

(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
2017 年 8 月 10 日 (10.08.2017)



(10) 国际公布号
WO 2017/133630 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 487/04 (2006.01) A61P 35/02 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) A61P 19/02 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) A61P 1/00 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01) A61P 17/06 (2006.01)
A61P 37/08 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2017/072716

(22) 国际申请日: 2017 年 1 月 26 日 (26.01.2017)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201610082723.X 2016 年 2 月 5 日 (05.02.2016) CN

(71) 申请人: 北京盛诺基医药科技有限公司 (BEIJING SHENOGEN PHARMA GROUP LTD.) [CN/CN]; 中国北京市昌平区生命园路 29 号中关村生命科学园创新大厦 B 座 101, Beijing 102206 (CN)。

(72) 发明人: 孟坤 (MENG, Kun); 中国北京市昌平区生命园路 29 号中关村生命科学园创新大厦 B 座 101, Beijing 102206 (CN)。 张建存 (ZHANG, Jiancun); 中国北京市昌平区生命园路 29 号中关村生命科学园创新大厦 B 座 101, Beijing 102206 (CN)。 王永钢 (WANG, Yonggang); 中国北京市昌平区生命园路 29 号中关村生命科学园创新大厦 B 座 101, Beijing 102206 (CN)。 唐勇 (TANG, Yong); 中国北京市昌平区生命园路 29 号中关村生命科学园创新大厦 B 座 101, Beijing 102206 (CN)。 林庆聪 (LIN, Qingcong); 中国北京市昌平区生命园路 29 号中关村生命科学园创新大厦 B 座 101, Beijing 102206 (CN)。

王骏 (WANG, Jun); 中国北京市昌平区生命园路 29 号中关村生命科学园创新大厦 B 座 101, Beijing 102206 (CN)。 王宗惠 (WANG, Zonghui); 中国北京市昌平区生命园路 29 号中关村生命科学园创新大厦 B 座 101, Beijing 102206 (CN)。

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

(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, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

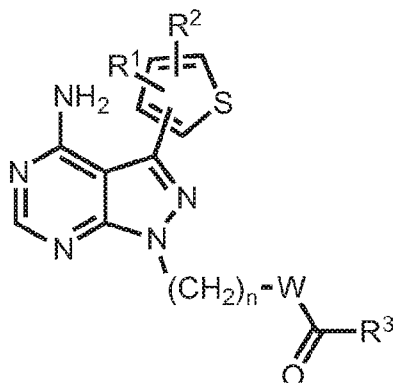
(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR),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

本国际公布:

— 包括国际检索报告 (条约第 21 条(3))。

(54) Title: INHIBITOR OF BRUTON'S TYROSINE KINASE

(54) 发明名称: 一种布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂



(I)

(57) Abstract: The present invention relates to an inhibitor of Bruton's tyrosine kinase. A structure of the inhibitor is represented by formula (I). The inhibitor has a good selective inhibitory effect.

(57) 摘要: 本发明涉及一种布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂, 该抑制剂具有如下式(I)所示结构, 该抑制剂对具有良好的选择性抑制效果,

WO 2017/133630 A1

一种布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂

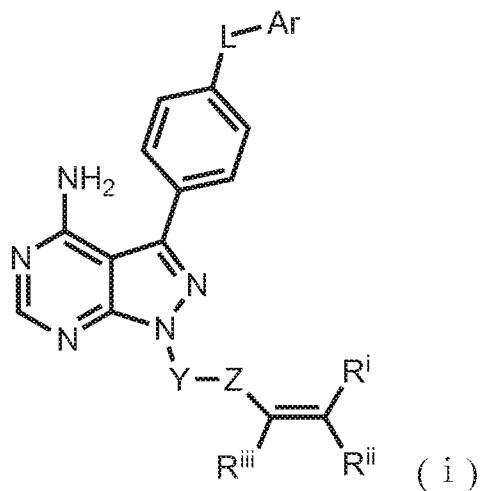
技术领域

- 5 本发明涉及一种布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂、其顺反异构体、顺反异构体的混合物、光学对映异构体、对映异构体的混合物、外消旋体或 N-氧化物，属于医药领域。

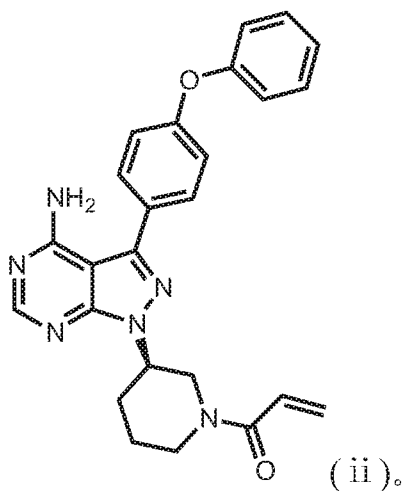
背景技术

- 10 布鲁顿酪氨酸激酶 (Bruton's tyrosine kinase, 以下简称为 Btk) 是属于非受体酪氨酸激酶 Tec 家族的一员。它在除了 T 淋巴细胞、自然杀伤细胞和浆细胞之外的所有造血细胞类型, 如 B 细胞、肥大细胞和巨噬细胞中都有表达, 是至少三种关键 B 细胞生存机制的重要介质。Btk 也担负着向经由 B 细胞抗原受体 (B-cell antigen receptor, 即 BCR) 的 B 细胞信号传递通路的一部分的作用。Btk 的这种多重作用可以使其指挥 B 细胞恶性肿瘤进入淋巴组织, 使肿瘤细胞能够接触必要的微环境而得以生存。实验数据表明 Btk 在单核细胞、巨噬细胞、中性粒细胞和肥大细胞的信号通路中也有作用。Btk 抑制剂也可以抑制单核细胞以及巨噬细胞由 Fc 介导的细胞因子释放, 也可抑制由 FcR 介导的细胞脱颗粒。Btk 的缺乏已经显示可以阻断 B 细胞抗原受体信号
- 20 传导, 因此具有 Btk 的抑制活性的化合物可以作为阻断 B 细胞和/或肥大细胞介导的相关疾病, 例如: 癌症、自身免疫性疾病、血栓栓塞性疾病和炎性疾病等的有效治疗方法《国际免疫综述 (International Reviews of Immunology) 》, 2012 年, 31, 119-132; 《关节炎研究和治疗 (Arthritis Research&Therapy) 》, 2011 年, 13, R115; 《临床免疫 (Clin.Exp. Immunol.) 》1993, 94, 459; Chem. 《药物化学 (MedChem.) 》2007, 2, 58-61。在国际公开号为 WO2008121742 公开了具有如下式 (i) 的 Btk 抑制剂:
- 25

2



当式 (i) 结构中的 L 选自 O, Ar 选自苯, Y 选自吡啶, Z 选自羰基, Rⁱ, Rⁱⁱ 和 Rⁱⁱⁱ 均选自 H 时, 得到已有的化合物依鲁替尼 (Ibrutinib; 商品名: Imbruvica), 其具有如下式(ii)所示的结构:

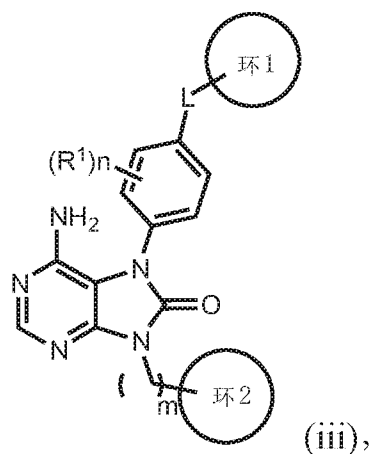


5

依鲁替尼是 2013 年 11 月 13 日, 美国 FDA 批准的治疗用于治疗套细胞淋巴瘤。除此之外, 依鲁替尼在治疗慢性淋巴细胞白血病和多发性骨髓瘤方面还表现出很大的潜力。

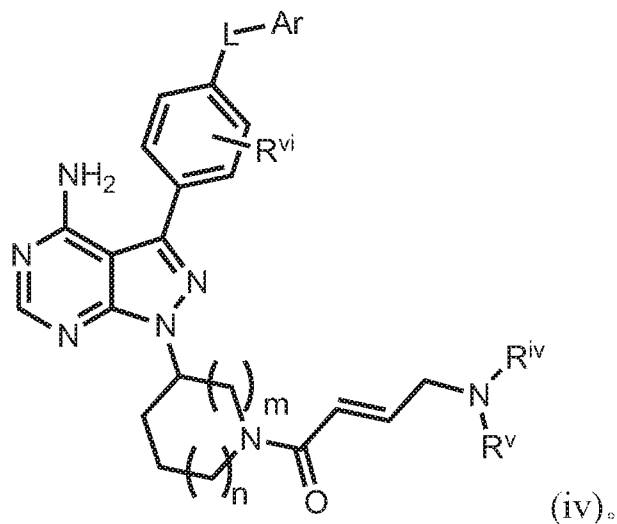
在公开号为 CN102918040 公开了另外一种 Btk 抑制剂, 其具有如下式(iii)

10 所示的结构:



具有该结构的化合物除了具有 Btk 选择性抑制活性以外，还是代谢稳定性优异、可避免肝脏毒性等的化合物，因此可用作安全性优异、与非霍奇金淋巴瘤等 B 细胞和/或肥大细胞相关疾病的治疗剂。

- 5 在公开号为 WO2015048689 的专利申请中公开了具有以下式(iv)的 Btk 抑制剂：



文中还公开了该化合物用于治疗自动免疫、异常免疫和癌症等疾病的使用。

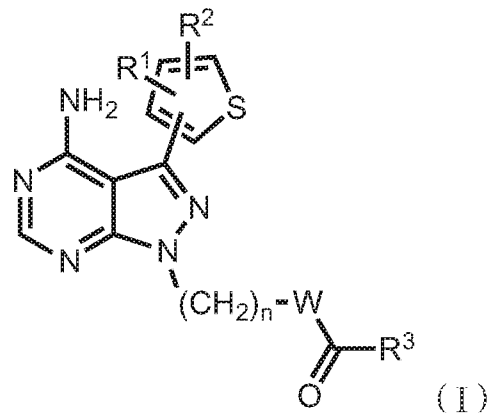
- 10 随着研究的不断深入，Btk 抑制剂的结构及其适应症范围也有着更深的变化。

发明内容

- 15 本发明的目的在于提供一种布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂，该抑制剂具有选择性的抑制效果，对于非霍奇金淋巴瘤，其中优选 B 细胞性非霍奇金淋巴瘤，

例如：弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、人体 B 淋巴细胞瘤、套细胞淋巴瘤、小淋巴细胞淋巴瘤，**瓦尔登斯特伦(氏)巨球蛋白血症 (WM)** 和 B 细胞慢性淋巴细胞白血病具有良好的抑制效果。

本发明一方面提供了一种具有通式 (I) 所示的化合物、其顺反异构体、
5 顺反异构体的混合物、光学对映异构体、对映异构体的混合物、外消旋体或 N-氧化物：



其中：W 为 4-6 元的含氮饱和杂环基、苯亚甲(C₃-C₆)环烷基或[3.3-5]含氮饱和杂螺环基；

10 R¹ 或 R² 各自独立地选自 H, (C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)卤代烷基、(C₁-C₄)卤代烷氧基、苯基、取代苯基、苯(C₂-C₄)炔基、苯(C₁-C₄)烷基、苯亚甲(C₃-C₆)环烷基、取代苯(C₁-C₄)烷基、苯氧烷基、取代苯氧烷基、苯(C₁-C₄)烷氧基、取代苯(C₁-C₄)烷氧基、苯(C₂-C₄)烯基、取代苯(C₂-C₄)烯基、含氮杂苯基、取代含氮杂苯基、含氮杂苯基取代的(C₁-C₄)烷基、含氮杂苯基取代的

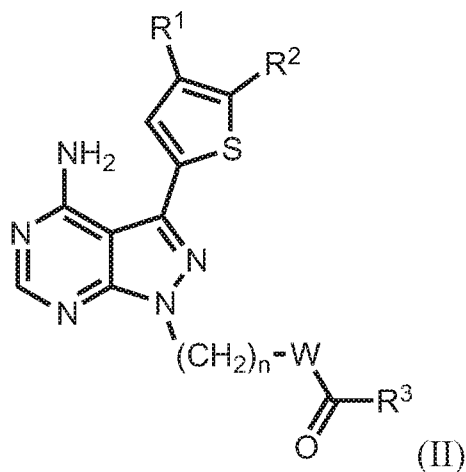
15 (C₁-C₄)烷氧基和 $\begin{matrix} R''-NH-C- \\ || \\ O \end{matrix}$ 中的一种或几种；其中 R''选自苯基、取代苯基、含氮杂苯基和取代含氮杂苯基中的一种或几种；取代苯基或取代含氮杂苯基上的取代基可各自独立地选自卤素、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)烷基、氰基、(C₁-C₄)卤代烷基、胺甲酰基、乙酰胺基和(C₁-C₄)卤代烷氧基中的一种或多种；

n=0-4 之间的任一个整数；

20 R³ 选自(C₂-C₄)烯基、(C₂-C₄)炔基、胺丙烯基、N, N-二取代胺丙烯基和(C₄-C₇)含氮饱和杂环取代的丙烯基中的一种或几种，其中所述的取代胺上的取代基包括(C₁-C₄)烷基和羟基中的一种或几种。

优选地，所述的化合物、其顺反异构体、顺反异构体的混合物、光学对

映异构体、对映异构体的混合物、外消旋体或 N-氧化物, 如式(II)所示:



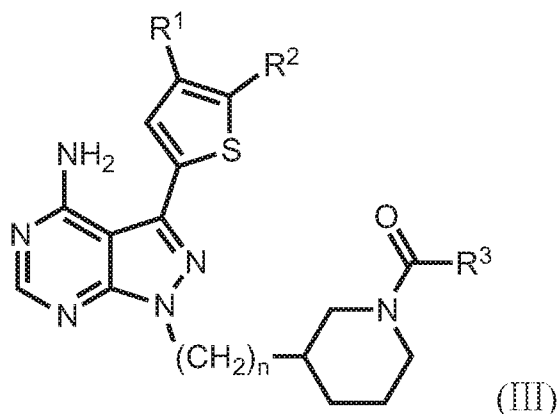
其中, W 为 4-6 元的含氮饱和杂环基、苯亚甲(C₃-C₆)环烷基或[3.3-5]含氮饱和杂螺环基;

- 5 R¹ 或 R² 各自独立地选自 H、(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)卤代烷基、(C₁-C₄)卤代烷氧基、苯基、取代苯基、苯(C₂-C₄)炔基、苯(C₁-C₄)烷基、苯亚甲(C₃-C₆)环烷基、苯氧烷基、取代苯氧烷基、苯(C₁-C₄)烷氧基、取代苯(C₁-C₄)烷氧基、苯(C₂-C₄)烯基、取代苯(C₂-C₄)烯基、含氮杂苯基、取代含氮杂苯基、含氮杂苯基取代的(C₁-C₄)烷基、含氮杂苯基取代的(C₁-C₄)烷氧基和
- 10
$$\text{R}''\text{-NH-C(=O)-}$$
 中的一种或几种; 其中 R'' 选自苯基、取代苯基、含氮杂苯基和取代含氮杂苯基中的一种或几种;

n=0-4 之间的任一个整数;

- R³ 选自(C₂-C₄)烯基、(C₂-C₄)炔基、胺丙烯基、N, N-二取代胺丙烯基和(C₄-C₇)含氮饱和杂环取代的丙烯基中的一种或几种, 其中所述的取代胺上的
- 15 取代基包括(C₁-C₄)烷基和羟基中的一种或几种。

优选地, 所述的化合物、其顺反异构体、顺反异构体的混合物、光学对映异构体、对映异构体的混合物、外消旋体或 N-氧化物, 如式(III)所示:



其中, R^1 或 R^2 各自独立地选自 H、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、 (C_1-C_4) 卤代烷基、 (C_1-C_4) 卤代烷氧基、苯基、取代苯基、苯 (C_1-C_4) 烷基、苯亚甲 (C_3-C_6) 环烷基、苯氧烷基、取代苯氧烷基、苯 (C_1-C_4) 烷氧基、苯 (C_2-C_4) 烯基、取代

5 苯 (C_2-C_4) 烯基、含氮杂苯基、取代含氮杂苯基、含氮杂苯基取代的 (C_1-C_4) 烷

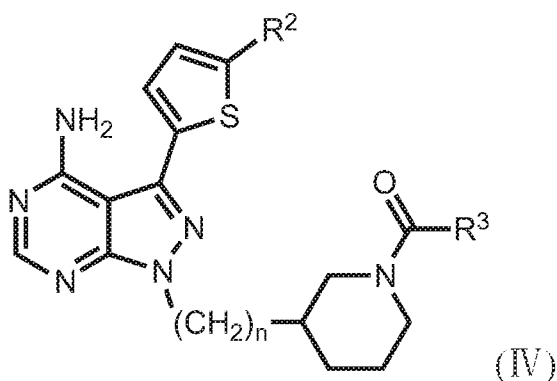
基、含氮杂苯基取代的 (C_1-C_4) 烷氧基和 $R''-NH-C(=O)-$ 中的一种或几种; 其中 R'' 选自苯基、取代苯基、含氮杂苯基和取代含氮杂苯基中的一种或几种;

$n=0-4$ 之间的任一个整数;

R^3 选自 (C_2-C_4) 烯基、 (C_2-C_4) 炔基、胺丙烯基、N, N-二取代胺丙烯基和

10 (C_4-C_7) 含氮饱和杂环取代的丙烯基中的一种或几种, 其中所述的取代胺上的取代基包括 (C_1-C_4) 烷基和羟基中的一种或几种。

优选地, 所述的化合物, 其顺反异构体、顺反异构体的混合物、光学对映异构体、对映异构体的混合物、外消旋体或 N-氧化物, 如式(IV)所示:



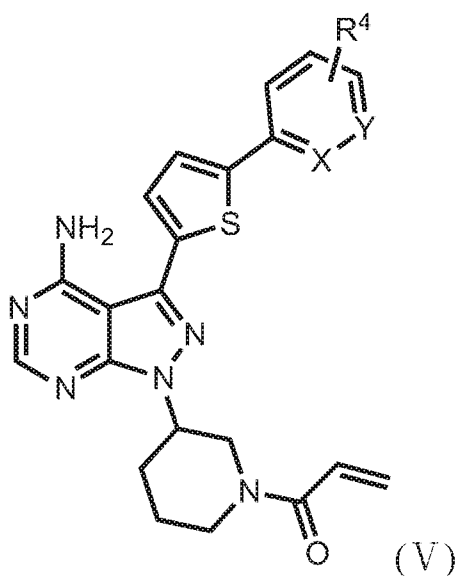
15 其中, 所述的 R^2 选自苯基、取代苯基、苯 (C_1-C_4) 烷基、取代苯 (C_1-C_4) 烷基、取代苯 (C_1-C_4) 烷氧基、苯亚甲 (C_3-C_6) 环烷基、苯氧烷基、取代苯氧烷基、苯 (C_1-C_4) 烷氧基、苯 (C_2-C_4) 烯基、取代苯 (C_2-C_4) 烯基、含氮杂苯基、取代含氮杂苯基、含氮杂苯基取代的 (C_1-C_4) 烷基、含氮杂苯基取代的 (C_1-C_4) 烷

氧基和 $\text{R}''\text{-NH-C(=O)-}$ 中的一种或几种；其中 R'' 选自苯基、取代苯基、含氮杂苯基和取代含氮杂苯基中的一种或几种；

$n=0-4$ 之间的任一个整数；

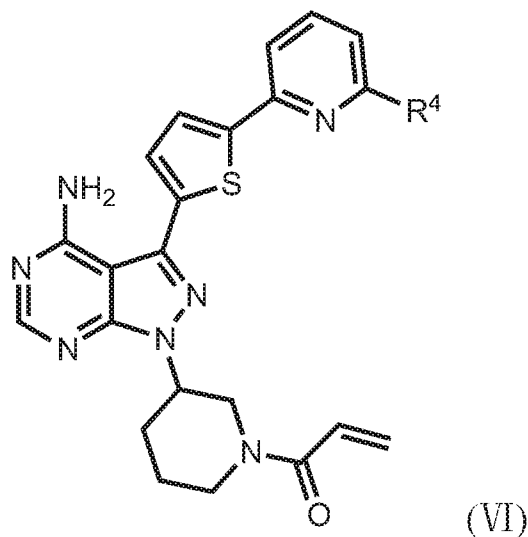
5 R^3 选自 $(\text{C}_2\text{-C}_4)$ 烯基、 $(\text{C}_2\text{-C}_4)$ 炔基、胺丙烯基、N, N-二取代胺丙烯基和 $(\text{C}_4\text{-C}_7)$ 含氮饱和杂环取代的丙烯基中的一种或几种，其中所述的取代胺上的取代基包括 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基和羟基中的一种或几种。

优选地，所述的化合物、其顺反异构体、顺反异构体的混合物、光学对映异构体、对映异构体的混合物、外消旋体或 N-氧化物，如式(V)所示：



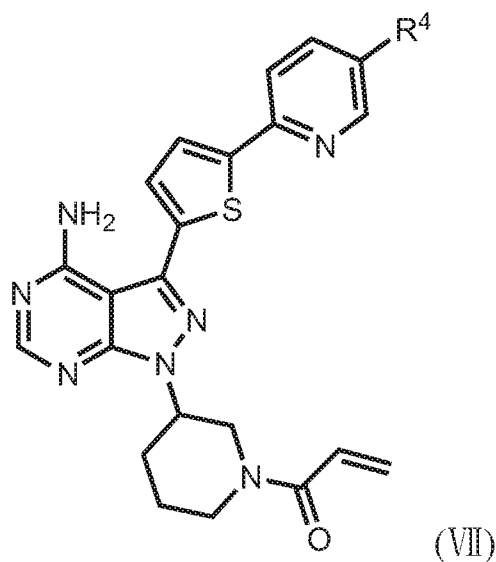
10 其中，X、Y 各自独立地选自 CH 或 N， R^4 选自 H、卤素、 $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 烷氧基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基、氰基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 卤代烷基、胺甲酰基、乙酰胺基和 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 卤代烷氧基中的一种。

优选地，所述的化合物、其顺反异构体、顺反异构体的混合物、光学对映异构体、对映异构体的混合物、外消旋体或 N-氧化物，如式(VI)所示：



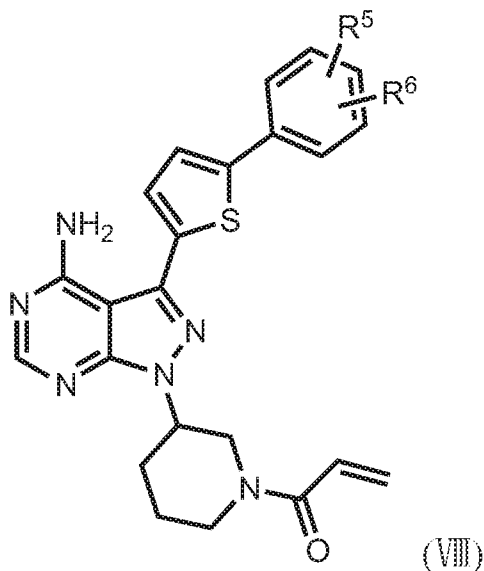
其中, R^4 选自 H、卤素、 (C_1-C_3) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷基、氰基、 (C_1-C_4) 卤代烷基、胺甲酰基、乙酰胺基和 (C_1-C_4) 卤代烷氧基中的一种。

5 优选地, 所述的化合物、其顺反异构体、顺反异构体的混合物、光学对映异构体、对映异构体的混合物、外消旋体或 N-氧化物, 如式(VII)所示:



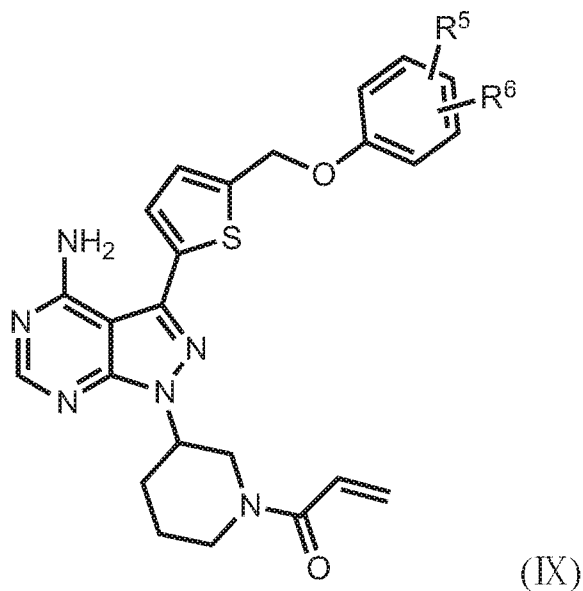
其中, R^4 选自 H、卤素、 (C_1-C_3) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷基、氰基、 (C_1-C_4) 卤代烷基、胺甲酰基、乙酰胺基和 (C_1-C_4) 卤代烷氧基中的一种。

10 优选地, 所述的化合物、其顺反异构体、顺反异构体的混合物、光学对映异构体、对映异构体的混合物、外消旋体或 N-氧化物, 如式(VIII)所示:



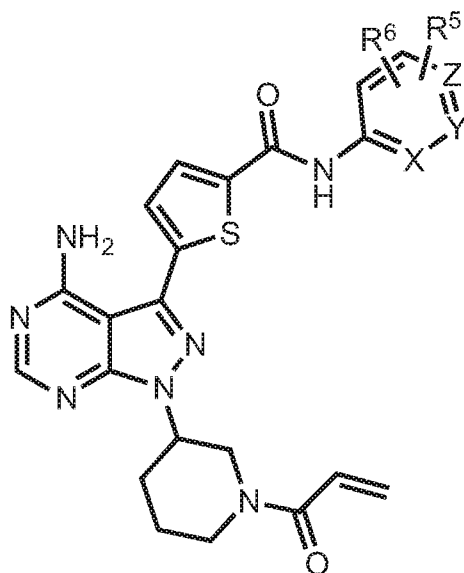
其中, R^5 、 R^6 各自独立地选自 H、卤素、 (C_1-C_3) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷基、氰基、 (C_1-C_4) 卤代烷基和 (C_1-C_4) 卤代烷氧基中的一种或多种。

5 优选地, 所述的化合物、其顺反异构体、顺反异构体的混合物、光学对映异构体、对映异构体的混合物、外消旋体或 N-氧化物, 如式(IX)所示:



其中, R^5 、 R^6 各自独立地选自 H、卤素、 (C_1-C_3) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷基、氰基、 (C_1-C_4) 卤代烷基和 (C_1-C_4) 卤代烷氧基中的一种或多种。

10 优选地, 所述的化合物、其顺反异构体、顺反异构体的混合物、光学对映异构体、对映异构体的混合物、外消旋体或 N-氧化物, 如式(X)所示:

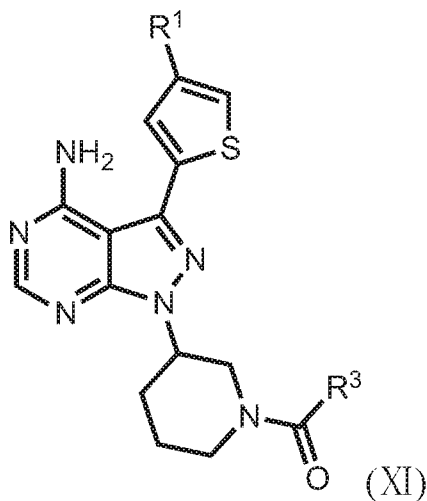


(X)

其中, X、Y 和 Z 各自独立地选自 CH 或 N; R^5 、 R^6 各自独立地选自 H、卤素、 (C_1-C_3) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷基、氰基、 (C_1-C_4) 卤代烷基和 (C_1-C_4) 卤代烷

5 氧基中的一种或几种。

优选地, 所述的化合物、其顺反异构体、顺反异构体的混合物、光学对映异构体、对映异构体的混合物、外消旋体或 N-氧化物, 如式(XI)所示:



(XI)

其中, R^1 选自苯基、取代苯基、苯 (C_2-C_4) 炔基、苯 (C_1-C_4) 烷基、取代苯 (C_1-C_4) 烷基、取代苯 (C_1-C_4) 烷氧基、苯亚甲 (C_3-C_6) 环烷基、苯氧烷基、取代苯氧烷基、苯 (C_1-C_4) 烷氧基、苯 (C_2-C_4) 烯基、取代苯 (C_2-C_4) 烯基、含氮杂苯基、取代含氮杂苯基、含氮杂苯基取代的 (C_1-C_4) 烷基、含氮杂苯基取代的

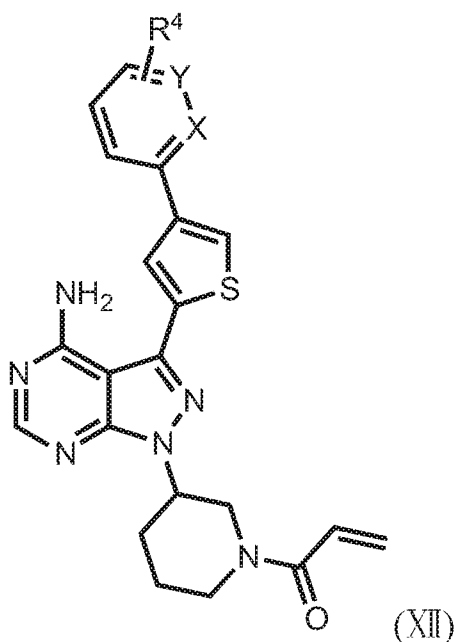
10

(C_1-C_4) 烷氧基和 $R''-NH-C(=O)-$ 中的一种或几种; 其中 R'' 选自苯基、取代苯基、

含氮杂苯基和取代含氮杂苯基中的一种或几种；

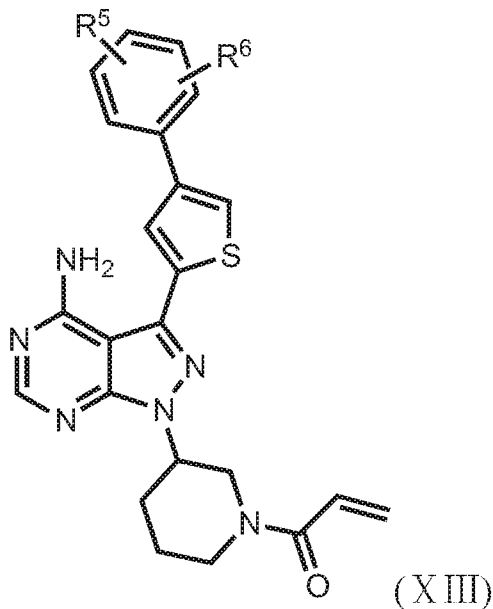
R^3 选自 (C_2-C_4) 烯基、 (C_2-C_4) 炔基、胺丙烯基、N, N-二取代胺丙烯基和 (C_4-C_7) 含氮饱和杂环取代的丙烯基中的一种或几种，其中所述的取代胺上的取代基包括 (C_1-C_4) 烷基和羟基中的一种或几种。

- 5 优选地，所述的化合物，其顺反异构体、顺反异构体的混合物、光学对映异构体、对映异构体的混合物、外消旋体或 N-氧化物，如式(XII)所示：



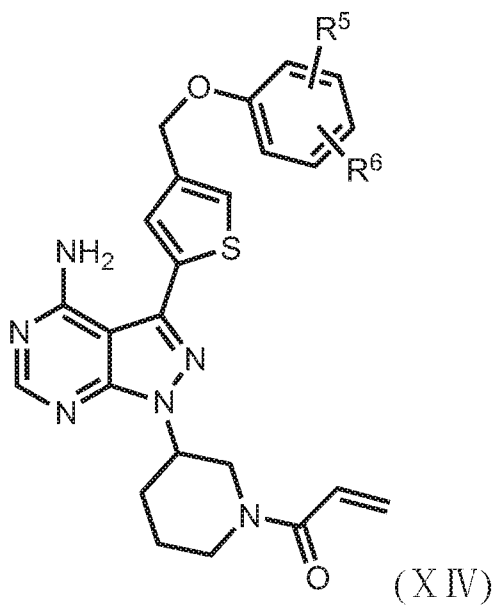
- 其中，X、Y 各自独立地选自 CH 或 N， R^4 选自 H、卤素、 (C_1-C_3) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷基、氰基、 (C_1-C_4) 卤代烷基、胺甲酰基、乙酰胺基和 (C_1-C_4) 卤代烷氧基中的一种。
- 10

优选地，所述的化合物，其顺反异构体、顺反异构体的混合物、光学对映异构体、对映异构体的混合物、外消旋体或 N-氧化物，如式(XIII)所示：



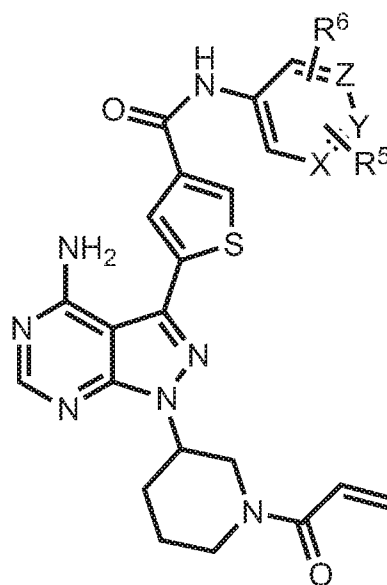
其中, R⁵、R⁶各自独立地选自 H、卤素、(C₁-C₃)烷氧基、(C₁-C₄)烷基、
 氰基、(C₁-C₄)卤代烷基和(C₁-C₄)卤代烷氧基中的一种或多种。

5 优选地, 所述的化合物、其顺反异构体、顺反异构体的混合物、光学对
 映异构体、对映异构体的混合物、外消旋体或 N-氧化物, 如式(XIV)所示:



其中, R⁵、R⁶各自独立地选自 H、卤素、(C₁-C₃)烷氧基、(C₁-C₄)烷基、
 氰基、(C₁-C₄)卤代烷基和(C₁-C₄)卤代烷氧基中的一种或多种。

10 优选地, 所述的化合物、其顺反异构体、顺反异构体的混合物、光学对
 映异构体、对映异构体的混合物、外消旋体或 N-氧化物, 如式(XV)所示:

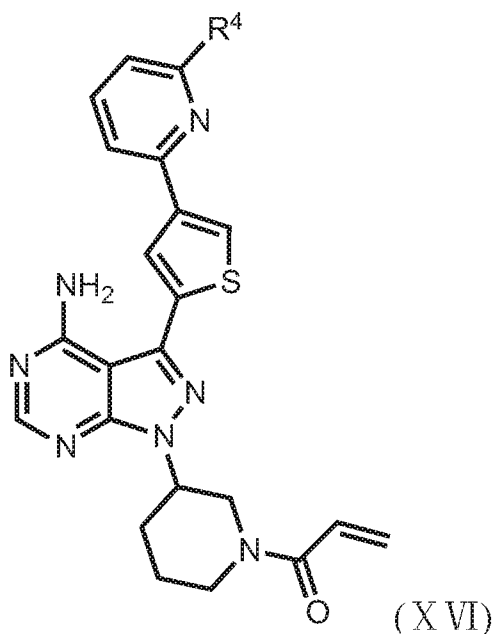


(XV)

其中, X、Y 和 Z 各自独立地选自 CH 或 N; R^5 、 R^6 各自独立地选自 H、卤素、 (C_1-C_3) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷基、氰基、 (C_1-C_4) 卤代烷基和 (C_1-C_4) 卤代烷

氧基中的一种或多种。

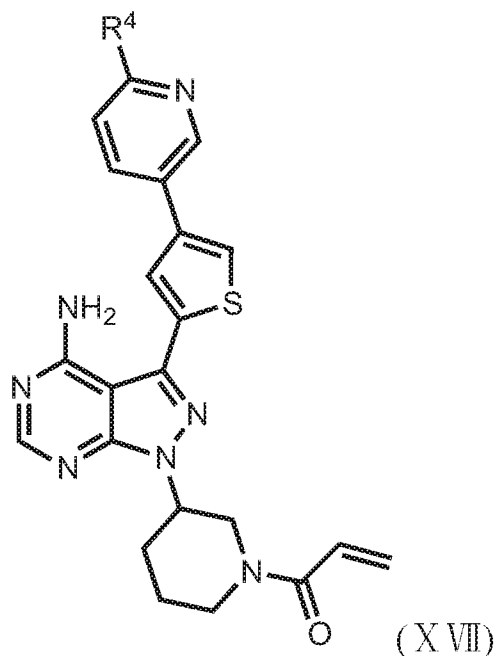
优选地, 所述的化合物、其顺反异构体、顺反异构体的混合物、光学对映异构体、对映异构体的混合物、外消旋体或 N-氧化物, 如式(XVI)所示:



(XVI)

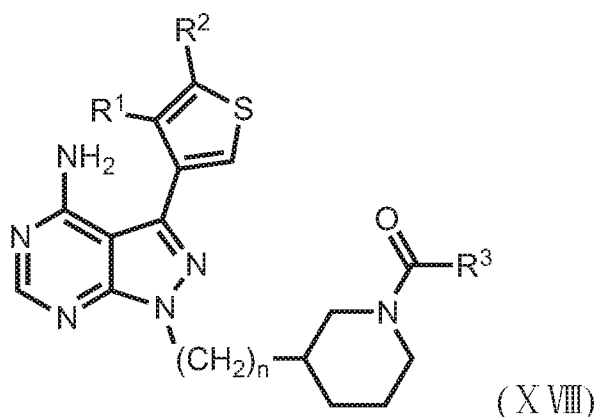
其中, R^4 选自 H、卤素、 (C_1-C_3) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷基、氰基、 (C_1-C_4) 卤代烷基、胺甲酰基、乙酰胺基和 (C_1-C_4) 卤代烷氧基中的一种。

优选地, 所述的化合物、其顺反异构体、顺反异构体的混合物、光学对映异构体、对映异构体的混合物、外消旋体或 N-氧化物, 如式(XVII)所示:



其中, R^4 选自 H、卤素、 (C_1-C_3) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷基、氰基、 (C_1-C_4) 卤代烷基、胺甲酰基、乙酰胺基和 (C_1-C_4) 卤代烷氧基中的一种。

5 优选地, 所述的化合物、其顺反异构体、顺反异构体的混合物、光学对映异构体、对映异构体的混合物、外消旋体或 N-氧化物, 如式 (XVIII) 所示:



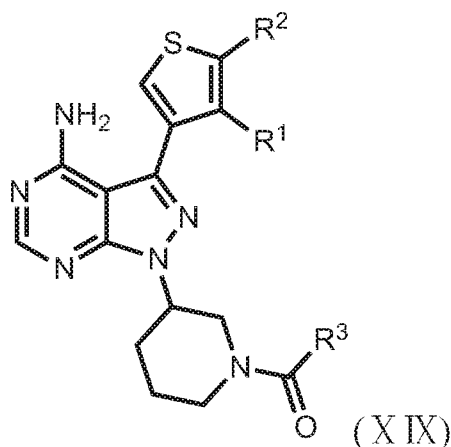
其中, R^1 或 R^2 各自独立地选自 H、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、 (C_1-C_4) 卤代烷基、 (C_1-C_4) 卤代烷氧基、苯基、取代苯基、苯 (C_2-C_4) 炔基、苯 (C_1-C_4) 烷基、取代苯 (C_1-C_4) 烷基、苯亚甲 (C_3-C_6) 环烷基、苯氧烷基、取代苯氧烷基、
10 苯 (C_1-C_4) 烷氧基、取代苯 (C_1-C_4) 烷氧基、苯 (C_2-C_4) 烯基、取代苯 (C_2-C_4) 烯基、含氮杂苯基、取代含氮杂苯基、含氮杂苯基取代的 (C_1-C_4) 烷基、含氮杂苯基

取代的 (C_1-C_4) 烷氧基和 $R''-NH-C(=O)-$ 中的一种或几种; 其中 R'' 选自苯基、取代苯基、含氮杂苯基和取代含氮杂苯基中的一种或几种;

$n=0-4$ 之间的任一个整数;

R^3 选自 (C_2-C_4) 烯基、 (C_2-C_4) 炔基、胺丙烯基、N, N-二取代胺丙烯基和 (C_4-C_7) 含氮饱和杂环取代的丙烯基中的一种或几种, 其中所述的取代胺上的取代基包括 (C_1-C_4) 烷基和羟基中的一种或几种。

5 优选地, 所述的化合物, 其顺反异构体、顺反异构体的混合物、光学对映异构体、对映异构体的混合物、外消旋体或 N-氧化物, 如式(XIX)所示:

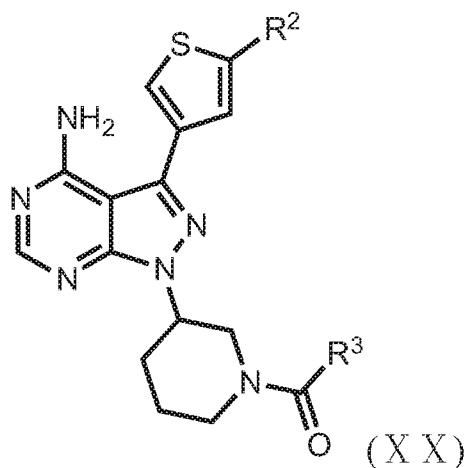


其中, R^2 选自苯基、取代苯基、苯 (C_1-C_4) 烷基、苯亚甲 (C_3-C_6) 环烷基、取代苯 (C_1-C_4) 烷基、苯 (C_1-C_4) 烷氧基、取代苯 (C_1-C_4) 烷氧基、苯氧烷基、取代苯氧烷基、苯 (C_2-C_4) 烯基、取代苯 (C_2-C_4) 烯基、含氮杂苯基、取代含氮杂苯基、含氮杂苯基取代的 (C_1-C_4) 烷基、含氮杂苯基取代的 (C_1-C_4) 烷氧基和 $R''-NH-C(=O)-$ 中的一种或几种; 其中 R'' 选自苯基、取代苯基、含氮杂苯基和取代含氮杂苯基中的一种或几种;

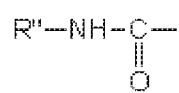
15 R^1 选自 H、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、 (C_1-C_4) 卤代烷基或 (C_1-C_4) 卤代烷氧基;

R^3 选自 (C_2-C_4) 烯基、 (C_2-C_4) 炔基、胺丙烯基、N, N-二取代胺丙烯基和 (C_4-C_7) 含氮饱和杂环取代的丙烯基中的一种或几种, 其中所述的取代胺上的取代基包括 (C_1-C_4) 烷基和羟基中的一种或几种。

20 优选地, 所述的化合物, 其顺反异构体、顺反异构体的混合物、光学对映异构体、对映异构体的混合物、外消旋体或 N-氧化物, 如式(X X)所示:



其中, R^2 选自苯基、取代苯基、苯(C_1 - C_4)烷基、苯亚甲(C_3 - C_6)环烷基、取代苯(C_1 - C_4)烷基、苯(C_1 - C_4)烷氧基、取代苯(C_1 - C_4)烷氧基、苯氧烷基、取代苯氧烷基、苯(C_2 - C_4)烯基、取代苯(C_2 - C_4)烯基、含氮杂苯基、取代含氮杂

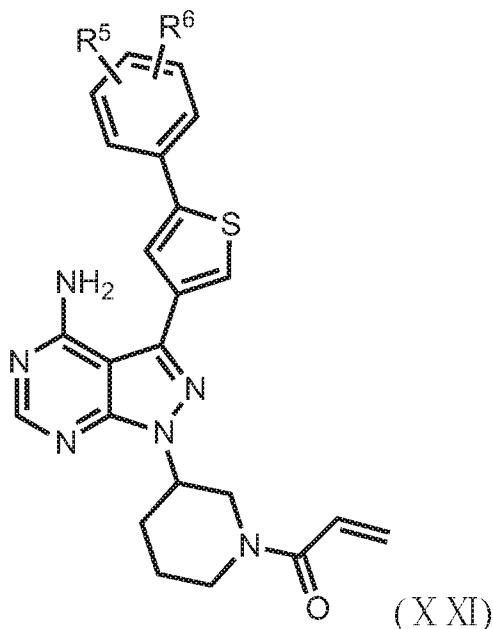


苯基、含氮杂苯基取代的(C_1 - C_4)烷基、含氮杂苯基取代的(C_1 - C_4)烷氧基和
中的一种或几种; 其中 R' 选自苯基、取代苯基、含氮杂苯基和取代含氮杂苯基中的一种或几种;

R^3 选自(C_2 - C_4)烯基、(C_2 - C_4)炔基、胺丙烯基、N, N-二取代胺丙烯基和(C_4 - C_7)含氮饱和杂环取代的丙烯基中的一种或几种, 其中所述的取代胺上的

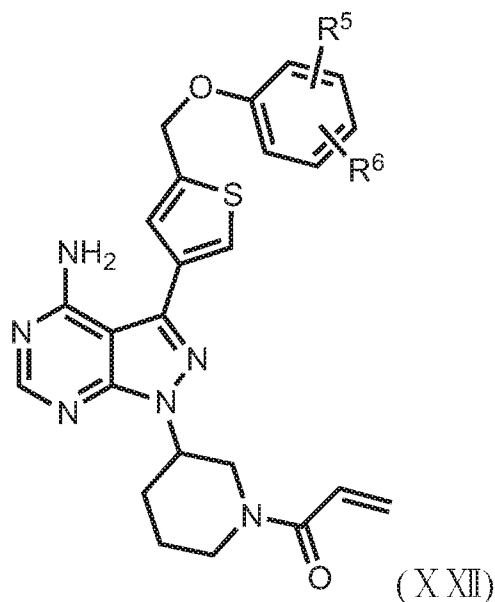
10 取代基包括(C_1 - C_4)烷基和羟基中的一种或几种。

优选地, 所述的化合物, 其顺反异构体、顺反异构体的混合物、光学对映异构体、对映异构体的混合物、外消旋体或 N-氧化物, 如式(X XI)所示:



其中, R^5 、 R^6 各自独立地选自 H、卤素、 (C_1-C_3) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷基、氰基、 (C_1-C_4) 卤代烷基和 (C_1-C_4) 卤代烷氧基中的一种或多种。

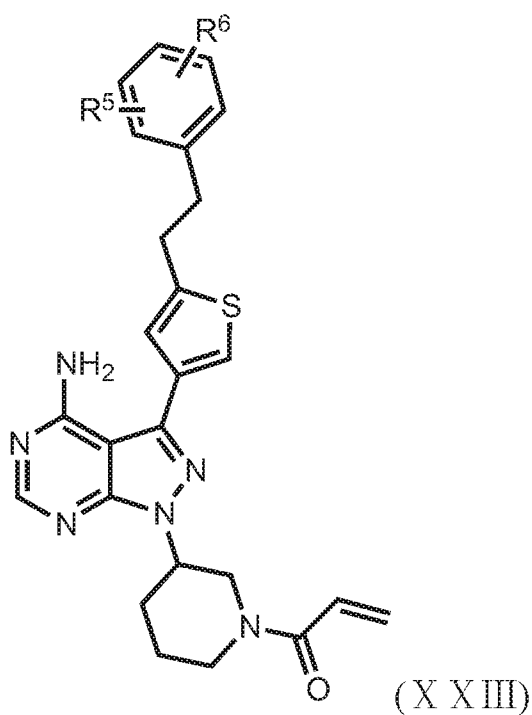
优选地, 所述的化合物、其顺反异构体、顺反异构体的混合物、光学对映异构体、对映异构体的混合物、外消旋体或 N-氧化物, 如式(X XII)所示



5

其中, R^5 、 R^6 各自独立地选自 H、卤素、 (C_1-C_3) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷基、氰基、 (C_1-C_4) 卤代烷基和 (C_1-C_4) 卤代烷氧基中的一种或多种。

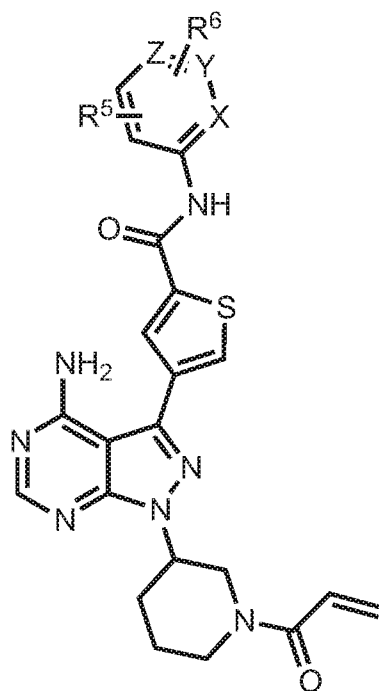
优选地, 所述的化合物、其顺反异构体、顺反异构体的混合物、光学对映异构体、对映异构体的混合物、外消旋体或 N-氧化物, 如式(X X III)所示:



10

其中, R^5 、 R^6 各自独立地选自 H、卤素、 (C_1-C_3) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷基、氰基、 (C_1-C_4) 卤代烷基和 (C_1-C_4) 卤代烷氧基中的一种或多种。

优选地, 所述的化合物、其顺反异构体、顺反异构体的混合物、光学对映异构体、对映异构体的混合物、外消旋体或 N-氧化物, 如式(X X IV)所示:



(X X IV)

其中, X、Y 和 Z 各自独立地选自 CH 或 N; R^5 、 R^6 各自独立地选自 H、卤素、 (C_1-C_3) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷基、氰基、 (C_1-C_4) 卤代烷基和 (C_1-C_4) 卤代烷氧基中的一种或几种。

10 优选地, 所述的化合物、其顺反异构体、顺反异构体的混合物、光学对映异构体、对映异构体的混合物、外消旋体或 N-氧化物, 其中所述的化合物选自如下化合物中的一种或几种:

1-(3-(4-氨基-3-(5-(苯氧甲基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

15 1-(3-(4-氨基-3-(5-苯基噻吩-2-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

1-(3-(4-氨基-3-(4-(苯氧甲基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

20 1-(3-(4-氨基-3-(5-甲基-4-(苯氧甲基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3, 4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

1-(3-(4-氨基-3-(5-(苯氧甲基)噻吩-3-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

1-(3-(4-氨基-3-(4-((2-甲基)苯氧甲基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3, 4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

5 1-(3-(4-氨基-3-(4-((间-甲基)苯氧甲基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

1-(3-(4-氨基-3-(4-((对-甲基)苯氧甲基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

10 1-(3-(4-氨基-3-(4-((2-甲氧基)苯氧基甲基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

1-(3-(4-氨基-3-(4-((3-甲氧基)苯氧甲基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

1-(3-(4-氨基-3-(4-((4-甲氧基)苯氧甲基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3, 4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

15 1-(3-(4-氨基-3-(2-((2-氰基)苯氧甲基)噻吩-4-基)-1H-吡唑[3, 4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

1-(3-(4-氨基-3-(2-((4-氰基)苯氧甲基)噻吩-4-基)-1H-吡唑[3, 4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

20 1-(3-(4-氨基-3-(2-((3-氰基)苯氧甲基)噻吩-4-基)-1H-吡唑[3, 4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

1-(3-(4-氨基-3-(2-(2-甲氧基苯)氧甲基噻吩-4-基)-1H-吡唑[3, 4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

1-(3-(4-氨基-3-(2-(3-甲氧基苯)氧甲基噻吩-4-基)-1H-吡唑[3, 4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

25 (R)-1-(3-(4-氨基-3-(5-苯噻吩-2-基)-1H-吡唑[3, 4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

(R)-1-(3-(4-氨基-3-(5-(苯氧甲基)噻吩-3-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

30 (R)-1-(3-(4-氨基-3-(5-((嘧啶-4-基氧基)甲基)噻吩-3-基)-1H-吡唑[3, 4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

1-(3-(4-氨基-3-(5-((2-甲氧基-4-甲基苯氧基)甲基)噻吩-3-基)-1H-吡唑[3, 4-d] 嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

1-(3-(4-氨基-3-(5-((2-甲氧基-4-氯苯氧基)甲基)噻吩-3-基)-1H-吡唑[3, 4-d] 嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

5 (R)-1-(3-(4-氨基-3-(5-((2-甲氧基-4-氯基苯氧基)甲基)噻吩-3-基)-1H-吡唑[3, 4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

(R)-1-(3-(4-氨基-3-(5-((2-氯-5-甲氧基苯氧基)甲基)噻吩-3-基)-1H-吡唑[3, 4-d] 嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

10 (R)-1-(3-(4-氨基-3-(5-((3-氯-5-甲氧基苯氧基)甲基)噻吩-3-基)-1H-吡唑[3, 4-d] 嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

(R)-1-(3-(4-氨基-3-(5-((3-甲氧基-4-氯基苯氧基)甲基)噻吩-3-基)-1H-吡唑[3, 4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

(R)-1-(3-(4-氨基-3-(5-(2-甲基苯氧基)甲基)噻吩-3-基)-1H-吡唑[3, 4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

15 (R)-1-(3-(4-氨基-3-(5-(4-甲氧基苯基)噻吩-3-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

(R)-1-(3-(4-氨基-3-(5-(3-甲基苯基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

20 (R)-1-(3-(4-氨基-3-(5-(3, 4-二甲基苯基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

(R)-1-(3-(4-氨基-3-(5-(3-甲氧基苯基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

(R)-1-(3-(4-氨基-3-(5-(4-甲氧基苯基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

25 (R)-1-(3-(4-氨基-3-(4-苯基噻吩-2-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

(R)-1-(3-(4-氨基-3-(5-苯基噻吩-3-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

30 (R)-1-(3-(4-氨基-3-(5-(4-三氟甲基苯基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3, 4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

(*R*)-1-(3-(4-氨基-3-(5-(3-三氟甲苯)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

(*R*)-1-(3-(4-氨基-3-(5-(3,5-二甲苯)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

5 (*S*)-1-(3-(4-氨基-3-(5-苯基噻吩-2-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

(*R*)-1-(3-(4-氨基-3-(5-(2-氟苯基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

10 (*R*)-1-(3-(4-氨基-3-(5-(3-氟苯基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

(*R*)-1-(3-(4-氨基-3-(5-(4-氟苯基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

(*R*)-1-(3-(4-氨基-3-(2-(3-甲基苯基)噻吩-4-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

15 (*R*)-1-(3-(4-氨基-3-(2-(4-甲氧基苯基)噻吩-4-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

(*R*)-1-(3-(4-氨基-3-(5-(3-甲氧基苯基)噻吩-3-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

20 (*R*)-1-(3-(4-氨基-3-(5-((2-氟苯氧基)甲基)噻吩-3-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

(*R*)-1-(3-(4-氨基-3-(5-((3-氟苯氧基)甲基)噻吩-3-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

(*R*)-1-(3-(4-氨基-3-(5-((4-氟苯氧基)甲基)噻吩-3-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

25 (*S*)-1-(3-(4-氨基-3-(5-(苯氧基甲基)噻吩-3-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

(*R*)-1-(3-(4-氨基-3-(2-(苯乙基)噻吩-4-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

30 (*R*)-反-1-(3-(4-氨基-3-(2-苯乙烯噻吩-4-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

1-(3-(4-氨基-3-(2-((3-甲基苯)氧甲基)噻吩-4-基)-1H-吡唑[3, 4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

(R)-1-(3-(4-氨基-3-(5-(2-吡啶胺甲酰基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3, 4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

5 (R)-1-(3-(4-氨基-3-(5-(3-吡啶胺甲酰基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3, 4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

(R)-1-(3-(4-氨基-3-(5-(4-吡啶胺甲酰基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3, 4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

10 (R)-1-(3-(4-氨基-3-(5-(苯胺基甲酰基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3, 4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

(R)-1-(3-(4-氨基-3-(2-(2-吡啶胺基甲酰基)噻吩-4-基)-1H-吡唑[3, 4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

(R)-1-(3-(4-氨基-3-(2-(3-吡啶胺基甲酰基)噻吩-4-基)-1H-吡唑[3, 4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

15 (R)-1-(3-(4-氨基-3-(2-(4-吡啶胺基甲酰基)噻吩-4-基)-1H-吡唑[3, 4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

(R)-1-(3-(4-氨基-3-(2-(苯胺基甲酰基)噻吩-4-基)-1H-吡唑[3, 4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

20 (R)-1-(3-(4-氨基-3-(4-(2-吡啶胺基甲酰基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3, 4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

(R)-1-(3-(4-氨基-3-(4-(3-吡啶胺基甲酰基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3, 4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

(R)-1-(3-(4-氨基-3-(4-(4-吡啶胺基甲酰基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3, 4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

25 (R)-1-(3-(4-氨基-3-(4-(苯胺基甲酰基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3, 4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

(R)-1-(3-(4-氨基-3-(5-(吡啶-2-基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

30 (R)-1-(3-(4-氨基-3-(5-(吡啶-3-基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

(*R*)-1-(3-(4-氨基-3-(4-(吡啶-2-基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

(*R*)-1-(3-(4-氨基-3-(4-(吡啶-3-基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

5 (*S*)-1-(3-(4-氨基-3-(5-(吡啶-2-基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

(*R*)-1-(3-(4-氨基-3-(5-(6-氰基吡啶-2-基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

10 (*R*)-6-(5-(1-(1-丙烯酰哌啶-3-基)-4-氨基-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-3-基)噻吩-2-基)-吡啶酰胺;

(*R*)-6-(5-(1-(1-丙烯酰哌啶-3-基)-4-氨基-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-3-基)噻吩-2-基)-3-吡啶甲酰胺;

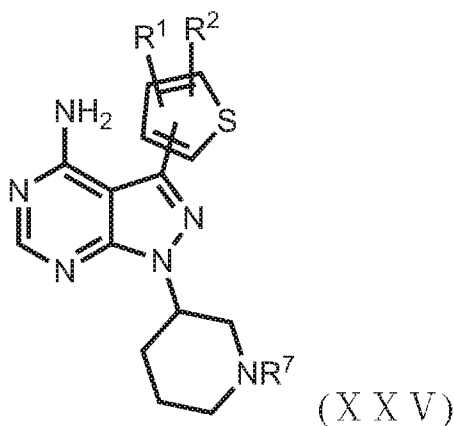
(*R*)-N-(6-(5-(1-(1-丙烯酰哌啶-3-基)-4-氨基-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-3-基)噻吩-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺;

15 (*R*)-N-(6-(5-(1-(1-丙烯酰哌啶-3-基)-4-氨基-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-3-基)噻吩-2-基)吡啶-3-基)乙酰胺;

(*R*)-1-(3-(4-氨基-3-(5-(6-甲基吡啶-2-基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

20 (*R*)-1-(3-(4-氨基-3-(5-(5-甲基吡啶-2-基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。

本发明还提供了一种如下式(X X V)所示的化合物或该化合物的盐,

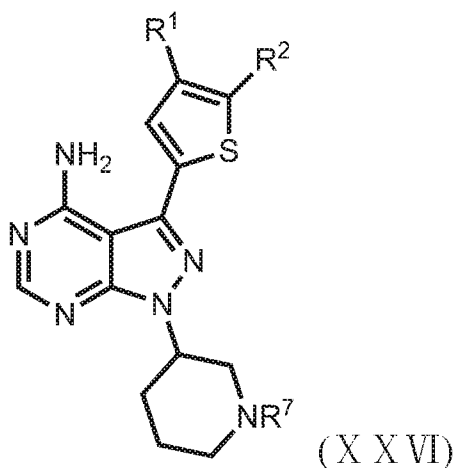


其中, R^1 或 R^2 选自 H、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、 (C_1-C_4) 卤代烷基、 (C_1-C_4) 卤代烷氧基、苯基、取代苯基、苯 (C_2-C_4) 炔基、苯 (C_1-C_4) 烷基、苯亚

甲(C₃-C₆)环烷基、取代苯(C₁-C₄)烷基、苯氧烷基、取代苯氧烷基、苯(C₁-C₄)烷氧基、取代苯(C₁-C₄)烷氧基、苯(C₂-C₄)烯基、取代苯(C₂-C₄)烯基、含氮杂苯基、取代含氮杂苯基、含氮杂苯基取代的(C₁-C₄)烷基、含氮杂苯基取代的(C₁-C₄)烷氧基和 $\text{R}''\text{-NH-C(=O)-}$ 中的一种或几种；其中 R''选自苯基、取代苯基、含

- 5 氮杂苯基和取代含氮杂苯基中的一种或几种；R⁷选自 H 或者 C(=O)R^3 ；其中 R³选自三氟甲基、叔丁氧基和苄氧基中的一种；当 R⁷为 H 时，式(X X V)化合物的盐可以为盐酸盐、硫酸盐、乙酸盐和三氟乙酸盐中的一种。式(X X V)化合物或其盐为本发明式(I)-式(X X IV)化合物的中间体化合物。

优选地，其中所述化合物如下所示：

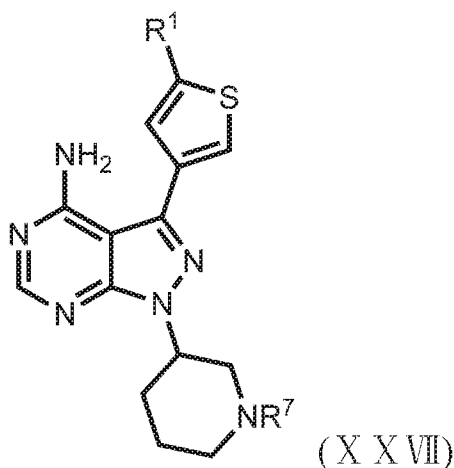


10

- 其中，R¹或R²各自独立地选自 H、(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)卤代烷基、(C₁-C₄)卤代烷氧基、苯基、取代苯基、苯(C₂-C₄)炔基、苯(C₁-C₄)烷基、苯亚甲(C₃-C₆)环烷基、取代苯(C₁-C₄)烷基、苯氧烷基、取代苯氧烷基、苯(C₁-C₄)烷氧基、取代苯(C₁-C₄)烷氧基、苯(C₂-C₄)烯基、取代苯(C₂-C₄)烯基、含氮杂苯基、取代含氮杂苯基、含氮杂苯基取代的(C₁-C₄)烷基、含氮杂苯基
- 15 取代的(C₁-C₄)烷氧基和 $\text{R}''\text{-NH-C(=O)-}$ 中的一种或几种；其中 R''选自苯基、取代

苯基、含氮杂苯基和取代含氮杂苯基中的一种或几种；R⁷选自 H 或者 C(=O)R^3 ；其中 R³选自三氟甲基、叔丁氧基和苄氧基中的一种；当 R⁷为 H 时，式(X X VI)化合物的盐可以为盐酸盐、硫酸盐、乙酸盐和三氟乙酸盐中的一种。

优选地, 其中所述化合物如下所示:

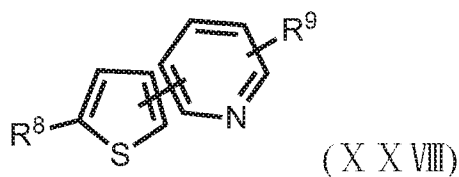


其中, R^1 选自 H、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、 (C_1-C_4) 卤代烷基、 (C_1-C_4) 卤代烷氧基、苯基、取代苯基、苯 (C_2-C_4) 炔基、苯 (C_1-C_4) 烷基、苯亚甲 (C_3-C_6) 环烷基、取代苯 (C_1-C_4) 烷基、苯氧烷基、取代苯氧烷基、苯 (C_1-C_4) 烷氧基、取代苯 (C_1-C_4) 烷氧基、苯 (C_2-C_4) 烯基、取代苯 (C_2-C_4) 烯基、含氮杂苯基、取代含氮杂苯基、含氮杂苯基取代的 (C_1-C_4) 烷基、含氮杂苯基取代的 (C_1-C_4) 烷

氧基和 $R''-NH-C(=O)-$ 中的一种或几种; 其中 R'' 选自苯基、取代苯基、含氮杂苯

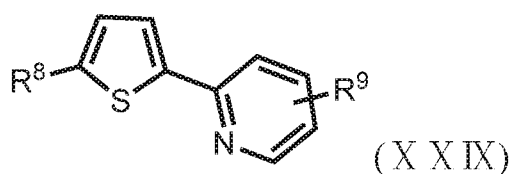
基和取代含氮杂苯基中的一种或几种; R^7 选自 H 或者 $\text{C}(=\text{O})R^3$; 其中 R^3 选自三氟甲基、叔丁氧基和苄氧基中的一种; 当 R^7 为 H 时, 式(X XVII)化合物的盐可以为盐酸盐、硫酸盐、乙酸盐和三氟乙酸盐中的一种。

本发明还提供了一种如下式(X XVIII)所示的化合物, 其中所述的化合物如下所示:



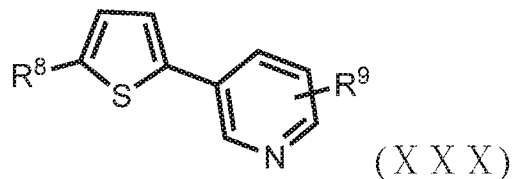
其中, R^8 选自 H、Br 或者硼酸基, R^9 选自 H、甲基、氰基、胺甲酰基或者乙酰胺基。式(X XVIII)化合物为式(I)-式(X XIV)化合物的中间体化合物。

优选地, 其中所述的化合物如下式(X XIX)所示:



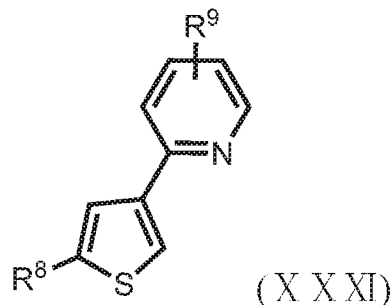
其中, R^8 选自 H、Br 或者硼酸基, R^9 选自 H、甲基、氰基、胺甲酰基或者乙酰胺基。

优选地, 其中所述的化合物如下式 (X X X) 所示:



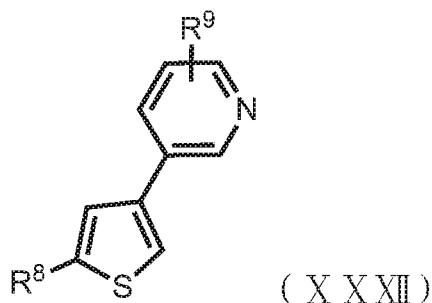
5 其中, R^8 选自 H、Br 或者硼酸基, R^9 选自 H、甲基、氰基、胺甲酰基或者乙酰胺基。

优选地, 其中所述的化合物如下式 (X X XI) 所示:



10 其中, R^8 选自 H、Br 或者硼酸基, R^9 选自 H、甲基、氰基、胺甲酰基或者乙酰胺基。

优选地, 其中所述的化合物如下式 (X X XII) 所示:



其中, R^8 选自 H、Br 或者硼酸基, R^9 选自 H、甲基、氰基、胺甲酰基或者乙酰胺基。

15 本发明还提供了本发明所述的化合物、其顺反异构体、顺反异构体的混合物、光学对映异构体、对映异构体的混合物、外消旋体或 N-氧化物在制备用于治疗与包括恶性肿瘤、自身免疫性疾病和过敏性疾病相关药物中的用途。

优选地, 其中所述的恶性肿瘤包括淋巴瘤、浆细胞瘤和白血病中的一种或几种。

20 优选地, 其中所述的淋巴瘤包括非霍奇金淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、套细

胞淋巴瘤、小淋巴细胞淋巴瘤、外套细胞淋巴瘤、血管内大细胞型 B 细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、艾滋病相关性淋巴瘤和边缘区 B 细胞淋巴瘤中的一种或几种。

优选地，所述的非霍奇金淋巴瘤包括 B 细胞性非霍奇金淋巴瘤。

5 更优选地，所述的 B 细胞性非霍奇金淋巴瘤包括弥漫性大 B 细胞淋巴瘤和人体 B 淋巴细胞瘤中的一种或几种。

优选地，其中所述的自身免疫性疾病包括关节炎、风湿、炎症肠炎和红斑狼疮中的一种或几种。

本发明再一方面提供了一种布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂组合物，其中包括
10 本发明的化合物、其顺反异构体、顺反异构体的混合物、光学对映异构体、对映异构体的混合物、外消旋体或 N-氧化物。

说明书附图

图 1 表示通过本发明化合物对风湿性关节炎小鼠作用时间的增长，小鼠
15 的疾病改善情况。

具体实施方式

以下实施例仅用于对本发明进行示例性说明，不用于限制本发明，在本发明保护范围内所做的修改、改变、变型等都在本发明的保护范围内。

20 除非另外说明，本文中术语“布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂”中提供包括具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(V)、式(VI)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(X)、式(XI)、式(XII)、式(XIII)、式(XIV)、式(XV)、式(XVI)、式(XVII)、式(XVIII)、式(XIX)、式(XX)、式(XXI)、式(XXII)、式(XXIII)、式(XXIV)结构式的化合物，每种化合物均包括具有相同结构式的不同立体异构体，其
25 中的立体异构体还包括光学异构体和几何异构体，光学异构体也称为对映异构体，几何异构体也称为顺反异构体。

光学对映异构体为具有手性中心互为镜像的光学对映异构体。

光学对映异构体的混合物指的是互为手性的两种光学对映异构体以不同的摩尔比例混合，得到的混合物。

30 外消旋体指的是互为手性的两种光学对映异构体以相同摩尔比例混合，

因为分子间作用导致旋光性抵消，得到的混合物称为外消旋体。

顺反异构体指的是：相同的原子分别位于碳碳双键同侧和异侧的两种异构体，相同的原子位于碳碳双键同侧称为顺式，相同原子位于碳碳双键异侧称为反式。

5 除非另外说明，本文中的术语“杂环基”指的是环烷基的一个或多个构成环的碳原子通过碳以外的杂原子替代形成杂环基，所述的杂原子包括而限于氮原子、氧原子和硫原子等。所述的“环烷基”包括而限于苯基、环己烷等。所述的“含氮杂环基”指的是构成环的碳原子通过一或者多个氮原子替代形成杂环基，当形成的杂环基为饱和杂环基时，称为“含氮饱和杂环基”；当
10 形成的杂环基为不饱和杂环基时，称为“含氮不饱和杂环基”。

除非另外说明，本文中的术语“苯亚甲(C₃-C₆)环烷基”指的是苯甲基上甲基的一个氢原子由(C₃-C₆)环烷基取代，形成苯亚甲环烷基的结构，其中与环烷基相连的两个基团包括而限于相邻、相间和相对的位置。

除非另外说明，本文中的术语“含氮饱和杂螺环基”指的是两个饱和环烷基共用一个碳原子，形成饱和螺环。饱和螺环上的一个碳原子（非共用的碳原子）被氮原子，并且饱和螺环与其相邻基团连接形成了含氮饱和杂螺环基，
15 其中饱和杂螺环命名时涉及到的原子数目根据形成每个环骨架的碳原子或氮原子的数目确定，不含两个环公共的碳原子。

除非另外说明，本文中的术语“苯(C₁-C₄)烷基”指的是苯环上的一个氢原子被(C₁-C₄)烷基取代，形成的苯(C₁-C₄)烷基结构，包括而限于苯甲基、苯乙基、苯丙基、苯异丙基和苯丁基等。
20

除非另外说明，本文中的术语“苯(C₂-C₄)炔基”指的是苯环上的一个氢原子被(C₂-C₄)炔基取代，形成的苯(C₂-C₄)炔基结构，包括而限于苯乙炔、苯丙炔、苯丁炔等。除非另外说明，本文中的术语“取代苯基”指的是由氢原子
25 以外的其他原子或者基团取代苯基上的氢原子，得到的带有取代基的苯基。

除非另外说明，本文中的术语“苯氧烷基”指的是苯基和烷基通过氧相连接，形成的基团，并且该基团通过烷基与外界其他基团相连接，包括而限于：苯氧甲基、苯氧乙基、苯氧丙基等。

除非另外说明，本文中的术语“取代苯氧烷基”指的是苯氧烷基的苯基由
30 氢原子以外的其他原子或者基团取代，形成带有取代基的苯氧烷基。

除非另外说明，本文中的“胺基取代的(C₂-C₄)烯基”指的是(C₂-C₄)烯基的一个或多个氢原子被一个或一个以上胺基取代后得到的带有胺基的(C₂-C₄)烯基，其中的“氢原子”既包括烯基上的氢原子也包括非烯基如：甲基、亚甲基等基团上的氢原子，所述的“胺基”是氨的氢原子被烃基替代后形成的有机胺基。

除非另外说明，“苯(C₂-C₄)烯基”指的是苯环上的一个氢原子被(C₂-C₄)的烯基取代，得到带有苯环的(C₂-C₄)烯基，其中包括而但不限于：苯乙烯基、苯丙烯基、苯异丙烯基、苯丁烯基等。

除非另外说明，本文中的术语“含氮杂苯基”指的是苯基上的一个或者一个以上的碳原子被氮原子取代，形成带有氮杂原子的苯基，包括而但不限于：吡啶基、间二氮杂苯基、对二氮杂苯基等。

除非另外说明，本文中的术语“浆细胞瘤”是单克隆浆细胞增生引起的一组肿瘤性疾病，包括多发性骨髓瘤、原发性巨球蛋白血症。

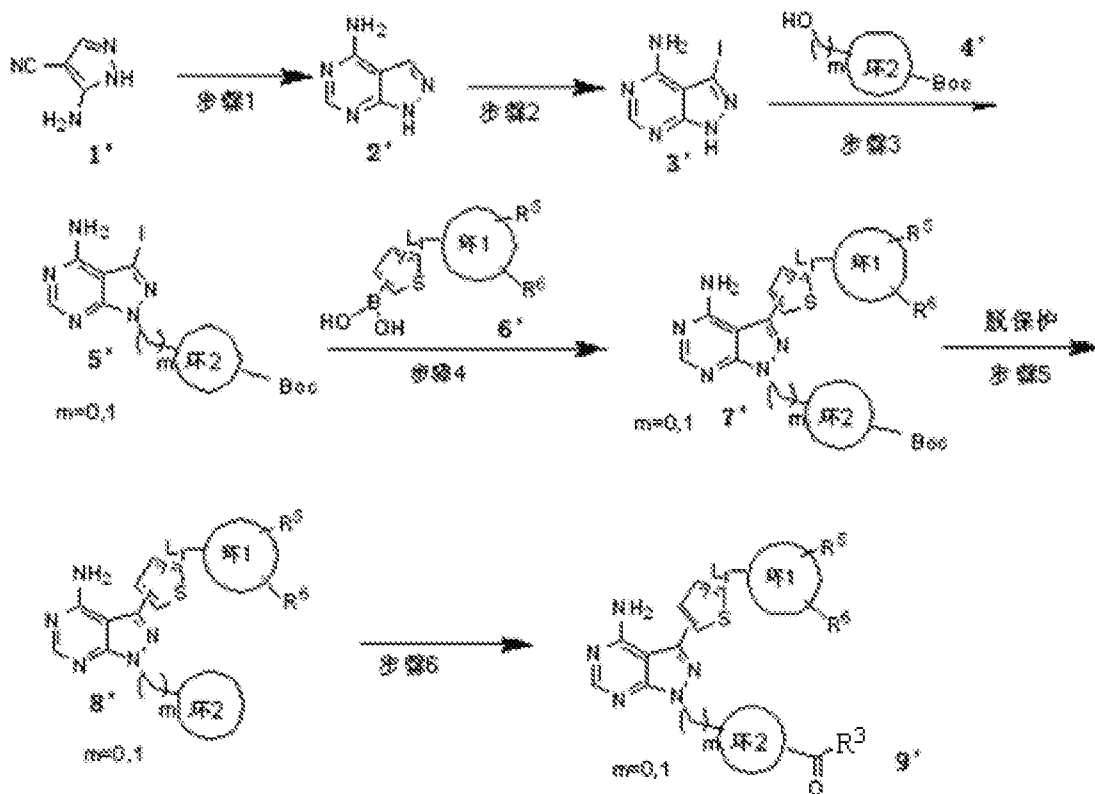
在某些实施例中，本发明的受试对象可以为哺乳动物，如狗、猫、牛、羊、马或人，优选人。本发明的药物的必需治疗量根据具体疾病的变化并且可由本领域普通技术人员容易地确定。

在某些实施方式中，本发明的一种或多种化合物可以彼此间联合使用，也可以选择将本发明的化合物与任何其它的活性试剂结合使用，用于制备布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂，如果使用的是一组化合物，则可将这些化合物同时、分别或者有序地对受试对象进行给药。

在某些实施方式中，本发明的化合物可以与一种或多种其它抗癌剂联合使用。可联用的抗癌剂包括但不限于依鲁替尼、来他替尼、厄洛替尼、拉帕替尼、来那替尼、拉帕替尼、西地尼布、阿西替尼、帕唑帕尼、索拉非尼、阿柏西普、利妥昔单抗、阿仑单抗、贝伐单抗、帕尼单抗、曲妥珠单抗、烷化剂、氮介类药物、叶酸拮抗剂、嘌呤拮抗剂、嘧啶拮抗剂、纺锤体毒素、拓扑异构酶抑制剂、凋亡诱导剂、血管生成抑制剂、鬼臼毒素、亚硝基脲、抗代谢物、蛋白合成抑制剂、激酶抑制剂、抗雌激素药、顺铂、卡铂、干扰素、天冬酰胺酶、亮丙瑞林、氟他胺、甲地孕酮、丝裂霉素、博来霉素、阿霉素、依立替康和紫杉醇。在某一个实施方式中，所述的抗癌剂是抗雌激素药物，诸如他莫昔芬和氟维司群 (ICI182,780)。

在某些实施方式中，本发明的药物组合物也可用于治疗动物疾病。普通的兽医可根据从业经验将本发明的一种化合物、或其可兽用的盐、或其可兽用的溶剂或前药以合适的可接受的制剂形式给药。兽医可决定对某一动物最适合的给药途径。

5 本发明的化合物通过以下路线 1 进行制备：



在以上的合成路线中，作为起始原料的 5-氨基-1H-吡唑-4-氰基（化合物 1'）与甲脒盐酸盐在 70-90℃，优选 80℃ 条件下反应得到 1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-4-胺（化合物 2'），在有机溶剂（例如，二甲基甲酰胺，乙酸）中与 N-碘代丁二酰亚胺或氯化碘在 80℃ 下反应，由此进行，发生碘代反应得到 3-碘-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-4-胺（化合物 3'）。

反应路线 1 中步骤 3 中的反应是公知的，3-碘-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-4-胺（化合物 3'）在有机溶剂中，如四氢呋喃（THF）中与羟基化合物 4'，在三苯基膦和偶氮二甲酸二异丙酯的存在下，在 50-70℃ 下反应，由此发生双分子亲核取代（Mitsunobu 取代）反应，得到化合物 5'。化合物 4' 是具有手性性质的原料，因此，在合成的过程中，可以根据目标化合物的旋光性质，选择适当旋光性的化合物 4' 作为原料，从而得到的反应中间体化合物也具有了和化合物 4' 相同的旋光性质。化合物 5' 与化合物 6'，在有机溶剂（二甲基甲

酰胺、乙二醇二甲醚、四氢呋喃和 1,4-二氧六环(1,4-dioxane))中,在金属钯,例如:包括四(三苯基膦)钯 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 双苯基膦二氯化钯 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ 和 [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ 中任意一种或几种的催化下,在 60-80℃ 下反应,由此进行发生偶联反应得到化合物 7'。

5 反应路线 1 中步骤 5 的反应是公知的,化合物 7', 在有机溶剂(二氯甲烷、四氢呋喃)中,在三氟乙酸或盐酸的存在下,在 0℃ 到室温下反应,由此进行,进行脱保护反应得到化合物 8'。

反应路线 1 中的步骤 5 的反应是公知的,化合物 8', 在有机溶剂(二氯甲烷或二甲基甲酰胺)中,与对应的羧酸,或酰氯在 0℃ 到室温下反应,由此进行,发生缩合反应得到化合物 9'。

起始原料 5-氨基-1H-吡唑-4-氰基 CAS 号为 16617-46-2 购自上海海曲化工有限公司。

化合物 4' 是 1-叔丁氧羰基-3-羟基哌啶 CAS 号为 85275-45-2, (S)-1-叔丁氧羰基-3-羟基哌啶 CAS 号为 143900-44-1 或 (R)-1-叔丁氧羰基-3-羟基哌啶 CAS 15 号为 143900-43-0 购自上海韶远试剂有限公司。

化合物 6' 按照以下方法制得:把相应的溴取代噻吩化合物的四氢呋喃溶液在氮气环境下滴加到零下 70℃ 的正丁基锂(nBuLi)的四氢呋喃(THF)溶液中。在零下 70℃ 下反应 2 小时,然后加入硼酸甲酯($\text{B}(\text{OMe})_3$),在零下 70℃ 下继续反应 30 分钟,升至室温导入 1mol/L 的盐酸中搅拌 10 分钟。用乙酸乙酯萃取得到的有机相干燥,减压浓缩得到目标硼酸化合物粗品,因其不稳定,20 不用精制直接用于下一步反应。

在本说明书中的反应中,伴随加热的反应,如在本技术领域内常见的可使用水浴或油浴来进行。在本说明书中的反应中,反应产物可用通常的纯化手段,例如将常压或减压蒸馏得到的馏分,使用硅胶的高效液相色谱,薄层25 色谱,洗涤等的方法来纯化。纯化即可在每个反应中进行,也可在多步反应之后进行操作。

实施例 1

1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-4-胺(化合物 2')的制备

30 在室温下向 5-氨基-1H-吡唑-4-氰基(化合物 1')(20 g, 185.2 mmol)的

乙醇 (500 mL) 溶液中加入甲脒盐酸盐 (16.4g, 203.7 mmol), 然后在 80°C 下反应 10 小时, 冷却至室温, 通过减压浓缩溶剂, 得到的固体产物用水洗涤后真空干燥得到目标产物 (21.3 g, 85% 收率), 即 1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-4-胺 (化合物 2')。

- 5 薄层色谱 (TLC) 检测: R_f 0.5 (二氯甲烷: 甲醇 = 5:1, 展开相)
质谱检测: MS (ESI) m/z 136(M+1);
核磁共振: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6)、6.96 (br s, 2H)、7.68 (s, 1H)、8.35 (s, 1H)、13.24 (s, 1H)。

10 实施例 2: 3-碘-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-4-胺 (化合物 3') 的制备

在室温下向 1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-4-胺 (20 g, 148 mmol) 的乙酸 (500 mL) 溶液中加入氯化碘 ICl (24g, 148 mmol), 然后在 80°C 下反应 10 小时, 冷却至室温, 通过减压浓缩溶剂, 得到的固体产物依次用 Na_2CO_3 饱和溶液, Na_2SO_3 饱和溶液和水洗涤后真空干燥得到 3-碘-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-4-胺 (化合物 3',

- 15 30.9 g、80% 收率)。薄层色谱检测: TLC: R_f 0.5 (二氯甲烷: 甲醇 = 5:1)
质谱检测: MS (ESI) m/z 262(M+1);
核磁共振检测: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6)、6.98 (br s, 2 H)、8.35 (s, 1 H)、13.20 (s, 1H)。

20 实施例 3 (化合物 4') 的制备

当环 2 为哌啶、 $m=0$ 时, 化合物 4' 为: 1-叔丁氧羰基-3-羟基哌啶

化合物 5' 为: 叔-丁基-3-(4-氨基-3-碘-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-甲酸酯

- 25 在室温下向 3-碘-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-4-胺 (化合物 3') (10 g, 38.3 mmol) 的四氢呋喃 (150mL) 溶液中依次加入 1-叔丁氧羰基-3-羟基哌啶 (化合物 4'), (9.25 g, 46 mmol) (根据具体需要, 选择适合旋光性的 1-叔丁氧羰基-3-羟基哌啶)、偶氮二甲酸二异丙酯 (9.30 g, 46 mmol) 和三苯基膦 (12.06 mmol, 46 mmol)。然后在 60°C 下反应 5 小时, 冷却至室温, 通过减压浓缩溶剂得到的粗品用硅胶柱的液相色谱分离, 洗脱溶剂为二氯甲烷: 甲醇 (40:1—>10:1)
30 得到目标产物叔-丁基-3-(4-氨基-3-碘-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-甲酸

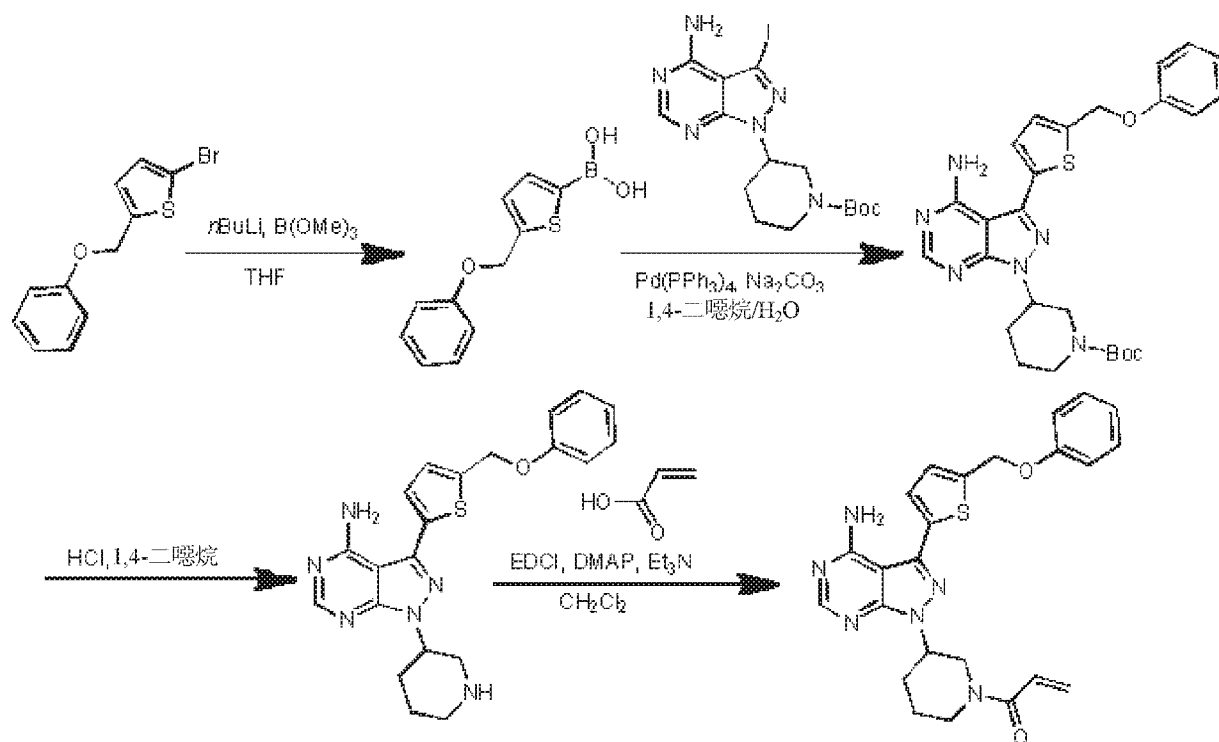
酯 (化合物 5', 2.8 g, 收率: 75%)。

薄层色谱检测: TLC: R_f 0.5 (二氯甲烷: 甲醇 = 10:1) 质谱检测: MS (ESI) m/z 445(M+1); 核磁共振检测: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 1.67 (s, 9H); 1.70-2.40 (m, 4H), 2.95-4.95 (m, 5H), 6.95 (br s, 2H), 8.31 (s, 1H)。实

5 实施例 4

反应路线 1 中的产物 9' 中, 当 R^5 、 R^6 均为 H, 环 1 为苯, L_1 为甲氧基, 其中甲基部分与噻吩相连, 氧基与苯相连, L_1 与噻吩的 5 位相连, 噻吩的 2 位与吡唑环的 3 位相连, $m=0$, 环 2 为哌啶环, 哌啶环的 3 位与吡唑环的 1 位氮素相连, 哌啶环的 1 位氮素与羰基相连, R^3 为乙烯基, 其制备如下

10 反应路线 2:



其中 Et_3N 表示三乙胺, EDCI 表示 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐。

当 R^5 、 R^6 均为 H, 环 1 为苯, L_1 为甲氧基, 其中甲基部分与噻吩相连, 氧基与苯相连, L_1 与噻吩的 5 位相连, 硼与噻吩的 2 位相连, 化合物 6' 为: (5-(苯氧甲基)噻吩-2-基)硼酸。

化合物 6' (5-(苯氧甲基)噻吩-2-基)硼酸到化合物 1: 1-(3-(4-氨基-3-(5-(苯氧甲基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的制备

I. (5-(苯氧甲基)噻吩-2-基)硼酸制备方法

在室温下向 2-溴噻吩-5-甲醇 (2 g, 10 mmol) (CAS 为 79387-71-6 购于上海泰坦科技股份有限公司) 的四氢呋喃 (50 mL) 溶液中依次加入苯酚 (1.46 g, 15 mmol), 偶氮二甲酸二异丙酯 (3.1 g, 15 mmol) 和三苯基膦 (4 g, 15 mmol)。然后在室温下反应 10 小时, 通过减压浓缩溶剂得到的粗品用硅胶柱的液相色谱分离, 洗脱溶剂为乙酸乙酯: 石油醚 (1: 20→1:10) 得到 2-溴-5-(苯氧甲基)噻吩 1.95 g, 收率: 70%)。

薄层色谱检测: TLC: R_f 0.5 (乙酸乙酯: 石油醚=1:15)

质谱检测: MS (ESI) m/z 269(M+1);

10 核磁共振检测: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 5.20 (s, 2 H), 6.50-6.75 (m, 2 H), 7.00-7.45 (m, 5 H)。

2-溴-5-(苯氧甲基)噻吩 (1.90 g, 7 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL) 在氮气环境下滴加到零下 70°C 的正丁基锂 (5.6 mL, 2.5 mol/L 的正己烷溶液) 的四氢呋喃 (15 mL) 溶液中。在 -70°C 下反应 2 小时, 然后加入硼酸甲酯 (3.67 g, 35 mmol), 在 -70°C 下继续反应 30 分钟, 升至室温导入 1 mol/L 的盐酸 (30 mL) 中搅拌 10 分钟。用乙酸乙酯萃取, 萃取有机液用无水 Na_2SO_4 干燥后, 通过减压浓缩得到 (5-(苯氧甲基)噻吩-2-基)硼酸粗品 1.25 g, 由于产品易分解, 不用精制直接用于下一步反应。

薄层色谱检测: TLC: R_f 0.5 (乙酸乙酯: 石油醚=1:5) 质谱检测: MS
20 (ESI) m/z 235(M+1);

II. 叔-丁基-3-(4-氨基-3-(5-(苯氧甲基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3, 4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-甲酸酯的制备方法

在室温下向叔丁基-3-(4-氨基-3-碘-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-甲酸酯 (200 mg, 0.45 mmol) 的乙二醇二甲醚 (5 mL)、水 (2 mL) 的溶液中依次加入 (5-(苯氧甲基)噻吩-2-基)硼酸 (211 mg, 0.90 mmol), 四(三苯基磷)钼 (26 mg, 0.02 mmol), Na_2CO_3 (143 mg, 1.35 mmol)。然后在 80°C 下反应 16 小时, 冷却至室温, 倒入 50 mL 水中, 用乙酸乙酯萃取, 萃取有机液用无水 Na_2SO_4 干燥后, 通过减压浓缩溶剂得到的粗品用硅胶柱的液相色谱分离, 洗脱溶剂为石油醚: 乙酸乙酯 (8: 1→2:1) 得到目标产物
叔丁基 3-(4-氨基-3-(5-(苯氧甲基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3, 4-d]嘧啶-1-
30

基)哌啶-1-甲酸酯(160 mg, 收率 75%)。

薄层色谱: (TLC) 检测: R_f 0.5 (石油醚: 乙酸乙酯 = 2:1 展开相)

质谱检测: MS (ESI) m/z 507 (M+1);

核磁共振: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), 1.68 (s, 9H), 0 (m, 1H), 2.28-2.45 (m, 2H), 2.90-3.25 (m, 1H), 3.40-3.80 (m, 1H), 4.05-4.25 (m, 2H), 4.65-4.90 (m, 2H), 5.31 (s, 2H), 6.30-6.40 (m, 1H), 6.60-6.70 (m, 1H), 7.05-7.15 (m, 2H), 7.20-7.25 (m, 1H), 7.30-7.40 (m, 4H), 8.41 (s, 1H)。

III. 3-(4-氨基-3-(5-(苯氧甲基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3, 4-d]嘧啶-1-基)哌啶的制备方法

10 在 0℃ 向叔丁基 3-(4-氨基-3-(5-(苯氧甲基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3, 4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-甲酸酯(160 mg, 0.32 mmol)的二氯甲烷(4 mL)溶液中加入三氟乙酸(2 mL), 然后升至室温反应 4 小时, 得到 3-(4-氨基-3-(5-(苯氧甲基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3, 4-d]嘧啶-1-基)哌啶的三氟乙酸盐, 也可以在溶液中加入盐酸、硫酸或者乙酸, 得到相应的盐酸盐、硫酸盐或者乙酸盐。通过减压浓缩溶剂得到的粗品溶于乙酸乙酯(20 mL), 用 Na_2CO_3 饱和溶液洗涤然后用无水 Na_2SO_4 干燥后, 通过减压浓缩溶剂得到 3-(4-氨基-3-(5-(苯氧甲基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3, 4-d]嘧啶-1-基)哌啶的粗品 80 mg, 直接用于下一步的反应, 得到相应的盐酸盐、硫酸盐或者乙酸盐。

薄层色谱检测: TLC: R_f 0.5 (二氯甲烷: 甲醇 = 5:1)

20 质谱检测: MS (ESI) m/z 407(M+1);

IV. 3-(4-氨基-3-(5-(苯氧甲基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3, 4-d]嘧啶-1-基)哌啶到化合物 1: 1-(3-(4-氨基-3-(5-(苯氧甲基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮制备方法

25 在 0℃ 下向 3-(4-氨基-3-(5-(苯氧甲基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3, 4-d]嘧啶-1-基)-1-哌啶(80 mg, 0.20 mmol)的二氯甲烷(5 mL)溶液中依次加入丙烯酸(23 mg, 0.30 mmol), 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(64 mg, 0.30 mmol) (CAS 号 25952-53-8, 购买厂家: 上海倍卓生物科技有限公司), 4-二甲基胺吡啶(DMAP)(13 mg, 0.10 mmol), 然后在室温反应 2 小时, 用水洗涤然后用无水 Na_2SO_4 干燥后, 通过减压浓缩溶剂得到的粗品, 通过薄层色谱(乙酸乙酯: 甲醇 = 40:1)纯化, 得到化合物 1:

30

1- (3- (4-氨基-3- (5- (苯氧甲基) 噻吩-2-基) -1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基) 哌啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮 (54 mg, 收率 60%)。

TLC: R_f 0.5 (乙酸乙酯: 甲醇 = 30 : 1) MS (ESI) m/z 461 (M+1);
 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) (m, 1H), 2.27-2.41 (m, 2H), 2.89-3.24 (m, 1H),
 5 3.40-3.78 (m, 1H), 4.07-4.28 (m, 2H), 4.65-4.91 (m, 2H), 5.31 (s, 2H), 5.70-5.77
 (m, 1H), 5.83 (s, 2H), 6.31-6.40 (m, 1H), 6.59-6.67 (m, 1H), 7.04-7.10 (m, 2H),
 7.19-7.25 (m, 1H), 7.30-7.32 (m, 2H), 7.33-7.40 (m, 2H), 8.41 (s, 1H)。

V. 中间体化合物及其制备方法

按照与实施例 4 类似的方法将中间产物化合物 6' 进行改变, 可以得到如下
 10 表化合物, 其中中间产物化合物 6' 可以选自如下化合物:

- (4- (苯氧甲基) 噻吩-2-基) 硼酸
- (4-((5-甲基苯氧基) 甲基) 噻吩-2-基) 硼酸
- (5- (苯氧甲基) 噻吩-3-基) 硼酸
- (4-((邻-甲苯氧基) 甲基) 噻吩-2-基) 硼酸
- 15 (4-((间-甲苯氧基) 甲基) 噻吩-2-基) 硼酸
- (4-((对-甲苯氧基) 甲基) 噻吩-2-基) 硼酸
- (4-((邻-甲氧苯氧基) 甲基) 噻吩-2-基) 硼酸
- (4-((间-甲氧苯氧基) 甲基) 噻吩-2-基) 硼酸
- (4-((对-甲氧苯氧基) 甲基) 噻吩-2-基) 硼酸
- 20 (5-((邻-氰基苯氧基) 甲基) 噻吩-3-基) 硼酸
- (5-((对-氰基苯氧基) 甲基) 噻吩-3-基) 硼酸
- (5-((间-氰基苯氧基) 甲基) 噻吩-3-基) 硼酸
- (5-((邻-甲氧苯氧基) 甲基) 噻吩-3-基) 硼酸
- (5-((间-甲氧苯氧基) 甲基) 噻吩-3-基) 硼酸
- 25 (5- ((嘧啶-4-基氧基) 甲基) 噻吩-3-基) 硼酸
- (5- ((2-甲氧基-4-甲基苯氧基) 甲基) 噻吩-3-基) 硼酸
- (5- ((2-甲氧基-4-氯苯氧基) 甲基) 噻吩-3-基) 硼酸
- (5- ((2-甲氧基-4-氰基苯氧基) 甲基) 噻吩-3 基) 硼酸
- (5- ((2-氯-5-甲氧基苯氧基) 甲基) 噻吩-3 基) 硼酸
- 30 (5- ((3-氯-5-甲氧基苯氧基) 甲基) 噻吩-3 基) 硼酸

(5-((3-甲氧基-4-氟苯氧基)甲基)噻吩-3-基)硼酸

(5-((邻-甲苯氧基)甲基)噻吩-3-基)硼酸

(5-((对-甲苯氧基)甲基)噻吩-3-基)硼酸

(5-((邻-氟苯氧基)甲基)噻吩-3-基)硼酸

5 (5-((间-氟苯氧基)甲基)噻吩-3-基)硼酸

(5-((对-氟苯氧基)甲基)噻吩-3-基)硼酸

((5-苯氧基甲基)噻吩-3-基)硼酸

上述硼酸化合物的合成方法均类似于实施例4化合物6'为(5-(苯氧甲基)噻吩-2-基)硼酸的制备方法。

10

实施例5

当 R^5 、 R^6 均为H，环1为苯， L_1 为单键，苯环与噻吩的5位相连，1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基与噻吩的3位相连，化合物6'为：((5-苯基)噻吩-3-基)硼酸

15 5.1 中间体((5-苯基)噻吩-3-基)硼酸制备方法:

3-溴-5-(苯基)噻吩(CAS号为38071-58-8, 购于上海毕得医药科技有限公司)(2 g, 8.3 mmol)溶于四氢呋喃(10 mL)在氩气环境下滴加到零下70℃的正丁基锂(6.7 mL, 2.5 mol/L的正己烷溶液)的四氢呋喃(15 mL)溶液中。在零下70℃下反应2小时, 然后加入硼酸甲酯(4.35 g, 42 mmol), 在零下70℃下继续反应30分钟, 升至室温导入1 mol/L的盐酸(30 mL)中搅拌10分钟。用乙酸乙酯萃取, 萃取有机液用无水 Na_2SO_4 干燥后, 通过减压浓缩得到(5-(苯基)噻吩-3-基)硼酸粗品1.30 g, 由于产品易分解, 不用精制直接用于下一步反应。

薄层色谱检测: TLC: R_f 0.5 (乙酸乙酯: 石油醚=1:5)

25 质谱检测: MS (ESI) m/z 205(M+1);

5.2 中间体((5-苯基)噻吩-2-基)硼酸和((4-苯基)噻吩-2-基)硼酸的制备方法

((5-苯基)噻吩-2-基)硼酸和((4-苯基)噻吩-2-基)硼酸的合成方法
30 同于为(5-(苯基)噻吩-3-基)硼酸的制备方法。

5.3 2-溴-4-(间-甲基苯基)噻吩的制备方法

当 R^5 、 R^6 均为 H，环 1 为甲苯， L_1 为单键，苯环与噻吩的 5 位相连，1H-吡唑[3, 4-d]嘧啶-1-基与噻吩的 3 位相连，化合物 6' 为：((5-(3-甲基苯基))噻吩-3-基)硼酸，制备方法为：

- 5 向 2, 4-二溴噻吩 (4 g, 16mmol) (购自西亚试剂, 商品名称 2,4-二溴噻吩, CAS 号 3140-92-9, 商品编号: 1993) 的甲苯溶液 (50mL) 中依次加入间甲苯硼酸 (2.25 g, 16 mmol), (CAS 号: 17933-03-8, 商品名称 3-甲苯硼酸, 购自百灵威科技, 产品编号: 256729) Na_2CO_3 (3.5 g, 33 mmol), $Pd(PPh_3)_4$, (380 mg, 0.3 mmol) 以及 H_2O (50mL), 然后氩气置换保护, 升温至 100°C 反应 12 小时, TLC 跟踪反应结束。反应毕, 降至室温用乙酸乙酯萃取, 萃取有机液用无水 Na_2SO_4 干燥后, 通过减压浓缩得到粗品用硅胶柱层析, 洗脱溶剂为乙酸乙酯: 石油醚 (1: 50—>1 :20) 得 2 g (产率 50%) 白色固体的 2-溴-4-(间-甲基苯基)噻吩。

TLC: R_f 0.5 (乙酸乙酯: 石油醚 = 1 : 30)

- 15 MS (ESI) m/z 253 ($M+1$); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 2.38 (s, 3H), 7.15-7.60 (m, 6 H)。

5.4 中间体 (4-(3-甲基苯基)噻吩-2-基)硼酸的制备方法

- 20 2-溴-4-(3-甲基苯基)噻吩 (2 g, 8 mmol) (如 5.3 方法制成) 溶于四氢呋喃 (10 mL) 在氮气环境下滴加到零下 70°C 的正丁基锂 (6.4mL, 2.5mol/L 的正己烷溶液) 的四氢呋喃 (15 mL) 溶液中。在零下 70°C 下反应 2 小时, 然后加入硼酸三甲酯 (4 g, 40 mmol), (CAS 号: 121-43-7, 购自贝斯特试剂, 商品名称硼酸三甲酯, 商品编号: B00269101) 在零下 70°C 下继续反应 30 分钟, 升至室温导入 1mol/L 的盐酸 (30 mL) 中搅拌 10 分钟。用乙酸乙酯萃取, 萃取有机液用无水 Na_2SO_4 干燥后, 通过减压浓缩得到 (4-(3-甲基苯基)噻吩-2-基)硼酸粗品 1.30 g, 由于产品易分解, 不用精制直接用于下一步反应。

TLC: R_f 0.5 (乙酸乙酯: 石油醚 = 1 : 5)

MS (ESI) m/z 219 ($M+1$)。

5.5 中间体 ((5-(3-甲氧基苯基))噻吩-3-基)硼酸和 ((5-(4-甲氧基苯基))噻吩-3-基)硼酸的制备方法

上述硼酸化合物的合成方法均同 (4-(3-甲苯基)噻吩-2-基)硼酸的制备方法。

5 5.6 中间体 (5-(间-甲苯基)噻吩-2-基)硼酸的制备方法

当 R^5 、 R^6 均为 H，环 1 为 3-甲苯基， L_1 为单键，3-甲苯基与噻吩的 5 位相连，1H-吡唑[3, 4-d]嘧啶-1-基与噻吩的 2 位相连，化合物 6' 为 (5-(间-甲苯基)噻吩-2-基)硼酸，制备方法为：向 2, 5-二溴噻吩 (4 g, 16mmol) (购自青岛通缘医药有限公司，商品名称 2,5-二溴噻吩，CAS 号：3141-27-3) 的甲苯溶液 (50mL) 中依次加入间甲苯硼酸 (2.25 g, 16 mmol) (CAS 号：17933-03-8，购自上海海曲化工有限公司，商品名称间甲苯硼酸)， Na_2CO_3 (3.5 g, 33 mmol)， $Pd(PPh_3)_4$ (380 mg, 0.3 mmol) 以及 H_2O (50mL)，然后氩气置换保护，升温至 100℃反应 12 小时，TLC 跟踪反应结束。反应毕，降至室温用乙酸乙酯萃取，萃取有机液用无水 Na_2SO_4 干燥后，通过减压浓缩
10 得到粗品用硅胶柱层析，洗脱溶剂为乙酸乙酯：石油醚 (1: 50—>1:20) 得 3.1 g (产率 75%) 白色固体的 2-溴-5-(间-甲苯基)噻吩。

TLC: R_f 0.5 (乙酸乙酯：石油醚 = 1:30)

MS (ESI) m/z 253 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 2.33 (s, 3H), 7.10-7.70 (m, 6 H)。

20 2-溴-5-(间-甲苯基)噻吩 (2 g, 8 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL) 在氮气环境下滴加到零下 70℃的正丁基锂 (6.4mL, 2.5mol/L 的正己烷溶液) 的四氢呋喃 (15 mL) 溶液中。在零下 70℃下反应 2 小时，然后加入硼酸甲酯 (4 g, 40 mmol)，在零下 70℃下继续反应 30 分钟，升至室温导入 1mol/L 的盐酸 (30 mL) 中搅拌 10 分钟。用乙酸乙酯萃取，萃取有机液用无水 Na_2SO_4
25 干燥后，通过减压浓缩得到 (5-(间-甲苯基)噻吩-2-基)硼酸粗品 1.20 g，由于产品易分解，不用精制直接用于下一步反应。

TLC: R_f 0.5 (乙酸乙酯：石油醚 = 1:5)

MS (ESI) m/z 219 (M+1)。

5.7. 制备方法类似 5.6 的中间体

30 以下中间体的制备方法类似于 5.6 的中间体：

(5-(3,4-二甲苯基)噻吩-2-基)硼酸

(5-(间-甲氧苯基)噻吩-2-基)硼酸

(5-(对-甲氧苯基)噻吩-2-基)硼酸

(5-(4-苯基)噻吩-2-基)硼酸

5 (5-(对-三氟甲苯基)噻吩-2-基)硼酸

(5-(间-三氟甲苯基)噻吩-2-基)硼酸

(5-(3,5-二甲苯基)噻吩-2-基)硼酸

(5-苯基)噻吩-2-基)硼酸

(5-(邻-氟苯基)噻吩-2-基)硼酸

10 (5-(间-氟苯基)噻吩-2-基)硼酸

(5-(对-氟苯基)噻吩-2-基)硼酸

上述硼酸化合物的合成方法均同于(5-(间-甲苯基)噻吩-2-基)硼酸的制备方法。

5.8 中间体(2-(苯乙烯基)噻吩-4-基)硼酸的制备方法

15 当 R^5 、 R^6 均为 H，环 1 为苯乙烯基， L_1 为单键，苯乙烯基与噻吩的 2 位通过单键相连，1H-吡唑[3, 4-d]嘧啶-1-基与噻吩的 4 位相连， $m=0$ ，环 2 为嘧啶，化合物 6' 为(2-(苯乙烯基)噻吩-4-基)硼酸，制备方法为：4-溴-2-噻吩-甲醛(4 g, 21 mmol)(CAS18791-75-8, 购自贝斯特试剂有限公司)和苄基三苯基氯化磷(10.9 g, 25 mmol)溶于 50 mL 异丙醇中，然后加入氢

20 氧化锂一水化物(1.32g, 32 mmol)。升温至 85℃反应 4 小时，TLC(薄层色谱检测， R_f 0.5 (乙酸乙酯: 石油醚= 1: 50))跟踪反应结束。反应毕，加入 50 mL 乙酸乙酯，用 50mL 水洗 2 次，分离有机层干燥，减压旋干得到的粗品溶于 30 mL 四氢呋喃，然后加入碘(0.78 g, 3mmol)室温搅拌 10h。加入

25 50 mL 乙酸乙酯，依次用饱和碳酸氢钠(50mL)和亚硫酸钠洗涤(50mL)，分离有机层干燥，减压旋干得到的粗品用硅胶柱的液相色谱分离，洗脱溶剂为乙酸乙酯: 石油醚(1: 100—>1:20)得到反 2-(苯乙烯基)噻吩-4-溴 4.7 g, 收率: 85%)。

薄层色谱检测: TLC: R_f 0.5 (乙酸乙酯: 石油醚= 1: 15)

质谱检测: MS (ESI) m/z 265($M+1$);

30 核磁共振检测: ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 6.80-7.00 (m, 2 H), 7.08 (s, 1

H), 7.20 (s, 1H), 7.25-7.65 (m, 5 H)。

反 2-(苯乙烯基) 噻吩-4-溴 (2 g, 7.5 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL) 在氮气环境下滴加到零下 70℃ 的正丁基锂 (6mL, 2.5mol/L 的正己烷溶液) 的四氢呋喃 (15 mL) 溶液中。在零下 70℃ 下反应 2 小时, 然后加入硼酸甲酯 (3.85 g, 38 mmol), 在零下 70℃ 下继续反应 30 分钟, 升至室温导入 1mol/L 的盐酸 (30 mL) 中搅拌 10 分钟。用乙酸乙酯萃取, 萃取有机液用无水 Na₂SO₄ 干燥后, 通过减压浓缩得到反 (2-(苯乙烯基) 噻吩-4-基) 硼酸粗品 1.60 g, 由于产品易分解, 不用精制直接用于下一步反应。

TLC: R_f 0.5 (乙酸乙酯: 石油醚 = 1: 5)

10 MS (ESI) m/z 231 (M+1)。

5.9 (2-(苯乙基) 噻吩-4-基) 硼酸的制备方法

当 R⁵、R⁶ 均为 H, 环 1 为苯乙基, L₁ 为单键, 苯乙基与噻吩的 2 位相连, 1H-吡唑[3, 4-d]嘧啶-1-基与噻吩的 4 位相连, m=0, 环 2 为哌啶, 化合物 6' 为 (2-(苯乙基) 噻吩-4-基) 硼酸。

15 反 2-(苯乙烯基) 噻吩-4-溴 (2.5 g, 9.5 mmol) 溶于乙酸乙酯 (30 mL), 加入 10% 钨炭 (1 g) 在室温氢气环境下反应 2h, TLC(薄层色谱检测, R_f 0.5 (乙酸乙酯: 石油醚 = 1: 50)) 跟踪反应结束。过滤掉钨炭得到的有机相通过减压浓缩得到的粗品用硅胶柱的液相色谱分离, 洗脱溶剂为乙酸乙酯: 石油醚 (1: 100—>1: 20) 得到 2-(苯乙基) 噻吩-4-溴 2 g, 收率: 80%。

20 薄层色谱检测: TLC: R_f 0.5 (乙酸乙酯: 石油醚 = 1: 15)

质谱检测: MS (ESI) m/z 267 (M+1);

核磁共振检测: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 2.65-2.90 (m, 4 H), 6.54 (s, 1 H), 6.66 (s, 1 H), 7.20-7.45 (m, 5 H)。

粗品 1.20 g, 由于产品易分解, 不用精制直接用于下一步反应。

25 薄层色谱 TLC: R_f 0.5 (乙酸乙酯: 石油醚 = 1: 5)

MS (ESI) m/z 267 (M+1)。

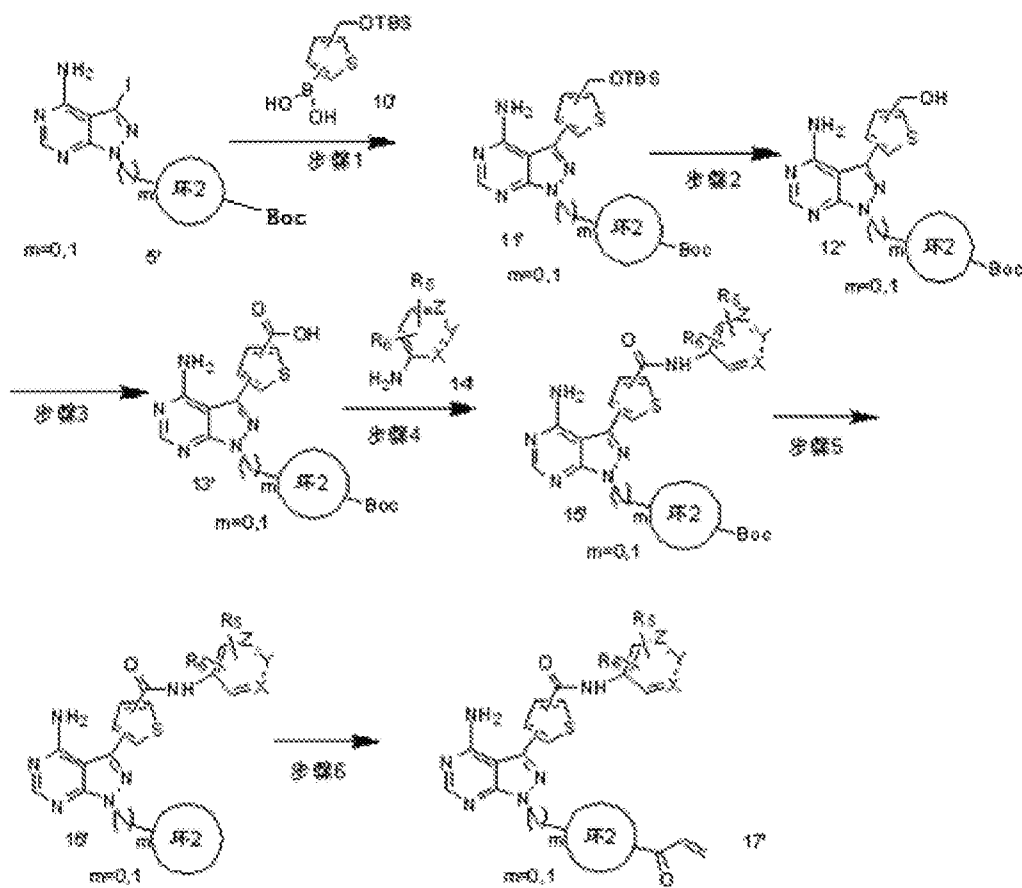
2-(苯乙基) 噻吩-4-溴 (2 g, 7.5 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL) 在氮气环境下滴加到零下 70℃ 的正丁基锂 (6 mL, 2.5mol/L 的正己烷溶液) 的四氢呋喃 (15 mL) 溶液中。在零下 70℃ 下反应 2 小时, 然后加入硼酸甲酯 (3.85 g, 38 mmol), 在零下 70℃ 下继续反应 30 分钟, 升至室温导入 1mol/L

30

的盐酸(30 mL)中搅拌 10 分钟。用乙酸乙酯萃取,萃取有机液用无水 Na_2SO_4 干燥后,通过减压浓缩得到(2-(苯乙基)噻吩-4-基)硼酸粗品 1.40 g,由于产品易分解,不用精制直接用于下一步反应。

TLC: R_f 0.5 (乙酸乙酯:石油醚 = 1:5) MS (ESI) m/z 233 ($M+1$)。

5 本发明的化合物也通过以下路线 3 进行制备:



反应路线 3 中步骤 1 的反应是公知的,在以上的合成路线中,作为起始原料的化合物 5'是由与路线 1 中的相同的方法制备的。化合物 5'与化合物 10',在有机溶剂(二甲基甲酰胺、乙二醇二甲醚、四氢呋喃和 1,4-二氧六环(1,4-dioxane))中,在金属钯,例如:包括四(三苯基膦)钯 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、双苯基膦二氯钯 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ 和 [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ 中任意一种或几种的催化下,在 60-80°C 下反应,由此进行发生偶联反应得到化合物 11'。

15 反应路线 3 中步骤 2 的反应是公知的,化合物 11'在四氢呋喃中,在四丁基氟化铵的存在下,在 0°C 到室温下反应,由此进行,进行脱叔丁基二甲基硅烷保护基的反应得到化合物 12'。

反应路线 3 中步骤 3 的反应是公知的, 化合物 12' 在乙腈中, 依次加入磷酸盐缓冲液 (pH = 6.7)、2,2,6,6-四甲基哌啶-氮氧化物 (TEMPO)、NaClO₂ (亚氯酸钠) 和 NaClO (次氯酸钠), 在 35℃ 下反应, 由此进行, 进行羟基氧化反应得到羧酸化合物 13'。

5 反应路线 2 中的步骤 4 的反应是公知的, 化合物 13', 在有机溶剂 (二氯甲烷或二甲基甲酰胺) 中, 在缩合剂 1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐 (EDCL) (CAS 号 25952-53-8, 购自济南泛诺化工有限公司)、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (HATU) (CAS 号 148893-10-1, 购自上海紫一试剂厂) 或 O-苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脲四
10 氟硼酸酯 (TBTU) (CAS 号 125700-67-6, 购自南京肽业生物科技有限公司) 的存在下与化合物 14' 在室温下反应, 由此进行, 发生缩合反应得到化合物 15'。其中化合物 14' 可选自 2-氨基吡啶、3-氨基吡啶、4-氨基吡啶或苯胺。

反应路线 3 中的步骤 5 的反应是公知的与反应路线 1 中的步骤 5 的操作相同。反应路线 3 中的步骤 6 的反应是公知的与反应路线 1 中的步骤 6 的操作相同, 其中涉及的原料氨基吡啶均购自北京维达化工有限公司, 其中 3-氨基吡啶商品号为 462-08-8, 2-氨基吡啶商品号为 504-29-0, 4-氨基吡啶商品号为 504-24-5。

实施例 6

20 在反应路线 3 的步骤 1 中当化合物 10' 为 ((5-叔丁基二甲基硅氧亚甲基) 噻吩-2-基) 硼酸, 化合物 11' 中叔丁基二甲基硅氧亚甲基与噻吩的 5 位相连, 1H-吡唑[3, 4-d]嘧啶-1-基与噻吩的 2 位相连, m=0, 环 2 为哌啶, 化合物 11' 为叔丁基-3-(4-氨基-3-(5-(叔丁基二甲基硅氧亚甲基) 噻吩-2-基)-1H-吡唑[3, 4-d]嘧啶-1-基) 哌啶-1-甲酸酯。其制备方法为: 在室温下向 (R) 叔丁基
25 -3-(-4-氨基-3-碘-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基) 哌啶-1-甲酸酯 (300 mg, 0.68 mmol) 的乙二醇二甲醚 (5 mL)、水 (2 mL) 的溶液中依次加入 (5-(叔丁基二甲基硅氧亚甲基)) 噻吩-2-基) 硼酸 (345 mg, 1.35 mmol), 四三苯基磷钼 (39 mg, 0.03 mmol), Na₂CO₃ (215 mg, 2.1 mmol)。然后在 80℃ 下反应 16 小时, 冷却至室温, 倒入 50 mL 水中, 用乙酸乙酯萃取, 萃取有机
30 液用无水 Na₂SO₄ 干燥后, 通过减压浓缩溶剂得到的粗品用硅胶柱的液相色谱

分离,洗脱溶剂为石油醚:乙酸乙酯(8:1→2:1)得到目标产物(*R*)叔丁基-3-(4-氨基-3-(5-(叔丁基二甲基硅氧亚甲基)噻吩-2-基)-1*H*-吡唑[3,4-*d*]嘧啶-1-基)哌啶-1-甲酸酯(275 mg,收率 78%)。

薄层色谱:(TLC)检测: R_f 0.5 (石油醚:乙酸乙酯 = 3:1 展开相)

5 质谱检测: MS (ESI) m/z 545 ($M+1$);

核磁共振: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 0.20 (s, 3 H), 0.21 (s, 3 H), 1.59 (s, 9H)、1.69 (s, 9H)、1.60-2.45 (m, 4H)、2.90-4.90 (m, 5H)、5.31 (s, 2H)、6.30-6.40 (m, 1H)、6.60-6.70 (m, 1H)、7.00-7.15 (m, 2H)、8.40 (s, 1H)。

在反应路线 3 的步骤 2 中的化合物 11' 的叔-丁基二甲基硅氧亚甲基与噻吩的 5 位相连,1*H*-吡唑[3,4-*d*]嘧啶-1-基与噻吩的 2 位相连, $m=0$, 环 2 为哌啶,化合物 11' 为(*R*)叔-丁基-3-(4-氨基-3-(5-(叔-丁基二甲基硅氧亚甲基)噻吩-2-基)-1*H*-吡唑[3,4-*d*]嘧啶-1-基)哌啶-1-甲酸酯,化合物 12' 为(*R*)叔-丁基-3-(4-氨基-3-(5-(羟基亚甲基)噻吩-2-基)-1*H*-吡唑[3,4-*d*]嘧啶-1-基)哌啶-1-甲酸酯,其制备方法为:

15 在室温下向化合物 11', (*R*)叔-丁基-3-(4-氨基-3-(5-(叔丁基二甲基硅氧亚甲基)噻吩-2-基)-1*H*-吡唑[3,4-*d*]嘧啶-1-基)哌啶-1-甲酸酯 (250 mg, 0.46 mmol), 的四氢呋喃 (20 mL) 溶液中加入四丁基氟化铵 (180 mg, 0.61 mmol)。然后在室温下反应 3 小时,加入饱和氯化铵溶液 (50 mL),用乙酸乙酯萃取,萃取有机液用无水 Na_2SO_4 干燥后,通过减压浓缩溶剂得到的粗品

20 用硅胶柱的液相色谱分离,洗脱溶剂为石油醚:乙酸乙酯 (4:1→1:1) 得到目标产物(*R*)叔-丁基-3-(4-氨基-3-(5-(羟基亚甲基)噻吩-2-基)-1*H*-吡唑[3,4-*d*]嘧啶-1-基)哌啶-1-甲酸酯 (158 mg, 收率 80%)。

薄层色谱:(TLC)检测: R_f 0.5 (石油醚:乙酸乙酯 = 1:1 展开相)

质谱检测: MS (ESI) m/z 431 ($M+1$);

25 核磁共振: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 1.68 (s, 9H)、1.60-2.45 (m, 4H)、2.90-4.90 (m, 5H)、5.34 (s, 2H)、6.30-6.45 (m, 1H)、6.62-6.70 (m, 1H)、7.00-7.15 (m, 2H)、8.41 (s, 1H)。

在反应路线 3 的步骤 3 中的化合物 12' 的羟基亚甲基与噻吩的 5 位相连,1*H*-吡唑[3,4-*d*]嘧啶-1-基与噻吩的 2 位相连, $m=0$, 环 2 为哌啶,化合物 12' 为(*R*)叔-丁基-3-(4-氨基-3-(5-(羟基亚甲基)噻吩-2-基)-1*H*-吡唑[3,4-*d*]

30

嘧啶-1-基)哌啶-1-甲酸酯, 化合物 13' 为(R)-叔-丁基-3-(3-(5-甲酸噻吩-2-基)-4-氨基-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-甲酸酯, 其制备方法为: 在室温下向化合物 12', (R)-叔-丁基-3-(4-氨基-3-(5-(羟基亚甲基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3, 4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-甲酸酯 (150 mg, 0.34 mmol) 的乙腈溶液
5 (5 mL) 中加入磷酸缓冲液 (1.5 mL, pH=6.7), 2,2,6,6-四甲基哌啶氮氧化物 (5 mg, 0.03 mmol), NaClO₂ (80 mg, 纯度 80%, 溶于 0.5 mL 水中) 和 NaClO (0.015 mL, 5% 的水溶液)。然后在 35℃ 下反应 5 小时, 加入磷酸缓冲液 (10 mL, pH=3.6), 用乙酸乙酯萃取, 萃取有机液用无水 Na₂SO₄ 干燥后, 通过减压浓缩溶剂得到的粗品目标产物(R)-叔-丁基-3-(3-(5-甲酸噻吩-2-基)-4-氨基-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-甲酸酯 (120 mg), (化合物
10 13') 不用进一步纯化直接用于下一步反应。

薄层色谱: (TLC) 检测: R_f 0.5 (二氯甲烷: 乙酸乙酯 = 1:2 展开相)

质谱检测: MS (ESI) m/z 445 (M+1)。

在反应路线 3 的步骤 4 中的化合物化合物 13' 为(R)-叔-丁基-3-(3-(5-甲酸噻吩-2-基)-4-氨基-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-甲酸酯, 化合物 14'
15 为(R)-2-氨基吡啶, 化合物 15' 为(R)-3-(4-氨基-3-(5-(2-吡啶胺甲酰基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3, 4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯, 其制备方法为:

在室温下向化合物 13', 叔-丁基-3-(3-(5-甲酸噻吩-2-基)-4-氨基-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-甲酸酯 (120 mg, 0.27 mmol) 的 N, N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 溶液中加入化合物 14', 2-氨基吡啶 (76 mg, 0.81 mmol) (CAS 号 504-29-0, 购自阿法埃莎 (中国) 化学有限公司), HATU (2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯) (154 mg, 0.41 mmol) (CAS 号: 148893-10-1, 购自上海芃硕生物科技有限公司) 和 N, N-二异丙基乙胺 (172 mg, 1.1 mmol)。然后在室温下反应 10 小时, 加入饱和氯化铵溶液
20 (20 mL), 用乙酸乙酯萃取, 萃取有机液用无水 Na₂SO₄ 干燥后, 通过减压浓缩溶剂得到的粗品用硅胶柱的液相色谱分离, 洗脱溶剂为石油醚: 乙酸乙酯 (4 : 1→1:1) 得到目标产物化合物 15'(R)-叔-丁基-3-(4-氨基-3-(5-(2-吡啶胺甲酰基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3, 4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-甲酸酯 (98mg, 收率 70%)。

30 薄层色谱: (TLC) 检测: R_f 0.5 (石油醚: 乙酸乙酯 = 1:1 展开相)

质谱检测: MS (ESI) m/z 521 (M+1);

核磁共振: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 1.66 (s, 9H), 1.60-2.45 (m, 4H), 2.85-4.95 (m, 5H), 6.45-6.65 (m, 2H), 6.70-6.90 (m, 2H), 7.40-8.15 (m, 4H), 8.42 (s, 1H), 9.18 (s, 1H)。在反应路线 3 的步骤 5 中的化合物 16' 为 (*R*)-3-(4-氨基-3-(5-(2-吡啶胺甲酰基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3, 4-d]嘧啶-1-基)-1-哌啶, 其制备方法为: 在室温下向化合物 15', (*R*)-叔-丁基-3-(4-氨基-3-(5-(2-吡啶胺甲酰基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3, 4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-甲酸酯 (90 mg, 0.17 mmol) 的二氯甲烷 (5 mL) 溶液中加入三氟乙酸 2 mL。然后在室温反应 4 小时, (得到 (*R*)-3-(4-氨基-3-(5-(2-吡啶胺甲酰基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3, 4-d]嘧啶-1-基)-1-哌啶的三氟乙酸盐, 也可以在溶液中加入盐酸、硫酸或者乙酸, 得到相应的盐酸盐、硫酸盐或者乙酸盐。通过减压浓缩溶剂得到的粗品溶于乙酸乙酯 (20 mL), 用 Na_2CO_3 饱和溶液洗涤然后用无水 Na_2SO_4 干燥后, 通过减压浓缩溶剂得到化合物 (*R*)-3-(4-氨基-3-(5-(2-吡啶胺甲酰基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3, 4-d]嘧啶-1-基)-1-哌啶 (化合物 16') 的粗品 70 mg, 直接用于下一步的反应。

薄层色谱检测: TLC: R_f 0.5 (二氯甲烷: 甲醇 = 5 : 1)

质谱检测: MS (ESI) m/z 421 (M+1)。

在反应路线 3 的步骤 6 中的化合物 17' 为 (*R*)-1-(3-(4-氨基-3-(5-(2-吡啶胺甲酰基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3, 4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮, 其制备方法为:

在 0°C 下向 (*R*)-3-(4-氨基-3-(5-(2-吡啶胺甲酰基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3, 4-d]嘧啶-1-基)-1-哌啶 (化合物 16') (70 mg, 0.17 mmol) 的二氯甲烷 (5 mL) 溶液中依次加入丙烯酸 (23 mg, 0.30 mmol), 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (64 mg, 0.30 mmol), 4-二甲基胺吡啶 (13 mg, 0.10 mmol), 然后在室温反应 2 小时, 用水洗涤然后用无水 Na_2SO_4 干燥后, 通过减压浓缩溶剂得到的粗品, 通过薄层色谱 (乙酸乙酯: 甲醇 = 40 : 1) 纯化, 得到化合物 17' (*R*)-1-(3-(4-氨基-3-(5-(2-吡啶胺甲酰基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3, 4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 (51 mg, 收率 63%)。

TLC: R_f 0.5 (乙酸乙酯: 甲醇 = 30 : 1)

MS (ESI) m/z 475 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)

1.60-2.45 (m, 4H), 2.89-4.95 (m, 5H), 5.25-5.65 (m, 3H), 6.55-6.95 (m, 4H),

7.30-7.32 (m, 2H), 7.30-8.15 (m, 4H), 8.42 (s, 1H), 9.14 (s, 1H)。

按照与实施例 6 类似的方法将化合物 10' 进行改变, 可以得到如下表 1 所示的化合物 51-62, 其中化合物 10' 可以选自如下化合物:

(5-(叔丁基二甲基硅氧亚甲基)噻吩-2-基)硼酸;

5 (4-(叔丁基二甲基硅氧亚甲基)噻吩-2-基)硼酸;

(2-(叔丁基二甲基硅氧亚甲基)噻吩-4-基)硼酸

当叔丁基二甲基硅氧亚甲基与噻吩 5 位相连, 噻吩 2 位与 1H-吡唑[3, 4-d] 嘧啶基 3 位相连, 化合物 10' 为 (5-(叔丁基二甲基硅氧亚甲基)噻吩-2-基) 硼 酸。

10 化合物 10' (5-(叔丁基二甲基硅氧亚甲基)噻吩-2-基)硼酸及其合成方法为:

在室温下向 2-溴噻吩-5-甲醇 (4 g, 20 mmol) (CAS 为 79387-71-6 购于上海泰坦科技股份有限公司) 的 N, N-二甲基甲酰胺 (50 mL) 溶液中依次加咪唑 (2 g, 30 mmol) 和叔丁基二甲基氯化硅 (3.9 g, 25 mmol) (CAS 号 18162-48-6, 购自海门贝斯特精细化工有限公司)。然后在室温下反应 2 小时, 加入 200 mL 水, 然后用乙酸乙酯萃取, 分离有机层用水 (100 mL) 洗 2 次, 然后将有机相用无水硫酸钠干燥, 通过减压浓缩溶剂得到的粗品用硅胶柱的液相色谱分离, 洗脱溶剂为乙酸乙酯: 石油醚 (1: 30 → 1: 15) 得到 2-溴-(5-叔丁基二甲基硅氧亚甲基)噻吩 (5.5 g, 收率: 90%)。

20 薄层色谱检测: TLC: R_f 0.5 (乙酸乙酯: 石油醚 = 1: 10) 质谱检测: MS (ESI) m/z 307(M+1);

核磁共振检测: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 0.20 (s, 3 H), 0.21 (s, 3 H), 1.60 (s, 9 H), 5.21 (s, 2 H), 6.55-6.75 (m, 2 H)。

25 2-溴-(5-叔丁基二甲基硅氧亚甲基)噻吩 (1.8 g, 5.9 mmol) 溶于四氢呋喃 (15 mL) 在氮气环境下滴加到零下 70°C 的正丁基锂 (4.8 mL, 2.5 mol/L 的正己烷溶液) 的四氢呋喃 (10 mL) 溶液中。在零下 70°C 下反应 2 小时, 然后加入硼酸甲酯 (3.15 g, 30 mmol), 在零下 70°C 下继续反应 30 分钟, 升至室温导入 1 mol/L 的盐酸 (30 mL) 中搅拌 10 分钟。用乙酸乙酯萃取, 萃取有机液用无水 Na_2SO_4 干燥后, 通过减压浓缩得到化合物 10' (5-(叔丁基二甲基硅氧亚甲基)噻吩-2-基)硼酸粗品 1.20 g, 由于产品易分解, 不用

30

精制直接用于下一步反应。

薄层色谱检测: TLC: R_f 0.5 (乙酸乙酯: 石油醚=1:5)

质谱检测: MS (ESI) m/z 273(M+1);

(4-(叔丁基二甲基硅氧亚甲基)噻吩-2-基)硼酸

5 (2-(叔丁基二甲基硅氧亚甲基)噻吩-4-基)硼酸

上述硼酸化合物的合成方法均同于化合物 10' (5-(叔丁基二甲基硅氧亚甲基)噻吩-2-基)硼酸的制备方法。

实施例 7

10 当 R^5 、 R^6 均为 H, 环 1 为 2-吡啶基, L_1 为单键, 2-吡啶基与噻吩的 5 位相连, 1H-吡唑[3, 4-d]-嘧啶-1-基与噻吩的 2 位相连, $m=0$, 环 2 为哌啶, 化合物 6' 为 (5-(2-吡啶基)噻吩-2-基)硼酸, 制备方法为: 在室温下向 2-溴吡啶 (3 g, 19.1 mmol) (CAS 号: 109-04-6, 购自贝斯特试剂, 商品号 B012654) 的乙二醇二甲醚 (60 mL) 溶液中依次加入水 (30 mL)、(噻吩-2-基)硼酸 (3.4 g, 26.7 mmol)、四三苯基磷钼 (454 mg, 3.8 mmol) 和 Na_2CO_3 (6.1 g, 57.3 mmol)。然后氩气置换 3 次后在 80°C 下反应 6 小时, 冷却至室温, 倒入 50 mL 水中, 用乙酸乙酯萃取, 萃取有机液用无水 Na_2SO_4 干燥后, 通过减压浓缩溶剂得到的粗品用硅胶柱的液相色谱分离, 洗脱溶剂为石油醚: 乙酸乙酯 (100: 1→60:1) 得到目标产物 2-(2-吡啶基)噻吩 (2.5 g, 收率 83%)。

20 薄层色谱: (TLC) 检测: R_f 0.5 (石油醚: 乙酸乙酯 = 8:1 展开相); 质谱检测: MS (ESI) m/z 162 (M+1); 核磁共振: ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.10-7.45 (m, 2H)、7.60-7.95 (m, 4H)、8.50-8.60 (m, 1H)。

7.1 2-溴-5-(2-吡啶基)噻吩的制备方法:

25 在 0°C 下向 2-(2-吡啶基)噻吩 (2.5 g, 15.5 mmol) 的二氯甲烷 (100 mL) 中滴加溴 (2.50 g, 15.6 mmol) 的二氯甲烷 (50 mL) 溶液。1 小时滴加完毕后升至室温搅拌 2 小时, 倒入饱和 Na_2CO_3 (200 mL) 中, 分离有机相, 用无水 Na_2SO_4 干燥后, 通过减压浓缩溶剂得到的粗品用硅胶柱的液相色谱分离, 洗脱溶剂为石油醚: 乙酸乙酯 (100: 1→80:1) 得到目标产物 2-溴-5-(2-吡啶基)噻吩 (3 g, 收率 81%)。

30 薄层色谱: (TLC) 检测: R_f 0.5 (石油醚: 乙酸乙酯 = 8:1 展开相);

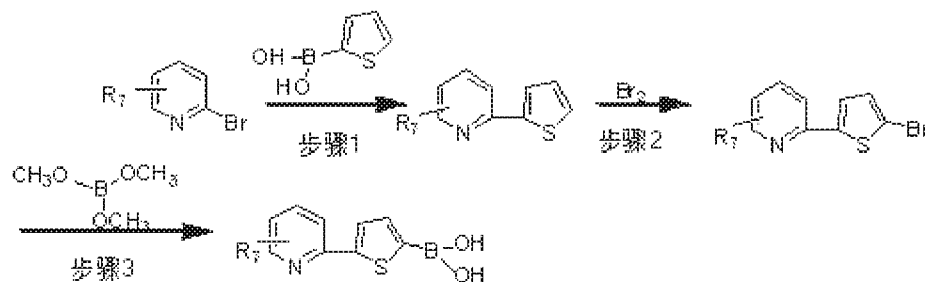
质谱检测: MS (ESI) m/z 240 ($M+1$); 核磁共振: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.15-7.50 (m, 3H), 7.65-7.95 (m, 2H), 8.55-8.60 (m, 1H)。

(5-(2-吡啶基)噻吩-2-基)硼酸的制备方法: 2-溴-5-(2-吡啶基)噻吩(2 g, 8.3mmol)溶于四氢呋喃(15 mL)在氮气环境下滴加到零下 70℃的正丁基锂(6.6 mL, 2.5mol/L 的正己烷溶液)的四氢呋喃(15 mL)溶液中。30 分钟滴加完毕后, 在零下 70℃下继续反应 2 小时, 然后加入硼酸三甲酯(5.2 g, 50 mmol), 在零下 70℃下继续反应 30 分钟, 升至室温导入 1mol/L 的盐酸(20 mL)中搅拌 10 分钟。用乙酸乙酯萃取, 萃取有机液用无水 Na_2SO_4 干燥后, 通过减压浓缩得到(5-(2-吡啶基)噻吩-2-基)硼酸粗品 1.50 g, 由于产品易分解, 不用精制直接用于下一步反应。接下来重复路线 1 步骤 4-6。

TLC: R_f 0.5 (乙酸乙酯: 石油醚 = 1:5)

MS (ESI) m/z 206 ($M+1$)。

制备上述中间体的路线 4 如下:



在以上路线中, R_7 选自甲基、氟基、甲酰氨基或乙酰氨基, R_7 可以位于吡啶基的 5 位或 6 位。通过选择不同位置取代的噻吩硼酸, 选择不同位置取代溴吡啶基, 可以得到想要连接位置的吡啶基和噻吩基。

7.2. 制备方法类似 7.1 的中间体

(5-(3-吡啶基)噻吩-2-基)硼酸

5-(2-(6-甲基吡啶基))噻吩-2-基)硼酸

5-(2-(5-甲基吡啶基))噻吩-2-基)硼酸

(4-(2-吡啶基)噻吩-2-基)硼酸

(4-(3-吡啶基)噻吩-2-基)硼酸

上述硼酸化合物的合成方法均类似于化合物 6'(5-(2-吡啶基)噻吩-2-基)硼酸的制备方法。

7.3 当 R^5 、 R^6 均为 H, 环 1 为 2-(6-氟基吡啶基), L_1 为单键, 2-(6-氟基)

吡啶基与噻吩的 5 位相连, 1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基与噻吩的 2 位相连, $m=0$, 环 2 为嘧啶, 化合物 6' 为 (5-(6-氰基吡啶-2-基)噻吩-2-基)硼酸, 制备方法为: 5-溴-((6-氰基吡啶-2-基)噻吩-2-基)的制备方法类似于 2-溴-5-(2-吡啶基)噻吩的制备方法。在室温下向 5-溴-((6-氰基吡啶-2-基)噻吩-2-基) (3 g, 11.3mmol) 的乙二醇二甲醚 (60 mL) 溶液中依次加入水 (30 mL)、双(频哪醇合)二硼 (2.88 g, 11.3mmol)、1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钨二氯甲烷络合物 (920 mg, 1.1mmol) 和 NaOAc (3.1 g, 22.6mmol)。然后氩气置换 3 次后在 80°C 下反应 12 小时, 冷却至室温, 倒入 50 mL 水中, 用乙酸乙酯萃取, 萃取有机液用无水 Na_2SO_4 干燥后, 通过减压浓缩溶剂得到的粗品溶于 30mL 乙酸乙酯加入 0.1M 的盐酸 10mL 室温搅拌 5h, 用饱和 Na_2CO_3 调制 pH=6 左右, 用乙酸乙酯萃取, 萃取有机液用无水 Na_2SO_4 干燥后, 通过减压浓缩溶剂得到的粗品目标产物 (5-(6-氰基吡啶-2-基)噻吩-2-基)硼酸, 由于产物不稳定, 不用纯化直接用于下一步反应。

薄层色谱: (TLC) 检测: R_f 0.5 (石油醚: 乙酸乙酯 = 6 : 1 展开相);

质谱检测: MS (ESI) m/z 231 ($M+1$)。

7.4 制备方法类似 7.3 的中间体

5-(2-(5-氰基吡啶基)噻吩-2-基)硼酸

5-(2-(5-甲酰氨基吡啶基)噻吩-2-基)硼酸

5-(2-(6-甲酰氨基吡啶基)噻吩-2-基)硼酸

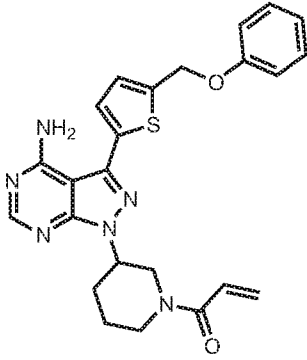
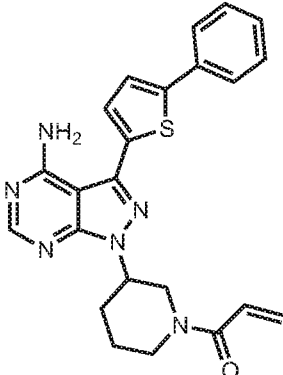
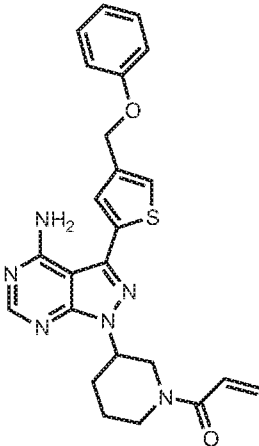
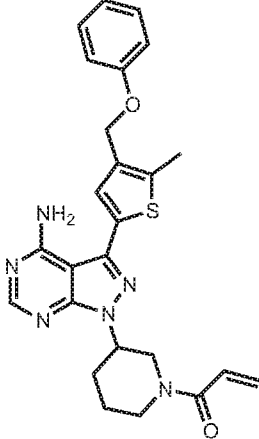
5-(2-(5-(氨基乙酰基)吡啶基)噻吩-2-基)硼酸

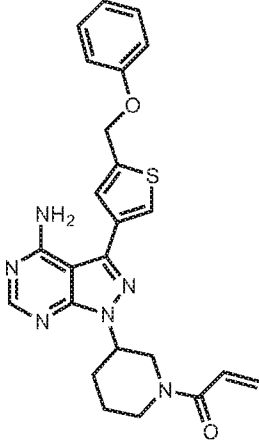
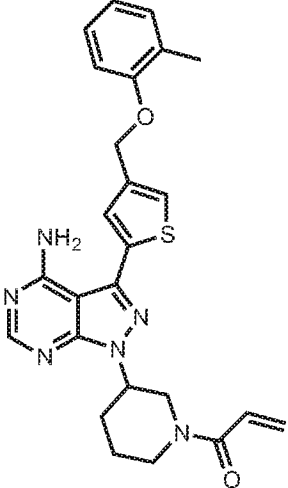
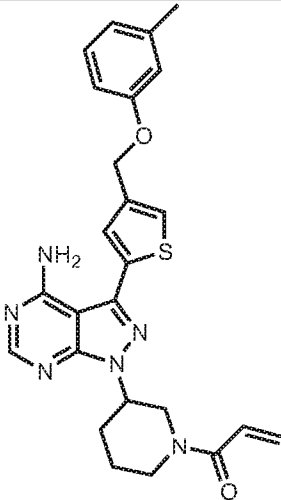
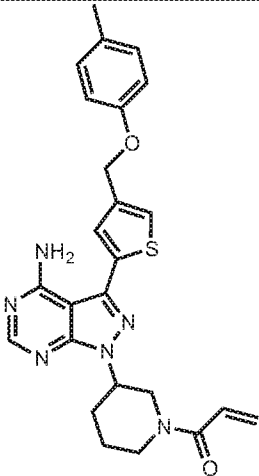
5-(2-(6-(氨基乙酰基)吡啶基)噻吩-2-基)硼酸

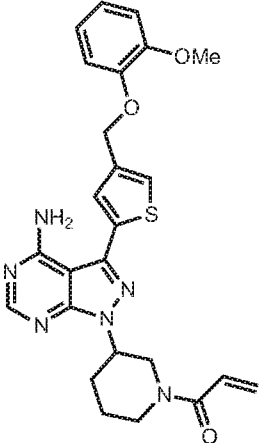
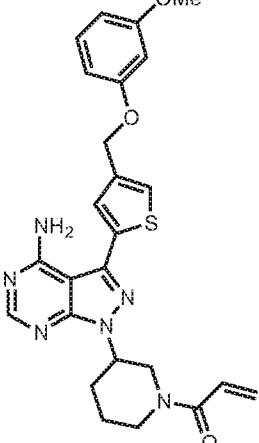
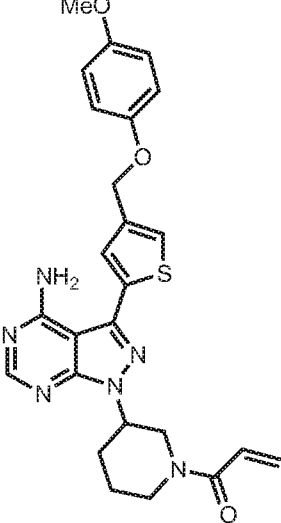
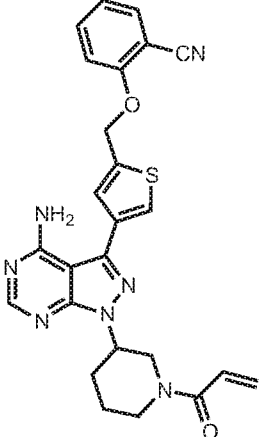
按照实施例 5 公开的中间体的制备方法结合本发明的合成路线, 得到了如下表 1 所示化合物 1-50, 按照实施例 6 公开的中间体的制备方法结合本发明的合成路线, 得到了如下表 1 所示化合物 51-62:

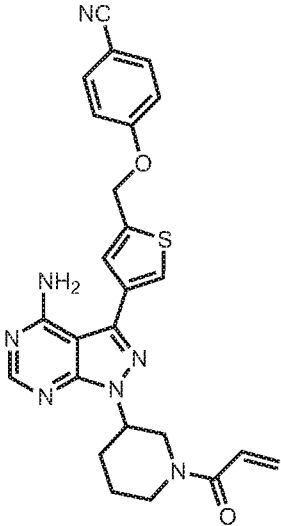
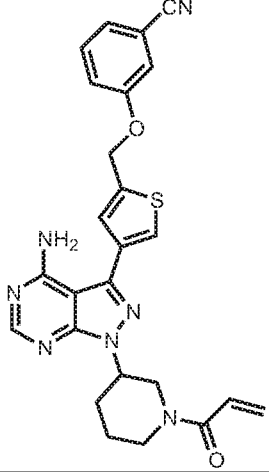
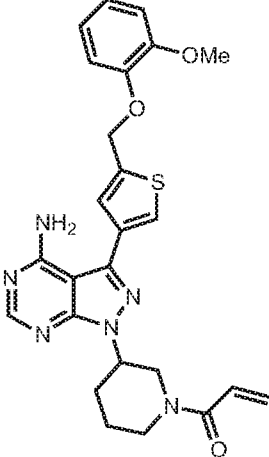
表 1

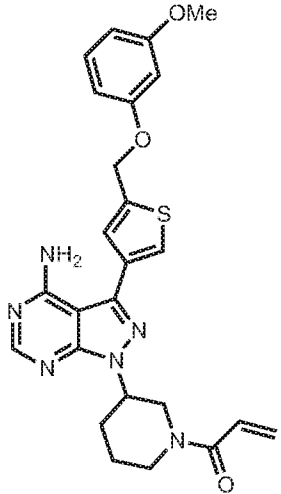
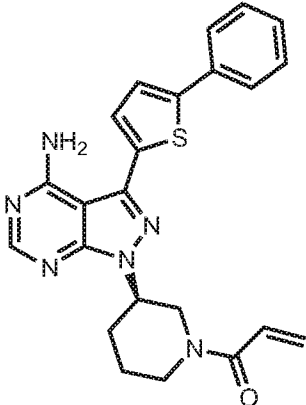
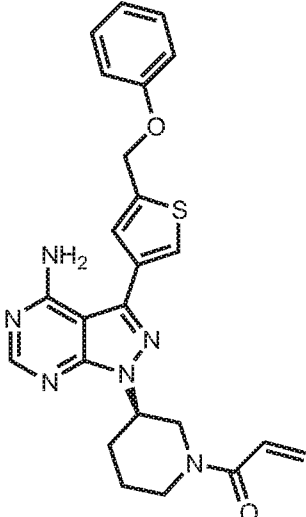
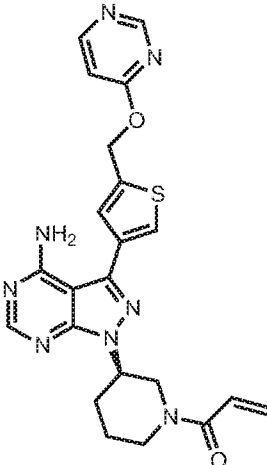
序号	名称	化学式	薄层色谱 展开相 (乙酸乙酯: 甲醇 = 30 : 1)	质谱 MS (ESI) m/z ($M+1$)	核磁共振 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3)
----	----	-----	--	---	--

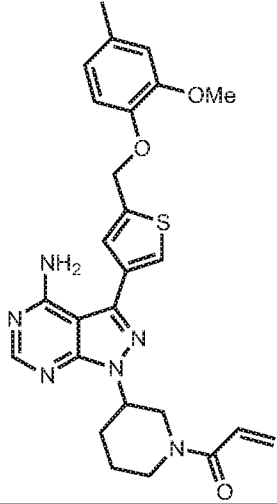
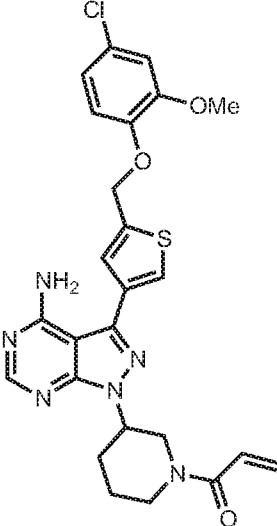
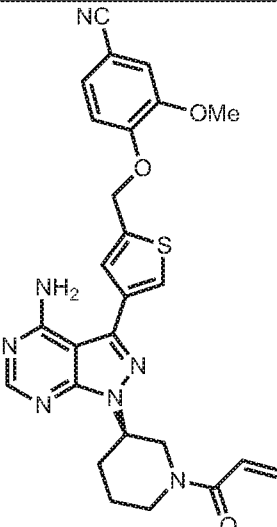
1	1-(3-(4-氨基-3-(5-(苯氧甲基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		$R_f=0.5$	461	1.60-2.45 (m, 4 H), 2.80-4.90 (m, 5 H), 5.31(s,2H), 5.70-5.85(m,3H), 6.31-6.40 (m,1H),6.59-6.67 (m,1H),7.04-7.10 (m,2H),7.19-7.25 (m,1H),7.30-7.32 (m,2H),7.33-7.40 (m,2H),8.41 (s, 1H)
2	1-(3-(4-氨基-3-(5-苯基噻吩-2-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		$R_f=0.5$	431	1.60-2.40 (m, 4 H), 2.80-4.90 (m, 5 H), 5.65-5.85 (m, 3 H), 6.30-6.70 (m, 2 H), 7.35-7.70 (m, 7 H), 8.41 (s, 1 H).
3	1-(3-(4-氨基-3-(4-(苯氧甲基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		$R_f=0.5$	461	2.80-4.40(m,5H), 4.80-4.90 (m,2H), 5.18 (s,2H), 5.60-5.80 (m,3H), 6.30-6.45 (m,1H), 6.55-6.70 (m,1H), 6.95-7.10 (m,2H), 7.30-7.60 (m,5H), 8.35-8.50 (m,1H)
4	1-(3-(4-氨基-3-(5-甲基-4-(苯氧甲基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		$R_f=0.5$	475	1.50-2.25(m,4H), 2.30-5.00 (m,5H), 2.56 (s,3H), 5.06 (s,3H), 5.50-5.75 (m,3H), 6.25-6.70 (m,2H), 6.90-7.15 (m,3H), 7.30-7.45 (m,3H), 8.38 (s,1H)

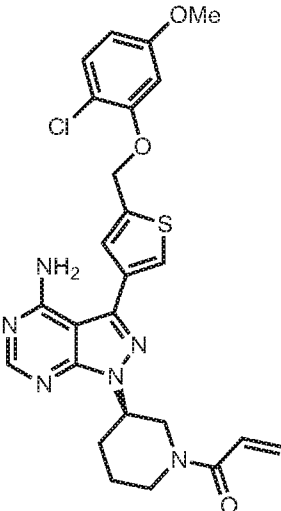
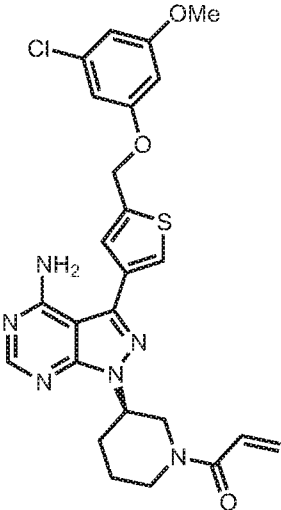
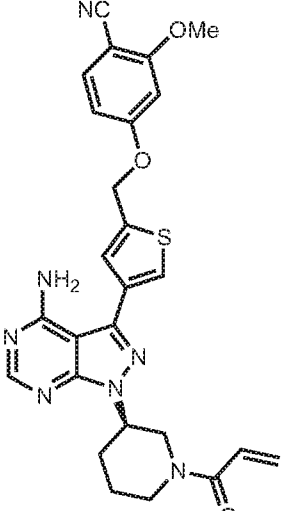
5	1-(3-(4-氨基-3-(5-(苯氧甲基)噻吩-3-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		$R_f = 0.5$	461	1.50-2.50 (m, 4H), 2.80-4.95 (m, 5H), 5.29 (s, 1H), 5.60-5.80 (m, 3H), 6.25-6.70 (m, 2H), 7.05-7.45 (m, 5H), 8.39 (s, 1H)
6	1-(3-(4-氨基-3-(4-((2-甲基)苯氧甲基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		$R_f = 0.5$	475	1.50-2.45 (m, 4H), 2.80-4.95 (m, 5H), 2.38 (s, 3H), 5.17 (s, 2H), 5.60-5.80 (m, 3H), 6.25-6.70 (m, 2H), 6.80-7.25 (m, 4H), 7.40-7.55 (m, 2H), 8.37 (s, 1H)
7	1-(3-(4-氨基-3-(4-((间-甲基)苯氧甲基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		$R_f = 0.5$	475	1.50-2.50 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.80-5.00 (m, 5H), 5.14 (s, 2H), 5.60-5.80 (m, 3H), 6.25-6.70 (m, 2H), 6.75-6.90 (m, 3H), 7.15-7.25 (m, 1H), 7.35-7.50 (m, 2H), 8.39 (s, 1H)
8	1-(3-(4-氨基-3-(4-((对-甲基)苯氧甲基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;		$R_f = 0.5$	475	1.50-2.50(m, 4H), 2.36(s,3H), 2.80-5.00 (m, 5H), 5.13 (s,2H), 5.60-5.80(m,3H), 6.25-6.75 (m, 2H), 6.80-6.95 (m, 2H), 7.15-7.25 (m, 2H), 7.40-7.55 (m, 2H), 8.38 (s, 1H).

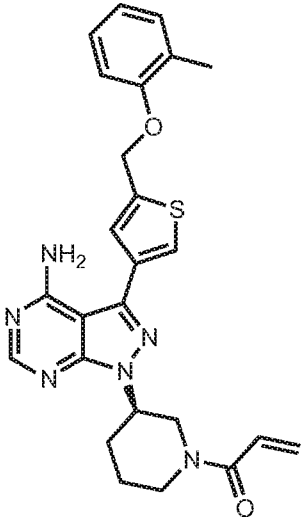
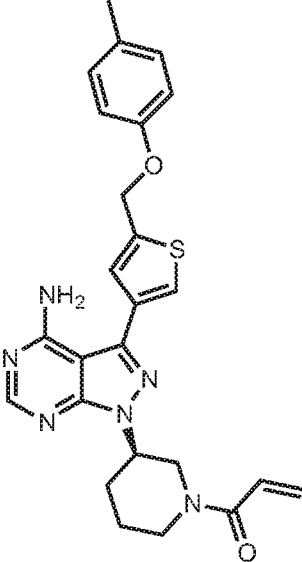
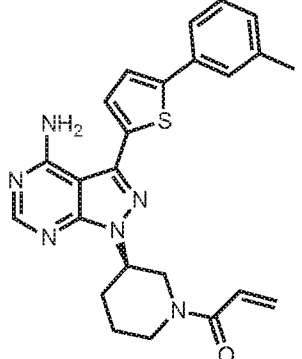
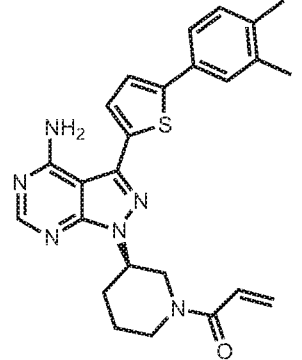
9	1-(3-(4-氨基-3-(4-((2-甲氧基)苯氧基甲基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		$R_f = 0.5$	491	1.50-2.45 (m, 4H), 2.80-4.95 (m, 5H), 3.91 (s, 3H), 5.22 (s, 2H), 5.60-5.80 (m, 3H), 6.25-6.70 (m, 2H), 6.80-7.15 (m, 4H), 7.40-7.55 (m, 2H), 8.37 (s, 1H)
10	1-(3-(4-氨基-3-(4-((3-甲氧基)苯氧基甲基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		$R_f = 0.5$	495	1.75-2.50 (m, 4H), 2.80-5.00 (m, 5H), 3.81 (s, 3H), 5.13 (s, 2H), 5.60-5.80 (m, 3H), 6.25-6.70 (m, 5H), 7.20-7.30 (m, 1H), 7.40-7.55 (m, 2H), 8.37 (s, 1H)
11	1-(3-(4-氨基-3-(4-((4-甲氧基)苯氧基甲基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		$R_f = 0.5$	495	1.50-2.45 (m, 4H), 2.80-5.00 (m, 5H), 3.80 (s, 3H), 5.10 (s, 2H), 5.60-5.75 (m, 3H), 6.25-6.70 (m, 2H), 6.80-7.00 (m, 4H), 7.40-7.50 (m, 2H), 8.38 (s, 1H)
12	1-(3-(4-氨基-3-(2-((2-氰基)苯氧基甲基)噻吩-4-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		$R_f = 0.5$	486	1.60-2.45 (m, 4H), 2.80-4.90 (m, 5H), 5.42 (s, 2H), 5.65-6.70 (m, 5H), 7.10-7.70 (m, 6H), 8.38 (s, 1H)

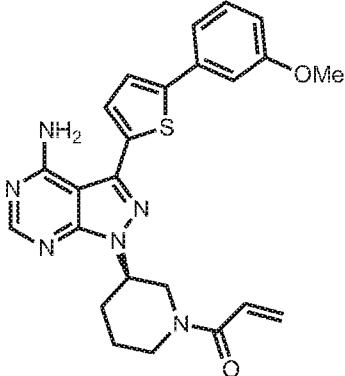
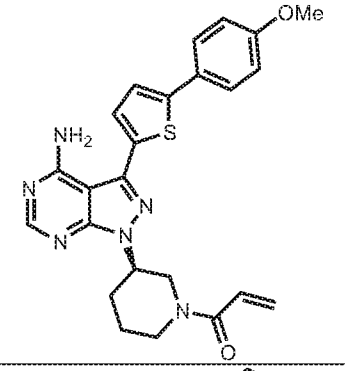
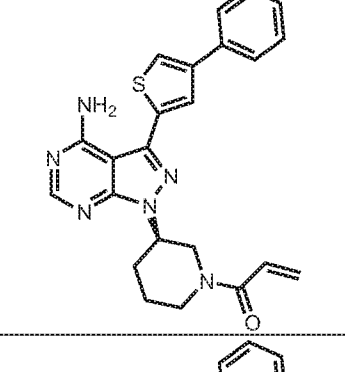
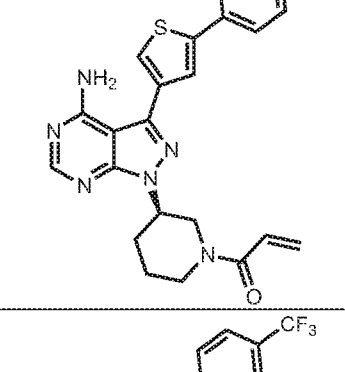
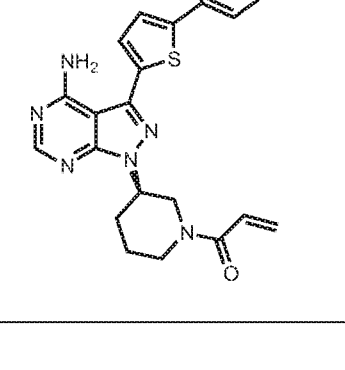
13	1-(3-(4-氨基-3-(2-((4-氰基)苯氧基)噻吩-4-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		$R_f = 0.5$	486	1.60 -2.45 (m, 4 H), 2.80-4.95 (m, 5 H), 5.44 (s, 2 H), 5.65-6.70 (m, 5 H), 7.05-7.15 (m, 2 H), 7.49 (s, 1H), 7.60-7.75 (m, 2 H), 8.37 (s, 1H)
14	1-(3-(4-氨基-3-(2-((3-氰基)苯氧基)噻吩-4-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		$R_f = 0.5$	486	1.60 -2.45 (m, 4 H), 2.80-4.85 (m, 5 H), 4.89 (br s, 1H), 5.33 (s, 2 H), 5.60-6.70 (m, 3 H), 5.73 (br s, 1 H), 7.30-7.60 (m, 5 H), 7.64 (s, 1 H), 8.38 (s, 1 H)
15	1-(3-(4-氨基-3-(2-(2-甲氧基苯)氧基)噻吩-4-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		$R_f = 0.5$	491	1.55 -2.45 (m, 4 H), 2.80-4.95 (m, 5 H), 3.91 (s, 3 H), 5.31 (s, 2 H), 5.50-6.65 (m, 5 H), 6.80-7.10 (m, 4 H), 7.40 (s, 1H), 7.60 (s, 1 H), 8.36 (s, 1 H)

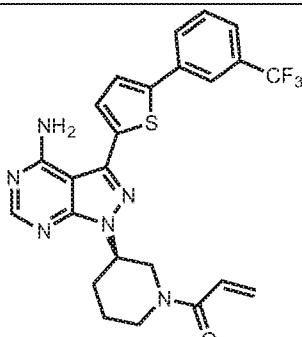
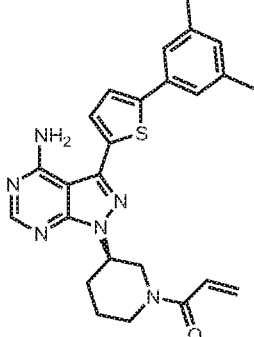
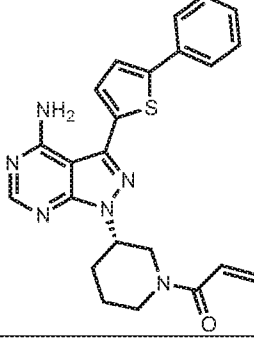
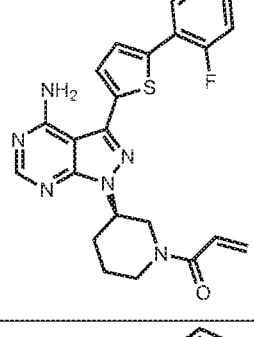
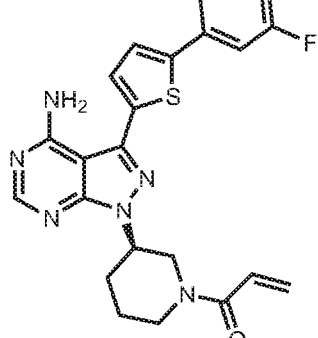
16	1-(3-(4-氨基-3-(2-(3-甲氧基苯)氧甲基噻吩-4-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		$R_f = 0.5$	491	1.60-2.45 (m, 4 H), 2.80-4.90 (m, 5 H), 3.82 (s, 3 H), 5.29 (s, 2 H), 5.65-6.70 (m, 7 H), 7.15-7.30 (m, 2 H), 7.46 (s, 1H), 7.73 (s, 1 H), 8.36 (s, 1 H)
17	(R)-1-(3-(4-氨基-3-(5-苯基噻吩-2-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		$R_f = 0.5$	431	1.60-2.45 (m, 4 H), 2.85-4.90 (m, 5 H), 5.60-5.85 (m, 3 H), 6.30-6.70 (m, 2 H), 7.35-7.70 (m, 7 H), 8.40 (s, 1 H)
18	(R)-1-(3-(4-氨基-3-(5-(苯氧甲基)噻吩-3-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		$R_f = 0.5$	461	1.50-2.50 (m, 4H), 2.80-4.95 (m, 5H), 5.29 (s, 2H), 5.60-5.80 (m, 3H), 6.25-6.70 (m, 2H), 7.05-7.45 (m, 5H), 8.39 (s, 1H)
19	(R)-1-(3-(4-氨基-3-(5-(嘧啶-4-基氧基)甲基)噻吩-3-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		$R_f = 0.5$	463	1.60-2.45(m, 4H), 2.80-4.90 (m, 5H), 5.32 (s, 2H), 5.65-6.70 (m, 5 H), 7.54 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.80-8.00 (m, 1 H), 8.29 (s, 1H), 8.38 (s, 1H)

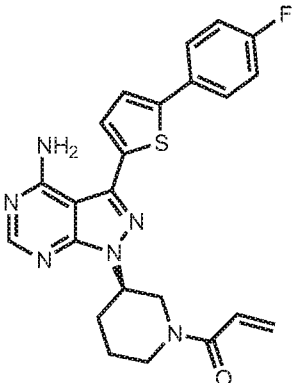
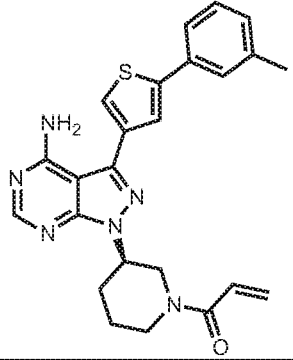
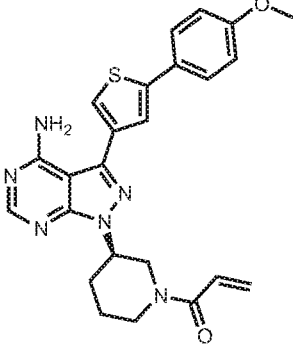
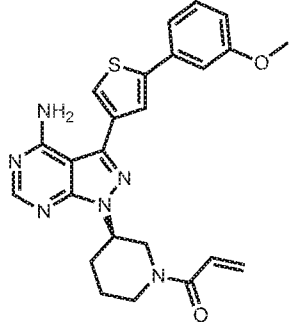
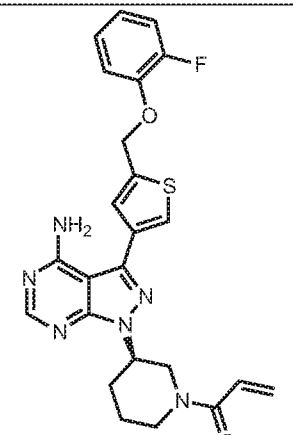
20	1-(3-(4-氨基-3-(5-((2-甲氧基-4-甲基苯氧基)甲基)噻吩-3-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		$R_f=0.5$	505	1.60 -2.45 (m, 4 H), 2.30 (s, 3H), 2.80-4.95 (m, 5 H), 3.88 (s, 3 H), 5.35 (s, 2 H), 5.60-6.85 (m, 8 H), 7.39 (s, 1H), 7.60 (s, 1 H), 8.36 (s, 1 H)
21	1-(3-(4-氨基-3-(5-((2-甲氧基-4-氯苯氧基)甲基)噻吩-3-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		$R_f=0.5$	525	1.60 -2.40 (m, 4 H), 2.80-4.90 (m, 5 H), 3.91 (s, 3 H), 5.33 (s, 2 H), 5.60-6.70 (m, 5 H), 6.80-7.00 (m, 3 H), 7.40 (s, 1H), 7.60 (s, 1 H), 8.36 (s, 1 H)
22	(R)-1-(3-(4-氨基-3-(5-((2-甲氧基-4-氰基苯氧基)甲基)噻吩-3-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		$R_f=0.5$	516	1.60 -2.45 (m, 4 H), 2.80-4.90 (m, 5 H), 3.94 (s, 3 H), 5.39 (s, 2 H), 5.60-6.60 (m, 5 H), 7.00-7.40 (m, 3 H), 7.48 (s, 1H), 7.63 (s, 1 H), 8.36 (s, 1 H)

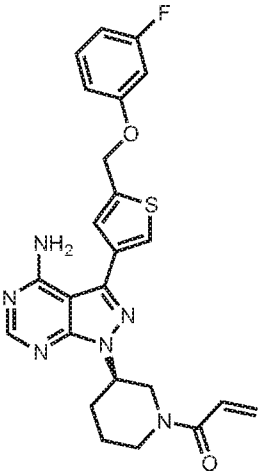
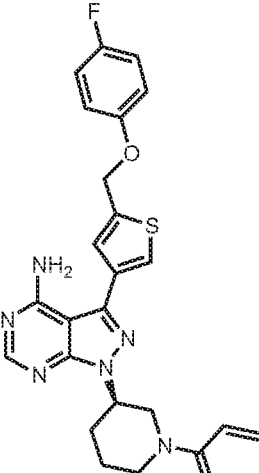
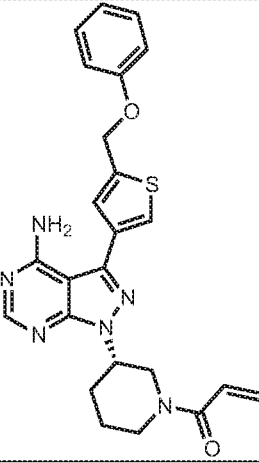
23	(R) -1-(3-(4-氨基-3-(5-((2-氯-5-甲氧基苯氧基)甲基)噻吩-3-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-2-烯-1-酮		$R_f=0.5$	525	1.60 -2.40 (m, 4 H), 2.80-4.90 (m, 5 H), 3.81 (s, 3 H), 5.32 (s, 2 H), 5.60-6.70 (m, 7 H), 7.25-7.30 (m, 1 H), 7.46 (s, 1H), 7.62 (s, 1 H), 8.36 (s, 1 H).
24	(R) -1-(3-(4-氨基-3-(5-((3-氯-5-甲氧基苯氧基)甲基)噻吩-3-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-2-烯-1-酮		$R_f=0.5$	525	1.60 -2.40 (m, 4 H), 2.80-4.90 (m, 5 H), 3.80 (s, 3 H), 5.26 (s, 2 H), 5.60-5.80 (m, 3 H), 6.20-6.40 (m, 1 H), 6.47 (s, 1 H), 6.59 (s, 1 H), 6.64 (s, 1 H), 7.62 (s, 1H), 7.74 (s, 1 H), 8.38 (s, 1 H)
25	(R)-1-(3-(4-氨基-3-(5-((3-甲氧基-4-氰基苯氧基)甲基)噻吩-3-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-2-烯-1-酮		$R_f=0.5$	516	1.60 -2.40 (m, 4 H), 2.85-4.90 (m, 5 H), 3.93 (s, 3 H), 5.43 (s, 2 H), 5.60-5.80 (m, 3 H), 6.30-6.70 (m, 2 H), 7.10-7.40 (m, 2 H), 7.15 (s, 1 H), 7.48 (s, 1H), 7.63 (s, 1 H), 8.38 (s, 1 H).

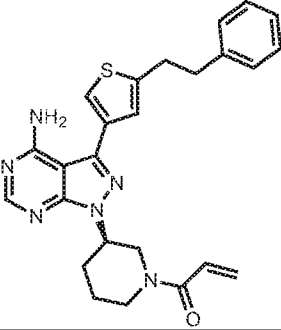
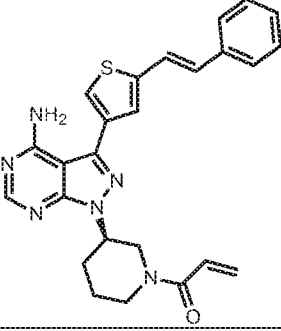
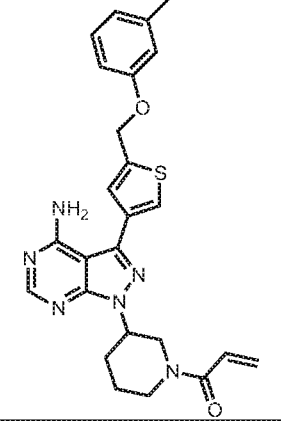
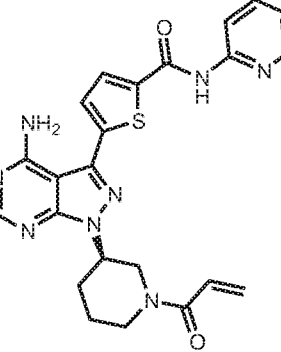
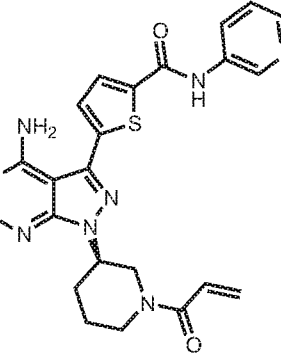
26	(R)-1-(3-(4-氨基-3-(5-(2-甲基苯氧基)噻吩-3-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		$R_f=0.5$	475	1.60 -2.40 (m, 4 H), 2.30(s,3H), 2.85-4.90 (m, 5 H), 5.33 (s, 2 H), 5.60-5.85 (m, 3 H), 6.20-6.70 (m, 2 H), 6.80-7.25 (m, 4 H), 7.41(s, 1 H), 7.61 (s, 1H), 7.63 (s, 1 H), 8.38 (s, 1 H)
27	(R)-1-(3-(4-氨基-3-(5-(4-甲基苯氧基)噻吩-3-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		$R_f=0.5$	475	1.60 -2.40 (m, 4 H), 2.32 (s, 3 H), 2.85-4.90 (m, 5 H), 5.28 (s, 2 H), 5.60-5.80 (m, 3 H), 6.30-6.70 (m, 2 H), 6.80-7.20 (m, 4 H), 7.42(s, 1 H), 7.60 (s, 1H), 7.63 (s, 1 H), 8.38 (s, 1 H)
28	(R)-1-(3-(4-氨基-3-(5-(3-甲基苯基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		$R_f=0.5$	445	1.65-2.40 (m,4H), 2.43 (s, 3H), 2.80-4.90 (m,5H), 5.65-6.15 (m,3H), 6.30-6.70 (m,2H), 7.15-7.50 (m,4H), 7.31 (s, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 8.39 (s, 1 H)
29	(R)-1-(3-(4-氨基-3-(5-(3,4-二甲基苯基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		$R_f=0.5$	459	1.65-2.40(m,4 H), 2.32 (s,3 H), 2.34 (s,3H), 2.80-4.90 (m,5H), 5.60-6.20 (m,3H), 6.25-6.60 (m,2H), 7.15-7.55 (m, 5 H), 8.38 (s, 1 H).

30	(R)-1-(3-(4-氨基-3-(5-(3-甲氧基苯基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		$R_f=0.5$	461	1.65-2.40(m,4 H), 2.80-4.90(m,5 H), 3.90(s,3H), 5.60-6.15(m,3 H), 6.25-6.95(m,3 H), 7.15-7.45(m, 5H), 8.39 (s, 1 H)
31	(R)-1-(3-(4-氨基-3-(5-(4-甲氧基苯基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		$R_f=0.5$	461	1.65-2.40(m,4H), 2.80-4.90(m,5H), 3.88(s,3H), 6.0-6.20 (m, 3 H), 6.25-6.70 (m, 2 H), 6.90-7.70 (m, 6H), 8.38 (s, 1 H)
32	(R)-1-(3-(4-氨基-3-(4-苯基噻吩-2-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		$R_f=0.5$	431	1.60-2.40 (m, 4 H), 2.80-4.90 (m, 5H),5.65-5.85 (m, 3H),6.25-6.70 (m, 2H),7.30-7.70 (m, 7 H), 8.40 (s, 1 H)
33	(R)-1-(3-(4-氨基-3-(5-苯基噻吩-3-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		$R_f=0.5$	431	1.60-2.40(m,4 H), 2.80-4.90(m,5 H), 5.65-5.85(m,3 H), 6.25-6.70(m,2 H), 7.30-7.70(m,7 H), 8.40 (s, 1 H)
34	(R)-1-(3-(4-氨基-3-(5-(4-三氟甲基苯基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		$R_f=0.5$	499	1.60-2.40(m,4 H), 2.80-4.95(m,5 H), 5.60-5.95(m,3 H), 6.25-6.70(m,2 H), 7.45-7.80(m, 6H), 8.40 (s,1 H)

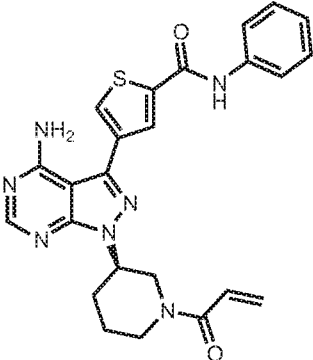
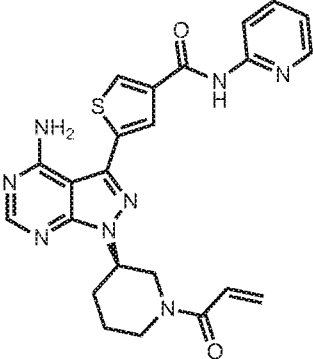
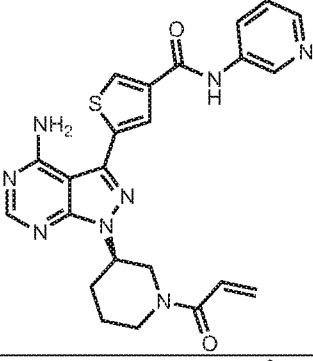
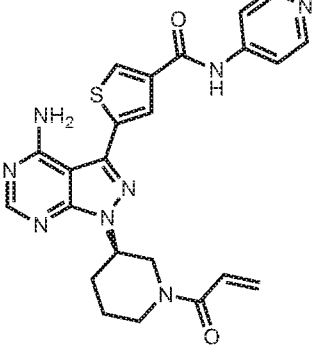
35	(R)-1-(3-(4-氨基-3-(5-(3-三氟甲基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		$R_f=0.5$	499	1.60-2.40(m,4 H), 2.80-4.95(m,5 H), 5.60-6.70(m,5 H), 7.40-7.80(m, 6H), 8.39 (s, 1 H)
36	(R)-1-(3-(4-氨基-3-(5-(3,5-二甲苯)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		$R_f=0.5$	459	1.60-2.40(m,4 H), 2.42 (s, 6 H), 2.80-4.90(m,5 H), 5.60-6.15(m,3 H), 6.30-6.70(m,2 H), 7.30-7.45(m, 5H), 8.38 (s, 1H)
37	(S)-1-(3-(4-氨基-3-(5-苯基噻吩-2-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		$R_f=0.5$	431	1.60-2.40(m,4 H), 2.80-4.95(m,5 H), 5.60-5.80(m,3 H), 6.30-6.70(m,2 H), 7.35-7.70(m, 7H), 8.40 (s, 1 H)
38	(R)-1-(3-(4-氨基-3-(5-(2-氟苯基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		$R_f=0.5$	449	1.60-2.40 (m, 4 H), 2.80-4.95 (m, 5 H), 5.60-6.20 (m, 3 H), 6.30-6.70 (m, 2 H), 7.15-7.70 (m, 6H), 8.39 (s, 1 H).
39	(R)-1-(3-(4-氨基-3-(5-(3-氟苯基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		$R_f=0.5$	449	1.60-2.40 (m, 4 H), 2.80-4.95 (m, 5 H), 5.60-5.80 (m, 3 H), 6.30-6.70 (m, 2 H), 7.05-7.60 (m, 6H), 8.40 (s, 1 H).

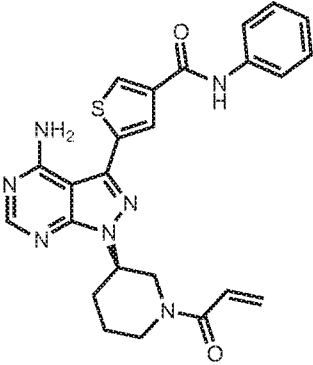
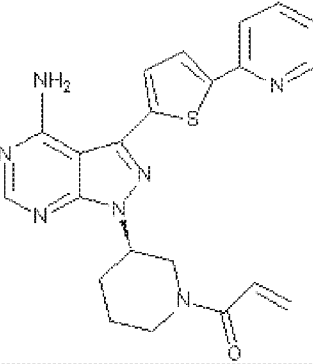
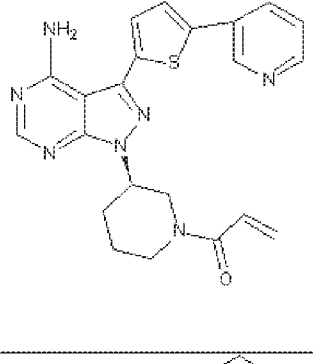
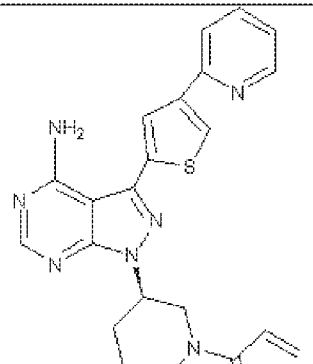
40	(R)-1-(3-(4-氨基-3-(5-(4-氟苯基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		Rf 0.5	449	1.60-2.45 (m, 4 H), 2.80-4.95 (m, 5 H), 5.60-6.10 (m, 3 H), 6.20-6.70 (m, 2 H), 7.10-7.70 (m, 6H), 8.37 (s, 1 H).
41	(R)-1-(3-(4-氨基-3-(2-(3-甲基苯基)噻吩-4-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		Rf 0.5	445	1.60-2.40 (m, 4 H), 2.44 (s, 3H), 2.80-4.90 (m, 5 H), 5.60-5.95 (m, 3 H), 6.30-6.70 (m, 2 H), 7.10-7.50 (m, 4 H), 7.55 (s, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H).
42	(R)-1-(3-(4-氨基-3-(2-(4-甲氧基苯基)噻吩-4-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		Rf 0.5	461	1.60-2.40 (m, 4 H), 2.80-4.90 (m, 5 H), 3.87 (s, 3 H), 5.60-5.95 (m, 3 H), 6.30-6.70 (m, 2 H), 6.90-7.10 (m, 2 H), 7.49 (s, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.55-7.65 (m, 2 H), 8.39 (s, 1 H).
43	(R)-1-(3-(4-氨基-3-(5-(3-甲氧基苯基)噻吩-3-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		Rf 0.5	461	1.60-2.40 (m, 4 H), 3.90 (s, 3 H), 2.80-4.90 (m, 5 H), 5.60-5.90 (m, 3 H), 6.30-6.70 (m, 2 H), 6.80-7.35 (m, 4 H), 7.56 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H).
44	(R)-1-(3-(4-氨基-3-(5-((2-氟苯氧基)甲基)噻吩-3-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		Rf=0.5	479	1.60 -2.40 (m, 4 H), 2.80-4.90 (m, 5 H), 5.25-5.40 (m, 2 H), 5.60-5.95 (m, 3 H), 6.25-6.70 (m, 2 H), 6.90-7.70 (m, 6 H), 8.37 (s, 1 H)

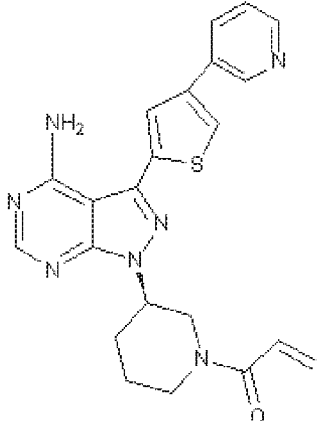
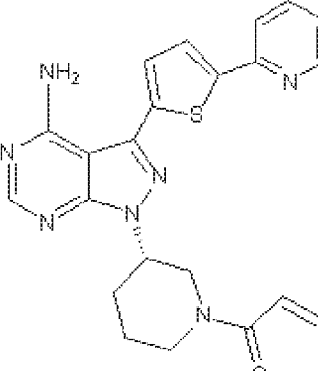
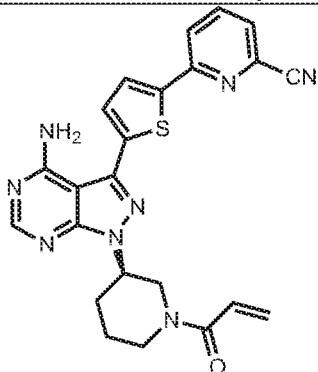
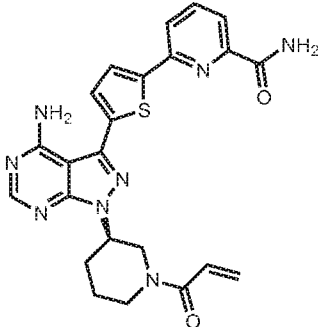
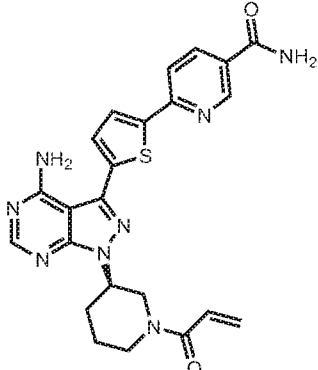
45	(R)-1-(3-(4-氨基-3-(5-((3-氟苯氧基)甲基)噻吩-3-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		$R_f=0.5$	479	1.60 -2.40 (m, 4 H), 2.80-4.90 (m, 5 H), 5.25-5.40 (m, 2 H), 5.60-5.95 (m, 3 H), 6.25-6.85 (m, 5 H), 7.20-7.70 (m, 4 H), 8.38 (s, 1 H)
46	(R)-1-(3-(4-氨基-3-(5-((4-氟苯氧基)甲基)噻吩-3-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;		$R_f=0.5$	479	1.60 -2.40 (m, 4 H), 2.80-4.90 (m, 5 H), 5.15-5.30 (m, 2 H), 5.60-5.80 (m, 3 H), 6.25-6.70 (m, 2 H), 6.80 -7.20 (m, 4 H), 7.20-7.70 (m, 2 H), 8.38 (s, 1 H)
47	(S)-1-(3-(4-氨基-3-(5-(苯氧基甲基)噻吩-3-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		$R_f=0.5$	461	1.60 -2.40 (m, 4 H), 2.80-4.90 (m, 5 H), 5.32(s,2H), 5.50-5.80 (m, 3 H), 6.25-6.70 (m, 2 H), 7.00-7.30 (m, 5 H), 7.43 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 8.39 (s, 1 H)

48	(R)-1-(3-(4-氨基-3-(2-(苯乙基)噻吩-4-基)-1H-吡唑[3, 4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		$R_f=0.5$	459	1.60 -2.40 (m, 4 H), 2.80-4.90 (m, 9 H), 5.60-6.20 (m, 3 H), 6.30-6.70 (m, 2 H), 7.04(s, 1H), 7.25-7.40 (m, 5 H), 8.34 (s, 1 H)
49	(R)反-1-(3-(4-氨基-3-(2-苯乙烯噻吩-4-基)-1H-吡唑[3, 4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		$R_f=0.5$	457	1.60 -2.40 (m, 4 H), 2.80-4.90 (m, 5 H), 5.65-6.00 (m, 3 H), 6.25-6.70 (m, 2 H), 7.00-7.65 (m, 9 H), 8.38 (s, 1 H)
50	1-(3-(1-(4-氨基-3-(2-(3-甲基苯)氧甲基)噻吩-4-基)-1H-吡唑[3, 4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		$R_f=0.5$	475	1.60 -2.40 (m, 4 H), 2.33 (s, 3 H), 2.85-4.90 (m, 5 H), 5.35 (s, 2 H), 5.65-5.85 (m, 3 H), 6.25-6.75 (m, 2 H), 6.85-7.35 (m, 4 H), 7.40(s, 1 H), 7.62 (s, 1H), 8.39 (s, 1 H).)
51	(R)-1-(3-(4-氨基-3-(5-(2-吡啶胺甲酰基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3, 4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		$R_f=0.5$	475	1.60-2.45(m, 4H), 2.89-4.95 (m, 5H), 5.25-5.65 (m, 3H), 6.55-6.95 (m, 4H), 7.30-7.32 (m, 2H), 7.30-8.15 (m, 4H), 8.52 (s, 1H) , 8.85 (s, 1H)
52	(R)-1-(3-(4-氨基-3-(5-(3-吡啶胺甲酰基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3, 4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		$R_f=0.5$	475	1.60-2.45(m, 4H), 2.85-4.95 (m, 5H), 5.20-5.60 (m, 3H), 6.55-7.00 (m, 4H), 7.30-7.32 (m, 2H), 7.35-8.15 (m, 4H), 8.48 (s, 1H) ,8.90 (s, 1H)

53	(R)-1-(3-(4-氨基-3-(5-(4-吡啶胺甲酰基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		$R_f=0.5$	475	1.60-2.45(m, 4H), 2.80-4.95 (m, 5H), 5.25-5.60 (m, 2H), 6.55-7.00 (m, 3H), 7.10-7.45 (m, 4H), 8.30-8.45 (m, 2H), 8.40 (s, 1H), 9.12 (s, 1H)
54	(R)-1-(3-(4-氨基-3-(5-(苯胺基甲酰基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		$R_f=0.5$	474	1.60-2.45(m, 4H), 2.80-4.95 (m, 5H), 5.25-5.60 (m, 2H), 6.55-7.00 (m, 3H), 7.20-8.05 (m, 7H), 8.39 (s, 1H), 8.60 (s, 1H)
55	(R)-1-(3-(4-氨基-3-(2-(2-吡啶胺基甲酰基)噻吩-4-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		$R_f=0.5$	475	1.60-2.45(m, 4H), 2.89-4.95 (m, 5H), 5.25-5.65 (m, 3H), 6.55-6.90 (m, 4H), 7.30-7.32 (m, 2H), 7.30-7.75 (m, 4H), 8.40 (s, 1H), 8.82 (s, 1H)
56	(R)-1-(3-(4-氨基-3-(2-(3-吡啶胺基甲酰基)噻吩-4-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		$R_f=0.5$	475	1.60-2.45(m, 4H), 2.85-4.95 (m, 5H), 5.20-5.65 (m, 3H), 6.55-7.00 (m, 4H), 7.15-7.32 (m, 2H), 7.35-7.80 (m, 4H), 8.41 (s, 1H), 8.78 (s, 1H)
57	(R)-1-(3-(4-氨基-3-(2-(4-吡啶胺基甲酰基)噻吩-4-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		$R_f=0.5$	475	1.60-2.45(m, 4H), 2.80-4.90 (m, 5H), 5.25-5.60 (m, 2H), 6.55-7.10 (m, 3H), 7.20-7.85 (m, 6H), 8.40 (s, 1H), 8.72 (s, 1H)

58	(R)-1-(3-(4-氨基-3-(2-(苯胺基甲酰基)噻吩-4-基)-1H-吡唑[3, 4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		$R_f=0.5$	474	1.60-2.45(m, 4H), 2.80-4.90 (m, 5H), 5.25-5.66 (m, 2H), 6.55-7.00 (m, 3H), 7.20-7.95 (m, 7H), 8.39 (s, 1H), 8.64 (s, 1H)
59	(R)-1-(3-(4-氨基-3-(4-(2-吡啶胺基甲酰基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3, 4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		$R_f=0.5$	475	1.60-2.45(m, 4H), 2.89-4.95 (m, 5H), 5.25-5.65 (m, 3H), 6.55-6.95 (m, 4H), 7.25-7.90 (m, 6H), 8.39 (s, 1H), 8.82 (s, 1H)
60	(R)-1-(3-(4-氨基-3-(4-(3-吡啶胺基甲酰基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3, 4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		$R_f=0.5$	475	1.60-2.45(m, 4H), 2.85-4.95 (m, 5H), 5.25-5.60 (m, 3H), 6.55-7.10 (m, 4H), 7.20-7.80 (m, 6H), 8.40 (s, 1H), 8.94 (s, 1H)
61	(R)-1-(3-(4-氨基-3-(4-(4-吡啶胺基甲酰基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3, 4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		$R_f=0.5$	475	1.60-2.45(m, 4H), 2.80-4.95 (m, 5H), 5.25-5.65 (m, 2H), 6.65-7.00 (m, 3H), 7.10-7.85 (m, 6H), 8.39 (s, 1H), 8.75 (s, 1H)

62	(R)-1-(3-(4-氨基-3-(4-(苯胺基甲酰基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		$R_f=0.5$	474	1.60-2.45(m, 4H), 2.80-4.95 (m, 5H), 5.35-5.60 (m, 2H), 6.65-7.00 (m, 3H), 7.25-7.85 (m, 7H), 8.39 (s, 1H), 8.63 (s, 1H)
63	(R)-1-(3-(4-氨基-3-(5-(吡啶-2-基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		$R_f=0.5$	432	1.70-2.45 (m, 4H), 2.80-4.95 (m, 5H), 5.60-5.90 (m, 3H), 6.35-6.70 (m, 2H), 7.20-7.85 (m, 5H), 8.42 (s, 1H), 8.60-8.65 (m, 1H)
64	(R)-1-(3-(4-氨基-3-(5-(吡啶-3-基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		$R_f=0.5$	432	1.70-2.45 (m, 4H), 2.80-4.95 (m, 5H), 5.66-5.90 (m, 3H), 6.30-6.70 (m, 2H), 7.30-7.50 (m, 3H), 7.90-8.00 (m, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.55-8.62 (m, 1H), 8.95 (s, 1H)
65	(R)-1-(3-(4-氨基-3-(4-(吡啶-2-基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;		$R_f=0.5$	432	1.70-2.45 (m, 4H), 2.80-4.95 (m, 5H), 5.40-5.80 (m, 3H), 6.30-6.65 (m, 2H), 7.15-7.20 (m, 2H), 7.50-7.70 (m, 3H), 8.28 (s, 1H), 8.58 (s, 1H)

66	(R)-1-(3-(4-氨基-3-(4-(吡啶-3-基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		$R_f=0.5$	432	1.70-2.45 (m, 4H), 2.80-4.95 (m, 5H), 5.63-6.70 (m, 5H), 7.35-7.90 (m, 4H), 7.90-8.00 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.55-8.62 (m, 1H), 8.90-8.95 (m, 1H)
67	(S)-1-(3-(4-氨基-3-(5-(吡啶-2-基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		$R_f=0.5$	432	
68	(R)-1-(3-(4-氨基-3-(5-(6-氰基吡啶-2-基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		$R_f=0.5$	457	1.60-2.40(m,4H), 2.80-3.95(m,5H), 5.46-6.68(m,5H), 6.98-7.12(m,2H), 8.12-8.30(m,3H), 8.37 (s, 1 H)
69	(R)-6-(5-(1-(1-丙烯酰哌啶-3-基)-4-氨基-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-3-基)噻吩-2-基)-吡啶酰胺		$R_f=0.5$	475	1.60-2.40(m, 4H), 2.80-3.95(m,5H), 5.48-6.65(m,5H), 6.96-7.10(m,2H), 7.84(brs,2H), 8.05-8.40(m,3H), 8.38 (s, 1 H)
70	(R)-6-(5-(1-(1-丙烯酰哌啶-3-基)-4-氨基-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-3-基)噻吩-2-基)-3-吡啶甲酰胺		$R_f=0.5$	475	1.60-2.40 (m,4H), 2.80-3.96 (m, 5H), 5.48-6.65 (m, 5H), 6.95-7.10 (m, 2H), 7.80-7.90 (m, 3H), 8.35 (s, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 9.22 (s, 1 H).

71	(R)-N-(6-(5-(1-(1-丙烯酰哌啶-3-基)-4-氨基-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-3-基)噻吩-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺		R _f =0.5	489	1.60-2.40 (m, 4 H), 2.05(s,3H), 2.80-3.96 (m, 5H), 5.48-6.65 (m, 5H), 6.96-7.10 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 10.60 (s, 1H).
72	(R)-N-(6-(5-(1-(1-丙烯酰哌啶-3-基)-4-氨基-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-3-基)噻吩-2-基)吡啶-3-基)乙酰胺		R _f =0.5	489	1.60-2.40 (m, 4 H), 2.03(s,3H), 2.80-3.96 (m, 5H), 5.48-6.65 (m, 5H), 6.88-7.05 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 10.02 (s, 1H).
73	(R)-1-(3-(4-氨基-3-(5-(6-甲基吡啶-2-基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		R _f =0.5	489	1.60-2.40 (m, 4 H), 2.56(s,3H), 2.80-3.95 (m, 5H), 5.45-6.65 (m, 5H), 6.90-7.50 (m, 4H), 7.81 (s, 1H), 8.36 (S, 1 H).
74	(R)-1-(3-(4-氨基-3-(5-(5-甲基吡啶-2-基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		R _f =0.5	489	1.60-2.40 (m, 4 H), 2.35 (s, 3 H), 2.80-3.95 (m, 5 H), 5.45-6.68 (m, 5 H), 6.98-7.50 (m, 3 H), 7.75 (S, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 8.62 (S, 1 H).

实施例 8

BTK 抑制活性和对 Btk 选择性的测定

实验材料:

5

1.布鲁顿激酶抑制剂 (BTK)

英杰公司, 商品号: PR5442A(Invitrogen-PR5442A)

2.检测试剂盒

赛斯生物公司 (Cisbio), 商品号 62TK0PEJ

3. 检测板

铂金埃尔默公司, 商品号: 6007299

(PerkinElmer- 6007299)

5 4. 荧光板读数器/容和通用酶标仪

铂金埃尔默公司, 商品号: 2104 (PerkinElmer-2104)

实验步骤:

1. 化合物稀释: 待测化合物与阳性化合物依鲁替尼 (Ibrutinib) 用二甲
10 亚砷 (DMSO) 3 倍进行稀释, 共 11 个浓度, 最终体系浓度从 10 μ M 至 0.17
nM。

2. 在缓冲液为 50 mM 4-羟乙基哌嗪乙磺酸 (Hepes) (pH7.5), 5 mM
MgCl₂, 0.01 mM Na₃VO₄, 1% 牛血清蛋白 (BSA) 的 10L 反应体系中, 包括 1nM
布鲁顿酪氨酸激酶 (Btk), 1M 生物素多肽 (biotin-TK peptide), 20 M ATP,
15 在缓冲液为 50 mM 4-羟乙基哌嗪乙磺酸 (Hepes) (pH7.5), 将受测化合物的二
甲亚砷 (DMSO) 稀释溶液添加到 96 孔测试板中在 23°C 孵育 90 分钟。然后
加入 10 μ l 含有 20 mM 乙二胺四乙酸 (EDTA), 6.7 nM 胸腺嘧啶核苷 Btk 缺
陷型抗体 (TK) 抗体, 62.5 nM 终止溶液 (SA-XL665, 购自上海拜力生物科技
技术有限公司 (cisbio)), 在 23°C 孵育 60 分钟。

20 3. 使用荧光板读数器/容和通用酶标仪测定各孔在 445nm 和 520nm 处的
荧光强度。磷酸化的比例根据试剂盒所附的说明书, 通过 445nm (香豆素
显色) 处相对于 520nm (荧光素显色) 处的显色比例来确定。

4. 将仪器读取的数据计算出化合物的抑制率, 然后计算出 IC₅₀ 值。(运
用 IDBS 的 XLFIT5 中模式 205)

25 受测试化合物的抑制率 (%) 使用以下公式计算:

$$\text{磷酸化抑制率 (\%)} = 1 - \{ (A_C - A_X) / (A_C - A_B) \} \times 100$$

A_C: 只添加二甲亚砷 (对照) 时的磷酸化率

A_X: 添加受测试化合物时的磷酸化率

A_B: 添加 ATP (空白) 时的磷酸化率

30 由基于受测试化合物的各浓度下的抑制率的抑制曲线, 计算受测试化合

物的 50%抑制率的值 (IC₅₀ 值)。

其他酪氨酸激酶组如 Lck 的抑制活性的测定使用各种激酶代替 Btk, 与上述方法同样操作。

表 2 本发明代表性化合物对酪氨酸激酶的抑制作用

序号	化合物	Btk IC ₅₀ (nM)	Lck IC ₅₀ (nM)
1	依鲁替尼	2	
2	化合物 1	28	2595
3	化合物 2	20	10000
4	化合物 3	17	3333
5	化合物 4	100	10000
6	化合物 5	11	977
7	化合物 6	54	10000
8	化合物 7	19	2924
9	化合物 8	21	3333
10	化合物 9	14	3333
11	化合物 10	21	3333
12	化合物 11	55	10000
13	化合物 12	35	10000
14	化合物 13	150	10000
15	化合物 14	55	3333
16	化合物 15	14	3200
17	化合物 16	21	10000
18	化合物 17	10	10000
19	化合物 18	4	10000
20	化合物 19	62	5095
21	化合物 20	210	5477
22	化合物 21	86	6510
23	化合物 22	157	10000
24	化合物 23	78	10000
25	化合物 24	180	7341
26	化合物 25	60	3104
27	化合物 26	68	5069
28	化合物 27	21	3333
29	化合物 28	88	4209
30	化合物 29	70	2924
31	化合物 30	64	10000
32	化合物 31	62	4095
33	化合物 32	13	5477
34	化合物 33	14	6510
35	化合物 34	92	10000
36	化合物 35	110	10000
37	化合物 36	58	3342
38	化合物 37	157	10000

39	化合物 38	73	6090
40	化合物 39	45	8090
41	化合物 40	33	10000
42	化合物 41	29	10000
43	化合物 42	30	10000
44	化合物 43	35	10000
45	化合物 44	10	10000
46	化合物 45	23	1341
47	化合物 46	8	3104
48	化合物 47	51	5069
49	化合物 48	10	7098
50	化合物 49	37	5545
51	化合物 50	13	10000
52	化合物 51	13	10000
53	化合物 52	30	5090
54	化合物 53	65	6490
55	化合物 54	80	7510
56	化合物 55	15	10000
57	化合物 56	35	10000
58	化合物 57	90	3342
59	化合物 58	112	4304
60	化合物 59	20	6090
61	化合物 60	20	8090
62	化合物 61	103	10000
63	化合物 62	4	3230
64	化合物 63	20	10000
65	化合物 64	35	> 10,000
66	化合物 65	2	2,312
67	化合物 66	10	1,613
68	化合物 67	23	1,341
69	化合物 68	14	6,510
70	化合物 69	88	4,209
71	化合物 70	8	3,104
72	化合物 71	51	5,069
73	化合物 72	75	4,289
74	化合物 73	10	7,098
75	化合物 74	37	5,545

以上的结果表明本发明的化合物对 Btk 具有良好的选择性抑制作用。

实施例 9

人淋巴瘤拉莫斯细胞 (Ramos 细胞) Btk 特异性信号传导通路活性的测

1. 试验材料

Ramos 细胞

细胞培养基 (RPMI1640) 英杰公司 (Invitrogen) # 11875093

胎牛血清 (FBS) 英杰公司 (Invitrogen) #10099-141

5 Fluo-4 钙流检测试剂盒 英杰公司 (Invitrogen) #F10471

免疫球蛋白 IgM 艾美杰科技有限公司 (SouthernBiotech) #2020-01

384-孔平板 (384-孔板) 格兰纳公司 (Greiner) #781946

2. 试验步骤

10 IgM EC_{80} 检测: 收集细胞, 用含 0.1% FBS (胎牛血清) 的 1640 培养基重悬细胞并调整浓度至 $5 \times 10^6/\text{mL}$ 。在细胞板中加入 20L/孔细胞悬液, 加入 40L Fluo-4 负载染料 (loading dye), 37°C 孵育 50 分钟。3 倍梯度稀释 IgM, 终浓度为 10g/mL 到 0.0046g/mL, 使用高通量细胞水平筛选系统 (FLIPR) 转移 10L 的 IgM 至细胞板中, 并读取荧光值。计算 IgM 的药物浓度 (EC_{80})。

15 化合物 IC_{50} 检测: 收集细胞, 用含 0.1% FBS 的 1640 培养基重悬细胞并调整浓度至 $5 \times 10^6/\text{mL}$ 。在细胞板中加入 20L/孔细胞悬液。3 倍梯度稀释待测化合物及阳性化合物依鲁替尼 (Ibrutinib), 终浓度为 10M 到 0.0046M, 转移 10 L 化合物至细胞板中, 37°C 孵育 60 分钟。加入 40L 荧光负载染料 (Fluo-4 loading dye), 37°C 孵育 50 min。使用高通量细胞转移筛选系统 (FLIPR) 转移 10 L $8 \times EC_{80}$ IgM 至细胞板中, 并读取荧光值。使用绘图软件 (Prism)
20 GraphPad Software) 制作抑制率的曲线图, 计算化合物 IC_{50} 。

表 3 本发明代表性化合物对 Ramos 细胞 Btk 特异性信号传导通路的抑制作用

序号	化合物	Romas Ca^{2+} IC_{50} (nM)	最大抑制率 %
1	依鲁替尼	137	99
2	化合物 2	42	70
3	化合物 17	18	68
4	化合物 18	9	73
5	化合物 23	104	72
6	化合物 27	67	80
7	化合物 28	85	76
8	化合物 30	41	78
9	化合物 31	96	65

10	化合物 32	27	75
11	化合物 33	64	86
12	化合物 44	19	75
13	化合物 46	25	79
14	化合物 47	88	60
15	化合物 45	30	79
16	化合物 63	26	84

以上的结果表明本发明化合物对 Ramos 细胞 Btk 特异性信号传导通路的具有优于依鲁替尼的抑制作用。

实施例 10

5 非霍奇金 (Non-Hodgkin) 淋巴瘤细胞系增殖活性的测定

1. 试验材料

Ramos (人伯基特 (Burkitts) 淋巴瘤细胞)

HBL-1 (人弥漫性大 B 淋巴瘤细胞)

Daudi (人伯基特 (Burkitts) 淋巴瘤细胞)

10 DOHH-2 (人滤泡性淋巴瘤细胞)

JeKo-1 (人套细胞淋巴瘤细胞)

OCI-LY-19 (伯基特 (Burkitts) 淋巴瘤细胞)

Z-138 (人套细胞淋巴瘤细胞)

SU-DHL-4 (人弥漫性大 B 淋巴瘤细胞)

15 SU-DHL-10 (人弥漫性大 B 淋巴瘤细胞)

WSU-DLCL2 (人滤泡性淋巴瘤细胞)

酶标仪 Molecular Devices Spectra MAX I3

细胞培养基 (RPMI1640) 赛默飞公司 (Gibco) # C11875500BT

胎牛血清 FBS 英杰公司 (Invitrogen) #10099-141

20 细胞增殖与活性检测试剂盒 (CCK-8) 同仁化工 (Dojindo) #CK04B

384-孔平板 (384-孔板) 康宁公司 (Corning) #3701

2. 试验步骤

收集细胞, 用含 10% FBS (胎牛血清) 的 1640 培养基重悬细胞并调整
25 浓度至 3×10^4 /mL。在细胞板中加入 50 μ L/孔细胞悬液。3 倍梯度稀释待测化
合物及阳性化合物依鲁替尼 (Ibrutinib), 转移 5 μ L 化合物溶液至细胞板中,

使终浓度从 50 μ M 或 1 μ M 到 0.128nM 或 0.0026nM, 37 $^{\circ}$ C 孵育 72 小时。加入 2-(2-甲氧基-4-硝基苯基)-3-(4-硝基苯基)-5-(2,4-二磺酸苯)-2H-四唑单钠盐溶液, 即 CCK-8 溶液(购自上海前生生物科技有限公司, 商品名称 CCK-8 试剂盒, 商品号 40203ES60) 5 μ L, 37 $^{\circ}$ C 孵育 3 小时。使用酶标仪读取荧光值。使用绘图软件 Prism5.0 (GraphPad Software) 制作细胞增殖曲线图, 计算化合物 IC₅₀。

$$\text{细胞生长抑制率 (\%)} = 1 - \{ (AC - AX) / (AC - AB) \} \times 100$$

AC : 只添加二甲亚砜 (对照) 时的阴性对照吸光度值

AX : 添加受测试化合物孔的吸光度值

10 AB : 空白对照 (blank) 的吸光度值

表 4 本发明代表性化合物对非霍奇金淋巴瘤细胞增殖的抑制作用

序号	化合物	Romas IC ₅₀ (M)	HBL-1IC ₅₀ (M)	Daudi IC ₅₀ (M)
1	依鲁替尼	1.62	15.4	4
2	化合物 1	11.3	10.5	20
3	化合物 3	20	32.7	32
4	化合物 17	0.69	1.45	0.51
5	化合物 18	4.90	11	20
6	化合物 30	6.34	0.22	3.80
7	化合物 32	8	5.57	11
8	化合物 33	3.57	0.43	3.28
9	化合物 44	4.45	8.25	62
10	化合物 45	4.70	0.70	1.86
11	化合物 38	0.47	0.60	2.10
12	化合物 39	5.45	0.07	1.50
13	化合物 40	6.80	0.14	3.80
14	化合物 51	30	7.6	12.15
15	化合物 54	0.65	0.79	0.80
16	化合物 63	0.21	0.005	0.25
17	化合物 64	0.30	0.02	0.15
18	化合物 65	1.03	1.25	10.15
19	化合物 66	0.65	0.79	0.80
20	化合物 67	0.21	0.005	0.25
21	化合物 68	0.30	0.02	0.15
22	化合物 69	1.03	1.25	10.15
23	化合物 70	1.03	1.25	10.15
24	化合物 71	1.03	1.25	10.15
25	化合物 73	0.65	0.79	0.80

表 5

IC ₅₀ (μ M)	DOHH- 2	JeKo-1	OCI-LY-1 9	Z-138	SU-DHL-4	SU-DHL -10	WSU-D LCL2
化合物 依鲁替尼	0.5653	1.096	1.033	20.34	0.2481	0.3470	1.338
化合物 17	0.3269	0.3561	0.364	2.576	0.1264	0.3209	1.655
化合物 45	0.8662	12.32	5.627	22.01	0.2283	2.224	11.42
化合物 33	1.265	2.88	1.299	3.194	0.2050	0.4973	2.225
化合物 63	1.265	0.09222	0.04488	0.2211	0.01082	0.09132	0.3659

以上的结果表明本发明的化合物对非霍奇金（Non-Hodgkin）淋巴瘤细胞增殖有明显的抑制作用，并且部分化合物活性明显优于依鲁替尼。

5 实施例 11

本发明化合物在 II 型胶原诱发小鼠关节炎模型中的药效学研究

胶原诱导性关节炎是具有种属特异性胶原 II 型免疫后所诱发的实验动物模型。因其遗传背景和免疫病理学改变与临床类风湿性关节炎极为相似而成为目前研究类风湿性关节炎较为理想的动物模型。

10 **模型制作方法：**DBA/1J 小鼠，7 周龄，体重 18-22g，雄性，（购自济南奥诺生物工程有限公司，商品名称 DBA/1J 小鼠，型号：DBA/1J）。取适量牛 II 型胶原，溶于 0.01mol/L 乙酸中（4mg 胶原/ml），与等量完全弗氏佐剂在冰浴环境下充分乳化，每只小鼠以 0.1ml（含胶原 200 μ g）乳剂，于尾根部作皮内注射，第 21 天再用等量胶原经不完全弗氏佐剂乳化，加强免疫 1 次。

15 **材料和方法：**受试化合物 17、化合物 63、化合物 64 以浓度 200mg/ml 溶于聚乙二醇 400:蓖麻油的乙氧基化物（KolliphorRH40）=8:2。（蓖麻油的乙氧基化物 CAS 号 61788-85-0，购自德国巴斯夫公司）按 25 mg/kg 的用药量每日一次经口服灌喂 II 型胶原诱发关节炎的 DBA/1J 小鼠。小鼠分为受试化合物 17、化合物 63、化合物 64 和溶媒四个组，其中溶媒组通过乙二醇 400: 20 蓖麻油的乙氧基化物=8:2 的比例，以 100 mg/kg 的用药量每天一次向小鼠用

药, 连续用药 14 天。

观测指标与分析: 关节炎指数评分。按 Wood 氏的关节炎评分标准作关节炎指数评分。0 分, 正常; 1 分, 红肿涉及 1 指个关节; 2 分, 红肿涉及 2 个以上指关节或整个足爪轻度红肿; 3 分, 足爪红肿较重; 4 分, 足爪重度红肿, 关节僵硬, 缺乏弹性。4 只足爪中每只爪的损害都分为 0-4 计算四肢的总积分, 每组鼠发生关节炎的肢体数以百分率表示, 并比较不同时间的积分 (关节炎指数), 也同时记录关节炎的发病率和关节炎的起病时间。见图 1, 通过图 1 可见, 随着用药时间增长, 小鼠的关节炎情况均有所改善。

10 实施例 12 化合物对慢性白血病 K562 细胞的体外生长抑制作用

慢性白血病 K562 细胞的体外 CellTiter-Glo®ATP 发光细胞活力检测

白血病 K562 细胞来自于 ATCC, 并维持在 37°C, 5%CO₂ 气氛以及在杜尔贝科培养基(IMDM)和 10%胎牛血清中。细胞以 6×10^3 个/孔的密度接种在 96 孔板上, 将测试化合物溶于 DMSO 中, 并以浓度为 0 μ M、0.3 μ M、0.5 μ M、1 μ M、2 μ M、3 μ M、5 μ M、10 μ M、20 μ M、30 μ M、50 μ M 和 100 μ M 作用于 K562 细胞 72 小时, 然后用 CellTiter-Glo 发光法细胞活力检测试剂盒来检测被化合物作用后的细胞, 并记录发光值。

本发明部分化合物体外对白血病 K562 细胞活力影响结果列举在下表 6 中。

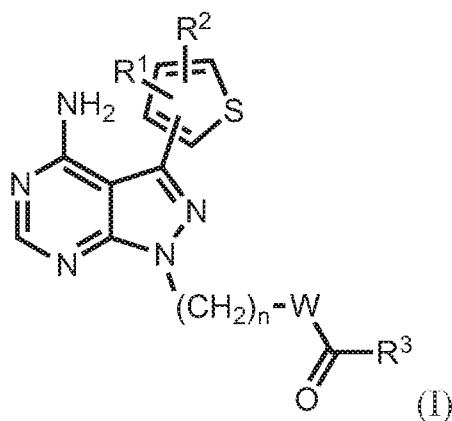
20

表 6

化合物体外对细胞活力的抑制作用 IC ₅₀ (μ M)	
化合物编号	K562 细胞
依鲁替尼	6.140
化合物 17	5.630
化合物 45	3.765
化合物 33	2.856
化合物 63	0.987

权利要求书

1. 一种具有通式 (I) 所示的化合物、其顺反异构体、顺反异构体的混合物、光学对映异构体、对映异构体的混合物、外消旋体或 N-氧化物:



其中: W 为 4-6 元的含氮饱和杂环基、苯亚甲(C₃-C₆)环烷基或[3.3-5]含氮饱和杂螺环基;

R¹ 或 R² 各自独立地选自 H、(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)卤代烷基、(C₁-C₄)卤代烷氧基、苯基、取代苯基、苯(C₂-C₄)炔基、苯(C₁-C₄)烷基、
10 苯亚甲(C₃-C₆)环烷基、取代苯(C₁-C₄)烷基、苯氧烷基、取代苯氧烷基、苯(C₁-C₄)烷氧基、取代苯(C₁-C₄)烷氧基、苯(C₂-C₄)烯基、取代苯(C₂-C₄)烯基、含氮杂苯基、取代含氮杂苯基、含氮杂苯基取代的(C₁-C₄)烷基、含氮杂苯基取代的

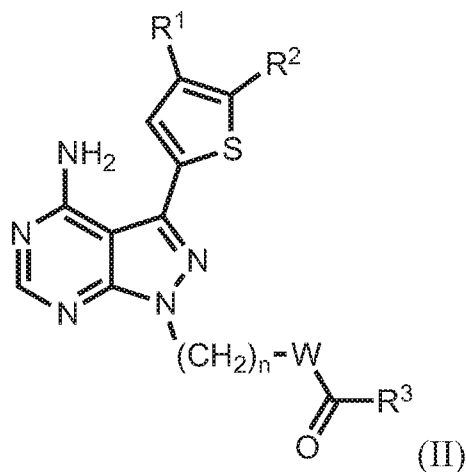
(C₁-C₄)烷氧基和 $\begin{matrix} R''-NH-C- \\ || \\ O \end{matrix}$ 中的一种或几种; 其中 R''选自苯基、取代苯基、含氮杂苯基和取代含氮杂苯基中的一种或几种; 取代苯基或取代含氮杂苯基上的取代基可各自独立地选自卤素、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)烷基、氰基、(C₁-C₄)
15 卤代烷基、胺甲酰基、乙酰胺基和(C₁-C₄)卤代烷氧基中的一种或多种;

n=0-4 之间的任一个整数;

R³ 选自(C₂-C₄)烯基、(C₂-C₄)炔基、胺丙烯基、N, N-二取代胺丙烯基和(C₄-C₇)含氮饱和杂环取代的丙烯基中的一种或几种, 其中所述的取代胺上的
20 取代基包括(C₁-C₄)烷基和羟基中的一种或几种。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物、其顺反异构体、顺反异构体的混合物、光学对映异构体、对映异构体的混合物、外消旋体或 N-氧化物, 如式(II)所

示:



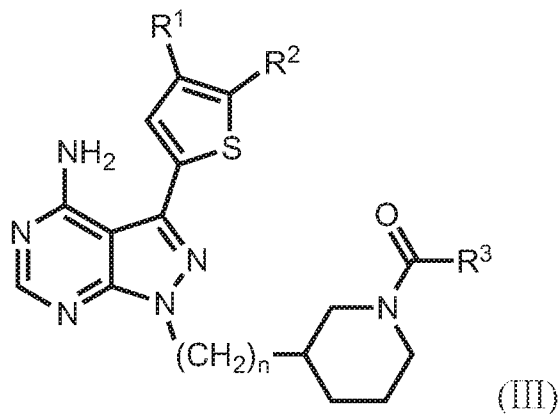
其中, W 为 4-6 元的含氮饱和杂环基、苯亚甲(C₃-C₆)环烷基或[3.3-5]含氮饱和杂螺环基;

- 5 R¹ 或 R² 各自独立地选自 H、(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)卤代烷基、(C₁-C₄)卤代烷氧基、苯基、取代苯基、苯(C₂-C₄)炔基、苯(C₁-C₄)烷基、苯亚甲(C₃-C₆)环烷基、苯氧烷基、取代苯氧烷基、苯(C₁-C₄)烷氧基、取代苯(C₁-C₄)烷氧基、苯(C₂-C₄)烯基、取代苯(C₂-C₄)烯基、含氮杂苯基、取代含氮杂苯基、含氮杂苯基取代的(C₁-C₄)烷基、含氮杂苯基取代的(C₁-C₄)烷氧基和
- 10 R''-NH-C(=O)- 中的一种或几种; 其中 R''选自苯基、取代苯基、含氮杂苯基和取代含氮杂苯基中的一种或几种;

n=0-4 之间的任一个整数;

- R³ 选自(C₂-C₄)烯基、(C₂-C₄)炔基、胺丙烯基、N, N-二取代胺丙烯基和(C₄-C₇)含氮饱和杂环取代的丙烯基中的一种或几种, 其中所述的取代胺上的
- 15 取代基包括(C₁-C₄)烷基和羟基中的一种或几种。

3. 根据权利要求 2 所述的化合物、其顺反异构体、顺反异构体的混合物、光学对映异构体、对映异构体的混合物、外消旋体或 N-氧化物, 如式(III)所示:



其中, R^1 或 R^2 各自独立地选自 H、(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)卤代烷基、(C₁-C₄)卤代烷氧基、苯基、取代苯基、苯(C₁-C₄)烷基、苯亚甲(C₃-C₆)环烷基、苯氧烷基、取代苯氧烷基、苯(C₁-C₄)烷氧基、苯(C₂-C₄)烯基、取代

5 苯(C₂-C₄)烯基、含氮杂苯基、取代含氮杂苯基、含氮杂苯基取代的(C₁-C₄)

烷基、含氮杂苯基取代的(C₁-C₄)烷氧基和 $R''\text{-NH-C}(=\text{O})\text{-}$ 中的一种或几种; 其中 R'' 选自苯基、取代苯基、含氮杂苯基和取代含氮杂苯基中的一种或几种;

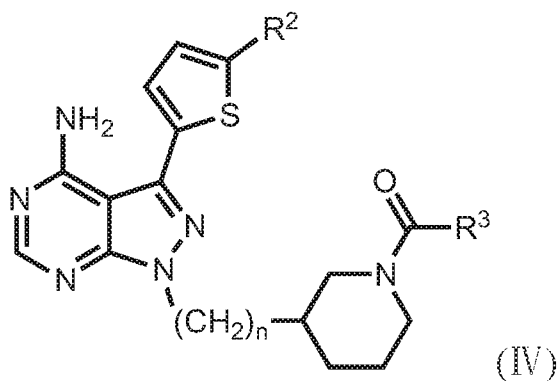
$n=0-4$ 之间的任一个整数;

R^3 选自(C₂-C₄)烯基、(C₂-C₄)炔基、胺丙烯基、N, N-二取代胺丙烯基和

10 (C₄-C₇)含氮饱和杂环取代的丙烯基中的一种或几种, 其中所述的取代胺上的取代基包括(C₁-C₄)烷基和羟基中的一种或几种。

4. 根据权利要求 1 或 3 所述的化合物、其顺反异构体、顺反异构体的混合物、光学对映异构体、对映异构体的混合物、外消旋体或 N-氧化物, 如式

15 (IV) 所示:



其中, 所述的 R^2 选自苯基、取代苯基、苯(C₁-C₄)烷基、取代苯(C₁-C₄)烷氧基、取代苯(C₁-C₄)烷氧基、苯亚甲(C₃-C₆)环烷基、苯氧烷基、取代苯氧烷

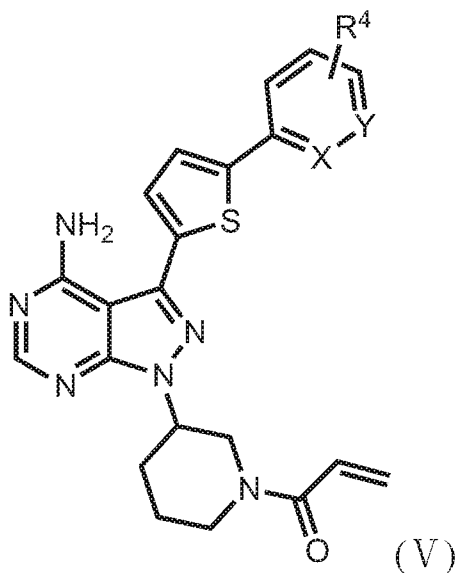
基、苯(C₁-C₄)烷氧基、苯(C₂-C₄)烯基、取代苯(C₂-C₄)烯基、含氮杂苯基、取代含氮杂苯基、含氮杂苯基取代的(C₁-C₄)烷基、含氮杂苯基取代的(C₁-C₄)

烷氧基和 $\begin{array}{c} \text{R}''\text{—NH—C—} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$ 中的一种或几种；其中 R''选自苯基、取代苯基、含氮杂苯基和取代含氮杂苯基中的一种或几种；

5 n=0-4 之间的任一个整数；

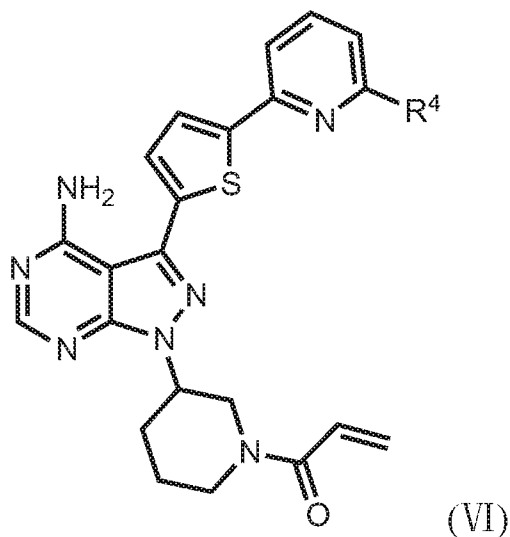
R³ 选自(C₂-C₄)烯基、(C₂-C₄)炔基、胺丙烯基、N, N-二取代胺丙烯基和(C₄-C₇)含氮饱和杂环取代的丙烯基中的一种或几种，其中所述的取代胺上的取代基包括(C₁-C₄)烷基和羟基中的一种或几种。

10 5. 根据权利要求 4 所述的化合物、其顺反异构体、顺反异构体的混合物、光学对映异构体、对映异构体的混合物、外消旋体或 N-氧化物，如式(V)所示：



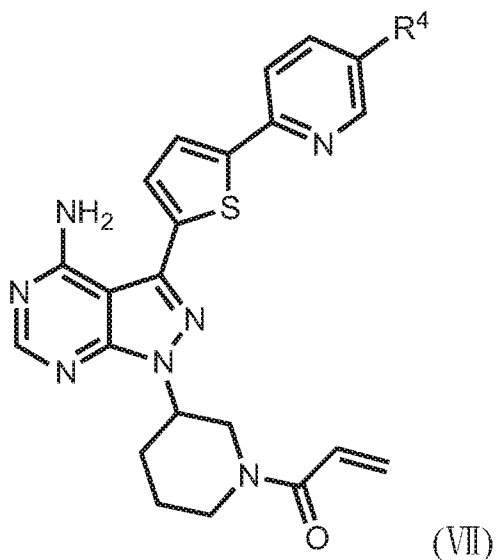
15 其中，X、Y 各自独立地选自 CH 或 N，R⁴ 选自 H、卤素、(C₁-C₃)烷氧基、(C₁-C₄)烷基、氰基、(C₁-C₄)卤代烷基、胺甲酰基、乙酰胺基和(C₁-C₄)卤代烷氧基中的一种。

20 6. 根据权利要求 5 所述的化合物、其顺反异构体、顺反异构体的混合物、光学对映异构体、对映异构体的混合物、外消旋体或 N-氧化物，如式(VI)所示：



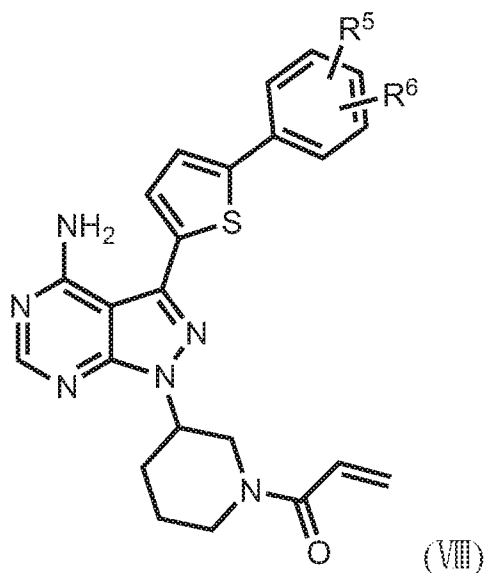
其中, R^4 选自 H、卤素、 (C_1-C_3) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷基、氰基、 (C_1-C_4) 卤代烷基、胺甲酰基、乙酰胺基和 (C_1-C_4) 卤代烷氧基中的一种。

- 5 7. 根据权利要求 5 所述的化合物、其顺反异构体、顺反异构体的混合物、光学对映异构体、对映异构体的混合物、外消旋体或 N-氧化物, 如式(VII)所示:



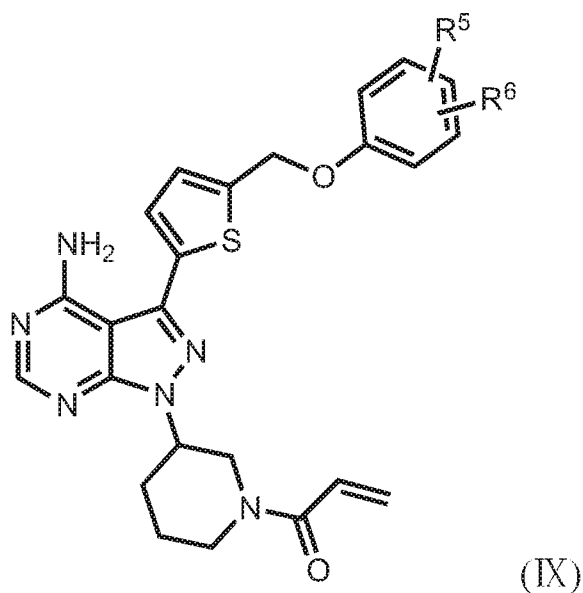
- 10 其中, R^4 选自 H、卤素、 (C_1-C_3) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷基、氰基、 (C_1-C_4) 卤代烷基、胺甲酰基、乙酰胺基和 (C_1-C_4) 卤代烷氧基中的一种。

8. 根据权利要求 5 所述的化合物、其顺反异构体、顺反异构体的混合物、光学对映异构体、对映异构体的混合物、外消旋体或 N-氧化物, 如式(VIII)所示:



其中, R^5 、 R^6 各自独立地选自 H、卤素、 (C_1-C_3) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷基、氰基、 (C_1-C_4) 卤代烷基和 (C_1-C_4) 卤代烷氧基中的一种或多种。

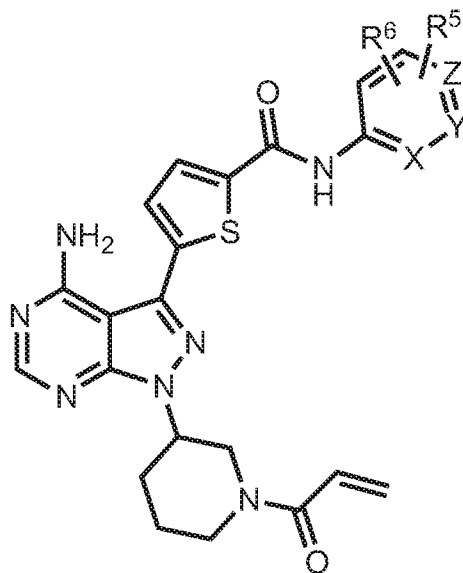
- 5 9. 根据权利要求 4 所述的化合物、其顺反异构体、顺反异构体的混合物、光学对映异构体、对映异构体的混合物、外消旋体或 N-氧化物, 如式(IX)所示:



- 10 其中, R^5 、 R^6 各自独立地选自 H、卤素、 (C_1-C_3) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷基、
10 氰基、 (C_1-C_4) 卤代烷基和 (C_1-C_4) 卤代烷氧基中的一种或多种。

10. 根据权利要求 4 所述的化合物、其顺反异构体、顺反异构体的混合物、光学对映异构体、对映异构体的混合物、外消旋体或 N-氧化物, 如式(X)

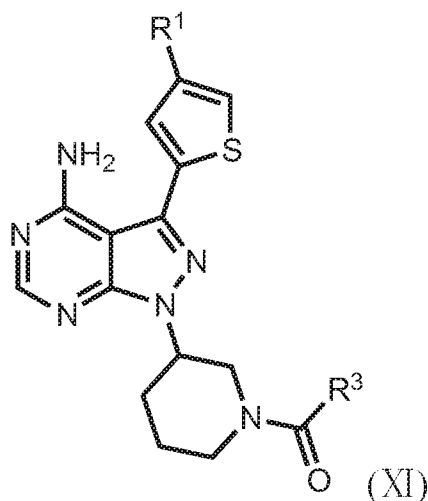
所示:



(X)

其中, X、Y 和 Z 各自独立地选自 CH 或 N; R^5 , R^6 各自独立地选自 H、
5 卤素、 (C_1-C_3) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷基, 氰基、 (C_1-C_4) 卤代烷基和 (C_1-C_4) 卤代烷
氧基中的一种或几种。

11. 根据权利要求 1 或 3 所述的化合物、其顺反异构体、顺反异构体的
混合物、光学对映异构体、对映异构体的混合物、外消旋体或 N-氧化物, 如
10 式(XI)所示:



(XI)

其中, R^1 选自苯基、取代苯基、苯 (C_2-C_4) 炔基, 苯 (C_1-C_4) 烷基、取代苯
 (C_1-C_4) 烷基、取代苯 (C_1-C_4) 烷氧基, 苯亚甲 (C_3-C_6) 环烷基, 苯氧烷基, 取代
苯氧烷基, 苯 (C_1-C_4) 烷氧基, 苯 (C_2-C_4) 烯基, 取代苯 (C_2-C_4) 烯基, 含氮杂苯

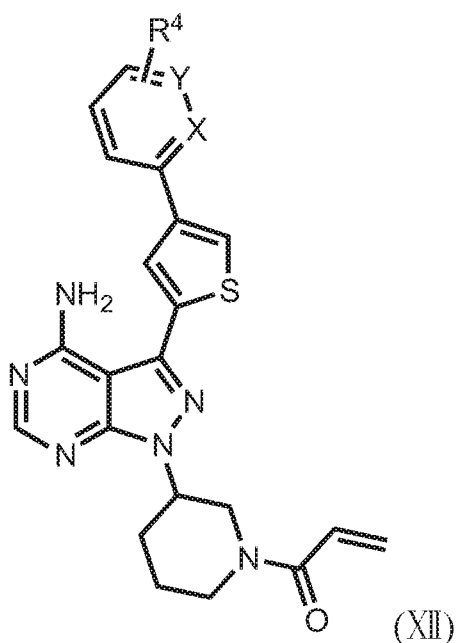
基、取代含氮杂苯基、含氮杂苯基取代的(C₁-C₄)烷基、含氮杂苯基取代的

(C₁-C₄)烷氧基和 $\begin{array}{c} \text{R}''\text{-NH-C-} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$ 中的一种或几种；其中 R''选自苯基、取代苯基、含氮杂苯基和取代含氮杂苯基中的一种或几种；

R³ 选自(C₂-C₄)烯基、(C₂-C₄)炔基、胺丙烯基、N, N-二取代胺丙烯基和
5 (C₄-C₇)含氮饱和杂环取代的丙烯基中的一种或几种，其中所述的取代胺上的取代基包括(C₁-C₄)烷基和羟基中的一种或几种。

12. 根据权利要求 11 所述的化合物，其顺反异构体、顺反异构体的混合物、光学对映异构体、对映异构体的混合物、外消旋体或 N-氧化物，如式

10 (XII)所示：

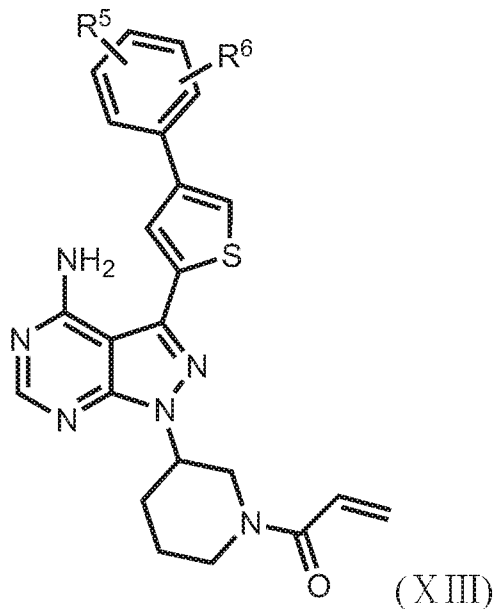


其中，X、Y 各自独立地选自 CH 或 N，R⁴选自 H、卤素、(C₁-C₃)烷氧基、(C₁-C₄)烷基、氰基、(C₁-C₄)卤代烷基、胺甲酰基、乙酰胺基和(C₁-C₄)卤代烷氧基中的一种。

15

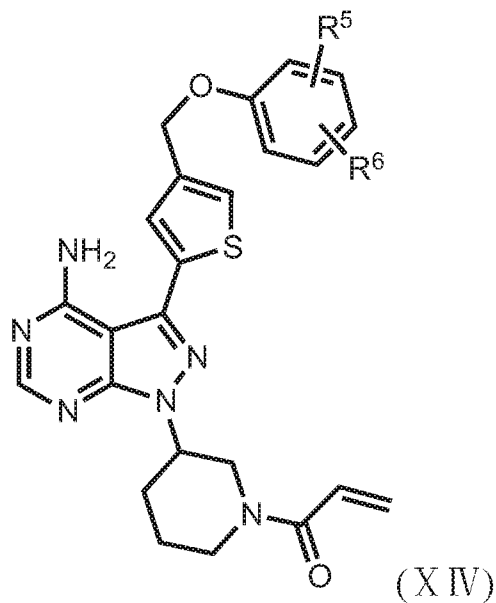
13. 根据权利要求 11 所述的化合物，其顺反异构体、顺反异构体的混合物、光学对映异构体、对映异构体的混合物、外消旋体或 N-氧化物，如式 (XIII)所示：

85



其中, R^5 、 R^6 各自独立地选自 H、卤素、 (C_1-C_3) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷基、氰基、 (C_1-C_4) 卤代烷基和 (C_1-C_4) 卤代烷氧基中的一种或多种。

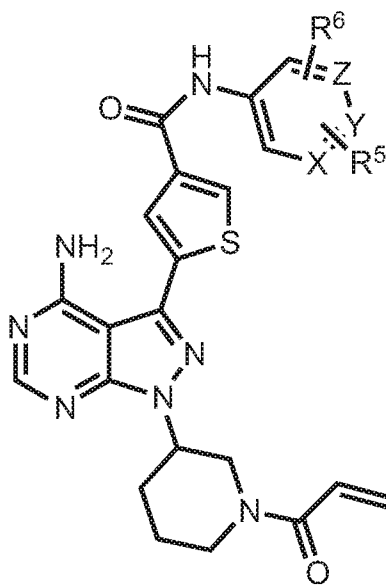
- 5 14. 根据权利要求 11 所述的化合物、其顺反异构体、顺反异构体的混合物、光学对映异构体、对映异构体的混合物、外消旋体或 N-氧化物, 如式 (XIV) 所示:



其中, R^5 、 R^6 各自独立地选自 H、卤素、 (C_1-C_3) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷基、
10 氰基、 (C_1-C_4) 卤代烷基和 (C_1-C_4) 卤代烷氧基中的一种或多种。

15. 根据权利要求 11 所述的化合物、其顺反异构体、顺反异构体的混合

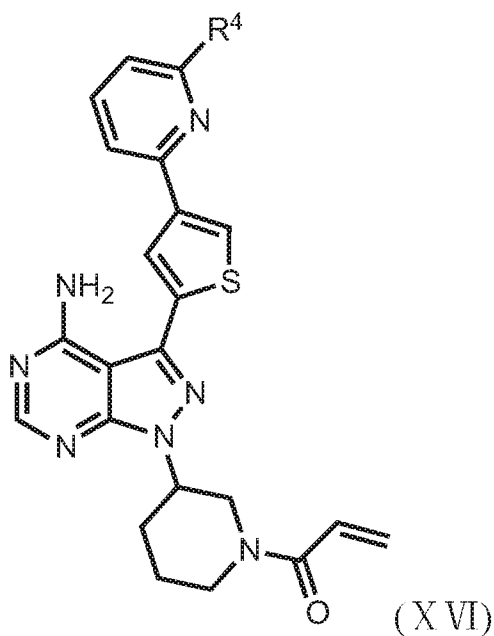
物、光学对映异构体、对映异构体的混合物、外消旋体或 N-氧化物, 如式 (X V)所示:



(X V)

- 5 其中, X、Y 和 Z 各自独立地选自 CH 或 N; R⁵、R⁶各自独立地选自 H、卤素、(C₁-C₃)烷氧基、(C₁-C₄)烷基、氰基、(C₁-C₄)卤代烷基和(C₁-C₄)卤代烷氧基中的一种或多种。

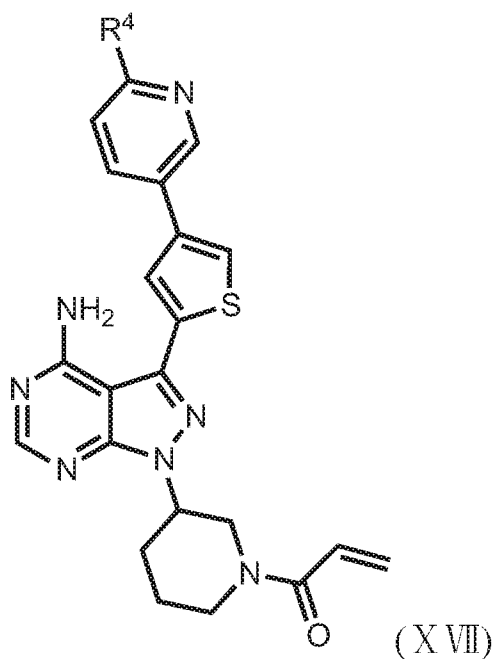
16. 根据权利要求 12 所述的化合物、其顺反异构体、顺反异构体的混合物、光学对映异构体、对映异构体的混合物、外消旋体或 N-氧化物, 如式 (X VI)所示:



(X VI)

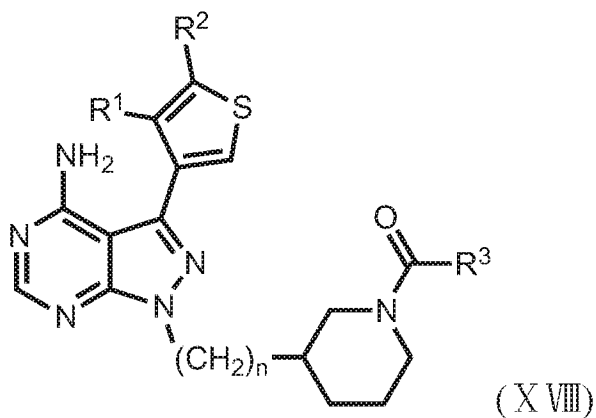
其中, R^4 选自 H、卤素、 (C_1-C_3) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷基、氰基、 (C_1-C_4) 卤代烷基、胺甲酰基、乙酰胺基和 (C_1-C_4) 卤代烷氧基中的一种。

17. 根据权利要求 12 所述的化合物、其顺反异构体、顺反异构体的混合物、光学对映异构体、对映异构体的混合物、外消旋体或 N-氧化物, 如式 (XVII) 所示:



其中, R^4 选自 H、卤素、 (C_1-C_3) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷基、氰基、 (C_1-C_4) 卤代烷基、胺甲酰基、乙酰胺基和 (C_1-C_4) 卤代烷氧基中的一种。

18. 根据权利要求 1 所述的化合物、其顺反异构体、顺反异构体的混合物、光学对映异构体、对映异构体的混合物、外消旋体或 N-氧化物, 如式 (XVIII) 所示:



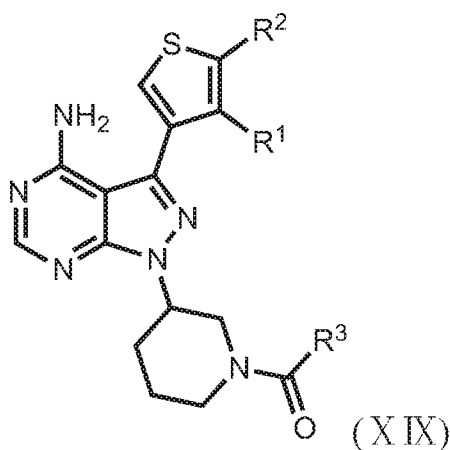
其中, R^1 或 R^2 各自独立地选自 H、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、 (C_1-C_4) 卤代烷基、 (C_1-C_4) 卤代烷氧基、苯基、取代苯基、苯 (C_2-C_4) 炔基、苯 (C_1-C_4) 烷基、取代苯 (C_1-C_4) 烷基、苯亚甲 (C_3-C_6) 环烷基、苯氧烷基、取代苯氧烷基、苯 (C_1-C_4) 烷氧基、取代苯 (C_1-C_4) 烷氧基、苯 (C_2-C_4) 烯基、取代苯 (C_2-C_4) 烯基、
5 含氮杂苯基、取代含氮杂苯基、含氮杂苯基取代的 (C_1-C_4) 烷基、含氮杂苯基

取代的 (C_1-C_4) 烷氧基和 $\begin{array}{c} R''-NH-C- \\ || \\ O \end{array}$ 中的一种或几种; 其中 R'' 选自苯基、取代苯基、含氮杂苯基和取代含氮杂苯基中的一种或几种;

$n=0-4$ 之间的任一个整数;

R^3 选自 (C_2-C_4) 烯基、 (C_2-C_4) 炔基、胺丙烯基、N, N-二取代胺丙烯基和
10 (C_4-C_7) 含氮饱和杂环取代的丙烯基中的一种或几种, 其中所述的取代胺上的取代基包括 (C_1-C_4) 烷基和羟基中的一种或几种。

19. 根据权利要求 18 所述的化合物、其顺反异构体、顺反异构体的混合物、光学对映异构体、对映异构体的混合物、外消旋体或 N-氧化物, 如式
15 (XIX) 所示:



其中, R^2 选自苯基、取代苯基、苯 (C_1-C_4) 烷基、苯亚甲 (C_3-C_6) 环烷基、取代苯 (C_1-C_4) 烷基、苯 (C_1-C_4) 烷氧基、取代苯 (C_1-C_4) 烷氧基、苯氧烷基、取代苯氧烷基、苯 (C_2-C_4) 烯基、取代苯 (C_2-C_4) 烯基、含氮杂苯基、取代含氮杂
20 苯基、含氮杂苯基取代的 (C_1-C_4) 烷基、含氮杂苯基取代的 (C_1-C_4) 烷氧基和 $\begin{array}{c} R''-NH-C- \\ || \\ O \end{array}$ 中的一种或几种; 其中 R'' 选自苯基、取代苯基、含氮杂苯基和取

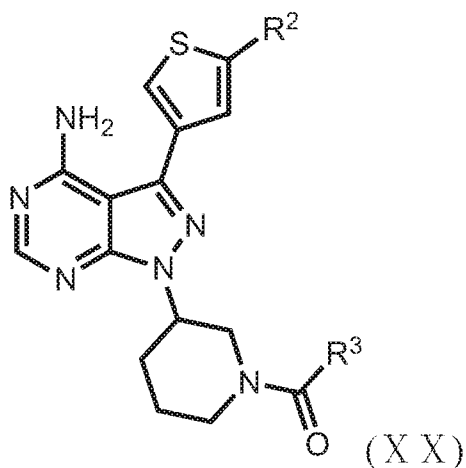
代含氮杂苯基中的一种或几种;

R^1 选自 H、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、 (C_1-C_4) 卤代烷基或 (C_1-C_4) 卤代烷氧基;

R^3 选自 (C_2-C_4) 烯基、 (C_2-C_4) 炔基、胺丙烯基、N, N-二取代胺丙烯基和
5 (C_4-C_7) 含氮饱和杂环取代的丙烯基中的一种或几种, 其中所述的取代胺上的取代基包括 (C_1-C_4) 烷基和羟基中的一种或几种。

20. 据权利要求 19 所述的化合物、其顺反异构体、顺反异构体的混合物、光学对映异构体、对映异构体的混合物、外消旋体或 N-氧化物, 如式(X X)

10 所示:



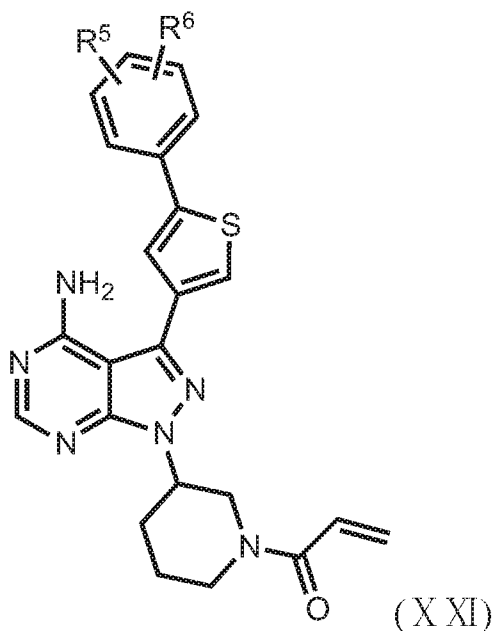
其中, R^2 选自苯基、取代苯基、苯 (C_1-C_4) 烷基、苯亚甲 (C_3-C_6) 环烷基、取代苯 (C_1-C_4) 烷基、苯 (C_1-C_4) 烷氧基、取代苯 (C_1-C_4) 烷氧基、苯氧烷基、取代苯氧烷基、苯 (C_2-C_4) 烯基、取代苯 (C_2-C_4) 烯基、含氮杂苯基、取代含氮杂
15 苯基、含氮杂苯基取代的 (C_1-C_4) 烷基、含氮杂苯基取代的 (C_1-C_4) 烷氧基和

$$R''-NH-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-$$
 中的一种或几种; 其中 R'' 选自苯基、取代苯基、含氮杂苯基和取代含氮杂苯基中的一种或几种;

R^3 选自 (C_2-C_4) 烯基、 (C_2-C_4) 炔基、胺丙烯基、N, N-二取代胺丙烯基和
20 (C_4-C_7) 含氮饱和杂环取代的丙烯基中的一种或几种, 其中所述的取代胺上的取代基包括 (C_1-C_4) 烷基和羟基中的一种或几种。

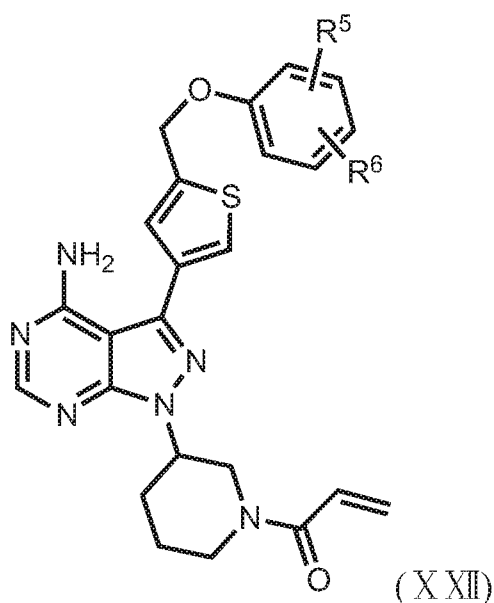
21. 根据权利要求 20 所述的化合物、其顺反异构体、顺反异构体的混合

物、光学对映异构体、对映异构体的混合物、外消旋体或 N-氧化物, 如式 (X XI) 所示:



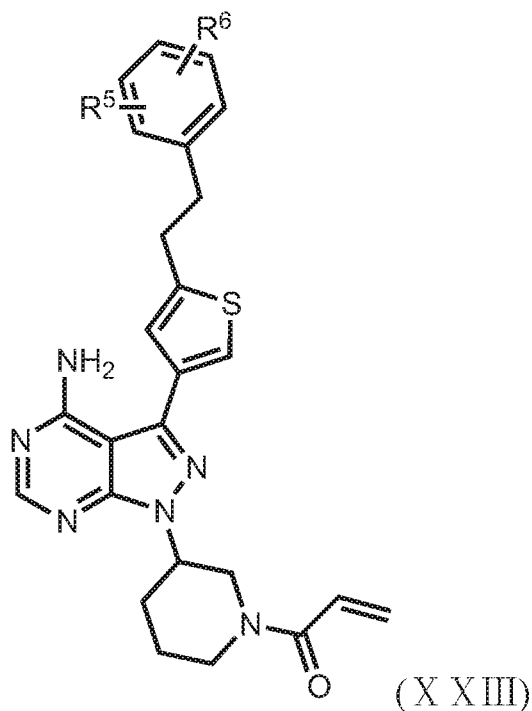
其中, R^5 、 R^6 各自独立地选自 H、卤素、 (C_1-C_3) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷基、氰基、 (C_1-C_4) 卤代烷基和 (C_1-C_4) 卤代烷氧基中的一种或多种。

22. 根据权利要求 14 所述的化合物、其顺反异构体、顺反异构体的混合物、光学对映异构体、对映异构体的混合物、外消旋体或 N-氧化物, 如式 (X XII) 所示



其中, R^5 、 R^6 各自独立地选自 H、卤素、 (C_1-C_3) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷基、氰基、 (C_1-C_4) 卤代烷基和 (C_1-C_4) 卤代烷氧基中的一种或多种。

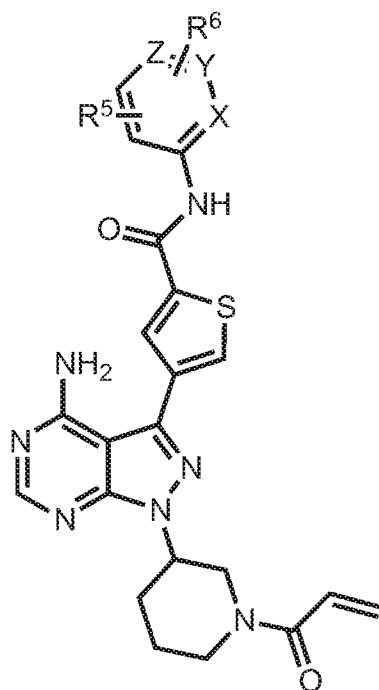
23. 根据权利要求 18 所述的化合物、其顺反异构体、顺反异构体的混合物、光学对映异构体、对映异构体的混合物、外消旋体或 N-氧化物，如式 (X X III) 所示：



- 5 其中，R⁵、R⁶各自独立地选自 H、卤素、(C₁-C₃)烷氧基、(C₁-C₄)烷基、氰基、(C₁-C₄)卤代烷基和(C₁-C₄)卤代烷氧基中的一种或多种。

24. 根据权利要求 18 所述的化合物、其顺反异构体、顺反异构体的混合物、光学对映异构体、对映异构体的混合物、外消旋体或 N-氧化物，如式 (X X IV) 所示：

10 (X X IV) 所示：



(X XIV)

其中, X、Y 和 Z 各自独立地选自 CH 或 N; R⁵、R⁶ 各自独立地选自 H、卤素、(C₁-C₃)烷氧基、(C₁-C₄)烷基、氰基、(C₁-C₄)卤代烷基和(C₁-C₄)卤代烷氧基中的一种或几种。

25. 根据权利要求 1-24 中任一项所述的化合物、其顺反异构体、顺反异构体的混合物、光学对映异构体、对映异构体的混合物、外消旋体或 N-氧化物, 其中所述的化合物选自如下化合物中的一种或几种:

10 1-(3-(4-氨基-3-(5-(苯氧甲基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

1-(3-(4-氨基-3-(5-苯基噻吩-2-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

1-(3-(4-氨基-3-(4-(苯氧甲基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

1-(3-(4-氨基-3-(5-甲基-4-(苯氧甲基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3, 4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

1-(3-(4-氨基-3-(5-(苯氧甲基)噻吩-3-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

20 1-(3-(4-氨基-3-(4-((2-甲基)苯氧甲基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3, 4-d]嘧啶-1-

基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

1-(3-(4-氨基-3-(4-((间-甲基)苯氧甲基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

1-(3-(4-氨基-3-(4-((对-甲基)苯氧甲基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

1-(3-(4-氨基-3-(4-((2-甲氧基)苯氧基甲基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

1-(3-(4-氨基-3-(4-((3-甲氧基)苯氧甲基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

1-(3-(4-氨基-3-(4-((4-甲氧基)苯氧甲基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

1-(3-(4-氨基-3-(2-((2-氰基)苯氧甲基)噻吩-4-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

1-(3-(4-氨基-3-(2-((4-氰基)苯氧甲基)噻吩-4-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

1-(3-(4-氨基-3-(2-((3-氰基)苯氧甲基)噻吩-4-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

1-(3-(4-氨基-3-(2-(2-甲氧基苯)氧甲基噻吩-4-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

1-(3-(4-氨基-3-(2-(3-甲氧基苯)氧甲基噻吩-4-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

(R)-1-(3-(4-氨基-3-(5-苯噻吩-2-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

(R)-1-(3-(4-氨基-3-(5-(苯氧甲基)噻吩-3-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

(R)-1-(3-(4-氨基-3-(5-((嘧啶-4-基氧基)甲基)噻吩-3-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

1-(3-(4-氨基-3-(5-((2-甲氧基-4-甲基苯氧基)甲基)噻吩-3-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

1-(3-(4-氨基-3-(5-((2-甲氧基-4-氯苯氧基)甲基)噻吩-3-基)-1H-吡唑[3,4-d]

嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

(*R*)-1-(3-(4-氨基-3-(5-((2-甲氧基-4-氟基苯氧基)甲基)噻吩-3-基)-1H-吡唑
[3, 4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

(*R*)-1-(3-(4-氨基-3-(5-((2-氟-5-甲氧基苯氧基)甲基)噻吩-3-基)-1H-吡唑
5 [3, 4-d] 嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

(*R*)-1-(3-(4-氨基-3-(5-((3-氟-5-甲氧基苯氧基)甲基)噻吩-3-基)-1H-吡唑
[3, 4-d] 嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

(*R*)-1-(3-(4-氨基-3-(5-((3-甲氧基-4-氟基苯氧基)甲基)噻吩-3-基)-1H-吡唑
[3, 4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

10 (*R*) -1-(3-(4-氨基-3-(5-(2-甲基苯氧基甲基)噻吩-3-基)-1H-吡唑[3, 4-d]嘧啶
-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

(*R*)-1-(3-(4-氨基-3-(5-(4-甲氧基苯基)噻吩-3-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)
哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

(*R*)-1-(3-(4-氨基-3-(5-(3-甲基苯基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)
15 哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

(*R*)-1-(3-(4-氨基-3-(5-(3, 4-二甲基苯基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)
哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

(*R*)-1-(3-(4-氨基-3-(5-(3-甲氧基苯基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)
哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

20 (*R*)-1-(3-(4-氨基-3-(5-(4-甲氧基苯基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)
哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

(*R*)-1-(3-(4-氨基-3-(4-苯基噻吩-2-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)
丙-2-烯-1-酮;

(*R*)-1-(3-(4-氨基-3-(5-苯基噻吩-3-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)
25 丙-2-烯-1-酮;

(*R*)-1-(3-(4-氨基-3-(5-(4-三氟甲基苯基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3, 4-d]嘧啶
-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

(*R*)-1-(3-(4-氨基-3-(5-(3-三氟甲基苯基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)
哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

30 (*R*)-1-(3-(4-氨基-3-(5-(3,5-二甲苯基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌

啉-1-基)丙-2-烯-1-酮;

(S)-1-(3-(4-氨基-3-(5-苯基噻吩-2-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)

丙-2-烯-1-酮;

(R)-1-(3-(4-氨基-3-(5-(2-氟苯基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌

5 啉-1-基)丙-2-烯-1-酮;

(R)-1-(3-(4-氨基-3-(5-(3-氟苯基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌

啉-1-基)丙-2-烯-1-酮;

(R)-1-(3-(4-氨基-3-(5-(4-氟苯基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌

啉-1-基)丙-2-烯-1-酮;

10 (R)-1-(3-(4-氨基-3-(2-(3-甲基苯基)噻吩-4-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)

哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

(R)-1-(3-(4-氨基-3-(2-(4-甲氧基苯基)噻吩-4-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)

哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

(R)-1-(3-(4-氨基-3-(5-(3-甲氧基苯基)噻吩-3-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)

15 哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

(R)-1-(3-(4-氨基-3-(5-((2-氟苯氧基)甲基)噻吩-3-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶

-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

(R)-1-(3-(4-氨基-3-(5-((3-氟苯氧基)甲基)噻吩-3-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶

-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

20 (R)-1-(3-(4-氨基-3-(5-((4-氟苯氧基)甲基)噻吩-3-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶

-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

(S)-1-(3-(4-氨基-3-(5-(苯氧基甲基)噻吩-3-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)

哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

(R)-1-(3-(4-氨基-3-(2-(苄乙基)噻吩-4-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶

25 -1-基)丙-2-烯-1-酮;

(R)-反-1-(3-(4-氨基-3-(2-苄乙烯噻吩-4-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌

啉-1-基)丙-2-烯-1-酮;

1-(3-(1-(4-氨基-3-(2-(3-甲基苯)氧甲基)噻吩-4-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-

基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

30 (R)-1-(3-(4-氨基-3-(5-(2-吡啶胺甲酰基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶

-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

(*R*)-1-(3-(4-氨基-3-(5-(3-吡啶胺甲酰基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3, 4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

(*R*)-1-(3-(4-氨基-3-(5-(4-吡啶胺甲酰基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3, 4-d]嘧啶

5 -1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

(*R*)-1-(3-(4-氨基-3-(5-(苯胺基甲酰基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3, 4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

(*R*)-1-(3-(4-氨基-3-(2-(2-吡啶胺基甲酰基)噻吩-4-基)-1H-吡唑[3, 4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

10 (*R*)-1-(3-(4-氨基-3-(2-(3-吡啶胺基甲酰基)噻吩-4-基)-1H-吡唑[3, 4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

(*R*)-1-(3-(4-氨基-3-(2-(4-吡啶胺基甲酰基)噻吩-4-基)-1H-吡唑[3, 4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

15 (*R*)-1-(3-(4-氨基-3-(2-(苯胺基甲酰基)噻吩-4-基)-1H-吡唑[3, 4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

(*R*)-1-(3-(4-氨基-3-(4-(2-吡啶胺基甲酰基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3, 4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

(*R*)-1-(3-(4-氨基-3-(4-(3-吡啶胺基甲酰基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3, 4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

20 (*R*)-1-(3-(4-氨基-3-(4-(4-吡啶胺基甲酰基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3, 4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

(*R*)-1-(3-(4-氨基-3-(4-(苯胺基甲酰基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3, 4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

25 (*R*)-1-(3-(4-氨基-3-(5-(吡啶-2-基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

(*R*)-1-(3-(4-氨基-3-(5-(吡啶-3-基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

(*R*)-1-(3-(4-氨基-3-(4-(吡啶-2-基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

30 (*R*)-1-(3-(4-氨基-3-(4-(吡啶-3-基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌

啉-1-基)丙-2-烯-1-酮;

(S)-1-(3-(4-氨基-3-(5-(吡啶-2-基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

(R)-1-(3-(4-氨基-3-(5-(6-氰基吡啶-2-基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

(R)-6-(5-(1-(1-丙烯酰哌啶-3-基)-4-氨基-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-3-基)噻吩-2-基)-吡啶酰胺;

(R)-6-(5-(1-(1-丙烯酰哌啶-3-基)-4-氨基-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-3-基)噻吩-2-基)-3-吡啶甲酰胺;

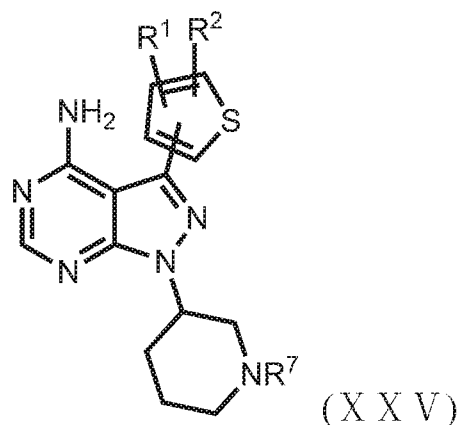
(R)-N-(6-(5-(1-(1-丙烯酰哌啶-3-基)-4-氨基-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-3-基)噻吩-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺;

(R)-N-(6-(5-(1-(1-丙烯酰哌啶-3-基)-4-氨基-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-3-基)噻吩-2-基)吡啶-3-基)乙酰胺;

(R)-1-(3-(4-氨基-3-(5-(6-甲基吡啶-2-基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

(R)-1-(3-(4-氨基-3-(5-(5-甲基吡啶-2-基)噻吩-2-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。

26. 一种如下式(X X V)所示的化合物或该化合物的盐,



其中, R^1 或 R^2 各自独立地选自 H、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、 (C_1-C_4) 卤代烷基、 (C_1-C_4) 卤代烷氧基、苯基、取代苯基、苯 (C_2-C_4) 炔基、苯 (C_1-C_4) 烷基、苯亚甲 (C_3-C_6) 环烷基、取代苯 (C_1-C_4) 烷基、苯氧烷基、取代苯氧烷基、苯 (C_1-C_4) 烷氧基、取代苯 (C_1-C_4) 烷氧基、苯 (C_2-C_4) 烯基、取代苯 (C_2-C_4) 烯

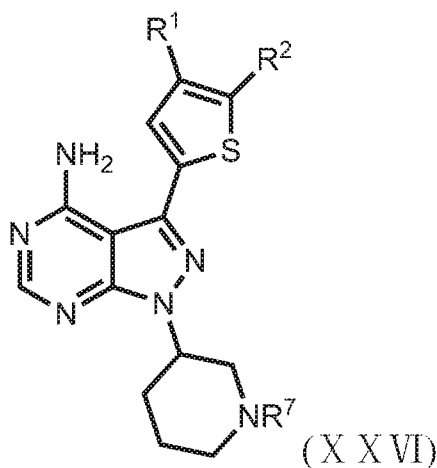
基、含氮杂苯基、取代含氮杂苯基、含氮杂苯基取代的(C₁-C₄)烷基、含氮杂

苯基取代的(C₁-C₄)烷氧基和 $\text{R}''\text{-NH-C(=O)-}$ 中的一种或几种；其中 R'' 选自苯基、取代苯基、含氮杂苯基和取代含氮杂苯基中的一种或几种；R⁷ 选自 H 或者



式(X X V)化合物的盐可以为盐酸盐、硫酸盐、乙酸盐和三氟乙酸盐中的一种。

27. 根据权利要求 26 所示的化合物，其中所述化合物如下所示：



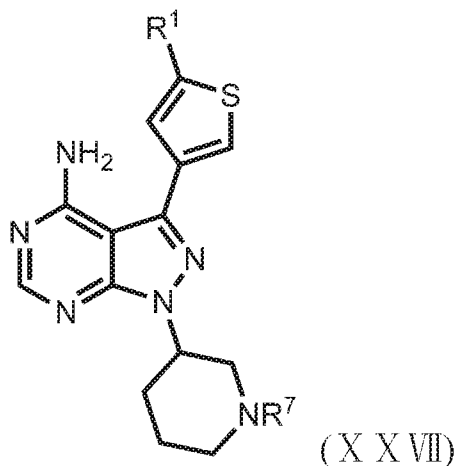
其中，R¹或R²各自独立地选自 H、(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)卤代烷基、(C₁-C₄)卤代烷氧基、苯基、取代苯基、苯(C₂-C₄)炔基、苯(C₁-C₄)烷基、苯亚甲(C₃-C₆)环烷基、取代苯(C₁-C₄)烷基、苯氧烷基、取代苯氧烷基、苯(C₁-C₄)烷氧基、取代苯(C₁-C₄)烷氧基、苯(C₂-C₄)烯基、取代苯(C₂-C₄)烯基、含氮杂苯基、取代含氮杂苯基、含氮杂苯基取代的(C₁-C₄)烷基、含氮杂

苯基取代的(C₁-C₄)烷氧基和 $\text{R}''\text{-NH-C(=O)-}$ 中的一种或几种；其中 R'' 选自苯基、取代苯基、含氮杂苯基和取代含氮杂苯基中的一种或几种；R⁷ 选自 H 或者



式(X X VI)化合物的盐可以为盐酸盐、硫酸盐、乙酸盐和三氟乙酸盐中的一种。

28. 根据权利要求 26 所示的化合物, 其中所述化合物如下所示:

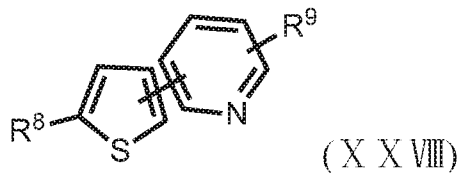


其中, R_1 选自 H、(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)卤代烷基、(C₁-C₄)卤代烷氧基、苯基、取代苯基、苯(C₂-C₄)炔基、苯(C₁-C₄)烷基、苯亚甲(C₃-C₆)环烷基、取代苯(C₁-C₄)烷基、苯氧烷基、取代苯氧烷基、苯(C₁-C₄)烷氧基、取代苯(C₁-C₄)烷氧基、苯(C₂-C₄)烯基、取代苯(C₂-C₄)烯基、含氮杂苯基、取代含氮杂苯基、含氮杂苯基取代的(C₁-C₄)烷基、含氮杂苯基取代的(C₁-C₄)烷

氧基和 $R''-NH-C(=O)-$ 中的一种或几种; 其中 R'' 选自苯基、取代苯基、含氮杂苯

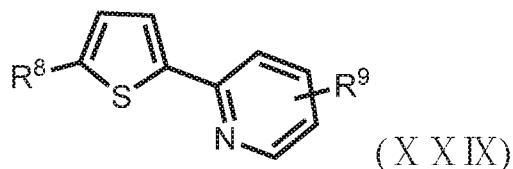
基和取代含氮杂苯基中的一种或几种; R^7 选自 H 或者 $-C(=O)R^3$; 其中 R^3 选自三氟甲基、叔丁氧基和苄氧基中的一种; 当 R^7 为 H 时, 式(X X VII)化合物的盐可以为其盐酸盐、硫酸盐、乙酸盐和三氟乙酸盐中的一种。

29. 一种如下式(X X VIII)所示的化合物, 其中所述的化合物如下所示:



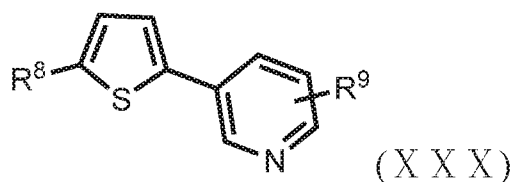
其中, R^8 选自 H、Br 或者硼酸基, R^9 选自 H、甲基、氰基、胺甲酰基或者乙酰胺基。

30. 根据权利要求 29 所述的化合物, 其中所述的化合物如下式(X X IX)所示:



其中, R^8 选自 H、Br 或者硼酸基, R^9 选自 H、甲基、氰基、胺甲酰基或者乙酰胺基。

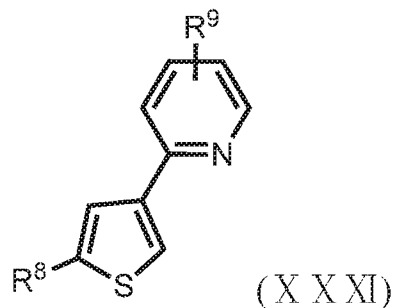
- 5 31. 根据权利要求 29 所述的化合物, 其中所述的化合物如下式(X X X)所示:



其中, R^8 选自 H、Br 或者硼酸基, R^9 选自 H、甲基、氰基、胺甲酰基或者乙酰胺基。

10

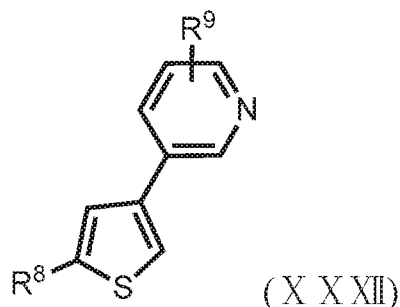
32. 根据权利要求 29 所述的化合物, 其中所述的化合物如下式(X X XI)所示:



- 15 其中, R^8 选自 H、Br 或者硼酸基, R^9 选自 H、甲基、氰基、胺甲酰基或者乙酰胺基。

33. 根据权利要求 29 所述的化合物, 其中所述的化合物如下式(X X XII)所示:

101



其中， R^8 选自H、Br或者硼酸基， R^9 选自H、甲基、氰基、胺甲酰基或者乙酰胺基。

5 34. 权利要求 1-25 中任一项所述的化合物、其顺反异构体、顺反异构体的混合物、光学对映异构体、对映异构体的混合物、外消旋体或 N-氧化物在制备用于治疗与包括恶性肿瘤、自身免疫性疾病和过敏性疾病相关药物中的用途。

10 35. 根据权利要求 34 所述的用途，其中所述的恶性肿瘤包括淋巴瘤、浆细胞瘤和白血病中的一种或几种。

36. 根据权利要求 36 所述的用途，其中所述的淋巴瘤包括非霍奇金淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、小淋巴细胞淋巴瘤、外套细胞淋巴瘤、
15 血管内大细胞型 B 细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、艾滋病相关性淋巴瘤和边缘区 B 细胞淋巴瘤中的一种或几种；优选地，所述的非霍奇金淋巴瘤包括 B 细胞性非霍奇金淋巴瘤；更优选地，所述的 B 细胞性非霍奇金淋巴瘤包括弥漫性大 B 细胞淋巴瘤和人体 B 淋巴细胞瘤中的一种或几种。

20 37. 根据权利要求 34 所述的用途，其中所述的自身免疫性疾病包括关节炎、风湿、炎性肠炎和红斑狼疮中的一种或几种。

38. 一种布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂组合物，其中包括本发明权利要求 1-25 中任一项所述的化合物、其顺反异构体、顺反异构体的混合物、光学对映异
25 构体、对映异构体的混合物、外消旋体或 N-氧化物。

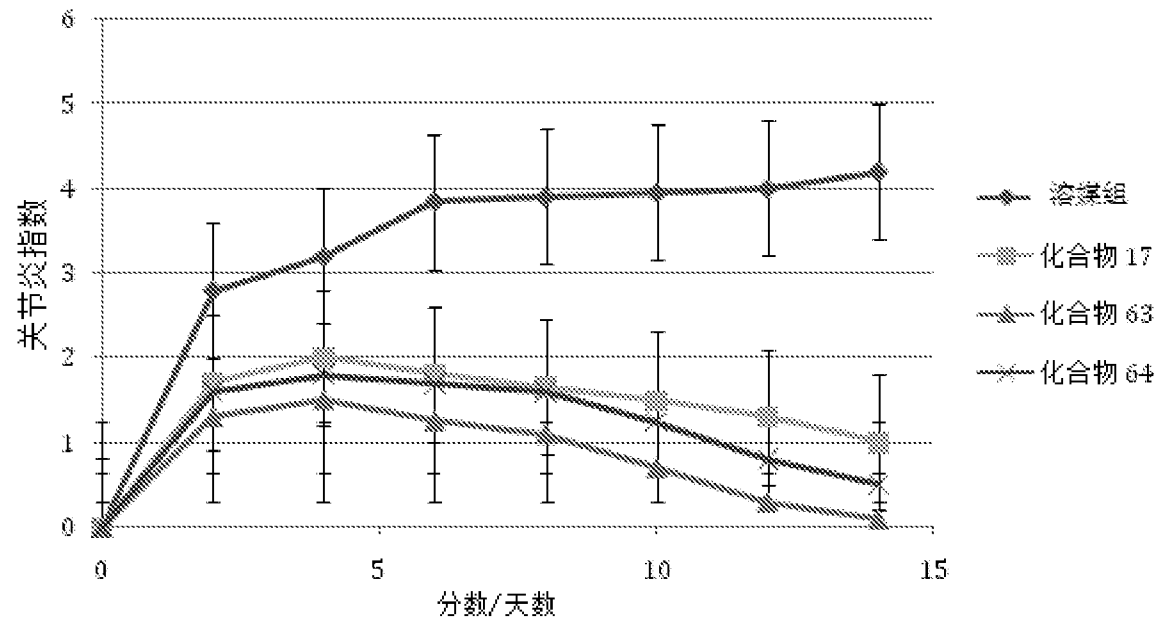


图 1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2017/072716

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

- [1] claims 26-28 and claims 29-33 claim two intermediates of a compound of general formula (1) respectively; these two intermediates are different component parts of the compound of the general formula (1), and therefore claims 26-28 and claims 29-33 lack unity of invention and do not comply with the requirements of PCT Rule 13.1.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2017/072716

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 487/04 (2006.01) i; A61K 31/519 (2006.01) i; A61P 35/00 (2006.01) i; A61P 37/06 (2006.01) i; A61P 37/08 (2006.01) i; A61P 35/02 (2006.01) i; A61P 19/02 (2006.01) i; A61P 1/00 (2006.01) i; A61P 17/06 (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 487/-; A61K 31/-; A61P 35/-; A61P 37/-; A61P 19/-; A61P 1/-; A61P 17/-

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)

CNKI, VEN, CNABS, REGISTRY, CAPLUS: bruton's tyrosine kinase, inhibitor, ibrutinib, imbruvica, immune, cancer, tumour, leukaemia, structure search to compounds of general formulae (I), (XXV) and (XXVIII) in claims

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CN 101610676 A (PHARMACYCLICS INC.), 23 December 2009 (23.12.2009), claim 1, description, paragraphs [0016], [0026]-[0029], [0186] and [0222], embodiment 1b, and table 2	1-38
Y	CN 103857396 A (PHARMACYCLICS INC.), 11 June 2014 (11.06.2014), claim 2	1-38
A	WO 2015048689 A1 (PHARMACYCLICS INC.), 02 April 2015 (02.04.2015), the whole document	1-38
A	WO 2014188173 A1 (REDX PHARMA LTD.), 27 November 2014 (27.11.2014), the whole document	1-38
A	CN 103319488 A (PHARMACYCLICS INC.), 25 September 2013 (25.09.2013), the whole document	1-38

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

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

Date of the actual completion of the international search 17 April 2017 (17.04.2017)	Date of mailing of the international search report 04 May 2017 (04.05.2017)
Name and mailing address of the ISA/CN: State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No.: (86-10) 62019451	Authorized officer ZHOU, Yu Telephone No.: (86-10) 62086359

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2017/072716

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 101610676 A	23 December 2009	US 8703780 B2	22 April 2014
		CN 102746305 B	11 February 2015
		US 7514444 B2	07 April 2009
		US 8735404 B2	27 May 2014
		NZ 601278 A	27 September 2013
		KR 20140022112 A	21 February 2014
		AU 2006348662 A1	03 April 2008
		EP 2532235 A1	12 December 2012
		AT 531263 T	15 November 2011
		US 2014212485 A1	31 July 2014
		CN 101805341 A	18 August 2010
		ES 2376424 T3	13 March 2012
		HU E028086 T2	28 November 2016
		HU S1600049 11	30 January 2017
		US 8236812 B2	07 August 2012
		US 7732454 B2	08 June 2010
		US 8088781 B2	03 January 2012
		PT 2201840 E	14 February 2012
		US 2014171453 A1	19 June 2014
		US 7825118 B2	02 November 2010
		US 2012283277 A1	08 November 2012
		US 8497277 B2	30 July 2013
		CN 102746305 A	24 October 2012
		US 2014135347 A1	15 May 2014
		EP 2526934 A3	05 December 2012
		EP 2532234 A1	12 December 2012
		ZA 201207075 B	26 June 2013
		PL 2526934 T4	30 September 2016
		LT 2529621 T	10 January 2017
		LT 2530083 T	26 September 2016
		US 9193735 B2	24 November 2015
		US 8957079 B2	17 February 2015
		US 8158786 B2	17 April 2012
		US 2010022561 A1	28 January 2010
		US 2012283276 A1	08 November 2012
		EP 2526933 A3	05 December 2012
		SG 166093 A1	29 November 2010
		US 8232280 B2	31 July 2012
		JP 2012105681 A	07 June 2012
		EP 2526934 A2	28 November 2012
		CA 2663116 A1	03 April 2008
		ES 2537399 T3	08 June 2015
		CN 102887900 A	23 January 2013
		US 2011257203 A1	20 October 2011
		US 2012115889 A1	10 May 2012
		US 8883435 B2	11 November 2014
		US 8759516 B2	24 June 2014
		JP 2013060466 A	04 April 2013
		HU E028712 T2	28 December 2016
		EA 201300246 A1	30 January 2014

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2017/072716

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 103857396 A	11 June 2014	EP 2731612 A4 BR 112014000653 A2 EP 2731612 A2 AU 2012283775 A8 KR 20140048968 A NZ 619642 A JP 2014520863 A US 9138436 B2 CA 2841080 A1 US 2015329550 A1 US 2013018032 A1 AU 2012283775 A1 WO 2013010136 A2 EA 201490265 A1 WO 2013010136 A3 MX 2014000518 A	08 April 2015 14 February 2017 21 May 2014 20 February 2014 24 April 2014 29 April 2016 25 August 2014 22 September 2015 17 January 2013 19 November 2015 17 January 2013 23 January 2014 17 January 2013 30 December 2014 04 July 2013 30 May 2014
WO 2015048689 A1	02 April 2015	CN 105764896 A IL 244492 D0 US 2015094319 A1 AU 2014324532 A1 US 2017050970 A1 EA 201690618 A1 EP 3052486 A1 WO 2015048689 A8 SG 11201602421V A CA 2925124 A1 KR 20160062103 A PH 12016500575 A1 D0 P2016000071 A TW 201546061 A JP 2016531941 A	13 July 2016 21 April 2016 02 April 2015 21 April 2016 23 February 2017 30 September 2016 10 August 2016 07 May 2015 28 April 2016 02 April 2015 01 June 2016 25 July 2016 15 September 2016 16 December 2015 13 October 2016
WO 2014188173 A1 CN 103319488 A	27 November 2014 25 September 2013	GB 201309085 D0 EP 2954900 A1 IL 239156 A EA 200901313 A1 SG 10201508035T A IL 239154 A EP 2561875 A2 KR 20100007864 A IL 201176 A IL 239156 D0 EP 2561875 A3 JP 5347202 B2 KR 101425248 B1 IL 239155 D0 CN 101674834 A IL 201176 D0 AU 2008232762 B2 EP 2139487 A2 IL 239154 D0	03 July 2013 16 December 2015 30 July 2015 30 April 2010 29 October 2015 30 July 2015 27 February 2013 22 January 2010 30 June 2015 30 July 2015 12 June 2013 20 November 2013 06 August 2014 30 July 2015 17 March 2010 17 May 2010 19 September 2013 06 January 2010 30 July 2015

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2017/072716

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		CN 101674834 B	12 June 2013
		JP 2010526768 A	05 August 2010
		EP 2139487 A4	21 April 2010
		CA 2681756 C	24 February 2015
		BR PI0810086 A2	26 July 2016
		JP 5994051 B2	21 September 2016
		IL 239155 A	30 July 2015
		WO 2008121742 A3	27 November 2008
		NZ 579911 A	25 May 2012
		ES 2562215 T3	03 March 2016
		EP 2543375 A1	09 January 2013
		EA 017865 B1	29 March 2013
		MX 2009010284 A	29 January 2010
		AU 2008232762 A1	09 October 2008
		WO 2008121742 A2	09 October 2008
		JP 2013253089 A	19 December 2013
		EP 2139487 B1	11 November 2015
		EP 2548558 A1	23 January 2013
		EP 2560007 A1	20 February 2013
		CA 2874756 A1	09 October 2008
		CA 2681756 A1	09 October 2008

A. 主题的分类		
C07D 487/04(2006.01)i; A61K 31/519(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 37/06(2006.01)i; A61P 37/08(2006.01)i; A61P 35/02(2006.01)i; A61P 19/02(2006.01)i; A61P 1/00(2006.01)i; A61P 17/06(2006.01)i		
按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类		
B. 检索领域		
检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)		
C07D487/-; A61K31/-; A61P35/-; A61P37/-; A61P19/-; A61P1/-; A61P17/-		
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))		
CNKI, VEN, CNABS, REGISTRY, CAPLUS: 布鲁顿酪氨酸激酶, 抑制剂, 依鲁替尼, 免疫, 癌症, 瘤, 白血病, bruton's tyrosine kinase, inhibitor, ibrutinib, imbruvica, immune, cancer, tumour, leukaemia, 对权利要求书中的通式(I)、(XXV)和(XXVIII)化合物进行结构检索		
C. 相关文件		
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
Y	CN 101610676 A (药品循环公司) 2009年 12月 23日 (2009 - 12 - 23) 权利要求1, 说明书第[0016]、[0026]-[0029]、[0186]、[0222], 实施例1b, 表2	1-38
Y	CN 103857396 A (药品循环公司) 2014年 6月 11日 (2014 - 06 - 11) 权利要求2	1-38
A	WO 2015048689 A1 (药品循环公司) 2015年 4月 2日 (2015 - 04 - 02) 全文	1-38
A	WO 2014188173 A1 (REDX PHARMA LTD) 2014年 11月 27日 (2014 - 11 - 27) 全文	1-38
A	CN 103319488 A (药品循环公司) 2013年 9月 25日 (2013 - 09 - 25) 全文	1-38
☐ 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
2017年 4月 17日		2017年 5月 4日
ISA/CN的名称和邮寄地址		受权官员
中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088		周宇
传真号 (86-10)62019451		电话号码 (86-10)62086359

第III栏 缺乏发明单一性的意见(续第1页第3项)

本国际检索单位在该国际申请中发现多项发明，即：

- [1] 权利要求26-28和权利要求29-33分别要求保护通式(1)化合物的两种中间体，这两种中间体属于通式(1)化合物的不同构成部分，因此权利要求26-28和权利要求29-33之间缺乏单一性，不符合PCT实施细则13.1的规定。

1. ☐ 由于申请人按时缴纳了被要求缴纳的全部附加检索费，本国际检索报告涉及全部可作检索的权利要求。
2. ☒ 由于无需付出有理由要求附加费的劳动即能对全部可检索的权利要求进行检索，本单位未通知缴纳任何加费。
3. ☐ 由于申请人仅按时缴纳了部分被要求缴纳的附加检索费，本国际检索报告仅涉及已缴费的那些权利要求，具体地说，是权利要求：
4. ☐ 申请人未按时缴纳被要求缴纳的附加检索费。因此，本国际检索报告仅涉及权利要求书中首先提及的发明；包含该发明的权利要求是：

对异议的意见

- ☐ 申请人缴纳了附加检索费，同时提交了异议书，适用时，缴纳了异议费。
- ☐ 申请人缴纳了附加检索费，同时提交了异议书，但未在通知书规定的时间期限内缴纳异议费。
- ☐ 缴纳附加检索费时未提交异议书。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2017/072716

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	101610676	A	2009年 12月 23日	US	8703780	B2	2014年 4月 22日
				CN	102746305	B	2015年 2月 11日
				US	7514444	B2	2009年 4月 7日
				US	8735404	B2	2014年 5月 27日
				NZ	601278	A	2013年 9月 27日
				KR	20140022112	A	2014年 2月 21日
				AU	2006348662	A1	2008年 4月 3日
				EP	2532235	A1	2012年 12月 12日
				AT	531263	T	2011年 11月 15日
				US	2014212485	A1	2014年 7月 31日
				CN	101805341	A	2010年 8月 18日
				ES	2376424	T3	2012年 3月 13日
				HU	E028086	T2	2016年 11月 28日
				HU	S1600049	I1	2017年 1月 30日
				US	8236812	B2	2012年 8月 7日
				US	7732454	B2	2010年 6月 8日
				US	8088781	B2	2012年 1月 3日
				PT	2201840	E	2012年 2月 14日
				US	2014171453	A1	2014年 6月 19日
				US	7825118	B2	2010年 11月 2日
				US	2012283277	A1	2012年 11月 8日
				US	8497277	B2	2013年 7月 30日
				CN	102746305	A	2012年 10月 24日
				US	2014135347	A1	2014年 5月 15日
				EP	2526934	A3	2012年 12月 5日
				EP	2532234	A1	2012年 12月 12日
				ZA	201207075	B	2013年 6月 26日
				PL	2526934	T4	2016年 9月 30日
				LT	2529621	T	2017年 1月 10日
				LT	2530083	T	2016年 9月 26日
				US	9193735	B2	2015年 11月 24日
				US	8957079	B2	2015年 2月 17日
				US	8158786	B2	2012年 4月 17日
				US	2010022561	A1	2010年 1月 28日
				US	2012283276	A1	2012年 11月 8日
				EP	2526933	A3	2012年 12月 5日
				SG	166093	A1	2010年 11月 29日
				US	8232280	B2	2012年 7月 31日
				JP	2012105681	A	2012年 6月 7日
				EP	2526934	A2	2012年 11月 28日
				CA	2663116	A1	2008年 4月 3日
				ES	2537399	T3	2015年 6月 8日
				CN	102887900	A	2013年 1月 23日
				US	2011257203	A1	2011年 10月 20日
				US	2012115889	A1	2012年 5月 10日
				US	8883435	B2	2014年 11月 11日
				US	8759516	B2	2014年 6月 24日
				JP	2013060466	A	2013年 4月 4日
				HU	E028712	T2	2016年 12月 28日
				EA	201300246	A1	2014年 1月 30日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2017/072716

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	103857396	A	2014年 6月 11日	EP	2731612	A4	2015年 4月 8日
				BR	112014000653	A2	2017年 2月 14日
				EP	2731612	A2	2014年 5月 21日
				AU	2012283775	A8	2014年 2月 20日
				KR	20140048968	A	2014年 4月 24日
				NZ	619642	A	2016年 4月 29日
				JP	2014520863	A	2014年 8月 25日
				US	9138436	B2	2015年 9月 22日
				CA	2841080	A1	2013年 1月 17日
				US	2015329550	A1	2015年 11月 19日
				US	2013018032	A1	2013年 1月 17日
				AU	2012283775	A1	2014年 1月 23日
				WO	2013010136	A2	2013年 1月 17日
				EA	201490265	A1	2014年 12月 30日
				WO	2013010136	A3	2013年 7月 4日
				MX	2014000518	A	2014年 5月 30日
WO	2015048689	A1	2015年 4月 2日	CN	105764896	A	2016年 7月 13日
				IL	244492	D0	2016年 4月 21日
				US	2015094319	A1	2015年 4月 2日
				AU	2014324532	A1	2016年 4月 21日
				US	2017050970	A1	2017年 2月 23日
				EA	201690618	A1	2016年 9月 30日
				EP	3052486	A1	2016年 8月 10日
				WO	2015048689	A8	2015年 5月 7日
				SG	11201602421V	A	2016年 4月 28日
				CA	2925124	A1	2015年 4月 2日
				KR	20160062103	A	2016年 6月 1日
				PH	12016500575	A1	2016年 7月 25日
				DO	P2016000071	A	2016年 9月 15日
				TW	201546061	A	2015年 12月 16日
				JP	2016531941	A	2016年 10月 13日
				WO	2014188173	A1	2014年 11月 27日
CN	103319488	A	2013年 9月 25日	EP	2954900	A1	2015年 12月 16日
				IL	239156	A	2015年 7月 30日
				EA	200901313	A1	2010年 4月 30日
				SG	10201508035T	A	2015年 10月 29日
				IL	239154	A	2015年 7月 30日
				EP	2561875	A2	2013年 2月 27日
				KR	20100007864	A	2010年 1月 22日
				IL	201176	A	2015年 6月 30日
				IL	239156	D0	2015年 7月 30日
				EP	2561875	A3	2013年 6月 12日
				JP	5347202	B2	2013年 11月 20日
				KR	101425248	B1	2014年 8月 6日
				IL	239155	D0	2015年 7月 30日
				CN	101674834	A	2010年 3月 17日
				IL	201176	D0	2010年 5月 17日
				AU	2008232762	B2	2013年 9月 19日
				EP	2139487	A2	2010年 1月 6日
				IL	239154	D0	2015年 7月 30日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2017/072716

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 101674834 B	2013年 6月 12日
		JP 2010526768 A	2010年 8月 5日
		EP 2139487 A4	2010年 4月 21日
		CA 2681756 C	2015年 2月 24日
		BR PI0810086 A2	2016年 7月 26日
		JP 5994051 B2	2016年 9月 21日
		IL 239155 A	2015年 7月 30日
		WO 2008121742 A3	2008年 11月 27日
		NZ 579911 A	2012年 5月 25日
		ES 2562215 T3	2016年 3月 3日
		EP 2543375 A1	2013年 1月 9日
		EA 017865 B1	2013年 3月 29日
		MX 2009010284 A	2010年 1月 29日
		AU 2008232762 A1	2008年 10月 9日
		WO 2008121742 A2	2008年 10月 9日
		JP 2013253089 A	2013年 12月 19日
		EP 2139487 B1	2015年 11月 11日
		EP 2548558 A1	2013年 1月 23日
		EP 2560007 A1	2013年 2月 20日
		CA 2874756 A1	2008年 10月 9日
		CA 2681756 A1	2008年 10月 9日