

(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
2015 年 11 月 5 日 (05.11.2015)



(10) 国际公布号
WO 2015/165279 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 487/04 (2006.01)	A61P 3/10 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)	A61P 21/04 (2006.01)
C07C 49/813 (2006.01)	A61P 1/04 (2006.01)
C07C 45/29 (2006.01)	A61P 37/02 (2006.01)
C07C 43/29 (2006.01)	A61P 1/16 (2006.01)
C07C 311/08 (2006.01)	A61P 25/00 (2006.01)
C07C 303/38 (2006.01)	A61P 29/00 (2006.01)
C07D 213/81 (2006.01)	A61P 37/00 (2006.01)
C07D 215/22 (2006.01)	A61P 11/06 (2006.01)
C07D 215/233 (2006.01)	A61P 35/00 (2006.01)
C07D 239/34 (2006.01)	A61P 35/02 (2006.01)
C07F 5/04 (2006.01)	A61P 11/00 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)	A61P 17/10 (2006.01)
A61P 5/20 (2006.01)	A61P 17/00 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2015/000290

(22) 国际申请日: 2015 年 4 月 27 日 (27.04.2015)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

201410175783.7 2014 年 4 月 29 日 (29.04.2014) CN

(71) 申请人: 浙江导明医药科技有限公司 (ZHEJIANG DTRM BIOPHARMA) [CN/CN]; 中国浙江省杭州市富阳市东洲街道江滨东大道 138 号第 1 幢 209 室何伟, Zhejiang 311400 (CN)。

(72) 发明人: 何伟 (HE, Wei); 中国上海市桂平路 471 号 6 栋 4 层海正药业, Shanghai 200233 (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, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

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

根据细则 4.17 的声明:

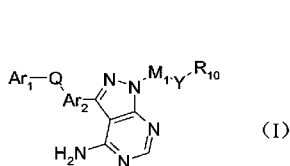
— 发明人资格(细则 4.17(iv))

本国际公布:

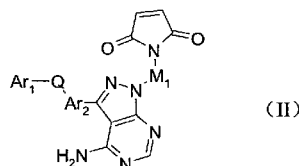
— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

(54) Title: POLYFLUORINATED COMPOUNDS ACTING AS BRUTON'S TYROSINE KINASE INHIBITORS

(54) 发明名称: 多氟化合物作为布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂



(I)



(II)

(57) Abstract: Provided are new polyfluoro-substituted pyrazolopyrimidine compounds or salts represented by formulae (I) to (IX), a preparation method therefor, and a method for using said compounds and a preparation thereof to treat and inhibit autoimmune diseases or disorders, heteroimmune diseases or disorders, inflammatory diseases and cancers or disorders.

(57) 摘要: 本发明提供式 (I) 至 (IX) 所示的新的多氟取代的吡唑并嘧啶类化合物或盐、其制备方法, 以及使用这些化合物和它们的制剂来治疗和抑制自身免疫性疾病或病症、异种免疫性疾病或病症、炎症性疾病以及癌症或病症的方法。

WO 2015/165279 A1

多氟化合物作为布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂

技术领域

本发明涉及一系列新的多氟取代的吡唑并嘧啶类化合物及其制备方法，包含它们作为有效成份的药物组合物及其抑制布鲁顿酪氨酸激酶活性的方法。本发明还涉及一系列新的多氟取代的二苯甲酮和相应的硼酸酯，多氟取代的苯氧基苯和相应的硼酸酯，及其制备新方法。

背景技术

布鲁顿酪氨酸激酶 (Bruton's tyrosine kinase, BTK) 属于 Tec 家族的成员。它由独特的 N-端结构域即 PH (pleckstrin homology) 结构域、TH (Tec homology) 同源区、SH3 (Src homology 3) 结构域、SH2 (Src homology 2) 结构域和催化结构域，也称 SH 1/TK (Src homology1/Tyrosine kinase) 结构域或者激酶结构域组成(Akinleye *et al*: Ibrutinib and novel BTK inhibitors in clinical development. *Journal of Hematology & Oncology* **2013**, 6:59)。在 B 淋巴细胞正常发育过程中，BTK 基因不同蛋白区域的正确表达在 B 细胞的功能及多种转导途径中具有关键性作用。

BTK 功能下游有多种受体，包括生长因子，B 细胞抗原，趋化因子和先天免疫受体，从而启动一个多元化范围内的细胞过程，如细胞增殖，存活，分化，运动，血管生成，细胞因子生产，抗原表达等。因此 BTK 在许多造血细胞信号传输途径中起重要作用，同时在 B 细胞激活，发育，存活和信号传导中也至关重要 (Kurosaki, Molecular mechanisms in B cell antigen receptor signaling. *Curr OP Imm*, **1997**, 9(3):309-18)。

已有证据证明 B 细胞对自身免疫应答和炎症反应有免疫调节作用。如 CD20 抗体利妥昔单抗 (Rituxan) 是消耗 B 细胞的基于蛋白质的治疗剂，用作治疗自身免疫性疾病如慢性淋巴细胞白血病和自身抗体导致的炎症性疾病如类风湿性关节炎。因此通过抑制 B 细胞活化过程中发挥关键作用的蛋白质激酶应该可以对于 B 细胞相关疾病病理有帮助。

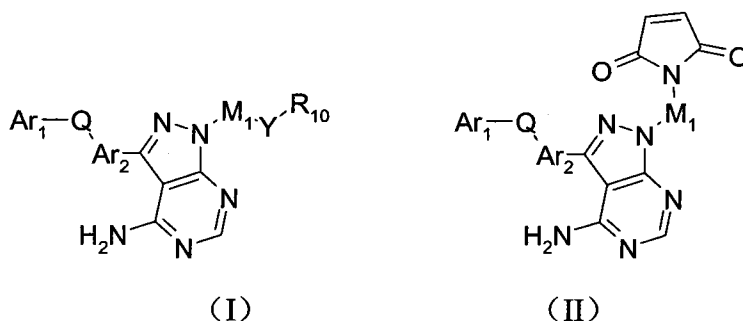
BTK 在自身免疫疾病中的作用的证据已经由 BTK-缺失型小鼠和 BTK-充足型小鼠模型试验提供(Kil LP, *et al*: Bruton's tyrosine kinase mediated signaling enhances leukemogenesis in a mouse model for chronic lymphocytic leukemia. *Am J Blood Res* **2013**, 3(1):71-83.)。在慢性淋巴细胞白血病 (CLL) 小鼠模型中, BTK-缺失型小鼠完全废止慢性淋巴细胞白血病, BTK 过度表达会加速白血病发病, 增加死亡率。

已知 BTK 抑制剂的选择性不理想: 除了抑制 BTK, 还抑制其他多种激酶 (如 ETK, EGF, BLK, FGR, HCK, YES, BRK 和 JAK3 等), 从而产生较多的副作用。选择性更好的抑制剂副作用可能更小。

已知 BTK 抑制剂体内生成多种衍生物, 这也会影响药效和副作用。已知 BTK 抑制剂的药代动力学也可改善。

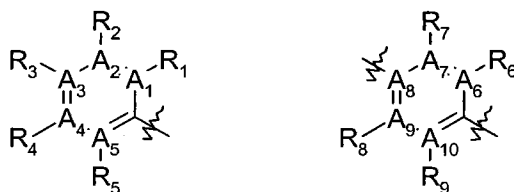
发明内容

本发明涉及 BTK 抑制剂用作治疗或抑制自身免疫性疾病或病症、异种免疫性疾病或病症、炎性疾病以及癌症或病症的方法。包括给所述患者施用有效剂量由通式 (I) 或 (II) 表达的化合物, 或它们的药学上可接受的盐。



其中:

Ar_1 和 Ar_2 分别独立地为通式 (III) 或 (IV):



(III)

(IV)

式中, $A_1, A_2, A_3, A_4, A_5, A_6, A_7, A_8, A_9$ 和 A_{10} 各自独立地是 C 或者 N, 当为 N 时, 其上无取代基连接;

$R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9$ 可独立地表示为氢, 氘, 氨基, 卤素, 羟基, 羧基, 硝基, 氰基, 酰胺基, 低级烷基磺酰胺基, (C2-C6) 烯基, (C2-C6) 炔基, 三氟甲基, 三氟甲氧基, (C1-C6) 烷基, (C1-C6) 烷氧基, (C3-C10) 环烷基, 其中的烷基, 烷氧基或环烷基上可进一步任选被氘, 卤素, 氨基, 羟基, 羧基, 硝基, 氰基, (C1-C6) 烷基, (C1-C6) 烷氧基所取代;

$R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9$ 优选为氢, 氘, 卤素, 更优选为氢, 氟;

其中, R_6, R_7, R_8 或 R_9 可以同嘧啶环上的 NH_2 形成 6-8 元饱和的或不饱和的杂芳环或杂环;

Ar_1 还可以选自取代或未取代的苯并芳基、苯并杂芳基, 其中取代基优选氘, 氨基, 卤素, 羟基, 羧基, 硝基, 氰基, 酰胺基, 低级烷基磺酰胺基, (C2-C6) 烯基, (C2-C6) 炔基, 三氟甲基, 三氟甲氧基, (C1-C6) 烷基, (C1-C6) 烷氧基, (C3-C10) 环烷基, 其中的烷基, 烷氧基或环烷基上可进一步任选被氘, 卤素, 氨基, 羟基, 羧基, 硝基, 氰基, (C1-C6) 烷基, (C1-C6) 烷氧基所取代

Q 是 O 或 S 或者 $C(=O)$

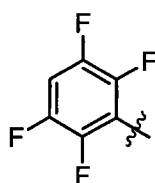
M_1 是一个饱和的或不饱和的 C1-C8 碳链, 芳基, 芳基烷基, 烷基芳基, 杂芳基, 杂芳基烷基, 烷基杂芳基, 环烷基, 环烷基烷基, 烷基环烷基, 杂环烷基, 杂环烷基烷基, 烷基杂环烷基; 这些碳链, 芳基, 杂芳基, 环烷基和杂环烷基的碳或氮原子上的氢原子可任选被氘, 氨基, 卤素, 羟基, 羧基, 硝基, 氰基, 酰胺基, (C2-C6) 烯基, (C2-C6) 炔基, 三氟甲基, 三氟甲氧基, 烷基, 环烷基, 烷氧基, 环烷氧基, 氨基, 氰基, 酰氨基或卤素所取代;

Y 是 $C(=O)$, $NR_{11}C(=O)$ 或 $S(=O)_2$;

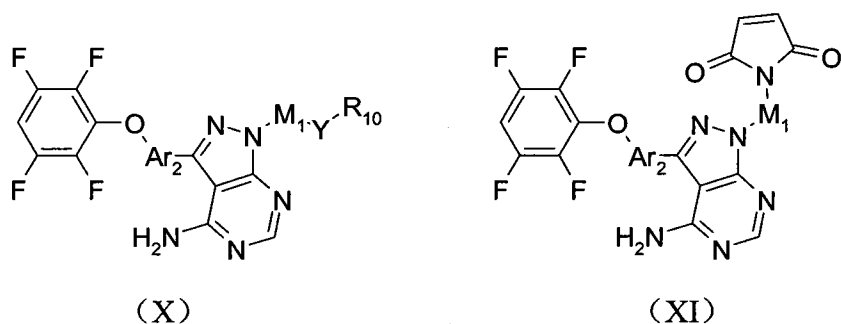
R_{10} , R_{11} 可独立地表示为氨基, 环氨基, 芳基, 杂芳环基, 杂环烷基, 氧代杂环基, 三氟甲基, 三氟甲氧基, 三氟乙酰基, 酰胺基, 酰基, 胍基, (C2-C6) 烯基, (C2-C6) 炔基, (C1-C6) 烷基, (C3-C10) 环烷基, (C1-C6) 烷氧基, (C1-C6) 氧代烷基, 其中的氨基, 酰胺基, 酰基, (C2-C6) 烯基, 烷基, 烷氧基或环烷基可进一步任被氘, 卤素, 氨基, 羟基, 羟基烷基, 羧基, 酯基, 酰胺基, 硝基, 氰基, 三氟乙酰基, 三氟甲基, 三氟甲氧基, (C1-C6) 烷基, (C1-C6) 烷氧基, (C1-C6) 氧代烷基, (C3-C10) 环烷基所取代;

这些芳环或杂环的碳原子或氮原子上的氢可任被烷基, 环烷基, 烷氧基, 环烷氧基, 氨基, 氰基, 酰氨基, 卤素所取代;

Ar_1 最优选取自下式:

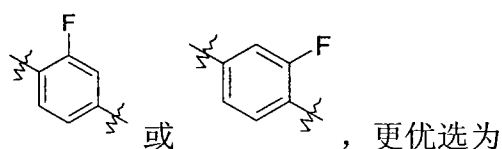


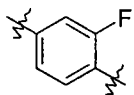
Q 优选为 O, 从而构成 (X) 和 (XI):



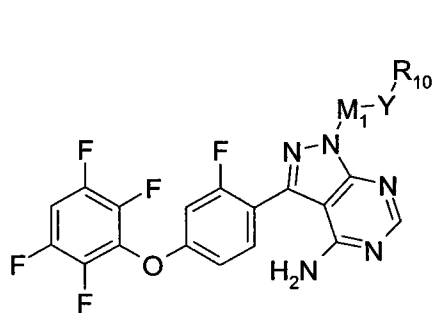
式中, Ar_2 , M_1 , Y 和 R_{10} 的定义如前所述。

其中: Ar_2 优选为取代的苯基或杂芳基, 优选为取代的苯基, 进一步优选为

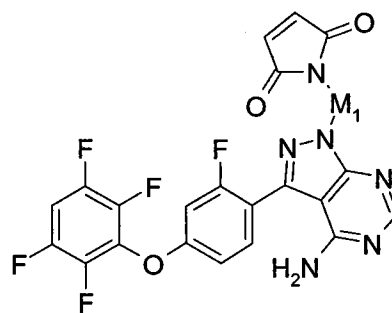




从而形成 (XII) 和 (XIII) :



(XII)



(XIII)

其中, M_1 是一个饱和的或不饱和的 C1-C8 碳链, 芳基, 芳基烷基, 烷基芳基, 杂芳基, 杂芳基烷基, 烷基杂芳基, 环烷基, 环烷基烷基, 烷基环烷基, 杂环烷基, 杂环烷基烷基, 烷基杂环烷基。这些碳链, 芳基, 杂芳基, 环烷基和杂环烷基的碳或氮原子上的氢原子可任选被烷基, 环烷基, 烷氧基, 环烷氧基, 氨基, CN, 酰氨基或卤素所取代。

M_1 优选为哌啶基或者吡咯烷基;

其中, Y 是 C(=O), $NR_{11}C(=O)$ 或 $S(=O)_2$, 优选为 C(=O), $NR_{11}C(=O)$, 更优选为 C(=O);

其中, R_{10} 选自氨基, 环氨基, 芳基, 杂芳环基, 杂环烷基, 氧代杂环基, 三氟甲基, 三氟甲氧基, 三氟乙酰基, 酰胺基, 酰基, 胍基, (C2-C6) 烯基, (C2-C6) 炔基, (C1-C6) 烷基, (C3-C10) 环烷基, (C1-C6) 烷氧基, (C1-C6) 氧代烷基, 其中的氨基, 酰胺基, 酰基, (C2-C6) 烯基, 烷基, 烷氧基或环烷基上可进一步任选被: 氘, 卤素, 氨基, 羟基, 羟基烷基, 羧基, 酯基, 酰胺基, 硝基, 氰基, 三氟乙酰基, 三氟甲基, 三氟甲氧基, (C1-C6) 烷基, (C1-C6) 烷氧基, (C1-C6) 环氧烷基, (C3-C10) 环烷基所取代。

R_{10} 最优选为乙烯基。

在本发明中，“烷基”，“烯基”和“炔基”，除非另有说明，优选是一至六个碳原子直链或支链的烷基或二到六个碳原子直链或支链的链烯基和炔基，例如，甲基，乙基，丙基，丁基，戊基或己基，乙烯基，丙烯基，丁烯基，戊烯基或己烯基及它们的异构体。

术语“羟基”是指具有结构式-OH的基团。

术语“卤素”或“卤”是指氟，氯，溴或碘基。

术语“环烷基”是指单-或多环碳环，其中每个环中含有 3 至 10 个碳原子数的，并且其中的任何环可以包含一个或多个双键或叁键。实例包括基团如环丙基，环丁基，环戊基，环己基，环烯基，和环庚基。术语“环烷基”附加地包括螺环系统，其中的环烷基环上有一个共同的碳环原子。

术语“杂环烷基”为五元至六元的非芳香族杂环，该杂环烷基可具有选自氮原子、氧原子和硫原子（其可被氧化）中的一个或多个相同或不同的杂原子。杂环烷基可以为不饱和的，或者可以与苯环稠合。但是，不包括氮杂桥环烃类在内。所述杂环烷基可包括（例如）氮杂环丙基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、高哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、哌嗪基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、二氢噁唑基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、二氢吲哚基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基以及苯并噁嗪基，优选的是二氢噁唑基、噁二唑基、oxadiazolanyl 和呋喃基。

术语“环氨基”为在“杂环烷基”所限定的基团中 3 元至 8 元的非芳香族环胺，其具有至少一个氮原子，并可具有选自氮原子、氧原子和硫原子（其可被氧化）中的一个或多个相同或不同的杂原子，其中至少一个氮原子成键。但是，不包括氮杂桥环烃类。所述“环氨基”可包括（例如）氮丙啶基、氮丁啶基、吡咯烷基、哌啶基、高哌啶基、吗啉代、硫代吗啉代以及哌嗪基。

术语“芳基”为芳香烃基，优选为碳原子数为 6-10 的芳基，更优选苯基、萘基以及茚基，最优选为苯基。

术语“杂芳基”为一价的五元或六元芳香族杂环基，其具有选自氮原子、氧原子和硫原子中的一个或多个相同或不同的杂原子，并且可与苯环稠合。“杂芳基”可包括（例如）吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、噻吩基、呋喃基、噁二唑基、噻二唑基、喹啉基、异喹啉基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、吲哚基、吲唑基、喹喔啉基和喹唑啉基，优选的是哒嗪基、吡啶基、吡嗪基、噻唑基、吡唑基和硫代噁唑基。

术语“桥环基”表示“桥环烃基”和“氮杂桥环烃基”

术语“桥环烃基”为饱和或不饱和的双环或多环桥联烃基，这些烃基具有两个或三个碳原子数为 3-10 的环烷基环。非桥联的环烷基不包括在内。尤其优选的是双环或多环的碳原子数为 4-16 的桥联烃基。所述桥环烃基可包括（例如）双环[2. 1. 1]己基、双环 [2. 2. 1]庚基、双环[2. 2. 2]辛基、双环[4. 3. 1]癸基、双环[3. 3. 1]壬基、冰片基、冰片烯基、降冰片基、降冰片烯基、6, 6-二甲基双环[3. 1. 1]庚基、三环丁基以及金刚烷基，优选为 金刚烷基或双环[2. 2. 1]庚基。

术语“硝基”是指具有-NO₂的基团。

术语“氨基”是指具有结构-NH₂的基团。氨基可有与一个，两个或三个基团，如烷基，链烯基，炔基，芳基，和类似物。

术语“氰基”是指具有结构式-CN的基团。

术语“烷氧基”是指含有烷基的基团同一个氧原子连接，如甲氧基团的部分结构。烷氧基部分的烷氧基的氧原子键合到分子的其他部分。这样的基团的实例包括甲氧基，乙氧基，丙氧基，异-丙氧基，丁氧基和叔丁氧基。

术语“酰基”表示-C(=O)-烷基、-C(=O)-烯烃基、-C(=O)-炔烃基、-C(=O)-环烷基、-C(=O)-杂环烷基、-C(=O)-芳基、-C(=O)-杂芳基、氨基甲酰基、-C(=O)-C(=O)-烷基、-C(=O)-C(=O)-NH-烷基。术语“烷基”、“环烷基”、“杂环烷基”、“芳基”和“杂芳基”的意义如上所述。

术语“羧基”是指羧基基团，-CO₂H，或它的盐。

术语“三氟甲基”是指具有结构式-CF₃的基团。

术语“三氟甲氧基”是指具有结构式-OCF₃的基团。

术语“三氟乙酰基”是指具有结构式 CF₃C(=O)-的基团。

术语“烷基磺酰胺基”是指具有结构式-NR'S(=O)₂R 的基团，其中 R 为烷基，R'为氢或 (C1-C6) 烷基，并且烷基如本文所定义。

术语“酰胺”是具有结构式-C(=O)NHR 或-NHC(=O)R 的基团，其中 R 选自烷基，并且烷基如本文所定义。

术语“酯”是指具有结构式-C(=O)R 的基团，其中 R 选自烷基，并且烷基如本文所定义。

当组合使用时，例如，“烷芳基”或“芳烷基，”上面列出的各个条款有上面所指出的意义。

术语“药学上可接受的盐”指的是以酸或碱形式存在的盐，其非受限的实例为(a)酸性加成盐，无机酸(例如，盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、硝酸等)，有机酸的盐，有机酸例如醋

酸、草酸(oxalic acid)、酒石酸(tartaric acid)、琥珀酸(succinic acid)、苹果酸(malic acid)、抗坏血酸、苯甲酸(benzoic acid)、鞣酸(tannic acid)、扑酸(pamoic acid)、海藻酸(alginic acid)、聚赖氨酸(poly glutamic acid)及水杨酸等；(b)碱性加成盐(base addition salts)，形成有金属阳离子，如锌、钙、钠、钾等。

合成方法

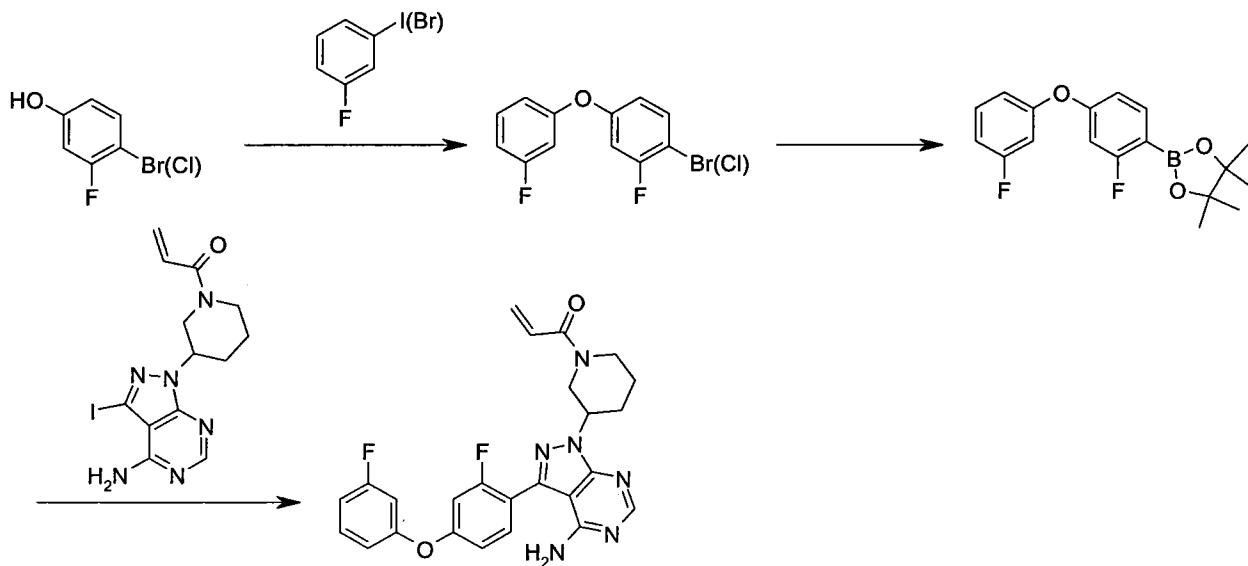
本发明通过实施例和本文中所公开的化合物来示例。在本发明的具体化合物选自下组被公开的实施例中的化合物和它们的药学上可接受的盐及它们的单独的非对映体的化合物或盐。

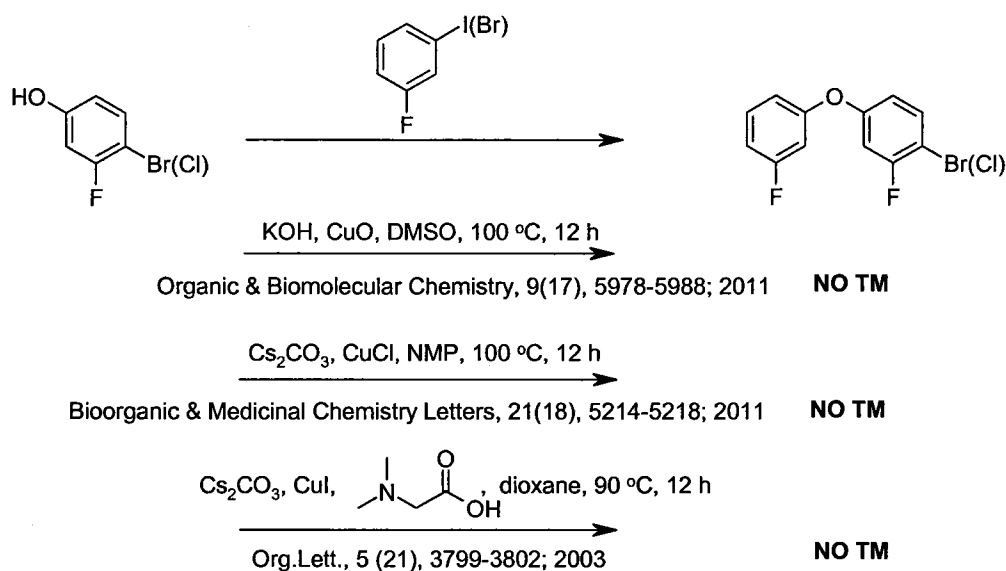
本发明对合成路径进行了积极探索，排除了多种制备方案（见方案 1-3），进而成功设计了合成吡唑并嘧啶类化合物的新方法（见方案 4-11 和具体反应实例）。

下面的反应方案阐述了本发明化合物的制备路径。

除非另有说明，在下面的反应方案和讨论中，A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7, A8, A9, R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10 的定义如上述。

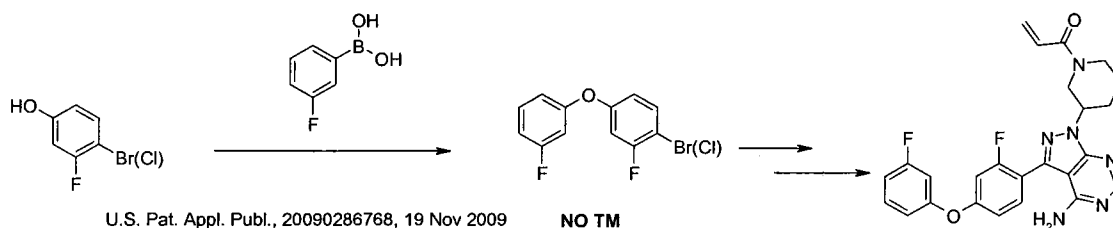
反应式方案 1





文献已知合成方法尝试 1: 3-氟-4 溴-苯酚 (或者 3-氟-4 氯-苯酚) 与 3-碘氟苯 (或者 3-氟溴苯) 在碱性条件下并有铜试剂催化生成 1-溴-2-氟-4-(3-氟苯氧基)苯 (或者 1-氯-2-氟-4-(3-氟苯氧基)苯), 然后与双联频哪醇硼酸酯在适当的催化剂 (如[1,1'-双(二苯基磷)二茂铁]二氯化钯) 作用下进行反应以提供相应的硼酸酯。得到的硼酸酯与取代的 3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺在适当的催化剂 (如 Pd-118) 作用下进行 Suzuki 反应生成目标化合物。首先, 根据文献方法合成 1-溴-2-氟-4-(3-氟苯氧基)苯 (或者 1-氯-2-氟-4-(3-氟苯氧基)苯), 尝试不同的反应条件, 碱 (如氢氧化钾, 碳酸铯), 铜催化剂 (如氧化铜, 氯化亚铜, 碘化亚铜) 以及不同的溶剂 (如 DMSO, N-甲基吡咯烷酮, 二氧六环)。上述方法均没有得到相应的目标化合物。

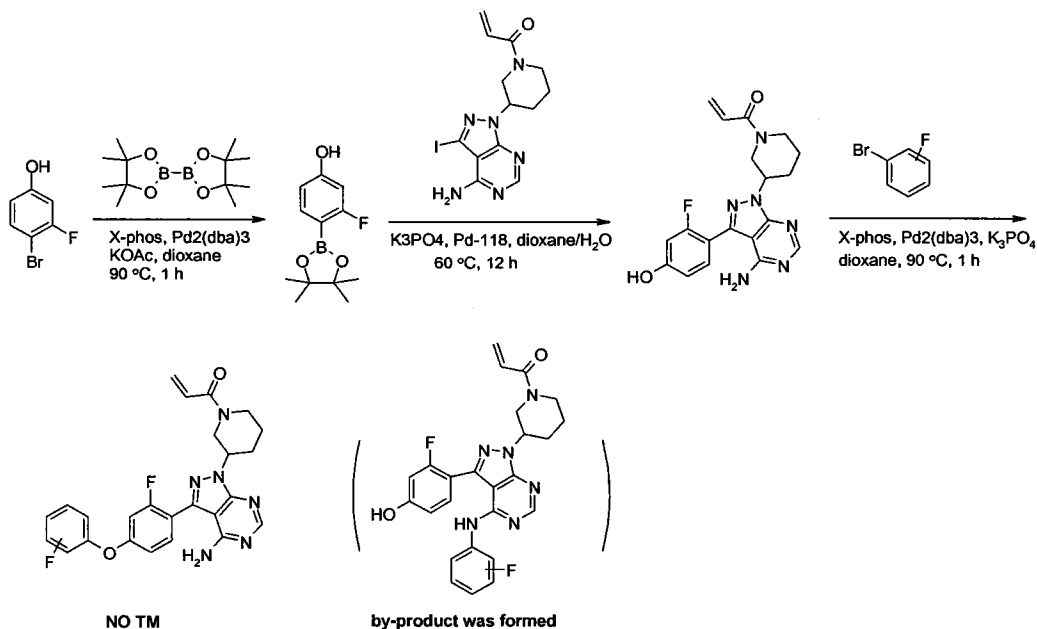
反应式方案 2



文献已知合成方法尝试 2: 3-氟-4 溴-苯酚 (或者 3-氟-4 氯-苯酚) 与 3-氟苯硼酸生成 1-溴-2-氟-4-(3-氟苯氧基)苯 (或者 1-氯-2-氟-4-(3-氟苯氧基)苯), 然后转化为相应的硼酸酯进而生成目标化合物。首先, 根据文献方法合成 1-溴-2-氟-4-(3-氟苯氧基)苯 (或者 1-氯-2-氟-

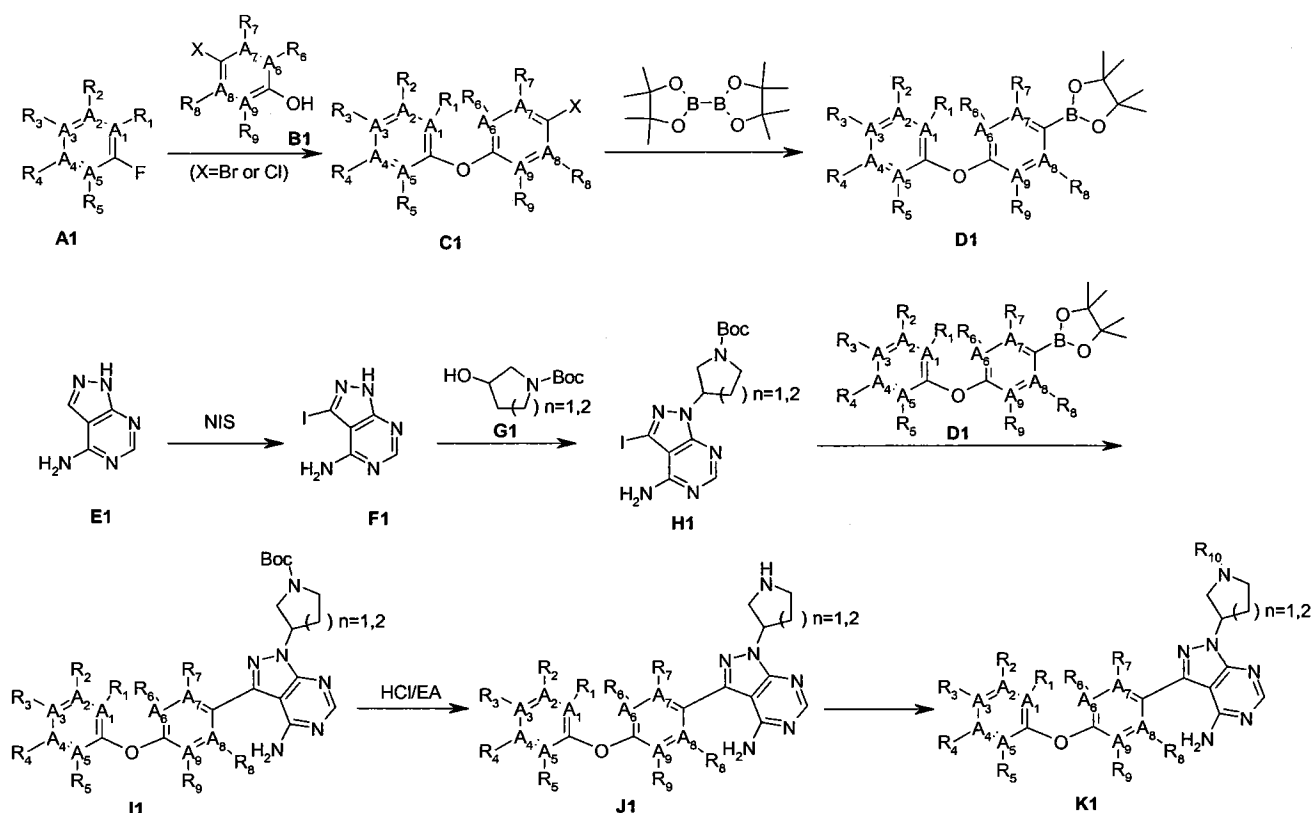
4-(3-氟苯氧基)苯)，尝试不同的碱（如三乙胺），催化剂（如醋酸铜）以及不同的溶剂（如二氯甲烷）。上述方法均没有得到相应的目标化合物。

反应式方案 3



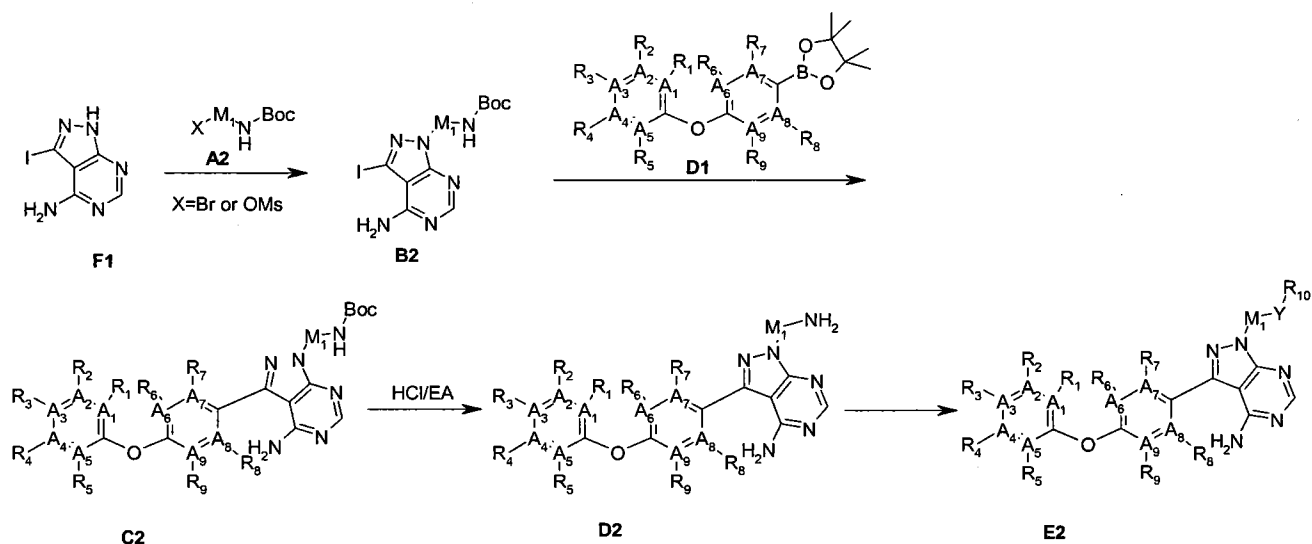
文献已知合成方法尝试 3：3-氟-4 溴-苯酚与双联频哪醇硼酸酯在适当的催化剂（如 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ），适当的配体（如 X-phos）作用下进行反应以提供相应的硼酸酯。得到的硼酸酯与取代的 3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺在适当的催化剂（如 Pd-118）作用下进行 Suzuki 反应生成取代的 3-氟苯酚。取代的 3-氟苯酚与 3-氟溴苯（或者 2-氟溴苯）在适当的条件下生成目标化合物。NMR, LCMS 以及生物活性数据证明，所得化合物为胺基烷基化产物，而不是氧烷基化目标产物。

反应式方案 4



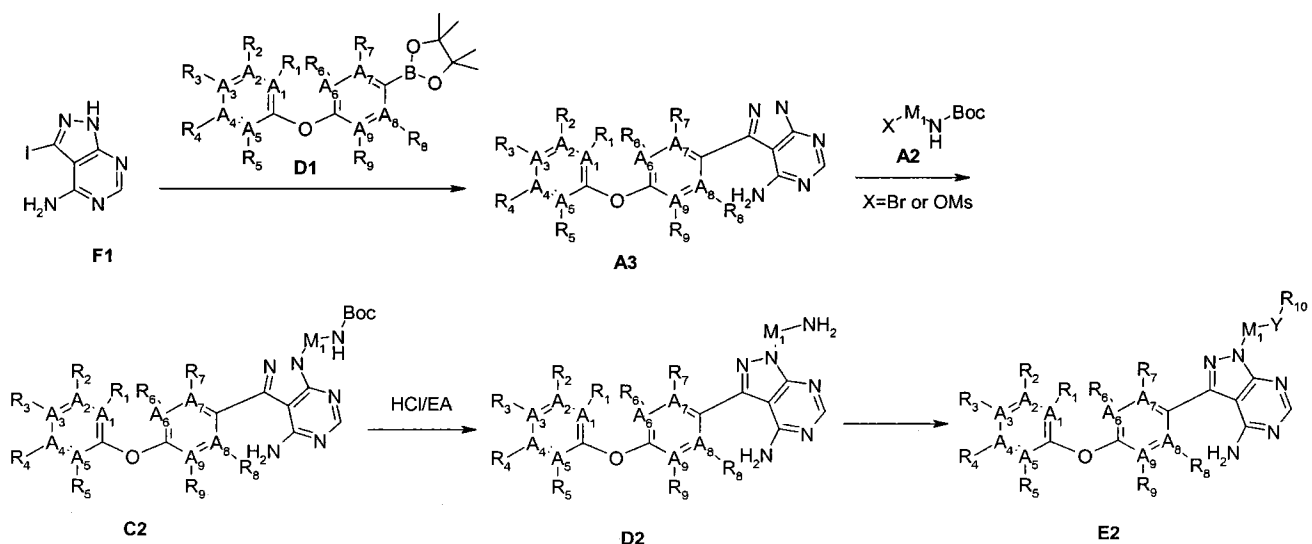
在碱的存在下，如碳酸钾，并在适当的溶剂中，如 DMF，氟取代的起始材料 A1 可以与取代的苯酚 B1 生成中间体 C1。在适当的碱，如醋酸钾的存在下，并在适当的溶剂，如 1,4-二氧六环中，中间体 C1 可与双联频哪醇硼酸酯在适当的催化剂（如[1,1'-双(二苯基磷)二茂铁]二氯化钯）作用下进行反应以提供中间 D1。在适当的溶剂中，如 DMF，起始原料 1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺可与 NIS 进行反应得到中间体 F1。中间体 F1 与醇 G1 在适当的条件下和催化剂进行 Mitsunobu 反应，形成中间体 H1。在适当的碱，如磷酸钾的存在下，并在适当的溶剂，如 1,4-二氧六环和水中，中间体 H1 可与硼酸酯 D1 在适当的催化剂（如 Pd-118）作用下进行反应以提供中间 I1。在酸性条件下，可以除去 I1 的 Boc 基团，得到胺化合物 J1。胺化合物 J1 可以与亲电子试剂反应，得到产物 K1。

反应式方案 5



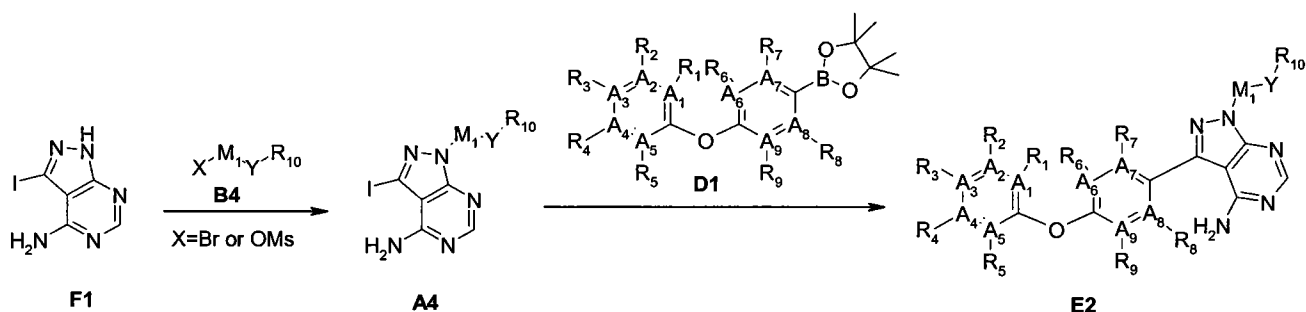
在适当的溶剂如 (DMF) 中, 在适当的碱 (如碳酸钾或者碳酸铯) 的存在下, 中间体 F1 可与 Boc 保护的溴代物 (或者甲磺酸酯) A2 反应产生中间体 B2。在合适的溶剂 (如 1,4-二氧六环和水) 中, 在适当的碱 (如碳酸钠) 存在下, 在适当的催化剂 (如钯 (三苯基膦) 4) 作用下, 中间体 B2 和杂环硼酸酯 D1 可发生 Suzuki 交叉偶联反应得到中间体 C2。在酸性条件下, 可以除去 C2 的 Boc 基团, 得到胺化合物 D2。胺化合物 D2 可以与亲电子试剂反应, 得到产物 E2。

反应式方案 6



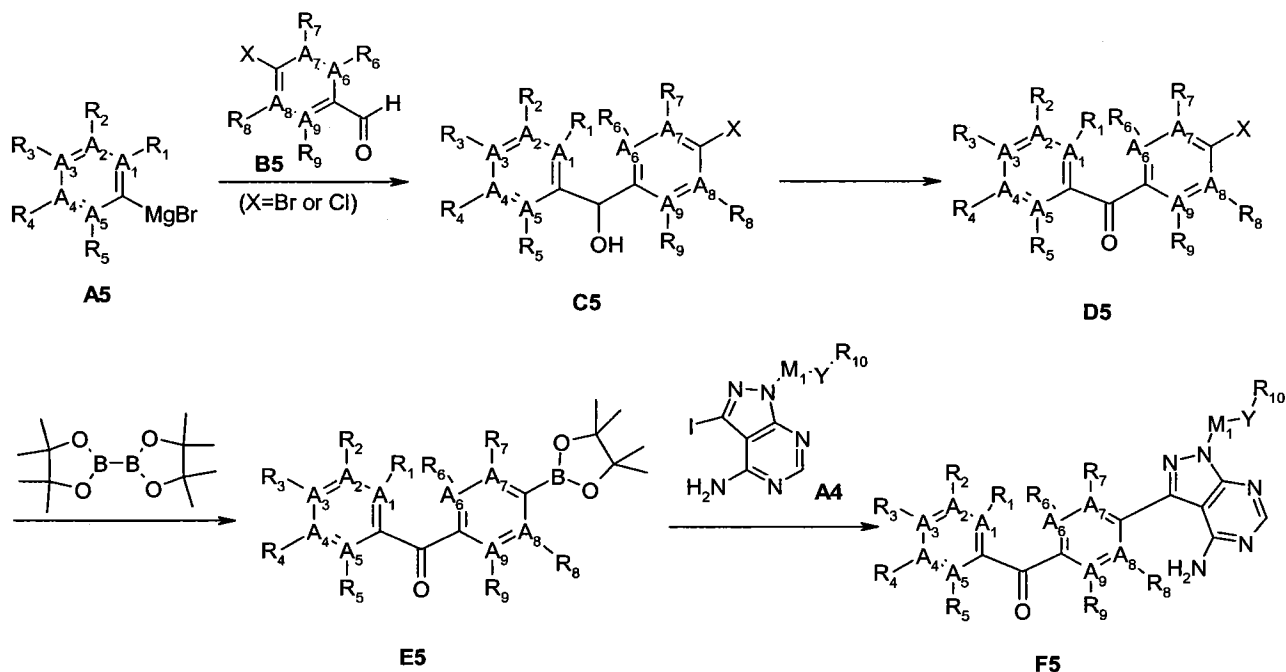
在合适的溶剂（如 1,4-二氧六环和水）中，在适当的碱（如碳酸钠）存在下，在适当的催化剂（如钯（三苯基膦）4）作用下，中间体 F1 和杂环硼酸酯 D1 可发生 Suzuki 交叉偶联反应得到中间体 A3。在适当的溶剂如（DMF）中，在适当的碱（如碳酸钾或者碳酸铯）的存在下，中间体 F1 可与 Boc 保护的溴代物（或者甲磺酸酯）A2 反应产生中间体 C2。在酸性条件下，可以除去 C2 的 Boc 基团，得到胺化合物 D2。胺化合物 D2 可以与亲电子试剂反应，得到产物 E2。

反应式方案 7



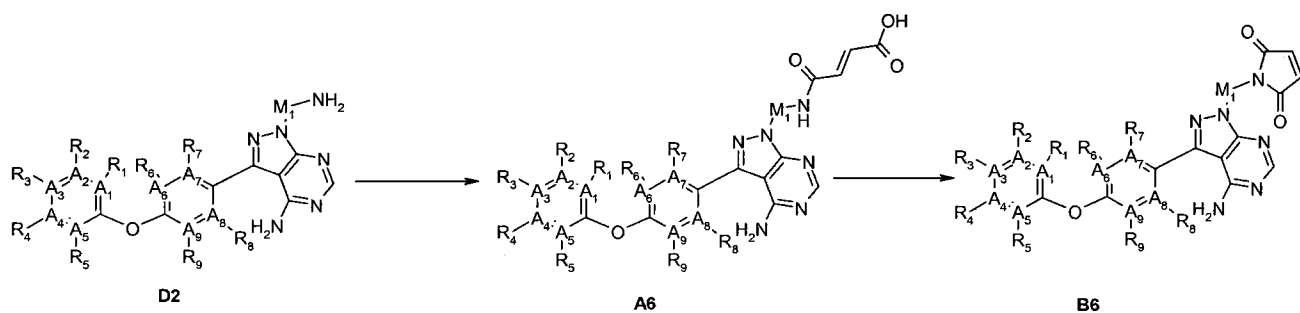
在适当的溶剂如（DMF）中，在适当的碱（如碳酸钾或者碳酸铯）的存在下，中间体 F₁ 可与 Boc 保护的溴代物（或者甲磺酸酯）B4 反应产生中间体 A4。在合适的溶剂（如 1,4-二氧六环和水）中，在适当的碱（如碳酸钠）存在下，在适当的催化剂（如钯（三苯基膦）4）作用下，中间体 A4 和杂环硼酸酯 D1 可发生 Suzuki 交叉偶联反应得到产物 E2。

反应式方案 8



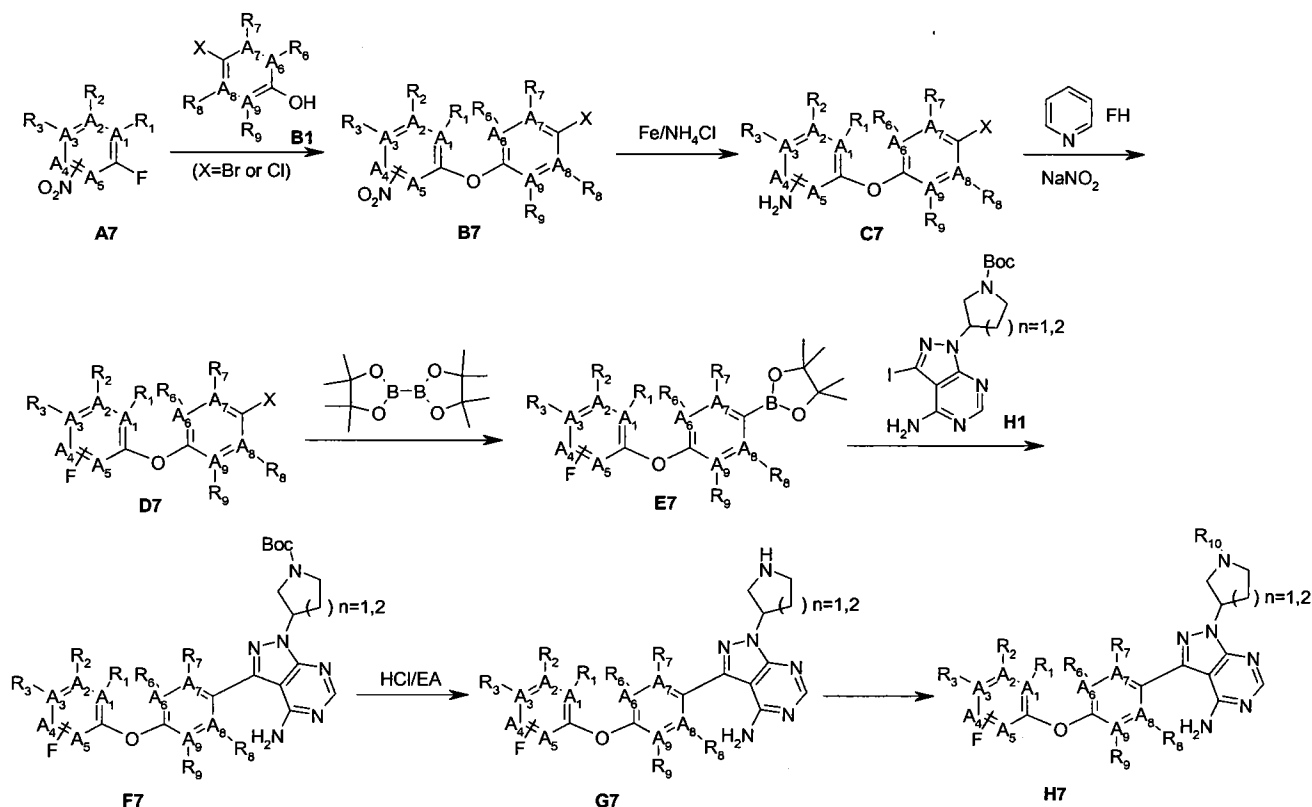
在合适的溶剂中（如四氢呋喃）中，起始原料 Grinard 试剂 A5 可以与溴代（或者氯代）芳醛 B5 生成中间体醇 C5。在适当的溶剂中（如二氯甲烷）中，在适当氧化剂（如四丙基高钨酸铵和 N-甲基氧化吗啉）的作用下，中间体 C5 可被氧化成酮 D5。在适当的碱（如醋酸钾）的存在下，并在适当的溶剂（如 1,4-二氧六环）中，中间体 D5 可与双联频哪醇硼酸酯在适当的催化剂（如[1,1'-双(二苯基磷)二茂铁]二氯化钯）作用下进行反应以提供中间 E5。在合适的溶剂（如 1,4-二氧六环和水）中，在适当的碱（如碳酸钠）存在下，在适当的催化剂（如钯（三苯基磷）4）作用下，中间体 A4 和杂环硼酸酯 E5 可发生 Suzuki 交叉偶联反应得到产物 F5。

反应式方案 9



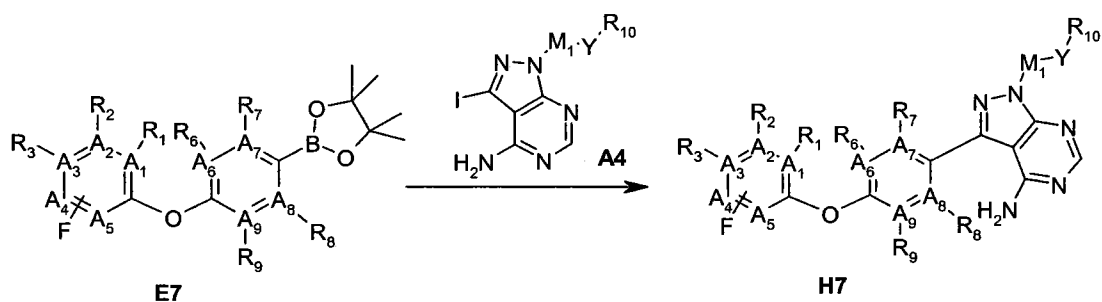
在合适的溶剂中（如二氯甲烷）中，在适当的碱（如三乙胺）存在下，化合物 D2 可与马来酸酐作用生成中间体 A6。在适当温度下（如 100 °C-110 °C）中间体 A6 在多聚磷酸中关环得到产物 B6。

反应式方案 10



在碱的存在下，如碳酸钾，并在适当的溶剂中，如 DMF，氟取代的起始材料 A7 可以与取代的苯酚 B1 生成中间体 B7。在适当的还原剂，如铁粉和氯化铵，并在适当的溶剂中，如乙醇和水，硝基化合物 B7 可被还原成胺 C7。中间体 C7 在亚硝酸钠和吡啶氟化氢的作用下可生成氟取代的中间体 D7。在适当的碱，如醋酸钾的存在下，并在适当的溶剂，如 1,4-二氧六环中，中间体 D7 可与双联频哪醇硼酸酯在适当的催化剂（如[1,1'-双(二苯基磷)二茂铁]二氯化钯）作用下进行反应以提供中间 E7。在适当的碱，如磷酸钾的存在下，并在适当的溶剂，如 1,4-二氧六环和水中，中间体 G1 可与硼酸酯 E7 在适当的催化剂（如 Pd-118）作用下进行反应以提供中间 F7。在酸性条件下，可以除去 F7 的 Boc 基团，得到胺化合物 G7。胺化合物 G7 可以与亲电子试剂反应，得到产物 H7。

反应式方案 11



在合适的溶剂（如 1,4-二氧六环和水）中，在适当的碱（如碳酸钠）存在下，在适当的催化剂（如钯（三苯基膦）4）作用下，中间体 A4 和杂环硼酸酯 E7 可发生 Suzuki 交叉偶联反应得到产物 A8。

本发明实施例化合物抑制 BTK 酶的活性数据表

实施例	BTK IC50 (μM)	实施例	BTK IC50 (μM)	实施例	BTK IC50 (μM)
1	0.066	2	0.005	3	0.010
4	0.002	5	0.002	6	0.138
7	0.73	8	0.002	9	0.083
10	1.970	11	0.0008	12	0.002
13	0.001	14	0.009	15	0.003
16	0.003	17	0.004	18	0.003
19	0.067	20	0.004	21	0.005
22	0.050	23	0.003	24	1.020
25	0.017	26	0.034	27	0.223
28	0.007	29	0.026	30	0.024

31	0.015	32	7.222	33	0.002
34	0.023	35	0.081	36	0.593
37	0.099	38	0.379	39	0.022
40	1.640	41	0.017	42	0.038
43	0.131	44	0.374	45	0.0005
46	0.021	47	0.006	48	0.964
49	0.509	50	0.087	51	0.527
52	0.060	53	1.653	54	1.617
55	1.740	56	0.365	57	0.692
58	0.148	59	0.174	60	0.576
61	0.0008	62	0.207	63	0.454
64	0.006	65	0.119	66	0.729
67	0.586	68	0.279	69	0.052
70	0.017	71	0.006	72	0.001
73	0.006	74	0.003	75	0.003
76	0.027	77	0.201	78	1.900
79	1.658	80	1.278	81	2.237
82	0.025	83	0.075	84	0.016
85	0.017	86	0.008	87	0.008
88	0.011	89	0.025	90	0.015
91	0.003	92	2.398	93	2.648
94	0.001	95	0.005	96	0.013
97	0.006	98	0.002	99	0.002
100	0.002	101	0.525	102	1.599
103	0.546	104	0.107	105	0.589

106	0.003	107	0.101	108	0.436
109	1.282	110	5.272	111	0.043
112	0.107	113	0.207	114	0.050
115	0.013	116	0.001	117	0.712
118	0.057	119	0.083		

本发明提供了由通式 (I) 至 (XIII) 所述化合物, 及它们的对映体和非对映体或其可药用的盐。

本发明由通式 (I) 至 (IX) 所述化合物包括含有一个或者多个稳定同位素或放射同位素, 所述同位素包括, 但不仅限于 ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O 等。

本发明首次将 ^1H 的同位素 ^2H 引入 BTK 抑制剂。

本发明由通式 (I) 至 (XIII) 所述的化合物当 R_{10} 为乙烯基时, 其双键末端 ^1H 可被 ^2H 替代, 从而降低由双键氧化还原而导致的药物失活。

本发明提供了制备由通式 (I) 至 (XIII) 所述化合物, 及它们的对映体和非对映体的方法。

本发明提供了一种用于调节 BTK 的活性, 并且治疗或抑制与 BTK 活性相关的疾病的方法。经证实, 本发明的化合物对 BTK 活性具有抑制作用, 本发明提供了由通式 (I) 至 (XIII) 所述化合物用于治疗 and/或预防以下疾病的药剂中的活性成分, 所述的疾病为由不利的细胞因子信号传导引发的疾病, 这些疾病包括, 但不限于:

(1) 自身免疫性疾病 (autoimmune diseases) 如慢性淋巴性甲状腺炎、甲状腺功能亢进、胰岛素依赖型糖尿病、重症肌无力、慢性溃疡性结肠炎、恶性贫血伴慢性萎缩性胃炎、肺出血肾炎综合征 (goodpasture syndrome)、寻常天疱疮、类天疱疮、原发性胆汁性肝硬变、多发性脑脊髓硬化症、急性特发性多神经炎等, 系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、系统性脉管

炎、硬皮病、天疱疮、、混合结缔组织病、自身免疫性溶血性贫血、甲状腺自身免疫病、溃疡性结肠炎等；

(2) 异种免疫性疾病如血清病、哮喘、过敏性鼻炎和药物过敏等；

(3) 炎性疾病如角膜炎、鼻炎、口腔炎、腮腺炎、咽炎、扁桃体炎、气管炎、支气管炎、肺炎、心肌炎、胃炎、肠胃炎、胆囊炎、阑尾炎等；

(4) 癌症包括，但不限于各种 B 细胞恶性肿瘤（包括小淋巴细胞淋巴瘤（SLL），慢性淋巴细胞白血病（CLL），弥漫性大 B 细胞淋巴瘤（DLBCL），多发性骨髓瘤和套细胞淋巴瘤（MCL））以及其他抑制 BTK 激酶活性对病人有益处的疾病；

其他抑制 BTK 激酶活性对病人有益处的疾病包括但不限于：脑瘤，膀胱癌，胃癌，卵巢癌，胰腺癌，乳腺癌，头颈癌，子宫颈癌，子宫内膜癌，直肠癌，肾癌，食道癌，前列腺癌，甲状腺癌，骨癌，皮肤癌，结肠癌，雌性生殖道瘤，淋巴瘤，多发性骨髓瘤和睾丸癌等。

所述方法包括给需要的患者有效剂量的如权利要求 1-12 中的化合物。

可以根据标准的药学实践，将本发明的化合物（BTK 抑制剂）的药物制剂单独使用或者与一种或多种另外的药剂联合使用，所述 BTK 抑制剂的药物制剂与所述另外的药剂的给药途径可以相同或不同，并且给药时间可以相同或不同。所述的另外的药剂包括(但不限于)酪氨酸激酶抑制剂（如阿西替尼、达沙替尼、埃克替尼等）、拓扑异构酶抑制剂（如托泊替康等）、蛋白激酶 C 抑制剂（如 AEB-071 等）、鞘氨醇-1-磷酸受体激动剂（如芬戈莫德、KRP-203 等）、抗 T 细胞免疫球蛋白（如 AtGam 等）、抗 IL-2 受体的抗体（如达利珠单抗等）、酰胺（CTX）、异环磷酰胺（IFO）、阿霉素（ADM）、柔红霉素（DNR）、长春新碱（VCR）、长春花碱（VBL）、依托泊甙（VP16）、威猛（Vumon）、卡铂（CBP）和甲氨蝶呤（MTX）环孢菌素 A、他克莫司、西罗莫司、依维莫司、硫唑嘌呤、布喹那、来氟米特、LEA-29Y、抗 CD3 抗体（如 OKT3 等）、阿司匹林、B7-CD28 阻断分子（如 Belatacept、Abatacept 等）、CD40-CD154 阻断分子(例如抗 CD40 抗体等)、扑热息痛、布洛芬、萘普生、吡罗昔康和抗炎甾体类（例如氢化泼尼松或地塞米松）。

可使用载体、赋形剂和其它通常用于药物制剂的添加剂，来制备含有一种或两种 或多种 式 (I)- (IX) 所示的化合物或其可药用盐作为活性成分的药物组合物。

可采用片剂、丸剂、胶囊、颗粒剂、散剂、乳剂、糖浆、混悬剂或液体制剂等的口服给药的剂型，或者采用静脉注射或肌肉注射、栓剂、皮下剂、透皮剂、经鼻剂、吸入剂等的非经口给药的剂型，来进行治疗给药。应考虑要治疗的各个患者的症状、年龄、性别等以便适当地确定化合物的剂量。通常来说，在口服给药的情况下，成人患者每日服用的化合物剂量为 0.001mg/kg 至 100mg/kg 左右，并将该剂量一次服用或分为 2~4 次服用。在根据症状需要采用静脉给药的情况中，通常来说，成人患者按照每次 0.0001mg/kg 至 10mg/kg 的剂量范围，每日一次至多次给药。另外，在采用吸入剂给药的情况中，通常来说，成人患者按照每次 0.0001mg/kg 至 1mg/kg 的剂量范围，每日一次至多次给药。

在本发明中，用于经口给药的固体组合物可以采用片剂、散剂、颗粒剂等剂型。在这种固体组合物中，将一种或一种以上的活性物质与至少一种惰性赋形剂（例如乳糖、甘露糖醇、葡萄糖、羟丙基纤维素、微晶纤维素、淀粉、聚乙烯吡咯烷酮、硅酸镁铝等）混合。按照常规方法，组合物中也可以含有惰性添加剂，如润滑剂（如硬脂酸镁）、崩解剂（如羧甲基淀粉钠）和溶解助剂。根据需要，片剂或丸剂也可以被糖衣或者胃溶性或肠溶性包衣剂所包覆。

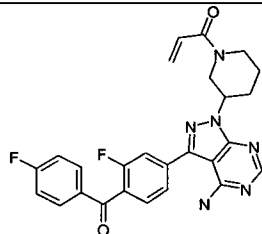
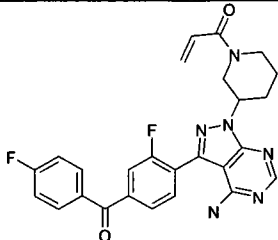
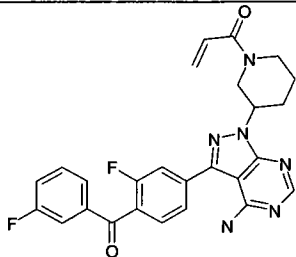
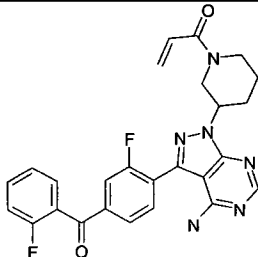
用于经口给药的液体组合物包括可药用的乳液剂、溶液制剂、混悬剂、糖浆剂、或 酏剂等，并含有通常可使用的惰性稀释剂（例如纯化水、乙醇）。除所述惰性稀释剂以外，该组合物中也可以含有诸如增溶剂、润湿剂、悬浮剂之类的助剂以及甜味剂、矫味剂、芳香剂、防腐剂。

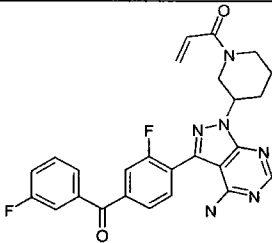
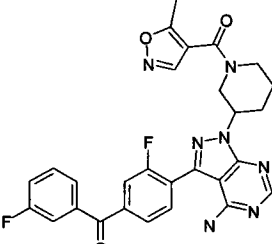
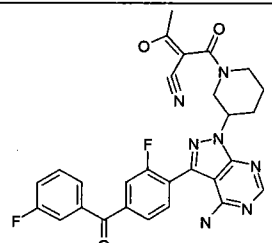
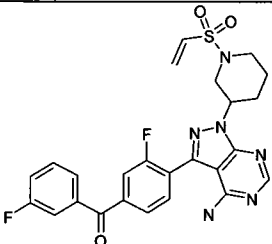
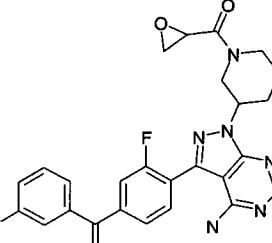
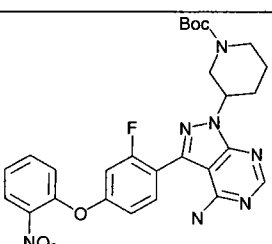
用于非经口给药的注射剂包括无菌的水性或非水性溶液制剂、混悬剂、乳剂。用于 水性溶液的稀释剂可（例如）包括注射用蒸馏水和生理盐水。用于非水性溶液的稀释剂可（例如）包括丙二醇、聚乙二醇、植物油（如橄榄油）、醇类（如乙醇）和聚山梨醇酯 80。这样的组合物中还可以含有诸如等渗剂、防腐剂、润湿剂、乳化剂、分散剂、稳定剂、溶解助剂之类的添加剂。可以采用通过可截留细菌的过滤器进行过滤、添加杀菌剂或进行 光辐射的方法来对所述组合物进行灭菌。此外，也可以将这些组合物制成无菌的固体组合物，在使用前再用无菌水或无菌的注射用溶剂来使其溶解或混悬而使用。

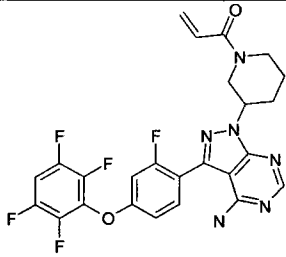
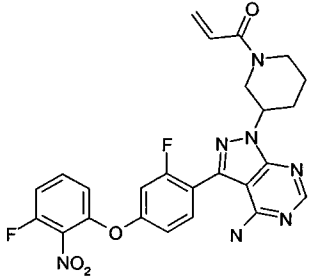
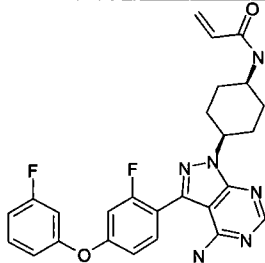
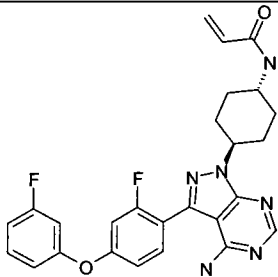
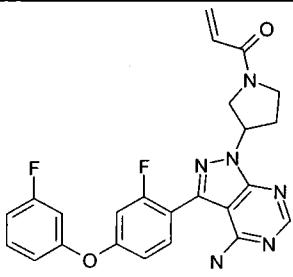
诸如吸入剂和经鼻剂之类的经粘膜剂，可以以固体、液体、或半固体的状态使用，并且可以按照以往公知的方法来制备这些经粘膜剂。例如，可以根据需要而添加赋形剂（如乳糖和淀粉）、pH 调节剂、防腐剂 II、表面活性剂、润滑剂 II、稳定剂和增稠剂等。给药时可

以使用合适的吸入或吹送用装置。例如，可以使用计量给药吸入装置等公知的装置或喷雾器，将化合物单独地或作为配方后的混合物粉末来给药。此外，也可以将化合物与可药用的载体组合后，作为溶液或混悬液来给药。干燥粉末吸入器等可以用于单次给药或多次给药，并可以使用干燥粉末或含有粉末的胶囊。另外，也可以采用加压气溶胶喷雾等形式，通过使用适当的抛射剂（例如，氯氟烷烃、氢氟烷烃、或二氧化碳等适当的气体）来给药。

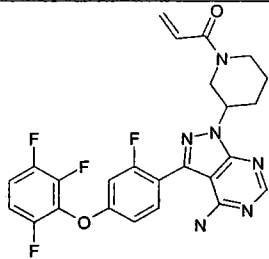
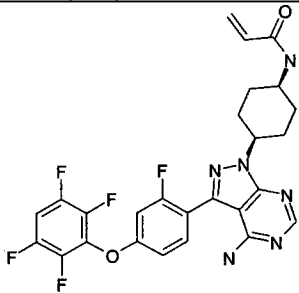
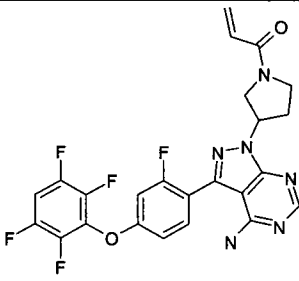
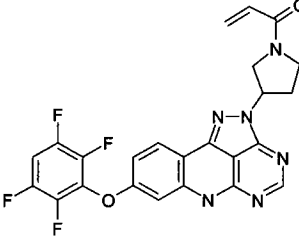
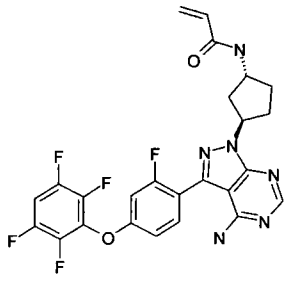
BTK 抑制剂的化合物

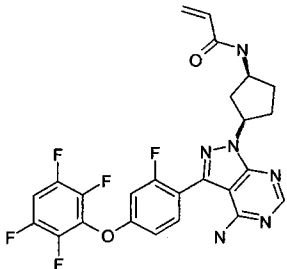
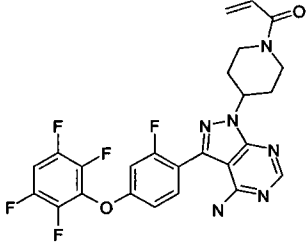
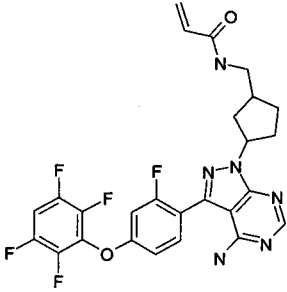
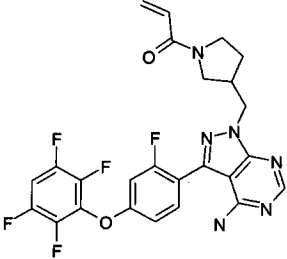
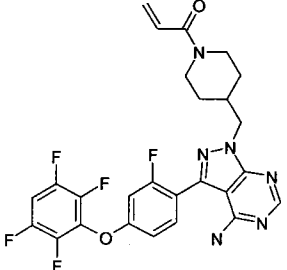
实施例	分子结构	名称	M+1
1		1-[3-[4-氨基-3-[3-氟-4-(4-氟苯甲酰基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]- -嘧啶-1-基]-1-哌啶基]-2-丙烯-1-酮	489
2		1-[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(4-氟苯甲酰基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]- -嘧啶-1-基]-1-哌啶基]-2-丙烯-1-酮	489
3		1-[3-[4-氨基-3-[3-氟-4-(3-氟苯甲酰基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]- -嘧啶-1-基]-1-哌啶基]-2-丙烯-1-酮	489
4		1-[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2-氟苯甲酰基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶 -1-基]-1-哌啶基]-2-丙烯-1-酮	489

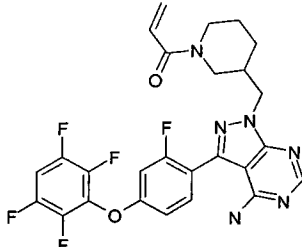
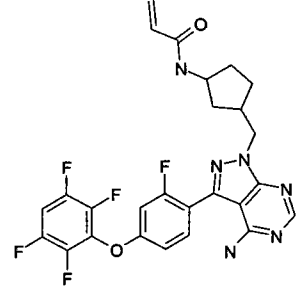
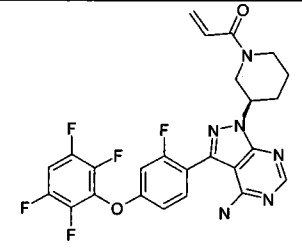
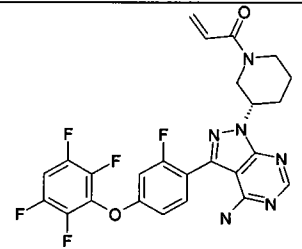
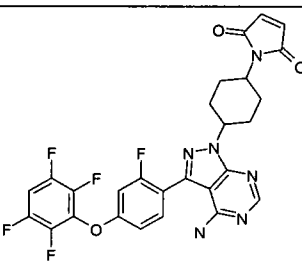
5		1-[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(3-氟苯甲酰基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]-2-丙烯-1-酮	489
6		[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(3-氟苯甲酰基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基] (5-甲基异恶唑-4-基)甲酮	544
7		(E)-2-[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(3-氟苯甲酰基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-羰基]-2-羟基-丁-2-烯腈	544
8		[4-[4-氨基-1-[1-(乙烯磺基)-3-哌啶基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]-3-氟苯基] (3-氟苯基)甲酮	525
9		[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(3-氟苯甲酰基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基] (环氧乙烷基)甲酮	505
10		3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2-硝基苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯	550

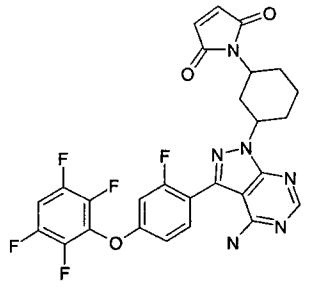
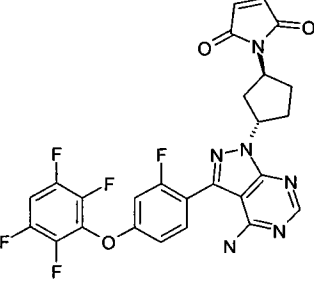
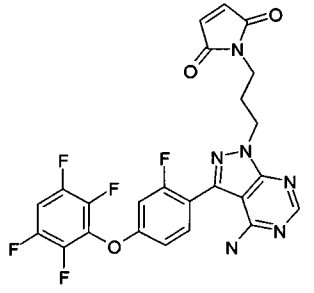
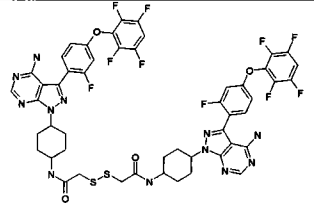
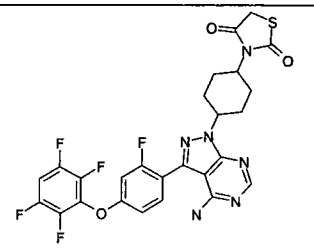
11		1-[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]-2-丙烯-1-酮	531
12		1-[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(3-氟-2-硝基苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]-2-丙烯-1-酮	522
13		N-[(1s,4s)-4-[4-氨基-3-[2-氟-4-(3-氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]环己基]丙烯酰胺	491
14		N-[(1r,4r)-4-[4-氨基-3-[2-氟-4-(3-氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]环己基]丙烯酰胺	491
15		1-[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(3-氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-基吡咯烷]-2-丙烯-1-酮	463

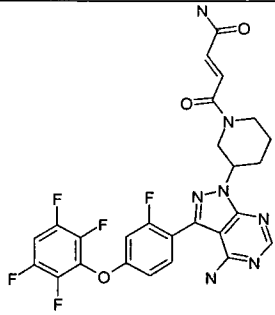
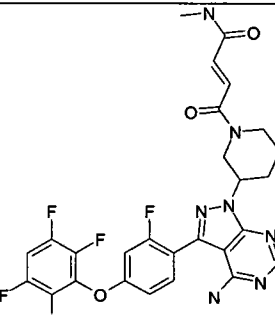
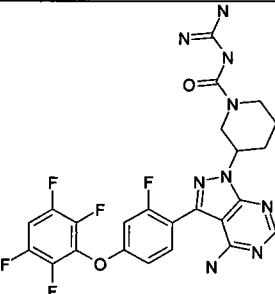
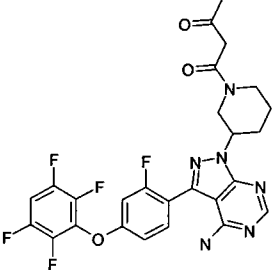
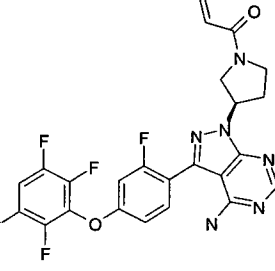
16		N-[(1r,3r)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(3-氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]环戊基]丙烯酰胺	476
17		N-[(1s,3r)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(3-氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]环戊基]丙烯酰胺	476
18		1-[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(3-氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]-2-丙烯-1-酮	476
19		N-[2-[4-[1-(1-丙烯酰哌啶-3-基)-4-氨基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]-3-氟苯氧基]苯基]甲磺酰胺	552
20		N-[3-[4-[1-(1-丙烯酰哌啶-3-基)-4-氨基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]-3-氟苯氧基]苯基]甲磺酰胺	552

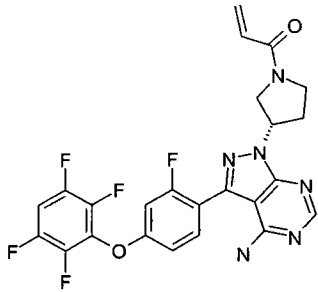
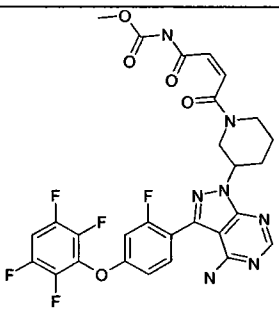
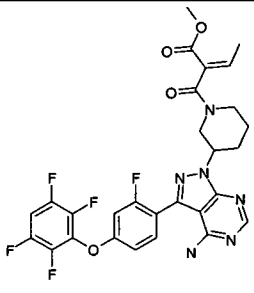
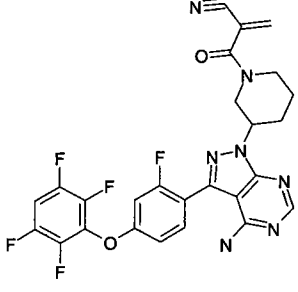
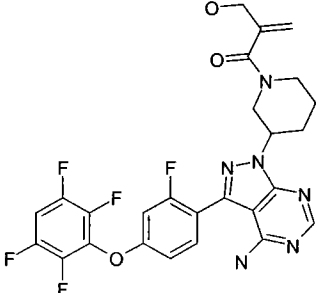
21		1-[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,6-三氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]-2-丙烯-1-酮	513
22		N-[(1s,4s)-4-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]环己基]丙烯酰胺	545
23		1-[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-吡咯烷基]-2-丙烯-1-酮	517
24			497
25		N-[(1r,3r)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]环戊基]丙烯酰胺	531

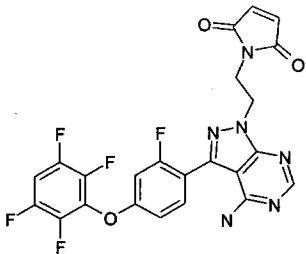
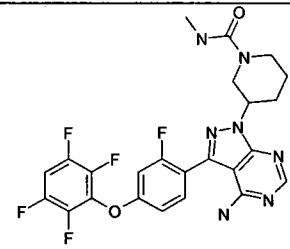
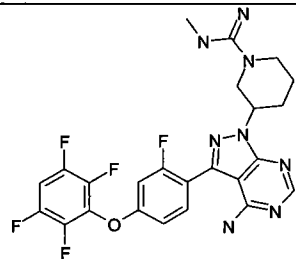
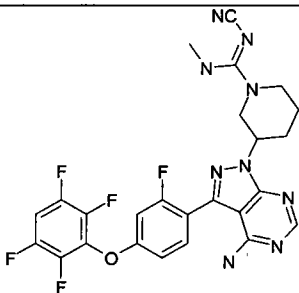
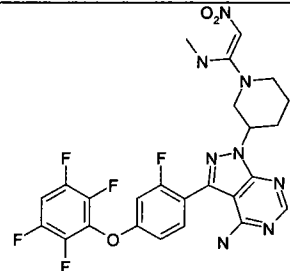
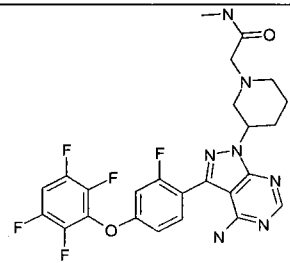
26		N-[(1s,3r)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四 氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶 -1-基]环戊基]丙烯酰胺	531
27		1-[4-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧 基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶 -1-基]-1-哌啶基]-2-丙烯-1-酮	531
28		N-[[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯 氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶 -1-基]环戊基]甲基]丙烯酰胺	544
29		1-[3-[[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧 基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶 -1-基]甲基]-1-咯烷基]-2-丙烯-1-酮	531
30		1-[4-[[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧 基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶 -1-基]甲基]-1-哌啶基]-2-丙烯-1-酮	545

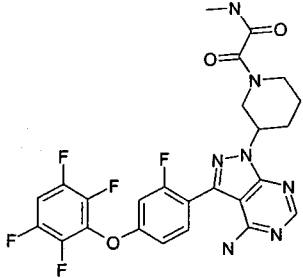
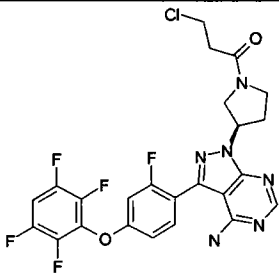
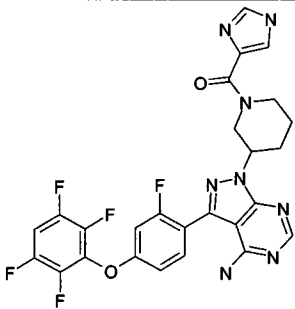
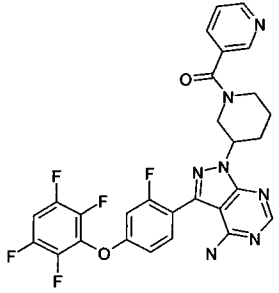
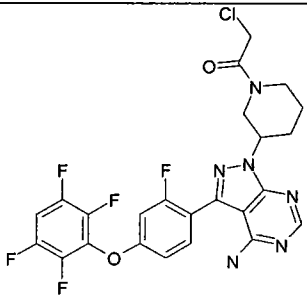
31		1-[3-[[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]甲基]-1-哌啶基]-2-丙烯-1-酮	545
32		N-[3-[[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]甲基]环戊基]丙烯酰胺	545
33		1-[(R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-三氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]-2-丙烯-1-酮	531
34		1-[(S)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-三氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]-2-丙烯-1-酮	531
35		1-[4-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]环己基]-1H-吡咯-2,5-二酮	571

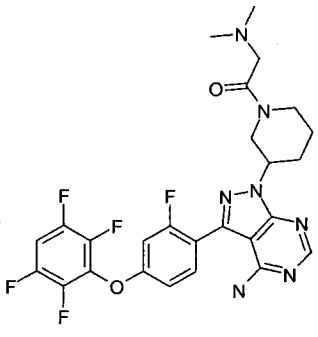
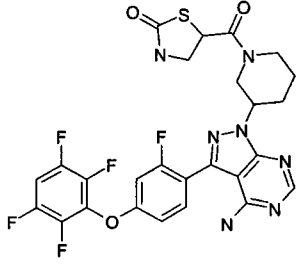
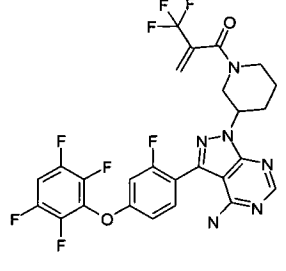
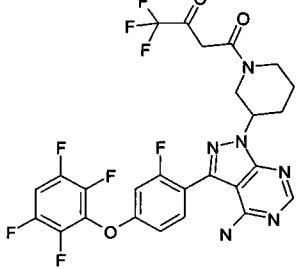
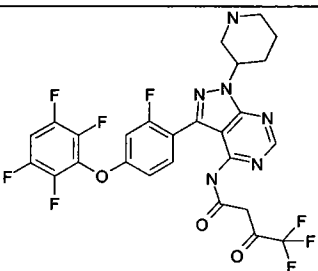
36		1-[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]环己基]-1H-吡咯-2,5-二酮	571
37		1-[(1s,3s)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]环戊基]-1H-吡咯-2,5-二酮	557
38		1-[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]正丙基]-1H-吡咯-2,5-二酮	531
39			1127
40		3-[4-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]环己基]噻唑烷-2,4-二酮	591

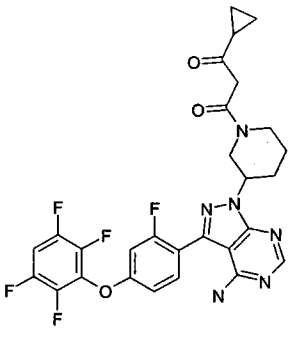
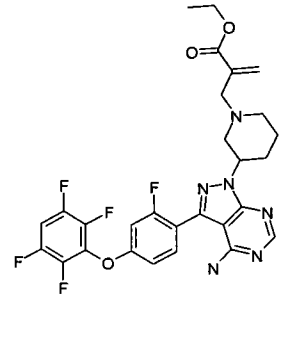
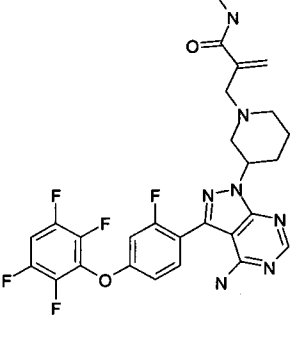
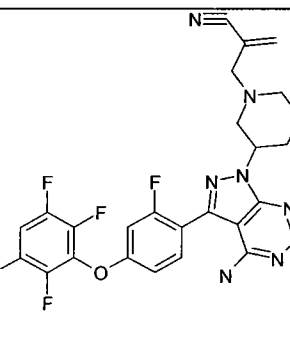
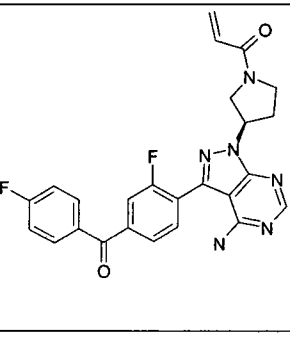
41		(E)-4-[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-三氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]-4-氧代-丁-2-烯酰胺	574
42		(E)-4-[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-三氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]-N-甲基-4-氧代-丁-2-烯酰胺	588
43		N-[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-三氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-羰基]甲脒	562
44		1-[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-三氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]丁烷-1,3-二酮	561
45		1-[(R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-吡咯烷基]-2-丙烯-1-酮	517

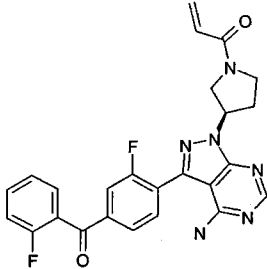
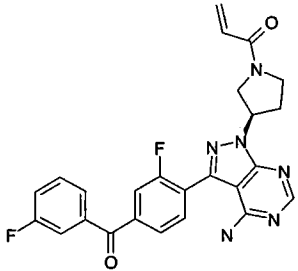
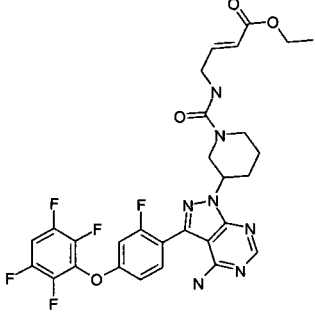
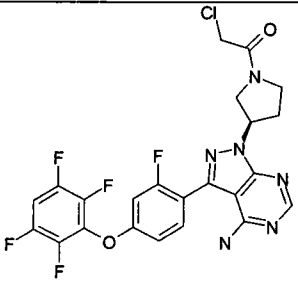
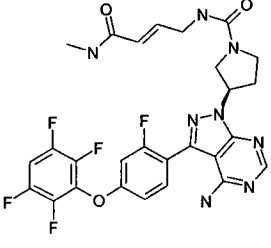
46		1-[(S)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-吡咯烷基]-2-丙烯-1-酮	517
47		4-[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-三氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]-4-氧代-丁-2-烯酰基氨基甲酸甲酯	632
48		2-[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-三氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-羰基]丁-2-烯酸甲酯	603
49		2-[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-三氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-羰基]丙烯腈	556
50		1-[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-三氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]-2-(羟甲基)-2-丙烯-1-酮	561

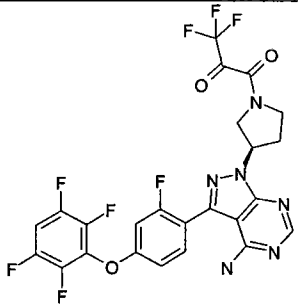
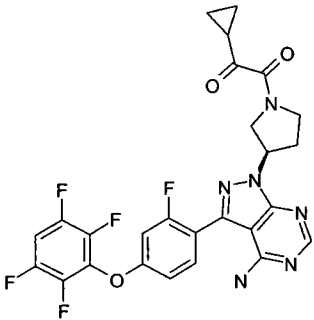
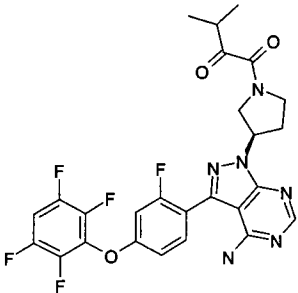
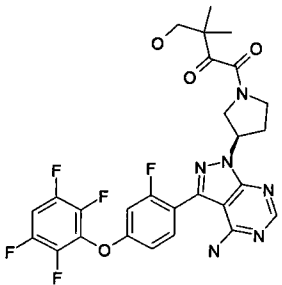
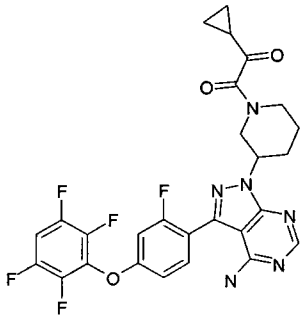
51		1-[2-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]正丙基]-1H-吡咯-2,5-二酮	517
52		3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-N-甲基哌啶-1-甲酰胺	534
53		3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-甲脒	533
54		3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-N'-氰基-N-甲基哌啶-1-甲脒	558
55		1-[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-三氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]-1-(甲氨基)-2-硝基乙烯	578
56		2-[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]-N-甲基乙酰胺	548

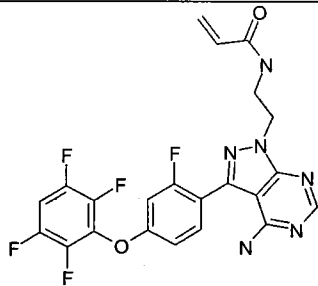
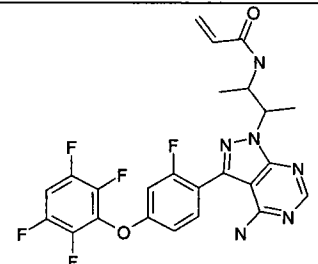
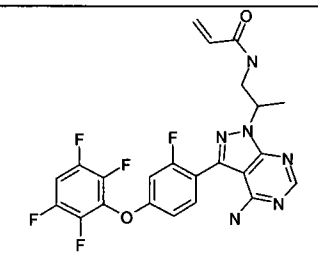
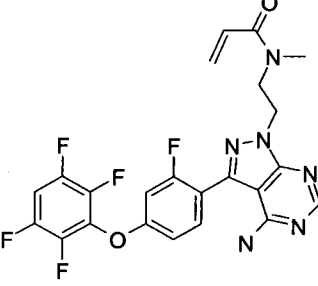
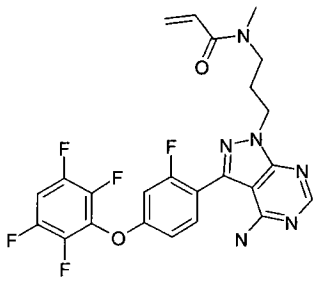
57		2-[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]-N-甲基-2-氧代乙酰胺	562
58		1-[(R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-吡咯烷基]-3-氯-丙-1-酮	553
59		[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基](1H-咪唑-4-基)甲酮	571
60		[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基](吡啶-3-基)甲酮	582
61		1-[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]-2-氯乙酮	553

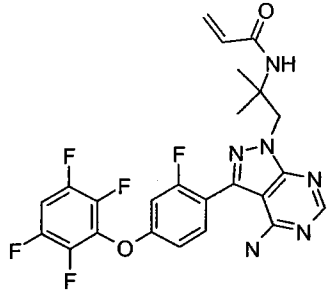
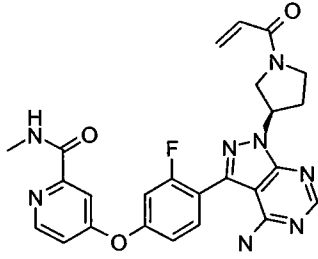
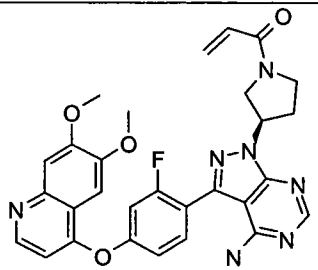
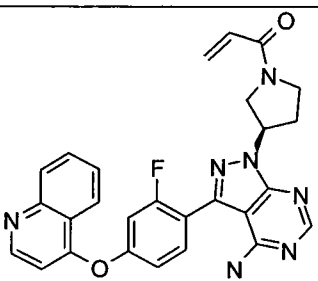
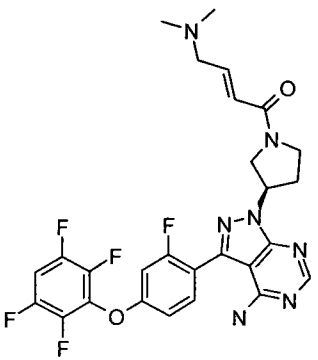
62		1-[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]-2-(二甲氨基)乙酮	562
63		5-[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶羰基]噻唑啉-2-酮	606
64		1-[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]-2-(三氟甲基)-2-丙烯-1-酮	599
65		1-[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]-4,4,4-三氟-1,3-丁二酮	615
66		4,4,4-三氟-N-[3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1-(哌啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基]-3-氧代丁酰胺	615

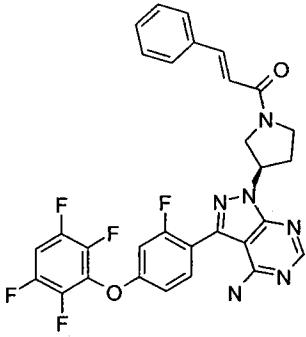
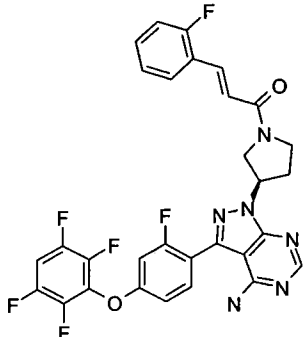
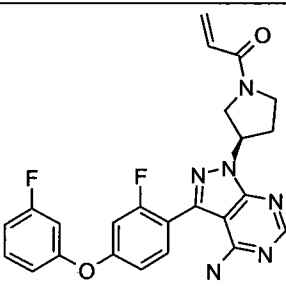
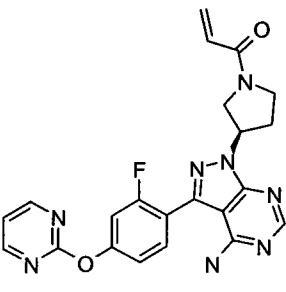
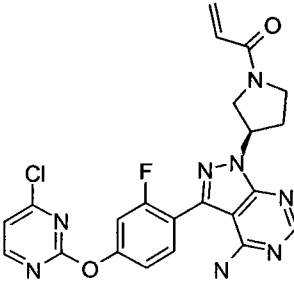
67		1-[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]-3-环丙基-1,3-丙二酮	587
68		2-[[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]甲基]丙烯酸乙酯	589
69		2-[[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]甲基]-N-甲基丙烯酰胺	574
70		2-[[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]甲基]丙烯腈	542
71		1-[(R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(4-氟苯甲酰基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-吡咯烷基]-2-丙烯-1-酮	474

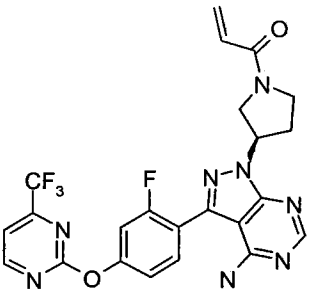
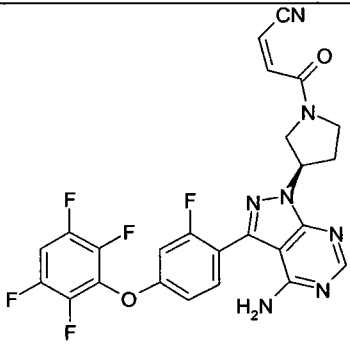
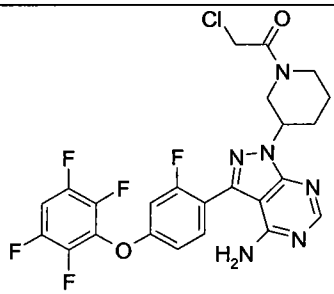
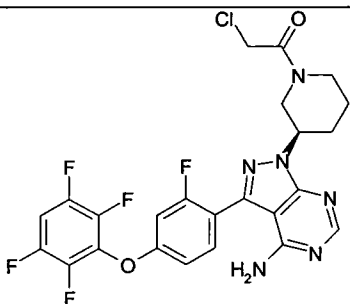
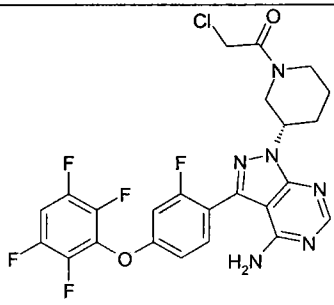
72		1-[(R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2-氟苯甲酰基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-吡咯烷基]-2-丙烯-1-酮	474
73		1-[(R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(3-氟苯甲酰基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-吡咯烷基]-2-丙烯-1-酮	474
74		4-[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-酰胺基]丁-2-烯酸乙酯	632
75		1-[(R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-吡咯烷基]-2-氯乙酮	539
76		(3R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-N-[4-(甲氨基)-4-氧代-丁-2-烯基]-吡咯烷-1-甲酰胺	603

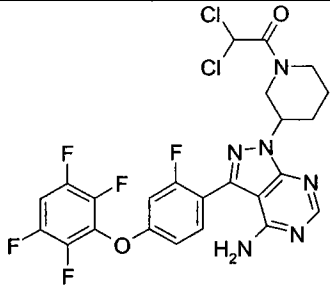
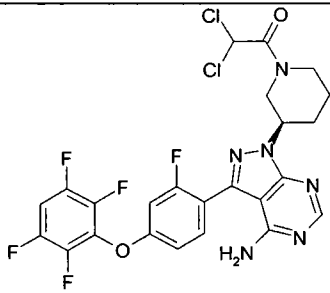
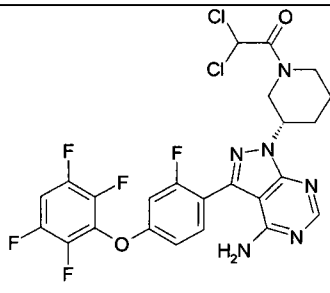
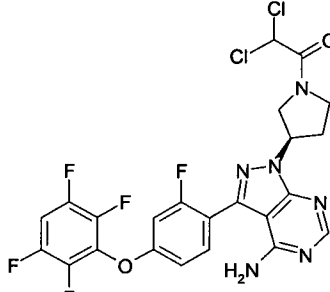
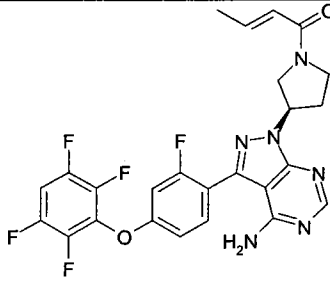
77		1-[(R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-吡咯烷基]-3,3,3-三氟-1,2-丙二酮	587
78		1-[(R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-吡咯烷基]-2-环丙基-1,2-乙二酮	559
79		1-[(R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-吡咯烷基]-3-甲基-1,2-丁二酮	561
80		1-[(R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-吡咯烷基]-4-羟基-3,3-二甲基-1,2-丁二酮	591
81		1-[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]-2-环丙基-1,2-乙二酮	573

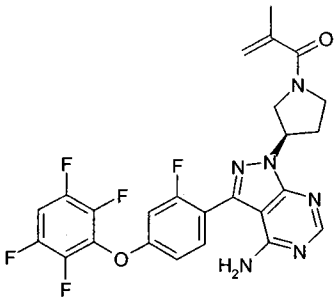
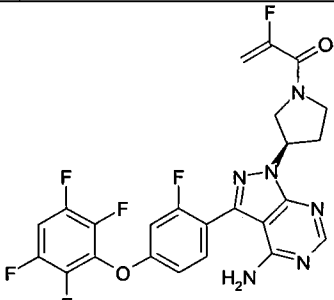
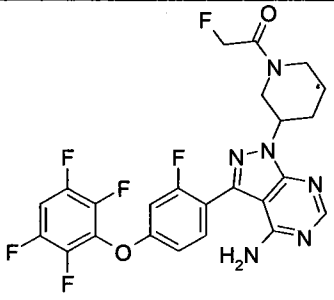
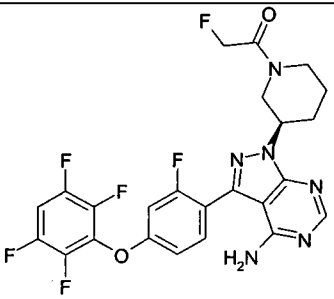
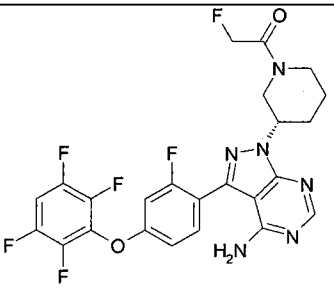
82		N-[2-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]乙基]丙烯酰胺	491
83		N-[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]丁-2-基]丙烯酰胺	519
84		N-[2-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]丙基]丙烯酰胺	505
85		N-[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]乙基]-N-甲基丙烯酰胺	505
86		N-[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]丙基]-N-甲基丙烯酰胺	519

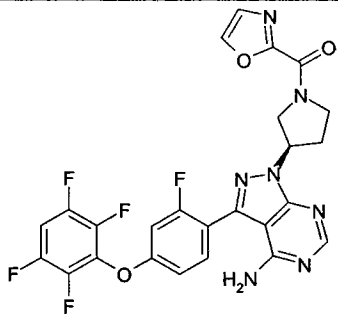
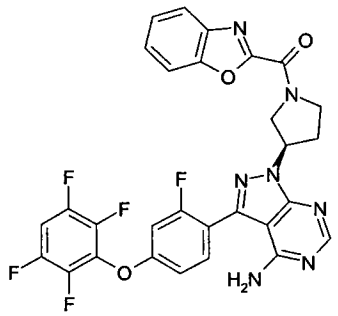
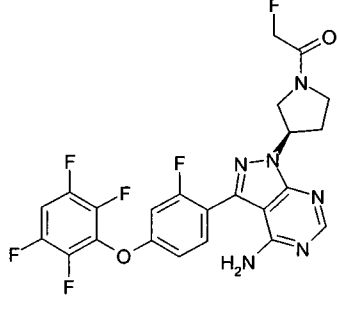
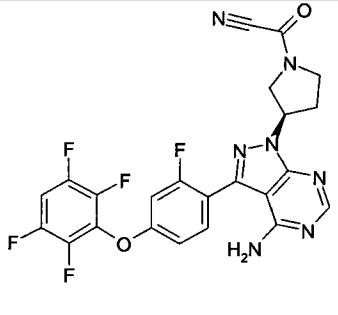
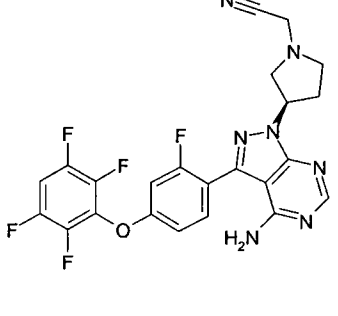
87		N-[1-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-2-甲基丙-2-基]丙烯酸酰胺	519
88		4-[4-[1-[(R)-1-丙烯酰基吡咯烷-3-基]-4-氨基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]-3-氟苯氧基]-N-甲基吡啶酰胺	503
89		1-[(R)-3-[4-氨基-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧)-2-氟苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-吡咯烷基]-2-丙烯-1-酮	556
90		1-[(R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(喹啉-4-基氧)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-吡咯烷基]-2-丙烯-1-酮	495
91		(E)-1-[(R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-吡咯烷基]-4-(二甲氨基)-2-丁烯-1-酮	574

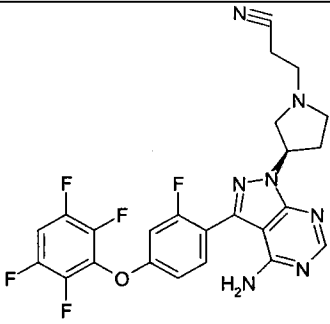
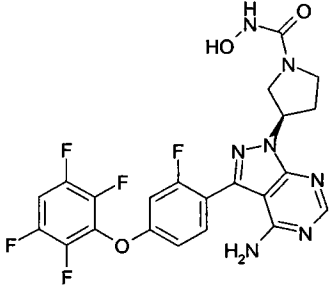
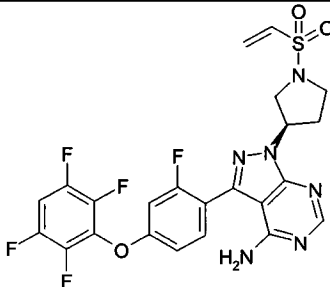
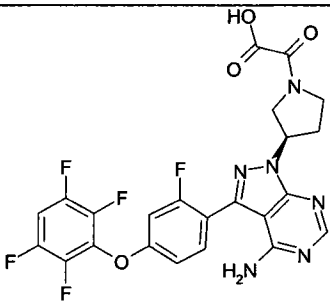
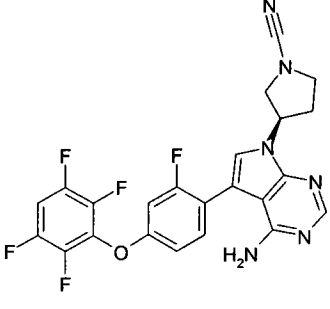
92		(E)-1-[(R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四 氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶- 1-基]-1-吡咯烷基]-3-苯基-2-丙烯-1-酮	593
93		(E)-1-[(R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四 氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶- 1-基]-1-吡咯烷基]-3-(2-氟苯基)-2-丙烯- 1-酮	611
94		1-[(R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(3-氟苯氧基) 苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-吡 咯烷基]-2-丙烯-1-酮	463
95		1-[(R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(嘧啶-2-基氧) 苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-吡 咯烷基]-2-丙烯-1-酮	447
96		1-[(R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(4-氯嘧啶-2- 基氧)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]- 1-吡咯烷基]-2-丙烯-1-酮	481

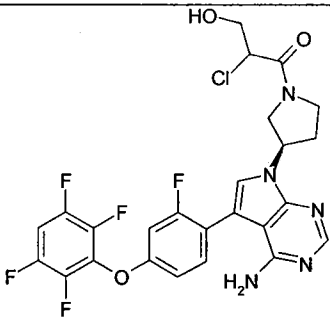
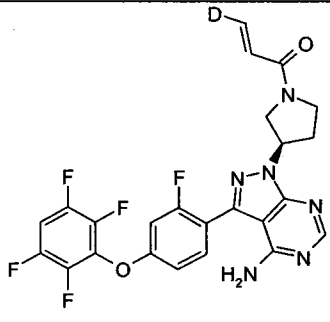
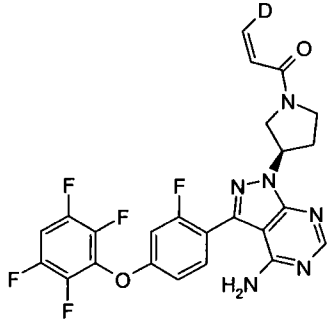
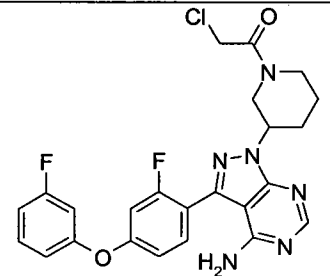
97		1-[(R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-[4-(三氟甲基)氧苯基]苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-吡咯烷基]-2-丙烯-1-酮	515
98		(Z)-4-[(R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-三氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-吡咯烷基]-4-氧代-2-丁烯腈	542
99-A		1-[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]-2-氯乙酮	553
99		1-[(R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]-2-氯乙酮	553
100		1-[(S)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]-2-氯乙酮	553

101-A		1-[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]-2,2-二氯乙酮	587
101		1-[(R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]-2,2-二氯乙酮	587
102		1-[(S)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]-2,2-二氯乙酮	587
103		1-[(R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-吡咯烷基]-2,2-二氯乙酮	573
104		(E)-1-[(R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-吡咯烷基]-2-丁烯-1-酮	531

105		1-[(R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-吡咯烷基]-2-甲基-2-丙烯-1-酮	531
106		1-[(R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-吡咯烷基]-2-氟-2-丙烯-1-酮	535
107-A		1-[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]-2-氟乙酮	537
107		1-[(R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]-2-氟乙酮	537
108		1-[(S)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]-2-氟乙酮	537

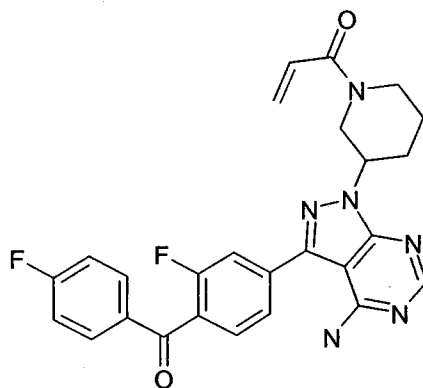
109		[(R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-吡咯烷基](恶唑-2-基)甲酮	558
110		[(R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-吡咯烷基](苯并[d]恶唑-2-基)甲酮	608
111		1-[(R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-吡咯烷基]-2-氟乙酮	523
112		2-[(R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-吡咯烷基]-2-氧代乙腈	516
113		2-[(R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-吡咯烷基]乙腈	502

114		3-[(R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-吡咯烷基]丙腈	516
115		(3R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-N-羟基吡咯烷-1-酰胺	522
116		3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1-[(R)-1-(乙烯磺基)吡咯烷-3-基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺	553
117		2-[(R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-吡咯烷基]-2-氧代乙酸	535
118		(3R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]吡咯烷-1-甲腈	488

119		1-[(R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-吡咯烷基]-2-氯-3-羟基丙-1-酮	569
120		(E)-1-[(R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-吡咯烷基]-3-氘-2-丙烯-1-酮	518
121		(Z)-1-[(R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-吡咯烷基]-3-氘-2-丙烯-1-酮	518
122		1-[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(3-氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]-2-氯乙酮	499

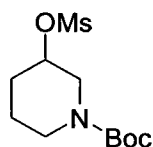
注：如果在画出的结构和给出的该结构的名称之间有差异，则画出的结构将给予更大的权重。

实施例 1



1-[3-[4-氨基-3-[3-氟-4-(4-氟苯甲酰基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]
-嘧啶-1-基]-1-哌啶基]-2-丙烯-1-酮

步骤 A:

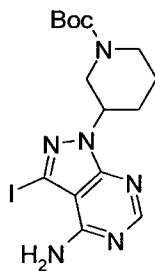


3-(甲基磺酰氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

操作步骤:

在 0 °C 下向 3-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (10.0 g, 50 mmol, 1.0 eq.) 的二氯甲烷 (100 mL) 溶液中依次滴加三乙胺 (15 g, 150 mmol, 3.0 eq.) 和甲基磺酰氯 (6.3 g, 55 mmol, 1.1 eq.)。反应液在 20 °C 搅拌 1 小时, 加入饱和 NaHCO₃ (100 mL), 然后用二氯甲烷 (200 mL) 萃取三次。有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干得到目标化合物 (13 g, 收率: 95%)。

步骤 B:

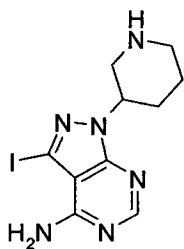


3-(4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]-嘧啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

操作步骤:

在 0 °C 下向 3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]-嘧啶-4-胺 (8.1 g, 31 mmol, 1.0 eq.) 的 DMF (50 mL) 溶液中加入碳酸铯 (20.2 g, 62 mmol, 2.0 eq.) 和 3-(甲基磺酰氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (13 g, 46.5 mmol, 1.5 eq.)。反应液在 80 °C 搅拌过夜, 用硅藻土过滤, 浓缩旋干, 得到的粗品用硅胶柱层析纯化分离 (洗脱剂: 乙酸乙酯) 得到目标化合物 (5 g, 收率: 25%)。

步骤 C:

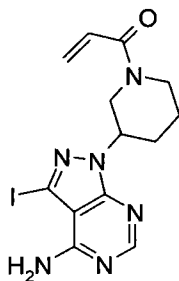


3-碘-1-(哌啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]-嘧啶-4-胺

操作步骤:

在 0 °C 下向 3-(4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]-嘧啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (5 g, 11.3 mmol) 的二氯甲烷 (20 mL) 溶液中加入 HCl/EA (20 mL, 4 mol/L)。反应液在室温下搅拌 1 小时, 浓缩旋干得到目标化合物的盐酸盐 (4 g, 收率: 94%)。

步骤 D:

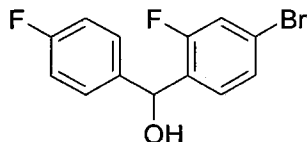


1-[3-(4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]-嘧啶-1-基)-1-哌啶基]-2-丙烯-1-酮

操作步骤:

在 0 °C 下向 3-碘-1-(哌啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]-嘧啶-4-胺 (4 g, 10.5 mmol, 1.0 eq.) 的二氯甲烷 (50 mL) 溶液中依次滴加三乙胺 (3.2 g, 31.5 mmol, 3.0 eq.) 和丙烯酰氯 (950 mg, 10.5 mmol, 1.0 eq.)。反应液在 0 °C 搅拌 1 小时, 用饱和碳酸氢钠溶液 (30 mL) 淬灭, 水相用二氯甲烷 (50 mL) 萃取两次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干, 得到的粗品采用硅胶柱层析分离纯化 (洗脱剂: 乙酸乙酯) 得到目标化合物 (3.7 g, 收率: 90%)。

步骤 E:

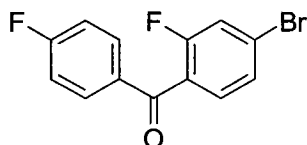


(2-氟-4-溴苯基)(4-氟苯基)甲醇

操作步骤:

在 -78°C 下向化合物 2-氟-4-溴苯甲醛 (1.0 g, 5.0 mmol, 1.0 eq.) 的四氢呋喃 (10 mL) 溶液中加入 4-氟苯基溴化镁的四氢呋喃溶液 (1 M, 6.0 mL, 6.0 mmol, 1.2 eq.)。反应液在室温下反应 2 小时, 然后冷却至 0°C , 用饱和氯化铵溶液淬灭。溶液用乙酸乙酯 (10 mL) 萃取三次, 合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干, 得到的粗品用硅胶柱层析分离纯化 (洗脱剂: 石油醚: 乙酸乙酯 = 1:0 ~ 1:1) 得到目标化合物 (420 mg, 收率: 30%)。

步骤 F:

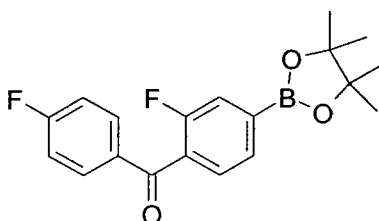


(2-氟-4-溴苯基)(4-氟苯基)甲酮

操作步骤:

向化合物(2-氟-4-溴苯基)(4-氟苯基)甲醇 (0.42 g, 1.48 mmol, 1.0 eq.) 的二氯甲烷 (10 mL) 溶液中加入四丙基高钨酸铵 (80 mg, 0.22 mmol, 0.15 eq.), N-甲基氧化吗啉 (346 mg, 2.96 mmol, 2.0 eq.) 和 4A 分子筛 (300 mg)。反应液在室温下反应 2 小时, 然后浓缩旋干, 得到的粗品用硅胶柱层析分离纯化 (洗脱剂: 石油醚: 乙酸乙酯 = 1:0 ~ 1:1) 得到目标化合物 (0.4 g, 收率: 99%)。

步骤 G:

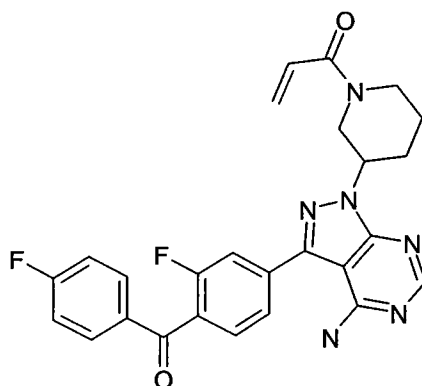


[2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基](4-氟苯基)甲酮

操作步骤:

将化合物 (2-氟-4-溴苯基)(4-氟苯基)甲酮 (496 mg, 1.67 mmol, 1.0 eq.), 双联频哪醇硼酸酯 (468 mg, 1.84 mmol, 1.1 eq.), 醋酸钾 (490 mg, 5.02 mmol, 3.0 eq.) 和 [1,1'-双(二苯基磷)二茂铁]二氯化钯 (71 mg, 0.1 mmol, 0.058 eq.) 溶于 1,4-二氧六环 (3 mL) 中, 加热至 80 °C, 并在氮气保护下搅拌 4 小时。反应液用硅藻土过滤, 滤液旋干, 得到的粗品直接用于下一步反应 (574 mg, 收率: 100%)。

步骤 H:



1-[3-[4-氨基-3-[3-氟-4-(4-氟苯甲酰基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]

-嘧啶-1-基]-1-哌啶基]-2-丙烯-1-酮

操作步骤:

将化合物[2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基](4-氟苯基)甲酮 (574 mg, 1.67 mmol, 1.0 eq.), 1-[3-(4-氨基-3-碘-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-1-哌啶基]-2-丙烯-1-酮 (448 mg, 1.12 mmol, 1.0 eq.), 碳酸钠 (356 mg, 3.36 mmol, 3.0 eq.) 和四(三苯基磷)钯 (127 mg, 0.11 mmol, 0.1 eq.) 溶于 1,4-二氧六环/水 (5 mL, 1:1, v/v) 中。反应在微波照射下, 并在氮气保护下, 在 85 °C 反应 30 分钟。反应液用水 (10 mL) 稀释, 然后用乙酸乙酯 (10 mL) 萃取三次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干, 得到的粗品用薄层层析分离纯化 (展开剂: 乙酸乙酯) 得到目标化合物 (70 mg, 收率: 12%)。

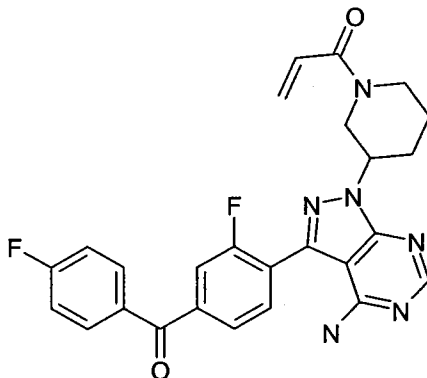
光谱数据:

LC/MS (方法: UFLC): RT = 4.223 分钟; $m/z = 489.2 [M+H]^+$; 总的运行时间为 7 分钟。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) 8.30 (s, 1H), 8.00-7.97 (m, 2H), 7.73-7.55 (m, 3H), 7.46-7.41 (m, 2H), 6.91-6.70 (m, 1H), 6.16-6.05 (m, 1H), 5.73-5.58 (m, 1H), 4.80-4.73 (m, 1H), 4.56-4.54 (m,

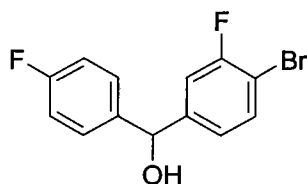
0.5H), 4.22-4.06 (m, 1.5H), 3.81-3.75 (m, 0.5H), 3.30-3.12 (m, 1.5H), 2.35-2.15 (m, 2H), 1.97-1.94 (m, 1H), 1.66-1.60 (m, 1H).

实施例 2



1-[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(4-氟苯甲酰基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]-
-嘧啶-1-基]-1-哌啶基]-2-丙烯-1-酮

步骤 A:

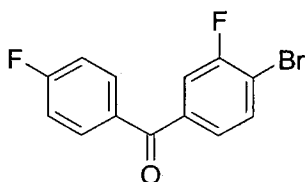


(3-氟-4-溴苯基)(4-氟苯基)甲醇

操作步骤:

在 -78 °C 下向化合物 3-氟-4-溴苯甲醛 (4.06 g, 20.0 mmol, 1.0 eq.) 的四氢呋喃 (20 mL) 溶液中加入 4-氟苯基溴化镁的四氢呋喃溶液 (1 M, 24.0 mL, 24.0 mmol, 1.2 eq.)。反应液在室温下反应 2 小时, 然后冷却至 0 °C, 用饱和氯化铵溶液淬灭。溶液用乙酸乙酯 (20 mL) 萃取三次, 合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干, 得到的粗品用硅胶柱层析分离纯化 (洗脱剂: 石油醚: 乙酸乙酯 = 1:0 ~ 1:1) 得到目标化合物 (5.3 g, 收率: 89%)。

步骤 B:

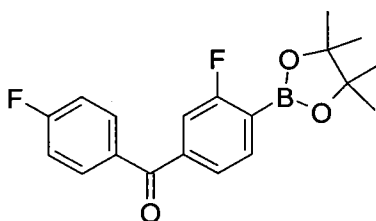


(3-氟-4-溴苯基)(4-氟苯基)甲酮

操作步骤:

向化合物(3-氟-4-溴苯基)(4-氟苯基)甲醇 (3.3 g, 11.0 mmol, 1.0 eq.) 的二氯甲烷 (20 mL) 溶液中加入四丙基高钨酸铵 (580 mg, 1.66 mmol, 0.15 eq.), N-甲基氧化吗啉 (2.6 g, 22.0 mmol, 2.0 eq.) 和 4A 分子筛 (1.0 g)。反应液在室温下反应 2 小时, 然后浓缩旋干, 得到的粗品用硅胶柱层析分离纯化 (洗脱剂: 石油醚: 乙酸乙酯= 1:0 ~ 1:1) 得到目标化合物 (3.0 g, 收率: 92%)。

步骤 C:

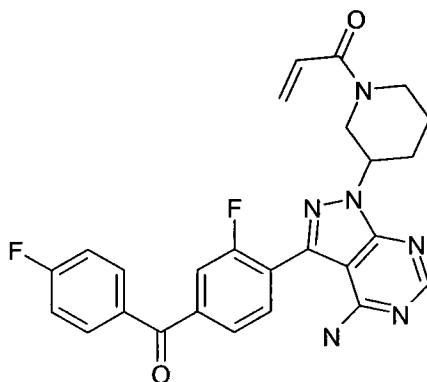


[3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基](4-氟苯基)甲酮

操作步骤:

将化合物 (3-氟-4-溴苯基)(4-氟苯基)甲酮 (1.0 g, 3.5 mmol, 1.0 eq.), 双联频哪醇硼酸酯 (980 mg, 3.9 mmol, 1.1 eq.), 醋酸钾 (1.2 g, 12.3 mmol, 3.5 eq.) 和 [1,1'-双(二苯基磷)二茂铁] 二氯化钯 (149 mg, 0.2 mmol, 0.058 eq.) 溶于 1,4-二氧六环 (10 mL) 中, 加热至 80 °C, 并在氮气保护下搅拌 4 小时。反应液用硅藻土过滤, 滤液旋干, 得到的粗品直接用于下一步反应 (1.2 g, 收率: 100%)。

步骤 D:



1-[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(4-氟苯甲酰基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]

嘧啶-1-基]-1-哌啶基]-2-丙烯-1-酮

操作步骤:

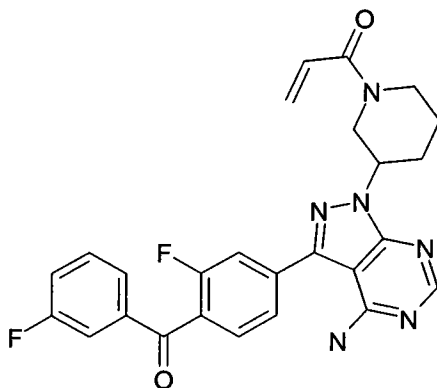
将化合物[3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基] (4-氟苯基)甲酮 (306 mg, 0.89 mmol, 1.0 eq.), 1-[3-(4-氨基-3-碘-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-1-哌啶基]-2-丙烯-1-酮 (355 mg, 0.89 mmol, 1.0 eq.), 碳酸钠 (283 mg, 2.67 mmol, 3.0 eq.) 和四(三苯基磷)钯 (100 mg, 0.09 mmol, 0.1 eq.) 溶于 1,4-二氧六环/水 (10 mL, 1:1, v/v) 中。反应在微波照射下, 并在氮气保护下, 在 85 °C 反应 30 分钟。反应液用水 (10 mL) 稀释, 然后用乙酸乙酯 (10 mL) 萃取三次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干, 得到的粗品采用高效液相色谱在 C18 反相柱上分离 (流动相: 乙腈/水, 梯度洗脱 10% 至 100% (体积比)), 减压蒸除易挥发的组分后冻干得到目标化合物 (42 mg, 收率: 10%)。

光谱数据:

LC/MS (方法: UFLC): RT = 0.740 分钟; $m/z = 488.9 [M+H]^+$; 总的运行时间为 2 分钟。

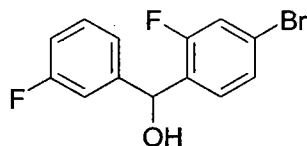
^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) 8.25 (s, 1H), 7.97-7.93 (m, 2H), 7.75-7.63 (m, 3H), 7.45-7.41 (m, 2H), 6.88-6.71 (m, 1H), 6.14-6.02 (m, 1H), 5.74-5.56 (m, 1H), 4.73-4.54 (m, 1.5H), 4.19-4.04 (m, 1.5H), 3.71-3.65 (m, 0.5H), 3.23-3.15 (m, 1H), 3.02-2.97 (m, 0.5H), 2.31-2.07 (m, 2H), 1.97-1.90 (m, 1H), 1.60-1.52 (m, 1H).

实施例 3



1-[3-[4-氨基-3-[3-氟-4-(3-氟苯甲酰基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]
-嘧啶-1-基]-1-哌啶基]-2-丙烯-1-酮

步骤 A:

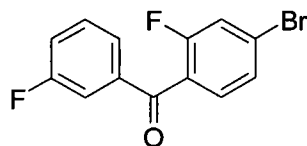


(2-氟-4-溴苯基)(3-氟苯基)甲醇

操作步骤:

在 -78°C 下向化合物 2-氟-4-溴苯甲醛 (1.0 g, 5.0 mmol, 1.0 eq.) 的四氢呋喃 (10 mL) 溶液中加入 3-氟苯基溴化镁的四氢呋喃溶液 (1 M, 6.0 mL, 6.0 mmol, 1.2 eq.)。反应液在室温下反应 2 小时, 然后冷却至 0°C , 用饱和氯化铵溶液淬灭。溶液用乙酸乙酯 (10 mL) 萃取三次, 合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干, 得到的粗品用硅胶柱层析分离纯化 (洗脱剂: 石油醚: 乙酸乙酯 = 1:0 ~ 1:1) 得到目标化合物 (420 mg, 收率: 30%)。

步骤 B:

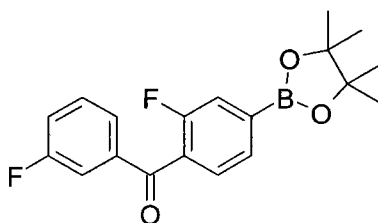


(2-氟-4-溴苯基)(3-氟苯基)甲酮

操作步骤:

向化合物(2-氟-4-溴苯基)(3-氟苯基)甲醇 (0.42 g, 1.48 mmol, 1.0 eq.) 的二氯甲烷 (10 mL) 溶液中加入四丙基高钨酸铵 (80 mg, 0.22 mmol, 0.15 eq.), N-甲基氧化吗啉 (346 mg, 2.96 mmol, 2.0 eq.) 和 4A 分子筛 (300 mg)。反应液在室温下反应 2 小时, 然后浓缩旋干, 得到的粗品用硅胶柱层析分离纯化 (洗脱剂: 石油醚: 乙酸乙酯 = 1:0 ~ 1:1) 得到目标化合物 (0.4 g, 收率: 99%)。

步骤 C:

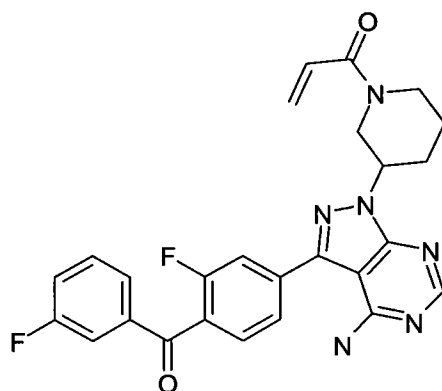


[2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基](3-氟苯基)甲酮

操作步骤:

将化合物 (2-氟-4-溴苯基)(3-氟苯基)甲酮 (200 mg, 0.67 mmol, 1.0 eq.), 双联频哪醇硼酸酯 (188 mg, 0.73 mmol, 1.1 eq.), 醋酸钾 (200 mg, 2.01 mmol, 3.0 eq.) 和 [1,1'-双(二苯基磷)二茂铁]二氯化钯 (28 mg, 0.039 mmol, 0.058 eq.) 溶于 1,4-二氧六环 (10 mL) 中, 加热至 80 °C, 并在氮气保护下搅拌 12 小时。反应液用硅藻土过滤, 滤液旋干, 得到的粗品直接用于下一步反应 (240 mg, 收率: 100%)。

步骤 D:



1-[3-[4-氨基-3-[3-氟-4-(3-氟苯甲酰基)苯基]吡唑[3,4-d]

-1-嘧啶基]-1-哌啶基]-2-丙烯-1-酮

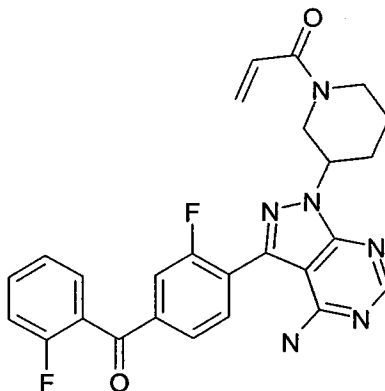
操作步骤:

将化合物[2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基](3-氟苯基)甲酮 (192 mg, 0.48 mmol, 1.0 eq.), 1-[3-(4-氨基-3-碘-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-1-哌啶基]-2-丙烯-1-酮 (300 mg, 0.87 mmol, 1.8 eq.), 碳酸钠 (51 mg, 1.45 mmol, 3.0 eq.) 和四(三苯基磷)钯 (56 mg, 0.05 mmol, 0.1 eq.) 溶于 1,4-二氧六环/水 (10 mL, 1:1, v/v) 中。反应在微波照射下, 并在氮气保护下, 在 85 °C 反应 30 分钟。反应液用水 (10 mL) 稀释, 然后用乙酸乙酯 (10 mL) 萃取三次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干, 得到的粗品采用高效液相色谱在 C18 反相柱上分离 (流动相: 乙腈/水/0.5% HCl, 梯度洗脱 10% 至 100% (体积比)), 减压蒸除易挥发的组分后冻干得到目标化合物盐酸盐 (10 mg, 产率: 4%)。

光谱数据:

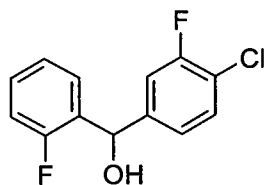
LC/MS (方法: UFLC): RT = 2.969 分钟; m/z = 489.1 [M+H]⁺; 总的运行时间为 7 分钟。

实施例 4



1-[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2-氟苯甲酰基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
-1-基]-1-哌啶基]-2-丙烯-1-酮

步骤 A:

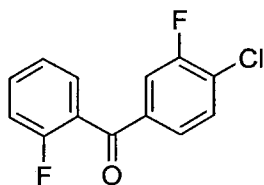


(3-氟-4-氯苯基)(2-氟苯基)甲醇

操作步骤:

在 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下向化合物 2-氟苯甲醛 (3.6 g, 32.0 mmol, 1.0 eq.) 的四氢呋喃 (50 mL) 溶液中加入 3-氟 4-氯苯基溴化镁的四氢呋喃溶液 (2 M, 19.3 mL, 38.6 mmol, 1.2 eq.)。反应液在室温下反应 2 小时, 然后冷却至 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 用饱和氯化铵溶液淬灭。溶液用乙酸乙酯 (30 mL) 萃取三次, 合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干, 得到的粗品用硅胶柱层析分离纯化 (洗脱剂: 石油醚: 乙酸乙酯 = 1:0 ~ 1:1) 得到目标化合物 (2.2 g, 收率: 25%)。

步骤 B:

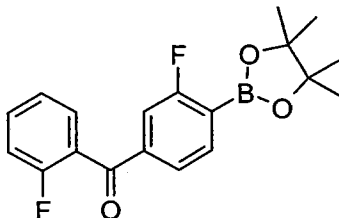


(3-氟-4-氯苯基)(2-氟苯基)甲酮

操作步骤:

向化合物(3-氟-4-氯苯基)(2-氟苯基)甲醇 (2.2 g, 8.66 mmol, 1.0 eq.) 的二氯甲烷 (20 mL) 溶液中加入四丙基高钨酸铵 (455 mg, 1.3 mmol, 0.15 eq.), N-甲基氧化吗啉 (2.0 g, 17.3 mmol, 2.0 eq.) 和 4A 分子筛 (1.0 g)。反应液在室温下反应 2 小时, 然后浓缩旋干, 得到的粗品用硅胶柱层析分离纯化 (洗脱剂: 石油醚: 乙酸乙酯 = 1:0 ~ 1:1) 得到目标化合物 (2.0 g, 收率: 92%)。

步骤 C:

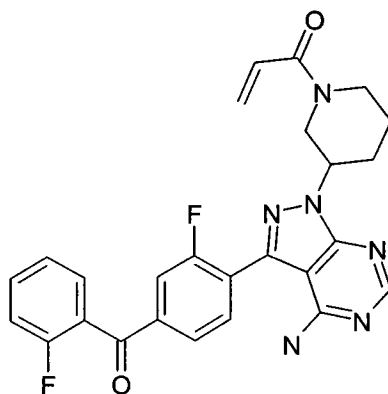


[3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基](2-氟苯基)甲酮

操作步骤:

将化合物 (3-氟-4-氯苯基)(2-氟苯基)甲酮 (1.5 g, 5.94 mmol, 1.0 eq.), 双联频哪醇硼酸酯 (3.3 g, 13.08 mmol, 2.2 eq.), 醋酸钾 (1.74 g, 17.8 mmol, 3.0 eq.), 三(二亚苄基丙酮)二钯 (540 mg, 0.59 mmol, 0.1 eq.) 和 2-双环己基膦-2',4',6'-三异丙基联苯 (1.14 g, 2.37 mmol, 0.4 eq.) 溶于 1,4-二氧六环 (10 mL) 中, 反应液在微波照射下, 在 110 °C 搅拌 1 小时。反应液用硅藻土过滤, 滤液旋干, 得到的粗品直接用于下一步反应 (2.0 g, 收率: 100%)。

步骤 D:



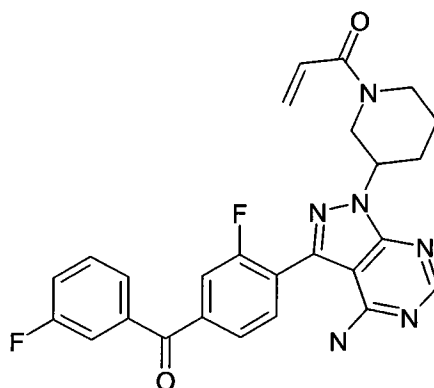
1-[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2-氟苯甲酰基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
-1-基]-1-哌啶基]-2-丙烯-1-酮

操作步骤:

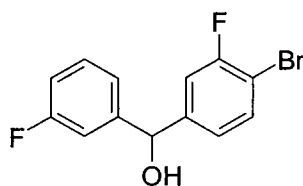
将化合物[3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基](2-氟苯基)甲酮 (2.0 g, 5.81 mmol, 2.3 eq.), 1-[3-(4-氨基-3-碘-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-1-哌啶基]-2-丙烯-1-酮 (1.0 g, 2.51 mmol, 1.0 eq.), 碳酸钠 (798 mg, 7.53 mmol, 3.0 eq.) 和四(三苯基膦)钯 (300 mg, 0.25 mmol, 0.1 eq.) 溶于 1,4-二氧六环/水 (20 mL, 1:1, v/v) 中。反应在微波照射下, 并在氮气保护下, 在 85 °C 搅拌 30 分钟。反应液用水 (20 mL) 稀释, 然后用乙酸乙酯 (20 mL) 萃取三次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干, 得到的粗品采用高效液相色谱在 C18 反相柱上分离 (流动相: 乙腈/水/0.5% HCl, 梯度洗脱 10% 至 100% (体积比)), 减压蒸除易挥发的组分后冻干得到目标化合物盐酸盐 (70 mg, 产率: 6%)。

光谱数据:

LC/MS (方法: UFLC): RT = 2.156 分钟; $m/z = 489.2 [M+H]^+$; 总的运行时间为 4 分钟。

实施例 5

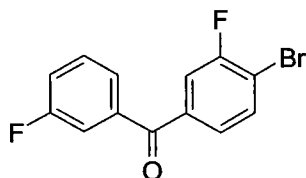
1-[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(3-氟苯甲酰基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]-2-丙烯-1-酮

步骤 A:

(3-氟-4-溴苯基)(3-氟苯基)甲醇

操作步骤:

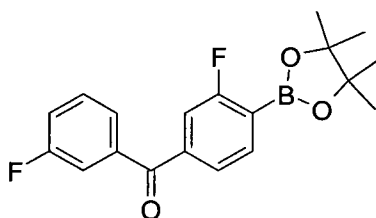
在 -78 °C 下向化合物 3-氟-4-溴苯甲醛 (10 g, 49.2 mmol, 1.0 eq.) 的四氢呋喃 (100 mL) 溶液中加入 3-氟苯基溴化镁的四氢呋喃溶液 (1 M, 75 mL, 75 mmol, 1.5 eq.)。反应液在室温下反应 2 小时, 然后冷却至 0 °C, 用饱和氯化铵溶液淬灭。溶液用乙酸乙酯 (100 mL) 萃取三次, 合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干, 得到的粗品用硅胶柱层析分离纯化 (洗脱剂: 石油醚: 乙酸乙酯 = 1:0 ~ 1:1) 得到目标化合物 (2.0 g, 收率: 13%)。

步骤 B:

(3-氟-4-溴苯基)(3-氟苯基)甲酮

操作步骤:

向化合物(3-氟-4-溴苯基)(3-氟苯基)甲酮 (2.0 g, 6.69 mmol, 1.0 eq.) 的二氯甲烷 (20 mL) 溶液中加入四丙基高钨酸铵 (350 mg, 1.0 mmol, 0.15 eq.), N-甲基氧化吗啉 (1.56 g, 13.4 mmol, 2.0 eq.) 和 4A 分子筛 (1.0 g)。反应液在室温下反应 2 小时, 然后浓缩旋干, 得到的粗品用硅胶柱层析分离纯化 (洗脱剂: 石油醚: 乙酸乙酯 = 1:0 ~ 1:1) 得到目标化合物 (1.95 g, 收率: 98%)。

步骤 C:

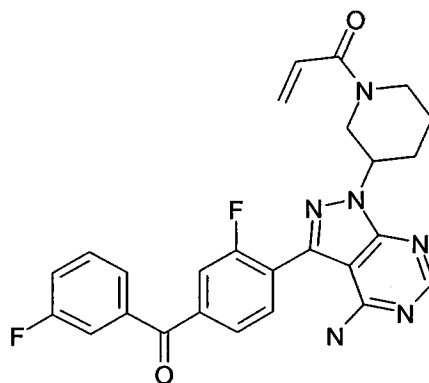
[3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基](3-氟苯基)甲酮

操作步骤:

将化合物 (3-氟-4-溴苯基)(3-氟苯基)甲酮 (1.9 g, 6.4 mmol, 1.0 eq.), 双联频哪醇硼酸酯 (2.1 g, 8.3 mmol, 1.2 eq.), 醋酸钾 (1.9 g, 19.2 mmol, 3.0 eq.), 三(二亚苄基丙酮)二钯 (585 mg,

0.64 mmol, 0.1 eq.) 和 2-双环己基膦-2',4',6'-三异丙基联苯 (1.21 g, 2.56 mmol, 0.4 eq.) 溶于 1,4-二氧六环 (10 mL) 中, 反应液在微波照射下, 在 110 °C 搅拌 1 小时。反应液用硅藻土过滤, 滤液旋干, 得到的粗品直接用于下一步反应 (2.2 g, 收率: 100%)。

步骤 D:



1-[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(3-氟苯甲酰基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]-2-丙烯-1-酮

操作步骤:

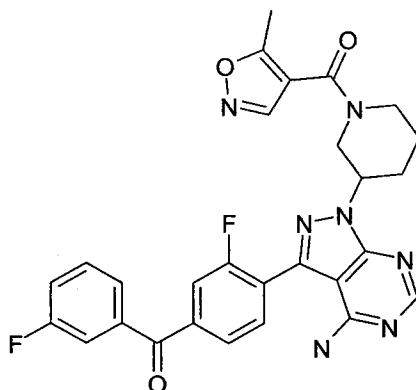
将化合物[3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基](3-氟苯基)甲酮 (2.5 g, 7.3 mmol, 2.0 eq.), 1-[3-(4-氨基-3-碘-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-1-哌啶基]-2-丙烯-1-酮 (1.4 g, 3.6 mmol, 1.0 eq.), 碳酸钠 (1.14 mg, 10.8 mmol, 3.0 eq.) 和四(三苯基膦)钯 (416 mg, 0.36 mmol, 0.1 eq.) 溶于 1,4-二氧六环/水 (20 mL, 1:1, v/v) 中。反应在微波照射下, 并在氮气保护下, 在 85 °C 搅拌 30 分钟。反应液用水 (50 mL) 稀释, 然后用乙酸乙酯 (50 mL) 萃取三次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干, 得到的粗品采用高效液相色谱在 C18 反相柱上分离 (流动相: 乙腈/水/0.5% HCl, 梯度洗脱 10% 至 100% (体积比)), 减压蒸除易挥发的组分后冻干得到目标化合物盐酸盐 (150 mg, 产率: 4%)。

光谱数据:

LC/MS (方法: UFLC): RT = 0.787 分钟; $m/z = 489.1 [M+H]^+$; 总的运行时间为 1.5 分钟。

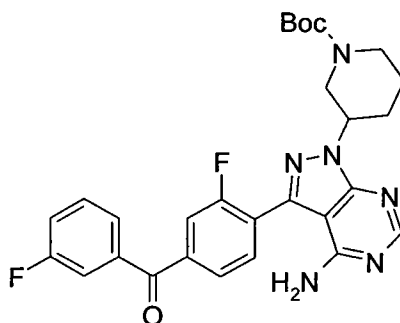
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.43 (s, 1H), 7.78-7.73 (m, 3H), 7.65-7.53 (m, 3H), 7.35-7.25 (m, 1H), 6.64-6.57 (m, 1H), 6.35-6.28 (m, 1H), 5.76-5.66 (m, 1H), 5.48 (br, 2H), 4.99-4.90 (m, 1.5H), 4.60-4.56 (m, 0.5H), 4.25-4.22 (m, 0.5H), 4.07-4.05 (m, 0.5H), 3.81-3.77 (m, 0.5H), 3.45-3.41 (m, 0.5H), 3.28-3.20 (m, 0.5H), 2.99-2.94 (m, 0.5H), 2.44-2.32 (m, 2H), 2.06-2.01 (m, 1H), 1.80-1.76 (m, 1H).

实施例 6



[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(3-氟苯甲酰基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
-1-基]哌啶-1-基] (5-甲基异恶唑-4-基)甲酮

步骤 A:

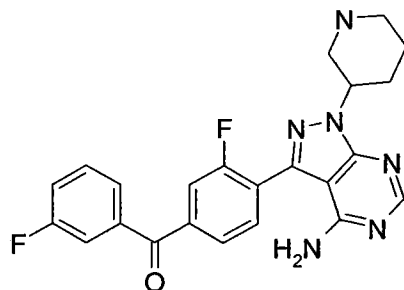


3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(3-氟苯甲酰基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯

操作步骤:

将化合物[3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基](3-氟苯基)甲酮 (1.16 g, 3.38 mmol, 2.0 eq.) , 3-(4-氨基-3-碘-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (0.75 g, 1.69 mmol, 1.0 eq.) , 碳酸钠 (358 mg, 3.38 mmol, 2.0 eq.) 和四(三苯基膦)钯 (196 mg, 0.17 mmol, 0.1 eq.) 溶于 1,4-二氧六环 (10 mL) 中。反应在微波照射下, 并在氮气保护下, 在 85 °C 搅拌 30 分钟。反应液用水 (50 mL) 稀释, 然后用乙酸乙酯 (50 mL) 萃取三次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干, 得到的粗品采用硅胶柱层析分离纯化 (洗脱剂: 石油醚: 乙酸乙酯 = 1: 1) 得到目标化合物 (500 mg, 产率: 55%)。

步骤 B:

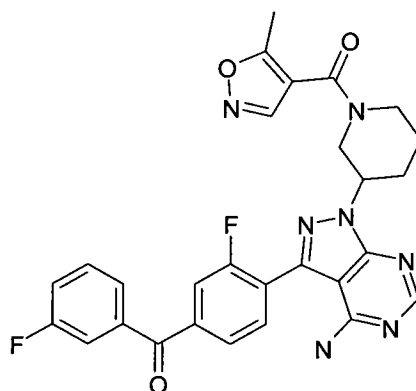


[4-[4-氨基-1-(哌啶-3-基)-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]-3-氟苯基](3-氟苯基)甲酮

操作步骤:

在 0 °C 下向 3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(3-氟苯甲酰基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (500 mg, 0.94 mmol) 的二氯甲烷 (5 mL) 溶液中加入 HCl/EA (5 mL, 4 mol/L)。反应液在室温下搅拌 1 小时, 浓缩旋干得到目标化合物的盐酸盐 (440 mg, 收率: 99%)。

步骤 C:



[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(3-氟苯甲酰基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基] (5-甲基异恶唑-4-基)甲酮

操作步骤:

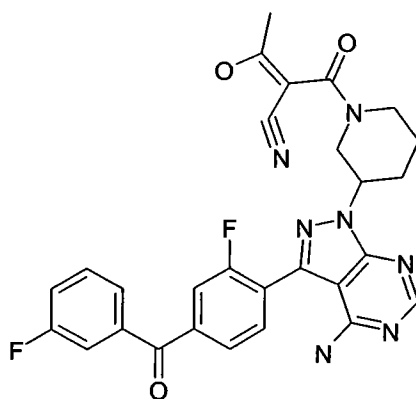
向化合物[4-[4-氨基-1-(哌啶-3-基)-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]-3-氟苯基](3-氟苯基)甲酮 (45 mg, 0.1 mmol, 1.0 eq.) 的二氯甲烷 (10 mL) 溶液中加入 5-甲基异恶唑-4-羧酸 (15 mg, 0.11 mmol, 1.1 eq.), HATU (60 mg, 0.15 mmol, 1.5 eq.) 和 DIPEA (38 mg, 0.3 mmol, 3.0 eq.)。反应在室温下搅拌 12 小时, 浓缩旋干, 得到的粗品采用高效液相色谱在 C18 反相柱上分离

(流动相: 乙腈/水/0.5%盐酸, 梯度洗脱 10%至 100% (体积比)), 减压蒸除易挥发的组分后冻干得到目标化合物盐酸盐 (44 mg, 产率: 81%)。

光谱数据:

LC/MS (方法: UFLC): RT = 2.976 分钟; $m/z = 544.3 [M+H]^+$; 总的运行时间为 7 分钟。

实施例 7



(*E*)-2-[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(3-氟苯甲酰基)苯基]吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基]-1-基]吡啶-1-羰基]-2-羟基-丁-2-烯腈

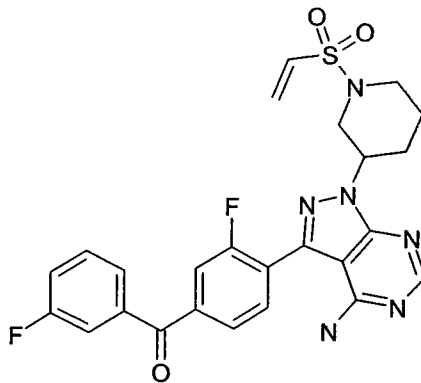
操作步骤:

向化合物[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(3-氟苯甲酰基)苯基]吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基]-1-基]吡啶-1-基] (5-甲基异恶唑-4-基)甲酮 (30 mg, 0.055 mmol, 1.0 eq.) 的四氢呋喃 (10 mL) 溶液中加入三乙胺 (17 mg, 0.16 mmol, 3.0 eq.)。反应在室温下搅拌 12 小时, 浓缩旋干得到目标化合物 (26 mg, 产率: 83%)。

光谱数据:

LC/MS (方法: UFLC): RT = 1.089 分钟; $m/z = 544.3 [M+H]^+$; 总的运行时间为 2 分钟。

实施例 8



[4-[4-氨基-1-[1-(乙烯磺基)-3-哌啶基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]-3-氟苯基](3-氟苯基)甲酮

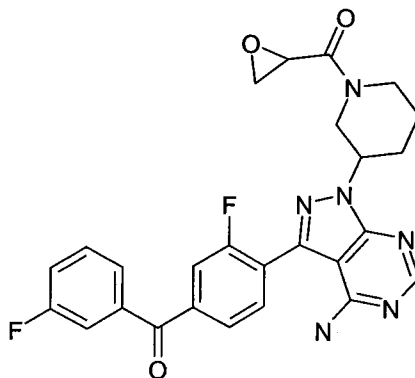
操作步骤:

向化合物[4-[4-氨基-1-(哌啶-3-基)-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]-3-氟苯基](3-氟苯基)甲酮 (45 mg, 0.1 mmol, 1.0 eq.) 的二氯甲烷 (10 mL) 溶液中加入 2-氯乙烷磺酰氯 (16 mg, 0.1 mmol, 1.0 eq.) 和三乙胺 (50 mg, 0.5 mmol, 5.0 eq.)。反应在室温下搅拌 12 小时, 浓缩旋干, 得到的粗品采用高效液相色谱在 C18 反相柱上分离 (流动相: 乙腈/水/, 梯度洗脱 10%至 100% (体积比)), 减压蒸除易挥发的组分后冻干得到目标化合物 (2 mg, 产率: 4%)。

光谱数据:

LC/MS (方法: UFLC): RT = 2.030 分钟; $m/z = 525.1$ $[M+H]^+$; 总的运行时间为3分钟。

实施例 9



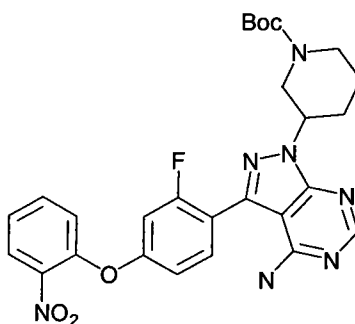
[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(3-氟苯甲酰基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基](环氧乙烷基)甲酮

操作步骤:

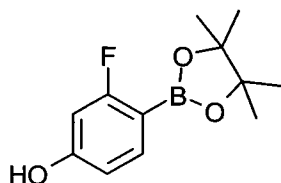
向化合物[4-[4-氨基-1-(哌啶-3-基)-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]-3-氟苯基](3-氟苯基)甲酮 (65 mg, 0.15 mmol, 1.0 eq.) 的 DMF (2 mL) 溶液中加入环氧乙烷甲酸钾 (19 mg, 0.15 mmol, 1.0 eq.), PyBrop (84 mg, 0.18 mmol, 1.2 eq.) 和 DIPEA (38 mg, 0.3 mmol, 2.0 eq.)。反应加热至 90 °C 并搅拌 12 小时。冷却至室温后用饱和食盐水 (10 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (10 mL) 萃取两次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干, 得到的粗品采用高效液相色谱在 C18 反相柱上分离 (流动相: 乙腈/水/0.5% 盐酸, 梯度洗脱 10% 至 100% (体积比)), 减压蒸除易挥发的组分后冻干得到目标化合物盐酸盐 (38 mg, 产率: 51%)。

光谱数据:

LC/MS (方法: UFLC): RT = 4.157 分钟; m/z = 505.2 $[M+H]^+$; 总的运行时间为7分钟。

实施例 10

3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2-硝基苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯

步骤 A:

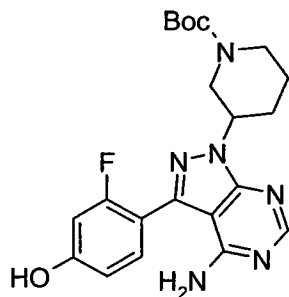
3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯酚

操作步骤:

将化合物 3-氟-4-溴苯酚 (0.5 g, 2.62 mmol, 1.0 eq.), 双联频哪醇硼酸酯 (0.86 g, 3.41 mmol, 1.3 eq.), 醋酸钾 (490 mg, 5.02 mmol, 3.0 eq.), X-phos (125 mg, 0.26 mmol, 0.1 eq.) 和 $Pd_2(dba)_3$ (0.24 g, 0.26 mmol, 0.1 eq.) 溶于 1,4-二氧六环 (10 mL) 中, 加热至 90 °C, 并在

氮气保护下搅拌 1 小时。反应液用硅藻土过滤，滤液旋干，得到的粗品直接用于下一步反应（0.62 g，收率：99%）。

步骤 B:

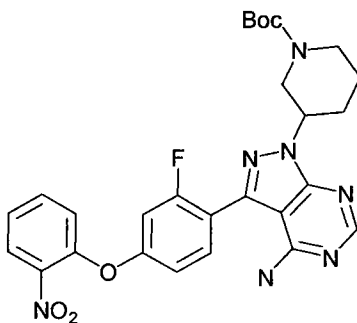


3-[4-氨基-3-(2-氟-4-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯

操作步骤:

将化合物 3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯酚（268 mg, 1.13 mmol, 2.0 eq.），3-(4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯（250 mg, 0.56 mmol, 1.0 eq.），磷酸钾（239 mg, 1.13 mmol, 2.0 eq.）和 Pd-118（18 mg, 0.028 mmol, 0.05 eq.）溶于 1,4-二氧六环/水（11 mL, 10:1, v/v）中。反应在氮气保护下，在 60℃ 搅拌 14 小时。冷却至室温后，反应液用冰水（10 mL）稀释，然后用乙酸乙酯（10 mL）萃取三次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥，浓缩旋干，得到的粗品用薄层层析分离纯化（展开剂：乙酸乙酯）得到目标化合物（150 mg，收率：62%）。

步骤 C:



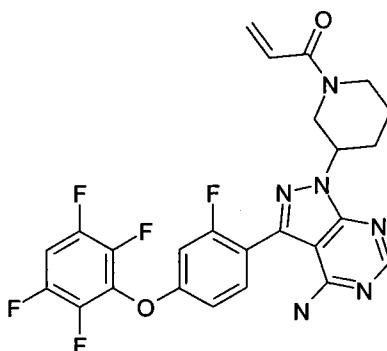
3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2-硝基苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯

操作步骤:

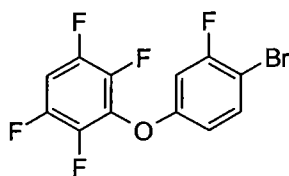
向化合物 3-[4-氨基-3-(2-氟-4-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (50 mg, 0.117 mmol, 1.0 eq.) 的 DMF (2 mL) 溶液中加入 2-氟硝基苯 (20 mg, 0.14 mmol, 1.2 eq.) 和碳酸钾 (32 mg, 0.233 mmol, 2.0 eq.)。反应在 100 °C 搅拌 14 小时。冷却至室温后过滤, 滤饼用乙酸乙酯洗涤, 滤液浓缩旋干, 得到的粗品采用高效液相色谱在 C18 反相柱上分离 (流动相: 乙腈/水/0.7% NH₄HCO₃, 梯度洗脱 10% 至 100% (体积比)), 减压蒸除易挥发的组分后冻干得到目标化合物 (8 mg, 产率: 12%)。

光谱数据:

LC/MS (方法: UFLC): RT = 3.320 分钟; m/z = 550.4 [M+H]⁺; 总的运行时间为 7 分钟。

实施例 11

1-[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]-2-丙烯-1-酮

步骤 A:

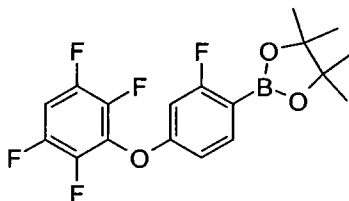
3-(4-溴-3-氟苯氧基)-1,2,4,5-四氟苯

操作步骤:

向化合物 3-氟-4-溴苯酚 (47.0 g, 246.1 mmol, 1.0 eq.) 的 DMF (500 mL) 溶液中加入碳酸钾 (68.0 g, 492.1 mmol, 2.0 eq.) 和化合物 1,2,3,4,5-五氟苯 (49.6 g, 295.3 mmol, 1.2 eq.)。反应液在 100 °C 搅拌 12 小时, 减压蒸除溶剂。将残余物溶于乙酸乙酯 (300 mL) 中, 用水

(100 mL) 洗两次, 饱和食盐水 (100 mL) 洗一次。有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干得到目标化合物 (78 g, 收率: 93%)。

步骤 B:

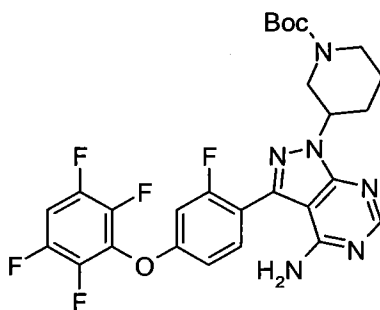


2-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷

操作步骤:

将化合物 3-(4-溴-3-氟苯氧基)-1,2,4,5-四氟苯 (73 g, 215.3 mmol, 1.0 eq.), 双联频哪醇硼酸酯 (65.6 g, 258.4 mmol, 1.2 eq.), 醋酸钾 (31.6 g, 322.9 mmol, 1.5 eq.) 和 [1,1'-双(二苯基磷)二茂铁]二氯化钯 (9.4 g, 12.8 mmol, 0.06 eq.) 溶于 1,4-二氧六环 (1 L) 中, 反应液在 80 °C, 并在氮气保护下搅拌 14 小时。冷却至室温后, 反应液用硅藻土过滤, 滤液旋干, 得到的粗品用硅胶柱层析纯化分离 (展开剂: 石油醚) 得到目标化合物 (60 g, 收率: 72%)。

步骤 C:



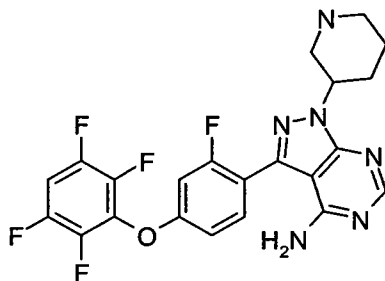
3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯

操作步骤:

将化合物 3-(4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (7.6 g, 17.1 mmol, 1.0 eq.), 2-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷 (8.6 g, 22.3 mmol, 1.3 eq.), 磷酸钾 (7.3 g, 34.2 mmol, 2.0 eq.) 和 Pd-118 (0.56 g, 0.855 mmol, 0.05

eq.) 溶于 1,4-二氧六环/水 (240 mL, 5:1, v/v) 中。反应在氮气保护下, 在 60 °C 反应 12 小时。冷却至室温后, 将反应液倾入冰水 (300 mL) 中, 然后用乙酸乙酯 (100 mL) 萃取四次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干, 得到的粗品用硅胶柱层析纯化分离 (展开剂: 乙酸乙酯) 得到目标化合物 (6.8 g, 收率: 69%)。

步骤 D:

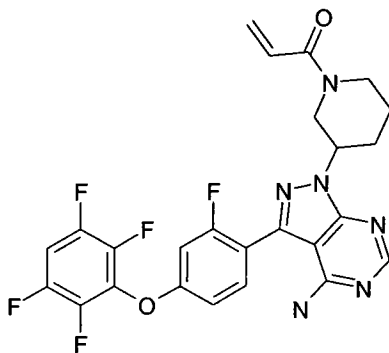


3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1-(哌啶-3-基)-
1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

操作步骤:

在 0 °C 下向 3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (6.8 g, 11.8 mmol) 的乙酸乙酯 (50 mL) 溶液中加入 HCl/EA (20 mL, 4 mol/L)。反应液在室温下搅拌 1 小时, 浓缩旋干得到目标化合物的盐酸盐 (5.2 g, 收率: 86%)。

步骤 E:



1-[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
-1-基]-1-哌啶基]-2-丙烯-1-酮

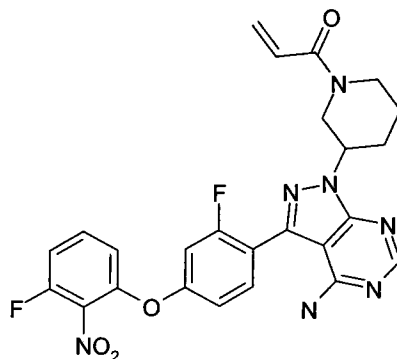
操作步骤:

在 0 °C 下向 3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1-(哌啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (1.5 g, 2.9 mmol, 1.0 eq.) 的二氯甲烷 (10 mL) 溶液中依次滴加三乙胺 (887 mg, 8.7 mmol, 3.0 eq.) 和丙烯酰氯 (0.26 g, 2.9 mmol, 1.0 eq.)。反应液在 0 °C 搅拌 1 小时, 用水 (5 mL) 淬灭, 然后用二氯甲烷 (50 mL) 稀释, 水 (30 mL) 洗两次, 饱和食盐水 (30 mL) 洗一次。有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干, 所得粗品用硅胶柱层析分离纯化 (洗脱剂: 石油醚: 乙酸乙酯 = 1:0~1:1) 得到目标化合物 (0.94 g, 收率: 64%)。

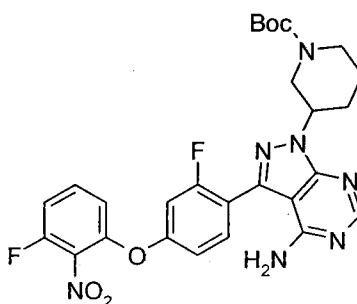
光谱数据:

LC/MS (方法: UFLC): RT = 3.130 分钟; m/z = 531.1 $[M+H]^+$; 总的运行时间为 7 分钟。

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 8.22 (s, 1H), 8.00-7.91 (m, 1H), 7.55-7.46 (m, 1H), 7.27 (dd, J = 2.4, 10.8 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 6.88-6.65 (m, 1H), 6.13-6.02 (m, 1H), 5.70-5.56 (m, 1H), 4.71-4.65 (m, 1H), 4.54-4.51 (m, 0.5H), 4.20-4.17 (m, 1H), 4.07-4.04 (m, 0.5H), 3.67-3.60 (m, 0.5H), 3.17-3.12 (m, 1H), 2.98-2.94 (m, 0.5H), 2.26-2.21 (m, 1H), 2.11-2.06 (m, 1H), 1.92-1.89 (m, 1H), 1.58-1.54 (m, 1H).

实施例 12

1-[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(3-氟-2-硝基苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]-2-丙烯-1-酮

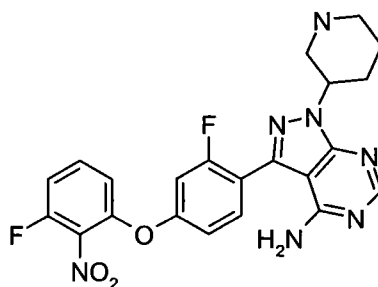
步骤 A:

3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(3-氟-2-硝基苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯

操作步骤:

向化合物 3-[4-氨基-3-(2-氟-4-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (200 mg, 0.467 mmol, 1.0 eq.) 的乙腈 (5 mL) 溶液中加入 1,3-二氟-2-硝基苯 (222.8 mg, 1.4 mmol, 3.0 eq.) 和碳酸钾 (96.8 mg, 0.7 mmol, 1.5 eq.)。反应在氮气保护下, 在 60 °C 反应 12 小时。冷却至室温后, 将反应液倾入水 (10 mL) 中, 然后用乙酸乙酯 (10 mL) 萃取三次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干, 得到的粗品用薄层层析分离纯化 (展开剂: 乙酸乙酯) 得到目标化合物 (90 mg, 收率: 34%)。

步骤 B:

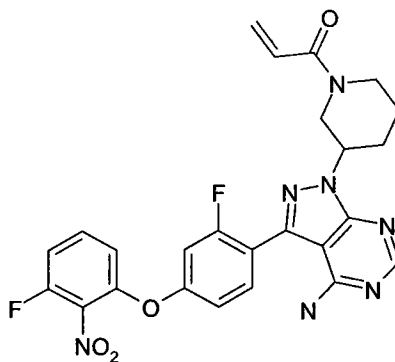


3-[2-氟-4-(3-氟-2-硝基苯氧基)苯基]-1-(哌啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

操作步骤:

在 0 °C 下向 3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(3-氟-2-硝基苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (90 mg, 0.16 mmol) 的二氯甲烷 (5 mL) 溶液中加入 HCl/EA (1 mL, 4 mol/L)。反应液在室温下搅拌 1 小时, 浓缩旋干得到目标化合物的盐酸盐 (75 mg, 收率: 94%)。

步骤 C:



1-[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(3-氟-2-硝基苯氧基)苯基]-1-哌啶基]-2-丙烯-1-酮]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶

操作步骤:

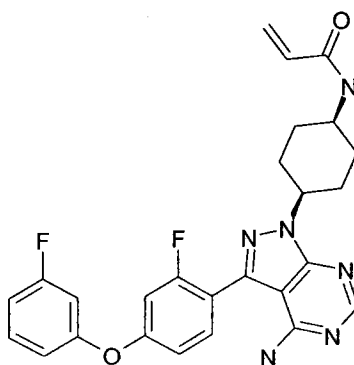
在 0 °C 下向 3-[2-氟-4-(3-氟-2-硝基苯氧基)苯基]-1-(哌啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (75 mg, 0.15 mmol, 1.0 eq.) 的二氯甲烷 (2 mL) 溶液中依次滴加三乙胺 (45 mg, 0.45 mmol, 3.0 eq) 和丙烯酰氯 (13 mg, 0.15 mmol, 1.0 eq)。反应液在 0 °C 搅拌 1 小时, 用水 (5 mL) 淬灭, 然后用二氯甲烷 (10 mL) 稀释, 水 (5 mL) 洗两次, 饱和食盐水 (5 mL) 洗一次。有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干, 所得粗品用硅胶柱层析分离纯化 (洗脱剂: 二氯甲烷: 甲醇 = 15 : 1) 分离得到目标化合物 (19 mg, 收率: 24%)。

光谱数据:

LC/MS (方法: UFLC): RT = 2.538 分钟; m/z = 522.3 [M+H]⁺; 总的运行时间为 7 分钟。

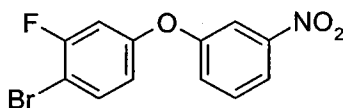
¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) 8.21 (s, 1H), 7.71-7.55 (m, 2H), 7.43 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.88-6.67 (m, 1H), 6.13-6.02 (m, 1H), 5.70-5.56 (m, 1H), 4.69-4.53 (m, 1.5H), 4.21-4.05 (m, 1.5H), 3.68-3.61 (m, 0.5H), 3.21-3.18 (m, 1H), 3.05-2.99 (m, 0.5H), 2.24-2.13 (m, 2H), 1.92-1.89 (m, 1H), 1.59-1.54 (m, 1H)。

实施例 13



N-[(1s,4s)-4-[4-氨基-3-[2-氟-4-(3-氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
-1-基]环己基]丙烯酰胺

步骤 A:

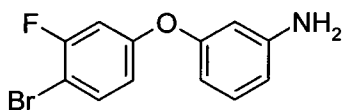


1-(3-氟-4-溴苯氧基)-3-硝基苯

操作步骤:

向化合物 3-氟-4-溴苯酚 (40 g, 210 mmol, 1.0 eq.) 的 DMF (400 mL) 溶液中加入 1-氟-3 硝基苯 (29.6 g, 210 mmol, 1.0 eq.) 和碳酸钾 (58 g, 420 mmol, 2.0 eq.)。反应液在氮气保护下并在 90 °C 搅拌 12 小时, 减压蒸除溶剂。向剩余物中加水 (300 mL) 然后用乙酸乙酯 (300 mL) 萃取三次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干得到目标化合物 (65 g, 收率: 100%)。

步骤 B:

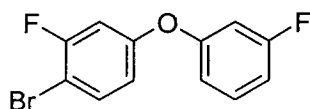


3-(3-氟-4-溴苯氧基)苯胺

操作步骤:

向化合物 1-(3-氟-4-溴苯氧基)-3-硝基苯 (65 g, 210 mmol, 1.0 eq.) 的乙醇 (300 mL) 和水 (60 mL) 溶液中加入氯化铵 (28 g, 525 mmol, 2.5 eq.) 和铁粉 (58.8 g, 1.05 mol, 5.0 eq.)。反应液在氮气保护下回流搅拌 12 小时, 冷却至室温后用硅藻土过滤, 滤液浓缩旋干, 得到的粗品采用高效液相色谱在 C18 反相柱上分离 (流动相: 乙腈/水/0.7%NH₄HCO₃, 梯度洗脱 10%至 100% (体积比)), 减压蒸除易挥发的组分后冻干得到目标化合物 (19 g, 产率: 23%)。

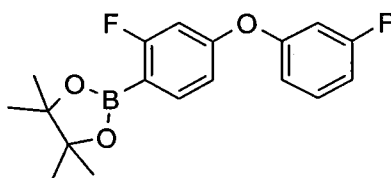
步骤 C:



1-溴-2-氟-4-(3-氟苯氧基)苯

操作步骤:

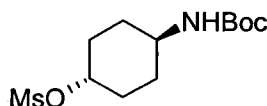
在-10 °C 向吡啶-氟化氢溶液 (30 mL) 中分批加入化合物 3-(3-氟-4-溴苯氧基)苯胺 (9 g, 32 mmol, 1.0 eq.)。所得反应液在 0 °C 搅拌 30 分钟, 然后冷却在-10 °C 分批加入亚硝酸钠 (2.42 g, 35 mmol, 1.1 eq.)。反应液在 20 °C 搅拌 30 分钟, 然后在 60 °C 搅拌 14 小时。冷却至室温后, 将反应液倾入冰-乙醇 (50 mL) 中, 加入 NaHCO₃ 饱和溶液 (50 mL), 然后用乙酸乙酯 (50 mL) 萃取三次, 合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干, 得到的粗品用硅胶柱层析分离纯化 (洗脱剂: 石油醚) 得到目标化合物 (5.8 g, 产率: 64%)。

步骤 D:

2-[2-氟-4-(3-氟苯氧基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷

操作步骤:

将化合物 1-溴-2-氟-4-(3-氟苯氧基)苯 (5.8 g, 20 mmol, 1.0 eq.), 双联频哪醇硼酸酯 (6.1 g, 24 mmol, 1.2 eq.), 醋酸钾 (3.9 g, 40 mmol, 2.0 eq.) 和 [1,1'-双(二苯基磷)二茂铁]二氯化钯 (0.89 g, 1.2 mmol, 0.06 eq.) 溶于 1,4-二氧六环 (100 mL) 中, 反应液在 85 °C, 并在氮气保护下搅拌 14 小时。冷却至室温后, 反应液用硅藻土过滤, 滤液旋干, 得到的粗品用硅胶柱层析纯化分离 (洗脱剂: 石油醚) 得到目标化合物 (6.5 g, 收率: 100%)。

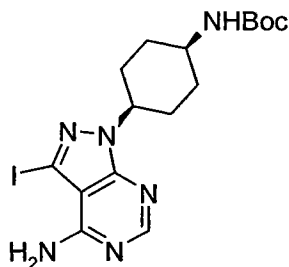
步骤 E:

(1r, 4r)-4-(叔丁氧基羰基氨基)环己基甲磺酸酯

操作步骤:

在 0 °C 下向(1r, 4r)-4-羟基环己基氨基甲酸叔丁酯 (5.0 g, 23.2 mmol, 1.0 eq.) 的二氯甲烷 (100 mL) 溶液中依次滴加三乙胺 (7 g, 70 mmol, 3.0 eq.) 和甲基磺酰氯 (2.9 g, 25.5 mmol, 1.1 eq.)。反应液在 20 °C 搅拌 1 小时, 加入饱和 NaHCO₃ (100 mL), 然后用二氯甲烷 (200 mL) 萃取三次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干得到目标化合物 (6.0 g, 收率: 88%)。

步骤 F:



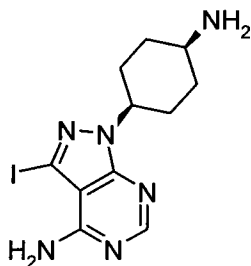
(1s, 4s)-4-(4-(4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]-嘧啶-1-基)

环己基氨基甲酸叔丁酯

操作步骤:

在 0 °C 下向 3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]-嘧啶-4-胺 (3.6 g, 13.6 mmol, 1.0 eq.) 的 DMF (50 mL) 溶液中加入碳酸铯 (8.8 g, 27.6 mmol, 2.0 eq.) 和 (1r, 4r)-4-(叔丁氧基羰基氨基)环己基甲磺酸酯 (6.0 g, 20.5 mmol, 1.5 eq.)。反应液在 80 °C 搅拌过夜, 用硅藻土过滤, 浓缩旋干, 得到的粗品用柱层析纯化分离 (洗脱剂: 乙酸乙酯) 得到目标化合物 (4 g, 收率: 64%)。

步骤 G:

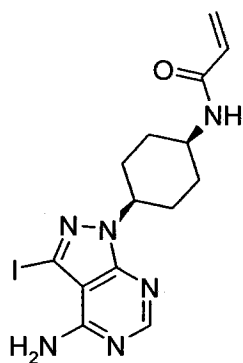


1-[(1r, 3r)-3-氨基环戊基]-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]-嘧啶-4-胺

操作步骤:

在 0 °C 下向 (1s, 4s)-4-(4-(4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]-嘧啶-1-基)环己基氨基甲酸叔丁酯 (4 g, 8.73 mmol) 的二氯甲烷 (20 mL) 溶液中加入 HCl/EA (20 mL, 4 mol/L)。反应液在室温下搅拌 1 小时, 浓缩旋干得到目标化合物的盐酸盐 (2.5 g, 收率: 73%)。

步骤 H:

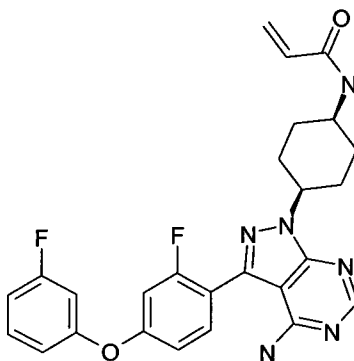


N-[(1s,4s)-4-[4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]环己基]丙烯酰胺

操作步骤:

在 0 °C 下向 1-[(1s, 4s)-4-氨基环己基]-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]-嘧啶-4-胺 (2.5 g, 6.3 mmol, 1.0 eq.) 的二氯甲烷 (50 mL) 溶液中依次滴加三乙胺 (1.9 g, 19 mmol, 3.0 eq.) 和丙烯酰氯 (570 mg, 6.3 mmol, 1.0 eq.)。反应液在 0 °C 搅拌 1 小时, 用饱和碳酸氢钠溶液 (30 mL) 淬灭, 水相用二氯甲烷 (50 mL) 萃取两次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干, 得到的粗品采用硅胶柱层析分离纯化 (洗脱剂: 乙酸乙酯) 得到目标化合物 (2.0 g, 收率: 77%)。

步骤 I:



N-[(1s,4s)-4-[4-氨基-3-[2-氟-4-(3-氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]环己基]丙烯酰胺

操作步骤:

将化合物 N-[(1s,4s)-4-[4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]环己基]丙烯酰胺 (250 mg, 0.6 mmol, 1.0 eq.), 2-[2-氟-4-(3-氟苯氧基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷 (400 mg, 1.2 mmol, 2.eq.), 碳酸钠 (200 mg, 1.8 mmol, 3.0 eq.) 和 Pd(PPh₃)₄ (70 mg, 0.06 mmol, 0.1 eq.) 溶于 1,4-二氧六环/水 (10 mL, 1:1, v/v) 中。反应液在氮气保护下, 并在微波照射下,

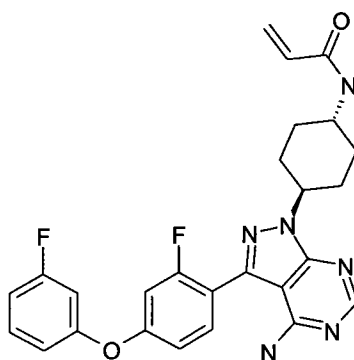
在 80 °C 搅拌 40 分钟。冷却至室温后，用乙酸乙酯（10 mL）萃取三次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥，浓缩旋干，得到的粗品用薄层层析分离纯化（展开剂：乙酸乙酯）得到目标化合物（75 mg，收率：23%）。

光谱数据：

LC/MS (方法: UFLC): RT = 2.856 分钟; m/z = 491.3 $[M+H]^+$; 总的运行时间为 7 分钟。

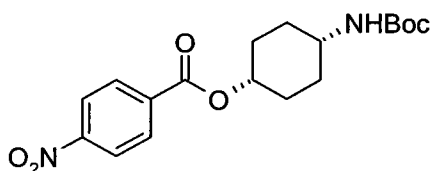
^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 8.22 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.58-7.44 (m, 2H), 7.14-6.96 (m, 6H), 6.42-6.35 (m, 1H), 6.09-6.04 (m, 1H), 5.56-5.52 (m, 1H), 4.77-4.73 (m, 1H), 3.99-3.95 (m, 1H), 2.25-2.15 (m, 2H), 1.88-1.72 (m, 6H).

实施例 14



N-[(1r,4r)-4-[4-氨基-3-[2-氟-4-(3-氟苯氧基)苯基]苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]环己基]丙烯酰胺

步骤 A:



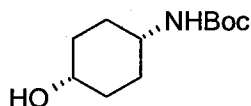
(1s,4s)-4-(4-硝基苯甲酸酯基)环己基氨基甲酸叔丁酯

操作步骤:

将化合物(1r,4r)-(4-羟基)环己基氨基甲酸叔丁酯（4.4 g, 20.4 mmol, 1.0 eq.），4-硝基苯甲酸（8.4 g, 50.3 mmol, 2.5 eq.）和三苯基膦（8.0 g, 30.5 mmol, 1.5 eq.）溶于甲苯（240 mL）和四氢呋喃（20 mL）中，然后加入偶氮二甲酸二乙酯（7.1 g, 40.8 mmol, 2.0 eq.）反应在氮气保护下室温搅拌 12 小时。减压蒸除溶剂，向反应瓶中加入二氯甲烷（500 mL），并搅拌 30

分钟，然后过滤。将滤液浓缩旋干，所得粗品用硅胶柱层析纯化分离（展开剂：石油醚：乙酸乙酯 = 10:1~1:1）得到目标化合物（4.0 g，收率：54%）。

步骤 B:

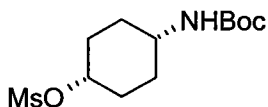


(1s,4s)-(4-羟基)环己基氨基甲酸叔丁酯

操作步骤:

将化合物(1s,4s)-4-(4-硝基苯甲酸酯基)环己基氨基甲酸叔丁酯（4.0 g, 11.0 mmol）溶于四氢呋喃（50 mL）和氢氧化钠（2N, 100 mL）中，然后加热回流 12 小时。反应液用水（50 mL）稀释，然后用甲基叔丁基醚（50 mL）萃取三次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥，浓缩旋干得到目标化合物（1.0 g, 收率：40%）。

步骤 C:

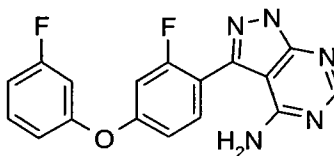


(1s,4s)-4-(叔丁氧羰基氨基)环己基甲磺酸酯

操作步骤:

在 0 °C 下向(1s,4s)-4-(羟基)环己基氨基甲酸叔丁酯（1.0 g, 4.6 mmol, 1.0 eq.）的二氯甲烷（30 mL）溶液中依次滴加三乙胺（1.4 g, 14.0 mmol, 3.0 eq.）和甲基磺酰氯（0.8 g, 7.0 mmol, 1.5 eq.）。反应液在 0 °C 搅拌 1 小时，用水（5 mL）淬灭，然后用水（30 mL）洗两次，饱和食盐水（30 mL）洗一次。有机相用无水硫酸钠干燥，浓缩旋干得到目标化合物（860 mg, 收率：64%）。

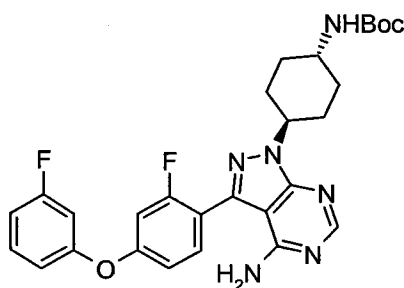
步骤 D:



3-[2-氟-4-(3-氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

操作步骤:

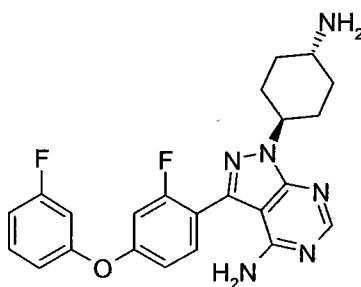
将化合物 3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (2.3 g, 8.8 mmol, 1.0 eq.)，2-[2-氟-4-(3-氟苯氧基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷 (5.8 g, 17.6 mmol, 2.0 eq.)，磷酸钾 (3.7 g, 17.6 mmol, 2.0 eq.) 和 Pd-118 (570 mg, 0.88 mmol, 0.1 eq.) 溶于 1,4-二氧六环/水 (40 mL, 1:1, v/v) 中。反应液在氮气保护下，并在微波照射下，在 80 °C 搅拌 40 分钟。冷却至室温后，用乙酸乙酯 (50 mL) 萃取三次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥，浓缩旋干，得到的粗品用硅胶柱层析纯化分离 (洗脱剂: 乙酸乙酯) 得到目标化合物 (700 mg, 收率: 23%)。

步骤 E:

(1r,4r)-4-[4-氨基-3-[2-氟-4-(3-氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
-1-基]环己基甲酸叔丁酯

操作步骤:

向化合物 3-[2-氟-4-(3-氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (200 mg, 0.59 mmol, 1.0 eq.) 的 DMF (10 mL) 溶液中加入碳酸铯 (385 mg, 1.18 mmol, 2.0 eq.) 和化合物(1s,4s)-4-(叔丁氧羰基氨基)环己基甲磺酸酯 (346 mg, 1.18 mmol, 2.0 eq.)。反应液在 80 °C 搅拌 12 小时，冷却至室温后过滤。滤液浓缩旋干，所得粗品用薄层层析纯化分离 (展开剂: 乙酸乙酯) 得到目标化合物 (70 mg, 收率: 23%)。

步骤 F:

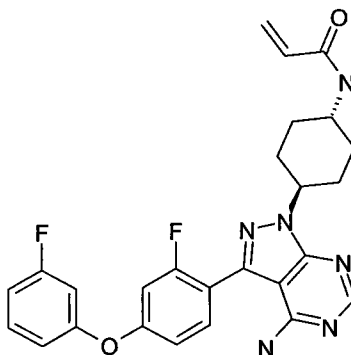
1-[(1r,4r)-4-氨基环己基]-3-[2-氟-4-(3-氟苯氧基)苯基]-

1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

操作步骤:

在 0 °C 下向(1r,4r)-4-[4-氨基-3-[2-氟-4-(3-氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]环己基甲酸叔丁酯 (70 mg, 0.13 mmol) 的乙酸乙酯 (10 mL) 溶液中加入 HCl/EA (1.0 mL, 4 mol/L)。反应液在室温下搅拌 1 小时, 浓缩旋干得到目标化合物的盐酸盐 (61 mg, 收率: 100%)。

步骤 G:



N-[(1r,4r)-4-[4-氨基-3-[2-氟-4-(3-氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]环己基]丙烯酰胺

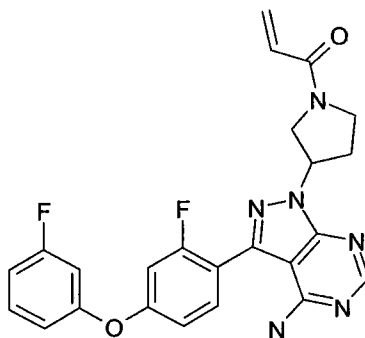
操作步骤:

在 0 °C 下向 1-[(1r,4r)-4-氨基环己基]-3-[2-氟-4-(3-氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (61.5 mg, 0.13 mmol, 1.0 eq.) 的二氯甲烷 (5 mL) 溶液中依次滴加三乙胺 (40 mg, 0.39 mmol, 3.0 eq.) 和丙烯酰氯 (23 mg, 0.26 mmol, 2.0 eq.)。反应液在 0 °C 搅拌 1 小时, 用水 (5 mL) 淬灭, 然后用二氯甲烷 (10 mL) 稀释, 水 (5 mL) 洗两次, 饱和食盐水 (5 mL) 洗一次。有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干, 得到的粗品采用高效液相色谱在 C18 反相柱上分离 (流动相: 乙腈/水/0.5%HCl, 梯度洗脱 10%至 100% (体积比)), 减压蒸除易挥发的组分后冻干得到目标化合物盐酸盐 (6.3 mg, 收率: 10%)。

光谱数据:

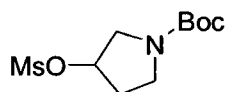
LC/MS (方法: UFLC): RT = 0.811 分钟; m/z = 491.1 [M+H]⁺; 总的运行时间为 1.5 分钟。

实施例 15



1-[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(3-氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
-1-基]-1-吡咯烷基]-2-丙烯-1-酮

步骤 A:

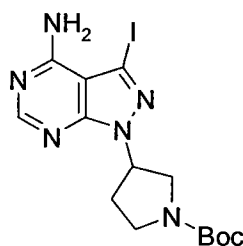


3-(甲基磺酰氧基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

操作步骤:

在 0 °C 下向 3-羟基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (30.0 g, 163 mmol, 1.0 eq.) 的二氯甲烷 (200 mL) 溶液中依次滴加三乙胺 (35 g, 346 mmol, 2.1 eq.) 和甲基磺酰氯 (36.6 g, 321 mmol, 1.9 eq.)。反应液在 0 °C 搅拌 3 小时, 用水 (20 mL) 淬灭, 然后用水 (100 mL) 洗两次, 饱和食盐水 (100 mL) 洗一次。有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干得到目标化合物 (45.6 g, 收率: 100%)。

步骤 B:



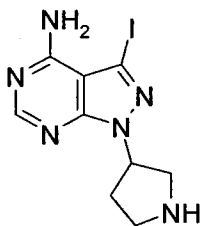
3-(4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
-1-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

操作步骤:

向化合物 3-(甲基磺酰氧基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (35 g, 134 mmol, 3.5 eq.) 的 DMF (300 mL) 溶液中加入碳酸铯 (37 g, 115 mmol, 3.0 eq.) 和化合物 3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

(10 g, 38 mmol, 1.0 eq.)。反应液在 85 °C 搅拌 12 小时，冷却至室温后过滤。滤液浓缩旋干，所得粗品用硅胶柱层析纯化分离（洗脱剂：石油醚：乙酸乙酯 = 1:1）得到目标化合物（7.0 g，收率：44%）。

步骤 C:

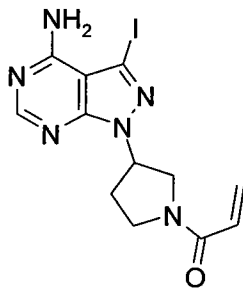


3-碘-1-(吡咯烷-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

操作步骤:

在 0 °C 下向 3-(4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯（7.0 g, 16 mmol）的二氯甲烷（100 mL）溶液中加入 HCl/EA（10.0 mL, 4 mol/L）。反应液在室温下搅拌 1 小时，浓缩旋干得到目标化合物的盐酸盐（5.3 g，收率：100%）。

步骤 D:

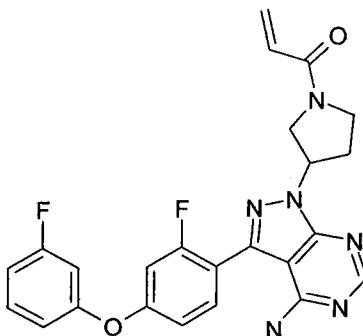


1-[3-(4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-1-吡咯烷基]-2-丙烯-1-酮

操作步骤:

在 0 °C 下向 3-碘-1-(吡咯烷-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺（5.3 g, 16 mmol, 1.0 eq.）的二氯甲烷（50 mL）溶液中依次滴加三乙胺（4.8 g, 48 mmol, 3.0 eq.）和丙烯酰氯（750 mg, 8.0 mmol, 0.5 eq.）。反应液在 0 °C 搅拌 1 小时，用饱和碳酸氢钠溶液（10 mL）淬灭，然后用水（30 mL）洗两次，饱和食盐水（30 mL）洗一次。有机相用无水硫酸钠干燥，浓缩旋干，得到的粗品采用硅胶柱层析分离纯化（洗脱剂：乙酸乙酯）得到目标化合物（1.5 g，收率：50%）。

步骤 E:



1-[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(3-氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-吡咯烷基]-2-丙烯-1-酮

操作步骤:

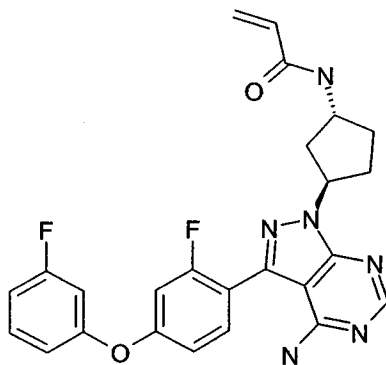
将化合物 1-[3-(4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-1-吡咯烷基]-2-丙烯-1-酮 (250 mg, 0.65 mmol, 1.0 eq.), 2-[2-氟-4-(3-氟苯氧基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷 (420 mg, 1.25 mmol, 2.0 eq.), 碳酸钠 (200 mg, 1.88 mmol, 3.0 eq.) 和四(三苯基膦)钯 (72 mg, 0.06 mmol, 0.1 eq.) 溶于 1,4-二氧六环/水 (10 mL, 1:1, v/v) 中。反应在微波照射下, 并在氮气保护下, 在 85 °C 反应 40 分钟。反应液用水 (10 mL) 稀释, 然后用乙酸乙酯 (10 mL) 萃取三次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干, 得到的粗品采用硅胶柱层析分离纯化 (洗脱剂: 乙酸乙酯) 分离得到目标化合物 (65 mg, 产率: 24%)。

光谱数据:

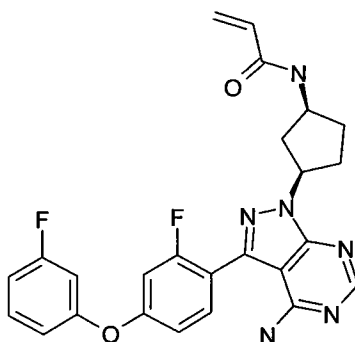
LC/MS (方法: UFLC): RT = 2.754 分钟; $m/z = 463.3 [M+H]^+$; 总的运行时间为 7 分钟。

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 8.25 (s, 1H), 7.56-7.43 (m, 2H), 7.13-6.98 (m, 6H), 6.68-6.52 (m, 1H), 6.16-6.08 (m, 1H), 5.68-5.64 (m, 1H), 5.55-5.43 (m, 1H), 4.14-4.09 (m, 0.5H), 3.97-3.56 (m, 4.5H), 2.55-2.34 (m, 2H).

实施例 16 和 17

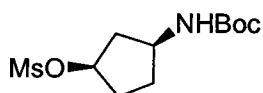


N-[(1r,3r)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(3-氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]环戊基]丙烯酰胺



N-[(1s,3r)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(3-氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]环戊基]丙烯酰胺

步骤 A:

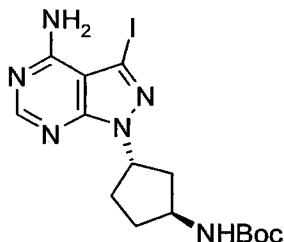


(1r,3s)-3-(叔丁氧羰基氨基)环戊基甲基磺酸酯

操作步骤:

在 0 °C 下向(1s,3r)-3-羟基-环戊基氨基甲酸叔丁酯 (2.5 g, 12.42 mmol, 1.0 eq.) 的二氯甲烷 (25 mL) 溶液中依次滴加三乙胺 (3.14 g, 31.05 mmol, 2.5 eq.) 和甲基磺酰氯 (3.5 g, 24.84 mmol, 1.2 eq.)。反应液在室温下搅拌 14 小时, 用水 (20 mL) 淬灭, 然后用二氯甲烷 (25 mL) 萃取两次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干得到目标化合物 (2.5 g, 收率: 72%)。

步骤 B:

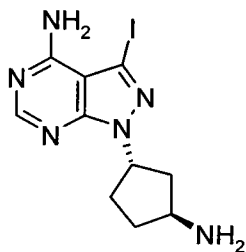


(1s,3s)-3-(4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
-1-基)环戊基氨基甲酸叔丁酯

操作步骤:

向化合物(1r,3s)-3-(叔丁氧羰基氨基)环戊基甲基磺酸酯 (2.5 g, 8.95 mmol, 1.0 eq.) 的 DMF (30 mL) 溶液中加入碳酸铯 (8.75 g, 26.85 mmol, 3.0 eq.) 和化合物 3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (1.87 g, 7.16 mmol, 0.8 eq.)。反应液在 85 °C 搅拌 12 小时, 冷却至室温后过滤。滤液浓缩旋干, 残余物溶于乙酸乙酯 (100 mL) 中, 然后用水 (50 mL) 洗两次, 饱和食盐水 (50 mL) 洗一次。有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干, 所得粗品用硅胶柱层析分离纯化 (洗脱剂: 石油醚: 乙酸乙酯 = 1:1) 得到目标化合物 (500 mg, 收率: 13%)。

步骤 C:

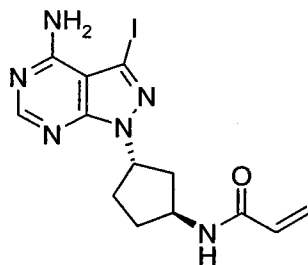


1-[(1s,3s)-3-氨基环戊基]-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

操作步骤:

在 0 °C 下向(1s,3s)-3-(4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环戊基氨基甲酸叔丁酯 (500 mg, 1.13 mmol) 的乙酸乙酯 (20 mL) 溶液中加入 HCl/EA (10.0 mL, 4 mol/L)。反应液在室温下搅拌 1 小时, 浓缩旋干得到目标化合物的盐酸盐 (500 mg, 收率: 100%)。

步骤 D:

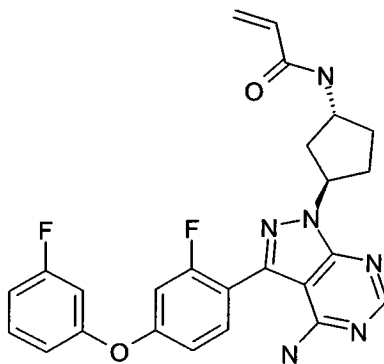


N-[(1s,3s)-3-[4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
-1-基]环戊基]丙烯酰胺

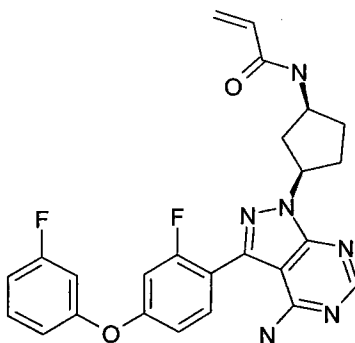
操作步骤:

在 0 °C 下向 1-[(1s,3s)-3-氨基环戊基]-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (215 mg, 0.56 mmol, 1.0 eq.) 的二氯甲烷 (15 mL) 溶液中依次滴加三乙胺 (170 mg, 1.7 mmol, 3.0 eq.) 和丙烯酰氯 (51 mg, 0.56 mmol, 1.1eq.)。反应液在 0 °C 搅拌 1 小时, 用饱和碳酸氢钠溶液 (10 mL) 淬灭, 水相用二氯甲烷 (5 mL) 萃取两次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干, 得到的粗品采用硅胶柱层析分离纯化 (洗脱剂: 石油醚 : 乙酸乙酯 = 1:1) 得到目标化合物 (100 mg, 收率: 45%)。

步骤 E:



N-[(1s,3s)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(3-氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
-1-基]环戊基]丙烯酰胺



N-[(1s,3r)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(3-氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]环戊基]丙烯酰胺

操作步骤:

将化合物 N-[(1s,3s)-3-[4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]环戊基]丙烯酰胺 (70 mg, 0.175 mmol, 1.0 eq.), 2-[2-氟-4-(3-氟苯氧基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷 (116.8 mg, 0.35 mmol, 1.1 eq.), 碳酸钠 (93 mg, 0.875 mmol, 3.0 eq.) 和四(三苯基磷)铯 (20 mg, 0.017 mmol, 0.1 eq.) 溶于 1,4-二氧六环/水 (10 mL, 1:1, v/v) 中。反应在微波照射下, 并在氮气保护下, 在 85 °C 反应 40 分钟。反应液用水 (10 mL) 稀释, 然后用乙酸乙酯 (10 mL) 萃取三次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干, 得到的粗品采用高效液相色谱在 C18 反相柱上分离 (流动相: 乙腈/水/0.5% HCl, 梯度洗脱 10% 至 100% (体积比)), 减压蒸除易挥发的组分后冻干得到实施例 16 的盐酸盐 (11 mg, 产率: 5%) 和实施例 17 的盐酸盐 (3.8 mg, 产率: 2%)。

光谱数据:

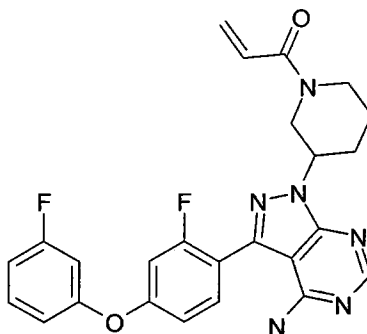
实施例16:

LC/MS (方法: UFLC): RT = 3.693 分钟; m/z = 477.1 [M+H]⁺; 总的运行时间为 7 分钟。

实施例17:

LC/MS (方法: UFLC): RT = 3.766 分钟; m/z = 477.1 [M+H]⁺; 总的运行时间为 7 分钟。

实施例 18



1-[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(3-氟苯氧基)苯基]苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
-1-基]-1-哌啶基]-2-丙烯-1-酮

操作步骤:

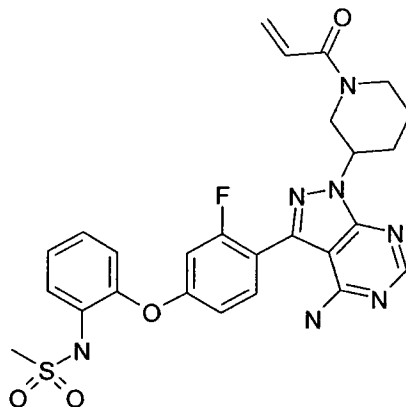
将化合物 1-[3-(4-氨基-3-碘-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-1-哌啶基]-2-丙烯-1-酮 (250 mg, 0.63 mmol, 1.0 eq.), 2-[2-氟-4-(3-氟苯氧基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷 (417 mg, 1.26 mmol, 2.0 eq.), 碳酸钠 (200 mg, 1.88 mmol, 3.0 eq.) 和四(三苯基磷)钯 (37 mg, 0.032 mmol, 0.05 eq.) 溶于 1,4-二氧六环/水 (3 mL, 5:1, v/v) 中。反应在微波照射下, 并在氮气保护下, 在 85 °C 反应 40 分钟。反应液用水 (10 mL) 稀释, 然后用乙酸乙酯 (10 mL) 萃取三次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干, 得到的粗品采用薄层层析分离纯化 (展开剂: 乙酸乙酯) 得到目标化合物 (25 mg, 产率: 4.3%)。

光谱数据:

LC/MS (方法: UFLC): RT = 3.693 分钟; $m/z = 477.1 [M+H]^+$; 总的运行时间为 7 分钟。

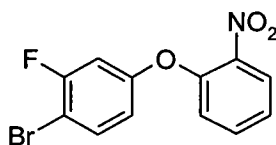
^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) 8.23 (s, 1H), 7.55-7.45 (m, 2H), 7.14-7.00 (m, 5H), 6.85-6.69 (m, 2H), 6.09-6.02 (m, 1H), 6.13-6.02 (m, 1H), 5.70-5.56 (m, 1H), 4.69-4.53 (m, 1.5H), 4.21-4.04 (m, 1.5H), 3.69-3.66 (m, 0.5H), 3.20-3.14 (m, 1H), 2.99-2.94 (m, 0.5H), 2.27-2.12 (m, 2H), 1.92-1.89 (m, 1H), 1.59-1.53 (m, 1H).

实施例 19



N-[2-[4-[1-(1-丙烯酰哌啶-3-基)-4-氨基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]-3-氟苯氧基]苯基]甲磺酰胺

步骤 A:

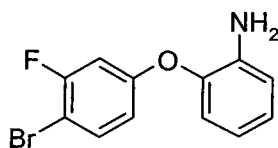


1-(3-氟-4-溴苯氧基)-2-硝基苯

操作步骤:

向化合物 3-氟-4-溴苯酚 (50 g, 261.78 mmol, 1.0 eq.) 的 DMF (500 mL) 溶液中加入 2-氟硝基苯 (44.33 g, 314.14 mmol, 1.2 eq.) 和碳酸钾 (72.36 g, 523.57 mmol, 2.0 eq.)。反应液在 110 °C 搅拌 14 小时, 冷却至室温后过滤, 滤饼用乙酸乙酯充分洗涤, 滤液浓缩旋干得到目标化合物 (81.7 g, 收率: 100%)。

步骤 B:



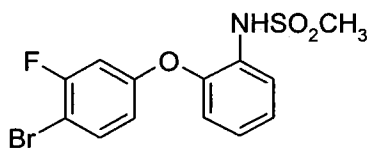
2-(3-氟-4-溴苯氧基)苯胺

操作步骤:

将化合物 1-(3-氟-4-溴苯氧基)-2-硝基苯 (40 g, 128.17 mmol, 1.0 eq.) 溶于乙醇 (500 mL) 中, 用氮气置换三次, 加入 5%Pt/C (4 g, 10%, w/w), 然后用氢气置换三次。反应液在氢气

(50 psi) 下, 室温搅拌 12 小时, 用硅藻土过滤, 滤液浓缩旋干得到目标化合物 (36 g, 收率: 99%)。

步骤 C:

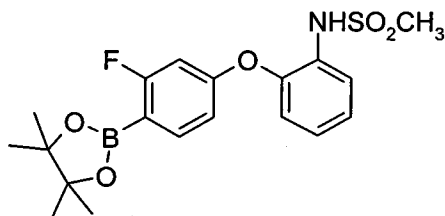


N-[2-(3-氟-4-溴苯氧基)苯基]甲基磺酰胺

操作步骤:

在 0 °C 下向 2-(3-氟-4-溴苯氧基)苯胺 (1.5 g, 5.32 mmol, 1.0 eq.) 的二氯甲烷 (25 mL) 溶液中依次滴加三乙胺 (1.35 g, 13.29 mmol, 2.5eq.) 和甲基磺酰氯 (1.22 g, 10.65 mmol, 1.0 eq.)。反应液在室温下搅拌 14 小时, 用水 (20 mL) 淬灭, 然后用二氯甲烷 (25 mL) 萃取两次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干, 得到的粗品采用硅胶柱层析分离纯化 (洗脱剂: 石油醚: 乙酸乙酯 = 3 : 1) 得到目标化合物 (1.0 g, 收率: 52%)。

步骤 D:

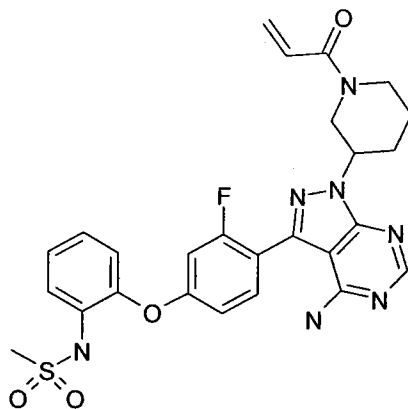


N-[2-[3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)
苯氧基]苯基]甲基磺酰胺

操作步骤:

将化合物 2-(4-溴-3-氟苯氧基)-1-(甲基磺酰胺基)苯 (1.0 g, 2.78 mmol, 1.0 eq.), 双联频哪醇硼酸酯 (0.85 g, 3.33 mmol, 1.2 eq.), 醋酸钾 (0.95 g, 9.72 mmol, 3.5 eq.) 和 [1,1'-双(二苯基磷)二茂铁]二氯化钯 (121 mg, 0.16 mmol, 0.06 eq.) 溶于 1,4-二氧六环 (10 mL) 中, 加热至 80 °C, 并在氮气保护下搅拌 12 小时。反应液用硅藻土过滤, 滤液旋干, 得到的粗品直接用于下一步反应 (1.13 g, 收率: 100%)。

步骤 E:



N-[2-[4-[1-(1-丙烯酰哌啶-3-基)-4-氨基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
-3-基]-3-氟苯氧基]苯基]甲磺酰胺

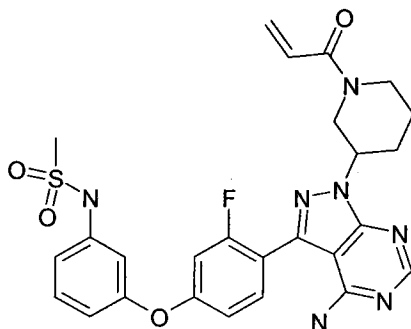
操作步骤:

将化合物 1-[3-(4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-1-哌啶基]-2-丙烯-1-酮 (100 mg, 0.251 mmol, 1.0 eq.), N-[2-[3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯氧基]苯基]甲基磺酰胺 (205 mg, 0.502 mmol, 2.0 eq.), 碳酸钠 (2N, 0.25 mL, 0.502 mmol, 2.0 eq.) 和四(三苯基磷)钯 (29 mg, 0.025 mmol, 0.1 eq.) 溶于 1,4-二氧六环 (2 mL) 中。反应在微波照射下, 并在氮气保护下, 在 85 °C 反应 40 分钟。反应液用水 (10 mL) 稀释, 然后用乙酸乙酯 (10 mL) 萃取三次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干, 得到的粗品采用高效液相色谱在 C18 反相柱上分离 (流动相: 乙腈/水/7% NH_4HCO_3 , 梯度洗脱 10% 至 100% (体积比)), 减压蒸除易挥发的组分后冻干得到目标化合物 (5 mg, 产率: 4%)。

光谱数据:

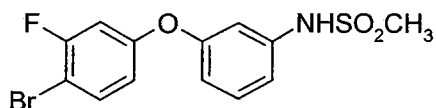
LC/MS (方法: UFLC): RT = 2.452 分钟; m/z = 552.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 总的运行时间为 7 分钟。

实施例 20



N-[3-[4-[1-(1-丙烯酰哌啶-3-基)-4-氨基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
-3-基]-3-氟苯氧基]苯基]甲磺酰胺

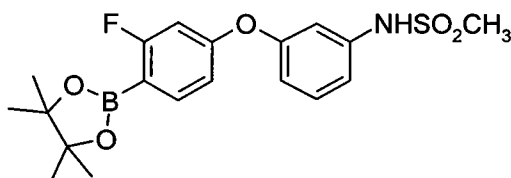
步骤 A:



N-[3-(3-氟-4-溴苯氧基)苯基]甲基磺酰胺

操作步骤:

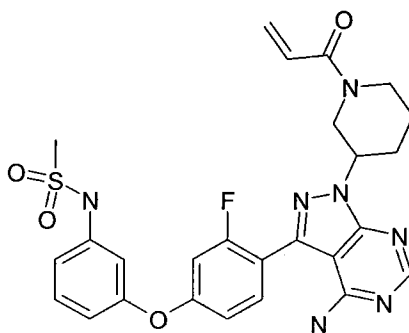
在 0 °C 下向 3-(3-氟-4-溴苯氧基)苯胺 (1.0 g, 3.54 mmol, 1.0 eq.) 的二氯甲烷 (25 mL) 溶液中依次滴加三乙胺 (2.02 g, 20 mmol, 6.0 eq.) 和甲基磺酰氯 (1.2 g, 10.6 mmol, 3.0 eq.)。反应液在室温下搅拌 14 小时, 用水 (20 mL) 淬灭, 然后用二氯甲烷 (25 mL) 萃取两次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干, 得到的粗品采用硅胶柱层析分离纯化 (洗脱剂: 石油醚: 乙酸乙酯 = 10:1) 得到目标化合物 (1.0 g, 收率: 78%)。

步骤 B:

N-[3-[3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯氧基]苯基]甲基磺酰胺

操作步骤:

将化合物 N-[3-(3-氟-4-溴苯氧基)苯基]甲基磺酰胺 (640 mg, 1.78 mmol, 1.0 eq.), 双联频哪醇硼酸酯 (496 mg, 1.95 mmol, 1.1 eq.), 醋酸钾 (523 mg, 5.33 mmol, 3.0 eq.) 和 [1,1'-双(二苯基磷)二茂铁]二氯化钯 (126 mg, 0.178 mmol, 0.1 eq.) 溶于 1,4-二氧六环 (10 mL) 中, 加热至 80 °C, 并在氮气保护下搅拌 12 小时。反应液用硅藻土过滤, 滤液旋干, 得到的粗品直接用于下一步反应 (0.8 g, 收率: 100%)。

步骤 C:

N-[3-[4-[1-(1-丙烯酰哌啶-3-基)-4-氨基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
-3-基]-3-氟苯氧基]苯基]甲磺酰胺

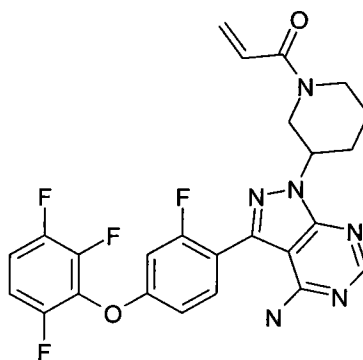
操作步骤:

将化合物 1-[3-(4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-1-哌啶基]-2-丙烯-1-酮 (60 mg, 0.150 mmol, 1.0 eq.), N-[3-[3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯氧基]苯基]甲基磺酰胺 (122 mg, 0.30 mmol, 2.0 eq.), 碳酸钠 (64 mg, 0.6 mmol, 4.0 eq.) 和四(三苯基磷)钼 (17 mg, 0.015 mmol, 0.1 eq.) 溶于 1,4-二氧六环 (6 mL, 1:1, v/v) 中。反应在微波照射下, 并在氮气保护下, 在 85 °C 反应 40 分钟。反应液用水 (10 mL) 稀释, 然后用乙酸乙酯 (10 mL) 萃取三次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干, 得到的粗品采用高效液相色谱在 C18 反相柱上分离 (流动相: 乙腈/水/0.5% HCl, 梯度洗脱 10% 至 100% (体积比)), 减压蒸除易挥发的组分后冻干得到目标化合物盐酸盐 (16 mg, 产率: 22%)。

光谱数据:

LC/MS (方法: UFLC): RT = 0.775 分钟; m/z = 552.1 [M+H]⁺; 总的运行时间为 1.5 分钟。

实施例 21



1-[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,6-三氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
-1-基]-1-哌啶基]-2-丙烯-1-酮

操作步骤:

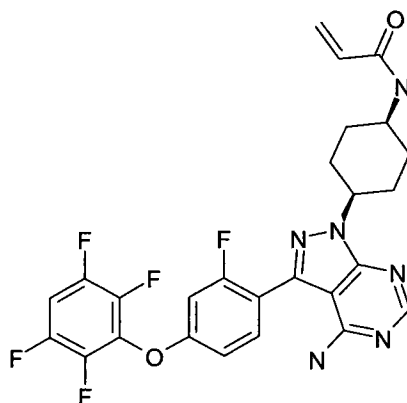
向化合物 1-[3-[4-氨基-3-(2-氟-4-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]-2-丙烯-1-酮 (50 mg, 0.13 mmol, 1.0 eq.) 的 DMF (5 mL) 溶液中, 加入 1,2,3,4-四氟苯 (20 mg, 0.13 mmol, 1.0 eq.) 和碳酸钾 (35 mg, 0.26 mmol, 2.0 eq.)。反应液加热至 100 °C 并搅拌 4 小时, 冷却至室温后用水 (10 mL) 稀释, 然后用乙酸乙酯 (10 mL) 萃取三次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干, 得到的粗品采用高效液相色谱在 C18 反相柱上分离 (流动

相：乙腈/水/，梯度洗脱 10%至 100%（体积比），减压蒸除易挥发的组分后冻干得到目标化合物（10 mg, 产率：15%）。

光谱数据：

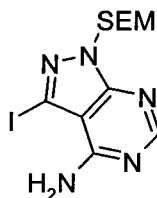
LC/MS (方法: UFLC): RT = 2.993 分钟; $m/z = 513.2 [M+H]^+$; 总的运行时间为 7 分钟。

实施例 22



N-[(1s,4s)-4-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]环己基]丙烯酰胺

步骤 A:

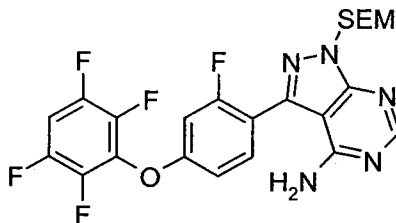


3-碘-1-[[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑并[3,4-d]-嘧啶-4-胺

操作步骤:

在 0 °C 下向 3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]-嘧啶-4-胺（60 g, 230 mmol, 1.0 eq.）的 DMF（1.24 L）和（180 mL）溶液中加入 NaH（13.8 g, 345 mmol, 1.5 eq.）。反应液在 0 °C 搅拌 30 分钟，然后加入 SEMCl（42 g, 253 mmol, 1.1 eq.）。反应液在室温搅拌过夜，倾入冰水（500 mL）中，用乙酸乙酯（500 mL）萃取三次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥，浓缩旋干，得到的粗品用硅胶柱层析分离纯化（洗脱剂：乙酸乙酯：石油醚 = 10:1~1:1）得到目标化合物（10 g, 收率：44%）。

步骤 B:

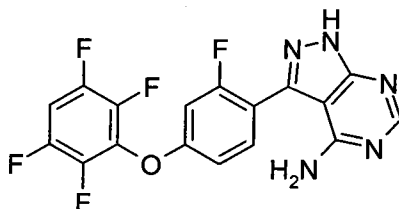


3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1-[[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基]
-1H-吡唑并[3,4-d]-嘧啶-4-胺

操作步骤:

将化合物 3-碘-1-[[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑并[3,4-d]-嘧啶-4-胺 (40 g, 102 mmol, 1.0 eq.) , 2-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷 (50 g, 129 mmol, 1.3 eq.) , 磷酸钾 (40 g, 189 mmol, 1.8 eq.) 和 Pd-118 (3.0 g, 5.0 mmol, 0.05 eq.) 溶于 1,4-二氧六环/水 (1400 mL, 5:1, v/v) 中。反应在氮气保护下, 在 60 °C 搅拌 12 小时。冷却至室温后用硅藻土过滤, 滤液用乙酸乙酯 (500 mL) 萃取四次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干, 得到的粗品用硅胶柱层析分离纯化 (洗脱剂: 乙酸乙酯: 石油醚 = 10:1~1:1) 得到目标化合物 (25 g, 收率: 46%)。

步骤 C:

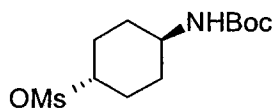


3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

操作步骤:

化合物 3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1-[[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑并[3,4-d]-嘧啶-4-胺 (25 g, 48 mmol, 1.0 eq.) 溶于乙酸乙酯 (50 mL) 中, 在 0 °C 加入 HCl/EtOAc (4 M, 200 mL) 。反应液在 60 °C 搅拌 14 小时, 然后减压蒸馏除去溶剂。向剩余物中加水 (100 mL) 和饱和 NaHCO₃ (100 mL), 用乙酸乙酯 (300 mL) 萃取三次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干得到目标产物 (13 g, 收率: 69%)。

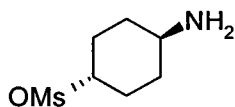
步骤 D:



(1r,4r)-4-(叔丁氧羰基氨基)环己基甲基磺酸酯

操作步骤:

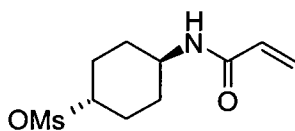
在 0 °C 下向(1r,4r)-4-羟基环己基氨基甲酸叔丁酯 (5.08 g, 23.6 mmol, 1.0 eq.) 的二氯甲烷 (50 mL) 溶液中依次滴加三乙胺 (7.16 g, 70.7 mmol, 3.0 eq.) 和甲基磺酰氯 (5.4 g, 45 mmol, 2.05 eq.)。反应液在室温下搅拌 14 小时, 用水 (60 mL) 淬灭, 然后用二氯甲烷 (50 mL) 萃取两次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干得到目标化合物 (6 g, 收率: 87%)。

步骤 E:

(1r,4r)-4-氨基环己基甲基磺酸酯

操作步骤:

将化合物(1r,4r)-4-(叔丁氧羰基氨基)环己基甲基磺酸酯 (4.0 g, 13.63 mmol) 溶于乙酸乙酯 (40 mL) 中, 加入 HCl/EtOAc (4 M, 10 mL)。反应液在室温下搅拌 1 小时, 然后减压蒸馏除去溶剂得到目标产物的盐酸盐 (3.2 g, 收率: 100%)。

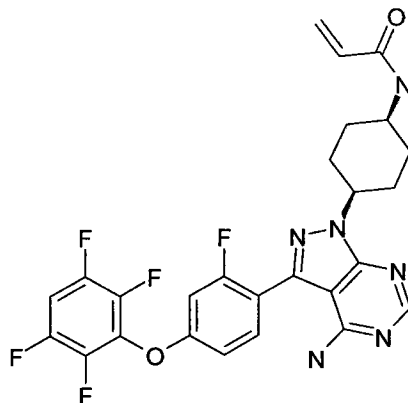
步骤 F:

(1r,4r)-4-(丙烯酰胺基)环己基甲基磺酸酯

操作步骤:

在 0 °C 下向(1r,4r)-4-氨基环己基甲基磺酸酯 (780 mg, 3.4 mmol, 1.0 eq.) 的二氯甲烷 (15 mL) 溶液中依次滴加三乙胺 (1.03 g, 10.19 mmol, 3.0 eq.) 和丙烯酰氯 (307 mg, 3.4 mmol, 1.0 eq.)。反应液在 0 °C 搅拌 1 小时, 用饱和碳酸氢钠溶液 (10 mL) 淬灭, 水相用二氯甲烷 (5 mL) 萃取两次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干, 得到目标化合物 (780 mg, 收率: 93%)。

步骤 G:



N-[(1s,4s)-4-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]环己基]丙烯酰胺

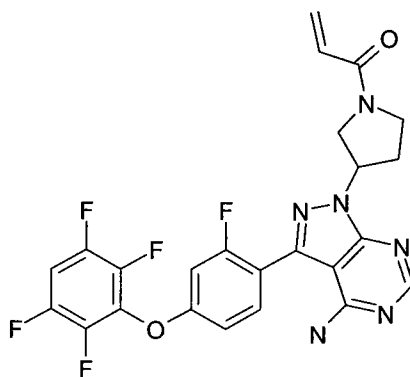
操作步骤:

向化合物 3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (60 mg, 0.152 mmol, 1.0 eq.) 的 DMF (2 mL) 溶液中加入(1r,4r)-4-(丙烯酰胺基)环己基甲基磺酸酯 (49 mg, 0.198 mmol, 1.3 eq.) 和碳酸铯 (130.5 mg, 0.305 mmol, 2.0 eq.) 反应 90°C 搅拌 4 小时。反应液用水 (10 mL) 稀释, 然后用乙酸乙酯 (10 mL) 萃取三次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干, 得到的粗品采用高效液相色谱在 C18 反相柱上分离 (流动相: 乙腈/水/0.5% HCl, 梯度洗脱 10% 至 100% (体积比)), 减压蒸除易挥发的组分后冻干得到目标化合物盐酸盐 (2 mg, 产率: 2%)。

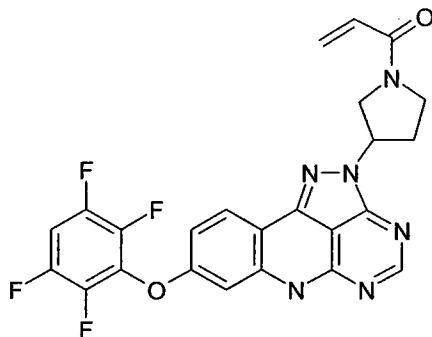
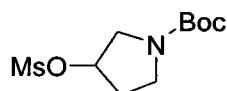
光谱数据:

LC/MS (方法: UFLC): RT = 0.816 分钟; $m/z = 544.9 [M+H]^+$; 总的运行时间为 1.5 分钟。

实施例 23 和 24



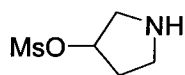
1-[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-吡咯烷基]-2-丙烯-1-酮

**步骤 A:**

3-(甲基磺酰氧基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

操作步骤:

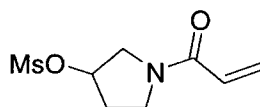
在 0 °C 下向 3-羟基吡咯烷甲酸叔丁酯 (3.0 g, 16 mmol, 1.0 eq.) 的二氯甲烷 (50 mL) 溶液中依次滴加三乙胺 (4.8 g, 48 mmol, 3.0 eq.) 和甲基磺酰氯 (3.7 g, 32 mmol, 2.0 eq.)。反应液在室温下搅拌 2 小时, 用水 (60 mL) 淬灭, 然后用二氯甲烷 (50 mL) 萃取两次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干得到目标化合物 (4.0 g, 收率: 95%)。

步骤 B:

吡咯烷-3-基甲基磺酸酯

操作步骤:

将化合物 3-(甲基磺酰氧基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (4.0 g, 15 mmol) 溶于乙酸乙酯 (40 mL) 中, 加入 HCl/EtOAc (4 M, 10 mL)。反应液在室温下搅拌 1 小时, 然后减压蒸馏除去溶剂得到目标产物的盐酸盐 (2.5 g, 收率: 100%)。

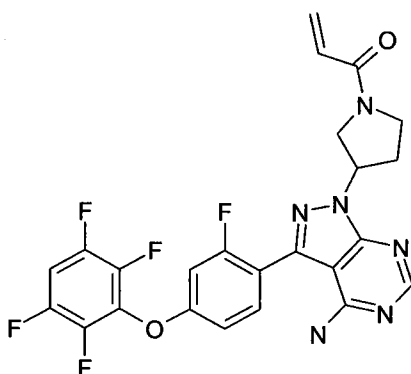
步骤 C:

1-丙烯酰基吡咯烷-3-基甲基磺酸酯

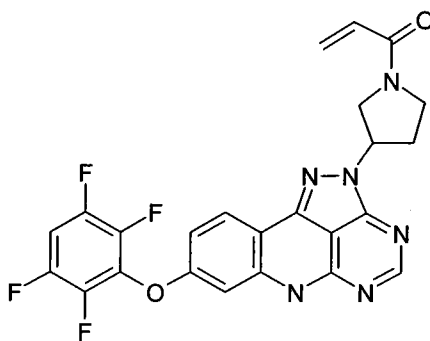
操作步骤:

在 0 °C 下向吡咯烷-3-基甲基磺酸酯 (2.5 g, 15 mmol, 1.0 eq.) 的二氯甲烷 (30 mL) 溶液中依次滴加三乙胺 (4.5 g, 45 mmol, 3.0 eq.) 和丙烯酰氯 (1.01 g, 12 mmol, 0.8 eq.)。反应液在 0 °C 搅拌 1 小时, 用饱和碳酸氢钠溶液 (10 mL) 淬灭, 水相用二氯甲烷 (5 mL) 萃取两次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干, 得到目标化合物 (2.5 g, 收率: 83%)。

步骤 D:



1-[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-吡咯烷基]-2-丙烯-1-酮



操作步骤:

向化合物 3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (60 mg, 0.152 mmol, 1.0 eq.) 的 DMF (2 mL) 溶液中加入 1-丙烯酰基吡咯烷-3-基甲基磺酸酯 (62 mg, 0.306 mmol, 2.0 eq.) 和碳酸铯 (149 mg, 0.459 mmol, 3.0 eq.) 反应 90 °C 搅拌 4 小时。反应液用水 (10 mL) 稀释, 然后用乙酸乙酯 (10 mL) 萃取三次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干, 得到的粗品采用高效液相色谱在 C18 反相柱上分离 (流动相: 乙腈/水, 梯度洗脱 10% 至 100% (体积比)), 减压蒸除易挥发的组分后冻干得到实施例 23 (18 mg, 产率: 11%) 和实施例 24 (3.5 mg, 产率: 2%)。

光谱数据:

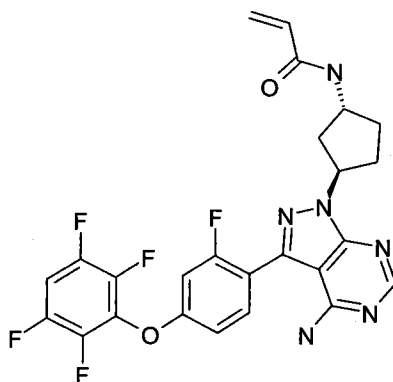
实施例23:

LC/MS (方法: UFLC): RT = 2.780 分钟; $m/z = 517.1 [M+H]^+$; 总的运行时间为 7 分钟。

^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) 8.35 (s, 1H), 7.55-7.48 (m, 1H), 7.10-7.03 (m, 1H), 6.93-6.88 (m, 2H), 6.43-6.39 (m, 1H), 5.73-5.57 (m, 2H), 5.47-5.43 (m, 1H), 4.15-3.96 (m, 3H), 3.82-3.73 (m, 1H), 2.70-2.42 (m, 2H).

实施例24:

LC/MS (方法: UFLC): RT = 0.813 分钟; $m/z = 497.0 [M+H]^+$; 总的运行时间为 1.5 分钟。

实施例 25

N-[(1r,3r)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]环戊基]丙烯酸酰胺

操作步骤:

将化合物 N-[(1r,3r)-3-(4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环戊基]丙烯酸酰胺 (70 mg, 0.17 mmol, 1.0 eq.), 2-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷 (135 mg, 0.35 mmol, 2.0 eq.), 碳酸钠 (56 mg, 0.52 mmol, 3.0 eq.) 和四(三苯基膦)钯 (20 mg, 0.0175 mmol, 0.1 eq.) 溶于 1,4-二氧六环 (10 mL, 1:1, v/v) 中。反应在微波照射下, 并在氮气保护下, 在 85 °C 反应 40 分钟。反应液用水 (10 mL) 稀释, 然后用乙酸乙酯 (10 mL) 萃取三次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干, 得到的粗品采用高效液相色谱在 C18 反相柱上分离 (流动相: 乙腈/水/0.5% HCl, 梯度洗脱 10% 至 100% (体积比)), 减压蒸除易挥发的组分后冻干得到目标化合物盐酸盐 (4 mg, 产率: 4%)。

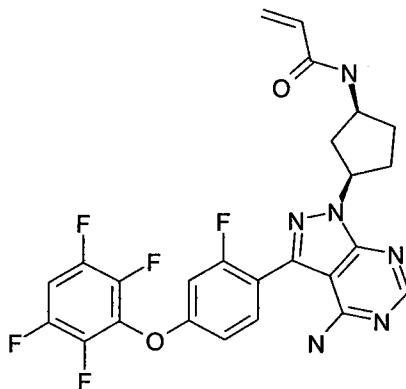
光谱数据:

LC/MS (方法: UFLC): RT = 3.935 分钟; $m/z = 531.1 [M+H]^+$; 总的运行时间为 7 分钟。

^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) 8.33 (s, 1H), 8.30 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.99-7.90 (m, 1H), 7.60 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.30 (dd, $J = 2.4, 10.8$ Hz, 1H), 7.14 (dd, $J = 2.8, 8.4$ Hz, 1H), 6.21-6.17 (m, 1H),

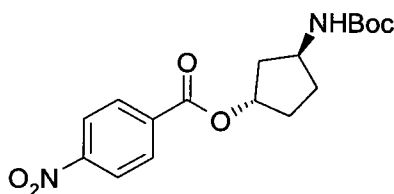
6.08-6.04 (m, 1H), 5.58-5.55 (m, 1H), 5.49-5.41 (m, 1H), 4.47-4.42 (m, 1H), 2.34-2.25 (m, 3.5H), 2.04-1.96 (m, 1.5H), 1.62-1.59 (m, 1H).

实施例 26



N-[(1s,3r)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]环戊基]丙烯酰胺

步骤 A:

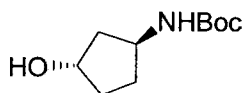


(1s,3s)-3-(叔丁氧羰基氨基)环戊基-4-硝基苯甲酸酯

操作步骤:

将化合物(1s,3r)-3-羟基环戊基氨基甲酸叔丁酯 (2.25 g, 11.2 mmol, 1.0 eq.) , 4-硝基苯甲酸 (4.67 g, 28.0 mmol, 2.5 eq.) 和三苯基膦 (4.4 g, 16.8 mmol, 1.5 eq.) 溶于甲苯 (50 mL) 和四氢呋喃 (12 mL) 中, 然后加入偶氮二甲酸二乙酯 (3.0 g, 16.8 mmol, 1.5 eq.) 反应在氮气保护下室温搅拌 12 小时。减压蒸除溶剂, 向反应瓶中加入二氯甲烷 (500 mL), 并搅拌 30 分钟, 然后过滤。将滤液浓缩旋干, 所得粗品用硅胶柱层析纯化分离 (洗脱剂: 石油醚: 乙酸乙酯 = 10:1~1:1) 得到目标化合物 (0.6 g, 收率: 15%)。

步骤 B:

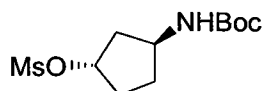


(1s,3s)-3-羟基环戊基氨基甲酸叔丁酯

操作步骤:

将化合物(1s,3s)-3-(叔丁氧羰基氨基)环戊基-4-硝基苯甲酸酯 (300 mg, 0.86 mmol)溶于甲醇 (5 mL) 中, 然后向其中加入碳酸钾 (177 mg, 1.28 mmol, 1.5 eq.)。反应液室温下搅拌 2 小时, 用水 (10 mL) 稀释, 然后用二氯甲烷 (10 mL) 萃取三次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干得到目标化合物 (180 mg, 收率: 90%)。

步骤 C:

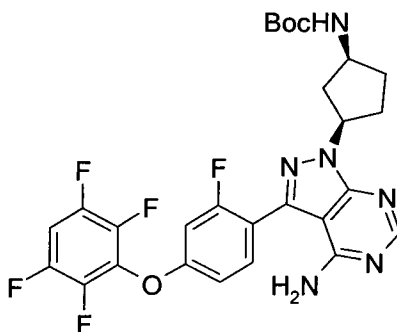


(1s,3s)-3-(叔丁氧羰基氨基)环戊基甲基磺酸酯

操作步骤:

在 0 °C 下向(1s,3s)-3-羟基环戊基氨基甲酸叔丁酯 (180 mg, 0.895 mmol, 1.0 eq.) 的二氯甲烷 (3 mL) 溶液中依次滴加三乙胺 (180 mg, 1.79 mmol, 2.0 eq.) 和甲基磺酰氯 (204 mg, 1.79 mmol, 2.0 eq.)。反应液在 0 °C 搅拌 1 小时, 用水 (5 mL) 淬灭, 分液, 水相用二氯甲烷 (5 mL) 萃取两次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干得到目标化合物 (200 mg, 收率: 80%)。

步骤 D:



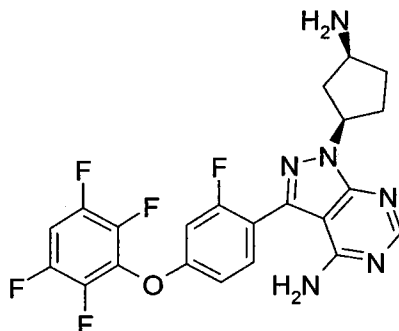
(1s,3r)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]环戊基氨基甲酸叔丁酯

操作步骤:

向化合物(1s,3s)-3-(叔丁氧羰基氨基)环戊基甲基磺酸酯 (56 mg, 0.202 mmol, 2.0 eq.) 的 DMF (1 mL) 溶液中加入碳酸铯 (66 mg, 0.202 mmol, 2.0 eq.) 和化合物 3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (40 mg, 0.101 mmol, 1.0 eq.)。反应液在 85 °C

搅拌 12 小时, 冷却至室温后过滤。滤液浓缩旋干, 所得粗品用硅胶柱层析分离纯化 (洗脱剂: 石油醚: 乙酸乙酯 = 1:1) 得到目标化合物 (9 mg, 收率: 15%)。

步骤 E:

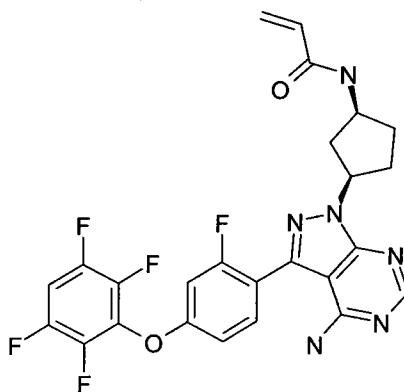


1-[(1r,3s)-3-氨基环戊基]-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]
-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

操作步骤:

在 0 °C 下向(1s,3r)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]环戊基氨基甲酸叔丁酯 (9 mg, 0.015 mmol) 的乙酸乙酯 (1 mL) 溶液中加入 HCl/EA (1.0 mL, 4 mol/L)。反应液在室温下搅拌 1 小时, 浓缩旋干得到目标化合物的盐酸盐 (8 mg, 收率: 100%)。

步骤 F:



N-[(1s,3r)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
-1-基]环戊基]丙烯酰胺

操作步骤:

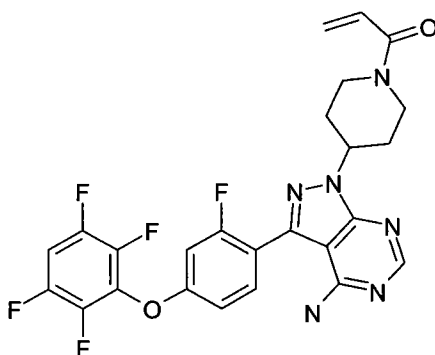
在 0 °C 下向 1-[(1r,3s)-3-氨基环戊基]-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (8 mg, 0.015 mmol, 1.0 eq.) 的二氯甲烷 (1 mL) 溶液中依次滴加三乙胺 (3.0 mg,

0.03 mmol, 2.0 eq.) 和丙烯酰氯 (1.5 mg, 0.017 mmol, 1.1 eq.)。反应液在 0 °C 搅拌 1 小时, 用水 (5 mL) 淬灭, 然后用二氯甲烷 (5 mL) 萃取三次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干, 得到的粗品采用高效液相色谱在 C18 反相柱上分离 (流动相: 乙腈/水/0.5% HCl, 梯度洗脱 10% 至 100% (体积比)), 减压蒸除易挥发的组分后冻干得到目标化合物盐酸盐 (1.0 mg, 收率: 12%)。

光谱数据:

LC/MS (方法: UFLC): RT = 2.424 分钟; m/z = 531.2 [M+H]⁺; 总的运行时间为 3 分钟。

实施例 27



1-[4-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]-2-丙烯-1-酮

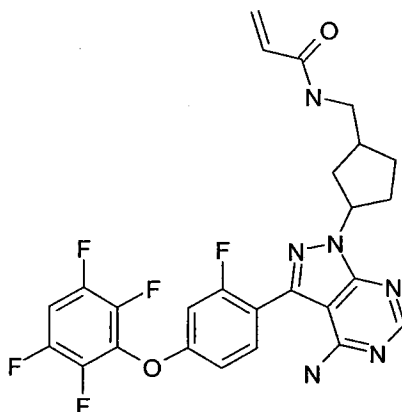
操作步骤:

向化合物 3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (60 mg, 0.152 mmol, 1.0 eq.) 的 DMF (1 mL) 溶液中加入碳酸钾 (42 mg, 0.304 mmol, 2.0 eq.) 和化合物 1-丙烯酰基哌啶-4-基甲磺酸酯 (71 mg, 0.304 mmol, 2.0 eq.)。反应液在 85 °C 搅拌 3 小时, 冷却至室温后过滤。滤液浓缩旋干, 得到的粗品采用高效液相色谱在 C18 反相柱上分离 (流动相: 乙腈/水/0.5% HCl, 梯度洗脱 10% 至 100% (体积比)), 减压蒸除易挥发的组分后冻干得到目标化合物盐酸盐 (1.1 mg, 收率: 1.3%)。

光谱数据:

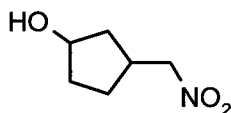
LC/MS (方法: UFLC): RT = 2.834 分钟; m/z = 531.1 [M+H]⁺; 总的运行时间为 7 分钟。

实施例 28



N-[[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
-1-基]环戊基]甲基]丙烯酰胺

步骤 A:

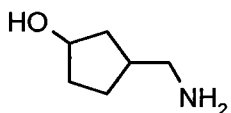


3-(硝基甲基)环戊醇

操作步骤:

在 0 °C 下向 3-(硝基甲基)环戊酮 (2.0 g, 14.0 mmol, 1.0 eq.) 的甲醇 (20 mL) 溶液中加入 NaBH₄ (1.06 g, 27.94 mmol, 2.0eq.)。反应液在 0 °C 搅拌 2 小时, 用水 (2 mL) 淬灭, 浓缩旋干得到目标化合物 (2.0 g, 收率: 98%)。

步骤 B:

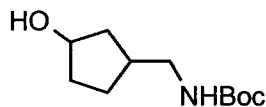


(氨基甲基)环戊醇

操作步骤:

在氮气保护下向 3-(硝基甲基)环戊醇 (2.0 g, 13.8 mmol, 1.0 eq.) 的乙醇 (30 mL) 溶液中加入雷尼镍 (200 mg, 10%)。反应体系用氢气置换三次, 在 50 °C 并在氢气 (50 psi) 下搅拌 12 小时。反应液冷却至室温后用硅藻土过滤, 滤液浓缩旋干得到目标化合物 (1.5 g, 收率: 94%)。

步骤 C:

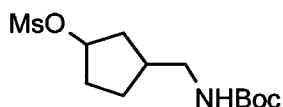


(3-羟基环戊基)甲基氨基甲酸叔丁酯

操作步骤:

向 3-(氨基甲基)环戊醇 (1.5 g, 13.0 mmol, 1.0 eq.) 的二氯甲烷 (20 mL) 溶液中加入 $(\text{Boc})_2\text{O}$ (3.1 g, 14.33 mmol, 1.1 eq.) 和三乙胺 (3.95 g, 39.07 mmol, 3.0 eq.)。反应液在 20 °C 搅拌 12 小时, 浓缩旋干得到的粗品用硅胶柱层析分离纯化 (洗脱剂: 石油醚: 乙酸乙酯 = 1:0~7:3) 得到目标化合物 (0.7 g, 收率: 25%)。

步骤 D:

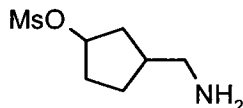


3-[(叔丁氧基羰基氨基)甲基]环戊基甲磺酸酯

操作步骤:

在 0 °C 下向 (3-羟基环戊基)甲基氨基甲酸叔丁酯 (0.7 g, 3.25 mmol, 1.0 eq.) 的二氯甲烷 (25 mL) 溶液中依次滴加三乙胺 (0.98 g, 9.75 mmol, 3.0 eq.) 和甲基磺酰氯 (0.74 g, 6.5 mmol, 2.0 eq.)。反应液在 20 °C 搅拌 14 小时, 加入饱和 NaHCO_3 (20 mL), 然后用二氯甲烷 (20 mL) 萃取三次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干得到目标化合物 (0.76 g, 收率: 80%)。

步骤 E:

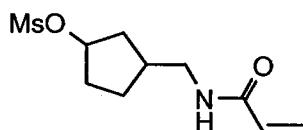


3-(氨基甲基)环戊基甲磺酸酯

操作步骤:

在 0 °C 下向 3-[(叔丁氧基羰基氨基)甲基]环戊基甲磺酸酯 (760 mg, 2.59 mmol) 的二氯甲烷 (20 mL) 溶液中加入 HCl/EA (10 mL, 4 mol/L)。反应液在室温下搅拌 1 小时, 浓缩旋干得到目标化合物的盐酸盐 (590 mg, 收率: 100%)。

步骤 F:

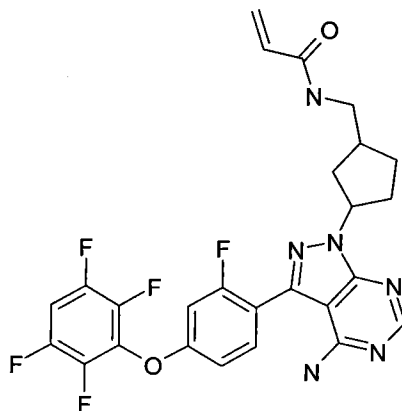


(丙烯酰胺甲基)环戊基甲磺酸酯

操作步骤:

在 0 °C 下向 3-(氨基甲基)环戊基甲磺酸酯 (590 mg, 2.6 mmol, 1.0 eq.) 的二氯甲烷 (15 mL) 溶液中依次滴加三乙胺 (530 mg, 5.3 mmol, 2.0 eq.) 和丙烯酰氯 (280 mg, 3.2 mmol, 1.2 eq.)。反应液在 0 °C 搅拌 2 小时, 用饱和碳酸氢钠溶液 (10 mL) 淬灭, 水相用二氯甲烷 (10 mL) 萃取两次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干得到目标化合物 (400 mg, 收率: 60%)。

步骤 G:



N-[[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基]-1-基]环戊基]甲基]丙烯酰胺

操作步骤:

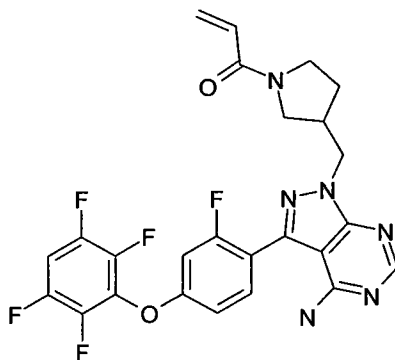
向化合物 3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (70 mg, 0.178 mmol, 1.0 eq.) 的 DMF (1 mL) 溶液中加入碳酸钾 (98 mg, 0.712 mmol, 4.0 eq.) 和化合物 3-(丙烯酰胺甲基)环戊基甲磺酸酯 (131 mg, 0.534 mmol, 3.0 eq.)。反应液在 90 °C 搅拌 12 小

时，冷却至室温后过滤。滤液浓缩旋干，得到的粗品采用高效液相色谱在 C18 反相柱上分离（流动相：乙腈/水/0.5% HCl，梯度洗脱 10% 至 100%（体积比）），减压蒸除易挥发的组分后冻干得到目标化合物盐酸盐（1.6 mg，收率：0.6%）。

光谱数据：

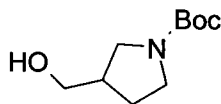
LC/MS (方法: UFLC): RT = 2.920 分钟; m/z = 545.1 [M+H]⁺; 总的运行时间为 7 分钟。

实施例 29



1-[3-[[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]甲基]-1-吡咯烷基]-2-丙烯-1-酮

步骤 A:

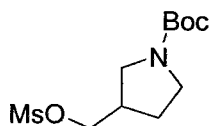


3-(羟甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

操作步骤:

在 0 °C 下向化合物 1-(叔丁氧羰基)吡咯烷-3-羧酸（6.45 g, 30 mmol, 1.0 eq.）的四氢呋喃（30 mL）溶液中滴加 BH₃（1 M, 90 mL, 90 mmol, 3.0 eq.）。滴加完成后，反应液自然升值室温，然后加热至 45 °C 搅拌 2 小时。在 0 °C 下用 HCl（3N, 5 mL）淬灭，用水（100 mL）稀释，然后用乙酸乙酯（200 mL）萃取两次。合并的有机相用饱和 NaHCO₃（100 mL）洗一次，无水硫酸钠干燥，浓缩旋干得到目标化合物（4.0 g，收率：67%）。

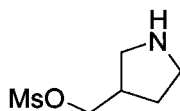
步骤 B:



3-[(甲基磺酰氧基)甲基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

操作步骤:

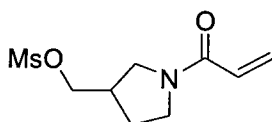
在 0 °C 下向 3-(羟甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (2.0 g, 10.0 mmol, 1.0 eq.) 的二氯甲烷 (20 mL) 溶液中依次滴加三乙胺 (3.02 g, 30.0 mmol, 3.0 eq.) 和甲基磺酰氯 (2.28 g, 20 mmol, 2.0 eq.)。反应液在 0 °C 搅拌 1 小时, 用水 (20 mL) 淬灭, 分液, 水相用二氯甲烷 (10 mL) 萃取两次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干得到目标化合物 (2.5 g, 收率: 90%)。

步骤 C:

吡咯烷-3-基甲基甲磺酸酯

操作步骤:

在 0 °C 下向 3-[(甲基磺酰氧基)甲基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (2.5 g, 8.9 mmol) 的乙酸乙酯 (40 mL) 溶液中加入 HCl/EA (10 mL, 4 mol/L)。反应液在室温下搅拌 1 小时, 浓缩旋干得到目标化合物的盐酸盐 (1.9 g, 收率: 100%)。

步骤 D:

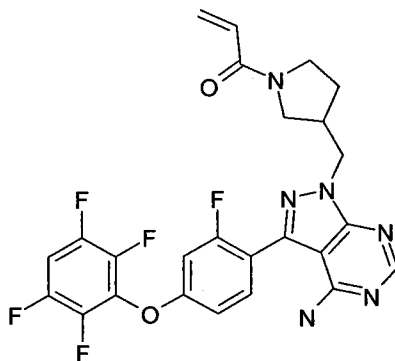
(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)甲基甲磺酸酯

操作步骤:

在 0 °C 下向吡咯烷-3-基甲基甲磺酸酯 (1.9 g, 8.9 mmol, 1.0 eq.) 的二氯甲烷 (30 mL) 溶液中依次滴加三乙胺 (2.7 g, 26.7 mmol, 3.0 eq.) 和丙烯酰氯 (0.97 g, 10.7 mmol, 1.1 eq.)。反应液在 0 °C 搅拌 1 小时, 用饱和碳酸氢钠 (10 mL) 淬灭, 分液, 水相用二氯甲烷 (10

mL) 萃取三次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干得到目标化合物 (1.5 g, 收率: 65%)。

步骤 E:



1-[3-[[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]甲基]-1-吡咯烷基]-2-丙烯-1-酮

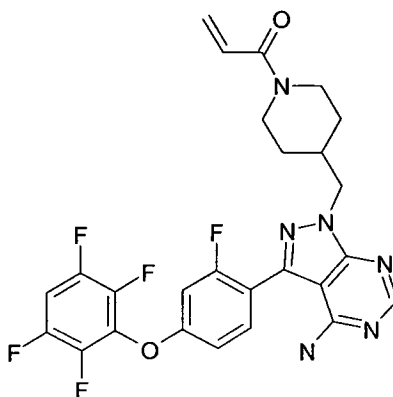
操作步骤:

向化合物 DEV-007-032-I5 (46 mg, 0.198 mmol, 1.3 eq.) 的 DMF (2 mL) 溶液中加入碳酸钾 (42 mg, 0.305 mmol, 2.0 eq.) 和化合物 3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (60 mg, 0.152 mmol, 1.0 eq.)。反应液在 90 °C 搅拌 4 小时, 冷却至室温后过滤。滤液浓缩旋干, 得到的粗品采用高效液相色谱在 C18 反相柱上分离 (流动相: 乙腈/水/0.5% HCl, 梯度洗脱 10% 至 100% (体积比)), 减压蒸除易挥发的组分后冻干得到目标化合物盐酸盐 (6 mg, 收率: 7%)。

光谱数据:

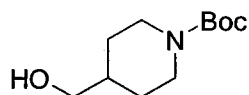
LC/MS (方法: UFLC): RT = 3.891 分钟; m/z = 531.2 [M+H]⁺; 总的运行时间为 7 分钟。

实施例 30



1-[4-[[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
-1-基]甲基]-1-哌啶基]-2-丙烯-1-酮

步骤 A:

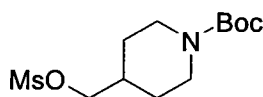


4-(羟基甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

操作步骤:

在 0 °C 下向 1-叔丁基-4-乙基哌啶-1,4-二甲酸酯 (5.0 g, 19.0 mmol, 1.0 eq.) 的四氢呋喃 (15 mL) 溶液中分批加入 LiAlH_4 (520 mg, 0.013 mmol, 0.7 eq.) 的四氢呋喃 (15 mL) 溶液。反应液在 0 °C 搅拌 2 小时, 用水 (1 mL) 淬灭反应, 然后加入 15% 的氢氧化钠 (1 mL) 溶液。所得溶液继续搅拌 10 分钟后加水 (1 mL), 用无水硫酸镁干燥 30 分钟, 然后用硅藻土过滤, 滤液浓缩旋干得到目标化合物 (4.0 g, 收率: 96%)。

步骤 B:

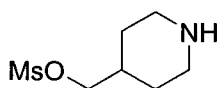


4-[(甲基磺酰氧基)甲基]哌啶-1-甲酸叔丁酯

操作步骤:

在 0 °C 下向 4-(羟基甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (4.0 g, 18.6 mmol, 1.0 eq.) 的二氯甲烷 (25 mL) 溶液中依次滴加三乙胺 (3.76 g, 37.2 mmol, 2.0 eq.) 和甲基磺酰氯 (3.19 g, 27.9 mmol, 1.5 eq.)。反应液在 20 °C 搅拌 14 小时, 加水 (20 mL) 淬灭反应, 然后用二氯甲烷 (50 mL) 萃取三次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干得到目标化合物 (4.5 g, 收率: 83%)。

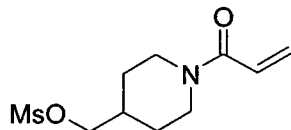
步骤 C:



哌啶-4-基甲基甲磺酸酯

操作步骤:

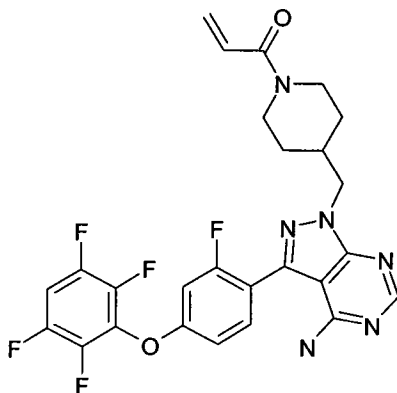
在 0 °C 下向 4-[(甲基磺酰氧基)甲基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (4.5 g, 13.5 mmol) 的二氯甲烷 (20 mL) 溶液中加入 HCl/EA (20 mL, 4 mol/L)。反应液在室温下搅拌 1 小时, 浓缩旋干得到目标化合物的盐酸盐 (3.5 g, 收率: 95%)。

步骤 D:

(1-丙烯酰基哌啶-4-基)甲基甲磺酸酯

操作步骤:

在 0 °C 下向哌啶-4-基甲基甲磺酸酯 (3.5 g, 15.2 mmol, 1.0 eq.) 的二氯甲烷 (15 mL) 溶液中依次滴加三乙胺 (4.63 g, 45.7 mmol, 3.0 eq.) 和丙烯酰氯 (1.38 g, 15.2 mmol, 1.0 eq.)。反应液在 0 °C 搅拌 2 小时, 用水 (60 mL) 淬灭, 水相用二氯甲烷 (100 mL) 萃取三次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干得到目标化合物 (2.5 g, 收率: 66%)。

步骤 E:

-[4-[[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
-1-基]甲基]-1-哌啶基]-2-丙烯-1-酮

操作步骤:

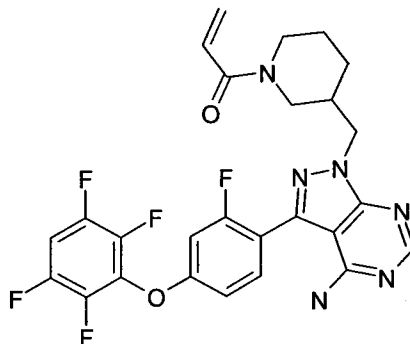
向化合物(1-丙烯酰基哌啶-4-基)甲基甲磺酸酯 (75 mg, 0.304 mmol, 2.0 eq.) 的 DMF (2 mL) 溶液中加入碳酸钾 (42 mg, 0.304 mmol, 2.0 eq.) 和化合物 3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (60 mg, 0.152 mmol, 1.0 eq.)。反应液在 80 °C 搅拌 3 小

时, 冷却至室温后过滤, 滤饼用乙酸乙酯洗涤。滤液浓缩旋干, 得到的粗品采用高效液相色谱在 C18 反相柱上分离 (流动相: 乙腈/水/0.5% HCl, 梯度洗脱 10% 至 100% (体积比)), 减压蒸除易挥发的组分后冻干得到目标化合物盐酸盐 (5 mg, 收率: 6%)。

光谱数据:

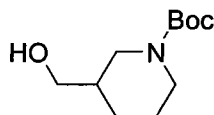
LC/MS (方法: UFLC): RT = 2.820 分钟; m/z = 545.1 [M+H]⁺; 总的运行时间为 7 分钟。

实施例 31



1-[3-[[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]甲基]-1-哌啶基]-2-丙烯-1-酮

步骤 A:

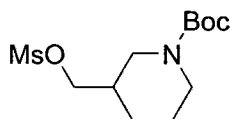


3-(羟甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

操作步骤:

在 0 °C 下向化合物 1-叔丁氧羰基哌啶-3-羧酸 (5.0 g, 21.8 mmol, 1.0 eq.) 的四氢呋喃 (30 mL) 溶液中加入 LiAlH₄ (580 mg, 15.3 mmol, 0.7 eq.)。反应液在 0 °C 搅拌 2 小时, 然后室温下搅拌 12 小时。在 0 °C 下用水 (1 mL) 淬灭, 然后加入 15% NaOH (1 mL), 室温下搅拌 10 分钟后加入水 (1 mL)。所得混合液用无水硫酸镁干燥, 然后用硅藻土过滤, 滤液浓缩旋干得到目标化合物 (3.9 g, 收率: 93%)。

步骤 B:

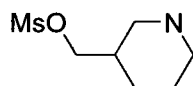


3-[(甲基磺酰氧基)甲基]哌啶-1-甲酸叔丁酯

操作步骤:

在 0 °C 下向 3-(羟甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (2.0 g, 9.3 mmol, 1.0 eq.) 的二氯甲烷 (20 mL) 溶液中依次滴加三乙胺 (1.9 g, 18.6 mmol, 2.0 eq.) 和甲基磺酰氯 (2.12 g, 18.6 mmol, 2.0 eq.)。反应液在 0 °C 搅拌 1 小时, 用水 (20 mL) 淬灭, 分液, 水相用二氯甲烷 (10 mL) 萃取两次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干得到目标化合物 (2.5 g, 收率: 92%)。

步骤 C:

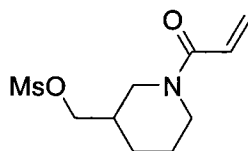


哌啶-3-基甲基甲磺酸酯

操作步骤:

在 0 °C 下向 3-[(甲基磺酰氧基)甲基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (2.5 g, 8.5 mmol) 的乙酸乙酯 (40 mL) 溶液中加入 HCl/EA (10 mL, 4 mol/L)。反应液在室温下搅拌 1 小时, 浓缩旋干得到目标化合物的盐酸盐 (1.93 g, 收率: 98%)。

步骤 D:

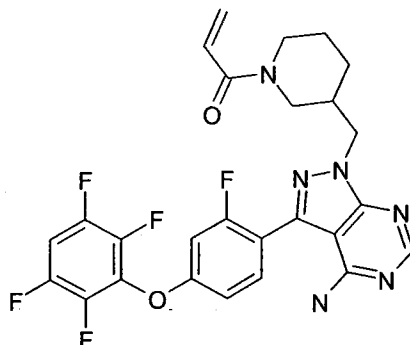


(1-丙烯酰基哌啶-3-基)甲基甲磺酸酯

操作步骤:

在 0 °C 下向哌啶-3-基甲基甲磺酸酯 (1.93 g, 8.3 mmol, 1.0 eq.) 的二氯甲烷 (30 mL) 溶液中依次滴加三乙胺 (1.67 g, 16.6 mmol, 2.0 eq.) 和丙烯酰氯 (0.82 g, 9.1 mmol, 1.1 eq.)。反应液在 0 °C 搅拌 1 小时, 用饱和碳酸氢钠 (10 mL) 淬灭, 分液, 水相用二氯甲烷 (10 mL) 萃取三次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干得到目标化合物 (1.5 g, 收率: 71%)。

步骤 E:



1-[3-[[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
-1-基]甲基]-1-哌啶基]-2-丙烯-1-酮

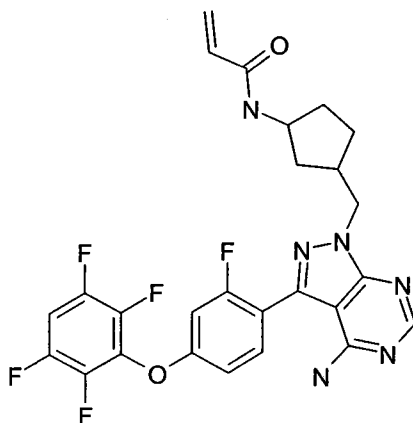
操作步骤:

向化合物(1-丙烯酰基哌啶-3-基)甲基甲磺酸酯 (75 mg, 0.304 mmol, 2.0 eq.) 的 DMF (2 mL) 溶液中加入碳酸铯 (99 mg, 0.304 mmol, 2.0 eq.) 和化合物 3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (60 mg, 0.152 mmol, 1.0 eq.)。反应液在 80 °C 搅拌 12 小时, 冷却至室温后过滤, 滤饼用乙酸乙酯洗涤。滤液浓缩旋干, 得到的粗品采用高效液相色谱在 C18 反相柱上分离 (流动相: 乙腈/水, 梯度洗脱 10%至 100% (体积比)), 减压蒸除易挥发的组分后冻干得到目标化合物 (2 mg, 收率: 2%)。

光谱数据:

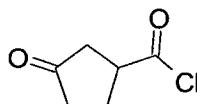
LC/MS (方法: UFLC): RT = 2.947 分钟; $m/z = 545.1 [M+H]^+$; 总的运行时间为 7 分钟。

实施例 32

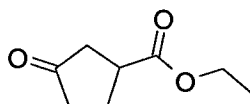


N-[3-[[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
-1-基]甲基]环戊基]丙烯酰胺

步骤 A:

**操作步骤:**

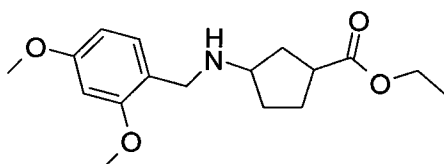
在 0 °C 下向化合物 3-氧代-1-环戊烷羧酸 (1.28 g, 10 mmol, 1.0 eq.) 的二氯甲烷 (30 mL) 溶液中滴加 DMF (3 滴) 和草酰氯 (3.8 g, 30 mmol, 3.0 eq.)。反应液在室温下搅拌 2 小时, 浓缩旋干得到目标化合物 (1.2 g, 收率: 82%)。

步骤 B:

3-氧代环戊烷甲酸乙酯

操作步骤:

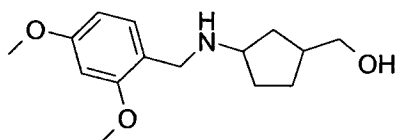
在 0 °C 下向 3-氧代环戊烷甲酰氯 (1.28 g, 8.2 mmol, 1.0 eq.) 的二氯甲烷 (20 mL) 溶液中依次滴加三乙胺 (3.8 g, 30 mmol, 2.0 eq.) 和乙醇 (754 mg, 16.37 mmol, 2.0 eq.)。反应液在室温下搅拌 2 小时, 用水 (20 mL) 淬灭, 分液, 水相用二氯甲烷 (10 mL) 萃取两次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干得到的粗品用硅胶柱层析分离纯化 (洗脱剂: 石油醚: 乙酸乙酯 = 1:1) 得到目标化合物 (0.6 g, 收率: 47%)。

步骤 C:

3-(2,4-二甲氧基苄胺基)环戊烷甲酸乙酯

操作步骤:

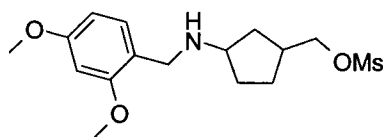
在 0 °C 下向 3-氧代环戊烷甲酸乙酯 (520 mg, 3.32 mmol, 1.0 eq.) 的四氢呋喃 (5 mL) 溶液中加入 2,4-二甲氧基苄胺 (556 mg, 4.66 mmol, 1.0 eq.), 醋酸硼氢化钠 (446 mg, 3.32 mmol, 1.4 eq.) 和醋酸 (200 mg, 3.32 mmol, 1.0 eq.)。反应液室温下搅拌 14 小时, 用饱和 NaHCO₃ (10 mL) 淬灭, 分液, 水相用乙酸乙酯 (10 mL) 萃取两次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干得到的粗品用硅胶柱层析 (洗脱剂: 石油醚: 乙酸乙酯 = 1:1) 分离得到目标化合物 (250 mg, 收率: 44%)。

步骤 D:

[3-(2,4-二甲氧基苄胺基)环戊基]甲醇

操作步骤:

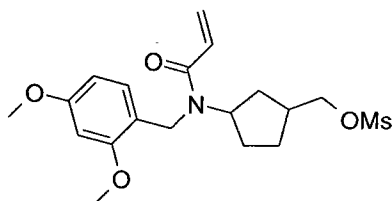
在 0 °C 下向化合物 3-(2,4-二甲氧基苄胺基)环戊烷甲酸乙酯 (200 mg, 0.65 mmol, 1.0 eq.) 的四氢呋喃 (5 mL) 溶液中加入 LiAlH_4 (17 mg, 0.445 mmol, 0.7 eq.)。反应液在 0 °C 搅拌 2 小时, 然后用水 (0.2 mL) 淬灭, 然后加入 15% NaOH (0.2 mL), 室温下搅拌 10 分钟后加入水 (0.6 mL)。所得混合液用无水硫酸镁干燥, 然后用硅藻土过滤, 滤液浓缩旋干得到目标化合物 (150 mg, 收率: 87%)。

步骤 E:

[3-(2,4-二甲氧基苄胺基)环戊基]甲基甲磺酸酯

操作步骤:

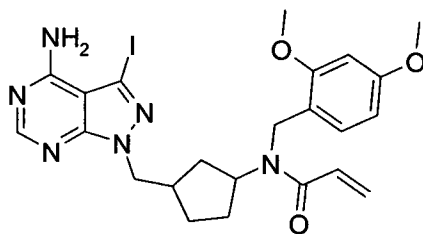
在 0 °C 下向 [3-(2,4-二甲氧基苄胺基)环戊基]甲醇 (150 mg, 0.566 mmol, 1.0 eq.) 的二氯甲烷 (10 mL) 溶液中依次滴加三乙胺 (171 mg, 1.7 mmol, 3.0 eq.) 和甲基磺酰氯 (129 mg, 1.13 mmol, 2.0 eq.)。反应液室温下搅拌 14 小时, 用水 (10 mL) 淬灭, 分液, 水相用二氯甲烷 (10 mL) 萃取两次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干得到目标化合物 (194 mg, 收率: 100%)。

步骤 F:

[3-[N-(2,4-二甲氧基苄基)丙烯酰胺]环戊基]甲基甲磺酸酯

操作步骤:

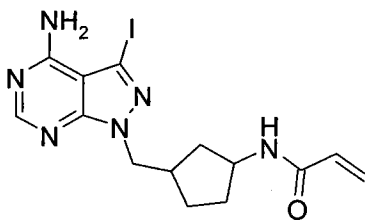
在 0 °C 下向[3-(2,4-二甲氧基苄胺基)环戊基]甲基甲磺酸酯 (250 mg, 0.727 mmol, 1.0 eq.) 的二氯甲烷 (10 mL) 溶液中依次滴加三乙胺 (220 mg, 2.18 mmol, 3.0 eq.) 和丙烯酰氯 (79 mg, 0.873 mmol, 1.2 eq.)。反应液在 0 °C 搅拌 1 小时, 用饱和碳酸氢钠 (10 mL) 淬灭, 分液, 水相用二氯甲烷 (10 mL) 萃取三次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干得到目标化合物 (200 mg, 收率: 69%)。

步骤 G:

N-(2,4-二甲氧基苄基)-N-[3-[(4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
-1-基)甲基]环戊基]丙烯酰胺

操作步骤:

向化合物[3-[N-(2,4-二甲氧基苄基)丙烯酰胺]环戊基]甲基甲磺酸酯 (137 mg, 0.34 mmol, 1.5 eq.) 的 DMF (5 mL) 溶液中加入碳酸钾 (79 mg, 0.57 mmol, 2.5 eq.) 和化合物 3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (60 mg, 0.23 mmol, 1.0 eq.)。反应液在 90 °C 搅拌 12 小时, 冷却至室温后过滤, 滤饼用乙酸乙酯洗涤。滤液浓缩旋干, 得到的粗品采用薄层层析分离纯化 (展开剂: 石油醚: 乙酸乙酯 = 1:3) 分离得到目标化合物 (60 mg, 收率: 62%)。

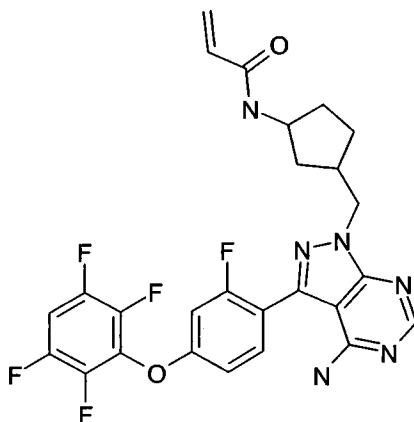
步骤 H:

N-[3-[(4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
-1-基)甲基]环戊基]丙烯酰胺

操作步骤:

向 N-(2,4-二甲氧基苄基)-N-[3-[(4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基]环戊基]丙烯酰胺 (60 mg, 0.14 mmol, 1.0 eq.) 的三氟乙酸 (3 mL) 溶液中加入 Et₃SiH (0.5 mL)。反应液回流搅拌 3 小时后, 减压蒸除溶剂。残余物溶于乙酸乙酯 (10 mL) 中, 用饱和 NaHCO₃ (10 mL) 洗一次, 饱和食盐水 (10 mL) 洗一次, 无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干得到的粗品采用薄层层析分离纯化 (展开剂: 石油醚: 乙酸乙酯 = 1:3) 得到目标化合物 (15 mg, 收率: 35%)。

步骤 I:



N-[3-[[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]甲基]环戊基]丙烯酰胺

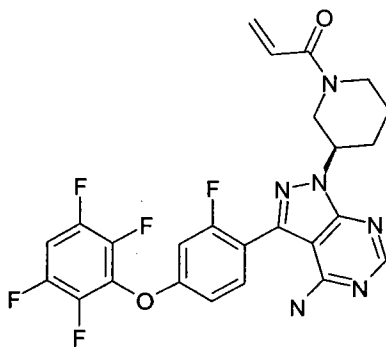
操作步骤:

将化合物 N-[3-[(4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基]环戊基]丙烯酰胺 (15 mg, 0.036 mmol, 1.0 eq.), 2-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷 (21 mg, 0.054 mmol, 1.5 eq.), 碳酸钾 (17 mg, 0.127 mmol, 3.0 eq.) 和四(三苯基磷)钼 (4 mg, 0.0036 mmol, 0.1 eq.) 溶于 1,4-二氧六环/水 (8 mL, 3:1, v/v) 中。反应在微波照射下, 并在氮气保护下, 在 85 °C 反应 30 分钟。反应液用水 (10 mL) 稀释, 然后用乙酸乙酯 (10 mL) 萃取三次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干, 得到的粗品用薄层层析分离纯化 (展开剂: 石油醚: 乙酸乙酯 = 1:3) 得到目标化合物 (5 mg, 收率: 40%)。

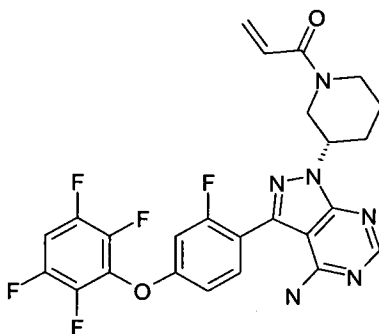
光谱数据:

LC/MS (方法: UFLC): RT = 0.810 分钟; m/z = 545.0 [M+H]⁺; 总的运行时间为 1.5 分钟。

实施例 33 和 34



1-[(R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-三氟苯氧基)苯基]苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
-1-基]-1-哌啶基]-2-丙烯-1-酮



1-[(S)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-三氟苯氧基)苯基]苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
-1-基]-1-哌啶基]-2-丙烯-1-酮

操作步骤:

将化合物 1-[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-三氟苯氧基)苯基]苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]-2-丙烯-1-酮 (750 mg) 进行手性 SFC 分离 (Chiralcel OJ, 20 μ m; Supercritical CO₂:C₂H₅OH(0.2%DEA), v/v, 200ml/min) 得到目标化合物 1-[(R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-三氟苯氧基)苯基]苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]-2-丙烯-1-酮 (280 mg, ee: 100%) 和 1-[(S)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-三氟苯氧基)苯基]苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]-2-丙烯-1-酮 (330 mg, ee: 98%)。

光谱数据:

实施例 33:

LC/MS (方法: UFLC): RT = 3.002 分钟; m/z = 531.1 [M+H]⁺; 总的运行时间为 7 分钟。

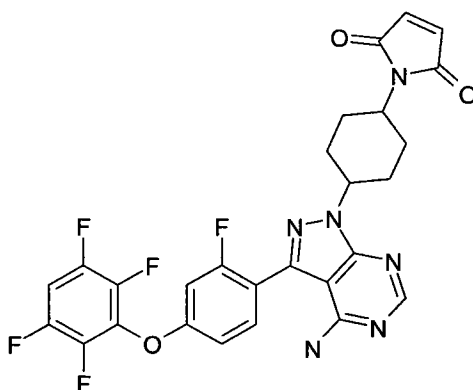
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 8.36 (s, 1H), 7.58 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.09-7.04 (m, 1H), 6.94-6.88 (m, 2H), 6.62-6.54 (m, 1H), 6.32-6.25 (m, 1H), 5.73-5.63 (m, 1H), 5.56-5.51 (m, 1H), 4.90-4.85 (m, 1.5H), 4.59-4.56 (m, 0.5H), 4.21-4.17 (m, 0.5H), 4.04-4.01 (m, 0.5H), 3.76-3.71 (m, 0.5H), 3.40-3.35 (m, 0.5H), 3.22-3.15 (m, 0.5H), 2.93-2.87 (m, 0.5H), 2.39-2.27 (m, 2H), 2.04-1.68 (m, 2H)。

实施例 34:

LC/MS (方法: UFLC): RT = 3.006 分钟; $m/z = 531.1 [M+H]^+$; 总的运行时间为 7 分钟。

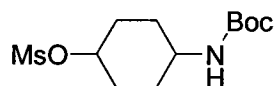
^1H NMR (400MHz, CD_3OD) 8.24 (s, 1H), 7.62 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.09-7.01 (m, 2H), 6.85-6.63 (m, 1H), 6.21-6.09 (m, 1H), 5.77-5.61 (m, 1H), 4.63-4.59 (m, 1H), 4.23-4.07 (m, 1.5H), 3.90-3.85 (m, 0.5H), 3.51-3.45 (m, 0.5H), 3.34-3.17 (m, 1.5H), 2.40-2.23 (m, 2H), 2.08-2.05 (m, 1H), 1.75-1.71 (m, 1H).

实施例 35



1-[4-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]环己基]-1H-吡咯-2,5-二酮

步骤 A:

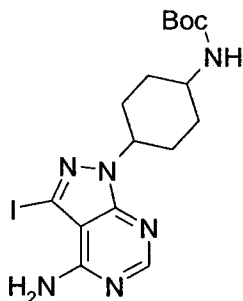


4-(叔丁氧羰基氨基)环己基甲磺酸酯

操作步骤:

在 0°C 下向 4-羟基环己基氨基甲酸叔丁酯 (10 g, 46 mmol, 1.0 eq.) 的二氯甲烷 (100 mL) 溶液中依次滴加三乙胺 (9.4 g, 92 mmol, 2.0 eq.) 和甲基磺酰氯 (10.5 g, 92 mmol, 2.0 eq.)。反应液室温下搅拌 14 小时, 用饱和 NaHCO_3 (50 mL) 淬灭, 分液, 水相用二氯甲烷 (30 mL) 萃取两次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干得到目标化合物 (11 g, 收率: 80%)。

步骤 B:

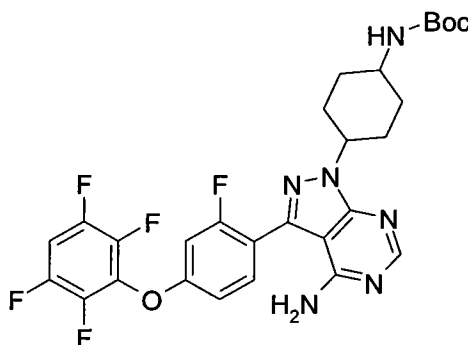


4-(4-胺-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己基氨基甲酸叔丁酯

操作步骤:

向化合物 3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (2.0 g, 7.66 mmol, 1.0 eq.) 的 DMF (10 mL) 溶液中加入碳酸铯 (5.0 g, 15.3 mmol, 2.0 eq) 和化合物 4-(叔丁氧羰基氨基)环己基甲磺酸酯 (4.5 g, 15.3 mmol, 2.0 eq)。反应液在 80 °C 搅拌 12 小时, 冷却至室温后过滤, 滤饼用乙酸乙酯洗涤。滤液浓缩旋干, 得到的粗品采用硅胶柱层析分离纯化 (洗脱剂: 石油醚: 乙酸乙酯 = 1:1) 得到目标化合物 (1.1 g, 收率: 31%)。

步骤 C:

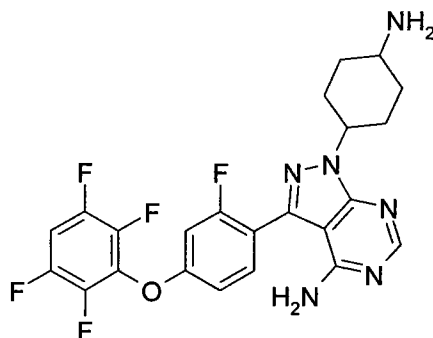


4-[4-胺-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]
环己基氨基甲酸叔丁酯

操作步骤:

将化合物 4-(4-胺-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己基氨基甲酸叔丁酯 (0.82 g, 1.79 mmol, 1.0 eq.), 2-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷 (1.0 g, 2.69 mmol, 1.5 eq.), 磷酸钾 (0.76 g, 3.68 mmol, 2.0 eq.) 和 Pd-118 (58mg, 0.089 mmol, 0.05 eq.) 溶于 1,4-二氧六环/水 (10 mL, 5:1, v/v) 中。反应在氮气保护下, 在 80 °C 搅拌 12 小时。反应液用水 (10 mL) 稀释, 然后用乙酸乙酯 (10 mL) 萃取三次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干, 得到的粗品用薄层层析分离纯化 (展开剂: 石油醚: 乙酸乙酯 = 1:3) 得到目标化合物 (800 mg, 收率: 80%)。

步骤 D:

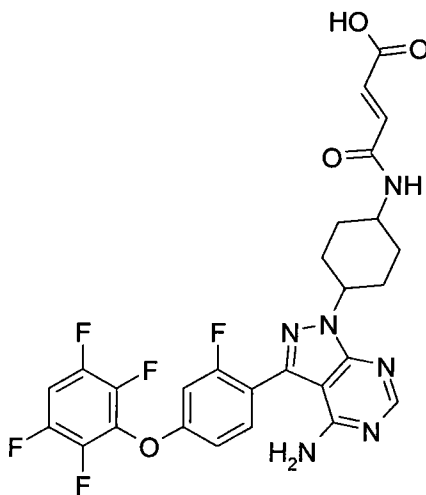


1-(4-氨基环己基)-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]
-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

操作步骤:

在 0 °C 下向化合物 4-[4-胺-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]环己基氨基甲酸叔丁酯 (800 mg, 1.35 mmol, 1.0 eq.) 的乙酸乙酯 (10 mL) 溶液中加入 HCl-EA (4 M, 5 mL)。反应液室温下搅拌 1 小时, 浓缩旋干得到目标化合物的盐酸盐 (600 mg, 收率: 90%)。

步骤 E:



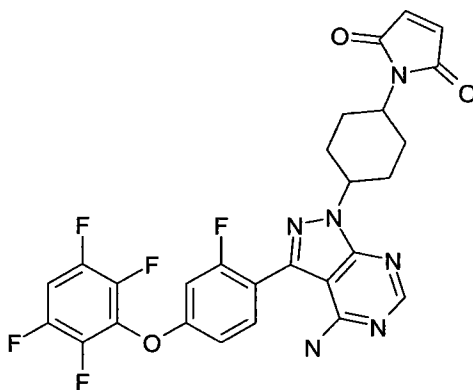
4-[4-[4-胺-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]
环己基氨基]-4-氧代-丁-2-烯酸

操作步骤:

在 0 °C 下向 1-(4-氨基环己基)-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (100 mg, 0.204 mmol, 1.0 eq.) 的二氯甲烷 (1 mL) 溶液中滴加三乙胺 (41 mg, 0.408

mmol, 2.0 eq.) 和马来酸酐 (20 mg, 204 μ mol, 1.0 eq.) 的二氯甲烷 (0.2 mL) 溶液。反应液室温下搅拌 14 小时, 用水 (10 mL) 淬灭, 然后用二氯甲烷 (10 mL) 萃取三次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干得到目标化合物 (100 mg, 收率: 83%)。

步骤 F:



1-[4-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]环己基]-1H-吡咯-2,5-二酮

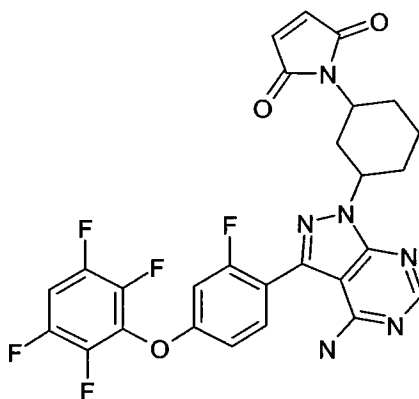
操作步骤:

将化合物 4-[4-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]环己基氨基]-4-氧代-丁-2-烯酸 (50 mg, 0.085 mmol, 1.0 eq.) 溶于 PPA (0.5 mL) 中。反应在 110°C 搅拌 4 小时, 然后将反应液倾入冰水 (5 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (5 mL) 萃取三次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干, 得到的粗品采用高效液相色谱在 C18 反相柱上分离 (流动相: 乙腈/水/0.5% HCl, 梯度洗脱 10%至 100% (体积比)), 减压蒸除易挥发的组分后冻干得到目标化合物 (1.5 mg, 产率: 3%)。

光谱数据:

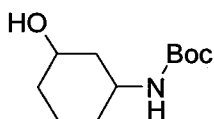
LC/MS (方法: UFLC): RT = 4.399 分钟; m/z = 571.1 [M+H]⁺; 总的运行时间为 7 分钟。

实施例 36



1-[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]环己基]-1H-吡咯-2,5-二酮

步骤 A:

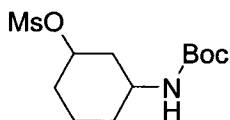


3-羟基环己基氨基甲酸叔丁酯

操作步骤:

在 0 °C 下向 3-氧代氨基甲酸叔丁酯 (2.0 g, 9.38 mmol, 1.0 eq.) 的甲醇 (20 mL) 溶液中加入硼氢化钠 (710 mg, 18.8 mmol, 2.0 eq.)。反应液室温下搅拌 14 小时, 用水 (20 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (30 mL) 萃取三次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干得到目标化合物 (2.0 g, 收率: 100%)。

步骤 B:

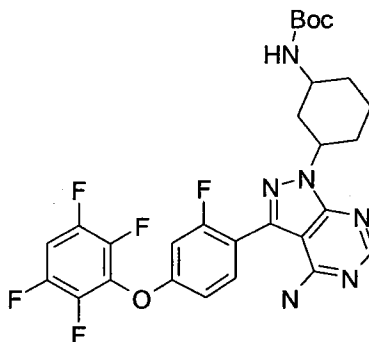


3-(叔丁氧羰基氨基)环己基甲磺酸酯

操作步骤:

在 0 °C 下向 3-羟基环己基氨基甲酸叔丁酯 (1.0 g, 4.64 mmol, 1.0 eq.) 的二氯甲烷 (10 mL) 溶液中依次滴加三乙胺 (1.41g, 13.9 mmol, 3.0 eq.) 和甲基磺酰氯 (798 mg, 6.97 mmol, 1.5eq.)。反应液室温下搅拌 14 小时, 用饱和 NaHCO₃ (10 mL) 淬灭, 分液, 水相用二氯甲烷 (10 mL) 萃取两次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干得到目标化合物 (1.36 g, 收率: 100%)。

步骤 C:

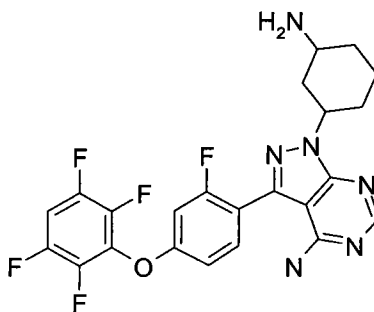


3-[4-叔丁氧羰基氨基环己基]-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基
环己基氨基甲酸叔丁酯

操作步骤:

向化合物 3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (70 mg, 0.178 mmol, 1.0 eq.) 的 DMF (3 mL) 溶液中加入碳酸铯 (116 mg, 0.356 mmol, 2.0 eq) 和化合物 3-(叔丁氧羰基氨基)环己基甲磺酸酯 (105 mg, 0.356 mmol, 2.0 eq)。反应液在 80 °C 搅拌 3 小时, 冷却至室温后过滤, 滤饼用乙酸乙酯洗涤。滤液浓缩旋干, 得到的粗品采用薄层层析分离纯化 (展开剂: 石油醚: 乙酸乙酯 = 1:1) 得到目标化合物 (35 mg, 收率: 33%)。

步骤 D:



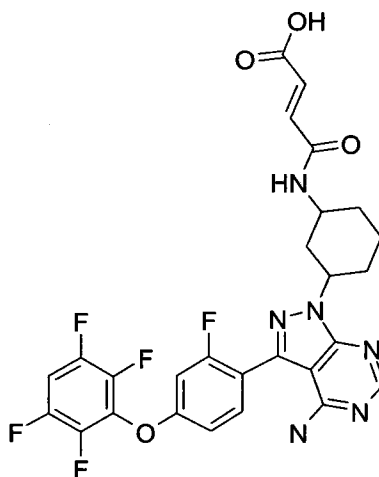
1-(3-氨基环己基)-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]
-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

操作步骤:

在 0 °C 下向化合物 3-[4-叔丁氧羰基氨基环己基]-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基 环己基氨基甲酸叔丁酯 (34 mg, 0.058 mmol, 1.0 eq.) 的乙酸乙酯 (5 mL) 溶液中加入 HCl-EA (4 M, 2 mL)。反应液室温下搅拌 2 小时, 浓缩旋干得到目标化合物的盐酸盐 (30 mg,

收率：100%)。

步骤 E:

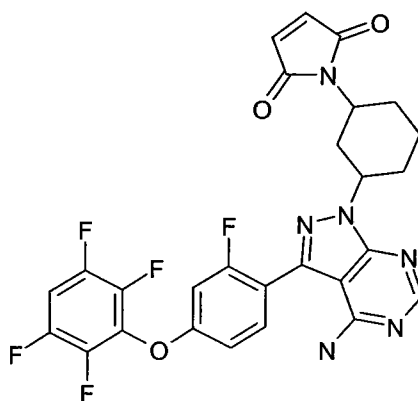


4-[3-[4-胺-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]
环己基氨基]-4-氧代-丁-2-烯酸

操作步骤:

在 0 °C 下向 1-(3-氨基环己基)-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (30 mg, 0.058 mmol, 1.0 eq.) 的二氯甲烷 (3mL) 溶液中加入三乙胺 (29.3 mg, 0.29 mmol, 5.0 eq.) 和马来酸酐 (5.69 mg, 0.058 mmol, 1.0 eq.) 的二氯甲烷 (0.2 mL) 溶液。反应液室温下搅拌 14 小时, 用水 (10 mL) 淬灭, 然后用二氯甲烷 (10 mL) 萃取三次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干得到目标化合物 (16 mg, 收率: 47%)。

步骤 F:



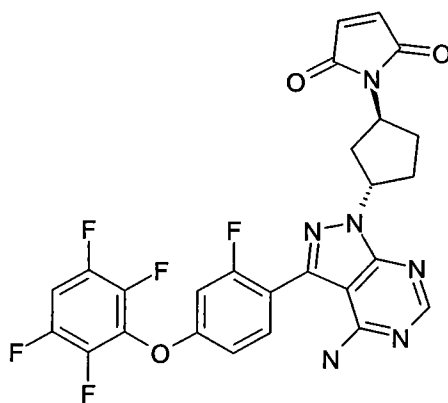
1-[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
-1-基]环己基]-1H-吡咯-2,5-二酮

操作步骤:

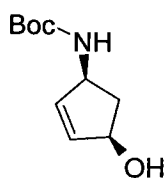
将化合物 4-[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]环己基]-4-氧代-丁-2-烯酸(16 mg, 0.028 mmol, 1.0 eq.)溶于 PPA (5 mL) 中。反应在 110 °C 搅拌 16 小时, 然后将反应液倾入冰水 (10 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (10 mL) 萃取三次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干, 得到的粗品采用高效液相色谱在 C18 反相柱上分离 (流动相: 乙腈/水, 梯度洗脱 10%至 100% (体积比)), 减压蒸除易挥发的组分后冻干得到目标化合物 (0.8 mg, 产率: 5%)。

光谱数据:

LC/MS (方法: UFLC): RT = 4.429 分钟; m/z = 571.1 [M+H]⁺; 总的运行时间为 7 分钟。

实施例 37

1-[(1s,3s)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]环戊基]-1H-吡咯-2,5-二酮

步骤 A:

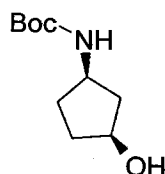
(1s,4r)-4-羟基环戊烷-2-烯氨基甲酸叔丁酯

操作步骤:

向 3-恶-2-氮杂双环[2.2.1]-5-庚烯-2-羧酸叔丁酯 (6.0 g, 30.4 mmol, 5.0 eq.) 的乙腈/水 (10 mL, 20:1, v/v) 溶液中加入 Mo(Co)₆ (1.6 g, 6.08 mmol, 1.0 eq.)。在 30 °C 向上述溶液一次性加入硼氢化钠 (2.3 g, 60.8 mmol, 10.0 eq.)。反应液在 60 °C 下搅拌 12 小时, 冷却至室温后用硅藻土过滤, 滤液浓缩旋干得到的粗品用硅胶柱层析分离纯化 (洗脱剂: 石油醚: 乙酸乙

酯 = 1:0~1:1) 得到目标化合物 (2.0 g, 收率: 33%)

步骤 B:

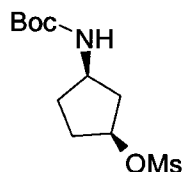


(1s,3r)-3-羟基环戊基氨基甲酸叔丁酯

操作步骤:

将(1s,4r)-4-羟基环戊烷-2-烯氨基甲酸叔丁酯 (2.0 g, 10 mmol) 溶于甲醇 (20 mL) 中, 用氮气置换反应瓶中的空气三次, 加入 10% Pd/C (0.2 g, 10%, w/w), 然后用氢气置换反应瓶中的氮气三次。反应液室温下, 并在氢气 (1 大气压) 下搅拌 14 小时, 用硅藻土过滤, 滤液浓缩旋干得到目标化合物 (1.9 g, 收率: 95%)。

步骤 C:

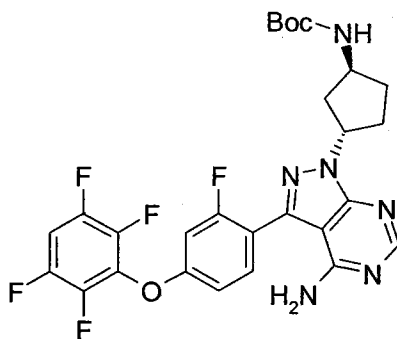


(1s,3r)-3-(叔丁氧羰基氨基)环戊基甲磺酸酯

操作步骤:

在 0 °C 下向(1s,3r)-3-羟基环戊基氨基甲酸叔丁酯 (350 mg, 1.74 mmol, 1.0 eq.) 的二氯甲烷 (10 mL) 溶液中依次滴加三乙胺 (350 mg, 3.48 mmol, 2.0 eq.) 和甲基磺酰氯 (397 mg, 3.48 mmol, 2.0 eq.)。反应液室温下搅拌 14 小时, 用饱和 NaHCO₃ (10 mL) 淬灭, 分液, 水相用二氯甲烷 (10 mL) 萃取两次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干得到目标化合物 (400 mg, 收率: 83%)。

步骤 D:

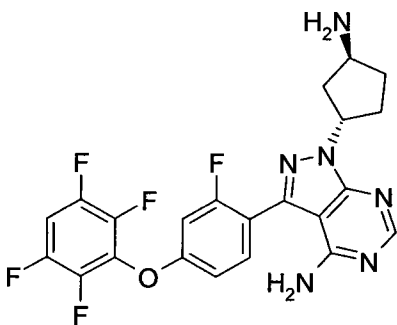


(1s,3s)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
-1-基]环戊基氨基甲酸叔丁酯

操作步骤:

向化合物 3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (100 mg, 0.254 mmol, 1.0 eq.) 的 DMF (3 mL) 溶液中加入碳酸铯 (160 mg, 0.508 mmol, 2.0 eq) 和化合物 (1s,3r)-3-(叔丁氧羰基氨基)环戊基甲磺酸酯 (150 mg, 0.508 mmol, 2.0 eq)。反应液在 80 °C 搅拌 12 小时, 冷却至室温后过滤, 滤饼用乙酸乙酯洗涤。滤液浓缩旋干, 得到的粗品采用薄层层析分离纯化 (展开剂: 石油醚 : 乙酸乙酯 = 1:1) 得到目标化合物 (60 mg, 收率: 41%)。

步骤 E:

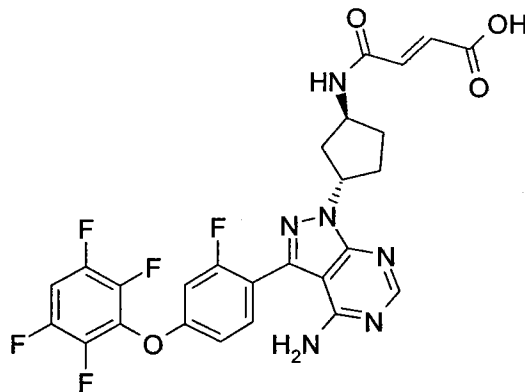


1-[(1s,3s)-3-胺基环戊基]-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]
-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

操作步骤:

在 0 °C 下向化合物(1s,3s)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]环戊基氨基甲酸叔丁酯 (60 mg, 0.104 mmol) 的乙酸乙酯 (5 mL) 溶液中加入 HCl-EA (4 M, 2 mL)。反应液室温下搅拌 0.5 小时, 浓缩旋干得到目标化合物的盐酸盐 (41 mg, 收率: 82%)。

步骤 F:

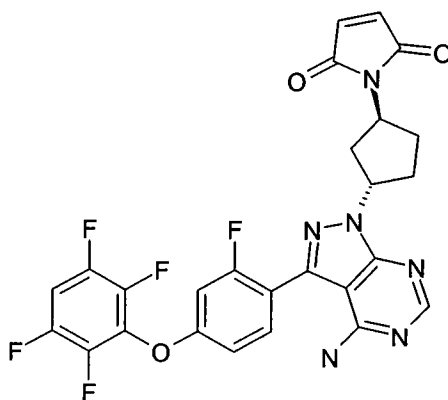


4-[(1s,3s)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]
嘧啶-1-基]环戊基氨基]-4-氧代-丁-2-烯酸

操作步骤:

在 0 °C 下向 1-[(1s,3s)-3-氨基环戊基]-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (41 mg, 0.08 mmol, 1.0 eq.) 的二氯甲烷 (0.5 mL) 溶液中加入三乙胺 (16 mg, 0.16 mmol, 2.0 eq.) 和马来酸酐 (8 mg, 0.08 mmol, 1.1 eq.) 的二氯甲烷 (0.2 mL) 溶液。反应液室温下搅拌 14 小时, 用水 (10 mL) 淬灭, 然后用二氯甲烷 (10 mL) 萃取三次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干得到目标化合物 (40 mg, 收率: 87%)。

步骤 G:



1-[(1s,3s)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
-1-基]环戊基]-1H-吡咯-2,5-二酮

操作步骤:

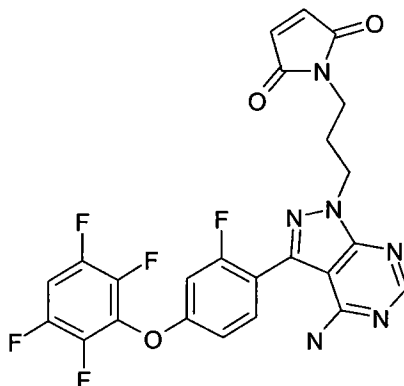
将化合物 4-[(1s,3s)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]环戊基氨基]-4-氧代-丁-2-烯酸 (40 mg, 0.069 mmol, 1.0 eq.) 溶于 PPA (0.5 mL) 中。反应在 110 °C 搅拌 4 小时, 然后将反应液倾入冰水 (10 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (10 mL) 萃取三

次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥，浓缩旋干，得到的粗品采用高效液相色谱在 C18 反相柱上分离（流动相：乙腈/水/0.5% HCl，梯度洗脱 10%至 100%（体积比）），减压蒸除易挥发的组分后冻干得到目标化合物（0.7 mg, 产率：2%）。

光谱数据：

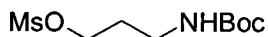
LC/MS (方法: UFLC): RT = 4.370 分钟; m/z = 557.1 [M+H]⁺; 总的运行时间为 7 分钟。

实施例 38



1-[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]正丙基]-1H-吡咯-2,5-二酮

步骤 A:

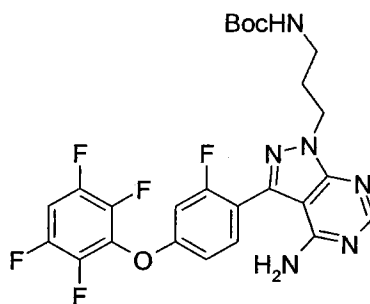


3-(叔丁氧羰基氨基)丙基甲磺酸酯

操作步骤:

在 0 °C 下向 3-羟基丙基氨基甲酸叔丁酯（2.6 g, 14.8 mmol, 1.0 eq.）的二氯甲烷（30 mL）溶液中依次滴加三乙胺（4.5 g, 44.6 mol, 3.0 eq.）和甲基磺酰氯（3.37 g, 29.6 mmol, 2.0 eq.）。反应液室温下搅拌 14 小时，用饱和 NaHCO₃（50 mL）淬灭，分液，水相用二氯甲烷（50 mL）萃取两次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥，浓缩旋干得到目标化合物（2.7 g, 收率：100%）。

步骤 B:

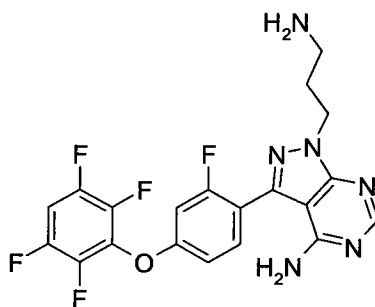


3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
-1-基]丙基氨基甲酸叔丁酯

操作步骤:

向化合物 3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (60 mg, 0.153 mmol, 1.0 eq.) 的 DMF (3 mL) 溶液中加入碳酸钾 (60 mg, 0.44 mmol, 3.0 eq.) 和化合物 3-(叔丁氧羰基氨基)丙基甲磺酸酯 (140 mg, 0.553 mmol, 3.6 eq.)。反应液在 90 °C 搅拌 12 小时, 冷却至室温后过滤, 滤饼用乙酸乙酯洗涤。滤液浓缩旋干, 得到的粗品采用薄层层析分离纯化 (展开剂: 石油醚: 乙酸乙酯 = 1:1) 得到目标化合物 (50 mg, 收率: 61%)。

步骤 C:

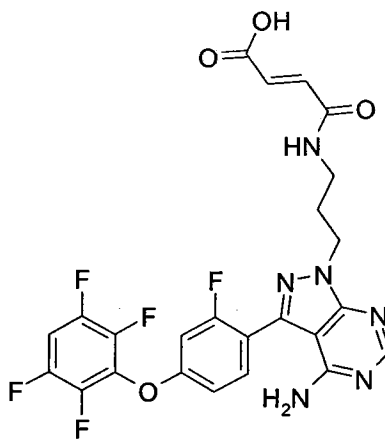


1-[3-氨基丙基]-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]
-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

操作步骤:

在 0 °C 下向化合物 3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]丙基氨基甲酸叔丁酯 (50 mg, 0.09 mmol) 的二氯甲烷 (5 mL) 溶液中加入 HCl-EA (4 M, 2 mL)。反应液室温下搅拌 0.5 小时, 浓缩旋干得到目标化合物的盐酸盐 (42 mg, 收率: 100%)。

步骤 D:

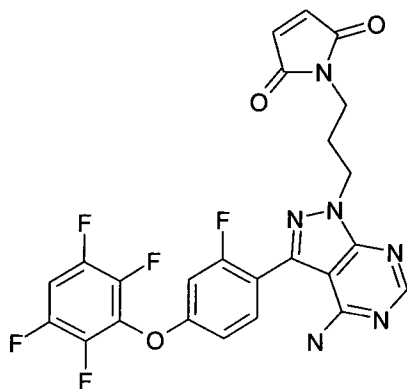


4-[3-[4-胺-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]
嘧啶-1-基]丙基氨基]-4-氧代-丁-2-烯酸

操作步骤:

在 0 °C 下向 1-[3-氨基丙基]-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (50 mg, 0.11 mmol, 1.0 eq.) 的二氯甲烷 (5 mL) 溶液中加入三乙胺 (33 mg, 0.33 mmol, 3.0 eq.) 和马来酸酐 (11 mg, 0.11 mmol, 1.0 eq.) 的二氯甲烷 (0.2 mL) 溶液。反应液室温下搅拌 3 小时, 用水 (10 mL) 淬灭, 然后用二氯甲烷 (10 mL) 萃取三次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干得到目标化合物 (60 mg, 收率: 100%)。

步骤 E:



1-[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
-1-基]正丙基]-1H-吡咯-2,5-二酮

操作步骤:

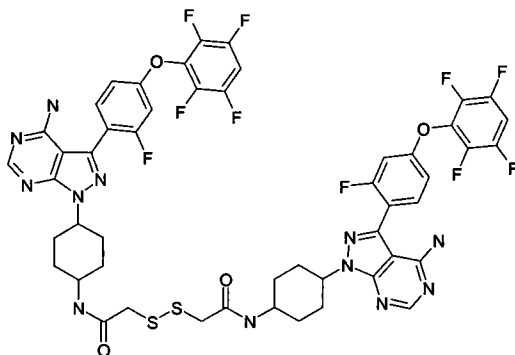
将化合物 4-[3-[4-胺-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]丙基氨基]-4-氧代-丁-2-烯酸(450 mg, 1.28 mmol, 1.0 eq.)溶于 PPA (5 mL) 中。反应在 120 °C 并在氮气保护下搅拌 4 小时, 然后将反应液倾入冰水 (10 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (10 mL) 萃取

三次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥，浓缩旋干，得到的粗品采用高效液相色谱在 C18 反相柱上分离（流动相：乙腈/水/0.5% HCl，梯度洗脱 10%至 100%（体积比）），减压蒸除易挥发的组分后冻干得到目标化合物（3.5 mg, 产率：6%）。

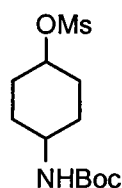
光谱数据：

LC/MS (方法: UFLC): RT = 2.902 分钟; m/z = 531.1 [M+H]⁺; 总的运行时间为 7 分钟。

实施例 39



步骤 A:

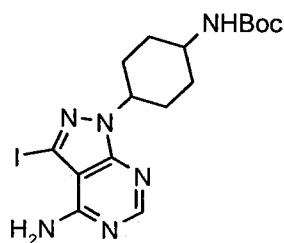


4-(叔丁氧羰基氨基)环己基甲磺酸酯

操作步骤:

在 0 °C 下向 4-羟基环己基氨基甲酸叔丁酯（10.0 g, 46 mmol, 1.0 eq.）的二氯甲烷（100 mL）溶液中依次滴加三乙胺（9.3 g, 92 mmol, 2.0 eq.）和甲基磺酰氯（10.5 g, 92 mmol, 2.0 eq.）。反应液在 20 °C 搅拌 14 小时，加入饱和 NaHCO₃（100 mL）淬灭反应，水相用二氯甲烷（200 mL）萃取三次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥，浓缩旋干得到目标化合物（11.0 g, 收率：81%）。

步骤 B:



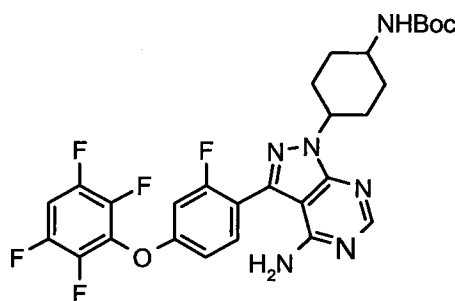
4-(4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]-嘧啶-1-基)

环己基氨基甲酸叔丁酯

操作步骤:

在 0 °C 下向 3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]-嘧啶-4-胺 (2.0 g, 7.7 mmol, 1.0 eq.) 的 DMF (20 mL) 溶液中加入碳酸铯 (4.9 g, 15.3 mmol, 2.0 eq.) 和 4-(叔丁氧基羰基氨基)环己基甲磺酸酯 (4.5 g, 15.3 mmol, 2.0 eq.)。反应液在 80 °C 搅拌 12 小时, 用硅藻土过滤, 浓缩旋干, 得到的粗品用柱层析分离纯化 (展开剂: 石油醚 : 乙酸乙酯 = 4 : 1) 得到目标化合物 (1.1 g, 收率: 31%)。

步骤 C:

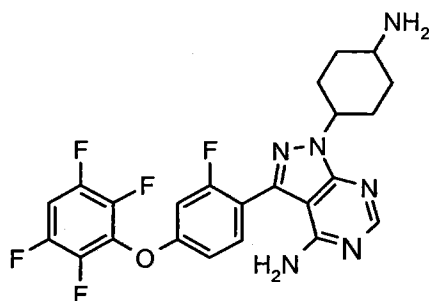


4-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
-1-基]环己基

操作步骤:

将化合物 4-(4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]-嘧啶-1-基)环己基氨基甲酸叔丁酯 (0.82 g, 1.79 mmol, 1.0 eq.), 2-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷 (1.0 g, 2.69 mmol, 1.5 eq.), 磷酸钾 (0.76 g, 3.68 mmol, 2.0 eq.) 和 Pd-118 (58 mg, 0.089 mmol, 0.05 eq.) 溶于 1,4-二氧六环/水 (9 mL, 5:1, v/v) 中。反应在氮气保护下, 在 80 °C 反应 12 小时。冷却至室温后, 将反应液倾入冰水 (10 mL) 中, 然后用乙酸乙酯 (10 mL) 萃取四次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干, 得到的粗品用硅胶柱层析纯化分离 (洗脱剂: 乙酸乙酯) 得到目标化合物 (0.8 g, 收率: 80%)。

步骤 D:

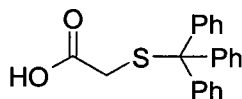


1-(4-氨基环己基)-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-
1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

操作步骤:

在 0 °C 下向 4-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]环己基 (800 mg, 1.35 mmol) 的乙酸乙酯 (5 mL) 溶液中加入 HCl/EA (5 mL, 4 mol/L)。反应液在室温下搅拌 1 小时, 浓缩旋干得到目标化合物的盐酸盐 (600 mg, 收率: 90%)。

步骤 E:

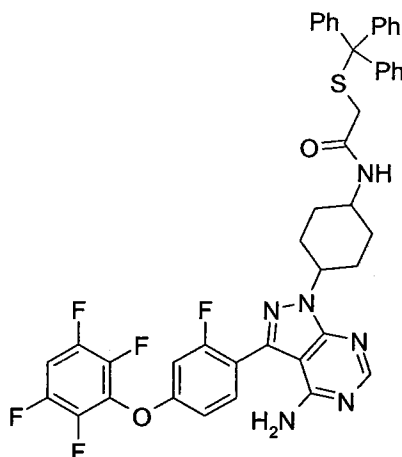


2-(三苯甲硫基)乙酸

操作步骤:

向巯基乙酸 (0.92 g, 10 mmol, 1.0 eq.) 的二氯甲烷 (30 mL) 和醋酸 (6 mL) 溶液中滴加三苯氯甲烷 (2.79 g, 10 mmol, 1.0 eq.) 和 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (2 mL)。反应液室温下搅拌 1 小时, 减压蒸除溶剂, 残余物溶于乙酸乙酯 (30 mL), 用水 (20 mL) 洗一次, 饱和食盐水 (20 mL) 洗一次。有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干得到目标化合物 (2.8 g, 收率: 84%)。

步骤 F:

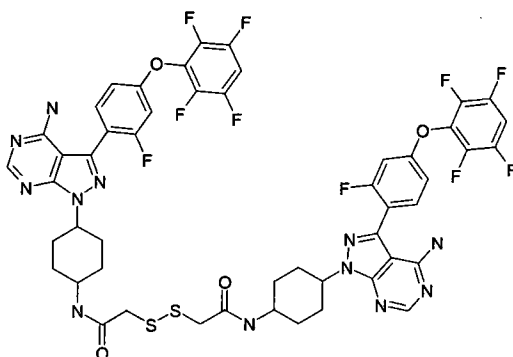


N-[4-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]环己基]-2-(三苯甲硫基)乙酰胺

操作步骤:

在 0 °C 向化合物 1-(4-氨基环己基)-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (80 mg, 0.163 mmol, 1.0 eq.) 的二氯甲烷 (3 mL) 溶液中加入 2-(三苯甲硫基)乙酸 (65 mg, 0.195 mmol, 1.2 eq.), DIPEA (42 mg, 0.326 mmol, 2.0 eq.) 和 HATU (139 mg, 0.244 mmol, 1.5 eq.)。反应液室温下搅拌 2 小时, 加入二氯甲烷 (30 mL) 稀释, 用水 (20 mL) 洗一次, 饱和食盐水 (20 mL) 洗一次。有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干得到目标化合物 (80 mg, 收率: 62%)。

步骤 G:



操作步骤:

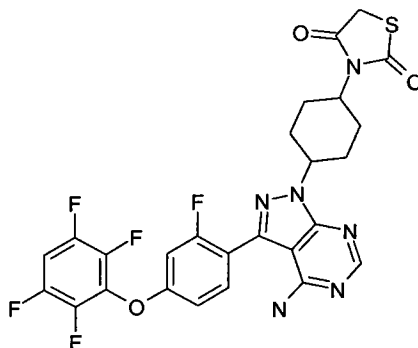
向化合物 N-[4-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]环己基]-2-(三苯甲硫基)乙酰胺 (80 mg, 0.1 mmol) 的 TFA (0.5 mL) 中滴加 Et₃SiH (2 滴)。反应室温下搅拌 1 小时, 用水 (10 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (10 mL) 萃取三次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干, 得到的粗品采用高效液相色谱在 C18 反相柱上分离 (流动

相：乙腈/水/0.5% HCl，梯度洗脱 10%至 100%（体积比），减压蒸除易挥发的组分后冻干得到目标化合物（5 mg, 产率：4%）。

光谱数据：

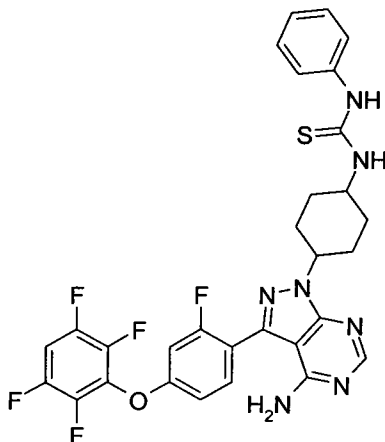
LC/MS (方法: UFLC): RT = 3.442 分钟; m/z = 564.5 [M/2]⁺; 总的运行时间为 7 分钟。

实施例 40



3-[4-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
-1-基]环己基]噻唑烷-2,4-二酮

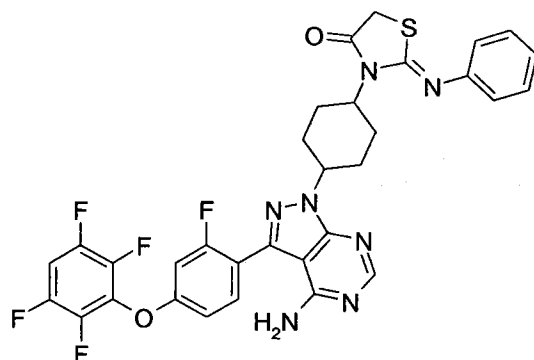
步骤 A:



1-[4-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
-1-基]环己基]-3-苯基硫脲

操作步骤:

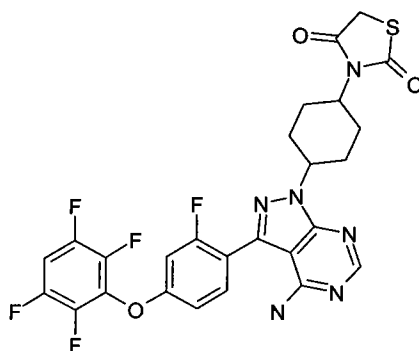
向 1-(4-氨基环己基)-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺（100 mg, 0.204 mmol, 1.0 eq.）的二氯甲烷（3 mL）溶液中加入异硫氰酸苯酯（24.8 mg, 0.184 mmol, 0.9 eq.）。反应液室温下搅拌 2 小时，浓缩旋干得到的粗品用薄板层析分离纯化（展开剂：石油醚：乙酸乙酯 = 1 : 1）得到目标化合物（100 mg, 收率：79%）。

步骤 B:

3-[4-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
-1-基]环己基]-2-(苯基亚氨基)噻唑烷-4-酮

操作步骤:

向化合物 3-[4-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]环己基]-3-苯基硫脲 (50 mg, 0.08 mmol, 1.0 eq.) 的乙醇 (3 mL) 溶液中加入氯乙酸 (17.4 mg, 0.184 mmol, 2.3 eq.) 和醋酸钠 (3.94 mg, 0.048 mmol, 0.6 eq.)。反应液在 110 °C 搅拌 6 小时, 冷却至室温后浓缩旋干, 得到的粗品用薄层层析分离纯化 (展开剂: 石油醚: 乙酸乙酯 = 1:1) 得到目标化合物 (20 mg, 收率: 38%)。

步骤 C:

3-[4-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
-1-基]环己基]噻唑烷-2,4-二酮

操作步骤:

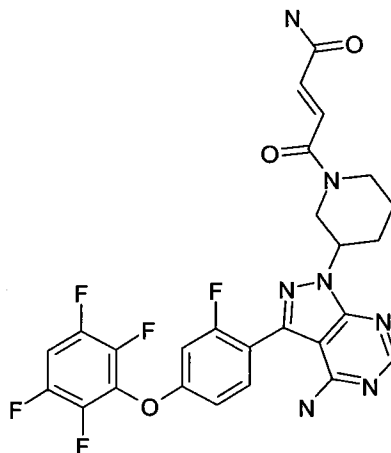
化合物 3-[4-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]环己基]-2-(苯基亚氨基)噻唑烷-4-酮 (20 mg, 0.03 mmol) 的浓盐酸 (5 mL) 溶液在 110 °C 搅拌 6 小

时, 冷却至室温后浓缩旋干, 得到的粗品采用高效液相色谱在 C18 反相柱上分离 (流动相: 乙腈/水/0.5% HCl, 梯度洗脱 10%至 100% (体积比)), 减压蒸除易挥发的组分后冻干得到目标化合物 (2 mg, 产率: 12%)。

光谱数据:

LC/MS (方法: UFLC): RT = 3.794 分钟; $m/z = 591.1 [M+H]^+$; 总的运行时间为 7 分钟。

实施例 41



(E)-4-[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-三氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]-4-氧代-丁-2-烯酰胺

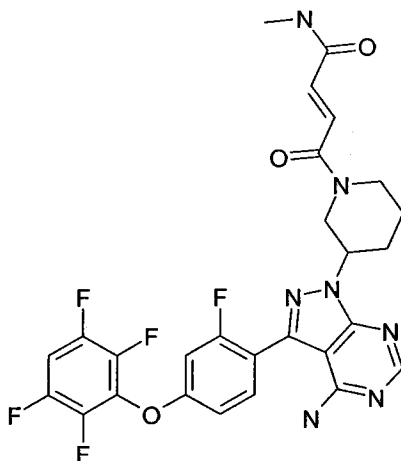
操作步骤:

在 0 °C 向化合物(E)-4-氨基-4-氧代-丁-2-烯酸 (15 mg, 0.15 mmol, 1.5 eq.) 的二氯甲烷 (3 mL) 溶液中加入 3-[2-氟-4-(2,3,5,6-三氟苯氧基)苯基]-1-(哌啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (48 mg, 0.1 mmol, 1.0 eq.), DIPEA (26 mg, 0.2 mmol, 2.0 eq.)和 HATU (50 mg, 0.015 mmol, 1.5 eq.)。反应液室温下搅拌 16 小时, 加入二氯甲烷 (30 mL) 稀释, 用饱和 NaHCO_3 (20 mL) 洗一次, 饱和食盐水 (20 mL) 洗一次。有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干得到的粗品采用高效液相色谱在 C18 反相柱上分离 (流动相: 乙腈/水/0.5% HCl, 梯度洗脱 10%至 100% (体积比)), 减压蒸除易挥发的组分后冻干得到目标化合物的盐酸盐 (5 mg, 产率: 10%)。

光谱数据:

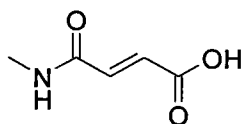
LC/MS (方法: UFLC): RT = 0.791 分钟; $m/z = 574.0 [M+H]^+$; 总的运行时间为 1.5 分钟。

实施例 42



(E)-4-[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-三氟苯氧基)苯基]苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
-1-基]-1-哌啶基]-N-甲基-4-氧代-丁-2-烯酰胺

步骤 A:

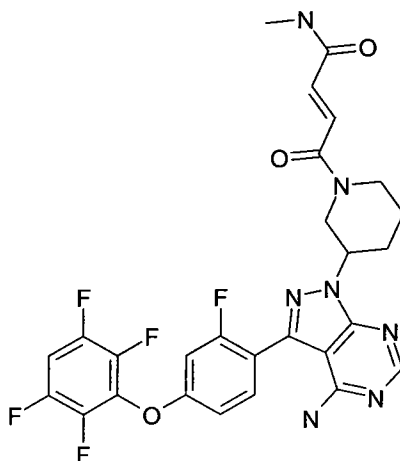


(E)-4-(甲氨基)-4-氧代-丁-2-烯酸

操作步骤:

化合物马来酸酐 (500 mg, 5.1 mmol, 1.0 eq.) 的甲胺 (2 M 四氢呋喃溶液, 10 mL) 溶液在室温下搅拌 1 小时, 浓缩旋干得到目标化合物 (658 mg, 收率: 100%)。

步骤 B:



(E)-4-[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-三氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
-1-基]-1-哌啶基]-N-甲基-4-氧代-丁-2-烯酰胺

操作步骤:

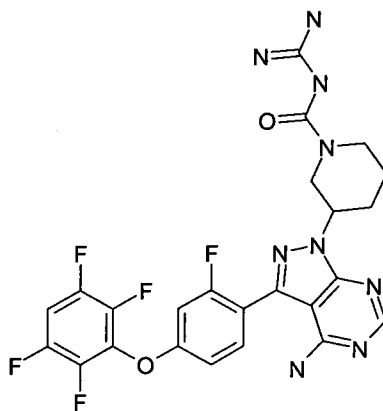
在 0 °C 向化合物(E)-4-(甲氨基)-4-氧代-丁-2-烯酸 (40 mg, 0.315 mmol, 1.0 eq.) 的二氯甲烷 (3 mL) 溶液中加入 3-[2-氟-4-(2,3,5,6-三氟苯氧基)苯基]-1-(哌啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (150 mg, 0.315 mmol, 1.0 eq.), DIPEA (163 mg, 1.26 mmol, 4.0 eq.)和 HATU (180 mg, 0.472 mmol, 1.5 eq.)。反应液室温下搅拌 16 小时, 加入二氯甲烷 (30 mL) 稀释, 用饱和 NaHCO_3 (20 mL) 洗一次, 饱和食盐水 (20 mL) 洗一次。有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干得到的粗品采用高效液相色谱在 C18 反相柱上分离 (流动相: 乙腈/水/0.5% HCl, 梯度洗脱 10%至 100% (体积比)), 减压蒸除易挥发的组分后冻干得到目标化合物 (44 mg, 产率: 24%)。

光谱数据:

LC/MS (方法: UFLC): RT = 2.723 分钟; $m/z = 588.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; 总的运行时间为 7 分钟。

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 8.59-8.53 (m, 1H), 8.25-8.20 (m, 1H), 7.97-7.92 (m, 1H), 7.65-7.57 (m, 1H), 7.34-7.31 (m, 1H), 7.16-7.12 (m, 1H), 6.41-6.28 (m, 1H), 6.06-5.95 (m, 1H), 5.00-4.80 (m, 1.5H), 4.61-4.58 (m, 0.5H), 4.35-4.32 (m, 0.5H), 3.90-3.87 (m, 1H), 3.69-3.66 (m, 0.5H), 3.52-3.49 (m, 0.5H), 3.15-3.09 (m, 1H), 2.66-2.64 (m, 3H), 2.53-2.47 (m, 2H), 2.16-2.12 (m, 1H), 1.75-1.71 (m, 1H).

实施例 43



N-[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-三氟苯氧基)苯基]苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-羰基]甲脒

操作步骤:

向化合物 3-[2-氟-4-(2,3,5,6-三氟苯氧基)苯基]-1-(哌啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (48 mg, 0.1 mmol, 1.0 eq.) 的 DMF (5 mL) 溶液中加入 CDI (25 mg, 0.15 mmol, 1.5 eq.), 反应液在 70°C 搅拌 2 小时, 然后加入碳酸胍 (11 mg, 0.06 mmol, 0.6 eq.), 在 70°C 下继续搅拌 3 小时。冷却至室温后, 浓缩旋干得到的粗品采用高效液相色谱在 C18 反相柱上分离 (流动

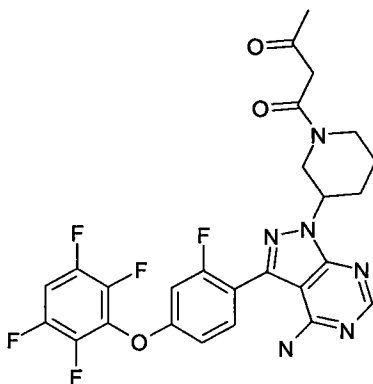
相：乙腈/水/0.5% HCl，梯度洗脱 10%至 100%（体积比），减压蒸除易挥发的组分后冻干得到目标化合物（13 mg, 产率：23%）。

光谱数据：

LC/MS (方法: UFLC): RT = 0.749 分钟; $m/z = 562.0 [M+H]^+$; 总的运行时间为 1.5 分钟。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) 8.44 (s, 1H), 7.72 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.53-7.48 (m, 1H), 7.13-7.07 (m, 2H), 5.10-5.06 (m, 1H), 4.30-4.27 (m, 1H), 3.98-3.86 (m, 2H), 3.47-3.42 (m, 1H), 2.37-2.31 (m, 2H), 2.12-2.07 (m, 1H), 1.81-1.78 (m, 1H).

实施例 44



1-[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-三氟苯氧基)苯基]-1-(哌啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基]-1-基]-1-哌啶基]丁烷-1,3-二酮

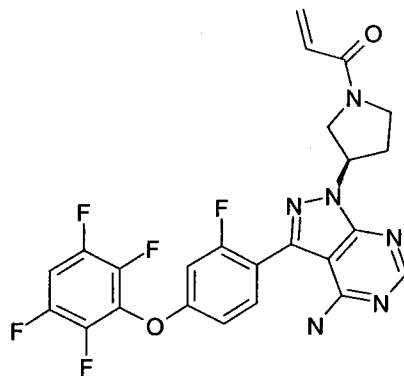
操作步骤：

向化合物 3-[2-氟-4-(2,3,5,6-三氟苯氧基)苯基]-1-(哌啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺（48 mg, 0.1 mmol, 1.0 eq.）的甲苯（3 mL）溶液中加入乙酰乙酸叔丁酯（24 mg, 0.15 mmol, 1.5 eq.）和三乙胺（30 mg, 0.3 mmol, 3.0 eq.）。反应液在 90°C，并在氮气保护下搅拌 16 小时。冷却至室温后，浓缩旋干得到的粗品采用高效液相色谱在 C18 反相柱上分离（流动相：乙腈/水/0.5% HCl，梯度洗脱 10%至 100%（体积比），减压蒸除易挥发的组分后冻干得到目标化合物（15 mg, 产率：27%）。

光谱数据：

LC/MS (方法: UFLC): RT = 2.778 分钟; $m/z = 561.0 [M+H]^+$; 总的运行时间为 7 分钟。

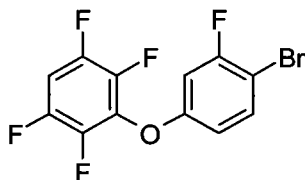
实施例 45



1-[(R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-吡咯烷基]-2-丙烯-1-酮

方法一:

步骤 A:

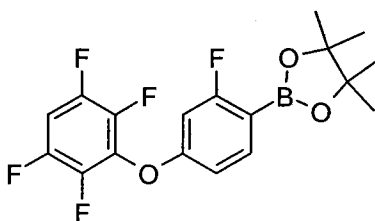


3-(3-氟-4-溴苯氧基)-1,2,4,5-四氟苯

操作步骤:

向化合物 3-氟-4-溴苯酚 (23.5 g, 123 mmol, 1.0 eq.) 的 DMF (250 mL) 溶液中加入碳酸钾 (34.0 g, 246 mmol, 2.0 eq.) 和化合物 1,2,3,4,5-五氟苯 (24.8 g, 147 mmol, 1.2 eq.)。反应液在 100 °C 搅拌过夜, 减压蒸除溶剂。将剩余物溶于乙酸乙酯和水中, 分液, 水相用乙酸乙酯萃取三次, 每次 200 mL。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干得到目标化合物 (39 g, 收率: 93%)。

步骤 B:

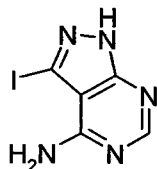


2-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷

操作步骤:

将化合物 3-(3-氟-4-溴苯氧基)-1,2,4,5-四氟苯 (36.5 g, 107.6 mmol, 1.0 eq.), 双联频哪醇硼酸酯 (32.8 g, 129.2 mmol, 1.2 eq.), 醋酸钾 (37 g, 377 mmol, 3.5 eq.) 和 [1,1'-双(二苯基磷)二茂铁]二氯化钯 (4.7 g, 6.45 mmol, 0.06 eq.) 溶于 1,4-二氧六环 (500 mL) 中, 反应液在 80 °C, 并在氮气保护下搅拌过夜。冷却至室温后, 反应液用硅藻土过滤, 滤液旋干, 得到的粗品用硅胶柱层析分离纯化 (洗脱剂: 石油醚) 得到目标化合物 (30 g, 收率: 72%)。

步骤 C:

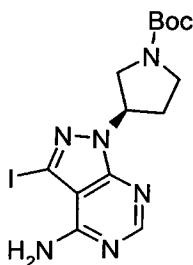


3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

操作步骤:

向 1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (100 g, 0.74 mol, 1.0 eq.) 的 DMF (800 mL) 溶液中加入 NIS (250 g, 1.11 mol, 1.5 eq.)。反应液在氮气保护下在 80 ~85°C 搅拌 16 小时。反应液过滤, 滤饼用乙醇洗涤三次, 每次 1000 mL, 得到目标化合物 (184 g, 收率: 95%)。

步骤 D:

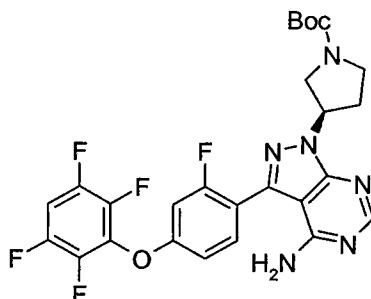


(R)-3-(4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

操作步骤:

在 0 °C 并在氮气保护下, 向化合物 3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (24 g, 92 mmol, 1.0 eq.), 化合物(S)-3-羟基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (26 g, 137.5 mmol, 1.5 eq) 和 PPh₃ (36 g, 137.5 mmol, 1.5 eq.) 的四氢呋喃 (720 mL) 溶液中滴加 DIAD (27.6 g, 137.5 mmol, 1.5 eq.)。反应液在 0 °C 搅拌 1 小时, 然后在室温下搅拌过夜。减压蒸除溶剂, 向反应瓶中加入乙腈 (200 mL), 然后室温下搅拌 2 小时, 过滤, 滤饼用乙腈 (20 mL) 洗涤, 干燥得到目标化合物 (25 g, 收率: 63%)。

步骤 E:

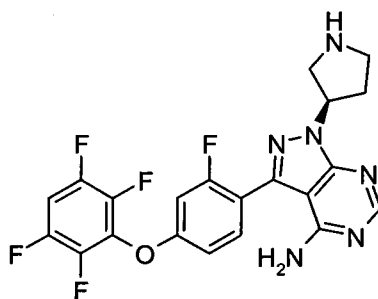


(3R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

操作步骤:

将化合物(R)-3-(4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (25 g, 58 mmol, 1.0 eq.), 化合物 2-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷 (30 g, 75.4 mmol, 1.3 eq.), 磷酸钾 (25 g, 116 mmol, 2.0 eq.) 和 Pd-118 (750 mg, 1.16 mmol, 0.02 eq.) 溶于 1,4-二氧六环/水 (600 mL, 5:1, v/v) 中。反应液在氮气保护下, 在 60°C 搅拌过夜。冷却至室温后, 用硅藻土过滤。滤液浓缩旋干, 向剩余物中加入水 (300 mL), 然后用乙酸乙酯萃取三次, 每次 300 mL。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干得到目标化合物 (60 g, 粗品)。

步骤 F:



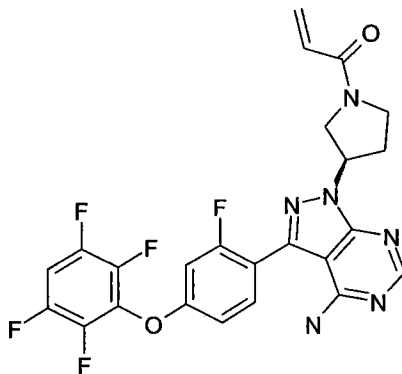
3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1-[(R)-吡咯烷-3-基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

操作步骤:

在 0 °C 下向(3R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (60 g, 粗品) 的乙酸乙酯 (100 mL) 溶液中加入 HCl/EA (100 mL, 4 mol/L)。反应液在室温下搅拌 1 小时, 浓缩旋干得到目标化合物的盐酸盐。向反应瓶中加入水 (500 mL), 用乙酸乙酯萃取三次, 每次 300 mL。水相调节 pH = 9, 用乙酸乙酯萃取三

次，每次 300 mL。合并的有机相用无水硫酸钠干燥，浓缩旋干得到目标化合物（24 g，两步收率：90%）。

步骤 G:



1-[(R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-吡咯烷基]-2-丙烯-1-酮

操作步骤:

在-5 °C 下向 3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1-[(R)-吡咯烷-3-基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺（23.5 g, 50.75 mmol, 1.0 eq.）的四氢呋喃（470 mL）溶液中加入 NaOH（10%，94 mL），然后滴加丙烯酰氯（5.97 g, 66 mmol, 1.3 eq.）。反应液在-5 °C 搅拌 1 小时，用饱和食盐水（100 mL）淬灭，用乙酸乙酯萃取三次，每次 200 mL。合并的有机相用无水硫酸钠干燥，浓缩旋干，得到的粗品用硅胶柱层析分离纯化（洗脱剂：石油醚：乙酸乙酯 = 1 : 3~1:1），得到产品溶于甲醇（500 mL），过滤。向搅拌的滤液中加水（1500 mL），然后搅拌 2 小时，过滤，滤饼减压干燥得到目标化合物（16.5 g，收率：63%）。

光谱数据:

LC/MS (方法: UFLC): RT = 3.764 分钟; m/z = 517.0 $[M+H]^+$; 总的运行时间为 7 分钟。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) 8.45 (s, 1H), 7.70 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.55-7.46 (m, 1H), 7.12-7.05 (m, 2H), 6.70-6.55 (m, 1H), 6.33-6.26 (m, 1H), 5.81-5.75 (m, 1H), 4.23-3.83 (m, 5H), 2.68-2.55 (m, 2H).

方法二:

操作步骤:

在 0 °C 下向 3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1-[(R)-吡咯烷-3-基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺（1.0 g, 2.16 mmol, 1.0 eq.）的四氢呋喃（50 mL）和水（10 mL）溶液中加入 NaOH

(216 mg, 5.40 mmol, 2.5 eq.)，然后滴加氯丙酰氯 (288 mg, 2.27 mmol, 1.05 eq.) 的四氢呋喃溶液 (10 mL)。反应液在 0 °C 搅拌 1 小时，然后升温至 60 °C 搅拌 12 小时。冷却至室温后加饱和食盐水 (10 mL)，用乙酸乙酯萃取三次，每次 50 mL。合并的有机相用无水硫酸钠干燥，浓缩旋干，得到的粗品用硅胶柱层析分离纯化 (洗脱剂：石油醚：乙酸乙酯 = 1 : 3~1:1) 得到目标化合物实施例 45 (0.8 g, 收率：71%)。

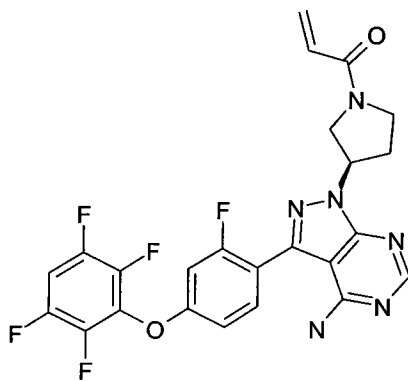
方法三：

操作步骤：

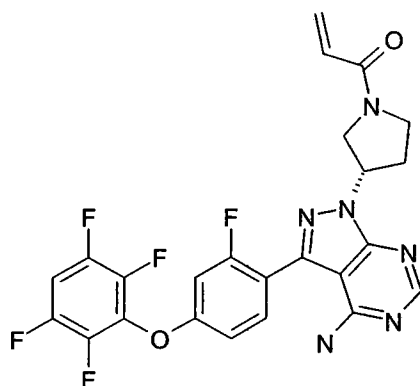
将化合物(R)-[3-(4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-1-吡咯烷基]-2-丙烯-1-酮 (100 g, 0.26 mmol, 1.0 eq.)，化合物 2-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷 (120 mg, 0.31 mmol, 1.2 eq.)，碳酸钠 (55 mg, 0.52 mmol, 2.0 eq.) 和 Pd(PPh₃)₄ (30 mg, 0.026 mmol, 0.01 eq.) 溶于 1,4-二氧六环/水 (5 mL, 1:1, v/v) 中。反应液在微波照射下在 80 °C 搅拌 30 分钟。冷却至室温后，用硅藻土过滤。滤液浓缩旋干，得到的粗品采用高效液相色谱在 C18 反相柱上分离 (流动相：乙腈/水/0.5% HCl, 梯度洗脱 10%至 100% (体积比))，减压蒸除易挥发的组分后冻干得到目标化合物 (38 mg, 产率：28%)。

方法四：

实施例 45 和实施例 46

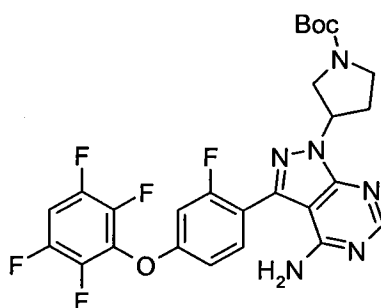


1-[(R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-吡咯烷基]-2-丙烯-1-酮



1-[(S)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-吡咯烷基]-2-丙烯-1-酮

步骤 A:

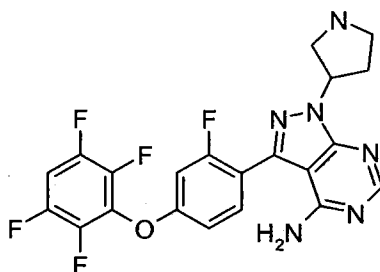


3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

操作步骤:

将化合物 3-(4-胺-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (8 g, 18 mmol, 1.0 eq.), 2-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷 (10.7 g, 27 mmol, 1.5 eq.), 磷酸钾 (7.6 g, 36 mmol, 2.0 eq.) 和 Pd-118 (1.2 g, 1.8 mmol, 0.1 eq.) 溶于 1,4-二氧六环/水 (180 mL, 5:1, v/v) 中。反应在氮气保护下, 在 60 °C 搅拌 14 小时。冷却至室温后, 将反应液倾入冰水 (50 mL) 中, 用乙酸乙酯 (100 mL) 萃取三次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干, 得到的粗品用硅胶柱层析分离纯化 (洗脱剂: 乙酸乙酯: 石油醚 = 1:1) 得到目标化合物 (2.5 g, 收率: 25%)。

步骤 B:

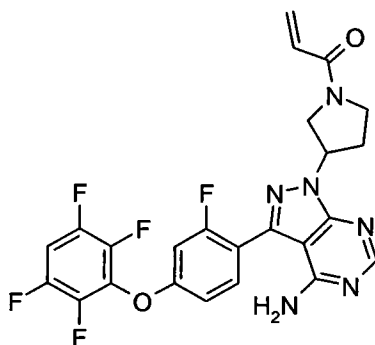


3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1-(吡咯烷-3-基)
-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

操作步骤:

在 0 °C 下向 3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (2.5 g, 4.4 mmol) 的二氯甲烷 (20 mL) 溶液中加入 HCl/EA (20 mL, 4 mol/L)。反应液在室温下搅拌 1 小时, 浓缩旋干得到目标化合物的盐酸盐 (2.2 g, 收率: 100%)。

步骤 C:



1-[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
-1-基]-1-吡咯烷基]-2-丙烯-1-酮

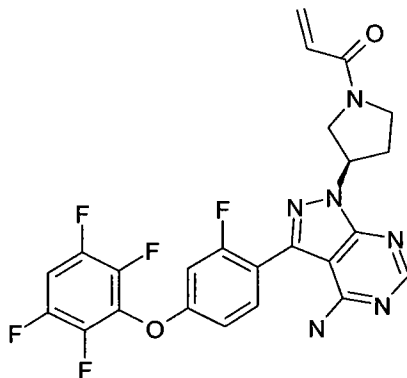
操作步骤:

在 0 °C 下向 3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1-(吡咯烷-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (2.2 g, 4.4 mmol, 1.0 eq.) 的二氯甲烷 (50 mL) 溶液中依次滴加三乙胺 (1.4 g, 12.8 mmol, 3.0 eq.) 和丙烯酰氯 (0.38 g, 4.2 mmol, 0.95 eq.)。反应液在 0 °C 搅拌 1 小时, 用水 (30 mL) 淬灭, 分液, 水相用二氯甲烷 (30 mL) 萃取三次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干, 得到的粗品用硅胶柱层析纯化分离 (洗脱剂: 乙酸乙酯) 得到目标化合物 (1.0 g, 收率: 45%)。

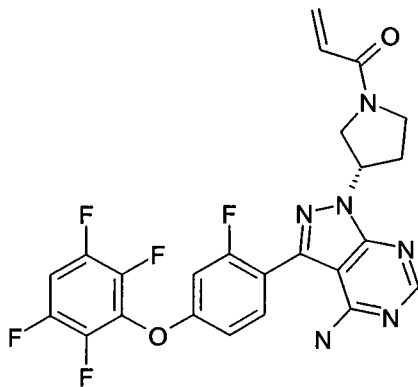
光谱数据:

LC/MS (方法: UFLC): RT = 2.810 分钟; $m/z = 517.1 [M+H]^+$; 总的运行时间为 7 分钟。

步骤 D:



1-[(R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-吡咯烷基]-2-丙烯-1-酮



1-[(S)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-吡咯烷基]-2-丙烯-1-酮

操作步骤:

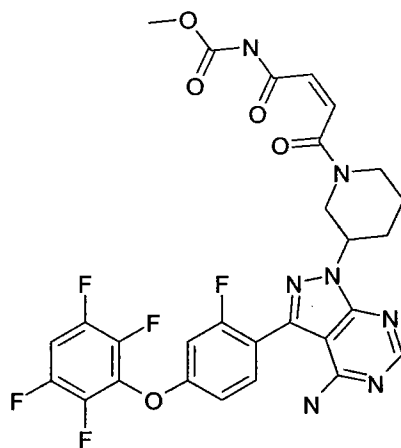
化合物 1-[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]吡咯烷-1-基]丙-2-烯-1-酮通过 SFC 手性拆分得到实施例 45 (270 mg) 和 实施例 46 (320 mg)。

光谱数据:

实施例 46:

LC/MS (方法: UFLC): RT = 2.808 分钟; $m/z = 517.1 [M+H]^+$; 总的运行时间为 7 分钟。

实施例 47



4-[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-三氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
-1-基]哌啶-1-基]-4-氧代-丁-2-烯酰基氨基甲酸甲酯

操作步骤:

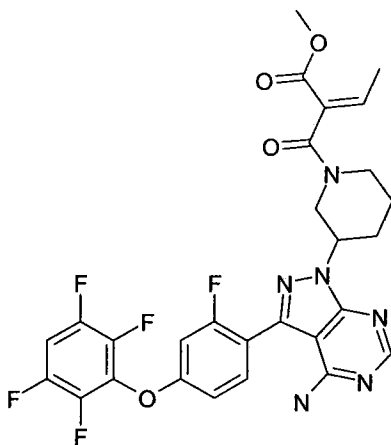
在 0 °C 下向 3-[2-氟-4-(2,3,5,6-三氟苯氧基)苯基]-1-(哌啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (48 mg, 0.1 mmol, 1.0 eq.) 的 1,4-二氧六环/水 (3 mL/1 mL) 溶液中加入 2,5-二氧代-2H-吡咯-1(5H)-甲酸甲酯 (17 mg, 0.11 mmol, 1.1 eq.) 和碳酸氢钠 (17 mg, 0.2 mmol, 2.0 eq.)。反应液在 20 °C 搅拌 2 小时, 用水 (5 mL) 稀释, 然后用乙酸乙酯 (10 mL) 萃取三次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干得到的粗品用薄层层析分离纯化 (展开剂: 石油醚: 乙酸乙酯 = 1 : 3) 分离得到目标化合物 (40 mg, 收率: 67%)。

光谱数据:

LC/MS (方法: UFLC): RT = 0.775 分钟; m/z = 632.1 $[M+H]^+$; 总的运行时间为 1.5 分钟。

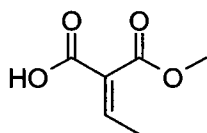
^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 8.36 (s, 1H), 7.58-7.54 (m, 1H), 7.15-7.06 (m, 1H), 6.96-6.90 (m, 2H), 6.77-6.73 (m, 1H), 6.65-6.55 (m, 1H), 4.63-4.59 (m, 1H), 4.99-4.94 (m, 1H), 4.85-4.80 (m, 0.5H), 4.57-4.54 (m, 0.5H), 4.04-4.00 (m, 0.5H), 3.88-3.77 (m, 4H), 3.50-3.44 (m, 0.5H), 3.26-3.22 (m, 0.5H), 2.98-2.95 (m, 0.5H), 2.34-2.26 (m, 1H), 2.03-1.96 (m, 2H), 1.85-1.81 (m, 1H).

实施例 48



2-[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-三氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
-1-基]哌啶-1-羰基]丁-2-烯酸甲酯

步骤 A:

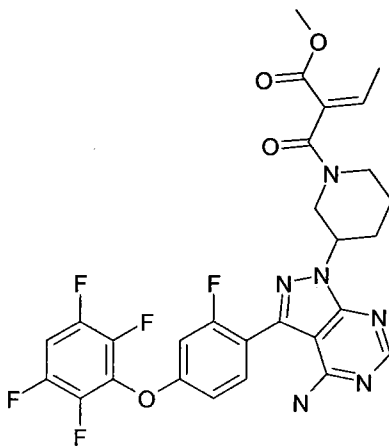


(Z)-2-(甲氧羰基)丁-2-烯酸

操作步骤:

向化合物亚乙基丙二酸二甲酯 (1.0 g, 6.32 mmol, 1.0 eq.) 的四氢呋喃/水 (20 mL, 1/1, v/v) 溶液中加入一水合氢氧化锂 (0.265 g, 6.32 mmol, 1.0 eq.)。反应液在室温下搅拌 14 小时, 浓缩旋干, 残余物溶于水 (10 mL) 中, 用 2 N 盐酸调节 pH = 1, 然后用乙酸乙酯 (20 mL) 萃取三次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干得到目标化合物 (0.6 g, 收率: 63%)。

步骤 B:



2-[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-三氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
-1-基]哌啶-1-羰基]丁-2-烯酸甲酯

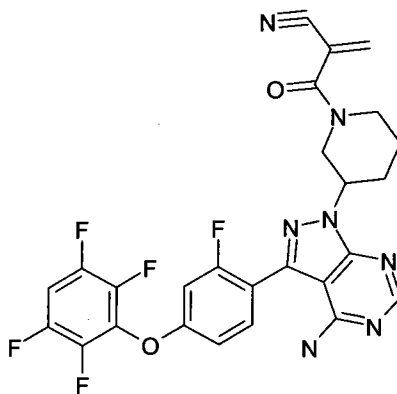
操作步骤:

在 0 °C 向化合物(Z)-2-(甲氧羰基)丁-2-烯酸 (22 mg, 0.15 mmol, 1.5 eq.) 的二氯甲烷 (3 mL) 溶液中加入 3-[2-氟-4-(2,3,5,6-三氟苯氧基)苯基]-1-(哌啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (48 mg, 0.1 mmol, 1.0 eq.), DIPEA (52 mg, 0.4 mmol, 4.0 eq.)和 HATU (57 mg, 0.15 mmol, 1.5 eq.)。反应液室温下搅拌 16 小时, 浓缩旋干得到的粗品采用高效液相色谱在 C18 反相柱上分离 (流动相: 乙腈/水/0.5% HCl, 梯度洗脱 10%至 100% (体积比)), 减压蒸除易挥发的组分后冻干得到目标化合物盐酸盐 (2.4 mg, 产率: 4%)。

光谱数据:

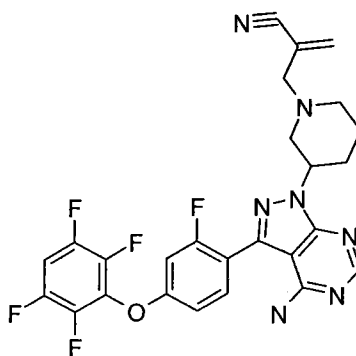
LC/MS (方法: UFLC): RT = 3.540 分钟; m/z = 603.2 [M+H]⁺; 总的运行时间为 7 分钟。

实施例 49



2-[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-三氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
-1-基]哌啶-1-羰基]丙-1-炔-2-烯

步骤 A:



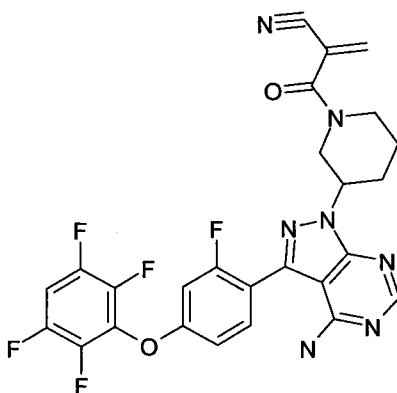
3-[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-三氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶

-1-基]-1-哌啶基]-3-氧代丙腈

操作步骤:

在 0 °C 向化合物 3-[2-氟-4-(2,3,5,6-三氟苯氧基)苯基]-1-(哌啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (100 mg, 0.21 mmol, 1.0 eq.) 的二氯甲烷 (10 mL) 溶液中加入氰乙酸 (27 mg, 0.31 mmol, 1.5 eq.), DIPEA (108 mg, 0.84 mmol, 4.0 eq.) 和 HATU (120 mg, 0.31 mmol, 1.5 eq.)。反应液室温下搅拌 16 小时, 浓缩旋干得到的粗品采用硅胶柱层析分离 (洗脱剂: 乙酸乙酯) 得到目标化合物 (100 mg, 产率: 88%)。

步骤 B:

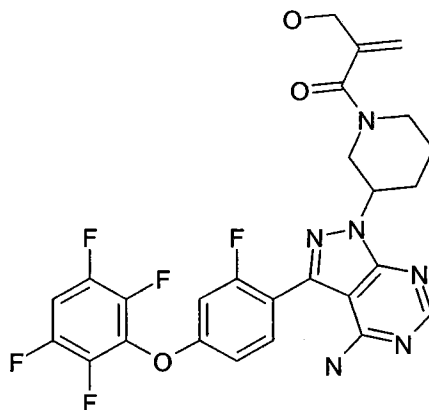


2-[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-三氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
-1-基]哌啶-1-羰基]丙烯腈

操作步骤:

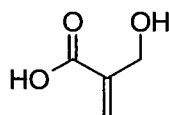
将混合物多聚甲醛 (6 mg, 0.2 mmol, 2.0 eq.) 和哌啶 (0.2 mg, 0.002 mmol, 0.02 eq.) 的甲醇 (10 mL) 溶液回流 1.5 小时, 冷却至室温后加入 3-[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-三氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]-3-氧代丙腈 (54 mg, 0.1 mmol, 1.0 eq.), 然后回流 16 小时。减压蒸除溶剂, 向反应瓶中加入甲苯 (10 mL) 和一水合对甲苯磺酸 (0.2 mg, 0.001 mmol, 0.01 eq.), 加热回流 3 小时。冷却至室温后, 浓缩旋干得到的粗品采用高效液相色谱在 C18 反相柱上分离 (流动相: 乙腈/水/0.5% HCl, 梯度洗脱 10%至 100% (体积比)), 减压蒸除易挥发的组分后冻干得到目标化合物 (0.7 mg, 产率: 1%)。

实施例 50



1-[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
-1-基]-1-哌啶基]-2-(羟甲基)-2-丙烯-1-酮

步骤 A:

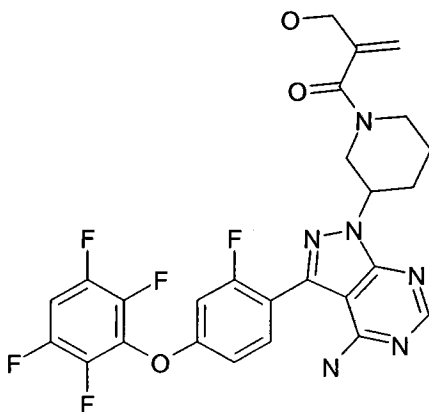


2-羟甲基-丙烯酸

操作步骤:

向化合物 2-羟甲基-丙烯酸乙酯 (90 mg, 0.69 mmol, 1.0 eq.) 的四氢呋喃/甲醇/水 (3 mL, 1/1/1, v/v/v) 溶液中加入一水合氢氧化锂 (145 mg, 3.46 mmol, 5.0 eq.)。反应液在室温下搅拌 14 小时, 浓缩旋干, 残余物溶于水 (10 mL) 中, 用 2 N 盐酸调节 pH = 5, 然后用乙酸乙酯 (20 mL) 萃取三次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干得到目标化合物 (70 mg, 收率: 100%)。

步骤 B:



1-[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶

-1-基]-1-哌啶基]-2-(羟甲基)-2-丙烯-1-酮

操作步骤:

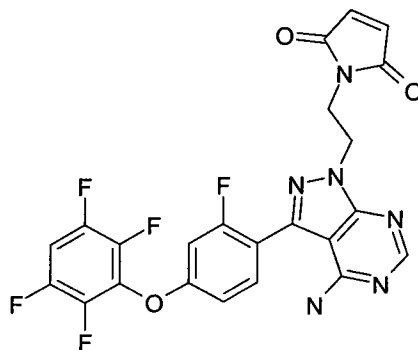
在 0 °C 向化合物 2-羟甲基-丙烯酸 (50 mg, 0.49 mmol, 1.0 eq.) 的二氯甲烷 (3 mL) 溶液中加入 3-[2-氟-4-(2,3,5,6-三氟苯氧基)苯基]-1-(哌啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (257 mg, 0.54 mmol, 1.0 eq.), DIPEA (253 mg, 1.96 mmol, 4.0 eq.) 和 HATU (279 mg, 0.75 mmol, 1.5 eq.)。反应液室温下搅拌 16 小时, 浓缩旋干得到的粗品采用高效液相色谱在 C18 反相柱上分离 (流动相: 乙腈/水/0.5% HCl, 梯度洗脱 10% 至 100% (体积比)), 减压蒸除易挥发的组分后冻干得到目标化合物 (52 mg, 产率: 20%)。

光谱数据:

LC/MS (方法: UFLC): RT = 2.799 分钟; $m/z = 561.2 [M+H]^+$; 总的运行时间为 7 分钟。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) 9.51 (br, 1H), 8.62 (br, 2H), 7.98-7.95 (m, 1H), 7.62 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.33-7.30 (m, 1H), 7.17-7.15 (m, 1H), 5.33-5.27 (m, 1H), 5.11-5.05 (m, 1H), 4.87-4.82 (m, 1H), 4.46-3.94 (m, 2H), 3.60-3.07 (m, 2H), 2.22-2.16 (m, 2H), 1.90-1.87 (m, 1H), 1.65-1.60 (m, 1H).

实施例 51



1-[2-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
-1-基]正丙基]-1H-吡咯-2,5-二酮

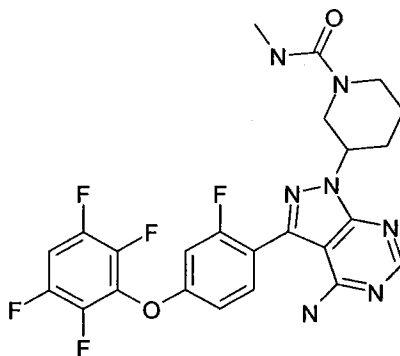
操作步骤:

此化合物由前面描述的方法制备。

光谱数据:

LC/MS (方法: UFLC): RT = 2.774 分钟; $m/z = 517.1 [M+H]^+$; 总的运行时间为 7 分钟。

实施例 52



3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
-1-基]-N-甲基哌啶-1-甲酰胺

操作步骤:

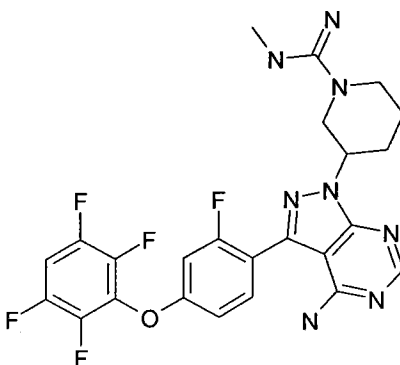
向甲胺 (0.16 mL, 0.31 mmol, 1.0 eq, 2.0 M 四氢呋喃溶液) 的四氢呋喃 (2 mL) 溶液中加入 N,N'-羰基二咪唑 (109 mg, 0.63 mmol, 2.0 eq.), 反应液在室温下搅拌 1 小时, 然后加入 3-[2-氟-4-(2,3,5,6-三氟苯氧基)苯基]-1-(哌啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (150 mg, 0.31 mmol, 1.0 eq.)。反应液室温下搅拌 16 小时, 浓缩旋干得到的粗品采用高效液相色谱在 C18 反相柱上分离 (流动相: 乙腈/水/7‰ NH_4HCO_3 , 梯度洗脱 10%至 100% (体积比)), 减压蒸除易挥发的组分后冻干得到目标化合物 (92 mg, 产率: 55%)。

光谱数据:

LC/MS (方法: UFLC): RT = 2.724 分钟; $m/z = 534.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; 总的运行时间为 7 分钟。

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 8.21 (s, 1H), 7.55 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.27 (dd, $J = 2.4, 8.8$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J = 2.4, 8.8$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 4.64-4.58 (m, 1H), 4.14-4.10 (m, 1H), 3.95-3.92 (m, 1H), 3.17-3.11 (m, 1H), 2.75-2.65 (m, 1H), 2.55-2.54 (m, 3H), 2.08-2.05 (m, 2H), 1.79-1.76 (m, 1H), 1.55-1.50 (m, 1H).

实施例 53



3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
-1-基]哌啶-1-甲脒

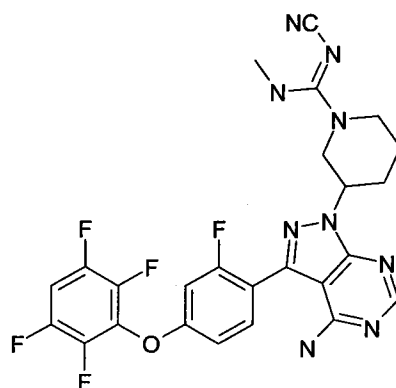
操作步骤:

将化合物 3-[2-氟-4-(2,3,5,6-三氟苯氧基)苯基]-1-(哌啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (50 mg, 0.1 mmol, 1.0 eq.), N-甲基-1-吡唑甲脒 (25 mg, 0.2 mmol, 2.0 eq.) 和 DIPEA (77 mg, 0.6 mmol, 6.0 eq.) 的 DMF (2 mL) 溶液在微波照射下, 在 150 °C 搅拌 20 分钟。冷却至室温后加水 (5 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (5 mL) 萃取三次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干得到的粗品采用高效液相色谱在 C18 反相柱上分离 (流动相: 乙腈/水/0.5% HCl, 梯度洗脱 10%至 100% (体积比)), 减压蒸除易挥发的组分后冻干得到目标化合物的盐酸盐 (6 mg, 产率: 13%)。

光谱数据:

LC/MS (方法: UFLC): RT = 0.781 分钟; m/z = 533.1 [M+H]⁺; 总的运行时间为 1.5 分钟。

实施例 54



3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
-1-基]-N'-氰基-N-甲基哌啶-1-甲脒

操作步骤:

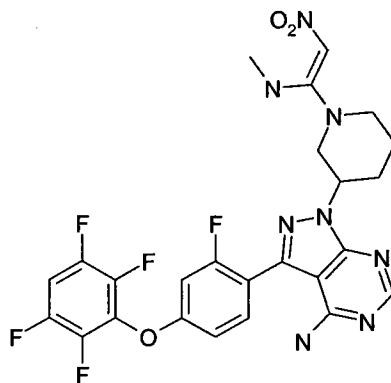
向甲胺 (2 M 四氢呋喃溶液, 0.05 mL, 0.1 mmol, 1.0 eq.) 的 DMF (2 mL) 溶液中加入 DIPEA (40 mg, 0.315 mmol, 3.0 eq.) 和二苯基硝酸酐 (25 mg, 0.1 mmol, 1.0 eq.)。反应液在 20 °C 搅拌 1 小时, 然后加入 3-[2-氟-4-(2,3,5,6-三氟苯氧基)苯基]-1-(哌啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (50.0 mg, 0.105 mmol, 1.0 eq.)。反应液在微波照射下, 在 120 °C 搅拌 1 小时, 浓缩旋干得到的粗品采用高效液相色谱在 C18 反相柱上分离 (流动相: 乙腈/水/0.5% HCl, 梯度洗脱 10%至 100% (体积比)), 减压蒸除易挥发的组分后冻干得到目标化合物的

盐酸盐 (4.5 mg, 产率: 8%)。

光谱数据:

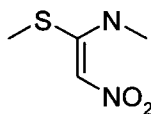
LC/MS (方法: UFLC): RT = 2.689 分钟; m/z = 558.0 [M+H]⁺; 总的运行时间为 7 分钟。

实施例 55



1-[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]-1-(甲氨基)-2-硝基乙烯

步骤 A:

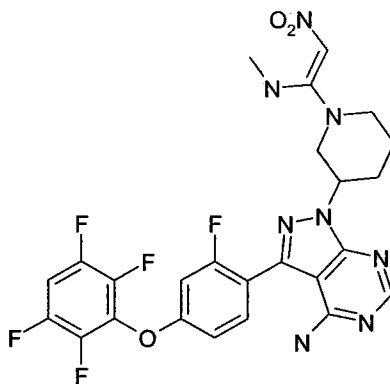


N-甲基-1-甲硫基-2-硝基乙烯胺

操作步骤:

向化合物 1,1-二甲硫基-2-硝基乙烯 (330 mg, 2.0 mmol, 1.0 eq.) 的乙醇 (10 mL) 溶液中加入甲胺 (31 mg, 2.0 mmol, 1.0 eq.)。反应液在 80 °C 搅拌 14 小时, 冷却至室温后用水 (10 mL) 稀释, 然后用二氯甲烷 (10 mL) 萃取三次。合并的有机相无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干得到目标化合物 (200 mg, 产率: 68%)。

步骤 B:



1-[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
-1-基]-1-哌啶基]-1-(甲氨基)-2-硝基乙烯

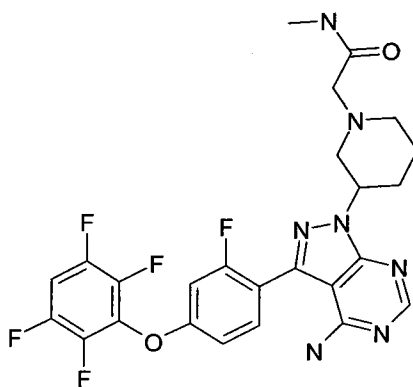
操作步骤:

将化合物 3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1-(哌啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (60 mg, 0.13 mmol, 1.0 eq.) 和 N-甲基-1-甲硫基-2-硝基乙烯胺 (22 mg, 0.15 mmol, 1.2 eq.) 的乙醇 (10 mL) 溶液加热回流 14 小时。冷却至室温后用水 (10 mL) 稀释, 然后用二氯甲烷 (10 mL) 萃取三次。合并的有机相无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干得到的粗品采用高效液相色谱在 C18 反相柱上分离 (流动相: 乙腈/水/0.5% HCl, 梯度洗脱 10%至 100% (体积比)), 减压蒸除易挥发的组分后冻干得到目标化合物的盐酸盐 (9.3 mg, 产率: 13%)。

光谱数据:

LC/MS (方法: UFLC): RT = 2.343 分钟; $m/z = 577.0 [M+H]^+$; 总的运行时间为 7 分钟。

实施例 56



2-[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
-1-基]-1-哌啶基]-N-甲基乙酰胺

操作步骤:

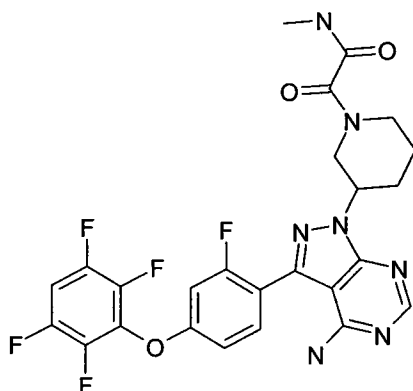
向化合物 3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1-(哌啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (50

mg, 0.1 mmol, 1.0 eq.) 的乙醇 (2 mL) 溶液中加入 2-溴-N 甲基乙酰胺 (32 mg, 0.21 mmol, 2.0 eq.), 碳酸钾 (29 mg, 0.21 mmol, 2.0 eq.) 和碘化钠 (2 mg, 0.01 mmol, 0.1 eq.)。反应液加热回流 2 小时, 浓缩旋干得到的粗品采用高效液相色谱在 C18 反相柱上分离 (流动相: 乙腈/水/0.6% NH₄HCO₃, 梯度洗脱 10% 至 100% (体积比)), 减压蒸除易挥发的组分后冻干得到目标化合物 (4.5 mg, 产率: 20%)。

光谱数据:

LC/MS (方法: UFLC): RT = 2.302 分钟; m/z = 548.1 [M+H]⁺; 总的运行时间为 7 分钟。

实施例 57



2-[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]-N-甲基-2-氧代乙酰胺

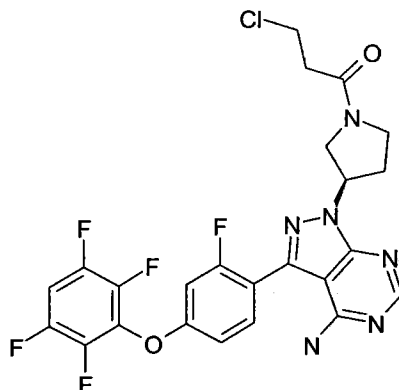
操作步骤:

在 0 °C 向化合物 3-[2-氟-4-(2,3,5,6-三氟苯氧基)苯基]-1-(哌啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (60 mg, 0.13 mmol, 1.0 eq.) 的二氯甲烷 (2 mL) 溶液中加入三乙胺 (38 mg, 0.38 mmol, 3.0 eq.) 和草酰氯 (20 mg, 0.16 mmol, 1.25 eq.)。反应液在 0 °C 搅拌 10 分钟, 然后加入甲胺 (6 mg, 0.19 mmol, 1.5 eq.)。反应液室温下搅拌 2 小时, 浓缩旋干得到的粗品采用高效液相色谱在 C18 反相柱上分离 (流动相: 乙腈/水/0.5% HCl, 梯度洗脱 10% 至 100% (体积比)), 减压蒸除易挥发的组分后冻干得到目标化合物的盐酸盐 (9.0 mg, 产率: 6%)。

光谱数据:

LC/MS (方法: UFLC): RT = 2.748 分钟; m/z = 562.1 [M+H]⁺; 总的运行时间为 7 分钟。

实施例 58



1-[(R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基]-1-吡咯烷基]-3-氯丙-1-酮

操作步骤:

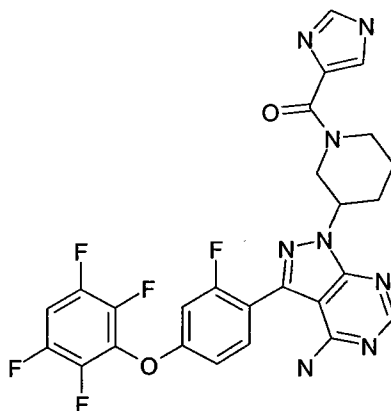
在-5 °C 下向 3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1-[(R)-吡咯烷-3-基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (100 mg, 0.22 mmol, 1.0 eq.) 的二氯甲烷 (3 mL) 溶液中加入三乙胺 (66 mg, 0.649 mmol, 3.0 eq.), 然后滴加氯丙酰氯 (33 mg, 0.26 mmol, 1.2 eq.)。反应液在 0 °C 搅拌 2 小时, 用水 (10 mL) 淬灭, 用二氯甲烷萃取三次, 每次 20 mL。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干得到的粗品采用高效液相色谱在 C18 反相柱上分离 (流动相: 乙腈/水/0.5% HCl, 梯度洗脱 10%至 100% (体积比)), 减压蒸除易挥发的组分后冻干得到目标化合物的盐酸盐 (4.0 mg, 产率: 3%)。

光谱数据:

LC/MS (方法: UFLC): RT = 3.929 分钟; m/z = 553.1 [M+H]⁺; 总的运行时间为 7 分钟。

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) 8.44 (s, 1H), 7.02 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.51-7.48 (m, 1H), 7.10-7.03 (m, 2H), 5.74-5.67 (m, 1H), 4.13-4.11 (m, 1H), 4.00-3.97 (m, 2H), 3.82-3.78 (m, 3H), 2.90-2.84 (m, 2H), 2.62-2.53 (m, 2H).

实施例 59



[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基](1H-咪唑-4-基)甲酮

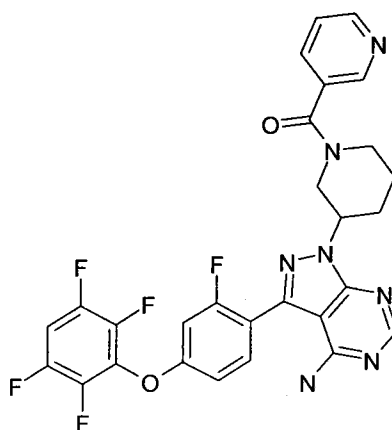
操作步骤:

在 0 °C 向化合物 3-[2-氟-4-(2,3,5,6-三氟苯氧基)苯基]-1-(哌啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (60 mg, 0.13 mmol, 1.0 eq.) 的二氯甲烷 (2 mL) 溶液中加入咪唑-4-羧酸 (17 mg, 0.15 mmol, 1.2 eq.), DIPEA (49 mg, 0.38 mmol, 3.0 eq.) 和 HATU (53 mg, 0.14 mmol, 1.1 eq.)。反应液在 20 °C 搅拌 30 分钟, 浓缩旋干得到的粗品采用高效液相色谱在 C18 反相柱上分离 (流动相: 乙腈/水/0.5% HCl, 梯度洗脱 10%至 100% (体积比)), 减压蒸除易挥发的组分后冻干得到目标化合物的盐酸盐 (25.0 mg, 产率: 35%)。

光谱数据:

LC/MS (方法: UFLC): RT = 2.368 分钟; $m/z = 571.1 [M+H]^+$; 总的运行时间为 7 分钟。

实施例 60



[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基](吡啶-3-基)甲酮

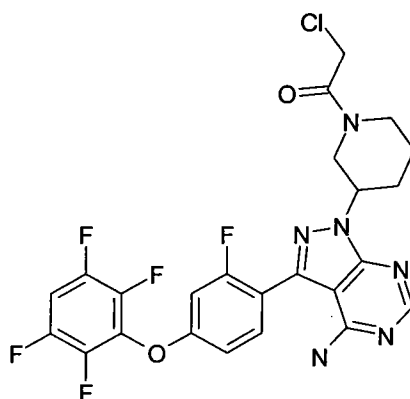
操作步骤:

在 0 °C 向化合物 3-[2-氟-4-(2,3,5,6-三氟苯氧基)苯基]-1-(哌啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (60 mg, 0.13 mmol, 1.0 eq.) 的二氯甲烷 (2 mL) 溶液中加入烟酸 (19 mg, 0.15 mmol, 1.2 eq.), DIPEA (49 mg, 0.38 mmol, 3.0 eq.) 和 HATU (53 mg, 0.14 mmol, 1.1 eq.)。反应液在 20 °C 搅拌 30 分钟, 浓缩旋干得到的粗品采用高效液相色谱在 C18 反相柱上分离 (流动相: 乙腈/水/0.5% HCl, 梯度洗脱 10%至 100% (体积比)), 减压蒸除易挥发的组分后冻干得到目标化合物的盐酸盐 (20 mg, 产率: 27%)。

光谱数据:

LC/MS (方法: UFLC): RT = 3.672 分钟; m/z = 582.0 [M+H]⁺; 总的运行时间为 7 分钟。

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) 9.06-8.93 (m, 2H), 8.69 (br, 1H), 8.50 (br, 1H), 8.18-8.10 (m, 1H), 7.77-7.71 (m, 1H), 7.53-7.48 (m, 1H), 7.15-7.08 (m, 2H), 5.34-5.23 (m, 1H), 4.61-4.58 (m, 0.5H), 4.43-4.40 (m, 0.5H), 3.99-3.68 (m, 2H), 3.48-3.46 (m, 1H), 2.42-2.37 (m, 2H), 2.15-2.09 (m, 1H), 1.95-1.87 (m, 1H).

实施例 61

1-[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]-2-氯乙酮

操作步骤:

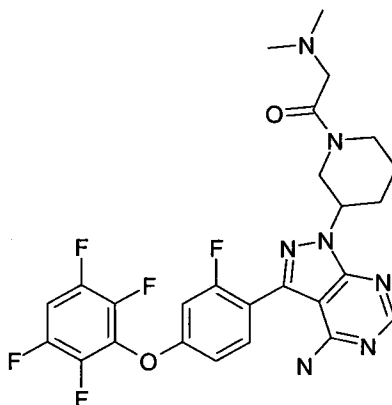
在 0 °C 向化合物 3-[2-氟-4-(2,3,5,6-三氟苯氧基)苯基]-1-(哌啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (60 mg, 0.13 mmol, 1.0 eq.) 的二氯甲烷 (2 mL) 溶液中加入 2-氯乙酸 (14 mg, 0.13 mmol, 1.0 eq.), 三乙胺 (19 mg, 0.19 mmol, 1.5 eq.) 和 HATU (53 mg, 0.14 mmol, 1.1 eq.)。反应液在 20 °C 搅拌 30 分钟, 浓缩旋干得到的粗品采用高效液相色谱在 C18 反相柱上分离 (流动相: 乙腈/水, 梯度洗脱 10%至 100% (体积比)), 减压蒸除易挥发的组分后冻干得到目标化合物 (16 mg, 产率: 31%)。

光谱数据:

LC/MS (方法: UFLC): RT = 3.046 分钟; $m/z = 553.1$ $[M+H]^+$; 总的运行时间为 7 分钟。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) 8.35 (s, 1H), 7.98-7.93 (m, 1H), 7.58-7.54 (m, 1H), 7.31 (dd, $J = 2.4, 11.2$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J = 2.4, 8.8$ Hz, 1H), 4.90-4.86 (m, 0.5H), 7.473-4.70 (m, 0.5H), 4.48-4.39 (m, 2H), 4.27-4.04 (m, 1.5H), 3.82-3.66 (m, 1H), 3.23-3.17 (m, 1H), 2.95-2.90 (m, 0.5H), 2.27-2.13 (m, 2H), 1.94-1.75 (m, 2H).

实施例 62



1-[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]-2-(二甲氨基)乙酮

操作步骤:

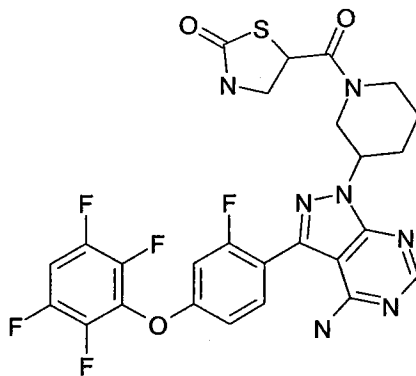
在 0 °C 向化合物 3-[2-氟-4-(2,3,5,6-三氟苯氧基)苯基]-1-(哌啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (60 mg, 0.13 mmol, 1.0 eq.) 的二氯甲烷 (2 mL) 溶液中加入 2-二甲氨基乙酸 (16 mg, 0.15 mmol, 1.2 eq.), DIPEA (49 mg, 0.38 mmol, 3.0 eq.) 和 HATU (53 mg, 0.14 mmol, 1.1 eq.)。反应液在 20 °C 搅拌 30 分钟, 浓缩旋干得到的粗品采用高效液相色谱在 C18 反相柱上分离 (流动相: 乙腈/水/0.6% NH_4HCO_3 , 梯度洗脱 10% 至 100% (体积比)), 减压蒸除易挥发的组分后冻干得到目标化合物 (30 mg, 产率: 42%)。

光谱数据:

LC/MS (方法: UFLC): RT = 2.301 分钟; $m/z = 562.1$ $[M+H]^+$; 总的运行时间为 7 分钟。

^1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) 8.24-8.21 (m, 1H), 7.98-7.90 (m, 1H), 7.56-7.50 (m, 1H), 7.27-7.24 (m, 1H), 7.11-7.09 (m, 1H), 4.83-4.75 (m, 0.5H), 4.66-4.57 (m, 0.5H), 4.44-4.41 (m, 0.5H), 4.20-4.00 (m, 1.5H), 3.59-3.56 (m, 0.5H), 3.45-3.40 (m, 1H), 3.16-3.10 (m, 2H), 2.90-2.83 (m, 0.5H), 2.16-2.08 (m, 8H), 1.89-1.85 (m, 1H), 1.67-1.45 (m, 1H).

实施例 63



5-[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
-1-基]哌啶-1-羰基]噻唑啉-2-酮

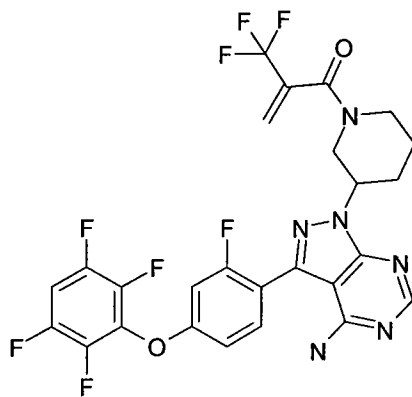
操作步骤:

在 0 °C 向化合物 3-[2-氟-4-(2,3,5,6-三氟苯氧基)苯基]-1-(哌啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (60 mg, 0.13 mmol, 1.0 eq.) 的二氯甲烷 (2 mL) 溶液中加入 2-氧代噻唑啉-4-羧酸 (26 mg, 0.19 mmol, 1.5 eq.), DIPEA (49 mg, 0.38 mmol, 3.0 eq.) 和 HATU (72 mg, 0.19 mmol, 1.5 eq.)。反应液在 20 °C 搅拌 12 小时, 浓缩旋干得到的粗品采用高效液相色谱在 C18 反相柱上分离 (流动相: 乙腈/水/0.6%NH₄HCO₃, 梯度洗脱 10%至 100% (体积比)), 减压蒸除易挥发的组分后冻干得到目标化合物 (4 mg, 产率: 6%)。

光谱数据:

LC/MS (方法: UFLC): RT = 2.805 分钟; m/z = 606.1 [M+H]⁺; 总的运行时间为 7 分钟。

实施例 64



1-[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
-1-基]-1-哌啶基]-2-(三氟甲基)-2-丙烯-1-酮

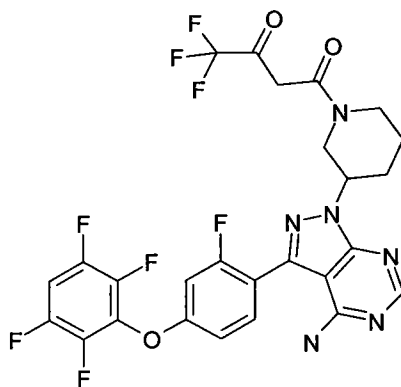
操作步骤:

在 0 °C 向化合物 3-[2-氟-4-(2,3,5,6-三氟苯氧基)苯基]-1-(哌啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (60 mg, 0.13 mmol, 1.0 eq.) 的二氯甲烷 (2 mL) 溶液中加入 2-(三氟甲基)丙烯酸 (26 mg, 0.19 mmol, 1.5 eq.), DIPEA (49 mg, 0.38 mmol, 3.0 eq.) 和 HATU (72 mg, 0.19 mmol, 1.5 eq.)。反应液在 20 °C 搅拌 12 小时, 浓缩旋干得到的粗品采用高效液相色谱在 C18 反相柱上分离 (流动相: 乙腈/水/0.6% NH_4HCO_3 , 梯度洗脱 10%至 100% (体积比)), 减压蒸除易挥发的组分后冻干得到目标化合物 (2.9 mg, 产率: 4%)。

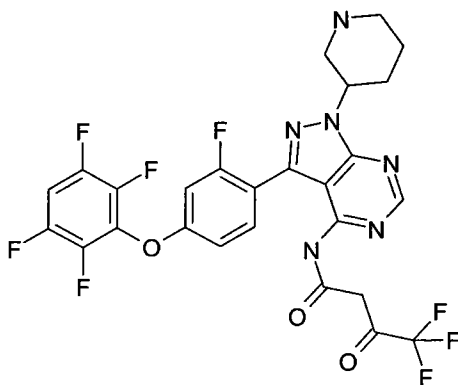
光谱数据:

LC/MS (方法: UFLC): RT = 3.310 分钟; m/z = 599.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 总的运行时间为 7 分钟。

实施例 65 和 66



1-[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]-4,4,4-三氟-1,3-丁二酮



4,4,4-三氟-N-[3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1-(哌啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基]-3-氧代丁酰胺

操作步骤:

向化合物 3-[2-氟-4-(2,3,5,6-三氟苯氧基)苯基]-1-(哌啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (60 mg, 0.13 mmol, 1.0 eq.) 的甲苯 (2 mL) 溶液中加入三氟乙酰乙酸乙酯 (24 mg, 0.15 mmol,

1.2 eq.) 和 DIPEA (49 mg, 0.38 mmol, 3.0 eq.)。反应液在微波照射下在 110 °C 搅拌 0.5 小时, 浓缩旋干得到的粗品采用高效液相色谱在 C18 反相柱上分离 (流动相: 乙腈/水/0.5% HCl, 梯度洗脱 10%至 100% (体积比)), 减压蒸除易挥发的组分后冻干得到化合物实施例 65 (5 mg, 产率: 6%) 和化合物实施例 66 (4 mg, 产率: 5%)。

光谱数据:

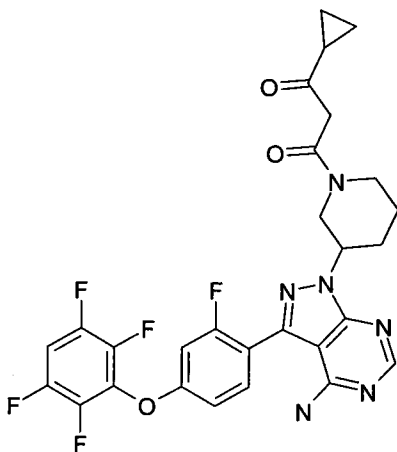
实施例 65:

LC/MS (方法: UFLC): RT = 1.095 分钟; m/z = 615.1 [M+H]⁺; 总的运行时间为 2 分钟。

实施例 66:

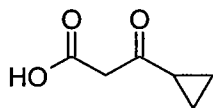
LC/MS (方法: UFLC): RT = 1.079 分钟; m/z = 615.1 [M+H]⁺; 总的运行时间为 2 分钟。

实施例 67



1-[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
-1-基]-1-哌啶基]-3-环丙基-1,3-丙二酮

步骤 A:



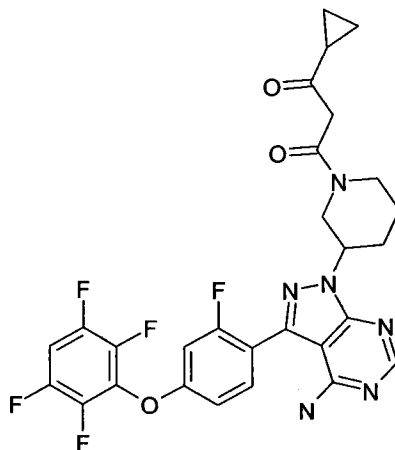
3-环丙基-3-氧代丙酸

操作步骤:

向化合物 3-环丙基-3-氧代丙酸甲酯 (1.0 g, 7.03 mmol, 1.0 eq.) 的四氢呋喃/水/甲醇 (15 mL, 1/1/1, v/v/v) 溶液中加入一水合氢氧化锂 (0.59 g, 14.7 mmol, 2.0 eq.)。反应液在 20°C 搅拌 14 小时, 减压蒸除溶剂。将剩余物溶于水 (10 mL) 中, 然后用 2 N 盐酸调节 pH = 2, 用乙

酸乙酯 (20 mL) 萃取三次。合并的反应液用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干得到目标化合物 (0.4 g, 收率: 44%)。

步骤 B:



1-[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]-3-环丙基-1,3-丙二酮

操作步骤:

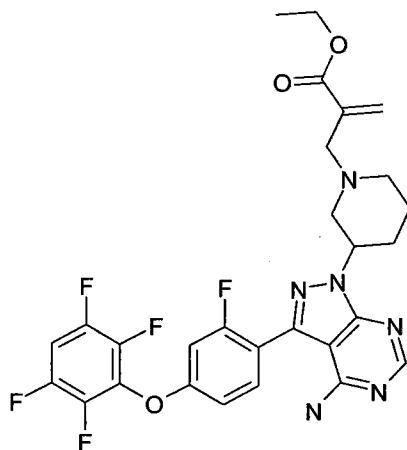
在 0 °C 向化合物 3-[2-氟-4-(2,3,5,6-三氟苯氧基)苯基]-1-(哌啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (60 mg, 0.13 mmol, 1.0 eq.) 的二氯甲烷 (2 mL) 溶液中加入 3-环丙基-3-氧代丙酸 (19 mg, 0.15 mmol, 1.2 eq.), DIPEA (49 mg, 0.38 mmol, 3.0 eq.) 和 HATU (72 mg, 0.19 mmol, 1.5 eq.)。反应液在 20 °C 搅拌 12 小时, 浓缩旋干得到的粗品采用高效液相色谱在 C18 反相柱上分离 (流动相: 乙腈/水/0.6%NH₄HCO₃, 梯度洗脱 10%至 100% (体积比)), 减压蒸除易挥发的组分后冻干得到目标化合物 (25 mg, 产率: 34%)。

光谱数据:

LC/MS (方法: UFLC): RT = 3.003 分钟; m/z = 587.2 [M+H]⁺; 总的运行时间为 7 分钟。

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) 8.24-8.23 (m, 1H), 7.99-7.93 (m, 1H), 7.59-7.54 (m, 1H), 7.29-7.26 (m, 1H), 7.13-7.11 (m, 1H), 4.79-4.63 (m, 1H), 4.53-4.50 (m, 0.5H), 4.28-4.25 (m, 0.5H), 3.86-3.70 (m, 3H), 3.15-3.08 (m, 1.5H), 2.85-2.79 (m, 0.5H), 2.24-1.96 (m, 2H), 1.90-1.85 (m, 1H), 1.65-1.53 (m, 1H), 0.93-0.84 (m, 4H).

实施例 68



2-[[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
-1-基]-1-哌啶基]甲基]丙烯酸乙酯

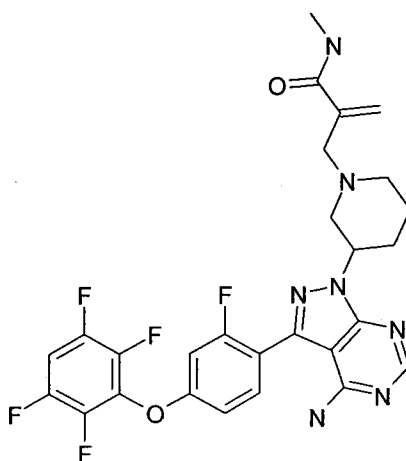
操作步骤:

向化合物 3-[2-氟-4-(2,3,5,6-三氟苯氧基)苯基]-1-(哌啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (110 mg, 0.23 mmol, 1.0 eq.) 的 DMF (2 mL) 溶液中加入 2-(溴甲基)丙烯酸乙酯 (53 mg, 0.28 mmol, 1.2 eq.) 和碳酸钾 (63 mg, 0.46 mmol, 2.0 eq.)。反应液在 85 °C 搅拌 3 小时, 过滤, 滤饼用乙酸乙酯洗涤, 滤液浓缩旋干得到的粗品采用高效液相色谱在 C18 反相柱上分离 (流动相: 乙腈/水/0.5% HCl, 梯度洗脱 10%至 100% (体积比)), 减压蒸除易挥发的组分后冻干得到目标化合物 (38 mg, 产率: 28%)。

光谱数据:

LC/MS (方法: UFLC): RT = 2.654 分钟; m/z = 589.2 [M+H]⁺; 总的运行时间为 7 分钟。

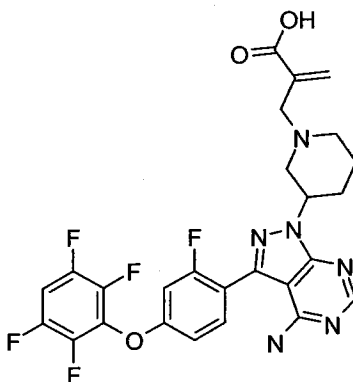
实施例 69



2-[[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶

-1-基]-1-哌啶基]甲基]-N-甲基丙烯酸胺

步骤 A:

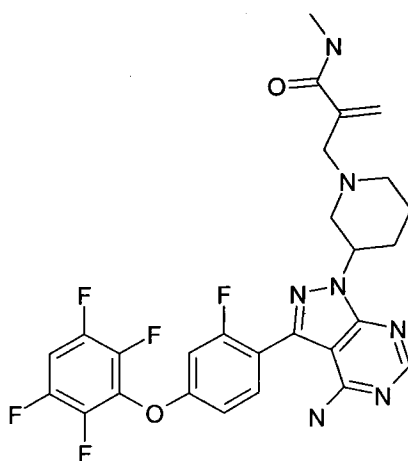


2-[[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
-1-基]-1-哌啶基]甲基]丙烯酸

操作步骤:

向化合物 2-[[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]甲基]丙烯酸乙酯 (30 mg, 0.051 mmol, 1.0 eq.) 的四氢呋喃/水/甲醇 (1.5 mL, 1/1/1, v/v/v) 溶液中加入一水合氢氧化锂 (3 mg, 0.076 mmol, 1.5 eq.)。反应液在 20°C 搅拌 14 小时, 减压蒸除溶剂。将剩余物溶于水 (5 mL) 中, 然后用 2 N 盐酸调节 pH = 2, 用乙酸乙酯 (5 mL) 萃取三次。合并的反应液用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干得到目标化合物 (20 mg, 收率: 86%)。

步骤 B:



2-[[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
-1-基]-1-哌啶基]甲基]-N-甲基丙烯酸胺

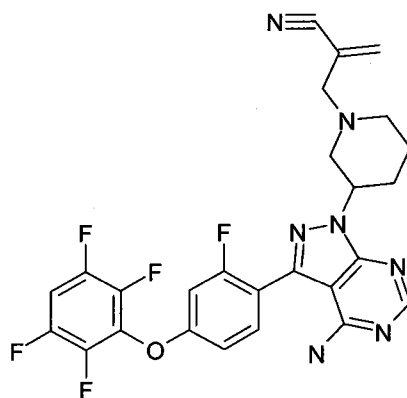
操作步骤:

在 0 °C 向化合物 2-[[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-基]甲基]丙烯酸 (20 mg, 0.036 mmol, 1.0 eq.) 的 DMF (1 mL) 溶液中加入甲胺 (1 M 四氢呋喃溶液, 0.072 mL, 0.072 mmol, 2.0 eq.), DIPEA (14 mg, 0.107 mmol, 3.0 eq.) 和 HATU (20 mg, 0.054 mmol, 1.5 eq.)。反应液在 20 °C 搅拌 12 小时, 浓缩旋干得到的粗品采用高效液相色谱在 C18 反相柱上分离 (流动相: 乙腈/水/0.5% HCl, 梯度洗脱 10%至 100% (体积比)), 减压蒸除易挥发的组分后冻干得到目标化合物 (9 mg, 产率: 40%)。

光谱数据:

LC/MS (方法: UFLC): RT = 3.262 分钟; m/z = 574.1 [M+H]⁺; 总的运行时间为 7 分钟。

实施例 70



2-[[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]甲基]丙烯酸

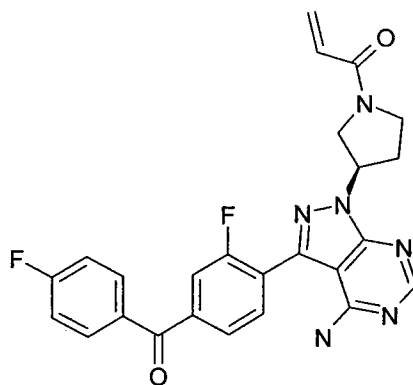
操作步骤:

向化合物 3-[2-氟-4-(2,3,5,6-三氟苯氧基)苯基]-1-(哌啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (56 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq.) 的甲苯 (3 mL) 溶液中加入氰基乙酸 (10 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq.) 和甲醛 (8.5 mg, 0.28 mmol, 2.4 eq.)。反应液加热回流 12 小时, 浓缩旋干得到的粗品采用高效液相色谱在 C18 反相柱上分离 (流动相: 乙腈/水/0.6% NH₄HCO₃, 梯度洗脱 10%至 100% (体积比)), 减压蒸除易挥发的组分后冻干得到目标化合物 (3.7 mg, 产率: 6%)。

光谱数据:

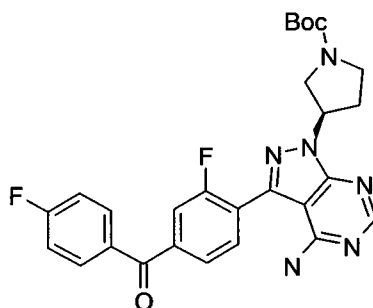
LC/MS (方法: UFLC): RT = 2.458 分钟; m/z = 542.1 [M+H]⁺; 总的运行时间为 7 分钟。

实施例 71



1-[(R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(4-氟苯甲酰基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-吡咯烷基]-2-丙烯-1-酮

步骤 A:

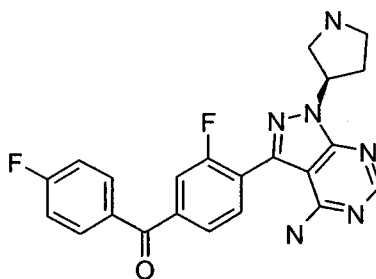


(3R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(4-氟苯甲酰基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

操作步骤:

将化合物(R)-3-(4-胺-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (100 mg, 0.232 mmol, 1.0 eq.), [3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基](4-氟苯基)甲酮 (80 mg, 0.232 mmol, 1.0 eq.), 碳酸钾 (96 mg, 0.696 mmol, 3.0 eq.) 和四(三苯基磷)钼 (26 mg, 0.023 mmol, 0.1 eq.) 溶于 1,4-二氧六环/水 (2.4 mL, 5:1, v/v) 中。反应在微波照射下, 并在氮气保护下, 在 90 °C 反应 30 分钟。反应液用水 (10 mL) 稀释, 然后用乙酸乙酯 (10 mL) 萃取三次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干, 得到的粗品用薄层层析分离纯化 (展开剂: 石油醚: 乙酸乙酯 = 1 : 1) 得到目标化合物 (20 mg, 收率: 17%)。

步骤 B:

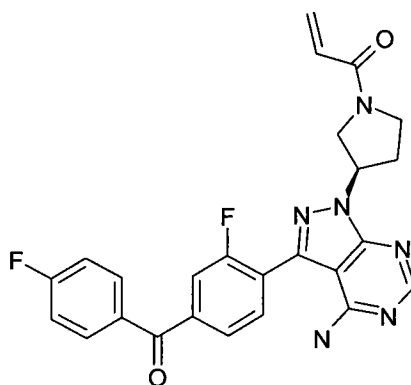


[4-[4-氨基-1-((R)-吡咯烷-3-基)1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
-3-基]-3-氟苯基](4-氟苯基)甲酮

操作步骤:

在 0 °C 下向(R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(4-氟苯甲酰基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (20 mg, 0.038 mmol) 的二氯甲烷 (5 mL) 溶液中加入 HCl/EA (5 mL, 4 mol/L)。反应液在室温下搅拌 1 小时, 浓缩旋干得到目标化合物的盐酸盐 (18 mg, 收率: 100%)。

步骤 C:



1-[(R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(4-氟苯甲酰基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
-1-基]-1-吡咯烷基]-2-丙烯-1-酮

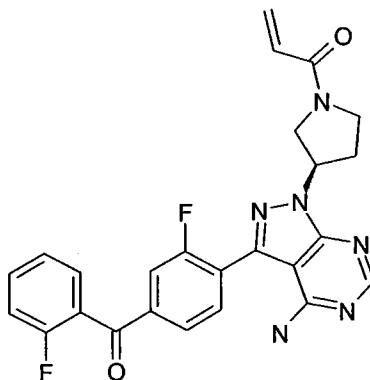
操作步骤:

在 0 °C 下向[4-[4-氨基-1-((R)-吡咯烷-3-基)1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]-3-氟苯基](4-氟苯基)甲酮 (18 mg, 0.038 mmol, 1.0 eq.) 的二氯甲烷 (2 mL) 溶液中依次滴加三乙胺 (12 mg, 0.115 mmol, 3.0 eq.) 和丙烯酰氯 (3.4 mg, 0.038 mmol, 1.0 eq.)。反应液在 0 °C 搅拌 1 小时, 用水 (5 mL) 淬灭, 分液, 水相用二氯甲烷 (5 mL) 萃取三次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干, 得到的粗品采用高效液相色谱在 C18 反相柱上分离 (流动相: 乙腈/水/0.5% HCl, 梯度洗脱 10%至 100% (体积比)), 减压蒸除易挥发的组分后冻干得到目标化合物的盐酸盐 (6.9 mg, 产率: 38%)。

光谱数据:

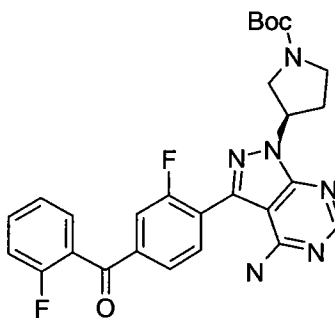
LC/MS (方法: UFLC): RT = 3.424 分钟; m/z = 475.1 [M+H]⁺; 总的运行时间为 7 分钟。

实施例 72



1-[(R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2-氟苯甲酰基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-吡咯烷基]-2-丙烯-1-酮

步骤 A:

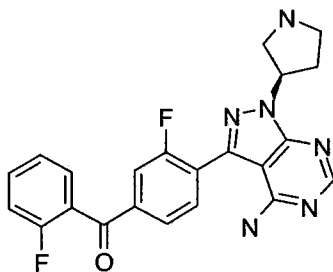


(3R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2-氟苯甲酰基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

操作步骤:

将化合物(R)-3-(4-胺-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (100 mg, 0.232 mmol, 1.0 eq.), [3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基](2-氟苯基)甲酮 (144 mg, 0.418 mmol, 1.8 eq.), 碳酸钠 (74 mg, 0.696 mmol, 3.0 eq.) 和四(三苯基磷)钼 (26 mg, 0.023 mmol, 0.1 eq.) 溶于 1,4-二氧六环/水 (2.4 mL, 5:1, v/v) 中。反应在微波照射下, 并在氮气保护下, 在 90 °C 反应 30 分钟。反应液用水 (10 mL) 稀释, 然后用乙酸乙酯 (10 mL) 萃取三次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干, 得到的粗品用薄层层析分离纯化 (展开剂: 石油醚: 乙酸乙酯 = 1:1) 得到目标化合物 (40 mg, 收率: 33%)。

步骤 B:

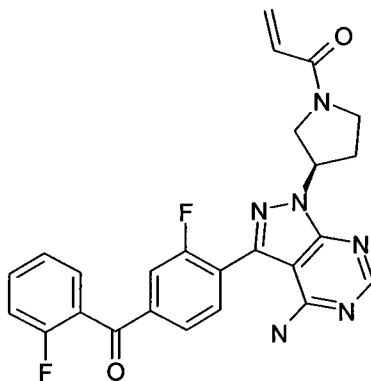


4-[4-氨基-1-((R)-吡咯烷-3-基)1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
-3-基]-3-氟苯基(2-氟苯基)甲酮

操作步骤:

在 0 °C 下向(3R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2-氟苯甲酰基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (40 mg, 0.077 mmol) 的二氯甲烷 (5 mL) 溶液中加入 HCl/EA (5 mL, 4 mol/L)。反应液在室温下搅拌 1 小时, 浓缩旋干得到目标化合物的盐酸盐 (30 mg, 收率: 93%)。

步骤 C:



1-[(R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2-氟苯甲酰基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
-1-基]-1-吡咯烷基]-2-丙烯-1-酮

操作步骤:

在 0 °C 下向4-[4-氨基-1-((R)-吡咯烷-3-基)1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]-3-氟苯基(2-氟苯基)甲酮 (30 mg, 0.071 mmol, 1.0 eq.) 的二氯甲烷 (2 mL) 溶液中依次滴加三乙胺 (14 mg, 0.14 mmol, 2.0 eq.) 和丙烯酰氯 (7.0 mg, 0.078 mmol, 1.1 eq.)。反应液在 0 °C 搅拌 1 小时, 用水 (5 mL) 淬灭, 分液, 水相用二氯甲烷 (5 mL) 萃取三次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干, 得到的粗品采用高效液相色谱在 C18 反相柱上分离 (流动相: 乙腈/水/0.6%

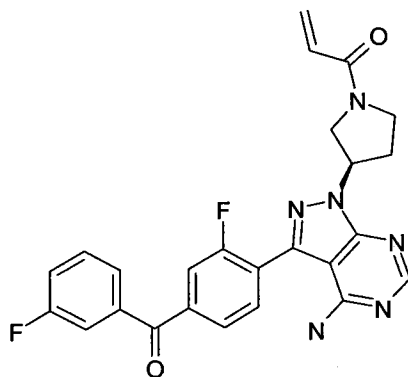
NH_4HCO_3 , 梯度洗脱 10%至 100% (体积比), 减压蒸除易挥发的组分后冻干得到目标化合物 (4 mg, 产率: 15%)。

光谱数据:

LC/MS (方法: UFLC): RT = 2.359 分钟; m/z = 475.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 总的运行时间为 7 分钟。

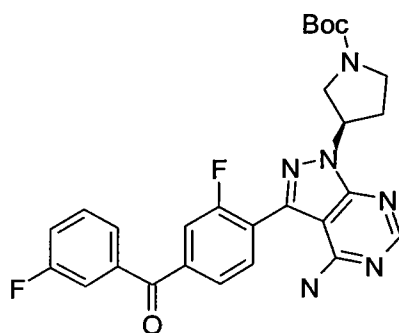
^1H NMR (400MHz, CD_3OD) 8.29 (s, 1H), 7.76-7.64 (m, 5H), 7.41 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.70-6.55 (m, 1H), 6.32-6.28 (m, 1H), 5.79-5.76 (m, 1H), 5.65-5.56 (m, 1H), 4.20-4.04 (m, 2.5H), 3.93-3.85 (m, 1H), 3.76-3.73 (m, 0.5H), 2.64-2.49 (m, 2H).

实施例 73



1-[(R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(3-氟苯甲酰基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-吡咯烷基]-2-丙烯-1-酮

步骤 A:



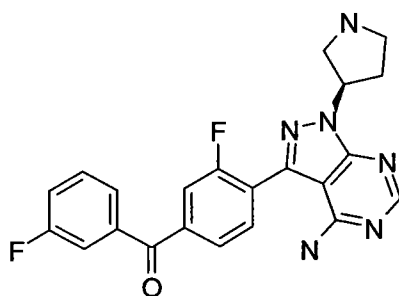
(3R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(3-氟苯甲酰基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

操作步骤:

将化合物(R)-3-(4-胺-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (140 mg, 0.32 mmol, 1.0 eq.), [3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基](3-氟苯基)甲酮 (224 mg, 0.64 mmol, 2.0 eq.), 碳酸钠 (101 mg, 0.96 mmol, 3.0 eq.) 和四(三苯基膦)钯 (34

mg, 0.03 mmol, 0.1 eq.) 溶于 1,4-二氧六环/水 (6 mL, 5:1, v/v) 中。反应在微波照射下, 并在氮气保护下, 在 90 °C 反应 30 分钟。反应液用水 (10 mL) 稀释, 然后用乙酸乙酯 (10 mL) 萃取三次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干, 得到的粗品用硅胶板纯化分离 (展开剂: 石油醚: 乙酸乙酯 = 1:1) 得到目标化合物 (50 mg, 收率: 23%)。

步骤 B:

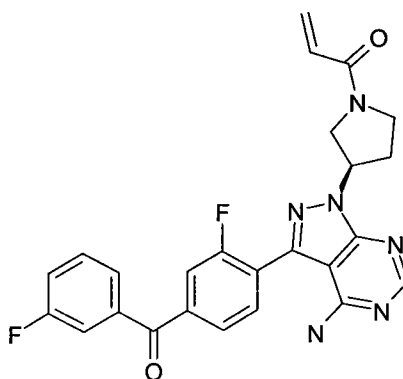


[4-[4-氨基-1-((R)-吡咯烷-3-基)1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
-3-基]-3-氟苯基](3-氟苯基)甲酮

操作步骤:

在 0 °C 下向(3R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(3-氟苯甲酰基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (50 mg, 0.096 mmol) 的二氯甲烷 (5 mL) 溶液中加入 HCl/EA (5 mL, 4 mol/L)。反应液在室温下搅拌 1 小时, 浓缩旋干得到目标化合物的盐酸盐 (40 mg, 收率: 99%)。

步骤 C:



1-[(R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(3-氟苯甲酰基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
-1-基]-1-吡咯烷基]-2-丙烯-1-酮

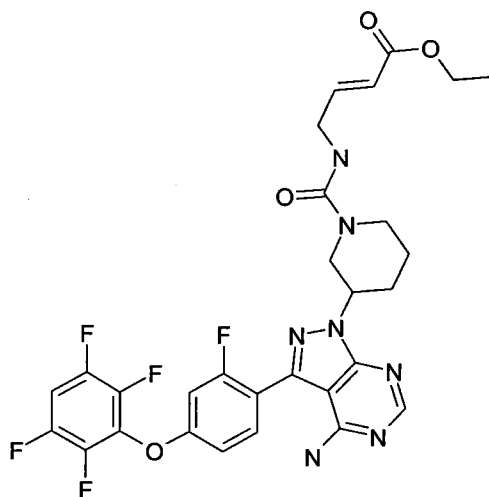
操作步骤:

在 0 °C 下向[4-[4-氨基-1-((R)-吡咯烷-3-基)1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]-3-氟苯基](3-氟苯基)甲酮 (40 mg, 0.096 mmol, 1.0 eq.) 的二氯甲烷 (2 mL) 溶液中依次滴加三乙胺 (19 mg, 0.19 mmol, 2.0 eq.) 和丙烯酰氯 (9.5 mg, 0.105 mmol, 1.1 eq.)。反应液在 0 °C 搅拌 1 小时, 用水 (5 mL) 淬灭, 分液, 水相用二氯甲烷 (5 mL) 萃取三次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干, 得到的粗品采用高效液相色谱在 C18 反相柱上分离 (流动相: 乙腈/水/0.5% HCl, 梯度洗脱 10%至 100% (体积比)), 减压蒸除易挥发的组分后冻干得到目标化合物的盐酸盐 (0.5 mg, 产率: 1%)。

光谱数据:

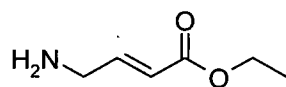
LC/MS (方法: UFLC): RT = 2.522 分钟; $m/z = 475.1 [M+H]^+$; 总的运行时间为 7 分钟。

实施例 74



4-[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-酰胺基]丁-2-烯酸乙酯

步骤 A:

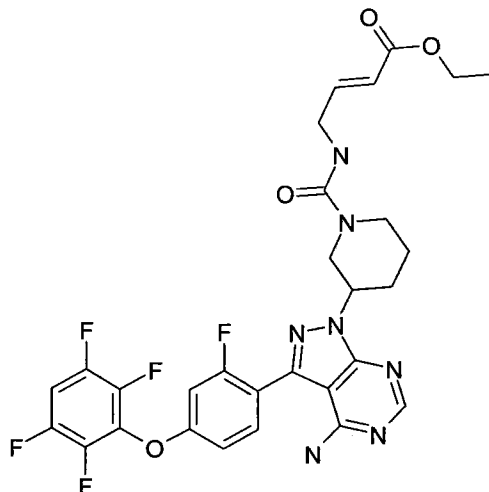


4-氨基-丁-2-烯酸乙酯

操作步骤:

向化合物 4-溴-丁-2-烯酸乙酯 (1.0 g, 5.18 mmol, 1.0 eq.) 的水 (10 mL) 溶液中加入氨水溶液 (10 mL)。反应液在室温下搅拌 12 小时, 浓缩旋干得到目标化合物 (0.7 g, 收率: 100%)。

步骤 B:



4-[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
-1-基]哌啶-1-酰胺基]丁-2-烯酸乙酯

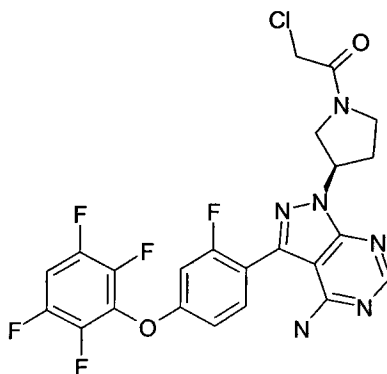
操作步骤:

向化合物 3-[2-氟-4-(2,3,5,6-三氟苯氧基)苯基]-1-(哌啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (48 mg, 0.1 mmol, 1.0 eq.) 的 DMF (3 mL) 溶液中加入 N,N'-羰基二咪唑 (109 mg, 0.63 mmol, 2.0 eq.)。反应液在 90 °C 搅拌 1 小时, 然后加入 4-氨基-丁-2-烯酸乙酯 (26 mg, 0.2 mmol, 2.0 eq.)。反应液 90 °C 搅拌 6 小时, 冷却至室温后加水 (10 mL) 稀释, 然后用乙酸乙酯 (10 mL) 萃取三次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干得到的粗品采用薄层层析分离纯化 (展开剂: 石油醚: 乙酸乙酯 = 1:1) 得到目标化合物 (15 mg, 产率: 24%)。

光谱数据:

LC/MS (方法: UFLC): RT = 0.821 分钟; m/z = 632.1 [M+H]⁺; 总的运行时间为 1.5 分钟。

实施例 75



1-[(R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶

-1-基]-1-吡咯烷基]-2-氯乙酮

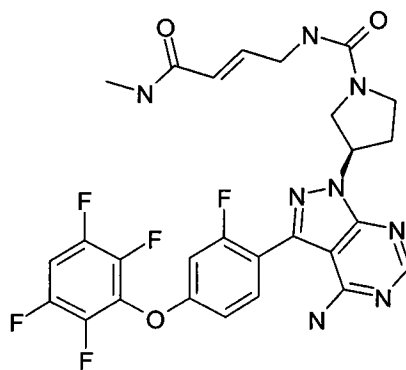
操作步骤:

在 0 °C 下向 3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1-((R)-吡咯烷-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (100 mg, 0.22 mmol, 1.0 eq.) 的二氯甲烷 (3 mL) 溶液中依次滴加三乙胺 (44 mg, 0.43 mmol, 2.0 eq.) 和氯乙酰氯 (24 mg, 0.22 mmol, 1.0 eq.)。反应液在 0 °C 搅拌 1 小时, 用水 (5 mL) 淬灭, 然后用二氯甲烷 (5 mL) 萃取三次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干, 得到的粗品采用高效液相色谱在 C18 反相柱上分离 (流动相: 乙腈/水/7% NH_4HCO_3 , 梯度洗脱 10% 至 100% (体积比)), 减压蒸除易挥发的组分后冻干得到目标化合物 (17 mg, 产率: 14%)。

光谱数据:

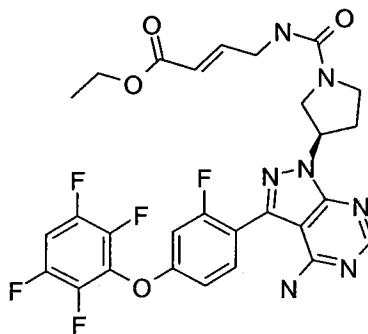
LC/MS (方法: UFLC): RT = 2.734 分钟; m/z = 539.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 总的运行时间为 7 分钟。

实施例 76



(3R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-N-[4-(甲氨基)-4-氧代-丁-2-烯基]-吡咯烷-1-甲酰胺

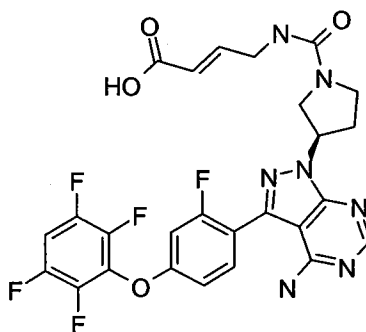
步骤 A:



4-[(R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]吡咯烷-1-甲酰胺基]丁-2-烯酸乙酯

操作步骤:

向化合物 3-[2-氟-4-(2,3,5,6-三氟苯氧基)苯基]-1-((R)-吡咯烷-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (60 mg, 0.13 mmol, 1.0 eq.) 的 DMF (3 mL) 溶液中加入 N,N'-羰基二咪唑 (21 mg, 0.13 mmol, 1.0 eq.)。反应液在 90 °C 搅拌 1 小时, 然后加入 4-氨基-丁-2-烯酸乙酯 (34 mg, 0.26 mmol, 2.0 eq.)。反应液 90 °C 搅拌 6 小时, 冷却至室温后加水 (10 mL) 稀释, 然后用乙酸乙酯 (10 mL) 萃取三次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干得到的粗品采用薄层层析分离纯化 (展开剂: 石油醚: 乙酸乙酯 = 1:1) 得到目标化合物 (30 mg, 产率: 37%)。

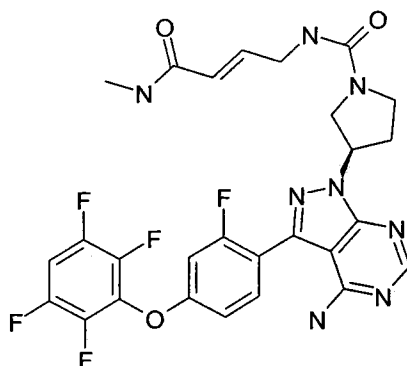
步骤 B:

4-[(R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]吡咯烷-1-甲酰胺基]丁-2-烯酸

操作步骤:

向化合物 4-[(R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]吡咯烷-1-甲酰胺基]丁-2-烯酸乙酯 (30 mg, 0.05 mmol, 1.0 eq.) 的四氢呋喃/水/甲醇 (3 mL, 1/1/1, v/v/v) 溶液中加入一水合氢氧化锂 (6 mg, 0.15 mmol, 3.0 eq.)。反应液在 20 °C 搅拌 2 小时, 减压蒸除溶剂。将剩余物溶于水 (10 mL) 中, 然后用 2 N 盐酸调节 pH = 2, 用乙酸乙酯 (20 mL) 萃取三次。合并的反应液用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干得到目标化合物 (30 mg, 收率: 100%)。

步骤 C:



(3R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-N-[4-(甲氨基)-4-氧代-丁-2-烯基]-吡咯烷-1-甲酰胺

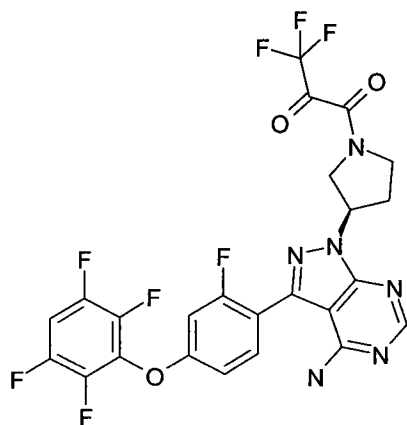
操作步骤:

在 0 °C 向化合物 4-[(R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]吡咯烷-1-甲酰胺基]丁-2-烯酸 (30 mg, 0.05 mmol, 1.0 eq.) 的二氯甲烷 (3 mL) 溶液中加入甲胺 (5 mg, 0.15 mmol, 3.0 eq.) 和 HATU (29 mg, 0.075 mmol, 1.5 eq.)。反应液在 20 °C 搅拌 3 小时, 浓缩旋干得到的粗品采用高效液相色谱在 C18 反相柱上分离 (流动相: 乙腈/水/7% NH_4HCO_3 , 梯度洗脱 10%至 100% (体积比)), 减压蒸除易挥发的组分后冻干得到目标化合物 (5 mg, 产率: 16%)。

光谱数据:

LC/MS (方法: UFLC): RT = 0.854 分钟; m/z = 603.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 总的运行时间为 1.5 分钟。

实施例 77



1-[(R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-吡咯烷基]-3,3,3-三氟-1,2-丙二酮

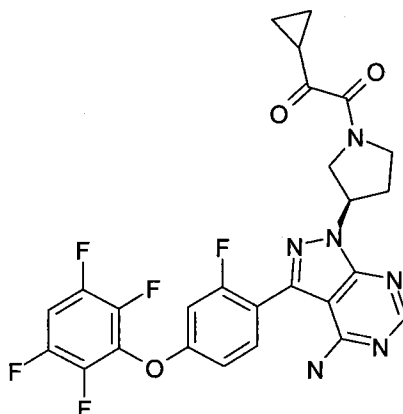
操作步骤:

在 0 °C 向化合物 3-[2-氟-4-(2,3,5,6-三氟苯氧基)苯基]-1-((R)-吡咯烷-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (100 mg, 0.216 mmol, 1.0 eq.) 的甲苯 (3 mL) 溶液中加入 DIPEA (84 mg, 0.65 mmol, 3.0 eq.) 和三氟乙酰乙酸乙酯 (44 mg, 0.26 mmol, 1.2 eq.)。反应液在 110 °C 搅拌 16 小时, 浓缩旋干得到的粗品采用高效液相色谱在 C18 反相柱上分离 (流动相: 乙腈/水/0.5% HCl, 梯度洗脱 10%至 100% (体积比)), 减压蒸除易挥发的组分后冻干得到目标化合物 (6.7 mg, 产率: 5.3%)。

光谱数据:

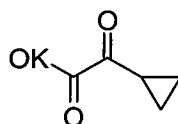
LC/MS (方法: UFLC): RT = 4.127 分钟; m/z = 588.9 [M+H]⁺; 总的运行时间为 7 分钟。

实施例 78



1-[(R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-吡咯烷基]-2-环丙基-1,2-乙二酮

步骤 A:

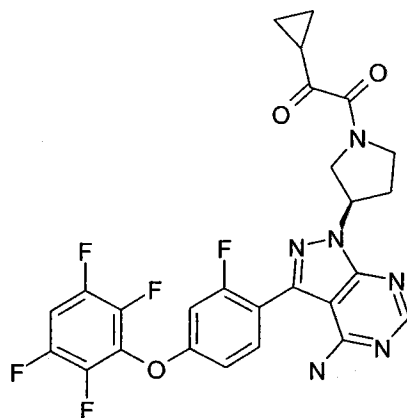


2-环丙基-2-氧代乙酸钾

操作步骤:

向化合物 2-环丙基-2-氧代乙酸乙酯 (100 mg, 0.70 mmol, 1.0 eq.) 的四氢呋喃/水 (2 mL, 1/1, v/v) 溶液中加入 1 N 氢氧化钾 (0.7 mL, 0.70 mmol, 1.0 eq.)。反应液在 20°C 搅拌 2 小时, 浓缩旋干得到目标化合物 (85 mg, 收率: 79%)。

步骤 B:



1-[(R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
-1-基]-1-吡咯烷基]-2-环丙基-1,2-乙二酮

操作步骤:

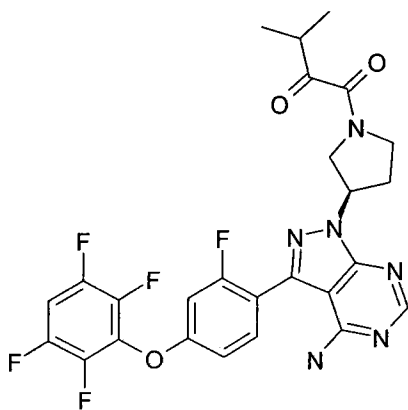
在 0 °C 向化合物 3-[2-氟-4-(2,3,5,6-三氟苯氧基)苯基]-1-((R)-吡咯烷-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (100 mg, 0.22 mmol, 1.0 eq.) 的 DMF (3 mL) 溶液中加入 2-环丙基-2-氧代乙酸钾 (66 mg, 0.43 mmol, 2.0 eq.), DIPEA (84 mg, 0.65 mmol, 3.0 eq.) 和 PyBrop (12 mg, 0.24 mmol, 1.1 eq.)。反应液在 0 °C 搅拌 1 小时, 浓缩旋干得到的粗品采用高效液相色谱在 C18 反相柱上分离 (流动相: 乙腈/水/7%NH₄HCO₃, 梯度洗脱 10%至 100% (体积比)), 减压蒸除易挥发的组分后冻干得到目标化合物 (53 mg, 产率: 44%)。

光谱数据:

LC/MS (方法: UFLC): RT = 2.943 分钟; m/z = 559.1 [M+H]⁺; 总的运行时间为 7 分钟。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 8.37-8.35 (m, 1H), 7.57 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.10-7.05 (m, 1H), 6.95-6.89 (m, 2H), 5.60-5.54 (m, 1H), 4.21-3.88 (m, 3.5H), 3.80-3.72 (m, 0.5H), 2.73-2.48 (m, 3H), 1.25-1.05 (m, 4H).

实施例 79



1-[(R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
-1-基]-1-吡咯烷基]-3-甲基-1,2-丁二酮

操作步骤:

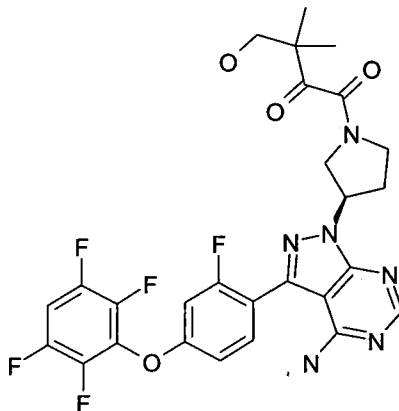
在 0 °C 向化合物 3-[2-氟-4-(2,3,5,6-三氟苯氧基)苯基]-1-((R)-吡咯烷-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (100 mg, 0.22 mmol, 1.0 eq.) 的 DMF (2 mL) 溶液中加入 3-甲基-2-氧代丁酸钠 (45 mg, 0.32 mmol, 1.5 eq.), DIPEA (84 mg, 0.65 mmol, 3.0 eq.) 和 PyBrop (100 mg, 0.22 mmol, 1.0 eq.)。反应液在 0 °C 搅拌 1 小时, 浓缩旋干得到的粗品采用高效液相色谱在 C18 反相柱上分离 (流动相: 乙腈/水/7% NH_4HCO_3 , 梯度洗脱 10%至 100% (体积比)), 减压蒸除易挥发的组分后冻干得到目标化合物 (51 mg, 产率: 42%)。

光谱数据:

LC/MS (方法: UFLC): RT = 3.275 分钟; m/z = 561.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 总的运行时间为 7 分钟。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 8.37-8.36 (m, 1H), 7.55-7.50 (m, 1H), 7.10-7.05 (m, 1H), 6.95-6.88 (m, 2H), 5.60-5.55 (m, 1H), 4.15-3.4 (m, 4H), 3.42-3.37 (m, 1H), 2.58-2.48 (m, 2H), 1.14-1.01 (m, 6H)。

实施例 80



1-[(R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
-1-基]-1-吡咯烷基]-4-羟基-3,3-二甲基-1,2-丁二酮

操作步骤:

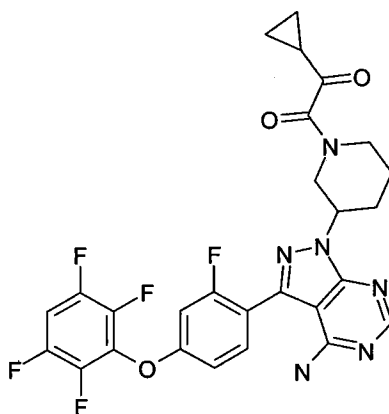
向化合物 3-[2-氟-4-(2,3,5,6-三氟苯氧基)苯基]-1-((R)-吡咯烷-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (50 mg, 0.11 mmol, 1.0 eq.) 的四氢呋喃 (3 mL) 溶液中加入 4,4-二甲基-二氢呋喃-2,3-二酮 (15 mg, 0.12 mmol, 2.0 eq.) 和 DMAP (1.3 mg, 0.01 mmol, 0.1 eq.)。反应液在 70 °C 搅拌 3 小时, 浓缩旋干得到的粗品采用高效液相色谱在 C18 反相柱上分离 (流动相: 乙腈/水, 梯

度洗脱 10%至 100% (体积比)), 减压蒸除易挥发的组分后冻干得到化合物 (0.8 mg, 产率: 1.3%)。

光谱数据:

LC/MS (方法: UFLC): RT = 4.564 分钟; $m/z = 591.2 [M+H]^+$; 总运行时间 7 分钟。

实施例 81



1-[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]-2-环丙基-1,2-乙二酮

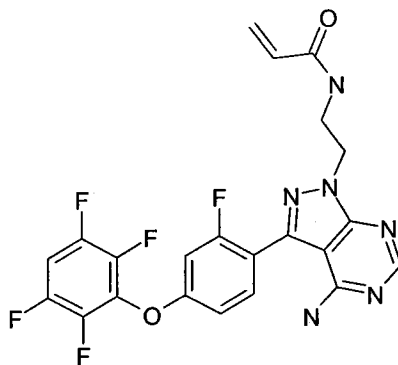
操作步骤:

在 0 °C 向化合物 3-[2-氟-4-(2,3,5,6-三氟苯氧基)苯基]-1-((R)-哌啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (60 mg, 0.13 mmol, 1.0 eq.) 的 DMF (5 mL) 溶液中加入 2-环丙基-2-氧代乙酸钾 (20 mg, 0.13 mmol, 1.1 eq.), DIPEA (51 mg, 0.39 mmol, 3.0 eq.) 和 PyBrOP (56 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq.)。反应液在 20 °C 搅拌 12 小时, 浓缩旋干得到的粗品采用高效液相色谱在 C18 反相柱上分离 (流动相: 乙腈/水/0.6% NH_4HCO_3 , 梯度洗脱 10%至 100% (体积比)), 减压蒸除易挥发的组分后冻干得到目标化合物 (17 mg, 产率: 6%)。

光谱数据:

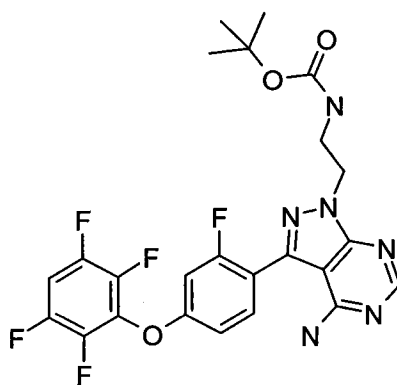
LC/MS (方法: UFLC): RT = 2.938 分钟; $m/z = 573.5 [M+H]^+$; 总的运行时间为 7 分钟。

实施例 82



N-[2-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]乙基]丙烯酰胺

步骤 A:

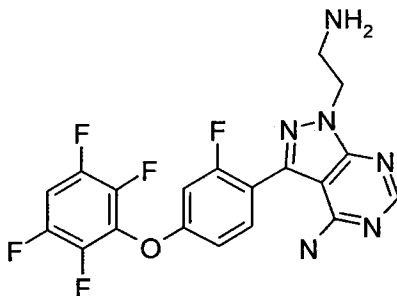


2-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-三氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶]乙基氨基甲酸叔丁酯

操作步骤:

向化合物 3-[2-氟-4-(2,3,5,6-三氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (100 mg, 0.25 mmol, 1.0 eq.) 的 DMF (2 mL) 溶液中加入 2-溴乙基氨基甲酸叔丁酯 (114 mg, 0.51 mmol, 2.0 eq.), 碳酸钾 (70 mg, 0.51 mmol, 2.0 eq.) 和碘化钠 (3.8 mg, 0.025 mmol, 0.1eq.)。反应液在 80 °C 搅拌 14 小时, 过滤, 滤饼用乙酸乙酯洗涤, 滤液浓缩旋干得到的粗品采用硅胶柱层析分离 (展开剂: 乙酸乙酯) 得到目标化合物 (50 mg, 产率: 37%)。

步骤 B:

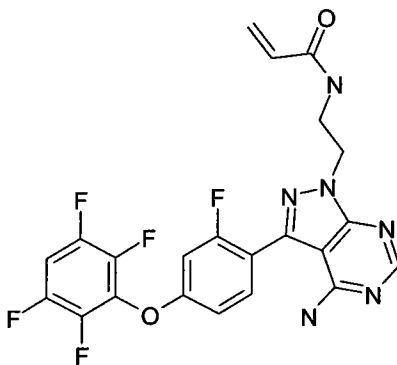


1-(2-氨基乙基)-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

操作步骤:

在 0 °C 下向 2-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶]乙基氨基甲酸叔丁酯 (50 mg, 0.093 mmol) 的二氯甲烷 (2 mL) 溶液中加入 HCl/EA (2 mL, 4 mol/L)。反应液在室温下搅拌 1 小时, 浓缩旋干得到目标化合物的盐酸盐 (44 mg, 收率: 100%)。

步骤 C:



N-[2-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶]-1-基]乙基]丙烯酰胺

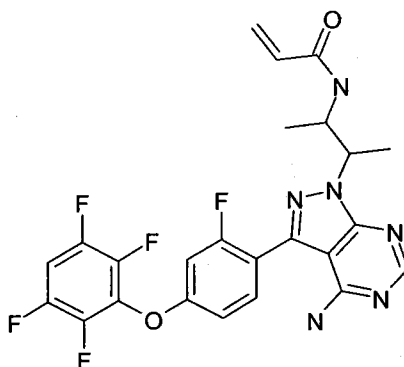
操作步骤:

在 -15 °C 下向 1-(2-氨基乙基)-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (44 mg, 0.093 mmol, 1.0 eq.) 的二氯甲烷 (3 mL) 溶液中依次滴加三乙胺 (28 mg, 0.28 mmol, 3.0 eq.) 和丙烯酰氯 (8.4 mg, 0.093 mmol, 1.0 eq.)。反应液在 -15 °C 搅拌 1 小时, 用水 (5 mL) 淬灭, 分液, 水相用二氯甲烷 (5 mL) 萃取三次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干, 得到的粗品采用高效液相色谱在 C18 反相柱上分离 (流动相: 乙腈/水/0.5% HCl, 梯度洗脱 10% 至 100% (体积比)), 减压蒸除易挥发的组分后冻干得到目标化合物 (5 mg, 产率: 11%)。

光谱数据:

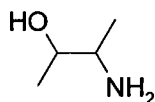
LC/MS (方法: UFLC): RT = 2.552 分钟; m/z = 491.0 [M+H]⁺; 总的运行时间为 7 分钟。

实施例 83



N-[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
-1-基]丁-2-基]丙烯酰胺

步骤 A:

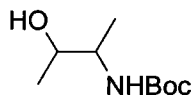


3-氨基丁-2-醇

操作步骤:

向化合物 3-硝基丁-2-醇 (3.0 g, 25.2 mmol, 1.0 eq.) 的甲醇 (30 mL) 溶液中加入甲酸铵 (10.8 g, 171.1 mmol, 6.8 eq.) 和 Pd/C (300 mg)。反应液在室温下搅拌 18 小时, 用硅藻土过滤, 滤液浓缩旋干得到化合物目标化合物 (2.0 g, 收率: 88%)。

步骤 B:

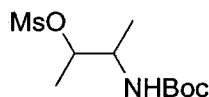


3-羟基-2-氨基甲酸叔丁酯

操作步骤:

向化合物 3-氨基丁-2-醇 (2.0 g, 22.5 mol, 1.0 eq.) 的二氯甲烷 (20 mL) 溶液中加入 Boc₂O (4.9 g, 22.5 mmol, 1.1 eq.) 和三乙胺 (4.54 g, 45.0 mmol, 2.0 eq.)。反应液在 20 °C 搅拌 16 小时, 用水 (20 mL) 洗两次, 饱和食盐水 (20 mL) 洗一次, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干得到目标化合物 (600 mg, 产率: 14%)。

步骤 C:

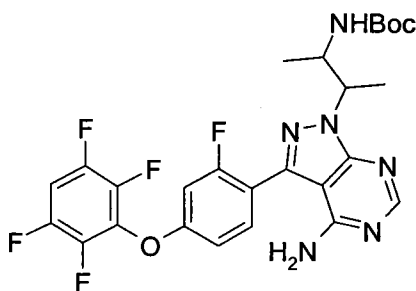


3-(叔丁氧羰基氨基)丁-2-基甲磺酸酯

操作步骤:

在 0 °C 下向 3-羟基-2-氨基甲酸叔丁酯 (600 mg, 3.17 mmol, 1.0 eq.) 的二氯甲烷 (5 mL) 溶液中依次滴加三乙胺 (640 mg, 6.34 mmol, 2.0 eq.) 和甲基磺酰氯 (540 mg, 4.76 mmol, 1.5 eq.)。反应液在 20 °C 搅拌 3 小时, 用饱和 NaHCO₃ (20 mL) 淬灭, 分液, 水相用二氯甲烷 (20 mL) 萃取两次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干得到目标化合物 (500 mg, 收率: 59%)。

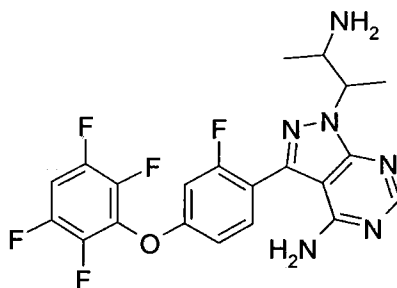
步骤 D:

3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
-1-基]丁-2-基氨基甲酸叔丁酯

操作步骤:

向化合物 3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (100 mg, 0.25 mmol, 1.0 eq.) 的 DMF (2 mL) 溶液中加入碳酸铯 (165 mg, 0.51 mmol, 2.0 eq.) 和 3-(叔丁氧羰基氨基)丁-2-基甲磺酸酯 (136 mg, 0.51 mmol, 2.0 eq.)。反应液在 85 °C 搅拌 3 小时, 冷却至室温后过滤, 滤饼用乙酸乙酯洗涤。滤液浓缩旋干, 得到的粗品采用硅胶板分离 (展开剂: 石油醚: 乙酸乙酯 = 1 : 1) 得到目标化合物 (45 mg, 收率: 31%)。

步骤 E:

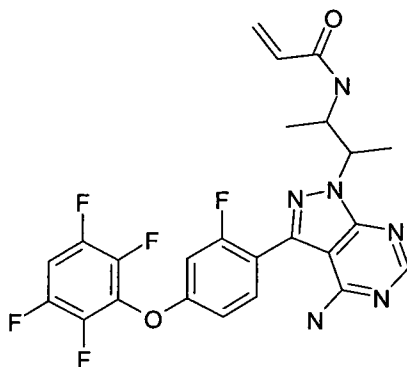


1-(3-氨基丁-2-基)-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-
吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

操作步骤:

在 0 °C 下向 3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]丁-2-基氨基甲酸叔丁酯 (45 mg, 0.082 mmol) 的二氯甲烷 (5 mL) 溶液中加入 HCl/EA (5 mL, 4 mol/L)。反应液在室温下搅拌 1 小时, 浓缩旋干得到目标化合物的盐酸盐 (35 mg, 收率: 85%)。

步骤 F:



N-[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
-1-基]丁-2-基]丙酰胺

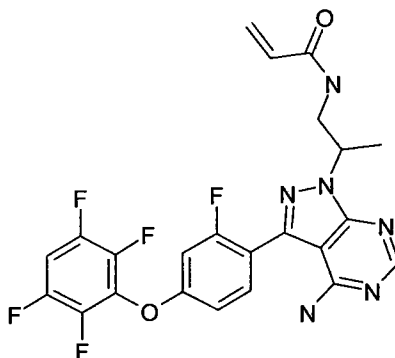
操作步骤:

在 0 °C 下向 1-(3-氨基丁-2-基)-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (35 mg, 0.075 mmol, 1.0 eq.) 的二氯甲烷 (3 mL) 溶液中依次滴加三乙胺 (15 mg, 0.15 mmol, 2.0 eq.) 和丙烯酰氯 (7 mg, 0.083 mmol, 1.1 eq.)。反应液在 0 °C 搅拌 2 小时, 用水 (5 mL) 淬灭, 用二氯甲烷 (5 mL) 萃取三次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干, 得到的粗品采用高效液相色谱在 C18 反相柱上分离 (流动相: 乙腈/水/0.5% HCl, 梯度洗脱 10% 至 100% (体积比)), 减压蒸除易挥发的组分后冻干得到目标化合物 (3.0 mg, 产率: 8%)。

光谱数据:

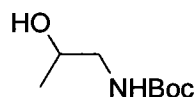
LC/MS (方法: UFLC): RT = 4.038 分钟; $m/z = 519.1 [M+H]^+$; 总的运行时间为 7 分钟。

实施例 84



N-[2-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]丙基丙酰胺

步骤 A:

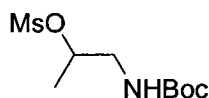


2-羟基丙基氨甲酸叔丁酯

操作步骤:

向化合物 1-氨基-丙-2-醇 (10 g, 0.13 mol, 1.0 eq.) 的二氯甲烷 (200 mL) 溶液中加入 Boc_2O (29 g, 0.13 mol, 1.0 eq.) 和三乙胺 (37 mL, 0.27 mol, 2.0 eq.)。反应液在 20 °C 搅拌 16 小时, 用水 (100 mL) 洗两次, 饱和食盐水 (100 mL) 洗一次, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干得到目标化合物 (20 g, 产率: 87%)。

步骤 B:



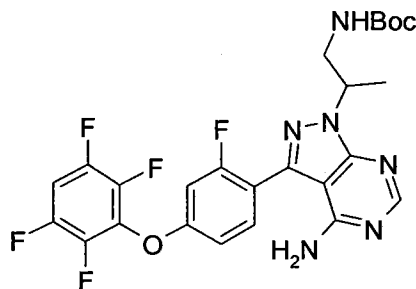
1-(叔丁氧羰基氨基)丙-2-基-甲磺酸酯

操作步骤:

在 0 °C 下向 2-羟基丙基氨甲酸叔丁酯 (1.0 g, 5.7 mmol, 1.0 eq.) 的二氯甲烷 (10 mL) 溶液中依次滴加三乙胺 (1.15 g, 11.4 mmol, 2.0 eq.) 和甲基磺酰氯 (0.98 g, 8.6 mmol, 1.5 eq.)。反应液在 20 °C 搅拌 3 小时, 用饱和 NaHCO_3 (10 mL) 淬灭, 分液, 水相用二氯甲烷 (10

mL) 萃取两次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干得到目标化合物 (0.8 g, 收率: 69%)。

步骤 C:

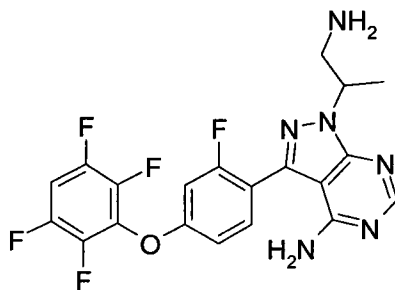


2-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
-1-基]丙基氨基甲酸叔丁酯

操作步骤:

向化合物 3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (100 mg, 0.25 mmol, 1.0 eq.) 的 DMF (2 mL) 溶液中加入碳酸铯 (165 mg, 0.51 mmol, 2.0 eq.) 和 1-(叔丁氧羰基氨基)丙-2-基-甲磺酸酯 (128 g, 0.51 mmol, 2.0 eq.)。反应液在 85 °C 搅拌 3 小时, 冷却至室温后过滤, 滤饼用乙酸乙酯洗涤。滤液浓缩旋干, 得到的粗品采用薄层层析分离 (展开剂: 石油醚: 乙酸乙酯 = 1:1) 得到目标化合物 (30 mg, 收率: 21%)。

步骤 D:



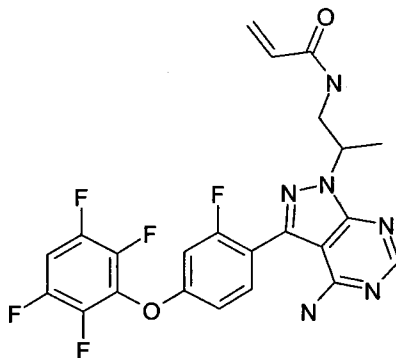
1-(1-氨基丙-2-基)-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-
吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

操作步骤:

在 0 °C 下向 2-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]丙基氨基甲酸叔丁酯 (30 mg, 0.054 mmol) 的二氯甲烷 (5 mL) 溶液中加入 HCl/EA (5 mL, 4

mol/L)。反应液在室温下搅拌 1 小时，浓缩旋干得到目标化合物的盐酸盐（20 mg，收率：77%）。

步骤 E:



N-[2-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]丙基]丙烯酰胺

操作步骤:

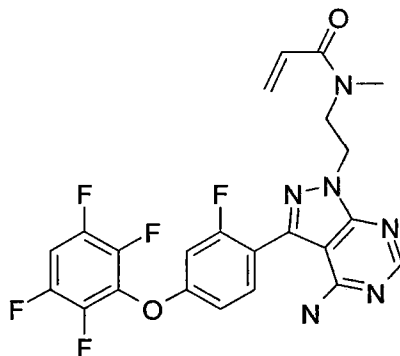
在 0 °C 下向 1-(1-氨基丙-2-基)-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺（20 mg, 0.042 mmol, 1.0 eq.）的二氯甲烷（2 mL）溶液中依次滴加三乙胺（8.4 mg, 0.084 mmol, 2.0 eq.）和丙烯酸酐（6.3 mg, 0.05 mmol, 1.2 eq.）。反应液在 0 °C 搅拌 2 小时，用水（5 mL）淬灭，用二氯甲烷（5 mL）萃取三次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥，浓缩旋干，得到的粗品采用高效液相色谱在 C18 反相柱上分离（流动相：乙腈/水，梯度洗脱 10%至 100%（体积比）），减压蒸除易挥发的组分后冻干得到目标化合物（5 mg，产率：24%）。

光谱数据:

LC/MS (方法: UFLC): RT = 3.912 分钟; m/z = 505.0 [M+H]⁺; 总的运行时间为 7 分钟。

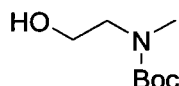
¹H NMR (400MHz, CD₃OD) 8.34 (s, 1H), 7.74 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.55-7.48 (m, 1H), 7.13-7.06 (m, 2H), 6.10-6.08 (m, 2H), 5.60-5.57 (m, 1H), 5.27-5.24 (m, 1H), 3.82-3.73 (m, 2H), 1.66-1.64 (m, 3H).

实施例 85



N-[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]乙基]-N-甲基丙烯酰胺

步骤 A:

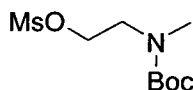


2-羟乙基(甲基)氨基甲酸叔丁酯

操作步骤:

向化合物 2-(甲氨基)-乙醇 (2.5 g, 33.3 mmol, 1.0 eq.) 的二氯甲烷 (50 mL) 溶液中加入 Boc_2O (8.0 g, 36.6 mmol, 1.1 eq.) 和三乙胺 (6.75 g, 66.5 mmol, 2.0 eq.)。反应液在 20 °C 搅拌 16 小时, 用水 (30 mL) 洗两次, 饱和食盐水 (30 mL) 洗一次, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干得到目标化合物 (5.8 g, 产率: 100%)。

步骤 B:

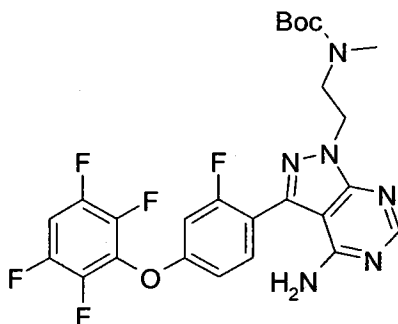


2-[叔丁氧羰基(甲基)氨基]乙基-甲磺酸酯

操作步骤:

在 0 °C 下向 2-羟乙基(甲基)氨基甲酸叔丁酯 (2.0 g, 11.4 mmol, 1.0 eq.) 的二氯甲烷 (20 mL) 溶液中依次滴加三乙胺 (2.31 g, 22.8 mmol, 2.0 eq.) 和甲基磺酰氯 (1.96 g, 17.7 mmol, 1.5 eq.)。反应液在 20 °C 搅拌 3 小时, 用饱和 NaHCO_3 (20 mL) 淬灭, 分液, 水相用二氯甲烷 (20 mL) 萃取两次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干得到目标化合物 (2.8 g, 收率: 100%)。

步骤 C:



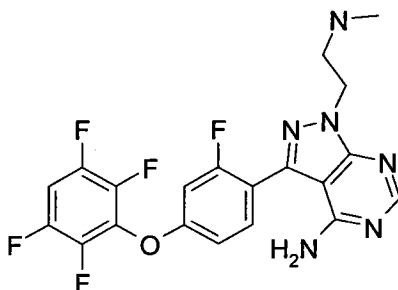
2-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]

乙基(甲基)氨基甲酸叔丁酯

操作步骤:

向化合物 3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (70 mg, 0.18 mmol, 1.0 eq.) 的 DMF (2 mL) 溶液中加入碳酸铯 (116 mg, 0.36 mmol, 2.0 eq.) 和 2-[叔丁氧羰基(甲基)氨基]乙基-甲磺酸酯 (90 mg, 0.36 mmol, 2.0 eq.)。反应液在 85 °C 搅拌 3 小时, 冷却至室温后过滤, 滤饼用乙酸乙酯洗涤。滤液浓缩旋干, 得到的粗品采用薄层层析分离 (展开剂: 石油醚: 乙酸乙酯 = 1 : 1) 得到目标化合物 (50 mg, 收率: 52%)。

步骤 D:



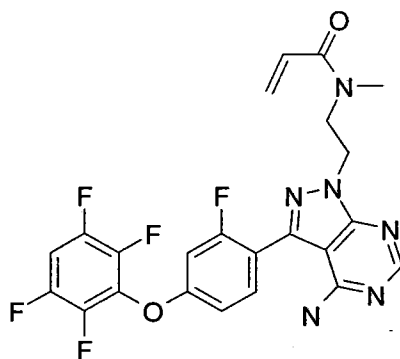
3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1-[2-(甲氨基)乙基]-1H-

吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

操作步骤:

在 0 °C 下向 2-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]乙基(甲基)氨基甲酸叔丁酯 (50 mg, 0.092 mmol) 的二氯甲烷 (5 mL) 溶液中加入 HCl/EA (5 mL, 4 mol/L)。反应液在室温下搅拌 1 小时, 浓缩旋干得到目标化合物的盐酸盐 (44 mg, 收率: 100%)。

步骤 E:



N-[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
-1-基]乙基]-N-甲基丙烯酰胺

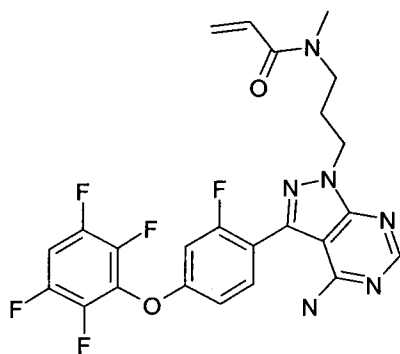
操作步骤:

在 0 °C 下向 3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1-[2-(甲氨基)乙基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (50 mg, 0.092 mmol, 1.0 eq.) 的二氯甲烷 (3 mL) 溶液中依次滴加三乙胺 (28 mg, 0.28 mmol, 3.0 eq.) 和丙烯酰氯 (17 mg, 0.092 mmol, 1.0 eq.)。反应液在 0 °C 搅拌 2 小时, 用水 (5 mL) 淬灭, 用二氯甲烷 (5 mL) 萃取三次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干, 得到的粗品采用高效液相色谱在 C18 反相柱上分离 (流动相: 乙腈/水/0.5% HCl, 梯度洗脱 10%至 100% (体积比)), 减压蒸除易挥发的组分后冻干得到目标化合物 (7.7 mg, 产率: 16%)。

光谱数据:

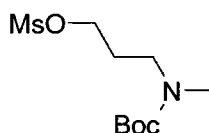
LC/MS (方法: UFLC): RT = 3.872 分钟; m/z = 505.0 [M+H]⁺; 总的运行时间为 7 分钟。

实施例 86



N-[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
-1-基]丙基]-N-甲基丙烯酰胺

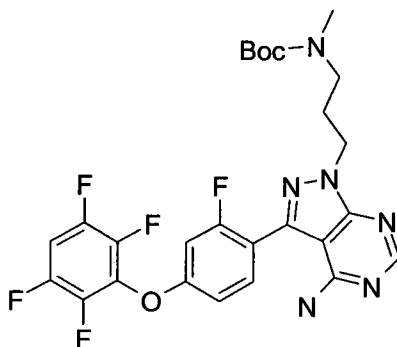
步骤 A:



3-[N-(叔丁氧羰基)-N-(甲基)氨基]丙基甲磺酸酯

操作步骤:

在 0 °C 下向 3-羟基丙基(甲基)氨基甲酸叔丁酯 (1.8 g, 14.3 mmol, 1.0 eq.) 的二氯甲烷 (10 mL) 溶液中依次滴加三乙胺 (2.88 g, 28.5 mmol, 2.0 eq.) 和甲基磺酰氯 (1.64 g, 14.3 mmol, 1.0 eq.)。反应液在 20 °C 搅拌 3 小时, 用饱和 NaHCO₃ (20 mL) 淬灭, 分液, 水相用二氯甲烷 (20 mL) 萃取两次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干得到目标化合物 (3.8 g, 收率: 100%)。

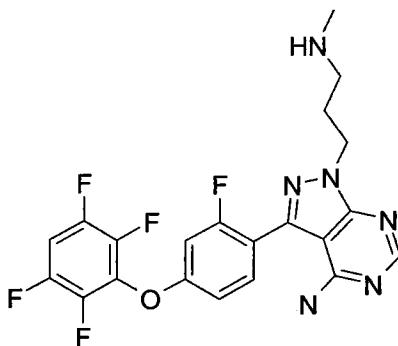
步骤 B:

3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]丙基(甲基)氨基甲酸叔丁酯

操作步骤:

向化合物 3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (200 mg, 0.51 mmol, 1.0 eq.) 的 DMF (2 mL) 溶液中加入碳酸铯 (331 mg, 1.02 mmol, 2.0 eq.) 和 3-[N-(叔丁氧羰基)-N-(甲基)氨基]丙基甲磺酸酯 (272 mg, 1.02 mmol, 2.0 eq.)。反应液在 85 °C 搅拌 3 小时, 冷却至室温后过滤, 滤饼用乙酸乙酯洗涤。滤液浓缩旋干, 得到的粗品采用薄层层析分离 (展开剂: 石油醚: 乙酸乙酯 = 1 : 1) 得到目标化合物 (58 mg, 收率: 20%)。

步骤 C:

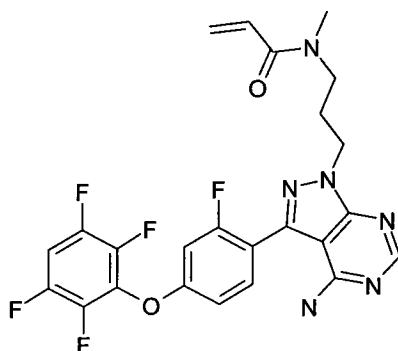


3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1-[3-(甲氨基)丙基]-1H-
吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

操作步骤:

在 0 °C 下向 33-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]丙基(甲基)氨基甲酸叔丁酯 (50 mg, 0.089 mmol) 的二氯甲烷 (5 mL) 溶液中加入 HCl/EA (5 mL, 4 mol/L)。反应液在室温下搅拌 1 小时, 浓缩旋干得到目标化合物的盐酸盐 (45 mg, 收率: 100%)。

步骤 D:



N-[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
-1-基]丙基]-N-甲基丙烯酰胺

操作步骤:

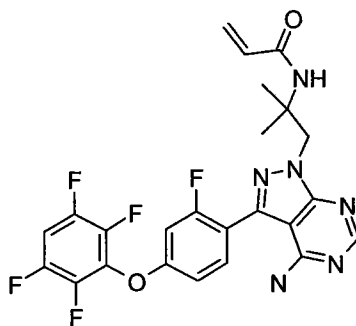
在 0 °C 下向 3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1-[3-(甲氨基)丙基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (45 mg, 0.089 mmol, 1.0 eq.) 的二氯甲烷 (3 mL) 溶液中依次滴加三乙胺 (27 mg, 0.27 mmol, 3.0 eq.) 和丙烯酰氯 (8 mg, 0.089 mmol, 1.0 eq.)。反应液在 0 °C 搅拌 2 小时, 用水 (5 mL) 淬灭, 用二氯甲烷 (5 mL) 萃取三次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干, 得到的粗品采用高效液相色谱在 C18 反相柱上分离 (流动相: 乙腈/水/0.5% HCl, 梯度

洗脱 10%至 100% (体积比)), 减压蒸除易挥发的组分后冻干得到目标化合物的盐酸盐 (2.3 mg, 产率: 5%)。

光谱数据:

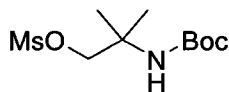
LC/MS (方法: UFLC): RT = 4.010 分钟; $m/z = 519.2 [M+H]^+$; 总的运行时间为 7 分钟。

实施例 87



N-[1-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
-1-基]-2-甲基丙-2-基]丙烯酰胺

步骤 A:

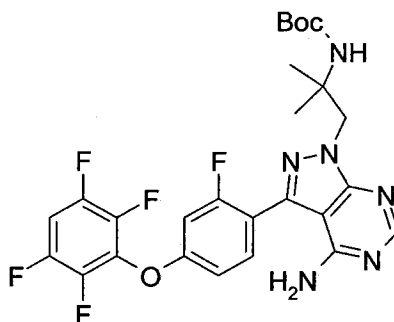


2-(叔丁氧羰基氨基)-2-甲基丙基甲磺酸酯

操作步骤:

在 0 °C 下向 1-羟基-2-甲基丙-2-基氨基甲酸叔丁酯 (1.0 g, 5.28 mmol, 1.0 eq.) 的二氯甲烷 (10 mL) 溶液中依次滴加三乙胺 (1.60 g, 15.9 mmol, 3.0 eq.) 和甲基磺酰氯 (908 mg, 7.93 mmol, 1.5 eq.)。反应液在 20 °C 搅拌 16 小时, 用饱和 NaHCO_3 (20 mL) 淬灭, 分液, 水相用二氯甲烷 (20 mL) 萃取两次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干得到目标化合物 (0.4 g, 收率: 28%)。

步骤 B:

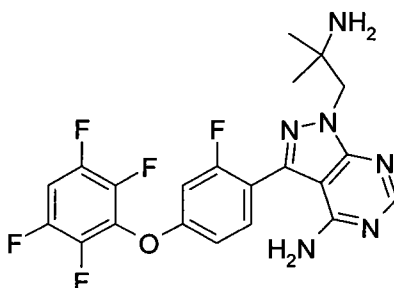


1-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
-1-基]-2-甲基丙-2-基氨基甲酸叔丁酯

操作步骤:

向化合物 3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (150 mg, 0.38 mmol, 1.0 eq.) 的 DMF (2 mL) 溶液中加入碳酸铯 (249 mg, 0.76 mmol, 2.0 eq.) 和 2-(叔丁氧羰基氨基)-2-甲基丙基甲磺酸酯 (272 mg, 1.02 mmol, 2.0 eq.)。反应液在 85 °C 搅拌 3 小时, 冷却至室温后过滤, 滤饼用乙酸乙酯洗涤。滤液浓缩旋干, 得到的粗品采用高效液相色谱在 C18 反相柱上分离 (流动相: 乙腈/水, 梯度洗脱 10% 至 100% (体积比)), 减压蒸除易挥发的组分后冻干得到目标化合物 (50 mg, 产率: 23%)。

步骤 C:

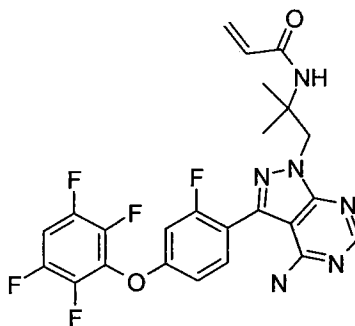


1-[2-氨基-2-甲基丙基]-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-
吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

操作步骤:

在 0 °C 下向 1-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-2-甲基丙-2-基氨基甲酸叔丁酯 (20 mg, 0.035 mmol) 的二氯甲烷 (5 mL) 溶液中加入 HCl/EA (5 mL, 4 mol/L)。反应液在室温下搅拌 1 小时, 浓缩旋干得到目标化合物的盐酸盐 (18 mg, 收率: 100%)。

步骤 D:



N-[1-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
-1-基]-2-甲基丙-2-基]丙烯酰胺

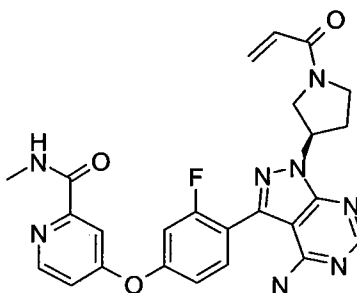
操作步骤:

在 0 °C 下向 1-[2-氨基-2-甲基丙基]-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (20 mg, 0.043 mmol, 1.0 eq.) 的二氯甲烷 (3 mL) 溶液中依次滴加三乙胺 (12 mg, 0.12 mmol, 3.0 eq.) 和丙烯酰氯 (3.6 mg, 0.043 mmol, 1.0 eq.)。反应液在 0 °C 搅拌 2 小时, 用水 (5 mL) 淬灭, 用二氯甲烷 (5 mL) 萃取三次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干, 得到的粗品采用高效液相色谱在 C18 反相柱上分离 (流动相: 乙腈/水/0.5% HCl, 梯度洗脱 10%至 100% (体积比)), 减压蒸除易挥发的组分后冻干得到目标化合物 (0.8 mg, 产率: 3.6%)。

光谱数据:

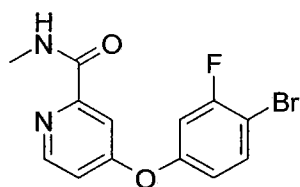
LC/MS (方法: UFLC): RT = 0.492 分钟; m/z = 519.1 [M+H]⁺; 总的运行时间为 1.5 分钟。

实施例 88



4-[4-[1-[(R)-1-丙烯酰基吡咯烷-3-基]-4-氨基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
-3-基]-3-氟苯氧基]-N-甲基吡啶酰胺

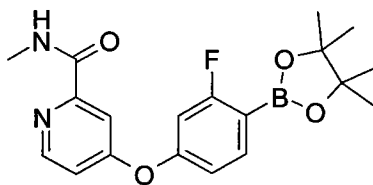
步骤 A:



4-(4-溴-3-氟苯氧基)-N-甲基吡啶酰胺

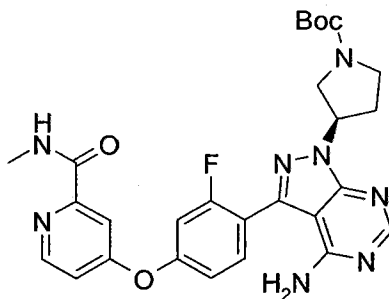
操作步骤:

向化合物 3-氟-4-溴苯酚 (300 mg, 1.58 mmol, 1.0 eq.) 的 DMF (10 mL) 溶液中加入叔丁醇钾 (177 mg, 1.58 mmol, 1.0 eq.)。反应液在室温下搅拌 2 小时, 然后加入 4-氯-N-甲基吡啶酰胺 (282 mg, 1.66 mmol, 1.05 eq.) 和碳酸钾 (229 mg, 1.66 mmol, 1.05 eq.)。反应液在 80 °C 并在氮气保护下搅拌 14 小时, 冷却至室温后过滤, 滤饼用乙酸乙酯充分洗涤, 滤液浓缩旋干, 得到的粗品采用高效液相色谱在 C18 反相柱上分离 (流动相: 乙腈/水, 梯度洗脱 10% 至 100% (体积比)), 减压蒸除易挥发的组分后冻干得到目标化合物 (95 mg, 产率: 19%)。

步骤 B:4-[3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)
苯氧基]-N-甲基吡啶酰胺**操作步骤:**

将化合物 4-(4-溴-3-氟苯氧基)-N-甲基吡啶酰胺 (95 mg, 0.29 mmol, 1.0 eq.), 双联频哪醇硼酸酯 (88 mg, 0.35 mmol, 1.2 eq.), 醋酸钾 (86 mg, 0.87 mmol, 3.0 eq.) 和 [1,1'-双(二苯基磷)二茂铁]二氯化钯 (13 mg, 0.017 mmol, 0.06 eq.) 溶于 1,4-二氧六环 (10 mL) 中, 加热至 80 °C, 并在氮气保护下搅拌 12 小时。反应液用硅藻土过滤, 滤液旋干, 得到的粗品直接用于下一步反应 (100 mg, 收率: 93%)。

步骤 C:

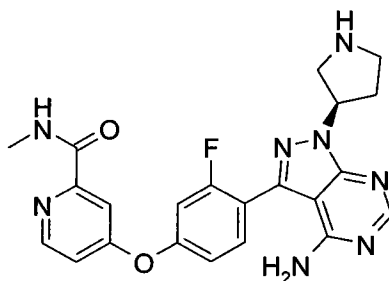


(3R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-[2-(甲基氨基甲酰基)吡啶-4-基氧]苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

操作步骤:

将化合物 3-(4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (52 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq.), 4-[3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯氧基]-N-甲基吡啶酰胺 (45 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq.), 磷酸钾 (51 mg, 0.24 mmol, 2.0 eq.) 和 Pd-118 (8 mg, 0.012 mmol, 0.1 eq.) 溶于 1,4-二氧六环/水 (4 mL, 3:1, v/v) 中。反应在微波照射下, 并在氮气保护下, 在 80 °C 反应 40 分钟。反应液用水 (10 mL) 稀释, 然后用乙酸乙酯 (10 mL) 萃取三次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干, 得到的粗品采用硅胶柱层析分离纯化 (洗脱剂: 乙酸乙酯) 分离得到目标化合物 (15 mg, 产率: 24%)。

步骤 D:

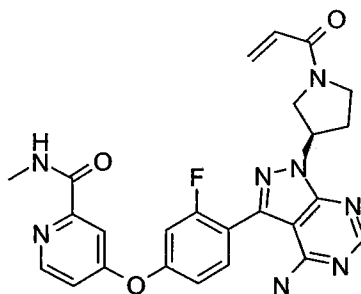


4-[4-[4-氨基-1-[(R)-吡咯烷-3-基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]-3-氟苯氧基]-N-甲基吡啶酰胺

操作步骤:

在 0 °C 下向(3R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-[2-(甲基氨基甲酰基)吡啶-4-基氧]苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (15 mg, 0.028 mmol) 的二氯甲烷 (5 mL) 溶液中加入 HCl/EA (5 mL, 4 mol/L)。反应液在室温下搅拌 1 小时, 浓缩旋干得到目标化合物的盐酸盐 (10 mg, 收率: 81%)。

步骤 E:



4-[4-[1-[(R)-1-丙烯酰基吡咯烷-3-基]-4-氨基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]-3-氟苯氧基]-N-甲基吡啶酰胺

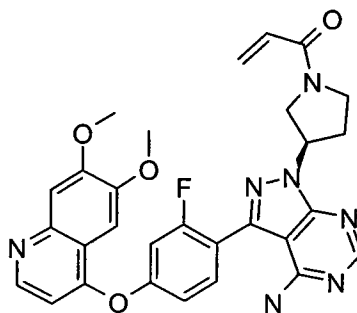
操作步骤:

在 0 °C 下向 4-[4-[4-氨基-1-[(R)-吡咯烷-3-基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]-3-氟苯氧基]-N-甲基吡啶酰胺 (10 mg, 0.021 mmol, 1.0 eq.) 的四氢呋喃 (1 mL) 溶液中依次滴加氢氧化钠溶液 (0.4 mL, 2 N) 和丙烯酰氯 (1.9 mg, 0.021 mmol, 1.0 eq.)。反应液在 0 °C 搅拌 2 小时, 用水 (5 mL) 淬灭, 用二氯甲烷 (5 mL) 萃取三次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干, 得到的粗品采用高效液相色谱在 C18 反相柱上分离 (流动相: 乙腈/水/0.5% HCl, 梯度洗脱 10%至 100% (体积比)), 减压蒸除易挥发的组分后冻干得到目标化合物的盐酸盐 (6 mg, 产率: 60%)。

光谱数据:

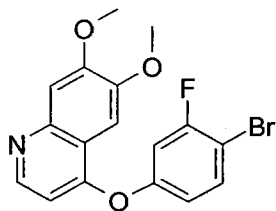
LC/MS (方法: UFLC): RT = 2.445 分钟; m/z = 489.1 [M+H]⁺; 总的运行时间为 7 分钟。

实施例 89



1-[(R)-3-[4-氨基-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧)-2-氟苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-吡咯烷基]-2-丙烯-1-酮

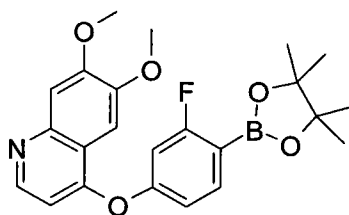
步骤 A:



4-(4-溴-3-氟苯氧基)-6,7-二甲氧基喹啉

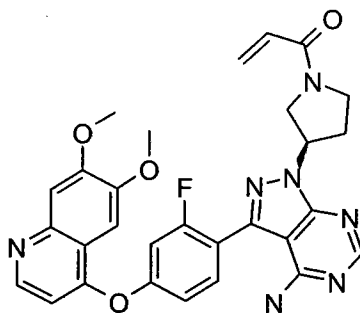
操作步骤:

在 0 °C 向化合物 3-氟-4-溴苯酚 (225 mg, 1.18 mmol, 1.0 eq.) 的 DMF (2 mL) 溶液中加入叔丁醇钾的四氢呋喃溶液 (1 N, 1.24 mL, 1.24 mmol, 1.05 eq.)。反应液在 0 °C 搅拌 2 小时, 然后加入 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉 (264 mg, 1.18 mmol, 1.0 eq.) 和碳酸钾 (81 mg, 0.59 mmol, 0.5 eq.)。反应液在 80 °C 并在氮气保护下搅拌 14 小时, 冷却至室温后过滤, 滤饼用乙酸乙酯充分洗涤, 滤液浓缩旋干, 得到的粗品采用高效液相色谱在 C18 反相柱上分离 (流动相: 乙腈/水, 梯度洗脱 10% 至 100% (体积比)), 减压蒸除易挥发的组分后冻干得到目标化合物 (100 mg, 产率: 24%)。

步骤 B:4-[3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)
苯氧基]-6,7-二甲氧基喹啉**操作步骤:**

将化合物 4-(4-溴-3-氟苯氧基)-6,7-二甲氧基喹啉 (100 mg, 0.26 mmol, 1.0 eq.), 双联频哪醇硼酸酯 (101 mg, 0.39 mmol, 1.5 eq.), 醋酸钾 (78 mg, 0.79 mmol, 3.0 eq.) 和 [1,1'-双(二苯基磷)二茂铁]二氯化钯 (25 mg, 0.026 mmol, 0.1 eq.) 溶于 1,4-二氧六环 (2 mL) 中, 加热至 85 °C, 并在氮气保护下搅拌 12 小时。反应液用硅藻土过滤, 滤液旋干, 得到的粗品直接用于下一步反应 (110 mg, 收率: 100%)。

步骤 C:



1-[(R)-3-[4-氨基-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧)-2-氟苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]
嘧啶-1-基]-1-吡咯烷基]-2-丙烯-1-酮

操作步骤:

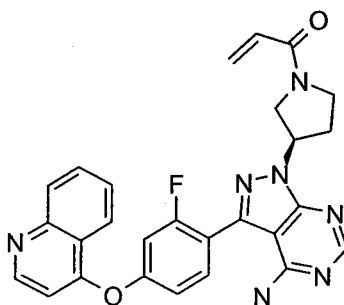
将化合物(R)-1-[3-(4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-1-吡咯烷基]-2-丙烯-1-酮 (100 mg, 0.26 mmol, 1.0 eq.), 4-[3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯氧基]-6,7-二甲氧基喹啉 (145 mg, 0.39 mmol, 1.5 eq.), 碳酸钠 (83 mg, 0.78 mmol, 3.0 eq.) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (30 mg, 0.026 mmol, 0.1 eq.) 溶于 1,4-二氧六环/水 (10 mL, 1:1, v/v) 中。反应在微波照射下, 并在氮气保护下, 在 85 °C 反应 30 分钟。反应液用水 (10 mL) 稀释, 然后用乙酸乙酯 (10 mL) 萃取三次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干, 得到的粗品采用高效液相色谱在 C18 反相柱上分离 (流动相: 乙腈/水/0.5% HCl, 梯度洗脱 10%至 100% (体积比)), 减压蒸除易挥发的组分后冻干得到目标化合物的盐酸盐 (20 mg, 产率: 12%)。

光谱数据:

LC/MS (方法: UFLC): RT = 2.717 分钟; $m/z = 556.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; 总的运行时间为 7 分钟。

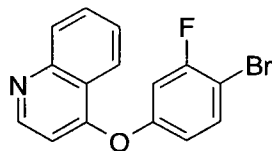
^1H NMR (400MHz, CD_3OD) 8.79 (br, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.92-7.86 (m, 2H), 7.57-7.47 (m, 3H), 7.29 (br, 1H), 6.74-6.60 (m, 1H), 6.34-6.29 (m, 1H), 5.82-5.76 (m, 2H), 4.27-4.23 (m, 0.5H), 4.15-4.10 (m, 8H), 3.97-3.82 (m, 1.5H), 2.67-2.59 (m, 2H).

实施例 90



1-[(R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(喹啉-4-基氧)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]
-1-吡咯烷基]-2-丙烯-1-酮

步骤 A:

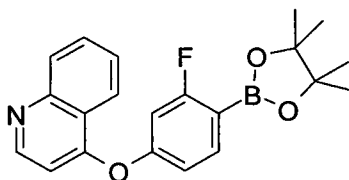


4-(4-溴-3-氟苯氧基)喹啉

操作步骤:

向化合物 3-氟-4-溴苯酚 (2.04 g, 10.8 mmol, 4.0 eq.) 的氯苯 (5 mL) 溶液中加入 4-氯喹啉 (440 mg, 2.7 mmol, 1.0 eq.)。反应液在 100 °C 搅拌 12 小时, 然后加入氢氧化钠溶液 (1 N, 10 mL), 用乙酸乙酯 (10 mL) 萃取三次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 滤液浓缩旋干, 得到的粗品直接用于下一步反应 (800 mg, 产率: 93%)。

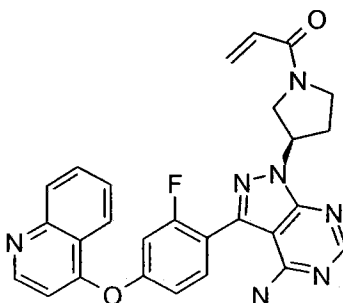
步骤 B:

4-[3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)
苯氧基]喹啉

操作步骤:

将化合物 4-(4-溴-3-氟苯氧基)喹啉 (400 mg, 1.26 mmol, 1.0 eq.), 双联频哪醇硼酸酯 (480 mg, 1.89 mmol, 1.5 eq.), 醋酸钾 (370 mg, 3.78 mmol, 3.0 eq.) 和 [1,1'-双(二苯基磷)二茂铁] 二氯化钯 (117 mg, 0.126 mmol, 0.1 eq.) 溶于 1,4-二氧六环 (4 mL) 中, 加热至 85 °C, 并在氮气保护下搅拌 12 小时。反应液用硅藻土过滤, 滤液旋干, 得到的粗品直接用于下一步反应 (450 mg, 收率: 98%)。

步骤 C:



1-[(R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(喹啉-4-基氧)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-吡咯烷基]-2-丙烯-1-酮

操作步骤:

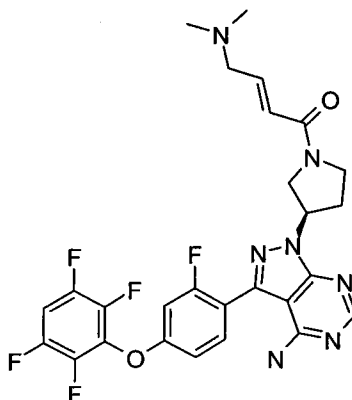
将化合物(R)-1-[3-(4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-1-吡咯烷基]-2-丙烯-1-酮 (100 mg, 0.26 mmol, 1.0 eq.), 4-[3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯氧基]喹啉 (142 mg, 0.39 mmol, 1.5 eq.), 碳酸钠 (83 mg, 0.78 mmol, 3.0 eq.) 和 Pd(PPh₃)₄ (30 mg, 0.026 mmol, 0.1 eq.) 溶于 1,4-二氧六环/水 (10 mL, 1:1, v/v) 中。反应在微波照射下, 并在氮气保护下, 在 85 °C 反应 30 分钟。反应液用水 (10 mL) 稀释, 然后用乙酸乙酯 (10 mL) 萃取三次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干, 得到的粗品采用高效液相色谱在 C18 反相柱上分离 (流动相: 乙腈/水/0.5% HCl, 梯度洗脱 10%至 100% (体积比)), 减压蒸除易挥发的组分后冻干得到目标化合物的盐酸盐 (15 mg, 产率: 10%)。

光谱数据:

LC/MS (方法: UFLC): RT = 2.586 分钟; m/z = 496.1 [M+H]⁺; 总的运行时间为7分钟。

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) 9.08 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.72 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.26-8.20 (m, 2H), 8.06 (br, 1H), 7.91 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.56-7.44 (m, 3H), 6.71-6.57 (m, 1H), 6.31-6.27 (m, 1H), 5.80-5.74 (m, 2H), 4.27-3.92 (m, 4H), 2.70-2.55 (m, 2H)。

实施例 91



(*E*)-1-[(R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-吡咯烷基]-4-(二甲氨基)-2-丁烯-1-酮

操作步骤:

向化合物 3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1-[(R)-吡咯烷-3-基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (60 mg, 0.13 mmol, 1.0 eq.) 的二氯甲烷 (3 mL) 溶液中加入(*E*)-4-(二甲氨基)丁-2-烯酸盐酸盐 (23 mg, 0.14 mmol, 1.1 eq.), N,N-二异丙基乙胺 (50 mg, 0.39 mmol, 3.0 eq.) 和 HATU

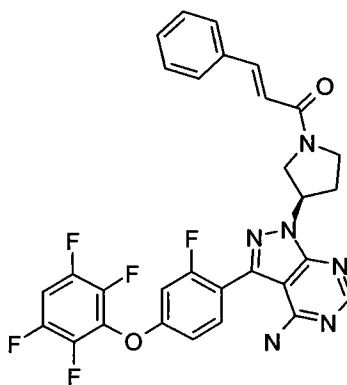
(54 mg, 0.14 mmol, 1.1 eq.)。反应液在室温下搅拌 2 小时，浓缩旋干，得到的粗品采用高效液相色谱在 C18 反相柱上分离（流动相：乙腈/水/0.5% HCl，梯度洗脱 10%至 100%（体积比）），减压蒸除易挥发的组分后冻干得到目标化合物的盐酸盐（29 mg, 产率：40%）。

光谱数据：

LC/MS (方法: UFLC): RT = 3.625 分钟; $m/z = 574.1 [M+H]^+$; 总的运行时间为7分钟。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) 11.24 (br, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.02-7.95 (m, 1H), 8.62 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J = 2.0, 10.8$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J = 2.0, 8.4$ Hz, 1H), 6.76-6.68 (m, 2H), 5.65-5.56 (m, 1H), 4.22-4.16 (m, 0.5H), 4.04-3.87 (m, 4.5H), 3.69-3.58 (m, 1H), 2.71-2.68 (m, 6H), 2.54-2.37 (m, 2H).

实施例 92



(*E*)-1-[(*R*)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]苯基]-1H-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基]-1-吡咯烷基]-3-苯基-2-丙烯-1-酮

操作步骤：

在 0 °C 向化合物 3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1-[(*R*)-吡咯烷-3-基]-1H-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺（50 mg, 0.11 mmol, 1.0 eq.）的二氯甲烷（3 mL）溶液中加入(*E*)-3-苯基-2-丙烯酰氯（19.7 mg, 0.12 mmol, 1.1 eq.）和三乙胺（22 mg, 0.22 mmol, 2.0 eq.）。反应液在室温下搅拌 2 小时，用水（5 mL）淬灭反应，然后用二氯甲烷（5 mL）萃取三次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥，浓缩旋干，得到的粗品采用高效液相色谱在 C18 反相柱上分离（流动相：乙腈/水/0.5% HCl，梯度洗脱 10%至 100%（体积比）），减压蒸除易挥发的组分后冻干得到目标化合物的盐酸盐（16 mg, 产率：25%）。

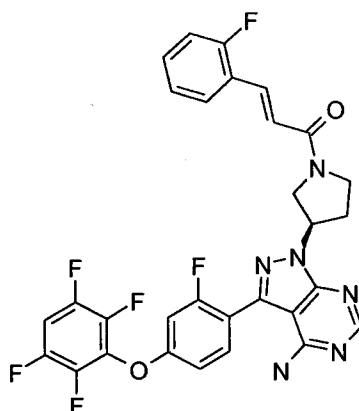
光谱数据：

LC/MS (方法: UFLC): RT = 4.371 分钟; $m/z = 593.1 [M+H]^+$; 总的运行时间为7分钟。

^1H NMR (400MHz, CD₃OD) 8.46 (s, 1H), 7.68-7.60 (m, 4H), 7.55-7.37 (m, 4H), 7.09-6.92 (m,

3H), 5.81-5.71 (m, 1H), 4.33-4.31 (m, 0.8H), 4.19-3.82 (m, 3.2H), 2.73-2.56 (m, 2H).

实施例 93



(*E*)-1-[(*R*)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]苯基]-1H-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基]-1-吡咯烷基]-3-(2-氟苯基)-2-丙烯-1-酮

操作步骤:

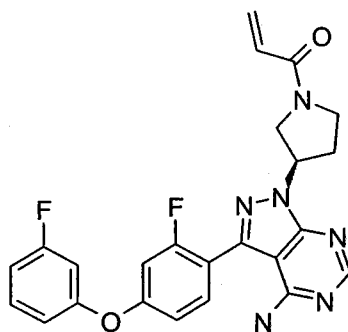
向化合物 3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1-[(*R*)-吡咯烷-3-基]-1H-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺 (60 mg, 0.13 mmol, 1.0 eq.) 的二氯甲烷 (3 mL) 溶液中加入(*E*)-3-(2-氟苯基)丙烯酸 (24 mg, 0.14 mmol, 1.1 eq.), *N,N*-二异丙基乙胺 (50 mg, 0.39 mmol, 3.0 eq.) 和 HATU (54 mg, 0.14 mmol, 1.1 eq.)。反应液在室温下搅拌 2 小时, 浓缩旋干, 得到的粗品采用高效液相色谱在 C18 反相柱上分离 (流动相: 乙腈/水/0.5% HCl, 梯度洗脱 10%至 100% (体积比)), 减压蒸除易挥发的组分后冻干得到目标化合物的盐酸盐 (25 mg, 产率: 31%)。

光谱数据:

LC/MS (方法: UFLC): RT = 5.220 分钟; $m/z = 611.1$ $[M+H]^+$; 总的运行时间为7分钟。

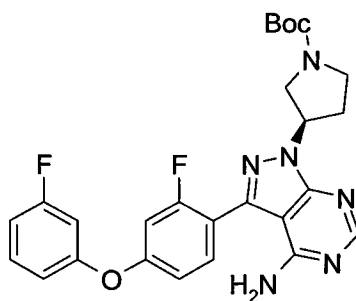
^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) 8.04 (s, 1H), 7.95-7.87 (m, 2H), 7.60-7.55 (m, 2H), 7.48-7.42 (m, 1H), 7.28-7.23 (m, 3H), 7.12-7.06 (m, 2H), 5.64-5.50 (m, 1H), 4.23-4.20 (m, 0.5H), 4.05-3.75 (m, 3.5H), 2.56-2.39 (m, 2H).

实施例 94



1-[(R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(3-氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
-1-基]-1-吡咯烷基]-2-丙烯-1-酮

步骤 A:

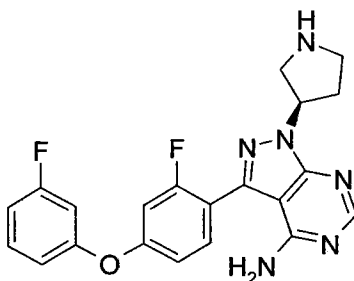


(3R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(3-氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
-1-基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

操作步骤:

将化合物 3-(4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (6.5 g, 15.0 mmol, 1.0 eq.), 化合物 2-[2-氟-4-(3-氟苯氧基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷 (6.5 g, 19.6 mmol, 1.3 eq.), 磷酸钾 (6.4 g, 30.1 mmol, 2.0 eq.) 和 Pd-118 (0.25 g, 0.39 mmol, 0.01 eq.) 溶于 1,4-二氧六环/水 (16 mL, 1:1, v/v) 中。反应液在氮气保护下, 在 85°C 搅拌 12 小时。冷却至室温后, 反应液用水 (50 mL) 稀释, 然后用乙酸乙酯 (100 mL) 萃取三次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干, 得到的粗品采用硅胶柱层析分离纯化 (洗脱剂: 乙酸乙酯) 得到目标化合物 (4.2 g, 产率: 55%)。

步骤 B:

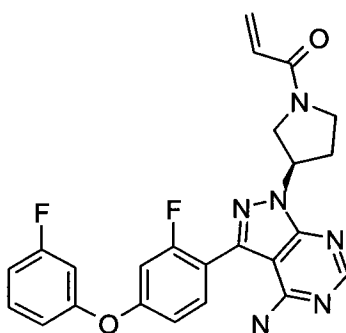


3-[2-氟-4-(3-氟苯氧基)苯基]-1-[(R)-吡咯烷-3-基]
-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

操作步骤:

在 0 °C 下向(3R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(3-氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (4.2 g, 8.27 mmol) 的二氯甲烷 (15 mL) 溶液中加入 HCl/EA (10 mL, 4 mol/L)。反应液在室温下搅拌 1 小时, 浓缩旋干得到目标化合物的盐酸盐 (3.7 g, 收率: 92%)。

步骤 C:



1-[(R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(3-氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
-1-基]-1-吡咯烷基]-2-丙烯-1-酮

操作步骤:

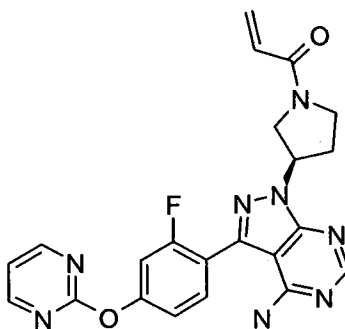
在 0 °C 下向 3-[2-氟-4-(3-氟苯氧基)苯基]-1-[(R)-吡咯烷-3-基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (3.7 g, 8.27 mmol, 1.0 eq.) 的四氢呋喃 (20 mL) 溶液中依次滴加氢氧化钠溶液 (10%, 15.3 mL) 和丙烯酰氯 (0.67 g, 7.44 mmol, 0.9 eq.)。反应液在室温下搅拌 10 分钟, 用饱和 NaHCO₃ (20 mL) 淬灭, 用二氯甲烷 (30 mL) 萃取三次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干, 得到的粗品采用硅胶柱层析分离纯化 (洗脱剂: 石油醚 : 乙酸乙酯 = 1:0~1:1) 得到目标化合物 (2.5 g, 产率: 65%)。

光谱数据:

LC/MS (方法: UFLC): RT = 3.178 分钟; $m/z = 463.0 [M+H]^+$; 总的运行时间为 7 分钟。

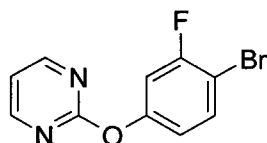
^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 8.36 (s, 1H), 7.53-7.49 (m, 1H), 7.40-7.35 (m, 1H), 6.95-6.81 (m, 4H), 6.41-6.39 (m, 2H), 5.69-5.55 (m, 3H), 4.14-3.98 (m, 3H), 3.78-3.72 (m, 1H), 2.71-2.54 (m, 2H).

实施例 95



1-[(R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(嘧啶-2-基氧)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-吡咯烷基]-2-丙烯-1-酮

步骤 A:

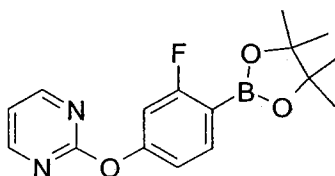


2-(4-溴-3-氟苯氧基)嘧啶

操作步骤:

向化合物 3-氟-4-溴苯酚 (3.0 g, 15.7 mmol, 1.0 eq.) 的丙酮 (30 mL) 和二甲基亚砜 (10 mL) 溶液中加入 2-氯嘧啶 (1.98 g, 17.3 mmol, 1.1 eq.) 和碳酸钾 (2.6 g, 18.8 mmol, 1.2 eq.)。反应液在 110 °C 搅拌 16 小时。冷却至室温后加入水 (100 mL), 然后用乙酸乙酯 (100 mL) 萃取三次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 滤液浓缩旋干, 得到的粗品用硅胶柱层析分离纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 5:1) 得到目标化合物 (930 mg, 产率: 22%)。

步骤 B:



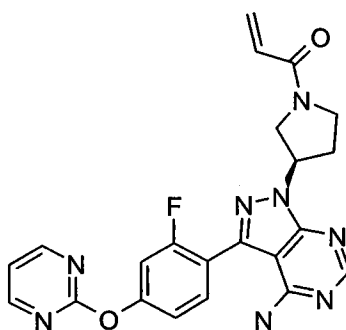
2-[3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)

苯氧基]嘧啶

操作步骤:

将化合物 2-(4-溴-3-氟苯氧基)嘧啶 (300 mg, 1.11 mmol, 1.0 eq.), 双联频哪醇硼酸酯 (425 mg, 1.67 mmol, 1.5 eq.), 醋酸钾 (328 mg, 3.34 mmol, 3.0 eq.) 和 [1,1'-双(二苯基磷)二茂铁] 二氯化钯 (89 mg, 0.11 mmol, 0.1 eq.) 溶于 1,4-二氧六环 (3 mL) 中, 加热至 85 °C, 并在氮气保护下搅拌 12 小时。反应液用硅藻土过滤, 滤液旋干, 得到的粗品直接用于下一步反应 (207 mg, 收率: 59%)。

步骤 C:



1-[(R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(嘧啶-2-基氧)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-吡咯烷基]-2-丙烯-1-酮

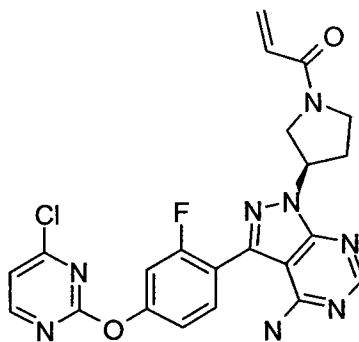
操作步骤:

将化合物(R)-1-[3-(4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-1-吡咯烷基]-2-丙烯-1-酮 (80 mg, 0.21 mmol, 1.0 eq.), 2-[3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯氧基]嘧啶 (132 mg, 0.42 mmol, 2.0 eq.), 碳酸钠 (66 mg, 0.63 mmol, 3.0 eq.) 和 Pd(PPh₃)₄ (24 mg, 0.021 mmol, 0.1 eq.) 溶于 1,4-二氧六环/水 (2.4 mL, 5:1, v/v) 中。反应在微波照射下, 并在氮气保护下, 在 85 °C 反应 30 分钟。反应液用水 (10 mL) 稀释, 然后用乙酸乙酯 (10 mL) 萃取三次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干, 得到的粗品采用高效液相色谱在 C18 反相柱上分离 (流动相: 乙腈/水/0.5% HCl, 梯度洗脱 10%至 100% (体积比)), 减压蒸除易挥发的组分后冻干得到目标化合物的盐酸盐 (3.5 mg, 产率: 3.7%)。

光谱数据:

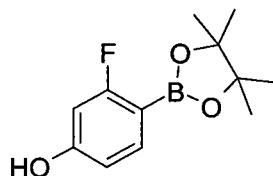
LC/MS (方法: UFLC): RT = 3.115 分钟; m/z = 447.0 [M+H]⁺; 总的运行时间为 7 分钟。

实施例 96



1-[(R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(4-氯嘧啶-2-基氧)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-吡咯烷基]-2-丙烯-1-酮

步骤 A:

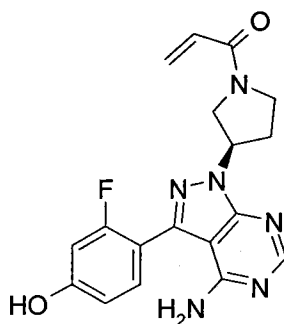


3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯酚

操作步骤:

将化合物 3-氟-4-溴苯酚 (3.0 g, 15.7 mmol, 1.0 eq.), 双联频哪醇硼酸酯 (5.98 g, 23.6 mmol, 1.5 eq.), 醋酸钾 (4.62 g, 47.1 mmol, 3.0 eq.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1.44 g, 1.57 mmol, 0.1 eq.) 和 x-phos (749 mg, 1.57 mmol, 0.1 eq.) 溶于 1,4-二氧六环 (30 mL) 中, 加热至 85 °C, 并在氮气保护下搅拌 12 小时。反应液用硅藻土过滤, 滤液旋干, 得到的粗品直接用于下一步反应 (3.1 mg, 收率: 83%)。

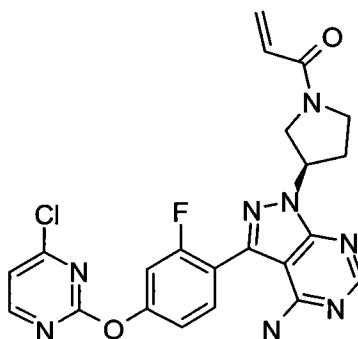
步骤 B:



1-[(R)-3-[4-氨基-5-[2-氟-4-羟基苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-吡咯烷基]-2-丙烯-1-酮

操作步骤:

将化合物(R)-1-[3-(4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-1-吡咯烷基]-2-丙烯-1-酮 (500 mg, 1.3 mmol, 1.0 eq.), 3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯酚 (621 mg, 2.6 mmol, 2.0 eq.), 碳酸钠 (415 mg, 3.9 mmol, 3.0 eq.) 和 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (150 mg, 0.13 mmol, 0.1 eq.) 溶于 1,4-二氧六环/水 (6 mL, 5:1, v/v) 中。反应在微波照射下, 并在氮气保护下, 在 85 °C 反应 30 分钟。反应液用水 (10 mL) 稀释, 然后用乙酸乙酯 (10 mL) 萃取三次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干, 得到的粗品采用硅胶柱层析分离纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 1:1) 得到目标化合物 (12 mg, 产率: 2.5%)。

步骤 C:

1-[(R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(4-氯嘧啶-2-基氧)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-吡咯烷基]-2-丙烯-1-酮

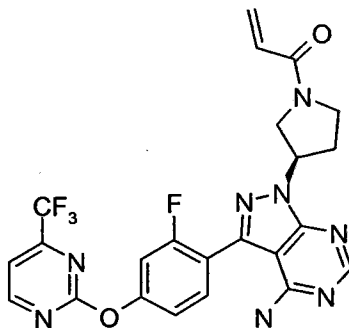
操作步骤:

向化合物 1-[(R)-3-[4-氨基-5-[2-氟-4-羟基苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-吡咯烷基]-2-丙烯-1-酮 (12 mg, 0.033 mmol, 1.0 eq.) 的四氢呋喃溶液 (2 mL) 中加入 NaH (1.3 mg, 0.033 mmol, 1.0 eq.)。反应液在 0 °C 搅拌 30 分钟然后加入 4-氯-2-(甲基磺酰基)嘧啶 (6.3 mg, 0.033 mmol, 1.0 eq.)。反应液在室温下搅拌过夜, 用水 (10 mL) 稀释, 然后用乙酸乙酯 (10 mL) 萃取三次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干, 得到的粗品采用高效液相色谱在 C18 反相柱上分离 (流动相: 乙腈/水/0.5% HCl, 梯度洗脱 10%至 100% (体积比)), 减压蒸除易挥发的组分后冻干得到目标化合物的盐酸盐 (4.1 mg, 产率: 26%)。

光谱数据:

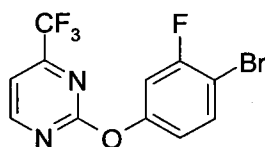
LC/MS (方法: UFLC): RT = 3.554 分钟; m/z = 481.0 $[M+H]^+$; 总的运行时间为7分钟。

实施例 97



1-[(R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-[4-(三氟甲基)嘧啶-2-基氧]苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]
嘧啶-1-基]-1-吡咯烷基]-2-丙烯-1-酮

步骤 A:

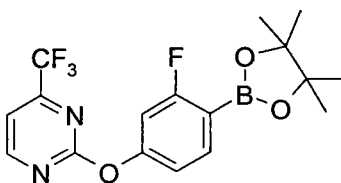


2-(4-溴-3-氟苯氧基)-4-(三氟甲基)嘧啶

操作步骤:

向化合物 3-氟-4-溴苯酚 (4.0 g, 20.9 mmol, 1.0 eq.) 的丁酮 (15 mL) 和二甲基亚砜 (5 mL) 溶液中加入 2-氯-4-(三氟甲基)嘧啶 (4.2 g, 23.0 mmol, 1.1 eq.) 和碳酸钾 (3.5 g, 25.1 mmol, 1.2 eq.)。反应液在 100 °C 搅拌 12 小时。冷却至室后加入水 (20 mL), 然后用乙酸乙酯 (20 mL) 萃取三次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 滤液浓缩旋干, 得到的粗品采用高效液相色谱在 C18 反相柱上分离 (流动相: 乙腈/水, 梯度洗脱 10%至 100% (体积比)), 减压蒸除易挥发的组分后冻干得到目标化合物 (500 mg, 产率: 7%)。

步骤 B:



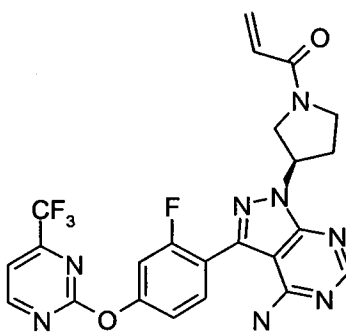
2-[3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)
苯氧基]嘧啶

操作步骤:

将化合物 2-(4-溴-3-氟苯氧基)-4-(三氟甲基)嘧啶 (300 mg, 0.89 mmol, 1.0 eq.), 双联频哪醇硼

酸酯 (452 mg, 1.78 mmol, 2.0 eq.), 醋酸钾 (272 mg, 2.78 mmol, 3.0 eq.) 和 [1,1'-双(二苯基磷)二茂铁]二氯化钯 (40 mg, 0.05 mmol, 0.06 eq.) 溶于 1,4-二氧六环 (10 mL) 中, 加热至 85 °C, 并在氮气保护下搅拌 12 小时。反应液用硅藻土过滤, 滤液旋干, 得到的粗品直接用于下一步反应 (340 mg, 收率: 100%)。

步骤 C:



1-[(R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-[4-(三氟甲基)嘧啶-2-基氧]苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-吡咯烷基]-2-丙烯-1-酮

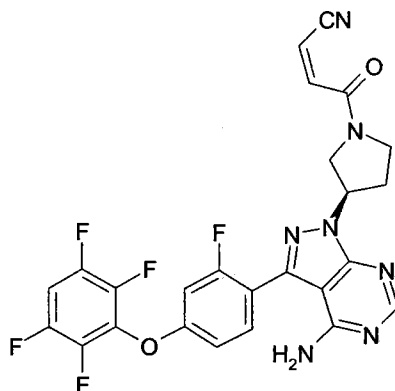
操作步骤:

将化合物(R)-1-[3-(4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-1-吡咯烷基]-2-丙烯-1-酮 (80 mg, 0.21 mmol, 1.0 eq.), 2-[3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯氧基]嘧啶 (160 mg, 0.42 mmol, 2.0 eq.), 碳酸钾 (86 mg, 0.63 mmol, 3.0 eq.) 和 Pd(PPh₃)₄ (24 mg, 0.021 mmol, 0.1 eq.) 溶于 1,4-二氧六环/水 (10 mL, 1:1, v/v) 中。反应在微波照射下, 并在氮气保护下, 在 85 °C 反应 30 分钟。反应液用水 (10 mL) 稀释, 然后用乙酸乙酯 (10 mL) 萃取三次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干, 得到的粗品采用高效液相色谱在 C18 反相柱上分离 (流动相: 乙腈/水/0.5% HCl, 梯度洗脱 10%至 100% (体积比)), 减压蒸除易挥发的组分后冻干得到目标化合物的盐酸盐 (14 mg, 产率: 6%)。

光谱数据:

LC/MS (方法: UFLC): RT = 2.800 分钟; m/z = 515.0 [M+H]⁺; 总的运行时间为7分钟。

实施例 98



(Z)-4-[(R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-三氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-吡咯烷基]-4-氧代-2-丁烯腈

操作步骤:

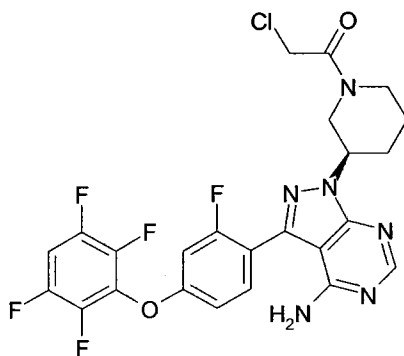
向化合物 3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1-[(R)-吡咯烷-3-基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (50 mg, 0.108 mmol, 1.0 eq.) 的 DMF (3 mL) 溶液中加入 (Z)-3-氰基丙烯酸钾 (29 mg, 0.216 mmol, 2.0 eq.), PyBrop (60 mg, 0.130 mmol, 1.2 eq.), N,N-二异丙基乙胺 (42 mg, 0.324 mmol, 3.0 eq.)。反应液在 0 °C 搅拌 5 小时, 浓缩旋干, 得到的粗品采用高效液相色谱在 C18 反相柱上分离 (流动相: 乙腈/水/0.7% NH_4HCO_3 , 梯度洗脱 10% 至 100% (体积比)), 减压蒸除易挥发的组分后冻干得到目标化合物 (14 mg, 产率: 24%)。

光谱数据:

LC/MS (方法: UFLC): RT = 2.545 分钟; m/z = 542.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 总的运行时间为 7 分钟。

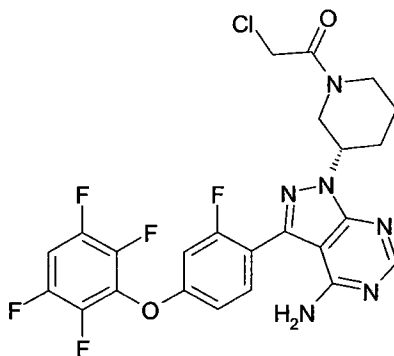
^1H NMR (400MHz, CD_3OD) 8.24 (s, 1H), 7.61-7.58 (m, 1H), 7.48-7.43 (m, 1H), 7.19-7.01 (m, 3H), 6.08-6.01 (m, 1H), 5.62-5.56 (m, 1H), 4.16-4.14 (m, 1H), 4.05-3.98 (m, 1.5H), 3.88-3.83 (m, 1H), 3.75-3.70 (m, 0.5H), 2.61-2.51 (m, 2H).

实施例 99 和 100



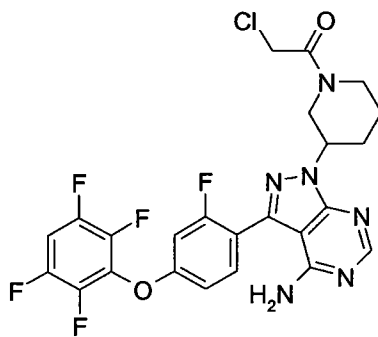
1-[(R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]

-1-哌啶基]-2-氯乙酮



1-[(S)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]

-1-哌啶基]-2-氯乙酮

步骤 A:

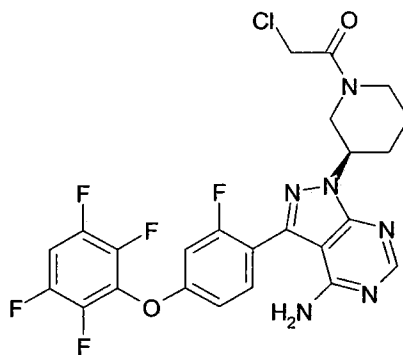
1-[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]

-1-哌啶基]-2-氯乙酮

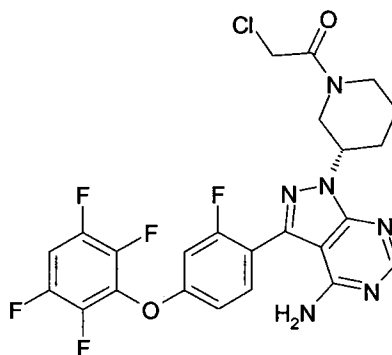
操作步骤:

在 0 °C 下向 3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1-[哌啶-3-基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (100 mg, 0.21 mmol, 1.0 eq.) 的二氯甲烷 (10 mL) 溶液中依次滴加三乙胺 (2 mL) 和氯乙酰氯 (21 mg, 0.19 mmol, 0.9 eq.) 的二氯甲烷 (1 mL) 溶液。反应液在室温下搅拌 2 小时，用饱和 NaHCO₃ (20 mL) 淬灭，用二氯甲烷 (30 mL) 萃取三次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥，浓缩旋干，得到的粗品采用高效液相色谱在 C18 反相柱上分离 (流动相: 乙腈/水 /0.7% NH₄HCO₃, 梯度洗脱 10%至 100% (体积比)), 减压蒸除易挥发的组分后冻干得到目标化合物 (80 mg, 产率: 69%)。

步骤 B:



1-[(R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]
-1-哌啶基]-2-氯乙酮



1-[(S)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]
-1-哌啶基]-2-氯乙酮

操作步骤:

化合物 1-[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]-2-氯乙酮通过 SFC 手性拆分得到实施例 99 (20 mg, 产率: 25%) 和 实施例 100 (35 mg, 产率: 44%)。

光谱数据:

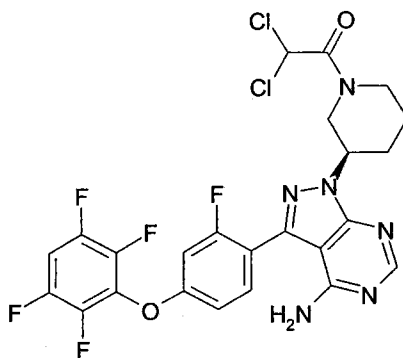
实施例99:

LC/MS (方法: UFLC): RT = 3.566 分钟; m/z = 552.9 [M+H]⁺; 总的运行时间为 7 分钟。

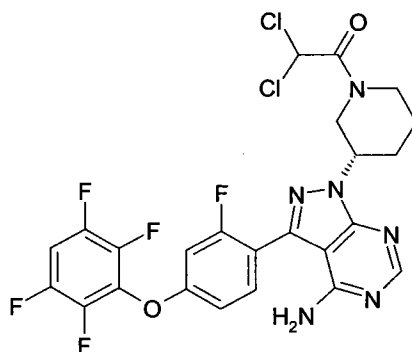
实施例100:

LC/MS (方法: UFLC): RT = 3.572 分钟; m/z = 552.9 [M+H]⁺; 总的运行时间为 7 分钟。

实施例 101 和 102

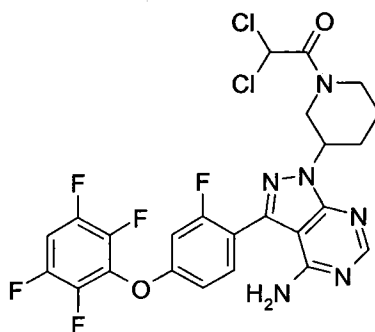


1-[(R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]
-1-哌啶基]-2,2-二氯乙酮



1-[(S)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]
-1-哌啶基]-2,2-二氯乙酮

步骤 A:



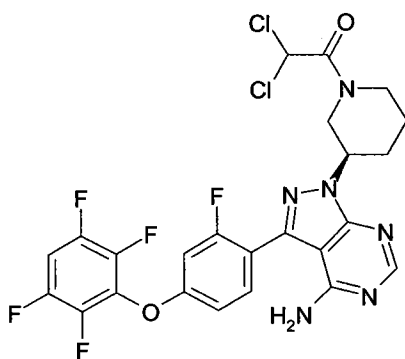
1-[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]
-1-哌啶基]-2,2-二氯乙酮

操作步骤:

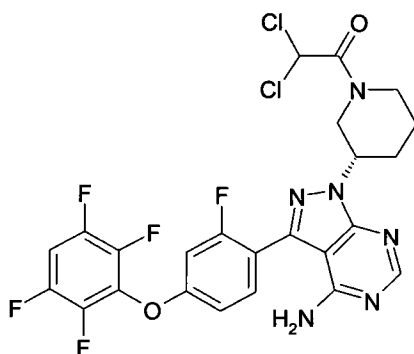
在 0 °C 下向 3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1-[哌啶-3-基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (100 mg, 0.21 mmol, 1.0 eq.) 的二氯甲烷 (10 mL) 溶液中依次滴加三乙胺 (2 mL) 和 2,2-二氯乙酰氯 (28 mg, 0.19 mmol, 0.9 eq.) 的二氯甲烷 (1 mL) 溶液。反应液在室温下搅拌 2

小时, 用饱和 NaHCO_3 (20 mL) 淬灭, 用二氯甲烷 (30 mL) 萃取三次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干, 得到的粗品采用高效液相色谱在 C18 反相柱上分离 (流动相: 乙腈/水/0.7% NH_4HCO_3 , 梯度洗脱 10% 至 100% (体积比)), 减压蒸除易挥发的组分后冻干得到目标化合物 (80 mg, 产率: 65%)。

步骤 B:



1-[(R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]
-1-哌啶基]-2,2-二氯乙酮



1-[(S)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]
-1-哌啶基]-2,2-二氯乙酮

操作步骤:

化合物 1-[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]-2,2-二氯乙酮通过 SFC 手性拆分得到实施例 101 (18 mg, 产率: 23%) 和 实施例 102 (30 mg, 产率: 38%)。

光谱数据:

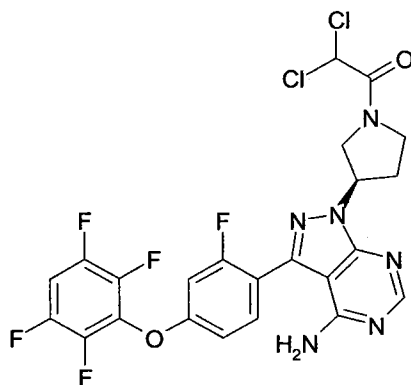
实施例101:

LC/MS (方法: UFLC): RT = 3.788 分钟; m/z = 586.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 总的运行时间为 7 分钟。

实施例102:

LC/MS (方法: UFLC): RT = 3.793 分钟; m/z = 586.9 [M+H]⁺; 总的运行时间为 7 分钟。

实施例 103



1-[(R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-吡咯烷基]-2,2-二氯乙酮

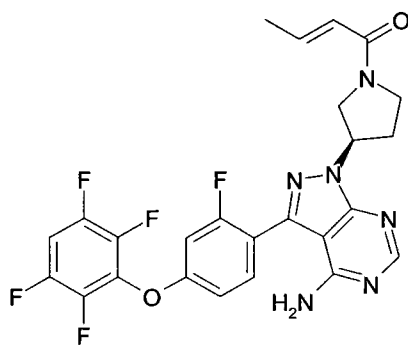
操作步骤:

在 0 °C 下向 3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1-[(R)-吡咯烷-3-基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (50 mg, 0.108 mmol, 1.0 eq.) 的二氯甲烷 (10 mL) 溶液中依次滴加 N,N-二异丙基乙胺 (42 mg, 0.324 mmol, 3.0 eq.) 和 2,2-二氯乙酰氯 (34 mg, 0.162 mmol, 1.5 eq.)。反应液在 0 °C 搅拌 5 小时, 浓缩旋干, 得到的粗品采用高效液相色谱在 C18 反相柱上分离 (流动相: 乙腈/水/0.5% HCl, 梯度洗脱 10%至 100% (体积比)), 减压蒸除易挥发的组分后冻干得到目标化合物 (26 mg, 产率: 40%)。

光谱数据:

LC/MS (方法: UFLC): RT = 4.760 分钟; m/z = 572.9 [M+H]⁺; 总的运行时间为7分钟。

实施例 104



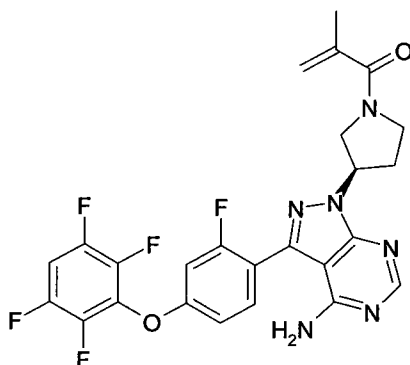
(E)-1-[(R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-吡咯烷基]丁-2-烯-1-酮

操作步骤:

在 0 °C 下向 3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1-[(R)-吡咯烷-3-基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺盐酸盐 (50 mg, 0.1 mmol, 1.0 eq.) 的二氯甲烷 (3 mL) 溶液中依次滴加三乙胺 (30 mg, 0.3 mmol, 3.0 eq.) 和(E)-丁-2-烯酰氯 (10 mg, 0.1 mmol, 1.0 eq.)。反应液在室温下搅拌过夜, 用水 (10 mL) 稀释, 然后用二氯甲烷 (10 mL) 萃取三次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干, 得到的粗品采用高效液相色谱在 C18 反相柱上分离 (流动相: 乙腈/水/0.5% HCl, 梯度洗脱 10%至 100% (体积比)), 减压蒸除易挥发的组分后冻干得到目标化合物盐酸盐 (19 mg, 产率: 36%)。

光谱数据:

LC/MS (方法: UFLC): RT = 3.854 分钟; m/z = 553.0 [M+Na]⁺; 总的运行时间为7分钟。

实施例 105

1-[(R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-吡咯烷基]-2-甲基-2-丙烯-1-酮

操作步骤:

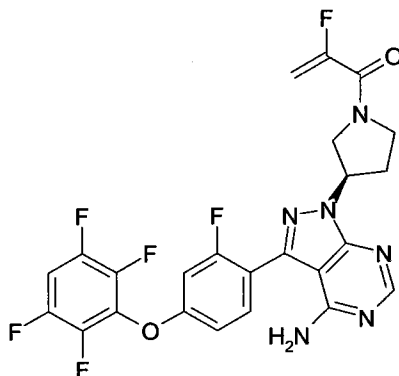
在 0 °C 下向 3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1-[(R)-吡咯烷-3-基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (50 mg, 0.108 mmol, 1.0 eq.) 的二氯甲烷 (10 mL) 溶液中依次滴加 2-甲基丙烯酸 (11 mg, 0.134 mmol, 1.2 eq.), HATU (53 mg, 0.140 mmol, 1.3 eq.) 和 N,N-二异丙基乙胺 (42 mg, 0.324 mmol, 1.0 eq.)。反应液在室温下搅拌 5 小时, 用水 (10 mL) 稀释, 然后用二氯甲烷 (10 mL) 萃取三次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干, 得到的粗品采用高效液相色谱在 C18 反相柱上分离 (流动相: 乙腈/水/0.5% HCl, 梯度洗脱 10%至 100% (体积比)), 减压蒸除易挥发的组分后冻干得到目标化合物盐酸盐 (18 mg, 产率: 32%)。

光谱数据:

LC/MS (方法: UFLC): RT = 4.557 分钟; m/z = 532.1 [M+H]⁺; 总的运行时间为7分钟。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) 8.44-8.43 (m, 1H), 7.71-7.65 (m, 1H), 7.53-7.47 (m, 1H), 7.13-7.06 (m, 2H), 5.76-5.65 (m, 1H), 5.36-5.32 (m, 1H), 5.24-5.21 (m, 1H), 4.21-3.99 (m, 2.5H), 3.88-3.80 (m, 1H), 3.70-3.65 (m, 0.5H), 2.59-2.52 (m, 2H), 1.94-1.89 (m, 3H).

实施例 106



1-[(R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-吡咯烷基]-2-氟-2-丙烯-1-酮

操作步骤:

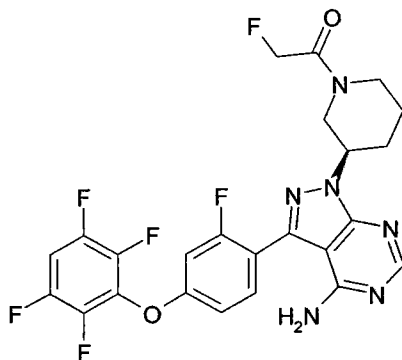
在 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下向 3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1-[(R)-吡咯烷-3-基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (50 mg, 0.108 mmol, 1.0 eq.) 的二氯甲烷 (10 mL) 溶液中依次滴加 2-氟丙烯酸 (11 mg, 0.134 mmol, 1.2 eq.), HATU (53 mg, 0.140 mmol, 1.3 eq.) 和 N,N-二异丙基乙胺 (42 mg, 0.324 mmol, 1.0 eq.)。反应液在室温下搅拌 5 小时, 用水 (10 mL) 稀释, 然后用二氯甲烷 (10 mL) 萃取三次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干, 得到的粗品采用高效液相色谱在 C18 反相柱上分离 (流动相: 乙腈/水/0.5% HCl, 梯度洗脱 10% 至 100% (体积比)), 减压蒸除易挥发的组分后冻干得到目标化合物盐酸盐 (10 mg, 产率: 18%)。

光谱数据:

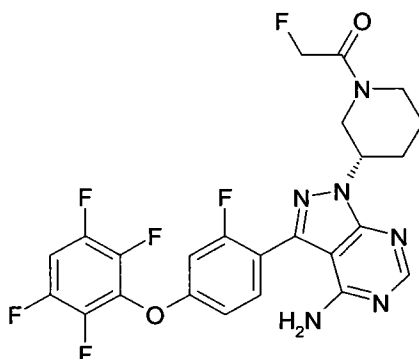
LC/MS (方法: UFLC): RT = 4.624 分钟; m/z = 535.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 总的运行时间为 7 分钟。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) 8.43-8.42 (m, 1H), 7.77-7.66 (m, 1H), 7.55-7.47 (m, 1H), 7.12-7.06 (m, 2H), 5.71-5.68 (m, 1H), 5.54-5.52 (m, 0.5H), 5.42-5.41 (m, 0.5H), 5.31-5.26 (m, 1H), 4.28-4.26 (m, 1H), 4.13-4.08 (m, 1.5H), 3.95-3.76 (m, 1.5H), 2.76-2.52 (m, 2H).

实施例 107 和 108

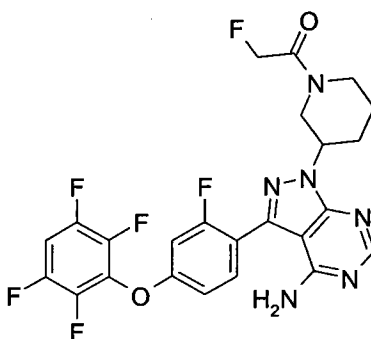


1-[(R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]
-1-哌啶基]-2-氟乙酮



1-[(S)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]
-1-哌啶基]-2-氟乙酮

步骤 A:



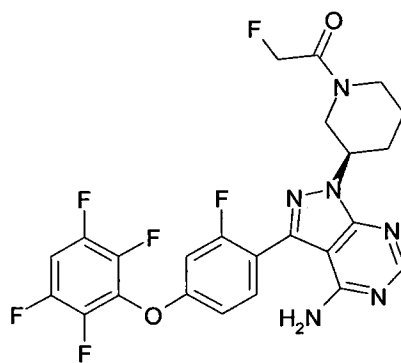
1-[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]
-1-哌啶基]-2-氟乙酮

操作步骤:

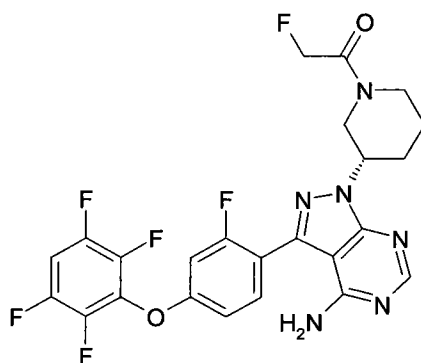
在 0 °C 下向 3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1-[哌啶-3-基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (100 mg, 0.21 mmol, 1.0 eq.) 的二氯甲烷 (10 mL) 溶液中依次滴加三乙胺 (2 mL) 和 2-氟乙酰氯 (18 mg, 0.19 mmol, 0.9 eq.) 的二氯甲烷 (1 mL) 溶液。反应液在室温下搅拌 2 小

时, 用饱和 NaHCO_3 (20 mL) 淬灭, 用二氯甲烷 (30 mL) 萃取三次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干, 得到的粗品采用高效液相色谱在 C18 反相柱上分离 (流动相: 乙腈/水/0.7% NH_4HCO_3 , 梯度洗脱 10% 至 100% (体积比)), 减压蒸除易挥发的组分后冻干得到目标化合物 (30 mg, 产率: 29%)。

步骤 B:



1-[(R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]-2-氟乙酮



1-[(S)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]-2-氟乙酮

操作步骤:

化合物 1-[3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]-2-氟乙酮通过 SFC 手性拆分得到实施例 107 (13 mg, 产率: 43%) 和 实施例 108 (14 mg, 产率: 47%)。

光谱数据:

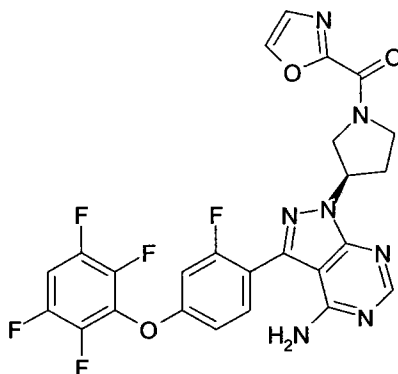
实施例107:

LC/MS (方法: UFLC): RT = 3.362 分钟; m/z = 537.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 总的运行时间为 7 分钟。

实施例108:

LC/MS (方法: UFLC): RT = 3.359 分钟; m/z = 537.1 [M+H]⁺; 总的运行时间为 7 分钟。

实施例 109



[(R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-吡咯烷基](恶唑-2-基)甲酮

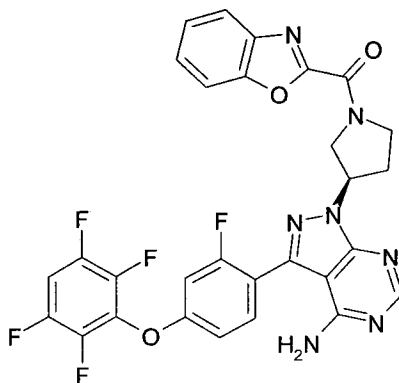
操作步骤:

在 0 °C 下向 3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1-[(R)-吡咯烷-3-基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (60 mg, 0.130 mmol, 1.0 eq.) 的二氯甲烷 (3 mL) 溶液中依次滴加恶唑-2-羧酸 (16 mg, 0.143 mmol, 1.1 eq.), HATU (54 mg, 0.143 mmol, 1.1 eq.) 和 N,N-二异丙基乙胺 (50 mg, 0.389 mmol, 3.0 eq.)。反应液在室温下搅拌 5 小时, 用水 (10 mL) 稀释, 然后用二氯甲烷 (10 mL) 萃取三次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干, 得到的粗品采用高效液相色谱在 C18 反相柱上分离 (流动相: 乙腈/水/0.5% HCl, 梯度洗脱 10%至 100% (体积比)), 减压蒸除易挥发的组分后冻干得到目标化合物盐酸盐 (24 mg, 产率: 33%)。

光谱数据:

LC/MS (方法: UFLC): RT = 4.417 分钟; m/z = 558.1 [M+H]⁺; 总的运行时间为 7 分钟。

实施例 110



[(R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-吡咯烷基](苯并[d]恶唑-2-基)甲酮

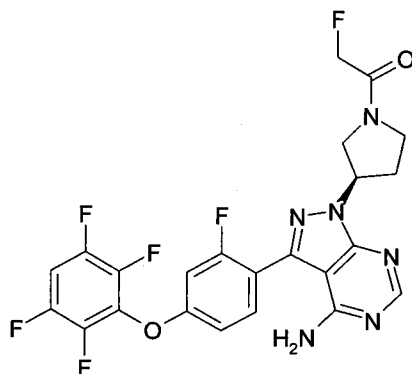
操作步骤:

在 0 °C 下向 3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1-[(R)-吡咯烷-3-基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (50 mg, 0.108 mmol, 1.0 eq.) 的 DMF (3 mL) 溶液中依次滴加苯并[d]恶唑-2-羧酸 (26 mg, 0.163 mmol, 1.5 eq.), HATU (45 mg, 0.119 mmol, 1.1 eq.) 和 N,N-二异丙基乙胺 (42 mg, 0.324 mmol, 3.0 eq.)。反应液在室温下搅拌 5 小时, 用水 (10 mL) 稀释, 然后用二氯甲烷 (10 mL) 萃取三次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干, 得到的粗品采用高效液相色谱在 C18 反相柱上分离 (流动相: 乙腈/水/0.5% HCl, 梯度洗脱 10%至 100% (体积比)), 减压蒸除易挥发的组分后冻干得到目标化合物盐酸盐 (8.7 mg, 产率: 13%)。

光谱数据:

LC/MS (方法: UFLC): RT = 5.007 分钟; m/z = 608.1 [M+H]⁺; 总的运行时间为7分钟。

实施例 111



1-[(R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-吡咯烷基]-2-氟乙酮

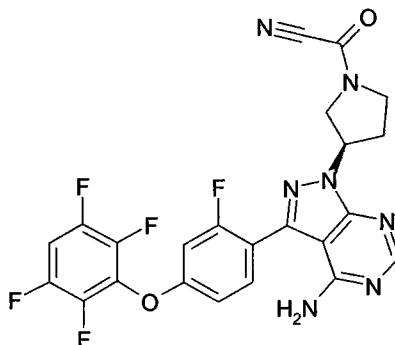
操作步骤:

在 0 °C 下向 3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1-[(R)-吡咯烷-3-基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺盐酸盐 (100 mg, 0.1 mmol, 1.0 eq.) 的二氯甲烷 (3 mL) 溶液中依次滴加三乙胺 (30 mg, 0.6 mmol, 3.0 eq.) 和 2-氟乙酰氯 (18 mg, 0.2 mmol, 2.0 eq.)。反应液在室温下搅拌 16 小时, 用水 (10 mL) 稀释, 然后用二氯甲烷 (10 mL) 萃取三次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干, 得到的粗品采用高效液相色谱在 C18 反相柱上分离 (流动相: 乙腈/水/0.5% HCl, 梯度洗脱 10%至 100% (体积比)), 减压蒸除易挥发的组分后冻干得到目标化合物盐酸盐 (9.5 mg, 产率: 9%)。

光谱数据:

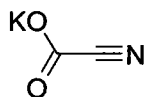
LC/MS (方法: UFLC): RT = 3.516 分钟; $m/z = 523.3 [M+H]^+$; 总的运行时间为7分钟。

实施例 112



2-[(R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]
-1-吡咯烷基]-2-氧代乙腈

步骤 A:

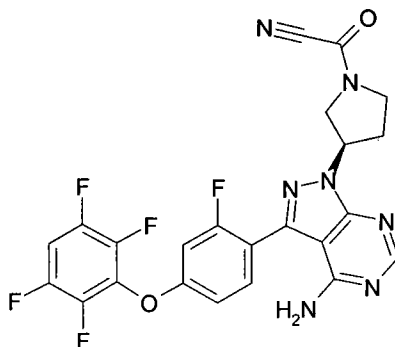


氰基甲酸钾

操作步骤:

在 0 °C 向化合物氰基甲酸乙酯 (300 mg, 0.157 mmol, 1.0 eq.) 的四氢呋喃/水 (10 mL/10 mL) 溶液中加入氢氧化钾 (267 mg, 0.157 mmol, 1.0 eq.)。反应液在室温下搅拌 12 小时, 浓缩旋干, 得到目标化合物 (570 mg, 产率: 100%)。

步骤 B:



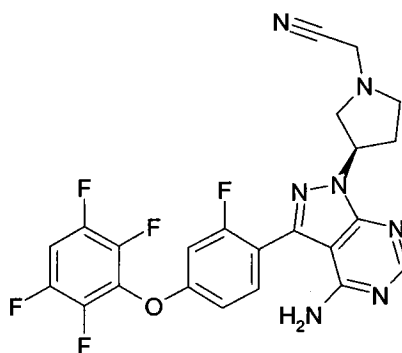
2-[(R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]
-1-吡咯烷基]-2-氧代乙腈

操作步骤:

向化合物 3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1-[(R)-吡咯烷-3-基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (60 mg, 0.13 mmol, 1.0 eq.) 的 DMF (3 mL) 溶液中加入氰基甲酸钾 (28 mg, 0.26 mmol, 2.0 eq.), PyBrop (132 mg, 0.26 mmol, 2.0 eq.) 和三乙胺 (39 mg, 0.39 mmol, 3.0 eq.)。反应液在室温下搅拌 12 小时, 用饱和碳酸氢钠 (10 mL) 淬灭, 然后用二氯甲烷萃取三次, 每次 10 mL。合并的萃取液用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干, 得到的粗品采用高效液相色谱在 C18 反相柱上分离 (流动相: 乙腈/水/0.7% NH_4HCO_3 , 梯度洗脱 10% 至 100% (体积比)), 减压蒸除易挥发的组分后冻干得到目标化合物 (10 mg, 产率: 15%)。

光谱数据:

LC/MS (方法: UFLC): RT = 2.258 分钟; m/z = 515.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 总的运行时间为7分钟。

实施例 113

2-[(R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-吡咯烷基]乙腈

操作步骤:

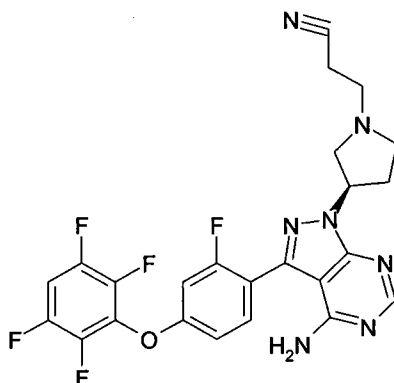
向化合物 3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1-[(R)-吡咯烷-3-基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (50 mg, 0.108 mmol, 1.0 eq.) 的 DMF (0.5 mL) 溶液中加入 2-碘乙腈 (36 mg, 0.216 mmol, 2.0 eq.) 和碳酸钾 (74 mg, 0.54 mmol, 5.0 eq.)。反应液在室温下搅拌 5 小时, 用饱和碳酸氢钠 (10 mL) 淬灭, 然后用二氯甲烷萃取三次, 每次 10 mL。合并的萃取液用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干, 得到的粗品采用高效液相色谱在 C18 反相柱上分离 (流动相: 乙腈/水/0.7% NH_4HCO_3 , 梯度洗脱 10% 至 100% (体积比)), 减压蒸除易挥发的组分后冻干得到目标化合物 (12 mg, 产率: 22%)。

光谱数据:

LC/MS (方法: UFLC): RT = 4.350 分钟; m/z = 502.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 总的运行时间为7分钟。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 8.37 (s, 1H), 7.60 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.09-7.02 (m, 1H), 6.94-6.88 (m, 2H), 5.63-5.56 (m, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.30-3.25 (m, 1H), 3.19-3.12 (m, 2H), 2.97-2.90 (m, 1H), 2.56-2.52 (m, 2H).

实施例 114



3-[(R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-吡咯烷基]丙腈

操作步骤:

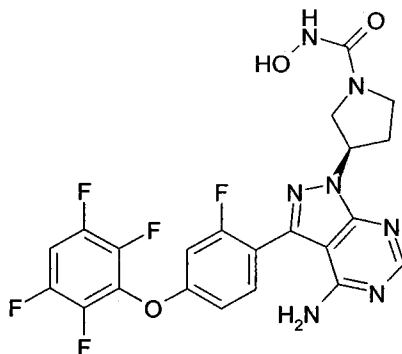
向化合物 3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1-[(R)-吡咯烷-3-基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (50 mg, 0.108 mmol, 1.0 eq.) 的 DMF (0.5 mL) 溶液中加入 3-溴丙腈 (28 mg, 0.216 mmol, 2.0 eq.) 和碳酸钾 (74 mg, 0.54 mmol, 5.0 eq.)。反应液在 80 °C 搅拌 12 小时, 用水 (10 mL) 稀释, 然后用二氯甲烷萃取三次, 每次 10 mL。合并的萃取液用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干, 得到的粗品采用高效液相色谱在 C18 反相柱上分离 (流动相: 乙腈/水/0.7% NH_4HCO_3 , 梯度洗脱 10%至 100% (体积比)), 减压蒸除易挥发的组分后冻干得到目标化合物 (6 mg, 产率: 11%)。

光谱数据:

LC/MS (方法: UFLC): RT = 3.671 分钟; $m/z = 516.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; 总的运行时间为7分钟。

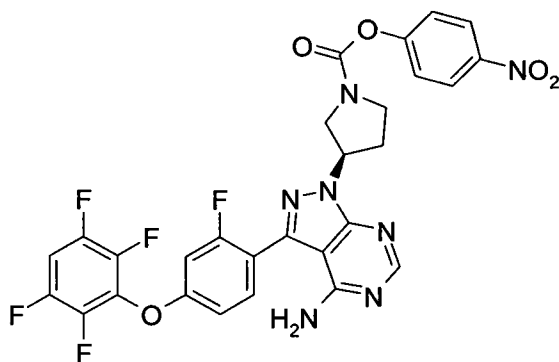
^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 8.36 (s, 1H), 7.59 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.10-7.04 (m, 1H), 6.94-6.88 (m, 2H), 5.65-5.52 (m, 1H), 3.35-3.31 (m, 1H), 3.05-2.91 (m, 5H), 2.58-2.44 (m, 4H).

实施例 115



(3R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]
-N-羟基吡咯烷-1-酰胺

步骤 A:

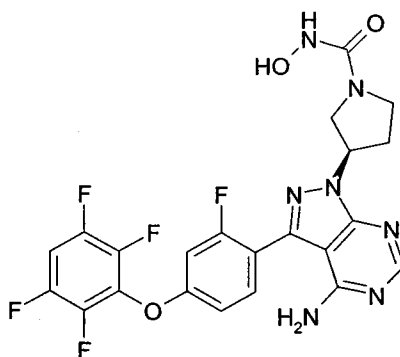


(3R)-4-硝基苯基-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]
嘧啶-1-基]吡咯烷-1-羧酸酯

操作步骤:

向化合物 3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1-[(R)-吡咯烷-3-基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (100 mg, 0.21 mmol, 1.0 eq.) 的二氯甲烷 (9 mL) 溶液中加入三乙胺 (2 mL) 和对硝基苯基氯甲酸酯 (52 mg, 0.23 mmol, 1.1 eq.)。反应液在室温下搅拌 12 小时, 用饱和碳酸氢钠 (10 mL) 淬灭, 然后用二氯甲烷萃取三次, 每次 10 mL。合并的萃取液用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干, 得到的粗品采用高效液相色谱在 C18 反相柱上分离 (流动相: 乙腈/水/0.7% NH_4HCO_3 , 梯度洗脱 10% 至 100% (体积比)), 减压蒸除易挥发的组分后冻干得到目标化合物 (80 mg, 产率: 69%)。

步骤B:



(3R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]
-N-羟基吡咯烷-1-酰胺

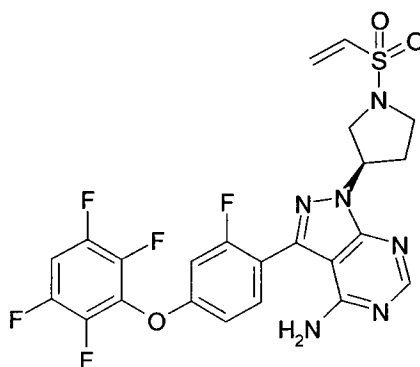
操作步骤:

向化合物(3R)-4-硝基苯基-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]吡咯烷-1-羧酸酯 (80 mg, 0.13 mmol, 1.0 eq.) 的DMF (3 mL) 溶液中加入羟胺水溶液 (50%, 0.5 mL, 0.254 mmol, 2 eq.)。反应液在120 °C搅拌30分钟, 用饱和碳酸氢钠 (10 mL) 稀释, 然后用二氯甲烷萃取三次, 每次10 mL。合并的萃取液用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干, 得到的粗品采用高效液相色谱在C18反相柱上分离 (流动相: 乙腈/水/0.7% NH_4HCO_3 , 梯度洗脱10%至100% (体积比)), 减压蒸除易挥发的组分后冻干得到目标化合物 (5 mg, 产率: 9%)。

光谱数据:

LC/MS (方法: UFLC): RT = 2.803 分钟; $m/z = 522.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; 总的运行时间为7分钟。

实施例 116



3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1-[(R)-1-(乙烯磺基)吡咯烷-3-基]
-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

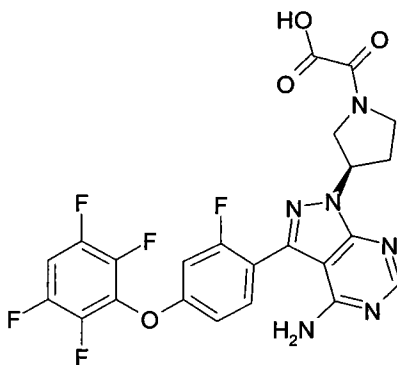
操作步骤:

在 0 °C 向化合物 3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1-[(R)-吡咯烷-3-基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (50 mg, 0.108 mmol, 1.0 eq.) 的二氯甲烷 (5 mL) 溶液中加入 N,N-二异丙基乙胺 (31 mg, 0.238 mmol, 2.2 eq.), DMAP (1.32 mg, 0.011 mmol, 0.1 eq.) 和 2-氯乙基磺酰氯 (21 mg, 0.130 mmol, 1.2 eq.)。反应液在 20 °C 搅拌 12 小时, 浓缩旋干, 得到的粗品采用高效液相色谱在 C18 反相柱上分离 (流动相: 乙腈/水/0.5% HCl, 梯度洗脱 10%至 100% (体积比)), 减压蒸除易挥发的组分后冻干得到目标化合物 (6 mg, 产率: 11%)。

光谱数据:

LC/MS (方法: UFLC): RT = 3.543 分钟; $m/z = 552.9[M+H]^+$; 总的运行时间为7分钟。

实施例 117



2-[(R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-吡咯烷基]-2-氧代乙酸

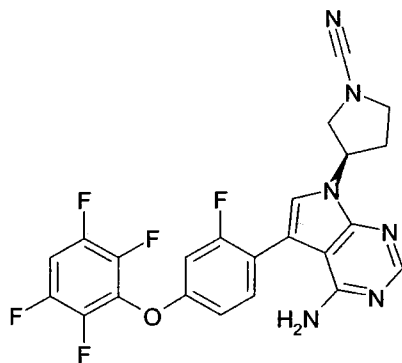
操作步骤:

向化合物 3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1-[(R)-吡咯烷-3-基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (50 mg, 0.11 mmol, 1.0 eq.) 的甲苯 (3 mL) 溶液中加入 N,N-二异丙基乙胺 (41 mg, 0.33 mmol, 3.0 eq.) 和氰基甲酸乙酯 (13 mg, 0.13 mmol, 1.2 eq.)。反应液在室温下搅拌 12 小时, 用饱和碳酸氢钠 (10 mL) 稀释, 然后用二氯甲烷萃取三次, 每次 10 mL。合并的萃取液用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干, 得到的粗品采用高效液相色谱在 C18 反相柱上分离 (流动相: 乙腈/水/0.7% NH_4HCO_3 , 梯度洗脱 10%至 100% (体积比)), 减压蒸除易挥发的组分后冻干得到目标化合物 (5 mg, 产率: 9%)。

光谱数据:

LC/MS (方法: UFLC): RT = 1.884 分钟; $m/z = 535.1 [M+H]^+$; 总的运行时间为3分钟。

实施例 118



(3R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基
吡咯烷-1-甲腈

操作步骤:

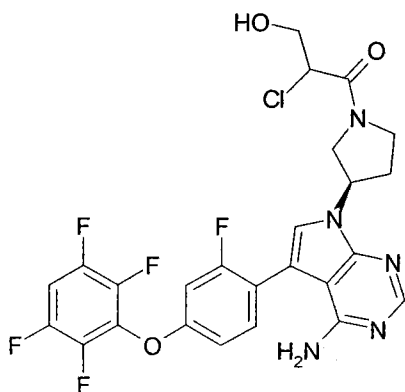
向化合物 3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1-[(R)-吡咯烷-3-基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (50 mg, 0.108 mmol, 1.0 eq.) 的乙腈 (2 mL) 溶液中加入溴氰 (23 mg, 0.216 mmol, 2.0 eq.) 和碳酸氢钠 (27 mg, 0.324 mmol, 3.0 eq.)。反应液在 20 °C 搅拌 12 小时, 用水 (10 mL) 稀释, 然后用二氯甲烷萃取三次, 每次 10 mL。合并的萃取液用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干, 得到的粗品采用高效液相色谱在 C18 反相柱上分离 (流动相: 乙腈/水/0.7% NH_4HCO_3 , 梯度洗脱 10% 至 100% (体积比)), 减压蒸除易挥发的组分后冻干得到目标化合物 (26 mg, 产率: 49%)。

光谱数据:

LC/MS (方法: UFLC): RT = 3.338 分钟; $m/z = 488.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; 总的运行时间为7分钟。

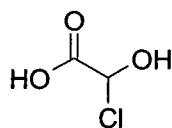
^1H NMR (400MHz, CD_3OD) 8.25 (s, 1H), 7.68 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.52-7.45 (m, 1H), 7.10-7.02 (m, 2H), 5.57-5.52 (m, 1H), 4.01-3.96 (m, 1H), 3.86-3.80 (m, 2H), 3.69-3.65 (m, 1H), 2.52-2.46 (m, 2H).

实施例 119



1-[(R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-吡咯烷基]-2-氯-3-羟基丙-1-酮

步骤 A:

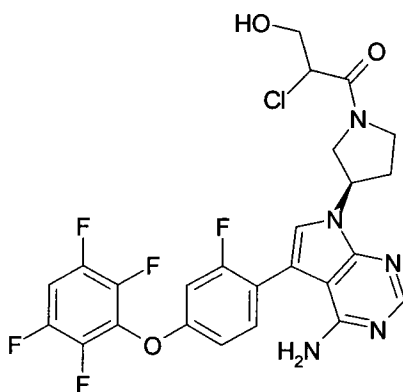


2-氯-2-羟基乙酸

操作步骤:

室温下向碳酸钠 (530 mg, 6.386 mmol, 1.42 eq.) 的水 (3 mL) 溶液中加入硝酸银 (620 mg, 3.669 mmol, 1.04 eq.)。所得悬浊液滴加到 2,2-二氯乙酸 (500 mg, 3.521 mmol, 1.0 eq.) 水 (3 mL) 溶液中。反应液回流 2 小时, 过滤, 滤液继续回流 2 小时, 然后过滤, 滤液浓缩旋干, 得到目标化合物 (326 mg, 产率: 84%)。

步骤 B:



1-[(R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-吡咯烷基]-2-氯-3-羟基丙-1-酮

操作步骤:

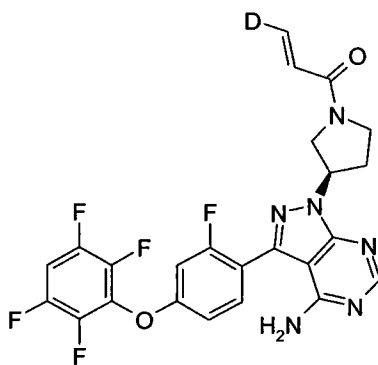
向化合物 3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1-[(R)-吡咯烷-3-基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (50 mg, 0.108 mmol, 1.0 eq.) 的二氯甲烷 (3 mL) 溶液中加入 2-氯-2-羟基乙酸 (15 mg, 0.163 mmol, 1.5 eq.), HATU (45 mg, 0.119 mmol, 1.1 eq.) 和 N,N-二异丙基乙胺 (42 mg, 0.324 mmol, 3.0 eq.)。反应液在室温下搅拌 12 小时, 用饱和碳酸氢钠 (10 mL) 淬灭, 然后用二氯甲烷萃取三次, 每次 10 mL。合并的萃取液用无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干, 得到的粗品采用高效液相色谱在 C18 反相柱上分离 (流动相: 乙腈/水/0.5% HCl, 梯度洗脱 10%至

100% (体积比)), 减压蒸除易挥发的组分后冻干得到目标化合物盐酸盐 (3.4 mg, 产率: 6%)。

光谱数据:

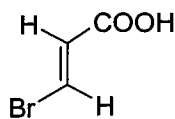
LC/MS (方法: UFLC): RT = 4.221 分钟; $m/z = 569.0 [M+H]^+$; 总的运行时间为7分钟。

实施例 120



(*E*)-1-[(*R*)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基]-1-吡咯烷基]-3-氧-2-丙烯-1-酮

步骤 A:



(*E*)-3-溴丙烯酸

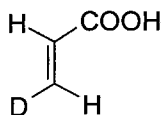
操作步骤:

化合物丙炔酸 (1 g, 14.28 mmol, 1.0 eq.) 和 HBr (40%水溶液, 1.7 mL, 0.88 eq.) 的混合液在 140 °C 搅拌过夜。减压蒸除溶剂, 所得粗品用水结晶三次, 每次 4 mL, 得到目标化合物 (0.76 g, 产率: 35%)。

光谱数据:

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 7.76 (d, $J = 14$ Hz, 1H), 6.55 (d, $J = 14$ Hz, 1H).

步骤 B:



(*E*)-3-氘丙烯酸

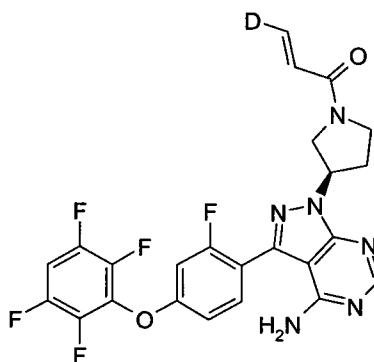
操作步骤:

在 0~5 °C 下向化合物(*E*)-3-溴丙烯酸 (3 g, 19.87 mmol, 1.0 eq.) 的 D₂O (30 mL) 中加入 Na-Hg (6 g, 49.67 mmol, 2.5 eq.)。反应液在室温下搅拌 36 小时。分液, 水相用 1M 的盐酸调 pH = 5, 然后用乙醚萃取五次, 每次 20 mL。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 减压蒸除溶剂得到目标化合物 (0.52 g, 产率: 36%)。

光谱数据:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.76 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H).

步骤C:



(*E*)-1-[(*R*)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]苯基]-1H-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基]-1-吡咯烷基]-3-氘-2-丙烯-1-酮

操作步骤:

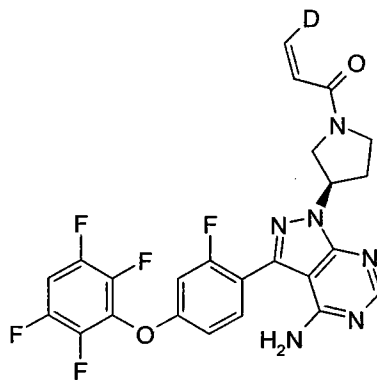
向化合物 3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1-[(*R*)-吡咯烷-3-基]-1H-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺 (500 mg, 1.08 mmol, 1.0 eq.) 的二氯甲烷 (50 mL) 溶液中加入(*E*)-3-氘丙烯酸 (76 mg, 1.08 mmol, 1.0 eq.), HATU (530 mg, 1.40 mmol, 1.3 eq.) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (419 mg, 3.24 mmol, 3.0 eq.)。反应液在室温下搅拌 12 小时, 浓缩旋干, 得到的粗品采用高效液相色谱在 C18 反相柱上分离 (仪器: LC 8A & Gilson 215, 组分收集柱: Synergi Max-RP 150*30mm*4u, 流动相 A: 水 (0.5% HCl), 流动相 B: 乙腈, 流速: 30 mL/min, 梯度: B 36%至 37%, 0-17 分钟), 减压蒸除易挥发的组分后冻干得到目标化合物盐酸盐 (76 mg, 产率: 13%)。

光谱数据:

LC/MS (方法: UFLC): RT = 2.765 分钟; *m/z* = 518.1 [M+H]⁺; 总的运行时间为7分钟。

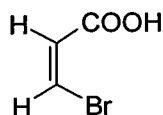
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.41 (s, 1H), 7.66 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.51-7.44 (m, 1H), 7.09-7.01 (m, 2H), 6.66-6.56 (m, 1H), 6.28-6.23 (m, 1H), 5.75-5.66 (m, 1H), 4.19-4.16 (m, 1H), 4.06-4.02 (m, 1.5H), 3.89-3.85 (m, 1H), 3.78-3.72 (m, 0.5H), 2.63-2.49 (m, 2H).

实施例 121



(Z)-1-[(R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-吡咯烷基]-3-氘-2-丙烯-1-酮

步骤 A:



(Z)-3-溴丙烯酸

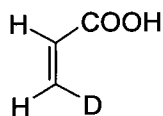
操作步骤:

化合物丙炔酸 (1 g, 14.28 mmol, 1.0 eq.) 和 HBr (40%水溶液, 1.7 mL, 0.88 eq.) 的混合液在 55 °C 搅拌过夜。减压蒸除溶剂, 所得粗品用石油醚结晶三次, 每次 4 mL, 得到目标化合物 (0.3 g, 产率: 14%)。

光谱数据:

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 7.16 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H).

步骤 B:



(Z)-3-氘丙烯酸

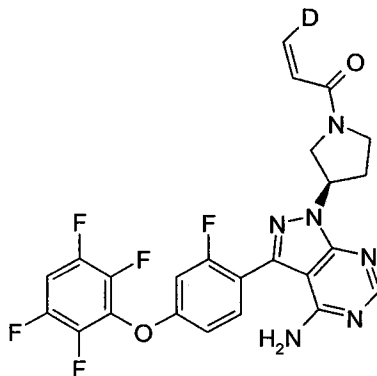
操作步骤:

在 0~5 °C 下向化合物(Z)-3-溴丙烯酸 (3 g, 19.87 mmol, 1.0 eq.) 的 D_2O (30 mL) 中加入 Na-Hg (6 g, 49.67mmol, 2.5 eq.)。反应液在室温下搅拌 36 小时。分液, 水相用 1M 的盐酸调 pH = 5, 然后用乙醚萃取五次, 每次 20 mL。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 减压蒸除溶剂得到目标化合物 (0.34 g, 产率: 23%)。

光谱数据:

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 6.14 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 5.96 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H).

步骤C:



(Z)-1-[(R)-3-[4-氨基-3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-3-吡咯烷基]-3-氧-2-丙烯-1-酮

操作步骤:

向化合物 3-[2-氟-4-(2,3,5,6-四氟苯氧基)苯基]-1-[(R)-吡咯烷-3-基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (1.0 g, 2.16 mmol, 1.0 eq.) 的二氯甲烷 (50 mL) 溶液中加入 (Z)-3-氧丙烯酸 (151 mg, 2.16 mmol, 1.0 eq.), HATU (1.06 g, 2.80 mmol, 1.3 eq.) 和 N,N-二异丙基乙胺 (838 mg, 6.48 mmol, 3.0 eq.)。反应液在室温下搅拌 12 小时, 浓缩旋干, 得到的粗品采用高效液相色谱在 C18 反相柱上分离 (流动相: 乙腈/水/0.5% HCl, 梯度洗脱 36%至 37% (体积比)), 减压蒸除易挥发的组分后冻干得到目标化合物盐酸盐 (228 mg, 产率: 20%)。

光谱数据:

LC/MS (方法: UFLC): RT = 2.775 分钟; $m/z = 518.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; 总的运行时间为 7 分钟。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) 8.45 (s, 1H), 7.70 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.13-7.05 (m, 2H), 6.71-6.61 (m, 1H), 5.80-5.73 (m, 2H), 4.23-4.20 (m, 1H), 4.09-4.04 (m, 1.5H), 3.93-3.90 (m, 1H), 3.80-3.75 (m, 0.5H), 2.67-2.56 (m, 2H).

生物体外实验部分

BTK 激酶活性抑制的测量实验: 在含有 1 nM BTK 野生型激酶, 1 M 生物素-TK1 多肽, 30 生 ATP 的 50 mM HEPES (pH 值 7.5) 缓冲液中, 加入试验化合物, 参照化合物或水 (对照)。混合物在室温下孵育 60 分钟后, 通过添加 EDTA 将反应停止。然后将检测试剂 (5 μ 升) 中加入终浓度为 2 nM 抗体和 62.5 nM 的 XL665。将板在室温下孵育 60 分钟后使

用酶标仪（Envision, Perkin Elmer 公司制）测量荧光强度，再转换激酶的活性抑制百分数。

动物实验方法

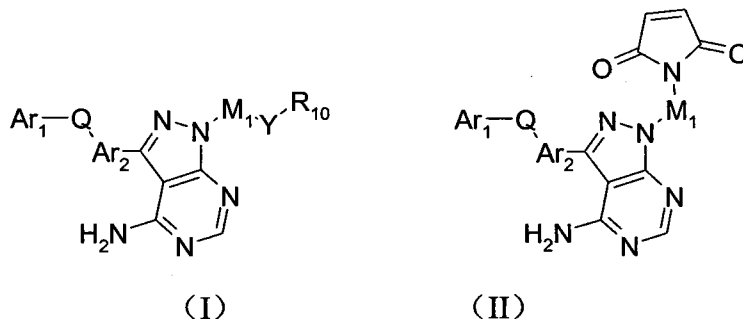
鼠药代实验：雄性 SD 大鼠 24 小时内的药物代谢动力学试验共分为静脉和口服两组，每组 3 只动物。静脉组取血时间点为给药前，给药后 0.0833, 0.167, 0.5, 1, 2, 4, 8, 24 小时；口服组取血时间点为给药前，给药后 0.167, 0.5, 1, 2, 4, 8, 24 小时。采血完毕后，利用 HPLC-MS/MS 进行生物分析，报告化合物的血药浓度。计算出的药物代谢动力学参数为静脉组动物的平均清除率(Cl_p)，平均表观分布容积(V_{dss})，0-24h 曲线下分布面积(AUC)，0-24 小时的平均滞留时间(MRT)，半衰期 $T_{1/2}$ ；口服组动物在给药后的平均最大药物浓度(C_{max})，0-24h 曲线下分布面积(AUC)，0-24 小时的平均滞留时间(MRT)；本次试验的平均相对生物利用度。

犬药代实验：比格犬 24 小时内的药物代谢动力学试验共分为静脉（每公斤 1 毫克）和口服（每公斤 3 毫克）两组，每组 3 只动物。静脉组取血时间点为给药前，给药后 0.033, 0.083, 0.25, 0.5, 1, 3, 6, 9, 24 小时；口服组取血时间点为给药前，给药后 0.083, 0.25, 0.5, 1, 3, 6, 9, 24 小时。采血完毕后，利用 HPLC-MS/MS 进行生物分析，报告化合物的血药浓度。计算出的药物代谢动力学参数为静脉组动物的平均清除率(Cl_p)，平均表观分布容积(V_{dss})，0-24h 曲线下分布面积(AUC)，0-24 小时的平均滞留时间(MRT)，半衰期 $T_{1/2}$ ；口服组动物在给药后的平均最高药物浓度(C_{max})，0-24h 曲线下分布面积(AUC)，0-24 小时的平均滞留时间(MRT)；平均相对生物利用度。

动物体内肿瘤增长的抑制实验：SCID 鼠或裸鼠（实验开始时 18 g 左右）由软件随机分多组，以达到组间体重均值接近，并将偏差控制在允许范围内，被注射 BTK 驱动细胞株成瘤。口服给药，每天一次或二次，共 7 或 14 天。记录体重，肿瘤体积。

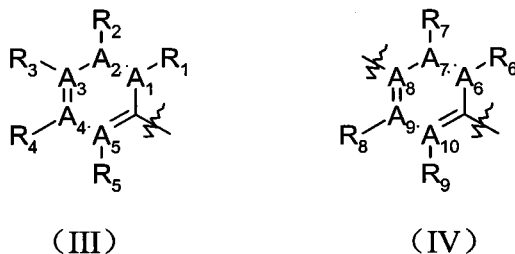
权 利 要 求 书

1. 由通式 (I) 和 (II) 表示的化合物, 它们的对映体和非对映体或其可药用的盐。



其中:

Ar₁ 和 Ar₂ 分别独立地选自通式 (III) 和 (IV):



式中, A₁, A₂, A₃, A₄, A₅, A₆, A₇, A₈, A₉ 和 A₁₀ 各自独立地是 C 或者 N (无取代基连接);

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉ 各自独立地表示为氢, 氘, 氨基, 卤素, 羟基, 羧基, 硝基, 氰基, 酰胺基, 低级烷基磺酰胺基, (C2-C6) 烯基, (C2-C6) 炔基, 三氟甲基, 三氟甲氧基, (C1-C6) 烷基, (C1-C6) 烷氧基, (C3-C10) 环烷基, 其中的烷基, 烷氧基或环烷基上可进一步任选被氘, 卤素, 氨基, 羟基, 羧基, 硝基, 氰基, (C1-C6) 烷基, (C1-C6) 烷氧基所取代;

其中, R₆, R₇, R₈ 或 R₉ 还可以同嘧啶环上的 NH₂ 形成 6-8 元饱和的或不饱和的杂芳环或杂环;

Ar₁ 还可以选自取代或未取代的苯并芳基、苯并杂芳基, 其中取代基优选氘, 氨基, 卤素, 羟基, 羧基, 硝基, 氰基, 酰胺基, 低级烷基磺酰胺基, (C2-C6) 烯基, (C2-C6) 炔基, 三氟甲基, 三氟甲氧基, (C1-C6) 烷基, (C1-C6) 烷氧基, (C3-C10) 环烷基, 其

中的烷基，烷氧基或环烷基上可进一步任选被氘，卤素，氨基，羟基，羧基，硝基，氰基，(C1-C6) 烷基，(C1-C6) 烷氧基所取代；

Q 是 O 或 S 或者 C(=O)

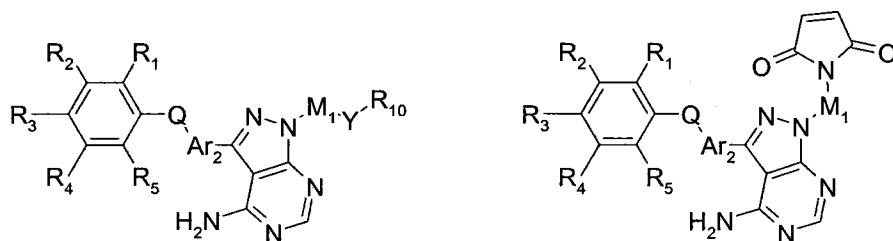
M_1 是一个饱和的或不饱和的 C1-C8 碳链，C6-C10 芳基，C6-C10 芳基 C1-C6 烷基，烷基芳基，杂芳基，杂芳基烷基，烷基杂芳基，环烷基，环烷基烷基，烷基环烷基，杂环烷基，杂环烷基烷基，烷基杂环烷基；这些碳链，芳基，杂芳基，环烷基和杂环烷基的碳或氮原子上的氢原子可任选被烷基，环烷基，烷氧基，环烷氧基，氨基，氰基，酰氨基或卤素所取代；

Y 是 C(=O)， $NR_{11}C(=O)$ 或 $S(=O)_2$ ；

R_{10} ， R_{11} 可独立地表示为氨基，环氨基，芳基，杂芳环基，杂环烷基，氧代杂环基，三氟甲基，三氟甲氧基，三氟乙酰基，酰胺基，酰基，胍基，(C2-C6) 烯基，(C2-C6) 炔基，(C1-C6) 烷基，(C3-C10) 环烷基，(C1-C6) 烷氧基，(C1-C6) 氧代烷基，其中的氨基，酰胺基，酰基，(C2-C6) 烯基，烷基，烷氧基或环烷基可进一步任被氘，卤素，氨基，羟基，羟基烷基，羧基，酯基，酰胺基，硝基，氰基，三氟乙酰基，三氟甲基，三氟甲氧基，(C1-C6) 烷基，(C1-C6) 烷氧基，(C1-C6) 氧代烷基，(C3-C10) 环烷基所取代；

这些芳环或杂环的碳原子或氮原子上的氢可任选被烷基，环烷基，烷氧基，环烷氧基，氨基，氰基，酰氨基，卤素所取代；

2. 如权利要求 1 所述的化合物，其优选为通式 (V) 和 (VI) 表示的化合物，它们的对映体和非对映体或其可药用的盐。



(V)

(VI)

式中, $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, Q, Ar_2, M_1, Y$ 和 R_{10} 的定义如权利要求 1 所述。

3. 如权利要求 1-2 任一所述的化合物, 它们的对映体和非对映体或其可药用的盐。

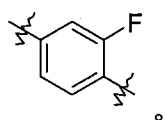
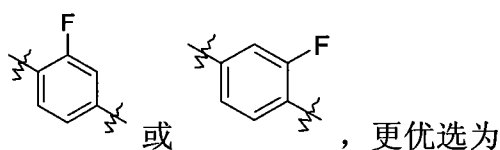
其中: Ar_1 为取代或未取代的苯基或杂芳基, 优选为取代或未取代的苯基, 其中苯基或杂芳基上取代基各自独立地为氢, 氘, 氨基, 卤素, 羟基, 羧基, 硝基, 氰基, 酰胺基, 低级烷基磺酰胺基, (C2-C6) 烯基, (C2-C6) 炔基, 三氟甲基, 三氟甲氧基, (C1-C6) 烷基, (C1-C6) 烷氧基, (C3-C10) 环烷基, 其中的烷基, 烷氧基或环烷基可进一步任被氘, 卤素, 氨基, 羟基, 羧基, 硝基, 氰基, (C1-C6) 烷基, (C1-C6) 烷氧基所取代;

4. 如权利要求 1-3 任一所述的化合物, 它们的对映体和非对映体或其可药用的盐。

其中: Q 是 O 或 S 或者 $C(=O)$, 优选为 O。

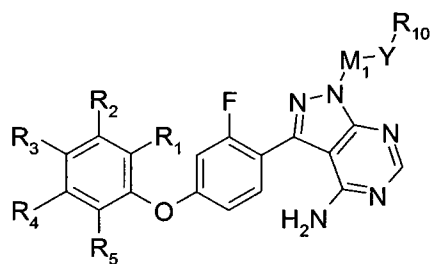
5. 如权利要求 1-4 任一所述的化合物, 它们的对映体和非对映体或其可药用的盐。

其中: Ar_2 为苯基或杂芳基, 优选为取代的苯基, 进一步优选为

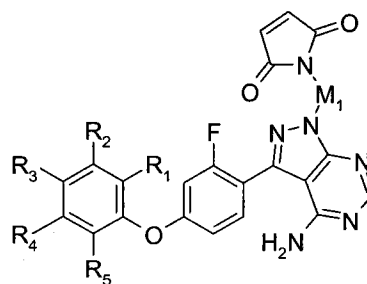


6. 如权利要求 1-5 任一所述的化合物, 它们的对映体和非对映体或其可药用的盐,

其中所述的化合物由下列结构式 (VII) 或 (VIII) 表示:



(VII)



(VIII)

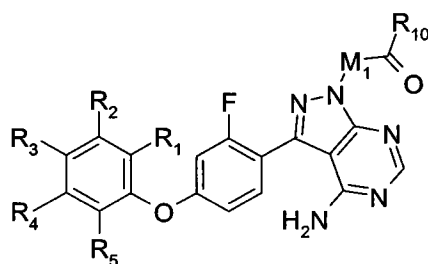
其中: $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, M_1, Y$ 和 R_{10} 的定义如权利要求 1 所述。

7. 如权利要求 1-6 任一所述的化合物，它们的对映体和非对映体或其可药用的盐。

其中， M_1 优选为饱和的或不饱和的 C1-C8 碳链，环烷基，环烷基烷基，烷基环烷基，杂环烷基，杂环烷基烷基，烷基杂环烷基。这些碳链，芳基，杂芳基，环烷基和杂环烷基的碳原子或氮原子上的氢可任选被氘，氨基，卤素，羟基，羧基，硝基，氰基，三氟乙酰基，三氟甲基，三氟甲氧基，烷基，环烷基，烷氧基，氨基，氰基，酰氨基或卤素所取代。

8. 如权利要求 1-7 任一所述的化合物，它们的对映体和非对映体或其可药用的盐，其中，Y 优选为 $C(=O)$ 或者 $NHC(=O)$ ，更优选为 $C(=O)$

9. 如权利要求 1-8 任一所述的化合物，它们的对映体和非对映体或其可药用的盐，其中所述的化合物由下列结构式 (IX) 所表达：



(IX)

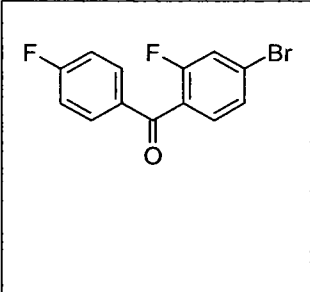
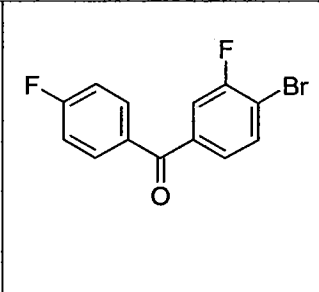
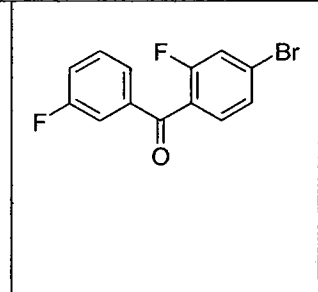
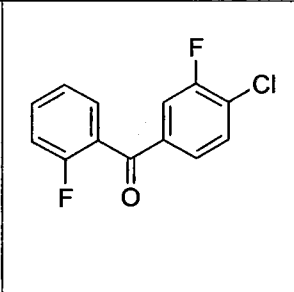
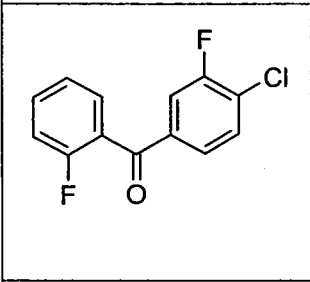
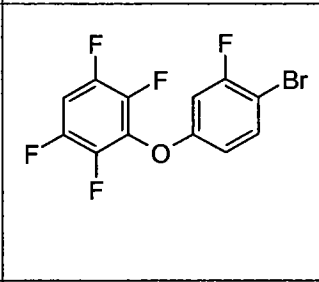
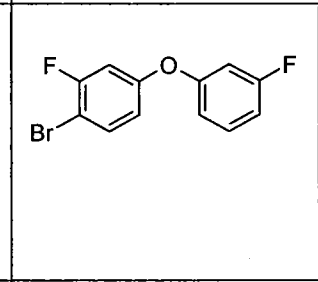
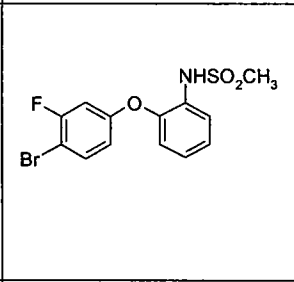
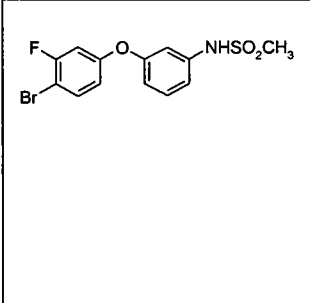
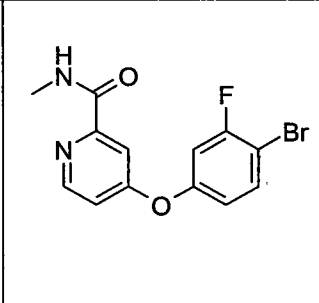
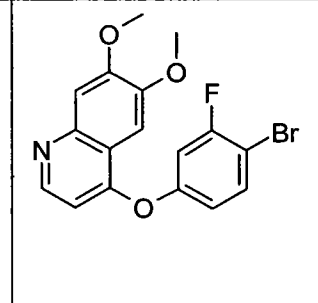
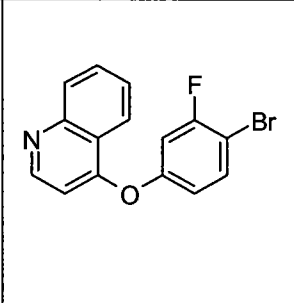
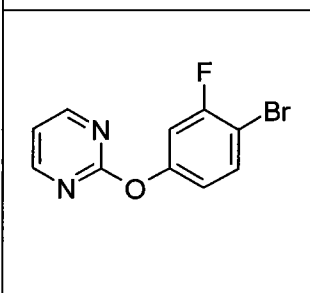
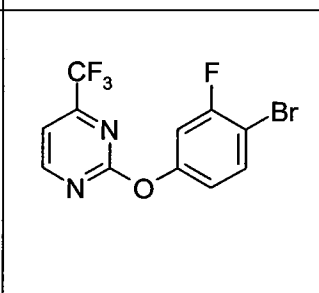
其中： R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , M_1 和 R_{10} 的定义如权利要求 1 所述；

其中： R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 ，优选为氢、氟、氯、溴、碘， R_1 , R_2 , R_4 和 R_5 进一步优选为氟原子， R_3 进一步优选为氢原子；

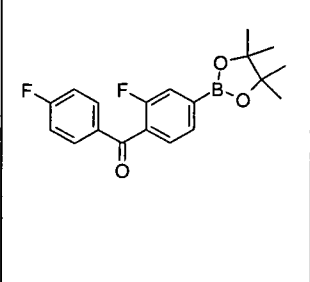
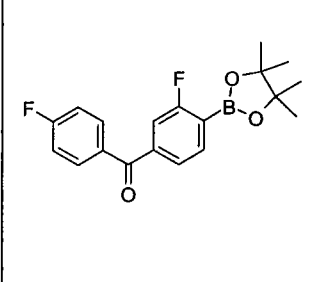
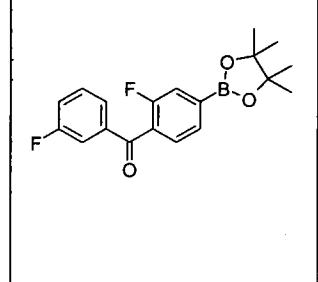
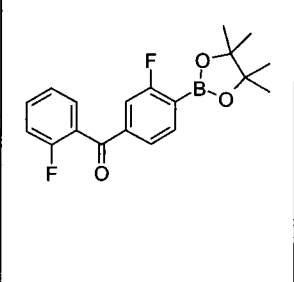
其中： M_1 优选为哌啶基或者吡咯烷基，更优选为吡咯烷基；

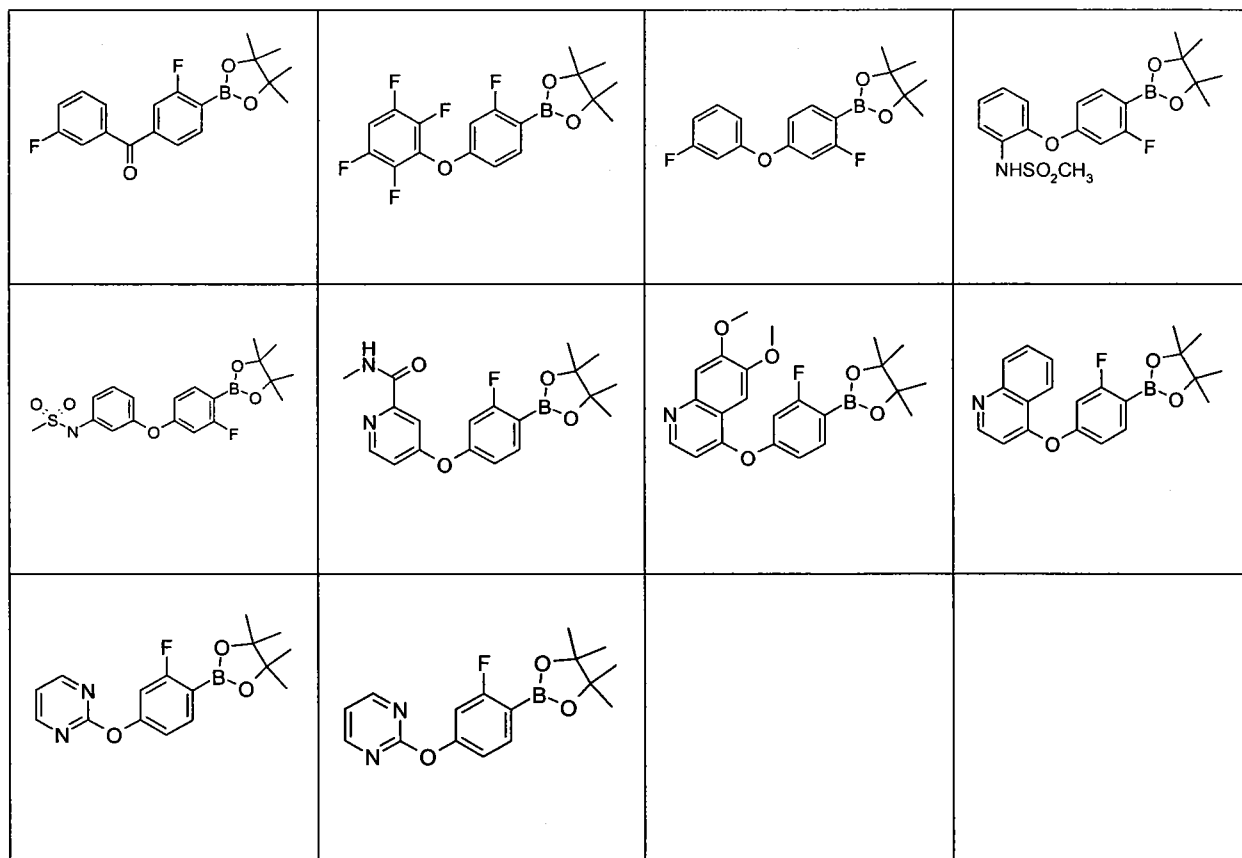
其中： R_{10} 优选为 (C2-C6) 烯基，其中烯基上的氢原子可各自独立地被：氘，卤素，氨基，环氨基，羟基，羟基烷基，羧基，酯基，酰胺基，硝基，氰基，三氟乙酰基，三氟甲基，三氟甲氧基，(C1-C6) 烷基，(C1-C6) 烷氧基，(C3-C10) 环烷基所取代；

10. 由下列结构式表示的化合物

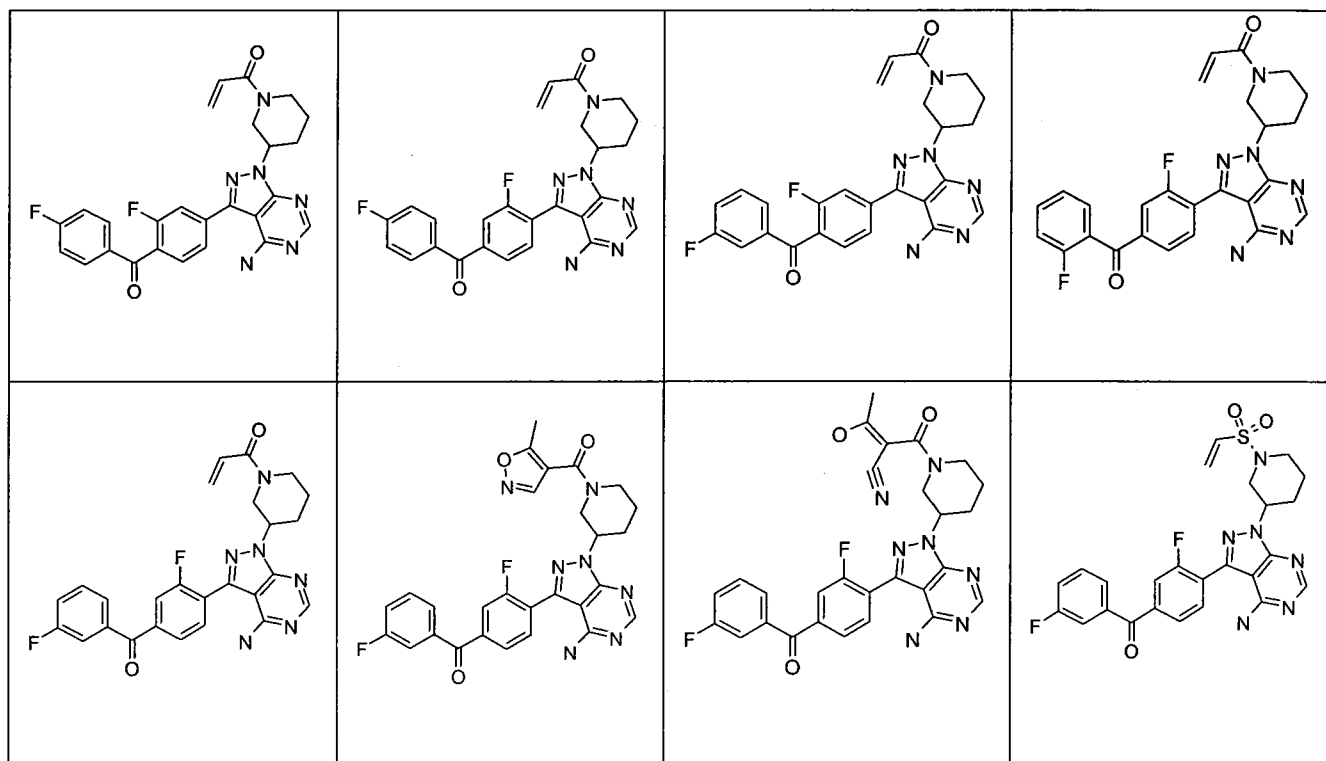
			
			
			
			

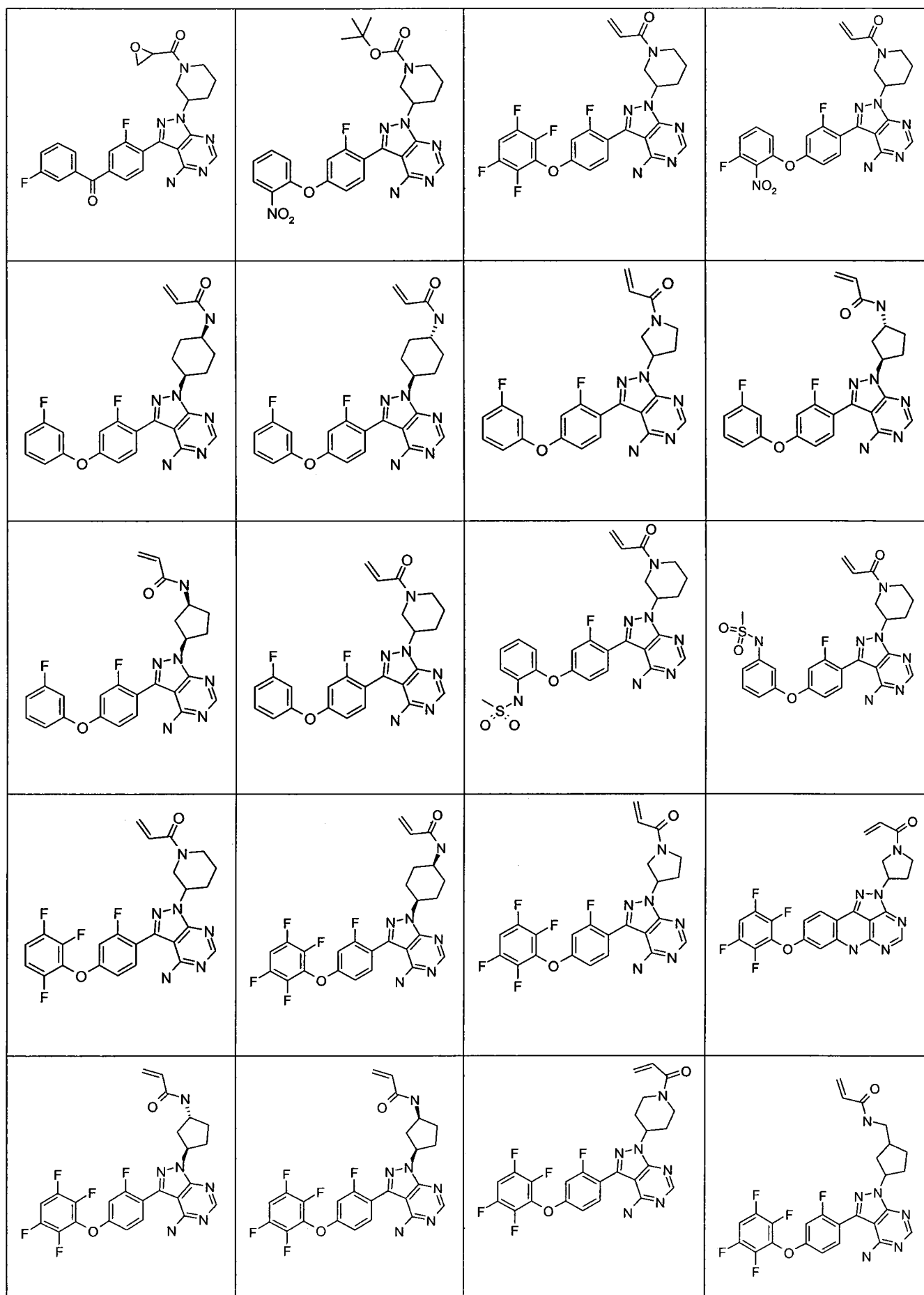
11. 由下列结构式表示的化合物

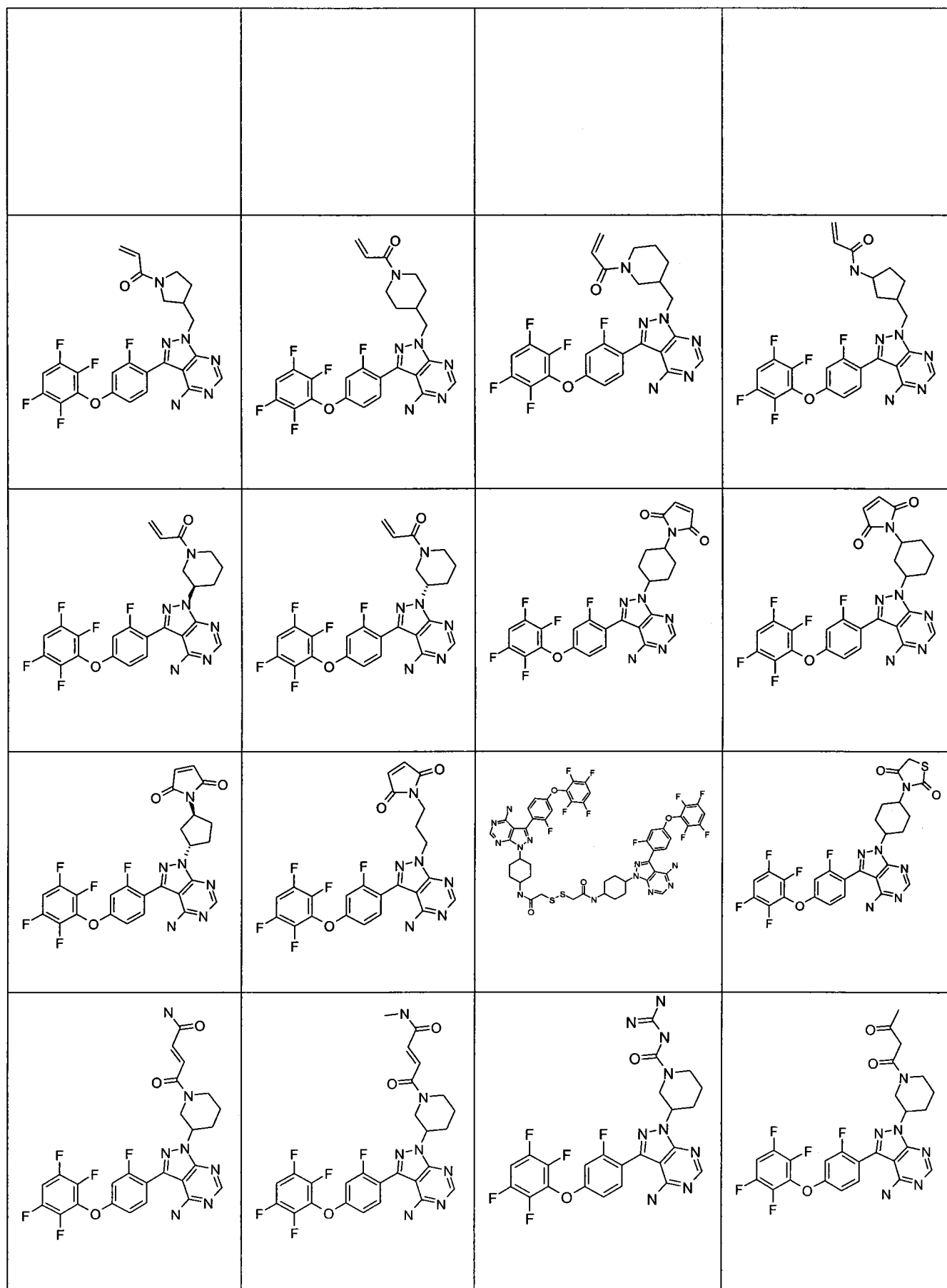
			
---	---	--	---

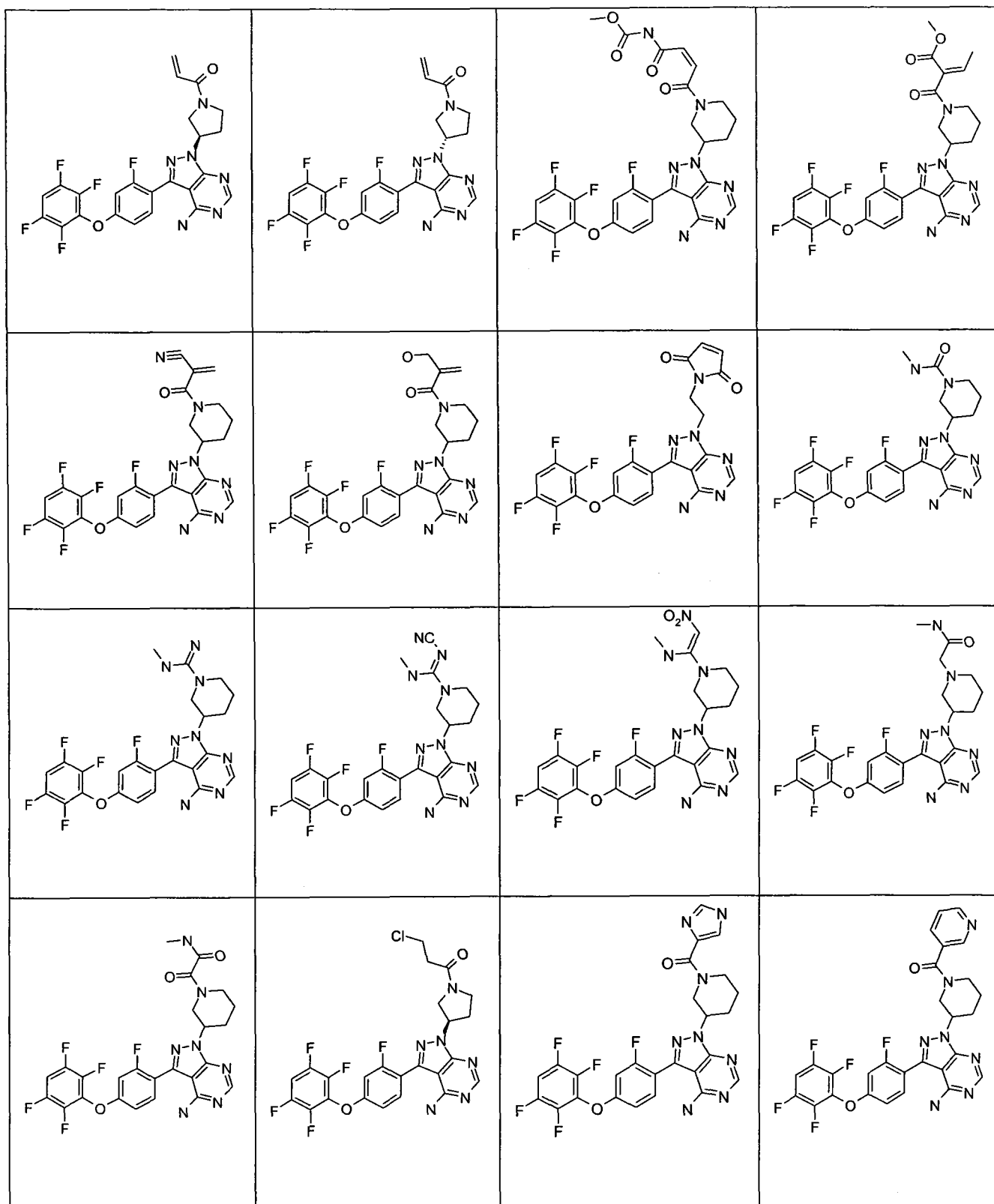


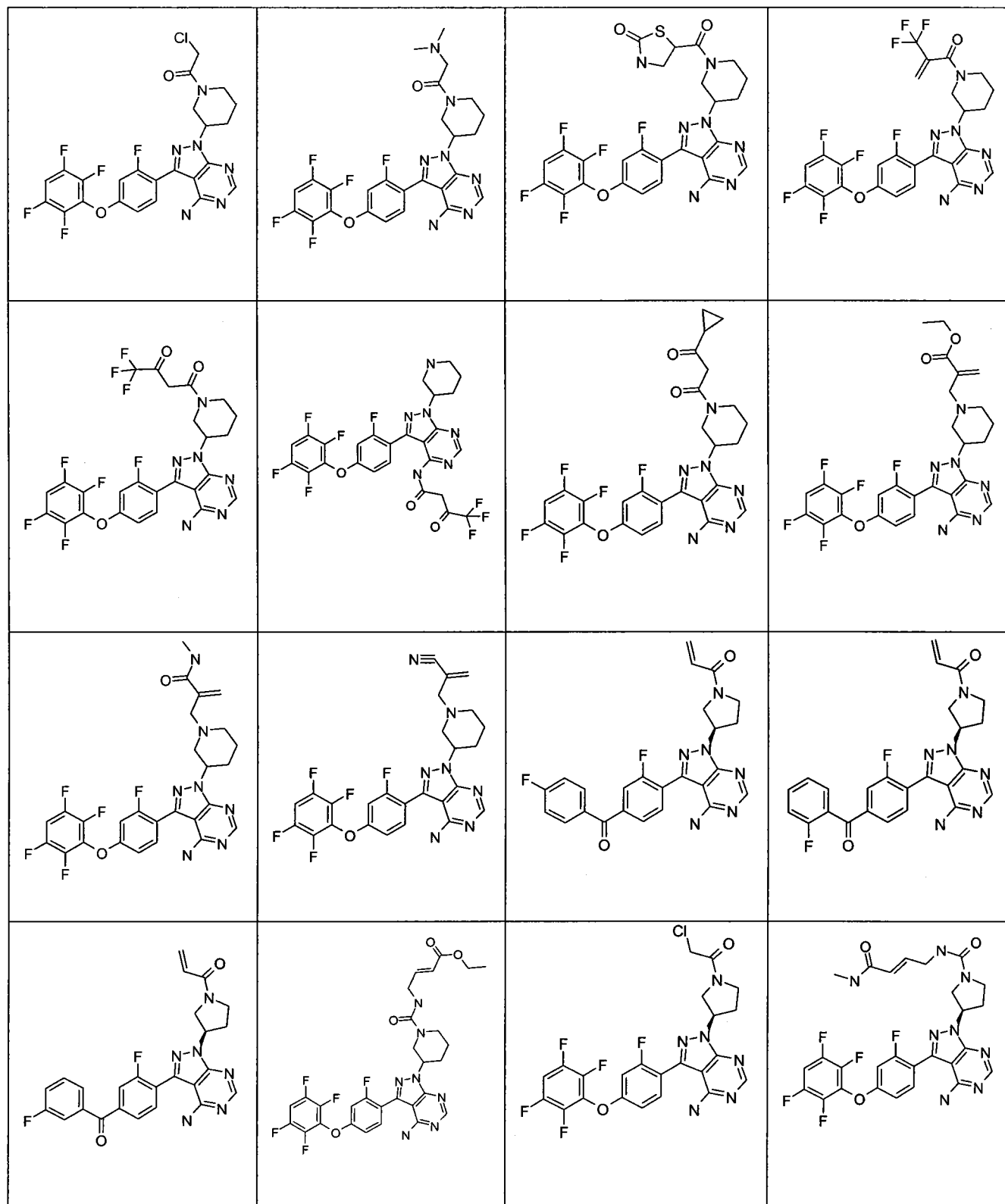
12. 由下列结构式表示的化合物，它们的对映体和非对映体或其可药用的盐

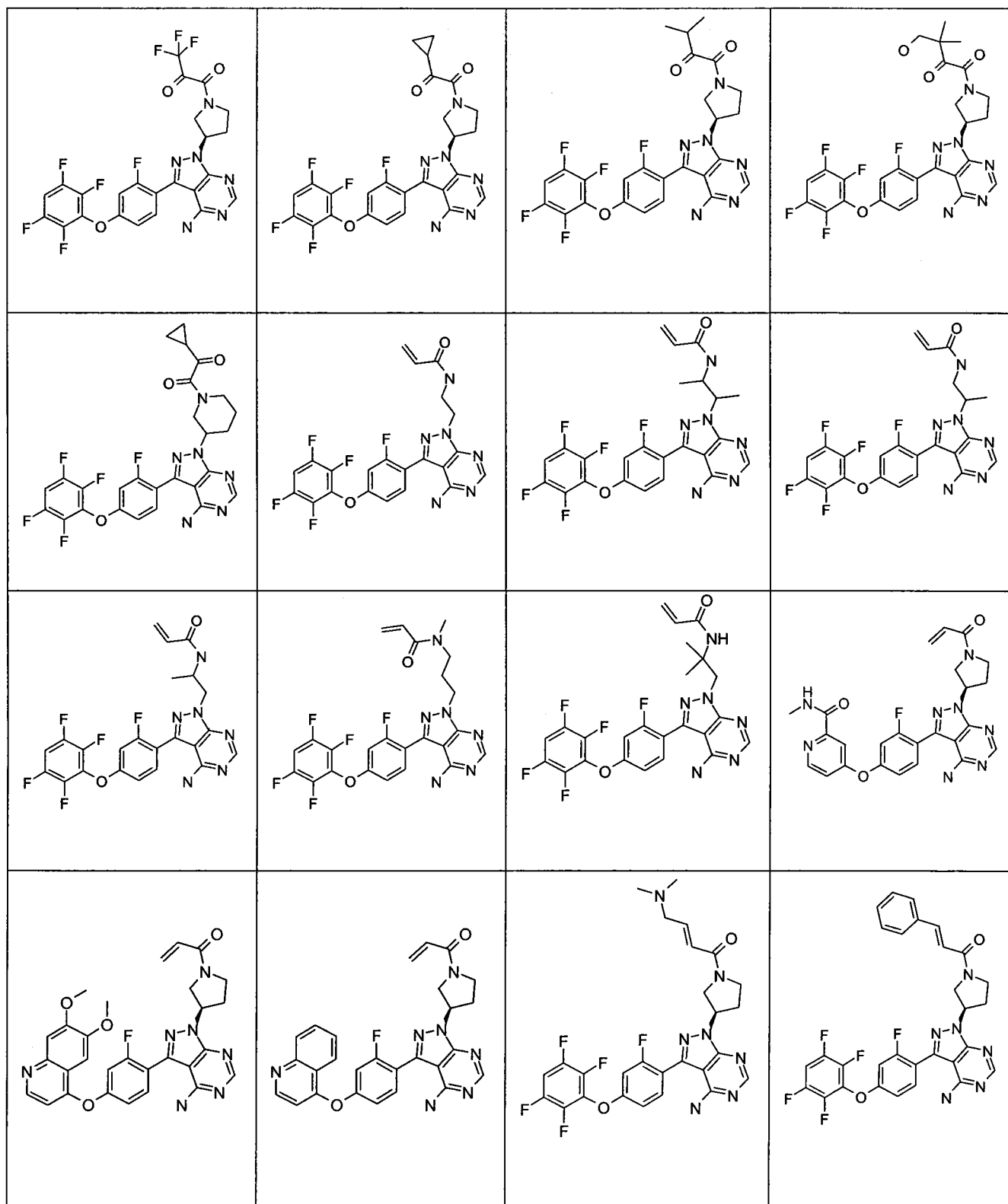


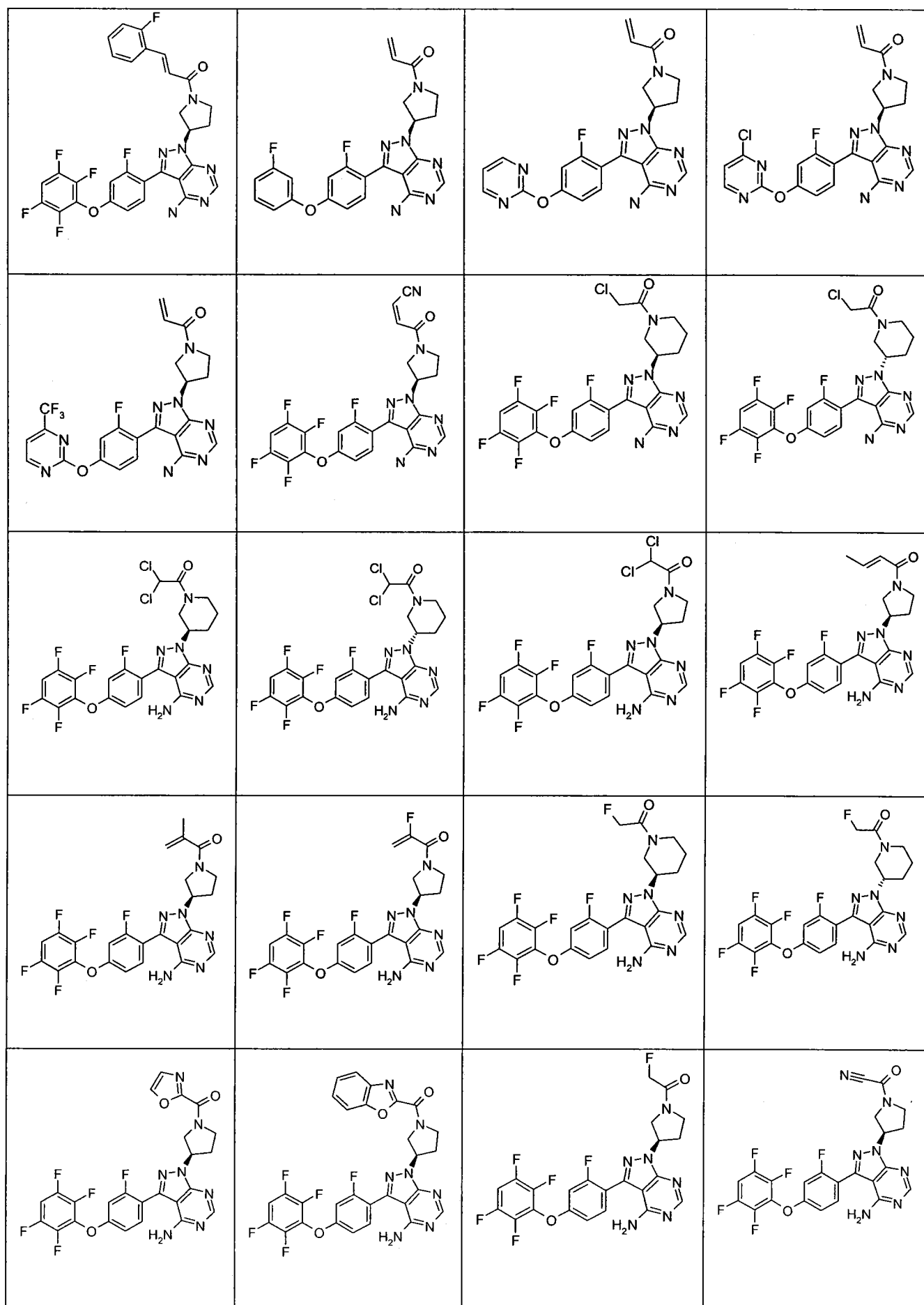


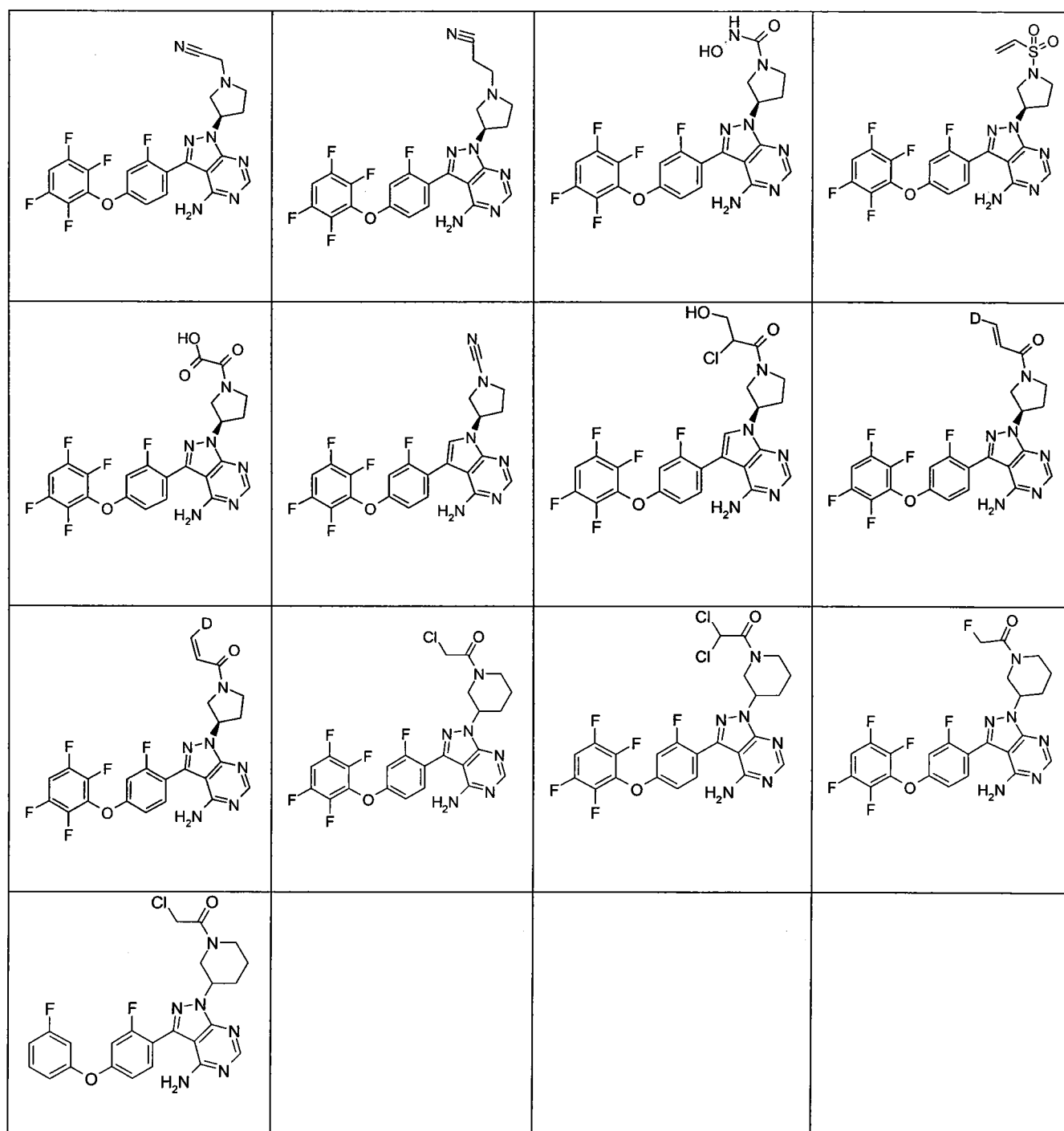












13. 一种药物组合物，它包括一种惰性载体和权利要求 1-12 中任一项所述的化合物，优选权利要求 12 的化合物。

14. 一种药物，它包括一种惰性载体和权利要求 1-12 中任意一项所述的化合物或其可药用的盐作为活性成分，优选权利要求 12 的化合物。

15. 一种抑制在患者体内 BTK 活性的方法，包括给予所述患者有效剂量的如权利要求 1-12 中的化合物。

16. 一种用于治疗或抑制自身免疫性疾病（autoimmune diseases）或病症的方法，所述方法包括给需要的患者有效剂量的如权利要求 1-12 中的化合物或权利要求 13 的组合物，所述自身免疫性疾病包括，但不限于器官特异性自身免疫疾病，如慢性淋巴细胞性甲状腺炎、甲状腺功能亢进、胰岛素依赖型糖尿病、重症肌无力、慢性溃疡性结肠炎、恶性贫血伴慢性萎缩性胃炎、肺出血肾炎综合征（goodpasture syndrome）、寻常天疱疮、类天疱疮、原发性胆汁性肝硬变、多发性脑脊髓硬化症、急性特发性多神经炎等；系统性自身免疫疾病，如系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、系统性脉管炎、硬皮病、天疱疮、混合结缔组织病、自身免疫性溶血性贫血、甲状腺自身免疫病、溃疡性结肠炎等。

17. 一种用于治疗或抑制异种免疫性疾病或病症的方法，所述方法包括给需要的患者有效剂量的如权利要求 1-12 中的化合物或权利要求 13 的组合物，所述异种免疫性疾病包括，但不限于血清病、哮喘、过敏性鼻炎和药物过敏等。

18. 一种用于治疗或抑制炎性疾病或病症的方法，所述方法包括给需要的患者有效剂量的如权利要求 1-12 中的化合物或权利要求 13 的组合物，所述炎性疾病包括，但不限于角膜炎、鼻炎、口腔炎、腮腺炎、咽炎、扁桃体炎、气管炎、支气管炎、肺炎、心肌炎、胃炎、肠胃炎、胆囊炎、阑尾炎等。

19. 一种用于治疗或抑制癌症或其他疾病的方法，所述方法包括给需要的患者有效剂量的如权利要求 1-12 中的化合物或权利要求 13 的组合物，所述癌症或其他疾病包括，但不限于各种 B 细胞恶性肿瘤（包括小淋巴细胞淋巴瘤（SLL），慢性淋巴细胞白血病（CLL），弥漫性大 B 细胞淋巴瘤（DLBCL），华氏巨球蛋白血症（Waldenstrom Macroglobulinemia），滤泡性淋巴瘤（Follicular Lymphom），多发性骨髓瘤和套细胞淋巴瘤（MCL）以及其他抑制 BTK 激酶活性对病人有益处的疾病。

20. 权利要求 1-12 的化合物在制备治疗或抑制自身免疫性疾病（autoimmune diseases）的药物中的用途，所述自身免疫性疾病包括，但不限于器官特异性自身免疫疾病，如慢性淋巴细胞性甲状腺炎、甲状腺功能亢进、胰岛素依赖型糖尿病、重症肌无力、慢性溃疡性结肠炎、恶性贫血伴慢性萎缩性胃炎、肺出血肾炎综合征（goodpasture syndrome）、寻常天疱疮、类天疱

疮、原发性胆汁性肝硬变、多发性脑脊髓硬化症、急性特发性多神经炎等，系统性自身免疫疾病，如系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、系统性脉管炎、硬皮病、天疱疮、混合结缔组织病、自身免疫性溶血性贫血、甲状腺自身免疫疾病、溃疡性结肠炎等。

21. 权利要求 1-12 的化合物在制备治疗或抑制异种免疫性疾病的药物中的用途，所述异种免疫性疾病包括，但不限于血清病、哮喘、过敏性鼻炎和药物过敏等。

22. 权利要求 1-12 的化合物在制备治疗或抑制炎性疾病的药物中的用途，所述炎性疾病包括，但不限于角膜炎、鼻炎、口腔炎、腮腺炎、咽炎、扁桃体炎、气管炎、支气管炎、肺炎、心肌炎、胃炎、肠胃炎、胆囊炎、阑尾炎等。

23. 权利要求 1-12 的化合物在制备治疗癌症或其他疾病的药物中的用途，其中所述癌症或其他疾病包括，但不限于各种 B 细胞恶性肿瘤（包括小淋巴细胞淋巴瘤（SLL），慢性淋巴细胞白血病（CLL），弥漫性大 B 细胞淋巴瘤（DLBCL），华氏巨球蛋白血症（Waldenstrom Macroglobulinemia），滤泡性淋巴瘤（Follicular Lymphoma），多发性骨髓瘤和套细胞淋巴瘤（MCL））以及其他抑制 BTK 激酶活性对病人有益处的疾病。

24. 权利要求 1-12 的化合物和各种 CD20 抗体联合用药治疗癌症或其他疾病的药物中的用途，其中所述癌症或其他疾病包括，但不限于各种 B 细胞恶性肿瘤（包括小淋巴细胞淋巴瘤（SLL），慢性淋巴细胞白血病（CLL），弥漫性大 B 细胞淋巴瘤（DLBCL），华氏巨球蛋白血症（Waldenstrom Macroglobulinemia），滤泡性淋巴瘤（Follicular Lymphoma），多发性骨髓瘤和套细胞淋巴瘤（MCL））以及其他抑制 BTK 激酶活性对病人有益处的疾病。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2015/000290

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 487/04 (2006.01) i; C07D 519/00 (2006.01) i; C07C 49/813 (2006.01) i; C07C 45/29 (2006.01) i; C07C 43/29 (2006.01) i; C07C 311/08 (2006.01) i; C07C 303/38 (2006.01) i; C07D 213/81 (2006.01) i; C07D 215/22 (2006.01) i; C07D 215/233 (2006.01) i; C07D 239/34 (2006.01) i; C07F 5/04 (2006.01) i; A61K 31/519 (2006.01) i; A61P 5/20 (2006.01) i; A61P 3/10 (2006.01) i; A61P 21/04 (2006.01) i; A61P 1/04 (2006.01) i; A61P 37/02 (2006.01) i; A61P 1/16 (2006.01) i; A61P 25/00 (2006.01) i; A61P 29/00 (2006.01) i; A61P 37/00 (2006.01) i; A61P 11/06 (2006.01) i; A61P 35/00 (2006.01) i; A61P 35/02 (2006.01) i; A61P 11/00 (2006.01) i; A61P 17/10 (2006.01) i; A61P 17/00 (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, C07C, C07F

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)

CPRS; CNKI; WPI; EPODOC; CAPLUS; REGISTRY (STN): compound search according to structural formulas (I) and (II) in claim 1, pyrazole, pyrimidine, Bruton, tyrosine, kinase, inhibitor

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2013191965 A1 (PRINCIPIA BIOPHARMA INC.), 27 December 2013 (27.12.2013), page 29, paragraphs 3-4, page 30, paragraph 1, page 73, line 6, pages 77-95, page 141, line 1 and page 149, paragraph 2, claims 29 and 36, and particular embodiment 22	1-14, 20-23
X	CN 103534258 A (PRINCIPIA BIOPHARMA INC.), 22 January 2014 (22.01.2014), claims 1, 37 and 38, and description, page 48, compound 124A, page 126, program B, paragraphs [1010]-[1013] and page 134, paragraph [1034]	1-14, 20-23
X	WO 2014022569 A1 (PRINCIPIA BIOPHARMA INC.), 06 February 2014 (06.02.2014), claim 3, description, page 6, line 1 to page 7, line 27, claim 7, and particular embodiment 22	1-14, 20-23
X	US 8673925 B1 (PRINCIPIA BIOPHARMA INC.), 18 March 2014 (18.03.2014), description, column 3, line 29 to column 5, line 17, columns 180-181, method B, columns 190-192, section of application, columns 26-96, compounds 1-197B, and particular embodiment 22	1-14, 20-23

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"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
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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
"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)	"&" document member of the same patent family
"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	

Date of the actual completion of the international search 30 June 2015 (30.06.2015)	Date of mailing of the international search report 05 August 2015 (05.08.2015)
Name and mailing address of the ISA/CN: State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No.: (86-10) 62019451	Authorized officer LIU, Guangnan Telephone No.: (86-10) 62086340

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2015/000290

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 102656173 A (PHARMACYCLICS INC.), 05 September 2012 (05.09.2012), claim 1, description, paragraphs [0441]-[0454] and [0475], compounds 1-376, and particular description, page 33, compound 33	1-14, 20-23
X	LEVY, A. et al., "Dications of Fluorenylidenes. The Effect of Substituent Electronegativity and Position on the Antiaromaticity of Substituted Tetrabenzos [5.5] Fulvalene Dications", J. ORG. CHEM., volume 68, number 10, 16 May 2003 (16.05.2003), page 3992, process 2, compound 9b	10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2015/000290

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

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

1. ☒ Claims Nos.: 15-19 and 24
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
[1] Claims 15-19 and 24 relate to a method for the treatment of human or animal body (see the Rule 39.1(iv)).

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

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2015/000290

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2013191965 A1	27 December 2013	CN 104487441 A	01 April 2015
		EP 2861599 A1	22 April 2015
		KR 20150023752 A	05 March 2015
		AU 2013277582 A1	22 January 2015
		CA 2874461 A1	27 December 2013
CN 103534258 A	22 January 2014	JP 2014517838 A	24 July 2014
		WO 2012158764 A1	22 November 2012
		MX 2013013294 A	25 April 2014
		CA 2836410 A1	22 November 2012
		US 2014094459 A1	03 April 2014
		EP 2710005 A1	26 March 2014
		EA 201391528 A1	30 September 2014
		AU 2012255860 A1	18 April 2013
		KR 20140058438 A	14 May 2014
		US 8962831 B2	24 February 2015
WO 2014022569 A1	06 February 2014	None	
US 8673925 B1	18 March 2014	US 2014309223 A1	16 October 2014
		US 8759358 B1	24 June 2014
		US 2014303161 A1	09 October 2014
		US 8962635 B2	24 February 2015
		US 8957080 B2	17 February 2015
		US 2014336382 A1	13 November 2014
		US 8946241 B2	03 February 2015
		US 2014303190 A1	09 October 2014
CN 102656173 A	05 September 2012	IL 219076 D0	28 June 2012
		EP 2393816 A2	14 December 2011
		EP 2393816 A4	14 December 2011
		MX 2012004258 A	29 May 2012
		US 2014080844 A1	20 March 2014
		WO 2011046964 A3	25 August 2011
		WO 2011046964 A2	21 April 2011
		JP 2013507448 A	04 March 2013
		CR 20120244 A	03 January 2013
		US 9012463 B2	21 April 2015
		US 2011086866 A1	14 April 2011
		CA 2776543 A1	21 April 2011
		KR 20120097376 A	03 September 2012
		US 7718662 B1	18 May 2010
		US 7741330 B1	22 June 2010
		AU 2010306921 A1	10 May 2012
		EP 2650294 A1	16 October 2013
		NZ 599396 A	28 March 2014
		EA 201270553 A1	28 September 2012
		CO 6531429 A2	28 September 2012

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2015/000290

A. 主题的分类

C07D 487/04(2006.01)i; C07D 519/00(2006.01)i; C07C 49/813(2006.01)i; C07C 45/29(2006.01)i;
 C07C 43/29(2006.01)i; C07C 311/08(2006.01)i; C07C 303/38(2006.01)i; C07D 213/81(2006.01)i;
 C07D 215/22(2006.01)i; C07D 215/233(2006.01)i; C07D 239/34(2006.01)i; C07F 5/04(2006.01)i;
 A61K 31/519(2006.01)i; A61P 5/20(2006.01)i; A61P 3/10(2006.01)i; A61P 21/04(2006.01)i; A61P
 1/04(2006.01)i; A61P 37/02(2006.01)i; A61P 1/16(2006.01)i; A61P 25/00(2006.01)i; A61P 29/00(2006.01)i;
 A61P 37/00(2006.01)i; A61P 11/06(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 35/02(2006.01)i; A61P
 11/00(2006.01)i; A61P 17/10(2006.01)i; A61P 17/00(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, C07C, C07F

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))

CPRS; CNKI; WPI; EPODOC; CAPLUS; REGISTRY (STN) 吡唑, 嘧啶, 布鲁顿, 酪氨酸, 激酶, 抑制剂,
 根据权利要求1中的结构式(I)、(II)化合物检索, pyrazolo, pyrimidine, Bruton, tyrosine, kinase, inhibitor

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	WO 2013191965 A1 (PRINCIPIA BIOPHARMA INC) 2013年 12月 27日 (2013 - 12 - 27) 第29页第3-4段, 第30页第1段, 第73页第6行, 第77-95页, 第141页第1行, 第149 页第2段, 权利要求29, 权利要求36, 尤其是实施例22	1-14, 20-23
X	CN 103534258 A (普林斯匹亚生物制药公司) 2014年 1月 22日 (2014 - 01 - 22) 权利要求1, 权利要求37、权利要求38, 说明书第48页化合物124A, 第126页方案 B, 第[1010]-[1013]段和第134页[1034]段	1-14, 20-23
X	WO 2014022569 A1 (PRINCIPIA BIOPHARMA INC) 2014年 2月 6日 (2014 - 02 - 06) 权利要求3, 说明书第6页第1行至第7页第27行, 权利要求7, 尤其是实施例22	1-14, 20-23
X	US 8673925 B1 (PRINCIPIA BIOPHARMA INC) 2014年 3月 18日 (2014 - 03 - 18) 说明书第3栏第29行至第5栏第17行, 第180-181栏方法B, 第190-192栏应用部分, 说明书第26-96栏化合物1-197B, 尤其是实施例22	1-14, 20-23

☒ 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

2015年 6月 30日

国际检索报告邮寄日期

2015年 8月 5日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN)
 北京市海淀区蓟门桥西土城路6号
 100088 中国

传真号 (86-10)62019451

受权官员

刘广南

电话号码 (86-10)62086340

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 102656173 A (药品循环公司) 2012年 9月 5日 (2012 - 09 - 05) 权利要求1, 说明书第[0441]段至第[0454]段, 说明书第[0475]段, 化合物1-376, 尤其是说明书第33页化合物33	1-14, 20-23
X	LEVY Amalia 等人. "Dications of Fluorenylidenes. The Effect of Substituent Electronegativity and Position on the Antiaromaticity of Substituted Tetrabenz[5.5]fulvalene Dications" J. Org. Chem., 第68卷卷, 第10期期, 2003年 5月 16日 (2003 - 05 - 16), 第3992页流程2化合物9b	10

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. ☒ 权利要求： 15-19, 24
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
[1] 权利要求15-19和24涉及人或动物体的治疗方法（参见细则39.1.(iv)）。
2. ☐ 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索， 具体地说：
3. ☐ 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2015/000290

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)
WO	2013191965	A1	2013年 12月 27日	CN	104487441	A	2015年 4月 1日
				EP	2861599	A1	2015年 4月 22日
				KR	20150023752	A	2015年 3月 5日
				AU	2013277582	A1	2015年 1月 22日
				CA	2874461	A1	2013年 12月 27日
CN	103534258	A	2014年 1月 22日	JP	2014517838	A	2014年 7月 24日
				WO	2012158764	A1	2012年 11月 22日
				MX	2013013294	A	2014年 4月 25日
				CA	2836410	A1	2012年 11月 22日
				US	2014094459	A1	2014年 4月 3日
				EP	2710005	A1	2014年 3月 26日
				EA	201391528	A1	2014年 9月 30日
				AU	2012255860	A1	2013年 4月 18日
				KR	20140058438	A	2014年 5月 14日
				US	8962831	B2	2015年 2月 24日
WO	2014022569	A1	2014年 2月 6日	无			
US	8673925	B1	2014年 3月 18日	US	2014309223	A1	2014年 10月 16日
				US	8759358	B1	2014年 6月 24日
				US	2014303161	A1	2014年 10月 9日
				US	8962635	B2	2015年 2月 24日
				US	8957080	B2	2015年 2月 17日
				US	2014336382	A1	2014年 11月 13日
				US	8946241	B2	2015年 2月 3日
				US	2014303190	A1	2014年 10月 9日
CN	102656173	A	2012年 9月 5日	IL	219076	D0	2012年 6月 28日
				EP	2393816	A2	2011年 12月 14日
				EP	2393816	A4	2011年 12月 14日
				MX	2012004258	A	2012年 5月 29日
				US	2014080844	A1	2014年 3月 20日
				WO	2011046964	A3	2011年 8月 25日
				WO	2011046964	A2	2011年 4月 21日
				JP	2013507448	A	2013年 3月 4日
				CR	20120244	A	2013年 1月 3日
				US	9012463	B2	2015年 4月 21日
				US	2011086866	A1	2011年 4月 14日
				CA	2776543	A1	2011年 4月 21日
				KR	20120097376	A	2012年 9月 3日
				US	7718662	B1	2010年 5月 18日
				US	7741330	B1	2010年 6月 22日
				AU	2010306921	A1	2012年 5月 10日
				EP	2650294	A1	2013年 10月 16日
				NZ	599396	A	2014年 3月 28日
				EA	201270553	A1	2012年 9月 28日
				CO	6531429	A2	2012年 9月 28日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)