(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国 际 局

(43) 国际公布日
2022 年 1 月 20 日 (20.01.2022)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2022/012509 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 487/04 (2006.01)	*A61P 1/04* (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)	*A61P 11/06* (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)	*A61P 17/00* (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)	*A61P 7/04* (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)	*A61P 25/28* (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)	*A61P 9/00* (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)	*A61P 11/00* (2006.01)
A61P 37/08 (2006.01)	*A61P 17/06* (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)	*A61P 35/00* (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)	*A61P 35/02* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2021/105960

(22) 国际申请日: 2021 年 7 月 13 日 (13.07.2021)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

202010679776.6	2020年7月15日 (15.07.2020)	CN
202011337022.9	2020年11月25日 (25.11.2020)	CN

(71) 申请人: 成都海博为药业有限公司 (**CHENGDU HYPERWAY PHARMACEUTICALS CO., LTD.**) [CN/CN]; 中国四川省成都市高新区科园南路88号7栋8层802, Sichuan 610041 (CN)。 深圳海博为药业有限公司(**SHENZHEN HYPERWAY PHARMACEUTICALS CO., LTD.**) [CN/CN]; 中国广东省深圳市龙岗区龙城街道黄阁坑社区龙城工业园留学人员(龙岗)创业园426, Guangdong 518116 (CN)。

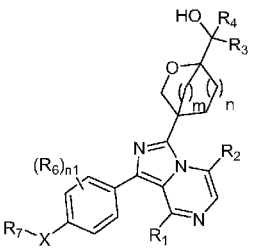
(72) 发明人: **岳春超(YUE, Chunchao)**; 中国四川省成都市高新区科园南路88号7栋8层802, Sichuan 610041 (CN)。 **刘冠锋(LIU, Guanfeng)**; 中国四川省成都市高新区科园南路88号7栋8层802, Sichuan 610041 (CN)。 **李筛(LI, Shai)**; 中国四川省成都市高新区科园南路88号7栋8层802, Sichuan 610041 (CN)。 **李静(LI, Jing)**; 中国四川省成都市高新区科园南路88号7栋8层802, Sichuan 610041 (CN)。 **陈岗(CHEN, Gang)**; 中国四川省成都市高新区科园南路88号7栋8层802, Sichuan 610041 (CN)。 **原晨光(YUAN, Chenguang)**; 中国四川省成都市高新区科园南路88号7栋8层802, Sichuan 610041 (CN)。 **李英富(LI, Yingfu)**; 中国四川省成都市高新区科园南路88号7栋8层802, Sichuan 610041 (CN)。

(74) 代理人: 北京集佳知识产权代理有限公司 (**UNITALEN ATTORNEYS AT LAW**); 中国北京市朝阳区建国门外大街22号赛特广场7层, Beijing 100004 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明，要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX,

(54) **Title:** COMPOUND AS BRAIN-PERMEABLE BTK OR HER2 INHIBITOR, PREPARATION METHOD THEREFOR, AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 一种作为可透脑的BTK或HER2抑制剂的化合物及其制备方法与用途



II

(57) **Abstract:** A compound as a BTK inhibitor or an HER2 inhibitor, a preparation method therefor, and a use thereof. The compound comprises a structure as shown in formula II or a tautomer, a mesomer, a racemate, an enantiomer, a diastereomer, or a mixture form thereof, and a pharmaceutically acceptable hydrate, a solvate, or salt. The BTK protein kinase inhibitor of the present invention has strong inhibitory activity on wild-type BTK or mutated BTK (C481S), and some of the compounds have high brain permeability; the HER2 inhibitor of the present invention has good HER2 kinase inhibitory activity and high blood-brain barrier transmittance; and the compound of the present invention has good pharmacokinetic properties and a good application prospect.

(57) 摘要: 一种作为BTK抑制剂或HER2抑制剂的化合物及其制备方法与用途，所述化合物具有式II所示结构或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式、药学上可接受的水合物、溶剂化物或盐。本发明的BTK蛋白质激酶抑制剂对野生型BTK和突变的BTK(C481S)都有很强的抑制活性，部分化合物具有很高的透脑率；本发明的HER2抑制剂具有较好的HER2激酶抑制活性、很高的血脑屏障透过率；且本发明化合物具有良好的药代动力学性质，有很好的应用前景。

WO 2022/012509 A1

[见续页]

MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

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

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

一种作为可透脑的 BTK 或 HER2 抑制剂的化合物及其制备方法与用途

本申请要求于 2020 年 07 月 15 日提交中国专利局、申请号为 202010679776.6、发明名称为“一种作为 BTK 抑制剂的化合物及其制备方法与用途”的中国专利申请的优先权，并且要求于 2020 年 11 月 25 日提交中国专利局、申请号为 202011337022.9、发明名称为“一种作为 BTK 抑制剂的化合物及其制备方法与用途”的中国专利申请的优先权，其全部内容通过引用结合在本申请中。

技术领域

本发明涉及医药技术领域，特别是涉及一种具有良好透脑性的 BTK 或 HER2 蛋白质激酶抑制剂的化合物及其制备方法与用途。

背景技术

布鲁顿酪氨酸蛋白激酶（BTK）是非受体蛋白酪酸激酶 Tec 家族的成员，主要表达于多种造血细胞系。Tec 家族是人类非受体激酶中仅次于 Src 家族的第 2 大家族，其主要成员包括 BTK、BMX(etk)、ITK、TEC 和 TXK(RLK)。在 1993 年，BTK 被确定为人 X-连锁无丙种球蛋白血症(X-1inked agammaglobulinemia，XLA)中的缺陷蛋白。BTK 是 B 细胞受体（BCR）信号转导通路的关键调节因子，在 B 细胞激活、增殖、分化和存活过程中有着重要的作用，与多种 B 细胞肿瘤及自身免疫性疾病密切相关。

BTK 结构中包含 5 个主要结构域，分别是 PH 结构域(Pleckstrin homology)，TH 结构域(Tec homology)，SH3 结构域(Src homology 3)，SH2 结构域(Src homology 2)和 SHl 结构域(Src homology1)。BTK 的活化(磷酸化)最初发生在 SHl 结构域中的活化环中，进一步的活化发生在包含主要自磷酸化位点的 SH2 及 SH3 结构域中；这些 SH 结构域也包含 BTK 进行核质穿梭所需要的核定位信号(NLS)及核输出序列(NES)。

BTK 在 B 淋巴细胞的生成过程中起着不可替代的作用，其可以通过激活细胞周期正向调控因子和分化因子来控制 B 细胞的发育、分化，也能通过调节促凋亡和抗凋亡蛋白的表达来控制 B 细胞的存活和增殖。BTK 的持续激活是慢性淋巴细胞白血病(CLL)发展的一个先决条件；BCR-BTK 信号传递异常会促进弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)中活化 B 细胞亚型的存活。BTK 功能

获得型突变也已在大肠癌、急性淋巴细胞白血病(ALL)、慢性粒细胞白血病(CML)中得到确证。可见，BTK 依赖型通路的异常激活被证明与多种肿瘤的发生发展密切相关。

目前已批准上市的不可逆BTK抑制剂，如伊布替尼（Ibrutinib）、阿卡替尼（acalabrutinib）、赞布替尼（Zanubrutinib），都是可选择性地与BTK 的半胱氨酸残基（Cys-481）形成不可逆的共价键结合，抑制BTK活性达到治疗相关疾病的目的。然而，一部分癌症患者会对第一代BTK抑制剂产生耐药，从而出现未满足的新的临床需求。有研究表明，BTK-C481S突变是与此相关的主要耐药机制之一，因此，能够靶向抑制BTK-C481S突变型的药物有望提供新的治疗方案。例如，ARQ-531就是一种口服生物可用的、有效的、可逆的野生型和C481S突变的BTK双重抑制剂；ARQ-531初期临床结果表明了其对C481S突变的BTK患者的有效性。

原发中枢神经系统淋巴瘤（PCNSL）年发病率约为 0.47/10 万，中国每年有超过 1 万人患病。经过几十年的治疗发展，截至目前，一线治疗方案以大剂量甲氨蝶呤（high-dose methotrexate，HD-MTX）为基础诱导化疗，实现影像学完全缓解（complete response，CR），全脑放疗（whole-brain radiotherapy，WBRT）作为巩固治疗，此方案中位 OS 可达 30~50 个月。但该方案会导致严重神经毒性，且毒性随着病人年龄和放疗剂量增加而增加，表现为记忆力下降、认知功能损伤、步态障碍、痴呆等症状，严重影响病人生活质量。也有研究探讨了自体造血干细胞移植与全脑放疗在 PCNSL 巩固治疗中的疗效优劣性，结果显示两者并无差异，需指出的是，全脑放疗对于患者的脑功能具有不可逆性的损伤。不论哪种治疗方案，预后都很差。

由于血脑屏障（blood brain barrier，BBB）的存在，常规免疫化疗难以渗透，疗效较差。治疗原发性或继发性 CNS 侵犯的药物疗效取决于其通过血脑屏障后在大脑中的分布，仅亲脂性分子能被动扩散轻易穿过 BBB，常规免疫化疗如利妥昔单抗属于单克隆抗体，分子量较大，难以穿透血脑屏障，故无法发挥全部疗效。

随着 PCNSL 的发病机制越来越被深入研究，近年来针对 BCR 通路分子特异性靶向药物的突破性进展给这类患者带来新的治疗选择。 Bruton’s 酪氨酸激酶(BTK)是一种连接 BCR 信号通路和 NF-κB 信号通路的激酶，是治疗

ABC-DLBCL 抑制的基本靶点，BTK 抑制剂是一种选择性的药物，可直接作用于 BCR 通路中 MYD88 和 CD79B，而中枢神经系统淋巴瘤中 BCR 信号通路突变常常是以 MYD88 和 CD79B 为主。根据 WHO2008 分类诊断 PCNSL，并且必须要免疫组化的结果，主要标记包括所有的 B 细胞标志（CD19, CD20, PAX5）、BCL6、MUM1/IRF4 和 CD10。中枢神经系统恶性肿瘤 NCCN 指南（2020.V1）中推荐 BTKi 应用于复发难治 PCNSL。

2020 年 3 月，BTK 抑制剂 Velexbru（Tirabrutinib hydrochloride）在日本获得批准，用于治疗复发性或难治性原发性中枢神经系统淋巴瘤（PCNSL），Velexbru 是全球第一个被批准用于治疗复发性或难治性 PCNSL 的 BTK 抑制剂。结果显示，经 Velexbru 治疗后，52.9%的患者得到了有效缓解。Tirabrutinib 在复发/难治中枢神经系统淋巴瘤中的 I/II 期研究，共纳入 44 例复发/难治性 CNSL，第 1 阶段使用 3+3 剂量递增设计，接受 320 和 480mg 的 tirabrutinib 每日一次治疗(QD)，在 28 天内评估剂量限制性毒性(DLT)；第 2 阶段在禁食条件下给予 480mg tirabrutinib QD；结果显示：与 320mg 相比，480mg 患者的 ORR 和 PFS 均更优，ORR: 320mg vs 480mg vs 480mg(禁食条件) =60% vs 100% vs 52.9%，PFS：320mg vs 480mg vs 480mg (禁食条件)为 2.1 vs. 11.1 vs 5.8 个月。但与 320mg 组相比，480mg(禁食组)的 ORR 较低可能是由于患者特征的差异造成的。Tirabrutinib 各剂量下血浆中药物浓度相当；Tirabrutinib 在 4 个不同时间点，相比 320mg，480mg 组 CSF 谷浓度较高，脑脊液浓度随血药浓度的增加而增加；可见中枢神经系统淋巴瘤疗效与 BTKi 在脑脊液（CSF）中的药物浓度相关。

PCNSL 的治疗药物有限，PFS 及 OS 远未达到预期。国外已经有一代不可逆 BTK 抑制剂（Tirabrutinib）批准用于该病的治疗，但该药物对 BTK 蛋白活性较弱、临床剂量过高（480mg 每天一次）、副作用明显，病人的顺应性较差，且存在服用一段时间后会由于 C481S 突变而产生耐药的风险。

研究显示，BTK 抑制剂还可用于自身免疫性疾病如类风湿性关节炎、多发性硬化症（MS）、银屑病等自身免疫性疾病。其中多发性硬化症的发病原理与脑部的病变有直接的关系。2019 年，全球多发性硬化症药物市场规模为 250 亿美元，预计 2027 年将达到 406.6 亿美元，预测期间复合年增长率将为 7.1%。临床和经济研究数据显示，MS 的年治疗费用为 28,000 美元。BTK 作为 B 细胞受体信号通路中的一个关键激酶，对 B 淋巴细胞、巨噬细胞及小胶质细胞

等参与 MS 病理过程的免疫细胞的发育和功能都很重要。因此，BTK 抑制剂有望为 MS 等自身免疫性疾病的治疗提供新颖的治疗选择。

HER2（人表皮生长因子受体-2）也称 ERBB2，位于 17 号染色体，属于原癌基因。其编码产物 HER2 蛋白是具有酪氨酸蛋白激酶活性的跨膜蛋白，属于 EGFR 家族成员之一。它在多种癌症中过度表达，包括乳腺癌、卵巢癌和胃癌等等。HER2 介导细胞生长，分化和存活，能促进癌细胞的侵袭性扩散。

大约有 15%至 20%的乳腺癌是 HER2 阳性（HER2+）。与 HER2 阴性癌症相比，HER2+肿瘤更具攻击性，并与较短的生存时间、较差的总体存活率、更高的复发风险以及中枢神经系统疾病(脑转移)有关。大约 30%至 50%的 HER2+乳腺癌患者会随着时间的推移发生脑转移。

2018 年 GLOBOCAN 统计报告显示，全球乳腺癌新增人数接近 210 万例，发病率为 27.5/10 万，占所有种类肿瘤发病人数的 11.6%。从全球新增发病人数和死亡人数的对比情况来看，乳腺癌是全球女性的第一大癌症杀手，其发病率和死亡率均最高。我国乳腺癌发病率位居女性恶性肿瘤的第一位，高达 43/10 万。2018 年中国乳腺癌新增接近 36.8 万例，乳癌药金额达 400 亿元。中国乳腺癌发病率的增速是全球平均增速的两倍(每年增加 30 余万)，在全球排第一。HER2 阳性的乳腺癌脑转移患者任无有效疗法，死亡率居高不下（每 10 万人中有 10 位死于乳腺癌。

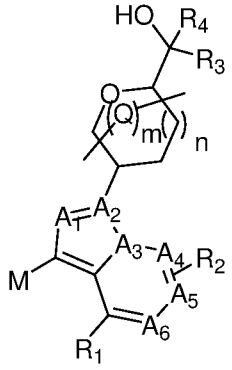
Tukysa（tucatinib）是一种小分子口服酪氨酸激酶抑制剂（TKI），对 HER2 具有优秀的靶向选择性。2019 年曾被 FDA 授予突破性疗法资格（BTD），除了获得突破性疗法资格，该药物还于 2017 年获得快速通道资格、孤儿药资格。与曲妥珠单抗和卡培他滨联联用，用于治疗接受过曲妥珠单抗、帕妥珠单抗、T-DM1（ado-trastuzumab emtansine）治疗的局部晚期、不可切除性或转移性（包括伴有脑转移）HER2 阳性乳腺癌患者。

发明内容

有鉴于此，本申请提供一种作为BTK抑制剂或HER2抑制剂的化合物及其制备方法与用途，本发明提供的化合物可用作BTK蛋白质激酶抑制剂或HER2蛋白质激酶抑制剂，具有较高的抑制活性等特点。

本发明提供一种化合物，具有式 I 所示结构或其互变异构体、内消旋体、

外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式、药学上可接受的水合物、溶剂化物或盐:



式 I;

其中: A_1、A_2、A_3、A_4、A_5、A_6 分别独立选自 C-R_5 或氮(N); 而且 A_1、A_2、A_3、A_4、A_5、A_6 中至少有一个为 N;

M 选自取代或非取代的饱和烃基或杂饱和烃基, 取代或非取代的不饱和环基或杂环基, 取代或非取代的单环、双环或三环芳基或杂芳基; 其中所述取代的基团分别独立选自被任意基团取代的芳基或杂芳基、烷基或杂烷基、环烷基或杂环烷基、不饱和环基或杂环基、酚氧基、卤素、羟基、氰基、氨基、酯基、硝基、巯基、酰胺基、磺酰基、磷酰基、烷基氧磷基、烷基砜基、烷基亚砜基; 进一步地, 所述取代的基团为被任意基团取代的芳基或杂芳基, 更优选为被任意基团取代的苯基;

Q 选自 C-$R_{10}R_{11}$、N-R_{12}、氧(O)、硫(S)、S(O)、$S(O)_2$;

R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_{10}、R_{11}、R_{12} 分别独立选自氢、氘、卤素、取代或非取代的烷基或杂烷基、取代或非取代的环烷基或杂环烷基、取代或非取代的不饱和环基或杂环基、取代或非取代的芳基或杂芳基、羟基、氰基、氨基、酯基、硝基、巯基、酰胺基、磺酰基、磷酰基、烷基氧磷基、烷基砜基、烷基亚砜基; 或 R_3、R_4 与其相连的碳原子一起组成取代或非取代的 C3-C10 环烷基或杂环烷基; 所述取代的取代基选自卤素、羟基、氰基、氨基、巯基、硝基、羧基、羟氨基、烷基、环烷基、杂烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、酯基、酰基、酰胺基、磺酰基、磷酰基;

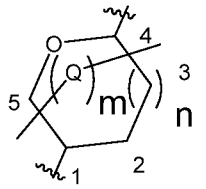
m 选自 0 到 6 的整数; n 选自 0 到 3 的整数。

本发明所述的化合物为具有式 I 结构的任意形式, 包括互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式、药学上可接受

的水合物、溶剂化物或盐等。

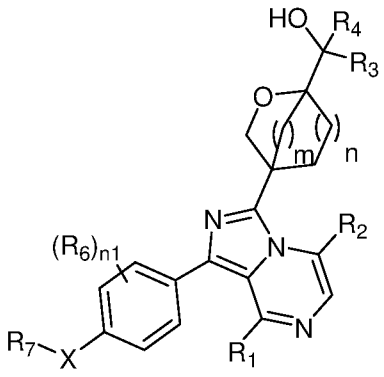
在本申请中，“选自”一般是或的并列关系。式 I 所示结构中，A_1、A_2、A_3、A_4 、A_5、A_6 中优选有三个或四个为 N; R_2 的位置不限，优选在 R_1 对位。在本申请中，所述的取代可以是单取代或多取代（例如二取代、三取代），具体取代位置没有特殊限定。所述非取代的饱和烃基包括非取代的烷基和非取代的环烷基; 所述的杂环基、杂芳基等基团是其中的一个或多个碳原子可以被杂原子替代，杂原子是相对碳(C)之外的氧、硫、氮、磷(P)等原子。另外，上述的卤素包括氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)等，优选为氟或氯。上述的“C3-C10”为碳原子数选自 3 到 10 的整数，以下类似表述不再赘述。

在本申请中，桥原子用化学键连接到环上形成的环体系（如下式所示），代表桥原子可与环上任意可连接的 C 原子相连接，即可形成任意螺环或桥环结构化合物。例如，下式表示桥原子 Q 可与六元环上任意的可连接桥原子的 C 原子相连接，即与相同 C 原子相连接形成螺环化合物，如桥原子都与 2 号 C 原子相连接或都与 3 号 C 原子相连接等; 与不同 C 原子相连形成桥环化合物，如桥原子分别与 1、4 号 C 原子或 2、4 号 C 原子相连接等;



。

作为优选，所述化合物具有式 II 所示结构或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式、药学上可接受的水合物、溶剂化物或盐:



式 II;

其中，R_1 选自氢、卤素、羟基、氰基、氨基、取代或非取代的 C1-C6 烷基、取代或非取代的 C3-C6 环烷基、取代或非取代的 C1-C6 杂烷基、取代或

非取代的 C3-C6 杂环烷基；进一步地，R_1 选自氢、氨基、甲基、乙基、甲氧基、氰基、三氟甲基、异丙基、环丙基；更进一步地，R_1 选自氢(H)、氨基(NH_2)、甲基(CH_3)；

R_2 选自氢、卤素、羟基、氰基、氨基、取代或非取代的 C1-C6 烷基、取代或非取代的 C3-C6 环烷基、取代或非取代的 C1-C6 杂烷基、取代或非取代的 C3-C6 杂环烷基；进一步地，R_2 选自氢、氟、氯、溴、甲基、乙基、甲氧基、氰基、三氟甲基、异丙基、环丙基；更进一步地，R_2 选自氢、氯、甲基；

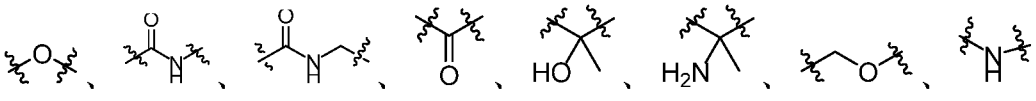
R_3、R_4 选自氢、取代或非取代的 C1-C6 烷基、取代或非取代的 C3-C6 环烷基、取代或非取代的 C1-C6 杂烷基、取代或非取代的 C3-C6 杂环烷基；或 R_3、R_4 与其相连的碳原子一起组成取代或非取代的 C3-C6 环烷基或含有 N、O 原子的杂环烷基；

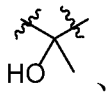
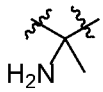
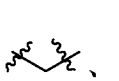
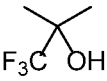
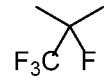
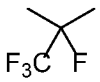
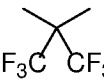
进一步地，R_3、R_4 选自氢、甲基、乙基、异丙基、环丙基或 R_3、R_4 与其相连的碳原子一起组成环丙基、氮杂环丁基、氮杂环戊基、氮杂环已基、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环已基；

R_6 选自氢、卤素、羟基、氰基、氨基、取代或非取代的 C1-C6 烷基、取代或非取代的 C3-C6 环烷基、取代或非取代的 C1-C6 杂烷基、取代或非取代的 C3-C6 杂环烷基；进一步地，R_6 选自氢、卤素、氰基、取代或非取代的 C1~C3 烷基、取代或非取代的 C1~C3 烷氧基；进一步地，R_6 选自氢、氟、氯、溴、三氟甲基、甲基、甲氧基、三氟甲氧基、二氟甲氧基；更进一步地 R_6 为氢或氟。

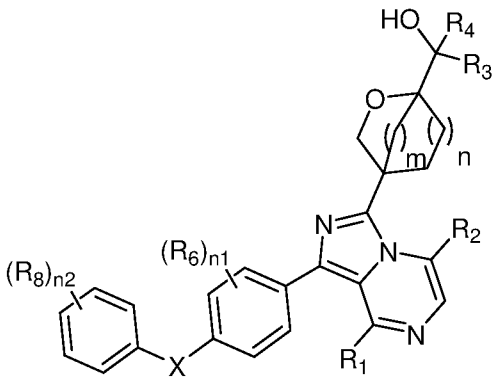
m 选自 0、1、2、3；n 选自 0、1、2；n1 选自 0、1、2、3、4；

R_7 选自取代或非取代的芳基、取代或非取代的吡啶基，其中，所述取代的取代基独立地选自卤素、羟基、氨基、氰基、烷基、杂烷基、环烷基、杂环烷基；进一步地，所述取代基独立地选自氟、氯、溴、氰基、氨基、C1~C3 烷基、C1-C3 烷氧基、C3~C6 环烷基、C3-C6 杂环烷基；更进一步地，所述取代基独立地选自氟、氯、溴、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、甲氧基、氘代甲氧基、环丙基、环丙甲氧基、乙基、异丙基、异丁基；其中所述取代基的个数为 0-5 之间的整数；

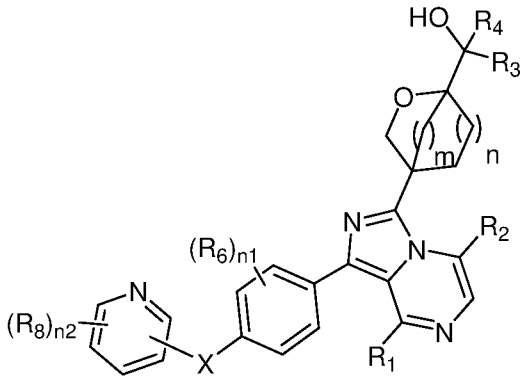
X 选自、

、等可接受的连接基团。在一些实施例中，X 为，其中，R_9、R_{13}独立地选自氢、卤素、羟基、氨基、氰基、C1~C3 烷基、C1-C3 烷氧基、C3~C6 环烷基、C3-C6 杂环烷基；R_9与R_{13}及其所连碳原子共同组成取代或非取代的 C3~C6 环烷基或含有 N 或 O 的取代或非取代的 C3-C6 杂环烷基；进一步地，独立地选自氢、氟、氯、氰基、甲基、乙基、异丙基、环丙基、三氟甲基、异丁基、R_9与R_{13}及其所连碳原子共同组成环丙基，更进一步地，选自氢、氟、氘、氯、甲基、羟基、氨基。具体地，X 可为：、、、、、、、、。其中，X 为、、、的所有化合物可作为透脑 BTK 抑制剂或 HER2 抑制剂，更优地是，R_9、R_{13}均选自氟。

在本申请一些实施例中，所述化合物具有式 III、式 IV 所示结构，或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式、药学上可接受的水合物、溶剂化物或盐：



式 III；

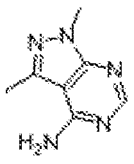
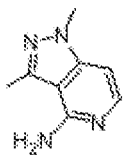


式 IV；

其中，R_1、R_2、R_3、R_4、R_6、X 的结构如前所述；m、n、n1 也如前所述；例如，X 为、、等。

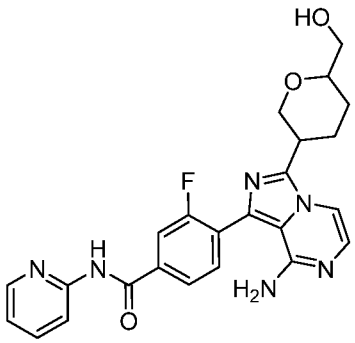
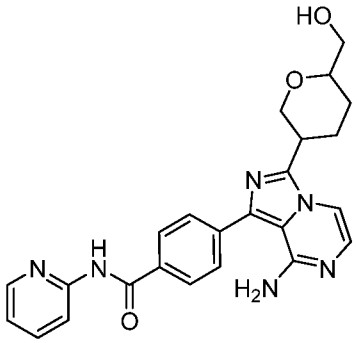
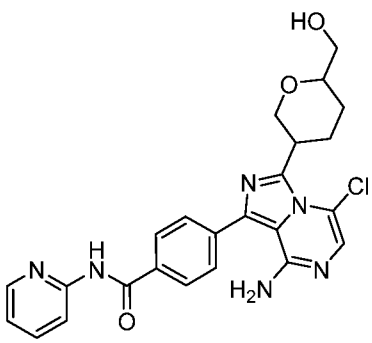
式 III-式 IV 中，n2 选自 0、1、2、3、4;

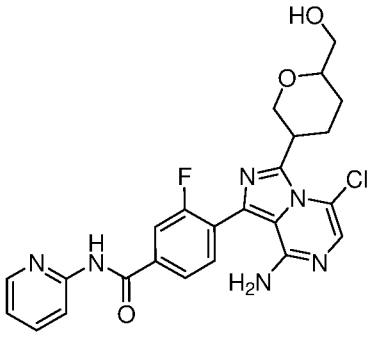
R_8 独立地选自氢、卤素、羟基、氨基、氰基、烷基、杂烷基、环烷基、杂环烷基；进一步地，R_8 独立地选自氢、氟、氯、溴、氰基、氨基、C1~C3 烷基、C1-C3 烷氧基、C3~C6 环烷基、C3-C6 杂环烷基；更进一步地，所述取代基独立地选自氢、氟、氯、溴、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、甲氧基、氘代甲氧基、环丙基、环丙甲氧基、乙基、异丙基、异丁基；其中所述取代基的个数为 0-5 之间的整数（包括端点）；多个取代基可以相同也可以不同；式 IV 中，取代或非取代吡啶基的连接位置不限，可以连接在 N 的邻位。

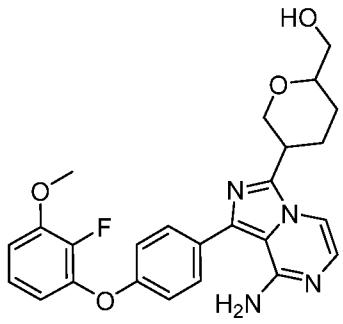
本申请一些实施例中，式 II-式 IV 中含 N 稠环可用  、 替代，其两端单键是连接键。此外，式 II-式 IV 的 X 结构中，有弯曲线的单键代表连接键。R_6 的位置不限；n1 优选为 0、1 或 2。n=0 时是五元环；n 为 1 时是六元环，以此类推。

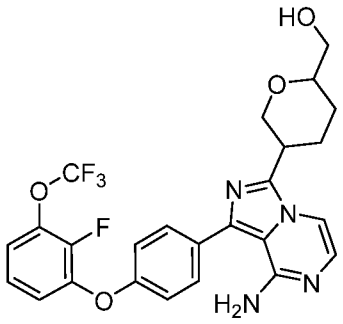
作为优选，式 II-式 IV 中，R_1 为氨基，R_2 为氢或氯，R_6 为氢或单取代的氟；式 II 中 R_7 为取代或未取代的苯基或吡啶基；X 主要为醚或酰胺结构且酰胺的氮与 R_7 相连。作为优选，n 为 0 或 1，m 为 0 或 2，R_3 和 R_4 均为氢、甲基或与所连接的碳原子组成环丙基。

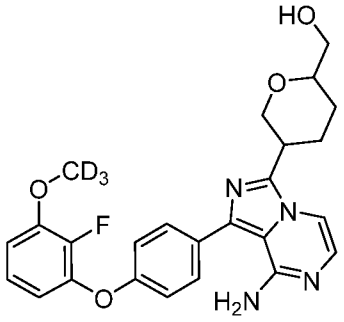
具体地，本申请所述化合物结构选自如下之一（其中，有一端单键形式的是甲基，如化合物 5 的式 5 所示）；进一步优选为式 2、式 5、式 34、式 42、式 89、式 100、式 101、式 103、式 106、式 109、式 111、式 114、式 116、式 118、式 121、式 125、式 130、式 145、式 146、式 152、式 155 所示的这些化合物，性能较佳：

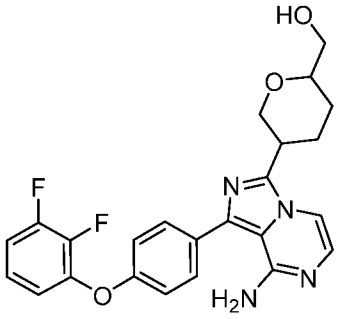

1、

2、

3、

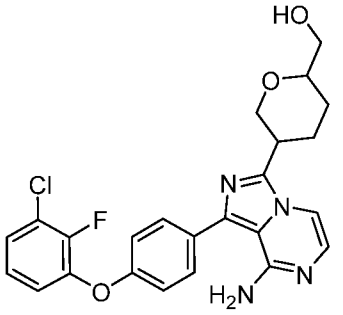

4、

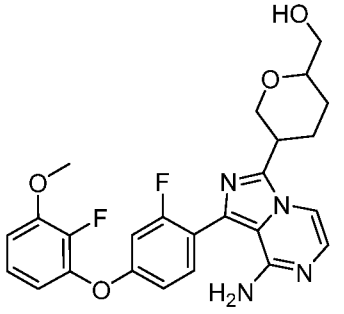

5、

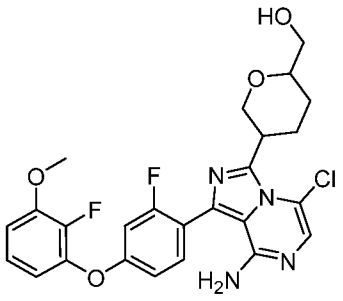

6、

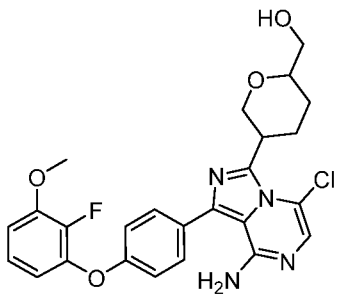

7、

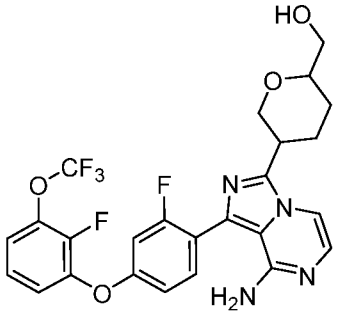

8、

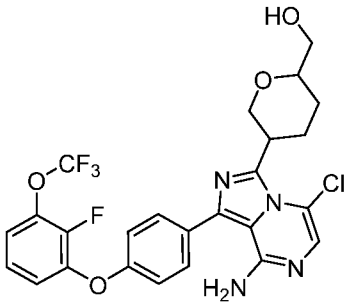

9、

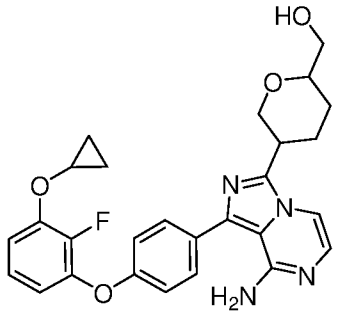

10、

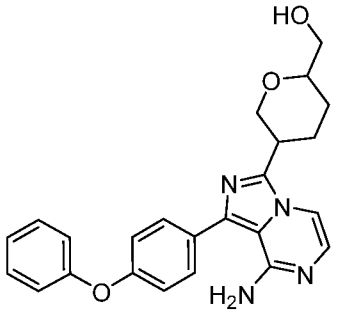

11、

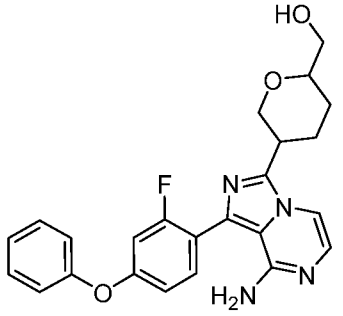

12、

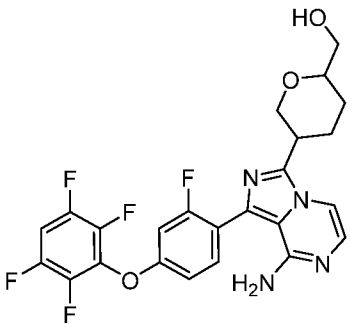

13、

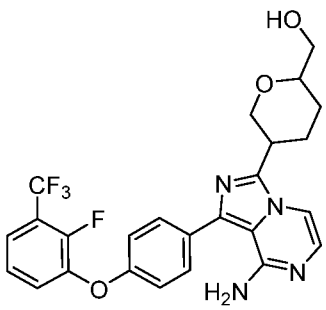
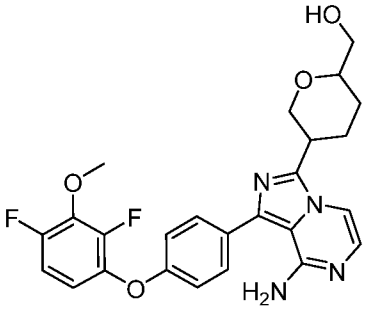
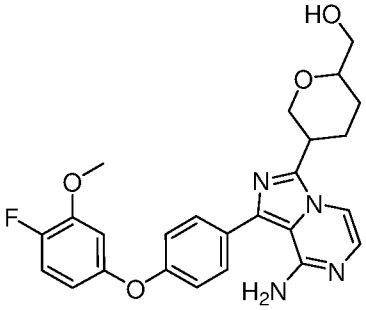
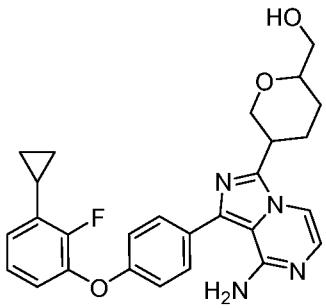
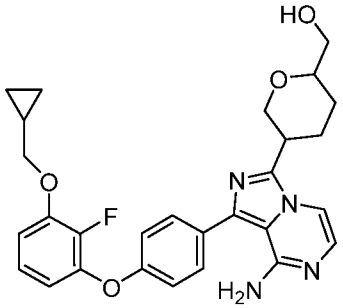
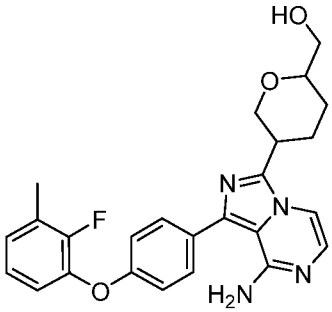
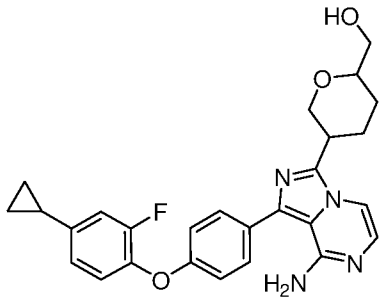
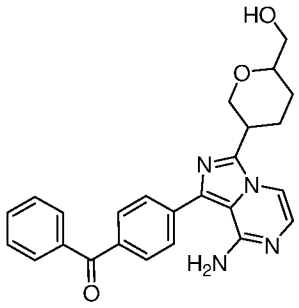
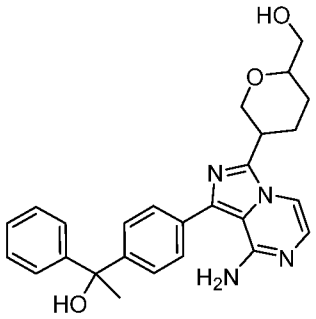
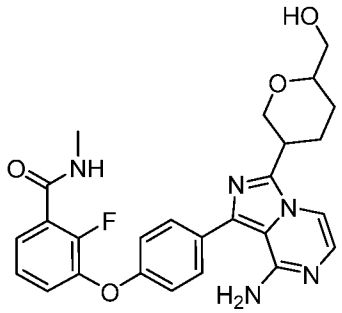
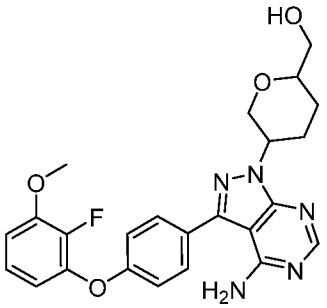
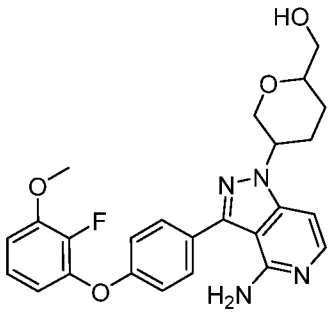
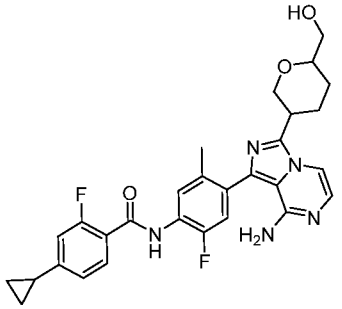
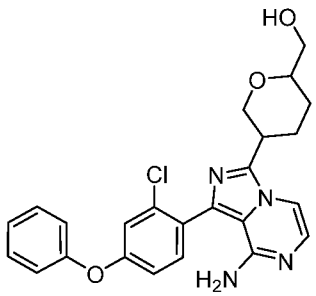
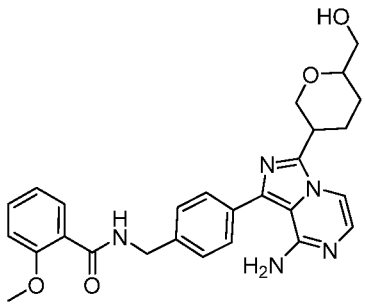

14、

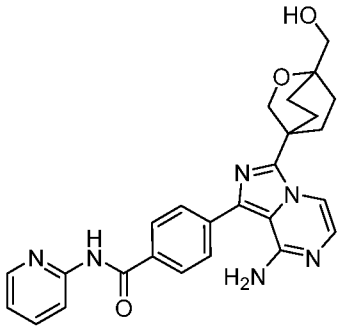

15、

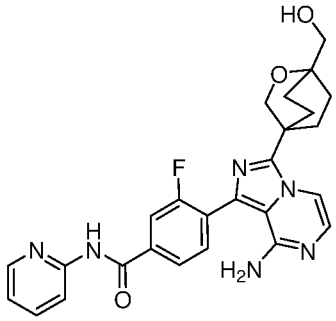

16、

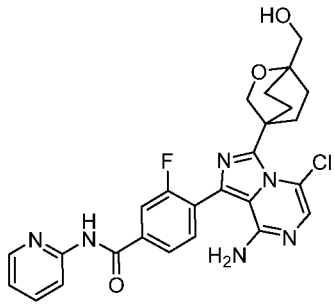

17、

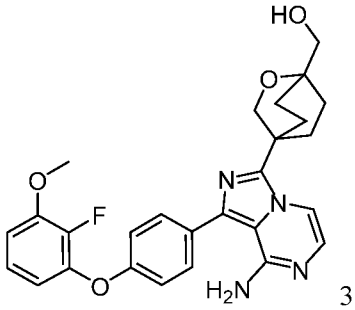

18、

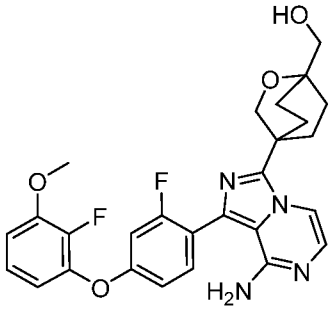

19、

20、

21、

22、

23、

24、

25、

26、

27、

28、

29、

30、

31、

32、

33、

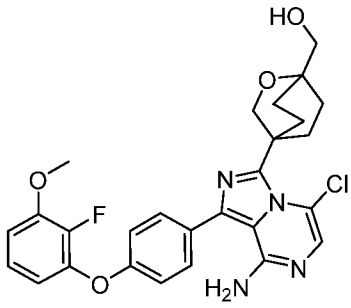

34、

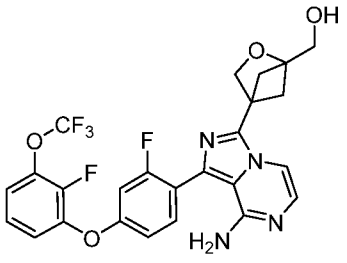

35、

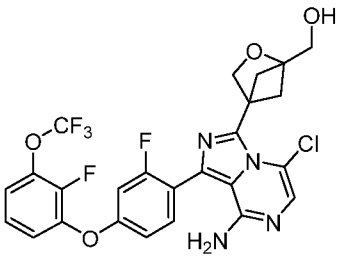

36、

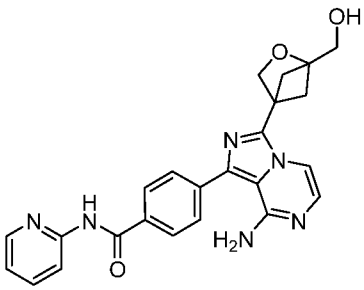

37、

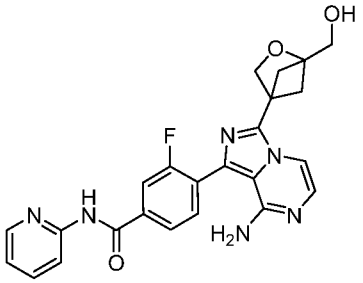

38、

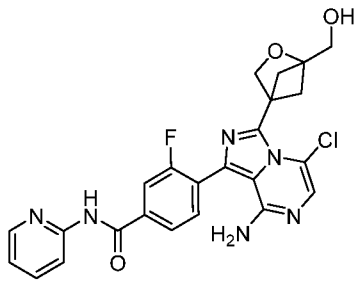

39、

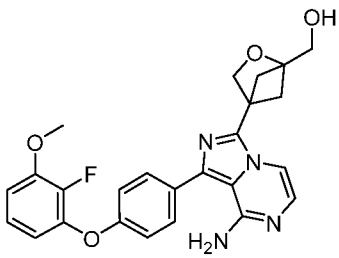

40、

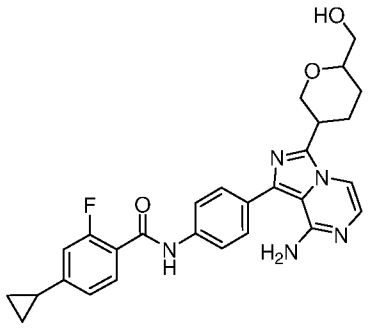

41、

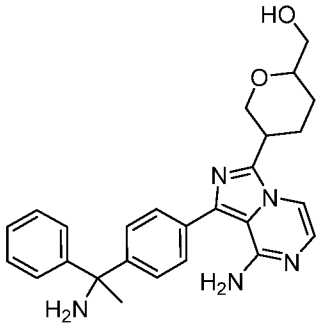

42、

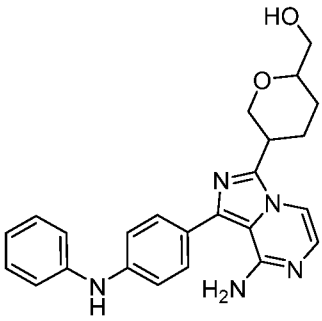

43、

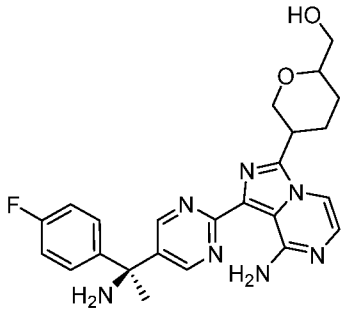

44、

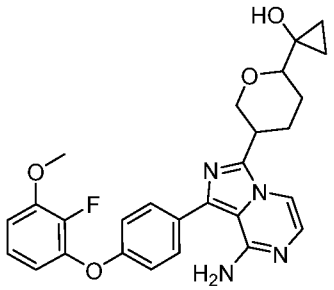

45、

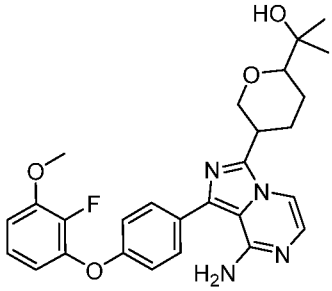

46、

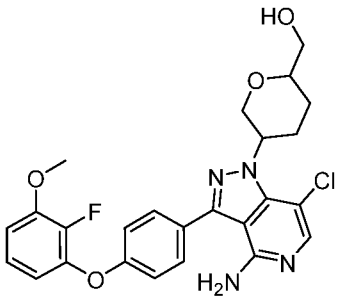

47、

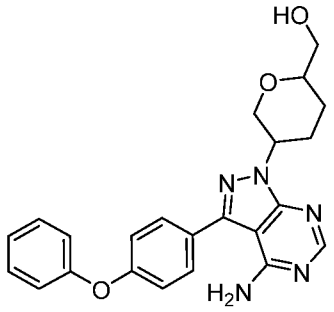

48、

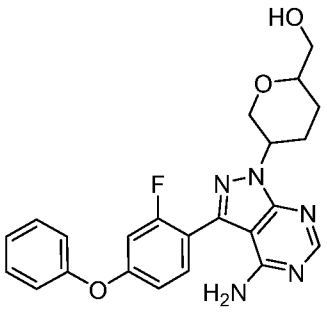

49、

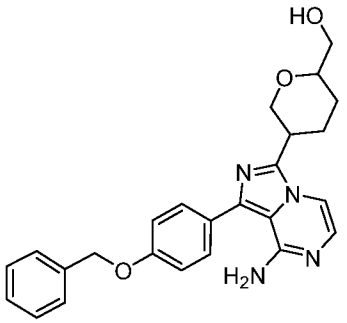

50、

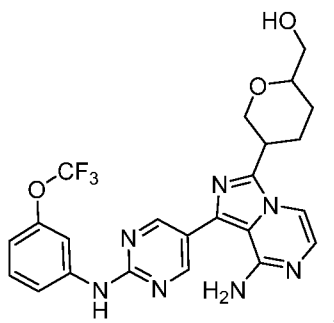

51、

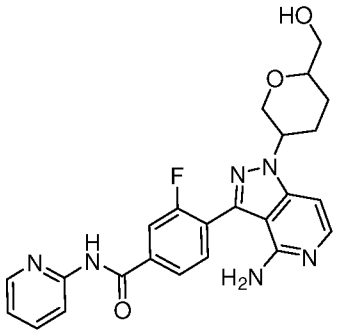

52、

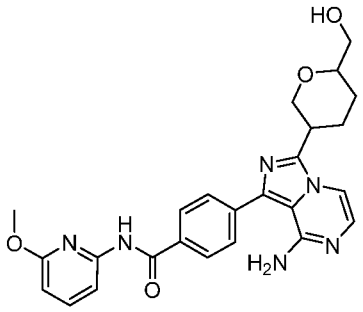

53、

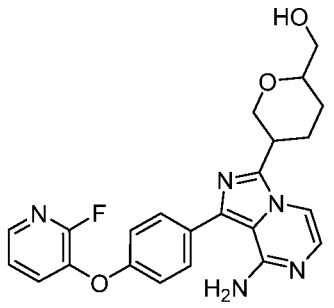

54、

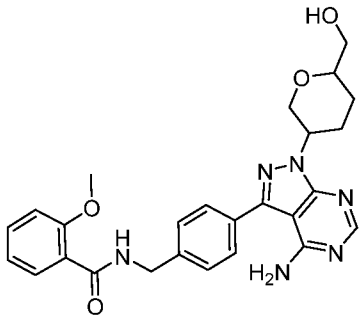

55、

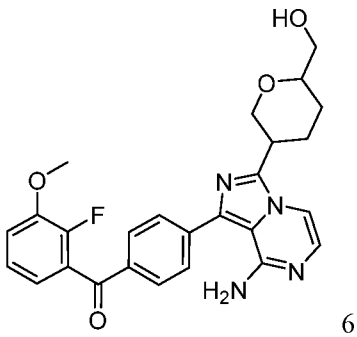

56、

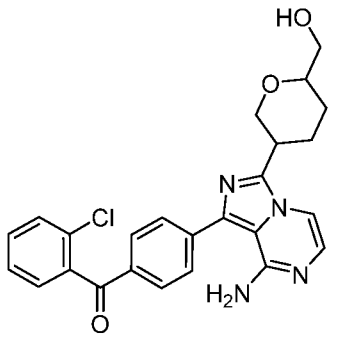

57、

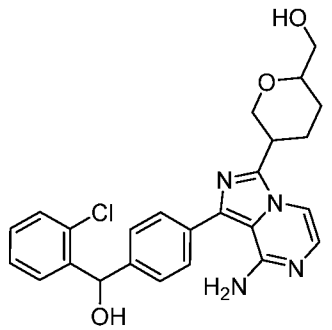

58、

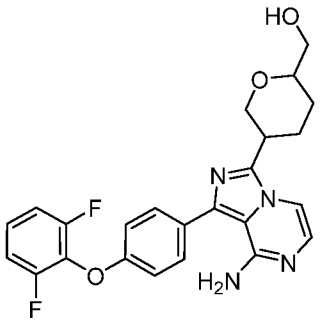
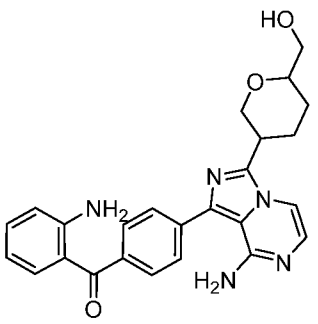
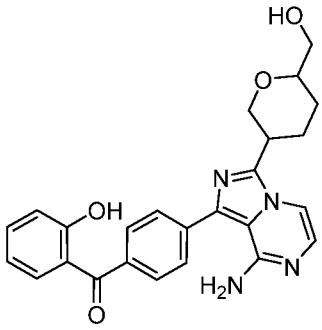
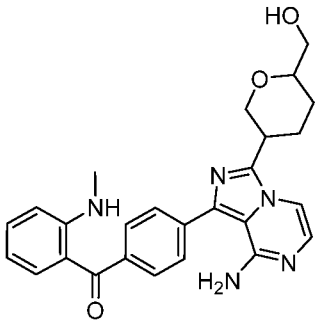
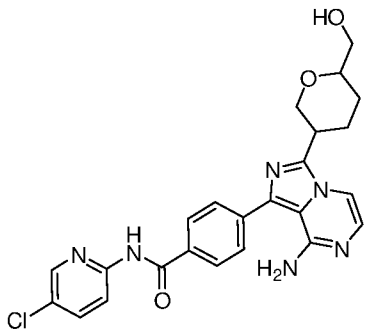
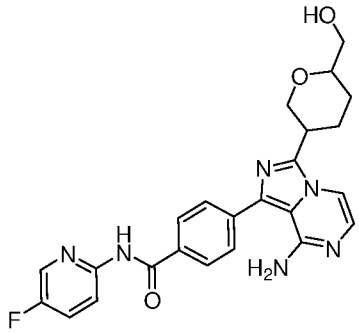
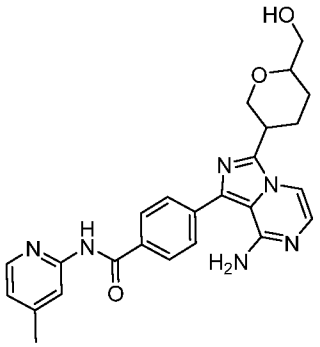
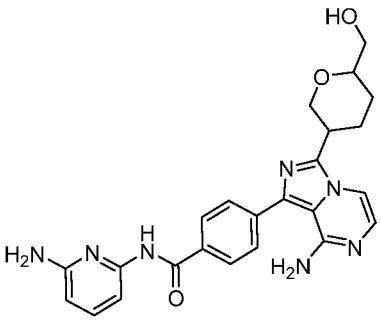
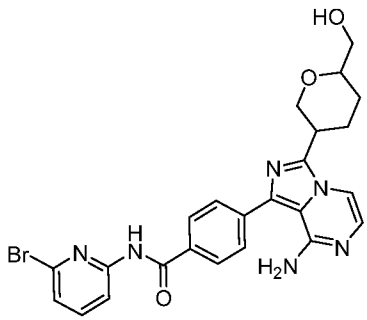
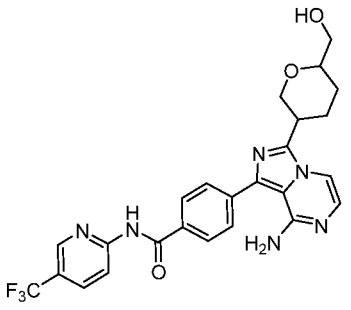
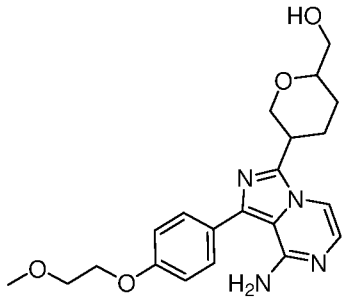
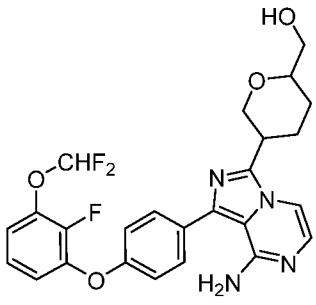
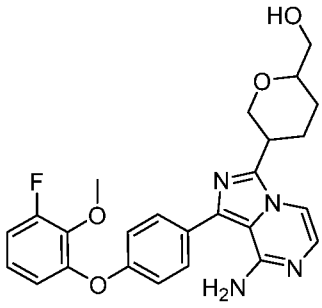
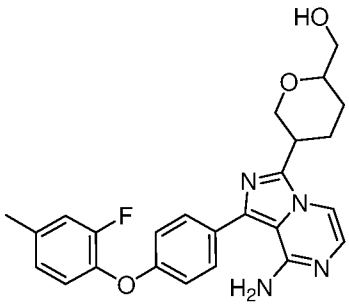
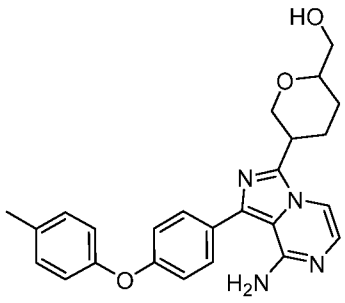

59、

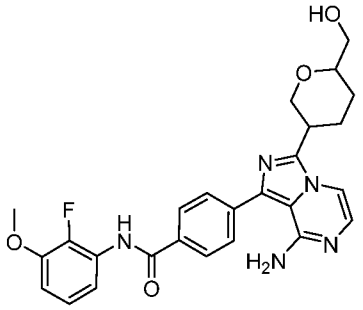
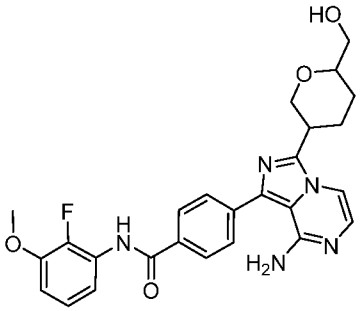
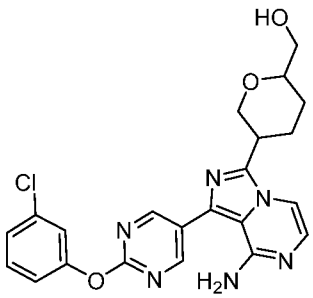
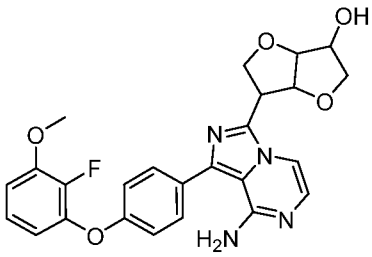
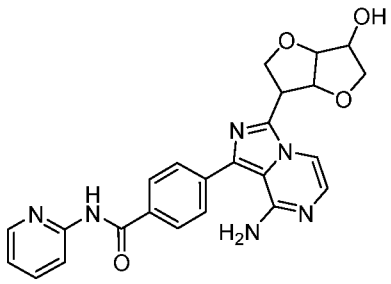
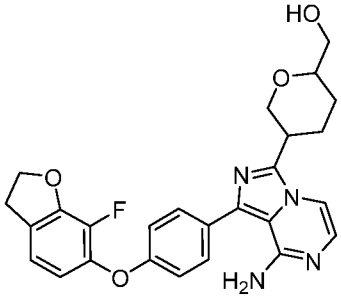
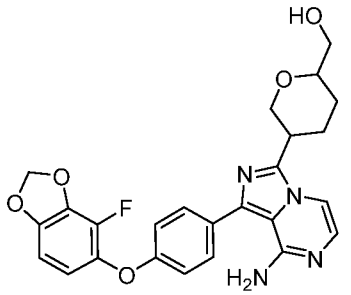
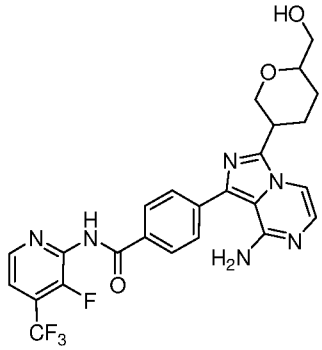
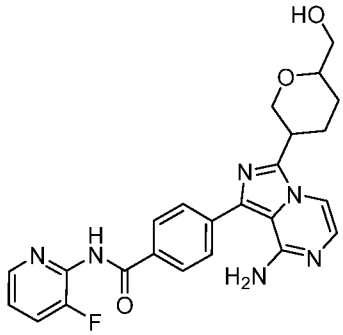
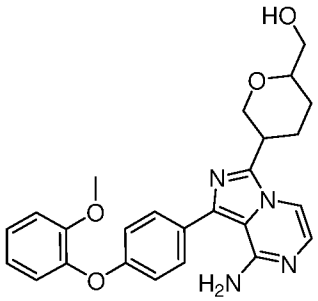
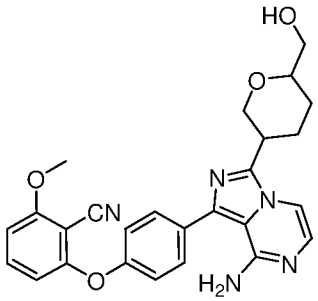
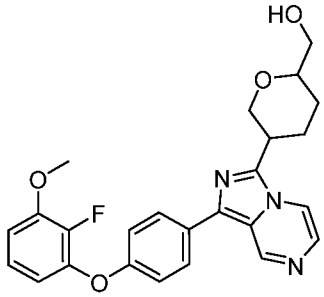
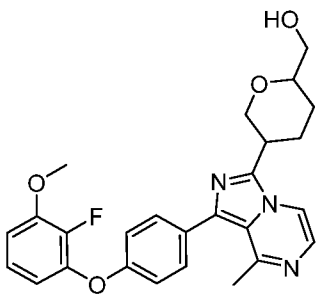
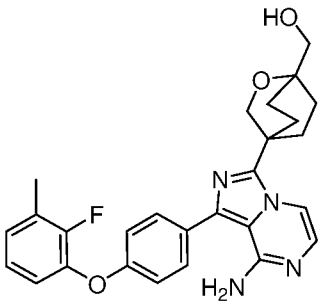
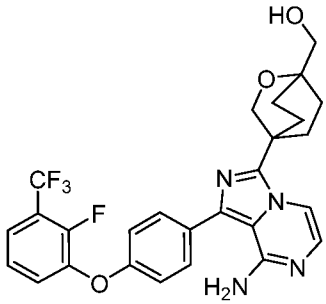

60、

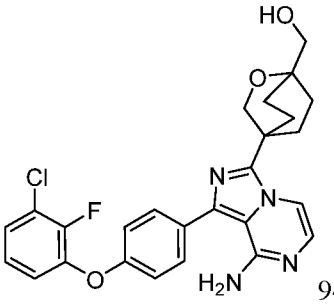

61、

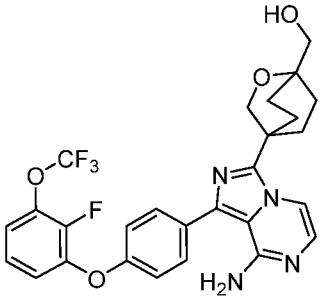

62、

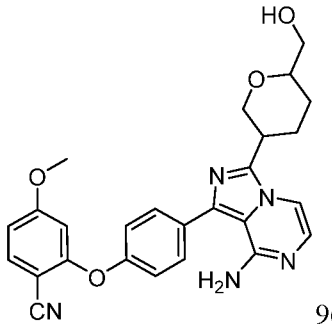

63、

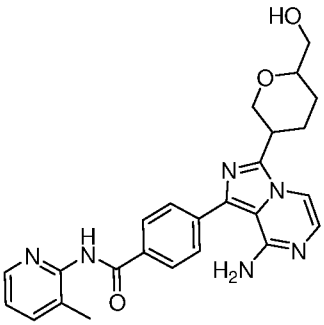

64、

65、

66、

67、

68、

69、

70、

71、

72、

73、

74、

75、

76、

77、

78、

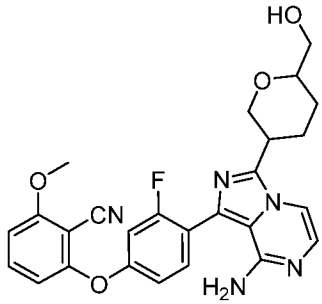

79、

80、

81、

82、

83、

84、

85、

86、

87、

88、

89、

90、

91、

92、

93、

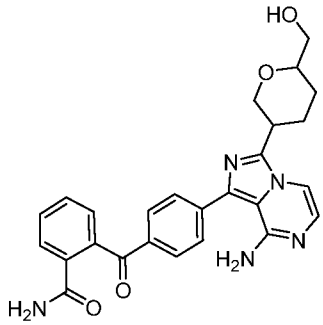

94、

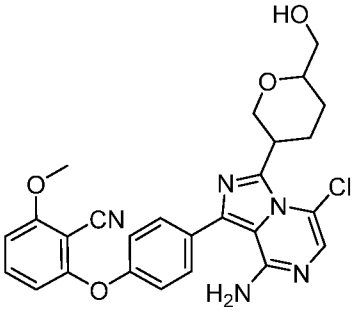

95、

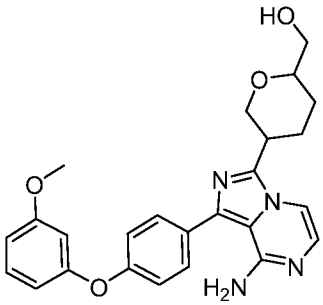

96、

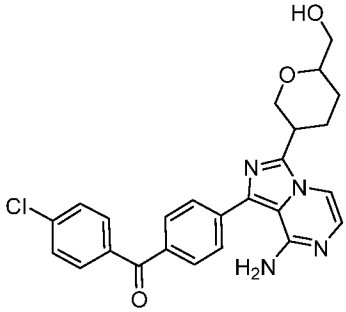

97、

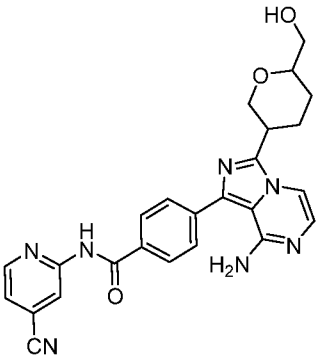

98、

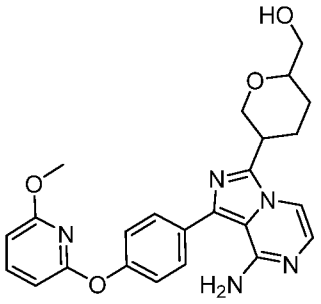

99、

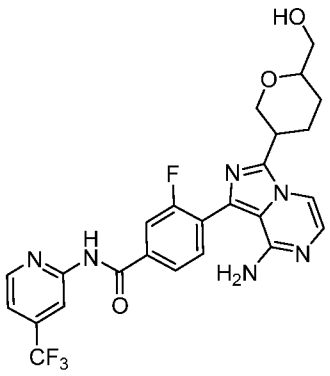

100、

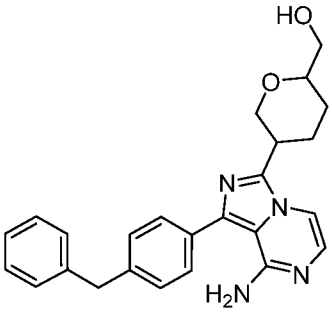

101、

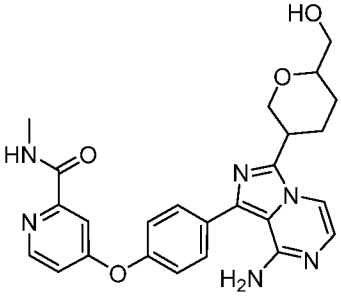

102、

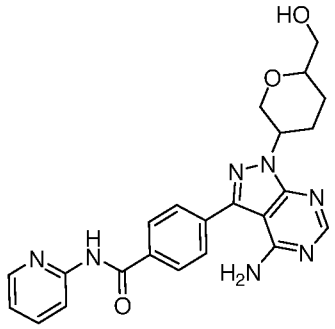

103、

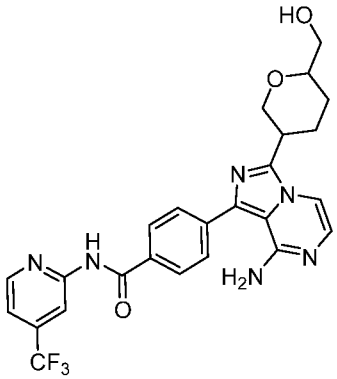

104、


105、

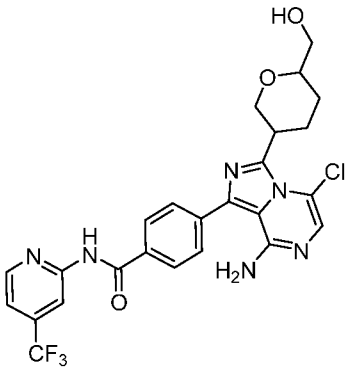

106、


107、

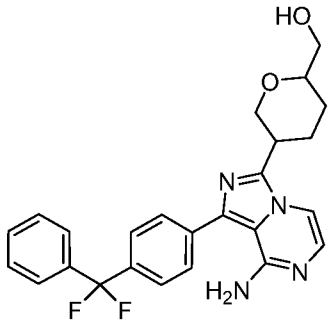

108、



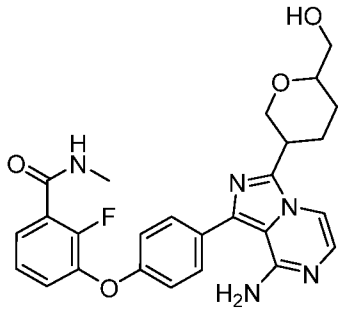
109、



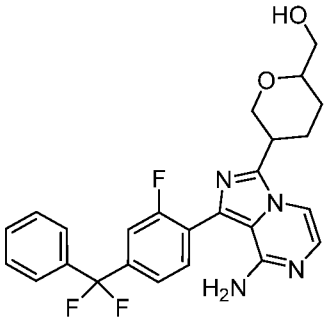
110、



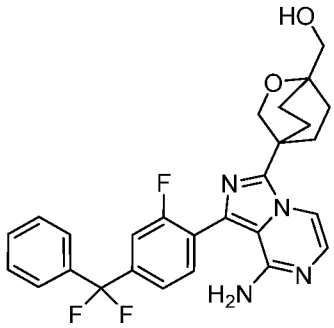
111、



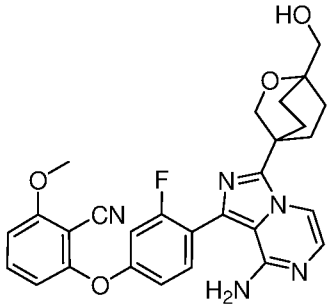
112、



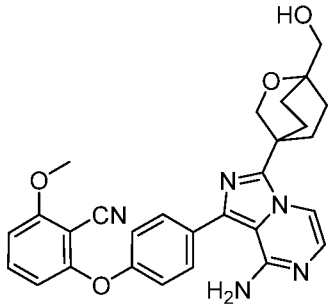
113、



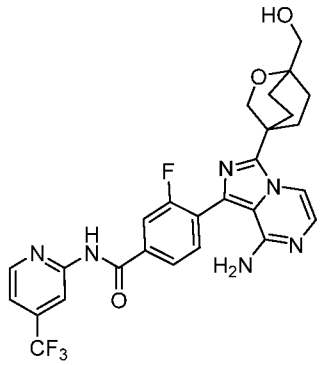
114、



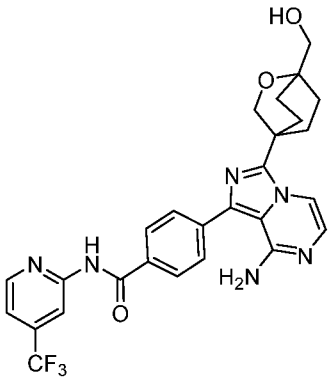
115、



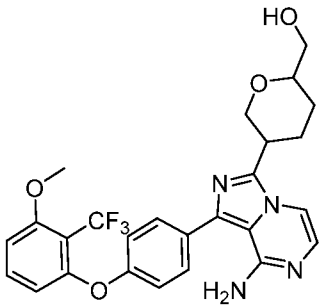
116、



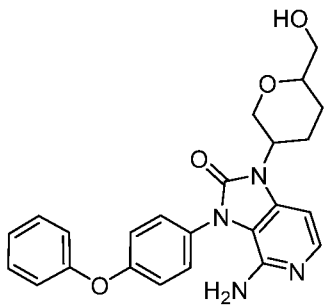
117、



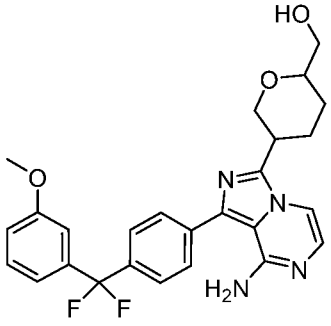
118、

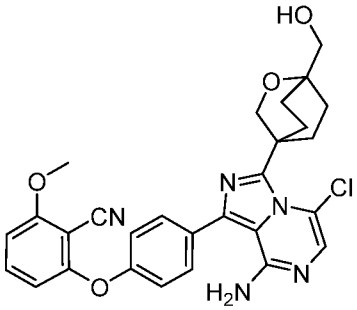


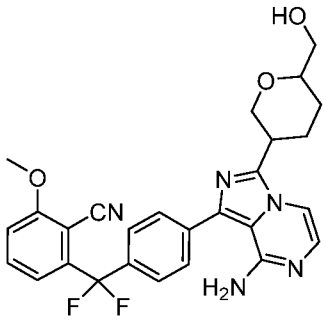
119、

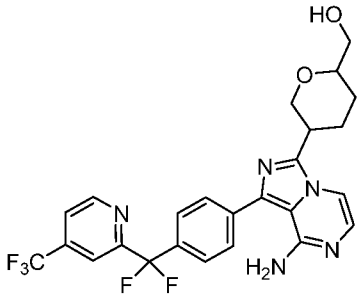


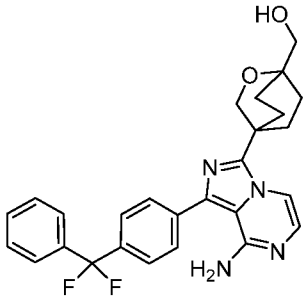
120、

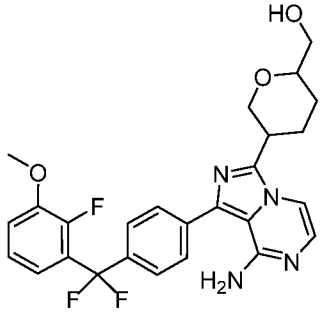

121、

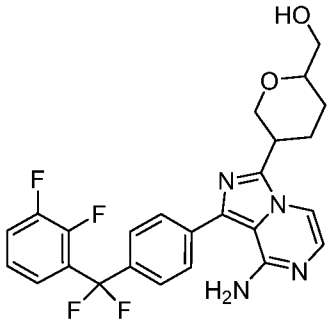

122、

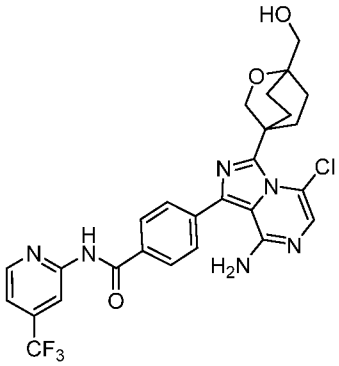

123、

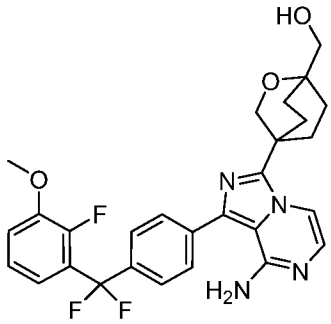

124、

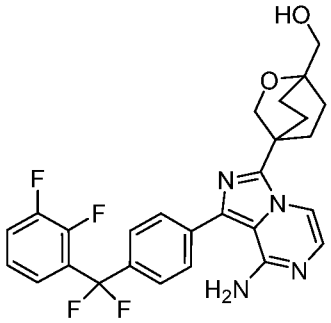

125、

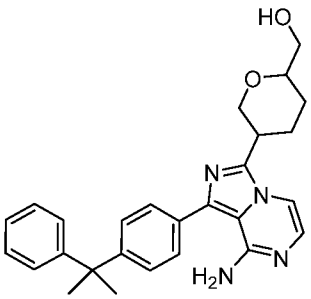

126、

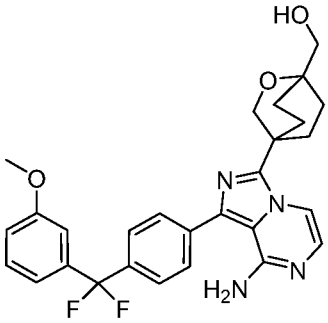

127、

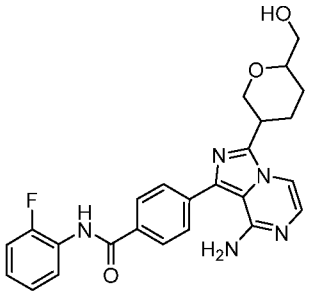

128、

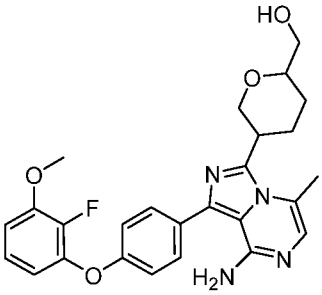

129、

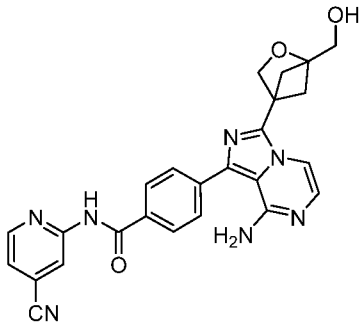

130、

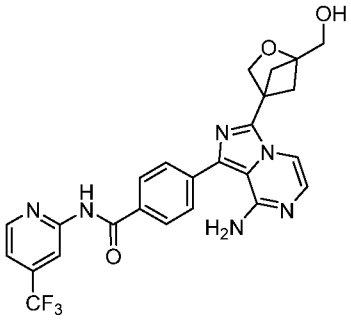
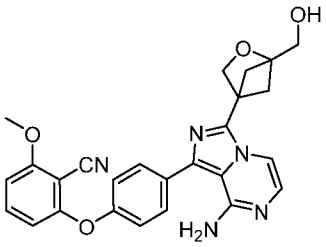
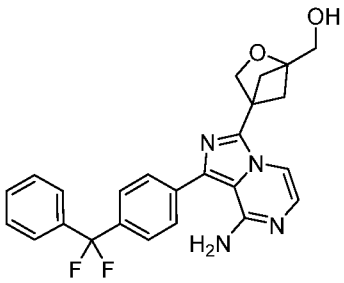
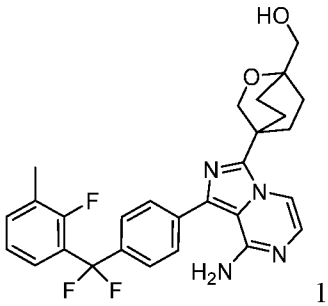
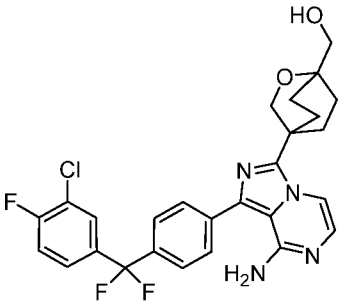
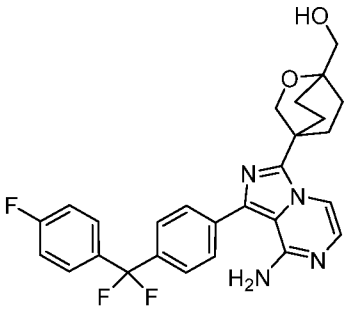
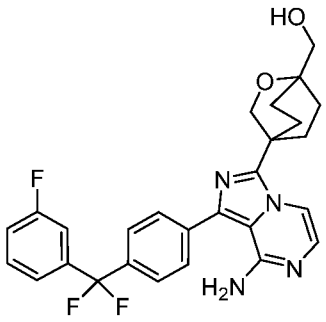
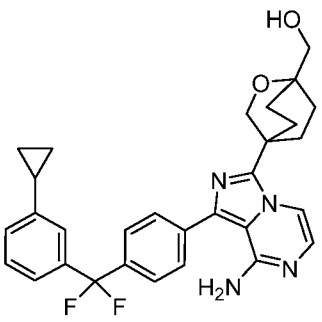
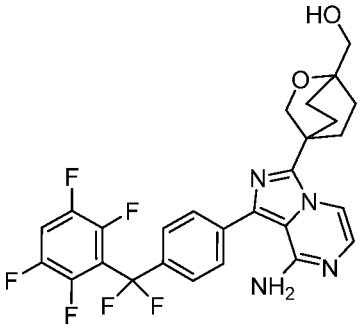
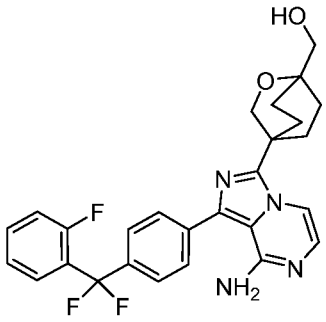
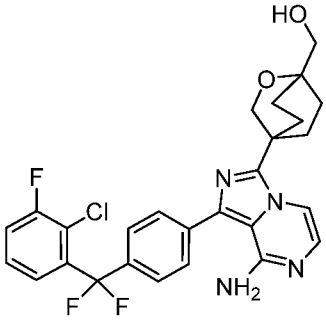
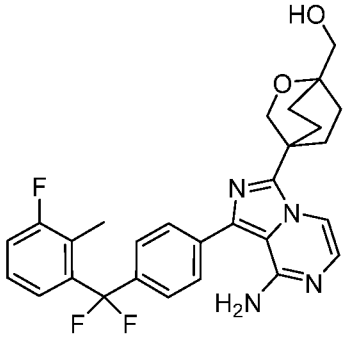
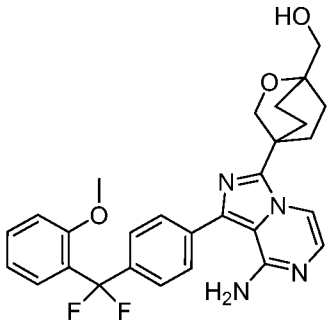
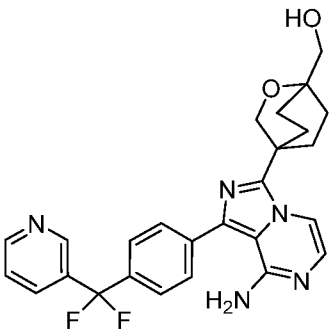
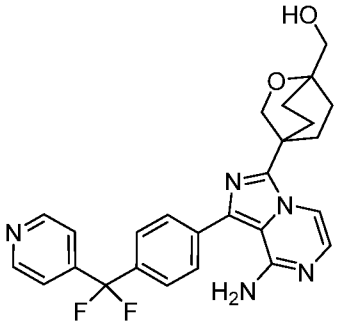

131、

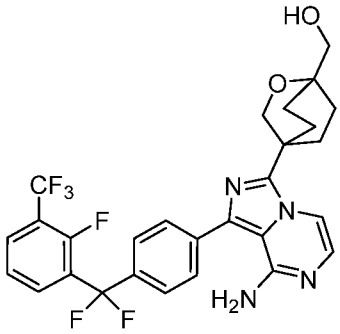
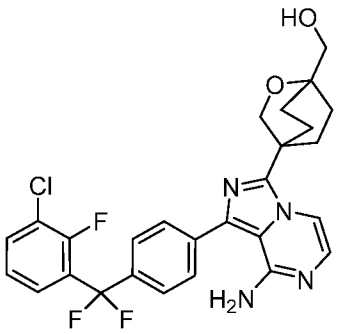
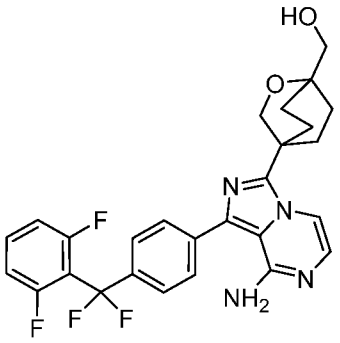
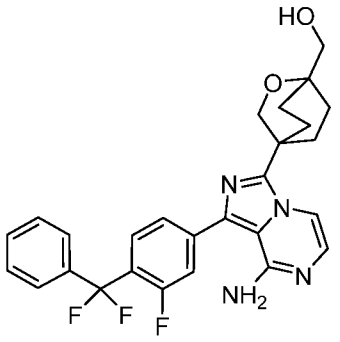
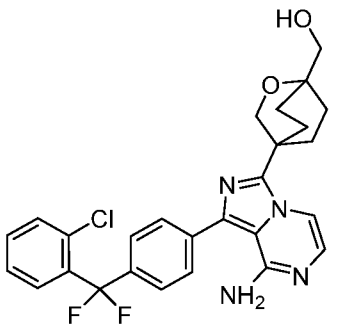
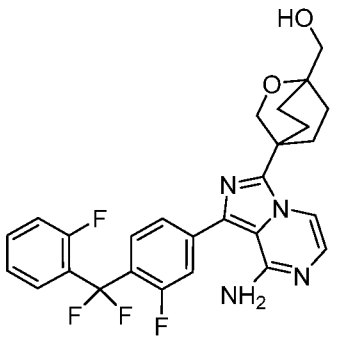
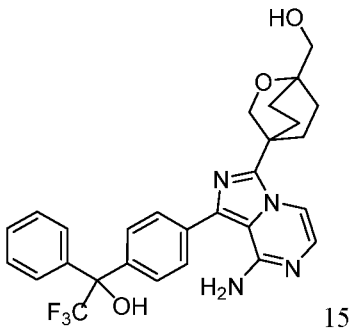
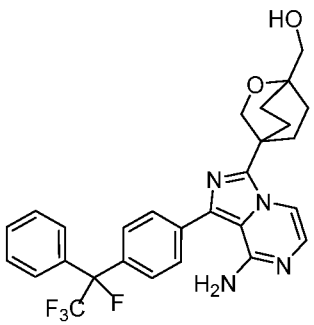
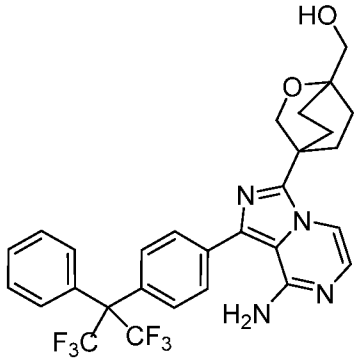

132、


133、


134、


135、


136、

137、

138、

139、

140、

141、

142、

143、

144、

145、

146、

147、

148、

149、

150、


151、

152、

153、

154、

155、

156、

157、

158、

159。

本发明提供一种药用组合物，该药用组合物活性成分选自前文所述的化合物或其立体异构体、溶剂化物、水合物、药学上可接受的盐或共晶中的一种或两种以上的组合。此外，本发明对所述药物组合物的制剂类型等没有特殊限制。

本发明提供前文所述的化合物或其立体异构体、溶剂化物、水合物、药学上可接受的盐或共晶在制备蛋白质激酶抑制剂中的用途；进一步地，所述激酶抑制剂为 BTK 抑制剂或 HER2 抑制剂。或者，本发明提供前文所述的化合物或其立体异构体、溶剂化物、水合物、药学上可接受的盐或共晶在制备治疗 BTK 激酶或 HER2 激酶过度表达所致疾病的药物中的用途。

本发明提供前文所述的化合物或其立体异构体、溶剂化物、水合物、药学上可接受的盐或共晶在制备用于治疗自身免疫性疾病、炎性疾病、血栓栓塞疾病、过敏症、感染性疾病、增生性病症和癌症中的任意一种或多种疾病的药物中的用途。

进一步地，所述疾病可选自：关节炎、类风湿性关节炎、荨麻疹、白癜风、器官移植排斥、溃疡性结肠炎、克罗恩病、皮炎、哮喘、干燥综合征、系统性红斑狼疮、多发性硬化、特发性血小板减少性紫癜、皮疹、抗嗜中性白细胞胞质抗体血管炎、天胞疮、寻常性天疱疮、慢性阻塞性肺疾病、银屑病；乳腺癌、套细胞淋巴瘤、卵巢癌、食道癌、喉癌、成胶质细胞瘤、成神经细胞瘤、胃癌、肝细胞癌、胃癌、胶质瘤、子宫内膜癌、黑色素瘤、肾癌、膀胱癌、黑色素瘤、膀胱癌、胆道癌、肾癌、胰腺癌、淋巴瘤、毛细胞癌、鼻咽癌、咽癌、大肠癌、直肠癌、脑和中枢神经系统癌症、宫颈癌、前列腺癌、睾丸癌、泌尿生殖道癌、肺癌、非小细胞肺癌、小细胞癌、肺腺癌、骨癌、结肠癌、腺瘤、胰腺癌、腺癌、甲状腺癌、滤泡性癌、霍奇金白血病、支气管癌、甲状腺癌、子宫体癌、子宫颈癌、多发性骨髓瘤、急性髓细胞源性白血病、慢性髓细胞源性白血病、淋巴细胞白血病、慢性淋巴样白血病、骨髓性白血病、非霍奇金淋巴瘤、原发性巨球蛋白血症。

现有技术中，ARQ-531的抑制活性仍有待提升，其对TMD8、REC-1等细胞抑制活性较差，导致临床剂量过大，副作用较高等问题。另外，ARQ-531的选择性也较差，对TEC、EGFR有较高的抑制活性，容易导致出血、腹泻、湿疹等副作用；再者其药代也不太理想，临床前研究表明，犬PK实验中，生物利用度仅38%。即，ARQ-531在抑制活性、选择性、药代方面都有较大的提升空间。

PCNSL的治疗药物有限，PFS及OS远未达到预期。国外已经有一代不可逆BTK抑制剂（Tirabrutinib）批准用于该病的治疗，但该药物对BTK蛋白活性较弱、临床剂量过高（480mg每天一次）、副作用明显，病人的顺应性较差，且存在服用一段时间后会由于C481S突变而产生耐药的风险。该药物临床剂量高的原因主要有两个，一是该化合物的活性较弱，更重要的是该药物的血脑屏障透过率低，需要更大的剂量才能达到透过血脑屏障的药物的起效浓度。Tirabrutinib在抑制活性、药代、透脑率方面都有很大的提升空间。

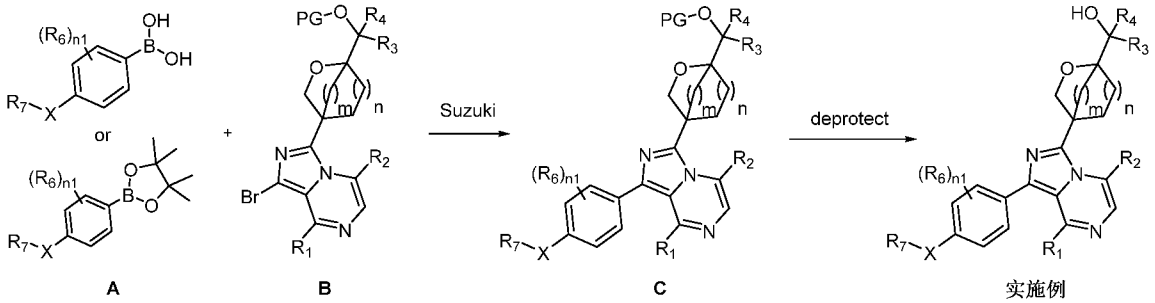
Tucatinib是一种小分子口服酪氨酸激酶抑制剂（TKI），对HER2具有优秀的靶向选择性。2019年曾被FDA授予突破性疗法资格（BTD），除了获得突破性疗法资格，该药物还于2017年获得快速通道资格、孤儿药资格。与曲妥珠单抗和卡培他滨联联用，用于治疗接受过曲妥珠单抗、帕妥珠单抗、T-DM1（ado-trastuzumab emtansine）治疗的局部晚期、不可切除性或转移性（包括伴

有脑转移）HER2阳性乳腺癌患者，于2020年4月17日获得美国食品药品监督管理局（FDA）批准上市。该药物临床剂量大，每天两次，300mg一次，副作用明显。文献资料显示，Tucatinib在小鼠中的透脑率不到5%。Tucatinib在药代、透脑率方面有很大的提升空间。

在本发明实施例的体外BTK抑制及HER2抑制激酶活性试验中，可将所述化合物粉末溶解在100% DMSO中，配制成10 mM储存液；-20度避光冻存。在激酶反应过程中，受试化合物测试浓度为1 μM，在384 source板中稀释成100倍终浓度的100% DMSO溶液，3倍稀释化合物，10个浓度。并且，本发明实施例采用所述化合物还进行了肝微粒体稳定性、大鼠PK、大鼠透脑率、药效模型等实验。与现有临床药物（ARQ-531）相比，本发明作为BTK蛋白质激酶抑制剂的化合物，在BTK、BTK（C481S）抑制活性，肝微粒体稳定性、大鼠药代方面、毒性方面具有优势。与现有上市药物Tirabrutinib相比，本发明作为BTK蛋白质激酶抑制剂的化合物，在BTK、BTK（C481S）抑制活性、细胞活性、肝微粒体稳定性、大鼠药代方面、大鼠血脑屏障透过率等方面具有优势。本发明的HER2抑制剂化合物，在HER2抑制活性、BT474细胞活性、NCI-N87细胞活性方面与现有已上市药物Tucatinib相当；在大鼠药代及大鼠血脑屏障透过率方面明显优于Tucatinib。

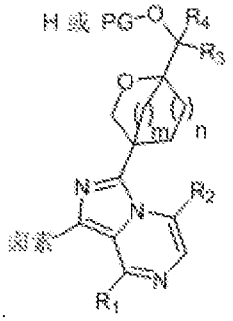
本发明实施例通过设计并合成了多个目标化合物，具体的制备过程可如下式所示，中间体A（也称式A所示的硼酸或硼酸酯类化合物）、中间体B（式B所示的溴代物）进行Suzuki反应合成中间体C（式C所示中间体），再脱保护得到式II所示结构的化合物。具体的实施例中，由市售的硼酸A或自制的硼酸酯A与自制的溴代物B在钯催化下偶联制得中间体C，中间体C脱保护得到实施例化合物。相比于临床二期药物ARQ-531，本发明该化合物在BTK及BTK(C481S)的抑制活性、肝微粒体稳定性、大鼠药代方面均有明显的提高。

此外，本发明实施例以下合成方法简便，收率较高。

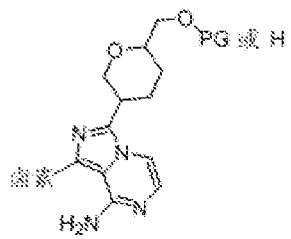


。

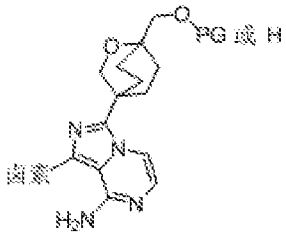
本发明实施例提供一种制备前文所述 BTK 抑制剂或 HER2 抑制剂的中间体化合物，具有如下所示结构：



式B’；R_1、R_2、R_3、R_4、m、n的说明如前所述；例如为：

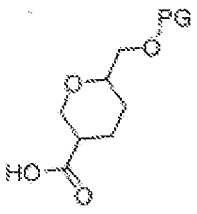


或

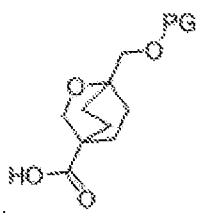


。

此外，其他中间体化合物还有

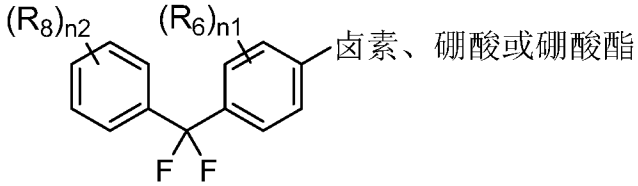


、



等。

本发明实施例提供制备前文所述 BTK 抑制剂或 HER2 抑制剂的另一中间体化合物，具有如下所示结构；进一步地，如下所示结构化合物可应用于制备可透过血脑屏障药物中：



式A’；R_6、R_8、n1、n2的说明如前所述。

附图说明

图 1 为本发明部分化合物 TMD8 药效模型测试结果；

图 2 为本发明部分化合物 TMD8 药效模型测试结果；

图 3 为本发明部分化合物 DOHH-2-Luc 脑内瘤药效模型测试结果；

图 4 为本发明部分化合物 DOHH-2-Luc 脑内瘤药效模型测试结果荧光照

片。

具体实施方式

下面对本发明实施例中的技术方案进行清楚、完整地描述，显然，所描述的实施例仅仅是本发明一部分实施例，而不是全部的实施例。基于本发明中的实施例，本领域普通技术人员在没有做出创造性劳动前提下所获得的所有其他实施例，都属于本发明保护的范围。

为了进一步理解本申请，下面结合实施例对本申请提供的可作为 BTK 蛋白质激酶抑制剂的化合物及其制备方法与用途进行具体地描述。

本发明实施例中，化合物的结构是通过质谱(MS)或核磁共振(^{1}H NMR)设备来确定的。术语“室温”是指 10℃~25℃之间。化学缩写简称具有以下意义：

DMF：N,N-二甲基甲酰胺；DIEA：N,N-二异丙基乙胺；

HATU：O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N';-四甲基脲六氟磷酸盐；

$PdCl_2$(dppf)：[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯；

DCM：二氯甲烷；TEA：三乙胺；TBDPSCl：双三甲基硅基胺基锂；

9-BBN：9-硼双环[3.3.1]壬烷；Dess-Martin：戴斯-马丁氧化剂；

DME：乙二醇二甲醚；TosMIC：对甲基苯磺酰甲基异腈；

t-BuOK：叔丁醇钾；Dibal-H：二异丁基氢化铝；THF：四氢呋喃；

NBS：N-溴代丁二酰亚胺；TBAF：四丁基氟化铵；DMSO：二甲基亚砜；

LDA：二异丙基氨基锂；

HBTU：苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐；

NMP：N-甲基吡咯烷酮；BAST：双(2-甲氧基乙基)氨基三氟化硫；

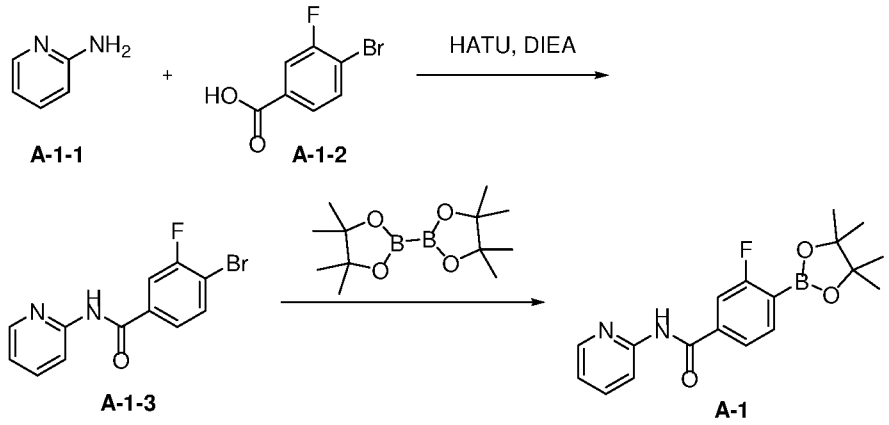
PMDTA：五甲基二乙烯三胺；DMA：N,N-二甲基乙酰胺；

dppf：1,1'-双(二苯基膦)二茂铁；$Pd_2(dba)_3$：三(二亚苄基丙酮)二钯；

TsCl：4-甲苯磺酰氯；DMAP：4-二甲氨基吡啶；PDC：重铬酸吡啶；

DIAD：偶氮二甲酸二异丙酯；NCS：N-氯代丁二酰亚胺。

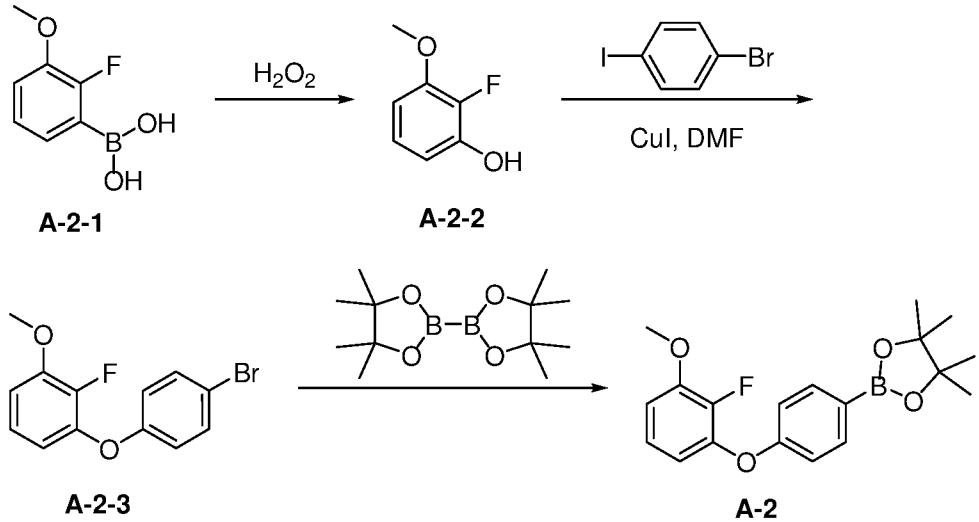
中间体 A-1 的制备：



向反应瓶中加入化合物 A-1-1 (5.0 g, 53.1 mmol), DMF (50 mL), A-1-2 (11.6 g，53.1 mmol)和 DIEA (20.6 g，159.3 mmol)，反应液氮气置换，冷却至 0 ℃，分批加入 HATU (24.2 g，63.7 mmol)，该反应混合物缓慢升至室温并搅拌反应过夜，TLC 显示原料反应完全。向反应体系中加水，用乙酸乙酯萃取两次，有机相合并，水洗，饱和食盐水洗涤，无水 Na_2SO_4 干燥，真空蒸发后，通过硅胶柱纯化得到 11.9 g 产物 A-1-3，收率：76%。

向反应瓶中加入化合物 A-1-3 (5.0 g，16.9 mmol)，二氧六环 (50 mL)，双联频哪醇硼酸酯 (5.2 g，20.3 mmol)和乙酸钾 (2.5 g, 25.4 mmol)，反应液氮气置换，向反应液中加入 $PdCl_2$(dppf) (500 mg，0.68 mmol)，反应液再次氮气置换，该反应混合物加热至 90 ℃搅拌过夜，TLC 显示原料反应完全。反应体系冷却后，直接加入硅胶拌样，然后通过硅胶柱纯化得粗品，粗品用石油醚打浆，得到 3.4 g 产物 A-1，收率：62%。

中间体 A-2 的制备:



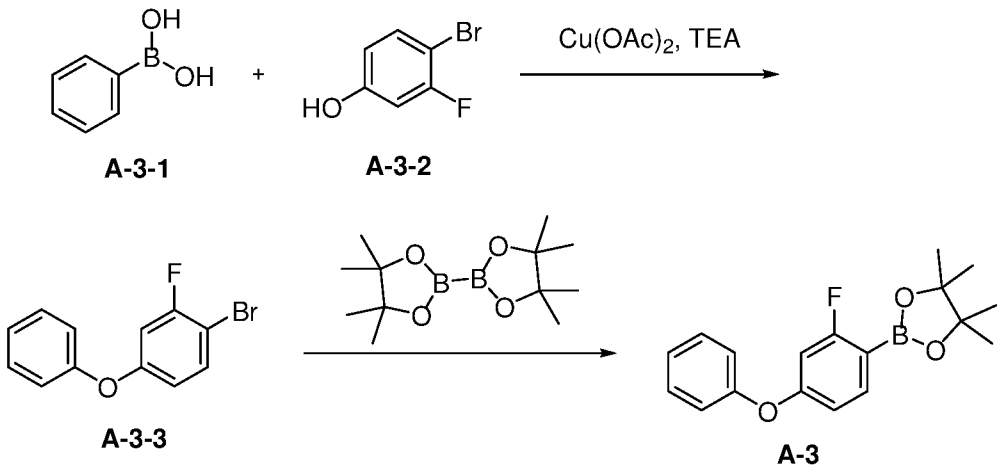
向反应瓶中加入化合物 A-2-1(2.0 g，11.8 mmol)和二氧六环 (20 mL)，冰

水浴冷却。向反应液中滴加双氧水 (20 mL，30%)，然后反应液室温搅拌过夜，停止反应。向反应体系中加水，用乙酸乙酯萃取 4 次，有机相合并，水洗，饱和食盐水洗涤，真空蒸发后，通过硅胶柱纯化得到 1.6 g 产物 A-2-2，收率：96%。

向反应瓶中加入化合物 A-2-2(1.00 g，7.04 mmol)，DMF (20 mL)，对溴碘苯 (1.99 g，7.04 mmol)，四丁基溴化铵 (230 mg，0.704 mmol)，磷酸钾 (2.99 g，14.1 mmol)和碘化亚铜 (140 mg，0.704 mmol)，反应液氮气置换，然后加热至 140 ℃搅拌反应过夜。反应体系冷却至室温，加水，用乙酸乙酯萃取 3 次，有机相合并，水洗，饱和食盐水洗涤，真空蒸发后，通过硅胶柱纯化得到 800 mg 产物 A-2-3，收率：38%。

向反应瓶中加入化合物 A-2-3 (800 mg，2.69 mmol)，二氧六环 (16 mL)，双联频哪醇硼酸酯 (821 mg，3.23 mmol)和乙酸钾 (528 mg，5.38 mmol)，反应液氮气置换，向反应液中加入 $PdCl_2$(dppf) (80 mg，0.109 mmol)，反应液再次氮气置换，该反应混合物加热至 80 ℃搅拌 16 小时。反应体系冷却后，直接加入硅胶拌样，然后通过硅胶柱纯化得到 520 mg 产物 A-2，收率：56%。

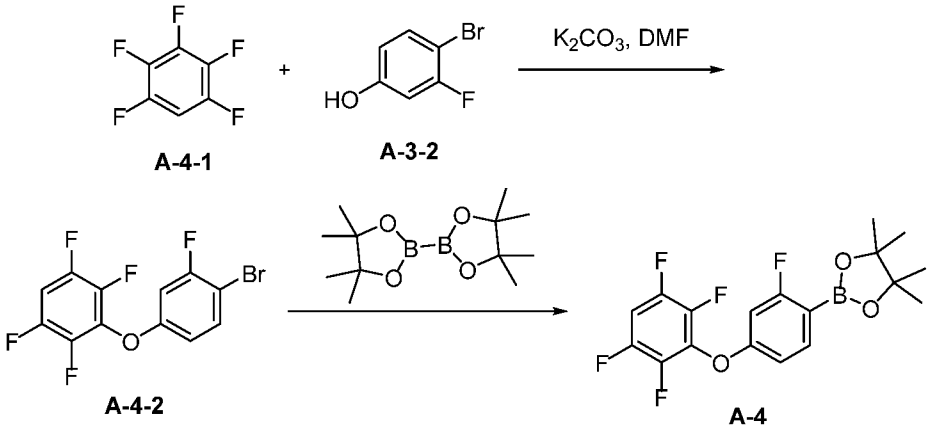
中间体 A-3 的制备:



向反应瓶中加入化合物 A-3-1 (1.28 g，10.5 mmol)，DCM (40 mL)，A-3-2 (1.0 g，5.2 mmol)，$Cu(OAc)_2$ (945 mg，5.2 mmol)，TEA (1.58 g，15.6 mmol)和 4A 分子筛 (1.66 g)，反应液室温搅拌反应过夜。反应液抽滤，滤液加入硅胶拌样，然后通过硅胶柱纯化得到 600 mg 产物 A-3-3，收率：43%。

A-3 的合成方法参照由 A-2-3 合成 A-2 的方法。

中间体 A-4 的制备:

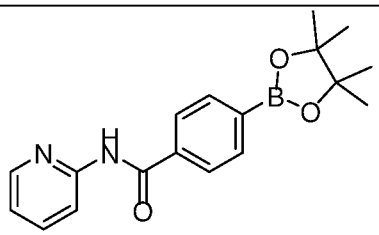
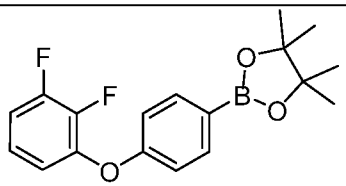
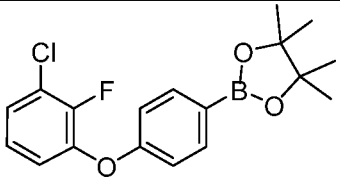


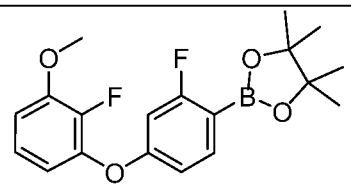
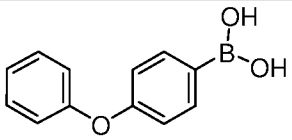
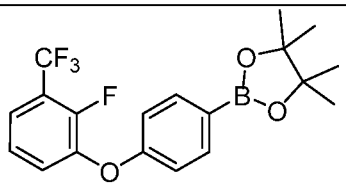
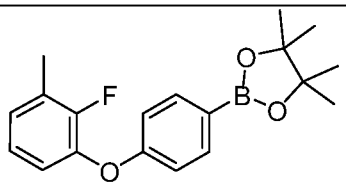
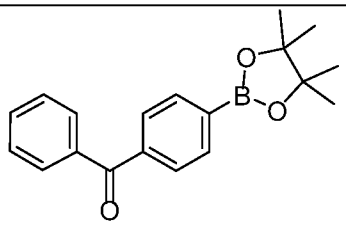
向反应瓶中加入化合物 A-4-1 (1.06 g, 6.3 mmol), DMF (10 mL), A-3-2 (1.0 g, 5.2 mmol)和碳酸钾 (1.45 g, 10.5 mmol)，反应液加热至 100 ℃搅拌反应过夜，TLC 显示原料反应完全。向反应体系中加水，用乙酸乙酯萃取两次，有机相合并，水洗，饱和食盐水洗涤，无水 Na_2SO_4 干燥，真空蒸发后，得到 1.8 g 产物 A-4-2，收率：100%。产物无需纯化直接用于下一步。

A-4 的合成方法参照由 A-2-3 合成 A-2 的方法。

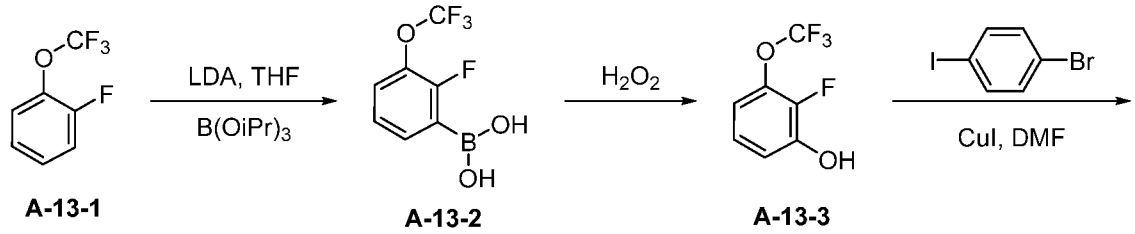
下列化合物通过制备以上中间体的方法，利用市售的相应原料合成制得。

表 1：中间体 A-5 至 A-12 的结构及合成

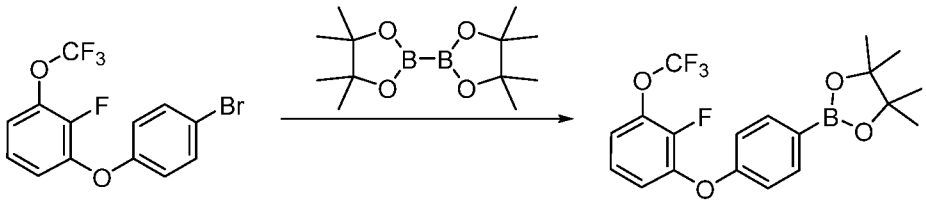
中间体	结构式	原料	参考合成方法
A-5		2-氨基吡啶 4-羧基苯硼酸频那醇酯	A-1-3
A-6		2,3-二氟苯酚 对溴碘苯	A-2
A-7		3-氯-2-氟苯酚 对溴碘苯	A-2

A-8		A-2-2 1-溴-2-氟-4-碘苯	A-2
A-9		\	商业可买
A-10		2-氟-3-(三氟甲基)苯酚 对溴碘苯	A-2
A-11		2-氟-3-甲基苯酚 对溴碘苯	A-2
A-12		4-溴苯甲酰苯	A-2

中间体 A-13 的制备:



A-13-1 A-13-2 A-13-3



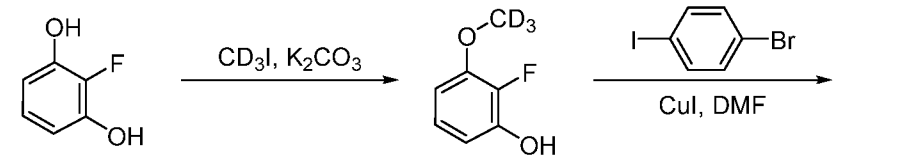
A-13-4 A-13

向反应瓶中加入化合物 A-13-1 (1.00 g，5.55 mmol)，THF (15 mL)和硼酸三异丙酯 (1.25 g, 6.66 mmol)，反应液冷却至-70 ℃，向反应液中滴加 LDA（2 M，3.3 mL，6.6 mmol）。滴毕，反应液缓慢升至室温，加入稀盐酸淬灭反应，用

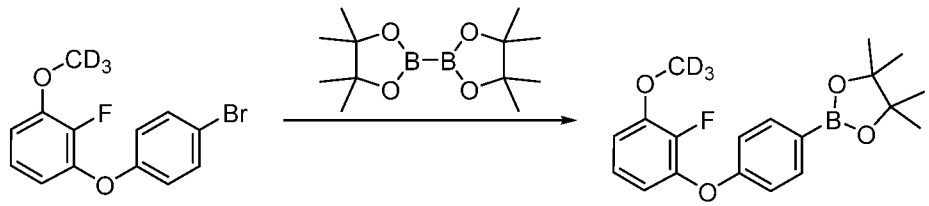
乙酸乙酯萃取两次，有机相合并，饱和食盐水洗涤，旋干，残渣硅胶柱纯化得到 838 mg 产物 A-13-2，收率：67%。

A-13 的合成方法参照由 A-2-1 合成 A-2 的方法。

中间体 A-14 的制备:



A-14-1 A-14-2

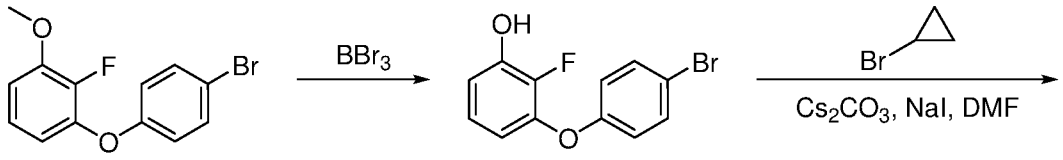


A-14-3 A-14

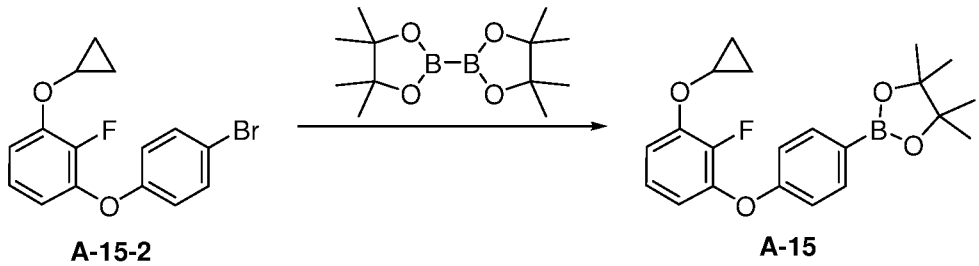
向反应瓶中加入化合物 A-14-1 (500 mg，3.90 mmol)，乙腈 (5 mL)，碳酸钾 (647 mg，4.68 mmol)和氘代碘甲烷 (566 mg, 3.90 mmol)，反应液加热至 50 ℃搅拌过夜。反应液倒入水中，用稀盐酸调酸，用乙酸乙酯萃取两次，有机相合并，饱和食盐水洗涤，旋干，残渣硅胶柱纯化得到 432 mg 产物 A-14-2，收率：76%。

A-14 的合成方法参照由 A-2-2 合成 A-2 的方法。

中间体 A-15 的制备:



A-2-3 A-15-1



A-15-2 A-15

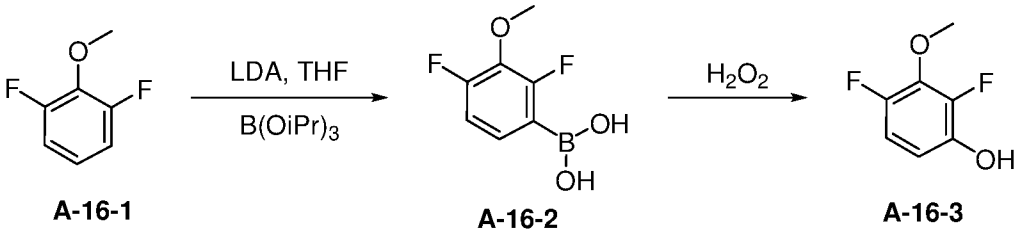
向反应瓶中加入化合物 A-2-3 (500 mg，1.68 mmol)和二氯甲烷 (8 mL)，反

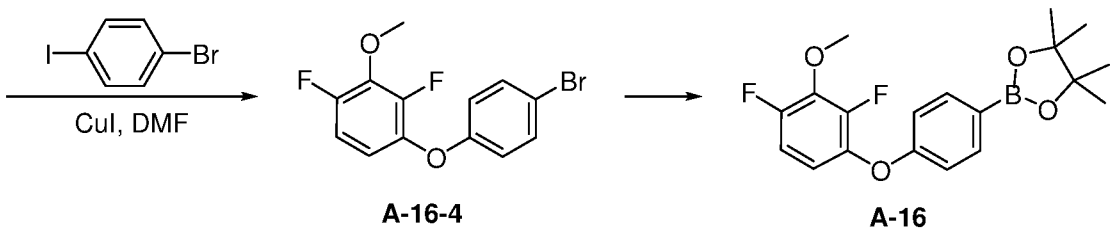
应液冷却至-70 ℃，向反应液中滴加三溴化硼的二氯甲烷溶液（1 M，5 mL，5.0 mmol），滴毕，保温反应 2 小时。反应液加水淬灭，用二氯甲烷萃取两次，有机相合并，旋干，残渣硅胶柱纯化得到 390 mg 产物 A-15-1，收率：82%。

向反应瓶中加入化合物 A-15-1 (200 mg，0.706 mmol)，DMF (2 mL)，溴代环丙烷 (171 mg，1.41 mmol)，碳酸铯（276 mg，0.847 mmol）和碘化钠（53 mg，0.353 mmol），反应液加热至 150 ℃反应 15 小时。反应液倒入水中，用乙酸乙酯萃取两次，有机相合并，水洗，饱和食盐水洗，旋干，残渣硅胶柱纯化得到 121 mg 产物 A-15-2，收率：53%。

A-15 的合成方法参照由 A-2-3 合成 A-2 的方法。

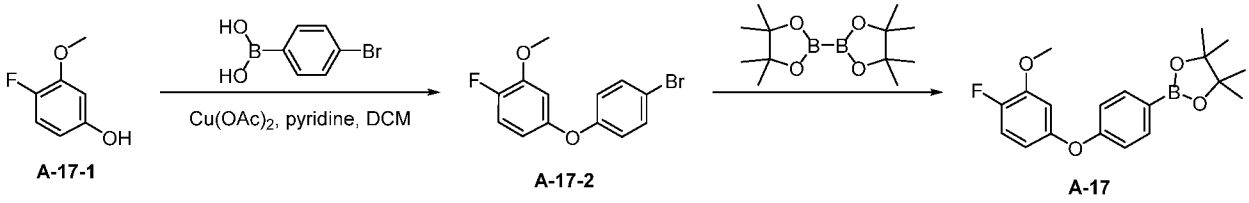
中间体 A-16 的制备：





A-16 的合成方法参照由 A-13-1 合成 A-13 的方法。

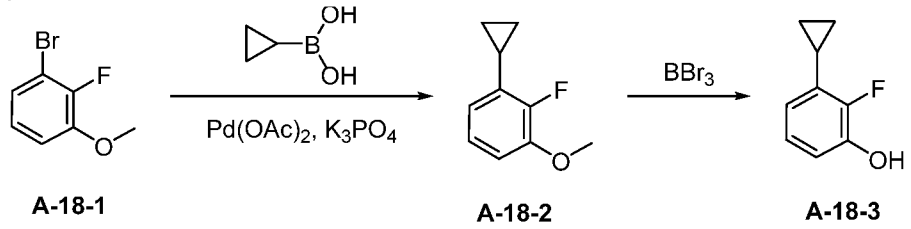
中间体 A-17 的制备：



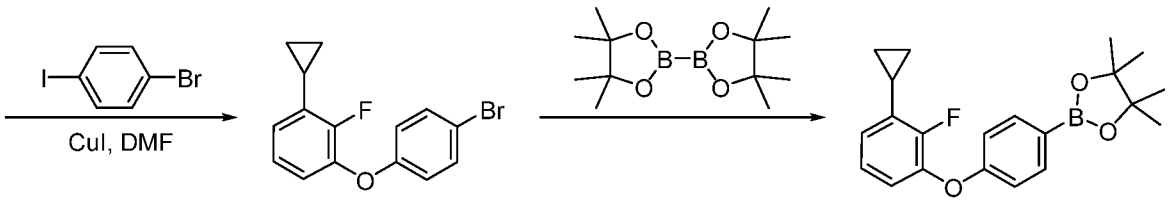
向反应瓶中加入化合物 A-17-1 (250 mg，1.76 mmol)，二氯甲烷 (5 mL)，对溴苯硼酸 (706 mg，3.52 mmol)，醋酸铜 (320 mg，1.76 mmol)，吡啶 (418 mg，5.28 mmol) 和 4A 分子筛 (粉末状，500 mg)，反应液在大气环境下室温搅拌两天，向反应液中直接加入硅胶旋干拌样，硅胶柱纯化得到 367 mg 产物 A-17-2，收率：70%。

A-17 的合成方法参照由 A-2-3 合成 A-2 的方法。

中间体 A-18 的制备:



A-18-1 A-18-2 A-18-3



A-18-4 A-18

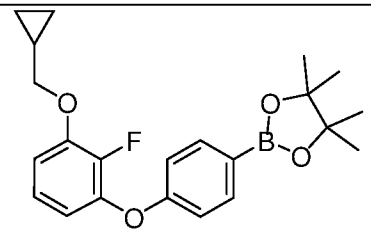
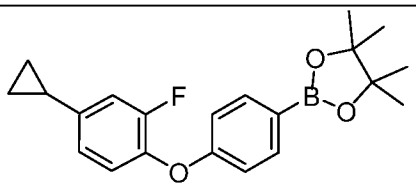
向反应瓶中加入化合物 A-18-1 (500 mg，2.44 mmol)，甲苯 (10 mL)，环丙基硼酸 (315 mg，3.66 mmol)，磷酸钾 (1036 mg，4.88 mmol)，三环己基膦 (68 mg，0.244 mmol)，醋酸钯 (30 mg)和水 (0.5 mL)。反应液氮气置换，加热至 100 ℃反应过夜。反应液冷却后直接加硅胶旋干拌样，经硅胶柱纯化得到 316 mg 产物 A-18-2，收率：78%。

A-18-3 的合成方法参照由 A-2-3 合成 A-15-1 的方法。

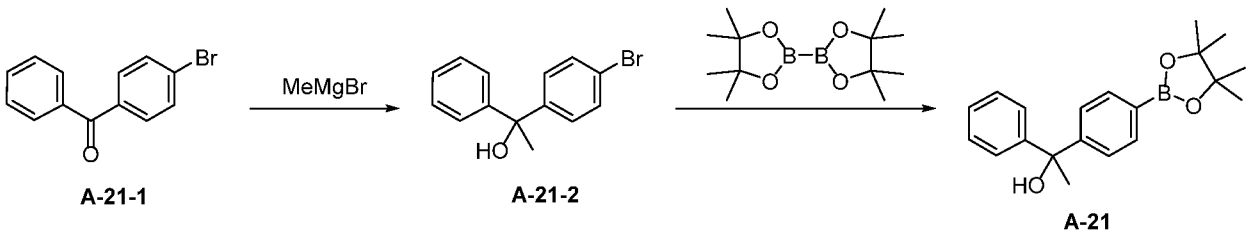
A-18 的合成方法参照由 A-2-2 合成 A-2 的方法。

下列化合物通过制备以上中间体的方法，利用市售的相应原料合成制得。

表 2：中间体 A-19 和 A-20 的结构及合成

中间体	结构式	原料	参考合成方法
A-19		A-5-1 溴甲基环丙烷	A-15 (取代温度降为 60 度)
A-20		4-溴-2-氟苯甲醚	A-18

中间体 A-21 的制备:

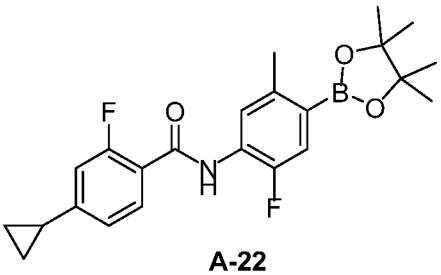


A-21-1 A-21-2 A-21

向反应瓶中加入化合物 A-21-1 (500 mg，1.91 mmol)和四氢呋喃 (8 mL)，反应液氮气置换，冰盐浴冷却，向反应液中滴加甲基溴化镁 (1 M 四氢呋喃溶液，2.3 mL，2.3 mmol)，滴毕，升至室温反应 1 小时。反应液加饱和氯化铵水溶液淬灭，用乙酸乙酯萃取两次，有机相合并，水洗，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，抽滤旋干得到 535 mg 产物 A-21-1，收率：100%。产物无需进一步纯化直接用于下一步。

A-21 的合成方法参照由 A-2-3 合成 A-2 的方法。

中间体 A-22 的制备:

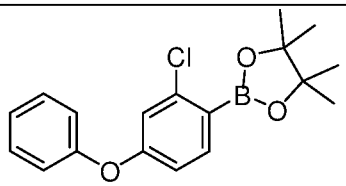
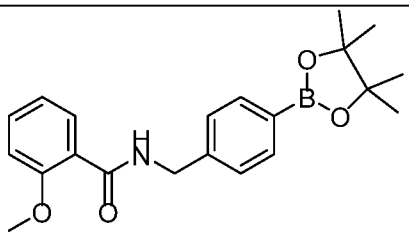


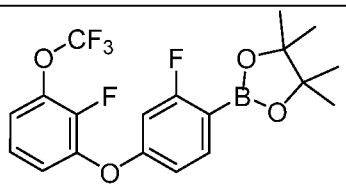
A-22

A-2 的合成参照文献 Journal of Medicinal Chemistry, 2020, vol. 63, # 10, 5102 - 5118。

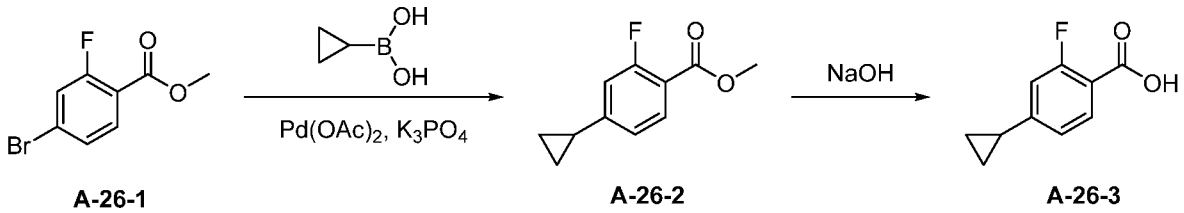
下列化合物通过制备以上中间体的方法，利用市售的相应原料合成制得。

表 3：中间体 A-23 至 A-25 的结构及合成

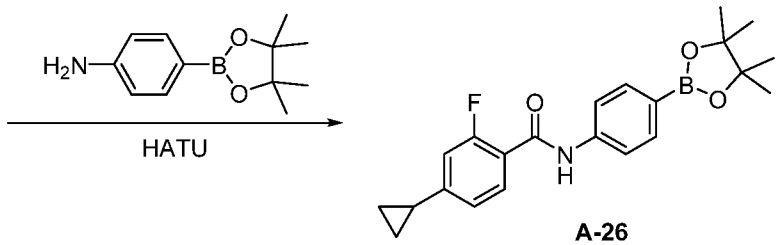
中间体	结构式	原料	参考合成方法
A-23		4-溴-3-氯酚 苯硼酸	A-3
A-24		2-甲氧基苯甲酸 对溴苄胺	A-1

A-25		A-13-3 1-溴-2-氟-4-碘苯	A-2

中间体 A-26 的制备:



A-26-1 A-26-2 A-26-3



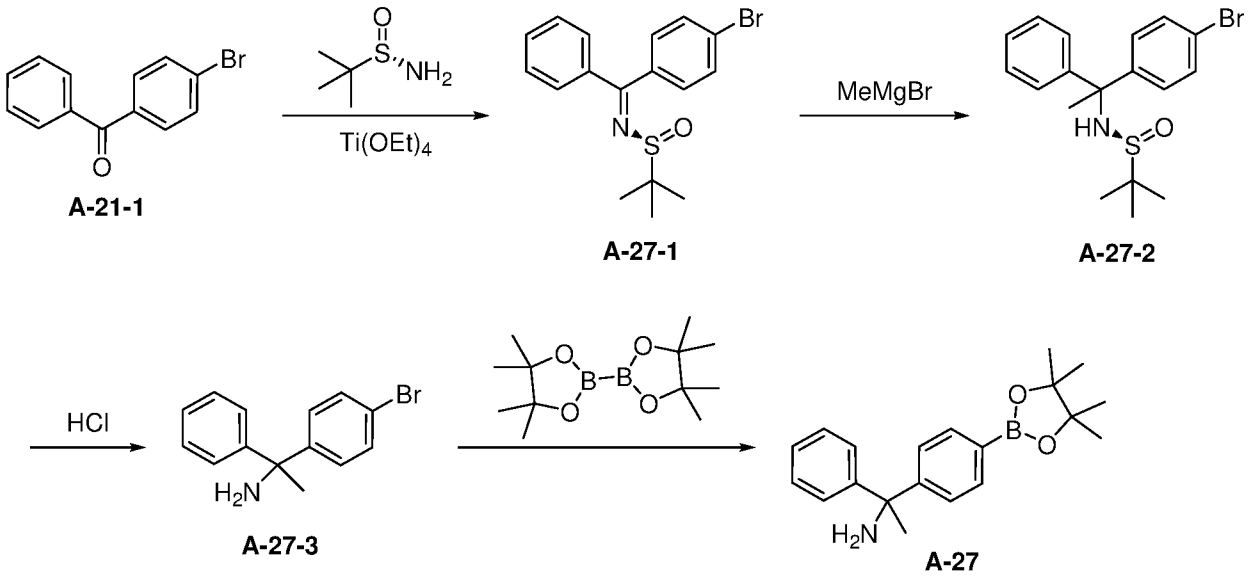
A-26

A-26-2 的合成方法参照由 A-18-1 合成 A-18-2 的方法。

向反应瓶中加入化合物 A-26-2 (500 mg，2.57 mmol)，甲醇 (8 mL) 和氢氧化钠水溶液(1 M，5.1 mL，5.1 mmol)，反应液室温反应过夜。反应液加水稀释，稀盐酸调酸，用乙酸乙酯萃取两次，有机相合并，水洗，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，抽滤旋干得到 440 mg 产物 A-26-3，收率：95%。产物无需进一步纯化直接用于下一步。

向反应瓶中加入化合物 A-26-3 (200 mg，1.11 mmol)，DMF (2 mL)，4-氨基苯硼酸频哪醇酯 (268 mg，1.22 mmol)和 DIEA (430 mg，3.33 mmol)。向反应液中一次性加入 HATU (633 mg，1.67 mmol)，混合物室温反应过夜。反应液加水淬灭，用乙酸乙酯萃取两次，有机相合并，水洗，饱和食盐水洗涤，无水 Na_2SO_4 干燥，真空蒸发后，通过硅胶柱纯化得到 219 mg 产物 A-26，收率：52%。

中间体 A-27 的制备:



A-21-1 A-27-1 A-27-2 A-27-3 A-27

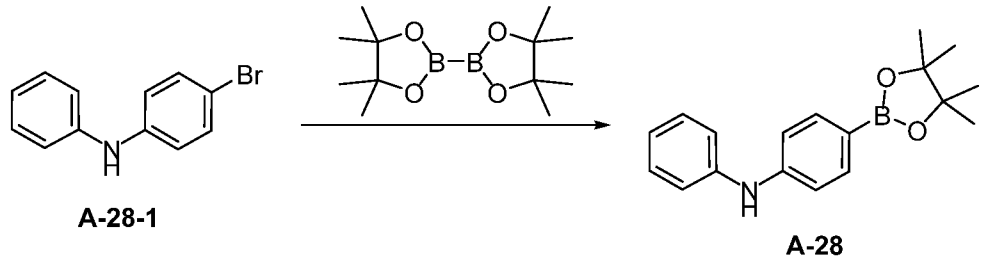
向反应瓶中加入化合物 A-21-1 (1000 mg，3.83 mmol)，S-叔丁基亚磺酰胺 (511 mg，4.21 mmol)和 1,4-二氧六环 (10 mL)，反应液氮气置换，向反应液中加入钛酸四乙酯 (2184 mg，9.58 mmol)。反应液加热至 100 ℃搅拌 5 小时。反应液冷却，加水淬灭，用乙酸乙酯萃取两次，有机相合并，水洗，饱和食盐水洗，真空蒸发后，通过硅胶柱纯化得到 882 mg 产物 A-27-1，收率：63%。

向反应瓶中加入化合物 A-27-1 (882 mg，2.42 mmol)和四氢呋喃 (14 mL)，反应液氮气置换，冰盐浴冷却，向反应液中滴加甲基溴化镁 (1 M 四氢呋喃溶液，2.9 mL，2.9 mmol)，滴毕，升至室温反应 1 小时。反应液加饱和氯化铵水溶液淬灭，用乙酸乙酯萃取两次，有机相合并，水洗，饱和食盐水洗，真空蒸发后，通过硅胶柱纯化得到 630 mg 产物 A-27-2，收率：68%。

向反应瓶中加入化合物 A-27-2 (630 mg，1.66 mmol)和甲醇 (10 mL)，然后加入氯化氢的 1,4-二氧六环溶液 (4 M，6 mL)。反应液室温反应 1 小时后减压浓缩干。残渣加水，用氢氧化钠水溶液调碱，用乙酸乙酯萃取两次，有机相合并，水洗，饱和食盐水洗涤，真空蒸发后，通过硅胶柱纯化得到 371 mg 产物 A-27-3，收率：81%。

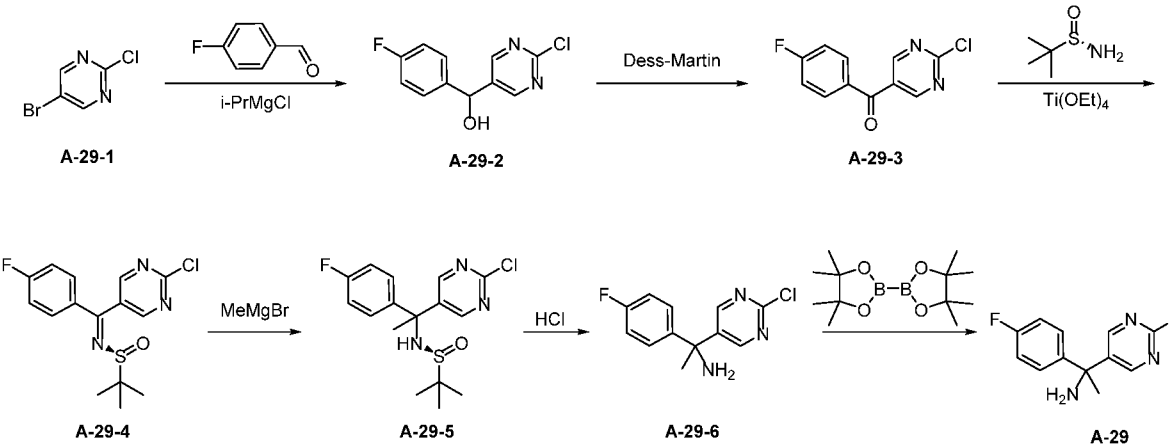
A-27 的合成方法参照由 A-2-3 合成 A-2 的方法。

中间体 A-28 的制备:



A-28 的合成方法参照由 A-2-3 合成 A-2 的方法。

中间体 A-29 的制备:

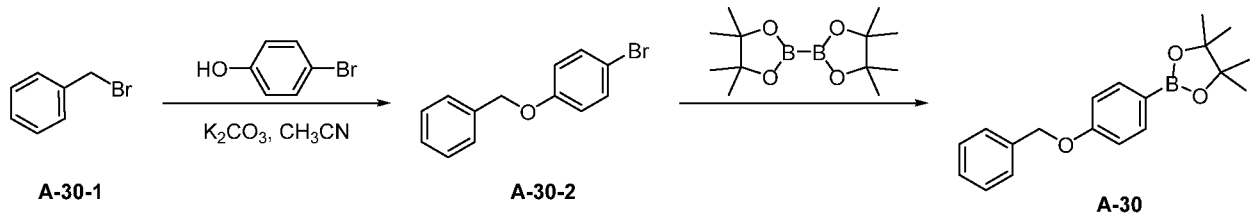


向反应瓶中加入化合物 A-29-1 (1000 mg, 5.17 mmol)和四氢呋喃 (10 mL)，反应液氮气置换，冰水浴冷却。向反应液中滴加异丙基氯化镁 (1 M 四氢呋喃溶液，6.2 mL，6.2 mmol)。滴毕，反应液升至室温搅拌 1 小时，向反应液中滴加对氟苯甲醛(770 mg，6.20 mmol)的四氢呋喃 (4 mL)溶液。滴毕，反应液室温搅拌 1 小时，反应液加饱和氯化铵水溶液淬灭，用乙酸乙酯萃取两次，有机相合并，水洗，饱和食盐水洗，真空蒸发后，通过硅胶柱纯化得到 612 mg 产物 A-29-2，收率：50%。

向反应瓶中加入化合物 A-29-2 (612 mg，2.56 mmol)，二氯甲烷 (12 mL)和 Dess-Martin 氧化剂 (1632 mg，3.85 mmol)，反应液室温反应 1 小时，TLC 显示反应完全。向反应液直接加入硅胶旋干拌样，硅胶柱纯化得到 495 mg 产物 A-29-3，收率：82%。

A-29 的合成方法参照由 A-21-1 合成 A-27 的方法。

中间体 A-30 的制备:

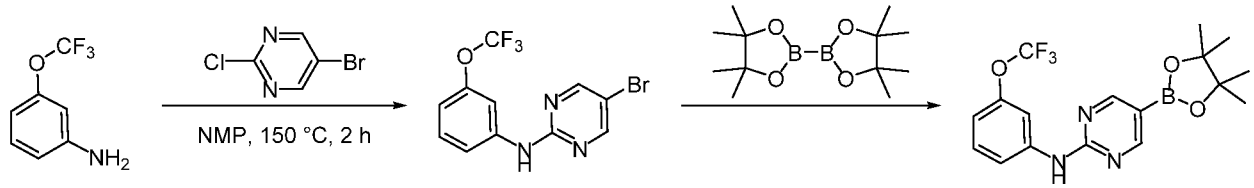


A-30-1 A-30-2 A-30

向反应瓶中加入化合物 A-30-1 (500 mg，2.92 mmol)，乙腈 (5 mL)，对溴苯酚 (607 mg, 3.51 mmol)和碳酸钾 (485 mg, 3.51 mmol)，反应液加热至 70 ℃搅拌过夜。反应液冷却，抽滤，乙酸乙酯洗涤，滤液真空蒸发后，通过硅胶柱纯化得到 742 mg 产物 A-30-2，收率：97%。

A-30 的合成方法参照由 A-2-3 合成 A-2 的方法。

中间体 A-31 的制备:



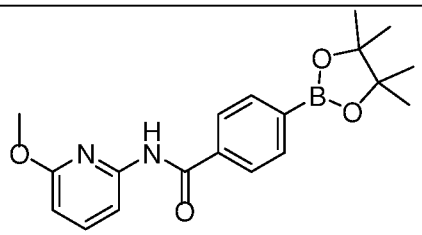
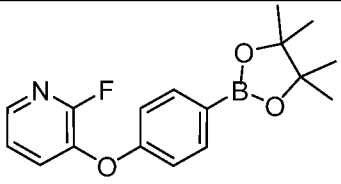
A-31-1 A-31-2 A-31

向反应瓶中加入化合物 A-31-1 (500 mg，2.82 mmol)，5-溴-2-氯嘧啶 (546 mg, 2.82 mmol)和 N-甲基吡咯烷酮 (5 mL)，反应液加热至 150 ℃搅拌 2 小时。反应液冷却，加水稀释，用乙酸乙酯萃取两次，有机相合并，水洗，饱和食盐水洗，真空蒸发后，通过硅胶柱纯化得到 580 mg 产物 A-31-2，收率：62%。

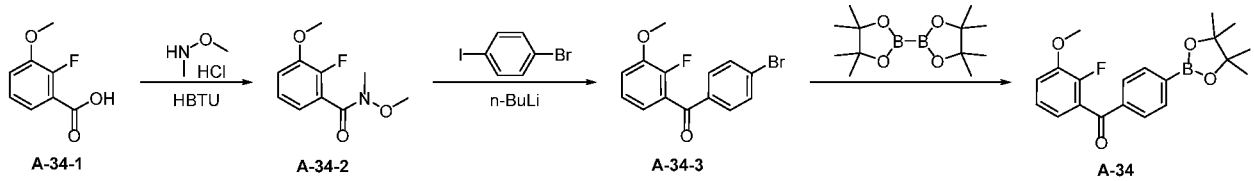
A-31 的合成方法参照由 A-2-3 合成 A-2 的方法。

下列化合物通过制备以上中间体的方法，利用市售的相应原料合成制得。

表 4：中间体 A-32 至 A-33 的结构及合成

中间体	结构式	原料	参考合成方法
A-32		2-氨基-6-甲氧基吡啶 4-羧基苯硼酸频那醇酯	A-1-3
A-33		2-氟-3-羟基吡啶 4-溴苯硼酸	A-17

中间体 A-34 的制备:

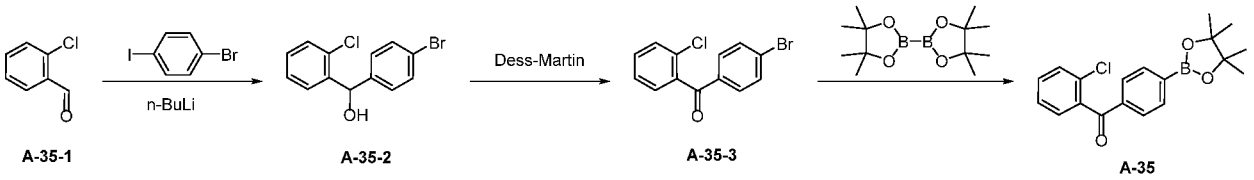


向反应瓶中加入化合物 A-34-1 (500 mg，2.94 mmol)，DMF (5 mL)，二甲羟胺盐酸盐 (344 mg，3.53 mmol)和 DIEA (1520 mg，11.8 mmol)。搅拌下向反应液中一次性加入 HBTU (1449 mg, 3.82 mmol)。反应液室温搅拌过夜，反应液倒入水中，用乙酸乙酯萃取 4 次，有机相合并，饱和食盐水洗，真空蒸发后，通过硅胶柱纯化得到 600 mg 产物 A-34-2，收率：96%。

向反应瓶中加入化合物对溴碘苯 (876 mg，3.10 mmol)和四氢呋喃 (10 mL)，反应液氮气置换，干冰/乙醇浴冷却至-70 ℃。向反应液中滴加正丁基锂 (2.5 M, 1.24 mL, 3.10 mmol)，搅拌 30 分钟后，向反应液中滴加 A-34-2 (600 mg, 2.81 mmol)的四氢呋喃 (3 mL)溶液。滴毕，反应液缓慢升至室温反应 1 小时。反应液加水淬灭，用乙酸乙酯萃取两次，有机相合并，饱和食盐水洗，真空蒸发后，通过硅胶柱纯化得到 360 mg 产物 A-34-3，收率：41%。

A-34 的合成方法参照由 A-2-3 合成 A-2 的方法。

中间体 A-35 的制备:



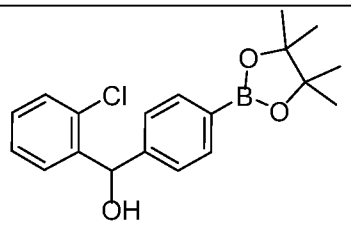
A-35-2 的合成方法参照由 A-34-2 合成 A-34-3 的方法。

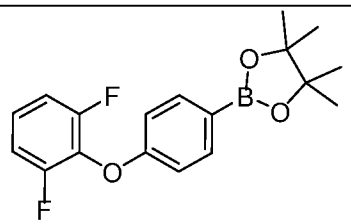
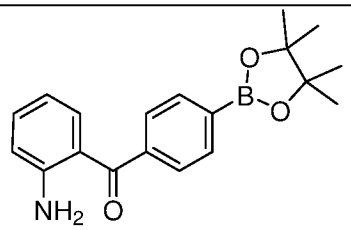
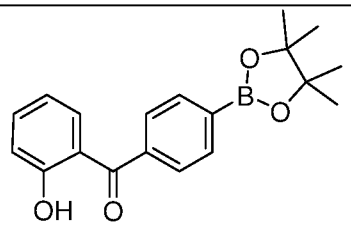
A-35-3 的合成方法参照由 A-29-2 合成 A-29-3 的方法。

A-35 的合成方法参照由 A-2-3 合成 A-2 的方法。

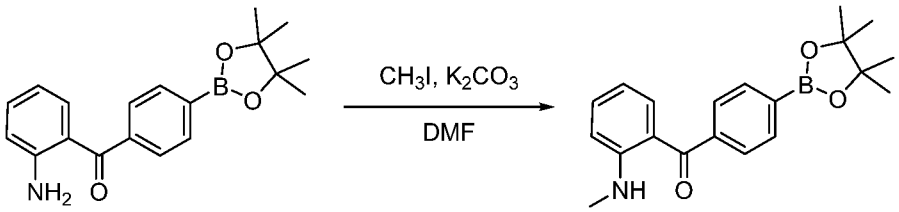
下列化合物通过制备以上中间体的方法，利用市售的相应原料合成制得。

表 5：中间体 A-36 至 A-39 的结构及合成

中间体	结构式	原料	参考合成方法
A-36		A-35-2	A-2

A-37		2,6-二氟苯酚 4-溴苯硼酸	A-17
A-38		2-氨基-4' -溴苯并二苯甲酮	A-2
A-39		水杨醛 对溴碘苯	A-35

中间体 A-40 的制备:

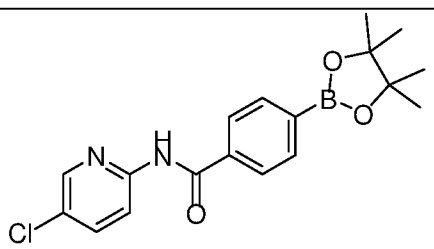


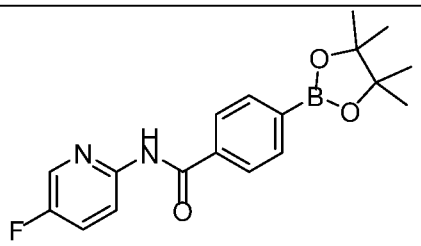
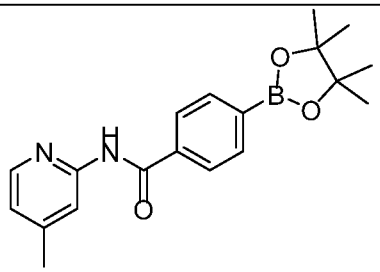
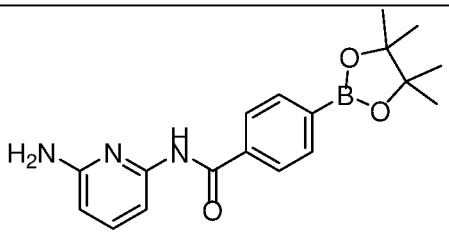
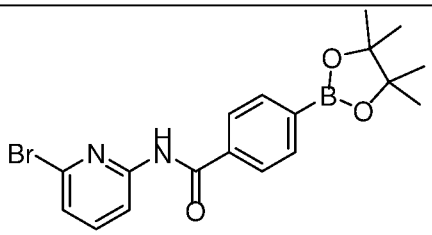
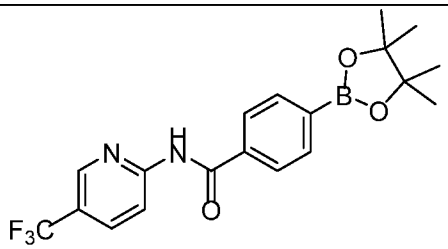
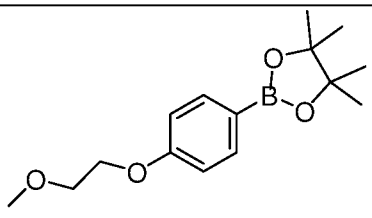
A-38 A-40

向反应瓶中加入化合物 A-38 (100 mg，0.309 mmol)，DMF (1 mL)，碘甲烷 (48 mg，0.340 mmol)和碳酸钾 (51 mg，0.371 mmol)。反应液加热至 80 ℃反应 5 小时。反应液冷却，倒入水中，用乙酸乙酯萃取两次，有机相合并，水洗，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，真空蒸发后，通过制备硅胶板纯化得到 62 mg 产物 A-40，收率：60%。

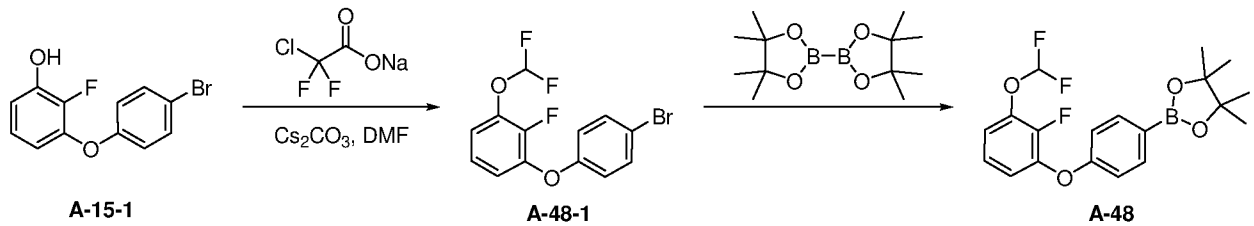
下列化合物通过制备以上中间体的方法，利用市售的相应原料合成制得。

表 6：中间体 A-41 至 A-47 的结构及合成

中间体	结构式	原料	参考合成方法
A-41		2-氨基-5-氯吡啶 4-羧基苯硼酸频那醇酯	A-1-3

A-42		2-氨基-5-氟吡啶 4-羧基苯硼酸频那醇酯	A-1-3
A-43		2-氨基-4-甲基吡啶 4-羧基苯硼酸频那醇酯	A-1-3
A-44		2,6-二氨基吡啶 4-羧基苯硼酸频那醇酯	A-1-3
A-45		2-氨基-6-溴吡啶 4-羧基苯硼酸频那醇酯	A-1-3
A-46		2-氨基-5-三氟甲基吡啶 4-羧基苯硼酸频那醇酯	A-1-3
A-47		1-溴-4-(2-甲氧基乙氧基)苯	A-2

中间体 A-48 的制备:



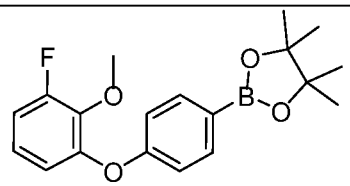
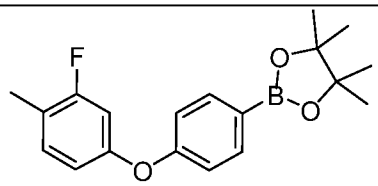
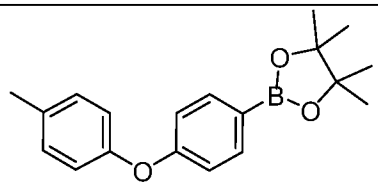
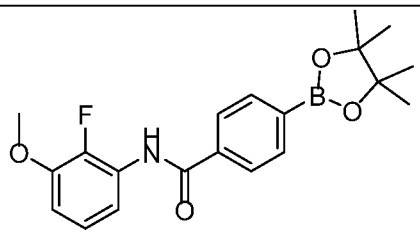
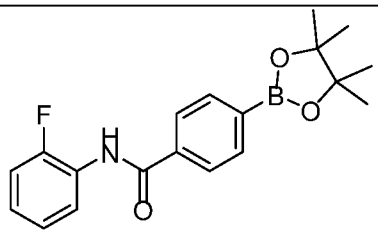
A-15-1 A-48-1 A-48

向反应瓶中加入化合物 A-15-1 (200 mg，0.706 mmol)，DMF (4 mL)和二氟氯乙酸钠 (215 mg，1.41 mmol)，反应液氮气置换，加热至 100 ℃反应 6 小时。反应液冷却，倒入水中，用乙酸乙酯萃取两次，有机相合并，水洗，饱和食盐水洗，真空蒸发后，通过硅胶柱纯化得到 128 mg 产物 A-48-1，收率：54%。

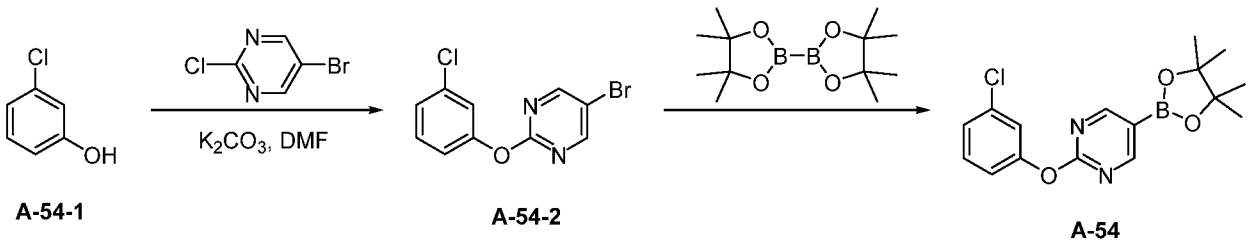
A-48 的合成方法参照由 A-2-3 合成 A-2 的方法。

下列化合物通过制备以上中间体的方法，利用市售的相应原料合成制得。

表 7：中间体 A-49 至 A-53 的结构及合成

中间体	结构式	原料	参考合成方法
A-49		3-氟-2-甲氧基苯酚 对溴碘苯	A-2
A-50		3-氟-4-甲基苯酚 4-溴苯硼酸	A-17
A-51		4-甲苯硼酸 4-溴苯酚	A-3
A-52		2-氟-3-甲氧基苯胺 4-羧基苯硼酸频那醇酯	A-1-3
A-53		2-氟苯胺 4-羧基苯硼酸频那醇酯	A-1-3

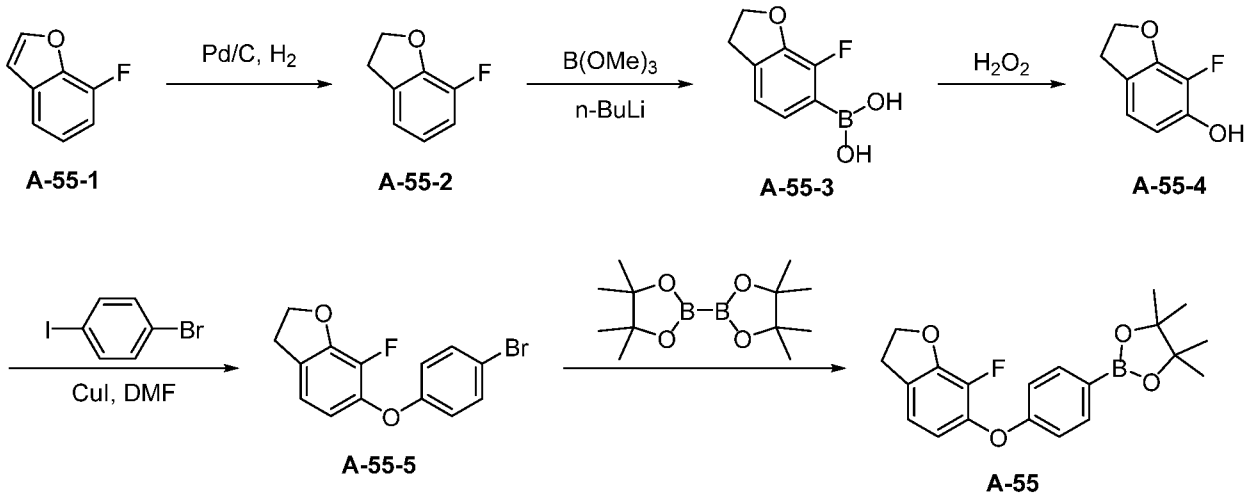
中间体 A-54 的制备：



向反应瓶中加入化合物 A-54-1 (500 mg，3.89 mmol)，5-溴-2-氯嘧啶 (752 mg，3.89 mmol)，DMF (5 mL)和碳酸钾 (645 mg，4.67 mmol)，反应液加热至 100 ℃反应 4 小时。反应液冷却，倒入水中，用乙酸乙酯萃取两次，有机相合并，水洗，饱和食盐水洗，真空蒸发后，通过硅胶柱纯化得到 511 mg 产物 A-54-2，收率：46%。

A-54 的合成方法参照由 A-2-3 合成 A-2 的方法。

中间体 A-55 的制备:

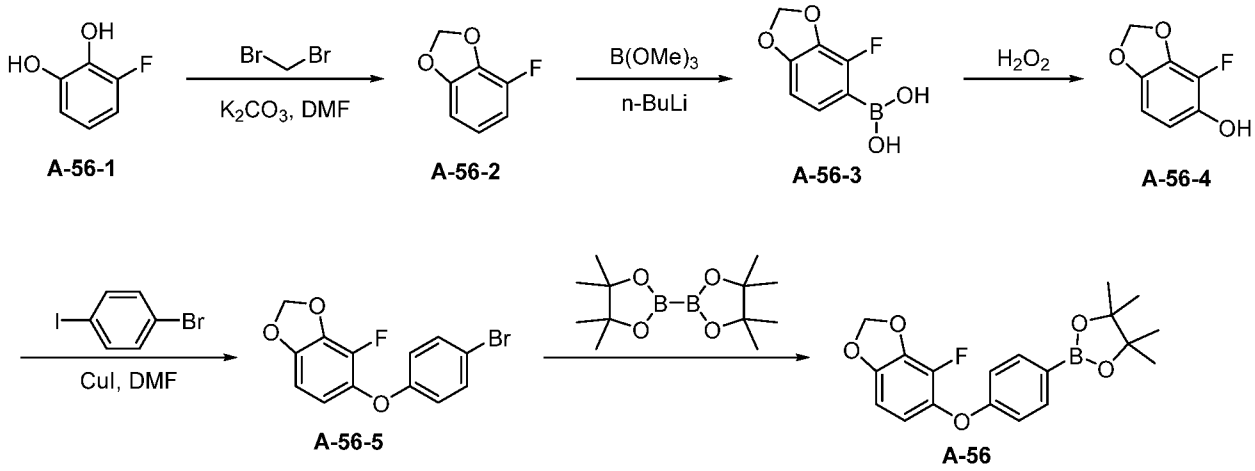


向反应瓶中加入化合物 A-55-1 (1.00 g，7.35 mmol)，Pd/C (10%，200 mg)和甲醇 (25 mL)，反应液氢气置换，然后在氢气压力(气球)下搅拌过夜。反应液抽滤，滤液直接旋干得到 1.00 g 产物 A-55-2，收率：99%。产物无需纯化直接用于下一步。

向反应瓶中加入化合物 A-55-2 (800 mg，5.79 mmol)和四氢呋喃 (10 mL)，反应液氮气置换，干冰/乙醇浴冷却至-70 ℃。向反应液中滴加正丁基锂(2.5 M，2.8 mL，6.95 mmol)，搅拌 30 分钟后，向反应液中滴加硼酸三甲酯 (723 mg，6.95 mmol)的四氢呋喃 (3 mL)溶液。滴毕，反应液缓慢升至室温反应 30 分钟。反应液用稀盐酸淬灭，用乙酸乙酯萃取两次，有机相合并，饱和食盐水洗，真空蒸发后，通过硅胶柱纯化得到 430 mg 产物 A-55-3，收率：41%。

A-55 的合成方法参照由 A-2-1 合成 A-2 的方法。

中间体 A-56 的制备:

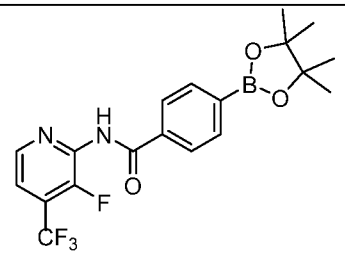
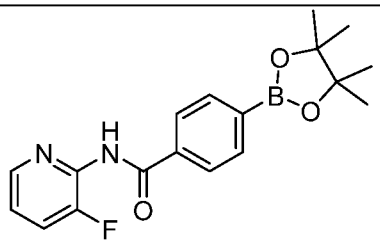


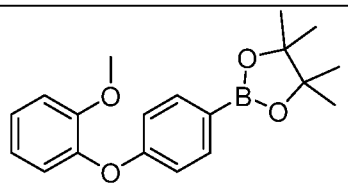
向反应瓶中加入化合物 A-56-1 (500 mg，3.90 mmol)，二溴甲烷 (1018 mg，5.85 mmol)，DMF (8 mL) 和碳酸钾 (1348 mg，9.75 mmol)，反应液加热至 100 ℃反应 4 小时。反应液冷却，倒入水中，用乙酸乙酯萃取两次，有机相合并，水洗，饱和食盐水洗，真空蒸发后，通过硅胶柱纯化得到 320 mg 产物 A-56-2，收率：59%。

A-56 的合成方法参照由 A-55-2 合成 A-55 的方法。

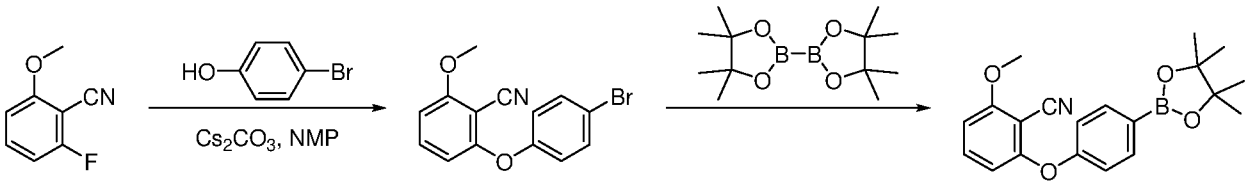
下列化合物通过制备以上中间体的方法，利用市售的相应原料合成制得。

表 8：中间体 A-57 至 A-59 的结构及合成

中间体	结构式	原料	参考合成方法
A-57		2-氨基-3-氟-4-三氟甲基吡啶 4-羧基苯硼酸频那醇酯	A-1-3
A-58		2-氨基-3-氟吡啶 4-羧基苯硼酸频那醇酯	A-1-3

A-59		邻甲氧基苯酚 对溴碘苯	A-2

中间体 A-60 的制备:



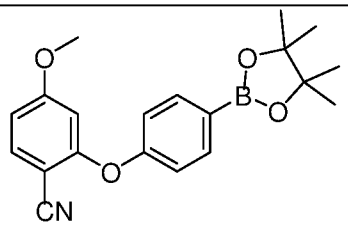
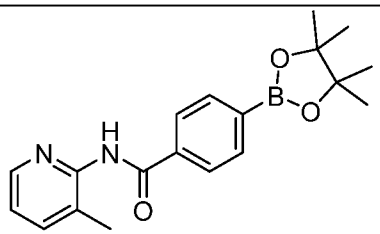
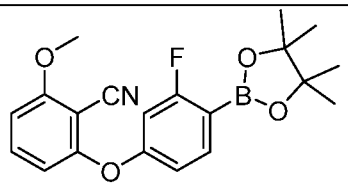
A-60-1 A-60-2 A-60

向反应瓶中加入化合物 A-60-1 (500 mg，3.31 mmol)，对溴苯酚 (685 mg，3.96 mmol)，NMP (10 mL) 和碳酸铯 (3.20 g，9.90 mmol)，反应液加热至 80 ℃反应过夜。反应液冷却，倒入水中，用乙酸乙酯萃取两次，有机相合并，水洗，饱和食盐水洗，真空蒸发后，通过硅胶柱纯化得到 830 mg 产物 A-60-2，收率：82%。

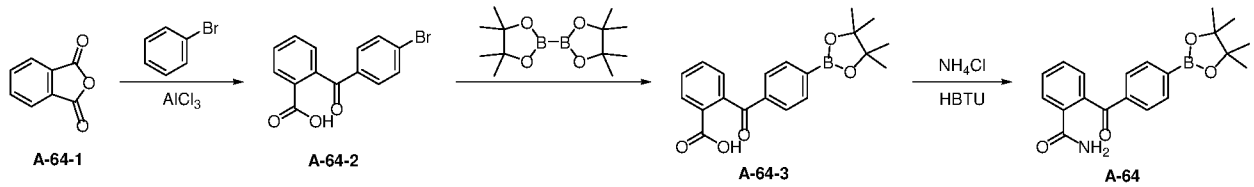
A-60 的合成方法参照由 A-2-3 合成 A-2 的方法。

下列化合物通过制备以上中间体的方法，利用市售的相应原料合成制得。

表 9：中间体 A-61 至 A-63 的结构及合成

中间体	结构式	原料	参考合成方法
A-61		2-氟-4-甲氧基苯腈 对溴苯酚	A-60
A-62		2-氨基-3-甲基吡啶 4-羧基苯硼酸频那醇酯	A-1-3
A-63		2-氟-6-甲氧基苯腈 4-溴-3-氟苯酚	A-60

中间体 A-64 的制备:



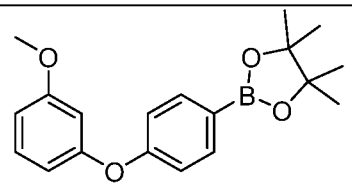
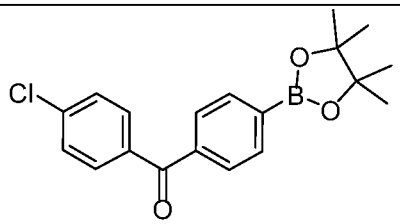
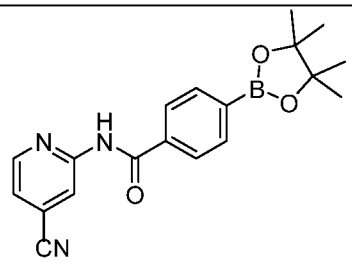
向反应瓶中加入化合物 A-64-1 (1.192 g，8.05 mmol)，溴苯(10.1 g，64.3 mmol)和三氯化铝 (2.15 g，16.1 mmol)，反应液氮气置换，加热至 90 ℃反应 3 小时。反应液冷却，倒入稀盐酸中，用二氯甲烷萃取 3 次，有机相合并。有机相用碳酸钠水溶液萃取 3 次，水相用稀盐酸调酸至 pH 3，析出固体抽滤，水洗，滤饼收集，真空干燥得到 2.0 g 产物 A-64-2，收率：81%。产物无需进一步纯化直接用于下一步。

A-64-3 的合成方法参照由 A-2-3 合成 A-2 的方法。

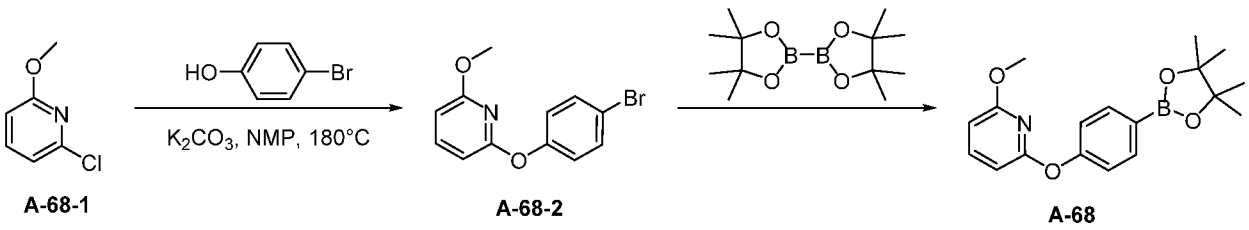
向反应瓶中加入化合物 A-64-3 (200 mg，0.57 mmol)，DMF (3 mL)，氯化铵 (152 mg，2.85 mmol)和 DIEA (220 mg，1.71 mmol)。搅拌下向反应液中一次性加入 HBTU (324 mg, 0.85 mmol)。反应液室温搅拌过夜，反应液倒入水中，用乙酸乙酯萃取 3 次，有机相合并，饱和食盐水洗，真空蒸发后，通过硅胶制备板纯化得到 70 mg 产物 A-64，收率：35%。

下列化合物通过制备以上中间体的方法，利用市售的相应原料合成制得。

表 10：中间体 A-65 至 A-67 的结构及合成

中间体	结构式	原料	参考合成方法
A-65		3-甲氧基苯酚 对溴碘苯	A-2
A-66		对氯苯甲醛 对溴碘苯	A-35
A-67		2-氨基-4-氰基吡啶 4-羧基苯硼酸频那醇酯	A-1-3

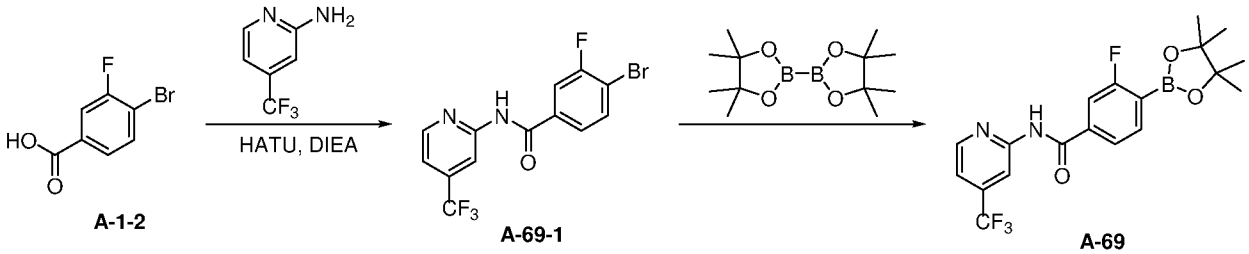
中间体 A-68 的制备:



向反应瓶中加入化合物 A-68-1 (200 mg，1.39 mmol)，对溴苯酚 (361 mg，2.09 mmol)，NMP (2 mL)和碳酸钾 (384 mg，2.78 mmol)，反应液加热至 180 ℃反应 8 小时。反应液冷却，倒入水中，用乙酸乙酯萃取两次，有机相合并，水洗，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，真空蒸发后，通过硅胶制备板纯化得到 60 mg 产物 A-68-2，收率：15%。

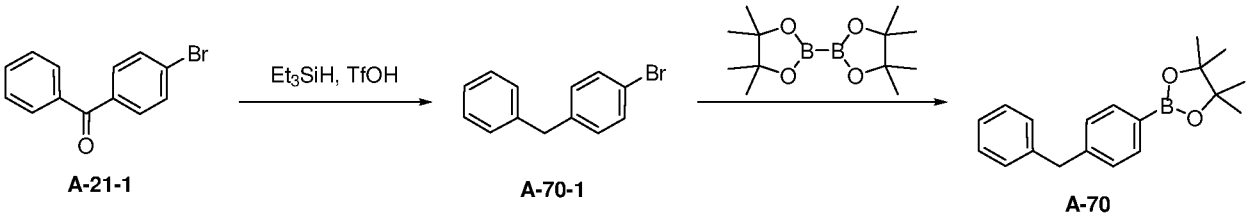
A-68 的合成方法参照由 A-2-3 合成 A-2 的方法。

中间体 A-69 的制备:



A-69 的合成方法参照由 A-1-1 和 A-1-2 合成 A-1 的方法。

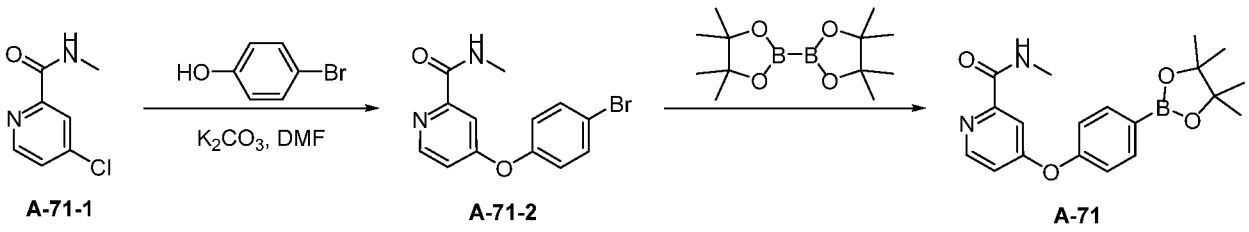
中间体 A-70 的制备:



向反应瓶中加入化合物 A-21-1 (200 mg，0.766 mmol)，三乙基硅烷 (267 mg，2.31 mmol)，二氯甲烷 (4 mL)和三氟甲磺酸 (35 mg，0.231 mmol)，反应液室温搅拌过夜。反应液倒入水中，用乙酸乙酯萃取两次，有机相合并，真空蒸发后，通过硅胶柱纯化得到 190 mg 产物 A-70-1，收率：100%。

A-70 的合成方法参照由 A-2-3 合成 A-2 的方法。

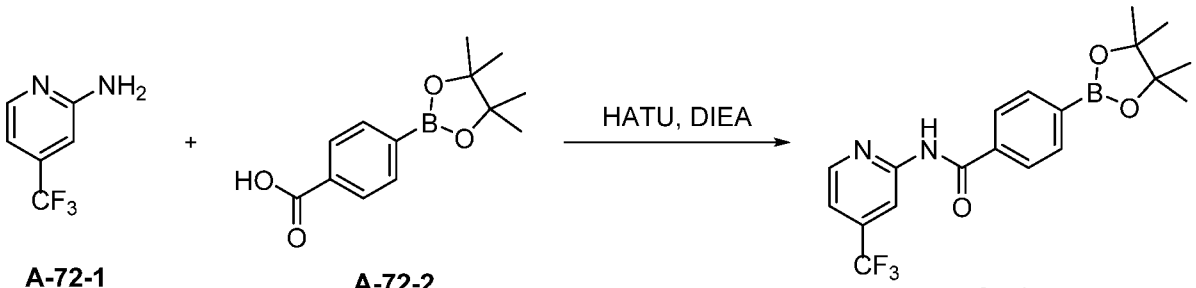
中间体 A-71 的制备:



A-71-1 A-71-2 A-71

A-71 的合成方法参照由 A-54-1 合成 A-54 的方法。

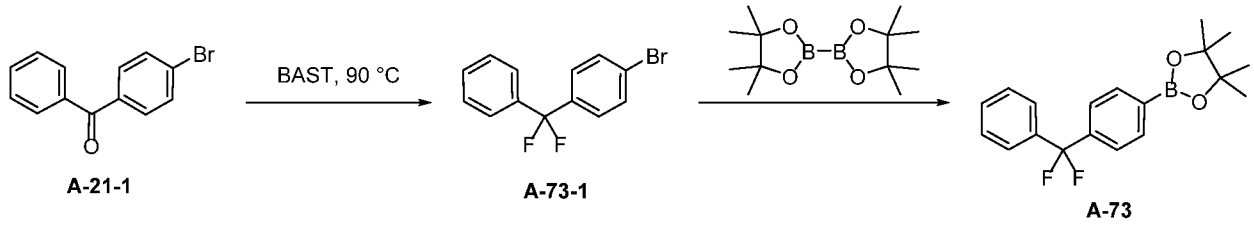
中间体 A-72 的制备:



A-72-1 A-72-2 A-72

向反应瓶中加入化合物 A-72-2 (2.00 g，8.06 mmol)，DMF (15 mL)，A-72-1 (1.31 g，8.06 mmol)，DIEA (3.12 g，24.2 mmol)和 HATU (4.60 g, 12.1 mmol)。反应液加热至 60 ℃反应过夜。反应液冷却，倒入水中，用乙酸乙酯萃取两次，有机相合并，水洗，饱和食盐水洗，真空蒸发后，通过硅胶柱纯化得到 1.56 g 产物 A-72，收率：49%。

中间体 A-73 的制备:

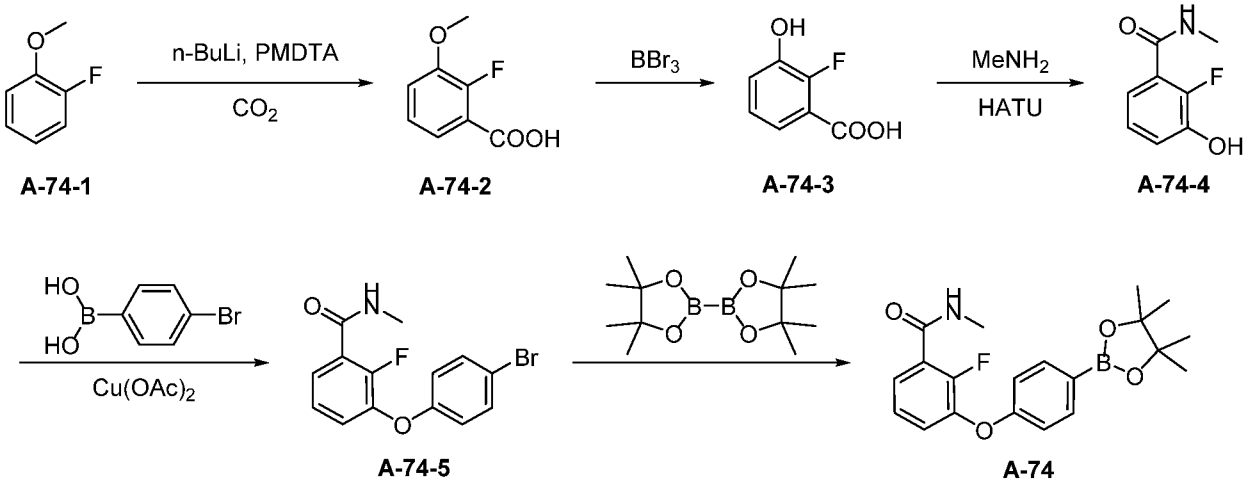


A-21-1 A-73-1 A-73

向反应管中加入化合物 A-21-1 (300 mg，1.15 mmol)和 BAST (3 mL)，反应管密封，加热至 90 ℃反应过夜。反应液冷却，倒入水中，用乙酸乙酯萃取两次，有机相合并，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，真空蒸发后，通过硅胶制备版纯化得到 270 mg 产物 A-73-1，收率：83%。

A-73 的合成方法参照由 A-2-3 合成 A-2 的方法。

中间体 A-74 的制备:



A-74-1 A-74-2 A-74-3 A-74-4

A-74-5 A-74

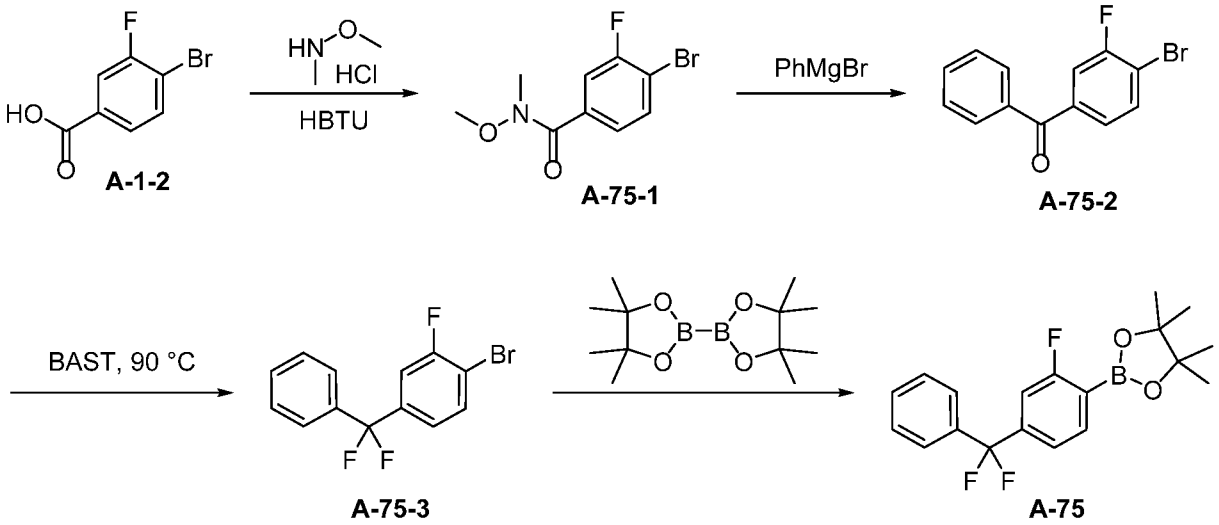
向反应瓶中加入化合物 A-74-1 (1.00 g，7.93 mmol)，PMDTA (1.44 g，8.32 mmol)和四氢呋喃 (10 mL)，反应液氮气置换，干冰/乙醇浴冷却至-70 ℃。向反应液中滴加正丁基锂(2.5 M，3.3 mL，8.30 mmol)，保温搅拌 2 小时后，向反应液中小心加入干冰，反应液缓慢升至室温。反应液用稀盐酸淬灭，用二氯甲烷萃取 3 次，有机相合并，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，真空蒸发后得到 1.00 g 产物 A-74-2，收率：74%。产物未进一步纯化直接用于下一步。

向反应瓶中加入化合物 A-74-2 (800 mg，4.70 mmol)和二氯甲烷 (8 mL)，反应液氮气置换，冰水浴冷却。向反应液中滴加三溴化硼的二氯甲烷溶液 (17%，27.7 g，18.8 mmol)。滴毕，反应液升至室温反应 30 分钟，重新用冰水浴冷却，缓慢滴加甲醇淬灭反应，反应液直接真空蒸发后，通过硅胶柱纯化得到 560 mg 产物 A-74-3，收率：76%。

向反应瓶中加入化合物 A-74-3 (560 mg，3.59 mmol)，DMF (5 mL)，甲胺醇溶液 (30%，557 mg，5.38 mmol)，DIEA (1392 mg，10.8 mmol)和 HATU (1775 mg, 4.67 mmol)。反应液室温搅拌过夜。反应液倒入水中，用乙酸乙酯萃取 6 次，有机相合并，真空蒸发后，通过硅胶柱纯化得到 254 mg 产物 A-74-4，收率：42%。

A-74 的合成方法参照由 A-17-1 合成 A-17 的方法。

中间体 A-75 的制备:

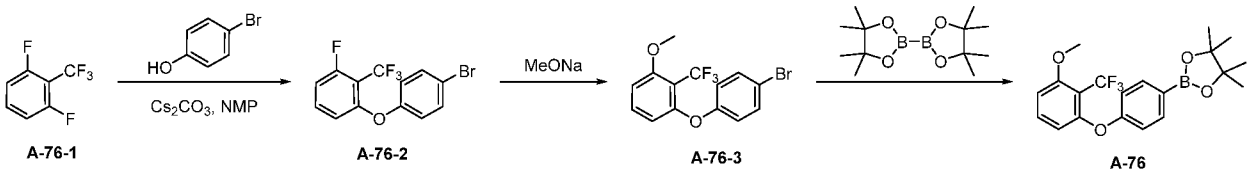


A-75-1 的合成方法参照由 A-34-1 合成 A-34-2 的方法。

向反应瓶中加入化合物 A-75-1 (500 mg，1.91 mmol)和四氢呋喃 (8 mL)，反应液氮气置换，冰盐浴冷却。向反应液中滴加苯基溴化镁的四氢呋喃溶液(1 M，2.3 mL，2.3 mmol)，滴毕，反应液缓慢升至室温搅拌 1 小时。反应液用稀盐酸淬灭，用乙酸乙酯萃取 2 次，有机相合并，水洗，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，真空蒸发后得到 538 mg 产物 A-75-2，收率：100%。产物未进一步纯化直接用于下一步。

A-75 的合成方法参照由 A-21-1 合成 A-73 的方法。

中间体 A-76 的制备:

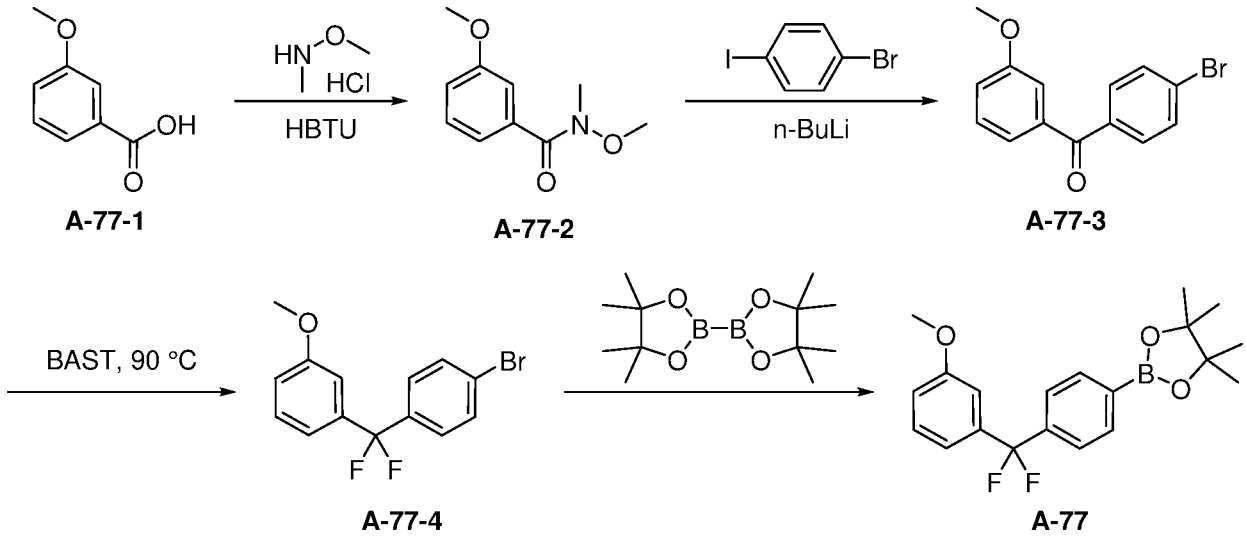


向反应瓶中加入化合物 A-76-1 (200 mg，1.10 mmol)，对溴苯酚 (228 mg，1.32 mmol)，NMP (2 mL)和碳酸铯 (538 mg，1.65 mmol)，反应液加热至 80 ℃反应过夜。反应液冷却，倒入水中，用乙酸乙酯萃取两次，有机相合并，水洗，饱和食盐水洗，真空蒸发后，通过硅胶柱纯化得到 280 mg 产物 A-76-2，收率：76%。

向反应瓶中加入化合物 A-76-2 (200 mg，0.597 mmol)，甲醇钠 (161 mg，2.98 mmol)和 NMP (2 mL)，反应液加热至 80 ℃反应过夜。反应液冷却，倒入水中，用乙酸乙酯萃取两次，有机相合并，水洗，饱和食盐水洗，真空蒸发后，通过硅胶柱纯化得到 116 mg 产物 A-76-3，收率：56%。

A-76 的合成方法参照由 A-2-3 合成 A-2 的方法。

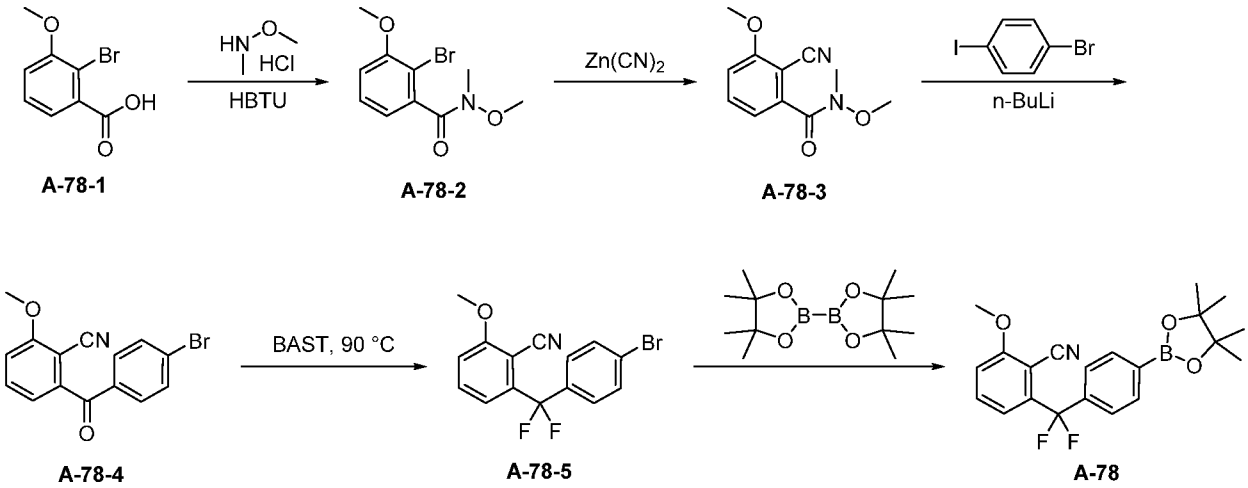
中间体 A-77 的制备:



A-77-3 的合成方法参照由 A-34-1 合成 A-34-3 的方法。

A-77 的合成方法参照由 A-21-1 合成 A-73 的方法。

中间体 A-78 的制备:



A-78-2 的合成方法参照由 A-34-1 合成 A-34-2 的方法。

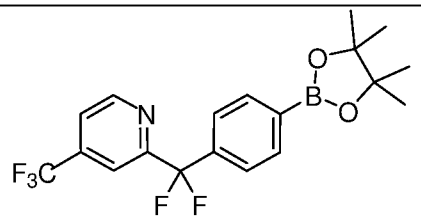
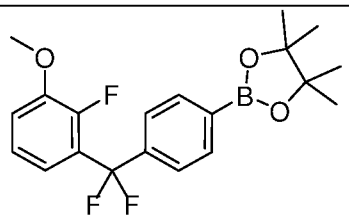
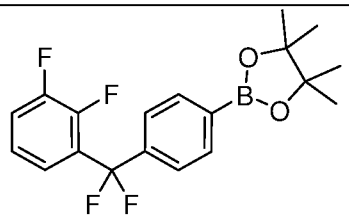
向反应瓶中加入化合物 A-78-2 (474 mg，1.73 mmol)，氰化锌 (305 mg，2.59 mmol)，DMA (5 mL)，锌粉 (47 mg)，dppf (94 mg)和 $Pd_2(dba)_3$ (94 mg)，反应液氮气置换，加热至 110 ℃反应过夜。反应液冷却，倒入水中，用乙酸乙酯萃取两次，有机相合并，饱和食盐水洗，真空蒸发后，通过硅胶柱纯化得到 473 mg 产物 A-78-3，收率：100%。

A-78-4 的合成方法参照由 A-34-2 合成 A-34-3 的方法。

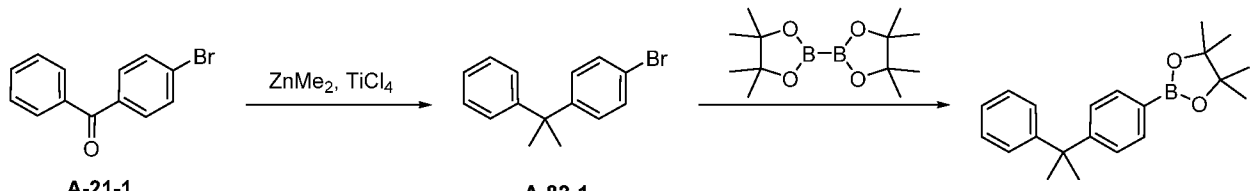
A-78 的合成方法参照由 A-21-1 合成 A-73 的方法。

下列化合物通过制备以上中间体的方法，利用市售的相应原料合成制得。

表 11：中间体 A-79 至 A-81 的结构及合成

中间体	结构式	原料	参考合成方法
A-79		4-三氟甲基吡啶-2-羧酸 对溴碘苯	A-77
A-80		A-34-3 对溴碘苯	A-73
A-81		2,3-二氟苯甲酸 对溴碘苯	A-77

中间体 A-82 的制备：



A-21-1　　A-82-1　　A-82

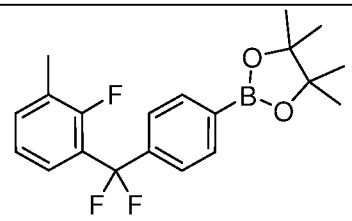
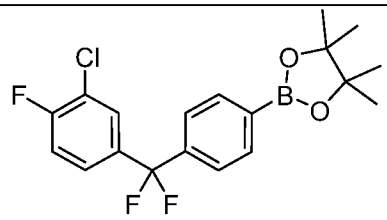
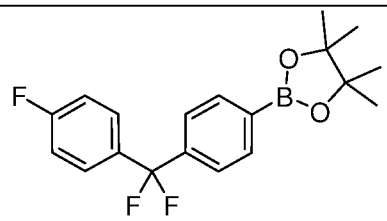
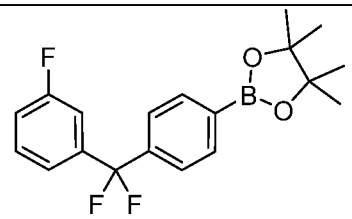
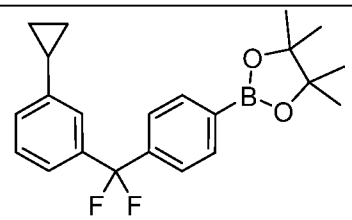
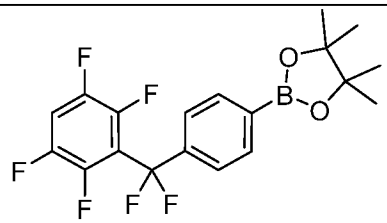
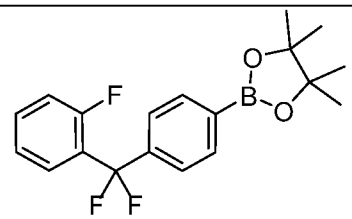
向反应瓶中加入二氯甲烷 (5 mL)，氮气置换，干冰/乙腈浴冷却至-40 ℃，加入四氯化钛 (1453 mg，7.66 mmol)，然后缓慢滴加二甲基锌的甲苯溶液 (1 M, 7.7 mL, 7.7 mmol)，加毕，保温反应 30 分钟。向反应液中滴加化合物 A-21-1 (500 mg，1.91 mmol)的二氯甲烷 (3 mL)溶液，加毕，保温反应 1 小时，然后缓慢升至室温搅拌过夜。反应液加水淬灭，用二氯甲烷萃取两次，有机相合并，水洗，真空蒸发后，通过硅胶柱纯化得到 326 mg 产物 A-82-1，收率：62%。

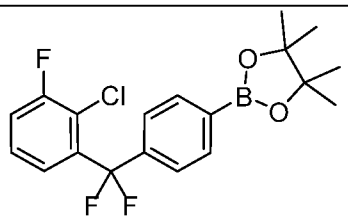
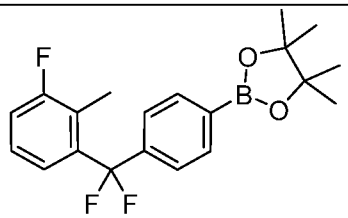
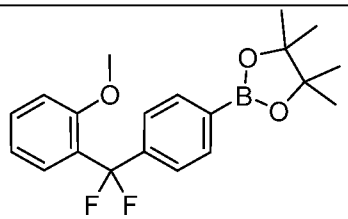
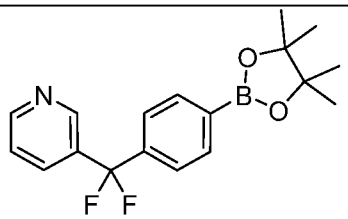
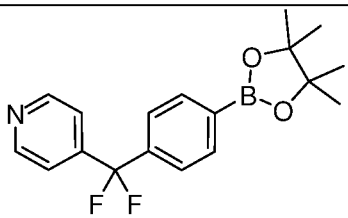
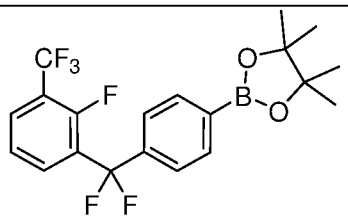
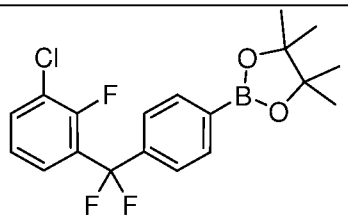
A-82 的合成方法参照由 A-2-3 合成 A-2 的方法。

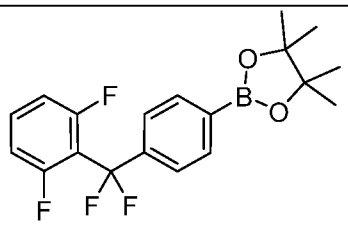
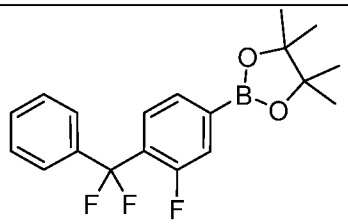
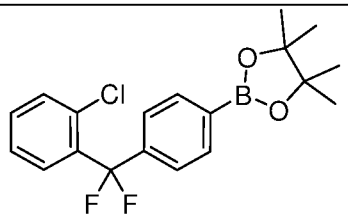
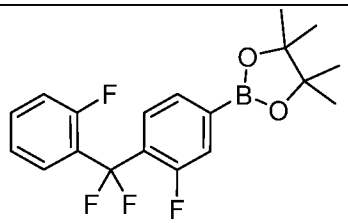
下列化合物通过制备以上中间体的方法，利用市售的相应原料合成制得。

表 12：中间体 A-83 至 A-100 的结构及合成

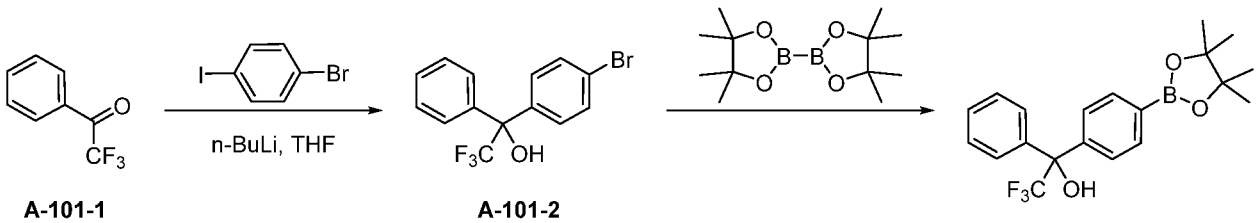
中间体	结构式	原料	参考合成方法

A-83		2-氟-3-甲基苯甲酸 对溴碘苯	A-77
A-84		3-氯-4-氟苯甲酸 对溴碘苯	A-77
A-85		对氟苯甲酸 对溴碘苯	A-77
A-86		间氟苯甲酸 对溴碘苯	A-77
A-87		间溴苯甲酸 对溴碘苯	A-18-2 A-77
A-88		2,3,5,6-四氟苯甲酸 对溴碘苯	A-77
A-89		邻氟苯甲酸 对溴碘苯	A-77

A-90		2-氯-3-氟苯甲酸 对溴碘苯	A-77
A-91		3-氟-2-甲基苯甲酸 对溴碘苯	A-77
A-92		邻甲氧基苯甲酸 对溴碘苯	A-77
A-93		烟酸 对溴碘苯	A-77
A-94		异烟酸 对溴碘苯	A-77
A-95		2-氟-3-(三氟甲基)苯甲酸 对溴碘苯	A-77
A-96		3-氯-2-氟苯甲酸 对溴碘苯	A-77

A-97		2,6-二氟苯甲酸 对溴碘苯	A-77
A-98		4-溴-2-氟苯甲酸 苯基溴化镁	A-75
A-99		2-氯苯甲酸 对溴碘苯	A-77
A-100		邻氟苯甲酸 1-溴-3-氟-4-碘苯	A-77

中间体 A-101 的制备:

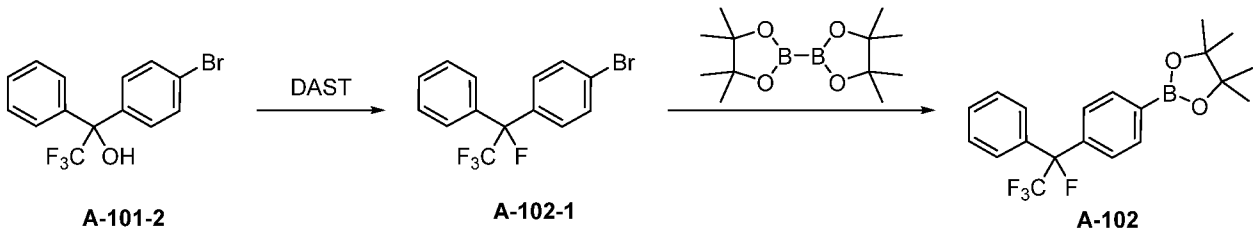


A-101-1 A-101-2 A-101

向反应瓶中加入对溴碘苯 (1.71 g，6.03 mmol)和四氢呋喃 (15 mL)，氮气置换，干冰/乙醇浴冷却至-70 ℃，然后缓慢滴加正丁基锂 (2.5 M，2.4 mL，6.03 mmol) ，加毕，保温反应 30 分钟。称取 A-101-1 (1.00 g，5.74 mmol)溶于四氢呋喃 (5 mL)，滴加到反应液中，10 分钟后，反应液缓慢升至室温。反应液加水淬灭，用乙酸乙酯萃取两次，有机相合并，水洗，真空蒸发后，通过硅胶柱纯化得到 1.4 g 产物 A-101-2，收率：73%。

A-101 的合成方法参照由 A-2-3 合成 A-2 的方法。

中间体 A-102 的制备:

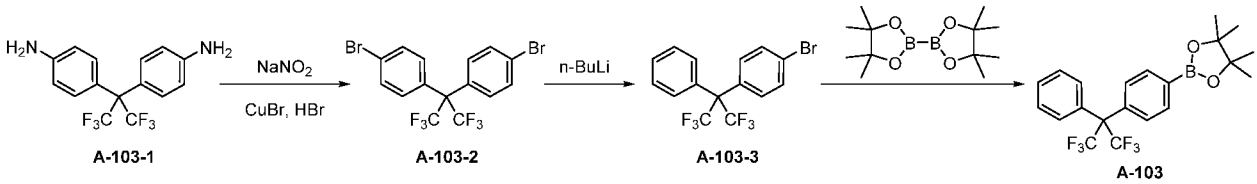


A-101-2 A-102-1 A-102

向反应瓶中加入 A-101-2 (550 mg，1.66 mmol)和二氯甲烷 (6 mL)，氮气置换，冰浴下加入 DAST (402 mg，2.49 mmol)，保温反应 2 小时。反应液加碳酸氢钠水溶液淬灭，用二氯甲烷萃取两次，有机相合并，无水硫酸钠干燥，真空蒸发后，通过硅胶制备板纯化得到 410 mg 产物 A-102，收率：74%。

A-102 的合成方法参照由 A-2-3 合成 A-2 的方法。

中间体 A-103 的制备:



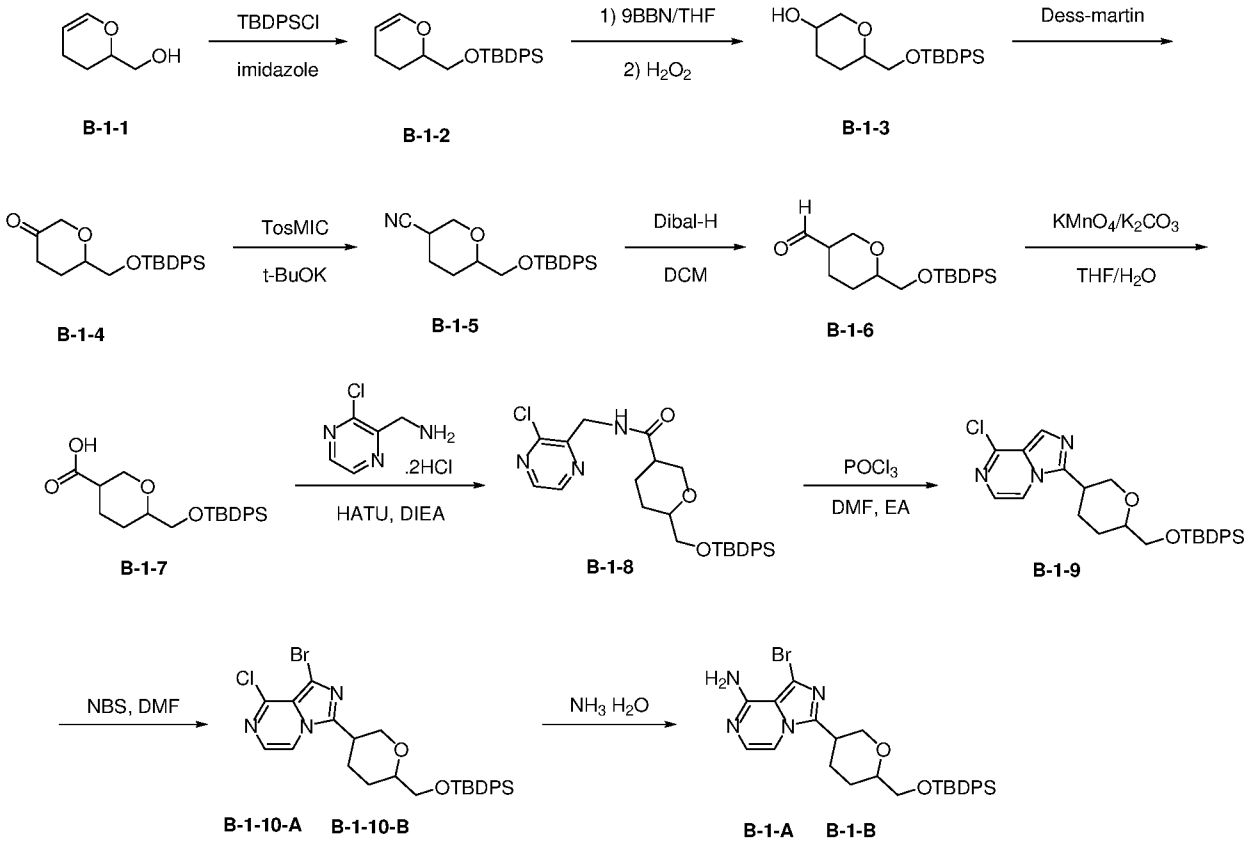
A-103-1 A-103-2 A-103-3 A-103

向反应瓶中加入 A-103-1 (500 mg，1.50 mmol)和氢溴酸水溶液 (5 mL)，冰浴冷却，加入亚硝酸钠 (645 mg，9.35 mmol)，然后保温反应 20 分钟。向反应液中加入 CuBr (2.69 g，18.75 mmol)的氢溴酸水溶液 (5 mL)，反应液缓慢升至室温反应 3 小时。反应液加水稀释，用乙酸乙酯萃取两次，有机相合并，水洗，真空蒸发后，通过硅胶柱纯化得到 620 mg 产物 A-103-2，收率：89%。

向反应瓶中加入 A-103-2 (200 mg，0.43 mmol)和四氢呋喃 (5 mL)，氮气置换，干冰/乙醇浴冷却至-70 ℃，然后缓慢滴加正丁基锂 (2.5 M，0.17 mL，0.43 mmol)，加毕，保温反应 1 小时。反应液加稀盐酸淬灭，用乙酸乙酯萃取两次，有机相合并，无水硫酸钠干燥，真空蒸发后得到 170 mg 粗品 A-103-3，粗品未纯化直接用于下一步。

A-103 的合成方法参照由 A-2-3 合成 A-2 的方法。

中间体 B-1 的制备:



向反应瓶中加入化合物 B-1-1 (2.00 g，17.5 mmol)，咪唑 (1.43 g，21.0 mmol)，DMF 溶液 (10 mL)，反应液氮气置换，冰水浴加 TBDPSCl (5.30 g，19.3 mmol)，滴毕，撤冰，该反应混合物室温搅拌 16 h，TLC 显示反应完全。将反应液倒入水中，反应液用乙酸乙酯萃取两次，合并，再用水洗两次，之后用饱和 NaCl 溶液洗涤，最后用无水 Na_2SO_4 干燥，直接真空蒸发后得到 6.68 g 产物 B-1-2，产物未纯化直接用于下一步。

向反应瓶中加入 B-1-2 (6.68 g，18.9 mmol)的四氢呋喃溶液 (35 mL)，反应液氮气置换，冰水浴下滴加 9-BBN (0.5 M，91 mL)，滴毕，该反应混合物室温搅拌 16 h，TLC 显示原料反应完全。反应液再次用冰水浴冷却，缓慢加入 10% NaOH 溶液(24 mL)和 30% H_2O_2 溶液(12 mL)，继续搅拌 1 h，TLC 显示中间体反应完全。将反应液倒入水中，用乙酸乙酯萃取两次，合并，之后用水洗两次，饱和 NaCl 溶液洗涤，直接加入硅胶拌样，然后通过硅胶柱纯化得到 6.49 g 产物 B-1-3，两步收率：100%。

向反应瓶中加入化合物 B-1-3 (6.49 g, 17.5 mmol)的二氯甲烷溶液(50 mL)，反应液氮气置换，冰水浴向反应瓶中加入 Dess-Martin 氧化剂 (11.14 g，26.3 mmol)，搅拌 1.5 h，TLC 显示反应完全。直接加入硅胶拌样，然后通过硅胶柱

纯化得到 6.45 g 产物 B-1-4，收率：100%。

向反应瓶中加入化合物 B-1-4 (6.45 g，17.5 mmol)，乙醇 (926 mg，20.1 mmol)，DME（60 mL）和 TosMIC (3.92 g，20.1 mmol)，氮气置换，冰水浴冷却。向反应液中加入 t-BuOK（3.83 g，34.1 mmol），搅拌 30 min 后慢慢升至室温，继续搅拌 1.5 h。TLC 显示原料反应完全。将反应液倒入饱和 NH_4Cl 溶液（350 mL），用乙酸乙酯萃取两次，合并，加入硅胶拌样，然后通过硅胶柱纯化得到 2.27 g 产物 B-1-5 (TLC 显示两个点)，收率：34%。

向反应瓶中加入 B-1-5 (2.27 g，5.97 mmol)的二氯甲烷溶液 (35mL)，反应液氮气置换，干冰-乙醇浴冷却，向反应液中慢慢滴加 Dibal-H（1M，9 mL），在此温度下搅拌 1.5 h，TLC 显示反应完全，将反应液加入到冷的稀盐酸（1M，10 mL）搅拌至无气泡后再加入 DCM 萃取两次，合并有机相，用饱和 NaCl 溶液洗涤，最后用无水 Na_2SO_4 干燥，反应液直接真空蒸发后得到 2.22 g 产物 B-1-6。收率：97%。

向反应瓶中加入化合物 B-1-6 (2.22 g，5.81 mmol)，THF (60 mL)，水 (30 mL)和 K_2CO_3 (4.82 g，34.8 mmol)，然后分批加入 $KMnO_4$ (3.67 g，23.2 mmol)，反应液室温搅拌反应 30min。TLC 显示原料反应完全，向反应液中加入稀盐酸调酸，再加入 $NaHSO_3$ 溶液至反应液无色，用乙酸乙酯萃取两次，有机相合并，用饱和 NaCl 溶液洗涤，最后用无水 Na_2SO_4 干燥，反应液直接真空蒸发后得到 1.89 g 产物 B-1-7。收率：82%。

向反应瓶中加入化合物 B-1-7 (1.89 g，4.74 mmol)， 3-氯吡嗪-2-甲胺二盐酸盐 (1.03 g，4.74 mmol)和 DMF (20 mL)，氮气置换，冰水浴下冷却，向反应液加入 HATU（2.16 g，5.69 mmol）和 DIEA（3.06 g，23.7 mmol）。反应液搅拌反应 30 min 后撤冰，室温继续搅拌 30 min。TLC 显示原料反应完全。将反应液倒入水中，用乙酸乙酯萃取两次，合并，之后用水洗两次，再用饱和 NaCl 溶液洗涤，加入硅胶拌样，然后通过硅胶柱纯化得到 1.94 g 产物 B-1-8 (TLC 显示两个点)。收率：78%。

向反应瓶中加入化合物 B-1-8 (790 mg，1.51 mmol)，DMF (0.8 mL)和乙酸乙酯 (8 mL)，氮气置换，冰水浴下向反应液中滴加三氯氧磷 (1.39 g，9.08 mmol)，反应液搅拌 1 h。TLC 显示原料反应完全。将反应液倒入 $NaHCO_3$ 溶液 (4.5 g $NaHCO_3$/30 mL H_2O）淬灭，用乙酸乙酯萃取两次，合并，之后用水洗两次，再用饱和 NaCl 溶液洗涤，最后用无水 Na_2SO_4 干燥，直接真空蒸发后

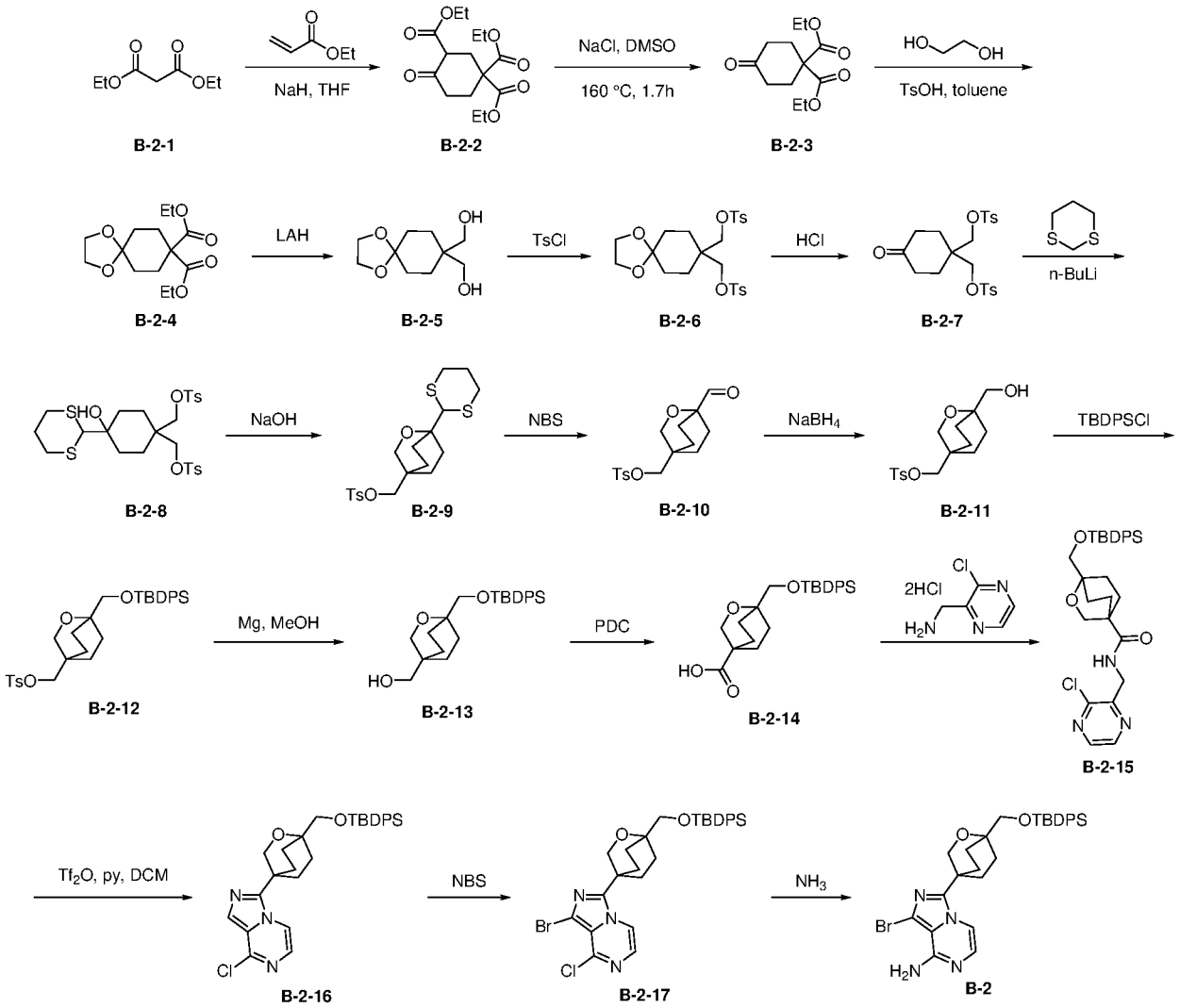
得到 680 mg 产物 B-1-9 (TLC 显示两个点)。收率：89.0%。

向反应瓶中加入 B-1-9 (680 mg，1.34 mmol)的 DMF 溶液 (7 mL)，反应液氮气置换，冰水浴下加 NBS (287 mg，1.61 mmo)，搅拌 40 min，TLC 显示反应完全。将反应液倒入水中淬灭，用乙酸乙酯萃取两次，合并，之后用水洗两次，再用饱和 NaCl 溶液洗涤，加入硅胶拌样，然后通过硅胶柱纯化得到 298 mg 产物 B-1-10-A (TLC 上极性小的点，先出) 和 339 mg 产物 B-1-10-B (TLC 上极性大的点，后出)。总收率：81%。

向闷罐中加入化合物 B-1-10-A (298 mg，0.509 mmol)，氨水 (6 mL)，正丁醇溶液 (3 mL)，反应瓶密封，加热至 95℃搅拌 16 h。反应液冷却，真空旋干，然后通过硅胶柱纯化得到 184 mg 产物 B-1-A，收率：64%。

用合成 B-1-A 的方法利用 B-1-10-B 与氨水反应制得 B-1-B。

中间体 B-2 的制备:



称取 NaH (8.56 g, 357 mmol) 悬浮于无水 THF (80 mL)，升温至 40-45℃，滴加化合物 B-2-1 (22.85 g，149 mmol)的 THF 溶液，滴毕，保持该温度搅拌反应 15 分钟。滴加丙烯酸乙酯的 THF 溶液，加毕，继续反应 15 min。将反应液冷却至室温后加入冰水中，浓 HCl 调 pH 至 3，加乙酸乙酯萃取两次，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，柱层析纯化得化合物 B-2-2 为无色油状(37.6 g，83%)。

将化合物 B-2-2 (37.6 g，120 mmol)，氯化钠 (20.97 g，359 mmol) 加入到 DMSO (170 mL)和 H_2O (5 mL)中于 160 ℃反应 1.7 h。反应液冷却，加入冰水中，加乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥有机相，过滤，减压浓缩。柱层析纯化得化合物 B-2-3 为无色油状 (21.6 g，75%)。

称取化合物 B-2-3 (21.6 g，89.2 mmol)，乙二醇 (6.64 g，107 mmol)和对甲苯磺酸-水合物 (169 mg，0.89 mmol) 加入甲苯(180 mL)中，于 120℃分水回流 4 h。反应液冷却，加入到饱和 $NaHCO_3$ 水溶液中，加乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥有机相，过滤，减压浓缩，柱层析纯化得化合物 B-2-4 为浅黄色液体 (23.7 g，93%)。

称取 LAH(6.47 g，166 mmol)于三口瓶中，加入无水 THF(150 mL)，氮气置换，冰-盐浴冷却下滴加化合物 B-2-4 (23.7 g，82.8 mmol)的 THF(100 mL)溶液，滴加完毕后缓慢升至室温反应 5 h。冰水浴下向反应中缓慢滴加 H_2O/THF (1:1，30 mL)，再加入 5N 氢氧化钠水溶液(8 mL)，室温搅拌过夜。 向反应瓶中加入 DCM/MeOH (5:1，250 mL)稀释反应液，过滤，用 DCM/MeOH (5:1)淋洗。向滤液中加入 50 g 硅胶，搅拌 15 min，过滤，淋洗。滤液减压浓缩得化合物 B-2-5 (16.7 g，99%)。

称取化合物 B-2-5 (16.7 g，82.6 mmol)于反应瓶中，加入吡啶(100 mL)，冰水浴下加入 TsCl (34.6 g，182 mmol)，室温搅拌过夜。反应液加乙酸乙酯稀释，用 10%的柠檬酸溶液及饱和氯化钠洗，无水硫酸钠干燥有机相，过滤，减压浓缩。所得粗品用乙醇打浆，得化合物 B-2-6 为白色固体(35 g，83%)。

称取化合物 B-2-6 (35 g, 68.5 mmol)于反应瓶中，加入 1N HCl 溶液(260 mL)和 THF (300 mL)于 80℃反应 5 h。反应液加乙酸乙酯萃取，水洗有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩。柱层析纯化得化合物 B-2-7 (26.2 g，82%)。

向反应瓶中加入化合物 1，3-二噻烷(2.1 g，17.4 mmol)，无水 THF(40 mL)，氮气置换，干冰-乙醇浴冷却下滴加正丁基锂(2.5M，8.5 mL)，滴毕升至 0℃反

应 1 h。干冰-乙醇浴冷却后，滴加化合物 B-2-7 (6.5 g，13.9 mmol)的 THF 溶液，滴毕升至室温反应 1 h。将反应液加入饱和 NH_4Cl 溶液中淬灭，加乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥有机相，过滤，减压浓缩。柱层析纯化得化合物 B-2-8 (6.77 g，83%)。

向反应瓶中加入化合物 B-2-8 (6.77 g，11.5 mmol)，NaOH (1.38 g，34.6 mmol)，THF (170 mL)于 70℃回流过夜。将反应液冷却至室温，加水，乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥有机相，过滤，减压浓缩。柱层析纯化得化合物 B-2-9 (3.7 g，77%)。

向反应瓶中加入化合物 B-2-9 (3.7 g，8.92 mmol)，乙腈(50 mL)和水(12.5 mL)，冰水浴下加入 NBS(5.56 g，31.2 mmol)，加毕，移至室温反应 3 h。将反应液加入饱和 $NaHCO_3$ 溶液中，加乙酸乙酯萃取，合并有机相，饱和 NaCl 溶液反洗有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得化合物 B-2-10 粗品，未进一步纯化。

将上述所得化合物 B-2-10 粗品加乙醇溶解，冰水浴下加入 NaBH4 (508 mg, 13.4 mmol)，移至室温反应 1h。将反应液加入饱和 NH_4Cl 溶液中淬灭，加入乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥有机相，过滤，减压浓缩。柱层析纯化得化合物 B-2-11 (2.66 g，两步收率 91%)。

向反应瓶中加入化合物 B-2-11 (2.56 g，7.84 mmol)，DMAP(287 mg，2.35 mmol)，咪唑(1.06 g，15.7 mmol)和 DMF(15 mL)，再加入 TBDPSCl (2.59 g，9.41 mmol)于室温反应 0.5 h。将反应液加入水中，加乙酸乙酯萃取，合并有机相，饱和 NaCl 溶液反洗有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩。柱层析纯化得化合物 B-2-12 (4.0 g，90%)。

向反应瓶中加入化合物 B-2-12 (4.0 g，7.08 mmol)和甲醇(120 mL)，室温搅拌下加入 Mg (1.89 g，77.9 mmol)，30 分钟后，反应剧烈放热，反应搅拌过夜。将反应液加入饱和 NH_4Cl 溶液中，加入乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥有机相，过滤，减压浓缩。柱层析纯化得化合物 B-2-13 (2.4 g，83%)。

向反应瓶中加入化合物 B-2-13(2.4 g，5.85 mmol)和 DMF(30 mL)，冰水浴下加入 PDC (6.6 g，17.6 mmol)，加毕，移至室温反应 2 h。向反应瓶中加入乙酸乙酯稀释反应液，加水萃取，合并有机相，饱和 NaCl 溶液反洗有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩。柱层析纯化得化合物 B-2-14 (1.99 g，80%)。

向反应瓶中加入化合物 B-2-14 (1.99 g，4.69 mmol)， 3-氯吡嗪-2-甲胺二

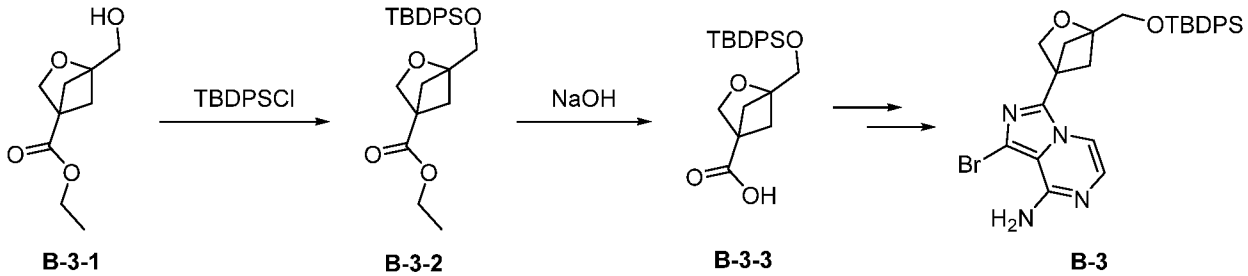
盐酸盐 (1.02 g，4.69 mmol)和 DMF (10 mL)，再向反应液加入 HBTU (2.13 g，5.62 mmol)和 DIEA(2.42 g，18.8 mmol)，室温反应 1 h。将反应液加入水中，用乙酸乙酯萃取两次，合并有机相，用饱和 NaCl 溶液反洗，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩。柱层析纯化得化合物 B-2-15 (1.99 g，77%)。

向反应瓶中加入化合物 B-2-15 (1.59 g，2.89 mmol)，加入 DCM(30 mL)溶解，氮气保护，冰水浴下加入吡啶(1.83 g，23.1 mmol)和三氟甲磺酸酐(4.89 g，17.3 mmol)，加毕，移至室温反应 4 h。将反应液加入到饱和 $NaHCO_3$ 溶液中，加乙酸乙酯萃取，合并有机相，饱和 NaCl 溶液反洗有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得化合物 B-2-16 粗品，未进一步纯化。

将上述所得化合物 B-2-16 粗品溶于 DMF (8 mL)，加入 NBS (566 mg，3.18 mmol)于室温反应 0.5 h。将反应液加入到 $NaHCO_3$ 溶液中，加乙酸乙酯萃取，合并有机相，饱和 NaCl 溶液反洗有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩。柱层析纯化得化合物 B-2-17 (1.43 g，两步收率 81%)。

向闷罐中加入化合物 B-2-17 (1.43 g，2.34 mmol)，氨水 (20 mL)，正丁醇 (8 mL)，反应体系加热至 95℃，搅拌 16 h。将反应液真空旋干，柱层析纯化得化合物 B-2(1.2 g，87%)。

中间体 B-3 的制备:



B-3-1 B-3-2 B-3-3 B-3

B-3-1 参照文献(Angew. Chem. Int. Ed. 2020, 59, 7161-7167)方法制得。

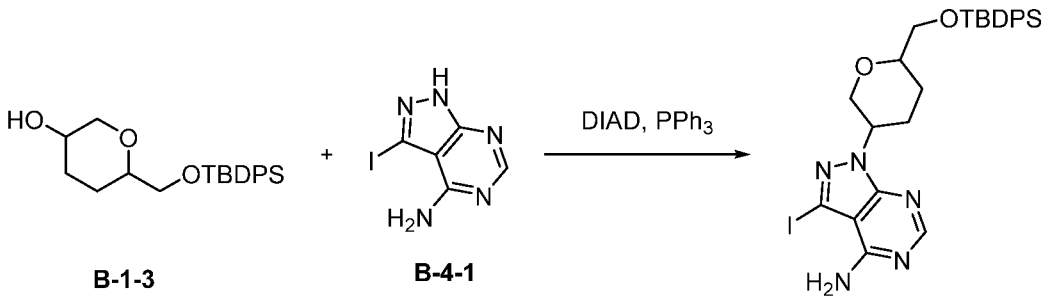
向反应瓶中加入化合物 B-3-1 (1.25 g，6.71 mmol)，咪唑 (548 mg，8.06 mmol)和 DMF(12 mL)，再加入 TBDPSCl (1.94 g，7.05 mmol)于室温反应过夜。将反应液加入水中，用乙酸乙酯萃取两次，合并有机相，水洗，饱和 NaCl 溶液洗，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得化合物 B-3-2 (2.85 g，100%)。未进一步纯化。

将化合物 B-3-2 (2.85 g，6.71 mmol)溶于乙醇 (25 mL)，加入氢氧化钠(403 mg，10.1 mmol) 的水溶液 (10 mL)。反应液加热至 60 ℃反应过夜。反应液冷却，加入水中，稀盐酸调酸，用乙酸乙酯萃取两次，合并有机相，水洗，

饱和 NaCl 溶液洗，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得化合物 B-3-3 (2.53 g，95%)。未进一步纯化。

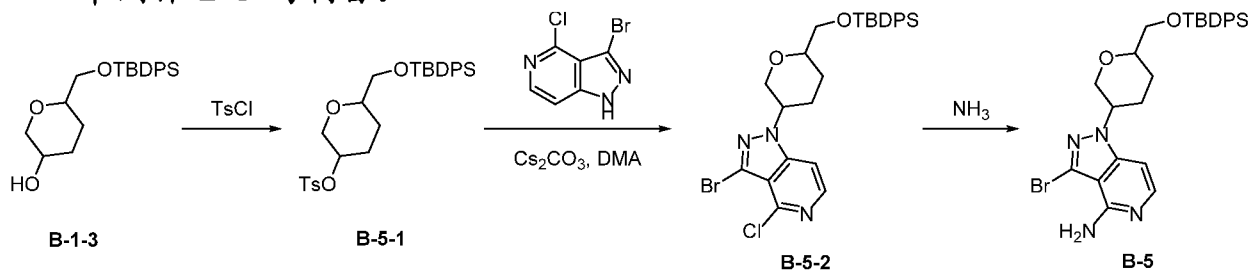
用 B-3-3 制备 B-3 的方法参照由 B-2-14 制备 B-2 的方法。

中间体 B-4 的制备:



向反应瓶中加入化合物 B-4-1 (100 mg，0.383 mmol)，B-1-3 (170 mg，0.460 mmol)，三苯基膦 (251 mg，0.958 mmol)和 THF(2 mL)，反应液氮气置换，加热至 60 ℃。向反应液中滴加 DIAD (194 mg，0.958 mmol)，保温反应过夜。反应液冷却，减压浓缩干，硅胶柱纯化得化合物 B-4-A (52 mg，极性小的点)和 B-4-B (140 mg，极性大的点，含杂质三苯氧膦)。总收率：82%。

中间体 B-5 的制备:



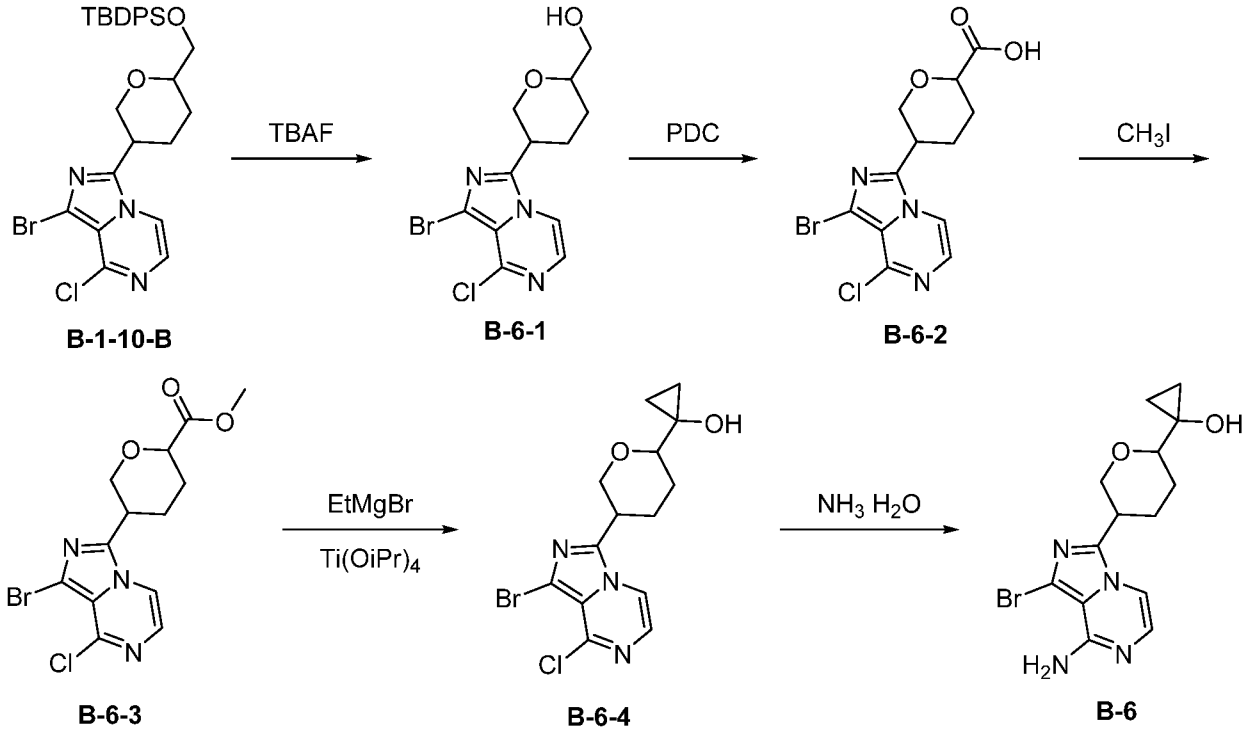
向反应瓶中加入化合物 B-1-3 (500 mg，1.35 mmol)，TEA (273 mg，2.70 mmol)，DCM (5 mL) 和对甲苯磺酰氯 (309 mg，1.62 mmol)，反应液室温搅拌 2h，TLC 显示几乎无反应。向反应液中加入 DMAP (198 mg，1.62 mmol)，反应过夜。反应液加入水中，稀盐酸调酸，用乙酸乙酯萃取两次，合并有机相，水洗，饱和 NaCl 溶液洗，减压浓缩干，硅胶柱纯化得化合物 B-5-1 (550 mg，78%)。

向反应瓶中加入化合物 B-5-1 (200 mg，0.381 mmol)，3-溴-4-氯-1H-吡唑并[4,3-C]吡啶 (89 mg，0.381 mmol)，碳酸铯 (149 mg，0.457 mmol)和 DMA (2 mL)，反应液加热至 100 ℃搅拌过夜。反应液冷却，加入水中，用乙酸乙酯萃取两次，合并有机相，水洗，饱和 NaCl 溶液洗，减压浓缩干，硅胶制备板纯

化得化合物 B-5-2 (60 mg，27%)。

向封管中加入化合物 B-5-2 (60 mg，0.103 mmol)，氨水 (2 mL)，正丁醇(1 mL)，反应体系加热至 100 ℃，搅拌过夜。反应液冷却，真空旋干，硅胶制备板纯化得化合物 B-5 (38 mg，66%)。

中间体 B-6 的制备:



向反应瓶中加入化合物 B-1-10-B (200 mg，0.342 mmol)，THF (3 mL) 和 TBAF (1 M，0.7 mL，0.7 mmol)，反应液室温搅拌 4h，反应液直接硅胶制备板纯化得化合物 B-6-1 (108 mg，91%)。

化合物 B-6-1 用 PDC 氧化(参照由 B-2-13 合成 B-2-14)制得 B-6-2。

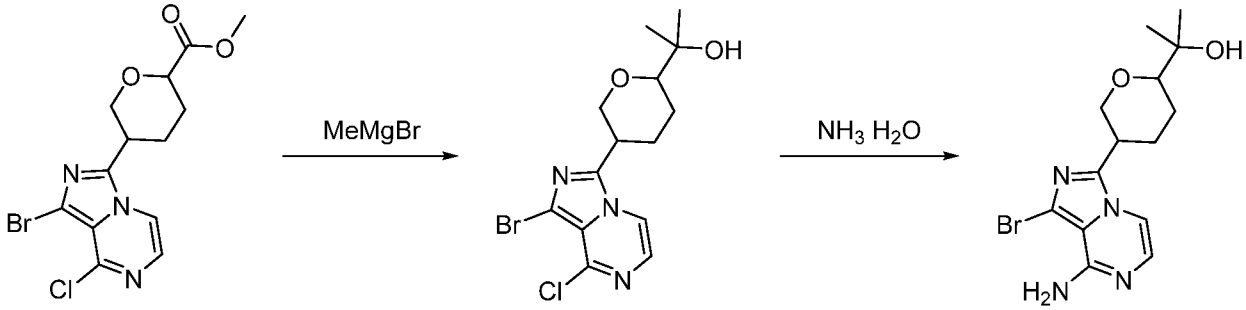
向反应瓶中加入化合物 B-6-2 (90 mg，0.25 mmol)，碳酸钾 (69 mg，0.50 mmol)，DMF (1 mL)和碘甲烷 (53 mg，0.374 mmol)，反应液室温搅拌过夜。反应液加入水中，用乙酸乙酯萃取两次，合并有机相，水洗，饱和 NaCl 溶液洗，无水硫酸钠干燥，抽滤，减压浓缩干，硅胶制备板纯化得化合物 B-6-3 (80 mg，85%)。

向反应瓶中加入化合物 B-6-3 (80 mg，0.21 mmol) 和 THF (2 mL)，氮气置换，冰水浴冷却。向反应液中加入钛酸四异丙酯(28 mg，0.10 mmol)，然后缓慢滴加乙基溴化镁(0.6 mL，0.6 mmol, 1 M)。滴毕，反应液升至室温搅拌过夜。反应液倒入氯化铵水溶液中淬灭，用乙酸乙酯萃取两次，有机相合并，用饱和

食盐水洗涤，减压浓缩干，硅胶制备板纯化得 22 mg 化合物 B-6-4，收率：28%。

用 B-6-4 制备 B-6 的方法参照由 B-2-17 制备 B-2 的方法。

中间体 B-7 的制备:

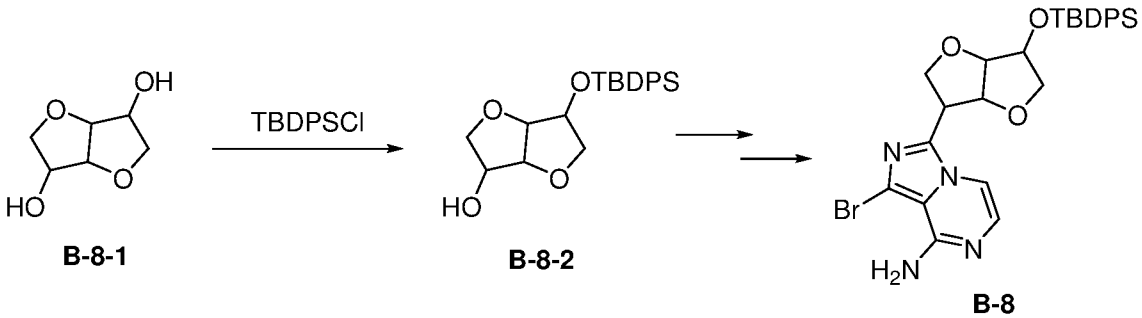


B-6-3 B-7-1 B-7

向反应瓶中加入化合物 B-6-3 (100 mg，0.267 mmol) 和 THF (2 mL)，氮气置换，冰水浴冷却。向反应液中滴加甲基溴化镁(0.8 mL，0.8 mmol, 1 M)。滴毕，反应液升至室温搅拌过夜。反应液倒入氯化铵水溶液中淬灭，用乙酸乙酯萃取两次，有机相合并，用饱和食盐水洗涤，减压浓缩干，硅胶制备板纯化得 65 mg 化合物 B-7-1，收率：65%。

用 B-7-1 制备 B-7 的方法参照由 B-2-17 制备 B-2 的方法。

中间体 B-8 的制备:

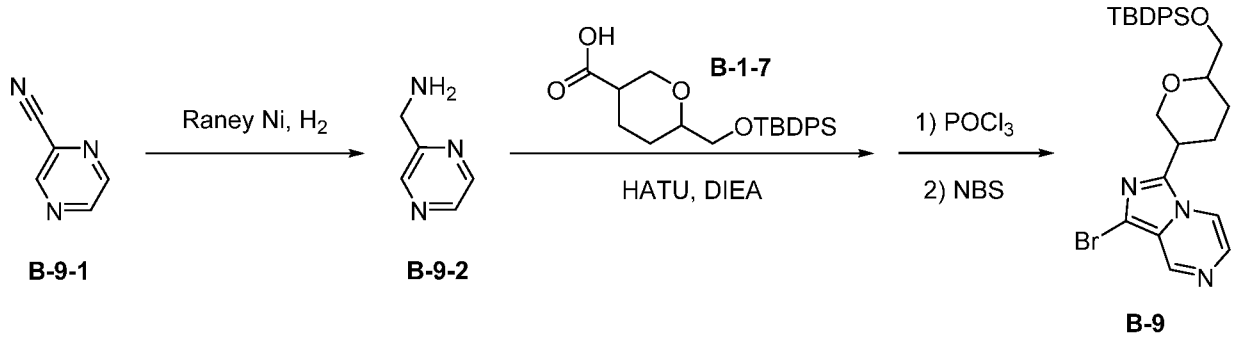


B-8-1 B-8-2 B-8

向反应瓶中加入化合物 B-8-1 (CAS: 652-67-5，1.00 g，6.84 mmol)，咪唑(559 mg，8.21 mmol)和 DMF(15 mL)，再加入 TBDPSCl (1.88 g，6.84 mmol)，室温反应过夜。将反应液倒入水中，用乙酸乙酯萃取两次，合并有机相，水洗，饱和 NaCl 溶液洗，减压浓缩后硅胶柱纯化得化合物 B-8-2 (1.63 g，62%)。

用 B-8-2 制备 B-8 的方法参照由 B-1-3 制备 B-1-A(B)的方法。

中间体 B-9 的制备:

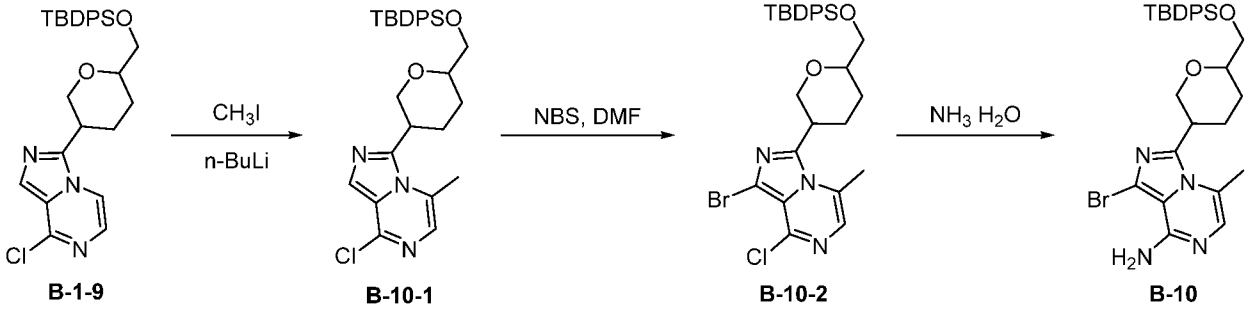


B-9-1 B-9-2 B-9

向反应瓶中加入化合物 B-9-1 (8.0 g，76.1 mmol)，二氧六环 (120 mL)和 RaneyNi (约 1 g)，反应液氢气置换，在氢气袋压力下加热至 90 ℃搅拌反应过夜，TLC 显示原料基本反应完全。反应液冷却，抽滤，滤液减压旋干得到 8.3 g 产物 B-9-2，收率：100%。产物未纯化直接用于下一步。

B-9-2 与 B-1-7 缩合、关环、上溴制得 B-9，具体方法参照由 B-1-7 制备 B-1-10-A(B)的方法。

中间体 B-10 的制备:

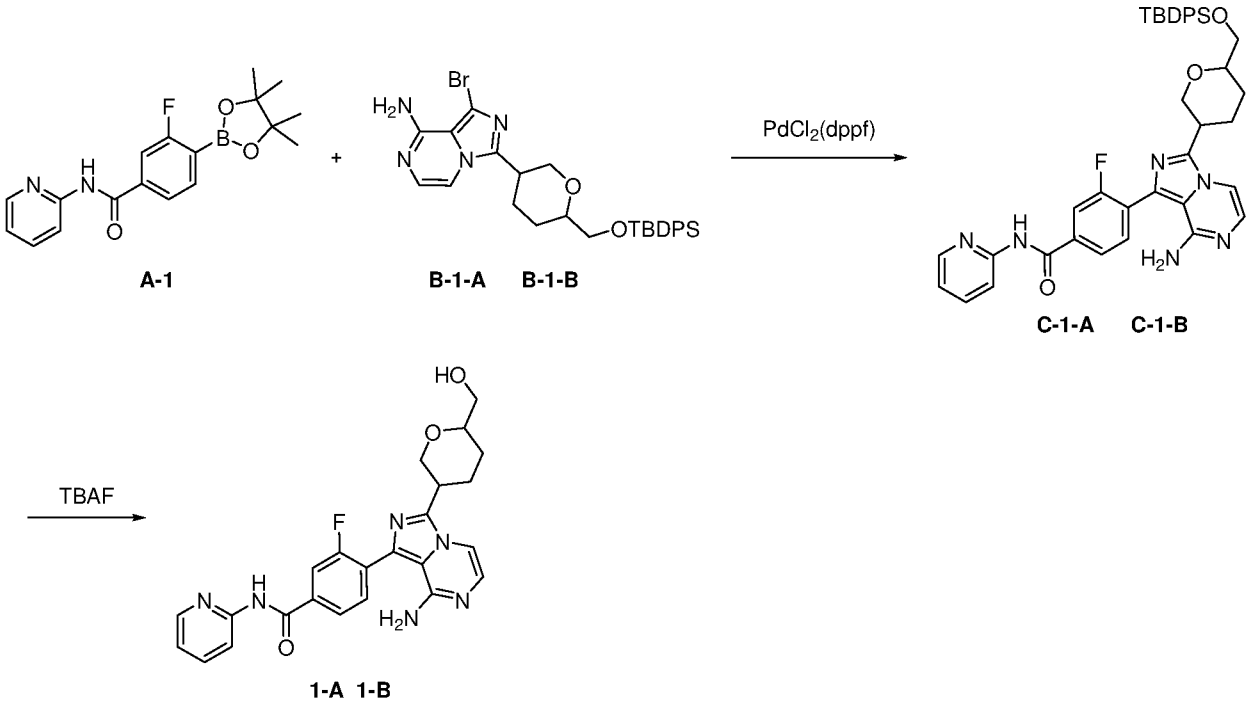


B-1-9 B-10-1 B-10-2 B-10

向反应瓶中加入化合物 B-1-9 (200 mg，0.395 mmol)和四氢呋喃 (3 mL)，反应液氮气置换，干冰/乙醇浴冷却至-70 ℃，向反应液中滴加正丁基锂(2.5 M，0.19 mL，0.474 mmol)。滴毕，保温反应 30 分钟。向反应液中滴加碘甲烷(112 mg，0.790 mmol)，滴毕，反应液缓慢升至室温。加入氯化铵水溶液淬灭反应，用乙酸乙酯萃取两次，合并有机相，减压浓缩干，柱层析纯化得 B-10-1 (160 mg，78%)。

B-10-1 用 NBS 上溴，再氨解制得 B-10，具体方法参照由 B-1-9 制备 B-1-A(B)的方法。

实施例 1：化合物 1 的制备



向反应瓶中加入化合物 B-1-B (205 mg，0.362 mmol)，A-1 (161mg，0.471 mmol)，Na_2CO_3（77 mg，0.724 mmol），$PdCl_2$(dppf) (20 mg)，二氧六环(6 mL)和水(2 mL)，氮气置换，升至 95 ℃反应 2.5 h，TLC 显示反应完全。反应液用乙酸乙酯稀释，直接加入硅胶拌样，然后通过硅胶柱纯化得到 182 mg 产物 C-1-B，收率：72%。

向反应瓶中加入化合物 C-1-B (182 mg，0.260 mmol)和四氢呋喃 (4 mL)，向反应液中加入 TBAF (1 M，0.39 mL)，反应液室温搅拌反应 1.5 h。TLC 显示反应完全。反应液直接通过制备硅胶板 (DCM/MeOH=15/1) 纯化，得到 70 mg 产物 1-B，收率：58%。

采用核磁共振以及质谱对产物结构进行表征，结果如下：

^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 1.56-1.60 (1H, m), 1.94-2.07 (2H, m), 2.20-2.25 (1H, m), 3.28-3.31 (1H, m), 3.38-3.42 (2H, m), 3.47-3.51 (1H, m), 3.77 (1H, dd, J = 11.8 Hz, 3.2 Hz), 4.11 (1H, dd, J = 11.8 Hz, 1.8 Hz), 4.59 (1H, t, J = 5.8 Hz), 6.03 (2H, brs), 7.07 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.20 (1H, ddd, J = 7.4 Hz, 4.9 Hz, 1.0 Hz), 7.63 (2H, dd, J = 10.4 Hz, 5.4 Hz), 7.85-7.90 (1H, m), 7.98-8.02 (2H, m), 8.21 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.41-8.43 (1H, m), 10.97 (1H, s).

MS(ESI) m/z $(M+H)^+$：463.0。

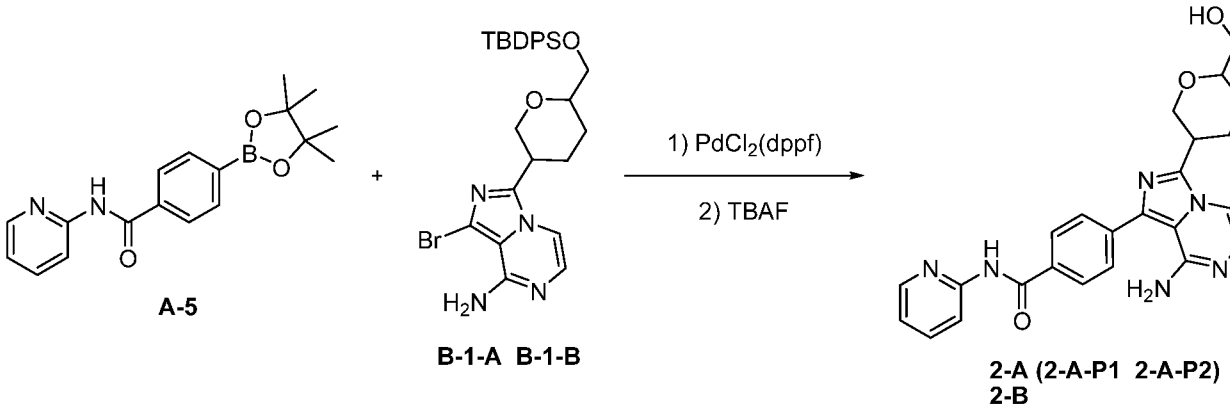
用合成 1-B 的方法利用 A-1 与 B-1-A 制得 1-A。

采用核磁共振以及质谱对产物结构进行表征，结果如下：

^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 1.38-1.50 (1H, m), 1.73-1.75 (1H, m), 1.80-1.92 (1H, m), 2.12-2.15 (1H, m), 3.36-3.47 (3H, m), 3.62 (1H, t, J = 11.0 Hz), 4.07-4.10 (1H, m), 4.69 (1H, t, J = 5.5 Hz), 6.02 (2H, s), 7.07 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.20 (1H, dd, J = 6.9 Hz, 5.2 Hz), 7.61 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.76 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.83-7.91 (1H, m), 7.95-8.04 (2H, m), 8.21 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.42 (1H, d, J = 3.8 Hz),10.97 (1H, s).

MS(ESI) m/z (M+H)$^+$: 463.1。

实施例 2: 化合物 2 的制备



用合成 1-B 的方法利用 A-5 与 B-1-A 反应制得 2-A。

采用核磁共振以及质谱对产物结构进行表征，结果如下:

^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 1.41-1.51 (1H, m), 1.50-1.78 (1H, m), 1.85-1.97 (1H, m), 2.13-2.15 (1H, m), 3.35-3.49 (4H, m), 3.65 (1H, t, J = 11.0 Hz), 4.10 (1H, ddd, J = 11.0 Hz, 3.6 Hz, 1.6 Hz), 4.69 (1H, t, J = 5.6 Hz), 6.13 (2H, brs), 7.09 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.19 (1H, dd, J = 6.9 Hz, 5.2 Hz), 7.76 (3H, dd, J = 9.5 Hz, 6.7 Hz), 7.83-7.90 (1H, m), 8.16 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.23 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.41 (1H, dd, J = 4.8 Hz, 1.0 Hz), 10.84 (1H, s).

MS(ESI) m/z (M+H)$^+$: 445.2。

化合物 2-A 用 SFC 拆分得到 2-A-P1(先出峰)和 2-A-P2(后出峰)。

制备 SFC 条件:

Instrument: SFC-80 (Thar, Waters)

Column: CHIRALCEL OJ(30*250mm 5μm) (Daicel)

Column temperature: 35℃

Mobile phase: A=CO_2 Co-Solvent B= ETOH

Cycle Time:12.5min Run Time:21 min

CO_2 Flow Rate	Co-Solvent Flow Rate	Co-Solvent B%	Total Flow Rate	Back Pressure	Wavelength	Inj. Vol.
20.25ml/min	24.75 ml/min	55	45 ml/min	80 bar	215 nm	4.8ML

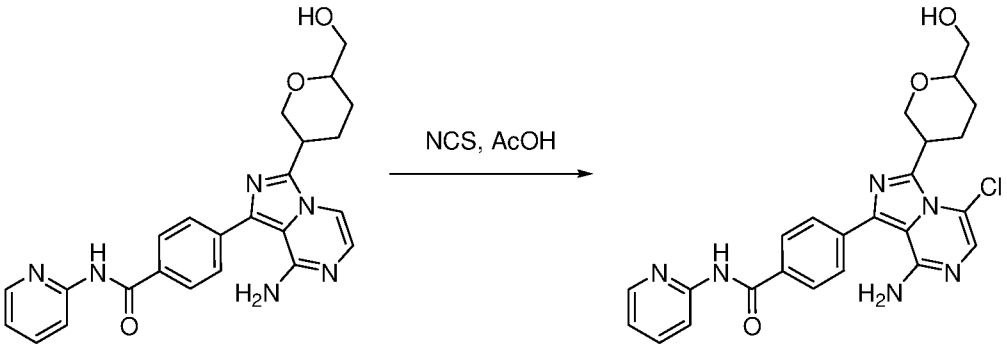
用合成 1-B 的方法利用 A-5 与 B-1-B 反应制得 2-B。

采用核磁共振以及质谱对产物结构进行表征，结果如下：

^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 1.58-1.63 (1H, m), 1.95-2.02 (1H, m), 2.08-2.17 (1H, m), 2.24-2.28 (1H, m), 3.39-3.51 (4H, m), 3.78 (1H, dd, J = 11.7, 3.2 Hz), 4.10 (1H, d, J = 10.1 Hz), 4.60 (1H, t, J = 5.2 Hz), 6.14 (2H, brs), 7.09 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.18 (1H, dd, J = 6.9 Hz, 5.3 Hz), 7.63 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.76 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.84-7.88 (1H, m), 8.16 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.23 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.41 (1H, dd, J = 4.8 Hz, 1.0 Hz), 10.84 (1H, s).

MS(ESI) m/z $(M+H)^+$：445.2。

实施例 3：化合物 3 的制备



2-B 3

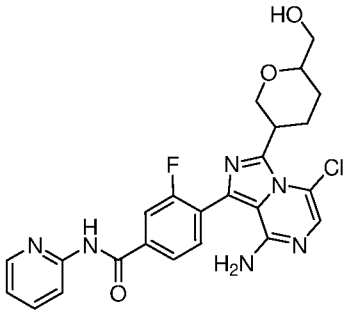
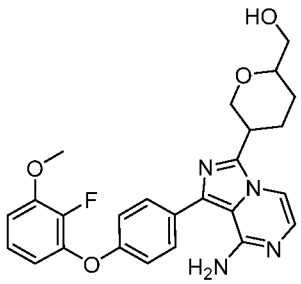
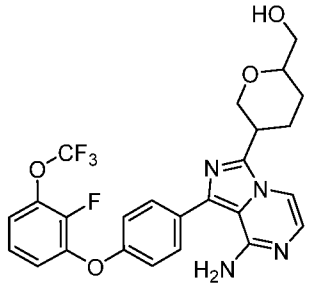
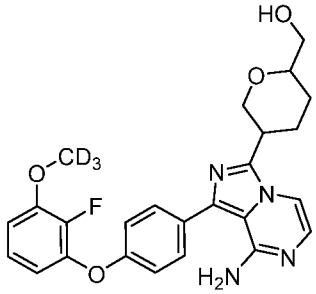
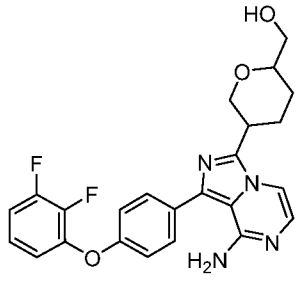
向反应瓶中加入化合物 2-B (50 mg，0.113 mmol)，NCS (16.5 mg，0.124 mmol)和冰乙酸(1 mL)，反应液加热至 80 ℃反应 2 h。反应液减压浓缩干，加入碳酸氢钠水溶液，用乙酸乙酯萃取两次，有机相合并，饱和氯化钠水溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，抽滤，减压浓缩干，通过硅胶制备板纯化得到 28 mg 产物 3，收率：52%。

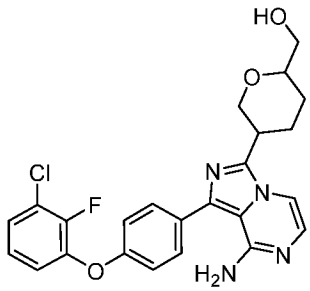
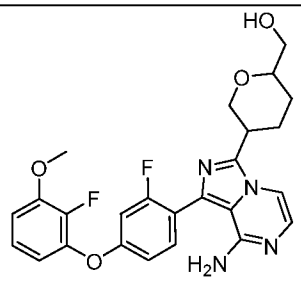
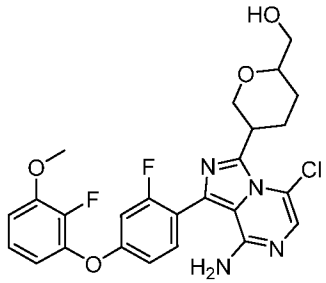
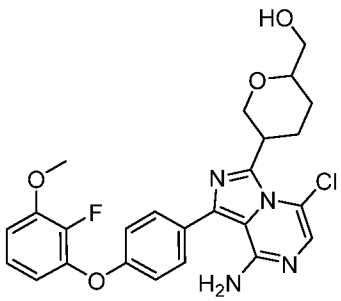
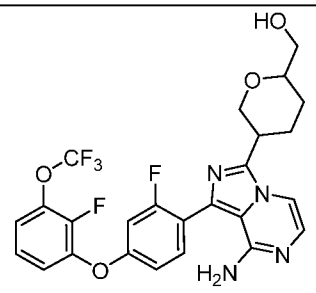
MS(ESI) m/z $(M+H)^+$：479.2。

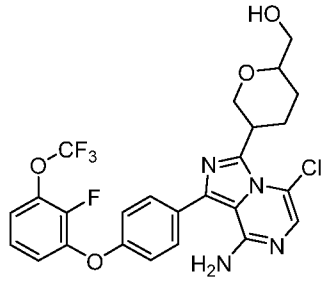
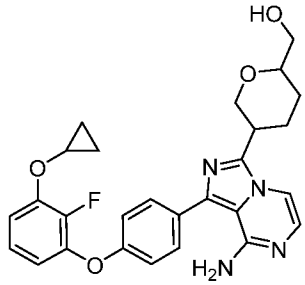
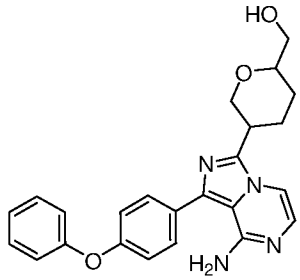
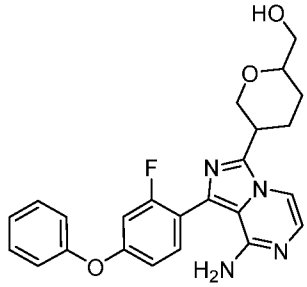
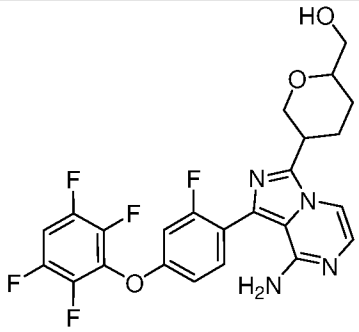
实施例 4~119：化合物 4~119 的制备

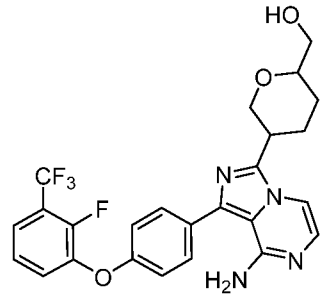
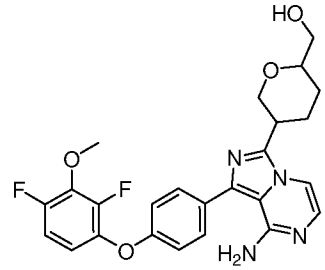
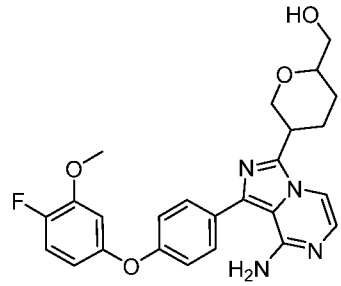
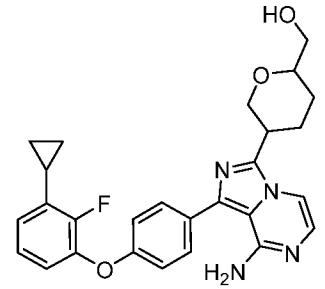
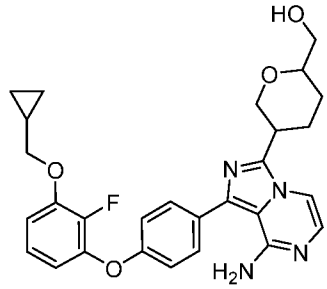
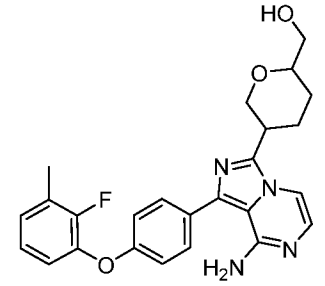
用制备化合物 1-B 或 3 的方法，采用不同的中间体制得化合物 4~119，其所用中间体编号、结构式、MS 及 ^{1}H-NMR 数据如表 13 所示。

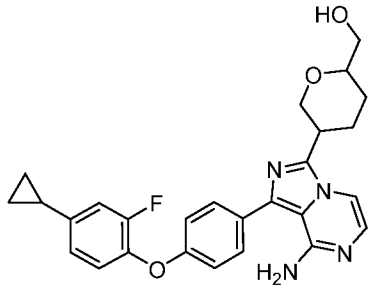
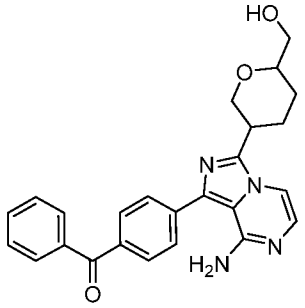
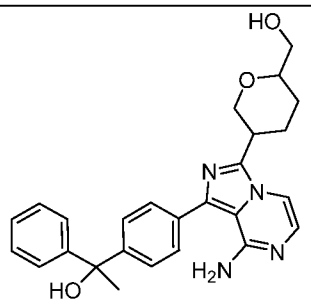
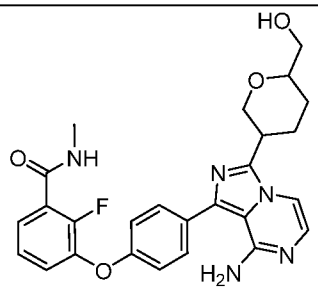
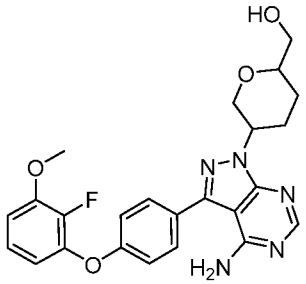
表 13：实施例 4~119 的结构、MS 及 ^{1}H-NMR 数据

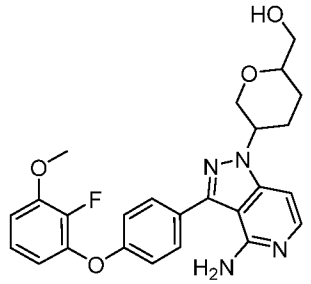
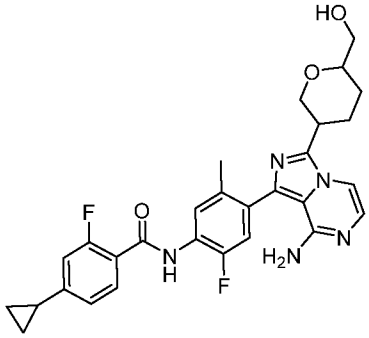
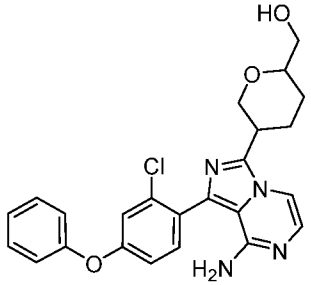
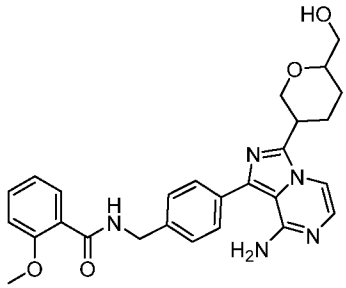
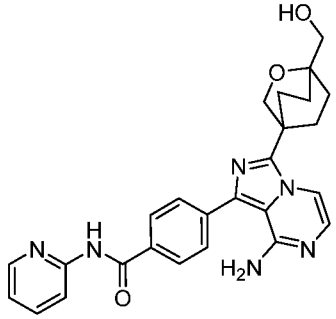
实施例	结构式	所用中间体编号	MS (ESI) m/z $(M+H)^+$	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO)
4		1-B	497.1	
5		A-2 B-1-B	465.2	δ 1.57-1.61 (1H, m), 1.94-2.01 (1H, m), 2.05-2.13 (1H, m), 2.21-2.26 (1H, m), 3.35-3.51 (4H, m), 3.76 (1H, dd, J = 11.6 Hz, 3.2 Hz), 3.90 (3H, s), 4.08 (1H, dd, J = 11.7 Hz, 2.8 Hz), 4.57 (1H, t, J = 5.7 Hz), 6.06 (2H, brs), 6.83 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.02-7.08 (2H, m), 7.11 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.18 (1H, td, J = 8.3 Hz, 1.8 Hz), 7.57-7.61 (3H, m).
6		A-13 B-1-B	518.2	
7		A-14 B-1-B	468.2	
8		A-6 B-1-B	453.2	

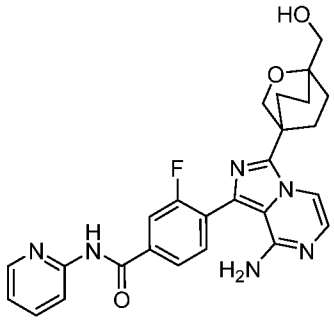
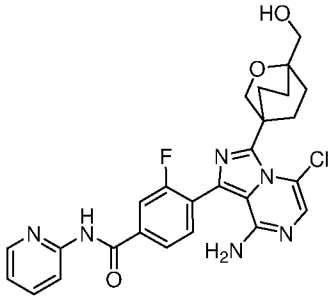
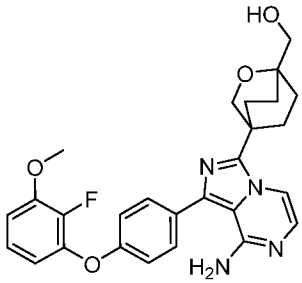
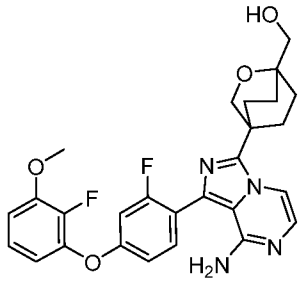
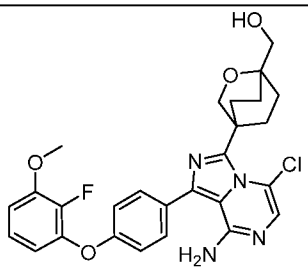
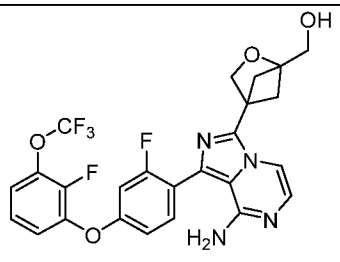
9		A-7 B-1-B	468.1	δ 1.56-1.60 (1H, m), 1.93-1.99 (1H, m), 2.05-2.11 (1H, m), 2.20-2.25 (1H, m), 3.29-3.50 (4H, m), 3.76 (1H, dd, J = 11.8 Hz, 3.2 Hz), 4.08 (1H, dd, J = 11.5 Hz, 1.7 Hz), 4.58 (1H, t, J = 5.8 Hz), 6.05 (2H, brs), 7.03 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.18 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.22-7.29 (2H, m), 7.42-7.46 (1H, m), 7.57 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.63 (2H, d, J = 8.7 Hz).
10		A-8 B-1-B	483.2	
11		10	516.0	
12		5	498.0	δ 1.56-1.61 (1H, m), 1.97-2.08 (2H, m), 2.22-2.27 (1H, m), 3.31-3.38 (1H, m), 3.43-3.50 (2H, m), 3.84 (1H, dd, J = 11.6 Hz, 3.5 Hz), 3.89 (3H, s), 3.94-3.99 (1H, m), 4.08 (1H, dd, J = 11.5 Hz, 3.7 Hz), 4.59 (1H, t, J = 5.7 Hz), 6.15 (2H, brs), 6.81-6.85 (1H, m), 7.04-7.08 (2H, m), 7.11 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.18 (1H, td, J = 8.4 Hz, 1.9 Hz), 7.58 (2H, d, J = 8.7 Hz).
13		A-25 B-1-B	536.1	

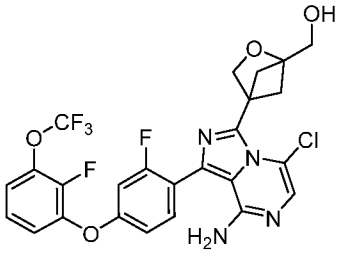
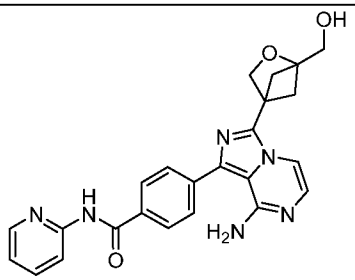
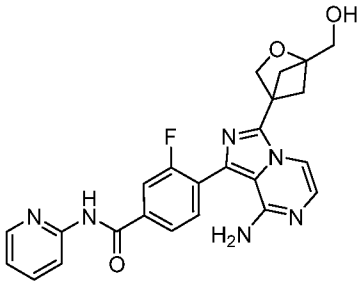
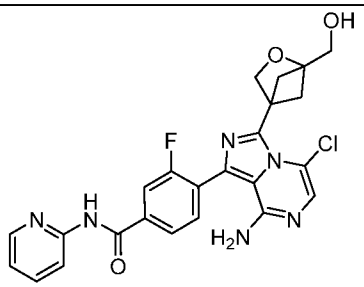
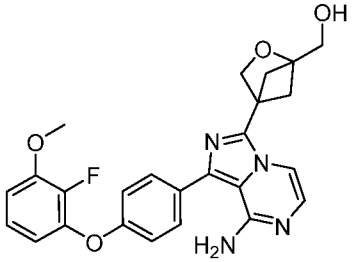
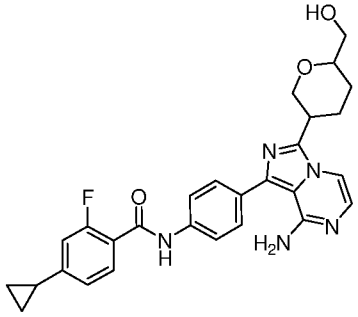
14		6	552.1	
15		A-15 B-1-B	491.2	
16		A-9 B-1-B	416.2	
17		A-3 B-1-B	435.2	
18		A-4 B-1-B	507.0	

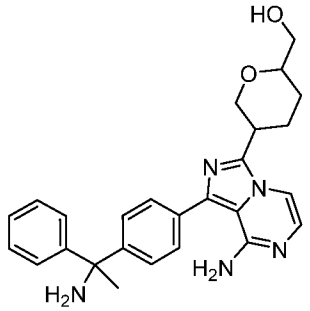
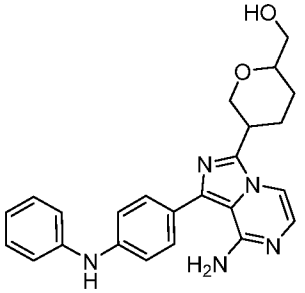
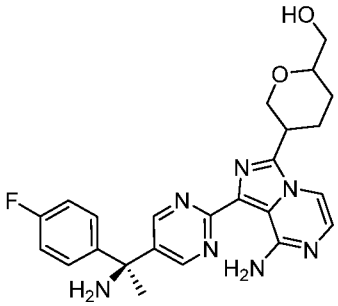
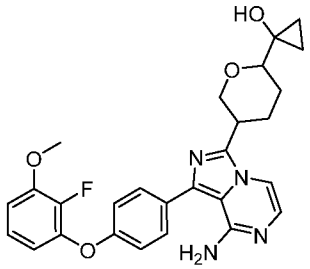
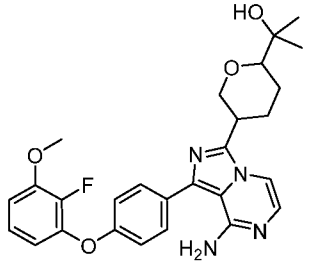
19		A-10 B-1-B	503.2	
20		A-16 B-1-B	482.2	
21		A-17 B-1-A	465.2	
22		A-18 B-1-B	475.2	
23		A-19 B-1-B	505.2	
24		A-11 B-1-B	449.2	δ 1.53-1.62 (1H, m), 1.91-2.01 (1H, m), 2.05-2.14 (1H, m), 2.19-2.26 (1H, m), 2.30 (3H, d, J = 2.0 Hz), 3.35-3.53 (3H, m), 3.75 (1H, dd, J = 11.7 Hz, 3.3 Hz), 4.07 (1H, d, J = 11.8 Hz), 4.58 (1H, t, J = 5.7 Hz), 6.02 (2H, s), 7.02 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.05-7.198 (5H, m), 7.51-7.69 (3H, m).

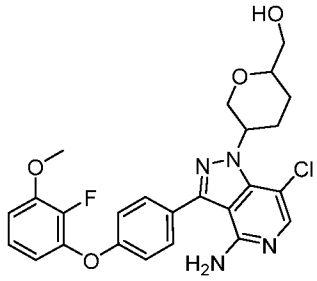
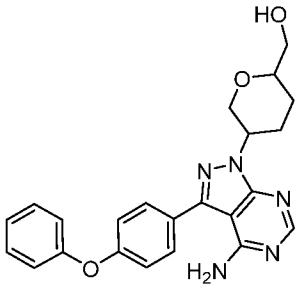
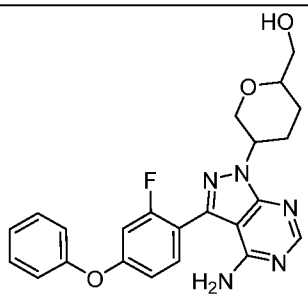
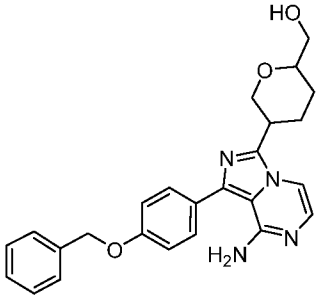
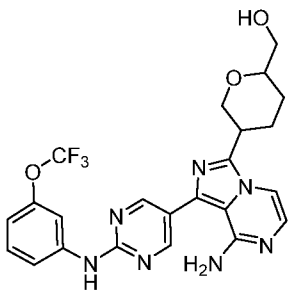
25		A-20 B-1-B	475.2	
26		A-12 B-1-B	429.2	
27		A-21 B-1-B	445.2	
28		A-74 B-1-B	492.2	
29		A-2 B-4-A	466.2	

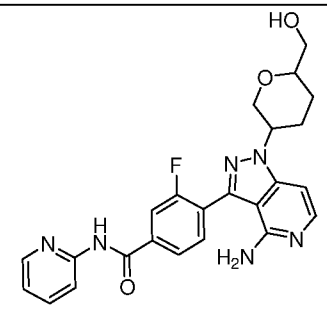
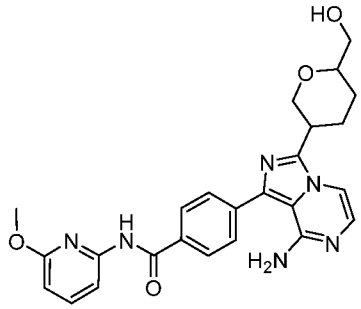
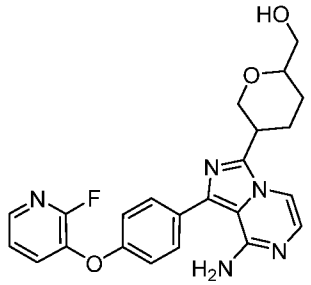
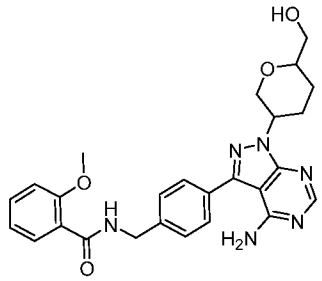
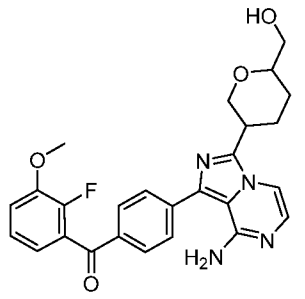
30		A-2 B-5	465.2	
31		A-22 B-1-B	534.2	δ 0.77-0.81 (2H, m), 1.03-1.08 (2H, m), 1.52-1.56 (1H, m), 1.94-2.06 (3H, m), 2.11 (3H, s), 2.20-2.25 (1H, m), 3.27-3.37 (3H, m), 3.44-3.49 (1H, m), 3.75 (1H, dd, J = 11.7 Hz, 3.0 Hz), 4.12 (1H, d, J = 11.2 Hz), 4.58 (1H, t, J = 5.8 Hz), 5.85 (2H, brs), 7.02 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.05-7.09 (3H, m), 7.57-7.60 (2H, m), 7.66 (1H, t, J = 8.0 Hz), 9.85 (1H, d, J = 2.4 Hz).
32		A-23 B-1-B	451.1	
33		A-24 B-1-B	488.2	
34		A-5 B-2	471.2	δ 1.71-1.90 (4H, m), 1.95-2.07 (2H, m), 2.34-2.45 (2H, m), 3.26 (2H, d, J = 5.9 Hz), 4.23 (2H, s), 4.66 (1H, t, J = 5.9 Hz), 6.12 (2H, brs), 7.05 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.19 (1H, dd, J = 6.7 Hz, 5.1 Hz), 7.72 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.82-7.90 (1H, m), 7.94 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.15 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.23 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.41 (1H, d, J = 3.8 Hz), 10.85 (1H, s).

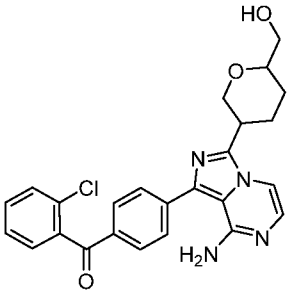
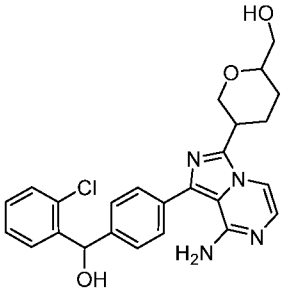
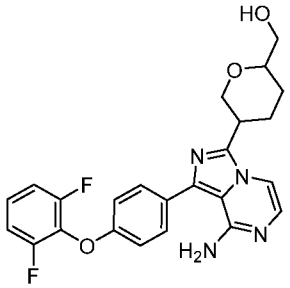
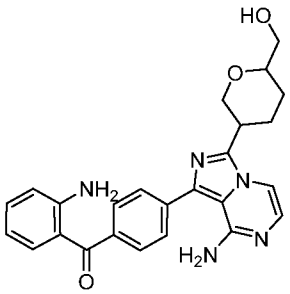
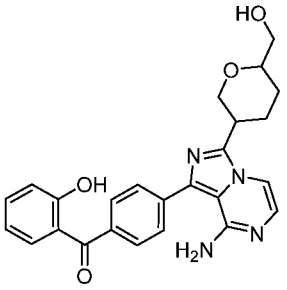
35		A-5 B-2	489.2	
36		35	523.2	
37		A-2 B-2	491.2	
38		A-8 B-2	509.1	
39		37	525.2	
40		A-25 B-3	535.1	

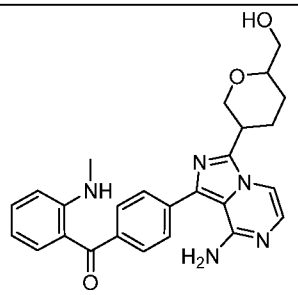
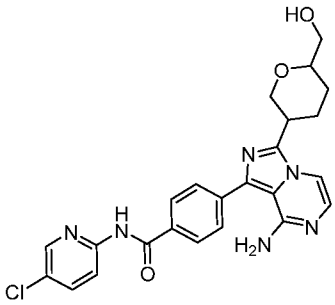
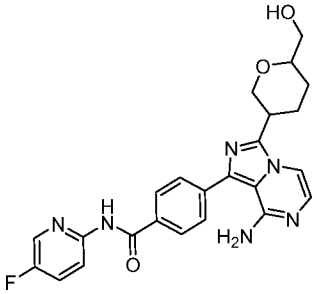
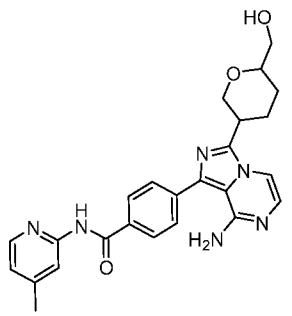
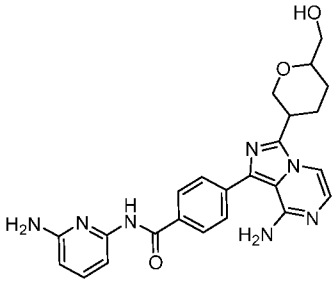
41		40	569.1	
42		A-5 B-3	443.2	
43		A-1 B-3	461.2	
44		43	495.0	
45		A-2 B-3	463.2	
46		A-26 B-1-B	502.2	

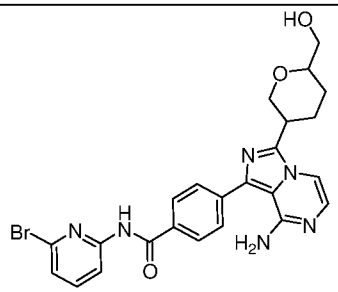
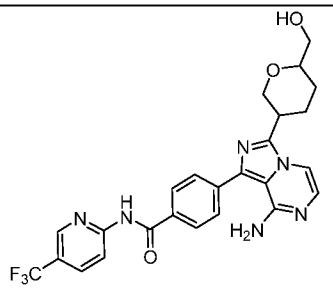
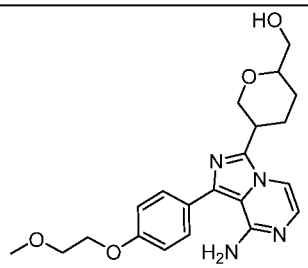
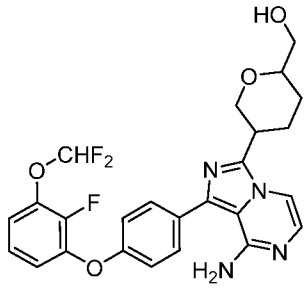
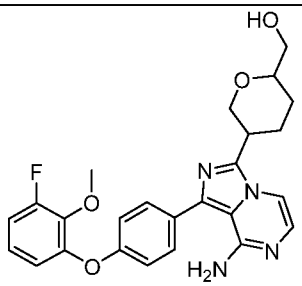
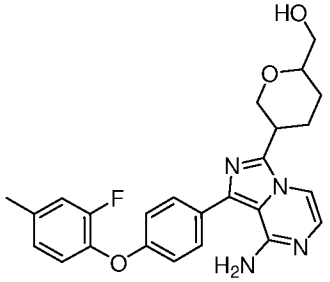
47		A-27 B-1-B	444.2	
48		A-28 B-1-B	416.2	δ 1.57-1.61 (1H, m), 1.92-2.0 (1H, m), 2.05-2.14 (1H, m), 2.21-2.25 (1H, m), 3.38-3.55 (2H, m), 3.75 (1H, dd, J = 11.8 Hz, 3.3 Hz), 4.08 (1H, dd, J = 11.4 Hz, 2.2 Hz), 4.59 (1H, t, J = 5.8 Hz), 6.02 (2H, s), 6.87 (1H, t, J = 7.3 Hz), 6.99 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.17 (4H, dd, J = 13.1 Hz, 8.1 Hz), 7.27 (2H, t, J = 7.9 Hz), 7.45 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.54 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.39 (1H, s).
49		A-29 B-1-B	464.2	
50		A-2 B-6	491.2	
51		A-2 B-7	493.2	

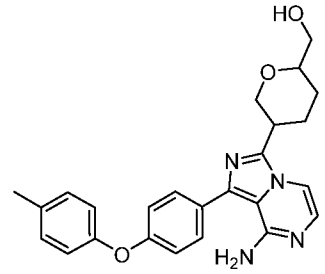
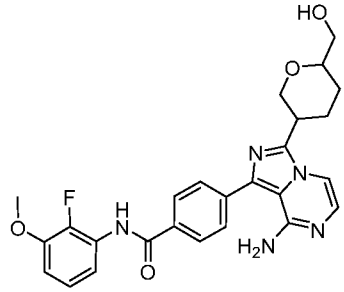
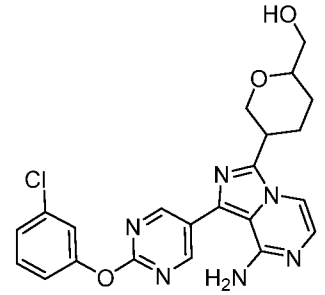
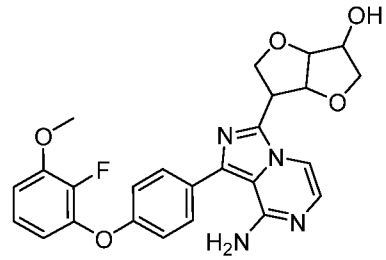
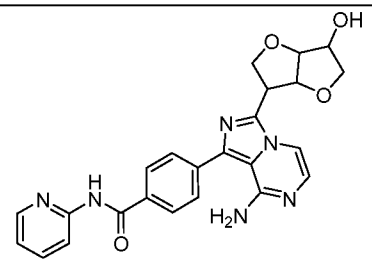
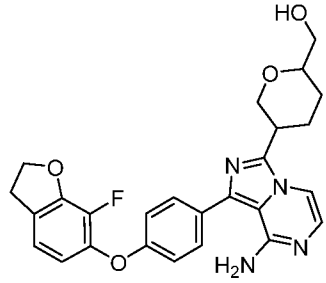
52		30	499.1	
53		A-9 B-4	418.2	
54		A-3 B-4	436.2	
55		A-30 B-1-B	431.2	δ 1.53-1.61 (1H, m), 1.92-1.99 (1H, m), 2.03-2.14 (1H, m), 2.18-2.27 (1H, m), 3.38-3.49 (3H, m), 3.75 (1H, dd, J = 11.7 Hz, 3.3 Hz), 4.07 (1H, dd, J = 11.5 Hz, 1.7 Hz), 4.58 (1H, d, J = 5.8 Hz), 5.17 (2H, s), 5.98 (2H, s), 7.00 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.15 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.31-7.38 (1H, m), 7.37-7.45 (2H, m), 7.46-7.58 (5H, m).
56		A-31 B-1-B	502.2	δ 1.52-1.66 (1H, m), 1.90-2.05 (2H, m), 2.07-2.17 (1H, m), 2.20-2.30 (1H, m), 3.39-3.62 (3H, m), 3.77 (1H, dd, J = 11.7 Hz, 3.2 Hz), 4.09 (1H, d, J = 10.22 Hz), 4.59 (1H, t, J = 5.7 Hz), 6.29 (2H, s), 6.93 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.06 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.42 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.61 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.79 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.03 (1H, s), 8.70 (2H, s), 10.14 (1H, s).

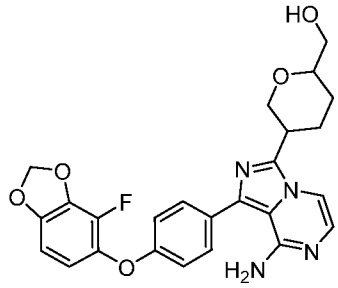
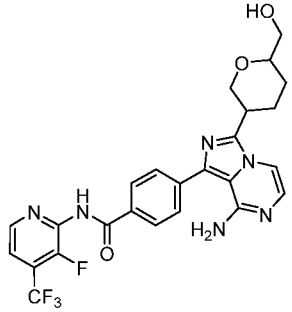
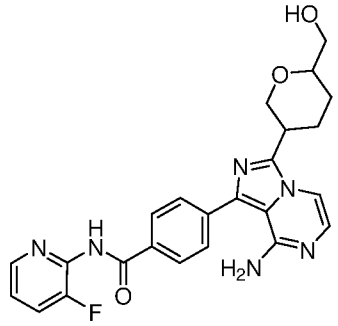
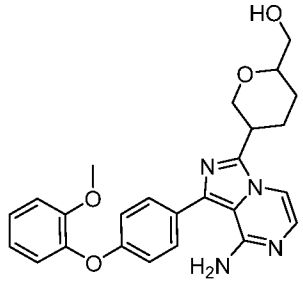
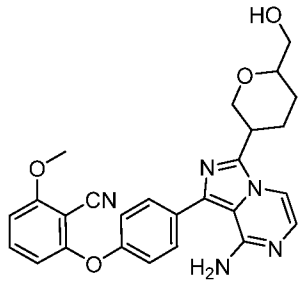
57		A-1 B-5	463.1	
58		A-32 B-1-B	475.2	
59		A-33 B-1-B	436.1	δ 1.53-1.63 (1H, m), 1.89-2.02 (1H, m), 2.03-2.15 (1H, m), 2.20-2.26 (1H, m), 3.36-3.52 (3H, m), 3.76 (1H, dd, J = 11.7 Hz, 3.2 Hz), 4.08 (1H, d, J = 9.9 Hz), 4.58 (1H, t, J = 5.8 Hz), 6.06 (2H, s), 7.03 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.41 (1H, dd, J = 7.8 Hz, 4.8 Hz), 7.58 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.64 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.75-7.85 (1H, m), 8.05 (1H, d, J = 4.8 Hz).
60		A-24 B-4-A(B)	489.2	60-A: δ 1.84-1.88 (1H, m), 1.95-2.02 (1H, m), 2.11-2.15 (1H, m), 2.24-2.31 (1H, m), 3.11-3.21 (3H, m), 3.36-3.48 (3H, m), 3.73 (1H, t, J = 10.8 Hz), 3.91 (3H, s), 3.99-4.02 (1H, m), 4.58 (2H, t, J = 6.1 Hz), 4.68-4.81 (2H, m), 7.05 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.16 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.44-7.54 (3H, m), 7.63 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.76 (1H, dd, J = 7.7 Hz, 1.8 Hz), 8.25 (1H, s), 8.78 (1H, t, J = 6.0 Hz).
61		A-34 B-1-B	477.2	δ 1.54-1.64 (1H, m), 1.94-2.02 (1H, m), 2.07-2.16 (1H, m), 2.19-2.29 (1H, m), 3.37-3.54 (3H, m), 3.77 (1H, dd, J = 11.7 Hz, 3.3 Hz), 3.92 (3H, s), 4.09 (1H, d, J = 9.8 Hz), 4.59 (1H, t, J = 5.8 Hz), 6.18 (2H, s), 7.08-7.11 (2H, m), 7.32 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.43 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.64 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.82 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.88 (2H, d, J = 8.2 Hz).

62		A-35 B-1-B	463.1	
63		A-36 B-1-B	465.1	δ 1.52-1.60 (1H, m), 1.91-1.99 (1H, m), 2.04-2.13 (1H, m), 2.17-2.25 (1H, m), 3.35-3.52 (3H, m), 3.74 (1H, dd, J = 11.8 Hz, 3.3 Hz), 4.06 (1H, dd, J = 11.5 Hz, 1.7 Hz), 4.57 (1H, d, J = 5.7 Hz), 5.98 (2H, s), 6.07 (1H, d, J = 4.3 Hz), 6.14 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.02 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.25-7.34 (1H, m), 7.40-7.47 (4H, m), 7.51-7.60 (3H, m), 7.74 (1H, dd, J = 8.0 Hz, 1.76 Hz).
64		A-37 B-1-B	453.2	
65		A-38 B-1-A	444.2	δ 1.41-1.50 (1H, m), 1.75-1.78 (1H, m), 1.85-1.96 (1H, m), 2.10-2.18 (1H, m), 3.37-3.52 (4H, m), 3.65 (1H, t, J = 11.0 Hz), 4.05-4.14 (1H, m), 4.69 (1H, t, J = 5.4 Hz), 6.17 (2H, brs), 6.54 (1H, d, J = 7.4 Hz), 6.88 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.09 (3H, d, J = 5.4 Hz), 7.31 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.42 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.67 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.73-7.77 (3H, m).
66		A-39 B-1-A	445.1	

67		A-40 B-1-A	458.2	
68		A-41 B-1-B	479.1	δ 1.57-1.66 (1H, m), 1.94-2.04 (1H, m), 2.08-2.17 (1H, m), 2.22-2.31 (1H, m), 3.36-3.55 (3H, m), 3.79 (1H, dd, J = 11.8 Hz, 3.2 Hz), 4.11 (1H, dd, J = 11.2 Hz, 2.0 Hz), 4.60 (1H, d, J = 5.7 Hz), 5.76 (1H, s), 6.14 (2H, s), 7.09 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.63 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.77 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.99 (1H, dd, J = 8.9 Hz, 2.7 Hz), 8.16 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.28 (1H, d, J = 8.9 Hz), 8.47 (1H, d, J = 2.6 Hz), 11.05 (1H, s).
69		A-42 B-1-B	463.1	δ 1.56-1.67 (1H, m), 1.94-2.05 (1H, m), 2.06-2.19 (1H, m), 2.21-2.31 (1H, m), 3.36-3.55 (3H, m), 3.79 (1H, dd, J = 11.8 Hz, 3.3 Hz), 4.11 (1H, dd, J = 11.6 Hz, 1.8 Hz), 4.60 (1H, d, J = 5.7 Hz), 6.14 (2H, s), 7.09 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.63 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.73-7.88 (3H, m), 8.16 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.27 (1H, dd, J = 9.1 Hz, 4.1 Hz), 8.43 (1H, d, J = 3.1 Hz), 10.97 (1H, s).
70		A-43 B-1-B	459.2	δ 1.56-1.66 (1H, m), 1.94-2.05 (1H, m), 2.06-2.19 (1H, m), 2.21-2.31 (1H, m), 2.38 (3H, s), 3.38-3.55 (4H, m), 3.79 (1H, dd, J = 11.7 Hz, 3.4 Hz), 4.11 (1H, dd, J = 11.6 Hz, 3.1 Hz), 4.60 (1H, d, J = 5.8 Hz), 6.14 (2H, brs), 7.03 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.09 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.63 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.76 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.10 (1H, s), 8.16 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.26 (1H, d, J = 5.0 Hz), 10.74 (1H, s).
71		A-44 B-1-B	460.1	

72		A-45 B-1-B	523.0	
73		A-46 B-1-B	513.2	
74		A-47 B-1-B	399.2	
75		A-48 B-1-B	501.1	
76		A-49 B-1-B	465.2	
77		A-50 B-1-B	449.2	

78		A-51 B-1-B	431.2	
79		A-52 B-1-B	492.2	
81		A-54 B-1-B	453.1	
82		A-2 B-8	479.2	
83		A-5 B-8	459.2	
84		A-55 B-1-B	477.1	

85		A-56 B-1-B	479.1	
86		A-57 B-1-B	531.2	
87		A-58 B-1-B	463.0	
88		A-59 B-1-B	447.2	
89		A-60 B-1-A	472.2	δ 1.39-1.51 (1H, m), 1.74-1.77 (1H, m), 1.83-1.95 (1H, m), 2.12-2.15 (1H, m), 3.36-3.48 (4H, m), 3.64 (1H, t, J = 11.0 Hz), 3.96 (3H, s), 4.05-4.12 (1H, m), 4.68 (1H, t, J = 5.6 Hz), 6.09 (2H, brs), 6.65 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.00 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.05 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.56-7.69 (3H, m), 7.72 (1H, d, J = 5.0 Hz).
化合物 89 用 SFC 拆分得到 89-P1(先出峰)和 89-P2(后出峰)。 制备 SFC 条件: Instrument: SFC-80 (Thar, Waters) Column: CHIRALPAK AD(30*250mm 5μm) (Daicel)				

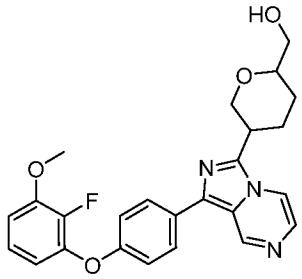
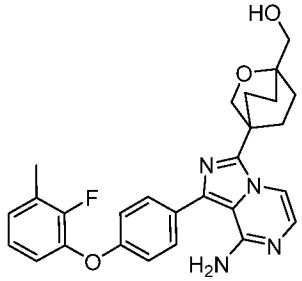
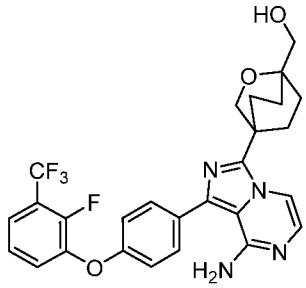
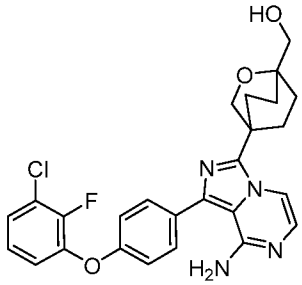
Column temperature: 35℃

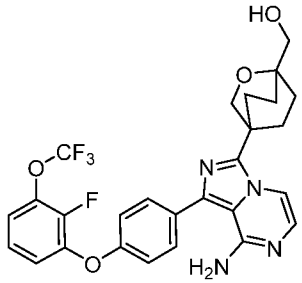
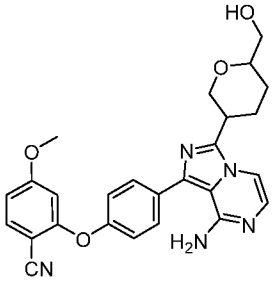
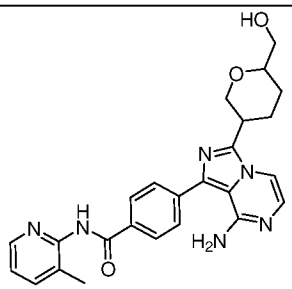
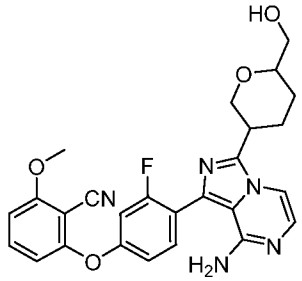
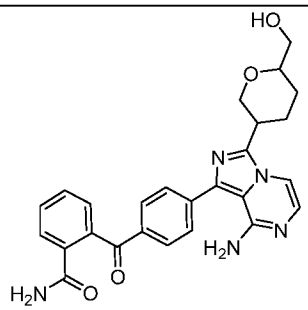
Mobile phase: A=CO_2 Co-Solvent B= IPA(0.2% 7M NH_3 MEOH)

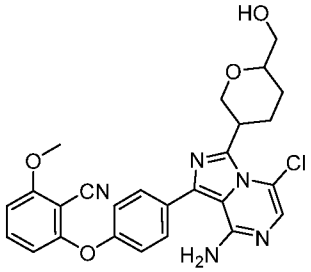
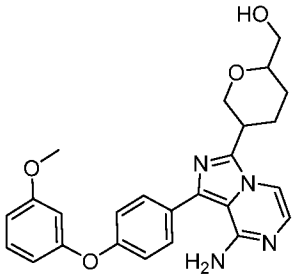
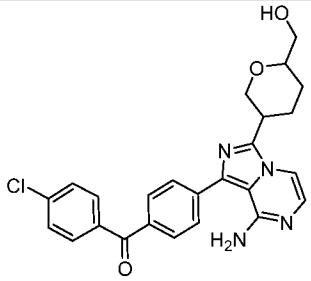
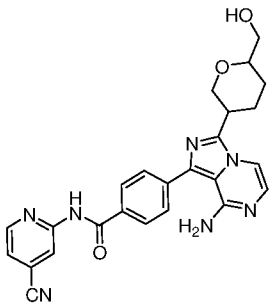
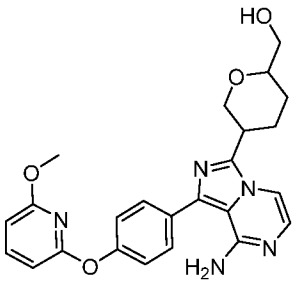
Sample solution: Crude 330mg solid in 50mL IPA+ACN

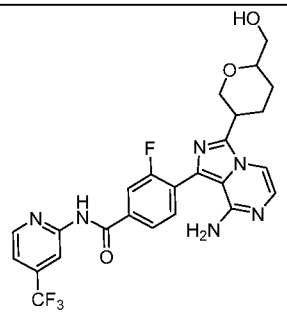
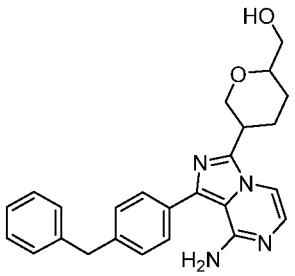
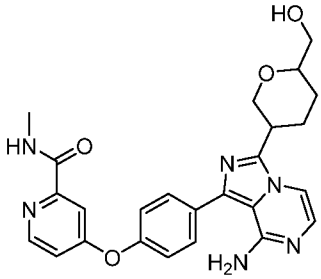
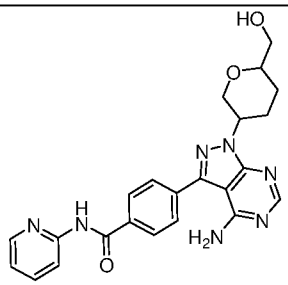
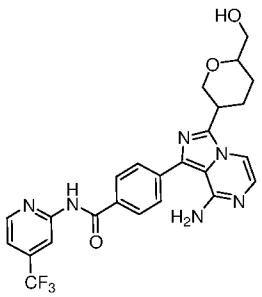
Cycle Time:6.5min Run Time:20min

CO_2 Flow Rate	Co-Solvent Flow Rate	Co-Solvent B%	Total Flow Rate	Back Pressure	Wavelength	Inj. Vol.
22.5 ml/min	22.5 ml/min	50	45 ml/min	80 bar	215 nm	3ML

90		A-2 B-9	450.1	
92		A-11 B-2	475.2	
93		A-10 B-2	529.1	
94		A-7 B-2	495.0	

95		A-13 B-2	545.1	
96		A-61 B-1-A	472.2	δ 1.39-1.49 (1H, m), 1.73-1.75 (1H, m), 1.83-1.94 (1H, m), 2.10-2.14 (1H, m), 3.36-3.47 (4H, m), 3.63 (1H, t, J = 11.0 Hz), 3.79 (3H, s), 4.04-4.11 (1H, m), 4.69 (1H, t, J = 5.6 Hz), 6.10 (2H, brs), 6.64 (1H, d, J = 2.3 Hz), 6.91 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz), 7.04 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.25 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.65 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.72 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.85 (1H, d, J = 8.7 Hz).
97		A-62 B-1-B	459.2	
98		A-63 B-1-A	490.1	
99		A-64 B-1-A	472.2	

100		89	506.2	
101		A-65 B-1-A	447.2	δ 1.39-1.50 (1H, m), 1.74-1.77 (1H, m), 1.83-1.94 (1H, m), 2.10-2.14 (1H, m), 3.35-3.48 (4H, m), 3.63 (1H, t, J = 11.0 Hz), 3.76 (3H, s), 4.08 (1H, ddd, J = 11.2 Hz, 4.1 Hz, 1.8 Hz), 4.68 (1H, t, J = 5.6 Hz), 6.05 (2H, brs), 6.61-6.70 (2H, m), 6.76 (1H, dd, J = 8.0 Hz, 2.1 Hz), 7.03 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.13 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.32 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.59 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.71 (1H, d, J = 5.1 Hz).
102		A-66 B-1-A	463.2	
103		A-67 B-1-A	470.2	δ 1.40-1.50 (1H, m), 1.74-1.77 (1H, m), 1.84-1.97 (1H, m), 2.09-2.18 (1H, m), 3.37-3.48 (4H, m), 3.64 (1H, t, J = 11.0 Hz), 4.03-4.13 (1H, m), 4.69 (1H, t, J = 5.6 Hz), 6.14 (2H, brs), 7.09 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 5.0 Hz, 1.4 Hz), 7.71-7.82 (3H, m), 8.16 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.53-8.56 (1H, m), 8.67 (1H, dd, J = 5.0 Hz, 0.8 Hz), 11.34 (1H, s).
104		A-68 B-1-A	448.2	δ 1.40-1.49 (1H, m), 1.74-1.78 (1H, m), 1.85-1.95 (1H, m), 2.12-2.19 (1H, m), 3.35-3.47 (4H, m), 3.64 (1H, t, J = 11.0 Hz), 3.72 (3H, s), 4.09 (1H, ddd, J = 11.3 Hz, 4.0 Hz, 1.8 Hz), 4.68 (1H, t, J = 5.5 Hz), 6.04 (2H, brs), 6.57 (2H, dd, J = 11.7 Hz, 7.9 Hz), 7.04 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.29 (2H, dd, J = 8.6 Hz), 7.63 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.69-7.81 (2H, m).

105		A-69 B-1-A	531.2	
106		A-70 B-1-A	415.2	δ 1.38-1.47 (1H, m), 1.72-1.75 (1H, m), 1.81-1.90 (1H, m), 2.09-2.12 (1H, m), 3.34-3.47 (4H, m), 3.60 (1H, t, J = 11.0 Hz), 4.01 (2H, s), 4.07 (1H, ddd, J = 11.4 Hz, 3.9 Hz, 1.8 Hz), 4.67 (1H, t, J = 5.6 Hz), 5.97 (2H, brs), 7.01 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.17-7.23 (1H, m), 7.26-7.37 (6H, m), 7.50 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.70 (1H, d, J = 5.1 Hz).
107		A-71 B-1-A	475.2	
108		A-5 B-4-A	446.1	δ 1.43-1.56 (1H, m), 1.85-1.89 (1H, m), 2.14-2.17 (1H, m), 2.27-2.35 (1H, m), 3.35-3.52 (4H, m), 3.76 (1H, t, J = 11.7 Hz), 3.98-4.08 (1H, m), 4.68-4.64 (2H, m), 7.17-7.21 (1H, m), 7.79 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.84-7.90 (1H, m), 8.21 (3H, t, J = 8.5 Hz), 8.29 (1H, s), 8.41-8.42 (1H, m), 10.89 (1H, s).
109		A-72 B-1-A	513.2	δ 1.40-1.49 (1H, m), 1.74-1.78 (1H, m), 1.85-1.96 (1H, m), 2.12-2.15 (1H, m), 3.36-3.48 (4H, m), 3.64 (1H, t, J = 11.0 Hz), 4.04-4.13 (1H, m), 4.69 (1H, t, J = 5.7 Hz), 6.14 (2H, brs), 7.09 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.56 (1H, dd, J = 5.1 Hz, 1.0 Hz), 7.75-7.78 (3H, m), 8.17 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.58 (1H, s), 8.70 (1H, d, J = 5.1 Hz), 11.35 (1H, s).
化合物 109 用 SFC 拆分得到 109-P1(先出峰)和 109-P2(后出峰)。 制备 SFC 条件: Instrument: SFC-80 (Thar, Waters) Column: CHIRALCEL OX (30*250mm 10μm) (Daicel)				

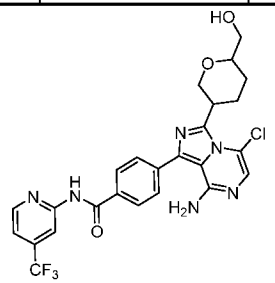
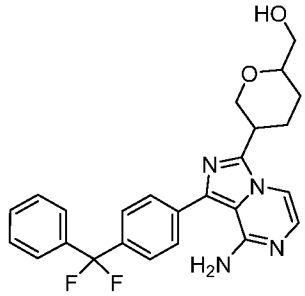
Column temperature: 35℃

Mobile phase: A=CO_2 Co-Solvent B= ETOH (0.2% 7M NH_3 MEOH)

Sample solution: Crude 320mg solid in 50mL ETOH

Cycle Time: 9min Run Time: 18min

CO_2 Flow Rate	Co-Solvent Flow Rate	Co-Solvent B%	Total Flow Rate	Back Pressure	Wavelength	Inj. Vol.
20.25ml/min	24.75 ml/min	55	45 ml/min	100 bar	215 nm	4.5ML

110		109	547.1	
111		A-73 B-1-A	451.2	δ 1.42-1.48 (1H, m), 1.72-1.75 (1H, m), 1.83-1.91 (1H, m), 2.07-2.16 (1H, m), 3.35-3.47 (4H, m), 3.61 (1H, t, J = 11.0 Hz), 4.07 (1H, ddd, J = 11.0 Hz, 4.1 Hz, 1.9 Hz), 4.68 (1H, t, J = 5.6 Hz), 6.09 (2H, brs), 7.06 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.50-7.65 (7H, m), 7.70-7.76 (3H, m).

化合物 111 用 SFC 拆分得到 111-P1(先出峰)和 111-P2(后出峰)。

制备 SFC 条件:

Instrument: SFC-80 (Thar, Waters)

Column: CHIRALCEL OJ (30*250mm 5μm) (Daicel)

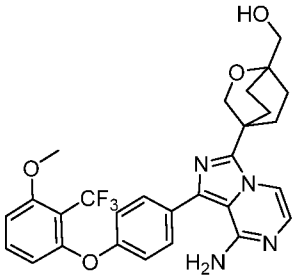
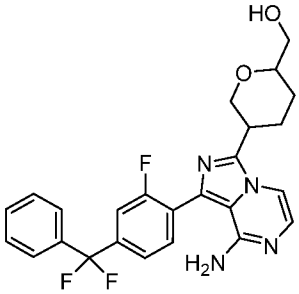
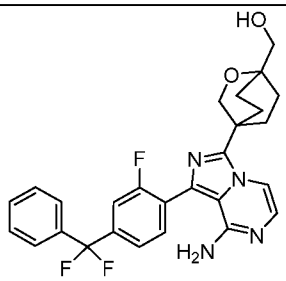
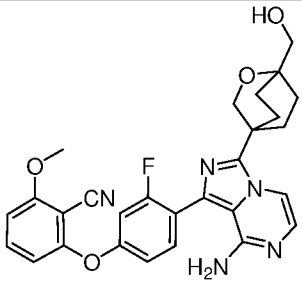
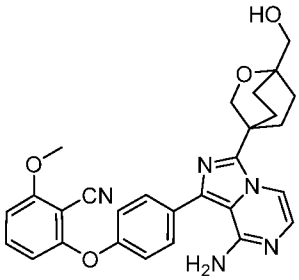
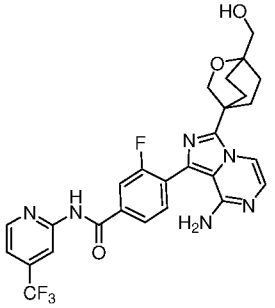
Column temperature: 35℃

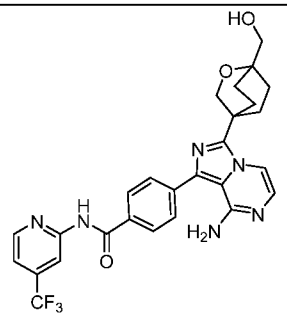
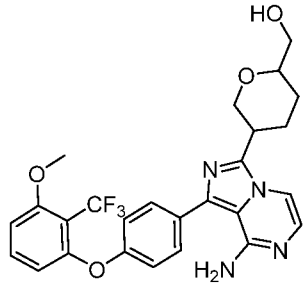
Mobile phase: A=CO_2 Co-Solvent B= MEOH/ACN=1/1

Sample solution: Crude 480mg solid in 100mL MEOH+ACN

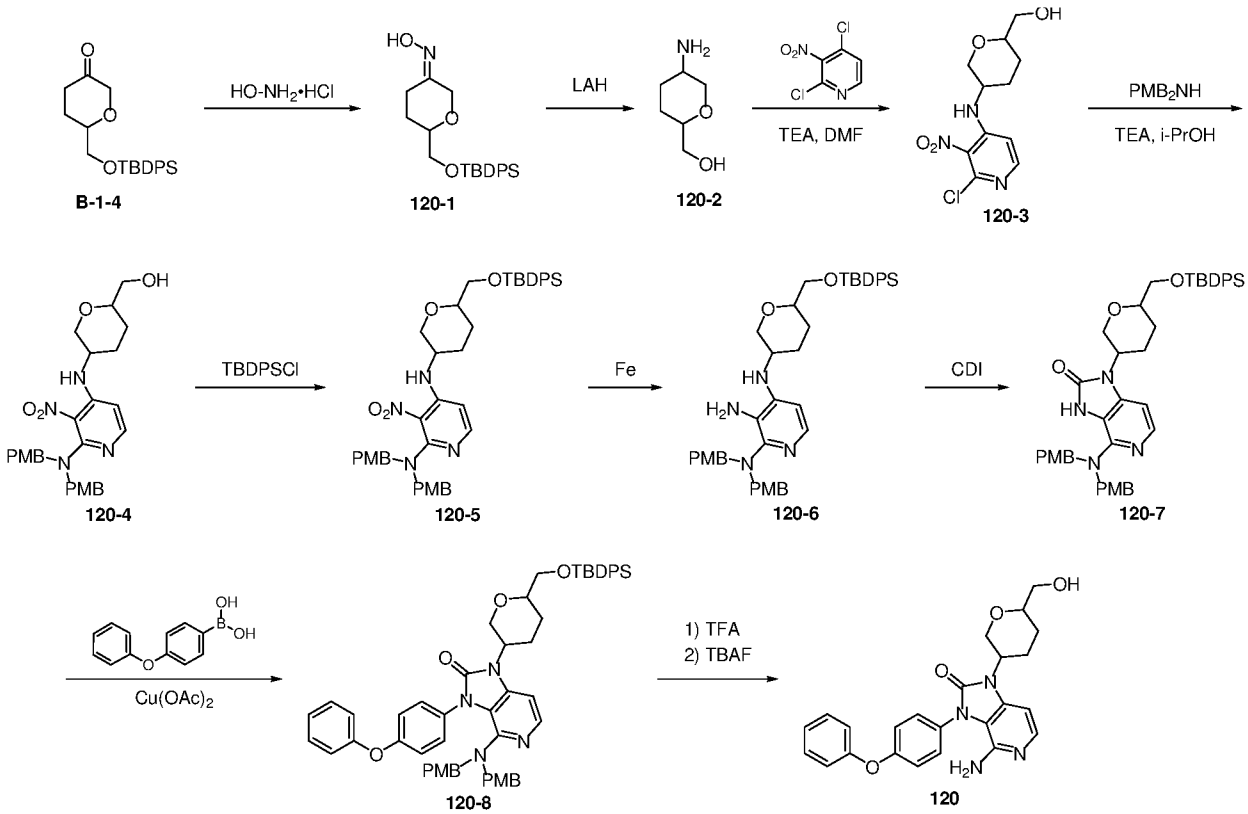
Cycle Time: 5.2min Run Time: 12min

CO_2 Flow Rate	Co-Solvent Flow Rate	Co-Solvent B%	Total Flow Rate	Back Pressure	Wavelength	Inj. Vol.
27 ml/min	18 ml/min	40	45 ml/min	100 bar	215 nm	4.7ML

112		A-76 B-2	541.2	
113		A-75 B-1-A	469.2	
114		A-75 B-2	495.1	
115		A-63 B-2	516.2	
116		A-60 B-2	498.2	δ 1.71-1.89 (4H, m), 1.93-2.06 (2H, m), 2.32-2.44 (2H, m), 3.26 (2H, d, J = 6.0 Hz), 3.96 (3H, s), 4.21 (2H, brs), 4.65 (1H, t, J = 6.0 Hz), 6.09 (2H, brs), 6.66 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.93-7.07 (2H, m), 7.26 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.56-7.69 (3H, m), 7.90 (1H, d, J = 5.2 Hz).
117		A-69 B-2	557.2	

118		A-72 B-2	539.2	δ 1.70-1.89 (4H, m), 1.94-2.06 (2H, m), 2.34-2.44 (2H, m), 3.25 (2H, d, J = 5.9 Hz), 4.22 (2H, s), 4.66 (1H, t, J = 6.0 Hz), 6.12 (2H, brs), 7.04 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.55 (1H, d, J = 4.2 Hz), 7.74 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.94 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.16 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.57 (1H, s), 8.69 (1H, d, J = 5.1 Hz), 11.35 (1H, s).
119		A-76 B-1-A	515.2	

实施例 120: 化合物 120 的制备



向反应瓶中加入化合物 B-1-4 (3.10 g，8.41 mmol)，甲醇 (31 mL)，羟胺盐酸盐 (1.17 g，16.8 mmol) 和乙酸钠 (2.07 g，25.2 mmol)。反应液室温搅拌过夜。倒入水中，用乙酸乙酯萃取两次，有机相合并，饱和食盐水洗，减压浓缩干，然后通过硅胶柱纯化得到 1.90 g 产物 120-1，收率：59%。

向反应瓶中加入化合物 120-1 (1.90 g，4.95 mmol)和四氢呋喃 (20 mL)，

冰浴冷却，向反应液中分批加入四氢铝锂 (376 mg，9.91 mmol)。反应液升至室温反应 3 h。反应液重新冰浴冷却，缓慢依次滴加水 (380 mg)，15%NaOH 水溶液 (380 mg)，水 (1.14 g)淬灭反应。所得混悬液抽滤，DCM/MeOH (10/1) 洗涤，滤液减压浓缩干，然后通过硅胶柱纯化得到 200 mg 产物 120-2，收率：31%。

向反应瓶中加入化合物 2,4-二氯-3-硝基吡啶 (294 mg，1.52 mmol)，DMF (2 mL)，120-2 (200 mg，1.52 mmol) 和三乙胺 (231 mg，2.29 mmol)。反应液室温搅拌 4h。反应液倒入水中，用乙酸乙酯萃取 3 次，有机相合并，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩干得到 464 mg 产物 120-3，收率：100%。产物未进一步纯化。

向反应瓶中加入化合物 120-3 (464 mg，1.61 mmol)，异丙醇 (5 mL)，双-(4-甲氧基苄基)-胺 (415 mg，1.61 mmol) 和三乙胺 (212 mg，2.10 mmol)。反应液加热至 95 ℃搅拌 4h。反应液冷却，减压浓缩干，然后通过硅胶柱纯化得到 540 mg 产物 120-4，收率：66%。

向反应瓶中加入化合物 120-4 (388 mg，0.76 mmol)，DMF (4 mL)，咪唑 (78 mg，1.14 mmol)，DMAP (10 mg，0.076 mmol) 和叔丁基二苯基氯硅烷 (210 mg，0.76 mmol)。反应液加热至 60 ℃搅拌过夜。TLC 显示原料剩余很多。向反应液中补加咪唑 (150 mg)，DMAP (40 mg) 和叔丁基二苯基氯硅烷 (100 mg)，升温至 80 ℃反应 2h。继续向反应液中补加叔丁基二苯基氯硅烷 (200 mg)，2h 后 TLC 显示反应完全。反应液冷却，倒入水中，用乙酸乙酯萃取 3 次，有机相合并，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩干，然后通过硅胶柱纯化得到 650 mg 产物 120-5，收率：100%。

向反应瓶中加入化合物 120-5 (650 mg，0.87 mmol)，甲醇/冰乙酸 (5 mL/ 5 mL)和铁粉 (486 mg，8.7 mmol)。反应液室温搅拌 4h。反应液缓慢倒入 $NaHCO_3$ 水溶液中，用乙酸乙酯萃取两次，有机相合并，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩干得到 612 mg 产物 120-6，收率：98%。产物未进一步纯化。

向反应瓶中加入化合物 120-6 (612 mg，0.85 mmol)，乙腈 (6 mL)和 N,N'-羰基二咪唑 (280 mg，1.71 mmol)。反应液加热至 80 ℃搅拌过夜。反应液冷却，减压浓缩干，然后通过硅胶柱纯化得到 470 mg 产物 120-7，收率：74%。

向反应瓶中加入化合物 120-7 (470 mg，0.63 mmol)，二氯甲烷 (15 mL)，

4-苯氧基苯基硼酸 (271 mg，1.27 mmol)，醋酸酮 (115 mg，0.63 mmol)，4A 分子筛 (500 mg)和三乙胺 (192 mg，1.90 mmol)。反应液室温搅拌 36h。反应液垫硅藻土抽滤，乙酸乙酯洗涤，滤液减压浓缩干，然后通过硅胶柱纯化得到 240 mg 产物 120-8，收率：41%。

向反应瓶中加入化合物 120-8 (260 mg，0.29 mmol)，二氯甲烷 (4 mL)和三氟乙酸 (4 mL)。反应液加热至 50 ℃搅拌 3h。反应液冷却，减压浓缩干，加入 $NaHCO_3$ 水溶液，用乙酸乙酯萃取两次，有机相合并，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩。残渣用四氢呋喃 (2 mL)溶解，加入 TBAF (1 M，0.2 mL)，室温搅拌 1h。反应液直接硅胶制备板纯化得到 40 mg 产物 120，收率：30%。

采用核磁共振以及质谱对产物结构进行表征，结果如下：

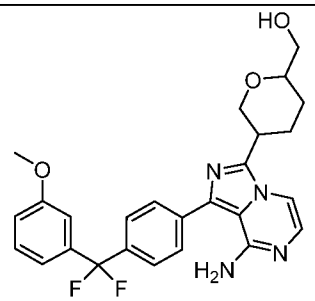
^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 1.37-1.53 (1H, m), 1.56-1.71 (1H, m), 1.81-1.95 (1H, m), 2.12-2.29 (1H, m), 2.34-2.44 (4H, m), 3.40-3.54 (1.5H, m), 3.59-3.70 (1H, m), 3.77-4.02 (1H, m), 4.17-4.39 (1H, m), 4.71 (0.5H, t, J = 5.7 Hz), 4.76-4.83 (2H, m), 6.94 (0.5H, d, J = 5.6 Hz), 7.13 (4H, t, J = 8.5 Hz), 7.18-7.25 (1.5H, m), 7.40-7.48 (4H, m), 7.74 (1H, t, J = 5.6 Hz).

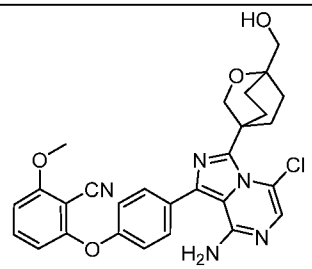
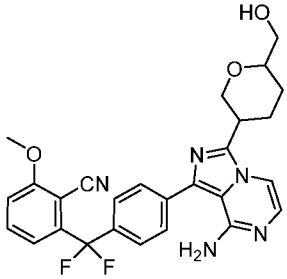
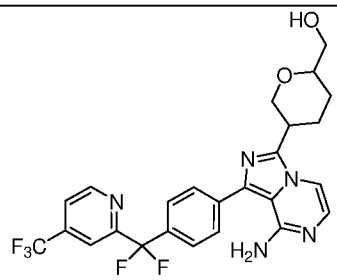
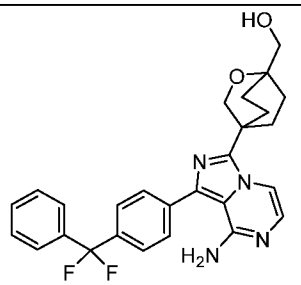
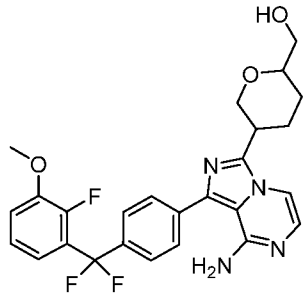
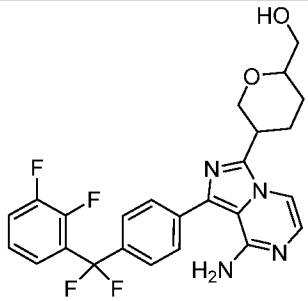
MS(ESI) m/z $(M+H)^+$：433.2。

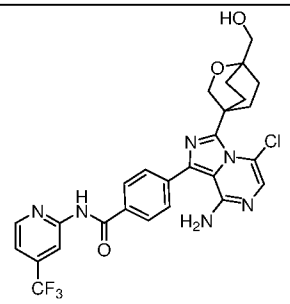
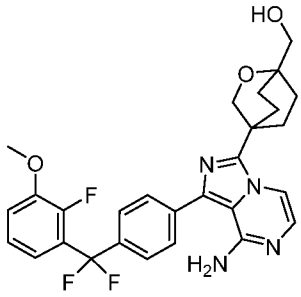
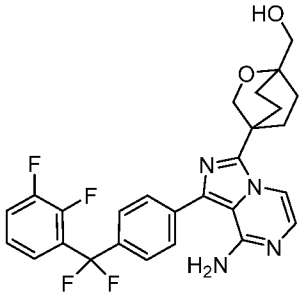
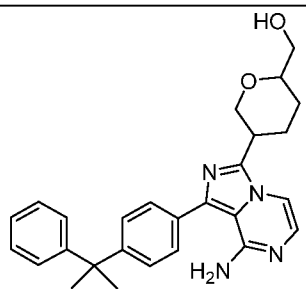
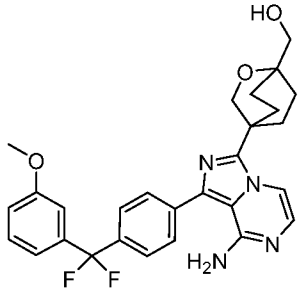
实施例 121~138：化合物 121~138 的制备

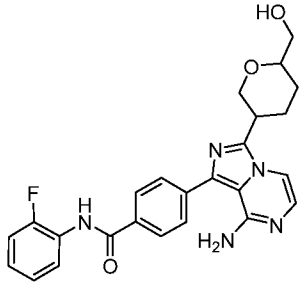
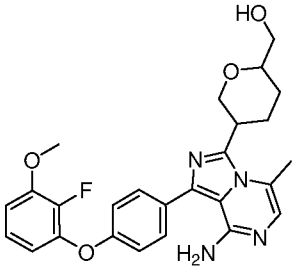
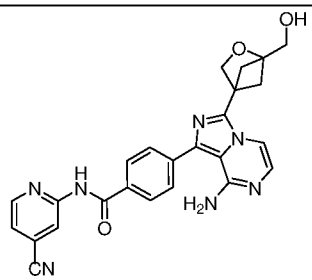
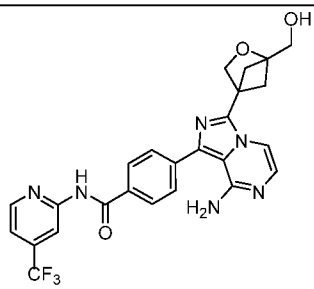
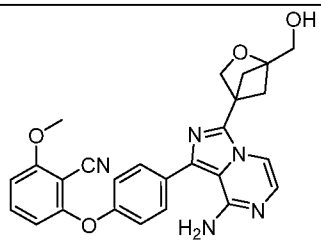
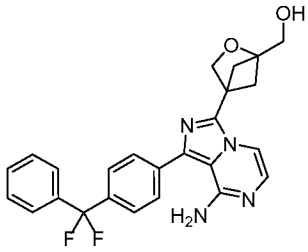
用制备化合物 1-B 或 3 的方法，采用不同的中间体制得化合物 121~138，其所用中间体编号、结构式、MS 及 ^{1}H-NMR 数据如表 14 所示。

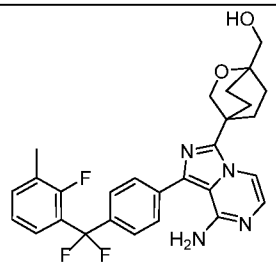
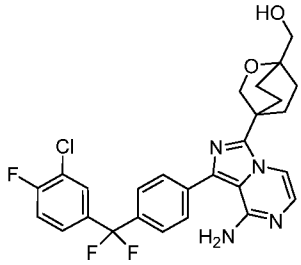
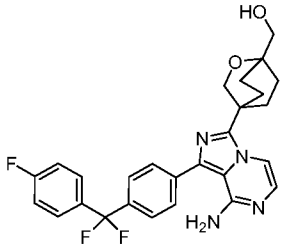
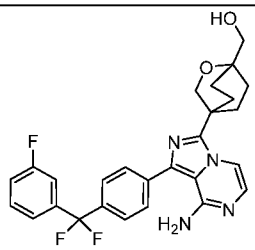
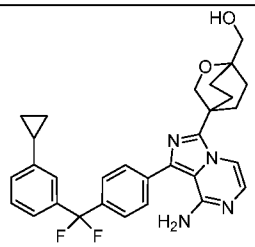
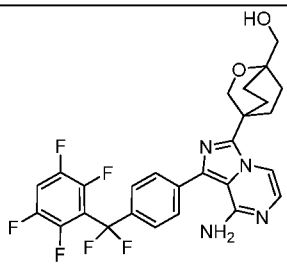
表 14：实施例 121~138 的结构、MS 及 ^{1}H-NMR 数据

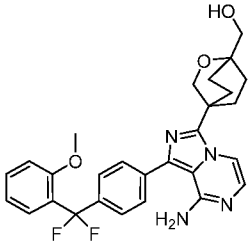
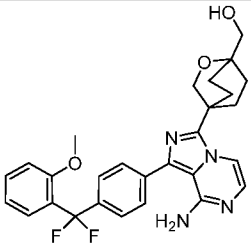
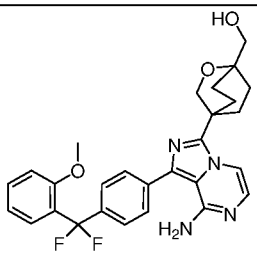
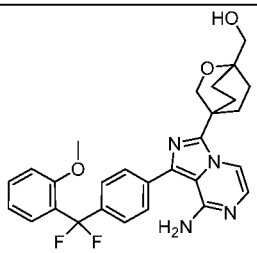
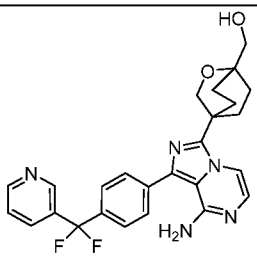
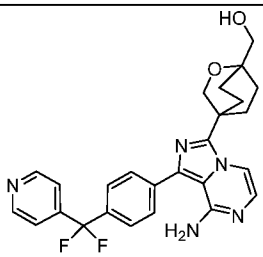
实施例	结构式	所用中间体编号	MS (ESI) m/z $(M+H)^+$	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO)
121		A-77 B-1-A	481.2	δ 1.39-1.47 (1H, m), 1.72-1.75 (1H, m), 1.80-1.93 (1H, m), 2.10-2.13 (1H, m), 3.35-3.48 (4H, m), 3.61 (1H, t, J = 11.0 Hz), 3.80 (3H, s), 4.07 (1H, dd, J = 11.0 Hz, 2.0 Hz), 4.69 (1H, t, J = 5.3 Hz), 6.09 (2H, brs), 7.00-7.18 (4H, m), 7.44 (1H, t, J = 8.3 Hz), 7.63 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.68-7.78 (3H, m).

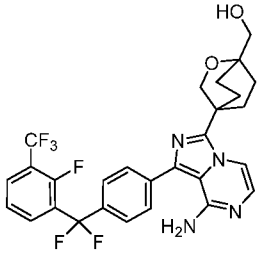
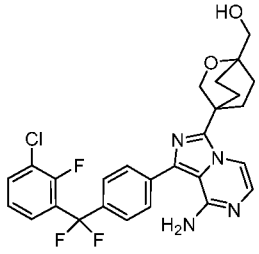
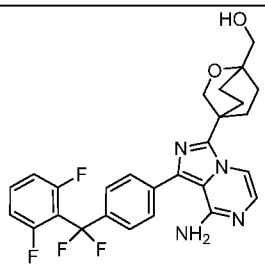
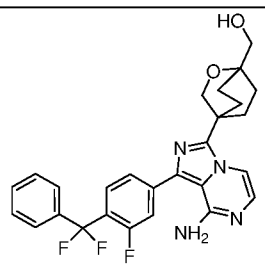
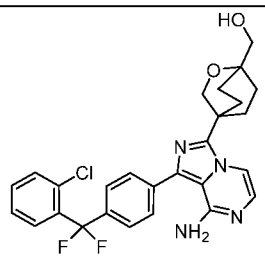
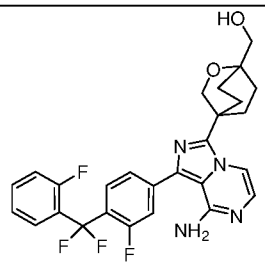
122		116	532.2	
123		A-13 B-1-A	506.2	
124		A-79 B-1-A	520.2	δ 1.37-1.51 (1H, m), 1.72-1.75 (1H, m), 1.79-1.92 (1H, m), 2.09-2.13 (1H, m), 3.35-3.48 (4H, m), 3.61 (1H, t, J = 11.0 Hz), 4.02-4.11 (1H, m), 4.69 (1H, t, J = 5.5 Hz), 6.09 (2H, brs), 7.06 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.74 (5H, m), 7.99 (1H, d, J = 5.0 Hz), 8.22 (1H, s), 8.98 (1H, d, J = 5.0 Hz).
125		A-73 B-2	477.2	δ 1.69-1.87 (4H, m), 1.92-2.02 (2H, m), 2.34-2.42 (2H, m), 3.24 (2H, d, J = 5.8 Hz), 4.19 (2H, s), 4.64 (1H, t, J = 5.9 Hz), 6.15 (2H, brs), 7.02 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.49-7.54 (3H, m), 7.56-7.65 (4H, m), 7.71 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.92 (1H, d, J = 5.2 Hz).
126		A-80 B-1-A	499.2	
127		A-81 B-1-A	487.1	

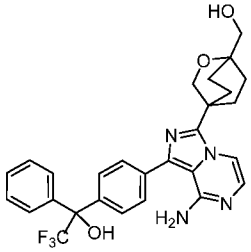
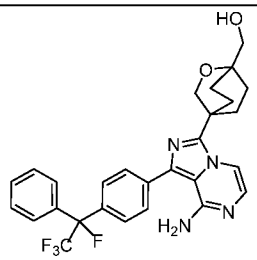
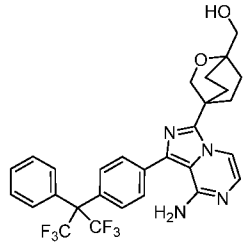
128		118	573.1	
129		A-80 B-2	525.2	
130		A-81 B-2	513.2	δ 1.71-1.87 (4H, m), 1.94-2.01 (2H, m), 2.34-2.41 (2H, m), 3.24 (2H, d, J = 5.7 Hz), 4.20 (2H, s), 4.64 (1H, t, J = 5.8 Hz), 6.07 (2H, brs), 7.02 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.38-7.45 (H, m), 7.52 (1H, t, J = 6.6 Hz), 7.62-7.74 (4H, m), 7.91 (1H, d, J = 5.1 Hz).
131		A-82 B-1-A	443.2	
132		A-77 B-2	507.2	

133		A-53 B-1-B	462.2	
134		A-2 B-10	479.2	
135		A-67 B-3	468.1	
136		A-72 B-3	511.2	
137		A-60 B-3	470.2	
138		A-73 B-3	449.2	

139		A-83 B-2	509.2	
140		A-84 B-2	529.1	
141		A-85 B-2	495.2	
142		A-86 B-2	495.1	
143		A-87 B-2	517.1	
144		A-88 B-2	549.1	δ 1.71-1.87 (4H, m), 1.94-2.01 (2H, m), 2.35-2.41 (2H, m), 3.24 (2H, d, J = 5.5 Hz), 4.19 (2H, s), 4.64 (1H, t, J = 5.8 Hz), 6.21 (2H, brs), 7.03 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.73 (4H, dd, J = 20.4, 8.4 Hz), 7.93 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.16-8.25 (1H, m).

145		A-89 B-2	495.0	δ 1.71-1.86 (4H, m), 1.94-2.01 (2H, m), 2.34-2.41 (2H, m), 3.24 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.19 (2H, s), 4.64 (1H, t, J = 6.0 Hz), 6.07 (2H, brs), 7.02 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.33-7.41 (2H, m), 7.59-7.73 (6H, m), 7.91 (1H, d, J = 5.1 Hz).
146		A-90 B-2	529.0	δ 1.71-1.86 (4H, m), 1.94-2.01 (2H, m), 2.34-2.41 (2H, m), 3.24 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.20 (2H, s), 4.64 (1H, t, J = 6.0 Hz), 6.06 (2H, brs), 7.02 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.57-7.74 (7H, m), 7.91 (1H, d, J = 5.1 Hz).
147		A-91 B-2	509.1	
148		A-92 B-2	507.1	
149		A-93 B-2	478.1	
150		A-94 B-2	478.1	

151		A-95 B-2	563.0	
152		A-96 B-2	529.0	δ 1.71-1.86 (4H, m), 1.94-2.01 (2H, m), 2.34-2.41 (2H, m), 3.24 (2H, d, J = 5.9 Hz), 4.20 (2H, s), 4.64 (1H, t, J = 6.0 Hz), 6.10 (2H, brs), 7.02 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.43 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.63 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.68-7.75 (3H, m), 7.83 (1H, t, J = 6.9 Hz), 7.91 (1H, d, J = 5.1 Hz).
153		A-97 B-2	513.0	
154		A-98 B-2	495.1	
155		A-99 B-2	511.0	δ 1.70-1.86 (4H, m), 1.94-2.00 (2H, m), 2.34-2.41 (2H, m), 3.24 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.19 (2H, s), 4.64 (1H, t, J = 6.0 Hz), 6.04 (2H, brs), 7.02 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.54-7.61 (5H, m), 7.70 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.87 (1H, d, J = 6.7 Hz), 7.91 (1H, d, J = 5.1 Hz).
156		A-100 B-2	513.0	

157		A-101 B-2	525.1	
158		A-102 B-2	527.1	
159		A-103 B-2	577.0	

药效试验

试验例 1：体外 BTK 抑制激酶活性试验

1：化合物配制

将化合物粉末溶解在 100% DMSO 中，配制成 10 mM 储存液。-20 度避光冻存。

2：激酶反应过程

（1）配制 1 × Kinase buffer;

（2）化合物浓度梯度的配制：受试化合物测试浓度为 1 μM，在 384 source 板中稀释成 100 倍终浓度的 100% DMSO 溶液，3 倍稀释化合物，10 个浓度。使用分液器 Echo 550 向目的板 OptiPlate-384F 转移 250 nL 100 倍终浓度的化合物;

（3）用 1 × Kinase buffer 配制 2.5 倍终浓度的激酶溶液;

（4）在化合物孔和阳性对照孔分别加 10 μL 的 2.5 倍终浓度的激酶溶液；在阴性对照孔中加 10 μL 的 1×Kinase buffer;

（5）1000rpm 离心 30 秒，反应板振荡混匀后室温孵育 10 分钟;

（6）用 1×Kinase buffer 配制 5/3 倍终浓度的 ATP 和 Kinase substrate2 的

混合溶液；

（7）加入 15 μL 的 5/3 倍终浓度的 ATP 和底物的混合溶液，起始反应；

（8）将 384 孔板 1000rpm 离心 30 秒，振荡混匀后室温孵育 10 分钟；

（9）加入 30 μL 终止检测液停止激酶反应，1000rpm 离心 30 秒，振荡混匀；

（10）用 Caliper EZ Reader 读取转化率。

3：数据分析

计算公式：

$$\%\ \text{Inhibition} = \frac{\text{Conversion\%_max} - \text{Conversion\%_sample}}{\text{Conversion\%_max} - \text{Conversion\%_min}} \times 100$$ ；

其中：Conversion%_sample 是样品的转化率读数；Conversion%_min：阴性对照孔均值，代表没有酶活孔的转化率读数；Conversion%_max：阳性对照孔比值均值，代表没有化合物抑制孔的转化率读数。

拟合量效曲线

以浓度的 log 值作为 X 轴，百分比抑制率为 Y 轴，采用分析软件 GraphPad Prism 5 的 log(inhibitor) vs. response -Variable slope 拟合量效曲线，从而得出各个化合物对酶活性的 IC50 值。

计算公式是 Y=Bottom + (Top-Bottom)/(1+10^((LogIC50-X)*HillSlope))。

本发明化合物对 BTK 野生型和 BTK 突变型 C481S 激酶抑制活性见表 15：

IC50：A≤5 nM；5 nM<B≤20 nM；20 nM<C≤100 nM；100 nM<D≤1000 nM；E>1000 nM。

表 15：本发明化合物对 BTK 及 BTK-C481S 激酶抑制活性

实施例	BTK IC50	BTK-C481S	实施例	BTK IC50	BTK-C481S
1-A	B	\	69	C	\
1-B	C	B	70	B	\
2-A-P1	A	A	71	C	\
2-A-P2	C	C	72	D	\
2-B	C	\	73	D	\
3	C	\	74	E	\
4	C	\	75	B	\

5	A	A	76	D	\
6	A	A	77	C	\
7	A	A	78	C	\
8	A	A	79	E	\
9	A	\	81	E	\
10	A	\	82	C	\
11	A	\	83	D	\
12	A	A	84	C	\
13	A	\	85	D	\
14	A	\	86	D	\
15	B	\	87	D	\
16	B	A	88	C	\
17	B	B	89-P1	A	A
18	C	\	89-P2	A	\
19	B	\	90	C	\
20	B	\	92	A	\
21	C	\	93	B	\
22	C	\	94	B	\
23	D	\	95	B	\
24	A	\	96	C	\
25	C	\	97	D	\
26	B	B	98	A	\
27	C	\	99	E	\
28	C	\	100	A	\
29	B	\	101	A	\
30	B	\	102	C	\
31	E	\	103	A	A
32	B	\	104	B	\
33	C	\	105	A	\
34	B	B	106	A	A

35	B	\	107	D	\
36	B	\	108	B	\
37	A	\	109-P1	A	A
38	B	\	109-P2	A	\
39	A	\	110	A	\
40	B	\	111	A	A
41	B	\	112	B	\
42	C	\	113	B	\
43	C	\	114	B	\
44	C	\	115	A	\
45	B	\	116	A	\
46	D	\	117	A	\
47	D	\	118	A	A
48	C	\	119	A	\
49	E	\	120	C	B
50	C	\	121	B	B
51	C	\	122	A	\
52	B	\	123	C	\
53	C	\	124	D	D
54	C	\	125	B	A
55	C	\	126	B	\
56	E	\	127	B	\
57	C	\	128	A	\
58	E	\	129	B	\
59	E	\	130	B	\
60-A	B	\	131	E	\
60-B	C	\	132	C	\
61	B	\	133	D	\
62	C	\	134	B	\
63	D	\	135	B	\

64	B	\	136	B	\
65	B	\	137	B	\
66	C	\	138	C	\
67	D	\	ARQ-531	B	A
68	C	\	依鲁替尼	A	B
111-P1	A	A	111-P2	C	\
140	D	\	141	D	\
142	D	\	143	C	\
145	C	\	152	D	\
155	D	\	Tirabrutinib	C	D

“\”代表未做此项测试。

试验例 2：肝微粒体稳定性实验

1：向 T0, T5, T10, T20, T30, T60 和 NCF60 样品孔位中，加入 10 μL 供试品或对照品工作液和 80 μL 微粒体工作液（肝微粒体蛋白浓度为 0.5 mg/mL），在 Blank60 孔位中只添加微粒体工作液，然后将除 T0 和 NCF60 外的样品 Blank60、T5、T10、T20、T30 和 T60 放置于 37℃水浴锅中，预孵育大约 10 分钟;

2: T0 样品中先加入 300 μL 的终止液(containing 200 ng/mL tolbutamide and 200 ng/mL labetalol 的乙腈溶液）后再添加 10 μL NADPH 再生体系工作液;

3：孵育板 Blank60、T5、T10、T20、T30 和 T60 预孵育结束后，每个样品孔内添加 10 μL NADPH 再生体系工作液以启动反应， NCF60 样品孔中加入 10μL 100 mM 磷酸钾缓冲液;

4：孵育适当时间（如 5、10、20、30 和 60 分钟）后，分别在 Blank60、T5、T10、T20、T30、T60 和 NCF60 板的每个供试品样品孔和对照品样品孔中，加入 300 μL 的终止液以终止反应。

5：所有样品板摇匀并在 4000rpm 离心 20 分钟，分别取 100 μL 供试品或对照品上清液稀释到 300 μL 纯水中，用于 LC-MS/MS 分析。

6：数据分析，根据一级消除动力学计算 $T_{1/2}$ 和 $CL_{int(mic)}$ (μL/min/mg)值，一级消除动力学方程式为:

$$C_t = C_0 \bullet e^{-k_e \bullet t}$$

$$when\ C_t = \frac{1}{2} C_0,$$

$$T_{1/2} = \frac{Ln2}{k_e} = \frac{0.693}{k_e}$$

$$CL_{int(mic)} = \frac{0.693}{(体外)\,T_{1/2}} \bullet \frac{1}{mg/mL\,(反应体系中肝微粒体蛋白的浓度)}$$

$$CL_{int(liver)} = CL_{int(mic)} \bullet \frac{mg\,(肝微粒体的质量)}{g\,(肝的质量)} \bullet \frac{g\,(肝的质量)}{kg\,(体重)}$$

。

人和大鼠肝微粒体稳定性测试结果见表 16:

表 16: 本发明化合物肝微粒体稳定性测试结果

实施例	$T_{1/2}$（min）		CL_{int}(μL/min/mg)		%Remaining (60min)	
种属	人	大鼠	人	大鼠	人	大鼠
1-B	>145	76.1	<9.6	18.2	99.9	63.7
2-A-P1	>145	>145	<9.6	<9.6	122.5	95.5
5	35.7	11.4	38.8	121.8	31.7	12.7
8	40.9	20.8	33.9	66.5	37.4	13.6
9	28.6	12.2	48.4	113.5	24.5	3.2
12	11.1	11.8	124.3	117.5	2.6	3.0
16	37.5	21.7	36.9	63.9	31.8	14.6
19	29.4	16.7	47.1	83.1	23.5	7.9
24	18.5	5.4	74.9	255.0	9.7	0.1
26	44.5	30.1	31.1	46.1	39.1	24.5
34	>145	>145	<9.6	<9.6	112.0	90.3
60-A	>145	143.2	<9.6	9.7	109.9	69
64	37.7	17.0	36.8	81.6	31.7	8.5
70	105.2	45.7	13.2	30.3	77.7	37.3
89-P1	>145	88.4	<9.6	15.7	100.4	61.0

101	>145	46.5	<9.6	29.8	81.1	39.5
103	>145	>145	<9.6	<9.6	100.3	85.7
106	105.5	46.9	13.1	29.5	66.3	39.1
109-P1	>145	113.7	<9.6	12.2	85.4	72.7
111	127.3	53.2	10.9	26.1	73.5	46
118	>145	101.2	<9.6	13.7	77.4	64.1
125	95.0	63.8	14.6	21.7	61.2	49
依鲁替尼	2.8	1.4	512	1904	0.3	0.2
ARQ-531	>145	>145	<9.6	<9.6	94.2	81.1
145	61.2	60.8	22.7	22.8	46.2	49.6
152	30.2	13.5	45.9	102.5	25.4	25.8
155	33.3	22.3	41.7	62.2	25.8	14.2
Tucatinib	31.8	39.8	43.7	34.9	28.8	38.2
Tirabrutinib	106.1	42.1	13.1	32.9	66.3	37.0

试验例 3：药代动力学测试

各受试化合物分别以口服（10 mg/kg，每组 3 只）给药方式单次给予 SD 大鼠进行药代动力学研究，受试化合物使用 5%DMSO+10%solutol+85%saline 溶解，并经涡旋 1-2 min，超声 5-10 min 之后配制成无色透明澄清给药溶液。口服给药前动物需禁食过夜，并于给药 4 小时后恢复给食。SD 大鼠经口服给药后，经眼眶采血采集药代动力学样本，采集时间点为：给药后 0.25 h、0.5h、1 h、2 h、2.5h、3h、4 h、6h、8h、10h，每个时间点采集 3 个全血样本，采集量约 0.2~0.3 mL。血液样本采集后立即置于冰上，于 15 分钟之内离心分离血浆（离心条件： 8000rpm，1 分钟，室温）。收集的血浆分析前存放于–20℃。取 20 μL 血浆样品至 1.6 mL 的 96 孔深孔板中，加入 200 μL 的工作内标溶液（空白不加内标补加相同体积的溶媒），涡旋混合 1 min，5800 转/分钟离心 10 min，取 100 μL 上清液加入到 96 孔进样板中，经 LC-MS/MS 进样分析。

本发明部分化合物的药代动力学测试结果如下表 17 所示：

表 17 本发明部分化合物的药代动力学测试结果

实施例	T1/2 (h)	Cmax (ng/ml)	AUC(0-∞) (ng/ml*h)	Cl (ml/hr/kg)

2-A-P1	2.21	25188	77004	131
5	1.17	463	2519	4148
34	1.70	11071	20631	486
60-B	2.89	946	889	11329
89-P1	1.16	2975	8119	1232
101	1.25	1770	3673	2925
103	1.73	4729	10391	1000
106	1.87	1221	2576	3885
109-P1	2.83	16705	103882	97
111	3.15	1779	9628	1070
116	1.35	858	2010	5084
118	3.35	25721	211031	48
119	0.64	663	2250	4555
125	4.19	1181	8865	1045
依鲁替尼	1.28	222	362	2210
ARQ-531	3.98	2414	16185	619
145	2.78	1552	17199	1262
152	2.82	199.5	1326	16367
Tucatinib	1.72	444.6	2270	9678
Tirabrutinib	0.33	920	965	11395

试验例 4：体外细胞增殖抑制活性测试

1：细胞培养

细胞培养于 1640 培养基中，加 10% 灭活 FBS 和 1%双抗，置于 37℃、5%CO_2条件下培养。

2：细胞铺板

（1）细胞常规培养至细胞饱和度为 80%-90%，数量到达要求时，收取细胞。

（2）用相应的培养基重悬，计数，配制成合适密度的细胞悬液。

（3）将细胞悬液加入 96 孔板，每孔 100 μL。

（4）细胞在 37℃，5%CO_2 培养箱中培养过夜。

3：化合物的准备

（1）待测化合物分别用 DMSO 稀释配成终浓度为 20 mM 母液备用。

（2）将母液用 DMSO 从 20 mM 稀释 10 倍到 2 mM，然后从 2 mM 开始 3 倍稀释 9 个浓度。

（3）空白对照孔为细胞加 0.5% DMSO，作为高读值对照孔。

（4）无细胞只有培养基的孔作为低读值对照孔。

4：化合物处理细胞

（1）细胞铺板 24 小时以后，化合物单独作用，每孔补 99 μL 的生长培养基，然后加入 1μL 步骤 4.3 a)b) c)准备的化合物，轻轻震荡确保混合均匀，然后放入 37℃，5%CO_2 培养箱中。

（2）将细胞板放置培养箱 72 小时。

5：CTG 方法检测

（1）将细胞待测板放置室温平衡 30 分钟，每孔弃掉 100 μL 培养基。

（2）每孔加 100 μL CTG 试剂(CelltiterGlo 试剂盒)，放置快速振荡器振荡 2 分钟，室温避光放置 30 分钟。

（3）用 Envision 仪器读取化学发光信号值。

6：数据分析

用 GraphPad Prism 8 software 计算 IC_{50}，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），结果如下表：

Y=Bottom + (Top-Bottom)/(1+10^((LogIC_{50}-X)*HillSlope))

X：化合物浓度 log 值，Y：抑制率（%inhibition）

抑制率（%inhibition）=（高读值对照读数-化合物孔读值）/（高读值对照读数-低读值对照读数）* 100

表 18：本发明部分化合物对 TMD8 细胞增殖抑制活性

实施例	TMD8 IC50（nm）	实施例	TMD8 IC50（nm）
2-A-P1	61.9	111-P2	275
34	56.9	115	6.1
89-P1	4.3	118	23.8

103	25.1	125	92.4
106	49.5	ARQ-531	74.6
109-P1	12.2	Tirabrutinib	158
111-P1	71.9	LOXO-305	184

表 19：本发明部分化合物对 DOHH2 细胞增殖抑制活性

实施例	DOHH2 IC50（nm）	实施例	DOHH2 IC50（nm）
111-P1	116	ARQ-531	174
118	250	Tirabrutinib	8086
125	114	LOXO-305	4990

表 20：本发明部分化合物对 BT474 细胞增殖抑制活性

实施例	BT474 IC50（nm）	实施例	BT474 IC50（nm）
111-P1	1546	144	191
111-P2	2182	145	40.9
114	173	146	86.9
125	340	147	377
129	208	152	65.5
130	89.9	153	121
139	209	155	46.4
140	504	156	269
142	153	Tucatinib	30.2
143	467	Lapatinib	55.2
157	2269	159	>1000
158	4947		

表 21：本发明部分化合物对 NCI-N87 细胞增殖抑制活性

实施例	NCI-N87 IC50（nm）
130	100.3
142	106.2
145	37.5

146	82.0
152	43.4
Tucatinib	26.0

试验例 5：HER2 激酶活性测试

1，Her2 激酶测试步骤

1) 制备 1× 激酶反应缓冲液： 1 倍体积的 5× 激酶反应缓冲液和 4 倍体积的水，1 mM 二硫苏糖醇，5mM 氯化镁，1 mM 氯化锰，12.5 mM SEB。

2) 用 Echo 550 向反应板（784075，Greiner）每孔中转移稀释好的化合物工作液 100 nl。用封板膜封住反应板，1000 g 离心 1 分钟。

3) 用 1× 激酶反应缓冲液配制 1 ng/μL Her2 激酶溶液。

4) 向反应板中每孔加入 5 μL 上述配制的激酶溶液。用封板膜封住板子 1000g 离心 1 分钟，室温放置 10 分钟。

5) 用 1× 激酶反应缓冲液配制 2× 激酶底物和 ATP 混合液，2× Her2 激酶底物为 2 μM TK-substrate-biotin 和 4 μM ATP。

6) 向反应板中加入 5 μL 2× TK-substrate-biotin 和 ATP 混合液，1000g 离心 30 秒，开始反应。

7) Her2 激酶测试室温反应 50 分钟。

8) 用 HTRF 检测缓冲液配制 Sa-XL 665 (125 nM)和 TK-antibody-Cryptate 混合液。

9）每孔加入 10 μL Sa-XL 665 和 TK-antibody-Cryptate 混合液，1000g 离心 30 秒，室温反应 1 小时。

10）用 Envision 2104 读 615 nm (Cryptate)和 665 nm (XL665)的荧光信号。

2，数据分析

1) 抑制百分率计算如下:

$$\%\text{抑制百分率} = 100 - \left|\frac{\text{Ratio}_{\text{化合物}} - \overline{\text{Ratio}}_{\text{阳性对照}}}{\overline{\text{Ratio}}_{\text{阴性对照}} - \overline{\text{Ratio}}_{\text{阳性对照}}}\right| * 100$$

$\overline{\text{Ratio}}_{\text{阳性对照}}$: 整板所有阳性对照孔 Ratio 665/615nm 的平均值。

$\overline{\text{Ratio}}_{\text{阴性对照}}$: 整板所有阴性对照孔 Ratio 665/615nm 的平均值。

2) 计算 IC50 以及拟合化合物量效曲线:

用 GraphPad 6.0，利用以下非线性拟合公式来得到化合物的 IC50。

Y=Bottom + (Top-Bottom)/(1+10^((LogIC50-X)*HillSlope))

X: 化合物浓度 log 值; Y: 化合物抑制百分率

表 22: 本发明部分化合物对 HER2 激酶抑制活性

实施例	HER2 IC50（nm）
130	4.35
145	1.69
146	3.92
152	4.19
155	9.44
Tucatinib	3.00

试验例 6: 血脑屏障透过性测试

各受试化合物分别用 SD 大鼠进行单次口服给药药代动力学研究，剂量为 10 mg/kg，每组 9 只动物。受试化合物使用 5%DMSO+10%solutol+85%saline 溶解，并经涡旋 1-2 min，超声 5-10 min 之后配制成无色透明澄清给药溶液。给药前动物禁食过夜，SD 大鼠在给药后 1 h、2 h、4 h，各取 3 只大鼠，经眼眶采约 0.2~0.3 mL 的血液。血液样本采集后立即置于冰上，于 15 分钟之内离心分离血浆（离心条件： 8000rpm，1 分钟，室温）。收集的血浆分析前存放于－20℃。采血后立即取其脑脊液及脑组织。脑脊液以直视下微量进样器经硬脊膜穿刺抽取脑脊液法抽取，水合氯醛麻醉后，固定头颅，剪去背毛，于两耳根的连线处剪开一横切口(2 cm)，钝性刮开颈部及颅底的肌肉层，暴露出枕骨大孔，持 100 μl 微量进样器，取大约 100 μl 左右的脑脊液，分析前存放于－20℃。随后立即处死大鼠，断头，将脑组织剖解出来，剥离表面毛细血管，称重，加入 3 倍量的冰凉的生理盐水，匀浆机匀浆 1min，分析前存放于－20℃。分别取 20 μL 血浆样品、脑匀浆样品，分别加入 200 μL 的工作内标溶液 (空白不加内标补加相同体积的溶媒)，涡旋混合 1 min，13500 转/分钟离心 10 min，取 100 μL 上清液，经 LC-MS/MS 进样分析。取 20 μL 脑脊液样品，加入 60 μL 的工作内标溶液 (空白不加内标补加相同体积的溶媒)，涡旋混合 1 min，13500 转/分钟离心 10 min，取 50 μL 上清液，经 LC-MS/MS 进样分析。

表 23: 本发明部分化合物血脑屏障透过率测试结果

实施例	时间点	血浆药物浓	脑组织药	脑组织/血	脑脊液药	脑脊液/血

		度(ng/ml)	物浓度 (ng/g)	浆(%)	物浓度 (ng/ml)	浆(%)
111-P1	1h	2013	1251	62	66.2	3.3
	2h	1584	1066	67	52.3	3.3
	4h	1343	787	59	41.9	3.1
125	1h	1468	1339	91	34.1	2.3
	2h	1132	1168	103	30.4	2.7
	4h	1256	1056	84	29.6	2.4
145	1h	1652	643	39	59.7	3.6
	4h	1706	910	53	74.3	4.4
146	1h	380	296	78	27.4	7.2
	4h	373	410	110	34.3	9.2
152	1h	1061	288	27	187	18
	2h	961	378	39	227	24
	4h	715	232	32	181	25
155	1h	1252	1515	121	292	23
	2h	1430	1855	130	374	26
	4h	1061	1260	119	220	21
Tirabrutinib	1h	713	84.0	11.8	\	\
	2h	515	31.1	6.0	\	\
	4h	226	13.3	5.4	\	\
Tucatinib	1h	2027	26.5	1.3	19.2	0.9
	2h	1945	29.5	1.5	10.4	0.5
	4h	1900	24.5	1.3	14.9	0.8

试验例 7：TMD8 药效模型测试

人弥漫性大 B 淋巴瘤 TMD8 细胞体外单层培养，培养条件为 RPMI1640 培养基中加 10%胎牛血清，100 U/mL 青霉素和 100 μg/mL 链霉素，37℃ 5%CO_2 孵箱培养。一周两次用胰酶-EDTA 进行常规消化处理传代。当细胞饱和度为 80%-90%，数量到达要求时，收取细胞，计数，接种。将 0.2 ml（$1x10^7$ 个）TMD8 细胞（加基质胶，体积比为 1:1）皮下接种于每只小鼠的右后背，

肿瘤平均体积达到约 137 mm^3 时开始分组给药。每周两次用游标卡尺测量肿瘤直径。肿瘤体积的计算公式为：$V = 0.5\ a \times b^2$，a 和 b 分别表示肿瘤的长径和短径。

结果参见图 1 和图 2；根据图 1，TMD8 小鼠皮下移植瘤药效模型来看，在相同的 10mg/kg 的剂量条件下，实施列 118、实施例 89-P1 两个化合物对肿瘤的抑制效果明显优于临床二期药物 ARQ-531 及上市药物依布替尼。根据图 2，TMD8 小鼠皮下移植瘤药效模型来看，在相同的 20mg/kg 的剂量条件下，实施例 111-P1、实施例 125 对肿瘤的抑制效果明显优于 Tirabrutinib。尤其是实施例 111-P1，在肿瘤抑瘤率方面，实施例 111-P1 的 TGI 为 93%，是 Tirabrutinib 的近 2 倍，几乎完全控制住肿瘤的生长，药效优势非常明显。

试验例 8：DOHH-2-Luc 脑内瘤药效模型测试

1，细胞培养

用含有 10%胎牛血清和 500 ng/mL 嘌呤霉素的 RPMI 1640 培养基在 37℃、5% CO_2 的培养箱中对 DOHH-2-luc 肿瘤细胞进行体外培养。每隔 2 至 3 天补液或更换培养基，传代次数不超过 4-5 次。将处于对数生长期的肿瘤细胞用于体内肿瘤的接种。

2，肿瘤细胞的接种与分组

将动物肌肉注射舒泰麻醉后，俯卧固定在操作台上，对其头顶部皮肤分别用碘酒和 75%酒精消毒，沿着头部中线切开皮肤约 0.5 cm，暴露冠状线和矢状线，利用脑定位仪在距离冠状线偏上约 0.5-1.0 mm，矢状线偏右约 2 mm 处定位并用 1 mL 注射器针头钻一孔，在定位处将微量进样器垂直插入深至 3 mm，缓慢注入（约 1 分钟）DOHH-2-luc 肿瘤细胞 3×10^5/2 μL 悬液并留针 1 分钟，拔针后迅速用骨蜡将针孔密封，并用钉皮器缝合伤口。肿瘤接种后大约第 7 天，根据动物体重和肿瘤部位光学信号强度，将动物随机分为 5 组，每组 5 只。

3，影像学分析

使用小动物活体成像系统 IVIS Lumina III（Perkin Elmer）根据小鼠状态对其每周成像 1-2 次，监测小鼠肿瘤细胞接种部位生物光学影像（bioluminescence imaging, BLI, unit: photons/s）信号强度，作为评估肿瘤生长和药效的主要指标，具体操作如下：

小鼠腹腔注射 D-luciferin（15 mg/mL，依实验动物体重按 5 μL/g）后，使

用 1%-2%的异氟烷对动物进行吸入式麻醉，注射 D-luciferin10 分钟后，使用 IVIS Lumina III 对动物进行成像。使用活体成像软件 Living Image software（Perkin Elmer）对数据进行分析处理，计算每只动物 ROI（regions of interest）内光学信号强度。

结果参见图 3、图 4；根据图 3，在小鼠脑内 DOHH2 肿瘤模型研究中，相同的 30mg/kg（BID）的剂量条件下，实施例 111-P1、实施例 125 对肿瘤的抑制效果明显优于 Tirabrutinib，药效优势非常明显，且给药 21 天没有发现任何副作用。

图 4 为所有受试动物成像后的荧光图，该图以颜色及区域大小来表示脑内的肿瘤大小，颜色越红，说明肿瘤越大。从图片可以看出，同等剂量下，实施例 111-P1、实施例 125 对肿瘤的抑制效果非常好，几乎没有红色区域，说明这两个组动物的脑内肿瘤很小；而模型组及 Tirabrutinib 组的所有动物均有大片红色区域，说明肿瘤很大。

由以上实施例可知，本发明作为 BTK 蛋白质激酶抑制剂的化合物具有式 I 结构，优选具有式 II 结构；对野生型 BTK 和突变的 BTK（C481S）都有很强的抑制作用，且具有良好的药代动力学性质，可用于制备治疗 BTK 激酶过度表达所致疾病的药物。其中部分化合物在 TMD8 皮下瘤药效模型实验中明显优于已上市 BTK 抑制剂 Ibrutinib、Tirabrutinib 及处于临床二期的 ARQ-531。

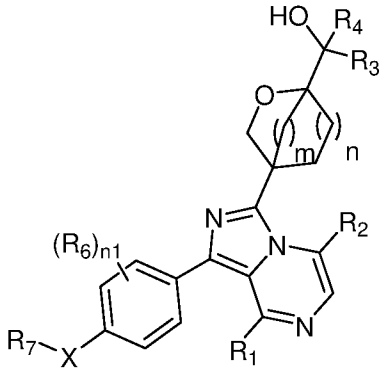
本发明部分化合物在血脑屏障透过率、肝微粒体稳定性、药代等方面明显优于已上市的药物 Tirabrutinib 和 Tucatinib。在 DOHH-2-Luc 脑内药效模型中，部分化合物的药效非常好，也验证了透脑的数据。可用于制备治疗 BTK 或 HER2 激酶过度表达所致疾病，尤其是脑部疾病的药物。

本发明前文所述的化合物或其立体异构体、溶剂化物、水合物、药学上可接受的盐或共晶，可用于制备治疗自身免疫性疾病、炎性疾病、血栓栓塞疾病、过敏症、感染性疾病、增生性病症和癌症中的任意一种或多种疾病的药物，有望提供新的良好的治疗方案。

以上所述仅是本发明的优选实施方式，应当指出，对于使本技术领域的专业技术人员，在不脱离本发明技术原理的前提下，是能够实现对这些实施例的多种修改的，而这些修改也应视为本发明应该保护的范围。

权 利 要 求

1、一种作为 BTK 抑制剂或 HER2 抑制剂的化合物，其特征在于，具有式 II 所示结构或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式、药学上可接受的水合物、溶剂化物或盐：



式 II;

其中，R_1 选自氢、卤素、羟基、氰基、氨基、取代或非取代的 C1-C6 烷基、取代或非取代的 C3-C6 环烷基、取代或非取代的 C1-C6 杂烷基、取代或非取代的 C3-C6 杂环烷基；进一步地，R_1 选自氢、氨基、甲基、乙基、甲氧基、氰基、三氟甲基、异丙基、环丙基；更进一步地，R_1 选自氢、氨基、甲基；

R_2 选自氢、卤素、羟基、氰基、氨基、取代或非取代的 C1-C6 烷基、取代或非取代的 C3-C6 环烷基、取代或非取代的 C1-C6 杂烷基、取代或非取代的 C3-C6 杂环烷基；进一步地，R_2 选自氢、氟、氯、溴、甲基、乙基、甲氧基、氰基、三氟甲基、异丙基、环丙基；更进一步地，R_2 选自氢、氯、甲基；

R_3、R_4 选自氢、取代或非取代的 C1-C6 烷基、取代或非取代的 C3-C6 环烷基、取代或非取代的 C1-C6 杂烷基、取代或非取代的 C3-C6 杂环烷基；或 R_3、R_4 与其相连的碳原子一起组成取代或非取代的 C3-C6 环烷基或含有 N、O 原子的杂环烷基；进一步地，R_3、R_4 选自氢、甲基、乙基、异丙基、环丙基或 R_3、R_4 与其相连的碳原子一起组成环丙基、氮杂环丁基、氮杂环戊基、氮杂环已基、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环已基；

R_6 选自氢、卤素、羟基、氰基、氨基、取代或非取代的 C1-C6 烷基、取代或非取代的 C3-C6 环烷基、取代或非取代的 C1-C6 杂烷基、取代或非取代的 C3-C6 杂环烷基；进一步地，R_6 选自氢、卤素、氰基、取代或非取代的 C1~C3

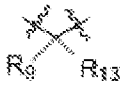
烷基、取代或非取代的 C1~C3 烷氧基；进一步地，R_6选自氢、氟、氯、溴、三氟甲基、甲基、甲氧基、三氟甲氧基、二氟甲氧基；更进一步地 R_6 为氢或氟；

m 选自 0、1、2、3；

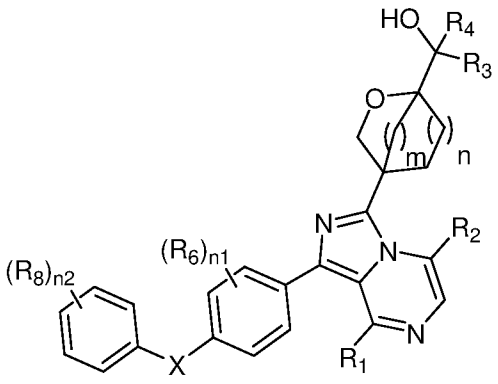
n 选自 0、1、2；

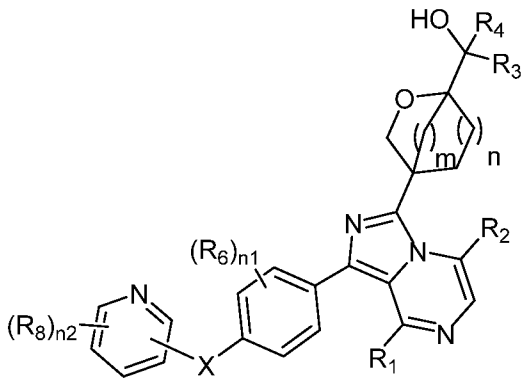
n1 选自 0、1、2、3、4；

R_7 选自取代或非取代的芳基、取代或非取代的吡啶基，其中，所述取代的取代基独立地选自卤素、羟基、氨基、氰基、烷基、杂烷基、环烷基、杂环烷基；进一步地，所述取代基独立地选自氟、氯、溴、氰基、氨基、C1~C3 烷基、C1-C3 烷氧基、C3~C6 环烷基、C3-C6 杂环烷基；更进一步地，所述取代基独立地选自氟、氯、溴、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、甲氧基、氘代甲氧基、环丙基、环丙甲氧基、乙基、异丙基、异丁基；其中所述取代基的个数为 0-5 之间的整数；

X 选自 ，其中，R_9、R_{13} 分别独立选自氟、三氟甲基、羟基，更进一步的，R_9、R_{13} 均选自氟。

2、根据权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，具有式 III、式 IV 所示结构，或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式、药学上可接受的水合物、溶剂化物或盐：


式 III；

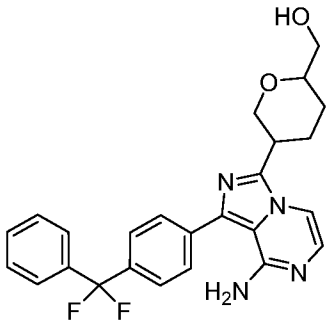
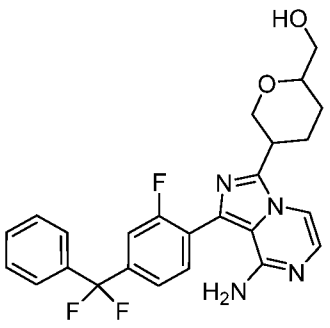
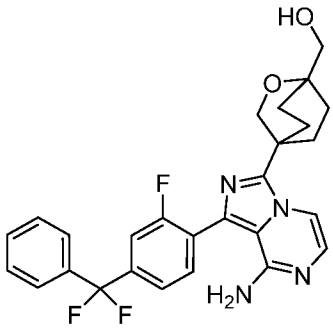
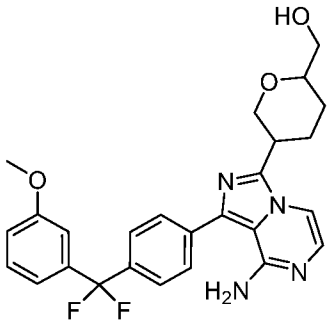
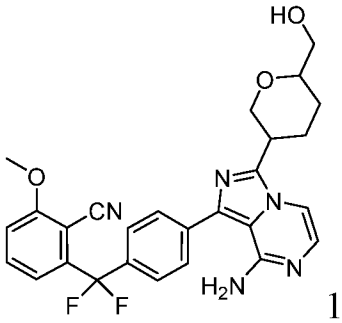
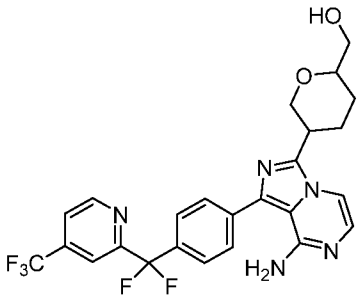
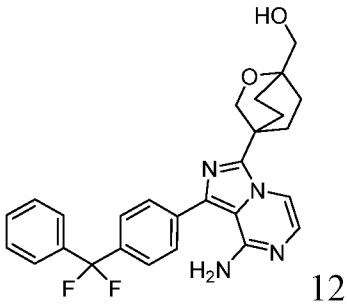
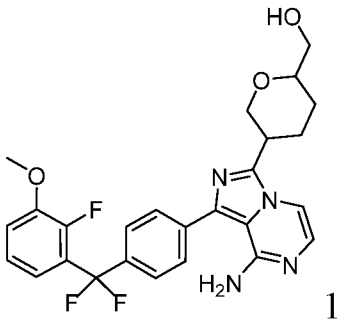
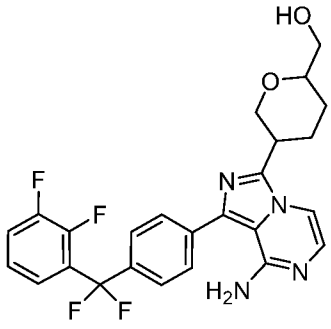
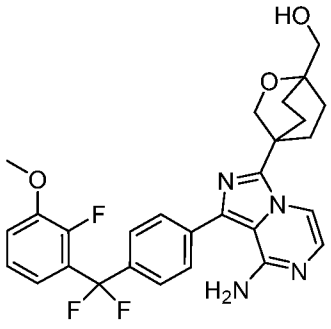
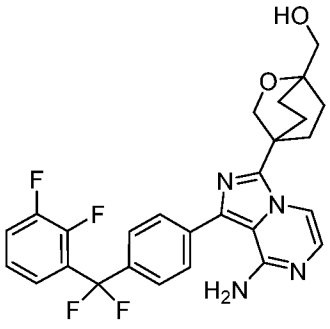
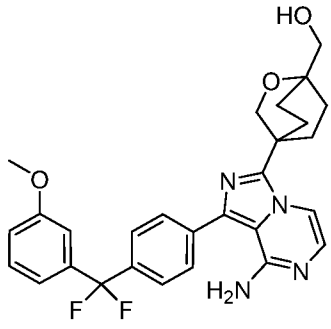

式 IV；

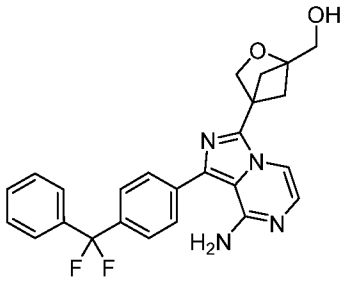
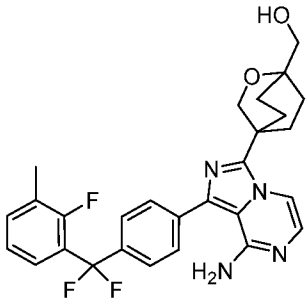
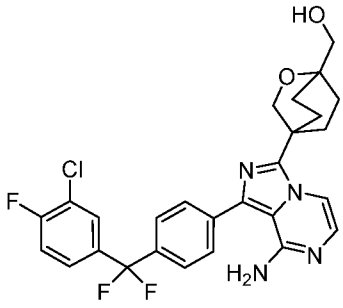
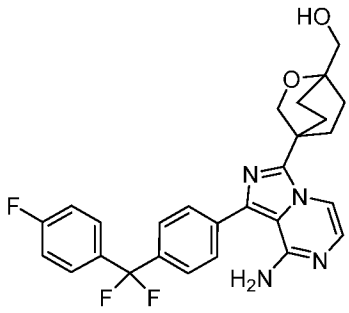
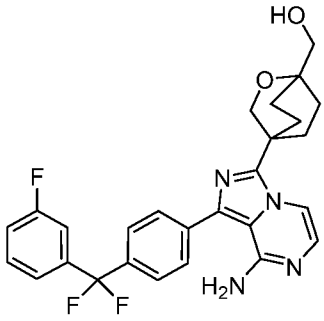
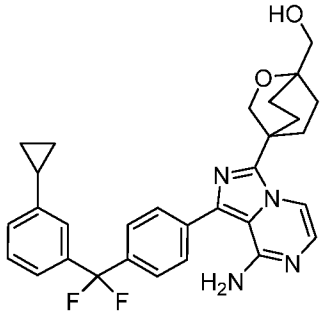
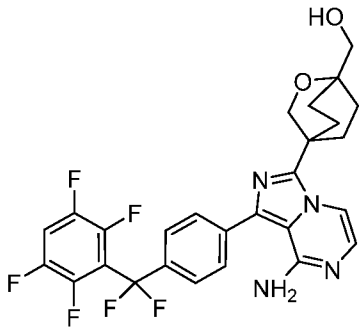
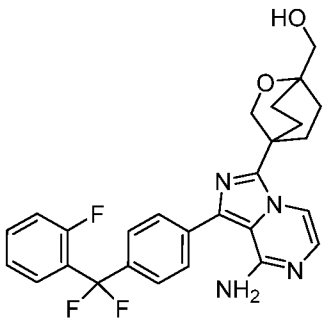
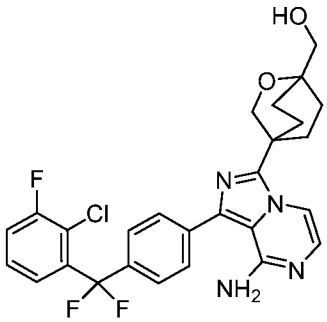
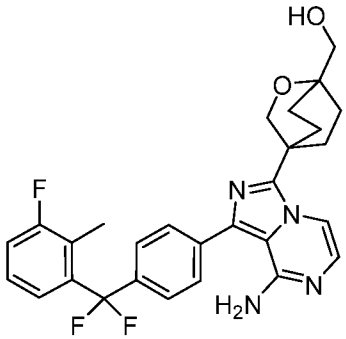
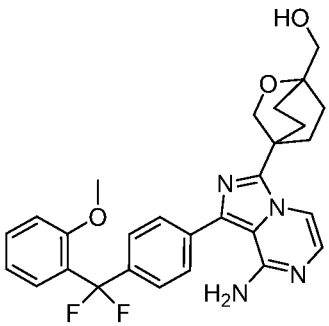
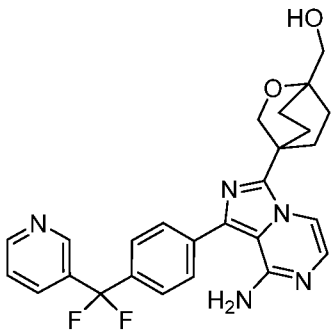
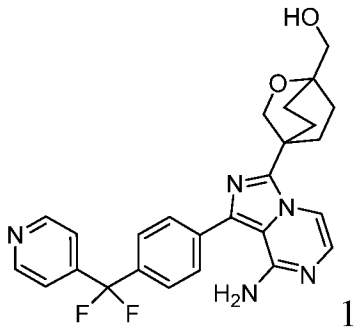
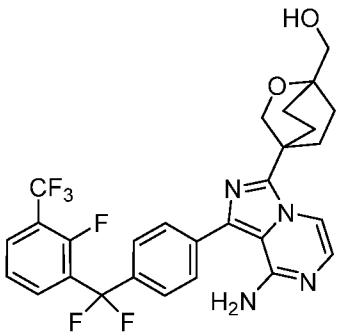
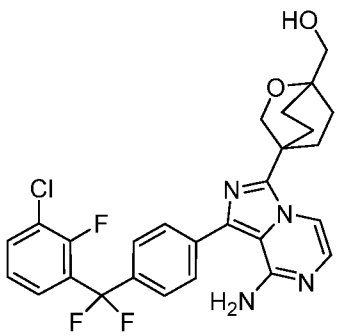
其中，n2 选自 0、1、2、3、4；

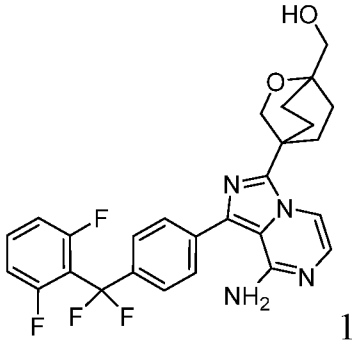
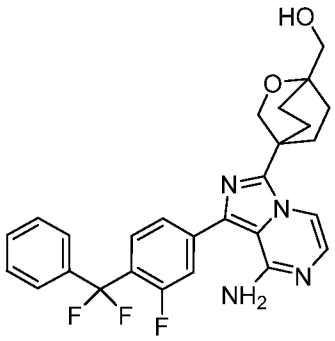
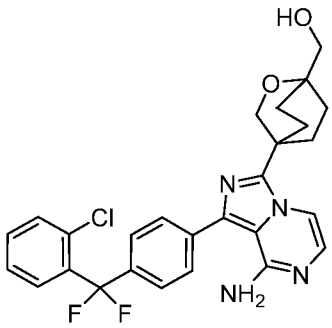
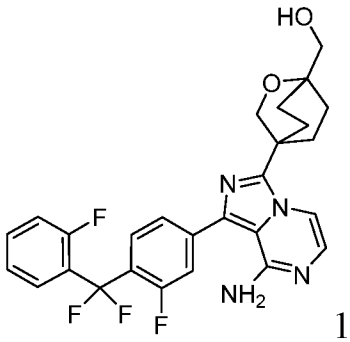
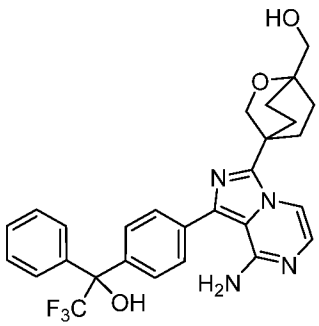
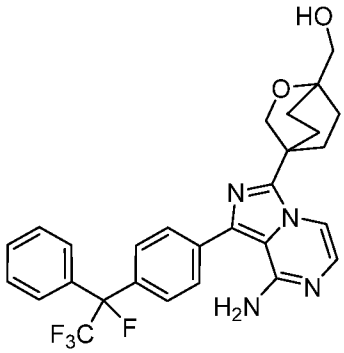
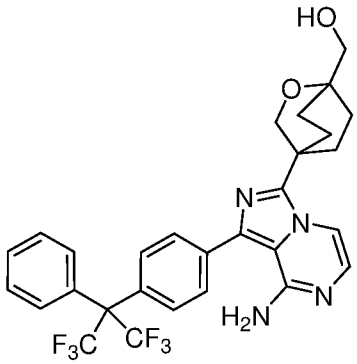
R_8 独立地选自氢、卤素、羟基、氨基、氰基、烷基、杂烷基、环烷基、杂环烷基；进一步地，R_8 独立地选自氢、氟、氯、溴、氰基、氨基、C1~C3 烷基、C1-C3 烷氧基、C3~C6 环烷基、C3-C6 杂环烷基；更进一步地，所述取

代基独立地选自氢、氟、氯、溴、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、甲氧基、氘代甲氧基、环丙基、环丙甲氧基、乙基、异丙基、异丁基；其中所述取代基的个数为 0-5 之间的整数。

3、根据权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，所述化合物结构选自如下之一:


111、

113、

114、

121、

123、

124、

125、

126、

127、

129、

130、

132、

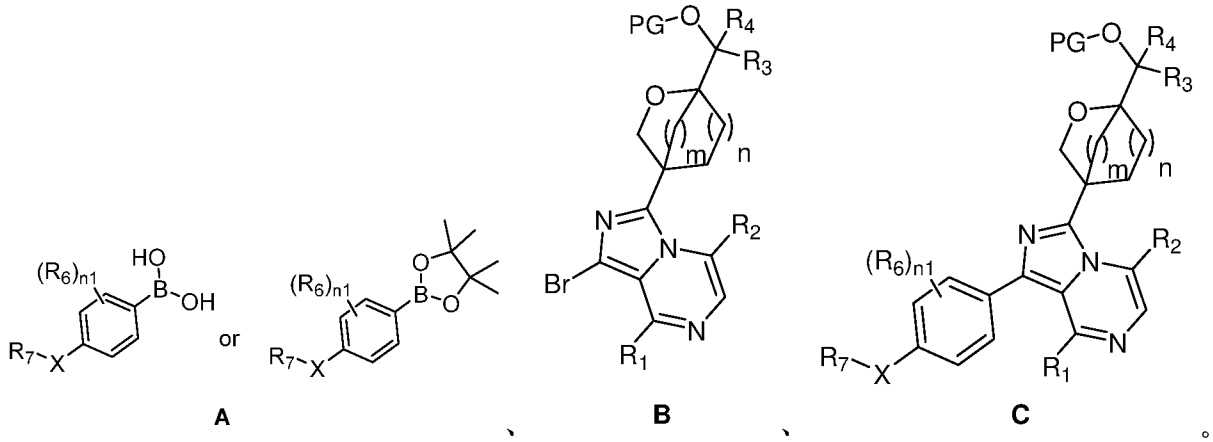

138、

139、

140、

141、

142、

143、

144、

145、

146、

147、

148、

149、

150、

151、

152、


153、
154、
155、
156、
157、
158、
159。

4、一种权利要求 1 所述的化合物的制备方法，包括以下步骤:

式 A 所示的硼酸或硼酸酯类化合物与式 B 所示的溴代物进行 Suzuki 反应，得到式 C 所示中间体;

式 C 所示中间体脱保护，得到式 II 所示的化合物;



A 、 B 、 C 。

5、一种药用组合物，其特征在于，该药用组合物活性成分选自权利要求1-3任一所述的化合物或其立体异构体、溶剂化物、水合物、药学上可接受的盐或共晶中的一种或两种以上的组合。

6、权利要求1-3任意一项所述的化合物或其立体异构体、溶剂化物、水合物、药学上可接受的盐或共晶在制备蛋白质激酶抑制剂中的用途；进一步地，所述激酶抑制剂为BTK抑制剂或HER2抑制剂。

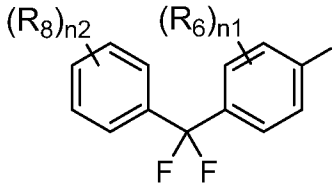
7、权利要求1-3任意一项所述的化合物或其立体异构体、溶剂化物、水合物、药学上可接受的盐或共晶在制备治疗BTK激酶或HER2激酶过度表达所致疾病的药物中的用途。

8、权利要求1-3任意一项所述的化合物或其立体异构体、溶剂化物、水合物、药学上可接受的盐或共晶在制备用于治疗自身免疫性疾病、炎性疾病、血栓栓塞疾病、过敏症、感染性疾病、增生性病症和癌症中的任意一种或多种疾病的药物中的用途。

9、根据权利要求8所述的用途，其特征在于，所述疾病选自：关节炎、类风湿性关节炎、荨麻疹、白癜风、器官移植排斥、溃疡性结肠炎、克罗恩病、皮炎、哮喘、干燥综合征、系统性红斑狼疮、多发性硬化、特发性血小板减少性紫癜、皮疹、抗嗜中性白细胞胞质抗体血管炎、天胞疮、寻常性天疱疮、慢性阻塞性肺疾病、银屑病；乳腺癌、套细胞淋巴瘤、卵巢癌、食道癌、喉癌、成胶质细胞瘤、成神经细胞瘤、胃癌、肝细胞癌、胃癌、胶质瘤、子宫内膜癌、黑色素瘤、肾癌、膀胱癌、黑色素瘤、膀胱癌、胆道癌、肾癌、胰腺癌、淋巴瘤、毛细胞癌、鼻咽癌、咽癌、大肠癌、直肠癌、脑和中枢神经系统癌症、宫颈癌、前列腺癌、睾丸癌、泌尿生殖道癌、肺癌、非小细胞肺癌、小细胞癌、

肺腺癌、骨癌、结肠癌、腺瘤、胰腺癌、腺癌、甲状腺癌、滤泡性癌、霍奇金白血病、支气管癌、甲状腺癌、子宫体癌、子宫颈癌、多发性骨髓瘤、急性髓细胞源性白血病、慢性髓细胞源性白血病、淋巴细胞白血病、慢性淋巴样白血病、骨髓性白血病、非霍奇金淋巴瘤、原发性巨球蛋白血症。

10、制备权利要求 2 所述作为 BTK 抑制剂或 HER2 抑制剂的化合物的中间体，具有如下所示结构：



式 A'。

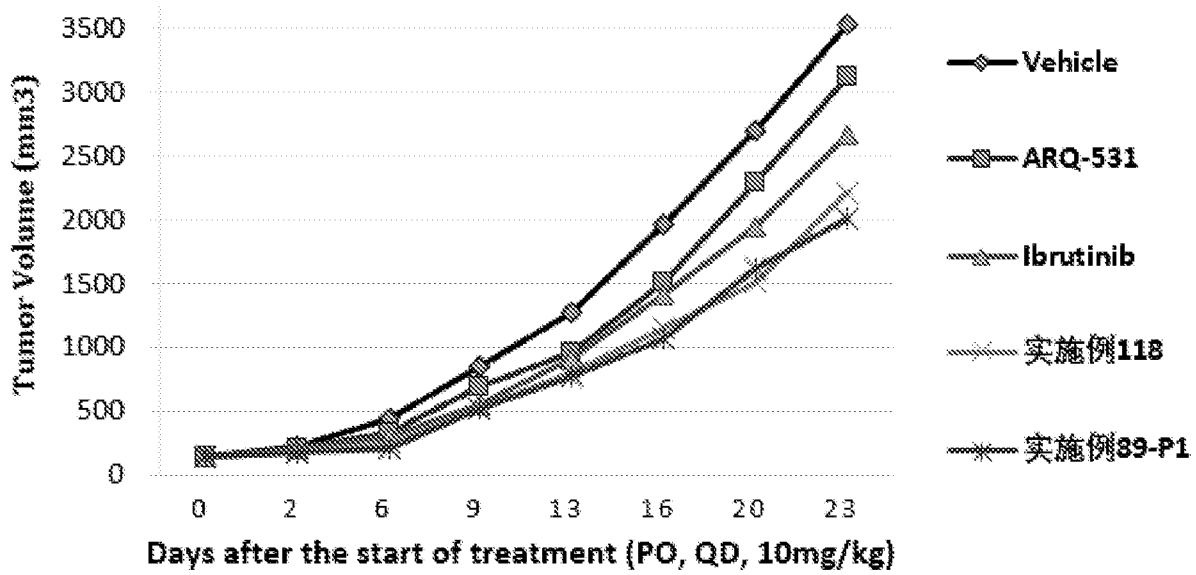

Tumor Volume (mm3)
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
0 2 6 9 13 16 20 23
Days after the start of treatment (PO, QD, 10mg/kg)
Vehicle
ARQ-531
Ibrutinib
实施例118
实施例89-P1

图1

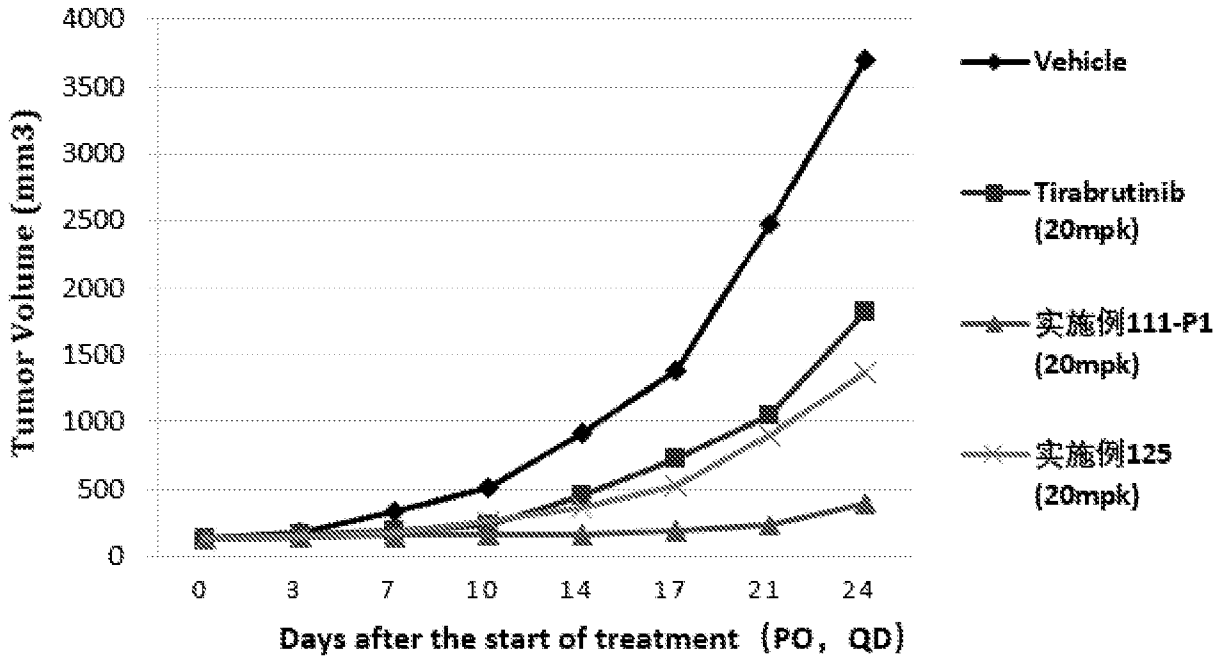

Tumor Volume (mm3)
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
0 3 7 10 14 17 21 24
Days after the start of treatment (PO, QD)
Vehicle
Tirabrutinib (20mpk)
实施例111-P1 (20mpk)
实施例125 (20mpk)

图2

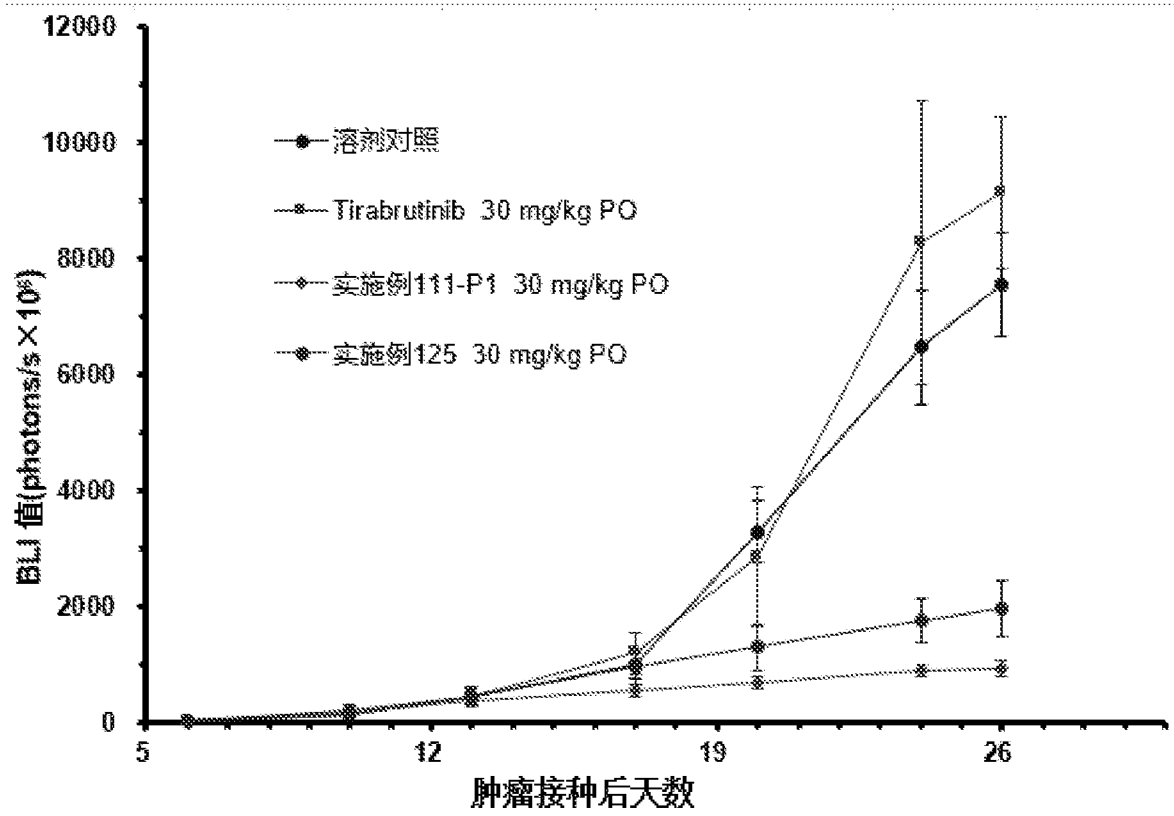

12000
10000
8000
6000
4000
2000
0
BLI 值(photons/s ×10⁶)
溶剂对照
Tirabrutinib 30 mg/kg PO
实施例111-P1 30 mg/kg PO
实施例125 30 mg/kg PO
5
12
19
26
肿瘤接种后天数

图3

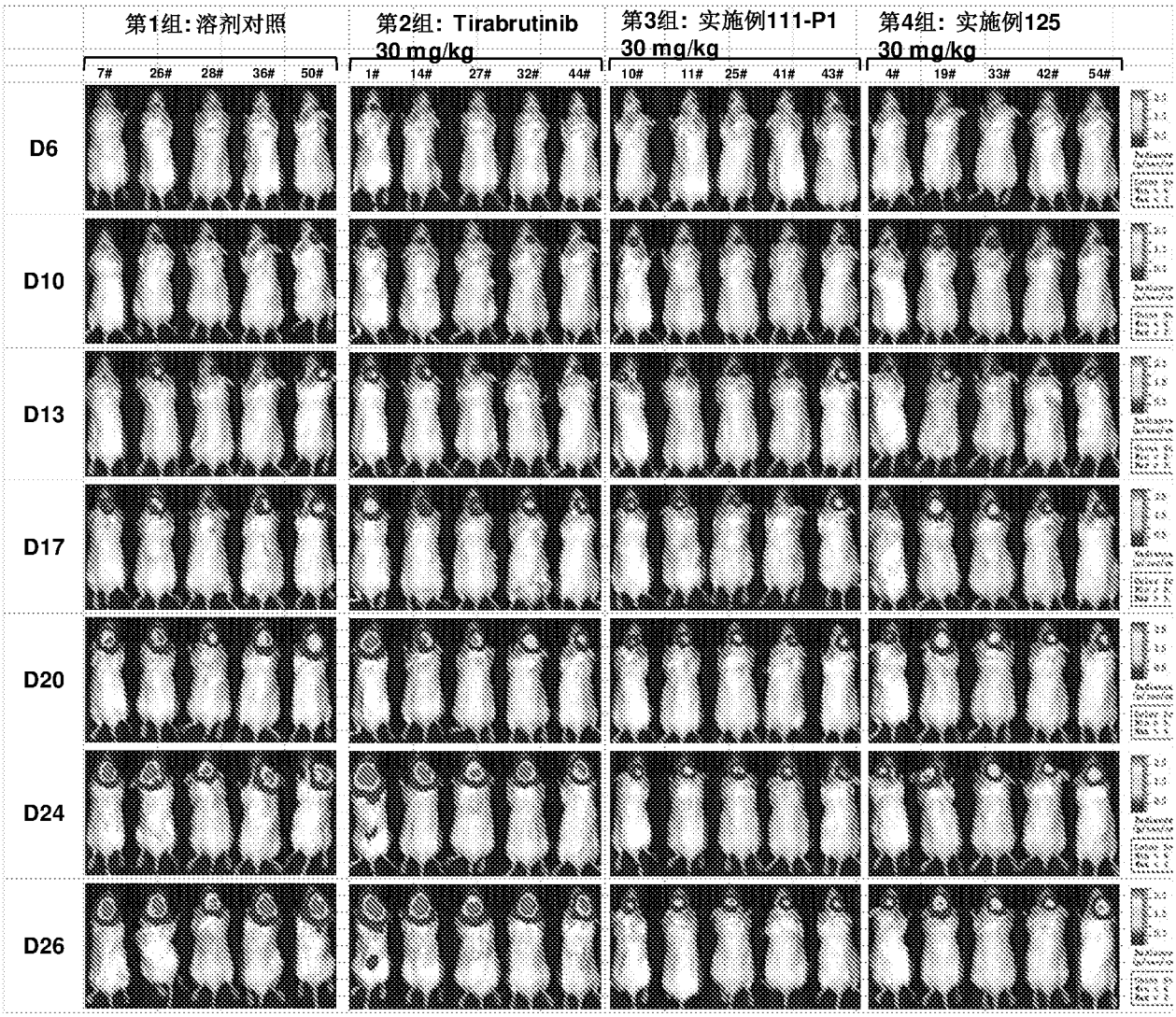

第1组：溶剂对照
第2组：Tirabrutinib 30 mg/kg
第3组：实施例111-P1 30 mg/kg
第4组：实施例125 30 mg/kg
7# 26# 28# 36# 50#
1# 14# 27# 32# 44#
10# 11# 25# 41# 43#
4# 19# 33# 42# 54#
D6
D10
D13
D17
D20
D24
D26

图 4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2021/105960

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 487/04(2006.01)i; C07D 519/00(2006.01)i; C07D 471/04(2006.01)i; A61K 31/4985(2006.01)i; A61K 31/437(2006.01)i; A61K 31/519(2006.01)i; A61P 19/02(2006.01)i; A61P 37/08(2006.01)i; A61P 37/06(2006.01)i; A61P 1/00(2006.01)i; A61P 1/04(2006.01)i; A61P 11/06(2006.01)i; A61P 17/00(2006.01)i; A61P 7/04(2006.01)i; A61P 25/28(2006.01)i; A61P 9/00(2006.01)i; A61P 11/00(2006.01)i; A61P 17/06(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 35/02(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)

C07D; A61P; A61K

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

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

CNABS; DWPI; SIPOABS; CJFD; CNKI; CNTXT; USTXT; WOTXT; EPTXT; STN-REGISTRY; STN-CAPLUS; PATENTICS; 超星读秀; 万方; ISI-Web of Science: 成都海博为药业有限公司, 深圳海博为药业有限公司, 岳春超, 刘冠锋, 李筛, 李静, 陈岗, 原晨光, 李英富, structural formula search, 癌症, 肿瘤, 癌, BTK, HER2, cancer, tumor, tumour

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 106146511 A (ARROMAX PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY (SUZHOU) CO., LTD.) 23 November 2016 (2016-11-23) description paragraphs [0284]-[0286], [0448]	10
A	CN 106146511 A (ARROMAX PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY (SUZHOU) CO., LTD.) 23 November 2016 (2016-11-23) description paragraphs [0284]-[0286], [0448]	1-9
A	WO 2016106624 A1 (MERCK SHARP & DOHME CORP. et al.) 07 July 2016 (2016-07-07) description page 86 line 1- page 99 line 1	1-10
A	WO 2009143051 A1 (OSI PHARM INC et al.) 26 November 2009 (2009-11-26) claims 1-25	1-10
A	WO 2016106652 A1 (MERCK SHARP & DOHME CORP. et al.) 07 July 2016 (2016-07-07) claims 1-13	1-10

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

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

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
07 September 2021	**24 September 2021**
Name and mailing address of the ISA/CN **China National Intellectual Property Administration (ISA/CN)** **No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088** **China** Facsimile No. **(86-10)62019451**	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2021/105960

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	106146511	A	23 November 2016	None			
WO	2016106624	A1	07 July 2016	WO	2016109222	A1	07 July 2016
				EP	3240546	B1	21 October 2020
				US	2017342076	A1	30 November 2017
				EP	3240546	A1	08 November 2017
				EP	3240546	A4	13 June 2018
				US	10208047	B2	19 February 2019
WO	2009143051	A1	26 November 2009	JP	2011520970	A	21 July 2011
				US	2009286768	A1	19 November 2009
				EP	2283020	B8	12 December 2012
				ES	2396613	T3	22 February 2013
				EP	2283020	A1	16 February 2011
				US	8481733	B2	09 July 2013
				EP	2283020	B1	31 October 2012
WO	2016106652	A1	07 July 2016	EP	3240545	A1	08 November 2017
				EP	3240545	A4	06 June 2018
				WO	2016109219	A1	07 July 2016
				US	2017362243	A1	21 December 2017

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2021/105960

A. 主题的分类

C07D 487/04(2006.01)i; C07D 519/00(2006.01)i; C07D 471/04(2006.01)i; A61K 31/4985(2006.01)i; A61K 31/437(2006.01)i; A61K 31/519(2006.01)i; A61P 19/02(2006.01)i; A61P 37/08(2006.01)i; A61P 37/06(2006.01)i; A61P 1/00(2006.01)i; A61P 1/04(2006.01)i; A61P 11/06(2006.01)i; A61P 17/00(2006.01)i; A61P 7/04(2006.01)i; A61P 25/28(2006.01)i; A61P 9/00(2006.01)i; A61P 11/00(2006.01)i; A61P 17/06(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 35/02(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)

C07D; A61P; A61K

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称，和使用的检索词（如使用））

CNABS;DWPI;SIPOABS;CJFD;CNKI;CNTXT;USTXT;WOTXT;EPTXT;STN-REGISTRY;STN-CAPLUS;PATENTICS;超星读秀;万方;ISI-Web of Science:成都海博为药业有限公司，深圳海博为药业有限公司，岳春超，刘冠锋，李筛，李静，陈岗，原晨光，李英富，结构式检索，癌症，肿瘤，癌，BTK，HER2，cancer，tumor，tumour

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 106146511 A (安润医药科技苏州有限公司) 2016年 11月 23日 (2016-11-23) 说明书第[0284]-[0286]、[0448]段	10
A	CN 106146511 A (安润医药科技苏州有限公司) 2016年 11月 23日 (2016-11-23) 说明书第[0284]-[0286]、[0448]段	1-9
A	WO 2016106624 A1 (MERCK SHARP & DOHME 等) 2016年 7月 7日 (2016-07-07) 说明书第86页第1行-第99页第1行	1-10
A	WO 2009143051 A1 (OSI PHARM INC 等) 2009年 11月 26日 (2009-11-26) 权利要求1-25	1-10
A	WO 2016106652 A1 (MERCK SHARP & DOHME 等) 2016年 7月 7日 (2016-07-07) 权利要求1-13	1-10

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。

☑ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型：

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

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

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

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

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

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

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期
2021年 9月 7日	2021年 9月 24日

ISA/CN的名称和邮寄地址	受权官员
中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国 北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088	王茜
传真号 (86-10)62019451	电话号码 (86-512) 88996833

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2021/105960

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	106146511	A	2016年 11月 23日	无			
WO	2016106624	A1	2016年 7月 7日	WO	2016109222	A1	2016年 7月 7日
				EP	3240546	B1	2020年 10月 21日
				US	2017342076	A1	2017年 11月 30日
				EP	3240546	A1	2017年 11月 8日
				EP	3240546	A4	2018年 6月 13日
				US	10208047	B2	2019年 2月 19日
WO	2009143051	A1	2009年 11月 26日	JP	2011520970	A	2011年 7月 21日
				US	2009286768	A1	2009年 11月 19日
				EP	2283020	B8	2012年 12月 12日
				ES	2396613	T3	2013年 2月 22日
				EP	2283020	A1	2011年 2月 16日
				US	8481733	B2	2013年 7月 9日
				EP	2283020	B1	2012年 10月 31日
WO	2016106652	A1	2016年 7月 7日	EP	3240545	A1	2017年 11月 8日
				EP	3240545	A4	2018年 6月 6日
				WO	2016109219	A1	2016年 7月 7日
				US	2017362243	A1	2017年 12月 21日