAZENECA AB) 02 April 2014 (2014-04-02) description, paragraphs [0009]-[0035]	1-35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2020/075475

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	102015686	A	13 April 2011	US	2010003246	A1	07 January 2010
				US	8129394	B2	06 March 2012
				CR	11681	A	29 October 2010
				KR	101408517	B1	17 June 2014
				TW	201000457	A	01 January 2010
				SV	2010003673	A	05 July 2011
				UY	31724	A	10 November 2009
				PE	20091656	A1	20 November 2009
				JP	5384611	B2	08 January 2014
				AU	2009227013	A1	24 September 2009
				DO	P2010000280	A	15 September 2012
				JP	2011515371	A	19 May 2011
				KR	20130040258	A	23 April 2013
				MX	2010010317	A	04 October 2010
				AR	071283	A1	09 June 2010
				KR	20100136516	A	28 December 2010
				CA	2718936	A1	24 September 2009
				IL	208063	D0	30 December 2010
				AU	2009227013	B2	10 January 2013
				CO	6311078	A2	22 August 2011
				JP	2014040452	A	06 March 2014
				EA	201001456	A1	30 June 2011
				WO	2009115572	A3	03 December 2009
				EP	2274300	A2	19 January 2011
				WO	2009115572	A2	24 September 2009
				EC	SP10010559	A	30 November 2010
				ZA	201006505	B	25 May 2011
				PE	16562009	A1	20 November 2009
				SM	AP201000115	A	19 January 2011
				BR	PI0908906	A2	24 September 2019
				CN	102015686	B	02 July 2014
				MA	32232	B1	01 April 2011
				CL	2009000687	A1	26 March 2010
WO	0026209	A1	11 May 2000	AU	6476599	A	22 May 2000
WO	2007051065	A2	03 May 2007	EP	1948168	A2	30 July 2008
				WO	2007051065	A3	08 November 2007
				EP	1948168	A4	06 October 2010
				US	2009227602	A1	10 September 2009
CN	103702990	A	02 April 2014	CY	1120072	T1	12 December 2018
				PE	17002014	A1	20 November 2014
				CA	2881991	A1	31 January 2013
				US	2019092746	A1	28 March 2019
				BR	112014001768	B1	05 February 2019
				EP	3333161	B1	19 February 2020
				PT	3009431	T	26 December 2017
				PE	20141700	A1	20 November 2014
				EA	201391491	A1	29 August 2014
				HK	1192554	A1	10 June 2016
				CA	2843109	C	16 June 2015
				TW	201443040	A	16 November 2014

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2020/075475

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		DK 3009431 T3	08 January 2018
		GT 201300288 A	09 October 2017
		SI EP2736895 T1	31 March 2016
		CY 1117431 T1	26 April 2017
		WO 2013014448 A1	31 January 2013
		AU 2012288626 B2	07 May 2015
		EA 201690328 A1	30 November 2016
		HR P20171957 T1	09 February 2018
		CA 2881991 C	25 October 2016
		CA 2881987 A1	31 January 2013
		PH 12015501326 B1	14 September 2015
		CA 2843109 A1	31 January 2013
		IL 242278 A	29 December 2016
		KR 20140062181 A	22 May 2014
		CR 20130629 A	12 March 2014
		HU E037645 T2	28 September 2018
		CN 105175396 B	16 January 2018
		HK 1192549 A1	26 August 2016
		JP 2013544273 A	12 December 2013
		SM T201600070 B	29 April 2016
		IL 242286 A	31 July 2016
		TW I465445 B	21 December 2014
		IL 242278 D0	30 November 2015
		TW 201319057 A	16 May 2013
		AU 2012288626 A8	26 September 2013
		TW I555743 B	01 November 2016
		JP 2014094930 A	22 May 2014
		IL 242279 D0	30 November 2015
		BR 122014026114 A2	20 August 2019
		BR 122014026150 A2	28 May 2019
		US 2013053409 A1	28 February 2013
		PL 3009431 T3	28 February 2018
		EP 2736895 A1	04 June 2014
		CA 2882018 A1	31 January 2013
		CN 105175396 A	23 December 2015
		TW 201700099 A	01 January 2017
		SG 10201402857Q A	28 August 2014
		SG 10201402860Q A	28 August 2014

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2020/075475

A. 主题的分类

C07D 403/04(2006.01)i; C07D 403/14(2006.01)i; C07D 405/14(2006.01)i; C07D 409/14(2006.01)i;
C07D 401/14(2006.01)i; C07D 413/14(2006.01)i; C07D 417/14(2006.01)i; A61K 31/506(2006.01)i; A61P
35/00(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07D; A61K; A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

CNABS, CNTXT, WPI, EPDOC, REGISTRY (STN), CAPLUS (STN): 必贝特, 噬啉, 咪唑, EGFR, C797S, 突变, 癌, 肿瘤, pyrimid+, imidazol+, mutat+, cancer, tumor, STN中结构式检索

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	CN 102015686 A (诺瓦提斯公司) 2011年 4月 13日 (2011 - 04 - 13) 说明书第[0012]-[0052]段, 表1	1-26, 28-35
X	WOLIN, Ronald L. 等. "Dual binding site inhibitors of B-Raf kinase" Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 第18卷, 2008年 4月 4日 (2008 - 04 - 04), 第2825-2829页, 参见摘要, 表1, 化合物13、16、19	1, 8-9, 14- 16, 19, 23-24
A	WO 0026209 A1 (NOVARTIS AG等) 2000年 5月 11日 (2000 - 05 - 11) 权利要求1-8, 实施例8、13	1-35
A	WO 2007051065 A2 (PHARMIX CORPORATION等) 2007年 5月 3日 (2007 - 05 - 03) 说明书第291页, 实施例28步骤2	1-35
A	American Chemical Society ACS. "RN 1349485-52-4" REGISTRY (STN), 2011年 12月 6日 (2011 - 12 - 06), 第1页	1-35
A	American Chemical Society ACS. "RN 1347526-63-9" REGISTRY (STN), 2011年 12月 2日 (2011 - 12 - 02), 第1页	1-35

☒ 其余文件在C栏的续页中列出。

☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

"L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的
公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体
说明的)

"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

"P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

"T" 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解
发明之理论或原理的在后文件

"X" 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是
新颖的或不具有创造性

"Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并
且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发
明不具有创造性

"&" 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2020年 4月 15日

国际检索报告邮寄日期

2020年 5月 18日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中国国家知识产权局(ISA/CN)

中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

传真号 (86-10)62019451

授权官员

韩涛

电话号码 (86-10)53962236

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2020/075475

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
A	CN 103702990 A (阿斯利康瑞典有限公司) 2014年 4月 2日 (2014 - 04 - 02) 说明书第[0009]-[0035]段	1-35

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2020/075475

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	102015686	A	2011年 4月 13日	US	2010003246	A1	2010年 1月 7日
				US	8129394	B2	2012年 3月 6日
				CR	11681	A	2010年 10月 29日
				KR	101408517	B1	2014年 6月 17日
				TW	201000457	A	2010年 1月 1日
				SV	2010003673	A	2011年 7月 5日
				UY	31724	A	2009年 11月 10日
				PE	20091656	A1	2009年 11月 20日
				JP	5384611	B2	2014年 1月 8日
				AU	2009227013	A1	2009年 9月 24日
				DO	P2010000280	A	2012年 9月 15日
				JP	2011515371	A	2011年 5月 19日
				KR	20130040258	A	2013年 4月 23日
				MX	2010010317	A	2010年 10月 4日
				AR	071283	A1	2010年 6月 9日
				KR	20100136516	A	2010年 12月 28日
				CA	2718936	A1	2009年 9月 24日
				IL	208063	D0	2010年 12月 30日
				AU	2009227013	B2	2013年 1月 10日
				CO	6311078	A2	2011年 8月 22日
				JP	2014040452	A	2014年 3月 6日
				EA	201001456	A1	2011年 6月 30日
				WO	2009115572	A3	2009年 12月 3日
				EP	2274300	A2	2011年 1月 19日
				WO	2009115572	A2	2009年 9月 24日
				EC	SP10010559	A	2010年 11月 30日
				ZA	201006505	B	2011年 5月 25日
				PE	16562009	A1	2009年 11月 20日
				SM	AP201000115	A	2011年 1月 19日
				BR	PI0908906	A2	2019年 9月 24日
				CN	102015686	B	2014年 7月 2日
				MA	32232	B1	2011年 4月 1日
				CL	2009000687	A1	2010年 3月 26日
WO	0026209	A1	2000年 5月 11日	AU	6476599	A	2000年 5月 22日
WO	2007051065	A2	2007年 5月 3日	EP	1948168	A2	2008年 7月 30日
				WO	2007051065	A3	2007年 11月 8日
				EP	1948168	A4	2010年 10月 6日
				US	2009227602	A1	2009年 9月 10日
CN	103702990	A	2014年 4月 2日	CY	1120072	T1	2018年 12月 12日
				PE	17002014	A1	2014年 11月 20日
				CA	2881991	A1	2013年 1月 31日
				US	2019092746	A1	2019年 3月 28日
				BR	112014001768	B1	2019年 2月 5日
				EP	3333161	B1	2020年 2月 19日
				PT	3009431	T	2017年 12月 26日
				PE	20141700	A1	2014年 11月 20日
				EA	201391491	A1	2014年 8月 29日
				HK	1192554	A1	2016年 6月 10日
				CA	2843109	C	2015年 6月 16日
				TW	201443040	A	2014年 11月 16日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2020/075475

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
		DK 3009431 T3	2018年 1月 8日
		GT 201300288 A	2017年 10月 9日
		SI EP2736895 T1	2016年 3月 31日
		CY 1117431 T1	2017年 4月 26日
		WO 2013014448 A1	2013年 1月 31日
		AU 2012288626 B2	2015年 5月 7日
		EA 201690328 A1	2016年 11月 30日
		HR P20171957 T1	2018年 2月 9日
		CA 2881991 C	2016年 10月 25日
		CA 2881987 A1	2013年 1月 31日
		PH 12015501326 B1	2015年 9月 14日
		CA 2843109 A1	2013年 1月 31日
		IL 242278 A	2016年 12月 29日
		KR 20140062181 A	2014年 5月 22日
		CR 20130629 A	2014年 3月 12日
		HU E037645 T2	2018年 9月 28日
		CN 105175396 B	2018年 1月 16日
		HK 1192549 A1	2016年 8月 26日
		JP 2013544273 A	2013年 12月 12日
		SM T201600070 B	2016年 4月 29日
		IL 242286 A	2016年 7月 31日
		TW 1465445 B	2014年 12月 21日
		IL 242278 D0	2015年 11月 30日
		TW 201319057 A	2013年 5月 16日
		AU 2012288626 A8	2013年 9月 26日
		TW 1555743 B	2016年 11月 1日
		JP 2014094930 A	2014年 5月 22日
		IL 242279 D0	2015年 11月 30日
		BR 122014026114 A2	2019年 8月 20日
		BR 122014026150 A2	2019年 5月 28日
		US 2013053409 A1	2013年 2月 28日
		PL 3009431 T3	2018年 2月 28日
		EP 2736895 A1	2014年 6月 4日
		CA 2882018 A1	2013年 1月 31日
		CN 105175396 A	2015年 12月 23日
		TW 201700099 A	2017年 1月 1日
		SG 10201402857Q A	2014年 8月 28日
		SG 10201402860Q A	2014年 8月 28日