

(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
2023 年 9 月 7 日 (07.09.2023)



(10) 国际公布号
WO 2023/165570 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 231/38 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01) A61P 37/02 (2006.01)
A61K 31/522 (2006.01) A61P 35/02 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01) A61P 19/02 (2006.01)

艾义新(AI, Yixin); 中国广东省深圳市南山区粤海街道麻岭社区高新中一道10号深圳生物孵化基地2号楼1层, Guangdong 518057 (CN)。

(74) 代理人: 北京市柳沈律师事务所(LIU, SHEN & ASSOCIATES); 中国北京市海淀区彩和坊路10号1号楼10层, Beijing 100080 (CN)。

(21) 国际申请号: PCT/CN2023/079360

(22) 国际申请日: 2023 年 3 月 2 日 (02.03.2023)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202210202713.0 2022年3月3日 (03.03.2022) CN

(71) 申请人: 深圳市塔吉瑞生物医药有限公司 (SHENZHEN TARGETRX, INC.) [CN/CN]; 中国广东省深圳市南山区粤海街道麻岭社区高新中一道10号深圳生物孵化基地2号楼1层, Guangdong 518057 (CN)。

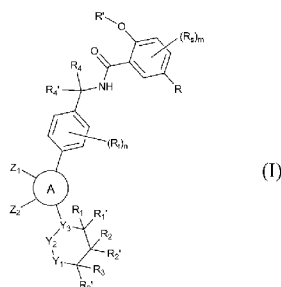
(72) 发明人: 王义汉(WANG, Yihan); 中国广东省深圳市南山区粤海街道麻岭社区高新中一道10号深圳生物孵化基地2号楼1层, Guangdong 518057 (CN)。李焕银(LI, Huanyin); 中国广东省深圳市南山区粤海街道麻岭社区高新中一道10号深圳生物孵化基地2号楼1层, Guangdong 518057 (CN)。

(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, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, 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, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, 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, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ,

(54) Title: CYCLOALKYL OR HETEROCYCLYL SUBSTITUTED HETEROARYL COMPOUND, AND COMPOSITION AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 环烷基或杂环基取代的杂芳基化合物及其组合物及用途



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))。

环烷基或杂环基取代的杂芳基化合物及其组合物及用途

技术领域

5 本发明属于医药技术领域，尤其涉及对布鲁顿酪氨酸激酶(Bruton's tyrosine kinase, BTK)及其 C481 突变具有抑制作用的高选择性取代的环烷基或杂环基取代的杂芳基化合物，包含它们的药物组合物，以及它们的制备方法和用途。

背景技术

10 布鲁顿酪氨酸激酶(Bruton's tyrosine kinase, BTK)属于细胞质酪氨酸激酶的 Tec 家族，该 Tec 家族是人类中非受体激酶的第二大家族。它在造血系统的所有细胞谱系(除 T 细胞以外)中表达，并且它定位于骨髓、脾脏和淋巴结组织中。编码 Btk 的基因中的失活突变导致人类中 X 连锁的无丙种球蛋白血症(XLA)和小鼠中 X 连锁的免疫缺陷(XID)。这两种疾病的特征在于 B 细胞发育和功能的重大缺陷，表明 Btk 对 B 细胞发育和功能的至关重要的作用。此外，B 细胞中 Btk 的组成型激活导致自身反应性血浆细胞的积累。临床前研究
15 表明，Btk 缺陷小鼠对发展胶原诱导的关节炎有抵抗力。此外，对美罗华(Rituxan)（一种耗尽成熟 B 细胞的 CD20 抗体）的临床研究揭示了 B 细胞在许多炎症性疾病（例如类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮和多发性硬化）中的关键作用。此外，Btk 的异常激活在 B 细胞淋巴瘤的发病机理中起重要作用，表明 Btk 的抑制可用于治疗血液恶性肿瘤。

20 共价 Btk 抑制剂依鲁替尼被美国食品和药品管理局批准用于治疗慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症(WM)和慢性移植抗宿主病(cGVHD)。尽管具有优异的疗效和一般耐受性，但是报告了通常不会在 Btk 缺陷患者中观察到的不良事件（如出血、皮疹和腹泻）。

25 这些依鲁替尼相关的不良反应被认为主要与依鲁替尼的脱靶效应有关，该脱靶效应证明抑制 EGFR 和 Tec。靶向 EGFR 会诱导重大的皮肤毒性和胃肠道不良反应，因为 EGFR 信号传导级联反应涉及皮肤和胃肠道系统的生物学。Btk 和 Tec 两者都属于 Tec 家族激酶。血小板表达 Btk 和 Tec，其服务于糖蛋白 VI(GPVI)信号传导的下游。Tec 补偿鼠类血小板中 GPVI 下游信号传导中 Btk 的缺失。依鲁替尼对 Tec 激酶的抑制干扰血小板聚集并且可能促成观察到的出血。因此需要具有高 Btk 抑制和低 EGFR 和 Tec 抑制的 BTK 抑制剂以减少或避免出血、皮疹和腹泻。

30 依鲁替尼还不可逆地结合白细胞介素-2 诱导型酪氨酸激酶 (ITK)。ITK 在抗体依赖性 NK 细胞介导的细胞毒性 (ADCC) 所需的 FcR 刺激的自然杀伤 NK 细胞功能中起关

键作用。ADCC 是抗 CD20 抗体如利妥昔单抗联合化疗是当今 B 细胞恶性肿瘤治疗的标准，所以希望有一种 Btk 抑制剂对 Btk 的选择性高于 ITK。

不可逆地和共价可逆的 BTK 抑制剂特异性靶向 Btk 内的半胱氨酸残基 C481。在用依鲁替尼治疗后，出现了初级和次级耐药的情况。BTK 如 C481S、C481Y、C481Y、C481R、
5 C481F 内的突变已证明明确干扰药物结合。据预测，当临床试验以外的临床使用随着时间推移，观察到的耐药性的发生率将增加。

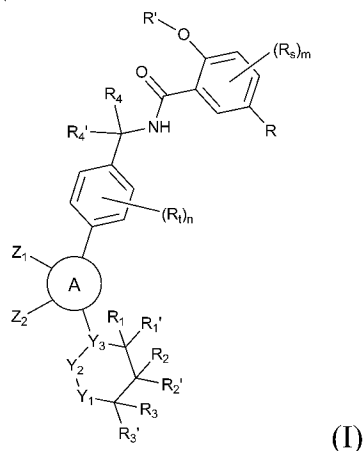
因此，本发明的目的是提供具有不同结合模式的 BTK 抑制剂，更特别是可逆抑制剂。此外，本发明旨在提供 Btk 抑制剂，其对 Btk 抑制相比于 EGFR、Tec 和 ITK 抑制具有高
10 选择性。

发明概述

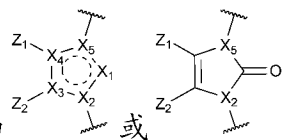
本发明提供了一种新的环烷基或杂环基取代的杂芳基化合物及包含该化合物的组合物及其用途，其对 BTK 和 C481 突变 BTK 的激酶具有更好地抑制活性和选择性，且具有更优良的药效学和/或药代动力学性质，能够治疗 Btk 激酶介导的疾病或病症。

15 对此，本发明采用以下技术方案：

在一个方面，本发明涉及式(I)化合物，或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物：



其中，



20 环 A 为 或 ；

其中 X₁-X₅ 所在的环为芳香环；

X₁ 为 N、CD 或 CH；

X₂ 为 N 原子或 C 原子；

X_3 为 N 原子或 C 原子;

X_4 为 N 原子或 C 原子;

X_5 为 N 原子或 C 原子;

Y_1 为 O、S、NH 或 $C(R_{Y1})_2$; 其中 R_{Y1} 独立地为 H、D、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代

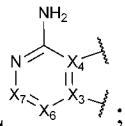
5 烷基;

Y_2 为键、 $C(R_{Y2})_2$ 或 $C(R_{Y2})_2C(R_{Y2})_2$; 其中 R_{Y2} 独立地为 H、D、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

Y_3 为 N、CD 或 CH;

Z_1 为 $C(O)NH_2$;

10 Z_2 为 NH_2 ;

或者 Z_1 、 Z_2 和它们所连接的原子一起形成 ;

其中 X_6 为 N、CD、CH 或 C-OH;

X_7 为 N、CD 或 CH;

R_1 为 H、D、卤素或 OH;

15 R_1' 为 H、D 或卤素;

R_2 为 H、D、OH 或 NH_2 ;

R_2' 为 H、D、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

R_3 为 H、D、OH 或 CH_2OR_a ; 其中 R_a 为 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

R_3' 为 H、D、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基或 3-7 元杂环基;

20 或者 $-C(R_3)(R_3')-C(R_{Y1})_2-$ 或 $-C(R_1)(R_1')-C(R_2)(R_2')-$ 一起形成 $-CH=CH-$;

或者 R_1 和 R_2 连接形成 C_{1-4} 亚烷基;

R_4 为 H、D、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

R_4' 为 H、D、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

R 为卤素;

25 R' 为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

R_s 为 H、D、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

R_t 为 H、D、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

$m=0$ 、1、2 或 3;

$n=0$ 、1、2、3 或 4;

30 其中, 上述基团中的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-7 元杂环基和 C_{1-4} 亚

烷基中的一个或多个 H 可以被 D 取代, 直至完全氘代;

条件是 R₂ 和 R₃ 中至少一个为 OH 或 CH₂OR_a。

5 在另一个方面, 本发明涉及一种药物组合物, 其含有本发明化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 和药学上可接受的赋形剂, 以及任选地, 其它治疗剂。

在另一个方面, 本发明涉及本发明化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 或本发明药物组合物在制备用于治疗 and/or 预防野生的和/or 突变的 BTK 激酶介导的疾病的药物中的用途; 优选地, 所述突变的 BTK 10 激酶选自 BTK C481S, BTK C481F, BTK C481Y, BTK C481R, BTK C481T, BTK C481G 或 BTK C481W; 优选地, 所述突变的 BTK 激酶为 BTK C481S。

在另一个方面, 本发明涉及一种在受试者中治疗和/or 预防野生的和/or 突变的 BTK 激酶介导的疾病的方法, 所述方法包括向所述受试者给药本发明化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体, 或者本发明药物 15 组合物; 优选地, 所述突变的 BTK 激酶选自 BTK C481S, BTK C481F, BTK C481Y, BTK C481R, BTK C481T, BTK C481G 或 BTK C481W; 优选地, 所述突变的 BTK 激酶为 BTK C481S。

在另一个方面, 本发明涉及本发明化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 或本发明药物组合物, 其用于治疗 and/or 预 20 防野生的和/or 突变的 BTK 激酶介导的疾病; 优选地, 所述突变的 BTK 激酶选自 BTK C481S, BTK C481F, BTK C481Y, BTK C481R, BTK C481T, BTK C481G 或 BTK C481W; 优选地, 所述突变的 BTK 激酶为 BTK C481S。

在更具体的方面, 本发明所述的 BTK 介导的疾病选自: 过敏性疾病、自身免疫性疾病、炎症疾病或癌症。

25 在更具体的方面, 本发明所述的 BTK 介导的疾病是 B 细胞增殖性疾病, 选自慢性淋巴细胞性淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病、急性淋巴细胞白血病、急性髓系细胞白血病、急性早幼粒细胞白血病、慢性粒单核细胞白血病、慢性中性粒细胞白血病、急性未分化型白血病、间变性大细胞淋巴瘤、前淋巴细胞性白血病、青少年粒-单核细胞白血病、成人 T 细胞白血病、 30 病、具有三系骨髓增生异常病症急性髓系白血病、混合谱系白血病、骨髓增生异常综合征、骨髓增殖性疾病、边缘区淋巴瘤或瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症。

在更具体的方面，本发明所述的 BTK 介导的疾病是多发性骨髓瘤。

由随后的具体实施方式、实施例和权利要求，本发明的其他目的和优点将对于本领域技术人员显而易见。

5

定义

化学定义

下面更详细地描述具体官能团和化学术语的定义。

当列出数值范围时，既定包括每个值和在该范围内的子范围。例如“C₁₋₆ 烷基”包括
10 C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₁₋₆、C₁₋₅、C₁₋₄、C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₆、C₂₋₅、C₂₋₄、C₂₋₃、C₃₋₆、C₃₋₅、C₃₋₄、C₄₋₆、C₄₋₅ 和 C₅₋₆ 烷基。

“C₁₋₆ 烷基”是指具有 1 至 6 个碳原子的直链或支链饱和烃基团，本文也称为“低级烷基”。在一些实施方案中，C₁₋₄ 烷基是特别优选的。所述烷基的实例包括但不限于：甲基(C₁)、乙基(C₂)、正丙基(C₃)、异丙基(C₃)、正丁基(C₄)、叔丁基(C₄)、仲丁基(C₄)、异丁基
15 (C₄)、正戊基(C₅)、3-戊基(C₅)、戊基(C₅)、新戊基(C₅)、3-甲基-2-丁基(C₅)、叔戊基(C₅)和正己基(C₆)。不论烷基前是否修饰有“取代的”，烷基的每个独立地任选被取代，例如，1 至 5 个取代基、1 至 3 个取代基或 1 个取代基，适当的取代基如下定义。

“卤代”或“卤素”是指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)和碘(I)。在一些实施方案中，卤素基团是 F、Cl 或 Br。在一些实施方案中，卤素基团是 F 或 Cl。在一些实施方案中，卤素基团是
20 F。

因此，“C₁₋₆ 卤代烷基”是指上述“C₁₋₆ 烷基”，其被一个或多个卤素基团取代。在一些实施方案中，C₁₋₄ 卤代烷基是特别优选的，更优选 C₁₋₂ 卤代烷基。示例性的所述卤代烷基包括但不限于：-CF₃、-CH₂F、-CHF₂、-CHFCH₂F、-CH₂CHF₂、-CF₂CF₃、-CCl₃、-CH₂Cl、-CHCl₂、2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基，等等。

“C₃₋₁₀ 环烷基”是指具有 3 至 10 个环碳原子和零个杂原子的非芳香环烃基团。在一些实施方案中，C₃₋₇ 环烷基是优选的，C₃₋₆ 环烷基是特别优选的，更优选 C₅₋₆ 环烷基。环烷基还包括其中上述环烷基环与一个或多个芳基或杂芳基稠合的环体系，其中连接点在环烷基环上，且在这样的情况下，碳的数目继续表示环烷基体系中的碳的数目。示例性的所述环烷基包括但不限于：环丙基(C₃)、环丙烯基(C₃)、环丁基(C₄)、环丁烯基(C₄)、环戊基(C₅)、环戊烯基(C₅)、环己基(C₆)、环己烯基(C₆)、环己二烯基(C₆)、环庚基(C₇)、环庚烯基(C₇)、环庚二烯基(C₇)、环庚三烯基(C₇)、环辛基(C₈)、环辛烯基(C₈)、二环[2.2.1]庚基
30

(C₇)、二环[2.2.2]辛基(C₈)、环壬基(C₉)、环壬烯基(C₉)、环癸基(C₁₀)、环癸烯基(C₁₀)、八氢-1H-茚基(C₉)、十氢萘基(C₁₀)、螺[4.5]癸基(C₁₀)，等等。不论环烷基前是否修饰有“取代的”，环烷基的每个独立地任选被取代，例如，1至5个取代基、1至3个取代基或1个取代基，适当的取代基如下定义。

5 “3至10元杂环基”或是指具有环碳原子和1至4个环杂原子的3至10元非芳香环系的基团，其中，每个杂原子独立地选自氮、氧、硫、硼、磷和硅。在包含一个或多个氮原子的杂环基中，只要化合价允许，连接点可为碳或氮原子。在一些实施方案中，3至7元杂环基是优选的，其为具有环碳原子和1至3个环杂原子的3至7元非芳香环系；在一些实施方案中，3至6元杂环基是特别优选的，其为具有环碳原子和1至3个环杂原子的3至6元非芳香环系；更优选5至6元杂环基，其为具有环碳原子和1至3个环杂原子的5至6元非芳香环系。杂环基还包括其中上述杂环基环与一个或多个环烷基、芳基或杂芳基稠合的环体系，其中连接点在杂环基环上；且在这样的情况下，环成员的数目继续表示在杂环基环体系中环成员的数目。不论杂环基前是否修饰有“取代的”，杂环基的每个独立地任选被取代，例如，1至5个取代基、1至3个取代基或1个取代基，适当的取代基如下定义。

示例性的包含一个杂原子的3元杂环基包括但不限于：氮杂环丙烷基、氧杂环丙烷基、硫杂环丙烷基(thiorenlyl)。示例性的含有一个杂原子的4元杂环基包括但不限于：氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基和硫杂环丁烷基。示例性的含有一个杂原子的5元杂环基包括但不限于：四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、二氢噻吩基、吡咯烷基、二氢吡咯基和吡咯基-2,5-二酮。示例性的包含两个杂原子的5元杂环基包括但不限于：二氧杂环戊烷基、氧硫杂环戊烷基(oxasulfuranyl)、二硫杂环戊烷基(disulfuranyl)和噻唑烷-2-酮。示例性的包含三个杂原子的5元杂环基包括但不限于：三唑啉基、噻二唑啉基和噻二唑啉基。示例性的包含一个杂原子的6元杂环基包括但不限于：哌啶基、四氢吡喃基、二氢吡喃基和硫杂环己烷基(thianlyl)。示例性的包含两个杂原子的6元杂环基包括但不限于：哌嗪基、吗啉基、二硫杂环己烷基、二噁烷基。示例性的包含三个杂原子的6元杂环基包括但不限于：六氢三嗪基(triazinanyl)。示例性的含有一个杂原子的7元杂环基包括但不限于：氮杂环庚烷基、氧杂环庚烷基和硫杂环庚烷基。示例性的包含一个杂原子的8元杂环基包括但不限于：氮杂环辛烷基、氧杂环辛烷基和硫杂环辛烷基。示例性的与C₆芳基环稠合的5元杂环基(在本文中也称作5,6-双环杂环基)包括但不限于：二氢吲哚基、异二氢吲哚基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并噻吩基、苯并噻唑啉酮基，等等。示例性的与C₆芳基环稠合的6元杂环基(本文还指的是6,6-双环杂环基)包括但不限于：四氢喹啉基、四

氢异喹啉基，等等。

- 示例性的碳原子上的取代基包括但不限于：卤素、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-OR^{aa}、-ON(R^{bb})₂、-N(R^{bb})₂、-N(R^{bb})₃⁺X⁻、-N(OR^{cc})R^{bb}、-SH、-SR^{aa}、-SSR^{cc}、-C(=O)R^{aa}、-CO₂H、-CHO、-C(OR^{cc})₂、-CO₂R^{aa}、-OC(=O)R^{aa}、-OCO₂R^{aa}、-C(=O)N(R^{bb})₂、-OC(=O)N(R^{bb})₂、-NR^{bb}C(=O)R^{aa}、-NR^{bb}CO₂R^{aa}、-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})₂、-C(=NR^{bb})R^{aa}、-C(=NR^{bb})OR^{aa}、-OC(=NR^{bb})R^{aa}、-OC(=NR^{bb})OR^{aa}、-C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-C(=O)NR^{bb}SO₂R^{aa}、-NR^{bb}SO₂R^{aa}、-SO₂N(R^{bb})₂、-SO₂R^{aa}、-SO₂OR^{aa}、-OSO₂R^{aa}、-S(=O)R^{aa}、-OS(=O)R^{aa}、-Si(R^{aa})₃、-OSi(R^{aa})₃、-C(=S)N(R^{bb})₂、-C(=O)SR^{aa}、-C(=S)SR^{aa}、-SC(=S)SR^{aa}、-SC(=O)SR^{aa}、-OC(=O)SR^{aa}、-SC(=O)OR^{aa}、-SC(=O)R^{aa}、-P(=O)₂R^{aa}、-OP(=O)₂R^{aa}、-P(=O)(R^{aa})₂、-OP(=O)(R^{aa})₂、-OP(=O)(OR^{cc})₂、-P(=O)₂N(R^{bb})₂、-OP(=O)₂N(R^{bb})₂、-P(=O)(NR^{bb})₂、-OP(=O)(NR^{bb})₂、-NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})₂、-NR^{bb}P(=O)(NR^{bb})₂、-P(R^{cc})₂、-P(R^{cc})₃、-OP(R^{cc})₂、-OP(R^{cc})₃、-B(R^{aa})₂、-B(OR^{cc})₂、-BR^{aa}(OR^{cc})、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基，其中，每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团取代；
- 或者在碳原子上的两个偕氢被基团=O、=S、=NN(R^{bb})₂、=NNR^{bb}C(=O)R^{aa}、=NNR^{bb}C(=O)OR^{aa}、=NNR^{bb}S(=O)₂R^{aa}、=NR^{bb}或=NOR^{cc}取代；

R^{aa}的每个独立地选自烷基、卤代烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基，或者两个R^{aa}基团结合以形成杂环基或杂芳基环，其中，每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团取代；

- R^{bb}的每个独立地选自：氢、-OH、-OR^{aa}、-N(R^{cc})₂、-CN、-C(=O)R^{aa}、-C(=O)N(R^{cc})₂、-CO₂R^{aa}、-SO₂R^{aa}、-C(=NR^{cc})OR^{aa}、-C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂、-SO₂N(R^{cc})₂、-SO₂R^{cc}、-SO₂OR^{cc}、-SOR^{aa}、-C(=S)N(R^{cc})₂、-C(=O)SR^{cc}、-C(=S)SR^{cc}、-P(=O)₂R^{aa}、-P(=O)(R^{aa})₂、-P(=O)₂N(R^{cc})₂、-P(=O)(NR^{cc})₂、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基，或者两个R^{bb}基团结合以形成杂环基或杂芳基环，其中，每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团取代；

R^{cc}的每个独立地选自氢、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基，或者两个R^{cc}基团结合以形成杂环基或杂芳基环，其中，每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团取代；

- R^{dd}的每个独立地选自：卤素、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-OR^{ee}、-ON(R^{ff})₂、-N(R^{ff})₂、-N(R^{ff})₃⁺X⁻、-N(OR^{ee})R^{ff}、-SH、-SR^{ee}、-SSR^{ee}、-C(=O)R^{ee}、-CO₂H、-CO₂R^{ee}、-OC(=O)R^{ee}、-OCO₂R^{ee}、-C(=O)N(R^{ff})₂、-OC(=O)N(R^{ff})₂、-NR^{ff}C(=O)R^{ee}、-NR^{ff}CO₂R^{ee}、

-NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})₂、-C(=NR^{ff})OR^{ee}、-OC(=NR^{ff})R^{ee}、-OC(=NR^{ff})OR^{ee}、-C(=NR^{ff})N(R^{ff})₂、
 -OC(=NR^{ff})N(R^{ff})₂、-NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})₂、-NR^{ff}SO₂R^{ee}、-SO₂N(R^{ff})₂、-SO₂R^{ee}、-SO₂OR^{ee}、
 -OSO₂R^{ee}、-S(=O)R^{ee}、-Si(R^{ee})₃、-OSi(R^{ee})₃、-C(=S)N(R^{ff})₂、-C(=O)SR^{ee}、-C(=S)SR^{ee}、-
 SC(=S)SR^{ee}、-P(=O)₂R^{ee}、-P(=O)(R^{ee})₂、-OP(=O)(R^{ee})₂、-OP(=O)(OR^{ee})₂、烷基、卤代烷基、
 5 烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基，其中，每个烷基、烯基、炔基、碳环基、
 杂环基、芳基和杂芳基独立地被 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{gg} 基团取代，或者两个偕 R^{dd} 取
 代基可结合以形成=O 或=S；

R^{ee} 的每个独立地选自烷基、卤代烷基、烯基、炔基、碳环基、芳基、杂环基和杂芳
 基，其中，每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被 0、1、2、
 10 3、4 或 5 个 R^{gg} 基团取代；

R^{ff} 的每个独立地选自氢、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和
 杂芳基，或者两个 R^{ff} 基团结合形成杂环基或杂芳基环，其中，每个烷基、烯基、炔基、
 碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{gg} 基团取代；

R^{gg} 的每个独立地是：卤素、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-OC₁₋₆ 烷基、
 15 -ON(C₁₋₆ 烷基)₂、-N(C₁₋₆ 烷基)₂、-N(C₁₋₆ 烷基)₃⁺X⁻、-NH(C₁₋₆ 烷基)₂⁺X⁻、-NH₂(C₁₋₆ 烷基)⁺X⁻、
 -NH₃⁺X⁻、-N(OC₁₋₆ 烷基)(C₁₋₆ 烷基)、-N(OH)(C₁₋₆ 烷基)、-NH(OH)、-SH、-SC₁₋₆ 烷基、-
 SS(C₁₋₆ 烷基)、-C(=O)(C₁₋₆ 烷基)、-CO₂H、-CO₂(C₁₋₆ 烷基)、-OC(=O)(C₁₋₆ 烷基)、-OCO₂(C₁₋₆
 6 烷基)、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(C₁₋₆ 烷基)₂、-OC(=O)NH(C₁₋₆ 烷基)、-NHC(=O)(C₁₋₆ 烷基)、
 -N(C₁₋₆ 烷基)C(=O)(C₁₋₆ 烷基)、-NHCO₂(C₁₋₆ 烷基)、-NHC(=O)N(C₁₋₆ 烷基)₂、-
 20 NHC(=O)NH(C₁₋₆ 烷基)、-NHC(=O)NH₂、-C(=NH)O(C₁₋₆ 烷基)、-OC(=NH)(C₁₋₆ 烷基)、-
 OC(=NH)OC₁₋₆ 烷基、-C(=NH)N(C₁₋₆ 烷基)₂、-C(=NH)NH(C₁₋₆ 烷基)、-C(=NH)NH₂、-
 OC(=NH)N(C₁₋₆ 烷基)₂、-OC(NH)NH(C₁₋₆ 烷基)、-OC(NH)NH₂、-NHC(NH)N(C₁₋₆ 烷基)₂、
 -NHC(=NH)NH₂、-NHCO₂(C₁₋₆ 烷基)、-SO₂N(C₁₋₆ 烷基)₂、-SO₂NH(C₁₋₆ 烷基)、-SO₂NH₂、
 -SO₂C₁₋₆ 烷基、-SO₂OC₁₋₆ 烷基、-OSO₂C₁₋₆ 烷基、-SOC₁₋₆ 烷基、-Si(C₁₋₆ 烷基)₃、-OSi(C₁₋₆
 25 烷基)₃、-C(=S)N(C₁₋₆ 烷基)₂、C(=S)NH(C₁₋₆ 烷基)、C(=S)NH₂、-C(=O)S(C₁₋₆ 烷基)、-C(=S)SC₁₋₆
 6 烷基、-SC(=S)SC₁₋₆ 烷基、-P(=O)₂(C₁₋₆ 烷基)、-P(=O)(C₁₋₆ 烷基)₂、-OP(=O)(C₁₋₆ 烷基)₂、
 -OP(=O)(OC₁₋₆ 烷基)₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 炔基、C₃-C₇ 碳环基、
 C₆-C₁₀ 芳基、C₃-C₇ 杂环基、C₅-C₁₀ 杂芳基；或者两个偕 R^{gg} 取代基可结合形成=O 或=S；
 其中，X⁻为反离子。

30 示例性的氮原子上取代基包括但不限于：氢、-OH、-OR^{aa}、-N(R^{cc})₂、-CN、-C(=O)R^{aa}、
 -C(=O)N(R^{cc})₂、-CO₂R^{aa}、-SO₂R^{aa}、-C(=NR^{bb})R^{aa}、-C(=NR^{cc})OR^{aa}、-C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂、-

$\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{cc}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{cc}}$ 、 $-\text{SOR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{cc}}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{cc}}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{cc}})_2$ 、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基，或者连接至氮原子的两个 R^{cc} 基团结合形成杂环基或杂芳基环，其中，每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{dd} 基团取代，且其中 R^{aa} 、 R^{bb} 、 R^{cc} 和 R^{dd} 如上所述。

“氘代”或“D 代”指化合物或基团中的一个或多个氢被氘所取代；氘代可以是一取代、二取代、多取代或全取代。术语“一个或多个氘代的”与“一次或多次氘代”可互换使用。

“非氘代的化合物”是指含氘原子比例不高于天然氘同位素含量(0.015%)的化合物。

氘在氘代位置的氘同位素含量至少是大于天然氘同位素含量 0.015%，更佳地大于 30%，更佳地大于 50%，更佳地大于 75%，更佳地大于 95%，更佳地大于 99%。

术语“药学上可接受的盐”是指，在可靠的医学判断范围内，适合与人和低等动物的组织接触而没有过度毒性、刺激性、变态反应等等，并且与合理的益处/危险比例相称的那些盐。药学上可接受的盐在本领域是众所周知的。例如，Berge 等人在 J. Pharmaceutical Sciences (1977) 66:1-19 中详细描述的药理学上可接受的盐。本发明化合物的药理学上可接受的盐包括衍生自合适的无机和有机酸和无机和有机碱的盐。药理学上可接受的无毒的酸加成盐的实例是与无机酸形成的盐，例如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸，或与有机酸形成的盐，例如乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、枸橼酸、琥珀酸或丙二酸。也包括使用本领域常规方法形成的盐，例如，离子交换方法。其它药理学上可接受的盐包括：己二酸盐、海藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、重硫酸盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡萄糖酸盐、甘油磷酸盐、葡糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘酸盐、2-羟基-乙磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酯酸盐、过硫酸盐、3-苯丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一烷酸盐、戊酸盐，等等。衍生自合适的碱的药理学上可接受的盐包括碱金属、碱土金属、铵和 $\text{N}^+(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_4$ 盐。代表性的碱金属或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙、镁盐，等等。如果合适的话，其它的药理学上可接受的盐包括与反离子形成的无毒的铵盐、季铵盐和胺阳离子，反离子例如卤离子、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低级烷基磺酸根和芳基磺酸根。

给药的“受试者”包括但不限于：人(即，任何年龄组的男性或女性，例如，儿科受试

者(例如, 婴儿、儿童、青少年)或成人受试者(例如, 年轻的成人、中年的成人或年长的成人))和/或非人的动物, 例如, 哺乳动物, 例如, 灵长类(例如, 食蟹猴、恒河猴)、牛、猪、马、绵羊、山羊、啮齿动物、猫和/或狗。在一些实施方案中, 受试者是人。在一些实施方案中, 受试者是非人动物。本文可互换使用术语“人”、“患者”和“受试者”。

5 “疾病”、“障碍”和“病症”在本文中可互换地使用。

除非另作说明, 否则, 本文使用的术语“治疗”包括受试者患有具体疾病、障碍或病症时所发生的作用, 它降低疾病、障碍或病症的严重程度, 或延迟或减缓疾病、障碍或病症的发展(“治疗性治疗”), 还包括受试者开始患有具体疾病、障碍或病症之前发生的作用(“预防性治疗”)。

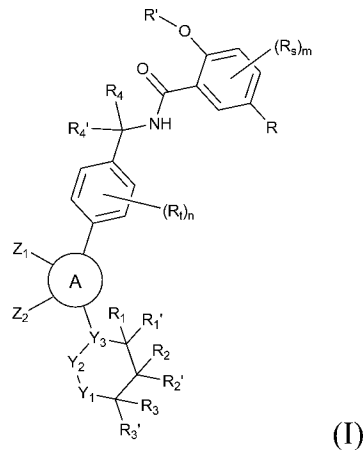
10 “组合”以及相关术语是指同时或依次给药本发明的治疗剂。例如, 本发明化合物可以与另一治疗剂以分开的单位剂型同时或依次给药, 或与另一治疗剂一起呈单一单位剂型同时给药。

具体实施方式

15 化合物

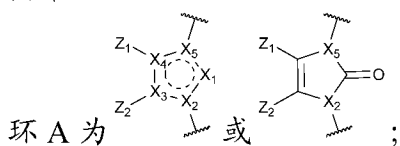
本文中, “本发明化合物”指的是以下的式(I)化合物(包括各式的子集), 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物。

在一个实施方案中, 本发明涉及式(I)化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物:



20

其中,



其中 X₁-X₅ 所在的环为芳香环;

X_1 为 N、CD 或 CH;

X_2 为 N 原子或 C 原子;

X_3 为 N 原子或 C 原子;

X_4 为 N 原子或 C 原子;

5 X_5 为 N 原子或 C 原子;

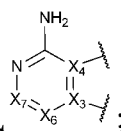
Y_1 为 O、S、NH 或 $C(R_{Y1})_2$; 其中 R_{Y1} 独立地为 H、D、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

Y_2 为键、 $C(R_{Y2})_2$ 或 $C(R_{Y2})_2C(R_{Y2})_2$; 其中 R_{Y2} 独立地为 H、D、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

10 Y_3 为 N、CD 或 CH;

Z_1 为 $C(O)NH_2$;

Z_2 为 NH_2 ;



或者 Z_1 、 Z_2 和它们所连接的原子一起形成

其中 X_6 为 N、CD、CH 或 C-OH;

15 X_7 为 N、CD 或 CH;

R_1 为 H、D、卤素或 OH;

R_1' 为 H、D 或卤素;

R_2 为 H、D、OH 或 NH_2 ;

R_2' 为 H、D、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

20 R_3 为 H、D、OH 或 CH_2OR_a ; 其中 R_a 为 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

R_3' 为 H、D、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基或 3-7 元杂环基;

或者 $-C(R_3)(R_3')-C(R_{Y1})_2-$ 或 $-C(R_1)(R_1')-C(R_2)(R_2')-$ 一起形成 $-CH=CH-$;

或者 R_1 和 R_2 连接形成 C_{1-4} 亚烷基;

R_4 为 H、D、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

25 R_4' 为 H、D、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

R 为卤素;

R' 为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

R_s 为 H、D、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

R_t 为 H、D、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

30 $m=0$ 、1、2 或 3;

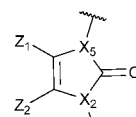
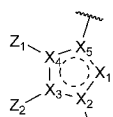
$n=0, 1, 2, 3$ 或 4 ;

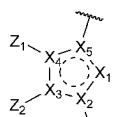
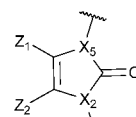
其中, 上述基团中的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-7 元杂环基和 C_{1-4} 亚烷基中的一个或多个 H 可以被 D 取代, 直至完全氘代;

条件是 R_2 和 R_3 中至少一个为 OH 或 CH_2OR_a 。

5

环 A 和 X_1-X_5

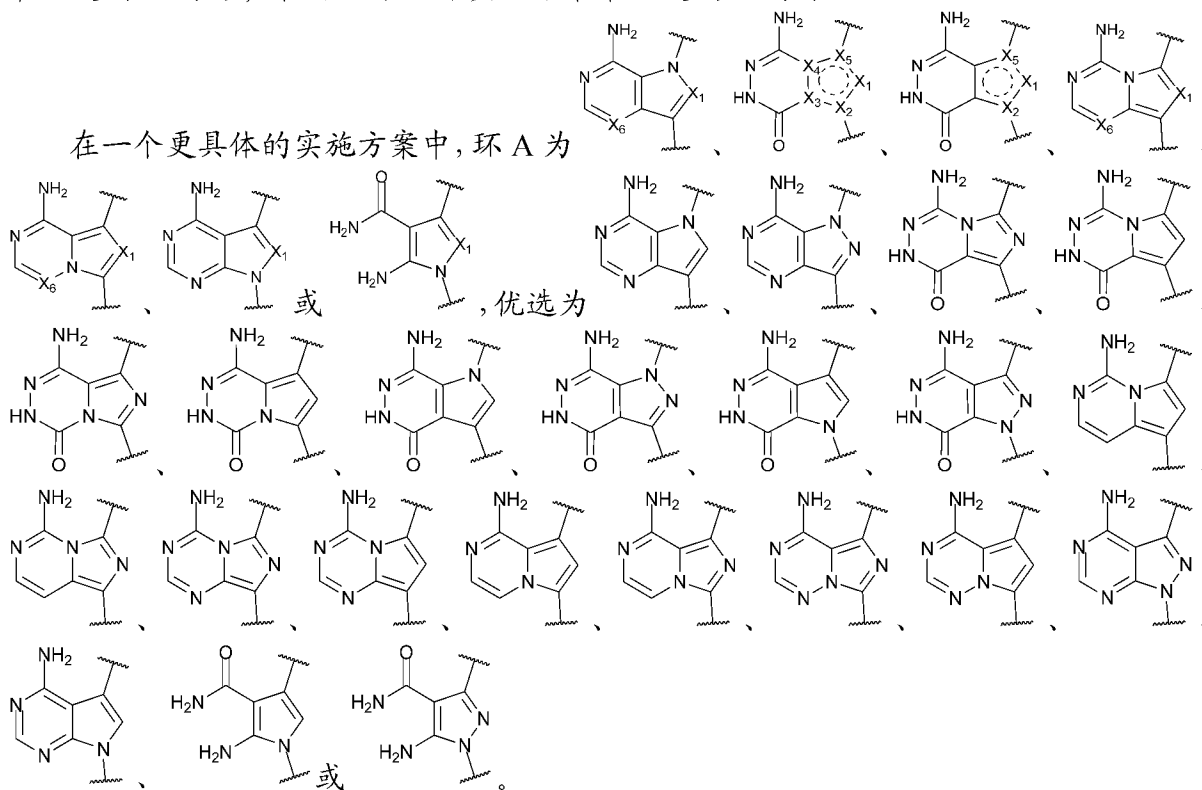


在一个实施方案中, 环 A 为 ; 在另一个实施方案中, 环 A 为 。

在一个具体实施方案中, X_1 为 N; 在另一个具体实施方案中, X_1 为 CD 或 CH。在一个具体实施方案中, X_2 为 N 原子; 在另一个具体实施方案中, X_2 为 C 原子。在一个具体实施方案中, X_3 为 N 原子; 在另一个具体实施方案中, X_3 为 C 原子。在一个具体实施方案中, X_4 为 N 原子; 在另一个具体实施方案中, X_4 为 C 原子。在一个具体实施方案中, X_5 为 N 原子; 在另一个具体实施方案中, X_5 为 C 原子。

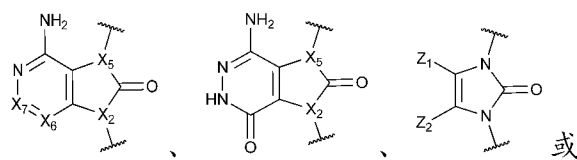
10

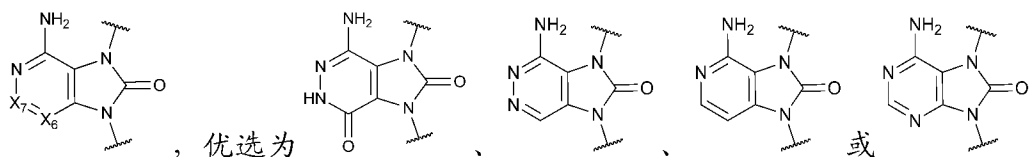
在一个更具体的实施方案中, 环 A 为



15

在一个更具体的实施方案中, 环 A 为





Y_1

5 在一个实施方案中, Y_1 为 O; 在另一个实施方案中, Y_1 为 S; 在另一个实施方案中, Y_1 为 NH; 在另一个实施方案中, Y_1 为 $C(R_{Y1})_2$ 。

在一个具体实施方案中, Y_1 为 $C(R_{Y1})_2$, 并且其中 R_{Y1} 独立地为 H、D、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基; 在另一个具体实施方案中, Y_1 为 $C(R_{Y1})_2$, 并且其中 R_{Y1} 独立地为 H、D 或卤素, 优选 Y_1 为 CH_2 。

10 Y_2

在一个实施方案中, Y_2 为键; 在另一个实施方案中, Y_2 为 $C(R_{Y2})_2$; 在另一个实施方案中, Y_2 为 $C(R_{Y2})_2C(R_{Y2})_2$ 。

15 在一个具体实施方案中, Y_2 为 $C(R_{Y2})_2$, 并且其中 R_{Y2} 独立地为 H、D、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基; 在另一个具体实施方案中, Y_2 为 $C(R_{Y2})_2$, 并且其中 R_{Y2} 独立地为 H、D 或卤素, 优选 Y_2 为 CH_2 。

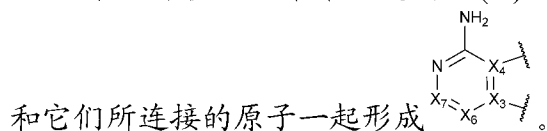
在一个具体实施方案中, Y_2 为 $C(R_{Y2})_2C(R_{Y2})_2$, 并且其中 R_{Y2} 独立地为 H、D、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基; 在另一个具体实施方案中, Y_2 为 $C(R_{Y2})_2C(R_{Y2})_2$, 并且其中 R_{Y2} 独立地为 H、D 或卤素, 优选 Y_2 为 CH_2CH_2 。

20 Y_3

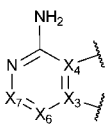
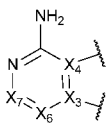
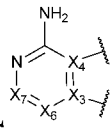
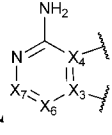
在一个实施方案中, Y_3 为 N; 在另一个实施方案中, Y_3 为 CD; 在另一个实施方案中, Y_3 为 CH。

Z_1 和 Z_2

25 在一个实施方案中, Z_1 为 $C(O)NH_2$, 且 Z_2 为 NH_2 ; 在另一个实施方案中, Z_1 、 Z_2



在一个具体实施方案中, Z_1 、 Z_2 和它们所连接的原子一起形成, 并且 X_6 为

N; 在另一个具体实施方案中, Z₁、Z₂和它们所连接的原子一起形成 , 并且 X₆ 为 CD 或 CH; 在另一个具体实施方案中, Z₁、Z₂和它们所连接的原子一起形成 , 并且 X₆ 为 C-OH; 在另一个具体实施方案中, Z₁、Z₂和它们所连接的原子一起形成 , 并且 X₇ 为 N; 在另一个具体实施方案中, Z₁、Z₂和它们所连接的原子一起形成 , 并且 X₇ 为 CD 或 CH。

R₁ 和 R₁'

在一个实施方案中, R₁ 为 H; 在另一个实施方案中, R₁ 为 D; 在另一个实施方案中, R₁ 为卤素; 在另一个实施方案中, R₁ 为 OH。

10 在一个实施方案中, R₁' 为 H; 在另一个实施方案中, R₁' 为 D; 在另一个实施方案中, R₁' 为卤素。

R₂ 和 R₂'

15 在一个实施方案中, R₂ 为 H; 在另一个实施方案中, R₂ 为 D; 在另一个实施方案中, R₂ 为 OH; 在另一个实施方案中, R₂ 为 NH₂。

在一个实施方案中, R₂' 为 H; 在另一个实施方案中, R₂' 为 D; 在另一个实施方案中, R₂' 为 C₁₋₆ 烷基; 在另一个实施方案中, R₂' 为 C₁₋₆ 卤代烷基。

R₃ 和 R₃'

20 在一个实施方案中, R₃ 为 H; 在另一个实施方案中, R₃ 为 D; 在另一个实施方案中, R₃ 为 OH; 在另一个实施方案中, R₃ 为 CH₂OR_a, 并且其中 R_a 为 H、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基; 在另一个实施方案中, R₃ 为 CH₂OH;

25 在一个实施方案中, R₃' 为 H; 在另一个实施方案中, R₃' 为 D; 在另一个实施方案中, R₃' 为卤素; 在另一个实施方案中, R₃' 为 C₁₋₆ 烷基; 在另一个实施方案中, R₃' 为 C₁₋₆ 卤代烷基; 在另一个实施方案中, R₃' 为 C₃₋₆ 环烷基; 在另一个实施方案中, R₃' 为 3-7 元杂环基。

在一个具体实施方案中， R_2 为 OH 且 R_3 为 H；在另一个具体实施方案中， R_2 为 H 且 R_3 为 OH；在另一个具体实施方案中， R_2 为 H 且 R_3 为 CH_2OH 。

在另一个具体实施方案中， $-C(R_3)(R_3')-C(R_{Y1})_2-$ 一起形成 $-CH=CH-$ ；在另一个具体实施方案中， $-C(R_1)(R_1')-C(R_2)(R_2')-$ 一起形成 $-CH=CH-$ 。

5 在另一个具体实施方案中， R_1 和 R_2 连接形成 C_{1-4} 亚烷基，优选亚甲基。

R_4 和 R_4'

10 在一个实施方案中， R_4 为 H；在另一个实施方案中， R_4 为 D；在另一个实施方案中， R_4 为卤素；在另一个实施方案中， R_4 为 C_{1-6} 烷基；在另一个实施方案中， R_4 为 C_{1-6} 卤代烷基。

在一个实施方案中， R_4' 为 H；在另一个实施方案中， R_4' 为 D；在另一个实施方案中， R_4' 为卤素；在另一个实施方案中， R_4' 为 C_{1-6} 烷基；在另一个实施方案中， R_4' 为 C_{1-6} 卤代烷基。

15 R 和 R'

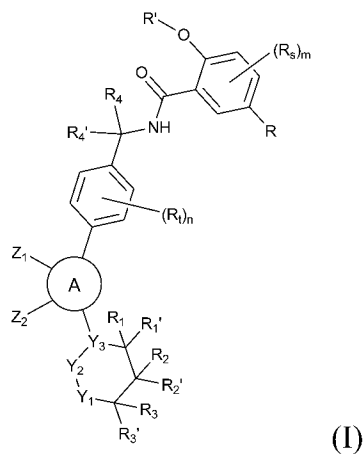
在一个实施方案中， R 为卤素，优选 F。

在一个实施方案中， R' 为 C_{1-6} 烷基；在另一个实施方案中， R' 为 C_{1-6} 卤代烷基；在另一个实施方案中， R' 为甲基。

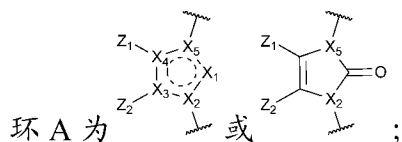
20 以上任一具体实施方案中的任一技术方案或其任意组合，可以与其它具体实施方案中的任一技术方案或其任意组合进行组合。例如，环 A、 Y_1-Y_3 、 Z_1-Z_2 、 R_1 和 R_1' 、 R_2 和 R_2' 、 R_3 和 R_3' 、 R 和 R' 的任一技术方案或其任意组合进行组合。本发明旨在包括所有这些技术方案的组合，限于篇幅，不再一一列出。

本申请具体涉及以下技术方案：

25 1. 式(I)化合物，或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物：



其中,



其中 X_1 - X_5 所在的环为芳香环;

5 X_1 为 N、CD 或 CH;

X_2 为 N 原子或 C 原子;

X_3 为 N 原子或 C 原子;

X_4 为 N 原子或 C 原子;

X_5 为 N 原子或 C 原子;

10 Y_1 为 O、S、NH 或 $C(R_{Y1})_2$; 其中 R_{Y1} 独立地为 H、D、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

Y_2 为键、 $C(R_{Y2})_2$ 或 $C(R_{Y2})_2C(R_{Y2})_2$; 其中 R_{Y2} 独立地为 H、D、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

Y_3 为 N、CD 或 CH;

15 Z_1 为 $C(O)NH_2$;

Z_2 为 NH_2 ;

或者 Z_1 、 Z_2 和它们所连接的原子一起形成 ;

其中 X_6 为 N、CD、CH 或 C-OH;

X_7 为 N、CD 或 CH;

20 R_1 为 H、D、卤素或 OH;

R_1' 为 H、D 或卤素;

R_2 为 H、D、OH 或 NH_2 ;

R_2' 为 H、D、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

R_3 为 H、D、OH 或 CH_2OR_a ；其中 R_a 为 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

R_3' 为 H、D、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基或 3-7 元杂环基；

或者 $-C(R_3)(R_3')-C(R_{Y1})_2-$ 或 $-C(R_1)(R_1')-C(R_2)(R_2')-$ 一起形成 $-CH=CH-$ ；

5 或者 R_1 和 R_2 连接形成 C_{1-4} 亚烷基；

R_4 为 H、D、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

R_4' 为 H、D、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

R 为卤素；

R' 为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

10 R_s 为 H、D、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

R_t 为 H、D、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

$m=0、1、2$ 或 3 ；

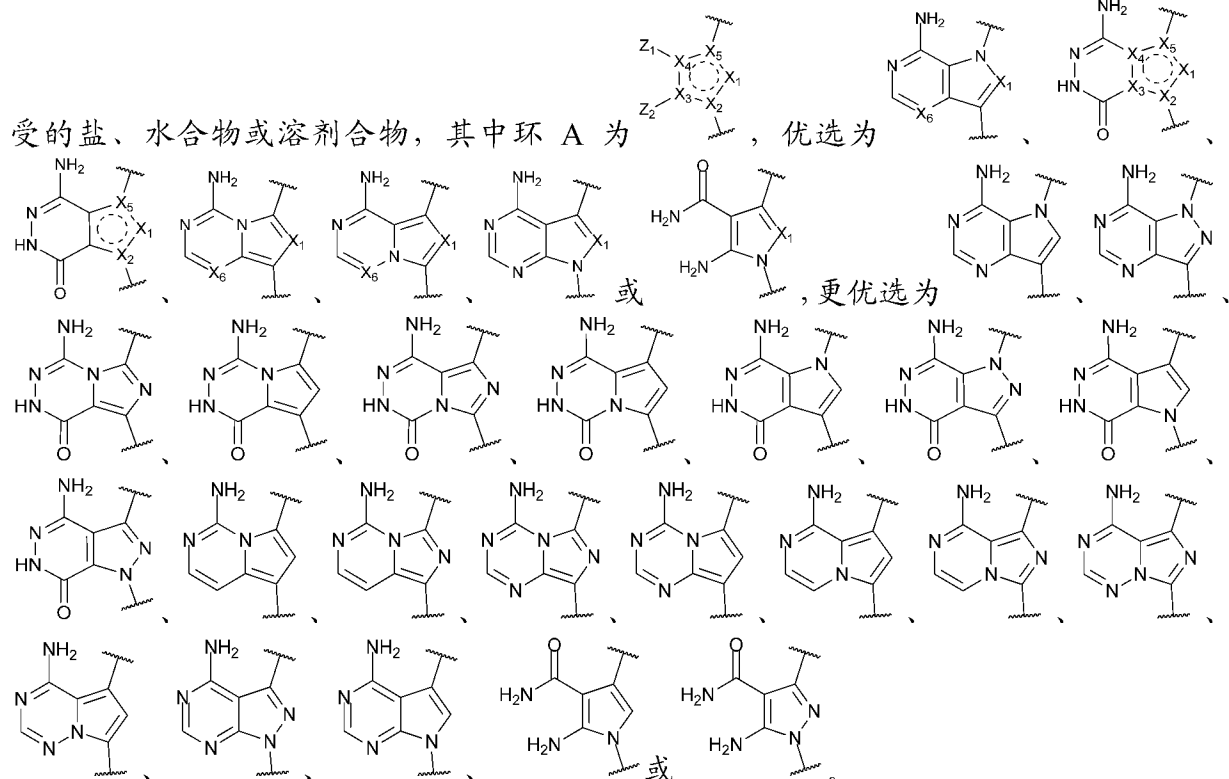
$n=0、1、2、3$ 或 4 ；

其中，上述基团中的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-7 元杂环基和 C_{1-4} 亚

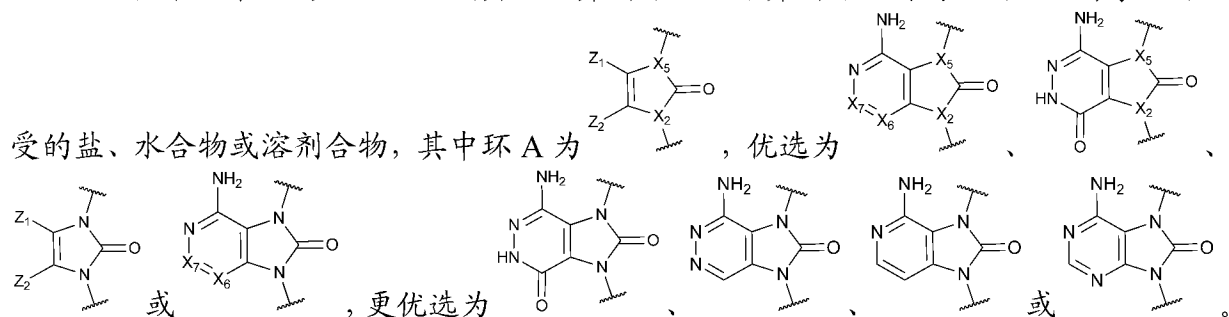
15 烷基中的一个或多个 H 可以被 D 取代，直至完全氘代；

条件是 R_2 和 R_3 中至少一个为 OH 或 CH_2OR_a 。

2. 技术方案 1 的化合物，或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接



3. 技术方案 1 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接



4. 技术方案 1-3 中任一项的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、

5 药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中 Y_1 为 O。

5. 技术方案 1-3 中任一项的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中 Y_1 为 $C(R_{Y1})_2$, 优选 CH_2 。

6. 技术方案 1-5 中任一项的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中 Y_2 为键。

10 7. 技术方案 1-5 中任一项的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中 Y_2 为 $C(R_{Y2})_2$ 或 $C(R_{Y2})_2C(R_{Y2})_2$, 优选 CH_2 或 CH_2CH_2 。

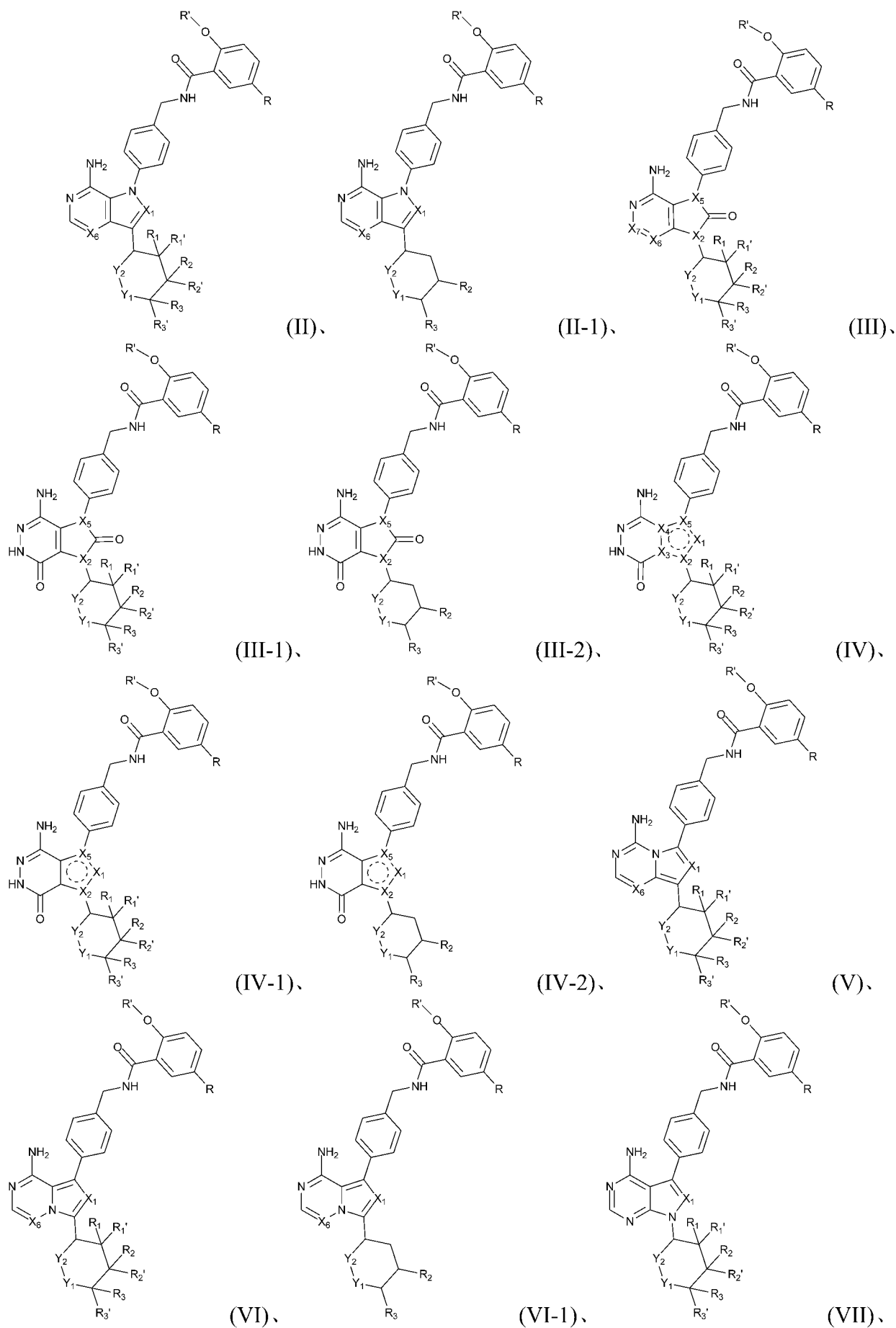
8. 技术方案 1-7 中任一项的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中 Y_3 为 CH。

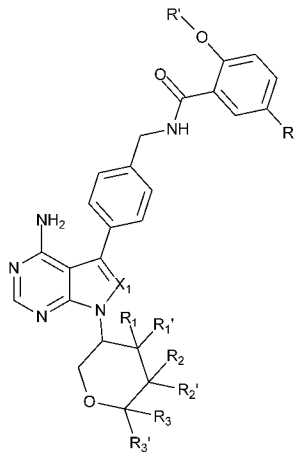
15 9. 技术方案 1-8 中任一项的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中 R_2 为 OH 且 R_3 为 H, 或者 R_2 为 H 且 R_3 为 OH, 或者 R_2 为 H 且 R_3 为 CH_2OH 。

10. 技术方案 1-9 中任一项的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中 R 为 F。

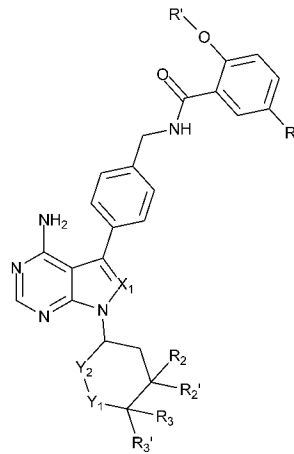
20 11. 技术方案 1-10 中任一项的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中 R' 为甲基。

12. 技术方案 1-11 中任一项的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其具有以下通式:

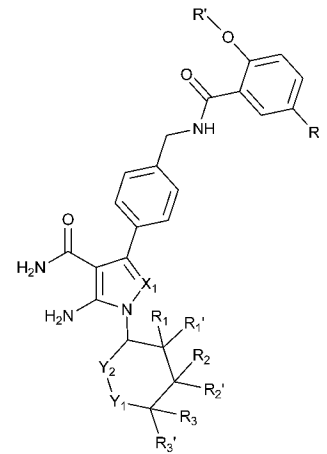




(VII-1) 、



(VII-2) 、

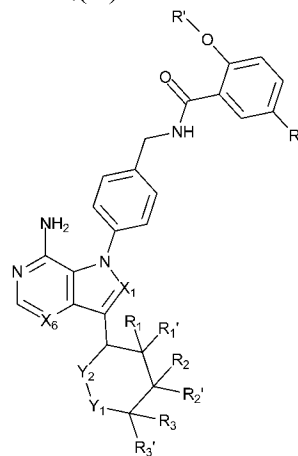


(VIII)或

(VIII-1),

其中各基团如技术方案 1-11 中任一项所定义。

13. 技术方案 12 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其为式(II)化合物:



(II)

其中,

X_1 为 N、CD 或 CH;

X_6 为 N、CD 或 CH;

10 Y_1 为 O 或 $C(R_{Y1})_2$; 其中 R_{Y1} 独立地为 H、D 或卤素;

Y_2 为键、 $C(R_{Y2})_2$ 或 $C(R_{Y2})_2C(R_{Y2})_2$; 其中 R_{Y2} 独立地为 H、D 或卤素;

R₁ 为 H、D、卤素或 OH;

R₁' 为 H、D 或卤素;

R₂ 为 H、D 或 OH;

R₂'为 H、D、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基;

5 R_3 为 H、D、OH 或 CH_2OR_a ; 其中 R_a 为 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

R₃'为 H、D、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基或 C₃₋₆ 环烷基;

R 为卤素;

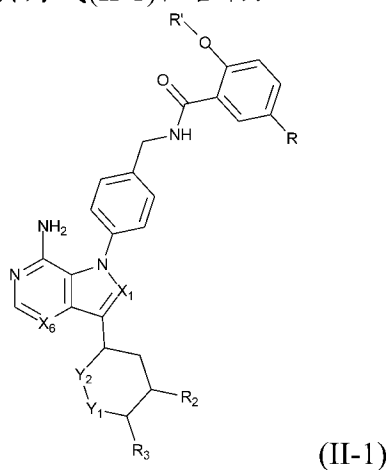
R'为 C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基;

其中，上述基团中的 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基和 C₃₋₆ 环烷基中的一个或多个 H 可以

10 被 D 取代，直至完全氘代；

条件是 R_2 和 R_3 中至少一个为 OH 或 CH_2OR_a 。

14. 技术方案 12 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其为式(II-1)化合物:



15 其中,

X₁ 为 N、CD 或 CH;

X₆ 为 N、CD 或 CH;

Y_1 为 O 或 $C(R_{Y1})_2$; 其中 R_{Y1} 独立地为 H、D 或卤素;

Y₂ 为键或 C(R_{Y2})₂; 其中 R_{Y2} 独立地为 H、D 或卤素;

20 R_2 为 H、D 或 OH;

R₃ 为 H、D、OH 或 CH₂OH;

R 为卤素;

R'为 C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基;

其中，上述基团中的 C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 卤代烷基中的一个或多个 H 可以被 D 取代，

直至完全氘代;

条件是 R_2 和 R_3 中至少一个为 OH 或 CH_2OH 。

15. 技术方案 14 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中:

- 5 X_1 为 N、CD 或 CH;
 X_6 为 N、CD 或 CH;
 Y_1 为 O 或 $C(R_{Y1})_2$; 其中 R_{Y1} 独立地为 H、D 或卤素;
 Y_2 为键或 $C(R_{Y2})_2$; 其中 R_{Y2} 独立地为 H、D 或卤素;
 R_2 为 H、D 或 OH;

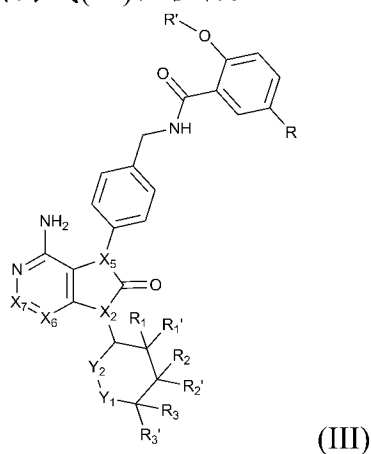
10 R_3 为 H、D、OH 或 CH_2OH ;

R 为 F;

R' 为甲基;

条件是 R_2 和 R_3 中至少一个为 OH 或 CH_2OH 。

16. 技术方案 12 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其为式(III)化合物:



(III)

其中,

- X_2 为 N、CD 或 CH;
 X_5 为 N、CD 或 CH;
20 X_6 为 N、CD、CH 或 C-OH;
 X_7 为 N、CD 或 CH;
 Y_1 为 O 或 $C(R_{Y1})_2$; 其中 R_{Y1} 独立地为 H、D 或卤素;
 Y_2 为键、 $C(R_{Y2})_2$ 或 $C(R_{Y2})_2C(R_{Y2})_2$; 其中 R_{Y2} 独立地为 H、D 或卤素;
 R_1 为 H、D、卤素或 OH;
25 R_1' 为 H、D 或卤素;

R_2 为 H、D 或 OH;

R_2' 为 H、D、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

R_3 为 H、D、OH 或 CH_2OR_a ; 其中 R_a 为 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

R_3' 为 H、D、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{3-6} 环烷基;

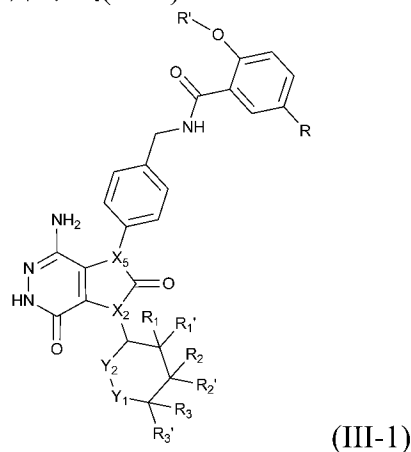
5 R 为卤素;

R' 为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

其中, 上述基团中的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 C_{3-6} 环烷基中的一个或多个 H 可以被 D 取代, 直至完全氘代;

条件是 R_2 和 R_3 中至少一个为 OH 或 CH_2OR_a 。

10 17. 技术方案 12 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其为式(III-1)化合物:



其中,

X_2 为 N、CD 或 CH;

15 X_5 为 N、CD 或 CH;

Y_1 为 O 或 $C(R_{Y1})_2$; 其中 R_{Y1} 独立地为 H、D 或卤素;

Y_2 为键、 $C(R_{Y2})_2$ 或 $C(R_{Y2})_2C(R_{Y2})_2$; 其中 R_{Y2} 独立地为 H、D 或卤素;

R_1 为 H、D、卤素或 OH;

R_1' 为 H、D 或卤素;

20 R_2 为 H、D 或 OH;

R_2' 为 H、D、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

R_3 为 H、D、OH 或 CH_2OR_a ; 其中 R_a 为 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

R_3' 为 H、D、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{3-6} 环烷基;

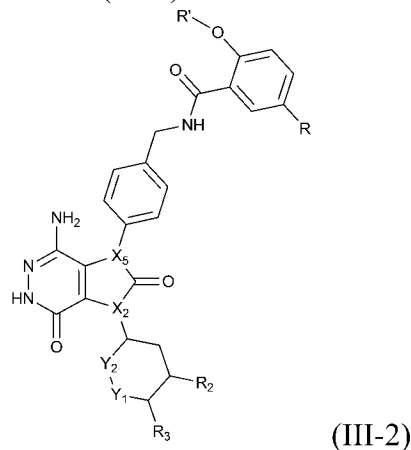
R 为卤素;

25 R' 为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

其中，上述基团中的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 C_{3-6} 环烷基中的一个或多个 H 可以被 D 取代，直至完全氘代；

条件是 R_2 和 R_3 中至少一个为 OH 或 CH_2OR_d 。

18. 技术方案 12 的化合物，或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，其为式(III-2)化合物：



其中，

X_2 为 N、CD 或 CH；

X_5 为 N、CD 或 CH；

10 Y_1 为 O 或 $C(R_{Y1})_2$ ；其中 R_{Y1} 独立地为 H、D 或卤素；

Y_2 为键或 $C(R_{Y2})_2$ ；其中 R_{Y2} 独立地为 H、D 或卤素；

R_2 为 H、D 或 OH；

R_3 为 H、D、OH 或 CH_2OH ；

R 为卤素；

15 R' 为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

其中，上述基团中的 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基中的一个或多个 H 可以被 D 取代，直至完全氘代；

条件是 R_2 和 R_3 中至少一个为 OH 或 CH_2OH 。

19. 技术方案 18 的化合物，或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，其中：

X_2 为 N；

X_5 为 N；

Y_1 为 O 或 $C(R_{Y1})_2$ ；其中 R_{Y1} 独立地为 H、D 或卤素；

Y_2 为 $C(R_{Y2})_2$ ；其中 R_{Y2} 独立地为 H、D 或卤素；

25 R_2 为 H、D 或 OH；

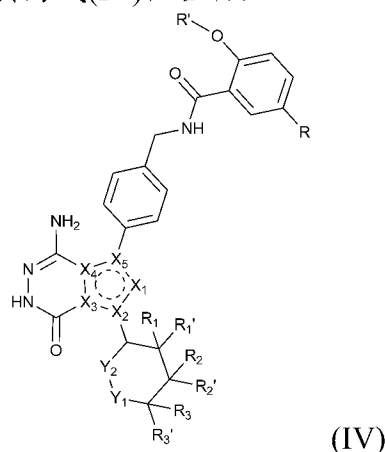
R_3 为 H、D、OH 或 CH_2OH ;

R 为 F;

R' 为甲基;

条件是 R_2 和 R_3 中至少一个为 OH 或 CH_2OH 。

- 5 20. 技术方案 12 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其为式(IV)化合物:



其中,

X_1 - X_5 所在的环为芳香环;

- 10 X_1 为 N、CD 或 CH;

X_2 为 N 原子或 C 原子;

X_3 为 N 原子或 C 原子;

X_4 为 N 原子或 C 原子;

X_5 为 N 原子或 C 原子;

- 15 Y_1 为 O 或 $C(R_{Y1})_2$; 其中 R_{Y1} 独立地为 H、D 或卤素;

Y_2 为键、 $C(R_{Y2})_2$ 或 $C(R_{Y2})_2C(R_{Y2})_2$; 其中 R_{Y2} 独立地为 H、D 或卤素;

R_1 为 H、D、卤素或 OH;

R_1' 为 H、D 或卤素;

R_2 为 H、D 或 OH;

- 20 R_2' 为 H、D、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

R_3 为 H、D、OH 或 CH_2OR_a ; 其中 R_a 为 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

R_3' 为 H、D、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{3-6} 环烷基;

R 为卤素;

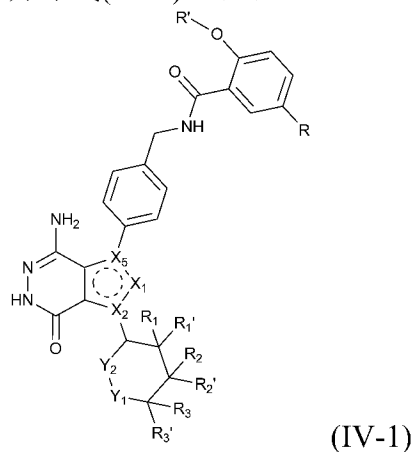
R' 为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

- 25 其中, 上述基团中的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 C_{3-6} 环烷基中的一个或多个 H 可以

被 D 取代, 直至完全氘代;

条件是 R_2 和 R_3 中至少一个为 OH 或 CH_2OR_a 。

21. 技术方案 12 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其为式(IV-1)化合物:



其中,

X_1 、 X_2 和 X_5 所在的环为芳香环;

X_1 为 N、CD 或 CH;

X_2 为 N 原子或 C 原子;

X_5 为 N 原子或 C 原子;

Y_1 为 O 或 $C(R_{Y1})_2$; 其中 R_{Y1} 独立地为 H、D 或卤素;

Y_2 为键、 $C(R_{Y2})_2$ 或 $C(R_{Y2})_2C(R_{Y2})_2$; 其中 R_{Y2} 独立地为 H、D 或卤素;

R_1 为 H、D、卤素或 OH;

R_1' 为 H、D 或卤素;

R_2 为 H、D 或 OH;

R_2' 为 H、D、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

R_3 为 H、D、OH 或 CH_2OR_a ; 其中 R_a 为 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

R_3' 为 H、D、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{3-6} 环烷基;

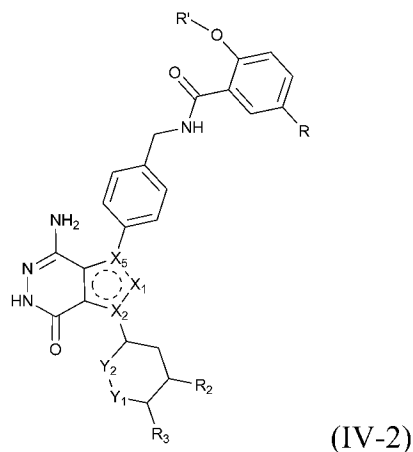
R 为卤素;

R' 为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

其中, 上述基团中的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 C_{3-6} 环烷基中的一个或多个 H 可以被 D 取代, 直至完全氘代;

条件是 R_2 和 R_3 中至少一个为 OH 或 CH_2OR_a 。

22. 技术方案 12 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其为式(IV-2)化合物:



其中,

X_1 、 X_2 和 X_5 所在的环为芳香环;

X_1 为 N、CD 或 CH;

5 X_2 为 N 原子或 C 原子;

X_5 为 N 原子或 C 原子;

Y_1 为 O 或 $C(R_{Y1})_2$; 其中 R_{Y1} 独立地为 H、D 或卤素;

Y_2 为键或 $C(R_{Y2})_2$; 其中 R_{Y2} 独立地为 H、D 或卤素;

R_2 为 H、D 或 OH;

10 R_3 为 H、D、OH 或 CH_2OH ;

R 为卤素;

R' 为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

其中, 上述基团中的 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基中的一个或多个 H 可以被 D 取代, 直至完全氘代;

15 条件是 R_2 和 R_3 中至少一个为 OH 或 CH_2OH 。

23. 技术方案 22 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中:

X_1 、 X_2 和 X_5 所在的环为芳香环;

X_1 为 N、CD 或 CH;

20 X_2 为 N 原子或 C 原子;

X_5 为 N 原子或 C 原子;

Y_1 为 O 或 $C(R_{Y1})_2$; 其中 R_{Y1} 独立地为 H、D 或卤素;

Y_2 为键或 $C(R_{Y2})_2$; 其中 R_{Y2} 独立地为 H、D 或卤素;

R_2 为 H、D 或 OH;

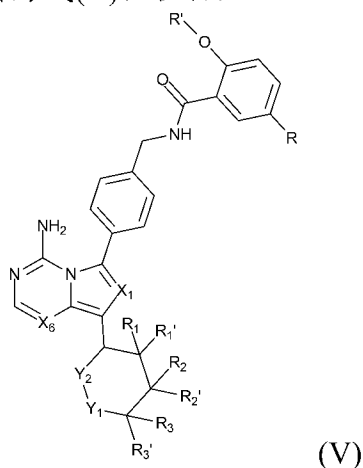
25 R_3 为 H、D、OH 或 CH_2OH ;

R 为 F;

R' 为甲基;

条件是 R₂ 和 R₃ 中至少一个为 OH 或 CH₂OH。

24. 技术方案 12 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其为式(V)化合物:



其中,

X₁ 为 N、CD 或 CH;

X₆ 为 N、CD 或 CH;

- 10 Y₁ 为 O 或 C(R_{Y1})₂; 其中 R_{Y1} 独立地为 H、D 或卤素;

Y₂ 为键、C(R_{Y2})₂ 或 C(R_{Y2})₂C(R_{Y2})₂; 其中 R_{Y2} 独立地为 H、D 或卤素;

R₁ 为 H、D、卤素或 OH;

R₁' 为 H、D 或卤素;

R₂ 为 H、D 或 OH;

- 15 R₂' 为 H、D、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基;

R₃ 为 H、D、OH 或 CH₂OR_a; 其中 R_a 为 H、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基;

R₃' 为 H、D、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基或 C₃₋₆ 环烷基;

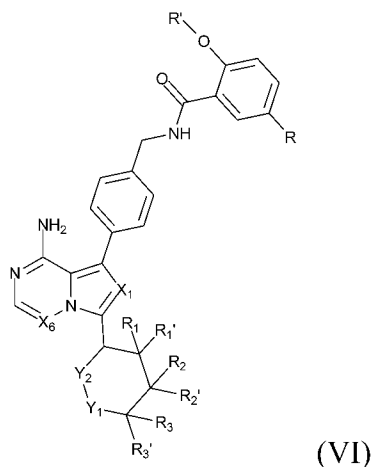
R 为卤素;

R' 为 C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基;

- 20 其中, 上述基团中的 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基和 C₃₋₆ 环烷基中的一个或多个 H 可以被 D 取代, 直至完全氘代;

条件是 R₂ 和 R₃ 中至少一个为 OH 或 CH₂OR_a。

25. 技术方案 12 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其为式(VI)化合物:



(VI)

其中,

X₁ 为 N、CD 或 CH;

X₆ 为 N、CD 或 CH;

5 Y₁ 为 O 或 C(R_{Y1})₂; 其中 R_{Y1} 独立地为 H、D 或卤素;

Y₂ 为键、C(R_{Y2})₂ 或 C(R_{Y2})₂C(R_{Y2})₂; 其中 R_{Y2} 独立地为 H、D 或卤素;

R₁ 为 H、D、卤素或 OH;

R₁' 为 H、D 或卤素;

R₂ 为 H、D 或 OH;

10 R₂' 为 H、D、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基;

R₃ 为 H、D、OH 或 CH₂OR_a; 其中 R_a 为 H、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基;

R₃' 为 H、D、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基或 C₃₋₆ 环烷基;

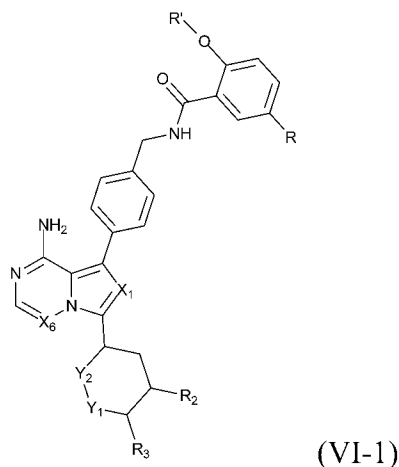
R 为卤素;

R' 为 C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基;

15 其中, 上述基团中的 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基和 C₃₋₆ 环烷基中的一个或多个 H 可以被 D 取代, 直至完全氘代;

条件是 R₂ 和 R₃ 中至少一个为 OH 或 CH₂OR_a。

26. 技术方案 12 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其为式(VI-1)化合物:



其中,

X_1 为 N、CD 或 CH;

X_6 为 N、CD 或 CH;

5 Y_1 为 O 或 $C(R_{Y1})_2$; 其中 R_{Y1} 独立地为 H、D 或卤素;

Y_2 为键或 $C(R_{Y2})_2$; 其中 R_{Y2} 独立地为 H、D 或卤素;

R_2 为 H、D 或 OH;

R_3 为 H、D、OH 或 CH_2OH ;

R 为卤素;

10 R' 为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

其中, 上述基团中的 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基中的一个或多个 H 可以被 D 取代, 直至完全氘代;

条件是 R_2 和 R_3 中至少一个为 OH 或 CH_2OH 。

27. 技术方案 26 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可

15 接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中:

X_1 为 N、CD 或 CH;

X_6 为 N、CD 或 CH;

Y_1 为 O 或 $C(R_{Y1})_2$; 其中 R_{Y1} 独立地为 H、D 或卤素;

Y_2 为键或 $C(R_{Y2})_2$; 其中 R_{Y2} 独立地为 H、D 或卤素;

20 R_2 为 H、D 或 OH;

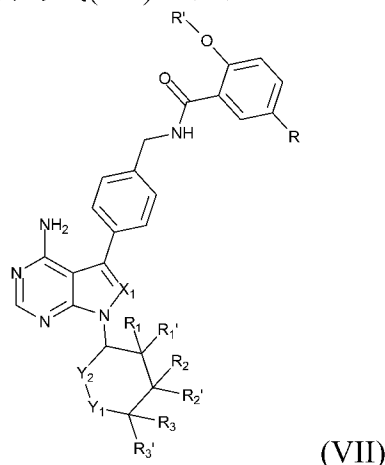
R_3 为 H、D、OH 或 CH_2OH ;

R 为 F;

R' 为甲基;

条件是 R_2 和 R_3 中至少一个为 OH 或 CH_2OH 。

28. 技术方案 12 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其为式(VII)化合物:



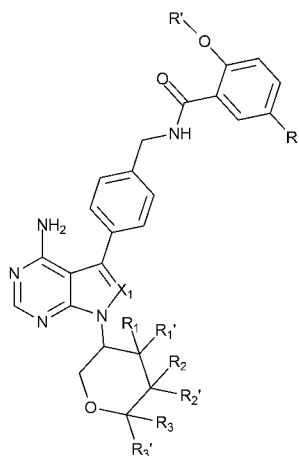
其中,

- 5 X_1 为 N、CD 或 CH;
 Y_1 为 O;
 Y_2 为键、 $C(R_{Y2})_2$ 或 $C(R_{Y2})_2C(R_{Y2})_2$; 其中 R_{Y2} 独立地为 H、D 或卤素;
 R_1 为 H、D、卤素或 OH;
 R_1' 为 H、D 或卤素;
 10 R_2 为 H、D 或 OH;
 R_2' 为 H、D、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;
 R_3 为 H、D、OH 或 CH_2OR_a ; 其中 R_a 为 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;
 R_3' 为 H、D、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{3-6} 环烷基;
 或者 $-C(R_1)(R_1')-C(R_2)(R_2')$ 一起形成 $-CH=CH-$;
 15 或者 R_1 和 R_2 连接形成 $-CH_2-$;
 R 为卤素;
 R' 为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

其中, 上述基团中的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基和 $-CH_2-$ 中的一个或多个 H 可以被 D 取代, 直至完全氘代;

- 20 条件是 R_2 和 R_3 中至少一个为 OH 或 CH_2OR_a 。

29. 技术方案 12 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其为式(VII-1)化合物:



(VII-1)

其中，

X_1 为 N、CD 或 CH；

R_1 为 H、D、卤素或 OH；

5 R_1' 为 H、D 或卤素；

R_2 为 H、D 或 OH；

R_2' 为 H、D、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

R_3 为 H、D、OH 或 CH_2OH ；

R_3' 为 H 或 D；

10 或者 R_1 和 R_2 连接形成 $-CH_2-$ ；

R 为卤素；

R' 为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

其中，上述基团中的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 $-CH_2-$ 中的一个或多个 H 可以被 D 取代，直至完全氘代；

15 条件是 R_2 和 R_3 中至少一个为 OH 或 CH_2OH 。

30. 技术方案 29 的化合物，或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，其中：

X_1 为 N；

R_1 为 H、D、卤素或 OH；

20 R_1' 为 H、D 或卤素；

R_2 为 H、D 或 OH；

R_2' 为 H 或 D；

R_3 为 H、D、OH 或 CH_2OH ；

R_3' 为 H 或 D；

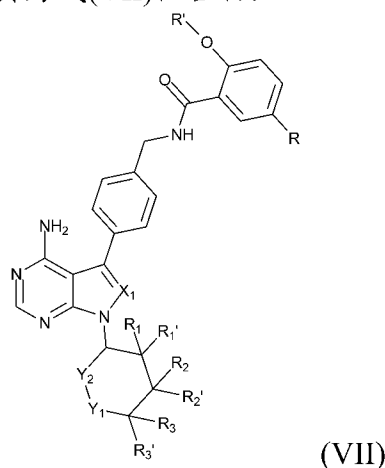
或者 R_1 和 R_2 连接形成 $-\text{CH}_2-$;

R 为 F ;

R' 为甲基;

条件是 R_2 和 R_3 中至少一个为 OH 或 CH_2OH 。

- 5 31. 技术方案 12 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其为式(VII)化合物:



其中,

X_1 为 N 、 CD 或 CH ;

- 10 Y_1 为 $C(R_{Y1})_2$; 其中 R_{Y1} 独立地为 H 、 D 或卤素;

Y_2 为键、 $C(R_{Y2})_2$ 或 $C(R_{Y2})_2C(R_{Y2})_2$; 其中 R_{Y2} 独立地为 H 、 D 或卤素;

R_1 为 H 、 D 、卤素或 OH ;

R_1' 为 H 、 D 或卤素;

R_2 为 H 、 D 或 OH ;

- 15 R_2' 为 H 、 D 、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

R_3 为 H 、 D 、 OH 或 CH_2OR_a ; 其中 R_a 为 H 、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

R_3' 为 H 、 D 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{3-6} 环烷基;

或者 $-\text{C}(R_3)(R_3')-\text{C}(R_{Y1})_2-$ 一起形成 $-\text{CH}=\text{CH}-$;

R 为卤素;

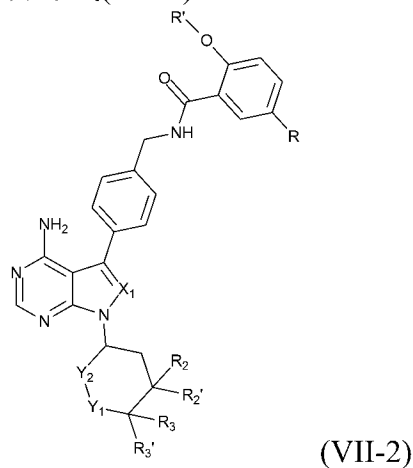
- 20 R' 为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

其中, 上述基团中的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 C_{3-6} 环烷基中的一个或多个 H 可以被 D 取代, 直至完全氘代;

条件是 R_2 和 R_3 中至少一个为 OH 或 CH_2OR_a 。

32. 技术方案 12 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可

接受的盐、水合物或溶剂合物，其为式(VII-2)化合物：



其中，

X_1 为 N、CD 或 CH；

5 Y_1 为 $C(R_{Y1})_2$ ；其中 R_{Y1} 独立地为 H、D 或卤素；

Y_2 为键、 $C(R_{Y2})_2$ 或 $C(R_{Y2})_2C(R_{Y2})_2$ ；其中 R_{Y2} 独立地为 H、D 或卤素；

R_2 为 H、D 或 OH；

R_2' 为 H、D、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

R_3 为 H、D、OH 或 CH_2OR_a ；其中 R_a 为 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

10 R_3' 为 H 或 D；

或者 $-C(R_3)(R_3')-C(R_{Y1})_2-$ 一起形成 $-CH=CH-$ ；

R 为卤素；

R' 为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

其中，上述基团中的 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基中的一个或多个 H 可以被 D 取代，

15 直至完全氘代；

条件是 R_2 和 R_3 中至少一个为 OH 或 CH_2OR_a 。

33. 技术方案 32 的化合物，或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，其中：

X_1 为 N；

20 Y_1 为 $C(R_{Y1})_2$ ；其中 R_{Y1} 独立地为 H 或 D；

Y_2 为键、 $C(R_{Y2})_2$ 或 $C(R_{Y2})_2C(R_{Y2})_2$ ；其中 R_{Y2} 独立地为 H、D 或卤素；

R_2 为 H、D 或 OH；

R_2' 为 H、D、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

R_3 为 H、D、OH 或 CH_2OR_a ；其中 R_a 为 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

R_3' 为 H 或 D;

或者 $-C(R_3)(R_3')-C(R_{Y1})_2-$ 一起形成 $-CH=CH-$;

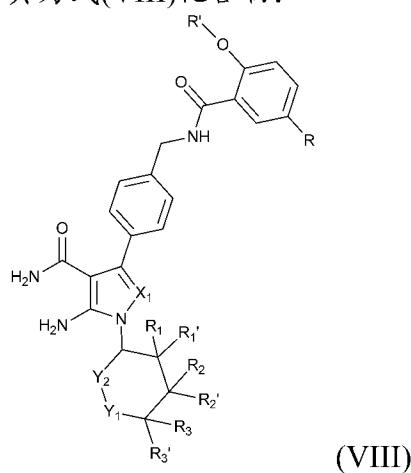
R 为 F;

R' 为甲基;

- 5 其中, 上述基团中的 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基中的一个或多个 H 可以被 D 取代, 直至完全氘代;

条件是 R_2 和 R_3 中至少一个为 OH 或 CH_2OR_a 。

34. 技术方案 12 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其为式(VIII)化合物:



其中,

X_1 为 N、CD 或 CH;

Y_1 为 O 或 $C(R_{Y1})_2$; 其中 R_{Y1} 独立地为 H、D 或卤素;

Y_2 为键、 $C(R_{Y2})_2$ 或 $C(R_{Y2})_2C(R_{Y2})_2$; 其中 R_{Y2} 独立地为 H、D 或卤素;

- 15 R_1 为 H、D、卤素或 OH;

R_1' 为 H、D 或卤素;

R_2 为 H、D 或 OH;

R_2' 为 H、D、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

R_3 为 H、D、OH 或 CH_2OR_a ; 其中 R_a 为 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

- 20 R_3' 为 H、D、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基或 3-7 元杂环基;

或者 $-C(R_3)(R_3')-C(R_{Y1})_2-$ 或 $-C(R_1)(R_1')-C(R_2)(R_2')-$ 一起形成 $-CH=CH-$;

或者 R_1 和 R_2 连接形成 C_{1-4} 亚烷基;

R 为卤素;

R' 为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

其中，上述基团中的 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₃₋₆ 环烷基、3-7 元杂环基和 C₁₋₄ 亚烷基中的一个或多个 H 可以被 D 取代，直至完全氘代；

条件是 R₂ 和 R₃ 中至少一个为 OH 或 CH₂OR_a。

5 35. 技术方案 34 的化合物，或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，其中：

X₁ 为 N、CD 或 CH；

Y₁ 为 O；

Y₂ 为键、C(R_{Y2})₂ 或 C(R_{Y2})₂C(R_{Y2})₂；其中 R_{Y2} 独立地为 H、D 或卤素；

R₁ 为 H、D、卤素或 OH；

10 R₁' 为 H、D 或卤素；

R₂ 为 H、D 或 OH；

R₂' 为 H、D、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基；

R₃ 为 H、D、OH 或 CH₂OR_a；其中 R_a 为 H、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基；

R₃' 为 H、D、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基或 C₃₋₆ 环烷基；

15 或者 -C(R₁)(R₁')-C(R₂)(R₂') 一起形成 -CH=CH-；

或者 R₁ 和 R₂ 连接形成 -CH₂-；

R 为卤素；

R' 为 C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基；

20 其中，上述基团中的 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基和 C₃₋₆ 环烷基中的一个或多个 H 可以被 D 取代，直至完全氘代；

条件是 R₂ 和 R₃ 中至少一个为 OH 或 CH₂OR_a。

36. 技术方案 34 的化合物，或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，其中：

X₁ 为 N、CD 或 CH；

25 Y₁ 为 C(R_{Y1})₂；其中 R_{Y1} 独立地为 H、D 或卤素；

Y₂ 为键、C(R_{Y2})₂ 或 C(R_{Y2})₂C(R_{Y2})₂；其中 R_{Y2} 独立地为 H、D 或卤素；

R₁ 为 H、D、卤素或 OH；

R₁' 为 H、D 或卤素；

R₂ 为 H、D 或 OH；

30 R₂' 为 H、D、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基；

R₃ 为 H、D、OH 或 CH₂OR_a；其中 R_a 为 H、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基；

R_3' 为 H、D、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{3-6} 环烷基；

或者 $-C(R_3)(R_3')-C(R_{Y1})_2-$ 一起形成 $-CH=CH-$ ；

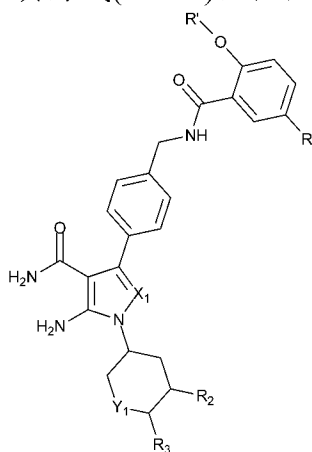
R 为卤素；

R' 为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

5 其中，上述基团中的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 C_{3-6} 环烷基中的一个或多个 H 可以被 D 取代，直至完全氘代；

条件是 R_2 和 R_3 中至少一个为 OH 或 CH_2OR_a 。

37. 技术方案 12 的化合物，或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，其为式(VIII-1)化合物：



(VIII-1)

其中，

X_1 为 N、CD 或 CH；

Y_1 为 O、CHD、 CD_2 或 CH_2 ；

R_2 为 H、D 或 OH；

15 R_3 为 H、D 或 CH_2OH ；

R 为卤素；

R' 为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

其中，上述基团中的 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基中的一个或多个 H 可以被 D 取代，直至完全氘代；

20 条件是 R_2 和 R_3 不同时为 H。

38. 技术方案 37 的化合物，或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，其中：

X_1 为 N；

Y_1 为 O、CHD、 CD_2 或 CH_2 ；

R_2 为 H、D 或 OH;

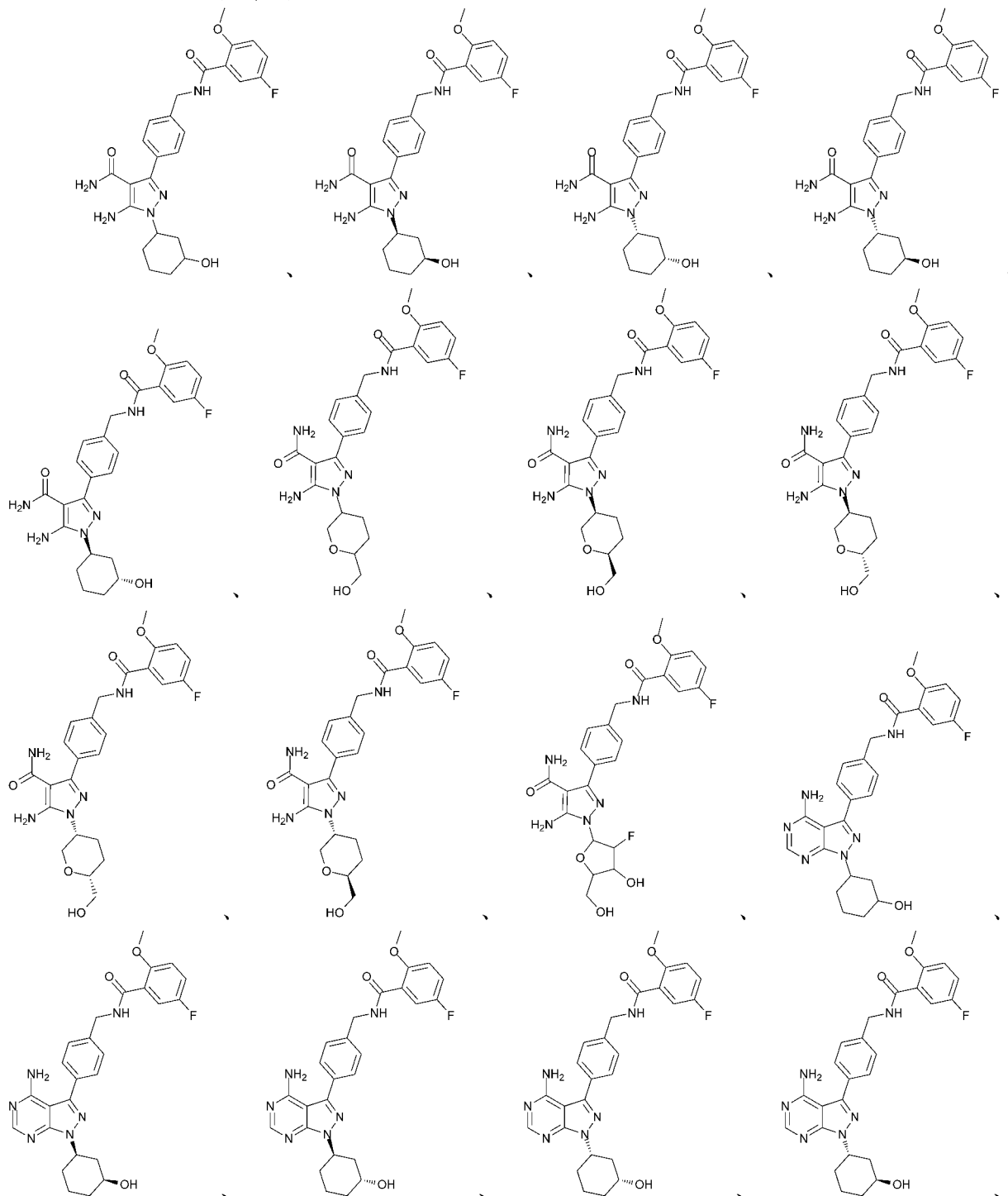
R_3 为 H、D 或 CH_2OH ;

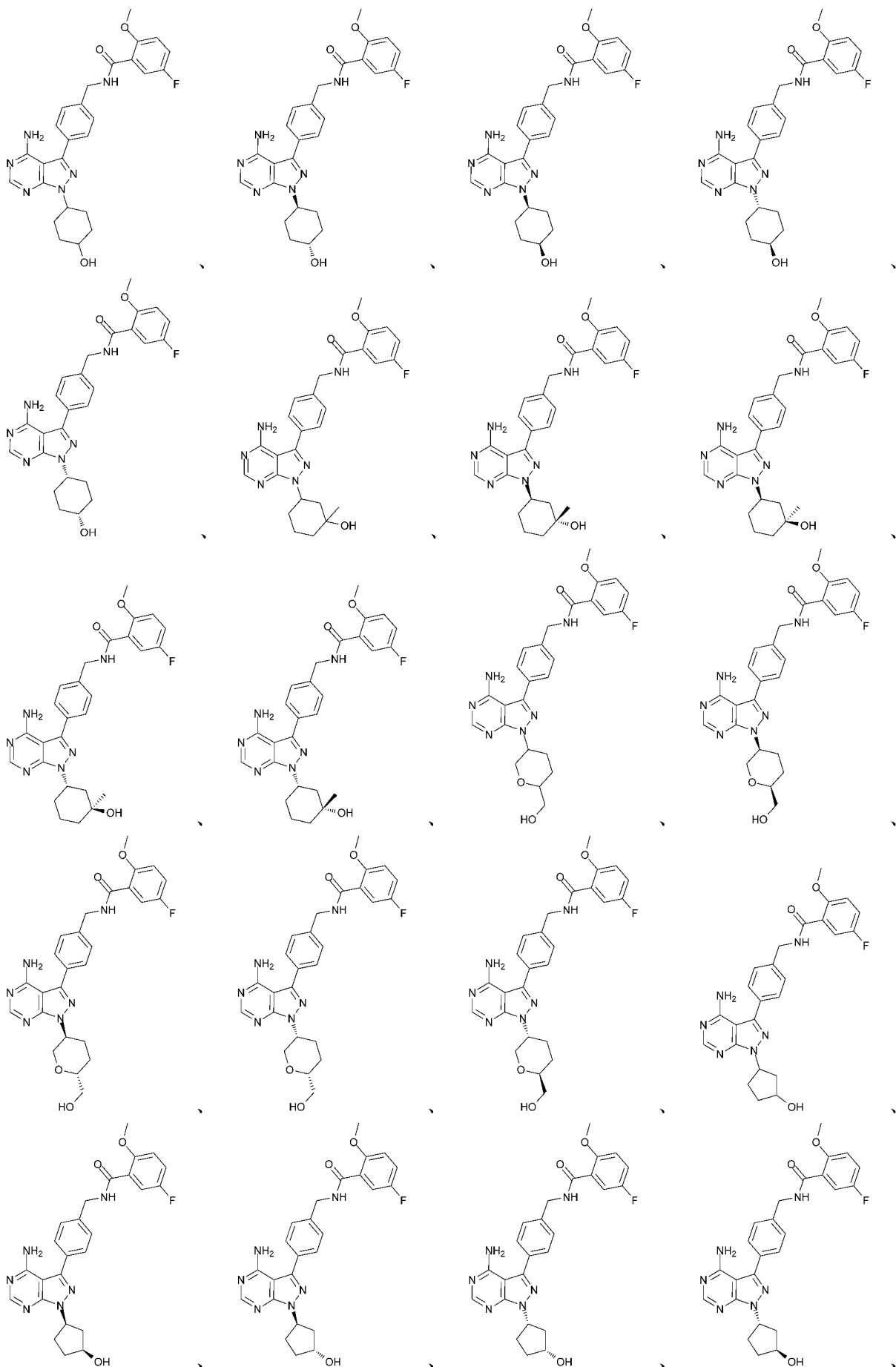
R 为 F;

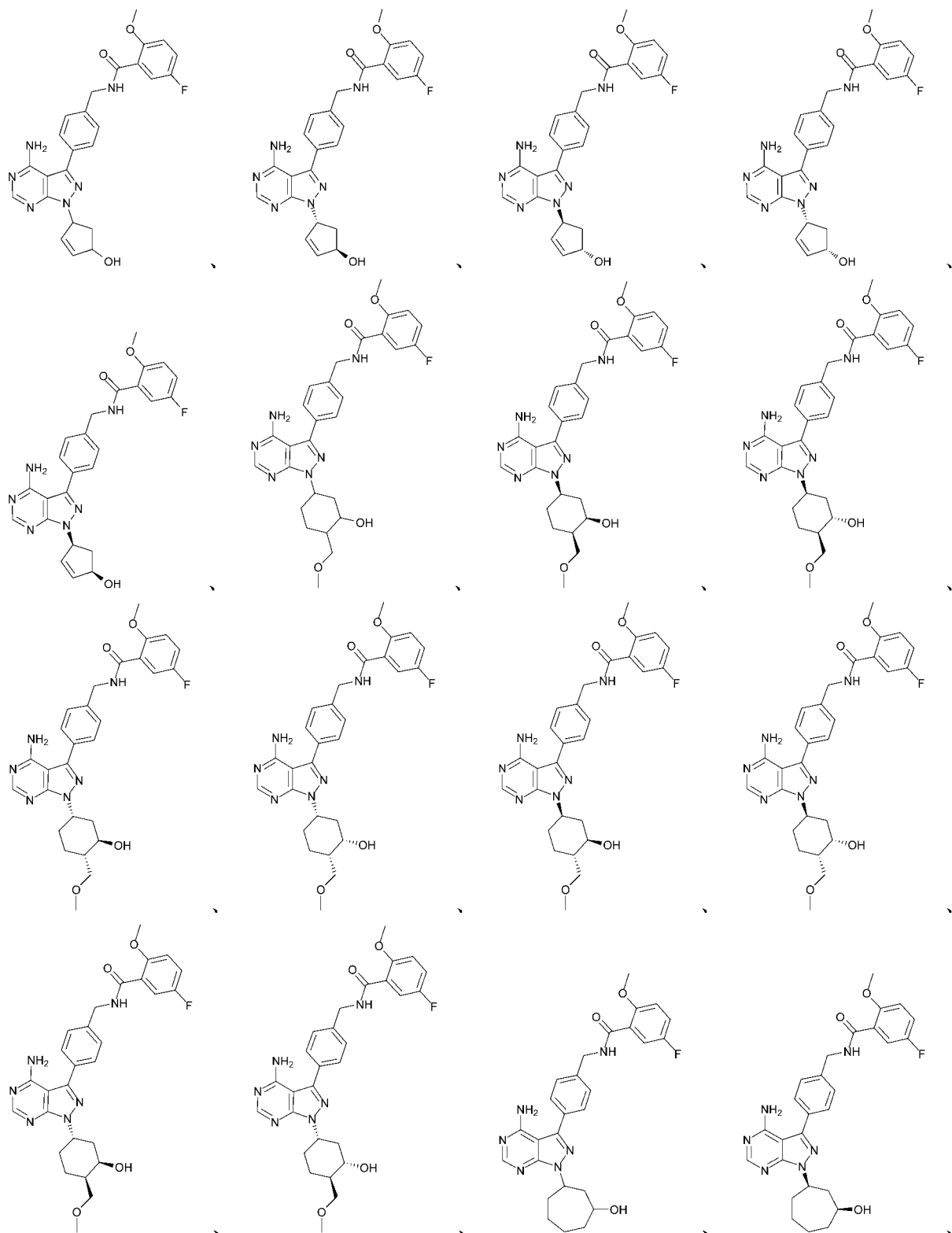
R' 为甲基;

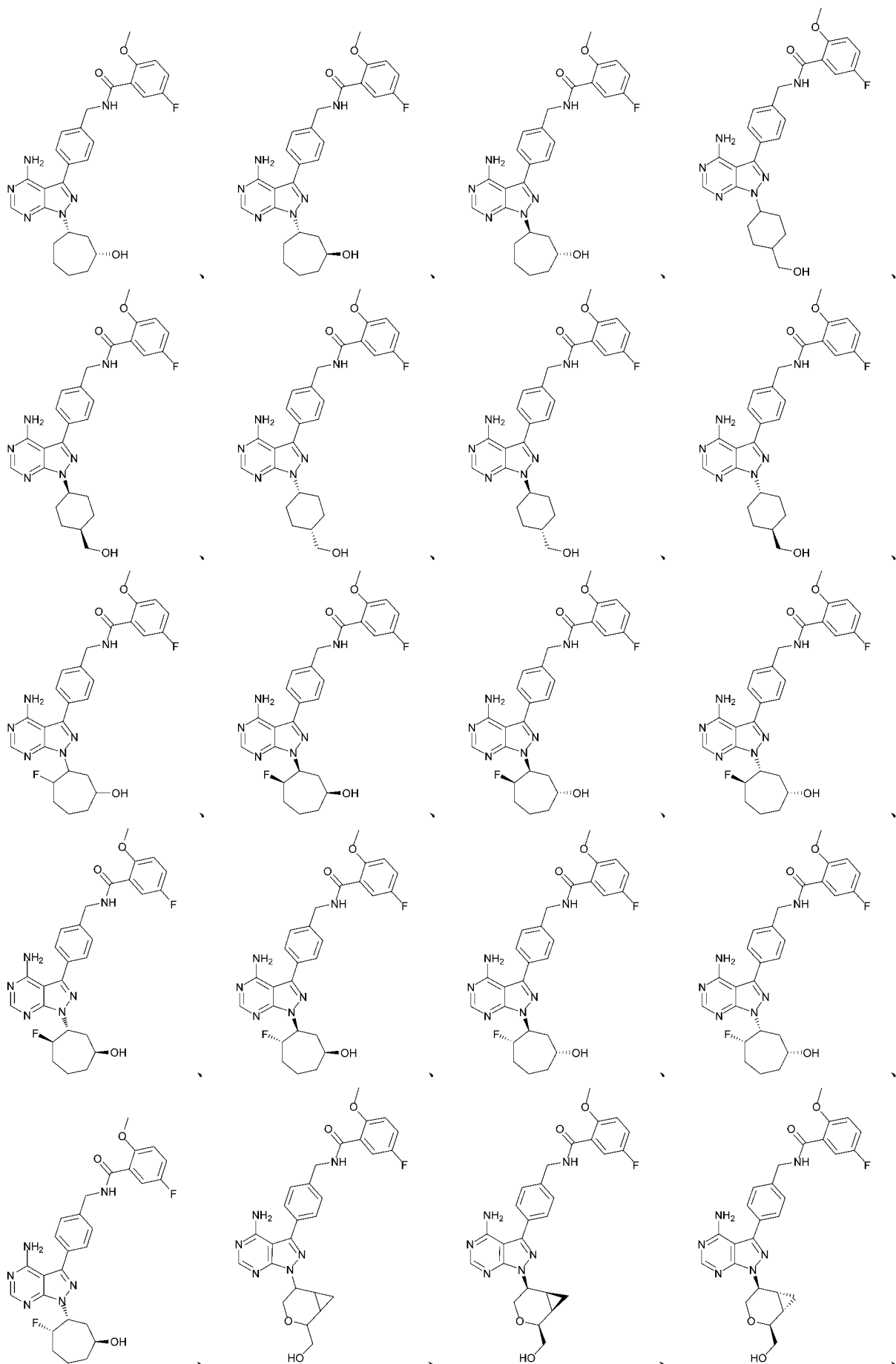
5 条件是 R_2 和 R_3 不同时为 H。

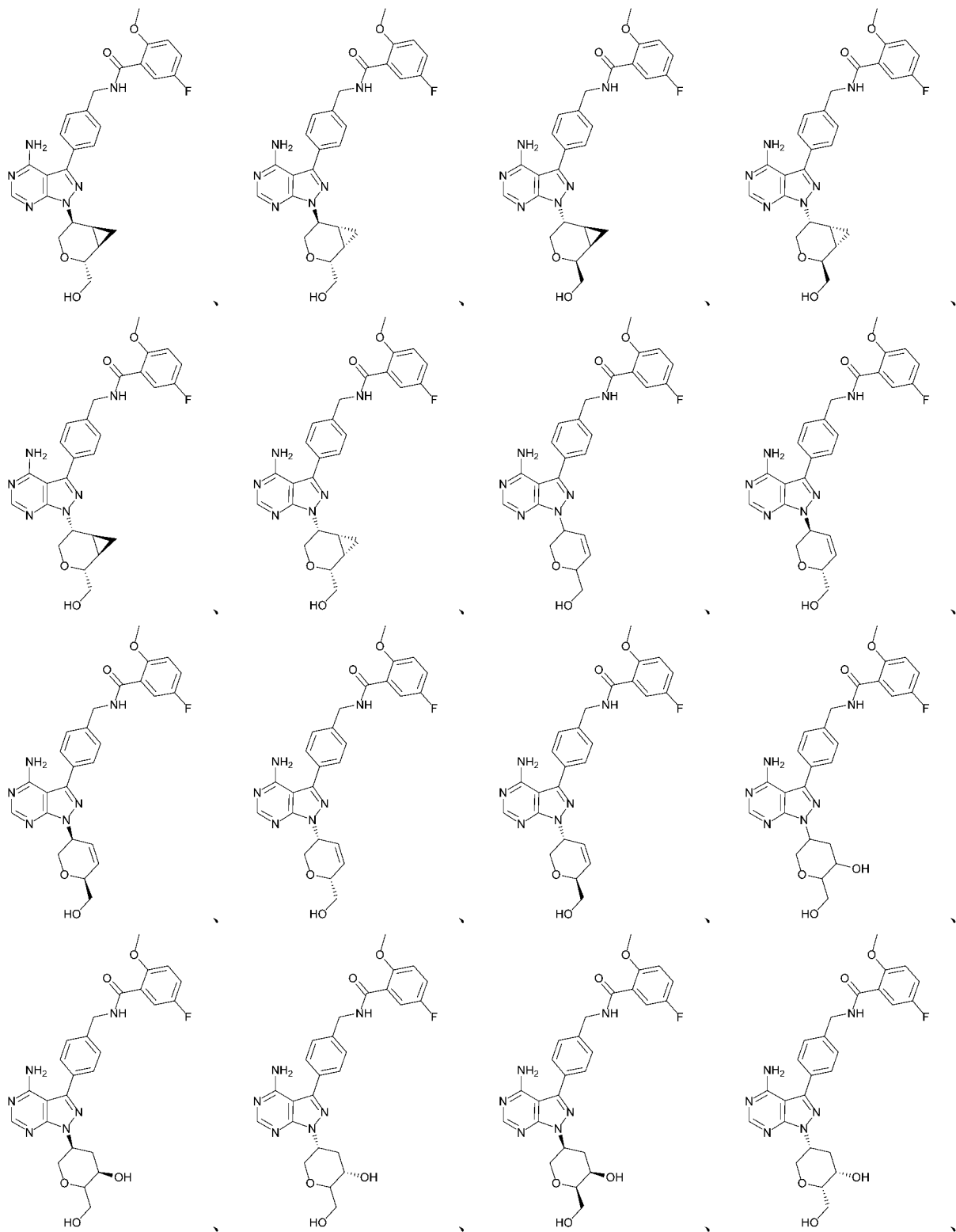
39. 化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中所述化合物为:

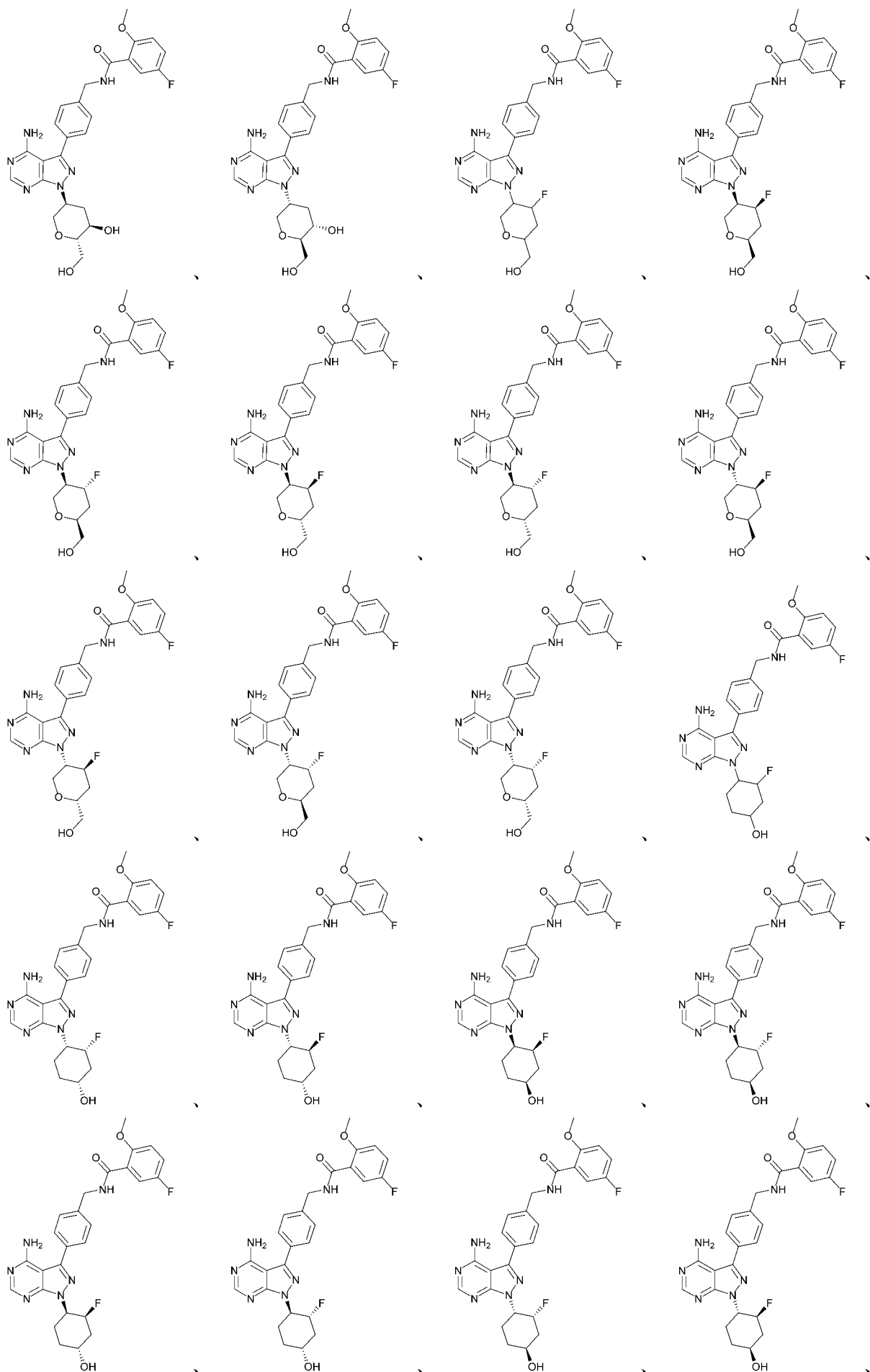


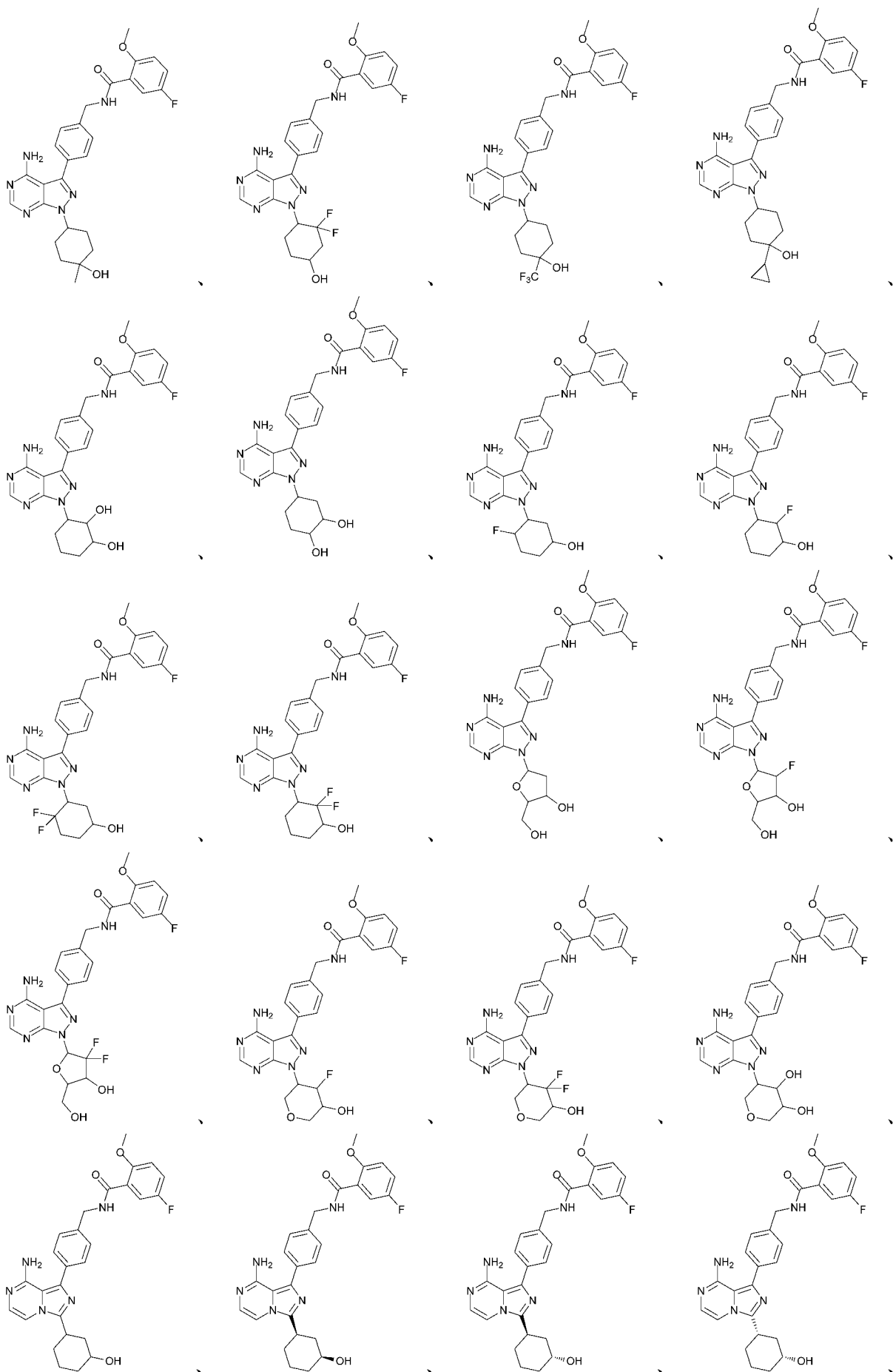


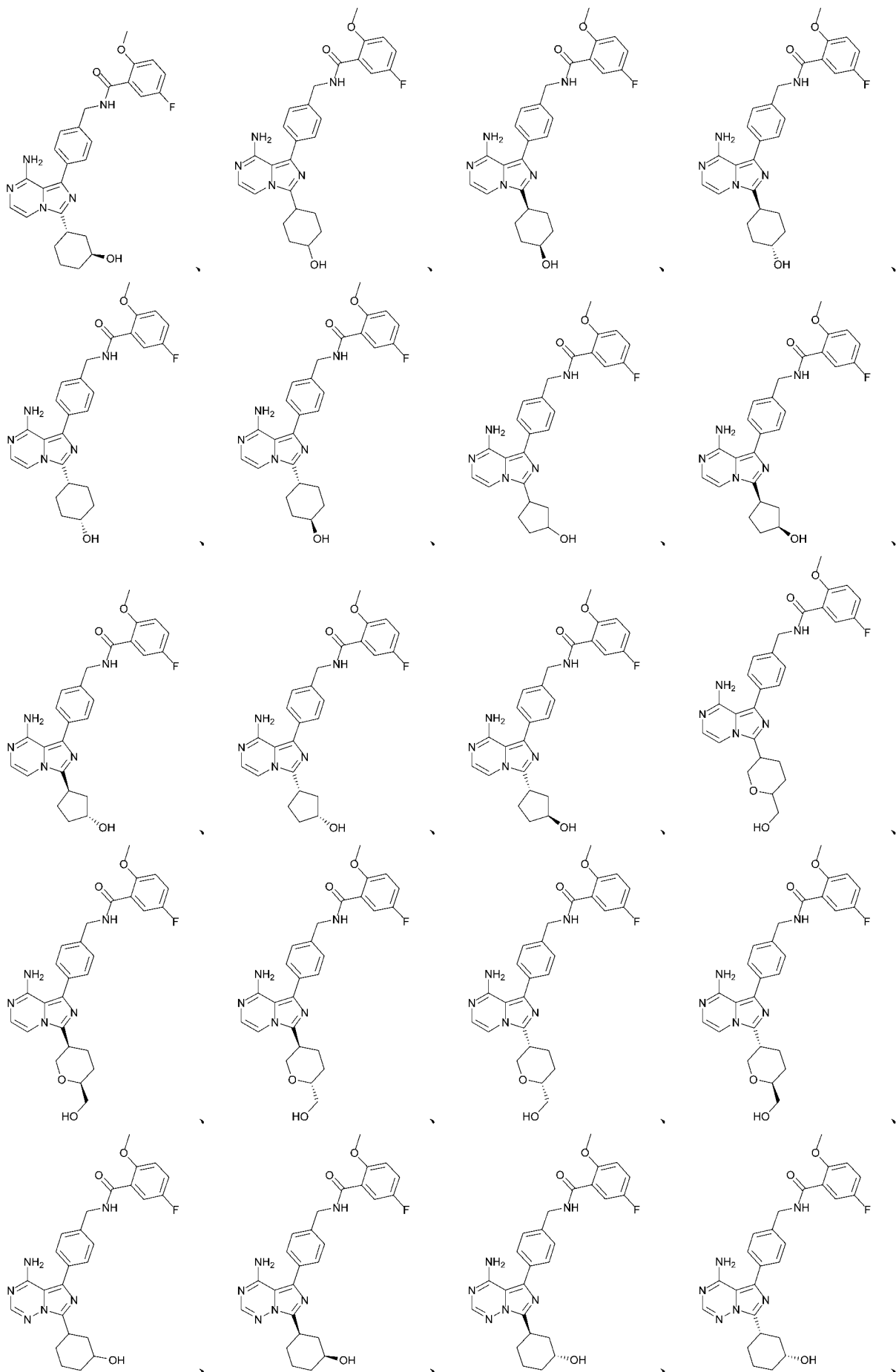


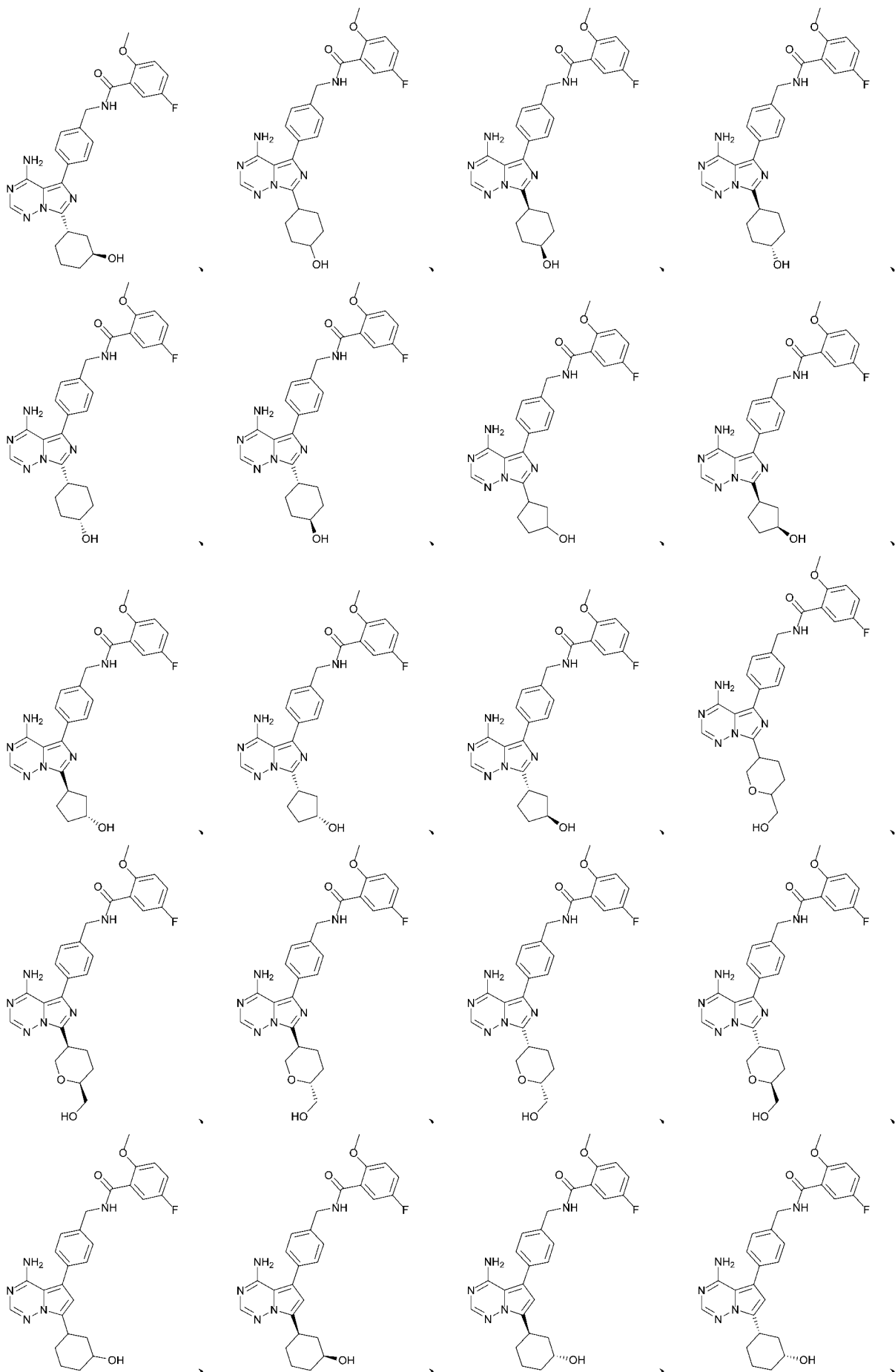


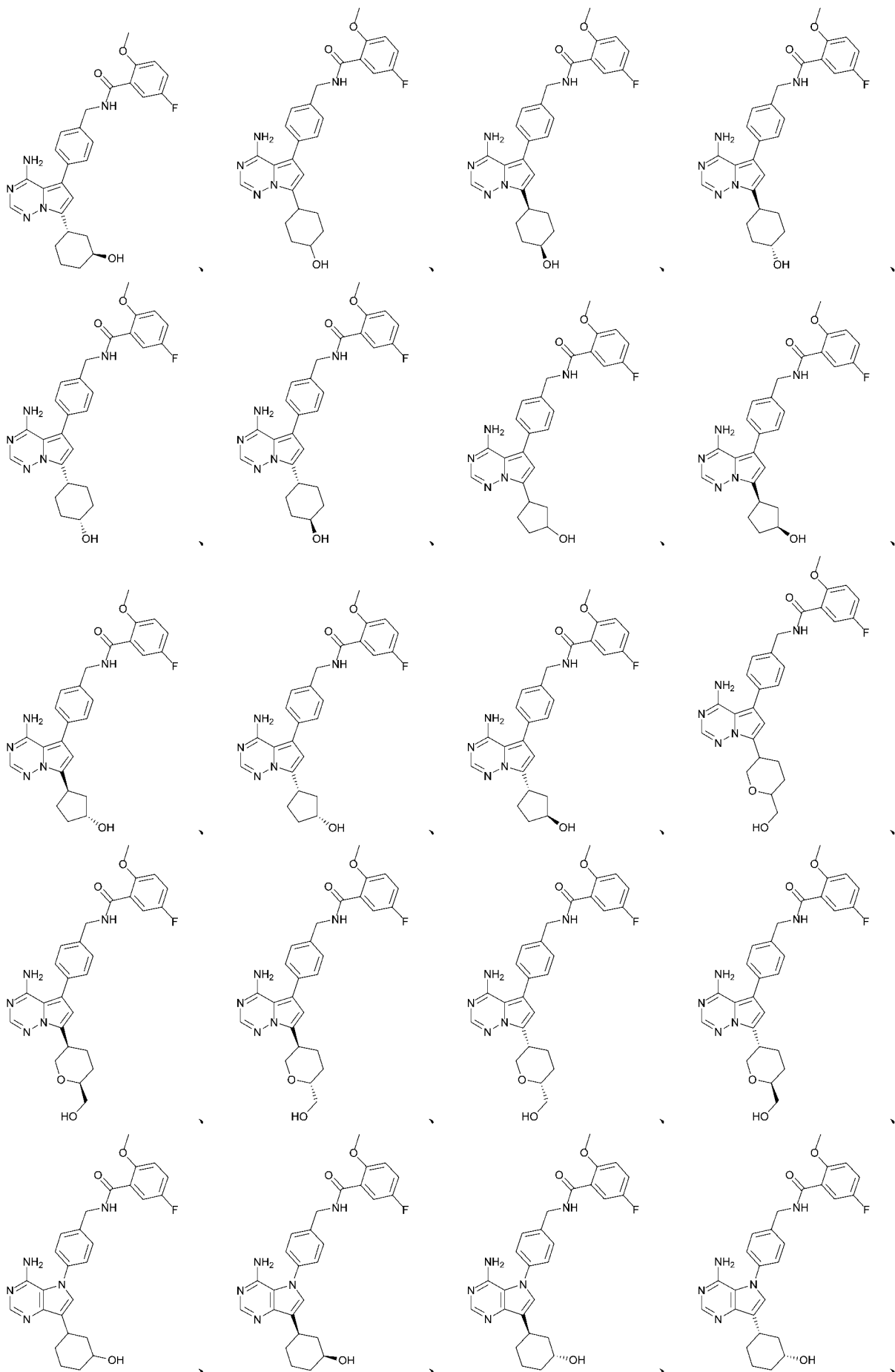


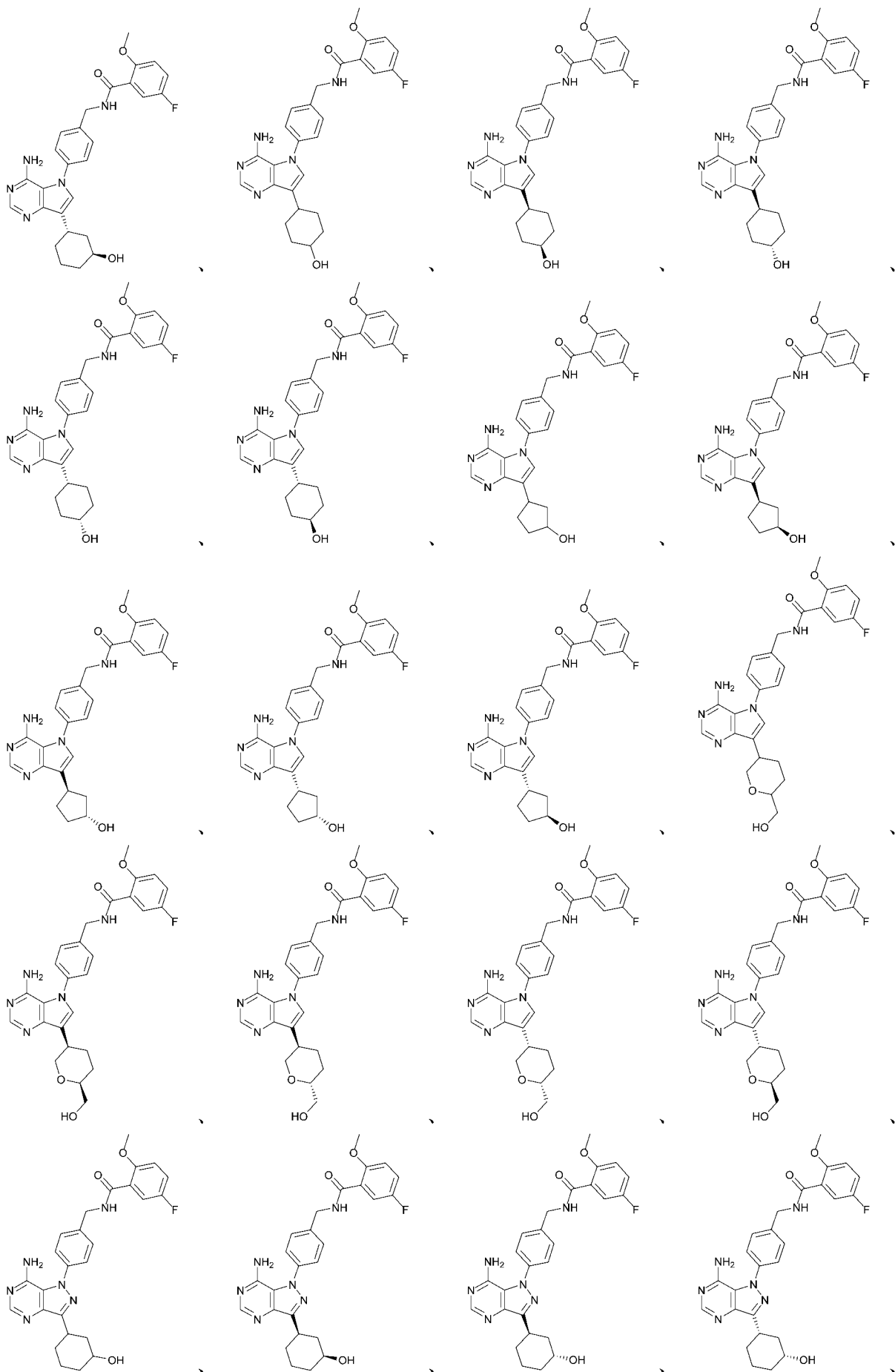


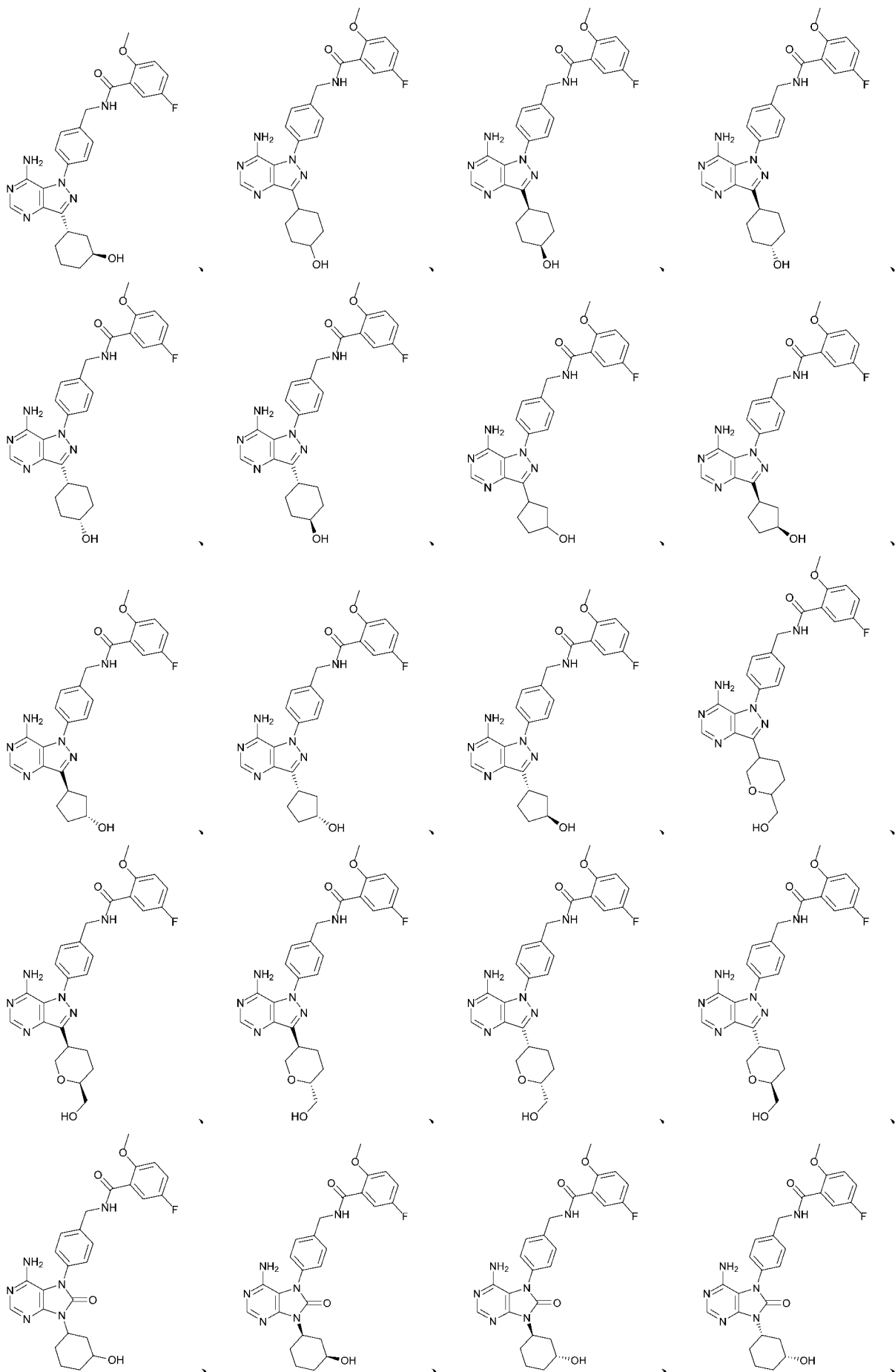


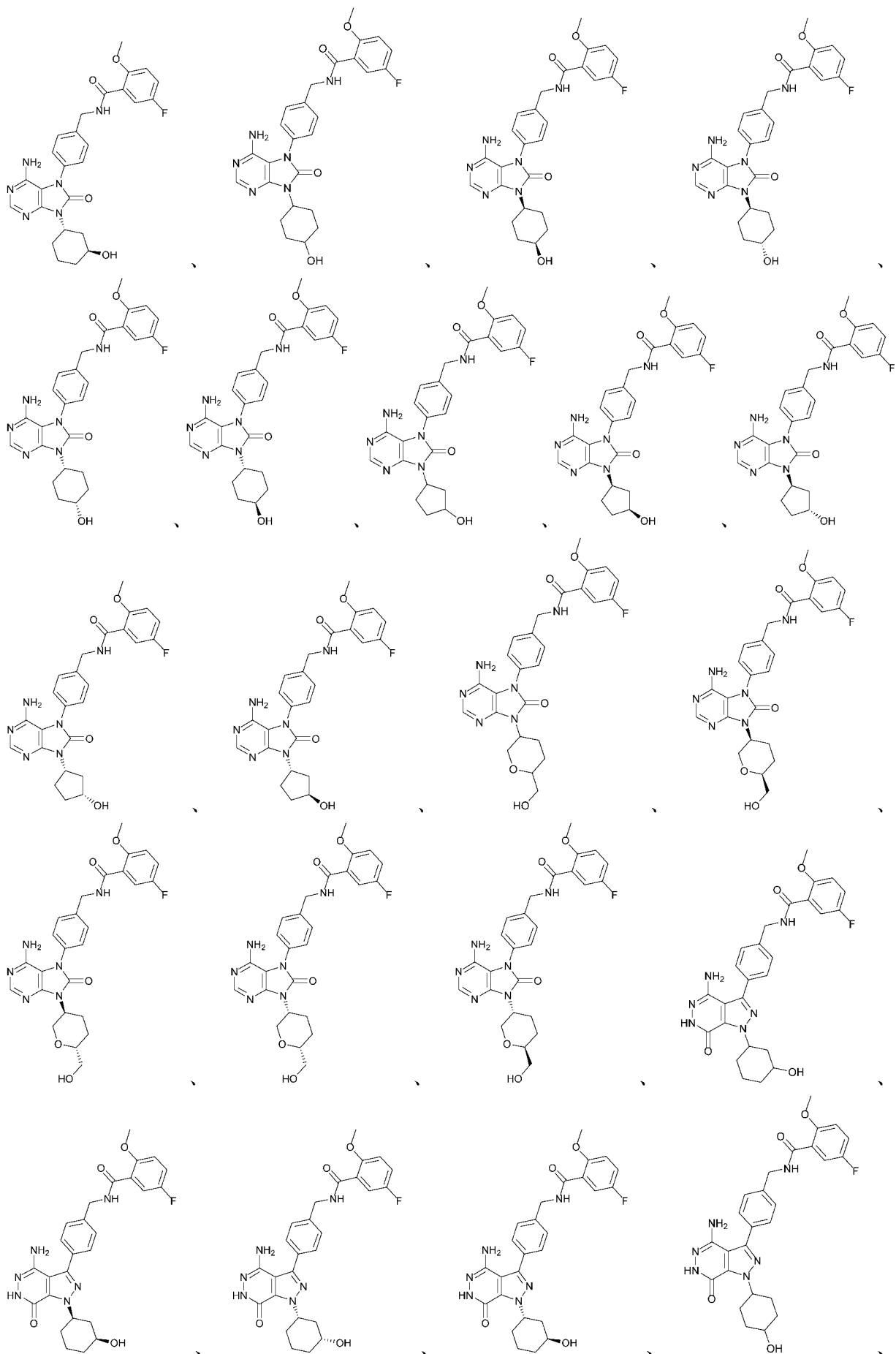


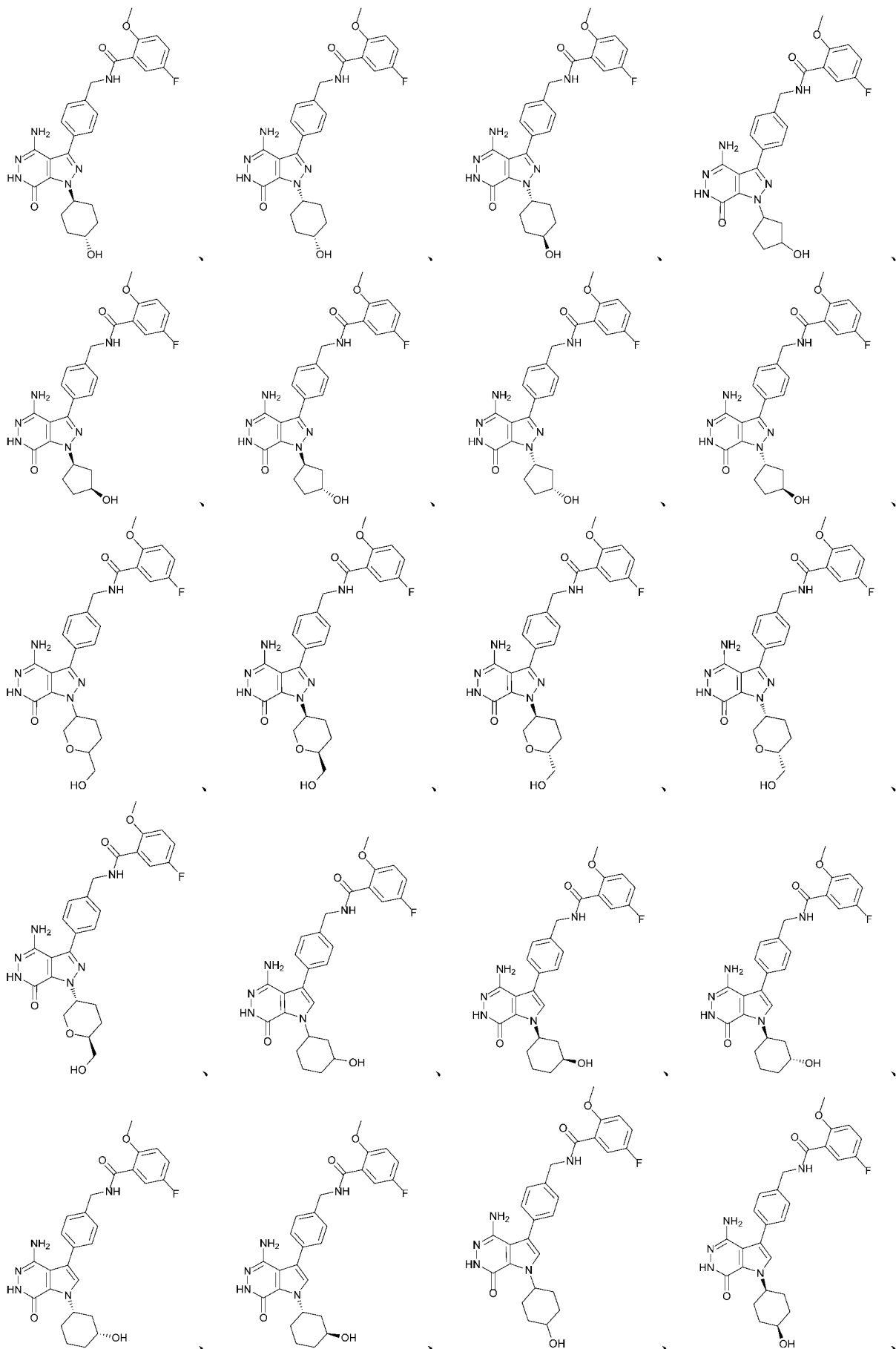


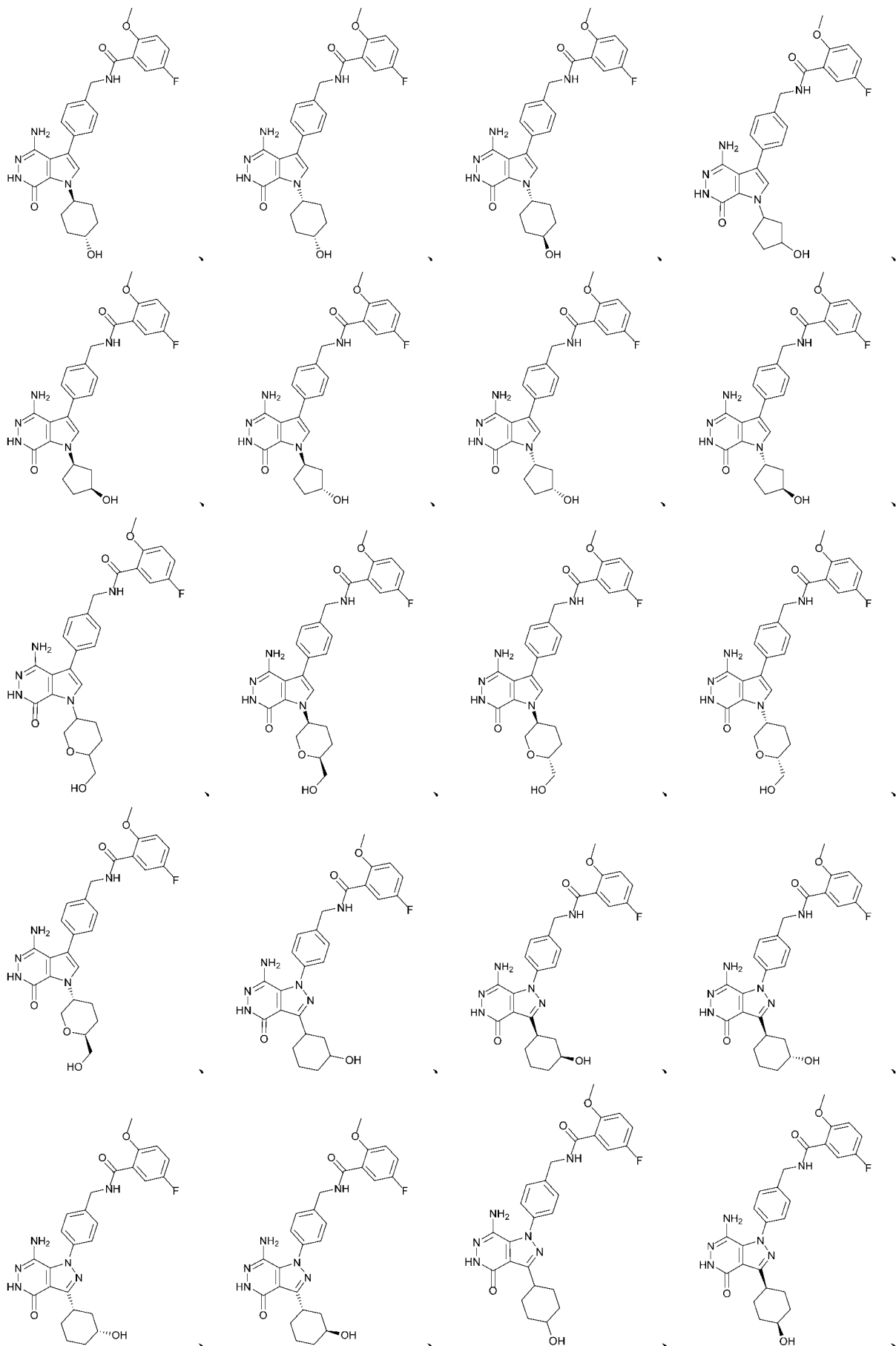


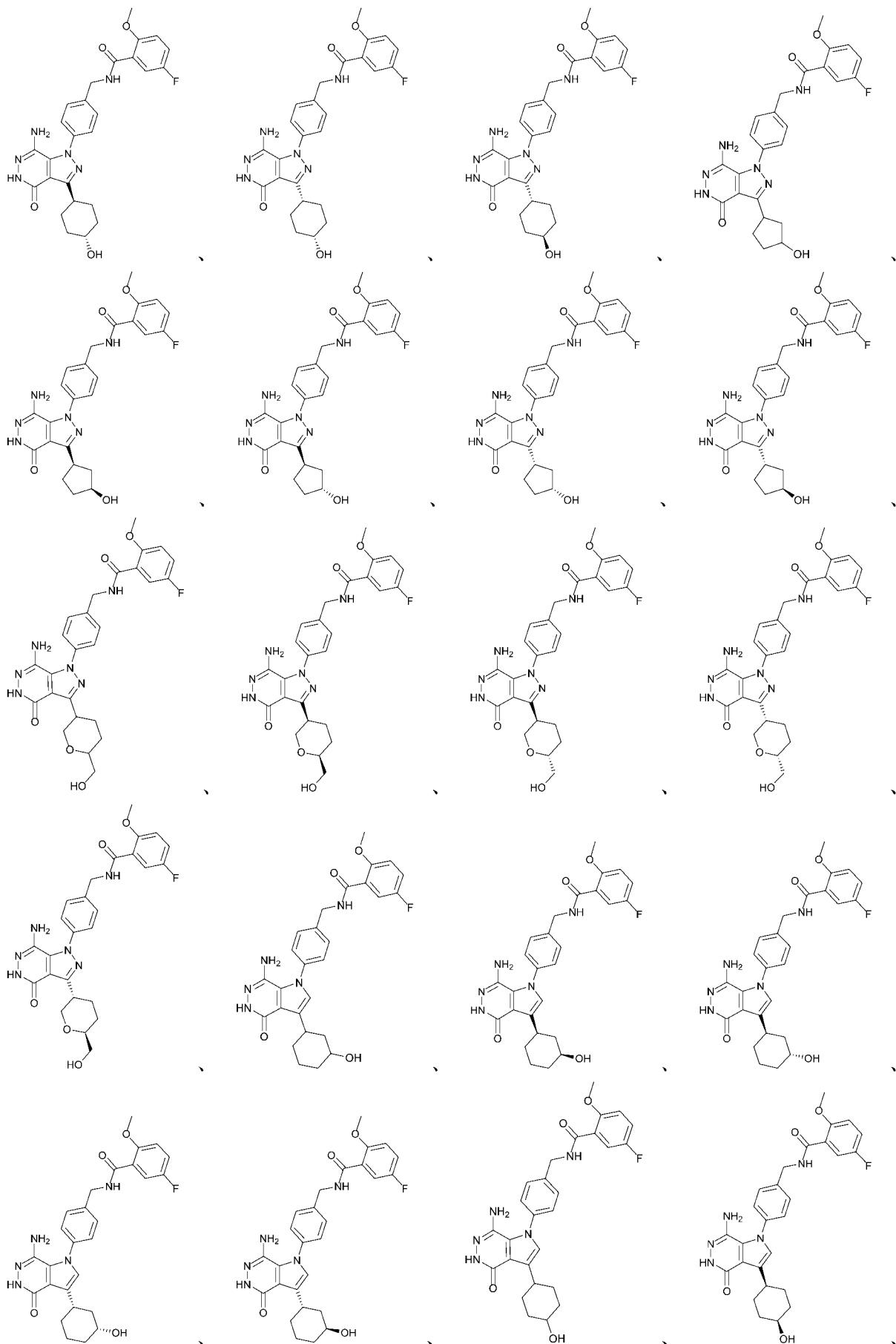


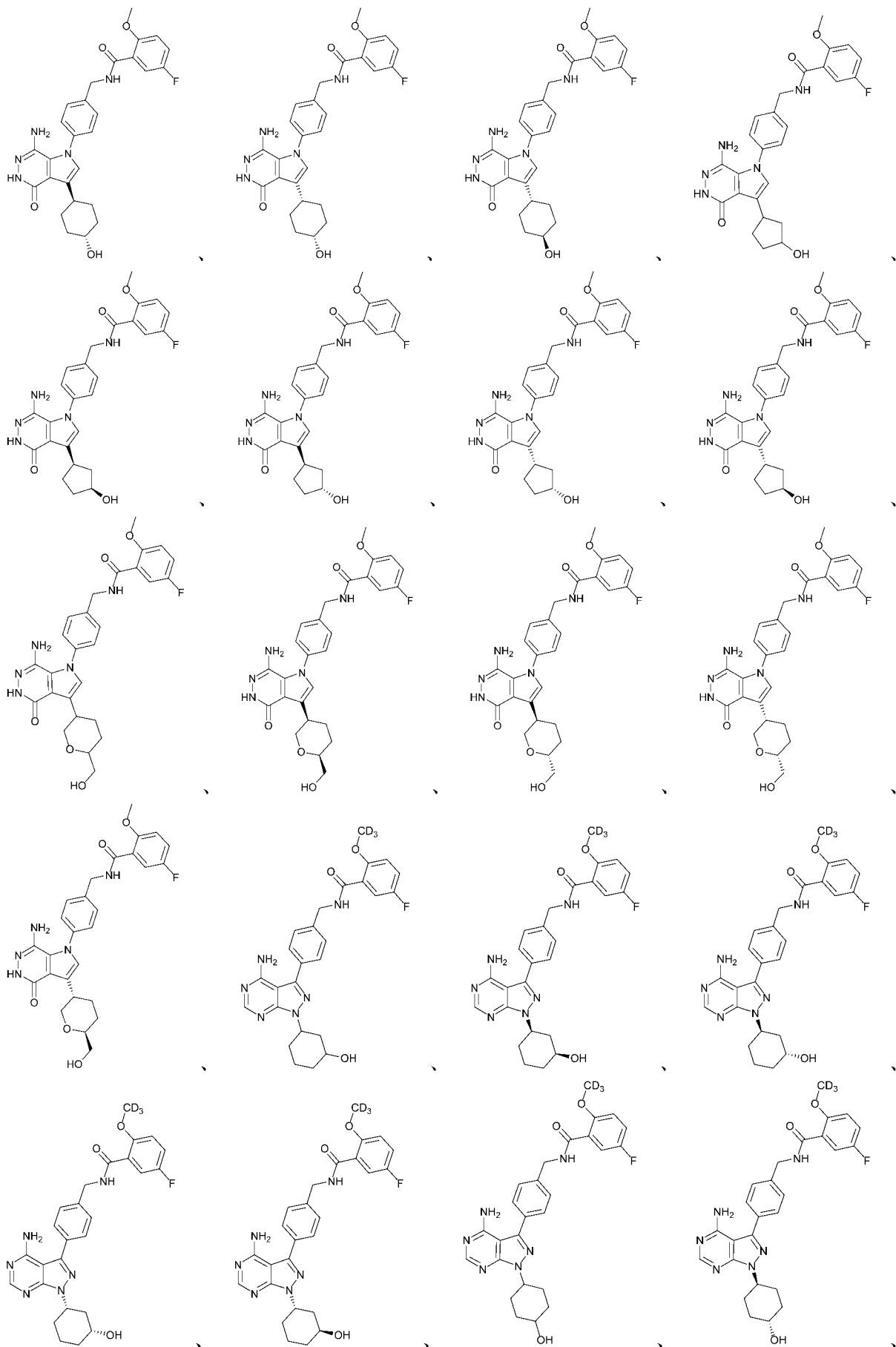


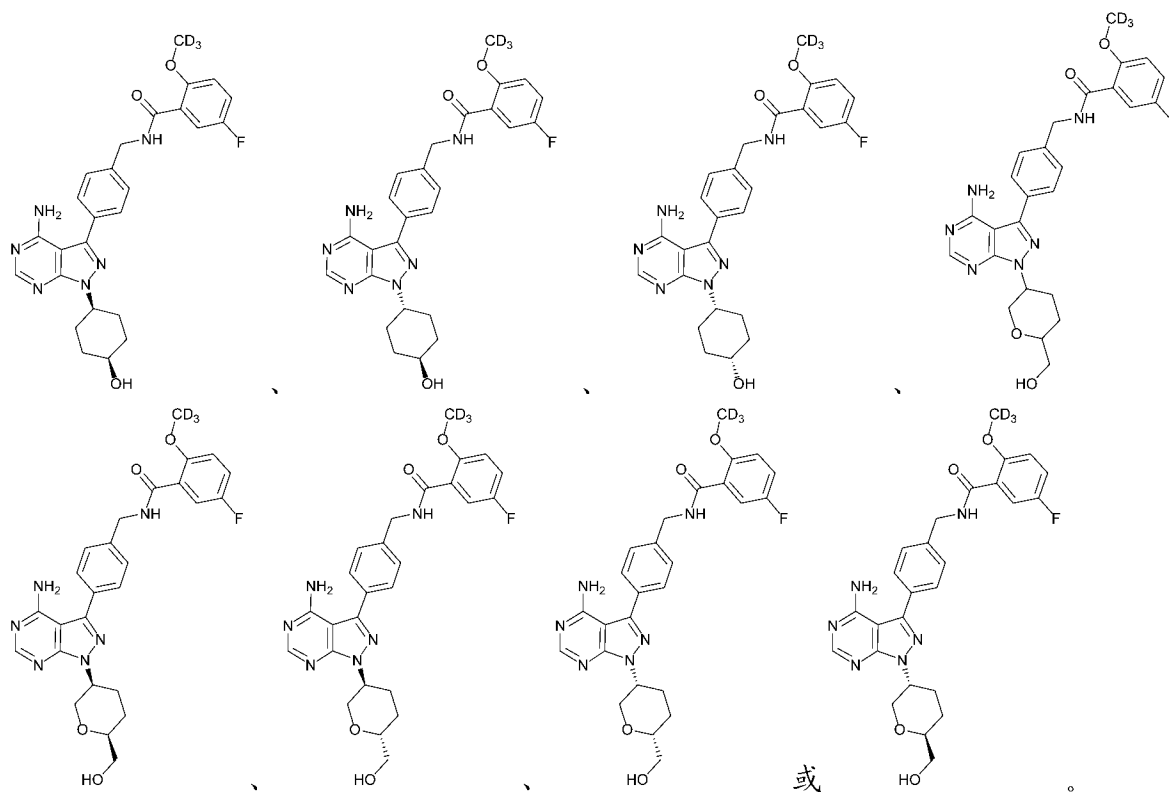












40. 药物组合物，其含有技术方案 1-39 中任一项的化合物，或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，和药学上可接受的赋形剂，以及任选地，其它治疗剂。

41. 技术方案 1-39 中任一项的化合物，或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，或技术方案 40 的药物组合物在制备用于治疗 and/or 预防野生的和/or 突变的 BTK 激酶介导的疾病的药物中的用途；优选地，所述突变的 BTK 激酶选自 BTK C481S，BTK C481F，BTK C481Y，BTK C481R，BTK C481T，BTK C481G 或 BTK C481W；优选地，所述突变的 BTK 激酶为 BTK C481S。

42. 一种在受试者中治疗和/or 预防野生的和/or 突变的 BTK 激酶介导的疾病的方法，所述方法包括向所述受试者给药技术方案 1-39 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体，或者技术方案 40 的药物组合物；优选地，所述突变的 BTK 激酶选自 BTK C481S，BTK C481F，BTK C481Y，BTK C481R，BTK C481T，BTK C481G 或 BTK C481W；优选地，所述突变的 BTK 激酶为 BTK C481S。

43. 技术方案 1-39 中任一项的化合物，或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，或技术方案 40 的药物组合物，其用于治疗 and/or 预防野生的和/or 突变的 BTK 激酶介导的疾病；优选地，所述突变的 BTK 激酶选自 BTK C481S，BTK C481F，BTK C481Y，BTK C481R，BTK C481T，BTK C481G 或 BTK C481W；

优选地，所述突变的 BTK 激酶为 BTK C481S。

44. 技术方案 41 的用途或技术方案 42 的方法或技术方案 43 的化合物或组合物的用途，其中所述 BTK 介导的疾病选自：过敏性疾病、自身免疫性疾病、炎症疾病或癌症。

45. 技术方案 41 的用途或技术方案 42 的方法或技术方案 43 的化合物或组合物的用途，其中所述 BTK 介导的疾病是 B 细胞增殖性疾病，选自慢性淋巴细胞性淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病、急性淋巴细胞白血病、急性髓系细胞白血病、急性早幼粒细胞白血病、慢性粒单核细胞白血病、慢性中性粒细胞白血病、急性未分化型白血病、间变性大细胞淋巴瘤、前淋巴细胞性白血病、青少年粒-单核细胞白血病、成人 T 细胞白血病、具有三系骨髓增生异常病症急性髓系白血病、混合谱系白血病、骨髓增生异常综合征、骨髓增殖性疾病、边缘区淋巴瘤或瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症。

46. 技术方案 41 的用途或技术方案 42 的方法或技术方案 43 的化合物或组合物的用途，其中所述 BTK 介导的疾病是多发性骨髓瘤。

15 本发明化合物可包括一个或多个不对称中心，且因此可以存在多种立体异构体形式，例如，对映异构体和/或非对映异构体形式。例如，本发明化合物可为单独的对映异构体、非对映异构体或几何异构体(例如顺式和反式异构体)，或者可为立体异构体的混合物的形式，包括外消旋体混合物和富含一种或多种立体异构体的混合物。异构体可通过本领域技术人员已知的方法从混合物中分离，所述方法包括：手性高压液相色谱法(HPLC)以及手性盐的形成和结晶；或者优选的异构体可通过不对称合成来制备。

“互变异构体”是指某些化合物中的一个官能团改变其结构成为另一种官能团异构体，并且能迅速地相互转换，成为两种异构体处在动态平衡中，而这两种异构体，称为互变异构体。

25 本领域技术人员将理解，有机化合物可以与溶剂形成复合物，其在该溶剂中发生反应或从该溶剂中沉淀或结晶出来。这些复合物称为“溶剂合物”。当溶剂是水时，复合物称为“水合物”。本发明涵盖了本发明化合物的所有溶剂合物。

术语“溶剂合物”是指通常由溶剂分解反应形成的与溶剂相结合的化合物或其盐的形式。这个物理缔合可包括氢键键合。常规溶剂包括包括水、甲醇、乙醇、乙酸、DMSO、THF、乙醚等。本文所述的化合物可制备成，例如，结晶形式，且可被溶剂化。合适的溶剂合物包括药学上可接受的溶剂合物且进一步包括化学计量的溶剂合物和非化学计量的溶剂合物。在一些情况下，所述溶剂合物将能够分离，例如，当一或多个溶剂分子掺入结

晶固体的晶格中时。“溶剂合物”包括溶液状态的溶剂合物和可分离的溶剂合物。代表性的溶剂合物包括水合物、乙醇合物和甲醇合物。

术语“水合物”是指与水相结合的化合物。通常，包含在化合物的水合物中的水分子数与该水合物中该化合物分子数的比率确定。因此，化合物的水合物可用例如通式 $R \cdot x H_2O$ 代表，其中 R 是该化合物，和 x 是大于 0 的数。给定化合物可形成超过一种水合物类型，包括，例如，单水合物(x 为 1)、低级水合物(x 是大于 0 且小于 1 的数，例如，半水合物($R \cdot 0.5 H_2O$))和多水合物(x 为大于 1 的数，例如，二水合物($R \cdot 2 H_2O$)和六水合物($R \cdot 6 H_2O$))。

本发明化合物可以是无定形或结晶形式(晶型或多晶型)。此外，本发明化合物可以以一种或多种结晶形式存在。因此，本发明在其范围内包括本发明化合物的所有无定形或结晶形式。术语“多晶型物”是指特定晶体堆积排列的化合物的结晶形式(或其盐、水合物或溶剂合物)。所有的多晶型物具有相同的元素组成。不同的结晶形式通常具有不同的 X 射线衍射图、红外光谱、熔点、密度、硬度、晶体形状、光电性质、稳定性和溶解度。重结晶溶剂、结晶速率、贮存温度和其他因素可导致一种结晶形式占优。化合物的各种多晶型物可在不同的条件下通过结晶制备。

本发明还包括同位素标记的化合物，它们等同于式(I)所述的那些，但一个或多个原子被原子质量或质量数不同于自然界常见的原子质量或质量数的原子所代替。可以引入本发明化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟和氯的同位素，分别例如 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{11}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 和 ^{36}Cl 。含有上述同位素和/或其它原子的其它同位素的本发明化合物、其前体药物和所述化合物或所述前体药物的药学上可接受的盐都属于本发明的范围。某些同位素标记的本发明化合物、例如引入放射性同位素(例如 ^3H 和 ^{14}C)的那些可用于药物和/或底物组织分布测定。氚、即 ^3H 和碳-14、即 ^{14}C 同位素是特别优选的，因为它们容易制备和检测。进而，被更重的同位素取代，例如氘、即 ^2H ，由于代谢稳定性更高可以提供治疗上的益处，例如延长体内半衰期或减少剂量需求，因而在有些情况下可能是优选的。同位素标记的本发明式(I)化合物及其前体药物一般可以这样制备，在进行下述流程和/或实施例与制备例所公开的工艺时，用容易得到的同位素标记的试剂代替非同位素标记的试剂。

此外，前药也包括在本发明的上下文内。本文所用的术语“前药”是指在体内通过例如在血液中水解转变成其具有医学效应的活性形式的化合物。药学上可接受的前药描述于 T. Higuchi 和 V. Stella, Prodrugs as Novel Delivery Systems, A.C.S. Symposium Series 的 Vol. 14, Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, 以及 D. Fleisher、S. Ramon 和 H.

Barbra “Improved oral drug delivery: solubility limitations overcome by the use of prodrugs”, Advanced Drug Delivery Reviews (1996) 19(2) 115-130, 每篇引入本文作为参考。

前药为任何共价键合的本发明化合物, 当将这种前药给予患者时, 其在体内释放母体化合物。通常通过修饰官能团来制备前药, 修饰是以使得该修饰可以通过常规操作或在体内裂解产生母体化合物的方式进行的。前药包括, 例如, 其中羟基、氨基或巯基与任意基团键合的本发明化合物, 当将其给予患者时, 可以裂解形成羟基、氨基或巯基。因此, 前药的代表性实例包括(但不限于)式(I)化合物的羟基、巯基和氨基官能团的乙酸酯/酰胺、甲酸酯/酰胺和苯甲酸酯/酰胺衍生物。另外, 在羧酸(-COOH)的情况下, 可以使用酯, 例如甲酯、乙酯等。酯本身可以是有活性的和/或可以在人体体内条件下水解。合适的药学上可接受的体内可水解的酯基包括容易在人体中分解而释放母体酸或其盐的那些基团。

药物组合物、制剂和试剂盒

在另一方面, 本发明提供了药物组合物, 其包含本发明化合物(还称为“活性组分”)和药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中, 所述药物组合物包含有效量的活性组分。在一些实施方案中, 所述药物组合物包含治疗有效量的活性组分。在一些实施方案中, 所述药物组合物包含预防有效量的活性组分。

用于本发明的药学上可接受的赋形剂是指不会破坏一起配制的化合物的药理学活性的无毒载剂、佐剂或媒剂。可以用于本发明组合物中的药学上可接受的载剂、佐剂或媒剂包括但不限于, 离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白(如人类血清白蛋白)、缓冲物质(如磷酸盐)、甘氨酸、山梨酸、山梨酸钾、饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物、水、盐或电解质(如硫酸鱼精蛋白)、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐、硅胶、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、基于纤维素的物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯-嵌段聚合物、聚乙二醇以及羊毛脂。

本发明还包括试剂盒(例如, 药物包装)。所提供的试剂盒可以包括本发明化合物、其它治疗剂, 以及含有本发明化合物、其它治疗剂的第一和第二容器(例如, 小瓶、安瓿瓶、瓶、注射器和/或可分散包装或其它合适的容器)。在一些实施方案中, 提供的试剂盒还可以任选包括第三容器, 其含有用于稀释或悬浮本发明化合物和/或其它治疗剂的药用赋形剂。在一些实施方案中, 提供在第一容器和第二容器中的本发明化合物和其它治疗剂组合形成一个单位剂型。

本发明提供的药物组合物可以通过许多途径给药, 包括但不限于: 口服给药、肠胃外

给药、吸入给药、局部给药、直肠给药、鼻腔给药、口腔给药、阴道给药、通过植入剂给药或其它给药方式。例如，本文使用的肠胃外给药包括皮下给药、皮内给药、静脉内给药、肌肉内给药、关节内给药、动脉内给药、滑膜腔内给药、胸骨内给药、脑脊髓膜内给药、病灶内给药、和颅内的注射或输液技术。

5 通常，给予有效量的本文所提供的化合物。按照有关情况，包括所治疗的病症、选择的给药途径、实际给予的化合物、个体患者的年龄、体重和响应、患者症状的严重程度，等等，可以由医生确定实际上给予的化合物的量。

当用于预防本发明所述病症时，给予处于形成所述病症危险之中的受试者本文所提供的化合物，典型地基于医生的建议并在医生监督下给药，剂量水平如上所述。处于形
10 成具体病症的危险之中的受试者，通常包括具有所述病症的家族史的受试者，或通过遗传试验或筛选确定尤其对形成所述病症敏感的那些受试者。

还可以长期给予本文所提供的药物组合物(“长期给药”)。长期给药是指在长时间内给予化合物或其药物组合物，例如，3个月、6个月、1年、2年、3年、5年等等，或者可无限期地持续给药，例如，受试者的余生。在一些实施方案中，长期给药意欲在长时间内
15 在血液中提供所述化合物的恒定水平，例如，在治疗窗内。

可以使用各种给药方法，进一步递送本发明的药物组合物。例如，在一些实施方案中，可以推注给药药物组合物，例如，为了使化合物在血液中的浓度快速提高至有效水平。推注剂量取决于活性组分的目标全身性水平，例如，肌肉或皮下的推注剂量使活性组分缓慢释放，而直接递送至静脉的推注(例如，通过IV静脉滴注)能够更加快速地递送，
20 使得活性组分在血液中的浓度快速升高至有效水平。在其它实施方案中，可以以持续输液形式给予药物组合物，例如，通过IV静脉滴注，从而在受试者身体中提供稳态浓度的活性组分。此外，在其它实施方案中，可以首先给予推注剂量的药物组合物，而后持续输液。

口服组合物可以采用散装液体溶液或混悬剂或散装粉剂形式。然而，更通常，为了便
25 于精确地剂量给药，以单位剂量形式提供所述组合物。术语“单位剂型”是指适合作为人类患者及其它哺乳动物的单元剂量的物理离散单位，每个单位包含预定数量的、适于产生所需要的治疗效果的活性物质与合适药学赋形剂。典型的单位剂量形式包括液体组合物的预装填的、预先测量的安瓿或注射器，或者在固体组合物情况下的丸剂、片剂、胶囊剂等。在这种组合物中，所述化合物通常为较少的组分(约0.1至约50重量%，或优选约1
30 至约40重量%)，剩余部分为对于形成所需给药形式有用的各种载体或赋形剂以及加工助剂。

对于口服剂量，代表性的方案是，每天一个至五个口服剂量，尤其是两个至四个口服剂量，典型地是三个口服剂量。使用这些剂量给药模式，每个剂量提供大约 0.01 至大约 20 mg/kg 的本发明化合物，优选的剂量各自提供大约 0.1 至大约 10 mg/kg，尤其是大约 1 至大约 5 mg/kg。

5 为了提供与使用注射剂量类似的血液水平，或比使用注射剂量更低的血液水平，通常选择透皮剂量，数量为大约 0.01 至大约 20%重量，优选大约 0.1 至大约 20%重量，优选大约 0.1 至大约 10%重量，且更优选大约 0.5 至大约 15%重量。

从大约 1 至大约 120 小时，尤其是 24 至 96 小时，注射剂量水平在大约 0.1 mg/kg/小时至至少 10 mg/kg/小时的范围。为了获得足够的稳定状态水平，还可以给予大约 0.1 mg/kg
10 至大约 10 mg/kg 或更多的预载推注。对于 40 至 80 kg 的人类患者来说，最大总剂量不能超过大约 2 g/天。

适于口服给药的液体形式可包括合适的水性或非水载体以及缓冲剂、悬浮剂和分散剂、着色剂、调味剂，等等。固体形式可包括，例如，任何下列组份，或具有类似性质的化合物：粘合剂，例如，微晶纤维素、黄蓍胶或明胶；赋形剂，例如，淀粉或乳糖，崩解
15 剂，例如，褐藻酸、Primogel 或玉米淀粉；润滑剂，例如，硬脂酸镁；助流剂，例如，胶体二氧化硅；甜味剂，例如，蔗糖或糖精；或调味剂，例如，薄荷、水杨酸甲酯或橙味调味剂。

可注射的组合物典型地基于可注射用的无菌盐水或磷酸盐缓冲盐水，或本领域中已知的其它可注射的赋形剂。如前所述，在这种组合物中，活性化合物典型地为较少的组
20 分，经常为约 0.05 至 10%重量，剩余部分为可注射的赋形剂等。

典型地将透皮组合物配制为含有活性组分的局部软膏剂或乳膏剂。当配制为软膏剂时，活性组分典型地与石蜡或可与水混溶的软膏基质组合。或者，活性组分可与例如水包油型乳膏基质一起配制为乳膏剂。这种透皮制剂是本领域中公知的，且通常包括用于
25 提升活性组分或制剂的稳定的皮肤渗透的其它组份。所有这种已知的透皮制剂和组份包括在本发明提供的范围内。

本发明化合物还可通过经皮装置给予。因此，经皮给药可使用贮存器(reservoir)或多孔膜类型、或者多种固体基质的贴剂实现。

用于口服给予、注射或局部给予的组合物的上述组份仅仅是代表性的。其它材料及加工技术等阐述于 Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th edition, 1985, Mack
30 Publishing Company, Easton, Pennsylvania 的第 8 部分中，本文以引用的方式引入该文献。

本发明化合物还可以以持续释放形式给予，或从持续释放给药系统中给予。代表性

的持续释放材料的描述可在 Remington's Pharmaceutical Sciences 中找到。

本发明还涉及本发明化合物的药学上可接受的制剂。在一个实施方案中，所述制剂包含水。在另一个实施方案中，所述制剂包含环糊精衍生物。最常见的环糊精为分别由 6、7 和 8 个 α -1,4-连接的葡萄糖单元组成的 α -、 β -和 γ -环糊精，其在连接的糖部分上任
5 选包括一个或多个取代基，其包括但不限于：甲基化的、羟基烷基化的、酰化的和磺烷基醚取代。在一些实施方案中，所述环糊精为磺烷基醚 β -环糊精，例如，磺丁基醚 β -环糊精，也称作 Captisol。参见，例如，U.S.5,376,645。在一些实施方案中，所述制剂包括六丙基- β -环糊精(例如，在水中，10-50%)。

10 适应症

在另一方面，提供了本发明公开的式(I)化合物(包括本文公开的所有单独的实施方案及类属子集)或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂化合物在作为药物中的用途。

本发明化合物表现出有效和选择性的 BTK 抑制。例如，本发明化合物对野生型 BTK
15 和由包括 BTK 激酶抑制剂耐药突变的 BTK 基因编码的 BTK 激酶表现出纳摩尔效力，该突变包括例如 C481S, C481F, C481Y, C481R, C481T, C481G 或 C481W，优选地，该突变为 C481S。在一些实施方案中，对 C481S 的抑制类似于对于野生型 BTK 所观察到的抑制。

在一些实施方案中，本发明化合物选择性靶向 BTK 激酶。例如，相对于另一种激酶
20 或非激酶靶标，本发明化合物可以选择性靶向 BTK 激酶。在一些实施方案中，相对于 BRK, CSK, ERBB4, FYN, MEK1, MEK2, TEC, TXK, YES1, BMX, BLK, EGFR, ITK, SRC, JAK1, JAK2 和 JAK3 中的一种或多种激酶，本发明化合物可以选择性靶向 BTK 激酶。

在一些实施方案中，相对于另一种激酶，本发明化合物对于 BTK 激酶表现出至少 30
25 倍的选择性。例如，相对于另一种激酶，本发明化合物对于 BTK 激酶表现出至少 40 倍的选择性；至少 50 倍的选择性；至少 60 倍的选择性；至少 70 倍的选择性；至少 80 倍的选择性；至少 90 倍的选择性；至少 100 倍的选择性；至少 200 倍的选择性；至少 300 倍的选择性；至少 400 倍的选择性；至少 500 倍的选择性；至少 600 倍的选择性；至少 700 倍的选择性；至少 800 倍的选择性；至少 900 倍的选择性；或至少 1000 倍的选择性。
30 在一些实施方案中，相对于另一种激酶，本发明化合物对于 BTK 激酶表现出至少 100 倍的选择性。在一些实施方案中，在细胞测定(例如，本文提供的细胞测定)中测量相对于另

一种激酶而言的对于 BTK 激酶的选择性。

本发明化合物可用于治疗 BTK 激酶抑制剂治疗的疾病和病症，例如与 BTK 相关的疾病和病症，例如增殖性疾病，例如癌症，包括血液学癌症和实体瘤，和炎性病症、免疫性疾病或纤维化。

5 在本文描述的任何方法或用途的一些实施方案中，癌症(例如，与 BTK 相关的癌症)是血液学癌症。在本文描述的任何方法或用途的一些实施方案中，癌症(例如，与 BTK 相关的癌症)是实体瘤。在本文描述的任何方法或用途的一些实施方案中，癌症(例如，与 BTK 相关的癌症)是 B 细胞恶性肿瘤。在本文描述的任何方法或用途的一些实施方案中，癌症(例如，与 BTK 相关的癌症)是霍奇金淋巴瘤，弥漫性大 B 细胞淋巴瘤，滤泡性淋巴
10 瘤，套细胞淋巴瘤，边缘区淋巴瘤(例如，脾边缘区淋巴瘤，结外边缘区 B 细胞淋巴瘤)，伯基特(Burkitt)淋巴瘤，瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症(淋巴浆细胞淋巴瘤)，原发性中枢神经系统淋巴瘤，小淋巴细胞淋巴瘤，慢性淋巴细胞淋巴瘤，急性淋巴细胞白血病，B 细胞幼淋巴细胞白血病，前体 B 细胞淋巴瘤母细胞白血病，毛细胞白血病，急性髓系细胞白血病，慢性髓系白血病，多发性骨髓瘤，浆细胞骨髓瘤，浆细胞瘤，骨癌，骨转移，乳癌，
15 胃-食道癌，胰腺癌，卵巢癌，前列腺癌，肺癌，结肠癌，头颈癌或神经胶质瘤。

在一些实施方案中，血液学癌症选自白血病，非霍奇金淋巴瘤，霍奇金淋巴瘤或骨髓瘤，例如，急性淋巴细胞白血病(ALL)，急性髓系细胞白血病(AML)，急性早幼粒细胞白血病(APL)，慢性淋巴细胞淋巴瘤(CLL)，慢性髓系白血病(CML)，慢性粒单核细胞白血病(CMML)，慢性中性粒细胞白血病(CNL)，急性未分化型白血病(AML)，间变性大细胞淋巴瘤(ALCL)，前淋巴细胞性白血病(PML)，青少年粒-单核细胞白血病(JMML)，成人 T 细胞白血病(ALL)，具有三系骨髓增生异常病症急性髓系白血病(AML/TMDS)，混合谱系白血病(MLL)，骨髓增生异常综合征(MDS)，骨髓增殖性疾病(MPD)，弥漫性大 B 细胞淋巴瘤，滤泡性淋巴瘤、套细胞淋巴瘤，边缘区淋巴瘤(例如，脾边缘区淋巴瘤，结外边缘区 B 细胞淋巴瘤)，伯基特(Burkitt)淋巴瘤，瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症(淋巴浆细胞淋巴瘤)，
20 原发性中枢神经系统淋巴瘤，小淋巴细胞淋巴瘤，前体 B 细胞淋巴瘤母细胞白血病，毛细胞白血病，粘膜相关淋巴样组织淋巴瘤，浆细胞骨髓瘤，浆细胞瘤，和多发性骨髓瘤。血液学癌症的其它实例包括骨髓增生异常病症(MPD)，例如真性红细胞增多症(PV)、原发性血小板减少症(ET)和特发性原发性骨髓纤维化(IMF/IPF/PMF)。在一些实施方案中，血液学癌症是套细胞淋巴瘤，慢性淋巴细胞淋巴瘤，小淋巴细胞淋巴瘤，瓦尔登斯特伦巨球
25 蛋白血症，或边缘区淋巴瘤。

在一些实施方案中，实体瘤选自骨癌，骨转移，乳癌，胃-食道癌，胰腺癌，卵巢癌，

前列腺癌，肺癌，结肠癌，头颈癌。

5 在一些实施方案中，免疫性疾病选自关节炎，多发性硬化症，骨质疏松症，肠易激综合征，炎性肠病，克罗恩氏病，狼疮，类风湿性关节炎，银屑病关节炎，骨关节炎，斯蒂尔病，幼年型关节炎，糖尿病，重症肌无力，桥本氏甲状腺炎，奥德氏甲状腺炎，格雷夫斯病，干燥综合征，格林-巴利综合征，急性播散性脑脊髓炎，艾迪生病，眼阵挛综合征，强制性脊柱炎，抗磷脂抗体综合征，再生障碍性贫血，自身免疫性肝炎，乳糜泻，古德帕斯丘综合征，特发性血小板减少性紫癜，视神经炎，硬皮病，原发性胆汁性肝硬化，莱特尔综合征，高安氏动脉炎，温自身免疫性溶血性贫血，韦格纳肉芽肿病，银屑病，普遍性秃头症，贝切特氏病，慢性疲劳，自主神经异常，子宫内膜异位症，间质性膀胱炎，神经性肌强直，硬皮病和外阴痛，哮喘，阑尾炎，睑缘炎，细支气管炎，支气管炎，粘液囊炎，10 宫颈炎，胆管炎，胆囊炎，结肠炎，结膜炎，膀胱炎，泪腺炎，皮炎，皮肤炎，脑炎，心内膜炎，子宫内膜炎，肠炎，小肠结肠炎，上颌炎，附睾炎，筋膜炎，纤维组织炎，胃炎，胃肠炎，肝炎，炎性肠炎，化脓性炎，喉炎，乳腺炎，脑膜炎，脊髓炎，心肌炎，肌炎，肾炎，卵巢炎，睾丸炎，骨炎，耳炎，胰腺炎，腮腺炎，心包炎，腹膜炎，咽炎，15 炎，胸膜炎，静脉炎，肺炎，肺病，直肠炎，前列腺炎，肾盂肾炎，鼻炎，输卵管炎，鼻窦炎，口炎，滑膜炎，肌腱炎，扁桃体炎，葡萄膜炎，阴道炎，血管炎，外阴炎移植物抗宿主病，移植，输血，过敏反应，变态反应，I型超敏反应，过敏性结膜炎，过敏性鼻炎和特应性皮炎。

20 在一些实施方案中，炎性疾病选自关节炎，哮喘，阑尾炎，睑缘炎，细支气管炎，支气管炎，粘液囊炎，宫颈炎，胆管炎，胆囊炎，结肠炎，结膜炎，膀胱炎，泪腺炎，皮炎，皮肤炎，脑炎，心内膜炎，子宫内膜炎，肠炎，小肠结肠炎，上颌炎，附睾炎，筋膜炎纤维炎，胃炎，胃肠炎，肝炎，化脓性汗腺炎，喉炎，乳腺炎，脑膜炎，骨髓炎心肌炎，肌炎，肾炎，卵巢炎，睾丸炎，骨炎，耳炎，胰腺炎，腮腺炎，心包炎，腹膜炎，咽炎，胸膜炎，静脉炎，肺炎，肺病，直肠炎，前列腺炎，肾盂肾炎，鼻炎，输卵管炎，鼻窦炎，25 口炎，滑膜炎，肌腱炎，扁桃体炎，葡萄膜炎，阴道炎，血管炎和外阴炎。

30 在一些实施方案中，自身免疫性疾病选自狼疮和干燥综合征，类风湿性关节炎，银屑病关节炎，骨关节炎，斯蒂尔病，幼年型关节炎，糖尿病，重症肌无力，桥本氏甲状腺炎，奥德氏甲状腺炎，格雷夫斯病，舍格伦综合征，格林-巴利综合征，急性播散性脑脊髓炎，艾迪生病，眼阵挛-肌阵挛综合征，强直性脊柱炎，抗磷脂抗体综合征，再生障碍性贫血，自身免疫性肝炎，乳糜泻，古德帕斯丘氏综合征，特发性血小板减少性紫癜，视神经炎，硬皮病，原发性胆汁性肝硬化，莱特尔氏综合征，高安氏动脉炎，溶血性贫血，韦格纳肉

芽肿病, 银屑病, 普遍性秃头症, 白塞氏病, 慢性疲劳, 自主神经异常, 子宫内膜异位, 间质性膀胱炎, 神经性肌强直, 硬皮病和外阴痛。

在一些实施方案中, 异种免疫性疾病选自移植物抗宿主病, 移植, 输血, 过敏症, 变态反应, I型超敏反应, 变应性结膜炎, 变应性鼻炎和特应性皮炎。

5 在一些实施方案中, 纤维化选自肺纤维化, 特发性肺纤维化(IPF), 常见间质性肺炎(UIP), 间质性肺病, 隐源性纤维化肺泡炎(CFA), 闭塞性细支气管炎, 支气管扩张症, 脂肪性肝病, 脂肪变性(例如非酒精性脂肪性肝炎(NASH)), 胆汁性淤积性肝病(例如, 原发性胆汁肝硬化(PBC)), 肝硬化, 酒精引起的肝纤维化, 胆管损伤, 胆汁纤维化, 胆汁淤积或胆管病变。

10 在本发明的治疗方法中, “有效量”打算指足以在需要所述治疗的个体中产生所需治疗益处的量或剂量。本发明化合物的有效量或剂量可通过常规方法(例如模型化、剂量递增或临床试验)以及常规因素(例如药物递送的模式或途径、药剂的药代动力学、感染的严重程度和过程、个体的健康状况和体重、和治疗医师的判断)来确定。示例性剂量是在每天约 0.1mg 到 1g、或每天约 1mg 到 50mg、或每天约 50mg 到 250mg 或每天约 250mg 到
15 1g 的范围内。总剂量可以单一或分开剂量单位(例如, BID、TID、QID)。

在患者的疾病发生改善后, 可调整剂量以便预防性或维持性治疗。例如, 可根据症状将给药剂量或给药频率或二者降低到维持所需治疗或预防效应的量。当然, 如果症状已减轻到适当程度, 那么可停止治疗。然而, 任一症状复发时, 患者可能需要长期间歇治疗。患者还可需要长期缓慢治疗。

20

药物组合

本文所述的本发明化合物可与一或多种其它活性成份组合用于药物组合物或方法中以治疗本文所述的疾病和病症。其它额外活性成份包括缓和/治疗剂针对预期疾病靶标的不利效应的其它治疗剂或药剂。所述组合可用于增加功效, 改善其它疾病症状, 降低一
25 或多种负效应, 或降低本发明化合物的所需剂量。额外活性成份可调配成与本发明化合物分开的药物组合物或可与本发明化合物包括在单一药物组合物中。额外活性成份可与本发明化合物的给药同时、在其之前或在其之后给药。

组合药剂包括那些已知或观察到在治疗本文所述疾病和病症中有效的额外活性成份, 包括那些有效针对与疾病相关的另一靶标。举例来说, 本发明的组合物和制剂、以及治
30 疗方法可进一步包含其它药物或医药, 例如其它可用于治疗或缓解目标疾病或相关症状或状况的活性剂。对于癌症适应症来说, 其它所述药剂包括(但不限于)激酶抑制剂, 例如

EGFR 抑制剂(例如, 埃罗替尼、吉非替尼(gefitinib)); Raf 抑制剂(例如, 维罗非尼(vemurafenib)); VEGFR 抑制剂(例如, 舒尼替尼(sunitinib)); 标准化学治疗剂, 例如烷基化剂、抗代谢物、抗肿瘤抗生素、拓扑异构酶抑制剂、铂药物、有丝分裂抑制剂、抗体、激素疗法或皮质类固醇。对于疼痛适应症来说, 适宜组合药剂包括消炎剂, 例如 NSAID。

- 5 本发明的药物组合物可另外包含一或多种所述活性剂, 并且治疗方法可另外包含给药有效量的一或多种所述活性剂。

实施例

- 下面结合具体实施例, 进一步阐述本发明。应理解, 这些实施例仅用于说明本发明而
10 不用于限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法, 通常按照常规条件, 或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明, 否则份数和百分比为重量份和重量百分比。

通常, 在制备流程中, 各反应在惰性溶剂中, 在室温至回流温度(如 0 °C ~ 100 °C, 优选 0 °C ~ 80 °C)下进行。反应时间通常为 0.1-60 小时, 优选地为 0.5-24 小时。

- 15 本文所用的缩写具有以下含义:

TBDMSCl: 叔丁基二甲基氯硅烷

TBDPSCl: 叔丁基二苯基氯硅烷

Dess-Martin 氧化剂: 1,1,1-三乙酰氧基-1,1-二氢-1,2-苯碘酰-3(1H)-酮

EDCI: 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺

- 20 CAN: $\text{Ce}(\text{NH}_4)_2(\text{NO}_3)_6$

DIAD: 偶氮二羧酸异丙酯

PPTS 或 PyTs: 吡啶对甲苯磺酸盐

$\text{Pd}(\text{OAc})_2$: 乙酸钯

Xphos: 2-二环己基磷-2',4',6'-三异丙基联苯

- 25 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$: [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯

$\text{Pd}(\text{OAc})_2$: 醋酸钯

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$: 三(二亚苄基丙酮)二钯(0)

DMAP: 4-二甲氨基吡啶

DIPEA: N,N-二异丙基乙胺

- 30 OTf_2 : 三氟甲磺酸酐

NaBH_3CN : 氰基硼氢化钠

MsCl: 甲磺酰氯

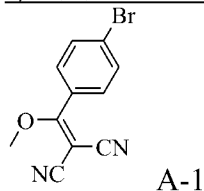
NIS: N-碘代琥珀酰亚胺

T₃P: 1-丙基磷酸环酐

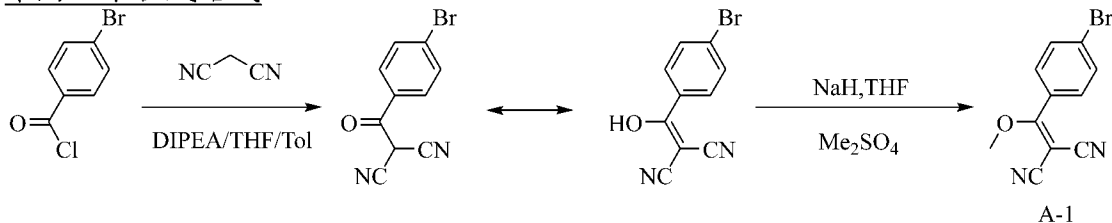
MTBE: 甲基叔丁基醚

TPP: 三苯基膦

中间体化合物 A-1 2-((4-溴苯基)(甲氧基)亚甲基)丙二腈的制备



采用以下合成路线



步骤 1 化合物 2-((4-溴苯基)(羟基)亚甲基)丙二腈的合成

依次往配有磁力搅拌的 250 mL 单口烧瓶中加入甲苯 (100 mL)、THF (20 mL) 和丙二腈 (化合物 2, 6.3 mL, 100.3 mmol), 搅拌溶清, 冷却到 -10 °C, 加入 4-溴苯甲酰氯 (20 g, 91.1 mmol), 搅拌 10 分钟, 缓慢滴加入 DIPEA (31.8 mL, 182.3 mmol), 半小时滴完, 控制内温不超过 -10 °C, 滴毕, 缓慢升温到室温并保温搅拌反应 2 小时。加入乙酸乙酯 (200 mL) 和 1M 盐酸水溶液 (200 mL), 搅拌 10 分钟, 分出有机相, 1M 盐酸洗涤 (100 mL), 饱和食盐水洗涤 (100 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩至干, 残留物加入石油醚/乙酸乙酯 (100 mL, 20/1) 中, 搅拌 20 分钟, 过滤, 石油醚洗涤, 空气中晾干得灰色固体 20 g, 收率 88.1%。LC-MS(APCI): $m/z=249.0(M+1)^+$ 。

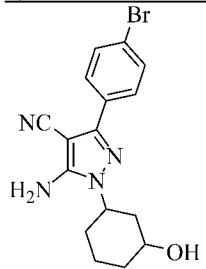
步骤 2 中间体化合物 A-1 的合成

向配有磁力搅拌和冷凝管的 250 mL 三口烧瓶中加入氢化钠 (2.48 g, 61.84 mmol, 质量分数 60% 分散于硅油中), 抽真空并氮气置换 3 次, 冰水浴冷却下加入无水 THF (40 mL), 搅拌分散, 滴加入 2-((4-溴苯基)(羟基)亚甲基)丙二腈 (14 g, 56.2 mmol) 的无水 THF (40 mL) 溶液, 冰水浴下搅拌反应 30 分钟, 滴加入硫酸二甲酯 (16.0 mL, 168.6 mmol), 滴毕, 升温到 80 °C, 保温搅拌反应过夜。冷却到室温, 加入饱和食盐水 (80 mL) 淬灭反应, 分出有机相, 水相乙酸乙酯萃取 (50 mLx2), 合并有机相, 饱和食盐水

洗涤 (50 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩并过硅胶柱得白色固体 7.3 g, 收率 49.4%。

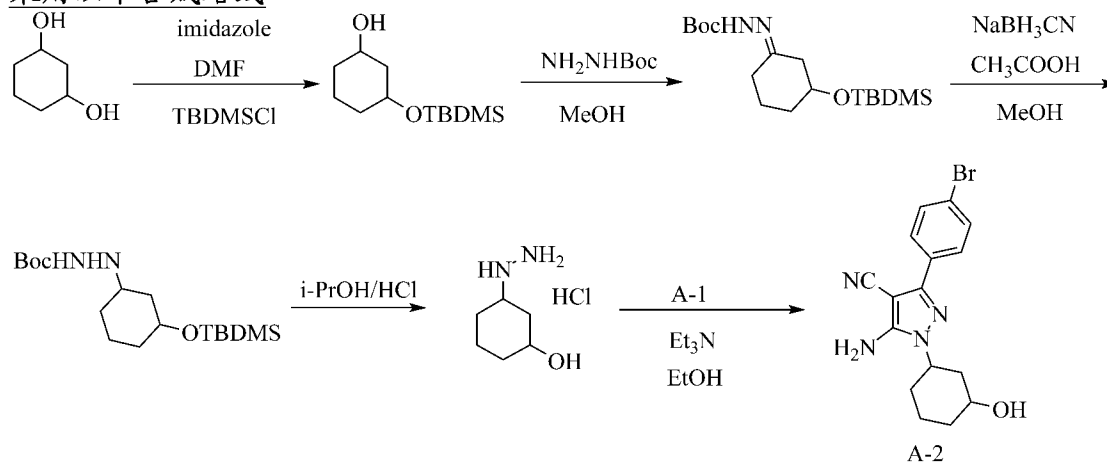
LC-MS(APCI): $m/z=231.0(M+1)^+$ 。

中间体化合物 A-2 5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(3-羟基环己烷)-1H-吡唑-4-甲腈的制备



A-2

采用以下合成路线



步骤 1 化合物 3-((叔丁基二甲基硅基)氧基)环己烷-1-醇的合成

依次往配有磁力搅拌的 250 mL 两口烧瓶中加入环己烷-1,3-二醇(3 g, 25.86 mmol)、咪唑 (2.64g, 1.5eq, 38.79mmol) 和 DMF(50 mL), 搅拌溶清, 冷却到 0 °C, 分批加入化合物 TBDMSCl (4.7g, 1.2eq, 31.03 mmol), 加完缓慢升温到室温并保温搅拌过夜。加入乙酸乙酯 (200 mL) 和 1M 盐酸水溶液 (200 mL), 搅拌 10 分钟, 分出有机相, 1M 盐酸洗涤 (100 mL), 饱和食盐水洗涤 (100 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩至干, 拌样过柱得 5 g 无色油状物, 收率 84%。

步骤 2 化合物 2-(3-((叔丁基二甲基硅基)氧基)亚环己基)胼-1-羧酸叔丁酯的合成

往配有磁力搅拌的 100 mL 两口烧瓶中加入 3-((叔丁基二甲基硅基)氧基)环己烷-1-醇 (1.79 g, 7.82 mmol) 和 MeOH (20 mL), 搅拌溶清, 冷却到 0 °C, 加入化合物 NH_2NHBoc (1.55g, 1.5eq, 11.73 mmol), 加完自然升至室温搅拌过夜。加入二氯甲烷 (100 mL) 和水 (100 mL), 搅拌 5 分钟, 分出有机相, 水相再萃取一次, 合并有机相, 用饱和食盐水洗一次, 干燥旋干。残留物过硅胶柱得目标产物 1.67 g, 收率 62%。LC-MS(APCI): $m/z=344.0(M+1)^+$ 。

步骤3 化合物 2-(3-((叔丁基二甲基硅基)氧基)环己基)胍-1-羧酸叔丁酯的合成

向配有磁力搅拌 100 mL 三口烧瓶中加入 2-(3-((叔丁基二甲基硅基)氧基)亚环己基)胍-1-羧酸叔丁酯 (1.67 g, 4.87 mmol) 和 MeOH(30 mL), 搅拌溶清, 加入醋酸 (1.0eq, 302mg), 搅拌 20 分钟, 再冰浴降温至 0°C, 分批加入 NaBH₃CN (2.0 eq, 604 mg), 氮气氛围下室温搅拌反应过夜。TLC 显示反应完全, 加入二氯甲烷 (100 mL) 和水 (100 mL), 搅拌 5 分钟, 分出有机相, 水相再萃取一次, 合并有机相, 用饱和食盐水洗一次, 干燥旋干。残留物过硅胶柱得目标产物 1.6 g, 收率 95%。LC-MS(APCI): m/z=346.0(M+1)⁺。

步骤4 化合物 3-胍基环己烷-1-醇盐酸盐的合成

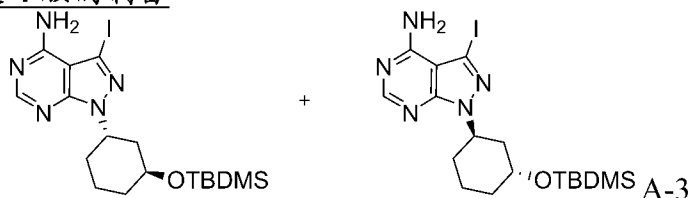
将 2-(3-((叔丁基二甲基硅基)氧基)环己基)胍-1-羧酸叔丁酯 (1.6g, 4.62mmol) 溶于 10mL 二氯甲烷中, 冰浴冷却下缓慢滴加 10mL 5M 的盐酸异丙醇, 加完室温搅拌 2h, TLC 监测无原料后直接旋干, 抽干用于下一步反应。

步骤5 中间体化合物 A-2 的合成

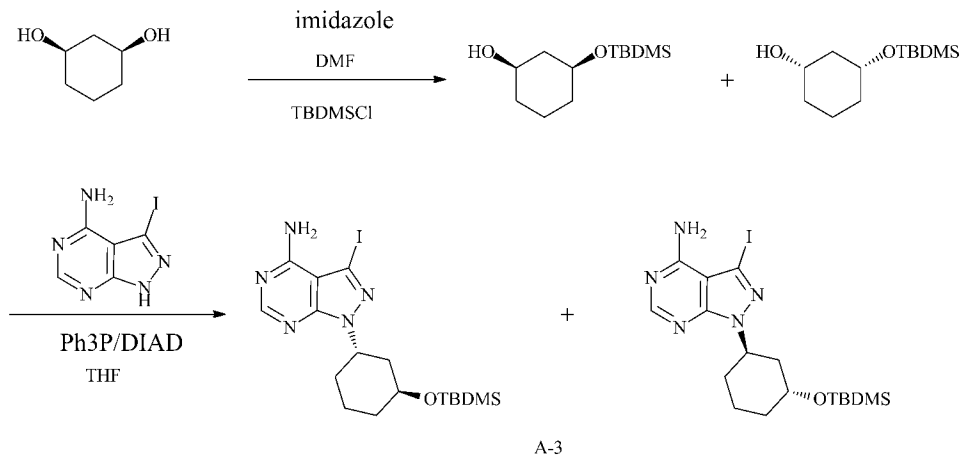
向配有磁力搅拌和冷凝管的 100 mL 两口烧瓶中加入上一步所得 3-胍基环己烷-1-醇盐酸盐、中间体化合物 A-1 (378mg, 1.45 mmol) 和无水乙醇 (20 mL), 搅拌下, 加入三乙胺 (586 mg, 5.8 mmol), 氮气氛围下升温到 80 °C, 保温搅拌反应过夜。冷却到室温, 减压蒸除溶剂, 加入饱和食盐水 (20 mL) 和乙酸乙酯 (30 mL), 搅拌 10 分钟, 分出有机相, 水相乙酸乙酯萃取 (30 mLx2), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩并过硅胶柱得棕色固体 300mg, LC-MS(APCI): m/z=361.0(M+1)⁺。

中间体化合物 A-3 反式-1-(3-((叔丁基二甲基硅基)氧基)环己基)-3-碘-1H-吡唑[3,4-d]

嘧啶-4-胺的制备



采用以下合成路线



步骤 1 化合物顺式-3-((叔丁基二甲基硅基)氧基)环己烷-1-醇的合成

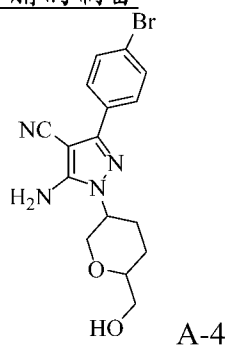
依次往配有磁力搅拌的 250 mL 两口烧瓶中依次加入顺式-环己烷-1,3-二醇 (3.0 g, 25.86 mmol)、咪唑 (2.64g, 1.5eq, 38.79mmol) 和 DMF (40 mL), 搅拌溶清, 冷却到 5 0 °C, 分批加入化合物 TBDMSCl (4.7g, 31.03 mmol), 加完缓慢升温到室温并保温搅拌过夜。加入乙酸乙酯 (200 mL) 和 1M 盐酸水溶液 (200 mL), 搅拌 10 分钟, 分出有机相, 1M 盐酸洗涤 (100 mL), 饱和食盐水洗涤 (100 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩至干, 拌样过柱得无色油状物 5.0 g, 收率 84%。

步骤 2 中间体化合物 A-3 的合成

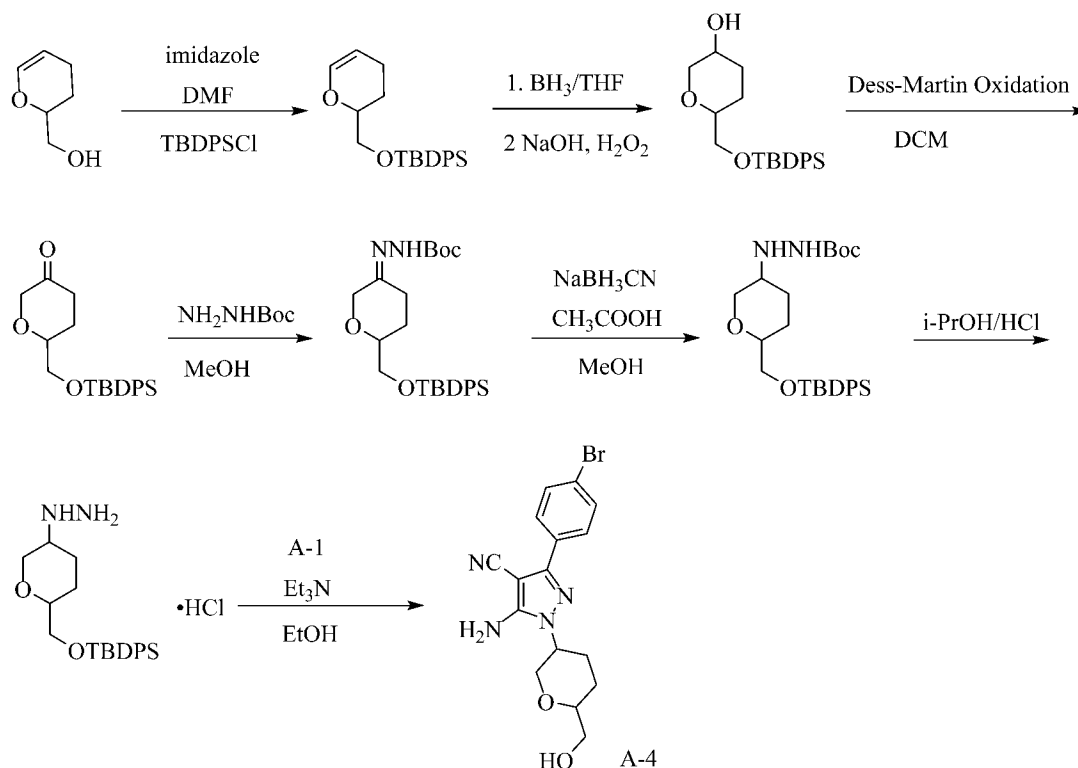
10 依次往配有磁力搅拌的 100 mL 两口烧瓶中加入顺式-3-((叔丁基二甲基硅基)氧基)环己烷-1-醇 (1.16g, 5.02 mmol)、3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(1.19g, 4.57mmol)和 THF (20 mL), 搅拌溶清, 冷却到 0 °C, 加入 Ph₃P (2.39 g, 9.13 mmol), 然后缓慢滴加 DIAD (1.84 g, 9.13 mmol), 加完自然升至室温搅拌过夜。加入乙酸乙酯 (50 mL) 和水 (50 mL), 搅拌 5 分钟, 分出有机相, 水相再萃取一次, 合并有机相, 用饱和食盐水洗一次, 15 干燥旋干。残留物过硅胶柱得白色固体 2.3 g, 收率 96.8%。

中间体化合物 A-4 5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)-1H-吡唑-4-甲腈的制备

-4-甲腈的制备



20 采用以下合成路线



步骤 1 化合物((3,4-二氢-2H-吡喃-2-基)甲氧基)(二苯基)(叔丁基)硅烷的合成

依次往配有磁力搅拌的 250 mL 两口烧瓶中加入(3,4-二氢-2H-吡喃-2-基)甲醇 (3g, 26.32 mmol)、咪唑 (2.7g, 39.48 mmol) 和 DMF (40 mL), 搅拌溶清, 冷却到 0 °C, 分批加入化合物 TBDPSCl(4.7 g, 28.95 mmol), 加完缓慢升温到室温并保温搅拌过夜。加入乙酸乙酯 (100 mL) 和 1M 盐酸水溶液 (50 mL), 搅拌 10 分钟, 分出有机相, 1M 盐酸洗涤 (30 mL), 饱和食盐水洗涤 (100 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩至干, 残留物过硅胶柱柱得无色油状物 7.4 g, 收率 80%。

步骤 2 化合物 6-(((叔丁基二苯基硅基)氧基)甲基)四氢-2H-吡喃-3-醇的合成

向配有磁力搅拌及冷凝管的 100 mL 双口烧瓶中依次加入化合物((3,4-二氢-2H-吡喃-2-基)甲氧基)(二苯基)(叔丁基)硅烷 (4 g, 11.33 mmol) 和无水 THF (20 mL), 搅拌溶清, 抽真空并氮气置换 3 次, 冰浴下缓慢滴加 BH₃-THF 溶液 (23 mL, 1M), 滴毕, 室温搅拌过夜。冰浴冷却, 缓慢加入 4M 的 NaOH 水溶液 (4M, 12 mL), 再滴加 H₂O₂ 溶液 (质量分数: 33%, 20 mL), 加完升至 50 °C 搅拌反应 1.5h。冷却到室温, 加入乙酸乙酯 (100 mL) 和水 (100 mL), 搅拌 5 分钟, 分出有机相, 水相乙酸乙酯萃取 (50 mLx2), 合并有机相, 用饱和食盐水洗一次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物过硅胶柱得无水油状物 1.8g, 收率 43.1%, LC-MS(APCI): m/z=371.2(M+1)⁺。

步骤 3 化合物 6-(((叔丁基二苯基硅基)氧基)甲基)二氢-2H-吡喃-3(4H)-酮的合成

依次往配有磁力搅拌的 100 mL 两口烧瓶中加入 6-(((叔丁基二苯基硅基)氧基)甲基)

四氢-2H-吡喃-3-醇(1.5 g, 4.0 mmol)和 DCM (20 mL), 搅拌溶清, 冷却到 0 °C, 分批加入化合物 Dess-Martin 氧化剂 (3.43 g, 8.0 mmol), 加完自然升至室温搅拌过夜。加入二氯甲烷 (50 mL) 和水 (50 mL), 搅拌 5 分钟, 分出有机相, 水相 DCM 萃取 (40 mL), 合并有机相, 用饱和食盐水洗一次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。残留物过硅胶柱得无水油状物 1.35 g, 收率 90.4%。LC-MS(APCI): $m/z=369.2(M+1)^+$ 。

步骤 4 化合物 2-(6-(((叔丁基二苯基硅基)氧基)甲基)二氢-2H-吡喃-3(4H)-亚基)胍-1-羧酸叔丁酯的合成

往配有磁力搅拌的 100 mL 两口烧瓶中依次加入 6-(((叔丁基二苯基硅基)氧基)甲基)二氢-2H-吡喃-3(4H)-酮 (1.35g, 3.66 mmol) 和 MeOH (20 mL), 搅拌溶清, 冷却到 0 °C, 加入化合物 NH_2NHBoc (724 mg, 5.49 mmol), 加完自然升至室温搅拌过夜。减压蒸除有机溶剂, 二氯甲烷萃取 (30 mL $\times$ 3), 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤 (20 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤、浓缩, 残留物过硅胶柱得白色固体 1.15g, 收率 65%。LC-MS(APCI): $m/z=483.0(M+1)^+$ 。

步骤 5 化合物 2-(6-(((叔丁基二苯基硅基)氧基)甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)胍-1-羧酸叔丁酯的合成

向配有磁力搅拌 100 mL 三口烧瓶中依次加入 2-(6-(((叔丁基二苯基硅基)氧基)甲基)二氢-2H-吡喃-3(4H)-亚基)胍-1-羧酸叔丁酯 (2.45 g, 5.07 mmol) 和 MeOH (30 mL), 搅拌溶清, 加入醋酸 (314 mg, 5.07 mmol), 搅拌 20 分钟, 再冰浴降温至 0 °C, 分批加入 NaBH_3CN (628 mg, 10.14 mmol), 氮气氛下室温搅拌反应过夜。加入饱和碳酸氢钠水液 (30 mL) 淬灭反应, 减压蒸除有机溶剂, DCM 萃取 (30 mL $\times$ 3), 合并有机相, 用饱和食盐水洗一次, 无水硫酸钠干燥, 过滤、浓缩, 残留物过硅胶柱得白色固体 2.3g, 收率 95%。LC-MS(APCI): $m/z=485.0(M+1)^+$ 。

步骤 6 化合物(6-(((叔丁基二苯基硅基)氧基)甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)胍的盐酸盐的合成

向配有磁力搅拌的 50 mL 单口烧瓶中依次加入 2-(6-(((叔丁基二苯基硅基)氧基)甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)胍-1-羧酸叔丁酯 (2.3 g, 4.74 mmol) 和二氯甲烷 (10 mL), 搅拌溶清, 加入氯化氢异丙醇溶液 (20 mL, 5M), 加完室温搅拌 2 小时, 减压浓缩至干, 用于下一步。

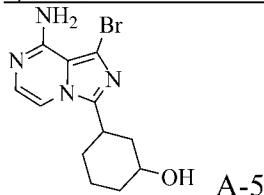
步骤 7 中间体化合物 A-4 的合成

向配有磁力搅拌和冷凝管的 100 mL 两口烧瓶中加入中间体化合物 A-1 (1.24 g, 4.74 mmol)、上一步所得(6-(((叔丁基二苯基硅基)氧基)甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)胍的盐酸盐和

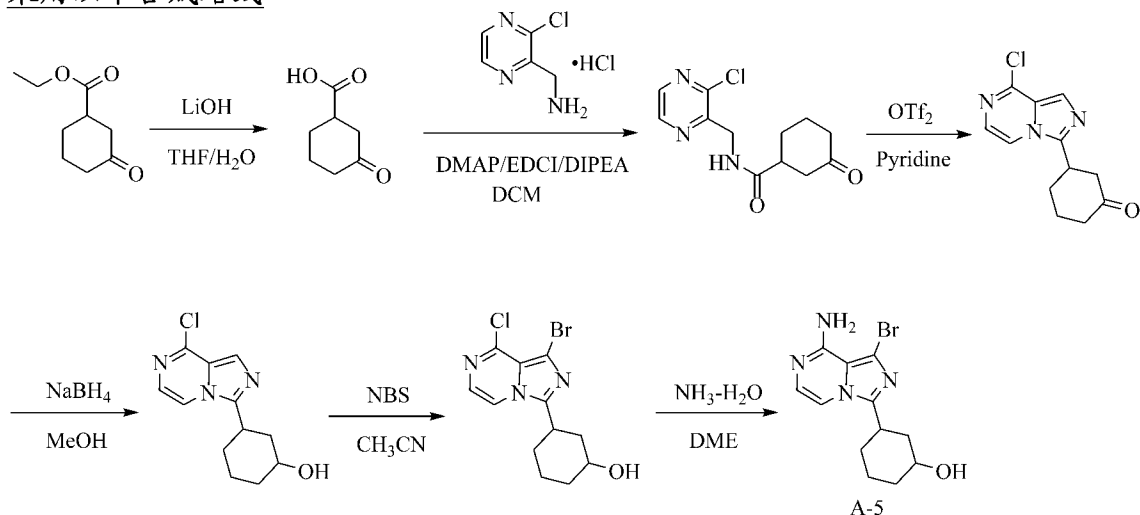
无水乙醇 (20 mL), 搅拌下, 加入三乙胺 (1.44 g, 14.22 mmol), 氮气氛围下升温到 80 °C, 保温搅拌反应过夜。冷却到室温, 减压蒸除溶剂, 加入饱和食盐水 (20 mL) 和乙酸乙酯 (30 mL), 搅拌 10 分钟, 分出有机相, 水相乙酸乙酯萃取 (30 mLx2), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩并过硅胶柱得白色固体 1.1g, 收率 61.6%, LC-MS(APCI):

5 $m/z=377.1(M+1)^+$.

中间体化合物 A-5 3-(8-氨基-1-溴咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)环己烷-1-醇的制备



采用以下合成路线



步骤 1 化合物 3-氧代环己烷-1-羧酸的合成

依次向配有磁力搅拌的 100 mL 单口烧瓶中加入 3-氧代环己烷-1-羧酸乙酯 (1 g, 5.88 mmol)、THF (10 mL) 和 H₂O (10 mL), 搅拌溶清, 加入 LiOH (0.42 g, 17.64 mmol), 室温搅拌过夜。减压蒸除有机溶剂, 缓慢滴加入稀盐酸水溶液 (1 M), 调 pH~2, 析出大量固体, 过滤, 蒸馏水洗涤 (10 mL), 滤饼真空干燥得白色固体, 800 mg, 收率 86.1%。

步骤 2 化合物 N-((3-氯吡嗪-2-基)甲基)-3-氧代环己烷-1-甲酰胺的合成

依次向配有磁力搅拌的 100 mL 单口烧瓶中加入 (3-氯吡嗪-2-基)甲胺的盐酸盐 (904 mg, 5.23 mmol)、3-氧代环己烷-1-羧酸 (800 mg, 5.23 mmol) 和二氯甲烷 (20 mL), 冰水浴冷却, 氮气氛围下加入 DIPEA (1.69 g, 13.08 mmol)、EDCI (1.3eq, 6.80 mmol) 和 DMAP (124 mg, 1.05 mmol), 拆去冰浴, 室温搅拌反应过夜。加入水 (50 mL) 淬灭反应, 搅拌 3 分钟, 分出有机相, 水相二氯甲烷萃取 (30 mLx2), 合并有机相, 无水

硫酸钠干燥，过滤，浓缩并过硅胶柱得类白色固体 996 mg，收率 74.3%。LC-MS(APCI): $m/z=268.2(M+1)^+$ 。

步骤 3 化合物 3-(8-氯咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)环己烷-1-酮的合成

依次向配有磁力搅拌的 50 mL 双口烧瓶中加入 N-((3-氯吡嗪-2-基)甲基)-3-氧代环己烷-1-甲酰胺 (100 mg, 0.373 mmol)、吡啶 (88 mg, 1.12 mmol) 和二氯甲烷 (10 mL)，冰水浴冷却，氮气氛下滴加三氟甲磺酸酐 (316 mg, 1.12 mmol)，滴毕，拆去冰浴，室温搅拌反应 3 小时。加入水 (30 mL) 淬灭反应，搅拌 5 分钟，分出有机相，水相二氯甲烷萃取 (20 mLx2)，合并有机相，稀盐酸洗涤 (1M, 10 mL)，饱和食盐水洗涤 (20 mL)，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩并过硅胶柱得类白色固体 32 mg，收率 34.3%，LC-MS(APCI): $m/z=250.1(M+1)^+$ 。

步骤 4 化合物 3-(8-氯咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)环己基-1-醇的合成

依次向配有磁力搅拌的 50 mL 单口烧瓶中加入 3-(8-氯咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)环己烷-1-酮 (530 mg, 2.12 mmol) 和 MeOH (20 mL)，搅拌溶清，冰水浴冷却，缓慢加入 $NaBH_4$ (4.24 mmol, 161 mg)，加毕，冰浴下继续搅拌反应 1 小时。加入饱和碳酸氢钠水溶液 (30 mL) 淬灭反应，搅拌 5 分钟，减压蒸除有机溶剂，乙酸乙酯萃取 (30 mLx3)，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩至干，残留物过硅胶柱得类白色 435 mg，收率 82.1%，LC-MS(APCI): $m/z=250.1(M+1)^+$ 。

步骤 5 化合物 3-(1-溴-8-氯咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)环己基-1-醇的合成

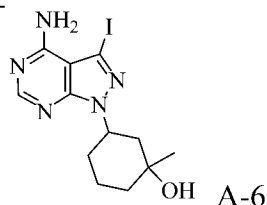
依次向配有磁力搅拌的 50 mL 单口烧瓶中加入 3-(8-氯咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)环己基-1-醇 (435 mg, 1.73 mmol) 和乙腈 (10 mL)，冰浴冷却，缓慢加入 NBS (323.3 mg, 1.82 mmol)，加毕，拆去冰浴，室温搅拌反应 2 小时。加入饱和碳酸氢钠水溶液 (20 mL) 淬灭反应，搅拌 3 分钟，加入乙酸乙酯 (20 mL)，分出有机相，水相乙酸乙酯萃取 (20 mLx2)，合并有机相，用饱和食盐水洗涤 (20 mL)，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩至干，残留物过硅胶柱得类白色 465 mg，收率 81.1%，LC-MS(APCI): $m/z=369.1(M+1)^+$ 。

步骤 6 中间体化合物 A-5 的合成

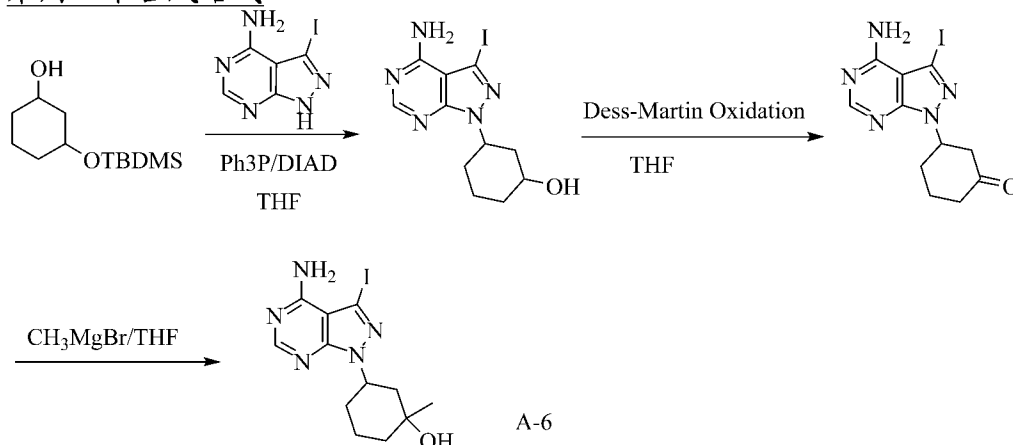
依次向配有磁力搅拌的 100 mL 封管中加入 3-(1-溴-8-氯咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)环己基-1-醇 (465 mg, 1.4 mmol) 和乙二醇单甲醚 (5 mL)，搅拌溶清，加入氨水 (10 mL)，密封，升温至 70°C 并保温搅拌反应过夜。冷却至室温，加入乙酸乙酯 (50 mL) 和水 (50 mL)，分出有机相，水相乙酸乙酯萃取 (30 mLx2)，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩并过硅胶柱得白色固体 400 mg，收率 92.0%，LC-MS(APCI): $m/z=311.1(M+1)^+$ 。

中间体化合物 A-6 3-(4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-1-甲基环己烷-1-醇的

制备



采用以下合成路线



5

步骤 1 化合物 3-(4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己烷-1-醇的合成

向配有磁力搅拌和冷凝管的 100 mL 三口烧瓶中加入 3-((叔丁基二甲基硅基)氧基)环己烷-1-醇 (2g, 8.69mmol), 三苯基膦 (6g, 22.90mmol), 3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (2g, 7.66mmol), 抽真空并氮气置换 3 次, 冰水浴冷却下加入无水 THF (20mL), 搅拌分散, 滴加入 DIAD (3 g, 14.85 mmol), 滴毕, 升温到室温, 保温搅拌反应过夜。加入乙酸乙酯 (50 mL) 和水 (50 mL), 分出有机相, 乙酸乙酯萃取 (2x50mL), 饱和食盐水洗涤 (2x50 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液滴加 4M 盐酸二氧六环溶液, 室温搅拌 30min, 减压浓缩至干, 残留物过硅胶柱得白色固体 2.1g, 收率 76.36%。LC-MS(APCI): m/z=360.1(M+1)⁺。

15

步骤 2 化合物 3-(4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己烷-1-酮的合成

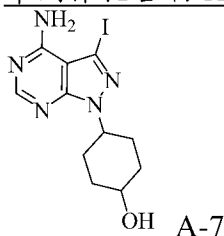
向配有磁力搅拌和冷凝管的 100 mL 三口烧瓶中加入 3-(4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己烷-1-醇 (2.1 g, 5.85mmol), 抽真空并氮气置换 3 次, 冰水浴冷却下加入无水 THF (10mL), 搅拌分散, 滴加入 dess-martin 氧化剂 (4.98g, 11.74 mmol) 的 DCM (30 mL) 溶液, 冰水浴下搅拌反应 30 分钟, 升温到室温, 保温搅拌反应过夜。加入饱和 Na₂S₂O₃ (50 mL) 淬灭反应, 分出有机相, 水相 DCM 萃取 (2x50mL), 合并有机相, 饱和 NaHCO₃ 洗涤 (2x50 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压蒸除溶剂, 残留物过硅胶柱得白色固体 1g, 收率 47.89%。LC-MS(APCI): m/z=358.2(M+1)⁺。

20

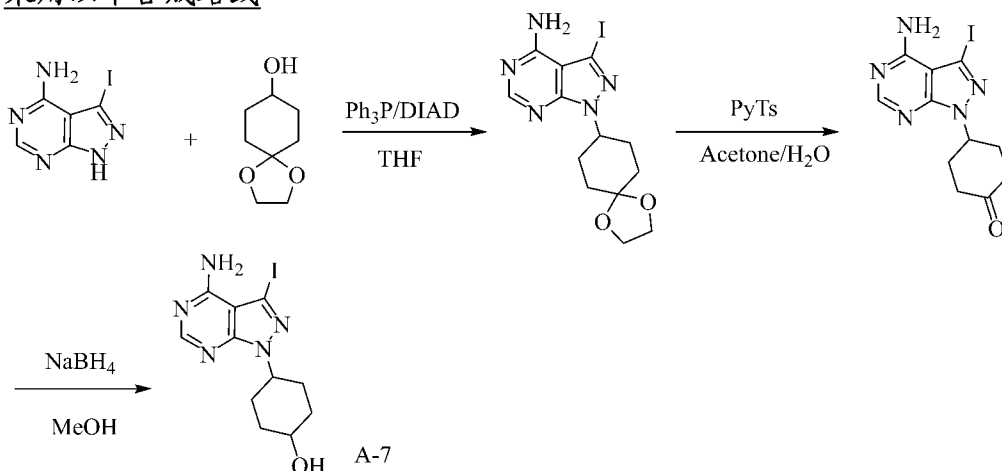
步骤 3 中间体化合物 A-6 的合成

向配有磁力搅拌和冷凝管的 100 mL 三口烧瓶中加入化合物 3-(4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己烷-1-酮(1g, 2.80mmol), 抽真空并氮气置换 3 次, 冰水浴冷却下加入无水 THF (20mL), 搅拌分散, 滴加入 3M 的 CH_3MgBr (2.8mL, 8.42mmol) 溶液, 冰水浴下搅拌反应 30 分钟, 升温到室温, 保温搅拌反应 2 小时。加入水 (50 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯萃取 (3x50mL), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤 (2x50 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩至干, 残留物过硅胶柱得白色固体 924 mg, 收率 88.56%。LC-MS(APCI): $m/z=374.3(\text{M}+1)^+$ 。

10 中间体化合物 A-7 4-(4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己烷-1-醇的制备



采用以下合成路线



15 步骤 1 化合物 3-碘-1-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺的合成

向配有磁力搅拌和冷凝管的 100 mL 三口烧瓶中加入 4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-醇(2.9g, 18.35mmol), 三苯基膦 (12g, 45.80mmol), 3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (4g, 15.32mmol), 抽真空并氮气置换 3 次, 冰水浴冷却下加入无水 THF (20mL), 搅拌分散, 滴加入 DIAD (6.19 g, 30.64 mmol), 滴毕, 升温到室温, 保温搅拌反应过夜。加入乙酸乙酯 (50 mL) 和水 (50 mL) 分出有机相, 乙酸乙酯萃取 (2x50mL), 饱和食盐水洗涤 (2x50 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩至干, 残留物过硅胶柱得白色

固体 3.32g, 收率 54.07%。LC-MS(APCI): $m/z=402.1(M+1)^+$ 。

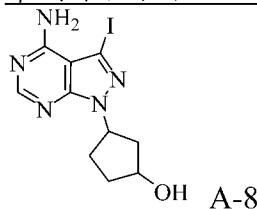
步骤 2 化合物 4-(4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己烷-1-酮的合成

向配有磁力搅拌和冷凝管的 100 mL 单口烧瓶中加入化合物 3-碘-1-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(3.6g, 89.78 mmol), 室温下加入丙酮(40 mL)和水
5 (40 mL), 加入 PyTs (4.62 g, 183.84 mmol), 搅拌分散, 抽真空并氮气置换 3 次, 升温到 65 °C, 保温搅拌反应过夜。冷却至室温加入水 (50 mL), 乙酸乙酯萃取 (3x50mL), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤 (2x50 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩至干, 残留物过硅胶柱得白色固体 2.8 g, 收率 87.50%。LC-MS(APCI): $m/z=358.5(M+1)^+$ 。

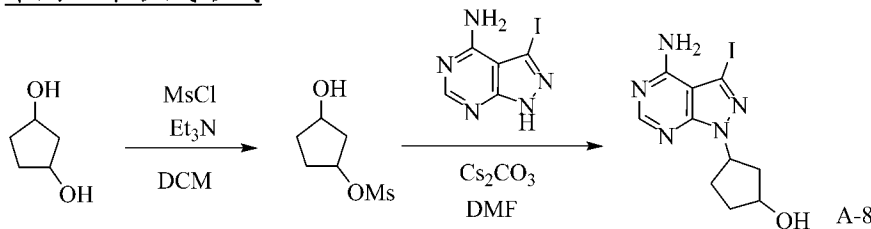
步骤 3 中间体化合物 A-7 的合成

向配有磁力搅拌和冷凝管的 50 mL 三口烧瓶中加入 4-(4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]
10 嘧啶-1-基)环己烷-1-酮(1 g, 2.80 mmol), 抽真空并氮气置换 3 次, 冰水浴冷却下加入无水 MeOH (10 mL), 搅拌分散, 加入 NaBH₄ (43 mg, 1.12 mmol), 冰水浴下搅拌反应 30 分钟, 升温到室温, 保温搅拌反应 1 小时。加入水 (50 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯萃取 (3x50 mL), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤 (2x50 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液
15 减压浓缩至干, 残留物过硅胶柱得白色固体 620mg, 收率 61.65%。LC-MS(APCI): $m/z=360.3(M+1)^+$ 。

中间体化合物 A-8 3-(4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环戊烷-1-醇的制备



采用以下合成路线



步骤 1 化合物甲磺酸 3-羟基环戊烷基酯的合成

向配有磁力搅拌和冷凝管的 50 mL 两口烧瓶中加入环戊烷-1,3-二醇(1g, 9.80mmol), 三乙胺 (1.98g, 19.60mmol), 抽真空并氮气置换 3 次, 冰水浴冷却下加入无水 DCM
25 (10mL), 搅拌分散, 滴加入 MsCl (1.12 g, 9.82 mmol) 滴毕, 升温到室温, 保温搅拌反应过夜。加入乙酸乙酯(50 mL)和水(50 mL), 分出有机相, 乙酸乙酯萃取 (2x50mL),

饱和碳酸钠洗涤 (2x50 mL)，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩至干，得化合物粗品 1.25g，收率 70.83%。

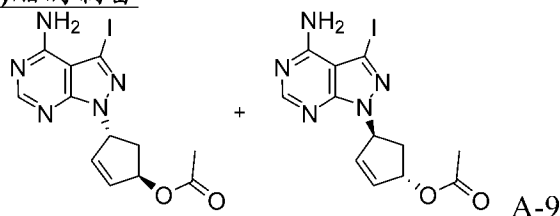
步骤 2 中间体化合物 A-8 的合成

向配有磁力搅拌和冷凝管的 50mL 单口烧瓶中加入 3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (750mg, 2.87 mmol)，室温下加入 DMF (10mL)，加入甲磺酸 3-羟基环戊烷基酯 (600mg, 3.33 mmol)，加入碳酸铯 (2.3g, 7.08 mmol)，搅拌分散，抽真空并氮气置换 3 次，升温到 100°C，保温搅拌反应过夜。冷却至室温，加入水 (50 mL)，乙酸乙酯萃取 (3x50mL)，合并有机相，饱和食盐水洗涤 (2x50 mL)，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩至干，残留物过硅胶柱得白色固体 706mg，收率 71.36%。LC-MS(APCI): $m/z=345.3(M+1)^+$ 。

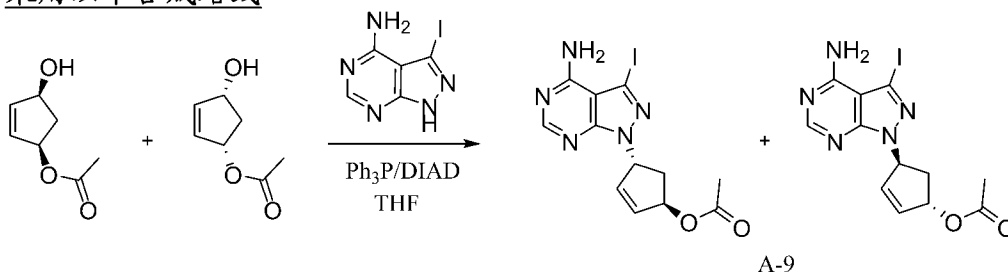
10

中间体化合物 A-9 乙酸(反式-4-(4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环戊-2-烯-1-基)酯的制备

1-基)酯的制备



采用以下合成路线



15

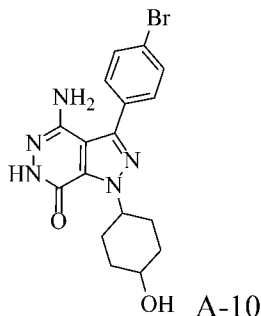
向配有磁力搅拌的 100 mL 三口烧瓶中加入 3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (1.0 g, 7.03 mmol)，乙酸(顺式-4-羟基环戊-2-烯-1-基)酯 (1.53 g, 5.86 mmol)， Ph_3P (4.61 g, 17.58 mmol)，THF (20 mL)，抽真空并氮气置换 3 次，冰水浴冷却下缓慢滴加 DIAD (2.37 g, 11.72 mmol)，滴毕，拆去冰浴，氮气氛下室温搅拌反应过夜。加入水 (50 mL) 淬灭反应，乙酸乙酯萃取 (50 mLx2)，合并有机相，饱和食盐水洗涤 (50 mL)，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩并过硅胶柱得白色固体 0.98 g，收率 43.4%。LC-MS(APCI): $m/z=386.0(M+1)^+$ 。

20

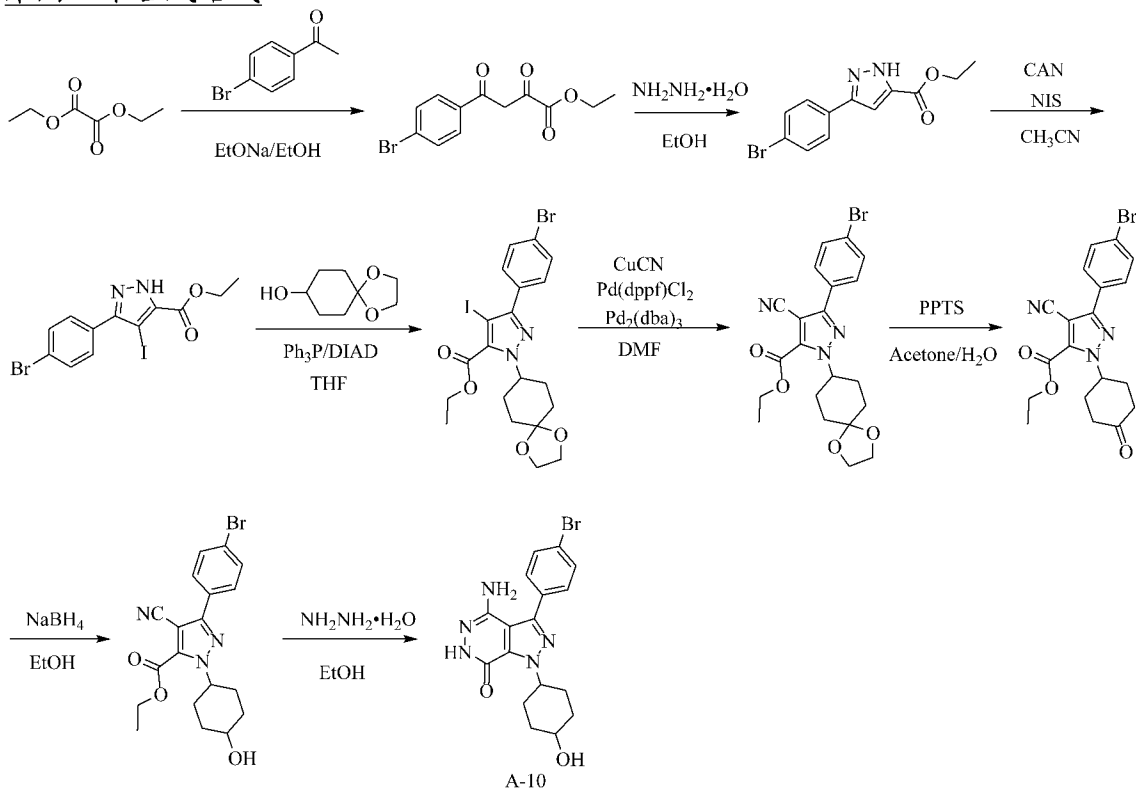
中间体化合物 A-10 4-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(4-羟基环己基)-1,6-二氢-7H-吡唑并[3,4-d]

吡嗪-7-酮的制备

25



采用以下合成路线



步骤 1 化合物 4-(4-溴苯基)-2,4-二氧代丁酸乙酯的合成

- 5 依次向配有磁力搅拌的 250 mL 双口烧瓶中加入乙醇（50 mL）、乙醇钠溶液（10.5 g，20%wt）、草酸二乙酯（4.5 g，30.1mmol），抽真空并氮气置换 3 次，室温反应 10 分钟，冰浴下再将 4-溴苯甲酮（5 g，25 mmol）的乙醇（20 mL）溶液滴加至上述反应液，滴加完毕，室温反应 4 小时，向反应液中加入醋酸（1.81 g，30.1 mmol），室温搅拌 10 分钟，淬灭反应，直接保留反应液投下一步反应。

- 10 步骤 2 化合物 3-(4-溴苯基)-1H-吡唑-5-甲酸乙酯的合成

直接向步骤 1 淬灭的反应液中滴加水合肼（1.25 g，25 mmol），室温反应过夜。加入水（60 mL）、乙醇（100 mL），室温搅拌 10 分钟，旋干乙醇，加入乙酸乙酯（100 mLx3）萃取，合并有机相，饱和食盐水洗涤（100 mL），无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩并过硅胶柱得黄色油状物 7.0 g，步骤 1 和步骤 2 合并收率 94.4%。LC-MS(APCI): $m/z=296.1(M+1)^+$ 。

- 15 步骤 3 化合物 3-(4-溴苯基)-4-碘-1H-吡唑-5-甲酸乙酯的合成

依次向配有磁力搅拌的 150 mL 双口烧瓶中加入无水乙腈 (60 mL)、3-(4-溴苯基)-1H-吡唑-5-甲酸乙酯 (7 g, 23.7 mmol), NIS (5.87 g, 26.1 mmol), CAN (1.3 g, 2.37 mmol), 抽真空并氮气置换 3 次, 升温至 90 °C, 加入水 (60 mL), 乙酸乙酯 (120 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩并过硅胶柱得黄色油状物 8.3 g, 收率为 83%,

5 LC-MS(APCI): $m/z=421.2(M+1)^+$.

步骤 4 化合物 3-(4-溴苯基)-4-碘-1-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-基)-1H-吡唑-5-甲酸乙酯的合成

向配有磁力搅拌的 50 mL 三口烧瓶中加入无水 THF (10 mL), 3-(4-溴苯基)-4-碘-1H-吡唑-5-甲酸乙酯 (1 g, 2.38 mmol), 1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-醇 (0.47 g, 2.97 mmol),
10 Ph_3P (1.871g, 7.14mmol), 抽真空并氮气置换 3 次, 冰水浴冷却下滴加 DIAD (0.962 g, 4.76 mmol), 搅拌分散, 冰水浴下搅拌反应 10 分钟, 缓慢升温到室温并保温搅拌反应过夜。加入水 (50 mL) 淬灭反应, 加入乙酸乙酯 (50 mL x 3) 萃取, 分出有机相, 饱和食盐水洗涤 (50 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩并过硅胶柱得白色固体 1.1 g, 收率 82%。LC-MS(APCI): $m/z=560.0 (M+1)^+$.

15 步骤 5 化合物 3-(4-溴苯基)-4-氰基-1-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-基)-1H-吡唑-5-甲酸乙酯的合成

向配有磁力搅拌和冷凝管的 50 mL 单口烧瓶中加入 3-(4-溴苯基)-4-碘-1-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-基)-1H-吡唑-5-甲酸乙酯 (1.1 g, 1.97 mmol) 和 DMF (10 mL), 搅拌溶清, 加入氰化亚铜 (0.26 g, 2.9 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0.18 g, 0.19 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (0.16
20 g, 0.19 mmol) 抽真空并氮气置换 3 次, 氮气氛下升温至 100 摄氏度搅拌反应过夜。室温下, 加入水 (50 mL) 淬灭反应, 加入乙酸乙酯 (50 mL x 3) 萃取, 分出有机相, 饱和食盐水洗涤 (50 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩并过硅胶柱得白色固体 0.73g, 收率 80%。LC-MS(APCI): $m/z=460.0(M+1)^+$.

步骤 6 化合物 3-(4-溴苯基)-4-氰基-1-(4-氧代环己烷基)-1H-吡唑-5-甲酸乙酯的合成

25 向配有磁力搅拌和冷凝管的 50 mL 单口烧瓶中加入 3-(4-溴苯基)-4-氰基-1-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-基)-1H-吡唑-5-甲酸乙酯 (735mg, 1.60 mmol) 和丙酮 (5 mL) 水 (5 mL), PPTS (805mg, 3.21 mmol) 搅拌溶清, 氮气氛下升温到 90 °C, 保温搅拌反应过夜。冷却到室温, 加入水 (50 mL) 淬灭反应, 加入乙酸乙酯 (50 mL x 3) 萃取, 分出有机相, 饱和食盐水洗涤 (50 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩并过硅胶柱得白色固体 0.583 g,
30 收率 87.74%。LC-MS(APCI): $m/z=416.0(M+1)^+$.

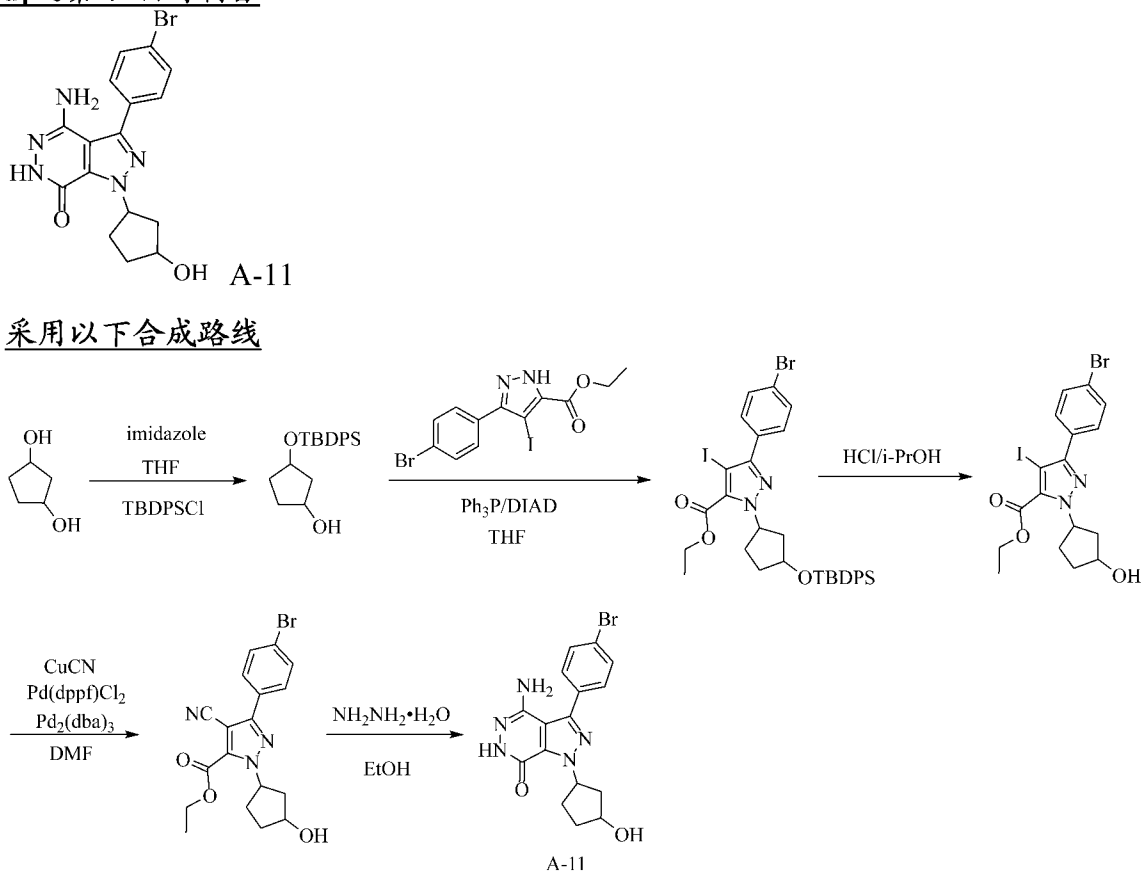
步骤 7 化合物 3-(4-溴苯基)-4-氰基-1-(4-羟基环己烷基)-1H-吡唑-5-甲酸乙酯的合成

向配有磁力搅拌的 50 mL 单口烧瓶中加入 3-(4-溴苯基)-4-氰基-1-(4-氧代环己烷基)-1H-吡唑-5-甲酸乙酯 (583 mg, 1.40 mmol) 和无水乙醇 (10 mL), 冰水浴搅拌下, 加入 5 硼氢化钠 (23 mg, 0.6 mmol), 回温到室温搅拌反应 30 分钟。减压蒸除溶剂, 加入水 (10 mL) 淬灭反应, 加入乙酸乙酯 (30 mL x3) 萃取, 分出有机相, 饱和食盐水洗涤 (30 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩并过硅胶柱得白色固体 0.492 g, 收率 83.99%。LC-MS(APCI): $m/z = 418.0(M+1)^+$ 。

步骤 8 中间体化合物 A-10 的合成

向配有磁力搅拌和冷凝管的 50mL 单口烧瓶中加入 3-(4-溴苯基)-4-氰基-1-(4-羟基环己烷基)-1H-吡唑-5-甲酸乙酯 (492 mg, 1.18 mmol) 和乙醇 (25 mL), 搅拌溶清, 加入 10 水合肼 (8.5mL), 氮气氛下升温到 80°C, 保温搅拌反应过夜。冷却到室温, 加入水 (30 mL) 淬灭反应, 加入乙酸乙酯 (30 mL x3) 萃取, 分出有机相, 饱和食盐水洗涤 (30 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩并过硅胶柱得白色固体 0.171g(极性偏小)和 0.116g(极性偏大), 收率 60.36%。LC-MS(APCI): $m/z = 404.0(M+1)^+$ 。

15 中间体化合物 A-11 4-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(3-羟基环戊烷基)-1,6-二氢-7H-吡唑并 [3,4-d]哒嗪-7-酮的制备



20 步骤 1 化合物 3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)环戊烷-1-醇的合成

依次往配有磁力搅拌的 50 mL 三口烧瓶中加入 THF (20 mL) 和 1,3-环戊二醇 (1.1 g, 10.78 mmol), 咪唑 (1.1 g, 16.18 mmol), 搅拌溶清, 冷却到 0 °C, 加入 TBDPSCI (2.97 g, 10.8 mmol), 搅拌 10 分钟, 缓慢升温到室温并保温搅拌反应 2 小时。加入乙酸乙酯 (50 mL x3) 和水 (50 mL) 萃取, 分出有机相, 水洗涤 (50 mL), 饱和食盐水洗涤 (50 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩至干, 用石油醚/乙酸乙酯 (10/1) 过柱, 得到无色透明油状物 1.5 g, 收率 40.9%。LC-MS(APCI): $m/z=341.2 (M+1)^+$.

步骤 2 化合物 3-(4-溴苯基)-1-(3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)环戊烷基)-4-碘-1H-吡唑-5-甲酸乙酯的合成

向配有磁力搅拌的 50 mL 三口烧瓶中加入无水 THF (20 mL), 3-(4-溴苯基)-4-碘-1H-吡唑-5-甲酸乙酯 (1.5g, 3.57 mmol), 3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)环戊烷-1-醇 (1.21g, 3.56 mmol), Ph_3P (2.8g, 10.68 mmol), 抽真空并氮气置换 3 次, 冰水浴冷却下滴加 DIAD (1.44g, 7.13 mmol), 搅拌分散, 冰水浴下搅拌反应 10 分钟, 缓慢升温到室温并保温搅拌反应过夜。加入水 (50 mL) 淬灭反应, 加入乙酸乙酯 (50 mL x3) 萃取, 分出有机相, 饱和食盐水洗涤 (50 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩并过硅胶柱得白色固体 2.3 g, 收率 87%。LC-MS(APCI): $m/z=743.0 (M+1)^+$.

步骤 3 化合物 3-(4-溴苯基)-1-(3-羟基环戊烷基)-4-碘-1H-吡唑-5-甲酸乙酯的合成

向配有磁力搅拌的 50 mL 单口烧瓶中加入 3-(4-溴苯基)-1-(3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)环戊烷基)-4-碘-1H-吡唑-5-甲酸乙酯 (2.3g, 3.09 mmol) 和盐酸异丙醇溶液 (5 mol/L, 10 mL), 室温搅拌反应 0.5 小时, 减压蒸除溶剂, 加入饱和碳酸氢钠水溶液 (20 mL) 和乙酸乙酯 (30 mL), 分出有机相, 水相乙酸乙酯萃取 (30 mL x2), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩并过硅胶柱得白色固体 1.28 g, 收率 82.5%。LC-MS(APCI): $m/z=504.0 (M+1)^+$.

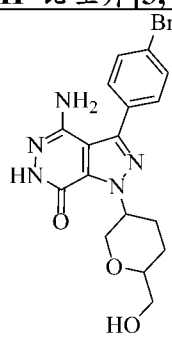
步骤 4 化合物 3-(4-溴苯基)-4-氰基-1-(3-羟基环戊烷基)-1H-吡唑-5-甲酸乙酯的合成

向配有磁力搅拌和冷凝管的 50 mL 单口烧瓶中加入 3-(4-溴苯基)-1-(3-羟基环戊烷基)-4-碘-1H-吡唑-5-甲酸乙酯 (1.284 g, 2.55 mmol) 和 DMF (15 mL), 搅拌溶清, 加入氰化亚铜 (0.343 g, 3.83 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.234 g, 0.26 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0.208 g, 0.26 mmol), 抽真空并氮气置换 3 次, 氮气氛下升温至 100 摄氏度搅拌反应过夜。室温下, 加入水 (50 mL) 淬灭反应, 加入乙酸乙酯 (50 mL x3) 萃取, 分出有机相, 饱和食盐水洗涤 (50 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩并过硅胶柱得白色固体 0.77g, 收率 75%。LC-MS(APCI): $m/z=404.0 (M+1)^+$.

步骤 4 中间体化合物 A-11 的合成

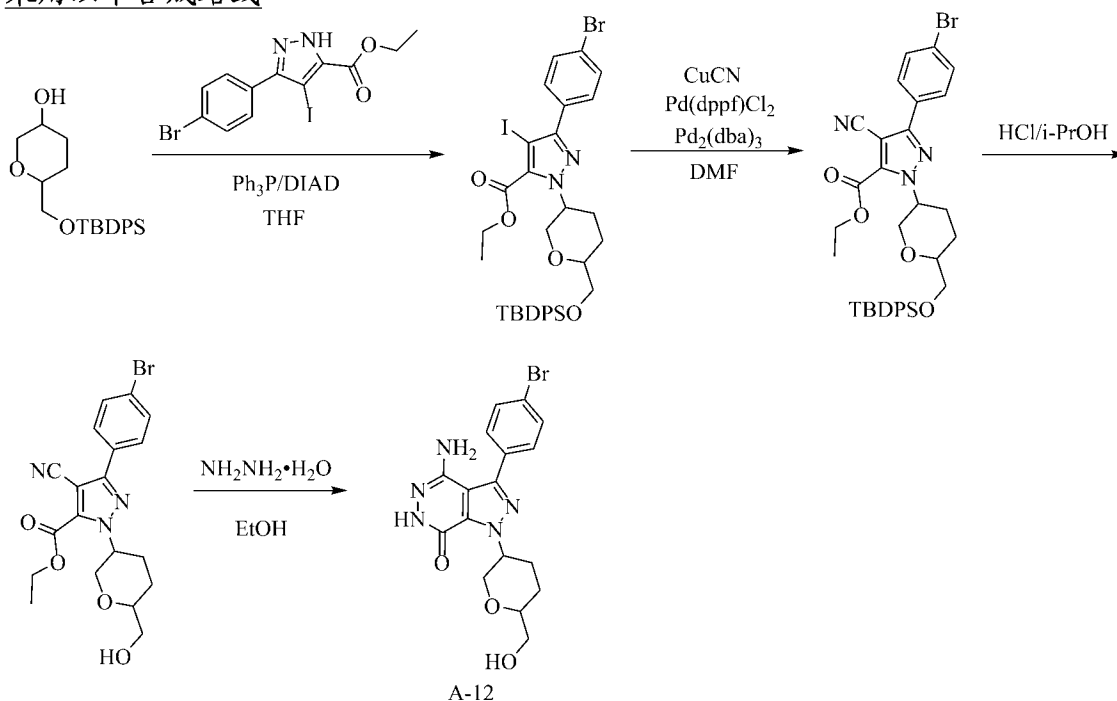
向配有磁力搅拌和冷凝管的 100 mL 单口烧瓶中加入 3-(4-溴苯基)-4-氰基-1-(3-羟基环戊烷基)-1H-吡唑-5-甲酸乙酯 (1g, 2.48 mmol) 和乙醇 (43 mL), 搅拌溶清, 加入水合肼 (14 mL), 氮气氛围下升温到 80 °C, 保温搅拌反应过夜。冷却到室温, 加入水 (50 mL) 淬灭反应, 加入乙酸乙酯 (50 mL x 3) 萃取, 分出有机相, 饱和食盐水洗涤 (50 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩并过硅胶柱得白色固体 0.52 g, 收率 54%。LC-MS(APCI): $m/z=390.0(M+1)^+$ 。

中间体化合物 A-12 4-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)-1,6-二氢-7H-吡唑并[3,4-d]哒嗪-7-酮的制备



A-12

采用以下合成路线



A-12

步骤 1 化合物 3-(4-溴苯基)-1-(6-(((叔丁基二苯基硅基)氧基)甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)-4-碘-1H-吡唑-5-甲酸乙酯的合成

依次向配有磁力搅拌 150 mL 三口烧瓶中加入无水四氢呋喃 (60 mL)、6-(((叔丁基二苯基硅基)氧基)甲基)四氢-2H-吡喃-3-醇 (1 g, 2.7 mmol)、3-(4-溴苯基)-4-碘-1H-吡唑-

5-甲酸乙酯 (1.25 g, 3.0 mmol)、三苯基膦 (1.06 g, 4.0 mmol), 抽真空并氮气置换 3 次, 冰浴下降温, 滴加 DIAD(0.82 g, 4.0 mmol), 加料完毕, 室温反应过夜。加入水 (60 mL)、乙酸乙酯 (100 mLx3) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩并过硅胶柱得无色透明油状物 1 g, 收率 47.9%。LC-MS(APCI): $m/z=773.1(M+1)^+$ 。

5 步骤 2 化合物 3-(4-溴苯基)-1-(6-(((叔丁基二苯基硅基)氧基)甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)-4-氰基-1H-吡唑-5-甲酸乙酯的合成

依次向配有磁力搅拌和冷凝管的 100 mL 三口烧瓶中加入 DMF(30 mL)、3-(4-溴苯基)-1-(6-(((叔丁基二苯基硅基)氧基)甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)-4-碘-1H-吡唑-5-甲酸乙酯(1 g, 1.3 mmol)、CuCN(0.173 g, 1.43 mmol)、Pd(dppf)Cl₂·DCM(0.106 g, 0.13 mmol)、
10 Pd₂(dba)₃(0.118 g, 0.13 mmol), 抽真空并氮气置换 3 次, 升温至 100 °C, 保温反应过夜。加入水 (60 mL), 乙酸乙酯 (120 mLx3) 萃取, 合并有机相, 加入饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩并过硅胶柱得白色固体 600mg, 收率为 69%, LC-MS(APCI): $m/z=672.2(M+1)^+$ 。

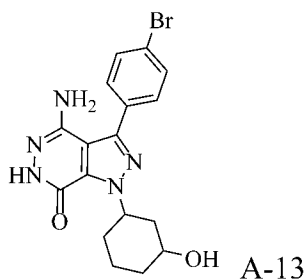
15 步骤 3 化合物 3-(4-溴苯基)-4-氰基-1-(6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)-1H-吡唑-5-甲酸乙酯的合成

依次向配有磁力搅拌的 50 mL 单口烧瓶中加入 3-(4-溴苯基)-1-(6-(((叔丁基二苯基硅基)氧基)甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)-4-氰基-1H-吡唑-5-甲酸乙酯(600 mg, 0.90 mmol)、盐酸异丙醇溶液(5 mL, 2 mol/L), 室温反应过夜。浓缩, 旋干异丙醇, 用饱和碳酸氢钠水溶液将浓缩液调节至 PH 为 8, 加入水 (20 mL)、二氯甲烷 (30 mLx3) 萃取, 合并有机相,
20 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩并过硅胶柱得黄色固体 300 mg, 收率 77%, LC-MS(APCI): $m/z=434.2(M+1)^+$ 。

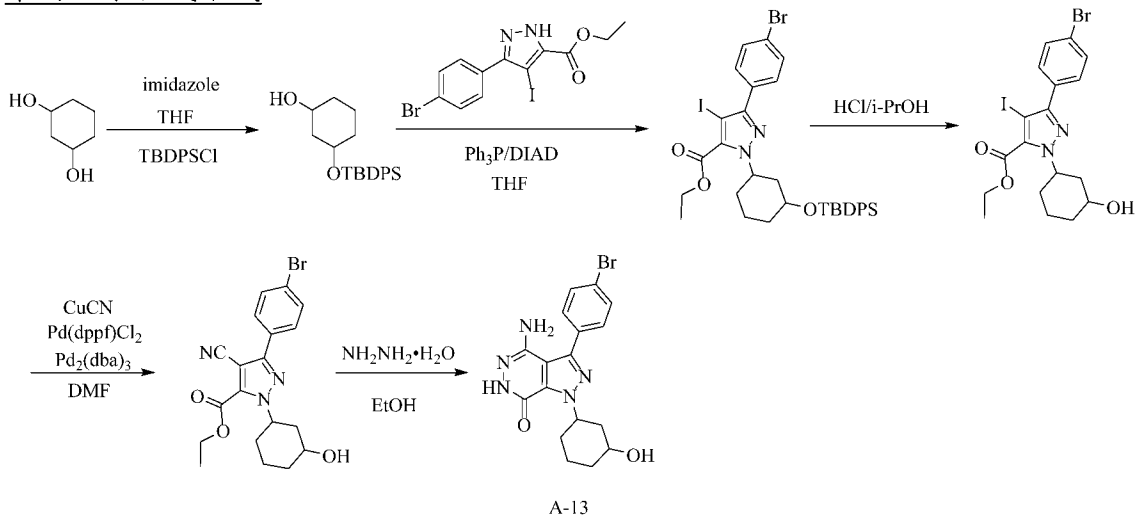
步骤 4 中间体化合物 A-12 的合成

依次向配有磁力搅拌的 10 mL 微波管中加入乙醇 (8 mL)、3-(4-溴苯基)-4-氰基-1-(6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)-1H-吡唑-5-甲酸乙酯(300 mg, 0.7 mmol)、水合肼 (2 mL, 含量 80%), 升温至 80 °C, 保温反应过夜, 直接浓缩并过硅胶柱得白色固体 90 mg, 收率 31%, LC-MS(APCI): $m/z=421.1(M+1)^+$ 。

30 中间体化合物 A-13 4-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(3-羟基环己烷基)-1,6-二氢-7H-吡唑并[3,4-d]哒嗪-7-酮的制备



采用以下合成路线



步骤 1 化合物 3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)环己烷-1-醇的合成

- 5 依次往配有磁力搅拌的 50 mL 三口烧瓶中加入 THF (20 mL) 和 1,3-环己二醇 (1.25 g, 10.78 mmol), 咪唑 (1.1g, 16.18mmol), 搅拌溶清, 冷却到 0 °C, 加入 TBDPSCl (2.97 g, 10.8 mmol), 搅拌 10 分钟, 缓慢升温到室温并保温搅拌反应 2 小时。加入乙酸乙酯 (50 mL x3) 和水 (50 mL) 萃取, 分出有机相, 水洗涤 (50 mL), 饱和食盐水洗涤 (50 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩至干, 用石油醚/乙酸乙酯 (10/1) 过柱, 得到无色透明油状物 1.5 g, 收率 39.2%。LC-MS(APCI): $m/z=355.2 (M+1)^+$ 。
- 10

步骤 2 化合物 3-(4-溴苯基)-1-(3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)环己烷基)-4-碘-1H-吡唑-5-甲酸乙酯的合成

- 向配有磁力搅拌的 50 mL 三口烧瓶中加入无水 THF (20 mL), 3-(4-溴苯基)-4-碘-1H-吡唑-5-甲酸乙酯 (1.5g, 3.57mmol), 3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)环己烷-1-醇 (1.26 g, 3.56 mmol), Ph_3P (2.8 g, 10.68 mmol), 抽真空并氮气置换 3 次, 冰水浴冷却下滴加 DIAD (1.44 g, 7.13mmol), 搅拌分散, 冰水浴下搅拌反应 10 分钟, 缓慢升温到室温并保温搅拌反应过夜。加入水 (50 mL) 淬灭反应, 加入乙酸乙酯 (50 mL x3) 萃取, 分出有机相, 饱和食盐水洗涤 (50 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩并过硅胶柱得白色固体 2.0 g, 收率 75.7%。LC-MS(APCI): $m/z=741.1(M+1)^+$ 。
- 15

- 20 步骤 3 化合物 3-(4-溴苯基)-1-(3-羟基环己烷基)-4-碘-1H-吡唑-5-甲酸乙酯的合成

向配有磁力搅拌的 50 mL 单口烧瓶中加入 3-(4-溴苯基)-1-(3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)环己烷基)-4-碘-1H-吡唑-5-甲酸乙酯 (1.5 g, 2.02 mmol) 和盐酸异丙醇溶液 (5mol/L 10 mL), 室温搅拌反应 0.5 小时, 减压蒸除溶剂, 加入饱和碳酸氢钠水液 (20 mL) 和乙酸乙酯 (30 mL), 分出有机相, 水相乙酸乙酯萃取 (20 mLx2), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩并过硅胶柱得白色固体 0.8 g, 收率 76.5%。LC-MS(APCI): $m/z=519.0(M+1)^+$.

步骤 4 化合物 3-(4-溴苯基)-4-氰基-1-(3-羟基环己烷基)-1H-吡唑-5-甲酸乙酯的合成

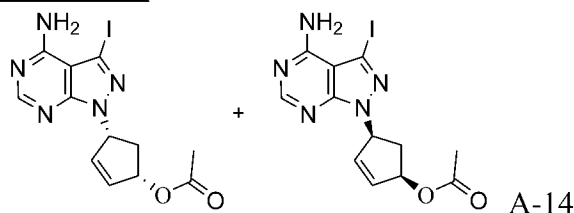
向配有磁力搅拌和冷凝管的 50 mL 单口烧瓶中加入 3-(4-溴苯基)-1-(3-羟基环己烷基)-4-碘-1H-吡唑-5-甲酸乙酯 (0.64 g, 1.26 mmol) 和 DMF (8 mL), 搅拌溶清, 加入氰化亚铜 (0.17 g, 1.94 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0.12 g, 0.13 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (0.21 g, 0.13 mmol), 抽真空并氮气置换 3 次, 氮气氛围下升温至 100 摄氏度搅拌反应过夜。室温下, 加入水 (20 mL) 淬灭反应, 加入乙酸乙酯 (30 mL x3) 萃取, 分出有机相, 饱和食盐水洗涤 (50 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩并过硅胶柱得白色固体 0.40 g, 收率 75.9%。

LC-MS(APCI): $m/z=418.0(M+1)^+$.

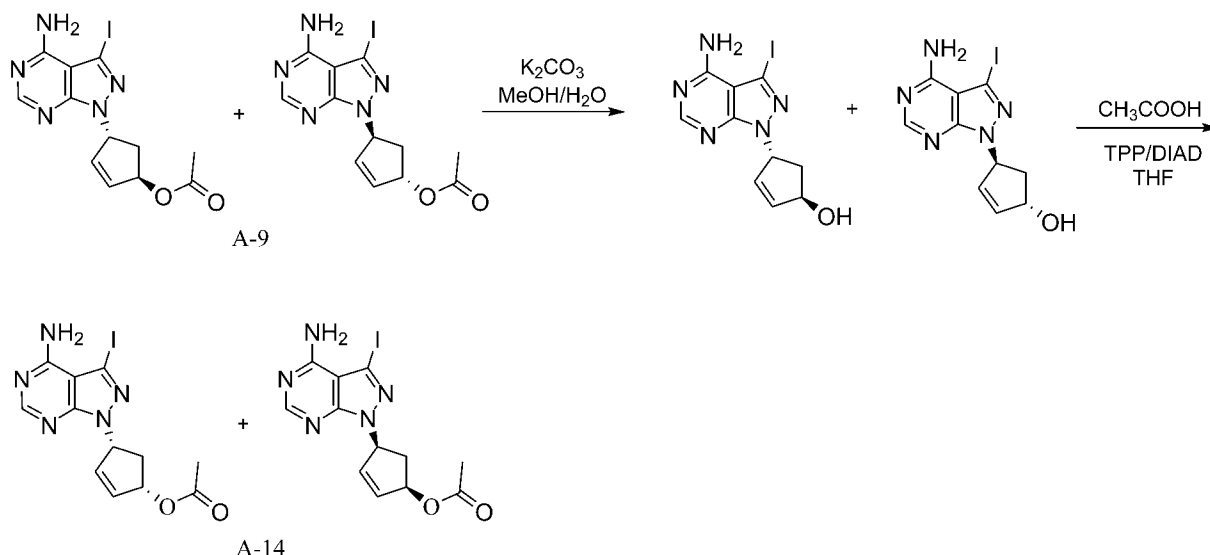
步骤 5 中间体化合物 A-13 的合成

向配有磁力搅拌和冷凝管的 100 mL 单口烧瓶中加入 3-(4-溴苯基)-4-氰基-1-(3-羟基环己烷基)-1H-吡唑-5-甲酸乙酯 (0.4 g, 0.95 mmol) 和乙醇 (20 mL), 搅拌溶清, 加入水合肼 (8 mL), 氮气氛围下升温到 80 °C, 保温搅拌反应过夜。冷却到室温, 加入水 (30 mL) 淬灭反应, 加入乙酸乙酯 (30 mL x3) 萃取, 分出有机相, 饱和食盐水洗涤 (50 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩并过硅胶柱得白色固体 0.22 g, 收率 57.5%。LC-MS(APCI): $m/z=403.0(M+1)^+$.

中间体化合物 A-14 乙酸(顺式-4-(4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环戊-2-烯-1-基)酯的制备



采用以下合成路线



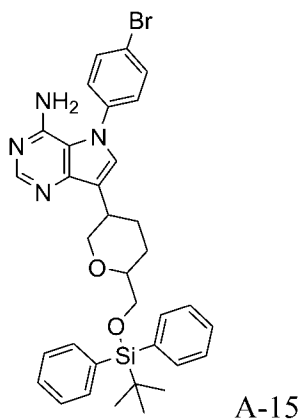
步骤 1 化合物反式-4-(4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环戊-2-烯-1-醇的合成

向配有磁力搅拌的 100 mL 三口烧瓶中加入中间体 A-9 (1.5 g, 3.896 mmol)、甲醇 (200 mL) 和水 (10 mL)，搅拌溶清，加入碳酸钾 (1.61 g, 11.688 mmol)，抽真空并氮气置换 3 次，氮气氛下 80℃ 搅拌反应 12 小时。冷却到室温，加入水 (30 mL) 淬灭反应，乙酸乙酯 (30 mLx2) 萃取，合并有机相，饱和食盐水 (50 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩并过硅胶柱得白色固体 1.0 g，收率 74.8%。LC-MS(APCI): $m/z=344.0(M+1)^+$ 。

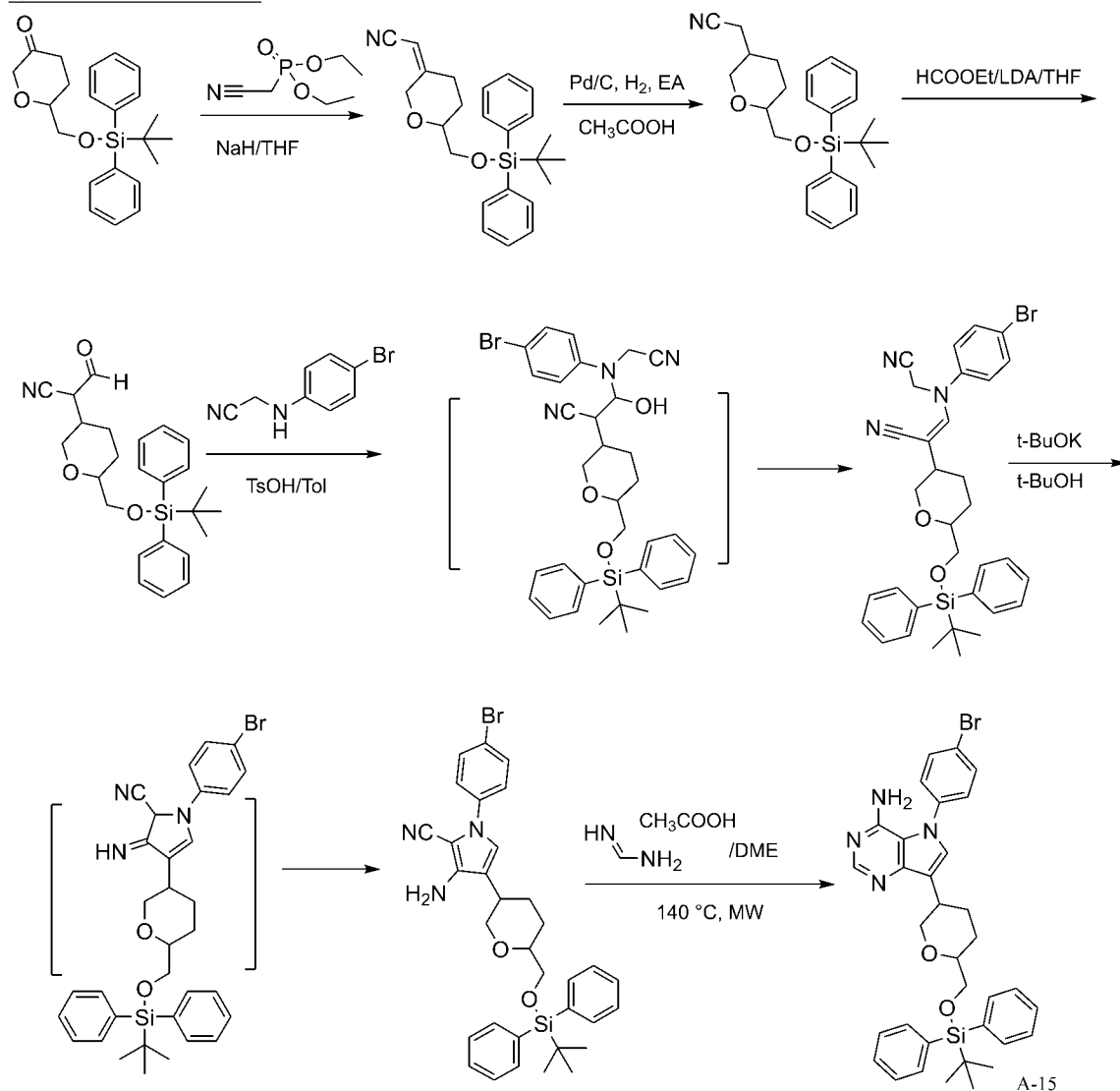
步骤 2 中间体 A-14 的合成

向配有磁力搅拌的 50 mL 三口瓶中加入反式-4-(4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环戊-2-烯-1-醇 (1.0 g, 2.915 mmol) 和 THF (20 mL)，搅拌溶清，加入冰乙酸 (210.0 mg, 3.498 mmol) 和三苯基膦 (2.291 g, 8.745 mmol)，抽真空并氮气置换 3 次，冰水浴冷却，滴加 DIAD (1.178 g, 5.830 mmol)，加毕，拆去冰浴，氮气氛下室温搅拌反应 12 小时。加入水 (50 mL) 淬灭反应，乙酸乙酯 (50 mLx2) 萃取，合并有机相，饱和食盐水 (50 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩并过硅胶柱得白色固体 400 mg，收率 35.6%。LC-MS(APCI): $m/z=386.0(M+1)^+$ 。

中间体化合物 A-15 5-(4-溴苯基)-7-(6-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺的制备



采用以下合成路线



步骤 1 化合物(Z)-2-(6-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)二氢-2H-吡喃-3(4H)-亚基)乙腈的合成

依次向配有磁力搅拌的 500 mL 三口烧瓶中加入四氢呋喃(170 mL)和 NaH(2.1 g, 52.5 mmol, 60 %), 充放氮气三次, 冷却到 0 °C, 滴加氰甲基磷酸二乙酯(9.3 g, 52.5 mmol)的四氢呋喃(20 mL)溶液, 滴加完毕, 0 °C 反应 30 分钟, 滴加 6-(((叔丁基二苯基甲硅烷

基)氧基)甲基)二氢-2H-吡喃-3(4H)-酮(17.0 g, 47.7 mmol)的四氢呋喃(20 mL)溶液, 0 °C 反应 30 分钟, 升温到室温, 反应过夜。加入乙酸乙酯(200 mL x3)和水(100 mL)萃取, 分出有机相, 饱和食盐水(150 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩并过硅胶柱得黄色油状物 13.5 g, 收率 72 %。LC-MS(APCI): $m/z=392$ ($M+1$)⁺。

5 步骤 2 化合物 2-(6-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)乙腈的合成

依次向配有磁力搅拌的 250 mL 单口烧瓶中加入乙酸乙酯(100 mL)、醋酸(1 mL)、(Z)-2-(6-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)二氢-2H-吡喃-3(4H)-亚基)乙腈(13.5 g, 34.5 mmol)和 Pd/C(1.35 g, 10 %), 抽真空并且用氢气置换三次, 室温反应过夜。直接滤除 Pd/C, 10 浓缩反应液, 浓缩后过硅胶柱得黄色油状物 7.5 g。收率 56 %。LC-MS(APCI): $m/z=394$ ($M+1$)⁺。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*D*₆) δ (ppm): 7.63-7.60 (m, 4H), 7.45-7.40 (m, 6H), 3.67-3.61 (m, 2H), 3.58-3.52 (m, 2H), 3.45-3.41 (m, 1H), 2.70-2.62 (m, 2H), 1.95-1.90 (m, 1H), 1.80-1.68 (m, 2H), 1.51-1.43 (m, 2H), 0.98 (s, 9H)。

15 步骤 3 化合物 2-(6-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)-3-氧代丙腈的合成

依次向配有磁力搅拌的 250 mL 三口烧瓶中加入四氢呋喃(100 mL)和 2-(6-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)乙腈(6.2 g, 15.8 mmol), 氮气置换三次, 降温至 -78 °C, 滴加 LDA 的四氢呋喃溶液(7.9 mL, 15.8 mmol, 2 mol/L), 滴加完毕, -78 °C 反应 30 分钟, 滴加甲酸乙酯(2.3 g, 31.6 mmol)的四氢呋喃(20 mL)溶液, -78 °C 反应 20 30 分钟, 升温到室温, 反应过夜。加入盐酸(1 mol/L)调节 pH=3, 加入乙酸乙酯(150 mL x3)和水(70 mL)萃取, 分出有机相, 饱和食盐水(100mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩并过硅胶柱得黄色油状物 2.6 g, 收率 40 %。LC-MS(APCI): $m/z=422$ ($M+1$)⁺。

25 步骤 4 化合物(Z)-3-((4-溴苯基)(氰甲基)氨基)-2-(6-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)丙烯腈的合成

依次向配有磁力搅拌的 50 mL 三口烧瓶中加入甲苯(15 mL)、2-(6-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)-3-氧代丙腈(359 mg, 0.85 mmol)、2-((4-溴苯基)氨基)乙腈(150 mg, 0.85 mmol)和对甲苯磺酸(13.5 mg, 0.085 mmol), 装置分水器, 回流反应过夜。加入饱和碳酸氢钠水溶液将 pH 调节至 7-8, 加入乙酸乙酯(30mL x3)和水(15 mL)萃取, 分出有机相, 饱和食盐水(15 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩并过硅胶柱 30 得黄色油状物粗产物 526 mg。LC-MS(APCI): $m/z=614$ ($M+1$)⁺。

步骤 5 化合物 3-氨基-1-(4-溴苯基)-4-(6-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)四氢-

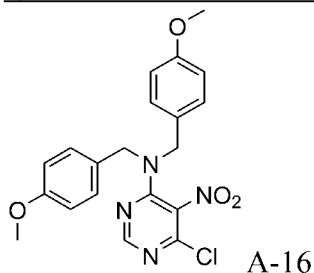
2H-吡喃-3-基)-1H-吡咯-2-腈的合成

依次向配有磁力搅拌的 50 mL 三口烧瓶中加入叔丁醇(15 mL)、(Z)-3-((4-溴苯基)(氟甲基)氨基)-2-(6-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)丙烯腈(523 mg, 0.85 mmol)和叔丁醇钾的叔丁醇溶液(0.9 mL, 0.9 mmol, 1 mol/L), 升温至 80 °C, 反应 30 分钟。冷却至室温, 加入盐酸溶液(1 mol/L), 调节至 pH=7, 加入乙酸乙酯(30 mL x3)和水(15 mL)萃取, 分出有机相, 饱和食盐水(15 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩并过硅胶柱得黄色油状物粗产物 50 mg, 收率 9.5 %, LC-MS(APCI): $m/z=614 (M+1)^+$ 。

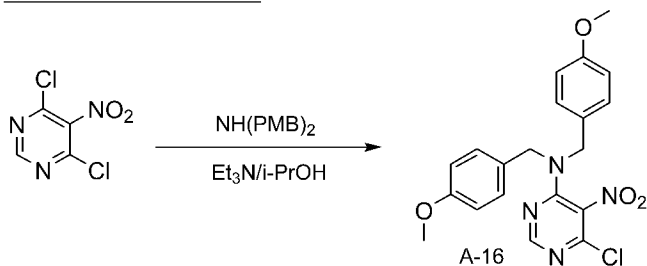
步骤 6 中间体化合物 A-15 的合成

依次向配有磁子的微波反应管(10 mL)中加入 DME(5 mL)、3-氨基-1-(4-溴苯基)-4-(6-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)-1H-吡咯-2-腈(50 mg, 0.081 mmol)和乙酸甲脒(42 mg, 0.41 mmol), 鼓足氮气, 夹紧微波反应管盖子, 置于微波反应器中, 140 °C, 反应 1 小时。降温至室温, 直接浓缩并过硅胶柱得白色固体 55 mg, 收率 100 %, LC-MS(APCI): $m/z=641 (M+1)^+$ 。

15 中间体化合物 A-16 6-氯-N,N-双(4-甲氧基苄基)-5-硝基嘧啶-4-胺的制备



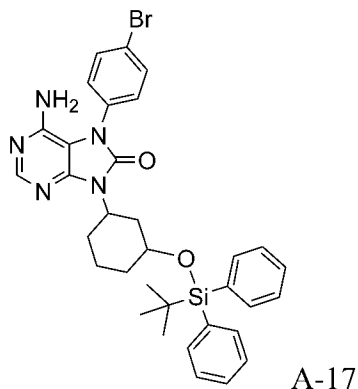
采用以下合成路线



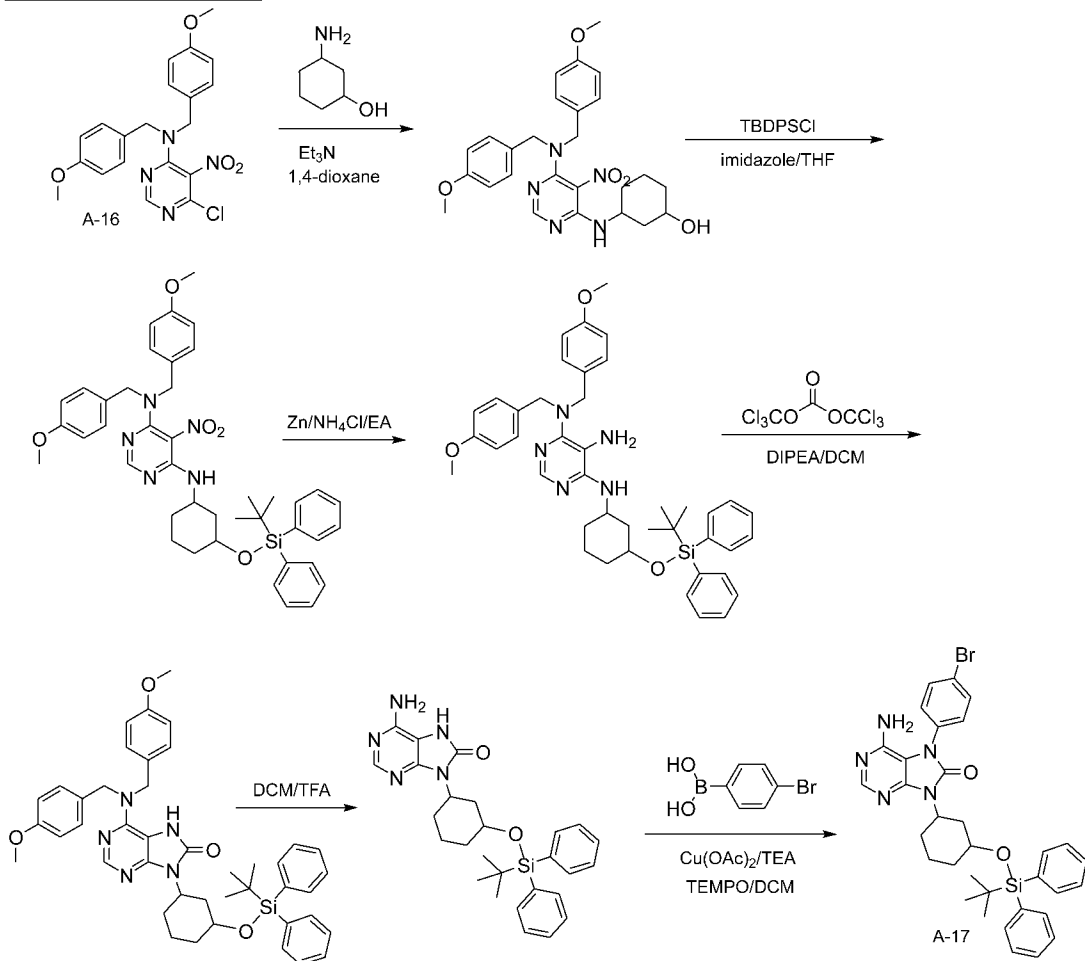
依次向配有磁力搅拌的 100 mL 单口烧瓶中加入异丙醇(50 mL)、4,6-二氯-5-硝基嘧啶(8 g, 41.6 mmol)、NH(PMB)₂(10.68 g, 41.6 mmol)和三乙胺(5.44 g, 54 mmol), 升温至 95 °C, 反应 4 小时。直接浓缩并过硅胶柱得黄色油状物 16.4 g。收率 96 %, LC-MS(APCI): $m/z=415 (M+1)^+$ 。

中间体化合物 A-17 6-氨基-7-(4-溴苯基)-9-(3-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)环己

基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮的制备



采用以下合成路线



5 步骤 1 化合物 3-((6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-5-硝基咪唑-4-基)氨基)环己烷-1-醇的合成

依次向配有磁力搅拌的 250 mL 单口烧瓶中加入 1,4-二氧六环(80 mL)、中间体化合物 A-16(8.2 g, 19.8 mmol)、3-氨基环己醇(2.28 g, 19.8 mmol)和三乙胺(4.0 g, 39.6 mmol), 升温至 50 °C, 反应过夜。加入水(100 mL)和乙酸乙酯(150 mL x3)萃取, 合并有机相, 饱和食盐水(100 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩并过硅胶柱得黄色油状物 8.88 g, 收率 91 %, LC-MS(APCI): $m/z=494 (M+1)^+$ 。

步骤 2 化合物 N^4 -(3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)环己基)- N^6,N^6 -双(4-甲氧基苄基)-5-硝基嘧啶-4,6-二胺的合成

依次往配有磁力搅拌的 250 mL 三口烧瓶中加入 THF(100 mL)、3-((6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-5-硝基嘧啶-4-基)氨基)环己烷-1-醇(7.27 g, 14.7 mmol)和咪唑(1.5 g, 22.1 mmol)
5 搅拌溶清, 冷却到 0 °C, 加入叔丁基二苯基氯硅烷(4.45 g, 16.2 mmol), 搅拌 10 分钟, 缓慢升温到室温并保温搅拌反应 2 小时。加入乙酸乙酯(150 mL x3)和水(75 mL)萃取, 分出有机相, 饱和食盐水(100 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩并过硅胶柱得黄色油状物 10.35 g, 收率 96 %。LC-MS(APCI): $m/z=732$ ($M+1$)⁺。

步骤 3 化合物 N^4 -(3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)环己基)- N^6,N^6 -双(4-甲氧基苄基)嘧啶-4,5,6-三胺的合成
10

依次向配有磁力搅拌的 250 mL 单口烧瓶中加入乙酸乙酯(100 mL)、 N^4 -(3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)环己基)- N^6,N^6 -双(4-甲氧基苄基)-5-硝基嘧啶-4,6-二胺(10.35 g, 14.1 mmol)、锌粉(9.2 g, 141 mmol)和氯化铵的水溶液(4.54 g, 84.9 mmol, 3.0 mol/L), 室温反应过夜。过滤, 浓缩并过硅胶柱得黄色油状物 8.9 g, 收率 90 %, LC-MS(APCI): $m/z=702$
15 ($M+1$)⁺。

步骤 4 化合物 6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-9-(3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)环己基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮的合成

依次向配有磁力搅拌的 250 mL 单口烧瓶中加入 DCM(100 mL)、 N^4 -(3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)环己基)- N^6,N^6 -双(4-甲氧基苄基)嘧啶-4,5,6-三胺(5 g, 7.1 mmol)、
20 DIPEA(2.0 g, 15.7 mmol)和三光气(2.1 g, 7.1 mmol, 3.0 mol/L), 室温反应过夜。加入乙酸乙酯(100 mL x3)和水(100 mL)萃取, 分出有机相, 饱和食盐水(100 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩并过硅胶柱得黄色油状物 2.035 g, 收率 40.1 %。LC-MS(APCI): $m/z=728$ ($M+1$)⁺。

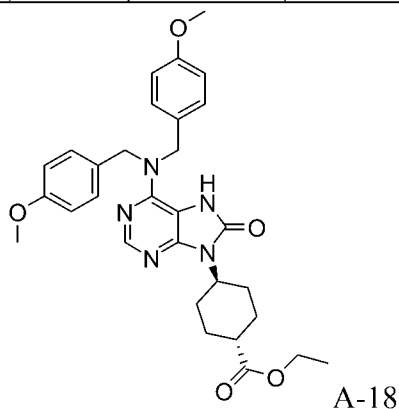
步骤 5 化合物 6-氨基-9-(3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)环己基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮的合成
25

依次向配有磁力搅拌的 50 mL 单口烧瓶中加入 DCM(3 mL)、6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-9-(3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)环己基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮(200 mg, 0.27 mmol)和 TFA(3 mL), 升温至 50 °C, 反应 4 小时, 用饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 至 7, 加入乙酸乙酯(30 mL x3)和水(15 mL)萃取, 分出有机相, 饱和食盐水洗涤(15 mL), 无水
30 硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩并过硅胶柱得黄色油状物 80 mg, 收率 59.8 %。LC-MS(APCI): $m/z=488$ ($M+1$)⁺。

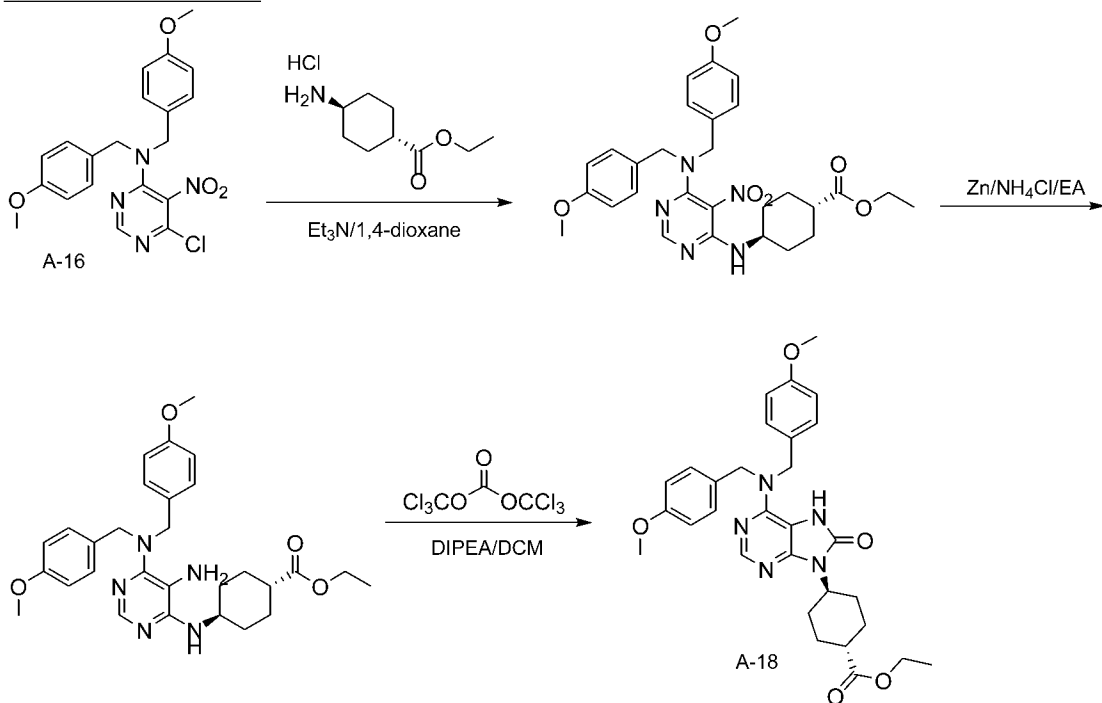
步骤6 中间体化合物 A-17 的合成

依次向配有磁力搅拌的 50 mL 单口烧瓶中加入 DCM(15 mL)、6-氨基-9-(3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)环己基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮(80 mg, 0.16 mmol)、4-溴苯硼酸(43mg, 0.21 mmol)、醋酸铜(15 mg, 0.08 mmol)、TEMPO(28 mg, 0.176 mmol)和 TEA(66 mg, 0.64 mmol), 抽真空并氧气置换 3 次, 室温反应过夜。直接浓缩并过硅胶柱得黄色油状物 15 mg, 收率为 15 %, LC-MS(APCI): $m/z=642$ ($M+1$)⁺。

中间体化合物 A-18 化合物(1R,4R)-4-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-甲酸乙酯的制备



采用以下合成路线



步骤1 化合物(1R,4R)-4-((6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-5-硝基嘧啶-4-基)氨基)环己烷-1-甲酸乙酯的合成

依次向配有磁力搅拌的 250 mL 单口烧瓶中加入 1,4-二氧六环(100 mL)、中间体化合

物 A-16(8.2 g, 19.8 mmol)、(1R,4R)-4-氨基环己烷-1-甲酸乙酯盐酸盐(2.38 g, 19.8 mmol)和三乙胺(6.0 g, 59.4 mmol), 升温至 50 °C, 反应过夜。加入水(100 mL)和乙酸乙酯(150 mL x3)萃取, 合并有机相, 饱和食盐水(100 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩并过硅胶柱得黄色油状物 10.67 g, 收率 98 %, LC-MS(APCI): $m/z=550$ ($M+1$)⁺。

5 步骤 2 化合物(1R,4R)-4-((5-氨基-6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)环己烷-1-甲酸乙酯的合成

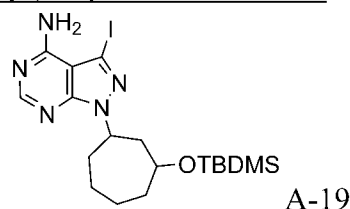
依次向配有磁力搅拌的 250 mL 单口烧瓶中加入乙酸乙酯(100 mL)、(1R,4R)-4-((6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-5-硝基嘧啶-4-基)氨基)环己烷-1-甲酸乙酯(10.67 g, 19.4 mmol)、锌粉(12.7 g, 194 mmol)和氯化铵的水溶液(6.3 g, 117 mmol, 3.0 mol/L), 室温反应过夜。过滤, 浓缩并过硅胶柱得黄色油状物 8.7 g, 收率 86 %, LC-MS(APCI): $m/z=520$ ($M+1$)⁺。

10 步骤 3 中间体化合物 A-18 的合成

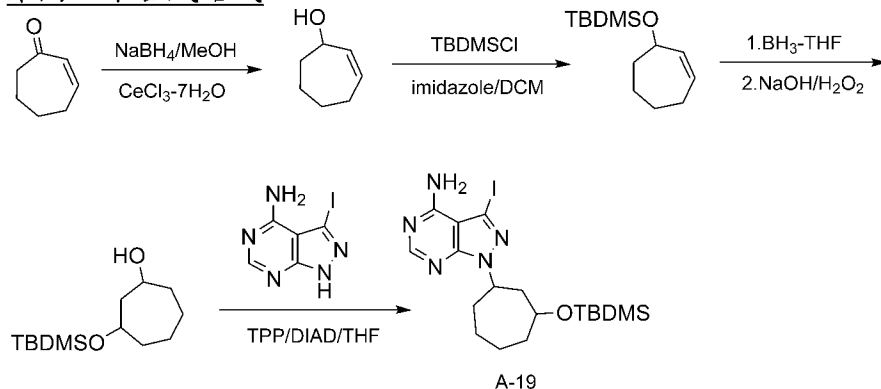
依次向配有磁力搅拌的 250 mL 单口烧瓶中加入 DCM(100 mL)、(1R,4R)-4-((5-氨基-6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)环己烷-1-甲酸乙酯(8.7 g, 16.7 mmol)、DIPEA(4.9 g, 36.9 mmol)和三光气(4.97 g, 16.7 mmol, 3.0 mol/L), 室温反应过夜。加入乙酸乙酯(100 mL x3)和水(100 mL)萃取, 分出有机相, 饱和食盐水(100 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩并过硅胶柱得黄色油状物 7.7 g, 收率 84 %。LC-MS(APCI): $m/z=546$ ($M+1$)⁺。

20 中间体化合物 A-19 化合物 1-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)环庚基)-3-碘-1H-吡

唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺的制备



采用以下合成路线



步骤1 化合物 2-环庚烯-1-醇的合成

依次向配有磁力搅拌的 50 mL 三口烧瓶中加入 2-环庚烯-1-酮(2.0 g, 18.16 mmol)和 MeOH(20 mL), 搅拌溶清, 加入 $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (7.44 g, 19.98 mmol), 0 °C下搅拌均匀, 分批加入 NaBH_4 (755.7 mg, 19.98 mmol), 室温下搅拌过夜。加入饱和氯化铵(20 mL)淬灭反应, 减压旋蒸除去有机溶剂, 加水(20 mL)和乙酸乙酯萃取(20 mL x2)萃取, 合并有机相, 饱和食盐水(20 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩并过硅胶柱得无色油状液体 1.02 g, 收率 50.1 %。LC-MS(APCI): $m/z=113.0$ ($M+1$)⁺。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 5.80-5.72 (m, 2H), 4.42-4.40 (m, 1H), 2.23-2.16 (m, 1H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.96-1.91 (m, 1H), 1.72-1.53 (m, 4H), 1.42-1.32 (m, 1H)。

步骤2 化合物叔丁基(环庚-2-烯-1-基氧基)二甲基硅烷的合成

依次向配有磁力搅拌的 50 mL 三口烧瓶中加入 2-环庚烯-1-醇(1.0 g, 8.90 mmol)和 DCM(10 mL), 搅拌溶清, 加入咪唑(908.9 mg, 13.35 mmol)和叔丁基二甲基氯硅烷(1.48 g, 9.79 mmol), 室温下搅拌 2 小时。加入饱和食盐水(10 mL)淬灭反应, 加入二氯甲烷(10 mL x2)萃取, 合并有机相, 饱和食盐水(10 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩并过硅胶柱得无色油状液体 1.7 g, 收率 84.5 %。LC-MS(APCI): $m/z=227.0$ ($M+1$)⁺。

步骤3 化合物 3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)环庚烷-1-醇的合成

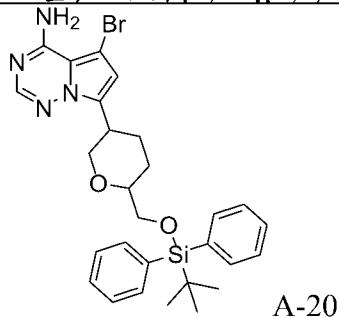
依次向配有磁力搅拌的 50 mL 三口烧瓶中加入叔丁基(环庚-2-烯-1-基氧基)二甲基硅烷(1.65 g, 7.3 mmol)和 $\text{BH}_3\text{-THF}$ (1 M, 14.6 mL, 14.6 mmol), 室温下搅拌过夜。加入 NaOH 水溶液(3 M, 14.6 mL, 43.8 mmol)和 H_2O_2 水溶液(6.6 mL, 58.4 mmol), 55 °C下搅拌 1 小时。冷却到室温, 加饱和食盐水(20 mL)淬灭反应, 加入二氯甲烷(20 mL x2)萃取, 合并有机相, 饱和食盐水(20 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩并过硅胶柱得无色油状液体 1.0 g, 收率 56.1 %。LC-MS(APCI): $m/z=245.0$ ($M+1$)⁺。

步骤4 中间体化合物 A-19 的合成

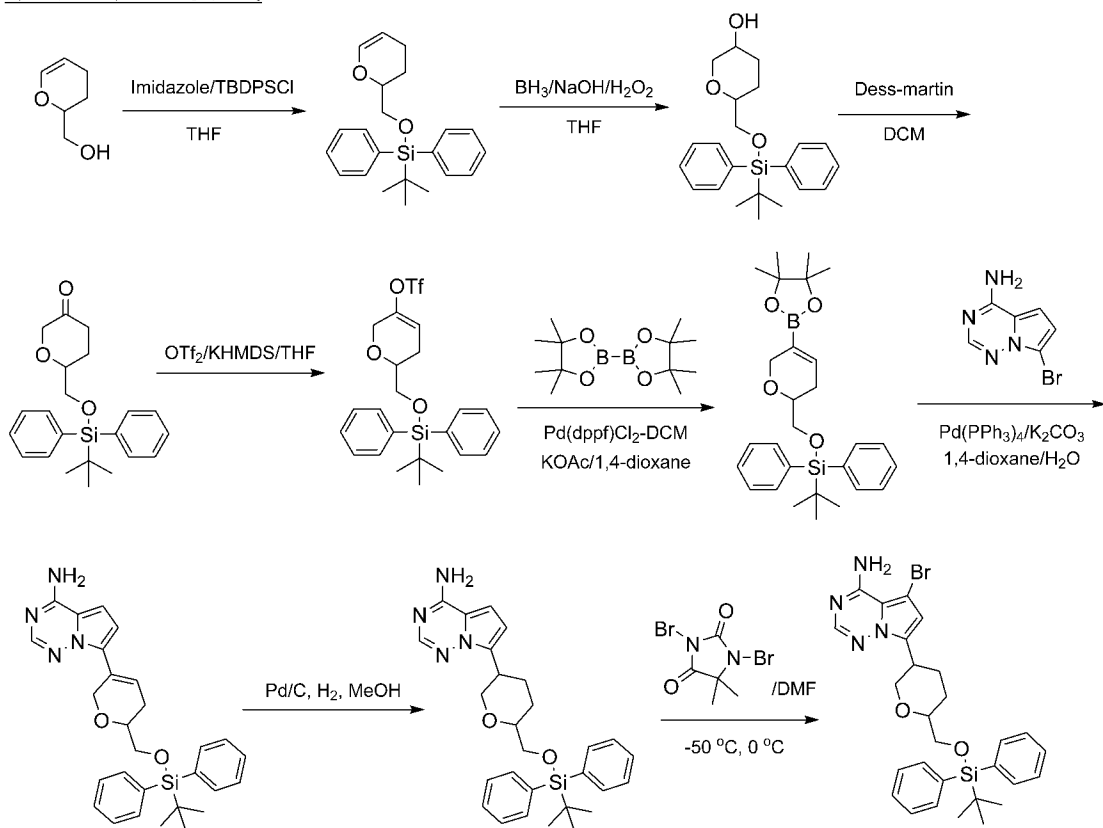
依次向配有磁力搅拌的 50 mL 三口烧瓶中加入 3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)环庚烷-1-醇(1.0 g, 4.1 mmol)、4-氨基-3-碘-1H-吡咯并[3,4,b]嘧啶(1.07 g, 4.1 mmol)、TPP(2.15 g, 8.2 mmol)和 THF(15 mL), 0 °C下搅拌均匀, 缓慢滴加 DIAD(1.44 mL, 8.2 mmol), 室温下搅拌 6 小时。加入饱和食盐水(20 mL)淬灭反应, 加入乙酸乙酯(20 mL x2)萃取, 合并有机相, 饱和食盐水(20 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩并过硅胶柱得白色固体 480 mg, 收率 24.0 %。LC-MS(APCI): $m/z=488.0$ ($M+1$)⁺。

中间体化合物 A-20 化合物 5-溴-7-(6-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)四氢-2H-

吡喃-3-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺的制备



采用以下合成路线



5 步骤1 化合物叔丁基((3,4-二氢-2H-吡喃-2-基)甲氧基)二苯基硅烷的合成

依次向配有磁力搅拌的 500 mL 三口烧瓶中加入 THF(200 mL)、(3,4-二氢-2H-吡喃-2-基)甲醇(20 g, 17.5 mmol)和咪唑(17.9 g, 26.3 mmol), 搅拌溶清, 冷却到 0 °C, 加入叔丁基二苯基氯硅烷(53.0 g, 19.3 mmol), 搅拌 10 分钟, 缓慢升温到室温并保温搅拌反应 2 小时。加入乙酸乙酯(200 mL x3)和水(100 mL)萃取, 分出有机相, 饱和食盐水(150 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩并过硅胶柱得黄色油状物 60 g, 收率 97 %。LC-MS(APCI): m/z=353 (M+1)⁺。

步骤2 化合物 6-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)四氢-2H-吡喃-3-醇的合成

依次向配有磁力搅拌的 1000 mL 三口烧瓶中加入 THF(200 mL)和叔丁基((3,4-二氢-2H-吡喃-2-基)甲氧基)二苯基硅烷(60 g, 170 mmol), 充放氮气三次, 冷却到 0 °C, 滴加

BH₃ 四氢呋喃溶液(255 mL, 255 mmol, 1.0 mol/L), 滴加完毕, 室温反应过夜。降温至 0 °C, 滴加氢氧化钠的水溶液(151 mL, 302 mmol, 2 mol/L)和双氧水溶液(42 mL, 414 mmol, 30 %)的混合溶液。滴加完毕, 室温搅拌 0.5 小时, 升温至 55 °C, 反应 1 小时。冷却至室温, 加入饱和碳酸氢钠水溶液(300 mL)淬灭反应, 加入水(300 mL)和乙酸乙酯(300 mL x3) 5 萃取, 分出有机相, 饱和食盐水(600 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩并过硅胶柱得黄色油状物 45 g, 收率 71.5 %。LC-MS(APCI): m/z=371 (M+1)⁺。

步骤 3 化合物 6-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-二氢-2H-吡喃-3(4H)-酮的合成

依次向配有磁力搅拌的 500 mL 三口烧瓶中加入 DCM(200 mL)和 6-(((叔丁基二苯基 10 甲硅烷基)氧基)甲基)-四氢-2H-吡喃-3-醇(45 g, 122 mmol), 搅拌溶清, 氮气置换三次, 冷却到 0 °C, 分批次加入 Dess-martin 氧化剂(56.7 g, 133 mmol), 搅拌 10 分钟, 缓慢升温到室温并保温搅拌反应 1 小时。加入 DCM(200 mL x3)和水(100 mL)萃取, 分出有机相, 饱和食盐水(150 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩并过硅胶柱得黄色油状物 24.6 g, 收率 55 %。LC-MS(APCI): m/z=369 (M+1)⁺。

15 步骤 4 化合物 6-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-5,6-二氢-2H-吡喃-3-基三氟甲磺酸酯的合成

依次向配有磁力搅拌的 100 mL 三口烧瓶中加入 THF(70 mL)和 6-(((叔丁基二苯基甲 20 硅烷基)氧基)甲基)-二氢-2H-吡喃-3(4H)-酮(5.8 g, 16.3 mmol), OTf₂(7.22 g, 18.4 mmol), 氮气置换三次, 降温至 -78 °C, 滴加 KHMDs(17.9 mL, 17.9 mmol, 1 mol/L), 滴加完毕, 保温反应 1 小时。加入饱和氯化铵水溶液(126 mL)淬灭反应, 加入乙酸乙酯(100 mL x3) 萃取, 分出有机相, 饱和食盐水(150 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩并过硅胶柱得黄色油状物 3.7 g, 收率 45 %。LC-MS(APCI): m/z=501 (M+1)⁺。

步骤 5 化合物叔丁基二苯基((5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-3,6-二氢-2H-吡喃-2-基)甲氧基)硅烷的合成

25 依次向配有磁力搅拌的 100 mL 三口烧瓶中加入 1,4-二氧六环(50 mL)、6-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-5,6-二氢-2H-吡喃-3-基三氟甲磺酸酯(3.7 g, 7.4 mmol)、双联硼酸频那醇酯(2.25 g, 8.8 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ - DCM(0.6 g, 0.74 mmol)和乙酸钾(2.17 g, 22.2 mmol), 氮气置换三次, 升温至 95 °C, 保温反应过夜。加入乙酸乙酯(100 mL x3)和水(50 mL)萃取, 分出有机相, 饱和食盐水(50 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩并 30 过硅胶柱得黄色油状物 2.2 g, 收率 63 %。LC-MS(APCI): m/z=479 (M+1)⁺。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7.63-7.60 (m, 4H), 7.48-7.40 (m, 6H), 6.09 (s, 1H), 4.20 (s, 2H),

3.71-3.67 (m, 3H), 2.26-2.24 (m, 2H), 0.98 (s, 9H)。

步骤6 化合物7-(6-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-5,6-二氢-2H-吡喃-3-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺的合成

依次向配有磁力搅拌的 100 mL 三口烧瓶中加入 1,4-二氧六环(30 mL)、水(7.5 mL)、叔丁基二苯基((5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-3,6-二氢-2H-吡喃-2-基)甲氧基)硅烷(2.2 g, 4.6 mmol)、4-氨基-7-溴吡咯[2,1-F][1,2,4]三嗪(0.817 g, 3.8 mmol)、四三苯基磷钼(0.22 g, 0.19 mmol)和碳酸钾(1.57 g, 11.4 mmol), 氮气置换三次, 升温至 100 °C。反应 4 小时。加入乙酸乙酯(80 mL x3)和水(50 mL)萃取, 分出有机相, 饱和食盐水(50 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩并过硅胶柱得黄色油状物 1.47 g, 收率 80 %。LC-MS(APCI): m/z=485 (M+1)⁺。

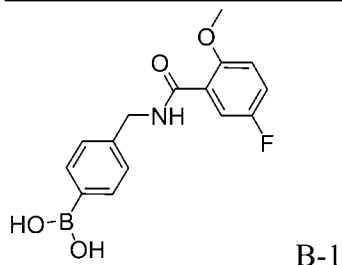
步骤7 化合物7-(6-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺的合成

依次向配有磁力搅拌的 50 mL 单口烧瓶中加入甲醇(10 mL)、7-(6-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-5,6-二氢-2H-吡喃-3-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(1 g, 2.0 mmol)和 Pd/C(500 mg, 10 %), 抽真空并且用氢气置换三次, 室温反应过夜。直接滤除 Pd/C, 浓缩反应液, 得到粗产物 0.8 g, 收率 80 %。LC-MS(APCI): m/z=487 (M+1)⁺。

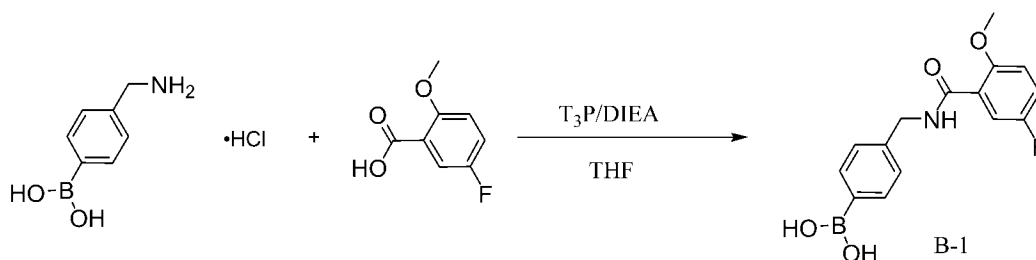
步骤8 中间体化合物 A-20 的合成

依次向配有磁力搅拌的 50 mL 三口烧瓶中加入 DMF(10 mL)和 7-(6-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(0.4 g, 0.8 mmol), 充放氮气三次, 降温至-50 °C, 加入二溴海因(0.26 g, 0.9 mmol), 缓慢升温到 0 °C 并保温搅拌反应 1 小时。加入乙酸乙酯(50 mL x3)和水(15 mL)萃取, 分出有机相, 饱和食盐水(15 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩并过硅胶柱得黄色油状物 0.4 g, 收率 87 %。LC-MS(APCI): m/z=565 (M+1)⁺。

25 中间体化合物 B-1 (4-((5-氟-2-甲氧基苯甲酰氨基)甲基)苯基)硼酸的制备



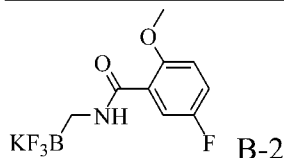
采用以下合成路线



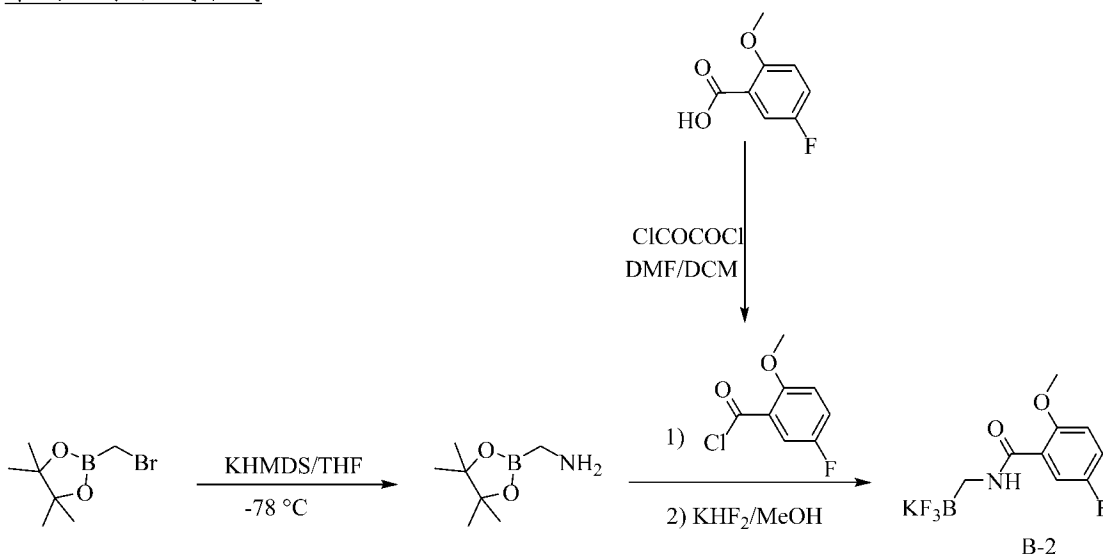
依次往配有磁力搅拌和冷凝管的 500 mL 单口烧瓶中加入四氢呋喃 (120 mL), (4-(氨基甲基)苯基)硼酸盐盐酸盐 (12 g, 64.1 mmol) 和 5-氟-2-甲氧基苯甲酸 (10.9 g, 64.1 mmol), 搅拌溶清, 搅拌下加入 T₃P 的乙酸乙酯溶液 (1.7mol/L) (75.5 mL, 128.3 mmol) 和 DIEA (33 g, 256 mmol), 抽真空并氮气置换 3 次, 升温到 70 °C, 保温搅拌反应过夜。冷却到室温, 减压浓缩, 加入水 (120 mL) 和二氯甲烷 (200 mL), 分出有机相, 水相二氯甲烷萃取 (200 mLx2), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩至干, 加入二氯甲烷 (100 mL), 搅拌 60 分钟, 过滤, 少量二氯甲烷洗涤, 固体再用真空泵抽干, 得白色固体 17.6 g, 收率 90.7%。

10

中间体化合物 B-2 (5-氟-2-甲氧基苯甲酰氨基)甲基)三氟硼酸钾的制备



采用以下合成路线



15

步骤 1 化合物 5-氟-2-甲氧基苯甲酰氯的合成

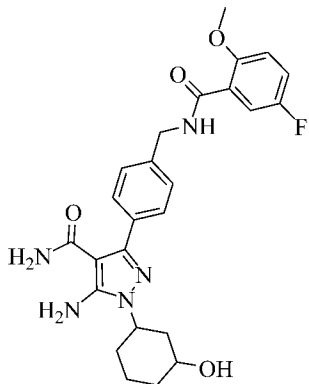
向配有磁力搅拌的 100 mL 三口烧瓶中加入 5-氟-2-甲氧基苯甲酸 (2.6 g, 15 mmol) 和无水二氯甲烷 (30 mL), 搅拌溶清, 冰水浴冷却, 氮气下滴加入草酰氯 (3.8 g, 30 mmol) 和无水 DMF (110 mg, 1.5 mmol), 滴毕, 拆去冰浴, 室温搅拌反应过夜。减压

蒸除溶剂及未反应完全的草酰氯，待用。

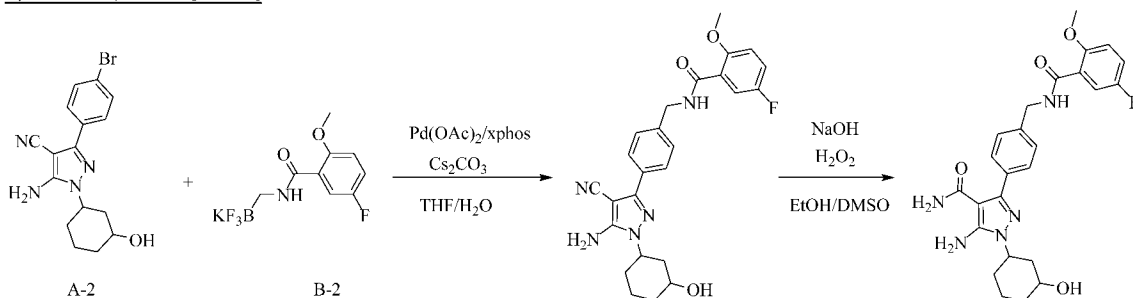
步骤 3 中间体化合物 B-2 的合成

向配有磁力搅拌的 100 mL 三口烧瓶中加入 2-(溴甲基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷 (3.63 g, 16.5 mmol) 和无水 THF (30 mL)，氮气氛下冷却到 -78 °C，滴加入 5 KHMDS (16.5 mL, 1M THF 溶液)，保温搅拌 30 分钟，升温到室温并搅拌反应 30 分钟，加入无水甲醇 (2.11 g, 66 mmol)，室温搅拌 1 小时，滤除不溶性固体，不超过 30 °C 蒸除滤液溶剂，加入无水 THF (20 mL) 再蒸除滤液溶剂，重复两遍，然后溶于无水 THF (20 mL) 中，缓慢滴加入上述 5-氟-2-甲氧基苯甲酰氯的 THF 溶液 (20 mL)，滴毕，氮气氛下室温搅拌反应过夜。蒸除溶剂，溶于甲醇 (30 mL) 中，加入氟化氢钾水溶液 (6.4 g, 82.5 mmol, 20 mL)，室温搅拌反应过夜。减压蒸除溶剂，加入甲苯 (50 mL) 再蒸除溶剂，重复两遍，残留物 MTBE 洗涤，过滤，热的甲醇/丙酮 (1/3, 100 mL) 溶液洗涤滤饼，滤液浓缩至干，加入 MTBE 打浆，析出固体过滤，烘干得白色固体 3.5 g，收率 80.7%。¹H NMR(400MHz, DMSO-D₆)δ(ppm): 7.75(br s, 1H), 7.65-7.62(m, 1H), 7.30-7.25(m, 1H), 7.17-7.14(m, 1H), 3.87(s, 3H), 2.13-2.10(m, 2H)。

实施例 1 化合物 5-氨基-3-(4-((5-氟-2-甲氧基苯酰氨基)甲基)苯基)-1-(3-羟基环己烷基)-1H-吡唑-4-甲酰胺的制备



采用以下合成路线



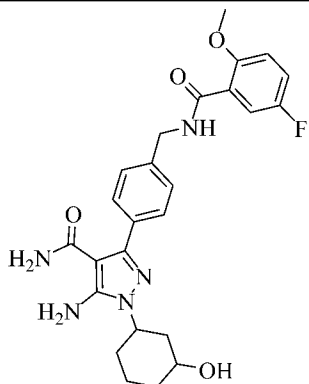
步骤 1 化合物 N-(4-(5-氨基-4-氰基-1-(3-羟基环己烷基)-1H-吡唑-3-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺的合成

在微波管中加入中间体化合物 A-2 (150 mg, 0.414 mmol)、中间体化合物 B-2 (144 mg, 0.497 mmol)、Cs₂CO₃ (325 mg, 1.242 mmol)、Xphos (20 mg, 0.04 mmol)、Pd(OAc)₂ (5 mg, 0.02 mmol)、THF (10 mL) 和水 (1 mL), 通入氮气置换 2 分钟, 微波升至 100 °C 反应 1.5 小时。冷却到室温, 加入饱和食盐水 (5 mL) 和乙酸乙酯 (20 mL), 分出有机相, 水相乙酸乙酯萃取 (20 mLx2), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩并过硅胶柱得白色固体 0.16g, 收率 83.3%。LC-MS(APCI): m/z=465.2(M+1)⁺。 ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)δ(ppm): 8.26-8.24(m, 1H), 7.98-7.95(dd, J=9.2 Hz, J=3.2 Hz, 1H), 7.88(d, J=8.0 Hz, 2H), 7.41(d, J=8.0 Hz, 2H), 7.18-7.13(m, 1H), 6.95-6.92(m, 1H), 4.71(d, J=5.6 Hz, 2H), 4.32(br s, 2H), 3.99-3.96(m, 1H), 3.93(s, 3H), 3.83-3.80(m, 1H), 2.28-2.25(m, 1H), 2.13-2.05(m, 1H), 1.99-1.95(m, 2H), 1.91-1.87(m, 2H), 1.43-1.36(m, 2H)。

步骤 2 化合物 5-氨基-3-(4-((5-氟-2-甲氧基苯酰氨基)甲基)苯基)-1-(3-羟基环己烷基)-1H-吡唑-4-甲酰胺的合成

向配有磁力搅拌的 50 mL 单口瓶中依次加入 N-(4-(5-氨基-4-氟基-1-(3-羟基环己烷基)-1H-吡唑-3-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺 (250 mg, 0.54 mmol)、EtOH (20 mL) 和 DMSO(4 mL), 搅拌溶清, 冰浴下加入 NaOH (86 mg, 2.16 mmol), 加完后, 缓慢滴加入 H₂O₂ (10 mL), 室温搅拌反应过夜。加入 30 mL 水稀释, 二氯甲烷萃取 (30 mLx3), 合并有机相, 饱和食盐水洗 (50 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩并过硅胶柱得白色固体 165mg, 收率 63.5%, LC-MS(APCI): m/z=482.2(M+1)⁺。 ¹H NMR(500 MHz, CDCl₃)δ(ppm): 8.30-8.28(m, 1H), 7.98-7.95(dd, J=9.5 Hz, J=3.5 Hz, 1H), 7.54(d, J=8.0 Hz, 2H), 7.44(d, J=8.0 Hz, 2H), 7.19-7.15(m, 1H), 6.96-6.94(m, 1H), 5.45(br s, 2H), 4.71(d, J=6.5 Hz, 2H), 4.05-4.02(m, 1H), 3.93(s, 3H), 3.83-3.80(m, 1H), 2.28-2.25(m, 1H), 2.13-2.05(m, 1H), 1.99-1.88(m, 3H), 1.52-1.40(m, 3H)。

实施例 2 化合物 5-氨基-3-(4-((5-氟-2-甲氧基苯酰氨基)甲基)苯基)-1-(3-羟基环己烷基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(异构体 1)的制备



化合物 5-氨基-3-(4-((5-氟-2-甲氧基苯酰氨基)甲基)苯基)-1-(3-羟基环己烷基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (150 mg) 溶于甲醇 (15 mL) 中, 采用如下条件进行手性制备:

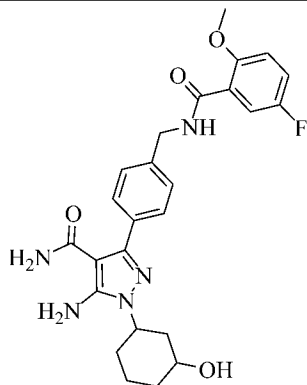
AD-H 柱: CHIRALPAKR AD-H; 4.6mm*250mmL*5 μ m; 批号 ADHOCE-VB150; 部件号 19325; 4.6mm*250mmL*5 μ m; 批号 ICOOCE-VL054; 部件号 83325;

5 流速: 4 mL/min;

流动相: 甲醇: 正己烷: 乙醇=10: 75: 15。

收集对应的馏分, 旋干得到目标化合物 62 mg, 对应保留时间为 12.797 min。LC-MS(APCI): $m/z=482.2(M+1)^+$ 。 ^1H NMR(500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.30-8.28(m, 1H), 7.98-7.95(dd, $J=9.5$ Hz, $J=3.5$ Hz, 1H), 7.54(d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.44(d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.19-7.15(m, 1H), 6.96-6.94(m, 1H), 5.45(br s, 2H), 4.71(d, $J=6.5$ Hz, 2H), 4.05-4.02(m, 1H), 3.93(s, 3H), 3.83-3.80(m, 1H), 2.28-2.25(m, 1H), 2.13-2.05(m, 1H), 1.99-1.88(m, 3H), 1.52-1.40(m, 3H)。

实施例 3 化合物 5-氨基-3-(4-((5-氟-2-甲氧基苯酰氨基)甲基)苯基)-1-(3-羟基环己烷基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(异构体 2)的制备



15

化合物 5-氨基-3-(4-((5-氟-2-甲氧基苯酰氨基)甲基)苯基)-1-(3-羟基环己烷基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (150 mg) 溶于甲醇 (15 mL) 中, 采用如下条件进行手性制备:

AD-H 柱: CHIRALPAKR AD-H; 4.6mm*250mmL*5 μ m; 批号 ADHOCE-VB150; 部件号 19325; 4.6mm*250mmL*5 μ m; 批号 ICOOCE-VL054; 部件号 83325;

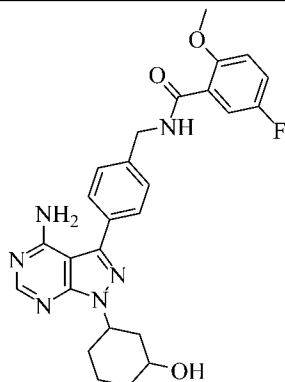
20 流速: 4 mL/min;

流动相: 甲醇: 正己烷: 乙醇=10: 75: 15。

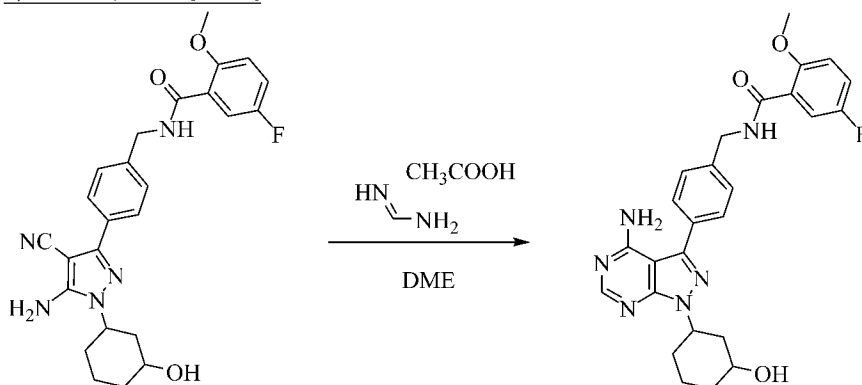
收集对应的馏分, 旋干得到目标化合物 61mg, 对应保留时间为 15.533 min。LC-MS(APCI): $m/z=482.2(M+1)^+$ 。 ^1H NMR(500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.30-8.28(m, 1H), 7.98-7.95(dd, $J=9.5$ Hz, $J=3.5$ Hz, 1H), 7.54(d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.44(d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.19-7.15(m, 1H), 6.96-6.94(m, 1H), 5.45(br s, 2H), 4.71(d, $J=6.5$ Hz, 2H), 4.05-4.02(m, 1H), 3.93(s, 3H), 3.83-3.80(m, 1H), 2.28-2.25(m, 1H), 2.13-2.05(m, 1H), 1.99-1.88(m, 3H), 1.52-1.40(m, 3H)。

25

实施例 4 化合物 N-(4-(4-氨基-1-(3-羟基环己烷基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺的制备

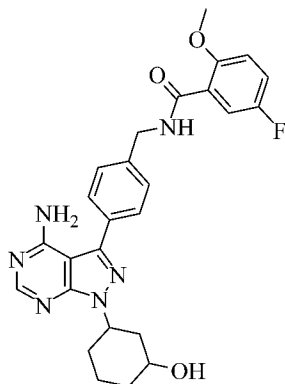


5 采用以下合成路线



向装有磁子的 10 ml 微波管中加入 N-(4-(5-氨基-4-氰基-1-(3-羟基环己烷基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺 (200 mg, 0.43 mmol), 醋酸甲脒 (416.4 mg, 4.00 mmol) 和 DME (1 ml), 氮气氛围下 150 °C 微波反应 2 小时。冷却到室温, 加入水 (30 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯萃取 (30 mLx2), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤 (50 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩并过硅胶柱得白色固体 134 mg, 收率 63.6%。LC-MS(APCI): $m/z=491.0(M+1)^+$. ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.40(br s, 2H), 8.02-7.99(m, 1H), 7.71(d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.55(d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.21-7.19(m, 1H), 7.01-6.98(m, 1H), 5.63(br s, 2H), 4.96-4.93(m, 1H), 4.78(d, $J=6.4$ Hz, 2H), 3.99(s, 3H), 3.93-3.91(m, 1H), 2.39-2.37(m, 1H), 2.22-2.18(m, 1H), 2.07-1.96(m, 4H), 1.54-1.46(m, 1H), 0.92-0.89(m, 1H)。

实施例 5 化合物 N-(4-(4-氨基-1-(3-羟基环己烷基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺(异构体 1)的制备



化合物 N-(4-(4-氨基-1-(3-羟基环己烷基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)苄基-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺 (120 mg) 溶于甲醇 (15 mL) 中, 采用如下条件进行手性制备:

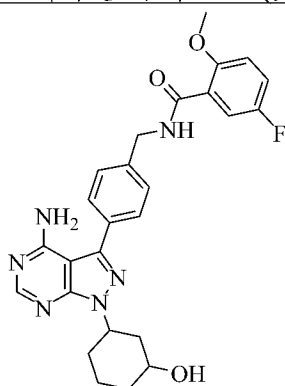
IC 柱: CHIRALPAKR IC; 4.6mm*250mmL*5 μ m; 批号 IC00CE-VL054; 部件号 83325;

流速: 4mL/min;

流动相: 二氯甲烷: 正己烷: 乙醇=45: 45: 10;

收集对应的馏分, 旋干得到目标化合物 5 mg, 对应保留时间为 12.375 min. LC-MS(APCI): m/z=491.0(M+1)⁺. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.40(br s, 2H), 8.02-7.99(m, 1H), 7.71(d, J=8.0 Hz, 2H), 7.55(d, J=8.0 Hz, 2H), 7.21-7.19(m, 1H), 7.01-6.98(m, 1H), 5.63(br s, 2H), 4.96-4.93(m, 1H), 4.78(d, J=6.4 Hz, 2H), 3.99(s, 3H), 3.93-3.91(m, 1H), 2.39-2.37(m, 1H), 2.22-2.18(m, 1H), 2.07-1.96(m, 4H), 1.54-1.46(m, 1H), 0.92-0.89(m, 1H)。

实施例 6 化合物 N-(4-(4-氨基-1-(3-羟基环己烷基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)苄基-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺(异构体 2)的制备



化合物 N-(4-(4-氨基-1-(3-羟基环己烷基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)苄基-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺 (120 mg) 溶于甲醇 (15 mL) 中, 采用如下条件进行手性制备:

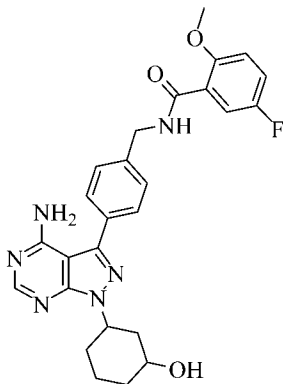
IC 柱: CHIRALPAKR IC; 4.6mm*250mmL*5 μ m; 批号 IC00CE-VL054; 部件号 83325;

流速: 4mL/min;

流动相: 二氯甲烷: 正己烷: 乙醇=45: 45: 10;

收集对应的溜分，旋干得到目标化合物 5 mg，对应保留时间为 13.903 min。LC-MS(APCI): $m/z=491.0(M+1)^+$. ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.40(br s, 2H), 8.02-7.99(m, 1H), 7.71(d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.55(d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.21-7.19(m, 1H), 7.01-6.98(m, 1H), 5.63(br s, 2H), 4.96-4.93(m, 1H), 4.78(d, $J=6.4$ Hz, 2H), 3.99(s, 3H), 3.93-3.91(m, 1H), 2.39-2.37(m, 1H), 2.22-2.18(m, 1H), 2.07-1.96(m, 4H), 1.54-1.46(m, 1H), 0.92-0.89(m, 1H)。

实施例 7 化合物 N-(4-(4-氨基-1-(3-羟基环己烷基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)苄基-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺(异构体 3)的制备



化合物 N-(4-(4-氨基-1-(3-羟基环己烷基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)苄基-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺 (120 mg) 溶于甲醇 (15 mL) 中，采用如下条件进行手性制备：

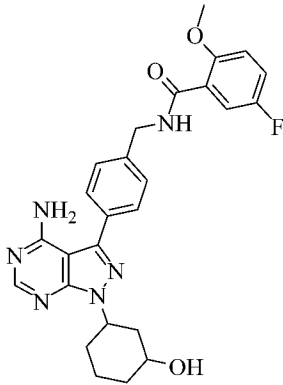
IC 柱: CHIRALPAK R IC; 4.6mm*250mmL*5 μ m; 批号 IC00CE-VL054; 部件号 83325;

流速: 4mL/min;

流动相: 二氯甲烷: 正己烷: 乙醇=45: 45: 10;

收集对应的溜分，旋干得到目标化合物 42 mg，对应保留时间为 15.742 min。LC-MS(APCI): $m/z=491.0(M+1)^+$. ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.40(br s, 2H), 8.02-7.99(m, 1H), 7.71(d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.55(d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.21-7.19(m, 1H), 7.01-6.98(m, 1H), 5.63(br s, 2H), 4.96-4.93(m, 1H), 4.78(d, $J=6.4$ Hz, 2H), 3.99(s, 3H), 3.93-3.91(m, 1H), 2.39-2.37(m, 1H), 2.22-2.18(m, 1H), 2.07-1.96(m, 4H), 1.54-1.46(m, 1H), 0.92-0.89(m, 1H)。

实施例 8 化合物 N-(4-(4-氨基-1-(3-羟基环己烷基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)苄基-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺(异构体 4)的制备



化合物 N-(4-(4-氨基-1-(3-羟基环己烷基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)苄基-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺 (120 mg) 溶于甲醇 (15 mL) 中, 采用如下条件进行手性制备:

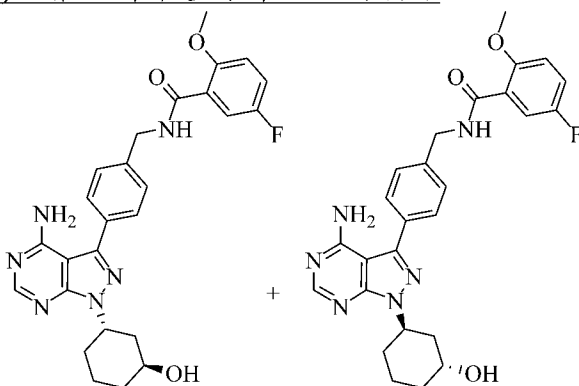
IC 柱: CHIRALPAK IC; 4.6mm*250mmL*5 μ m; 批号 IC00CE-VL054; 部件号 83325;

流速: 4 mL/min;

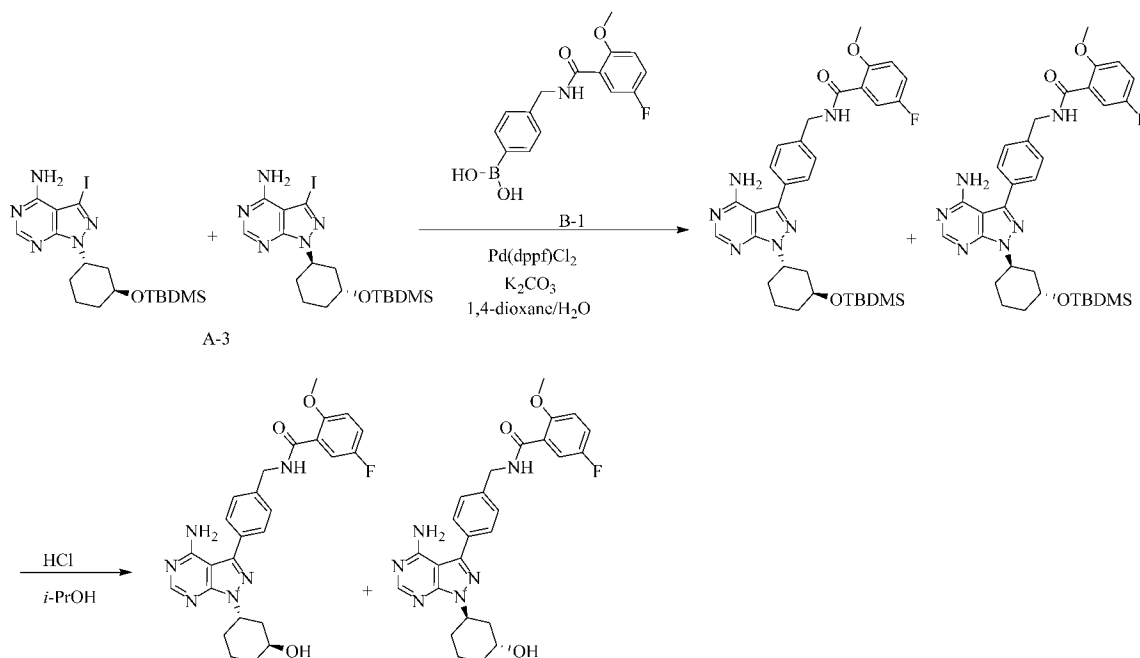
流动相: 二氯甲烷: 正己烷: 乙醇=45: 45: 10;

收集对应的馏分, 旋干得到目标化合物 45 mg, 对应保留时间为 19.368 min. LC-MS(APCI): m/z=491.0(M+1)⁺. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.40(br s, 2H), 8.02-7.99(m, 1H), 7.71(d, J=8.0 Hz, 2H), 7.55(d, J=8.0 Hz, 2H), 7.21-7.19(m, 1H), 7.01-6.98(m, 1H), 5.63(br s, 2H), 4.96-4.93(m, 1H), 4.78(d, J=6.4 Hz, 2H), 3.99(s, 3H), 3.93-3.91(m, 1H), 2.39-2.37(m, 1H), 2.22-2.18(m, 1H), 2.07-1.96(m, 4H), 1.54-1.46(m, 1H), 0.92-0.89(m, 1H)。

实施例 9 化合物反式-N-(4-(4-氨基-1-(3-羟基环己烷基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺的制备



采用以下合成路线



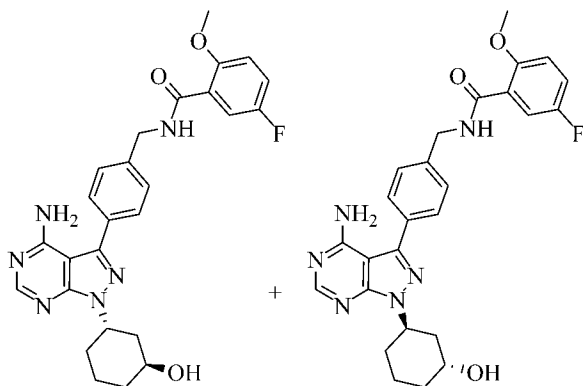
步骤 1 化合物反式-N-(4-(4-氨基-1-(3-((叔丁基二甲基硅基)氧基)环己烷基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺的合成

向 20 mL 微波管中加入中间体化合物 A-3 (1.0 g, 2.11 mmol)、中间体化合物 B-1 (833 mg, 2.75 mmol)、K₂CO₃ (875 mg, 6.34 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (162 mg, 0.21 mmol)、1,4-二氧六环 (10 mL) 和水 (3 mL)，通入氮气鼓泡置换 2 分钟，微波升至 120 °C 反应 0.5 小时。冷却到室温，加入饱和食盐水 (5 mL) 和 DCM (20 mL)，分出有机相，水相 DCM 萃取 (20 mLx2)，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩并过硅胶柱得白色固体 1.0 g，收率 80.2%。LC-MS(APCI): m/z=605.2(M+1)⁺。

步骤 2 化合物反式-N-(4-(4-氨基-1-(3-羟基环己烷基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺的合成

向配有磁力搅拌的 50 mL 单口烧瓶中依次加入反式-N-(4-(4-氨基-1-(3-((叔丁基二甲基硅基)氧基)环己烷基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺 (0.5 g, 0.828 mmol) 和 DCM (5 mL)，搅拌溶清，冰浴下滴加氯化氢异丙醇溶液 (5M, 20 mL)，氮气氛下室温搅拌反应 2 小时。减压蒸除溶剂，加入 DCM (30 mL) 和饱和 NaHCO₃ 溶液 (20 mL)，搅拌 2 分钟，分出有机相，水相二氯甲烷萃取 (20 mLx2)，合并有机相，饱和食盐水洗 (30 mL)，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩并过硅胶柱后得白色固体 373 mg，收率 91.9%。LC-MS(APCI): m/z=491.2(M+1)⁺。

实施例 10 化合物反式-N-(4-(4-氨基-1-(3-羟基环己烷基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺(异构体 1)的制备



化合物反式-N-(4-(4-氨基-1-(3-羟基环己烷基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺 (300 mg) 溶于甲醇 (30 mL) 中, 采用如下条件进行手性制备:

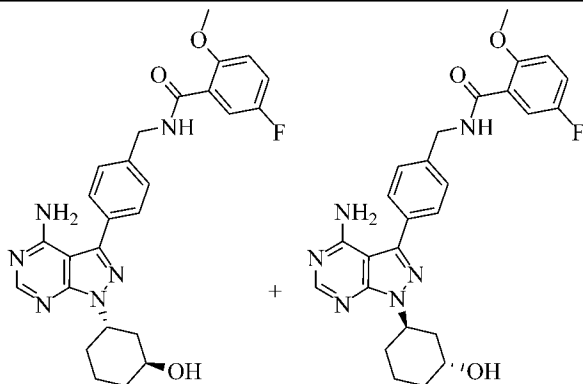
IC 柱: CHIRALPAKR IC; 4.6mm*250mmL*5 μ m; 批号 IC00CE-VL054; 部件号 83325;

5 流速: 4mL/min;

流动相: 二氯甲烷: 正己烷: 乙醇=45: 45: 10;

收集对应的溜分, 旋干得到目标化合物 128 mg, 对应保留时间为 12.877 min. LC-MS(APCI): m/z=491.2(M+1)⁺.

10 实施例 11 化合物反式-N-(4-(4-氨基-1-(3-羟基环己烷基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺(异构体 2)的制备



化合物反式-N-(4-(4-氨基-1-(3-羟基环己烷基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺 (300 mg) 溶于甲醇 (30 mL) 中, 采用如下条件进行手性制备:

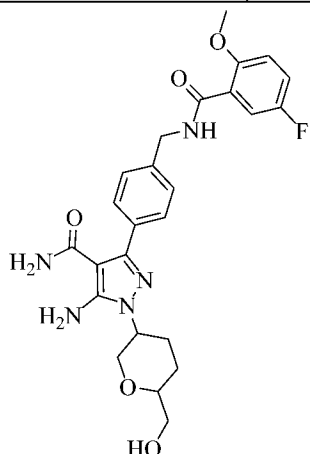
15 IC 柱: CHIRALPAKR IC; 4.6mm*250mmL*5 μ m; 批号 IC00CE-VL054; 部件号 83325;

流速: 4mL/min;

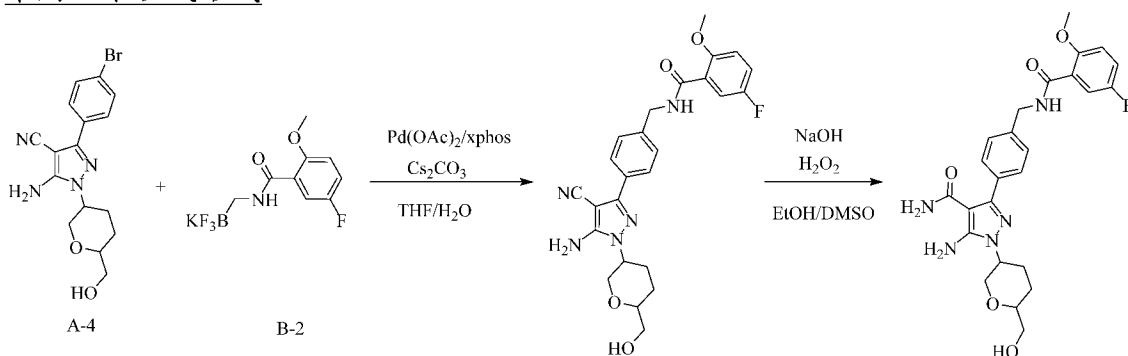
流动相: 二氯甲烷: 正己烷: 乙醇=45: 45: 10;

收集对应的溜分, 旋干得到目标化合物 125 mg, 对应保留时间为 14.505 min. LC-MS(APCI): m/z=491.2(M+1)⁺.

实施例 12 化合物 5-氨基-3-(4-((5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺基)甲基)苯基)-1-(6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺的制备



采用以下合成路线



5

步骤 1 化合物 N-(4-(5-氨基-4-氰基-1-(6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)-1H-吡唑-3-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺的合成

依次向 20 mL 微波管中加入中间体化合物 A-4 (500 mg, 1.33 mmol)、中间体化合物 B-2 (461 mg, 1.60 mmol)、 Cs_2CO_3 (1.3 g, 3.99 mmol)、Xphos (80 mg, 0.13 mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (30 mg, 0.07 mmol)、THF (10 mL) 和水 (1 mL)，通入氮气鼓泡置换 2 分钟，微波升至 100°C 反应 1.5h。冷却到室温，减压蒸除有机溶剂，加入饱和食盐水 (5 mL) 和乙酸乙酯 (20 mL)，分出有机相，水相乙酸乙酯萃取 (20 mLx2)，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩并过硅胶柱得白色固体 510 mg，收率 80.3%。LC-MS(APCI): $m/z=480.2(\text{M}+1)^+$ 。

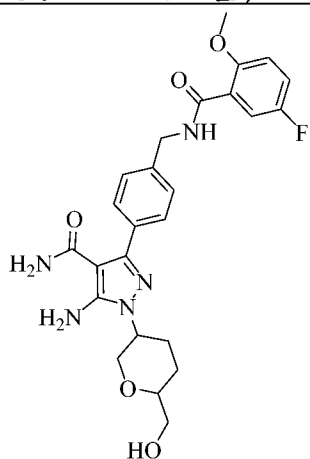
15 步骤 2 化合物 5-氨基-3-(4-((5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺基)甲基)苯基)-1-(6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺的合成

向配有磁力搅拌的 50 mL 单口烧瓶中加入 N-(4-(5-氨基-4-氰基-1-(6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)-1H-吡唑-3-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺 (320 mg, 0.667 mmol)、EtOH (20 mL) 和 DMSO (4 mL)，搅拌溶清，冰浴下加入 NaOH (2.67 mmol, 107 mg)，加完后，再缓慢滴加 H_2O_2 水液 (5 mL，质量分数 33%)，缓慢升至室温并搅拌反应过夜。减

20

压蒸除有机溶剂，加入水（30 mL）稀释，乙酸乙酯萃取（30 mLx3），合并有机相，饱和食盐水洗涤（30 mLx2），无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩并过硅胶柱得白色固体 221 mg，收率 66.3%，LC-MS(APCI): $m/z=498.2(M+1)^+$ 。 ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):8.33-8.31(m, 1H), 7.97(dd, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.53(d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.46(d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.21-7.17(m, 1H), 6.98-6.95(m, 1H), 5.59(s, 2H), 5.27(s, 2H), 4.73(d, $J=5.6$ Hz, 2H), 4.14-4.10(m, 1H), 4.06-4.00(m, 1H), 3.96(s, 3H), 3.85(t, $J=10.4$ Hz, 1H), 3.58-3.56(m, 2H), 2.38-2.34(m, 1H), 2.19-2.17(m, 2H), 1.82-1.78(m, 1H)。

实施例 13 化合物 5-氨基-3-(4-((5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺基)甲基)苯基)-1-(6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(异构体 1)的制备



化合物 5-氨基-3-(4-((5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺基)甲基)苯基)-1-(6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺（200 mg）溶于甲醇（15 mL）中，采用如下条件进行手性制备：

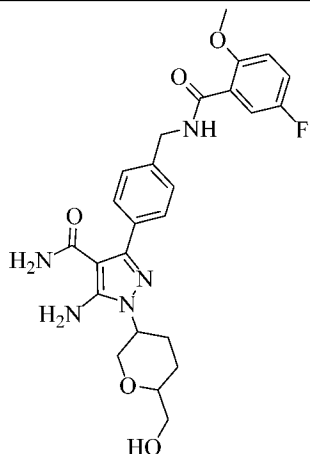
AD-H 柱：CHIRALPAKR AD-H；4.6mm*250mmL*5 μ m；批号 ADHOCE-VB150；部件号 19325；

流速：4 mL/min；

流动相：甲醇：正己烷：乙醇=2：63：35(0.1%三乙胺)；

收集对应的溜分，旋干得到目标化合物 78 mg，对应保留时间为 12.033 min。LC-MS(APCI): $m/z=498.2(M+1)^+$ 。 ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):8.33-8.31(m, 1H), 7.97(dd, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.53(d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.46(d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.21-7.17(m, 1H), 6.98-6.95(m, 1H), 5.59(s, 2H), 5.27(s, 2H), 4.73(d, $J=5.6$ Hz, 2H), 4.14-4.10(m, 1H), 4.06-4.00(m, 1H), 3.96(s, 3H), 3.85(t, $J=10.4$ Hz, 1H), 3.58-3.56(m, 2H), 2.38-2.34(m, 1H), 2.19-2.17(m, 2H), 1.82-1.78(m, 1H)。

实施例 14 化合物 5-氨基-3-(4-((5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺基)甲基)苯基)-1-(6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(异构体 2)的制备



5 化合物 5-氨基-3-(4-((5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺基)甲基)苯基)-1-(6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (200 mg) 溶于甲醇 (15 mL) 中, 采用如下条件进行手性制备:

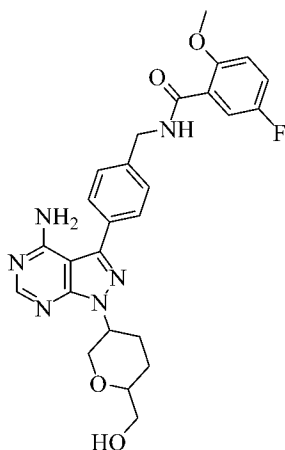
AD-H 柱: CHIRALPAKR AD-H; 4.6mm*250mmL*5 μ m; 批号 ADHOCE-VB150; 部件号 19325;

10 流速: 4 mL/min;

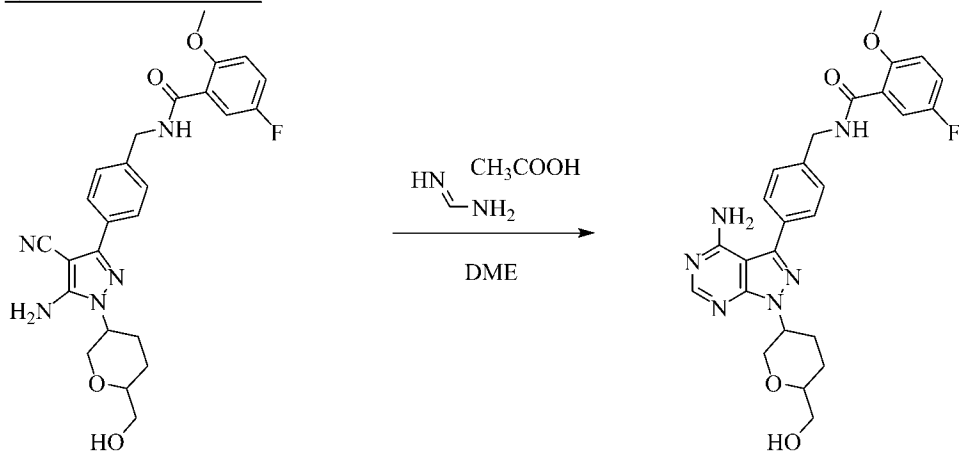
流动相: 甲醇: 正己烷: 乙醇=2: 63: 35(0.1%三乙胺);

收集对应的溜分, 旋干得到目标化合物 73 mg, 对应保留时间为 17.875 min. LC-MS(APCI): $m/z=498.2(M+1)^+$. ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.33-8.31(m, 1H), 7.97(dd, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.53(d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.46(d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.21-7.17(m, 1H), 6.98-6.95(m, 1H), 5.59(s, 2H), 5.27(s, 2H), 4.73(d, $J=5.6$ Hz, 2H), 4.14-4.10(m, 1H), 4.06-4.00(m, 1H), 3.96(s, 3H), 3.85(t, $J=10.4$ Hz, 1H), 3.58-3.56(m, 2H), 2.38-2.34(m, 1H), 2.19-2.17(m, 2H), 1.82-1.78(m, 1H)。

20 实施例 15 化合物 N-(4-(4-氨基-1-(6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺的制备

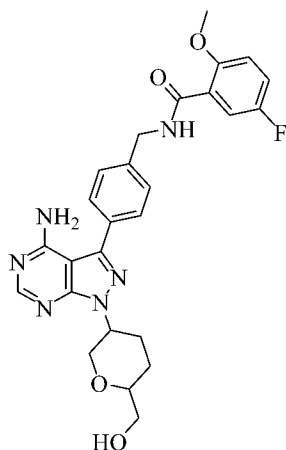


采用以下合成路线



- 依次向 20 mL 微波管中加入 N-(4-(5-氨基-4-氟基-1-(6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)-1H-吡唑-3-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺 (170 mg, 0.354 mmol) 和乙二醇二甲醚 (5 mL), 搅拌溶清, 加入醋酸甲脒 (368 mg, 3.54 mmol), 120 °C 微波反应 2 小时。冷却到室温, 减压蒸除溶剂, 残留物中加入 DCM(30 mL) 和水 (20 mL), 分出有机相, 水相 DCM 萃取 (20 mLx2), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤 (20 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩并过硅胶柱得白色固体 125mg, 收率 69.6%。LC-MS(APCI): $m/z=507.2(M+1)^+$ 。
- ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.37-8.35(m, 2H), 7.97-7.94(m, 1H), 7.65(d, J=8.0 Hz, 2H), 7.52(d, J=8.0 Hz, 2H), 7.19-7.14(m, 1H), 6.97-6.94(m, 1H), 5.73(br s, 2H), 4.98-4.91(m, 1H), 4.75(d, J=6.4 Hz, 2H), 4.18-4.15(m, 1H), 3.99(t, J=11.2 Hz, 1H), 3.95(s, 3H), 3.70-3.58(m, 3H), 2.46-2.38(m, 1H), 2.26-2.23(m, 1H), 1.82-1.79(m, 1H), 1.71-1.66(m, 1H)。

- 15 实施例 16 化合物 N-(4-(4-氨基-1-(6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺(异构体 1)的制备



化合物 N-(4-(4-氨基-1-(6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺 (200 mg) 溶于甲醇 (15 mL) 中, 采用如下条件进行手性制备:

5 AD-H 柱: CHIRALPAKR AD-H; 4.6mm*250mmL*5 μ m; 批号 ADHOCE-VB150; 部件号 19325;

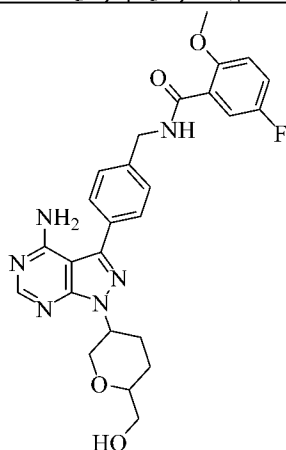
流速: 4 mL/min;

流动相: 正己烷: 甲醇: 乙醇=65: 5: 30(0.1%三乙胺);

收集对应的馏分, 旋干得到目标化合物 6 mg, 对应保留时间为 21.672 min. LC-MS(APCI): $m/z=507.2(M+1)^+$. ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.37-8.35(m, 2H), 7.97-7.94(m, 1H), 7.65(d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.52(d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.19-7.14(m, 1H), 6.97-6.94(m, 1H), 5.73(br s, 2H), 4.98-4.91(m, 1H), 4.75(d, $J=6.4$ Hz, 2H), 4.18-4.15(m, 1H), 3.99(t, $J=11.2$ Hz, 1H), 3.95(s, 3H), 3.70-3.58(m, 3H), 2.46-2.38(m, 1H), 2.26-2.23(m, 1H), 1.82-1.79(m, 1H), 1.71-1.66(m, 1H).

15

实施例 17 化合物 N-(4-(4-氨基-1-(6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺(异构体 2)的制备



化合物 N-(4-(4-氨基-1-(6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺 (200 mg) 溶于甲醇 (15 mL) 中, 采用如下条件进行手性制备:

AD-H 柱: CHIRALPAKR AD-H; 4.6mm*250mmL*5 μ m; 批号 ADHOCE-VB150; 部

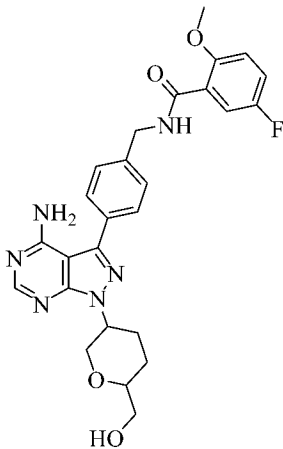
5 件号 19325;

流速: 4 mL/min;

流动相: 正己烷: 甲醇: 乙醇=65: 5: 30(0.1%三乙胺);

收集对应的馏分, 旋干得到目标化合物 5 mg, 对应保留时间为 25.023 min. LC-MS(APCI): m/z=507.2(M+1)⁺. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.37-8.35(m, 2H), 7.97-7.94(m, 1H), 7.65(d, J=8.0 Hz, 2H), 7.52(d, J=8.0 Hz, 2H), 7.19-7.14(m, 1H), 6.97-6.94(m, 1H), 5.73(br s, 2H), 4.98-4.91(m, 1H), 4.75(d, J=6.4 Hz, 2H), 4.18-4.15(m, 1H), 3.99(t, J=11.2 Hz, 1H), 3.95(s, 3H), 3.70-3.58(m, 3H), 2.46-2.38(m, 1H), 2.26-2.23(m, 1H), 1.82-1.79(m, 1H), 1.71-1.66(m, 1H)。

15 实施例 18 化合物 N-(4-(4-氨基-1-(6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺(异构体 3)的制备



化合物 N-(4-(4-氨基-1-(6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺 (200 mg) 溶于甲醇 (15 mL) 中, 采用如下条件进行手性制备:

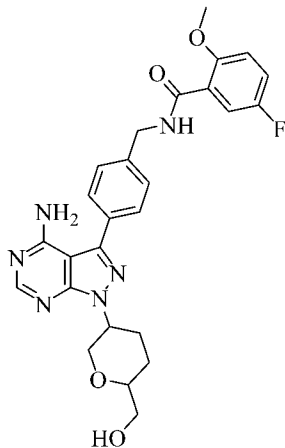
AD-H 柱: CHIRALPAKR AD-H; 4.6mm*250mmL*5 μ m; 批号 ADHOCE-VB150; 部
20 件号 19325;

流速: 4 mL/min;

流动相: 正己烷: 甲醇: 乙醇=65: 5: 30(0.1%三乙胺);

收集对应的溜分，旋干得到目标化合物 32 mg，对应保留时间为 27.823 min。LC-MS(APCI): $m/z=507.2(M+1)^+$ 。 ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):8.37-8.35(m, 2H), 7.97-7.94(m, 1H), 7.65(d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.52(d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.19-7.14(m, 1H), 6.97-6.94(m, 1H), 5.73(br s, 2H), 4.98-4.91(m, 1H), 4.75(d, $J=6.4$ Hz, 2H), 4.18-4.15(m, 1H), 3.99(t, $J=11.2$ Hz, 1H), 3.95(s, 3H), 3.70-3.58(m, 3H), 2.46-2.38(m, 1H), 2.26-2.23(m, 1H), 1.82-1.79(m, 1H), 1.71-1.66(m, 1H)。

实施例 19 化合物 N-(4-(4-氨基-1-(6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺(异构体 4)的制备



化合物 N-(4-(4-氨基-1-(6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺 (200 mg) 溶于甲醇 (15 mL) 中，采用如下条件进行手性制备：

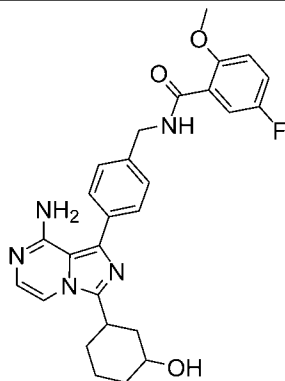
AD-H 柱：CHIRALPAKR AD-H; 4.6mm*250mmL*5 μ m; 批号 ADHOCE-VB150; 部件号 19325;

流速：4 mL/min;

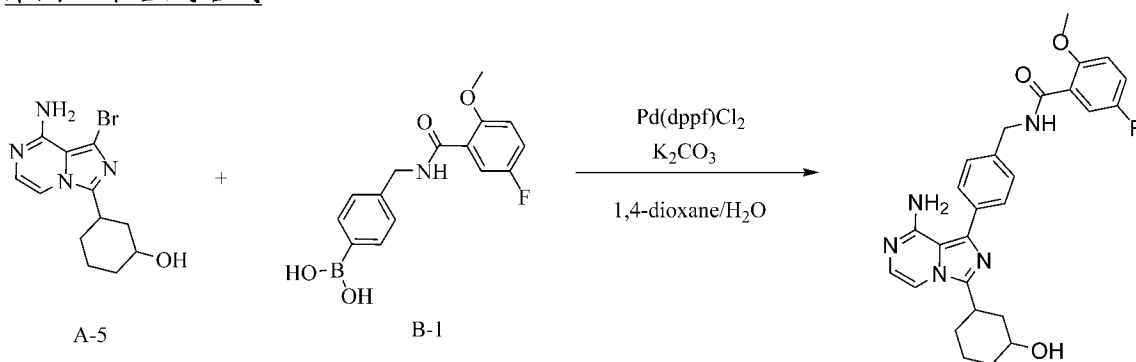
流动相：正己烷：甲醇：乙醇=65：5：30(0.1%三乙胺)；

收集对应的溜分，旋干得到目标化合物 30 mg，对应保留时间为 42.518 min。LC-MS(APCI): $m/z=507.2(M+1)^+$ 。 ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):8.37-8.35(m, 2H), 7.97-7.94(m, 1H), 7.65(d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.52(d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.19-7.14(m, 1H), 6.97-6.94(m, 1H), 5.73(br s, 2H), 4.98-4.91(m, 1H), 4.75(d, $J=6.4$ Hz, 2H), 4.18-4.15(m, 1H), 3.99(t, $J=11.2$ Hz, 1H), 3.95(s, 3H), 3.70-3.58(m, 3H), 2.46-2.38(m, 1H), 2.26-2.23(m, 1H), 1.82-1.79(m, 1H), 1.71-1.66(m, 1H)。

实施例 20 化合物 N-(4-(8-氨基-3-(3-羟基环己烷基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺的制备



采用以下合成路线



5

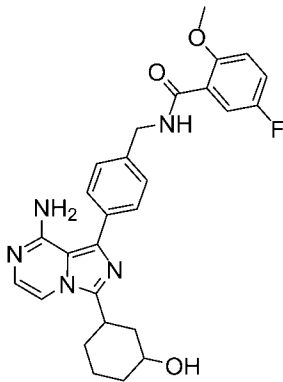
依次向装有磁子的 20 mL 微波管中加入化合物中间体化合物 A-5 (200 mg, 0.645 mmol)、中间体化合物 B-1 (254 mg, 0.839 mmol)、K₂CO₃ (267 mg, 1.935 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (43 mg, 0.06 mmol)、1,4-二氧六环 (10 mL) 和水 (3 mL)，通入氮气置换 2 分钟，微波升至 120 °C 反应 0.5 小时。冷却到室温，加入饱和食盐水 (5 mL) 和 DCM (20 mL)，分出有机相，水相 DCM 萃取 (20 mLx2)，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩并过硅胶柱得白色固体 0.27 g，收率 83.3%。LC-MS(APCI): m/z=490.1(M+1)⁺。

10

15

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)δ(ppm): 8.29(s, 1H), 7.96(dd, J=9.2 Hz, J=3.2 Hz, 1H), 7.62(d, J=8.0 Hz, 2H), 7.45(d, J=8.0 Hz, 2H), 7.18-7.13(m, 2H), 7.07(d, J=5.2 Hz, 1H), 6.95-6.92(m, 1H), 5.16(br s, 2H), 4.72(d, J=5.6 Hz, 2H), 3.94(s, 3H), 3.93-3.90(m, 1H), 3.26-3.24(m, 1H), 2.26-2.22(m, 1H), 2.09-2.02(m, 1H), 1.90-1.83(m, 4H), 1.48-1.42(m, 1H)。

实施例 21 化合物 N-(4-(8-氨基-3-(3-羟基环己烷基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺(异构体 1)的制备



化合物 N-(4-(8-氨基-3-(3-羟基环己烷基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺 (200 mg) 溶于甲醇 (15 mL) 中, 采用如下条件进行手性制备:

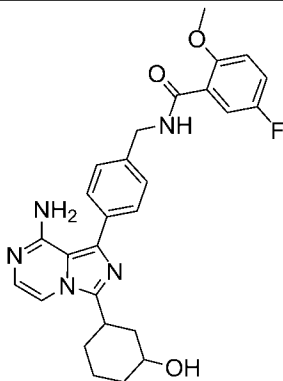
IC 柱: CHIRALPAK[®] IC; 4.6mm*250mmL*5 μ m; 批号 IC00CE-VL054; 部件号 83325;

5 流速: 4 mL/min;

流动相: 正己烷: 乙醇=60: 40(0.1%三乙胺);

收集对应的馏分, 旋干得到目标化合物 75 mg, 对应保留时间为 23.963 min. LC-MS(APCI): m/z=490.1(M+1)⁺. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.29(s, 1H), 7.96(dd, J=9.2 Hz, J=3.2 Hz, 1H), 7.62(d, J=8.0 Hz, 2H), 7.45(d, J=8.0 Hz, 2H), 7.18-7.13(m, 2H), 7.07(d, J=5.2 Hz, 1H), 6.95-6.92(m, 1H), 5.16(br s, 2H), 4.72(d, J=5.6 Hz, 2H), 3.94(s, 3H), 3.93-3.90(m, 1H), 3.26-3.24(m, 1H), 2.26-2.22(m, 1H), 2.09-2.02(m, 1H), 1.90-1.83(m, 4H), 1.48-1.42(m, 1H)。

15 实施例 22 化合物 N-(4-(8-氨基-3-(3-羟基环己烷基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺(异构体 2)的制备



化合物 N-(4-(8-氨基-3-(3-羟基环己烷基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺 (200 mg) 溶于甲醇 (15 mL) 中, 采用如下条件进行手性制备:

IC 柱: CHIRALPAK[®] IC; 4.6mm*250mmL*5 μ m; 批号 IC00CE-VL054; 部件号 83325;

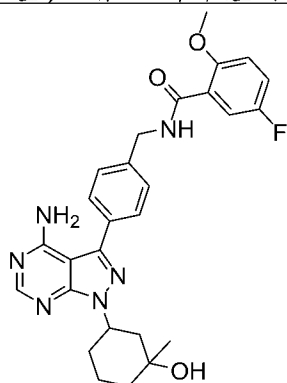
20 流速: 4 mL/min;

流动相: 正己烷: 乙醇=60: 40(0.1%三乙胺);

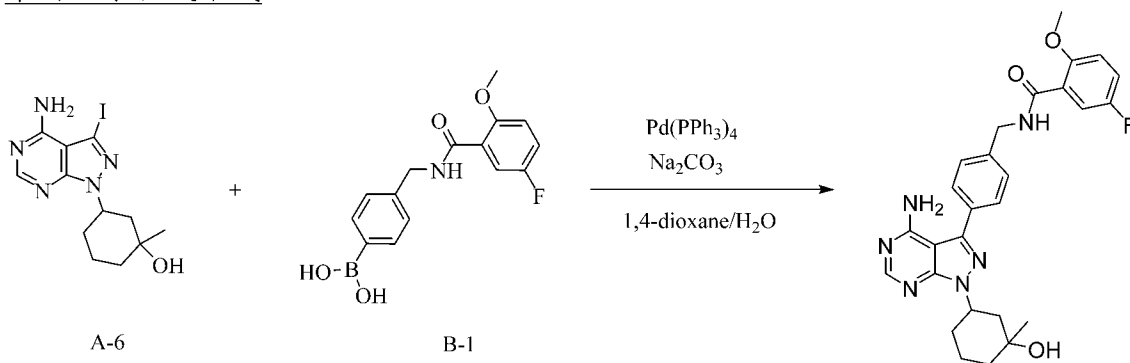
收集对应的馏分, 旋干得到目标化合物 81 mg, 对应保留时间为 27.885 min. LC-MS(APCI): $m/z=490.1(M+1)^+$. ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.29(s, 1H), 7.96(dd, $J=9.2$ Hz, $J=3.2$ Hz, 1H), 7.62(d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.45(d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.18-7.13(m, 2H), 7.07(d, $J=5.2$ Hz, 1H), 6.95-6.92(m, 1H), 5.16(br s, 2H), 4.72(d, $J=5.6$ Hz, 2H), 3.94(s, 3H), 3.93-3.90(m, 1H), 3.26-3.24(m, 1H), 2.26-2.22(m, 1H), 2.09-2.02(m, 1H), 1.90-1.83(m, 4H), 1.48-1.42(m, 1H)。

实施例 23 化合物 N-(4-(4-氨基-1-(3-羟基-3-甲基环己烷基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺(极性小); 和

实施例 24 化合物 N-(4-(4-氨基-1-(3-羟基-3-甲基环己烷基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺(极性大)的制备



采用以下合成路线

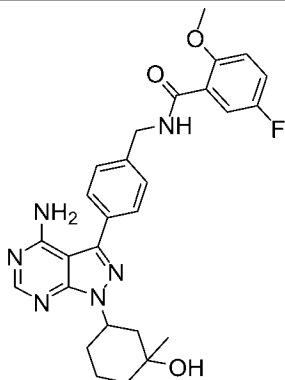


向配有磁力搅拌和冷凝管的 50 mL 单口烧瓶中加入中间体化合物 A-6(400mg, 1.07 mmol), 室温下加入 1,4-二氧六环 (8 mL)和 H_2O (2mL), 加入四(三苯基膦)钯(123mg, 0.106mmol), 碳酸钠(341mg, 3.21mmol), 中间体化合物 B-1 (389.9mg, 1.287mmol), 搅拌分散, 抽真空并氮气置换 3 次, 升温到 $100^\circ C$, 保温搅拌反应过夜。加入水溶液 (50 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯萃取 (3x50 mL), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤 (2x50 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩至干, 残留物过硅胶柱得极性偏小的实施例 23,

白色固体 105 mg, 收率 19.5%, LC-MS(APCI): $m/z=505.5(M+1)^+$; 得极性偏大的实施例 24, 白色固体 98 mg, 收率 18.2%, LC-MS(APCI): $m/z=505.5(M+1)^+$ 。

实施例 25 化合物 N-(4-(4-氨基-1-(3-羟基-3-甲基环己烷基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-

5 基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺(异构体 1)的制备



实施例 23 (100 mg) 溶于甲醇 (10 mL) 中, 采用如下条件进行手性制备:

IC 柱: CHIRALPAKR IC; 4.6mm*250mmL*5 μ m; 批号 IC00CE-VL054; 部件号 83325;

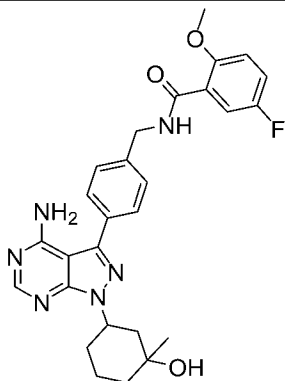
流速: 4 mL/min;

10 流动相: 二氯甲烷: 正己烷: 乙醇=40: 50: 10;

收集对应的馏分, 旋干得目标化合物 38 mg, 对应保留时间为 16.013 min. LC-MS(APCI): $m/z=505.5(M+1)^+$ 。

实施例 26 化合物 N-(4-(4-氨基-1-(3-羟基-3-甲基环己烷基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-

15 基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺(异构体 2)的制备



实施例 23 (100 mg) 溶于甲醇 (10 mL) 中, 采用如下条件进行手性制备:

IC 柱: CHIRALPAKR IC; 4.6mm*250mmL*5 μ m; 批号 IC00CE-VL054; 部件号 83325;

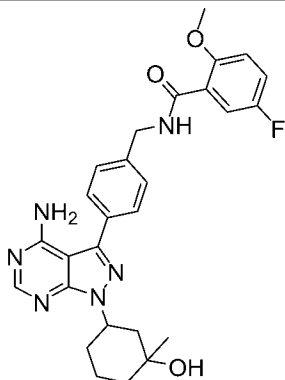
流速: 4 mL/min;

20 流动相: 二氯甲烷: 正己烷: 乙醇=40: 50: 10;

收集对应的馏分，旋干得目标化合物 42 mg，对应保留时间为 20.367 min。LC-MS(APCI): $m/z=505.5(M+1)^+$ 。

实施例 27 化合物 N-(4-(4-氨基-1-(3-羟基-3-甲基环己烷基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-

5 基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺(异构体 1)的制备



实施例 24 (90 mg) 溶于甲醇 (10 mL) 中，采用如下条件进行手性制备：

IC 柱: CHIRALPAKR IC; 4.6mm*250mmL*5 μ m; 批号 IC00CE-VL054; 部件号 83325;

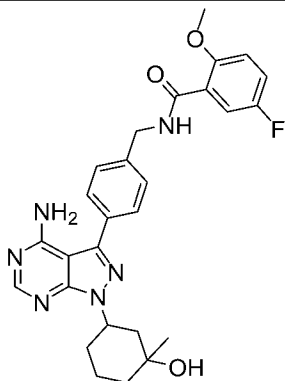
流速: 4 mL/min;

10 流动相: 二氯甲烷: 正己烷: 乙醇=40: 50: 10;

收集对应的馏分，旋干得目标化合物 35 mg，对应保留时间为 13.253 min。LC-MS(APCI): $m/z=505.5(M+1)^+$ 。

实施例 28 化合物 N-(4-(4-氨基-1-(3-羟基-3-甲基环己烷基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-

15 基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺(异构体 2)的制备



实施例 24 (100 mg) 溶于甲醇 (10 mL) 中，采用如下条件进行手性制备：

IC 柱: CHIRALPAKR IC; 4.6mm*250mmL*5 μ m; 批号 IC00CE-VL054; 部件号 83325;

流速: 4 mL/min;

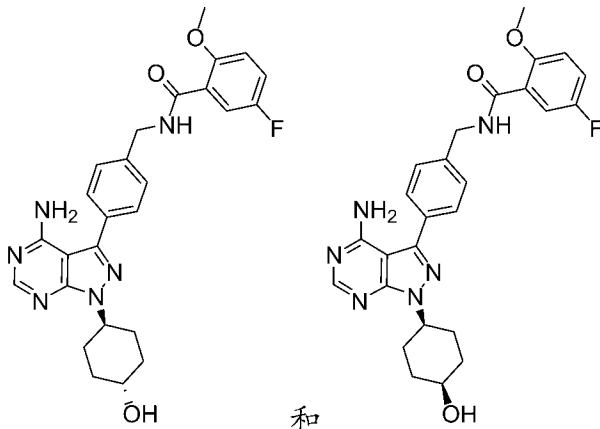
20 流动相: 二氯甲烷: 正己烷: 乙醇=40: 50: 10;

收集对应的馏分，旋干得目标化合物 32 mg，对应保留时间为 14.672 min。LC-MS(APCI): $m/z=505.5(M+1)^+$ 。

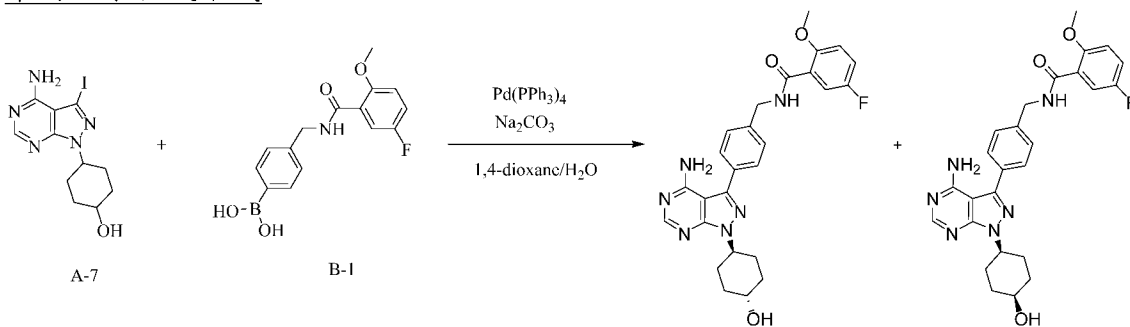
实施例 29 化合物 N-(4-(4-氨基-1-((1R,4R)-4-羟基环己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-

5 3-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺; 和

实施例 30 化合物 N-(4-(4-氨基-1-((1S,4S)-4-羟基环己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺的制备



采用以下合成路线



10

向配有磁力搅拌和冷凝管的 50 mL 单口烧瓶中加入中间体化合物 A-7(500mg, 1.39 mmol)，室温下加入 1,4-二氧六环 (8 mL)和水(2 mL)，加入四(三苯基膦)钯 (160 mg, 0.14 mmol)，碳酸钠 (442.8 mg, 4.17 mmol)，中间体化合物 B-1 (633 mg, 2.08 mmol)，

15 搅拌分散，抽真空并氮气置换 3 次，升温到 100 °C，保温搅拌反应过夜。加入水 (50 mL)

淬灭反应，乙酸乙酯萃取 (3x50mL)，合并有机相，饱和食盐水洗涤 (2x50 mL)，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩至干，残留物过硅胶柱得极性偏大的实施例 29，白色

固体 232 mg，收率 34.09%，LC-MS(APCI): $m/z=491.0 (M+1)^+$ ， ^1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):8.38(s, 1H), 8.37-8.34(m, 1H), 8.00-7.97(m, 1H), 7.69(d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.52(d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.20-7.16(m, 1H), 6.98-6.95(m, 1H), 5.47(br s, 2H), 4.83-4.80(m, 1H), 4.76(d, $J=5.6$ Hz, 2H), 4.14(s, 1H), 3.96(s, 3H), 2.54-2.51(m, 2H), 2.05-2.00(m, 2H), 1.90-1.80(m, 4H)。

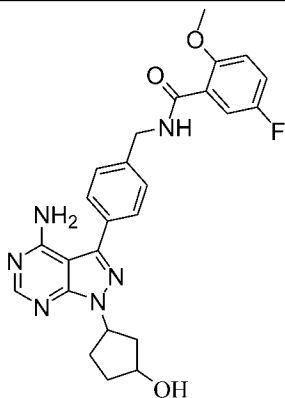
20

得极性偏小的实施例 30, 白色固体 75 mg, 收率 11.01%。LC-MS(APCI): $m/z=491.0$ ($M+1$)⁺. ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.38(s, 1H), 8.37-8.34(m, 1H), 8.00-7.97(m, 1H), 7.67(d, J=8.0 Hz, 2H), 7.52(d, J=8.0 Hz, 2H), 7.20-7.16(m, 1H), 6.98-6.95(m, 1H), 5.44(br s, 2H), 4.83-4.80(m, 1H), 4.76(d, J=5.6 Hz, 2H), 3.96(s, 3H), 3.83-3.81(m, 1H), 2.25-2.00(m, 8H)。

5

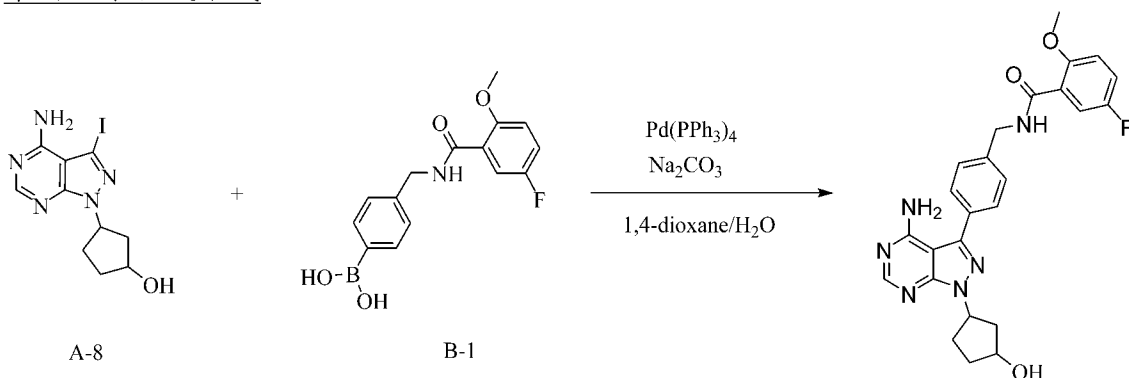
实施例 31 化合物 N-(4-(4-氨基-1-(3-羟基环戊烷基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺(极性小); 和

实施例 32 化合物 N-(4-(4-氨基-1-(3-羟基环戊烷基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺(极性大)的制备



10

采用以下合成路线

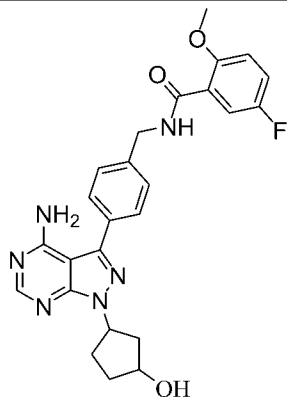


向配有磁力搅拌和冷凝管的 50 mL 单口烧瓶中加入中间体化合物 A-8(500mg, 1.44 mmol), 室温下加入 1,4-二氧六环(8 mL)和 H₂O (2mL), 加入四(三苯基膦)钯 (160mg, 0.14mmol), 碳酸钠 (445mg, 4.20 mmol), 中间体化合物 B-1 (640mg, 2.11 mmol), 搅拌分散, 抽真空并氮气置换 3 次, 升温到 100 °C, 保温搅拌反应过夜。加入水 (50 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯萃取 (3x50 mL), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤 (2x50 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩至干, 残留物过硅胶柱得极性偏小的实施例 31, 白色固体 151 mg, 收率 21.92%。LC-MS(APCI): $m/z=476.2$ ($M+1$)⁺。

得极性偏大的实施例 32, 白色固体 45 mg, 收率 6.58%。LC-MS(APCI):

$m/z=476.2(M+1)^+$.

实施例 33 化合物 N-(4-(4-氨基-1-(3-羟基环戊烷基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺(异构体 1)的制备



实施例 31 (150 mg) 溶于甲醇 (10 mL) 中, 采用如下条件进行手性制备:

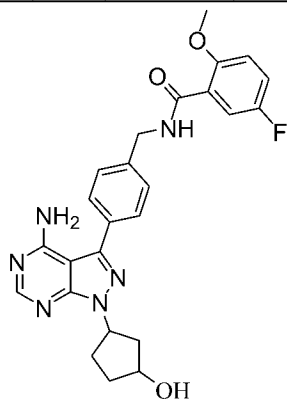
IG 柱: CHIRALPAKR IG; 4.6mmI.D*250mmL*5 μ m; 批号 IG00CE-BR054; 部件号 87325;

流速: 4ml/min;

流动相: 甲基叔丁基醚: 甲醇: 乙醇=95: 3: 2;

收集对应的馏分, 旋干得目标化合物 58 mg, 对应保留时间为 30.460 min。

实施例 34 化合物 N-(4-(4-氨基-1-(3-羟基环戊烷基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺(异构体 2)的制备



实施例 31 (150 mg) 溶于甲醇 (10 mL) 中, 采用如下条件进行手性制备:

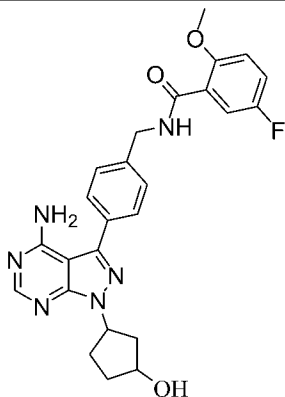
IG 柱: CHIRALPAKR IG; 4.6mmI.D*250mmL*5 μ m; 批号 IG00CE-BR054; 部件号 87325;

流速: 4ml/min;

流动相: 甲基叔丁基醚: 甲醇: 乙醇=95: 3: 2;

收集对应的馏分，旋干得目标化合物 52 mg，对应保留时间为 34.478 min。

实施例 35 化合物 N-(4-(4-氨基-1-(3-羟基环戊烷基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺(异构体 1)的制备



5

实施例 32 (40 mg) 溶于甲醇 (6 mL) 中，采用如下条件进行手性制备：

IG 柱：CHIRALPAKR IG；4.6mmI.D*250mmL*5 μ m；批号 IG00CE-BR054；部件号 87325；

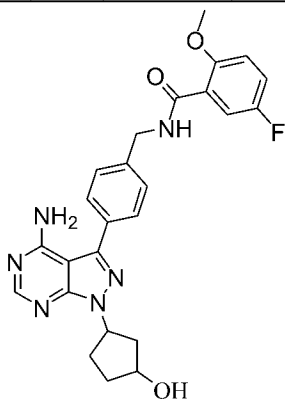
流速：4ml/min；

10

流动相：甲基叔丁基醚：甲醇：乙醇=95：3：2；

收集对应的馏分，旋干得目标化合物 13 mg，对应保留时间为 24.480 min。

实施例 36 化合物 N-(4-(4-氨基-1-(3-羟基环戊烷基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺(异构体 2)的制备



15

实施例 32 (40 mg) 溶于甲醇 (6 mL) 中，采用如下条件进行手性制备：

IG 柱：CHIRALPAKR IG；4.6mmI.D*250mmL*5 μ m；批号 IG00CE-BR054；部件号 87325；

流速：4ml/min；

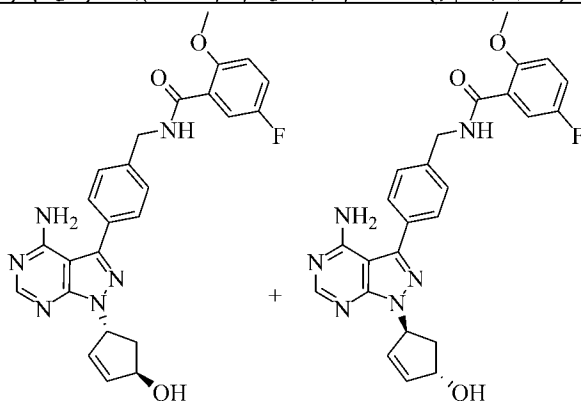
20

流动相：甲基叔丁基醚：甲醇：乙醇=95：3：2；

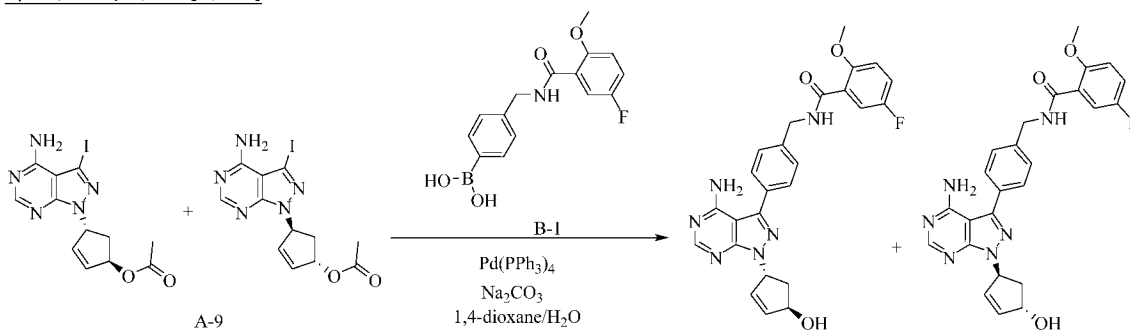
收集对应的馏分，旋干得目标化合物 15 mg，对应保留时间为 27.155 min。

实施例 37 化合物反式-N-(4-(4-氨基-1-(4-羟基环戊-2-烯-1-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺(异构体 1)，和；

5 实施例 38 化合物反式-N-(4-(4-氨基-1-(4-羟基环戊-2-烯-1-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺(异构体 2)的制备



采用以下合成路线



10 向配有磁力搅拌和冷凝管的 100 ml 三口瓶中加入中间体化合物 A-9 (0.98 g, 2.54 mmol)，中间体化合物 B-1 (1.15 g, 3.81 mmol)，碳酸钠 (0.81 g, 7.62 mmol)，Pd(pph₃)₄ (146.8 mg, 0.127 mmol)，1,4-二氧六环 (20 ml) 和水 (5 ml)，氮气氛下 100 °C 搅拌反应过夜。冷却到室温，加入水 (30 mL) 淬灭反应，乙酸乙酯萃取 (30 mLx2)，合并有机相，饱和食盐水洗涤 (50 mL)，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩并过硅胶柱得极性偏小

15 实施例 37，白色固体 71 mg，收率 5.8%，LC-MS(APCI): m/z=475.0(M+1)⁺，¹H NMR(400MHz, DMSO-D₆)δ(ppm):8.85(t, J=6.0 Hz, 1H), 8.23(s, 1H), 7.61(d, J=8.0 Hz, 2H), 7.52-7.48(m, 3H), 7.35-7.30(m, 1H), 7.19-7.16(m, 1H), 6.07-6.05(m, 1H), 5.90-5.88(m, 1H), 5.73(t, J=10.4 Hz, 1H), 5.25(d, J=6.8 Hz, 1H), 4.74-4.71(m, 1H), 4.56(d, J=6.0 Hz, 2H), 4.04-3.98(m, 1H), 3.89(s, 3H), 2.82-2.79(m, 1H); 得极性偏大实施例 38，白色固体 165 mg，收

20 率 13.7%，LC-MS(APCI): m/z=475.0(M+1)⁺，¹H NMR(400MHz, CDCl₃)δ(ppm):8.40(t, J=4.8 Hz, 1H), 8.26(s, 1H), 7.96(dd, J=9.6 Hz, J=3.2 Hz, 1H), 7.61-7.54(m, 4H), 7.20-7.16(m, 1H),

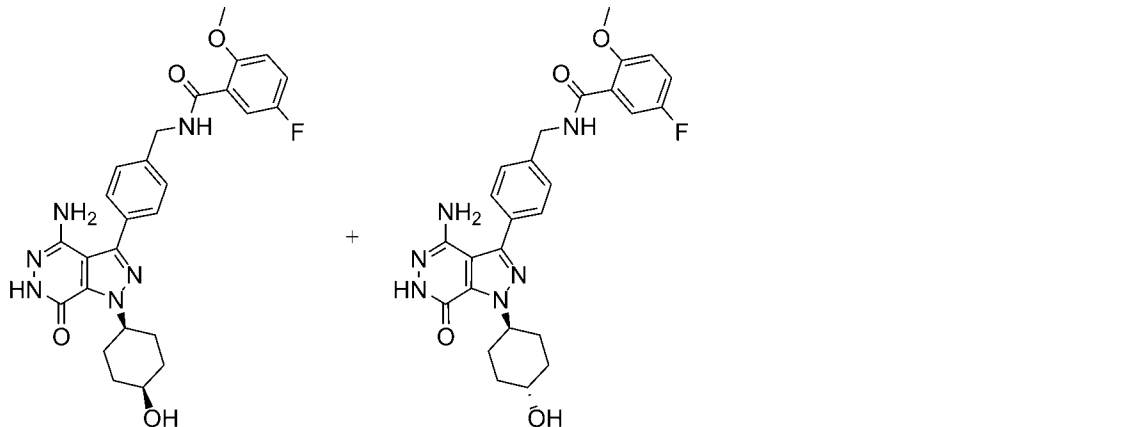
6.98-6.95(m, 1H), 6.28-6.24(m, 2H), 6.06-6.05(d, J=4.4 Hz, 1H), 5.34-5.33(m, 1H), 4.76(d, J=6.0 Hz, 2H), 3.98(s, 3H), 2.72-2.66(m, 1H), 2.43-2.37(m, 1H)。

实施例 39 化合物顺式-N-(4-(4-氨基-1-((1S,4S)-4-羟基环己烷基)-7-氧代-6,7-二氢-

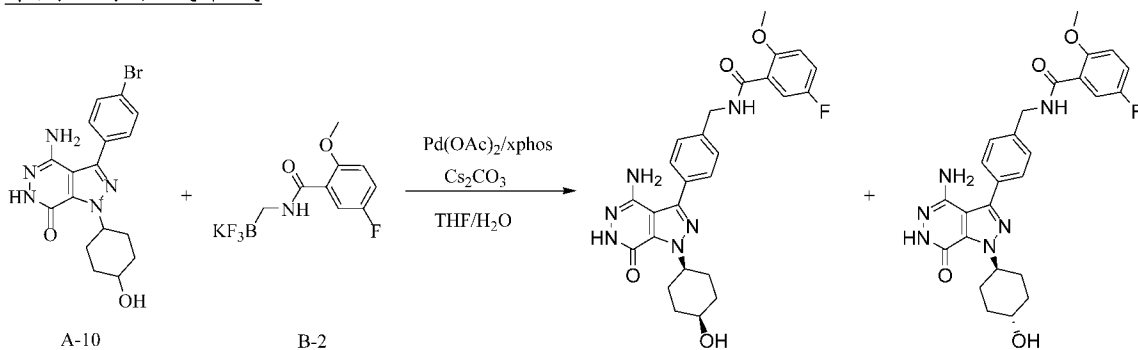
5 1H-吡唑并[3,4-d]哒嗪-3-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺, 和;

实施例 40 化合物反式-N-(4-(4-氨基-1-((1R,4R)-4-羟基环己烷基)-7-氧代-6,7-二氢-

1H-吡唑并[3,4-d]哒嗪-3-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺的制备



采用以下合成路线

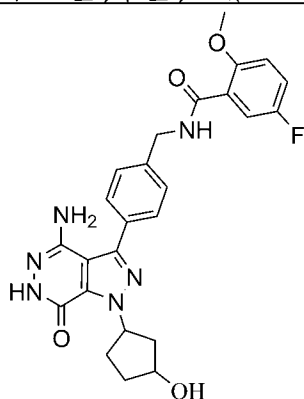


向 10ml 微波管中加入中间体化合物 A-10 (171 mg, 0.42 mmol) 和四氢呋喃 (7mL) 和水 (0.7mL), 中间体化合物 B-2 (153mg, 0.53mmol), 加入 Pd(OAc)₂ (5mg, 0.02 mmol) 和 XPhos (20 mg, 0.04 mmol), 碳酸铯 (415 mg, 0.12 mmol), 氮气置换, 微波 110 摄氏度反应一小时。冷却到室温, 加入水 (20 mL) 淬灭反应, 加入乙酸乙酯 (30 mL x3) 萃取, 分出有机相, 饱和食盐水洗涤 (30 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩并过硅胶柱得极性偏小的顺式产物实施例 39, 白色固体 32 mg, 收率 14.0%, LC-MS(APCI): m/z = 510.0(M+1)⁺; 得极性偏大的反式产物实施例 40, 白色固体 75 mg, 收率 35.0%, LC-MS(APCI): m/z = 510.0(M+1)⁺。

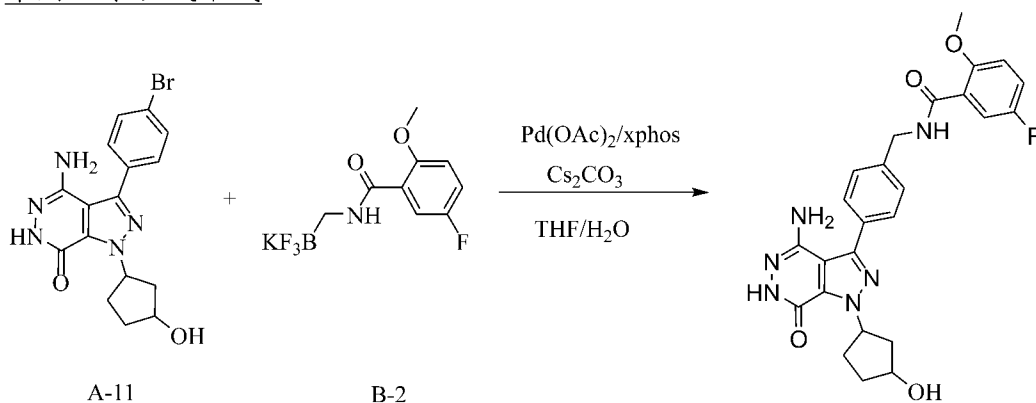
实施例 41 化合物 N-(4-(4-氨基-1-(3-羟基环戊烷基)-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡唑并[3,4-

d]哒嗪-3-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺(极性小); 和

实施例 42 化合物 N-(4-(4-氨基-1-(3-羟基环戊烷基)-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡唑并[3,4-
d]哒嗪-3-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺(极性大)的制备



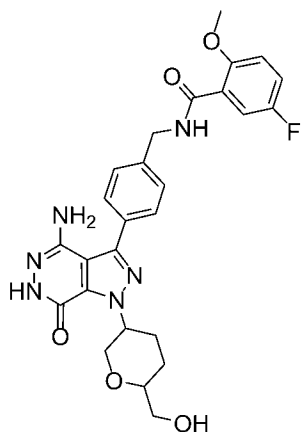
5 采用以下合成路线



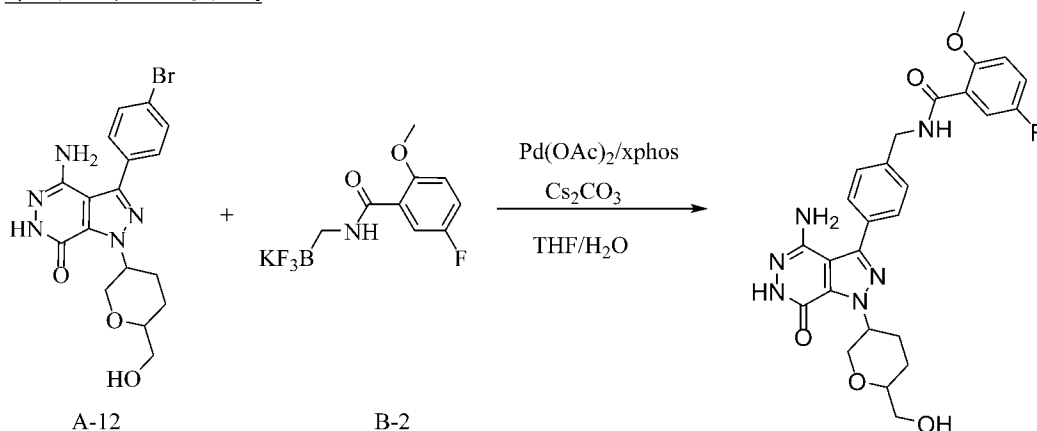
向 10ml 微波管中加入中间体化合物 A-11 (156mg, 0.4 mmol) 和四氢呋喃 (7 mL) 和水 (0.7 mL), 中间体化合物 B-2 (184.5mg, 0.63 mmol), 加入 Pd(OAc)₂ (9.5mg, 0.04 mmol) 和 XPhos (12.3 mg, 0.04 mmol), 碳酸铯 (416 mg, 0.12 mmol), 氮气置
 10 换, 微波 110 摄氏度反应一小时。冷却到室温, 加入水 (20 mL) 淬灭反应, 加入乙酸乙酯 (30 mL x3) 萃取, 分出有机相, 饱和食盐水洗涤 (30 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩并过硅胶柱得极性稍小的实施例 41, 白色固体 65 mg, 收率 32.8%, LC-MS(APCI): m/z=496.0(M+1)⁺; 得极性稍大的实施例 42, 白色固体 58mg, 收率 29.3%, LC-MS(APCI): m/z=496.0(M+1)⁺

15

实施例 43 化合物 N-(4-(4-氨基-1-(6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)-7-氧代-6,7-二氢-
1H-吡唑并[3,4-d]哒嗪-3-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺的制备

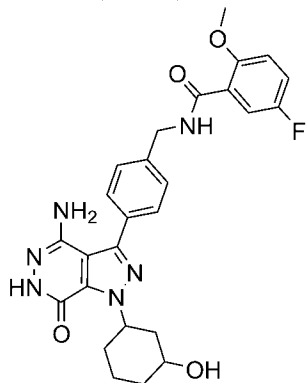


采用以下合成路线

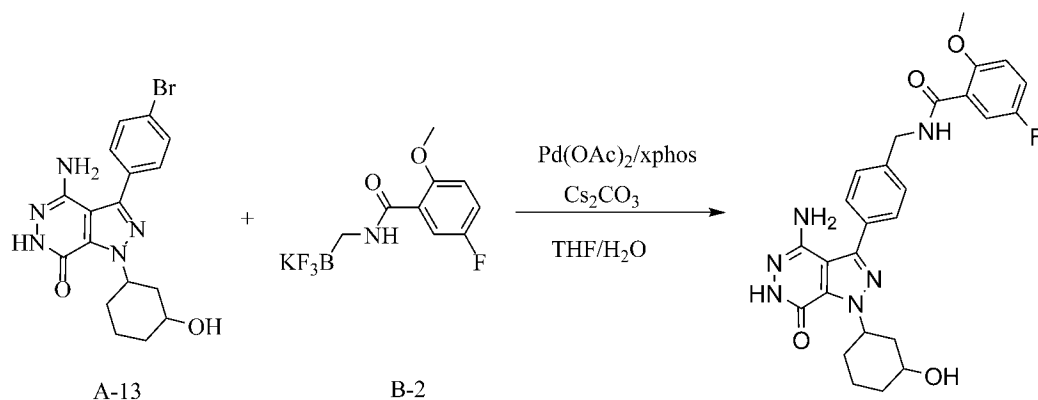


依次向配有磁子的微波反应管（10-20 mL）中加入 THF（10 mL）、水（1 mL）、中间化合物 A-12（90 mg，0.21 mmol）、中间化合物 B-2（80 mg，0.27 mmol）、Xphos（10.2 mg，0.021 mmol）、醋酸钯（2.4 mg，0.01 mmol）和碳酸铯（209 mg，0.64 mmol），鼓足氮气，夹紧微波反应管盖子，置于微波反应器中，110℃，反应 1 小时。降温至室温，直接浓缩并过硅胶柱得无白色固体 32 mg，收率 29.2%，LC-MS(APCI): $m/z=523.2 (M+1)^+$ 。

10 实施例 44 化合物 N-(4-(4-氨基-1-(3-羟基环己烷基)-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡唑并[3,4-d]哒嗪-3-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺的制备



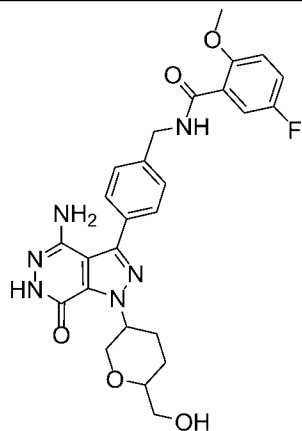
采用以下合成路线



向 10ml 微波管中加入中间体化合物 A-13 (156 mg, 0.4 mmol) 和四氢呋喃 (7 mL) 和水 (0.7 mL), 中间体化合物 B-2 (184.5 mg, 0.63 mmol), 加入 Pd(OAc)₂ (9.5 mg, 0.04 mmol) 和 XPhos (12.3 mg, 0.04 mmol), 碳酸铯 (416 mg, 0.12 mmol), 氮气置换, 微波 110 摄氏度反应一小时。冷却到室温, 加入水 (20 mL) 淬灭反应, 加入乙酸乙酯 (30 mL x3) 萃取, 分出有机相, 饱和食盐水洗涤 (30 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩并过硅胶柱得白色固体 124 mg, 收率 61.3%, LC-MS(APCI): m/z = 507.0(M+1)⁺.

实施例 45 化合物 N-(4-(4-氨基-1-(6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)-7-氧代-6,7-二氢-

1H-吡唑并[3,4-d]哒嗪-3-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺 (异构体 1) 的制备



实施例 43 (25 mg) 溶于甲醇 (10 mL) 中, 采用如下条件进行手性制备:

IG 柱: CHIRALPAKR IG; 4.6mm*250mmL*5μm;

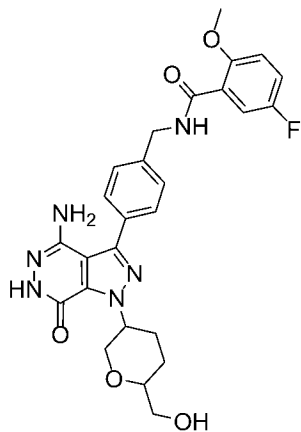
流速: 4ml/min;

流动相: 甲醇: 甲基叔丁基醚=8: 92;

收集对应的馏分, 旋干得目标化合物 2 mg, 对应保留时间为 9.198 min。

实施例 46 化合物 N-(4-(4-氨基-1-(6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)-7-氧代-6,7-二氢-

1H-吡唑并[3,4-d]哒嗪-3-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺 (异构体 2) 的制备



实施例 43 (25 mg) 溶于甲醇 (10 mL) 中, 采用如下条件进行手性制备:

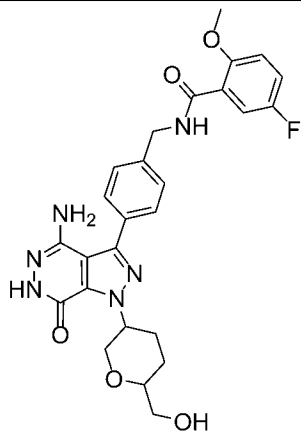
IG 柱: CHIRALPAKR IG; 4.6mm*250mmL*5 μ m;

流速: 4ml/min;

5 流动相: 甲醇: 甲基叔丁基醚=8: 92;

收集对应的馏分, 旋干得目标化合物 2 mg, 对应保留时间为 9.342 min。

实施例 47 化合物 N-(4-(4-氨基-1-(6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡唑并[3,4-d]哒嗪-3-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺 (异构体 3) 的制备



10

实施例 43 (25 mg) 溶于甲醇 (10 mL) 中, 采用如下条件进行手性制备:

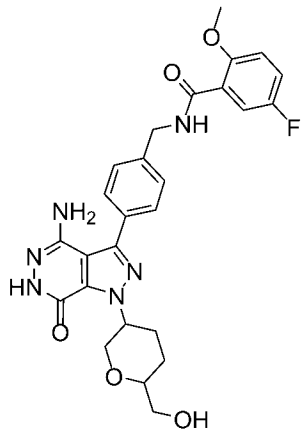
IG 柱: CHIRALPAKR IG; 4.6mm*250mmL*5 μ m;

流速: 4ml/min;

流动相: 甲醇: 甲基叔丁基醚=8: 92;

15 收集对应的馏分, 旋干得目标化合物 8 mg, 对应保留时间为 22.452 min。¹H NMR(400 MHz, DMSO-D₆) δ (ppm): 11.76(s, 1H), 8.87(t, J=6.0 Hz, 1H), 7.62(d, J=8.0 Hz, 2H), 7.53-7.48(m, 3H), 7.36-7.31(m, 1H), 7.20-7.17(m, 1H), 5.49-5.43(m, 1H), 5.07(s, 2H), 4.70(t, J=6.0 Hz, 1H), 4.57(d, J=6.0 Hz, 2H), 4.08-4.04(m, 1H), 3.89(s, 3H), 3.64(t, J=10.8 Hz, 1H), 3.44-2.35(m, 3H), 2.27-2.20(m, 2H), 1.85-1.82(m, 1H), 1.46-1.42(m, 1H)。

实施例 48 化合物 N-(4-(4-氨基-1-(6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡唑并[3,4-d]哒嗪-3-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺 (异构体 4) 的制备



5 实施例 43 (25 mg) 溶于甲醇 (10 mL) 中, 采用如下条件进行手性制备:

IG 柱: CHIRALPAKR IG; 4.6mm*250mmL*5 μ m;

流速: 4ml/min;

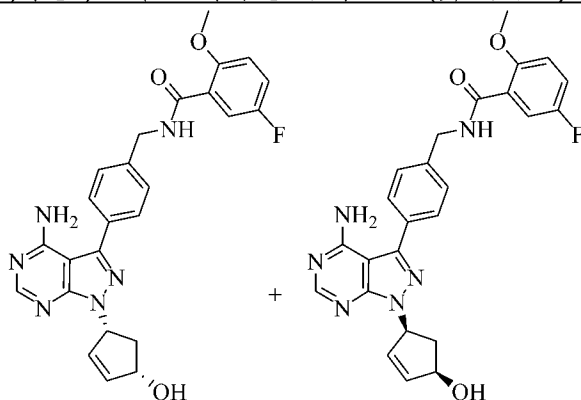
流动相: 甲醇: 甲基叔丁基醚=8: 92;

收集对应的馏分, 旋干得目标化合物 8 mg, 对应保留时间为 27.243 min。¹H NMR(400

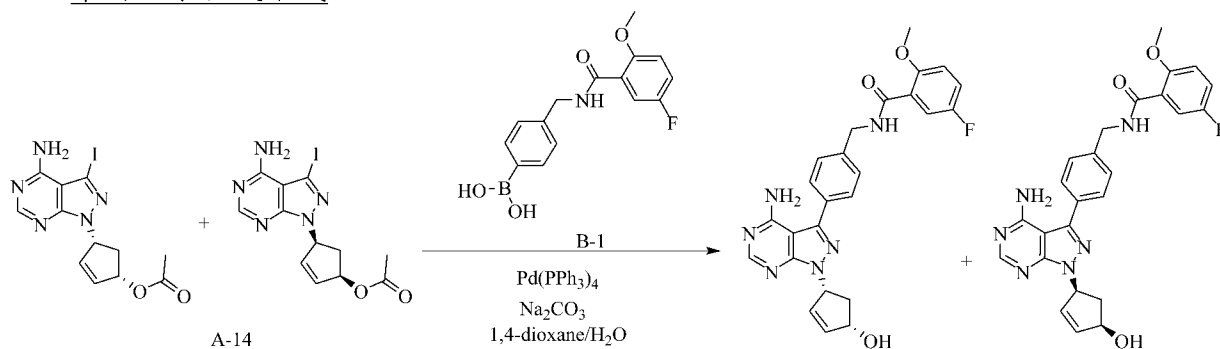
10 MHz, DMSO-D₆) δ (ppm): 11.76(s, 1H), 8.87(t, J=6.0 Hz, 1H), 7.62(d, J=8.0 Hz, 2H), 7.53-7.48(m, 3H), 7.36-7.31(m, 1H), 7.20-7.17(m, 1H), 5.49-5.43(m, 1H), 5.07(s, 2H), 4.70(t, J=6.0 Hz, 1H), 4.57(d, J=6.0 Hz, 2H), 4.08-4.04(m, 1H), 3.89(s, 3H), 3.64(t, J=10.8 Hz, 1H), 3.44-2.35(m, 3H), 2.27-2.20(m, 2H), 1.85-1.82(m, 1H), 1.46-1.42(m, 1H)。

15 实施例 49 化合物反式-N-(4-(4-氨基-1-(4-羟基环戊-2-烯-1-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺(异构体 1), 和;

实施例 50 化合物反式-N-(4-(4-氨基-1-(4-羟基环戊-2-烯-1-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺(异构体 2)的制备



采用以下合成路线

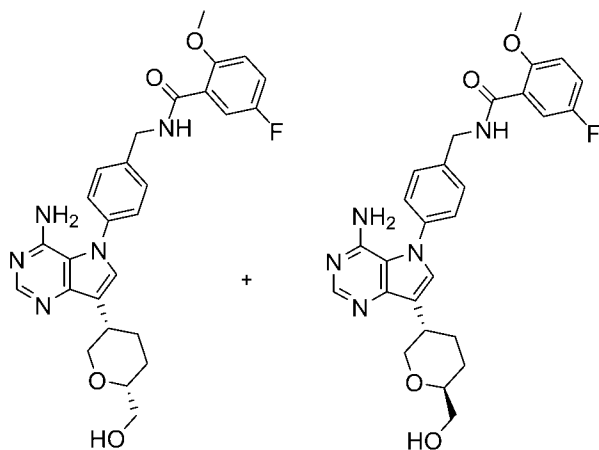


向配有磁力搅拌的 50 mL 三口烧瓶中加入中间体 A-14 (400 mg, 1.039 mmol)、中
 5 间体 B-1 (377.8 mg, 1.247 mmol)、碳酸钠 (330.4 mg, 3.117 mmol)、四三苯基膦钯
 (120.1 mg, 0.104 mmol)、1,4-二氧六环(8 mL)和水 (2 mL), 抽真空并氮气置换 3 次,
 氮气氛围下 100°C 搅拌反应 12 小时。冷却到室温, 加入水 (50 mL) 和乙酸乙酯 (50 mLx2)
 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩并过硅胶
 柱得极性偏小的实施例 49, 为白色固体, 20 mg, LC-MS(APCI): $m/z=475.0(M+1)^+$, ^1H
 10 NMR(400 MHz, DMSO- d_6): 8.87(t, $J=6.0$ Hz, 1H), 8.25(s, 1H), 7.63(d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.54-
 7.49(m, 3H), 7.37-7.32(m, 1H), 7.21-7.17(m, 1H), 6.08-6.06(m, 1H), 5.92-5.90(m, 1H), 5.75(t,
 $J=10.4$ Hz, 1H), 5.27(d, $J=6.8$ Hz, 1H), 4.74-4.71(m, 1H), 4.56(d, $J=6.0$ Hz, 2H), 4.04-3.98(m,
 1H), 3.90(s, 3H), 2.84-2.81(m, 1H), 2.02-1.95(m, 1H)。

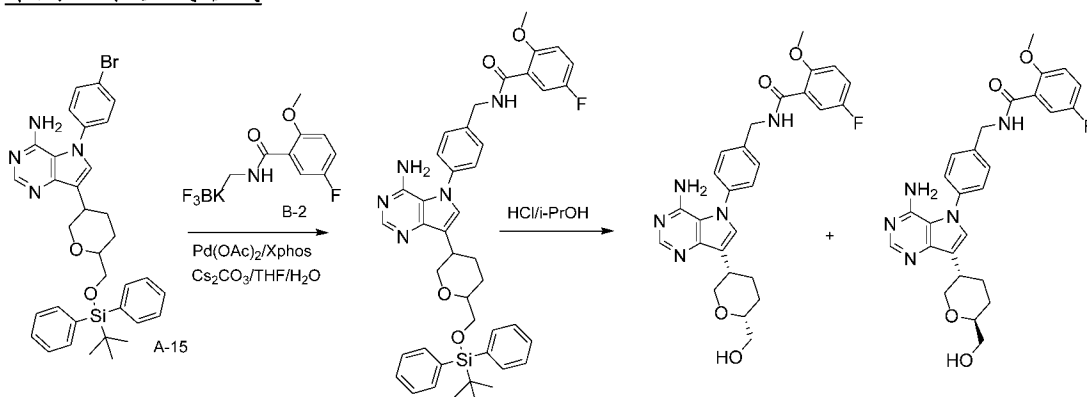
得极性偏大的实施例 50, 为白色固体, 80 mg, LC-MS(APCI): $m/z=475.0(M+1)^+$, ^1H
 15 NMR(400 MHz, DMSO- d_6): 8.85(t, $J=6.0$ Hz, 1H), 8.24(s, 1H), 7.59(d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.53-
 7.47(m, 3H), 7.35-7.30(m, 1H), 7.19-7.16(m, 1H), 6.10-6.05(m, 2H), 5.94-5.92(m, 1H), 4.99-
 4.97(m, 2H), 4.56(d, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.98(s, 3H), 2.43-2.39(m, 1H), 2.17-2.13(m, 1H)。

实施例 51 化合物 N-(4-(4-氨基-7-(6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)-5H-吡咯并[3,2-d]
 嘧啶-5-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺(异构体 1), 和;

20 实施例 52 化合物 N-(4-(4-氨基-7-(6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)-5H-吡咯并[3,2-d]
 嘧啶-5-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺(异构体 2)的制备



采用以下合成路线



步骤 1 化合物 N-(4-(4-氨基-7-(6-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺的合成

依次向配有磁子的微波反应管(10-20 mL)加入 THF(10 mL)、水(1 mL)、中间体化合物 A-15(55 mg, 0.081 mmol)、中间体化合物 B-2(30 mg, 0.106 mmol)、Xphos(4 mg, 0.008 mmol)、醋酸钯(1.83 mg, 0.008 mmol)和碳酸铯(80 mg, 0.24 mmol), 鼓足氮气, 夹紧微波反应管盖子, 置于微波反应器中, 110 °C, 反应 1 小时。降温至室温, 直接浓缩并过硅胶柱得无白色固体 54 mg, 收率 90 %, LC-MS(APCI): $m/z=744 (M+1)^+$ 。

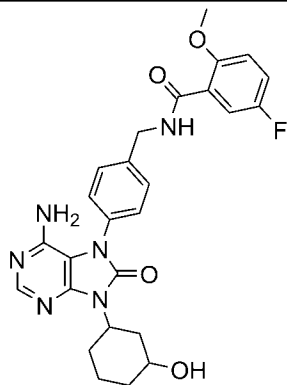
步骤 2 实施例 51 化合物(异构体 1)和实施例 52 化合物(异构体 2)的合成

依次向配有磁力搅拌 25 mL 单口烧瓶加入盐酸异丙醇溶液(5mol/L, 5 mL)和 N-(4-(4-氨基-7-(6-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺(54 mg, 0.072 mmol), 室温搅拌 1 小时。用饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 至 7, 加入乙酸乙酯(20 mL x3)和水(10 mL)萃取, 分出有机相, 饱和食盐水(15 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩并过硅胶柱得极性偏小的实施例 51, 10 mg, 收率 27.4 %, 黄色固体, LC-MS(APCI): $m/z=506 (M+1)^+$, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 8.88 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.52-7.48 (m, 4H), 7.41 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.34-7.31 (m, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 5.71 (br s, 2H), 4.61 (t, $J=6.4$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J=5.6$

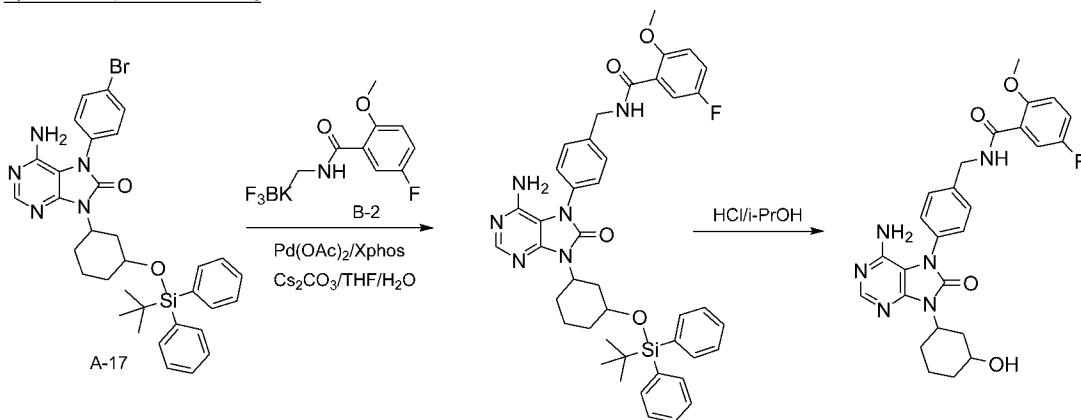
Hz, 2H), 4.12-4.09 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.44-3.38 (m, 2H), 3.35-3.33 (m, 1H), 3.08-3.00 (m, 1H), 2.11-2.05 (m, 1H), 1.88-1.82 (m, 1H), 1.74-1.70 (m, 1H), 1.39-1.32 (m, 1H)。

得极性偏大的实施例 52, 8 mg, 收率 22.0 %, LC-MS(APCI): $m/z=506$ ($M+1$)⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*D*₆) δ (ppm): 8.89 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.53-7.50 (m, 3H), 7.43 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.36-7.31 (m, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 5.76 (br s, 2H), 4.59-4.56 (m, 3H), 4.12 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.75 (dd, $J=10.4$ Hz, $J=2.4$ Hz, 1H), 3.41-3.34 (m, 3H), 3.22-3.20 (m, 1H), 2.02-1.96 (m, 2H), 1.52-1.39 (m, 2H)。

实施例 53 化合物 N-(4-(6-氨基-9-(3-羟基环己基)-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-7-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺的制备



采用以下合成路线



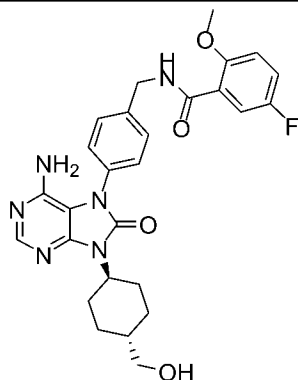
步骤 1 化合物 N-(4-(6-氨基-9-(3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)环己基)-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-7-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺的合成

依次向配有磁子的微波反应管(10-20 mL)加入 THF(10 mL)、水(1 mL)、中间体化合物 A-17(15 mg, 0.023 mmol)、中间体化合物 B-2(9 mg, 0.03 mmol)、Xphos(1.0 mg, 0.0023 mmol)、醋酸钯(0.5 mg, 0.0023 mmol)和碳酸铯(22.5 mg, 0.069 mmol), 夹紧微波反应管盖子, 置于微波反应器中, 110 °C, 反应 1 小时。降温至室温, 直接浓缩并过硅胶柱得白色固体 12 mg, 收率 70 %, LC-MS(APCI): $m/z=745$ ($M+1$)⁺。

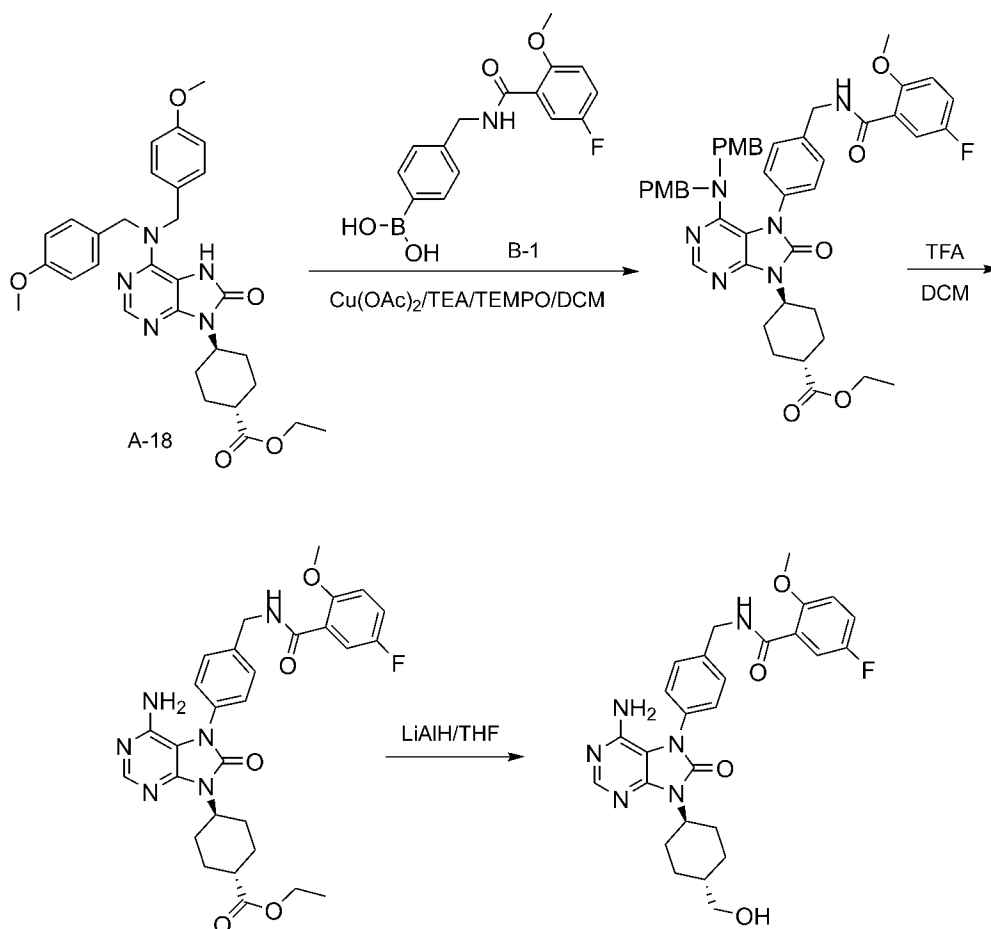
步骤2 实施例53化合物的合成

依次向配有磁力搅拌 25mL 单口烧瓶加入盐酸异丙醇溶液(5mol/L, 5 mL)和 N-(4-(6-氨基-9-(3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)环己基)-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-7-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺(12 mg, 0.016 mmol), 室温搅拌 1 小时。用饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 至 7, 加入乙酸乙酯(20 mL x3)和水(10 mL)萃取, 分出有机相, 饱和食盐水(15 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩并过硅胶柱得白色固体 5 mg, 收率 61 %。LC-MS(APCI): $m/z=507 (M+1)^+$ 。

10 实施例 54 化合物 N-(4-(6-氨基-9-((1R,4R)-4-(羟甲基)环己基)-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-7-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺的制备



采用以下合成路线



步骤 1 化合物(1R,4R)-4-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-7-(4-((5-氟-2-甲氧基苯甲酰氨基)甲基)苯基)-8-氧代-7,8-二氢-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-甲酸乙酯的合成

依次向配有磁力搅拌的 50 mL 单口烧瓶中加入 DCM(15 mL)、中间体化合物 A-18(7.7 g, 14.1 mmol)、中间体化合物 B-1 (5.5 g, 18.3 mmol)、醋酸铜(1.28 g, 7.0 mmol)、TEMPO(2.4 g, 15.5 mmol)和 TEA(5.7 g, 56.5 mmol), 抽真空并氧气置换 3 次, 室温反应过夜。直接浓缩并过硅胶柱黄色油状物 1.13 g, 收率为 10 %, LC-MS(APCI): $m/z=803$ ($M+1$)⁺。

步骤 2 化合物(1R,4R)-4-(6-氨基-7-(4-((5-氟-2-甲氧基苯甲酰氨基)甲基)苯基)-8-氧代-7,8-二氢-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-甲酸乙酯的合成

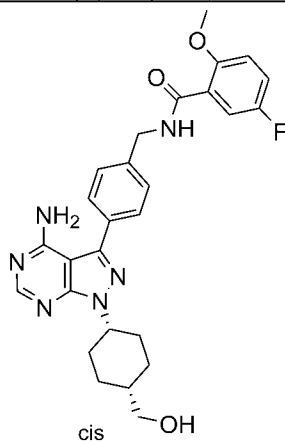
依次向配有磁力搅拌的 50 mL 单口烧瓶中加入 DCM(5 mL)、(1R,4R)-4-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-7-(4-((5-氟-2-甲氧基苯甲酰氨基)甲基)苯基)-8-氧代-7,8-二氢-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-甲酸乙酯(1.13 g, 1.4 mmol)和 TFA(5 mL), 升温至 50 °C, 反应 4 小时, 用饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 至 7, 加入乙酸乙酯(30 mL x3)和水(15 mL)萃取, 分出有机相, 饱和食盐水(15 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩并过硅胶柱得黄色油状物 0.34 g, 收率 43.0 %。LC-MS(APCI): $m/z=563$ ($M+1$)⁺。

步骤 3 实施例 54 化合物的合成

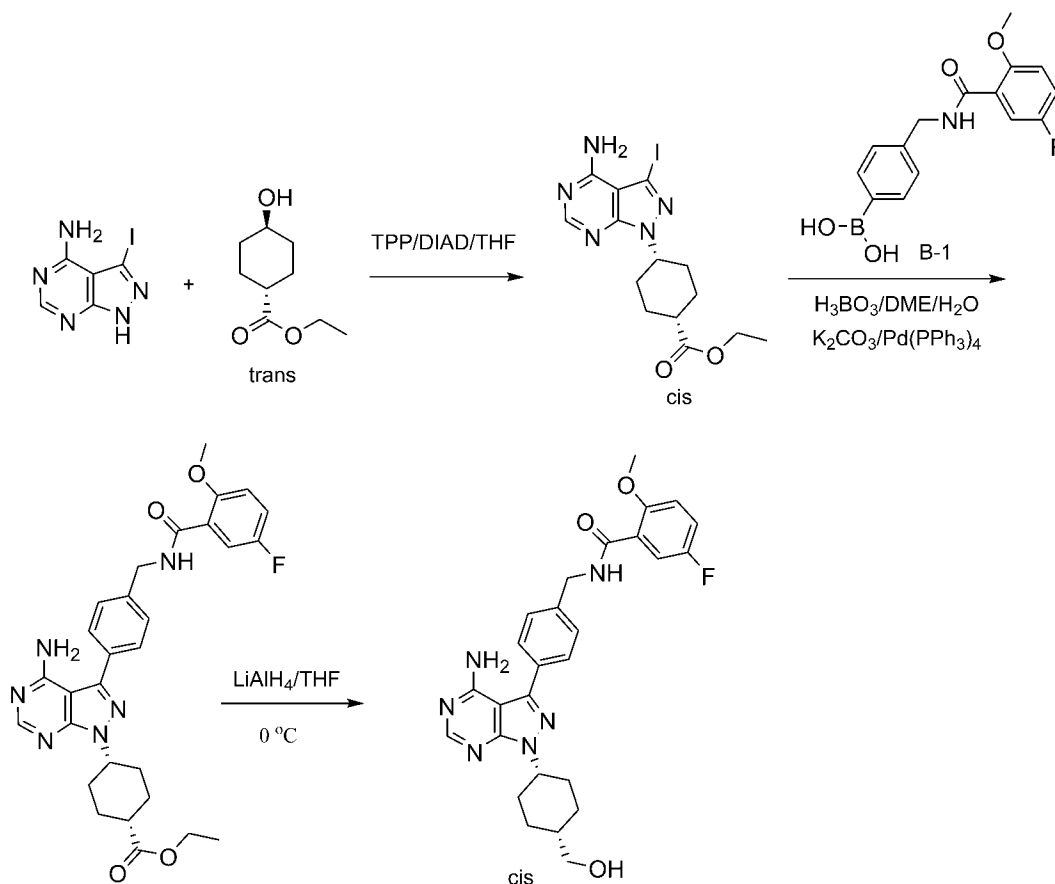
依次向配有磁力搅拌的 25 mL 双口烧瓶中加入无水四氢呋喃(10 mL)和(1R,4R)-4-(6-

氨基-7-(4-((5-氟-2-甲氧基苯甲酰氨基)甲基)苯基)-8-氧代-7,8-二氢-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-甲酸乙酯(340 mg, 0.6 mmol), 氮气置换三次, 降温至 0 °C, 加入氢化铝锂(91 mg, 2.4 mmol), 0 °C 反应 1 小时。加入水(30 mL)淬灭反应, 过滤, 滤液用乙酸乙酯(20 mL)洗涤, 分出有机相, 水相用乙酸乙酯(30 mL x3)萃取, 合并有机相, 饱和食盐水(100 mL)洗涤, 5 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩并过硅胶柱得白色固体 165 mg, 收率 52 %, LC-MS(APCI): $m/z=521 (M+1)^+$ 。¹H NMR(400 MHz, DMSO-*D*₆) δ (ppm): 8.89 (t, *J*=6.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.54-7.49 (m, 3H), 7.43-7.41 (m, 2H), 7.37-7.32 (m, 1H), 7.21-7.17 (m, 1H), 5.57 (br s, 2H), 4.58 (d, *J*=6.0 Hz, 2H), 4.45 (t, *J*=6.0 Hz, 1H), 4.24-4.18 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.28-3.24 (m, 2H), 2.38-2.29 (m, 2H), 1.87 (d, *J*=12.8 Hz, 2H), 1.78 (d, *J*=10.4 Hz, 2H), 1.45-1.42 (m, 1H), 10 1.10-1.01 (m, 2H)。

实施例 55 化合物顺式-N-(4-(4-氨基-1-((1*S*,4*S*)-4-(羟甲基)环己基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-3-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺的制备



15 采用以下合成路线



步骤 1 化合物顺式-(1S,4S)-4-(4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己基-1-甲酸乙酯的制备

依次向配有磁力搅拌的 100 mL 三口烧瓶中加入化合物 3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (2.0 g, 7.66 mmol)、反式-4-羟基环己基甲酸乙酯(1.45 g, 8.43 mmol)和干燥的 THF(30 mL), 搅拌溶清, 加入 Ph_3P (4.01 g, 15.32 mmol), 冷却到 0 °C, 缓慢滴加 DIAD(3.09 g, 15.32 mmol), 加完室温下搅拌过夜。加入饱和食盐水(50 mL)淬灭反应, 分出有机相, 水相用乙酸乙酯(50 mL x2)萃取, 合并有机相, 饱和食盐水(50 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩并过硅胶柱得目标产物 2.5 g, 收率 78.6 %, LC-MS(APCI): $m/z=416.0$ ($\text{M}+1$)⁺。

步骤 2 化合物(1s,4s)-4-(4-氨基-3-(4-((5-氟-2-甲氧基苯甲酰氨基)甲基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己烷-1-甲酸乙酯的合成

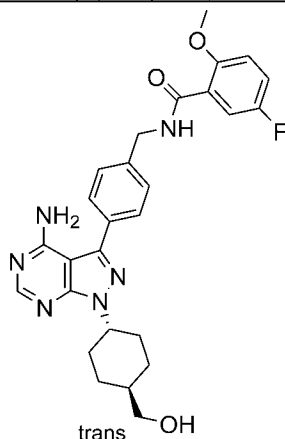
将顺式-(1S,4S)-4-(4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己基-1-甲酸乙酯(1 g, 2.41 mmol)和硼酸(2.89 mmol, 876 mg)溶于 30 mL DME/ H_2O (V/V=3/1)中, 加入 K_2CO_3 (7.23 mmol, 997 mg), 再迅速加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.241 mmol, 278 mg)和中间体化合物 B-1(1.1 g, 3.62 mmol), 氮气置换三次后, 加热至 100 °C 搅拌 4 小时, 冷却到室温, 加入二氯甲烷(40 mL)和水(30 mL), 搅拌分层, 分出有机相, 水相再用二氯甲烷(20 mL x2)萃取, 合并有机相, 饱和食盐水(20 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩并过硅胶柱得目标产物 630

mg, 收率 48.1 %。LC-MS(APCI): $m/z=547.2$ ($M+1$)⁺。

步骤 3 实施例 55 化合物的合成

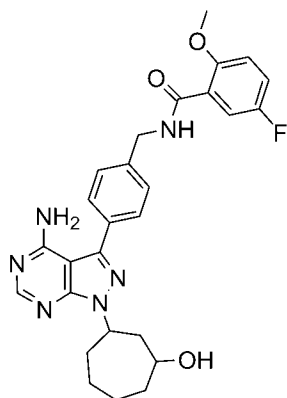
将化合物(1S,4S)-4-(4-氨基-3-(4-((5-氟-2-甲氧基苯甲酰氨基)甲基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己烷-1-甲酸乙酯(300 mg, 0.548 mmol)溶于 20 mL 干燥的 THF 中, 0 °C 下加入化合物 LiAlH₄(1.10 mmol, 42 mg), 加完保持此温度搅拌 2 小时, 冰水浴下加入十水硫酸钠(10 g)淬灭反应, 再加入乙酸乙酯(20 mL), 过滤, 浓缩并过硅胶柱得目标产物 110 mg, 收率 39.7 %, LC-MS(APCI): $m/z=505.1$ ($M+1$)⁺。¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ (ppm): 8.86 (t, *J*=6.0 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.62 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.53-7.48 (m, 3H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 4.76-4.74 (m, 1H), 4.57 (d, *J*=6.0 Hz, 2H), 4.52-4.46 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.47 (d, *J*=6.8 Hz, 2H), 2.13-2.08 (m, 2H), 1.82-1.73 (m, 5H), 1.65-1.60 (m, 1H)。

实施例 56 化合物反式-N-(4-(4-氨基-1-((1R,4R)-4-(羟甲基)环己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺的制备

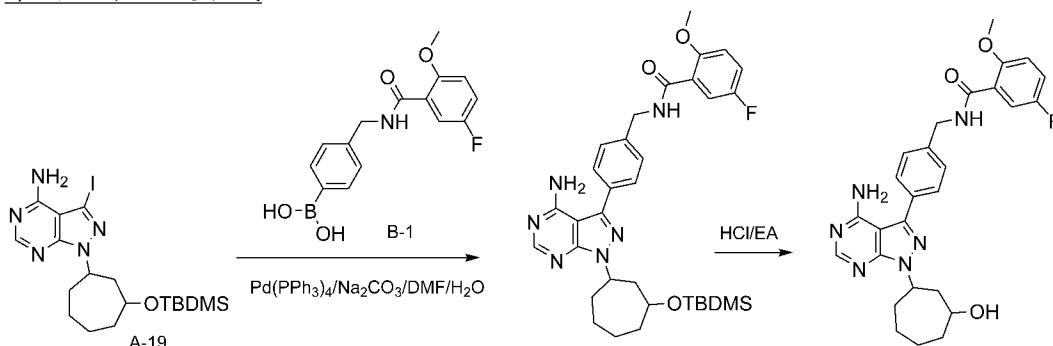


参照实施例 55 的合成路线, 把原料反式-4-羟基环己基甲酸乙酯换顺式-4-羟基环己基甲酸乙酯, 得反式构型的实施例 56 化合物, LC-MS(APCI): $m/z=505.1$ ($M+1$)⁺。¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ (ppm): 8.86 (t, *J*=6.0 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.62 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.53-7.48 (m, 3H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 4.65-4.60 (m, 1H), 4.57 (d, *J*=6.0 Hz, 2H), 4.51-4.45 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.38-3.25 (m, 2H), 1.99-1.87 (m, 6H), 1.43-1.41 (m, 1H), 1.15-1.11 (m, 2H)。

实施例 57 化合物 N-(4-(4-氨基-1-(3-羟基环庚基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺的制备



采用以下合成路线



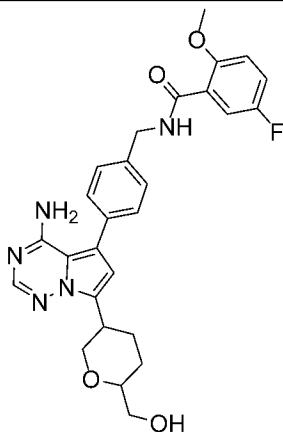
步骤1 化合物 N-(4-(4-氨基-1-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)环庚基)-1H-吡唑并
5 [3,4-d]嘧啶-3-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺的合成

依次向配有磁力搅拌的 50 mL 三口烧瓶中加入中间体化合物 A-19(400 mg, 0.82 mmol)、中间体化合物 B-1(300 mg, 0.99 mmol)、Pd(PPh₃)₄(95 mg, 0.082 mmol)、Na₂CO₃(261 mg, 2.46 mmol)、DMF(6 mL)和 H₂O(2 mL), 抽真空, N₂ 置换 3 次, 100 °C 下搅拌 6 小时。冷却到室温, 加入饱和食盐水(10 mL)淬灭反应, 乙酸乙酯(10 mL x2)萃取, 合并有机
10 相, 饱和食盐水(10 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩并过硅胶柱得白色固体 410 mg, 收率 82.8 %。LC-MS(APCI): m/z=619.0 (M+1)⁺。

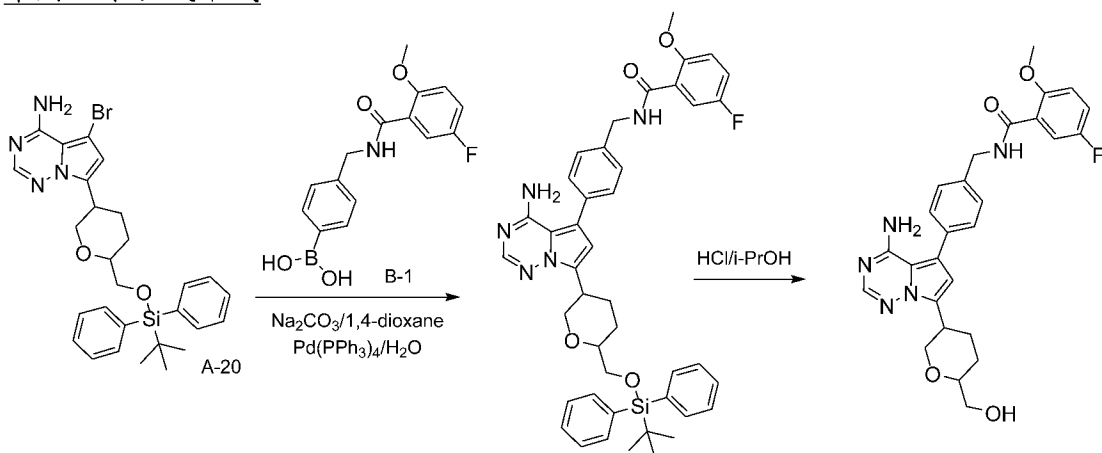
步骤2 实施例 57 化合物的合成

依次向配有磁力搅拌的 50 mL 三口烧瓶中加入 N-(4-(4-氨基-1-(3-((叔丁基二甲基甲
硅烷基)氧基)环庚基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺(200 mg,
15 0.32 mmol)和 HCl 的乙酸乙酯溶液(4 M, 4 mL), 室温下搅拌 1 小时。冷却到 0 °C, 加入
饱和 Na₂CO₃ 调节 pH 到 10, 加入乙酸乙酯萃取(10 mL x2)萃取, 合并有机相, 饱和食盐
水(10 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩并过硅胶柱得白色固体 120 mg, 收率 74.4
%。LC-MS(APCI): m/z=505.0 (M+1)⁺。 ¹H NMR(400MHz, DMSO-*D*₆) δ (ppm): 8.87 (t, J=6.0
Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.63 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.54-7.49 (m, 3H), 7.35-7.30 (m, 1H), 7.21-7.18
20 (m, 1H), 4.88-4.85 (m, 1H), 4.61 (d, J=4.4 Hz, 1H), 4.58 (d, J=6.0 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.32-
2.22 (m, 2H), 2.12-2.05 (m, 2H), 1.98-1.90 (m, 3H), 1.76-1.73 (m, 1H), 1.63-1.53 (m, 3H)。

实施例 58 化合物 N-(4-(4-氨基-7-(6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺的制备



5 采用以下合成路线



步骤 1 化合物 N-(4-(4-氨基-7-(6-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺的合成

依次向配有磁力搅拌的 25 mL 三口烧瓶中加入 1,4-二氧六环(20 mL)、水(5 mL)和中间
10 体化合物 A-20(0.4 g, 0.7 mmol)、中间体化合物 B-1(0.28 mg, 0.9 mmol)、四三苯基膦
钯(0.16 g, 0.14 mmol)、碳酸钠(0.23 g, 2.0 mmol), 充放氮气三次, 升温至 100 °C。反应
过夜。加入乙酸乙酯(80 mL x3)和水(50 mL)萃取, 分出有机相, 饱和食盐水(50 mL)洗涤,
无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩并过硅胶柱得黄色油状物 0.43 g, 收率 82 %。LC-MS(APCI):
m/z=744 (M+1)⁺。

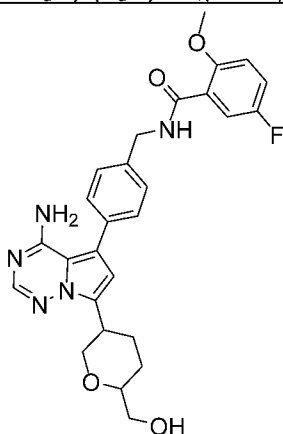
15 步骤 2 实施例 58 化合物的合成

依次向配有磁力搅拌 25mL 单口烧瓶加入盐酸异丙醇溶液(5 mL)、N-(4-(4-氨基-7-(6-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺(430 mg, 0.57 mmol)、室温搅拌 1 小时。用饱和碳酸氢钠水

溶液调节 pH 至 7, 加入乙酸乙酯(20 mL x3)和水(10 mL)萃取, 分出有机相, 饱和食盐水洗涤(15 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩并过硅胶柱得黄色固体 119 mg, 收率 41 %。

LC-MS(APCI): $m/z=506$ ($M+1$)⁺。

5 实施例 59 化合物 N-(4-(4-氨基-7-(6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺(异构体 1) 的制备



实施例 58(150 mg)溶于甲醇(15 mL)中, 采用如下条件进行手性制备:

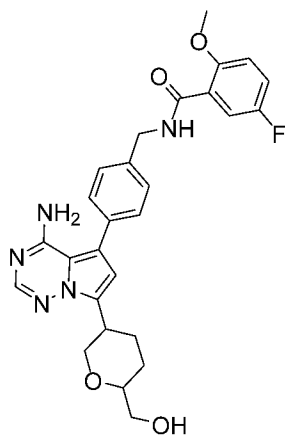
AD-H 柱: CHIRALPAKR AD-H; 4.6mm*250mmL*5 μ m;

流速: 4 ml/min;

流动相: (乙酸乙酯: 正己烷: 乙醇=18: 72: 10) + 0.1 %三乙胺;

得保留时间为 28.923 min 的目标化合物, 质量为 31 mg, LC-MS(APCI): $m/z=506$ ($M+1$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*D*₆): 8.84 (t, *J*=6.0 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.53-7.49 (m, 1H), 7.43 (s, 4H), 7.36-7.30 (m, 1H), 7.19-7.16 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.59 (br s, 1H), 4.54 (d, *J*=6.4 Hz, 2H), 4.18 (d, *J*=11.2 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.81-3.78 (m, 1H), 3.41-3.39 (m, 3H), 2.01-1.87 (m, 3H), 1.44-1.38 (m, 2H)。

实施例 60 化合物 N-(4-(4-氨基-7-(6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺(异构体 2) 的制备



实施例 58(150 mg)溶于甲醇(15 mL)中, 采用如下条件进行手性制备:

AD-H 柱: CHIRALPAKR AD-H; 4.6mm*250mmL*5 μ m;

流速: 4 ml/min;

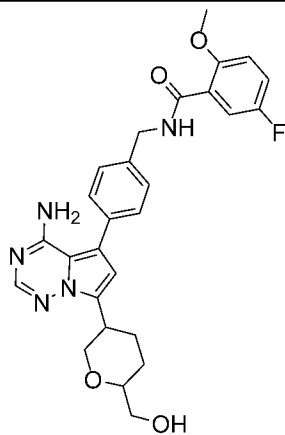
5 流动相: (乙酸乙酯: 正己烷: 乙醇=18: 72: 10) + 0.1 %三乙胺;

得峰时间为 31.673 min 的目标化合物, 质量为 30 mg, LC-MS(APCI): m/z=506 (M+1)⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*D*₆): 8.84 (t, J=6.0 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.53-7.49 (m, 1H), 7.43 (s, 4H), 7.36-7.30 (m, 1H), 7.19-7.16 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.59 (br s, 1H), 4.54 (d, J=6.4 Hz, 2H), 4.13 (d, J=11.6 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.81-3.78 (m, 1H), 3.41-3.39 (m, 3H), 2.01-1.87 (m, 3H), 1.44-1.38 (m, 2H)。

10

实施例 61 化合物 N-(4-(4-氨基-7-(6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺(异构体 3) 的制备



15

实施例 58(150 mg)溶于甲醇(15 mL)中, 采用如下条件进行手性制备:

AD-H 柱: CHIRALPAKR AD-H; 4.6mm*250mmL*5 μ m;

流速: 4 ml/min;

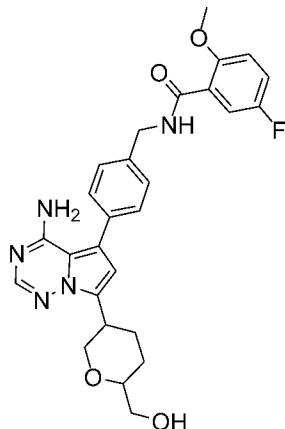
流动相: (乙酸乙酯: 正己烷: 乙醇=18: 72: 10) + 0.1 %三乙胺;

得出峰时间为 40.873 min 的目标化合物, 质量为 20 mg, LC-MS(APCI): m/z=506

(M+1)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*D*₆): 8.84 (t, J=6.0 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.53-7.49 (m, 1H), 7.43 (s, 4H), 7.36-7.30 (m, 1H), 7.19-7.16 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.66 (br s, 1H), 4.54 (d, J=6.4 Hz, 2H), 4.13 (d, J=6.0 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.42-3.39 (m, 2H), 3.41-3.39 (m, 3H), 2.13-1.10 (m, 1H), 1.83-1.73 (m, 3H), 1.38-1.35 (m, 1H)。

5

实施例 62 化合物 N-(4-(4-氨基-7-(6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺(异构体 4) 的制备



实施例 58(150 mg)溶于甲醇(15 mL)中, 采用如下条件进行手性制备:

10 AD-H 柱: CHIRALPAKR AD-H; 4.6mm*250mmL*5μm;

流速: 4 ml/min;

流动相: (乙酸乙酯: 正己烷: 乙醇=18: 72: 10) + 0.1 %三乙胺;

得出峰时间为 47.310 min 的目标化合物, 质量为 21 mg, LC-MS(APCI): m/z=506

15 (M+1)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*D*₆): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*D*₆) δ (ppm): 8.84 (t, J=6.0 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.53-7.49 (m, 1H), 7.43 (s, 4H), 7.36-7.30 (m, 1H), 7.19-7.16 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.64 (br s, 1H), 4.54 (d, J=6.4 Hz, 2H), 4.10 (d, J=6.0 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.42-3.39 (m, 2H), 3.41-3.39 (m, 3H), 2.13-1.10 (m, 1H), 1.83-1.73 (m, 3H), 1.38-1.35 (m, 1H)。

生物活性测试

20 (1) 激酶活性抑制测试

本实验采用 Cisbio 公司提供的 HTRF TK Kit (目录号 62TK0PEC) 试剂盒, 检测化合物对 BTK 激酶和 BTK C481S 激酶的抑制活性和相对于 EGFR、ITK 和 TEC 激酶的选择性。

试剂和耗材: BTK 激酶(Invitrogen, 目录号 PV3587), BTK C481S(Carna, 货号 08-547),

25 ITK(Carna, 货号 08-181), EGFR(Carna, 货号 08-115), TEC(Carna, 货号 08-182), HTRF-

TK kit(Cisbio, 货号 62TK0PEC), MgCl₂ (Sigma, 货号 M1028), MnCl₂ (Sigma, 货号 M1787), DTT(Sigma, 货号 D0632), ATP (Sigma, 货号 A7699-1g), DMSO (Sigma, 货号 D2650), 384 孔板(PE, 货号 6008280)。

激酶活性分析: 配制所需化合物, 激酶检测体系中 DMSO 终浓度不超过 1%。整个操作步骤均在冰上进行, 总反应体积为 10 μ L, 按照化合物(4 μ L)、底物和 ATP(4 μ L)、激酶(2 μ L)的顺序, 依次加入 384 孔板中, 震荡 30 秒, 室温反应适当时间后, 加入检测试剂, 室温反应 1 小时后, 酶标仪检测。具体步骤如下:

a) 按照检测化合物的量计算激酶检测所需 1 $\times$ 激酶缓冲液, 按需配制;

b) 配制 2.5 $\times$ 工作浓度的化合物, 将 100 倍化合物梯度浓度溶液分别稀释 40 $\times$ 至所需浓度, 混匀, 每孔加 4 μ L;

c) 配制 5 $\times$ 工作浓度的底物和 ATP, 加入 384 孔板前 1:1 混匀, 每孔加 4 μ L;

d) 配制 5 $\times$ 工作浓度的激酶, 每孔加 2 μ L;

e) 微孔板振荡器上震荡 30 秒后, 封板膜封板, 室温反应适当时间;

f) 配制 4 $\times$ 工作浓度的链酶亲和素 XL-665 和 TK 抗体-穴状化合物, 加入 384 孔板前 1:1 混匀, 每孔加 10 μ L;

g) 室温反应 1 小时后读板;

h) 只加底物和 ATP 及 1%DMSO、不加激酶的为空白对照孔, 只加底物和 ATP、1%DMSO 及激酶的为阳性对照孔。

读数: 用 BioTek Synerg Neo2 酶标仪读取 620nm (穴状化合物) 和 665nm (XL665) 的数值, 计算每孔 665/620 的比值, 导出数据。

数据分析: 用 GraphPad Prism7.0 软件计算 IC₅₀。

利用以下非线性拟合公式来得到化合物的 IC₅₀ (半数抑制浓度):

$$Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{((\text{LogIC}_{50} - X) * \text{HillSlope}))}$$

X: 化合物浓度 log 值

Y: 抑制率 (%inhibition)

激酶抑制率 (抑制率%) 计算公式为:

$$\text{抑制率}\% = (1 - (\text{各浓度孔} - \text{空白孔}) / (\text{阳性对照孔} - \text{空白孔})) * 100\%$$

实验结果表明: 本发明化合物对野生型 BTK 激酶和耐药突变型 BTK C481S 激酶均具有强效的活性以及优于 EGFR、ITK 和 TEC 激酶的优异选择性。代表性实施例化合物的结果归纳于下表 1 中, 其中, A 表示 IC₅₀ $\leq$ 10 nM, B 表示 IC₅₀ 为 10-50nM, C 表示 IC₅₀ 为 50-100 nM, D 表示 IC₅₀ 为 100-1000 nM, E 表示 IC₅₀ 为 1000-10000 nM, F 表示

IC₅₀ > 10000 nM。

实施例化合物编号	BTK	BTK C481S	EGFR	ITK	TEC
4	A	A	D	F	D
5	B	A	C	F	D
6	A	A	C	F	D
7		A	D	F	D
8		B	D	F	E
18	A	A	C	F	D
20	A	B	B	F	D
22	A	A	B	F	D
29	A	A	C	F	D
30	A	A	C	F	D
31	A	A	D	F	D
33	A	A	C	F	D
34	A	A	C	F	D
35	A	A	C	F	D
36	A	A	E	F	D
55	A	A	B	F	D
56	A	A	B	F	D
59	B	B	B	F	E
60	A	A	A	F	D

(2) 细胞的生长抑制活性的测试

本实验采用 Promega 公司提供的 CellTiter-Glo® 发光法细胞活力检测试剂盒，它是一种均质法细胞活力检测方法，通过定量 ATP 来测定培养细胞(TMD-8 细胞：人弥漫大 B 淋巴瘤细胞系，REC1 细胞：人套细胞淋巴瘤细胞，DOHH2 细胞：人滤泡性淋巴瘤细胞，Pfeiffer 细胞：人弥漫性大细胞淋巴瘤细胞，Raji 细胞：人 Burkitt 淋巴瘤细胞，RPMI-8226 细胞：人多发性骨髓瘤细胞)的细胞活力。具体实验步骤如下：

a) 收集处于对数生长期的细胞，制备细胞悬液并计数，计算细胞浓度。

b) 将细胞悬液稀释至所需浓度后加入 96 孔板中间孔，边缘孔加入 PBS。不加细胞只加培养液的孔作为空白对照。

c) 除用于化合物分析的细胞板外，另准备一块 96 孔板作为 T0 板，加入 3-6 个空白孔和 3-6 个细胞孔，次日 CTG 检测细胞活力，作为细胞的 T0 活力值。

d) 将细胞板放置 37°C，5% CO₂ 培养箱中培养过夜。

e) 次日加入梯度稀释的各浓度化合物，将细胞板放置 37°C，5% CO₂ 培养箱中培养 72h。不加化合物只加 0.5%DMSO 的孔作为细胞生长阳性对照。

f) 按照厂家说明加入 CTG 试剂（CellTiter-Glo 试剂盒）检测细胞活力值。

g) 用 Biotek cytation3.0 酶标仪读板，导出数据。

h) 用 GraphPad Prism7.0 软件计算 IC₅₀。

利用以下非线性拟合公式来得到化合物的 IC_{50} (半数抑制浓度):

$$Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{((\text{Log}IC_{50} - X) * \text{HillSlope}))}$$

X: 化合物浓度 log 值

Y: 抑制率 (%inhibition)

5 细胞抑制率 (抑制率%) 计算公式为:

$$\text{抑制率}\% = 1 - (\text{Lum 待测药} - \text{Lum 溶媒对照}) / (\text{Lum 细胞对照} - \text{Lum 溶媒对照}) \times 100\%$$

实验结果表明: 本发明化合物对 TMD-8 细胞、REC1 细胞、DOHH2 细胞、Pfeiffer 细胞、Raji 细胞和 RPMI-8226 细胞具有更强效的活性。

10 (3) Phosphor-BTK(Y223)实验

本实验旨在简单、快速和直接地检测细胞中 BTK 的内源水平, 具体实验步骤如下:

第一天: 分别在 96 孔板内铺板 NIH/3T3 BTK WT 细胞(7.5k/孔)、NIH/3T3 BTK C481S 细胞(10k/孔), 37 °C, 5% CO₂ 培养过夜。

第二天:

15 1. 准备 3 倍终浓度梯度的化合物稀释液, 取 50 μL 加入到 100 μL 细胞培养物中, 0.5%DMSO 作为细胞生长阳性对照。

2. 37°C, 5% CO₂ 培养 0.5 小时。

3. 加入终浓度为 1mM Na₃VO₄, 37 °C, 5% CO₂ 培养 2 小时。

4. 培养期间, 准备如下试剂:

20 1x 已添加裂解缓冲液: 3 vol ddH₂O + 1 vol 4x 裂解缓冲液 + 100x 阻断试剂。

p-BTK (Y223) 穴状化合物-抗体和 p-BTK (Y223) d2-抗体工作液: 将 1 体积的每种冻存抗体(-20 °C保存)加入到 19 倍体积的检测缓冲液(4 °C保存)中。

5. 孵育结束后, 去除培养基, 加入 50 μL 1x 已添加裂解缓冲液, 室温, 500 rpm, 作用 30 min。

25 6. 将裂解液混匀, 转移 16 μL 至 384 孔板, 1x 已添加裂解缓冲液作为空白对照。

7. 加入 4 μL 预混的两种抗体工作液(穴状化合物 Ab:d2 Ab=1:1), 封板。

8. 室温孵育过夜。

第三天:

用 Biotek cytation3.0 酶标仪, 在 665nm 和 620nm 读板, 并计算每孔 665/620nm 比
30 值。

数据分析:

用 GraphPad Prism7.0 软件计算 IC50。

利用以下非线性拟合公式来得到化合物的磷酸化 BTK Y223 IC50（半数磷酸化抑制浓度）：

$$Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{((\text{LogIC50} - X) * \text{HillSlope}))}$$

5 X: 化合物浓度 log 值

Y：抑制率（%inhibition）

细胞磷酸化抑制率（抑制率%）计算公式为：

$$\text{抑制率\%} = 1 - (\text{各浓度孔} - \text{空白孔}) / (\text{阳性对照孔} - \text{空白孔})$$

10 上述 Phosphor-BTK(Y223)实验结果总结如下表 2，其中，A 表示 IC₅₀ ≤ 25 nM，B 表示 IC₅₀ 为 25-50nM，C 表示 IC₅₀ 为 50-100 nM，D 表示 IC₅₀ 为 100-500 nM:

实施例编号	NIH/3T3 BTK-WT pBTK	NIH/3T3 BTK-C481S pBTK
1	D	D
2	C	C
3	D	D
4	A	B
5	A	A
6	A	A
7	A	B
8	A	C
9	A	A
12	D	D
13	C	D
14	C	D
15	A	C
16	C	D
17	D	D
18	A	A
19	B	C
20	A	A
21	B	C
22	A	A
23	B	B
24	A	B
25	B	B
26	B	C
27	A	B
28	A	B
29	A	A
30	A	A
31	A	A
32	A	A
33	A	A
34	A	A
35	A	A

36	A	A
37	B	C
38	A	B
39	C	D
40	B	C
41	B	C
42	C	C
43	D	D
44	C	D
47	D	D
48	D	D
49	A	B
50	A	B
51	B	C
52	C	D
55	A	A
56	A	A
57	B	C
58	A	B
59	B	C
60	A	A
61	A	B
62	A	B

(4) 代谢稳定性评价

代谢稳定性一般用来描述化合物被代谢的速度和程度，是影响药代动力学性质的主要因素之一。很多化合物都是 CYP450 酶和其它的药物代谢酶的底物，而肝微粒体是富含 CYP450 的体系，本实验的目的是通过将本发明化合物与人和 SD 大鼠肝微粒体分别孵育并运用 LC-MS/MS 检测化合物的剩余比例来进行体外代谢外稳定性的研究。

①溶液的配制

磷酸盐缓冲液 (PBS)：取预先配好的 KH_2PO_4 (0.5M) 溶液 150mL 和 K_2HPO_4 (0.5M) 溶液 700 mL 混合，再用 K_2HPO_4 (0.5M) 溶液调节混合液 pH 值至 7.4，作为 5 倍浓度 PBS，存于 4℃ 备用。使用前用超纯水稀释 5 倍，加入 3.3mM 氯化镁，得到磷酸盐缓冲液 PBS (100 mM)。

NADPH 再生系统溶液：用 5mL 的 PBS 配制含有 6.5mM NADP，16.5mM G-6-P，3U/mL G-6-P D 的 NADPH 溶液。

内标终止液：用乙腈配制 50 ng/mL 盐酸普萘洛尔和 200 ng/mL 甲苯磺丁脲作为内标工作液。

人肝微粒体溶液：取 0.31 mL 人肝微粒体 (25mg/mL) 加入 0.961mL PBS (pH7.4) 中混匀，得到蛋白浓度为 0.625 mg/mL 的人肝微粒体稀释液。

SD 大鼠肝微粒体溶液：取 0.31 mL 的 SD 大鼠肝微粒体（25 mg/mL）加入 0.961 mL PBS(pH7.4)中混匀，得到蛋白浓度为 0.625 mg/mL 的 SD 大鼠肝微粒体稀释液。

样品工作液：用 DMSO 配制本发明化合物粉末、阳性对照右美沙芬粉末和奥美拉唑粉末至 10 mM，作为样品储备液。再用 70%乙腈-水稀释得到 0.25mM 样品工作液。

5 ②样品孵育

取 398 μ L 的人肝微粒体稀释液加入 96 孔孵育板中（N=2），分别加入 2 μ L 0.25mM 的待测化合物、右美沙芬，混匀。

取 398 μ L 的 SD 大鼠肝微粒体稀释液加入 96 孔孵育板中（N=2），分别加入 2 μ L 0.25mM 的待测化合物、奥美拉唑，混匀。

10 每孔加入 300 μ L 预冷的终止液至 96 孔深孔板中，置于冰上，作为终止板。

将 96 孔孵育板和 NADPH 再生系统置于 37°C 水浴箱中，100 转/分钟震荡，预孵 5 min。从孵育板每孔取出 80 μ L 孵育液加入终止板，混匀，补充 20 μ L NADPH 再生系统溶液，作为 0 min 样品。再向孵育板每孔加入 80 μ L 的 NADPH 再生系统溶液，启动反应，开始计时。待测化合物反应浓度为 1 μ M，蛋白浓度为 0.5 mg/mL。

15 分别于反应 10、30、90 min 时，各取 100 μ L 反应液，加入终止板中，涡旋 3 min 终止反应。

将终止板于 5000rpm，4°C 条件下离心 15 min。取 200 μ L 上清液至预先加入 200 μ L 超纯水的 96 孔板中，混匀，采用 LC-MS/MS 进行样品分析，进样 10 μ L。

③样品分析方法

20 本实验采用 LC-MS/MS 系统检测待测化合物、右美沙芬、奥美拉唑及内标的峰面积，计算化合物与内标峰面积比值。

④数据处理

样品以及内标的峰面积由质谱仪和 Analyst 软件获得，利用 Graphpad prism7.0 软件单指数式降解模型对化合物剩余量(R%)与时间作图可得底物消除速率常数 K

25 $C_t/C_0 = \exp(-K \cdot t)$

并根据以下公式计算半衰期 $T_{1/2}$ 和内在清除率 CL_{int} ，其中 V/M 即等于 $1/C(\text{蛋白})$ 。

$$T_{1/2} = -\frac{0.693}{\text{斜率}}, \quad CL_{int} = \frac{0.693}{t_{1/2}} \cdot \frac{V}{M}, \quad t_{1/2}(\text{min}); \quad CL_{int}(\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg}).$$

实验结果表明：本发明化合物具有优良的代谢稳定性。

30 (5) 大鼠药代动力学实验

6 只雄性 Sprague-Dawley 大鼠，7-8 周龄，体重约 210g，分成 2 组，每组 3 只，经静脉或口服单个剂量的化合物(口服 10mg/kg)，比较其药代动力学差异。

大鼠采用标准饲料饲养，给予水。试验前 16 小时开始禁食。药物用 PEG400 和二甲基亚砜溶解。眼眶采血，采血的时间点为给药后 0.083 小时、0.25 小时、0.5 小时、1 小时、

5 2 小时、4 小时、6 小时、8 小时、12 小时和 24 小时。

大鼠吸入乙醚后短暂麻醉，眼眶采集 300 μ L 血样于试管。试管内有 30 μ L 1%肝素盐溶液。使用前，试管于 60 $^{\circ}$ C 烘干过夜。在最后一个时间点血样采集完成之后，大鼠乙醚麻醉后处死。

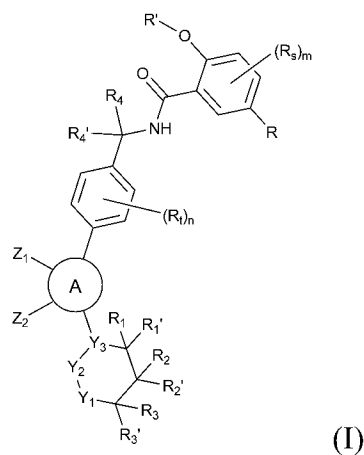
血样采集后，立即温和地颠倒试管至少 5 次，保证混合充分后放置于冰上。血样在 4
10 $^{\circ}$ C 5000 rpm 离心 5 分钟，将血浆与红细胞分离。用移液器吸出 100 μ L 血浆到干净的塑料离心管中，标明化合物的名称和时间点。血浆在进行分析前保存在-80 $^{\circ}$ C。用 LC-MS/MS 测定血浆中本发明化合物的浓度。药代动力学参数基于每只动物在不同时间点的血药浓度进行计算。

实验结果表明，本发明化合物在动物体内具有更好的药代动力学性质，因此具有更
15 好的药效学和治疗效果。

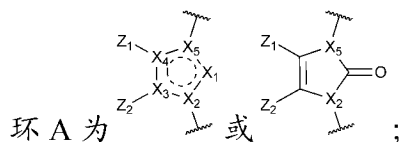
以上内容是结合具体的优选实施方式对本发明所作的进一步详细说明，不能认定本
发明的具体实施只局限于这些说明。对于本发明所属技术领域的普通技术人员来说，在
不脱离本发明构思的前提下，还可以做出若干简单推演或替换，都应当视为属于本发明
20 的保护范围。

权 利 要 求 书

1. 式(I)化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物:



5 其中,



其中 X_1-X_5 所在的环为芳香环;

X_1 为 N、CD 或 CH;

X_2 为 N 原子或 C 原子;

10 X_3 为 N 原子或 C 原子;

X_4 为 N 原子或 C 原子;

X_5 为 N 原子或 C 原子;

Y_1 为 O、S、NH 或 $C(R_{Y1})_2$; 其中 R_{Y1} 独立地为 H、D、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

15 Y_2 为键、 $C(R_{Y2})_2$ 或 $C(R_{Y2})_2C(R_{Y2})_2$; 其中 R_{Y2} 独立地为 H、D、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

Y_3 为 N、CD 或 CH;

Z_1 为 $C(O)NH_2$;

Z_2 为 NH_2 ;

20 或者 Z_1 、 Z_2 和它们所连接的原子一起形成 ;

其中 X_6 为 N、CD、CH 或 C-OH;

X_7 为 N、CD 或 CH;

R_1 为 H、D、卤素或 OH;

R_1' 为 H、D 或卤素;

R_2 为 H、D、OH 或 NH_2 ;

R_2' 为 H、D、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

5 R_3 为 H、D、OH 或 CH_2OR_a ; 其中 R_a 为 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

R_3' 为 H、D、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基或 3-7 元杂环基;

或者 $-C(R_3)(R_3')-C(R_{Y1})_2-$ 或 $-C(R_1)(R_1')-C(R_2)(R_2')$ 一起形成 $-CH=CH-$;

或者 R_1 和 R_2 连接形成 C_{1-4} 亚烷基;

R_4 为 H、D、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

10 R_4' 为 H、D、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

R 为卤素;

R' 为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

R_s 为 H、D、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

R_t 为 H、D、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

15 $m=0、1、2$ 或 3;

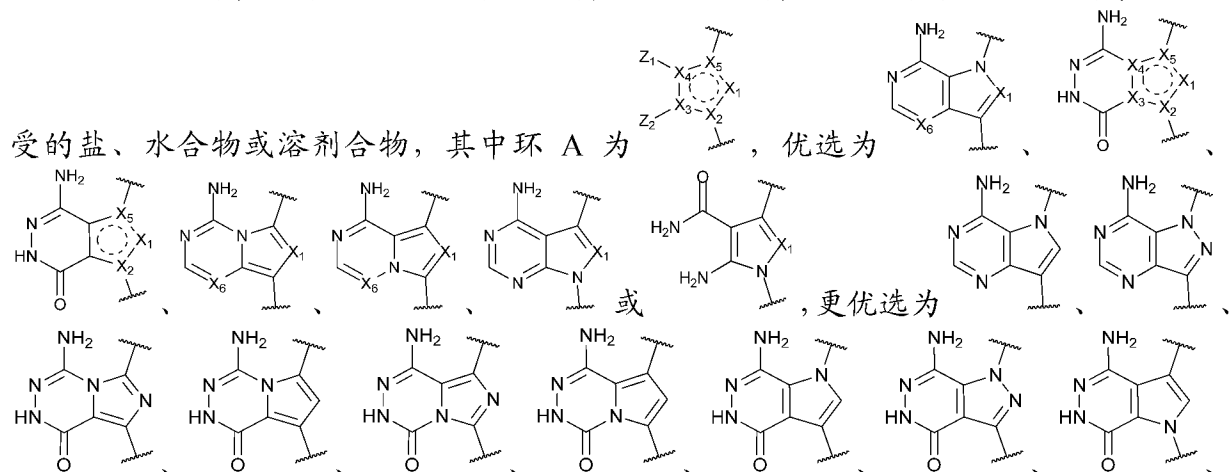
$n=0、1、2、3$ 或 4;

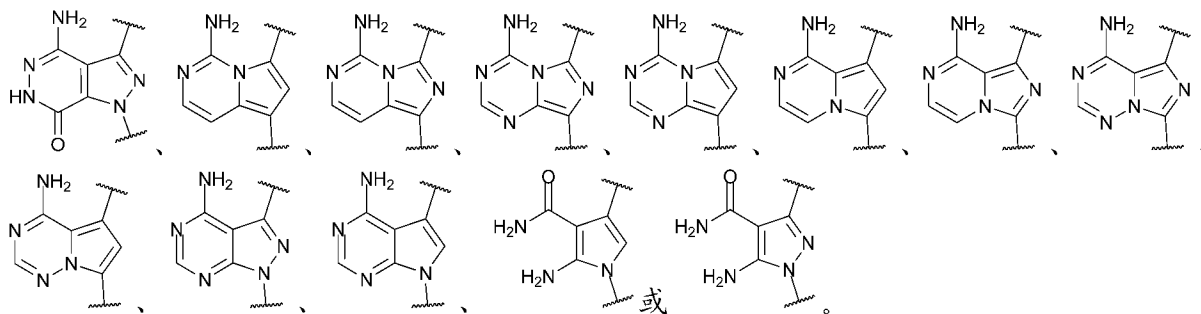
其中, 上述基团中的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-7 元杂环基和 C_{1-4} 亚烷基中的一个或多个 H 可以被 D 取代, 直至完全氘代;

条件是 R_2 和 R_3 中至少一个为 OH 或 CH_2OR_a 。

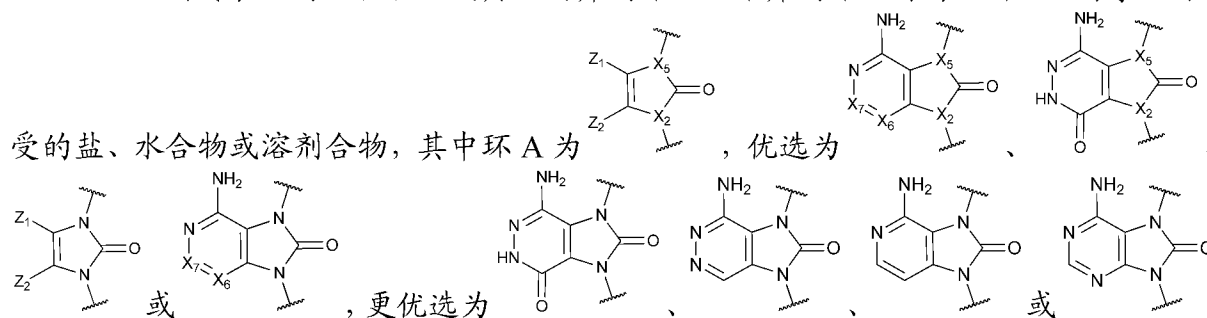
20

2. 权利要求 1 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接





3. 权利要求 1 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接



4. 权利要求 1-3 中任一项的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中 Y_1 为 O。

5. 权利要求 1-3 中任一项的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中 Y_1 为 $C(R_{Y1})_2$, 优选 CH_2 。

10 6. 权利要求 1-5 中任一项的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中 Y_2 为键。

7. 权利要求 1-5 中任一项的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中 Y_2 为 $C(R_{Y2})_2$ 或 $C(R_{Y2})_2C(R_{Y2})_2$, 优选 CH_2 或 CH_2CH_2 。

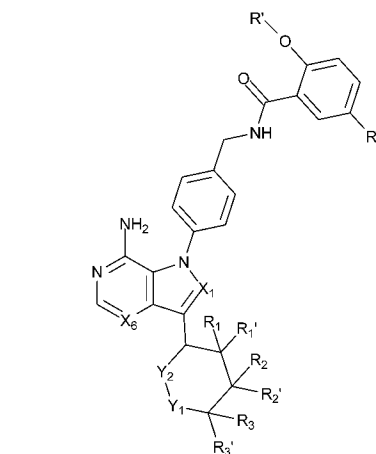
15 8. 权利要求 1-7 中任一项的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中 Y_3 为 CH。

9. 权利要求 1-8 中任一项的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中 R_2 为 OH 且 R_3 为 H, 或者 R_2 为 H 且 R_3 为 OH, 或者 R_2 为 H 且 R_3 为 CH_2OH 。

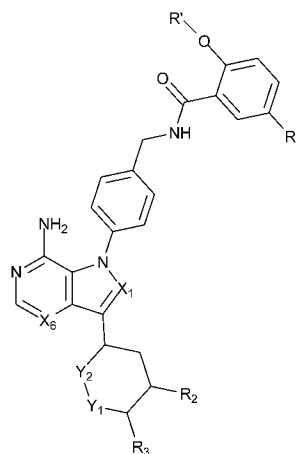
20 10. 权利要求 1-9 中任一项的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中 R 为 F。

11. 权利要求 1-10 中任一项的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中 R' 为甲基。

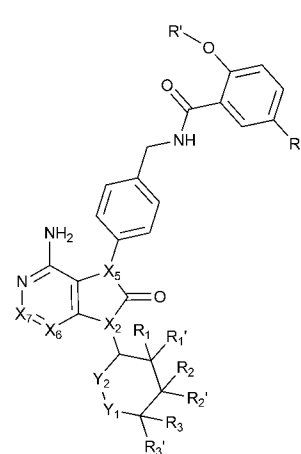
25 12. 权利要求 1-11 中任一项的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其具有以下通式:



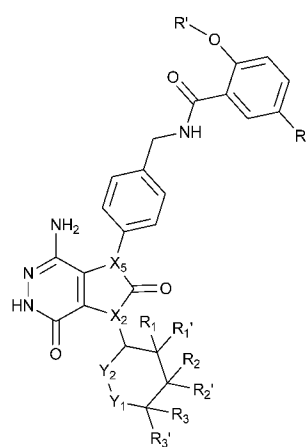
(II)、



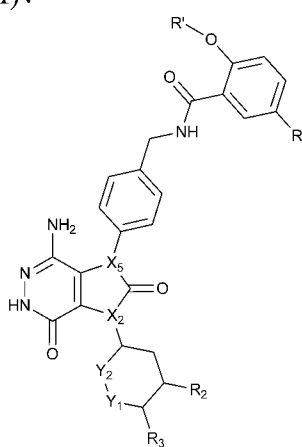
(II-1)、



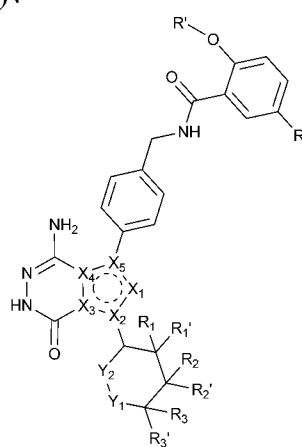
(III)、



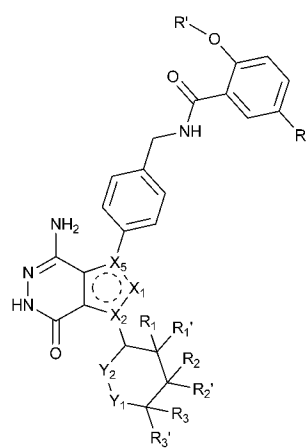
(III-1)、



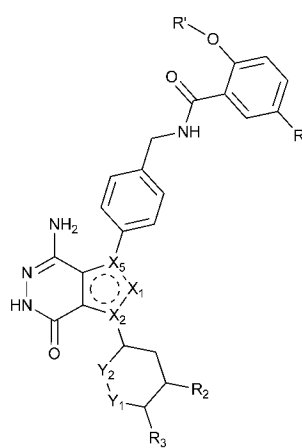
(III-2)、



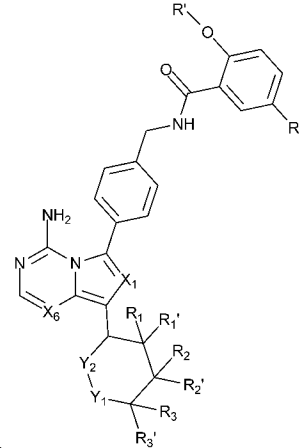
(IV)、



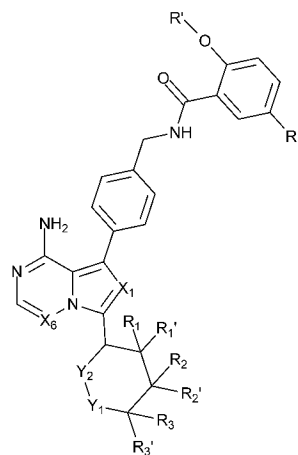
(IV-1)、



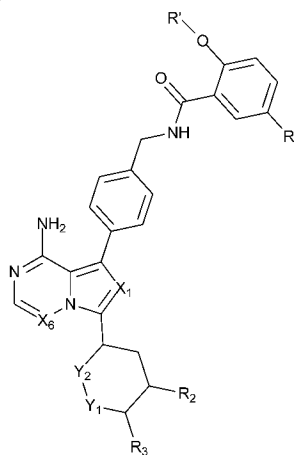
(IV-2)、



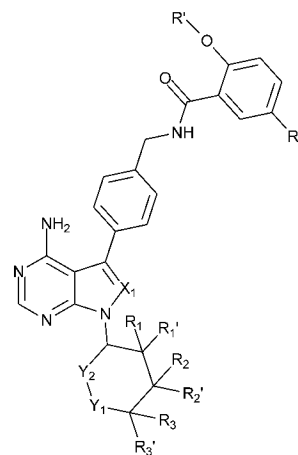
(V)、



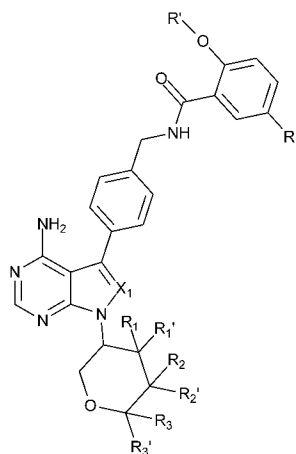
(VI)、



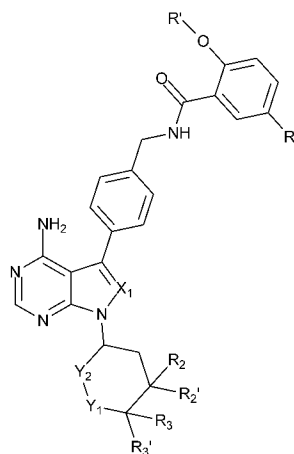
(VI-1)、



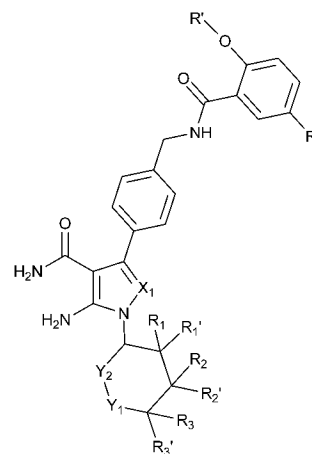
(VII)、



(VII-1) 、



(VII-2) 、

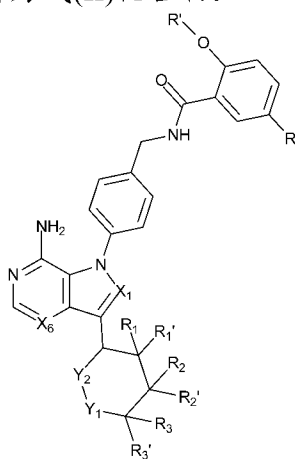


(VIII)或

(VIII-1),

其中各基团如权利要求 1-11 中任一项所定义。

13. 权利要求 12 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其为式(II)化合物:



(II)

其中,

X_1 为 N、CD 或 CH;

X_6 为 N、CD 或 CH;

10 Y_1 为 O 或 $C(R_{Y1})_2$; 其中 R_{Y1} 独立地为 H、D 或卤素;

Y_2 为键、 $C(R_{Y2})_2$ 或 $C(R_{Y2})_2C(R_{Y2})_2$; 其中 R_{Y2} 独立地为 H、D 或卤素;

R_1 为 H、D、卤素或 OH;

R_1' 为 H、D 或卤素;

R_2 为 H、D 或 OH;

R_2' 为 H、D、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

5 R_3 为 H、D、OH 或 CH_2OR_a ; 其中 R_a 为 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

R_3' 为 H、D、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{3-6} 环烷基;

R 为卤素;

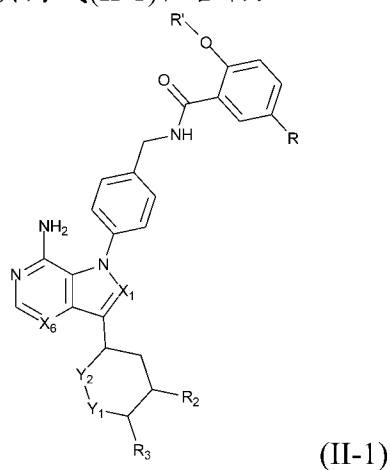
R' 为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

其中, 上述基团中的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 C_{3-6} 环烷基中的一个或多个 H 可以

10 被 D 取代, 直至完全氘代;

条件是 R_2 和 R_3 中至少一个为 OH 或 CH_2OR_a 。

14. 权利要求 12 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其为式(II-1)化合物:



15 其中,

X_1 为 N、CD 或 CH;

X_6 为 N、CD 或 CH;

Y_1 为 O 或 $C(R_{Y1})_2$; 其中 R_{Y1} 独立地为 H、D 或卤素;

Y_2 为键或 $C(R_{Y2})_2$; 其中 R_{Y2} 独立地为 H、D 或卤素;

20 R_2 为 H、D 或 OH;

R_3 为 H、D、OH 或 CH_2OH ;

R 为卤素;

R' 为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

其中, 上述基团中的 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基中的一个或多个 H 可以被 D 取代,

R_2 为 H、D 或 OH;

R_2' 为 H、D、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

R_3 为 H、D、OH 或 CH_2OR_a ; 其中 R_a 为 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

R_3' 为 H、D、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{3-6} 环烷基;

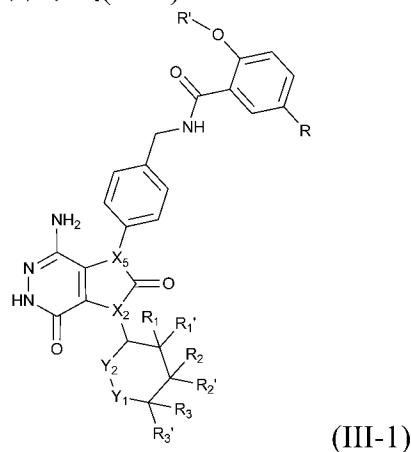
5 R 为卤素;

R' 为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

其中, 上述基团中的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 C_{3-6} 环烷基中的一个或多个 H 可以被 D 取代, 直至完全氘代;

条件是 R_2 和 R_3 中至少一个为 OH 或 CH_2OR_a 。

10 17. 权利要求 12 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其为式(III-1)化合物:



其中,

X_2 为 N、CD 或 CH;

15 X_5 为 N、CD 或 CH;

Y_1 为 O 或 $C(R_{Y1})_2$; 其中 R_{Y1} 独立地为 H、D 或卤素;

Y_2 为键、 $C(R_{Y2})_2$ 或 $C(R_{Y2})_2C(R_{Y2})_2$; 其中 R_{Y2} 独立地为 H、D 或卤素;

R_1 为 H、D、卤素或 OH;

R_1' 为 H、D 或卤素;

20 R_2 为 H、D 或 OH;

R_2' 为 H、D、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

R_3 为 H、D、OH 或 CH_2OR_a ; 其中 R_a 为 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

R_3' 为 H、D、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{3-6} 环烷基;

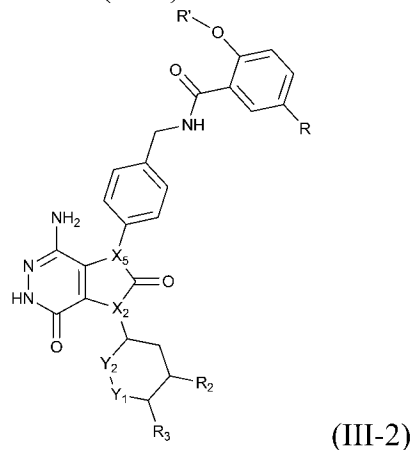
R 为卤素;

25 R' 为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

其中，上述基团中的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 C_{3-6} 环烷基中的一个或多个 H 可以被 D 取代，直至完全氘代；

条件是 R_2 和 R_3 中至少一个为 OH 或 CH_2OR_d 。

18. 权利要求 12 的化合物，或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，其为式(III-2)化合物：



其中，

X_2 为 N、CD 或 CH；

X_5 为 N、CD 或 CH；

10 Y_1 为 O 或 $C(R_{Y1})_2$ ；其中 R_{Y1} 独立地为 H、D 或卤素；

Y_2 为键或 $C(R_{Y2})_2$ ；其中 R_{Y2} 独立地为 H、D 或卤素；

R_2 为 H、D 或 OH；

R_3 为 H、D、OH 或 CH_2OH ；

R 为卤素；

15 R' 为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

其中，上述基团中的 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基中的一个或多个 H 可以被 D 取代，直至完全氘代；

条件是 R_2 和 R_3 中至少一个为 OH 或 CH_2OH 。

19. 权利要求 18 的化合物，或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，其中：

X_2 为 N；

X_5 为 N；

Y_1 为 O 或 $C(R_{Y1})_2$ ；其中 R_{Y1} 独立地为 H、D 或卤素；

Y_2 为 $C(R_{Y2})_2$ ；其中 R_{Y2} 独立地为 H、D 或卤素；

25 R_2 为 H、D 或 OH；

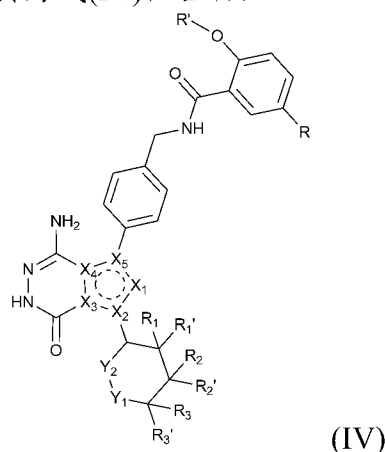
R_3 为 H、D、OH 或 CH_2OH ;

R 为 F;

R' 为甲基;

条件是 R_2 和 R_3 中至少一个为 OH 或 CH_2OH 。

- 5 20. 权利要求 12 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其为式(IV)化合物:



其中,

X_1 - X_5 所在的环为芳香环;

- 10 X_1 为 N、CD 或 CH;

X_2 为 N 原子或 C 原子;

X_3 为 N 原子或 C 原子;

X_4 为 N 原子或 C 原子;

X_5 为 N 原子或 C 原子;

- 15 Y_1 为 O 或 $C(R_{Y1})_2$; 其中 R_{Y1} 独立地为 H、D 或卤素;

Y_2 为键、 $C(R_{Y2})_2$ 或 $C(R_{Y2})_2C(R_{Y2})_2$; 其中 R_{Y2} 独立地为 H、D 或卤素;

R_1 为 H、D、卤素或 OH;

R_1' 为 H、D 或卤素;

R_2 为 H、D 或 OH;

- 20 R_2' 为 H、D、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

R_3 为 H、D、OH 或 CH_2OR_a ; 其中 R_a 为 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

R_3' 为 H、D、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{3-6} 环烷基;

R 为卤素;

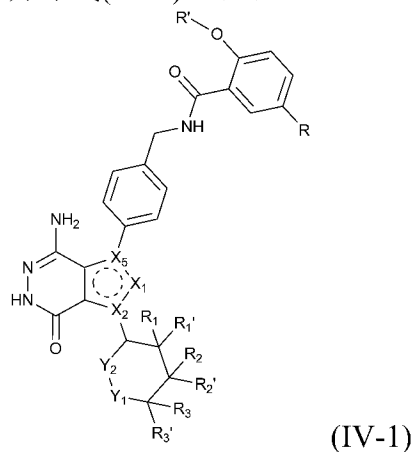
R' 为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

- 25 其中, 上述基团中的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 C_{3-6} 环烷基中的一个或多个 H 可以

被 D 取代, 直至完全氘代;

条件是 R_2 和 R_3 中至少一个为 OH 或 CH_2OR_a 。

21. 权利要求 12 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其为式(IV-1)化合物:



其中,

X_1 、 X_2 和 X_5 所在的环为芳香环;

X_1 为 N、CD 或 CH;

X_2 为 N 原子或 C 原子;

X_5 为 N 原子或 C 原子;

Y_1 为 O 或 $C(R_{Y1})_2$; 其中 R_{Y1} 独立地为 H、D 或卤素;

Y_2 为键、 $C(R_{Y2})_2$ 或 $C(R_{Y2})_2C(R_{Y2})_2$; 其中 R_{Y2} 独立地为 H、D 或卤素;

R_1 为 H、D、卤素或 OH;

R_1' 为 H、D 或卤素;

R_2 为 H、D 或 OH;

R_2' 为 H、D、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

R_3 为 H、D、OH 或 CH_2OR_a ; 其中 R_a 为 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

R_3' 为 H、D、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{3-6} 环烷基;

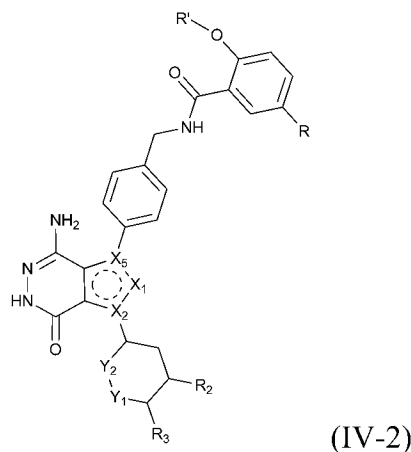
R 为卤素;

R' 为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

其中, 上述基团中的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 C_{3-6} 环烷基中的一个或多个 H 可以被 D 取代, 直至完全氘代;

条件是 R_2 和 R_3 中至少一个为 OH 或 CH_2OR_a 。

22. 权利要求 12 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其为式(IV-2)化合物:



其中,

X_1 、 X_2 和 X_5 所在的环为芳香环;

X_1 为 N、CD 或 CH;

5 X_2 为 N 原子或 C 原子;

X_5 为 N 原子或 C 原子;

Y_1 为 O 或 $C(R_{Y1})_2$; 其中 R_{Y1} 独立地为 H、D 或卤素;

Y_2 为键或 $C(R_{Y2})_2$; 其中 R_{Y2} 独立地为 H、D 或卤素;

R_2 为 H、D 或 OH;

10 R_3 为 H、D、OH 或 CH_2OH ;

R 为卤素;

R' 为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

其中, 上述基团中的 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基中的一个或多个 H 可以被 D 取代, 直至完全氘代;

15 条件是 R_2 和 R_3 中至少一个为 OH 或 CH_2OH 。

23. 权利要求 22 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中:

X_1 、 X_2 和 X_5 所在的环为芳香环;

X_1 为 N、CD 或 CH;

20 X_2 为 N 原子或 C 原子;

X_5 为 N 原子或 C 原子;

Y_1 为 O 或 $C(R_{Y1})_2$; 其中 R_{Y1} 独立地为 H、D 或卤素;

Y_2 为键或 $C(R_{Y2})_2$; 其中 R_{Y2} 独立地为 H、D 或卤素;

R_2 为 H、D 或 OH;

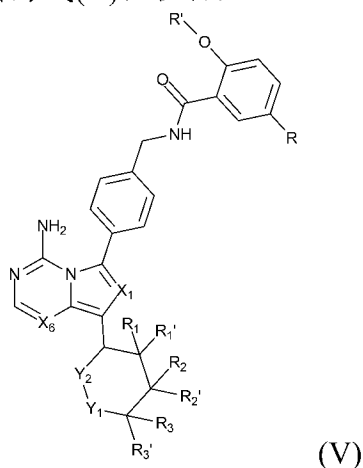
25 R_3 为 H、D、OH 或 CH_2OH ;

R 为 F;

R' 为甲基;

条件是 R₂ 和 R₃ 中至少一个为 OH 或 CH₂OH。

24. 权利要求 12 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其为式(V)化合物:



其中,

X₁ 为 N、CD 或 CH;

X₆ 为 N、CD 或 CH;

- 10 Y₁ 为 O 或 C(R_{Y1})₂; 其中 R_{Y1} 独立地为 H、D 或卤素;

Y₂ 为键、C(R_{Y2})₂ 或 C(R_{Y2})₂C(R_{Y2})₂; 其中 R_{Y2} 独立地为 H、D 或卤素;

R₁ 为 H、D、卤素或 OH;

R₁' 为 H、D 或卤素;

R₂ 为 H、D 或 OH;

- 15 R₂' 为 H、D、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基;

R₃ 为 H、D、OH 或 CH₂OR_a; 其中 R_a 为 H、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基;

R₃' 为 H、D、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基或 C₃₋₆ 环烷基;

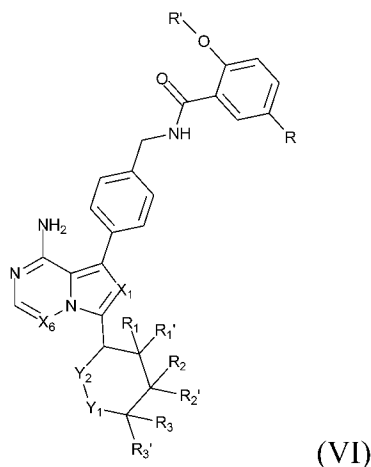
R 为卤素;

R' 为 C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基;

- 20 其中, 上述基团中的 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基和 C₃₋₆ 环烷基中的一个或多个 H 可以被 D 取代, 直至完全氘代;

条件是 R₂ 和 R₃ 中至少一个为 OH 或 CH₂OR_a。

25. 权利要求 12 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其为式(VI)化合物:



(VI)

其中,

X₁ 为 N、CD 或 CH;

X₆ 为 N、CD 或 CH;

5 Y₁ 为 O 或 C(R_{Y1})₂; 其中 R_{Y1} 独立地为 H、D 或卤素;

Y₂ 为键、C(R_{Y2})₂ 或 C(R_{Y2})₂C(R_{Y2})₂; 其中 R_{Y2} 独立地为 H、D 或卤素;

R₁ 为 H、D、卤素或 OH;

R₁' 为 H、D 或卤素;

R₂ 为 H、D 或 OH;

10 R₂' 为 H、D、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基;

R₃ 为 H、D、OH 或 CH₂OR_a; 其中 R_a 为 H、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基;

R₃' 为 H、D、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基或 C₃₋₆ 环烷基;

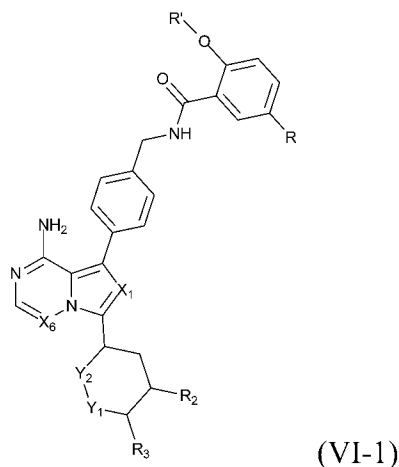
R 为卤素;

R' 为 C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基;

15 其中, 上述基团中的 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基和 C₃₋₆ 环烷基中的一个或多个 H 可以被 D 取代, 直至完全氘代;

条件是 R₂ 和 R₃ 中至少一个为 OH 或 CH₂OR_a。

26. 权利要求 12 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其为式(VI-1)化合物:



其中,

X_1 为 N、CD 或 CH;

X_6 为 N、CD 或 CH;

5 Y_1 为 O 或 $C(R_{Y1})_2$; 其中 R_{Y1} 独立地为 H、D 或卤素;

Y_2 为键或 $C(R_{Y2})_2$; 其中 R_{Y2} 独立地为 H、D 或卤素;

R_2 为 H、D 或 OH;

R_3 为 H、D、OH 或 CH_2OH ;

R 为卤素;

10 R' 为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

其中, 上述基团中的 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基中的一个或多个 H 可以被 D 取代, 直至完全氘代;

条件是 R_2 和 R_3 中至少一个为 OH 或 CH_2OH 。

27. 权利要求 26 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可

15 接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中:

X_1 为 N、CD 或 CH;

X_6 为 N、CD 或 CH;

Y_1 为 O 或 $C(R_{Y1})_2$; 其中 R_{Y1} 独立地为 H、D 或卤素;

Y_2 为键或 $C(R_{Y2})_2$; 其中 R_{Y2} 独立地为 H、D 或卤素;

20 R_2 为 H、D 或 OH;

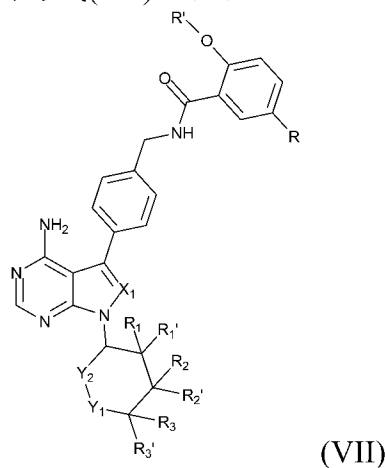
R_3 为 H、D、OH 或 CH_2OH ;

R 为 F;

R' 为甲基;

条件是 R_2 和 R_3 中至少一个为 OH 或 CH_2OH 。

28. 权利要求 12 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其为式(VII)化合物:



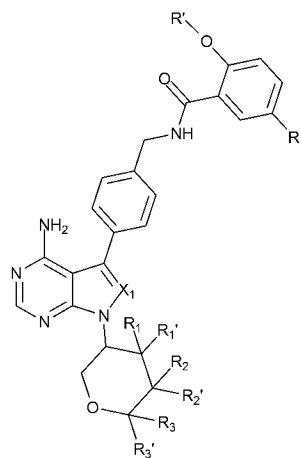
其中,

- 5 X_1 为 N、CD 或 CH;
 Y_1 为 O;
 Y_2 为键、 $C(R_{Y2})_2$ 或 $C(R_{Y2})_2C(R_{Y2})_2$; 其中 R_{Y2} 独立地为 H、D 或卤素;
 R_1 为 H、D、卤素或 OH;
 R_1' 为 H、D 或卤素;
 10 R_2 为 H、D 或 OH;
 R_2' 为 H、D、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;
 R_3 为 H、D、OH 或 CH_2OR_a ; 其中 R_a 为 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;
 R_3' 为 H、D、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{3-6} 环烷基;
 或者 $-C(R_1)(R_1')-C(R_2)(R_2')$ 一起形成 $-CH=CH-$;
 15 或者 R_1 和 R_2 连接形成 $-CH_2-$;
 R 为卤素;
 R' 为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

其中, 上述基团中的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基和 $-CH_2-$ 中的一个或多个 H 可以被 D 取代, 直至完全氘代;

- 20 条件是 R_2 和 R_3 中至少一个为 OH 或 CH_2OR_a 。

29. 权利要求 12 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其为式(VII-1)化合物:



(VII-1)

其中，

X_1 为 N、CD 或 CH；

R_1 为 H、D、卤素或 OH；

5 R_1' 为 H、D 或卤素；

R_2 为 H、D 或 OH；

R_2' 为 H、D、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

R_3 为 H、D、OH 或 CH_2OH ；

R_3' 为 H 或 D；

10 或者 R_1 和 R_2 连接形成 $-CH_2-$ ；

R 为卤素；

R' 为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

其中，上述基团中的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 $-CH_2-$ 中的一个或多个 H 可以被 D 取代，直至完全氘代；

15 条件是 R_2 和 R_3 中至少一个为 OH 或 CH_2OH 。

30. 权利要求 29 的化合物，或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，其中：

X_1 为 N；

R_1 为 H、D、卤素或 OH；

20 R_1' 为 H、D 或卤素；

R_2 为 H、D 或 OH；

R_2' 为 H 或 D；

R_3 为 H、D、OH 或 CH_2OH ；

R_3' 为 H 或 D；

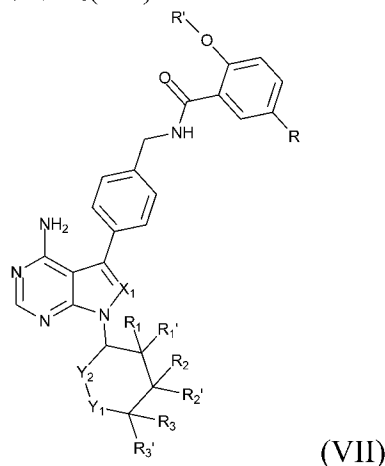
或者 R_1 和 R_2 连接形成 $-\text{CH}_2-$;

R 为 F ;

R' 为甲基;

条件是 R_2 和 R_3 中至少一个为 OH 或 CH_2OH 。

- 5 31. 权利要求 12 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其为式(VII)化合物:



其中,

X_1 为 N 、 CD 或 CH ;

- 10 Y_1 为 $C(R_{Y1})_2$; 其中 R_{Y1} 独立地为 H 、 D 或卤素;

Y_2 为键、 $C(R_{Y2})_2$ 或 $C(R_{Y2})_2C(R_{Y2})_2$; 其中 R_{Y2} 独立地为 H 、 D 或卤素;

R_1 为 H 、 D 、卤素或 OH ;

R_1' 为 H 、 D 或卤素;

R_2 为 H 、 D 或 OH ;

- 15 R_2' 为 H 、 D 、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

R_3 为 H 、 D 、 OH 或 CH_2OR_a ; 其中 R_a 为 H 、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

R_3' 为 H 、 D 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{3-6} 环烷基;

或者 $-\text{C}(R_3)(R_3')-\text{C}(R_{Y1})_2-$ 一起形成 $-\text{CH}=\text{CH}-$;

R 为卤素;

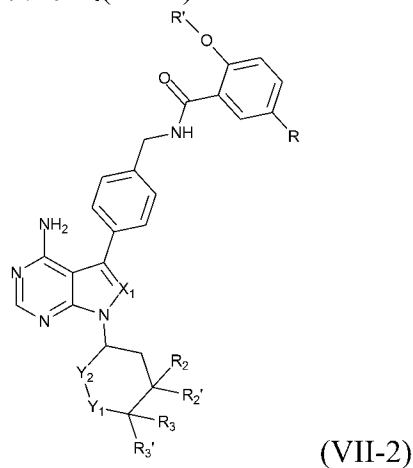
- 20 R' 为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

其中, 上述基团中的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 C_{3-6} 环烷基中的一个或多个 H 可以被 D 取代, 直至完全氘代;

条件是 R_2 和 R_3 中至少一个为 OH 或 CH_2OR_a 。

32. 权利要求 12 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可

接受的盐、水合物或溶剂合物，其为式(VII-2)化合物：



其中，

X_1 为 N、CD 或 CH；

5 Y_1 为 $C(R_{Y1})_2$ ；其中 R_{Y1} 独立地为 H、D 或卤素；

Y_2 为键、 $C(R_{Y2})_2$ 或 $C(R_{Y2})_2C(R_{Y2})_2$ ；其中 R_{Y2} 独立地为 H、D 或卤素；

R_2 为 H、D 或 OH；

R_2' 为 H、D、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

R_3 为 H、D、OH 或 CH_2OR_a ；其中 R_a 为 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

10 R_3' 为 H 或 D；

或者 $-C(R_3)(R_3')-C(R_{Y1})_2-$ 一起形成 $-CH=CH-$ ；

R 为卤素；

R' 为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

其中，上述基团中的 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基中的一个或多个 H 可以被 D 取代，

15 直至完全氘代；

条件是 R_2 和 R_3 中至少一个为 OH 或 CH_2OR_a 。

33. 权利要求 32 的化合物，或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，其中：

X_1 为 N；

20 Y_1 为 $C(R_{Y1})_2$ ；其中 R_{Y1} 独立地为 H 或 D；

Y_2 为键、 $C(R_{Y2})_2$ 或 $C(R_{Y2})_2C(R_{Y2})_2$ ；其中 R_{Y2} 独立地为 H、D 或卤素；

R_2 为 H、D 或 OH；

R_2' 为 H、D、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

R_3 为 H、D、OH 或 CH_2OR_a ；其中 R_a 为 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

R_3' 为 H 或 D;

或者 $-C(R_3)(R_3')-C(R_{Y1})_2-$ 一起形成 $-CH=CH-$;

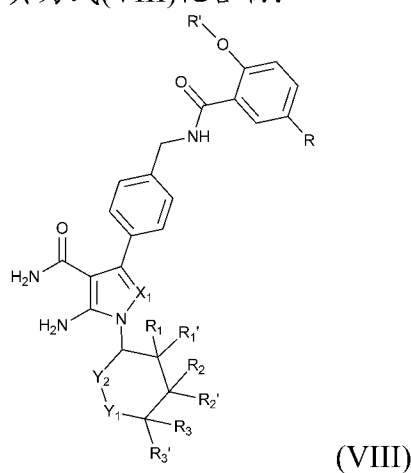
R 为 F;

R' 为甲基;

- 5 其中, 上述基团中的 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基中的一个或多个 H 可以被 D 取代, 直至完全氘代;

条件是 R_2 和 R_3 中至少一个为 OH 或 CH_2OR_a 。

34. 权利要求 12 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其为式(VIII)化合物:



10

其中,

X_1 为 N、CD 或 CH;

Y_1 为 O 或 $C(R_{Y1})_2$; 其中 R_{Y1} 独立地为 H、D 或卤素;

Y_2 为键、 $C(R_{Y2})_2$ 或 $C(R_{Y2})_2C(R_{Y2})_2$; 其中 R_{Y2} 独立地为 H、D 或卤素;

15

R_1 为 H、D、卤素或 OH;

R_1' 为 H、D 或卤素;

R_2 为 H、D 或 OH;

R_2' 为 H、D、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

R_3 为 H、D、OH 或 CH_2OR_a ; 其中 R_a 为 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

20

R_3' 为 H、D、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基或 3-7 元杂环基;

或者 $-C(R_3)(R_3')-C(R_{Y1})_2-$ 或 $-C(R_1)(R_1')-C(R_2)(R_2')-$ 一起形成 $-CH=CH-$;

或者 R_1 和 R_2 连接形成 C_{1-4} 亚烷基;

R 为卤素;

R' 为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

其中, 上述基团中的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-7 元杂环基和 C_{1-4} 亚烷基中的一个或多个 H 可以被 D 取代, 直至完全氘代;

条件是 R_2 和 R_3 中至少一个为 OH 或 CH_2OR_a 。

35. 权利要求 34 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中:

X_1 为 N、CD 或 CH;

Y_1 为 O;

Y_2 为键、 $C(R_{Y2})_2$ 或 $C(R_{Y2})_2C(R_{Y2})_2$; 其中 R_{Y2} 独立地为 H、D 或卤素;

R_1 为 H、D、卤素或 OH;

10 R_1' 为 H、D 或卤素;

R_2 为 H、D 或 OH;

R_2' 为 H、D、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

R_3 为 H、D、OH 或 CH_2OR_a ; 其中 R_a 为 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

R_3' 为 H、D、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{3-6} 环烷基;

15 或者 $-C(R_1)(R_1')-C(R_2)(R_2')$ 一起形成 $-CH=CH-$;

或者 R_1 和 R_2 连接形成 $-CH_2-$;

R 为卤素;

R' 为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

20 其中, 上述基团中的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 C_{3-6} 环烷基中的一个或多个 H 可以被 D 取代, 直至完全氘代;

条件是 R_2 和 R_3 中至少一个为 OH 或 CH_2OR_a 。

36. 权利要求 34 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中:

X_1 为 N、CD 或 CH;

25 Y_1 为 $C(R_{Y1})_2$; 其中 R_{Y1} 独立地为 H、D 或卤素;

Y_2 为键、 $C(R_{Y2})_2$ 或 $C(R_{Y2})_2C(R_{Y2})_2$; 其中 R_{Y2} 独立地为 H、D 或卤素;

R_1 为 H、D、卤素或 OH;

R_1' 为 H、D 或卤素;

R_2 为 H、D 或 OH;

30 R_2' 为 H、D、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

R_3 为 H、D、OH 或 CH_2OR_a ; 其中 R_a 为 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

R_3' 为 H、D、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{3-6} 环烷基；

或者 $-C(R_3)(R_3')-C(R_{Y1})_2-$ 一起形成 $-CH=CH-$ ；

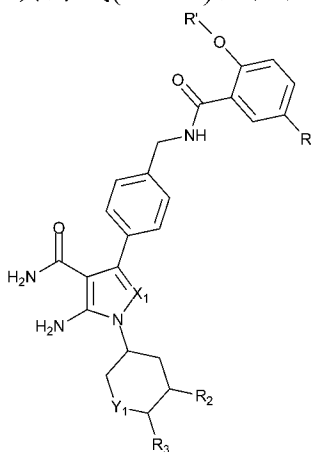
R 为卤素；

R' 为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

- 5 其中，上述基团中的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 C_{3-6} 环烷基中的一个或多个 H 可以被 D 取代，直至完全氘代；

条件是 R_2 和 R_3 中至少一个为 OH 或 CH_2OR_a 。

37. 权利要求 12 的化合物，或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，其为式(VIII-1)化合物：



(VIII-1)

其中，

X_1 为 N、CD 或 CH；

Y_1 为 O、CHD、 CD_2 或 CH_2 ；

R_2 为 H、D 或 OH；

- 15 R_3 为 H、D 或 CH_2OH ；

R 为卤素；

R' 为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

其中，上述基团中的 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基中的一个或多个 H 可以被 D 取代，直至完全氘代；

- 20 条件是 R_2 和 R_3 不同时为 H。

38. 权利要求 37 的化合物，或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，其中：

X_1 为 N；

Y_1 为 O、CHD、 CD_2 或 CH_2 ；

R₂ 为 H、D 或 OH;

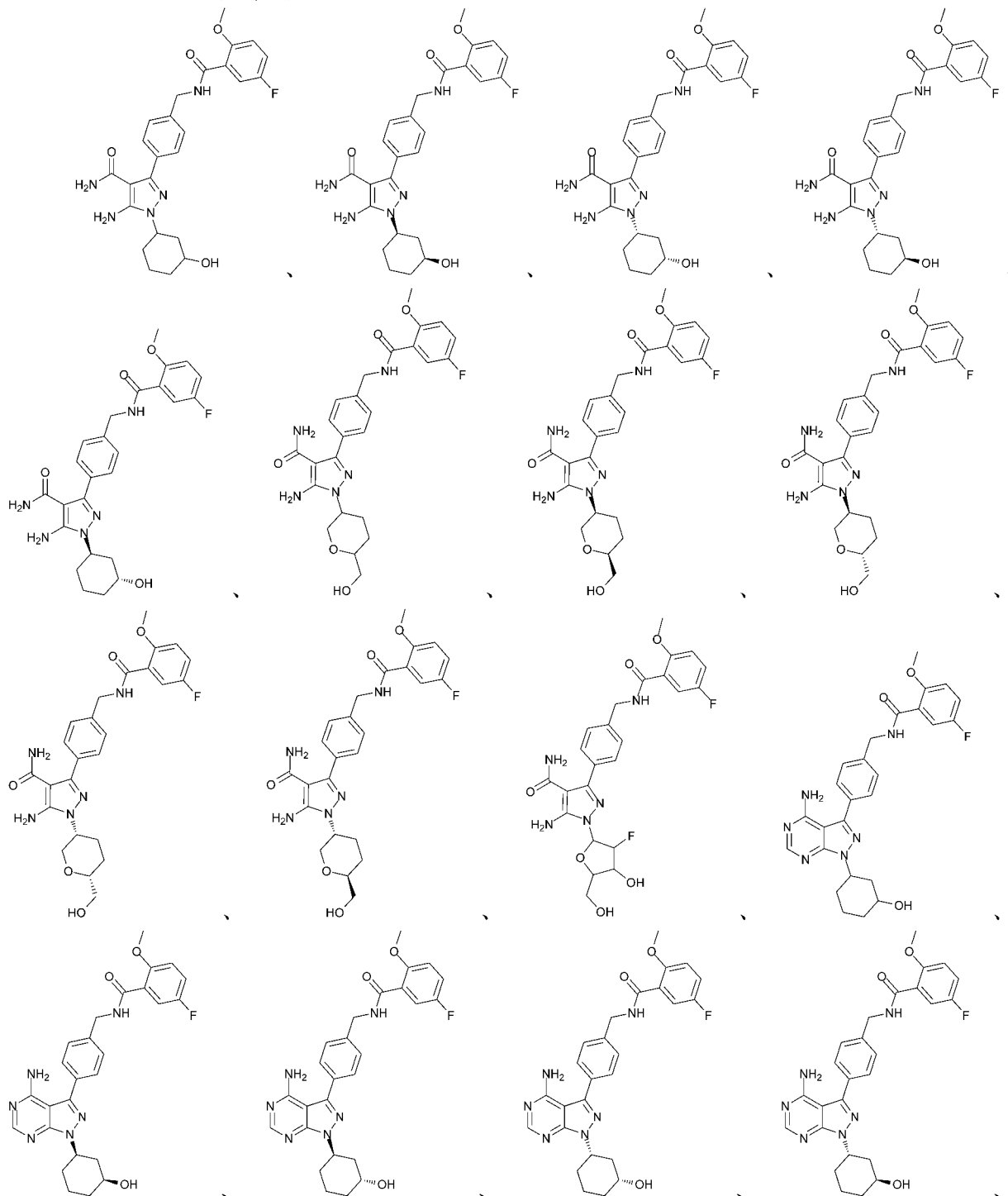
R₃ 为 H、D 或 CH₂OH;

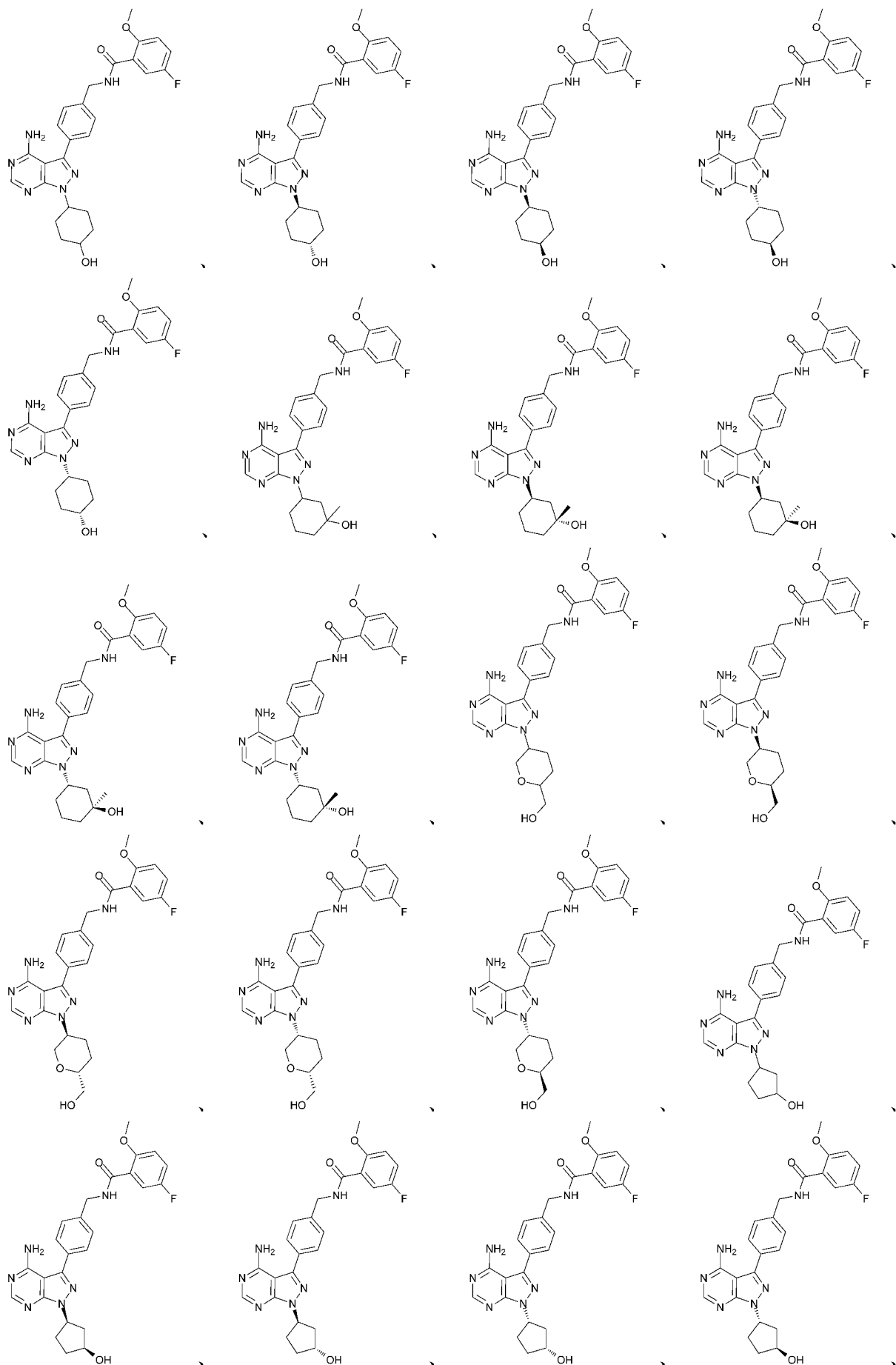
R 为 F;

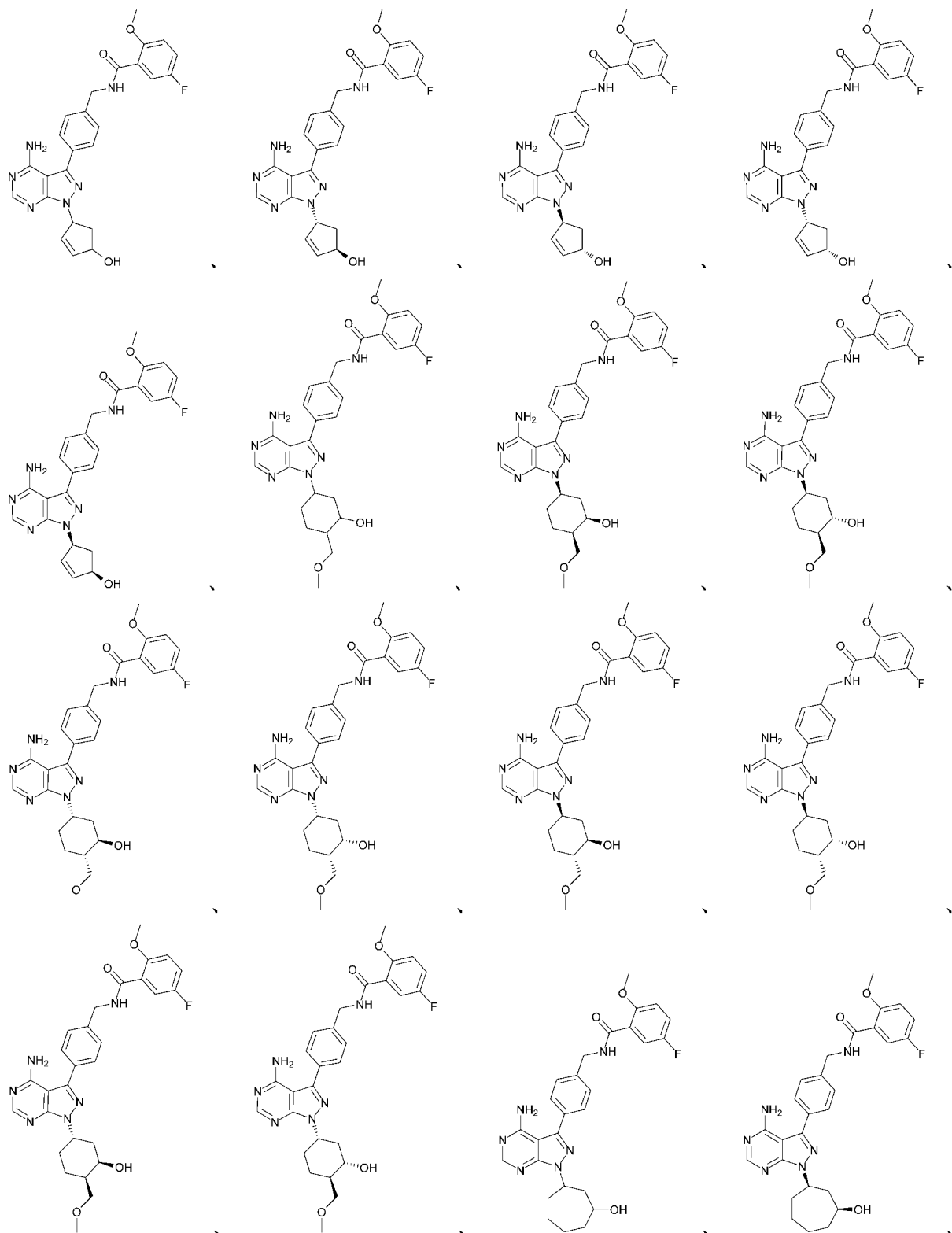
R' 为甲基;

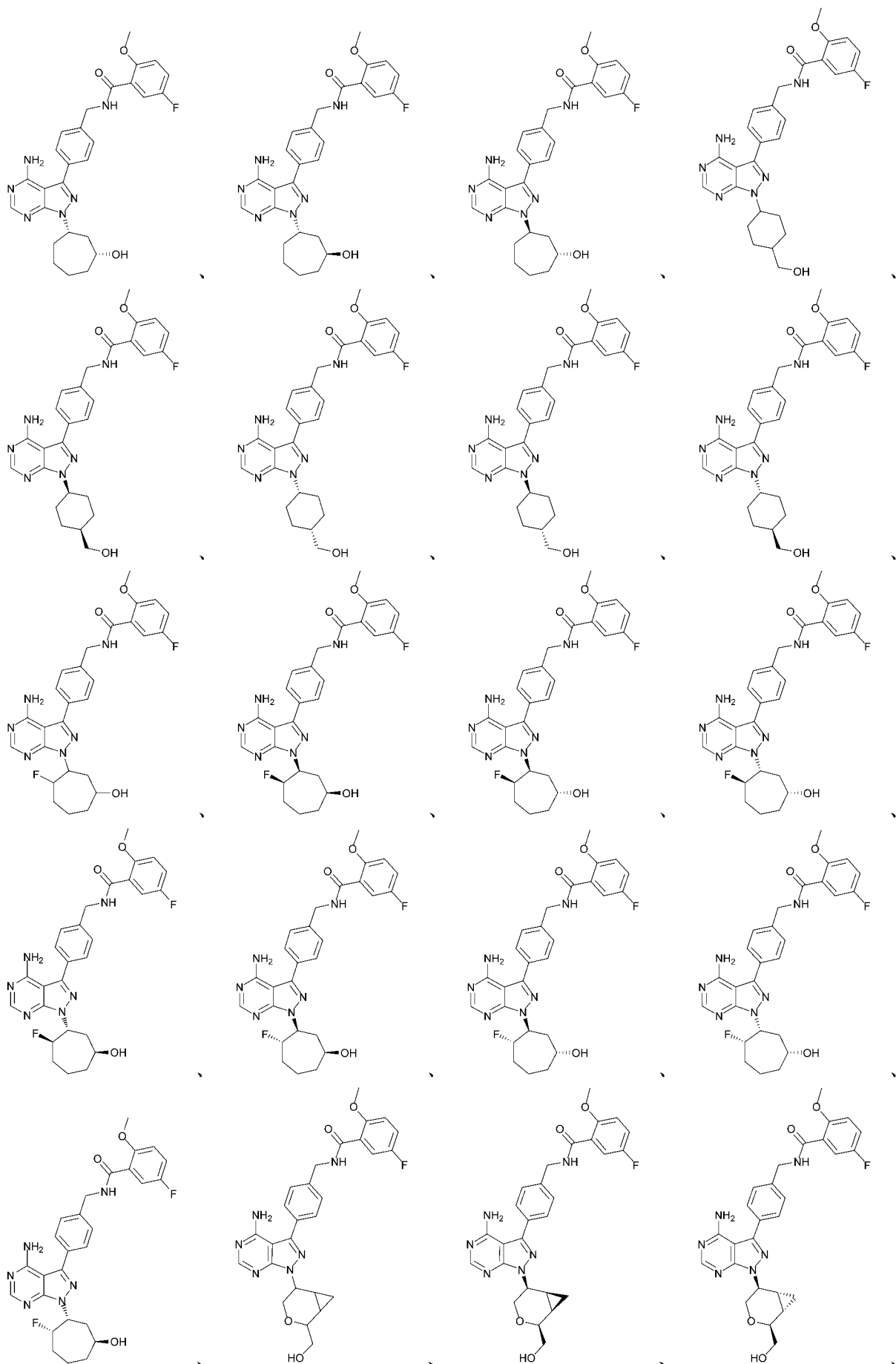
5 条件是 R₂ 和 R₃ 不同时为 H。

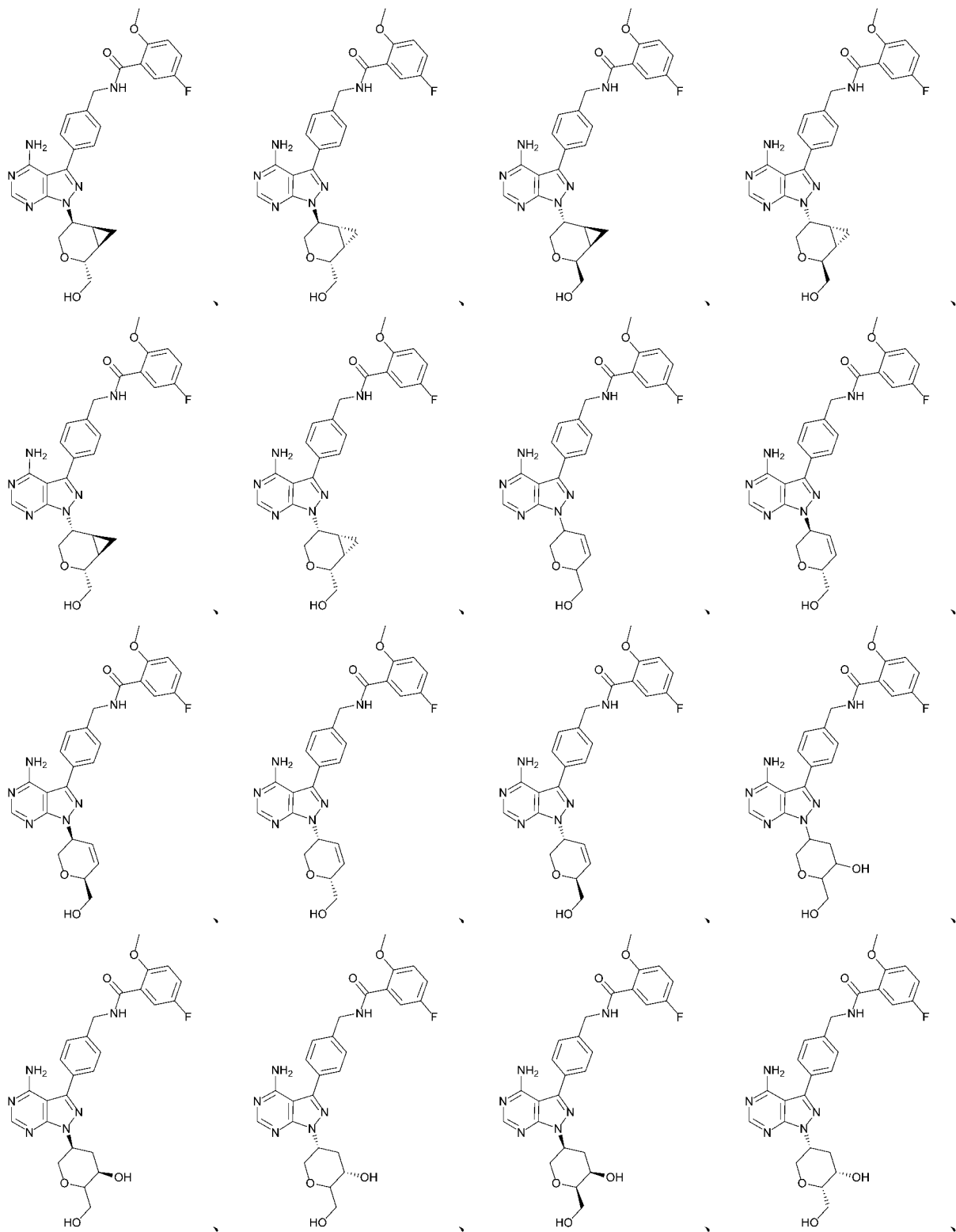
39. 化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中所述化合物为:

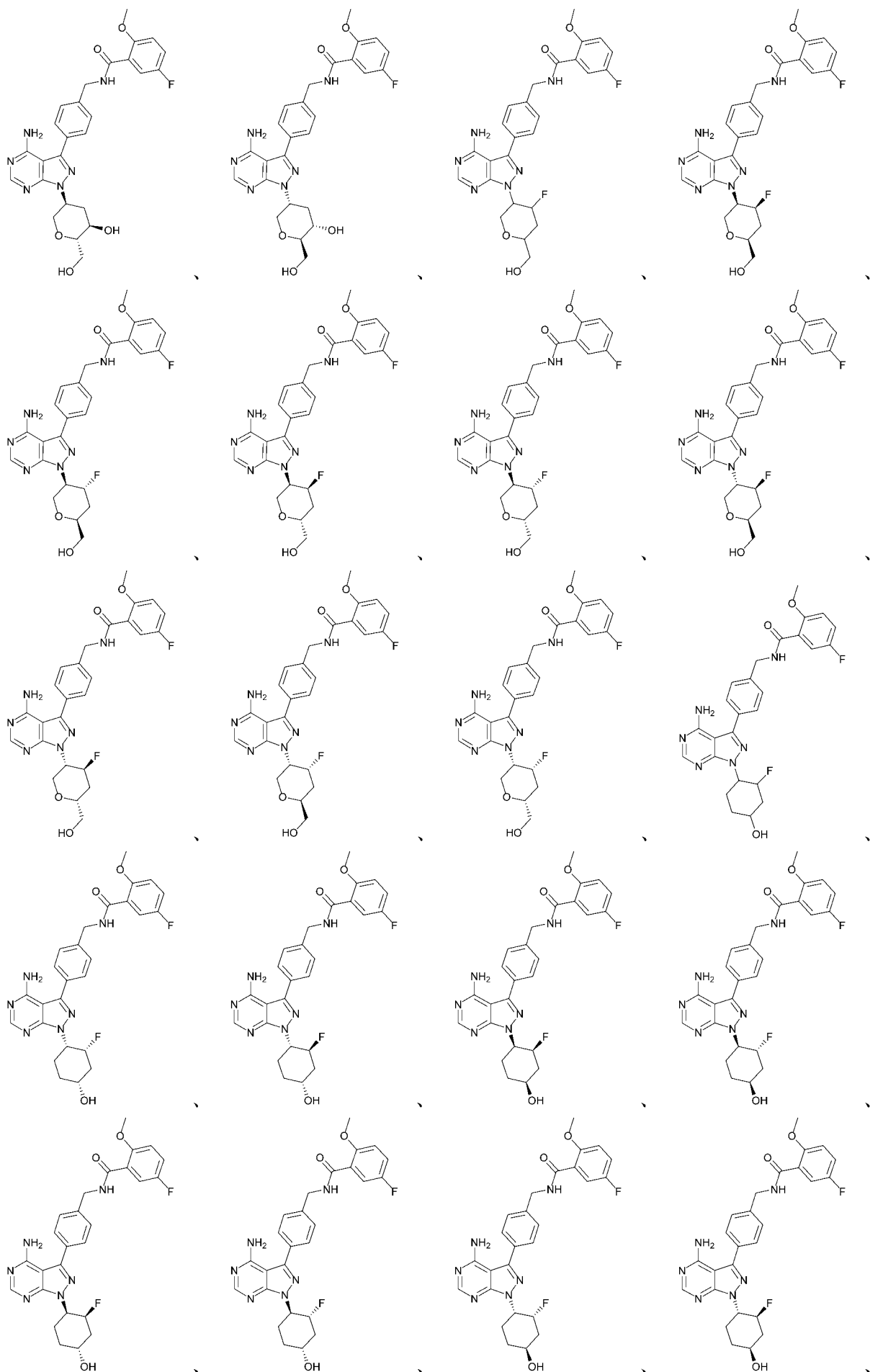


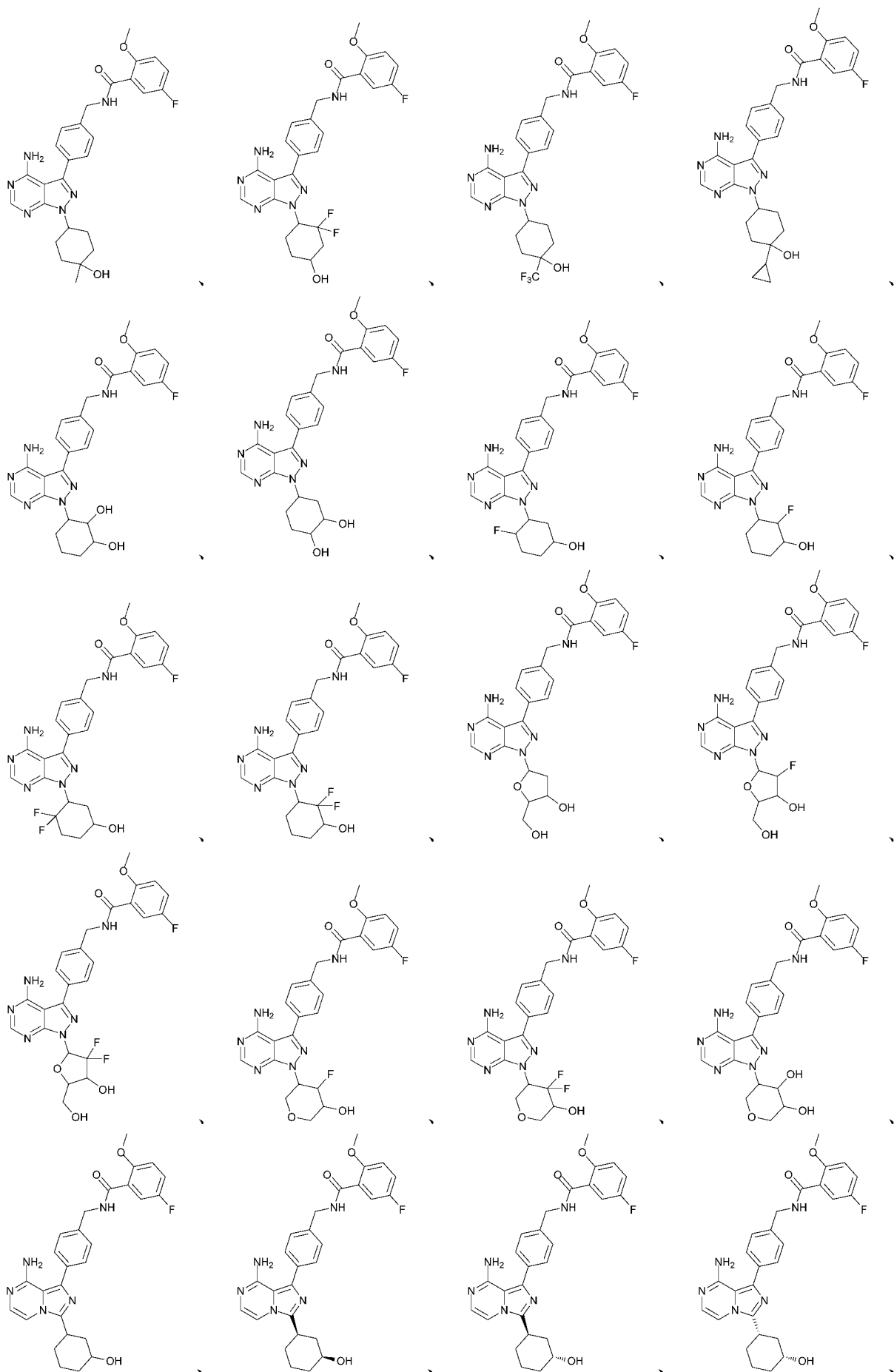


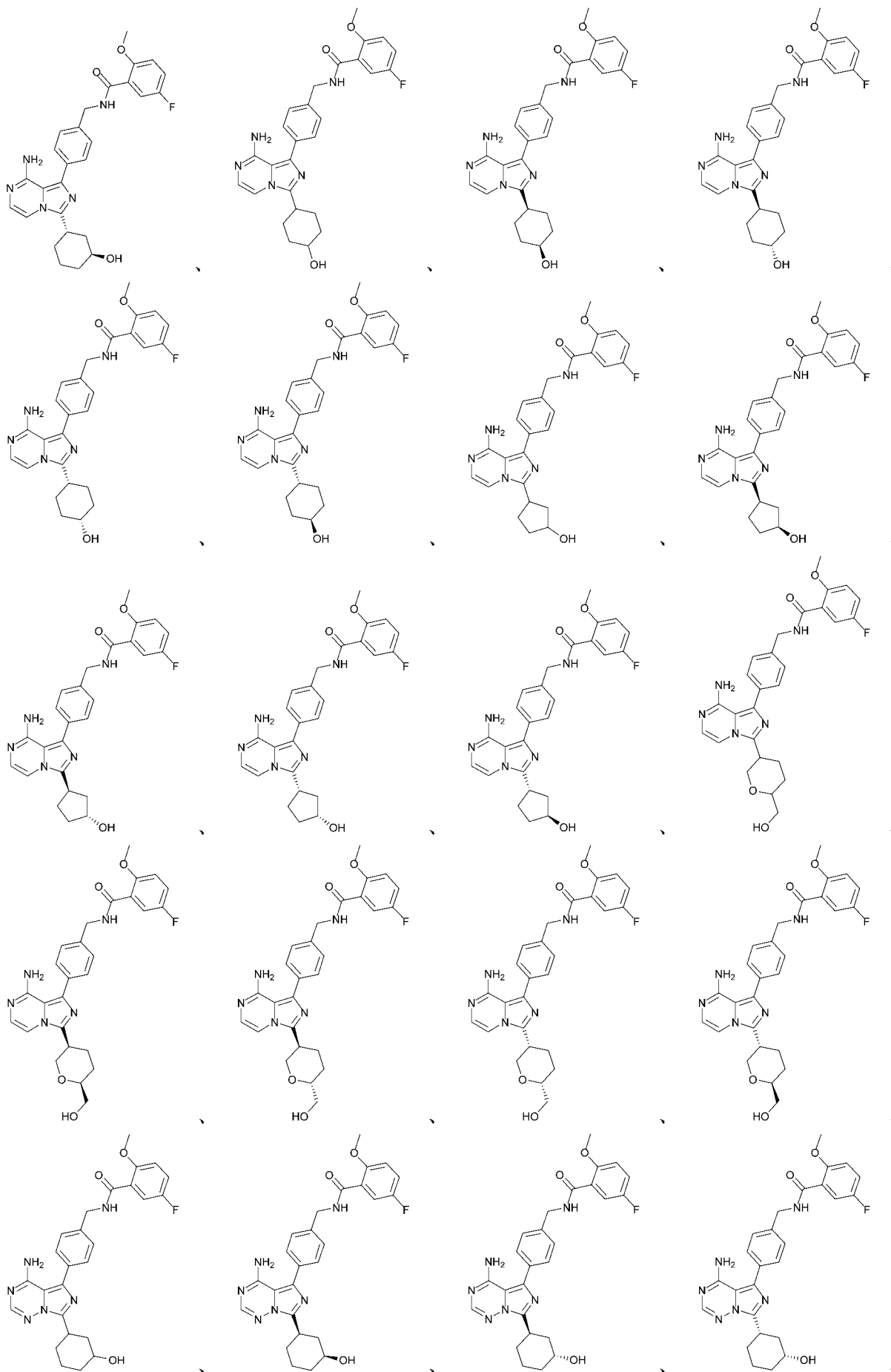


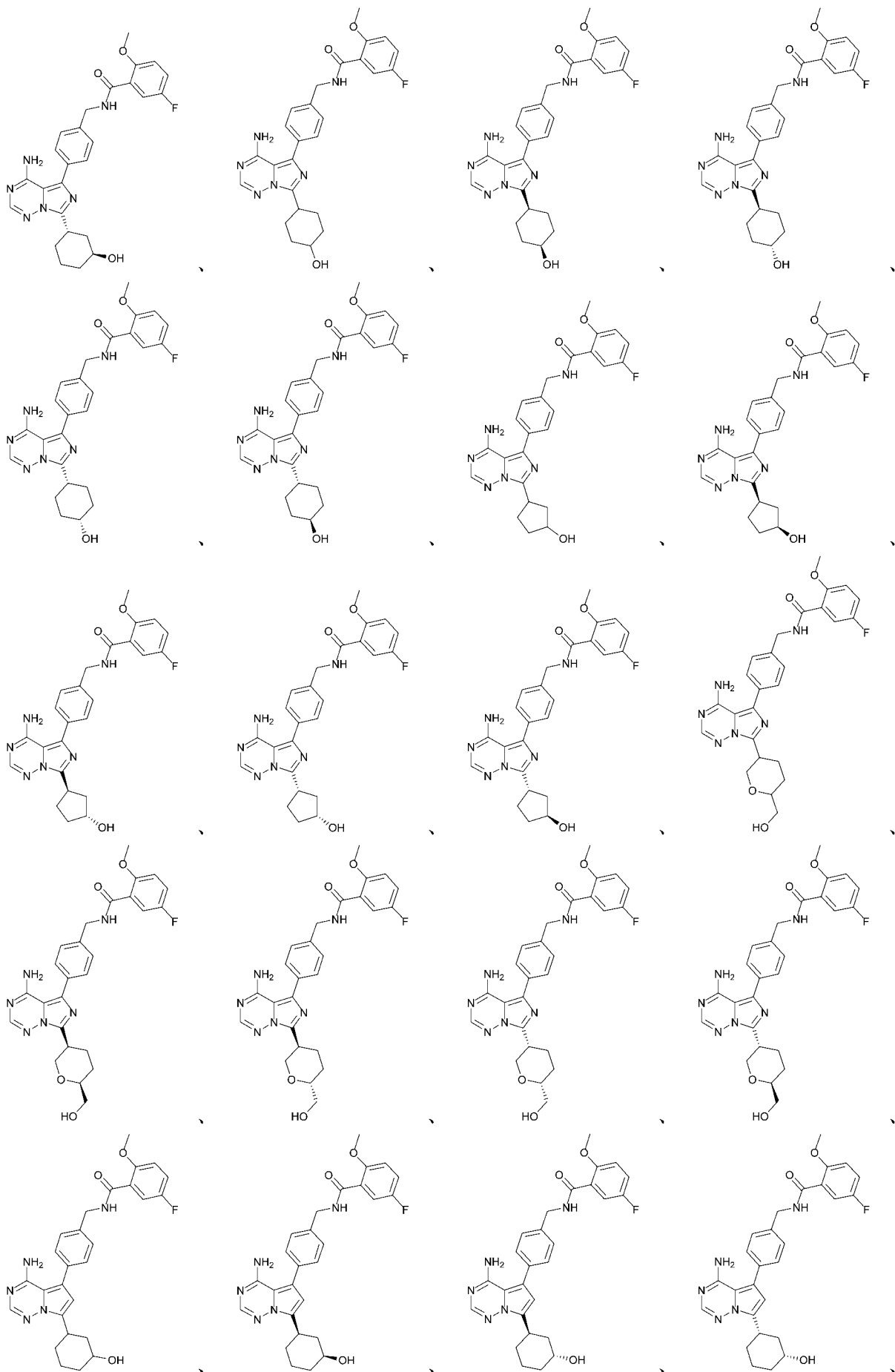


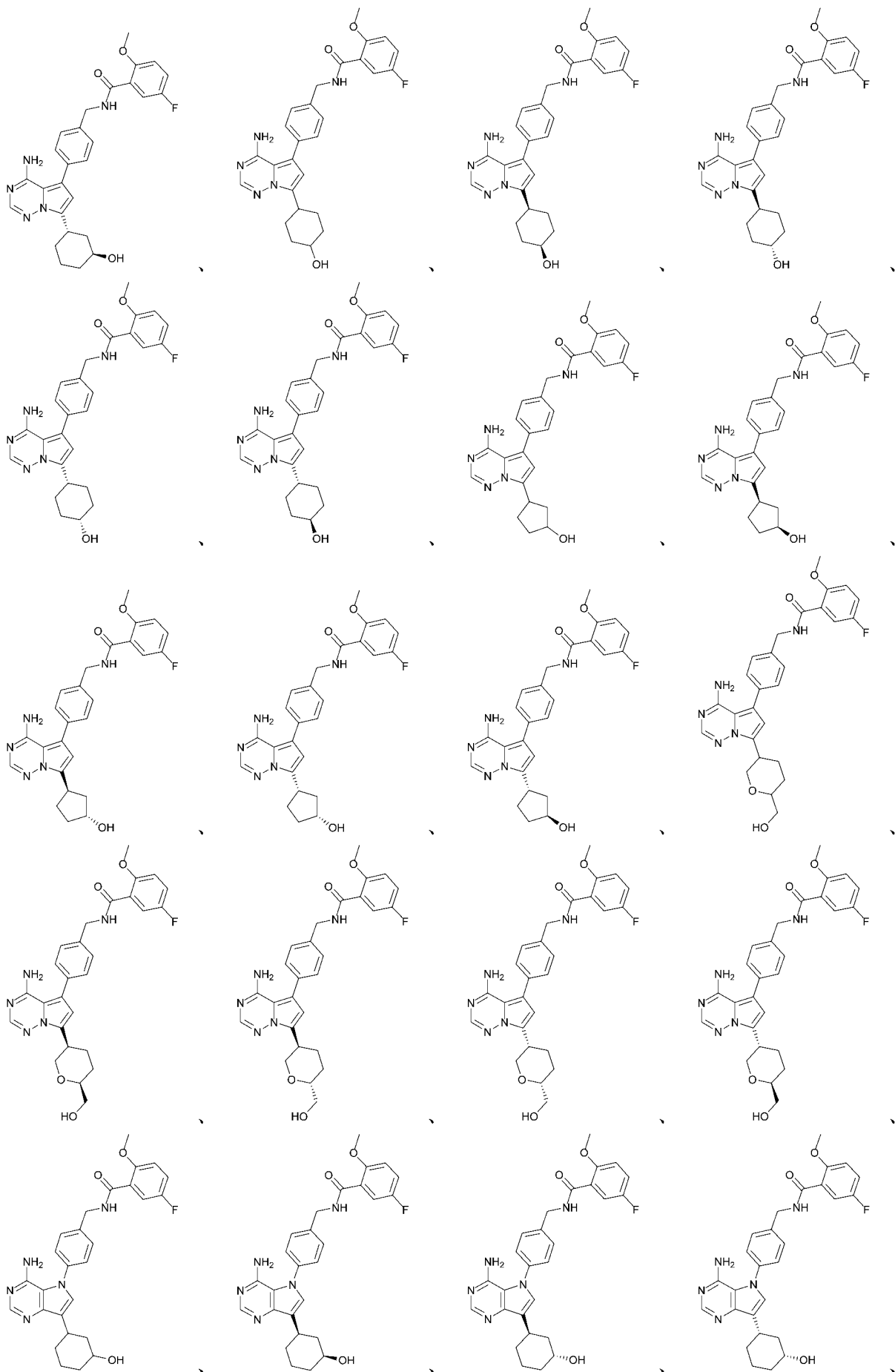


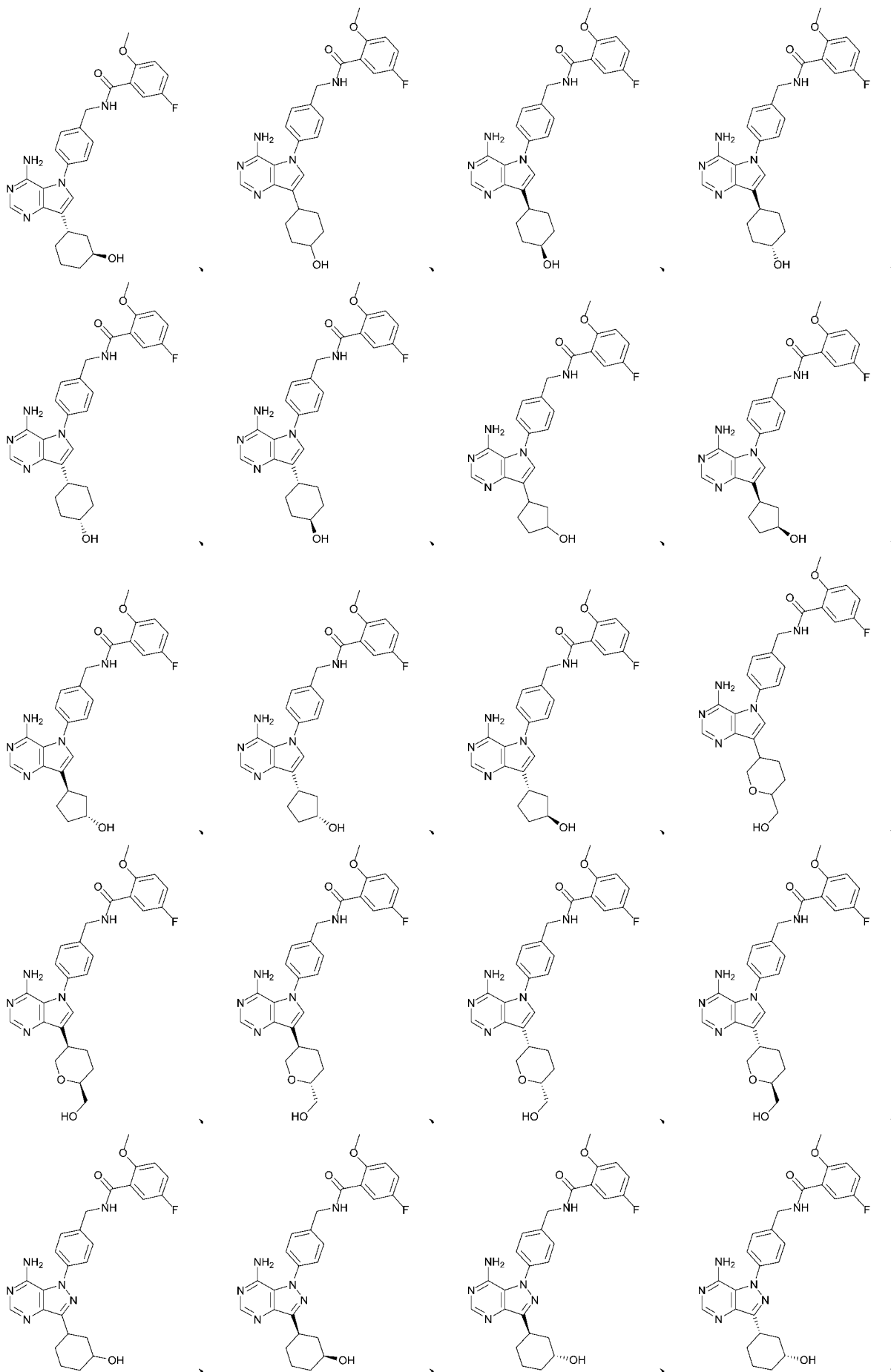


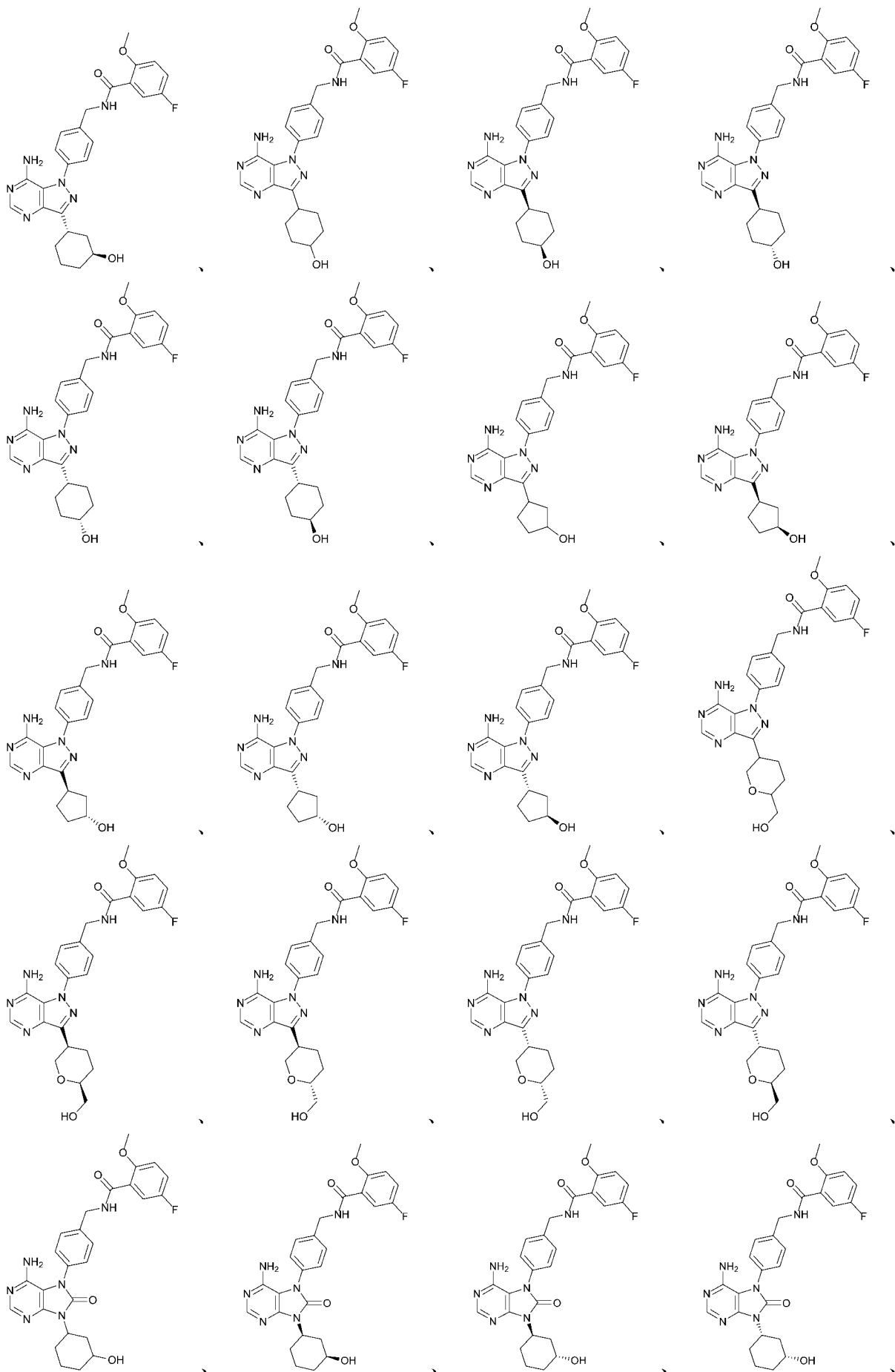


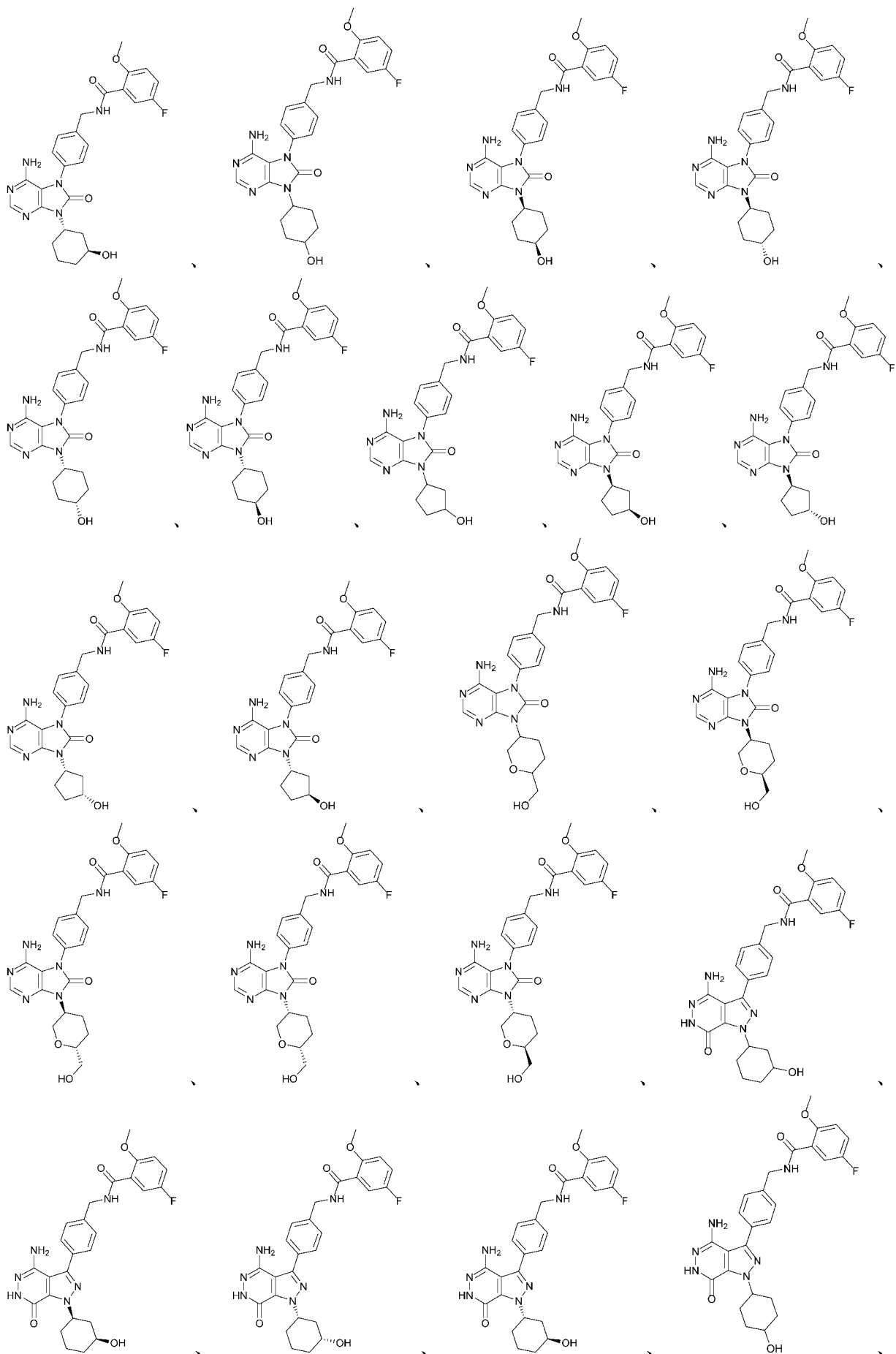


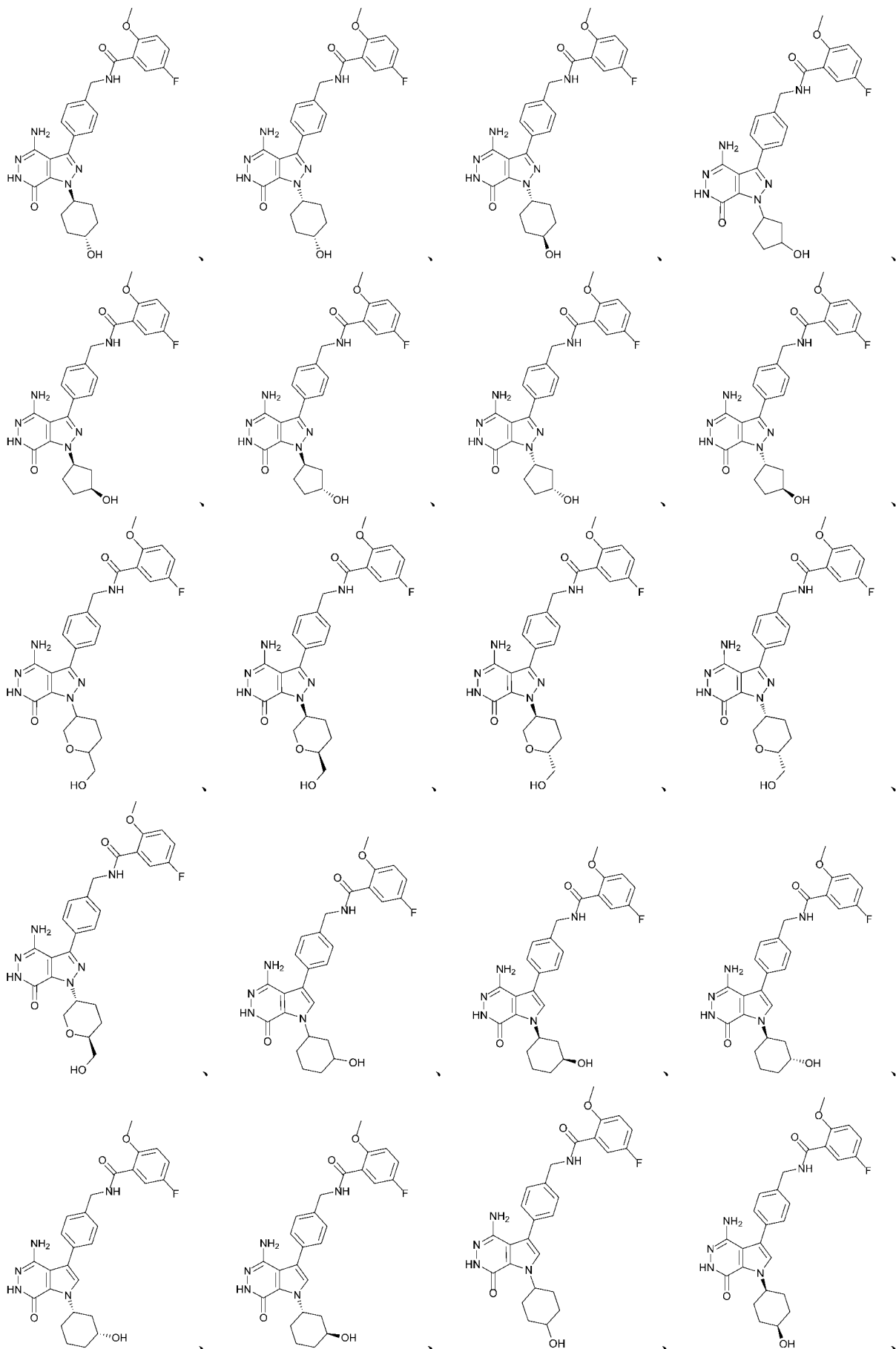


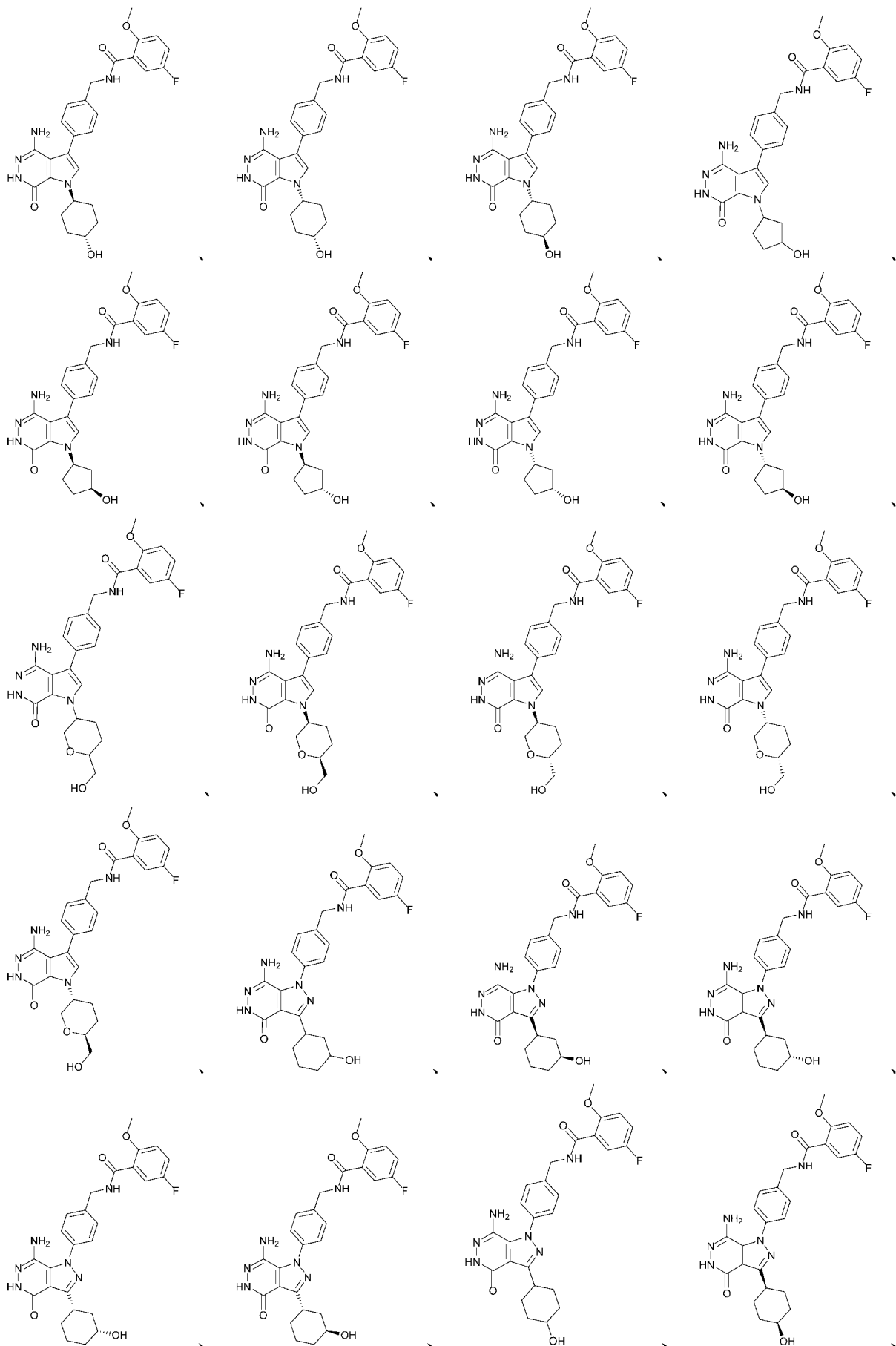


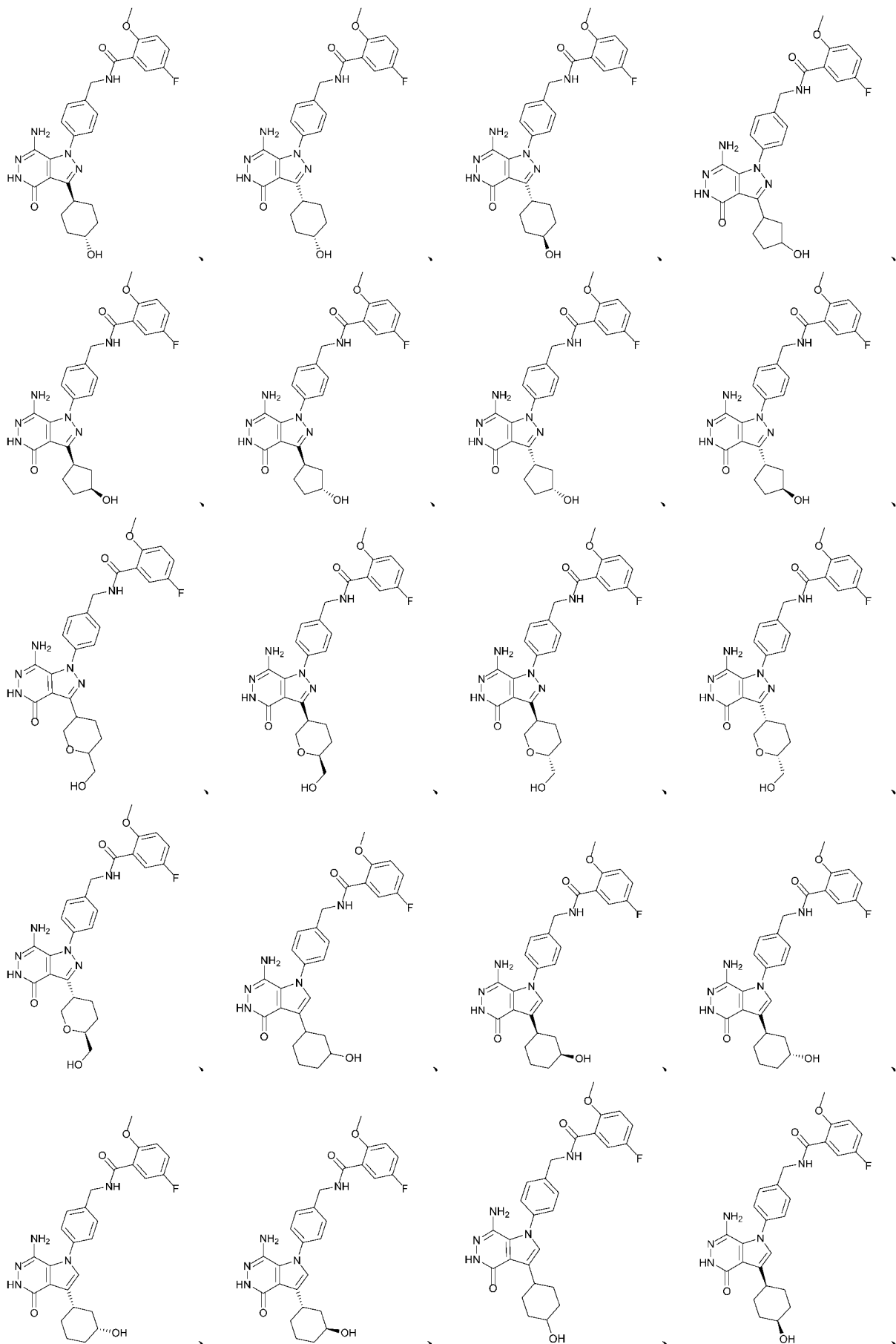


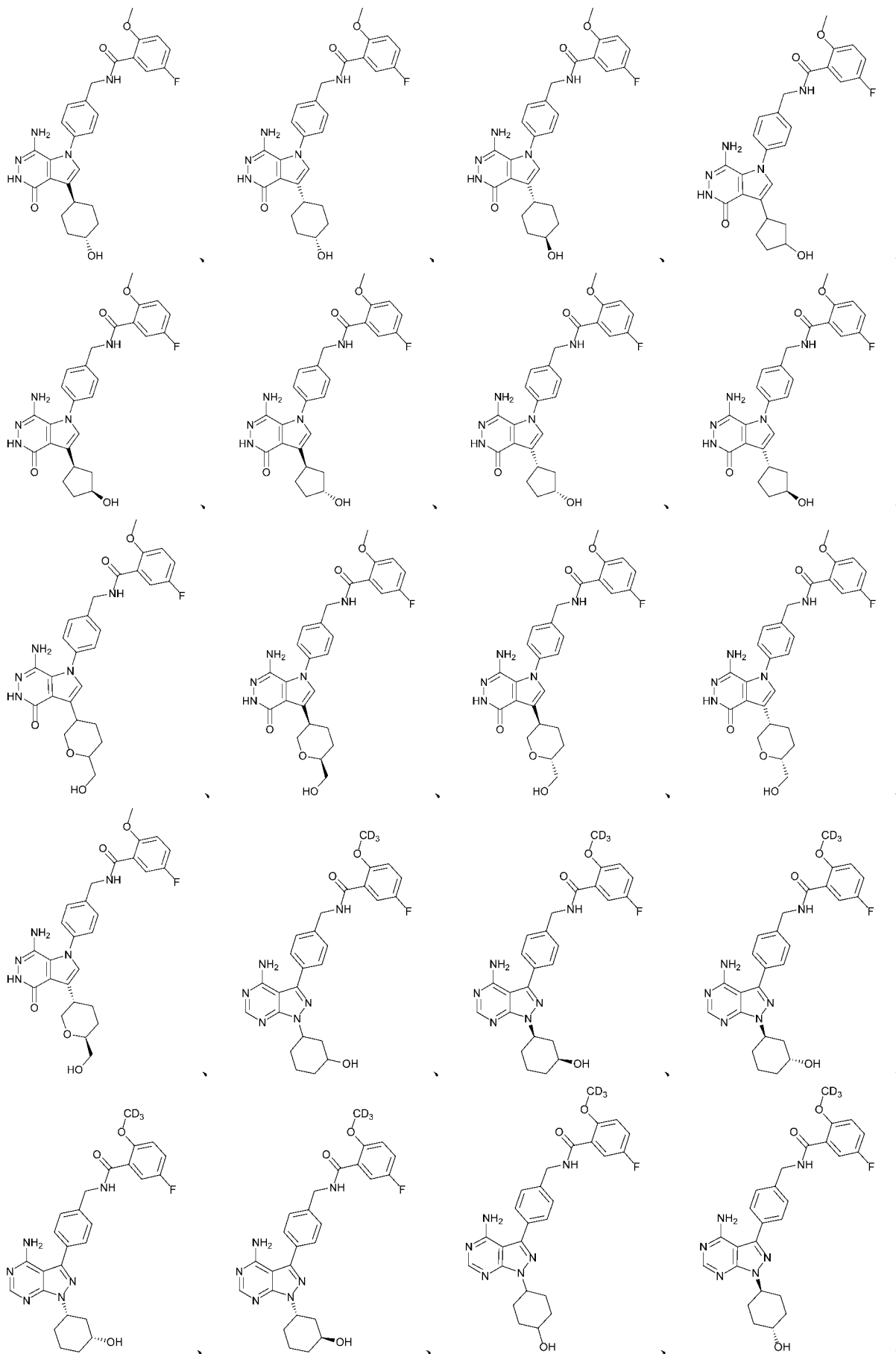


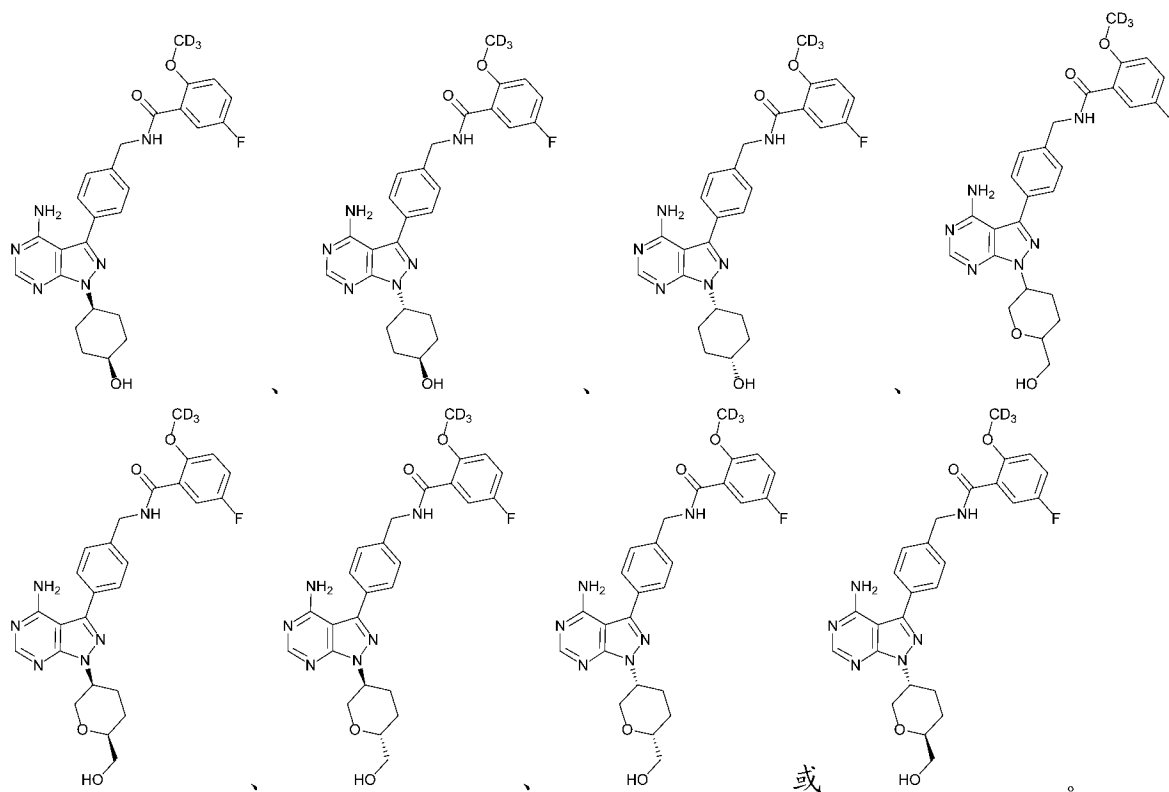












40. 药物组合物，其含有权利要求 1-39 中任一项的化合物，或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，和药学上可接受的赋形剂，以及任选地，其它治疗剂。

41. 权利要求 1-39 中任一项的化合物,或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物,或权利要求 40 的药物组合物在制备用于治疗 10 /或预防野生的和/或突变的 BTK 激酶介导的疾病的药物中的用途;优选地,所述突变的 BTK 激酶选自 BTK C481S, BTK C481F, BTK C481Y, BTK C481R, BTK C481T, BTK C481G 或 BTK C481W;优选地,所述突变的 BTK 激酶为 BTK C481S。

42. 一种在受试者中治疗和/或预防野生的和/或突变的 BTK 激酶介导的疾病的方法，所述方法包括向所述受试者给药权利要求 1-39 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体，或者权利要求 40 的药物组合物；优选地，所述突变的 BTK 激酶选自 BTK C481S，BTK C481F，BTK C481Y，
15 BTK C481R，BTK C481T，BTK C481G 或 BTK C481W；优选地，所述突变的 BTK 激酶为 BTK C481S。

43. 权利要求 1-39 中任一项的化合物,或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物,或权利要求 40 的药物组合物,其用于治疗 and/或预防野生的和/或突变的 BTK 激酶介导的疾病;优选地,所述突变的 BTK 激酶选自 BTK C481S, BTK C481F, BTK C481Y, BTK C481R, BTK C481T, BTK C481G 或 BTK C481W;

优选地，所述突变的 BTK 激酶为 BTK C481S。

44. 权利要求 41 的用途或权利要求 42 的方法或权利要求 43 的化合物或组合物的用途，其中所述 BTK 介导的疾病选自：过敏性疾病、自身免疫性疾病、炎症疾病或癌症。

45. 权利要求 41 的用途或权利要求 42 的方法或权利要求 43 的化合物或组合物的用途，其中所述 BTK 介导的疾病是 B 细胞增殖性疾病，选自慢性淋巴细胞性淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病、急性淋巴细胞白血病、急性髓系细胞白血病、急性早幼粒细胞白血病、慢性粒单核细胞白血病、慢性中性粒细胞白血病、急性未分化型白血病、间变性大细胞淋巴瘤、前淋巴细胞性白血病、青少年粒-单核细胞白血病、成人 T 细胞白血病、具有三系骨髓增生异常病症急性髓系白血病、混合谱系白血病、骨髓增生异常综合征、骨髓增殖性疾病、边缘区淋巴瘤或瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症。

46. 权利要求 41 的用途或权利要求 42 的方法或权利要求 43 的化合物或组合物的用途，其中所述 BTK 介导的疾病是多发性骨髓瘤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2023/079360

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D231/38(2006.01)i; C07D471/04(2006.01)i; C07D487/04(2006.01)i; A61K31/522(2006.01)i; A61K31/437(2006.01)i; A61K31/53(2006.01)i; A61K31/519(2006.01)i; A61P35/00(2006.01)i; A61P37/02(2006.01)i; A61P35/02(2006.01)i; A61P29/00(2006.01)i; A61P19/02(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)

IPC:C07D A61K A61P

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

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

CNTEXT; VEN; WOTXT; USTXT; EPTXT; CNKI; 万方, WANFANG; STN; ISI Web of Science; 深圳市塔吉瑞生物医药有限公司, 王义汉, 李焕银, 艾义新, 酰胺, 癌症, 淋巴瘤, 白血病, 自身免疫疾病, 炎症疾病, BTK, amide, cancer, lymphoma, leukemia, autoimmune disease, inflammatory disease, 结构式, structural formula

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 114075190 A (BEIJING NUOCHENG JIANHUA MEDICINE TECHNOLOGY CO., LTD.) 22 February 2022 (2022-02-22) description paragraphs [0037-0055], [0069-0071], claim 9	1-41, 44-46 (in part)
X	CN 108431007 A (REDX PHARMA PLC) 21 August 2018 (2018-08-21) claim 14, description paragraphs [0185]-[0189], [0930]	1-41, 44-46 (in part)
PX	CN 114380820 A (HEIXIDAE MEDICINE GROUP STOCK LIMITED COMPANY) 22 April 2022 (2022-04-22) claims 1-10	1-41, 44-46 (in part)
PX	CN 114573586 A (HANGZHOU HERTZ PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 03 June 2022 (2022-06-03) claims 1-15	1-41, 44-46 (in part)
PX	CN 115707705 A (SICHUAN KELUN-BIOTECH BIOPHARMACEUTICAL CO., LTD.) 21 February 2023 (2023-02-21) claims 1-13	1-41, 44-46 (in part)



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
 “D” document cited by the applicant in the international application
 “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

19 May 2023

Date of mailing of the international search report

11 June 2023

Name and mailing address of the ISA/CN

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

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2023/079360**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	US 2022169645 A1 (ETERNITY BIOSCIENCE INC.) 02 June 2022 (2022-06-02) claims 1-25	1-41, 44-46 (in part)
A	CN 109851620 A (SHENZHEN TARGETRX, INC.) 07 June 2019 (2019-06-07) entire document	1-41, 44-46 (in part)
A	CN 109111439 A (SHENZHEN TARGETRX, INC.) 01 January 2019 (2019-01-01) entire document	1-41, 44-46 (in part)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2023/079360

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: **42, 43, 44-46 (in part)**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 42, 43 and 44-46 (when referring to the method of claim 42 or 43) set forth a method for treating and/or preventing a wild and/or mutated BTK kinase-mediated disease in a subject, which belongs to a method for treatment of a living human or animal body, that is, belongs to the cases set forth in PCT Rule 39.1(iv) for which no international search is required.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2023/079360

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	114075190	A	22 February 2022	WO	2022037649	A1	24 February 2022
CN	108431007	A	21 August 2018	EP	4116303	A1	11 January 2023
				AU	2016322063	A1	12 April 2018
				US	2018362537	A1	20 December 2018
				US	10399990	B2	03 September 2019
				US	2018298008	A1	18 October 2018
				US	10611766	B2	07 April 2020
				CA	2998796	A1	23 March 2017
				KR	20180109842	A	08 October 2018
				US	2018362533	A1	20 December 2018
				US	10399989	B2	03 September 2019
				PH	12018500587	A1	15 October 2018
				EP	3350184	A1	25 July 2018
				EP	3350184	B1	19 October 2022
				WO	2017046604	A1	23 March 2017
				SG	11201802155	A1	27 April 2018
				IN	201837012921	A	18 May 2018
				HK	1258779	A0	22 November 2019
				IL	258154	A	30 April 2018
				MX	2018003351	A1	17 September 2018
				JP	2018527384	W	20 September 2018
				BR	112018005189	A2	02 October 2018
				CN	108431007	B	07 June 2022
				CN	114685516	A	01 July 2022
CN	114380820	A	22 April 2022	None			
CN	114573586	A	03 June 2022	None			
CN	115707705	A	21 February 2023	None			
US	2022169645	A1	02 June 2022	None			
CN	109851620	A	07 June 2019	EP	3492471	A1	05 June 2019
				EP	3492471	A4	04 September 2019
				EP	3492471	B1	02 December 2020
				JP	6737952	B2	12 August 2020
				WO	2018033091	A1	22 February 2018
				US	2021070758	A1	11 March 2021
				US	11186578	B2	30 November 2021
				JP	2019528270	W	10 October 2019
				CN	108368119	A	03 August 2018
				CN	108368119	B	23 April 2019
				CN	109851620	B	07 August 2020
CN	109111439	A	01 January 2019	WO	2019001307	A1	03 January 2019
				CN	109111439	B	18 September 2020

A. 主题的分类 C07D231/38(2006.01)i; C07D471/04(2006.01)i; C07D487/04(2006.01)i; A61K31/522(2006.01)i; A61K31/437(2006.01)i; A61K31/53(2006.01)i; A61K31/519(2006.01)i; A61P35/00(2006.01)i; A61P37/02(2006.01)i; A61P35/02(2006.01)i; A61P29/00(2006.01)i; A61P19/02(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) IPC:C07D A61K A61P 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称,和使用的检索词(如使用)) CNTXT;VEN;WOTXT;USTXT;EPTXT;CNKI;万方;STN;ISI Web of Science; 深圳市塔吉瑞生物医药有限公司, 王义汉, 李焕银, 艾义新, 酰胺, 癌症, 淋巴瘤, 白血病, 自身免疫疾病, 炎症疾病, BTK, amide, cancer, lymphoma, leukemia, autoimmune disease, inflammatory disease, 结构式		
C. 相关文件		
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	CN 114075190 A (北京诺诚健华医药科技有限公司) 2022年2月22日 (2022 - 02 - 22) 说明书第[0037-0055]、[0069-0071]段, 权利要求9	1-41, 44-46 (部分)
X	CN 108431007 A (洛克索肿瘤学股份有限公司) 2018年8月21日 (2018 - 08 - 21) 权利要求14, 说明书第[0185]-[0189]、[0930]段	1-41, 44-46 (部分)
PX	CN 114380820 A (海思科医药集团股份有限公司) 2022年4月22日 (2022 - 04 - 22) 权利要求1-10	1-41, 44-46 (部分)
PX	CN 114573586 A (杭州和正医药有限公司) 2022年6月3日 (2022 - 06 - 03) 权利要求1-15	1-41, 44-46 (部分)
PX	CN 115707705 A (四川科伦博泰生物医药股份有限公司) 2023年2月21日 (2023 - 02 - 21) 权利要求1-13	1-41, 44-46 (部分)
PX	US 2022169645 A1 (ETERNITY BIOSCIENCE INC) 2022年6月2日 (2022 - 06 - 02) 权利要求1-25	1-41, 44-46 (部分)
☒ 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 “D” 申请人在国际申请中引证的文件 “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 2023年5月19日		国际检索报告邮寄日期 2023年6月11日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088		授权官员 邹雯 电话号码 (+86) 0512-88996523

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	CN 109851620 A (深圳市塔吉瑞生物医药有限公司) 2019年6月7日 (2019 - 06 - 07) 全文	1-41, 44-46 (部分)
A	CN 109111439 A (深圳市塔吉瑞生物医药有限公司) 2019年1月1日 (2019 - 01 - 01) 全文	1-41, 44-46 (部分)

第II栏

某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. ☒ 权利要求： 42, 43, 44-46（部分）
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
权利要求42, 43, 44-46(引用权利要求42或43所述的方法时) 请求保护一种在受试者中治疗和/或预防野生的和/或突变的BTK激酶介导的疾病的方法，该方法属于对有生命的人体或动物体的治疗方法，即属于PCT实施细则39.1 (iv)所列的无需进行国际检索的情形。
2. ☐ 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索， 具体地说：
3. ☐ 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2023/079360

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	114075190	A	2022年2月22日	WO	2022037649	A1	2022年2月24日
CN	108431007	A	2018年8月21日	EP	4116303	A1	2023年1月11日
				AU	2016322063	A1	2018年4月12日
				US	2018362537	A1	2018年12月20日
				US	10399990	B2	2019年9月3日
				US	2018298008	A1	2018年10月18日
				US	10611766	B2	2020年4月7日
				CA	2998796	A1	2017年3月23日
				KR	20180109842	A	2018年10月8日
				US	2018362533	A1	2018年12月20日
				US	10399989	B2	2019年9月3日
				PH	12018500587	A1	2018年10月15日
				EP	3350184	A1	2018年7月25日
				EP	3350184	B1	2022年10月19日
				WO	2017046604	A1	2017年3月23日
				SG	11201802155	A1	2018年4月27日
				IN	201837012921	A	2018年5月18日
				HK	1258779	A0	2019年11月22日
				IL	258154	A	2018年4月30日
				MX	2018003351	A1	2018年9月17日
				JP	2018527384	W	2018年9月20日
				BR	112018005189	A2	2018年10月2日
				CN	108431007	B	2022年6月7日
				CN	114685516	A	2022年7月1日
CN	114380820	A	2022年4月22日	无			
CN	114573586	A	2022年6月3日	无			
CN	115707705	A	2023年2月21日	无			
US	2022169645	A1	2022年6月2日	无			
CN	109851620	A	2019年6月7日	EP	3492471	A1	2019年6月5日
				EP	3492471	A4	2019年9月4日
				EP	3492471	B1	2020年12月2日
				JP	6737952	B2	2020年8月12日
				WO	2018033091	A1	2018年2月22日
				US	2021070758	A1	2021年3月11日
				US	11186578	B2	2021年11月30日
				JP	2019528270	W	2019年10月10日
				CN	108368119	A	2018年8月3日
				CN	108368119	B	2019年4月23日
				CN	109851620	B	2020年8月7日
CN	109111439	A	2019年1月1日	WO	2019001307	A1	2019年1月3日
				CN	109111439	B	2020年9月18日