(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
2022 年 10 月 6 日 (06.10.2022)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2022/206531 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 487/04 (2006.01) *A61K 31/519* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2022/082684

(22) 国际申请日: 2022 年 3 月 24 日 (24.03.2022)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202110357313.2 2021年4月1日 (01.04.2021) CN

(71) 申请人: 西安新通药物研究股份有限公司 (XI'AN XINTONG PHARMACEUTICAL RESEARCH CO., LTD.) [CN/CN]; 中国陕西省西安市高新区锦业路 69 号 C 区 12 号, Shaanxi 710000 (CN)。

(72) 发明人: 徐云根 (XU, Yungen); 中国陕西省西安市高新区锦业路69号C区12号, Shaanxi 710000 (CN)。 梁停停 (LIANG, Tingting); 中国陕西省西安市高新区锦业路69号C区12号, Shaanxi 710000 (CN)。 朱启华 (ZHU, Qihua); 中国陕西省西安市高新区锦业路69号C区12号, Shaanxi 710000 (CN)。 王俊杰 (WANG, Junjie); 中国陕西省西安市高新区锦业路69号C区12号, Shaanxi 710000 (CN)。 岑丽芳 (CEN, Lifang); 中国陕西省西安市高新区锦业路69号C区12号, Shaanxi 710000 (CN)。 王文杰 (WANG, Wenjie); 中国陕西省西安市高新区锦业路69号C区12号, Shaanxi 710000 (CN)。 金佳明 (JIN, Jiaming); 中国陕西省西安市高新区锦业路69号C区12号, Shaanxi 710000 (CN)。

(74) 代理人: 北京商专润文专利代理事务所 (普通合伙) (RUNWEN PATENT LAW FIRM); 中国北京市西城区茶马街6号院4号楼1单元304室, Beijing 100055 (CN)。

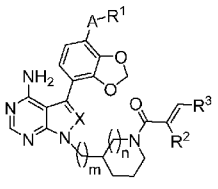
(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS,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

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

本国际公布:
— 包括国际检索报告 (条约第21条 (3))。

(54) **Title:** 1,3-BENZODIOXOLANE-CONTAINING COMPOUND, AND PREPARATION METHOD THEREFOR AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 含1,3-苯并二氧戊环结构的化合物及其制备方法与用途



(I)

(57) **Abstract:** The present invention provides a 1,3-benzodioxolane-containing compound, and a preparation method therefor and use thereof. Disclosed in the present invention is a 1,3-benzodioxolane derivative represented by general formula (I). The result of a pharmacological experiment shows that the compound represented by formula (I) of the present invention may have a good inhibitory effect on both BTK and JAK3 kinases, and can be used for preparing a drug for treating rheumatoid arthritis caused by excessive activation of BTK and/or JAK3 pathways. Also disclosed in the present invention is a preparation method for the 1,3-benzodioxolane derivative.

(57) 摘要: 本发明提供了含1,3-苯并二氧戊环结构的化合物及其制备方法与用途。本发明公开了一种通式(I)所示的1,3-苯并二氧戊环衍生物, 药理实验结果显示, 本发明的化合物(I)可以对BTK和JAK3激酶均产生良好的抑制作用, 可用于制备治疗BTK和/或JAK3通路过度活化所致的类风湿性关节炎的药物; 本发明还公开了所述1,3-苯并二氧戊环衍生物的制备方法。

WO 2022/206531 A1

含 1,3-苯并二氧戊环结构的化合物及其制备方法与用途

技术领域

本发明属于药物化学领域，具体涉及一类含有 1,3-苯并二氧戊环结构的 BTK 和 JAK3 激酶抑制剂，它们的制备方法，以及含有这些化合物的药物组合物及其在制备治疗类风湿性关节炎或 B 细胞淋巴瘤等自身免疫性疾病或 B 细胞恶性肿瘤等药物方面的用途。

技术背景

类风湿性关节炎 (RA)是一种病因未明的慢性、以炎性滑膜炎为主的自身免疫性疾病，其主要病理表现为滑膜组织炎性细胞浸润、血管翳形成以及进行性关节软骨和骨破坏，最终导致关节畸形甚至功能丧失。

JAK（Janus Kinase）属于非受体酪氨酸激酶，包含四个亚型 JAK1、JAK2、JAK3、TYK2。目前已有多种 JAK 抑制剂上市，如托法替尼（Tofacitinib）、鲁索替尼（Ruxolitinib）和巴瑞克替尼（Baricitinib）。托法替尼于 2012 年上市用于治疗中度至重度类风湿性关节炎，2017 年又被批准用于治疗银屑病性关节炎。但托法替尼具有较严重的感染和贫血等副作用，究其原因，主要是由于托法替尼属于泛 JAK 抑制剂，在抑制 JAK1 和 JAK3 产生治疗效果的同时，由于抑制了 JAK2 活性而产生贫血的副作用。所以在治疗类风湿性关节炎时，应开发选择性 JAK1 或 JAK3 抑制剂。由于 JAK1 除了可与 JAK3 形成二聚体外，还可与 JAK2 或 TYK2 形成二聚体或多聚体，从而引起副作用。因此选择性抑制 JAK3 引起的副作用可能要小于抑制 JAK1 产生的副作用。

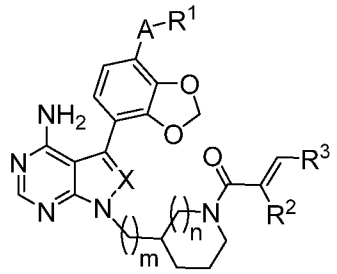
BTK (Bruton's tyrosine kinase)是 TEC 家族的一员，属于非受体酪氨酸激酶，主要在 B 细胞、髓细胞、肥大细胞、血小板中表达，在 T 细胞和 NK 细胞中不表达。BTK 在 BCR 信号通路中起到了至关重要的作用，除此之外，BTK 还参与很多其他信号通路的传导。B 细胞的异常活化会导致 B 细胞淋巴瘤和自身免疫性疾病。目前已有三个 BTK 抑制剂上市，包括依鲁替尼(Ibrutinib)、阿卡替尼 (Acalabrutinib)和泽布替尼（Zanubrutinib）。

有文献报道联合使用 BTK 抑制剂 LFM-A13 和 JAK3 抑制剂 JANEX-1 治疗移植物抗宿主反应 (GVHD)的效果要远优于单独使用 LFM-A13、JANEX-1 或甲氨蝶呤的治疗效果。另外 JAK3 选择性抑制剂 PF-06651600 在临床上显示出较好的抗 RA 效果，究其原因，不仅与抑制 JAK3 有关，也与抑制 BTK 等 TEC 家族激酶密切相关。因此，本发明人认为同时抑制 BTK 和 JAK3 对治疗 RA 等自身免疫性疾病具有协同增效作用。然而，对此本领域技术人员会将现有的 BTK 抑制剂和 JAK3 抑制剂来组合使用，而同时具有优良的 BTK 和 JAK3 抑制活性的化合物却难以根据现有技术显而易见地获得。而本发明人令人意外地研发出了一系列化合物，其除了对 BTK 有抑制活性，还对 JAK3 有高选择性的抑制活性。

发明内容

本发明提供了一类含有 1,3-苯并二氧戊环结构的化合物，能同时抑制 BTK 和 JAK3。另外，本发明还提供了该类化合物的具体制备方法以及作为 BTK 和 JAK3 激酶抑制剂的制药应用等。

具体而言，本发明提供了一类如通式（I）所示的 1,3-苯并二氧戊环衍生物或其药学上可接受的盐：



（I）

其中：X 代表 N 或 CH；A 代表 O、S、-NHCO-、-NHCOCH$_2$-或-NHSO$_2$-；m 代表 0 或 1，n 代表 0 或 1；

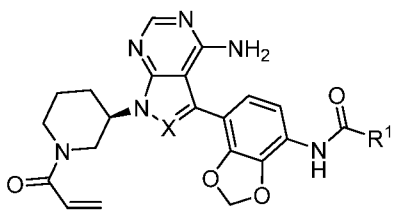
R^1 代表：、、、、、或，其中 p 代表 0 或 1；R^4 代表 H、F、Cl、Br、I、C1-C6 烷基、CF_3、OH、C1-C6 烷氧基、OCF_3、CN、NO_2、NH_2、C1-C6 的烷胺基、$N(CH_3)_2$、$N(C_2H_5)_2$、$NHCOCH_3$、$CONH_2$、$CONHCH_3$、$CONHCH_2CF_3$、$OCH_2CH_2OCH_3$、C_6H_5、、、或，R^4 可以是单取代、双取代或三取代；Y^1、Y^2、Y^3 或 Y^4 代表 N 或 C-R^5，R^5 代表 H、F、Cl、Br、I、CH_3、CF_3、OH、OCH_3、OCF_3 或 CN；Z 代表 O、S 或 N-R^6，R^6 代表 H、CH_3 或 C_2H_5 或环丙基；

R^2 代表 H、Cl、Br 或 CN；

R^3 代表 H、取代的 C1-C6 的烷基、取代的 C2-C6 的杂环烷基，其中所述取代基为 OH、NH_2、OCH_3、$NHCH_3$ 或 $NHCOCH_3$，所述杂环烷基为含有 1~3 个 O、N 或 S 原子的四元、五元或六元饱和杂环烷基。

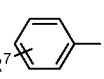
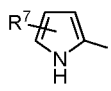
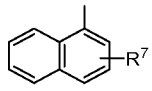
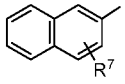
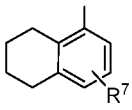
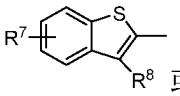
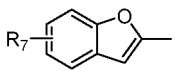
优选在通式（I）中，A 为-NHCO-或-NHSO$_2$-，更优选 A 为 -NHCO-；当 m 代表 1 时，n 优选代表 0；当 m 代表 0 时，n 优选代表 1；R^2、R^3 优选代表 H。

本发明的化合物优选具有如下通式（II）：



（II）

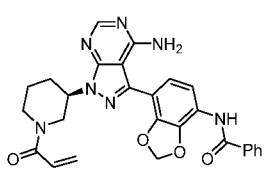
其中：X 和 R^1 的定义同前。

优选在通式（II）中，R^1 代表、、、、、、、或，其中 R^7 代表 H、F、Cl、Br、CH_3、t-Bu、CF_3、CN、OH、OCH_3、OCF_3、NH_2、$N(CH_3)_2$、$N(C_2H_5)_2$、$NHCOCH_3$、$CONH_2$、$CONHCH_3$、$CONHCH_2CF_3$、C_6H_5、、或，R^7 可以是单取代、双取代或三取代，R^8 代表 H、Cl 或 CH_3。

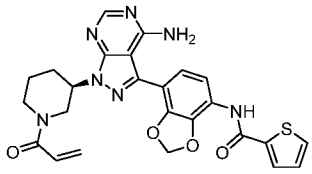
进一步地，R^7 优选代表 H、Cl、CH_3、t-Bu、CF_3、OCH_3、$N(CH_3)_2$、$N(C_2H_5)_2$ 或 $CONHCH_2CF_3$，R^7 可以是单取代、双取代或三取代，R^8 优选代表 Cl。

更优选地，本发明的 1,3-苯并二氧戊环衍生物为 I-1、I-2、I-3、I-4、I-5、I-6、I-7、I-8、I-9、I-10、I-11、I-12、I-13、I-14、I-15、I-16、I-17、I-18、I-19、I-20、I-21、I-22、I-23、I-24、I-25、I-26、I-27、I-28、I-29、I-30、I-31、I-32、I-33 或 I-34。例如，本发明的 1,3-苯并二氧戊环衍生物为 I-1、I-2、I-3、I-4、I-5、I-6、I-7、I-8、I-9、I-10、I-11、I-12、I-13、I-14、I-15、I-16、I-17、I-18、I-19、I-20、I-21、I-22、I-31 或 I-32。

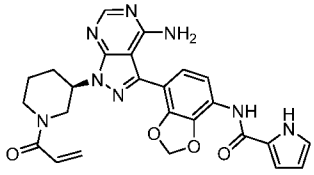
进一步优选地，本发明的 1,3-苯并二氧戊环衍生物选自以下化合物：



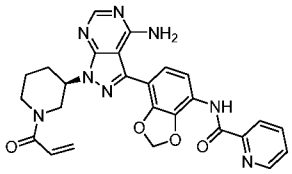
I-1



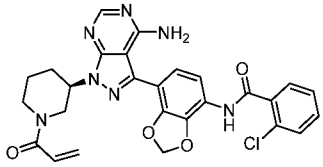
I-2



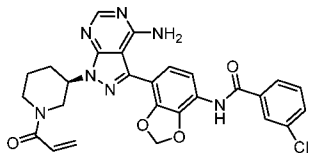
I-3



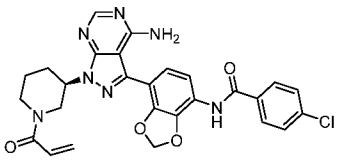
I-4



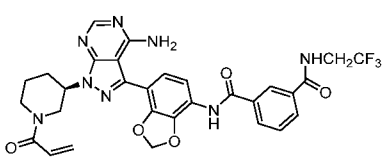
I-5



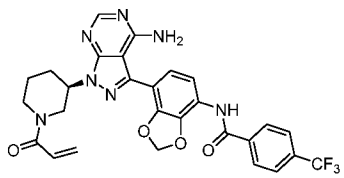
I-6



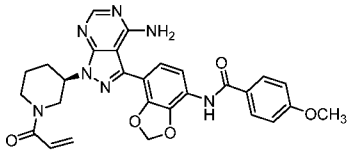
I-7



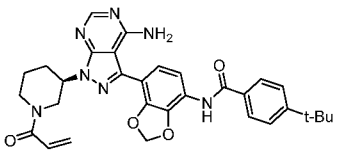
I-8



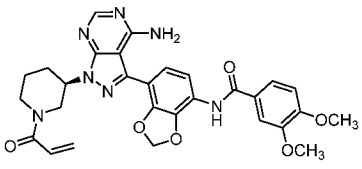
I-9



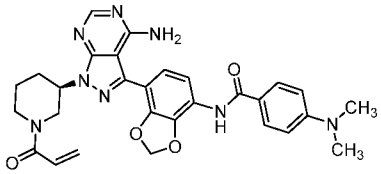
I-10



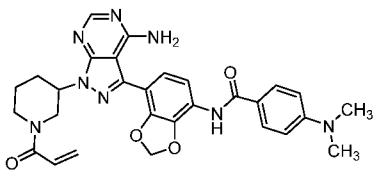
I-11



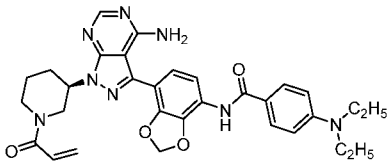
I-12



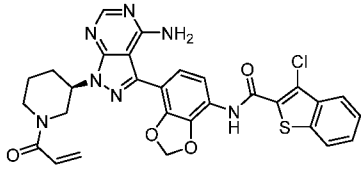
I -13



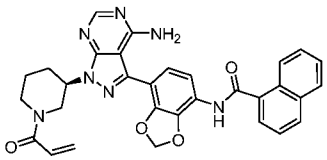
I -14



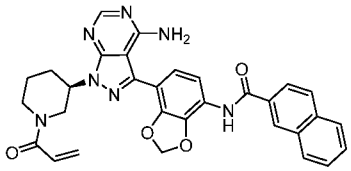
I -15



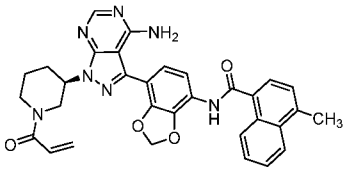
I -16



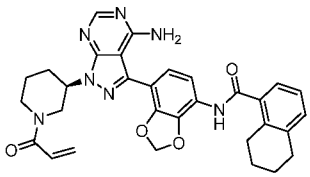
I -17



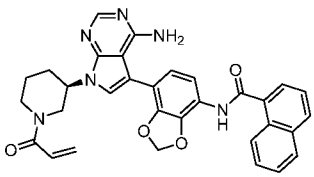
I -18



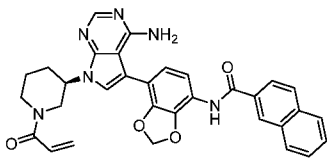
I -19



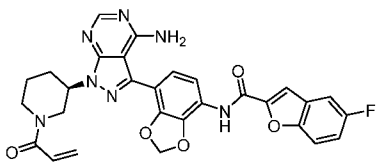
I -20



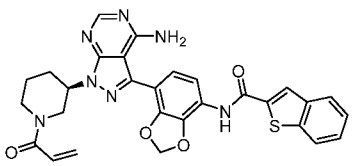
I -21



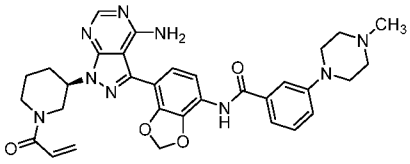
I -22



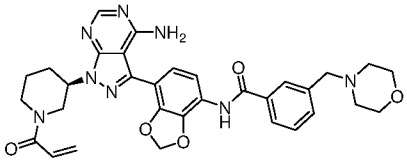
I -31



I -32



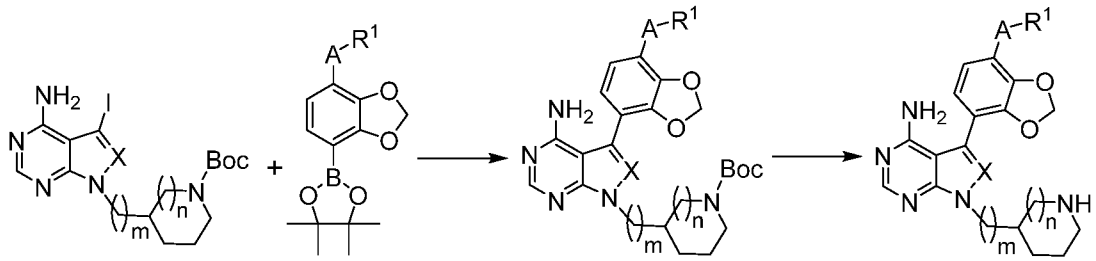
I-33



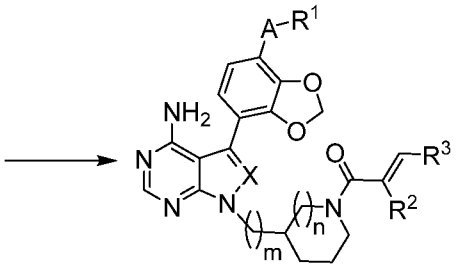
I-34

本发明的化合物的药学上可接受的盐为通式（I）化合物的酸加成盐，其中用于成盐的酸为：氯化氢、溴化氢、硫酸、碳酸、草酸、柠檬酸、琥珀酸、酒石酸、磷酸、乳酸、丙酮酸、乙酸、马来酸、甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸或阿魏酸。

本发明通式（I）的化合物可用下列方法制备：



（III） （IV） （V） （VI）



（I）

其中，R^1、R^2、R^3、X、A、m 和 n 的定义同前；

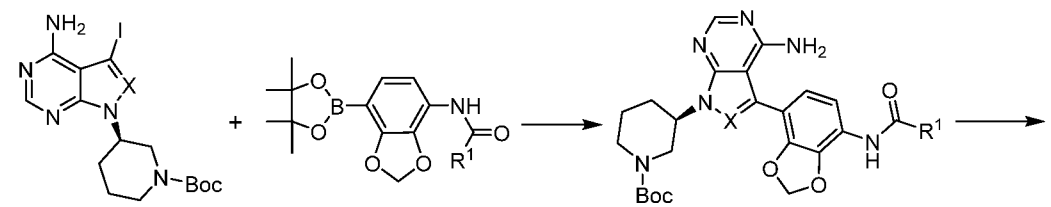
由化合物(III)与化合物(IV)通过 Suzuki 偶联反应制备化合物(V)，所用溶剂选自甲苯、*N, N*-二甲基甲酰胺(DMF)、乙二醇二甲醚、1,4-二氧六环、四氢呋喃、甲醇、乙醇、乙腈、丙酮、水或任意两种溶剂组成的混合溶剂，优选乙二醇二甲醚；所用碱选自乙醇钠、乙酸钠、乙酸钾、磷酸钾、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钾、碳酸钠或三乙胺，优选碳酸钠或碳酸钾；所用催化剂选自四(三苯基膦)钯（$Pd(PPh_3)_4$）、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯（$Pd(dppf)Cl_2$）、双(三苯基磷)二氯化钯（$Pd(PPh_3)_2Cl_2$）、醋酸钯（$Pd(OAc)_2$）或(1,1'-双(二苯基膦)二茂铁)二氯化镍（$NiCl_2(dppf)$），优选 $Pd(dppf)Cl_2$；反应温度选自室温至 120 ℃，优选 70~100 ℃。

由化合物(V)通过脱除叔丁氧羰基(Boc)保护基制备化合物(VI)，所用试剂选自三氟乙酸、浓盐酸、氯化氢/乙酸乙酯溶液或氯化氢/甲醇溶液, 优选三氟乙酸或氯化氢/乙酸乙酯溶液；反应溶剂选自丙酮、二氯甲烷、乙酸乙酯、1,4-二氧六环或乙腈, 优选乙酸乙酯或二氯甲烷。

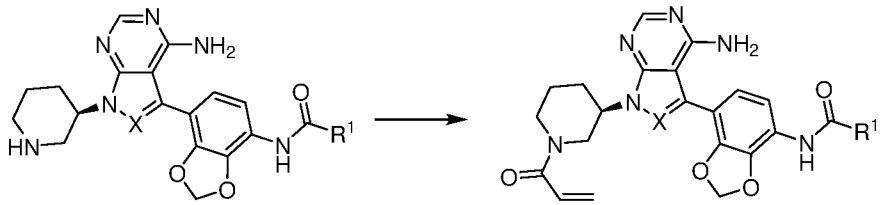
由化合物(VI)与相应的酰氯反应制备化合物(I)，所用缚酸剂选自三乙胺、吡啶、*N,N*-二异丙基乙胺、4-二甲氨基吡啶、碳酸钾或碳酸钠，优选三乙胺；所用溶剂选自二氯甲烷、四氢呋喃、1,4-二氧六环、乙酸乙酯、丙酮、甲苯或 DMF，优选二氯甲烷。

化合物(I)也可由化合物(VI)与相应的酸在缩合剂存在下反应制备得到，所述缩合剂选自 N, N'-羰基二咪唑(CDI)、1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDCI)/1-羟基苯并三唑(HOBt)或二环已基碳二亚胺(DCC)/4-二甲氨基吡啶（DMAP），优选 EDCI/HOBt。

当 A 代表-NHCO-、m 代表 0、n 代表 1、R^2、R^3 代表 H，且哌啶 3 位 C 原子为 R 构型时，本发明通式（II）的化合物可用下列方法制备：



（III-A） （IV-A） （V-A）



（VI-A） （II）

其中，R^1 和 X 的定义同前；

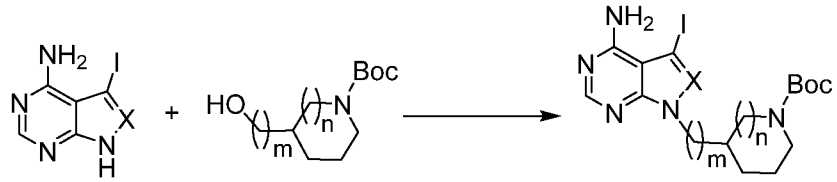
由化合物(III-A)与化合物(IV-A)通过 Suzuki 偶联反应制备化合物(V-A)，所用溶剂选自甲苯、DMF、乙二醇二甲醚、1,4-二氧六环、四氢呋喃、甲醇、乙醇、乙腈、丙酮、水或任意两种溶剂组成的混合溶剂，优选乙二醇二甲醚；所用的碱选自乙醇钠、乙酸钠、乙酸钾、磷酸钾、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸氢钾、碳酸钾、碳酸钠或三乙胺，优选碳酸钠或碳酸钾；所用的催化剂选自 $Pd(PPh_3)_4$、$Pd(dppf)Cl_2$、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$、$Pd(OAc)_2$ 或 $NiCl_2(dppf)$，优选 $Pd(dppf)Cl_2$；反应温度选自 25~120 ℃，优选 70~100 ℃；反应时间选自 2~24 小时，优选 12~18 小时。

由化合物(V-A)通过脱除 Boc 保护基制备化合物(VI-A)，所用试剂选自三氟乙酸、浓盐酸、氯化氢/乙酸乙酯溶液或氯化氢/甲醇溶液, 优选氯化氢/乙酸乙酯溶液；反应溶剂选自丙酮、二氯甲烷、乙酸乙酯、1,4-二氧六环或乙腈, 优选乙酸乙酯或二氯甲烷。

由化合物(VI-A)与丙烯酰氯反应制备化合物(II)，所用缚酸剂选自三乙胺、吡啶、*N*,*N*-二异丙基乙胺、4-二甲氨基吡啶、碳酸钾或碳酸钠，优选三乙胺；所用溶剂选自二氯甲烷、四氢呋喃、丙酮、甲苯或 DMF，优选二氯甲烷。

化合物(II)也可由化合物(VI-A)与丙烯酸在缩合剂存在下反应制得，所述缩合剂选自 CDI、EDCI/HOBt 或 DCC/DMAP，优选 EDCI/HOBt。

中间体(III)可用下列方法制备：

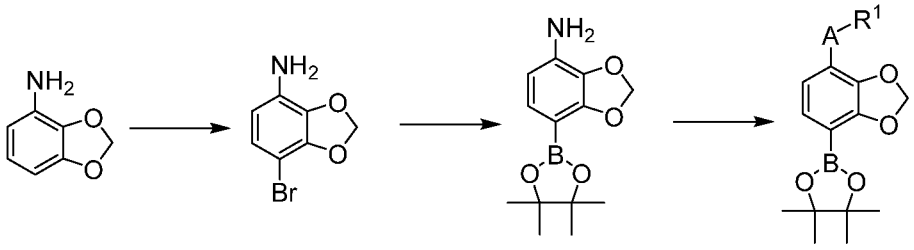


（VII） （VIII） （III）

其中，X、m 和 n 的定义同前；

由化合物(VII)与化合物(VIII)通过 Mitsunobu 反应制备化合物(III)，所用膦配体选自三苯基膦（PPh_3）或三正丁基膦（n-Bu_3P），优选三苯基膦；所用偶氮试剂选自偶氮二碳酸二乙酯（DEAD）、偶氮二碳酸二异丙酯（DIAD）或 *N*, *N*, *N*', *N*'-四甲基偶氮二甲酰胺（TMAD），优选 DIAD；所用溶剂选自四氢呋喃、1,4-二氧六环、乙醚、二氯甲烷、甲苯、乙腈或 DMF，优选四氢呋喃。

中间体(IV)可用下列方法制备：



（IX） （X） （XI） （IV）

其中，A 选自-NHCO-、-NHCOCH$_2$-或-NHSO$_2$-，R^1 的定义同前；

苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-胺(IX)溶于 DMF，加入 *N*-溴代丁二酰亚胺(NBS)进行溴代即得 7-溴苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-胺(X)。

化合物(X)和联硼酸频那醇酯溶于 1,4-二氧六环中，在催化剂 Pd(dppf)Cl$_2$ 和乙酸钾存在下反应即得 7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-胺(XI)。

由化合物(XI)与相应的酰氯反应制备中间体(IV)，所用缚酸剂选自三乙胺、吡啶、*N*,*N*-二异丙基乙胺、4-二甲氨基吡啶、碳酸钾或碳酸钠，优选 *N*,*N*-二异丙基乙胺或三乙胺；所用溶剂选自二氯甲烷、四氢呋喃、1,4-二氧六环、乙酸乙酯、丙酮、甲苯或 DMF，优选二氯甲烷。

本发明还公开了一种药物组合物，其含有上述通式（I）化合物或其药学上可接受的盐及药学上可接受的载体。所述的化合物可以添加药学上可接受的载体制成常见的药用制剂，如片剂、胶囊、糖浆、悬浮剂、注射剂，可以加入香料、甜味剂、液体或固体填料或稀释剂等常用药用辅料。

本发明的药物组合物可通过所属领域技术人员所熟知的给药方式来进行给药，例如口服、直肠、舌下、肺部、透皮、离子透入、阴道及鼻内给药。本发明的药物组合物优选胃肠道外给药，如皮下、肌内或静脉内注射。给药剂量根据制剂形式和期望的作用时间以及治疗对象的情况而有所变化，实际治疗所需的治疗有效量可以由医师根据实际情况（如，病人的病情、体重等）而确定。对于一般的成人，本发明的药物组合物的剂量，以式通式（I）化合物计，可以是每 kg 成人体重 1ng – 10g，优选为每 kg 体重 10μg - 100mg。

本发明的通式（I）化合物或其立体异构体、水合物、溶剂合物、结晶或药学上可接受的盐在制备 BTK 和/或 JAK3 抑制剂药物中的用途也在本发明的保护范围内。相应地，本发明还提供了一种治疗方法，其包括向需要抑制 BTK 和/或 JAK3 活性的受治疗者给予治疗有效量的本发明的通式（I）化合物或其立体异构体、水合物、溶剂合物、结晶或药学上可接受的盐。

优选地，本发明提供了本发明的通式（I）化合物或其立体异构体、水合物、溶剂合物、结晶或药学上可接受的盐在制备 BTK 和 JAK3 双靶点抑制剂药物中的用途。

进一步地，其中的 BTK 和 JAK3 抑制剂用于治疗自身免疫性疾病和 B 细胞恶性肿瘤，优选地，所述的自身免疫性疾病包括类风湿性关节炎、银屑病和斑秃等，所述的 B 细胞恶性肿瘤包括 B 细胞淋巴瘤等。相应地，本发明还提供了一种用于治疗自身免疫性疾病或 B 细胞恶性肿瘤的方法，其包括向患有自身免疫性疾病或 B 细胞恶性肿瘤的受治疗者给予治疗有效量的本发明的通式（I）化合物或其立体异构体、水合物、溶剂合物、结晶或药学上可接受的盐。

本发明的有益效果在于提供了通式（I）所示的 1,3-苯并二氧戊环衍生物，药理实验结果显示，本发明的化合物（I）可以对 BTK 和 JAK3 激酶均产生良好的抑制作用，可用于制备治疗 BTK、JAK3 通路过度活化所致的类风湿性关节炎的药物；本发明的 1,3-苯并二氧戊环衍生物抑制 JAK3 的活性的选择性高，基本不对 JAK1 和 JAK2 产生抑制活性；本发明还提供了所述 1,3-苯并二氧戊环衍生物的高效制备方法。

具体实施方式

下面结合具体实施例对本申请作出详细说明。

实施例 1

(*R*)-*N*-(7-(1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氨基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-3-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)苯甲酰胺(Ⅰ-1)的合成

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

将 4-氨基-3-碘-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶(Ⅶ-1)(1.80 g, 6.90 mmol)、(*S*)-1-叔丁氧羰基-3-羟基哌啶(Ⅷ-1)(2.78 g, 13.79 mmol)、PPh_3 (3.61 g, 13.79 mmol)、无水 THF (100 mL)加入 250 mL 三颈瓶中，氮气保护，冰浴下搅拌 30 分钟，加入 DIAD (2.40 g, 13.79 mmol)，室温反应 18 小时。减压蒸除 THF，加乙酸乙酯(100 mL)溶解，依次用饱和碳酸钠(30 mL×3)、水(30 mL×3)、饱和氯化钠(30 mL×3)洗涤，无水硫酸钠干燥。抽滤，滤液减压蒸除溶剂得黄色油状物，柱层析分离(洗脱剂: 二氯甲烷:甲醇=150~90:1)，得白色固体 2.06 g，产率 67.2%，m.p.178-180 ℃。^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.34 (s, 1H, ArH), 6.27 (s, 2H, NH_2), 4.85-4.66 (m, 1H, $CHC\underline{H}_2N$), 4.36-4.00 (m, 2H, $C\underline{H}C\underline{H}_2N$), 3.47-3.21 (m, 1H, $CHCH_2CH_2C\underline{H}_2N$), 2.92-2.72 (m, 1H, $CHCH_2CH_2C\underline{H}_2N$), 2.28-2.01 (m, 2H, $CHC\underline{H}_2CH_2CH_2N$), 1.97-1.79 (m, 1H, $CHCH_2C\underline{H}_2CH_2N$), 1.76-1.57 (m, 1H, $CHCH_2C\underline{H}_2CH_2N$), 1.45 (s, 9H, NBoc)。

7-溴苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-胺(X)的合成

将苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-胺(Ⅸ)(1.24 g, 9.04 mmol)和 DMF(30 mL)混合，搅拌溶解，降温至-30 ℃，分批加入 NBS(1.69 g, 9.50 mmol)，加毕，保温反应 1 小时。加入水(60 mL)，用乙酸乙酯(15 mL×3)萃取，有机相依次用水(10 mL×3)和饱和氯化钠溶液(10 mL×3)洗涤，无水硫酸钠干燥。抽滤，滤液减压蒸干，残留物柱层析(洗脱剂: 石油醚:乙酸乙酯=30~10:1)分离，得白色固体 1.01 g，收率为 51.7%，m.p.99-100 ℃。^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 6.80 (d, J = 8.67 Hz, 1H, ArH), 6.23 (d, J = 8.67 Hz, 1H, ArH), 6.02 (s, 2H, OCH_2O), 3.58 (s, 2H, NH_2)。

7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-胺(XI)的合成

将化合物Ⅹ(3.14 g, 14.54 mmol)、联硼酸频那醇酯(7.39 g, 29.07 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$(0.53 g, 0.73 mmol)、乙酸钾(4.28 g, 43.62 mmol)和 1,4-二氧六环(25 mL)混合，N_2 保护，升温至 95 ℃反应 12 小时。经硅藻土抽滤，滤液减压蒸除溶剂，加入乙酸乙酯(20 mL)溶解，依次用水(10 mL×3)和饱和氯化钠溶液(10 mL×3)洗涤，无水硫酸钠干燥，抽滤，滤液减压蒸干，残留物柱层析(洗脱剂:石油醚:二氯甲烷= 1:5~10)得白色固体 2.70 g，收率 70.6%，mp.84-86 ℃。^{1}H-NMR (300 MHz,

$CDCl_3$) δ (ppm): 7.09 (d, J = 8.16 Hz, 1H, ArH), 6.31 (d, J = 8.19 Hz, 1H, ArH), 5.99 (s, 2H, OCH_2O), 3.71 (br, 2H, NH_2), 1.34 (s, 12H, $4CH_3$)。

N-(7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)苯甲酰胺(Ⅳ-1)的合成

将化合物XI(0.56 g, 2.14 mmol)溶于二氯甲烷(10 mL)中，加入*N*,*N*-二异丙基乙胺(0.83 g, 6.42 mmol)，冰浴下滴加苯甲酰氯(0.45 g, 3.21 mmol)的二氯甲烷溶液，滴毕，室温反应 0.5 小时。反应液依次用 1mol/L 盐酸(10 mL×3)、饱和碳酸氢钠溶液(10 mL×3)、水(10 mL×3)和饱和氯化钠溶液(10 mL×3)洗涤，无水硫酸钠干燥。抽滤，滤液减压蒸干，残留物柱层析(洗脱剂:石油醚:二氯甲烷= 1:1~8)得白色固体 409 mg，收率为 52.1%，m.p.202-204 ℃。^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.89-7.88 (m, 4H, ArH), 7.57-7.47 (m, 3H, ArH, NH), 7.29 (d, J = 8.73 Hz, 1H, ArH), 6.07 (s, 2H, OCH_2O), 1.36 (s, 12H, $4CH_3$)。

(*R*)-3-(4-氨基-3-(7-苯甲酰胺基苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(V-1)的合成

将化合物III-1(1.50 g, 3.38 mmol)和Ⅳ-1(1.49 g, 4.05 mmol)加入 100 mL 单颈瓶中，加入 2mol/L 碳酸钠溶液(3.38 mL)、$Pd(dppf)Cl_2$ (0.12 g, 0.17 mmol)和乙二醇二甲醚(40 mL)，氮气保护，85 ℃反应 17 小时。冷至室温，经硅藻土抽滤，滤液减压浓缩，乙酸乙酯(40 mL)溶解，水(10 mL×3)洗涤，饱和氯化钠(10 mL×3)洗涤，减压浓缩得 2.56 g 粗品。柱层析(洗脱剂:二氯甲烷:甲醇=100~70:1)分离得 926 mg 淡黄色固体，产率 49.2%，m.p.112-114℃。^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$+D_2O) δ (ppm): 8.36 (s, 1H, ArH), 8.05-7.98 (m, 1H, ArH), 7.92 (d, J = 7.23 Hz, 2H, ArH), 7.64-7.49 (m, 3H, ArH), 7.15 (d, J = 8.19 Hz, 1H, ArH), 6.13 (s, 2H, OCH_2O), 4.92-4.79 (m, 1H, $CHCH_2NBoc$), 4.42-4.23 (m, 1H, $CHCH_2NBoc$), 3.57-3.28 (m, 2H, CH_2NCH_2), 2.92-2.76 (m, 1H, NCH_2CH_2), 2.32-2.16 (m, 2H, NCH_2CHCH_2), 1.93-1.81 (m, 2H, NCH_2CH_2), 1.45 (s, 9H, NBoc)。

(*R*)-*N*-(7-(4-氨基-1-(哌啶-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-3-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)苯甲酰胺(Ⅵ-1)的合成

将化合物Ⅴ-1 (0.93 g, 1.66 mmol)溶于乙酸乙酯(6 mL)中，加入乙酸乙酯的氯化氢饱和溶液(10 mL)，室温搅拌 4 小时，有大量固体析出。加入 20 mL 水，分液，水层用乙酸乙酯洗涤两次，用 1mol/L 的 NaOH 调 pH 至 8-9，析出固体，抽滤，烘干得 721 mg 淡黄色固体，产率 94.8%。不经进一步纯化，直接投下一步。

(*R*)-*N*-(7-(1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氨基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-3-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)苯甲酰胺(Ⅰ-1)的合成

将化合物Ⅵ-1(93 mg, 0.20 mmol)溶于 5 mL 无水二氯甲烷中，加入三乙胺(31 mg, 0.30 mmol)，冰浴下滴加丙烯酰氯(22 mg, 0.24 mmol)的无水二氯甲烷溶液，滴加完毕，室温搅拌 3.5 小时。水(10 mL×3)洗涤，饱和氯化钠溶液(10 mL×3)洗涤，减压浓缩得粗品。残留物柱层析(洗脱剂:二氯甲烷:甲醇=100~35:1)分离得 77 mg 白色固体，产率 74.0%，m.p.141-142.5℃。^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.39 (s, 1H, ArH), 8.35-8.25 (m, 1H, NH), 7.93 (d, J = 7.26 Hz, 2H,

ArH), 7.86-7.76 (m, 1H, ArH), 7.60-7.44 (m, 3H, ArH), 7.13-7.03 (m, 1H, ArH), 6.67-6.52 (m, 1H, $CH=CH_2$), 6.34-6.18 (m, 2H, $CH=CH_2$, NH_2), 6.09 (s, 2H, OCH_2O), 5.75-5.60 (m, 1H, $CH=CH_2$), 4.93-4.74 (m, 1.5H, NCH_2CH), 4.65-4.51 (m, 0.5H, NCH_2CH), 4.27-4.14 (m, 0.5H, NCH_2CH), 4.08-3.94 (m, 0.5H, NCH_2CH), 3.85-3.68 (m, 0.5H, NCH_2CH_2), 3.40-3.26 (m, 0.5H, NCH_2CH_2), 3.24-3.08 (m, 0.5H, NCH_2CH_2), 2.92-2.85 (m, 0.5H, NCH_2CH_2), 2.81 (s, 1H, NH_2), 2.46-2.30 (m, 1H, NCH_2CHCH_2), 2.29-2.18 (m, 1H, NCH_2CHCH_2), 2.06-1.91 (m, 1H, NCH_2CH_2), 1.79-1.61 (m, 1H, NCH_2CH_2)。HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$. Calcd for $C_{27}H_{26}N_7O_4$: 512.2046; Found: 512.2045.

实施例 2

(*R*)-*N*-(7-(1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氨基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-3-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)噻吩-2-甲酰胺(Ⅰ-2)的合成

N-(7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)噻吩-2-甲酰胺(Ⅳ-2)的合成

将噻吩-2-甲酸(0.73 g, 5.70 mmol)溶于无水二氯甲烷(12 mL)中，加入 3 滴 DMF，冰浴下滴加草酰氯(1.09 g, 8.55 mmol)的无水二氯甲烷溶液。滴毕，室温搅拌。TLC（石油醚:乙酸乙酯=3:1）监测，原料反应完全后，减压除去溶剂，无水二氯甲烷(15 mL)溶解，待用。

向 50 mL 茄形瓶中加入化合物XI(1.00 g, 3.80 mmol)和二氯甲烷(20 mL)，搅拌溶解，加入*N*,*N*-二异丙基乙胺(1.47 g, 11.40 mmol)，冰浴下滴加上述酰氯，室温反应 6 小时。有机相依次用 1mol/L 盐酸(10 mL×3)、水(10 mL)、饱和碳酸氢钠溶液(10 mL)、饱和氯化钠溶液(10 mL×3)洗涤，无水硫酸钠干燥。抽滤，滤液减压浓缩得淡黄色固体。石油醚:乙酸乙酯 8:1 打浆(1g / 6 mL)，得白色固体 1.25 g，产率 88.1%，不经进一步纯化，直接投下一步。

(*R*)-3-(4-氨基-3-(7-(噻吩-2-甲酰胺基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (Ⅴ-2) 的合成

以化合物III-1 (0.90 g, 2.03 mmol)和Ⅳ-2 (0.91 g, 2.16 mmol)为原料，操作过程同化合物Ⅴ-1，得淡黄色固体 583 mg，产率 51.1%，m.p.142-144 ℃。^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.35 (s, 1H, ArH), 7.94-7.87 (m, 2H, ArH, NH), 7.69 (d, J = 3.66 Hz, 1H, ArH), 7.60 (d, J = 5.01 Hz, 1H, ArH), 7.20-7.08 (m, 2H, ArH), 6.12 (s, 2H, OCH_2O), 5.93 (br, 2H, NH_2), 4.93-4.78 (m, 1H, $CHCH_2NBoc$), 4.46-4.07 (m, 2H, $CHCH_2NBoc$), 3.56-3.29 (m, 1H, NCH_2CH_2), 2.94-2.75 (m, 1H, NCH_2CH_2), 2.35-2.13 (m, 2H, NCH_2CHCH_2), 1.98-1.82 (m, 1H, NCH_2CH_2), 1.77-1.59 (m, 1H, NCH_2CH_2), 1.45 (s, 9H, NBoc)。

(*R*)-*N*-(7-(4-氨基-1-(哌啶-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-3-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-噻吩-2-甲酰胺 (Ⅵ-2) 的合成

以化合物Ⅴ-2 (400 mg, 0.71 mmol)为原料，操作过程同化合物Ⅵ-1，得淡黄色固体 329 mg，不经进一步纯化，直接投下一步。

(*R*)-*N*-(7-(1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氨基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-3-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)噻吩-2-甲酰胺(Ⅰ-2)的合成

以化合物Ⅵ-2 (300 mg, 0.65 mmol)和丙烯酰氯(64 mg, 0.71 mmol)为原料，操作过程同化合物Ⅰ-1，得白色固体 131 mg，产率 39.1%，m.p.140-142 ℃。^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.37 (s, 1H, ArH), 8.02 (s, 1H, NH), 7.89 (d, J = 7.98 Hz, 1H, ArH), 7.73 (d, J = 3.27 Hz, 1H, ArH), 7.62 (d, J = 4.74 Hz, 1H, ArH), 7.18 (d, J = 3.60 Hz, 1H, ArH), 7.12 (d, J = 8.70 Hz, 1H, ArH), 6.72-6.54 (m, 1H, $CH{=}CH_2$), 6.39-6.25 (m, 1H, $CH{=}CH_2$), 6.14 (s, 2H, OCH_2O), 5.96 (s, 1H, NH_2), 5.79-5.63 (m, 1H, $CH{=}CH_2$), 4.99-4.82 (m, 1.5H, NCH_2CH), 4.71-4.58 (m, 0.5H, NCH_2CH), 4.32-4.18 (m, 0.5H, NCH_2CH), 4.12-3.99 (m, 0.5H, NCH_2CH), 3.89-3.73 (m, 0.5H, NCH_2CH_2), 3.47-3.32 (m, 0.5H, NCH_2CH_2), 3.30-3.14 (m, 0.5H, NCH_2CH_2), 2.97-2.79 (m, 0.5H, NCH_2CH_2), 2.49-2.34 (m, 1H, NCH_2CHCH_2), 2.33-2.23 (m, 1H, NCH_2CHCH_2), 2.20 (s, 1H, NH_2), 2.07-1.96 (m, 1H, NCH_2CH_2), 1.83-1.67 (m, 1H, NCH_2CH_2)；HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$. Calcd for $C_{25}H_{24}N_7O_4S$: 518.1610; Found: 518.1611.

实施例 3

(*R*)-*N*-(7-(1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氨基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-3-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-1*H*-吡咯-2-甲酰胺(Ⅰ-3)的合成

N-(7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-1*H*-吡咯-甲酰胺(Ⅳ-3)的合成

以化合物Ⅺ(1.00 g, 3.80 mmol)和吡咯-2-羧酸(0.63 g, 5.70 mmol)为原料，操作过程同化合物Ⅳ-2，得白色固体 1.17 g，产率 86.4%，不经进一步纯化，直接投下一步。

(*R*)-3-(3-(7-(1*H*-吡咯-2-甲酰胺)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-4-氨基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(Ⅴ-3)的合成

以化合物Ⅲ-1 (0.90 g, 2.03 mmol)和Ⅳ-3(1.36 g, 3.85 mmol)为原料，操作过程同化合物Ⅴ-1，得淡黄色固体 550 mg，产率 49.5%，m.p.138-140 ℃。^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 11.67 (s, 1H, NH), 8.42 (s, 1H, ArH), 7.77 (d, J = 8.52 Hz, 1H, ArH), 7.70 (s, 1H, NH), 7.15-7.10 (m, 1H, ArH), 7.08 (d, J = 8.60 Hz, 1H, ArH), 6.87-6.82 (m, 1H, ArH), 6.38-6.31 (m, 1H, ArH), 6.11 (s, 2H, OCH_2O), 5.30 (s, 1H, NH_2), 4.92-4.78 (m, 1H, $CHCH_2NBoc$), 4.50-4.24 (m, 1H, $CHCH_2NBoc$), 4.24-4.03 (m, 1H, $CHCH_2NBoc$), 3.58-3.29 (m, 1H, NCH_2CH_2), 2.91-2.75 (m, 1H, NCH_2CH_2), 2.36-2.16 (m, 3H, NCH_2CHCH_2, NH_2), 1.96-1.82 (m, 1H, NCH_2CH_2), 1.78-1.63 (m, 1H, NCH_2CH_2), 1.45 (s, 9H, NBoc).

(*R*)-*N*-(7-(4-氨基-1-(哌啶-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-3-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-1*H*-吡咯-2-甲酰胺(Ⅵ-3)的合成

以化合物Ⅴ-3 (450 mg, 0.82 mmol)为原料，操作过程同化合物Ⅵ-1，得淡黄色固体 383 mg，不经进一步纯化，直接投下一步。

(*R*)-*N*-(7-(1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氨基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-3-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-1*H*-吡咯-2-甲酰胺(Ⅰ-3)的合成

以化合物Ⅵ-3 (360 mg, 0.81 mmol)和丙烯酰氯(77 mg, 0.85 mmol)为原料，操作过程同化合

物Ⅰ-1，得白色固体 212 mg，产率 52.5%，m.p.156-158 ℃。^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$+D_2O) δ (ppm): 8.40 (s, 1H, ArH), 7.80-7.60 (m, 1H, ArH), 7.18-6.99 (m, 2H, ArH), 6.94-6.81 (m, 1H, ArH), 6.70-6.52 (m, 1H, CH=CH_2), 6.43-6.22 (m, 2H, ArH, CH=CH_2), 6.09 (s, 2H, OCH_2O), 5.80-5.60 (m, 1H, CH=CH_2), 5.07-4.54 (m, 4H, NC$\underline{H_2}$C$\underline{H}$, N$\underline{H_2}$), 4.31-4.15 (m, 0.5H, NC$\underline{H_2}$CH), 4.10-3.93 (m, 0.5H, NC$\underline{H_2}$CH), 3.87-3.65 (m, 0.5H, NC$\underline{H_2}CH_2$), 3.46-3.30 (m, 0.5H, NC$\underline{H_2}CH_2$), 3.26-3.11 (m, 0.5H, NC$\underline{H_2}CH_2$), 2.95-2.76 (m, 0.5H, NC$\underline{H_2}CH_2$), 2.48-2.14 (m, 2H, $NCH_2CHC\underline{H_2}$), 2.05-1.89 (m, 1H, $NCH_2C\underline{H_2}$), 1.83-1.60 (m, 1H, $NCH_2C\underline{H_2}$)；HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$. Calcd for $C_{25}H_{25}N_8O_4$: 501.1999; Found: 501.2003。

实施例 4

(*R*)-*N*-(7-(1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氨基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-3-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)吡啶-2-甲酰胺(Ⅰ-4)的合成

N-(7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)吡啶-2-甲酰胺(Ⅳ-4)的合成

以化合物XI（0.70 g, 2.66 mmol）和吡啶-2-甲酰氯盐酸盐（0.57 g, 3.19 mmol）为原料，操作过程同化合物Ⅳ-1，得灰白色固体 612 mg，产率 62.5%，m.p.190-192 ℃。^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 10.11 (s, 1H, NH), 8.70-8.66 (m, 1H, ArH), 8.29 (d, J = 7.65 Hz, 1H, ArH), 8.00 (d, J = 8.43 Hz, 1H, ArH), 7.93 (t, J = 7.56 Hz, 1H, ArH), 7.54-7.44 (m, 1H, ArH), 7.30 (d, J = 8.55 Hz, 1H, ArH), 6.11 (s, 2H, OCH_2O), 1.37 (s, 12H, $4CH_3$).

(*R*)-3-(4-氨基-3-(7-(吡啶-2-甲酰胺基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(Ⅴ-4)的合成

以化合物III-1 (0.80 g, 1.80 mmol)和化合物Ⅳ-4 (0.80 g, 2.16 mmol)为原料，操作过程同化合物Ⅴ-1，得淡黄色固体 476 mg，产率 47.4%，m.p.118-120 ℃。^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 10.17 (s, 1H, NH), 8.70-8.66 (m, 1H, ArH), 8.39 (s, 1H, ArH), 8.33 (d, J = 7.77 Hz, 1H, ArH), 8.17 (d, J = 8.70 Hz, 1H, ArH), 7.96 (td, J_1 = 7.74 Hz, J_2 = 1.65 Hz, 1H, ArH), 7.58-7.51 (m, 1H, ArH), 7.18 (d, J = 8.70 Hz, 1H, ArH), 6.18 (s, 2H, OCH_2O), 5.79 (s, 2H, NH_2), 4.94-4.81 (m, 1H, CHC$\underline{H_2}$NBoc), 4.43-4.27 (m, 1H, C$\underline{H}CH_2$NBoc), 4.23-4.10 (m, 1H, CHC$\underline{H_2}$NBoc), 3.52-3.39 (m, 1H, NC$\underline{H_2}CH_2$), 2.94-2.79 (m, 1H, NC$\underline{H_2}CH_2$), 2.34-2.27 (m, 1H, $NCH_2CHC\underline{H_2}$), 2.26-2.20 (m, 1H, $NCH_2CHC\underline{H_2}$), 1.98-1.90 (m, 2H, $NCH_2C\underline{H_2}$), 1.47 (s, 9H, NBoc).

(*R*)-*N*-(7-(4-氨基-1-(哌啶-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-3-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)吡啶-2-甲酰胺(Ⅵ-4)的合成

将化合物Ⅴ-4 (0.40 g, 0.72 mmol) 溶于无水二氯甲烷(5 mL)中，加入三氟醋酸(5 mL)，室温搅拌 10 小时。减压蒸去溶剂，乙酸乙酯溶解，1mol/L NaOH 调 pH 至 8-9，分液，水层用乙酸乙酯萃取 1 次，有机层用饱和氯化钠(10 mL×3)洗涤，无水硫酸钠干燥。抽滤，滤液减压浓缩得 280 mg 淡黄色产品，产率 85.37%。不经进一步纯化，直接投下一步。

(*R*)-*N*-(7-(1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氨基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-3-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊

烯-4-基)吡啶-2-甲酰胺 (Ⅰ-4) 的合成

将化合物Ⅵ-4 (230 mg, 0.50 mmol)、丙烯酸(43 mg, 0.60 mmol)、HOBt(102 mg, 0.75 mmol)、EDCI(145 mg, 0.75 mmol)和 TEA(102 mg, 1.00 mmol)溶于 6 mL DMF 中，室温搅拌 12 h。加入 30 mL 水，乙酸乙酯(10 mL×3)萃取，有机层依次用 1mol/L 盐酸(10 mL×3)、饱和碳酸钠(10 mL×3)和饱和氯化钠(10 mL×3)洗涤，无水硫酸钠干燥。抽滤，滤液减压浓缩得粗品。柱层析(洗脱剂:二氯甲烷:甲醇=100~50:1)得白色固体 201 mg，产率 78.2%，m.p.154-156℃。^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 10.11 (s, 1H, NHCO), 8.61 (s, 1H, ArH), 8.36-8.21 (m, 2H, ArH), 8.16-8.03 (m, 1H, ArH), 7.97-7.84 (m, 1H, ArH), 7.55-7.40 (m, 1H, ArH), 7.16-7.02 (m, 1H, ArH), 6.64-6.46 (m, 1H, $CH=CH_2$), 6.34-6.19 (m, 1H, $CH=CH_2$), 6.12 (s, 2H, OCH_2O), 5.78 (s, 1H, NH_2), 5.68-5.57 (m, 1H, $CH=CH_2$), 4.96-4.74 (m, 1.5H, NCH_2CH), 4.65-4.52 (m, 0.5H, NCH_2CH), 4.24-4.12 (m, 0.5H, NCH_2CH), 4.05-3.92 (m, 0.5H, NCH_2CH), 3.80-3.67 (m, 0.5H, NCH_2CH_2), 3.42-3.26 (m, 0.5H, NCH_2CH_2), 3.20-3.07 (m, 0.5H, NCH_2CH_2), 2.90-2.73 (m, 0.5H, NCH_2CH_2), 2.44-2.15 (m, 2H, NCH_2CHCH_2), 2.04-1.84 (m, 3H, NCH_2CH_2, NH_2)；HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$. Calcd for $C_{26}H_{25}N_8O_4$: 513.1999; Found: 513.1999。

实施例 5

(*R*)-*N*-(7-(1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氨基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-3-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-2-氯苯甲酰胺(Ⅰ-5)的合成

2-氯-*N*-(7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)苯甲酰胺(Ⅳ-5)的合成

以化合物Ⅺ(0.80 g, 3.04 mmol)和邻氯苯甲酰氯(0.80 g, 4.56 mmol)为原料，操作过程同化合物Ⅳ-1，得白色固体 800 mg，产率 65.5%，m.p.96-98 ℃。^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.16 (s, 1H, NHCO), 7.91 (d, J = 8.37 Hz, 1H, ArH), 7.81 (d, J = 6.57 Hz, 1H, ArH), 7.48-7.37 (m, 3H, ArH), 7.31 (d, J = 8.22 Hz, 1H, ArH), 6.08 (s, 2H, OCH_2O), 1.39 (s, 12H, $4CH_3$)。

(*R*)-3-(4-氨基-3-(7-(2-氯苯甲酰胺基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(Ⅴ-5)的合成

以化合物Ⅲ-1(0.65 g, 1.46 mmol)和Ⅳ-5 (0.71 g, 1.76 mmol)为原料，操作过程同化合物Ⅴ-1，得淡黄色固体 651 mg，产率 75.2%，m.p.124-126℃。^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.36 (s, 1H, ArH), 8.16 (s, 1H, NH), 8.06 (d, J = 8.58 Hz, 1H, ArH), 7.86 (d, J = 6.24 Hz, 1H, ArH), 7.52-7.40 (m, 3H, ArH), 7.15 (d, J = 8.70 Hz, 1H, ArH), 6.12 (s, 2H, OCH_2O), 5.75 (s, 2H, NH_2), 4.93-4.77 (m, 1H, $CHCH_2NBoc$), 4.44-4.23 (m, 1H, $CHCH_2NBoc$), 4.22-4.04 (m, 1H, $CHCH_2NBoc$), 3.54-3.35 (m, 1H, NCH_2CH_2), 2.91-2.76 (m, 1H, NCH_2CH_2), 2.32-2.18 (m, 2H, NCH_2CHCH_2), 1.78-1.61 (m, 2H, NCH_2CH_2), 1.45 (s, 9H, NBoc).

(*R*)-*N*-(7-(4-氨基-1-(哌啶-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-3-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-2-氯苯甲酰胺(Ⅵ-5)的合成

以化合物Ⅴ-5 (600 mg, 1.01 mmol)为原料，操作过程同化合物Ⅵ-1，得淡黄色固体 524 mg，

不经进一步纯化，直接投下一步。

(*R*)-*N*-(7-(1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氨基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-3-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-2-氯苯甲酰胺 (Ⅰ-5) 的合成

以化合物Ⅵ-5 (450 mg, 0.91 mmol)和丙烯酰氯(87 mg, 0.96 mmol)为原料，操作过程同化合物Ⅰ-1，得白色固体 270 mg，产率 54.0%，m.p.156.5-158℃。^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.39-8.27 (m, 2H, ArH, CONH), 8.03 (d, J = 8.61 Hz, 1H, ArH), 7.83 (d, J = 7.47 Hz, 1H, ArH), 7.52-7.36 (m, 3H, ArH), 7.13 (d, J = 8.55 Hz, 1H, ArH), 6.68-6.52 (m, 1H, CH=CH_2), 6.34-6.22 (m, 1H, CH=CH_2), 6.12 (s, 2H, OCH_2O), 6.04 (s, 1H, NH_2), 5.76-5.61 (m, 1H, CH=CH_2), 4.95-4.79 (m, 1.5H, NCH_2CH), 4.70-4.56 (m, 0.5H, NCH_2CH), 4.28-4.16 (m, 0.5H, NCH_2CH), 4.09-3.96 (m, 0.5H, NCH_2CH), 3.84-3.70 (m, 0.5H, NCH_2CH_2), 3.44-3.29 (m, 0.5H, NCH_2CH_2), 3.25-3.11 (m, 0.5H, NCH_2CH_2), 2.92-2.77 (m, 0.5H, NCH_2CH_2), 2.52-2.19 (m, 3H, NCH_2CHCH_2, NH_2), 2.04-1.91 (m, 1H, NCH_2CH_2), 1.82-1.63 (m, 1H, NCH_2CH_2)；HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$. Calcd for $C_{27}H_{25}ClN_7O_4$: 546.1657; Found: 546.1656.

实施例 6

(*R*)-*N*-(7-(1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氨基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-3-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-3-氯苯甲酰胺(Ⅰ-6)的合成

3-氯-*N*-(7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)苯甲酰胺(Ⅳ-6)的合成

以化合物Ⅺ(0.80 g, 3.04 mmol)和间氯苯甲酰氯(0.80 g, 4.56 mmol)为原料，操作过程同化合物Ⅳ-1。得白色固体 987 mg，产率 80.8%，m.p.150-152℃。^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.88-7.86 (m, 1H, ArH), 7.84-7.80 (m, 2H, ArH, NH), 7.74 (d, J= 7.68 Hz, 1H, ArH), 7.53 (d, J= 8.04 Hz, 1H, ArH), 7.43 (t, J= 7.80 Hz, 1H, ArH), 7.28 (d, J= 8.31 Hz, 1H, ArH), 6.07 (s, 2H, OCH_2O), 1.36 (s, 12H, $4CH_3$)。

(*R*)-3-(4-氨基-3-(7-(3-氯苯甲酰胺基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(Ⅴ-6)的合成

以化合物Ⅲ-1(0.80 g, 1.80 mmol)和Ⅳ-6 (0.87 g, 2.16 mmol)为原料，操作过程同化合物Ⅴ-1，得淡黄色固体 1.02 g（粗品），产率 95.6%，m.p.128-130 ℃。^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.35(s, 1H, ArH), 8.03(s, 1H, NH), 7.95-7.85(m, 2H, ArH), 7.79 (d, J=7.29 Hz, 1H, ArH), 7.55(d, J=7.98Hz, 1H, ArH), 7.44(t, J=7.71Hz, 1H, ArH), 7.13(d, J= 8.58 Hz, 1H, ArH), 6.12(s, 2H, OCH_2O), 5.89(s, 2H, NH_2), 4.93-4.75(m, 1H, $CHCH_2NBoc$), 4.47-4.22 (m, 1H, $CHCH_2NBoc$), 4.21-4.02 (m, 1H, $CHCH_2NBoc$), 3.56-3.29 (m, 1H, NCH_2CH_2), 2.93-2.75 (m, 1H, NCH_2CH_2), 2.36-2.19 (m, 2H, NCH_2CHCH_2), 1.97-1.79 (m, 1H, NCH_2CH_2), 1.77-1.60 (m, 1H, NCH_2CH_2), 1.45 (s, 9H, Boc).

(*R*)-*N*-(7-(4-氨基-1-(哌啶-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-3-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-3-氯苯甲酰胺(Ⅵ-6)的合成

以化合物Ⅴ-6(1.00 g, 1.69 mmol)为原料，操作过程同化合物Ⅵ-1，得淡黄色固体 882 mg，不经进一步纯化，直接投下一步。

(*R*)-*N*-(7-(1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氨基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-3-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-3-氯苯甲酰胺(Ⅰ-6)的合成

以化合物Ⅵ-6(500 mg, 1.02 mmol)和丙烯酰氯(97 mg, 1.07 mmol)为原料，操作过程同化合物Ⅰ-1，得 372 mg 白色固体，产率 67.0%，m.p.143-144.5℃。^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.34 (d, J = 11.04 Hz, 1H, ArH), 8.21 (d, J = 9.12 Hz, 1H, ArH), 7.92 (s, 1H, NH), 7.90-7.77 (m, 2H, ArH), 7.55 (d, J = 7.77 Hz, 1H, ArH), 7.45 (t, J = 7.65 Hz, 1H, ArH), 7.16-7.05 (m, 1H, ArH), 6.68-6.52 (m, 1H, $CH=CH_2$), 6.34-6.22 (m, 1H, $CH=CH_2$), 6.12 (s, 2H, OCH_2O), 6.02 (s, 1H, NH_2), 5.76-5.61 (m, 1H, $CH=CH_2$), 4.95-4.78 (m, 1.5H, NCH_2CH), 4.68-4.55 (m, 0.5H, NCH_2CH), 4.28-4.16 (m, 0.5H, NCH_2CH), 4.10-3.97 (m, 0.5H, NCH_2CH), 3.85-3.69 (m, 0.5H, NCH_2CH_2), 3.45-3.29 (m, 0.5H, NCH_2CH_2), 3.26-3.11 (m, 0.5H, NCH_2CH_2), 2.93-2.79 (m, 0.5H, NCH_2CH_2), 2.49-2.18 (m, 3H, NCH_2CHCH_2, NH_2), 2.07-1.91 (m, 1H, NCH_2CH_2), 1.81-1.64 (m, 1H, NCH_2CH_2)；HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$. Calcd for $C_{27}H_{25}ClN_7O_4$: 546.1657; Found: 546.1662.

实施例 7

(*R*)-*N*-(7-(1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氨基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-3-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-4-氯苯甲酰胺(Ⅰ-7)的合成

4-氯-*N*-(7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)苯甲酰胺(Ⅳ-7)的合成

以化合物Ⅺ(0.80 g, 3.04 mmol)和对氯苯甲酰氯(0.80 g, 4.56 mmol)为原料，操作过程同化合物Ⅳ-1，得白色固体 1.02 g，产率 83.6%，m.p.210-212℃。^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.99-7.76 (m, 4H, ArH), 7.60-7.45 (m, 2H, ArH, NH), 7.32-7.26 (m, 1H, ArH), 6.07 (s, 2H, OCH_2O), 1.36 (s, 12H, $4CH_3$).

(*R*)-3-(4-氨基-3-(7-(4-氯苯甲酰胺基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(Ⅴ-7)的合成

以化合物Ⅲ-1(0.80 g, 1.80 mmol)和Ⅳ-7(0.87 g, 2.16 mmol)为原料，操作过程同化合物Ⅴ-1，得淡黄色固体 1.14 g，m.p.120-122℃。^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.35 (s, 1H, ArH), 7.99 (s, 1H, NH), 7.96-7.81 (m, 3H, ArH), 7.48 (d, J = 7.83 Hz, 2H, ArH), 7.13 (d, J = 8.43 Hz, 1H, ArH), 6.12 (s, 2H, OCH_2O), 5.87 (s, 2H, NH_2), 4.92-4.77 (m, 1H, $CHCH_2NBoc$), 4.46-4.23 (m, 1H, $CHCH_2NBoc$), 4.20-4.02 (m, 1H, $CHCH_2NBoc$), 3.52-3.28 (m, 1H, NCH_2CH_2), 2.93-2.74 (m, 1H, NCH_2CH_2), 2.37-2.18 (m, 2H, NCH_2CHCH_2), 1.98-1.80 (m, 1H, NCH_2CH_2), 1.79-1.59 (m, 1H, NCH_2CH_2), 1.45 (s, 9H, NBoc).

(*R*)-*N*-(7-(4-氨基-1-(哌啶-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-3-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-4-氯苯甲酰胺(Ⅵ-7)的合成

以化合物Ⅴ-7(1.00 g, 1.69 mmol)为原料，操作过程同化合物Ⅵ-1，得淡黄色固体 777 mg，

不经进一步纯化，直接投下一步。

(*R*)-*N*-(7-(1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氨基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-3-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-4-氯苯甲酰胺 (Ⅰ-7) 的合成

以化合物Ⅵ-7(500 mg, 1.02 mmol)和丙烯酰氯(97 mg, 1.07 mmol)为原料，操作过程同化合物Ⅰ-1，得白色固体 240 mg，产率 43.2%，m.p.159.5-161℃。^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.32 (d, J = 11.08 Hz, 1H, ArH), 8.13 (s, 1H, CONH), 7.98-7.90 (m, 1H, ArH), 7.87 (d, J = 6.92 Hz, 2H, ArH), 7.52 (d, J = 7.12 Hz, 2H, ArH), 7.10 (d, J = 6.04 Hz, 1H, ArH), 6.67-6.53 (m, 1H, CH=CH_2), 6.35-6.23 (m, 1H, CH=CH_2), 6.11 (br, 3H, OCH_2O, NH), 5.76-5.61 (m, 1H, CH=CH_2), 4.95-4.82 (m, 1.5H, NCH_2CH), 4.67-4.56 (m, 0.5H, NCH_2CH), 4.28-4.15 (m, 0.5H, NCH_2CH), 4.08-3.97 (m, 0.5H, NCH_2CH), 3.85-3.72 (m, 0.5H, NCH_2CH_2), 3.42-3.29 (m, 0.5H, NCH_2CH_2), 3.25-3.13 (m, 0.5H, NCH_2CH_2), 2.93-2.79 (m, 0.5H, NCH_2CH_2), 2.65 (s, 1H, NH_2), 2.47-2.32 (m, 1H, NCH_2CHCH_2), 2.31-2.18 (m, 1H, NCH_2CHCH_2), 2.04-1.92 (m, 1H, NCH_2CH_2), 1.80-1.64 (m, 1H, NCH_2CH_2)；HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$. Calcd for $C_{27}H_{25}ClN_7O_4$: 546.1657; Found: 546.1655.

实施例 8

(*R*)-N^1-(7-(1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氨基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-3-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-N^3-(2,2,2-三氟乙基)间苯二甲酰胺(Ⅰ-8)的合成

3-((7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-氨甲酰基)苯甲酸甲酯(Ⅳ-8)的合成

以化合物Ⅺ(1.00 g, 3.80 mmol)和间苯二甲酸单甲酯(1.03 g, 5.72 mmol)为原料，操作过程同化合物Ⅳ-2，得白色固体 1.45 g，产率 89.7%，不经进一步纯化，直接投下一步。^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.51 (s, 1H, NH), 8.22 (d, J = 7.77 Hz, 1H, ArH), 8.12 (d, J = 7.89 Hz, 1H, ArH), 7.91 (s, 1H, ArH), 7.84 (d, J = 8.43 Hz, 1H, ArH), 7.59 (t, J = 7.71 Hz, 1H, ArH), 7.29 (d, J = 8.49 Hz, 1H, ArH), 6.08 (s, 2H, OCH_2O), 3.96 (s, 3H, CH_3), 1.37 (s, 12H, $4CH_3$)。

(*R*)-3-(4-氨基-3-(7-(3-甲氧羰基苯甲酰胺)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (Ⅴ-8) 的合成

以化合物Ⅲ-1(0.80 g, 1.80 mmol)和Ⅳ-8(1.15 g, 2.70 mmol)为原料，操作过程同化合物Ⅴ-1，得灰色固体 1.52 g，产物不经纯化，直接投下一步。

(*R*)-3-((7-(4-氨基-1-(1-叔丁氧羰基)哌啶-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-3-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)氨基甲酰基)苯甲酸(Ⅴ-8-1)的合成

将化合物Ⅴ-8(1.40 g, 2.27 mmol)、一水合氢氧化锂(0.14 g, 3.41 mmol)和甲醇/水(12 mL/4 mL)混合，室温搅拌过夜。减压蒸去甲醇，加入水和乙酸乙酯，除去有机层，水层用 2mol/L 盐酸调 pH 至 3-4，抽滤，烘干得 1.13 g 白色固体，产率 82.6%，m.p.168-170 ℃。

(*R*)-3-(4-氨基-3-(7-(3-((2,2,2-三氟乙基)氨甲酰基)苯甲酰胺)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(Ⅴ-8-2)的合成

将Ⅴ-8-1(900 mg, 1.50 mmol)、HOBt (243 mg, 1.80 mmol)、EDCI (344 mg, 1.80 mmol)溶于 5

mL DMF 中，加入三乙胺(227 mg, 2.24 mmol)和三氟乙胺(156 mg, 1.57 mmol)，室温搅拌过夜。加入 25 mL 水，乙酸乙酯萃取，有机层水洗(10 mL×3), 饱和氯化钠洗(10 mL×3)，无水硫酸钠干燥。抽滤，滤液减压蒸干，残留物柱层析纯化(洗脱剂:二氯甲烷:甲醇=100~40:1)得白色固体 667 mg，产率 65.3%，m.p.143-145℃。^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.40 (s, 1H, ArH), 8.32 (s, 1H, NH), 8.27 (s, 1H, ArH), 8.04 (q, J = 7.92 Hz, 2H, ArH), 7.76 (d, J = 7.92 Hz, 1H, ArH), 7.56 (t, J = 7.71 Hz, 1H, ArH), 7.22 (s, 1H, NH), 7.09 (d, J = 8.79 Hz, 1H, ArH), 6.06 (s, 2H, OCH_2O), 5.87 (s, 2H, NH_2), 4.88-4.74 (m, 1H, $CHCH_2NBoc$), 4.37-4.25 (m, 1H, $CHCH_2NBoc$), 4.21-4.05 (m, 3H, $CHCH_2NBoc$, CH_2CF_3), 3.49-3.30 (m, 1H, NCH_2CH_2), 2.90-2.74 (m, 1H, NCH_2CH_2), 2.29-2.14 (m, 2H, NCH_2CHCH_2), 1.94-1.81 (m, 1H, NCH_2CH_2), 1.76-1.60 (m, 1H, NCH_2CH_2), 1.43 (s, 9H, 3CH3)。

(*R*)-N^1-(7-(4-氨基-1-(哌啶-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-3-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-N^3-(2,2,2-三氟乙基)间苯二甲酰胺(Ⅵ-8)的合成

以化合物Ⅴ-8-2(550 mg, 0.81 mmol)为原料，操作过程同化合物Ⅵ-1，得淡黄色固体 430 mg，产率 91.62%，不经进一步纯化，直接投下一步。

(*R*)-N^1-(7-(1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氨基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-3-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-N^3-(2,2,2-三氟乙基)间苯二甲酰胺 (Ⅰ-8) 的合成

以化合物Ⅵ-8(400 mg, 0.69 mmol)和丙烯酰氯(65 mg, 0.72 mmol)为原料，操作过程同化合物Ⅰ-1，得白色固体 231 mg，产率 52.8%，m.p.174-176℃。^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10.43 (s, 1H, NH), 9.30 (s, 1H, NH), 8.50 (s, 1H, ArH), 8.33-8.00 (m, 2H, ArH), 7.66 (s, 1H, ArH), 7.35-6.97 (m, 2H, ArH), 6.95-6.55 (m, 2H, ArH, $CH=CH_2$), 6.37-5.92 (m, 3H, $CH=CH_2$, OCH_2O), 5.83-5.49 (m, 1H, $CH=CH_2$), 4.86-4.46 (m, 1.5H, NCH_2CH), 4.37-3.91 (m, 3H, NCH_2CH, $NHCH_2CF_3$), 3.79-3.58 (m, 0.5H, NCH_2CH), 3.07-2.84 (m, 1H, NCH_2CH_2), 2.36-2.03 (m, 2H, NCH_2CH_2, NCH_2CHCH_2), 2.02-1.80 (m, 1H, NCH_2CHCH_2), 1.72-1.46 (m, 1H, NCH_2CH_2), 1.36-1.10 (m, 1H, NCH_2CH_2)；HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$. Calcd for $C_{30}H_{28}F_3N_8O_5$: 637.2135; Found: 637.2134。

实施例 9

(*R*)-*N*-(7-(1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氨基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-3-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-4-三氟甲基苯甲酰胺(Ⅰ-9)的合成

N-(7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-4-三氟甲基苯甲酰胺(Ⅳ-9)的合成

以化合物Ⅺ(0.50 g, 1.90 mmol)和 4-三氟甲基苯甲酰氯(0.60 g, 2.85 mmol)为原料，操作过程同化合物Ⅳ-1，得白色固体 654 mg，产率 79.1%，m.p.240-242℃。^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.99 (d, J = 8.16 Hz, 2H, ArH), 7.88-7.81 (m, 2H, ArH, NH), 7.76 (d, J = 8.19 Hz, 2H, ArH), 7.29 (d, J = 8.52 Hz, 1H, ArH), 6.08 (s, 2H, OCH_2O), 1.37 (s, 12H, $4CH_3$)。

(*R*)-3-(4-氨基-3-(7-(4-三氟甲基苯甲酰胺基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]

嘧啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(Ⅴ-9)的合成

以化合物Ⅲ-1(0.50 g, 1.13 mmol)和Ⅳ-9(0.59 g, 1.35 mmol)为原料，操作过程同化合物Ⅴ-1，得淡黄色固体 0.62 g，产率 88.1%，m.p.140-142℃。^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.38 (s, 1H, ArH), 8.05 (d, J = 8.13 Hz, 2H, ArH), 8.01-7.95 (m, 2H, ArH, NH), 7.81 (d, J = 8.28 Hz, 2H, ArH), 7.18 (d, J = 8.73 Hz, 1H, ArH), 6.16 (s, 2H, OCH_2O), 5.74 (s, 2H, NH_2), 4.93-4.81 (m, 1H, $CHCH_2NBoc$), 4.42-4.27 (m, 1H, $CHCH_2NBoc$), 4.21-4.10 (m, 1H, $CHCH_2NBoc$), 3.54-3.39 (m, 1H, NCH_2CH_2), 2.95-2.79 (m, 1H, NCH_2CH_2), 2.35-2.19 (m, 2H, NCH_2CHCH_2), 1.96-1.87 (m, 1H, NCH_2CH_2), 1.78-1.68 (m, 1H, NCH_2CH_2), 1.47 (s, 9H, NBoc).

(*R*)-*N*-(7-(4-氨基-1-(哌啶-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-3-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-4-三氟甲基苯甲酰胺(Ⅵ-9)的合成

以化合物Ⅴ-9 (550 mg, 0.88 mmol) 为原料，操作过程同化合物Ⅵ-1 的合成过程，得淡黄色固体 420 mg，产率 90.91%。

(*R*)-*N*-(7-(1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氨基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-3-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-4-三氟甲基苯甲酰胺(Ⅰ-9)的合成

以化合物Ⅵ-9(500 mg, 0.95 mmol)和丙烯酰氯(103 mg, 1.14 mmol)为原料，操作过程同化合物Ⅰ-1，得白色固体 289 mg，产率 52.4%，m.p.148.5-150℃。^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.43-8.23 (m, 2H, ArH, NH), 8.05 (d, J = 7.62 Hz, 2H, ArH), 7.92-7.81 (m, 1H, ArH), 7.76 (d, J = 7.44 Hz, 2H, ArH), 7.20-7.04 (m, 1H, ArH), 6.70-6.48 (m, 1H, $CH=CH_2$), 6.35-6.19 (m, 1H, $CH=CH_2$), 6.11 (s, 2H, OCH_2O), 5.96 (s, 1H, NH_2), 5.75-5.59 (m, 1H, $CH=CH_2$), 4.98-4.75 (m, 1.5H, NCH_2CH), 4.67-4.48 (m, 0.5H, NCH_2CH), 4.30-4.13 (m, 0.5H, NCH_2CH), 4.09-3.92 (m, 0.5H, NCH_2CH), 3.88-3.67 (m, 0.5H, NCH_2CH_2), 3.45-3.28 (m, 0.5H, NCH_2CH_2), 3.26-3.09 (m, 0.5H, NCH_2CH_2), 2.96-2.80 (m, 0.5H, NCH_2CH_2), 2.50-2.31 (m, 1H, NCH_2CHCH_2), 2.29-2.18 (m, 2H, NCH_2CHCH_2, NH_2), 2.07-1.89 (m, 1H, NCH_2CH_2), 1.81-1.60 (m, 1H, NCH_2CH_2)；^{13}C-NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 164.55, 163.98, 158.03, 155.89, 155.66, 153.71, 145.90, 140.95, 138.29, 137.78, 128.73, 128.32, 127.29, 125.69, 125.40, 122.11, 120.95, 118.82, 111.82, 101.72, 98.64, 52.91(0.5C), 52.19(0.5C), 49.19(0.5C), 48.70(0.5C), 45.65(0.5C), 45.10(0.5C), 30.38(0.5C), 29.57(0.5C), 26.78(0.5C), 24.81(0.5C)；HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$. Calcd for $C_{28}H_{25}F_3N_7O_4$: 580.1920; Found: 580.1918。

实施例 10

(*R*)-*N*-(7-(1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氨基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-3-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-4-甲氧基苯甲酰胺(Ⅰ-10)的合成

N-(7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-4-甲氧基苯甲酰胺(Ⅳ-10)的合成

以化合物Ⅺ(1.50 g, 5.70 mmol)和 4-甲氧基苯甲酰氯(1.46 g, 8.55 mmol)为原料，操作过程同化合物Ⅳ-1，得白色固体 1.92 g，产率 84.1%，m.p.176-178℃。^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):

7.93-7.81 (m, 3H, ArH), 7.78 (br, 1H, NH), 7.28 (d, *J* = 8.31 Hz, 1H, ArH), 6.97 (d, *J* = 8.58 Hz, 2H, ArH), 6.06 (s, 2H, OCH_2O), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 1.36 (s, 12H, $4CH_3$)。

(*R*)-3-(4-氨基-3-(7-(4-甲氧基苯甲酰胺基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(Ⅴ-10)的合成

以化合物Ⅲ-1 (1.20 g, 2.70 mmol)和Ⅳ-10(1.29 g, 3.24 mmol)为原料，操作过程同化合物Ⅴ-1，得淡黄色固体 1.49 g，产率 93.7%，m.p.104-106℃。^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.38 (s, 1H, ArH), 8.01 (d, *J* = 8.70 Hz, 1H, ArH), 7.90 (d, *J* = 8.85 Hz, 2H, ArH), 7.87 (br, 1H, NH), 7.15 (d, *J* = 8.70 Hz, 1H, ArH), 7.02 (d, *J* = 8.82 Hz, 2H, ArH), 6.14 (s, 2H, OCH_2O), 5.75 (s, 2H, NH_2), 4.94-4.80 (m, 1H, $CHCH_2NBoc$), 4.44-4.25 (m, 1H, $CHCH_2NBoc$), 4.23-4.06 (m, 1H, $CHCH_2NBoc$), 3.91 (s, 3H, OCH_3), 3.56-3.36 (m, 1H, NCH_2CH_2), 2.93-2.78 (m, 1H, NCH_2CH_2), 2.34-2.17 (m, 2H, NCH_2CHCH_2), 1.98-1.83 (m, 2H, NCH_2CH_2), 1.47 (s, 9H, NBoc)。

(*R*)-*N*-(7-(4-氨基-1-(哌啶-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-3-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-4-甲氧基苯甲酰胺(Ⅵ-10)的合成

以化合物Ⅴ-10(1.27 g, 2.17 mmol)为原料, 操作过程同化合物Ⅵ-1, 得淡黄色固体 1.04 g, 产率 98.01%。

(*R*)-*N*-(7-(1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氨基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-3-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-4-甲氧基苯甲酰胺(Ⅰ-10)的合成

以化合物Ⅵ-10(100 mg, 0.21 mmol)和丙烯酰氯(19 mg, 0.22 mmol)为原料，操作过程同化合物Ⅰ-1，得白色固体 89 mg，产率 80.1%，m.p.216-218℃。^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.35 (s, 1H, ArH), 8.02-7.93 (m, 2H, ArH, NH), 7.90 (d, *J* = 7.68 Hz, 2H, ArH), 7.12 (d, *J* = 8.16 Hz, 1H, ArH), 7.00 (d, *J* = 7.74 Hz, 2H, ArH), 6.71-6.51 (m, 1H, $CH=CH_2$), 6.38-6.22 (m, 1H, $CH=CH_2$), 6.12 (s, 2H, OCH_2O), 5.90 (s, 1H, NH_2), 5.77-5.61 (m, 1H, $CH=CH_2$), 4.96-4.80 (m, 1.5H, NCH_2CH), 4.71-4.53 (m, 0.5H, NCH_2CH), 4.29-4.16 (m, 0.5H, NCH_2CH), 4.08-3.98 (m, 0.5H, NCH_2CH), 3.90 (s, 3H, OCH_3), 3.82-3.69 (m, 0.5H, NCH_2CH_2), 3.51-3.32 (m, 0.5H, NCH_2CH_2), 3.29-3.10 (m, 0.5H, NCH_2CH_2), 2.97-2.75 (m, 0.5H, NCH_2CH_2), 2.51-2.35 (m, 1H, NCH_2CHCH_2), 2.35-2.14 (m, 2H, NCH_2CHCH_2, NH_2), 2.09-1.89 (m, 1H, NCH_2CH_2), 1.83-1.64 (m, 1H, NCH_2CH_2)；HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$. Calcd for $C_{28}H_{28}N_7O_5$: 542.2152; Found: 542.2156。

实施例 11

(*R*)-*N*-(7-(1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氨基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-3-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-4-叔丁基苯甲酰胺(Ⅰ-11)的合成

4-叔丁基-*N*-(7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)苯甲酰胺(Ⅳ-11)的合成

以化合物Ⅺ(1.00 g, 3.80 mmol)和 4-叔丁基苯甲酸(1.02 g, 5.70 mmol)为原料，操作过程同化合物Ⅳ-2，得白色固体 982 mg，产率 61.0%，m.p.170-172 ℃。^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.91 (d, *J* = 8.52 Hz, 1H, ArH), 7.86 (s, 1H, NHCO), 7.82 (d, *J* = 8.46 Hz, 2H, ArH), 7.51 (d, *J* =

8.46 Hz, 2H, ArH), 7.28 (d, *J* = 8.52 Hz, 1H, ArH), 6.07 (s, 2H, OCH_2O), 1.36 (s, 12H, $4CH_3$), 1.35 (s, 9H, $C(CH_3)_3$)。

(*R*)-3-(4-氨基-3-(7-(4-叔丁基苯甲酰胺基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(Ⅴ-11)的合成

以化合物Ⅲ-1(0.75 g, 1.69 mmol)和Ⅳ-11(0.86 g, 2.03 mmol)为原料，操作过程同化合物Ⅴ-1，得淡黄色固体 969 mg，产率 93.5%，m.p.140-142 ℃。^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.39 (s, 1H, ArH), 8.07-7.99 (m, 2H, ArH, NH), 7.89 (d, *J* = 8.34 Hz, 2H, ArH), 7.56 (d, *J* = 8.31 Hz, 2H, ArH), 7.16 (d, *J* = 8.67 Hz, 1H, ArH), 6.16 (s, 2H, OCH_2O), 5.93 (s, 1H, NH_2), 4.96-4.82 (m, 1H, $CHCH_2NBoc$), 4.49-4.10 (m, 2H, $CHCH_2NBoc$), 3.62-3.32 (m, 1H, NCH_2CH_2), 2.97-2.79 (m, 1H, NCH_2CH_2), 2.27-2.14 (m, 3H, NCH_2CHCH_2, NH_2), 1.99-1.87 (m, 1H, NCH_2CH_2), 1.80-1.68 (m, 1H, NCH_2CH_2), 1.48 (s, 9H, $3CH_3$), 1.40 (s, 9H, $3CH_3$)。

(*R*)-*N*-(7-(4-氨基-1-(哌啶-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-3-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-4-叔丁基苯甲酰胺(Ⅵ-11)的合成

以化合物Ⅴ-11(900 mg, 1.47 mmol)为原料，操作过程同化合物Ⅵ-1，得淡黄色固体 697 mg，产率 92.5%，不经进一步纯化，直接投下一步。

(*R*)-*N*-(7-(1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氨基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-3-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-4-叔丁基苯甲酰胺(Ⅰ-11)的合成

以化合物Ⅵ-11(600 mg, 1.17 mmol)和丙烯酰氯(111 mg, 1.23 mmol)为原料，操作过程同化合物Ⅰ-1，得白色固体 242 mg，产率 36.5%，m.p.136-138 ℃。^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.32 (d, *J* = 11.08 Hz, 1H, ArH), 8.12 (s, 1H, NH), 7.98-7.89 (m, 1H, ArH), 7.86 (d, *J* = 6.92 Hz, 2H, ArH), 7.52 (d, *J* = 7.12 Hz, 2H, ArH), 7.10 (d, *J* = 6.04 Hz, 1H, ArH), 6.68-6.51 (m, 1H, $CH=CH_2$), 6.36-6.21 (m, 1H, $CH=CH_2$), 6.17-6.01 (m, 3H, NH_2, OCH_2O), 5.76-5.60 (m, 1H, $CH=CH_2$), 4.95-4.78 (m, 1.5H, NCH_2CH), 4.67-4.50 (m, 0.5H, NCH_2CH), 4.29-4.14 (m, 0.5H, NCH_2CH), 4.09-3.95 (m, 0.5H, NCH_2CH), 3.84-3.69 (m, 0.5H, NCH_2CH_2), 3.41-3.27 (m, 0.5H, NCH_2CH_2), 3.24-3.10 (m, 0.5H, NCH_2CH_2), 2.92-2.78 (m, 0.5H, NCH_2CH_2), 2.65 (s, 1H, NH_2), 2.48-2.31 (m, 1H, NCH_2CHCH_2), 2.30-2.16 (m, 1H, NCH_2CHCH_2), 2.04-1.89 (m, 1H, NCH_2CH_2), 1.79-1.61 (m, 1H, NCH_2CH_2), 1.35 (s, 9H, $3CH_3$)；HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$. Calcd for $C_{31}H_{34}N_7O_4$: 568.2672; Found: 568.2674。

实施例 12

(*R*)-*N*-(7-(1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氨基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-3-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-3,4-二甲氧基苯甲酰胺(Ⅰ-12)的合成

3,4-二甲氧基-*N*-(7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)苯甲酰胺(Ⅳ-12)的合成

以化合物Ⅺ(1.00 g, 3.80 mmol)和 3,4-二甲氧基苯甲酰氯(1.14 g, 5.70 mmol)为原料，操作过程同化合物Ⅳ-1，得白色固体 926 mg，产率 57.2%，m.p.166-168℃。^{1}H-NMR(300 MHz, $CDCl_3$)

δ(ppm): 7.90-7.82(m, 2H, ArH, NHCO), 7.51(s, 1H, ArH), 7.41(d, *J*=8.31 Hz, 1H, ArH), 7.28(d, *J*=8.04 Hz, 1H, ArH), 6.91(d, *J*=8.34 Hz, 1H, ArH), 6.07(s, 2H, OCH_2O), 3.95(s, 3H, OCH_3), 3.95(s, 3H, OCH_3), 1.36(s, 12H, $4CH_3$)。

(*R*)-3-(4-氨基-3-(7-(3,4-二甲氧基苯甲酰胺基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(Ⅴ-12)的合成

以化合物Ⅲ-1(0.70 g, 1.58 mmol)和Ⅳ-12 (0.81 g, 1.89 mmol)为原料，操作过程同化合物Ⅴ-1，得淡黄色固体 731 mg，产率 75.1%，m.p.120-122 ℃。^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.37(s, 1H, ArH), 8.00(d, *J*=8.94 Hz, 1H, ArH), 7.88(s, 1H, ArH), 7.54(s, 1H, NH), 7.44(d, *J* = 8.37 Hz, 1H, ArH), 7.15(d, *J* = 8.91 Hz, 1H, ArH), 6.94 (d, *J* = 8.01 Hz, 1H, ArH), 6.13(s, 2H, OCH_2O), 5.78(s, 2H, NH_2), 4.92-4.78 (m, 1H, $CHC\underline{H}_2NBoc$), 4.38-4.24(m, 1H, $C\underline{H}CH_2NBoc$), 4.20-4.08 (m, 1H, $CHC\underline{H}_2NBoc$), 3.98 (s, 3H, $OC\underline{H}_3$), 3.97(s, 3H, $OC\underline{H}_3$), 3.52-3.37 (m, 1H, $NC\underline{H}_2CH_2$), 2.91-2.77 (m, 1H, $NC\underline{H}_2CH_2$), 2.33-2.24(m, 1H, $NCH_2CHC\underline{H}_2$), 2.23-2.14 (m, 1H, $NCH_2CHC\underline{H}_2$), 1.96-1.84 (m, 1H, $NCH_2C\underline{H}_2$), 1.77-1.65(m, 1H, $NCH_2C\underline{H}_2$), 1.45 (s, 9H, NBoc).

(*R*)-*N*-(7-(4-氨基-1-(哌啶-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-3-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-3,4-二甲氧基苯甲酰胺 (Ⅵ-12) 的合成

以化合物Ⅴ-12(700 mg, 1.13 mmol)为原料，操作过程同化合物Ⅵ-1，得淡黄色固体 587 mg，不经进一步纯化，直接投下一步。

(*R*)-*N*-(7-(1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氨基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-3-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-3,4-二甲氧基苯甲酰胺(Ⅰ-12)的合成

以化合物Ⅵ-12 (537 mg, 1.04 mmol)和丙烯酰氯(99 mg, 1.09 mmol)为原料，操作过程同化合物Ⅰ-1，得白色固体 309 mg，产率 52.1%，m.p.164-165℃。^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.41-8.25(m, 1H, ArH), 8.05(s, 1H, NH), 7.94-7.87(m, 1H, ArH), 7.56-7.51(m, 1H, ArH), 7.49-7.44(m, 1H, ArH), 7.11(d, *J* = 8.64 Hz, 1H, ArH), 6.93(d, *J* =8.40 Hz, 1H, ArH), 6.68-6.52(m, 1H, $CH=CH_2$), 6.36-6.23(m, 1H, $CH=CH_2$), 6.12(s, 2H, OCH_2O), 5.95(br, 1H, NH_2), 5.78-5.60 (m, 1H, $CH=CH_2$), 4.94-4.83(m, 1.5H, $NC\underline{H}_2C\underline{H}$), 4.66-4.55(m, 0.5H, $NCH_2C\underline{H}$), 4.26-4.17 (m, 0.5H, $NC\underline{H}_2CH$), 4.09-4.00 (m, 0.5H, $NC\underline{H}_2CH$), 3.96(s, 3H, OCH_3), 3.96(s, 3H, OCH_3), 3.83-3.73(m, 0.5H, $NC\underline{H}_2CH_2$), 3.41-3.31(m, 0.5H, $NC\underline{H}_2CH_2$), 3.24-3.13(m, 0.5H, $NC\underline{H}_2CH_2$), 2.94-2.81(m, 0.5H, $NC\underline{H}_2CH_2$), 2.45-2.34(m, 1H, $NCH_2CHC\underline{H}_2$), 2.29-2.23(m, 2H, $NCH_2CHC\underline{H}_2$, NH_2), 2.02-1.94 (m, 1H, $NCH_2C\underline{H}_2$), 1.79-1.64 (m, 1H, $NCH_2C\underline{H}_2$)；HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$. Calcd for $C_{29}H_{30}N_7O_6$: 572.2258; Found: 572.2252。

实施例 13

(*R*)-*N*-(7-(1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氨基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-3-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-4-(二甲基氨基)苯甲酰胺(Ⅰ-13)的合成

4-(二甲氨基)-*N*-(7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)苯甲酰胺(Ⅳ-13)的合成

以化合物XI(1.00 g, 3.80 mmol)和4-二甲氨基苯甲酰氯(1.05 g, 5.70 mmol)为原料，操作过程同化合物Ⅳ-1，得白色固体950 mg，产率60.9%，不经进一步纯化，直接投下一步。

(*R*)-3-(4-氨基-3-(7-(4-(二甲氨基)苯甲酰胺基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(Ⅴ-13)的合成

以化合物Ⅲ-1 (0.60 g, 1.35 mmol)和Ⅳ-13 (0.67 g, 1.62 mmol)为原料，操作过程同化合物Ⅴ-1，得淡黄色固体678 mg，产率83.5%，m.p.138-140℃。^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.36 (s, 1H, ArH), 8.04 (d, J = 9.03 Hz, 1H, ArH), 7.89-7.76 (m, 3H, ArH, NH), 7.12 (d, J = 7.98 Hz, 1H, ArH), 6.73 (d, J = 8.61 Hz, 2H, ArH), 6.12 (s, 2H, OCH_2O), 5.75 (s, 2H, NH_2), 4.90-4.79 (m, 1H, $CHCH_2NBoc$), 4.40-4.26 (m, 1H, $CHCH_2NBoc$), 4.22-4.06 (m, 1H, $CHCH_2NBoc$), 3.54-3.35 (m, 1H, NCH_2CH_2), 3.07 (s, 6H, $N(CH_3)_2$), 2.90-2.74 (m, 1H, NCH_2CH_2), 2.34-2.15 (m, 2H, NCH_2CHCH_2), 1.99-1.82 (m, 2H, NCH_2CH_2), 1.45 (s, 9H, NBoc)。

(*R*)-*N*-(7-(4-氨基-1-(哌啶-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-3-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-4-(二甲氨基)苯甲酰胺(Ⅵ-13)的合成

以化合物Ⅴ-13 (850 mg, 1.42 mmol)为原料，操作过程同化合物Ⅵ-1，得淡黄色固体588 mg，产率83.0%，不经进一步纯化，直接投下一步。

(*R*)-*N*-(7-(1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氨基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-3-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-4-(二甲基氨基)苯甲酰胺(Ⅰ-13)的合成

以化合物Ⅵ-13(540 mg, 1.08 mmol)和丙烯酰氯(103 mg, 1.13 mmol)为原料，操作过程同目标化合物Ⅰ-1的合成，得白色固体342 mg，产率57.2%，m.p.160-162 ℃。^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.33 (s, 1H, ArH), 8.04-7.88 (m, 2H, ArH, NH), 7.81 (d, J = 6.66 Hz, 2H, ArH), 7.09 (d, J = 8.07 Hz, 1H, ArH), 6.71 (d, J = 6.96 Hz, 2H, ArH), 6.65-6.52 (m, 1H, $CH=CH_2$), 6.36-6.21 (m, 1H,$CH=CH_2$), 6.17-5.99 (m, 3H, NH_2, OCH_2O), 5.76-5.59 (m, 1H, $CH=CH_2$), 4.96-4.79 (m, 1.5H, NCH_2CH), 4.69-4.57 (m, 0.5H, NCH_2CH), 4.28-4.15 (m, 0.5H, NCH_2CH), 4.08-3.96 (m, 0.5H, NCH_2CH), 3.85-3.70 (m, 0.5H, NCH_2CH_2), 3.43-3.28 (m, 0.5H, NCH_2CH_2), 3.24-3.14 (m, 0.5H, NCH_2CH_2), 3.06 (s, 6H, $2CH_3$), 2.89-2.72 (m, 1.5H, NCH_2CH_2, NH_2), 2.47-2.31 (m, 1H, NCH_2CHCH_2), 2.30-2.16 (m, 1H, NCH_2CHCH_2), 2.04-1.89 (m, 1H, NCH_2CH_2), 1.80-1.61 (m, 1H, NCH_2CH_2); HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$. Calcd for $C_{29}H_{31}N_8O_4$: 555.2468; Found: 555.2466。

实施例 14

N-(7-(1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氨基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-3-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-4-(二甲基氨基)苯甲酰胺(Ⅰ-14)的合成

3-(4-氨基-3-碘-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(Ⅲ-2)的合成

以化合物Ⅶ-1 (3.00 g, 11.49 mmol) 和1-叔丁氧羰基-3-羟基哌啶(Ⅷ-2)(4.63 g, 22.99 mmol)为原料，操作过程同化合物Ⅲ-1，得3.91 g白色固体，产率76.5%，m.p.176-178 ℃。^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.31 (s, 1H, ArH), 6.17 (s, 2H, NH_2), 4.82-4.68 (m, 1H, $CHCH_2N$), 4.22-4.05 (m, 1H, $CHCH_2N$), 3.79-3.67 (m, 1H, $CHCH_2N$), 3.22-3.02 (m, 1H, $CHCH_2CH_2CH_2N$),

2.91-2.74 (m, 1H, $CHCH_2CH_2C\underline{H}_2N$), 2.19-2.08 (m, 2H, $CHC\underline{H}_2CH_2CH_2N$), 1.95-1.81 (m, 2H, $CHCH_2C\underline{H}_2CH_2N$), 1.45 (s, 9H, NBoc)。

3-(4-氨基-3-(7-(4-(二甲氨基)苯甲酰胺基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(Ⅴ-14)的合成

以化合物Ⅲ-2(0.95 g, 2.14 mmol)和Ⅳ-13(1.05 g, 2.57 mmol)为原料，操作过程同化合物Ⅴ-1，得淡黄色固体 890 mg，产率 69.5%，m.p.140-142 ℃。^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.38 (s, 1H, ArH), 8.04 (d, J = 8.73 Hz, 1H, ArH), 7.89 (s, 1H, NHCO), 7.85 (d, J = 8.88 Hz, 2H, ArH), 7.15 (d, J = 8.70 Hz, 1H, ArH), 6.75 (d, J = 8.94 Hz, 2H, ArH), 6.15 (s, 2H, OCH_2O), 5.94 (s, 2H, NH_2), 4.94-4.81 (m, 1H, $NC\underline{H}_2CH$), 4.33-4.12 (m, 2H, $NC\underline{H}_2C\underline{H}$), 3.59-3.37 (m, 1H, $NC\underline{H}_2CH_2$), 3.10 (s, 6H, $N(CH_3)_2$), 2.93-2.81 (m, 1H, $NC\underline{H}_2CH_2$), 2.27-2.19 (m, 2H, $NCH_2CHC\underline{H}_2$), 1.98-1.87 (m, 1H, $NCH_2C\underline{H}_2$), 1.78-1.66 (m, 1H, $NCH_2C\underline{H}_2$), 1.48 (s, 9H, NBoc)。

N-(7-(4-氨基-1-(哌啶-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-3-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-4-(二甲氨基)苯甲酰胺(Ⅵ-14)的合成

以化合物Ⅴ-14(850 mg, 1.42 mmol)为原料，操作过程同化合物Ⅵ-1，得淡黄色固体 436 mg，产率 61.6%，不经进一步纯化，直接投下一步。

N-(7-(1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氨基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-3-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-4-(二甲基氨基)苯甲酰胺(Ⅰ-14)的合成

以化合物Ⅵ-14(420 mg, 0.84 mmol)和丙烯酰氯(80 mg, 0.88 mmol)为原料，操作过程同化合物Ⅰ-1，得白色固体 213 mg，产率 45.7%，m.p.160-162 ℃。^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.33 (s, 1H, ArH), 8.03 (d, J = 8.97 Hz, 1H, ArH), 7.86-7.76 (m, 3H, ArH, NH), 7.11 (d, J = 8.82 Hz, 1H, ArH), 6.71 (d, J = 7.32 Hz, 2H, ArH), 6.67-6.52 (m, 1H, $CH{=}CH_2$), 6.36-6.22 (m, 1H, $CH{=}CH_2$), 6.11 (s, 2H, OCH_2O), 5.97 (br, 1H, NH_2), 5.77-5.63 (m, 1H, $CH{=}CH_2$), 4.97-4.80 (m, 1.5H, $NC\underline{H}_2C\underline{H}$), 4.72-4.58 (m, 0.5H, $NCH_2C\underline{H}$), 4.30-4.17 (m, 0.5H, $NC\underline{H}_2CH$), 4.11-3.99 (m, 0.5H, $NC\underline{H}_2CH$), 3.85-3.65 (m, 0.5H, $NC\underline{H}_2CH_2$), 3.48-3.34 (m, 0.5H, $NC\underline{H}_2CH_2$), 3.26-3.13 (m, 0.5H, $NC\underline{H}_2CH_2$), 3.06 (s, 6H, $N(CH_3)_2$), 2.93-2.70 (m, 1.5H, $NC\underline{H}_2CH_2$, NH_2), 2.46-2.32 (m, 1H, $NCH_2CHC\underline{H}_2$), 2.31-2.19 (m, 1H, $NCH_2CHC\underline{H}_2$), 2.06-1.92 (m, 1H, $NCH_2C\underline{H}_2$), 1.83-1.65 (m, 1H, $NCH_2C\underline{H}_2$)；HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$. Calcd for $C_{29}H_{31}N_8O_4$: 555.2468; Found: 555.2470。

实施例 15

(*R*)-*N*-(7-(1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氨基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-3-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-4-(二乙基氨基)苯甲酰胺(Ⅰ-15)的合成

4-(二乙氨基)-*N*-(7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)苯甲酰胺(Ⅳ-15)的合成

以化合物Ⅺ(1.00 g, 3.80 mmol)和 4-二乙氨基苯甲酸(1.10 g, 5.70 mmol)为原料，操作过程同化合物Ⅳ-2，得棕色油状物 2.04 g，不经进一步纯化，直接投下一步。

(*R*)-3-(4-氨基-3-(7-(4-(二乙氨基)苯甲酰胺基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]

嘧啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(Ⅴ-15)的合成

以化合物Ⅲ-1(0.80 g, 1.80 mmol)和Ⅳ-15 (0.95 g, 2.16 mmol)为原料，操作过程同化合物Ⅴ-1，得淡黄色固体 657 mg，产率 58.0%，m.p.116-118 ℃。^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.35 (s, 1H, ArH), 8.06 (d, J = 8.25 Hz, 1H, ArH), 7.83-7.76 (m, 3H, ArH, NH), 7.12 (d, J = 8.52 Hz, 1H, ArH), 6.69 (d, J = 8.43 Hz, 2H, ArH), 6.12 (s, 2H, OCH_2O), 6.03 (s, 2H, NH_2), 4.89-4.78 (m, 1H, $CHCH_2NBoc$), 4.37-4.26 (m, 1H, $CHCH_2NBoc$), 4.17-4.10 (m, 1H, $CHCH_2NBoc$), 3.47-3.39 (m, 5H, NCH_2CH_2, $N(CH_2CH_3)_2$), 2.87-2.80 (m, 1H, NCH_2CH_2), 2.25-2.15 (m, 2H, NCH_2CHCH_2), 1.91-1.84 (m, 1H, NCH_2CH_2), 1.72-1.66 (m, 1H, NCH_2CH_2), 1.45 (s, 9H, NBoc), 1.24-1.19 (m, 6H, $N(CH_2CH_3)_2$)。

(*R*)-*N*-(7-(4-氨基-1-(哌啶-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-3-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-4-(二乙氨基)苯甲酰胺(Ⅵ-15)的合成

以化合物Ⅴ-15(657 mg, 1.05 mmol)为原料，操作过程同化合物Ⅵ-1，得淡黄色固体 328 mg，产率 59.4%，不经进一步纯化，直接投下一步。

(*R*)-*N*-(7-(1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氨基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-3-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-4-(二乙基氨基)苯甲酰胺(Ⅰ-15)的合成

以化合物Ⅵ-15(300 mg, 0.57 mmol)和丙烯酰氯(54 mg, 0.60 mmol)为原料，操作过程同化合物Ⅰ-1，得白色固体 209 mg，产率 63.2%，m.p.158-160℃。^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.34(s, 1H, ArH), 8.06-7.95(m, 1H, ArH), 7.92-7.85(m, 1H, ArH), 7.85-7.73(m, 2H, ArH, NH), 7.18-7.03(m, 1H, ArH), 6.77-6.51(m, 3H, ArH, $CH=CH_2$), 6.39-6.22(m, 1H, $CH=CH_2$), 6.11(s, 2H, OCH_2O), 6.00(s, 1H, NH_2), 5.79-5.61(m, 1H, $CH=CH_2$), 4.98-4.79(m, 1.5H, NCH_2CH), 4.72-4.55(m, 0.5H, NCH_2CH), 4.31-4.16(m, 0.5H, NCH_2CH), 4.12-3.96(m, 0.5H, NCH_2CH), 3.87-3.71(m, 0.5H, NCH_2CH_2), 3.53-3.30(m, 4H, $N(CH_2CH_3)_2$), 3.28-3.12(m, 0.5H, NCH_2CH_2), 2.94-2.77 (m, 0.5H, NCH_2CH_2), 2.46-2.20 (m, 3.5H, NCH_2CH_2, NCH_2CHCH_2, NH_2), 2.08-1.91 (m, 1H, NCH_2CH_2), 1.84-1.63(m, 1H, NCH_2CH_2), 1.31-1.15(m, 6H, $N(CH_2CH_3)_2$)；HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$. Calcd for $C_{31}H_{35}N_8O_4$: 583.2781; Found: 583.2777。

实施例 16

(*R*)-*N*-(7-(1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氨基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-3-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-3-氯苯并[*b*]噻吩-2-甲酰胺(Ⅰ-16)的合成

3-氯-*N*-(7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)苯并[*b*]噻吩-2-甲酰胺(Ⅳ-16)的合成

以化合物Ⅺ（800 mg, 3.04 mmol）和 3-氯苯并[*b*]噻吩-2-羧酸(1.00 g, 4.70 mmol）为原料，操作过程同化合物Ⅳ-2，得黄色固体 1.02 g，产率 73.4%，不经进一步纯化，直接投下一步。

(*R*)-3-(4-氨基-3-(7-(3-氯苯并[*b*]噻吩-2-甲酰胺基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (Ⅴ-16) 的合成

以化合物Ⅲ-1(0.80 g, 1.80 mmol)和Ⅳ-16 (0.99 g, 2.16 mmol)为原料，操作过程同化合物

Ⅴ-1，得淡黄色固体 998 mg，产率 85.3%，m.p.218-220 ℃。^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.13 (s, 1H, NH), 8.36 (s, 1H, ArH), 8.08 (d, J = 8.85 Hz, 1H, ArH), 7.97-7.85 (m, 2H, ArH), 7.58-7.50 (m, 2H, ArH), 7.16 (d, J = 8.73 Hz, 1H, ArH), 6.19 (s, 2H, OCH_2O), 5.94 (s, 2H, NH_2), 4.94-4.76 (m, 1H, $CHCH_2NBoc$), 4.42-4.24 (m, 1H, $CHCH_2NBoc$), 4.22-4.07 (m, 1H, $CHCH_2NBoc$), 3.56-3.31 (m, 1H, NCH_2CH_2), 2.93-2.74 (m, 1H, NCH_2CH_2), 2.51-2.35 (m, 1H, NCH_2CHCH_2), 2.24-2.12 (m, 1H, NCH_2CHCH_2), 1.96-1.80 (m, 1H, NCH_2CH_2), 1.78-1.64 (m, 1H, NCH_2CH_2), 1.45 (s, 9H, $3CH_3$)。

(*R*)-*N*-(7-(4-氨基-1-(哌啶-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-3-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-3-氯苯并[*b*]噻吩-2-甲酰胺(Ⅵ-16)的合成

以化合物Ⅴ-16(1.77 g, 1.47 mmol)为原料，操作过程同化合物Ⅵ-1，得淡黄色固体 797 mg，不经进一步纯化，直接投下一步。

(*R*)-*N*-(7-(1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氨基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-3-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-3-氯苯并[*b*]噻吩-2-甲酰胺(Ⅰ-16)的合成

以化合物Ⅵ-16(500 mg, 0.91 mmol)和丙烯酰氯(87 mg, 0.96 mmol)为原料，操作过程同化合物Ⅰ-1，得白色固体 312 mg，产率 56.8%，m.p.172-174 ℃。^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.13 (s, 1H, NH), 8.36 (s, 1H, ArH), 8.08 (d, J = 8.64 Hz, 1H, ArH), 7.97-7.91 (m, 1H, ArH), 7.91-7.85 (m, 1H, ArH), 7.59-7.48 (m, 2H, ArH), 7.15 (d, J = 8.68 Hz, 1H, ArH), 6.67-6.54 (m, 1H, $CH=CH_2$), 6.36-6.24 (m, 1H, $CH=CH_2$), 6.19 (s, 2H, OCH_2O), 5.89 (s, 1H, NH_2), 5.77-5.61 (m, 1H, $CH=CH_2$), 4.96-4.80 (m, 1.5H, NCH_2CH), 4.69-4.59 (m, 0.5H, NCH_2CH), 4.28-4.16 (m, 0.5H, NCH_2CH), 4.09-3.97 (m, 0.5H, NCH_2CH), 3.86-3.73 (m, 0.5H, NCH_2CH_2), 3.47-3.34 (m, 0.5H, NCH_2CH_2), 3.26-3.15 (m, 0.5H, NCH_2CH_2), 2.93-2.80 (m, 0.5H, NCH_2CH_2), 2.50-2.34 (m, 1H, NCH_2CHCH_2), 2.31-2.22 (m, 2H, NCH_2CHCH_2, NH_2), 2.06-1.93 (m, 1H, NCH_2CH_2), 1.81-1.66 (m, 1H, NCH_2CH_2)；^{13}C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 165.71, 158.68, 157.87, 155.78, 155.56, 154.14, 145.15, 138.71, 138.35, 137.56, 136.90, 132.84, 127.96, 127.70, 125.71, 123.42, 123.27, 122.93, 122.22, 119.39, 115.63, 111.52, 102.26, 99.65, 53.75(0.5C), 52.65(0.5C), 49.97(0.5C), 46.02(0.5C), 45.87(0.5C), 42.12(0.5C), 30.31(0.5C), 30.05(0.5C), 25.25(0.5C), 23.99(0.5C)；HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$. Calcd for $C_{29}H_{25}ClN_7O_4S$: 602.1377; Found: 602.1378.

实施例 17

(*R*)-*N*-(7-(1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氨基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-3-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-1-萘甲酰胺(Ⅰ-17)的合成

N-(7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-1-萘甲酰胺(Ⅳ-17)的合成

以化合物Ⅺ(1.00 g, 3.80 mmol)和 1-萘甲酰氯(1.09 g, 5.70 mmol)为原料，操作过程同化合物Ⅳ-1，得红棕色固体 1.47g，产率 93.0%，m.p.174-176 ℃。^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.39 (d, J = 7.65 Hz, 1H, ArH), 7.95 (d, J = 7.92 Hz, 2H, ArH), 7.88 (d, J = 6.99 Hz, 1H, ArH), 7.78

(s, 1H, NHCO), 7.74 (d, *J* = 6.87 Hz, 1H, ArH), 7.60-7.52 (m, 2H, ArH), 7.52-7.42 (m, 1H, ArH), 7.31 (d, *J* = 8.31 Hz, 1H, ArH), 6.01 (s, 2H, OCH_2O), 1.37 (s, 12H, $4CH_3$)。

(*R*)-3-(3-(7-(1-萘甲酰胺基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-4-氨基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(Ⅴ-17)的合成

以化合物Ⅲ-1 (0.80 g, 1.80 mmol)和Ⅳ-17 (0.90 g, 2.16 mmol)为原料，操作过程同化合物Ⅴ-1，得淡黄色固体 751 mg，产率 68.6%，m.p.144-146℃。^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ(ppm): 8.45-8.40(m, 1H, ArH), 8.36(s, 1H, ArH), 8.14-8.07(m, 1H, ArH), 8.00(d, *J*=8.22 Hz, 1H, ArH), 7.95-7.90(m, 1H, ArH), 7.87(s, 1H, NH), 7.83-7.77(m, 1H, ArH), 7.62-7.56(m, 2H, ArH), 7.56-7.52(m, 1H, ArH), 7.18(d, *J* = 8.67 Hz, 1H, ArH), 6.10(s, 2H, OCH_2O), 5.91(s, 2H, NH_2), 4.92-4.78(m, 1H, $CHCH_2NBoc$), 4.39-4.23(m, 1H, $CHCH_2NBoc$), 4.21-4.07(m, 1H, $CHCH_2NBoc$), 3.56-3.32(m, 1H, NCH_2CH_2), 2.92-2.75(m, 1H, NCH_2CH_2), 2.23-2.14(m, 2H, NCH_2CHCH_2), 1.97-1.82(m, 1H, NCH_2CH_2), 1.77-1.63(m, 1H, NCH_2CH_2), 1.45(s, 9H, NBoc)。

(*R*)-*N*-(7-(4-氨基-1-(哌啶-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-3-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-1-萘甲酰胺(Ⅵ-17)的合成

以化合物Ⅴ-17(700 mg, 1.15 mmol)为原料，操作过程同化合物Ⅵ-1，得淡黄色固体 498 mg，产率 85.2%，不经进一步纯化，直接投下一步。

(*R*)-*N*-(7-(1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氨基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-3-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-1-萘甲酰胺(Ⅰ-17)的合成

以化合物Ⅵ-17(441 mg, 0.87 mmol)和丙烯酰氯(83 mg, 0.91 mmol)为原料，操作过程同化合物Ⅰ-1，得白色固体 214 mg，产率 43.8%，m.p.172.0-174℃。^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.42(d, *J*=7.98 Hz, 1H, ArH), 8.35(s, 1H, ArH), 8.09(d, *J*= 7.38 Hz, 1H, ArH), 8.00(d, *J*=8.16 Hz, 1H, ArH), 7.96-7.87(m, 2H, ArH, NH), 7.80 (d, *J*=6.72 Hz, 1H, ArH), 7.68-7.47(m, 3H, ArH), 7.17(d, *J*=8.55 Hz, 1H, ArH), 6.68-6.51 (m, 1H, $CH=CH_2$), 6.34-6.21(m, 1H, $CH=CH_2$), 6.10(s, 2H, OCH_2O), 5.88(s, 1H, NH_2), 5.75-5.61(m, 1H, $CH=CH_2$), 4.98-4.80(m, 1.5H, NCH_2CH), 4.67-4.54(m, 0.5H, NCH_2CH), 4.28-4.14(m, 0.5H, NCH_2CH), 4.07-3.94(m, 0.5H, NCH_2CH), 3.84-3.68(m, 0.5H, NCH_2CH_2), 3.42-3.29(m, 0.5H, NCH_2CH_2), 3.24-3.09(m, 0.5H, NCH_2CH_2), 2.94-2.78(m, 0.5H, NCH_2CH_2), 2.47-2.33(m, 1H, NCH_2CHCH_2), 2.30-2.19(m, 1H, NCH_2CHCH_2), 2.06(s, 1H, NH_2), 2.02-1.92(m, 1H, NCH_2CH_2), 1.82-1.64(m, 1H, NCH_2CH_2)；HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$. Calcd for $C_{31}H_{28}N_7O_4$: 562.2203; Found: 562.2199。

实施例 18

(*R*)-*N*-(7-(1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氨基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-3-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-2-萘甲酰胺 (Ⅰ-18) 的合成

N-(7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-2-萘甲酰胺(Ⅳ-18)的合成

以化合物XI(1.00 g, 3.80 mmol)和 2-萘甲酰氯(1.09 g, 5.70 mmol)为原料，操作过程同化合物

Ⅳ-1，得白色固体 1.51 g，产率 95.2%，m.p.152-154℃。^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.40(s, 1H, NH), 8.02-7.88(m, 6H, ArH), 7.64-7.55(m, 2H, ArH), 7.31(d, J = 8.58 Hz, 1H, ArH), 6.11(s, 2H, OCH_2O), 1.37(s, 12H, $4CH_3$)。

(*R*)-3-(3-(7-(2-萘甲酰胺基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-4-氨基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (Ⅴ-18) 的合成

以化合物Ⅲ-1(0.75 g, 1.69 mmol)和Ⅳ-18(0.85 g, 2.03 mmol)为原料，操作过程同化合物Ⅴ-1，得淡黄色固体 757 mg，产率 73.8%，m.p.118-120℃。^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.44 (s, 1H, ArH), 8.37 (s, 1H, ArH), 8.12-8.04 (m, 2H, ArH, NH), 8.02-7.89 (m, 4H, ArH), 7.67-7.55 (m, 2H, ArH), 7.17 (d, J = 8.76 Hz, 1H, ArH), 6.16 (s, 2H, OCH_2O), 5.76 (s, 2H, NH_2), 4.94-4.78 (m, 1H, $CHCH_2NBoc$), 4.42-4.24 (m, 1H, $CHCH_2NBoc$), 4.21-4.04 (m, 1H, $CHCH_2NBoc$), 3.57-3.37 (m, 1H, NCH_2CH_2), 2.92-2.75 (m, 1H, NCH_2CH_2), 2.34-2.14 (m, 2H, NCH_2CHCH_2), 1.95-1.82 (m, 1H, NCH_2CH_2), 1.77-1.62 (m, 1H, NCH_2CH_2), 1.45 (s, 9H, NBoc)。

(*R*)-*N*-(7-(4-氨基-1-(哌啶-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-3-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-2-萘甲酰胺(Ⅵ-18)的合成

以化合物Ⅴ-18(700 mg, 1.15 mmol)为原料，操作过程同化合物Ⅵ-1，得淡黄色固体 448 mg，产率 76.6%。

(*R*)-*N*-(7-(1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氨基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-3-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-2-萘甲酰胺(Ⅰ-18)的合成

以化合物Ⅵ-18 (420 mg, 0.83 mmol)和丙烯酰氯(79 mg, 0.87 mmol)为原料，操作过程同化合物Ⅰ-1，得白色固体 247 mg，产率 53.1%，m.p.172.5-174℃。^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.44 (s, 1H, ArH), 8.39-8.30 (m, 1H, ArH), 8.30-8.22 (m, 1H, ArH), 8.05-7.86 (m, 4H, ArH), 7.68-7.53 (m, 2H, ArH), 7.14 (d, J = 8.25 Hz, 1H, ArH), 6.68-6.51 (m, 1H, $CH=CH_2$), 6.37-6.22 (m, 1H, $CH=CH_2$), 6.14 (s, 2H, OCH_2O), 5.97 (br, 1H, NH_2), 5.77-5.61 (m, 1H, $CH=CH_2$), 4.97-4.77 (m, 1.5H, NCH_2CH), 4.68-4.55 (m, 0.5H, NCH_2CH), 4.27-4.15 (m, 0.5H, NCH_2CH), 4.09-3.95 (m, 0.5H, NCH_2CH), 3.86-3.69 (m, 0.5H, NCH_2CH_2), 3.44-3.29 (m, 0.5H, NCH_2CH_2), 3.26-3.09 (m, 0.5H, NCH_2CH_2), 2.93-2.76 (m, 0.5H, NCH_2CH_2), 2.49-2.31 (m, 1H, NCH_2CHCH_2), 2.30-2.11 (m, 2H, NCH_2CHCH_2, NH_2), 2.03-1.91 (m, 1H, NCH_2CH_2), 1.79-1.62 (m, 1H, NCH_2CH_2)；HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$. Calcd for $C_{31}H_{28}N_7O_4$: 562.2203; Found: 562.2205。

实施例 19

(*R*)-*N*-(7-(1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氨基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-3-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-4-甲基-1-萘甲酰胺(Ⅰ-19)的合成

4-甲基-*N*-(7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-1-萘甲酰胺(Ⅳ-19)的合成

以化合物Ⅺ(1.00 g, 3.80 mmol)和 4-甲基-1-萘甲酸(1.06 g, 5.70 mmol)为原料，操作过程同化合物Ⅳ-2，得淡黄色固体 1.52 g，产率 92.7%，m.p.142-144 ℃。^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ

(ppm): 8.48-8.39 (m, 1H, ArH), 8.09-8.01 (m, 1H, ArH), 8.00-7.92 (m, 1H, ArH), 7.71 (s, 1H, NHCO), 7.65 (d, *J* = 6.87 Hz, 1H, ArH), 7.61-7.53 (m, 2H, ArH), 7.38-7.27 (m, 2H, ArH), 6.02 (s, 2H, OCH_2O), 2.74 (s, 3H, CH_3), 1.37 (s, 12H, $4CH_3$)。

(*R*)-3-(4-氨基-3-(7-(4-甲基-1-萘甲酰胺基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(Ⅴ-19)的合成

以化合物Ⅲ-1 (0.73 g, 1.65 mmol)和Ⅳ-19(1.07 g, 2.48 mmol)为原料，操作过程同化合物Ⅴ-1，得淡黄色固体 719 mg，产率 70.0%，m.p.140-142℃。^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.48-8.38 (m, 1H, ArH), 8.29 (s, 1H, ArH), 8.22 (s, 1H, NH), 8.07-7.98 (m, 1H, ArH), 7.97-7.88 (m, 1H, ArH), 7.64 (d, *J* = 7.11 Hz, 1H, ArH), 7.60-7.49 (m, 2H, ArH), 7.28 (d, *J* = 7.35 Hz, 1H, ArH), 7.10 (d, *J* = 8.49 Hz, 1H, ArH), 6.24 (br, 2H, NH_2), 6.03 (s, 2H, OCH_2O), 4.86-4.73 (m, 1H, $CHCH_2NBoc$), 4.41-4.22 (m, 1H, $CHCH_2NBoc$), 4.17-3.99 (m, 1H, $CHCH_2NBoc$), 3.52-3.24 (m, 1H, NCH_2CH_2), 2.82-2.61 (m, 4H, NCH_2CH_2, CH_3), 2.31-2.07 (m, 2H, NCH_2CHCH_2), 1.92-1.76 (m, 1H, NCH_2CH_2), 1.74-1.57 (m, 1H, NCH_2CH_2), 1.44 (s, 9H, NBoc)。

(*R*)-*N*-(7-(4-氨基-1-(哌啶-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-3-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-4-甲基-1-萘甲酰胺(Ⅵ-19)的合成

以化合物Ⅴ-19 (700 mg, 1.13 mmol)为原料，操作过程同化合物Ⅵ-1，得淡黄色固体 548 mg，产率 93.4%，不经进一步纯化，直接投下一步。

(*R*)-*N*-(7-(1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氨基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-3-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-4-甲基-1-萘甲酰胺(Ⅰ-19)的合成

以化合物Ⅵ-19(500 mg, 0.96 mmol)和丙烯酰氯(91 mg, 1.01 mmol)为原料，操作过程同化合物Ⅰ-1，得白色固体 289 mg，产率 53.3%，m.p.178-179℃。^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.44 (s, 1H, ArH), 8.31 (d, *J* = 7.62 Hz, 1H, ArH), 8.21-7.92 (m, 3H, ArH, NH), 7.68 (d, *J* = 6.48 Hz, 1H, ArH), 7.64-7.49 (m, 2H, ArH), 7.33 (d, *J* = 6.09 Hz, 1H, ArH), 7.13 (d, *J* = 7.17 Hz, 1H, ArH), 6.66-6.48 (m, 1H, $CH=CH_2$), 6.31-6.20 (m, 1H, $CH=CH_2$), 6.17-5.98 (m, 3H, OCH_2O, NH_2), 5.75-5.57 (m, 1H, $CH=CH_2$), 4.95-4.76 (m, 1.5H, NCH_2CH), 4.67-4.50 (m, 0.5H, NCH_2CH), 4.29-4.09 (m, 0.5H, NCH_2CH), 4.08-3.89 (m, 0.5H, NCH_2CH), 3.83-3.64 (m, 0.5H, NCH_2CH_2), 3.42-3.26 (m, 0.5H, NCH_2CH_2), 3.22-3.08 (m, 0.5H, NCH_2CH_2), 2.90-2.79 (m, 0.5H, NCH_2CH_2), 2.73 (s, 3H, CH_3), 2.56-2.17 (m, 3H, NCH_2CHCH_2, NH_2), 2.03-1.87 (m, 1H, NCH_2CH_2), 1.78-1.58 (m, 1H, NCH_2CH_2); HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$. Calcd for $C_{32}H_{30}N_7O_4$: 576.2359; Found: 576.2357。

实施例 20

(*R*)-*N*-(7-(1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氨基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-3-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-5,6,7,8-四氢化萘-1-甲酰胺(Ⅰ-20)的合成

N-(7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-5,6,7,8-四氢化萘-1-甲酰胺(Ⅳ-20)的合成

以化合物Ⅺ(1.00 g, 3.80 mmol)和 5,6,7,8-四氢-1-萘甲酸(1.00 g, 5.70 mmol）为原料，操作

过程同化合物Ⅳ-2，得白色固体 1.51 g，产率 94.4%，m.p.168-170℃。^{1}H-NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ(ppm): 7.92(d, *J*=8.37 Hz, 1H, ArH), 7.47(s, 1H, NHCO), 7.33-7.27(m, 2H, ArH), 7.21-7.14(m, 2H, ArH), 6.04(s, 2H, OCH_2O), 3.02-2.77(m, 4H, $C\underline{H}_2CH_2CH_2C\underline{H}_2$), 1.88-1.73(m, 4H, $CH_2C\underline{H}_2C\underline{H}_2CH_2$), 1.36(s, 12H, $4CH_3$)。

(*R*)-3-(4-氨基-3-(7-(5,6,7,8-四氢化萘-1-甲酰胺基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(Ⅴ-20)的合成

以化合物Ⅲ-1(0.75 g, 1.69 mmol)和Ⅳ-20(0.85 g, 2.03 mmol)为原料，操作过程同化合物Ⅴ-1，得淡黄色固体 784 mg，产率 75.9%，m.p.150-152℃。^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.36 (s, 1H, ArH), 8.05 (d, *J* = 8.76 Hz, 1H, ArH), 7.56 (s, 1H, NH), 7.37-7.30 (m, 1H, ArH), 7.25-7.10 (m, 3H, ArH), 6.10 (s, 2H, OCH_2O), 5.80 (s, 2H, NH_2), 4.91-4.78 (m, 1H, $CHC\underline{H}_2NBoc$), 4.41-4.22 (m, 1H, $C\underline{H}CH_2NBoc$), 4.21-4.06 (m, 1H, $CHC\underline{H}_2NBoc$), 3.53-3.33 (m, 1H, $NC\underline{H}_2CH_2$), 3.05-2.91 (m, 2H, CH_2C), 2.90-2.76 (m, 3H, CH_2C, $NC\underline{H}_2CH2$), 2.33-2.15 (m, 2H, $NCH_2CHC\underline{H}_2$), 1.96-1.86 (m, 1H, $NCH_2C\underline{H}_2$), 1.86-1.76 (m, 4H, $CCH_2C\underline{H}_2C\underline{H}_2CH_2C$), 1.74-1.63 (m, 1H, $NCH_2C\underline{H}_2$), 1.45 (s, 9H, NBoc)。

(*R*)-*N*-(7-(4-氨基-1-(哌啶-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-3-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-5,6,7,8-四氢化萘-1-甲酰胺(Ⅵ-20)的合成

以化合物Ⅴ-20(700 mg, 1.14 mmol)为原料，操作过程同化合物Ⅵ-1，得淡黄色固体 472 mg，产率 80.62%。

(*R*)-*N*-(7-(1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氨基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-3-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-5,6,7,8-四氢化萘-1-甲酰胺(Ⅰ-20)的合成

以化合物Ⅵ-20 (420 mg, 0.82 mmol)和丙烯酰氯(78 mg, 0.86 mmol)为原料，操作过程同化合物Ⅰ-1，得白色固体 316 mg，产率 68.1%，m.p.158-160℃。^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ(ppm): 8.33(s, 1H, ArH), 8.11-7.92(m, 1H, ArH), 7.63(s, 1H, NH), 7.38-7.29(m, 1H, ArH), 7.24-7.15(m, 2H, ArH), 7.12(d, *J*=8.40 Hz, 1H, ArH), 6.67-6.50 (m, 1H, $CH=CH_2$), 6.34-6.20(m, 1H, $CH=CH_2$), 6.09(s, 2H, OCH_2O), 5.88(br, 1H, NH_2), 5.75-5.58(m, 1H, $CH=CH_2$), 4.97-4.75(m, 1.5H, $NC\underline{H}_2C\underline{H}$), 4.69-4.52(m, 0.5H, $NCH_2C\underline{H}$), 4.27-4.13(m, 0.5H, $NC\underline{H}_2CH$), 4.10-3.94(m, 0.5H, $NC\underline{H}_2CH$), 3.86-3.67(m, 0.5H, $NC\underline{H}_2CH_2$), 3.45-3.29(m, 0.5H, $NC\underline{H}_2CH_2$), 3.26-3.11(m, 0.5H, $NC\underline{H}_2CH_2$), 3.03-2.90(m, 2H, $C\underline{H}_2CH_2CH_2C\underline{H}_2$), 2.89-2.75(m, 2.5H, $NC\underline{H}_2CH_2$, $C\underline{H}_2CH_2CH_2C\underline{H}_2$), 2.46-2.31(m, 1H, $NCH_2CHC\underline{H}_2$), 2.30-2.20(m, 1H, $NCH_2CHC\underline{H}_2$), 2.10(br, 1H, NH_2), 2.03-1.91(m, 1H, $NCH_2C\underline{H}_2$), 1.86-1.65(m, 5H, $CH_2C\underline{H}_2C\underline{H}_2CH_2$, $NCH_2C\underline{H}_2$)；HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$. Calcd for $C_{31}H_{32}N_7O_4$: 566.2516; Found: 566.2512。

实施例 21

(*R*)-*N*-(7-(7-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氨基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-5-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-1-萘甲酰胺(Ⅰ-21)的合成

(*R*)-3-(4-氨基-5-碘-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(Ⅲ-3)的合成

将 5-碘-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-胺(Ⅶ-2)(1.00 g, 3.85 mmol)、(*S*)-1-叔丁氧羰基-3-羟基哌啶(Ⅷ-1)(1.55 g, 7.69 mmol)、PPh_3 (2.02 g, 7.69 mmol)、无水 THF (100 mL)加入 250 mL 三颈瓶中，氮气保护，冰浴下搅拌 30 分钟，加入 DIAD (1.56 g, 7.69 mmol)，加毕，室温反应 18 小时。建议蒸去 THF，加乙酸乙酯(100 mL)溶解，依次用饱和碳酸钠(30 mL×3)、水(30mL×3) 和饱和氯化钠(30 mL×3)洗涤，无水硫酸钠干燥。抽滤，滤液减压蒸除溶剂，残留物柱层析分离(洗脱剂: DCM:MeOH=150~60:1)，得 1.71 g 白色固体，产率 70.6%，m.p.126-128℃。^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.30 (s, 1H, ArH), 7.16 (s, 1H, ArH), 5.92 (s, 2H, NH_2), 4.82-4.66 (m, 1H, $NC\underline{H}_2CH$), 4.30-4.11 (m, 1H, $NCH_2C\underline{H}$), 4.07-3.94 (m, 1H, $NC\underline{H}_2CH$), 3.35-3.19 (m, 1H, $NC\underline{H}_2CH_2$), 3.10-2.93 (m, 1H, $NC\underline{H}_2CH_2$), 2.24-2.12 (m, 1H, $CHC\underline{H}_2CH_2$), 2.09-1.97 (m, 1H, $CHC\underline{H}_2CH_2$), 1.91-1.79 (m, 1H, $CHCH_2C\underline{H}_2$), 1.78-1.68 (m, 1H, $CHCH_2C\underline{H}_2$), 1.49 (s, 9H, $C(CH_3)_3$)。

(*R*)-3-(5-(7-(1-萘甲酰胺)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-4-氨基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(Ⅴ-21)的合成

以化合物Ⅲ-3(0.48 g, 1.08 mmol)和Ⅳ-17(0.54 g, 1.30 mmol)为原料，操作过程同化合物Ⅴ-1，得淡黄色固体 353 mg，产率 53.7%，m.p.124-126℃。

(*R*)-*N*-(7-(4-氨基-7-(哌啶-3-基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-5-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-1-萘甲酰胺(Ⅵ-21)的合成

以化合物Ⅴ-21(580 mg, 0.96 mmol)为原料，操作过程同化合物Ⅵ-1，得淡黄色固体 340 mg，产率 70.2%，不经进一步纯化，直接投下一步。

(*R*)-*N*-(7-(7-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氨基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-5-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-1-萘甲酰胺(Ⅰ-21)的合成

以化合物Ⅵ-21(337 mg, 0.67 mmol)和丙烯酰氯(65 mg, 0.70 mmol)为原料，操作过程同化合物Ⅰ-1，得白色固体 189 mg，产率 50.7%，m.p.166-167.5℃。^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.43 (d, J = 7.41 Hz, 1H, ArH), 8.31 (s, 1H, ArH), 8.06-7.96 (m, 2H, ArH), 7.94-7.84 (m, 2H, ArH), 7.79 (d, J = 6.51 Hz, 1H, ArH), 7.65-7.46 (m, 3H, ArH, NH), 7.16 (s, 1H, ArH), 7.01 (d, J = 8.49 Hz, 1H, ArH), 6.70-6.54 (m, 1H, $CH{=}CH_2$), 6.37-6.25 (m, 1H, $CH{=}CH_2$), 6.05 (s, 2H, OCH_2O), 5.78-5.65 (m, 1H, $CH{=}CH_2$), 5.40 (s, 1H, NH_2), 4.89-4.53 (m, 2H, $NC\underline{H}_2C\underline{H}$), 4.39-4.23 (m, 0.5H, $NC\underline{H}_2CH$), 4.09-3.89 (m, 0.5H, $NC\underline{H}_2CH$), 3.44-3.14 (m, 1.5H, $NC\underline{H}_2CH_2$), 2.96-2.77 (m, 0.5H, $NC\underline{H}_2CH_2$), 2.34-2.24 (m, 1H, $NCH_2CHC\underline{H}_2$), 2.22-2.09 (m, 2H, $NCH_2CHC\underline{H}_2$, NH_2), 2.02-1.88 (m, 1H, $NCH_2C\underline{H}_2$), 1.82-1.65 (m, 1H, $NCH_2C\underline{H}_2$)；HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$. Calcd for $C_{32}H_{29}N_6O_4$: 561.2250; Found: 561.2253。

实施例 22

(*R*)-*N*-(7-(7-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氨基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-5-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-2-萘甲酰胺(Ⅰ-22)的合成

(*R*)-3-(5-(7-(2-萘甲酰胺)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-4-氨基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)哌

啶-1-甲酸叔丁酯(Ⅴ-22)的合成

以化合物III-3(1.00 g, 2.26 mmol)和Ⅳ-18(1.13 g, 2.71 mmol)为原料，操作过程同化合物Ⅴ-1，得淡黄色固体 988 mg，产率 72.2%，m.p.124-126℃。^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.43 (s, 1H, ArH), 8.33 (s, 1H, ArH), 8.09 (s, 1H, NH), 8.03-7.86 (m, 5H, ArH), 7.66-7.55 (m, 2H, ArH), 7.19 (s, 1H, ArH), 7.00 (d, J = 8.91 Hz, 1H, ArH), 6.10 (s, 2H, OCH_2O), 5.36 (s, 2H, NH_2), 4.84-4.67 (m, 1H, $CHCH_2N$), 4.33-4.19 (m, 1H, $CHCH_2N$), 4.11-3.96 (m, 1H, $CHCH_2N$), 3.31-3.16 (m, 1H, NCH_2CH_2), 3.02-2.85 (m, 1H, NCH_2CH_2), 2.33-2.15 (m, 2H, $CHCH_2CH_2$), 2.08-1.99 (m, 1H, $CHCH_2CH_2$), 1.87-1.78 (m, 1H, $CHCH_2CH_2$), 1.46 (s, 9H, $C(CH_3)_3$)。

(*R*)-*N*-(7-(4-氨基-7-(哌啶-3-基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-5-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-2-萘甲酰胺(Ⅵ-22)的合成

以化合物Ⅴ-22 (988 mg, 1.63 mmol)为原料，操作过程同化合物Ⅵ-1，得淡黄色固体 825 mg，不经进一步纯化，直接投下一步。

(*R*)-*N*-(7-(7-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氨基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-5-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-2-萘甲酰胺(Ⅰ-22)的合成

以化合物Ⅵ-22(825 mg, 1.63 mmol)和丙烯酰氯(155 mg, 1.71 mmol)为原料，操作过程同化合物Ⅰ-1，得白色固体356 mg，产率 38.9%，m.p.149.5-151℃。^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.44 (s, 1H, ArH), 8.32 (s, 1H, ArH), 8.23 (s, 1H, NH), 8.01-7.88 (m, 5H, ArH), 7.68-7.53 (m, 2H, ArH), 7.23-7.12 (m, 1H, ArH), 6.99 (s, 1H, ArH), 6.70-6.57 (m, 1H, $CH=CH_2$), 6.38-6.27 (m, 1H, $CH=CH_2$), 6.10 (s, 2H, OCH_2O), 5.78-5.66 (m, 1H, $CH=CH_2$), 5.47 (s, 1H, NH_2), 4.91-4.67 (m, 1.5H, NCH_2CH), 4.67-4.55 (m, 0.5H, NCH_2CH), 4.39-4.27 (m, 0.5H, NCH_2CH), 4.08-3.94 (m, 0.5H, NCH_2CH), 3.45-3.33(m, 0.5H, NCH_2CH_2), 3.31-3.15(m, 1H, NCH_2CH_2), 2.92-2.79(m, 0.5H, NCH_2CH_2), 2.42-2.26(m, 2H, NCH_2CHCH_2, NH_2), 2.23-2.09(m, 1H, NCH_2CHCH_2), 2.02-1.88(m, 1H, NCH_2CH_2), 1.83-1.66(m, 1H, NCH_2CH_2)；HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$. Calcd for $C_{32}H_{29}N_6O_4$: 561.2250; Found: 561.2254。

实施例 23

(*R*)-*N*-(7-(1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氨基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-3-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-2-苯基乙酰胺(Ⅰ-23)的合成

2-苯基-*N*-(7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)乙酰胺(Ⅳ-23)的合成

将化合物XI(500 mg, 1.90 mmol)、苯乙酸(388 mg, 2.85 mmol)和 1*H*-苯并三唑-1-基氧三吡咯烷基鏻六氟磷酸盐(PyBOP)(1.48 g, 2.84 mmol)溶于 DMF(6 mL)中，加入 DIEA(491 mg, 3.80 mmol)，室温反应 10 小时。后处理方法同化合物 IV-2，得白色固体 215 mg，产率 29.7%，m.p.152-154℃。^{1}H-NMR(300 MHz, $CDCl_3$)δ(ppm): 7.72(d, J=8.10 Hz, 1H, ArH), 7.45-7.29(m, 5H, ArH), 7.20(d, J=8.46 Hz, 1H, ArH), 7.14(s, 1H, CONH), 5.96(s, 2H, OCH_2O), 3.76(s, 2H, $COCH_2Ph$), 1.34(s, 12H, $4CH_3$)。

(*R*)-3-(4-氨基-3-(7-(2-苯基乙酰胺基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(Ⅴ-23)的合成

以化合物Ⅲ-1(0.20 g, 0.45 mmol)和Ⅳ-23(0.21 g, 0.54 mmol)为原料，操作过程同化合物Ⅴ-1，得淡黄色固体 125 mg，产率 48.5%，m.p.130-132℃。^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$+D_2O) δ (ppm): 8.33 (s, 1H, ArH), 7.83 (d, J = 8.67 Hz, 1H, ArH), 7.46-7.30 (m, 5H, ArH), 7.05 (d, J = 8.70 Hz, 1H, ArH), 6.00 (s, 2H, OCH_2O), 4.90-4.75 (m, 1H, $CHCH_2NBoc$), 4.38-4.21 (m, 1H, $CHCH_2NBoc$), 4.18-4.03 (m, 1H, $CHCH_2NBoc$), 3.78 (s, 2H, $COCH_2Ph$), 3.49-3.29 (m, 1H, NCH_2CH_2), 2.89-2.74 (m, 1H, NCH_2CH_2), 2.31-2.10 (m, 2H, NCH_2CHCH_2), 1.91-1.77 (m, 1H, NCH_2CH_2), 1.74-1.57 (m, 1H, NCH_2CH_2), 1.43 (s, 9H, NBoc)。

(*R*)-*N*-(7-(4-氨基-1-(哌啶-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-3-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-2-苯基乙酰胺(Ⅵ-23)的合成

以化合物Ⅴ-23(0.21 g, 0.37 mmol)为原料，操作过程同化合物Ⅵ-1，得淡黄色固体 136 mg，产率 78.51%。

(*R*)-*N*-(7-(1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氨基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-3-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-2-苯基乙酰胺(Ⅰ-23)的合成

以化合物Ⅵ-23 (136 mg, 0.29 mmol)和丙烯酰氯(31 mg, 0.34 mmol)为原料，操作过程同化合物Ⅰ-1，得白色固体 61 mg，产率 40.4%，m.p.118-119.5 ℃。^{1}H-NMR (300 MHz, CDCl3) δ (ppm): 8.36 (s, 1H, ArH), 7.87 (d, J = 7.20 Hz, 1H, ArH), 7.51-7.33 (m, 5H, ArH, NH), 7.23 (s, 1H, NH), 7.08 (d, J = 8.46 Hz, 1H, ArH), 6.70-6.52 (m, 1H, $CH=CH_2$), 6.37-6.23 (m, 1H, $CH=CH_2$), 6.03 (s, 2H, OCH_2O), 5.78-5.60 (m, 3H, $CH=CH_2$, NH_2), 4.94-4.82 (m, 1H, NCH_2CH), 4.70-4.56 (m, 0.5H, NCH_2CH), 4.29-4.13 (m, 0.5H, NCH_2CH), 4.10-3.96 (m, 0.5H, NCH_2CH), 3.88-3.73 (m, 2.5H, NCH_2CH, $COCH_2Ph$), 3.46-3.30 (m, 0.5H, NCH_2CH_2), 2.96-2.81 (m, 0.5H, NCH_2CH_2), 2.50-2.35 (m, 1H, NCH_2CH_2), 2.32-2.25 (m, 1H, NCH_2CHCH_2), 2.08-1.94 (m, 1H, NCH_2CHCH_2), 1.93-1.87 (m, 1H, NCH_2CH_2), 1.76-1.66 (m, 1H, NCH_2CH_2)；HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$. Calcd for $C_{28}H_{28}N_7O_4$: 526.2203; Found: 526.2199.

实施例 24

(*R*)-*N*-(7-(1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氨基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-3-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(Ⅰ-24)的合成

N-(7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(Ⅳ-24)的合成

以化合物Ⅺ(1.00 g, 3.80 mmol)和 4-苯基苯甲酸(1.13 g, 5.70 mmol)为原料，操作过程同化合物Ⅳ-2，得白色固体 1.48 g，产率 88.1%，m.p.120-122℃。^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.00-7.88 (m, 4H, ArH), 7.72 (d, J = 8.01 Hz, 2H, ArH), 7.63 (d, J = 6.96 Hz, 2H, ArH), 7.52-7.45 (m, 2H, ArH, NH), 7.43-7.40 (m, 1H, ArH), 7.30 (d, J = 8.64 Hz, 1H, ArH), 6.09 (s, 2H, OCH_2O), 1.37 (s, 12H, $4CH_3$)。

(*R*)-3-(3-(7-([1,1'-联苯]-4-基甲酰胺基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-4-氨基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(Ⅴ-24)的合成

以化合物Ⅲ-1 (0.80 g, 1.80 mmol)和Ⅳ-24(0.96 g, 2.16 mmol)为原料，操作过程同化合物Ⅴ-1，得淡黄色固体 821 mg，产率 71.9%，m.p.151-152℃。^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$+D_2O) δ (ppm): 8.36 (s, 1H, ArH), 8.09-7.95 (m, 3H, ArH), 7.79-7.72 (m, 2H, ArH), 7.69-7.61 (m, 2H, ArH), 7.54-7.38 (m, 3H, ArH), 7.16 (d, J = 8.16 Hz, 1H, ArH), 6.15 (s, 2H, OCH_2O), 4.96-4.76 (m, 1H, $CHCH_2NBoc$), 4.40-4.23 (m, 1H, $CHCH_2NBoc$), 4.19-4.08 (m, 1H, $CHCH_2NBoc$), 3.59-3.25 (m, 1H, NCH_2CH_2), 2.96-2.74 (m, 1H, NCH_2CH_2), 2.38-2.15 (m, 2H, NCH_2CHCH_2), 1.94-1.86 (m, 1H, NCH_2CH_2), 1.79-1.62 (m, 1H, NCH_2CH_2), 1.45 (s, 9H, NBoc)。

(*R*)-*N*-(7-(4-氨基-1-(哌啶-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-3-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(Ⅵ-24)的合成

以化合物Ⅴ-24(750 mg, 1.18 mmol)为原料，操作过程同化合物Ⅵ-1，得淡黄色固体 468 mg，产率 74.1%，不经进一步纯化，直接投下一步。

(*R*)-*N*-(7-(1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氨基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-3-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(Ⅰ-24)的合成

以化合物Ⅵ-24(416 mg, 0.78 mmol)和丙烯酰氯(74 mg, 0.82 mmol)为原料，操作过程同化合物Ⅰ-1，得白色固体 212 mg，产率 46.3%，m.p.216-218℃。^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.37 (s, 1H, ArH), 8.14-7.94 (m, 4H, ArH, NH), 7.74 (d, J = 7.65 Hz, 2H, ArH), 7.65 (d, J = 7.65 Hz, 2H, ArH), 7.56-7.37 (m, 3H, ArH), 7.15 (d, J = 8.67 Hz, 1H, ArH), 6.69-6.51 (m, 1H, $CH=CH_2$), 6.35-6.25 (m, 1H, $CH=CH_2$), 6.15 (s, 2H, OCH_2O), 5.77 (s, 1H, NH_2), 5.73-5.63 (m, 1H, $CH=CH_2$), 4.98-4.82 (m, 1.5H, NCH_2CH), 4.70-4.58 (m, 0.5H, NCH_2CH), 4.27-4.16 (m, 0.5H, NCH_2CH), 4.11-3.99 (m, 0.5H, NCH_2CH), 3.85-3.73 (m, 0.5H, NCH_2CH_2), 3.47-3.35 (m, 0.5H, NCH_2CH_2), 3.26-3.14 (m, 0.5H, NCH_2CH_2), 2.94-2.80 (m, 0.5H, NCH_2CH_2), 2.49-2.34 (m, 1H, NCH_2CHCH_2), 2.31-2.21 (m, 1H, NCH_2CHCH_2), 2.07-1.94 (m, 1H, NCH_2CH_2), 1.88 (s, 1H, NH_2), 1.78-1.65 (m, 1H, NCH_2CH_2)；HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$. Calcd for $C_{33}H_{30}N_7O_4$: 588.2359; Found: 588.2359。

实施例 25

(*R*)-*N*-(7-(1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氨基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-3-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-4-甲氧基苯磺酰胺(Ⅰ-25)的合成

4-甲氧基-*N*-(7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)苯磺酰胺(Ⅳ-25)的合成

将Ⅺ(1.00 g, 3.80 mmol)、吡啶(1.50 g, 19.00 mmol)和二氯甲烷(20 mL)混合，冰浴搅拌下，滴加 4-甲氧基苯磺酰氯(0.94 g, 4.56 mmol)的二氯甲烷溶液，滴毕，室温反应 8.5 小时。后处理方法同化合物 IV-1，得淡黄色固体 985 mg，产率 59.7%，m.p.186-188℃。^{1}H-NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ(ppm): 7.74(d, J=8.67 Hz, 2H, ArH), 7.15(d, J=8.37 Hz, 1H, ArH), 7.02(d, J=8.28 Hz, 1H, ArH), 6.88(d, J=8.55 Hz, 2H, ArH), 6.56(s, 1H, NH), 5.88(s, 2H, OCH_2O), 3.83(s, 3H, OCH_3),

1.33(s, 12H, 4CH_3)。

(*R*)-3-(4-氨基-3-(7-(4-甲氧基苯磺酰胺基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(Ⅴ-25)的合成

以化合物Ⅲ-1(0.46 g, 1.04 mmol)和Ⅳ-25(0.54 g, 1.24 mmol)为原料，操作过程同化合物Ⅴ-1，得淡黄色固体 592 mg，产率 91.5%，m.p.182-184℃。^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.34 (s, 1H, ArH), 7.80 (d, J = 8.85 Hz, 2H, ArH), 7.26 (s, 1H, NH), 7.19 (d, J = 8.70 Hz, 1H, ArH), 7.03 (d, J = 8.70 Hz, 1H, ArH), 6.94 (d, J = 8.88 Hz, 2H, ArH), 5.95 (s, 2H, OCH_2O), 5.69 (s, 2H, NH_2), 4.89-4.77 (m, 1H, $CHCH_2NBoc$), 4.37-4.23 (m, 1H, $CHCH_2NBoc$), 4.19-4.08 (m, 1H, $CHCH_2NBoc$), 3.86 (s, 3H, OMe), 3.47-3.33 (m, 1H, NCH_2CH_2), 2.89-2.77 (m, 1H, NCH_2CH_2), 2.27-2.11 (m, 2H, NCH_2CHCH_2), 1.94-1.81 (m, 2H, NCH_2CH_2), 1.44 (s, 9H, NBoc)。

(*R*)-*N*-(7-(4-氨基-1-(哌啶-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-3-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-4-甲氧基苯磺酰胺(Ⅵ-25)的合成

以化合物Ⅴ-25(500 mg, 0.80 mmol)为原料，操作过程同化合物Ⅵ-1，得淡黄色油状物 741 mg，不经进一步纯化，直接投下一步。

(*R*)-*N*-(7-(1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氨基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-3-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-4-甲氧基苯磺酰胺(Ⅰ-25)的合成

以化合物Ⅵ-25(500 mg, 0.96 mmol)和丙稀酸(91 mg, 1.00 mmol)为原料，操作过程同化合物Ⅰ-4，得白色固体 287 mg，产率 52.0%，m.p.157.5-159.0℃。^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.32 (s, 1H, ArH), 7.80 (d, J = 8.52 Hz, 2H, ArH), 7.18 (d, J = 8.88 Hz, 1H, ArH), 7.02 (d, J = 8.61 Hz, 1H, ArH), 6.94 (d, J = 8.67 Hz, 2H, ArH), 6.68-6.49 (m, 1H, $CH=CH_2$), 6.34-6.21 (m, 1H, $CH=CH_2$), 5.95 (s, 2H, OCH_2O), 5.86 (s, 1H, NH_2), 5.75-5.60 (m, 1H, $CH=CH_2$), 4.96-4.77 (m, 1.5H, NCH_2CH), 4.66-4.53 (m, 0.5H, NCH_2CH), 4.23-4.12 (m, 0.5H, NCH_2CH), 4.08-3.97 (m, 0.5H, NCH_2CH), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 3.53-3.43 (m, 0.5H, NCH_2CH_2), 3.39-3.27 (m, 0.5H, NCH_2CH_2), 3.24-3.10 (m, 0.5H, NCH_2CH_2), 2.97-2.78 (m, 0.5H, NCH_2CH_2), 2.46-2.19 (m, 2H, NCH_2CHCH_2, NH_2), 2.11-1.91 (m, 2H, $NCH_2CHCH_2CH_2$), 1.81-1.64 (m, 1H, $NCH_2CHCH_2CH_2$)；HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$. Calcd for $C_{27}H_{28}N_7O_6S$: 578.1822; Found: 578.1819。

实施例 26

(*R*)-*N*-(7-(1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氨基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-3-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-2-萘磺酰胺(Ⅰ-26)的合成

N-(7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)萘-2-磺酰胺(Ⅳ-26)的合成

以化合物XI(1.00 g, 3.80 mmol)和 2-萘磺酰氯(1.29 g, 5.70 mmol)为原料，操作过程同化合物Ⅳ-25，得白色固体 1.02 g，产率 59.2%，m.p.180-182℃。^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.41 (s, 1H, ArH), 7.94-7.84 (m, 3H, ArH), 7.81 (d, J = 8.76 Hz, 1H, ArH), 7.66-7.54 (m, 2H, ArH), 7.16-7.07 (m, 2H, ArH), 6.76 (s, 1H, NHCO), 5.80 (s, 2H, OCH_2O), 1.30 (s, 12H, 4CH_3)。

(*R*)-3-(4-氨基-3-(7-(2-萘磺酰胺基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(Ⅴ-26)的合成

以化合物Ⅲ-1(0.80 g, 1.80 mmol)和Ⅳ-26(0.98 g, 2.16 mmol)为原料，操作过程同化合物Ⅴ-1，得淡黄色固体 718 mg，产率 61.9%，m.p.172-174℃。^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ(ppm): 8.44(s, 1H, ArH), 8.32(s, 1H, ArH), 7.99-7.80(m, 4H, ArH), 7.70-7.57(m, 2H, ArH), 7.50(s, 1H, NH), 7.30-7.23(m, 1H, ArH), 7.03 (d, *J*=8.46Hz, 1H, ArH), 5.85(s, 2H, OCH_2O), 5.66(s, 2H, NH_2), 4.88-4.73(m, 1H, $CHCH_2NBoc$), 4.36-4.19(m, 1H, $CHCH_2NBoc$), 4.17-4.03(m, 1H, $CHCH_2NBoc$), 3.43-3.28(m, 1H, NCH_2CH_2), 2.88-2.73(m, 1H, NCH_2CH_2), 2.25-2.08(m, 2H, NCH_2CHCH_2), 1.91-1.79 (m, 1H, NCH_2CH_2), 1.73-1.60 (m, 1H, NCH_2CH_2), 1.42 (s, 9H, NBoc)。

(*R*)-*N*-(7-(4-氨基-1-(哌啶-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-3-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-2-萘磺酰胺(Ⅵ-26)的合成

以化合物Ⅴ-26(907 mg, 1.41 mmol)为原料，操作过程同化合物Ⅵ-1，得淡黄色固体 588 mg，产率 76.7%，不经进一步纯化，直接投下一步。

(*R*)-*N*-(7-(1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氨基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-3-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-2-萘磺酰胺(Ⅰ-26)的合成

以化合物Ⅵ-26 (500 mg, 0.92 mmol)和丙烯酰氯(87 mg, 0.80 mmol)为原料，操作过程同目标化合物Ⅰ-1，得白色固体 134 mg，产率 24.3%，m.p.166.5-167℃。^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.44(s, 1H, ArH), 8.30(d, *J*=8.85 Hz, 1H, ArH), 8.02-7.80(m, 4H, ArH), 7.71-7.54(m, 2H, ArH), 7.21(d, *J*=8.13 Hz, 1H, ArH), 7.00(d, *J*=7.95 Hz, 1H, ArH), 6.70-6.46(m, 1H, $CH=CH_2$), 6.38-6.19(m, 1H, $CH=CH_2$), 6.03-5.77(m, 3H, NH_2, OCH_2O), 5.75-5.59(m, 1H, $CH=CH_2$), 4.92-4.74(m, 1.5H, NCH_2CH), 4.67-4.52(m, 0.5H, NCH_2CH), 4.23-4.09(m, 0.5H, NCH_2CH), 4.08-3.95(m, 0.5H, NCH_2CH), 3.78-3.63(m, 0.5H, NCH_2CH_2), 3.38-3.23(m, 0.5H, NCH_2CH_2), 3.21-3.09 (m, 0.5H, NCH_2CH_2), 2.91-2.76(m, 0.5H, NCH_2CH_2), 2.45-2.08(m, 3H, NCH_2CHCH_2, NH_2), 2.03-1.88(m, 1H, NCH_2CH_2), 1.78-1.52(m, 1H, NCH_2CH_2); HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$. Calcd for $C_{30}H_{28}N_7O_5S$: 598.1873; Found: 598.1873。

实施例 27

(*R*)-*N*-(7-(4-氨基-1-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-3-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)苯甲酰胺(Ⅰ-27)的合成

(*R*)-*N*-(7-(4-氨基-1-(1-(2-氰基乙酰基)哌啶-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-3-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)苯甲酰胺(Ⅻ-27)的合成

将化合物Ⅵ-1(300 mg, 0.66 mmol)、氰乙酸(67 mg, 0.79 mmol)、HOBt (133 mg, 0.98 mmol)、EDCI(189 mg, 0.98 mmol)和 TEA(133 mg, 1.31 mmol)溶于 6 mL DMF 中，室温搅拌 12 小时。后处理方法同化合物 I-4，得白色固体 210 mg，产率 61.1%，m.p.167.5-169.5℃。^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10.25 (s, 1H, NH), 8.24 (d, *J* = 6.09 Hz, 1H, ArH), 7.99(d, *J*=7.95 Hz, 2H, ArH), 7.68-7.49(m, 3H, ArH), 7.20 (d, *J*=7.95 Hz, 1H, ArH), 7.10-6.99(m, 1H, ArH), 6.15(s, 2H, OCH_2O),

4.92-4.80(m, 0.5H, NC$\underline{H_2}$CH), 4.77-4.64(m, 0.5H, NC$\underline{H_2}$CH), 4.48-4.38(m, 0.5H, NCH$_2$C$\underline{H}$), 4.16-4.06(m, 2H, CNC$\underline{H_2}$CO), 4.05-3.99(m, 0.5H, NCH$_2$C$\underline{H}$), 3.97-3.85(m, 0.5H, NC$\underline{H_2}$CH), 3.80-3.64(m, 1H, NC$\underline{H_2}$CH, NC$\underline{H_2}$CH$_2$), 3.27-3.13(m, 1H, NC$\underline{H_2}$CH$_2$), 3.06-2.95 (m, 0.5H, NC$\underline{H_2}$CH$_2$), 2.25-2.03(m, 2H, NCH$_2$CHC$\underline{H_2}$), 1.94-1.54(m, 2H, NCH$_2$C$\underline{H_2}$)。

(*R*)-*N*-(7-(4-氨基-1-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-3-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)苯甲酰胺 (Ⅰ-27) 的合成

将Ⅻ-27(100 mg, 0.19 mmol)、甲醇(3 mL)、哌啶(24 mg, 0.29 mmol)和环丙甲醛(20 mg, 0.29 mmol)混合，室温反应 2 小时。减压浓缩，用乙酸乙酯溶解，依次用水(10 mL×3)、饱和氯化钠(10 mL×3)洗涤，减压浓缩得粗品，柱层析(洗脱剂: 二氯甲烷:甲醇=100~60:1)分离得 68 mg 白色固体，产率 61.8%，m.p.155.5-157℃。^{1}H-NMR (300 MHz, CDCl$_3$) δ (ppm): 8.37 (s, 1H, ArH), 8.07 (s, 1H, NH), 8.03-7.92 (m, 3H, ArH), 7.67-7.50 (m, 3H, ArH), 7.16 (d, J = 8.61 Hz, 1H, ArH), 6.70-6.49 (m, 1H, CH=CH$_2$), 6.15 (s, 2H, OCH$_2$O), 5.97 (s, 2H, NH$_2$), 5.04-4.89 (m, 1H, NC$\underline{H_2}$CH), 4.69-4.47 (m, 0.5H, NCH$_2$C$\underline{H}$), 4.37-4.18 (m, 1H, NC$\underline{H_2}$C$\underline{H}$), 3.74-3.48 (m, 0.5H, NC$\underline{H_2}$CH), 3.41-3.06 (m, 1H, NC$\underline{H_2}$CH$_2$), 2.52-2.38 (m, 1H, NC$\underline{H_2}$CH$_2$), 2.35-2.24 (m, 1H, CHC$\underline{H_2}$CH$_2$), 2.23-2.12 (m, 2H, CHC$\underline{H_2}$C$\underline{H_2}$), 2.11-1.99 (m, 2H, CHCH$_2$C$\underline{H_2}$, C=CC$\underline{H}$), 1.93-1.74 (m, 1H, C=CCHC$\underline{H_2}$CH$_2$), 1.39-1.13 (m, 3H, C=CCHC$\underline{H_2}$C$\underline{H_2}$)；HRMS (ESI): m/z [M+H]$^+$. Calcd for $C_{31}H_{29}N_8O_4$: 577.2312; Found: 577.2318。

实施例 28

(*S*)-*N*-(7-(1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氨基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-3-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-4-(二甲基氨基)苯甲酰胺(Ⅰ-28)的合成

以(*R*)-1-叔丁氧羰基-3-羟基哌啶(Ⅷ-3)替换化合物 VIII-1，实验操作参照化合物 I-1 或 I-13 的制备，得白色固体 I-28，m.p.160-162℃。^{1}H-NMR (300 MHz, CDCl$_3$) δ (ppm): 8.32 (s, 1H, ArH), 8.00 (d, J = 8.88 Hz, 1H, ArH), 7.86 (s, 1H, NH), 7.81 (d, J = 8.04 Hz, 2H, ArH), 7.10 (d, J = 8.73 Hz, 1H, ArH), 6.71 (d, J = 8.49 Hz, 2H, ArH), 6.66-6.52 (m, 1H, CH=CH$_2$), 6.35-6.22 (m, 2H, CH=CH$_2$, NH$_2$), 6.11 (s, 2H, OCH$_2$O), 5.75-5.61 (m, 1H, CH=CH$_2$), 4.97-4.80 (m, 1.5H, NC$\underline{H_2}$C$\underline{H}$), 4.70-4.54 (m, 0.5H, NCH$_2$C$\underline{H}$), 4.30-4.14 (m, 0.5H, NC$\underline{H_2}$CH), 4.09-3.95 (m, 0.5H, NC$\underline{H_2}$CH), 3.86-3.69 (m, 0.5H, NC$\underline{H_2}$CH$_2$), 3.46-3.31 (m, 0.5H, NC$\underline{H_2}$CH$_2$), 3.25-3.13 (m, 0.5H, NC$\underline{H_2}$CH$_2$), 3.06 (s, 6H, N(CH$_3$)$_2$), 2.92-2.79 (m, 1.5H, NC$\underline{H_2}$CH$_2$, NH$_2$), 2.47-2.35 (m, 1H, NCH$_2$CHC$\underline{H_2}$), 2.30-2.17 (m, 1H, NCH$_2$CHC$\underline{H_2}$), 2.08-1.91 (m, 1H, NCH$_2$C$\underline{H_2}$), 1.82-1.64 (m, 1H, NCH$_2$C$\underline{H_2}$)；HRMS (ESI): m/z [M+H]$^+$. Calcd for $C_{29}H_{31}N_8O_4$: 555.2468; Found: 555.2471。

实施例 29

(*S*)-*N*-(7-(1-((1-丙烯酰基吡咯烷-2-基)甲基)-4-氨基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-3-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-4-二甲氨基苯甲酰胺(Ⅰ-29)的合成

(*S*)-2-((4-氨基-3-碘-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(Ⅲ-5)的合成

将化合物Ⅶ-1(1.50 g, 5.75 mmol)、Boc-*L*-脯氨醇(Ⅷ-4)(2.31 g, 11.49 mmol)、PPh$_3$ (3.01 g,

11.49 mmol)和无水 THF(100 mL)混合，氮气保护，冰浴下搅拌 30 分钟，加入 DIAD(2.32 g, 11.49 mmol)，加毕，室温反应 18 小时。后处理方法同化合物 III-1，得 1.48 g 淡黄色固体，产率 58.0%，m.p.176-178℃。^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.36 (s, 1H, ArH), 6.24 (s, 2H, NH_2), 4.65-4.27 (m, 3H, NC$\underline{H_2}$C$\underline{H}$NBoc), 3.51-3.26 (m, 2H, $CH_2CH_2C\underline{H_2}$NBoc), 2.00-1.77 (m, 4H, C$\underline{H_2}$C$\underline{H_2}CH_2$NBoc), 1.48 (s, 9H, $3CH_3$).

(*S*)-2-((4-氨基-3-(7-(4-(二甲基氨基)苯甲酰氨基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(Ⅴ-29)的合成

以化合物Ⅲ-5(0.80 g, 1.80 mmol)和Ⅳ-13(0.89 g, 2.16 mmol)为原料，操作过程同化合物Ⅴ-1，得淡黄色固体 820 mg，产率 75.8%，m.p.138-140℃。^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.38 (s, 1H, ArH), 8.06 (d, J = 8.64 Hz, 1H, ArH), 7.91-7.82 (m, 3H, ArH, NHCO), 7.17 (d, J = 8.73 Hz, 1H, ArH), 6.76 (d, J = 8.70 Hz, 2H, ArH), 6.15 (s, 2H, OCH_2O), 5.95 (br, 2H, NH_2), 4.72-4.59 (m, 1H, NC$\underline{H_2}$CHNBoc), 4.46-4.35 (m, 1H, NC$\underline{H_2}$CHNBoc), 3.50-3.38 (m, 1H, $NCH_2C\underline{H}$NBoc), 3.35-3.24 (m, 1H, $CH_2CH_2C\underline{H_2}$NBoc), 3.11 (s, 6H, $N(CH_3)_2$), 3.07-3.03 (m, 1H, $CH_2CH_2C\underline{H_2}$NBoc), 2.01-1.78 (m, 4H, C$\underline{H_2}$C$\underline{H_2}CH_2$NBoc), 1.48 (s, 9H, $3CH_3$)。

(*S*)-*N*-(7-(4-氨基-1-(吡咯烷-2-基甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-3-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-4-二甲氨基苯甲酰胺(Ⅵ-29)的合成

以化合物Ⅴ-29(650 mg, 1.08 mmol)为原料，操作过程同化合物Ⅵ-1，得淡黄色固体 443 mg，产率 81.8%，不经进一步纯化，直接投下一步。

(*S*)-*N*-(7-(1-((1-丙烯酰基吡咯烷-2-基)甲基)-4-氨基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-3-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-4-二甲氨基苯甲酰胺(Ⅰ-29)的合成

以化合物Ⅵ-29 (360 mg, 0.72 mmol)和丙烯酰氯(68 mg, 0.76 mmol)为原料，操作过程同化合物Ⅰ-1，得白色固体 168 mg，产率 42.1%，m.p.98-100℃。^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$+D_2O) δ (ppm): 8.28 (d, J = 8.19 Hz, 1H, ArH), 7.89-7.72 (m, 3H, ArH), 7.01 (d, J = 8.52 Hz, 1H, ArH), 6.64 (d, J = 8.52 Hz, 2H, ArH), 6.42-6.31 (m, 1H, $CH=CH_2$), 6.28-6.16 (m, 1H, $CH=CH_2$), 6.09-5.97 (m, 2H, OCH_2O), 5.71-5.45 (m, 1H, $CH=CH_2$), 4.85-4.26 (m, 5H, NC$\underline{H_2}$C$\underline{H}$N, NH_2), 3.70-3.52 (m, 1H, NC$\underline{H_2}CH_2$), 3.48-3.37 (m, 1H, NC$\underline{H_2}CH_2$), 3.00 (s, 6H, $2CH_3$), 2.11-1.53 (m, 4H, $NCH_2C\underline{H_2}C\underline{H_2}$); HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$. Calcd for $C_{29}H_{31}N_8O_4$: 555.2468; Found: 555.2471。

实施例 30

(*R*)-*N*-(7-(1-((1-丙烯酰基吡咯烷-2-基)甲基)-4-氨基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-3-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-4-二甲氨基苯甲酰胺(Ⅰ-30)的合成

以 Boc-*D*-脯氨醇(VIII-5)替换化合物Ⅷ-4，实验操作参照化合物 I-29 的制备，得白色固体 157 mg，产率 30.7%，m.p.98-100℃。^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.37 (d, J = 7.65 Hz, 1H, ArH), 8.05-7.94 (m, 2H, ArH, NHCO), 7.85 (d, J = 8.70 Hz, 2H, ArH), 7.11 (d, J = 8.61 Hz, 1H, ArH), 6.74 (d, J = 8.79 Hz, 2H, ArH), 6.48-6.41 (m, 1H, $CH=CH_2$), 6.38-6.27 (m, 1H, $CH=CH_2$), 6.18-6.10 (m, 3H, NH_2, OCH_2O), 5.76-5.58 (m, 1H, $CH=CH_2$), 4.81-4.36 (m, 3H, NC$\underline{H_2}$C$\underline{H}$N),

3.82-3.61 (m, 1H, NC$\underline{H}_2$CH$_2$), 3.56-3.45 (m, 1H, NC$\underline{H}_2$CH$_2$), 3.09 (s, 6H, 2CH$_3$), 2.73 (s, 1H, NH$_2$), 2.19-1.79 (m, 4H, NCH$_2$C$\underline{H}_2$C$\underline{H}_2$)；HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$. Calcd for $C_{29}H_{31}N_8O_4$: 555.2468; Found: 555.2470。

实施例 31

(*R*)-*N*-(7-(1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氨基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-3-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)--5-氟苯并呋喃-2-甲酰胺(Ⅰ-31)合成

4-甲氧基-*N*-(7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基) -5-氟苯并[*b*]呋喃-2-甲酰胺(Ⅳ-31)的合成

以XI (321m g, 0.12mol)、5-氟苯并[*b*]呋喃-2 甲酸 (200mg, 0.11 mol)为原料，操作过程同化合物Ⅳ-2,得黄色固体407 mg，产率87.01%，m.p.92.0-94.0℃。^{1}H-NMR (300 MHz, CDCl$_3$) δ (ppm): 8.39 (s , 1H, NHCO), 7.94 (d, *J*=8.49 Hz, 1H, ArH), 7.62 (s, 1H, ArH), 7.56 (dd, *J*=9.06 Hz, 1H, ArH), 7.41 (dd, *J*=8.16 Hz ,1H, ArH), 7.34 (d, *J*=8.49Hz, 1H, ArH), 7.24 (td, *J*= 9.00Hz, 1H, ArH), 6.18 (s, 2H, OCH$_2$O), 1.42 (s, 12H, 4CH$_3$)。

(*R*)-3-(4-氨基-3-(7-(5-氟苯并[*b*]呋喃-2-甲酰胺基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(Ⅴ-31)的合成

以化合物III-1 (345mg, 0.78mmol) 和Ⅳ-31 (300mg, 0.7 mmol) 为原料，操作过程同化合物Ⅴ-1，得淡黄色固体314mg，产率 72.86%，m.p.204-206℃。^{1}H-NMR (300 MHz, CDCl$_3$) δ (ppm): 8.40 (s , 1H, NHCO), 8.39 (s , 1H,ArH), 8.05 (d, *J*=8.7 Hz, 1H, ArH), 7.63(s, 1H, ArH), 7.56 (dd, *J*=9.56 Hz, 1H, ArH), 7.40(dd, *J*=8.13 Hz ,1H, ArH), 7.23 (td, *J*=9.00Hz, 1H, ArH), 7.17 (d, J=8.73Hz, 1H, ArH), 6.20 (s, 2H, OCH$_2$O), 5.76 (s, 2H, NH$_2$), 4.98-4.80 (m, 1H, CHC$\underline{H}_2$NBoc), 4.50-4.25 (m, 1H, C$\underline{H}$CH$_2$NBoc), 4.25-4.10 (m, 1H, CHC$\underline{H}_2$NBoc), 3.50-3.32 (m, 1H, NC$\underline{H}_2$CH$_2$), 2.95-2.80 (m, 1H, NC$\underline{H}_2$CH$_2$), 2.38-2.26 (m, 1H, NCH$_2$CHC$\underline{H}_2$), 2.25-2.17 (m, 1.0H, NCH$_2$CHC$\underline{H}_2$, NCH$_2$C$\underline{H}_2$), 1.81-1.72 (m, 1.0H, NCH$_2$C$\underline{H}_2$), 1.47 (s, 9H, NBoc)。

(*R*)-*N*-(7-(4-氨基-1-(哌啶-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-3-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-5-氟苯并[*b*]呋喃-2-甲酰胺 (Ⅵ-31)的合成

以化合物Ⅴ-31(300 mg, 0.49 mmol)为原料，操作过程同化合物Ⅵ-1，得淡黄色固体206mg，不经进一步纯化，直接投下一步。

(*R*)-*N*-(7-(1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氨基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-3-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)- 5-氟苯并[*b*]呋喃-2-甲酰胺(Ⅰ-31)的合成

以化合物Ⅵ-31 (200 mg, 0.39 mmol) 和丙稀酰氯 (37mg, 0.4mmol)为原料，操作过程同化合物Ⅰ-1，得白色固体72mg，产率32.3%，m.p.184.0-186.0℃。^{1}H-NMR (300 MHz, CDCl$_3$) δ (ppm): 10.55 (s, 1H, NHCO), 8.26 (s, 1H, ArH), 7.84 (s, 1H, ArH), 7.80 (q, *J* = 9.27 Hz, 1H, ArH), 7.69 (q, *J* = 8.64 Hz, 1H, ArH), 7.40 (td, *J* =9.21 Hz, 1H, ArH), 7.25 (d, *J*=8.64Hz, 1H, ArH), 7.08 (d, J=8.49Hz, 1H, ArH), 6.95-6.70 (m, 1H, C$\underline{H}$=CH$_2$), 6.20 (s, 2H, OCH$_2$O), 6.15-6.04 (m, 1H, CH=C$\underline{H}_2$), 5.86 (s, 2H, NH$_2$), 5.78-5.60 (m, 1H, CH=C$\underline{H}_2$), 4.79-4.65 (m, 1H, CHC$\underline{H}_2$NBoc),

4.63-4.51 (m, 0.5H, C<u>H</u>CH$_2$NBoc), 4.35-4.20 (m, 1H, CHC<u>H$_2$</u>NBoc), 4.18-4.04 (m, 1H, NC<u>H$_2$</u>CH), 3.81-3.65 (m, 0.5H, C<u>H</u>CH$_2$NBoc), 3.29-3.22 (m, 1H, NC<u>H$_2$</u>CH$_2$), 2.37-2.23 (m, 1 H, NCH$_2$CHC<u>H$_2$</u>), 2.20-2.10 (m, 1H, NCH$_2$CHC<u>H$_2$</u>), 2.00-1.90 (m, 1H, NCH$_2$C<u>H$_2$</u>)，1.72-1.53 (m, 1H, NCH$_2$C<u>H$_2$</u>)。

实施例 32

(*R*)-*N*-(7-(1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氨基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-3-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-苯并[*b*]噻吩-2-甲酰胺(Ⅰ-32)合成

4-甲氧基-*N*-(7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-苯并[*b*]噻吩-2-甲酰胺(Ⅳ-32)的合成

以XI (2.28 g, 0.018mol)、苯并[*b*]噻吩-2 甲酸 (1.63g, 0.0091 mol)为原料，操作过程同化合物Ⅳ-2,得黄色固体 2.78g，产率 72.09%，m.p. 124-125℃。^{1}H-NMR (300MHz, CDCl3): δ(ppm):10.56 (s, 1H, NHCO), 8.39 (s, 1H, ArH), 8.08 (d, *J*=7.08Hz, 1H, ArH), 8.03 (d, 1H, *J*=6.66Hz), 7.58-7.46 (m, 2H, ArH), 7.09 (m, 2H, ArH), 6.12 (s, 2H, OCH$_2$O), 1.32 (s, 12H, CH$_3$)。

(*R*)-3-(4-氨基-3-(7-(苯并[*b*]噻吩-2-甲酰胺基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(Ⅴ-32)的合成

以化合物III-1(1.4g,3.1mmol) 和Ⅳ-32 (1.2g,2.8mmol)为原料，操作过程同化合物Ⅴ-1，得淡黄色固体 834mg，产率 48.53%，m.p.126.0-128.0℃。^{1}H-NMR (300MHz, CDCl3), δ(ppm): 8.42 (s, 1H, NHCO), 8.03 (d, 1H, *J*=8.82Hz, ArH), 8.00 (s, 1H, ArH), 7.99-7.92 (m, 3H, ArH), 7.58-7.44 (m, 2H, ArH), 7.20 (d, 1H, *J*=8.70Hz, ArH), 6.20 (s, 2H, OCH$_2$O), 5.80 (s, 2H, NH$_2$), 4.90 (m, 1H, CHC<u>H$_2$</u>NBoc), 4.52-4.28 (m, 1H, C<u>H</u>CH$_2$NBoc), 4.27-4.13 (m, 1H, CHC<u>H$_2$</u>NBoc), 3.62-3.33 (m, 1H, NC<u>H$_2$</u>CH$_2$), 2.88 (m, 1H, NC<u>H$_2$</u>CH$_2$), 2.40-2.28 (m, 1H, NCH$_2$CHC<u>H$_2$</u>), 2.28-2.22 (m, 1H, NCH$_2$CHC<u>H$_2$</u>), 1.83-1.74 (m, 1H, NCH$_2$C<u>H$_2$</u>), 1.74-1.65 (1H, NCH$_2$C<u>H$_2$</u>), 1.51 (s, 9H, CH$_3$)。

(*R*)-N-(7-(4-氨基-1-(哌啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-3-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-苯并[*b*]噻吩-2-甲酰胺 (Ⅵ-32)的合成

以化合物Ⅴ-32(0.8g, 1.3mmol)为原料，操作过程同化合物Ⅵ-1，得淡黄色固体 301mg，不经进一步纯化，直接投下一步。

(*R*)-N-(7-(1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氨基-1H-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-3-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-苯并[*b*]噻吩-2-甲酰胺(Ⅰ-32)的合成

以化合物Ⅵ-32(300 mg, 0.58 mmol)和丙稀酰氯 (63mg, 0.696mmol)为原料，操作过程同化合物Ⅰ-4，得白色固体 79mg，产率 24.01%，m.p.162.0-164.0℃。

^{1}H-NMR (300MHz, CDCl3): δ(ppm): ^{1}H-NMR (300MHz, CDCl3), δ (ppm): 8.42 (s, 1H, NHCO), 8.03 (d, 1H, *J*=8.91Hz, ArH), 8.01 (s, 1H, ArH), 7.98 (d, 2H, *J*=3.57Hz, ArH), 7.95 (s, 1H, ArH), 7.52 (m, 2H, ArH), 7.19 (d, *J*=8.64Hz,1H, ArH), 6.75-6.60 (m, 1H, C<u>H</u>=CH$_2$), 6.42-6.30 (m, 1H, CH=C<u>H$_2$</u>), 6.21 (s, 2H, OCH$_2$O), 5.85-5.7 (m, 3H, CH=C<u>H$_2$</u>, NH$_2$), 5.01-4.87 (m, 1.5H, CHC<u>H$_2$</u>NBoc, C<u>H</u>CH$_2$NBoc), 4.76-4.63 (m, 0.5H, C<u>H</u>CH$_2$NBoc), 4.32-4.22 (m, 0.5H, CHC<u>H$_2$</u>NBoc), 4.15-4.04 (m, 0.5H, CHC<u>H$_2$</u>NBoc), 3.89-3.77 (m, 0.5H, NC<u>H$_2$</u>CH$_2$), 3.75-3.52 (m,

0.5H, NC$\underline{H}_2$CH$_2$), 3.49-3.37 (m, 0.5H, NC$\underline{H}_2$CH$_2$), 3.32-3.18 (m, 0.5H, NC$\underline{H}_2$CH$_2$), 2.99-2.83 (m, 1H, NCH$_2$CHC$\underline{H}_2$), 2.51-2.38 (m, 1H, NCH$_2$CHC$\underline{H}_2$), 2.37-2.21 (m, 1H, NCH$_2$C$\underline{H}_2$), 2.11-1.99 (m, 1H, NCH$_2$C$\underline{H}_2$)。

实施例 33

(*R*)-N-(7-(1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氨基-1H-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-3-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)- 3-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲酰胺(Ⅰ-33)合成

3-(4-甲基哌嗪-1-基)-N-(7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-苯甲酰胺(Ⅳ-33)的合成

以XI(1.43 g, 0.0055mol)、3-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲酸 (1.00g, 0.0045 mol) 为原料，操作过程同化合物Ⅳ-2, 得白色固体 1.80g，产率 85.98 %，m.p.142.0-144.0℃。^{1}H-NMR (300MHz, DMSO): δ(ppm): 10.20 (s, 1H, NHCO), 8.41 (s, 1H, ArH), 7.67 (d, *J*=7.95Hz, 1H, ArH), 7.52 (d, *J*=8.46Hz , 1H, ArH), 7.36-7.30 (m, 1H, ArH), 7.24 (s, 1H, ArH), 7.12 (t, *J*=7.34Hz, 1H, ArH), 6.12 (s, 2H, OCH$_2$O), 3.99 (s, 3H, NCH$_3$), 1.32 (s, 12H, CH$_3$)。

(*R*)-3-(4-氨基-3-(7-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲酰胺基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-1H-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(Ⅴ-33)的合成

以化合物III-1(0.178g, 4mmol)和 Ⅳ-33(0.17g, 37mmol)为原料，操作过程同化合物Ⅴ-1，得淡黄色固体 98mg，产率 40.42%，m.p.182-184℃。^{1}H-NMR (300MHz, DMSO), δ(ppm): 9.56 (s, 1H, NHCO), 8.41 (s, 1H, ArH), 8.02 (d, *J*= 8.7Hz, 1H, ArH), 7.93 (s, 1H, ArH), 7.52-7.47 (m, 1H, ArH), 7.35 (s, 1H, ArH), 7.18 (d, *J*=8.64, 1H, ArH), 7.13-7.17 (m, 1H, ArH), 6.16 (s, 2H, OCH$_2$O), 5.78 (s, 2H, NH$_2$), 4.96-4.83 (m, 1H, C$\underline{H}_2$CHNBoc), 4.47-4.27 (m, 1H, CH$_2$C$\underline{H}$NBoc), 4.26-4.17 (m, 1H, C$\underline{H}_2$CHNBoc), 3.41-3.35 (m, 4H, CH$_2$NCH$_2$), 3.25-3.19 (m, 4H, C$\underline{H}_2$N(CH$_3$)C$\underline{H}_2$), 2.95-2.81 (m, 1H, NC$\underline{H}_2$CH$_2$), 2.49 (s, 3H, NC$\underline{H}_3$), 2.40-2.29 (m, 1H, NC$\underline{H}_2$CH$_2$), 2.28-2.19 (m, 1.5H, NCH$_2$CHC$\underline{H}_2$, NCH$_2$C$\underline{H}_2$), 1.79-1.69 (m, 1.5H, NCH$_2$C$\underline{H}_2$), 1.49 (s, 9H, Boc)。

(R)-N-(7-(4-氨基-1-(哌啶-3-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-3-基)苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲酰胺 (Ⅵ-33)的合成

以化合物Ⅴ-33 (98mg, 17mmol)为原料，操作过程同化合物Ⅵ-1，得淡黄色固体 80mg，不经进一步纯化，直接投下一步。

(*R*)-N-(7-(1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氨基-1H-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-3-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)- 3-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲酰胺(Ⅰ-33)合成

以化合物Ⅵ-33(80mg, 0.14 mmol)和丙稀酰氯 (15mg, 0.16mmol)为原料，操作过程同化合物Ⅰ-4，得白色固体 49mg，产率 55.85%，m.p.152.0-154.0℃。^{1}H-NMR (300MHz, DMSO), δ(ppm): 10.23 (s, 1H, NHCO), 8.41 (s, 1H, ArH), 8.04 (d, *J*=8.7Hz, 1H, ArH), 7.52-7.47(m, 1H, ArH), 7.33 (d, *J*=7.08Hz, 1H, ArH), 7.18 (d, 1H, *J*=8.7Hz, ArH), 7.16 (s, 1H, ArH), 7.12-7.07 (m, 1H, ArH), 6.71-6.58 (m, 1H, C$\underline{H}$=CH$_2$), 6.39-6.29 (m, 1H, CH=C$\underline{H}_2$), 6.16 (s, 2H, OCH$_2$O), 5.80-5.66 (m, 3H, NH$_2$, CH=C$\underline{H}_2$), 4.99-4.85 (m, 1.5H, C$\underline{H}_2$CHNBoc, CH$_2$C$\underline{H}$NBoc), 4.72-4.62 (m, 0.5H,

$CH_2C\underline{H}NBoc$), 4.30-4.20 (m, 0.5H, $C\underline{H}_2CHNBoc$), 4.15-4.02 (m, 0.5H, $C\underline{H}_2CHNBoc$), 3.86-3.73 (m, 0.5H, $NC\underline{H}_2CH_2$), 3.41-3.36 (m, 4H, CH_2NCH_2), 3.25-3.19 (m, 4H, $CH_2N(CH_3)CH_2$), 2.97-2.84 (m, 0.5H, $NC\underline{H}_2CH_2$), 2.49 (s, 3H, CH_3), 2.45-2.36 (m, 1H, $NC\underline{H}_2CH_2$), 2.35-2.26 (m, 1H, $C\underline{H}_2CHNBoc$), 2.08-1.99 (m, 1H, $NC\underline{H}_2CHCH_2$), 1.79-1.70 (m, 2H, $NC\underline{H}_2CHCH_2$)。

实施例 34

(*R*)-N-(7-(1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氨基-1H-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-3-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)- 3-(吗啉甲基)苯甲酰胺(Ⅰ-34)合成

3-(吗啉甲基)-N-(7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)苯甲酰胺 (Ⅳ-34)的合成

以XI(0.65g, 0.0025mol)、3-(吗啉甲基)苯甲酸 (0.5g, 0.0023 mol) 为原料，操作过程同化合物Ⅳ-2, 得白色固体 732mg，产率 73.32%，m.p.192-194℃。^{1}H-NMR (300MHz, DMSO): δ(ppm):10.21 (s, 1H, NHCO), 7.92 (s, 1H, ArH), 7.89 (d, *J*=8.31Hz, 1H, ArH), 7.56 (d, *J*=6.69Hz, 1H, ArH), 7.50 (t, *J*=7.77Hz, 1H, ArH), 7.09(d, *J*=7.86Hz, 1H, ArH), 7.04 (d, *J*=8.31Hz, 1H, ArH), 6.09 (s, 2H, OCH_2O), 5.73 (s, 2H, NH_2), 3.66-3.60 (m, 4H, $C\underline{H}_2NC\underline{H}_2$), 3.56 (s, 2H, CH_2), 2.46-2.36 (m, 4H, $C\underline{H}_2OC\underline{H}_2$), 1.32 (s, 12H, $4CH_3$)。

(*R*)-3-(4-氨基-3-(7-(3-(吗啉甲基)苯甲酰胺基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-1H-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(Ⅴ-34)的合成

以化合物III-1(0.77g, 0.0017mol)和Ⅳ-34(0.7g, 0.0016mol)为原料，操作过程同化合物Ⅴ-1，得淡黄色固体 546mg，产率 51.99%，m.p.182-184℃。^{1}H-NMR (300MHz, DMSO), δ(ppm): 10.28 (s, 1H, NHCO), 8.27 (s, 1H, ArH), 8.03-7.86 (m, 2H, ArH), 7.69-7.46 (m, 2H, ArH), 7.22 (d, *J*=7.95Hz, 1H, ArH), 7.07 (d, *J*=7.62Hz, 1H, ArH), 6.98-6.73 (m, 1H, $C\underline{H}=CH_2$), 6.28-6.02 (m, 3H, OCH_2O, $CH=C\underline{H}_2$), 5.75 (s, 2H, NH_2)5.85- 5.58(m, 1H, $CH=C\underline{H}_2$), 4.83-4.66 (m, 1H, $C\underline{H}_2CHNBoc$), 4.54-4.65 (m, 0.5H, $CH_2C\underline{H}NBoc$), 4.38-4.20 (m, 1H, $C\underline{H}_2CHNBoc$), 4.20-4.02 (m, 0.5H, $CH_2C\underline{H}NBoc$), 3.82-3.70 (m, 0.5H, $NC\underline{H}_2CH_2$), 3.71-3.53 (m, 4H, CH_2NCH_2), 3.59 (s, 2H, CH_2), 3.31-3.16 (m, 1H, $NC\underline{H}_2CH_2$), 3.09-2.92 (m, 0.5H, $NC\underline{H}_2CH_2$) 2.50-2.42 (m, 4H, CH_2OCH_2), 2.35-2.23 (m, 1H, $NCH_2CHC\underline{H}_2$) 2.22-2.19 (m, 1H, $NCH_2CHC\underline{H}_2$), 2.06-1.90 (m, 1H, $NCH_2C\underline{H}_2$), 1.75-1.54 (m, 1H, $NCH_2C\underline{H}_2$), 1.42 (s, 9H, Boc)。

(R)-N-(7-(4-氨基-1-(哌啶-3-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-3-基)苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-3-(吗啉甲基)苯甲酰胺(Ⅵ-34)的合成

以化合物Ⅴ-34 (0.54g, 082mmol)为原料，操作过程同化合物Ⅵ-1，得淡黄色固体 472mg，不经进一步纯化，直接投下一步。

(*R*)-N-(7-(1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氨基-1H-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-3-基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)- 3-(吗啉甲基)苯甲酰胺 (Ⅰ-34)的合成

以化合物Ⅵ-34(400mg, 0.72 mmol)和丙稀酰氯 (72mg, 0.79mmol)为原料，操作过程同化合物Ⅰ-4，得白色固体 225mg，产率 46.67%，m.p.148.0-150.0℃。^{1}H-NMR (300MHz, DMSO), δ(ppm):

10.25 (s, 1H, NHCO), 8.24 (s, 1H, ArH), 7.93 (s, 1H, ArH), 7.92-7.87 (m, 1H, ArH)7.57-7.53 (m, 1H, ArH), 7.50 (t, *J*=7.44Hz, 1H, ArH), 7.18 (d, *J*=8.58Hz, 1H, ArH), 7.05 (d, *J*=8.55Hz, 1H, ArH), 6.93-6.71 (m, 1H, C<u>H</u>=CH_2), 6.14 (s, 2H, OCH_2O), 6.13-6.03 (m, 1H, CH=C<u>H_2</u>), 5.78 (s, 2H, NH_2), 5.75-5.59 (m, 1H, CH=C<u>H_2</u>), 4.78-4.65 (m, 1H, C<u>H_2</u>CHNBoc), 4.62-4.53 (m, 0.5H, CH_2C<u>H</u>NBoc), 4.31-4.18 (m, 1H, C<u>H_2</u>CHNBoc), 4.15-4.08 (m, 0.5H, CH_2C<u>H</u>NBoc), 3.74-3.64 (m, 1H, NC<u>H_2</u>CH_2), 3.63-3.58 (m, 4H, C<u>H_2</u>NC<u>H_2</u>), 3.57-3.54 (s, 2H, CH_2), 3.27-3.20 (m, 1H, NC<u>H_2</u>CH_2), 2.45-2.35 (m, 4H, C<u>H_2</u>OC<u>H_2</u>), 2.31-2.21 (m, 1H, NCH_2CHCH_2), 2.17-2.08(m, 1H, NCH_2CHCH_2), 1.98-1.88 (m, 1H, NCH_2CH_2), 1.69-1.52 (m, 1H, NCH_2CH_2)

实施例 35

上述制备所得部分化合物的药理学实验及结果如下：

1. BTK、JAK3 激酶抑制活性实验

实验方法：384 孔反应板分为化合物孔（10μM 起始，3 倍稀释共 10 个浓度）、阳性对照孔和阴性对照孔，化合物孔和阳性对照孔加入激酶溶液，阴性对照孔加入

1×kinase buffer，离心 30 秒后室温孵育 10min。加入 15μL 的 ATP 和底物的混合溶液，离心后震荡混匀室温孵育（JAK3 孵育 30 分钟，BTK 孵育 20 分钟）。加入终止检测液停止反应，用 Caliper EZ reader 读取转化率。

数据分析：计算公式 $$\%\ \text{Inhibition} = \frac{Conversion\ \%_\max - Conversion\ \%_sample}{Conversion\ \%_\max - Conversion\ \%_min} \times 100$$

其中：Conversion %_sample 是样品的转化率读数；Conversion %_min 是阴性对照孔均值，代表没加酶孔的转化率读数；Conversion %_max 是阳性对照比值孔均值，代表没加化合物孔的转化率读数。

拟合量效曲线：以浓度的 log 值作为 X 轴，百分比抑制率为 Y 轴，采用分析软件 GraphPad Prism 5 的 log (inhibitor) vs. response -Variable slope 拟合量效曲线，从而得出各个化合物对酶活性的 IC_{50} 值。

实验结果：对本发明部分化合物进行体外 BTK、JAK3 激酶抑制活性的筛选，结果见表 1。

注：A: IC_{50}:0.001~0.05 μM; B: IC_{50}:0.05~0.5 μM; C: IC_{50}:>0.5 μM。

表 1. 部分化合物对 BTK、JAK3 激酶的抑制活性

编号	BTK (IC_{50}:nM)	JAK3 (IC_{50}:nM)	编号	BTK (IC_{50}:nM)	JAK3 (IC_{50}:nM)
Ⅰ-1	A	B	Ⅰ-17	A	A
Ⅰ-2	A	B	Ⅰ-18	A	A
Ⅰ-3	A	B	Ⅰ-19	A	A
Ⅰ-4	A	B	Ⅰ-20	A	A
Ⅰ-5	A	B	Ⅰ-21	A	A

Ⅰ-6	A	A	Ⅰ-22	A	A
Ⅰ-7	A	A	Ⅰ-23	A	B
Ⅰ-8	A	B	Ⅰ-24	A	B
Ⅰ-9	A	B	Ⅰ-25	A	B
Ⅰ-10	A	A	Ⅰ-26	A	B
Ⅰ-11	A	A	Ⅰ-28	A	B
Ⅰ-12	A	B	I-31	A	B
Ⅰ-13	A	A	I-32	A	A
Ⅰ-14	A	A	I-33	A	C
Ⅰ-15	A	A	I-34	A	C
Ⅰ-16	A	A	依鲁替尼	A	B

表 1 结果显示，本发明化合物对 BTK、JAK3 激酶均有较好的抑制活性，其中化合物 I-6、I-7、I-10、I-11、I-13~I-22、I-32 对 BTK 和 JAK3 呈现出良好的抑制活性。

2. 化合物对 BaF3-TEL-JAK3 和 Daudi 细胞的增殖抑制作用

实验过程：将处于对数生长期的细胞以一定数量接种于 96 孔板 37 ℃培养后加药。药物作用 72h 后，将 96 孔细胞板平衡至室温后，每孔加 40 μL Cell Titer-Glo® 试剂，振摇 2 分钟静置 10 分钟；用 MD SpectraMax Paradigm 酶标仪检测化学发光信号。

数据分析：计算公式

$$\%\ \text{Inhibition} = \frac{(Max\ signal - Compound\ signal)}{(Max\ signal - Min\ signal)} \times 100$$

Max signal:DMSO 信号; Min signal:介质信号。

使用 GraphPad Prism 5 计算 IC_{50}。

注：A: IC_{50}: 0.01~0.5μM, B: IC_{50}: 0.5~1μM, C: IC_{50}:>1μM。

表 2. 部分化合物对 BaF3-JAK3 和 Daudi 细胞的增殖抑制活性

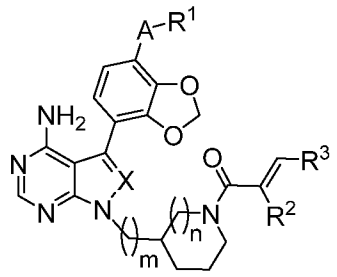
化合物编号	IC_{50} (nM)	
	BaF3-JAK3	Daudi
I-1	B	B
I-2	B	B
I-3	B	B
I-4	B	B
I-6	B	B
I-7	B	B
I-11	A	A
Ⅰ-13	A	B

I-15	A	B
Ⅰ-16	A	A
Ⅰ-17	B	B
Ⅰ-18	B	B
Ⅰ-20	B	B
Ⅰ-21	B	B
Ⅰ-24	A	A
依鲁替尼	C	B

实验结果显示，受试化合物对 BaF3-JAK3 的细胞增殖抑制活性明显优于依鲁替尼；受试化合物对 BTK 高表达的 Daudi 细胞表现出较好的增殖抑制能力，部分受试化合物对 Daudi 细胞的增殖抑制活性优于依鲁替尼。

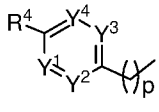
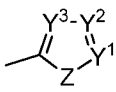
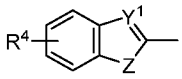
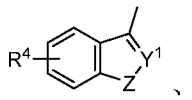
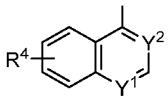
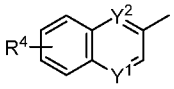
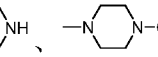
权利要求书

1. 通式（I）的化合物或其药学上可接受的盐：



（I）

其中：X 代表 N 或 CH；A 代表 O、S、-NHCO-、-NHCOCH$_2$-或-NHSO$_2$-；m 代表 0 或 1，n 代表 0 或 1；

R^1 代表：、、、、、或，其中 p 代表 0 或 1；R^4 代表 H、F、Cl、Br、I、C1-C6 烷基、CF_3、OH、C1-C6 烷氧基、OCF_3、CN、NO_2、NH_2、C1-C6 的烷胺基、$N(CH_3)_2$、$N(C_2H_5)_2$、$NHCOCH_3$、$CONH_2$、$CONHCH_3$、$CONHCH_2CF_3$、$OCH_2CH_2OCH_3$、C_6H_5、、、或，R^4 可以是单取代、双取代或三取代；Y^1、Y^2、Y^3、Y^4 代表 N 或 C-R^5，R^5 代表 H、F、Cl、Br、I、CH_3、CF_3、OH、OCH_3、OCF_3 或 CN；Z 代表 O、S 或 N-R^6，R^6 代表 H、CH_3、C_2H_5 或环丙基；

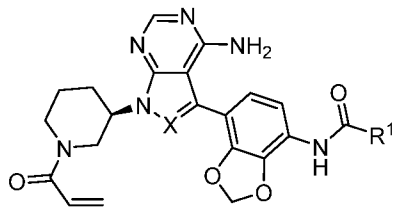
R^2 代表 H、Cl、Br 或 CN；

R^3 代表 H、取代的 C1-C6 的烷基、取代的 C2-C6 的杂环烷基，其中所述取代基为 OH、NH_2、OCH_3、$NHCH_3$ 或 $NHCOCH_3$，所述杂环烷基为含有 1~3 个 O、N 或 S 原子的四元、五元或六元饱和杂环烷基。

2. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐，其特征在于，A 代表-NHCO-或-NHSO$_2$-；m 代表 1，n 代表 0；R^2、R^3 代表 H。

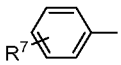
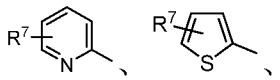
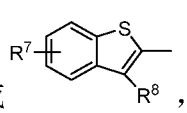
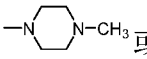
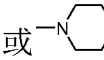
3. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐，其特征在于，A 代表-NHCO-或-NHSO$_2$-；m= 0，n=1；R^2、R^3 代表 H。

4. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐，其特征在于，所述化合物具有如下结构通式（II）：



（II）

其中：X 和 R^1 的定义同权利要求 1。

5. 权利要求 4 的化合物或其药学上可接受的盐，其特征在于，R^1 代表、或，其中 R^7 代表 H、F、Cl、Br、CH_3、t-Bu、CF_3、CN、OH、OCH_3、OCF_3、NH_2、$N(CH_3)_2$、$N(C_2H_5)_2$、$NHCOCH_3$、$CONH_2$、$CONHCH_3$、$CONHCH_2CF_3$、C_6H_5、、或，R^7 可以是单取代、双取代或三取代，R^8 代表 H、Cl 或 CH_3。

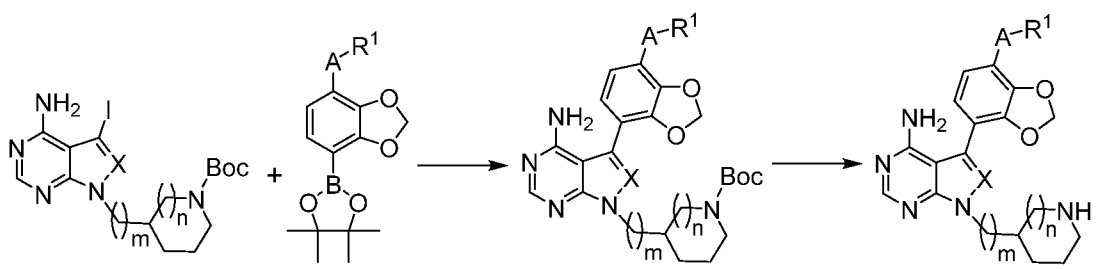
6. 权利要求 5 的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R^7 代表 H、Cl、CH_3、t-Bu、CF_3、OCH_3、$N(CH_3)_2$、$N(C_2H_5)_2$ 或 $CONHCH_2CF_3$，R^7 可以是单取代、双取代或三取代，R^8 代表 Cl。

7. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐，其特征在于，所述化合物为 I-1、I-2、I-3、I-4、I-5、I-6、I-7、I-8、I-9、I-10、I-11、I-12、I-13、I-14、I-15、I-16、I-17、I-18、I-19、I-20、I-21、I-22、I-23、I-24、I-25、I-26、I-27、I-28、I-29、I-30、I-31、I-32、I-33 或 I-34。

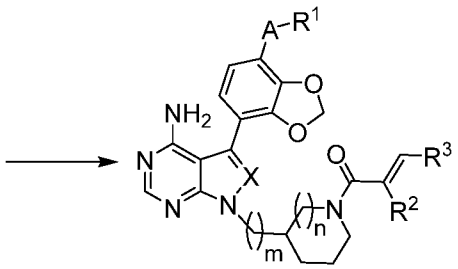
8. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐，其中，药学上可接受的盐为权利要求 1 的通式（I）化合物与下列酸形成的酸加成盐：氯化氢、溴化氢、硫酸、碳酸、草酸、柠檬酸、琥珀酸、酒石酸、磷酸、乳酸、丙酮酸、乙酸、马来酸、甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸或阿魏酸。

9. 一种药物组合物，其特征在于，其包含权利要求 1~8 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐，以及药学上可接受的载体。

10. 权利要求 1 的化合物的制备方法，其化学反应路线如下：



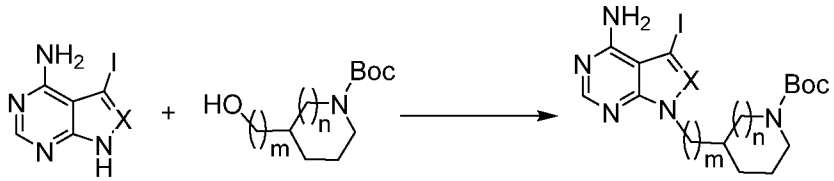
（III） （IV） （V） （VI）



（I）

其中，R^1、R^2、R^3、X、A、m 和 n 的定义同权利要求 1。

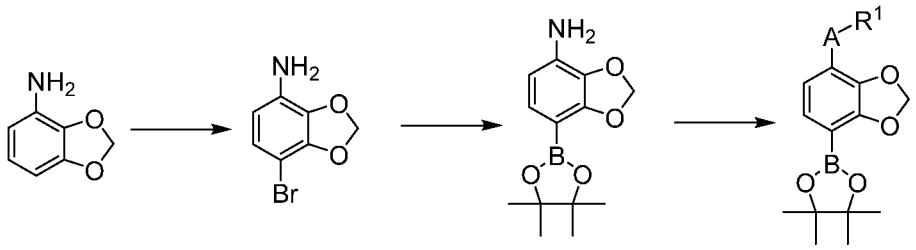
11. 权利要求 10 的制备方法，其还包括通式（III）的化合物的制备步骤，所述步骤的化学反应路线如下：



（VII） （VIII） （III）

其中，X、m 和 n 的定义同权利要求 1。

12. 权利要求 10 的制备方法，其还包括通式（IV）的化合物的制备步骤，所述步骤的化学反应路线如下：



（IX） （X） （XI） （IV）

其中，A 选自-NHCO-、-$NHCOCH_2$-或-$NHSO_2$-，R^1 的定义同权利要求 1。

13. 权利要求 1~8 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐在制备 BTK 和/或 JAK3 抑制剂药物中的用途。

14. 权利要求 13 的用途，其是权利要求 1~8 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐在制备 BTK 和 JAK3 双靶点抑制剂药物中的用途。

15. 权利要求 14 的用途，其中，所述的 BTK 和 JAK3 双靶点抑制剂药物是治疗类风湿性关节炎或 B 细胞淋巴瘤的药物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2022/082684

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 487/04(2006.01)i; A61K 31/519(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)

C07D487/-, A61K31/519

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)

CNTXT, CNKI, VEN, STN(REG, CAPLUS): 吡唑并, 嘧啶, 苯并, 二氧戊环, 激酶, JAK, BTK, pyrrolo, pyrimidin+, benzodioxol, 根据权利要求1中的通式进行了子结构检索, substructural search conducted according general formula in claim 1

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2020231990 A1 (RELAY THERAPEUTICS, INC. et al.) 19 November 2020 (2020-11-19) entire document	1-15

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
14 June 2022	**22 June 2022**
Name and mailing address of the ISA/CN **China National Intellectual Property Administration (ISA/CN)** **No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088, China** Facsimile No. **(86-10)62019451**	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2022/082684

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
WO 2020231990 A1	19 November 2020	CA 3137458 A1	19 November 2020
		TW 202108141 A	01 March 2021
		IL 287940 D0	01 January 2022
		EP 3968999 A1	23 March 2022
		KR 20220007889 A	19 January 2022
		SG 11202111327 X A	29 November 2021
		BR 112021022457 A2	22 March 2022
		PE 20220573 A1	20 April 2022
		AU 2020274083 A1	18 November 2021

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2022/082684

A. 主题的分类

C07D 487/04(2006.01)i; A61K 31/519(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)

C07D487/-, A61K31/519

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））

CNTXT, CNKI, VEN, STN (REG, CAPLUS)：吡唑并、嘧啶、苯并、二氧戊环、激酶、JAK、BTK、pyrrolo、pyrimidin+、benzodioxol、根据权利要求1中的通式进行了子结构检索

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
A	WO 2020231990 A1 (RELAY THERAPEUTICS INC等) 2020年11月19日 (2020-11-19) 全文	1-15

☐ 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	国际检索报告邮寄日期
2022年6月14日	2022年6月22日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451	受权官员 杨轶 电话号码 86-(010)-62086352

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2022/082684

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 2020231990 A1	2020年11月19日	CA	3137458 A1	2020年11月19日
		TW	202108141 A	2021年3月1日
		IL	287940 D0	2022年1月1日
		EP	3968999 A1	2022年3月23日
		KR	20220007889 A	2022年1月19日
		SG	11202111327X A	2021年11月29日
		BR	112021022457 A2	2022年3月22日
		PE	20220573 A1	2022年4月20日
		AU	2020274083 A1	2021年11月18日