

一种膦酰衍生物及其组合物和药学上的应用

技术领域

本发明涉及一种通式(I)的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，及其中间体和制备方法，以及在 EGFR 相关疾病如癌症疾病中的用途。

背景技术

表皮生长因子受体(EGFR)是一种跨膜蛋白酪氨酸激酶，可作为 EGF 家族成员触发人类上皮细胞中 EGFR 信号通路的受体，从而调节细胞增殖，侵袭，转移，凋亡和血管生成(Nat. Rev. Cancer, 2007, 7, 169–181; Expert Opin. Ther. Targets, 2012, 16, 15–31.)。人体内 EGFR 基因的过度表达、突变或扩增致使 EGFR 活性异常增加，会导致许多恶性肿瘤如食道癌、胶质母细胞瘤、肛门癌、头颈部上皮癌、乳腺癌、肺癌、特别是非小细胞肺癌(NSCLC)的产生(Cells, 2019, 8, 350–361.)。

PROTAC (proteolysis targeting chimera) 分子是一类能够同时结合靶向蛋白和 E3 泛素连接酶的双功能化合物，此类化合物能够被细胞的蛋白酶体识别，引起靶向蛋白的降解，能够有效地降低靶向蛋白在细胞中的含量。通过在 PROTAC 分子引入能结合不同靶向蛋白的配体，使 PROTAC 技术应用于各种疾病的治疗成为可能，该技术近年来同时得到了广泛的关注(ACS Chem. Biol. 2017, 12, 892–898; Drug Discovery Today Technol. 2019, 31, 15–27.)。

开发新型的结合 EGFR 蛋白和 E3 泛素连接酶的 PROTAC 药物，用于治疗与 EGFR 蛋白相关的疾病，将充满应用前景。

发明内容

本发明的目的在于提供一种结构新颖的、药效好、生物利用度高、更安全、能抑制并降解 EGFR 的化合物，用于治疗与 EGFR 相关疾病如癌症。

本发明提供一种化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，其中，化合物选自通式(I)所示的化合物，

B-L-K (I);

在某些实施方案中，L 选自键或-C₁₋₅₀烷基-，所述烷基中有 0 至 20 个亚甲基单元任

选进一步被-Ak-、-Cy-替换；

在某些实施方案中，L 选自键或-C₁₋₂₀ 烷基-，所述烷基中有 0 至 20 个亚甲基单元任选进一步被-Ak-、-Cy-替换；

在某些实施方案中，L 选自键或-C₁₋₁₀ 烷基-，所述烷基中有 0 至 10 个(例如 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10)亚甲基单元任选进一步被-Ak-、-Cy-替换；

在某些实施方案中，每个-Ak-各自独立地选自 Ak1、Ak2、Ak3、Ak4 或 Ak5；

在某些实施方案中，每个-Ak-各自独立地选自 -(CH₂)_q-、-(CH₂)_q-O-、-O-(CH₂)_q-、-(CH₂)_q-NR^L-、-NR^L-(CH₂)_q-、-(CH₂)_q-NR^LC(=O)-、-NR^L(CH₂)_qC(=O)-、-(CH₂)_q-C(=O)NR^L-、-C(=O)-、-C(=O)-(CH₂)_q-NR^L-、-(C≡C)_q-、-CH=CH-、-Si(R^L)₂-、-Si(OH)(R^L)-、-Si(OH)₂-、-P(=O)(OR^L)-、-P(=O)(R^L)-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-或者键，所述的-CH₂-任选进一步被 0 至 2 个(例如 0、1 或 2 个)选自 H、卤素、OH、CN、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₆ 烷基、羟基取代的 C₁₋₆ 烷基、氰基取代的 C₁₋₆ 烷基的取代基所取代；

在某些实施方案中，每个-Cy-各自独立地选自 Cy1、Cy2、Cy3、Cy4 或 Cy5；

在某些实施方案中，每个-Cy-各自独立地选自键、4-8 元杂单环、4-10 元杂并环、5-12 元杂螺环、7-10 元杂桥环、3-7 元单环烷基、4-10 元并环烷基、5-12 元螺环烷基、7-10 元桥环烷基、5-10 元杂芳基或 6-10 元芳基，所述芳基、杂芳基、环烷基、杂单环、杂并环、杂螺环或杂桥环任选进一步被 0 至 4 个(例如 0、1、2、3 或 4 个)选自 H、F、Cl、Br、I、OH、COOH、CN、NH₂、=O、C₁₋₄ 烷基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、羟基取代的 C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基的取代基所取代，所述的杂芳基、杂单环、杂并环、杂螺环或杂桥环含有 1 至 4 个(例如 1、2、3 或 4 个)选自 O、S、N 的杂原子，当杂原子选自 S 时，任选进一步被 0、1 或 2 个=O 取代；

在某些实施方案中，Cy1、Cy2、Cy3、Cy4 或 Cy5 各自独立地选自键、4-7 元杂单环、4-10 元杂并环、5-12 元杂螺环、7-10 元杂桥环、3-7 元单环烷基、4-10 元并环烷基、5-12 元螺环烷基、7-10 元桥环烷基、5-10 元杂芳基或 6-10 元芳基，所述芳基、杂芳基、环烷基、杂单环、杂并环、杂螺环或杂桥环任选进一步被 0 至 4 个(例如 0、1、2、3 或 4 个)选自 H、F、Cl、Br、I、OH、COOH、CN、NH₂、=O、C₁₋₄ 烷基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、羟基取代的 C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基的取代基所取代，所述的杂芳基、杂单环、杂并环、杂螺环或杂桥环含有 1 至 4 个(例如 1、2、3 或 4 个)选自 O、S、N 的杂原子，当杂原子选自 S 时，任选进一步被 0、1 或 2 个=O 取代；

在某些实施方案中，Cy1、Cy2、Cy3、Cy4 或 Cy5 各自独立的选自键、4-7 元含氮杂

单环、4-10 元含氮杂并环、5-12 元含氮杂螺环、7-10 元含氮杂桥环、3-7 元单环烷基、4-10 元并环烷基、5-12 元螺环烷基、7-10 元桥环烷基、5-10 元杂芳基或 6-10 元芳基，所述杂单环、杂并环、杂桥环、杂螺环、环烷基、芳基或杂芳基任选进一步被 0 至 4 个(例如 0、1、2、3 或 4 个)选自 H、F、Cl、Br、I、OH、COOH、CN、NH₂、=O、C₁₋₄ 烷基、

5 卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、羟基取代的 C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基的取代基所取代，所述的杂单环、杂并环、杂桥环、杂螺环或杂芳基含有 1 至 4 个(例如 1、2、3 或 4 个)选自 O、S、N 的杂原子，当杂原子选自 S 时，任选进一步被 0、1 或 2 个=O 取代；

在某些实施方案中，L 选自 -Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-Cy3-Ak3-Cy4-Ak4-Cy5-Ak5-、
 -Cy1-Cy2-Cy3-Cy4-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-、
 10 -Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-Cy3-Ak3-Cy4-Ak4-Ak5-、
 -Ak1-Cy1-Ak2-Cy2-Ak3-Cy3-Ak4-Cy4-Ak5-、
 -Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-Cy3-Cy4-Ak3-Ak4-Ak5-、
 -Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-Ak3-Cy3-Cy4-Ak4-Ak5-、
 -Cy1-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-Cy2-Cy3-Cy4-、
 15 -Cy1-Cy2-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-Cy3-Cy4-、
 -Cy1-Cy2-Cy3-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-Cy4-、
 -Cy1-Cy2-Cy3-Cy4-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-、
 -Cy1-Ak1-Cy2-Cy3-Cy4-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-、
 -Cy1-Cy2-Ak1-Cy3-Cy4-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-、
 20 -Cy1-Cy2-Cy3-Ak1-Cy4-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-、
 -Cy1-Ak1-Ak2-Cy2-Cy3-Cy4-Ak3-Ak4-Ak5-、
 -Cy1-Cy2-Ak1-Ak2-Cy3-Cy4-Ak3-Ak4-Ak5-、
 -Cy1-Cy2-Cy3-Ak1-Ak2-Cy4-Ak3-Ak4-Ak5-、
 -Cy1-Ak1-Ak2-Ak3-Cy2-Cy3-Cy4-Ak4-Ak5-、
 25 -Cy1-Cy2-Ak1-Ak2-Ak3-Cy3-Cy4-Ak4-Ak5-、
 -Cy1-Cy2-Cy3-Ak1-Ak2-Ak3-Cy4-Ak4-Ak5-、
 -Cy1-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Cy2-Cy3-Cy4-Ak5-、
 -Cy1-Cy2-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Cy3-Cy4-Ak5-、
 -Cy1-Cy2-Cy3-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Cy4-Ak5-、
 30 -Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-Cy1-Cy2-Cy3-Cy4-

- Ak1-Cy1-Cy2-Cy3-Cy4-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5- 、
- Ak1-Ak2-Cy1-Cy2-Cy3-Cy4-Ak3-Ak4-Ak5- 、
- Ak1-Ak2-Ak3-Cy1-Cy2-Cy3-Cy4-Ak4-Ak5- 、
- Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Cy1-Cy2-Cy3-Cy4-Ak5- 、
- 5 -Ak1-Cy1-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-Cy2-Cy3-Cy4- 、
- Ak1-Cy1-Cy2-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-Cy3-Cy4- 、
- Ak1-Cy1-Cy2-Cy3-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-Cy4- 、
- Ak1-Ak2-Cy1-Ak3-Ak4-Ak5-Cy2-Cy3-Cy4- 、
- Ak1-Ak2-Cy1-Cy2-Ak3-Ak4-Ak5-Cy3-Cy4- 、
- 10 -Ak1-Ak2-Cy1-Cy2-Cy3-Ak3-Ak4-Ak5-Cy4- 、
- Ak1-Ak2-Ak3-Cy1-Ak4-Ak5-Cy2-Cy3-Cy4- 、
- Ak1-Ak2-Ak3-Cy1-Cy2-Ak4-Ak5-Cy3-Cy4- 、
- Ak1-Ak2-Ak3-Cy1-Cy2-Cy3-Ak4-Ak5-Cy4- 、
- Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Cy1-Ak5-Cy2-Cy3-Cy4- 、
- 15 -Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Cy1-Cy2-Ak5-Cy3-Cy4- 、
- Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Cy1-Cy2-Cy3-Ak5-Cy4-;

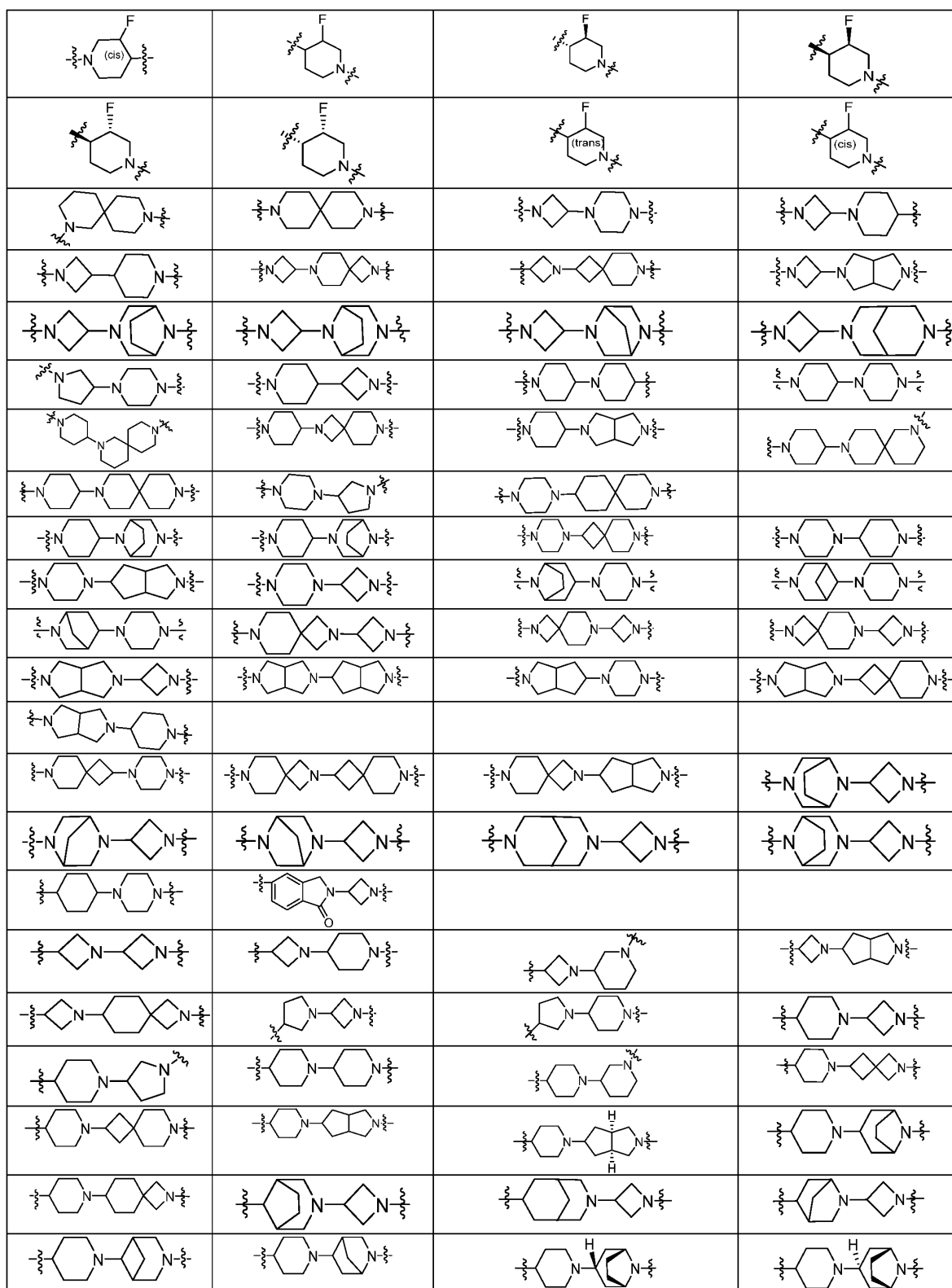
- 在某些实施方案中, L 选自-Cy1-、-Cy1-Ak1-、-Cy1-Ak1-Ak2-、-Cy1-Ak1-Ak2-Ak3-、
 -Cy1-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4- 、 -Cy1-Cy2- 、 -Cy1-Ak1-Cy2- 、 -Cy1-Cy2-Ak2- 、
 -Cy1-Ak1-Cy2-Ak2- 、 -Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-Ak3- 、 -Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-Ak3-Ak4- 、
 20 -Cy1-Cy2-Ak2-Ak3- 、 -Cy1-Cy2-Ak2-Ak3-Ak4- 、 -Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-Ak3-Ak4- 、
 -Cy1-Ak1-Ak2-Cy3-、-Cy1-Ak1-Ak2-Cy3-Ak3-、-Cy1-Cy2-Cy3-、-Cy1-Ak1-Cy2-Cy3-、
 -Cy1-Cy2-Ak2-Cy3- 、 -Cy1-Cy2-Cy3-Ak3- 、 -Cy1-Ak1-Cy2-Cy3-Ak3- 、
 -Cy1-Cy2-Ak2-Cy3-Ak3- 、 -Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-Cy3- 、 -Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-Cy3-Ak3- 、
 -Cy1-Cy2-Cy3-Ak3-Ak4- 、 -Cy1-Cy2-Cy3-Ak3-Cy4- 、 -Cy1-Cy2-Cy3-Cy4- 、
 25 -Cy1-Ak1-Cy2-Cy3-Cy4- 、 -Cy1-Cy2-Ak2-Cy3-Cy4- 、 -Cy1-Cy2-Cy3-Ak3-Cy4- 、
 -Cy1-Cy2-Cy3-Cy4-Ak4- 、 -Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-Cy3-Ak3-Cy4- 、
 -Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-Cy3-Cy4- 、 -Ak1-Ak2-Cy3-Cy4- 、 -Ak1-Cy2-Ak2-Cy3- 、
 -Ak1-Cy2-Cy3-Ak3-Cy4- 、 -Ak1-Cy2-Cy3-Cy4-Ak4-Cy5- 、 -Ak1-Cy2-Ak2- 、
 -Ak1-Ak2-Ak3-Ak4- 、 -Ak1-Ak2-Ak3- 、 -Ak1-Ak2- 、 -Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5- 、
 30 -Cy1-Cy2-Cy3-Ak3-Ak4-Ak5- 、 -Cy1-Cy2-Ak2-Cy3-Ak3-Ak4-Ak5- 、

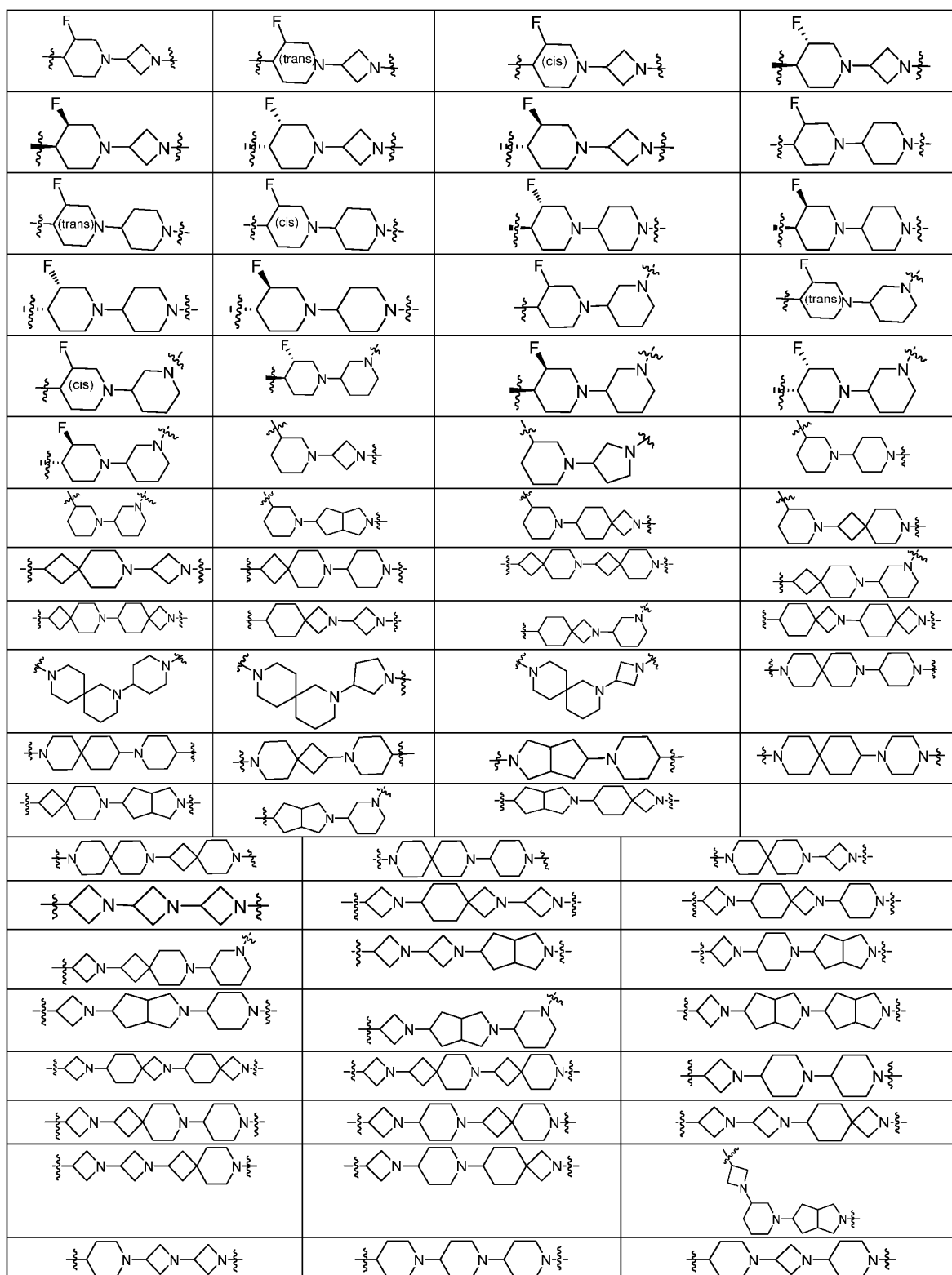
-Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-、-Cy1-Cy2-Cy3-Cy4-Ak4-Ak5-、
-Cy1-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-、-Ak1-Cy2-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-、-Ak1-Cy2-、
-Ak1-Cy2-Ak2-Ak3-Ak4-、-Ak1-Cy2-Ak2-Ak3-;

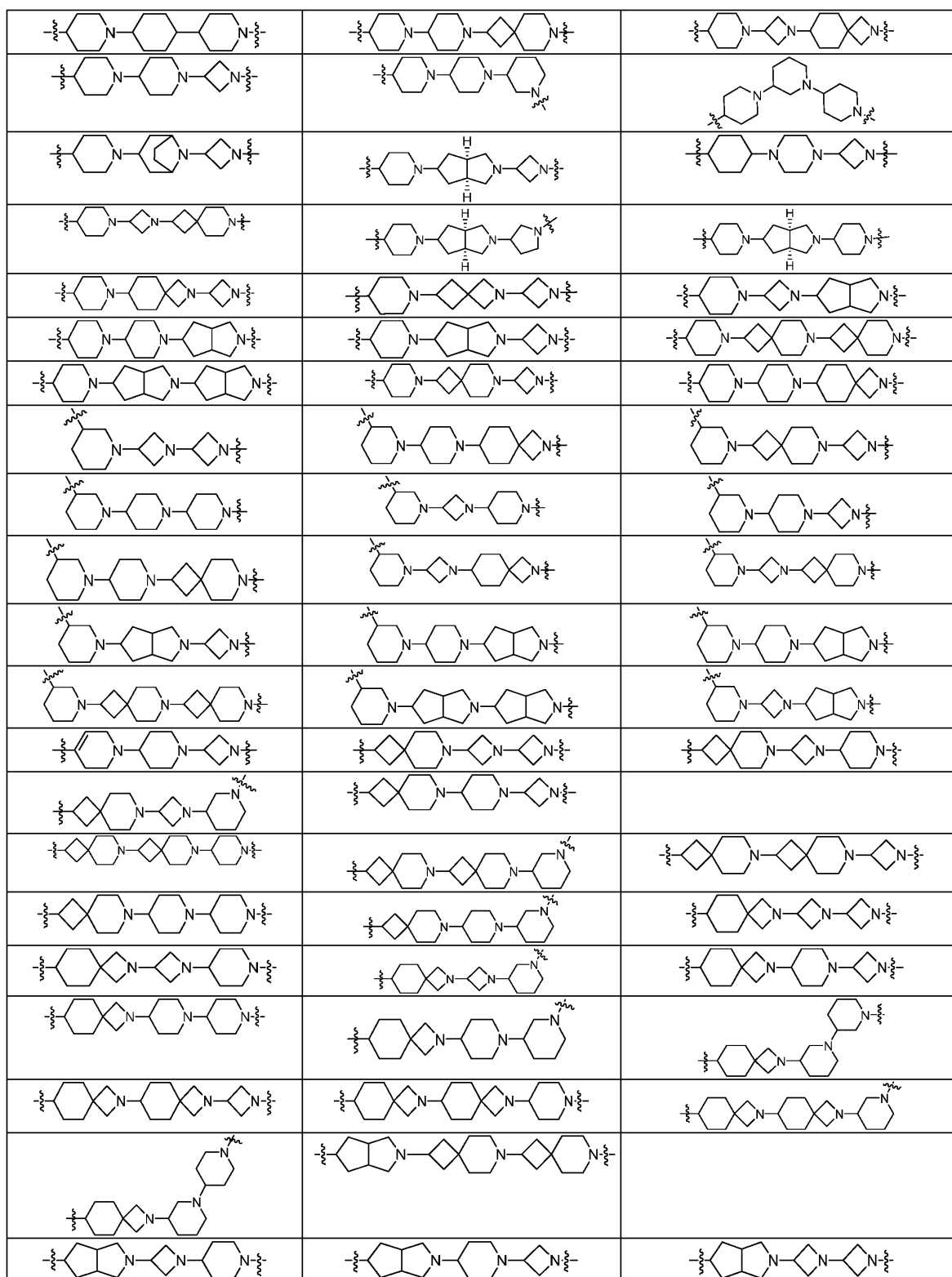
在某些实施方案中，L 选自 -Cy1-Cy2-、-Cy1-CH₂-Cy2-，Cy1、Cy2 各自独立的选自
5 哌嗪、哌啶、氮杂环丁基、氮杂环戊基、环丁基螺氮杂环己基、氮杂环丁基螺氮杂环己
基、环丁基螺氮杂环丁基、氮杂环丁基螺氮杂环丁基、氮杂环己基螺氮杂环己基、环己
基螺氮杂环己基、环戊基并氮杂环戊基、氮杂环戊基并氮杂环戊基，所述的 Cy1、Cy2
任选进一步被 0 至 4 个(例如 0、1、2、3 或 4 个)选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、COOH、
CN、=O、C₁₋₄ 烷基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、羟基取代的 C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基的取代基
10 所取代；

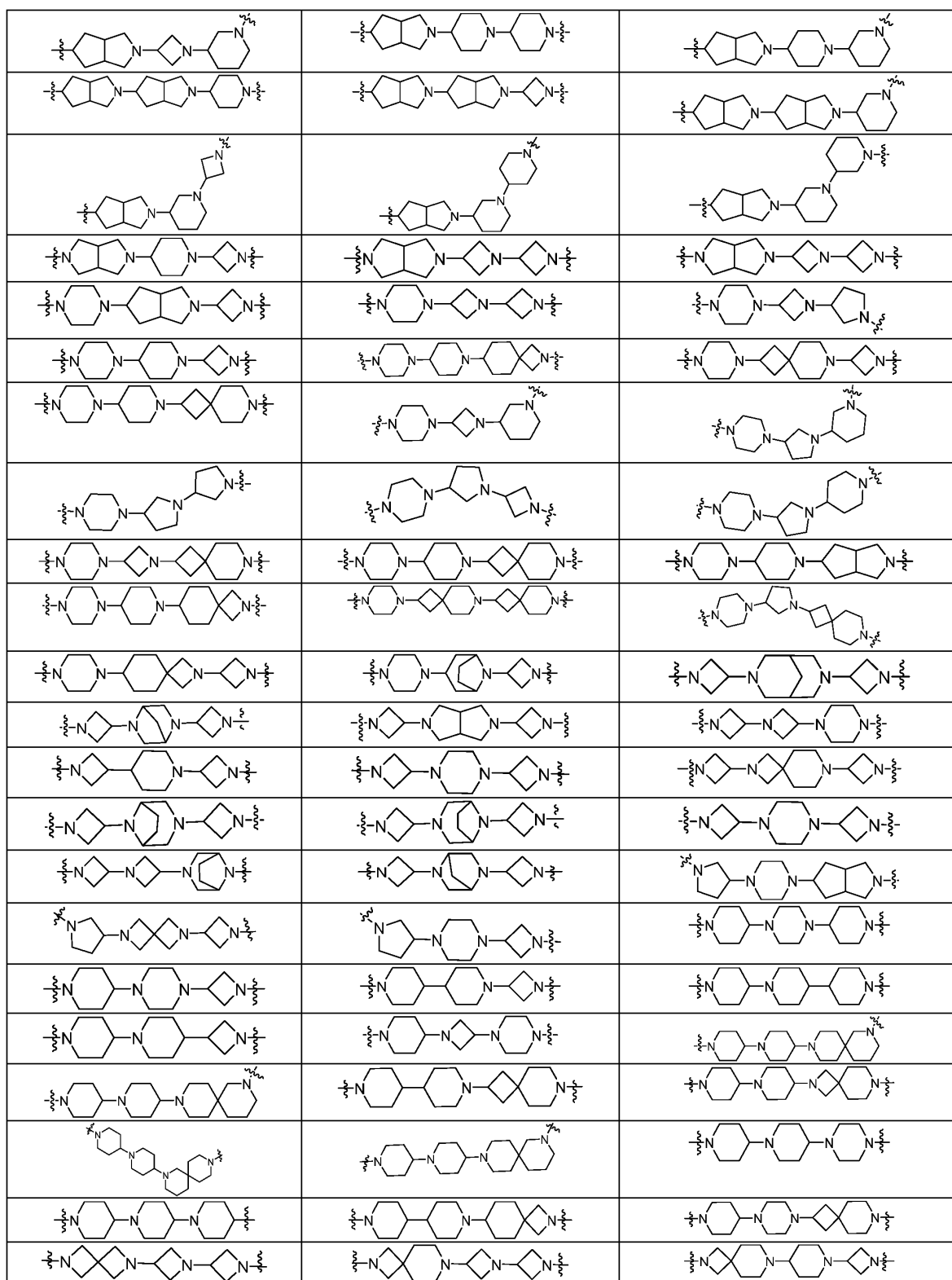
在某些实施方案中，L 选自键或表 A 中的基团，基团左侧与 B 连接；

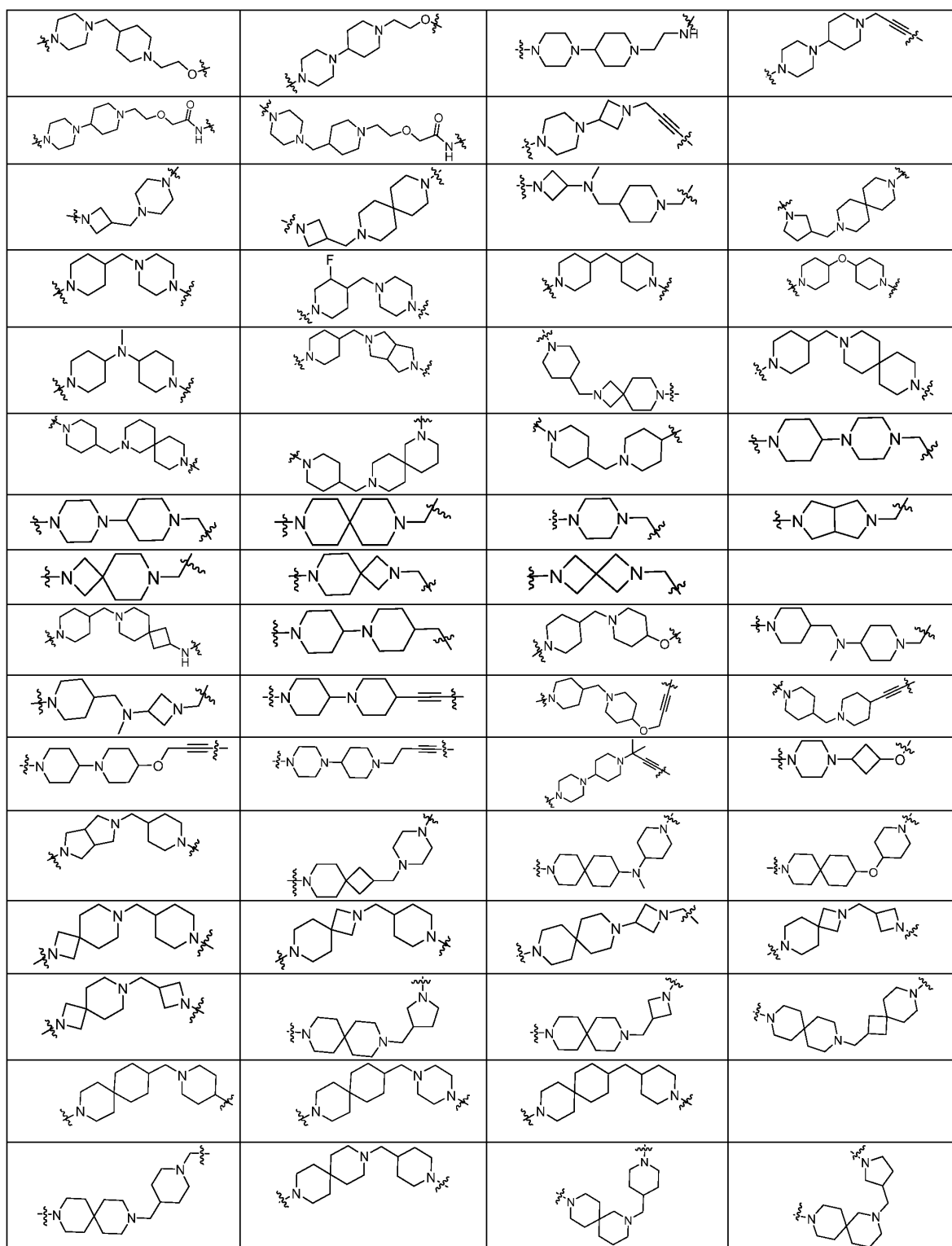
表 A L 基团

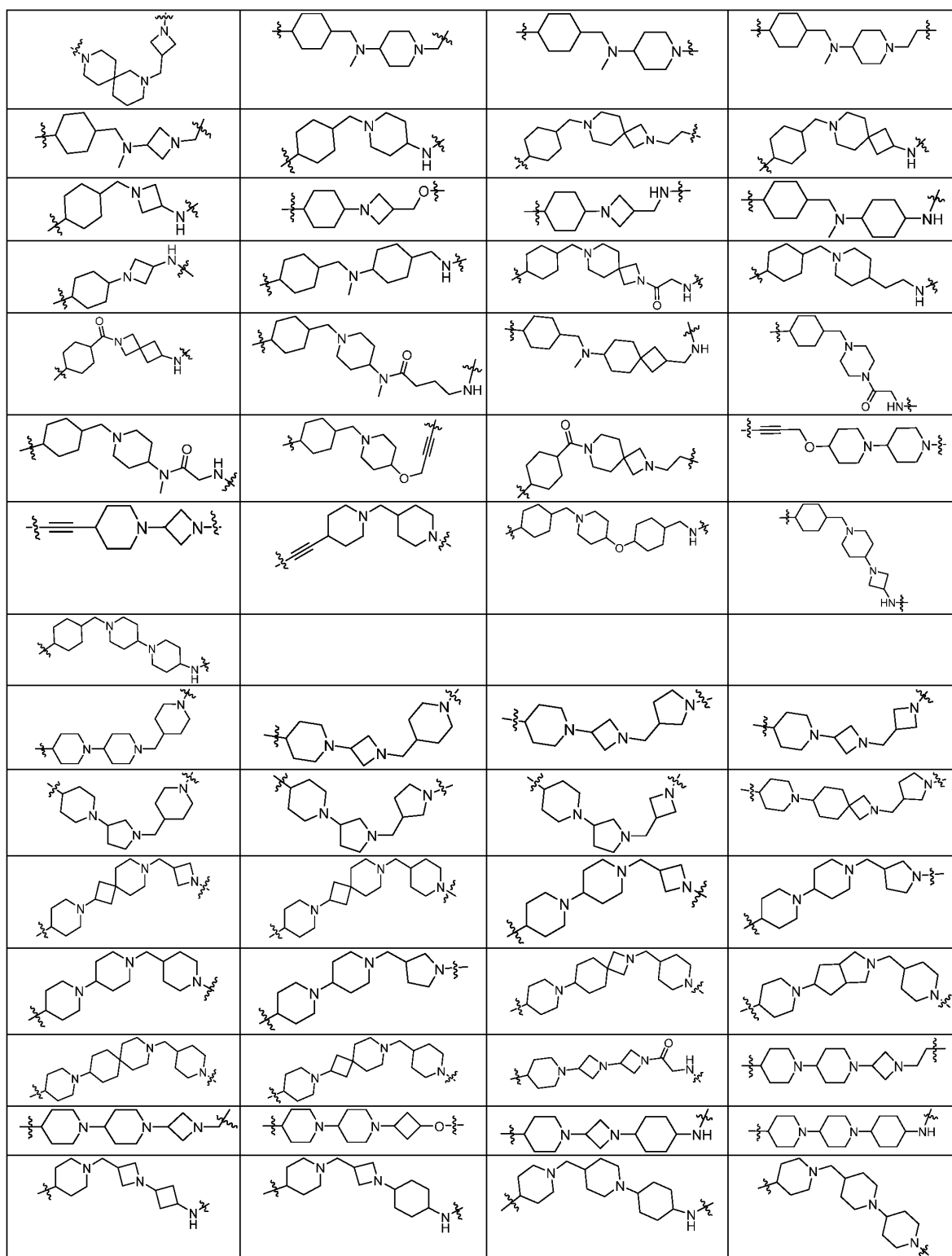


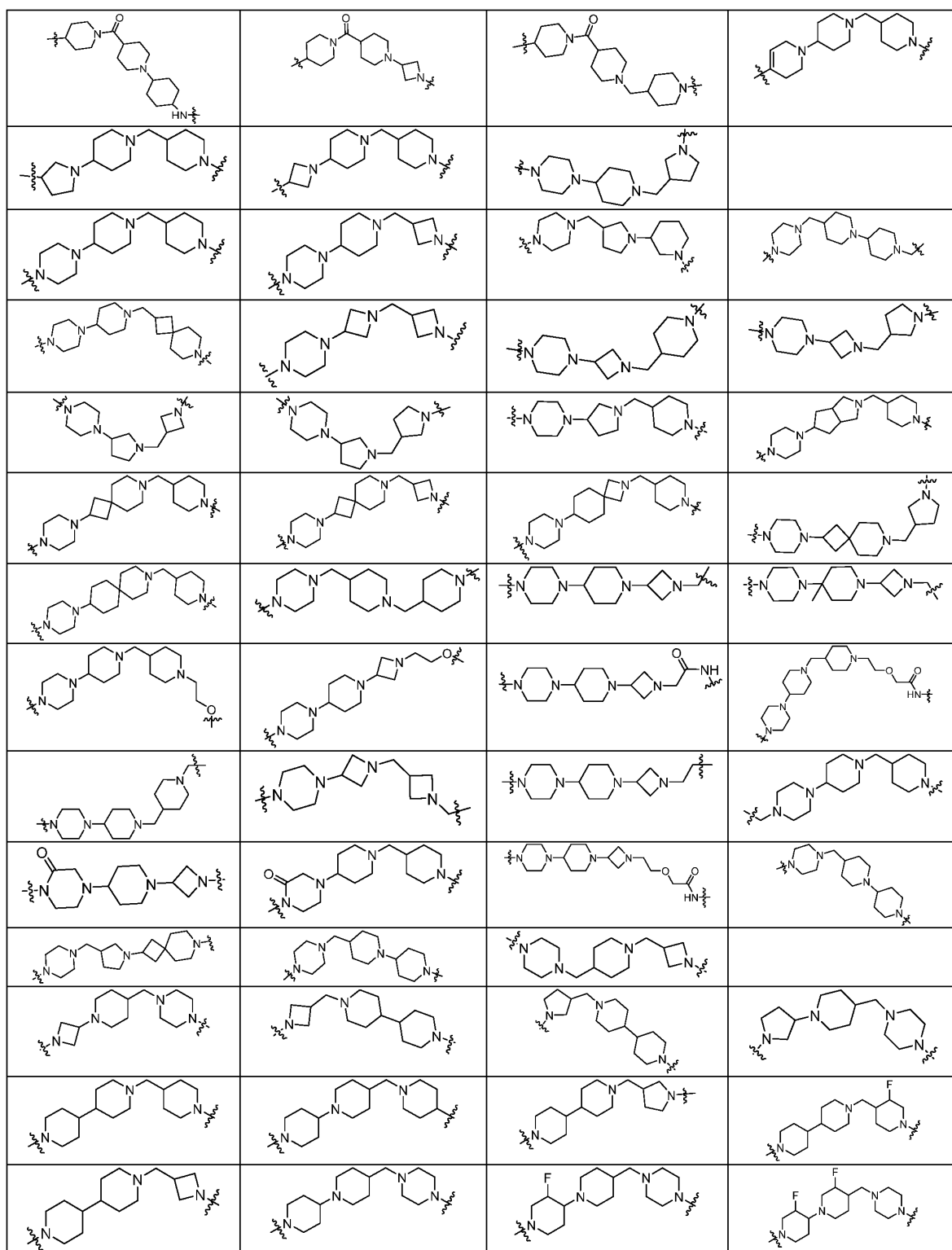


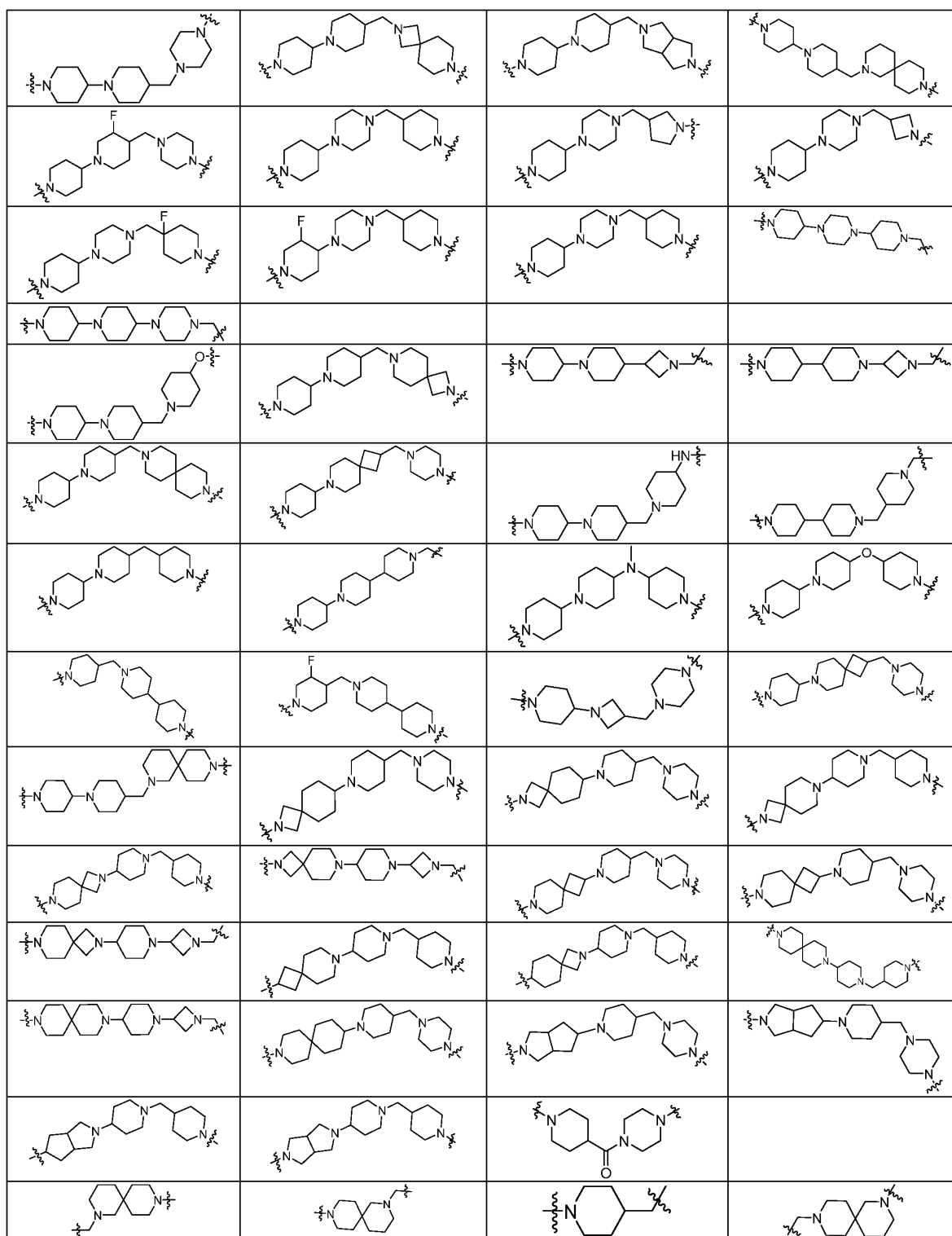


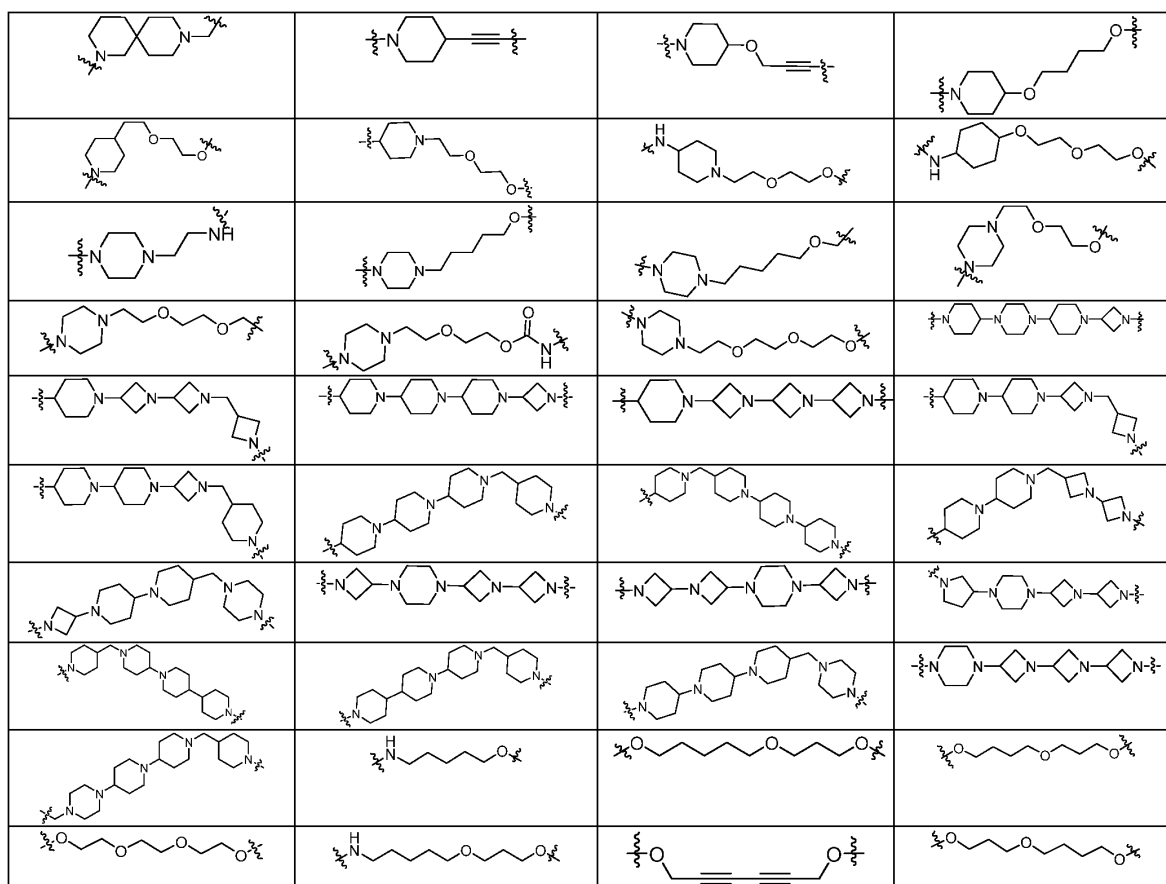












在某些实施方案中, Ak1、Ak2、Ak3、Ak4、Ak5 各自独立的选自 $-(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2)_q-O-$ 、 $-O-(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2)_q-NR^L-$ 、 $-NR^L-(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2)_q-NR^L-C(=O)-$ 、 $-(CH_2)_q-C(=O)NR^L-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-(CH_2)_q-NR^L-$ 、 $-(C\equiv C)_q-$ 或者键, 所述的 $-CH_2-$ 任选进一步被 0 至 2 个(例如 0、1 或 2 个)选自 H、卤素、OH、CN、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、

5 羟基取代的 C_{1-4} 烷基、氰基取代的 C_{1-4} 烷基的取代基所取代;

在某些实施方案中, Ak1、Ak2、Ak3、Ak4、Ak5 各自独立的选自 $-O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-OCH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2O-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-N(CH_3)-$ 、 $-NH-$ 、 $-CH_2N(CH_3)-$ 、 $-CH_2NH-$ 、 $-NHCH_2-$ 、 $-CH_2CH_2N(CH_3)-$ 、 $-CH_2CH_2NH-$ 、 $-NHCH_2CH_2-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)CH_2NH-$ 、 $-CH_2C(=O)NH-$ 、 $-C(=O)N(CH_3)-$ 、 $-N(CH_3)C(=O)-$ 、 $-C(=O)NH-$

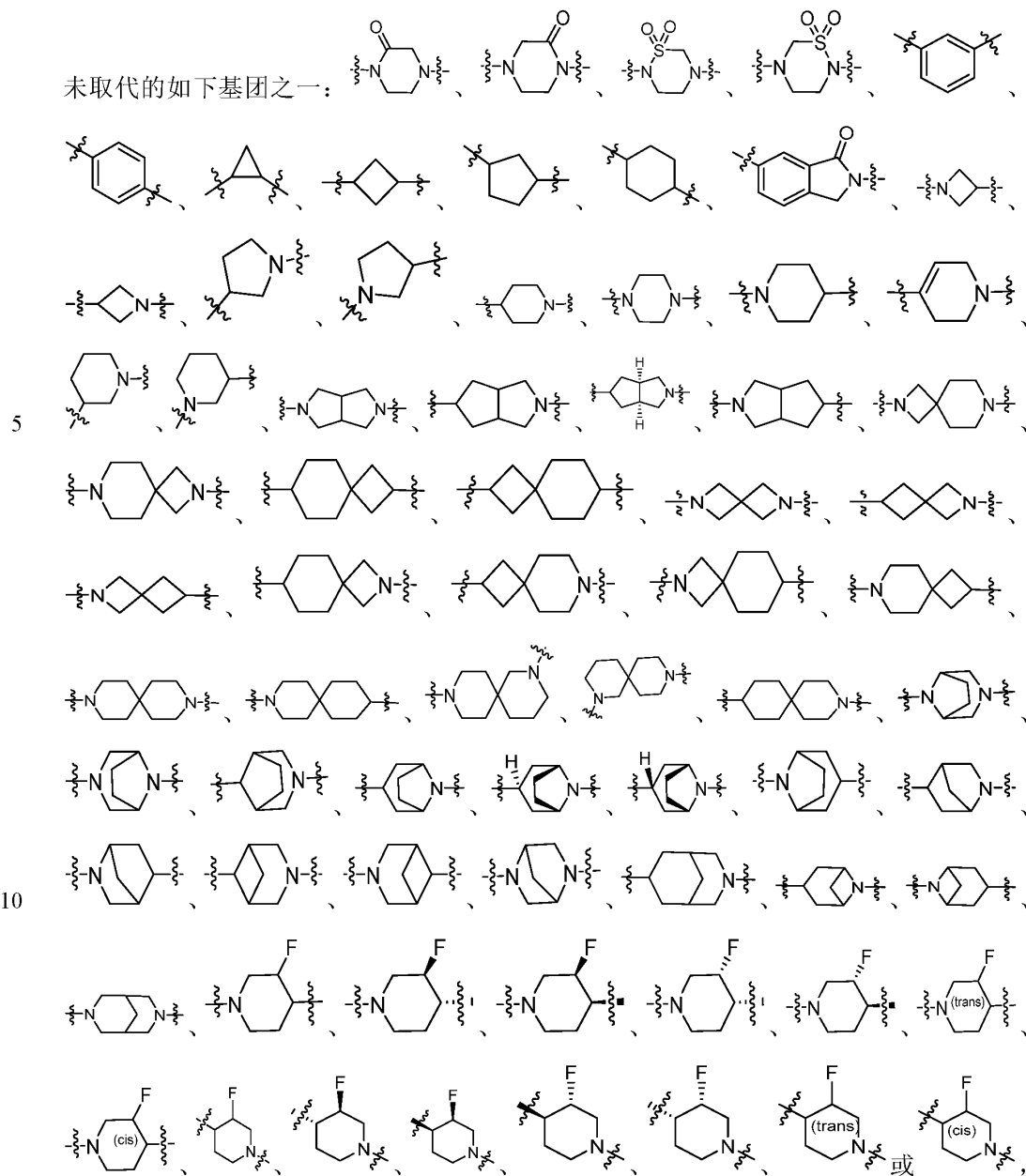
10 或 $-NHC(=O)-$;

在某些实施方案中, R^L 各自独立的选自 H、 C_{1-6} 烷基、3-7 元杂环基、3-7 元环烷基、苯基或 5-6 元杂芳基;

在某些实施方案中, R^L 各自独立的选自 H 或 C_{1-6} 烷基;

在某些实施方案中，Cy1、Cy2、Cy3、Cy4 或 Cy5 各自独立的选自键或取代的或者

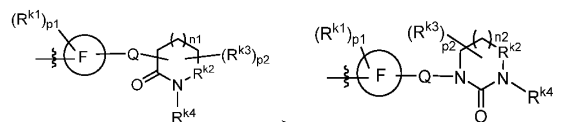
未取代的如下基团之一：

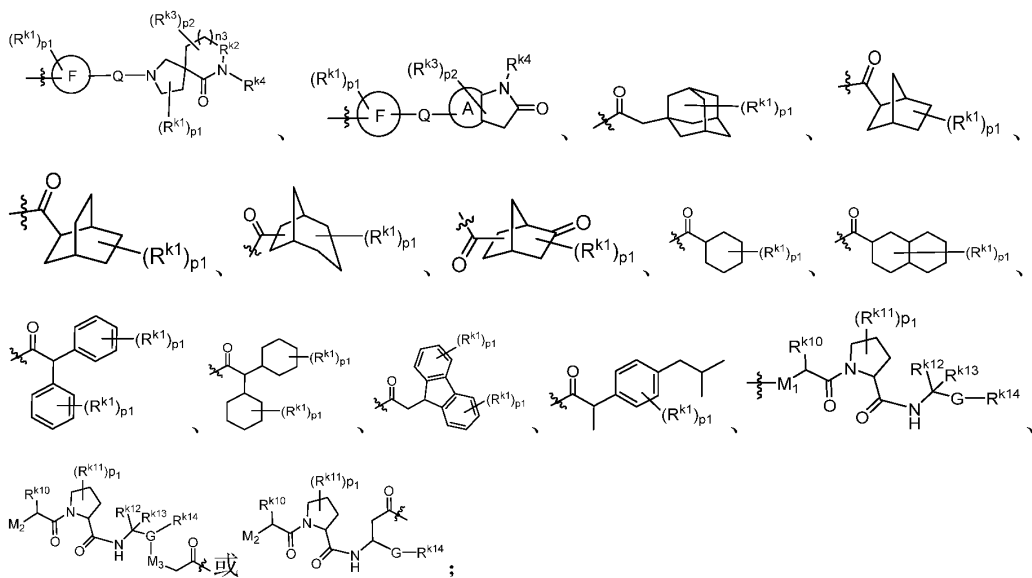


当被取代时，任选进一步被 0 至 4 个(例如 0、1、2、3 或 4 个)选自 H、F、CF₃、甲基、=O、羟甲基、COOH、CN 或 NH₂ 的取代基所取代；

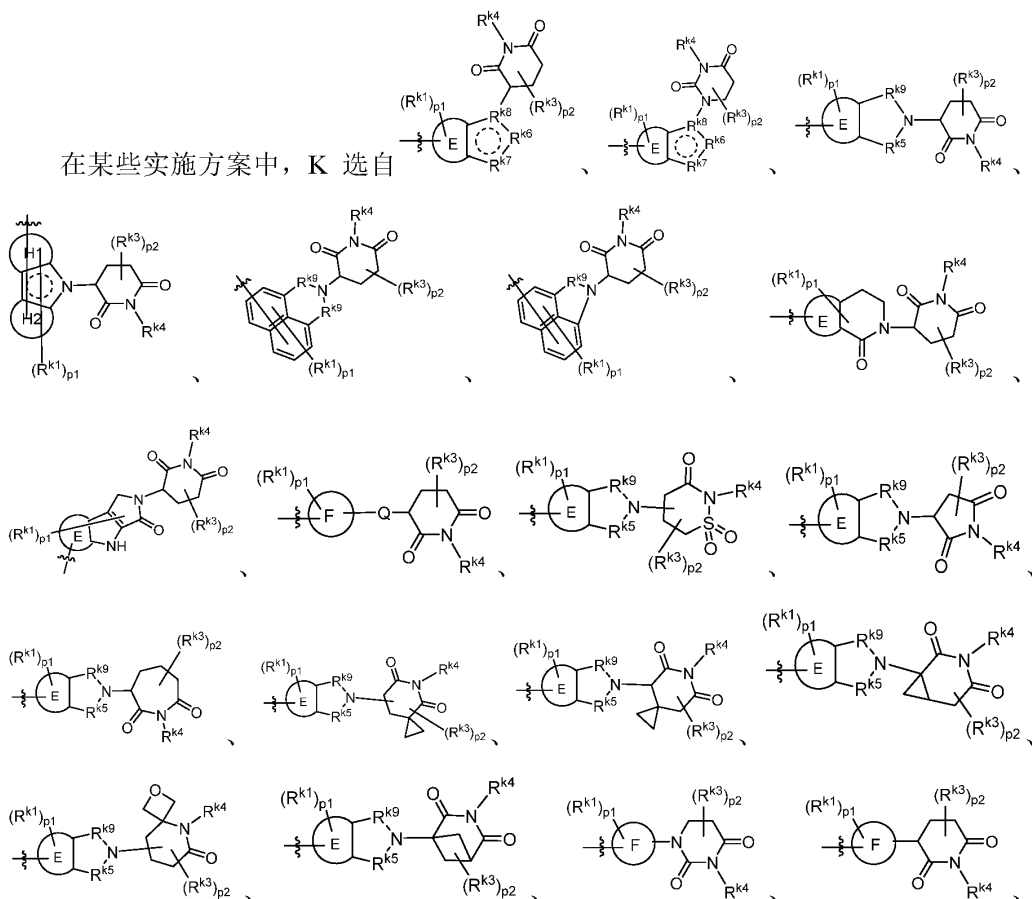
15

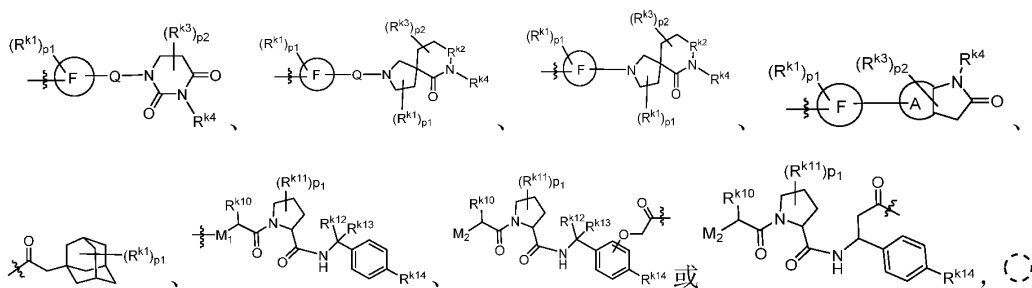
在某些实施方案中，K 选自



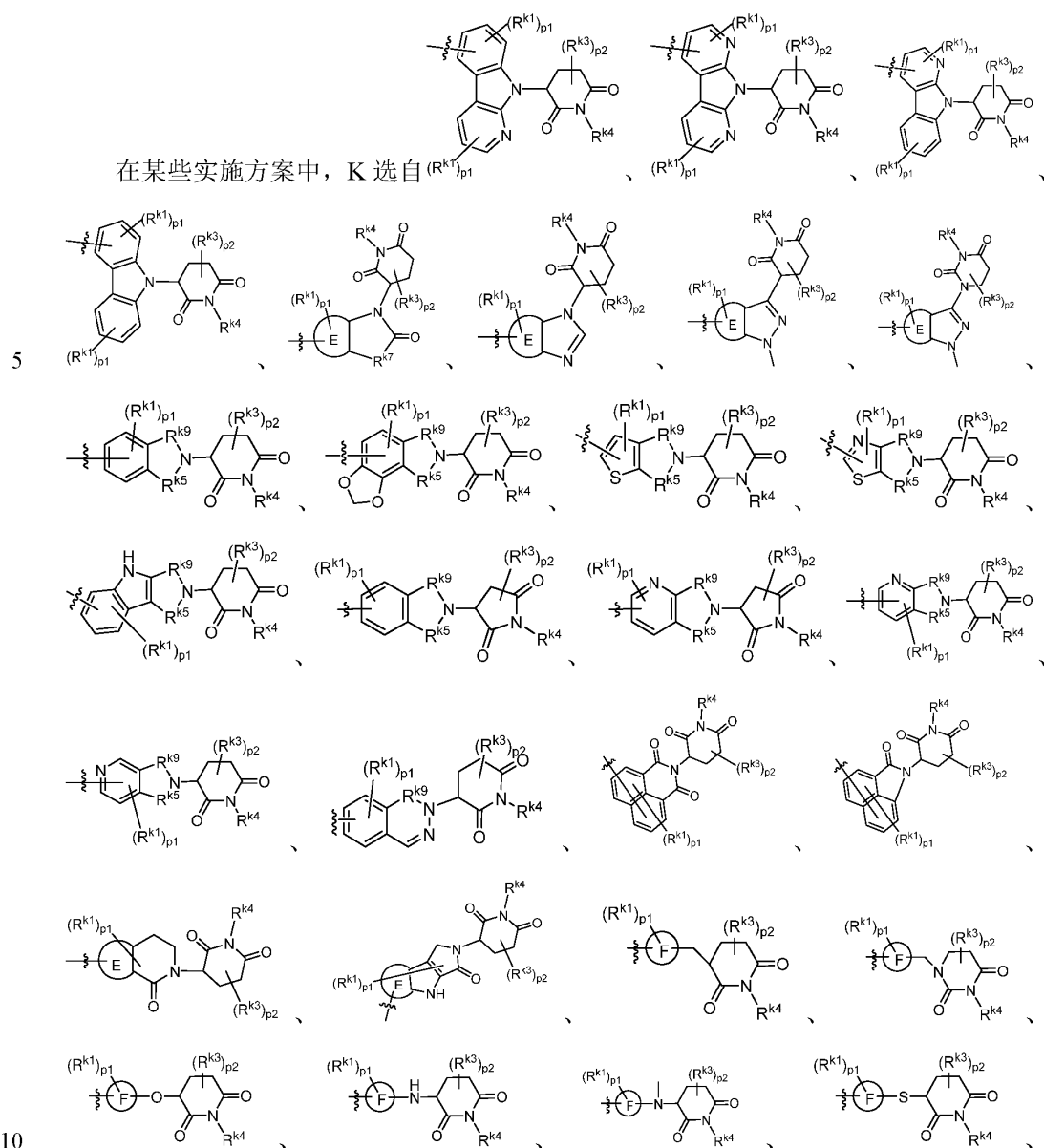


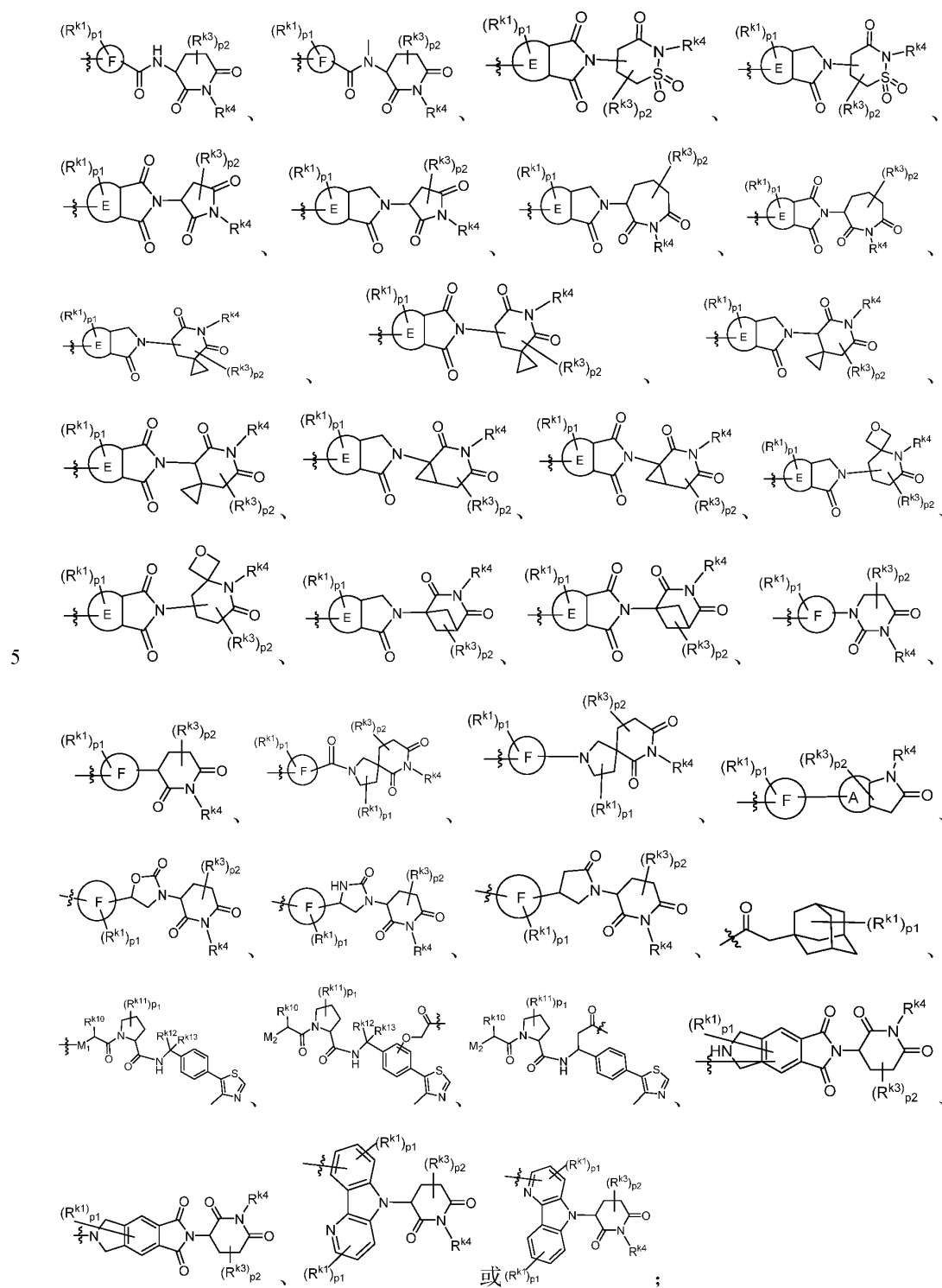
5 在某些实施方案中，K 选自





表示环选自芳香环或非芳香环;





自 H、F、Cl、Br、I、OH、=O、NH₂、CN、COOH、CONH₂、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基的取代基所取代，所述杂环含有 1 至 4 个(例如 1、2、3、4 个)选自 O、S、N 的杂原子；

在某些实施方案中，Q 各自独立地选自 -O-、-S-、-CH₂-、-NR^q-、-CO-、-NR^qCO-、-CONR^q-或 4-7 元杂环，所述的杂环任选进一步被 0 至 4 个(例如 0、1、2、3、4 个)选自 H、F、Cl、Br、I、OH、=O、NH₂、CN、COOH、CONH₂、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基的取代基所取代，所述杂环含有 1 至 4 个(例如 1、2、3、4 个)选自 O、S、N 的杂原子；

在某些实施方案中，R^q 选自 H 或 C₁₋₆ 烷基；

在某些实施方案中，R^q 选自 H 或 C₁₋₄ 烷基；

在某些实施方案中，R^q 选自 H、甲基、乙基；

10 在某些实施方案中，E 各自独立地选自 C₃₋₁₀ 碳环、C₆₋₁₀ 芳环、3-12 元杂环或 5-12 元杂芳环，所述杂环或杂芳环含有 1 至 4 个(例如 1、2、3、4 个)选自 O、S、N 的杂原子；

在某些实施方案中，E 各自独立地选自 C₃₋₈ 碳环、苯环、4-7 元杂环、8-12 元杂环、7-12 元杂芳环或 5-6 元杂芳环，所述杂环或杂芳环含有 1 至 4 个(例如 1、2、3、4 个)选自 O、S、N 的杂原子；

15 在某些实施方案中，E 各自独立地选自苯基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基、嘧啶基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、吡啶基、异吡啶基、1,2,3,4-四氢喹啉基或 1,2,3,4-四氢异喹啉基；

在某些实施方案中，E 各自独立地选自苯基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基、嘧啶基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、呋喃基、噻吩基或噁唑基；

20 在某些实施方案中，E 各自独立地选自苯基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基、嘧啶基；

在某些实施方案中，E 各自独立的选自苯环或吡啶环；

在某些实施方案中，A 选自 C₃₋₁₀ 碳环、C₆₋₁₀ 芳环、3-10 元杂环或 5-10 元杂芳环，所述杂环或杂芳环含有 1 至 4 个(例如 1、2、3 或 4 个)选自 O、S、N 的杂原子；

25 在某些实施方案中，A、H1 或 H2 各自独立地选自 C₃₋₈ 碳环、苯环、4-7 元杂环或 5-6 元杂芳环，所述杂环或杂芳环含有 1 至 4 个(例如 1、2、3 或 4 个)选自 O、S、N 的杂原子；

在某些实施方案中，A、H1 或 H2 各自独立地选自苯基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基、嘧啶基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、呋喃基、噻吩基或噁唑基；

在某些实施方案中，A、H1 或 H2 各自独立地选自苯基或吡啶基；

30 在某些实施方案中，F 各自独立地选自 C₃₋₂₀ 碳环基、C₆₋₂₀ 芳基、3-20 元杂环基或 5-20

元杂芳环, 所述杂环基或杂芳环含有 1 至 4 个(例如 1、2、3、4 个)选自 O、S、N 的杂原子;

在某些实施方案中, F 各自独立地选自 3-7 元单环烷基、4-10 元并环烷基、5-12 元螺环烷基、5-10 元桥环烷基、4-7 元杂单环、4-10 元杂并环、5-12 元杂螺环、5-10 元杂桥环、C₆₋₁₄ 芳环或 5-10 元杂芳环, 所述杂单环、杂并环、杂螺环、杂桥环或杂芳环含有 1 至 4 个(例如 1、2、3、4 个)选自 O、S、N 的杂原子;

在某些实施方案中, F 各自独立地选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基、双环[1.1.1]戊烷基、6,7-二氢-5H-环戊[c]吡啶基、2,3-二氢-1H-茛基、苯基、萘基、蒽基、菲基、氮杂环丁基、氮杂环戊基、哌啶基、吗啉基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、三嗪基、咪唑基、吡唑基、咪唑基、三唑基、噁唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、2-吡啶酮、苯并噁唑基、吡啶并咪唑基、苯并咪唑基、苯并吡唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并吡咯基、苯并吡啶基、苯并吡嗪基、苯并嘧啶基、苯并哒嗪基、苯并三嗪基、吡咯并吡咯基、吡咯并吡啶基、吡咯并嘧啶基、吡咯并哒嗪基、吡咯并吡嗪基、咪唑并嘧啶基、咪唑并吡啶基、咪唑并吡嗪基、咪唑并哒嗪基、吡唑并吡啶基、吡唑并嘧啶基、吡唑并吡嗪基、嘧啶并吡啶基、嘧啶并吡嗪基、嘧啶并哒嗪基、嘧啶并嘧啶基、吡啶并吡啶基、吡啶并吡嗪基、吡啶并哒嗪基、哒嗪并哒嗪基、哒嗪并吡嗪基或吡嗪并吡嗪基;

在某些实施方案中, R^{k2} 各自独立地选自键、-CO-、-SO₂-、-SO-或-C(R^{k3})₂-;

在某些实施方案中, R^{k2} 各自独立地选自-CO-、-SO₂-或-C(R^{k3})₂-;

在某些实施方案中, R^{k1} 各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、=O、NH₂、CN、COOH、CONH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基, 所述的烷基、烷氧基、环烷基任选进一步被 0 至 4 个(例如 0、1、2、3、4 个)选自 H、F、Cl、Br、I、OH、=O、NH₂、CN、COOH、CONH₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基的取代基所取代;

在某些实施方案中, R^{k3} 各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、=O、NH₂、CN、COOH、CONH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₈ 环烷基或 3-8 元杂环基, 所述的烷基、烷氧基、环烷基或杂环基任选进一步被 0 至 4 个(例如 0、1、2、3、4 个)选自 H、F、Cl、Br、I、OH、=O、NH₂、CN、COOH、CONH₂、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基的取代基所取代, 所述杂环基含有 1 至 4 个(例如 1、2、3、4 个)选自 O、S、N 的杂原子;

在某些实施方案中, R^{k1}、R^{k3} 各自独立的选自 H、F、Cl、Br、I、OH、=O、NH₂、CF₃、CN、COOH、CONH₂、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基, 所述烷基或烷氧基任选进一步被 0

至 4 个(例如 0、1、2、3 或 4 个)选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂ 的取代基所取代;

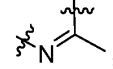
在某些实施方案中, R^{k1}、R^{k3} 各自独立的选自 H、F、Cl、Br、I、OH、=O、NH₂、CF₃、CN、COOH、CONH₂、甲基、乙基、异丙基、甲氧基、乙氧基或异丙氧基, 所述甲基、乙基、异丙基、甲氧基、乙氧基或异丙氧基任选进一步被 0 至 4 个(例如 0、1、2、3 或 4 个)选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂ 的取代基所取代;

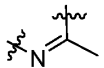
在某些实施方案中, 两个 R^{k3} 和与二者直接相连的碳原子或环骨架共同形成 3-8 元碳环或 3-8 元杂环, 两个 R^{k1} 和与二者直接相连的碳原子或环骨架共同形成 3-8 元碳环或 3-8 元杂环, 所述碳环或杂环任选进一步被 0 至 4 个(例如 0、1、2、3、4 个)选自 H、F、Cl、Br、I、OH、=O、NH₂、CN、COOH、CONH₂、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基的取代基所取代, 所述杂环含有 1 至 4 个(例如 1、2、3、4 个)选自 O、S、N 的杂原子;

在某些实施方案中, 两个 R^{k3} 和与二者直接相连的碳原子或环骨架共同形成 3-6 元碳环或 3-7 元杂环, 两个 R^{k1} 和与二者直接相连的碳原子或环骨架共同形成 3-6 元碳环或 3-7 元杂环, 所述碳环或杂环任选进一步被 0 至 4 个(例如 0、1、2、3、4 个)选自 H、F、Cl、Br、I、OH、=O、NH₂、CN、COOH、CONH₂、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基的取代基所取代, 所述杂环含有 1 至 4 个(例如 1、2、3、4 个)选自 O、S、N 的杂原子;

在某些实施方案中, R^{k4} 各自独立地选自 H、OH、NH₂、CN、CONH₂、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基或 3-8 元杂环基, 所述的烷基、环烷基或杂环基任选进一步被 0 至 4 个(例如 0、1、2、3、4 个)选自 H、F、Cl、Br、I、OH、=O、NH₂、CN、COOH、CONH₂、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基的取代基所取代, 所述杂环基含有 1 至 4 个(例如 1、2、3、4 个)选自 O、S、N 的杂原子;

在某些实施方案中, R^{k4} 各自独立的选自 H、OH、NH₂、CF₃、CN、C₁₋₄ 烷基;

在某些实施方案中, R^{k5} 各自独立地选自 、C(CH₃)₂、CO、CH₂、SO₂、、、;

在某些实施方案中, R^{k5} 各自独立地选自 CO、CH₂、SO₂ 或 ;

在某些实施方案中, R^{k6} 各自独立地选自 CO、CH、SO、SO₂、CH₂ 或 N;

在某些实施方案中, R^{k7} 各自独立地选自 、C(CH₃)₂、CO、CH、N、CH₂、O、S、N(CH₃)、N(CH₂CH₃)、N(环丙基)或 NH;

在某些实施方案中, R^{k7} 各自独立地选自 、 $C(CH_3)_2$ 、 CH_2 、 O 、 $N(CH_3)$ 、 $N(CH_2CH_3)$ 、 N (环丙基)或 NH ;

在某些实施方案中, R^{k7} 各自独立地选自 CO 、 CH 、 N 、 CH_2 、 O 、 S 、 $N(CH_3)$ 或 NH ;

在某些实施方案中, R^{k7} 各自独立地选自 CH_2 、 O 、 $N(CH_3)$ 或 NH ;

5 在某些实施方案中, R^{k8} 各自独立地选自 C 、 N 或 CH ;

在某些实施方案中, R^{k9} 各自独立地选自键、、 $C(CH_3)_2$ 、 CO 、 CH_2 、 CH_2CH_2 或 SO_2 ;

在某些实施方案中, R^{k9} 各自独立地选自 CO 、 SO_2 或 CH_2 ;

在某些实施方案中, M_1 选自键、 $-CH_2-C(=O)NH-$ 或 $-C(=O)CH_2NH-$;

10 在某些实施方案中, M_2 选自 $-NHC(=O)-C_{1-6}$ 烷基、 $-NHC(=O)-C_{3-6}$ 环烷基或 4-10 元杂环基, 所述的烷基、环烷基或杂环基任选进一步被 0 至 4 个(例如 0、1、2、3、4 个)选自 H 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $=O$ 、 OH 、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基的取代基所取代, 所述杂环基含有 1 至 4 个(例如 1、2、3、4 个)选自 O 、 S 、 N 的杂原子;

在某些实施方案中, M_3 选自 $-NH-$ 或 $-O-$;

15 在某些实施方案中, R^{k10} 选自 C_{1-6} 烷基, 所述的烷基任选进一步被 0 至 4 个(例如 0、1、2、3、4 个)选自 H 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $=O$ 、 OH 、 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基的取代基所取代;

在某些实施方案中, G 选自 6-10 元芳环或 5-10 元杂芳环, 所述的芳环或者杂芳环任选进一步被 0 至 4 个(例如 0、1、2、3、4 个)选自 H 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 OH 、 $=O$ 、 CF_3 、
20 CN 、 C_{1-4} 烷基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、羟基取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{3-6} 环烷基的取代基所取代, 所述杂芳环含有 1 至 4 个(例如 1、2、3、4 个)选自 N 、 O 、 S 的杂原子;

在某些实施方案中, R^{k11} 各自独立的选自 H 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $=O$ 、 OH 、 SH 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基或 $-O-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基, 所述的烷基、烷氧基或烷硫基任选进一步被 0 至 4 个(例如 0、1、2、3、4 个)选自 H 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 OH 、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4}
25 烷氧基的取代基所取代;

在某些实施方案中, R^{k12} 、 R^{k13} 各自独立的选自 H 、 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基, 所述的烷基或环烷基任选进一步被 0 至 4 个(例如 0、1、2、3、4 个)选自 H 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $=O$ 、 OH 、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基的取代基所取代;

在某些实施方案中, R^{k14} 选自 5-6 元杂芳基, 所述的杂芳基任选进一步被 0 至 4 个(例

如 0、1、2、3、4 个)选自 H、F、Cl、Br、I、OH、=O、CF₃、CN、C₁₋₄ 烷基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、羟基取代的 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基或 C₃₋₆ 环烷基的取代基所取代, 所述杂芳基含有 1 至 4 个(例如 1、2、3、4 个)选自 N、O、S 的杂原子;

在某些实施方案中, K 选自表 K-1 所示的结构片段之一;

5 在某些实施方案中, K 选自表 K-2 所示的结构片段之一;

在某些实施方案中, K 选自表 K-3 所示的结构片段之一;

表 K-1

表 K-2

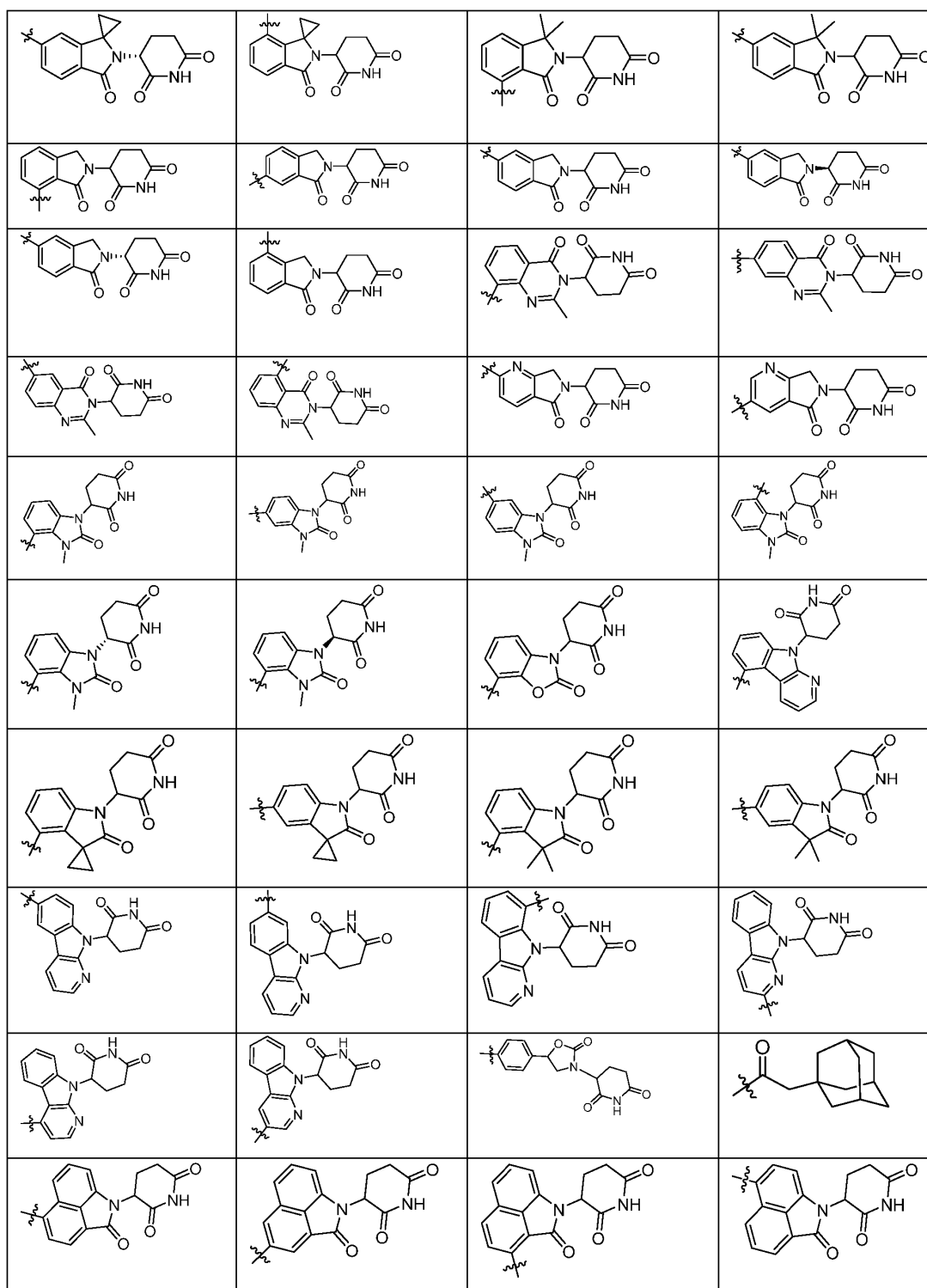
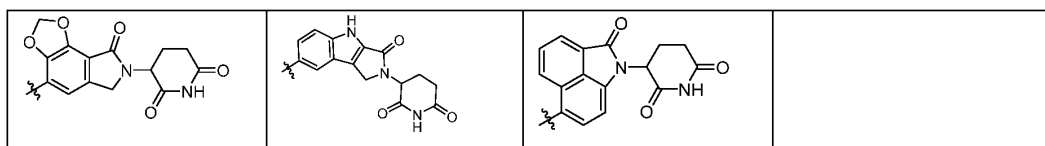
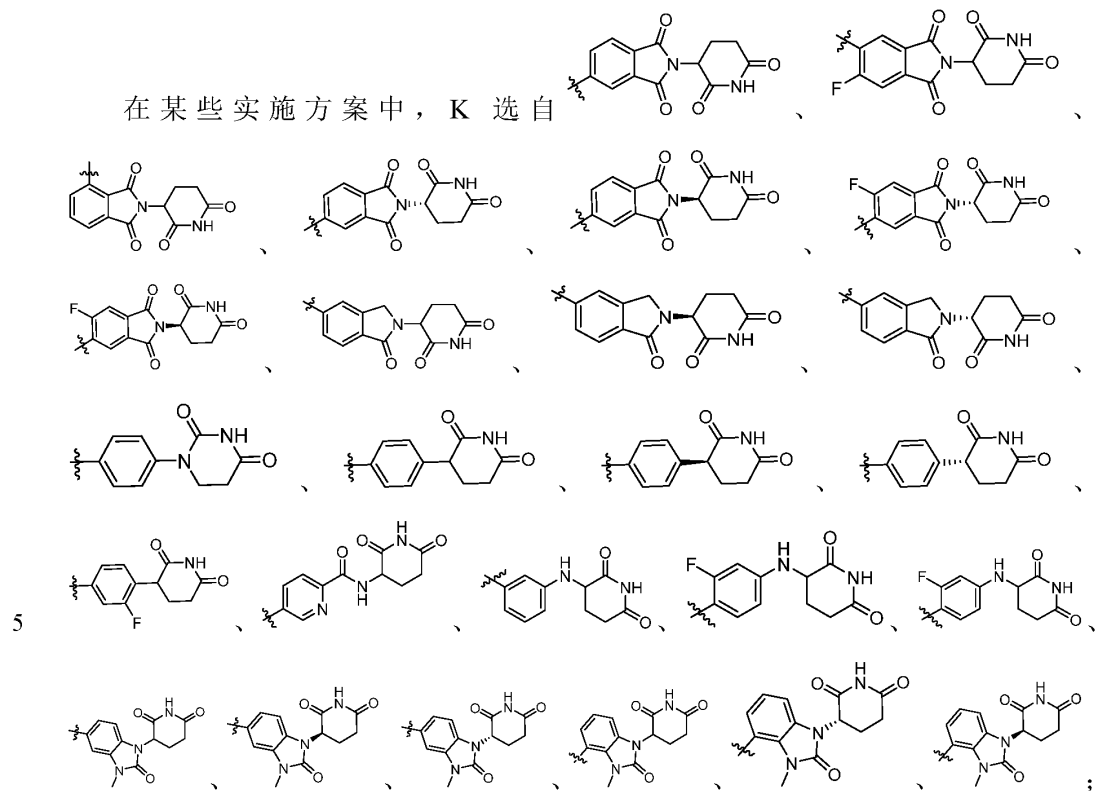


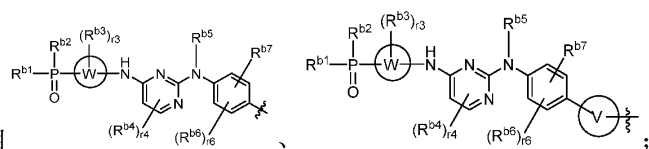
表 K-3



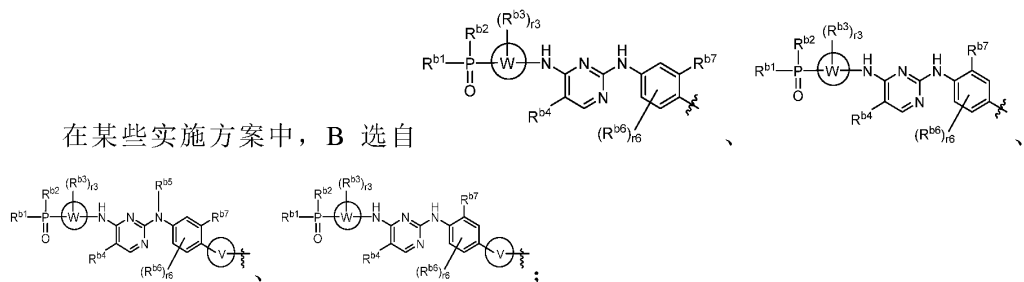
在某些实施方案中，K 选自



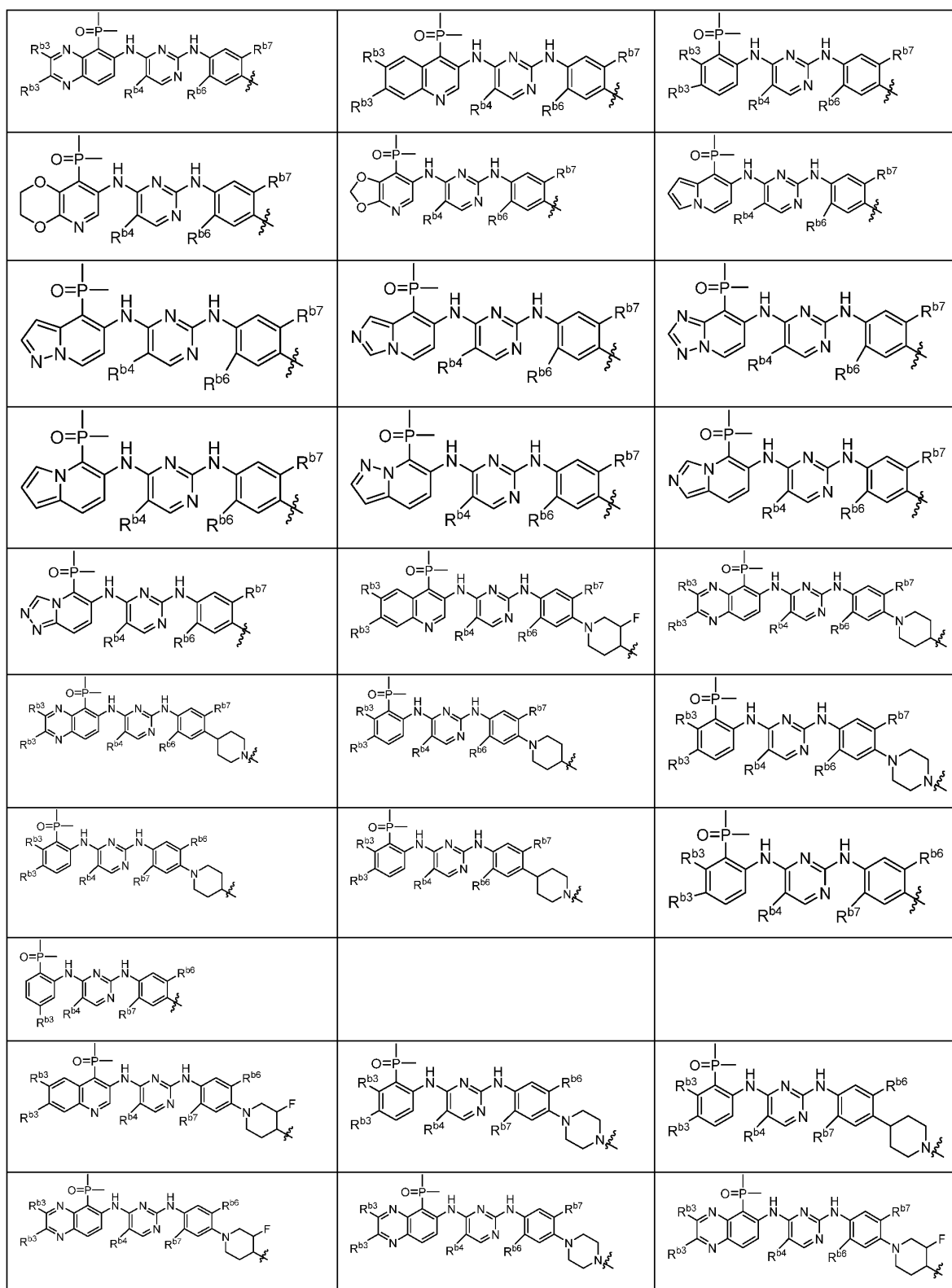
在某些实施方案中，B 选自



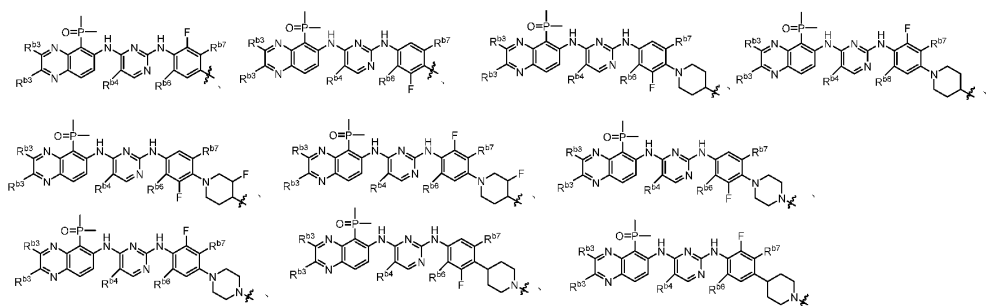
在某些实施方案中，B 选自



10 在某些实施方案中，B 选自如下结构片段之一：



在某些实施方案中，B 选自如下结构片段之一：

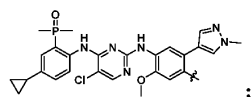


在某些实施方案中，B 选自表 B-1 所示的结构片段之一；

表 B-1

在某些实施方案中，B 选自 ;

在某些实施方案中，B 选自 、 、



在某些实施方案中，L 选自 -Cy1-CH₂-Cy2-，Cy1 选自 4-6 元含氮杂环基(优选氮杂环丁基、氮杂环戊基、氮杂环己基、哌嗪)，Cy2 选自 4-6 元含氮杂环基(优选氮杂环丁基、氮杂环戊基、氮杂环己基、哌嗪)；

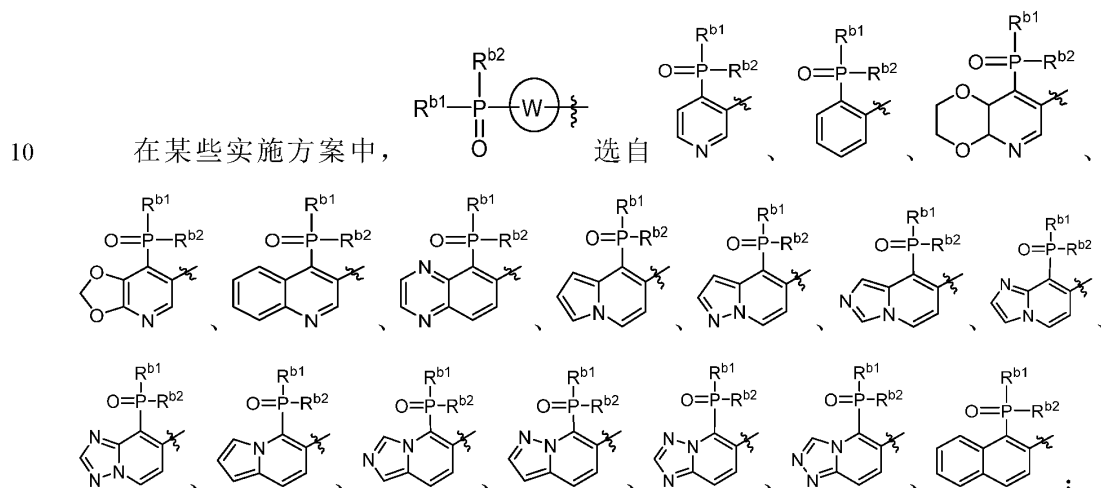
在某些实施方案中, r3 选自 0、1、2、3 或 4;

在某些实施方案中, r4 选自 0、1 或 2;

在某些实施方案中, r6 选自 0、1、2 或 3;

在某些实施方案中, 环 W 选自 C₆₋₁₀ 碳环、5 至 10 元杂环、C₆₋₁₀ 芳环、5 至 10
5 元杂芳环, 所述的杂环或杂芳环含有 1 至 5 个(例如 1、2、3、4 或 5 个)选自 O、S、N 的杂原子;

在某些实施方案中, 环 W 选自苯环、萘环、5-6 元单环杂芳环、9-10 元并环杂芳环或 9-10 元杂环, 所述的杂环或杂芳环含有 1 至 5 个(例如 1、2、3、4 或 5 个)选自 O、S、N 的杂原子;



在某些实施方案中, 环 V 选自 4 至 10 元杂环或者 C₃₋₁₀ 碳环, 所述的杂环或者碳
环任选进一步被 0 至 4 个(例如 0、1、2、3 或 4 个)选自 H、F、Cl、Br、I、OH、=O、
15 CN、C₁₋₄ 烷基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、氰基取代的 C₁₋₄ 烷基或 C₃₋₆ 环烷基的取代基所
取代;

在某些实施方案中, 环 V 选自 4 至 6 元杂环或者 C₃₋₆ 碳环, 所述的杂环或者碳
环任选进一步被 0 至 4 个(例如 0、1、2、3 或 4 个)选自 H、F、Cl、Br、I、OH、=O、
CN、C₁₋₄ 烷基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、氰基取代的 C₁₋₄ 烷基或 C₃₋₆ 环烷基的取代基所
20 取代;

在某些实施方案中, 环 V 选自氮杂环丁基、氮杂环戊基、哌啶基或哌嗪基, 所
述的氮杂环丁基、氮杂环戊基、哌啶基或哌嗪基任选进一步被 0 至 4 个(例如 0、1、2、
3 或 4 个)选自 H、F、Cl、Br、I、OH、=O、CN、C₁₋₄ 烷基的取代基所取代;

在某些实施方案中，环 V 选自哌啶、哌嗪，所述哌啶、哌嗪任选进一步被 0 至 2 个 F 取代；

在某些实施方案中， R^{b1} 、 R^{b2} 各自独立的选自 H、OH 或 C_{1-4} 烷基；

在某些实施方案中， R^{b1} 、 R^{b2} 各自独立的选自甲基或乙基；

5 在某些实施方案中， R^{b1} 、 R^{b2} 选自甲基；

在某些实施方案中， R^{b3} 各自独立的选自 H、F、Cl、Br、I、OH、CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 炔基 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、3 至 6 元杂环基、苯基或 5 至 6 元杂芳基，所述的烷基、炔基、烷氧基、环烷基、苯基、杂环基或杂芳基任选进一步被 0 至 4 个(例如 0、1、2、3 或 4 个)选自 H、F、Cl、Br、I、OH、=O、 NH_2 、CN、COOH、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、氰基取代的 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 环烷基的取代基所取代，所述杂环基或杂芳基含有 1 至 3 个(例如 1、2 或 3 个)选自 O、S、N 的杂原子；

在某些实施方案中， R^{b3} 各自独立的选自 H、F、Cl、Br、I、OH、CN、甲基、乙基、异丙基、丙基、乙炔基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙基氧基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基或 5 至 6 元杂芳基，所述的甲基、乙基、异丙基、丙基、乙炔基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙基氧基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基或 5 至 6 元杂芳基任选进一步被 0 至 4 个(例如 0、1、2、3 或 4 个)选自 H、F、Cl、Br、I、OH、=O、 NH_2 、CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、氰基取代的 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 环烷基的取代基所取代，所述的杂芳基含有 1 至 3 个(例如 1、2 或 3 个)选自 O、S、N 的杂原子；

在某些实施方案中， R^{b3} 各自独立的选自 H、F、Cl、Br、I、OH、CN、甲基、乙基、异丙基、丙基、乙炔基、甲氧基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基或 5 至 6 元杂芳基，所述的苯基或 5 至 6 元杂芳基(例如吡啶、吡咯)任选进一步被 0 至 4 个(例如 0、1、2、3 或 4 个)选自 H、F、Cl、Br、甲基、乙基、甲氧基或乙氧基的取代基所取代，所述的杂芳基含有 1 至 3 个(例如 1、2 或 3 个)选自 O、S、N 的杂原子；

在某些实施方案中， R^{b4} 各自独立的选自 H、F、Cl、Br、I、OH、CN、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基，所述的烷基或烷氧基任选进一步被 0 至 4 个(例如 0、1、2、3 或 4 个)选自 H、F、Cl、Br、I、OH、CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{3-6} 环烷基的取代基所取代

代;

在某些实施方案中, R^{b4} 各自独立的选自 H、F、Cl、Br、I、OH、CN、甲基、乙基、异丙基、丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基或异丙氧基, 所述的甲基、乙基、异丙基、丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基或异丙氧基任选进一步被 0 至 4 个(例如 0、1、
5 2、3 或 4 个)选自 H、F、Cl、Br、I、OH、CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{3-6} 环烷基的取代基所取代;

在某些实施方案中, R^{b4} 选自 H、F、Cl 或 Br;

在某些实施方案中, R^{b5} 选自 H、 C_{1-4} 烷基, 所述的烷基任选进一步被 0 至 4 个(例如 0、1、2、3 或 4 个)选自 H、F、Cl、Br、I、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{3-6} 环烷基的
10 取代基所取代;

在某些实施方案中, R^{b5} 选自 H;

在某些实施方案中, R^{b6} 各自独立的选自 H、F、Cl、Br、I、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基, 所述的烷基、炔基、烷氧基任选进一步被 0 至 4 个(例如 0、1、2、3 或
15 4 个)选自 H、F、Cl、Br、I、OH、CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{3-6} 环烷基的取代基所取代;

在某些实施方案中, R^{b6} 各自独立的选自 H、F、Cl、Br、I、甲基、乙基、异丙基、丙基、乙炔基、甲氧基、乙氧基、丙氧基或异丙氧基, 所述的甲基、乙基、异丙基、丙基、乙炔基、甲氧基、乙氧基、丙氧基或异丙氧基任选进一步被 0 至 4 个(例如 0、1、2、3 或 4 个)选自 H、F、Cl、Br、I、OH、CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或
20 C_{3-6} 环烷基的取代基所取代;

在某些实施方案中, R^{b6} 各自独立的选自 H、F、Cl、Br、甲基、乙基、甲氧基或乙氧基;

在某些实施方案中, R^{b7} 选自 4 至 7 元杂环或者 C_{3-7} 碳环, 所述的碳环或杂环任选进一步被 0 至 4 个(例如 0、1、2、3 或 4 个)选自 H、F、Cl、Br、I、OH、=O、CN、
25 氟代 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、氰基取代的 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 环烷基的取代基所取代, 所述杂环基含有 1 至 3 个(例如 1、2 或 3 个)选自 O、S、N 的杂原子;

在某些实施方案中, R^{b7} 选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基、吡咯、吡唑、吡啶、苯基, 所述 R^{b7} 任选进一步被 0 至 4 个(例如 0、1、2、3 或 4 个)选自 H、F、

Cl、Br、I、OH、=O、CN、氘代 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、氰基取代的 C₁₋₄ 烷基或 C₃₋₆ 环烷基的取代基所取代；

在某些实施方案中，R^{b7} 选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基、吡咯、吡唑、吡啶、苯基，所述 R^{b7} 任选进一步被 0 至 4 个(例如 0、1、2、3 或 4 个)选自 H、F、

5 Cl、Br、I、OH、=O、CN、CH₂D、CHD₂、CD₃、甲基、乙基的取代基所取代；

在某些实施方案中，q 各自独立的选自 0、1、2、3、4、5 或 6；

在某些实施方案中，q 各自独立的选自 0、1、2、3 或 4；

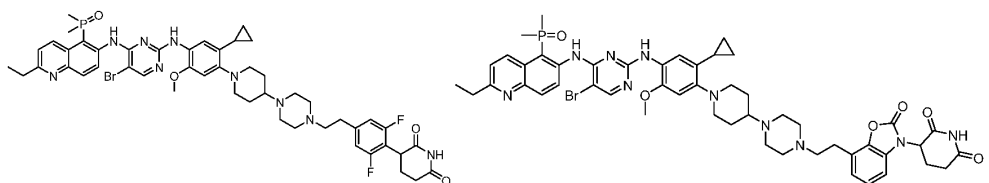
在某些实施方案中，q 各自独立的选自 0、1 或 2；

在某些实施方案中，n₁、n₂、n₃ 各自独立的选自 0、1、2 或 3；

10 在某些实施方案中，p₁ 或 p₂ 各自独立的选自 0、1、2、3、4 或 5；

在某些实施方案中，p₁ 或 p₂ 各自独立的选自 0、1 或 2；

任 选 地 ， 通 式 (I) 所 示 化 合 物 不 为



作为本发明的第一种实施方案，上述通式(I)所示化合物或者其立体异构体、氘代
15 物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，

B-L-K (I);

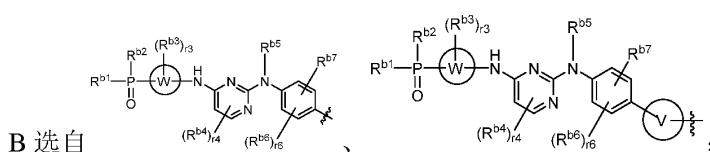
L 选自键或-C₁₋₅₀ 烃基-，所述烃基中有 0 至 20 个亚甲基单元任选进一步被-Ak-、-Cy- 替换；

每个 -Ak- 各自独立地选自 -(CH₂)_q-、-(CH₂)_q-O-、-O-(CH₂)_q-、-(CH₂)_q-NR^L-、
20 -NR^L-(CH₂)_q-、-(CH₂)_q-NR^LC(=O)-、-NR^L(CH₂)_qC(=O)-、-(CH₂)_q-C(=O)NR^L-、-C(=O)-、
-C(=O)-(CH₂)_q-NR^L-、-(C≡C)_q-、-CH=CH-、-Si(R^L)₂-、-Si(OH)(R^L)-、-Si(OH)₂-、
-P(=O)(OR^L)-、-P(=O)(R^L)-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-或者键，所述的-CH₂-任选进一步被 0
至 2 个(例如 0、1 或 2)选自 H、卤素、OH、CN、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤素取代
代的 C₁₋₆ 烷基、羟基取代的 C₁₋₆ 烷基、氰基取代的 C₁₋₆ 烷基的取代基所取代；

25 q 各自独立的选自 0、1、2、3、4、5 或 6；

R^L 各自独立的选自 H、C₁₋₆ 烷基、3-7 元杂环基、3-7 元环烷基、苯基或 5-6 元杂芳
基；

- 每个-Cy-各自独立地选自键、4-8 元杂单环、4-10 元杂并环、5-12 元杂螺环、7-10 元杂桥环、3-7 元单环烷基、4-10 元并环烷基、5-12 元螺环烷基、7-10 元桥环烷基、5-10 元杂芳基或 6-10 元芳基, 所述芳基、杂芳基、环烷基、杂单环、杂并环、杂螺环或杂桥环任选进一步被 0 至 4 个(例如 0、1、2、3 或 4 个)选自 H、F、Cl、Br、I、OH、COOH、
- 5 CN、NH₂、=O、C₁₋₄ 烷基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、羟基取代的 C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基的取代基所取代, 所述的杂芳基、杂单环、杂并环、杂螺环或杂桥环含有 1 至 4 个(例如 1、2、3 或 4 个)选自 O、S、N 的杂原子, 当杂原子选自 S 时, 任选进一步被 0、1 或 2 个=O 取代;



- 10 r3 选自 0、1、2、3 或 4;
r4 选自 0、1 或 2;
r6 选自 0、1、2 或 3;

环 W 选自 C₆₋₁₀ 碳环、5 至 10 元杂环、C₆₋₁₀ 芳环、5 至 10 元杂芳环, 所述的杂环或杂芳环含有 1 至 5 个例如 1、2、3、4 或 5 个)选自 O、S、N 的杂原子;

- 15 环 V 选自 4 至 10 元杂环或者 C₃₋₁₀ 碳环, 所述的杂环或者碳环任选进一步被 0 至 4 个(例如 0、1、2、3 或 4 个)选自 H、F、Cl、Br、I、OH、=O、CN、C₁₋₄ 烷基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、氰基取代的 C₁₋₄ 烷基或 C₃₋₆ 环烷基的取代基所取代;

R^{b1}、R^{b2} 各自独立的选自 H、OH 或 C₁₋₄ 烷基;

- R^{b3} 各自独立的选自 H、F、Cl、Br、I、OH、CN、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 炔基 C₁₋₄ 烷氧基、
- 20 C₃₋₆ 环烷基、3 至 6 元杂环基、苯基或 5 至 6 元杂芳基, 所述的烷基、炔基、烷氧基、环烷基、苯基、杂环基或杂芳基任选进一步被 0 至 4 个(例如 0、1、2、3 或 4 个)选自 H、F、Cl、Br、I、OH、=O、NH₂、CN、COOH、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、氰基取代的 C₁₋₄ 烷基或 C₃₋₆ 环烷基的取代基所取代, 所述杂环基或杂芳基含有 1 至 3 个(例如 1、2 或 3 个)选自 O、S、N 的杂原子;

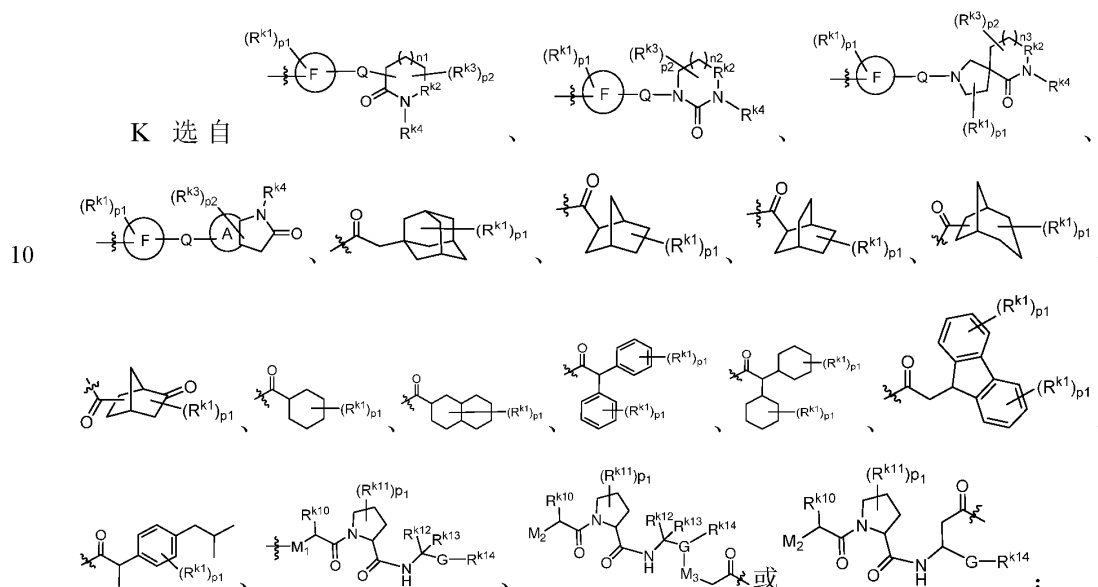
- 25 R^{b4} 各自独立的选自 H、F、Cl、Br、I、OH、CN、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基, 所述的烷基或烷氧基任选进一步被 0 至 4 个(例如 0、1、2、3 或 4 个)选自 H、F、Cl、Br、I、OH、CN、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基或 C₃₋₆ 环烷基的取代基所取代;

R^{b5} 选自 H、C₁₋₄ 烷基, 所述的烷基任选进一步被 0 至 4 个(例如 0、1、2、3 或 4 个)

选自 H、F、Cl、Br、I、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基或 C₃₋₆ 环烷基的取代基所取代；

R^{b6} 各自独立的选自 H、F、Cl、Br、I、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₄ 烷氧基，所述的烷基、炔基、烷氧基任选进一步被 0 至 4 个(例如 0、1、2、3 或 4 个)选自 H、F、Cl、Br、I、OH、CN、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基或 C₃₋₆ 环烷基的取代基所取代；

- 5 R^{b7} 选自 4 至 7 元杂环或者 C₃₋₇ 碳环，所述的碳环或杂环任选进一步被 0 至 4 个(例如 0、1、2、3 或 4 个)选自 H、F、Cl、Br、I、OH、=O、CN、氘代 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、氰基取代的 C₁₋₄ 烷基或 C₃₋₆ 环烷基的取代基所取代，所述杂环基含有 1 至 3 个(例如 1、2 或 3 个)选自 O、S、N 的杂原子；



- Q 各自独立地选自键、-O-、-S-、-CH₂-、-NR^q-、-CO-、-NR^qCO-、-CONR^q-或 3-12 元杂环基，所述的杂环基任选进一步被 0 至 4 个(例如 0、1、2、3 或 4 个)选自 H、F、Cl、Br、I、OH、=O、NH₂、CN、COOH、CONH₂、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基的取代基所取代，所述杂环基含有 1 至 4 个(例如 1、2、3 或 4 个)选自 O、S、N 的杂原子；

R^q 选自 H 或 C₁₋₆ 烷基；

A 选自 C₃₋₁₀ 碳环、C₆₋₁₀ 芳环、3-10 元杂环或 5-10 元杂芳环，所述杂环或杂芳环含有 1 至 4 个(例如 1、2、3 或 4 个)选自 O、S、N 的杂原子；

- 20 F 各自独立地选自 C₃₋₂₀ 碳环、C₆₋₂₀ 芳环、3-20 元杂环或 5-20 元杂芳环，所述杂环或杂芳环含有 1 至 4 个(例如 1、2、3 或 4 个)选自 O、S、N 的杂原子；

R^{k2} 各自独立地选自键、-CO-、-SO₂-、-SO-或-C(R^{k3})₂-；

R^{k1} 各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、=O、NH₂、CN、COOH、CONH₂、C₁₋₆

烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆环烷基，所述的烷基、烷氧基或环烷基任选进一步被0至4个(例如0、1、2、3或4个)选自H、F、Cl、Br、I、OH、=O、NH₂、CN、COOH、CONH₂、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₃₋₆环烷基的取代基所取代；

R^{k3}各自独立地选自H、F、Cl、Br、I、OH、=O、NH₂、CN、COOH、CONH₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₈环烷基或3-8元杂环基，所述的烷基、烷氧基、环烷基或杂环基
5 任选进一步被0至4个(例如0、1、2、3或4个)选自H、F、Cl、Br、I、OH、=O、NH₂、CN、COOH、CONH₂、C₁₋₄烷基或C₁₋₄烷氧基的取代基所取代，所述杂环基含有1至4个(例如1、2、3或4个)选自O、S、N的杂原子；

或者两个R^{k3}和与二者直接相连的碳原子或环骨架共同形成3-8元碳环或3-8元杂环，
10 两个R^{k1}和与二者直接相连的碳原子或环骨架共同形成3-8元碳环或3-8元杂环，所述碳环或杂环任选进一步被0至4个(例如0、1、2、3或4个)选自H、F、Cl、Br、I、OH、=O、NH₂、CN、COOH、CONH₂、C₁₋₄烷基或C₁₋₄烷氧基的取代基所取代，所述杂环含有1至4个(例如1、2、3或4个)选自O、S、N的杂原子；

R^{k4}各自独立地选自H、OH、NH₂、CN、CONH₂、C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基或3-8元杂
15 环基，所述的烷基、环烷基或杂环基任选进一步被0至4个(例如0、1、2、3或4个)选自H、F、Cl、Br、I、OH、=O、NH₂、CN、COOH、CONH₂、C₁₋₄烷基或C₁₋₄烷氧基的取代基所取代，所述杂环基含有1至4个(例如1、2、3或4个)选自O、S、N的杂原子；

M₁选自键、-CH₂-C(=O)NH-或-C(=O)CH₂NH-；

M₂选自-NHC(=O)-C₁₋₆烷基、-NHC(=O)-C₃₋₆环烷基或4-10元杂环基，所述的烷基、
20 环烷基或杂环基任选进一步被0至4个(例如0、1、2、3或4个)选自H、F、Cl、Br、I、=O、OH、NH₂、C₁₋₄烷基或C₁₋₄烷氧基的取代基所取代，所述杂环基含有1至4个(例如1、2、3或4个)选自O、S、N的杂原子；

M₃选自-NH-或-O-；

R^{k10}选自C₁₋₆烷基，所述的烷基任选进一步被0至4个(例如0、1、2、3或4个)选
25 自H、F、Cl、Br、I、=O、OH、C₁₋₆烷基或C₃₋₆环烷基的取代基所取代；

R^{k11}各自独立的选自H、F、Cl、Br、I、=O、OH、SH、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基或C₁₋₆烷硫基或-O-C(=O)-C₁₋₆烷基，所述的烷基、烷氧基或烷硫基任选进一步被0至4个(例如0、1、2、3或4个)选自H、F、Cl、Br、I、OH、C₁₋₄烷基或C₁₋₄烷氧基的取代基所取代；

R^{k12}、R^{k13}各自独立的选自H、C₁₋₆烷基或C₃₋₆环烷基，所述的烷基或环烷基任选进
30 一步被0至4个(例如0、1、2、3或4个)选自H、F、Cl、Br、I、=O、OH、NH₂、C₁₋₄

烷基或 C₁₋₄ 烷氧基的取代基所取代；

R^{k14} 选自 5-6 元杂芳基，所述的杂芳基任选进一步被 0 至 4 个(例如 0、1、2、3 或 4 个)选自 H、F、Cl、Br、I、OH、=O、CF₃、CN、C₁₋₄ 烷基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、羟基取代的 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基或 C₃₋₆ 环烷基的取代基所取代，所述杂芳基含有 1 至 4 个(例如 1、2、3 或 4 个)选自 N、O、S 的杂原子；

G 选自 6-10 元芳环或 5-10 元杂芳环，所述的芳环或者杂芳环任选进一步被 0 至 4 个(例如 0、1、2、3 或 4 个)选自 H、F、Cl、Br、I、OH、=O、CF₃、CN、C₁₋₄ 烷基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、羟基取代的 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基或 C₃₋₆ 环烷基的取代基所取代，所述杂芳环含有 1 至 4 个(例如 1、2、3 或 4 个)选自 N、O、S 的杂原子；

10 n₁、n₂、n₃ 各自独立的选自 0、1、2 或 3；

p₁ 或 p₂ 各自独立的选自 0、1、2、3、4 或 5。

作为本发明的第二种实施方案，上述通式(I)所示化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，

L 选自 -Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-Cy3-Ak3-Cy4-Ak4-Cy5-Ak5-、
 15 -Cy1-Cy2-Cy3-Cy4-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-、
 -Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-Cy3-Ak3-Cy4-Ak4-Ak5-、
 -Ak1-Cy1-Ak2-Cy2-Ak3-Cy3-Ak4-Cy4-Ak5-、
 -Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-Cy3-Cy4-Ak3-Ak4-Ak5-、
 -Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-Ak3-Cy3-Cy4-Ak4-Ak5-、
 20 -Cy1-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-Cy2-Cy3-Cy4-、
 -Cy1-Cy2-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-Cy3-Cy4-、
 -Cy1-Cy2-Cy3-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-Cy4-、
 -Cy1-Cy2-Cy3-Cy4-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-、
 -Cy1-Ak1-Cy2-Cy3-Cy4-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-、
 25 -Cy1-Cy2-Ak1-Cy3-Cy4-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-、
 -Cy1-Cy2-Cy3-Ak1-Cy4-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-、
 -Cy1-Ak1-Ak2-Cy2-Cy3-Cy4-Ak3-Ak4-Ak5-、
 -Cy1-Cy2-Ak1-Ak2-Cy3-Cy4-Ak3-Ak4-Ak5-、
 -Cy1-Cy2-Cy3-Ak1-Ak2-Cy4-Ak3-Ak4-Ak5-、
 30 -Cy1-Ak1-Ak2-Ak3-Cy2-Cy3-Cy4-Ak4-Ak5-、

- Cy1-Cy2-Ak1-Ak2-Ak3-Cy3-Cy4-Ak4-Ak5-、
 -Cy1-Cy2-Cy3-Ak1-Ak2-Ak3-Cy4-Ak4-Ak5-、
 -Cy1-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Cy2-Cy3-Cy4-Ak5-、
 -Cy1-Cy2-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Cy3-Cy4-Ak5-、
 5 -Cy1-Cy2-Cy3-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Cy4-Ak5-、
 -Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-Cy1-Cy2-Cy3-Cy4-、
 -Ak1-Cy1-Cy2-Cy3-Cy4-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-、
 -Ak1-Ak2-Cy1-Cy2-Cy3-Cy4-Ak3-Ak4-Ak5-、
 -Ak1-Ak2-Ak3-Cy1-Cy2-Cy3-Cy4-Ak4-Ak5-、
 10 -Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Cy1-Cy2-Cy3-Cy4-Ak5-、
 -Ak1-Cy1-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-Cy2-Cy3-Cy4-、
 -Ak1-Cy1-Cy2-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-Cy3-Cy4-、
 -Ak1-Cy1-Cy2-Cy3-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-Cy4-、
 -Ak1-Ak2-Cy1-Ak3-Ak4-Ak5-Cy2-Cy3-Cy4-、
 15 -Ak1-Ak2-Cy1-Cy2-Ak3-Ak4-Ak5-Cy3-Cy4-、
 -Ak1-Ak2-Cy1-Cy2-Cy3-Ak3-Ak4-Ak5-Cy4-、
 -Ak1-Ak2-Ak3-Cy1-Ak4-Ak5-Cy2-Cy3-Cy4-、
 -Ak1-Ak2-Ak3-Cy1-Cy2-Ak4-Ak5-Cy3-Cy4-、
 -Ak1-Ak2-Ak3-Cy1-Cy2-Cy3-Ak4-Ak5-Cy4-、
 20 -Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Cy1-Ak5-Cy2-Cy3-Cy4-、
 -Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Cy1-Cy2-Ak5-Cy3-Cy4-、
 -Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Cy1-Cy2-Cy3-Ak5-Cy4-;

Ak1、Ak2、Ak3、Ak4、Ak5 各自独立的选自 $-(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2)_q-O-$ 、 $-O-(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2)_q-NR^L-$ 、 $-NR^L-(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2)_q-NR^L C(=O)-$ 、 $-(CH_2)_q-C(=O)NR^L-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-(CH_2)_q-NR^L-$ 、 $-(C\equiv C)_q$ 或者键，所述的 $-CH_2-$ 任选进一步被 0 至 2 个(例如 0、1 或 2 个)选自 H、卤素、OH、CN、NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、羟基取代的 C₁₋₄ 烷基、氰基取代的 C₁₋₄ 烷基的取代基所取代；

Cy1、Cy2、Cy3、Cy4 或 Cy5 各自独立地选自键、4-7 元杂单环、4-10 元杂并环、5-12 元杂螺环、7-10 元杂桥环、3-7 元单环烷基、4-10 元并环烷基、5-12 元螺环烷基、7-10 元桥环烷基、5-10 元杂芳基或 6-10 元芳基，所述芳基、杂芳基、环烷基、杂单环、

- 杂并环、杂螺环或杂桥环任选进一步被 0 至 4 个(例如 0、1、2、3 或 4 个)选自 H、F、Cl、Br、I、OH、COOH、CN、NH₂、=O、C₁₋₄ 烷基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、羟基取代的 C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基的取代基所取代, 所述的杂芳基、杂单环、杂并环、杂螺环或杂桥环含有 1 至 4 个(例如 1、2、3 或 4 个)选自 O、S、N 的杂原子, 当杂原子选自 S 时, 任选进一步被 0、1 或 2 个=O 取代;

q 各自独立的选自 0、1、2、3 或 4;

R^L 各自独立的选自 H 或 C₁₋₆ 烷基;

其余基团定义与本发明第一种实施方案相同。

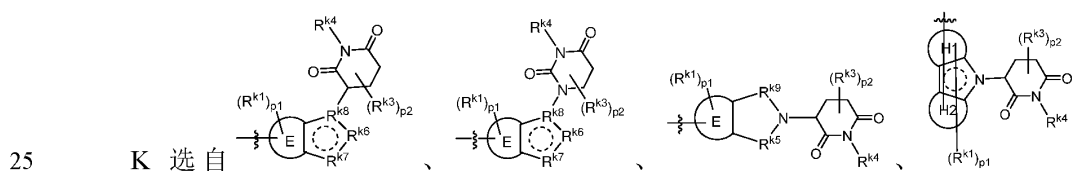
- 作为本发明的第三种实施方案, 上述通式(I)所示化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶,

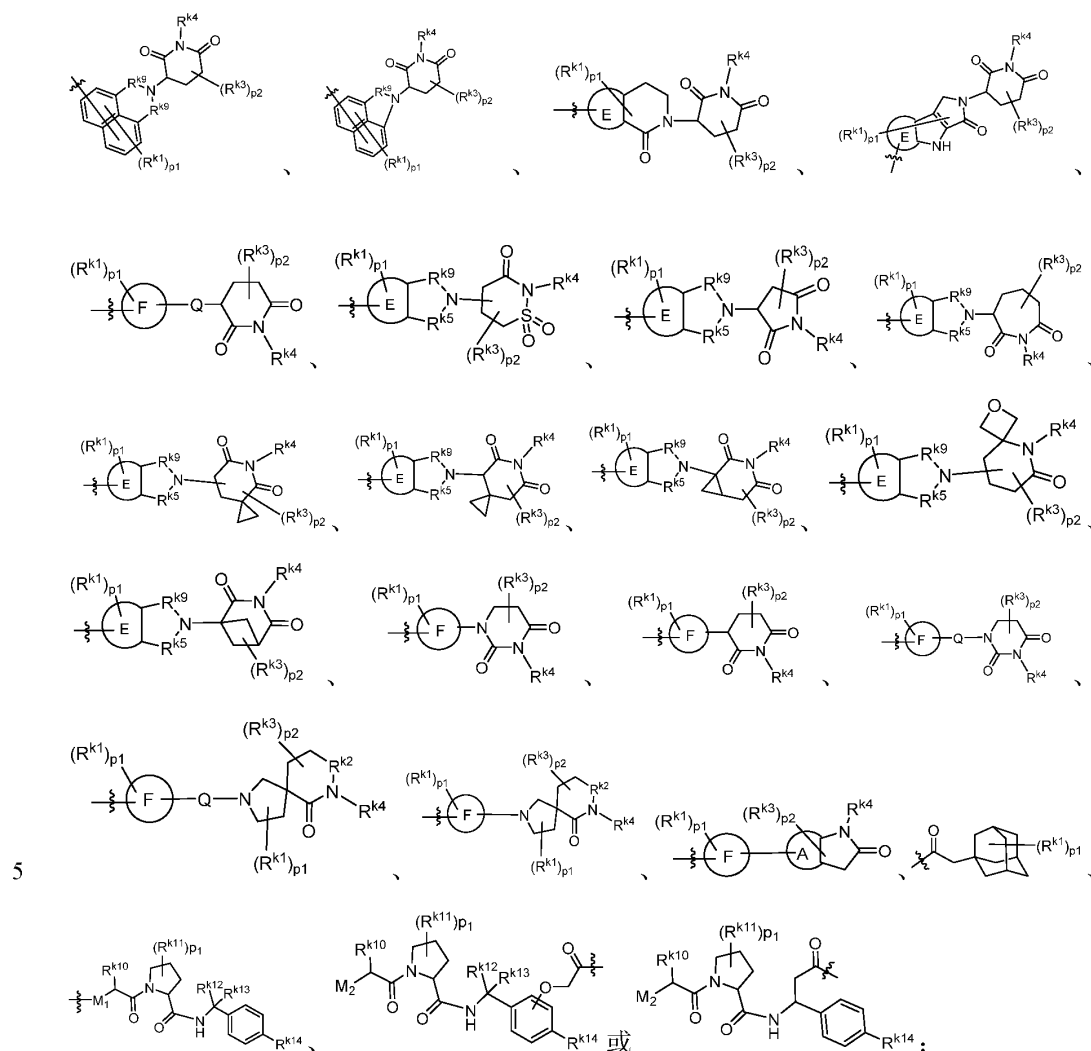
- Cy1、Cy2、Cy3、Cy4 或 Cy5 各自独立的选自键、4-7 元含氮杂单环、4-10 元含氮杂并环、5-12 元含氮杂螺环、7-10 元含氮杂桥环、3-7 元单环烷基、4-10 元并环烷基、5-12 元螺环烷基、7-10 元桥环烷基、5-10 元杂芳基或 6-10 元芳基, 所述杂单环、杂并环、杂桥环、杂螺环、环烷基、芳基或杂芳基任选进一步被 0 至 4 个(例如 0、1、2、3 或 4 个)选自 H、F、Cl、Br、I、OH、COOH、CN、NH₂、=O、C₁₋₄ 烷基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、羟基取代的 C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基的取代基所取代, 所述的杂单环、杂并环、杂桥环、杂螺环或杂芳基含有 1 至 4 个(例如 1、2、3 或 4 个)选自 O、S、N 的杂原子, 当杂原子选自 S 时, 任选进一步被 0、1 或 2 个=O 取代;

R^L 各自独立的选自 H 或 C₁₋₄ 烷基;

- 环 W 选自苯环、萘环、5-6 元单环杂芳环、9-10 元并环杂芳环或 9-10 元杂环, 所述的杂环或杂芳环含有 1 至 5 个(例如 1、2、3、4 或 5 个)选自 O、S、N 的杂原子;

环 V 选自 4 至 6 元杂环或者 C₃₋₆ 碳环, 所述的杂环或者碳环任选进一步被 0 至 4 个(例如 0、1、2、3 或 4 个)选自 H、F、Cl、Br、I、OH、=O、CN、C₁₋₄ 烷基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、氰基取代的 C₁₋₄ 烷基或 C₃₋₆ 环烷基的取代基所取代;





() 表示环选自芳香环或非芳香环；

Q 各自独立地选自 -O-、-S-、-CH₂-、-NR^q-、-CO-、-NR^qCO-、-CONR^q- 或 4-7 元杂环基，所述的杂环基任选进一步被 0 至 4 个(例如 0、1、2、3 或 4 个)选自 H、F、Cl、Br、I、OH、=O、NH₂、CN、COOH、CONH₂、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基的取代基所取代，所述杂环基含有 1 至 4 个(例如 1、2、3 或 4 个)选自 O、S、N 的杂原子；

R^q 选自 H 或 C₁₋₄ 烷基；

R^{k1}、R^{k3} 各自独立的选自 H、F、Cl、Br、I、OH、=O、NH₂、CF₃、CN、COOH、CONH₂、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基，所述烷基或烷氧基任选进一步被 0 至 4 个(例如 0、1、2、3 或 4 个)选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂ 的取代基所取代；

或者两个 R^{k3} 和与二者直接相连的碳原子或环骨架共同形成 3-6 元碳环或 3-7 元杂环，

两个 R^{k1} 和与二者直接相连的碳原子或环骨架共同形成 3-6 元碳环或 3-7 元杂环, 所述碳环或杂环任选进一步被 0 至 4 个(例如 0、1、2、3 或 4 个)选自 H、F、Cl、Br、I、OH、=O、NH₂、CN、COOH、CONH₂、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基的取代基所取代, 所述杂环含有 1 至 4 个(例如 1、2、3 或 4 个)选自 O、S、N 的杂原子;

- 5 R^{k4} 各自独立的选自 H、OH、NH₂、CF₃、CN、C₁₋₄ 烷基;

R^{k5} 各自独立地选自 、C(CH₃)₂、CO、CH₂、SO₂、、、;

R^{k6} 各自独立地选自 CO、CH、SO、SO₂、CH₂ 或 N;

R^{k7} 各自独立地选自 、C(CH₃)₂、CO、CH、N、CH₂、O、S、N(CH₃)、N(CH₂CH₃)、N(环丙基)或 NH;

- 10 R^{k8} 各自独立地选自 C、N 或 CH;

R^{k9} 各自独立地选自键、、C(CH₃)₂、CO、CH₂、CH₂CH₂ 或 SO₂;

A、H1 或 H2 各自独立地选自 C₃₋₈ 碳环、苯环、4-7 元杂环或 5-6 元杂芳环, 所述杂环或杂芳环含有 1 至 4 个(例如 1、2、3 或 4 个)选自 O、S、N 的杂原子;

- E 各自独立地选自 C₃₋₈ 碳环、苯环、4-7 元杂环、8-12 元杂环、7-12 元杂芳环或 5-6 元杂芳环, 所述杂环或杂芳环含有 1 至 4 个(例如 1、2、3 或 4 个)选自 O、S、N 的杂原子;

- F 各自独立地选自 3-7 元单环烷基、4-10 元并环烷基、5-12 元螺环烷基、5-10 元桥环烷基、4-7 元杂单环、4-10 元杂并环、5-12 元杂螺环、5-10 元杂桥环、C₆₋₁₄ 芳基或 5-10 元杂芳基, 所述杂单环、杂并环、杂螺环、杂桥环或杂芳基含有 1 至 4 个(例如 1、2、3 或 4 个)选自 O、S、N 的杂原子;

其余基团定义与本发明第一、二种实施方案中任意一种相同。

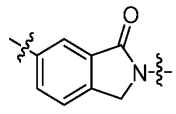
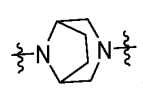
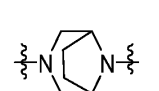
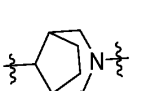
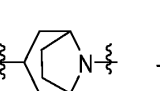
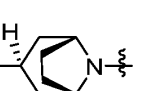
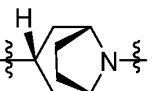
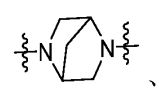
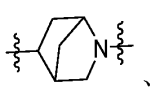
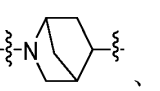
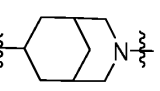
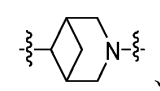
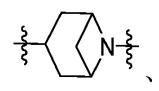
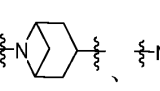
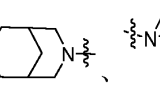
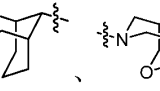
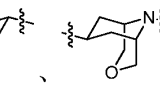
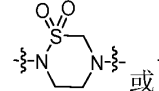
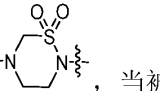
作为本发明的第四种实施方案, 上述通式(I)所示化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶,

R^L 选自 H、甲基或乙基;

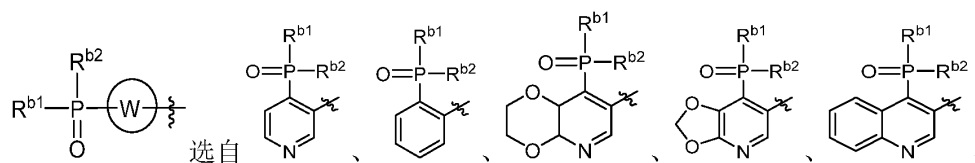
- 25 q 各自独立的选自 0、1 或 2;

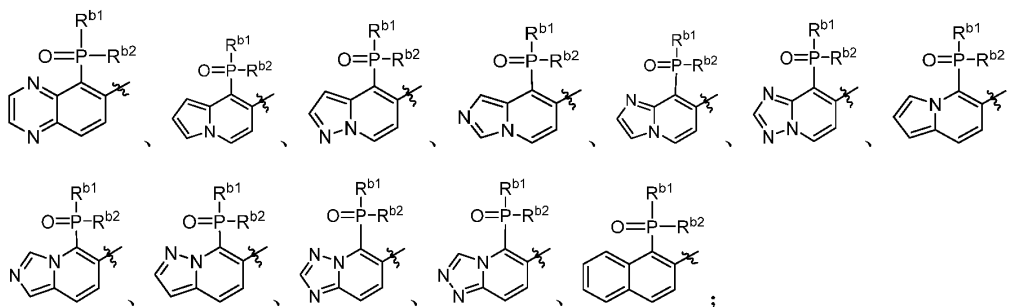
Cy1、Cy2、Cy3、Cy4 或 Cy5 各自独立的选自键或取代的或者未取代的如下基团之一: 环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁基、氮杂环戊基、氮杂环己烯基、哌啶、吗啉、哌嗪、苯基、环丙基并环丙基、环丙基并环丁基、环丙基并环戊基、环丙基

- 并环己基、环丁基并环丁基、环丁基并环戊基、环丁基并环己基、环戊基并环戊基、环戊基并环己基、环己基并环己基、环丙基螺环丙基、环丙基螺环丁基、环丙基螺环戊基、环丙基螺环己基、环丁基螺环丁基、环丁基螺环戊基、环丁基螺环己基、环戊基螺环戊基、环戊基螺环己基、环己基螺环己基、环丙基并氮杂环丁基、环丙基并氮杂环戊基、
- 5 环丙基并氮杂环己基、环丁基并氮杂环丁基、环丁基并氮杂环戊基、环丁基并氮杂环己基、环戊基并氮杂环丁基、环戊基并氮杂环戊基、环戊基并氮杂环己基、环己基并氮杂环丁基、环己基并氮杂环戊基、环己基并氮杂环己基、氮杂环丁基并氮杂环丁基、氮杂环丁基并氮杂环戊基、氮杂环丁基并氮杂环己基、氮杂环戊基并氮杂环丁基、氮杂环戊基并氮杂环戊基、氮杂环戊基并氮杂环己基、氮杂环己基并氮杂环丁基、氮杂环己基并
- 10 氮杂环戊基、氮杂环己基并氮杂环己基、环丁基螺氮杂环丁基、环丁基螺氮杂环戊基、环丁基螺氮杂环己基、环戊基螺氮杂环丁基、环戊基螺氮杂环戊基、环戊基螺氮杂环己基、环己基螺氮杂环丁基、环己基螺氮杂环戊基、环己基螺氮杂环己基、氮杂环丁基螺氮杂环丁基、氮杂环丁基螺氮杂环戊基、氮杂环丁基螺氮杂环己基、氮杂环戊基螺氮杂环戊基、氮杂环戊基螺氮杂环己基、氮杂环己基螺氮杂环丁

- 15 基、氮杂环己基螺氮杂环戊基、氮杂环己基螺氮杂环己基、、、
、、、、、
、、、、、
、、、、、
或，当被取代时，任选进一步被 0 至 4 个(例如 0、1、2、3 或 4 个)

- 20 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、COOH、CN、=O、C₁₋₄ 烷基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、羟基取代的 C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基的取代基所取代；





环 V 选自氮杂环丁基、氮杂环戊基、哌啶基或哌嗪基, 所述的氮杂环丁基、氮杂环戊基、哌啶基或哌嗪基任选进一步被 0 至 4 个(例如 0、1、2、3 或 4 个)选自 H、F、Cl、

5 Br、I、OH、=O、CN、C₁₋₄ 烷基的取代基所取代;

R^{b1}、R^{b2} 各自独立的选自甲基或乙基;

R^{b3} 各自独立的选自 H、F、Cl、Br、I、OH、CN、甲基、乙基、异丙基、丙基、乙炔基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙基氧基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基或 5 至 6 元杂芳基, 所述的甲基、乙基、异丙基、丙基、乙炔基、甲氧基、乙氧基、

10 丙氧基、异丙基氧基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基或 5 至 6 元杂芳基任选进一步被 0 至 4 个(例如 0、1、2、3 或 4 个)选自 H、F、Cl、Br、I、OH、=O、NH₂、CN、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、氰基取代的 C₁₋₄ 烷基或 C₃₋₆ 环烷基的取代基所取代的取代基所取代, 所述的杂芳基含有 1 至 3 个(例如 1、2 或 3 个)选自 O、S、N 的杂原子;

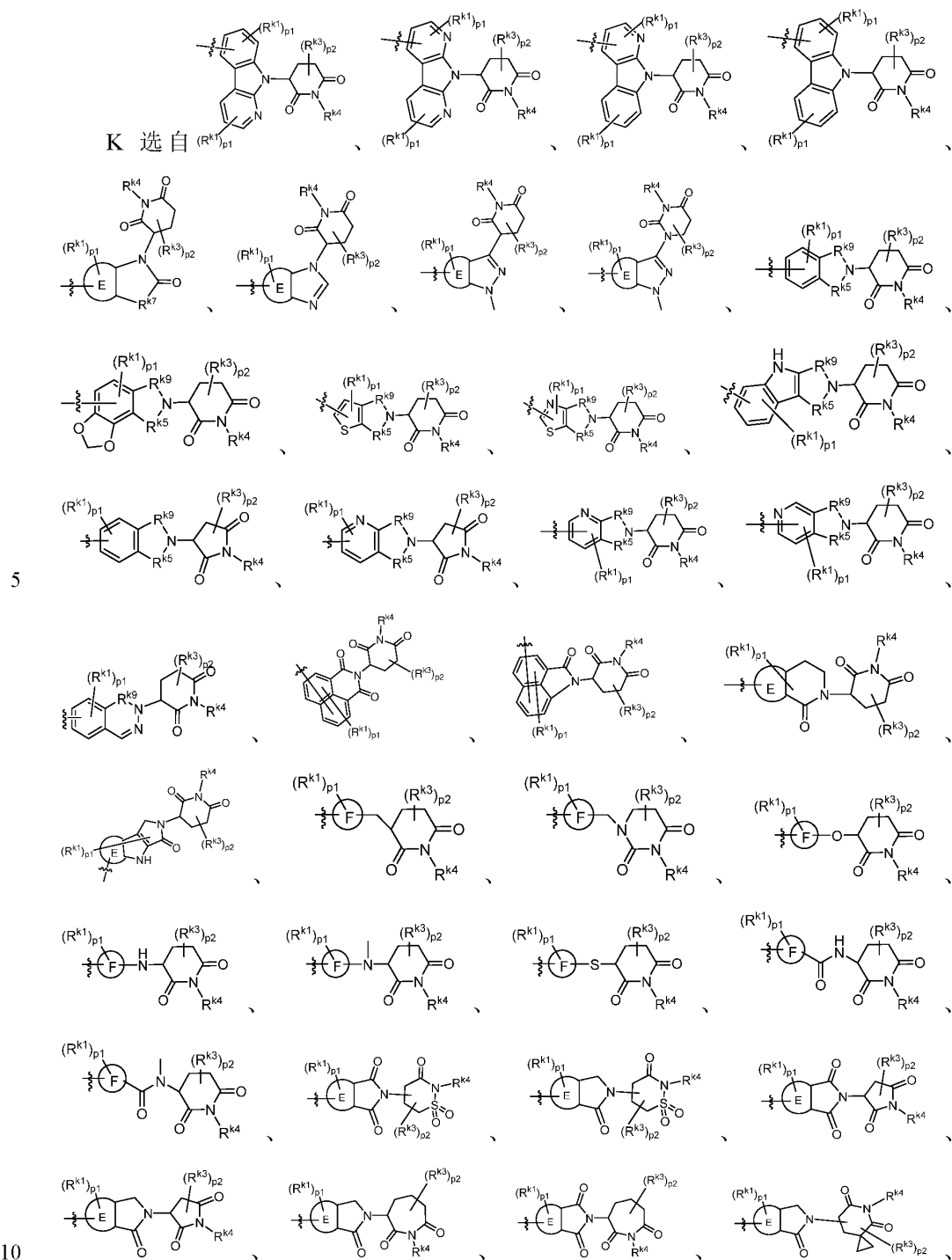
15 R^{b4} 各自独立的选自 H、F、Cl、Br、I、OH、CN、甲基、乙基、异丙基、丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基或异丙氧基, 所述的甲基、乙基、异丙基、丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基或异丙氧基任选进一步被 0 至 4 个(例如 0、1、2、3 或 4 个)选自 H、F、Cl、Br、I、OH、CN、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基或 C₃₋₆ 环烷基的取代基所取代;

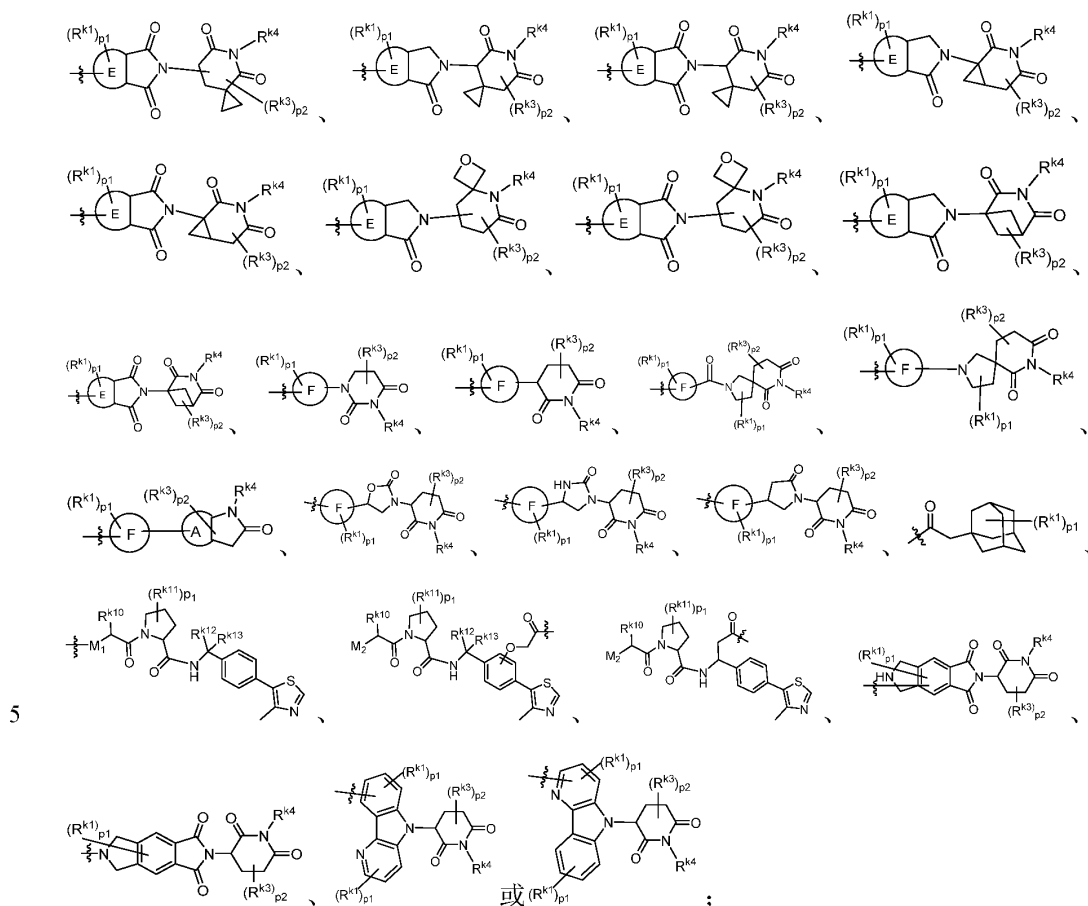
R^{b5} 选自 H;

20 R^{b6} 各自独立的选自 H、F、Cl、Br、I、甲基、乙基、异丙基、丙基、乙炔基、甲氧基、乙氧基、丙氧基或异丙氧基, 所述的甲基、乙基、异丙基、丙基、乙炔基、甲氧基、乙氧基、丙氧基或异丙氧基任选进一步被 0 至 4 个(例如 0、1、2、3 或 4 个)选自 H、F、Cl、Br、I、OH、CN、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基或 C₃₋₆ 环烷基的取代基所取代;

25 R^{b7} 选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基、吡咯、吡唑、吡啶、苯基, 所述 R^{b7} 任选进一步被 0 至 4 个(例如 0、1、2、3 或 4 个)选自 H、F、Cl、Br、I、OH、=O、CN、氟代 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、氰基取代的 C₁₋₄ 烷基或 C₃₋₆

环烷基的取代基所取代;





E 各自独立地选自苯基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基、嘧啶基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、呋喃基、噻吩基或噁唑基；

A 各自独立地选自苯基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基、嘧啶基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、呋喃基、噻吩基或噁唑基；

F 各自独立地选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基、双环[1.1.1]戊烷基、6,7-二氢-5H-环戊[c]吡啶基、2,3-二氢-1H-茛基、苯基、萘基、蒽基、菲基、氮杂环丁基、氮杂环戊基、哌啶基、吗啉基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、三嗪基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、噁唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、2-吡啶酮、苯并噁唑基、吡啶并咪唑基、苯并咪唑基、苯并吡唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并吡咯基、苯并吡啶基、苯并吡嗪基、苯并嘧啶基、苯并哒嗪基、苯并三嗪基、吡咯并吡咯基、吡咯并吡啶基、吡咯并嘧啶基、吡咯并哒嗪基、吡咯并吡嗪基、咪唑并嘧啶基、咪唑并吡啶基、咪唑并吡嗪基、咪唑并哒嗪基、吡唑并吡啶基、吡唑并嘧啶基、吡唑并哒嗪基、吡唑并吡嗪基、嘧啶并吡啶基、嘧啶并吡嗪基、嘧啶并哒嗪基、嘧啶并嘧啶基、吡啶并

吡啶基、吡啶并吡嗪基、吡啶并哒嗪基、哒嗪并哒嗪基、哒嗪并吡嗪基或吡嗪并吡嗪基；

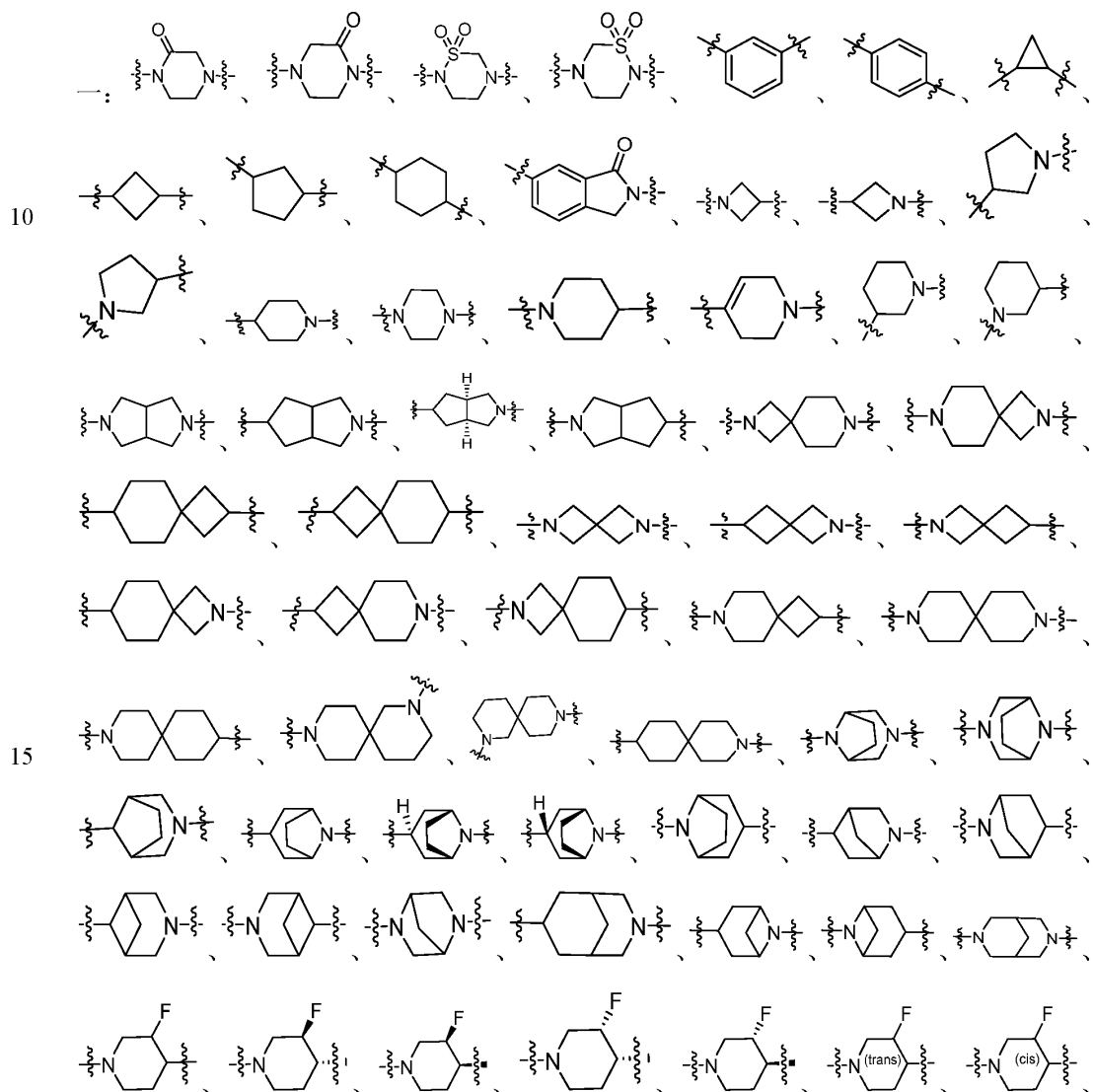
R^{k7} 各自独立地选自 、 $C(CH_3)_2$ 、 CH_2 、O、 $N(CH_3)$ 、 $N(CH_2CH_3)$ 、N(环丙基)或NH；

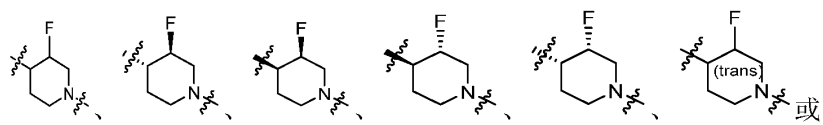
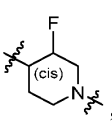
p1 或 p2 各自独立的选自 0、1 或 2；

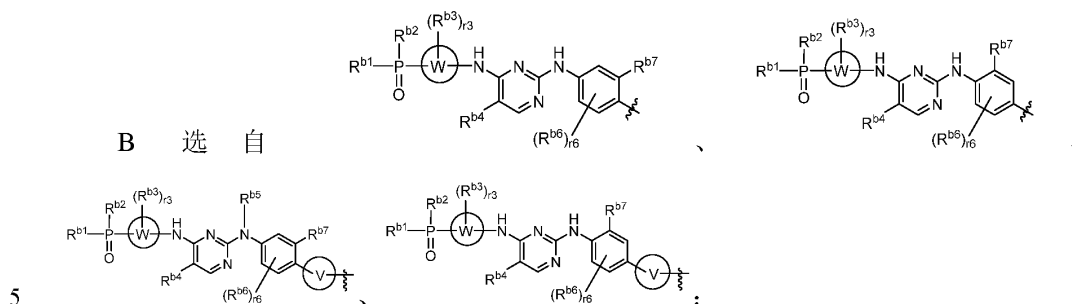
5 其余基团定义与本发明第一、二、三种实施方案中任意一种相同。

作为本发明的第五种实施方案，上述通式(I)所示化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，

Cy1、Cy2、Cy3、Cy4 或 Cy5 各自独立的选自键或取代的或者未取代的如下基团之




 或
 , 当被取代时, 任选进一步被 0 至 4 个(例如 0、1、2、3 或 4 个)选自 H、F、CF₃、甲基、=O、羟甲基、COOH、CN 或 NH₂ 的取代基所取代;



环 V 选自哌啶、哌嗪, 所述哌啶、哌嗪任选进一步被 0 至 2 个(例如 0、1 或 2 个)F 取代;

R^{b1}、R^{b2} 选自甲基;

K 选自表 K-1 所示的结构片段之一;

其余基团定义与本发明第一、二、三或四种实施方案中任何一种相同。

作为本发明的第六种实施方案, 上述通式(I)所示化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶,

L 选自 -Cy1- 、 -Cy1-Ak1- 、 -Cy1-Ak1-Ak2- 、 -Cy1-Ak1-Ak2-Ak3- 、
 -Cy1-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4- 、 -Cy1-Cy2- 、 -Cy1-Ak1-Cy2- 、 -Cy1-Cy2-Ak2- 、
 15 -Cy1-Ak1-Cy2-Ak2- 、 -Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-Ak3- 、 -Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-Ak3-Ak4- 、
 -Cy1-Cy2-Ak2-Ak3- 、 -Cy1-Cy2-Ak2-Ak3-Ak4- 、 -Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-Ak3-Ak4- 、
 -Cy1-Ak1-Ak2-Cy3- 、 -Cy1-Ak1-Ak2-Cy3-Ak3- 、 -Cy1-Cy2-Cy3- 、 -Cy1-Ak1-Cy2-Cy3- 、
 -Cy1-Cy2-Ak2-Cy3- 、 -Cy1-Cy2-Cy3-Ak3- 、 -Cy1-Ak1-Cy2-Cy3-Ak3- 、
 -Cy1-Cy2-Ak2-Cy3-Ak3- 、 -Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-Cy3- 、 -Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-Cy3-Ak3- 、
 20 -Cy1-Cy2-Cy3-Ak3-Ak4- 、 -Cy1-Cy2-Cy3-Ak3-Cy4- 、 -Cy1-Cy2-Cy3-Cy4- 、
 -Cy1-Ak1-Cy2-Cy3-Cy4- 、 -Cy1-Cy2-Ak2-Cy3-Cy4- 、 -Cy1-Cy2-Cy3-Ak3-Cy4- 、
 -Cy1-Cy2-Cy3-Cy4-Ak4- 、 -Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-Cy3-Ak3-Cy4- 、
 -Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-Cy3-Cy4- 、 -Ak1-Ak2-Cy3-Cy4- 、 -Ak1-Cy2-Ak2-Cy3- 、
 -Ak1-Cy2-Cy3-Ak3-Cy4- 、 -Ak1-Cy2-Cy3-Cy4-Ak4-Cy5- 、 -Ak1-Cy2-Ak2- 、
 25 -Ak1-Ak2-Ak3-Ak4- 、 -Ak1-Ak2-Ak3- 、 -Ak1-Ak2- 、 -Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5- 、

-Cy1-Cy2-Cy3-Ak3-Ak4-Ak5- 、 -Cy1-Cy2-Ak2-Cy3-Ak3-Ak4-Ak5- 、
 -Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5- 、 -Cy1-Cy2-Cy3-Cy4-Ak4-Ak5- 、
 -Cy1-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5- 、 -Ak1-Cy2-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5- 、 -Ak1-Cy2- 、
 -Ak1-Cy2-Ak2-Ak3-Ak4-、 -Ak1-Cy2-Ak2-Ak3-;

- 5 Ak1、Ak2、Ak3、Ak4、Ak5 各自独立的选自-O-、-OCH₂-、-CH₂O-、-OCH₂CH₂-、
 -CH₂CH₂O-、-C≡C-、-C(CH₃)₂-、-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂-、-N(CH₃)-、-NH-、
 -CH₂N(CH₃)-、-CH₂NH-、-NHCH₂-、-CH₂CH₂N(CH₃)-、-CH₂CH₂NH-、-NHCH₂CH₂-、-C(=O)-、
 -C(=O)CH₂NH-、-CH₂C(=O)NH-、-C(=O)N(CH₃)-、-N(CH₃)C(=O)-、-C(=O)NH- 或
 -NHC(=O)-;

- 10 其余基团定义与本发明第一、二、三、四或五种实施方案中任何一种相同。

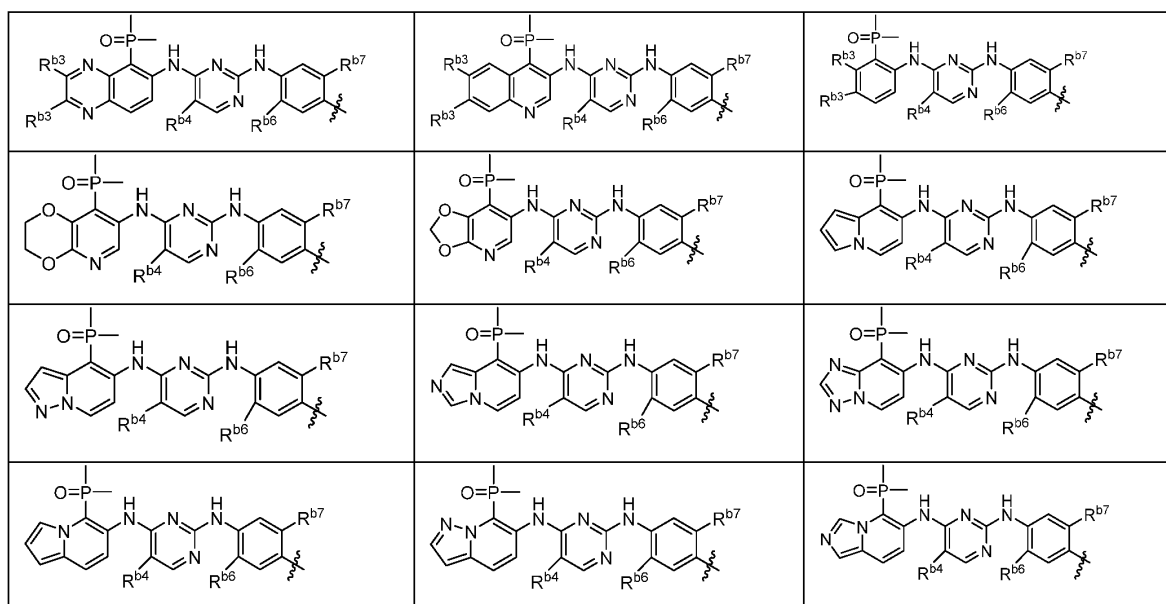
作为本发明的第七种实施方案，上述通式(I)所示化合物或者其立体异构体、氘代物、
 溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，

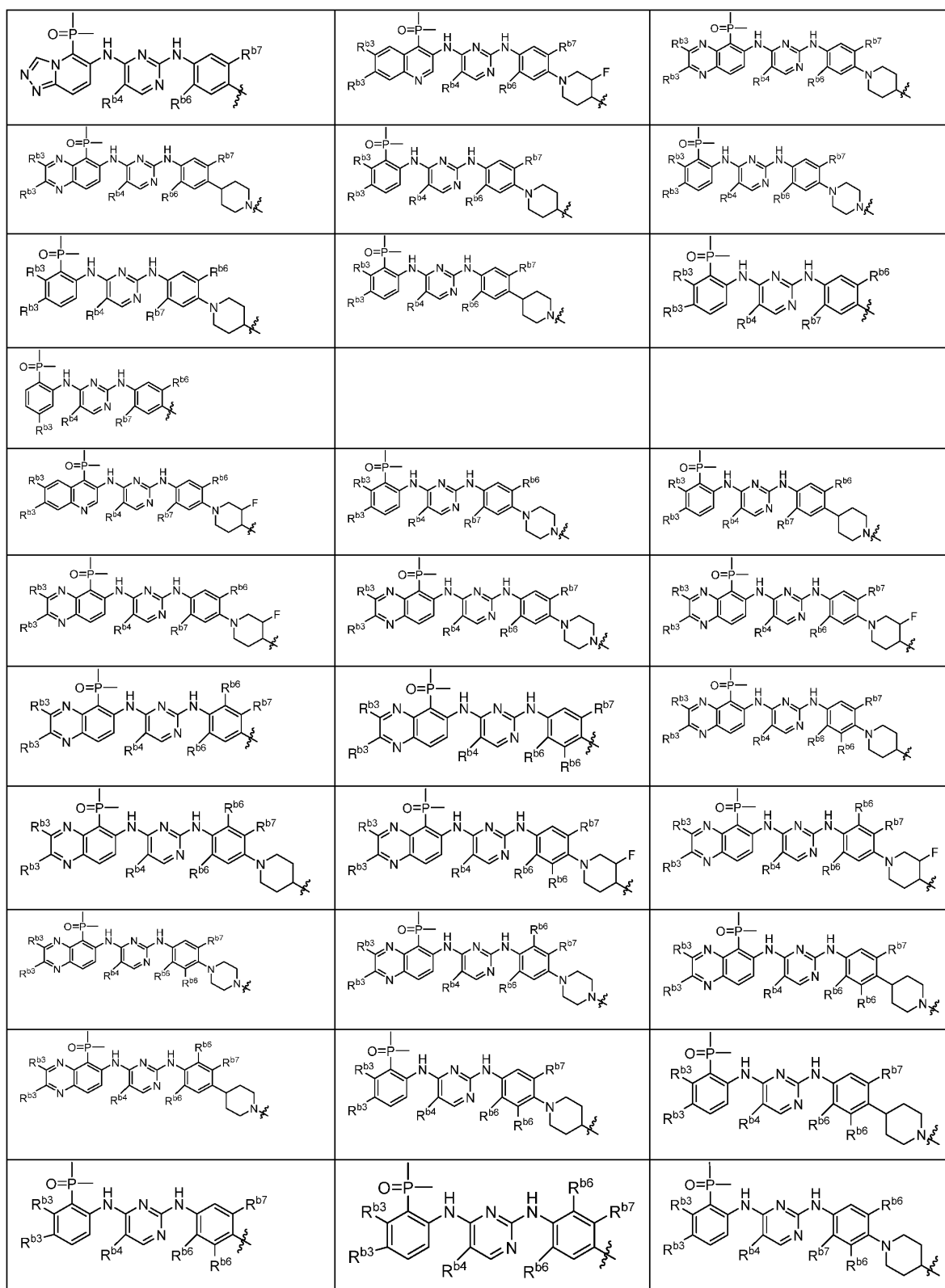
L 选自键或表 A 中的基团，其中基团左侧与 B 连接；

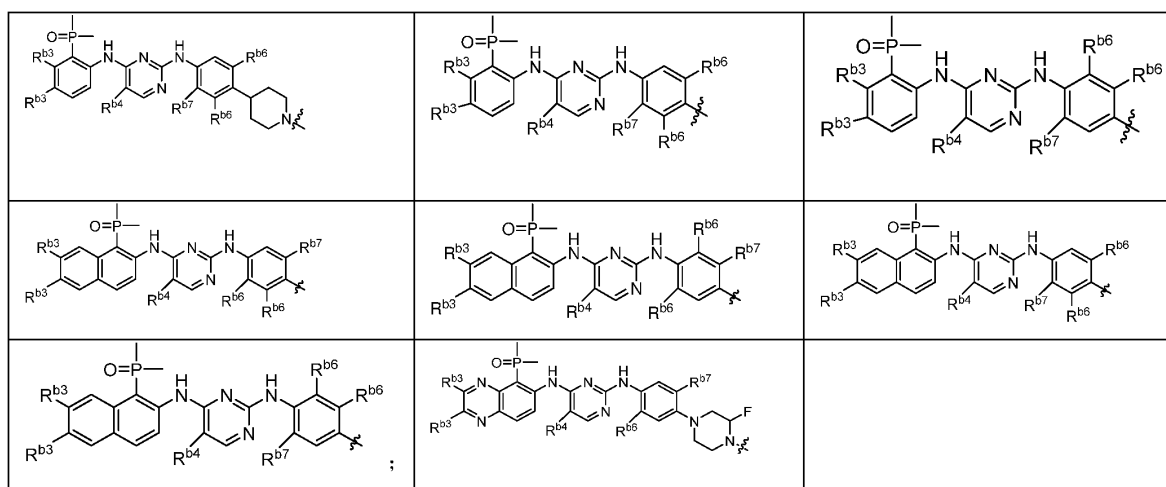
其余基团定义与本发明第一、二、三、四、五或六种实施方案中任何一种相同。

- 15 作为本发明的第八种实施方案，上述通式(I)所示化合物或者其立体异构体、氘代物、
 溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，

B 选自如下结构片段之一：







R^{b3} 各自独立的选自 H、F、Cl、Br、I、OH、CN、甲基、乙基、异丙基、丙基、乙炔基、甲氧基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基或 5 至 6 元杂芳基，所述的苯基或 5 至 6 元杂芳基任选进一步被 0 至 4 个(例如 0、1、2、3 或 4 个)选自 H、F、Cl、Br、甲基、乙基、甲氧基或乙氧基的取代基所取代，所述的杂芳基含有 1 至 3 个(例如 1、2、或 3 个)选自 O、S、N 的杂原子；

R^{b4} 选自 H、F、Cl 或 Br；

R^{b6} 各自独立的选自 H、F、Cl、Br、甲基、乙基、甲氧基或乙氧基；

R^{b7} 选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基、吡咯、吡啶、吡啶、苯基，所述 R^{b7} 任选进一步被 0 至 4 个(例如 0、1、2、3 或 4 个)选自 H、F、Cl、Br、I、OH、=O、CN、 CH_2D 、 CHD_2 、 CD_3 、甲基、乙基的取代基所取代；

K 选自表 K-2 所示的结构片段之一；

其余基团定义与本发明第一、二、三、四、五、六或七种实施方案中任意一种相同。

作为本发明的第九种实施方案，上述通式(I)所示化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，

B 选自表 B-1 所示结构片段之一；

K 选自表 K-3 所示的结构片段之一；

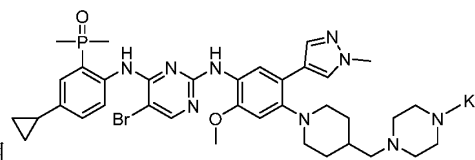
其余基团定义与本发明第一、二、三、四、五、六、七或八种实施方案中任意一种相同。

本发明涉及一种下述化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、

药学上可接受的盐或共晶，其中化合物选自表 E-1 所示结构之一。

本发明涉及一种下述化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，其中化合物选自实施例 1 至实施例 173 的化合物。

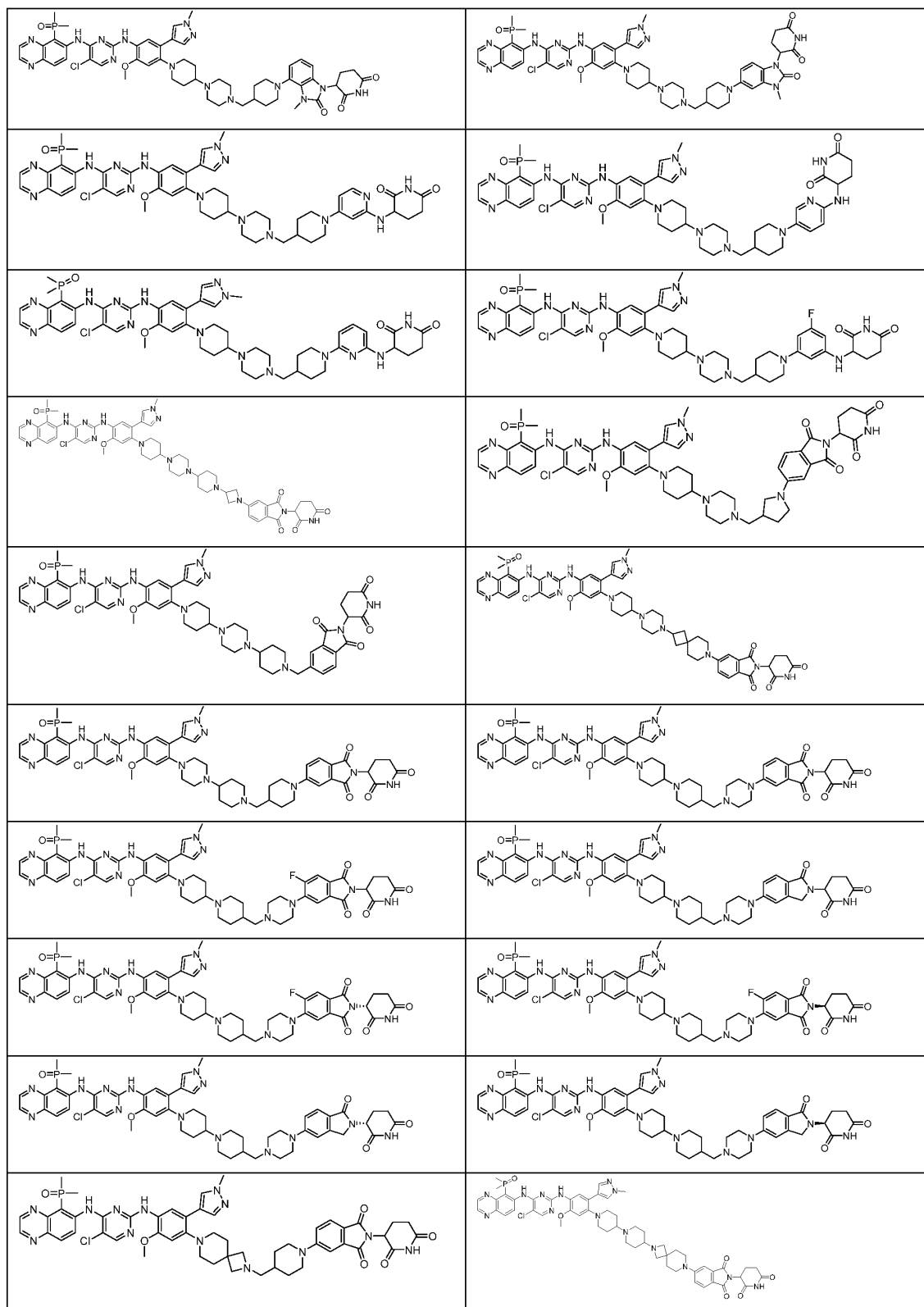
本发明涉及一种下述化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产

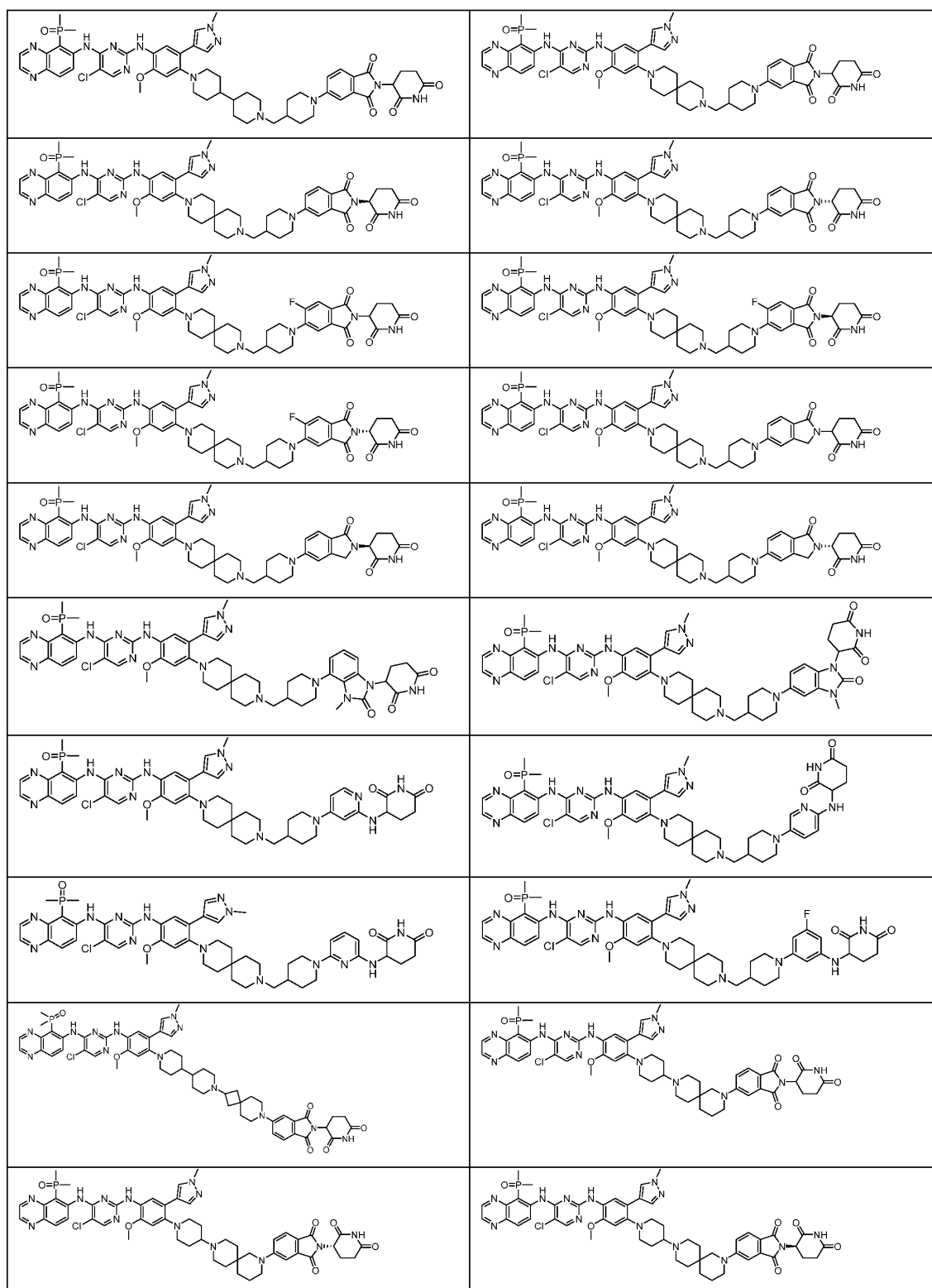


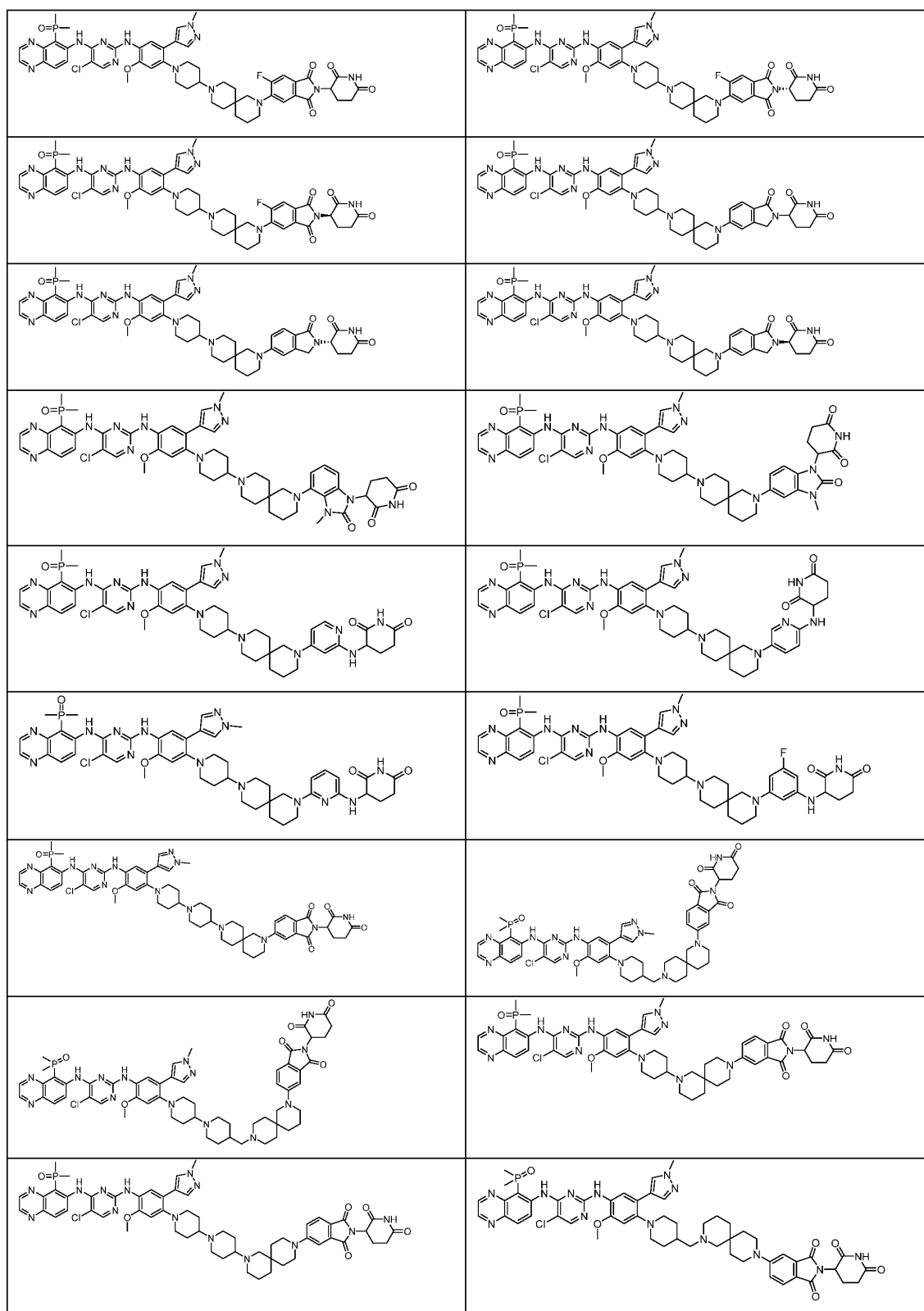
物、药学上可接受的盐或共晶，其中化合物选自

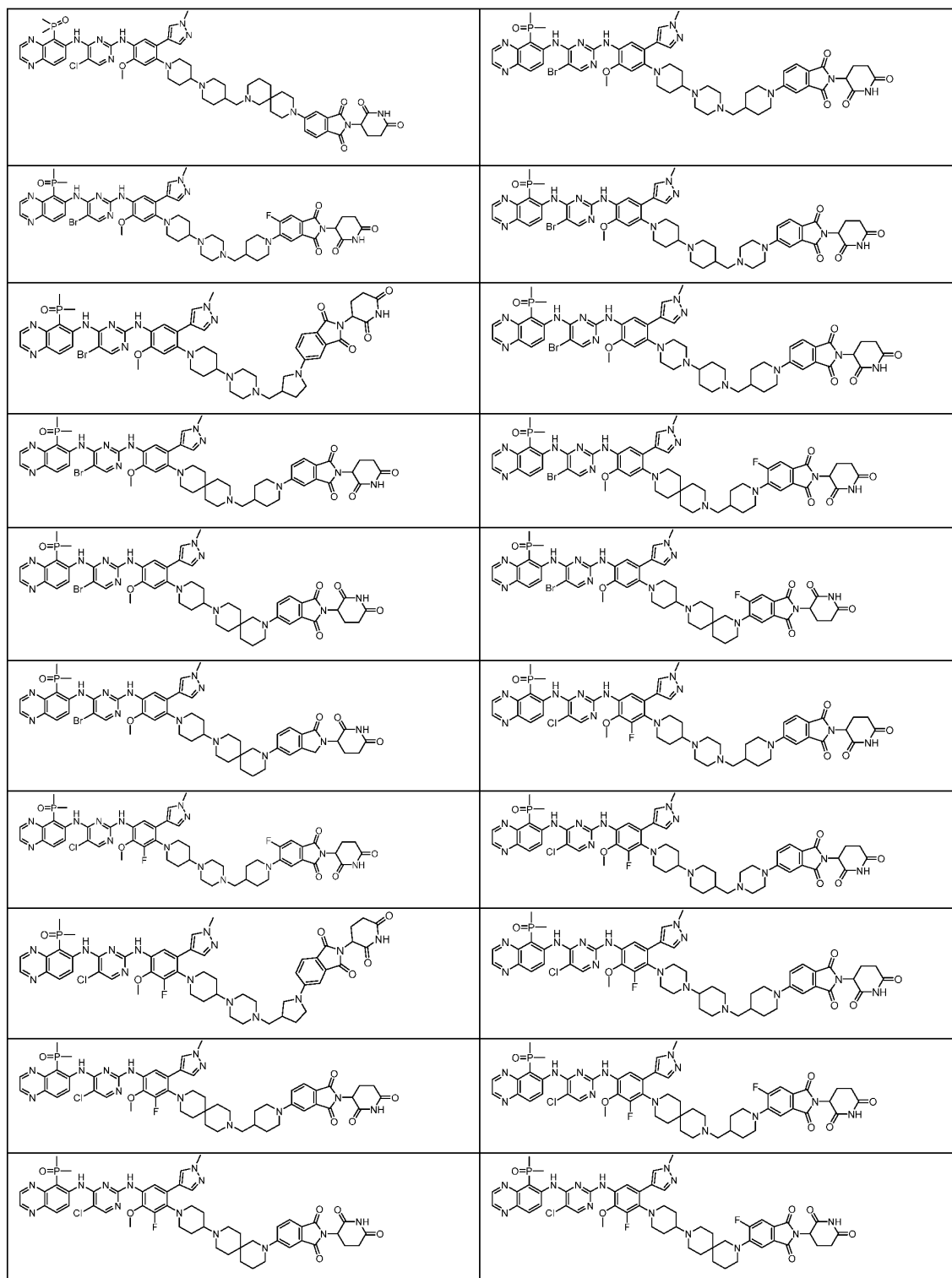
5 其中 K 与表 K-2 相同。

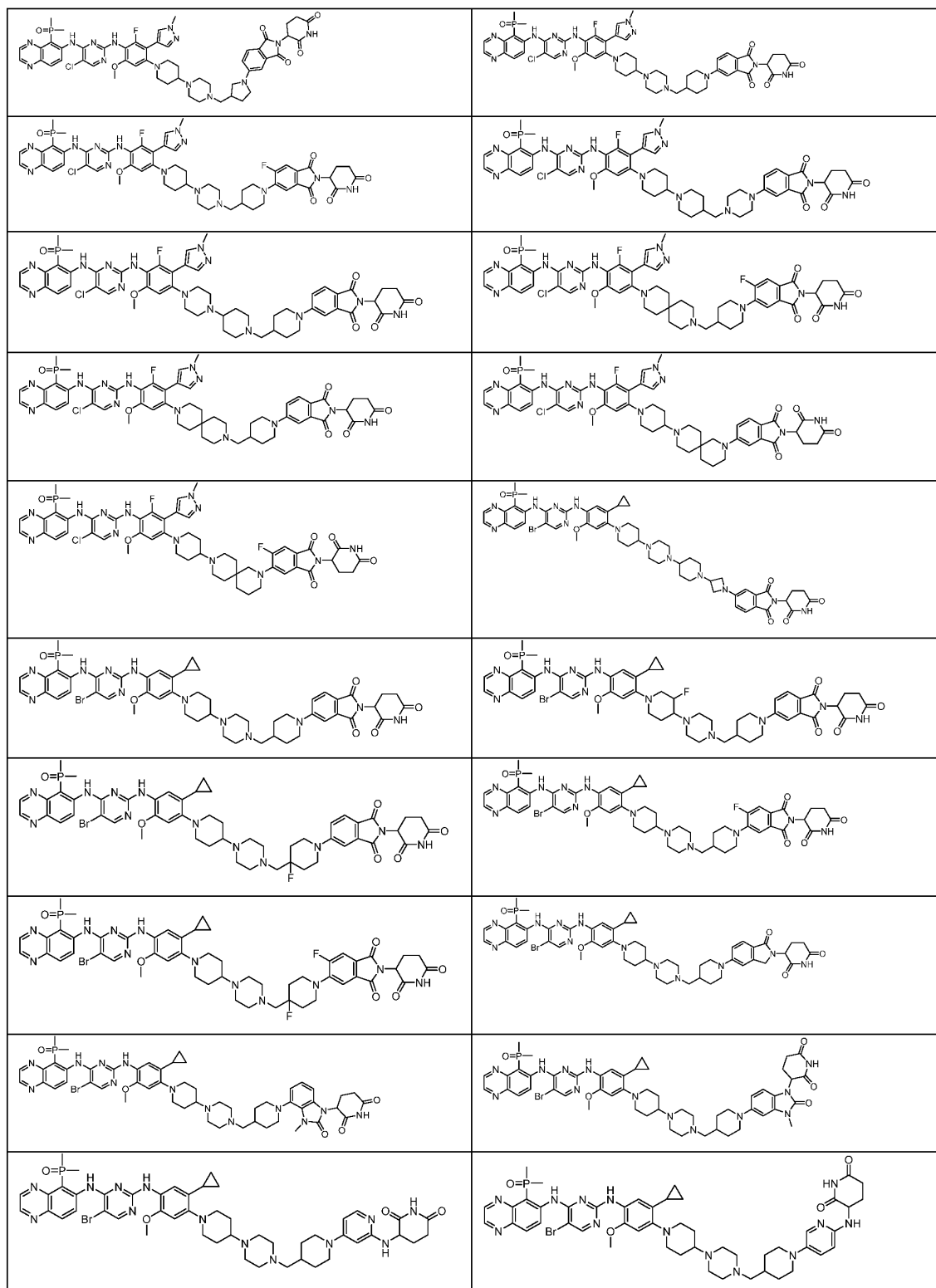
表 E-1

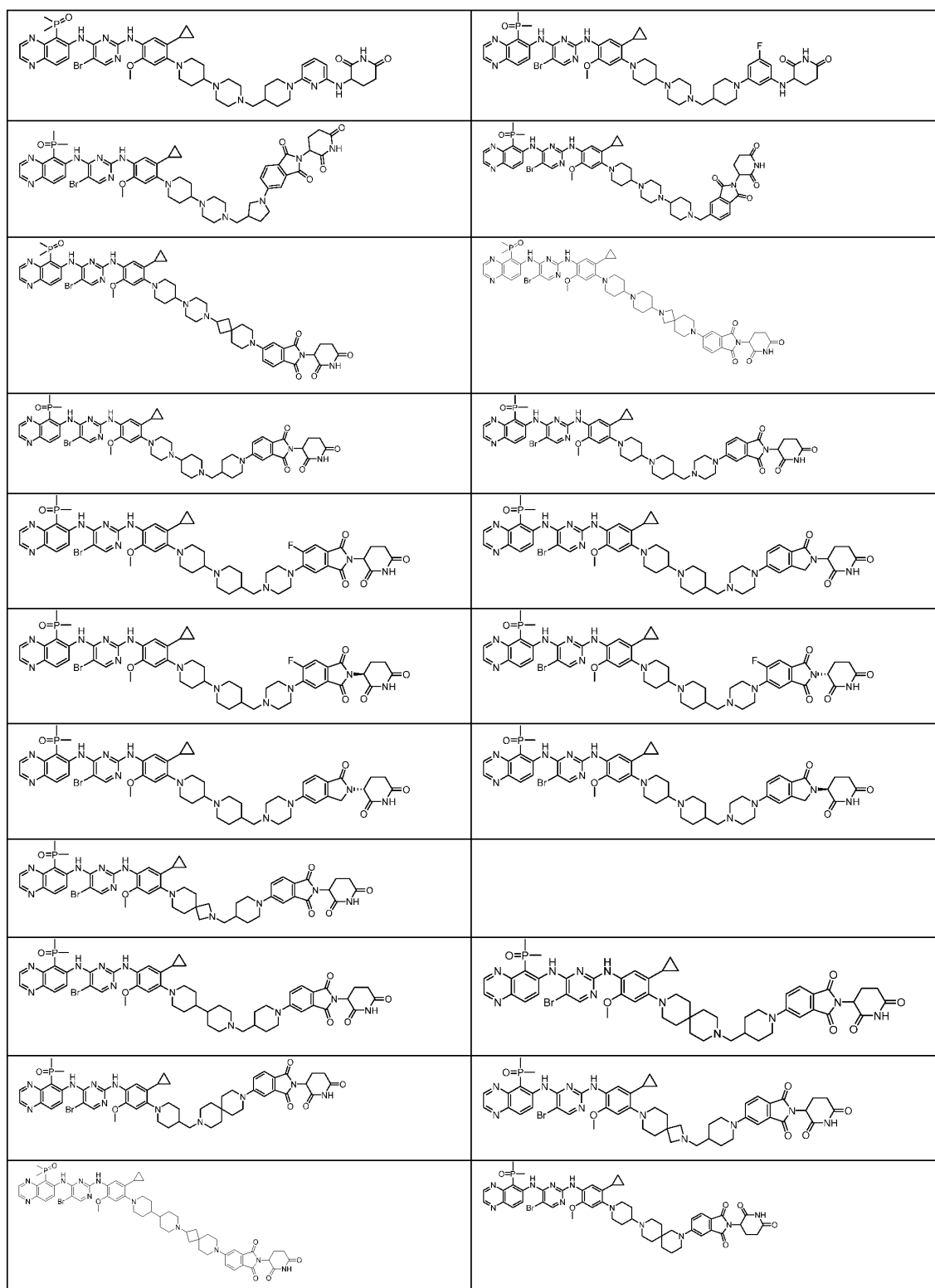


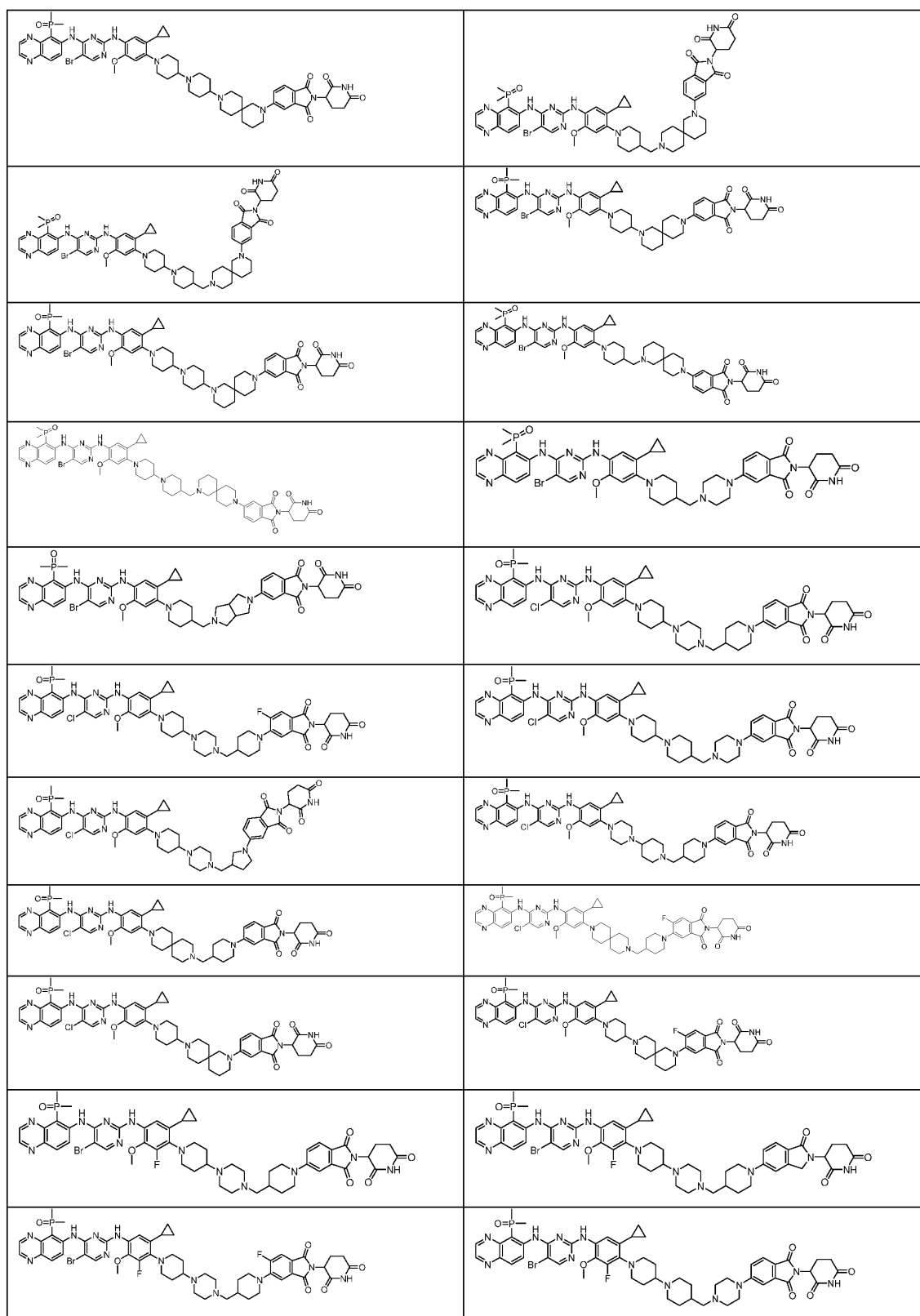


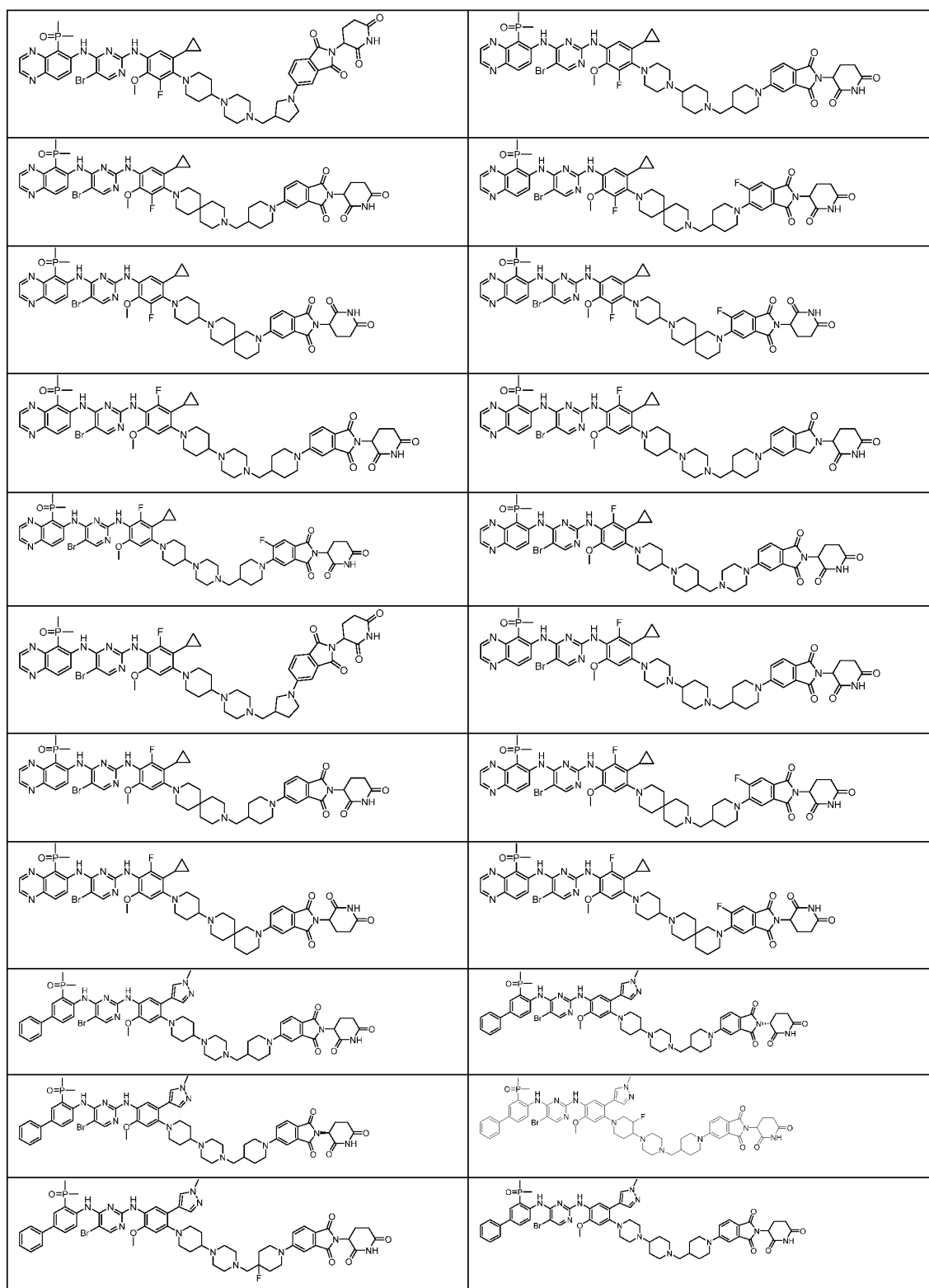


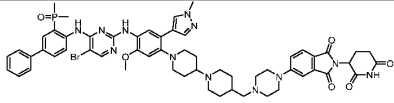
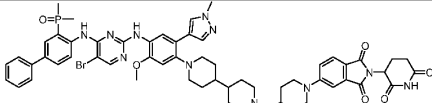
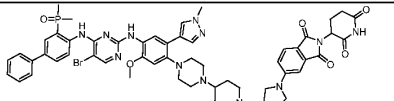
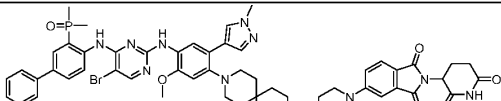
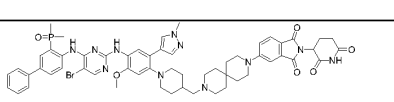
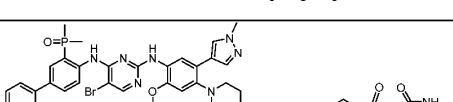
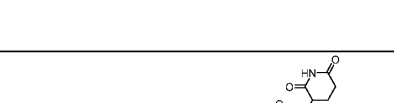
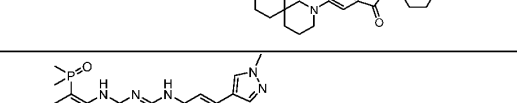
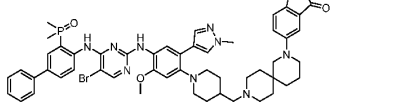
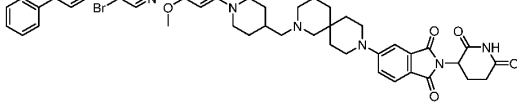
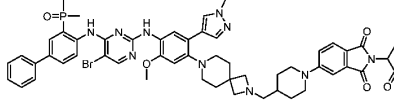
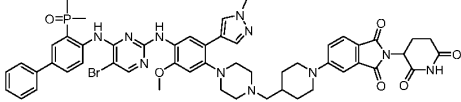
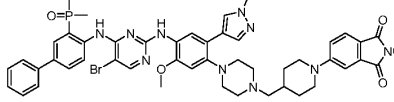
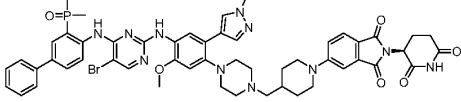
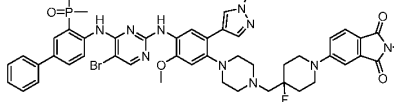
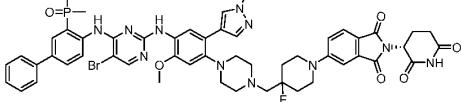
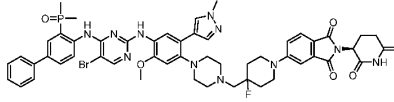
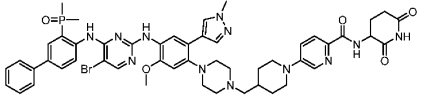
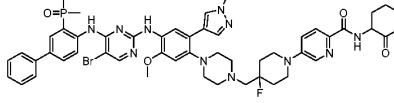
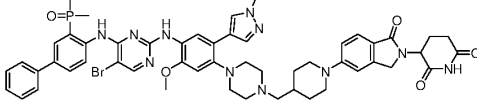
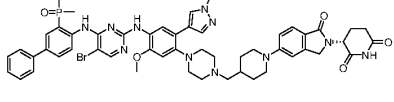
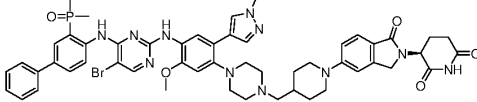
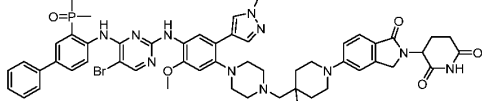
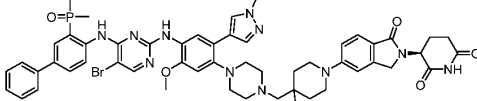
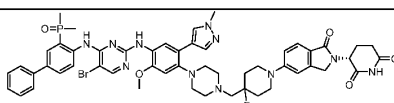


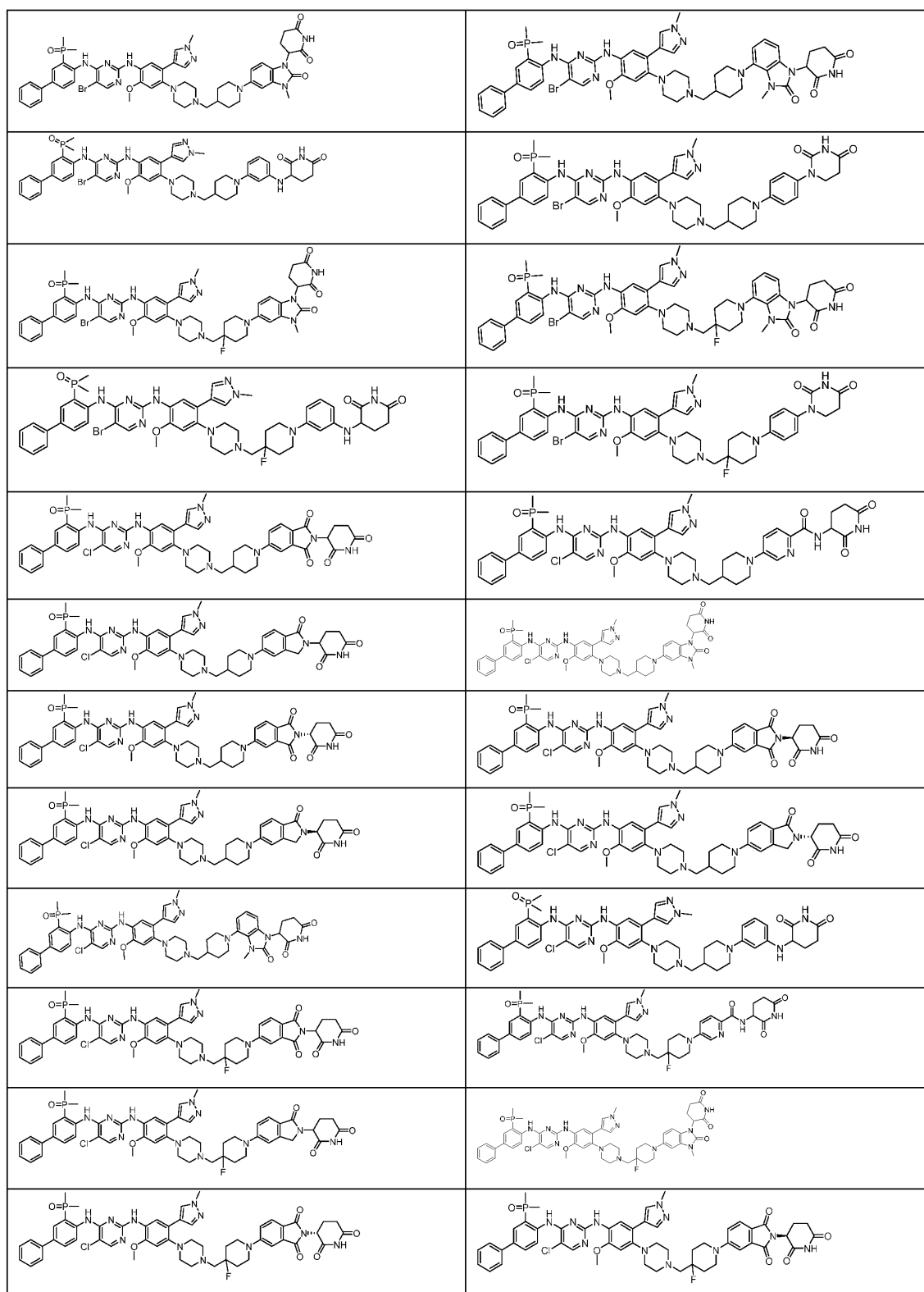


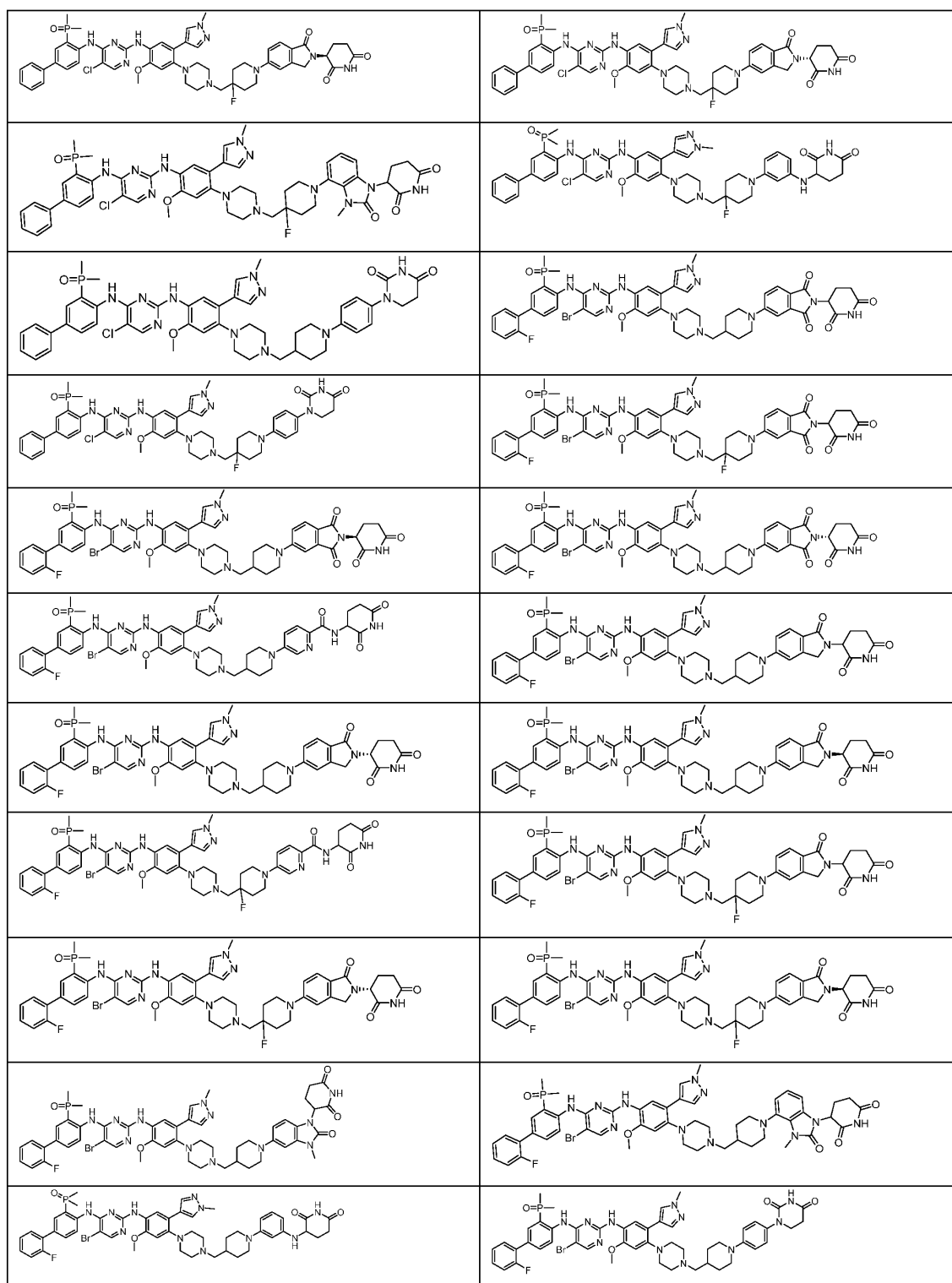


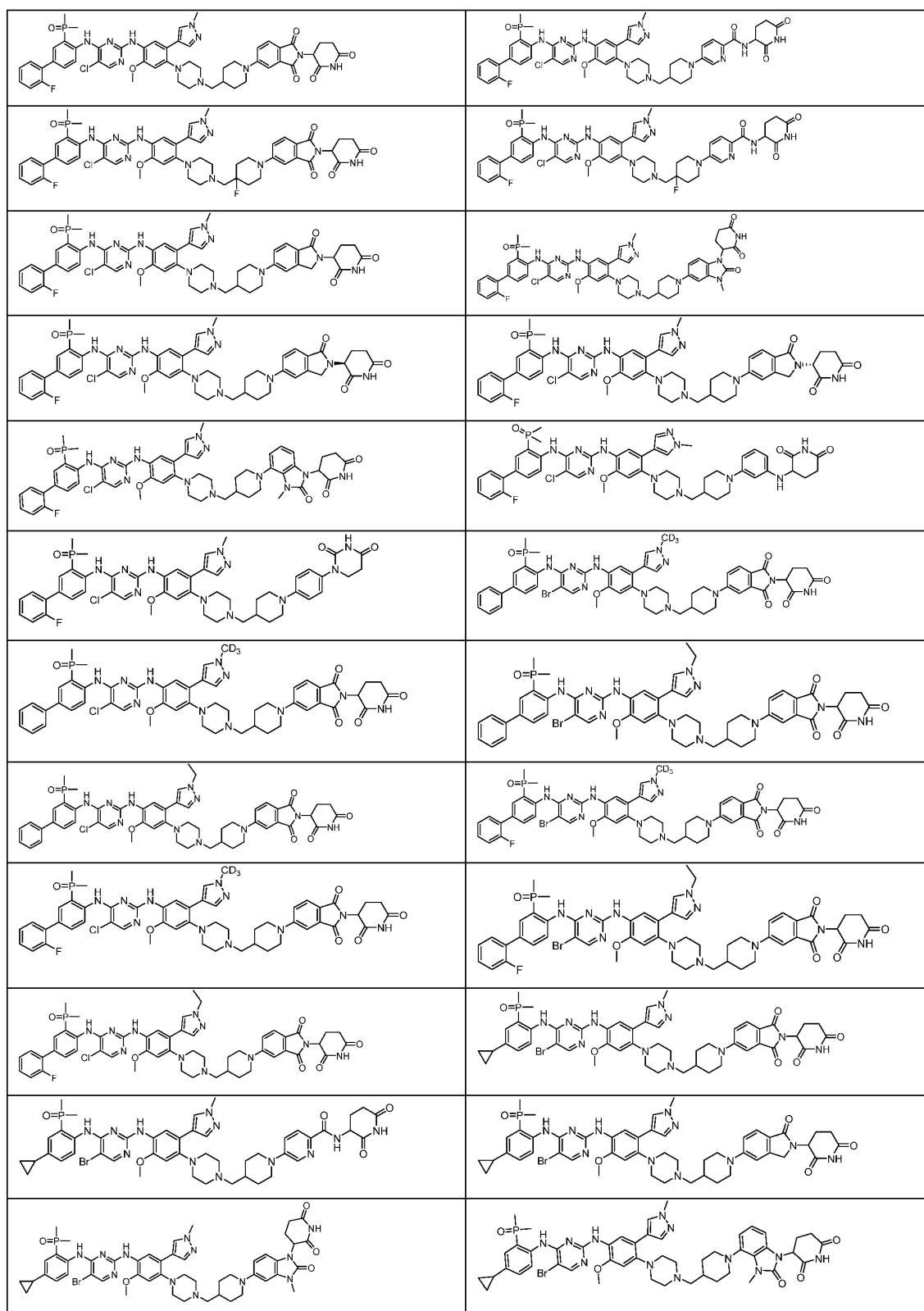


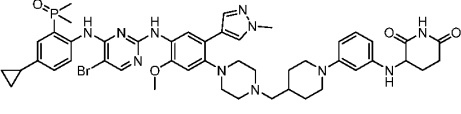
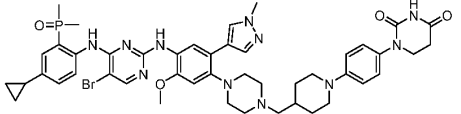
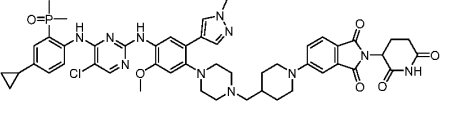
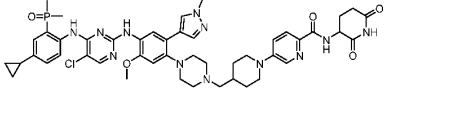
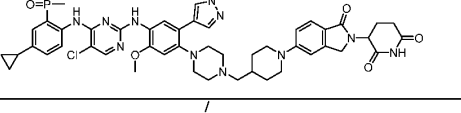
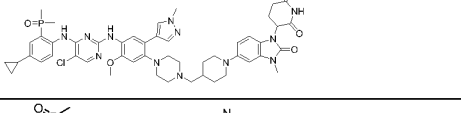
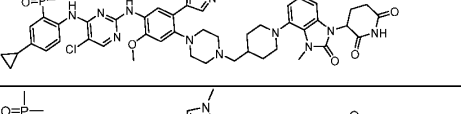
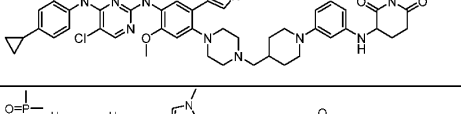
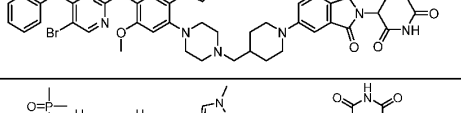
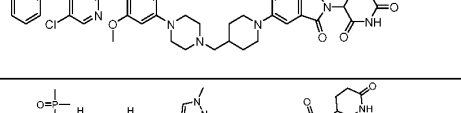
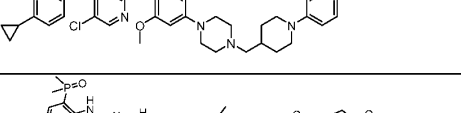
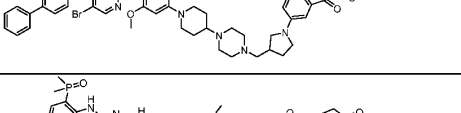
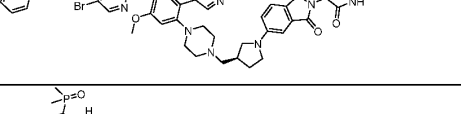
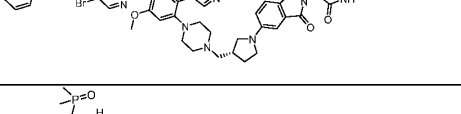
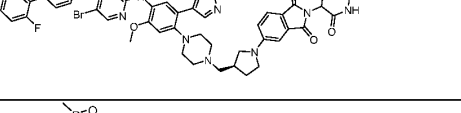
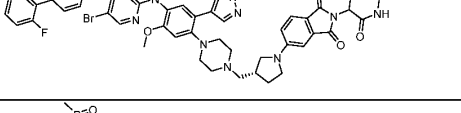
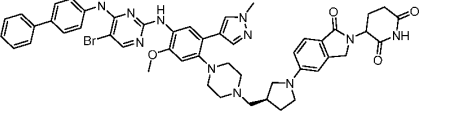
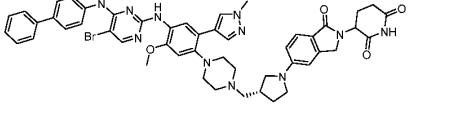
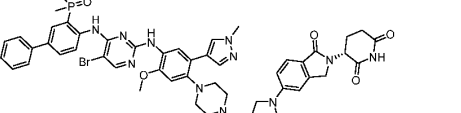
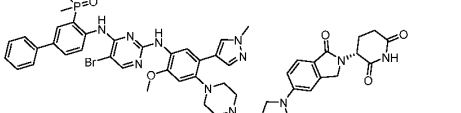
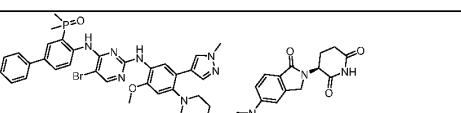
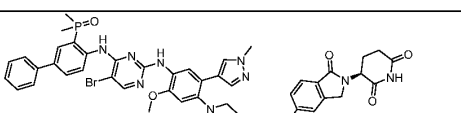


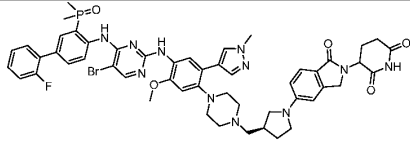
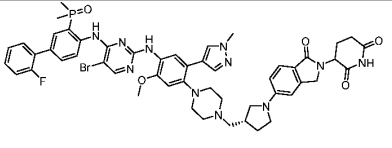
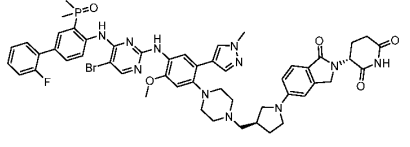
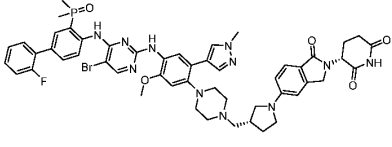
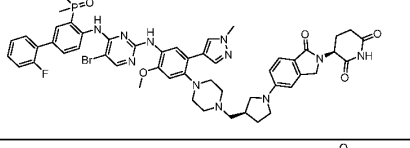
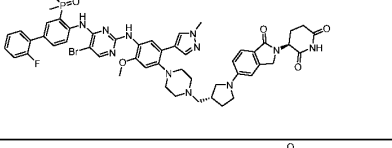
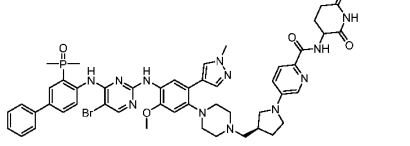
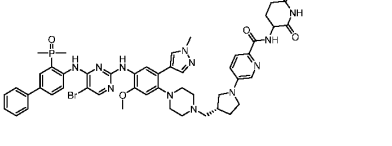
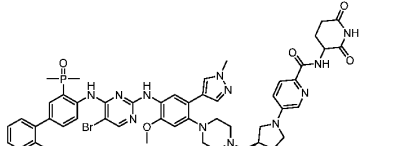
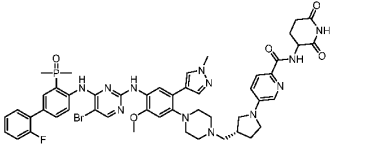
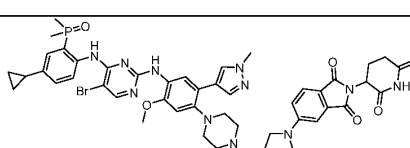
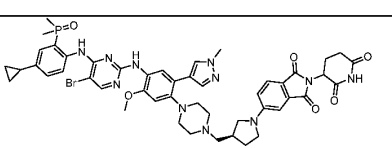
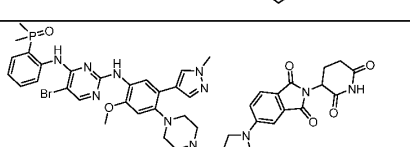
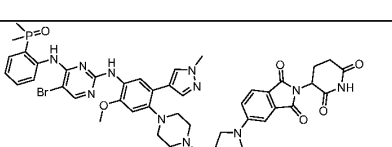
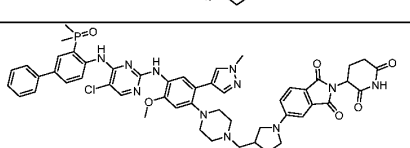
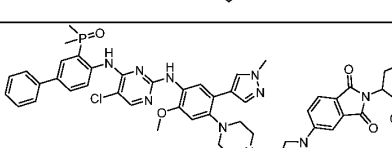
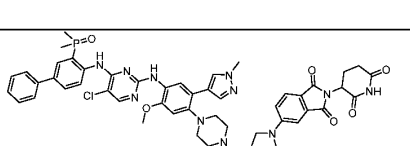
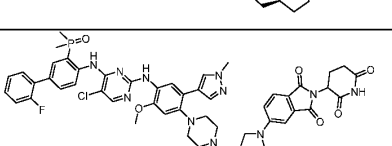
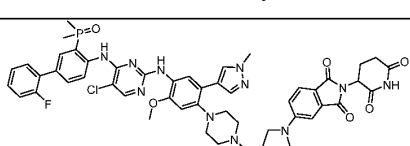
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

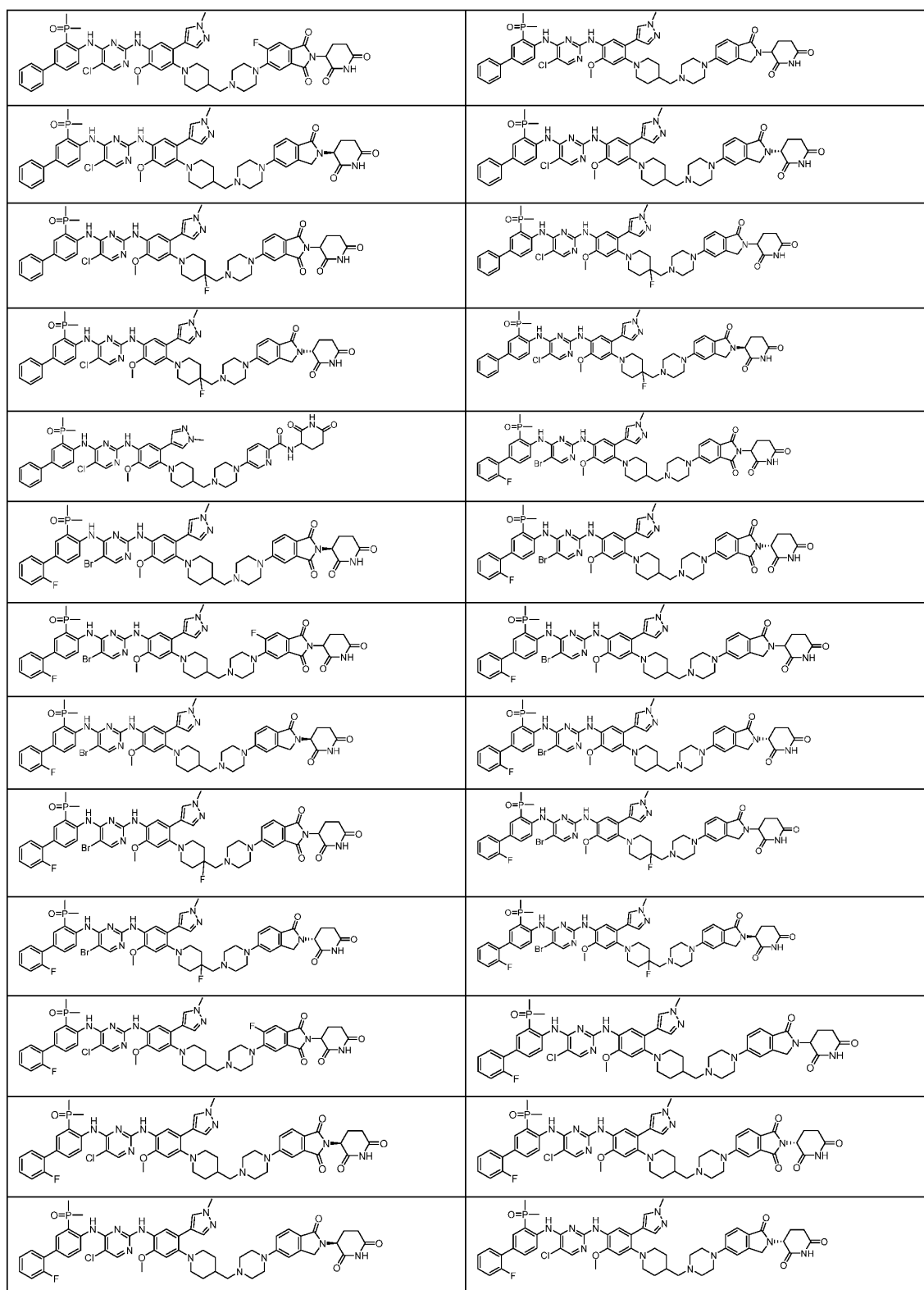


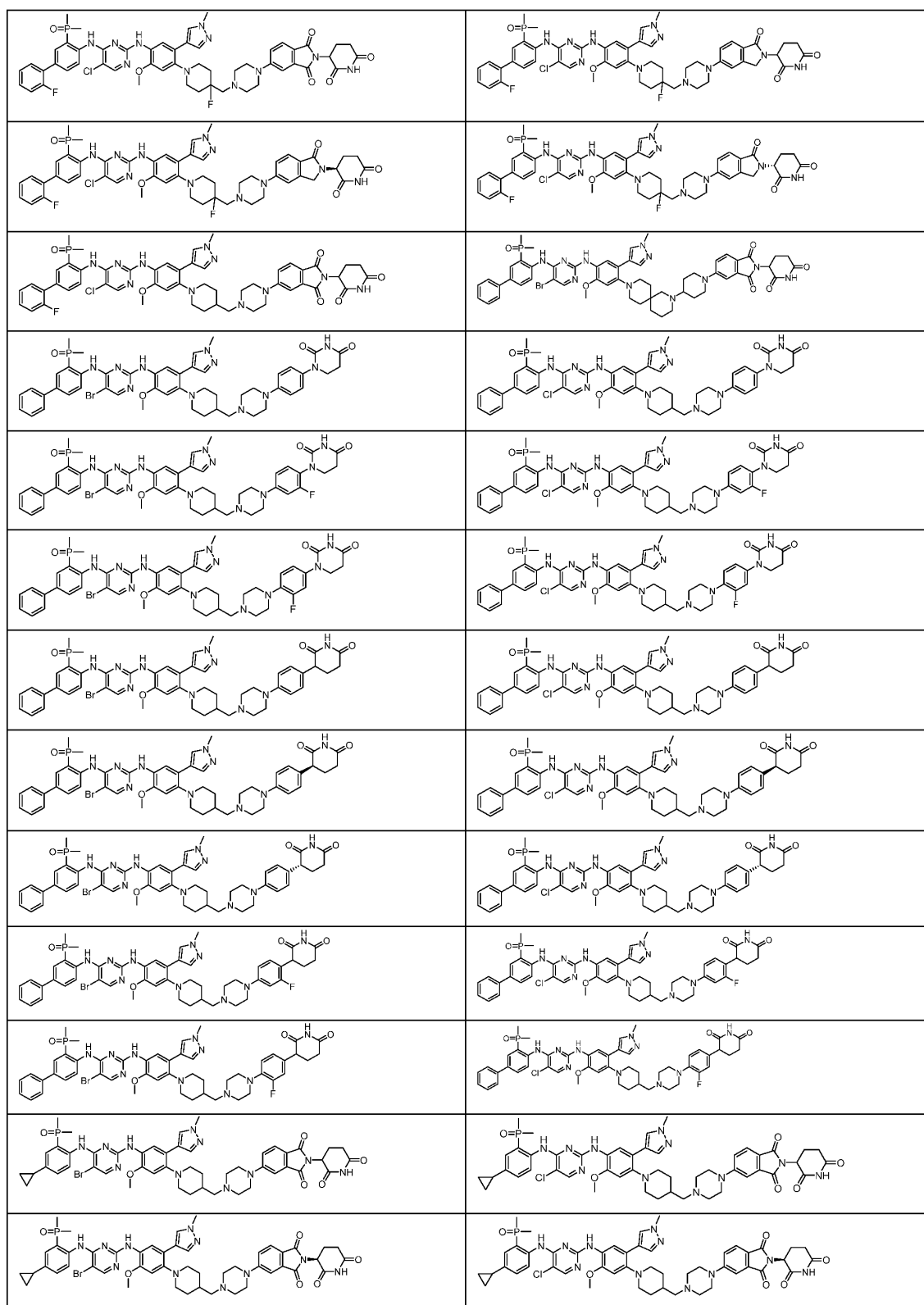


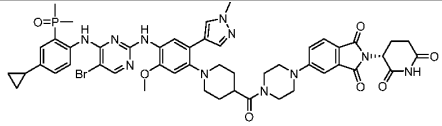
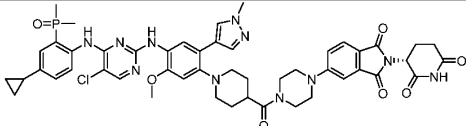
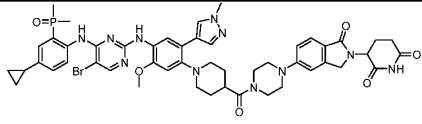
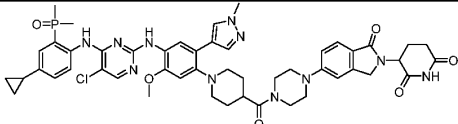
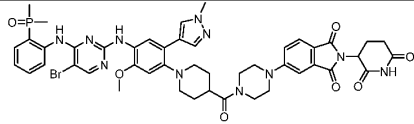
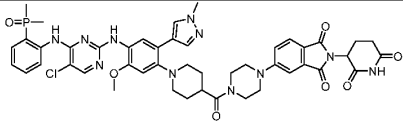
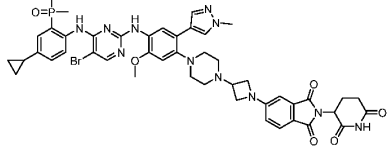
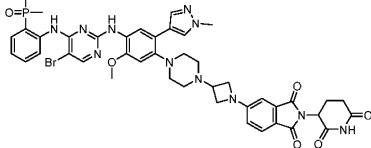
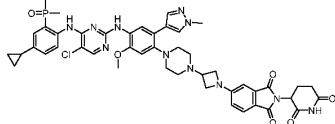
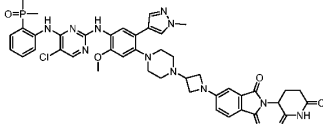
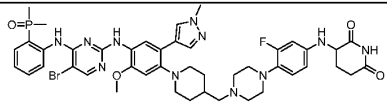
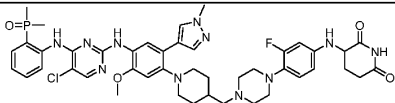
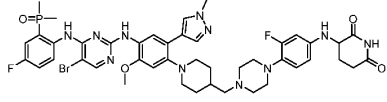
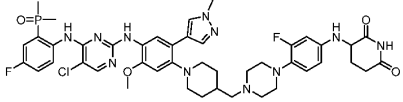
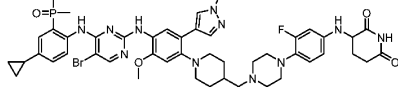
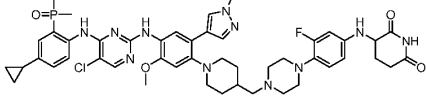
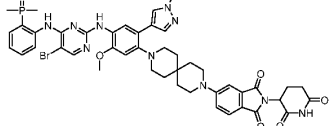
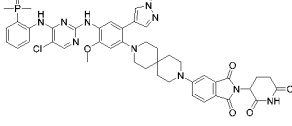
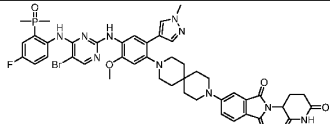
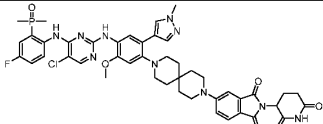
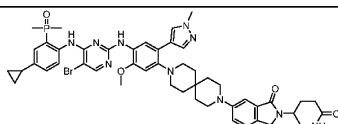
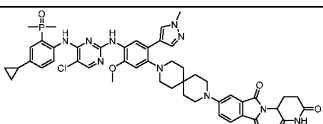


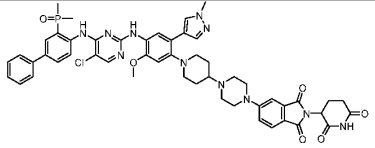
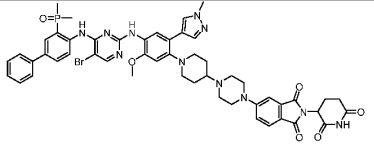
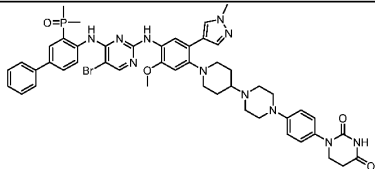
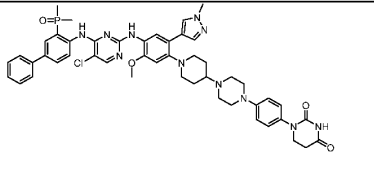
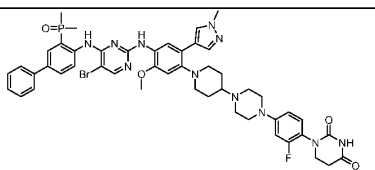
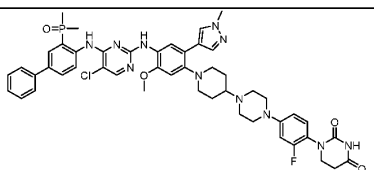
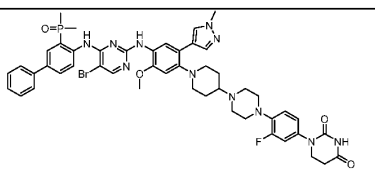
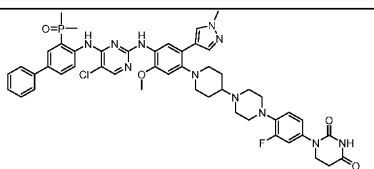
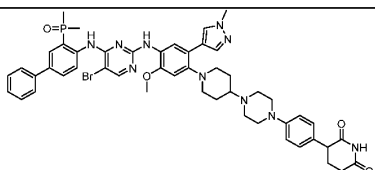
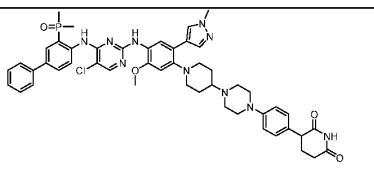
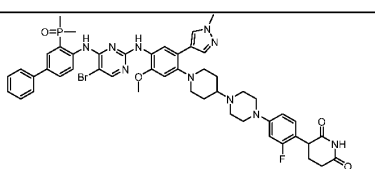
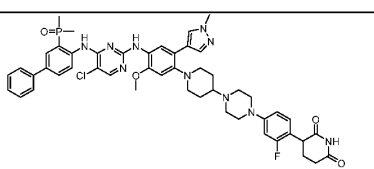
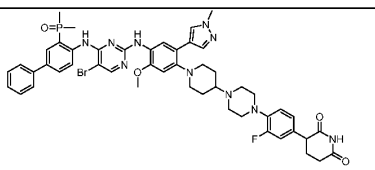
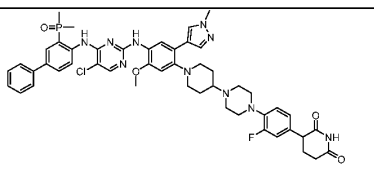
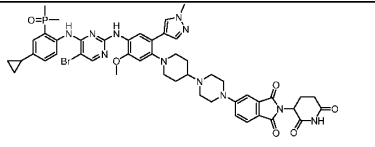
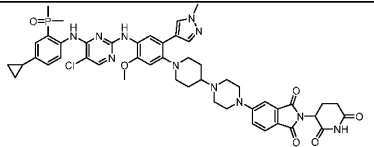
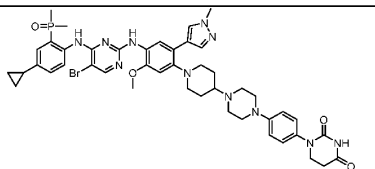
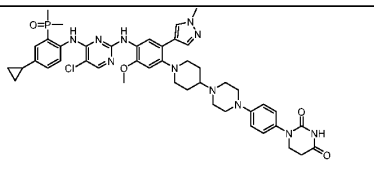
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

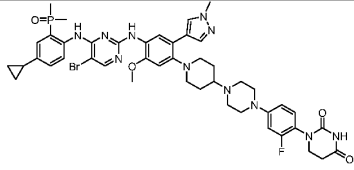
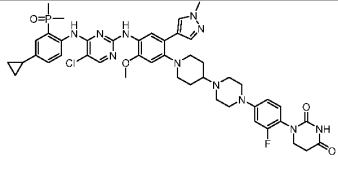
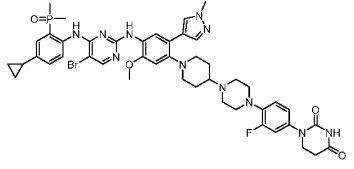
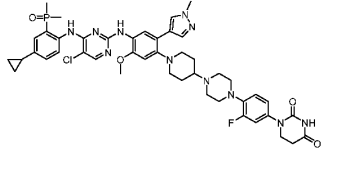
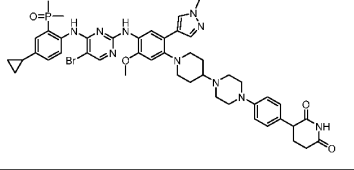
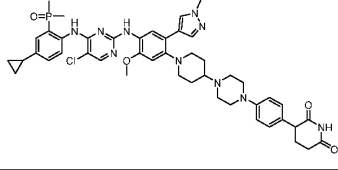
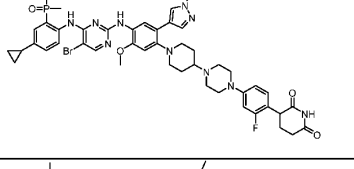
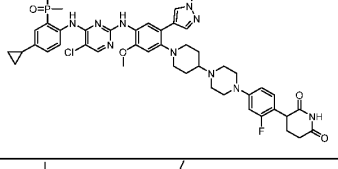
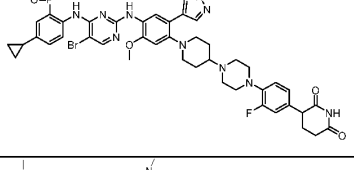
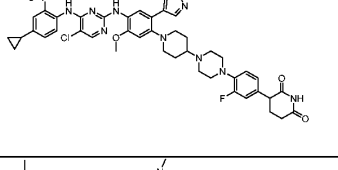
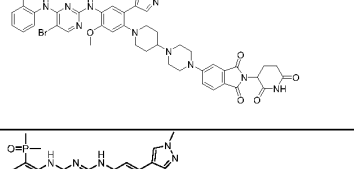
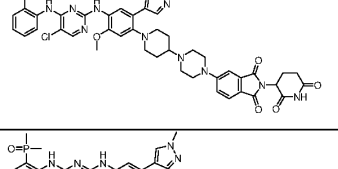
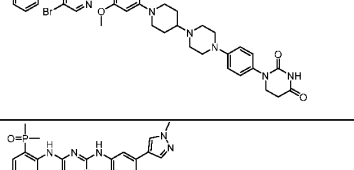
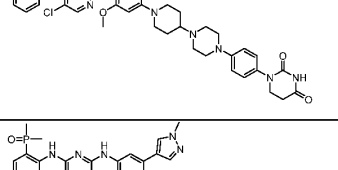
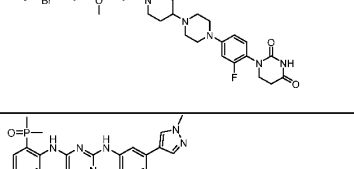
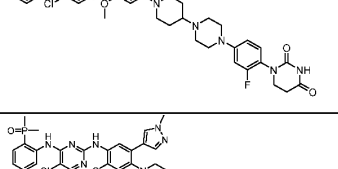
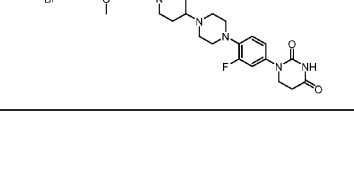
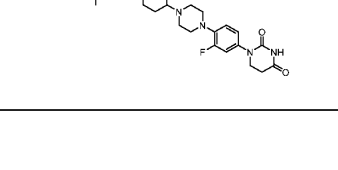
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

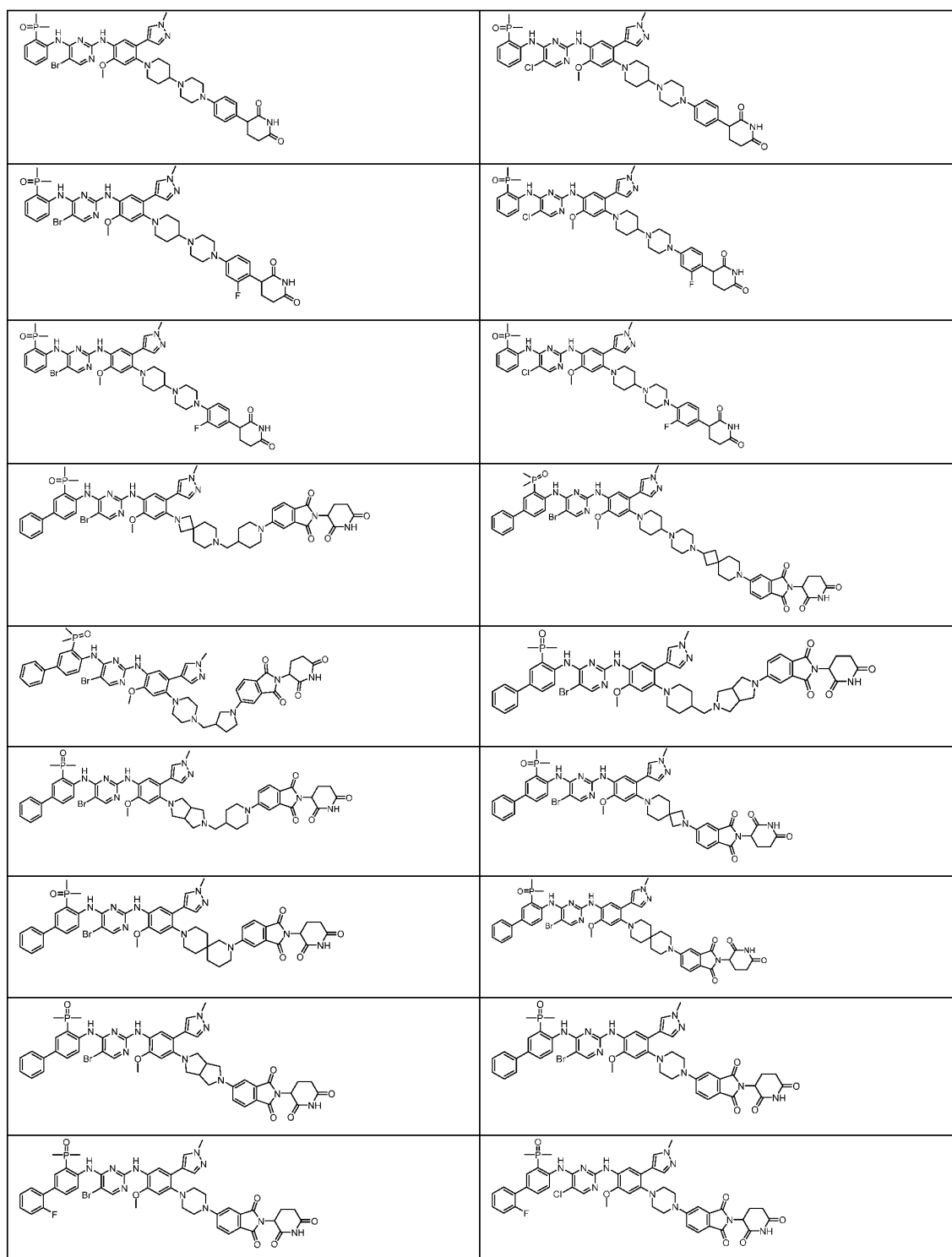


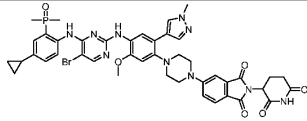
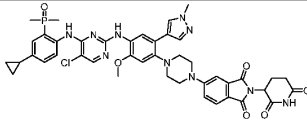
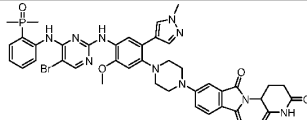
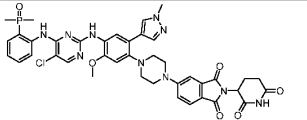
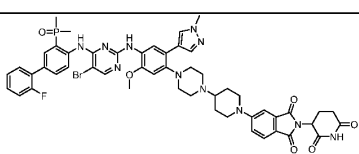
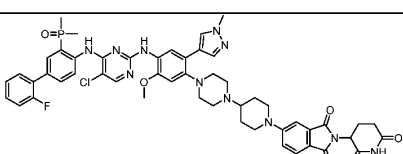
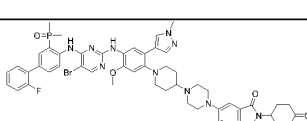
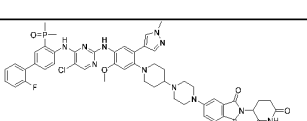
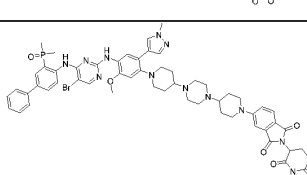
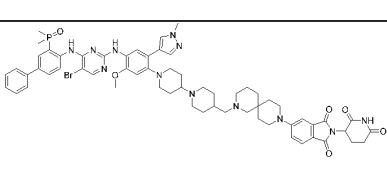
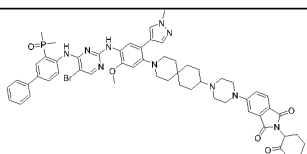
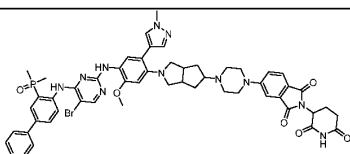
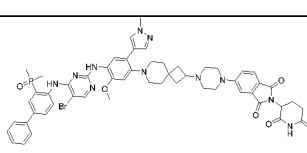
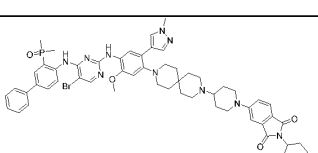
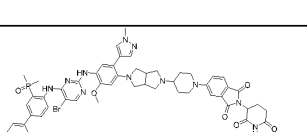
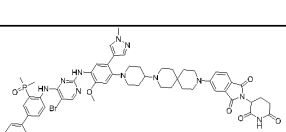
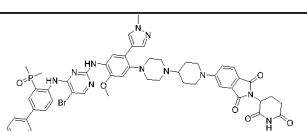
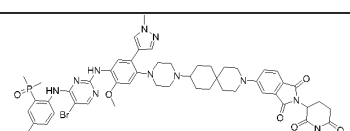
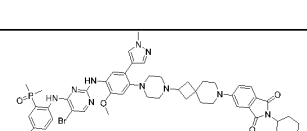
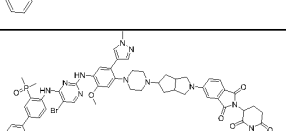


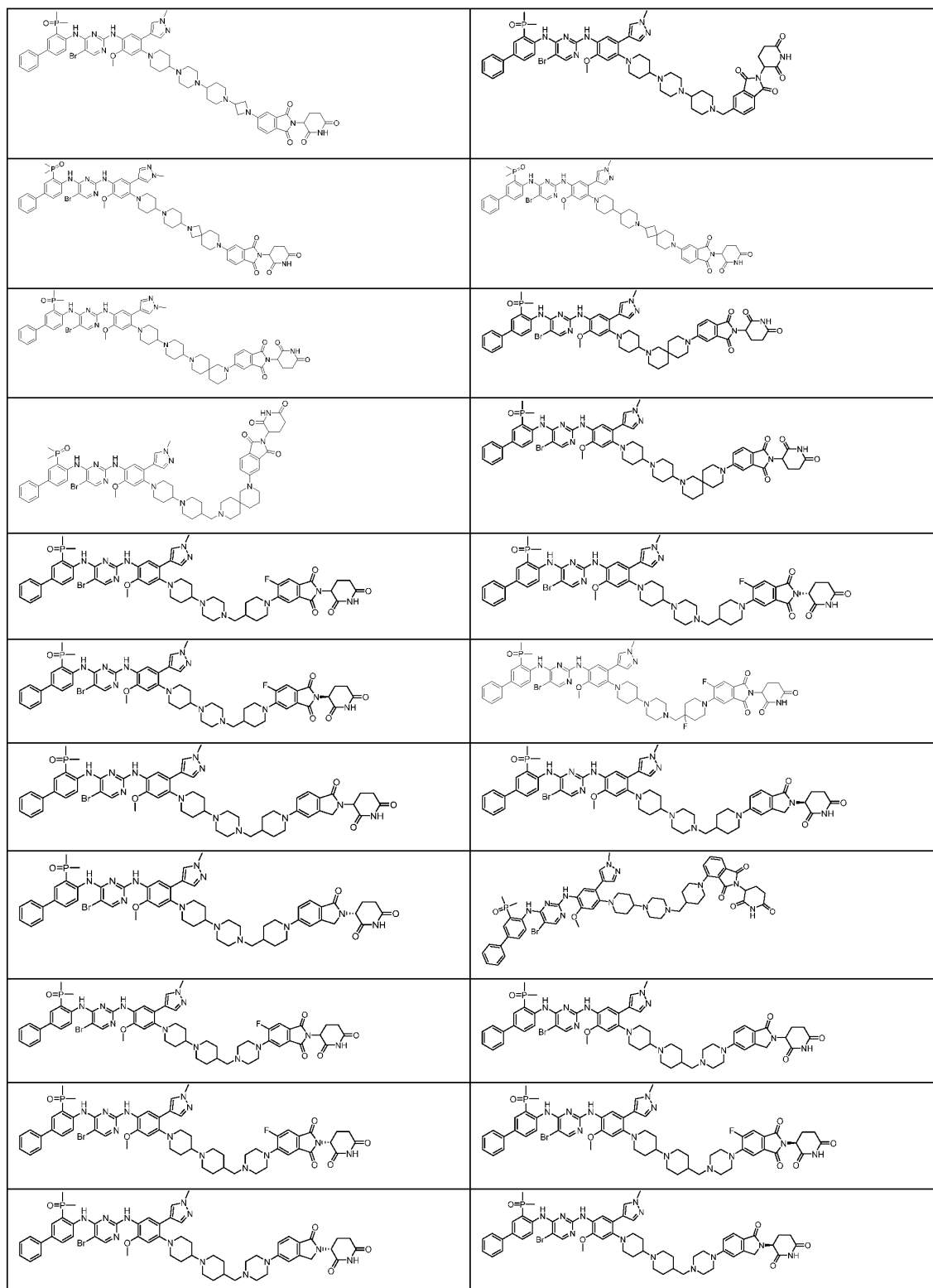
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

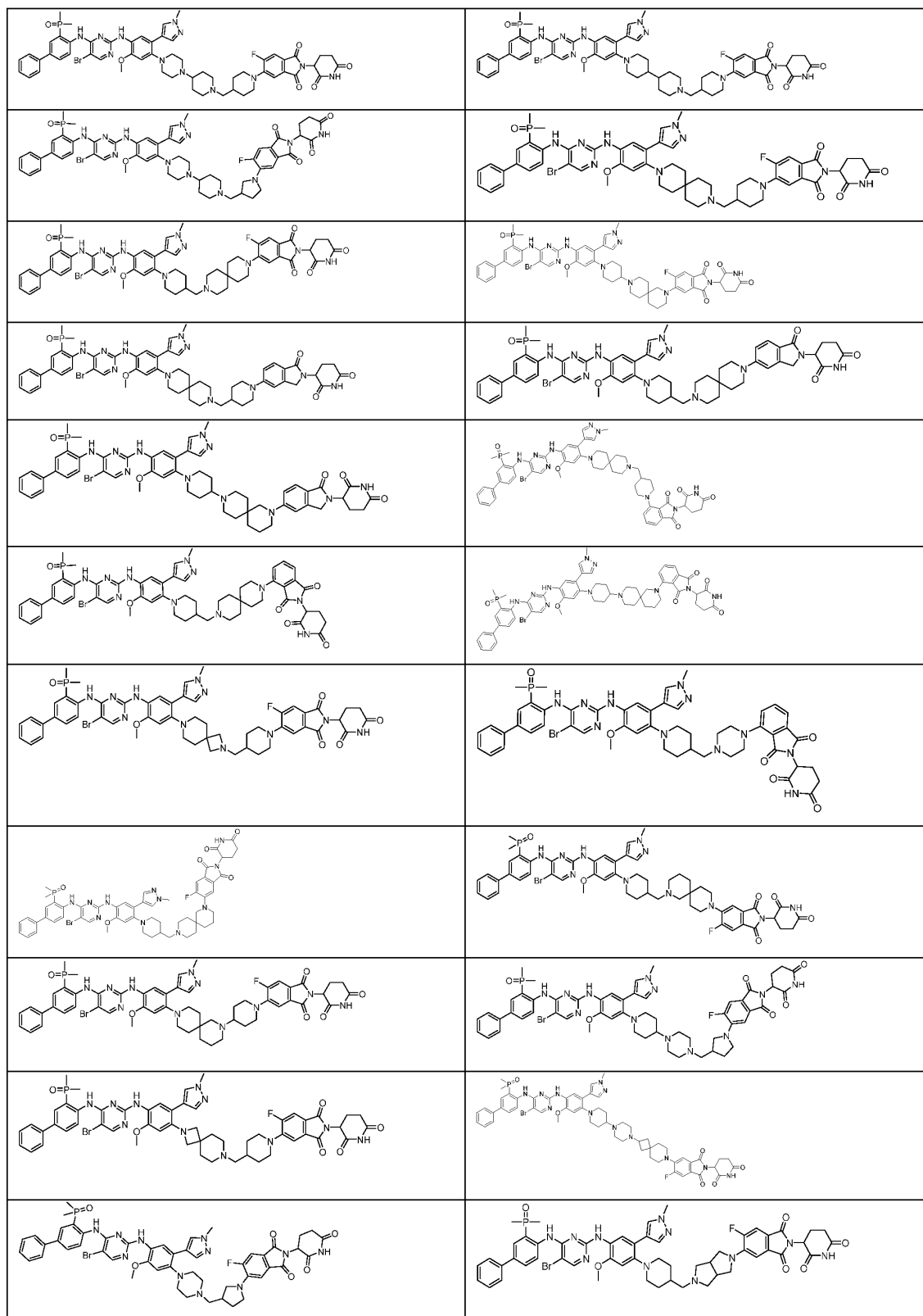
	
	
	
	
	
	
	
	
	

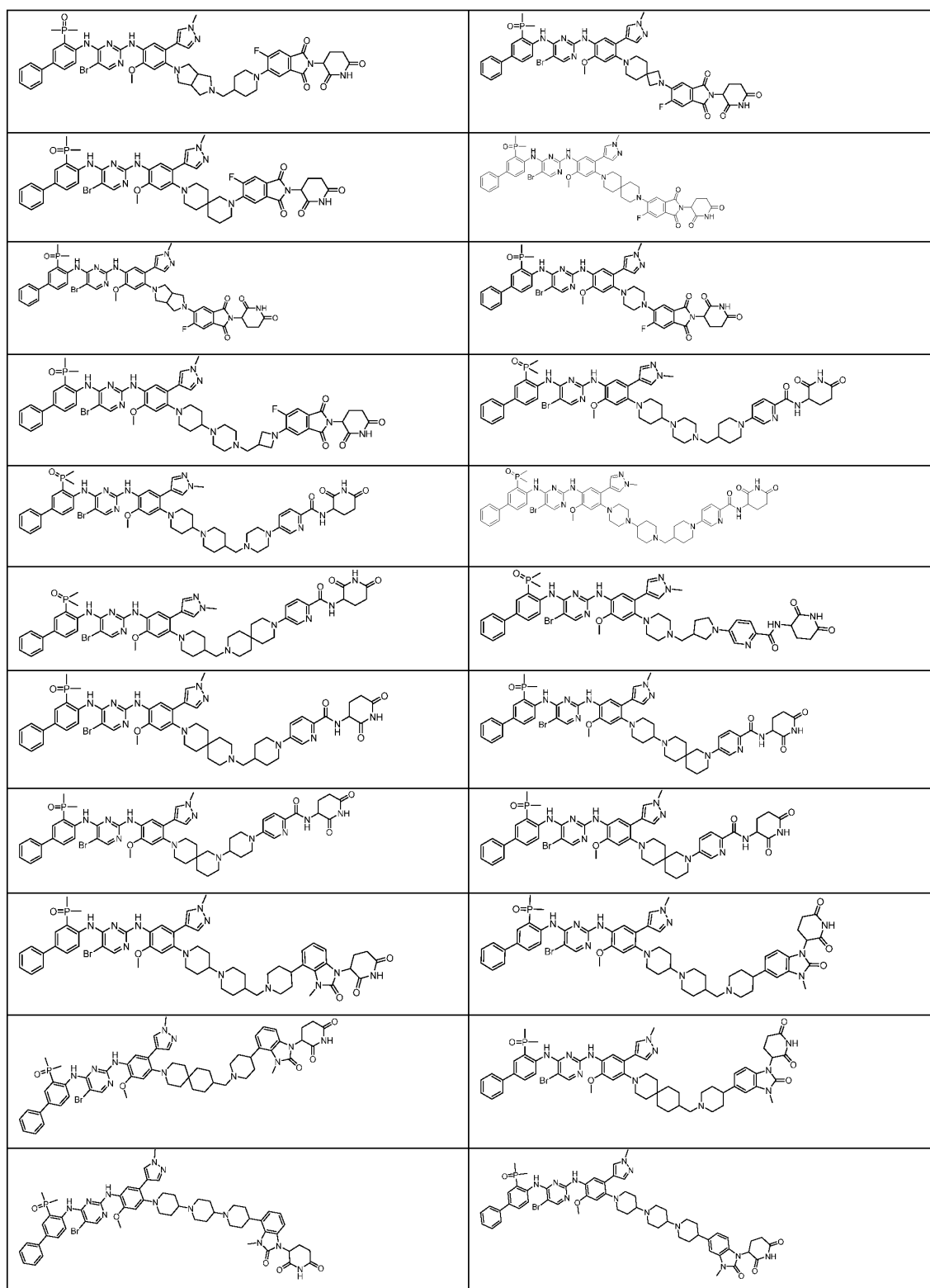
	
	
	
	
	
	
	
	
	

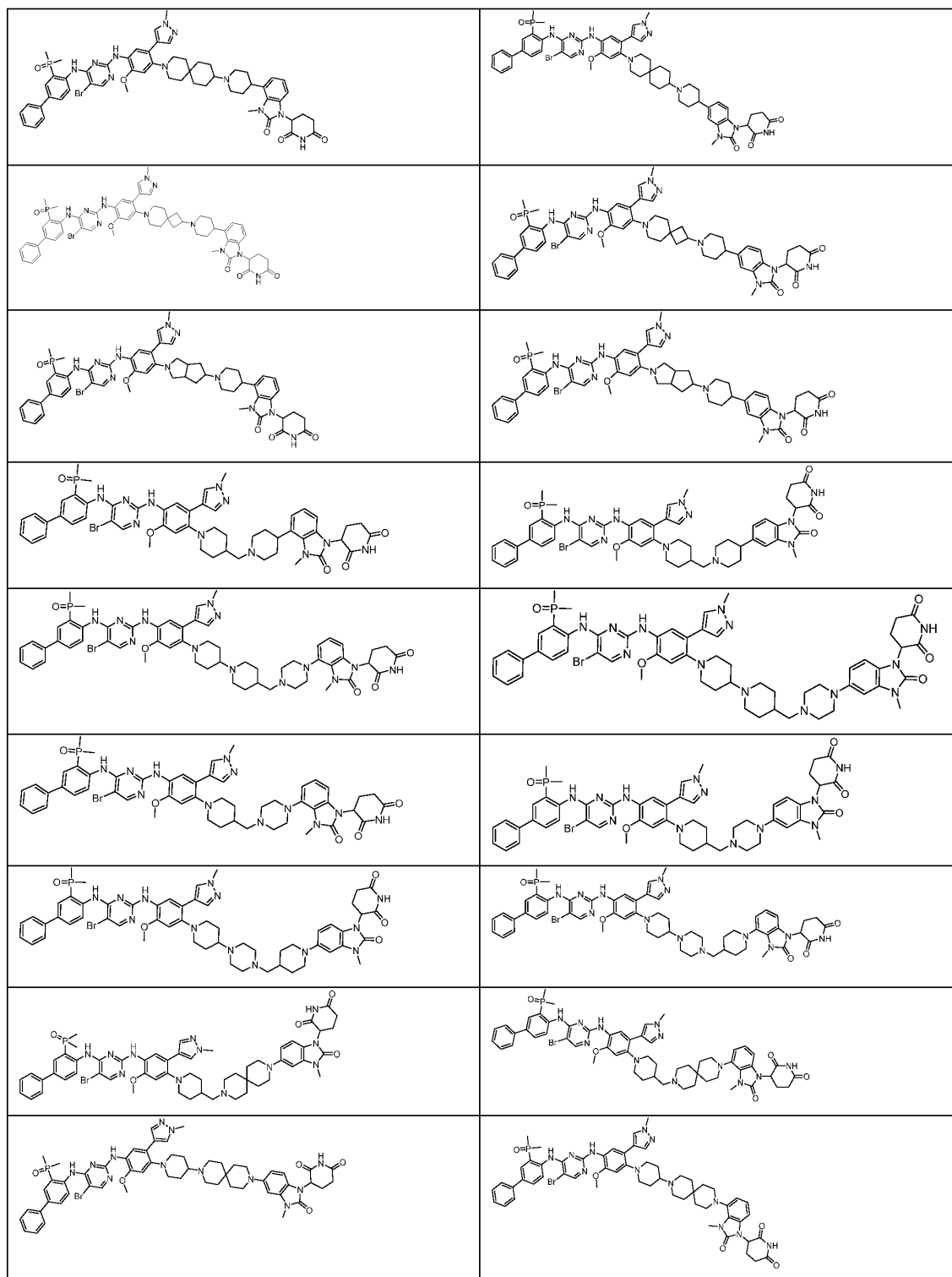


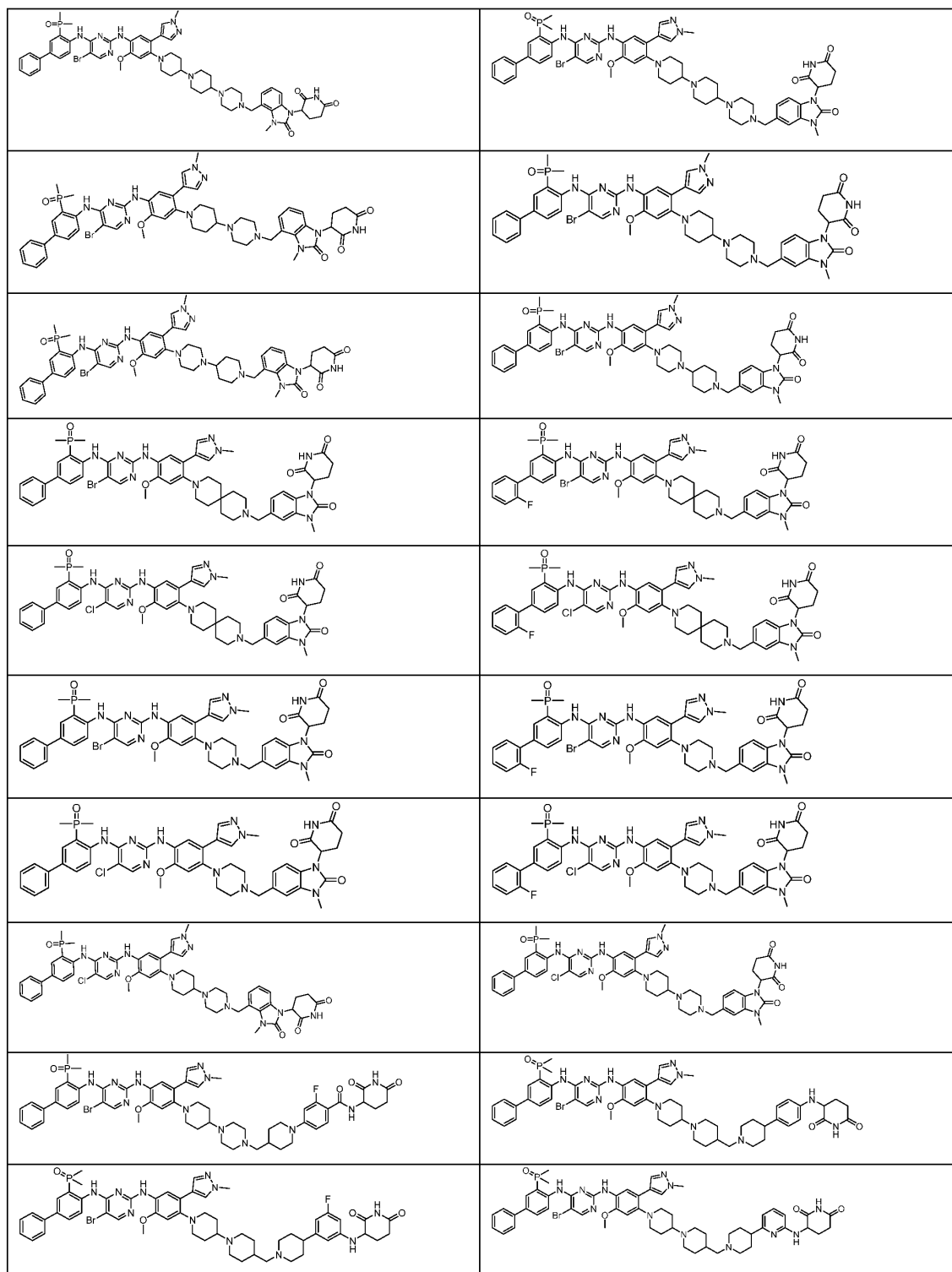
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

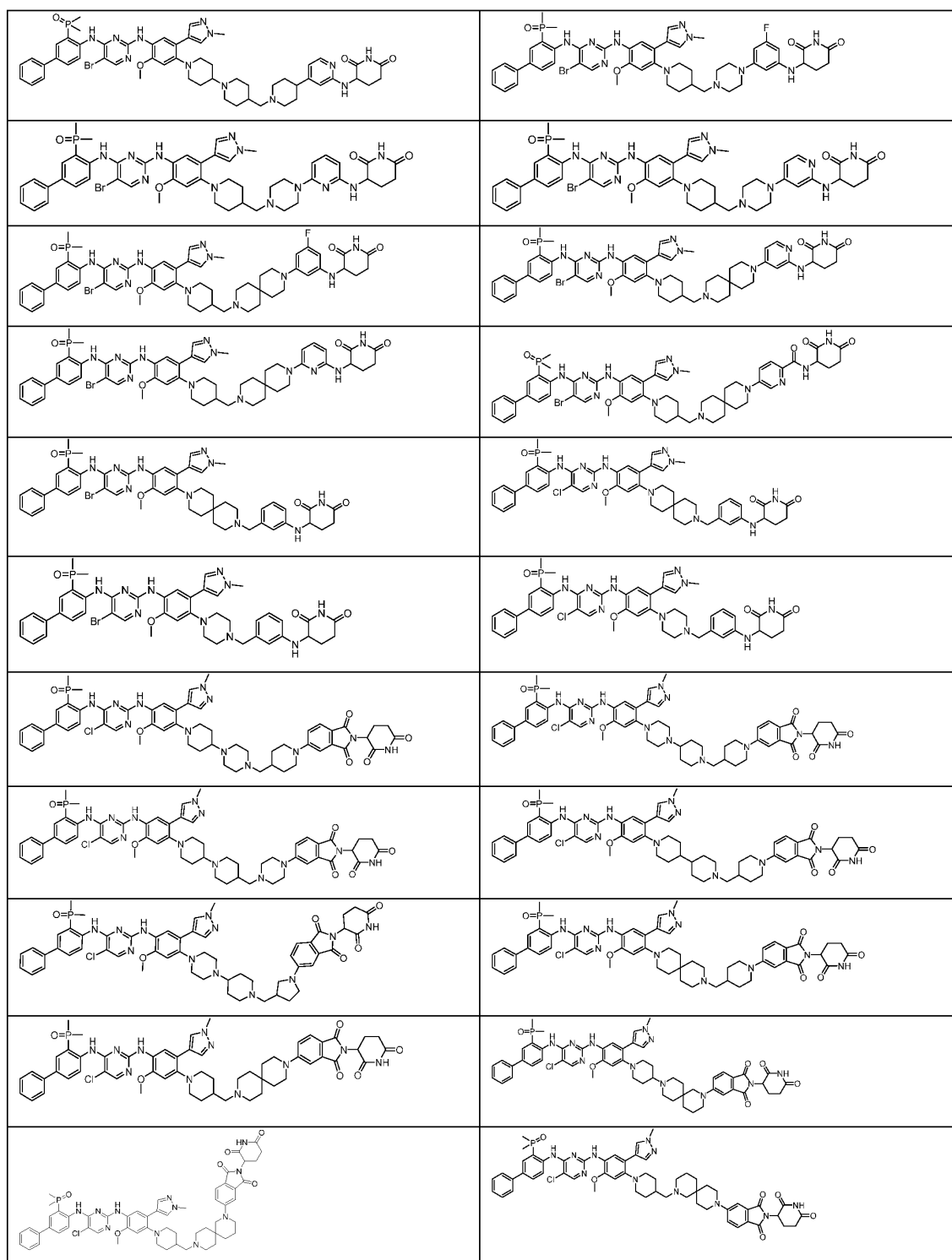


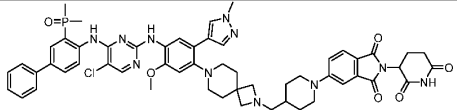
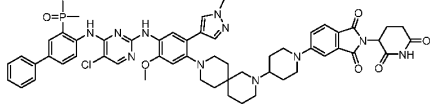
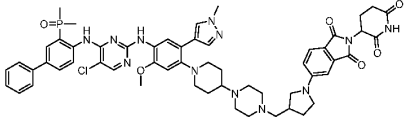
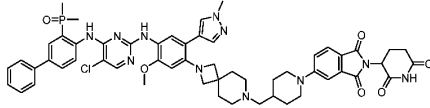
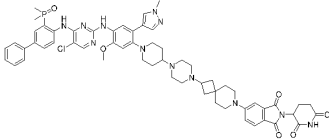
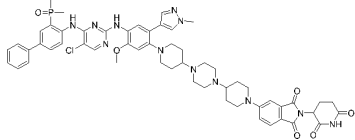
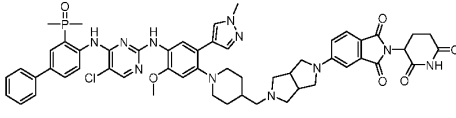
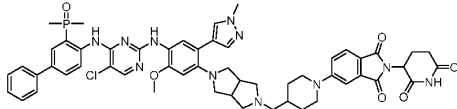
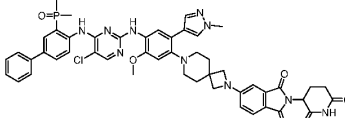
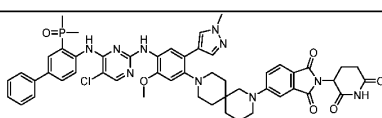
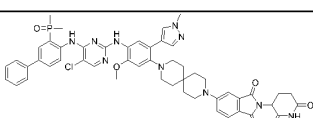
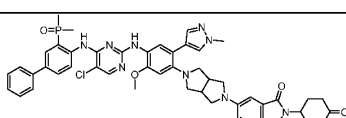
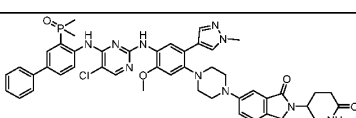
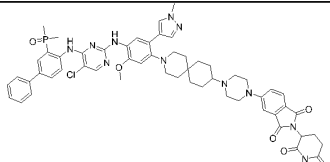
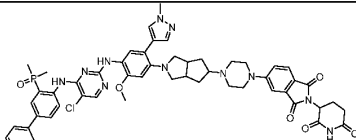
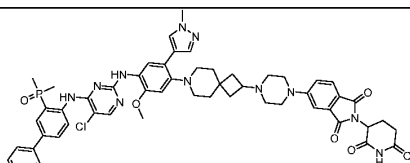
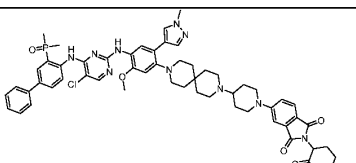
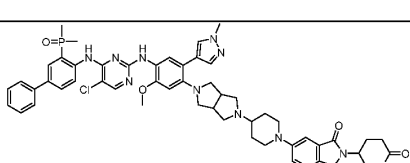
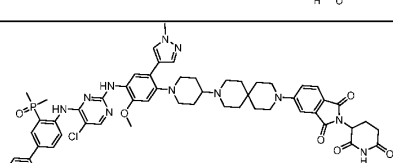


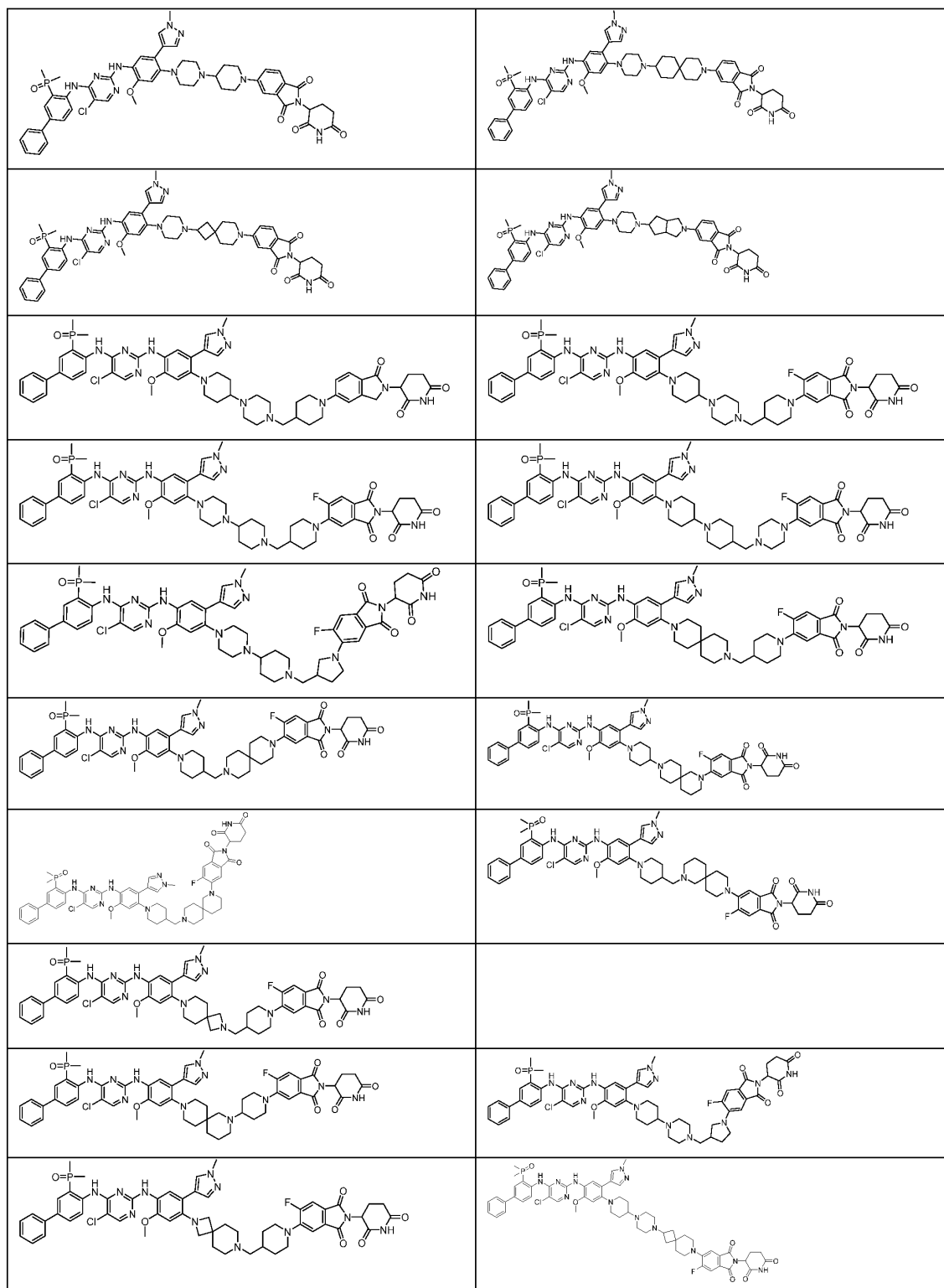


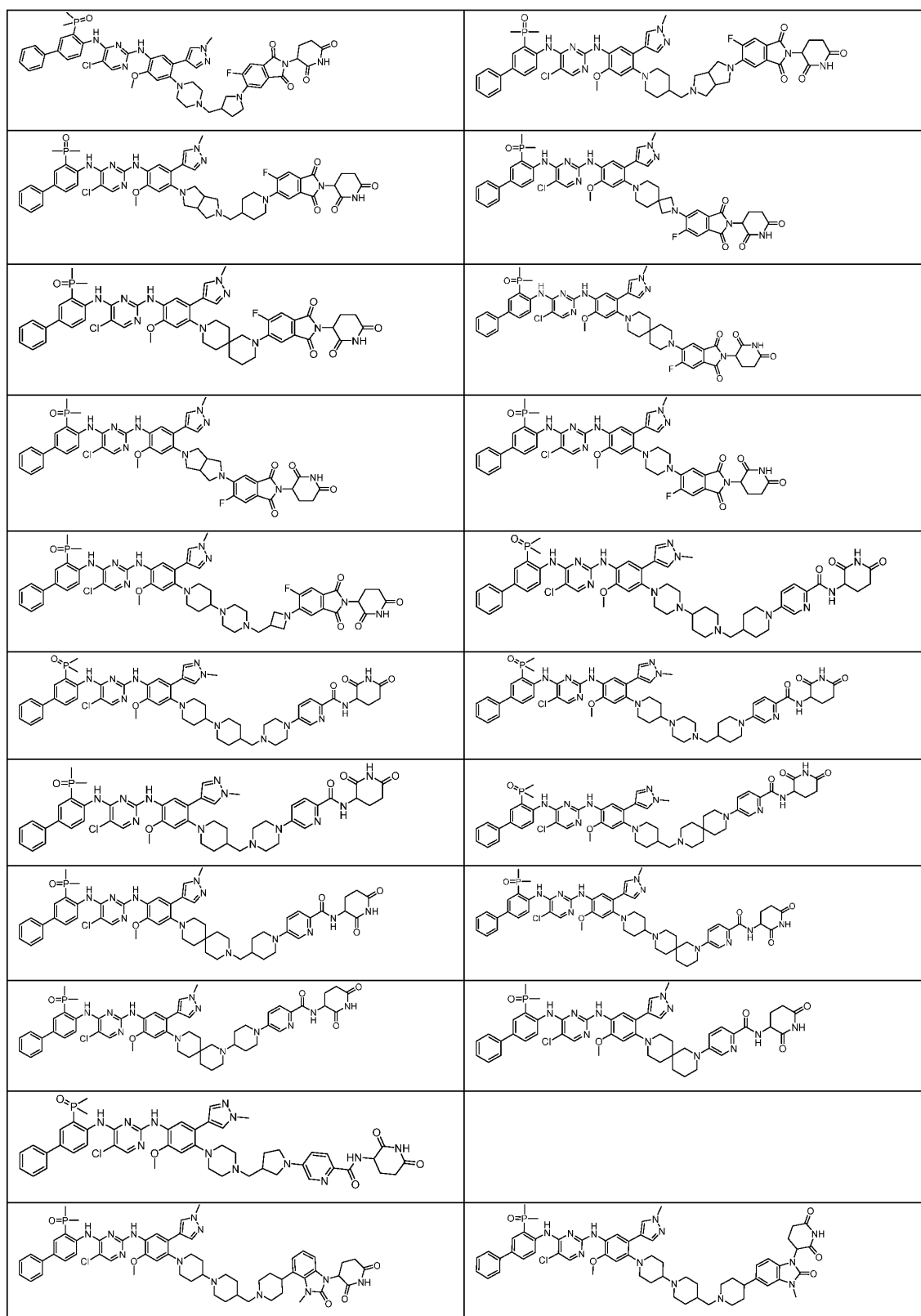


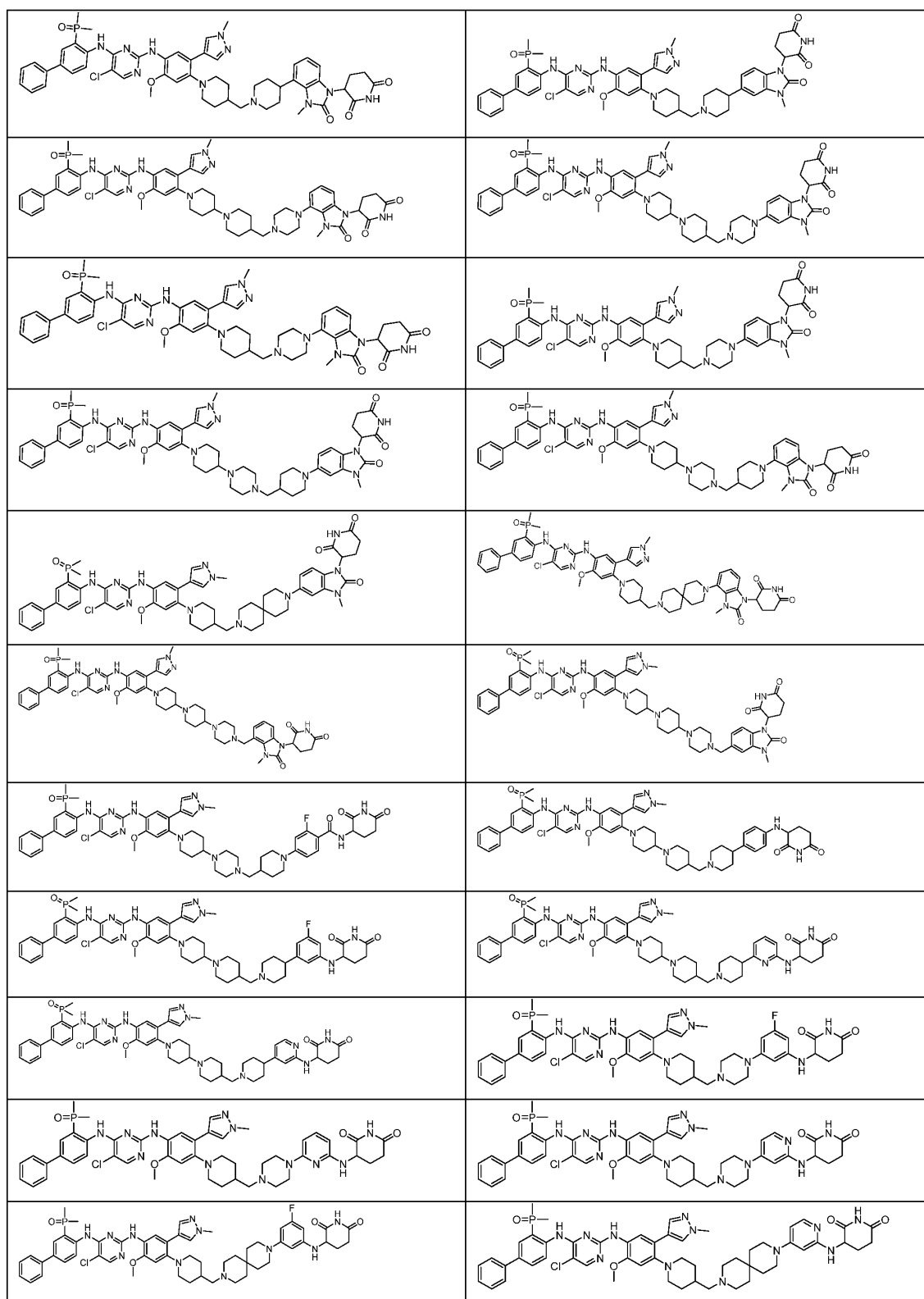


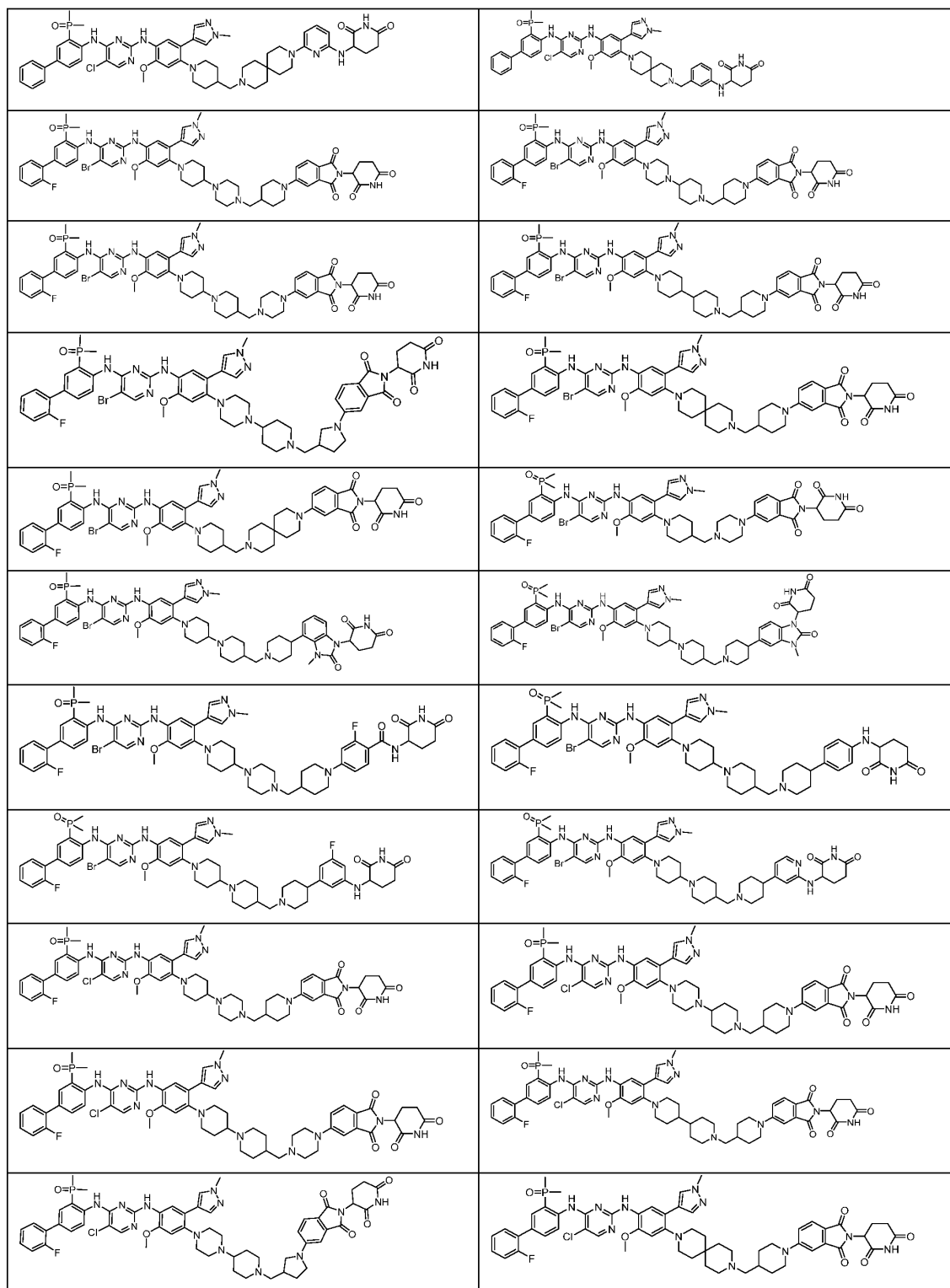


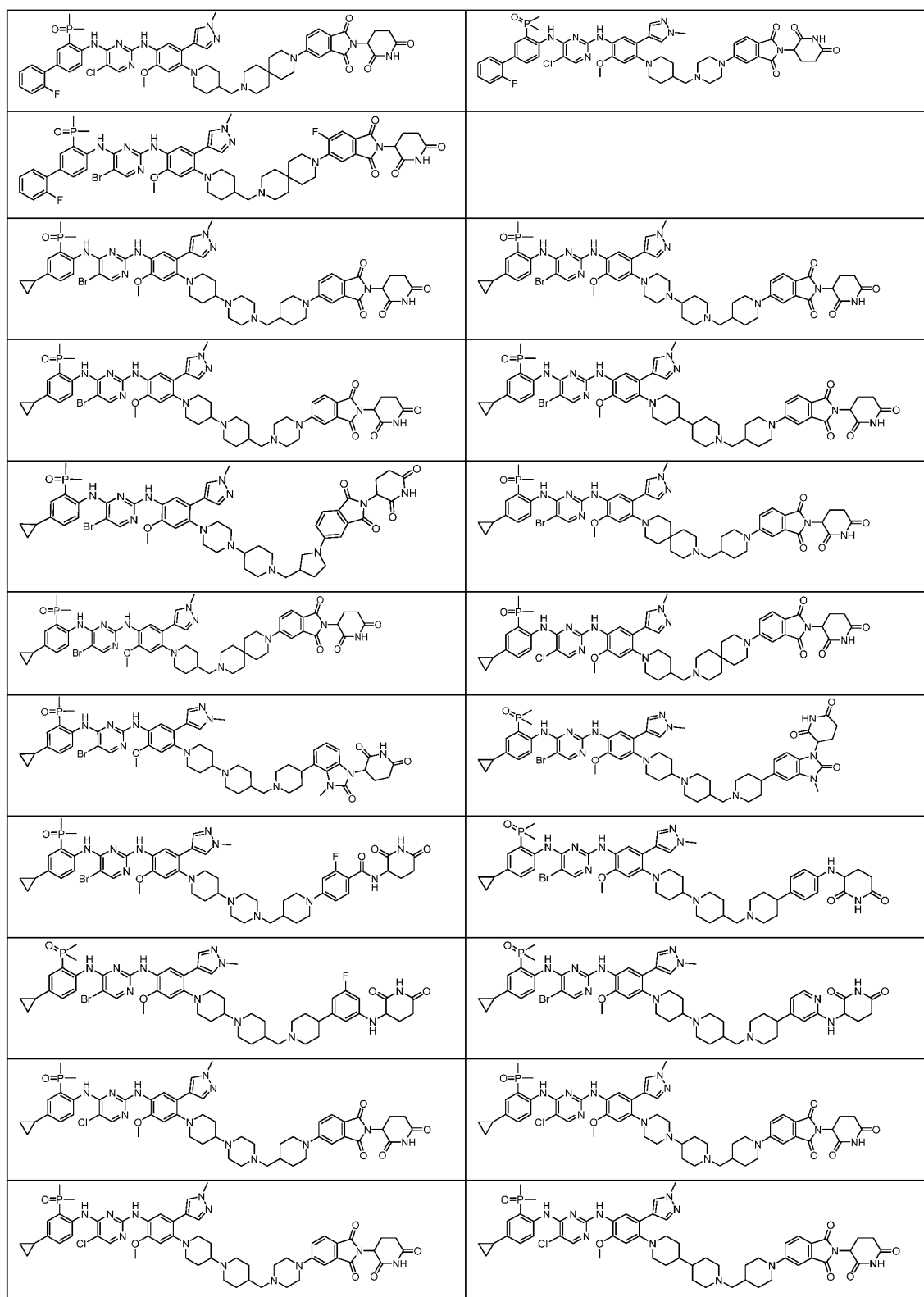
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

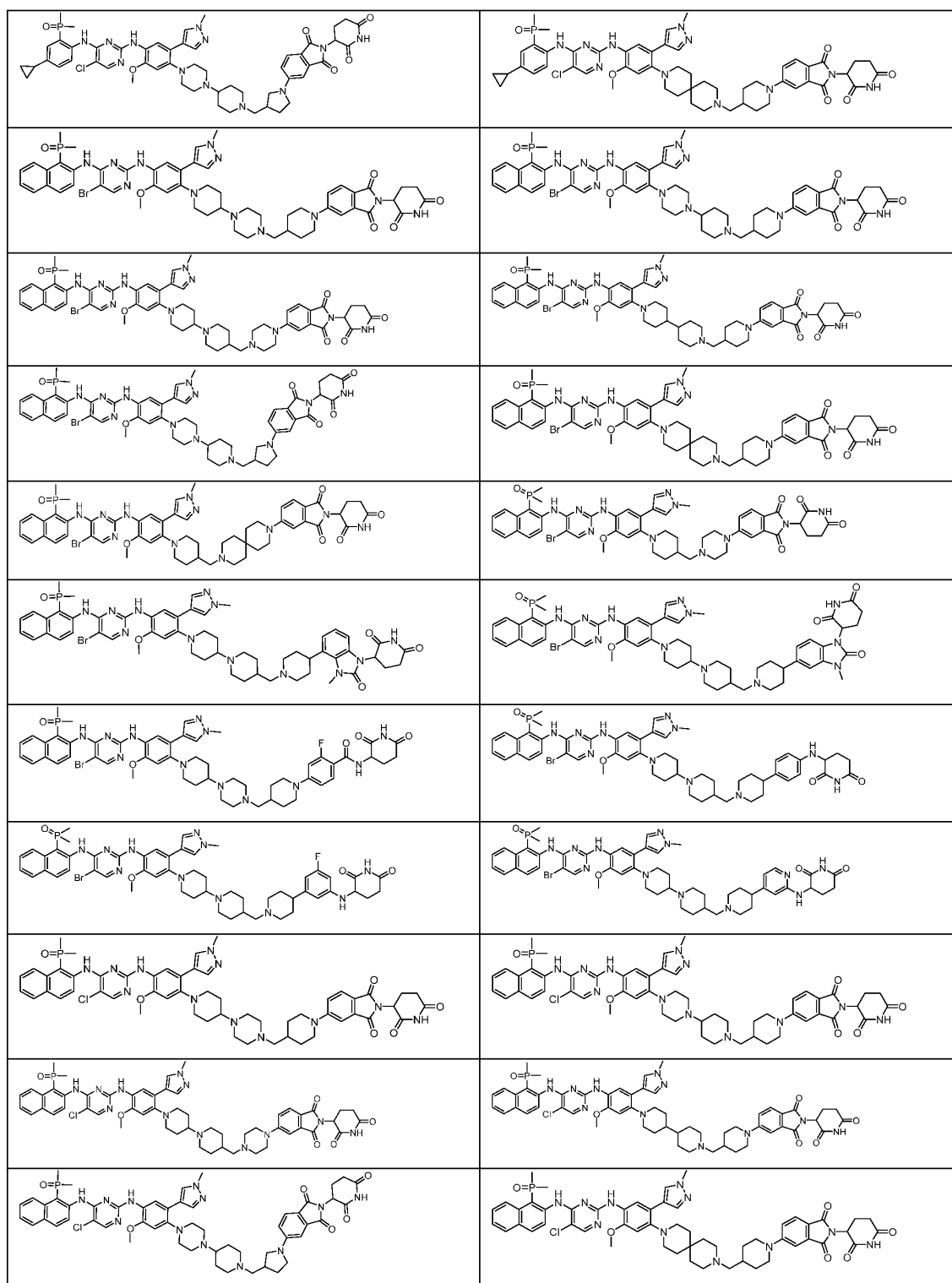


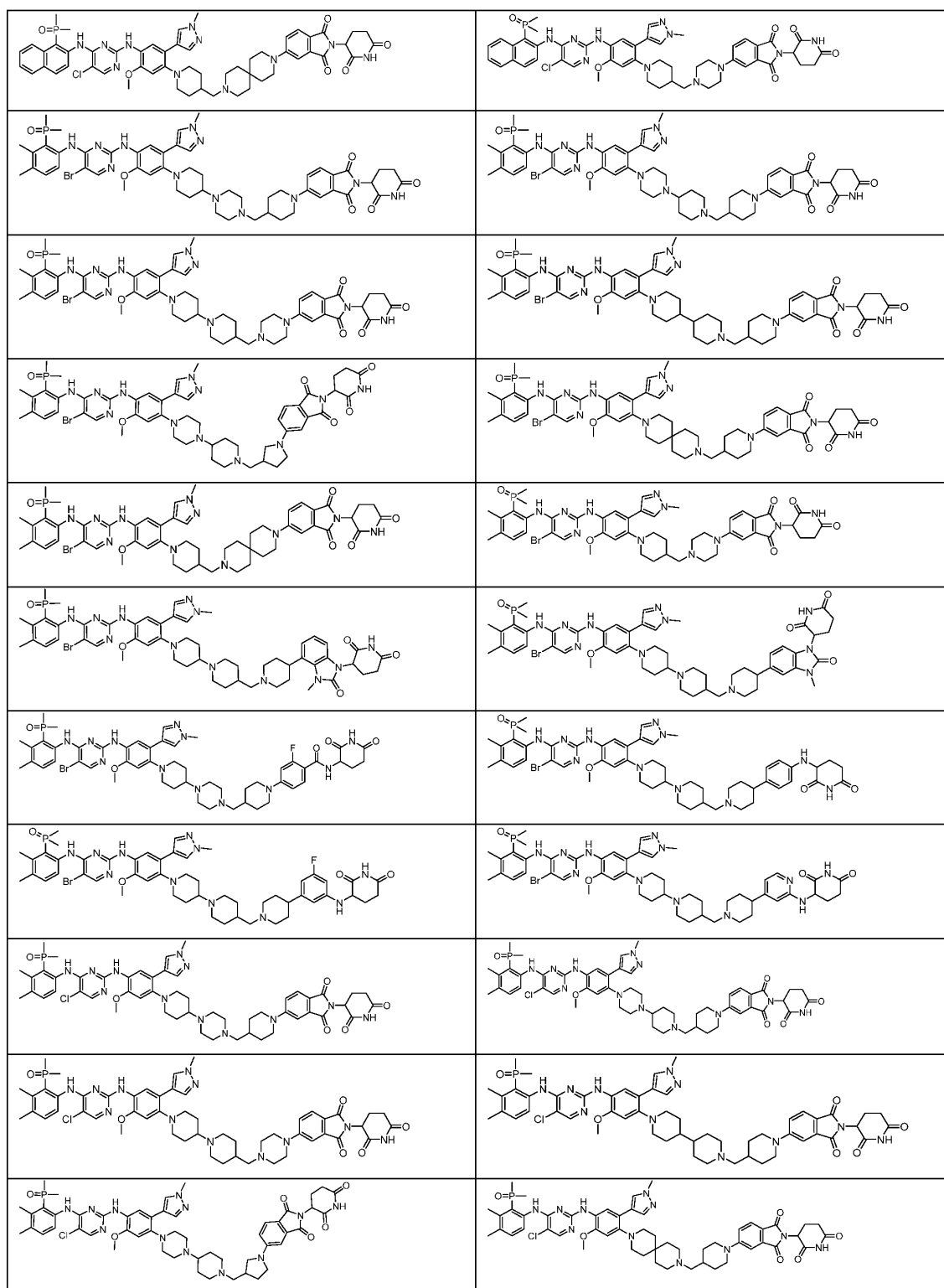


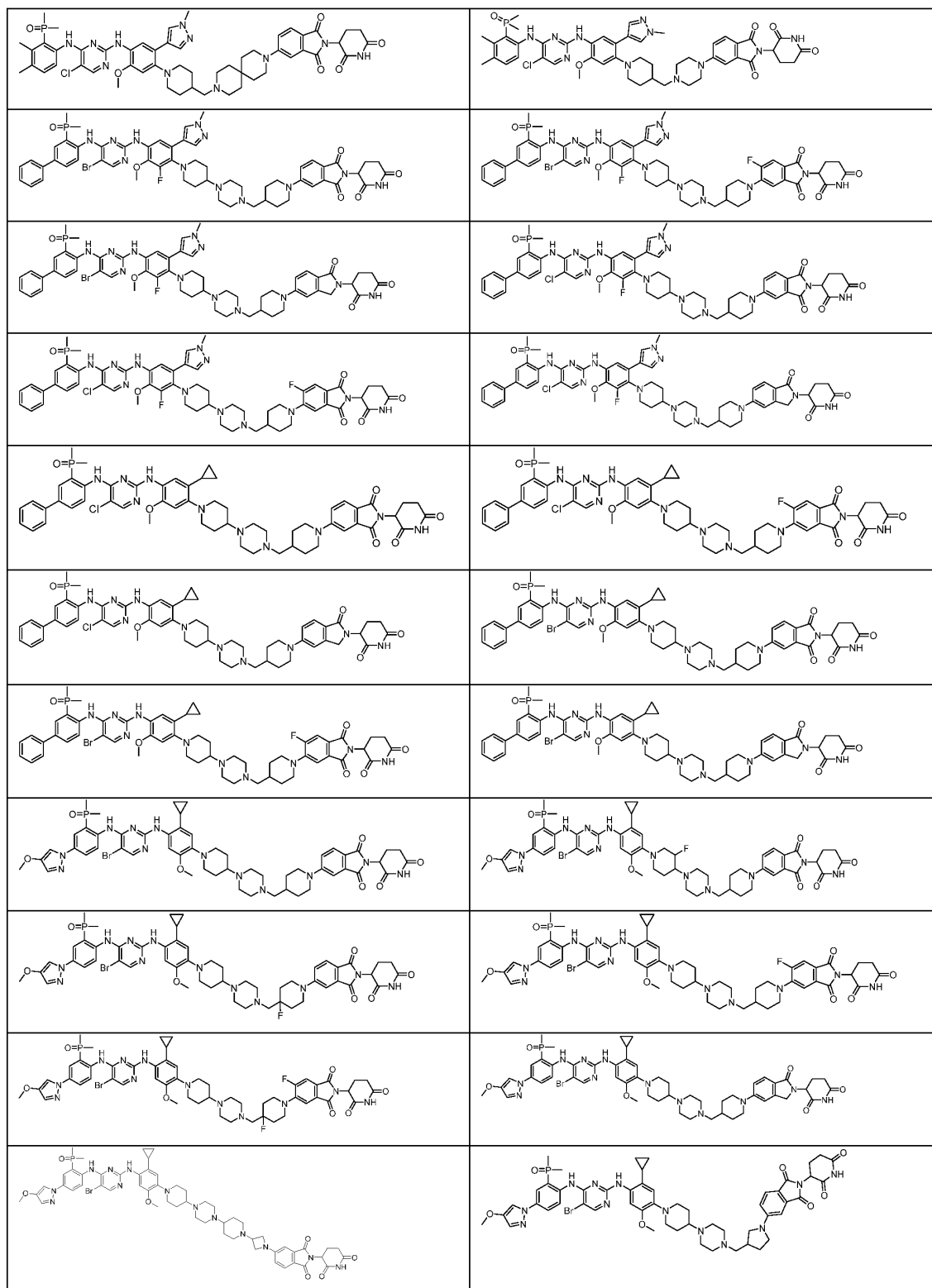


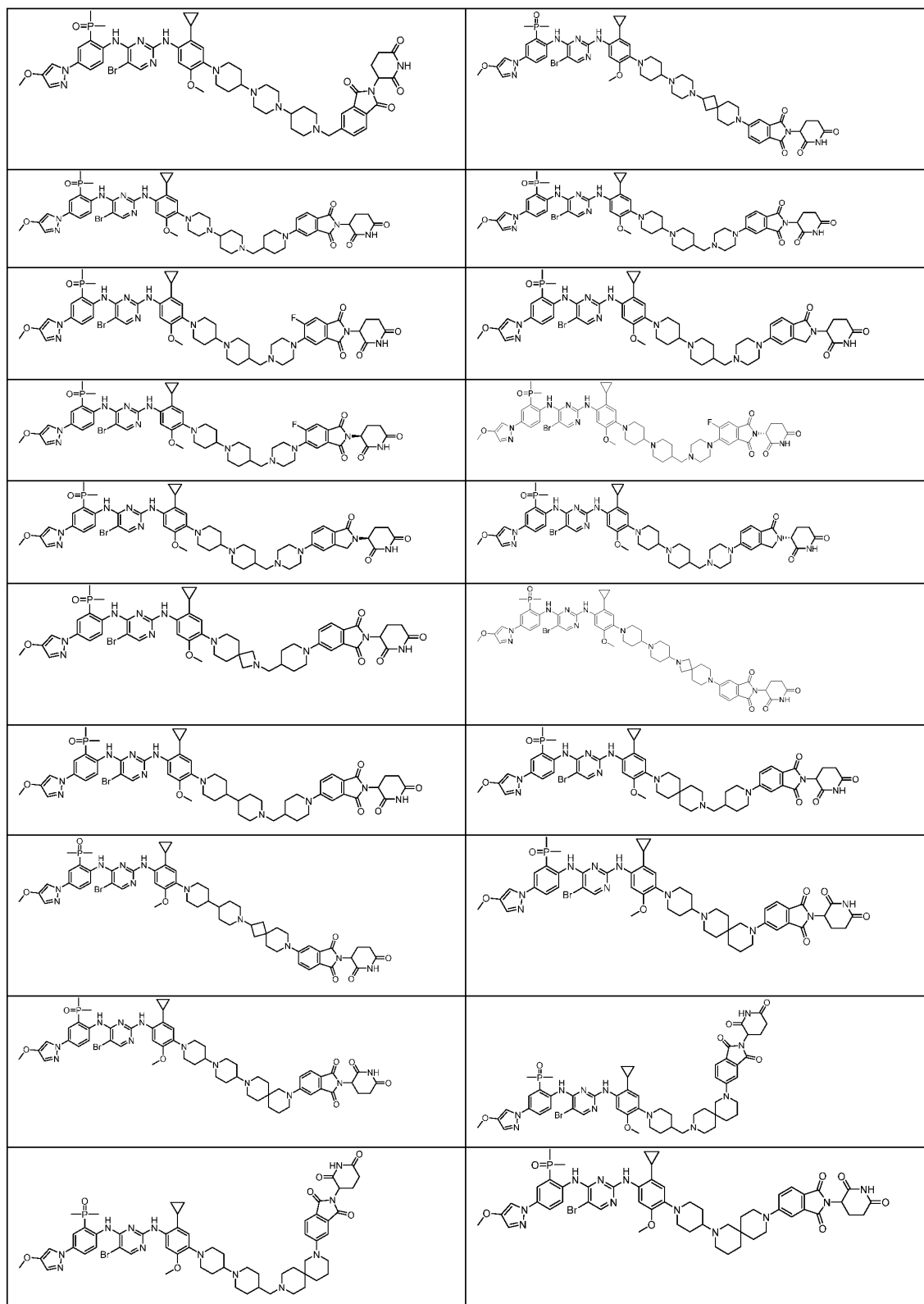


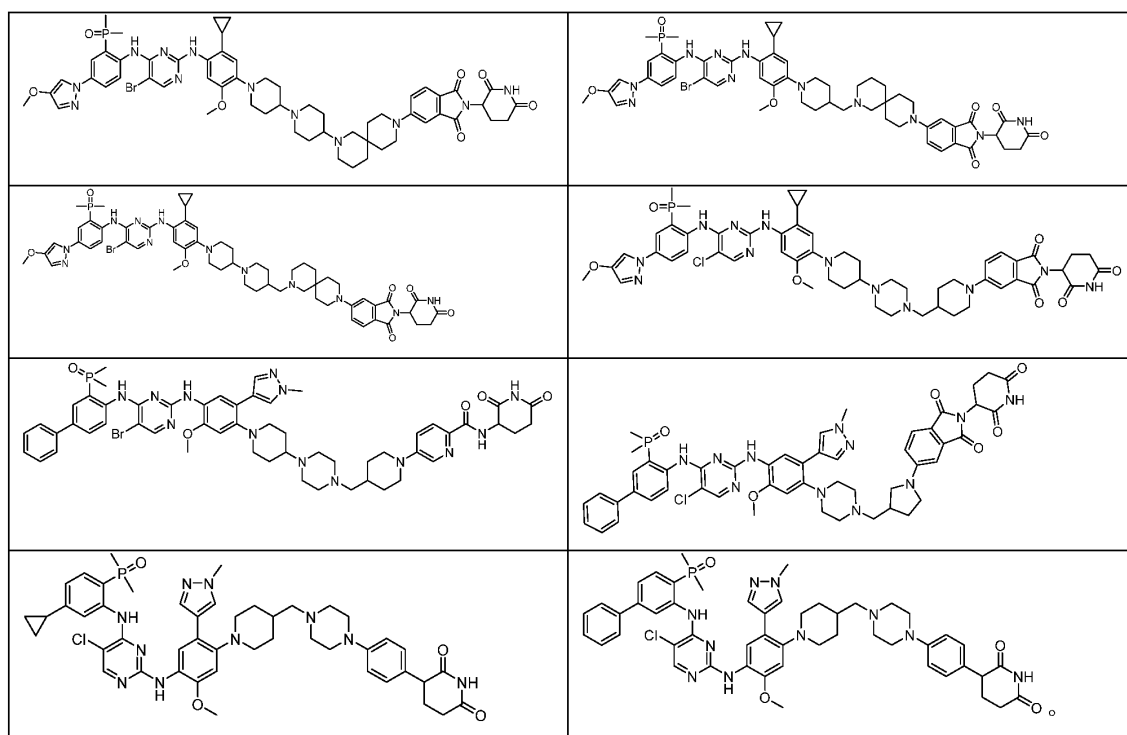












本发明涉及一种药物组合物，包括本发明上述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，以及药学上可接受的载体，任选地包含一种或多或多种其它化学治疗剂。

5 本发明涉及一种本发明上述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶或所述药物组合物在用于制备治疗与 EGFR 活性或表达量相关疾病的药物中的应用。

本发明涉及一种本发明上述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶或所述药物组合物在用于制备治疗与抑制或降解 EGFR 相关疾病的药物中的应用。

10 本发明涉及的本发明上述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶的应用，所述的疾病选自癌症，优选非小细胞肺癌。

除非有相反的陈述，在说明书和权利要求书中使用的术语具有下述含义。

15 本发明所述基团和化合物中所涉及的碳、氢、氧、硫、氮或 F、Cl、Br、I 均包括它们的同位素情况，及本发明所述基团和化合物中所涉及的碳、氢、氧、硫或氮任选进一步被一个或多个它们对应的同位素所替代，其中碳的同位素包括 ^{12}C 、 ^{13}C 和 ^{14}C ，氢的同位素包括氕 (H)、氘(D，又叫重氢)、氚(T，又叫超重氢)，氧的同位素包括 ^{16}O 、 ^{17}O

和 ^{18}O ，硫的同位素包括 ^{32}S 、 ^{33}S 、 ^{34}S 和 ^{36}S ，氮的同位素包括 ^{14}N 和 ^{15}N ，氟的同位素包括 ^{17}F 和 ^{19}F ，氯的同位素包括 ^{35}Cl 和 ^{37}Cl ，溴的同位素包括 ^{79}Br 和 ^{81}Br 。

“卤素”是指 F、Cl、Br 或 I。

“卤素取代的”是指 F、Cl、Br 或 I 取代，包括但不限于 1 至 10 个选自 F、Cl、Br 或 I 的取代基所取代，1 至 6 个选自 F、Cl、Br 或 I 的取代基所取代，1 至 4 个选自 F、Cl、Br 或 I 的取代基所取代。“卤素取代的”简称为“卤代”。

“烷基”是指取代的或者未取代的直链或支链饱和脂肪族烃基，包括但不限于 1 至 20 个碳原子的烷基、1 至 8 个碳原子的烷基、1 至 6 个碳原子的烷基、1 至 4 个碳原子的烷基。非限制性实施例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、新丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、正己基及其各种支链异构体；本文中出现的烷基，其定义与本定义一致。烷基可以是一价、二价、三价或四价。

“烃基”是指取代的或者未取代的、直链或支链的、饱和或不饱和的由碳、氢原子组成的基团。烃基可以是一价、二价、三价或四价。

“杂烷基”指取代的或者未取代的烷基中的 1 个或多个(包括但不限于 2、3、4、5 或 6 个)碳原子被杂原子(包括但不限于 N、O 或 S)替换。非限制性实施例包括 $-\text{X}(\text{CH}_2)_v-\text{X}(\text{CH}_2)_v-\text{X}(\text{CH}_2)_v-\text{H}$ (v 为 1 至 5 的整数，X 各自独立的选自键或杂原子，杂原子包括但不限于 N、O 或 S，且至少有 1 个 X 选自杂原子，且杂原子中的 N 或 S 可被氧化成各种氧化态)。杂烷基可以是一价、二价、三价或四价。

“亚烷基”是指取代的或者未取代的直链和支链的二价饱和烃基，包括 $-(\text{CH}_2)_v-$ (v 为 1 至 10 的整数)，亚烷基实施例包括但不限于亚甲基、亚乙基、亚丙基和亚丁基等。

“亚杂烷基”是指取代的或者未取代的亚烷基中的 1 个或多个(包括但不限于 2、3、4、5 或 6 个)碳原子被杂原子(包括但不限于 N、O 或 S)替换。非限制性实施例包括 $-\text{X}(\text{CH}_2)_v-\text{X}(\text{CH}_2)_v-\text{X}(\text{CH}_2)_v-$ ，v 为 1 至 5 的整数，X 各自独立的选自键、N、O 或 S，且至少有 1 个 X 选自 N、O 或 S。

“环烷基”是指取代的或者未取代的饱和的碳环烃基，通常有 3 至 10 个碳原子，非限制性实施例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基等。本文中出现的环烷基，其定义如上所述。环烷基可以是一价、二价、三价或四价。

“杂环烷基”是指取代的或者未取代的饱和的含有杂原子的环烃基，包括但不限于 3 至 10 个原子、3 至 8 个原子，包含 1 至 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子，杂环烷基的环中选择性取代的 N、S 可被氧化成各种氧化态。杂环烷基可以连接在杂原子或者碳原子上，

杂环烷基可以连接在芳香环上或者非芳香环上，杂环烷基可以连接有桥环或者螺环，非限制性实施例包括环氧乙基、氮杂环丙基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、四氢呋喃基、四氢-2H-吡喃基、二氧戊环基、二氧六环基、吡咯烷基、哌啶基、咪唑烷基、噁唑烷基、噻唑烷基、吗啉基、六氢嘧啶基、哌嗪基。杂环烷基可以是一价、二价、三价或四价。

- 5 “烯基”是指取代的或者未取代的直链和支链的不饱和烃基，其具有至少 1 个，通常有 1、2 或 3 个碳碳双键，主链包括但不限于 2 至 10 个、2 至 6 个或 2 至 4 个碳原子，烯基实施例包括但不限于乙烯基、烯丙基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、1-甲基-1-丁烯基、2-甲基-1-丁烯基、2-甲基-3-丁烯基、1-己烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、5-己烯基、1-甲基-1-戊烯基、2-甲基-1-戊烯基、1-庚烯基、2-庚烯基、3-庚烯基、4-庚烯基、1-辛烯基、3-辛烯基、1-壬烯基、3-壬烯基、1-癸烯基、4-癸烯基、1,3-丁二烯、1,3-戊二烯、1,4-戊二烯和 1,4-己二烯等；本文中出现的烯基，其定义与本定义一致。烯基可以是一价、二价、三价或四价。

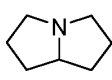
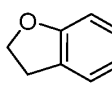
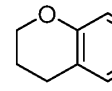
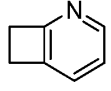
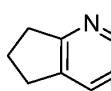
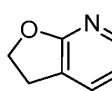
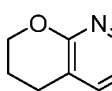
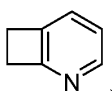
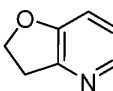
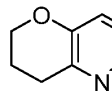
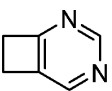
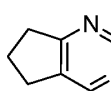
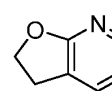
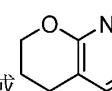
- “炔基”是指取代的或者未取代的直链和支链的一价不饱和烃基，其具有至少 1 个，通常有 1、2 或 3 个碳碳三键，包括但不限于在主链包括 2 至 10 个碳原子、2 至 6 个碳原子、2 至 4 个碳原子，炔基实施例包括但不限于乙炔基、炔丙基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-戊炔基、1-甲基-1-丁炔基、2-甲基-1-丁炔基、2-甲基-3-丁炔基、1-己炔基、2-己炔基、3-己炔基、4-己炔基、5-己炔基、1-甲基-1-戊炔基、2-甲基-1-戊炔基、1-庚炔基、2-庚炔基、3-庚炔基、4-庚炔基、1-辛炔基、3-辛炔基、1-壬炔基、3-壬炔基、1-癸炔基、4-癸炔基等；炔基可以是一价、二价、三价或四价。

“烷氧基”是指取代的或者未取代的-O-烷基。非限制性实施例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、正己氧基、环丙氧基和环丁氧基。

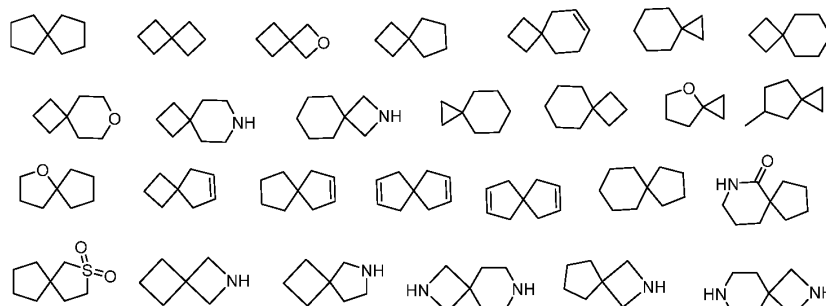
- 25 “碳环基”或“碳环”是指取代的或未取代的饱和或不饱和的芳香环或者非芳香环，芳香环或者非芳香环可以是 3 至 8 元的单环、4 至 12 元双环或者 10 至 15 元三环体系，碳环基可以连接在芳香环上或者非芳香环上，芳香环或者非芳香环任选为单环、桥环或者螺环。非限制性实施例包括环丙烷、环丁烷、环戊烷、环己烷、环庚烷、1-环戊基-1-烯基、1-环戊基-2-烯基、1-环戊基-3-烯基、环己基、1-环己基-2-烯基、1-环己基-3-烯基、

环己烯基、苯环、萘环、、、、或。“碳环基”或“碳环”可以是一价、二价、三价或四价。

- “杂环基”或“杂环”是指取代的或未取代的饱和或不饱和的芳香环或者非芳香环，芳香环或者非芳香环可以是 3 至 8 元的单环、4 至 12 元双环或者 10 至 15 元三环体系，且包含 1 个或多个(包括但不限于 2、3、4 或 5 个)个选自 N、O 或 S 的杂原子，杂环基的环中选择性取代的 N、S 可被氧化成各种氧化态。杂环基可以连接在杂原子或者碳原子上，杂环基可以连接在芳香环上或者非芳香环上，杂环基可以连接有桥环或者螺环，非限制性实施例包括环氧乙基、氮杂环丙基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、1,3-二氧戊环基、1,4-二氧戊环基、1,3-二氧六环基、氮杂环庚基、吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡喃基、N-烷基吡咯基、噻啶基、吡嗪基、哒嗪基、咪唑基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、1,3-二噻基、二氢呋喃基、二氢吡喃基、二噻戊环基、四氢呋喃基、四氢吡咯基、四氢咪唑基、四氢噻唑基、四氢吡喃基、苯并咪唑基、苯并吡啶基、吡咯并吡啶基、苯并二氢呋喃基、吡咯基、吡唑基、噻唑基、噁唑基、吡嗪基、吡啶基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并吡咯基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并吡啶基、苯并噻啶基、苯并吡嗪基、噻吩基、氮杂二环[3.2.1]辛烷基、氮杂二环[5.2.0]壬烷基、氧杂三环[5.3.1.1]十二烷基、

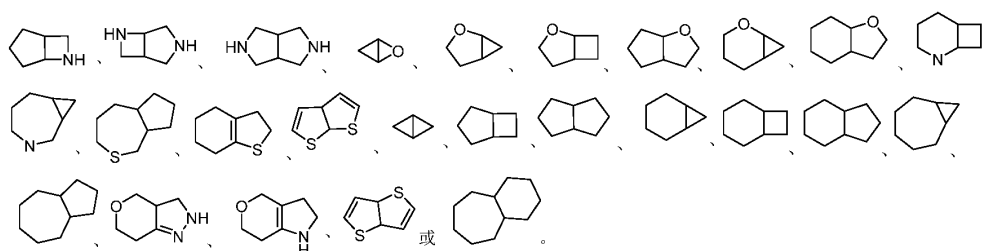
氮杂金刚烷基、氧杂螺[3.3]庚烷基、、、、、、、、、、、、、或。“杂环基”或“杂环”可以是一价、二价、三价或四价。

- “螺环”或“螺环基”是指取代的或未取代的单环之间共用一个原子(称螺原子)的多环基团，螺环体系中环原子的个数包括但不限于含有 5 至 20 个、6 至 14 个、6 至 12 个、6 至 10 个，其中一个或多个环可以含有 0 个或多个(包括但不限于 1、2、3 或 4)双键，且任选可以含有 0 至 5 个选自 N、O 或 S(=O)_n 的杂原子。



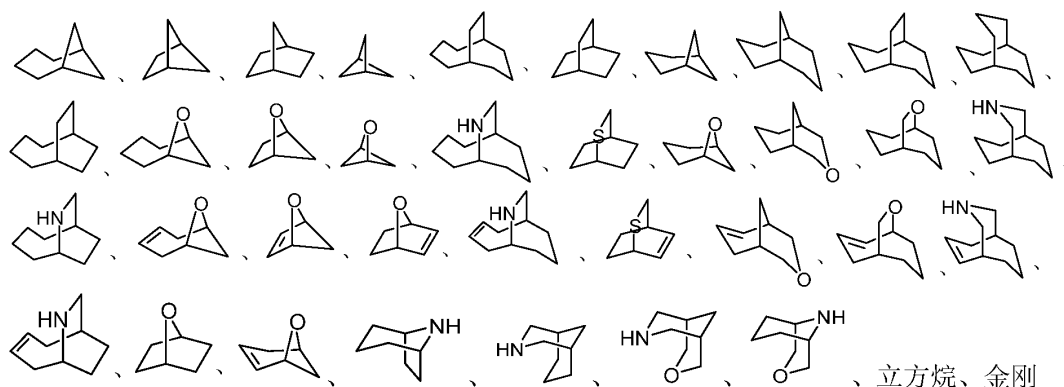
“螺环”或“螺环基”可以是一价、二价、三价或四价。

“并环”或“并环基”是指系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对原子的多环基团，其中一个或多个环可以含有 0 个或多个(包括但不限于 1、2、3 或 4)双键，且可以是取代的或未取代，并环体系中的各个环可以含 0 至 5 个杂原子或含有杂原子的基团(包括但不限于选自 N、S(=O)_n 或 O, n 为 0、1 或 2)。并环体系中环原子的个数包括但不限于 5 至 20 个，5 至 14 个，5 至 12 个，5 至 10 个。非限定性实例包括：



“并环”或“并环基”可以是一价、二价、三价或四价。

“桥环”或“桥环基”是指取代的或未取代的含有任意两个不直接连接的原子或多环基团，可以含有 0 个或多个双键，并环体系中的任意环可以含 0 至 5 个选自杂原子或含有杂原子的基团(包括但不限于 N、S(=O)_n 或 O, 其中 n 为 0、1、2)。环原子个数包括但不限于 5 至 20 个、5 至 14 个、5 至 12 个或 5 至 10 个。非限定性实例包括



烷。“桥环”或“桥环基”可以是一价、二价、三价或四价。

“碳螺环”、“螺环碳环基”、“螺碳环基”或者“碳螺环基”是指环体系仅有碳原子组成的“螺环”。本文中出现的“碳螺环”、“螺环碳环基”、“螺碳环基”或者“碳螺环基”，其定义与螺环一致。

- 5 “碳并环”、“并环碳环基”、“并碳环基”或者“碳并环基”是指环体系仅有碳原子组成的“并环”。本文中出现的“碳并环”、“并环碳环基”、“并碳环基”或者“碳并环基”，其定义与并环一致。

“碳桥环”、“桥环碳环基”、“桥碳环基”或者“碳桥环基”是指环体系仅有碳原子组成的“桥环”。本文中出现的“碳桥环”、“桥环碳环基”、“桥碳环基”或者“碳桥环基”，其定义与

10 桥环一致。

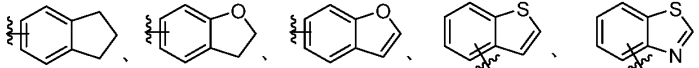
“杂单环”、“单环杂环基”或“杂单环基”是指单环体系的“杂环基”或“杂环”，本文中出现的杂环基、“单环杂环基”或“杂单环基”，其定义与杂环一致。

“杂并环”、“杂并环基”、“并环杂环基”或“杂并环基”是指含有杂原子的“并环”。本文中出现的杂并环、“杂并环基”、“并环杂环基”或“杂并环基”，其定义与并环一致。

- 15 “杂螺环”、“杂螺环基”、“螺环杂环基”或“杂螺环基”是指含有杂原子的“螺环”。本文中出现的杂螺环、“杂螺环基”、“螺环杂环基”或“杂螺环基”，其定义与螺环一致。

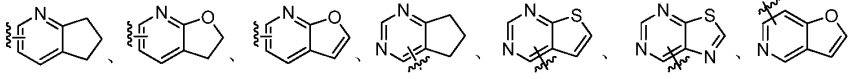
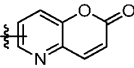
“杂桥环”、“杂桥环基”、“桥环杂环基”或“杂桥环基”是指含有杂原子的“桥环”。本文中出现的杂桥环、“杂桥环基”、“桥环杂环基”或“杂桥环基”，其定义与桥环一致。

- 20 “芳基”或“芳环”是指取代的或者未取代的具有单环或稠合环的芳香族烃基，芳香环中环原子个数包括但不限于 6 至 18、6 至 12 或 6 至 10 个碳原子。芳基环可以稠合于饱和或不饱和的碳环或杂环上，其中与母体结构连接在一起的环为芳基环，非限制性实施

例包含苯环、萘环、、“芳基”或“芳环”可以是一价、二价、三价或四价。当为二价、三价或四价时，连接位点位于芳基环上。

- 25 “杂芳基”或“杂芳环”是指取代或未取代的芳香族烃基，且含有 1 至 5 个选杂原子或含有杂原子的基团(包括但不限于 N、O 或 S(=O)_n, n 为 0、1、2)，杂芳香环中环原子个数包括但不限于 5 至 15、5 至 10 或 5 至 6 个。杂芳基的非限制性实施例包括但不限于吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡喃基、N-烷基吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、咪唑基、苯并吡唑、苯并咪唑、苯并吡啶、吡咯并吡啶等。所述杂芳基环可以稠合于饱

和或不饱和的碳环或杂环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂芳基环，非限制性实

施例包含  和 。本文中出现的杂芳基，其定义与本定义一致。杂芳基可以是一价、二价、三价或四价。当为二价、三价或四价时，连接位点位于杂芳基环上。

- 5 “5元环并5元杂芳环”是指5并5元的稠合杂芳环，2个并环中至少有1个环含有1个以上的杂原子(包括但不限于O、S或N)，整个基团具有芳香性，非限制实施例包括了吡咯并吡咯环、吡唑并吡咯环、吡唑并吡唑环、吡咯并呋喃环、吡唑并呋喃环、吡咯并噻吩环、吡唑并噻吩环。

- “5并6元杂芳环”是指5并6元的稠合杂芳环，2个并环中至少有1个环含有1个以
10 上的杂原子(包括但不限于O、S或N)，整个基团具有芳香性，非限制实施例包括了苯并5元杂芳基、6元杂芳环并5元杂芳环。

- “取代”或“取代的”是指被1个或多个(包括但不限于2、3、4或5个)取代基所取代，取代基包括但不限于H、F、Cl、Br、I、烷基、环烷基、烷氧基、卤代烷基、硫醇、羟基、硝基、巯基、氨基、氰基、异氰基、芳基、杂芳基、杂环基、桥环基、螺环基、
15 并环基、羟基烷基、=O、羰基、醛、羧酸、甲酸酯、 $-(CH_2)_m-C(=O)-R^a$ 、 $-O-(CH_2)_m-C(=O)-R^a$ 、 $-(CH_2)_m-C(=O)-NR^bR^c$ 、 $-(CH_2)_mS(=O)_nR^a$ 、 $-(CH_2)_m$ -烯基- R^a 、 OR^d 或 $-(CH_2)_m$ -炔基- R^a (其中m、n为0、1或2)、芳基硫基、硫代羰基、硅烷基或 $-NR^bR^c$ 等基团，其中 R^b 与 R^c 独立选自包括H、羟基、氨基、羰基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、磺酰基、三氟甲磺酰基，作为选择， R^b 与 R^c 可形成五或六元环烷基或杂环基， R^a 、 R^d 独立
20 选自芳基、杂芳基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、羰基、酯基、桥环基、螺环基或并环基。

“含有1至5个选自O、S、N的杂原子”是指含有1、2、3、4或5个选自O、S、N的杂原子。

- “0至X个选自...取代基所取代”是指被0、1、2、3...X个选自...取代基所取代，
25 X选自1至10之间的任意整数。如“0至4个选自...取代基所取代”是指被0、1、2、3或4个选自...取代基所取代。如“0至5个选自...取代基所取代”是指被0、1、2、3、4或5个选自...取代基所取代。如“杂桥环任选进一步被0至4个选自H或F的取代基所取代”是指杂桥环任选进一步被0、1、2、3或4个选自H或F的取代基所取代。

X-Y元的环(X选自小于Y大于等于3的整数，Y选自4至12之间的任意整数)包括

了 X+1、X+2、X+3、X+4...Y 元的环。环包括了杂环、碳环、芳环、芳基、杂芳基、环烷基、杂单环、杂并环、杂螺环或杂桥环。如“4-7 元杂单环”是指 4 元、5 元、6 元或 7 元的杂单环，“5-10 元杂并环”是指 5 元、6 元、7 元、8 元、9 元或 10 元的杂并环。

“任选”或“任选地”是指随后所描述的事件或环境可以但不必须发生，该说明包括该事件或环境发生或不发生的场合。如：“任选被 F 取代的烷基”指烷基可以但不必须被 F 取代，说明包括烷基被 F 取代的情形和烷基不被 F 取代的情形。

“药学上可接受的盐”或者“其药学上可接受的盐”是指本发明化合物保持游离酸或者游离碱的生物有效性和特性，且所述的游离酸通过与无毒的无机碱或者有机碱，所述的游离碱通过与无毒的无机酸或者有机酸反应获得的盐。

“药物组合物”是指一种或多种本发明所述化合物、或者其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶和其它化学组分形成的混合物，其中，“其它化学组分”是指药学上可接受的载体、赋形剂和/或一种或多种其它治疗剂。

药物组合物以适合于待治疗(或预防)的疾病的方式给予。适当的剂量以及合适的给予持续时间和频率将由诸如患者的状况、患者的疾病的类型和严重程度、活性成分的特定形式以及给予方法的因素来确定。可以使用实验模型和/或临床试验来确定最佳剂量。

在一些实施方案中，本方法涉及给予约 0.1 μ g 至约 500mg 本发明的至少一种化合物/kg 受试者体重。更普遍地使用从约 10 μ g 至约 200mg 剂量的本申请公开的化合物，取决于受试者的生理反应。例如，用于治疗 and/or 预防如本申请描述的疾病的本申请描述的化合物的剂量是约 0.001 至约 1mg/kg 受试者体重/天，例如约 0.001mg、约 0.002mg、约 0.005mg、约 0.010mg、0.015mg、约 0.020mg、约 0.025mg、约 0.050mg、约 0.075mg、约 0.1mg、约 0.15mg、约 0.2mg、约 0.25mg、约 0.5mg、约 0.75mg 或约 1mg/kg 体重/天。在一些实施方案中，用于所描述的方法的本申请描述的化合物的剂量是约 1 至约 1000mg/kg 所治疗的受试者体重/天，约 1mg、约 2mg、约 5mg、约 10mg、约 15mg、约 20mg、约 25mg、约 50mg、约 75mg、约 100mg、约 150mg、约 200mg、约 250mg、约 500mg、约 750mg 或约 1000mg/天。

“载体”是指不会对生物体产生明显刺激且不会消除所给予化合物的生物活性和特性的材料。

“赋形剂”是指加入到药物组合物中以促进化合物给药的惰性物质。非限制性实施例包括碳酸钙、磷酸钙、糖、淀粉、纤维素衍生物 (包括微晶纤维素)、明胶、植物油、聚

乙二醇类、稀释剂、成粒剂、润滑剂、粘合剂和崩解剂。

“前药”是指可经体内代谢转化为具有生物活性的本发明化合物。本发明的前药通过修饰本发明化合物中的氨基或者羧基来制备，该修饰可以通过常规的操作或者在体内被除去，而得到母体化合物。当本发明的前药被施予哺乳动物个体时，前药被割裂形成游离的氨基或者羧基。

“共晶”是指活性药物成分(API)和共晶形成物(CCF)在氢键或其他非共价键的作用下结合而成的晶体，其中 API 和 CCF 的纯态在室温下均为固体，并且各组分间存在固定的化学计量比。共晶是一种多组分晶体，既包含两种中性固体之间形成的二元共晶，也包含中性固体与盐或溶剂化物形成的多元共晶。

“动物”是指包括哺乳动物，例如人、陪伴动物、动物园动物和家畜，优选人、马或者犬。

“立体异构体”是指由分子中原子在空间上排列方式不同所产生的异构体，包括顺反异构体、对映异构体和构象异构体。

“互变异构体”是指分子中某一原子在两个位置迅速移动而产生的官能团异构体，如酮式-烯醇式异构和酰胺-亚胺醇式异构等。

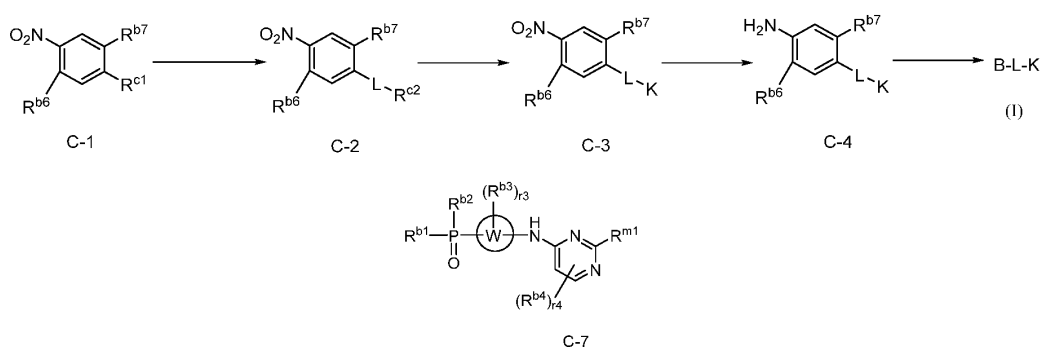
“IC₅₀”是对指定的生物过程(或该过程中的某个组分比如酶、受体、细胞等)抑制一半时所需的药物或者抑制剂的浓度。

具体实施方式

以下结合实施例详细说明本发明的技术方案，但本发明的保护范围包括但不限于此。

为了完成本发明的目的，根据本领域技术人员已知的有机合成技术，从市售的化学品和/或化学文献中描述的化合物开始，制备本文所述反应中使用的化合物“商业上可用的化学品”是从标准的商业来源获得的，包括上海阿拉丁生化科技股份有限公司，上海麦克林生化科技有限公司，Sigma-Aldrich，阿法埃莎(中国)化学有限公司，梯希爱(上海)化成工业发展有限公司，安耐吉化学，上海泰坦科技股份有限公司，科龙化工，百灵威科技有限公司等。

合成方法一：



R^{c1} 选自卤素；

R^{c2} 选自 H、氨基保护基或者羟基保护基；

5 R^{m1} 选自离去基团，优选卤素、OMs、OTs 或 OTf，

其余基团定义与说明书一致；

通式(C-1)化合物通过亲核取代反应或者偶联反应得到通式(C-2)化合物；

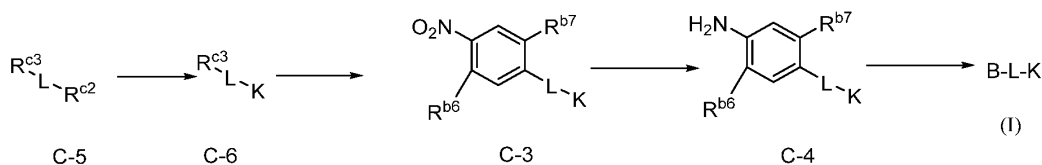
通式(C-2)化合物通过亲核取代反应、或者偶联反应、或者还原胺化、或者缩合反应得到通式(C-3)化合物；或者通式(C-2)化合物先通过脱去保护基，再通过亲核取代反应、

10 或者偶联反应、或者还原胺化、或者缩合反应得到通式(C-3)化合物；

通式(C-3)化合物通过还原反应得到通式(C-4)化合物；

通式(C-4)化合物与化合物(C-7)通过亲核取代反应或者偶联反应得到通式(I)化合物。

合成方法二：



15 R^{c2} 选自 H、氨基保护基或者羟基保护基；

R^{c3} 选自 H、氨基保护基或者羟基保护基；

其余基团定义与说明书一致；

通式(C-5)化合物通过亲核取代反应、或者偶联反应、或者还原胺化、或者缩合反应得到通式(C-6)化合物；或者通式(C-5)化合物先通过脱去保护基，再通过亲核取代反应、

20 或者偶联反应、或者还原胺化、或者缩合反应得到通式(C-6)化合物；

通式(C-6)化合物通过亲核取代反应或者偶联反应得到通式(C-3)化合物，或者通式(C-6)化合物先通过脱去保护基、再通过亲核取代反应或者偶联反应得到通式(C-3)化合物；

通式(C-3)化合物通过还原反应得到通式(C-4)化合物;

通式(C-4)化合物与化合物(C-7)通过亲核取代反应或者偶联反应得到通式(I)化合物。

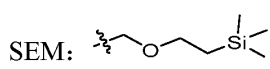
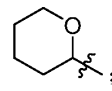
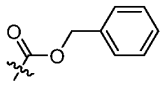
化合物的结构是通过核磁共振 (NMR) 或 (和) 质谱 (MS) 来确定的。NMR 位移 (δ) 以 10^{-6} (ppm) 的单位给出。NMR 的测定是用 (Bruker Avance III 400 和 Bruker Avance 300) 核磁仪, 测定溶剂为氘代二甲基亚砷(DMSO- d_6), 氘代氯仿($CDCl_3$), 氘代甲醇(CD_3OD), 内标为四甲基硅烷(TMS);

MS 的测定用(Agilent 6120B(ESI) 和 Agilent 6120B(APCI));

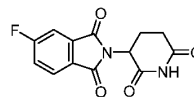
HPLC 的测定使用 Agilent 1260DAD 高压液相色谱仪 (Zorbax SB-C18 100×4.6 mm, $3.5 \mu m$);

薄层层析硅胶板使用烟台黄海 HSGF254 或青岛 GF254 硅胶板, 薄层色谱法 (TLC) 使用的硅胶板采用的规格是 0.15 mm- 0.20 mm, 薄层层析分离纯化产品采用的规格是 0.4 mm - 0.5 mm;

柱层析一般使用烟台黄海硅胶 200-300 目硅胶为载体。

SEM: ; THP: ; Boc: 叔丁氧基羰基; Ms: ; TBS: ; MTBE: 甲基叔丁基醚; Bn: ; DIPEA: N,N-二异丙基乙胺; DMAc: N,N-二甲基乙酰胺; DMSO: 二甲基亚砷; DCM: 二氯甲烷; Cbz: ; NMP: N-甲基吡咯烷酮; DMF: N,N-二甲基甲酰胺; TFA: 三氟乙酸

2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮:



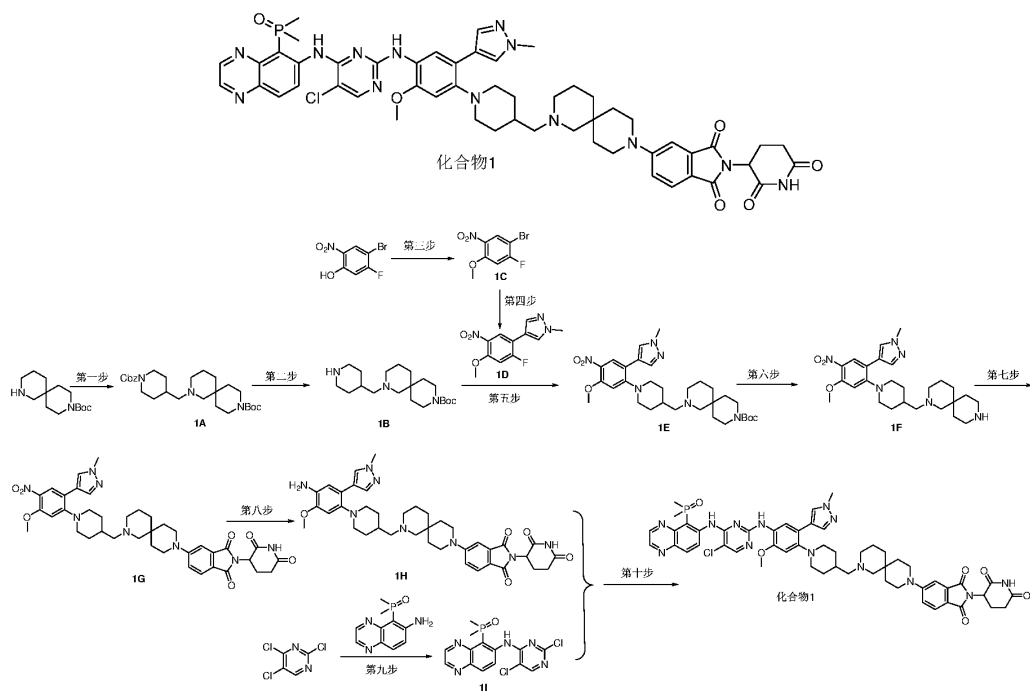
EDCI: CAS 25952-53-8 HOBT: CAS 2592-95-2 RuPhosPdG3: CAS 1445085-77-7

$Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$: CAS 95464-05-4

没有特殊说明, 本发明的制备 HPLC 采用的仪器: waters 2767 制备液相; 色谱柱: XBridge@ Prep C18($30mm \times 150mm$)

没有特殊说明, 本发明的制备纯化中用到的溶剂 IPA 是指异丙醇、CAN 指乙腈、DEA 指二乙胺。

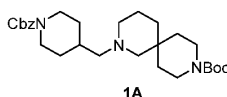
实施例 1: 化合物 1 的制备



第一步: 2-((1-((苄氧基)羰基)哌啶-4-基)甲基)-2,9-二氮螺环[5.5]十一烷-9-羧酸叔丁酯

(1A)

- 5 tert-butyl 2-((1-((benzyloxy)carbonyl)piperidin-4-yl)methyl)-2,9-diazaspiro[5.5]undecane-9-carboxylate

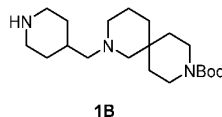


- 10 将 4-甲酰基哌啶-1-羧酸苄酯 (2.47g, 10mmol), 2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-羧酸叔丁酯(2.54g, 10 mmol)混合于二氯甲烷(100mL)中, 依次加入醋酸(1.2g, 20mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠 (4.24g, 20mmol), 室温下搅拌过夜。加入 100mL 二氯甲烷和 50mL 1N 的氢氧化钠水溶液后分层, 有机层减压干燥, 残留物用硅胶柱层析纯化(流动相: 乙酸乙酯/石油醚(V/V)=10/1-1/1)得到 1A(4.1 g, 收率: 84.5%)。

LCMS $m/z = 486.2 [M+H]^+$ 。

第二步: 2-((1-((苄氧基)羰基)哌啶-4-基)甲基)-2,9-二氮螺环[5.5]十一烷-9-羧酸叔丁酯(1B)

- 15 tert-butyl 2-(piperidin-4-ylmethyl)-2,9-diazaspiro[5.5]undecane-9-carboxylate

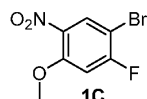


将 1A (4.1g, 0.85mmol)溶于甲醇 (30mL)中, 加入钯碳 (wt%=10%, 410mg), 氢气置

换 3 次, 氢气氛围(气球压强)、室温下搅拌过夜, 过滤, 滤液减压浓缩得到 **1B** (2.96 g)。

第三步: 1-溴-2-氟-4-甲氧基-5-硝基苯(**1C**)

1-bromo-2-fluoro-4-methoxy-5-nitrobenzene

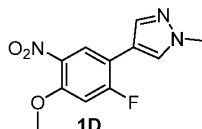


- 5 将 4-溴-5-氟-2-硝基苯酚(1g, 4.24 mmol)溶于 10mLDMF 中, 加入碳酸钾(1.76 g, 12.72 mmol)和碘甲烷(1.2 g, 8.48 mmol), 45℃反应 2h。冷却至室温, 加入 30mL 水稀释反应液, 减压抽滤, 滤饼为 **1C**(0.95 g, 收率: 90%)。

LCMS $m/z = 250.0 [M+H]^+$ 。

第四步: 4-(2-氟-4-甲氧基-5-硝基苯基)-1-甲基-1H-吡唑(**1D**)

- 10 4-(2-fluoro-4-methoxy-5-nitrophenyl)-1-methyl-1H-pyrazole



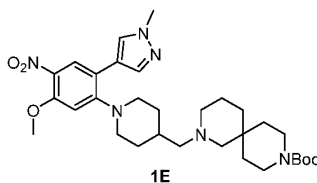
- 氮气保护, 50mL 单口瓶瓶中加入 **1C** (500mg, 2mmol)和 N-甲基吡唑-4-硼酸(CAS: 847818-55-7, 450mg, 3.57 mmol), 溶于 10mL 二氧六环和 2mL 水中, 加入 Pd(dppf)Cl₂ ·DCM (160mg, 0.2mmol)和碳酸钾(560 mg, 4mmol), 氮气置换三次, 100℃反应 2h, 降温至室
15 温, 将反应液倒入水中, 乙酸乙酯萃取三次。合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 硅胶柱层析纯化, 得 **1D**(400mg, 收率 80%)。

LCMS $m/z = 252.1 [M+H]^+$ 。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.27 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.89 (s, 3H)。

- 20 第五步: 2-((1-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)哌啶-4-基)甲基)-2,9-二氮螺环[5.5]十一烷-9-羧酸叔丁酯(**1E**)

tert-butyl 2-((1-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)piperidin-4-yl)methyl)-2,9-diazaspiro[5.5]undecane-9-carboxylate



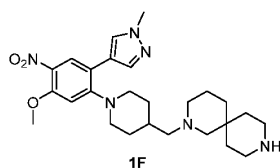
- 25 将 **1B** (351mg, 1mmol), **1D** (301mg, 1.2mmol) 和碳酸钾(414mg, 3mmol)混合溶于

DMSO (10mL)中, 120℃搅拌 16h。冷却至室温, 加入 50mL 水和 50 mL 乙酸乙酯萃取, 有机层减压浓缩, 残留物柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-20/1)得到 **1E**(407mg, 收率: 70%)。

LCMS $m/z = 583.5 [M+H]^+$ 。

- 5 第六步: 2-((1-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)哌啶-4-基)甲基)-2,9-二氮螺环[5.5]十一烷(**1F**)

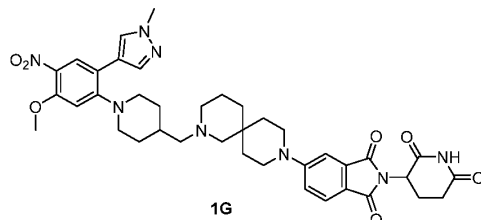
2-((1-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)piperidin-4-yl)methyl)-2,9-diazaspiro[5.5]undecane



- 10 将 **1E**(407mg, 0.7mmol)溶于 DCM (10mL), 室温下加入 TFA (3mL), 搅拌 3 h, 减压浓缩后加入 20 mL DCM, 用 1N NaOH 水溶液调节 pH = 9-10, 分液, 有机层减压浓缩后得到 **1F**(337mg)。

第七步: 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-((1-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)哌啶-4-基)甲基)-2,9-二氮螺环[5.5]十一烷-9-基)异吲哚啉-1,3-二酮(**1G**)

- 15 2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-5-(2-((1-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)piperidin-4-yl)methyl)-2,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-yl)isoindoline-1,3-dione



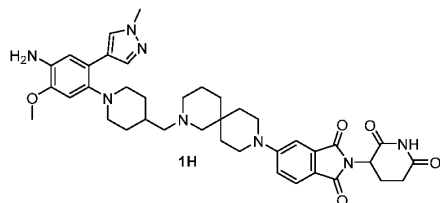
- 20 将 **1F** (337mg, 0.7mmol)溶于 DMSO (5mL)中, 依次加入 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚-1,3-二酮(276mg, 1mmol)和 DIPEA (0.31g, 2.4mmol), 90℃搅拌 3 h。冷却至室温, 加入 10 mL 水, 过滤, 滤饼减压干燥后, 用硅胶柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-20/1)得到 **1G**(306mg, 收率: 59.2%)。

LCMS $m/z = 739.3 [M+H]^+$ 。

第八步: 5-(2-((1-(4-氨基-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)-2,9-二氮螺环[5.5]十一烷-9-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(**1H**)

- 25 5-(2-((1-(4-amino-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)methyl)-2,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione

-2,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione

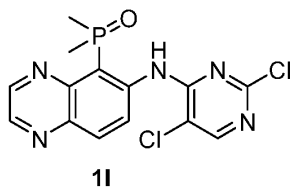


将 **1G** (306 mg, 4.15 mmol)、铁粉(200 mg, 3.57 mmol)、氯化铵(200mg, 3.77mmol)溶于乙醇(30mL)和水(10mL)中, 80℃搅拌 2h, 冷却至室温, 抽滤, 滤液浓缩后得到 **1H**(250mg, 86.9%)。

LCMS $m/z = 355.3 [(M+2H)/2]^+$ 。

第九步: (6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)喹喔啉-5-基)二甲基氧化膦(**1I**)

(6-((2,5-dichloropyrimidin-4-yl)amino)quinoxalin-5-yl)dimethylphosphine oxide

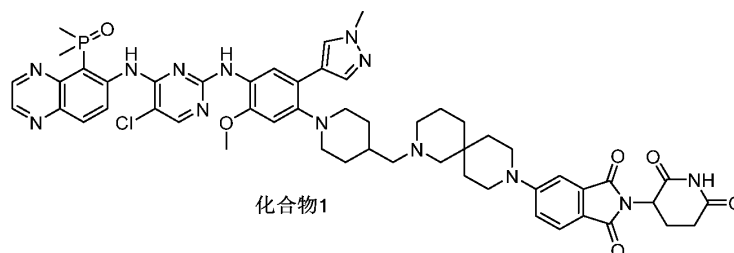


10 将(6-氨基喹喔啉-5-基)二甲基氧化膦 (2.80g, 12.66mmol, 参见专利 WO2020147838) 和 2,4,5-三氯嘧啶 (4.64g, 25.32mmol) 溶于 NMP (15mL) 中, 加入 DIPEA (1.96g, 5.19mmol), 氮气保护下 130℃反应 6h。冷却至室温, 加入 60mL 乙酸乙酯和 60 mL 水萃取, 有机层用 30mL 饱和食盐水洗涤一次。有机层用无水硫酸钠干燥后, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚(V/V)=1/2-1/0), 得到 **1I**(3 g, 收率: 64%)。

15 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 13.28 (s, 1H), 9.22-9.16 (m, 1H), 8.82 (d, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.37 – 8.22 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.12 (s, 3H)。

第十步: 5-(2-((1-(4-((5-氯-4-((5-(二甲基磷酰基)喹喔啉-6-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑基-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)-2,9-二氮螺环[5.5]十一烷-9-基)-2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)异吲哚-1,3-二酮(化合物 **1**)

20 5-(2-((1-(4-((5-chloro-4-((5-(dimethylphosphoryl)quinoxalin-6-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)methyl)-2,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione

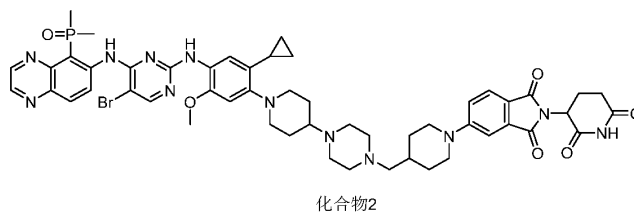


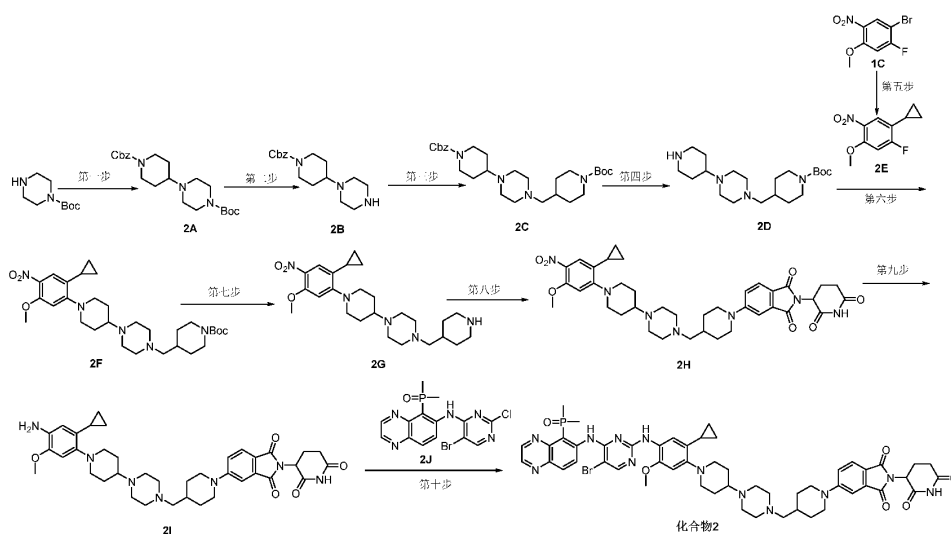
将 **1H** (180mg, 0.25mmol) 和 **1I** (0.12g, 0.33mmol, 溶于 DMF(5mL)中, 加入对甲苯磺酸一水合物 (142mg, 0.75mmol), 氮气保护下 100℃ 搅拌 16 h。冷却至室温, 加入 20mL 饱和碳酸氢钠水溶液和 50mL 二氯甲烷分层, 有机层减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化(流动相: DCM/MeOH(V/V)=100/1-20/1), 粗品继续用制备 HPLC(仪器: waters 2767 5 制备液相; 色谱柱: XBridge@ Prep C18(30mm×150mm); 流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 0.1% TFA))纯化, 制备产物以饱和碳酸氢钠水溶液碱化游离得到化合物 **1** (53mg, 收率: 20.1%)。

LCMS $m/z = 520.8 [(M+2H)/2]^+$ 。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.88 (s, 1H), 11.04 (s, 1H), 9.03 – 8.91 (m, 1H), 8.86 – 8.73 (m, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.71 – 7.44 (m, 3H), 7.33 – 7.25 (m, 1H), 7.20 (dd, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.05 (dd, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.55 – 3.39 (m, 4H), 3.14 – 3.04 (m, 2H), 2.94 – 2.82 (m, 1H), 2.72 – 2.51 (m, 6H), 2.37 – 2.31 (m, 1H), 2.25 – 2.13 (m, 3H), 2.08 – 1.94 (m, 7H), 1.81 – 1.72 (m, 2H), 1.70 – 1.47 (m, 7H), 1.39 – 1.28 (m, 4H)。

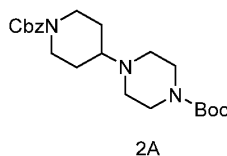
实施例 2: 化合物 2 的制备





第一步：4-(1-[(苄氧基)羰基]哌啶-4-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(**2A**)

tert-butyl 4-(1-[(benzyloxy)carbonyl]piperidin-4-yl)piperazine-1-carboxylate

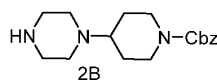


- 5 将哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (20.00g, 107.38mmol), 1-Cbz-4-哌啶酮 (20.05g, 107.38 mmol) 和无水硫酸钠 (15.25g, 107.38mmol) 混合于二氯甲烷 (500mL) 中, 依次加入醋酸(12.90g, 214.76mmol)和三乙氧基硼氢化钠 (45.52g, 214.76mmol), 室温反应 2h, 加入 1N 氢氧化钠水溶液调节至碱性, 二氯甲烷萃取 3 次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化(流动相: 乙酸乙酯/石油醚(V/V)=10/1-1/1)得到 **2A**(39.6 g, 收率: 82%)。

LCMS $m/z = 404.2 [M+H]^+$ 。

第二步：4-(哌嗪-1-基)哌啶-1-甲酸苄酯(**2B**)

benzyl 4-(piperazin-1-yl)piperidine-1-carboxylate



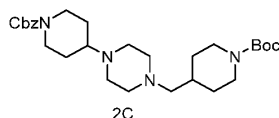
- 15 将 **2A** (20.00g, 44.61mmol) 溶于二氯甲烷(120mL)中, 缓慢加入三氟乙酸(40mL), 室温反应 1h, 减压浓缩除去二氯甲烷和三氟乙酸, 加入甲基叔丁基醚打浆得到白色固体, 再加入 200mL 二氯甲烷将固体溶解, 1N 氢氧化钠水溶液调节至碱性, 分液。收集有机相, 水相经二氯甲烷萃取 3 次, 合并所有有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到 **2B**(10.0

g, 收率: 74%), 直接用于下一步。

LCMS $m/z = 304.2 [M+H]^+$ 。

第三步: 4-(4-[(1-[(叔丁氧基)羰基]哌啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基)哌啶-1-羧酸苄酯(**2C**)

benzyl 4-(4-[(1-[(tert-butoxy)carbonyl]piperidin-4-yl)methyl]piperazin-1-yl) piperidine-1-carboxylate

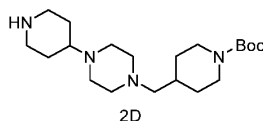


将 **2B** (10.00g, 32.96mmol), 4-甲酰基哌啶-1-羧酸叔丁酯(7.03g, 32.96mmol)溶于二氯甲烷 (120mL)中, 依次加入醋酸(3.96g, 65.92mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠 (13.97g, 65.92mmol), 室温反应 1h, 加入 1N 氢氧化钠水溶液调节至碱性, 二氯甲烷萃取 3 次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化(流动相: 乙酸乙酯/石油醚(V/V)=1/1 至二氯甲烷/甲醇(V/V)=20/1)得到 **2C**(16.14 g, 收率: 98%)。

LCMS $m/z = 501.1 [M+H]^+$ 。

第四步: 4-[(4-(哌啶-4-基)哌嗪-1-基)甲基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(**2D**)

tert-butyl 4-[(4-(piperidin-4-yl)piperazin-1-yl)methyl]piperidine-1-carboxylate

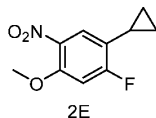


将 **2C** (6.00g, 11.98mmol)溶于异丙醇(100mL)以及氨甲醇溶液(25mL)混合溶剂中, 加入钯碳 (wt%=10%, 2.93g), 1 atm 氢气置换 3 次, 室温反应 1.5h, 硅藻土过滤, 二氯甲烷/甲醇(V/V=10/1)洗涤滤饼, 滤液减压浓缩得到 **2D**(4.3 g)粗品, 直接用于下一步。

LCMS $m/z = 367.3 [M+H]^+$ 。

第五步: 1-环丙基-2-氟-4-甲氧基-5-硝基苯(**2E**)

1-cyclopropyl-2-fluoro-4-methoxy-5-nitrobenzene



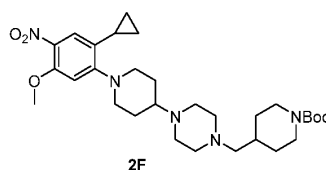
氮气保护下将 **1C**(3.0 g, 12.0 mmol)、环丙基硼酸(2.06 g, 24.0 mmol)、碳酸钾(4.98 g, 36.0 mmol)和 $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ (880mg, 1.2 mmol)加入到圆底烧瓶中, 加入 1,4-二氧六环(40mL)和水(5mL), 100℃反应 3h。将反应液冷却至室温, 硅藻土抽滤, 滤液用乙酸乙酯萃取(30 mL×3), 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 硅胶柱色谱纯化(PE: EA=20:1)得到 **2E**(1.8 g,

收率：70%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.55 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.07 – 1.92 (m, 1H), 1.07 – 0.92 (m, 2H), 0.76 – 0.64 (m, 2H)。

第六步：4-[(4-(1-(2-环丙基-5-甲氧基-4-硝基苯基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)甲基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(**2F**)

tert-butyl 4-[(4-(1-(2-cyclopropyl-5-methoxy-4-nitrophenyl)piperidin-4-yl)piperazin-1-yl)methyl]piperidine-1-carboxylate

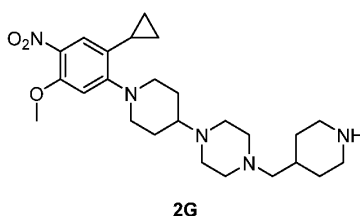


将 **2E** (0.3g, 1.42mmol) 和 **2D** (0.78g, 2.13mmol) 溶于 DMSO (10mL) 中，加入碳酸钾 (0.59g, 4.26mmol)，120℃ 反应 6 h。冷却至室温，加入 30mL 乙酸乙酯和 30mL 水萃取，有机层用饱和食盐水洗涤(20 mL × 3)三次。有机层用无水硫酸钠干燥，减压浓缩，残留物柱层析纯化(二氯甲烷：甲醇(V/V)=100/1-20/1)，得到 **2F** (0.5 g，收率：63%)。

LCMS m/z = 558.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第七步：1-(1-(2-环丙基-5-甲氧基-4-硝基苯基)哌啶-4-基)-4-[(哌啶-4-基)甲基]哌嗪(**2G**)

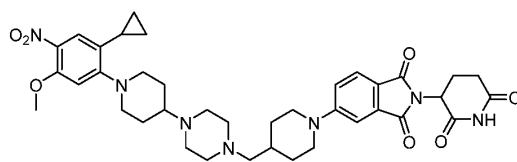
1-(1-(2-cyclopropyl-5-methoxy-4-nitrophenyl)piperidin-4-yl)-4-[(piperidin-4-yl)methyl]piperazine



将 **2F** (0.5g, 0.9mmol) 溶于二氯甲烷(6mL)中，室温下加入三氟乙酸 (3.06g, 26.84mmol)，室温搅拌 2 h。减压浓缩，残留物加入 20mL 二氯甲烷，用 1N 氢氧化钠水溶液调节 pH>10。分液后有机层用无水硫酸钠干燥，减压浓缩，得到 **2G** (0.38g) 粗品。

第八步：5-(4-[(4-(1-(2-环丙基-5-甲氧基-4-硝基苯基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)甲基]哌啶-1-基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(**2H**)

5-(4-[(4-(1-(2-cyclopropyl-5-methoxy-4-nitrophenyl)piperidin-4-yl)piperazin-1-yl)methyl]piperidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-isoin-1,3-dione



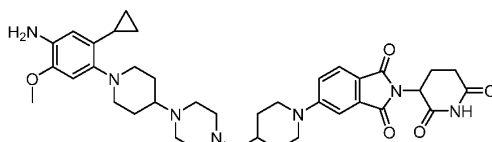
2H

将 **2G** (0.38g, 0.83mmol) 和 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚-1,3-二酮(0.25g, 0.91mmol)溶于 DMSO (10mL)中, 加入 DIPEA (0.21g, 1.66mmol), 90℃搅拌 5h, 冷却至室温, 加入 20 mL 水, 过滤, 滤饼减压干燥后, 用硅胶柱层析纯化(二氯甲烷: 甲醇

5 (V/V)=100/1-30/1), 得到 **2H**(0.46 g, 收率: 77%)

第九步: 5-(4-[(4-(1-(4-氨基-2-环丙基-5-甲氧基苯基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)甲基]哌啶-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(**2I**)

5-(4-[(4-(1-(4-amino-2-cyclopropyl-5-methoxyphenyl)piperidin-4-yl)piperazin-1-yl)methyl]piperidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindole-1,3-dione



2I

10

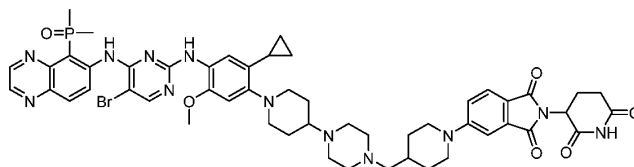
将 **2H** (0.2g, 0.28mmol)溶于乙醇 (12mL)和水 (3mL)中, 升温至 80℃, 加入氯化铵 (0.22g, 4.05mmol)和铁粉(0.23g, 4.05mmol)的混合物, 80℃搅拌 0.5 h。冷却至室温, 过滤, 滤饼用 50mL 二氯甲烷洗涤, 滤液加入 10mL 饱和食盐水, 分液, 有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到 **2I**(190mg)粗品, 直接用于下一步。

15 LCMS $m/z = 684.5 [M+H]^+$ 。

第十步: 5-(4-((4-(1-(4-((5-溴-4-((5-(二甲基磷酰基)喹恶啉-6-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-2-环丙基-5-甲氧基苯基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚-1,3-二酮(化合物 2)

5-(4-((4-(1-(4-((5-bromo-4-((5-(dimethylphosphoryl)quinoxalin-6-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-2-cyclopropyl-5-methoxyphenyl)piperidin-4-yl)piperazin-1-yl)methyl)piperidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione

20



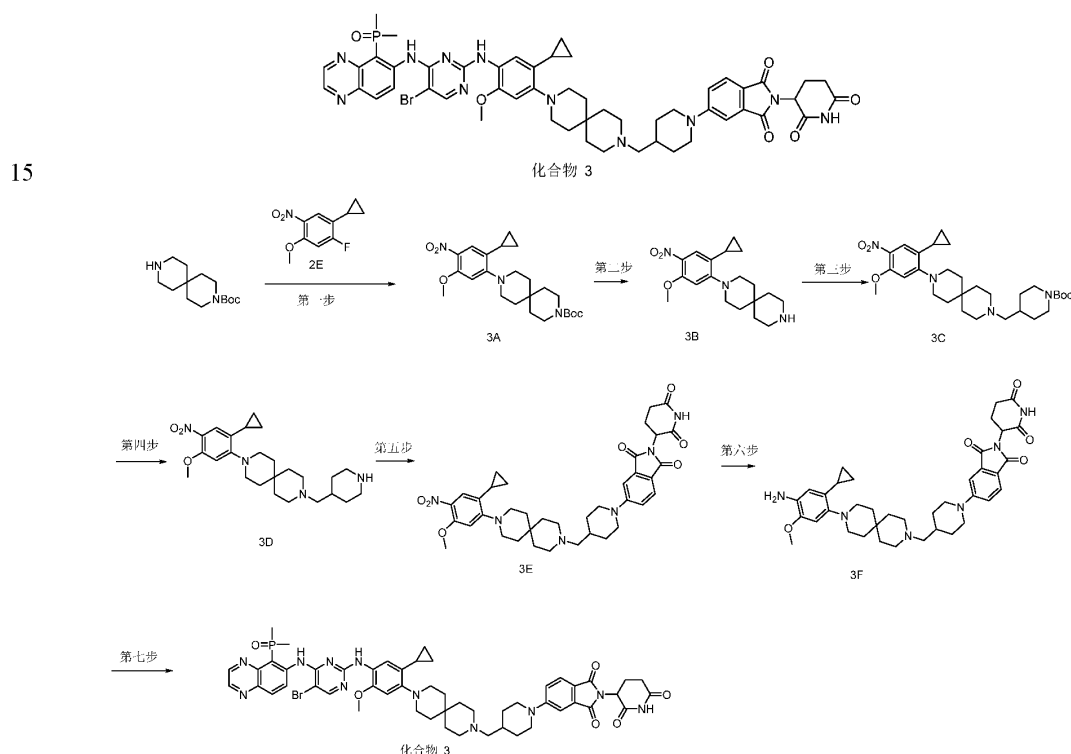
化合物2

将 **2I**(0.19g, 0.28mmol) 和(6-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基)喹喔啉-5-基)二甲基氧化膦(**2J**)(0.12g, 0.28mmol, 参见专利 WO2020147838)溶于 DMF (5mL)中, 加入对甲苯磺酸一水合物 (0.16g, 0.84mmol), 氮气保护下 100℃ 搅拌 16 h。冷却至室温, 加入 5 mL 水和 5mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 过滤, 滤饼减压干燥后, 用硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇 (V/V)=100/1-12/1), 得到的产品进一步制备 HPLC 纯化(流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 0.05%氨水))得到化合物 **2** (100 mg, 收率: 33%)。

LCMS $m/z = 530.3 [(M+2H)/2]^+$ 。

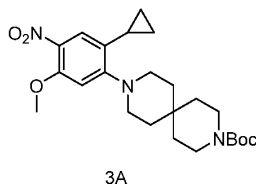
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.64 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 8.92 – 8.72 (m, 3H), 8.34 – 8.19 (m, 2H), 7.87 (d, 1H), 7.68 – 7.58 (m, 1H), 7.36 – 7.15 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.06 (dd, 1H), 4.03 (d, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.38 – 3.18 (m, 2H), 3.02 – 2.82 (m, 3H), 2.70 (t, 2H), 2.64 – 2.51 (m, 6H), 2.44 – 2.25 (m, 5H), 2.18 – 2.06 (m, 3H), 2.06 – 1.95 (m, 7H), 1.93 – 1.74 (m, 5H), 1.69 – 1.55 (m, 2H), 1.21 – 1.06 (m, 2H), 0.78 – 0.66 (m, 2H), 0.47 – 0.31 (m, 2H)。

实施例 3: 化合物 3 的制备



第一步: 9-(2-环丙基-5-甲氧基-4-硝基苯基)-3,9-二氮螺环[5.5]十一烷-3-羧酸叔丁酯 (3A)

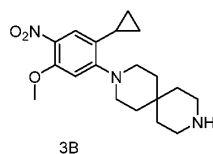
tert-butyl 9-(2-cyclopropyl-5-methoxy-4-nitrophenyl)-3,9-diazaspiro[5.5] undecane-3-carboxylate



- 将 **2E** (0.3g, 1.42mmol) 和 3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-羧酸叔丁酯 (0.43g, 1.69 mmol) 溶于 DMSO (10mL) 中, 加入碳酸钾 (0.59g, 4.26mmol), 120℃ 反应 6h。冷却至室温, 加入 30mL 乙酸乙酯和 30mL 水萃取, 有机层用饱和食盐水洗涤(20 mL × 3), 有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物柱层析纯化(乙酸乙酯: 石油醚(V/V)=10/1-2/1), 得到 **3A**(0.6 g, 收率: 95%)。

LCMS $m/z = 446.3[M+H]^+$ 。

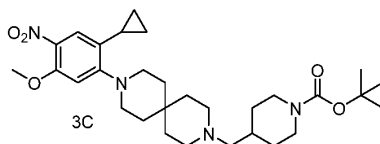
- 第二步: 3-(2-环丙基-5-甲氧基-4-硝基苯基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷(**3B**)
3-(2-cyclopropyl-5-methoxy-4-nitrophenyl)-3,9-diazaspiro[5.5]undecane



- 将 **3A** (0.6g, 1.35mmol) 溶于二氯甲烷(6mL)中, 室温下加入三氟乙酸 (3.06g, 26.84mmol), 室温搅拌 2 h。减压浓缩, 残留物加入 20mL 二氯甲烷, 用 1N 氢氧化钠水溶液调节 pH>10。分液后有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到 **3B**(0.4g)粗品。

第三步: 4-((9-(2-环丙基-5-甲氧基-4-硝基苯基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(**3C**)

tert-butyl 4-((9-(2-cyclopropyl-5-methoxy-4-nitrophenyl)-3,9-diazaspiro[5.5] undecan-3-yl)methyl)piperidine-1-carboxylate



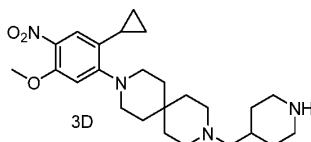
- 将 **3B** (0.4g, 1.16mmol), 4-甲酰哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.3g, 1.39mmol)溶于二氯甲烷(10mL)中, 依次加入醋酸(0.14g, 2.32mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠 (0.49g, 2.32mmol), 室温反应 1h, 加入 1N 氢氧化钠水溶液调节至碱性, 二氯甲烷萃取 3 次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化(流动相: 乙酸乙酯/石油醚

(V/V)=1/1 至二氯甲烷/甲醇(V/V)=20/1)得到 **3C**(0.52 g, 收率: 82%)。

LCMS $m/z = 543.3[M+H]^+$ 。

第四步: 3-(2-环丙基-5-甲氧基-4-硝基苯基)-9-(哌啶-4-基甲基)-3,9-二氮螺环[5.5]十一烷(**3D**)

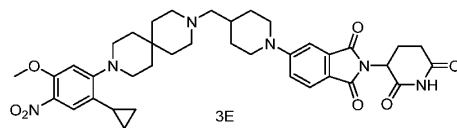
5 3-(2-cyclopropyl-5-methoxy-4-nitrophenyl)-9-(piperidin-4-ylmethyl)-3,9-diazaspiro[5.5]undecane



将 **3C** (0.52g, 0.96mmol) 溶于二氯甲烷(6mL)中, 室温下加入三氟乙酸 (3.06g, 26.84mmol), 室温搅拌 2 h。减压浓缩, 残留物加入 20mL 二氯甲烷, 用 1N 氢氧化钠水溶液调节 pH>10。分液后有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到 **3D**(0.4g)粗品。

第五步: 5-(4-((9-(2-环丙基-5-甲氧基-4-硝基苯基)-3,9-二氮螺环[5.5]十一烷-3-基)甲基)哌啶-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚-1,3-二酮(**3E**)

5-(4-((9-(2-cyclopropyl-5-methoxy-4-nitrophenyl)-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl)methyl)piperidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione

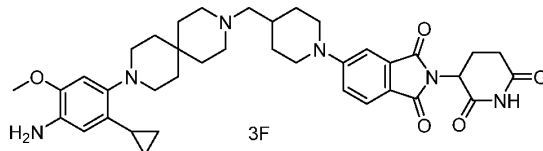


15 将 **3D** (0.4g, 0.90mmol) 和 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚-1,3-二酮 (0.25g, 0.91mmol) 溶于 DMSO (10mL) 中, 加入 DIPEA (0.21g, 1.66mmol), 90℃ 搅拌 5h, 冷却至室温, 加入 20 mL 水, 析出固体, 过滤, 滤饼减压干燥后, 用硅胶柱层析纯化(二氯甲烷: 甲醇(V/V)=100/1-30/1), 得到 **3E**(0.45 g, 收率: 71%)。

20 LCMS $m/z = 699.3[M+H]^+$ 。

第六步: 5-(4-((9-(4-氨基-2-环丙基-5-甲氧基苯基)-3,9-二氮螺环[5.5]十一烷-3-基)甲基)哌啶-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚-1,3-二酮(**3F**)

5-(4-((9-(4-amino-2-cyclopropyl-5-methoxyphenyl)-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl)methyl)piperidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione



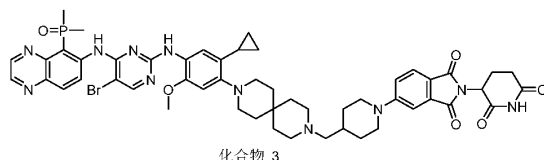
25

将 **3E** (0.13g, 0.19mmol) 溶于乙醇 (10mL) 和水 (2mL) 中, 升温至 80℃, 加入氯化铵 (100mg, 1.90mmol) 和铁粉 (106mg, 1.90mmol) 的混合物。80℃ 搅拌 1 h, 冷却至室温, 过滤, 滤饼用 50mL 二氯甲烷洗涤, 滤液加入 10mL 饱和食盐水, 分液, 有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到 **3F** (120mg) 粗品, 直接用于下一步。

5 LCMS $m/z = 669.3 [M+H]^+$ 。

第七步: 5-(4-((9-(4-((5-溴-4-((5-二甲基磷酰)喹啉-6-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-2-环丙基-5-甲氧基苯基)-3,9-二氮螺环[5.5]十一烷-3-基)甲基)哌啶-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 **3**)

5-(4-((9-(4-((5-bromo-4-((5-(dimethylphosphoryl)quinoxalin-6-yl)amino) pyrimidin-2-yl) amino)-2-cyclopropyl-5-methoxyphenyl)-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl)methyl)piperidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione



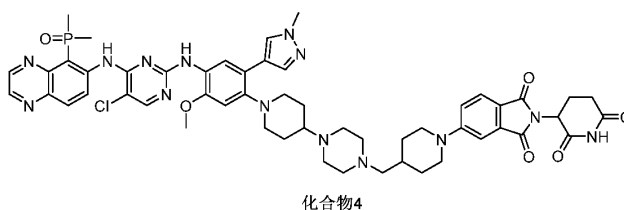
化合物 3

将 **3F** (0.12g, 0.18mmol) 和 **2J** (74mg, 0.18 mmol) 溶于 DMF (5mL) 中, 加入对甲苯磺酸一水合物 (102mg, 0.54mmol), 氮气保护下 100℃ 搅拌 16 h。冷却至室温, 加入 5 mL 水和 5mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 过滤, 滤饼减压干燥后, 用硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-12/1)得到粗品(0.10 g), 进一步制备 HPLC 纯化(流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 0.05% 氨水))得到化合物 **3** (58mg, 收率: 31%)。

LCMS $m/z = 522.9 [(M+2H)/2]^+$ 。

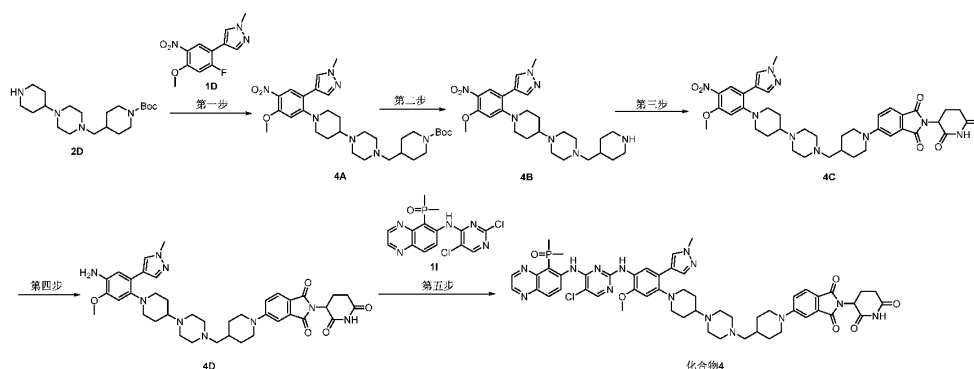
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.63 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 8.89 – 8.71 (m, 3H), 8.32 – 8.17 (m, 2H), 7.88 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.37 – 7.16 (m, 2H), 6.90 – 6.74 (m, 2H), 5.06 (dd, 1H), 4.12 – 3.97 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.04 – 2.81 (m, 7H), 2.68 – 2.52 (m, 2H), 2.44 – 2.30 (m, 4H), 2.21 – 2.06 (m, 3H), 2.06 – 1.97 (m, 7H), 1.89 – 1.73 (m, 3H), 1.69 – 1.46 (m, 8H), 1.21 – 1.07 (m, 2H), 0.80 – 0.60 (m, 2H), 0.51 – 0.27 (m, 2H)。

实施例 4: 化合物 4 的制备



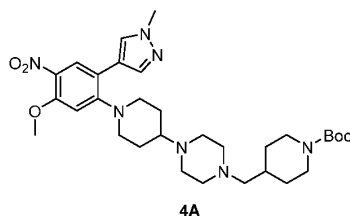
化合物 4

25



第一步：4-((4-(1-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(**4A**)

tert-butyl 4-((4-(1-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)piperidin-4-yl)methyl)piperazine-1-yl)methyl)piperidine-1-carboxylate

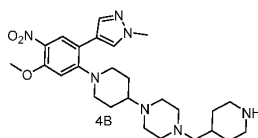


将 **1D**(0.30g, 1.19mmol)和 **2D** (0.44g, 1.19mmol)溶于 DMSO (15mL)中, 加入碳酸钾 (0.33g, 2.38mmol), 120℃反应 4h, 反应液冷却至室温, 加入 20mL 水, 有黄色固体析出, 抽滤, 滤饼水洗 3 次, 二氯甲烷将滤饼复溶, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=50/1-15/1)得到 **4A**(0.28 g, 收率: 40%)。

LCMS $m/z = 598.5 [M+H]^+$ 。

第二步：1-(1-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)哌啶-4-基)-4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪(**4B**)

1-(1-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)piperidin-4-yl)-4-(piperidin-4-ylmethyl)piperazine



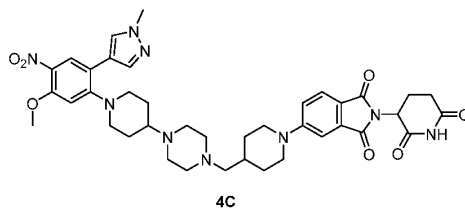
将 **4A** (0.30g, 0.50mmol)溶于二氯甲烷(12mL)中, 缓慢加入三氟乙酸(4mL), 室温反应 1.5h, 减压浓缩除去二氯甲烷和三氟乙酸, 再加入 50mL 二氯甲烷复溶, 1N 氢氧化钠水溶液调节至碱性, 分液, 收集有机相, 水相经二氯甲烷萃取 3 次, 合并所有有机相,

无水硫酸钠干燥，减压浓缩得到 **4B**(0.24 g)，直接用于下一步。

LCMS $m/z = 498.4 [M+H]^+$ 。

第三步：2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-5-(4-((4-(1-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(**4C**)

5 2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-5-(4-((4-(1-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)piperidin-4-yl)piperazin-1-yl)methyl)piperidin-1-yl)isoindoline-1,3-dione

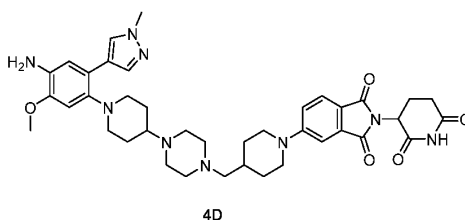


将 **4B** (0.22g, 0.45mmol)，2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-5-氟异吲哚-1,3-二酮(0.12g, 0.45mmol) 溶于 DMSO (10mL)中，滴加 DIPEA(0.17g, 1.35mmol)，90℃反应 3h，反应液冷却至室温，加入 20mL 水，有黄色固体析出，抽滤，滤饼水洗 3 次，二氯甲烷将滤饼复溶，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，柱层析纯化(流动相：二氯甲烷/甲醇(V/V)=50/1-12/1)得到 **4C** (0.13g，收率：34%)。

LCMS $m/z = 754.4 [M+H]^+$ 。

第四步：5-(4-((4-(1-(4-氨基-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(**4D**)

5-(4-((4-(1-(4-amino-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)piperazin-1-yl)methyl)piperidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione



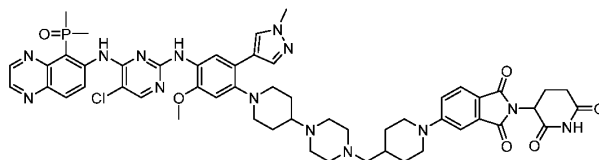
将 **4C** (0.12g, 0.15mmol)溶于乙醇(9mL)，加入还原铁粉(0.04g, 0.75mmol)，再滴加氯化铵(0.04g, 0.75mmol)的水溶液(3mL)，氮气保护，80℃反应 3h，反应液冷却至室温，加入 5mL 水，再用二氯甲烷萃取 3 次，合并有机相，有机相经无水硫酸钠干燥后减压浓缩，得到 **4D** (0.11 g)。

LCMS $m/z = 724.5 [M+H]^+$ 。

第五步：5-(4-((4-(1-(4-((5-氯-4-((5-(二甲基磷酰基)喹啉-6-基)氨基)嘧啶-2-基)氨

基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(化合物 4)

5-((4-(1-(4-((5-chloro-4-((5-(dimethylphosphoryl)quinoxalin-6-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)piperazin-1-yl)methyl)piperidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione



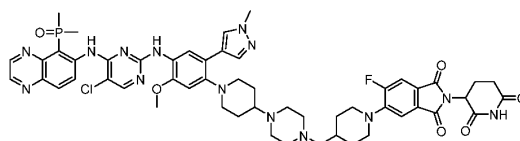
化合物4

将 **4D** (0.11g, 0.16mmol) 与 **1I** (0.06g, 0.16mmol) 溶于 DMF (10mL), 加入对甲苯磺酸水合物 (0.09g, 0.48mmol), 氮气保护, 100℃ 反应 16h, 反应液冷却至室温, 加入 10mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 有黄色固体析出, 抽滤, 滤饼水洗 3 次, DCM 将滤饼复溶, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=50/1-12/1)得到粗品, 进一步制备 HPLC 纯化(流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 0.05%氨水))得到化合物 **4** (36mg, 收率: 21%)。

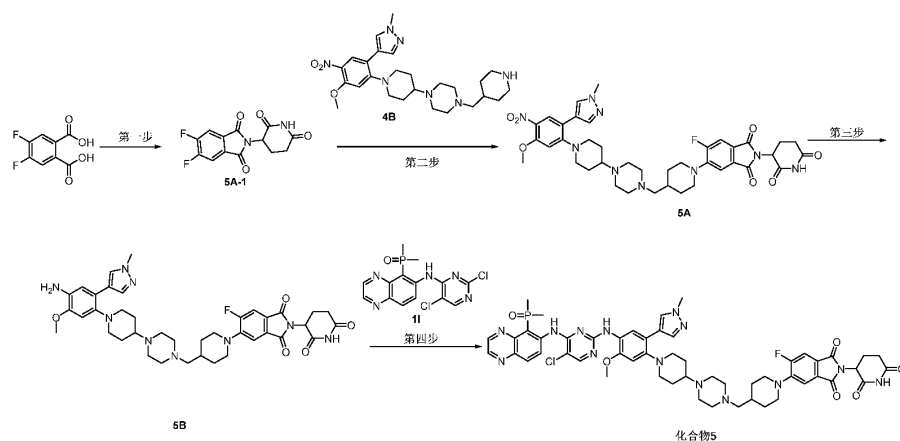
LCMS $m/z = 528.3 [(M+2H)/2]^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.89 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 9.02 – 8.93 (m, 1H), 8.88 – 8.78 (m, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.61 – 7.50 (m, 2H), 7.33 – 7.28 (m, 1H), 7.23 (dd, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.06 (dd, 1H), 4.03 (d, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.17 – 3.10 (m, 2H), 3.01 – 2.93 (m, 2H), 2.90 – 2.83 (m, 1H), 2.68 – 2.51 (m, 8H), 2.44 – 2.34 (m, 4H), 2.27 – 2.21 (m, 1H), 2.17 – 2.10 (m, 2H), 2.08 – 1.95 (m, 7H), 1.88 – 1.77 (m, 5H), 1.62 – 1.53 (m, 2H), 1.18 – 1.08 (m, 2H)。

20 实施例 5: 化合物 5 的制备

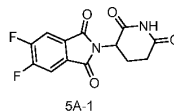


化合物5



第一步：2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-5,6-二氟异吲哚啉-1,3-二酮 (5A-1)

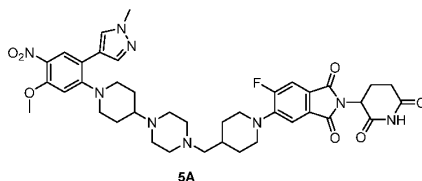
2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-5,6-difluoroisoindoline-1,3-dione



5 将 4,5-二氟邻苯二甲酸 (500mg, 2.47mmol) 溶解到 25mL 乙腈中, 加入 3-氨基哌啶-2,6-二酮盐酸盐 (0.41g, 2.49mmol) 与 N,N'-羰基二咪唑 (0.8g, 4.94mmol), 回流反应 4h。将反应体系减压浓缩后用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚/乙酸乙酯(v/v)=2:1), 得 **5A-1** (0.4g, 产率: 55.0%)。

LCMS $m/z = 295.2$ $[M+H]^+$.

10 第二步: 2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-5-氟-6-(4-((4-(1-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(5A)

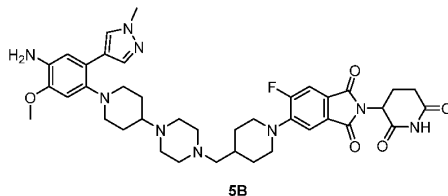
COc1cc(C2=CC(=CC=C2C3=CC(=CC=C3)C(=O)N4C(=O)C5=CC=CC=C5N4C6=CC=CC=C6C7=CC=CC=C7C8=CC=CC=C8C9=CC=CC=C9C10=CC=CC=C10)C(=O)N11C(=O)C12=CC=CC=C12N11C13=CC=CC=C13C14=CC=CC=C14)C(=O)N15C(=O)C16=CC=CC=C16N15C17=CC=CC=C17C18=CC=CC=C18)C(=O)N19C(=O)C20=CC=CC=C20N19C21=CC=CC=C21)C(=O)N22C(=O)C23=CC=CC=C23N22C24=CC=CC=C24)C(=O)N25C(=O)C26=CC=CC=C26N25C27=CC=CC=C27)C(=O)N28C(=O)C29=CC=CC=C29N28C30=CC=CC=C30)C(=O)N31C(=O)C32=CC=CC=C32N31C33=CC=CC=C33)C(=O)N34C(=O)C35=CC=CC=C35N34C36=CC=CC=C36)C(=O)N37C(=O)C38=CC=CC=C38N37C39=CC=CC=C39)C(=O)N40C(=O)C41=CC=CC=C41N40C42=CC=CC=C42)C(=O)N43C(=O)C44=CC=CC=C44N43C45=CC=CC=C45)C(=O)N46C(=O)C47=CC=CC=C47N46C48=CC=CC=C48)C(=O)N49C(=O)C50=CC=CC=C50N49C51=CC=CC=C51)C(=O)N52C(=O)C53=CC=CC=C53N52C54=CC=CC=C54)C(=O)N55C(=O)C56=CC=CC=C56N55C57=CC=CC=C57)C(=O)N58C(=O)C59=CC=CC=C59N58C60=CC=CC=C60)C(=O)N61C(=O)C62=CC=CC=C62N61C63=CC=CC=C63)C(=O)N64C(=O)C65=CC=CC=C65N64C66=CC=CC=C66)C(=O)N67C(=O)C68=CC=CC=C68N67C69=CC=CC=C69)C(=O)N70C(=O)C71=CC=CC=C71N70C72=CC=CC=C72)C(=O)N73C(=O)C74=CC=CC=C74N73C75=CC=CC=C75)C(=O)N76C(=O)C77=CC=CC=C77N76C78=CC=CC=C78)C(=O)N79C(=O)C80=CC=CC=C80N79C81=CC=CC=C81)C(=O)N82C(=O)C83=CC=CC=C83N82C84=CC=CC=C84)C(=O)N85C(=O)C86=CC=CC=C86N85C87=CC=CC=C87)C(=O)N88C(=O)C89=CC=CC=C89N88C90=CC=CC=C90)C(=O)N91C(=O)C92=CC=CC=C92N91C93=CC=CC=C93)C(=O)N94C(=O)C95=CC=CC=C95N94C96=CC=CC=C96)C(=O)N97C(=O)C98=CC=CC=C98N97C99=CC=CC=C99)C(=O)N100C(=O)C101=CC=CC=C101N100C102=CC=CC=C102)C(=O)N103C(=O)C104=CC=CC=C104N103C105=CC=CC=C105)C(=O)N106C(=O)C107=CC=CC=C107N106C108=CC=CC=C108)C(=O)N109C(=O)C110=CC=CC=C110N109C111=CC=CC=C111)C(=O)N112C(=O)C113=CC=CC=C113N112C114=CC=CC=C114)C(=O)N115C(=O)C116=CC=CC=C116N115C117=CC=CC=C117)C(=O)N118C(=O)C119=CC=CC=C119N118C120=CC=CC=C120)C(=O)N121C(=O)C122=CC=CC=C122N121C123=CC=CC=C123)C(=O)N124C(=O)C125=CC=CC=C125N124C126=CC=CC=C126)C(=O)N127C(=O)C128=CC=CC=C128N127C129=CC=CC=C129)C(=O)N130C(=O)C131=CC=CC=C131N130C132=CC=CC=C132)C(=O)N133C(=O)C134=CC=CC=C134N133C135=CC=CC=C135)C(=O)N136C(=O)C137=CC=CC=C137N136C138=CC=CC=C138)C(=O)N139C(=O)C140=CC=CC=C140N139C141=CC=CC=C141)C(=O)N142C(=O)C143=CC=CC=C143N142C144=CC=CC=C144)C(=O)N145C(=O)C146=CC=CC=C146N145C147=CC=CC=C147)C(=O)N148C(=O)C149=CC=CC=C149N148C150=CC=CC=C150)C(=O)N151C(=O)C152=CC=CC=C152N151C153=CC=CC=C153)C(=O)N154C(=O)C155=CC=CC=C155N154C156=CC=CC=C156)C(=O)N157C(=O)C158=CC=CC=C158N157C159=CC=CC=C159)C(=O)N160C(=O)C161=CC=CC=C161N160C162=CC=CC=C162)C(=O)N163C(=O)C164=CC=CC=C164N163C165=CC=CC=C165)C(=O)N166C(=O)C167=CC=CC=C167N166C168=CC=CC=C168)C(=O)N169C(=O)C170=CC=CC=C170N169C171=CC=CC=C171)C(=O)N172C(=O)C173=CC=CC=C173N172C174=CC=CC=C174)C(=O)N175C(=O)C176=CC=CC=C176N175C177=CC=CC=C177)C(=O)N178C(=O)C179=CC=CC=C179N178C180=CC=CC=C180)C(=O)N181C(=O)C182=CC=CC=C182N181C183=CC=CC=C183)C(=O)N184C(=O)C185=CC=CC=C185N184C186=CC=CC=C186)C(=O)N187C(=O)C188=CC=CC=C188N187C189=CC=CC=C189)C(=O)N190C(=O)C191=CC=CC=C191N190C192=CC=CC=C192)C(=O)N193C(=O)C194=CC=CC=C194N193C195=CC=CC=C195)C(=O)N196C(=O)C197=CC=CC=C197N196C198=CC=CC=C198)C(=O)N199C(=O)C200=CC=CC=C200N199C201=CC=CC=C201)C(=O)N202C(=O)C203=CC=CC=C203N202C204=CC=CC=C204)C(=O)N205C(=O)C206=CC=CC=C206N205C207=CC=CC=C207)C(=O)N208C(=O)C209=CC=CC=C209N208C210=CC=CC=C210)C(=O)N211C(=O)C212=CC=CC=C212N211C213=CC=CC=C213)C(=O)N214C(=O)C215=CC=CC=C215N214C216=CC=CC=C216)C(=O)N217C(=O)C218=CC=CC=C218N217C219=CC=CC=C219)C(=O)N220C(=O)C221=CC=CC=C221N220C222=CC=CC=C222)C(=O)N223C(=O)C224=CC=CC=C224N223C225=CC=CC=C225)C(=O)N226C(=O)C227=CC=CC=C227N226C228=CC=CC=C228)C(=O)N229C(=O)C230=CC=CC=C230N229C231=CC=CC=C231)C(=O)N232C(=O)C233=CC=CC=C233N232C234=CC=CC=C234)C(=O)N235C(=O)C236=CC=CC=C236N235C237=CC=CC=C237)C(=O)N238C(=O)C239=CC=CC=C239N238C240=CC=CC=C240)C(=O)N241C(=O)C242=CC=CC=C242N241C243=CC=CC=C243)C(=O)N244C(=O)C245=CC=CC=C245N244C246=CC=CC=C246)C(=O)N247C(=O)C248=CC=CC=C248N247C249=CC=CC=C249)C(=O)N250C(=O)C251=CC=CC=C251N250C252=CC=CC=C252)C(=O)N253C(=O)C254=CC=CC=C254N253C255=CC=CC=C255)C(=O)N256C(=O)C257=CC=CC=C257N256C258=CC=CC=C258)C(=O)N259C(=O)C260=CC=CC=C260N259C261=CC=CC=C261)C(=O)N262C(=O)C263=CC=CC=C263N262C264=CC=CC=C264)C(=O)N265C(=O)C266=CC=CC=C266N265C267=CC=CC=C267)C(=O)N268C(=O)C269=CC=CC=C269N268C270=CC=CC=C270)C(=O)N271C(=O)C272=CC=CC=C272N271C273=CC=CC=C273)C(=O)N274C(=O)C275=CC=CC=C275N274C276=CC=CC=C276)C(=O)N277C(=O)C278=CC=CC=C278N277C279=CC=CC=C279)C(=O)N280C(=O)C281=CC=CC=C281N280C282=CC=CC=C282)C(=O)N283C(=O)C284=CC=CC=C284N283C285=CC=CC=C285)C(=O)N286C(=O)C287=CC=CC=C287N286C288=CC=CC=C288)C(=O)N289C(=O)C290=CC=CC=C290N289C291=CC=CC=C291)C(=O)N292C(=O)C293=CC=CC=C293N292C294=CC=CC=C294)C(=O)N295C(=O)C296=CC=CC=C296N295C297=CC=CC=C297)C(=O)N298C(=O)C299=CC=CC=C299N298C300=CC=CC=C300)C(=O)N301C(=O)C302=CC=CC=C302N301C

15 将 **4B** (0.16g, 0.54mmol), **5A-1**(0.27g, 0.54mmol)溶于DMSO (10mL)中,滴加 DIPEA (0.21g, 1.62mmol), 90℃反应 3h, 反应液冷却至室温,加入 20mL 水,有黄色固体析出,抽滤,滤饼水洗 3 次,二氯甲烷将滤饼复溶,无水硫酸钠干燥,减压浓缩,柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=50/1-12/1)得到 **5A**, 黄色固体(0.22g, 收率: 53%)。

LCMS m/z=772.4 [M+H]⁺。

第三步: 5-(4-((4-(1-(4-氨基-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-6-氟异吲哚啉-1,3-二酮(**5B**)

5-(4-((4-(1-(4-amino-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)piperazin-1-yl)methyl)piperidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-6-fluoroisoindoline-1,3-dione



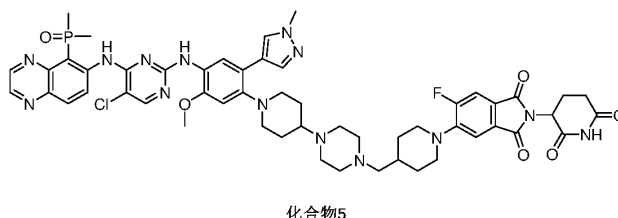
5

将 **5A** (0.21g, 0.27mmol) 溶于乙醇(15mL), 加入还原铁粉(0.07g, 1.35mmol), 再滴加氯化铵 (0.07g, 0.75mmol) 的水溶液(5mL), 氮气保护, 80℃反应 3h。冷却至室温, 加入 5mL 水, 再用 DCM 萃取 3 次, 合并有机相, 有机相经无水硫酸钠干燥后减压浓缩, 得到 **5B**(0.19 g)。

10 LCMS $m/z = 742.3 [M+H]^+$ 。

第四步: 5-(4-((4-(1-(4-((5-氯-4-((5-(二甲基磷酰基)喹啉-6-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-6-氟异吲哚啉-1,3-二酮(化合物 **5**)

15 5-(4-((4-(1-(4-((5-chloro-4-((5-(dimethylphosphoryl)quinoxalin-6-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)piperazin-1-yl)methyl)piperidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-6-fluoroisoindoline-1,3-dione



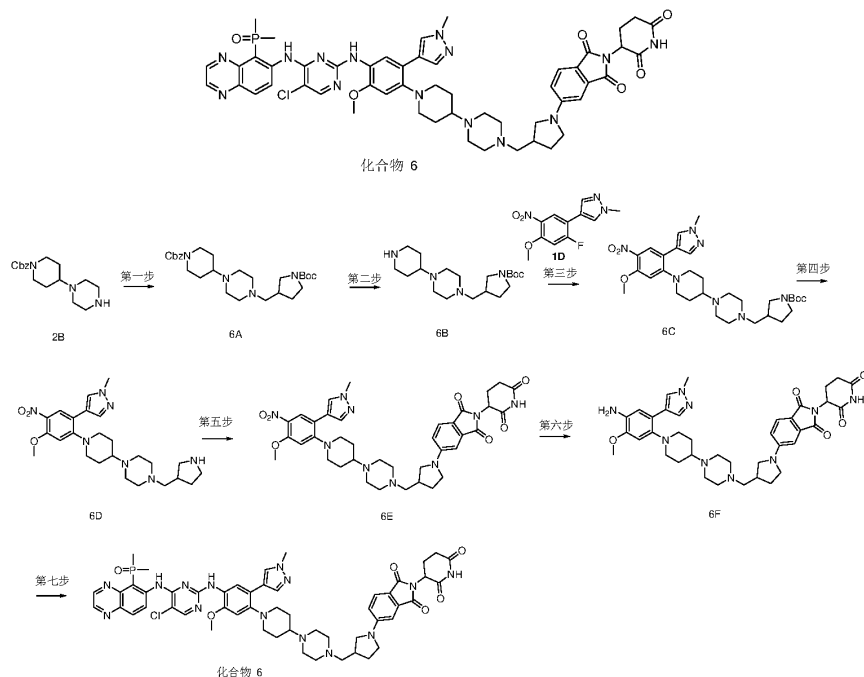
20 将 **5B** (0.21g, 0.28mmol) 与 **1I**(0.10g, 0.28mmol) 溶于 DMF(15mL), 加入对甲苯磺酸水合物(0.16g, 0.84mmol), 氮气保护, 100℃反应 16h, 反应液冷却至室温, 加入 10mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 有黄色固体析出, 抽滤, 滤饼水洗 3 次, DCM 将滤饼复溶, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 柱层析纯化 (流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=50/1-12/1)得到粗品, 进一步制备 HPLC 纯化 (流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 0.05%氨水)) 得到化合物 **5**(50mg, 收率: 17%)。

LCMS $m/z = 537.3 [(M+2H)/2]^+$ 。

25 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.89 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 9.02 – 8.93 (m, 1H), 8.86

– 8.80 (m, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.62 – 7.51 (m, 2H), 7.44 (d, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.10 (dd, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.61 (d, 2H), 3.14 (d, 2H), 2.94 – 2.83 (m, 3H), 2.70 – 2.52 (m, 8H), 2.47 – 2.34 (m, 4H), 2.30 – 2.24 (m, 1H), 2.22 – 2.13 (m, 2H), 2.07 – 1.98 (m, 7H), 1.89 – 1.79 (m, 4H), 1.77 – 1.69 (m, 1H), 1.63 – 1.53 (m, 2H), 1.33 – 1.19 (m, 2H)。

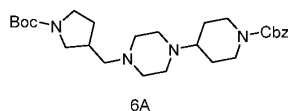
实施例 6：化合物 6 的制备



第一步：4-(4-((1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷基-3-基)甲基)哌嗪-1-基)哌啶-1-甲酸苄酯

10 (6A)

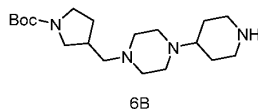
benzyl 4-(4-((1-(tert-butoxycarbonyl)pyrrolidin-3-yl)methyl)piperazin-1-yl)piperidine-1-carboxylate



将 **2B** (0.65g, 2.14mmol)，1-Boc-3-吡咯烷甲醛(0.51g, 2.57mmol)溶于二氯甲烷 (10mL)中，依次加入醋酸(0.26g, 4.28mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠 (0.91g, 4.28mmol)，室温反应 1h，加入 1N 氢氧化钠水溶液调节至碱性，加入 20 mL 二氯甲烷萃取，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，残留物用硅胶柱层析纯化(流动相：乙酸乙酯/石油醚(V/V)=1/1 至 二氯甲烷/甲醇(V/V)=20/1)得到 **6A**(1 g，收率：96%)。

第二步: 3-((4-(哌啶-4-基)哌嗪-1-基)甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(**6B**)

tert-butyl 3-((4-(piperidin-4-yl)piperazin-1-yl)methyl)pyrrolidine-1-carboxylate

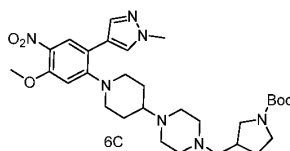


将 **6A** (1.00g, 2.05mmol) 溶于异丙醇(10mL)和 7N 氨甲醇溶液(2.5mL)混合溶剂中, 加入钯碳 (wt%=10%, 0.4g), 1 atm 氢气置换 3 次, 室温反应 2h, 硅藻土过滤, 二氯甲烷/甲醇(V/V=10/1)洗涤滤饼, 滤液减压浓缩得到 **6B**(0.73g)。

LCMS $m/z = 353.3$ $[M+H]^+$ 。

第三步: 叔丁基 3-((4-(1-(5-(甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)甲基)吡咯烷-1-羧酸酯(**6C**)

tert-butyl 3-((4-(1-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)piperidin-4-yl)piperazin-1-yl)methyl)pyrrolidine-1-carboxylate

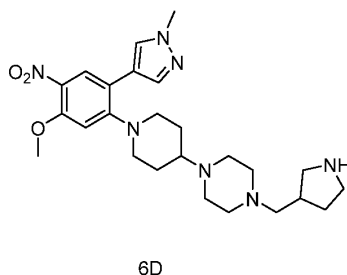


将 **6B** (0.73g, 2.08mmol), **1D** (0.35g, 1.39mmol) 和碳酸钾(0.58g, 4.17mmol) 混合溶于 DMSO (10mL) 中, 120℃ 搅拌 6h。冷却至室温, 加入 50mL 水和 50 mL 乙酸乙酯萃取, 有机层减压浓缩, 残留物柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-20/1)得到 **6C**(530mg, 收率: 65%)。

LCMS $m/z = 584.3$ $[M+H]^+$ 。

第四步: 1-(1-(1-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)哌啶-4-基)-4-(吡咯烷-3-基甲基)哌嗪(**6D**)

1-(1-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)piperidin-4-yl)-4-(pyrrolidin-3-ylmethyl)piperazine

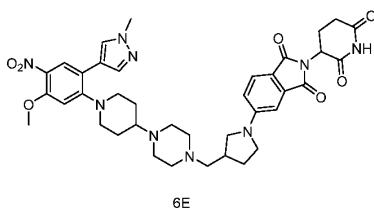


将 **6C** (0.53g, 0.91mmol) 溶于二氯甲烷(6mL)中, 室温下加入三氟乙酸 (3.06g,

26.84mmol), 室温搅拌 2 h。减压浓缩, 残留物加入 20mL 二氯甲烷, 用 1N 氢氧化钠水溶液调节 pH>10。分液后有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到 **6D**(0.4g)粗品, 直接用于下一步。

第五步: 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-((4-(1-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(**6E**)

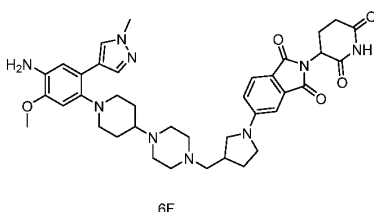
2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-5-(3-((4-(1-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)piperidin-4-yl)piperazin-1-yl)methyl)pyrrolidin-1-yl)isoindoline-1,3-dione



将 **6D** (0.4g, 0.83mmol) 和 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚-1,3-二酮 (0.25g, 0.91mmol) 溶于 DMSO (10mL) 中, 加入 DIPEA (0.21g, 1.66mmol), 90℃ 搅拌 5h, 冷却至室温, 加入 20 mL 水, 析出固体, 过滤, 滤饼减压干燥后, 用硅胶柱层析纯化(二氯甲烷: 甲醇(V/V)=100/1-20/1), 得到 **6E**(0.47 g, 收率: 76%)。

第六步: 5-(3-((4-(1-(4-氨基-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(**6F**)

5-(3-((4-(1-(4-amino-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)piperazin-1-yl)methyl)pyrrolidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione



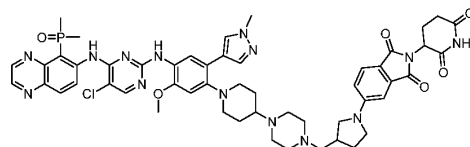
将 **6E** (0.2g, 0.27mmol) 溶于乙醇 (12mL) 和水 (3mL) 中, 升温至 80℃, 加入氯化铵 (0.22g, 4.05mmol) 和铁粉(0.23g, 4.05mmol) 的混合物。此温度下搅拌 1 h, 冷却至室温, 过滤, 滤饼用 50mL 二氯甲烷洗涤, 滤液加入 10mL 饱和食盐水, 分液, 有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到 **6F**(190mg)粗品, 直接用于下一步。

LCMS m/z = 710.3 [M+H]⁺。

第七步: 5-(3-((4-(1-(4-((5-氯-4-((5-(二甲基磷酰基)喹啉-6-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)甲基)吡咯烷-1-

基)-2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)异吲哚-1,3-二酮(化合物 6)

5-(3-((4-(1-(4-((5-chloro-4-((5-(dimethylphosphoryl)quinoxalin-6-yl) amino) pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)piperazin-1-yl)methyl)pyrrolidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione



化合物 6

5

将 **6F**(0.19g, 0.27mmol) 和 **1I**(99mg, 0.27mmol)溶于 DMF (5mL)中, 加入对甲苯磺酸一水合物 (0.15g, 0.81mmol), 氮气保护下 100℃搅拌 16 h。冷却至室温, 加入 5 mL 水和 5mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 过滤, 滤饼减压干燥后, 用硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇 (V/V)=100/1-12/1), 得到的产品进一步制备 HPLC 纯化(流动相组成: 流动相 A: 乙腈,

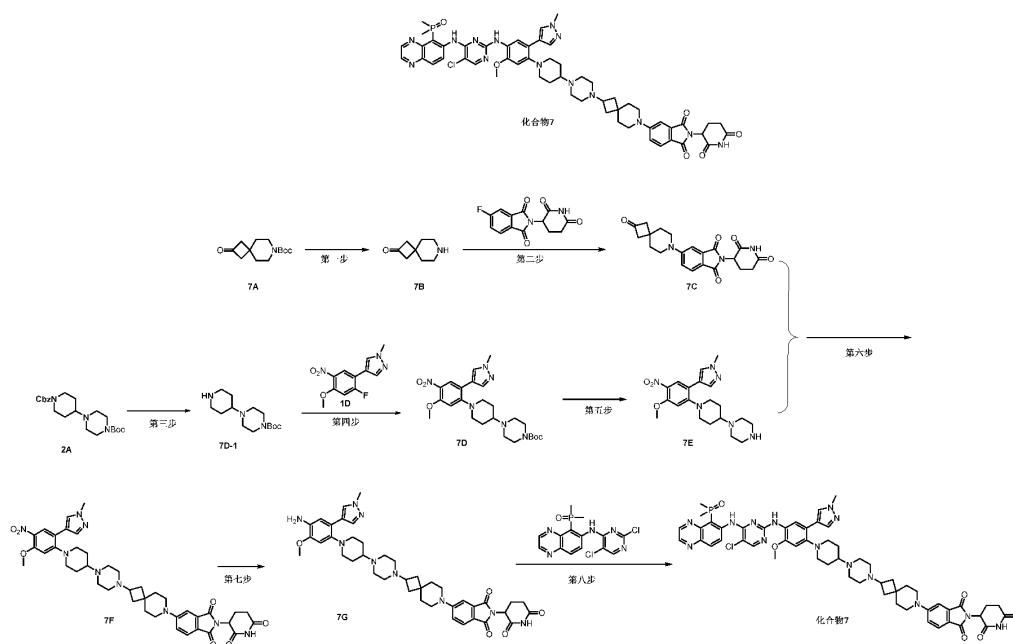
10 流动相 B: 水(含 0.05%氨水))得到化合物 **6**(60 mg, 收率: 21%)。

LCMS $m/z = 521.3 [(M+2H)/2]^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.89 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 9.06 – 8.77 (m, 3H), 8.37 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.70 – 7.47 (m, 3H), 6.94 – 6.74 (m, 3H), 5.05 (dd, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.59 – 3.36 (m, 3H), 3.18 – 3.06 (m, 3H), 2.95 – 2.81 (m, 1H), 2.72 – 2.52 (m, 9H), 2.49 – 2.29 (m, 6H), 2.28 – 2.19 (m, 1H), 2.17 – 2.07 (m, 1H), 2.07 – 1.93 (m, 7H), 1.91 – 1.68 (m, 3H), 1.66 – 1.49 (m, 2H)。

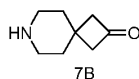
15

实施例 7: 化合物 7 的三氟乙酸盐制备



第一步：7-氮杂螺环[3.5]壬-2-酮 (**7B**)

7-azaspiro[3.5]nonan-2-one



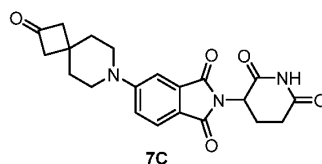
- 5 将 **7A**(13.0 g, 54.32 mmol)溶于二氯甲烷(100 mL)，室温下加入三氟乙酸 (61.94 g, 543.2 mmol)，搅拌 1 h，减压浓缩，残留物加入 50 mL 二氯甲烷，加入碳酸氢钠固体(70 g)，抽滤，滤液用无水硫酸钠干燥、减压浓缩，得到 **7B**(7.50 g，收率：99%)。

LCMS $m/z = 140.1 [M+H]^+$ 。

第二步：2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-氧代-7-氮杂螺环[3.5]壬-7-基)异吲哚啉-1,3-二

- 10 酮 (**7C**)

2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-5-(2-oxo-7-azaspiro[3.5]nonan-7-yl)isoindoline-1,3-dione



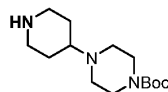
- 将 **7B**(7.50 g, 53.88 mmol)溶于二甲亚砜(100 mL)中，依次加入 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮(22.32 g, 80.81 mmol)和 DIPEA(13.93 g, 107.78 mmol)，100 °C
- 15 搅拌 3 h。冷却至室温，加入 100 mL 水，搅拌 5-10 min，抽滤，滤饼用二氯甲烷溶解、萃取，有机相用无水硫酸钠干燥，减压浓缩，用硅胶柱层析纯化(流动相：二氯甲烷/甲醇

(V/V)=100/1-10/1)得到 **7C**，黄色固体(11.40 g，收率：54%)。

LCMS $m/z = 396.1 [M+H]^+$ 。

第三步：4-(哌啶-4-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (**7D-1**)

tert-butyl 4-(piperidin-4-yl)piperazine-1-carboxylate



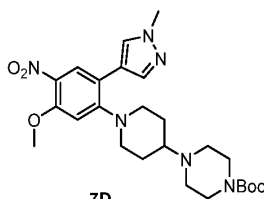
7D-1

100mL 反应瓶中依次加入 **2A**(4.91 g, 12.16 mmol)、异丙醇/氨甲醇溶液(v/v=4/1, 60 mL)和钯碳(2.5 g)，氢气置换三次后在室温反应 2h，硅藻土抽滤，滤液减压浓缩，残留物通过硅胶柱层析纯化(流动相：二氯甲烷/甲醇(V/V)=25/1-10/1)得到 **7D-1**(1.26 g，收率：38%)。

LCMS $m/z = 270.1 [M+H]^+$ 。

第四步：4-(1-(5-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)哌啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(**7D**)

tert-butyl 4-(1-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)piperidin-4-yl)piperazine-1-carboxylate



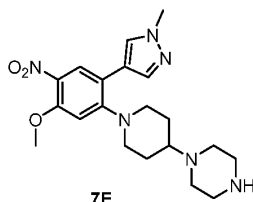
7D

将 **7D-1** (1.23 g, 4.57 mmol)，4-(2-氟-4-甲氧基-5-硝基苯基)-1-甲基-1H-吡唑(**1D**) (0.96 g, 3.80 mmol)和碳酸钾(1.58g, 11.41 mmol)混合溶于 DMSO (20 mL)中，120℃搅拌过夜。冷却至室温，加入 50mL 水和 50 mL 乙酸乙酯萃取，有机层减压浓缩，残留物柱层析纯化(流动相：二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-20/1)得到 **7D**(970mg，收率：62%)。

LCMS $m/z = 501.5 [M+H]^+$ 。

第五步：1-(1-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)哌啶-4-基)哌嗪 (**7E**)

1-(1-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)piperidin-4-yl)piperazine



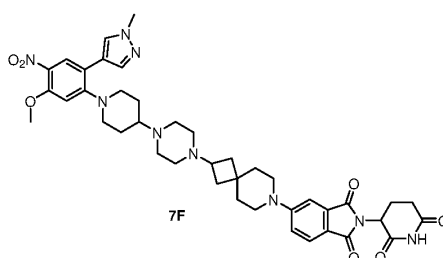
7E

将 **7D**(0.31 g, 0.62 mmol)溶于二氯甲烷(10 mL), 室温下加入三氟乙酸 (0.71 g, 6.2 mmol), 搅拌 1 h, 减压浓缩, 残留物加入 20 mL 二氯甲烷, 加入饱和碳酸氢钠水溶液, 调节 pH = 8-9, 用二氯甲烷萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到 **7E**(0.24 g, 收率: 97%)。

5 LCMS $m/z = 401.2 [M+H]^+$ 。

第六步: 2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-5-(2-(4-(1-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (**7F**)

2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-5-(2-(4-(1-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)piperidin-4-yl)piperazin-1-yl)-7-azaspiro[3.5]nonan-7-yl)isoindoline-1,3-dione



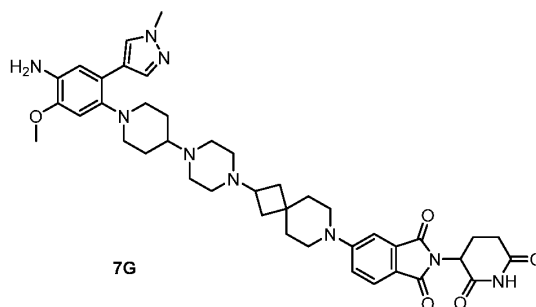
10

将 **7E**(0.24 g, 0.60 mmol)和 **7C**(0.71 g, 1.80 mmol)溶于 1,2-二氯乙烷(10 mL)中, 依次加入 4Å 分子筛(200 mg)和醋酸(0.05 g, 0.90 mmol)。室温搅拌 2 h, 加入三乙氧基硼氢化钠(0.38 g, 1.79 mol), 室温过夜反应。反应结束后, 直接将反应体系减压浓缩, 用硅胶柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-10/1)得到 **7F**(0.23 g, 收率: 49%)。

15 LCMS $m/z = 780.4 [M+H]^+$ 。

第七步: 5-(2-(4-(1-(4-氨基-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺环[3.5]壬-7-基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (**7G**)

5-(2-(4-(1-(4-amino-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)piperazin-1-yl)-7-azaspiro[3.5]nonan-7-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione



20

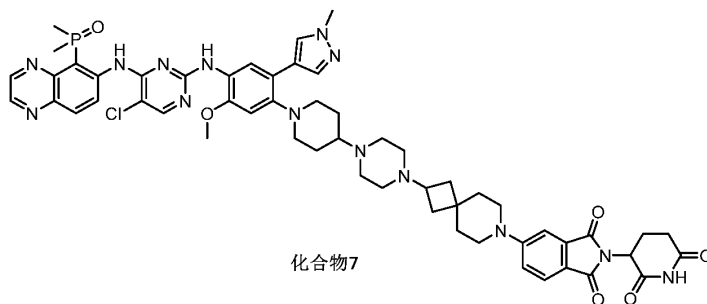
将 **7F**(0.23 g, 0.29 mmol)溶于乙醇(5 mL)和水(1 mL)中, 加入氯化铵固体(0.16 g, 2.99 mmol)和铁粉(0.16 g, 2.86 mmol), N₂ 置换 3 次, 80 °C 搅拌 1 h。反应完后, 冷却至室温,

过滤，滤饼用 50mL 二氯甲烷洗涤，减压浓缩。将减压浓缩所得物用二氯甲烷溶解，萃取，有机层用无水硫酸钠干燥，减压浓缩，用硅胶柱层析纯化(流动相：二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-10/1)得到 **7G**(0.18 g, 收率 83%)。

LCMS $m/z = 750.4 [M+H]^+$ 。

- 5 第八步：5-(2-(4-(1-(4-((5-氯-4-((5-(二甲基磷酰基)喹喔啉-6-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺环[3.5]壬-7-基)-2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 **7**) 的三氟乙酸盐

5-(2-(4-(1-(4-((5-chloro-4-((5-(dimethylphosphoryl)quinoxalin-6-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)piperazin-1-yl)-7-aza
10 spiro[3.5]nonan-7-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione; 2,2,2-trifluoroacetic acid

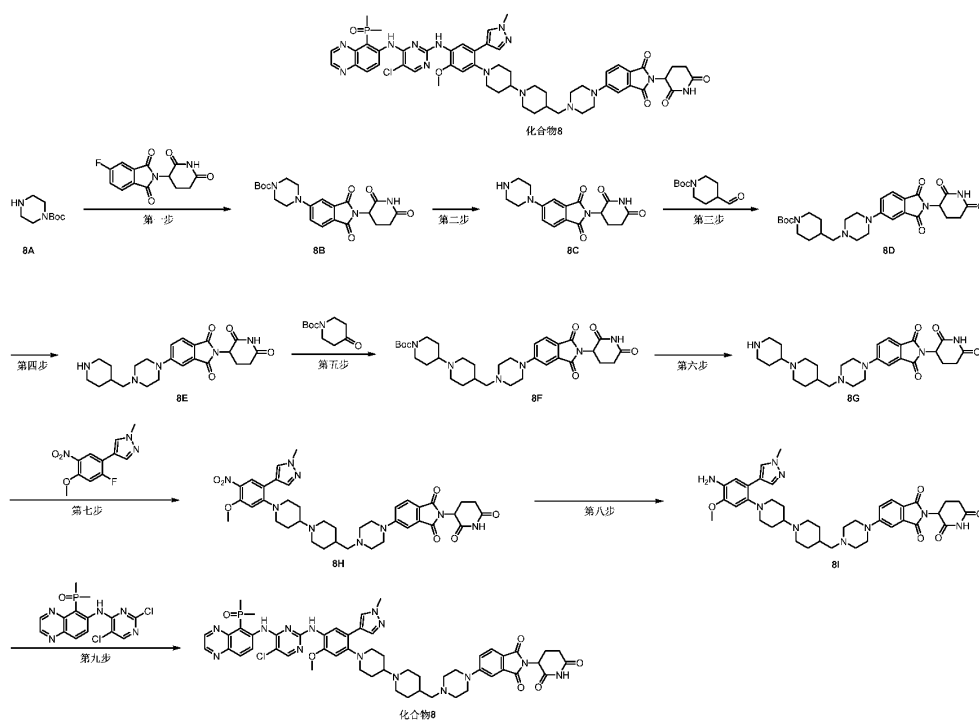


- 将 **7G**(0.18 g, 0.24 mmol)和 **1I**(0.09g, 0.24 mmol)溶于 DMF (5 mL)中，加入对甲苯磺酸一水合物(0.14 g, 0.74 mol)，氮气保护，100 °C 反应过夜。冷却至室温，加入 20mL 饱和碳酸氢钠水溶液，抽滤，滤饼用二氯甲烷溶解、萃取，有机相用无水硫酸钠干燥后，
15 减压浓缩，用硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-10/1)，得到的产品进一步制备液相纯化(仪器：waters 2767 制备色谱柱：SunFire@ Prep C18(19mm×150mm)；流动相组成：流动相 A：乙腈，流动相 B：水(含 0.1% TFA))得到化合物 **7** 的三氟乙酸盐(40 mg)。

LCMS $m/z = 1081.4 [M+H]^+$ 。

- 20 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12.96 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 9.02 – 8.78 (m, 3H), 8.52 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.69 – 7.48 (m, 3H), 7.34 (d, 1H), 7.26 (dd, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.06 (dd, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.72 – 3.37 (m, 9H), 3.28 – 3.11 (m, 5H), 2.95 – 2.81 (m, 2H), 2.74 – 2.52 (m, 5H), 2.26 – 2.16 (m, 2H), 2.14 – 1.90 (m, 11H), 1.87 – 1.57 (m, 6H)。

- 25 实施例 8：化合物 **8** 的制备

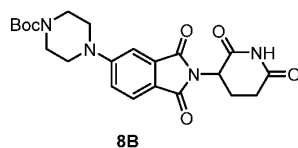


第一步：4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯

(8B)

tert-butyl 4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1,3-dioxoisindolin-5-yl)piperazine-1-carboxylate

5 te

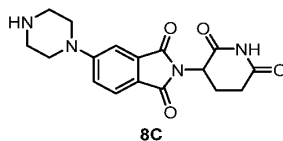


将 **8A** (5.0 g, 26.84 mmol) 溶于二甲亚砜 (50 mL) 中，依次加入 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮 (11.12 g, 40.26 mmol) 和 DIPEA (6.94 g, 53.69 mmol)，100 °C 搅拌 3 h。冷却至室温，加入 50 mL 水，搅拌 5-10 min，抽滤，滤饼用二氯甲烷溶解、萃取，
10 有机相用无水硫酸钠干燥，减压浓缩，用硅胶柱层析纯化 (流动相：二氯甲烷/甲醇 (V/V)=100/1-10/1) 得到 **8B** (8.08 g，收率：68%)。

LCMS m/z = 443.2 $[M+H]^+$ 。

第二步：2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(哌嗪-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (**8C**)

2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-5-(piperazin-1-yl)isoindoline-1,3-dione

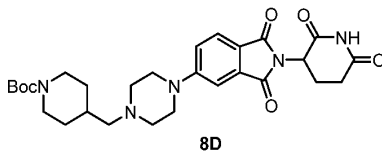


将 **8B**(3 g, 6.78 mmol)溶于二氯甲烷(30 mL), 室温下加入三氟乙酸(7.73 g, 67.8 mmol), 搅拌 1 h, 减压浓缩, 残留物加入 20 mL 二氯甲烷, 加入碳酸氢钠固体(20 g), 抽滤, 滤液用无水硫酸钠干燥、减压浓缩, 得到 **8C** 粗品(2.09 g), 直接用于下一步。

5 LCMS $m/z = 343.1 [M+H]^+$ 。

第三步: 4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(**8D**)

tert-butyl 4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1,3-dioxoisindolin-5-yl)piperazin-1-yl)methyl)piperidine-1-carboxylate



10

将 **8C**(2.09 g, 6.10 mmol)和 4-甲酰基哌啶-1-羧酸叔丁酯(3.91 g, 18.33 mmol)溶于 DMAc(40 mL)中, 依次加入 4Å 分子筛(300 mg)和醋酸 (0.55 g, 9.16 mmol)。室温搅拌 2 h, 加入三乙酰氧基硼氢化钠(3.88 g, 18.31 mmol), 室温过夜反应。反应结束后, 用乙酸乙酯 (50 mL)萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 用硅胶柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-10/1)得到 **8D**(1.53 g, 收率: 46%)。

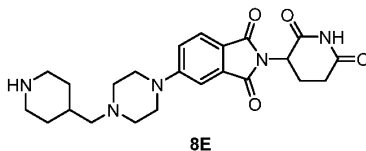
15

LCMS $m/z = 540.3 [M+H]^+$ 。

第四步: 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(**8E**)

2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-5-(4-(piperidin-4-ylmethyl)piperazin-1-yl)isoindoline-1,3-dione

20 ne

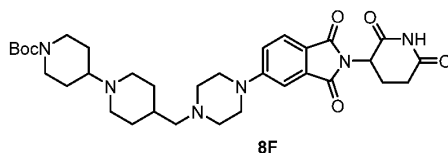


将 **8D**(1.53 g, 2.84 mmol)溶于二氯甲烷(15 mL), 室温下加入三氟乙酸 (3.23 g, 28.33 mmol), 搅拌 1 h, 减压浓缩, 残留物加入 20 mL 二氯甲烷, 加入碳酸氢钠固体(15 g)抽滤, 滤液用无水硫酸钠干燥、减压浓缩, 得到 **8E**(1.13 g)粗品, 直接用于下一步。

LCMS $m/z=440.2$ $[M+H]^+$ 。

第五步：4-((4-(2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-[1,4'-联哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(**8F**)

tert-butyl 4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1,3-dioxoisindolin-5-yl)piperazin-1-yl)methyl)-[1,4'-bipiperidine]-1'-carboxylate

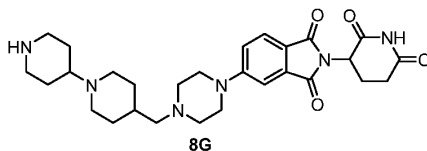


将 **8E**(1.13 g, 2.57 mmol)和 4-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.54 g, 7.73 mmol)溶于 DMAc(20 mL)中, 依次加入 4Å 分子筛(200 mg)和醋酸(0.23 g, 3.83 mmol)。室温搅拌 2 h, 加入三乙酰氧基硼氢化钠(1.63 g, 7.69 mmol), 室温过夜反应。反应结束后, 用乙酸乙酯萃取(50 mL), 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 用硅胶柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-10/1)得到 **8F**(1.27 g, 收率: 79%)。

LCMS $m/z=623.2$ $[M+H]^+$ 。

第六步：5-(4-([1,4'-联哌啶]-4-基甲基)哌嗪-1-基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(**8G**)

5-(4-([1,4'-bipiperidin]-4-ylmethyl)piperazin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione

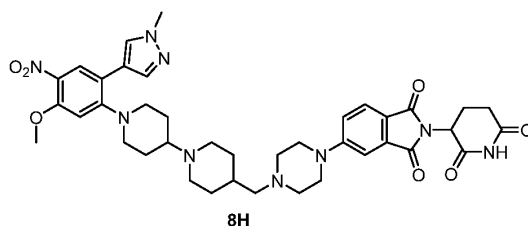


将 **8F**(1.27 g, 2.04 mmol)溶于二氯甲烷(15 mL), 室温下加入三氟乙酸(2.33 g, 20.43 mmol), 搅拌 1 h, 减压浓缩, 残留物加入 20 mL 二氯甲烷, 加入碳酸氢钠固体(20 g)抽滤, 滤液用无水硫酸钠干燥、减压浓缩, 得到 **8G**(0.98 g)粗品, 直接用于下一步。

LCMS $m/z=523.3$ $[M+H]^+$ 。

第七步：2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-5-(4-((1'-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)-[1,4'-联哌啶]-4-基)甲基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(**8H**)

2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-5-(4-((1'-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)-[1,4'-bipiperidin]-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)isoindoline-1,3-dione

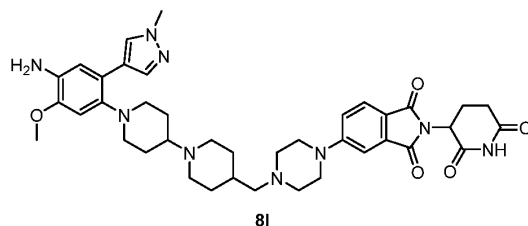


将 **8G**(980 mg, 1.87 mmol)和 4-(2-氟-4-甲氧基-5-硝基苯基)-1-甲基-1H-吡唑(**1D**)(0.31 g, 1.23 mmol)溶于 DMSO(10 mL)中, 加入碳酸氢钠固体(0.32 g, 3.81 mmol), 100 °C 过夜反应。反应完后, 冷却至室温, 加入 30 mL 乙酸乙酯和 30 mL 水萃取, 有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物柱层析纯化(二氯甲烷: 甲醇(V/V)=100/1-10/1), 得到 **8H**(0.24 g, 收率: 17%)。

LCMS $m/z=754.4$ $[M+H]^+$ 。

第八步: 5-(4-((1'-(4-氨基-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-[1,4'-联哌啶]-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(**8I**)

5-(4-((1'-(4-amino-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-[1,4'-bipiperidin]-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione

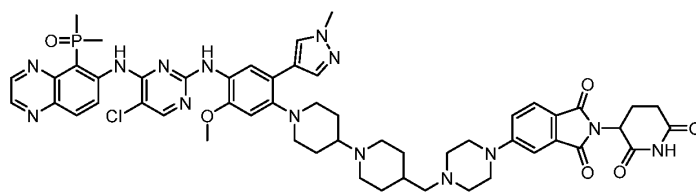


将 **8H**(0.24 g, 0.32 mmol)溶于乙醇(5 mL)和水(1 mL)中, 加入氯化铵固体(0.17 g, 3.18 mmol)和铁粉(0.18 g, 3.22 mmol), N_2 置换 3 次, 80 °C 搅拌 1 h。反应完后, 冷却至室温, 过滤, 滤饼用 50 mL 二氯甲烷洗涤, 减压浓缩。将减压浓缩所得物用二氯甲烷溶解, 萃取, 有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 用硅胶柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-10/1)得到 **8I**(0.12 g, 收率 52%)。

LCMS $m/z=724.4$ $[M+H]^+$ 。

第九步: 5-(4-((1'-(4-((5-氯-4-((5-(二甲基磷酰基)喹喔啉-6-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-[1,4'-联哌啶]-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(化合物 **8**)

5-(4-((1'-(4-((5-chloro-4-((5-(dimethylphosphoryl)quinoxalin-6-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-[1,4'-bipiperidin]-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione



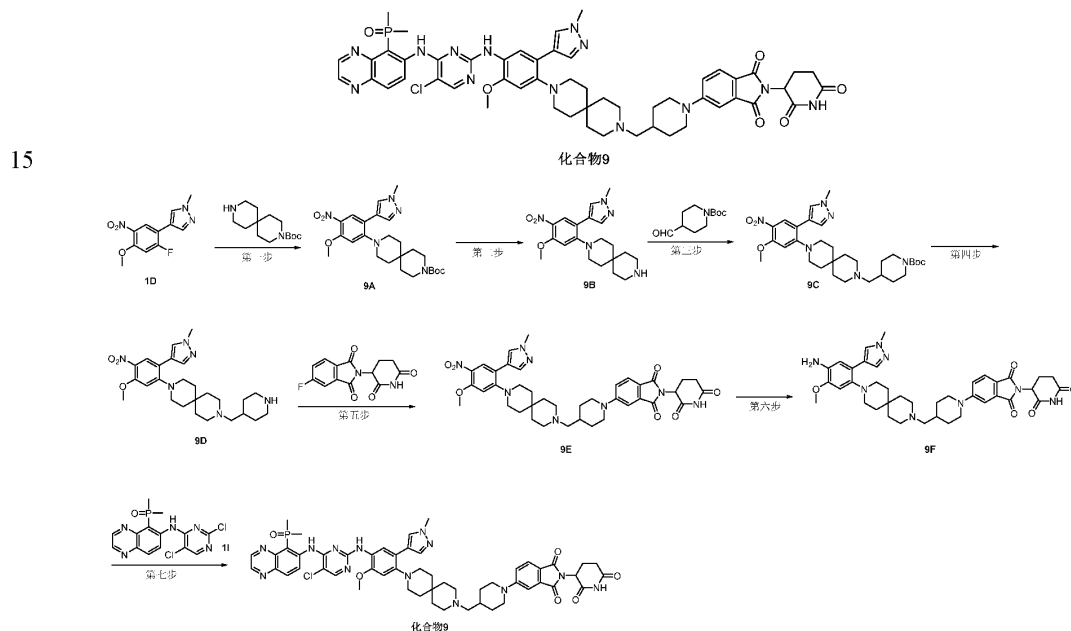
化合物8

将 **8I**(0.12 g, 0.17 mmol)和 **1I**(0.06 g, 0.16 mmol)溶于 DMF (5 mL)中, 加入对甲苯磺酸一水合物(0.095 g, 0.50 mmol), 氮气保护, 100 °C 反应过夜。冷却至室温, 加入 20 mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 抽滤, 滤饼用二氯甲烷溶解、萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥后, 减压浓缩, 用硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-10/1), 得到的产品进一步制备液相纯化(仪器: waters 2767 制备色谱柱: SunFire@ Prep C18(19mm×150mm); 流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 0.05%氨水))得到化合物 **8**(60 mg, 收率: 35%)。

LCMS $m/z=1055.4$ $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.89 (s, 1H), 11.06 (s, 1H), 9.06 – 8.77 (m, 3H), 8.37 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.62 – 7.49 (m, 2H), 7.33 (d, 1H), 7.24 (dd, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.07 (dd, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.48 – 3.38 (m, 4H), 3.18 – 3.09 (m, 2H), 2.98 – 2.82 (m, 3H), 2.69 – 2.52 (m, 4H), 2.48 – 2.43 (m, 3H), 2.39 – 2.27 (m, 1H), 2.22 – 2.11 (m, 4H), 2.07 – 1.95 (m, 7H), 1.85 – 1.41 (m, 8H), 1.19 – 1.05 (m, 2H)。

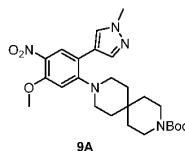
实施例 9: 化合物 9 的制备



第一步: 9-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷

-3-羧酸叔丁酯(**9A**)

tert-butyl 9-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)-3,9-diazaspiro[5.5]undecane-3-carboxylate

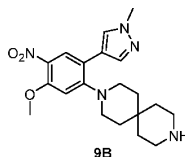


- 5 将 **1D** (0.4g, 1.59mmol) 和 3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-羧酸叔丁酯 (0.61g, 2.40 mmol) 溶于 DMSO (10mL) 中, 加入碳酸钾 (0.88g, 6.37 mmol), 130℃ 反应 6 h。冷却至室温, 加入 30mL 乙酸乙酯和 30mL 水萃取, 有机层用饱和食盐水洗涤(20 mL x 3)三次。有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物柱层析纯化(二氯甲烷: 甲醇(V/V)=100/1-20/1), 得到 **9A**(0.35g, 收率: 45%)。

- 10 LCMS $m/z = 486.2[M+H]^+$ 。

第二步: 3-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷(**9B**)

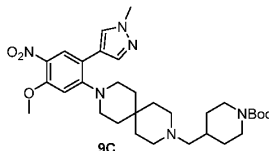
3-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)-3,9-diazaspiro[5.5]undecane



- 15 将 **9A**(350 mg, 0.72 mmol) 溶于甲醇(2mL)中, 加入 2N 盐酸的二氧六环溶液(10 mL), 室温下反应 1 h, 减压浓缩, 残留物加入 20 mL 二氯甲烷, 用 1M 的 NaOH 水溶液调节 pH = 9-10, 分液, 有机层减压浓缩后得到 **9B**(264 mg), 直接用于下一步。

第三步: 4-((9-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷基-3-基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(**9C**)

- 20 tert-butyl 4-((9-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl)methyl)piperidine-1-carboxylate



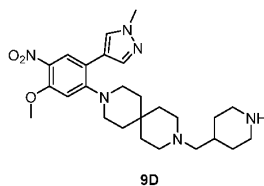
将 **9B** (264 mg, 0.68 mmol) 和 4-甲酰基哌啶-1-羧酸叔丁酯(217.5 mg, 1.02 mmol) 溶于 DMAc (10 mL) 中, 加入醋酸 (40.8 mg, 0.68 mmol)。室温搅拌 30min 后加入三乙氧基

硼氢化钠 (215.3 mg, 1.02 mmol), 室温过夜反应。加入 20 mL 饱和碳酸氢钠水溶液和 20 mL 二氯甲烷萃取, 有机层减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化(流动相 DCM/MeOH(V/V)=100/1-20/1)得到 **9C**(260 mg, 收率: 66%)。

LCMS $m/z = 583.3 [M+H]^+$ 。

- 5 第四步: 3-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)-9-(哌啶-4-基甲基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷(**9D**)的盐酸盐

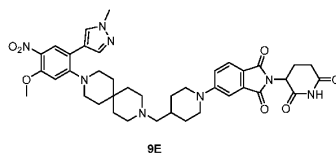
3-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)-9-(piperidin-4-ylmethyl)-3,9-diazaspiro[5.5]undecane;HCl



- 10 将 **9C** (260 mg, 0.45 mmol)溶于甲醇(2mL)中, 加入 2N 盐酸的二氧六环溶液(6 mL), 室温下反应 1 h, 减压浓缩, 残留物直接用于下一步。

第五步: 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((9-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(**9E**)

- 15 2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-5-(4-((9-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl)methyl)piperidin-1-yl)isoindoline-1,3-dione

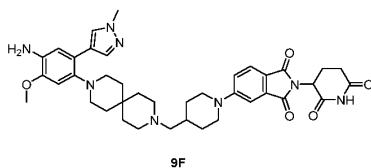


- 20 将上一步的 **9D** 的盐酸盐粗品溶于 DMSO (8mL)中, 依次加入 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚-1,3-二酮(187.8 mg, 0.68 mmol)和 DIPEA (232.7 mg, 1.8 mmol), 100°C 搅拌 5 h。冷却至室温, 加入 10 mL 水, 过滤, 滤饼减压干燥后, 用硅胶柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-20/1)得到 **9E**(174 mg, 收率: 52%)。

LCMS $m/z = 739.3 [M+H]^+$ 。

第六步: 5-(4-((9-(4-氨基-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)甲基)哌啶-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(**9F**)

- 25 5-(4-((9-(4-amino-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl)methyl)piperidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione



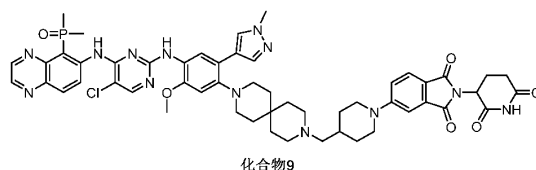
将 **9E** (174 mg, 0.24 mmol) 溶于乙醇/水(8 mL, 3:1)中, 依次加入铁粉 (70 mg, 1.25 mmol), 氯化铵(66.9 mg, 1.25 mmol), 氮气保护, 80°C 搅拌 1h。冷却至室温, 减压抽滤, 滤液减压浓缩后, 粗品用硅胶柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-20/1)得到

9F(150 mg, 收率: 88%)。

LCMS $m/z = 709.4 [M+H]^+$ 。

第七步: 5-(4-((9-(4-((5-氯-4-((5-(二甲基磷酰基)喹喔啉-6-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)甲基)哌啶-1-基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(化合物 **9**)

5-(4-((9-(4-((5-chloro-4-((5-(dimethylphosphoryl)quinoxalin-6-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl)methyl)piperidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione

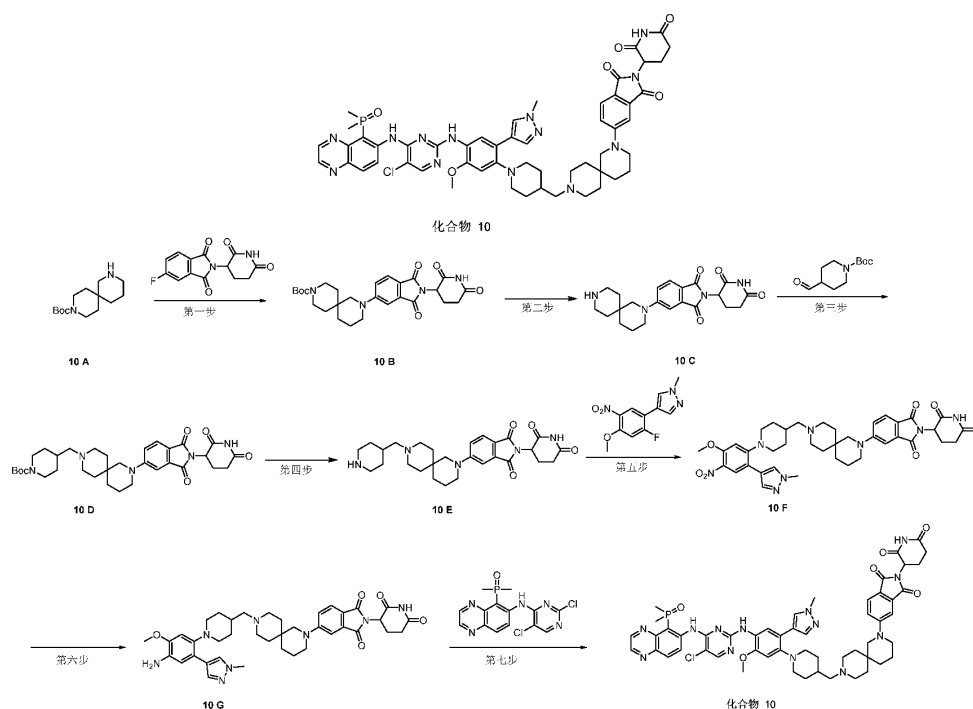


将 **9F** (150 mg, 0.21 mmol) 和 **1I** (117.8 mg, 0.32 mmol) 溶于 DMF(5 mL)中, 加入对甲苯磺酸一水合物 (119.8 mg, 0.63 mmol), 氮气保护下 100°C 搅拌 16 h。冷却至室温, 加入 20mL 饱和碳酸氢钠水溶液和 50mL 二氯甲烷分层, 有机层减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-20/1)得到化合物 **9**(60 mg, 收率: 27%)。

LCMS $m/z = 1040.4 [M+H]^+$ 。

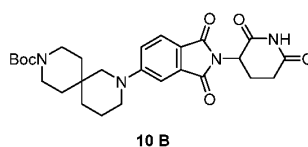
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.87 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 9.01 – 8.89 (m, 1H), 8.87 – 8.76 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.61 – 7.48 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.27 – 7.18 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.06 (dd, 1H), 4.10 – 3.97 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.04 – 2.77 (m, 7H), 2.70 – 2.53 (m, 2H), 2.42 – 2.28 (m, 4H), 2.24 – 2.09 (m, 2H), 2.06 – 1.95 (m, 7H), 1.90 – 1.72 (m, 3H), 1.66 – 1.46 (m, 8H), 1.21 – 1.09 (m, 2H)。

实施例 10: 化合物 10 的制备



第一步: 2-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-羧酸叔丁酯(**10B**)

- 5 tert-butyl 2-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1,3-dioxoisindolin-5-yl)-2,9-diazaspiro[5.5]undecane-9-carboxylate



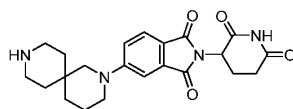
将 **10A**(2.0 g, 7.86 mmol)溶于 DMSO (15mL)中,依次加入 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮 (2.5 g, 9.05 mmol)和 DIPEA (2.77 g, 21.43 mmol), 90°C 搅拌 3 h。

- 10 冷却至室温,加入 10 mL 水,过滤,滤饼减压干燥后,用硅胶柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-20/1)得到 **10B**, 黄色固体(3.0 g, 收率: 75%)。

LCMS $m/z = 511.3 [M+H]^+$ 。

第二步: 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-基)异吲哚啉-1,3-二酮(**10C**)的三氟乙酸盐

- 15 2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-5-(2,9-diazaspiro[5.5]undecan-2-yl)isoindoline-1,3-dione;
2,2,2-trifluoroacetic acid

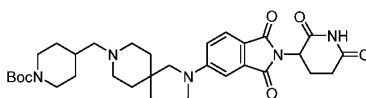


10 C

将 **10B** (3.0 g, 5.88 mmol)溶于二氯甲烷 (60 mL)中, 加入三氟乙酸(4.6 g, 40 mmol), 室温搅拌 3 h, 减压浓缩, 残留物直接用于下一步。

第三步: 4-((2-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(**10D**)

tert-butyl 4-((2-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1,3-dioxoisindolin-5-yl)-2,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-yl)methyl)piperidine-1-carboxylate



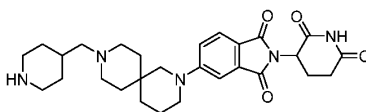
10 D

将 **10C** 的三氟乙酸盐(0.6 g), 4-甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯 (0.4 g, 1.87 mol)混合于 DMAc(20 mL)中, 依次加入醋酸(0.12 g, 2mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(0.42 g, 2mmol), 室温下搅拌过夜。加入 100mL 二氯甲烷和 50mL 1N 氢氧化钠水溶液后分层, 有机层减压干燥, 残留物用硅胶柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=10/1-1/1)得到 **10D** (0.44 g, 收率: 50%)。

LCMS $m/z = 608.3 [M+H]^+$ 。

第四步: 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(9-(哌啶-4-基甲基)-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-基)异吲哚啉-1,3-二酮(**10E**)的三氟乙酸盐

2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-5-(9-(piperidin-4-ylmethyl)-2,9-diazaspiro[5.5]undecan-2-yl)isindoline-1,3-dione; 2,2,2-trifluoroacetic acid

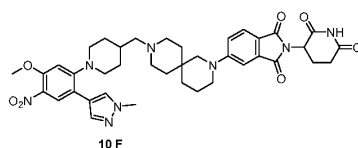


10 E

将化合物 **10D** (0.44 g, 0.72mmol)溶于二氯甲烷 (10 mL)中, 加入三氟乙酸(2.3 g, 20 mmol), 室温搅拌 3 h, 减压浓缩, 残留物直接用于下一步。

第五步: 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(9-((1-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)哌啶-4-基)甲基)-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-基)异吲哚啉-1,3-二酮(**10F**)

2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-5-(9-((1-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)piperidin-4-yl)methyl)-2,9-diazaspiro[5.5]undecan-2-yl)isindoline-1,3-dione

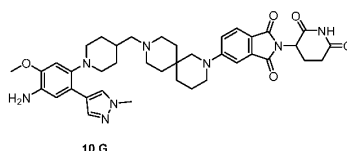


将上一步的 **10E** 三氟乙酸盐粗品溶于 DMSO (15mL)中, 依次加入 4-(2-氟-4-甲氧基-5-硝基苯基)-1-甲基-1H-吡唑(**1D**)(260 mg, 1.03 mmol)和碳酸氢钠 (250 mg, 3.0 mmol), 100°C 搅拌 5 h。冷却至室温, 加入 10 mL 水, 过滤, 滤饼减压干燥后, 用硅胶柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-20/1)得到 **10F**(230 mg, 收率: 43%)。

LCMS $m/z = 739.3 [M+H]^+$ 。

第六步: 5-(9-((1-(4-氨基-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(**10G**)

5-(9-((1-(4-amino-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)methyl)-2,9-diazaspiro[5.5]undecan-2-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione

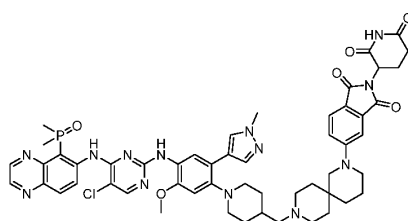


将 **10F** (230 mg, 0.31 mmol)溶于乙醇/水(8 mL, 3:1)中, 依次加入铁粉 (53 mg, 0.95 mmol), 氯化铵(50 mg, 0.93 mmol), 氮气保护, 80°C 搅拌 1h。冷却至室温, 减压抽滤, 滤液减压浓缩后, 粗品用硅胶柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-20/1)得到 **10G**, 黄色固体(150 mg, 收率: 68%)。

LCMS $m/z = 709.3 [M+H]^+$ 。

第七步: 5-(9-((1-(4-((5-氯-4-((5-(二甲基磷酰基)喹喔啉-6-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(化合物 **10**)

5-(9-((1-(4-((5-chloro-4-((5-(dimethylphosphoryl)quinoxalin-6-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)methyl)-2,9-diazaspiro[5.5]undecan-2-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione



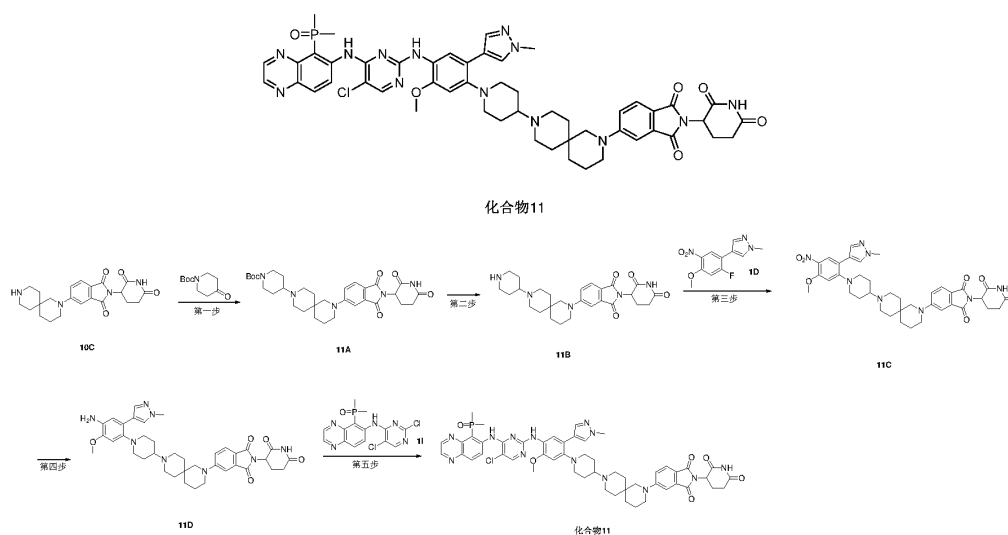
化合物 10

将 **10G**(150 mg, 0.21 mmol)和 **11** (95.7 mg, 0.26 mmol)溶于 DMF(5 mL)中, 加入对甲苯磺酸一水合物 (97 mg, 0.51 mmol), 氮气保护下 100℃搅拌 16 h。冷却至室温, 加入 20mL 饱和碳酸氢钠水溶液和 50mL 二氯甲烷分层, 有机层减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-10/1)得到化合物 **10**(30 mg, 收率: 14%)。

5 LCMS $m/z = 1040.6 [M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.89 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 9.06 – 8.89 (m, 1H), 8.87 – 8.76 (m, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.67 – 7.46 (m, 3H), 7.29 (d, 1H), 7.23 (dd, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.05 (dd, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.51 – 3.41 (m, 2H), 3.36 (s, 2H), 3.14 – 3.01 (m, 2H), 2.95 – 2.80 (m, 1H), 2.69 – 2.53 (m, 4H), 2.45 – 2.20 (m, 6H), 2.08 – 1.93 (m, 7H), 1.81 – 1.70 (m, 2H), 1.69 – 1.45 (m, 7H), 1.45 – 1.20 (m, 4H)。

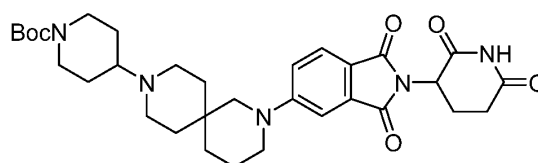
实施例 11: 化合物 11 的制备



第一步: 4-(2-(2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化异吲哚啉-5-基)-2,9-二氮杂螺[5.5]

15 十一烷-9-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(**11A**)

tert-butyl 4-(2-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1,3-dioxoisindolin-5-yl)-2,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-yl)piperidine-1-carboxylate



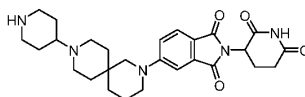
11A

将 **10C** 的三氟乙酸盐 (0.25 g) 和 N-叔丁氧羰基-4-哌啶酮 (183 mg, 0.92 mmol) 溶于 DMAc (10 mL) 中, 加入醋酸 (39 mg, 0.65 mmol)。室温搅拌 30min 后加入三乙酰氧基硼氢化钠 (192 mg, 0.91 mmol), 室温过夜反应。加入 20 mL 饱和碳酸氢钠水溶液和 20 mL 二氯甲烷萃取, 有机层减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇 (V/V)=100/1-20/1)得到 **11A** (250 mg, 收率: 69%)。

LCMS $m/z = 594.3 [M+H]^+$ 。

第二步: 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(9-(哌啶-4-基)-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-基)异吲哚啉-1,3-二酮(**11B**)的盐酸盐

2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-5-(9-(piperidin-4-yl)-2,9-diazaspiro[5.5]undecan-2-yl)isoindoline-1,3-dione; HCl

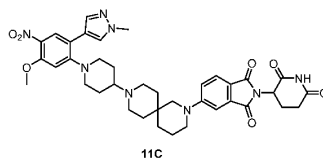


11B

将 **11A** (250 mg, 0.42 mmol) 溶于甲醇(2mL)中, 加入 2N 盐酸的二氧六环溶液(6mL), 室温下反应 1 h, 减压浓缩, 残留物直接用于下一步。

第三步: 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(9-(1-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)哌啶-4-基)-2,9-二氮杂螺 [5.5]十一烷-2-基)异吲哚啉-1,3-二酮(**11C**)

2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-5-(9-(1-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)piperidin-4-yl)-2,9-diazaspiro[5.5]undecan-2-yl)isoindoline-1,3-dione



11C

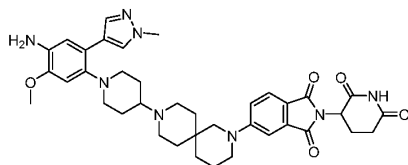
将上一步 **11B** 盐酸盐粗品溶于 DMSO (5mL) 中, 依次加入 4-(2-氟-4-甲氧基-5-硝基苯基)-1-甲基-1H-吡唑(**1D**)(158 mg, 0.63 mmol) 和碳酸氢钠 (353 mg, 4.2 mmol), 100°C 反应 5 h。冷却至室温, 加入 10 mL 水, 过滤, 滤饼减压干燥后, 用硅胶柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-20/1)得到 **11C**(140 mg, 收率: 46%)。

LCMS $m/z = 725.3 [M+H]^+$ 。

第四步: 5-(9-(1-(4-氨基-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)-2,9-二氮杂螺[5.5] -2-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(**11D**)

5-(9-(1-(4-amino-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)-2,9-dia

zasp[5.5]undecan-2-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione



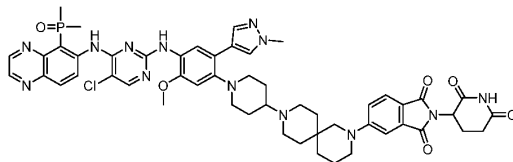
11D

将 **11C** (140 mg, 0.19 mmol) 溶于乙醇/水(8 mL, 3:1)中, 依次加入铁粉 (53 mg, 0.95 mmol), 氯化铵(51 mg, 0.95 mmol), 氮气保护, 80°C 反应 1h。冷却至室温, 减压抽滤, 滤液减压浓缩后, 粗品用硅胶柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-20/1)得到 **11D**(120 mg, 收率: 91%)。

LCMS $m/z = 695.3 [M+H]^+$ 。

第五步: 5-(9-(1-(4-((5-氯-4-((5-(二甲基磷酰基)喹喔啉-6-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(化合物 **11**)

5-(9-(1-(4-((5-chloro-4-((5-(dimethylphosphoryl)quinoxalin-6-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)-2,9-diazaspiro[5.5]undecan-2-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione



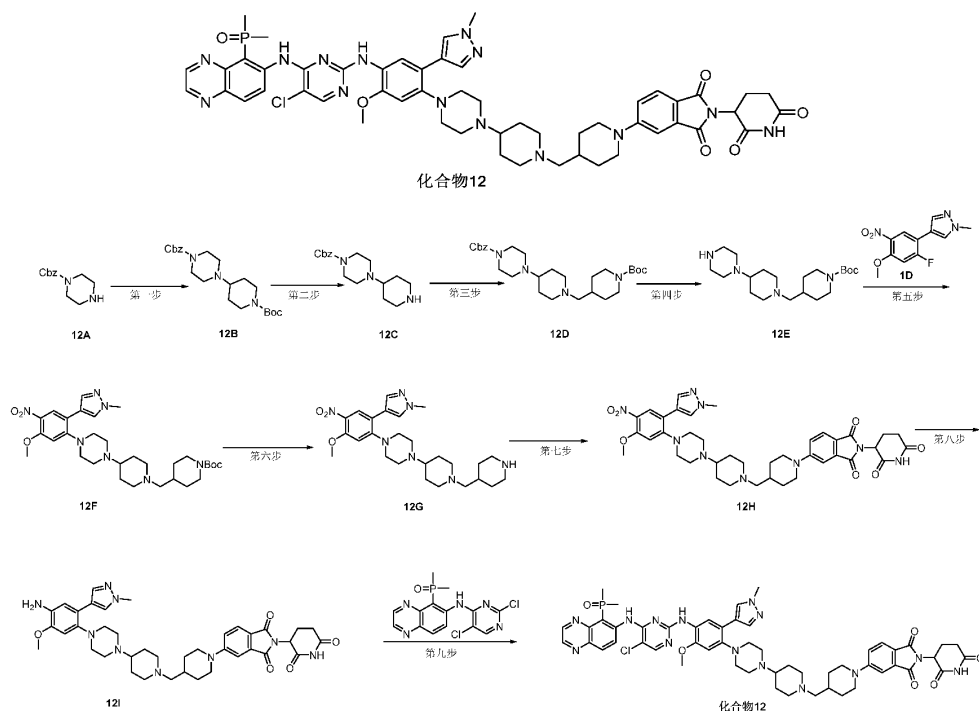
化合物11

将 **11D** (120 mg, 0.17 mmol) 和(6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)喹喔啉-5-基)二甲基氧化膦(**1I**) (96 mg, 0.26 mmol, 溶于 DMF(5 mL)中, 加入对甲苯磺酸一水合物 (97 mg, 0.51 mmol), 氮气保护下 100°C 反应 16 h。冷却至室温, 加入 20mL 饱和碳酸氢钠水溶液和 50mL 二氯甲烷分层, 有机层减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-20/1)得到化合物 **11**(40 mg, 收率: 23%)。

LCMS $m/z = 1026.5 [M+H]^+$ 。

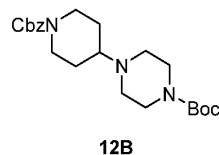
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.88 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 9.04 – 8.89 (m, 1H), 8.88 – 8.76 (m, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.65 – 7.49 (m, 3H), 7.34 – 7.27 (m, 1H), 7.24 (dd, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.05 (dd, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.51 – 3.42 (m, 2H), 3.39 – 3.34 (m, 2H), 3.19 – 3.09 (m, 2H), 2.95 – 2.82 (m, 1H), 2.69 – 2.53 (m, 6H), 2.38 – 2.26 (m, 1H), 2.08 – 1.94 (m, 8H), 1.89 – 1.78 (m, 2H), 1.70 – 1.34 (m, 11H)。

实施例 12: 化合物 12 的制备



第一步: 4-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)哌嗪-1-羧酸苄酯(12B)

5 benzyl 4-(1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl)piperazine-1-carboxylate

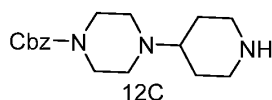


将 12A(6.6 g, 30mmol), 4-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯 (6.0g, 30mmol) 混合于 DMAc(220 mL)中, 依次加入醋酸(1.2 g, 20mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(8.4 g, 40mmol), 室温搅拌过夜。加入 500mL 二氯甲烷和 250mL 1N 氢氧化钠水溶液后分层, 有机层减压干燥, 残留物用硅胶柱层析纯化(流动相: 石油醚/乙酸乙酯(V/V)=10/1-1/1)得到 12B(8 g, 收率: 66%)。

LCMS $m/z = 404.3 [M+H]^+$ 。

第二步: 4-(哌啶-4-基)哌嗪-1-羧酸苄酯(12C)

benzyl 4-(piperidin-4-yl)piperazine-1-carboxylate



15

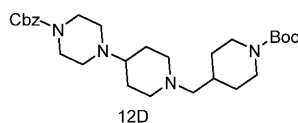
将 12B (8.0g, 19.8mmol) 溶于二氯甲烷(120mL)中, 缓慢加入三氟乙酸(40mL), 室温

反应 1h, 减压浓缩除去二氯甲烷和三氟乙酸, 加入甲基叔丁基醚打浆得到白色固体, 再加入 200mL 二氯甲烷将固体溶解, 1N 氢氧化钠水溶液调节至碱性, 分液。收集有机相, 水相经二氯甲烷萃取 3 次, 合并所有有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到 **12C**(5.0 g, 收率: 83%), 直接用于下一步。

5 LCMS $m/z = 304.3 [M+H]^+$ 。

第三步: 4-(1-((1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-4-基)哌嗪-1-羧酸苄酯(**12D**)

benzyl 4-(1-((1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl)methyl)piperidin-4-yl)piperazine-1-carboxylate

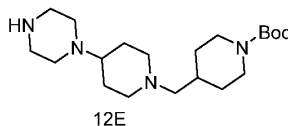


10 将 **12C**(5.0 g, 16.5mmol), 4-甲酰基哌啶-1-羧酸叔丁酯(3.5g, 16.4mmol) 混合于 DMAc(100 mL)中, 依次加入醋酸(0.3 g, 5mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(4.2 g, 20mmol), 室温下搅拌过夜。加入 500mL 二氯甲烷和 250mL 1N 氢氧化钠水溶液后分层, 有机层减压干燥, 残留物用硅胶柱层析纯化(流动相: 石油醚/乙酸乙酯(V/V)=10/1-1/1)得到 **12D**(4.8 g, 收率: 58%)。

15 LCMS $m/z = 501.4[M+H]^+$

第四步: 4-((4-(哌嗪-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(**12E**)

tert-butyl 4-((4-(piperazin-1-yl)piperidin-1-yl)methyl)piperidine-1-carboxylate

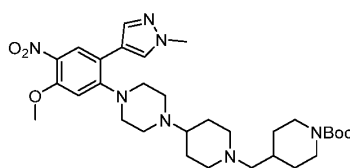


20 将 **12D** (4.8g, 9.6mmol) 溶于甲醇溶液(100mL)中, 加入钯碳 (wt%=10%, 2.93g), 1 atm 氢气置换 3 次, 室温反应 1.5h, 将溶液用硅藻土过滤, 二氯甲烷/甲醇(V/V=10/1)洗涤滤饼, 滤液减压浓缩得到 **12E**(3.2 g)粗品, 直接用于下一步。

LCMS $m/z = 367.3 [M+H]^+$ 。

第五步: 4-((4-(4-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(**12F**)

25 tert-butyl 4-((4-(4-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)piperazin-1-yl)piperidin-1-yl)methyl)piperidine-1-carboxylate



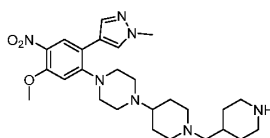
12F

将 **12E** (0.8g, 2.18mmol) 和 **1D** (0.63g, 2.5mmol) 溶于 DMSO (20mL) 中, 加入碳酸钾 (0.59g, 4.26mmol), 120℃ 反应 6 h。冷却至室温, 加入 30mL 乙酸乙酯和 30mL 水萃取, 有机层用饱和食盐水洗涤(20 mL x 3)。有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物柱
5 层析纯化(二氯甲烷: 甲醇(V/V)=100/1-20/1), 得到 **12F**(0.4 g, 收率: 31%)。

LCMS $m/z = 598.4[M+H]^+$ 。

第六步: 1-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)-4-(1-(哌啶-4-基甲基)哌啶-4-基)哌嗪(**12G**)

1-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)-4-(1-(piperidin-4-ylmethyl)
10 piperidin-4-yl)piperazine

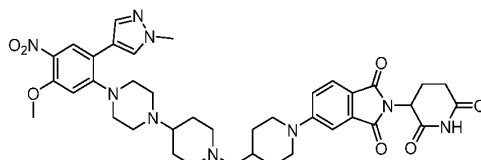


12G

将 **12F** (0.4g, 0.67mmol) 溶于二氯甲烷(6mL)中, 室温下加入三氟乙酸 (3.06g, 26.84mmol), 室温搅拌 2 h。减压浓缩, 残留物加入 20mL 二氯甲烷, 用 1N 氢氧化钠水溶液调节 pH>10。分液后有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到 **12G**(0.30g)粗品,
15 直接用于下一步。

第七步: 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((4-(4-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(**12H**)

2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-5-(4-((4-(4-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)piperazin-1-yl)piperidin-1-yl)methyl)piperidin-1-yl)isoindoline-1,3-dione



12H

20

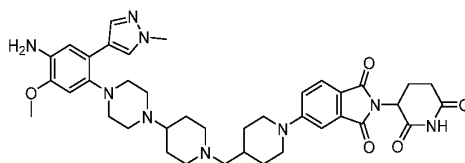
将 **12G** (0.3g, 0.60mmol) 和 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮 (0.25g, 0.91mmol) 溶于 DMSO (10mL) 中, 加入 DIPEA (0.21g, 1.62mmol), 90℃ 搅拌 5h, 冷却至

室温, 加入 20 mL 水, 过滤, 滤饼减压干燥后, 用硅胶柱层析纯化(二氯甲烷: 甲醇 (V/V)=100/1-15/1), 得到 **12H**(0.28g, 收率: 62%)。

LCMS $m/z = 754.3 [M+H]^+$ 。

第七步: 5-(4-((4-(4-(4-氨基-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(**12I**)

5-(4-((4-(4-(4-amino-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperazin-1-yl)piperidin-1-yl)methyl)piperidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione



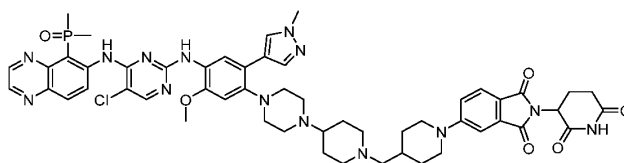
12I

将 **12H** (0.28g, 0.37mmol) 溶于乙醇 (12mL) 和水 (3mL) 中, 升温至 80℃, 加入氯化铵 (0.22g, 4.11mmol) 和铁粉 (0.23g, 4.12mmol) 的混合物。此温度下搅拌 0.5 h, 冷却至室温, 过滤, 滤饼用 50mL 二氯甲烷洗涤, 滤液加入 10mL 饱和食盐水, 分液, 有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到 **12I**(0.19g) 粗品, 直接用于下一步。

LCMS $m/z = 724.3 [M+H]^+$ 。

第九步: 5-(4-((4-(4-((5-氯-4-((5-(二甲基膦酰基)喹啉-6-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(化合物 **12**)

5-(4-((4-(4-(4-((5-chloro-4-((5-(dimethylphosphoryl)quinoxalin-6-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperazin-1-yl)piperidin-1-yl)methyl)piperidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione



化合物 **12**

20

将 **12I** (0.19g, 0.26mmol) 和 **1I** (0.12g, 0.33mmol) 溶于 DMF (5mL) 中, 加入对甲苯磺酸一水合物 (0.16g, 0.84mmol), 氮气保护下 100℃ 搅拌 16 h。冷却至室温, 加入 5 mL 水和 5mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 过滤, 滤饼减压干燥后, 用硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-12/1), 得到的产品进一步制备 HPLC 纯化((仪器: waters 2767 制备色谱柱: SunFire® Prep C18(19mm×150mm); 流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含

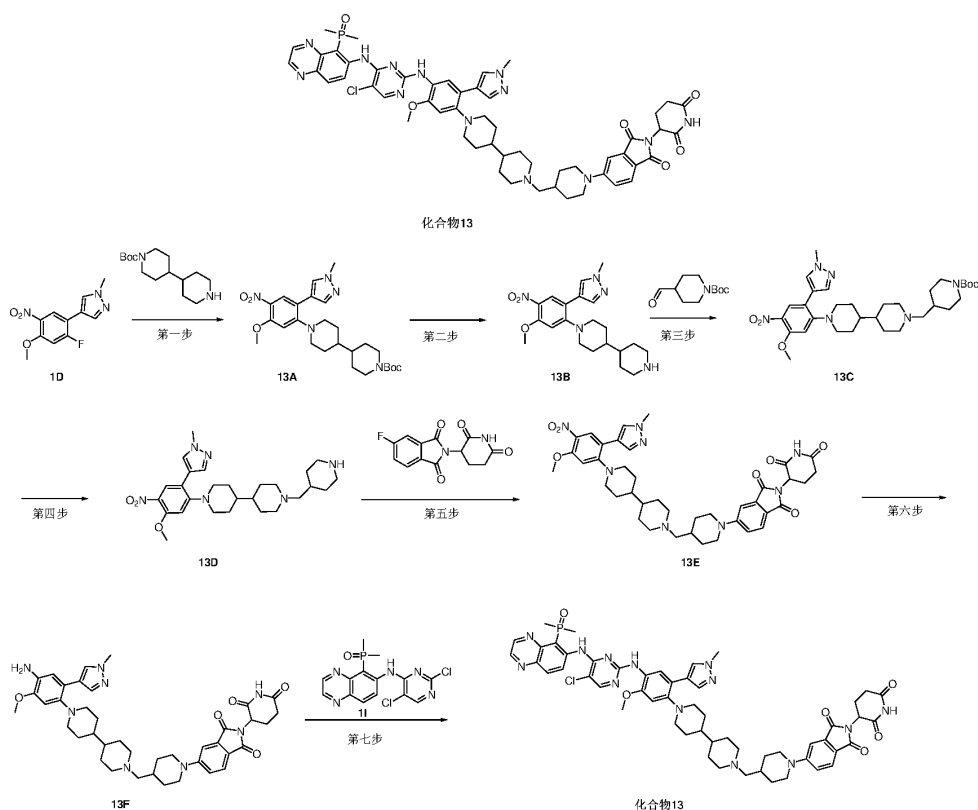
25

0.1% TFA)), 将制备所得冻干, 得到化合物 **12** 的三氟乙酸盐(32 mg)。

LCMS $m/z = 528.3[(M+2H)/2]^+$ 。

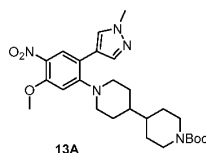
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 13.49 (s, 1H), 10.60 (s, 1H), 8.95 – 8.68 (m, 4H), 7.95 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.63 – 7.50 (m, 3H), 7.25 – 7.22 (m, 1H), 7.08 – 7.01 (m, 1H),
5 6.70 (s, 1H), 4.96 (dd, 1H), 3.97 – 3.90 (m, 2H), 3.87 – 3.70 (m, 9H), 3.37 – 3.20 (m, 6H), 3.07 – 2.57 (m, 13H), 2.47 – 2.34 (m, 2H), 2.21 – 1.94 (m, 10H), 1.47 – 1.32 (m, 2H)。

实施例 13: 化合物 **13** 的制备



10 第一步: 1'-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)-[4,4'-联哌啶]-1-羧酸叔丁酯(**13A**)

tert-butyl 1'-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)-[4,4'-bipiperidine]-1-carboxylate



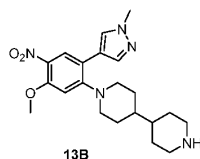
15 将 **1D** (1.0 g, 3.98 mmol) 和 1-(叔丁氧羰基)-4,4'-联哌啶(1.28 g, 4.77 mmol) 溶于

DMSO (50 mL)中, 加入碳酸钾 (1.10 g, 7.96 mmol), 120℃反应 12 h。冷却至室温, 加入 100 mL 乙酸乙酯和 100 mL 水萃取, 有机层用饱和食盐水洗涤(30 mL × 3)。有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物通过硅胶柱色谱纯化(乙酸乙酯: 石油醚 (V/V)=10/1-2/1), 得到 **13A** (1.3 g, 收率: 65%)。

5 LCMS $m/z = 500.3[M+H]^+$ 。

第二步: 1-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)-4,4'-联哌啶(**13B**)

1-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)-4,4'-bipiperidine

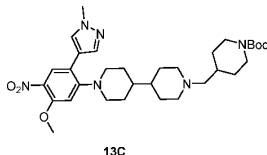


50 mL 圆底烧瓶中依次加入 **13A** (1.3 g, 2.60 mmol), 氯化氢的 1,4-二氧六环溶液(30 mL, 4 mol/L), 室温反应 2h, 减压浓缩, 加入 1,4-二氧六环(20 mL), 氨水(5 mL), 室温搅拌 20 min, 50℃减压浓缩干得 **13B**, 直接用于下一步反应。

LCMS $m/z = 400.3[M+H]^+$ 。

第三步: 4-((1'-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)-[4,4'-联哌啶]-1-基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(**13C**)

15 tert-butyl 4-((1'-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)-[4,4'-bipiperidin]-1-yl)methyl)piperidine-1-carboxylate

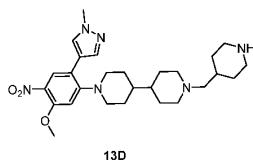


将 **13B** (0.5 g, 1.25 mmol), 4-甲酰哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.54 g, 2.53 mmol)溶于 DMAc (10 mL)中, 加入一滴醋酸后室温搅拌 1 h 后加入三乙酰氧基硼氢化钠 (0.79 g, 3.73 mmol), 室温反应过夜, 加入饱和碳酸氢钠水溶液调节至碱性, 乙酸乙酯(50 mL×3)萃取, 合并有机相, 并依次用水(30 mL×2)和饱和食盐水(30 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化(流动相: 乙酸乙酯/石油醚(V/V)=1/1 至二氯甲烷/甲醇 (V/V)=20/1)得到 **13C**(0.62 g, 收率: 83%)。

LCMS $m/z = 597.4[M+H]^+$ 。

25 第四步: 1-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)-1'-(哌啶-4-基甲基)-4,4'-联哌啶(**13D**)

1-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)-1'-(piperidin-4-ylmethyl)-4,4'-bipiperidine

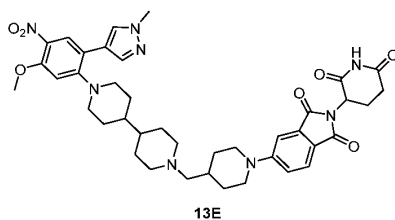


50 mL 圆底烧瓶中依次加入 **13C** (0.47 g, 0.79 mmol), 氯化氢的 1,4-二氧六环溶液(20 mL, 4 mol/L), 室温反应 2h, 减压浓缩, 加入 1,4-二氧六环(20 mL), 氨水(5 mL), 室温搅拌 20min, 50℃减压浓缩干得 **13D**, 直接用于下一步反应。

LCMS $m/z = 497.3[M+H]^+$ 。

第五步: 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((1'-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)-[4,4'-联哌啶]-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(**13E**)

10 2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-5-(4-((1'-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)-[4,4'-bipiperidin]-1-yl)methyl)piperidin-1-yl)isoindoline-1,3-dione

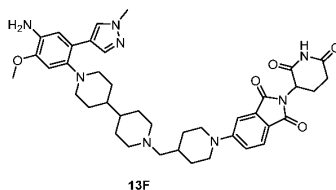


将 **13D**(387 mg, 0.78 mmol)溶于 DMSO(10 mL)中, 室温下加入 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮 (258 mg, 0.93 mmol) 和 DIPEA (504 mg, 3.90 mmol), 100℃反应 5h。向反应液中加入 30mL 水, 水相用乙酸乙酯萃取 (50 mL × 3), 合并有机相, 有机相用水洗涤 (30 mL × 2), 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 残留物通过硅胶柱色谱 (DCM: MeOH=15:1)分离纯化得到 **13E** (377 mg, 产率 64%)。

LCMS $m/z = 753.4[M+H]^+$ 。

20 第六步: 5-(4-((1'-(4-氨基-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-[4,4'-联哌啶]-1-基)甲基)哌啶-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(**13F**)

5-(4-((1'-(4-amino-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-[4,4'-bipiperidin]-1-yl)methyl)piperidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione

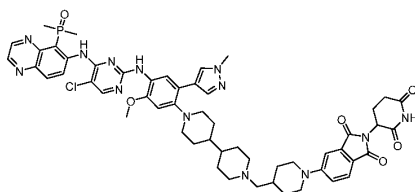


将 **13E** (377 mg, 0.5 mmol)、铁粉(140 mg, 2.5 mmol)、氯化铵(134 mg, 2.5 mmol)溶于乙醇(10 mL)和水(5 mL)中, 85℃搅拌 2h, 之后冷却至室温, 抽滤, 滤液浓缩后得到 **13F**(236 mg, 65 %)并直接用于下一步。

LCMS $m/z = 362.3 [(M+2H)/2]^+$ 。

- 5 第七步: 5-(4-((1'-(4-((5-氯-4-((5-(二甲基磷酰)喹啉-6-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-[4,4'-联哌啶]-1-基)甲基)哌啶-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(化合物 **13**)的三氟乙酸盐

- 10 5-(4-((1'-(4-((5-chloro-4-((5-(dimethylphosphoryl)quinoxalin-6-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-[4,4'-bipiperidin]-1-yl)methyl)piperidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione; 2,2,2-trifluoroacetic acid;



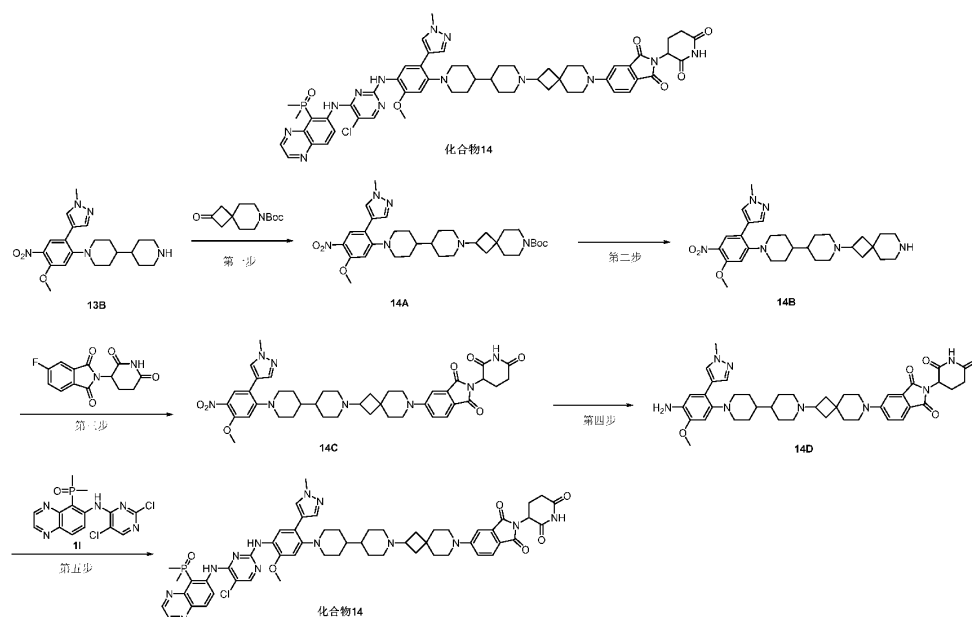
化合物13

- 将 **13F** (236 mg, 0.33 mmol) 和 **II** (0.18g, 0.49 mmol, 溶于 DMF(5mL)中, 加入对甲苯磺酸一水合物 (188 mg, 0.99 mmol), 氮气保护下 100℃搅拌 16 h。冷却至室温, 加入 20mL 饱和碳酸氢钠水溶液和 50mL 二氯甲烷分层, 有机层减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化(流动相: DCM/MeOH(V/V)=100/1-20/1), 粗品继续用制备 HPLC(仪器: waters 2767 制备液相; 色谱柱: XBridge@ Prep C18(30mm×150mm); 流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 0.1% TFA))纯化得化合物 **13** 的三氟乙酸盐 (100 mg)。

LCMS $m/z = 1054.4 [M+H]^+$ 。

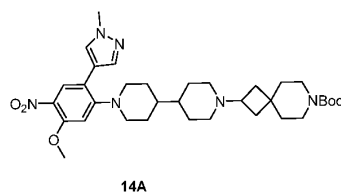
- 20 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.97 (s, 1H), 11.06 (s, 1H), 9.05 – 8.81 (m, 1H), 8.89 – 8.74 (m, 3H), 8.51 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.64 – 7.49 (m, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.28 (dd, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.07 (dd, 1H), 4.17 – 4.04 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.65 – 3.51 (m, 2H), 3.20 – 3.09 (m, 2H), 3.09 – 2.80 (m, 7H), 2.68 – 2.52 (m, 4H), 2.24 – 2.10 (m, 1H), 2.10 – 1.90 (m, 9H), 1.90 – 1.80 (m, 2H), 1.80 – 1.68 (m, 2H), 1.61 – 1.15 (m, 8H)。

- 25 实施例 14: 化合物 **14** 的制备



第一步：2-(1'-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)-[4,4'-联哌啶]-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸叔丁酯(**14A**)

- 5 tert-butyl 2-(1'-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)-[4,4'-bipiperidin]-1-yl)-7-azaspiro[3.5]nonane-7-carboxylate

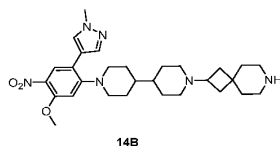


- 10 将 **13B** (0.5 g, 1.25 mmol), 2-氧代-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸叔丁酯(0.54 g, 2.27 mmol) 溶于 DMAc (10mL)中,加入一滴醋酸后室温搅拌 1 h 后加入三乙酰氧基硼氢化钠 (0.79 g, 3.73 mmol), 室温反应过夜,加入饱和碳酸氢钠水溶液调节至碱性,乙酸乙酯(50 mL×3)萃取,合并有机相,并分别用水(30 mL×2)和饱和食盐水(30 mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩,残留物用硅胶柱层析纯化(流动相: 乙酸乙酯/石油醚(V/V)=1/1 至二氯甲烷/甲醇(V/V)=20/1)得到 **14A**(0.49 g, 收率: 63%)。

LCMS $m/z = 623.4[M+H]^+$ 。

- 15 第二步：2-(1'-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)-[4,4'-联哌啶]-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷(**14B**)

2-(1'-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)-[4,4'-bipiperidin]-1-yl)-7-azaspiro[3.5]nonane

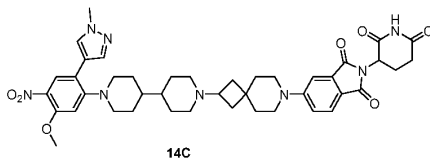


50 mL 圆底烧瓶中依次加入 **14A**(0.49 g, 0.79 mmol), 氯化氢的 1,4-二氧六环溶液(20 mL, 4 mol/L), 室温反应 2h, 减压浓缩, 加入 1,4-二氧六环(20 mL), 氨水(5 mL), 室温搅拌 20min, 50℃减压浓缩干得 **14B**, 直接用于下一步反应。

5 LCMS $m/z = 523.4[M+H]^+$ 。

第三步: 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-(1'-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)-[4,4'-联哌啶]-1-基)-7-氮杂螺环[3.5]壬-7-基)异吲哚啉-1,3-二酮(**14C**)

2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-5-(2-(1'-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)-[4,4'-bipiperidin]-1-yl)-7-azaspiro[3.5]nonan-7-yl)isoindoline-1,3-dione



10

将上一步的 **14B**(402 mg 0.77 mmol)溶于 DMSO(10 mL)中, 室温下加入 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮 (255 mg, 0.92 mmol)和 DIPEA (498 mg, 3.85 mmol), 100℃搅拌 5h。向反应液中加入 30 毫升水, 水相用乙酸乙酯萃取 (50 mL × 3), 合并有机相, 有机相用水洗涤 (30 mL × 2), 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 残留物通过硅胶柱色谱 (DCM:

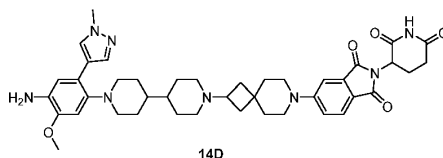
15 MeOH=15:1)分离纯化得到 **14C** (350 mg, 产率 58%)。

LCMS $m/z = 779.4[M+H]^+$ 。

第四步: 5-(2-(1'-(4-氨基-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-[4,4'-联哌啶]-1-基)-7-氮杂螺环[3.5]壬-7-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(**14D**)

5-(2-(1'-(4-amino-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-[4,4'-bipiperidin]-1-yl)-7-azaspiro[3.5]nonan-7-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione

20

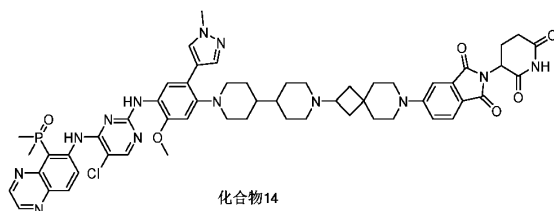


将 **14C** (350 mg, 0.45 mmol)、铁粉(126 mg, 2.26 mmol)、氯化铵(134 mg, 2.50 mmol)溶于乙醇(10 mL)和水(5 mL)中, 85℃搅拌 2h, 之后冷却至室温, 抽滤, 滤液浓缩后得到 **14D**(144 mg, 43 %)并直接用于下一步。

LCMS $m/z = 749.6 [M+H]^+$ 。

第五步：5-(2-(1'-(4-((5-氯-4-((5-(二甲基磷酰基)喹喔啉-6-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-[4,4'-联哌啶]-1-基)-7-氮杂螺环[3.5]壬-7-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(化合物 14)的三氟乙酸盐

- 5 5-(2-(1'-(4-((5-chloro-4-((5-(dimethylphosphoryl)quinoxalin-6-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-[4,4'-bipiperidin]-1-yl)-7-azaspiro[3.5]nonan-7-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione;2,2,2-trifluoroacetic acid;

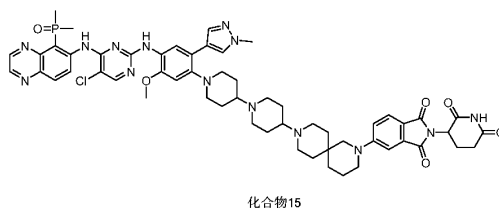


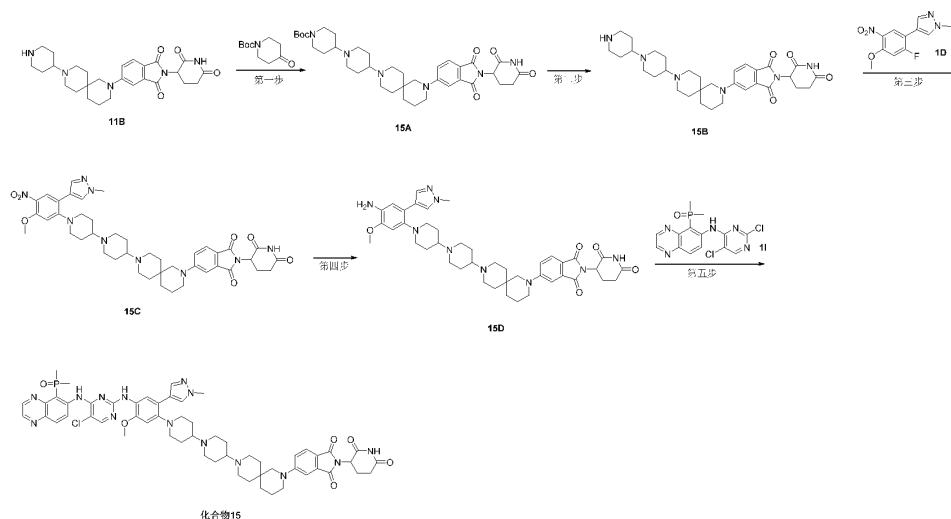
- 10 将 14D (144 mg, 0.19 mmol) 和 1I (105 mg, 0.29 mmol), 溶于 DMF(5 mL)中, 加入对甲苯磺酸一水合物 (165 mg, 0.87 mmol), 氮气保护下 100 °C 搅拌 16 h。冷却至室温, 加入 20mL 饱和碳酸氢钠水溶液和 50mL 二氯甲烷分层, 有机层减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化(流动相: DCM/MeOH(V/V)=100/1-20/1), 粗品继续用制备 HPLC(仪器: waters 2767 制备液相; 色谱柱: XBridge@ Prep C18(30mm×150mm); 流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 0.1% TFA))纯化得化合物 14 的三氟乙酸盐 (80 mg)。

- 15 LCMS $m/z = 540.8 [(M+2H)/2]^+$ 。

- $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.96 (s, 1H), 11.06 (s, 1H), 9.38 – 9.17 (m, 1H), 9.05 – 8.91 (m, 1H), 8.89 – 8.77 (m, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.63 – 7.48 (m, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.30 – 7.21 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.06 (dd, 1H), 3.86 – 3.59 (m, 7H), 3.57 – 3.30 (m, 6H), 3.22 – 3.11 (m, 2H), 2.96 – 2.82 (m, 1H), 2.81 – 2.65 (m, 2H), 2.65 – 2.53 (m, 3H), 2.30 – 2.15 (m, 2H), 2.09 – 1.90 (m, 10H), 1.83 – 1.56 (m, 7H), 1.53 – 1.14 (m, 7H)。

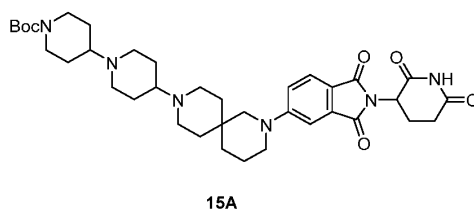
实施例 15: 化合物 15 的制备





第一步：4-(2-(2,(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-基)-[1,4'-联哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(**15A**)

tert-butyl 4-(2-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1,3-dioxoisindolin-5-yl)-2,9-diazaspiro [5.5]
undecan-9-yl)-[1,4'-bipiperidine]-1'-carboxylate

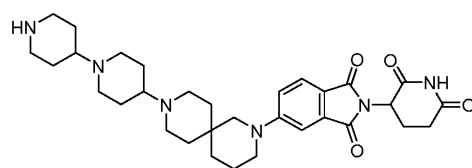


将 **11B** (475 mg, 0.96 mmol)和 N-叔丁氧羰基-4-哌啶酮 (287 mg, 1.44 mmol)溶于 DMAc (10 mL)中, 加入醋酸 (58 mg, 0.96 mmol)。室温搅拌 60min 后加入三乙酰氧基硼氢化钠 (304 mg, 1.43 mmol), 室温过夜反应。加入 20 mL 饱和碳酸氢钠水溶液和 20 mL 二氯甲烷萃取, 有机层减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇 (V/V)=100/1-20/1)得到 **15A**(320 mg, 收率: 49%)。

LCMS m/z = 677.3 $[M+H]^+$.

第二步：5-(9-([1,4'-联哌啶]-4-基)-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(**15B**)的盐酸盐

15 5-(9-([1,4'-bipiperidin]-4-yl)-2,9-diazaspiro[5.5]undecan-2-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione;HCl

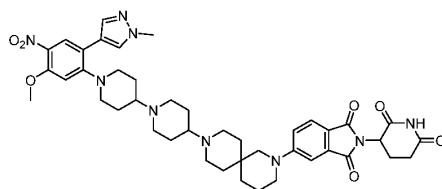


15B

将化合物 **15A** (320 mg, 0.47 mmol)溶于甲醇(2mL)中, 加入 2N 盐酸的二氧六环溶液 (6 mL), 室温下反应 1 h, 减压浓缩, 残留物直接用于下一步。

第三步: 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(9-(1'-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)-[1,4'-联哌啶]-4-基)-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-基)异吲哚啉-1,3-二酮(**15C**)

2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-5-(9-(1'-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)-[1,4'-bipiperidin]-4-yl)-2,9-diazaspiro[5.5]undecan-2-yl)isoindoline-1,3-dione



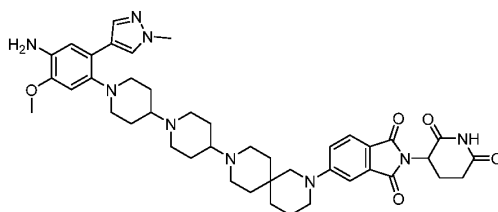
15C

将上一步的化合物 **15B** 盐酸盐粗品溶于 DMSO (8mL)中, 依次加入 **1D** (163 mg, 0.65 mmol)和碳酸氢钠 (144 mg, 1.71 mmol), 100℃反应 6 h。冷却至室温, 加入 30mL 乙酸乙酯和 30mL 水萃取, 有机层用饱和食盐水洗涤(20 mL × 3)。有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物柱层析纯化(二氯甲烷: 甲醇(V/V)=100/1-20/1), 得到 **15C**(160 mg, 收率: 42%)。

LCMS $m/z = 808.4 [M+H]^+$ 。

第四步: 5-(9-(1'-(4-氨基-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-[1,4'-联哌啶]-4-基)-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(**15D**)

5-(9-(1'-(4-amino-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-[1,4'-bipiperidin]-4-yl)-2,9-diazaspiro[5.5]undecan-2-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione



15D

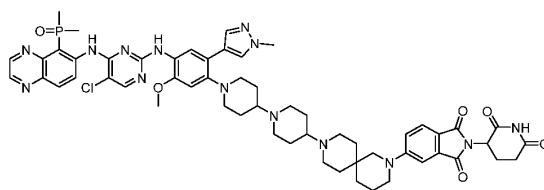
将 **15C** (160 mg, 0.20 mmol)溶于乙醇/水(8 mL, 3:1)中, 依次加入铁粉 (56 mg, 1

mmol), 氯化铵(53 mg, 1 mmol), 氮气保护, 80°C 搅拌 1h。冷却至室温, 减压抽滤, 滤液减压浓缩后, 粗品用硅胶柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-20/1)得 **15D**, 黄色固体(120 mg, 收率: 77%)。

LCMS $m/z = 778.8 [M+H]^+$ 。

- 5 第五步: 5-(9-(1'-(4-((5-氯-4-((5-(二甲基磷酰基)喹啉-6-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-[1,4'-联哌啶]-4-基)-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-基)-2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(化合物 **15**)

- 5-(9-(1'-(4-((5-chloro-4-((5-(dimethylphosphoryl)quinoxalin-6-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-[1,4'-bipiperidin]-4-yl)-2,9-diazaspiro[5.5]undecan-2-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione



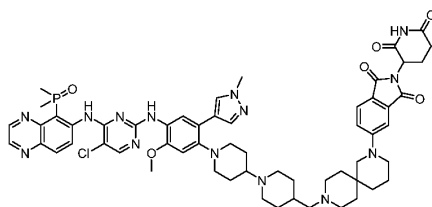
化合物 15

- 将 **15D**(120 mg, 0.15 mmol)和 **11** (85 mg, 0.23 mmol)溶于 DMF(5 mL)中, 加入对甲苯磺酸一水合物 (86 mg, 0.45 mmol), 氮气保护下 100°C 搅拌 16 h。冷却至室温, 加入 20mL 饱和碳酸氢钠水溶液和 50mL 二氯甲烷分层, 有机层减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-20/1)得到化合物 **15**(30 mg, 收率: 18%)。

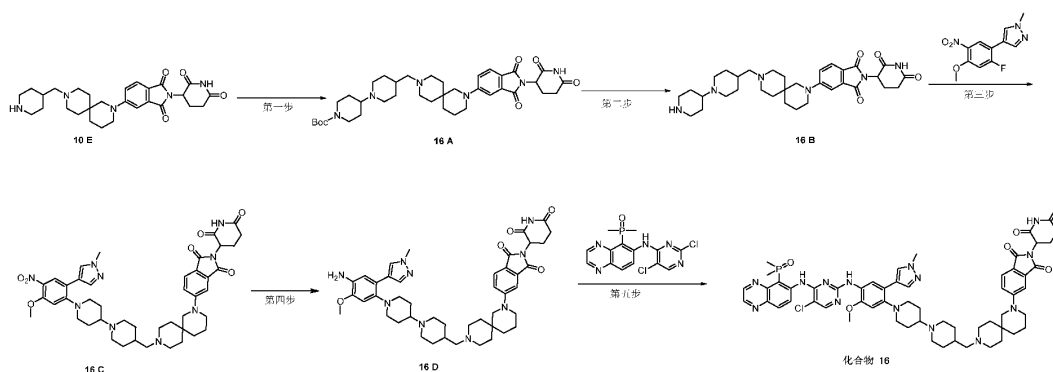
LCMS $m/z = 555.3 [(M+2H)/2]^+$ 。

- ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.89 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 9.03 – 8.91 (m, 1H), 8.89 – 8.77 (m, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.67 – 7.46 (m, 3H), 7.33 – 7.26 (m, 1H), 7.22 (dd, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.05 (dd, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.50 – 3.41 (m, 2H), 3.34 (s, 2H), 3.18 – 3.07 (m, 2H), 3.05 – 2.82 (m, 3H), 2.69 – 2.53 (m, 4H), 2.46 – 2.39 (m, 2H), 2.37 – 2.07 (m, 5H), 2.07 – 1.94 (m, 7H), 1.86 – 1.70 (m, 4H), 1.69 – 1.32 (m, 13H)。

实施例 16: 化合物 16 的制备

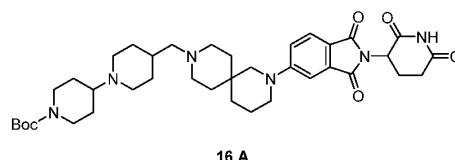


化合物 16



第一步: 4-((2-(2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧异吲哚-5-基)-2,9-二氮螺环[5.5]十一碳-9-基)甲基)-[1,4'-联哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(**16A**)

tert-butyl 4-((2-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1,3-dioxoisindolin-5-yl)-2,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-yl)methyl)-[1,4'-bipiperidine]-1'-carboxylate

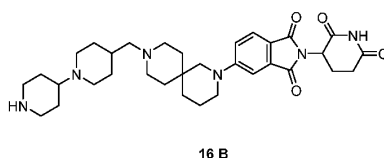


将 **10E** 的三氟乙酸盐(0.6 g), 4-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯 (0.4 g, 2.0mmol)混合于 DMAc(20 mL)中, 依次加入醋酸(0.12 g, 2mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(0.42 g, 2mmol), 室温下搅拌过夜。加入 100mL 二氯甲烷和 50mL 1N 氢氧化钠水溶液后分层, 有机层减压干燥, 残留物用硅胶柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=10/1-1/1)得到 **16A**(0.40 g)。

LCMS $m/z = 691.3 [M+H]^+$ 。

第二步: 5-(9-([1,4'-联哌啶]-4-基甲基)-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(**16B**)的三氟乙酸盐

5-(9-([1,4'-bipiperidin]-4-ylmethyl)-2,9-diazaspiro[5.5]undecan-2-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione; 2,2,2-trifluoroacetic acid

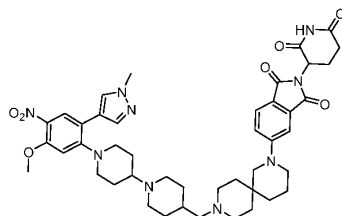


将化合物 **16A** (0.40 g, 0.58mmol)溶于二氯甲烷 (10 mL)中, 加入三氟乙酸(2.3 g, 20 mmol), 室温搅拌 3 h, 减压浓缩, 残留物直接用于下一步。

第三步: 2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-5-(9-((1'-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基

苯基)-[1,4'-联哌啶]-4-基)甲基)-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-基)异吲哚啉-1,3-二酮(**16C**)

2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-5-(9-((1'-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)-[1,4'-bipiperidin]-4-yl)methyl)-2,9-diazaspiro[5.5]undecan-2-yl)isoindoline-1,3-dione



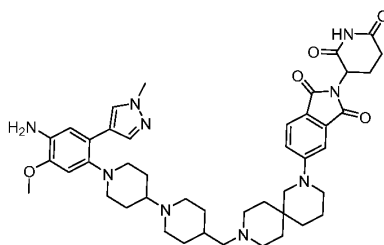
16 C

- 5 将上一步的 **16B** 三氟乙酸盐粗品溶于 DMSO (15mL)中, 依次加入 4-(2-氟-4-甲氧基-5-硝基苯基)-1-甲基-1H-吡唑(**1D**)(260 mg, 1.03 mmol)和碳酸氢钠 (250 mg, 3.0 mmol), 100°C 搅拌 5 h。冷却至室温, 加入 10 mL 水, 过滤, 滤饼减压干燥后, 用硅胶柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-10/1)得到 **16C**(230 mg, 收率: 48%)。

LCMS $m/z = 822.3 [M+H]^+$ 。

- 10 第四步: 5-(9-((1'-(4-氨基-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-[1,4'-联哌啶]-4-基)甲基)-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(**16D**)

5-(9-((1'-(4-amino-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-[1,4'-bipiperidin]-4-yl)methyl)-2,9-diazaspiro[5.5]undecan-2-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione



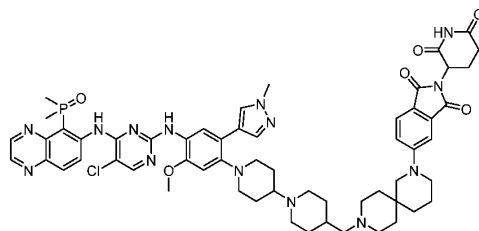
16 D

- 15 将 **16C** (230 mg, 0.28 mmol)溶于乙醇/水(8 mL, 3:1)中, 依次加入铁粉 (53 mg, 0.95 mmol), 氯化铵(50 mg, 0.93 mmol), 氮气保护, 80°C 搅拌 1h。冷却至室温, 减压抽滤, 滤液减压浓缩后, 粗品用硅胶柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-20/1)得到 **16D** (160 mg, 收率: 72%)。

LCMS $m/z = 792.4 [M+H]^+$ 。

- 20 第五步: 5-(9-((1'-(4-((5-氯-4-((5-(二甲基膦酰基)喹喔啉-6-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-[1,4'-联哌啶]-4-基)甲基)-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(化合物 **16**)

5-(9-((1'-(4-((5-chloro-4-((5-(dimethylphosphoryl)quinoxalin-6-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-[1,4'-bipiperidin]-4-yl)methyl)-2,9-diazaspiro[5.5]undecan-2-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione



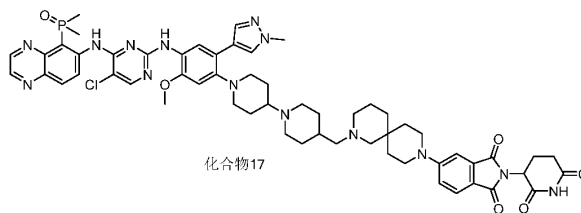
化合物 16

- 5 将 **16D** (160 mg, 0.20 mmol) 和 **II** (95.7 mg, 0.26 mmol) 溶于 DMF (5 mL) 中, 加入对甲苯磺酸一水合物 (97 mg, 0.51 mmol), 氮气保护下 100°C 搅拌 16 h。冷却至室温, 加入 20 mL 饱和碳酸氢钠水溶液和 50 mL 二氯甲烷分层, 有机层减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-10/1), 柱层析得到的产品进一步制备 HPLC 纯化((仪器: waters 2767 制备色谱柱: SunFire® Prep C18(19mm×150mm); 流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 0.1% TFA)), 将制备所得冻干, 然后加入饱和碳酸氢钠溶液(50 mL), 再用二氯甲烷(50 mL)萃取, 将有机相减压浓缩, 得到化合物 **16** (20 mg, 收率: 9%)。

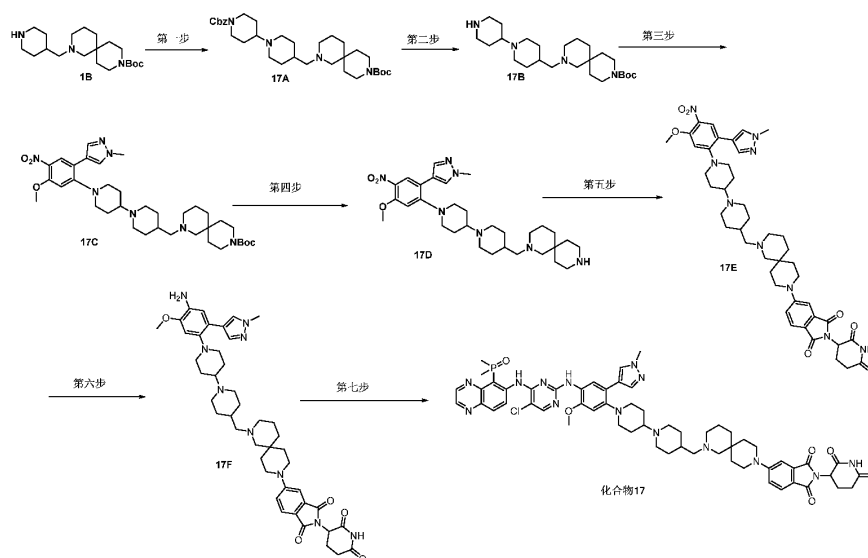
LCMS $m/z = 562.4 [(M+2H)/2]^+$ 。

- 15 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.94 (s, 1H), 11.06 (s, 1H), 9.01 – 8.91 (m, 1H), 8.88 – 8.77 (m, 2H), 8.53 – 8.42 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.01 – 7.82 (m, 2H), 7.70 – 7.48 (m, 3H), 7.44 – 7.20 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 5.11 – 5.02 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.69 – 3.58 (m, 2H), 3.56 – 2.82 (m, 18H), 2.75 – 2.53 (m, 4H), 2.16 – 1.96 (m, 10H), 1.93 – 1.57 (m, 10H), 1.54 – 1.45 (m, 2H)。

实施例 17: 化合物 17 的制备

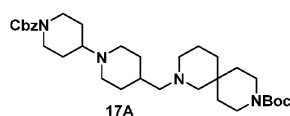


化合物 17



第一步: 2-((1'-((苄氧基)羰基)-[1,4'-双哌啶]-4-基)甲基)-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-羧酸叔丁酯(**17A**)

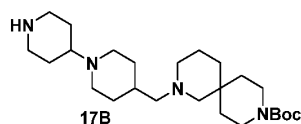
tert-butyl 2-(((1'-((benzyloxy)carbonyl)-[1,4'-bipiperidin]-4-yl)methyl)-2,9-diazaspiro[5.5]undecane-9-carboxylate



将 **1B**(702mg, 2mmol), 4-氧代哌啶-1-羧酸苄酯(699mg, 3mmol)混合于二氯甲烷(100mL)中, 依次加入醋酸(180mg, 3mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠 (636mg, 3mmol), 室温下搅拌过夜。加入 30mL 二氯甲烷和 10mL 1N 氢氧化钠水溶液后分层, 有机层减压干燥, 残留物用硅胶柱层析纯化(流动相: 乙酸乙酯/石油醚(V/V)=10/1-1/1)得到 **17A**(512mg, 收率: 45%)。

LCMS $m/z = 569.4[M+H]^+$ 。

第二步: 2-([1,4'-双哌啶]-4-基甲基)-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-羧酸叔丁酯 (**17B**)
tert-butyl 2-([1,4'-bipiperidin]-4-ylmethyl)-2,9-diazaspiro[5.5]undecane-9-carboxylate



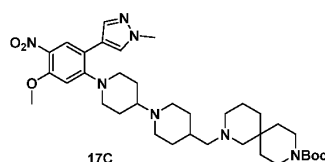
15

将 **17A** (512mg, 0.9mmol)溶于甲醇 (10mL)中, 加入钯碳 (wt%=10%, 51mg), 氢气置换 3 次, 氢气氛围(气球压强)、室温下搅拌过夜, 过滤, 滤液减压浓缩得到 **17B**(390mg),

直接用于下一步。

第三步：叔丁基 2-((1'-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)-[1,4'-联哌啶]-4-基)甲基)-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-羧酸酯(**17C**)

tert-butyl 2-((1'-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)-[1,4'-bipiperidin-4-yl)methyl)-2,9-diazaspiro[5.5]undecane-9-carboxylate

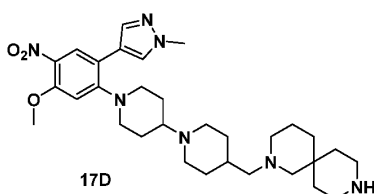


将 **17B** (390mg, 0.9mmol), 4-(2-氟-4-甲氧基-5-硝基苯基)-1-甲基-1H-吡唑(**1D**) (301mg, 1.2mmol) 和碳酸钾(414mg, 3mmol) 混合溶于 DMSO (10mL) 中, 120℃ 搅拌 16h。冷却至室温, 加入 50mL 水和 50 mL 乙酸乙酯萃取, 有机层减压浓缩, 残留物柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-20/1)得到 **17C**(310mg, 收率: 52%)。

LCMS $m/z = 666.5[M+H]^+$ 。

第四步：2-((1'-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)-[1,4'-联哌啶]-4-基)甲基)-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷(**17D**)

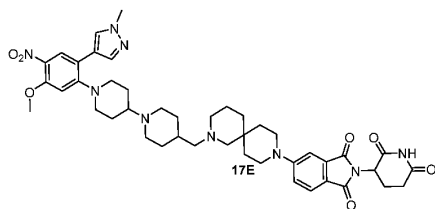
2-((1'-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)-[1,4'-bipiperidin-4-yl)methyl)-2,9-diazaspiro[5.5]undecane



将 **17C**(310mg, 0.47mmol) 溶于 DCM (10mL), 室温下加入三氟乙酸 (3mL), 搅拌 3 h, 减压浓缩, 残留物加入 20 mL 二氯甲烷, 用 1N NaOH 水溶液调节 pH = 9-10, 分液, 有机层减压浓缩后得到 **17D**(262mg), 直接用于下一步。

第五步：2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-((1'-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)-[1,4'-联哌啶]-4-基)甲基)-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-基)异二氢吲哚-1,3-二酮(**17E**)

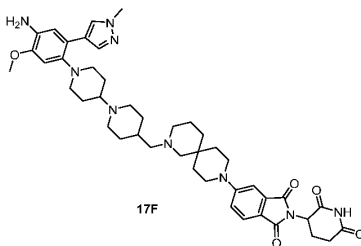
2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-5-(2-((1'-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)-[1,4'-bipiperidin-4-yl)methyl)-2,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-yl)isoindoline-1,3-dione



将 **17D** (262mg, 0.46mmol) 溶于 DMSO (5mL) 中, 依次加入 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚-1,3-二酮 (276mg, 1mmol) 和 DIPEA (0.31g, 2.4mmol), 90℃ 搅拌 3 h。冷却至室温, 加入 10 mL 水, 过滤, 滤饼减压干燥后, 用硅胶柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-20/1)得到 **17E**(210mg, 收率: 55%)。

第六步: 5-(2-((1'-(4-氨基-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-[1,4'-联哌啶]-4-基)甲基)-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异二氢吲哚-1,3-二酮(**17F**)

5-(2-((1'-(4-amino-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-[1,4'-bipiperidin]-4-yl)methyl)-2,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione

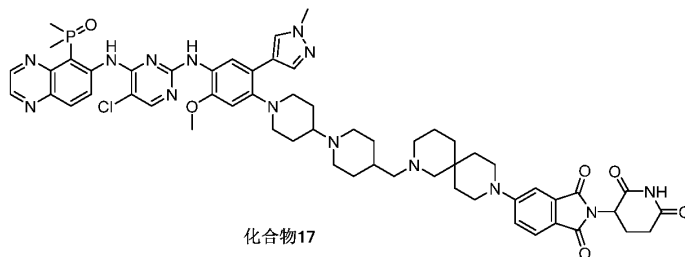


10

将化合物 **17E** (210 mg, 0.26 mmol)、铁粉(200 mg, 3.57 mmol)、氯化铵(200mg, 3.77mmol)溶于乙醇(30mL)和水(10mL)中, 80℃ 搅拌 2h, 之后冷却至室温, 抽滤, 滤液浓缩后得到 **17F**(150mg, 74.3%)。直接用于下一步。

第七步: 5-(2-((1'-(4-((5-氯-4-((5-(二甲基膦)喹啉-6-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-[1,4'-联哌啶]-4-基)甲基)-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异二氢吲哚-1,3-二酮(化合物 **17**)

5-(2-((1'-(4-((5-chloro-4-((5-(dimethylphosphoryl)quinoxalin-6-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-[1,4'-bipiperidin]-4-yl)methyl)-2,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione



化合物17

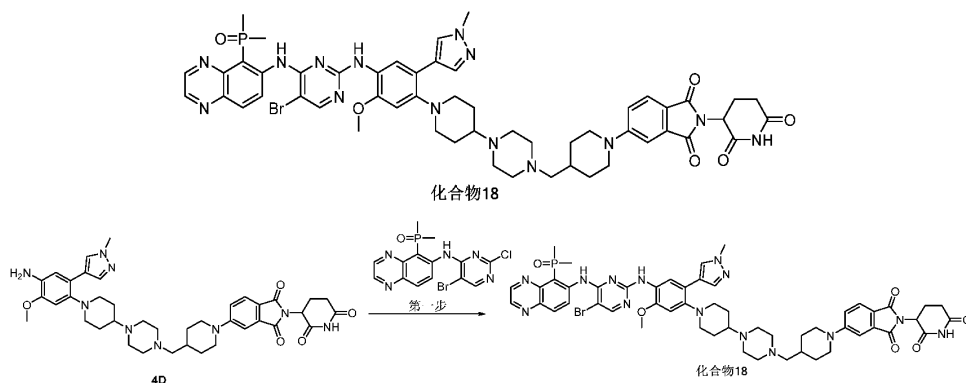
20

将 **17F** (70mg, 0.09mmol) 和(6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)喹喔啉-5-基)二甲基氧化膦(**1D**) (0.44g, 0.12mmol, 溶于 DMF(5mL)中, 加入对甲苯磺酸一水合物 (57mg, 0.3mmol), 氮气保护下 100℃ 搅拌 16 h。冷却至室温, 加入 20mL 饱和碳酸氢钠水溶液和 50mL 二氯甲烷分层, 有机层减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化(流动相: DCM/MeOH(V/V)=100/1-20/1), 粗品继续用制备 HPLC(仪器: waters 2767 制备液相; 色谱柱: XBridge@ Prep C18(30mm×150mm); 流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 0.1% TFA))纯化, 制备产物以饱和碳酸氢钠水溶液碱化游离得到化合物 **17**(23mg, 收率: 23.3%)。

LCMS $m/z = 562.4 [(M+2H)/2]^+$ 。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.88 (s, 1H), 11.15 – 10.89 (m, 1H), 9.10 – 8.89 (m, 1H), 8.88 – 8.77 (m, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.67 – 7.46 (m, 3H), 7.31 – 7.19 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 5.05 (dd, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.57 – 3.35 (m, 6H), 3.17 – 3.06 (m, 2H), 2.99 – 2.80 (m, 3H), 2.71 – 2.52 (m, 6H), 2.37 – 1.93 (m, 14H), 1.87 – 1.42 (m, 11H), 1.31 – 1.02 (m, 4H)。

15 实施例 18: 化合物 18 的制备



5-(4-((4-(1-(4-((5-溴-4-((5-(二甲基磷酰基)喹喔啉-6-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(化合物 **18**)

5-(4-((4-(1-(4-((5-bromo-4-((5-(dimethylphosphoryl)quinoxalin-6-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)piperazin-1-yl)methyl)piperidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione

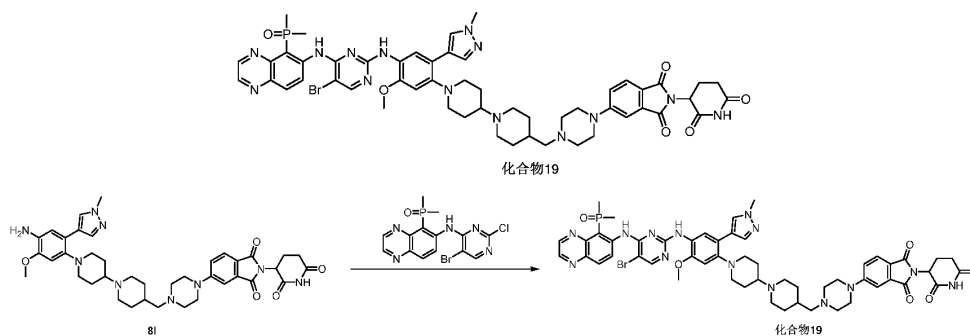
将 **4D** (0.22g, 0.31mmol) 与 **2J** (0.13g, 0.31mmol) 溶于 DMF(15mL), 加入对甲苯磺酸一水合物(0.18g, 0.93mmol), 氮气保护, 100℃ 反应 16h, 反应液冷却至室温, 加入 10mL

饱和碳酸氢钠水溶液，有黄色固体析出，抽滤，滤饼水洗 3 次，二氯甲烷将滤饼复溶，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，柱层析纯化(流动相：二氯甲烷/甲醇(V/V)=50/1-12/1)得到产物，进一步制备 HPLC 纯化(流动相组成：流动相 A：乙腈，流动相 B：水(含 0.05% 氨水))得到化合物 18，黄色固体(150 mg，收率：44%)。

5 LCMS $m/z = 550.3 [(M+2H)/2]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.68 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 8.89 – 8.76 (m, 3H), 8.35 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.62 – 7.50 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.23 (d, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.06 (dd, 1H), 4.04 (d, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.17 – 3.09 (m, 2H), 3.01 – 2.94 (m, 2H), 2.91 – 2.84 (m, 1H), 2.72 – 2.51 (m, 8H), 2.46 – 2.30 (m, 4H),
10 2.29 – 2.22 (m, 1H), 2.20 – 2.10 (m, 2H), 2.06 – 1.96 (m, 7H), 1.87 – 1.74 (m, 5H), 1.65-1.49 (m, 2H), 1.22 – 1.05 (m, 2H)。

实施例 19：化合物 19 的制备



15 5-(4-((1'-(4-((5-溴-4-((5-(二甲基磷酰基)喹啉-6-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-[1,4'-联哌啶]-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(化合物 19)的三氟乙酸盐

5-(4-((1'-(4-((5-bromo-4-((5-(dimethylphosphoryl)quinoxalin-6-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-[1,4'-bipiperidin]-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione; 2,2,2-trifluoroacetic acid
20

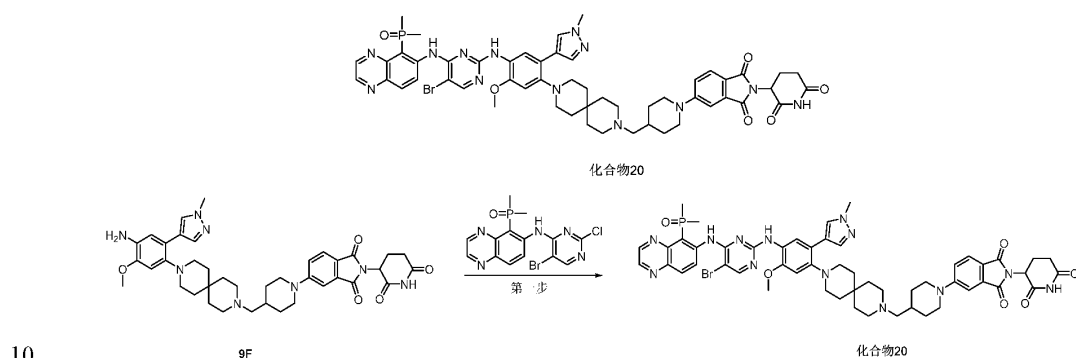
将 8I(0.27 g, 0.37 mmol)和 2J (0.153 g, 0.37 mmol)溶于 DMF(5 mL)中，加入对甲苯磺酸一水合物(0.213 g, 1.12 mmol)，氮气保护，100 °C 反应过夜。冷却至室温，加入 20 mL 饱和碳酸氢钠水溶液，抽滤，滤饼用 50 mL 二氯甲烷溶解、萃取，有机相用无水硫酸钠干燥后，减压浓缩，用硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-10/1)，得到的产品进一步制备液相纯化(仪器：waters 2767 制备色谱柱：SunFire@ Prep C18 (19 mm×150 mm)；
25 流动相组成：流动相 A：乙腈，流动相 B：水(含 0.1% TFA))得到化合物 19 的三氟乙酸

盐(50 mg, 黄色固体)。

LCMS $m/z = 1099.4 [M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.72 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 10.13 – 9.45 (m, 2H), 8.90 – 8.73 (m, 3H), 8.45 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.84 – 7.75 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.57 – 7.49 (m, 2H), 7.38 (dd, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.10 (dd, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.70 – 3.59 (m, 4H), 3.48 – 2.81 (m, 14H), 2.74 – 2.52 (m, 4H), 2.22 – 1.96 (m, 11H), 1.93 – 1.74 (m, 3H), 1.59 – 1.43 (m, 2H)。

实施例 20: 化合物 20 的制备



5-(4-((9-(4-((5-溴-4-((5-(二甲基磷酰)喹喔啉-6-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)甲基)哌啶-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(化合物 20)的三氟乙酸盐

5-(4-((9-(4-((5-bromo-4-((5-(dimethylphosphoryl)quinoxalin-6-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl)methyl)piperidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione; 2,2,2-trifluoroacetic acid

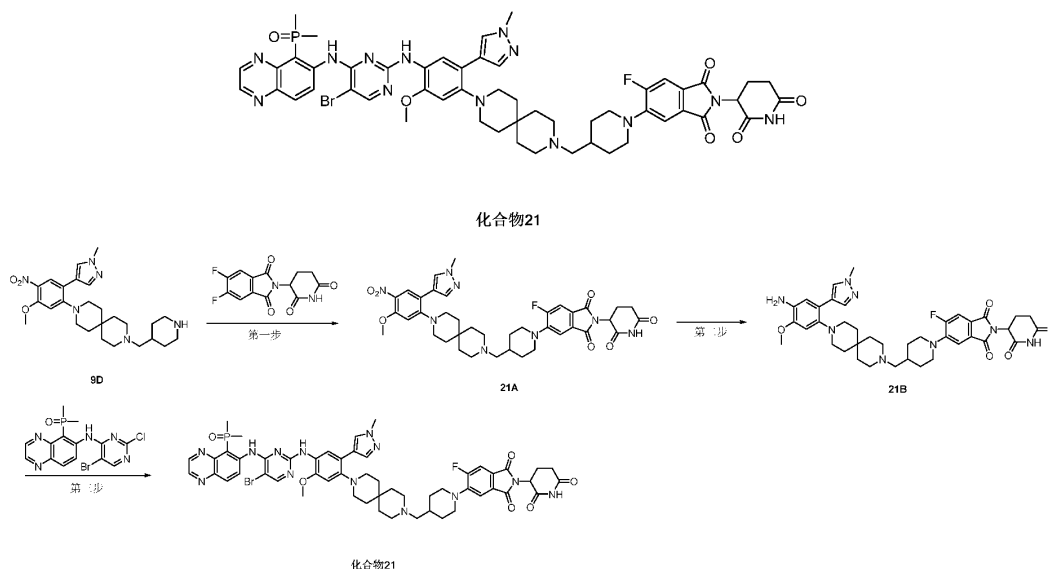
将 **9F** (150 mg, 0.21 mmol) 和 **2J** (132 mg, 0.32 mmol) 溶于 DMF(5 mL) 中, 加入对甲苯磺酸一水合物 (120 mg, 0.63 mmol), 氮气保护下 100℃ 搅拌 16 h。冷却至室温, 加入 20mL 饱和碳酸氢钠水溶液和 50mL 二氯甲烷分层, 有机层减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化, 得到的产品进一步制备液相纯化(仪器: waters 2767 制备色谱柱: SunFire@ Prep C18(19mm×150mm); 流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 0.1% TFA))得到化合物 **20** 的三氟乙酸盐(44 mg)。

LCMS $m/z = 542.8 [(M+2H)/2]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.75 (s, 1H), 11.06 (s, 1H), 8.91 – 8.72 (m, 3H), 8.56 – 8.47 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.62 – 7.49 (m, 2H), 7.37 (d, 1H), 7.28 (dd, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.07 (dd, 1H), 4.17 – 4.04 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.76 (s,

3H), 3.48 – 3.35 (m, 2H), 3.16 – 2.76 (m, 10H), 2.68 – 2.51 (m, 4H), 2.21 – 2.09 (m, 1H), 2.07 – 1.91 (m, 7H), 1.90 – 1.50 (m, 8H), 1.37 – 1.21 (m, 3H)。

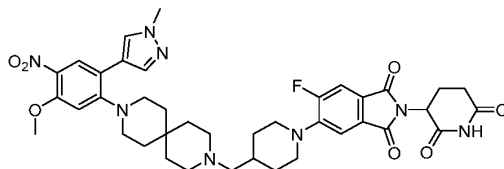
实施例 21：化合物 21 的制备



5

第一步：2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-5-氟-6-(4-((9-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(**21A**)

2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-5-fluoro-6-(4-((9-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl)methyl)piperidin-1-yl)isoindoline-1,3-dione



21A

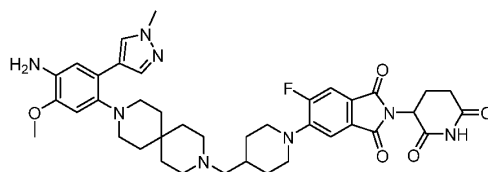
10

将 **9D**(470 mg, 0.97 mmol)粗品溶于 DMSO (10mL)中, 依次加入 2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-5,6-二氟异吲哚啉-1,3-二酮 (**5A-1**) (430 mg, 1.46 mmol) 和碳酸氢钠(326 mg, 3.88mmol), 100°C 搅拌 5 h。冷却至室温, 加入 10 mL 水, 过滤, 滤饼减压干燥后, 用硅胶柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-20/1)得到 **21A**, 黄色固体(600 mg, 15 收率: 82%)。

LCMS m/z = 757.3 $[M+H]^+$ 。

第二步：5-(4-((9-(4-氨基-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)甲基)哌啶-1-基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-6-氟异吲哚啉-1,3-二酮(**21B**)

5-(4-((9-(4-amino-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl)methyl)piperidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-6-fluoroisindoline-1,3-dione

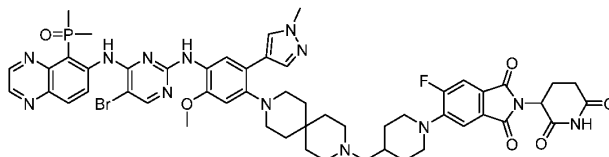


21B

将 **21A** (200 mg, 0.26 mmol) 溶于乙醇/水(8 mL, 3:1)中, 依次加入铁粉 (73 mg, 1.3 mmol), 氯化铵(70 mg, 1.3 mmol), 氮气保护, 80°C 搅拌 1h。冷却至室温, 减压抽滤, 滤液减压浓缩后, 粗品用硅胶柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-20/1)得到 **21B**, 黄色固体(180 mg, 收率: 95%)。

第三步: 5-(4-((9-(4-((5-溴-4-((5-(二甲基磷酰基)喹喔啉-6-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)甲基)哌啶-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟异吲哚啉-1,3-二酮(化合物 **21**)

5-(4-((9-(4-((5-bromo-4-((5-(dimethylphosphoryl)quinoxalin-6-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl)methyl)piperidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-6-fluoroisindoline-1,3-dione



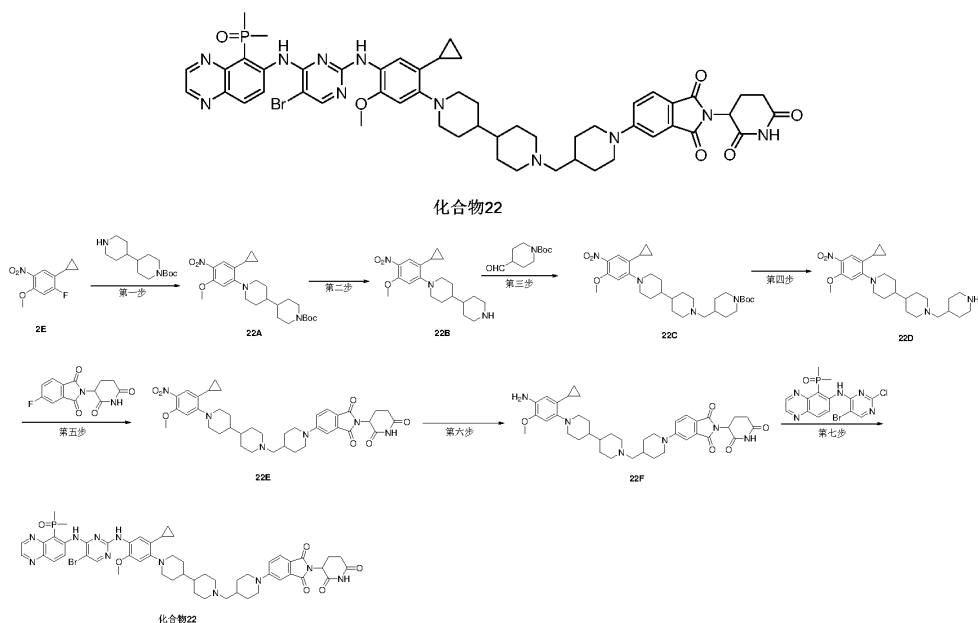
化合物21

将 **21B** (180 mg, 0.25 mmol) 和 **2J** (157 mg, 0.38 mmol) 溶于 DMF(5 mL)中, 加入对甲苯磺酸一水合物 (143 mg, 0.75 mmol), 氮气保护下 100°C 搅拌 16 h。冷却至室温, 加入 20mL 饱和碳酸氢钠水溶液和 50mL 二氯甲烷, 分层, 有机层减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-20/1)得到化合物 **21**(85 mg, 收率: 31%)。

LCMS $m/z = 551.8 [(M+2H)/2]^+$ 。

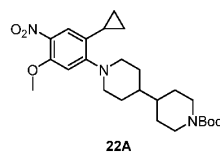
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.66 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 8.87 – 8.72 (m, 3H), 8.36 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.63 – 7.48 (m, 2H), 7.43 (d, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.10 (dd, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.67 – 3.55 (m, 2H), 2.96 – 2.76 (m, 7H), 2.68 – 2.52 (m, 2H), 2.43 – 2.29 (m, 4H), 2.24 – 2.14 (m, 2H), 2.06 – 1.94 (m, 8H), 1.88 – 1.69 (m, 3H), 1.62 – 1.50 (m, 7H), 1.32 – 1.25 (m, 2H)。

实施例 22: 化合物 22 的制备



第一步：1'-(2-环丙基-5-甲氧基-4-硝基苯基)-[4,4'-联吡啶]-1-羧酸叔丁酯(21A)

5 tert-butyl 1'-(2-cyclopropyl-5-methoxy-4-nitrophenyl)-[4,4'-bipiperidine]-1-carboxylate

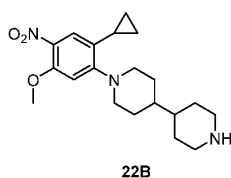


将 **2E**(450 mg, 2.13 mmol)粗品溶于 DMSO (10mL)中，依次加入[4,4'-联吡啶]-1-羧酸叔丁酯 (859 mg, 3.2 mmol)和碳酸氢钠 (716 mg, 8.52 mmol)，100℃反应 6 h。冷却至室温，加入 30mL 乙酸乙酯和 30mL 水萃取，有机层用饱和食盐水洗涤(20 mL×3)。有机层用无水硫酸钠干燥，减压浓缩，残留物柱层析纯化(二氯甲烷：甲醇(V/V)=100/1-20/1)，得到 **22A**(800 mg，收率：82%)。

LCMS m/z=460.3 [M+H]⁺。

第二步：1-(2-环丙基-5-甲氧基-4-硝基苯基)-4,4'-联哌啶(**22B**)

1-(2-cyclopropyl-5-methoxy-4-nitrophenyl)-4,4'-bipiperidine

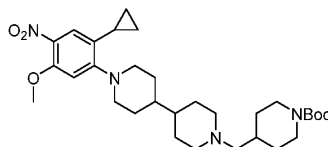


将 **22A**(800 mg, 1.74 mmol)溶于甲醇(4mL)中, 加入 2M 盐酸的二氧六环溶液(15

mL), 室温下反应 1 h, 减压浓缩, 残留物加入 20 mL 二氯甲烷, 用 1M 的 NaOH 水溶液调节 pH = 9-10, 分液, 有机层减压浓缩后得到 **22B**, 直接用于下一步。

第三步: 4-((1'-(2-环丙基-5-甲氧基-4-硝基苯基)-[4,4'-联哌啶]-1-基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(**22C**)

- 5 tert-butyl 4-((1'-(2-cyclopropyl-5-methoxy-4-nitrophenyl)-[4,4'-bipiperidin]-1-yl)methyl) piperidine-1-carboxylate



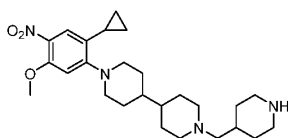
22C

- 将 **22B** (550 mg, 1.53 mmol)和 4-甲酰基哌啶-1-羧酸叔丁酯(491 mg, 2.30 mmol)溶于 DMAc (15 mL)中, 加入醋酸 (92 mg, 1.53 mmol)。室温搅拌 30min 后加入三乙酰氧基硼氢化钠 (485 mg, 2.29 mmol), 室温过夜反应。加入 20 mL 饱和碳酸氢钠水溶液和 20 mL 二氯甲烷萃取, 有机层减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化(流动相: DCM/MeOH(V/V)=100/1-20/1)得到 **22C**, 黄色固体(650 mg, 收率: 76%)。

LCMS $m/z = 557.5 [M+H]^+$ 。

- 第四步: 1-(2-环丙基-5-甲氧基-4-硝基苯基)-1'-(哌啶-4-基甲基)-4,4'-联哌啶(**22D**)的盐

15 酸盐
1-(2-cyclopropyl-5-methoxy-4-nitrophenyl)-1'-(piperidin-4-ylmethyl)-4,4'-bipiperidine;HCl

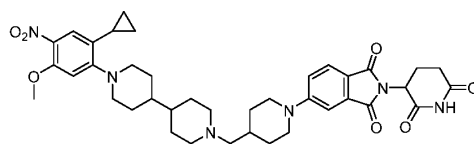


22D

- 将 **22C** (650 mg, 1.17 mmol)溶于甲醇(3mL)中, 加入 2M 盐酸的二氧六环溶液(10 mL), 室温下反应 1 h, 减压浓缩, 残留物直接用于下一步。

第五步: 5-(4-((1'-(2-环丙基-5-甲氧基-4-硝基苯基)-[4,4'-联哌啶]-1-基)甲基)哌啶-1-基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(**22E**)

5-(4-((1'-(2-cyclopropyl-5-methoxy-4-nitrophenyl)-[4,4'-bipiperidin]-1-yl)methyl)piperidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione



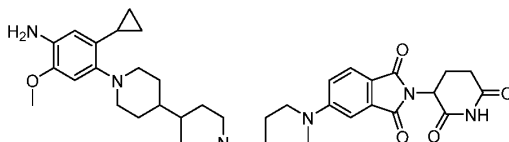
22E

将上一步的化合物 **22D** 的盐酸盐粗品溶于 DMSO (10mL) 中, 依次加入 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮(453 mg, 1.64 mmol) 和碳酸氢钠 (366 mg, 4.36 mmol), 100°C 搅拌 5 h。冷却至室温, 加入 10 mL 水, 过滤, 滤饼减压干燥后, 用硅胶柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-20/1)得到 **22E**, 黄色固体(600 mg, 收率: 72%)。

LCMS $m/z = 713.4 [M+H]^+$ 。

第六步: 5-(4-((1'-(4-氨基-2-环丙基-5-甲氧基苯基)-[4,4'-联哌啶]-1-基)甲基)哌啶-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(**22F**)

5-(4-((1'-(4-amino-2-cyclopropyl-5-methoxyphenyl)-[4,4'-bipiperidin]-1-yl)methyl)piperidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione



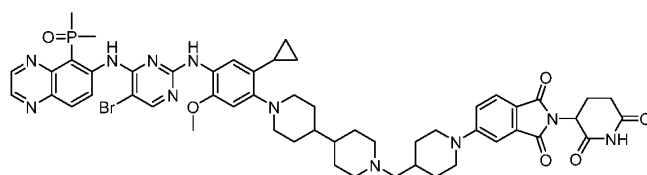
22F

将 **22E** (200 mg, 0.28 mmol) 溶于乙醇/水(8 mL, 3:1)中, 依次加入铁粉 (78 mg, 1.40 mmol), 氯化铵(75 mg, 1.40 mmol), 氮气保护, 80°C 搅拌 1h。冷却至室温, 减压抽滤, 滤液减压浓缩后, 用硅胶柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-20/1)得到 **22F** (150 mg, 收率: 78%)。

LCMS $m/z = 342.3 [(M+2H)/2]^+$ 。

第七步: 5-(4-((1'-(4-((5-溴-4-((5-(二甲基磷酰基)喹喔啉-6-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-2-环丙基-5-甲氧基苯基)-[4,4'-联哌啶]-1-基)甲基)哌啶-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(化合物 **22**)的三氟乙酸盐

5-(4-((1'-(4-((5-bromo-4-((5-(dimethylphosphoryl)quinoxalin-6-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-2-cyclopropyl-5-methoxyphenyl)-[4,4'-bipiperidin]-1-yl)methyl)piperidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione; 2,2,2-trifluoroacetic acid



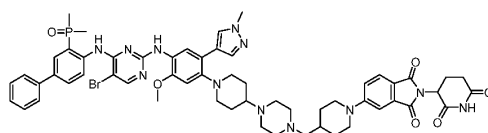
化合物22

将 **22F** (150 mg, 0.22 mmol) 和 **2J** (136 mg, 0.33 mmol) 溶于 DMF (8 mL), 加入对甲苯磺酸一水合物 (125 mg, 0.66 mmol), 氮气保护下 100℃ 搅拌 16 h。冷却至室温, 加入 20 mL 饱和碳酸氢钠水溶液和 50 mL 二氯甲烷分层, 有机层减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化, 得到的产品进一步制备液相纯化(仪器: waters 2767 制备色谱柱: SunFire® Prep C18 (19 mm × 150 mm); 流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 0.1% TFA)) 得到化合物 **22** 的三氟乙酸盐 (83 mg)。

LCMS $m/z = 529.8 [(M+2H)/2]^+$ 。

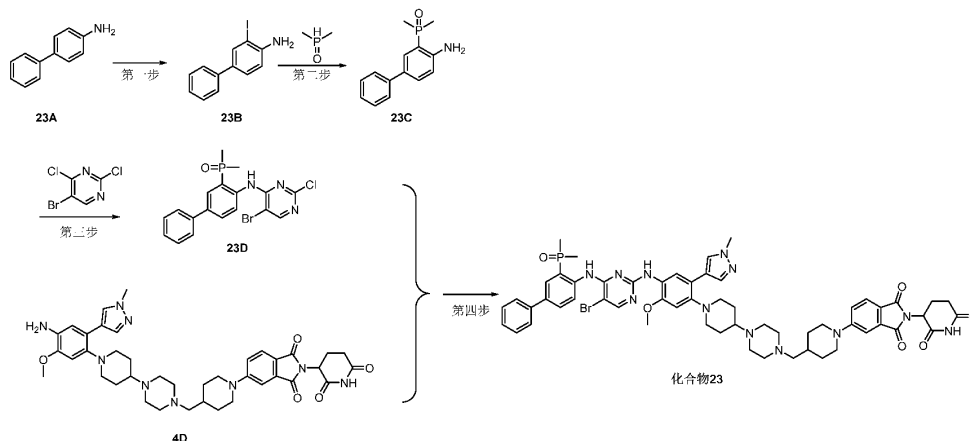
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.72 (s, 1H), 11.06 (s, 1H), 8.94 – 8.69 (m, 4H), 8.50 – 8.23 (m, 2H), 7.94 – 7.81 (m, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.31 – 7.24 (m, 1H), 6.94 – 6.73 (m, 2H), 5.07 (dd, 1H), 4.16 – 4.05 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.63 – 3.51 (m, 2H), 3.39 – 3.28 (m, 2H), 3.08 – 2.53 (m, 11H), 2.19 – 1.75 (m, 15H), 1.60 – 1.25 (m, 8H), 0.78 – 0.65 (m, 2H), 0.44 – 0.34 (m, 2H)。

实施例 23: 化合物 23 的三氟乙酸盐制备



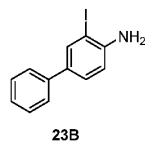
化合物23

15



第一步: 3-碘-[1,1'-联苯]-4-胺(**23B**)

3-iodo-[1,1'-biphenyl]-4-amine

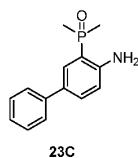


将[1,1'-联苯]-4-胺(**23A**)(846 mg, 5.0 mmol)、碘(1.27 g, 5.0 mmol)和碳酸氢钠(1.26 g, 15.0 mmol)加入到二氯甲烷(20 mL)和水(10 mL)的混合液中, 在室温下搅拌过夜, 反应结束后分离有机层, 二氯甲烷萃取水层(3×20 mL), 合并有机层, 并依次用饱和 Na₂S₂O₃ 溶液(2×20 mL)和饱和食盐水(2×20 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 硅胶柱色谱纯化(乙酸乙酯/石油醚(V/V)=1/20-1/5)得 **23B** (530 mg, 收率: 36%)。

LCMS $m/z = 296.0$ $[M+H]^+$ 。

第二步: (4-氨基-[1,1'-联苯]-3-基)二甲基氧化膦(**23C**)

(4-amino-[1,1'-biphenyl]-3-yl)dimethylphosphine oxide



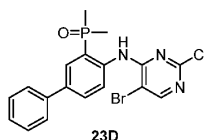
氮气保护下将 **23B**(401 mg, 1.36 mmol)、二甲基氧化膦(117 mg, 1.50 mmol)、磷酸三钾(318 mg, 1.50 mmol)、醋酸钨(30 mg, 0.13 mmol)和 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(79 mg, 0.14 mmol)加入到无水 DMF(20mL)中, 150℃反应 3 h, 反应结束后冷却至室温, 加入水(20mL), 乙酸乙酯萃取(30mL ×3), 分离有机相并依次用水(20mL ×2)和饱和食盐水(20 mL)洗涤有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 硅胶柱色谱纯化(乙酸乙酯/石油醚(V/V)=1/10-1/3)得 **23C** (170 mg, 收率: 51%)。

LCMS $m/z = 246.2$ $[M+H]^+$ 。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.52 – 7.44 (m, 3H), 7.45 – 7.37 (m, 2H), 7.34- 7.22 (m, 2H), 6.80 (dd, 1H), 1.82 (d, 6H)。

第三步: (4-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基)-[1,1'-联苯]-3-基)二甲基氧化膦(**23D**)

(4-((5-bromo-2-chloropyrimidin-4-yl)amino)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)dimethylphosphine oxide



将 **23C**(170 mg, 0.69 mmol)和 5-溴-2,4-二氯嘧啶(315 mg, 1.38 mmol)溶于 NMP

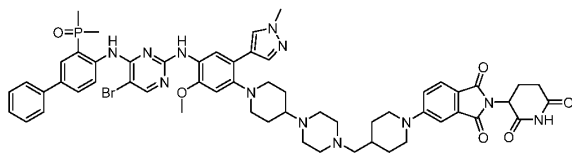
(10mL)中, 加入 DIPEA (107 mg, 0.83 mmol), 氮气保护下 130 °C, 此温度下搅拌 6h。冷却至室温, 加入 60mL 乙酸乙酯和 60 mL 水萃取, 有机层用 30mL 饱和食盐水洗涤。有机层用无水硫酸钠干燥后, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚 (V/V)=1/2-1/0), 得到 **23D**(240 mg, 收率: 80%)。

5 LCMS $m/z = 436.0 [M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11.37 (s, 1H), 8.66 (dd, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.85 – 7.76 (m, 1H), 7.57 – 7.35 (m, 6H), 1.89 (d, 6H)。

第四步: 5-(4-((4-(1-(4-((5-溴-4-((3-(二甲基磷酰基)-[1,1'-联苯基]-4-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(化合物 **23**)的三氟乙酸盐

5-(4-((4-(1-(4-((5-bromo-4-((3-(dimethylphosphoryl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)piperazin-1-yl)methyl)piperidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione;2,2,2-trifluoroacetic acid;



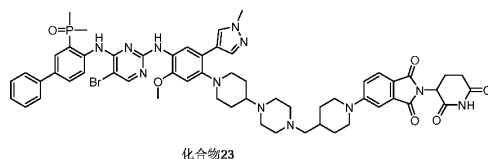
化合物 23

15 将 **4D** (87 mg, 0.12 mmol) 和 **23D** (58 mg, 0.13 mmol), 溶于 DMF (10 mL)中, 加入对甲苯磺酸一水合物 (68 mg, 0.36 mmol), 氮气保护下 100 °C 搅拌 16 h。冷却至室温, 加入 20mL 饱和碳酸氢钠水溶液和 50mL 二氯甲烷分层, 有机层减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化(流动相: DCM/MeOH(V/V)=100/1-20/1), 粗品继续用制备 HPLC(仪器: waters 20 2767 制备液相; 色谱柱: XBridge@ Prep C18(30mm×150mm); 流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 0.1% TFA))纯化得化合物 **23** 的三氟乙酸盐 (30 mg)。

LCMS $m/z = 562.3 [(M+2H)/2]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.11 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 8.43 – 8.34 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.73 – 7.61 (m, 2H), 7.61 – 7.50 (m, 3H), 7.45 (t, 2H), 7.40 – 7.33 (m, 1H), 7.33 – 7.29 (m, 1H), 7.27 – 7.13 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 5.06 (dd, 1H), 4.10 – 3.98 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.14 – 3.04 (m, 2H), 3.04 – 2.81 (m, 4H), 2.65 – 2.52 (m, 6H), 2.44 – 2.30 (m, 4H), 2.25 – 1.95 (m, 5H), 1.92 – 1.73 (m, 11H), 1.61 – 1.45 (m, 2H), 1.21 – 1.08 (m, 2H)。

实施例 23-1: 化合物 23 的制备

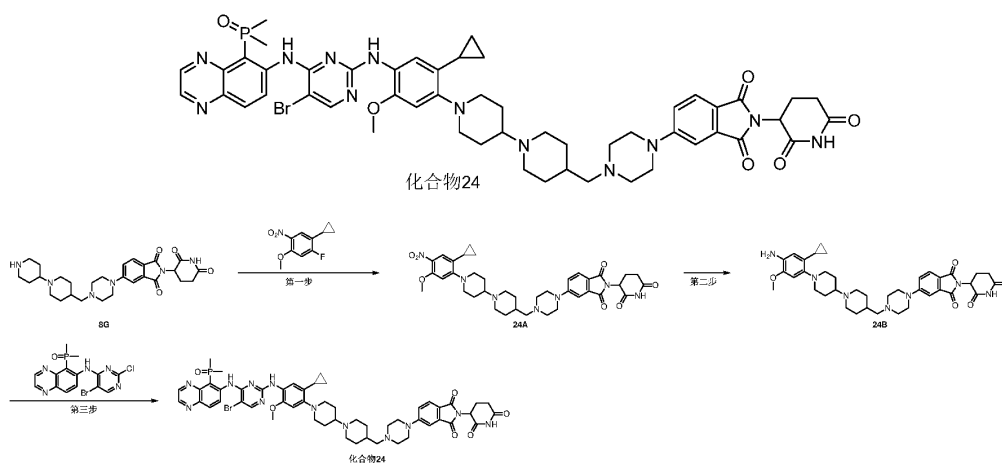


将化合物 **23** 的三氟乙酸盐(60 mg)溶于 20 mL 二氯甲烷中, 加入 20 mL 水和 1 mL 饱和碳酸氢钠溶液, 分离有机层, 水层用二氯甲烷萃取(20 mL $\times$ 2), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得化合物 **23**(42 mg)。

LCMS m/z = 562.3 [(M+2H)/2]⁺.

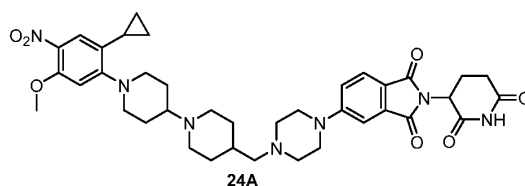
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.10 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 8.31 – 8.22 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.75 – 7.61 (m, 2H), 7.61 – 7.50 (m, 3H), 7.45 (t, 2H), 7.40 – 7.32 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.27 – 7.08 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 5.06 (dd, 1H), 4.10 – 3.93 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.14 – 3.03 (m, 2H), 3.03 – 2.81 (m, 4H), 2.65 – 2.52 (m, 6H), 2.44 – 2.30 (m, 4H), 2.23 – 1.95 (m, 5H), 1.89 – 1.72 (m, 11H), 1.59 – 1.45 (m, 2H), 1.19 – 1.07 (m, 2H)。

实施例 24: 化合物 24 的制备



第一步：5-(4-((1-(2-环丙基-5-甲氧基-4-硝基苯基)-[1,4'-联吡啶]-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(2,6-二氧化吡啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(**24A**)

5-(4-((1'-(2-cyclopropyl-5-methoxy-4-nitrophenyl)-[1,4'-bipiperidin]-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione

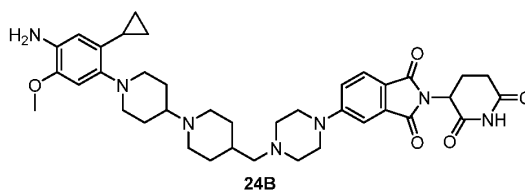


将 **8G**(0.84 g, 1.61 mmol)和 1-环丙基-2-氟-4-甲氧基-5-硝基苯(**2E**)(226 mg, 1.07 mmol)溶于 DMSO(10 mL)中, 加入碳酸氢钠固体(405 mg, 4.82 mmol), 100℃过夜反应。反应完后, 冷却至室温, 加入 30 mL 乙酸乙酯和 30 mL 水萃取, 有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物柱层析纯化(二氯甲烷: 甲醇(V/V)=100/1-10/1), 得到 **24A**, 黄色固体(0.61 g, 收率: 53%)。

LCMS $m/z = 714.4 [M+H]^+$ 。

第二步: 5-(4-((1'-(4-氨基-2-环丙基-5-甲氧基苯基)-[1,4'-联哌啶]-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(**24B**)

10 5-(4-((1'-(4-amino-2-cyclopropyl-5-methoxyphenyl)-[1,4'-bipiperidin]-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione

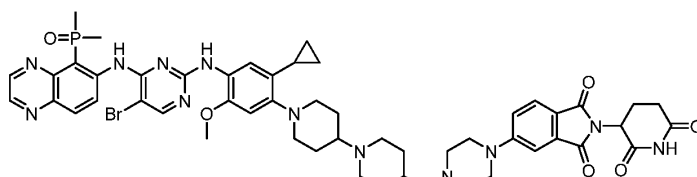


将 **24A**(0.61 g, 0.85 mmol)溶于乙醇(5 mL)和水(1 mL)中, 加入氯化铵固体(455 mg, 8.5 mmol)和铁粉(476 mg, 8.5 mmol), N_2 置换 3 次, 80 °C 搅拌 1 h。反应完后, 冷却至室温, 过滤, 滤饼用 50mL 二氯甲烷洗涤, 减压浓缩。将减压浓缩所得物用 50 mL 二氯甲烷溶解, 萃取, 有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 用硅胶柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-10/1)得到 **24B**, 黄色固体(0.32 g, 收率 55%)。

LCMS $m/z = 684.4 [M+H]^+$ 。

20 第三步: 5-(4-((1'-(4-((5-溴-4-((5-(二甲基磷酰基)喹恶啉-6-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-2-环丙基-5-甲氧基苯基)-[1,4'-联哌啶]-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(化合物 **24**)

5-(4-((1'-(4-((5-bromo-4-((5-(dimethylphosphoryl)quinoxalin-6-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-2-cyclopropyl-5-methoxyphenyl)-[1,4'-bipiperidin]-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione



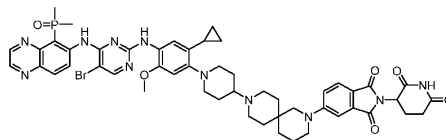
化合物24

将 **24B**(0.32 g, 0.468 mmol)和 **2J** (193 mg, 0.468 mmol)溶于 DMF(5 mL)中, 加入对甲
 苯磺酸一水合物(266 mg, 1.40 mmol), 氮气保护, 100℃反应过夜。冷却至室温, 加入 20
 mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 抽滤, 滤饼用 50 mL 二氯甲烷溶解、萃取, 有机相用无水硫
 酸钠干燥后, 减压浓缩, 用硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-10/1), 得到的产
 品进一步制备液相纯化(仪器: waters 2767 制备色谱柱: SunFire® Prep C18 (19 mm×150
 mm); 流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 0.05%氨水))得到化合物 **24**, (60
 mg, 收率: 12%)。

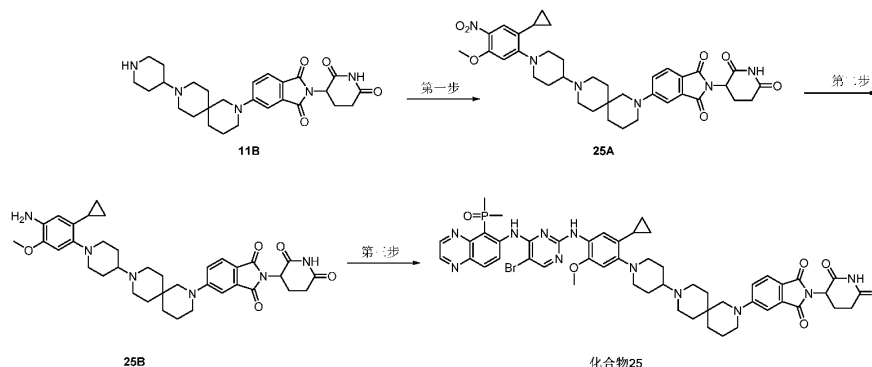
LCMS $m/z = 1059.4 [M+H]^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.64 (s, 1H), 11.06 (s, 1H), 8.90 – 8.74 (m, 3H), 8.31
 – 8.22 (m, 2H), 7.87 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.27 – 7.21 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.74
 (s, 1H), 5.07 (dd, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.44 – 3.41 (m, 3H), 3.34 – 3.31 (m, 3H), 2.94 – 2.83 (m,
 3H), 2.73 – 2.64 (m, 2H), 2.63 – 2.52 (m, 2H), 2.49 – 2.43 (m, 4H), 2.24 – 2.07 (m, 5H), 2.06
 – 1.97 (m, 7H), 1.89 (s, 1H), 1.87 – 1.79 (m, 2H), 1.76 – 1.60 (m, 4H), 1.56 – 1.46 (m, 1H),
 1.16 – 1.04 (m, 2H), 0.79 – 0.66 (m, 2H), 0.44 – 0.32 (m, 2H)。

实施例 25: 化合物 25 的制备

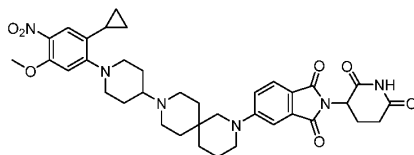


化合物25



第一步: 5-(9-(1-(2-环丙基-5-甲氧基-4-硝基苯基)哌啶-4-基)-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-基)-2-(2,6- 二氧化哌啶-3-基)异二氢吡啶-1,3-二酮(**25A**)

5-(9-(1-(2-cyclopropyl-5-methoxy-4-nitrophenyl)piperidin-4-yl)-2,9-diazaspiro[5.5]undecan-2-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione



25A

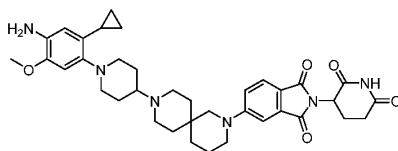
5

将 **11B** 的盐酸盐(728 mg)溶于 DMSO (10 mL)中, 依次加入 1-环丙基-2-氟-4-甲氧基-5-硝基苯(**2E**)(350 mg, 1.66 mmol)和碳酸氢钠 (353 mg, 4.2 mmol), 100°C 反应 5 h。冷却至室温, 加入 10 mL 水, 过滤, 滤饼减压干燥后, 用硅胶柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-20/1)得到 **25A**(540 mg, 收率: 60%)。

10 LCMS $m/z = 685.3 [M+H]^+$ 。

第二步: 5-(9-(1-(4-氨基-2-环丙基-5-甲氧基苯基)哌啶-4-基)-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-基)-2-(2,6- 二氧化哌啶-3-基)异二氢吡啶-1,3-二酮(**25B**)

5-(9-(1-(4-amino-2-cyclopropyl-5-methoxyphenyl)piperidin-4-yl)-2,9-diazaspiro[5.5]undecan-2-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione



25B

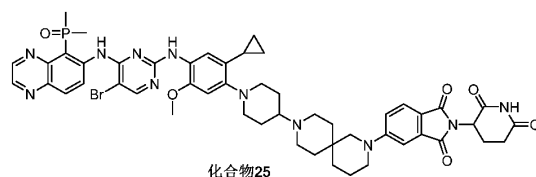
15

将 **25A** (540 mg, 0.79 mmol)溶于乙醇/水(16 mL, 3:1)中, 依次加入铁粉 (530 mg, 9.5 mmol), 氯化铵(510 mg, 9.5 mmol), 氮气保护, 80°C 反应 1h。冷却至室温, 减压抽滤, 滤液减压浓缩后, 粗品用硅胶柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-20/1)得到 **25B**(250 mg, 收率: 48%)。

20 LCMS $m/z = 655.4 [M+H]^+$ 。

第三步: 5-(9-(1-(4-((5-溴-4-((5-(二甲基磷酰基)喹啉-6-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-2-环丙基-5-甲氧基苯基)哌啶-4-基)-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异二氢吡啶-1,3-二酮(化合物 **25**)

25 5-(9-(1-(4-((5-bromo-4-((5-(dimethylphosphoryl)quinoxalin-6-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-2-cyclopropyl-5-methoxyphenyl)piperidin-4-yl)-2,9-diazaspiro[5.5]undecan-2-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione

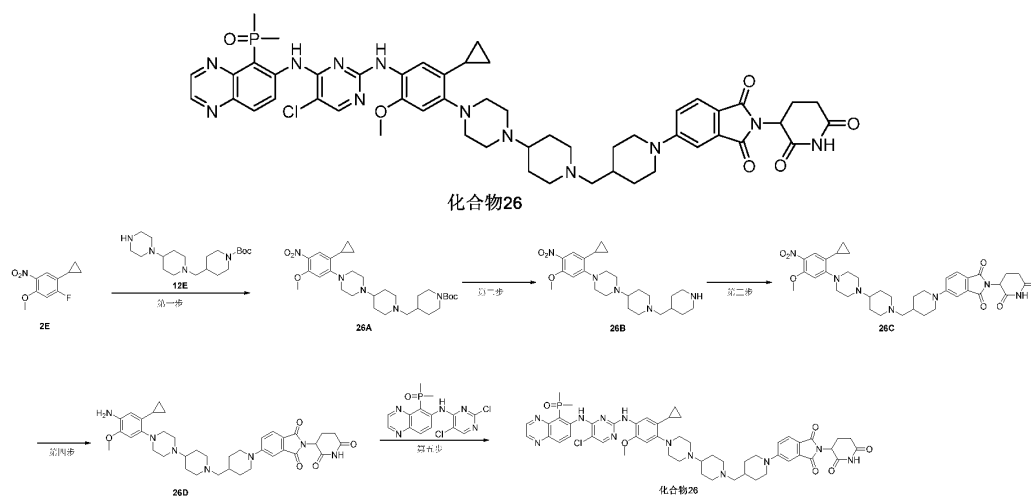


将 **25B** (125 mg, 0.19 mmol) 和 **2J** (87 mg, 0.21 mmol) 溶于 DMF (5 mL) 中, 加入对甲苯磺酸一水合物 (110 mg, 0.57 mmol), 氮气保护下 100°C 反应 16 h。冷却至室温, 加入 20 mL 饱和碳酸氢钠水溶液和 50 mL 二氯甲烷分层, 有机层减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-20/1)得到化合物 **25** (40 mg, 收率: 25.4%)。

LCMS $m/z = 515.8 [(M+2H)/2]^+$ 。

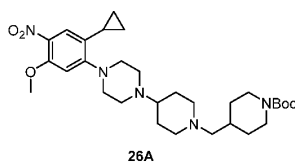
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.65 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 8.98 – 8.70 (m, 3H), 8.33 – 8.20 (m, 2H), 7.86 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.36 – 7.20 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.05 (dd, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.50 – 3.43 (m, 2H), 3.39 – 3.32 (m, 3H), 2.95 – 2.82 (m, 1H), 2.76 – 2.53 (m, 7H), 2.14 – 1.82 (m, 11H), 1.76 – 1.37 (m, 12H), 0.74 – 0.64 (m, 2H), 0.44 – 0.27 (m, 2H)。

实施例 26: 化合物 26 的制备



15 第一步: 4-((4-(4-(2-环丙基-5-甲氧基-4-硝基苯基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(**26A**)

tert-butyl 4-((4-(4-(2-cyclopropyl-5-methoxy-4-nitrophenyl)piperazin-1-yl)piperidin-1-yl)methyl)piperidine-1-carboxylate

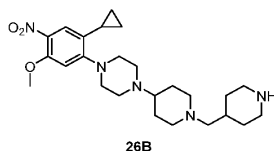


- 将 **12E** (0.8g, 2.18mmol) 和 **2E** (0.50g, 2.4mmol) 溶于 DMSO (20mL) 中, 加入碳酸钾 (0.59g, 4.26mmol), 120℃ 反应 6 h。冷却至室温, 加入 30mL 乙酸乙酯和 30mL 水萃取, 有机层用饱和食盐水洗涤(20 mL × 3)三次。有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物柱层析纯化(二氯甲烷: 甲醇(V/V)=100/1-20/1), 得到 **26A**(0.6 g, 收率: 49%)。

LCMS $m/z = 558.4[M+H]^+$ 。

第二步: 1-(2-环丙基-5-甲氧基-4-硝基苯基)-4-(1-(哌啶-4-基甲基)哌嗪-4-基)哌嗪(**26B**)

1-(2-cyclopropyl-5-methoxy-4-nitrophenyl)-4-(1-(piperidin-4-ylmethyl)piperidin-4-yl)piperazine

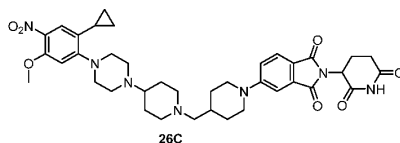


10

将 **26A** (0.6g, 1.07mmol) 溶于二氯甲烷(6mL)中, 室温下加入三氟乙酸 (3.06g, 26.84mmol), 室温搅拌 2 h。减压浓缩, 残留物加入 20mL 二氯甲烷, 用 1N 氢氧化钠水溶液调节 pH=10。分液后有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到 **26B**(0.5g)粗品, 直接用于下一步。

- 15 第三步: 5-(4-((4-(4-(2-环丙基-5-甲氧基-4-硝基苯基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)-2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(**26C**)

5-(4-((4-(4-(2-cyclopropyl-5-methoxy-4-nitrophenyl)piperazin-1-yl)piperidin-1-yl)methyl)piperidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione

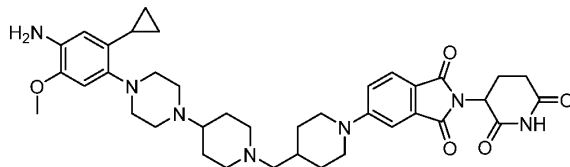


- 20 将 **26B** (0.5g) 和 2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮 (0.30g, 1.08mmol) 溶于 DMSO (10mL) 中, 加入 DIPEA (0.21g, 1.62mmol), 90℃ 搅拌 5h, 冷却至室温, 加入 20 mL 水, 过滤, 滤饼减压干燥后, 用硅胶柱层析纯化(二氯甲烷: 甲醇(V/V)=100/1-15/1), 得到 **26C**(0.40g, 收率: 52%)

LCMS $m/z = 714.3[M+H]^+$ 。

第四步：5-(4-((4-(4-(4-氨基-2-环丙基-5-甲氧基苯基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(**26D**)

5-(4-((4-(4-(4-amino-2-cyclopropyl-5-methoxyphenyl)piperazin-1-yl)piperidin-1-yl)methyl)piperidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione



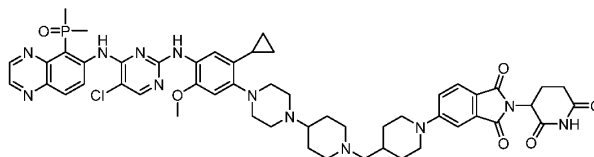
26D

将 **26C** (0.40g, 0.58mmol) 溶于乙醇 (12mL) 和水 (3mL) 中，升温至 80℃，加入氯化铵 (0.22g, 4.11mmol) 和铁粉 (0.23g, 4.12mmol) 的混合物，80℃ 搅拌 0.5 h，冷却至室温，过滤，滤饼用 50mL 二氯甲烷洗涤，滤液加入 10mL 饱和食盐水，分液，有机层用无水硫酸钠干燥，减压浓缩得到 **26D** (0.31g，收率：78%)。

LCMS $m/z = 684.3[M+H]^+$ 。

第五步：5-(4-((4-(4-((5-氯-4-((5-(二甲基膦酰基)喹啉-6-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-2-环丙基-5-甲氧基苯基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(化合物 **26**)

5-(4-((4-(4-((5-chloro-4-((5-(dimethylphosphoryl)quinoxalin-6-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-2-cyclopropyl-5-methoxyphenyl)piperazin-1-yl)piperidin-1-yl)methyl)piperidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione



化合物**26**

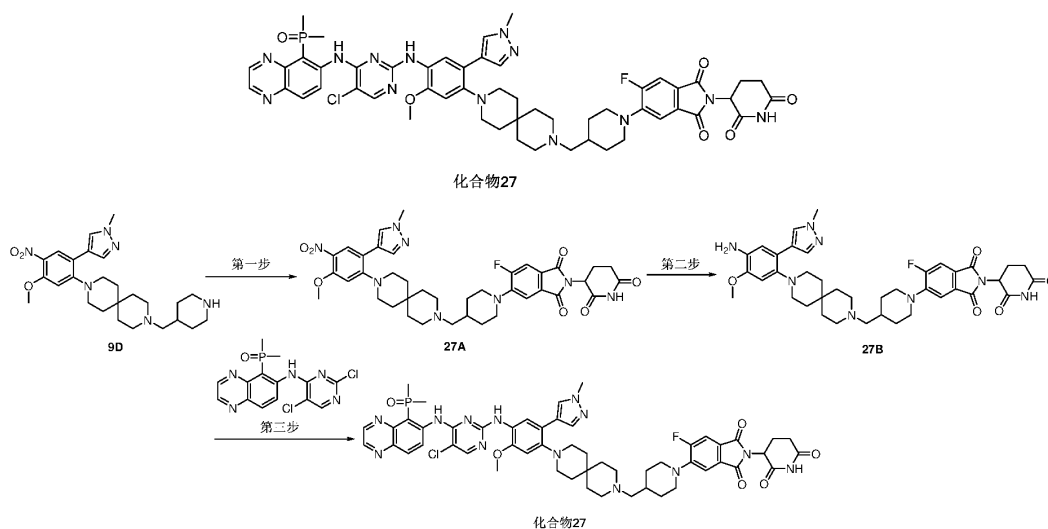
将 **26D** (0.31g, 0.45mmol) 和 **1I** (0.18g, 0.5mmol) 溶于 DMF (5mL) 中，加入对甲苯磺酸一水合物 (0.16g, 0.84mmol)，氮气保护下 100℃ 搅拌 16 h。冷却至室温，加入 5 mL 水和 5mL 饱和碳酸氢钠水溶液，过滤，滤饼减压干燥后，用硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇 (V/V)=100/1-12/1)，得到的产品进一步制备 HPLC 纯化(仪器：waters 2767 制备色谱柱：SunFire® Prep C18 (19 mm×150 mm)；流动相组成：流动相 A：乙腈，流动相 B：水(含 0.1% TFA))，将制备所得冻干。将所得固体溶于 20mL 二氯甲烷，加入饱和碳酸氢钠溶液(50ml)，萃取分液后有机层用无水硫酸钠干燥，减压浓缩，得到化合物 **26** (30mg，收率：

7%)。

LCMS $m/z = 508.3[(M+2H)/2]^+$ 。

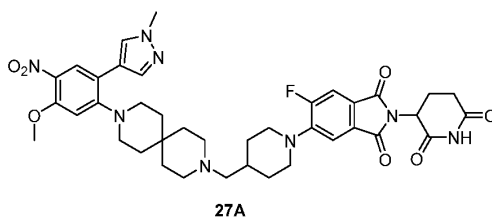
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.88 (s, 1H), 11.06 (s, 1H), 9.06 – 8.91 (m, 1H), 8.90 – 8.80 (m, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.23 (dd, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.07 (dd, 1H), 4.10 – 3.98 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.09 – 2.83 (m, 9H), 2.76 – 2.53 (m, 6H), 2.30 – 2.09 (m, 4H), 2.08 – 1.96 (m, 7H), 1.94 – 1.71 (m, 7H), 1.55 – 1.39 (m, 2H), 1.22 – 1.08 (m, 2H), 0.82 – 0.71 (m, 2H), 0.49 – 0.40 (m, 2H)。

实施例 27：化合物 27 的制备



10 第一步：2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟-6-(4-((9-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)甲基)哌啶-1-基)异二氢吡啶-1,3-二酮(27A)

2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-5-fluoro-6-(4-((9-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl)methyl)piperidin-1-yl)isoindoline-1,3-dione

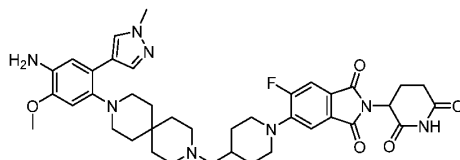


15 将 9D 的盐酸盐(0.27g), 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5,6-二氟异二氢吡啶-1,3-二酮(5A-1) (0.16g, 0.56mmol)溶于 DMSO (15mL)中, 滴加 DIPEA(0.22g, 1.68mmol), 90℃反应 3h, 反应液冷却至室温, 加入 20mL 水, 有黄色固体析出, 抽滤, 滤饼水洗 3 次, 二氯甲烷将滤饼复溶, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇 (V/V)=50/1-12/1)得到 27A, 黄色固体(0.30g, 收率: 71%)。

LCMS $m/z = 757.4 [M+H]^+$ 。

第二步：5-(4-((9-(4-氨基-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)甲基)哌啶-1-基)-2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-6-氟异吲哚啉-1,3-二酮(**27B**)

5-(4-((9-(4-amino-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl)methyl)piperidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-6-fluoroisindoline-1,3-dione



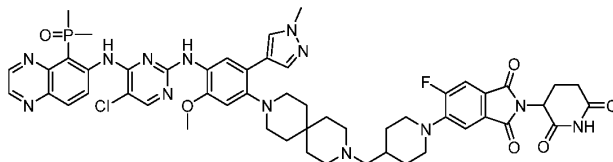
27B

将 **27A** (0.30g, 0.40mmol) 溶于乙醇(15mL), 加入还原铁粉(0.11g, 2.00mmol), 再滴加氯化铵(0.11g, 2.00mmol)的水溶液(5mL), 氮气保护, 80℃反应 3h, 反应液冷却至室温, 加入 5mL 水, 再用二氯甲烷萃取 3 次, 合并有机相, 有机相经无水硫酸钠干燥后减压浓缩, 得到 **27B**, 黄色固体(0.26g, 收率: 89%)。

LCMS $m/z = 727.3 [M+H]^+$ 。

第三步：5-(4-((9-(4-((5-氯-4-((5-(二甲基磷酰基)喹啉-6-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)甲基)哌啶-1-基)-2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-6-氟异二氢吲哚-1,3-二酮(化合物 **27**)

5-(4-((9-(4-((5-chloro-4-((5-(dimethylphosphoryl)quinoxalin-6-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl)methyl)piperidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-6-fluoroisindoline-1,3-dione



化合物**27**

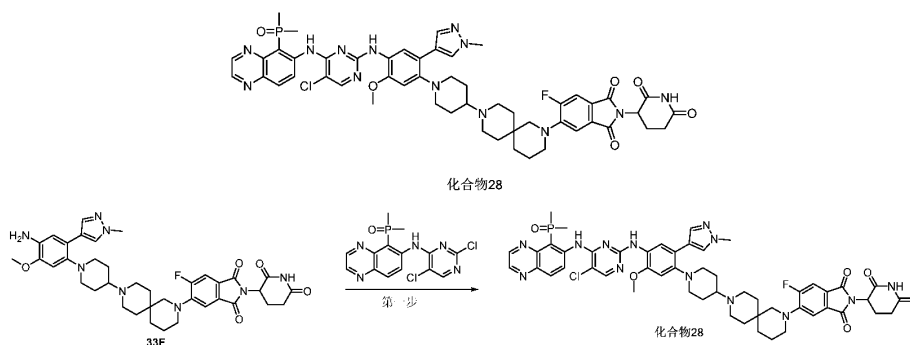
将 **27B** (0.13g, 0.18mmol) 与 **II** (0.07g, 0.18mmol) 溶于 DMF(10mL), 加入对甲苯磺酸水合物(0.10g, 0.54mmol), 氮气保护, 100℃反应 16h, 反应液冷却至室温, 加入 10mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 有黄色固体析出, 抽滤, 滤饼水洗 3 次, 二氯甲烷将滤饼复溶, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=50/1-12/1)得到化合物 **27** (44 mg, 收率: 23%)。

LCMS $m/z = 529.8 [(M+2H)/2]^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.87 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 9.00 – 8.92 (m, 1H), 8.87

– 8.78 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.44 (d, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.10 (dd, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.66 – 3.55 (m, 2H), 2.95 – 2.80 (m, 7H), 2.68 – 2.53 (m, 2H), 2.41 – 2.31 (m, 4H), 2.22 – 2.15 (m, 2H), 2.08 – 1.97 (m, 7H), 1.88–1.78 (m, 2H), 1.78 – 1.69 (m, 1H), 1.62 – 1.50 (m, 8H), 1.33 – 1.24 (m, 2H)。

5 实施例 28：化合物 28 的制备



第一步：5-(9-(1-(4-((5-氯-4-((5-(二甲基磷酰基)喹喔啉-6-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟异吲哚啉-1,3-二酮(化合物 28)

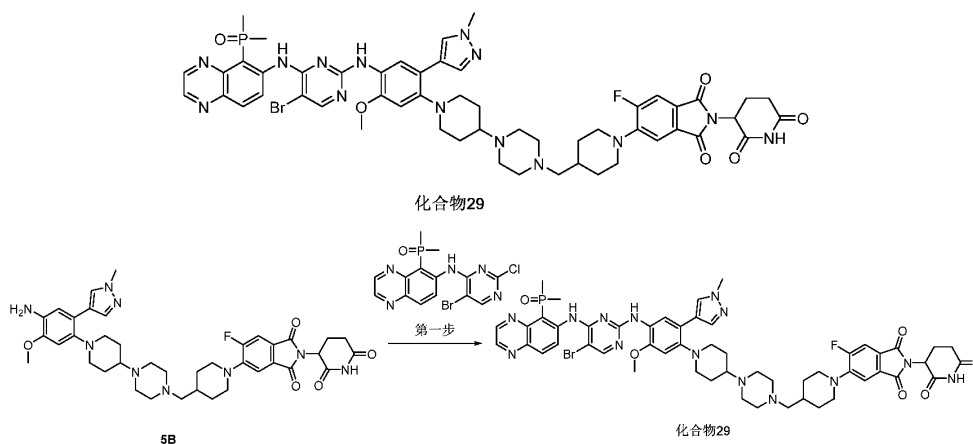
5-(9-(1-(4-((5-chloro-4-((5-(dimethylphosphoryl)quinoxalin-6-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)-2,9-diazaspiro[5.5]undecan-2-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-6-fluoroisoindoline-1,3-dione

将 **33F**(100 mg, 0.14 mmol)和 **11**(77 mg, 0.21 mmol)，溶于 DMF(8 mL)中，加入对甲苯磺酸一水合物 (80 mg, 0.42 mmol)，氮气保护下 100℃反应 16 h。冷却至室温，加入 20mL 饱和碳酸氢钠水溶液和 50mL 二氯甲烷分层，有机层减压浓缩，粗品用硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-10/1)，得到的产品进一步制备液相纯化(仪器：waters 2767 制备色谱柱：SunFire® Prep C18 (19 mm×150 mm)；流动相组成：流动相 A：乙腈，流动相 B：水(含 0.05%氨水))得到化合物 **28** (20 mg，收率：14%)。

LCMS $m/z = 1044.4 [M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.89 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 9.04 – 8.91 (m, 1H), 8.83 (dd, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.63 – 7.51 (m, 2H), 7.47 (d, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.10 (dd, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.23 – 3.10 (m, 4H), 3.06 (s, 2H), 2.95 – 2.82 (m, 1H), 2.70 – 2.52 (m, 6H), 2.41 – 2.28 (m, 1H), 2.10 – 1.94 (m, 7H), 1.90 – 1.41 (m, 12H), 1.34 – 1.20 (m, 2H)。

实施例 29：化合物 29 的制备



第一步：5-(4-((4-(1-(4-((5-溴-4-((5-(二甲基磷酰基)喹啉-6-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟异二氢吲哚-1,3-二酮(化合物 29)

5-(4-((4-(1-(4-((5-bromo-4-((5-(dimethylphosphoryl)quinoxalin-6-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)piperazin-1-yl)methyl)piperidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-6-fluoroisindoline-1,3-dione

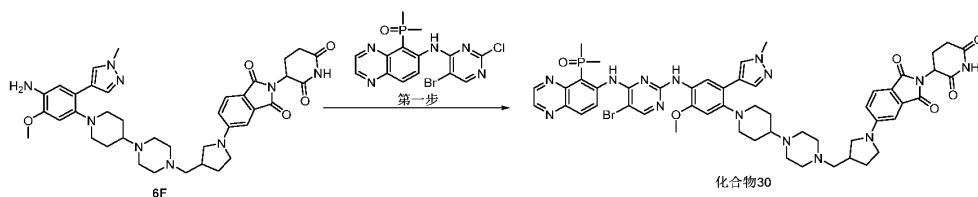
将 **5B** (0.16g, 0.21mmol) 与 **2J** (0.09g, 0.21mmol) 溶于 DMF(10mL), 加入对甲苯磺酸水合物(0.12g, 0.63mmol), 氮气保护, 100℃反应 16h, 反应液冷却至室温, 加入 10mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 有黄色固体析出, 抽滤, 滤饼水洗 3 次, 二氯甲烷将滤饼复溶, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=50/1-12/1)得到化合物 **29**(51 mg, 收率: 22%)。

LCMS $m/z = 559.4 [(M+2H)/2]^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.68 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 8.90 – 8.71 (m, 3H), 8.36 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.64 – 7.49 (m, 2H), 7.44 (d, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.10 (dd, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.66 – 3.57 (m, 2H), 3.20 – 3.10 (m, 2H), 2.94 – 2.84 (m, 3H), 2.70 – 2.51 (m, 8H), 2.47-2.10 (m, 7H), 2.07 – 1.95 (m, 7H), 1.90 – 1.68 (m, 5H), 1.66 – 1.43 (m, 2H), 1.31 – 1.25 (m, 2H)。

20 实施例 30: 化合物 30 的制备





第一步：5-(3-((4-(1-(4-((5-溴-4-((5-(二甲基磷酰基)喹喔啉-6-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(化合物 30)

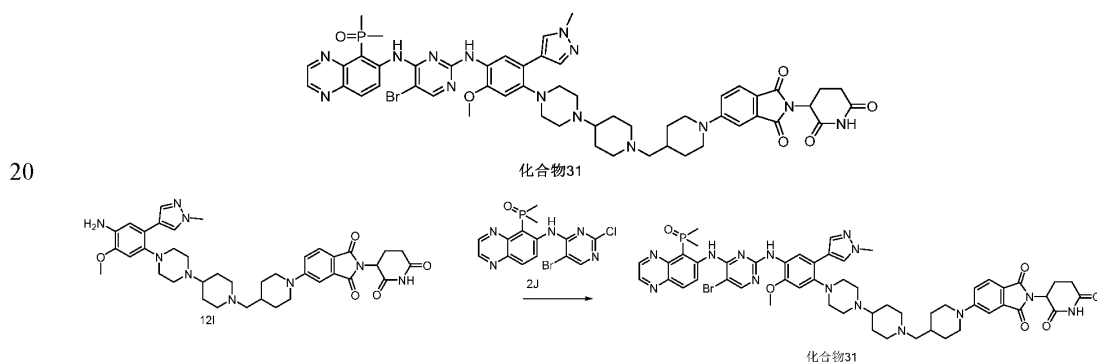
- 5 5-(3-((4-(1-(4-((5-bromo-4-((5-(dimethylphosphoryl)quinoxalin-6-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)piperazin-1-yl)methyl)pyrrolidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione

将 **6F** (0.11g, 0.15mmol) 与 **2J** (0.06g, 0.15mmol) 溶于 DMF(10mL), 加入对甲苯磺酸水合物(0.09g, 0.45mmol), 氮气保护, 100℃反应 16h, 反应液冷却至室温, 加入 10mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 有黄色固体析出, 抽滤, 滤饼水洗 3 次, 二氯甲烷将滤饼复溶, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=50/1-12/1)得到化合物 **30**(31 mg, 收率: 19%)。

LCMS $m/z = 543.3 [(M+2H)/2]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.67 (s, 1H), 11.04 (s, 1H), 8.90 – 8.75 (m, 3H), 8.35 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.68 – 7.46 (m, 3H), 6.93 – 6.79 (m, 3H), 5.05 (dd, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.58 – 3.48 (m, 2H), 3.44 – 3.36 (m, 1H), 3.19 – 3.06 (m, 3H), 2.95 – 2.81 (m, 1H), 2.75 – 2.52 (m, 9H), 2.47 – 2.08 (m, 8H), 2.07 – 1.96 (m, 7H), 1.91 – 1.69 (m, 3H), 1.66 – 1.49 (m, 2H)。

实施例 31: 化合物 31 的制备



第一步：5-(4-((4-(4-((5-溴-4-((5-(二甲基磷酰基)喹喔啉-6-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-1-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-2-(2,6-

二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(化合物 31)

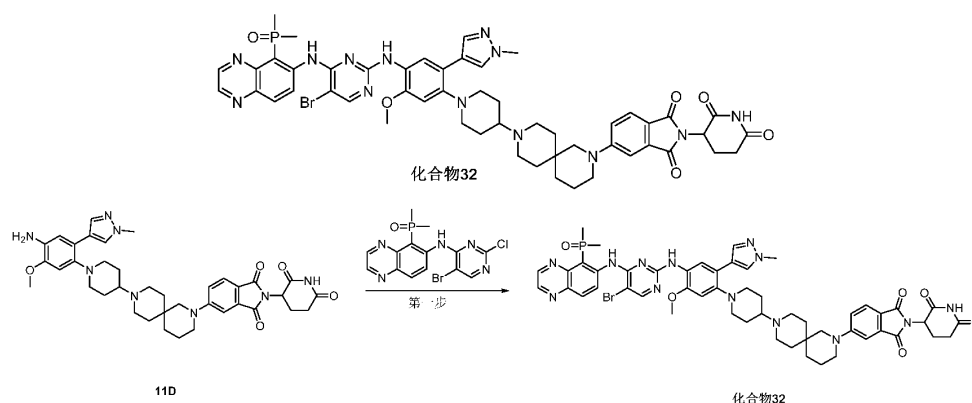
5-(4-((4-(4-((5-bromo-4-((5-(dimethylphosphoryl)quinoxalin-6-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperazin-1-yl)piperidin-1-yl)methyl)piperidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione

- 5 将 **12I** (0.25g, 0.34mmol) 和 **2J** (0.18g, 0.44mmol) 溶于 DMF (5mL) 中, 加入对甲苯磺酸一水合物 (0.16g, 0.84mmol), 氮气保护下 100℃ 搅拌 16 h。冷却至室温, 加入 5 mL 水和 5mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 过滤, 滤饼减压干燥后用硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-12/1), 得到的产品进一步制备 HPLC 纯化(流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 0.1% TFA)), 将制备所得冻干后的固体溶于 20mL 二氯甲烷, 加入饱和碳酸氢钠溶液(50ml), 萃取, 分液后有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到化合物 **31** (30 mg, 收率: 8%)。

LCMS $m/z = 550.3[(M+2H)/2]^+$ 。

- ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.68 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 8.88 – 8.75 (m, 3H), 8.37 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.62 – 7.50 (m, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.23 (dd, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.06 (dd, 1H), 4.09 – 3.98 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.03 – 2.82 (m, 9H), 2.69 – 2.52 (m, 6H), 2.24 – 2.08 (m, 3H), 2.07 – 1.96 (m, 7H), 1.93 – 1.73 (m, 7H), 1.51 – 1.37 (m, 2H), 1.21 – 1.08 (m, 2H)。

实施例 32: 化合物 32 的制备



第一步: 5-(9-(1-(4-((5-溴-4-((5-(二甲基磷酰基)喹喔啉-6-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(化合物 32)

5-(9-(1-(4-((5-bromo-4-((5-(dimethylphosphoryl)quinoxalin-6-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)-2,9-diazaspiro[5.5]undecane

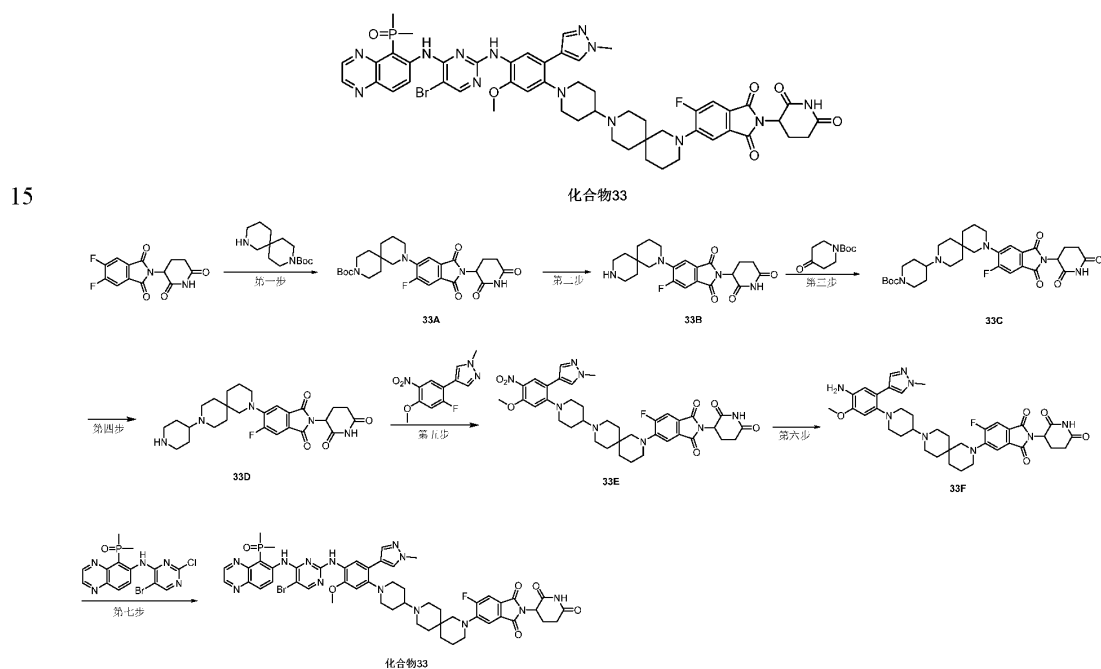
can-2-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione

将 **11D** (100 mg, 0.14 mmol) 和 **2J** (0.21 g, 0.51 mmol) DMF (10 mL) 中, 加入对甲苯磺酸一水合物 (87 mg, 0.46 mmol), 氮气保护下 100℃ 反应 16 h。冷却至室温, 加入 20 mL 饱和碳酸氢钠水溶液和 50 mL 二氯甲烷分层, 有机层减压浓缩, 用硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-10/1), 得到的产品进一步制备液相纯化(仪器: waters 2767 制备色谱柱: SunFire® Prep C18 (19 mm×150 mm); 流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 0.05% 氨水))得到化合物 **32** (22 mg, 收率: 15%)。

LCMS $m/z = 1070.3 [M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.66 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 8.88 – 8.73 (m, 3H), 8.34 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.67 – 7.46 (m, 3H), 7.34 – 7.16 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 5.05 (dd, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.51 – 3.35 (m, 4H), 3.18 – 3.05 (m, 2H), 2.96 – 2.81 (m, 1H), 2.69 – 2.52 (m, 6H), 2.34 – 2.24 (m, 1H), 2.08 – 1.94 (m, 8H), 1.89 – 1.74 (m, 2H), 1.70 – 1.34 (m, 11H)。

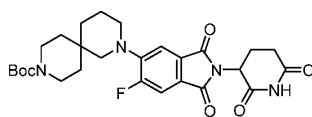
实施例 33: 化合物 33 的制备



第一步: 2-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-羧酸叔丁酯(**33A**)

tert-butyl 2-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-6-fluoro-1,3-dioxoisindolin-5-yl)-2,9-diazaspiro[5.5]undecane-9-carboxylate

20



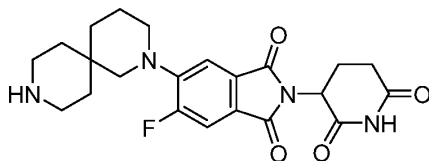
33A

将 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5,6-二氟异吲哚啉-1,3-二酮(**5A-1**)(700 mg, 2.38 mmol)溶于 DMSO (10 mL)中, 依次加入 2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-羧酸叔丁酯(786 mg, 3.09 mmol)和碳酸氢钠 (800 mg, 9.52 mmol), 100°C 搅拌 4 h。冷却至室温, 加入 10 mL 水, 5 过滤, 滤饼减压干燥后, 用硅胶柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-20/1)得到 **33A**, 黄色固体(0.6 g, 收率: 48%)。

LCMS $m/z = 529.3 [M+H]^+$ 。

第二步: 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟-6-(2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-基)异吲哚啉-1,3-二酮(**33B**)

10 2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-5-fluoro-6-(2,9-diazaspiro[5.5]undecan-2-yl)isoindoline-1,3-dione

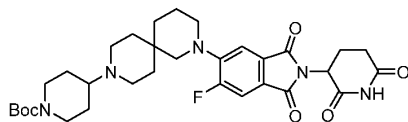


33B

将 **33A** (600 mg, 1.14 mmol) 溶于甲醇(2mL)中, 加入 2M 盐酸的二氧六环溶液(6 mL), 室温下反应 1 h, 减压浓缩残留物加入 20 mL 二氯甲烷, 用 1M 的 NaOH 水溶液调 15 节 pH = 9-10, 分液, 有机层减压浓缩后得到 **33B**(462 mg, 收率: 95%)。

第三步: 4-(2-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(**33C**)

tert-butyl 4-(2-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-6-fluoro-1,3-dioxoisindolin-5-yl)-2,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-yl)piperidine-1-carboxylate



33C

20

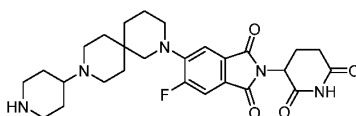
将 **33B** (462 mg, 1.08 mmol) 和 N-叔丁氧羰基-4-哌啶酮 (279 mg, 1.40 mmol) 溶于 DMAc (8 mL)中, 加入醋酸 (65 mg, 1.08 mmol)。室温搅拌 30min 后加入三乙酰氧基硼氢化钠 (342 mg, 1.61 mmol), 室温过夜反应。加入 20 mL 饱和碳酸氢钠水溶液和 20 mL 二

氯甲烷萃取，有机层减压浓缩，残留物用硅胶柱层析纯化(流动相：二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-20/1)得到 **33C**(400 mg, 收率：61%)。

LCMS $m/z = 612.3 [M+H]^+$ 。

第四步：2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-5-氟-6-(9-(哌啶-4-基)-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-基)异吲哚啉-1,3-二酮(**33D**)的盐酸盐

2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-5-fluoro-6-(9-(piperidin-4-yl)-2,9-diazaspiro[5.5]undecan-2-yl)isoindoline-1,3-dione; HCl

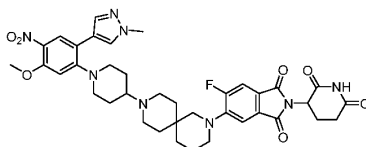


33D

将 **33C** (400 mg, 0.65 mmol)溶于甲醇(2mL)中，加入 2N 盐酸的二氧六环溶液(6mL)，室温下反应 1 h，减压浓缩，残留物直接用于下一步。

第五步：2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-5-氟-6-(9-(1-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)哌啶-4-基)-2,9-二氮杂螺 [5.5]十一烷-2-基)异吲哚啉-1,3-二酮(**33E**)

2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-5-fluoro-6-(9-(1-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)piperidin-4-yl)-2,9-diazaspiro[5.5]undecan-2-yl)isoindoline-1,3-dione



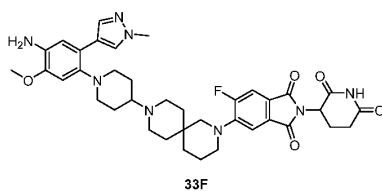
33E

将上一步 **33D** 的盐酸盐粗品溶于 DMSO (5mL)中，依次加入 4-(2-氟-4-甲氧基-5-硝基苯基)-1-甲基-1H-吡唑(**1D**)(196 mg, 0.78 mmol)和碳酸氢钠 (202 mg, 2.4 mmol)，100°C 反应 5 h。冷却至室温，加入 10 mL 水，过滤，滤饼减压干燥后，用硅胶柱层析纯化(流动相：二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-20/1)得到 **33E**(178 mg, 收率：37%)。

LCMS $m/z = 743.3 [M+H]^+$ 。

第六步：5-(9-(1-(4-氨基-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-6-氟异吲哚啉-1,3-二酮(**33F**)

5-(9-(1-(4-amino-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)-2,9-diazaspiro[5.5]undecan-2-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-6-fluoroisoindoline-1,3-dione



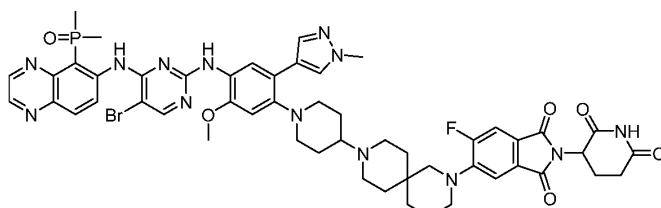
将 **33E** (178 mg, 0.24 mmol) 溶于乙醇/水(8 mL, 3:1)中, 依次加入铁粉 (67 mg, 1.20 mmol), 氯化铵(64 mg, 1.20 mmol), 氮气保护, 80°C 反应 1h。冷却至室温, 减压抽滤, 滤液减压浓缩后, 粗品用硅胶柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-20/1)得到

5 **33F**(100 mg, 收率: 58%)。

第七步: 5-(9-(1-(4-((5-溴-4-((5-(二甲基磷酰基)喹喔啉-6-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟异吲哚啉-1,3-二酮(化合物 **33**)

5-(9-(1-(4-((5-bromo-4-((5-(dimethylphosphoryl)quinoxalin-6-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)-2,9-diazaspiro[5.5]undecan-2-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-6-fluoroisoindoline-1,3-dione

10



化合物33

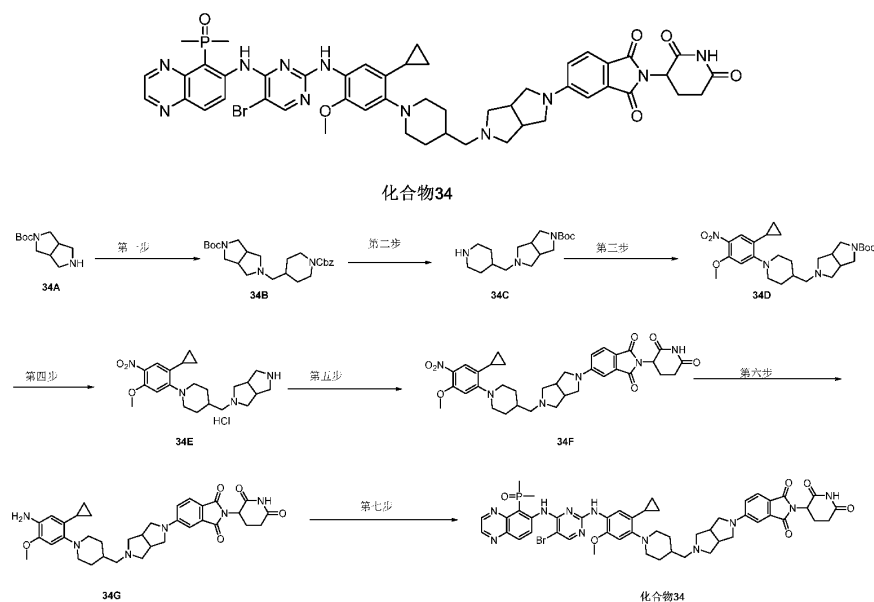
将 **33F**(100 mg, 0.14 mmol)和 **2J** (87 mg, 0.21 mmol)溶于 DMF(8 mL)中, 加入对甲苯磺酸一水合物 (80 mg, 0.42 mmol), 氮气保护下 100°C 反应 16 h。冷却至室温, 加入 20mL 饱和碳酸氢钠水溶液和 50mL 二氯甲烷分层, 有机层减压浓缩, 用硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-10/1), 得到的产品进一步制备液相纯化(仪器: waters 2767 制备色谱柱: SunFire@ Prep C18 (19 mm×150 mm); 流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 0.05%氨水))得到化合物 **33**(30 mg, 收率: 20%)。

15

LCMS $m/z = 1088.3 [M+H]^+$ 。

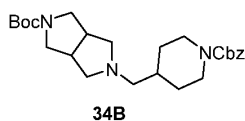
20 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.66 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 8.90 – 8.73 (m, 3H), 8.34 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.62 – 7.49 (m, 2H), 7.46 (d, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.10 (dd, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.24 – 2.99 (m, 7H), 2.95 – 2.82 (m, 1H), 2.68 – 2.51 (m, 7H), 2.36 – 2.25 (m, 1H), 2.09 – 1.94 (m, 7H), 1.89 – 1.39 (m, 12H)。

实施例 34: 化合物 **34** 的制备



第一步: 5-((1-((苄氧基)羰基)哌啶-4-基)甲基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯(**34B**)

- 5 tert-butyl 5-((1-((benzyloxy)carbonyl)piperidin-4-yl)methyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole-2(1H)-carboxylate



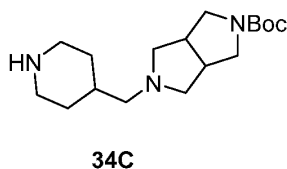
将 2-叔丁氧羰基-六氢吡咯并[3,4-c]吡咯(**34A**) (1.06 g, 5 mmol) 和 4-甲酰基哌啶-1-羧酸苄酯 (2.47 g, 10 mmol) 溶于 1,2-二氯乙烷 (18 mL) 中, 加入醋酸 (600 mg, 10 mmol)。

- 10 室温搅拌 30min 后加入三乙酰氧基硼氢化钠 (3.18 g, 15 mmol), 室温过夜反应。加入 20 mL 氢氧化钠水溶液(4N)和 20 mL 二氯甲烷萃取, 有机层减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-20/1)得到 **34B**(3.55 g)粗品, 直接用于下一步。

LCMS $m/z = 444.3 [M+H]^+$ 。

第二步: 5-(哌啶-4-基甲基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯(**34C**)

- 15 tert-butyl 5-(piperidin-4-ylmethyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole-2(1H)-carboxylate



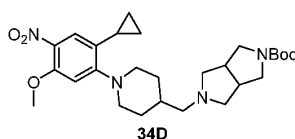
将 **34B** (3.55 g, 5 mmol) 溶于氨/甲醇 (30 mL) 中, 加入钯碳 (wt%=10%, 355 mg), 氢

气置换 3 次, 氢气氛围(气球压强)、室温下搅拌 3h, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-20/1)得到 **34C**(474 mg, 收率: 31%)。

LCMS $m/z = 310.3 [M+H]^+$ 。

- 5 第三步: 4-[(1-(2-环丙基-5-甲氧基-4-硝基苯基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基]甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯(**34D**)

tert-butyl 5-((1-(2-cyclopropyl-5-methoxy-4-nitrophenyl)piperidin-4-yl)methyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole-2(1H)-carboxylate

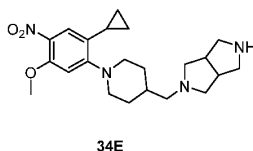


- 10 将 **2E** (356 mg, 1.69mmol) 和 **34C** (474 mg, 1.53mmol) 溶于 DMSO (10mL) 中, 加入碳酸钾 (634 mg, 4.59 mmol), 120℃ 反应 6 h。冷却至室温, 加入 60 mL 乙酸乙酯和 60mL 水萃取, 有机层用饱和食盐水洗涤(20 mL × 3)。有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物柱层析纯化(二氯甲烷: 甲醇(V/V)=100/1-20/1), 得到 **34D**(766 mg)粗品, 直接用于下一步反应。

LCMS $m/z = 501.3 [M+H]^+$ 。

- 15 第四步: 2-((1-(2-环丙基-5-甲氧基-4-硝基苯基)哌啶-4-基)甲基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯(**34E**)的盐酸盐

2-((1-(2-cyclopropyl-5-methoxy-4-nitrophenyl)piperidin-4-yl)methyl)octahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole hydrochloride;HCl

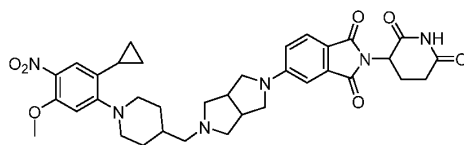


- 20 向 **34D** (766 mg) 粗品加入盐酸二氧六环溶液 (4N, 6 mL, 24 mmol), 室温搅拌 5min, 然后加入(6 mL), 反应液溶清, 室温搅拌 5min 送 LCMS 监测反应进程。将反应液减压浓缩干, 得到 **34E** 的盐酸盐粗品, 直接用于下一步。

LCMS $m/z = 401.3 [M+H]^+$ 。

- 25 第五步: 5-(5-((1-(2-环丙基-5-甲氧基-4-硝基苯基)哌啶-4-基)甲基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异二氢吲哚-1,3-二酮(**34F**)

5-(5-((1-(2-cyclopropyl-5-methoxy-4-nitrophenyl)piperidin-4-yl)methyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione



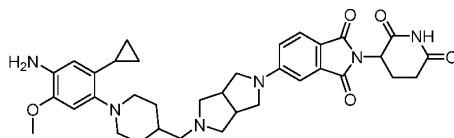
34F

将上一步 **34E** 的盐酸盐粗品和 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚-1,3-二酮(422 mg, 1.53 mmol)溶于 DMSO (10 mL)中, 加入 DIPEA (593 mg, 4.59 mmol), 100℃搅拌 5h, 冷却至室温, 加入 20 mL 水, 析出固体, 过滤, 滤饼减压干燥后, 用硅胶柱层析纯化(二氯甲烷: 甲醇(V/V)=100/1-30/1), 得到 **34F**(611 mg, 收率: 61%)。

LCMS $m/z = 657.3 [M+H]^+$ 。

第六步: 5-(5-((1-(4-氨基-2-环丙基-5-甲氧基苯基)哌啶-4-基)甲基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异二氢吲哚-1,3-二酮(**34G**)

5-(5-((1-(4-amino-2-cyclopropyl-5-methoxyphenyl)piperidin-4-yl)methyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione



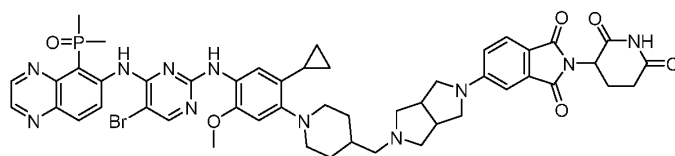
34G

将 **34F**(611 mg, 0.93 mmol)溶于甲醇 (12 mL)和水 (3 mL)中, 升温至 80℃, 加入氯化铵 (611 mg, 11.5 mmol)和铁粉(611 mg, 11 mmol)的混合物。此温度下搅拌 0.5 h, 冷却至室温, 过滤, 滤饼用 50mL 二氯甲烷洗涤, 滤液加入 10mL 饱和食盐水, 分液, 有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物通过制备板制备得到(DCM/MeOH=10/1) **34G**(140 mg, 收率: 24%)。

LCMS $m/z = 627.3 [M+H]^+$ 。

第七步: 5-(5-((1-(4-((5-溴-4-((5-(二甲基磷酰基)喹啉-6-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-2-环丙基-5-甲氧基苯基)哌啶-4-基)甲基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异二氢吲哚-1,3-二酮(化合物 **34**)

5-(5-((1-(4-((5-bromo-4-((5-(dimethylphosphoryl)quinoxalin-6-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-2-cyclopropyl-5-methoxyphenyl)piperidin-4-yl)methyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione



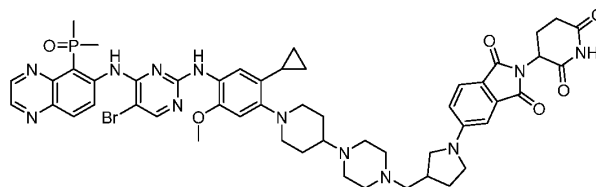
化合物34

将 **34G** (0.14 g, 0.22 mmol) 和 **2J** (92 mg, 0.22 mmol) 溶于 DMF (5 mL) 中, 加入对甲
苯磺酸一水合物 (127 mg, 0.67 mmol), 氮气保护下 100℃ 搅拌 16 h。冷却至室温, 加入
5 mL 水和 5 mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 过滤, 滤饼减压干燥后, 用硅胶柱层析纯化(二氯
5 甲烷/甲醇(V/V)=100/1-12/1), 得到的产品进一步制备 HPLC 纯化(流动相组成: 流动相 A:
乙腈, 流动相 B: 水(含 0.05% 氨水))得到化合物 **34**(35 mg, 收率: 16%)。

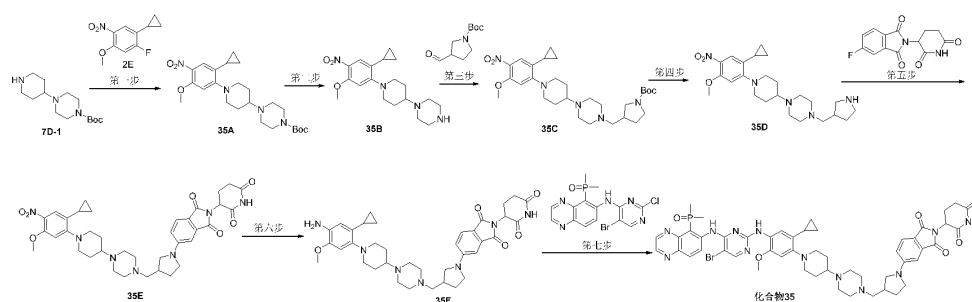
LCMS $m/z = 501.8 [(M+2H)/2]^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.64 (s, 1H), 11.04 (s, 1H), 8.90 – 8.61 (m, 3H), 8.31
– 8.10 (m, 2H), 7.95 – 7.78 (m, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.03 – 6.65 (m, 4H), 5.04 (dd, 1H), 3.79 –
10 3.63 (m, 5H), 3.29 – 3.13 (m, 4H), 3.06 – 2.94 (m, 2H), 2.93 – 2.80 (m, 1H), 2.74 – 2.59 (m,
4H), 2.59 – 2.48 (m, 4H), 2.38 – 2.27 (m, 2H), 2.12 – 1.92 (m, 8H), 1.86 – 1.76 (m, 2H), 1.63
– 1.53 (m, 1H), 1.37 – 1.24 (m, 2H), 0.73 – 0.58 (m, 2H), 0.43 – 0.20 (m, 2H)。

实施例 35: 化合物 35 的制备



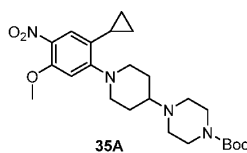
化合物35



15

第一步: 4-(1-(2-环丙基-5-甲氧基-4-硝基苯基)哌啶-4-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(**35A**)

tert-butyl 4-(1-(2-cyclopropyl-5-methoxy-4-nitrophenyl)piperidin-4-yl)piperazine-1-carb
oxylate

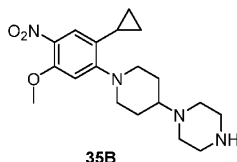


将 4-(哌啶-4-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(**7D-1**) (0.51g, 1.89mmol), 1-环丙基-2-氟-4-甲氧基-5-硝基苯(**2E**) (0.40g, 1.89mmol) 和碳酸钾(0.78g, 5.67mmol) 混合溶于 DMSO (15mL) 中, 120℃搅拌 3h。冷却至室温, 加入 50mL 水和 50 mL 乙酸乙酯萃取, 有机层减压浓缩, 残留物柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-20/1)得到 **35A**(340mg, 收率: 39%)。

LCMS $m/z = 461.3 [M+H]^+$ 。

第二步: 1-(1-(2-环丙基-5-甲氧基-4-硝基苯基)哌啶-4-基)哌嗪(化合物 **35B**)

1-(1-(2-cyclopropyl-5-methoxy-4-nitrophenyl)piperidin-4-yl)piperazine



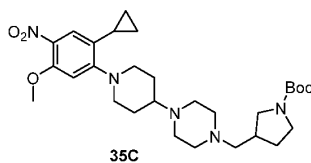
10

将 **35A**(0.34g, 0.74mmol) 溶于 DCM (15mL), 室温下加入三氟乙酸 (5mL), 搅拌 1 h, 减压浓缩, 残留物加入 30 mL 二氯甲烷, 用 1N NaOH 水溶液调节 pH=9-10, 分液, 有机层减压浓缩后得到 **35B**(265mg), 直接用于下一步。

LCMS $m/z = 361.3 [M+H]^+$ 。

15 第三步: 叔丁基 3-((4-(1-(2-环丙基-5-甲氧基-4-硝基苯基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)甲基)吡咯烷-1-羧酸酯(化合物 **35C**)

tert-butyl 3-((4-(1-(2-cyclopropyl-5-methoxy-4-nitrophenyl)piperidin-4-yl)piperazin-1-yl)methyl)pyrrolidine-1-carboxylate



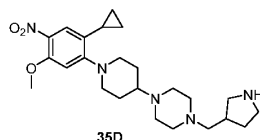
20 将 **35B** (0.27g, 0.74mmol), 3-甲酰基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(0.18g, 0.89mmol) 溶于二氯甲烷 (15mL) 中, 依次加入醋酸(0.09g, 1.48mmol) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (0.31g, 1.48mmol), 室温反应 2h, 加入 1N 氢氧化钠水溶液调节至碱性, 二氯甲烷萃取 3 次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化(流动相: 乙酸乙酯/石油醚(V/V)=1/1 除去杂质, 二氯甲烷/甲醇(V/V)=20/1 收集产物)得到 **35C**(400mg, 收率:

99%)。

LCMS $m/z = 544.3 [M+H]^+$ 。

第四步：1-(1-(2-环丙基-5-甲氧基-4-硝基苯基)哌啶-4-基)-4-(吡咯烷-3-基甲基)哌嗪(35D)

5 1-(1-(2-cyclopropyl-5-methoxy-4-nitrophenyl)piperidin-4-yl)-4-(pyrrolidin-3-ylmethyl)piperazine

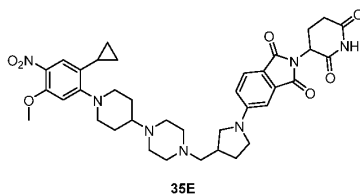


将 35C(0.40g, 0.74mmol)溶于 DCM (15mL)，室温下加入三氟乙酸 (5mL)，搅拌 1 h，减压浓缩，残留物加入 30 mL 二氯甲烷，用 1N NaOH 水溶液调节 pH=9-10，分液，有机层减压浓缩后得到 35D(305mg)，直接用于下一步。

LCMS $m/z = 444.3 [M+H]^+$ 。

第五步：5-(3-((4-(1-(2-环丙基-5-甲氧基-4-硝基苯基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异二氢吲哚-1,3-二酮(35E)

5-(3-((4-(1-(2-cyclopropyl-5-methoxy-4-nitrophenyl)piperidin-4-yl)piperazin-1-yl)methyl)pyrrolidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione

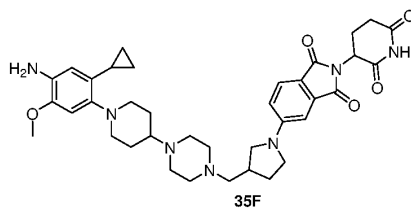


将 35D (0.31g, 0.69mmol)，2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-5-氟-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(0.19g, 0.69mmol)溶于 DMSO (10mL)中，滴加 DIPEA(0.27g, 2.07mmol)，90℃反应 3h，反应液冷却至室温，加入 20mL 水，有黄色固体析出，抽滤，滤饼水洗 3 次，二氯甲烷将滤饼复溶，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，柱层析纯化(流动相：二氯甲烷/甲醇 (V/V)=50/1-12/1)得到 35E(365mg，收率：76%)。

LCMS $m/z = 700.3 [M+H]^+$ 。

第六步：5-(3-((4-(1-(4-氨基-2-环丙基-5-甲氧基苯基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异二氢吲哚-1,3-二酮(35F)

25 5-(3-((4-(1-(4-amino-2-cyclopropyl-5-methoxyphenyl)piperidin-4-yl)piperazin-1-yl)methyl)pyrrolidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione

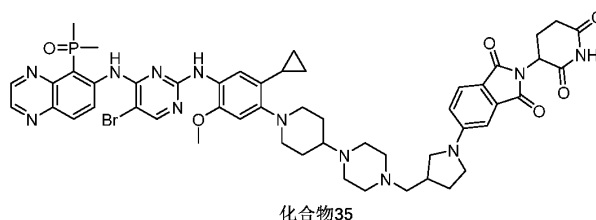


将 **35E** (0.18g, 0.26mmol) 溶于乙醇(15mL), 加入还原铁粉(0.07g, 1.30mmol), 再滴加氯化铵(0.07g, 1.30mmol)的水溶液(5mL), 氮气保护, 80℃反应 3h, 反应液冷却至室温, 加入 5mL 水, 再用二氯甲烷萃取 3 次, 合并有机相, 有机相经无水硫酸钠干燥后减压浓缩, 得到 **35F**(170mg), 直接用于下一步。

LCMS $m/z = 670.3 [M+H]^+$ 。

第七步: 5-(3-((4-(1-(4-((5-溴-4-((5-(二甲基磷酰基)喹喔啉-6-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-2-环丙基-5-甲氧基苯基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(化合物 **35**)

10 5-(3-((4-(1-(4-((5-bromo-4-((5-(dimethylphosphoryl)quinoxalin-6-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-2-cyclopropyl-5-methoxyphenyl)piperidin-4-yl)piperazin-1-yl)methyl)pyrrolidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione



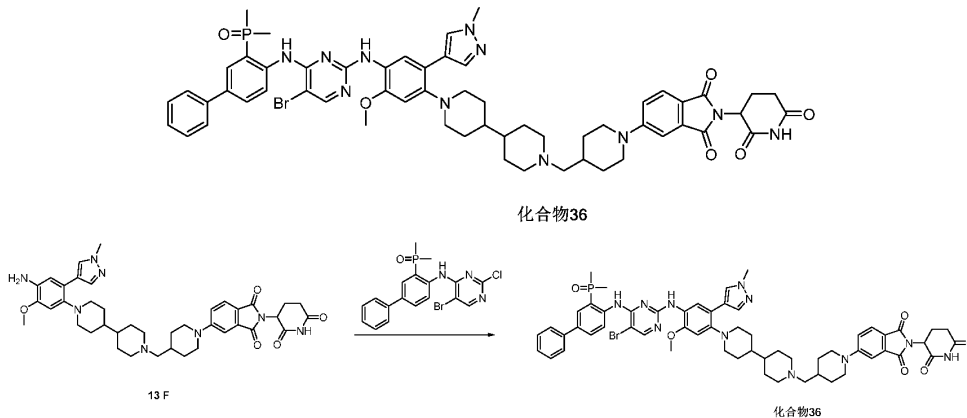
将 **35F** (0.17g, 0.25mmol) 与 **2J** (0.10g, 0.25mmol) 溶于 DMF(12mL), 加入对甲苯磺酸水合物(0.14g, 0.75mmol), 氮气保护, 100℃反应 16h, 反应液冷却至室温, 加入 10mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 有黄色固体析出, 抽滤, 滤饼水洗 3 次, 二氯甲烷将滤饼复溶, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=50/1-12/1), 得到的产品进一步制备 HPLC 纯化(流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 0.05% 氨水))得到化合物 **35**(80 mg, 收率: 31%)。

20 LCMS $m/z = 523.3 [(M+2H)/2]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.65 (s, 1H), 11.04 (s, 1H), 8.89 – 8.74 (m, 3H), 8.26 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 6.94 – 6.83 (m, 2H), 6.81 (dd, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.05 (dd, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.59 – 3.45 (m, 2H), 3.44-3.35 (m, 1H), 3.34 – 3.22 (m, 2H), 3.17 – 3.09 (m, 1H), 2.93 – 2.83 (m, 1H), 2.76 – 2.52 (m, 9H), 2.48 – 2.27 (m, 7H), 2.17-2.07 (m, 2H), 2.06 – 1.95 (m, 7H), 1.93 – 1.82 (m, 2H), 1.80-1.71 (m, 1H), 1.68 – 1.57 (m, 2H),

0.79 – 0.64 (m, 2H), 0.46 – 0.31 (m, 2H)。

实施例 36: 化合物 36 的制备



- 5 第一步: 5-(4-((1'-(4-((5-溴-4-((3-(二甲基磷酰基)-[1,1'-联苯基]-4-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-[4,4'-联哌啶]-1-基)甲基)哌啶-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(化合物 36)

5-(4-((1'-(4-((5-bromo-4-((3-(dimethylphosphoryl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-[4,4'-bipiperidin]-1-yl)methyl)piperidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione

10

将 **13F**(315 mg, 0.44 mmol) 和 **23D**(224 mg, 0.51 mmol)溶于 DMF(10 mL)中, 加入对甲苯磺酸一水合物 (251 mg, 1.32 mmol), 氮气保护下, 100℃反应 16 h。冷却至室温, 加入 20mL 饱和碳酸氢钠水溶液和 50mL 二氯甲烷分层, 有机层减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化, 得到的产品进一步制备液相纯化(仪器: waters 2767 制备色谱柱: SunFire@

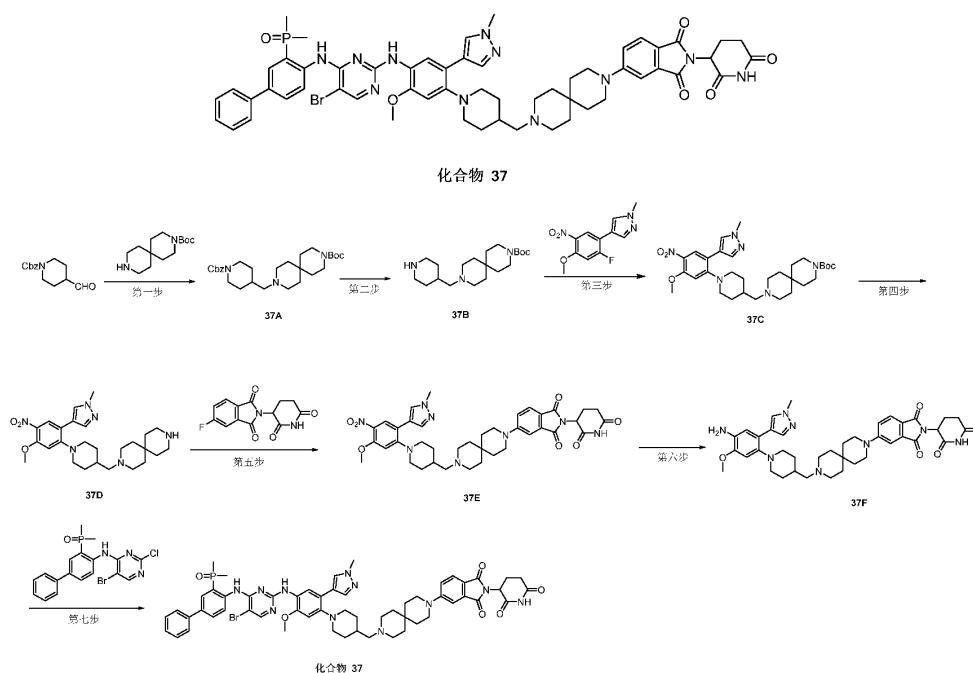
15 Prep C18(19mm×150mm); 流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 0.1% TFA)), 将制备所得冻干。将所得固体溶于 20mL 二氯甲烷, 加入饱和碳酸氢钠溶液(50ml), 萃取, 分液后有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到**化合物 36**(110 mg, 收率: 22%)。

LCMS $m/z = 561.8 [(M+2H)/2]^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.11 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 8.44 – 8.33 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.74 – 7.61 (m, 2H), 7.61 – 7.50 (m, 3H), 7.49 – 7.33 (m, 3H), 7.30 (d, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.27 – 7.12 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 5.06 (dd, 1H), 4.09 – 3.97 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.15 – 3.03 (m, 2H), 3.03 – 2.81 (m, 5H), 2.64 – 2.52 (m, 3H), 2.18 – 2.07 (m, 2H), 2.05 – 1.96 (m, 1H), 1.89 – 1.75 (m, 10H), 1.75 – 1.65 (m, 2H), 1.34 – 1.04 (m, 10H)。

20

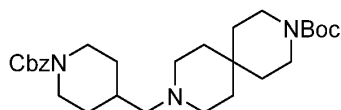
25 实施例 37: 化合物 37 的制备



第一步: 9-((1-((苄氧基)羰基)哌啶-4-基)甲基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-羧酸叔丁酯

(37A)

- 5 tert-butyl 9-((1-((benzyloxy)carbonyl)piperidin-4-yl)methyl)-3,9-diazaspiro[5.5]undecane-3-carboxylate



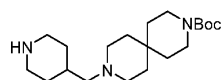
37A

- 10 将化合物 4-甲酰哌啶-1-羧酸苄酯(6.0 g, 24.26 mmol), 3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-羧酸叔丁酯(8.0 g, 31.45 mmol)溶于 DMAC (100 mL)中, 加入十滴(3mL 一次性塑料滴管滴加)醋酸后, 室温搅拌 1 h 后加入三乙酰氧基硼氢化钠 (7.7 g, 36.33 mmol), 室温反应过夜, 加入饱和碳酸氢钠水溶液调节至碱性, 乙酸乙酯(50 mL×3)萃取, 合并有机相, 并依次用水(200 mL×2)和饱和食盐水(200 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化(流动相: 乙酸乙酯/石油醚(V/V)=1/1 至二氯甲烷/甲醇(V/V)=20/1)得到 37A(10 g, 收率: 85%)。

- 15 LCMS $m/z = 486.4[M+H]^+$ 。

第二步: 9-(哌啶-4-基甲基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-羧酸叔丁酯(37B)

tert-butyl 9-(piperidin-4-ylmethyl)-3,9-diazaspiro[5.5]undecane-3-carboxylate



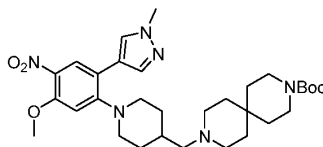
37B

依次加入 **37A** (4.2 g, 8.65 mmol)、钯碳 (2.5 g, 10 wt%) 溶于 60 mL 甲醇中, 然后氢气置换三次后在室温反应 2 h, 硅藻土抽滤, 滤液减压浓缩, 残留物通过硅胶柱层析纯化 (流动相: 二氯甲烷/甲醇 (V/V)=25/1-10/1) 得到 **37B** (2.8 g, 收率: 92%)。

5 LCMS $m/z = 352.3 [M+H]^+$ 。

第三步: 9-((1-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)哌啶-4-基)甲基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-羧酸叔丁酯 (**37C**)

tert-butyl 9-((1-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)piperidin-4-yl)methyl)-3,9-diazaspiro[5.5]undecane-3-carboxylate



37C

10

将 **37B** (1.6 g, 4.55 mmol) 和 4-(2-氟-4-甲氧基-5-硝基苯基)-1-甲基-1H-吡唑 (**1D**) (1.49 g, 5.93 mmol) 溶于 DMSO (20 mL) 中, 加入碳酸氢钠 (1.53 g, 18.2 mmol), 100°C 反应 6 h。冷却至室温, 加入 50 mL 乙酸乙酯和 30 mL 水萃取, 有机层用饱和食盐水洗涤 (20 mL × 3)。有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物柱层析纯化 (二氯甲烷: 甲醇 (V/V)=100/1-20/1), 得到 **37C** (1.4 g, 收率: 53%)。

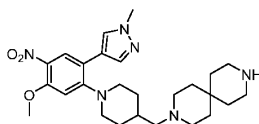
15

LCMS $m/z = 583.3 [M+H]^+$ 。

第四步: 3-((1-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)哌啶-4-基)甲基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷 (**37D**) 的盐酸盐

3-((1-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)piperidin-4-yl)methyl)-3,9-diazaspiro[5.5]undecane; HCl

20

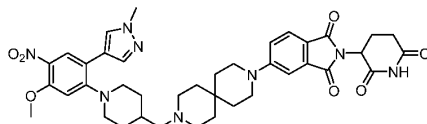


37D

将 **37C** (1.2 g, 2.06 mmol) 溶于甲醇 (4 mL) 中, 加入 2N 盐酸的二氧六环溶液 (15 mL), 室温下反应 1 h, 减压浓缩, 残留物直接用于下一步。

第五步: 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(9-((1-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)哌啶-4-基)甲基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(**37E**)

2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-5-(9-((1-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)piperidin-4-yl)methyl)-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl)isoindoline-1,3-dione



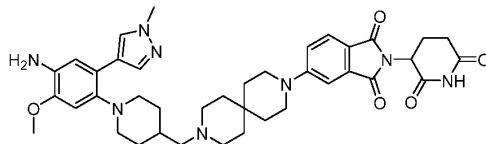
37E

将上一步的 **37D** 的盐酸盐粗品溶于 DMSO (20 mL) 中, 依次加入 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮(683 mg, 2.47 mmol) 和碳酸氢钠 (692 mg, 8.24 mmol), 100°C 搅拌 5 h。冷却至室温, 加入 10 mL 水, 过滤, 滤饼减压干燥后, 用硅胶柱析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-20/1)得到 **37E**(1.4 g, 收率: 92%)。

LCMS $m/z = 739.3 [M+H]^+$ 。

第六步: 5-(9-((1-(4-氨基-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(**37F**)

5-(9-((1-(4-amino-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)methyl)-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione



37F

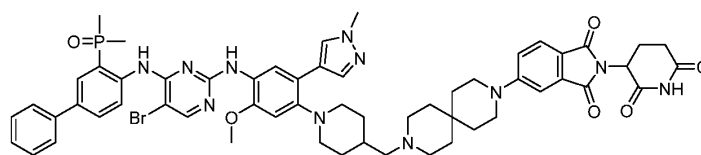
将 **37E** (1.0 g, 1.35 mmol) 溶于乙醇/水(8 mL, 3:1)中, 依次加入铁粉 (375 mg, 6.71 mmol), 氯化铵(361 mg, 6.75 mmol), 氮气保护, 80°C 搅拌 1h。冷却至室温, 减压抽滤, 滤液减压浓缩后, 用硅胶柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-20/1)得到 **37F**(700 mg, 收率: 73%)。

LCMS $m/z = 709.4 [M+H]^+$ 。

第七步: 5-(9-((1-(4-((5-溴-4-((3-(二甲基磷酰基)-[1,1'-联苯基]-4-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(化合物 **37**)

5-(9-((1-(4-((5-bromo-4-((3-(dimethylphosphoryl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)methyl)-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione

piro[5.5]undecan-3-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione



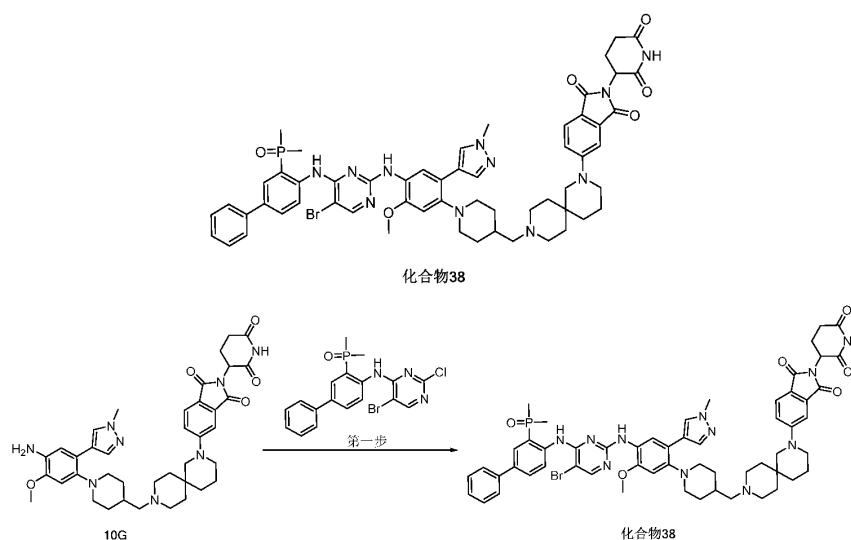
化合物 37

将 **37F**(200 mg, 0.28 mmol)和 **23D** (148 mg, 0.34 mmol)溶于 DMF(10 mL)中, 加入对
 甲苯磺酸一水合物 (160 mg, 0.84 mmol), 氮气保护下 100℃反应 16 h。冷却至室温, 加
 入 10mL 饱和碳酸氢钠水溶液和 20 mL 二氯甲烷分层, 有机层减压浓缩, 残留物用硅胶
 柱层析纯化, 得到的产品进一步制备液相纯化(仪器: waters 2767 制备色谱柱: SunFire@
 Prep C18(19mm×150mm); 流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 0.1% TFA)),
 将制备所得冻干。将所得固体溶于 20mL 二氯甲烷, 加入饱和碳酸氢钠溶液(50ml), 萃取,
 分液后有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到化合物 **37**(84 mg, 收率: 27%)。

LCMS $m/z = 1108.4 [M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.12 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 8.45 – 8.34 (m, 1H), 8.29
 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.74 – 7.62 (m, 2H), 7.61 – 7.49 (m, 3H), 7.48
 – 7.39 (m, 2H), 7.38 – 7.27 (m, 2H), 7.25 – 7.10 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 5.06 (dd, 1H), 3.79 (s,
 3H), 3.76 (s, 3H), 3.53 – 3.39 (m, 4H), 3.12 – 2.99 (m, 2H), 2.95 – 2.80 (m, 1H), 2.64-2.52 (m,
 4H), 2.43 – 2.28 (m, 4H), 2.27 – 2.17 (m, 2H), 2.07 – 1.95 (m, 1H), 1.83 (d, 6H), 1.76 – 1.66
 (m, 2H), 1.62 – 1.43 (m, 9H), 1.35 – 1.23 (m, 2H)。

实施例 38: 化合物 38 的制备



第一步: 5-(9-((1-(4-((5-溴-4-((3-(二甲基磷酰基)-[1,1'-联苯基]-4-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异二氢吲哚-1,3-二酮(化合物 38)

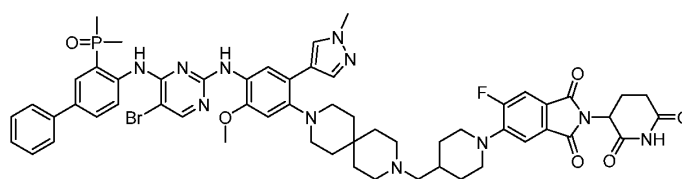
5 2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)methyl)-2,9-diazaspiro[5.5]undecan-2-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione

将 **10G** (0.08g, 0.11mmol) 与 **23D** (0.05g, 0.11mmol) 溶于 DMF (10mL), 加入对甲苯磺酸水合物 (0.06g, 0.33mmol), 氮气保护, 100℃ 反应 16h, 反应液冷却至室温, 加入 10mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 有黄色固体析出, 抽滤, 滤饼水洗 3 次, 二氯甲烷将滤饼复溶, 10 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=50/1-15/1), 得到的产品进一步制备 HPLC 纯化(流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 0.05% 三氟乙酸))得到产物, 产物经碳酸氢钠水溶液游离后二氯甲烷萃取, 浓缩, 干燥得 化合物 **38**, (30 mg, 收率: 25%)。

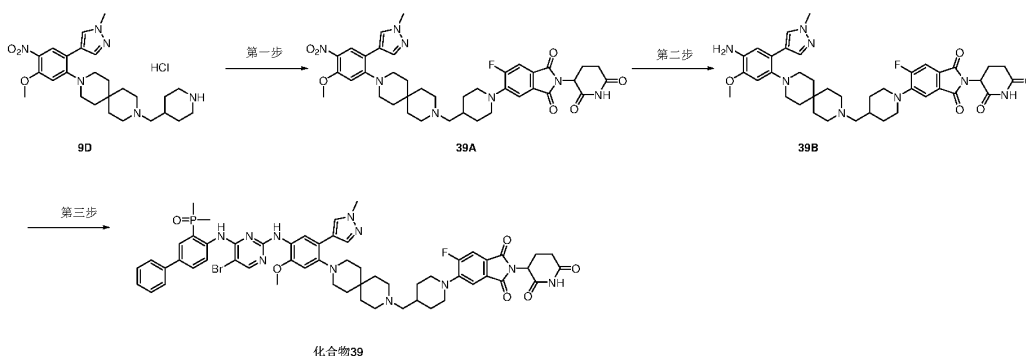
LCMS $m/z = 554.9 [(M+2H)/2]^+$ 。

15 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11.12 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 8.43 – 8.36 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.76 – 7.62 (m, 2H), 7.62 – 7.48 (m, 3H), 7.47 – 7.39 (m, 2H), 7.37 – 7.28 (m, 2H), 7.28 – 7.21 (m, 1H), 7.20 – 7.12 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.05 (dd, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.55 – 3.33 (m, 4H), 3.15-3.00 (m, 2H), 2.94 – 2.83 (m, 1H), 2.70 – 2.51 (m, 4H), 2.49 – 2.07 (m, 6H), 2.04 – 1.95 (m, 1H), 1.85 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 20 1.78 – 1.25 (m, 13H)。

实施例 39: 化合物 39 的制备

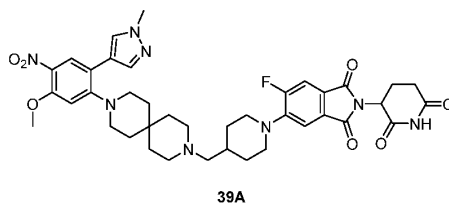


化合物39



第一步: 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟-6-(4-((9-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)甲基)哌啶-1-基)异二氢吲哚-1,3-二酮(39A)

2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-5-fluoro-6-(4-((9-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl)methyl)piperidin-1-yl)isoindoline-1,3-dione

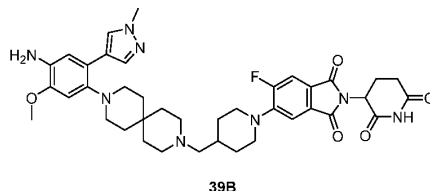


将 9D 的盐酸盐 (820 mg) 和 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5,6-二氟异二氢吲哚-1,3-二酮 (5A-1) (557 mg, 1.89 mmol) 溶于 DMSO (10 mL) 中, 加入 N,N-二异丙基乙基胺 (413 mg, 3.2 mmol), 90℃ 反应 6 h。冷却至室温, 加入 60 mL 乙酸乙酯和 60 mL 水萃取, 有机层用饱和食盐水洗涤(20 mL × 3)。有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物柱层析纯化(二氯甲烷: 甲醇(V/V)=100/1-15/1), 得到 39A(0.91 g, 收率: 76%)。

LCMS $m/z = 757.3[M+H]^+$ 。

第二步: 5-(4-((9-(4-氨基-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)甲基)哌啶-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟异吲哚-1,3-二酮(39B)

5-(4-((9-(4-amino-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl)methyl)piperidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-6-fluoroisoindoline-1,3-dione



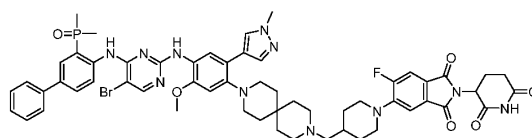
将 39A(910 mg, 1.2 mmol) 溶于甲醇/水(8 mL, 3:1)中, 依次加入铁粉 (910 mg, 17

mmol), 氯化铵(66.9 mg, 17.8 mmol), 氮气保护, 80°C 搅拌 1h。冷却至室温, 减压抽滤, 滤液减压浓缩后, 粗品用硅胶柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-20/1)得到 **39B**(345 mg, 收率: 39%)。

LCMS $m/z = 727.4 [M+H]^+$ 。

5 第三步: 5-(4-((9-(4-((5-溴-4-((3-(二甲基磷酰基)-[1,1'-联苯基]-4-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)甲基)哌啶-1-基)-2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-6-氟异二氢吲哚-1,3-二酮(化合物 **39**)

5-(4-((9-(4-((5-bromo-4-((3-(dimethylphosphoryl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl)methyl)piperidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-6-fluoroisindoline-1,3-dione



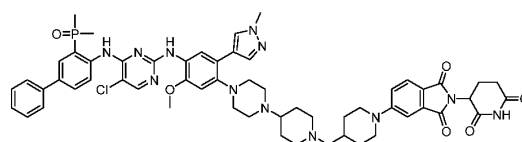
化合物39

将 **39B**(154 mg, 0.21 mmol)和 **23D** (99 mg, 0.23 mmol)溶于 DMF(10 mL)中, 加入对甲苯磺酸一水合物 (119.8 mg, 0.63 mmol), 氮气保护下 100°C 搅拌 16 h。冷却至室温, 加入 20mL 饱和碳酸氢钠水溶液和 50mL 二氯甲烷分层, 有机层减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-20/1)得到粗品。所得粗品通过制备液相分离纯化得到化合物 **39**, (35 mg, 收率: 15%)。

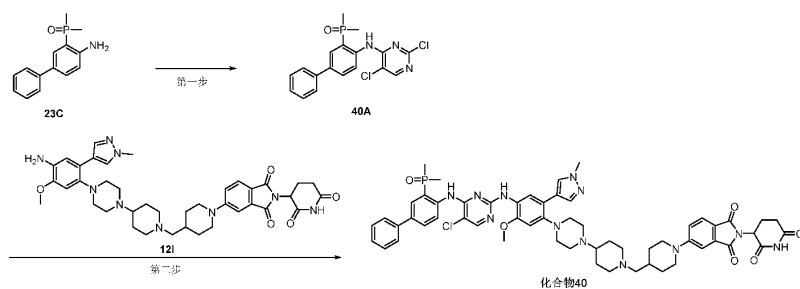
LCMS $m/z = 563.8 [(M+2H)/2]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.23 – 10.92 (m, 2H), 8.45 – 8.34 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.74 – 7.62 (m, 2H), 7.60 – 7.49 (m, 3H), 7.48 – 7.39 (m, 3H), 7.39 – 7.31 (m, 1H), 7.26 – 7.11 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.09 (dd, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.66 – 3.54 (m, 2H), 2.99 – 2.69 (m, 7H), 2.65 – 2.51 (m, 2H), 2.40 – 2.25 (m, 4H), 2.22 – 2.12 (m, 2H), 2.07 – 1.98 (m, 1H), 1.90 – 1.64 (m, 9H), 1.62 – 1.39 (m, 8H), 1.32 – 1.23 (m, 2H)。

实施例 40: 化合物 40 的制备

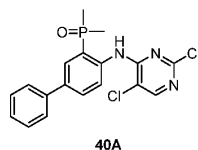


化合物40



第一步: (4-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-[1,1'-联苯基]-3-基)二甲基氧化膦(**40A**)

(4-((2,5-dichloropyrimidin-4-yl)amino)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)dimethylphosphine oxide

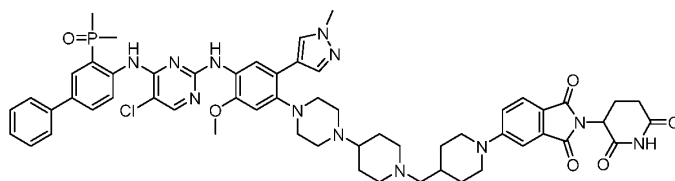


- 5 将 **23C**(4.3 g, 17.5 mmol), 2,4,5-三氯嘧啶(6.4g, 34.9mmol)溶于 50 mL NMP 中, 加入 DIPEA(2.7g, 20.9mmol), 130℃搅拌 3h, 冷却至室温, 加入 80mL 水, 过滤, 滤饼减压干燥后, 用硅胶柱层析纯化(石油醚: 乙酸乙酯(V/V)=10/1-1/10), 得到 **40A**(5.7g, 收率: 83%)。

LCMS $m/z = 392.0[M+H]^+$ 。

- 第二步: 5-(4-((4-(4-((5-氯-4-((3-(二甲基膦酰基)-[1,1'-联苯基]-4-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(化合物 **40**)
- 10

5-(4-((4-(4-((5-chloro-4-((3-(dimethylphosphoryl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperazin-1-yl)piperidin-1-yl)methyl)piperidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione



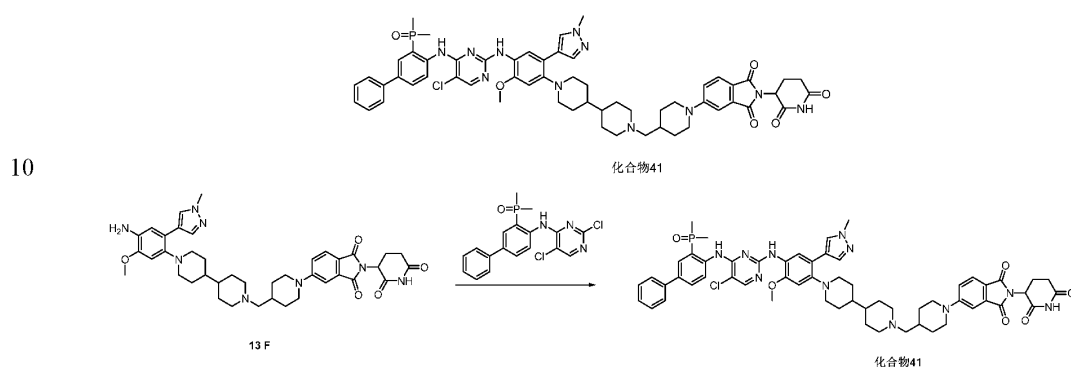
- 15 将 **12I** (0.20g, 0.28mmol) 和 **40A**(0.18g, 0.46mmol)溶于 DMF (5mL)中, 加入对甲苯磺酸一水合物 (0.16g, 0.84mmol), 氮气保护下 100℃搅拌 16 h。冷却至室温, 加入 5 mL 水和 5mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 过滤, 滤饼减压干燥后, 用硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-12/1), 得到的产品进一步制备 HPLC 纯化(流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 0.1% TFA)), 将制备所得冻干。将所得固体溶于 20mL 二氯甲烷, 加入饱和碳酸氢钠溶液(50ml), 萃取, 分液后有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得
- 20

到化合物 **40**(12 mg, 收率: 4%)。

LCMS $m/z = 540.4 [(M+2H)/2]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.37 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 8.54 – 8.45 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.74 – 7.68 (m, 1H), 7.67 – 7.60 (m, 2H), 7.59 – 7.52 (m, 2H), 7.49 – 7.42 (m, 2H), 7.39 – 7.33 (m, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.20 – 7.13 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.06 (dd, 1H), 4.09 – 3.98 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.02 – 2.81 (m, 9H), 2.69 – 2.53 (m, 6H), 2.26 – 2.09 (m, 3H), 2.06 – 1.97 (m, 1H), 1.93 – 1.73 (m, 13H), 1.49 – 1.41 (m, 2H), 1.17 – 1.11 (m, 2H)。

实施例 41: 化合物 **41** 的制备



5-(4-((1'-(4-((5-氯-4-((3-(二甲基磷酰基)-[1,1'-联苯基]-4-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-[4,4'-联哌啶]-1-基)甲基)哌啶-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(化合物 **41**)

15 5-(4-((1'-(4-((5-chloro-4-((3-(dimethylphosphoryl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-[4,4'-bipiperidin]-1-yl)methyl)piperidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione

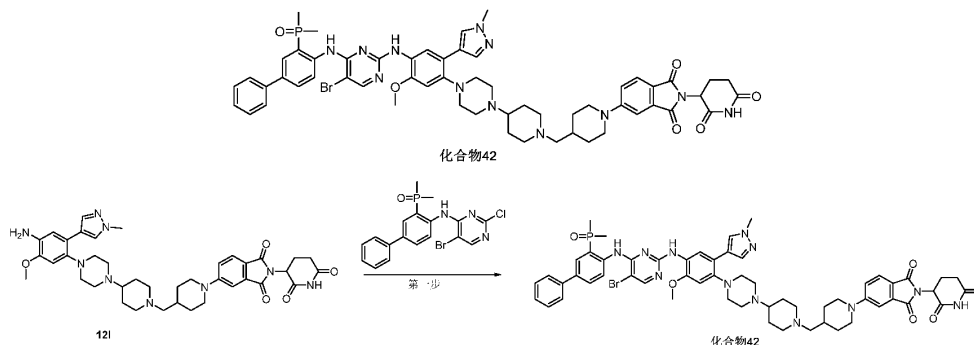
将 **13F**(235 mg, 0.33 mmol)和 **40A** (157 mg, 0.4 mmol)溶于 DMF(10 mL)中, 加入对甲苯磺酸一水合物 (188 mg, 0.99 mmol), 氮气保护下 100℃ 搅拌 16 h。冷却至室温, 加入 20mL 饱和碳酸氢钠水溶液和 50mL 二氯甲烷分层, 有机层减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-10/1)得到化合物 **41**(82 mg, 收率: 23%)。

LCMS $m/z = 539.8 [(M+2H)/2]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.36 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 8.54 – 8.42 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.61 – 7.52 (m, 3H), 7.48 – 7.33 (m, 3H), 7.30 (d, 1H), 7.26 – 7.12 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 5.06 (dd, 1H), 4.10 – 3.97 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.15 – 3.04 (m, 2H), 3.03 – 2.79 (m, 5H), 2.64 – 2.52

(m, 4H), 2.17 – 1.97 (m, 3H), 1.89 – 1.65 (m, 14H), 1.37 – 1.05 (m, 9H)。

实施例 42: 化合物 42 的制备



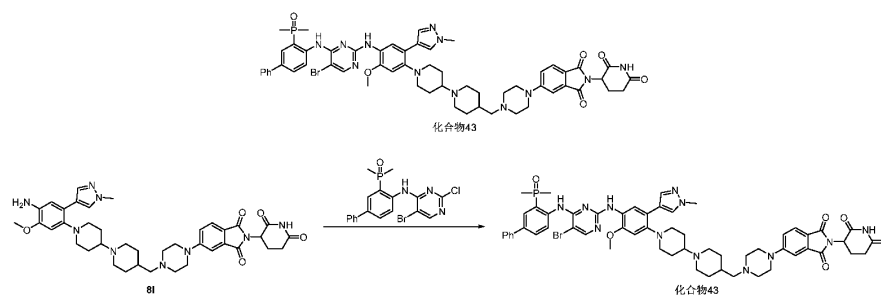
- 5 5-(4-((4-(4-((5-溴-4-((3-(二甲基膦酰基)-[1,1'-联苯基]-4-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(化合物 42)

- 5-(4-((4-(4-((5-bromo-4-((3-(dimethylphosphoryl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperazin-1-yl)piperidin-1-yl)methyl)piperidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione

- 10 将 **12I** (0.20g, 0.28mmol) 和 **23D** (0.17g, 0.39mmol) 溶于 DMF (5mL) 中, 加入对甲苯磺酸一水合物 (0.16g, 0.84mmol), 氮气保护下 100℃ 搅拌 16 h。冷却至室温, 加入 5 mL 水和 5mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 过滤, 滤饼减压干燥后, 用硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-12/1), 得到的产品进一步制备 HPLC 纯化(仪器: waters 2767 制备色谱
- 15 柱: SunFire® Prep C18(19mm×150mm); 流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 0.1% TFA)), 将制备所得冻干。将所得固体溶于 20mL 二氯甲烷, 加入饱和碳酸氢钠溶液(50ml), 萃取, 分液后有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到 **化合物 42**(12 mg, 收率: 4%)。

LCMS $m/z = 562.4 [(M+2H)/2]^+$ 。

- 20 实施例 43: 化合物 43 的制备



5-(4-((1'-(4-((5-溴-4-((3-(二甲基磷酰基)-[1,1'-联苯基]-4-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-[1,4'-联哌啶]-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(化合物 43)

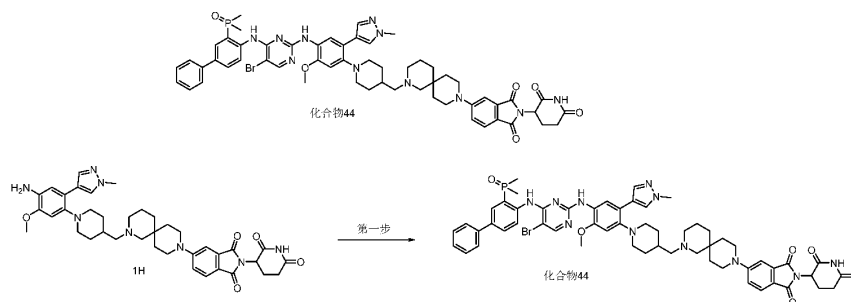
5-(4-((1'-(4-((5-bromo-4-((3-(dimethylphosphoryl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-[1,4'-bipiperidin]-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione

将 **8I**(180 mg, 0.249 mmol)和 **23D**(109 mg, 0.25 mmol)溶于 DMF(5 mL)中, 加入对甲苯磺酸一水合物(142 mg, 0.747 mmol), 氮气保护, 100℃反应过夜。冷却至室温, 加入 20 mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 抽滤, 滤饼用 50 mL 二氯甲烷溶解、萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥后, 减压浓缩, 用硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-10/1), 得到的产品进一步制备液相纯化(仪器: waters 2767 制备色谱柱: SunFire® Prep C18 (19 mm×150 mm); 流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 0.1% TFA))得到化合物 **43** 的三氟乙酸盐(84 mg)。向化合物 **43** 的三氟乙酸盐中加入 20 mL 二氯甲烷和 50 mL 饱和碳酸氢钠溶液, 分层, 有机相用无水硫酸钠干燥后, 减压浓缩, 得到化合物 **43**(60 mg, 收率: 21%)。

LCMS $m/z = 1123.4 [M+H]^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.11 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 8.42 – 8.35 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.72 – 7.65 (m, 2H), 7.59 – 7.52 (m, 3H), 7.47 – 7.42 (m, 2H), 7.39 – 7.35 (m, 1H), 7.34 – 7.31 (m, 1H), 7.25 (dd, 1H), 7.22 – 7.15 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.07 (dd, 1H), 3.77 (d, 6H), 3.48 – 3.39 (m, 4H), 3.13 – 3.06 (m, 2H), 2.95 – 2.87 (m, 2H), 2.64 – 2.53 (m, 4H), 2.49 – 2.45 (m, 3H), 2.20 – 2.12 (m, 4H), 2.04 – 1.97 (m, 2H), 1.83 (d, 6H), 1.78 – 1.71 (m, 4H), 1.62 – 1.48 (m, 5H), 1.17 – 1.14 (m, 2H)。

实施例 44: 化合物 44 的制备



5-(2-((1-(4-((5-溴-4-((3-(二甲基磷酰基)-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-基)-2-(2,6-

二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(化合物 44)

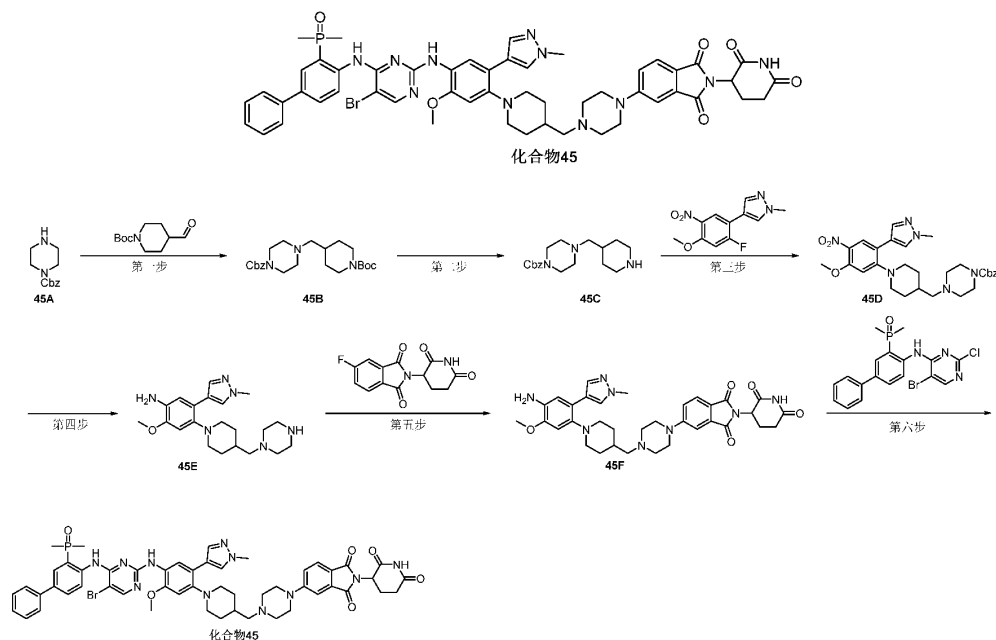
5-(2-((1-(4-((5-bromo-4-((3-(dimethylphosphoryl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)methyl)-2,9-diazapiro[5.5]undecan-9-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione

- 5 将 **1H** (142mg, 0.2mmol) 和 **23D** (99 mg, 0.23 mmol) 溶于 DMF (5mL) 中, 加入对甲苯磺酸一水合物 (0.16g, 0.84mmol), 氮气保护下 100℃ 搅拌 16 h。冷却至室温, 加入 5 mL 水和 5mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 过滤, 滤饼减压干燥后, 用硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-12/1), 得到的产品进一步制备 HPLC 纯化(流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 0.1% TFA)), 将制备所得冻干。将所得固体溶于 20mL 二氯甲烷,
- 10 加入饱和碳酸氢钠溶液(50ml), 分液后有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到化合物 **44**(34mg, 收率: 15.3%)。

LCMS $m/z = 554.8 [(M+2H)/2]^+$ 。

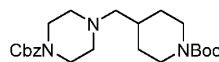
- ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.11 (s, 1H), 11.04 (s, 1H), 8.47 – 8.33 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.75 – 7.50 (m, 5H), 7.48 – 7.38 (m, 2H), 7.36 – 7.26 (m, 2H), 7.24 – 7.06 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 5.05 (dd, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.56 – 3.39 (m, 4H), 3.14 – 3.00 (m, 2H), 2.97 – 2.81 (m, 1H), 2.75 – 2.51 (m, 6H), 2.41 – 2.11 (m, 4H), 2.04 – 1.96 (m, 1H), 1.83 (d, 6H), 1.76 – 1.44 (m, 9H), 1.40 – 1.23 (m, 4H)。
- 15

实施例 45: 化合物 45 的制备



第一步: 4-((1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-羧酸苄酯(**45B**)

benzyl 4-((1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl)methyl)piperazine-1-carboxylate



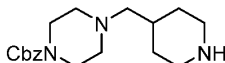
45B

将 **45A**(6.0 g, 27.24 mmol)和 4-甲酰哌啶-1-羧酸叔丁酯(11.62 g, 54.48 mmol)溶于 DMac(50 mL)中, 加入醋酸(3.27 g, 54.45 mmol), 室温搅拌 2 h。然后, 加入三乙酰氧基
5 硼氢化钠(17.32 g, 81.72 mmol), 室温反应过夜。反应结束后, 加入 100 mL 乙酸乙酯和 200 mL 水, 有机相用无水硫酸钠干燥后, 减压浓缩, 用硅胶柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-10/1)得到 **45B**, 白色固体(6.0 g, 收率: 53%)。

LCMS $m/z = 418.3 [M+H]^+$ 。

第二步: 4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-羧酸苄酯(**45C**)的盐酸盐

10 benzyl 4-(piperidin-4-ylmethyl)piperazine-1-carboxylate;HCl



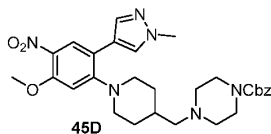
45C

将 **45B**(3.0 g, 7.18 mmol)溶于 5 mL 甲醇, 向反应体系加入 30 mL 氯化氢-二氧六环溶液(1M), 室温反应 1 h, 反应完后, 减压浓缩, 得到 **45C** 的盐酸盐(2.24 g), 直接进行下一步反应。

15 LCMS $m/z = 318.2 [M+H]^+$ 。

第三步: 4-((1-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-羧酸苄酯(**45D**)

benzyl 4-((1-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)piperidin-4-yl)methyl)piperazine-1-carboxylate



45D

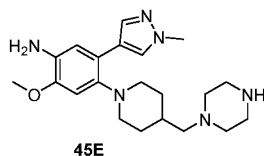
20

将 **45C** 的盐酸盐粗品(2.24 g)溶于 DMSO(20 mL)中, 分批加入固体碳酸钾(8.13 g, 58.8 mmol), 搅拌 5min, 再加入化合物 4-(2-氟-4-甲氧基-5-硝基苯基)-1-甲基-1H-吡唑(**1D**)(1.48 g, 5.89 mmol), 100°C 反应过夜。反应结束后冷却至室温, 用 50 mL 乙酸乙酯和 200 mL 水萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥后, 减压浓缩, 用硅胶柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷
25 /甲醇(V/V)=100/1-10/1)得到 **45D**(2.28 g, 收率: 58%)。

LCMS $m/z = 549.3 [M+H]^+$ 。

第四步: 2-甲氧基-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(4-(哌嗪-1-基甲基)哌啶-1-基)苯胺(**45E**)
2-methoxy-5-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-(4-(piperazin-1-ylmethyl)piperidin-1-yl)aniline

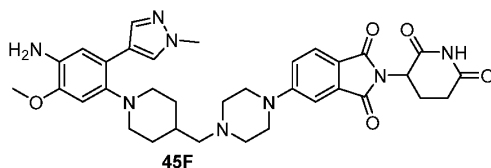
ne



- 5 将化合物 **45D**(2.28 g, 4.16 mmol)溶于 20 mL 甲醇中, 加入钯/碳(44 mg), 置换氢气三次, 在氢气氛围下, 室温反应过夜。反应完后, 抽滤, 滤液减压浓缩得到 **45E** 粗品(1.6 g)。
LCMS $m/z = 385.3 [M+H]^+$ 。

第五步: 5-(4-((1-(4-氨基-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(**45F**)

- 10 5-(4-((1-(4-amino-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione



- 将 **45E** 粗品(800 mg)溶于 DMSO(10 mL)中, 依次加入 2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮(1.14 g, 4.13 mmol)和 DIPEA(538 mg, 4.16 mmol), 100 °C 反应 3 h。冷却至室温, 加入 10 mL 水, 抽滤, 滤饼用 50 mL 二氯甲烷溶解、萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥后, 减压浓缩, 用硅胶柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-10/1)得到 **45F**, 黄色固体(1.0 g, 收率: 75%)。

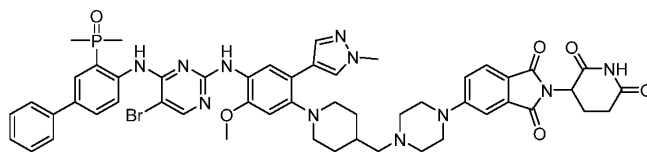
LCMS $m/z = 641.3 [M+H]^+$ 。

- 20 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7.98 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.22 (dd, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.06 (dd, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.53 – 3.42 (m, 4H), 3.08 – 2.96 (m, 2H), 2.91 – 2.69 (m, 3H), 2.69 – 2.54 (m, 6H), 2.41 – 2.28 (m, 2H), 2.15 – 2.06 (m, 1H), 1.90 – 1.78 (m, 2H), 1.77 – 1.61 (m, 1H), 1.43 – 1.24 (m, 2H)。

- 第六步: 5-(4-((1-(4-((5-溴-4-((3-(二甲基磷酰基)-[1,1'-联苯基]-4-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(化合物 **45**)

5-(4-((1-(4-((5-bromo-4-((3-(dimethylphosphoryl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)methyl)piperazin-

1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione



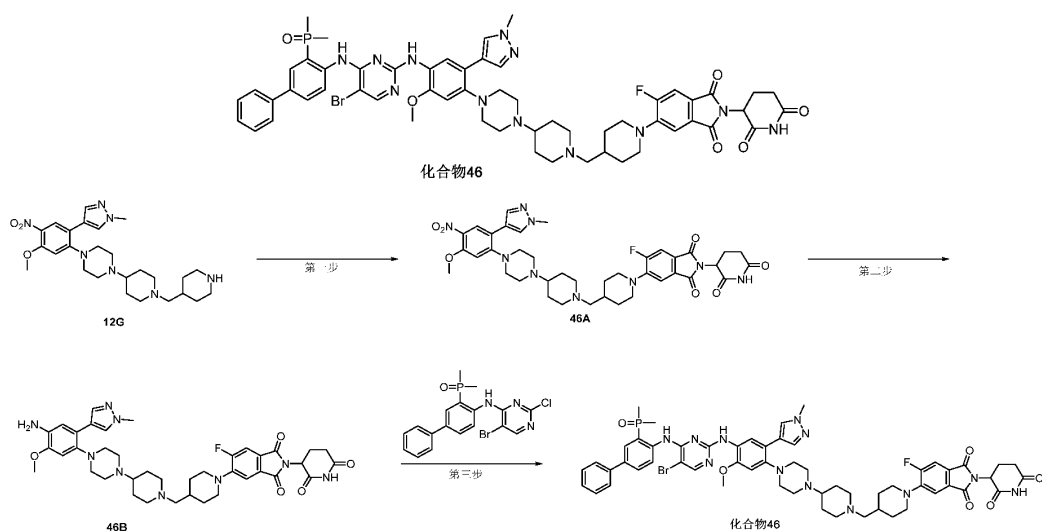
化合物45

将 **45F**(200 mg, 0.31 mmol)和 **23D**(203 mg, 0.465 mmol)溶于 DMF(5 mL)中,加入对甲
 苯磺酸一水合物(177 mg, 0.93 mmol), 氮气保护, 100℃反应过夜。冷却至室温, 加入 20
 5 mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 抽滤, 滤饼用 50 mL 二氯甲烷溶解、萃取, 有机相用无水硫
 酸钠干燥后, 减压浓缩, 用硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-10/1), 得到的产
 品进一步制备液相纯化(仪器: waters 2767 制备色谱柱: SunFire@ Prep C18 (19 mm×150
 mm); 流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 0.1% TFA))得到化合物 **45** 的三
 氟乙酸盐(60 mg), 向化合物 **45** 的三氟乙酸盐中加入 20 mL 二氯甲烷和 50 mL 饱和碳酸
 10 氢钠溶液, 分层, 有机相用无水硫酸钠干燥后, 减压浓缩, 得到化合物 **45**(45 mg, 收率:
 14%)。

LCMS $m/z = 1040.3 [M+H]^+$ 。

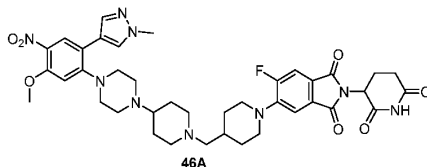
^1H NMR (400 MHz, $D_2O/CF_3COOD(v/v=1:1)$) δ 8.30 (s, 1H), 8.13 – 8.00 (m, 2H), 7.89 –
 7.68 (m, 4H), 7.68 – 7.55 (m, 4H), 7.55 – 7.43 (m, 2H), 7.43 – 7.20 (m, 3H), 5.13 (dd, 1H),
 15 4.25 – 4.09 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.94 – 3.64 (m, 6H), 3.61 – 3.46 (m, 5H), 3.39 – 3.12 (m,
 4H), 2.96 – 2.85 (m, 2H), 2.83 – 2.67 (m, 1H), 2.57 – 2.38 (m, 1H), 2.30 – 2.11 (m, 3H), 2.09
 – 1.85 (m, 8H)。

实施例 46: 化合物 46 的制备



第一步：2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟-6-(4-((4-(4-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基))-4-硝基苯基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(**46A**)

2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-5-fluoro-6-(4-((4-(4-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)piperazin-1-yl)piperidin-1-yl)methyl)piperidin-1-yl)isoindoline-1,3-dione



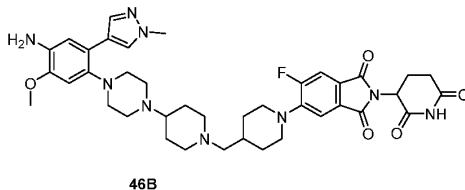
5

将 **12G** (0.3g, 0.60mmol) 和 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5,6-二氟异吲哚啉-1,3-二酮(**5A-1**)(0.25g, 0.85mmol)溶于 DMSO (10mL)中, 加入 DIPEA (0.21g, 1.62mmol), 90℃ 搅拌 5h, 冷却至室温, 加入 20 mL 水, 过滤, 滤饼减压干燥后, 用硅胶柱层析纯化(二氯甲烷: 甲醇(V/V)=100/1-15/1), 得到 **46A**(0.31g, 收率: 67%)

10 LCMS $m/z = 772.4 [M+H]^+$ 。

第二步：5-(4-((4-(4-(4-氨基-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟异吲哚啉-1,3-二酮(**46B**)

5-(4-((4-(4-(4-amino-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperazin-1-yl)piperidin-1-yl)methyl)piperidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-6-fluoroisoindoline-1,3-dione



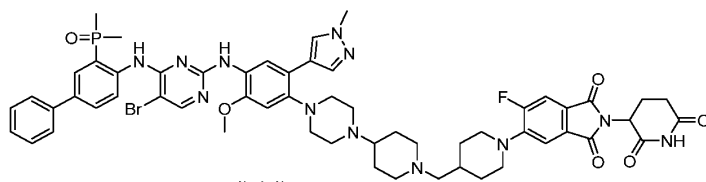
15

将 **46A**(0.31g, 0.40mmol)溶于乙醇 (12mL)和水 (3mL)中, 升温至 80℃, 加入氯化铵 (0.22g, 4.11mmol)和铁粉(0.23g, 4.12mmol)的混合物。此温度下搅拌 0.5 h, 冷却至室温, 过滤, 滤饼用 50mL 二氯甲烷洗涤, 滤液加入 10mL 饱和食盐水, 分液, 有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到 **46B** 粗品(0.19g), 直接用于下一步。

20 LCMS $m/z = 742.3 [M+H]^+$ 。

第三步：5-(4-((4-(4-((5-溴-4-((3-(二甲基磷酰基)-[1,1'-联苯基]-4-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟异吲哚啉-1,3-二酮(化合物 **46**)

25 5-(4-((4-(4-((5-bromo-4-((3-(dimethylphosphoryl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperazin-1-yl)piperidin-1-yl)methyl)piperidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-6-fluoroisoindoline-1,3-dione



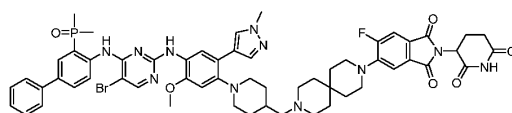
化合物46

将 **46B** 粗品 (0.15g)和 **23D**(0.12g, 0.27mmol)溶于 DMF (5mL)中, 加入对甲苯磺酸一水合物 (0.16g, 0.84mmol), 氮气保护下 100℃搅拌 16 h。冷却至室温, 加入 5 mL 水和 5mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 过滤, 滤饼减压干燥后用硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇 (V/V)=100/1-12/1), 得到的产品进一步制备 HPLC 纯化(仪器: waters 2767 制备色谱柱: SunFire® Prep C18(19mm×150mm); 流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 0.1% TFA)), 将制备所得冻干, 将所得固体溶于 20mL 二氯甲烷, 加入饱和碳酸氢钠溶液(50ml), 分液后有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到**化合物 46**(26 mg, 收率: 7%)。

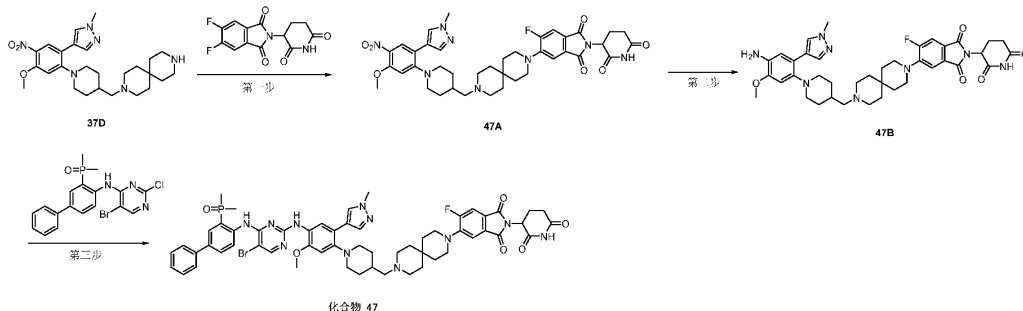
LCMS $m/z = 571.3 [(M+2H)/2]^+$ 。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.11 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.73 – 7.70 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.48 – 7.43 (m, 3H), 7.36 (t, 1H), 7.18 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.10 (dd, 1H), 3.78 (d, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.61 (d, 2H), 2.92 – 2.83 (m, 8H), 2.66 – 2.56 (m, 5H), 2.54 – 2.52 (m, 1H), 2.25 – 2.14 (m, 3H), 2.09 – 2.00 (m, 1H), 1.94 – 1.72 (m, 13H), 1.48 – 1.39 (m, 2H), 1.33 – 1.20 (m, 3H)。

实施例 47: 化合物 47 的

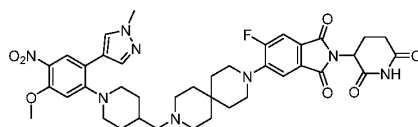


化合物 47



第一步: 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟-6-(9-((1-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)哌啶-4-基)甲基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(**47A**)

2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-5-fluoro-6-(9-((1-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)piperidin-4-yl)methyl)-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl)isoindoline-1,3-dione

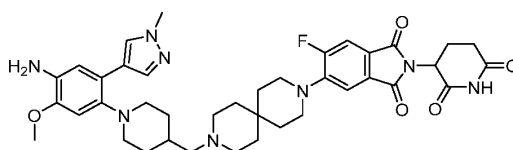


47A

将 **37D** 的盐酸盐粗品(333 mg)溶于 DMSO (10 mL)中,依次加入 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5,6-二氟异吲哚啉-1,3-二酮(**5A-1**) (265 mg, 0.90 mmol)和碳酸氢钠 (232 mg, 2.76 mmol), 100°C 搅拌 5 h。冷却至室温,加入 10 mL 水,过滤,滤饼减压干燥后,用硅胶柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-20/1)得到 **47A**(420 mg)。

第二步: 5-(9-((1-(4-氨基-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟异吲哚啉-1,3-二酮(**47B**)

5-(9-((1-(4-amino-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)methyl)-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-6-fluoroisoindoline-1,3-dione



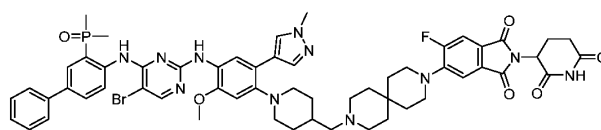
47B

将 **47A** (420 mg, 0.55 mmol)溶于乙醇/水(8 mL, 3:1)中,依次加入铁粉 (154 mg, 2.75 mmol), 氯化铵(147 mg, 2.75 mmol), 氮气保护, 80°C 搅拌 1h。冷却至室温,减压抽滤,滤液减压浓缩后,粗品用硅胶柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-20/1)得到 **47B**(380 mg, 收率: 95%)。

LCMS $m/z = 727.4 [M+H]^+$ 。

第三步: 5-(9-((1-(4-((5-溴-4-((3-(二甲基磷酰基)-[1,1'-联苯基]-4-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟异吲哚啉-1,3-二酮(化合物 **47**)

5-(9-((1-(4-((5-bromo-4-((3-(dimethylphosphoryl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)methyl)-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-6-fluoroisoindoline-1,3-dione



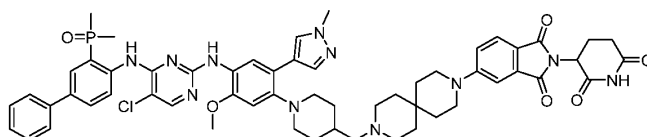
化合物 47

将 **47B**(200 mg, 0.28 mmol) 和 **23D** (148 mg, 0.34 mmol) 溶于 DMF(10 mL) 中, 加入对甲苯磺酸一水合物 (160 mg, 0.84 mmol), 氮气保护下 100℃ 搅拌 16 h。冷却至室温, 加入 10mL 饱和碳酸氢钠水溶液和 20 mL 二氯甲烷分层, 有机层减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化, 得到的产品进一步制备液相纯化(仪器: waters 2767 制备色谱柱: SunFire@ Prep C18(19mm×150mm); 流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 0.1% TFA)), 将制备所得冻干。将所得固体溶于 20mL 二氯甲烷, 加入饱和碳酸氢钠溶液(50ml), 萃取, 分液后有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到**化合物 47**(48 mg, 收率: 15%)。

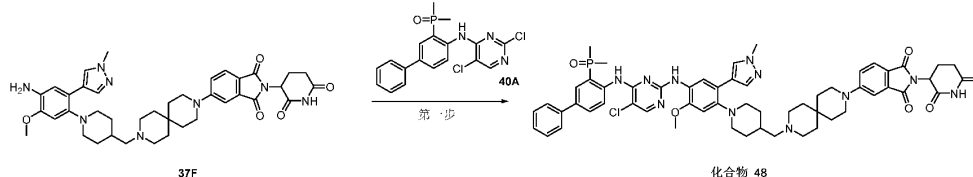
LCMS $m/z = 563.8 [(M+2H)/2]^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.12 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 8.44 – 8.32 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.75 – 7.64 (m, 2H), 7.60 – 7.50 (m, 3H), 7.49 – 7.39 (m, 3H), 7.39 – 7.30 (m, 1H), 7.27 – 7.10 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.10 (dd, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.28 – 3.19 (m, 4H), 3.14 – 2.99 (m, 2H), 2.95 – 2.82 (m, 1H), 2.68 – 2.53 (m, 4H), 2.42 – 2.30 (m, 4H), 2.28 – 2.16 (m, 2H), 2.08 – 1.97 (m, 1H), 1.83 (d, 6H), 1.77 – 1.65 (m, 2H), 1.65 – 1.44 (m, 9H), 1.34-1.23 (m, 2H)。

实施例 48: 化合物 48 的制备



化合物 48



第一步: 5-(9-((1-(4-((5-氯-4-((3-(二甲基磷酰基)-[1,1'-联苯基]-4-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(化合物 **48**)

5-(9-((1-(4-((5-chloro-4-((3-(dimethylphosphoryl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)methyl)-3,9-diazaspiro[5.5]十一烷-2-one

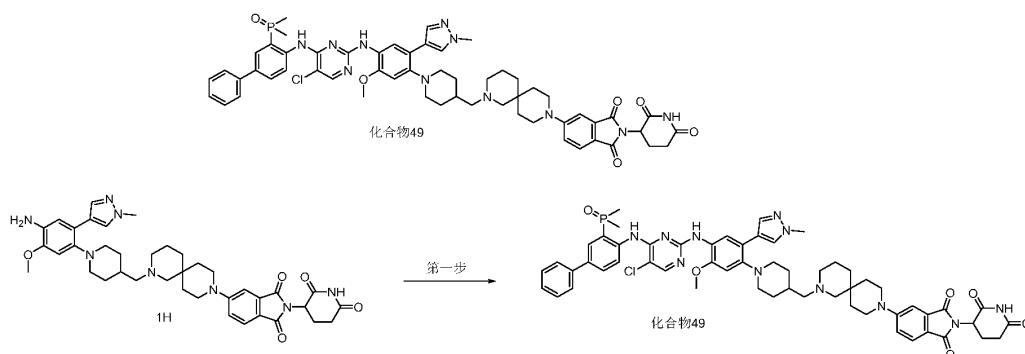
piro[5.5]undecan-3-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione

将 **37F**(235 mg, 0.33 mmol) 和 **40A** (157 mg, 0.4 mmol) 溶于 DMF(10 mL) 中, 加入对甲苯磺酸一水合物 (188 mg, 0.99 mmol), 氮气保护下 100℃ 搅拌 16 h。冷却至室温, 加入 10mL 饱和碳酸氢钠水溶液和 20 mL 二氯甲烷分层, 有机层减压浓缩, 残留物用硅胶柱
5 层析纯化, 得到的产品进一步制备液相纯化(仪器: waters 2767 制备色谱柱: SunFire@ Prep C18(19mm×150mm); 流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 0.1% TFA)), 将制备所得冻干。将所得固体溶于 20mL 二氯甲烷, 加入饱和碳酸氢钠溶液(50ml), 分液后有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到化合物 **48**(82 mg, 收率: 23%)。

LCMS $m/z = 1064.4 [M+H]^+$ 。

10 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.37 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.65 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.62 – 7.50 (m, 3H), 7.44 (t, 2H), 7.39 – 7.31 (m, 1H), 7.33 – 7.26 (m, 1H), 7.26 – 7.12 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 5.06 (dd, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.55 – 3.40 (m, 4H), 3.07 (d, 2H), 2.98 – 2.81 (m, 1H), 2.70 – 2.53 (m, 4H), 2.36 (s, 4H), 2.29 – 2.17 (m, 2H), 2.07 – 1.95 (m, 1H), 1.84 (d, 6H), 1.72
15 (d, 2H), 1.64 – 1.45 (m, 9H), 1.38 – 1.20 (m, 3H)。

实施例 49: 化合物 49 的制备



第一步: 5-(2-((1-(4-((5-氯-4-((3-(二甲基磷酰基)-[1,1'-联苯基]-4-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)-2,9-二氮杂螺[5.5]十一碳
20 -9-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(化合物 **49**)

5-(2-((1-(4-((5-chloro-4-((3-(dimethylphosphoryl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)methyl)-2,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione

将 **1H** (142mg, 0.2mmol) 和(4-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-[1,1'-联苯基]-3-基)二甲基氧
25 化磷(**40A**)(90mg, 0.23mmol)溶于 DMF (5mL) 中, 加入对甲苯磺酸一水合物 (0.16g,

0.84mmol), 氮气保护下 100℃搅拌 16 h。冷却至室温, 加入 5 mL 水和 5mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 过滤, 滤饼减压干燥后, 用硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-12/1), 得到的产品进一步制备 HPLC 纯化(流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 0.1% TFA)), 将制备所得冻干。将所得固体溶于 20mL 二氯甲烷, 加入饱和碳酸氢钠溶液(50ml),

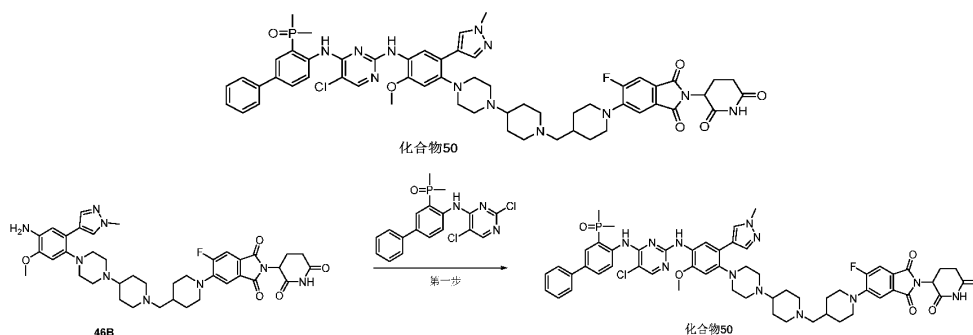
5 萃取, 分液后有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到化合物 49(50 mg, 收率: 23.5%)。

LCMS $m/z = 532.8 [(M+2H)/2]^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.37 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 8.56 – 8.40 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.65 – 7.49 (m, 4H), 7.42 (t, 2H), 7.35 – 7.24 (m, 2H), 7.22 – 7.07 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 5.05 (dd, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.75 (s, 3H),

10 3.58 – 3.35 (m, 4H), 3.14 – 3.02 (m, 2H), 2.94 – 2.82 (m, 1H), 2.73 – 2.52 (m, 4H), 2.42 – 2.11 (m, 6H), 2.05 – 1.93 (m, 1H), 1.84 (d, 6H), 1.78 – 1.46 (m, 9H), 1.45 – 1.17 (m, 4H)。

实施例 50: 化合物 50 的制备



15 第一步: 5-(4-((4-(4-((5-氯-4-((3-(二甲基磷酰基)-[1,1'-联苯基]-4-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)-2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-6-氟异吲哚啉-1,3-二酮(化合物 50)

5-(4-((4-(4-((5-chloro-4-((3-(dimethylphosphoryl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperazin-1-yl)piperidin-1-yl)methyl)piperidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-6-fluoroisindoline-1,3-dione

20

将 46B (0.15g, 0.20mmol) 和 40A (0.13g, 0.33mmol) 溶于 DMF (5mL) 中, 加入对甲苯磺酸一水合物 (0.16g, 0.84mmol), 氮气保护下 100℃搅拌 16 h。冷却至室温, 加入 5 mL 水和 5mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 过滤, 滤饼减压干燥后, 用硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-12/1), 得到的产品进一步制备 HPLC 纯化(仪器: waters 2767 制备色谱

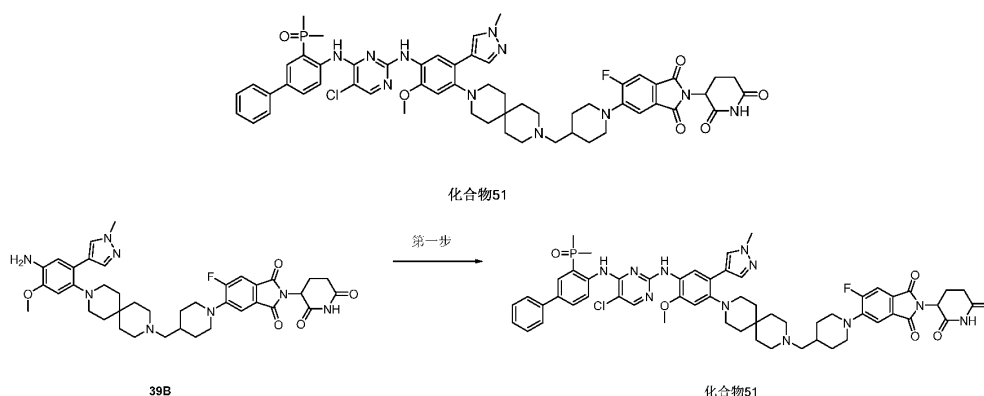
25 柱: SunFire® Prep C18(19mm×150mm); 流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 0.1% TFA)), 将制备所得冻干, 将所得固体溶于 20mL 二氯甲烷, 加入饱和碳酸氢钠溶

液(50ml), 萃取, 分液后有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到化合物 **50**(30 mg, 收率: 14%)。

LCMS $m/z = 549.4 [(M/2+H)]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.37 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 8.54 – 8.44 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.75 – 7.66 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.58 – 7.51 (m, 2H), 7.50 – 7.40 (m, 3H), 7.40 – 7.33 (m, 1H), 7.21 – 7.09 (m, 1H), 6.86 (d, 1H), 5.10 (dd, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.67 – 3.55 (m, 2H), 3.00 – 2.77 (m, 10H), 2.70 – 2.52 (m, 6H), 2.18 – 2.11 (m, 2H), 2.06 – 1.99 (m, 1H), 1.96 – 1.65 (m, 13H), 1.50 – 1.35 (m, 2H), 1.31 – 1.19 (m, 2H)。

10 实施例 51: 化合物 **51** 的制备



第一步: 5-(4-((9-(4-((5-氯-4-((3-(二甲基磷酰基)-[1,1'-联苯基]-4-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基))-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)甲基)哌啶-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟异二氢吲哚-1,3-二酮(化合物 **51**)

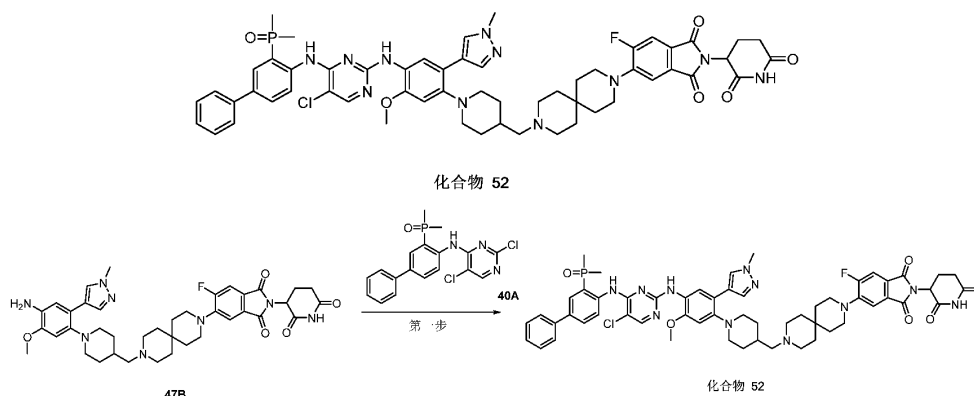
5-(4-((9-(4-((5-chloro-4-((3-(dimethylphosphoryl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl)methyl)piperidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-6-fluoroisindoline-1,3-dione

将 **39B**(100 mg, 0.138 mmol) 和(4-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-[1,1'-联苯基]-3-基)二甲基氧化膦(**40A**)(56 mg, 0.143 mmol)溶于 DMF(10 mL)中, 加入对甲苯磺酸一水合物 (79 mg, 0.413 mmol), 氮气保护下 100℃ 搅拌 16 h。冷却至室温, 加入 20mL 饱和碳酸氢钠水溶液和 50mL 二氯甲烷分层, 有机层减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-20/1)得到粗品。所得粗品通过制备液相分离纯化得到化合物 **51**, (18 mg, 收率: 12%)。

LCMS $m/z = 541.8 [(M+2H)/2]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.44 – 11.32 (m, 1H), 11.21 – 10.93 (m, 1H), 8.54 – 8.39 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.75 – 7.63 (m, 2H), 7.61 – 7.50 (m, 3H), 7.49 – 7.40 (m, 3H), 7.39 – 7.30 (m, 1H), 7.28 – 7.13 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.10 (dd, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.65 – 3.56 (m, 2H), 2.95 – 2.74 (m, 7H), 2.64 – 2.52 (m, 2H), 2.37 – 2.26 (m, 4H), 2.22 – 2.12 (m, 2H), 2.09 – 1.98 (m, 1H), 1.87 – 1.77 (m, 8H), 1.76 – 1.68 (m, 1H), 1.59 – 1.45 (m, 8H), 1.31 – 1.22 (m, 2H)。

实施例 52：化合物 52 的制备



10 第一步：5-(9-((1-(4-((5-氯-4-((3-(二甲基磷酰基)-[1,1'-联苯基]-4-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-6-氟异吲哚啉-1,3-二酮(化合物 52)

5-(9-((1-(4-((5-chloro-4-((3-(dimethylphosphoryl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)methyl)-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-6-fluoroisindoline-1,3-dione

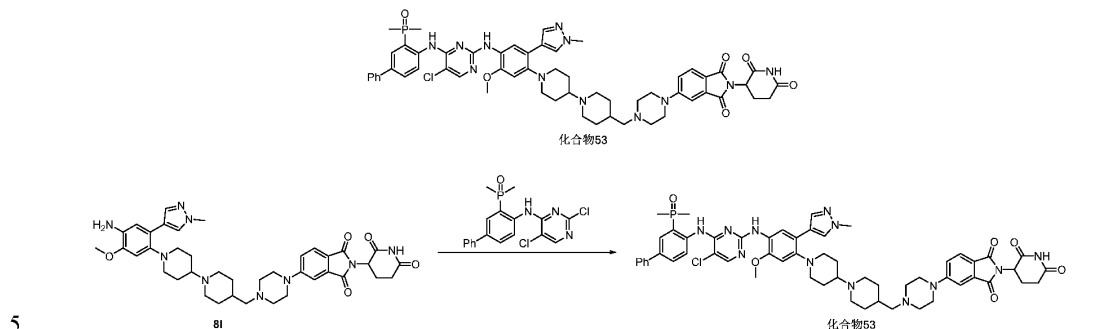
15 将 47B(200 mg, 0.28 mmol)和 40A(133 mg, 0.34 mmol)溶于 DMF(10 mL)中，加入对甲苯磺酸一水合物 (160 mg, 0.84 mmol)，氮气保护下 100℃ 搅拌 16 h。冷却至室温，加入 10mL 饱和碳酸氢钠水溶液和 20 mL 二氯甲烷分层，有机层减压浓缩，残留物用硅胶柱层析纯化，得到的产品进一步制备液相纯化(仪器：waters 2767 制备色谱柱：SunFire@
20 Prep C18(19mm×150mm)；流动相组成：流动相 A：乙腈，流动相 B：水(含 0.1% TFA))，将制备所得冻干。将所得固体溶于 20mL 二氯甲烷，加入饱和碳酸氢钠溶液(50ml)，分液后有机层用无水硫酸钠干燥，减压浓缩，得到化合物 52(56 mg，收率：18%)。

LCMS m/z = 1082.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

25 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.37 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 8.57 – 8.39 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.76 – 7.64 (m, 2H), 7.63 – 7.50 (m, 3H), 7.50 – 7.40 (m, 3H), 7.40 – 7.32 (m, 1H), 7.23 – 7.11 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.10 (dd, 1H), 3.79 (s,

3H), 3.76 (s, 3H), 3.28 – 3.16 (m, 4H), 3.13 – 3.03 (m, 2H), 2.95 – 2.82 (m, 1H), 2.68 – 2.52 (m, 4H), 2.44 – 2.29 (m, 4H), 2.29 – 2.17 (m, 2H), 2.08 – 1.98 (m, 1H), 1.84 (d, 6H), 1.79 – 1.68 (m, 2H), 1.63 – 1.47 (m, 9H), 1.35 – 1.25 (m, 3H)。

实施例 53: 化合物 53 的制备



第一步: 5-(4-((1'-(4-((5-氯-4-((3-(二甲基磷酰基)-[1,1'-联苯基]-4-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-[1,4'-联哌啶]-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(化合物 53)

5-(4-((1'-(4-((5-chloro-4-((3-(dimethylphosphoryl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-[1,4'-bipiperidin]-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione

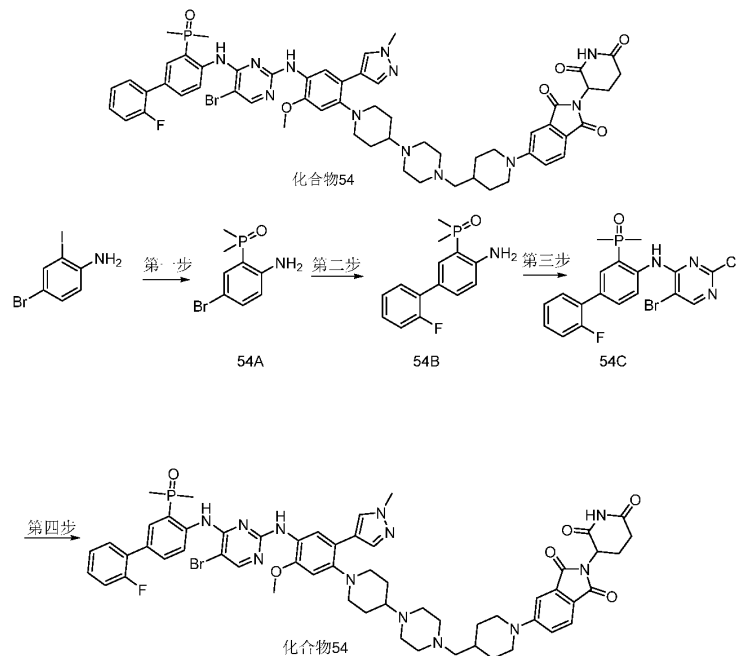
将 **8I**(180 mg, 0.249 mmol)和 **40A**(98 mg, 0.249 mmol)溶于 DMF(5 mL)中, 加入对甲苯磺酸一水合物(142 mg, 0.747 mmol), 氮气保护, 100℃反应过夜。冷却至室温, 加入 20 mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 抽滤, 滤饼用 50 mL 二氯甲烷溶解、萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥后, 减压浓缩, 用硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-10/1), 得到的产品进一步制备液相纯化(仪器: waters 2767 制备色谱柱: SunFire® Prep C18 (19 mm×150 mm); 流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 0.1% TFA))得到化合物 **53** 的三氟乙酸盐(160 mg), 向化合物 **53** 的三氟乙酸盐中加入 20 mL 二氯甲烷和 50 mL 饱和碳酸氢钠溶液, 分层, 有机相用无水硫酸钠干燥后, 减压浓缩, 得到化合物 **53**(120 mg, 收率: 45%)。

LCMS $m/z = 1079.5 [M+H]^+$ 。

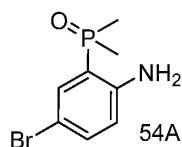
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.37 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 8.52 – 8.45 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.74 – 7.66 (m, 2H), 7.61 – 7.53 (m, 3H), 7.48 – 7.43 (m, 2H), 7.39 – 7.36 (m, 1H), 7.35 – 7.33 (m, 1H), 7.25 (dd, 1H), 7.20 – 7.14 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.07 (dd, 1H), 3.77 (d, 6H), 3.48 – 3.40 (m, 4H), 3.14 – 3.09 (m, 2H), 2.99 – 2.91 (m, 2H), 2.63 – 2.55 (m, 3H), 2.49 – 2.46 (m, 3H), 2.21 – 2.13 (m, 4H), 2.03 – 1.96 (m, 2H),

1.84 (d, 6H), 1.80 – 1.72 (m, 4H), 1.66 – 1.42 (m, 6H), 1.17 – 1.13 (m, 2H)。

实施例 54：化合物 54 的制备



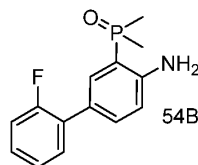
- 5 第一步：(2-氨基-5-溴苯基)二甲基氧化膦(**54A**)
(2-amino-5-bromophenyl)dimethylphosphine oxide



- 10 将 4-溴-2-碘苯胺(0.5 g, 1.68 mmol), 二甲基氧化膦(0.13 g, 1.68 mmol), Xant-Phos(4,5-
双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽, 49 mg, 0.084mmol)和无水磷酸钾(0.46 g, 2.18 mmol)依
次加入到 10 mL 1,4-二氧六环中, 搅拌下加入醋酸钯(19 mg, 0.084 mmol)。氮气置换三
次, 80°C 搅拌 5 h。冷却至室温, 过滤, 滤饼用 20 mL 乙酸乙酯洗涤, 合并滤液。减压
浓缩滤液, 残留物加入 5 mL 甲基叔丁基醚打浆, 过滤, 滤饼干燥得到 **54A**(0.3 g, 收率:
72%)。

LCMS $m/z = 248.1 [M+H]^+$ 。

- 15 第二步：(4-氨基-2'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)二甲基氧化膦(**54B**)
(4-amino-2'-fluoro-[1,1'-biphenyl]-3-yl)dimethylphosphine oxide

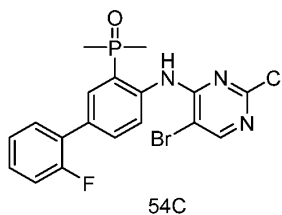


将 **54A** (0.3g, 1.21mmol) 和 2-氟-苯硼酸 (0.34g, 2.42 mmol) 溶于 10mL 二氧六环和 2mL 水中, 然后向其中加入 $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ (44mg, 0.06mmol) 和碳酸钾 (670mg, 4.84mmol), 氮气置换三次, 100℃ 反应 2h, 降温至室温, 将反应液倒入水中, 乙酸乙酯萃取三次。合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 硅胶柱层析纯化, 得 **54B** (140mg, 收率 44%)。

LCMS $m/z = 264.1[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第三步: (4-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基)-2'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)二甲基氧化膦(**54C**)

(4-((5-bromo-2-chloropyrimidin-4-yl)amino)-2'-fluoro-[1,1'-biphenyl]-3-yl)dimethylphosphine oxide

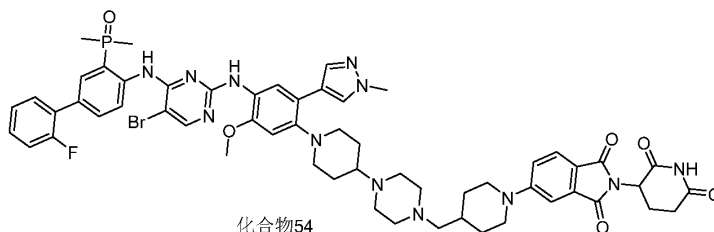


将 **54B** (0.14 g, 0.53 mmol), 5-溴-2,4-二氯嘧啶 (0.24 g, 1.06 mmol) 溶于 5 mL NMP 中, 加入 DIPEA (82 mg, 0.64 mmol), 120℃ 搅拌 2h, 冷却至室温, 加入 8 mL 水, 过滤, 滤饼减压干燥后, 用硅胶柱层析纯化(石油醚: 乙酸乙酯(V/V)=10/1-1/10), 得到 **54C** (0.16 g, 收率: 66%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 11.47 (s, 1H), 8.72-8.66 (m, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 1H), 7.28 - 7.13 (m, 2H), 1.88 (d, 6H)。

第四步: 5-(4-((4-(1-(4-((5-溴-4-((3-(二甲基磷酰基)-2'-氟-[1,1'-联苯]-4-基)氨基))嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(化合物 **54**)

5-(4-((4-(1-(4-((5-bromo-4-((3-(dimethylphosphoryl)-2'-fluoro-[1,1'-biphenyl]-4-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)piperazin-1-yl)methyl)piperidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione

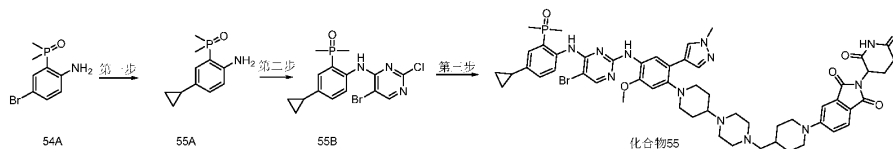
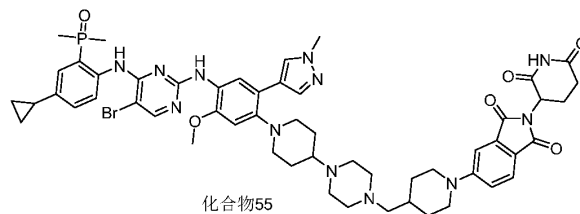


将 **4D**(250 mg, 0.35 mmol)和 **54B**(190 mg, 0.42 mmol)溶于 1,4-二氧六环(4 mL)和 NMP(1 mL)混合溶液中,加入对甲苯磺酸一水合物(200 mg, 1.05 mmol),氮气保护,100℃反应过夜。冷却至室温,加入 20 mL 饱和碳酸氢钠水溶液,抽滤,滤饼用 50 mL 二氯甲烷溶解、萃取,有机相用无水硫酸钠干燥后,减压浓缩,用硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-10/1),得到的产品进一步制备液相纯化(仪器: waters 2767 制备色谱柱: SunFire® Prep C18 (19 mm×150 mm);流动相组成: 流动相 A: 乙腈,流动相 B: 水(含 0.1% TFA))得到化合物 **54** 的三氟乙酸盐,向化合物 **54** 的三氟乙酸盐中加入 20 mL 二氯甲烷和 10 mL 饱和碳酸氢钠溶液,分层,有机相用无水硫酸钠干燥后,减压浓缩,得到化合物 **54**(120 mg, 收率: 30%)。

LCMS $m/z = 571.3 [(M+2H)/2]^+$ 。

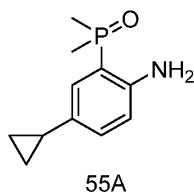
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.13 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 8.47 – 8.37 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.71 – 7.57 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.48 – 7.37 (m, 2H), 7.35 – 7.02 (m, 5H), 6.80 (s, 1H), 5.06 (dd, 1H), 4.12 – 3.95 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.15 – 3.04 (m, 2H), 3.03 – 2.92 (m, 2H), 2.92 – 2.82 (m, 1H), 2.68 – 2.51 (m, 8H), 2.46-2.26 (m, 4H), 2.22 – 2.09 (m, 3H), 2.05 – 1.94 (m, 1H), 1.91 – 1.68 (m, 11H), 1.59 – 1.43 (m, 2H), 1.21 – 1.08 (m, 2H)。

实施例 55: 化合物 55 的制备



第一步: (2-氨基-5-环丙基苯基)二甲基氧化膦(**55A**)

(2-amino-5-cyclopropylphenyl)dimethylphosphine oxide

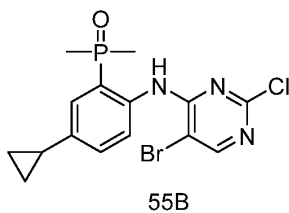


将 **54A** (2.3 g, 9.27 mmol) 和环丙基硼酸 (2.39g, 27.81mmol) 溶于 20mL 二氧六环和 4mL 水中, 然后向其中加入三环己基膦(0.52g, 1.85mmol)、醋酸钯(0.21g, 0.93 mmol) 和磷酸钾(7.87g, 37.08mmol), 氮气置换三次, 100℃反应 24h, 降温至室温, 将反应液
5 倒入水中, 乙酸乙酯萃取三次。合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 硅胶柱层析纯化, 得 **55A**(1.26 g, 收率 65%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.94 (d, 1H), 6.88-6.80 (m, 1H), 6.63-6.57 (m, 1H), 1.82-1.71 (m, 7H), 0.91 - 0.83 (m, 2H), 0.59 - 0.51 (m, 2H)。

第二步: (2-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基)-5-环丙基苯基)二甲基氧化膦(**55B**)

10 (2-((5-bromo-2-chloropyrimidin-4-yl)amino)-5-cyclopropylphenyl) dimethylphosphine oxide

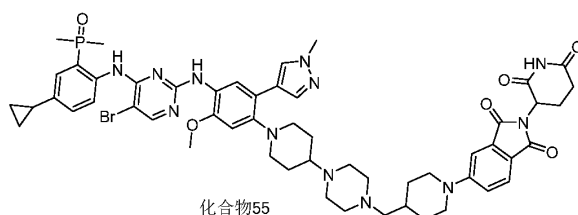


将化合物 **55A**(0.26 g, 1.24 mmol), 5-溴-2,4-二氯嘧啶(0.57 g, 2.48 mmol)溶于 5 mL NMP 中, 加入 DIPEA(190 mg, 1.49 mmol), 120℃搅拌 2h, 冷却至室温, 加入 8 mL 水, 过滤, 滤饼减压干燥后, 用硅胶柱层析纯化(石油醚: 乙酸乙酯(V/V)=10/1-0/10), 残留物
15 用乙酸乙酯/石油醚(10 mL, V/V=1/2)混合溶剂打浆, 过滤, 滤饼减压干燥得到 **55B**(0.28 g, 收率: 56%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.20 (s, 1H), 8.45-8.39 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.24-7.19 (m, 1H), 7.06-7.00 (m, 1H), 1.93 - 1.79(m, 7H), 1.05 - 0.96 (m, 2H), 0.78 - 0.65 (m, 2H)。

20 第三步: 5-(4-((4-(1-(4-((5-溴-4-((4-环丙基-2-(二甲基磷酰基)苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异二氢吲哚-1,3-二酮(化合物 **55**)

5-(4-((4-(1-(4-((5-bromo-4-((4-cyclopropyl-2-(dimethylphosphoryl)phenyl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)piperazin-1-yl)methyl)piperidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione
25

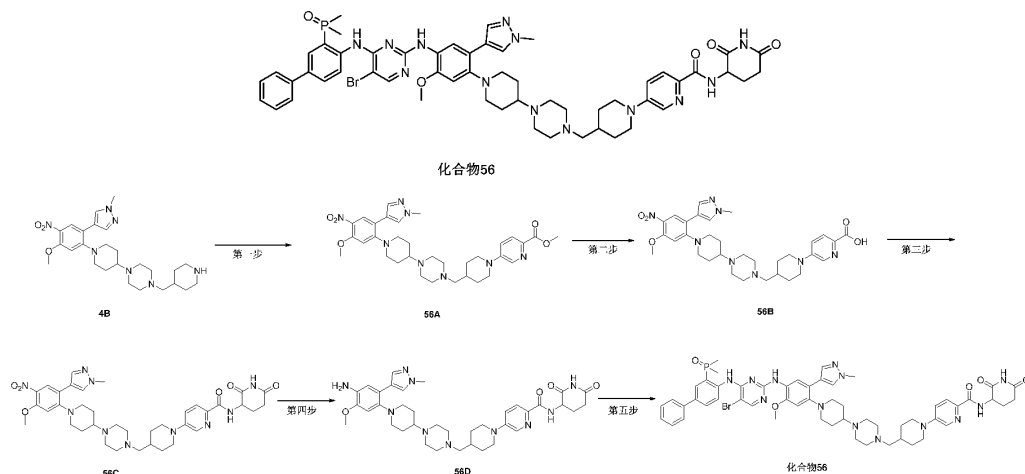


将 **4D**(200 mg, 0.28 mmol)和 **55B**(130 mg, 0.33 mmol)溶于 DMF(4 mL)中,加入对甲苯磺酸一水合物(160 mg, 0.84 mmol),氮气保护, 100 °C 反应过夜。冷却至室温,加入 20 mL 饱和碳酸氢钠水溶液,抽滤,滤饼用 50 mL 二氯甲烷溶解、萃取,有机相用无水硫酸钠干燥后,减压浓缩,用硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-10/1),得到的产品进一步制备液相纯化(仪器: waters 2767 制备色谱柱: SunFire® Prep C18 (19 mm×150 mm); 流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 0.1% TFA))得到化合物 **55** 的三氟乙酸盐,向化合物 **55** 的三氟乙酸盐中加入 20 mL 二氯甲烷和 10 mL 饱和碳酸氢钠溶液,分层,有机相用无水硫酸钠干燥后,减压浓缩,得到化合物 **55** (90mg, 收率: 29%)。

LCMS $m/z = 544.3 [(M+2H)/2]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.05 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 8.19 – 8.05 (m, 3H), 7.96 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.32 – 7.10 (m, 3H), 6.79 (s, 1H), 6.55 – 6.34 (m, 1H), 5.06 (dd, 1H), 4.11 – 3.95 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.18 – 3.06 (m, 2H), 3.02 – 2.81 (m, 3H), 2.70 – 2.51 (m, 8H), 2.45 – 2.30 (m, 4H), 2.29 – 2.09 (m, 3H), 2.05 – 1.96 (m, 1H), 1.89 – 1.68 (m, 12H), 1.64 – 1.50 (m, 2H), 1.21 – 1.05 (m, 2H), 0.96 – 0.86 (m, 2H), 0.57 – 0.43 (m, 2H)。

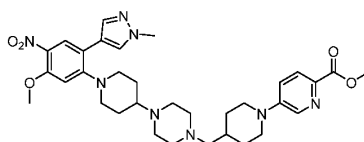
实施例 56: 化合物 56 的制备



第一步: 5-(4-((4-(1-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)哌啶-4-基)哌嗪

-1-基)甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-甲酸甲酯(**56A**)

Methyl 5-(4-((4-(1-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)piperidin-4-yl)piperazin-1-yl)methyl)piperidin-1-yl)picolinate



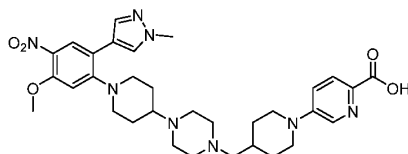
56A

- 5 将 **4B** (0.22g, 0.44mmol), 5-氟吡啶-2-甲酸甲酯(0.08g, 0.52mmol)溶于 DMSO (10mL) 中, 加入碳酸钾 (0.15g, 1.09mmol), 90℃反应 3h, 反应液冷却至室温, 加入 40mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 再加入 50ml 乙酸乙酯萃取。有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=50/1-12/1)得到 **56A**(0.18g, 收率: 65%)。

LCMS $m/z = 633.3 [M+H]^+$ 。

- 10 第二步: 5-(4-((4-(1-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-4-硝基苯基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-甲酸(**56B**)

5-(4-((4-(1-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)piperidin-4-yl)piperazin-1-yl)methyl)piperidin-1-yl)picolinic acid



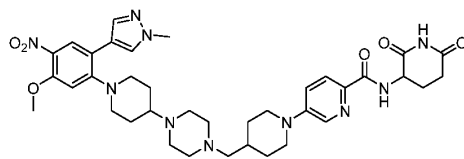
56B

- 15 将 **56A** (0.18g, 0.28mmol)溶于四氢呋喃(12mL)和水(4mL)的混合溶液中, 加入一水氢氧化锂 (0.05g, 1.19mmol), 室温反应 4h, 反应结束后反应液中加入稀盐酸(2mol/L)调节 pH=7, 减压浓缩得到 **56B** 粗品(0.18 g), 直接用于下一步。

LCMS $m/z = 619.3 [M+H]^+$ 。

- 20 第三步: N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((4-(1-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-4-硝基苯基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-酰胺(**56C**)

N-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-5-(4-((4-(1-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)piperidin-4-yl)piperazin-1-yl)methyl)piperidin-1-yl)picolinamide



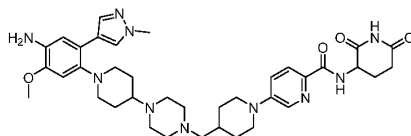
56C

将 **56B** (0.18g), 3-氨基哌啶-2,6-二酮盐酸盐(0.06g, 0.36mmol)溶于 DMF (10mL)中, 加入 DIPEA(0.10g, 0.77mmol)和 HATU(0.14g, 0.37mmol), 室温反应 3h, 反应结束后, 加入 40mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 再加入 50ml 乙酸乙酯萃取。有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=50/1-10/1)得到 **56C**(0.15g, 两步收率: 74%)。

LCMS $m/z = 729.4 [M+H]^+$ 。

第四步: 5-(4-((4-(1-(4-氨基-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)吡啶-2-酰胺(**56D**)

10 5-(4-((4-(1-(4-amino-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)piperazin-1-yl)methyl)piperidin-1-yl)-N-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)picolinamide



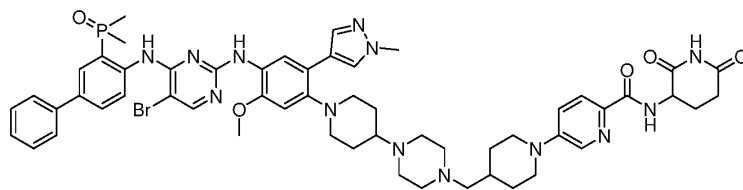
56D

将 **56C** (0.15g, 0.21mmol)溶于乙醇(9mL)和水(3mL), 加入铁粉(0.04g, 0.72mmol), 再滴加氯化铵(0.04g, 0.75mmol), 氮气保护, 80℃反应 3h, 反应液冷却至室温, 减压浓缩, 然后加入 20ml 饱和碳酸氢钠水溶液, 再用二氯甲烷(20ml)萃取两次, 合并有机相, 有机相经无水硫酸钠干燥后减压浓缩, 得到 **56D**, 白色固体(0.12 g)粗品, 直接用于下一步。

LCMS $m/z = 699.4 [M+H]^+$ 。

20 第五步: 5-(4-((4-(1-(4-((5-溴-4-((3-(二甲基膦酰基)-[1,1'-联苯基]-4-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)吡啶-2-甲酰胺(化合物 **56**)

5-(4-((4-(1-(4-((5-bromo-4-((3-(dimethylphosphoryl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)piperazin-1-yl)methyl)piperidin-1-yl)-N-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)picolinamide



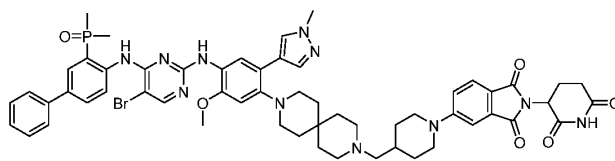
化合物56

将 **56D** (0.12g) 与 **23D** (0.08g, 0.18mmol) 溶于 DMF(10mL), 加入对甲苯磺酸一水合物 (0.09g, 0.47mmol), 氮气保护, 100℃ 反应 16h, 反应液冷却至室温, 加入 5 mL 水和 5mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 过滤, 滤饼减压干燥后, 用硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇 (V/V)=100/1-10/1), 得到的产品进一步制备 HPLC 纯化(仪器: waters 2767 制备色谱柱: SunFire® Prep C18(19mm×150mm); (流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 0.1% TFA))). 将制备所得冻干, 将所得固体溶于 20mL 二氯甲烷, 加入饱和碳酸氢钠溶液(50ml), 萃取分液后有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到化合物 **56**(8mg, 收率: 3%)。

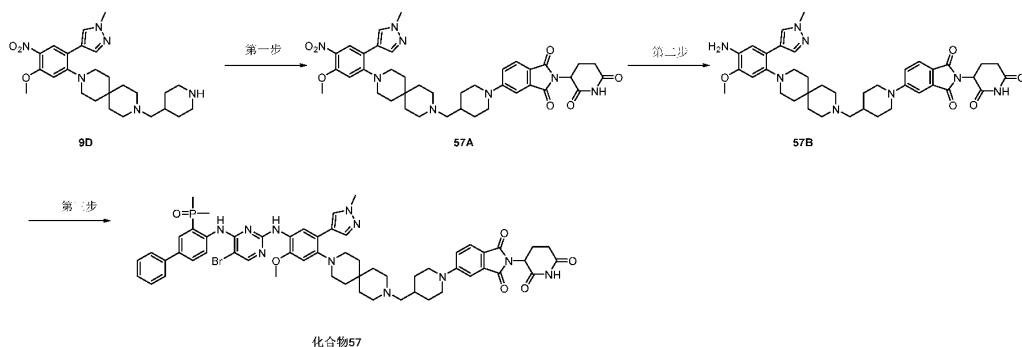
LCMS $m/z = 549.8 [(M+2H)/2]^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.11 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.31 – 8.25 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.87 – 7.80 (m, 2H), 7.70 (dd, 1H), 7.60 – 7.51 (m, 3H), 7.49 – 7.33 (m, 4H), 7.23 – 7.14 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.82 – 4.65 (m, 1H), 3.93 (d, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.10 (d, 2H), 2.86 (t, 2H), 2.80 – 2.73 (m, 1H), 2.64 – 2.52 (m, 6H), 2.45 – 2.32 (m, 4H), 2.23 – 2.12 (m, 4H), 2.04 – 1.97 (m, 1H), 1.89 – 1.75 (m, 10H), 1.60 – 1.48 (m, 3H), 1.22 – 1.18 (m, 3H)。

实施例 57: 化合物 57 的制备

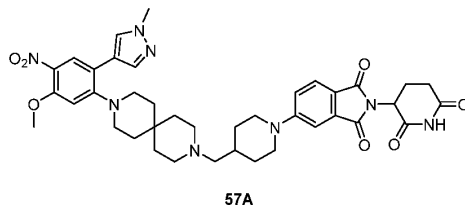


化合物57



第一步：2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((9-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)甲基)哌啶-1-基)异二氢吲哚-1,3-二酮(**57A**)

2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-5-(4-((9-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl)methyl)piperidin-1-yl)isoindoline-1,3-dione

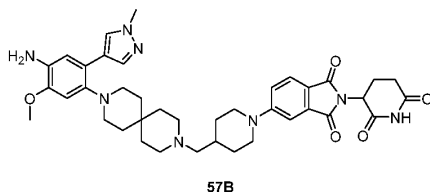


将化合物 **9D** 的盐酸盐 (820 mg) 和 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚-1,3-二酮 (523 mg, 1.9 mmol) 溶于 DMSO (20 mL) 中, 加入 N,N-二异丙基乙基胺 (612 mg, 4.74 mmol), 90°C 反应 6 h。冷却至室温, 加入 60 mL 乙酸乙酯和 60 mL 水萃取, 有机层用饱和食盐水洗涤(20 mL × 3)三次。有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物柱层析纯化(二氯甲烷: 甲醇(V/V)=100/1-15/1), 得到 **57A**(0.39 g, 收率: 33%)。

LCMS $m/z = 739.4[M+H]^+$ 。

第二步：5-(4-((9-(4-氨基-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)甲基)哌啶-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异二氢吲哚-1,3-二酮(**57B**)

5-(4-((9-(4-amino-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl)methyl)piperidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione



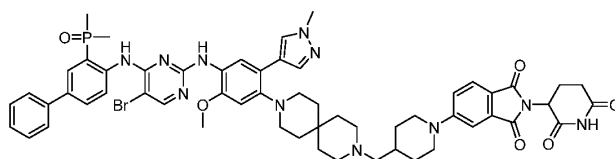
将 **57A**(390 mg, 0.53 mmol) 溶于甲醇/水(8 mL, 3:1)中, 依次加入铁粉 (390 mg, 6.98 mmol), 氯化铵(390 mg, 7.29 mmol), 氮气保护, 80°C 搅拌 1h。冷却至室温, 减压抽滤,

滤液减压浓缩后,粗品用硅胶柱层析纯化(流动相:二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-20/1)得到
57B (270 mg, 收率: 72%)。

LCMS $m/z = 709.3 [M+H]^+$ 。

第三步: 5-(4-((9-(4-((5-溴-4-((3-(二甲基磷酰基)-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)甲基)哌啶-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异二氢吲哚-1,3-二酮(化合物 **57**)

5-(4-((9-(4-((5-bromo-4-((3-(dimethylphosphoryl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl)methyl)piperidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione



化合物**57**

10

将 **57B**(134 mg, 0.19 mmol)和 **23D**(90 mg, 0.21 mmol)溶于 DMF(10 mL)中,加入对甲苯磺酸一水合物 (119.8 mg, 0.63 mmol), 氮气保护下 100℃ 搅拌 16 h。冷却至室温,加入 20mL 饱和碳酸氢钠水溶液和 50mL 二氯甲烷分层,有机层减压浓缩,残留物用硅胶柱层析纯化(流动相:二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-20/1)得到粗品,进一步制备液相纯化(仪
 15 器: waters 2767 制备色谱柱: SunFire® Prep C18(19mm×150mm); 流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 0.1% TFA)), 将制备所得冻干。将所得固体溶于 20mL 二氯甲烷,加入饱和碳酸氢钠溶液(50ml),萃取分液后有机层用无水硫酸钠干燥,减压浓缩得到化合物 **57**, (22 mg, 收率: 10.5%)。

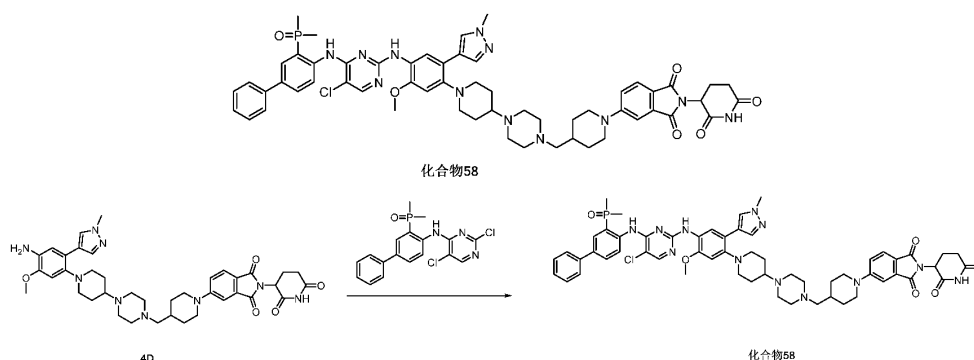
LCMS $m/z = 554.7[(M+2H)/2]^+$ 。

20

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.17 – 10.96 (m, 2H), 8.47 – 8.34 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.73 – 7.62 (m, 2H), 7.60 – 7.49 (m, 3H), 7.44 (t, 2H), 7.36 (t, 1H), 7.33 – 7.10 (m, 3H), 6.89 (s, 1H), 5.06 (dd, 1H), 4.12 – 3.95 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.06 – 2.71 (m, 7H), 2.68 – 2.52 (m, 2H), 2.44 – 2.26 (m, 4H), 2.24 – 2.10 (m, 2H), 2.06 – 1.92 (m, 1H), 1.90 – 1.73 (m, 9H), 1.59 – 1.44 (m, 8H), 1.23 – 1.09 (m, 2H)。

25

实施例 **58**: 化合物 **58** 的制备



第一步：5-(4-((4-(1-(4-((5-氯-4-((3-(二甲基磷酰基)-[1,1'-联苯基]-4-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(化合物 58)

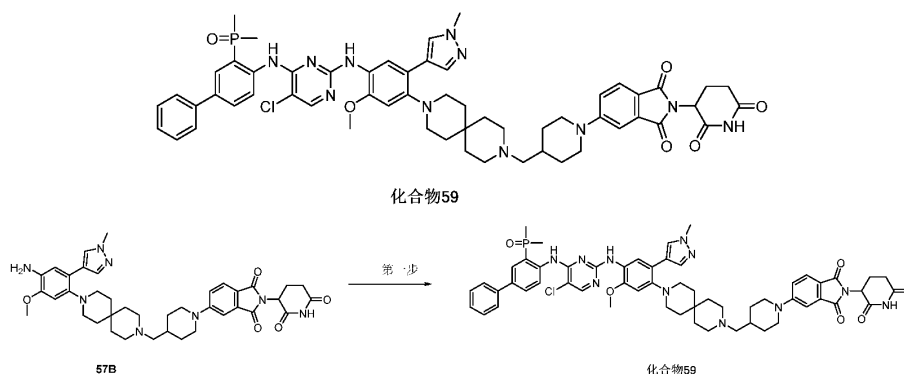
5-(4-((4-(1-(4-((5-chloro-4-((3-(dimethylphosphoryl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)piperazin-1-yl)methyl)piperidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione;

将 **4D** (87 mg, 0.12 mmol) 和 **40A** (56 mg, 0.14 mmol, 溶于 DMF(5 mL)中, 加入对甲苯磺酸一水合物 (68 mg, 0.36 mmol), 100 °C 搅拌 16 h。冷却至室温, 加入 10mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 有固体析出, 抽滤收集固体, 依次用硅胶柱层析纯化(流动相: DCM/MeOH (V/V)= 100/1-20/1)、制备 HPLC(仪器: waters 2767 制备液相; 色谱柱: XBridge@ Prep C18 (30mm× 150mm); 流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 0.1% TFA))纯化, 制备液浓缩, 后向浓缩液中加入 20mL 二氯甲烷和 3 mL 饱和碳酸氢钠溶液, 分离有机相, 水相用二氯甲烷萃取(10 mL× 2), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得化合物 **58** (15 mg, 收率: 11.6%)。

LCMS $m/z = 540.3 [(M+2H)/2]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.36 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 8.54 – 8.44 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.58 – 7.51 (m, 2H), 7.45 (t, 2H), 7.40 – 7.34 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.26 – 7.20 (m, 1H), 7.20 – 7.12 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.06 (dd, 5.4 Hz, 1H), 4.10 – 3.98 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.11 (d, 3H), 3.03 – 2.82 (m, 5H), 2.68 – 2.53 (m, 6H), 2.25 – 2.08 (m, 4H), 2.07 – 1.95 (m, 2H), 1.88 – 1.74 (m, 10H), 1.63 – 1.45 (m, 3H), 1.21 – 1.07 (m, 3H)。

实施例 59: 化合物 59 的制备



5-(4-((9-(4-((5-氯-4-((3-(二甲基磷酰基)-[1,1'-联苯基]-4-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)甲基)哌啶-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异二氢吡啶-1,3-二酮(化合物 59)

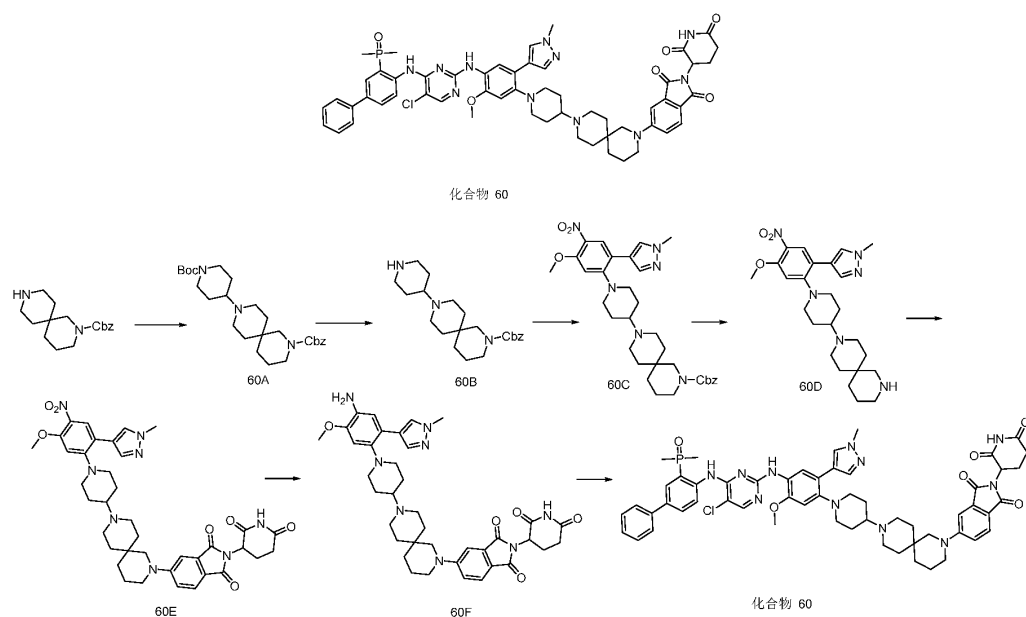
5-(4-((9-(4-((5-chloro-4-((3-(dimethylphosphoryl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl)methyl)piperidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione

将 **57B** (134 mg, 0.19 mmol) 和 (4-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-[1,1'-联苯]-3-基)二甲基氧化膦(**40A**)(81 mg, 0.21 mmol)溶于 DMF(10 mL)中,加入对甲苯磺酸一水合物 (119.8 mg, 0.63 mmol), 氮气保护下 100℃搅拌 16 h。冷却至室温,加入 20mL 饱和碳酸氢钠水溶液和 50mL 二氯甲烷分层, 有机层减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-20/1)得到粗品, 进一步用制备液相纯化(仪器: waters 2767 制备色谱柱: SunFire@ Prep C18 (19mm × 150mm); 流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 0.1% TFA)), 将制备所得冻干。将所得固体溶于 20mL 二氯甲烷, 加入饱和碳酸氢钠溶液(50mL), 萃取, 分液后有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到化合物 **59**, (25 mg, 收率: 12.4%)。

LCMS $m/z = 532.8[(M+2H)/2]^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.37 (s, 1H), 11.20 – 10.75 (m, 1H), 8.61 – 8.39 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.76 – 7.61 (m, 2H), 7.59 – 7.50 (m, 3H), 7.45 (t, 2H), 7.36 (t, 1H), 7.32 – 7.12 (m, 3H), 6.89 (s, 1H), 5.06 (dd, 1H), 4.14 – 3.93 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.05 – 2.73 (m, 7H), 2.69 – 2.51 (m, 2H), 2.43 – 2.22 (m, 4H), 2.22 – 2.06 (m, 2H), 2.05 – 1.94 (m, 1H), 1.89 – 1.72 (m, 9H), 1.65 – 1.45 (m, 8H), 1.20 – 1.06 (m, 2H)。

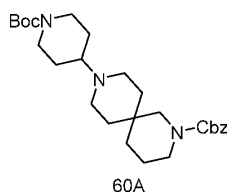
25 实施例 60: 化合物 60 的制备



第一步：9-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-羧酸苄酯(**60A**)

benzyl 9-(1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl)-2,9-diazaspiro[5.5]undecane-2-carboxyl

5 ate



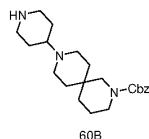
将 2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-羧酸苄酯(2.60g, 9.02mmol), N-BOC-哌啶酮 (2.16g, 10.82mmol), 无水硫酸钠 (2.56g, 18.04mmol)和醋酸 (1.08g, 18.04mmol)依次加入到二氯甲烷 (20ml)中, 室温搅拌下加入三乙酰氧基硼氢化钠 (3.82g, 18.04mmol), 加毕, 室温

10 搅拌过夜。用 1N 氢氧化钠水溶液调节 pH>8,加入 30 mL 二氯甲烷萃取, 有机层减压浓缩, 残留物柱层析纯化, 得到 60A(4.3 g, 收率: 98%)。

LCMS $m/z = 472.3 [M+1]^+$ 。

第二步：9-(哌啶-4-基)-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-羧酸苄酯(**60B**)

benzyl 9-(piperidin-4-yl)-2,9-diazaspiro[5.5]undecane-2-carboxylate



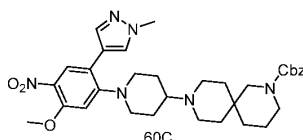
15

将 **60B** (4.50g, 9.54mmol)溶于 DCM (30ml)中, 加入三氟乙酸(15.30g, 134.23mmol),

室温搅拌 2h, 减压浓缩, 残留物加入 1N NaOH 水溶液调节 pH = 9-10, 有机层减压浓缩后直接用于下一步。

第三步: 9-(1-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)哌啶-4-基)-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-羧酸苄酯(**60C**)

- 5 benzyl 9-(1-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)piperidin-4-yl)-2,9-diazaspiro[5.5]undecane-2-carboxylate

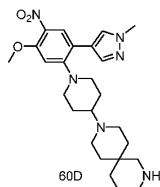


- 10 将 4-(2-氟-4-甲氧基-5-硝基苯基)-1-甲基-1H-吡唑(**1D**) (1.70g, 6.77mmol), 化合物 **60B**(3.27g, 8.80mmol)和碳酸钾(3.74g, 27.08mmol)加入到 DMSO (20ml)中, 120°C 搅拌 6 h。冷却至室温, 加入 100 mL 乙酸乙酯和 100 mL 水萃取, 有机层用饱和食盐水洗涤(50 mL × 3)。减压浓缩, 残留物柱层析纯化得到 **60C**(2.3g, 收率: 56%)。

LCMS $m/z = 603.3 [M+1]^+$ 。

第四步: 9-(1-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)哌啶-4-基)-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷(**60D**)

- 15 9-(1-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)piperidin-4-yl)-2,9-diazaspiro[5.5]undecane

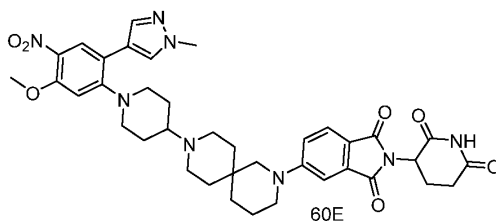


- 20 将 **60C** (2.20g, 3.65mmol)溶于乙酸 (6ml)中, 室温下加入溴化氢醋酸溶液 (10 mL, wt%=33%), 搅拌 0.5 h。加入 30 mL MTBE, 析出大量固体, 过滤, 滤饼溶于 20 mL 水中, 用 20 mL 乙酸乙酯萃取, 有机层弃去, 水相加入 30 mL 二氯甲烷, 用 1N 氢氧化钠水溶液调节 pH>8。有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到 **60D**, 直接用于下一步。

LCMS $m/z = 469.3 [M+1]^+$ 。

第五步: 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(9-(1-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)哌啶-4-yl)-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-基)异二氢吲哚-1,3-二酮(**60E**)

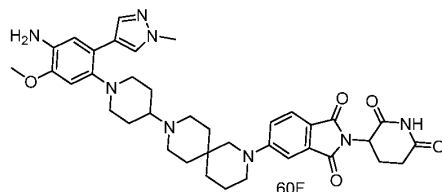
- 25 2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-5-(9-(1-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)piperidin-4-yl)-2,9-diazaspiro[5.5]undecan-2-yl)isoindoline-1,3-dione



将 **60D** (0.4g, 0.85mmol) 和 2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮(0.26g, 0.94mmol)溶于 DMSO (5ml)中, 加入 DIPEA (0.22g, 1.7mmol), 90℃搅拌 5h, 冷却至室温, 加入 10 mL 水, 析出固体, 过滤, 滤饼减压干燥后, 用硅胶柱层析纯化得到 **60E**(0.45 g, 收率: 73%)。

第六步: 5-(9-(1-(4-氨基-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(**60F**)

5-(9-(1-(4-amino-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)-2,9-diazaspiro[5.5]undecan-2-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione

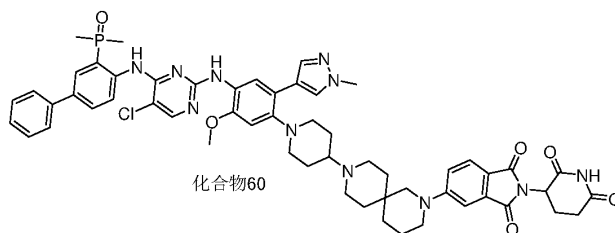


10

将 **60E** (400 mg, 0.55 mmol)溶于乙醇/水(8 mL, 3:1)中, 依次加入铁粉 (310mg, 5.5 mmol), 氯化铵(290mg, 5.5 mmol), 氮气保护, 80℃搅拌 1h。冷却至室温, 减压抽滤, 滤液加入 20 mL 二氯甲烷和 20 mL 饱和氯化钠水溶液萃取, 有机层干燥后减压浓缩, 得到 **60F**(380 mg), 直接用于下一步。

15 第七步: 5-(9-(1-(4-((5-氯-4-((3-(二甲基磷酰基)-[1,1'-联苯基]-4-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(化合物 60)

20 5-(9-(1-(4-((5-chloro-4-((3-(dimethylphosphoryl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)-2,9-diazaspiro[5.5]undecan-2-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione

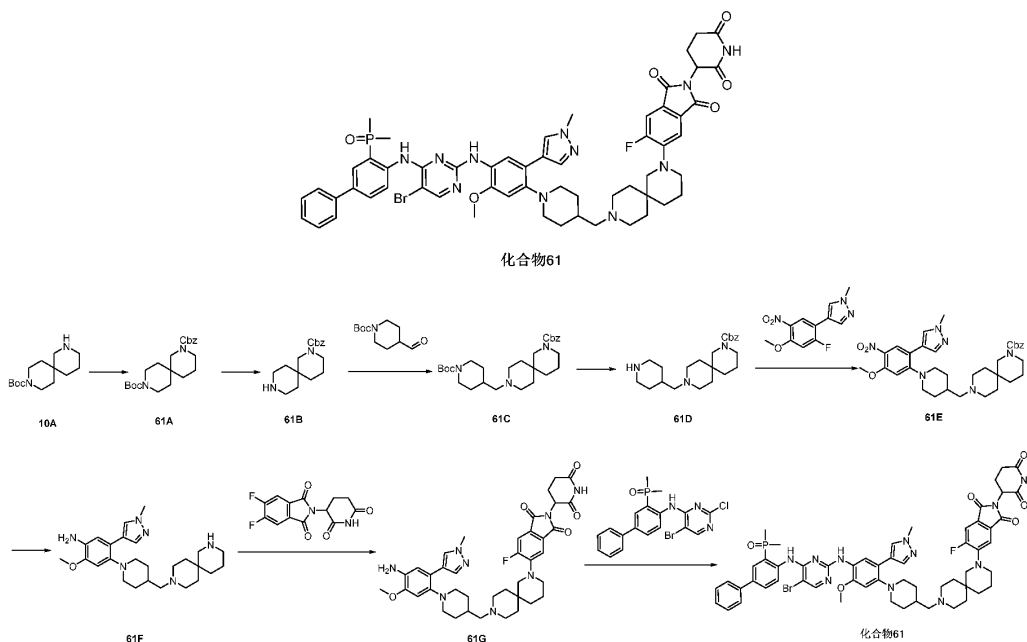


将 **60F**(140 mg, 0.20 mmol)和 **40A**(78 mg, 0.20 mmol)溶于 1,4-二氧六环(4 mL)和 NMP(1 mL)混合溶液中, 加入对甲苯磺酸一水合物(110 mg, 0.60 mmol), 氮气保护, 100℃ 反应过夜。冷却至室温, 加入 20 mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 抽滤, 滤饼用 50 mL 二氯甲烷溶解、萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥后, 减压浓缩, 用硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/ 5 甲醇(V/V)=100/1-10/1), 得到的产品进一步制备液相纯化(仪器: waters 2767 制备色谱柱: SunFire® Prep C18 (19 mm×150 mm); 流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 0.1% TFA))得到化合物 **60** 的三氟乙酸盐, 向化合物 **60** 的三氟乙酸盐中加入 20 mL 二氯甲烷和 10 mL 饱和碳酸氢钠溶液, 分层, 有机相用无水硫酸钠干燥后, 减压浓缩, 得到化合物 **60**(60 mg, 收率: 28%)。

10 LCMS $m/z = 525.8 [(M+2H)/2]^+$ 。

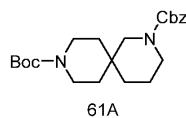
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.36 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 8.65 – 8.32 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.67 – 7.49 (m, 4H), 7.49 – 7.40 (m, 2H), 7.39 – 7.29 (m, 2H), 7.28 – 7.09 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 5.05 (dd, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.52 – 3.42 (m, 2H), 3.41 – 3.34 (m, 2H), 3.18 – 3.03 (m, 2H), 2.98 – 2.81 (m, 15 1H), 2.72 – 2.50 (m, 9H), 2.09 – 1.97 (m, 1H), 1.93 – 1.32 (m, 18H)。

实施例 61: 化合物 **61** 的制备



第一步: 2-苄基 9-(叔丁基) 2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2,9-二羧酸酯(**61A**)

20 2-benzyl 9-(tert-butyl) 2,9-diazaspiro[5.5]undecane-2,9-dicarboxylate

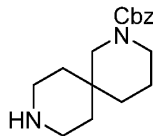


- 将 **10A** (5.00g, 19.66mmol)溶于二氯甲烷 (50mL)中, 加入三乙胺(4.18g, 41.29mmol), 再于冰浴下滴加氯甲酸苄酯(3.42g, 20.05mmol), 滴加完毕, 室温反应 1h。加水淬灭反应, 400mL 乙酸乙酯萃取, 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物柱层析纯化(流动相: 石油醚/乙酸乙酯(V/V)=20/1-5/1)得到 **61A**(6.07g, 收率: 79%)。

LCMS $m/z = 333.2 [M-55]^+$ 。

第二步: 2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-羧酸苄酯(**61B**)

benzyl 2,9-diazaspiro[5.5]undecane-2-carboxylate

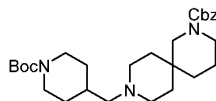


- 10 将 **61A** (2.00g, 5.15mmol)溶于二氯甲烷(30mL)中, 缓慢加入三氟乙酸(10mL), 室温反应 1h, 减压浓缩除去二氯甲烷和三氟乙酸, 再加入 50mL 二氯甲烷复溶, 1N 氢氧化钠水溶液调节至碱性, 分液, 收集有机相, 水相经二氯甲烷萃取 3 次, 合并所有有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到 **61B**(1.35 g), 直接用于下一步。

LCMS $m/z = 289.2 [M+H]^+$ 。

- 15 第三步: 9-((1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)甲基)-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-羧酸苄酯(**61C**)

benzyl 9-((1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl)methyl)-2,9-diazaspiro[5.5] undecane-2-carboxylate

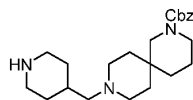


- 20 将 **61B** (1.35g), 4-甲酰基哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.00g, 4.68mmol)溶于二氯甲烷 (50mL)中, 依次加入醋酸(0.56g, 9.36mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠 (1.98g, 9.36mmol), 室温反应 2h, 加入 1N 氢氧化钠水溶液调节至碱性, 二氯甲烷萃取 3 次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化(流动相: 乙酸乙酯/石油醚(V/V)=1/1 除去杂质, 二氯甲烷/甲醇(V/V)=20/1 收集产物)得到 **61C**(2.07g, 收率: 91%)。

LCMS $m/z = 486.4 [M+H]^+$ 。

第四步：9-(哌啶-4-基甲基)-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-羧酸苄酯(**61D**)

benzyl 9-(piperidin-4-ylmethyl)-2,9-diazaspiro[5.5]undecane-2-carboxylate



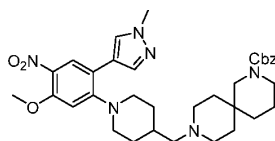
61D

- 5 将化合物 **61C** (2.07g, 4.26mmol) 溶于二氯甲烷(30mL)中, 缓慢加入三氟乙酸(10mL), 室温反应 1h, 减压浓缩除去二氯甲烷和三氟乙酸, 再加入 50mL 二氯甲烷复溶, 1N 氢氧化钠水溶液调节至碱性, 分液, 收集有机相, 水相经二氯甲烷萃取 3 次, 合并所有有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到 **61D**(1.64g), 直接用于下一步。

LCMS $m/z = 386.3 [M+H]^+$ 。

- 10 第五步：9-((1-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)哌啶-4-基)甲基)-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-羧酸苄酯(**61E**)

benzyl 9-((1-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)piperidin-4-yl)methyl)-2,9-diazaspiro[5.5]undecane-2-carboxylate



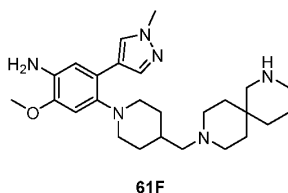
61E

- 15 将 **61D** (1.64g, 4.25mmol), 4-(2-氟-4-甲氧基-5-硝基苯基)-1-甲基-1H-吡唑(**1D**) (1.07g, 4.25mmol)和碳酸钾(2.94g, 21.25mmol)混合溶于 DMSO (50mL)中, 120℃搅拌 3h。冷却至室温, 加入 200 mL 乙酸乙酯稀释反应液, 水洗 3 次, 有机相经无水硫酸钠干燥后减压浓缩, 残留物柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-20/1)得到 **61E**(640mg, 收率: 24%)。

- 20 LCMS $m/z = 617.3 [M+H]^+$ 。

第六步：4-(4-((2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-基)甲基)哌啶-1-基)-2-甲氧基-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯胺(**61F**)

4-(4-((2,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-yl)methyl)piperidin-1-yl)-2-methoxy-5-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)aniline

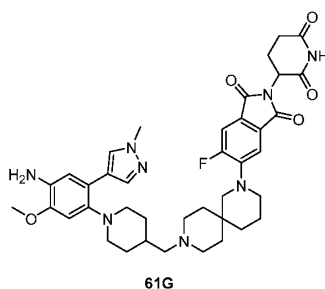


将 **61E**(0.64g, 1.04mmol)溶于异丙醇(20mL)以及氨甲醇溶液(5mL)混合溶剂中, 加入钯碳 (wt%=10%, 0.33g), 1 atm 氢气置换 3 次, 室温反应 1.5h, 硅藻土过滤, 二氯甲烷/甲醇(V/V=10/1)洗涤滤饼, 滤液减压浓缩得到 **61F**(450mg), 直接用于下一步。

5 LCMS $m/z = 453.3 [M+H]^+$ 。

第七步: 5-(9-((1-(4-氨基-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-6-氟异二氢吲哚-1,3-二酮(**61G**)

5-(9-((1-(4-amino-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)methyl)-2,9-diazaspiro[5.5]undecan-2-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-6-fluoroisindoline-1,3-dione



10

将 **61F** (0.23g, 0.50mmol), 2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-5,6-二氟异吲哚-1,3-二酮 (**5A-1**) (0.15g, 0.50mmol)溶于 DMSO (10mL)中, 滴加 DIPEA(0.19g, 1.50mmol), 90℃反应 3h, 反应液冷却至室温, 加入 20mL 水, 有黄色固体析出, 抽滤, 滤饼水洗 3 次, 二氯甲烷将滤饼复溶, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇 (V/V)=50/1-10/1)得到 **61G**, (167 mg, 收率: 46%)。

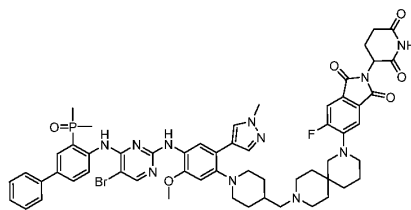
15

LCMS $m/z = 727.3 [M+H]^+$ 。

第八步: 5-(9-((1-(4-((5-溴-4-((3-(二甲基磷酰基)-[1,1'-联苯基]-4-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-6-氟异二氢吲哚-1,3-二酮(化合物 **61**)

20

5-(9-((1-(4-((5-bromo-4-((3-(dimethylphosphoryl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)methyl)-2,9-diazaspiro[5.5]undecan-2-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-6-fluoroisindoline-1,3-dione



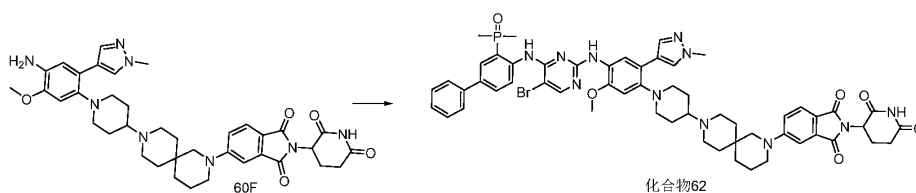
化合物61

将 **61G** (0.08g, 0.11mmol) 与(4-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基)-[1,1'-联苯]-3-基)二甲基氧
化膦 (**23D**) (0.05g, 0.11mmol) 溶于 DMF(10mL), 加入对甲苯磺酸水合物(0.06g,
0.33mmol), 氮气保护, 100℃反应 16h, 反应液冷却至室温, 加入 10mL 饱和碳酸氢钠
水溶液, 有黄色固体析出, 抽滤, 滤饼水洗 3 次, 二氯甲烷将滤饼复溶, 无水硫酸钠干
燥, 减压浓缩, 柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=50/1-15/1)得到产物, 进一步
制备 HPLC 纯化(流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 0.05%三氟乙酸))得到
产物, 经碳酸氢钠水溶液游离后二氯甲烷萃取, 浓缩, 干燥得化合物 **61**, (15 mg, 收率:
12%)。

LCMS $m/z = 563.8 [(M+2H)/2]^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.12 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 8.43 – 8.35 (m, 1H), 8.29
(s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.75 – 7.62 (m, 2H), 7.60 – 7.51 (m, 3H), 7.50
– 7.39 (m, 3H), 7.33 (t, 1H), 7.25 – 7.07 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.10 (dd, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.75
(s, 3H), 3.24 – 3.13 (m, 2H), 3.12 – 2.97 (m, 4H), 2.94 – 2.80 (m, 1H), 2.69 – 2.52 (m, 4H),
2.45 – 2.14 (m, 6H), 2.08 – 1.95 (m, 1H), 1.83 (d, 6H), 1.76 – 1.63 (m, 4H), 1.63 – 1.38 (m,
7H), 1.35 – 1.24 (m, 2H)。

实施例 62: 化合物 62 的制备



第一步: 5-(9-(1-(4-((5-溴-4-((3-(二甲基磷酰基)-[1,1'-联苯基]-4-基)氨基)嘧啶-2-基)氨
基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-
基)-2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(化合物 **62**)

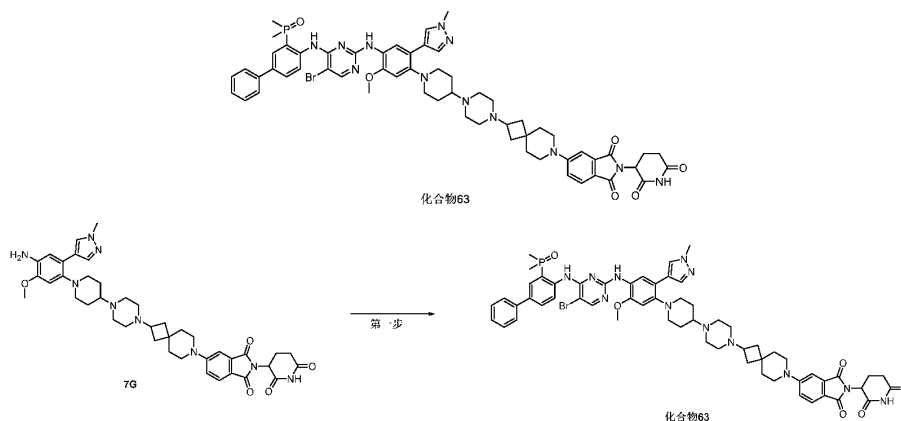
5-(9-(1-(4-((5-bromo-4-((3-(dimethylphosphoryl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)amino)
pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)-2,9-dia
zaspiro[5.5] undecan-2-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione

将 **60F**(140 mg, 0.20 mmol)和 **23D**(87 mg, 0.20 mmol)溶于 DMF(5 mL)中, 加入对甲苯磺酸一水合物(110 mg, 0.60 mmol), 氮气保护, 100℃反应过夜。冷却至室温, 加入 20 mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 抽滤, 滤饼用 50 mL 二氯甲烷溶解、萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥后, 减压浓缩, 用硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-10/1), 得到的产品进一步制备液相纯化(仪器: waters 2767 制备色谱柱: SunFire® Prep C18 (19 mm×150 mm); 流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 0.1% TFA))得到化合物 **62** 的三氟乙酸盐, 向化合物 **62** 的三氟乙酸盐中加入 20 mL 二氯甲烷和 10 mL 饱和碳酸氢钠溶液, 分层, 有机相用无水硫酸钠干燥后, 减压浓缩得到化合物 **62**(30 mg, 收率: 14%)。

LCMS $m/z = 547.8 [(M+2H)/2]^+$ 。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.10 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 8.47 – 8.32 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.60 – 7.48 (m, 3H), 7.45 (t, 2H), 7.40 – 7.07 (m, 4H), 6.82 (s, 1H), 5.05 (dd, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.56 – 3.37 (m, 4H), 3.17 – 3.04 (m, 2H), 2.95 – 2.81 (m, 1H), 2.72 – 2.51 (m, 9H), 2.05 – 1.95 (m, 1H), 1.92 – 1.74 (m, 8H), 1.74 – 1.35 (m, 10H)。

15 实施例 63: 化合物 63 的制备



第一步: 5-(2-(4-(1-(4-((5-溴-4-((3-(二甲基膦酰基)-[1,1'-联苯基]-4-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(化合物 **63**)

5-(2-(4-(1-(4-((5-bromo-4-((3-(dimethylphosphoryl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)piperazin-1-yl)-7-azaspiro[3.5]nonan-7-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione

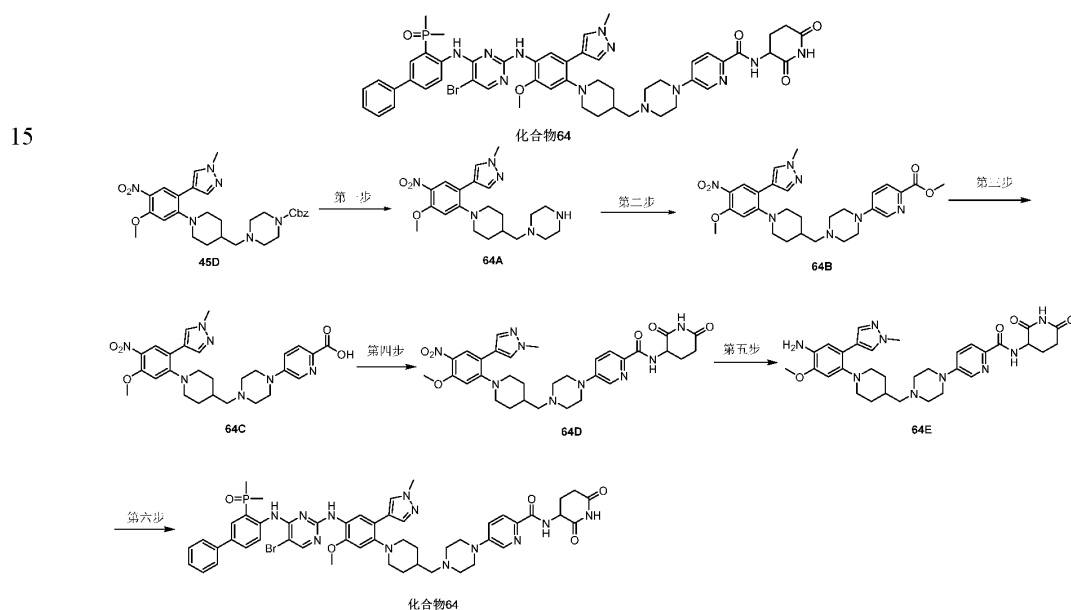
将 **7G** (0.15g, 0.20mmol) 与 **23D**(0.10g, 0.23mmol) 溶于 DMF(10mL), 加入对甲苯磺酸一水合物(0.09g, 0.47mmol), 氮气保护, 100℃反应 16h, 反应液冷却至室温, 加入 5 mL

水和 5mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 过滤, 滤饼减压干燥后, 用硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-12/1), 得到的产品进一步制备 HPLC 纯化(仪器: waters 2767 制备色谱柱: SunFire® Prep C18(19mm×150mm); (流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 0.1% TFA))). 将制备所得冻干, 将所得固体溶于 20mL 二氯甲烷, 加入饱和碳酸氢钠溶液(50ml), 萃取, 分液后有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到化合物 **63** (30mg, 收率: 13%)。

LCMS $m/z = 575.4 [(M+2H)/2]^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.11 (d, 1H), 11.05 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.59 – 7.52 (m, 3H), 7.45 (t, 2H), 7.39 – 7.34 (m, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.21 – 7.13 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.06 (dd, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.50 – 3.44 (m, 2H), 3.41 – 3.36 (m, 2H), 3.29 – 3.27 (m, 1H), 3.09 (d, 2H), 2.92 – 2.84 (m, 1H), 2.72 – 2.65 (m, 1H), 2.63 – 2.51 (m, 6H), 2.36 – 2.16 (m, 5H), 2.04 – 1.95 (m, 3H), 1.87 – 1.75 (m, 8H), 1.67 – 1.47 (m, 9H)。

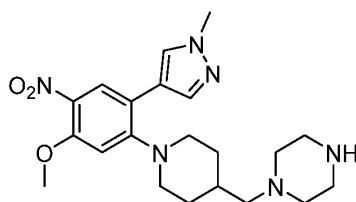
实施例 64: 化合物 **64** 的制备



第一步: 1-((1-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪 (**64A**)

1-((1-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)piperidin-4-yl)methyl)piperazine

20

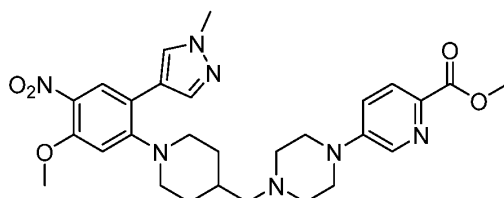


将 **45D** (1.4 g, 2.55 mmol) 溶解在 5 mL 乙酸中, 加入 10 mL HBr-AcOH, 室温搅拌 30min。将反应体系倒入 40 mL 水中, 析出固体, 过滤, 滤饼用 150ml 二氯甲烷溶解, 碳酸氢钠水洗涤(100mL×2), 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 得 **64A**(1.0 g, 收率 95.2%)。

5 LCMS $m/z = 415.3 [M+1]^+$ 。

第二步: 5-(4-((1-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶甲酸甲酯(**64B**)

methyl 5-(4-((1-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl) -4-nitrophenyl) piperidin-4-yl) methyl) piperazin-1-yl)picolinate



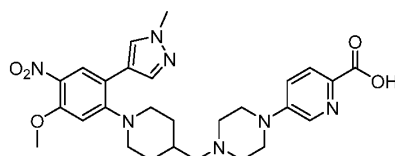
10

将 **64A**(1.0 g, 2.41 mmol)加入 30 mL 二甲基亚砜中, 加入 5-氟吡啶甲酸甲酯(0.56 g, 3.61 mmol)及三乙胺(1.22 g, 12.08 mmol), 90℃条件下反应 3 h。冷却至常温, 加入 100 mL 水, 析出固体, 过滤, 滤饼用二氯甲烷溶解, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液浓缩至油状物, 用(二氯甲烷/甲醇=10/1)(V/V)作流动相柱层析, 得 **64B**(1.0 g, 收率: 81%)。

15 LCMS $m/z = 550.3 [M+1]^+$ 。

第三步: 5-(4-((1-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶甲酸(**64C**)

5-(4-((1-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)piperidin-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)picolinic acid



20

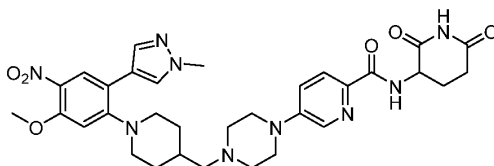
将 **64B**(1.0 g, 1.82 mmol)加入 40 mL 四氢呋喃和 4 mL 水中, 加入氢氧化锂一水合物 (153 mg, 3.64 mmol), 常温反应 18 h。用 1N HCl 调节体系 pH 至中性, 减压浓缩得 **64C**(1.2g,

粗品)。

LCMS $m/z = 536.3 [M+1]^+$ 。

第四步：N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((1-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶甲酰胺(**64D**)

- 5 N-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-5-(4-((1-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)piperidin-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)picolinamide

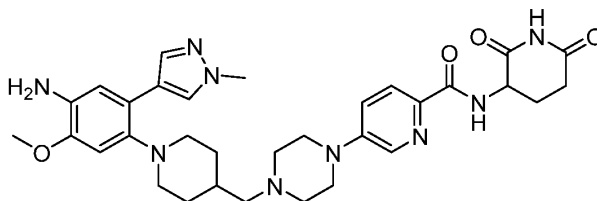


- 将 **64C**(1.2 g 粗品)加入 30 mL DMF 中,加入 3-氨基哌啶-2,6-二酮盐酸盐(0.36 g, 2.20 mmol)、DIPEA(1.64 g, 12.7 mmol)和 HATU(1.04 g, 2.74 mmol), 常温反应 16 h。加入 120 mL 纯化水析出固体, 抽滤, 干燥, 残渣用(二氯甲烷/甲醇=10/1)(V/V)作流动相柱层析, 得 **64D**(1.0 g, 收率: 87.5 %)

LCMS $m/z = 646.2 [M+1]^+$ 。

第五步：5-(4-((1-(4-氨基-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)吡啶甲酰胺(**64E**)

- 15 5-(4-((1-(4-amino-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)-N-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)picolinamide



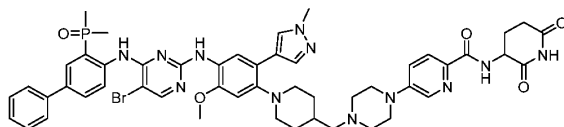
- 将 **64D**(1.0 g, 1.55 mmol)溶于 THF(10mL)、乙醇(30mL)和水(6mL)的混合液中, 加入还原铁粉(875 mg, 15.63 mmol)以及氯化铵(830 mg, 15.63mmol), 85℃反应 2h, 反应液冷却至室温, 真空浓缩除去溶剂, 向残余物中加入 50mL 水和 50mL 二氯甲烷, 再用二氯甲烷萃取 3 次, 合并有机相, 有机相经无水硫酸钠干燥后减压浓缩, 得到 **64E**(0.7g, 收率: 73%)

LCMS $m/z = 616.3 [M+H]^+$ 。

- 25 第六步：5-(4-((1-(4-((5-溴-4-((3-(二甲基磷酰基)-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(2,6-二氧代哌

啉-3-基)吡啶甲酰胺(化合物 64)

5-(4-((1-(4-((5-溴-4-((3-(二甲基膦酰基)-[1,1'-联苯基]-4-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(2,6-二氧哌啶-3-基)吡啶甲酰胺



5

将 **64E**(350 mg, 0.57 mmol) 和(4-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基)-[1,1'-联苯]-3-基)二甲基氧化膦(**23D**) (373 mg, 0.85 mmol), 溶于 DMF(20 mL)中, 加入对甲苯磺酸一水合物 (325 mg, 1.71 mmol), 100℃搅拌 8 h。冷却至室温, 加入 200mL 饱和碳酸氢钠水溶液有白色固体析出, 抽滤收集固体, 滤饼用水冲洗(100 ml×3), 二氯甲烷复溶, 分离有机层, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品继续用制备 HPLC(仪器: waters 2767 制备液相; 色谱柱: XBridge@ Prep C18(30mm×150mm); 流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 0.1% TFA)) 纯化, 制备液浓缩, 加入二氯甲烷和饱和碳酸氢钠溶液使得溶液为碱性, 分离有机相, 水相用二氯甲烷萃取(100 ml×3), 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品用 prep-TLC(DCM: MeOH(V/V)=15:1)纯化得化合物 **64**(200 mg, 收率: 35%)。

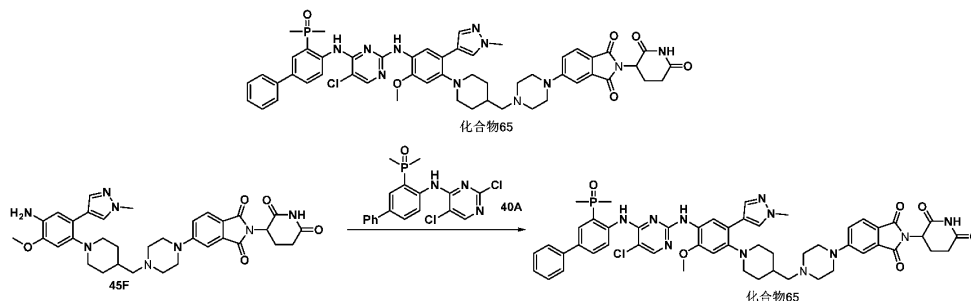
15

LCMS $m/z = 1015.3 [M+1]^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.12 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.46 – 8.24 (m, 3H), 8.19 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.88 (t, 2H), 7.70 (dd, 1H), 7.63 – 7.50 (m, 3H), 7.49 – 7.40 (m, 3H), 7.39 – 7.31 (m, 1H), 7.25 – 7.12 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.81 – 4.70 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.44 – 3.33 (m, 4H), 3.14 – 3.02 (m, 2H), 2.86 – 2.73 (m, 1H), 2.71 – 2.51 (m, 7H), 2.29 (d, 2H), 2.25 – 2.13 (m, 1H), 2.07 – 2.00 (m, 1H), 1.83 (d, 6H), 1.79–1.70 (m, 2H), 1.69 – 1.54 (m, 1H), 1.39 – 1.24 (m, 2H)。

20

实施例 65: 化合物 65 的制备



第一步: 5-(4-((1-(4-((5-氯-4-((3-(二甲基磷酰基)-[1,1'-联苯基]-4-基)氨基)嘧啶-2-基)

氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(化合物 65)

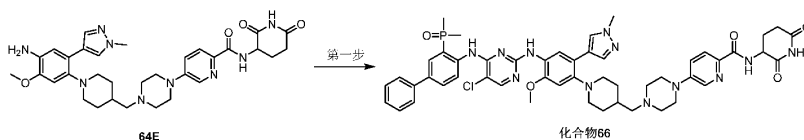
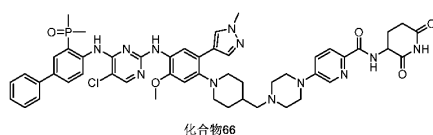
5-(4-((1-(4-((5-氯-4-((3-(二甲基磷酰基)-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮

将 45F(250 mg, 0.39 mmol)和 40A(153 mg, 0.39 mmol)溶于 DMF(5 mL)中, 加入对甲苯磺酸一水合物(223 mg, 1.17 mmol), 氮气保护, 100℃反应过夜。冷却至室温, 加入 20 mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 抽滤, 滤饼用 50 mL 二氯甲烷溶解、萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥后, 减压浓缩, 用硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-10/1), 得到的产品进一步制备液相纯化(仪器: waters 2767 制备色谱柱: SunFire@ Prep C18 (19 mm×150 mm); 流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 0.1% TFA))得到化合物 65 的三氟乙酸盐(63 mg, 黄色固体)。向化合物 65 的三氟乙酸盐中加入 20 mL 二氯甲烷和 50 mL 饱和碳酸氢钠溶液, 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥后, 减压浓缩, 得到化合物 65, 黄色固体, (45 mg, 收率: 12%)。

LCMS $m/z = 996.4 [M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $D_2O/CF_3COOD(v/v=1:1)$) δ 8.27 – 8.14 (m, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.88 – 7.69 (m, 4H), 7.65 – 7.55 (m, 4H), 7.55 – 7.42 (m, 2H), 7.38 – 7.22 (m, 3H), 5.12 (dd, 1H), 4.22 – 4.08 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.89 – 3.69 (m, 6H), 3.61 – 3.47 (m, 5H), 3.37 – 3.13 (m, 4H), 2.95 – 2.85 (m, 2H), 2.82 – 2.65 (m, 1H), 2.56 – 2.39 (m, 1H), 2.30 – 2.13 (m, 3H), 2.08 – 1.86 (m, 8H)。

实施例 66: 化合物 66 的制备



第一步: 5-(4-((1-(4-((5-氯-4-((3-(二甲基磷酰基)-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(2,6-二氧化哌啶-3-基)吡啶甲酰胺(化合物 66)

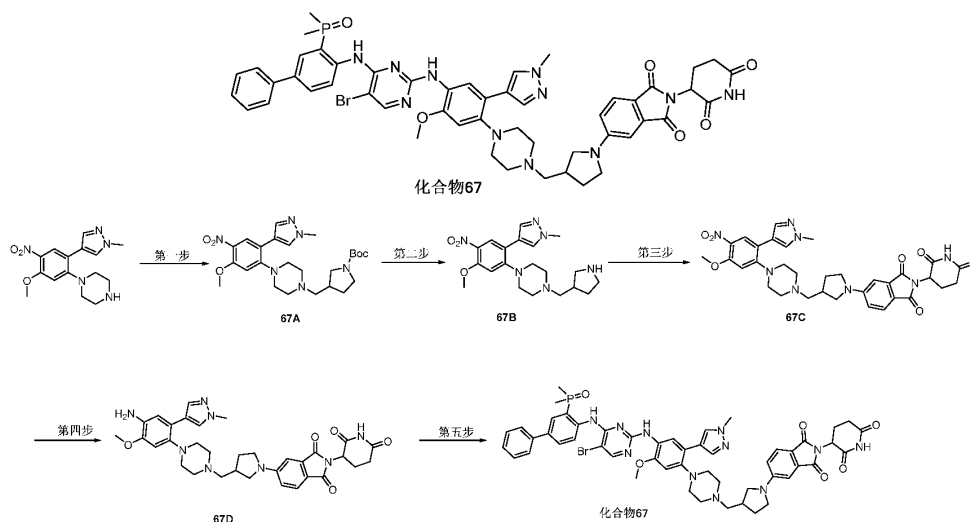
5-(4-((1-(4-((5-chloro-4-((3-(dimethylphosphoryl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)-N-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)picolinamide

将 **64E**(350 mg, 0.57 mmol) 和 4-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-[1,1'-联苯]-3-基)二甲基氧
 5 化膦(**40A**) (336 mg, 0.85 mmol), 溶于 DMF(20 mL)中, 加入对甲苯磺酸一水合物 (325 mg, 1.71 mmol), 100℃ 搅拌 8 h。冷却至室温, 加入 200mL 饱和碳酸氢钠水溶液有白色固体析出, 抽滤收集固体, 滤饼用水冲洗(100 ml×3), 二氯甲烷复溶, 分离有机层, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品继续用制备 HPLC(仪器: waters 2767 制备液相; 色谱柱: XBridge@ Prep C18(30mm×150mm); 流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 0.1% TFA))
 10 纯化, 制备液浓缩, 加入二氯甲烷和饱和碳酸氢钠溶液使得溶液为碱性, 分离有机相, 水相用二氯甲烷萃取(100 ml×3), 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品用 prep-TLC(DCM: MeOH(V/V)=15:1)纯化得化合物 **66**(230 mg, 收率: 41%)。

LCMS $m/z = 971.3 [M+1]^+$ 。

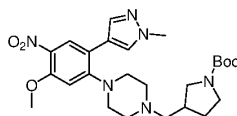
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.38 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.58 – 8.42
 15 (m, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.88 (d, 2H), 7.71 (dd, 1H), 7.64 – 7.50 (m, 3H), 7.49 – 7.39 (m, 3H), 7.39 – 7.29 (m, 1H), 7.27 – 7.05 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.82 – 4.67 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.46 – 3.33 (m, 4H), 3.15 – 3.01 (m, 2H), 2.86 – 2.72 (m, 1H), 2.70 – 2.51 (m, 7H), 2.29 (d, 2H), 2.25 – 2.10 (m, 1H), 2.10 – 1.97 (m, 1H), 1.84 (d, 6H), 1.80 – 1.69 (m, 2H), 1.69 – 1.54 (m, 1H), 1.40 – 1.25 (m, 2H)。

20 实施例 67: 化合物 67 的制备



-1-羧酸叔丁酯(**67A**)

tert-butyl 3-((4-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)piperazin-1-yl)methyl)pyrrolidine-1-carboxylate



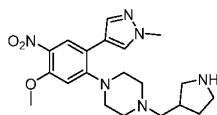
67A

- 5 将 1-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)哌嗪(化合物 **80B**)的盐酸盐(1.0 g)和 3-甲酰基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(0.8 g, 4.02 mmol)溶于 DMAc(50 mL)中, 加入醋酸(1.0 g, 16.65 mmol), 室温搅拌 2 h。然后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠(1.0 g, 4.72 mmol), 室温反应过夜。反应结束后, 加入 100 mL 乙酸乙酯和 200 mL 饱和碳酸氢钠水溶液洗涤并分液, 有机相用无水硫酸钠干燥后, 减压浓缩, 用硅胶柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇
- 10 (V/V)=100/1-10/1)得到 **67A**, 黄色固体(1.1 g, 收率: 70%)。

LCMS $m/z = 501.2 [M+H]^+$ 。

第二步: 1-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)-4-(吡咯烷-3-基甲基)哌嗪(**67B**)的盐酸盐

- 15 1-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)-4-(pyrrolidin-3-ylmethyl)piperazine; HCl

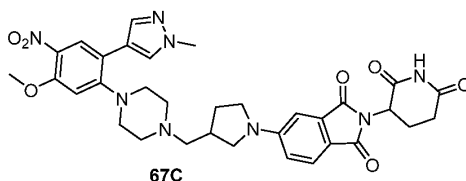


67B

将化合物 **67A** (1.1 g, 2.20 mmol)溶于甲醇(14 mL)中, 加入 4N 盐酸的二氧六环溶液(30 mL), 室温下反应 1 h, 减压浓缩, 残留物直接用于下一步。

- 20 第三步: 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-((4-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)哌嗪-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(**67C**)

2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-5-(3-((4-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)piperazin-1-yl)methyl)pyrrolidin-1-yl)isoindoline-1,3-dione



67C

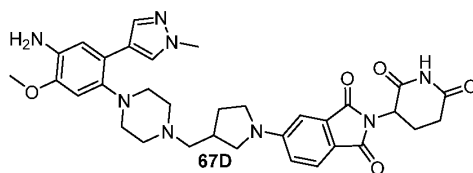
将上一步的 **67B** 的盐酸盐粗品溶于 DMSO (20 mL)中, 依次加入 2-(2,6-二氧代哌啶-3-

基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮(683 mg, 2.47 mmol)和碳酸氢钠 (692 mg, 8.24 mmol), 100°C 搅拌 5 h。冷却至室温, 加入 30 mL 水, 过滤, 滤饼减压干燥后, 用硅胶柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-20/1)得到 **67C**(0.95 g, 两步收率: 66%)。

LCMS $m/z = 657.3 [M+H]^+$ 。

- 5 第四步: 5-(3-((4-(4-氨基-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)-2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(**67D**)

5-(3-((4-(4-amino-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperazin-1-yl)methyl)pyrrolidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione



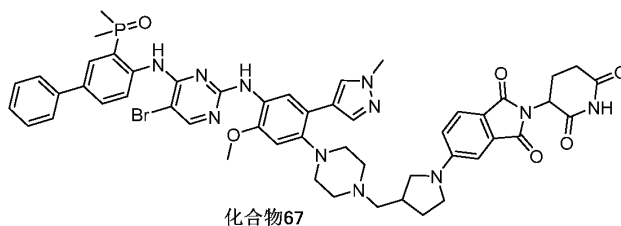
- 10 将 **67C** (0.95 g, 1.45 mmol) 溶于乙醇/水(20mL, 3:1)中, 依次加入铁粉 (375 mg, 6.71 mmol), 氯化铵(361 mg, 6.75 mmol), 氮气保护, 80°C 搅拌 1h。冷却至室温, 减压抽滤, 滤液减压浓缩后, 粗品用硅胶柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-20/1)得到 **67D**(700 mg, 收率: 77%)。

LCMS $m/z = 627.3 [M+H]^+$ 。

- 15 第五步: 5-(3-((4-(4-((5-溴-4-((3-(二甲基磷酰基)-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)-2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(化合物 **67**)

5-(3-((4-(4-((5-bromo-4-((3-(dimethylphosphoryl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperazin-1-yl)methyl)pyrrolidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione

- 20



化合物 **67**

将 **67D**(200 mg, 0.32 mmol) 和(4-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基)-[1,1'-联苯]-3-基)二甲基氧化膦(**23D**) (148 mg, 0.34 mmol)溶于 DMF(10 mL)中, 加入对甲苯磺酸一水合物 (160 mg, 0.84 mmol), 氮气保护下 100°C 搅拌 16 h。冷却至室温, 加入 10mL 饱和碳酸氢钠水溶液和 20 mL 二氯甲烷分层, 有机层减压浓缩。将浓缩液进一步制备液相纯化(仪器: waters

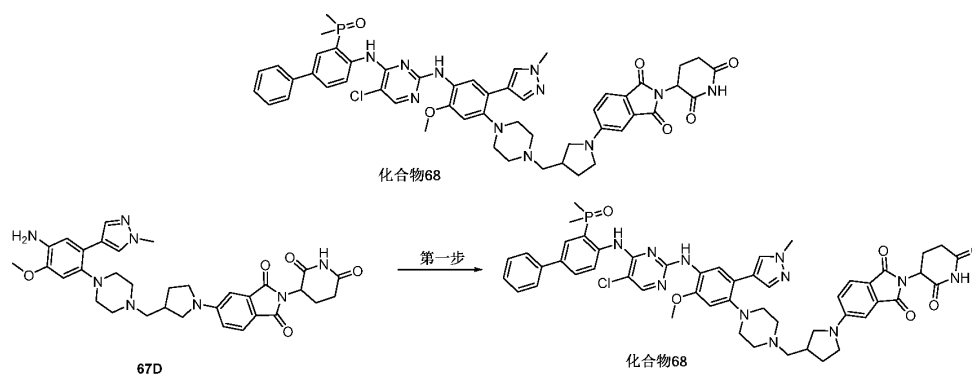
- 25

2767 制备色谱柱: SunFire@ Prep C18(19mm×150mm); 流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 0.1% TFA)), 将制备所得冻干。将所得固体溶于 20mL 二氯甲烷, 加入饱和碳酸氢钠溶液(50ml), 萃取, 分液后有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到化合物 67(40 mg, 收率: 12%)。

5 LCMS $m/z = 513.7 [(M+2H)/2]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.12 (s, 1H), 11.04 (s, 1H), 8.45 – 8.34 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.45 (t, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.23 – 7.11 (m, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.82 (dd, 1H), 5.05 (dd, 1H), 3.78 (d, 6H), 3.64 – 3.48 (m, 2H), 3.48 – 3.37 (m, 1H), 3.18 (dd, 1H), 3.00 – 2.77 (m, 5H), 2.71 – 2.52 (m, 7H), 2.47 – 2.40 (m, 2H), 2.21 – 2.09 (m, 1H), 2.07 – 1.95 (m, 1H), 1.90 – 1.73 (m, 7H)。

实施例 68: 化合物 68 的制备



15 第一步: 5-(3-((4-(4-((5-氯-4-((3-(二甲基膦酰基)-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(化合物 68)

5-(3-((4-(4-((5-chloro-4-((3-(dimethylphosphoryl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperazin-1-yl)methyl)pyrrolidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione

20 将 67D(200 mg, 0.32 mmol)和(4-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-[1,1'-联苯基]-3-基)二甲基氧化膦(40A)(180 mg, 0.46mmol)溶于 DMF(10 mL)中, 加入对甲苯磺酸一水合物 (160 mg, 0.84 mmol), 氮气保护下 100℃搅拌 16 h。冷却至室温, 加入 10mL 饱和碳酸氢钠水溶液和 20 mL 二氯甲烷分层, 有机层减压浓缩。将浓缩液进一步制备液相纯化(仪器: waters

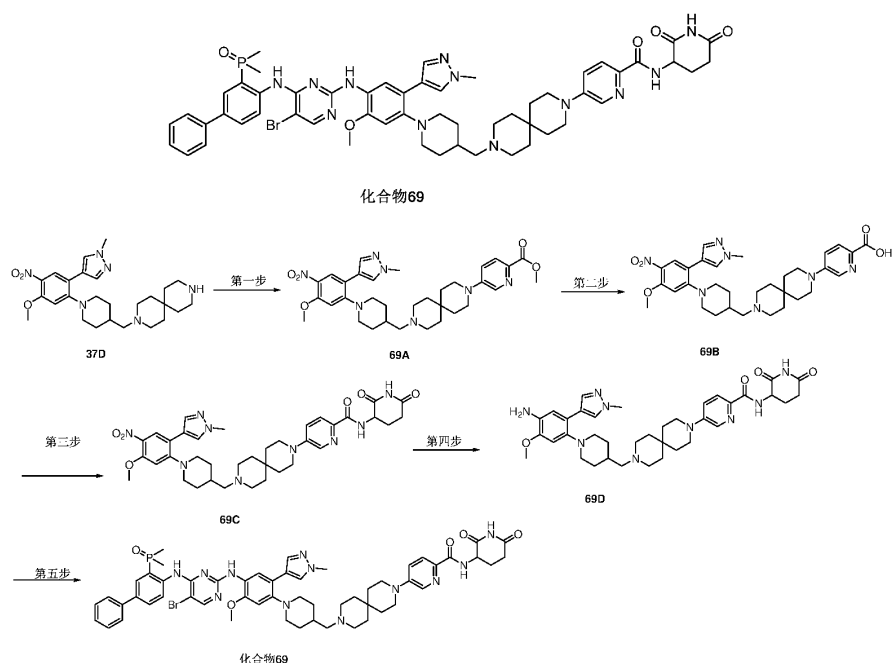
25 2767 制备色谱柱: SunFire@ Prep C18(19mm×150mm); 流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 0.1% TFA)), 将制备所得冻干。将所得固体溶于 20mL 二氯甲烷, 加入

饱和碳酸氢钠溶液(50ml)，萃取，分液后有机层用无水硫酸钠干燥，减压浓缩，得到化合物 **68**(30 mg，收率：10%)。

LCMS $m/z = 491.7 [(M+2H)/2]^+$ 。

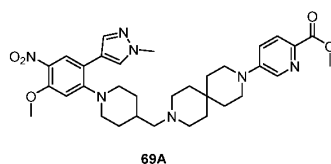
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.37 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 8.54 – 8.45 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.45 (t, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.21 – 7.10 (m, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.81 (dd, 1H), 5.05 (dd, 1H), 3.78 (d, 6H), 3.61 – 3.48 (m, 2H), 3.48 – 3.37 (m, 1H), 3.18 (dd, 1H), 2.97 – 2.82 (m, 5H), 2.69 – 2.52 (m, 7H), 2.47 – 2.40 (m, 2H), 2.21 – 2.10 (m, 1H), 2.05 – 1.96 (m, 1H), 1.90 – 1.73 (m, 7H)。

10 实施例 69：化合物 **69** 的制备



第一步：5-(9-((1-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)哌啶-4-基)甲基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)吡啶-2-甲酸甲酯(**69A**)

15 methyl 5-(9-((1-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)piperidin-4-yl)methyl)-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl)picolinate

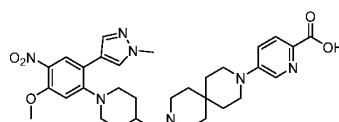


将 **37D** (1.00 g, 2.07 mmol) 溶于 DMSO (20 mL) 中, 依次加入 5-氟吡啶-2-甲酸甲酯 (388 mg, 2.50 mmol) 和碳酸钠 (530 mg, 5.00 mmol), 100°C 搅拌 5 h。冷却至室温, 加入 30 mL 水, 过滤, 滤饼减压干燥后, 用硅胶柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇 (V/V)=100/1-20/1)得到 **69A**(0.95g, 收率: 74%)。

5 LCMS $m/z = 618.3 [M+H]^+$ 。

第二步: 5-(9-((1-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)哌啶-4-基)甲基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)吡啶甲酸(**69B**)

5-(9-((1-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)piperidin-4-yl)methyl)-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl)picolinic acid



69B

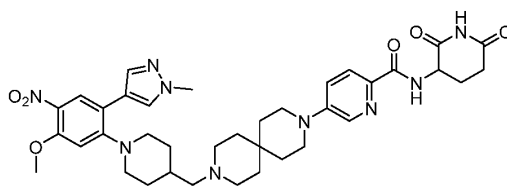
10

将 **69A** (0.95 g, 1.54 mmol) 溶于四氢呋喃(20mL)中, 加入水(2mL), 再加入一水氢氧化锂(126 mg, 3.00 mmol), 加热到 50°C 反应 4 h。反应结束后, 滴加稀盐酸(2 mol/L)调节 pH=7, 减压浓缩, 残留物直接用于下一步。

LCMS $m/z = 604.3 [M+H]^+$ 。

15 第三步: N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(9-((1-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)哌啶-4-基)甲基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)吡啶甲酰胺(**69C**)

N-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-5-(9-((1-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)piperidin-4-yl)methyl)-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl)picolinamide



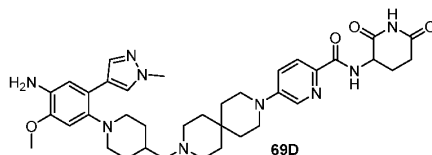
69C

20 将上一步所得 **69B** 粗品与 3-氨基哌啶-2,6-二酮盐酸盐(0.30 g, 1.82 mmol)溶于 DMF (10mL)中, 加入 DIPEA(0.50g, 3.87mmol)和 HATU(0.70g, 1.84 mmol), 室温反应 3h 后, 加入 40mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 再加入 50ml 乙酸乙酯萃取。有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=50/1-10/1)得到(**69C**)(0.73g, 两步收率: 66%)。

LCMS $m/z = 714.3$ $[M+H]^+$ 。

第四步: 5-(9-((1-(4-氨基-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)吡啶甲酰胺(**69D**)

5-(9-((1-(4-amino-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)methyl)-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl)-N-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)picolinamide

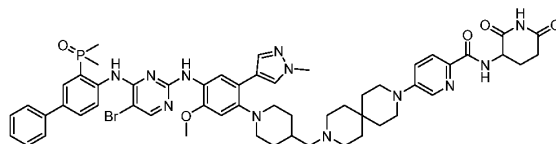


将 **69C** (0.73 g, 1.02 mmol) 溶于乙醇/水(20mL, 3:1)中, 依次加入铁粉 (375 mg, 6.71 mmol), 氯化铵(361 mg, 6.75 mmol), 氮气保护 80°C 搅拌 1h。冷却至室温, 减压抽滤, 滤液减压浓缩后, 粗品用硅胶柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-20/1)得到 **69D**(600 mg, 收率: 86%)。

LCMS $m/z = 342.8$ $[(M+2H)/2]^+$ 。

第五步: 5-(9-((1-(4-((5-溴-4-((3-(二甲基膦酰基)-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)吡啶甲酰胺 (化合物 **69**)

5-(9-((1-(4-((5-bromo-4-((3-(dimethylphosphoryl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)methyl)-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl)-N-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)picolinamide



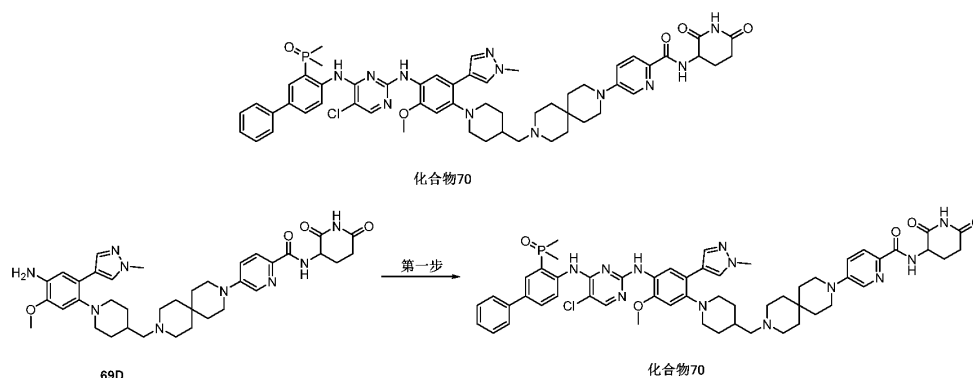
化合物**69**

将 **69D**(200 mg, 0.29 mmol) 和(4-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基)-[1,1'-联苯]-3-基)二甲基氧化膦(**23D**) (148 mg, 0.34 mmol)溶于 DMF(10 mL)中, 加入对甲苯磺酸一水合物 (160 mg, 0.84 mmol), 氮气保护下 100°C 搅拌 16 h。冷却至室温, 加入 10 mL 饱和碳酸氢钠水溶液和 20 mL 二氯甲烷分层, 有机层减压浓缩。将浓缩液进一步制备液相纯化(仪器: waters 2767 制备色谱柱: SunFire® Prep C18(19mm×150mm); 流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 0.1% TFA)), 将制备所得冻干。将所得固体溶于 20 mL 二氯甲烷, 加入饱和碳酸氢钠溶液(50 mL), 萃取, 分液后有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到化合物 **69**(45mg, 收率: 14%)。

LCMS $m/z = 542.3 [(M+2H)/2]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.12 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.42 – 8.35 (m, 1H), 8.30 (d, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.87 – 7.82 (m, 2H), 7.69 (dd, 1H), 7.58 – 7.52 (m, 3H), 7.47 – 7.33 (m, 4H), 7.23 – 7.15 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.78 – 4.68 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.42 – 3.32 (m, 4H), 3.06 (d, 2H), 2.84 – 2.73 (m, 1H), 2.64 – 2.52 (m, 3H), 2.36 (s, 4H), 2.24 – 2.13 (m, 3H), 2.05 – 1.98 (m, 1H), 1.83 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.71 (d 2H), 1.59 – 1.49 (m, 8H), 1.32 – 1.22 (m, 3H)。

实施例 70：化合物 70 的制备



第一步：5-(9-((1-(4-((5-氯-4-((3-(二甲基磷酰基)-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)吡啶甲酰胺 (化合物 70)

5-(9-((1-(4-((5-chloro-4-((3-(dimethylphosphoryl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)methyl)-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl)-N-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)picolinamide

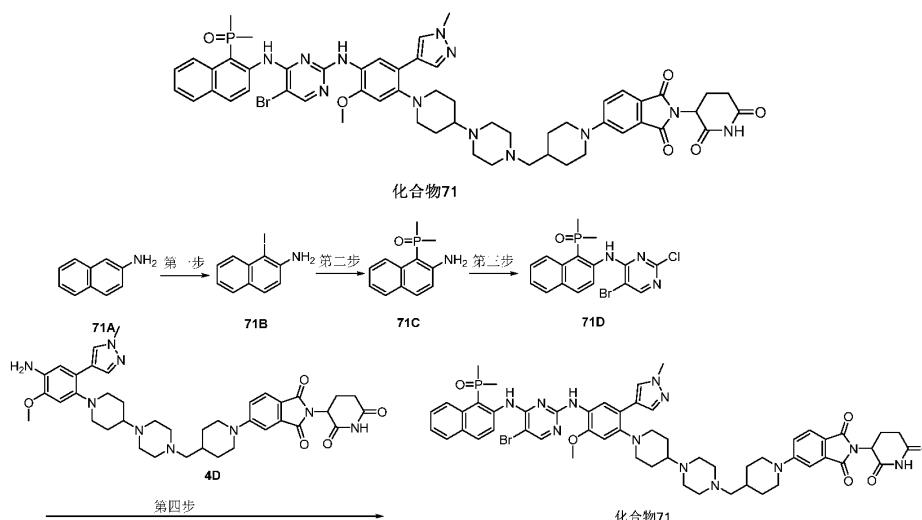
将 69D(200 mg, 0.29mmol)和(4-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-[1,1'-联苯基]-3-基)二甲基氧化膦(40A)(180 mg, 0.46mmol)溶于 DMF(10 mL)中, 加入对甲苯磺酸一水合物 (160 mg, 0.84 mmol), 氮气保护下 100℃ 搅拌 16 h。冷却至室温, 加入 10 mL 饱和碳酸氢钠水溶液和 20 mL 二氯甲烷分层, 有机层减压浓缩。将浓缩液进一步制备液相纯化(仪器: waters 2767 制备色谱柱: SunFire® Prep C18(19mm×150mm); 流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 0.1% TFA)), 将制备所得冻干。将所得固体溶于 20 mL 二氯甲烷, 加入饱和碳酸氢钠溶液(50 mL), 萃取, 分液后有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到化合物 70(40 mg, 收率: 13%)。

LCMS $m/z = 520.3 [(M+2H)/2]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.37 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.51 – 8.45

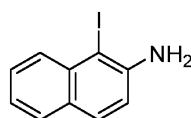
(m, 1H), 8.32 – 8.27 (m, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.88 – 7.82 (m, 2H), 7.71 (dd, 1H), 7.60 – 7.53 (m, 3H), 7.47 – 7.32 (m, 4H), 7.21 – 7.10 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.78 – 4.68 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.38 – 3.33 (m, 4H), 3.07 (d, 2H), 2.83 – 2.75 (m, 1H), 2.66 – 2.53 (m, 3H), 2.42 – 2.30 (m, 4H), 2.27 – 2.14 (m, 3H), 2.05 – 1.99 (m, 1H), 1.85 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.72 (d, 2H), 1.59 – 1.48 (m, 8H), 1.32 – 1.18 (m, 3H)。

实施例 71：化合物 71 的制备



第一步：1-碘萘-2-胺(71B)

10 1-iodonaphthalen-2-amine



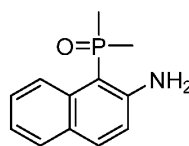
71B

将 71A(2.00g, 13.97mmol)溶于 DMSO (30mL)中,室温下加入 NIS(3.14g, 13.97mmol), 加毕于 20℃反应 2h, 加入 50mL 乙酸乙酯稀释反应液, 水洗 3 次, 饱和氯化钠洗涤 1 次, 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后柱层析纯化(流动相: 石油醚/乙酸乙酯 (V/V)=7/1)得到 71B, (2.69g, 收率: 72%)。

LCMS $m/z = 270.0[M+H]^+$ 。

第二步：(2-氨基萘-1-基)二甲基氧化膦(71C)

(2-aminonaphthalen-1-yl)dimethylphosphine oxide

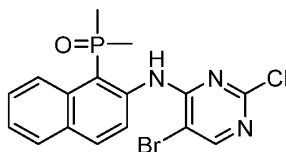
**71C**

将 **71B** (2.68g, 9.96mmol), 二甲基氧化膦(0.78g, 9.96mmol)溶于 1,4-二氧六环(80mL)中, 加入 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(1.15g, 1.99mmol), 醋酸钨(0.22g, 1.00mmol)以及磷酸钾 (4.23g, 19.92mmol), 氮气置换 3 次, 100℃反应 5h, 反应液冷却至室温, 加入 200mL 乙酸乙酯稀释反应液, 水洗 3 次, 饱和氯化钠洗涤 1 次, 有机相经无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=50/1-15/1)得到 **71C**, (1.68g, 5 收率: 77%)。

LCMS $m/z = 220.1 [M+H]^+$ 。

第三步: (2-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基)萘-1-基)二甲基氧化膦(**71D**)

10 (2-((5-bromo-2-chloropyrimidin-4-yl)amino)naphthalen-1-yl)dimethylphosphine oxide

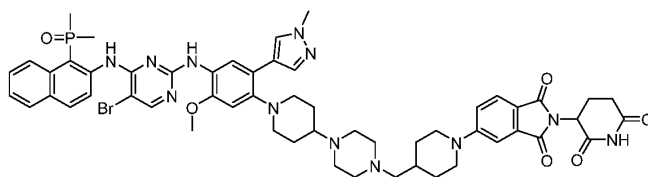
**71D**

将 **71C**(0.87g, 3.97mmol), 5-溴-2,4-二氯嘧啶(1.81g, 7.94mmol)溶于 NMP(25mL)中, 滴加 DIPEA(1.03g, 7.94mmol), 130℃反应 3h, 反应液冷却至室温, 加入 200mL 乙酸乙酯稀释反应液, 水洗 3 次, 饱和氯化钠洗涤 1 次, 有机相经无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 15 柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=50/1-15/1)得到 **71D**(580mg, 收率: 36%)。

LCMS $m/z = 410.0 [M+H]^+$ 。

第四步: 5-(4-((4-(1-(4-((5-溴-4-((1-(二甲基磷酰基)萘-2-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异二氢吲哚-1,3-二酮(化合物 **71**)

20 5-(4-((4-(1-(4-((5-bromo-4-((1-(dimethylphosphoryl)naphthalen-2-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)piperazin-1-yl)methyl)piperidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione



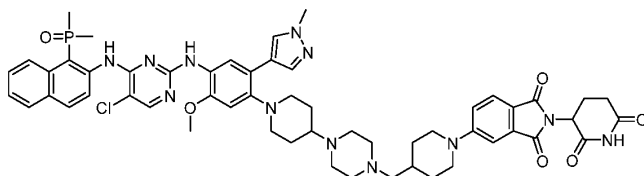
化合物71

- 将 **71D** (0.17g, 0.41mmol)与 **4D** (0.30g, 0.41mmol)溶于 DMF(15mL), 加入对甲苯磺酸水合物(0.23g, 1.23mmol), 氮气保护, 100℃反应 16h, 反应液冷却至室温, 加入 10mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 有黄色固体析出, 抽滤, 滤饼水洗 3 次, 二氯甲烷将滤饼复溶, 5 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=50/1-15/1)得到产物, 进一步制备 HPLC 纯化(流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 0.05% 三氟乙酸))得到产物, 经碳酸氢钠水溶液游离后二氯甲烷萃取, 浓缩, 干燥得化合物 **71**(30mg, 收率: 7%)。

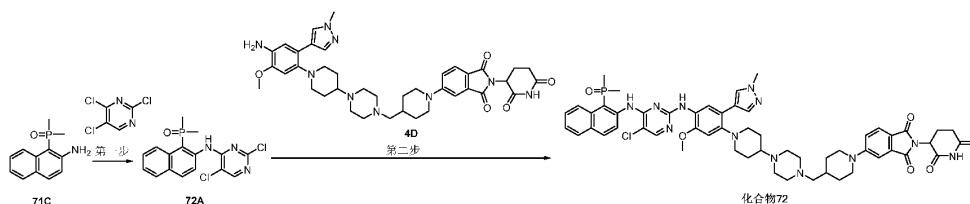
LCMS $m/z = 549.4[(M+2H)/2]^+$ 。

- 10 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.46 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 8.33 – 8.24 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.89 – 7.77 (m, 2H), 7.72 – 7.49 (m, 4H), 7.49 – 7.33 (m, 2H), 7.34 – 7.17 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 5.06 (dd, 1H), 4.15 – 3.99 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.16 – 3.02 (m, 2H), 3.03 – 2.81 (m, 3H), 2.69 – 2.51 (m, 8H), 2.45 – 2.18 (m, 5H), 2.14 (d, 2H), 2.09 – 1.92 (m, 7H), 1.92 – 1.73 (m, 5H), 1.63 – 1.43 (m, 2H), 1.22 – 1.06 (m, 2H)。

15 实施例 72: 化合物 72 的制备

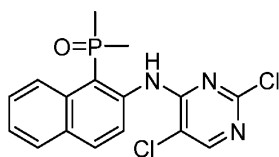


化合物72



第一步: (2-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)萘-1-基)二甲基氧化膦(**72A**)

(2-((2,5-dichloropyrimidin-4-yl)amino)naphthalen-1-yl)dimethylphosphine oxide



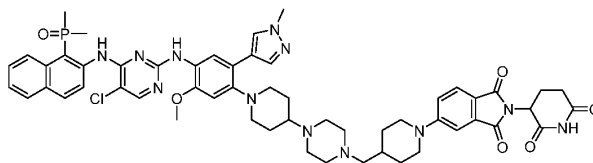
72A

- 将 **71C**(0.87g, 3.97mmol), 2,4,5-三氯嘧啶(1.46g, 7.94mmol)溶于 NMP(25mL)中, 滴加 DIPEA(1.03g, 7.94mmol), 130℃反应 3h, 反应液冷却至室温, 加入 200mL 乙酸乙酯稀释反应液, 水洗 3 次, 饱和氯化钠洗涤 1 次, 有机相经无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=50/1-15/1)得到 **72A**, (720mg, 收率: 50%)。

LCMS $m/z = 366.0 [M+H]^+$ 。

第二步: 5-(4-((4-(1-(4-((5-氯-4-((1-(二甲基磷酰基)萘-2-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异二氢吲哚-1,3-二酮(化合物 **72**)

- 10 5-(4-((4-(1-(4-((5-chloro-4-((1-(dimethylphosphoryl)naphthalen-2-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)piperazin-1-yl)methyl)piperidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione



化合物72

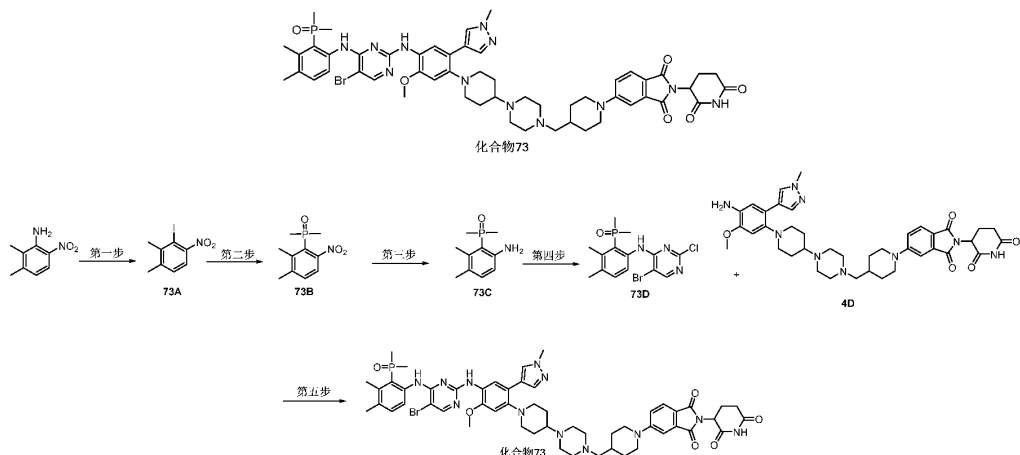
- 将 **72A** (0.15g, 0.41mmol)与 **4D** (0.30g, 0.41mmol)溶于 DMF(15mL), 加入对甲苯磺酸水合物(0.23g, 1.23mmol), 氮气保护, 100℃反应 16h, 反应液冷却至室温, 加入 10mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 有黄色固体析出, 抽滤, 滤饼水洗 3 次, 二氯甲烷将滤饼复溶, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=50/1-15/1)得到产物, 进一步制备 HPLC 纯化(流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 0.05%三氟乙酸))得到产物, 经碳酸氢钠水溶液游离后二氯甲烷萃取, 浓缩, 干燥得化合物 **72**(40mg, 收率: 9%)。

LCMS $m/z = 527.3[(M+2H)/2]^+$ 。

- ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.69 (s, 1H), 11.06 (s, 1H), 8.49 – 8.40 (m, 1H), 8.19 – 8.03 (m, 2H), 7.97 – 7.79 (m, 3H), 7.76 – 7.50 (m, 4H), 7.49 – 7.32 (m, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.27 – 7.18 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.06 (dd, 1H), 4.11 – 3.97 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.14 – 2.81 (m, 5H), 2.70 – 2.51 (m, 8H), 2.48 – 2.18 (m, 5H), 2.14 (d, 2H), 2.10 – 1.93 (m,

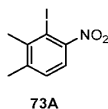
7H), 1.90 – 1.69 (m, 5H), 1.66 – 1.45 (m, 2H), 1.21 – 1.08 (m, 2H)。

实施例 73: 化合物 73 的制备



5 第一步: 2-碘-3,4-二甲基-1-硝基苯 (73A)

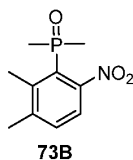
2-iodo-3,4-dimethyl-1-nitrobenzene



向反应瓶中加入 2,3-二甲基-6-硝基苯胺(2,3-dimethyl-6-nitroaniline) (6.0 g, 36.14 mmol)和盐酸 (30 mL, 360.14 mmol), 0℃下缓慢滴加硝酸钾 (2.99 g, 43.33 mmol)的水(15 mL)溶液, 在此温度下搅拌 1 h 后, 向其中加入碘化钾(9.0g, 54.22 mmol)的水(30 mL)溶液, 加毕, 自然回温继续搅拌 1h。反应结束后, 向其中加入 60 mL 水, 乙酸乙酯(60 mL x 3)萃取, 有机层依次用饱和硫代硫酸钠溶液(40 mL x 2)和饱和食盐水(40 mL x 2)洗涤。有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物柱层析纯化(石油醚: 乙酸乙酯(V/V)=10/1), 得到 73A(5.3g, 收率: 53%)。

15 第二步: (2,3-二甲基-6-硝基苯基)二甲基氧化膦 (73B)

(2,3-dimethyl-6-nitrophenyl)dimethylphosphine oxide

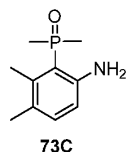


氮气保护下将 73A(5.29 g, 19.09 mmol)、二甲基氧化膦(1.94 g, 24.82 mmol)、磷酸钾 (8.1g, 38 mmol), 醋酸钨(429 mg, 1.91 mmol)和 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(2.21g, 3.82 mmol)加入到 1,4-二氧六环(150 mL)中, 100℃反应 16 h, 反应结束后冷却至室温,

加入水(50 mL), 乙酸乙酯萃取(50 mL ×3), 水(50 mL ×2)和饱和食盐水(20 mL)洗涤有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 硅胶柱色谱纯化(甲醇/二氯甲烷(V/V)=1/50-1/20)得 **73B** (2.7 g, 收率: 62.3%)。

LCMS $m/z = 228.1$ $[M+H]^+$ 。

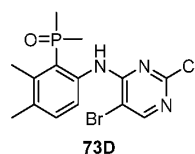
- 5 第三步: (6-氨基-2,3-二甲基苯基)二甲基氧化膦(**73C**)
(6-amino-2,3-dimethylphenyl)dimethylphosphine oxide



- 将 **73B** (2.7 g, 11.88 mmol) 溶于乙醇/水(30 mL/10mL)中, 依次加入铁粉 (5.31 g, 95 mmol), 氯化铵(5.08 mg, 95 mmol), 氮气保护, 80°C 搅拌 3 h。冷却至室温, 减压抽滤, 10 滤液减压浓缩后, 粗品用硅胶柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-20/1)得到 **73C**(1.3 g, 收率: 98.2%)。

LCMS $m/z = 198.1$ $[M+H]^+$ 。

- 第四步: (6-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基)-2,3-二甲基苯基)二甲基氧化膦(**73D**)
(6-((5-bromo-2-chloropyrimidin-4-yl)amino)-2,3-dimethylphenyl)dimethylphosphine
15 oxide



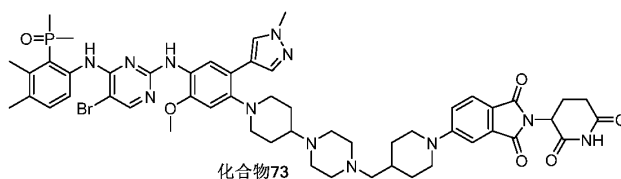
- 将(6-氨基-2,3-二甲基苯基)二甲基氧化膦(**73C**)(2.5 g, 12.7 mmol)和 5-溴-2,4-二氯嘧啶 (4.3 g, 19.0 mmol) 溶于 DMF (20 mL)中, 加入碳酸钾(3.5g, 25.4 mmol), 氮气保护下 100 °C 搅拌 16 h。冷却至室温, 加入 80 mL 乙酸乙酯和 80 mL 水萃取, 有机层用饱和食 20 盐水(30 mL×3)洗涤。有机层用无水硫酸钠干燥后, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化 (甲醇/二氯甲烷(V/V)=1/50-1/20), 得到 **73D**(3.5 g, 收率: 71.2%)。

LCMS $m/z = 388.0$ $[M+H]^+$ 。

- 第五步: 5-(4-((4-(1-(4-((5-溴-4-((2-(二甲基磷酰基)-3,4-二甲基苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)异吲哚-1,3-二酮(化合物 **73**)

5-(4-((4-(1-(4-((5-bromo-4-((2-(dimethylphosphoryl)-3,4-dimethylphenyl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)piperazin-1-yl)

methyl)piperidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione



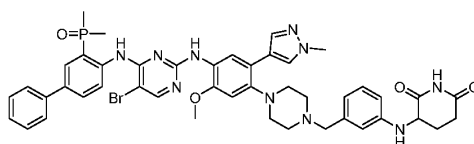
将 **4D** (250 mg, 0.35 mmol) 和 **73D** (160 mg, 0.42 mmol), 溶于 1,4-二氧六环和 NMP (4 mL/1mL) 中, 加入对甲苯磺酸一水合物 (200 mg, 1.05 mmol), 氮气保护下 100℃ 搅拌 16 h。

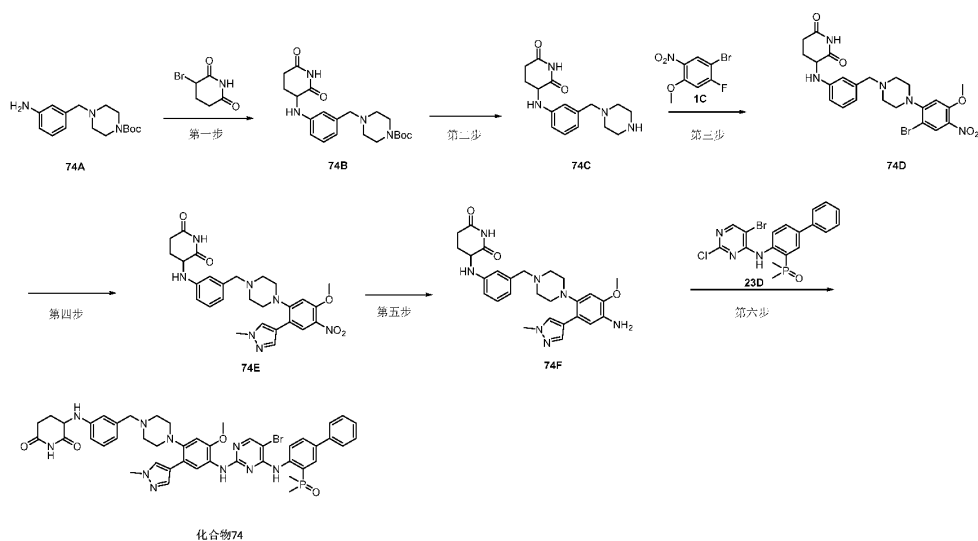
- 5 冷却至室温, 加入 10 mL 饱和碳酸氢钠水溶液和 30 mL 二氯甲烷分层, 有机层减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化, 得到的产品进一步制备液相纯化(仪器: waters 2767 制备色谱柱: SunFire® Prep C18(19mm×150mm); 流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 0.1% TFA)), 将制备所得冻干。将所得固体溶于 20mL 二氯甲烷, 加入饱和碳酸氢钠溶液(50 ml), 萃取, 分液后有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到化合物 **73** (70 mg,
- 10 收率: 18.6%)。

LCMS $m/z = 1075.4 [M+H]^+$ 。

- ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.91 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.03 – 7.84 (m, 3H), 7.75 (s, 1H), 7.70 – 7.53 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.22 (dd, 1H), 6.85 – 6.56 (m, 2H), 5.06 (dd, 1H), 4.13 – 3.94 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.15 – 3.03 (m, 2H), 2.96 (t, 2H),
- 15 2.91 – 2.80 (m, 1H), 2.72 – 2.51 (m, 8H), 2.46 – 2.31 (m, 4H), 2.28 – 2.19 (m, 4H), 2.18 – 2.10 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.04 – 1.95 (m, 1H), 1.93 – 1.71 (m, 11H), 1.65 – 1.42 (m, 2H), 1.21 – 1.03 (m, 2H)。

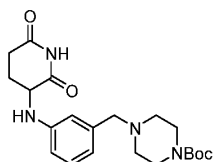
实施例 74: 化合物 74 的制备





第一步：4-(3-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苄基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(**74B**)

tert-butyl 4-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-yl)amino)benzyl)piperazine-1-carboxylate



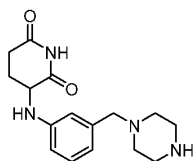
74B

- 5 将 **74A** (参照专利 WO2017018803 合成所得, 3 g, 10.30 mmol) 和 3-溴代哌啶-2,6-二酮 (3.96 g, 20.6 mmol) 溶于 DMSO (30 mL) 中, 加入碳酸氢钠 (4.33 g, 51.5 mmol), 100℃ 反应 6 h。冷却至室温, 加入 100 mL 乙酸乙酯和 100 mL 水萃取, 有机层用饱和食盐水洗涤 (30 mL x 3)。有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物通过硅胶柱色谱纯化 (乙酸乙酯: 石油醚 (V/V)=10/1-2/1), 得到 **74B** (2.57 g, 收率: 62%)。

10 LCMS $m/z = 403.1 [M+H]^+$ 。

第二步：3-((3-(哌嗪-1-基甲基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮(**74C**)的盐酸盐

3-((3-(piperazin-1-ylmethyl)phenyl)amino)piperidine-2,6-dione;HCl



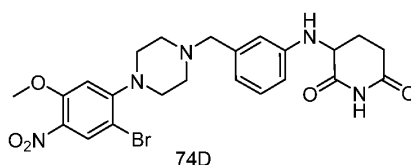
74C

50 mL 圆底烧瓶中依次加入 **74B** (1.06 g, 2.63 mmol), 氯化氢的 1,4-二氧六环溶液 (30

mL, 4 mol/L), 室温反应 2h, 减压浓缩干得 **74C** 的盐酸盐, 直接用于下一步反应。

第三步: 3-((3-((4-(2-溴-5-甲氧基-4-硝基苯基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮(**74D**)

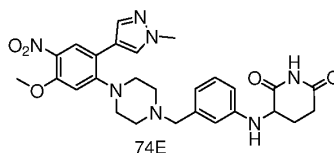
3-((3-((4-(2-bromo-5-methoxy-4-nitrophenyl)piperazin-1-yl)methyl)phenyl)amino)piperidine-2,6-dione



将 1-溴-2-氟-4-甲氧基-5-硝基苯(**1C**) (0.6 g, 2.40 mmol), 上一步得到的 **74C** 的盐酸盐和碳酸氢钠(1.01g, 12 mmol), 溶于 20 mL DMSO 中, 100℃反应 3h, 反应结束后冷却至室温, 加入 50 mL 水和 50mL 乙酸乙酯, 萃取, 水层用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取, 合并有机相, 并依次用水(30 mL×2)和饱和食盐水(30 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化(流动相: 乙酸乙酯/石油醚(V/V)=1/1 至二氯甲烷/甲醇(V/V)=20/1)得到 **74D** (1.0 g, 收率: 71%)。

第四步: 3-((3-((4-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮(**74E**)

3-((3-((4-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)piperazin-1-yl)methyl)phenyl)amino)piperidine-2,6-dione



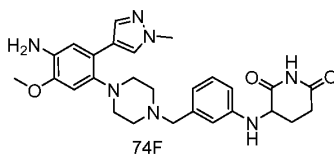
氮气保护, 50 mL 单口瓶瓶中加入 **74D** (202 mg, 0.38 mmol)和 1-甲基-1H-吡唑-4-硼酸(95.7 mg, 0.76 mmol),溶于 20 mL 二氧六环和 4 mL 水中, 加入 Pd(dppf)Cl₂·DCM (31 mg, 0.04 mmol)和碳酸氢钠(96 mg, 1.14 mmol), 氮气置换三次, 100℃反应 3 h, 降温至室温, 将反应液倒入水中, 乙酸乙酯萃取三次。合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 硅胶柱层析纯化, 得 **74E**(190 mg, 收率 94 %)。

LCMS m/z = 534.2 [M+H]⁺。

第五步: 3-((3-((4-(4-氨基-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮(**74F**)

3-((3-((4-(4-amino-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperazin-1-yl)methyl

1)phenyl)amino)piperidine-2,6-dione

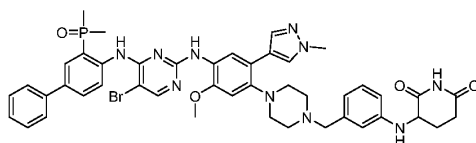


将 **74E**(190 mg, 0.36 mmol)溶于甲醇(10 mL)中, 室温下加入钯碳 10%(190 mg), 氢气下反应 2 h, 反应结束后硅藻土抽滤, 滤液浓缩得 **74F** 直接用于下一步反应。

5 LCMS m/z = 504.3[M+H]⁺。

第六步: 3-((3-((4-((5-溴-4-((3-(二甲基磷酰基)-[1,1'-联苯基]-4-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮
(化合物 74)

3-((3-((4-(4-((5-bromo-4-((3-(dimethylphosphoryl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperazin-1-yl)methyl)phenyl)amino)piperidine-2,6-dione



化合物74

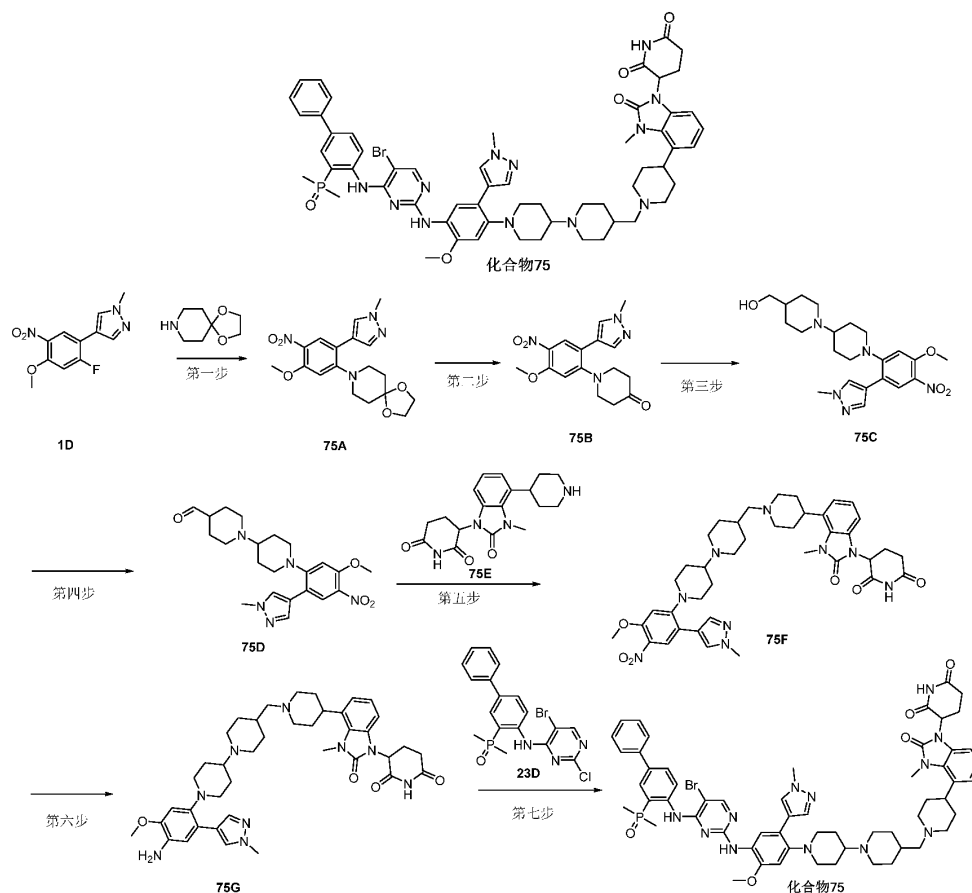
将上一步得到的 **74F** (101 mg, 0.2 mmol) 和(4-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基)-[1,1'-联苯]-3-基)二甲基氧化膦(**23D**) (105 mg, 0.24 mmol, 溶于 DMF(10 mL)中, 加入对甲苯磺酸一水合物 (114 mg, 0.6 mmol), 100 °C 搅拌 16 h。冷却至室温, 加入 20 mL 饱和碳酸氢钠水溶液和 50 mL 二氯甲烷分层, 有机层减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化(流动相: DCM/MeOH(V/V)=100/1-20/1), 粗品继续用制备 HPLC(仪器: waters 2767 制备液相; 色谱柱: XBridge@ Prep C18(30mm×150mm); 流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 0.1% TFA))纯化, 制备液浓缩, 加入 50 mL DCM 后加入饱和碳酸氢钠溶液调节溶液至碱性, 分离二氯甲烷层, 水层用二氯甲烷萃取(2×30mL), 合并二氯甲烷层, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得化合物 **74**(15 mg, 收率 8.3%)。

LCMS $m/z = 452.3$ $[(M+2H)/2]^+$.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.11 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 8.46 – 8.33 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.76 – 7.64 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.56 – 7.46 (m, 2H), 7.44 – 7.25 (m, 3H), 7.15 (s, 1H), 7.06 (t, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.64–6.53 (m, 2H), 5.80 (d, 1H), 4.38–4.28 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.43 (s, 2H), 2.97 – 2.82 (m,

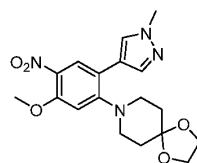
4H), 2.81-2.69 (m, 1H), 2.67-2.52 (m, 5H), 2.18-2.07 (m, 1H), 1.94-1.75 (m, 7H)。

实施例 75: 化合物 75 的制备



- 5 第一步: 8-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)-1,4-二氧杂-8-氮杂螺环[4.5]癸烷(**75A**)

8-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)-1,4-dioxo-8-azaspiro[4.5]decane



75A

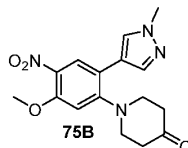
- 10 将 1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷 (1.37 g, 9.56 mmol), **1D** (1.2 g, 4.78 mmol) 和碳酸钾 (3.30 g, 23.90 mmol) 混合溶于 DMSO (30 mL) 中, 120℃ 搅拌 5 h。冷却至室温, 加入 50 mL 水和 50 mL 乙酸乙酯萃取, 有机层减压浓缩, 残留物柱层析纯化(流动相: 乙酸乙酯/

石油醚(V/V)=1/1)得到 **75A**(1 g, 收率: 56 %)。

LCMS $m/z = 375.1 [M+H]^+$ 。

第二步: 1-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)哌啶-4-酮(**75B**)

1-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)piperidin-4-one



5

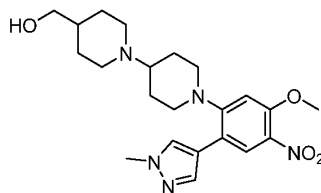
50 mL 圆底烧瓶中依次加入 **75A** (1 g, 2.67 mmol), 丙酮(30 mL)盐酸水溶液(3 mL, 4 mol/L), 室温反应过夜, 加入 50 mL DCM, 加入饱和碳酸氢钠溶液调节 pH 为碱性, 分离有机层, DCM 萃取水层(2×30 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得 **75B**, 直接用于下一步反应。

10 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.92 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.31 (t, 4H), 2.53 (t, 4H)。

第三步: (1'-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)-[1,4'-联哌啶]-4-基)甲醇(**75C**)

(1'-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)-[1,4'-bipiperidin]-4-yl)meth

15 anol



75C

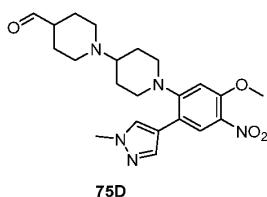
将 **75B** (787 mg, 2.38 mmol), 哌啶-4-基甲醇(329 mg, 2.86 mmol)混合于二氯乙烷(50 mL)中, 加入醋酸(143 mg, 2.38 mmol), 50℃反应 2 h 冷却至室温, 加入三乙氧基硼氢化钠 (1 g, 4.72 mmol), 室温下搅拌过夜。加入 50 mL 二氯甲烷和 50 mL 饱和碳酸氢钠水溶液后分层, 有机层减压干燥, 残留物用硅胶柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-10/1)得到 **75C**(430 mg, 收率: 42%)。

LCMS $m/z = 430.2 [M+H]^+$ 。

第四步: 1'-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)-[1,4'-联哌啶]-4-醛(**75D**)

1'-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)-[1,4'-bipiperidine]-4-carbaldehyde

25 ehyde



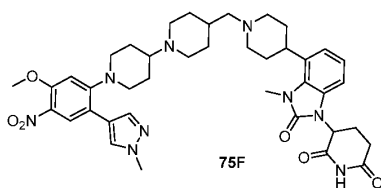
将 **75C**(430 mg, 1.00 mmol)和戴斯-马丁氧化剂(1.27 g, 3 mmol)溶于 20 mL 二氯甲烷中, 室温反应 2 h, 浓缩, 硅胶柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-10/1)得 **75D**(150 mg, 收率 35 %)。

5 LCMS $m/z = 428.3 [M+H]^+$ 。

第五步: 3-(4-(1-((1'-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)-[1,4'-联哌啶]-4-基)甲基)哌啶-4-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(**75F**)

3-(4-(1-((1'-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)-[1,4'-bipiperidin]-4-yl)methyl)piperidin-4-yl)-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidine-2,6-dione

10



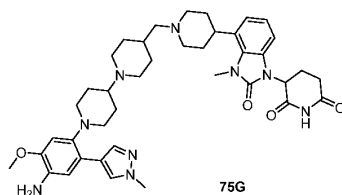
将 **75E**(参照专利 WO2021127283 合成所得, 156 mg, 0.46 mmol)和 **75D**(150 mg, 0.35 mmol)溶于 DMAC(10 mL)中, 依次加入 4Å 分子筛(200 mg)和醋酸(21 mg, 0.35 mmol), 50℃反应 2 h 后冷却至室温, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (148 mg, 0.70 mmol), 室温下搅拌过夜。反应结束后, 加入 50 ml 水淬灭反应, 加入饱和碳酸氢钠溶液调节到碱性, 用乙酸乙酯萃取(3×50 ml), 无水硫酸钠干燥, 过滤、浓缩、硅胶柱色谱纯化(DCM: MeOH: Et₃N=10:1:0.01)得到 **75F**(100 mg, 收率: 38%)。

15

第六步: 3-(4-(1-((1'-(4-氨基-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-[1,4'-联哌啶]-4-基)甲基)哌啶-4-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(**75G**)

3-(4-(1-((1'-(4-amino-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-[1,4'-bipiperidin]-4-yl)methyl)piperidin-4-yl)-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidine-2,6-dione

20

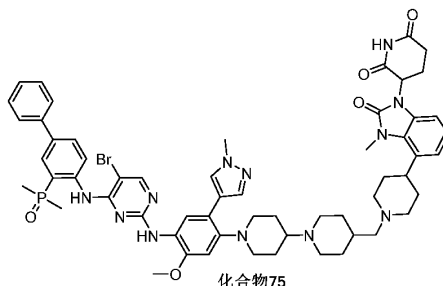


75G

将 **75F** (100 mg, 0.13 mmol) 溶于甲醇 (10 mL) 中, 室温下加入钯碳 10% (100 mg), 氢气下反应 2 h, 反应结束后硅藻土抽滤, 滤液浓缩得 **75G** 直接用于下一步反应。

第七步: 3-(4-(1-((1'-4-((5-溴-4-((3-(二甲基磷酰基)-[1,1'-联苯基]-4-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-[1,4'-联哌啶]-4-基)甲基)哌啶-4-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(化合物 **75**)

3-(4-(1-((1'-4-((5-bromo-4-((3-(dimethylphosphoryl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-[1,4'-bipiperidin]-4-yl)methyl)piperidin-4-yl)-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidine-2,6-dione



化合物 75

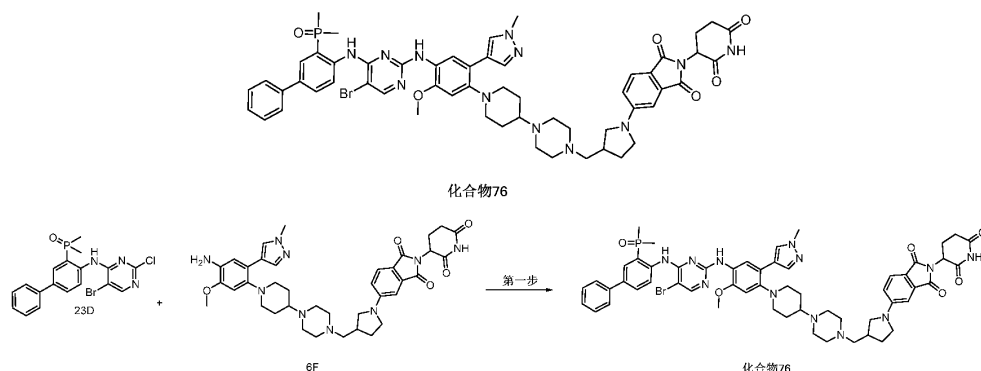
10

将 **75G** (85 mg, 0.12 mmol) 和 **23D** (63 mg, 0.14 mmol) 溶于 DMF (10 mL) 中, 加入对甲苯磺酸一水合物 (68 mg, 0.36 mmol), 100 °C 搅拌 16 h。冷却至室温, 加入 20 mL 饱和碳酸氢钠水溶液和 50 mL 二氯甲烷分层, 有机层减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化(流动相: DCM/MeOH(V/V)=100/1-20/1), 粗品继续用制备 HPLC(仪器: waters 2767 制备液相; 色谱柱: XBridge@ Prep C18(30mm×150mm); 流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 0.1% TFA))纯化, 制备液浓缩, 加入 30 mL DCM 后加入饱和碳酸氢钠溶液调节溶液至碱性, 分离二氯甲烷层, 水层用二氯甲烷萃取(2×30 mL), 合并二氯甲烷层, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得化合物 **75** (5 mg, 收率 3.7%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.10 (s, 1H), 8.45 – 8.33 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.62 – 7.50 (m, 3H), 7.50 – 7.41 (m, 3H), 7.40 – 7.33 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.95 – 6.87 (m, 2H), 6.83 (s, 1H)。 δ 4.85 (dd, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.10 (d, 2H), 2.99 – 2.86 (m, 4H), 2.68 – 2.34 (m, 5H), 2.30 – 2.05 (m, 6H), 2.05 – 1.91 (m, 2H), 1.85 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.79 – 1.65 (m, 8H), 1.65 – 1.42 (m, 4H), 1.18 – 1.03 (m, 2H)。

20

实施例 76: 化合物 76 的制备



第一步: 5-(3-((4-(1-(4-((5-溴-4-((3-(二甲基膦酰基)-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 76)

5-(3-((4-(1-(4-((5-bromo-4-((3-(dimethylphosphoryl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)piperazin-1-yl)methyl)pyrrolidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione

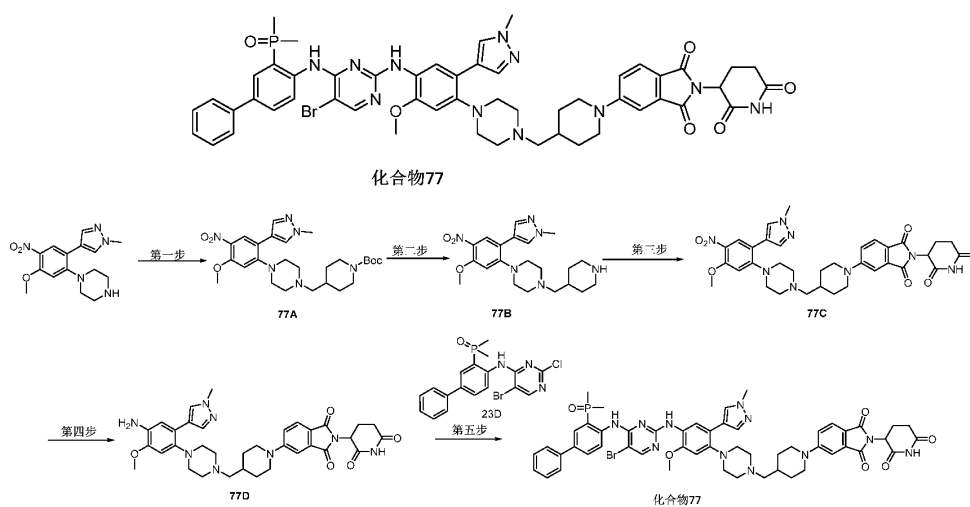
10 将 **6F**(200 mg, 0.28 mmol) 和 **23D** (150 mg, 0.34 mmol)溶于 DMF(10 mL)中, 加入对甲苯磺酸一水合物 (160 mg, 0.84 mmol), 氮气保护下 100℃搅拌 16 h。冷却至室温, 加入 10mL 饱和碳酸氢钠水溶液和 20 mL 二氯甲烷分层, 有机层减压浓缩。将浓缩液进一步制备液相纯化(仪器: waters 2767 制备色谱柱: SunFire@ Prep C18(19mm×150mm); 流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 0.1% TFA)), 将制备所得冻干。

15 溶于 20mL 二氯甲烷, 加入饱和碳酸氢钠溶液(50ml), 萃取, 分液后有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到化合物 **76**(40 mg, 收率: 13%)。

LCMS $m/z = 555.3 [(M+2H)/2]^+$ 。

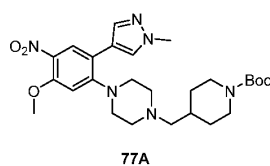
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.11 (s, 1H), 11.04 (s, 1H), 8.43 – 8.34 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.59 – 7.51 (m, 3H), 7.45 (t, 2H), 7.36 (t, 1H), 7.23 – 7.14 (m, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.82 (dd, 2H), 5.05 (dd, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.59 – 3.37 (m, 4H), 3.19 – 3.03 (m, 3H), 2.94 – 2.83 (m, 1H), 2.65 – 2.51 (m, 10H), 2.47 – 2.32 (m, 5H), 2.25 – 2.09 (m, 2H), 2.05 – 1.99 (m, 1H), 1.85 – 1.73 (m, 8H), 1.60 – 1.49 (m, 2H)。

实施例 77: 化合物 77 的制备



第一步：4-((4-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(77A)

- 5 tert-butyl 4-((4-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)piperazin-1-yl)methyl)piperidine-1-carboxylate

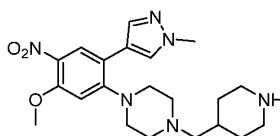


- 10 将 1-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)哌嗪(80B)的盐酸盐(1.0 g)和 1-叔丁氧羰基哌啶-4-甲醛(0.8 g, 3.75 mmol)溶于 DMAc(50 mL)中, 加入醋酸(1.0 g, 16.65 mmol), 室温搅拌 2 h。然后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠(1.0 g, 4.72 mmol), 室温反应过夜。反应结束后, 加入 100 mL 乙酸乙酯和 200 mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 有机相用无水硫酸钠干燥后, 减压浓缩, 用硅胶柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-10/1)得到化合物(77A), 黄色固体(1.2 g, 收率: 74%)。

LCMS $m/z = 515.3 [M+H]^+$ 。

- 15 第二步：1-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)-4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪(77B)的盐酸盐

1-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)-4-(piperidin-4-ylmethyl)piperazine;HCl

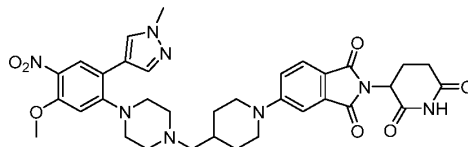


77B

将 **77A** (1.2 g, 2.33 mmol) 溶于甲醇(14mL)中, 加入 4*N* 盐酸的二氧六环溶液(30 mL), 室温下反应 1 h, 减压浓缩, 残留物直接用于下一步。

第三步: 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((4-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(**77C**)

2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-5-(4-((4-(5-methoxy-2-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)piperazin-1-yl)methyl)piperidin-1-yl)isoindoline-1,3-dione



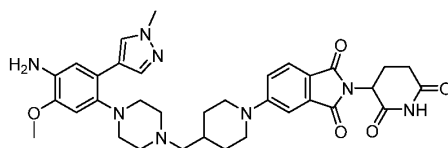
77C

将上一步的 **77B** 的盐酸盐粗品溶于 DMSO (20 mL) 中, 依次加入 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮(683 mg, 2.47 mmol) 和碳酸氢钠 (692 mg, 8.24 mmol), 100°C 搅拌 5 h。冷却至室温, 加入 30 mL 水, 过滤, 滤饼减压干燥后, 用硅胶柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-20/1)得到 **77C**(0.90g, 两步收率: 58%)。

LCMS $m/z = 671.3 [M+H]^+$ 。

第四步: 5-(4-((4-(4-氨基-5-甲氧基-2-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(**77D**)

5-(4-((4-(4-amino-5-methoxy-2-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)phenyl)piperazin-1-yl)methyl)piperidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione



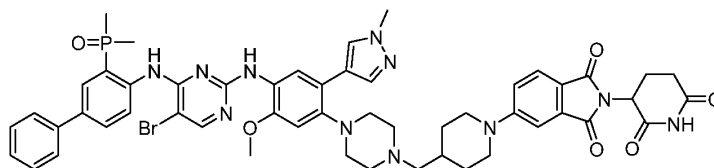
77D

将 **77C** (0.90 g, 1.34 mmol) 溶于乙醇/水(20mL, 3:1)中, 依次加入铁粉 (375 mg, 6.71 mmol), 氯化铵(361 mg, 6.75 mmol), 氮气保护, 80°C 搅拌 1h。冷却至室温, 减压抽滤, 滤液减压浓缩后, 粗品用硅胶柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-20/1)得到 **77D**(650 mg, 收率: 76%)。

LCMS $m/z = 641.3 [M+H]^+$ 。

第五步：5-(4-((4-(4-((5-溴-4-((3-(二甲基膦酰基)-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(化合物 77)

- 5 5-(4-((4-(4-((5-bromo-4-((3-(dimethylphosphoryl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperazin-1-yl)methyl)piperidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione



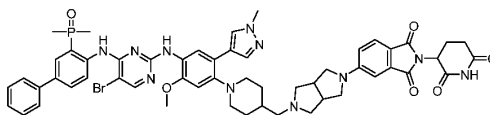
化合物77

- 将 **77D**(200 mg, 0.31 mmol)和 **23D** (150 mg, 0.34 mmol)溶于 DMF(10 mL)中，加入对
10 甲苯磺酸一水合物 (160 mg, 0.84 mmol)，氮气保护下 100℃搅拌 16 h。冷却至室温，加入 10 mL 饱和碳酸氢钠水溶液和 20 mL 二氯甲烷分层，有机层减压浓缩。将浓缩液进一步制备液相纯化(仪器：waters 2767 制备色谱柱：SunFire® Prep C18(19mm×150mm)；流动相组成：流动相 A：乙腈，流动相 B：水(含 0.1% TFA))，将制备所得冻干。将所得固体溶于 20mL 二氯甲烷，加入饱和碳酸氢钠溶液(50 mL)，萃取，分液后有机层用无水硫
15 酸钠干燥，减压浓缩，得到化合物 **77**(50 mg，收率：15%)。

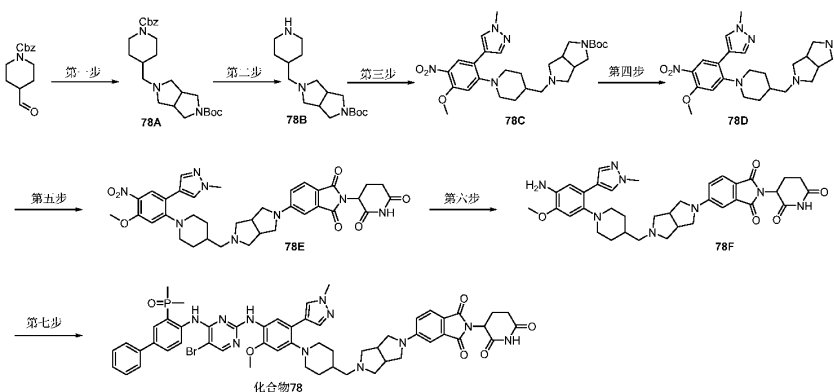
LCMS $m/z = 520.7 [(M+2H)/2]^+$ 。

- ^1H NMR (400 MHz, $\text{D}_2\text{O}/\text{CF}_3\text{COOD}(v/v=1:1)$) δ 8.28 (s, 1H), 8.25 – 8.03 (m, 6H), 7.83 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.63 – 7.45 (m, 5H), 7.43 – 7.27 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 5.23 (dd, 1H), 4.00 – 3.90 (m, 5H), 3.90 – 3.71 (m, 5H), 3.71 – 3.59 (m, 2H), 3.44 – 3.07 (m, 8H), 2.97 – 2.89 (m, 2H), 2.87 – 2.71 (m, 1H), 2.66 – 2.48 (m, 1H), 2.48 – 2.32 (m, 2H), 2.32 – 2.21 (m, 1H), 2.21 – 2.07 (m, 2H), 2.02 (d, 6H)。
- 20

实施例 78：化合物 78 的制备

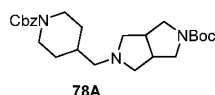


化合物78



第一步：5-((1-((苄氧基)羰基)哌啶-4-基)甲基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯(**78A**)

tert-butyl 5-((1-((benzyloxy)carbonyl)piperidin-4-yl)methyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole-2(1H)-carboxylate

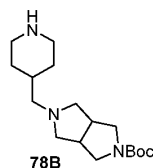


将 4-甲酰基哌啶-1-羧酸苄酯(2.5 g, 10.11 mmol), 六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯(3.58 g, 16.88 mmol)溶于二氯甲烷 (100 mL)中, 加入醋酸(610 mg, 10.11 mmol), 室温搅拌 1 h, 继续加入三乙酰氧基硼氢化钠 (4.29 g, 20.22 mmol), 室温反应过夜, 加入饱和碳酸氢钠水溶液调节至碱性, 二氯甲烷(50 mL×3)萃取, 合并有机相, 用水(100 mL×2)洗涤后经过无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化(流动相: 乙酸乙酯/石油醚(V/V)=1/1 至二氯甲烷/甲醇(V/V)=20/1)得到 **78A**(3.7 g, 收率: 82.5%)。

LCMS $m/z = 444.3[M+H]^+$ 。

第二步：5-(哌啶-4-基甲基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯(**78B**)

tert-butyl 5-(piperidin-4-ylmethyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole-2(1H)-carboxylate

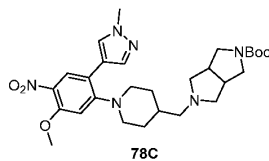


依次加入 **78A**(3.7 g, 8.34 mmol)、钯碳(1.5 g, 10 wt%)溶于 60 mL 甲醇中, 然后氢气置换三次后在室温反应 3h, 硅藻土抽滤, 滤液减压浓缩, 得到 **78B**(2.5 g, 收率: 96.8%)。

第三步：5-((1-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)哌啶-4-基)甲基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯(**78C**)

tert-butyl 5-((1-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)piperidin-4-yl)methyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole-2(1H)-carboxylate

methyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole-2(1H)-carboxylate

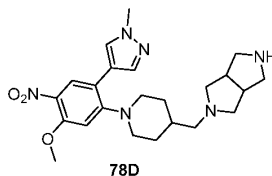


将 **78B** (2.46 g, 7.96 mmol) 和 4-(2-氟-4-甲氧基-5-硝基苯基)-1-甲基-1H-吡唑(**1D**) (2.0 g, 7.96 mmol) 溶于 DMSO (10 mL) 中, 加入无水碳酸钾 (3.3 g, 23.88 mmol), 120°C 反应 6 h。冷却至室温, 加入 50 mL 乙酸乙酯和 30 mL 水萃取, 有机层用饱和食盐水洗涤(20 mL × 3)三次。有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物柱层析纯化(二氯甲烷: 甲醇 (V/V)=100/1-20/1), 得到 **78C**(0.8 g, 收率: 18%)。

LCMS $m/z = 541.3[M+H]^+$ 。

第四步: 2-((1-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)哌啶-4-基)甲基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯(**78D**)的盐酸盐

2-((1-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)piperidin-4-yl)methyl)octahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole; HCl

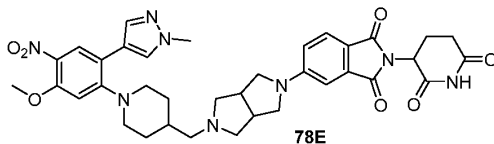


将 **78C** (800 mg, 1.48 mmol) 溶于甲醇(2 mL)中, 加入 4 N 盐酸的二氧六环溶液(4 mL), 室温下反应 1 h, 减压浓缩, 残留物直接用于下一步。

LCMS $m/z = 441.3[M+H]^+$ 。

第五步: 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(5-((1-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)哌啶-4-基)甲基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)异吲哚-1,3-二酮(**78E**)

2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-5-(5-((1-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)piperidin-4-yl)methyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)isoindoline-1,3-dione



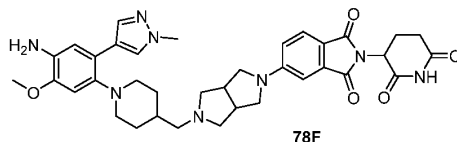
将上一步的 **78D** 的盐酸盐的粗品溶于 DMSO (6 mL) 中, 依次加入 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚-1,3-二酮(410 mg, 1.48 mmol) 和 DIPEA(1.15 g, 8.88 mmol), 100°C 搅拌 5 h。冷却至室温, 加入 10 mL 水, 过滤, 滤饼减压干燥后, 用硅胶柱层析纯化(流动

相：二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-20/1)得到 **78E**(318 mg, 收率：30.8%)。

LCMS $m/z = 697.3 [M+H]^+$ 。

第六步：5-(5-((1-(4-氨基-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚-1,3-二酮(**78F**)

- 5 5-(5-((1-(4-amino-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)methyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione

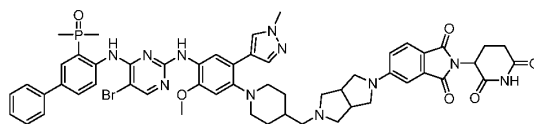


78F

- 将化合物 **78E** (318 mg, 0.46 mmol) 溶于乙醇/水(9 mL/3 mL)中, 依次加入铁粉 (210 mg, 3.68 mmol), 氯化铵(200 mg, 3.68 mmol), 氮气保护, 80°C 搅拌 3h。冷却至室温, 减压抽滤, 滤液减压浓缩后, 粗品用硅胶柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=50/1-20/1)得到 **78F**(240 mg, 收率: 78%)。

第七步：5-(5-((1-(4-((5-溴-4-((3-(二甲基磷酰基)-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚-1,3-二酮(化合物 **78**)

- 15 5-(5-((1-(4-((5-bromo-4-((3-(dimethylphosphoryl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)methyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione



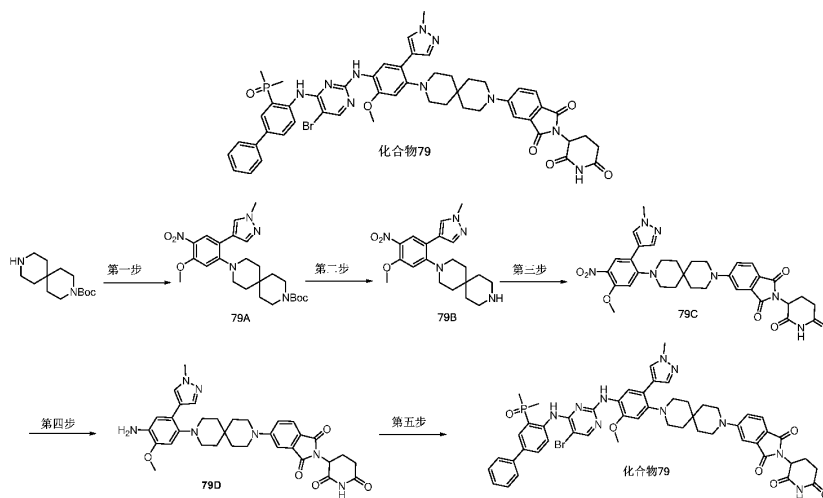
化合物78

- 将化合物 **78F**(120 mg, 0.18 mmol) 和 **23D** (86 mg, 0.20 mmol) 溶于 1,4-二氧六环(2 mL) 和 NMP(0.5 mL)中, 加入对甲苯磺酸一水合物 (93 mg, 0.54 mmol), 氮气保护下 100°C 搅拌 16 h。冷却至室温, 加入 10mL 饱和碳酸氢钠水溶液和 20 mL 二氯甲烷分层, 有机层减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化, 得到的产品进一步制备液相纯化(仪器: waters 2767 制备色谱柱: SunFire® Prep C18(19mm×150mm); 流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 0.1% TFA)), 将制备所得冻干。将所得固体溶于 20mL 二氯甲烷, 加入饱和碳酸氢钠溶液(50ml), 萃取, 分液后有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到化合物 **78**(20 mg, 收率: 10.4%)。

LCMS $m/z = 533.8 [(M+2H)/2]^+$ 。

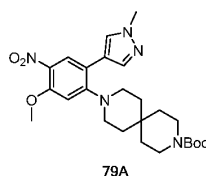
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.24 – 10.92 (m, 2H), 8.50 – 8.32 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.77 – 7.60 (m, 2H), 7.59 – 7.45 (m, 3H), 7.39 (t, 2H), 7.25 (t, 1H), 7.22 – 7.06 (m, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.88 (dd, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.05 (dd, 1H), 3.86 – 3.65 (m, 8H), 3.30 – 3.19 (m, 2H), 3.12 – 2.93 (m, 4H), 2.93 – 2.82 (m, 1H), 2.71 – 2.51 (m, 8H), 2.34 (d, 2H), 2.05 – 1.96 (m, 1H), 1.82 (d, 6H), 1.76 – 1.63 (m, 2H), 1.60 – 1.44 (m, 1H), 1.36 – 1.24 (m, 2H)。

实施例 79：化合物 79 的制备



第一步：9-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-羧酸叔丁酯(**79A**)

tert-butyl 9-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)-3,9-diazaspiro[5.5]undecane-3-carboxylate

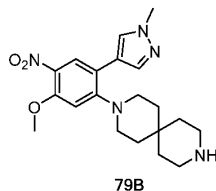


将 3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-羧酸叔丁酯 (1.27 g, 4.98 mmol), 4-(2-氟-4-甲氧基-5-硝基苯基)-1-甲基-1H-吡唑(**1D**) (1.5 g, 5.98 mmol) 和碳酸钾(2.75 g, 19.92 mmol) 混合溶于 DMSO (10 mL) 中, 120℃ 搅拌 16 h。冷却至室温, 加入 50 mL 水和 50 mL 乙酸乙酯萃取, 有机层减压浓缩, 残留物柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-20/1)得到 9-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-羧酸叔丁酯 (**79A**)(2.0 g, 收率: 83%)。

LCMS $m/z = 486.3 [M+H]^+$ 。

第二步：3-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷
(79B)

3-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)-3,9-diazaspiro[5.5]undecane

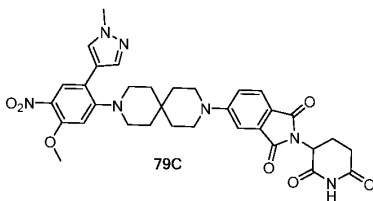


5

将化合物 79A(2.0 g, 4.12 mmol)溶于 DCM (20 mL)，室温下加入三氟乙酸 (6 mL)，搅拌 3 h，减压浓缩，残留物加入 20 mL 二氯甲烷，用 1N NaOH 水溶液调节 pH = 9-10，分液，有机层减压浓缩后得到化合物 3-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷(79B)(1.5 g)，直接用于下一步。

10 第三步：2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(9-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)-3,9-二氮杂螺 [5.5]十一烷-3-基)异吲哚-1,3-二酮(79C)

2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-5-(9-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl)isoindoline-1,3-dione



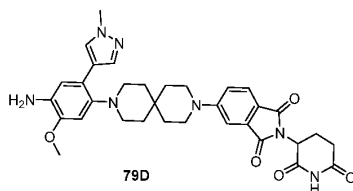
15 将化合物 79B (1.5 g, 3.89 mmol)溶于 DMSO (5 mL)中，依次加入 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚-1,3-二酮 (1.29 g, 4.67 mmol)和 DIPEA (1.01g, 7.78 mmol)，90℃搅拌 3 h。冷却至室温，加入 10 mL 水，过滤，滤饼减压干燥后，用硅胶柱层析纯化(流动相：二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-20/1)得到 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(9-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)-3,9-二氮杂螺 [5.5]十一烷-3-基)异吲哚-1,3-二酮(79C)(1.4g，
20 收率：56.1%)。

LCMS $m/z = 642.3[M+H]^+$ 。

第四步：5-(9-(4-氨基-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚-1,3-二酮(79D)

5-(9-(4-amino-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione

25



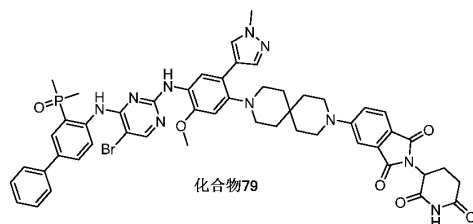
将化合物 **79C** (1.4 g, 2.18 mmol)、铁粉(0.97 mg, 17.44 mmol)、氯化铵(0.93 mg, 17.44 mmol)溶于乙醇(30 mL)和水(10 mL)中, 80℃搅拌 2h, 之后冷却至室温, 抽滤, 滤液浓缩后得到标题化合物 5-(9-(4-氨基-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-3,9-二氮杂螺[5.5]

5 十一烷-3-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基) 异吲哚-1,3-二酮(**79D**)(1.0 g), 直接用于下一步。

LCMS $m/z = 612.3 [M+H]^+$ 。

第五步: 5-(9-(4-((5-溴-4-((3-(二甲基磷酰基)-[1,1'-联苯基]-4-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异二氢吲哚-1,3-二酮(化合物 **79**)

10 5-(9-(4-((5-bromo-4-((3-(dimethylphosphoryl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione



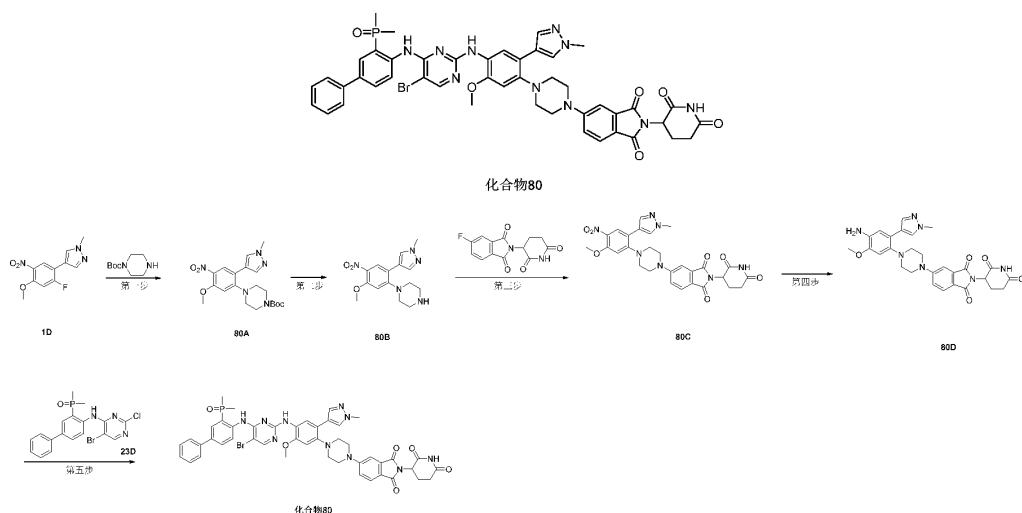
将 **79D**(180 mg, 0.29 mmol)和(4-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基)-[1,1'-联苯]-3-基)二甲基
 15 氧化膦(**23D**) (150 mg, 0.35 mmol)溶于 1,4-二氧六环(3 mL)和 NMP(1 mL)中, 加入对甲苯磺酸一水合物 (165 mg, 0.87 mmol), 氮气保护下 100℃搅拌 16 h。冷却至室温, 加入 10 mL 饱和碳酸氢钠水溶液和 20 mL 二氯甲烷分层, 有机层减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化, 得到的产品进一步制备液相纯化(仪器: waters 2767 制备色谱柱: SunFire@ Prep C18(19mm×150mm); 流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 0.1% TFA)), 将
 20 制备所得冻干。将所得固体溶于 20 mL 二氯甲烷, 加入饱和碳酸氢钠溶液(50 ml), 萃取, 分液后有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到化合物 **79**(22 mg, 收率: 7.5%)。

LCMS $m/z = 506.3 [(M+2H)/2]^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.13 (s, 1H), 11.06 (s, 1H), 8.45 – 8.36 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.75 – 7.64 (m, 2H), 7.59 – 7.50 (m, 3H), 7.50
 25 – 7.41 (m, 2H), 7.41 – 7.29 (m, 2H), 7.30 – 7.16 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 5.07 (dd, 1H), 3.81 (s,

3H), 3.77 (s, 3H), 3.54 – 3.39 (m, 4H), 2.96 – 2.78 (m, 5H), 2.69 – 2.52 (m, 2H), 2.06 – 1.96 (m, 1H), 1.83 (d, 6H), 1.71 – 1.51 (m, 8H)。

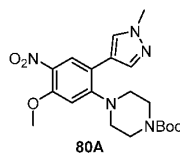
实施例 80: 化合物 80 的制备



5

第一步: 4-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(**80A**)

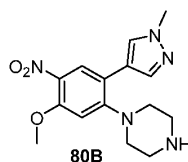
tert-butyl 4-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)piperazine-1-carboxylate



10 将 **1D**(0.8 g, 3.18 mmol)溶于 DMSO(20 mL)中, 依次加入碳酸钾(1.3 g, 9.41 mmol)、哌嗪-1-羧酸叔丁酯(712 mg, 3.82 mmol), 100℃反应 6h。反应完后, 用 50 mL 乙酸乙酯和 200 mL 水萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥后, 减压浓缩, 用硅胶柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-10/1)得到 **80A**(650 mg, 收率: 49%)。

LCMS $m/z = 418.2 [M+H]^+$ 。

15 第二步: 1-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)哌嗪(**80B**)的盐酸盐
1-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)piperazine;HCl

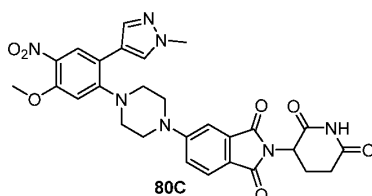


将 **80A** (400 mg, 0.96 mmol)溶于甲醇(2 mL)中, 加入 4N 盐酸的二氧六环溶液(6 mL),

室温下反应 1 h, 减压浓缩, 残留物直接用于下一步。

第三步: 2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-5-(4-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(**80C**)

2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-5-(4-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)piperazin-1-yl)isoindoline-1,3-dione

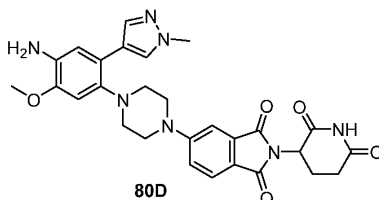


将上一步的 **80B** 的盐酸盐粗品溶于 DMSO (8 mL) 中, 依次加入 2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮(318 mg, 1.15 mmol) 和碳酸氢钠 (323 mg, 3.84 mmol), 100°C 搅拌 5 h。冷却至室温, 加入 10 mL 水, 过滤, 滤饼减压干燥后, 用硅胶柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-20/1)得到 **80C**(284 mg, 两步收率: 52%)。

LCMS $m/z = 574.2 [M+H]^+$ 。

第四步: 5-(4-(4-氨基-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌嗪-1-基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(**80D**)

5-(4-(4-amino-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperazin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione



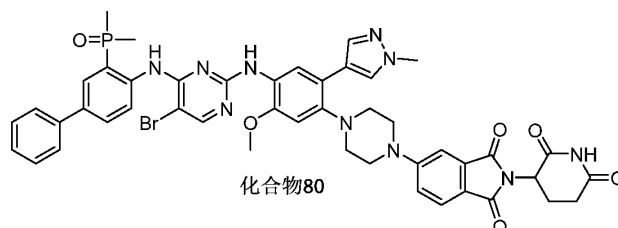
将 **80C** (284 mg, 0.50 mmol) 溶于乙醇/水(8 mL, 3:1)中, 依次加入铁粉 (140 mg, 2.5 mmol), 氯化铵(134 mg, 2.5 mmol), 氮气保护, 80°C 搅拌 1h。冷却至室温, 减压抽滤, 滤液减压浓缩后, 粗品用硅胶柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-20/1)得到 **80D**(260 mg, 收率: 96%)。

LCMS $m/z = 544.2 [M+H]^+$ 。

第五步: 5-(4-(4-((5-溴-4-((3-(二甲基磷酰基)-[1,1'-联苯基]-4-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌嗪-1-基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 **80**)

5-(4-(4-((5-bromo-4-((3-(dimethylphosphoryl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)amino)pyrimidin-2-yl

)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperazin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione

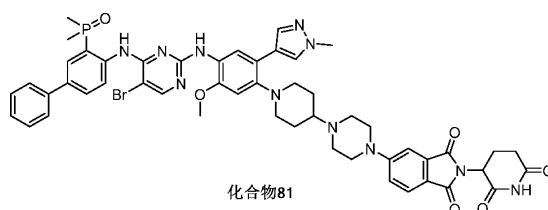


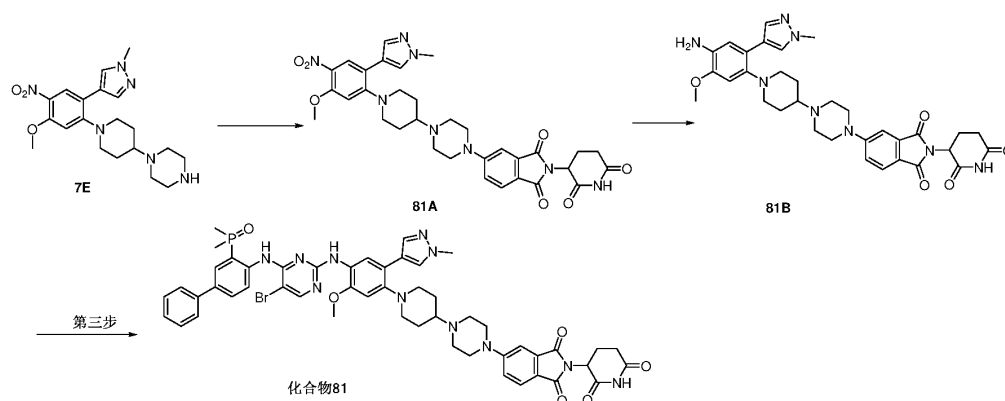
将 **80D**(130 mg, 0.24 mmol) 和(4-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基)-[1,1'-联苯]-3-基)二甲基
 5 氧化膦(**23D**) (135 mg, 0.31 mmol)溶于 DMF(10 mL)中,加入对甲苯磺酸一水合物 (137 mg,
 0.72 mmol), 氮气保护下 100℃搅拌 16 h。冷却至室温,加入 10mL 饱和碳酸氢钠水溶液
 和 20 mL 二氯甲烷分层,有机层减压浓缩,残留物用硅胶柱层析纯化,得到的产品进一
 步制备液相纯化(仪器: waters 2767 制备色谱柱: SunFire® Prep C18(19mm×150mm); 流
 动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 0.1% TFA)), 将制备所得冻干。将所得固
 10 体溶于 20 mL 二氯甲烷,加入饱和碳酸氢钠溶液(50 mL),萃取,分液后有机层用无水硫
 酸钠干燥,减压浓缩,得到化合物 **80**(77 mg, 收率: 34%)。

LCMS $m/z = 943.2 [M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.10 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.29 (s, 1H),
 8.20 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.77 – 7.63 (m, 3H), 7.55 (d, 2H), 7.48 – 7.40 (m, 2H),
 15 7.41 – 7.25 (m, 3H), 7.18 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 5.09 (dd, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 –
 3.54 (m, 4H), 3.05 – 2.92 (m, 4H), 2.92 – 2.83 (m, 1H), 2.68 – 2.54 (m, 2H), 2.06 – 1.94 (m,
 1H), 1.83 (d, 6H)。

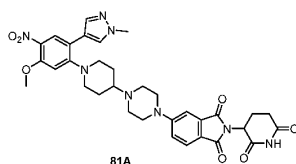
实施例 81: 化合物 81 的制备





第一步：2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-5-(4-(1-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(**81A**)

2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-5-(4-(1-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)piperidin-4-yl)piperazin-1-yl)isoindoline-1,3-dione

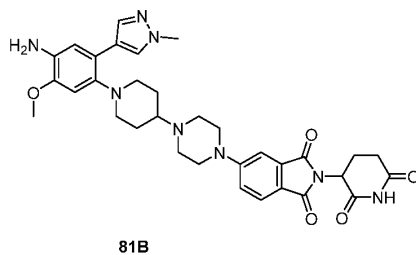


将 **7E**(1.0 g, 2.50 mmol)溶于 DMSO (20 mL)中,依次加入 2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-5-硝基异吲哚啉-1,3-二酮(828 mg, 3.00 mmol)和碳酸氢钠 (692 mg, 8.24 mmol), 100°C 搅拌 5 h。冷却至室温,加入 30 mL 水,过滤,滤饼减压干燥后,用硅胶柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-20/1)得到 **81A**(0.90g, 收率: 55%)。

LCMS $m/z = 657.3 [M+H]^+$ 。

第二步：5-(4-(1-(4-氨基-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(**81B**)

5-(4-(1-(4-amino-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)piperazin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione



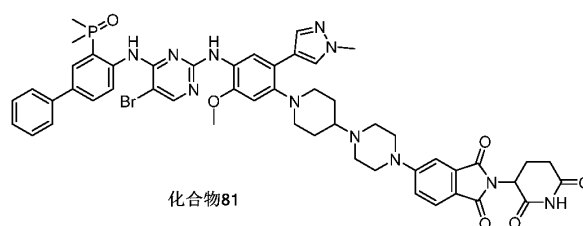
将 **81A** (0.90 g, 1.37 mmol)溶于乙醇/水(20mL, 3:1)中,依次加入铁粉 (375 mg, 6.71 mmol), 氯化铵(361 mg, 6.75 mmol), 氮气保护, 80°C 搅拌 1h。冷却至室温,减压抽滤,

滤液减压浓缩后, 粗品用硅胶柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-20/1)得到 **81B**(700 mg, 收率: 82%)。

LCMS $m/z = 627.3 [M+H]^+$ 。

第三步: 5-(4-(1-(4-((5-溴-4-((3-(二甲基膦酰基)-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(化合物 **81**)

5-(4-(1-(4-((5-bromo-4-((3-(dimethylphosphoryl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)piperazin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione



10

将 **81B** (200 mg, 0.32 mmol) 和 **23D** (150 mg, 0.34 mmol) 溶于 DMF(10 mL) 中, 加入对甲苯磺酸一水合物 (160 mg, 0.84 mmol), 氮气保护下 100℃ 搅拌 16 h。冷却至室温, 加入 10mL 饱和碳酸氢钠水溶液和 20 mL 二氯甲烷分层, 有机层减压浓缩。将浓缩液进一步制备液相纯化(仪器: waters 2767 制备色谱柱: SunFire® Prep C18(19mm×150mm); 流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 0.1% TFA)), 将制备所得冻干。将所得固体溶于 20 mL 二氯甲烷, 加入饱和碳酸氢钠溶液(50 mL), 萃取, 分液后有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到化合物 **81**(55 mg, 收率: 17%)。

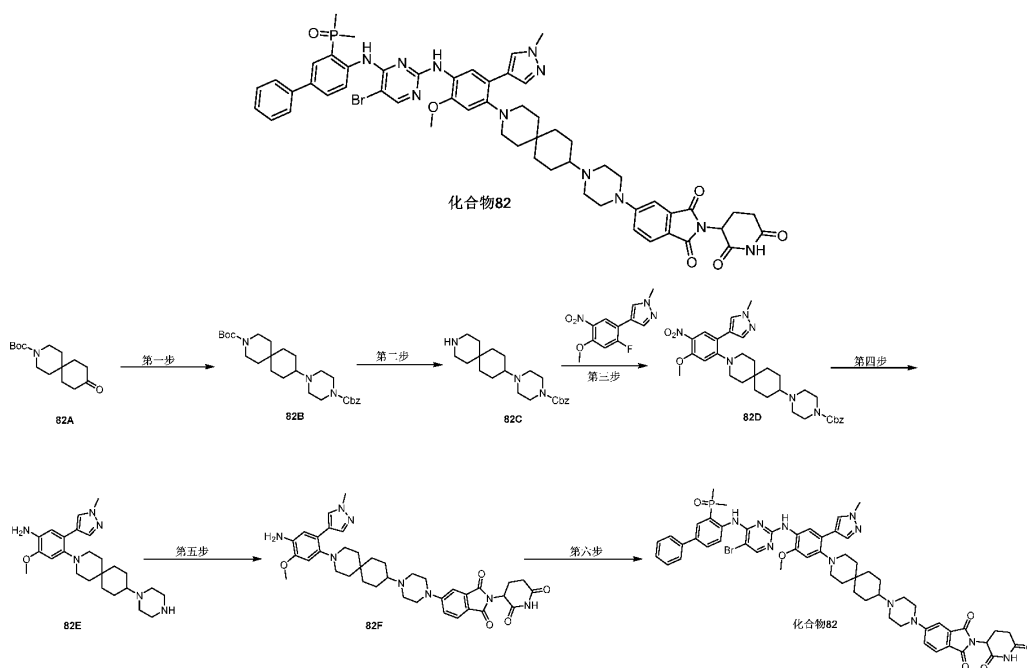
15

LCMS $m/z = 513.7 [(M+2H)/2]^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.11 (s, 1H), 11.06 (s, 1H), 8.44 – 8.33 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.75 – 7.65 (m, 2H), 7.61 – 7.52 (m, 3H), 7.46 (t, 2H), 7.40 – 7.33 (m, 2H), 7.32 – 7.24 (m, 1H), 7.23 – 7.12 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.08 (dd, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.52 – 3.39 (m, 4H), 3.18 – 3.05 (m, 2H), 2.95 – 2.80 (m, 1H), 2.75 – 2.52 (m, 8H), 2.36 – 2.23 (m, 1H), 2.08 – 1.99 (m, 1H), 1.88 – 1.75 (m, 8H), 1.65 – 1.51 (m, 2H)。

20

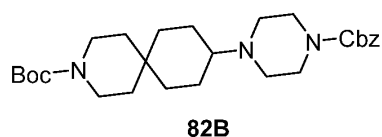
25 实施例 **82**: 化合物 **82** 的制备



第一步：9-(4-((苄氧基)羰基)哌嗪-1-基)-3-氮杂螺[5.5]十一烷-3-羧酸叔丁酯(**82B**)

tert-butyl 9-(4-((benzyloxy)carbonyl)piperazin-1-yl)-3-azaspiro[5.5]undecane-3-carboxylate

5 ate

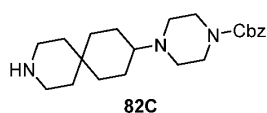


将 9-氧代-3-氮杂螺[5.5]十一烷-3-羧酸叔丁酯(**82A**)(1.50 g, 5.61 mmol)和哌嗪-1-羧酸苄酯(1.23 g, 5.58 mmol)溶于 DMAc(50 mL)中,加入醋酸(1.0 g, 16.65 mmol),室温搅拌 2 h。然后,加入三乙氧基硼氢化钠(2.0 g, 9.44 mmol),室温反应过夜。反应结束后,加入 100 mL 乙酸乙酯和 200 mL 饱和碳酸氢钠水溶液,有机相用无水硫酸钠干燥后,减压浓缩,用硅胶柱层析纯化(流动相:石油醚/乙酸乙酯(V/V)=100/1-3/1)得到 **82B**,白色固体(1.6 g, 收率: 61%)。

LCMS $m/z = 472.3 [M+H]^+$ 。

第二步：4-(3-氮杂螺[5.5]十一烷-9-基)哌嗪-1-羧酸苄酯(**82C**)的盐酸盐

15 benzyl 4-(3-azaspiro[5.5]undecan-9-yl)piperazine-1-carboxylate; HCl

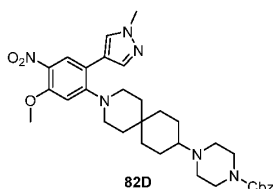


将 **82B** (1.6 g, 3.39 mmol)溶于甲醇(10 mL)中,加入 4N 盐酸的二氧六环溶液(40 mL),

室温下反应 1 h, 减压浓缩, 残留物直接用于下一步。

第三步: 4-(3-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)-3-氮杂螺[5.5]十一烷-9-基)哌嗪-1-羧酸苄酯(**82D**)

benzyl 4-(3-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)-3-azaspiro
5 [5.5]undecan-9-yl)piperazine-1-carboxylate

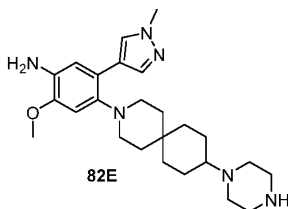


将上一步的 **82C** 的盐酸盐粗品溶于 DMSO (20 mL) 中, 依次加入 4-(2-氟-4-甲氧基-5-硝基苯基)-1-甲基-1H-吡唑(**1D**)(851 mg, 3.39 mmol) 和碳酸钾 (690 mg, 5.00 mmol), 100°C 搅拌 5 h。冷却至室温, 加入 30 mL 水, 过滤, 滤饼减压干燥后, 用硅胶柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-20/1)得到 **82D**(1.0g 两步收率: 49%)。

LCMS $m/z = 603.3 [M+H]^+$ 。

第四步: 2-甲氧基-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(9-(哌嗪-1-基)-3-氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)苯胺(**82E**)

2-methoxy-5-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-(9-(piperazin-1-yl)-3-azaspiro[5.5]undecan-3-yl)aniline

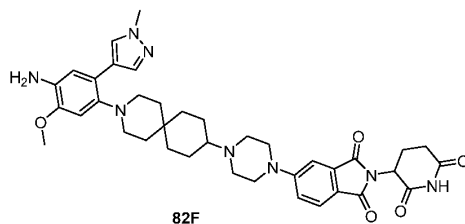


将 **82D** (1.0 g, 1.66 mmol) 溶于甲醇(40 mL)中, 氮气保护, 加入钯碳 (wt%=10%, 500 mg), 1 atm 氢气置换 3 次, 室温反应 1.5h。反应结束后, 硅藻土过滤, 二氯甲烷/甲醇 (V/V=10/1) 洗涤滤饼, 滤液减压浓缩得到 **82E**(650 mg, 收率: 89%)。

LCMS $m/z = 439.3 [M+H]^+$ 。

第五步: 5-(4-(3-(4-氨基-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-3-氮杂螺[5.5]十一烷-9-基)哌嗪-1-基)-2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(**82F**)

5-(4-(3-(4-amino-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-3-azaspiro[5.5]undecan-9-yl)piperazin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione

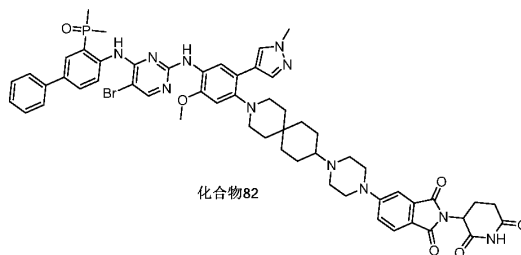


将 **82E**(650 mg, 1.48 mmol)溶于 DMSO (20 mL)中, 依次加入 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮(552 mg, 2.00 mmol)和碳酸氢钠 (692 mg, 8.24 mmol), 100°C 搅拌 5 h。冷却至室温, 加入 30 mL 水, 过滤, 滤饼减压干燥后, 用硅胶柱层析纯化(流
5 动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-20/1)得到 **82F**(400 mg, 收率: 39%)。

LCMS $m/z = 695.3 [M+H]^+$ 。

第六步: 5-(4-(3-(4-((5-溴-4-((3-(二甲基膦酰基)-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-3-氮杂螺[5.5]十一烷-9-基)哌嗪-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶) 吡啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(化合物 **82**)

10 5-(4-(3-(4-((5-bromo-4-((3-(dimethylphosphoryl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-3-azaspiro[5.5]undecan-9-yl)piperazin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione



将 **82F**(200 mg, 0.29 mmol)和 **23D** (148 mg, 0.34 mmol)溶于 DMF(10 mL)中, 加入对
15 甲苯磺酸一水合物 (160 mg, 0.84 mmol), 氮气保护下 100°C 搅拌 16 h。冷却至室温, 加入 10mL 饱和碳酸氢钠水溶液和 20 mL 二氯甲烷分层, 有机层减压浓缩。将浓缩液进一步制备液相纯化(仪器: waters 2767 制备色谱柱: SunFire@ Prep C18(19mm×150mm); 流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 0.1% TFA)), 将制备所得冻干。将所得固体溶于 20 mL 二氯甲烷, 加入饱和碳酸氢钠溶液(50 mL), 萃取, 分液后有机层用无水硫
20 酸钠干燥, 减压浓缩, 得到化合物 **82**(30mg, 收率: 9%)。

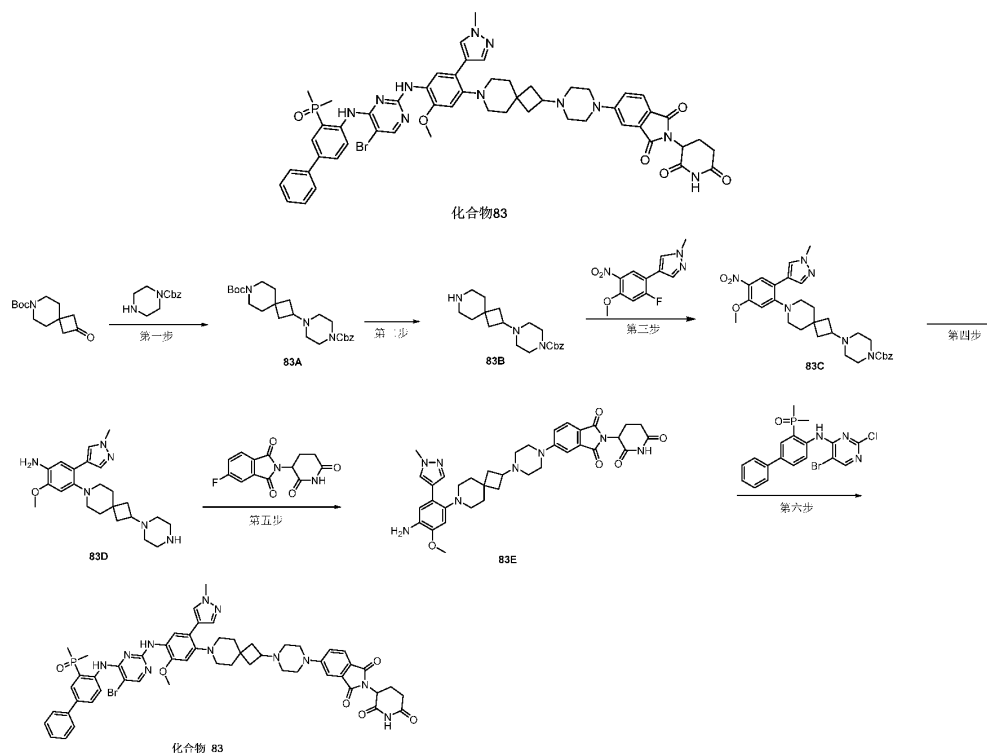
LCMS $m/z = 547.8 [(M+2H)/2]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.13 (s, 1H), 11.06 (s, 1H), 8.44 – 8.35 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.75 – 7.63 (m, 2H), 7.62 – 7.50 (m, 3H), 7.44 (t, 2H), 7.39 – 7.30 (m, 2H), 7.25 (dd, 1H), 7.22 – 7.12 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.07 (dd, 1H),

3.80 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.50 – 3.35 (m, 4H), 2.96 – 2.72 (m, 5H), 2.69 – 2.51 (m, 6H), 2.34 – 2.22 (m, 1H), 2.09 – 1.99 (m, 1H), 1.93 – 1.71 (m, 8H), 1.68 – 1.51 (m, 4H), 1.49 – 1.31 (m, 4H), 1.19 – 1.03 (m, 2H)。

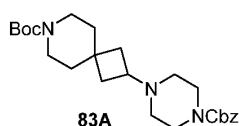
实施例 83：化合物 83 的制备

5



第一步：2-(4-((苄氧基)羰基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺环[3.5]壬烷-7-羧酸叔丁酯(**83A**)

tert-butyl 2-(4-((benzyloxy)carbonyl)piperazin-1-yl)-7-azaspiro[3.5]nonane-7-carboxylate

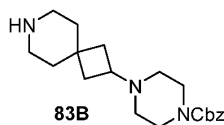


10 将 2-氧代-7-氮杂螺环[3.5]壬烷-7-羧酸叔丁酯(8.1 g, 33.84 mmol)，哌嗪-1-羧酸苄酯(5 g, 22.70 mmol)溶于 1,2-二氯乙烷(100 mL)中，加入十滴醋酸后室温搅拌 1 h 后加入三乙氧基硼氢化钠 (9.6 g, 45.30 mmol)，室温反应过夜，加入饱和碳酸氢钠水溶液调节至碱性，二氯甲烷(50 mL×3)萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，残留物用硅胶柱层析纯化(流动相：乙酸乙酯/石油醚(V/V)=100/1-1/1)得到 **83A**(9.3 g，收率：92%)。

15 LCMS $m/z = 444.3[M+H]^+$ 。

第二步：4-(7-氮杂螺环[3.5]壬-2-基)哌嗪-1-羧酸苄酯(**83B**)的盐酸盐；

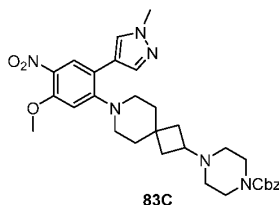
benzyl 4-(7-azaspiro[3.5]nonan-2-yl)piperazine-1-carboxylate;HCl



将化合物 **83A** (3 g, 6.76 mmol)溶于甲醇(5 mL)中, 加入 4 N 盐酸的二氧六环溶液(30 mL), 室温下反应 1 h, 减压浓缩, 残留物直接用于下一步。

- 5 第三步: 4-(7-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)-7-氮杂螺环[3.5]壬-2-基)哌嗪-1-羧酸苄酯(**83C**)

benzyl 4-(7-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)-7-azaspiro[3.5]nonan-2-yl)piperazine-1-carboxylate

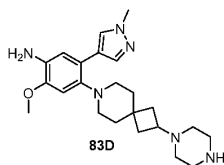


- 10 将上一步得到的 **83B** 的盐酸盐和 **1D** (1.49 g, 5.93 mmol)溶于 DMSO (20 mL)中, 加入碳酸氢钠 (1.53 g, 18.2 mmol), 100℃反应 6 h。冷却至室温, 加入 50 mL 乙酸乙酯和 30 mL 水萃取, 有机层用饱和食盐水洗涤(20 mL x 3)三次。有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物柱层析纯化(二氯甲烷: 甲醇(V/V)=100/1-20/1), 得到 **83C**(2 g, 收率: 59%)。

LCMS $m/z = 575.3[M+H]^+$ 。

- 15 第四步: 2-甲氧基-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(2-(哌嗪-1-基)-7-氮杂螺环[3.5]壬-7-基)苯胺(**83D**)

2-methoxy-5-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-(2-(piperazin-1-yl)-7-azaspiro[3.5]nonan-7-yl)aniline

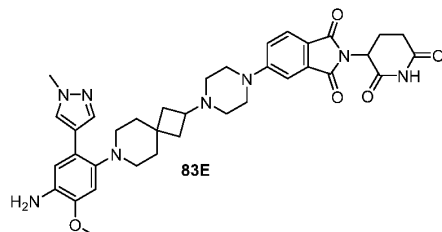


- 20 依次加入 **83C**(1 g, 1.74 mmol)、钯碳(1 g, 10 wt%)溶于 60 mL 甲醇中, 然后氢气置换三次后在室温反应 2h, 硅藻土抽滤, 滤液减压浓缩得到 **83D**(600 mg, 收率: 84%)

LCMS $m/z = 411.3[M+H]^+$ 。

第五步: 5-(4-(7-(4-氨基-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-7-氮杂螺环[3.5]壬-2-基)哌嗪-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(**83E**)

5-(4-(7-(4-amino-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-7-azaspiro[3.5]nonan-2-yl)piperazin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione

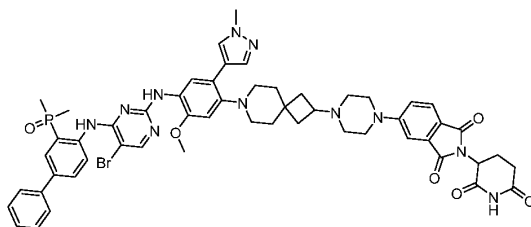


将上一步的 **83D**(600 mg, 1.46 mmol)溶于 DMSO (20 mL)中, 依次加入 2-(2,6-二氧代
5 哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮(604 mg, 2.19mmol)和 DIPEA (942 mg, 7.29 mmol),
100°C 搅拌 3 h。冷却至室温, 加入 10 mL 水, 过滤, 滤饼减压干燥后, 用硅胶柱层析纯
化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-20/1)得到 **83E**(540 mg, 收率: 55.5%)。

LCMS $m/z = 667.3 [M+H]^+$ 。

第六步: 5-(4-(7-(4-((5-溴-4-((3-(二甲基磷酰基)-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)嘧啶-2-基)氨
10 基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-7-氮杂螺环[3.5]壬-2-基)哌嗪-1-基)-2-(2,6-二
氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(化合物 **83**)

5-(4-(7-(4-((5-bromo-4-((3-(dimethylphosphoryl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)amino)pyrimidin-2-
-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-7-azaspiro[3.5]nonan-2-yl)piper-
zine-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione



化合物 **83**

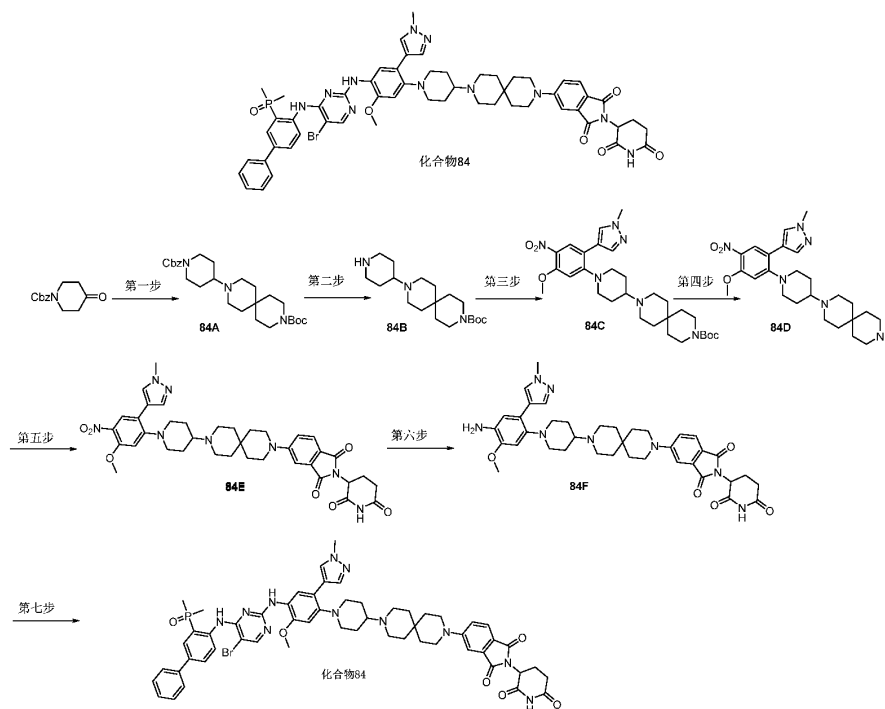
15

将 **83E**(270 mg, 0.40 mmol)和 **23D** (265 mg, 0.61 mmol)溶于 DMF(10 mL)中, 加入对
甲苯磺酸一水合物 (230 mg, 1.21 mmol), 100°C 搅拌 16 h。冷却至室温, 加入 10mL 饱和
碳酸氢钠水溶液和 20 mL 二氯甲烷分层, 有机层减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化(二
氯甲烷: 甲醇(V/V)=100/1-10/1), 得到的产品进一步制备液相纯化(仪器: waters 2767 制
20 备色谱柱: SunFire@ Prep C18(19mm×150mm); 流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B:
水(含 0.1% TFA)), 将制备液浓缩, 加入 50mL 二氯甲烷, 加入饱和碳酸氢钠溶液调节至
碱性, 分液后有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到化合物 **83**(20 mg, 收率: 5%)。

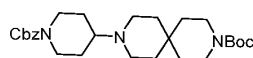
LCMS $m/z = 533.7 [(M+2H)/2]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.13 (s, 1H), 11.06 (s, 1H), 8.48 – 8.35 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.76 – 7.63 (m, 2H), 7.61 – 7.50 (m, 3H), 7.45 (t, 2H), 7.40 – 7.31 (m, 2H), 7.27 (dd, 1H), 7.22 – 7.09 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.07 (dd, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.59 – 3.40 (m, 4H), 2.94 – 2.83 (m, 1H), 2.82 – 2.67 (m, 5H), 2.66 – 2.53 (m, 2H), 2.47 – 2.25 (m, 4H), 2.10 – 1.95 (m, 3H), 1.83 (d, 6H), 1.75 – 1.51 (m, 6H)。

实施例 84：化合物 84 的制备



第一步：9-(1-((苄氧基)羰基)哌啶-4-基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-羧酸叔丁酯(**84A**)
 10 tert-butyl 9-(1-((benzyloxy)carbonyl)piperidin-4-yl)-3,9-diazaspiro[5.5]undecane-3-carboxylate

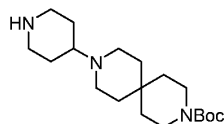


将 4-氧代哌啶-1-羧酸苄酯(2.75 g, 11.79 mmol), 3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-羧酸叔丁酯 (3.0 g, 11.79 mmol)溶于二氯甲烷 (100 mL)中, 加入醋酸(710 mg, 11.79 mmol), 室温
 15 搅拌 1 h 后加入三乙酰氧基硼氢化钠 (5.0 g, 23.58 mmol), 室温反应过夜, 加入饱和碳酸氢钠水溶液调节至碱性, 二氯甲烷(50 mL×3)萃取, 合并有机相, 用水(100 mL×2)洗涤后经过无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化(流动相: 乙酸乙酯/石油醚 (V/V)=1/1 至二氯甲烷/甲醇(V/V)=20/1)得到 **84A**(2.5 g, 收率: 45.0%)。

LCMS m/z =472.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第二步：9-(哌啶-4-基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-羧酸叔丁酯(**84B**)

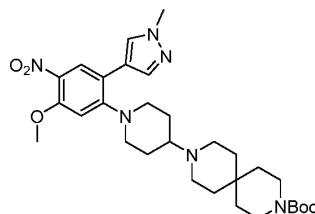
tert-butyl 9-(piperidin-4-yl)-3,9-diazaspiro[5.5]undecane-3-carboxylate



将 **84A** (2.5 g, 5.30 mmol)、钯碳(1.5 g, 10 wt%)溶于 60 mL 甲醇中，然后氢气置换三次后在室温反应 3 h，硅藻土抽滤，滤液减压浓缩，残留物通过硅胶柱层析纯化(流动相：二氯甲烷/甲醇(V/V)=25/1-10/1)得到 **84B** (1.5 g, 收率：83.9%)。

第三步：9-(1-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)哌啶-4-基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-羧酸叔丁酯(**84C**)

tert-butyl 9-(1-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)piperidin-4-yl)-3,9-diazaspiro[5.5]undecane-3-carboxylate

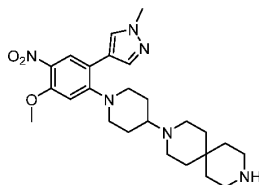


将 **84B** (1.5 g, 4.44 mmol) 和 4-(2-氟-4-甲氧基-5-硝基苯基)-1-甲基-1H-吡唑(**1D**) (1.1 g, 4.44 mmol) 溶于 DMSO (10 mL) 中，加入无水碳酸钾 (1.84 g, 13.32 mmol)，120℃ 反应 6 h。冷却至室温，加入 50 mL 乙酸乙酯和 30 mL 水萃取，有机层用饱和食盐水洗涤(20 mL × 3)。有机层用无水硫酸钠干燥，减压浓缩，残留物柱层析纯化(二氯甲烷：甲醇(V/V)=100/1-20/1)，得到 **84C** (1.0 g, 收率：39.6%)。

LCMS $m/z = 569.3$ $[M+H]^+$ 。

第四步：3-(1-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)哌啶-4-基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷(**84D**)的盐酸盐

3-(1-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)piperidin-4-yl)-3,9-diazaspiro[5.5]undecane, HCl



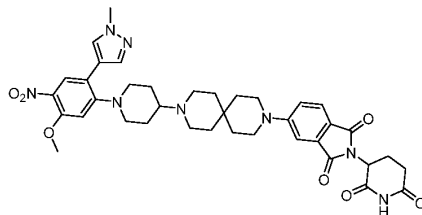
将 **84C** (1.0 g, 1.76 mmol) 溶于甲醇(3 mL)中，加入 4 N 盐酸的二氧六环溶液(15 mL)，

室温下反应 1 h, 减压浓缩, 残留物直接用于下一步。

LCMS $m/z = 469.2 [M+H]^+$ 。

第五步: 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(9-(1-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)哌啶-4-基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)异吲哚-1,3-二酮(**84E**)

5 2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-5-(9-(1-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)piperidin-4-yl)-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl)isoindoline-1,3-dione

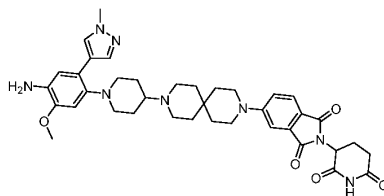


将上一步的 **84D** 的盐酸盐粗品溶于 DMSO (10 mL) 中, 依次加入 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮(490 mg, 1.76 mmol) 和 DIPEA(1.14 g, 8.80 mmol), 100°C 搅拌 5 h。冷却至室温, 加入 10 mL 水, 过滤, 滤饼减压干燥后, 用硅胶柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-20/1)得到 **84E**(600 mg, 收率: 47.0%)。

LCMS $m/z = 725.4 [M+H]^+$ 。

第六步: 5-(9-(1-(4-氨基-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚-1,3-二酮(**84F**)

15 5-(9-(1-(4-amino-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione

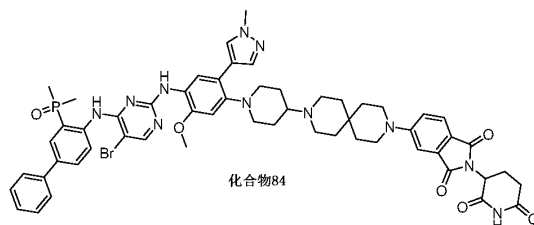


将 **84E** (600 mg, 0.83 mmol) 溶于乙醇/水(9 mL/3mL)中, 依次加入铁粉 (370 mg, 6.64 mmol), 氯化铵(360 mg, 6.64 mmol), 氮气保护, 80°C 搅拌 3 h。冷却至室温, 减压抽滤, 滤液减压浓缩后, 粗品用硅胶柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-20/1)得到 **84F**(520 mg, 收率: 90%)。

第七步: 5-(9-(1-(4-((5-溴-4-((3-(二甲基磷酰基)-[1,1'-联苯基]-4-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚-1,3-二酮(化合物 **84**)

25 5-(9-(1-(4-((5-bromo-4-((3-(dimethylphosphoryl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)amino)pyrimidin-2-

-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione

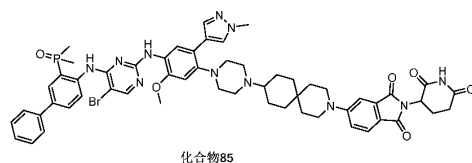


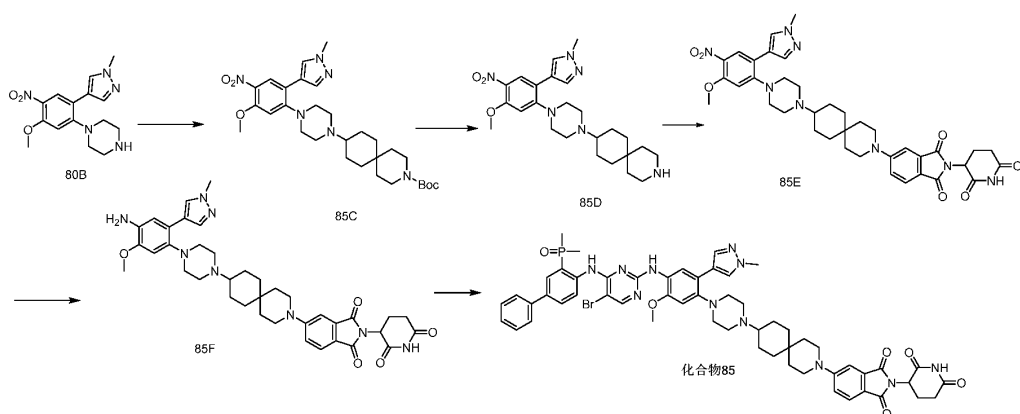
将 **84F**(220 mg, 0.32 mmol) 和 **23D** (150 mg, 0.35 mmol) 溶于 DMF(3 mL) 中, 加入对甲
 5 苯磺酸一水合物 (182 mg, 0.96 mmol), 氮气保护下 100℃ 搅拌 16 h。冷却至室温, 加入
 10 mL 饱和碳酸氢钠水溶液和 20 mL 二氯甲烷分层, 有机层减压浓缩, 残留物用硅胶柱
 层析纯化, 得到的产品进一步制备液相纯化(仪器: waters 2767 制备色谱柱: SunFire® Prep
 C18(19mm×150mm); 流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 0.1% TFA)), 将
 制备所得冻干。将所得固体溶于 20 mL 二氯甲烷, 加入饱和碳酸氢钠溶液(50 ml), 萃取,
 10 分液后有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到化合物 **84**(100 mg, 收率: 28.5%)。

LCMS $m/z = 547.8 [(M+2H)/2]^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11.11 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 8.48 – 8.34 (m, 1H), 8.27
 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.76 – 7.62 (m, 2H), 7.61 – 7.49 (m, 3H), 7.45
 (t, 2H), 7.36 (t, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.25 – 7.08 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 5.06 (dd, 1H), 3.79 (s, 3H),
 15 3.76 (s, 3H), 3.55 – 3.39 (m, 4H), 3.18 – 3.01 (m, 2H), 2.97 – 2.77 (m, 1H), 2.70 – 2.50 (m,
 8H), 2.31 – 2.16 (m, 1H), 2.06 – 1.95 (m, 1H), 1.91 – 1.71 (m, 8H), 1.65 – 1.41 (m, 10H)。

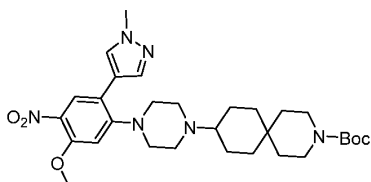
实施例 85: 化合物 85 的制备





第一步: 9-(4-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)哌嗪-1-基)-3-氮杂螺环[5.5]十一烷-3-羧酸叔丁酯(**85C**)

tert-butyl 9-(4-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)piperazin-1-yl)-3-azaspiro[5.5] undecane-3-carboxylate

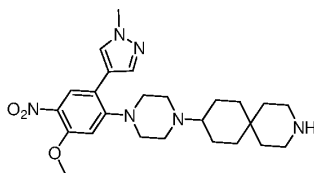


将 1-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)哌嗪(**80B**)盐酸盐 (1.05 g 粗品) 加入到 30mL THF 中, 加入碳酸氢钠(806mg, 9.60mmol), 室温搅拌 20min, 加入 3-Boc-9-氧代-3-氮杂螺[5.5]十一烷 (1.28 g, 4.80 mmol) 以及 0.3mL 醋酸, 之后室温搅拌 2h; 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (1.02 g, 4.80 mmol), 室温反应 16h。加入饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 至碱性, 乙酸乙酯萃取 3 次, 合并有机相, 依次用水和饱和食盐水洗涤有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化(流动相: DCM/MeOH(V/V)=50/1-20/1) 得到 **85C**(1.1g g, 收率: 82%)。

LCMS $m/z = 569.3 [M + 1]^+$ 。

第二步: 9-(4-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)哌嗪-1-基)-3-氮杂螺[5.5]十一烷(**85D**)的三氟乙酸盐

9-(4-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)piperazin-1-yl)-3-azaspiro[5.5]undecane;2,2,2-trifluoroacetate

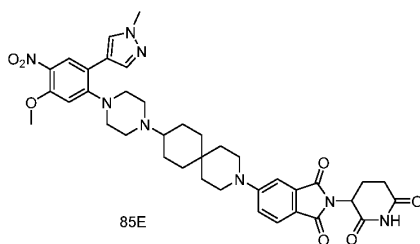


将 **85C**(1.0 g, 1.76 mmol) 溶解在 25 mL DCM 中, 加入 10 mL 三氟乙酸, 室温搅拌 2 h。将反应液减压浓缩, 得到 **85D** 的三氟乙酸盐(1.2 g 粗品)。

LC-MS $m/z = 469.3[M+1]^+$ 。

第三步: 2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-5-(9-(4-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)哌嗪-1-基)-3-氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(**85E**)

2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-5-(9-(4-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)piperazin-1-yl)-3-azaspiro[5.5]undecan-3-yl)isoindoline-1,3-dione

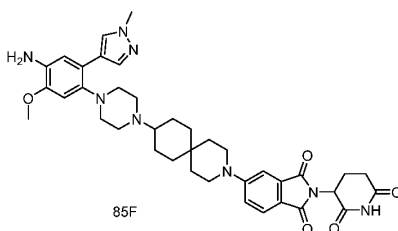


将 **85D** 的三氟乙酸盐(1.2 g 粗品)溶于 20 mL DMSO 中, 加入固体碳酸氢钠 (740 mg, 8.81 mmol), 室温搅拌 10min, 加入 3 mL DIPEA 和 2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮 (585 mg, 2.12 mmol), 反应于 80℃ 搅拌 5 h。将反应液冷却至室温, 加入 200 mL 水, 过滤, 收集固体, 水洗, 固体用 DCM 溶解, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后残余物通过用硅胶柱层析纯化(流动相: DCM/MeOH(V/V)=15/1)得到 **85E**(1.1g, 收率: 88%)。

LCMS $m/z = 725.3 [M+1]^+$ 。

第四步: 5-(9-(4-(4-氨基-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌嗪-1-基)-3-氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(**85F**)

5-(9-(4-(4-amino-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperazin-1-yl)-3-azaspiro[5.5]undecan-3-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione



将 **85E**(1.1 g, 1.52 mmol) 溶于 THF(10mL)、乙醇(30mL)和水(6mL)的混合液中, 加入还原铁粉(827 mg, 14.77 mmol)以及氯化铵(790 mg, 14.77mmol), 85℃ 反应 2h, 反应液冷却至室温, 真空浓缩除去溶剂, 向残余物中加入 50mL 水和 50mL 二氯甲烷, 再用二氯甲烷萃取 3 次, 合并有机相, 有机相经无水硫酸钠干燥后减压浓缩, 得到 **85F**(0.71g, 收

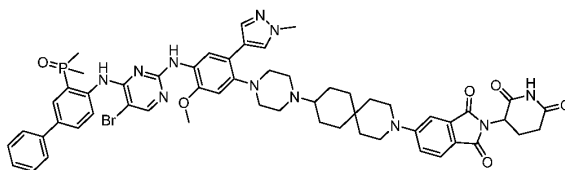
率: 66%)。

LCMS $m/z = 695.3 [M+H]^+$ 。

第五步: 5-(9-(4-(4-((5-溴-4-((3-(二甲基磷酰基)-[1,1'-联苯基]-4-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌嗪-1-基)-3-氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-2-(2,6-

5 二氧代哌啶)-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 85)

5-(9-(4-(4-((5-bromo-4-((3-(dimethylphosphoryl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperazin-1-yl)-3-azaspiro[5.5]undecan-3-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isindoline-1,3-dione

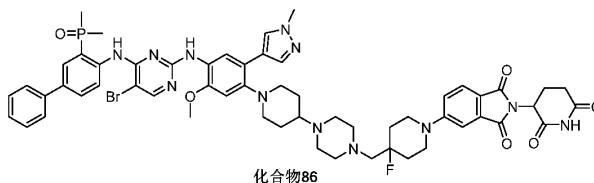


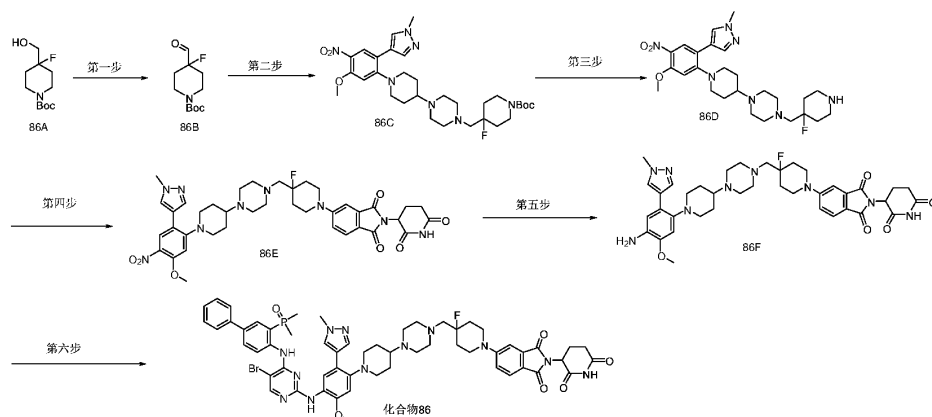
10 将 **85F**(320 mg, 0.46 mmol)和 **23D** (241 mg, 0.55 mmol, 溶于 DMF (20 mL)中, 加入对甲苯磺酸一水合物 (263 mg, 1.38 mmol), 100°C 搅拌 8 h。冷却至室温, 加入 100mL 饱和碳酸氢钠水溶液有黄色固体析出, 抽滤收集固体, 滤饼用水冲洗(100 ml×3), 二氯甲烷复溶, 分离有机层, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品继续用制备 HPLC(仪器: waters 2767 制备液相; 色谱柱: XBridge@ Prep C18(30mm×150mm); 流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 15 流动相 B: 水(含 0.1% TFA))纯化, 制备液浓缩, 加入二氯甲烷和饱和碳酸氢钠溶液使得溶液为碱性, 分离有机相, 水相用二氯甲烷萃取(100 ml×3), 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品用 prep-TLC (DCM: MeOH(V/V)=15:1)纯化, 得化合物 **85**(180 mg, 收率: 33%)。

LCMS $m/z = 1094.3 [M+1]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.11 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 8.51 – 8.34 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.75 – 7.62 (m, 2H), 7.62 – 7.50 (m, 3H), 7.45 (t, 2H), 7.36 (t, 1H), 7.33 – 7.10 (m, 3H), 6.85 (s, 1H), 5.06 (dd, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.57 – 3.40 (m, 4H), 2.94 – 2.77 (m, 5H), 2.70 – 2.52 (m, 6H), 2.30 – 2.20 (m, 1H), 2.08 – 1.98 (m, 1H), 1.89 – 1.73 (m, 8H), 1.72-1.64 (m, 2H), 1.63 – 1.52 (m, 2H), 1.50 – 1.32 (m, 4H), 1.21 – 1.06 (m, 2H)。

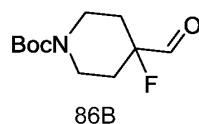
25 实施例 86: 化合物 86 的制备





第一步：4-氟-4-甲酰基哌啶-1-羧酸叔丁酯(**86B**)

tert-butyl 4-fluoro-4-formylpiperidine-1-carboxylate

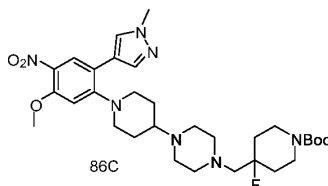


- 5 0°C 下，将戴斯-马丁氧化剂(8.48g, 20mmol)分批加入至 **86A**(2.33g, 10mmol)的二氯甲烷溶液中，室温搅拌 2h，加入 20 mL 饱和碳酸氢钠水溶液和 20 mL 二氯甲烷萃取，有机层减压浓缩，残留物用硅胶柱层析纯化(流动相：PE/EA(V/V)=10/1-1/1)得到 **86B**(2.1g, 10
 10 收率：90.9%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.66 (d, 1H), 4.11 – 3.85 (m, 2H), 3.17-2.84 (m, 2H), 1.86 – 1.59 (m, 4H), 1.47-1.35 (m, 9H)。

第二步：叔丁基 4-氟-4-((4-(1-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(**86C**)

tert-butyl 4-fluoro-4-((4-(1-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)piperidin-4-yl)piperazin-1-yl)methyl)piperidine-1-carboxylate



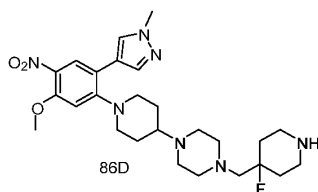
15

将 **7E** (400mg, 1.0mmol)和 **86B** (462mg, 2.0mmol)溶于 1,2-二氯乙烷(10 mL)中，依次加入 4Å 分子筛(200 mg)和醋酸(0.12 g, 2mmol)。室温搅拌 2 h，加入三乙酰氧基硼氢化钠(0.38 g, 1.79 mol)，室温过夜反应。反应结束后，直接将反应体系减压浓缩后用硅胶柱层析纯化(流动相：二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-10/1)得到 **86C**(492mg, 收率：80%)。

LCMS $m/z = 616.3 [M+H]^+$ 。

第三步：1-((4-氟哌啶-4-基)甲基)-4-(1-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)哌啶-4-基)哌嗪(**86D**)

1-((4-fluoropiperidin-4-yl)methyl)-4-(1-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)piperidin-4-yl)piperazine

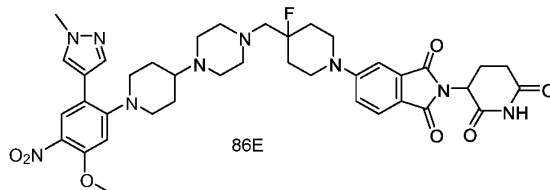


将 **86C**(492mg, 0.8mmol)溶于 DCM (15mL), 室温下加入三氟乙酸 (5mL), 搅拌 1 h, 减压浓缩, 残留物加入 30 mL 二氯甲烷, 用 1N NaOH 水溶液调节 pH=9-10, 分液, 有机层减压浓缩后得到 **86D**(412mg), 直接用于下一步。

LCMS $m/z = 516.3 [M+H]^+$ 。

第四步：2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-氟-4-((4-(1-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)) -4-硝基苯基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)异二氢吲哚-1,3-二酮(**86E**)

2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-5-(4-fluoro-4-((4-(1-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)piperidin-4-yl)piperazin-1-yl)methyl)piperidin-1-yl)isoindoline-1,3-dione

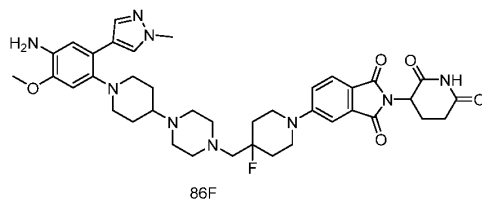


将 **86D** (412mg, 0.8mmol), 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚-1,3-二酮(276mg, 1mmol)溶于 DMSO (10mL)中, 滴加 DIPEA (0.27g, 2.07mmol), 90℃反应 3h, 反应液冷却至室温, 加入 20mL 水, 有黄色固体析出, 抽滤, 滤饼水洗 3 次, 二氯甲烷将滤饼复溶, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=50/1-12/1)得到 **86E**(370mg, 收率: 60%)。

LCMS $m/z = 772.3 [M+H]^+$ 。

第五步：5-(4-((4-(1-(4-氨基-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)甲基)-4-氟哌啶-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异二氢吲哚-1,3-二酮(**86F**)

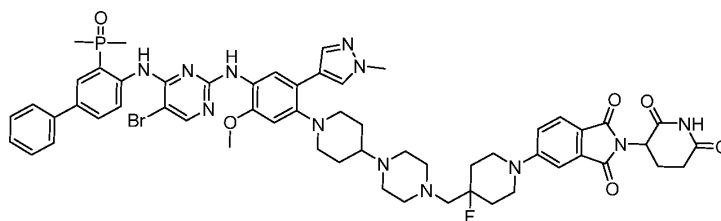
5-(4-((4-(1-(4-amino-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)piperazin-1-yl)methyl)-4-fluoropiperidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione



- 将 **86E** (0.37g, 0.48mmol) 溶于乙醇(15mL), 加入还原铁粉(0.07g, 1.30mmol), 再滴加氯化铵(0.07g, 1.30mmol)的水溶液(5mL), 氮气保护, 80℃反应 3h, 反应液冷却至室温, 加入 5mL 水, 再用二氯甲烷萃取 3 次, 合并有机相, 有机相经无水硫酸钠干燥后减压浓缩柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=50/1-12/1)得到 **86F**(170mg, 产率: 47.9%)
- LCMS $m/z = 371.7 [(M+2H)/2]^+$ 。

第六步: 5-(4-((4-(1-(4-((5-溴-4-((3-(二甲基膦酰基)-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)甲基)-4-氟哌啶-1-基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异二氢吡啶-1,3-二酮(化合物 **86**)的三氟乙酸盐

- 5-(4-((4-(1-(4-((5-bromo-4-((3-(dimethylphosphoryl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)piperazin-1-yl)methyl)-4-fluoropiperidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione;
2,2,2-trifluoroacetic acid



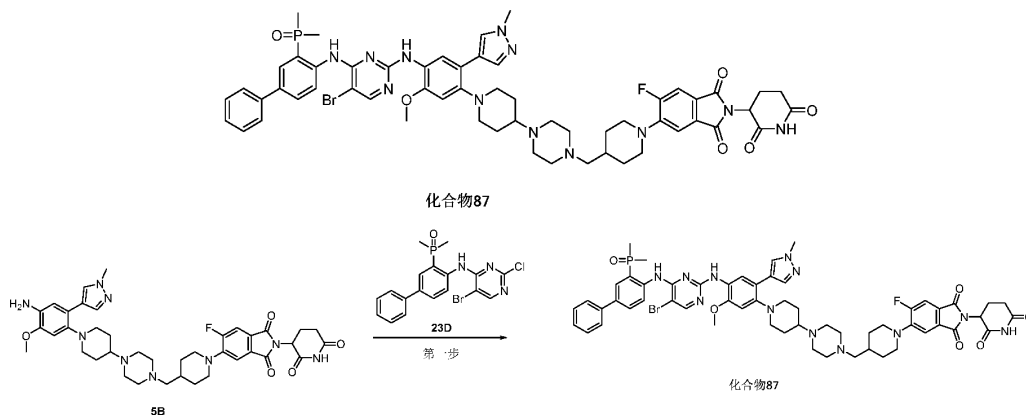
- 将 **86F**(0.13g, 0.18mmol)与 **23D** (0.08g, 0.18mmol)溶于 DMF(10mL), 加入对甲苯磺酸一水合物(0.09g, 0.47mmol), 氮气保护, 100℃反应 16h, 反应液冷却至室温, 加入 5 mL 水和 5mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 过滤, 滤饼减压干燥后, 用硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-10/1), 得到的产品进一步制备 HPLC 纯化(仪器: waters 2767 制备色谱柱: SunFire@ Prep C18(19mm×150mm); (流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 0.1% TFA))). 将制备所得冻干得到化合物 **86** 的三氟乙酸盐(10mg)。

LCMS $m/z = 571.3 [(M+2H)/2]^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.29 – 8.16 (m, 2H), 7.83 – 7.72 (m, 3H), 7.71 – 7.59 (m, 2H), 7.55 – 7.42 (m, 4H), 7.42 – 7.29 (m, 3H), 7.26 (dd, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.06 (dd, 1H), 3.95 – 3.79 (m, 5H), 3.68 (s, 3H), 3.62 – 3.32 (m, 5H), 3.28 – 3.03 (m, 6H), 2.96 – 2.45 (m, 9H),

2.17 – 2.03 (m, 5H), 2.01 – 1.70 (m, 10H)。

实施例 87：化合物 87 的制备



- 5 第一步：5-(4-((4-(1-(4-((5-溴-4-((3-(二甲基磷酰基)-[1,1'-联苯基]-4-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟异吲哚啉-1,3-二酮(化合物 87)

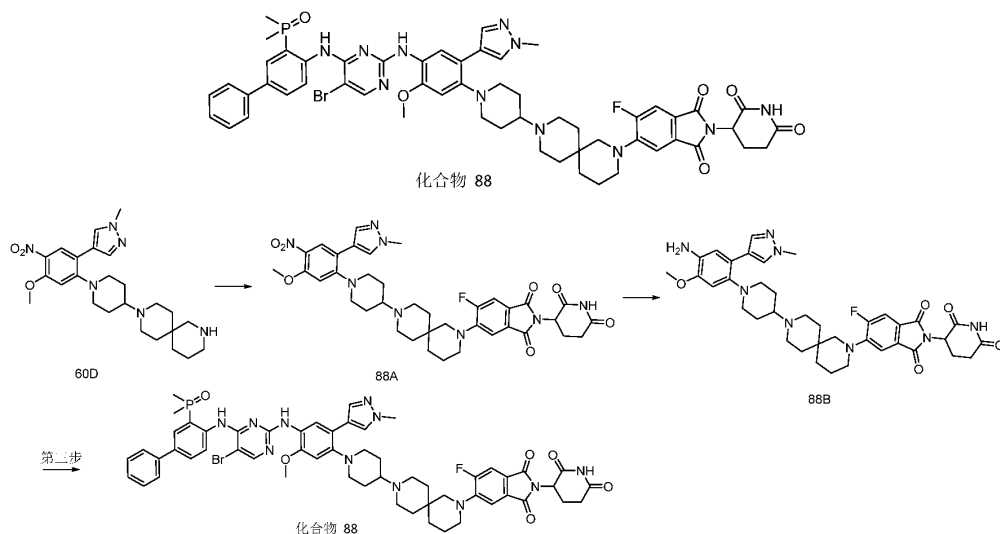
5-(4-((4-(1-(4-((5-bromo-4-((3-(dimethylphosphoryl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)piperazin-1-yl)methyl)piperidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-6-fluoroisoindoline-1,3-dione

10 将 **5B** (150 mg, 0.20 mmol) 与 **23D** (96 mg, 0.22 mmol) 溶于 DMF (10 mL), 加入对甲苯磺酸一水合物 (114 mg, 0.6 mmol), 100°C 反应 16h, 反应液冷却至室温, 加入 10 mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 有黄色固体析出, 抽滤, 滤饼水洗 3 次, 二氯甲烷将滤饼复溶, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=50/1-10/1)得到粗品, 15 进一步制备液相纯化(仪器: waters 2767 制备色谱柱: SunFire® Prep C18(19mm×150mm); 流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 0.1% TFA)), 将制备液浓缩, 加入 30 mL 二氯甲烷, 加入饱和碳酸氢钠溶液调节至碱性, 分液后有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到化合物 **87** (25 mg, 收率: 11 %)。

LCMS $m/z = 571.2 [(M+2H)/2]^+$ 。

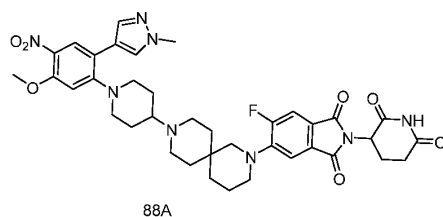
20 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.11 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 8.47 – 8.32 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.78 – 7.63 (m, 2H), 7.62 – 7.40 (m, 6H), 7.36 (t, 1H), 7.29 – 7.05 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.10 (dd, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.68 – 3.51 (m, 2H), 3.15 – 3.01 (m, 2H), 2.98 – 2.80 (m, 3H), 2.71 – 2.51 (m, 8H), 2.46 – 2.29 (m, 4H), 2.27 – 2.11 (m, 3H), 2.10 – 1.96 (m, 1H), 1.91 – 1.68 (m, 11H), 1.63 – 1.45 (m, 2H), 1.35 – 1.22 (m, 2H)。

实施例 88: 化合物 88 的制备



第一步: 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟-6-(9-(1-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)哌啶-4-yl)-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-基)异二氢吡啶-1,3-二酮(88A)

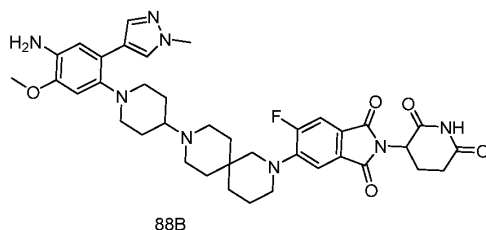
2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-5-fluoro-6-(9-(1-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)piperidin-4-yl)-2,9-diazaspiro[5.5]undecan-2-yl)isoindoline-1,3-dione



将 **60D** (0.4g, 0.85mmol) 和 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5,6-二氟异吡啶啉-1,3-二酮(**5A-1**) (0.26g, 0.94mmol) 溶于 DMSO (5ml) 中, 加入 DIPEA (0.22g, 1.7mmol), 90℃ 搅拌 5h, 冷却至室温, 加入 10 mL 水, 析出固体, 过滤, 滤饼减压干燥后, 用硅胶柱层析纯化得到 **88A** (0.5 g, 收率: 79%)。

第二步: 5-(9-(1-(4-氨基-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟异二氢吡啶-1,3-二酮(**88B**)

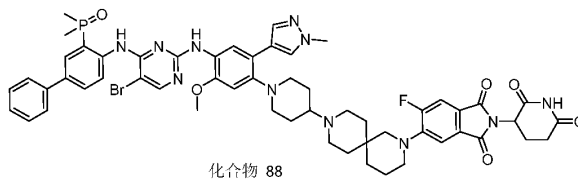
5-(9-(1-(4-amino-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)-2,9-diazaspiro[5.5]undecan-2-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-6-fluoroisoindoline-1,3-dione



将 **88A** (500 mg, 0.67 mmol) 溶于乙醇/水(8 mL, 3:1)中, 依次加入铁粉 (370mg, 6.7 mmol), 氯化铵(360mg, 6.7 mmol), 氮气保护, 80°C 搅拌 1h。冷却至室温, 减压抽滤, 滤液加入 20 mL 二氯甲烷和 20 mL 饱和氯化钠水溶液萃取, 有机层干燥后减压浓缩, 得到 **88B**(260 mg), 直接用于下一步。

第三步: 5-(9-(1-(4-((5-溴-4-((3-(二甲基磷酰基)-[1,1'-联苯基]-4-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-基)-2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-6-氟异二氢吲哚-1,3-二酮(化合物 **88**)

5-(9-(1-(4-((5-bromo-4-((3-(dimethylphosphoryl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)-2,9-diazaspiro[5.5]undecan-2-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-6-fluoroisindoline-1,3-dione



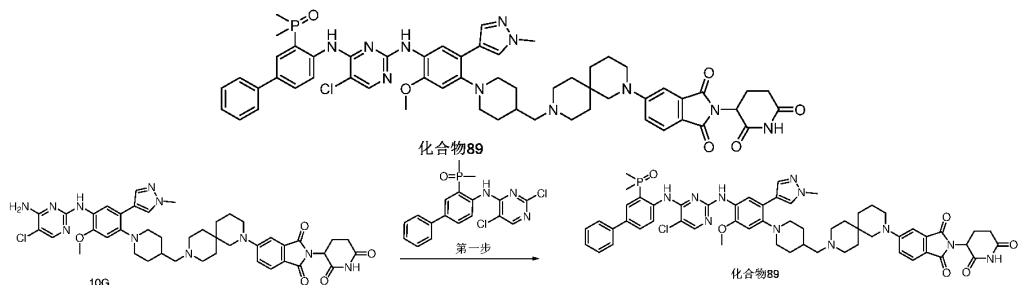
将 **88B**(140 mg, 0.20 mmol)和 **23D**(87 mg, 0.20 mmol)溶于 DMF(5 mL)溶液中, 加入对甲苯磺酸一水合物(110 mg, 0.60 mmol), 氮气保护, 100°C 反应过夜。冷却至室温, 加入 20 mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 抽滤, 滤饼用 50 mL 二氯甲烷溶解、萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥后, 减压浓缩, 用硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-10/1), 得到的产品进一步制备液相纯化(仪器: waters 2767 制备色谱柱: SunFire® Prep C18 (19 mm×150 mm); 流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 0.1% TFA))得到化合物 **88** 的三氟乙酸盐, 向化合物 **88** 的三氟乙酸盐中加入 20 mL 二氯甲烷和 10 mL 饱和碳酸氢钠溶液, 分层, 有机相用无水硫酸钠干燥后, 减压浓缩, 得到化合物 **88**(40 mg, 收率: 18%)。

LCMS $m/z = 556.8 [(M+2H)/2]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.11 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 8.50 – 8.32 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.75 – 7.64 (m, 2H), 7.64 – 7.51 (m, 3H), 7.51 – 7.41 (m, 3H), 7.34 (t, 1H), 7.23 – 7.07 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.10 (dd, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.22 – 3.02 (m, 6H), 2.95 – 2.82 (m, 1H), 2.68 – 2.50 (m, 9H), 2.07 – 1.95 (m, 1H),

1.91 – 1.39 (m, 18H)。

实施例 89：化合物 89 的制备



- 5 第一步：5-(9-((1-(4-((5-氯-4-((3-(二甲基磷酰基)-[1,1'-联苯基]-4-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-基)-2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)异二氢吲哚-1,3-二酮 (化合物 89)

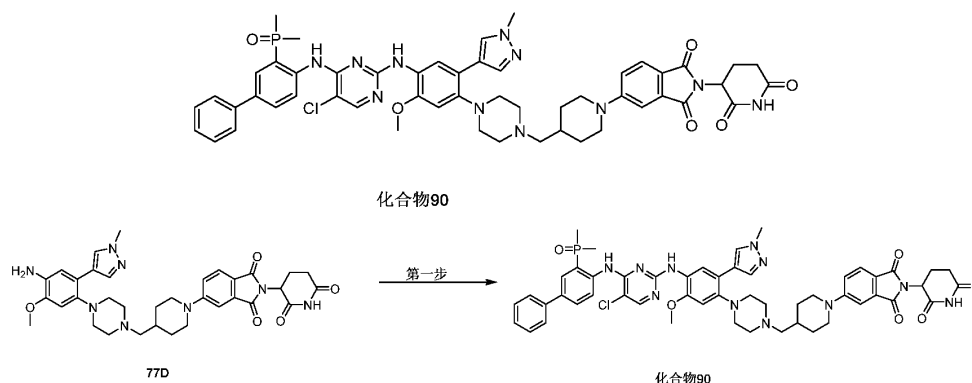
5-(9-((1-(4-((5-chloro-4-((3-(dimethylphosphoryl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)methyl)-2,9-diazaspiro[5.5]undecan-2-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione

- 10 将 10G (0.20g, 0.28mmol)与 40A (0.11g, 0.28mmol)溶于 1,4-二氧六环(10mL)与 NMP(2mL)混合溶剂, 加入对甲苯磺酸水合物(0.16g, 0.84mmol), 氮气保护, 100℃反应 16h, 反应液冷却至室温, 加入 10mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 有黄色固体析出, 抽滤, 滤饼水洗 3 次, 二氯甲烷将滤饼复溶, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=50/1-15/1)得到产物, 进一步制备 HPLC 纯化(流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 0.05%三氟乙酸))得到产物, 经碳酸氢钠水溶液游离后二氯甲烷萃取, 浓缩, 干燥得化合物 89, (30 mg, 收率: 10%)。

LCMS $m/z = 532.8 [(M+2H)/2]^+$ 。

- 20 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.37 (s, 1H), 11.04 (s, 1H), 8.55 – 8.40 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.59 – 7.47 (m, 3H), 7.42 (t, 2H), 7.36 – 7.26 (m, 2H), 7.24 (dd, 1H), 7.20 – 7.05 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.05 (dd, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.55 – 3.34 (m, 4H), 3.11 – 3.00 (m, 2H), 2.95 – 2.79 (m, 1H), 2.71 – 2.51 (m, 4H), 2.44 – 2.16 (m, 6H), 2.04 – 1.95 (m, 1H), 1.83 (d, 6H), 1.74-1.35 (m, 11H), 1.32 – 1.25 (m, 2H)。

- 25 实施例 90：化合物 90 的制备



第一步: 5-(4-((4-((5-氯-4-((3-(二甲基膦酰基)-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(化合物 90)

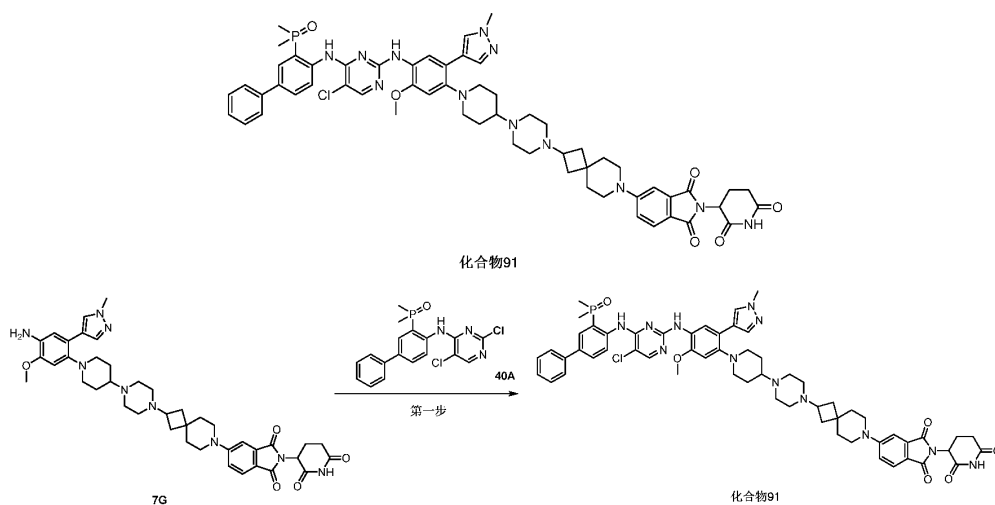
5-(4-((4-((5-chloro-4-((3-(dimethylphosphoryl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperazin-1-yl)methyl)piperidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione

将 77D (200 mg, 0.31 mmol) 和 40A (180 mg, 0.46 mmol) 溶于 DMF (10 mL) 中, 加入对甲苯磺酸一水合物 (160 mg, 0.84 mmol), 氮气保护下 100°C 搅拌 16 h。冷却至室温, 加入 10 mL 饱和碳酸氢钠水溶液和 20 mL 二氯甲烷分层, 有机层减压浓缩。将浓缩液进一步制备液相纯化(仪器: waters 2767 制备色谱柱: SunFire® Prep C18(19mm×150mm); 流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 0.1% TFA)), 将制备所得冻干。将所得固体溶于 20mL 二氯甲烷, 加入饱和碳酸氢钠溶液(50ml), 萃取, 分液后有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到化合物 90(50 mg, 收率: 16%)。

LCMS $m/z = 498.8 [(M+2H)/2]^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{D}_2\text{O}/\text{CF}_3\text{COOD}(v/v=1:1)$) δ 8.32 – 8.03 (m, 7H), 7.86 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.60 – 7.45 (m, 5H), 7.40 – 7.23 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 5.21 (dd, 1H), 3.98 – 3.89 (m, 5H), 3.89 – 3.72 (m, 5H), 3.72 – 3.64 (m, 2H), 3.42 – 3.10 (m, 8H), 2.97 – 2.89 (m, 2H), 2.85 – 2.70 (m, 1H), 2.65 – 2.47 (m, 1H), 2.45 – 2.32 (m, 2H), 2.32 – 2.21 (m, 1H), 2.21 – 2.07 (m, 2H), 2.02 (d, 6H)。

实施例 91: 化合物 91 的制备



第一步: 5-(2-(4-(1-(4-(5-氯-4-((3-(二甲基磷酰基)-[1,1'-联苯基]-4-基)-氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚-1,3-二酮 (化合物 91)

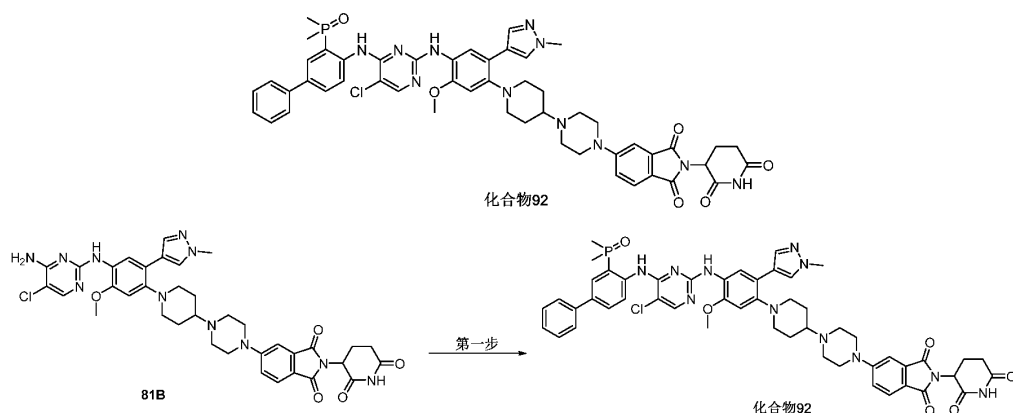
5-(2-(4-(1-(4-(5-chloro-4-((3-(dimethylphosphoryl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)piperazin-1-yl)-7-azaspiro[3.5]nonan-7-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione

将 **7G** (285 mg, 0.38 mmol) 和 **40A** (179 mg, 0.46 mmol) 溶于 DMF (5 mL) 中, 加入对甲苯磺酸一水合物 (217 mg, 1.14 mmol), 氮气保护, 100°C 反应过夜。冷却至室温, 加入 20mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 抽滤, 滤饼用二氯甲烷溶解、萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥后, 减压浓缩, 用硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-10/1), 得到的产品进一步制备液相纯化(仪器: waters 2767 制备色谱柱: SunFire® Prep C18(19mm×150mm); 流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 0.1% TFA))。将制备所得冻干, 将所得固体溶于 20mL 二氯甲烷, 加入饱和碳酸氢钠溶液(50ml), 萃取, 分液后有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到化合物 **91** (65 mg, 收率: 15%)。

LCMS $m/z = 1105.4 [M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.37 (s, 1H), 11.06 (s, 1H), 8.63 – 8.39 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.58 – 7.50 (m, 2H), 7.45 (t, 2H), 7.41 – 7.34 (m, 1H), 7.33 – 7.26 (m, 1H), 7.27 – 7.08 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 5.06 (dd, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.52 – 3.35 (m, 4H), 3.18 – 3.03 (m, 2H), 2.97 – 2.79 (m, 1H), 2.76 – 2.50 (m, 8H), 2.44 – 2.11 (m, 6H), 2.10 – 1.91 (m, 3H), 1.91 – 1.71 (m, 8H), 1.69 – 1.48 (m, 8H)。

实施例 92: 化合物 92 的制备



第一步: 5-(4-(1-(4-((5-氯-4-((3-(二甲基磷酰基)-[1,1'-联苯基]-4-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(化合物 92)

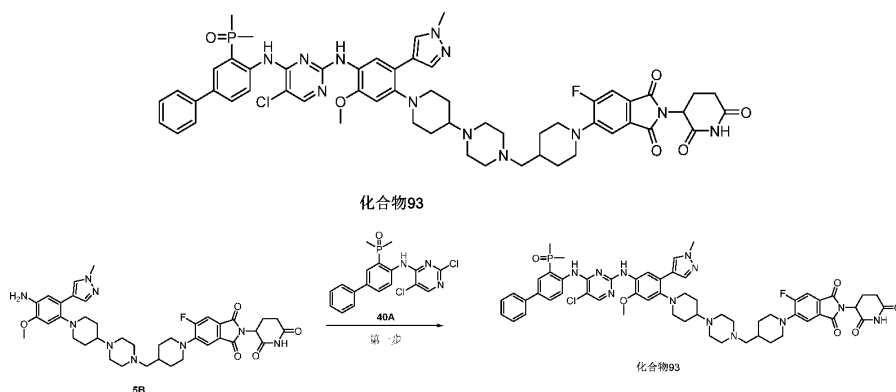
5-(4-(1-(4-((5-chloro-4-((3-(dimethylphosphoryl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)piperazin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione

10 将 **81B**(200 mg, 0.32mmol)和 **40A**(180 mg, 0.46 mmol)溶于 DMF(10 mL)中,加入对甲苯磺酸一水合物 (160 mg, 0.84 mmol), 氮气保护下 100℃搅拌 16 h。冷却至室温,加入 10mL 饱和碳酸氢钠水溶液和 20 mL 二氯甲烷分层,有机层减压浓缩。将浓缩液进一步制备液相纯化(仪器: waters 2767 制备色谱柱: SunFire® Prep C18(19mm×150mm); 流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 0.1% TFA)), 将制备所得冻干。将所得固体溶于 20 mL 二氯甲烷,加入饱和碳酸氢钠溶液(50 mL),萃取,分液后有机层用无水硫酸钠干燥,减压浓缩,得到化合物 **92**(40mg, 收率: 13%)。

LCMS $m/z = 491.7 [(M+2H)/2]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.37 (s, 1H), 11.06 (s, 1H), 8.55 – 8.41 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.76 – 7.65 (m, 2H), 7.65 – 7.51 (m, 3H), 7.46 (t, 2H), 7.41 – 7.33 (m, 2H), 7.31 – 7.11 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 5.08 (dd, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.53 – 3.39 (m, 4H), 3.19 – 3.05 (m, 2H), 2.97 – 2.83 (m, 1H), 2.74 – 2.51 (m, 8H), 2.36 – 2.22 (m, 1H), 2.08 – 1.92 (m, 1H), 1.89 – 1.74 (m, 8H), 1.67 – 1.53 (m, 2H)。

实施例 93: 化合物 93 的制备



第一步：5-(4-((4-(1-(4-((5-氯-4-((3-(二甲基磷酰基)-[1,1'-联苯基]-4-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-6-氟异吲哚啉-1,3-二酮(化合物 93)

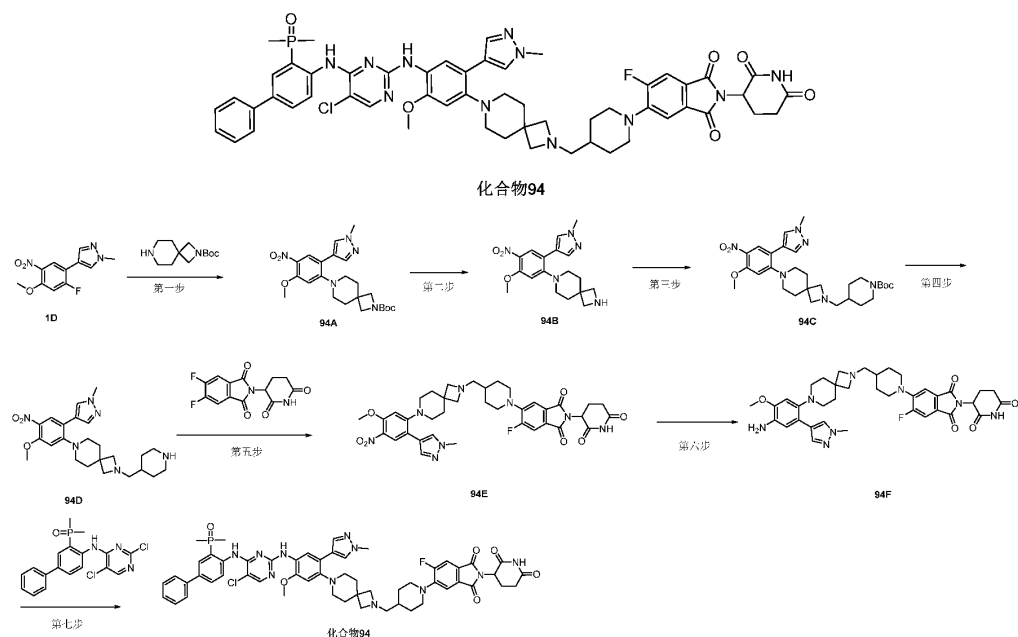
5-(4-((4-(1-(4-((5-chloro-4-((3-(dimethylphosphoryl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)piperazin-1-yl)methyl)piperidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-6-fluoroisoindoline-1,3-dione

将 **5B** (150 mg, 0.20 mmol) 与 **40A** (94 mg, 0.24 mmol) 溶于 DMF (10 mL), 加入对甲苯磺酸一水合物 (114 mg, 0.6 mmol), 100℃ 反应 16h, 反应液冷却至室温, 加入 10 mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 有黄色固体析出, 抽滤, 滤饼水洗 3 次, 二氯甲烷将滤饼复溶, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=50/1-10/1)得到粗品, 进一步制备液相纯化(仪器: waters 2767 制备色谱柱: SunFire® Prep C18(19mm×150mm); 流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 0.1% TFA)), 将制备液浓缩, 加入 30 mL 二氯甲烷, 加入饱和碳酸氢钠溶液调节至碱性, 分液后有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到化合物 **93** (20 mg, 收率: 9%)。

LCMS $m/z = 549.3 [(M+2H)/2]^+$ 。

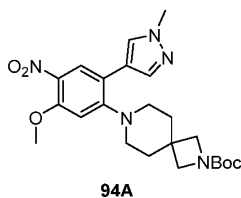
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.36 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 8.60 – 8.38 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.77 – 7.65 (m, 2H), 7.64 – 7.51 (m, 3H), 7.51 – 7.41 (m, 3H), 7.40 – 7.32 (m, 1H), 7.23 – 7.06 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.10 (dd, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.67 – 3.51 (m, 2H), 3.15 – 3.03 (m, 2H), 2.96 – 2.78 (m, 3H), 2.70 – 2.51 (m, 8H), 2.47 – 2.29 (m, 4H), 2.26 – 2.12 (m, 3H), 2.08-1.98 (m, 1H), 1.91 – 1.66 (m, 11H), 1.62 – 1.45 (m, 2H), 1.34 – 1.18 (m, 2H)。

实施例 94: 化合物 94 的制备



第一步：7-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)-2,7-二氮杂螺环[3.5]壬烷-2-羧酸叔丁酯(**94A**)

- 5 tert-butyl 7-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)-2,7-diazaspiro[3.5]nonane-2-carboxylate

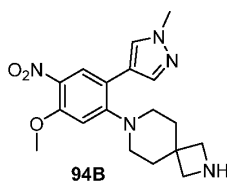


- 10 将 **1D** (2 g, 7.96 mmol) 和 2,7-二氮杂螺环[3.5]壬烷-2-羧酸叔丁酯(2.67 g, 11.80 mmol) 溶于 DMSO (30 mL) 中, 加入碳酸钾 (3.26 g, 23.59 mmol), 120℃ 反应 6 h。冷却至室温, 加入 50 mL 乙酸乙酯和 50 mL 水萃取, 有机层用饱和食盐水洗涤(30 mL × 3)。有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物柱层析纯化(二氯甲烷: 甲醇(V/V)=100/1-20/1), 得到 **94A**(2.47 g, 收率: 68%)。

LCMS $m/z = 458.3[M+H]^+$ 。

- 15 第二步：7-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)-2,7-二氮杂螺环[3.5]壬烷-2-羧酸叔丁酯(**94B**)

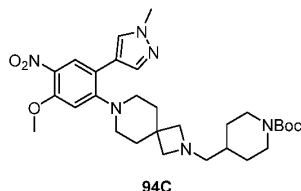
7-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)-2,7-diazaspiro[3.5]nonane



将 **94A** (2.47 g, 5.40 mmol) 溶于甲醇 (5 mL) 中, 加入 4*N* 氯化氢的二氧六环溶液 (20 mL), 室温下反应 1 h, 减压浓缩, 残留物加入 20 mL 二氧六环和 2 mL 氨水, 减压浓缩后得到 **94B** 粗品, 直接用于下一步。

- 5 第三步: 4-((7-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)-2,7-二氮杂螺环[3.5]壬-2-基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(**94C**)

tert-butyl 4-((7-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-yl)methyl)piperidine-1-carboxylate

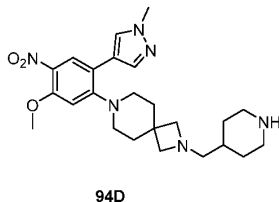


- 10 将上一步得到的 **94B** 粗品和 4-甲酰基哌啶-1-羧酸叔丁酯 (2.30 g, 10.78 mmol) 溶于 DMAC (30 mL) 中, 加入醋酸 (323 mg, 5.37 mmol)。室温搅拌 30min 后加入三乙酰氧基硼氢化钠 (3.43 g, 16.18 mmol), 室温过夜反应。加入 50 mL 饱和碳酸氢钠水溶液淬灭反应, 乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取, 有机层用饱和食盐水洗涤 (3×30mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化 (流动相: DCM/MeOH(V/V)=100/1-20/1) 得到
- 15 **94C** (2.3 g, 收率: 77%)。

LCMS $m/z = 555.4 [M+H]^+$ 。

第四步: 7-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)-2-(哌啶-4-基甲基)-2,7-二氮杂螺环[3.5]壬烷(**94D**)的盐酸盐

- 7-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)-2-(piperidin-4-ylmethyl)-2,7-diazaspiro[3.5]nonane;HCl
- 20

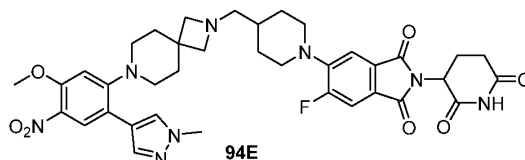


将 **94C** (2.3 g, 4.15 mmol) 溶于甲醇 (5 mL) 中, 加入 4*N* 氯化氢的二氧六环溶液 (25 mL),

室温下反应 1 h, 减压浓缩, 残留物直接用于下一步。

第五步: 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟-6-(4-((7-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)-2,7-二氮杂螺环[3.5]壬-2-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(**94E**)

2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-5-fluoro-6-(4-((7-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-yl)methyl)piperidin-1-yl)isoindoline-1,3-dione

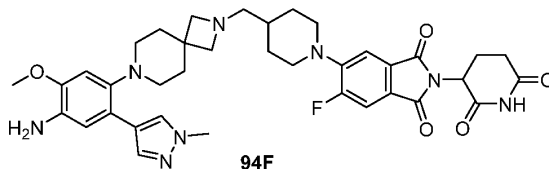


将上一步的 **94D** 的盐酸盐粗品溶于 DMSO (30 mL) 中, 依次加入 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5,6-二氟异吲哚啉-1,3-二酮(**5A-1**)(1.46 g, 4.96 mmol) 和 DIPEA (2.67 g, 20.7 mmol), 100°C 搅拌 5 h。冷却至室温, 加入 30 mL 水, 过滤, 滤饼减压干燥后, 用硅胶柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-20/1)得到 **94E**(1.8 g, 收率: 60%)。

LCMS $m/z = 729.3 [M+H]^+$ 。

第六步: 5-(4-((7-(4-氨基-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-2,7-二氮杂螺环[3.5]壬-2-基)甲基)哌啶-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟异吲哚啉-1,3-二酮(**94F**)

5-(4-((7-(4-amino-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-yl)methyl)piperidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-6-fluoroisoindoline-1,3-dione



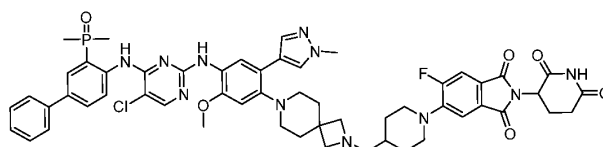
将 **94E** (700 mg, 0.96 mmol) 溶于乙醇/水(20 mL, 3:1)中, 依次加入铁粉 (280 mg, 5 mmol), 氯化铵(335 mg, 6.26 mmol), 氮气保护, 85°C 搅拌 2h。冷却至室温, 减压抽滤, 滤液浓缩后, 加入 20mL 水稀释, 二氯甲烷萃取(3×30mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到 **94F**(600 mg, 收率: 89%)。

LCMS $m/z = 699.3 [M+H]^+$ 。

第七步: 5-(4-((7-(4-((5-氯-4-((3-(二甲基磷酰基)-[1,1'-联苯基]-4-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-2,7-二氮杂螺环[3.5]壬基-2-基)甲基)哌啶-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟异吲哚啉-1,3-二酮(化合物 **94**)

5-(4-((7-(4-((5-chloro-4-((3-(dimethylphosphoryl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-yl)

methyl)piperidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-6-fluoroisoindoline-1,3-dione



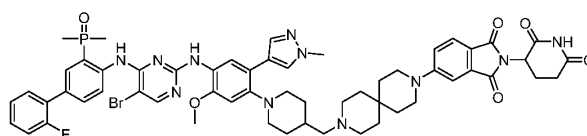
化合物 94

将 **94F** (150 mg, 0.21 mmol) 和 **40A** (124 mg, 0.32 mmol) 溶于 DMF (10 mL) 中, 加入对
 甲苯磺酸一水合物 (120 mg, 0.63 mmol), 100°C 搅拌 16 h。冷却至室温, 加入 20 mL 饱
 和碳酸氢钠水溶液和 50 mL 二氯甲烷分层, 有机层减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化(流
 5 动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-10/1), 粗品继续用制备 HPLC(仪器: waters 2767 制备
 液相; 色谱柱: XBridge@ Prep C18(30mm×150mm); 流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流
 动相 B: 水(含 0.1% TFA)) 纯化, 冻干, 硅胶制备板纯化(二氯甲烷/甲醇(V/V)=15/1) 得到
 化合物 **94** (15 mg, 收率: 6.8%)。

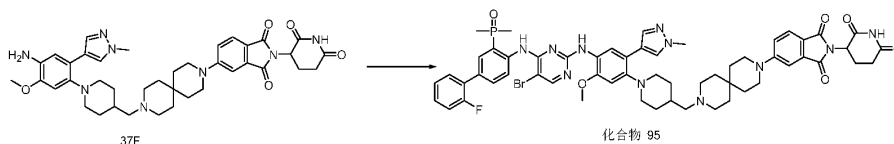
10 LCMS $m/z = 527.8 [(M+2H)/2]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.38 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 8.61 – 8.42 (m, 1H), 8.29
 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.75 – 7.64 (m, 2H), 7.62 – 7.52 (m, 3H), 7.51
 – 7.40 (m, 3H), 7.39 – 7.32 (m, 1H), 7.23 – 7.02 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.09 (dd, 1H), 3.79 (s,
 3H), 3.76 (s, 3H), 3.66 – 3.52 (m, 2H), 3.20 – 2.95 (m, 4H), 2.94 – 2.82 (m, 3H), 2.81 – 2.68
 15 (m, 4H), 2.65 – 2.52 (m, 2H), 2.48 – 2.34 (m, 2H), 2.08 – 1.93 (m, 1H), 1.92 – 1.69 (m, 12H),
 1.61 – 1.43 (m, 1H), 1.41 – 1.25 (m, 2H)。

实施例 95: 化合物 95 的制备



化合物 95



37F

化合物 95

20 第一步: 5-(9-((1-(4-((5-溴-4-((3-(二甲基磷酰基)-2'-氟-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)嘧啶-2-
 基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一
 烷-3-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(化合物 **95**)

5-(9-((1-(4-((5-bromo-4-((3-(dimethylphosphoryl)-2'-fluoro-[1,1'-biphenyl]-4-yl)amino)p
 yrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)methyl)-

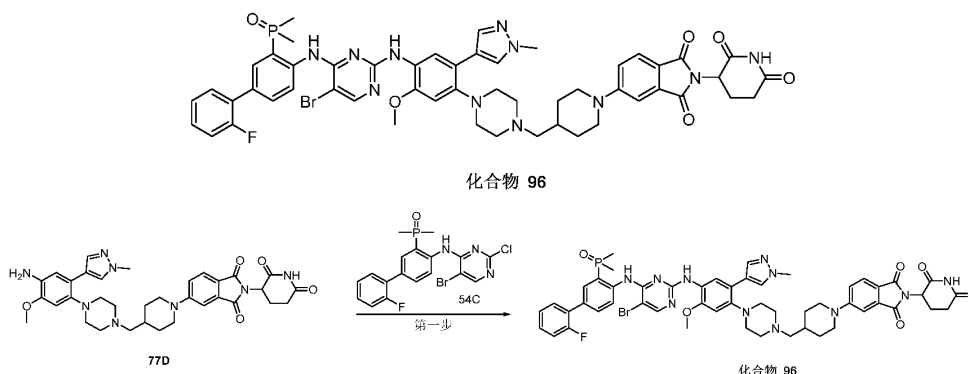
3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione

将 **37F**(1.7 g, 2.40 mmol)和 **54C**(1.09 g, 2.40 mmol)溶于 DMF(15 mL)溶液中, 加入对
 甲苯磺酸一水合物(0.91 g, 4.8 mmol), 100 °C 反应过夜。冷却至室温, 加入 30 mL 饱和碳
 酸氢钠水溶液, 抽滤, 滤饼用 50 mL 二氯甲烷溶解、萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥后,
 5 减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-10/1), 得到的产品进一
 步用中压制备反相柱纯化(乙腈/水(含 0.1%TFA)= 3% - 40%), 得到化合物 **95** 的三氟乙酸
 盐制备液, 加入 10 mL 饱和碳酸氢钠水溶液和 50mL 二氯甲烷搅拌 5 min 后分液萃取,
 有机层用无水硫酸钠干燥后减压浓缩, 得到化合物 **95**(600 mg, 收率: 22%)。

LCMS $m/z = 563.8 [(M+2H)/2]^+$ 。

10 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.14 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 8.48 – 8.36 (m, 1H), 8.33
 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.69 – 7.56 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.46 – 7.34
 (m, 2H), 7.34 – 7.03 (m, 5H), 6.81 (s, 1H), 5.06 (dd, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.54 –
 3.40 (m, 4H), 3.11 – 2.97 (m, 2H), 2.96 – 2.79 (m, 1H), 2.69 – 2.51 (m, 4H), 2.43 – 2.27 (m,
 4H), 2.21 (d, 2H), 2.08 – 1.96 (m, 1H), 1.80 (d, 6H), 1.73 – 1.63 (m, 2H), 1.61 – 1.41 (m, 9H),
 15 1.31 – 1.17 (m, 2H)。

实施例 96: 化合物 96 的制备



第一步: 5-(4-((4-((5-溴-4-((3-(二甲基磷酰基)-2'-氟-[1,1'-联苯基]-4-基)氨基)嘧啶-2-
 20 基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-2-(2,6-二氧
 代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 96)

5-(4-((4-((5-bromo-4-((3-(dimethylphosphoryl)-2'-fluoro-[1,1'-biphenyl]-4-yl)amino)p
 yrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperazin-1-yl)methyl)p
 iperidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione

25 将 **77D** (3.5 g, 5.46 mmol)和 **54C** (2.98 g, 6.55 mmol)溶于 DMF (50 mL)中, 加入对甲
 苯磺酸一水合物(3.1 g, 16.30 mmol), 氮气保护, 100°C 反应过夜。冷却至室温, 加入 100

mL 饱和碳酸氢钠水溶液，抽滤，滤饼用二氯甲烷溶解、萃取，有机相用无水硫酸钠干燥后，减压浓缩，用硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-10/1)，得到的产品进一步用反相制备柱 C18 纯化；流动相组成：流动相 A：水(含 0.1% TFA)，流动相 B：乙腈。将制备所得固体溶于 100 mL 二氯甲烷，加入饱和碳酸氢钠溶液(50 mL)，萃取，分液后

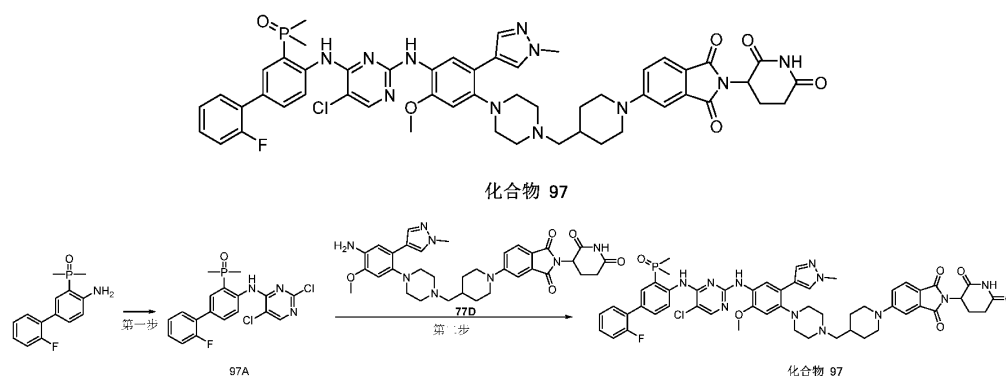
5 有机层用无水硫酸钠干燥，减压浓缩得到化合物 **96**(1.5 g，收率：26%)。

LCMS $m/z = 529.7 [(M+2H)/2]^+$ 。

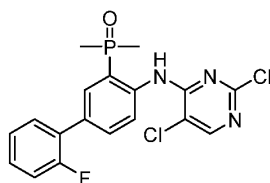
^1H NMR (400 MHz, $\text{D}_2\text{O}/\text{CF}_3\text{COOD}(v/v=1:1))$ δ 8.33 – 8.06 (m, 7H), 7.76 – 7.62 (m, 2H), 7.52 – 7.37 (m, 2H), 7.37 – 7.21 (m, 3H), 7.00 (s, 1H), 5.22 (dd, 1H), 4.01 – 3.90 (m, 8H), 3.90 – 3.78 (m, 2H), 3.77 – 3.63 (m, 2H), 3.44 – 3.15 (m, 8H), 2.96 – 2.89 (m, 2H), 2.85 – 2.70 (m, 1H), 2.64 – 2.50 (m, 1H), 2.46 – 2.32 (m, 2H), 2.32 – 2.22 (m, 1H), 2.21 – 2.05 (m, 2H), 1.99 (d, 6H)

10

实施例 97：化合物 97 的制备



15 第一步：(4-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-2'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)二甲基氧化膦(**97A**)
(4-((2,5-dichloropyrimidin-4-yl)amino)-2'-fluoro-[1,1'-biphenyl]-3-yl)dimethylphosphine oxide



97A

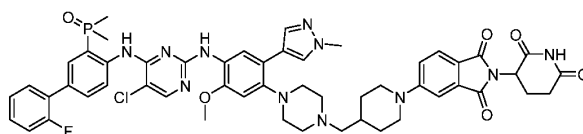
将 **54B**(4.5 g, 17.09 mmol)，2,4,5-三氯嘧啶(6.27 g, 34.18 mmol)溶于 20 mL NMP 中，

20 加入 **DIPEA**(2.65 g, 20.51 mmol)，120℃搅拌 2h，冷却至室温，加入 50 mL 水，过滤，滤饼减压干燥后，残留物加入 10 mL 乙醇和 30 mL 甲基叔丁基醚打浆 1 h，过滤，滤饼用 10 mL 甲基叔丁基醚洗涤，滤饼减压干燥得到 **97A**(4.5 g，收率：64%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11.69 (s, 1H), 8.82-8.76 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.52-7.40 (m, 2H), 7.40-7.32 (m, 1H), 7.28 – 7.14 (m, 2H), 1.88 (d, 6H)。

第二步: 5-(4-((4-(4-((5-氯-4-((3-(二甲基磷酰基)-2'-氟-[1,1'-联苯基]-4-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 97)

5-(4-((4-(4-((5-chloro-4-((3-(dimethylphosphoryl)-2'-fluoro-[1,1'-biphenyl]-4-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperazin-1-yl)methyl)piperidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione



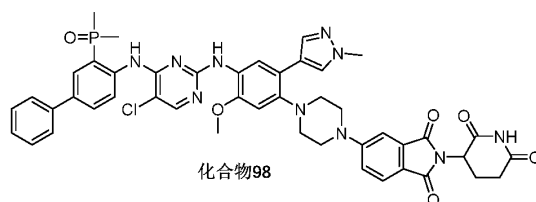
化合物 97

10 将 **77D** (3.5 g, 5.46 mmol)和 **97A** (2.69 g, 6.56 mmol)溶于 DMF (50 mL)中, 加入对甲苯磺酸一水合物(3.1 g, 16.30 mmol), 氮气保护, 100 °C 反应过夜。冷却至室温, 加入 100 mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 抽滤, 滤饼用二氯甲烷溶解、萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥后, 减压浓缩, 用硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-10/1), 得到的产品进一步制备液相纯化(仪器: waters 2767 制备色谱柱: SunFire® Prep C18(19mm×150mm); 流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 0.1% TFA)), 将制备液浓缩, 加入 100 mL 二氯甲烷, 加入饱和碳酸氢钠溶液调节至碱性, 分液后有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到化合物 **97**(1.2 g, 收率: 22%)。

LCMS m/z = 507.8 $[(M+2H)/2]^+$ 。

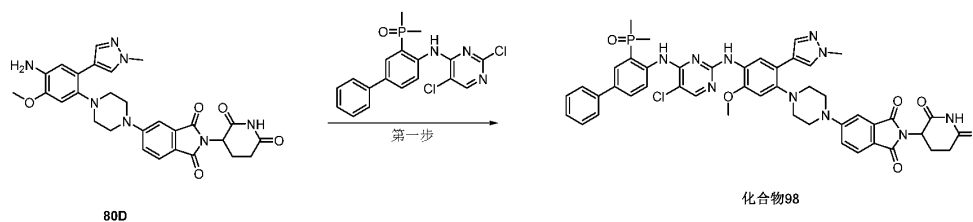
^1H NMR (400 MHz, $\text{D}_2\text{O}/\text{CF}_3\text{COOD}(v/v=1:1)$) δ 8.37 – 8.23 (m, 3H), 8.23 – 8.07 (m, 4H), 7.78 – 7.62 (m, 2H), 7.52 – 7.37 (m, 2H), 7.37 – 7.20 (m, 3H), 7.01 (s, 1H), 5.22 (dd, 1H), 4.00 – 3.90 (m, 8H), 3.90 – 3.79 (m, 2H), 3.77 – 3.67 (m, 2H), 3.45 – 3.20 (m, 8H), 2.96 – 2.90 (m, 2H), 2.85 – 2.71 (m, 1H), 2.65 – 2.51 (m, 1H), 2.48 – 2.33 (m, 2H), 2.32 – 2.22 (m, 1H), 2.21 – 2.06 (m, 2H), 2.00 (d, 6H)。

实施例 98: 化合物 98 的制备



化合物98

25



第一步：5-(4-(4-((5-氯-4-((3-(二甲基磷酰基)-[1,1'-联苯基]-4-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌嗪-1-基)-2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 98)

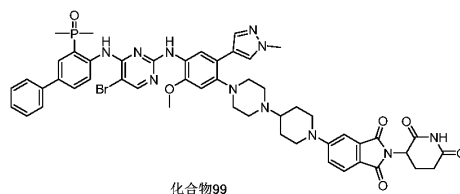
- 5 5-(4-(4-((5-chloro-4-((3-(dimethylphosphoryl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperazin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione

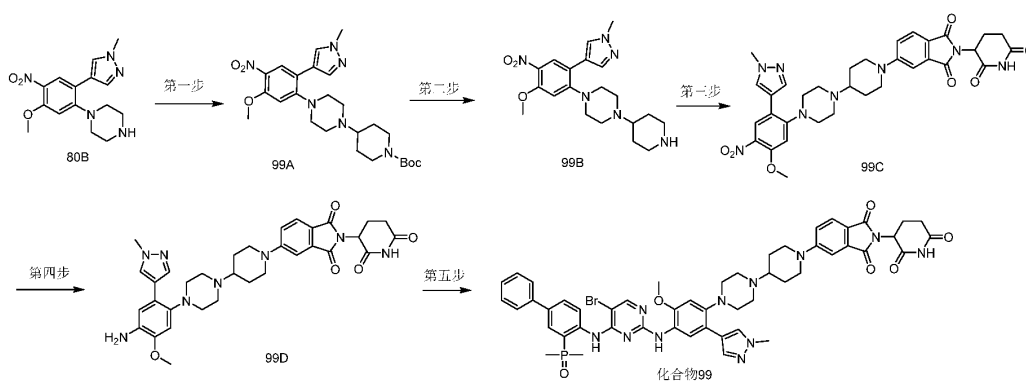
将 **80D**(130 mg, 0.24 mmol) 和 **40A**(122 mg, 0.31 mmol) 溶于 DMF(10 mL) 中, 加入对甲苯磺酸一水合物 (137 mg, 0.72 mmol), 氮气保护下 100℃ 搅拌 16 h。冷却至室温, 加入 10 mL 饱和碳酸氢钠水溶液和 20 mL 二氯甲烷分层, 有机层减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化, 得到的产品进一步制备液相纯化(仪器: waters 2767 制备色谱柱: SunFire@ Prep C18(19mm×150mm); 流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 0.1% TFA)), 将制备所得冻干。将所得固体溶于 20 mL 二氯甲烷, 加入饱和碳酸氢钠溶液(50 mL), 萃取, 分液后有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到化合物 **98**(55 mg, 收率: 25%)。

- 15 LCMS $m/z = 899.3 [M+H]^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.35 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 8.64 – 8.36 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.76 – 7.64 (m, 3H), 7.61 – 7.51 (m, 2H), 7.50 – 7.24 (m, 5H), 7.23 – 7.04 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.09 (dd, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.69 – 3.47 (m, 4H), 3.06 – 2.83 (m, 5H), 2.70 – 2.52 (m, 2H), 2.10 – 1.97 (m, 1H), 1.84 (d, 6H)。

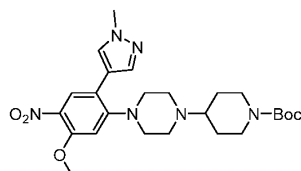
实施例 99: 化合物 99 的制备





第一步: 4-(4-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)哌嗪-1-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(**99A**)

tert-butyl 4-(4-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)piperazin-1-yl)piperidine-1-carboxylate

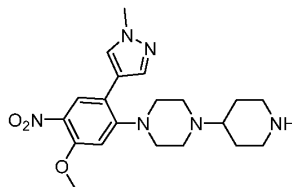


将 **80B** 的盐酸盐 (1.05 g 粗品) 加入到 30mL THF 中, 加入碳酸氢钠(806mg, 9.60mmol), 室温搅拌 20min, 加入(955 mg, 4.80 mmol) 以及 0.3mL 醋酸, 之后室温搅拌 2h; 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (1.02 g, 4.80 mmol), 室温反应 16h。加入饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 至碱性, 乙酸乙酯萃取 3 次, 合并有机相, 依次用水和饱和食盐水洗涤有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化(流动相: DCM/MeOH(V/V)=50/1-20/1)得到 **99A**(1.0g, 收率: 84.6%)。

LCMS $m/z = 501.3 [M+1]^+$ 。

第二步: 1-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)-4-(哌啶-4-基)哌嗪(**99B**) 的三氟乙酸盐

1-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)-4-(piperidin-4-yl)piperazine; 2,2,2-trifluoroacetate



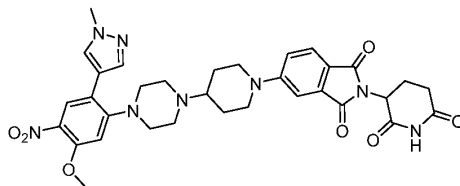
将 **99A** (1.0 g, 2.0 mmol) 溶解在 25 mL DCM 中, 加入 10 mL 三氟乙酸, 室温搅拌 2

h. 将反应液减压浓缩, 得 **99B** 的三氟乙酸盐(1.2 g 粗品)。

LC-MS $m/z = 401.3 [M+1]^+$ 。

第三步: 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(4-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(**99C**)

5 2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-5-(4-(4-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)piperazin-1-yl)piperidin-1-yl)isoindoline-1,3-dione

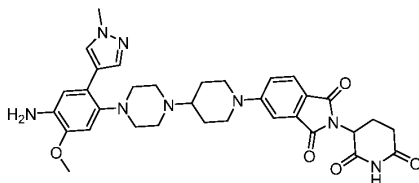


将 **99B** 的三氟乙酸盐(1.2 g 粗品)溶于 20 mL DMSO 中, 加入固体碳酸氢钠 (840 mg, 10.0 mmol), 室温搅拌 10min, 加入 3 mL DIPEA 和 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮(662 mg, 2.40 mmol), 反应于 80℃ 搅拌 5 h。将反应液冷却至室温, 加入 200 mL 水, 过滤, 收集固体, 水洗, 固体用 DCM 溶解, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后残留物用硅胶柱层析(流动相: DCM/MeOH(V/V)=15/1)纯化得到 **99C** (0.72 g, 收率: 55.3%)。

LCMS $m/z = 657.3 [M+1]^+$ 。

第四步: 5-(4-(4-(4-氨基-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(**99D**)

5-(4-(4-(4-amino-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperazin-1-yl)piperidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione



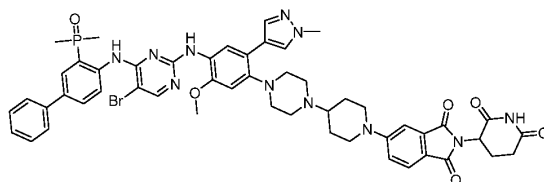
将 **99C**(0.72 g, 1.10 mmol)溶于 THF(10mL)、乙醇(30mL)和水(6mL)的混合液中, 加入还原铁粉(614 mg, 10.96 mmol)以及氯化铵(587 mg, 10.97mmol), 85℃ 反应 2h, 反应液冷却至室温, 真空浓缩除去溶剂, 向残余物中加入 50mL 水和 50mL 二氯甲烷, 再用二氯甲烷萃取 3 次, 合并有机相, 有机相经无水硫酸钠干燥后减压浓缩, 得到 **99D**(0.52g, 收率: 75.4%)

LCMS $m/z = 627.3 [M+H]^+$ 。

25 第五步: 5-(4-(4-(4-((5-溴-4-((3-(二甲基磷酰基)-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)

-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异二氢吲哚-1,3-二酮 (化合物 99)

5- (4- (4- (4- ((5-bromo-4- ((3- (dimethylphosphoryl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperazin-1-yl)piperidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione

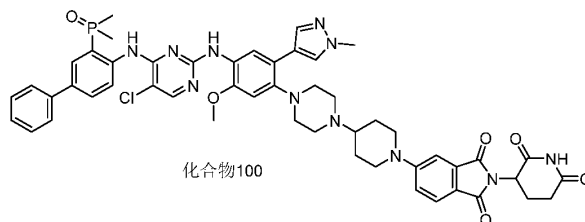


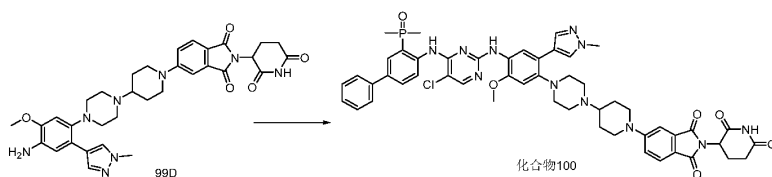
将 **99D** (250 mg, 0.40 mmol) 和 **23D** (260 mg, 0.60 mmol), 溶于 DMF(20 mL)中, 加入对甲苯磺酸一水合物 (230 mg, 1.21 mmol), 100℃搅拌 8 h。冷却至室温, 加入 100mL 饱和碳酸氢钠水溶液有黄色固体析出, 抽滤收集固体, 滤饼用水冲洗(100 mL×3), 二氯甲烷复溶, 分离有机层, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品继续用制备 HPLC(仪器: waters 2767 制备液相; 色谱柱: XBridge@ Prep C18(30mm×150mm); 流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 0.1% TFA))纯化, 制备液浓缩, 加入二氯甲烷和饱和碳酸氢钠溶液使得溶液为碱性, 分离有机相, 水相用二氯甲烷萃取(100 mL×3), 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品用 prep-TLC(DCM: MeOH(V/V)=15:1)纯化, 得化合物 **99**(120 mg, 收率: 28%)。

LCMS $m/z = 1026.3 [M+1]^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.11 (s, 1H), 11.06 (s, 1H), 8.45 – 8.33 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.76 – 7.64 (m, 2H), 7.61 – 7.50 (m, 3H), 7.43 (t, 2H), 7.40 – 7.30 (m, 2H), 7.27 (dd, 1H), 7.22 – 7.08 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.07 (dd, 1H), 4.15 – 3.96 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.11 – 2.98 (m, 2H), 2.97 – 2.77 (m, 5H), 2.71 – 2.51 (m, 7H), 2.10 – 1.87 (m, 3H), 1.83 (d, 6H), 1.60 – 1.41 (m, 2H)。

实施例 100: 化合物 100 的制备





第一步: 5-(4-(4-(4-((5-氯-4-((3-(二甲基磷酰基)-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异二氢吲哚-1,3-二酮 (化合物 100)

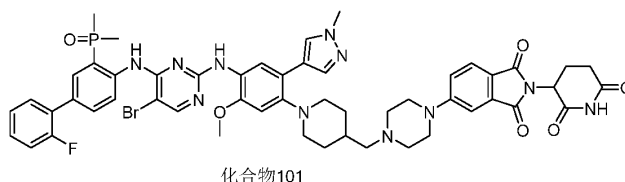
- 5 5-(4-(4-(4-((5-chloro-4-((3-(dimethylphosphoryl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperazin-1-yl)piperidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione

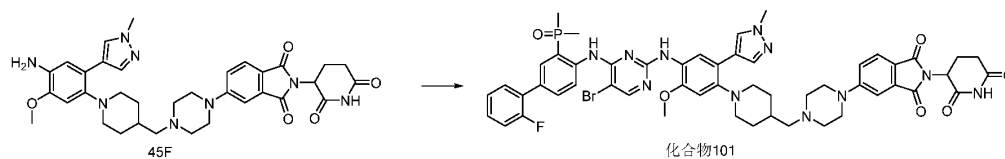
将 **99D** (250 mg, 0.40 mmol) 和 **40A** (188 mg, 0.48 mmol), 溶于 DMF (20 mL) 中, 加入对甲苯磺酸一水合物 (263 mg, 1.38 mmol), 100°C 搅拌 8 h。冷却至室温, 加入 100mL 饱和碳酸氢钠水溶液有白色固体析出, 抽滤收集固体, 滤饼用水冲洗(100 ml×3), 二氯甲烷复溶, 分离有机层, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品继续用制备 HPLC(仪器: waters 2767 制备液相; 色谱柱: XBridge® Prep C18(30mm×150mm); 流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 0.1% TFA))纯化, 制备液浓缩, 加入二氯甲烷和饱和碳酸氢钠溶液使得溶液为碱性, 分离有机相, 水相用二氯甲烷萃取(100 ml×3), 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品用 prep-TLC (DCM: MeOH(V/V)=15:1)纯化得化合物 **100** (100 mg, 收率: 25%)。

LCMS $m/z = 982.3 [M+1]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.36 (s, 1H), 11.06 (s, 1H), 8.65 – 8.35 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.78 – 7.65 (m, 2H), 7.64 – 7.48 (m, 3H), 7.44 (t, 2H), 7.40 – 7.29 (m, 2H), 7.27 (dd, 1H), 7.22 – 7.09 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.07 (dd, 1H), 4.19 – 3.96 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.11 – 2.96 (m, 2H), 2.95 – 2.73 (m, 5H), 2.73 – 2.51 (m, 7H), 2.10 – 1.88 (m, 3H), 1.84 (d, 6H), 1.61 – 1.41 (m, 2H)。

实施例 101: 化合物 101 的制备





5-4-((1-(4-((5-溴-4-((3-(二甲基磷酰基)-2'-氟-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异二氢吡啶-1,3-二酮(化合物 101)

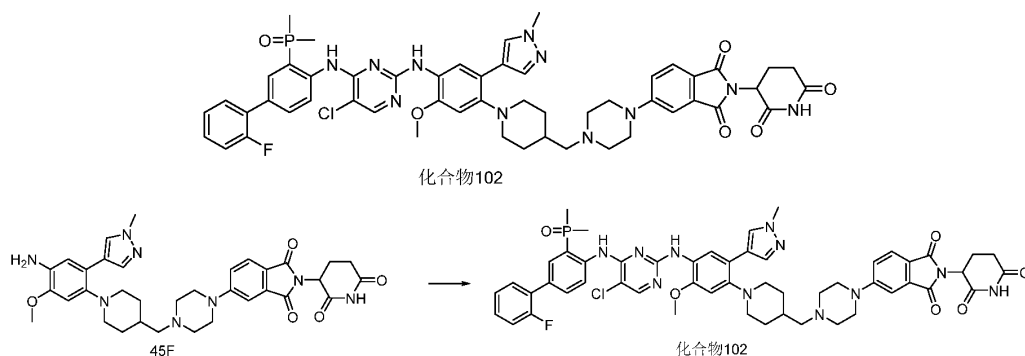
- 5 5-4-((1-(4-((5-bromo-4-((3-(dimethylphosphoryl)-2'-fluoro-[1,1'-biphenyl]-4-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione

将 **45F** (2.5 g, 3.90 mmol)和 **54C** (1.77 g, 3.90 mmol)溶于 DMF (20 mL)溶液中, 加入对甲苯磺酸一水合物(1.48 g, 7.8 mmol), 100℃反应过夜。冷却至室温, 加入 30 mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 抽滤, 滤饼用 50 mL 二氯甲烷溶解、萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥后, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-10/1), 得到的产品进一步用中压制备反相柱纯化(乙腈/水(含 0.1%TFA)= 3% - 40%), 得到化合物 **101** 的三氟乙酸盐制备液, 加入 10 mL 饱和碳酸氢钠水溶液和 50mL 二氯甲烷搅拌 5 min 后分液萃取, 有机层用无水硫酸钠干燥后减压浓缩, 得到化合物 **101**(1.5 g, 收率: 36%)。

- 15 LCMS $m/z = 529.7 [(M+2H)/2]^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{D}_2\text{O}/\text{CF}_3\text{COOD}(v/v=1:1)$) δ 8.28 (s, 1H), 8.19 – 8.07 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.87 – 7.78 (m, 3H), 7.76 – 7.65 (m, 1H), 7.53 – 7.41 (m, 3H), 7.40 – 7.21 (m, 5H), 5.12 (dd, 1H), 4.21 – 4.07 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.89 – 3.66 (m, 9H), 3.59 – 3.47 (m, 2H), 3.37 – 3.15 (m, 4H), 2.94 – 2.83 (m, 2H), 2.82 – 2.67 (m, 1H), 2.56 – 2.40 (m, 1H), 2.31 – 2.13 (m, 3H), 2.07 – 1.87 (m, 8H)。

实施例 102: 化合物 102 的制备



第一步: 5-4-((1-(4-((5-氯-4-((3-(二甲基磷酰基)-2'-氟-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异二氢吡啶-1,3-二酮(化合物 102)

基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异二氢吡啶-1,3-二酮(化合物 **102**)

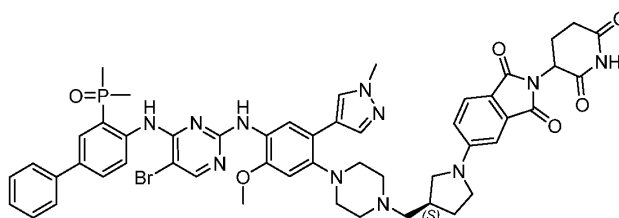
5-((1-(4-((5-chloro-4-((3-(dimethylphosphoryl)-2'-fluoro-[1,1'-biphenyl]-4-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione

将 **45F** (2.5 g, 3.90 mmol)和 **97A** (1.6 g, 3.90 mmol)溶于 DMF (20 mL)溶液中, 加入对甲苯磺酸一水合物(1.48 g, 7.8 mmol), 100°C 反应过夜。冷却至室温, 加入 30 mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 抽滤, 滤饼用 50 mL 二氯甲烷溶解、萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥后, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-10/1), 得到的产品进一步用中压制备反相柱纯化(乙腈/水(含 0.1%TFA)= 3% - 40%), 得到化合物 **102** 的三氟乙酸盐制备液, 加入 10 mL 饱和碳酸氢钠水溶液和 50mL 二氯甲烷搅拌 5min 后分液萃取, 有机层用无水硫酸钠干燥后减压浓缩, 得到化合物 **102**(1.5 g, 收率: 38%)。

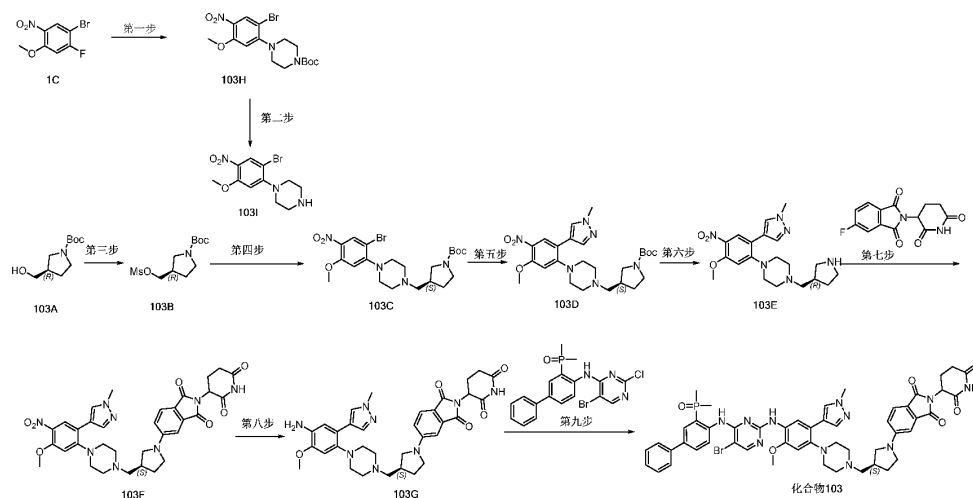
LCMS $m/z = 507.7 [(M+2H)/2]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{D}_2\text{O}/\text{CF}_3\text{COOD}(v/v=1:1))\delta$ 8.28 – 8.21 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.91 – 7.77 (m, 3H), 7.74 – 7.64 (m, 1H), 7.54 – 7.40 (m, 3H), 7.40 – 7.21 (m, 5H), 5.12 (dd, 1H), 4.24 – 4.07 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.89 – 3.69 (m, 9H), 3.61 – 3.48 (m, 2H), 3.37 – 3.12 (m, 4H), 2.95 – 2.84 (m, 2H), 2.83 – 2.67 (m, 1H), 2.58 – 2.41 (m, 1H), 2.28 – 2.11 (m, 3H), 2.06 – 1.89 (m, 8H)。

实施例 103: 化合物 **103** 的制备

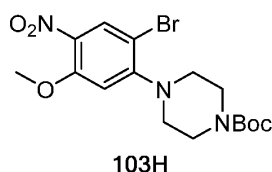


化合物**103**



第一步：4-(2-溴-5-甲氧基-4-硝基苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(**103H**)

tert-butyl 4-(2-bromo-5-methoxy-4-nitrophenyl)piperazine-1-carboxylate

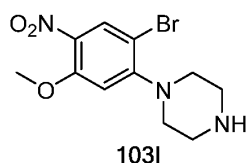


- 5 将 **1C** (30g, 120.48mmol)、1-叔丁氧羰基哌嗪 (24.65g, 132.52 mmol)溶于 DMSO (300mL)中, 加入碳酸钾(50 g, 361.44 mmol), 120℃反应 6h, 反应液倾入搅拌的水中, 析出固体, 抽滤, 水洗 3 次, 滤饼经真空干燥得到 **103H**, (50g, 收率: 99%)。

LCMS $m/z = 360.0 [M-55]^+$ 。

第二步：1-(2-溴-5-甲氧基-4-硝基苯基)哌嗪(**103I**)

- 10 1-(2-bromo-5-methoxy-4-nitrophenyl)piperazine

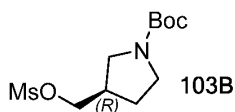


- 将 **103H** (33 g, 80 mmol)溶于二氯甲烷(100mL)中, 缓慢加入三氟乙酸(50 mL), 室温反应 3h, 减压浓缩除去二氯甲烷和三氟乙酸, 再加入 100 mL 二氯甲烷复溶, 2N 氢氧化钠水溶液调节至碱性, 分液, 收集有机相, 水相经二氯甲烷萃取 3 次, 合并所有有机相, 15 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到 **103I**(24.5 g, 收率: 98%), 直接用于下一步。

LCMS $m/z = 316.0 [M+H]^+$ 。

第三步：(R)-3-(((甲磺酰基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(**103B**)

tert-butyl (R)-3-(((methylsulfonyl)oxy)methyl)pyrrolidine-1-carboxylate

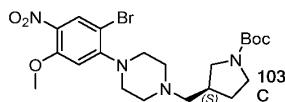


- 将 **103A**(叔丁基(R)-3-(羟甲基)吡咯烷-1-羧酸酯)(5.00g, 24.84mmol)溶于 DCM (50mL) 中, 加入三乙胺(7.54g, 74.52mmol), 冰浴下滴加甲磺酰氯(5.69g, 49.68mmol), 加毕于 20℃ 反应 2h, 加水淬灭反应, 200mL 二氯甲烷稀释反应液, 0.1N 稀盐酸洗涤 3 次, 碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠洗涤 1 次, 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到 **103B**, (6.90g 直接用于下一步)。

LCMS $m/z = 224.1[M-55]^+$ 。

- 第四步: 叔丁基(S)-3-((4-(2-溴-5-甲氧基-4-硝基苯基)哌嗪-1-基)甲基)吡咯烷-1-羧酸酯(**103C**)

tert-butyl (S)-3-((4-(2-bromo-5-methoxy-4-nitrophenyl)piperazin-1-yl)methyl)pyrrolidine-1-carboxylate

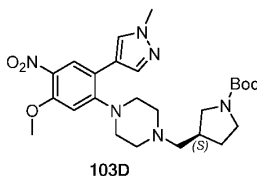


- 将 **103I** (5.20g, 16.45mmol), **103B** (5.51g, 19.74mmol)溶于 DMF(50mL)中, 加入碘化钠(0.99g, 6.58mmol), 碳酸钾(6.82g, 49.35mmol), 100℃反应 16h, 反应液冷却至室温, 加入 200mL 乙酸乙酯稀释反应液, 水洗 3 次, 饱和氯化钠洗涤 1 次, 有机相经无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 柱层析纯化(流动相: 石油醚/乙酸乙酯(V/V)=2/1-纯乙酸乙酯)得到 **103C**, (3.30g, 收率: 40%)。

LCMS $m/z = 499.1[M+H]^+$ 。

- 第五步: 叔丁基(S)-3-((4-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)哌嗪-1-基)甲基)吡咯烷-1-羧酸酯(**103D**)

tert-butyl (S)-3-((4-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)piperazin-1-yl)methyl)pyrrolidine-1-carboxylate



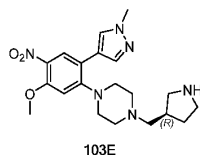
- 将 **103C**(3.30g, 6.61mmol), 1-甲基-1H-吡唑-4-硼酸(1.33g, 10.58mmol)溶于 1,4-二氧六环(50mL)中, 加入 Pd(dppf)Cl₂ · DCM(0.54g, 0.66mmol), 碳酸钾(1.83g, 13.22mmol)的水

溶液(10mL), 氮气置换 3 次, 90℃反应 5h, 反应液冷却至室温, 加入 300mL 乙酸乙酯稀释反应液, 水洗 3 次, 饱和氯化钠水溶液洗涤 1 次, 有机相经无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 柱层析纯化(流动相: 石油醚/乙酸乙酯(V/V)=3/1-纯乙酸乙酯)得到 **103D**, (2.89g, 收率: 87%)。

5 LCMS $m/z = 501.3 [M+H]^+$ 。

第六步: (R)-1-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)-4-(吡咯烷-3-基甲基)哌嗪(**103E**)

(R)-1-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)-4-(pyrrolidin-3-ylmethyl)piperazine



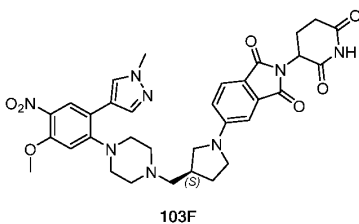
10

将 **103D** (2.89g, 5.77mmol) 溶于二氯甲烷(30mL)中, 缓慢加入三氟乙酸(10mL), 室温反应 1h, 减压浓缩除去二氯甲烷和三氟乙酸, 再加入 100mL 二氯甲烷复溶, 1N 氢氧化钠水溶液调节至碱性, 分液, 收集有机相, 水相经二氯甲烷萃取 3 次, 合并所有有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到 **103E**(2.26g, 收率: 98%), 直接用于下一步。

15 LCMS $m/z = 401.3 [M+H]^+$ 。

第七步: 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((S)-3-((4-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)哌嗪-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)异二氢吲哚-1,3-二酮(**103F**)

2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-5-((S)-3-((4-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)piperazin-1-yl)methyl)pyrrolidin-1-yl)isoindoline-1,3-dione



20

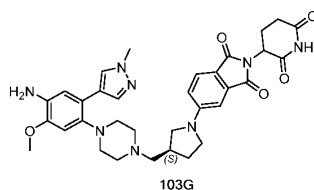
将 **103E** (2.26g, 5.64mmol), 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚-1,3-二酮 (1.87g, 6.77mmol) 溶于 DMSO (30mL) 中, 滴加 DIPEA (2.19g, 16.92mmol), 90℃反应 16h, 反应液冷却至室温, 加入 20mL 水, 有黄色固体析出, 抽滤, 滤饼水洗 3 次, 二氯甲烷将滤饼复溶, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=50/1-12/1)

25 得到 **103F**(3.58g, 收率: 97%)。

LCMS $m/z = 657.2[M+H]^+$ 。

第八步: 5-((S)-3-((4-(4-氨基-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(**103G**)

5-((S)-3-((4-(4-amino-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperazin-1-yl)methyl)pyrrolidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione

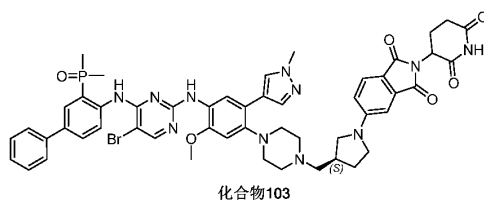


将 **103F** (3.58g, 5.45mmol) 溶于乙醇(60mL), 加入还原铁粉(1.83g, 32.70mmol), 再滴加氯化铵(1.75g, 32.70mmol)的水溶液(20mL), 氮气保护, 90℃反应 3h, 反应液冷却至室温, 加入 20mL 水, 再用二氯甲烷萃取 3 次, 合并有机相, 有机相经无水硫酸钠干燥后减压浓缩, 得到 **103G** (3.40g, 收率: 99%), 直接用于下一步。

LCMS $m/z = 627.3[M+H]^+$ 。

第九步: 5-((S)-3-((4-(4-((5-溴-4-((3-(二甲基磷酰基)-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(化合物 **103**)

5-((S)-3-((4-(4-((5-bromo-4-((3-(dimethylphosphoryl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperazin-1-yl)methyl)pyrrolidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione

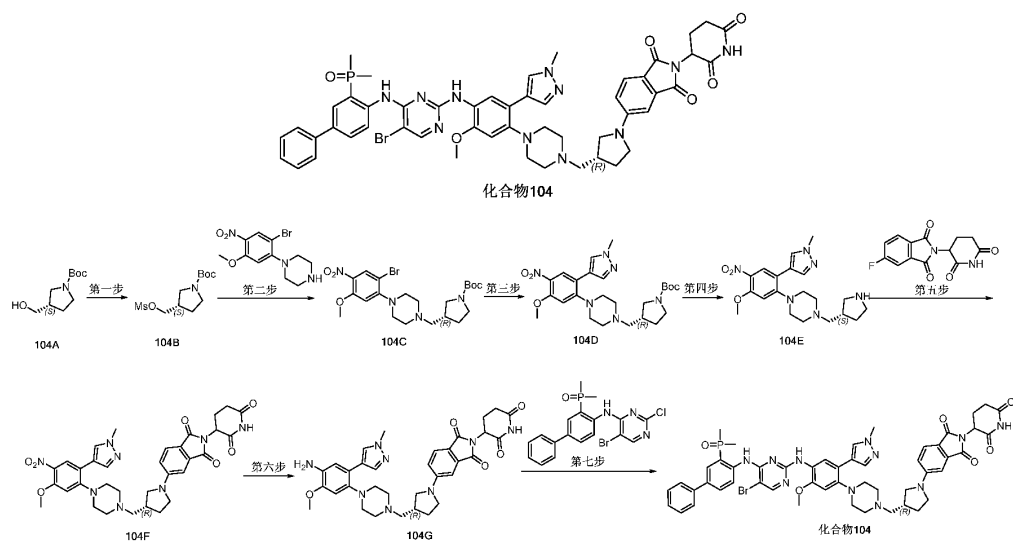


将 **103G** (1.70g, 2.71mmol) 与 **23D** (1.18g, 2.71mmol) 溶于 DMF (40mL), 加入对甲苯磺酸水合物(1.55g, 8.13mmol), 氮气保护, 100℃反应 16h, 反应液冷却至室温, 加入 50mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 有黄色固体析出, 抽滤, 滤饼水洗 3 次, 二氯甲烷将滤饼复溶, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=50/1-15/1)得到产物, 进一步制备 HPLC 纯化(流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 0.1% TFA))得到产物, 产物经碳酸氢钠水溶液游离后二氯甲烷萃取, 浓缩, 干燥得化合物 **103**(580 mg, 收率: 21%)。

LCMS $m/z = 513.7[(M+2H)/2]^+$ 。

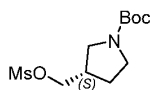
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.12 (s, 1H), 11.04 (s, 1H), 8.46 – 8.33 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.74 – 7.50 (m, 5H), 7.45 (t, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.26 – 7.07 (m, 1H), 6.97 – 6.85 (m, 2H), 6.82 (dd, 1H), 5.05 (dd, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.62 – 3.48 (m, 2H), 3.48 – 3.36 (m, 1H), 3.23 – 3.11 (m, 1H), 3.00 – 2.79 (m, 5H), 2.74 – 2.51 (m, 7H), 2.47 – 2.31 (m, 2H), 2.24 – 2.09 (m, 1H), 2.08 – 1.94 (m, 1H), 1.91 – 1.68 (m, 7H)。

实施例 104：化合物 104 的制备



第一步：(S)-3-(((甲磺酰基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(**104B**)

tert-butyl (S)-3-(((methylsulfonyl)oxy)methyl)pyrrolidine-1-carboxylate

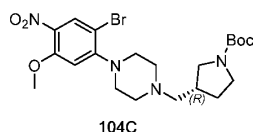


104B

将 **104A** (5.00g, 24.84mmol)溶于 DCM (50mL)中, 加入三乙胺(7.54g, 74.52mmol), 冰浴下滴加甲磺酰氯(5.69g, 49.68mmol), 20℃反应 2h, 加水淬灭反应, 200mL 二氯甲烷稀释反应液, 0.1N 稀盐酸洗涤 3 次, 碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤 1 次, 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到 **104B**(7g, 直接用于下一步)。

第二步：叔丁基(R)-3-((4-(2-溴-5-甲氧基-4-硝基苯基)哌嗪-1-基)甲基)吡咯烷-1-羧酸酯(化合物 **104C**)

tert-butyl (R)-3-((4-(2-bromo-5-methoxy-4-nitrophenyl)piperazin-1-yl)methyl)pyrrolidine-1-carboxylate

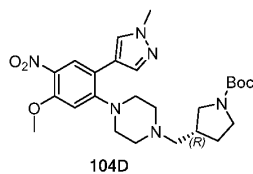


将 **103I** (6.7g, 21.19 mmol), **104B** (7g, 25.40 mmol)溶于 DMF(50mL)中, 加入碘化钠 (0.32g, 2.12mmol), 碳酸钾(8.79g, 63.57mmol), 100℃反应 16h, 反应液冷却至室温, 加入 200mL 乙酸乙酯稀释反应液, 水洗 3 次, 饱和氯化钠水溶液洗涤 1 次, 有机相经无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 柱层析纯化(流动相: 石油醚/乙酸乙酯(V/V)=2/1-纯乙酸乙酯)得到 **104C**, (5g, 收率: 47%)。

LCMS $m/z = 499.1 [M+H]^+$ 。

第三步: 叔丁基(R)-3-((4-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)哌嗪-1-基)甲基)吡咯烷-1-羧酸酯(**104D**)

tert-butyl (R)-3-((4-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl) piperazin-1-yl)methyl)pyrrolidine-1-carboxylate

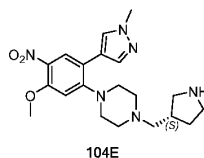


将 **104C**(5g, 10.01mmol), 1-甲基-1H-吡唑-4-硼酸(2.52g, 20.02mmol)溶于 1,4-二氧六环(50mL)中, 加入 Pd(dppf)Cl₂ • DCM (0.82g, 1.00mmol), 碳酸钾(4.15g, 30.03mmol)的水溶液(15mL), 氮气置换 3 次, 100℃反应 4h, 反应液冷却至室温, 加入 300mL 乙酸乙酯稀释反应液, 水洗 3 次, 饱和氯化钠洗涤 1 次, 有机相经无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 柱层析纯化(流动相: 石油醚/乙酸乙酯(V/V)=3/1-纯乙酸乙酯)得到 **104D**, (5g, 收率: 99%)。

LCMS $m/z = 501.3 [M+H]^+$ 。

第四步: (S)-1-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)-4-(吡咯烷-3-基甲基)哌嗪(**104E**)

(S)-1-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)-4-(pyrrolidin-3-ylmethyl) piperazine

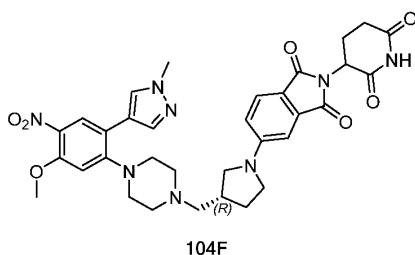


将 **104D**(5g, 9.99mmol)溶于二氯甲烷(30mL)中, 缓慢加入三氟乙酸(10mL), 室温反

应 1h, 减压浓缩除去二氯甲烷和三氟乙酸, 再加入 100mL 二氯甲烷复溶, 1N 氢氧化钠水溶液调节至碱性, 分液, 收集有机相, 水相经二氯甲烷萃取 3 次, 合并所有有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到 **104E**(3.8g, 收率: 95%), 直接用于下一步。

第五步: 2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-5-((R)-3-((4-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)哌嗪-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)异二氢吲哚-1,3-二酮(**104F**)

2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-5-((R)-3-((4-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)piperazin-1-yl)methyl)pyrrolidin-1-yl)isoindoline-1,3-dione

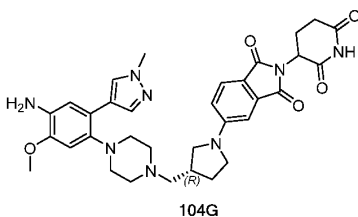


将 **104E** (3.8g, 9.49mmol), 2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-5-氟异吲哚-1,3-二酮 (2.88g, 10.44mmol) 溶于 DMSO (30mL) 中, 滴加 DIPEA (2.45g, 18.98mmol), 90℃ 反应 1.5h, 反应液冷却至室温, 加入 30mL 水, 有黄色固体析出, 抽滤, 滤饼水洗 3 次, 二氯甲烷将滤饼复溶, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇 (V/V)=50/1-12/1) 得到 **104F**(3.8g, 收率: 60%)。

LCMS $m/z = 657.3[M+H]^+$ 。

第六步: 5-((R)-3-((4-(4-氨基-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异二氢吲哚-1,3-二酮(**104G**)

5-((R)-3-((4-(4-amino-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperazin-1-yl)methyl)pyrrolidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione

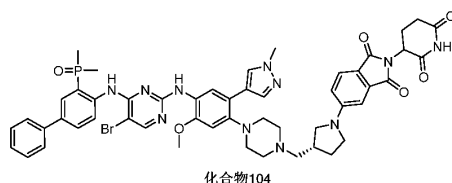


将 **104F** (3.8g, 5.79mmol) 溶于乙醇(60mL), 加入还原铁粉(3.23g, 57.9mmol), 再滴加氯化铵(3.1g, 57.9mmol)的水溶液(20mL), 氮气保护, 80℃ 反应 0.5h, 反应液冷却至室温, 过滤, 滤饼用 100mL 二氯甲烷洗涤, 加入 50mL 饱和食盐水, 再用二氯甲烷萃取 3 次, 合并有机相, 有机相经无水硫酸钠干燥后减压浓缩, 得到 **104G** (3.8g, 收率: 100%), 直

接用于下一步。

第七步：5-((R)-3-((4-(4-((5-溴-4-((3-(二甲基磷酰基)-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶)-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(化合物 104)

- 5 5-((R)-3-((4-(4-((5-bromo-4-((3-(dimethylphosphoryl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperazin-1-yl)methyl)pyrrolidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione

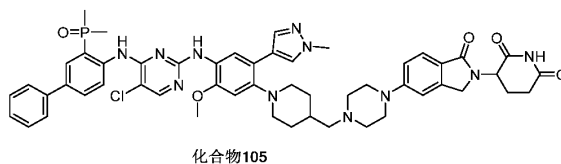


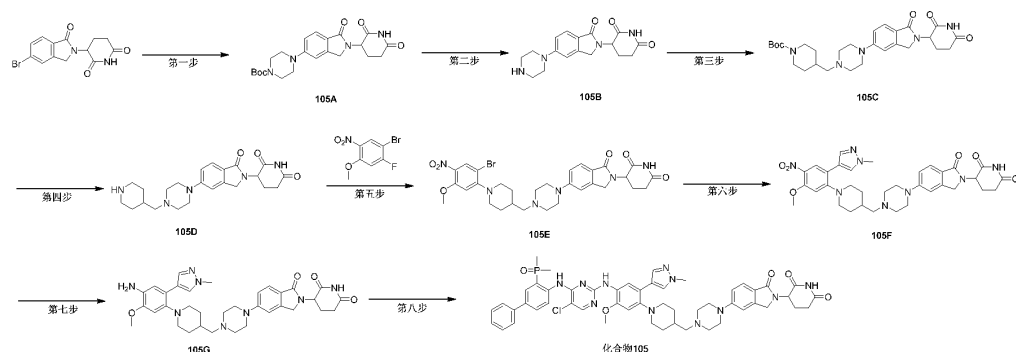
- 将 **23D** (1.32g, 3.03mmol)与 **104G** (1.9g, 3.03mmol)溶于 DMF(15mL), 加入对甲苯磺酸水合物(1.15g, 6.06mmol), 氮气保护, 100℃反应 16h, 反应液冷却至室温, 加入 10mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 有黄色固体析出, 抽滤, 滤饼水洗 3 次, 二氯甲烷将滤饼复溶, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=50/1-15/1)得到产物, 进一步用中压制备反相柱纯化(乙腈/水(含 0.1%TFA)= 3%-40%), 得到化合物 **104** 的三氟乙酸盐制备液, 加入 10 mL 饱和碳酸氢钠水溶液和 50mL 二氯甲烷搅拌 5 min 后分液萃取, 有机层用无水硫酸钠干燥后减压浓缩, 得到化合物 **104**(1.0 g, 收率: 32%)。
- 15

LCMS $m/z = 513.8 [(M+2H)/2]^+$ 。

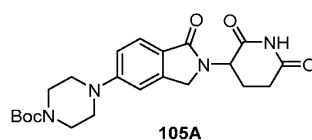
- $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.11 (s, 1H), 11.04 (s, 1H), 8.50 – 8.34 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.74 – 7.50 (m, 5H), 7.45 (t, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.26 – 7.03 (m, 1H), 6.98 – 6.85 (m, 2H), 6.82 (dd, 1H), 5.05 (dd, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.63 – 3.47 (m, 2H), 3.47 – 3.36 (m, 1H), 3.22 – 3.07 (m, 1H), 2.97 – 2.76 (m, 5H), 2.71 – 2.51 (m, 7H), 2.44 (d, 2H), 2.23 – 2.06 (m, 1H), 2.06 – 1.93 (m, 1H), 1.91 – 1.67 (m, 7H)。
- 20

实施例 105: 化合物 105 的制备





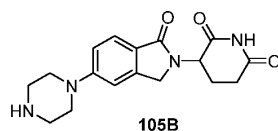
第一步: 4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(**105A**)
tert-butyl 4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisindolin-5-yl)piperazine-1-carboxylate



5 将 3-(5-溴-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (4.0g, 12.4mmol), 哌嗪-1-羧酸叔丁酯(4.0g, 21.5 mmol)溶于超干 DMF (60mL)中, 依次加入碳酸铯 (8.1g, 24.9mmol)和 RuPhosPdG3 (1.0g, 1.2mmol), 氮气保护, 100℃搅拌 16h。反应结束后, 加入 200mL 乙酸乙酯和 100mL 水溶液后分层, 有机层减压干燥, 残留物用硅胶柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-10/1)得到 **105A**(1.3 g, 收率: 24%)。

10 LCMS m/z = 429.2 [M+H]⁺.

第二步：3-(1-氧代-5-(哌嗪-1-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(**105B**)的盐酸盐
3-(1-oxo-5-(piperazin-1-yl)isoindolin-2-yl)piperidine-2,6-dione; HCl



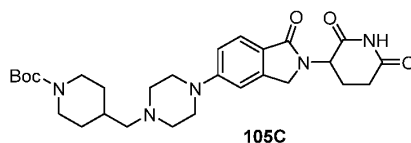
将 **105A** (1.3 g, 3.0mmol)溶于甲醇(3 mL)中, 加入 4 N 盐酸的二氧六环溶液(15 mL), 室温下反应 1 h, 减压浓缩, 残留物直接用于下一步。

LCMS m/z = 329.2 $[M+H]^+$.

第三步: 4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(105C)

tert-butyl 4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisindolin-5-yl)piperazin-1-yl)methyl)

20 piperidine-1-carboxylate

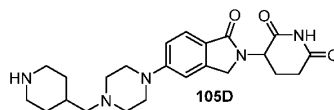


将 **105B** 的盐酸盐粗品(1.1g), 4-甲酰哌啶-1-羧酸叔丁酯 (1.1g, 5.16 mmol) 溶于 DMAC(30 mL)中, 加入醋酸 0.1ml, 室温搅拌 1 h 后加入三乙酰氧基硼氢化钠 (1.1 g, 5.2 mmol), 室温反应过夜, 加入饱和碳酸氢钠水溶液调节至碱性, 二氯甲烷(50 mL×3)萃取, 合并有机相, 用水(100 mL×2)洗涤后经过无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化(流动相: 乙酸乙酯/石油醚(V/V)=1/1 至二氯甲烷/甲醇(V/V)=20/1)得到 **105C**(1.0 g, 两步收率: 63%)。

LCMS $m/z = 526.3 [M+H]^+$ 。

第四步: 3-(1-氧代-5-(4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(**105D**)的盐酸盐

3-(1-oxo-5-(4-(piperidin-4-ylmethyl)piperazin-1-yl)isoindolin-2-yl)piperidine-2,6-dione; HCl

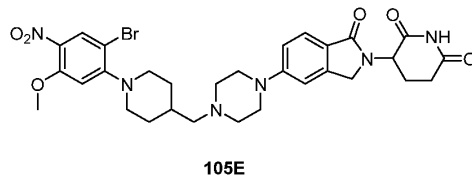


将 **105C** (1.0 g, 1.9mmol)溶于甲醇(3 mL)中, 加入 4 N 盐酸的二氧六环溶液(15 mL), 室温下反应 1 h, 减压浓缩, 残留物直接用于下一步。

LCMS $m/z = 426.3 [M+H]^+$ 。

第五步: 3-(5-(4-((1-(2-溴-5-甲氧基-4-硝基苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (**105E**)

3-(5-(4-((1-(2-bromo-5-methoxy-4-nitrophenyl)piperidin-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)-1-oxoisindolin-2-yl)piperidine-2,6-dione

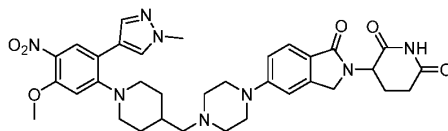


将 **105D** 的盐酸盐粗品(900mg)溶于 DMSO (25mL)中, 依次加入 1-溴-2-氟-4-甲氧基-5-硝基苯(**1C**)(500mg, 2.0mmol)和碳酸氢钠 (504mg, 6.0mmol), 90℃搅拌 3 h。冷却至室温, 加入 80 mL 水, 过滤, 滤饼减压干燥后, 用硅胶柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-20/1)得到 **105E**(700mg, 两步收率: 56%)。

LCMS $m/z = 655.3 [M+H]^+$ 。

第六步：3-(5-(4-((1-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (**105F**)

3-(5-(4-((1-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)piperidin-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)-1-oxoisindolin-2-yl)piperidine-2,6-dione



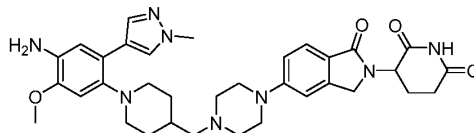
105F

氮气保护，50mL 单口瓶瓶中加入 **105E** (300mg, 0.46mmol)和 N-甲基吡唑-4-硼酸 (115mg, 0.91mmol), 溶于 10mL 二氧六环和 2mL 水中, 然后向其中加入 $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (81mg, 0.10mmol)和碳酸钾(168mg, 1.2mmol), 氮气置换三次, 80℃反应 2h, 降温至室温, 将反应液倒入 100ml 水中, 100ml 乙酸乙酯萃取。有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 硅胶柱层析纯化, 得 **105F** (220mg, 收率 73%)。

LCMS $m/z = 657.3 [M+H]^+$ 。

第七步：3-(5-(4-((1-(4-氨基-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (**105G**)

3-(5-(4-((1-(4-amino-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)-1-oxoisindolin-2-yl)piperidine-2,6-dione



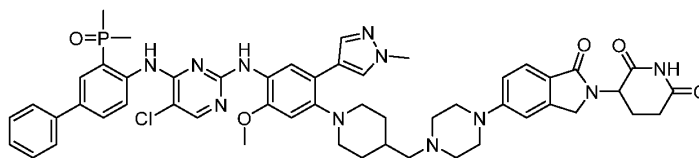
105G

将 **105F** (220 mg, 0.33 mmol)、铁粉(200 mg, 3.57 mmol)、氯化铵(200mg, 3.77mmol)溶于乙醇(30mL)和水(10mL)中, 80℃搅拌 2h, 之后冷却至室温, 抽滤, 滤液浓缩后加入 30mL 水, 再用 30ml 二氯甲烷萃取, 有机相经无水硫酸钠干燥后减压浓缩, 得到 **105G**(170mg, 收率 81%), 直接用于下一步。

LCMS $m/z = 627.3 [(M+H)^+]$ 。

第八步：3-(5-(4-((1-(4-((5-氯-4-((3-(二甲基磷酰基)-[1,1'-联苯基]-4-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(化合物 **105**)

3-(5-(4-((1-(4-((5-chloro-4-((3-(dimethylphosphoryl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)-1-oxoisindolin-2-yl)piperidine-2,6-dione



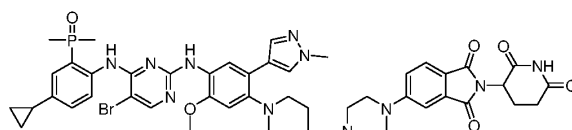
化合物105

- 5 将 **105G** (170mg, 0.27mmol) 和 **40A** (180 mg, 0.46 mmol) 溶于 DMF (10 mL) 中, 加入对甲苯磺酸一水合物 (160 mg, 0.84 mmol), 氮气保护下 100℃ 搅拌 16 h。冷却至室温, 加入 20mL 饱和碳酸氢钠水溶液和 30 mL 二氯甲烷分层, 有机层减压浓缩。将浓缩液进一步制备液相纯化(仪器: waters 2767 制备色谱柱: SunFire® Prep C18(19mm×150mm); 流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 0.1% TFA)), 将制备所得冻干。将所得固体溶于 20 mL 二氯甲烷, 加入饱和碳酸氢钠溶液(50 mL), 萃取, 分液后有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到化合物 **105** (25mg, 收率: 9.3%)。

LCMS $m/z = 491.7 [(M+2H)/2]^+$ 。

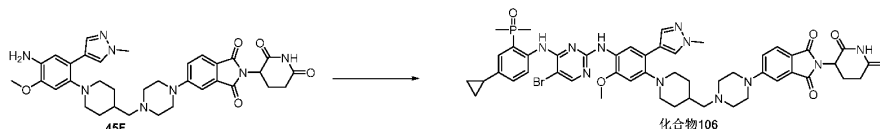
- $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.37 (s, 1H), 10.93 (s, 1H), 8.63 – 8.41 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.64 – 7.48 (m, 4H), 7.45 (t, 2H), 7.36 (t, 1H), 7.26 – 7.11 (m, 1H), 7.11 – 7.00 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 5.05 (dd, 1H), 4.41 – 4.17 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.39 – 3.22 (m, 4H), 3.17 – 3.00 (m, 2H), 2.98 – 2.81 (m, 1H), 2.69 – 2.52 (m, 6H), 2.43 – 2.16 (m, 4H), 2.02 – 1.92 (m, 1H), 1.89 – 1.72 (m, 8H), 1.69 – 1.53 (m, 1H), 1.45 – 1.26 (m, 2H)。

实施例 106: 化合物 106 的制备



化合物106

20



第一步: 5-(4-((1-(4-((5-溴-4-((4-环丙基-2-(二甲基磷酰基)苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异二氢吲哚-1,3-二酮(化合物 **106**)

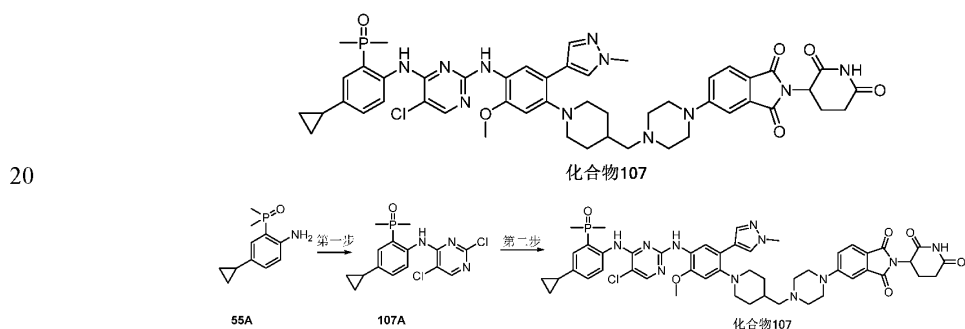
5-(4-((1-(4-((5-bromo-4-((4-cyclopropyl-2-(dimethylphosphoryl)phenyl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione

将 **45F**(256 mg, 0.4 mmol)和 (2-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基)-5-环丙基苯基)二甲基氧
 化膦(**55B**)(200 mg, 0.5 mmol)溶于 DMF(5 mL)中, 加入对甲苯磺酸一水合物(228 mg, 1.2
 mmol), 氮气保护, 100℃反应过夜。冷却至室温, 加入 20 mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 抽
 滤, 滤饼用 50 mL 二氯甲烷溶解、萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥后, 减压浓缩, 用硅
 胶柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-10/1), 得到的产品进一步制备液相纯化(仪器:
 waters 2767 制备色谱柱: SunFire® Prep C18 (19 mm×150 mm); 流动相组成: 流动相 A:
 乙腈, 流动相 B: 水(含 0.1% TFA))得到化合物 **106** 的三氟乙酸盐, 向化合物 **106** 的三氟
 乙酸盐中加入 20 mL 二氯甲烷和 50 mL 饱和碳酸氢钠溶液, 分层, 有机相用无水硫酸钠
 干燥后, 减压浓缩, 得到化合物 **106**(125mg, 收率: 31%)。

LCMS $m/z = 502.7 [(M+2H)/2]^+$ 。

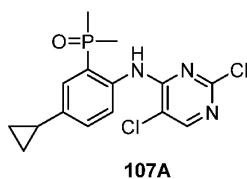
¹H NMR (400 MHz, D₂O/CF₃COOD(v/v=1:1)) δ 8.23 (s, 1H), 7.96 – 7.75 (m, 5H), 7.46
 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.31 – 7.15 (m, 2H), 6.91 (d, 1H), 5.12 (dd, 1H), 4.22 – 4.07 (m, 5H),
 4.03 (s, 3H), 3.93 – 3.70 (m, 6H), 3.62-3.48 (m, 2H), 3.39 – 3.18 (m, 4H), 2.95 – 2.85 (m, 2H),
 2.82 – 2.67 (m, 1H), 2.63 – 2.44 (m, 1H), 2.37 – 2.16 (m, 3H), 2.12 – 1.88 (m, 9H), 1.19 – 1.08
 (m, 2H), 0.73 – 0.65 (m, 2H)。

实施例 107: 化合物 107 的制备



第一步: (5-环丙基-2-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)二甲基氧化膦(**107A**)

(5-cyclopropyl-2-((2,5-dichloropyrimidin-4-yl)amino)phenyl)dimethylphosphine oxide



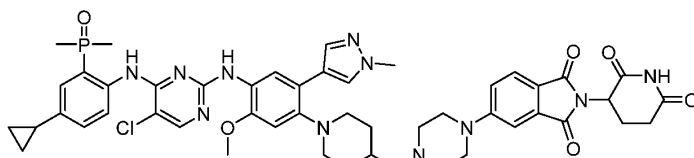
将 **55A**(10.7 g, 51.14 mmol)和 2,4,5-三氯嘧啶(13.96 g, 76.71 mmol)溶于 NMP (40mL)中,加入 DIPEA (9.91 g, 76.71 mmol),氮气保护下 120℃搅拌 2h。冷却至室温,加入 200 mL 乙酸乙酯和 50 mL 水萃取,有机层用 50mL 饱和食盐水洗涤 3 次。有机层用无水硫酸钠干燥后,减压浓缩,残留物用硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇 (V/V)=1/100-1/20)得

5 **107A**(15.6 g, 收率: 86%)。

LCMS $m/z = 356.1 [M+H]^+$ 。

第二步: 5-(4-((1-(4-((5-氯-4-((4-环丙基-2-(二甲基磷酰基)苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异二氢吲哚-1,3-二酮(化合物 **107**)

10 5-(4-((1-(4-((5-chloro-4-((4-cyclopropyl-2-(dimethylphosphoryl)phenyl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione



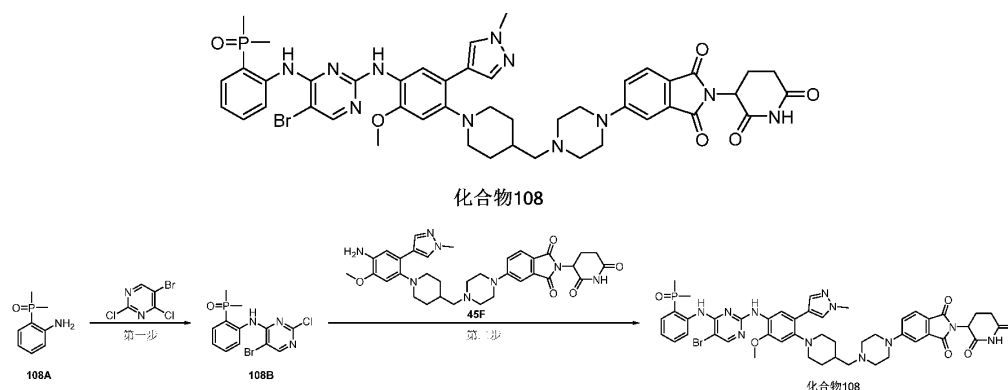
化合物**107**

将 **45F** (256 mg, 0.4 mmol)和 **107A** (178mg, 0.5 mmol)溶于 DMF (5 mL)中,加入对甲
15 苯磺酸一水合物(228 mg, 1.2 mmol),氮气保护,100℃反应过夜。冷却至室温,加入 20mL 饱和碳酸氢钠水溶液,过滤,滤饼用 50 mL 二氯甲烷溶解、萃取,有机相用无水硫酸钠干燥后,减压浓缩,用硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-10/1),得到的产品进一步制备液相纯化(仪器: waters 2767 制备色谱柱: SunFire® Prep C18 (19 mm×150 mm); 流动相组成: 流动相 A: 乙腈,流动相 B: 水(含 0.1% TFA))得到化合物 **107** 的三氟乙酸
20 盐,向化合物 **107** 的三氟乙酸盐中加入 20 mL 二氯甲烷和 50 mL 饱和碳酸氢钠溶液,分层,有机相用无水硫酸钠干燥后,减压浓缩,得到化合物 **107**(120 mg, 收率: 31.3%)。

LCMS $m/z = 480.8 [(M+2H)/2]^+$ 。

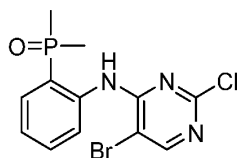
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{D}_2\text{O}/\text{CF}_3\text{COOD}(v/v=1:1)) \delta$ 8.13 (s, 1H), 8.02 – 7.91 (m, 3H), 7.86 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.33 – 7.11 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 5.12 (dd, 25 1H), 4.23 – 4.07 (m, 5H), 4.04 (s, 3H), 3.93 – 3.74 (m, 6H), 3.63 – 3.48 (m, 2H), 3.39 – 3.20 (m, 4H), 2.95 – 2.85 (m, 2H), 2.82 – 2.65 (m, 1H), 2.63 – 2.45 (m, 1H), 2.37 – 2.17 (m, 3H), 2.14 – 1.88 (m, 9H), 1.18 – 1.07 (m, 2H), 0.71 – 0.63 (m, 2H)。

实施例 108: 化合物 **108** 的制备



第一步：(2-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)二甲基氧化膦(**108B**)

(2-((5-bromo-2-chloropyrimidin-4-yl)amino)phenyl)dimethylphosphine oxide



108B

5

将 **108A**(5 g, 29.56 mmol)和 5-溴-2,4-二氯嘧啶(13.47 g, 59.12 mmol)溶于 NMP (50mL)中, 加入 DIPEA (5.73 g, 44.34 mmol), 氮气保护下 120 °C, 此温度下搅拌 2h。冷却至室温, 加入 300mL 乙酸乙酯和 300 mL 水萃取, 有机层用 150mL 饱和食盐水洗涤。有机层用无水硫酸钠干燥后, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化(流动相:

10 DCM/MeOH(V/V)=100/1-10/1), 得到 **108B** (8.6 g, 收率: 80.6%)

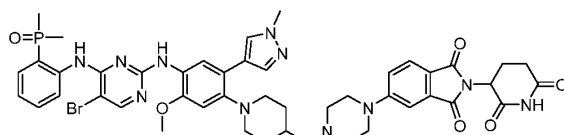
LCMS $m/z = 360.0 [M+H]^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.53 (s, 1H), 8.61 – 8.47 (m, 1H), 8.37 – 8.21 (m, 1H), 7.76 – 7.45 (m, 2H), 7.31 – 7.13 (m, 1H), 1.81 (d, 6H)。

第二步: 5-(4-((1-(4-((5-溴-4-((2-(二甲基磷酰基)苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异二氢吲哚-1,3-二酮(化合物 **108**)

15

5-(4-((1-(4-((5-bromo-4-((2-(dimethylphosphoryl)phenyl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione;



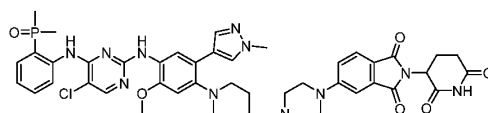
化合物108

将 **45F** (2 g, 3.12 mmol) 和 **108B** (1.24 g, 3.43 mmol) 溶于 DMF (30 mL) 中, 加入对甲苯磺酸一水合物 (1.78 g, 9.36 mmol), 氮气保护, 100°C 反应过夜。冷却至室温, 加入 100 mL 水和 100 mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 抽滤, 滤饼用二氯甲烷溶解、萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥后, 减压浓缩, 用硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-10/1), 得到的产品进一步制备液相纯化(仪器: waters 2767 制备色谱柱: SunFire® Prep C18 (19 mm×150 mm); 流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 0.1% TFA)) 得到化合物 **108** 的三氟乙酸盐, 向化合物 **108** 的三氟乙酸盐中加入 200 mL 二氯甲烷和 100 mL 饱和碳酸氢钠溶液, 分层, 有机相用无水硫酸钠干燥后, 减压浓缩, 得到化合物 **108** (1.1 g, 收率: 36.5%)。

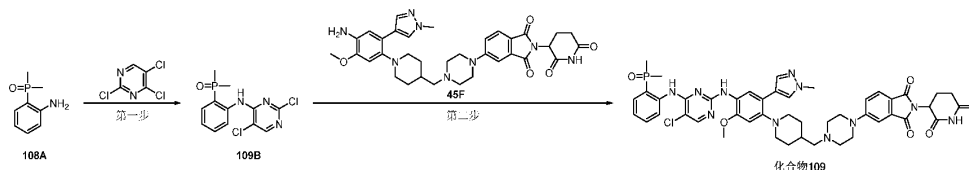
LCMS $m/z = 964.3 [M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{D}_2\text{O}/\text{CF}_3\text{COOD}$ (v/v=1:1)) δ 8.29 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.91 – 7.77 (m, 4H), 7.59 (dd, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.39 – 7.23 (m, 3H), 7.19 (t, 1H), 5.12 (dd, 1H), 4.23 – 4.08 (m, 5H), 4.05 (s, 3H), 3.97 – 3.73 (m, 6H), 3.60–3.48 (m, 2H), 3.39 – 3.15 (m, 4H), 2.95 – 2.85 (m, 2H), 2.83 – 2.65 (m, 1H), 2.65 – 2.46 (m, 1H), 2.37 – 2.16 (m, 3H), 2.13 – 1.88 (m, 8H)。

实施例 109: 化合物 109 的制备

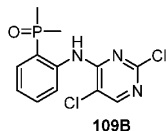


化合物109



第一步: (2-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)二甲基氧化膦(**109B**)

(2-((2,5-dichloropyrimidin-4-yl)amino)phenyl)dimethylphosphine oxide



109B

将 108A (5 g, 29.56 mmol)和 2,4,5-三氯嘧啶(10.84 g, 59.12 mmol)溶于 NMP (50mL)中,加入 DIPEA (5.73 g, 44.34 mmol), 氮气保护 120℃搅拌 2h。冷却至室温,加入 300mL 乙酸乙酯和 300 mL 水萃取, 有机层用 150mL 饱和食盐水洗涤。有机层用无水硫酸钠干燥后, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化(流动相: DCM/MeOH(V/V)=100/1-10/1), 得到

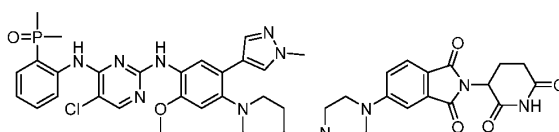
5 到 **109B** (8.3 g, 收率: 88%)

LCMS $m/z = 316.0 [M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.82 (s, 1H), 8.49 – 8.36 (m, 2H), 7.70 – 7.56 (m, 2H), 7.33 – 7.18 (m, 1H), 1.82 (d, 6H)。

第二步: 5-(4-((1-(4-((5-氯-4-((2-(二甲基磷酰基)苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)异二氢吲哚-1,3-二酮(化合物 **109**)

5-(4-((1-(4-((5-chloro-4-((2-(dimethylphosphoryl)phenyl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione



化合物109

15

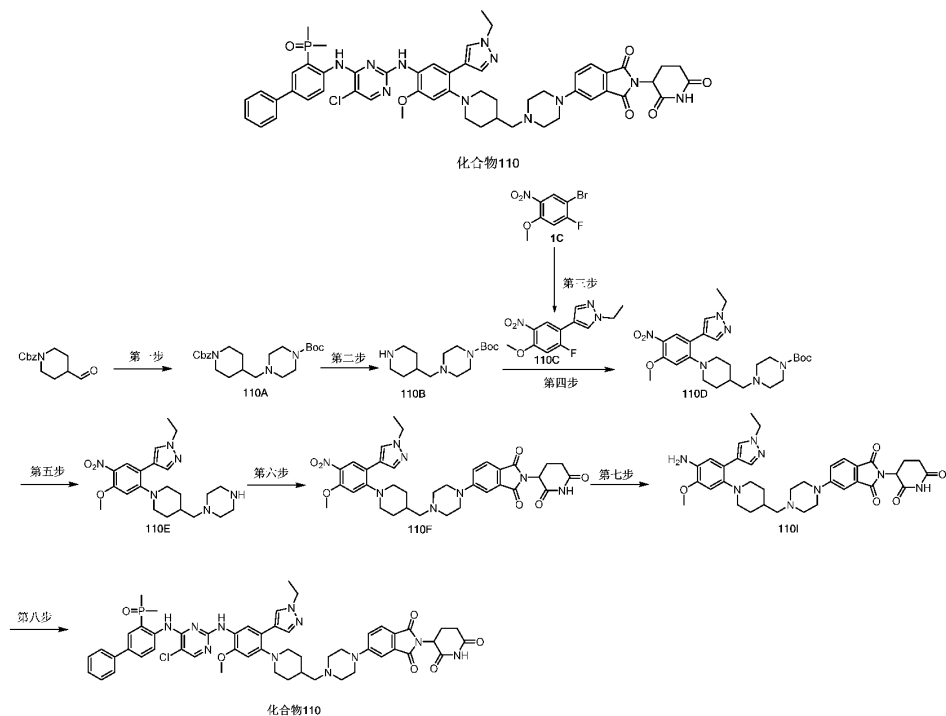
将 **45F** (3 g, 4.68 mmol)和 **109B** (1.63 g, 5.15 mmol)溶于 DMF (30 mL)中,加入对甲苯磺酸一水合物(2.67 g, 14.04 mmol), 氮气保护, 100 °C反应过夜。冷却至室温,加入 100 mL 水和 100 mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 过滤, 滤饼用二氯甲烷溶解、萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥后, 减压浓缩, 用硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-10/1), 得到的产品进一步制备液相纯化(仪器: waters 2767 制备色谱柱: SunFire@ Prep C18 (19 mm ×150 mm); 流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 0.1% TFA))得到化合物 **109** 的三氟乙酸盐, 向化合物 **109** 的三氟乙酸盐中加入 200 mL 二氯甲烷和 100 mL 饱和碳酸氢钠溶液, 分层, 有机相用无水硫酸钠干燥后, 减压浓缩, 得到化合物 **109** (1.9 g, 收率: 44.1%)。

25 LCMS $m/z = 920.3 [M+H]^+$ 。

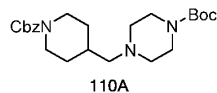
^1H NMR (400 MHz, D₂O/CF₃COOD(v/v=1:1)) δ 8.20 (s, 1H), 8.01 – 7.91 (m, 2H), 7.90 – 7.77 (m, 3H), 7.58 (dd, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.39 – 7.24 (m, 3H), 7.17 (t, 1H), 5.12 (dd, 1H), 4.23 – 4.09 (m, 5H), 4.06 (s, 3H), 3.96 – 3.73 (m, 6H), 3.64 – 3.48 (m, 2H), 3.39 – 3.16 (m, 4H), 2.96 – 2.86 (m, 2H), 2.82 – 2.67 (m, 1H), 2.64 – 2.47 (m, 1H), 2.36 – 2.15 (m, 3H), 2.13 – 1.88

(m, 8H)。

实施例 110: 化合物 110 的制备



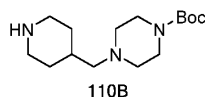
- 5 第一步: 4-((1-((苄氧基)羰基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(**110A**)
tert-butyl 4-((1-((benzyloxy)carbonyl)piperidin-4-yl)methyl)piperazine-1-carboxylate



- 10 将 4-乙酰基哌啶-1-羧酸苄酯(2.47g, 10 mmol), 叔丁基哌嗪-1-羧酸酯(1.86 g, 10 mmol) 混合于二氯甲烷(100mL)中, 依次加入醋酸(1.2g, 20mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠 (4.24g, 20mmol), 室温下搅拌过夜。加入 100mL 二氯甲烷和 50mL 1N 氢氧化钠水溶液后分层, 有机层减压干燥, 残留物用硅胶柱层析纯化(流动相: 乙酸乙酯/石油醚(V/V)=10/1-1/1)得到 **110A**(3.54 g, 收率: 85%)。

LCMS $m/z = 418.2 [M+H]^+$ 。

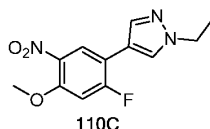
- 15 第二步: 4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(**110B**)
tert-butyl 4-(piperidin-4-ylmethyl)piperazine-1-carboxylate



将 **110A** (3.54 g, 8.49 mmol) 溶于甲醇 (50mL) 中, 加入钯碳 (wt%=10%, 500mg), 氢气置换 3 次, 氢气氛围(气球压强)、室温下搅拌过夜, 过滤, 滤液减压浓缩得到 **110B** 的粗品, 直接用于下一步。

第三步: 1-乙基-4-(2-氟-4-甲氧基-5-硝基苯基)-1H-吡唑(**110C**)

5 1-ethyl-4-(2-fluoro-4-methoxy-5-nitrophenyl)-1H-pyrazole

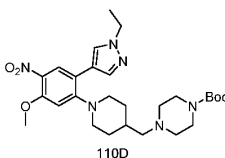


氮气保护, 500 mL 单口瓶中加入 1-溴-2-氟-4-甲氧基-5-硝基苯(**1C**) (2.49 g, 10 mmol) 和 1-乙基-1H-吡唑-4-硼酸频那醇酯(Cas: 847818-70-6, 3.33 g, 15 mmol), 溶于 100 mL 1,4-二氧六环和 10 mL 水中, 然后向其中加入 Pd(dppf)Cl₂ · DCM (400 mg, 0.5 mmol) 和碳酸钾(4.14 g, 30 mmol), 氮气置换三次, 100℃反应 16 h, 降温至室温, 将反应液倒入水中, 乙酸乙酯萃取三次。合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 硅胶柱层析纯化, 得 **110C** (2.1 g, 收率 80%)。

LCMS m/z = 266.1 [M+H]⁺。

第四步: 4-((1-(2-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-5-甲氧基-4-硝基苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(**110D**)

tert-butyl 4-((1-(2-(1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-methoxy-4-nitrophenyl)piperidin-4-yl)methyl)piperazine-1-carboxylate

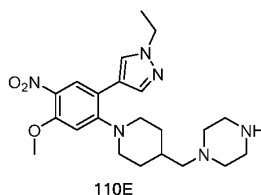


将 **110B** (8.49 mmol), **110C** (2.1g, 7.92 mmol) 和碳酸钾(3.51 g, 25.5 mmol) 混合溶于 DMSO (30 mL) 中, 120℃搅拌 16h。冷却至室温, 加入 100 mL 水和 100 mL 乙酸乙酯萃取, 有机层减压浓缩, 残留物柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-20/1)得到 **110D** (2.5 g, 收率: 60%)。

LCMS m/z = 529.1 [M+H]⁺。

第五步: 1-((1-(2-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-5-甲氧基-4-硝基苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪(**110E**)的三氟乙酸盐

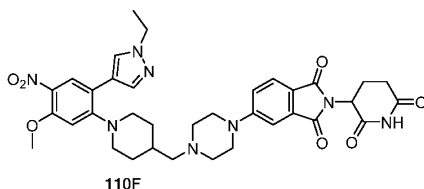
1-((1-(2-(1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-methoxy-4-nitrophenyl)piperidin-4-yl)methyl)piperazine; 2,2,2-trifluoroacetate



将 **110D** (1.1 g, 2.0 mmol) 溶解在 5 mL 二氯甲烷中, 加入 3 mL 三氟乙酸, 室温搅拌 1 h。将反应液减压浓缩, 得到 **110E** 的三氟乙酸盐粗品, 直接用于下一步。

第六步: 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((1-(2-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-5-甲氧基-4-硝基苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(**110F**)

2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-5-(4-((1-(2-(1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-methoxy-4-nitrophenyl)piperidin-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)isoindoline-1,3-dione

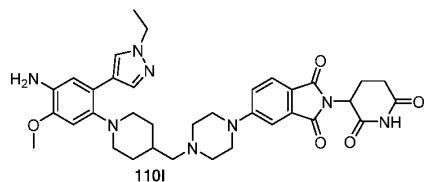


将 **110E** 的三氟乙酸盐 (2.08 mmol) 的粗品溶于 10 mL DMSO 中, 加入固体碳酸氢钠 (840 mg, 10.0 mmol), 室温搅拌 10min, 加入 DIPEA (3.45 mL, 20.8 mmol) 和 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮 (662 mg, 2.40 mmol), 反应于 80°C 搅拌 5 h。将反应液冷却至室温, 加入 100 mL 水, 过滤, 收集固体, 水洗, 固体用 DCM 溶解, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得粗品。粗品经过硅胶柱层析纯化 (流动相: DCM/MeOH(V/V)=15/1) 得到 **110F** (0.73 g, 收率: 51%)。

LCMS $m/z = 685.3 [M+H]^+$ 。

第七步: 5-(4-((1-(4-氨基-2-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-5-甲氧基苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(**110I**)

5-(4-((1-(4-amino-2-(1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-methoxyphenyl)piperidin-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione



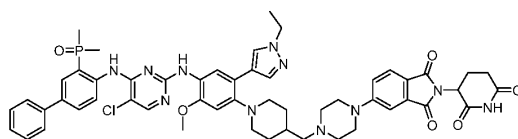
将 **110F** (0.73 g, 1.07 mmol) 溶于乙醇 (20 mL) 和水 (5 mL) 的混合液中, 加入还原铁粉 (480 mg, 8.56 mmol) 以及氯化铵 (460 mg, 8.56 mmol), 85°C 反应 4h, 反应液冷却至室温,

真空浓缩除去溶剂，向残余物中加入 10mL 水和 50mL 二氯甲烷，再用二氯甲烷萃取 3 次，合并有机相，有机相经无水硫酸钠干燥后减压浓缩，得到 **110I**(620 mg, 收率: 88%)

LCMS $m/z = 655.4 [M+H]^+$ 。

第八步: 5-(4-((1-(4-((5-氯-4-((3-(二甲基磷酰基)-[1,1'-联苯基]-4-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基))-2-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-5-甲氧基苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(化合物 **110**)

5-(4-((1-(4-((5-chloro-4-((3-(dimethylphosphoryl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-2-(1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-methoxyphenyl)piperidin-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione



化合物110

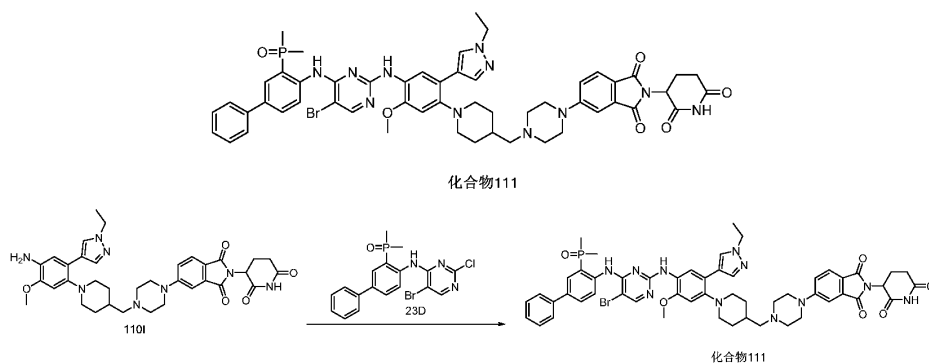
10

将 **110I** (310 mg, 0.47 mmol) 和 **40A** (200 mg, 0.52 mmol), 溶于 DMF (5 mL) 中, 加入对甲苯磺酸一水合物 (268 mg, 1.41 mmol), 100°C 搅拌 16 h。冷却至室温, 加入 30 mL 饱和碳酸氢钠水溶液有黄色固体析出, 抽滤收集固体, 滤饼用水冲洗(20 mL×3), 二氯甲烷复溶, 分离有机层, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品继续用制备 HPLC(仪器: waters 2767 15 制备液相; 色谱柱: XBridge@ Prep C18(30mm×150mm); 流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 0.1% TFA))纯化, 制备液浓缩, 加入二氯甲烷和饱和碳酸氢钠溶液使得溶液为碱性, 分离有机相, 水相用二氯甲烷萃取(30 mL×3), 无水硫酸钠干燥, 浓缩后加入水冻干得化合物 **110**(120 mg, 收率: 25 %)。

LCMS $m/z = 505.8 [(M+2H)/2]^+$ 。

20 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.37 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 8.60 – 8.39 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.76 – 7.63 (m, 2H), 7.62 – 7.51 (m, 3H), 7.44 (t, 2H), 7.40 – 7.31 (m, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.23 – 7.05 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.08 (dd, 1H), 4.06 (q, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.56 – 3.40 (m, 4H), 3.17 – 3.01 (m, 2H), 2.96 – 2.80 (m, 1H), 2.70 – 2.50 (m, 8H), 2.29 (d, 2H), 2.11 – 1.97 (m, 1H), 1.91 – 1.72 (m, 8H), 1.72 – 1.47 (m, 1H), 25 1.41 – 1.25 (m, 5H)。

实施例 111: 化合物 **111** 的制备



第一步：5-(4-((1-(4-((5-溴-4-((3-(二甲基磷酰基)-[1,1'-联苯基]-4-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基))-2-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-5-甲氧基苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(化合物 111)

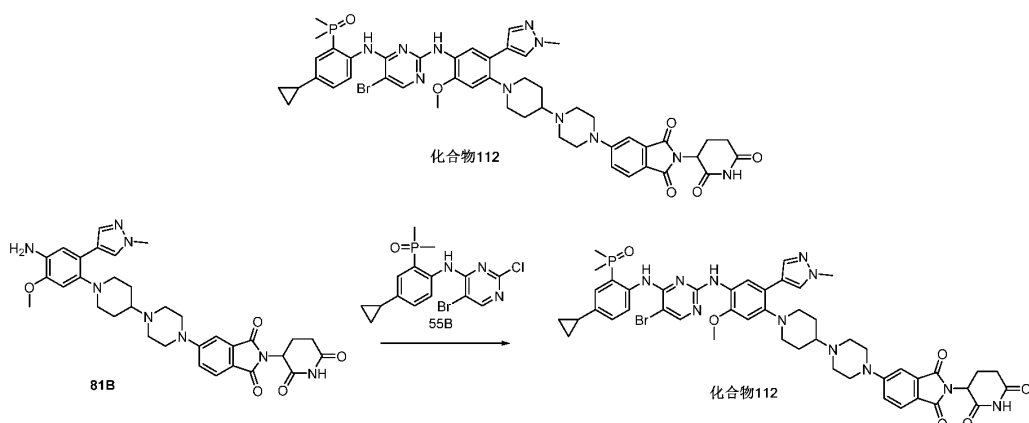
5-(4-((1-(4-((5-bromo-4-((3-(dimethylphosphoryl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-2-(1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-methoxyphenyl)piperidin-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione

将 **110I** (310 mg, 0.47 mmol) 和 **23D** (230 mg, 0.52 mmol), 溶于 DMF (5 mL) 中, 加入对甲苯磺酸一水合物 (268 mg, 1.41 mmol), 100°C 搅拌 16 h。冷却至室温, 加入 30 mL 饱和碳酸氢钠水溶液有黄色固体析出, 抽滤收集固体, 滤饼用水冲洗(20 mL×3), 二氯甲烷复溶, 分离有机层, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品继续用制备 HPLC (仪器: waters 2767 制备液相; 色谱柱: XBridge@ Prep C18(30mm×150mm); 流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 0.1% TFA))纯化, 制备液浓缩, 加入二氯甲烷和饱和碳酸氢钠溶液使得溶液为碱性, 分离有机相, 水相用二氯甲烷萃取(30 mL×3), 无水硫酸钠干燥, 浓缩后加入水冻干得化合物 **111** (120 mg, 收率: 24%)。

LCMS $m/z = 527.8 [(M+2H)/2]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.12 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 8.50 – 8.35 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.79 – 7.63 (m, 2H), 7.63 – 7.50 (m, 3H), 7.44 (t, 2H), 7.41 – 7.30 (m, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.21 – 7.02 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.08 (dd, 1H), 4.06 (q, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.57 – 3.38 (m, 4H), 3.16 – 3.00 (m, 2H), 2.97 – 2.79 (m, 1H), 2.71 – 2.51 (m, 8H), 2.28 (d, 2H), 2.10 – 1.96 (m, 1H), 1.90 – 1.69 (m, 8H), 1.69 – 1.52 (m, 1H), 1.39 – 1.25 (m, 5H)。

实施例 112: 化合物 112 的制备



第一步：5-(4-(1-(4-((5-溴-4-((4-环丙基-2-(二甲基磷酰基)苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)

5 异二氢呋喃-1,3-二酮(化合物 112)

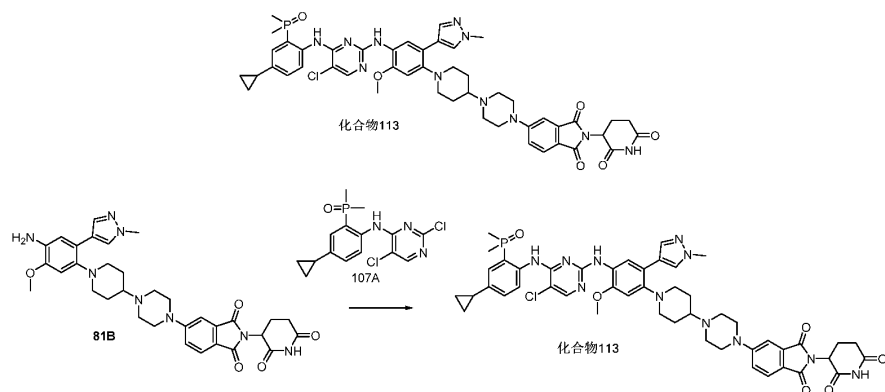
5-(4-(1-(4-((5-bromo-4-((4-cyclopropyl-2-(dimethylphosphoryl)phenyl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)piperazin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione

将 **81B** (2.3 g, 3.30 mmol) 和 **55B** (1.45 g, 3.63 mmol) 溶于 DMF (20 mL) 中，加入对甲
 10 苯磺酸一水合物 (1.88 g, 9.90 mmol)，氮气保护下 100℃ 搅拌 16 h。冷却至室温，加入
 100 mL 饱和碳酸氢钠水溶液和 200 mL 二氯甲烷分层，有机层减压浓缩。将浓缩液进一
 步制备液相纯化(仪器：waters 2767 制备色谱柱：SunFire® Prep C18(19mm×150mm)；流
 动相组成：流动相 A：乙腈，流动相 B：水(含 0.1% TFA))，将制备所得冻干。将所得固
 体溶于 100 mL 二氯甲烷，加入饱和碳酸氢钠溶液(100 mL)，萃取，分液后有机层用无水
 15 硫酸钠干燥，减压浓缩，得到化合物 **112**(1.0 g，收率：31%)。

LCMS $m/z = 495.8 [(M+2H)/2]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.07 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 8.25 – 8.07 (m, 3H), 7.98
 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.41 – 7.13 (m, 3H), 6.80 (s, 1H), 6.57 – 6.34
 (m, 1H), 5.07 (dd, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.60 – 3.40 (m, 4H), 3.20 – 3.06 (m, 2H),
 20 2.97 – 2.82 (m, 1H), 2.75 – 2.55 (m, 8H), 2.40 – 2.29 (m, 1H), 2.09 – 1.97 (m, 1H), 1.95 – 1.85
 (m, 2H), 1.85 – 1.70 (m, 7H), 1.69 – 1.54 (m, 2H), 0.95 – 0.81 (m, 2H), 0.57 – 0.39 (m, 2H)。

实施例 113：化合物 113 的制备



第一步：5-(4-(1-(4-((5-氯-4-((4-环丙基-2-(二甲基磷酰基)苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异二氢吡啶-1,3-二酮(化合物 113)

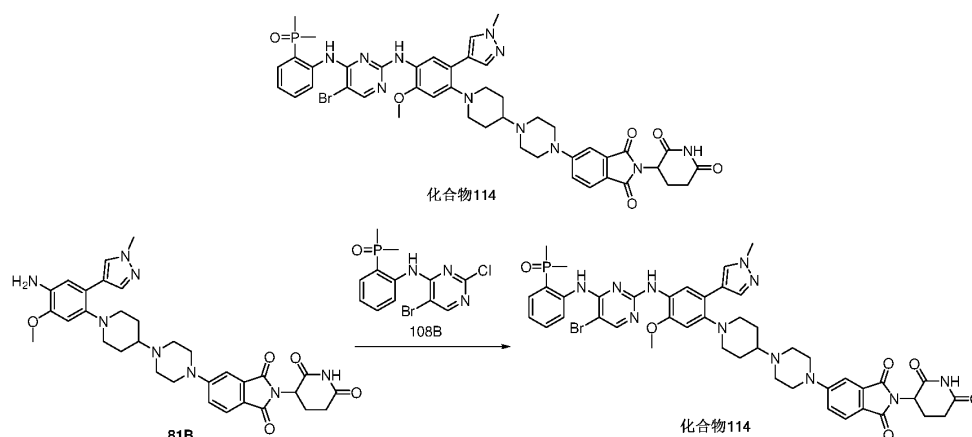
5-(4-(1-(4-((5-chloro-4-((4-cyclopropyl-2-(dimethylphosphoryl)phenyl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)piperazin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione

将 **81B** (2.3 g, 3.30 mmol) 和 **107A** (1.29 g, 3.63 mmol) 溶于 DMF (20 mL) 中, 加入对甲苯磺酸一水合物 (1.88 g, 9.90 mmol), 氮气保护下 100℃ 搅拌 16 h。冷却至室温, 加入 50 mL 饱和碳酸氢钠水溶液和 200 mL 二氯甲烷分层, 有机层减压浓缩。将浓缩液进一步制备液相纯化(仪器: waters 2767 制备色谱柱: SunFire@ Prep C18(19mm×150mm); 流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 0.1% TFA)), 将制备所得冻干。将所得固体溶于 200 mL 二氯甲烷, 加入饱和碳酸氢钠溶液(100 mL), 萃取, 分液后有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到化合物 **113**(1.1 g, 收率: 32%)。

LCMS $m/z = 473.8 [(M+2H)/2]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.11 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 8.31 – 8.19 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.41 – 7.15 (m, 3H), 6.81 (s, 1H), 6.54 – 6.31 (m, 1H), 5.07 (dd, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.54 – 3.41 (m, 4H), 3.20 – 3.08 (m, 2H), 2.97 – 2.82 (m, 1H), 2.76 – 2.54 (m, 8H), 2.41 – 2.28 (m, 1H), 2.09 – 1.97 (m, 1H), 1.95 – 1.86 (m, 2H), 1.85 – 1.70 (m, 7H), 1.70-1.55 (m, 2H), 1.01 – 0.79 (m, 2H), 0.62 – 0.45 (m, 2H)。

实施例 114: 化合物 **114** 的制备



第一步：5-(4-(1-(4-((5-溴-4-((2-(二甲基磷酰基)苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)异二氢吡咯-1,3-二酮(化合物 114)

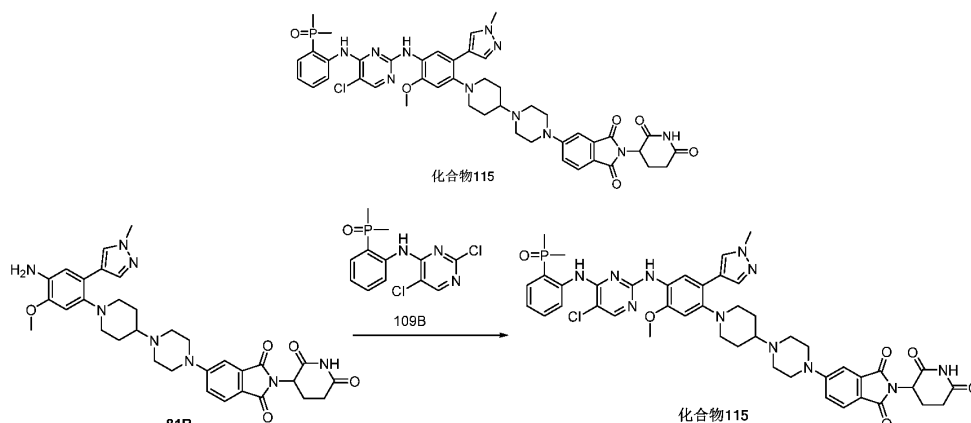
5-(4-(1-(4-((5-bromo-4-((2-(dimethylphosphoryl)phenyl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)piperazin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione

将 **81B** (2.24g, 3.57mmol) 与 **108B** (1.29g, 3.57mmol) 溶于 DMF (30mL), 加入对甲苯磺酸水合物(2.04g, 10.71mmol), 氮气保护, 100℃ 反应 16h, 反应液冷却至室温, 加入 50mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 有黄色固体析出, 抽滤, 滤饼水洗 3 次, 二氯甲烷将滤饼复溶, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=50/1-15/1)得到产物, 进一步制备 HPLC 纯化(流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 0.1% TFA))得到产物, 产物经碳酸氢钠水溶液游离后二氯甲烷萃取, 浓缩, 干燥得化合物 **114**, (1.1g, 15 收率: 32%)。

LCMS $m/z = 475.7[(M+2H)/2]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.07 (s, 1H), 10.94 (s, 1H), 8.40 – 8.23 (m, 1H), 8.24 – 8.08 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.55 – 7.44 (m, 1H), 7.39 – 7.20 (m, 2H), 7.06 – 6.86 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 5.07 (dd, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 20 3.53 – 3.42 (m, 4H), 3.20 – 3.05 (m, 2H), 2.96 – 2.81 (m, 1H), 2.76 – 2.53 (m, 8H), 2.40 – 2.27 (m, 1H), 2.07 – 1.97 (m, 1H), 1.93 – 1.83 (m, 2H), 1.76 (d, 6H), 1.68 – 1.50 (m, 2H)。

实施例 115: 化合物 115 的制备



第一步：5-(4-(1-(4-((5-氯-4-((2-(二甲基磷酰基)苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异二氢吡咯-1,3-二酮(化合物 115)

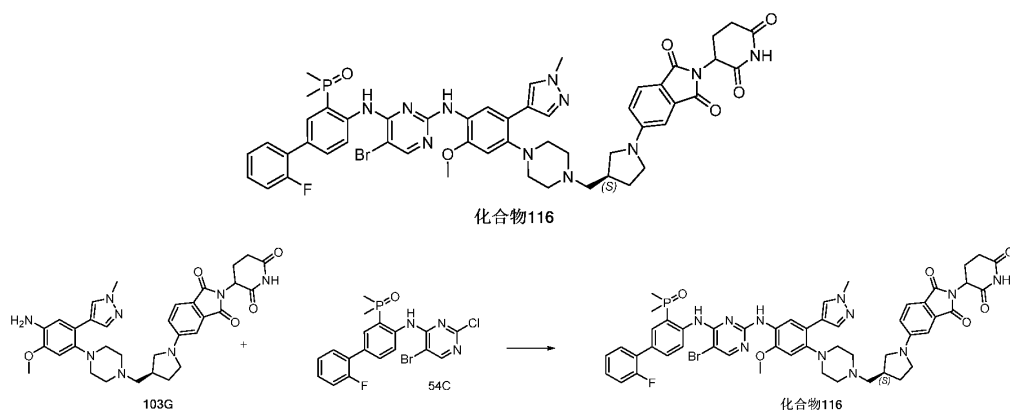
5-(4-(1-(4-((5-chloro-4-((2-(dimethylphosphoryl)phenyl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)piperazin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione

将 **81B** (2.24g, 3.57 mmol)与 **109B** (1.13g, 3.57mmol)溶于 DMF (30mL)，加入对甲苯磺酸水合物(2.04g, 10.71mmol)，氮气保护，100℃反应 16h，反应液冷却至室温，加入 50mL 饱和碳酸氢钠水溶液，有黄色固体析出，抽滤，滤饼水洗 3 次，二氯甲烷将滤饼复溶，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，柱层析纯化(流动相：二氯甲烷/甲醇(V/V)=50/1-15/1)得到产物，进一步制备 HPLC 纯化(流动相组成：流动相 A：乙腈，流动相 B：水(含 0.1% TFA))得到产物，产物经碳酸氢钠水溶液游离后二氯甲烷萃取，浓缩干燥得化合物 **115**，(780mg，收率：24%)。

LCMS $m/z = 453.8[(M+2H)/2]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.21 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 8.55 – 8.39 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.63 – 7.44 (m, 2H), 7.40 – 7.20 (m, 2H), 7.08 – 6.86 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 5.07 (dd, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.55 – 3.36 (m, 4H), 3.21 – 3.07 (m, 2H), 2.97 – 2.82 (m, 1H), 2.75 – 2.53 (m, 8H), 2.39 – 2.24 (m, 1H), 2.07 – 1.97 (m, 1H), 1.94 – 1.84 (m, 2H), 1.76 (d, 6H), 1.67 – 1.50 (m, 2H)。

实施例 116：化合物 116 的制备



第一步: 5-((S)-3-((4-(4-((5-溴-4-((3-(二甲基磷酰基)-2'-氟-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)-2-(2,6-
5 二氧代哌啶-3-基)异二氢吡啶-1,3-二酮(化合物 116)

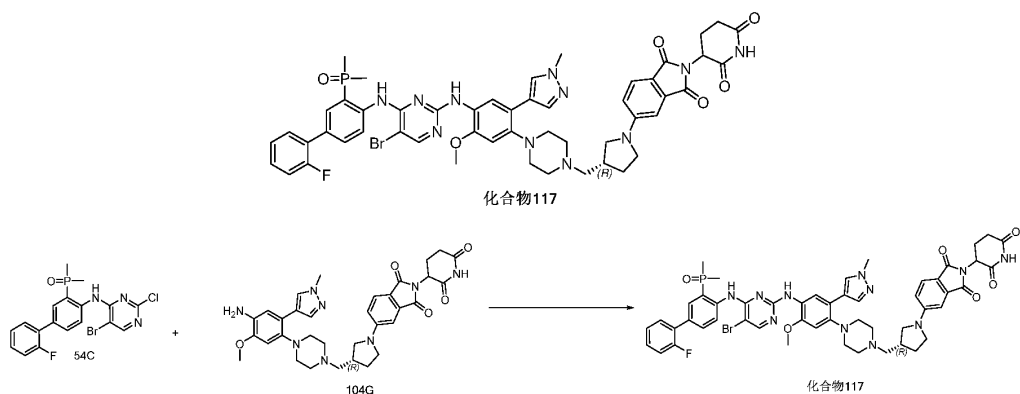
5-((S)-3-((4-(4-((5-bromo-4-((3-(dimethylphosphoryl)-2'-fluoro-[1,1'-biphenyl]-4-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperazin-1-yl)methyl)pyrrolidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione

将 **103G**(1.70g, 2.71mmol)与 **54C**(1.23g, 2.71mmol)溶于 DMF(40mL), 加入对甲苯磺
10 酸水合物(1.55g, 8.13mmol), 氮气保护, 100℃反应 16h, 反应液冷却至室温, 加入 50mL
饱和碳酸氢钠水溶液, 有黄色固体析出, 抽滤, 滤饼水洗 3 次, 二氯甲烷将滤饼复溶,
无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=50/1-15/1)得到
产物, 进一步制备 HPLC 纯化(流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 0.1% TFA))
得到产物, 产物经碳酸氢钠水溶液游离后二氯甲烷萃取, 浓缩, 干燥得化合物 **116**,
15 (750mg, 收率: 26%)。

LCMS $m/z = 522.7[(M+2H)/2]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.14 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 8.51 – 8.37 (m, 1H), 8.34
(s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.71 – 7.48 (m, 3H), 7.48 – 7.33 (m, 2H), 7.33
– 7.22 (m, 2H), 7.20 – 7.00 (m, 1H), 6.96 – 6.72 (m, 3H), 5.05 (dd, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.75 (s,
20 3H), 3.63 – 3.47 (m, 2H), 3.47 – 3.37 (m, 1H), 3.22 – 3.10 (m, 1H), 2.96 – 2.77 (m, 5H), 2.72
– 2.51 (m, 7H), 2.46 – 2.36 (m, 2H), 2.21 – 2.09 (m, 1H), 2.07 – 1.93 (m, 1H), 1.90 – 1.69 (m,
7H)。

实施例 117: 化合物 117 的制备



第一步：5-((R)-3-((4-(4-((5-溴-4-((3-(二甲基磷酰基)-2'-氟-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶)-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(化合物 117)

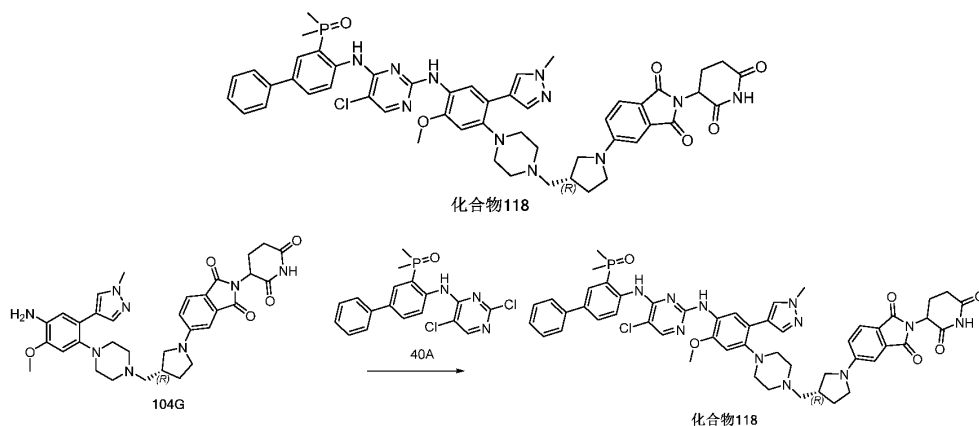
5-((R)-3-((4-(4-((5-bromo-4-((3-(dimethylphosphoryl)-2'-fluoro-[1,1'-biphenyl]-4-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperazin-1-yl)methyl)pyrrolidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione

将 **54C** (1.38g, 3.03mmol)与 **104G** (1.9g, 3.03mmol)溶于 DMF(15mL), 加入对甲苯磺酸水合物(1.15g, 6.06mmol), 氮气保护, 100℃反应 16h, 反应液冷却至室温, 加入 10mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 有黄色固体析出, 抽滤, 滤饼水洗 3 次, 二氯甲烷将滤饼复溶, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=50/1-15/1)得到产物, 进一步用中压制备反相柱纯化(乙腈/水(含 0.1%TFA)= 3% - 40%), 得到化合物 **117** 的三氟乙酸盐制备液, 加入 10 mL 饱和碳酸氢钠水溶液和 50mL 二氯甲烷搅拌 5 min 后分液萃取, 有机层用无水硫酸钠干燥后减压浓缩, 得到化合物 **117**(1.1 g, 收率: 35%)。

LCMS $m/z = 522.7 [(M+2H)/2]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.14 (s, 1H), 11.04 (s, 1H), 8.57 – 8.37 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.73 – 7.48 (m, 3H), 7.47 – 7.34 (m, 2H), 7.34 – 7.22 (m, 2H), 7.19 – 7.00 (m, 1H), 6.96 – 6.69 (m, 3H), 5.05 (dd, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.63 – 3.48 (m, 2H), 3.47 – 3.38 (m, 1H), 3.21 – 3.10 (m, 1H), 3.00 – 2.76 (m, 5H), 2.73 – 2.51 (m, 7H), 2.45 – 2.35 (m, 2H), 2.21 – 2.09 (m, 1H), 2.08 – 1.96 (m, 1H), 1.93 – 1.67 (m, 7H)。

实施例 118: 化合物 118 的制备



第一步：5-((R)-3-((4-(4-((5-氯-4-((3-(二甲基磷酰基)-[1,1'-联苯基]-4-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(化合物 118)

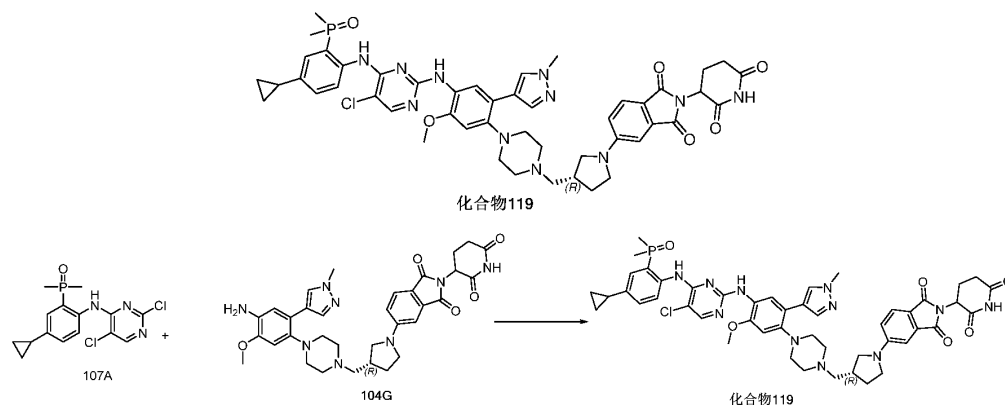
5-((R)-3-((4-(4-((5-chloro-4-((3-(dimethylphosphoryl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperazin-1-yl)methyl)pyrrolidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione

将 **104G** (250mg, 0.40mmol) 和 **40A** (200mg, 0.53 mmol) 溶于 DMF (10 mL) 中, 加入对甲苯磺酸一水合物 (160 mg, 0.84 mmol), 氮气保护下 100℃ 搅拌 16 h。冷却至室温, 加入 10mL 饱和碳酸氢钠水溶液和 20 mL 二氯甲烷分层, 有机层减压浓缩。将浓缩液进一步制备液相纯化(仪器: waters 2767 制备色谱柱: SunFire@ Prep C18(19mm×150mm); 流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 0.1% TFA)), 将制备所得冻干。将所得固体溶于 20 mL 二氯甲烷, 加入饱和碳酸氢钠溶液(50 mL), 萃取, 分液后有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到化合物 **118**(60mg, 收率: 15%)。

LCMS $m/z = 982.3 [M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.37 (s, 1H), 11.04 (s, 1H), 8.59 – 8.42 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.67 – 7.59 (m, 2H), 7.59 – 7.50 (m, 2H), 7.45 (t, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.22 – 7.06 (m, 1H), 6.98 – 6.86 (m, 2H), 6.82 (dd, 1H), 5.05 (dd, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.62 – 3.48 (m, 2H), 3.48 – 3.37 (m, 1H), 3.22 – 3.13 (m, 1H), 3.00 – 2.78 (m, 5H), 2.73 – 2.52 (m, 7H), 2.45 (d, 2H), 2.23 – 2.09 (m, 1H), 2.06 – 1.96 (m, 1H), 1.90 – 1.71 (m, 7H)。

实施例 119: 化合物 119 的制备



第一步：5-((R)-3-((4-(4-((5-氯-4-((4-环丙基-2-(二甲基磷酰基)苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(化合物 119)

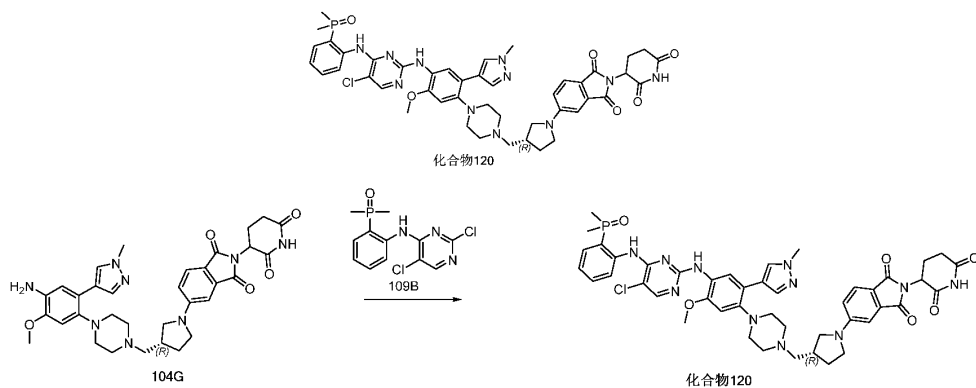
5-((R)-3-((4-(4-((5-chloro-4-((4-cyclopropyl-2-(dimethylphosphoryl)phenyl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperazin-1-yl)methyl)pyrrolidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isindoline-1,3-dione

将 **104G** (250mg, 0.40mmol) 和 **107A** (200mg, 0.56 mmol) 溶于 DMF (10 mL) 中，加入对甲苯磺酸一水合物 (160 mg, 0.84 mmol)，氮气保护下 100℃ 搅拌 16 h。冷却至室温，加入 10mL 饱和碳酸氢钠水溶液和 20 mL 二氯甲烷分层，有机层减压浓缩。将浓缩液进一步制备液相纯化(仪器：waters 2767 制备色谱柱：SunFire® Prep C18(19mm×150mm)；流动相组成：流动相 A：乙腈，流动相 B：水(含 0.1% TFA))，将制备所得冻干。将所得固体溶于 20 mL 二氯甲烷，加入饱和碳酸氢钠溶液(50 mL)，萃取，分液后有机层用无水硫酸钠干燥，减压浓缩，得到化合物 **119**(100mg，收率：27%)。

LCMS $m/z = 473.8 [(M+2H)/2]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.24 – 10.78 (m, 2H), 8.37 – 8.20 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.23 (dd, 1H), 6.94 – 6.76 (m, 3H), 6.58 – 6.32 (m, 1H), 5.05 (dd, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.63 – 3.47 (m, 2H), 3.47 – 3.36 (m, 1H), 3.23 – 3.13 (m, 1H), 3.00 – 2.77 (m, 5H), 2.75 – 2.51 (m, 7H), 2.46 (d, 2H), 2.23 – 2.10 (m, 1H), 2.06 – 1.94 (m, 1H), 1.86 – 1.71 (m, 8H), 0.95 – 0.85 (m, 2H), 0.60 – 0.46 (m, 2H)。

实施例 120：化合物 **120** 的制备



第一步：5-((R)-3-((4-(4-((5-氯-4-((2-(二甲基磷酰基)苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(化合物 120)

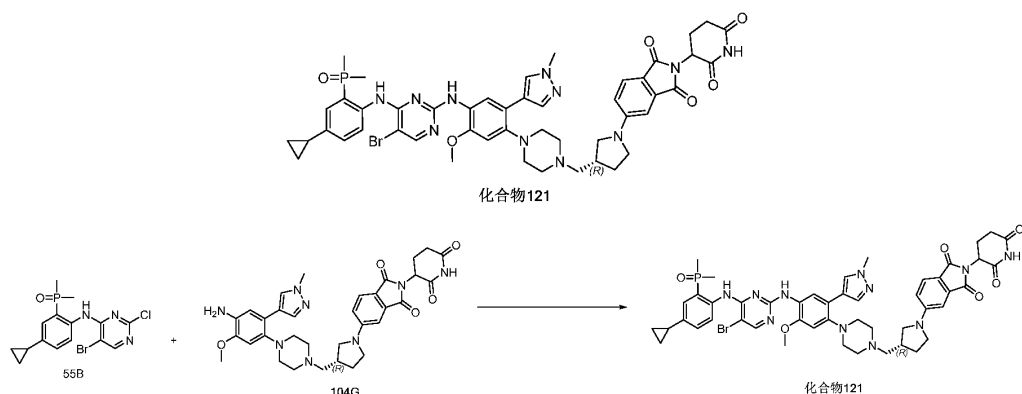
5-((R)-3-((4-(4-((5-chloro-4-((2-(dimethylphosphoryl)phenyl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperazin-1-yl)methyl)pyrrolidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione

将 **104G** (250mg, 0.40mmol) 和 **109B** (200mg, 0.63 mmol) 溶于 DMF (10 mL) 中，加入对甲苯磺酸一水合物 (160 mg, 0.84 mmol)，氮气保护下 100℃ 搅拌 16 h。冷却至室温，加入 10mL 饱和碳酸氢钠水溶液和 20 mL 二氯甲烷分层，有机层减压浓缩。将浓缩液进一步制备液相纯化(仪器：waters 2767 制备色谱柱：SunFire® Prep C18(19mm×150mm)；流动相组成：流动相 A：乙腈，流动相 B：水(含 0.1% TFA))，将制备所得冻干。将所得固体溶于 20 mL 二氯甲烷，加入饱和碳酸氢钠溶液(50 mL)，萃取，分液后有机层用无水硫酸钠干燥，减压浓缩，得到化合物 **120**(120mg，收率：33%)。

LCMS $m/z = 906.3[M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.21 (s, 1H), 11.04 (s, 1H), 8.57 – 8.31 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.70 – 7.57 (m, 2H), 7.56 – 7.44 (m, 1H), 7.05 – 6.93 (m, 2H), 6.92 – 6.86 (m, 1H), 6.86 – 6.73 (m, 2H), 5.05 (dd, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.63 – 3.46 (m, 2H), 3.46 – 3.35 (m, 1H), 3.22 – 3.11 (m, 1H), 3.01 – 2.79 (m, 5H), 2.73 – 2.52 (m, 7H), 2.45 (d, 2H), 2.21 – 2.08 (m, 1H), 2.06 – 1.93 (m, 1H), 1.86 – 1.66 (m, 8H)。

实施例 121：化合物 121 的制备



第一步：5-((R)-3-((4-(4-((5-溴-4-((4-环丙基-2-(二甲基磷酰基)苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)-2-(2,6-二氧代

5 哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(化合物 121)

5-((R)-3-((4-(4-((5-bromo-4-((4-cyclopropyl-2-(dimethylphosphoryl)phenyl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperazin-1-yl)methyl)pyrrolidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione

将 **55B** (0.26g, 0.64mmol)与 **104G** (0.4g, 0.64mmol)溶于 DMF (5mL), 加入对甲苯磺酸

10 水合物(0.24g, 1.28mmol), 氮气保护, 100℃反应 16h, 反应液冷却至室温, 加入 10mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 有黄色固体析出, 抽滤, 滤饼水洗 3 次, 二氯甲烷将滤饼复溶, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=50/1-15/1)得到产物, 进一步制备液相纯化(仪器: waters 2767 制备色谱柱: SunFire® Prep C18(19mm×150mm); 流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 0.05%氨水))得到化合物 **121**(0.2

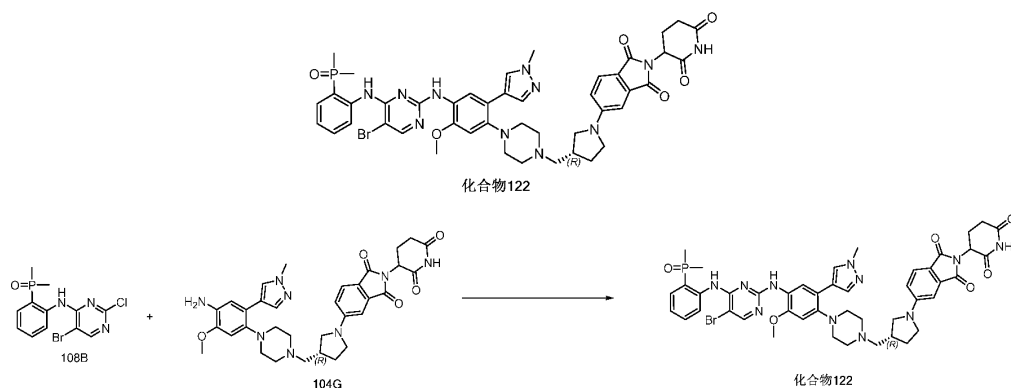
15 g, 收率: 32%)。

LCMS $m/z = 495.8 [(M+2H)/2]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.33 – 10.89 (m, 1H), 10.84 (s, 1H), 8.26 – 8.10 (m, 3H), 7.99 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.23 (dd, 1H), 6.98 – 6.76 (m, 3H), 6.48 (s, 1H), 5.05 (dd, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.64 – 3.36 (m, 3H), 3.25 – 3.14 (m, 1H),

20 2.99 – 2.80 (m, 5H), 2.75 – 2.51 (m, 7H), 2.48 – 2.37 (m, 2H), 2.22 – 2.08 (m, 1H), 2.07 – 1.93 (m, 1H), 1.88 – 1.67 (m, 8H), 0.98 – 0.78 (m, 2H), 0.62 – 0.37 (m, 2H)。

实施例 122: 化合物 122 的制备



第一步：5-((R)-3-((4-(4-((5-溴-4-((2-(二甲基磷酰基)苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(化合物 122)

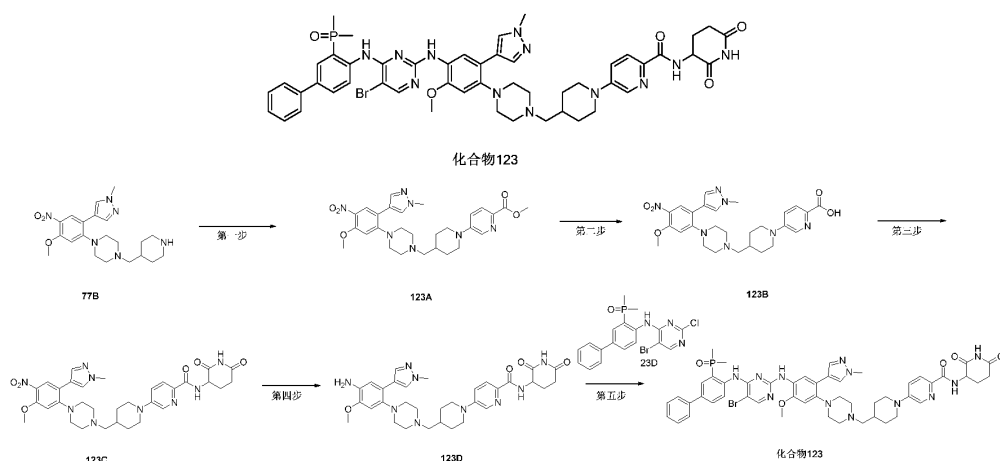
5-((R)-3-((4-(4-((5-bromo-4-((2-(dimethylphosphoryl)phenyl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperazin-1-yl)methyl)pyrrolidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione

将 **108B** (0.23g, 0.64mmol)与 **104G** (0.4g, 0.64mmol)溶于 DMF (5mL), 加入对甲苯磺酸水合物(0.24g, 1.28mmol), 氮气保护, 100℃反应 16h, 反应液冷却至室温, 加入 10mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 有黄色固体析出, 抽滤, 滤饼水洗 3 次, 二氯甲烷将滤饼复溶, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=50/1-15/1)得到产物, 进一步制备液相纯化(仪器: waters 2767 制备色谱柱: SunFire@ Prep C18 (19 mm ×150 mm); 流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 0.1% TFA))得到化合物 **122** 的三氟乙酸盐, 向化合物 **122** 的三氟乙酸盐中加入 20 mL 二氯甲烷和 20 mL 饱和碳酸氢钠溶液, 分层, 有机相用无水硫酸钠干燥后, 减压浓缩, 得到化合物 **122**(0.18 g, 收率: 30%)。

LCMS $m/z = 475.7 [(M+2H)/2]^+$ 。

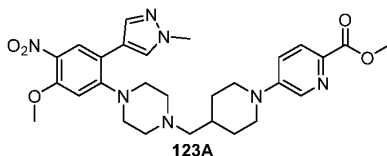
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.04 (s, 1H), 10.94 (s, 1H), 8.42 – 8.28 (m, 1H), 8.25 – 8.10 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.56 – 7.38 (m, 1H), 7.15 – 6.87 (m, 3H), 6.87 – 6.67 (m, 2H), 5.05 (dd, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.67 – 3.36 (m, 3H), 3.22 – 3.12 (m, 1H), 3.02 – 2.82 (m, 5H), 2.76 – 2.51 (m, 7H), 2.47 – 2.36 (m, 2H), 2.22 – 2.11 (m, 1H), 2.04 – 1.94 (m, 1H), 1.88 – 1.63 (m, 7H)。

实施例 123: 化合物 **123** 的制备



第一步：5-(4-((4-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-甲酸甲酯(**123A**)

- 5 methyl 5-(4-((4-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)piperazin-1-yl)methyl)piperidin-1-yl)picolinate

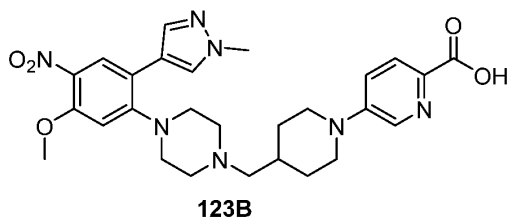


将 **77B** 的盐酸盐粗品 (由 4.43mmol 的 **77A** 所制得), 5-氟吡啶-2-甲酸甲酯(1.5g, 9.66 mmol)溶于 DMSO (30mL)中, 加入碳酸钾 (3.34g, 24.15mmol), 100℃反应 16h, 反应液
10 冷却至室温, 加入 100mL 水, 再加入 100mL 乙酸乙酯萃取。分离有机层, 水层用乙酸乙酯萃取(3×30mL), 合并有机相, 依次用 50mL 水和 50mL 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-19/1)得到 **123A**(1.66g, 收率: 68%)。

LCMS $m/z = 550.3 [M+H]^+$ 。

- 15 第二步：5-(4-((4-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-甲酸(**123B**)

5-(4-((4-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)piperazin-1-yl)methyl)piperidin-1-yl)picolinic acid

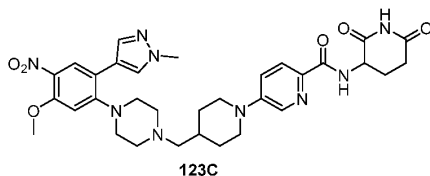


将 **123A** (1.66g, 3.02mmol) 溶于四氢呋喃(45mL)和水(15mL)的混合溶液中, 加入氢氧化锂一水合物 (0.44g, 10.48mmol), 室温反应 16h, 反应结束后反应液中加入稀盐酸 (2mol/L)调节 pH=7, 减压浓缩得到 **123B** 粗品, 直接用于下一步。

5 LCMS $m/z = 536.3 [M+H]^+$ 。

第三步: *N*-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((4-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-酰胺(**123C**)

N-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-5-(4-((4-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)piperazin-1-yl)methyl)piperidin-1-yl)picolinamide



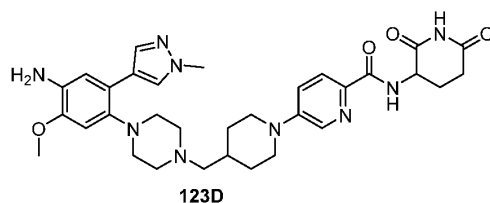
10

将上一步得到的 **123B** 粗品, 3-氨基哌啶-2,6-二酮盐酸盐(0.75g, 4.53mmol)溶于 DMF (30mL)中, 加入 DIPEA (1.95g, 15.1mmol)和 HATU (1.72g, 4.53mmol), 室温反应 3h, 反应结束后, 加入 100mL 水, 再加入 100ml 乙酸乙酯萃取。分离有机层, 水层用乙酸乙酯萃取(3×30mL), 合并有机相, 依次用 50mL 水和 50mL 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-19/1)得到 **123C**(1.48g, 15 两步收率: 76.4%)。

LCMS $m/z = 646.3 [M+H]^+$ 。

第四步: 5-(4-((4-(4-氨基-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-*N*-(2,6-二氧代哌啶-3-基)吡啶-2-酰胺(**123D**)

20 5-(4-((4-(4-amino-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperazin-1-yl)methyl)piperidin-1-yl)-*N*-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)picolinamide

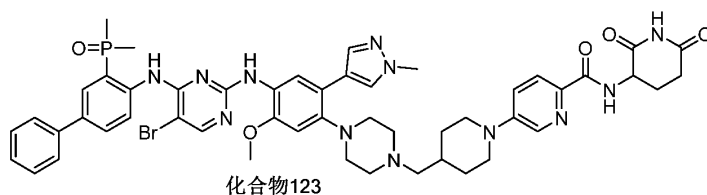


将 **123C** (1.9g, 2.94mmol) 溶于乙醇(100mL)和水(30mL), 加入铁粉(1.64g, 29.4mmol), 再加入氯化铵(1.57g, 29.4mmol), 氮气保护, 85℃反应 2h, 反应液冷却至室温, 通过硅藻土抽滤, 滤液二氯甲烷萃取(3×50 ml), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到 **123D**, 白色固体(1.27 g)粗品, 直接用于下一步。

LCMS $m/z = 616.3$ $[M+H]^+$ 。

第五步: 5-(4-((4-((5-溴-4-((3-(二甲基磷酰基)-[1,1'-联苯基]-4-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)吡啶-2-甲酰胺(化合物 **123**)

10 5-(4-((4-((5-bromo-4-((3-(dimethylphosphoryl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperazin-1-yl)methyl)piperidin-1-yl)-N-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)picolinamide



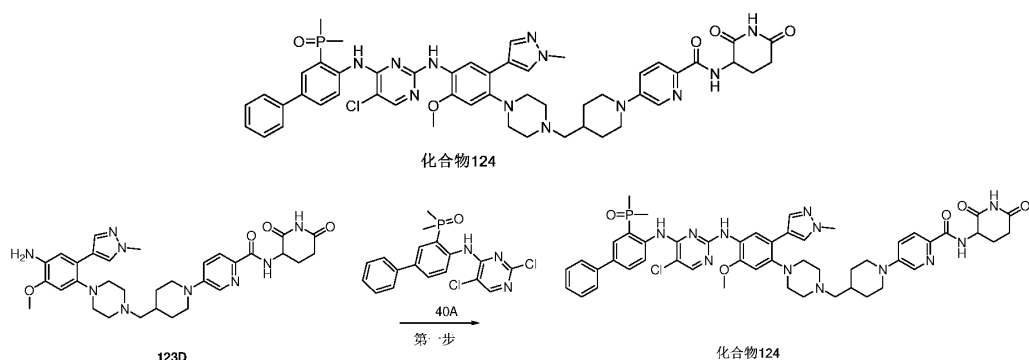
将 **123D** (265mg)与 **23D** (244mg, 0.56mmol) 溶于 DMF (10mL), 加入对甲苯磺酸一水合物(245mg, 1.29mmol), 氮气保护, 100℃反应 16h, 反应液冷却至室温, 加入 20mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 二氯甲烷萃取, 真空浓缩; 制备 HPLC 纯化(仪器: waters 2767 制备色谱柱: SunFire@ Prep C18(19mm×150mm); (流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 0.1% TFA))。向制备液中加入 50mL 二氯甲烷, 加入饱和碳酸氢钠溶液(50ml), 萃取, 分液后有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到化合物 **123**(50mg, 收率: 8%)。

20 LCMS $m/z = 1015.3$ $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.12 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.34 – 8.26 (m, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.91 – 7.83 (m, 2H), 7.70 (dd, 1H), 7.62 – 7.51 (m, 3H), 7.49 – 7.33 (m, 4H), 7.17 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.81 – 4.64 (m, 1H), 3.95 (d, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.97 – 2.70 (m, 7H), 2.59-2.49 (m, 5H), 2.32 – 2.12 (m, 3H), 2.01-1.97 (m, 1H), 1.88-1.76 (m, 9H), 1.31-1.16 (m, 2H)。

25

实施例 124: 化合物 124 的制备



第一步: 5-(4-((4-(4-((5-氯-4-((3-(二甲基磷酰基)-[1,1'-联苯基]-4-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)吡啶-2-甲酰胺(化合物 124)

5-(4-((4-(4-((5-chloro-4-((3-(dimethylphosphoryl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperazin-1-yl)methyl)piperidin-1-yl)-N-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)picolinamide

10 将 123D (265mg)与 40A (219mg, 0.56mmol)溶于 DMF (10mL), 加入对甲苯磺酸一水合物(245mg, 1.29mmol), 氮气保护, 100℃反应 16h, 反应液冷却至室温, 加入 20mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 二氯甲烷萃取, 真空浓缩; 制备 HPLC 纯化(仪器: waters 2767 制备色谱柱: SunFire@ Prep C18(19mm×150mm); (流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 0.1% TFA)). 向制备液中加入 50mL 二氯甲烷, 加入饱和碳酸氢钠溶液(50ml), 萃

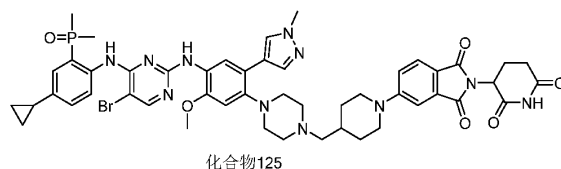
15 取, 分液后有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到化合物 124(80mg, 收率: 13%)。

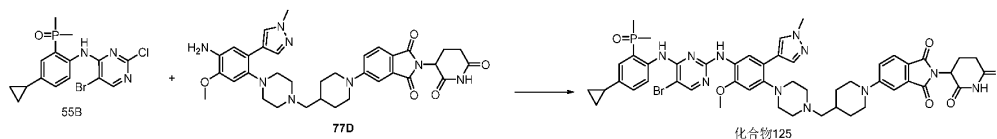
LCMS $m/z = 486.3 [(M+2H)/2]^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.37 (s, 1H), 10.83 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.35 – 8.25 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.93 – 7.82 (m, 2H), 7.71 (dd, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.50 – 7.34 (m, 4H), 7.16 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.84 – 4.68 (m, 1H), 3.95 (d, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.00 – 2.71 (m, 7H), 2.59 – 2.50 (m, 5H), 2.31 – 2.10 (m, 3H), 2.05-2.00 (m, 1H), 1.92-1.72 (m, 9H), 1.31-1.14 (m, 2H)。

20

实施例 125: 化合物 125 的制备





第一步：5-(4-((4-(4-((5-溴-4-((4-环丙基-2-(二甲基磷酰基)苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异二氢吡啶-1,3-二酮(化合物 125)

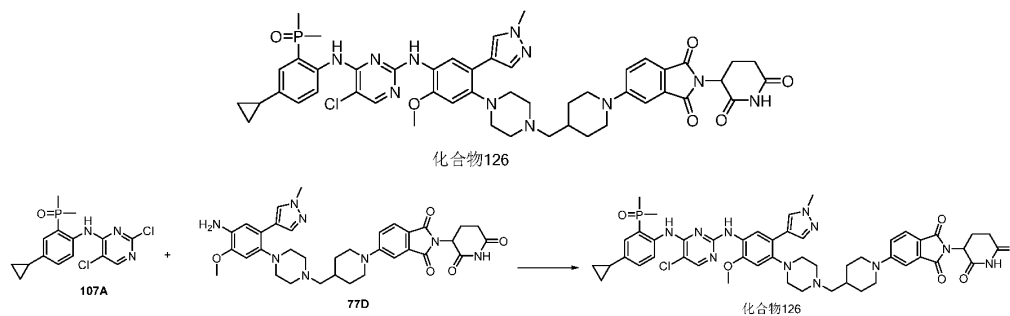
5 5-(4-((4-(4-((5-bromo-4-((4-cyclopropyl-2-(dimethylphosphoryl)phenyl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperazin-1-yl)methyl)piperidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione

将 77D (210 mg, 0.33 mmol) 和 55B (158 mg, 0.40 mmol) 溶于 DMF (5 mL) 中，加入对甲苯磺酸一水合物 (188 mg, 0.99 mmol)，氮气保护下 100℃ 搅拌 16 h。冷却至室温，加入 10 mL 饱和碳酸氢钠水溶液和 20 mL 二氯甲烷分层，有机层减压浓缩。将浓缩液进一步制备液相纯化(仪器：waters 2767 制备色谱柱：SunFire® Prep C18(19mm×150mm)；流动相组成：流动相 A：乙腈，流动相 B：水(含 0.1% TFA))，将制备所得冻干。将所得固体溶于 40mL 二氯甲烷，加入饱和碳酸氢钠溶液(20 mL)，萃取，分液后有机层用无水硫酸钠干燥，减压浓缩，得到化合物 125(100 mg，收率：30%)。

15 LCMS $m/z = 1004.3 [M+H]^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.05 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 8.25 – 8.09 (m, 3H), 7.98 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.36 – 7.28 (m, 1H), 7.27 – 7.14 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.59 – 6.28 (m, 1H), 5.06 (dd, 1H), 4.11 – 3.97 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.05 – 2.78 (m, 7H), 2.64 – 2.51 (m, 6H), 2.25 (d, 2H), 2.06 – 1.95 (m, 1H), 1.95 – 1.79 (m, 4H), 1.74 (d, 6H), 1.30 – 1.08 (m, 2H), 0.95 – 0.83 (m, 2H), 0.56 – 0.45 (m, 2H)。

实施例 126：化合物 126 的制备



第一步：5-(4-((4-(4-((5-氯-4-((4-环丙基-2-(二甲基磷酰基)苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶

-3-基)异二氢吡啶-1,3-二酮(化合物 126)

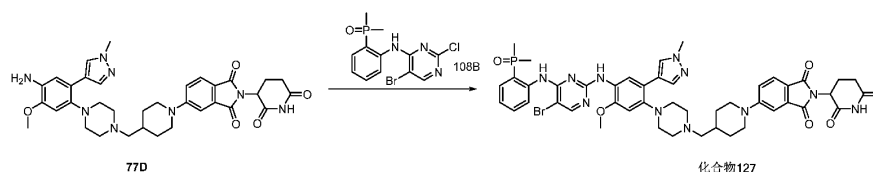
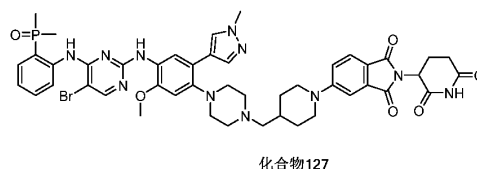
5-4-((4-((4-((5-chloro-4-((4-cyclopropyl-2-(dimethylphosphoryl)phenyl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperazin-1-yl)methyl)piperidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione

- 5 将 **77D** (250 mg, 0.39 mmol) 和 **107A** (170 mg, 0.47 mmol) 溶于 DMF (5 mL) 中, 加入对甲苯磺酸一水合物 (223 mg, 1.17 mmol), 氮气保护下 100℃ 搅拌 16 h。冷却至室温, 加入 10 mL 饱和碳酸氢钠水溶液和 20 mL 二氯甲烷分层, 有机层减压浓缩。将浓缩液进一步制备液相纯化(仪器: waters 2767 制备色谱柱: SunFire® Prep C18(19mm×150mm); 流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 0.1% TFA)), 将制备所得冻干。将所得
- 10 固体溶于 40mL 二氯甲烷, 加入饱和碳酸氢钠溶液(20 mL), 萃取, 分液后有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到化合物 **126**(80 mg, 收率: 21%)。

LCMS $m/z = 480.8 [(M+2H)/2]^+$ 。

- ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.30 – 10.80 (m, 2H), 8.42 – 7.94 (m, 4H), 7.89 (s, 1H), 7.72 – 7.53 (m, 2H), 7.42 – 7.14 (m, 3H), 6.83 (s, 1H), 6.56 – 6.38 (m, 1H), 5.05 (dd, 1H),
- 15 4.13 – 3.96 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.05 – 2.78 (m, 7H), 2.64 – 2.51 (m, 6H), 2.25 (d, 2H), 2.06 – 1.95 (m, 1H), 1.93 – 1.78 (m, 4H), 1.75 (d, 6H), 1.29 – 1.08 (m, 2H), 1.00 – 0.79 (m, 2H), 0.59 – 0.38 (m, 2H)。

实施例 127: 化合物 127 的制备



20

第一步: 5-4-((4-((4-((5-溴-4-((2-(二甲基磷酰基)苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异二氢吡啶-1,3-二酮(化合物 127)

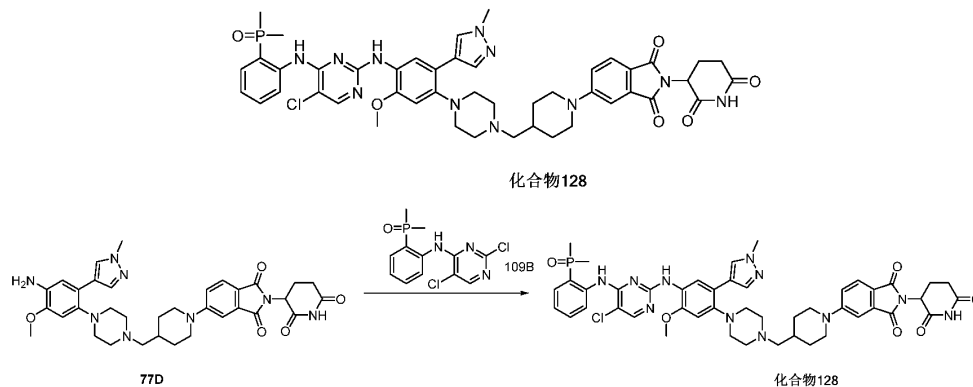
- 5-4-((4-((4-((5-bromo-4-((2-(dimethylphosphoryl)phenyl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperazin-1-yl)methyl)piperidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione
- 25

将 **77D**(600 mg, 0.94 mmol)和 **108B**(372.83 mg, 1.03 mmol)溶于 DMF(5 mL)中, 加入对甲苯磺酸一水合物(536.42 mg, 2.82 mmol), 氮气保护, 100 °C 反应过夜。冷却至室温, 加入 20 mL 水和 20 mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 抽滤, 滤饼用二氯甲烷溶解、萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥后, 减压浓缩, 用硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-10/1), 得到的产品进一步制备液相纯化(仪器: waters 2767 制备色谱柱: SunFire® Prep C18 (19 mm×150 mm); 流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 0.1% TFA))得到化合物 **127** 的三氟乙酸盐, 向化合物 **127** 的三氟乙酸盐中加入 60 mL 二氯甲烷和 30 mL 饱和碳酸氢钠溶液, 分层, 有机相用无水硫酸钠干燥后, 减压浓缩, 得到化合物 **127**(260 mg, 收率: 28.26%)。

LCMS $m/z = 964.3 [M+H]^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11.05 (s, 1H), 10.94 (s, 1H), 8.40 – 8.27 (m, 1H), 8.22 – 8.14 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.55 – 7.41 (m, 1H), 7.36 – 7.27 (m, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.04 – 6.90 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 5.06 (dd, 1H), 4.10 – 3.97 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.07 – 2.79 (m, 7H), 2.68 – 2.50 (m, 6H), 2.28 – 2.17 (m, 2H), 2.09 – 1.97 (m, 1H), 1.92 – 1.79 (m, 3H), 1.76 (d, 6H), 1.27 – 1.08 (m, 2H)。

实施例 128: 化合物 **128** 的制备



第一步: 5-(4-((4-(4-((5-氯-4-((2-(二甲基磷酰基)苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异二氢吲哚-1,3-二酮(化合物 **128**)

5-(4-((4-(4-((5-chloro-4-((2-(dimethylphosphoryl)phenyl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperazin-1-yl)methyl)piperidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione

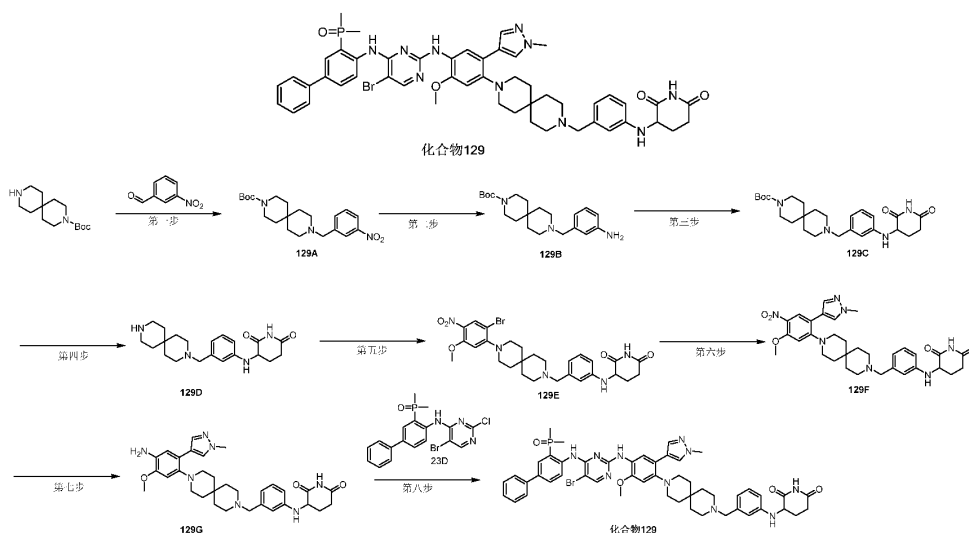
将 **77D** (600 mg, 0.94 mmol)和 **109B** (329.84 mg, 1.04 mmol)溶于 DMF (5 mL)中, 加入

对甲苯磺酸一水合物(536.42 mg, 2.82 mmol), 氮气保护, 100 °C 反应过夜。冷却至室温, 加入 20 mL 水和 20 mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 抽滤, 滤饼用二氯甲烷溶解、萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥后, 减压浓缩, 用硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-10/1), 得到的产品进一步制备液相纯化(仪器: waters 2767 制备色谱柱: SunFire® Prep C18 (19 mm×150 mm); 流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 0.1% TFA))得到化合物 128 的三氟乙酸盐, 向化合物 128 的三氟乙酸盐中加入 60 mL 二氯甲烷和 30 mL 饱和碳酸氢钠溶液, 分层, 有机相用无水硫酸钠干燥后, 减压浓缩, 得到化合物 128(200 mg, 收率: 23.12%)。

LCMS $m/z = 920.3 [M+H]^+$ 。

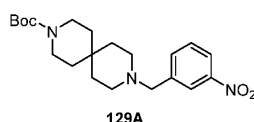
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.21 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 8.58 – 8.34 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.57 – 7.40 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.28 – 7.14 (m, 1H), 7.07 – 6.90 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 5.06 (dd, 1H), 4.23 – 3.93 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.05 – 2.78 (m, 7H), 2.67 – 2.50 (m, 6H), 2.24 (d, 2H), 2.08 – 1.94 (m, 1H), 1.93 – 1.80 (m, 3H), 1.76 (d, 6H), 1.29 – 1.08 (m, 2H)。

实施例 129: 化合物 129 的制备



第一步: 9-(3-硝基苄基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-羧酸叔丁酯(129A)

tert-butyl 9-(3-nitrobenzyl)-3,9-diazaspiro[5.5]undecane-3-carboxylate



将 3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-羧酸叔丁酯 (3.0g, 11.8mmol), 3-硝基苯甲醛 (1.3g,

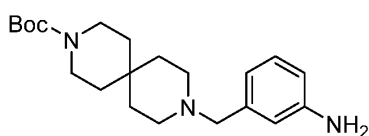
8.6mmol)溶于DMAC (30 mL)中,加入醋酸 1ml,室温搅拌 1 h 后加入三乙酰氧基硼氢化钠 (2.1 g, 10 mmol),室温反应过夜,加入饱和碳酸氢钠水溶液调节至碱性,二氯甲烷 (50 mL×3)萃取,合并有机相,用水(100 mL×2)洗涤后经过无水硫酸钠干燥,减压浓缩,残留物用硅胶柱层析纯化(流动相:乙酸乙酯/石油醚(V/V)=1/1 至二氯甲烷/甲醇

5 (V/V)=20/1)得到 **129A**(3.5g, 收率: 76%)。

LCMS $m/z = 390.3 [M+H]^+$ 。

第二步: 9-(3-氨基苄基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-羧酸叔丁酯 (**129B**)

tert-butyl 9-(3-(aminobenzyl)-3,9-diazaspiro[5.5]undecane-3-carboxylate



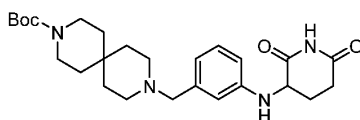
129B

10 将 **129A**(3.5g, 9.0 mmol)、铁粉(5g, 89.3mmol)、氯化铵(5g, 93.5mmol)溶于乙醇(60mL)和水(20mL)中, 80℃搅拌 2h, 之后冷却至室温, 抽滤, 滤液浓缩后加入 60mL 水, 再用 60ml 二氯甲烷萃取, 有机相经无水硫酸钠干燥后减压浓缩, 得到 **129B** (3.0g, 收率 93%), 直接用于下一步。

LCMS $m/z = 360.3 [(M+H)^+]$ 。

15 第三步: 9-(3-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苄基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-羧酸叔丁酯(**129C**)

tert-butyl 9-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-yl)amino)benzyl)-3,9-diazaspiro[5.5]undecane-3-carboxylate



129C

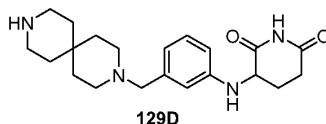
20 将 **129B** (3.0 g, 8.36 mmol)和 3-溴代哌啶-2,6-二酮(3.96 g, 20.6 mmol)溶于 DMSO (40 mL)中, 加入碳酸氢钠 (4.0 g, 47.6 mmol), 100℃反应 6 h。冷却至室温, 加入 100 mL 乙酸乙酯和 100 mL 水萃取, 有机层用饱和食盐水洗涤(30 mL x 3)。有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物通过硅胶柱色谱纯化(乙酸乙酯: 石油醚(V/V)=10/1-2/1), 得到 **129C** (2.4 g, 收率: 61%)。

25 LCMS $m/z = 471.3 [M+H]^+$ 。

第四步: 3-((3-((3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)甲基)苄基)氨基)哌啶-2,6-二酮(**129D**)

的盐酸盐

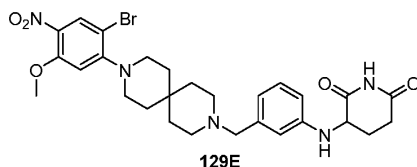
3-((3-((3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl)methyl)phenyl)amino)piperidine-2,6-dione;HCl



50 mL 圆底烧瓶中依次加入 **129C** (1.0 g, 2.1mmol), 氯化氢的 1,4-二氧六环溶液(30 mL, 4 mol/L), 室温反应 2h, 减压浓缩干得 **129D** 的盐酸盐, 直接用于下一步反应。

第五步: 3-((3-((9-(2-溴-5-甲氧基-4-硝基苯基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)甲基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮(**129E**)

3-((3-((9-(2-bromo-5-methoxy-4-nitrophenyl)-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl)methyl)phenyl)amino)piperidine-2,6-dione



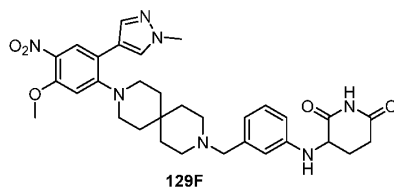
10

将化合物 1-溴-2-氟-4-甲氧基-5-硝基苯(**1C**) (0.6 g, 2.40 mmol), 上一步得到的 **129D** 的盐酸盐和碳酸氢钠(1.0g, 11.9 mmol), 溶于 20 mL DMSO 中, 100℃反应 3h, 反应结束后冷却至室温, 加入 50 mL 水和 50mL 乙酸乙酯, 分离乙酸乙酯层, 水层用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取, 合并有机相, 并用饱和食盐水(30 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 15 残留物用硅胶柱层析纯化(流动相: 乙酸乙酯/石油醚(V/V)=1/1 至二氯甲烷/甲醇(V/V)=20/1)得到 **129E** (0.8 g, 两步收率: 63%)。

LCMS m/z = 600.2 [M+H]⁺。

第六步: 3-((3-((9-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)甲基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮(**129F**)

20 3-((3-((9-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl)methyl)phenyl)amino)piperidine-2,6-dione



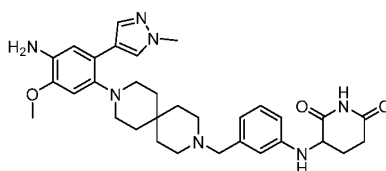
氮气保护, 50 mL 单口瓶瓶中加入 **129E** (400 mg, 0.67mmol)和 1-甲基-1H-吡唑-4-硼酸(95.7 mg, 0.76 mmol), 溶于 20 mL 二氧六环和 4 mL 水中, 然后向其中加入

Pd(dppf)Cl₂ • DCM (31 mg, 0.04 mmol)和碳酸氢钠(96 mg, 1.14 mmol), 氮气置换三次, 100℃反应 3 h, 降温至室温, 将反应液倒入水中, 乙酸乙酯萃取三次。合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 硅胶柱层析纯化(流动相: 乙酸乙酯/石油醚(V/V)=1/1 至二氯甲烷/甲醇(V/V)=20/1), 得 **129F**(180mg, 收率 45 %)。

5 LCMS m/z = 602.3 [M+H]⁺。

第七步: 3-((3-((9-(4-氨基-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)甲基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮(**129G**)

3-((3-((9-(4-amino-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl)methyl)phenyl)amino)piperidine-2,6-dione



10

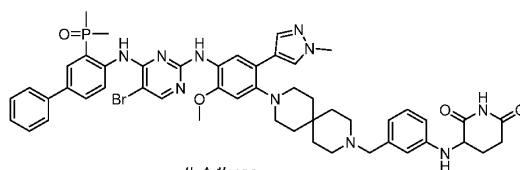
129G

将 **129F** (180 mg, 0.30 mmol)溶于甲醇(10 mL)中, 室温下加入钯碳 10% (180 mg), 氢气下反应 2 h, 反应结束后硅藻土抽滤, 滤液浓缩得 **129G** (140mg, 收率 82 %)。

LCMS m/z = 572.3[M+H]⁺。

15 第八步: 3-((3-((9-(4-((5-溴-4-((3-(二甲基磷酰基)-[1,1'-联苯基]-4-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)甲基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮(化合物 **129**)

3-((3-((9-(4-((5-bromo-4-((3-(dimethylphosphoryl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl)methyl)phenyl)amino)piperidine-2,6-dione



20

化合物 **129**

将上一步得到的 **129G** (140 mg, 0.25mmol)和 **23D** (140 mg, 0.32mmol), 溶于 DMF (10 mL)中, 加入对甲苯磺酸一水合物 (114 mg, 0.6 mmol), 100 °C 搅拌 16 h。冷却至室温, 加入 20 mL 饱和碳酸氢钠水溶液和 50 mL 二氯甲烷分层, 有机层减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化(流动相: DCM/MeOH(V/V)=100/1-20/1), 粗品继续用制备 HPLC(仪器:

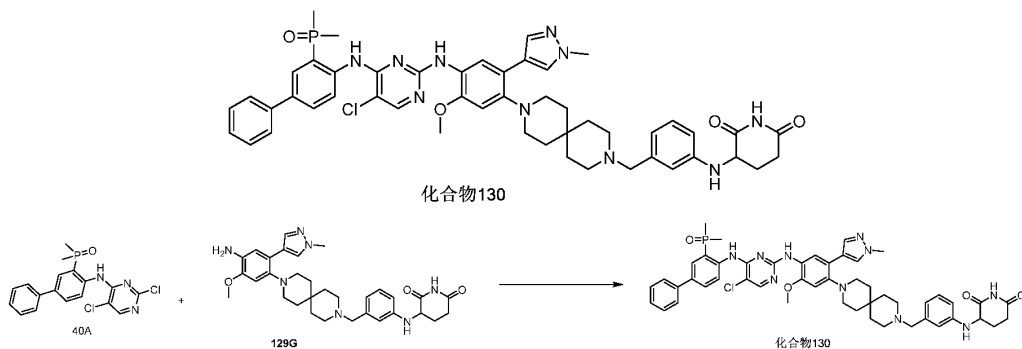
25 waters 2767 制备液相; 色谱柱: XBridge® Prep C18(30mm×150mm); 流动相组成: 流动

相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 0.1% TFA))纯化, 制备液浓缩, 加入 50 mL DCM 后加入饱和碳酸氢钠溶液调节溶液至碱性, 分离二氯甲烷层, 水层用二氯甲烷萃取(2×30mL), 合并二氯甲烷层, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得化合物 129 (30 mg, 收率 13%)。

LCMS $m/z = 486.3 [(M+2H)/2]^+$ 。

- 5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.12 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 8.48 – 8.35 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.59 – 7.47 (m, 3H), 7.42 (t, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.25 – 7.10 (m, 1H), 7.03 (t, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.60 – 6.43 (m, 2H), 5.78 (d, 1H), 4.37 – 4.25 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.39 – 3.32 (m, 2H), 2.86 – 2.70 (m, 5H), 2.69 – 2.54 (m, 1H), 2.41 – 2.22 (m, 4H), 2.17 – 2.04 (m, 1H), 1.98 – 1.78 (m, 7H),
10 1.62 – 1.37 (m, 8H)。

实施例 130: 化合物 130 的制备



- 第一步: 3-((3-((9-(4-((5-氯-4-((3-(二甲基磷酰基)-[1,1'-联苯基]-4-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)甲基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮(化合物 130)
- 15 氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)甲基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮(化合物 130)

3-((3-((9-(4-((5-chloro-4-((3-(dimethylphosphoryl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl)methyl)phenyl)amino)piperidine-2,6-dione

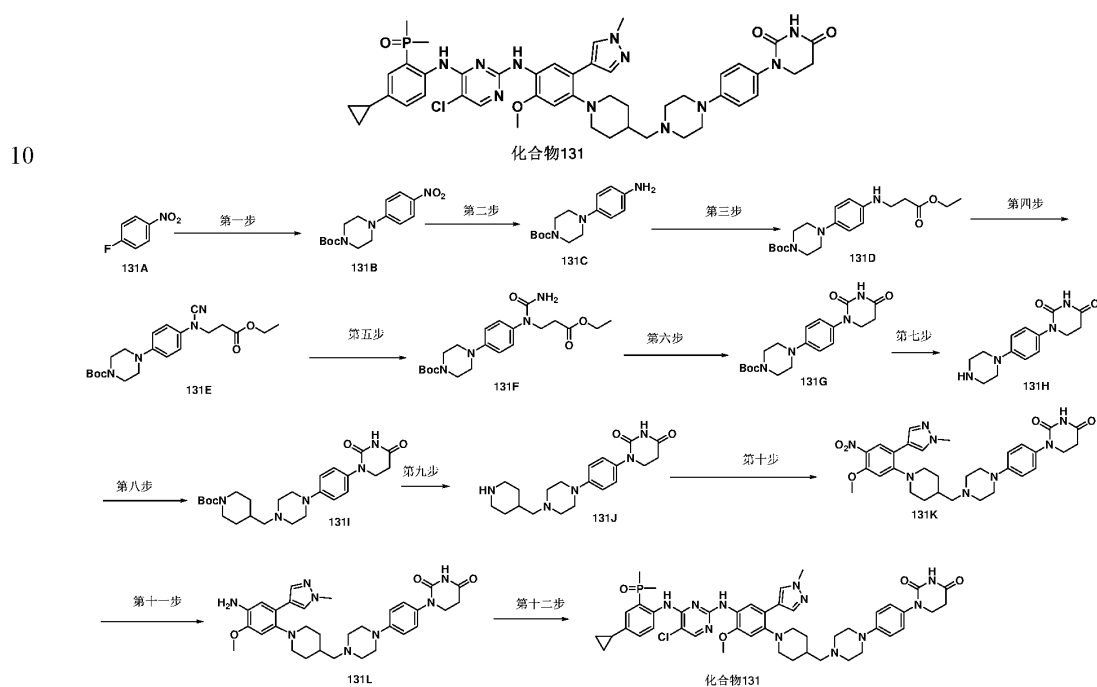
- 20 将 129G (140 mg, 0.25mmol) 和 40A (140mg, 0.74 mmol), 溶于 DMF (10 mL) 中, 加入对甲苯磺酸一水合物 (140mg, 0.81 mmol), 100℃ 搅拌 16 h。冷却至室温, 加入 20 mL 饱和碳酸氢钠水溶液和 50 mL 二氯甲烷分层, 有机层减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化(流动相: $\text{DCM}/\text{MeOH}(\text{V}/\text{V})=100/1-20/1$), 粗品继续用制备 HPLC (仪器: waters 2767 制备液相; 色谱柱: XBridge@ Prep C18(30mm×150mm); 流动相组成: 流动相 A: 乙腈,
25 流动相 B: 水(含 0.1% TFA))纯化, 制备液浓缩, 加入 50 mL DCM 后加入饱和碳酸氢钠溶液调节溶液至碱性, 分离二氯甲烷层, 水层用二氯甲烷萃取(2×30mL), 合并二氯甲烷

层，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得化合物 **130** (20mg, 收率 8.8%)。

LCMS $m/z = 464.3 [(M+2H)/2]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.37 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 8.52 – 8.43 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.60 - 7.48 (m, 3H), 7.42 (t, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.23 – 7.12 (m, 1H), 7.03 (t, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.61 – 6.45 (m, 2H), 5.78 (d, 1H), 4.36 – 4.25 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.40 – 3.30 (m, 2H), 2.88 – 2.69 (m, 6H), 2.65 – 2.54 (m, 1H), 2.42 – 2.25 (m, 4H), 2.17 – 2.07 (m, 1H), 1.96 – 1.77 (m, 7H), 1.62 – 1.42 (s, 7H)。

实施例 131：化合物 **131** 的制备

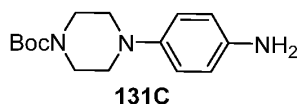


15 将 **131A** (14.1g, 10mmol), 1-叔丁氧羰基哌嗪 (18.6g, 10mmol), 溶于 DMF (100mL) 中, 加入碳酸钾(34.5g, 25mmol), 50℃反应 3h, 反应液冷却至室温, 加入 100mL 水, 有黄色固体析出, 抽滤, 滤饼用石油醚(300mL)打浆, 抽滤, 滤饼减压浓缩后得到 **131B**(29.2g, 收率: 95%)。

LCMS $m/z = 252.2[M-55]^+$ 。

第二步：4-(4-氨基苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(**131C**)

tert-butyl 4-(4-aminophenyl)piperazine-1-carboxylate

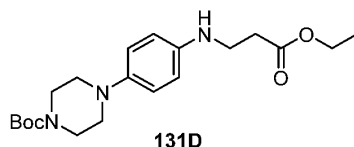


- 5 将 **131B** (11.9 g, 38.8 mmol)、钯碳(1.2 g, 10 wt%)溶于 60 mL 甲醇与 60mL 四氢呋喃中，然后氢气置换三次后，室温反应 8 h，硅藻土抽滤，滤液减压浓缩，得到 **131C**(10.7 g, 收率：100%)。

LCMS $m/z = 278.2[M+H]^+$ 。

第三步：4-(4-((3-乙氧基-3-氧丙基)氨基)苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(**131D**)

- 10 tert-butyl 4-(4-((3-ethoxy-3-oxopropyl)amino)phenyl)piperazine-1-carboxylate



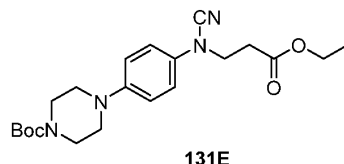
- 将乳酸(7.2g, 80mmol)滴加到 1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯(12.2g, 80mmol)的乙醚(100ml)溶液中，室温搅拌过夜，减压浓缩后溶于 1,4-二氧六环(200mL)中，依次加入 **131C** (10.7g, 38.6mmol)，丙烯酸乙酯(8g, 80mmol)，90℃反应 24h。反应完后冷却至室温，15 用 300mL 乙酸乙酯和 200 mL 水萃取，有机相用无水硫酸钠干燥后，减压浓缩，用硅胶柱层析纯化(流动相：石油醚/乙酸乙酯(V/V)=20/1-4/1)得到 **131D**(7.3 g, 收率：50%)。

LCMS $m/z = 378.3[M+H]^+$ 。

- ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.91 – 6.71 (m, 2H), 6.69 – 6.39 (m, 2H), 4.08 (q, 2H), 3.61 – 3.45 (m, 4H), 3.43 – 3.24 (m, 2H), 3.08 – 2.80 (m, 4H), 2.57 – 2.48 (m, 2H), 1.41 (s, 20 9H), 1.19 (t, 3H)。

第四步：4-(4-(N-(3-乙氧基-3-氧代丙基)氰氨基)苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(**131E**)

tert-butyl 4-(4-(N-(3-ethoxy-3-oxopropyl)cyanamido)phenyl)piperazine-1-carboxylate



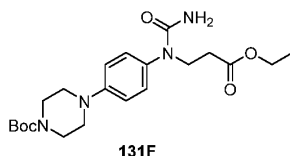
- 将 **131D** (7.3g, 19.4mmol)和溴氰(4.24g, 40mmol)溶于四氢呋喃(100mL)中，加入碳酸氢钠(10.08 g, 120 mmol)，氮气保护，室温反应 3h。反应完后，用 200 mL 乙酸乙酯和 100 25

mL 水萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥后, 减压浓缩, 用硅胶柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-10/1)得到 **131E** (6.5g, 收率: 83.5%)。

LCMS $m/z = 403.3[M+H]^+$ 。

第五步: 4-(4-(1-(3-乙氧基-3-氧丙基)脲基)苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(**131F**)

5 tert-butyl 4-(4-(1-(3-ethoxy-3-oxopropyl)ureido)phenyl)piperazine-1-carboxylate



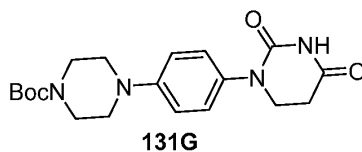
将 **131E** (6.5g, 16.2mmol)溶于甲苯 (100mL)中, 依次加入乙醛肟(2.95g, 50mmol), 氯化铟(III)四水合物(1.46g, 5mmol), 130℃反应 3h。冷却至室温, 加入 100mL 乙酸乙酯和 100mL 饱和碳酸氢钠水溶液后分层, 有机层减压干燥, 残留物用硅胶柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=50/1-10/1)得到 **131F** (5.6g, 82.5%)。

10 相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=50/1-10/1)得到 **131F** (5.6g, 82.5%)。

LCMS $m/z = 421.2[M+H]^+$ 。

第六步: 4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(**131G**)

tert-butyl 4-(4-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)phenyl)piperazine-1-carboxylate



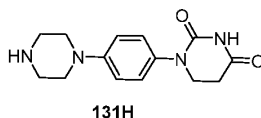
15 将 **131F** (5.6 g, 13.3 mmol)溶于乙腈(50 mL)中, 加入苄基三甲基氢氧化铵(40%甲醇溶液)(8.3g, 20 mmol), 氮气保护, 90℃反应 15min。反应完后, 冷却至室温, 用 150 mL 乙酸乙酯和 60 mL 水萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥后, 减压浓缩, 用硅胶柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-10/1)得到 **131G** (3.7g, 收率: 74%)。

LCMS $m/z = 375.2[M+H]^+$ 。

20 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.64 (s, 1H), 7.11 (d, 2H), 6.86 (d, 2H), 3.74 (t, 2H), 3.63 – 3.45 (m, 4H), 3.16 – 3.02 (m, 4H), 2.74 (t, 2H), 1.41 (s, 9H)。

第七步: 1-(4-(哌嗪-1-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(**131H**)

1-(4-(piperazin-1-yl)phenyl)dihydropyrimidine-2,4(1H,3H)-dione

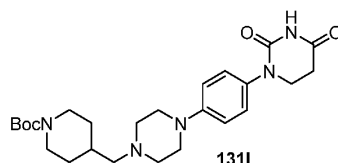


25 将 **131G**(3.7g, 9.9mmol)溶于 DCM (40mL), 室温下加入三氟乙酸 (10mL), 搅拌 3 h,

减压浓缩, 残留物加入 20 mL 二氯甲烷, 用 1N NaOH 水溶液调节 pH = 7-8, 减压浓缩后得到 **131H** (2.7g), 直接用于下一步。

第八步: 4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(**131I**)

- 5 tert-butyl 4-((4-(4-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)phenyl)piperazin-1-yl)methyl)piperidine-1-carboxylate

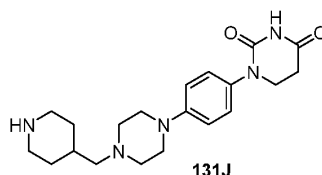


- 将 **131H** (1.37g, 5mmol), 1-叔丁氧羰基哌啶-4-甲醛混合于二氯甲烷 (20 mL)与 2ml 醋酸中, 室温搅拌 10min 后加入三乙酰氧基硼氢化钠(2.12g, 10mmol), 室温下搅拌 0.5h。
10 加入 100mL 二氯甲烷, 用 1N NaOH 水溶液调节 pH = 7-8 后分层, 有机层减压干燥, 残留物用硅胶柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=20/1-10/1)得到 **131I**(1.3g, 收率 55%)。

LCMS $m/z = 472.1$ $[M+H]^+$ 。

- 第九步: 1-(4-(4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(**131J**)的
15 三氟乙酸盐

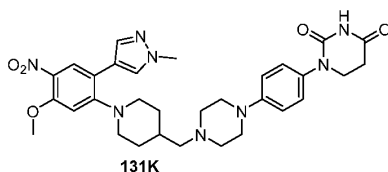
1-(4-(4-(piperidin-4-ylmethyl)piperazin-1-yl)phenyl)dihydropyrimidine-2,4(1H,3H)-dione; Trifluoroacetate



- 将 **131I** (1.3 g, 2.76mmol)溶于二氯甲烷 (10 mL)中, 加入三氟乙酸(3mL), 室温搅拌
20 3 h, 减压浓缩, 残留物直接用于下一步。

第十步: 1-(4-(4-((1-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(**131K**)

1-(4-(4-((1-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)piperidin-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)phenyl)dihydropyrimidine-2,4(1H,3H)-dione

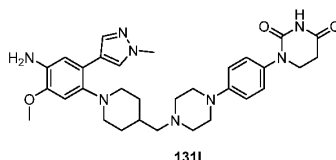


将上一步的 **131J** 三氟乙酸盐粗品溶于 DMSO (25mL)中, 依次加入 4-(2-氟-4-甲氧基-5-硝基苯基)-1-甲基-1H-吡唑(**1D**)(828 mg, 3.3 mmol)和碳酸氢钠 (2.77g, 33 mmol), 100°C 搅拌 12h。冷却至室温, 加入 10 mL 水, 过滤, 滤饼减压干燥后, 用硅胶柱层析 5 纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-10/1)得到 **131K**(1.1g, 收率: 66%)。

LCMS m/z = 603.3 $[M+H]^+$.

第十一步: 1-(4-(4-((1-(4-氨基-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(**131L**)

1-(4-(4-((1-(4-amino-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)phenyl)dihydropyrimidine-2,4(1H,3H)-dione

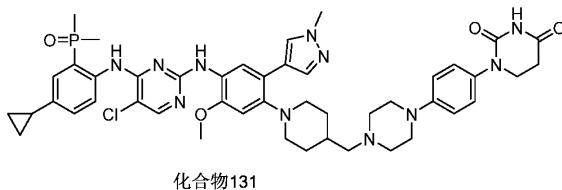


将 **131K** (1.1g, 1.83 mmol)溶于乙醇/水(20mL, 3:1)中, 依次加入铁粉 (530 mg, 9.5 mmol), 氯化铵(500 mg, 9.3 mmol), 氮气保护, 80℃ 搅拌 1h。冷却至室温, 减压抽滤, 滤液减压浓缩后, 粗品用硅胶柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-10/1)得到 **131L**, 黄色固体(860 mg, 收率: 82.3%)。

LCMS m/z = 573.4 $[M+H]^+$.

第十二步：1-(4-(4-((1-(4-((5-氯-4-((4-环丙基-2-(二甲基磷酰基)苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(化合物 131)

20 1-(4-(4-((1-(4-((5-chloro-4-((4-cyclopropyl-2-(dimethylphosphoryl)phenyl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)phenyl) dihydropyrimidine-2,4(1H,3H)-dione



将 **131L** (200 mg, 0.35 mmol) 和 **107A** (178mg, 0.5 mmol) 溶于 DMF (10 mL) 中, 加入对甲苯磺酸一水合物 (228 mg, 1.2 mmol), 氮气保护, 100℃ 反应过夜。冷却至室温, 加入 20 mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 抽滤, 滤饼用 50 mL 二氯甲烷溶解、萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥后, 减压浓缩, 用硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-10/1), 得到的

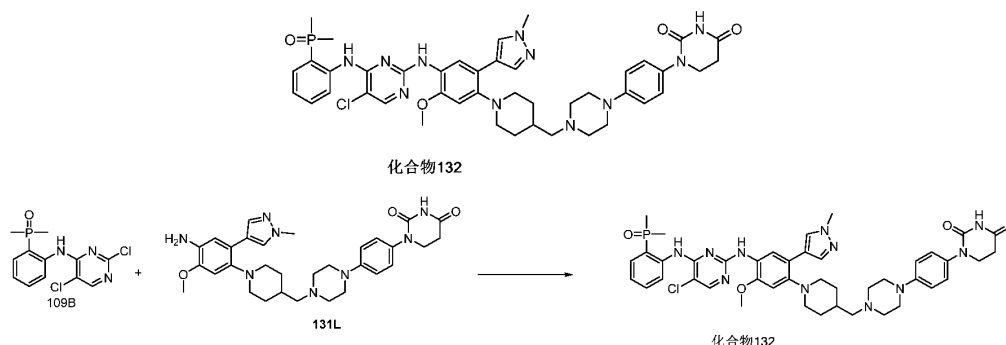
5 产品进一步制备液相纯化(仪器: waters 2767 制备色谱柱: SunFire® Prep C18 (19 mm × 150 mm); 流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 0.1% TFA)) 得到化合物 **131** 的三氟乙酸盐, 向化合物 **131** 的三氟乙酸盐中加入 20 mL 二氯甲烷和 50 mL 饱和碳酸氢钠溶液, 分层, 有机相用无水硫酸钠干燥后, 减压浓缩, 得到化合物 **131** (80 mg, 收率: 25.6%)。

10 LCMS $m/z = 446.7 [(M+2H)/2]^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{D}_2\text{O}/\text{CF}_3\text{COOD}$ (v/v=1:1)) δ 8.15 (s, 1H), 8.00 – 7.89 (m, 3H), 7.86 (s, 1H), 7.66 – 7.45 (m, 4H), 7.34 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 4.19 – 3.98 (m, 10H), 3.98 – 3.69 (m, 10H), 3.44 – 3.23 (m, 2H), 2.97 – 2.84 (m, 2H), 2.62 – 2.45 (m, 1H), 2.37 – 2.19 (m, 2H), 2.12 – 1.98 (m, 2H), 1.97 – 1.81 (m, 7H), 1.15 – 1.00 (m, 2H), 0.70 – 0.53 (m,

15 2H)。

实施例 132: 化合物 132 的制备



第一步: 1-(4-(4-((1-(4-((5-氯-4-((2-(二甲基磷酰基)苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (化合物 132)

20

1-(4-(4-((1-(4-((5-chloro-4-((2-(dimethylphosphoryl)phenyl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)phenyl)dihydropyrimidine-2,4(1H,3H)-dione

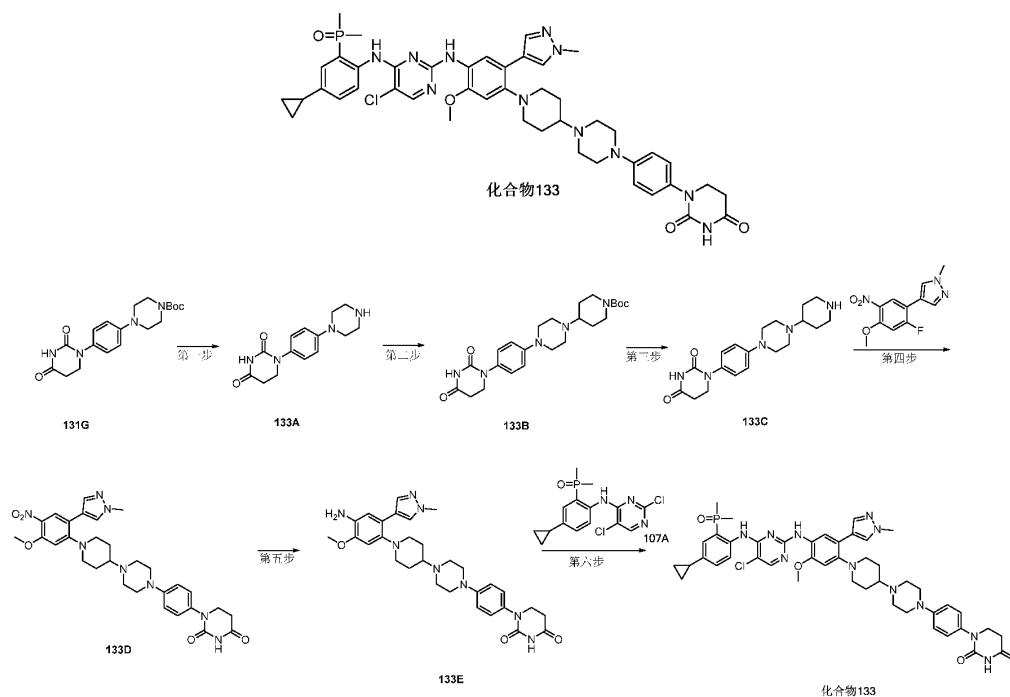
25 将 **131L** (200 mg, 0.35 mmol) 和 **109B** (158mg, 0.5mmol) 溶于 DMF (10 mL) 中, 加入对甲苯磺酸一水合物 (228 mg, 1.2 mmol), 氮气保护, 100℃ 反应过夜。冷却至室温, 加入

20 mL 饱和碳酸氢钠水溶液，抽滤，滤饼用 50 mL 二氯甲烷溶解、萃取，有机相用无水硫酸钠干燥后，减压浓缩，用硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-10/1)，得到的产品进一步制备液相纯化(仪器：waters 2767 制备色谱柱：SunFire® Prep C18 (19 mm×150 mm)；流动相组成：流动相 A：乙腈，流动相 B：水(含 0.1% TFA))得到化合物 **132** 的三氟乙酸盐，向化合物 **132** 的三氟乙酸盐中加入 20 mL 二氯甲烷和 50 mL 饱和碳酸氢钠溶液，分层，有机相用无水硫酸钠干燥后，减压浓缩，得到化合物 **132** (60 mg，收率：20.2%)。

LCMS $m/z = 426.8 [(M+2H)/2]^+$ 。

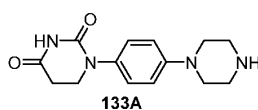
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{D}_2\text{O}/\text{CF}_3\text{COOD}$ (v/v=1:1)) δ 8.20 (s, 1H), 8.00 – 7.91 (m, 2H), 7.88 – 7.78 (m, 2H), 7.66 – 7.47 (m, 5H), 7.42 – 7.25 (m, 2H), 7.18 (t, 1H), 4.18 (s, 3H), 4.13 – 4.03 (m, 7H), 3.98 – 3.77 (m, 10H), 3.43 – 3.31 (m, 2H), 2.93 (t, 2H), 2.66 – 2.46 (m, 1H), 2.38 – 2.21 (m, 2H), 2.15 – 1.99 (m, 2H), 1.94 (d, 6H)。

实施例 133：化合物 **133** 的制备



第一步：1-(4-(哌嗪-1-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H, 3H)-二酮(**133A**)

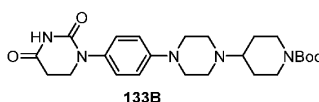
1-(4-(piperazin-1-yl)phenyl)dihydropyrimidine-2,4(1H,3H)-dione



将 **131G** (2.4g, 6.41mmol)溶于 DCM (20mL), 室温下加入三氟乙酸 (20mL), 搅拌 3 h, 减压浓缩, 残留物加入 20 mL 二氯甲烷, 用 1N NaOH 水溶液调节 pH = 9-10, 分液, 有机层减压浓缩后得到 **133A** 粗品(1.5g)。

第二步: 4-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯基)哌嗪-1-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯
5 (133B)

tert-butyl 4-(4-(4-(2,4-dioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)phenyl)piperazin-1-yl)piperidine-1-carboxylate

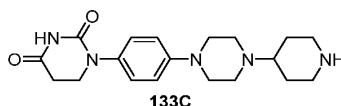


将 **133A** (1.5 g), 4-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.3 g, 6.56 mmol)溶于二氯甲烷 (20mL)
10 中, 依次加入醋酸(394 mg, 6.56 mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠 (1.7 g, 8.21 mmol), 室温反应过夜, 加入 1N 氢氧化钠水溶液调节至碱性, 二氯甲烷萃取 3 次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化(流动相: 乙酸乙酯/石油醚(V/V)=1/1 至二氯甲烷/甲醇(V/V)=20/1)得到 **133B**(1.2 g, 收率: 48%)。

LCMS m/z =458.3[M+H]⁺。

第三步: 1-(4-(4-(哌啶-4-基)哌嗪-1-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(133C)的三氟
15 乙酸盐

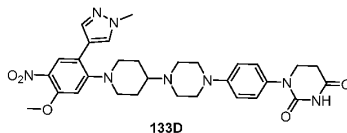
1-(4-(4-(piperidin-4-yl)piperazin-1-yl)phenyl)dihydropyrimidine-2,4(1H,3H)-dione;
trifluoroacetic acid



将 **133B** (1.2g, 2.62mmol)溶于 DCM (15mL), 室温下加入三氟乙酸 (15mL), 室温搅
20 拌 1h, 减压浓缩, 残留物直接用于下一步。

第四步: 1-(4-(4-(1-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)哌啶-4-基)哌嗪-1-
基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(133D)

1-(4-(4-(1-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)piperidin-4-yl)piperazin-1-yl)phenyl)dihydropyrimidine-2,4(1H,3H)-dione
25



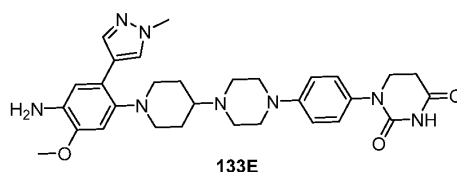
将上一步的 **133C** 三氟乙酸盐粗品溶于 DMSO (10mL)中, 依次加入 4-(2-氟-4-甲氧基

-5-硝基苯基)-1-甲基-1H-吡唑(**1D**) (942 mg, 3.75 mmol)和碳酸氢钠 (1.7 g, 20 mmol), 100°C 搅拌 7 h。冷却至室温, 加入 10 mL 水, 过滤, 滤饼减压干燥后, 用硅胶柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-20/1)得到 **133D**, 黄色固体(0.3 g, 收率: 20%)。

LCMS $m/z = 589.3 [M+H]^+$ 。

- 5 第五步: 1-(4-(4-(1-(4-氨基-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(**133E**)

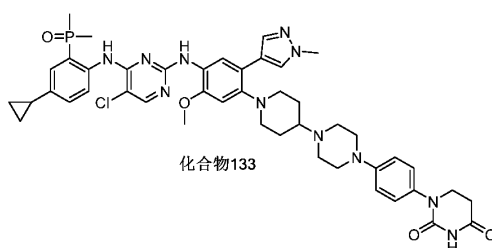
1-(4-(4-(1-(4-amino-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)piperazin-1-yl)phenyl)dihydropyrimidine-2,4(1H,3H)-dione



- 10 将 **133D** (0.3 g, 0.51 mmol)溶于乙醇/水(8 mL, 3:1)中, 依次加入铁粉 (142 mg, 2.55 mmol), 氯化铵(136 mg, 2.55 mmol), 氮气保护, 80°C 搅拌 1h。冷却至室温, 减压抽滤, 滤液减压浓缩后, 粗品用硅胶柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-20/1)得到 **133E**(220 mg, 收率: 77%)。

- 15 第六步: 1-(4-(4-(1-(4-(5-氯-4-((4-环丙基-2-(二甲基磷酰基)苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(化合物 **133**)

1-(4-(4-(1-(4-((5-chloro-4-((4-cyclopropyl-2-(dimethylphosphoryl)phenyl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)piperazin-1-yl)phenyl)dihydropyrimidine-2,4(1H,3H)-dione



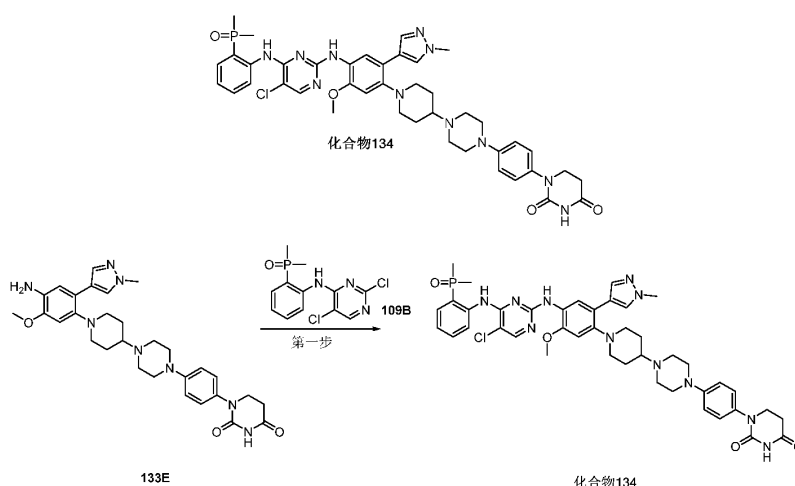
- 20 将 **133E** (90 mg, 0.16mmol)和 **107A** (76 mg, 0.21 mmol), 溶于 DMF (4mL)中, 加入对甲苯磺酸一水合物 (61 mg, 0.32 mmol), 氮气保护下 100°C 过夜反应。冷却至室温, 加入 20 mL 饱和碳酸氢钠水溶液和 20 mL 二氯甲烷萃取, 有机层减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-20/1), 残留物继续用制备 HPLC(仪器: 25 waters 2767 制备液相; 色谱柱: XBridge@ Prep C18(30mm×150mm); 流动相组成: 流动

相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 0.1% TFA))纯化得到化合物 **133** 的三氟乙酸盐。将所得固体加入饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)中并用二氯甲烷(40mL x 3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥并减压浓缩得到化合物 **133**(15 mg, 白色固体, 收率: 11%)。

LCMS $m/z = 439.8 [(M+2H)/2]^+$ 。

- 5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{D}_2\text{O}/\text{CF}_3\text{COOD}$ (v/v=1:1)) δ 8.24 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.64 – 7.54 (m, 3H), 7.52 – 7.45 (m, 2H), 7.17 (d, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.79 – 6.71 (m, 1H), 4.14 (s, 3H), 4.10 – 4.00 (m, 4H), 3.97 – 3.81 (m, 9H), 3.62 – 3.52 (m, 1H), 3.49 – 3.37 (m, 2H), 3.14 – 3.00 (m, 2H), 2.93 – 2.83 (m, 2H), 2.45 – 2.32 (m, 2H), 2.19–2.05 (m, 2H), 1.93 – 1.78 (m, 7H), 1.08 – 0.97 (m, 2H), 0.55 – 0.46 (m, 2H)。

10 实施例 134: 化合物 **134** 的制备



第一步: 1-(4-(4-(1-(4-((5-氯-4-(2-(二甲基磷酰基)苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(化合物 **134**)

- 15 1-(4-(4-(1-(4-((5-chloro-4-((2-(dimethylphosphoryl)phenyl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)piperazin-1-yl)phenyl) dihydropyrimidine-2,4(1H,3H)-dione

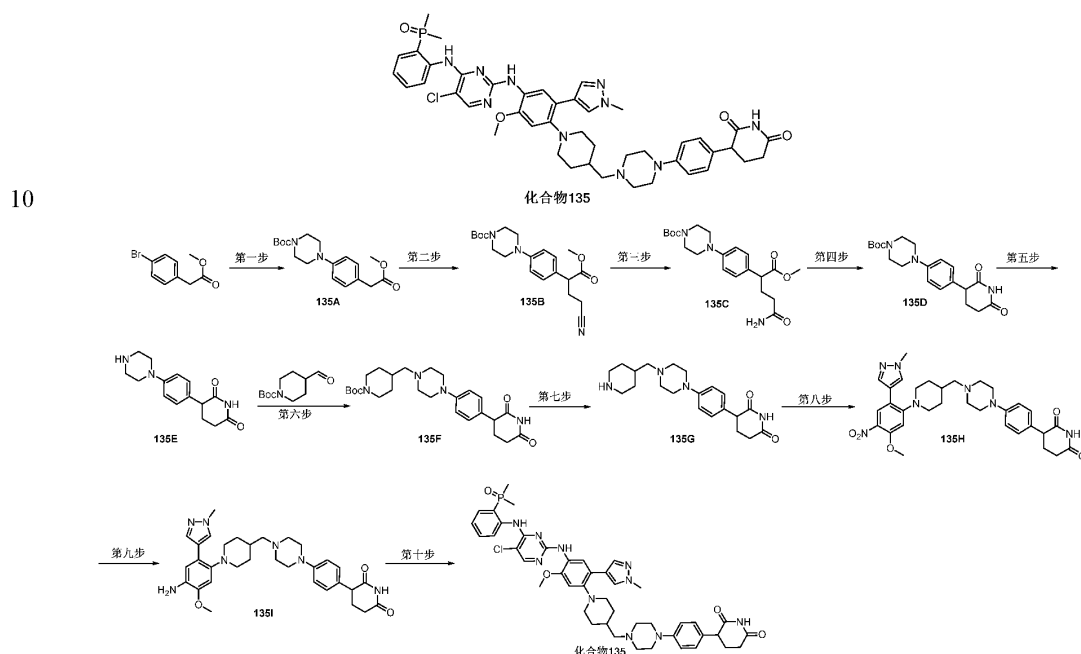
- 20 将 **133E** (90 mg, 0.16mmol) 和 **109B** (76 mg, 0.24 mmol), 溶于 DMF (4mL)中, 加入对甲苯磺酸一水合物 (61 mg, 0.32 mmol), 氮气保护下 100°C 过夜反应。冷却至室温, 加入 20 mL 饱和碳酸氢钠水溶液和 20 mL 二氯甲烷萃取, 有机层减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-20/1), 残留物继续用制备 HPLC(仪器: waters 2767 制备液相; 色谱柱: XBridge@ Prep C18(30mm×150mm); 流动相组成: 流动相 A: 乙腈 流动相 B: 水(含 0.1% TFA))纯化得到化合物 **134** 的三氟乙酸盐。将所得固体

加入饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)中并用二氯甲烷(40mL x 3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥并减压浓缩得到化合物 **134** (31 mg, 白色固体, 收率: 23%)。

LCMS $m/z = 419.8 [(M+H)/2]^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, $D_2O/CF_3COOD(v/v=1:1)$) δ 8.23 – 8.19 (m, 1H), 8.13 – 8.05 (m, 3H),
 5 7.73 – 7.67 (m, 1H), 7.67 – 7.58 (m, 2H), 7.59 – 7.47 (m, 3H), 7.33 – 7.25 (m, 1H), 7.21 – 7.12 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 4.19 (s, 3H), 4.16 – 4.04 (m, 4H), 4.03 – 3.88 (m, 7H), 3.74 – 3.63 (m, 1H), 3.59 – 3.49 (m, 1H), 3.30 – 3.17 (m, 1H), 3.04 – 2.87 (m, 4H), 2.52 – 2.38 (m, 1H), 2.30 – 2.13 (m, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.89 – 1.76 (m, 2H), 0.68 – 0.58 (m, 2H)。

实施例 135: 化合物 135 的制备



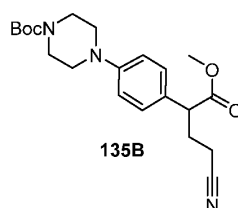
15 氮气保护, 500mL 单口瓶中加入 2-(4-溴苯基)乙酸甲酯 (10.0 g, 43.65 mmol), 叔丁基哌嗪-1-羧酸酯 (12.2 g, 65.47 mmol), 溶于 300 mL 1,4-二氧六环中, 然后向其中加入 S-(-)-1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦 (2.72 g, 4.37 mmol), 醋酸钯(0.98 g, 4.37 mmol)和碳酸铯 (35.56 g, 109.13 mmol), 氮气置换三次, 100℃反应 16 h。降温至室温, 将反应液过滤,

除去残渣，滤液浓缩后加入乙酸乙酯溶解，加入水，然后乙酸乙酯萃取三次。合并有机相，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，硅胶柱层析纯化，得 **135A** (9.5 g, 收率 65%)。

LCMS $m/z = 335.1 [M+H]^+$ 。

第二步：4-(4-(4-氰基-1-甲氧基-1-氧代丁烷-2-基)苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(**135B**)

5 tert-butyl 4-(4-(4-cyano-1-methoxy-1-oxobutan-2-yl)phenyl)piperazine-1-carboxylate

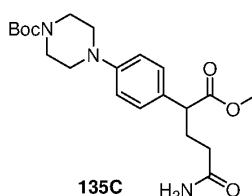


将化合物 **135A** (8.0 g, 23.95 mmol) 溶于甲苯(80 mL)中，加入烯丙基腈(1.93 g, 28.7 mmol)和苄基三甲基氢氧化铵的甲醇溶液(wt%=40%, 501 mg, 1.2 mmol)，室温下搅拌过夜，加入 50mL 水和 100mL 乙酸乙酯，萃取分液，收集有机相，减压浓缩，残留物柱层析纯化(流动相：石油醚/乙酸乙酯(V/V)=6/1-3/1)得到 **135B** (2.2 g, 收率 24%)。

LCMS $m/z = 388.2 [M+H]^+$ 。

第三步：4-(4-(5-氨基-1-甲氧基-1,5-二氧戊烷-2-基)苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(**135C**)

10 tert-butyl 4-(4-(5-amino-1-methoxy-1,5-dioxopentane-2-yl)phenyl)piperazine-1-carboxylate

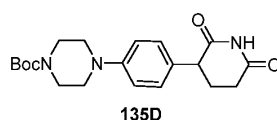


将 **135B** (2.2 g, 5.68 mmol) 溶于甲苯(20 mL)中，加入乙醛肟(1.0 g, 17.0 mmol)和氯化铟的四水合物 (832 mg, 2.84 mmol)，130℃搅拌 3 h。冷却至室温后加入 50 mL 乙酸乙酯和 20 mL 水，萃取分液，收集有机相，加入饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得到 **135C** (1.0 g, 收率 43%)。

20 LCMS $m/z = 406.3 [M+H]^+$ 。

第四步：4-(4-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(**135D**)

tert-butyl 4-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)phenyl)piperazine-1-carboxylate



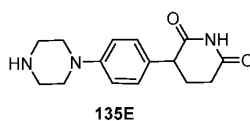
将 **135C** (1.0 g, 2.47 mmol) 溶于乙腈 (20 mL) 中, 升温至 60℃, 向反应液中滴加苄基三甲基氢氧化铵的甲醇溶液(wt%=40%, 2.06 g, 4.94 mmol), 搅拌 20 min。冷却至室温, 加入 20 mL 水和 50 mL 二氯甲烷萃取, 收集有机层, 加入 20 mL 水洗涤, 加入无水硫酸钠干燥有机相, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇

5 (V/V)=100/1-25/1)得到 **135D** (420 mg, 收率: 46 %)。

LCMS $m/z = 374.3 [M+H]^+$ 。

第五步: 3-(4-(哌嗪-1-基)苯基)哌啶-2,6-二酮(**135E**)的盐酸盐

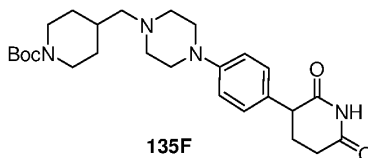
3-(4-(piperazin-1-yl)phenyl)piperidine-2,6-dione; HCl



10 将 **135D** (400 mg, 1.07 mmol) 溶解在 1 mL 甲醇中, 加入 4N 盐酸/二氧六环溶液(3 mL), 室温搅拌 1 h。将反应液减压浓缩, 得到 **135E** 的盐酸盐粗品, 直接用于下一步。

第六步: 4-((4-(4-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(**135F**)

tert-butyl 4-((4-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)phenyl)piperazin-1-yl)methyl)piperidine-1-carboxylate

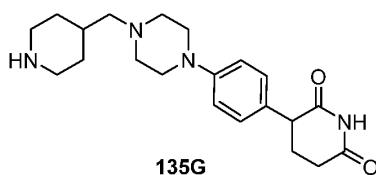


将 **135E** 的盐酸盐的粗品溶于 10 mL 甲醇中, 加入碳酸氢钠 (180 mg, 2.14 mmol) 的水(0.2 mL)溶液, 室温搅拌 10min, 减压浓缩除尽水分, 加入二氯甲烷(20 mL)和醋酸(2 mL)的混合溶液将其溶解, 加入 1-叔丁氧羰基哌啶-4-甲醛(227 mg, 1.07 mmol), 室温下搅拌 20 1h, 再向其中加入三乙酰基硼氢化钠(677 mg, 3.21 mmol), 室温下继续搅拌 2h。加入 20mL 二氯甲烷和 5 mL 1N 氢氧化钠水溶液后分层, 收集有机层, 减压干燥, 残留物用硅胶柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-20/1)得到 **135F** (300 mg, 收率: 60 %)。

LCMS $m/z = 471.2 [M+H]^+$ 。

第七步: 3-(4-(4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-基)苯基)哌啶-2,6-二酮(**135G**)的盐酸盐

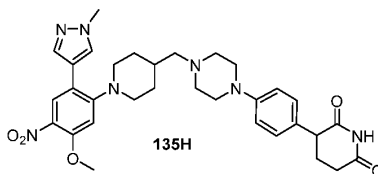
25 3-(4-(4-(piperidin-4-ylmethyl)piperazin-1-yl)phenyl)piperidine-2,6-dione; HCl



将 **135F** (300 mg, 0.64 mmol) 溶解在 0.5 mL 甲醇中, 加入 4N 盐酸/二氧六环溶液(3 mL), 室温搅拌 1 h。将反应液减压浓缩, 得到 **135G** 的盐酸盐粗品, 直接用于下一步。

第八步: 3-(4-(4-((1-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)苯基)哌啶-2,6-二酮(**135H**)

3-(4-(4-((1-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)piperidin-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)phenyl)piperidine-2,6-dione

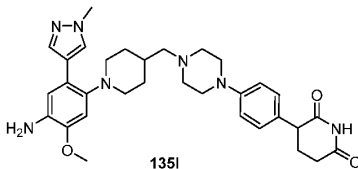


将 **135G** 的盐酸盐粗品溶于 10 mL 二甲基亚砜中, 加入碳酸氢钠(538 mg, 6.4 mmol) 固体, 室温搅拌 10min 后, 继续加入 4-(2-氟-4-甲氧基-5-硝基苯基)-1-甲基-1H-吡唑 (**1D**)(161 mg, 0.64 mmol), 100℃反应过夜。将反应液冷却至室温, 加入 30 mL 乙酸乙酯稀释后, 加水(20 mL×3)洗涤, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得粗品。粗品经硅胶柱层析纯化(流动相: DCM/MeOH(V/V)=15/1)得到 **135H** (180 mg, 两步收率: 47%)。

LCMS $m/z = 602.3[M+H]^+$ 。

第九步: 3-(4-(4-((1-(4-氨基-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)苯基)哌啶-2,6-二酮(**135I**)

3-(4-(4-((1-(4-amino-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)phenyl)piperidine-2,6-dione



将 **135H** (180 mg, 0.3 mmol) 溶于四氢呋喃(12 mL)中, 加入氯化铵(80 mg, 1.5 mmol) 的水(2mL)溶液, 加入锌粉(98 mg, 1.5 mmol), 室温反应 20 min, 反应液经过硅藻土过滤, 滤液中加入 10mL 饱和碳酸氢钠溶液, 再用二氯甲烷萃取 3 次, 合并有机相, 有机相经

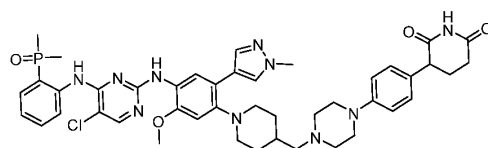
无水硫酸钠干燥后减压浓缩, 得到 **135I** (130 mg, 收率: 74 %)。

LCMS $m/z = 286.7 [(M+2H)/2]^+$ 。

第十步: 3-(4-(4-((1-(4-((5-氯-4-((2-(二甲基磷酰基)苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)苯基)哌啶-2,6-二酮(化合物

5 **135)**

3-(4-(4-((1-(4-((5-chloro-4-((2-(dimethylphosphoryl)phenyl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)phenyl)piperidine-2,6-dione



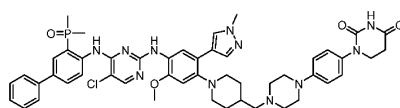
化合物135

10 将 **135I** (130 mg, 0.23 mmol) 和 **109B** (79 mg, 0.25 mmol), 溶于 DMF (3 mL) 中, 加入对甲苯磺酸一水合物 (131 mg, 0.69 mmol), 100°C 搅拌 16 h。冷却至室温, 加入二氯甲烷和饱和碳酸氢钠溶液使得溶液为碱性, 分离有机相, 水相用二氯甲烷萃取(10 mL×3), 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇 (V/V)=100/1-10/1)得到化合物 **135**(19 mg, 收率: 10 %)。

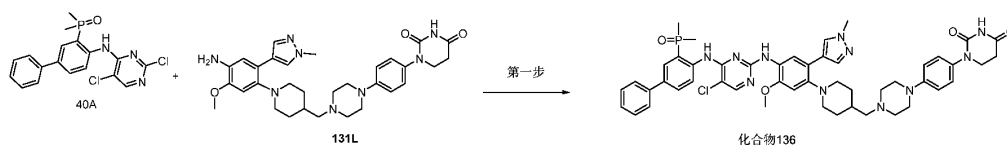
15 LCMS $m/z = 426.3 [(M+2H)/2]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.19 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 8.50 – 8.36 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.57 – 7.44 (m, 1H), 7.29 – 7.12 (m, 1H), 7.11 – 7.03 (m, 2H), 7.02 – 6.96 (m, 1H), 6.93 – 6.86 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.73 (dd, 1H), 3.18 – 3.03 (m, 6H), 2.73 – 2.57 (m, 3H), 2.54 – 2.40 (m, 5H), 2.36 – 2.22 (m, 2H), 2.20 – 2.06 (m, 1H), 2.06 – 1.99 (m, 1H), 1.83 – 1.71 (m, 8H), 1.69 – 1.60 (m, 1H), 1.39 – 1.27 (m, 2H)。

实施例 136: 化合物 136 的制备



化合物136



第一步: 1-(4-(4-((1-(4-((5-氯-4-((3-(二甲基磷酰基)-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(化合物 **136**)

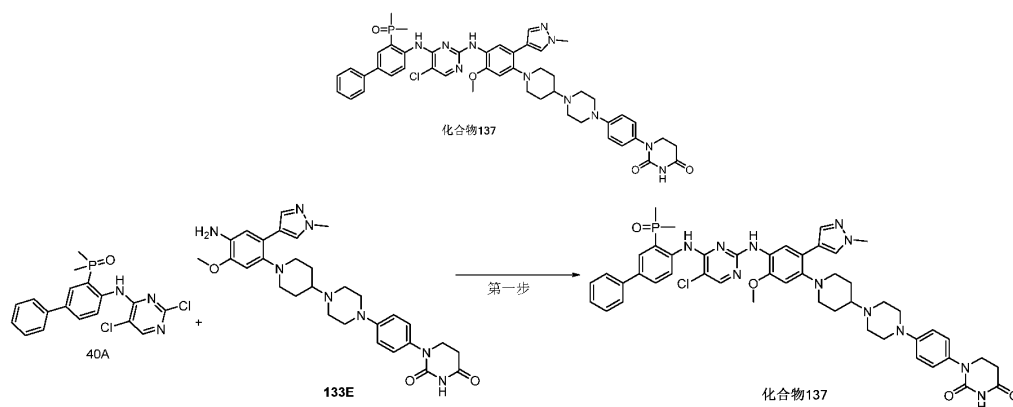
1-(4-(4-((1-(4-((5-chloro-4-((3-(dimethylphosphoryl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)phenyl)dihydropyrimidine-2,4(1H,3H)-dione

将 **131L** (200 mg, 0.35 mmol) 和 **40A** (156 mg, 0.4 mmol) 溶于 DMF (10 mL) 中, 加入对甲苯磺酸一水合物 (228 mg, 1.2 mmol), 氮气保护, 100℃ 反应过夜。冷却至室温, 加入 20 mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 抽滤, 滤饼用 50 mL 二氯甲烷溶解、萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥后, 减压浓缩, 用硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-10/1), 得到的产品进一步制备液相纯化(仪器: waters 2767 制备色谱柱: SunFire® Prep C18 (19 mm×150 mm); 流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 0.1% TFA)) 得到化合物 **136** 的三氟乙酸盐, 向化合物 **136** 的三氟乙酸盐中加入 20 mL 二氯甲烷和 50 mL 饱和碳酸氢钠溶液, 分层, 有机相用无水硫酸钠干燥后, 减压浓缩, 得到化合物 **136** (100mg, 收率: 30.9%)。

LCMS $m/z = 928.3 [M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{D}_2\text{O}/\text{CF}_3\text{COOD}$ (v/v=1:1)) δ 8.49 – 8.42 (m, 1H), 8.42 – 8.35 (m, 1H), 8.33 – 8.25 (m, 1H), 8.08 – 7.99 (m, 2H), 7.99 – 7.89 (m, 1H), 7.88 – 7.77 (m, 6H), 7.76 – 7.69 (m, 3H), 7.60 – 7.48 (m, 2H), 4.40 – 3.66 (m, 20H), 3.62 – 3.46 (m, 2H), 3.19 – 3.05 (m, 2H), 2.77 – 2.60 (m, 1H), 2.47 – 2.33 (m, 2H), 2.28 – 2.12 (m, 8H)。

实施例 137: 化合物 **137** 的制备



第一步: 1-(4-(4-(1-(4-(5-氯-4-((3-(二甲基磷酰基)-[1,1'-联苯基]-4-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)苯基)二氢嘧啶

-2,4(1H, 3H)-二酮(化合物 137)

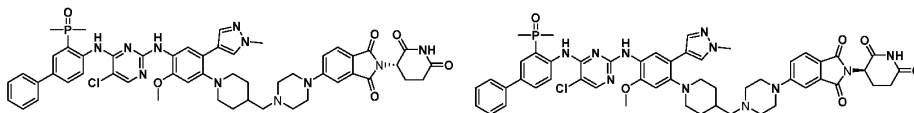
1-(4-(4-(1-(4-((5-chloro-4-((3-(dimethylphosphoryl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)piperazin-1-yl)phenyl)dihydropyrimidine-2,4(1H,3H)-dione

- 5 将 **133E** (70 mg, 0.13 mmol) 和 **40A** (78 mg, 0.20 mmol), 溶于 DMF (4mL) 中, 加入对甲苯磺酸一水合物 (49 mg, 0.26 mmol), 氮气保护下 100°C 过夜反应。冷却至室温, 加入 20 mL 饱和碳酸氢钠水溶液和 20 mL 二氯甲烷萃取, 有机层减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-20/1), 残留物继续用制备 HPLC(仪器: waters 2767 制备液相; 色谱柱: XBridge@ Prep C18(30 mm×150 mm); 流动相组成: 流
- 10 动相 A: 乙腈流动相 B: 水(含 0.1% TFA))纯化得到化合物 **137** 的三氟乙酸盐。将所得固体加入饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)中并用二氯甲烷(40mL x 3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥并减压浓缩得到化合物 **137**(17 mg, 收率: 14%)。

LCMS $m/z = 457.8 [(M+2H)/2]^+$ 。

- ¹H NMR(400 MHz, D₂O/CF₃COOD(v/v=1:1))δ 8.21 (s, 1H), 8.10 (d, 3H), 7.69 (s, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.59 – 7.47 (m, 3H), 7.29 (t, 1H), 7.17 (t, 1H), 7.08 (s, 1H), 4.20 (s, 3H), 4.16 – 4.03 (m, 5H), 4.00 – 3.86 (m, 9H), 3.54 (d, 2H), 3.24 (t, 2H), 2.93 (t, 2H), 2.46 (d, 2H), 2.29 – 2.16 (m, 2H), 1.94 (d, 6H)。
- 15

实施例 138 和实施例 139: 化合物 138 和化合物 139 的制备



化合物138和化合物139

- 20 取 500 mg 化合物 **65** 使用 SFC 制备分离纯化。SFC 制备分离条件: 仪器: Waters 150 MGM; 色谱柱: DAICEL CHIRALCEL AD (250mm×30mm, 10μm); 流动相: A for CO₂ and B for IPA+ACN(0.1%NH₃•H₂O); 梯度: 70% phase B isocratic elution; 流速: 100mL/min; 背压: 100 bar; 柱温: 35°C; 波长: 220 nm。

- SFC 分析条件: 仪器: SHIMADZU LC-30AD sfc; 色谱柱: Chiralpak AD-3 50×4.6mm I.D., 3μm; 流动相: A for CO₂ and B for IPA+ACN (0.05%DEA); 梯度: B 60%; 流速: 3mL/min; 背压: 100 bar; 柱温: 35°C; 波长: 220 nm。
- 25

经制备分离后, 合并相同保留时间的组分, 减压浓缩得到化合物 **138**(220mg)和化合物 **139**(200mg)。

化合物 138:

SFC 分析条件下保留时间 1.6min,

LCMS $m/z = 498.8 [(M+2H)/2]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.37 (s, 1H), 11.06 (s, 1H), 8.58 – 8.40 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.78 – 7.64 (m, 2H), 7.63 – 7.52 (m, 3H), 7.45 (t, 2H), 7.36 (t, 2H), 7.27 (dd, 1H), 7.22 – 7.10 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.07 (dd, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.57 – 3.39 (m, 4H), 3.15 – 3.00 (m, 2H), 2.97 – 2.77 (m, 1H), 2.72 – 2.51 (m, 8H), 2.35 – 2.21 (m, 2H), 2.07 – 1.94 (m, 1H), 1.91 – 1.71 (m, 8H), 1.70 – 1.56 (m, 1H), 1.40 – 1.26 (m, 2H)。

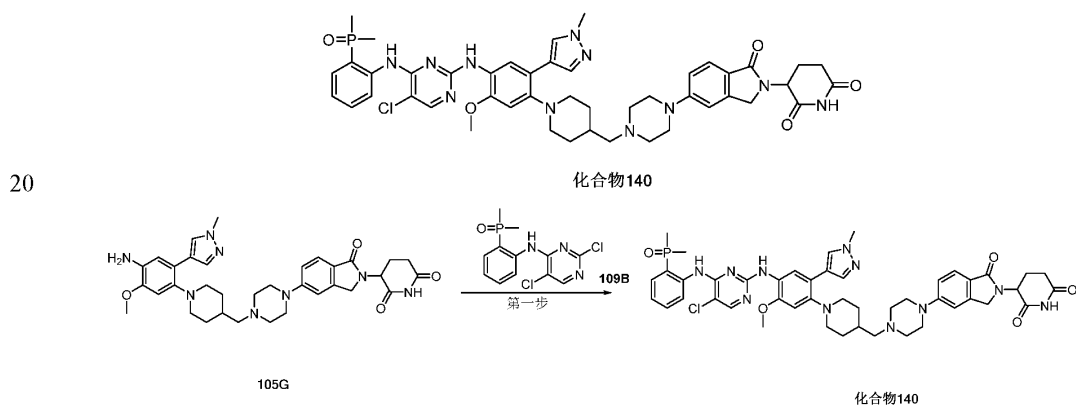
10 化合物 139:

SFC 分析条件下保留时间 2.5min,

LCMS $m/z = 498.8 [(M+2H)/2]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.37 (s, 1H), 11.06 (s, 1H), 8.58 – 8.41 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.75 – 7.65 (m, 2H), 7.62 – 7.51 (m, 3H), 7.45 (t, 2H), 7.36 (t, 2H), 7.28 (dd, 1H), 7.22 – 7.09 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.07 (dd, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.55 – 3.39 (m, 4H), 3.14 – 3.01 (m, 2H), 2.99 – 2.79 (m, 1H), 2.69 – 2.51 (m, 8H), 2.35 – 2.23 (m, 2H), 2.06 – 1.96 (m, 1H), 1.90 – 1.72 (m, 8H), 1.70 – 1.57 (m, 1H), 1.40 – 1.26 (m, 2H)。

实施例 140: 化合物 140 的制备



第一步: 3-(5-(4-((1-(4-((5-氯-4-((2-(二甲基磷酰基)苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(化合物 140)

25 3-(5-(4-((1-(4-((5-chloro-4-((2-(dimethylphosphoryl)phenyl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)-1-oxo

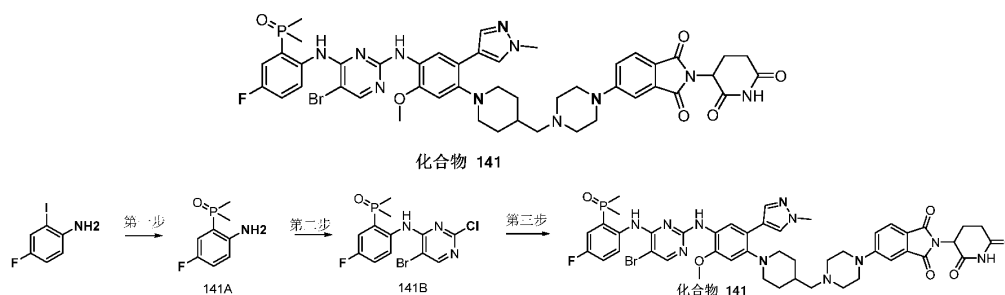
isoindolin-2-yl)piperidine-2,6-dione

将 **105G** (300 mg, 0.48 mmol) 和 **109B** (228 mg, 0.72 mmol), 溶于 DMF (5 mL) 中, 加入对甲苯磺酸一水合物 (182 mg, 0.96 mmol), 氮气保护下 100°C 过夜反应。冷却至室温, 加入 20 mL 饱和碳酸氢钠水溶液和 20 mL 二氯甲烷萃取, 有机层减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-20/1), 残留物继续用制备 HPLC(仪器: waters 2767 制备液相; 色谱柱: XBridge@ Prep C18(30 mm×150 mm); 流动相组成: 流动相 A: 乙腈流动相 B: 水(含 0.1% TFA))纯化得到化合物 **140** 的三氟乙酸盐。将所得固体加入饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)中并用二氯甲烷(40mL x 3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥并减压浓缩得到化合物 **140**(150 mg, 收率: 35%)。

LCMS $m/z = 906.3 [M+H]^+$ 。

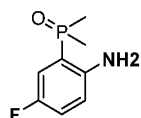
^1H NMR (400 MHz, $\text{D}_2\text{O}/\text{CF}_3\text{COOD}(v/v=1:1)$) δ 11.21 (s, 1H), 10.93 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.56 – 7.45 (m, 2H), 7.10 – 7.04 (m, 2H), 7.04 – 6.90 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 5.05 (dd, 1H), 4.45 – 4.14 (m, 2H), 3.81 (d, 6H), 3.09 (d, 2H), 2.90 (ddd, 1H), 2.68 – 2.54 (m, 3H), 2.29 (d, 2H), 2.03 – 1.91 (m, 1H), 1.88 – 1.71 (m, 8H)。

实施例 141: 化合物 141 的制备



第一步: (2-氨基-5-氟苯基)二甲基氧化膦(**141A**)

(2-amino-5-fluorophenyl)dimethylphosphine oxide



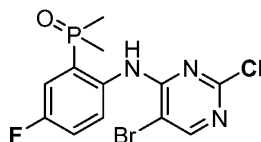
将 4-氟-2-碘苯胺 (5.00g, 21.10mmol)、二甲基氧化膦 (2.14g, 27.43mmol)、磷酸钾 (6.72g, 31.65mmol)、醋酸钯(0.24g, 1.06mmol)、Xant-Phos (0.61g, 1.06mmol) 和无水硫酸镁 (2.54g, 21.1mmol) 依次加入到 1,4-二氧六环(50ml)中, 氮气置换三次, 100°C 搅拌 8 h。冷却至室温, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚(V/V)=1/1~二氯

甲烷/甲醇(V/V) = 30/1)得到 **141A**(3 g, 收率: 76%)。

LCMS $m/z = 188.1 [M+H]^+$ 。

第二步: (2-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基)-5-氟苯基)二甲基氧化膦(**141B**)

(2-((5-bromo-2-chloropyrimidin-4-yl)amino)-5-fluorophenyl)dimethylphosphine oxide



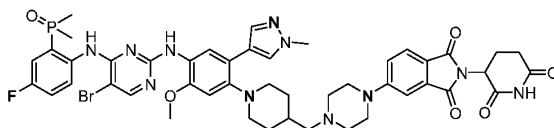
5

将 **141A** (1.50g, 7.97mmol) 和 5-溴-2,4-二氯嘧啶 (3.63g, 15.94mmol) 溶于 NMP (10ml), 加入 DIPEA (1.24g, 9.56mmol), 120℃搅拌 1 h。冷却至室温, 加入 30 mL 水和 30 mL 乙酸乙酯萃取, 有机层用饱和食盐水洗涤 2 次。减压浓缩, 残留物用 10 mL MTBE 打浆, 过滤, 减压干燥得到 **141B**(1.5 g, 收率: 50%)。

10 LCMS $m/z = 378.0 [M+H]^+$ 。

第三步: 5-(4-((1-(4-((5-溴-4-((2-(二甲基磷酰基)-4-氟苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异二氢吲哚-1,3-二酮(化合物 **141**)

15 5-(4-((1-(4-((5-bromo-4-((2-(dimethylphosphoryl)-4-fluorophenyl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione

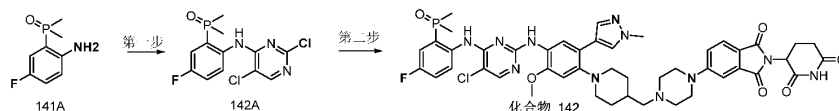
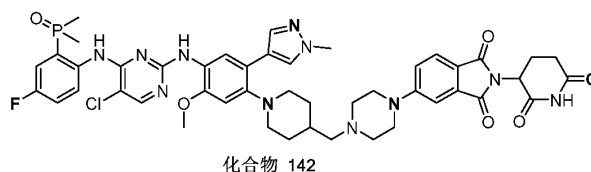


20 将 **45F** (1.20g, 1.87mmol) 和 **141B** (0.71g, 1.87mmol) 溶于 DMF (10mL) 中, 加入对甲苯磺酸一水化合物 (0.71g, 3.74mmol), 100℃搅拌过夜。冷却至室温, 加入 10 mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 析出固体, 过滤, 滤饼干燥后用硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/3-100/5)。所得残留物加入 8 mL 乙腈, 70℃搅拌 1 h。过滤, 滤饼减压干燥得到化合物 **141**(0.44g, 收率: 24%)。

LCMS $m/z = 491.7 [(M+2H)/2]^+$ 。

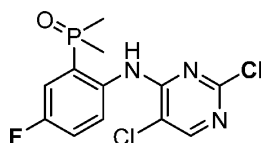
25 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.06 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.44 – 7.36 (m, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.11-5.03 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.49-3.40 (m, 4H), 3.13-3.02 (m, 2H), 2.95 - 2.81 (m, 1H), 2.70 - 2.45 (m, 8H), 2.29 (d, 2H), 2.06-1.97 (m, 1H), 1.78 (d, 6H), 1.84-1.60 (m, 3H), 1.39 - 1.27 (m, 2H)。

实施例 142: 化合物 142 的制备



第一步: (2-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-5-氟苯基)二甲基氧化膦(142A)

5 (2-((2,5-dichloropyrimidin-4-yl)amino)-5-fluorophenyl)dimethylphosphine oxide

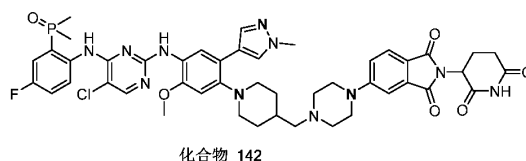


将 **141A** (1.50g, 7.97mmol) 和 2,4,5-三氯嘧啶 (2.92g, 15.94mmol) 溶于 NMP (10ml), 加入 DIPEA (1.24g, 9.56mmol), 120℃ 搅拌 1 h。冷却至室温, 加入 30 mL 水和 30 mL 乙酸乙酯萃取, 有机层用饱和食盐水洗涤 2 次。减压浓缩, 残留物用 10 mL MTBE 打浆, 10 过滤, 减压干燥得到 **142A** (1.4 g, 收率: 52%)。

LCMS $m/z = 334.0 [M+H]^+$ 。

第二步: 5-(4-((1-(4-((5-氯-4-((2-(二甲基磷酰基)-4-氟苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(2-氧代哌啶-3-基)异二氢吲哚-1,3-二酮(化合物 **142**)

15 5-(4-((1-(4-((5-chloro-4-((2-(dimethylphosphoryl)-4-fluorophenyl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione

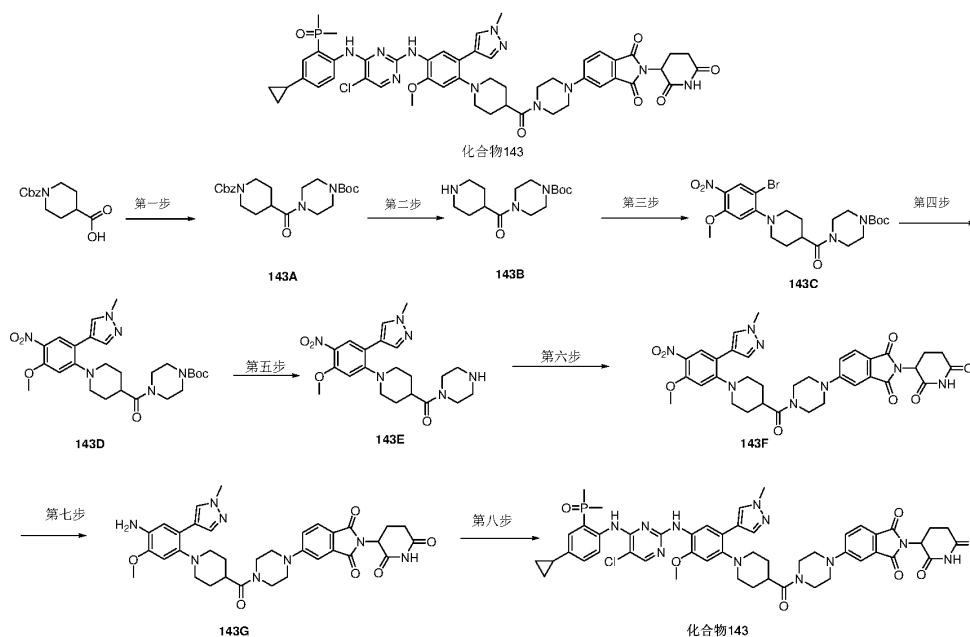


将 **45F** (1.20g, 1.87mmol) 和 **142A** (0.62g, 1.87mmol) 溶于 DMF (10ml) 中, 加入对甲苯磺酸一水化合物 (0.71g, 3.74mmol), 100℃ 搅拌过夜。冷却至室温, 加入 10 mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 析出固体, 过滤, 滤饼干燥后用硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇 (V/V)=100/3-100/5)。所得残留物加入 8 mL 乙腈, 70℃ 搅拌 1 h。过滤, 滤饼减压干燥得到化合物 **142** (0.8g, 收率: 45%)。

LCMS $m/z = 469.8 [(M+2H)/2]^+$ 。

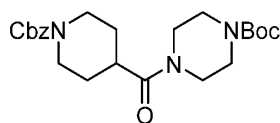
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.08-11.03 (m, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.46-7.38 (m, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.10-5.03 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.49-3.40 (m, 4H), 3.15-3.01 (m, 2H), 2.96 - 2.79 (m, 1H), 2.70 - 2.45 (m, 8H), 2.29 (d, 2H), 2.05-1.97 (m, 1H), 1.79 (d, 6H), 1.84-1.60 (m, 3H), 1.41 - 1.28 (m, 2H)。

实施例 143: 化合物 143 的制备



第一步: 4-(1-(苄氧基)羰基)哌啶-4-羧基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(**143A**)

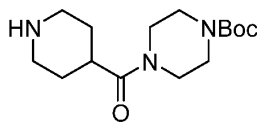
tert-butyl 4-(1-((benzyloxy)carbonyl)piperidine-4-carbonyl)piperazine-1-carboxylate



将 N-Cbz-哌啶-4-羧酸(7.80 g, 29.63 mmol), N-Boc-哌嗪(5.52 g, 29.63 mmol), HOBT(4.40g, 32.59mmol)和二氯甲烷(80mL)加入反应瓶中, 冰水浴冷却下, 加入 EDCI (8.52g, 44.44mmol), 加完室温反应 3h。反应液饱和碳酸氢钠溶液(100mL)洗涤一次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩干, 残余物柱层析纯化, 洗脱剂 $\text{DCM}/\text{CH}_3\text{OH}=50/1$ 至 20/1, 得 **143A**(10 g, 收率: 78.2%)。

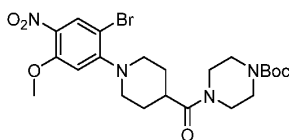
第二步: 4-(哌啶-4-羧基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(**143B**)

tert-butyl 4-(piperidine-4-carbonyl)piperazine-1-carboxylate



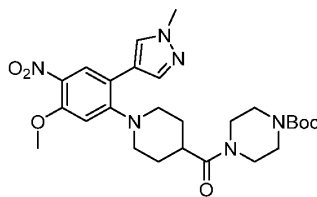
将 **143A**(10 g, 23.17 mmol), 甲醇(100 mL)和钯碳(2 g)加入反应瓶中, 氢气换气三次, 室温反应约 18h, 铺适量硅藻土, 抽滤, 滤饼少量甲醇洗涤, 滤液减压浓缩干, 加入 MTBE (50 mL)搅拌打浆 30min, 减压抽滤, 滤饼减压浓缩干, 得 **143B** (6.30 g, 收率: 91.4%)。

- 5 第三步: 4-(1-(2-溴-5-甲氧基-4-硝基苯基)哌啶-4-羰基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(**143C**)
tert-butyl 4-(1-(2-bromo-5-methoxy-4-nitrophenyl)piperidine-4-carbonyl)piperazine-1-carboxylate



- 10 将 **143B**(6.30 g, 21.18 mmol), 1-溴-2-氟-4-甲氧基-5-硝基苯(**1C**, 5.30 g, 21.18 mmol), 碳酸钾(4.39 g, 31.77 mmol)和 DMSO(70 mL)加入反应瓶中, 100℃反应 2-3h, 将反应液冷却至室温, 加入甲醇(35 mL), 滴入水(200 mL), 加完搅拌 1h, 抽滤, 滤饼少量水洗, 抽干后滤饼转移至反应瓶中, 加入 MTBE(100 mL), 搅拌下滴入石油醚(50 mL), 搅拌打浆 1h, 抽滤, 滤饼少量石油醚洗涤, 减压浓缩干, 得 **143C**(10 g, 收率: 89.5%)。

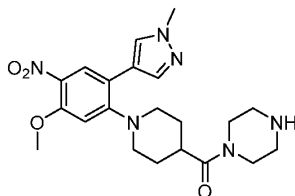
- 15 第四步: 4-(1-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)哌啶-4-羰基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(**143D**)
tert-butyl 4-(1-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)piperidine-4-carbonyl)piperazine-1-carboxylate



- 20 将 **143C** (10 g, 18.96mmol), 1-甲基-1H-吡唑-4-硼酸(3.58 g, 28.44 mmol), Pd(dppf)Cl₂ · DCM (2.31 g, 2.84 mmol), 碳酸钾(8.14 g, 56.88 mmol)和 1,4-二氧六环(100 mL), 水(30 mL)加入反应瓶中, 氮气换气三次, 100℃反应 3h 左右。水浴冷却, 加入乙酸乙酯(100 mL)和水(50 mL), 搅拌分层, 有机层饱和氯化钠溶液(50 mL×2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩干, 残余物柱层析纯化, 洗脱剂: DCM/CH₃OH=DCM 至 50/1 至 30/1, 得 **143D** (8.2g, 收率: 81.81%)。

第五步: (1-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)哌啶-4-基)(哌嗪-1-基)甲酮(**143E**)

(1-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)piperidin-4-yl)(piperazin-1-yl) methanone

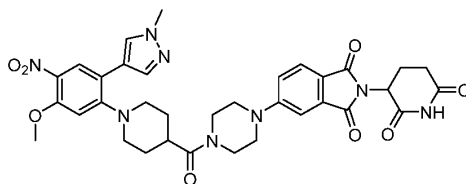


5

将 **143D** (8.2 g, 15.51 mmol)和 DCM (40 mL)加入反应瓶中, 搅拌下加入三氟乙酸(16 mL), 室温反应过夜, 约 16h。反应液减压浓缩干, 残余物加入二氯甲烷(50 mL), 滴入 1N 氢氧化钠溶液调 pH 12-13, 分层, 有机层无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩干, 得 **143E**(6.2 g, 收率: 93.3%)。

10 第六步: 2-(2, 6-二氧化哌啶-3-基)-5-(4-(1-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)哌啶-4-羰基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(**143F**)

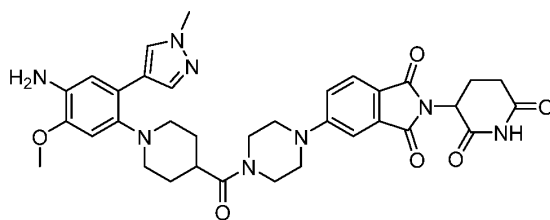
2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-5-(4-(1-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)piperidine-4-carbonyl)piperazin-1-yl)isoindoline-1,3-dione



15 将 **143E** (4.0 g, 9.34 mmol)、2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-5-氟-异吲哚啉-1,3-二酮(2.58 g, 9.34 mmol)、DIPEA (1.81 g, 14.01 mmol)和 DMSO (40 mL)加入反应瓶中, 90℃反应 3h, 冰水冷却, 加入乙酸乙酯(150 mL)和水(100 mL), 搅拌 5min, 静置分层, 有机层饱和氯化钠溶液(100mL×2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩干, 残余物柱层析纯化, 洗脱剂: DCM/CH₃OH=DCM 至 50/1 至 20/1, 得 **143F**(3 g, 收率: 46.9%)。

20 第七步: 5-(4-(1-(4-氨基-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(**143G**)

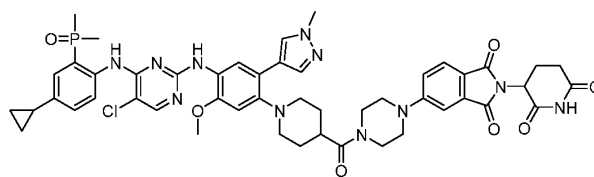
5-(4-(1-(4-amino-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidine-4-carbonyl)piperazin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione



将 **143F** (2 g, 2.92 mmol), 锌粉(0.95 g, 14.60 mmol), 氯化铵(0.78 g, 14.60 mmol), 四氢呋喃(20 mL)和水(8 mL)加入反应瓶中, 室温反应 1h, 加入二氯甲烷(50 mL)和饱和碳酸氢钠溶液(20 mL), 搅拌 2min, 铺适量硅藻土, 抽滤, 二氯甲烷(30 mL×2)洗涤, 滤液
5 分层, 有机层水(20 mL×1)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩干, 得 **143G**(黄色固体, 1.6 g, 收率: 83.7%)。

第八步: 5-(4-(1-(4-((5-氯-4-((4-环丙基-2-(二甲基磷酰基)苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(化合物 **143**)

10 5-(4-(1-(4-((5-chloro-4-((4-cyclopropyl-2-(dimethylphosphoryl)phenyl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidine-4-carbonyl)piperazin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione



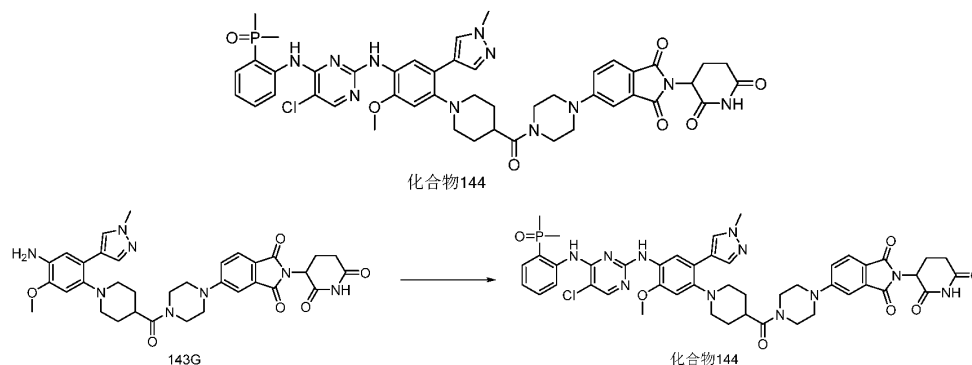
化合物143

将 **143G** (0.4 g, 0.61 mmol), **107A** (0.22 g, 0.61 mmol), 一水合对甲苯磺酸(0.23 g, 1.22 mmol)和 DMF (5 mL)加入反应瓶中, 100℃反应约 18h, 冰水冷却下加入二氯甲烷(30 mL)和饱和碳酸氢钠溶液(20 mL), 搅拌, 静置分层, 有机层饱和氯化钠溶液(20 mL×3)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩干, 残余物柱层析纯化, 洗脱剂: DCM/CH₃OH=DCM 至 50/1 至 30/1 至 20/1, 得化合物 **143**(0.23 g, 收率: 38.7%)。

LCMS $m/z = 487.7 [(M+2H)/2]^+$ 。

20 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.11 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 8.29 – 8.21 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.29-7.20 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.53-6.33 (m, 1H), 5.12-5.04 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.76-3.63 (m, 4H), 3.58-3.45 (m, 4H), 3.17-3.07 (m, 2H), 2.95 – 2.67 (m, 4H), 2.64 – 2.45 (m, 2H), 2.07 – 2.00 (m, 1H), 1.85 – 1.72 (m, 11H), 0.95 – 0.88 (m, 2H), 0.54-0.48 (m, 2H)。
25

实施例 144: 化合物 144 的制备



第一步: 5-(4-(1-(4-((5-氯-4-((2-(二甲基磷酰基)苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(化合物 144)

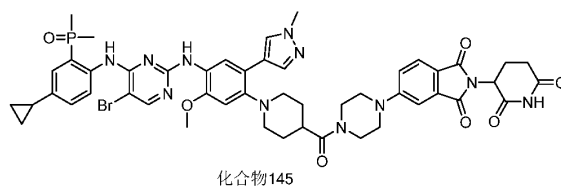
5-(4-(1-(4-((5-chloro-4-((2-(dimethylphosphoryl)phenyl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidine-4-carbonyl)piperazin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione

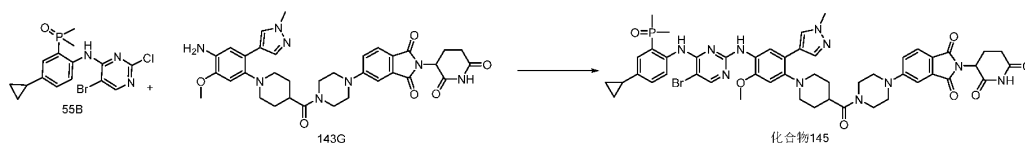
10 将 143G (0.4 g, 0.61 mmol), (2-((2, 5-二氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)二甲基氧化膦(109B, 0.22 g, 0.61 mmol), 一水合对甲苯磺酸(0.23 g, 1.22 mmol)和 DMF(5 mL)加入反应瓶中, 100℃反应约 18h 后, 冰水冷却下加入二氯甲烷(30 mL)和饱和碳酸氢钠溶液(20 mL), 搅拌, 静置分层, 有机层饱和氯化钠溶液(20 mL×3)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩干, 残余物柱层析纯化, 洗脱剂: DCM/CH₃OH=DCM 至 50/1 至 30/1 至 20/1, 15 得化合物 144 (0.26 g, 收率: 45.55%)。

LCMS $m/z = 467.8 [(M+2H)/2]^+$ 。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.22 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 8.50-8.39 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.55 – 7.46 (m, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.28-7.22 (m, 1H), 7.05 – 6.91 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 5.12-5.04 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.77-3.61 (m, 4H), 3.57-3.43 (m, 4H), 3.17-3.07 (m, 2H), 2.96 – 2.66 (m, 4H), 2.64 – 2.45 (m, 2H), 2.08 – 1.98 (m, 1H), 1.86-1.68 (m, 10H)。

实施例 145: 化合物 145 的制备





第一步：5-(4-(1-(4-((5-溴-4-((4-环丙基-2-(二甲基磷酰基)苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(化合物 145)

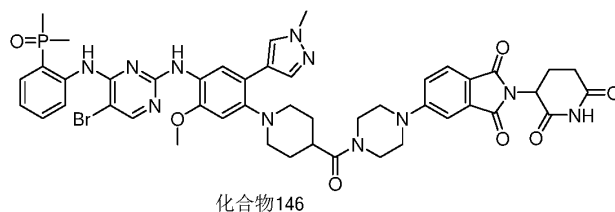
- 5 5-(4-(1-(4-((5-bromo-4-((4-cyclopropyl-2-(dimethylphosphoryl)phenyl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidine-4-carbonyl)piperazin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione

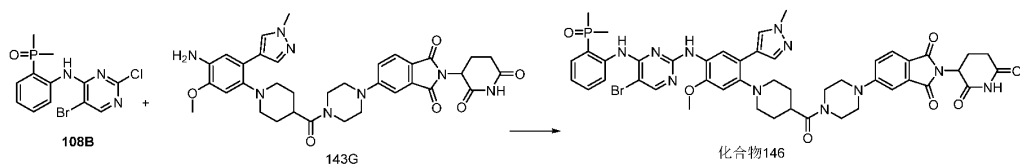
将 143G (0.4 g, 0.61 mmol), 55B (0.24 g, 0.61 mmol), 一水合对甲苯磺酸(0.23 g, 1.22 mmol)和 DMF (5 mL)加入反应瓶中, 100℃ 反应约 18h 后, 冰水冷却下加入二氯甲烷 (30 mL)和饱和碳酸氢钠溶液(20 mL), 搅拌, 静置分层, 有机层饱和氯化钠溶液(20 mL × 3)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩干, 残余物柱层析纯化, 洗脱剂: DCM/CH₃OH=DCM 至 50/1 至 30/1 至 20/1, 所得粗品继续用制备 HPLC (仪器: waters 2767 制备液相; 色谱柱: XBridge@ Prep C18(30mm×150mm); 流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 0.1% TFA))纯化, 制备产物以饱和碳酸氢钠水溶液碱化游离得到化合物 145 (0.06 g, 收率: 9.65%)。

LCMS $m/z = 509.7 [(M+2H)/2]^+$ 。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.06 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 8.20-8.10 (m, 3H), 7.94 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.37(d, 1H), 7.29 – 7.19 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.54-6.35 (m, 1H), 5.12-5.03 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.75-3.63 (m, 4H), 3.58-3.45 (m, 4H), 3.16-3.07 (m, 2H), 2.96 – 2.67 (m, 4H), 2.65 – 2.45 (m, 2H), 2.06 – 1.99 (m, 1H), 1.85-1.71 (m, 11H), 0.94-0.87 (m, 2H), 0.53-0.47 (m, 2H)。

实施例 146: 化合物 146 的制备





第一步: 5-(4-(1-(4-((5-溴-4-((2-(二甲基磷酰基)苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-羧基)哌嗪-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(化合物 146)

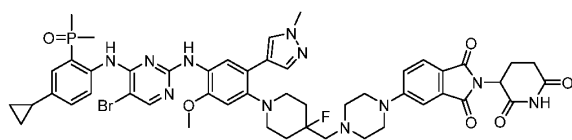
5 5-(4-(1-(4-((5-bromo-4-((2-(dimethylphosphoryl)phenyl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-
methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidine-4-carbonyl)piperazin-1-yl)-2-(2,6-di
oxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione

将 **143G** (0.4 g, 0.61 mmol), **108B** (0.22 g, 0.61 mmol), 一水合对甲苯磺酸(0.23 g, 1.22 mmol)和 DMF (5 mL)加入反应瓶中, 100℃反应约 18h 后, 冰水冷却下加入二氯甲烷 (30 mL)和饱和碳酸氢钠溶液(20 mL), 搅拌, 静置分层, 有机层饱和氯化钠溶液(20 mL × 3)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩干, 残余物柱层析纯化, 洗脱剂: DCM/CH₃OH=DCM 至 50/1 至 30/1 至 20/1, 所得粗品继续用制备 HPLC (仪器: waters 2767 制备液相; 色谱柱: XBridge@ Prep C18(30mm×150mm); 流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 0.1% TFA))纯化后的产物以饱和碳酸氢钠水溶液碱化游离得到化合物 **146** (0.09 g, 收率: 15%)。

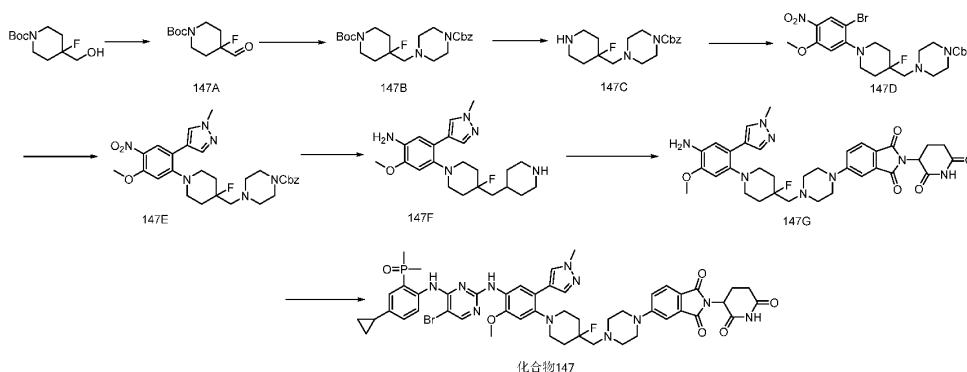
LCMS m/z = 489.6 [(M+2H)/2]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.06 (s, 1H), 10.95 (s, 1H), 8.40-8.28 (m, 1H), 8.18 (s, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.53-7.44 (m, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.29-7.23 (m, 1H), 7.05-6.90 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 5.11-5.03 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.75-3.63 (m, 4H), 3.57-3.45 (m, 4H), 3.16-3.07 (m, 2H), 2.94-2.66 (m, 4H), 2.65 – 2.45 (m, 2H), 2.05 – 1.97 (m, 1H), 1.83-1.70 (m, 10H)。

实施例 147: 化合物 147 的制备

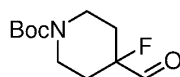


化合物147



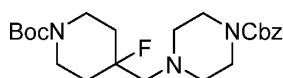
第一步：4-氟-4-甲酰基哌啶-1-羧酸叔丁酯(**147A**)

tert-butyl 4-fluoro-4-formylpiperidine-1-carboxylate



- 5 将 1-叔丁氧羰基-4-氟-4-(羟甲基)哌啶(14 g, 60.01 mmol)和二氯甲烷(210 mL)加入反应瓶中, 搅拌溶清后, 冰水冷却下加入戴斯-马丁试剂(80.91 g, 120.02 mmol), 室温反应约 3h, 加入饱和碳酸氢钠溶液(300 mL), 搅拌 5min, 铺适量硅藻土, 抽滤, 滤饼二氯甲烷(100mL×2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩后残余物柱层析纯化(洗脱剂 PE/EA=1/1)得 **147A** (5 g, 收率: 36.03%)。

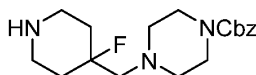
- 10 第二步：苄基 4-(1-(叔丁氧基羰基)-4-氟哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-羧酸酯(**147B**)
benzyl 4-((1-(tert-butoxycarbonyl)-4-fluoropiperidin-4-yl)methyl)piperazine-1-carboxylate



- 15 将 **147A** (5 g, 21.62 mmol), 苄基-1-哌嗪碳酸酯(4.76 g, 21.62 mmol)和二氯甲烷(100 mL)加入反应瓶中, 搅拌下加入冰乙酸(2.59 g, 43.24 mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(11.45 g, 54.05 mmol), 室温过夜反应约 18h, 加入水(100 mL), 搅拌 5min, 静置分层, 有机层饱和碳酸氢钠溶液(100 mL×1)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩干, 残余物柱层析纯化, 洗脱剂 PE/EA=2/1, 得 **147B**(6.2 g, 收率: 65.84%)。

第三步：4-(4-氟哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-羧酸苄酯(**147C**)

- 20 benzyl 4-((4-fluoropiperidin-4-yl)methyl)piperazine-1-carboxylate

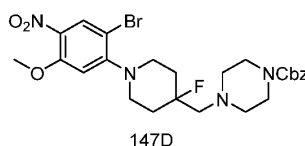


147C

将 **147B** (6.2 g, 14.24 mmol)和二氯甲烷(30 mL)加入反应瓶中,搅拌溶解,滴入三氟乙酸(12 mL),加完室温反应 3h,减压浓缩干,残余物加入 DCM (50 mL), 1N 氢氧化钠溶液调 pH 12 左右,静置分层;水层 DCM (30 mL)提取一次,有机层合并,饱和氯化钠溶液(60 mL×1)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩干,得 **147C** (4.2 g, 收率: 87.93%)。

- 5 第四步: 苄基 4-((1-(2-溴-5-甲氧基-4-硝基苯基)-4-氟哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-羧酸酯 (**147D**)

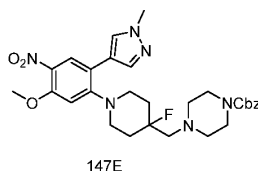
benzyl 4-((1-(2-bromo-5-methoxy-4-nitrophenyl)-4-fluoropiperidin-4-yl)methyl)piperazine-1-carboxylate



- 10 将 **147C**(4.2 g, 12.52 mmol), 1-溴-2-氟-4-甲氧基-5-硝基苯(**1C**, 3.13 g, 12.52 mmol), 碳酸钾(3.46 g, 25.04 mmol)和 DMSO (40 mL)加入反应瓶中, 100℃反应 3h 左右, 冷却至室温, 加入乙酸乙酯(100 mL)和水(100 mL), 搅拌, 静置分层, 有机层饱和氯化钠溶液 (50mL×2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩后, 硅胶柱层析纯化(洗脱剂 PE/EA=PE 至 5/1 至 3/1 至 2/1), 得 **147D** (5 g, 收率: 70.63%)。

- 15 第五步: 苄基 4-((4-氟-1-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-羧酸酯(**147E**)

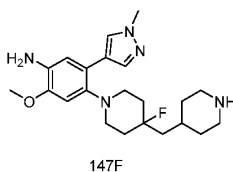
Benzyl 4-((4-fluoro-1-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)piperidin-4-yl)methyl)piperazine-1-carboxylate



- 20 将 **147D** (5 g, 8.84 mmol), 1-甲基-1H-吡唑-4-硼酸(1.67 g, 13.26 mmol), Pd(dppf)Cl₂ · DCM (1.07 g, 1.33 mmol), 碳酸钾(2.44 g, 17.68 mmol)和 1,4-二氧六环(50 mL), 水(20 mL)加入反应瓶中, 氮气换气三次, 100℃反应 3h 左右, 水浴冷却, 加入乙酸乙酯(100 mL)和水(50 mL), 搅拌分层, 有机层饱和氯化钠溶液(50 mL×2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩干, 残余物柱层析纯化, 洗脱剂: DCM/CH₃OH=DCM 至 50/1 至 30/1, 得 **147E** (4.1 g, 收率: 81.85%)。

第六步: 4-(4-氟-4-(哌啶-4-基甲基)哌啶-1-基)-2-甲氧基-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯胺 (**147F**)

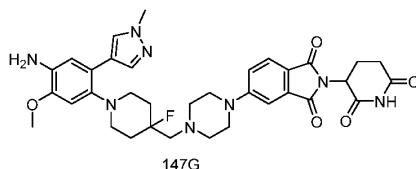
4-(4-fluoro-4-(piperidin-4-ylmethyl)piperidin-1-yl)-2-methoxy-5-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)aniline



将 **147E** (0.5 g, 0.88 mmol), Pd/C(0.1g), 甲醇(5 mL)和冰乙酸(1 mL)加入反应瓶中, 氢气换气三次, 室温氢化反应约 20h, 铺适量硅藻土, 过滤, 滤饼少量甲醇洗涤, 滤液减压浓缩干, 得 **147F**, 直接用于下一步。

第七步: 5-(4-((1-(4-氨基-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-4-氟哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(**147G**)

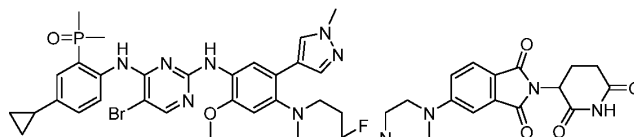
5-(4-((1-(4-amino-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-4-fluoropiperidin-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione



将 **147F** (0.35 g, 0.88 mmol), 2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-5-氟-异吲哚-1,3-二酮(0.24 g, 0.88 mmol), DIPEA (0.17 g, 1.32 mmol)和 DMSO (5 mL)加入反应瓶中, 100℃反应 3h, 冰水冷却, 加入乙酸乙酯(30 mL)和水(20 mL), 搅拌 5min, 静置分层, 有机层饱和氯化钠溶液(10mL×2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩干, 残余物柱层析纯化, 洗脱剂: DCM/CH₃OH=DCM 至 50/1 至 30/1, 得 **147G** (0.10 g, 收率: 17.45%)。

第八步: 5-(4-((1-(4-((5-溴-4-((4-环丙基-2-(二甲基磷酰基)苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-4-氟哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(化合物 **147**)

5-(4-((1-(4-((5-bromo-4-((4-cyclopropyl-2-(dimethylphosphoryl)phenyl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-4-fluoropiperidin-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione



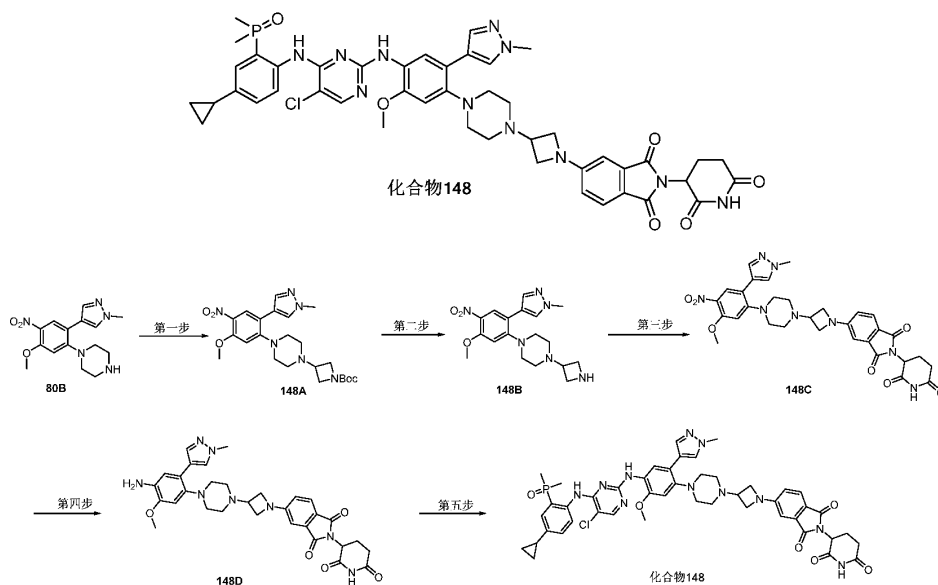
化合物147

将 **147G** (0.10 g, 0.15 mmol), (2-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基)-5-环丙基苯基)二甲基氧化膦(**55B** , 0.06 g, 0.15 mmol), 一水合对甲苯磺酸(0.057 g, 0.30 mmol)和 DMF (2 mL)加入反应瓶中, 100℃反应约 18h, 水冷却下加入二氯甲烷(30 mL)和饱和碳酸氢钠溶液(20 mL), 搅拌, 静置分层, 有机层饱和氯化钠溶液(20 mL×2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩干, 残余物柱层析纯化, 洗脱剂: DCM/CH₃OH=DCM 至 50/1 至 30/1, 得化合物 **147** (0.09 g, 收率: 58.66%)。

LCMS $m/z = 511.7 [(M+2H)/2]^+$ 。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.06 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 8.22 – 8.10 (m, 3H), 7.99 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.30 – 7.19 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.07 (dd, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.47 (s, 4H), 2.98-2.82 (m, 5H), 2.76 – 2.52 (m, 8H), 2.09 – 1.93 (m, 4H), 1.91 – 1.67 (m, 8H), 0.94 – 0.83 (m, 2H), 0.56-0.48 (m, 2H)。

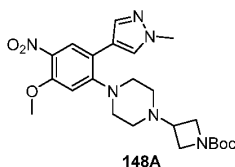
实施例 148: 化合物 148 的制备



15

第一步: 3-(4-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)哌嗪-1-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(**148A**)

tert-butyl 3-(4-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)piperazin-1-yl)azetidine-1-carboxylate

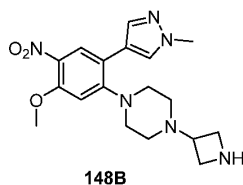


将 **80B** (3.17 g, 9.99 mmol) 和 3-氧代氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯 (1.71 g, 9.99 mmol) 溶于 DCM (100 mL) 中, 加入醋酸 (1.71 mL, 29.97 mmol), 40°C 搅拌 1 h。然后冷至室温, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (4.23 g, 19.98 mmol), 室温反应 3h。反应结束后, 加入 50 mL 饱和碳酸氢钠水溶液洗涤并分液, 有机相用无水硫酸钠干燥后, 减压浓缩, 用硅胶柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-20/1)得到 **148A** (2.42 g, 收率: 51%)。

LCMS $m/z = 473.2 [M+H]^+$ 。

第二步: 1-(氮杂环丁烷-3-基)-4-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)哌嗪(**148B**)

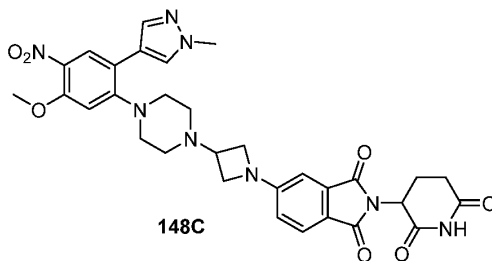
10 1-(azetidin-3-yl)-4-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)piperazine



将 **148A** (2.40 g, 5.08 mmol) 加入烧瓶中, 搅拌下缓慢加入 4N 盐酸的二氧六环溶液 (13 mL), 室温下反应 1 h, 减压浓缩, 向残留物中加入 20 mL 二氯甲烷和碳酸氢钠固体 (2.13 g, 25.4 mmol), 常温下搅拌 10 min 后, 过滤除去过量的碳酸氢钠固体, 滤液浓缩得到 **148B** (1.5 g, 收率: 79%)。

第三步: 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-(4-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)哌嗪-1-yl)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(**148C**)

2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-5-(3-(4-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)piperazin-1-yl)azetidin-1-yl)isoindoline-1,3-dione



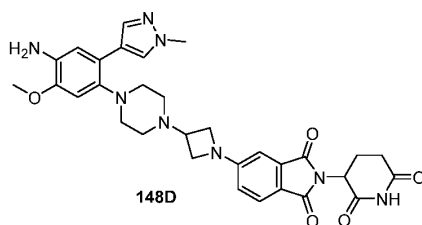
将 **148B** (1.5 g, 4.03 mmol) 溶于 DMSO (15 mL) 中, 依次加入 2-(2,6-二氧代哌啶-3-

基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮(1.11 g, 4.03 mmol)和 DIPEA (2.0 mL, 12.09 mmol), 90°C 搅拌过夜。冷却至室温, 加入饱和碳酸氢钠溶液, 析出大量固体, 过滤, 滤饼减压干燥后, 用硅胶柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-10/1)得到 **148C** (1.35 g, 收率: 53 %).

5 LCMS $m/z = 629.2 [M+H]^+$.

第四步: 5-(3-(4-(4-氨基-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌嗪-1-基)氮杂环丁烷-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(**148D**)

5-(3-(4-(4-amino-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperazin-1-yl)azetidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione



10

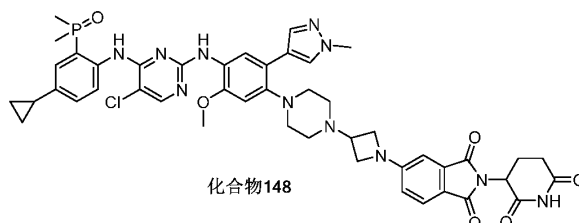
将 **148C** (1.3 g, 2.07 mmol) 溶于四氢呋喃 (20mL) 中, 依次加入氯化铵(1.11 g, 20.7 mmol)的水(5 mL)溶液, 锌粉 (1.35 g, 20.7 mmol), 加毕, 40°C 搅拌 0.5 h。反应结束后冷却至室温, 减压抽滤, 向滤液中加入二氯甲烷(20mL)和饱和碳酸氢钠水溶液(10mL), 萃取分液, 有机相经过无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后得到 **148D** (900 mg, 收率:

15 73 %).

LCMS $m/z = 599.2 [M+H]^+$.

第五步: 5-(3-(4-(4-((5-氯-4-((4-环丙基-2-(二甲基磷酰基)苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌嗪-1-基)氮杂环丁烷-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异二氢吲哚-1,3-二酮(化合物 **148**)

20 5-(3-(4-(4-((5-chloro-4-((4-cyclopropyl-2-(dimethylphosphoryl)phenyl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperazin-1-yl)azetidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione



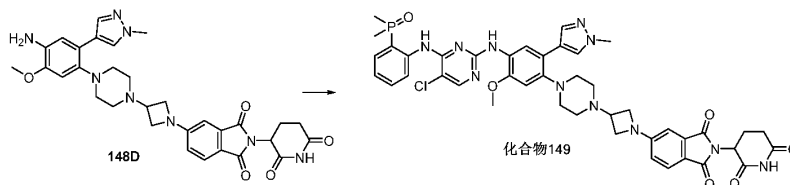
将 **148D** (200 mg, 0.33 mmol) 和 **107A** (120 mg, 0.33 mmol) 溶于 DMF (8 mL) 中, 加入

对甲苯磺酸一水合物 (190 mg, 0.99 mmol), 100℃搅拌 16 h。冷却至室温, 向反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液, 黄色固体析出, 过滤, 得到的固体用硅胶柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-10/1)得到粗纯化的产物。柱层析得到的粗产品进一步制备液相纯化(仪器: waters 2767 制备色谱柱: SunFire® Prep C18(19mm×150mm); 流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 0.1% TFA))。向收集的制备液中加入二氯甲烷和饱和碳酸氢钠溶液使得溶液为碱性, 分离有机相, 经过无水硫酸钠干燥后浓缩得到化合物 148 (60 mg, 收率: 20%)。

LCMS $m/z = 459.8 [(M+2H)/2]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.10 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 8.29 – 8.23 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.22 (dd, 1H), 6.83 – 6.82 (m, 2H), 6.69 (dd, 1H), 6.51 – 6.40 (m, 1H), 5.08 – 5.03 (m, 1H), 4.16 (t, 2H), 3.91-3.88 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.52 – 3.44 (m, 1H), 2.99 – 2.84 (m, 5H), 2.64 – 2.51 (m, 6H), 2.06 – 1.96 (m, 1H), 1.87 – 1.78 (m, 1H), 1.75 (d, 6H), 0.92 – 0.83 (m, 2H), 0.58 – 0.41 (m, 2H)。

15 实施例 149: 化合物 149 的制备



第一步: 5-(3-(4-(4-((5-氯-4-((2-(二甲基磷酰基)苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌嗪-1-基)氮杂环丁烷-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异二氢吲哚-1,3-二酮(化合物 149)

20 5-(3-(4-(4-((5-chloro-4-((2-(dimethylphosphoryl)phenyl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperazin-1-yl)azetidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione

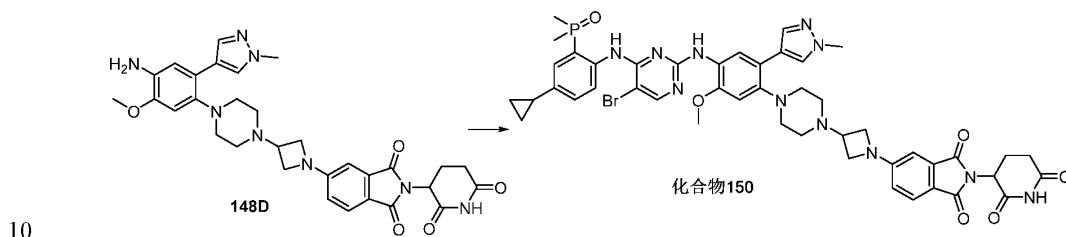
将 148D (200 mg, 0.33 mmol) 和 2-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)二甲基氧化膦 (109B) (100 mg, 0.33 mmol) 溶于 DMF (8 mL) 中, 加入对甲苯磺酸一水合物 (190 mg, 0.99 mmol), 100℃搅拌 16 h。冷却至室温, 向反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液, 黄色固体析出, 过滤, 得到的固体用硅胶柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-10/1)得到粗纯化的产物。柱层析得到的粗产品进一步制备液相纯化(仪器: waters 2767 制备色谱柱: SunFire® Prep C18(19mm×150mm); 流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含

0.1% TFA))。向收集的制备液中加入二氯甲烷和饱和碳酸氢钠溶液使得溶液为碱性，分离有机相，经过无水硫酸钠干燥后浓缩得到**化合物 149** (50 mg, 收率: 17%)。

LCMS $m/z = 439.6 [(M+2H)/2]^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.21 (s, 1H), 11.10 – 10.96 (m, 1H), 8.68 – 8.64 (m, 1H), 8.52 – 8.32 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.54 – 7.42 (m, 1H), 7.08 – 6.94 (m, 2H), 6.85 – 6.76 (m, 2H), 6.68 (dd, 1H), 5.06 (dd, 1H), 4.15 (t, 2H), 3.96 – 3.86 (m, 2H), 3.81 (d, 6H), 3.50 – 3.40 (m, 1H), 2.97 – 2.80 (m, 5H), 2.59 – 2.52 (m, 4H), 2.06 – 1.97 (m, 1H), 1.76 (d, 6H)。

实施例 150: 化合物 150 的制备



第一步: 5-(3-(4-(4-((5-溴-4-((4-环丙基-2-(二甲基磷酰基)苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌嗪-1-基)氮杂环丁烷-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异二氢吡啶-1,3-二酮(化合物 150)

5-(3-(4-(4-((5-bromo-4-((4-cyclopropyl-2-(dimethylphosphoryl)phenyl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperazin-1-yl)azetidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione

15

将 **148D** (200 mg, 0.33 mmol) 和 (2-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基)-5-环丙基苯基)二甲基氧化膦(**55B**) (130 mg, 0.5 mmol) 溶于 DMF (8 mL) 中, 加入对甲苯磺酸一水合物 (190 mg, 0.99 mmol), 100℃ 搅拌 16 h。冷却至室温, 向反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液, 黄色固体析出, 过滤, 得到的固体用硅胶柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-10/1)得到粗纯化的产物。柱层析得到的粗产品进一步制备液相纯化(仪器: waters 2767 制备色谱柱: SunFire® Prep C18(19mm×150mm); 流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 0.1% TFA))。向收集的制备液中加入二氯甲烷和饱和碳酸氢钠溶液使得溶液为碱性, 分离有机相, 经过无水硫酸钠干燥后浓缩得到**化合物 150** (50 mg, 收率: 16%)。

20

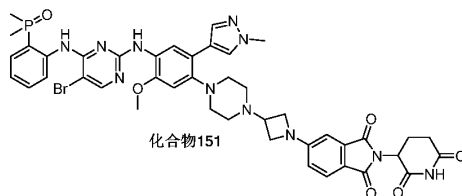
LCMS $m/z = 481.7 [(M+2H)/2]^+$ 。

25

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.05 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 8.23 – 8.10 (m, 3H), 7.98 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.21 (dd, 1H), 6.85 – 6.78 (m, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.57 – 6.37 (m, 1H), 5.06 (dd, 1H), 4.16 (t, 2H), 3.93 – 3.87 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.79 (s,

3H), 3.55 – 3.40 (m, 1H), 2.98 – 2.80 (m, 5H), 2.63 – 2.51 (m, 6H), 2.08 – 1.96 (m, 1H), 1.85 – 1.79 (m, 1H), 1.74 (d, 6H), 0.95 – 0.83 (m, 2H), 0.56 – 0.44 (m, 2H)。

实施例 151: 化合物 151 的制备



5 第一步: 5-(3-(4-(4-((5-溴-4-((2-(二甲基磷酰基)苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌嗪-1-基)氮杂环丁烷-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异二氢吲哚-1,3-二酮(化合物 151)

5-(3-(4-(4-((5-bromo-4-((2-(dimethylphosphoryl)phenyl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperazin-1-yl)azetidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione

10

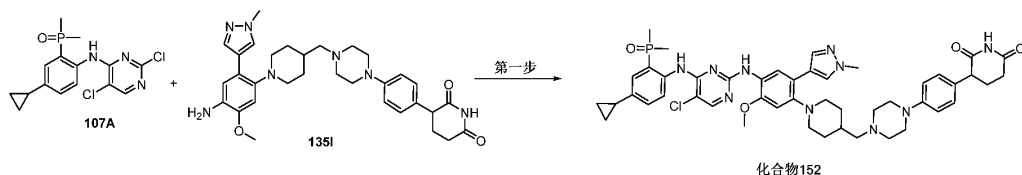
将 **148D** (200 mg, 0.33 mmol) 和 (2-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)二甲基氧化膦 (**108B**) (120 mg, 0.33 mmol) 溶于 DMF (8 mL) 中, 加入对甲苯磺酸一水合物 (190 mg, 0.99 mmol), 100℃ 搅拌 16 h。冷却至室温, 向反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液, 黄色固体析出, 过滤, 得到的固体用硅胶柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-10/1)得到粗纯化的产物。柱层析得到的粗产品进一步制备液相纯化(仪器: waters 2767 制备色谱

15 柱: SunFire® Prep C18(19mm×150mm); 流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 0.1% TFA))。向收集的制备液中加入二氯甲烷和饱和碳酸氢钠溶液使得溶液为碱性, 分离有机相, 经过无水硫酸钠干燥后浓缩得到化合物 **151** (50 mg, 收率: 16 %)。

LCMS $m/z = 461.6 [(M+2H)/2]^+$ 。

20 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.05 (s, 1H), 10.94 (s, 1H), 8.38 – 8.27 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.53 – 7.41 (m, 1H), 7.05 – 6.93 (m, 2H), 6.82 (s, 2H), 6.68 (dd, 1H), 5.06 (dd, 1H), 4.15 (t, 2H), 3.95 – 3.86 (m, 2H), 3.81 (d, 6H), 3.50 – 3.41 (m, 1H), 2.96 – 2.81 (m, 5H), 2.62 – 2.53 (m, 4H), 2.05 – 1.95 (m, 1H), 1.75 (d, 6H)。

25 实施例 152: 化合物 152 的制备



第一步：3-(4-(4-((1-(4-((5-氯-4-((4-环丙基-2-(二甲基磷酰基)苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)苯基)哌啶-2,6-二酮 (化合物 152)

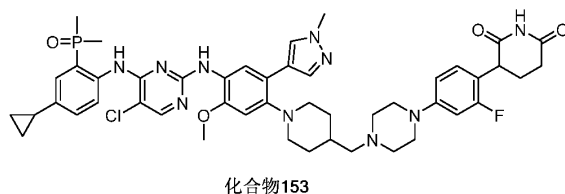
- 5 3-(4-(4-((1-(4-((5-chloro-4-((4-cyclopropyl-2-(dimethylphosphoryl)phenyl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)methyl)piperazine-1-yl)phenyl)piperidine-2,6-dione

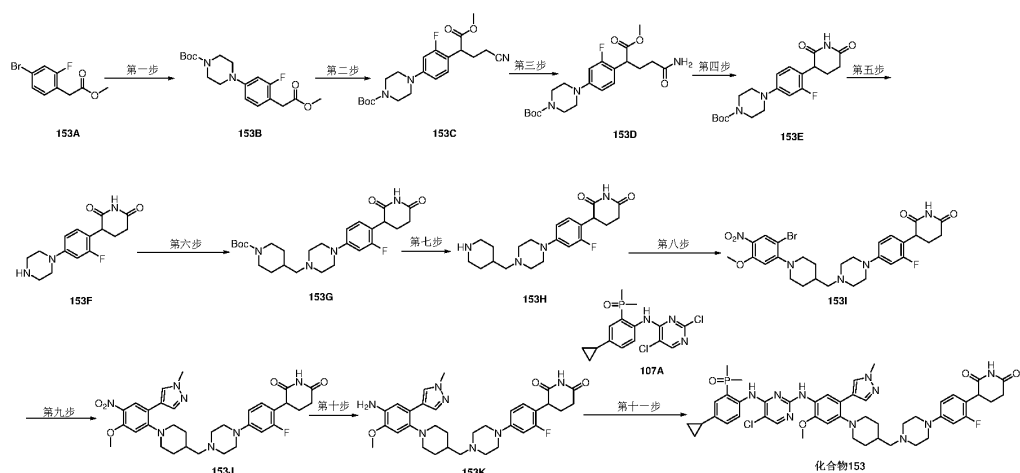
将 **135I** (165 mg, 0.29 mmol) 和 **107A** (110 mg, 0.32 mmol), 溶于 DMF (4 mL) 中, 加入对甲苯磺酸一水合物 (170 mg, 0.87 mmol), 100℃ 搅拌 16 h。冷却至室温, 向反应液中
 10 中加入饱和碳酸氢钠水溶液, 黄色固体析出, 过滤, 得到的固体用硅胶柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-10/1)得到粗纯化的产物, 进一步制备液相纯化(仪器: waters 2767 制备色谱柱: SunFire® Prep C18(19mm×150mm); 流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 0.1% TFA))。向收集的制备液中加入二氯甲烷和饱和碳酸氢钠溶液使得溶液为碱性, 分离有机相, 经过无水硫酸钠干燥后浓缩得到**化合物 152** (50 mg,
 15 收率: 19%)。

LCMS $m/z = 446.3 [(M+2H)/2]^+$ 。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.19 – 11.04 (m, 1H), 10.75 (s, 1H), 8.33 – 8.21 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.05 (d, 2H), 6.89 (d, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.72 (dd, 1H), 3.18 – 3.03 (m, 6H), 2.68 – 2.57 (m, 3H), 2.55 – 2.51 (m, 5H), 2.34 – 2.26 (m, 2H), 2.20 – 2.07 (m, 1H), 2.04 – 1.94 (m, 1H), 1.85 – 1.78 (m, 3H), 1.75 (d, 6H), 1.70 – 1.60 (m, 1H), 1.42 – 1.26 (m, 2H), 0.93 – 0.85 (m, 2H), 0.53 – 0.46 (m, 2H)。

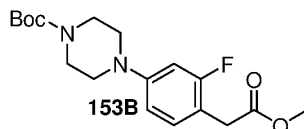
实施例 153: 化合物 153 的制备





第一步：4-(3-氟-4-(2-甲氧基-2-氧乙基)苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(**153B**)

tert-butyl 4-(3-fluoro-4-(2-methoxy-2-oxoethyl)phenyl)piperazine-1-carboxylate

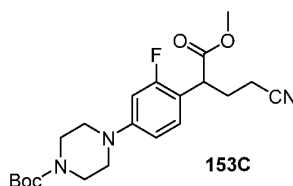


- 5 将 **153A** (10.00g, 40.48mmol)与 N-Boc-哌嗪 (11.31g, 60.72mmol)溶于 1,4-二氧六环 (150mL), 加入醋酸钯(0.91g, 4.05mmol), (S)-BINAP (2.52g, 4.05mmol) 以及碳酸铯(32.97g, 101.20mmol), 氮气保护, 100℃反应 16h, 冷却至室温, 硅藻土过滤, 二氯甲烷洗涤滤饼 3 次, 收集有机相, 减压浓缩, 快速柱层析(流动相: 石油醚/乙酸乙酯(V/V)=3/1)得到 **153B** (12.30g, 收率: 86%)

- 10 LCMS $m/z = 297.2[M-55]^+$ 。

第二步：4-(4-(4-氰基-1-甲氧基-1-氧代丁-2-基)-3-氟苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(**153C**)

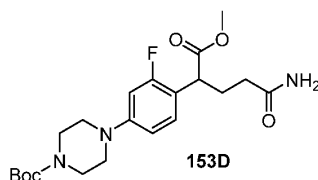
tert-butyl 4-(4-(4-cyano-1-methoxy-1-oxobutan-2-yl)-3-fluorophenyl)piperazine-1-carboxylate



- 15 将 **153B** (12.60g, 35.75mmol)与丙烯腈(2.85g, 53.63mmol)溶于甲苯(100mL), 加入苄基三甲基氢氧化铵(0.30g, 1.79mmol), 室温反应 16h, 500mL 乙酸乙酯稀释反应液, 水洗 3 次, 有机相经无水硫酸钠干燥, 快速柱层析纯化(流动相: 石油醚/乙酸乙酯(V/V)=3/1)得到 **153C** (5.00g, 收率: 34%)。

第三步: 4-(4-(5-氨基-1-甲氧基-1,5-二氧代戊烷-2-基)-3-氟苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯
(**153D**)

tert-butyl 4-(4-(5-amino-1-methoxy-1,5-dioxopentan-2-yl)-3-fluorophenyl)piperazine-1-carboxylate



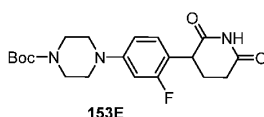
5

将 **153C** (8.70g, 21.46mmol)溶于甲苯(80mL), 加入乙醛肟(3.80g, 64.38mmol), 以及氯化铟(III)四水合物(3.15g, 10.73mmol), 130℃反应 2h, 反应液冷却至室温, 减压浓缩, 柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=50/1-20/1)得到 **153D** (4.7g, 收率: 52%)。

LCMS $m/z = 368.2[M-55]^+$ 。

第四步: 4-(4-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-氟苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(**153E**)

tert-butyl 4-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-3-fluorophenyl)piperazine-1-carboxylate

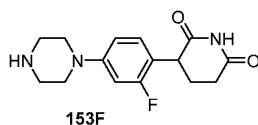


将 **153D** (4.70g, 11.10mmol)溶于乙腈(50mL), 加入苄基三甲基氢氧化铵(9.28g, 22.20mmol), 60℃反应 1h, 反应液冷却至室温, 加入 500mL 乙酸乙酯稀释反应液, 水洗 3 次, 饱和氯化钠洗涤 1 次, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=50/1-15/1)得到 **153E** (3.4g, 收率: 78%)。

LCMS $m/z = 336.1[M-55]^+$ 。

第五步: 3-(2-氟-4-(哌嗪-1-基)苯基)哌啶-2,6-二酮(**153F**)

3-(2-fluoro-4-(piperazin-1-yl)phenyl)piperidine-2,6-dione



20

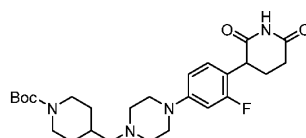
将 **153E** (3.50g, 8.94mmol)溶于甲醇(30mL), 室温下滴加 1,4-二氧六环的盐酸溶液(10mL, 4mol/L), 室温反应 3h, 减压浓缩除去溶剂, 残余物再以 300mL 二氯甲烷复溶, 碳酸氢钠水溶液调节 pH 至碱性, 分液, 收集有机相, 水相经二氯甲烷萃取 2 次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得 **153F** (2.6g), 直接用于下一步反应。

LCMS $m/z = 292.2[M+H]^+$ 。

25

第六步: 4-((4-(4-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-3-氟苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (**153G**)

tert-butyl 4-((4-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-3-fluorophenyl)piperazin-1-yl)methyl)piperidine-1-carboxylate

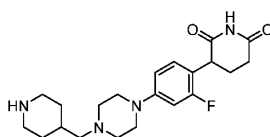


153G

5 将 **153F** (2.60g, 8.92mmol), 1-叔丁氧羰基哌啶-4-甲醛(1.90g, 8.92mmol)溶于二氯甲烷 (40mL)中, 依次加入醋酸(2.14g, 35.68mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠 (3.78g, 17.84mmol), 室温反应 1h, 加入碳酸氢钠水溶液调节至碱性, 二氯甲烷萃取 3 次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇 (V/V)=20/1)得到 **153G** (3.48 g, 收率: 80%)。

第七步: 3-(2-氟-4-(4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-基)苯基)哌啶-2,6-二酮(**153H**)

3-(2-fluoro-4-(4-(piperidin-4-ylmethyl)piperazin-1-yl)phenyl)piperidine-2,6-dione



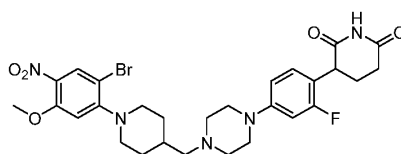
153H

15 将 **153G** (3.48g, 7.12mmol)溶于二氯甲烷(20mL), 室温下滴加 1,4-二氧六环的盐酸溶液(6mL, 4mol/L), 室温反应 3h, 减压浓缩除去溶剂, 加入 200mL 甲醇溶解, 加入碳酸钾固体, 搅拌 30min, 调节 pH 至碱性, 抽滤, 滤饼经二氯甲烷洗涤, 合并有机相, 减压浓缩得 **153H** (2.7g, 收率: 98%)。

LCMS m/z =389.2[M+H]⁺。

20 第八步: 3-(4-(4-((1-(2-溴-5-甲氧基-4-硝基苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-氟苯基)哌啶-2,6-二酮(化合物 **153I**)

3-(4-(4-((1-(2-bromo-5-methoxy-4-nitrophenyl)piperidin-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)-2-fluorophenyl)piperidine-2,6-dione



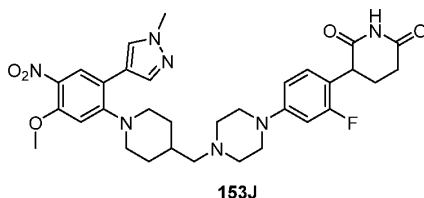
153I

将 **153H** (2.00g, 5.15mmol)与 1-溴-2-氟-4-甲氧基-5-硝基苯(**1C**) (1.42g, 5.67mmol)溶于 DMSO (50mL), 加入碳酸钾(1.42g, 10.30mmol), 100℃反应 2h, 反应液冷却至室温, 加入 200mL 乙酸乙酯稀释反应液, 水洗 3 次, 饱和氯化钠洗涤 1 次, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=50/1-20/1)得到 **153I** (2.4g, 收率: 75%)。

LCMS $m/z = 618.1 [M+H]^+$ 。

第九步: 3-(2-氟-4-(4-((1-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)苯基)哌啶-2,6-二酮(**153J**)

3-(2-fluoro-4-(4-((1-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)piperidin-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)phenyl)piperidine-2,6-dione

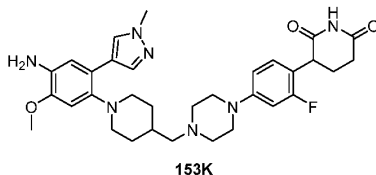


将 **153I** (2.40g, 3.88mmol), (1-甲基-1H-吡唑-4-基)硼酸(0.78g, 6.21mmol)溶于 1,4-二氧六环(80mL)中, 加入 Pd(dppf)Cl₂ · DCM (0.32g, 0.39mmol), 碳酸钾(1.07g, 7.76mmol)的水溶液(10mL), 氮气置换 3 次, 80℃反应 2h, 反应液冷却至室温, 加入 200mL 乙酸乙酯稀释反应液, 水洗 3 次, 饱和氯化钠洗涤 1 次, 有机相经无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 柱层析纯化(流动相: 石油醚/乙酸乙酯(V/V)=3/1-纯乙酸乙酯)得到 **153J** (1.58g, 收率: 66%)。

LCMS $m/z = 620.3 [M+H]^+$ 。

第十步: 3-(4-(4-((1-(4-氨基-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-氟苯基)哌啶-2,6-二酮(**153K**)

3-(4-(4-((1-(4-amino-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)-2-fluorophenyl)piperidine-2,6-dione



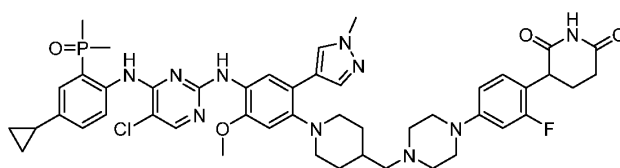
将 **153J** (1.63g, 2.63mmol)溶于四氢呋喃(30mL), 加入锌粉(0.86g, 13.15mmol), 再滴加氯化铵(0.70g, 13.15mmol)的水溶液(5mL), 室温反应 1h, 向反应液中加入 5mL 氨水以

及 20mL 水，用二氯甲烷萃取 3 次，合并有机相，有机相经无水硫酸钠干燥后减压浓缩，得到 **153K**，(1.5g)，直接用于下一步。

LCMS $m/z = 590.3 [M+H]^+$ 。

第十一步：3-(4-(4-((1-(4-((5-氯-4-((4-环丙基-2-(二甲基磷酰基)苯基)氨基)嘧啶-2-基氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-氟苯基)哌啶-2,6-二酮(化合物 **153**)

3-(4-(4-((1-(4-((5-chloro-4-((4-cyclopropyl-2-(dimethylphosphoryl)phenyl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)methyl)piperazine-1-yl)-2-fluorophenyl)piperidine-2,6-dione



化合物153

10

将 **153K** (0.40g, 0.68mmol) 与 **107A** (0.24g, 0.68mmol) 溶于 DMF (20mL)，加入对甲苯磺酸水合物(0.39g, 2.04mmol)，氮气保护，100℃反应 16h，反应液冷却至室温，加入 50mL 饱和碳酸氢钠水溶液，有黄色固体析出，抽滤，滤饼水洗 3 次，二氯甲烷将滤饼复溶，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，柱层析纯化(流动相：二氯甲烷/甲醇(V/V)=50/1-15/1)得到产物，进一步制备 HPLC 纯化(流动相组成：流动相 A：乙腈，流动相 B：水(含 0.1% TFA))得到产物，产物经碳酸氢钠水溶液游离后二氯甲烷萃取，浓缩，干燥得化合物 **153** (0.16g，收率：26%)。

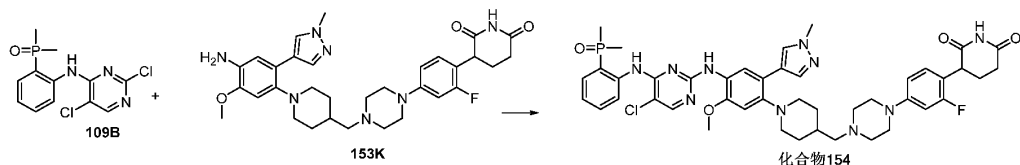
15

LCMS $m/z = 455.2[(M+2H)/2]^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.10 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 8.30 – 8.22 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.09 (t, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.76 – 6.72 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 3.89 (dd, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.19 – 3.14 (m, 4H), 3.09 (d, 2H), 2.77 – 2.67 (m, 1H), 2.63 (t, 2H), 2.54 – 2.48 (m, 5H), 2.29 (d, 2H), 2.20 – 2.08 (m, 1H), 2.01 – 1.92 (m, 1H), 1.85-1.64 (m, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.71 – 1.63 (m, 1H), 1.39 – 1.29 (m, 2H), 0.93 – 0.86 (m, 2H), 0.53 – 0.43 (m, 2H)。

20

25 实施例 154：化合物 **154** 的制备



第一步: 3-(4-(4-((1-(4-((5-氯-4-((2-(二甲基磷酰基)苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-氟苯基)哌啶-2,6-二酮(化合物 154)

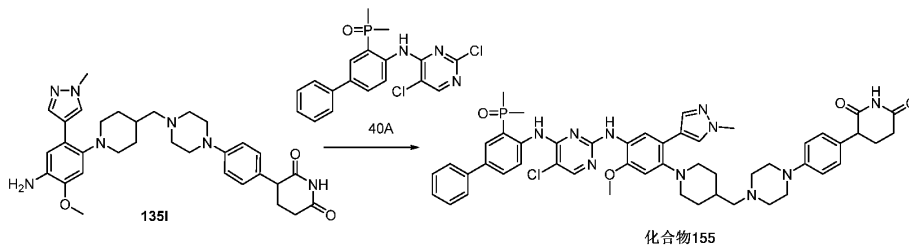
- 5 3-(4-(4-((1-(4-((5-chloro-4-((2-(dimethylphosphoryl)phenyl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)-2-fluorophenyl)piperidine-2,6-dione

将 **153K** (0.40g, 0.68mmol)与 **109B** (0.21g, 0.68mmol)溶于 DMF(20mL), 加入对甲苯磺酸水合物(0.39g, 2.04mmol), 氮气保护, 100℃反应 16h, 反应液冷却至室温, 加入 50mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 有黄色固体析出, 抽滤, 滤饼水洗 3 次, 二氯甲烷将滤饼复溶, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=50/1-15/1)得到产物, 进一步制备 HPLC 纯化(流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 0.1% TFA))得到产物, 产物经碳酸氢钠水溶液游离后二氯甲烷萃取, 浓缩, 干燥得化合物 **154**, (0.17g, 收率: 30%)。

- 15 LCMS $m/z = 435.3[(M+2H)/2]^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.21 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.53 – 7.46 (m, 1H), 7.09 (t, 1H), 7.02 – 6.92 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.75 – 6.72 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 3.89 (dd, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.19 – 3.13 (m, 4H), 3.09 (d, 2H), 2.77 – 2.66 (m, 1H), 2.61 (t, 2H), 2.55 – 2.45 (m, 5H), 2.28 (d, 2H), 2.20 – 2.08 (m, 1H), 2.00 – 1.92 (m, 1H), 1.83-1.72 (m, 2H), 1.78(s, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.70 – 1.60 (m, 1H), 1.37 – 1.28 (m, 2H)。

实施例 155: 化合物 155 的制备



- 第一步: 3-(4-(4-((1-(4-((5-氯-4-((3-(二甲基磷酰基)-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)苯基)哌啶-2,6-二

酮(化合物 155)

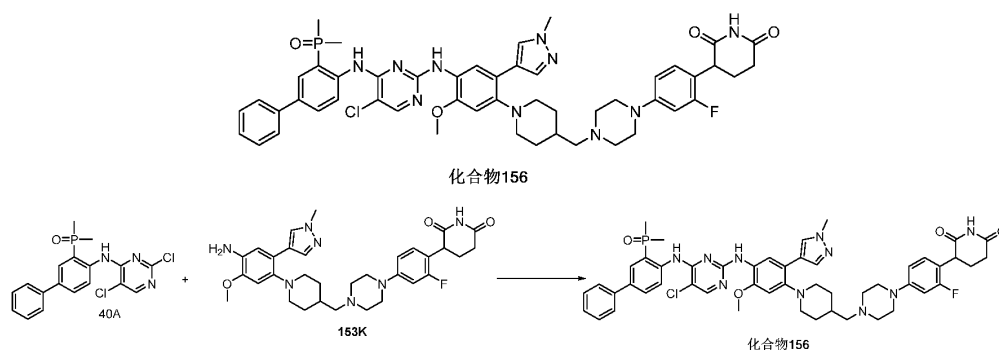
3-(4-(4-((1-(4-((5-chloro-4-((3-(dimethylphosphoryl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)phenyl)piperidine-2,6-dione

- 5 将 **135I** (165 mg, 0.29 mmol) 和 **40A** (130 mg, 0.32 mmol), 溶于 DMF (4 mL) 中, 加入对甲苯磺酸一水合物 (170 mg, 0.87 mmol), 100°C 搅拌 16 h。冷却至室温, 向反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液, 黄色固体析出, 过滤, 得到的固体用硅胶柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-10/1)得到的粗产品进一步 SFC 制备液相纯化(仪器: waters 2767 制备色谱柱: SunFire® Prep C18(19mm×150mm); 流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 0.1% TFA))。向收集的制备液中加入二氯甲烷和饱和碳酸氢钠溶液使得溶液为碱性, 分离有机相, 经过无水硫酸钠干燥后浓缩得到**化合物 155**(50 mg, 收率: 19%)。

LCMS $m/z = 464.3 [(M+2H)/2]^+$ 。

- 15 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.37 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 8.56 – 8.41 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.62 – 7.52 (m, 3H), 7.45 (t, 2H), 7.39 – 7.31 (m, 1H), 7.25 – 7.13 (m, 1H), 7.06 (d, 2H), 6.90 (d, 2H), 6.86 (s, 1H), 3.78 (d, 6H), 3.75 – 3.68 (m, 1H), 3.19 – 3.03 (m, 6H), 2.71 – 2.57 (m, 3H), 2.56 – 2.51 (m, 5H), 2.28 (d, 2H), 2.20 – 2.06 (m, 1H), 2.05 – 1.95 (m, 1H), 1.84 (d, 6H), 1.78 – 1.71 (m, 2H), 1.69 – 1.58 (m, 1H), 1.39 – 1.26 (m, 2H)。

20 实施例 156: 化合物 156 的制备



- 25 第一步: 3-(4-(4-((1-(4-((5-氯-4-((3-(二甲基磷酰基)-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-氟苯基)哌啶-2,6-二酮(化合物 156)

3-(4-(4-((1-(4-((5-chloro-4-((3-(dimethylphosphoryl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)amino)pyrimidi

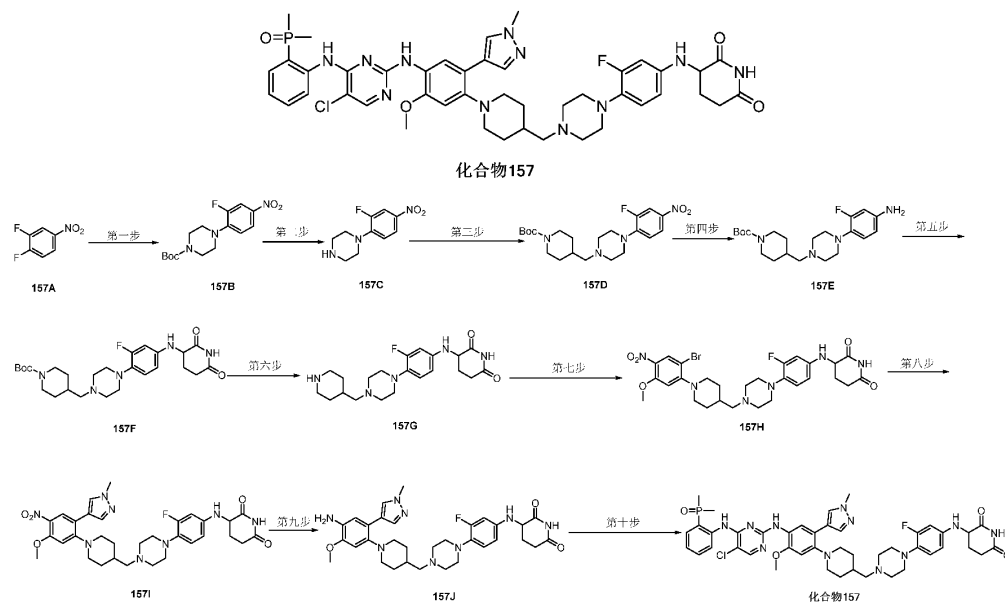
n-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)methyl)piperazine-1-yl)-2-fluorophenyl)piperidine-2,6-dione

将 **153K** (0.40g, 0.68mmol)与 **40A** (0.27g, 0.68mmol)溶于 DMF (20mL), 加入对甲苯磺酸水合物(0.39g, 2.04mmol), 氮气保护, 100℃反应 16h, 反应液冷却至室温, 加入 50mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 有黄色固体析出, 抽滤, 滤饼水洗 3 次, 二氯甲烷将滤饼复溶, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=50/1-15/1)得到产物, 进一步制备 HPLC 纯化(流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 0.1% TFA))得到产物, 产物经碳酸氢钠水溶液游离后二氯甲烷萃取, 浓缩, 干燥得化合物 **156**, (0.11g, 收率: 17%)。

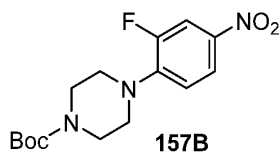
10 LCMS $m/z = 473.3[(M+2H)/2]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.37 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 8.52 – 8.44 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.58(d, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.36 (t, 1H), 7.25 – 7.14 (m, 1H), 7.09 (t, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.77 – 6.73 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 3.89 (dd, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.20 – 3.15(m, 4H), 3.09 (d, 2H), 2.77 – 2.66 (m, 1H), 2.62 (t, 2H), 2.54 – 2.48 (m, 5H), 2.28 (d, 2H), 2.20 – 2.08 (m, 1H), 2.01 – 1.92 (m, 1H), 1.85 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.79-1.72 (m, 2H), 1.67 – 1.58 (m, 1H), 1.36 – 1.26 (m, 2H)。

实施例 157: 化合物 157 的制备



20 第一步: 4-(2-氟-4-硝基苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(**157B**)
tert-butyl 4-(2-fluoro-4-nitrophenyl)piperazine-1-carboxylate

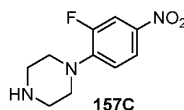


- 将 **157A** (10.00g, 62.86mmol) 与 N-Boc-哌嗪(11.71, 62.86mmol)溶于 DMF (50mL), 加入碳酸钾(17.38g, 125.72mmol), 50℃反应 12h, 反应液冷却至室温, 倒入 200mL 水中, 有黄色固体析出, 抽滤, 滤饼经水洗 3 次后, 将其复溶到 300mL 二氯甲烷中, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得 **157B** (20.0g), 直接用于下一步反应。

LCMS $m/z = 270.1 [M-55]^+$ 。

第二步: 1-(2-氟-4-硝基苯基)哌嗪(**157C**)

1-(2-fluoro-4-nitrophenyl)piperazine

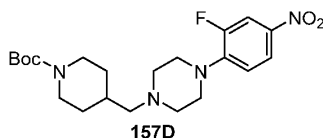


- 将 **157B** (20.00g, 61.47mmol)溶于二氯甲烷(50mL), 室温下滴加 1,4-二氧六环的盐酸溶液(20mL, 4mol/L), 室温反应 1h, 减压除去溶剂, 加少量水使之溶解, 氢氧化钠水溶液调节 pH 至碱性, 二氯甲烷萃取 3 次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得 **157C** (13.8g, 收率: 99%), 直接用于下一步反应。

LCMS $m/z = 226.1 [M+H]^+$ 。

- 第三步: 叔丁基 4-((4-(2-氟-4-硝基苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羧酸酯(**157D**)

tert-butyl 4-((4-(2-fluoro-4-nitrophenyl)piperazin-1-yl)methyl)piperidine-1-carboxylate

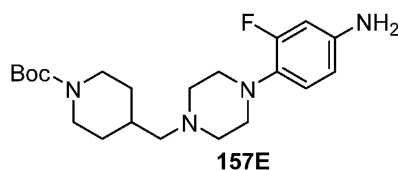


- 将 **157C** (12.8g, 56.83mmol), 1-叔丁氧羰基哌啶-4-甲醛(12.12, 56.83mmol)溶于二氯甲烷(130mL)中, 依次加入醋酸(13.65g, 227.32mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠 (24.09g, 113.66mmol), 室温反应 4h, 氢氧化钠水溶液调节反应液至碱性, 分液收集有机相, 水相经二氯甲烷萃取 3 次后与之前有机相合并, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化(流动相: 石油醚/乙酸乙酯(V/V)=1/1 除去小极性杂质, 二氯甲烷/甲醇(V/V)=20/1)得到 **157D**, (24.0g, 收率: 99%)。

LCMS $m/z = 423.2 [M+H]^+$ 。

- 第四步: 4-((4-(4-氨基-2-氟苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(**157E**)

tert-butyl 4-((4-(4-amino-2-fluorophenyl)piperazin-1-yl)methyl)piperidine-1-carboxylate

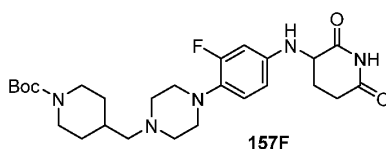


将 **157D** (12.00g, 28.40mmol) 溶于乙酸乙酯 (250mL) 中, 加入钯碳 (wt%=10%, 5.00g), 1 atm 氢气置换 3 次, 30℃ 反应 4h, 直接硅藻土过滤除去钯碳, 二氯甲烷洗涤滤饼, 合并有机相, 减压浓缩得到 **157E**, (10.9g, 收率: 98%), 直接用于下一步。

LCMS $m/z = 393.3[M+H]^+$ 。

第五步: 4-((4-(4-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)-2-氟苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(**157F**)

tert-butyl 4-((4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-yl)amino)-2-fluorophenyl)piperazin-1-yl)methyl)piperidine-1-carboxylate

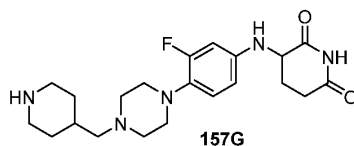


150mL 封管中, 将 **157E** (3.50g, 8.92mmol) 与化合物 3-溴哌啶-2,6-二酮(5.14g, 26.76mmol)溶于 DMF (60mL), 加入碳酸氢钠(4.50g, 53.52mmol), 密闭, 90℃ 反应 16h, 反应液冷却至室温, 加入 300mL 乙酸乙酯稀释反应液, 水洗 3 次, 饱和食盐水洗涤 1 次, 有机相经无水硫酸钠, 减压浓缩, 柱层析纯化(流动相: 石油醚/乙酸乙酯(V/V)=1/1)得到 **157F**, (2.7g, 收率: 60%)。

LCMS $m/z = 504.3[M+H]^+$ 。

第六步: 3-((3-氟-4-(4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮(化合物 **157G**)

3-((3-fluoro-4-(4-(piperidin-4-ylmethyl)piperazin-1-yl)phenyl)amino)piperidine-2,6-dione



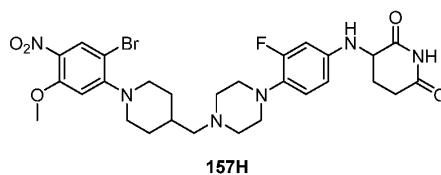
将 **157F** (2.70g, 5.36mmol) 溶于二氯甲烷(50mL), 室温下滴加 1,4-二氧六环的盐酸溶液(15mL, 4mol/L), 室温反应 0.5h, 减压浓缩除去溶剂, 残余物再以 200mL 甲醇复溶, 加入碳酸钾固体, 搅拌 30min, 调节 pH 至碱性, 抽滤, 滤饼经二氯甲烷洗涤, 合并有机

相, 减压浓缩得 **157G** (2.16g, 收率: 99%)。

LCMS $m/z = 404.2 [M+H]^+$ 。

第七步: 3-((4-(4-((1-(2-溴-5-甲氧基-4-硝基苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-3-氟苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮(**157H**)

- 5 3-((4-(4-((1-(2-bromo-5-methoxy-4-nitrophenyl)piperidin-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)-3-fluorophenyl)amino)piperidine-2,6-dione

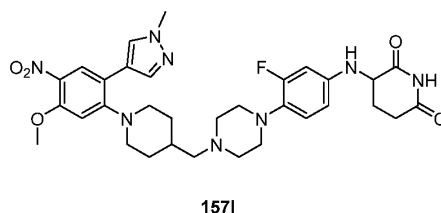


- 将 **157G** (2.06, 5.11mmol)与 1-溴-2-氟-4-甲氧基-5-硝基苯(**1C**) (1.28g, 5.11mmol)溶于 DMSO (50mL), 加入碳酸氢钠(2.15g, 25.55mmol), 100℃反应 3h, 反应液冷却至室温,
10 加入 200mL 乙酸乙酯稀释反应液, 水洗 3 次, 饱和氯化钠洗涤 1 次, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=50/1-20/1)得到 **157H** (1.71g, 收率: 53%)。

LCMS $m/z = 633.2 [M+H]^+$ 。

- 第八步: 3-((3-氟-4-(4-((1-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮(化合物 **157I**)

3-((3-fluoro-4-(4-((1-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)piperidin-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)phenyl)amino)piperidine-2,6-dione

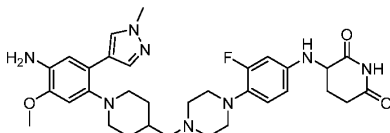


- 将 **157H** (1.81g, 2.86mmol), (1-甲基-1H-吡唑-4-基)硼酸(0.58g, 4.58mmol)溶于 1,4-二氧六环(40mL)中, 加入 Pd(dppf)Cl₂ · DCM (0.23g, 0.29mmol), 碳酸钾(0.79g, 5.72mmol)的水溶液(5mL), 氮气置换 3 次, 80℃反应 3h, 反应液冷却至室温, 加入 200mL 乙酸乙酯稀释反应液, 水洗 3 次, 饱和氯化钠洗涤 1 次, 有机相经无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 柱层析纯化(流动相: 石油醚/乙酸乙酯(V/V)=3/1-纯乙酸乙酯)得到 **157I** (0.43g, 收率: 24%)。

- 25 LCMS $m/z = 635.3 [M+H]^+$ 。

第九步: 3-((4-(4-((1-(4-氨基-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-3-氟苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮(**157J**)

3-((4-(4-((1-(4-amino-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)-3-fluorophenyl)amino)piperidine-2,6-dione



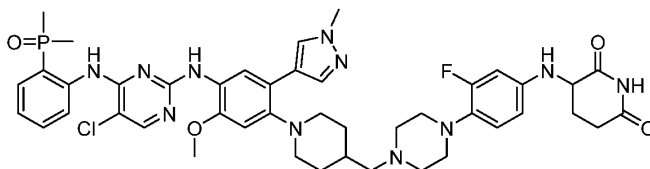
157J

将 **157I** (0.43g, 0.67mmol) 溶于四氢呋喃(18mL), 加入锌粉(0.22g, 3.35mmol), 再滴加氯化铵(0.18g, 3.35mmol)的水溶液(3mL), 室温反应 0.5h, 向反应液中加入 2mL 氨水以及 10mL 水, 用二氯甲烷萃取 3 次, 合并有机相, 有机相经无水硫酸钠干燥后减压浓缩, 得到 **157J**(0.41g)。

10 LCMS $m/z = 605.3 [M+H]^+$ 。

第十步: 3-((4-(4-((1-(4-((5-氯-4-((2-(二甲基磷酰基)苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-3-氟苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮(化合物 **157**)

15 3-((4-(4-((1-(4-((5-chloro-4-((2-(dimethylphosphoryl)phenyl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)-3-fluorophenyl)amino)piperidine-2,6-dione



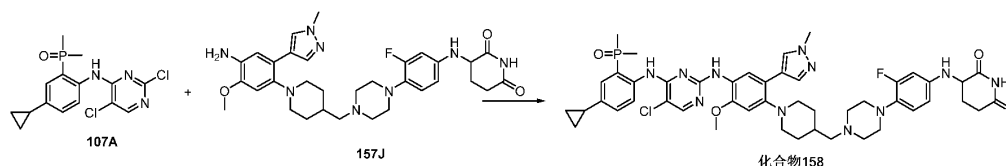
化合物157

将 **157J** (0.13g, 0.22mmol) 与 **109B** (0.07g, 0.22mmol) 溶于 DMF (8mL), 加入对甲苯磺酸水合物(0.13g, 0.66mmol), 氮气保护, 100℃ 反应 16h, 反应液冷却至室温, 加入 50mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 有黄色固体析出, 抽滤, 滤饼水洗 3 次, 二氯甲烷将滤饼复溶, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=50/1-15/1)得到产物, 进一步制备 HPLC 纯化(流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 0.1% TFA)) 得到产物, 产物经碳酸氢钠水溶液游离后二氯甲烷萃取, 浓缩, 干燥得化合物 **157**(10mg, 收率: 5%)。

25 LCMS $m/z = 442.7[(M+2H)/2]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.20 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 8.48 – 8.39 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.04 – 6.93 (m, 2H), 6.84 (d, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.51 (dd, 1H), 6.43 (dd, 1H), 5.78 (d, 1H), 4.29 – 4.21 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.08 (d, 2H), 2.90 – 2.82 (m, 4H), 2.78 – 2.68 (m, 1H), 2.66 – 2.54 (m, 4H), 2.54 – 2.45 (m, 2H), 2.27 (d, 2H), 2.13 – 2.05 (m, 1H), 1.90 – 1.82 (m, 1H), 1.82 – 1.70 (m, 9H), 1.70 – 1.60 (m, 1H), 1.31 (d, 2H)。

实施例 158: 化合物 158 的制备



第一步: 3-((4-(4-((1-(4-((5-氯-4-((4-环丙基-2-(二甲基磷酰基)苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-3-氟苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮(化合物 158)

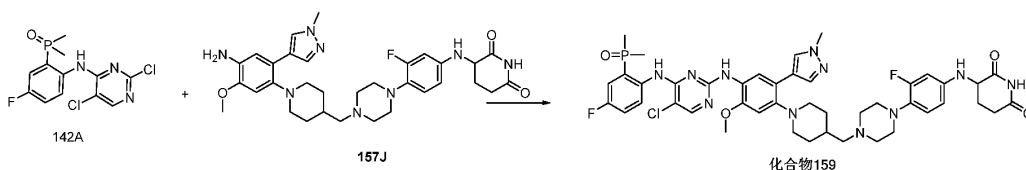
3-((4-(4-((1-(4-((5-chloro-4-((4-cyclopropyl-2-(dimethylphosphoryl)phenyl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)-3-fluorophenyl)amino)piperidine-2,6-dione

将 **157J** (0.13g, 0.22mmol) 与 **107A** (0.08g, 0.22mmol) 溶于 DMF (8mL), 加入对甲苯磺酸水合物(0.13g, 0.66mmol), 氮气保护, 100℃ 反应 16h, 反应液冷却至室温, 加入 50mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 有黄色固体析出, 抽滤, 滤饼水洗 3 次, 二氯甲烷将滤饼复溶, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=50/1-15/1)得到产物, 进一步制备 HPLC 纯化(流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 0.1% TFA))得到产物, 产物经碳酸氢钠水溶液游离后二氯甲烷萃取, 浓缩, 干燥得化合物 **158** (10mg, 收率: 5%)。

LCMS m/z = 462.8[(M+2H)/2] $^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.10 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 8.30 – 8.20 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.23 (dd, 1H), 6.87 – 6.79 (m, 2H), 6.51 (dd, 1H), 6.48 – 6.38 (m, 2H), 5.79 (d, 1H), 4.29 – 4.19 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.08 (d, 2H), 2.88 (s, 4H), 2.77 – 2.68 (m, 1H), 2.67 – 2.50 (m, 6H), 2.36 – 2.23 (m, 2H), 2.13 – 2.05 (m, 1H), 2.04 – 1.85 (m, 1H), 1.85 – 1.77 (m, 4H), 1.77 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.71 – 1.61 (m, 1H), 1.40 – 1.28 (m, 2H), 0.93 – 0.87 (m, 2H), 0.54 – 0.48 (m, 2H)。

实施例 159: 化合物 159 的制备



第一步：3-((4-(4-((1-(4-((5-氯-4-((2-(二甲基磷酰基)-4-氟苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-3-氟苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮(化合物 159)

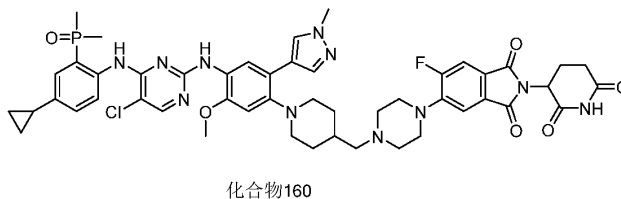
- 5 3-((4-(4-((1-(4-((5-chloro-4-((2-(dimethylphosphoryl)-4-fluorophenyl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)-3-fluorophenyl)amino)piperidine-2,6-dione

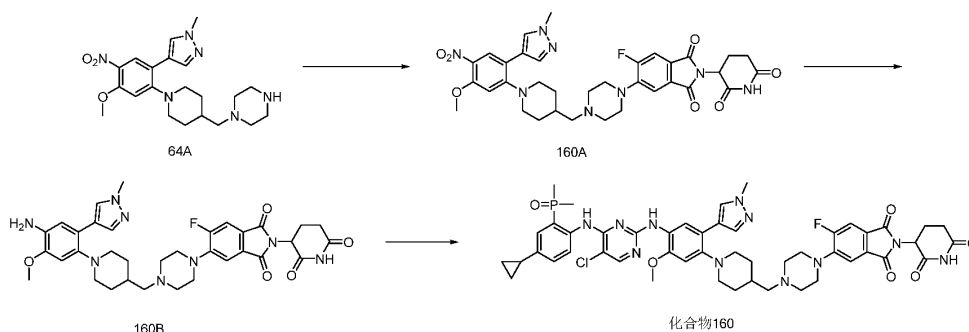
将 157J (0.13g, 0.22mmol)与 142A (0.07g, 0.22mmol)溶于 DMF (8mL), 加入对甲苯磺酸水合物(0.13g, 0.66mmol), 氮气保护, 100℃反应 16h, 反应液冷却至室温, 加入 50mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 有黄色固体析出, 抽滤, 滤饼水洗 3 次, 二氯甲烷将滤饼复溶, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(V/V)=50/1-15/1)得到产物, 进一步制备 HPLC 纯化(流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 0.1% TFA))得到产物, 产物经碳酸氢钠水溶液游离后二氯甲烷萃取, 浓缩, 干燥得化合物 159 (12mg, 收率: 6%)。

- 15 LCMS $m/z = 451.8[(M+2H)/2]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.06 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.46 – 7.38 (m, 1H), 6.87 – 6.78 (m, 2H), 6.75 – 6.59 (m, 1H), 6.51 (dd, 1H), 6.42 (d, 1H), 5.79 (d, 1H), 4.31 – 4.20 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.12 – 3.04 (m, 2H), 2.91 – 2.82 (m, 4H), 2.78 – 2.66 (m, 1H), 2.65 – 2.52 (m, 4H), 2.49 – 2.43 (m, 2H), 2.28 (d, 2H), 2.14 – 2.04 (m, 1H), 2.04 – 1.73 (m, 10H), 1.70 – 1.59 (m, 1H), 1.35 – 1.28 (m, 2H)。

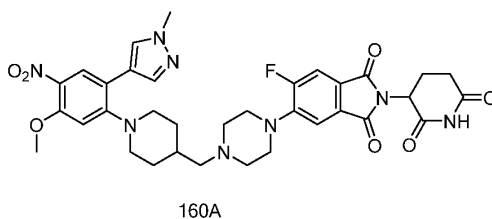
实施例 160: 化合物 160 的制备





第一步：2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟-6-(4-((1-(5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-硝基苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(**160A**)

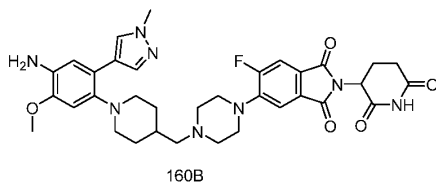
2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-5-fluoro-6-(4-((1-(5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-nitrophenyl)piperidin-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)isoindoline-1,3-dione



将 **64A** (1.5 g, 3.62 mmol), 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5,6-二氟异吲哚啉-1,3-二酮(1.07 g, 3.62 mmol), DIPEA (0.70 g, 5.43 mmol)和 DMSO (15 mL)加入反应瓶中, 90℃反应 3h, 冰水冷却, 加入乙酸乙酯(100 mL)和水(100 mL), 搅拌 5min, 静置分层, 有机层饱和氯化钠溶液(100 mL×2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩干, 残余物柱层析纯化(洗脱剂: DCM/CH₃OH=DCM 至 50/1 至 20/1), 得 **160A** (1.7 g, 收率: 68.19%)。

第二步：5-(4-((1-(4-氨基-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟异吲哚啉-1,3-二酮(**160B**)

5-(4-((1-(4-amino-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-6-fluoroisoindoline-1,3-dione

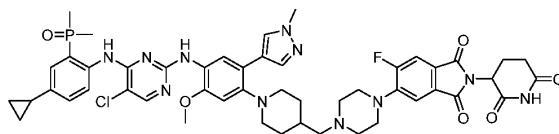


将 **160A** (0.5 g, 0.73 mmol), 锌粉(0.24 g, 3.63 mmol), 氯化铵(0.19 g, 3.63 mmol), 四氢呋喃(6 mL)和水(2 mL)加入反应瓶中, 室温反应 1h, 加入二氯甲烷(50 mL)和氨水(10 mL), 搅拌 2min, 铺适量硅藻土, 抽滤, 适量二氯甲烷洗涤, 滤液分层, 有机层水(20 mL

×1)洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得 **160B** (0.40 g, 收率: 83.18%)。

第三步: 5-(4-((1-(4-((5-氯-4-((4-环丙基-2-(二甲基磷酰基)苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟异吲哚啉-1,3-二酮(化合物 **160**)

- 5 5-(4-((1-(4-((5-chloro-4-((4-cyclopropyl-2-(dimethylphosphoryl)phenyl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-6-fluoroisindoline-1,3-dione



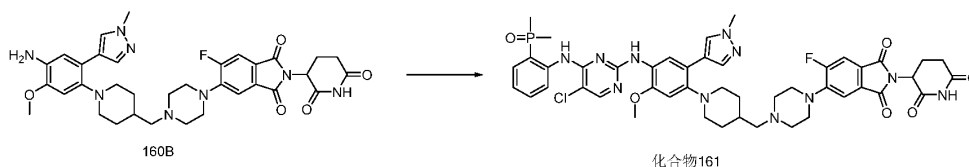
化合物 **160**

- 将 **160B** (0.4 g, 0.61 mmol), **107A** (0.22 g, 0.61 mmol), 一水合对甲苯磺酸(0.23 g, 1.22 mmol)和 DMF (5 mL)加入反应瓶中, 100℃反应约 18h, 冰水冷却下加入乙酸乙酯(20 mL)和饱和碳酸氢钠溶液(20 mL), 搅拌, 静置分层, 有机层饱和氯化钠溶液(20 mL×2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩干, 残余物柱层析纯化, 洗脱剂: DCM/CH₃OH=50/1 至 30/1 至 20/1, 所得粗品用制备 HPLC (仪器: waters 2767 制备液相; 色谱柱: XBridge@ Prep C18(30mm×150mm); 流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 0.1% TFA))
- 15 纯化, 制备产物以饱和碳酸氢钠水溶液碱化游离得到化合物 **160** (0.11 g, 收率: 18.43%)。

LCMS $m/z = 489.8 [(M+2H)/2]^+$ 。

- ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.15-11.03 (m, 2H), 8.31 – 8.23 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.24 (dd, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.10 (dd, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.27 (s, 4H), 3.15-3.04 (m, 2H), 2.95-2.83 (m, 1H), 2.68 – 2.51 (m, 8H), 2.31 (d, 2H), 2.05 – 1.97 (m, 2H), 1.89 – 1.56 (m, 11H), 1.42-1.30(m, 1H), 0.95 – 0.87 (m, 2H), 0.54-0.47 (m, 2H)。
- 20

实施例 161: 化合物 **161** 的制备



- 第一步: 5-(4-((1-(4-((5-氯-4-((2-(二甲基磷酰基)苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟异吲哚啉-1,3-二酮(化合物 **161**)
- 25

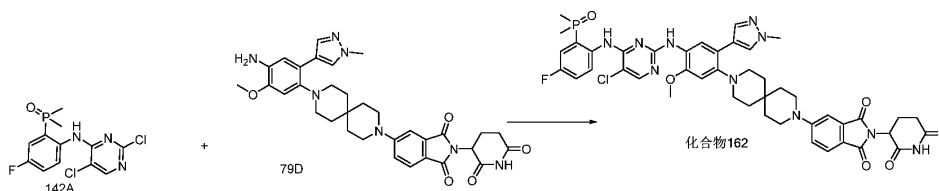
5-(4-((1-(4-((5-chloro-4-((2-(dimethylphosphoryl)phenyl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-6-fluoroisoindoline-1,3-dione

将 **160B** (0.41 g, 0.64 mmol), **109B** (0.2 g, 0.64 mmol), 一水合对甲苯磺酸(0.24 g, 1.28 mmol)和 DMF (5 mL)加入反应瓶中, 100℃反应约 18h, 冰水冷却下加入乙酸乙酯(20 mL)和饱和碳酸氢钠溶液(20 mL), 搅拌, 静置分层, 有机层饱和氯化钠溶液(20 mL×2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩干, 残余物柱层析纯化, 洗脱剂: DCM/CH₃OH=50/1 至 30/1 至 20/1, 所得粗品继续用制备 HPLC(仪器: waters 2767 制备液相; 色谱柱: XBridge@ Prep C18(30mm×150mm); 流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 0.1% TFA))纯化, 制备产物以饱和碳酸氢钠水溶液碱化游离得到化合物 **161** (0.22 g, 收率: 36.63%)。

LCMS $m/z = 469.7 [(M+2H)/2]^+$ 。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.21 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 8.52 – 8.36 (m, 1H), 8.28 – 8.14 (m, 1H), 8.14 – 8.07 (m, 1H), 8.02 – 7.90 (m, 1H), 7.90 – 7.78 (m, 1H), 7.76 – 7.40 (m, 4H), 7.08 – 6.90 (m, 2H), 6.86 – 6.73 (m, 1H), 5.16 – 5.05 (m, 1H), 3.93 – 3.73 (m, 6H), 3.33 – 3.17 (m, 4H), 3.15 – 3.00 (m, 2H), 2.98 – 2.79 (m, 1H), 2.70 – 2.45 (m, 8H), 2.40 – 2.20 (m, 2H), 2.08 – 1.99 (m, 1H), 1.90 – 1.50 (m, 9H), 1.42 – 1.22 (m, 2H)。

实施例 162: 化合物 162 的制备



20 第一步: 5-(9-(4-((5-氯-4-((2-(二甲基磷酰基)-4-氟苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异二氢吲哚-1,3-二酮(化合物 **162**)

5-(9-(4-((5-chloro-4-((2-(dimethylphosphoryl)-4-fluorophenyl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione

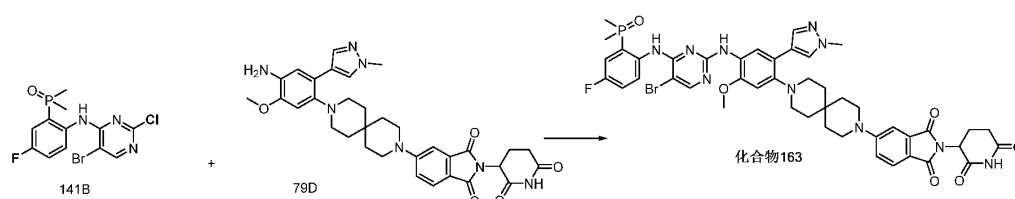
将 **79D** (397.60 mg, 0.65 mmol)和 **142A** (238.89 mg, 0.72 mmol)溶于 DMF (8 mL)中, 加入对甲苯磺酸一水合物(370.93 mg, 1.95 mmol), 氮气保护, 100℃反应过夜。冷却至室温, 加入 20 mL 水和 20 mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 抽滤, 滤饼用二氯甲烷溶解、萃取,

有机相用无水硫酸钠干燥后，减压浓缩，用硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-15/1)得到化合物 **162** (140 mg, 收率: 23.69%)。

LCMS $m/z = 909.3 [M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.05 (s, 2H), 8.42 (br.s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.10 (s, 1H),
5 8.03 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.70 – 7.57 (m, 2H), 7.48 – 7.17 (m, 3H), 6.87 (s, 1H), 6.67 (br.s,
1H), 5.11 – 5.00 (m, 1H), 3.93 – 3.75 (m, 6H), 3.60 – 3.40 (m, 4H), 3.00 – 2.75 (m, 5H), 2.70
– 2.50 (m, 2H), 2.10 – 1.92 (m, 1H), 1.88 – 1.72 (m, 6H), 1.72 – 1.52 (m, 8H)。

实施例 163: 化合物 **163** 的制备



10 第一步: 5-(9-(4-((5-溴-4-((2-(二甲基磷酰基)-4-氟苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异二氢吲哚-1,3-二酮(化合物 **163**)

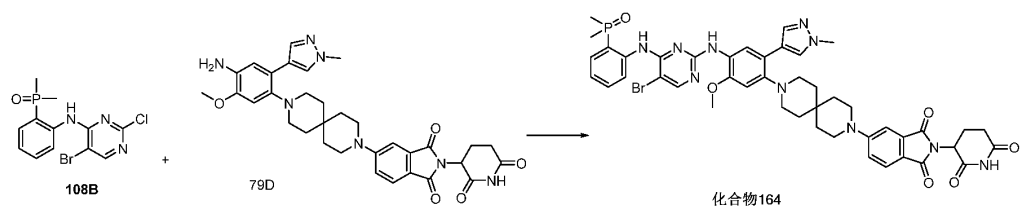
5-(9-(4-((5-bromo-4-((2-(dimethylphosphoryl)-4-fluorophenyl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione

15 将 **79D** (400 mg, 0.65 mmol)和 **141B** (270.67 mg, 0.72 mmol)溶于 DMF (8 mL)中,加入对甲苯磺酸一水合物(370.93 mg, 1.95 mmol), 氮气保护, 100℃反应过夜。冷却至室温, 加入 20 mL 水和 20 mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 抽滤, 滤饼用 DCM 溶解、萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥后, 减压浓缩, 用硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-15/1)得到化合物 **163**(150 mg, 收率: 24.19%)。

LCMS $m/z = 953.3 [M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.06 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 8.30 (br.s, 1H), 8.20 – 8.13 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.69 – 7.57 (m, 2H), 7.45 – 7.19 (m, 3H), 6.87 (s, 1H), 6.69 (br.s, 1H), 5.11 – 5.01 (m, 1H), 3.92 – 3.75 (m, 6H), 3.58 – 3.42 (m, 4H), 2.97 – 2.77 (m,
25 5H), 2.65 – 2.50 (m, 2H), 2.10 – 1.95 (m, 1H), 1.85 – 1.72 (m, 6H), 1.72 – 1.54 (m, 8H)。

实施例 164: 化合物 **164** 的制备



第一步：5-(9-(4-((5-溴-4-((2-(二甲基磷酰基)苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑)-4-基)苯基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异二氢吲哚-1,3-二酮(化合物 164)

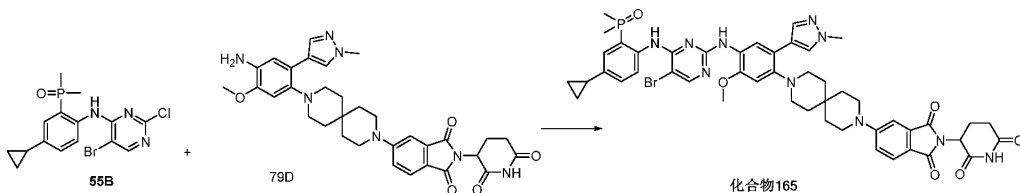
- 5 5-(9-(4-((5-bromo-4-((2-(dimethylphosphoryl)phenyl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione

将 **79D** (400 mg, 0.65 mmol)和 **108B** (257.81 mg, 0.72 mmol)溶于 DMF (8 mL)中,加入对甲苯磺酸一水合物(370.93 mg, 1.95 mmol), 氮气保护, 100℃反应过夜。冷却至室温, 加入 20 mL 水和 20 mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 抽滤, 滤饼用二氯甲烷溶解、萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥后, 减压浓缩, 用硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-10/1), 得到的产品进一步制备液相纯化(仪器: waters 2767 制备色谱柱: SunFire® Prep C18 (19 mm×150 mm); 流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 0.1% TFA))得到化合物 **164** 的三氟乙酸盐, 向化合物 **164** 的三氟乙酸盐中加入 60 mL 二氯甲烷和 30 mL 饱和碳酸氢钠溶液, 分层, 有机相用无水硫酸钠干燥后, 减压浓缩, 得到化合物 **164** (120 mg, 收率: 19.73%)。

LCMS $m/z = 935.3 [M+H]^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.05 (s, 1H), 10.94 (s, 1H), 8.33 (br.s, 1H), 8.22 – 8.13 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.70 – 7.43 (m, 3H), 7.36 – 7.21 (m, 2H), 7.07 – 6.92 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 5.12 – 4.99 (m, 1H), 3.88 – 3.77 (m, 6H), 3.58 – 3.45 (m, 4H), 2.96 – 2.77 (m, 5H), 2.70 – 2.50 (m, 2H), 2.10 – 1.95 (m, 1H), 1.84 – 1.51 (m, 14H)。

实施例 165: 化合物 165 的制备



第一步：5-(9-(4-((5-溴-4-((4-环丙基-2-(二甲基磷酰基)苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑)-4-基)苯基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-2-(2,6-二氧代哌啶

-3-基)异二氢吡啶-1,3-二酮(化合物 165)

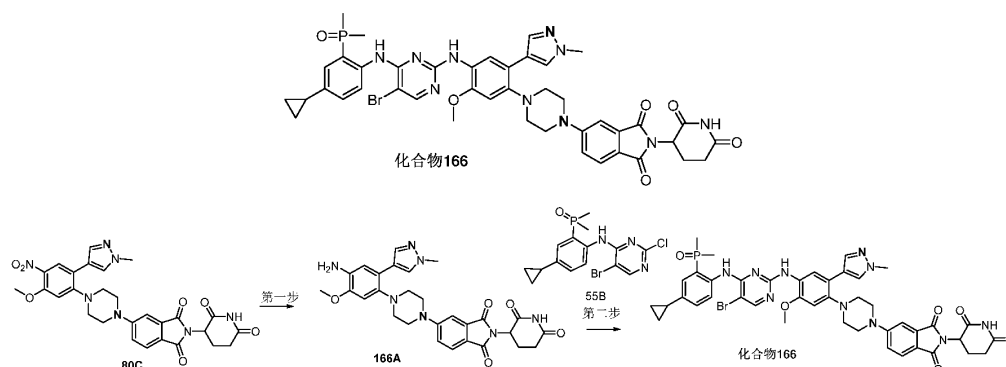
5-(9-(4-((5-bromo-4-((4-cyclopropyl-2-(dimethylphosphoryl)phenyl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione

- 5 将 **79D** (397.60 mg, 0.65 mmol)和 **55B** (286.46 mg, 0.72 mmol)溶于 DMF (8 mL)中,加入对甲苯磺酸一水合物(370.93 mg, 1.95 mmol), 氮气保护, 100℃反应过夜。冷却至室温, 加入 20 mL 水和 20 mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 抽滤, 滤饼用二氯甲烷溶解、萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥后, 减压浓缩, 用硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/1-15/1)得到化合物 **165** (190 mg, 收率: 29.95%)。

- 10 LCMS $m/z = 975.3 [M+H]^+$ 。

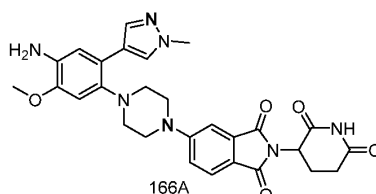
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.05 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.24 – 8.08 (m, 3H), 8.00 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.72 – 7.50 (m, 2H), 7.38 – 7.16 (m, 3H), 6.88 (s, 1H), 6.48 (br.s, 1H), 5.12 – 5.01 (m, 1H), 3.96 – 3.72 (m, 6H), 3.60 – 3.44 (m, 4H), 3.00 – 2.77 (m, 5H), 2.70 – 2.50 (m, 2H), 2.10 – 1.50 (m, 16H), 1.00 – 0.80 (m, 2H), 0.60 – 0.40 (m, 2H)。

15 实施例 166: 化合物 166 的制备



第一步: 5-(4-(4-氨基-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)哌嗪-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(**166A**)

- 20 5-(4-(4-amino-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperazin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione



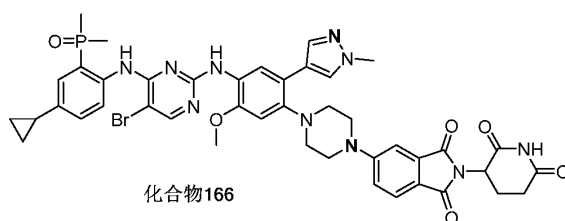
将 **80C** (10g, 18.40mmol)置于 500 mL 单口瓶中, 依次加入氯化铵 (14.76g,

276mmol), THF (100ml)、乙醇 (100ml)、水(50ml)和铁粉 (15.41g, 276mmol), 加毕, 80℃搅拌 2 h。冷却至室温, 过滤, 滤饼用二氯甲烷/甲醇(v/v=10/1)混合溶剂洗涤, 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 有机层用无水硫酸钠干燥后, 减压浓缩得到 **166A** (2 g, 收率: 20%)。

5 第二步: 5-(4-(4-((5-溴-4-((4-环丙基-2-(二甲基磷酰基)苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌嗪-1-基)-2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)异二氢吲哚-1,3-二酮(化合物 **166**)

5-(4-(4-((5-bromo-4-((4-cyclopropyl-2-(dimethylphosphoryl)phenyl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperazin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione

10



将 **166A** (0.4g, 0.74mmol) 和 **55B** (0.3g, 0.74mmol) 溶于 DMF (5ml) 中, 加入对甲苯磺酸一水化合物 (0.28g, 1.48mmol), 100℃搅拌过夜。冷却至室温, 加入 10 mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 析出固体, 过滤, 滤饼干燥后用硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇

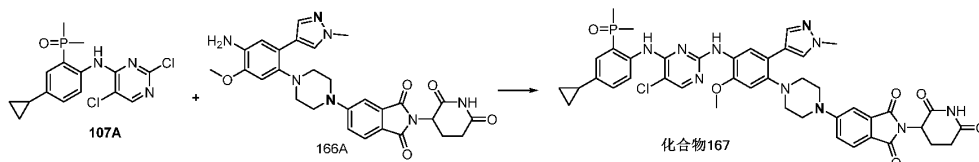
15 (V/V)=100/3-100/5)。所得残留物加入 8 mL 乙腈, 70℃搅拌 1 h。过滤, 滤饼减压干燥得到化合物 **166** (0.2g, 收率: 30%)。

LCMS $m/z = 454.3 [(M+2H)/2]^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.07 (s, 1H), 10.83 (s, 1H), 8.27 – 8.07 (m, 4H), 7.89 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.45 – 7.39 (m, 1H), 7.36 – 7.29 (m, 1H), 7.25 – 7.14 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.57 – 6.44 (m, 1H), 5.19 – 4.99 (m, 1H), 3.83 (d, 6H), 3.66 (s, 4H), 3.01 (s, 4H), 2.95 – 2.82 (m, 1H), 2.67 – 2.55 (m, 2H), 2.06 – 1.99 (m, 1H), 1.82 – 1.68 (m, 7H), 0.94 – 0.82 (m, 2H), 0.60 – 0.46 (m, 2H)。

20

实施例 167: 化合物 167 的制备



25 第一步: 5-(4-(4-((5-氯-4-((4-环丙基-2-(二甲基磷酰基)苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-

甲氧基-2-(1-甲基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌嗪-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异二氢吲哚-1,3-二酮(化合物 167)

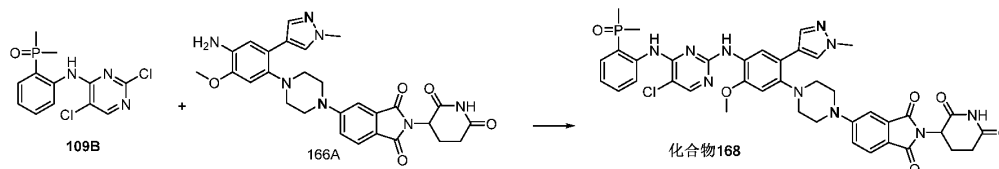
5-((4-((5-chloro-4-((4-cyclopropyl-2-(dimethylphosphoryl)phenyl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperazin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione

将 166A (0.4g, 0.74mmol) 和 107A (0.26g, 0.74mmol) 溶于 DMF (5ml) 中, 加入对甲苯磺酸一水化合物 (0.28g, 1.48mmol), 100℃ 搅拌过夜。冷却至室温, 加入 10 mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 析出固体, 过滤, 滤饼干燥后用硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇 (V/V)=100/3-100/5)。所得残留物加入 8 mL 乙腈, 70℃ 搅拌 1h。过滤, 滤饼减压干燥得到化合物 167(0.25g, 收率: 39%)。

LCMS $m/z = 432.2 [(M+2H)/2]^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.10 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 8.36 – 8.22 (m, 1H), 8.21 – 8.11 (m, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.46 – 7.39 (m, 1H), 7.38 – 7.30 (m, 1H), 7.26 – 7.15 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.57 – 6.39 (m, 1H), 5.13 – 5.00 (m, 1H), 3.83 (d, 6H), 3.66 (s, 4H), 3.01 (s, 4H), 2.96 – 2.82 (m, 1H), 2.69 – 2.52 (m, 2H), 2.09 – 1.97 (m, 1H), 1.83 – 1.67 (m, 7H), 0.94 – 0.83 (m, 2H), 0.59 – 0.48 (m, 2H)。

实施例 168: 化合物 168 的制备



第一步: 5-((4-((5-氯-4-((2-(二甲基磷酰基)苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑)-4-基)苯基)哌嗪-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异二氢吲哚-1,3-二酮(化合物 168)

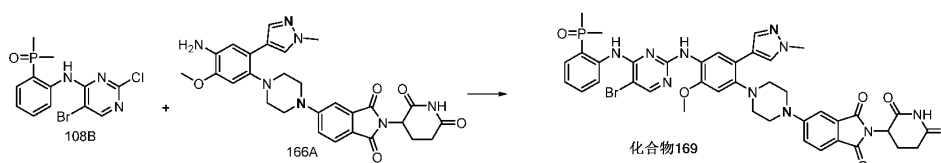
5-((4-((5-chloro-4-((2-(dimethylphosphoryl)phenyl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperazin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione

将 166A (0.45g, 0.83mmol) 和 109B (0.26g, 0.83mmol) 溶于 DMF (5mL) 中, 加入对甲苯磺酸一水化合物 (0.32g, 1.66mmol), 100℃ 搅拌过夜。冷却至室温, 加入 10 mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 析出固体, 过滤, 滤饼干燥后用硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇 (V/V)=100/3-100/5)。所得残留物加入 8 mL 乙腈, 70℃ 搅拌 1 h。过滤, 滤饼减压干燥得到化合物 168 (0.3g, 收率: 44%)。

LCMS $m/z = 412.2 [(M+2H)/2]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.21 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 8.48 – 8.39 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.13 – 8.06 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.56 – 7.46 (m, 1H), 7.44 – 7.39 (m, 1H), 7.37 – 7.28 (m, 1H), 7.07 – 6.92 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 5.14 – 5.01 (m, 1H),
5 3.83 (d, 6H), 3.64 (s, 4H), 3.01 (s, 4H), 2.95 – 2.84 (m, 1H), 2.68 – 2.53 (m, 2H), 2.05 – 1.98 (m, 1H), 1.76 (d, 6H)。

实施例 169：化合物 169 的制备



第一步：5-(4-(4-((5-溴-4-((2-(二甲基磷酰基)苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基
10 -2-(1-甲基-1H-吡唑)-4-基)苯基)哌嗪-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异二氢吡啶-1,3-二酮
(化合物 169)

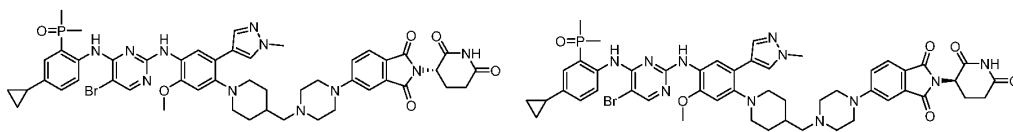
5-(4-(4-((5-bromo-4-((2-(dimethylphosphoryl)phenyl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperazin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindolin-1,3-dione

15 将 **166A** (0.4g, 0.74mmol) 和 **108B** (0.27g, 0.74mmol) 溶于 DMF (5ml) 中，加入对甲苯磺酸一水化合物 (0.28g, 1.48mmol)，100℃ 搅拌过夜。冷却至室温，加入 10 mL 饱和碳酸氢钠水溶液，析出固体，过滤，滤饼干燥后用硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇 (V/V)=100/3-100/5)。所得残留物加入 8 mL 乙腈，70℃ 搅拌 1 h。过滤，滤饼减压干燥得到化合物 **169** (0.25g, 收率：39%)。

20 LCMS $m/z = 434.2 [(M+2H)/2]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.07 (s, 1H), 10.94 (s, 1H), 8.39 – 8.28 (m, 1H), 8.25 – 8.16 (m, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.54 – 7.45 (m, 1H), 7.44 – 7.39 (m, 1H), 7.36 – 7.29 (m, 1H), 7.09 – 6.92 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 5.15 – 5.04 (m, 1H),
25 3.82 (d, 6H), 3.64 (s, 4H), 3.00 (s, 4H), 2.95 – 2.81 (m, 1H), 2.68 – 2.53 (m, 2H), 2.09 – 1.93 (m, 1H), 1.76 (d, 6H)。

实施例 170 和实施例 171：化合物 170 和 171 的制备



化合物170和化合物171

取 300 mg 化合物 **106** 使用 SFC 制备分离纯化。SFC 制备分离条件：仪器：Waters 150 MGM；色谱柱：Chiralpak Column；流动相：A for CO₂ and B for IPA (异丙醇)+ACN(乙腈)；梯度：65% phase B isocratic elution；流速：120mL/min；背压：100 bar；柱温：35℃；

5 波长：220 nm。

SFC 分析条件：仪器：SHIMADZU LC-30AD sfc；色谱柱：Chiralpak AD-3 50×4.6mm I.D., 3μm；流动相：A for CO₂ and B for IPA (异丙醇)+ACN(乙腈) (0.05%DEA (二乙胺))；梯度：B 60%；流速：3mL/min；背压：100 bar；柱温：35℃；波长：220 nm。

经制备分离后，合并相同保留时间的组分，冷冻干燥，20mL DCM 复溶，加入水(10mL)

10 和饱和碳酸氢钠溶液(1mL)萃取，分离有机层，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得化合物 **170** (30mg)和化合物 **171** (70mg)。

化合物 **170**：

SFC 分析条件下保留时间 1.6min，

LCMS m/z = 502.8 [(M+2H)/2]⁺。

15 ¹H NMR(400 MHz, D₂O/CF₃COOD(v/v=1:1)) δ 8.23 (s, 1H), 7.96 – 7.75 (m, 5H), 7.46 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.31 – 7.15 (m, 2H), 6.92 (d, 1H), 5.12 (dd, 1H), 4.22 – 4.07 (m, 5H), 4.03 (s, 3H), 3.93 – 3.70 (m, 6H), 3.62 – 3.48 (m, 2H), 3.39 – 3.18 (m, 4H), 2.95 – 2.85 (m, 2H), 2.82 – 2.67 (m, 1H), 2.63 – 2.44 (m, 1H), 2.37 – 2.16 (m, 3H), 2.12 – 1.88 (m, 9H), 1.19 – 1.08 (m, 2H), 0.73 – 0.65 (m, 2H)。

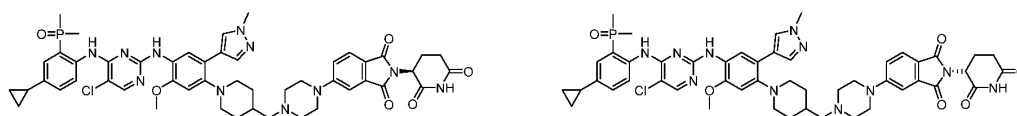
20 化合物 **171**：

SFC 分析条件下保留时间 2.7min，

LCMS m/z = 502.8 [(M+2H)/2]⁺。

25 ¹H NMR(400 MHz, D₂O/CF₃COOD(v/v=1:1)) δ 8.23 (s, 1H), 7.96 – 7.75 (m, 5H), 7.46 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.31 – 7.15 (m, 2H), 6.92 (d, 1H), 5.12 (dd, 1H), 4.22 – 4.07 (m, 5H), 4.03 (s, 3H), 3.93 – 3.70 (m, 6H), 3.62 – 3.48 (m, 2H), 3.39 – 3.18 (m, 4H), 2.95 – 2.85 (m, 2H), 2.82 – 2.67 (m, 1H), 2.63 – 2.44 (m, 1H), 2.37 – 2.16 (m, 3H), 2.12 – 1.88 (m, 9H), 1.19 – 1.08 (m, 2H), 0.73 – 0.65 (m, 2H)。

实施例 **172** 和实施例 **173**：化合物 **172** 和 **173** 的制备



化合物172和化合物173

取 345 mg 化合物 **107** 使用 SFC 制备分离纯化。SFC 制备分离条件：仪器：Waters 150 MGM；色谱柱：Chiralpak Column；流动相：A for CO₂ and B for IPA+ACN；梯度：70% phase B isocratic elution；流速：100mL/min；背压：100 bar；柱温：35℃；波长：220 nm。

- 5 SFC 分析条件：仪器：SHIMADZU LC-30AD sfc；色谱柱：Chiralpak AD-3 50×4.6mm I.D., 3μm；流动相：A for CO₂ and B for IPA+ACN (0.05%DEA)；梯度：B 60%；流速：3mL/min；背压：100 bar；柱温：35℃；波长：220 nm。

经制备分离后，合并相同保留时间的组分，减压浓缩得到化合物 **172**(160mg)和化合物 **173**(165mg)。

- 10 化合物 **172**：SFC 分析条件下保留时间 1.5min，LCMS m/z =960.2[M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, D₂O/CF₃COOD(v/v=1:1)) δ 8.14 (s, 1H), 8.02 – 7.91 (m, 3H), 7.86 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.31 – 7.13 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 5.12 (dd, 1H), 4.25 – 4.08 (m, 5H), 4.04 (s, 3H), 3.95 – 3.73 (m, 6H), 3.63 – 3.45 (m, 2H), 3.39 – 3.18 (m, 4H), 2.94 – 2.85 (m, 2H), 2.83 – 2.67 (m, 1H), 2.63 – 2.44 (m, 1H), 2.37 – 2.19 (m, 3H),
15 2.13 – 1.88 (m, 9H), 1.20 – 1.06 (m, 2H), 0.72 – 0.64 (m, 2H)。

化合物 **173**：SFC 分析条件下保留时间 2.5min，LCMS m/z =960.2[M+H]⁺。

- ¹H NMR (400 MHz, D₂O/CF₃COOD(v/v=1:1)) δ 8.14 (s, 1H), 8.03 – 7.91 (m, 3H), 7.86 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.30 – 7.16 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 5.12 (dd, 1H), 4.25 – 4.08 (m, 5H), 4.04 (s, 3H), 3.94 – 3.75 (m, 6H), 3.62 – 3.45 (m, 2H), 3.38 – 3.15 (m, 4H), 2.94 – 2.85 (m, 2H), 2.83 – 2.66 (m, 1H), 2.63 – 2.45 (m, 1H), 2.35 – 2.17 (m, 3H),
20 2.12 – 1.89 (m, 9H), 1.18 – 1.06 (m, 2H), 0.74 – 0.64 (m, 2H)。

对照化合物 A：制备方法见 WO2021036922	对照化合物 B：制备方法见 WO2019114770
-----------------------------------	-----------------------------------

生物测试例

测试例 1：NCI-H1975 (EGFR-L858R-T790M)和 A431 (EGFR-WT)细胞的增殖抑制

活性

NCI-H1975 (EGFR-L858R-T790M)和 A431 (EGFR-WT)细胞购自于 ATCC, 培养基分别为 RPMI1640+10%FBS 和 DMEM+10%FBS, 于 37 °C, 5% CO₂ 孵箱中培养。第一天, 收集处于指数生长期的 NCI-H1975 (EGFR-L858R-T790M)和 A431 (EGFR-WT)细胞, 用自动细胞分析仪(countstar)进行活细胞计数。用培养基将细胞悬液调整后铺板 96 孔细胞培养板, NCI-H1975(EGFR-L858R-T790M)细胞每孔 1000 个, A431 细胞每孔 3000 个。第二天, 吸去培养基, 每孔加入 90 μL 新鲜培养基和 10 μL 不同浓度化合物, 每孔 DMSO 终浓度为 0.1%。于 37 °C, 5% CO₂ 孵箱中培养 72 小时。药物处理 72 小时后, 每孔加入 50 μL 预先融化并平衡到室温的 CTG 溶液(promega, G7572), 用微孔板震荡器混匀 2min, 于室温放置 10min 后用酶标仪(PHERAstar FSX)测定荧光信号值。

细胞存活率用公式 $V_{\text{sample}}/V_{\text{vehicle control}} \times 100\%$ 计算。其中 V_{sample} 为药物处理组的读数, $V_{\text{vehicle control}}$ 为溶剂对照组的平均值。应用 origin9.2 软件, 使用非线性回归模型绘制 S 型剂量-存活率曲线并计算 IC₅₀ 值。

表 1 测试化合物对 NCI-H1975(EGFR-L858R-T790M)细胞的增殖抑制活性结果

化合物编号	IC50(μM)	化合物编号	IC50(μM)
化合物 1	A(0.043)	化合物 85	A(0.077)
化合物 2	B(0.151)	化合物 86 的三氟乙酸盐	A(0.077)
化合物 3	A(0.075)	化合物 87	A(0.045)
化合物 4	A(0.021)	化合物 88	A(0.067)
化合物 5	A(0.052)	化合物 89	A(0.084)
化合物 6	A(0.015)	化合物 90	A(0.046)
化合物 7 的三氟乙酸盐	A(0.02)	化合物 91	A(0.078)
化合物 8	A(0.034)	化合物 92	A(0.071)
化合物 9	A(0.014)	化合物 93	A(0.049)
化合物 10	A(0.013)	化合物 94	A(0.077)
化合物 11	A(0.007)	化合物 95	A(0.049)
化合物 12 的三氟乙酸盐	A(0.059)	化合物 96	A(0.036)
化合物 13 的三氟乙酸盐	A(0.037)	化合物 97	A(0.062)
化合物 14 的三氟乙酸盐	A(0.049)	化合物 98	B(0.101)
化合物 15	A(0.066)	化合物 99	A(0.033)
化合物 16	A(0.073)	化合物 100	A(0.048)

化合物 17	B	化合物 101	B(0.107)
化合物 18	A(0.012)	化合物 102	B(0.15)
化合物 19 的三氟乙酸盐	A(0.042)	化合物 103	A(0.061)
化合物 20 的三氟乙酸盐	A(0.014)	化合物 104	A(0.054)
化合物 21	A(0.039)	化合物 105	A(0.058)
化合物 23 的三氟乙酸盐	A(0.041)	化合物 106	A(0.054)
化合物 24	B(0.163)	化合物 107	A(0.056)
化合物 26	B	化合物 108	A(0.042)
化合物 27	A(0.02)	化合物 109	A(0.052)
化合物 28	A(0.033)	化合物 110	B(0.232)
化合物 29	A(0.033)	化合物 111	B(0.209)
化合物 30	A(0.012)	化合物 112	A(0.083)
化合物 31	A(0.015)	化合物 113	A(0.068)
化合物 32	A(0.01)	化合物 114	A(0.06)
化合物 33	A(0.028)	化合物 115	A(0.073)
化合物 35	B(0.114)	化合物 116	A(0.094)
化合物 36	B(0.165)	化合物 117	A(0.051)
化合物 37	A(0.038)	化合物 118	A(0.04)
化合物 38	A(0.06)	化合物 119	A(0.029)
化合物 39	A(0.051)	化合物 120	A(0.025)
化合物 40	A(0.055)	化合物 121	A(0.016)
化合物 41	B(0.353)	化合物 122	A(0.016)
化合物 42	A(0.059)	化合物 123	A(0.051)
化合物 43	A(0.08)	化合物 124	A(0.071)
化合物 44	B(0.301)	化合物 125	A(0.023)
化合物 45	B(0.105)	化合物 126	A(0.039)
化合物 46	A(0.071)	化合物 127	A(0.019)
化合物 47	B(0.11)	化合物 128	A(0.025)
化合物 48	A(0.032)	化合物 129	B(0.125)
化合物 49	B(0.266)	化合物 130	B(0.118)
化合物 50	B(0.133)	化合物 131	B(0.214)
化合物 51	A(0.072)	化合物 132	B(0.296)

化合物 52	A(0.084)	化合物 135	A(0.082)
化合物 53	B(0.182)	化合物 136	B(0.393)
化合物 54	A(0.069)	化合物 138	A(0.075)
化合物 55	A(0.03)	化合物 140	A(0.032)
化合物 56	A(0.061)	化合物 141	A(0.027)
化合物 57	A(0.021)	化合物 142	A(0.033)
化合物 58	A(0.072)	化合物 143	B(0.11)
化合物 59	A(0.092)	化合物 145	A(0.069)
化合物 60	A(0.034)	化合物 146	A(0.095)
化合物 61	B(0.176)	化合物 147	B(0.103)
化合物 62	A(0.028)	化合物 148	A(0.079)
化合物 63	A(0.09)	化合物 149	B(0.116)
化合物 64	A(0.082)	化合物 150	A(0.04)
化合物 65	B(0.129)	化合物 151	A(0.035)
化合物 66	A(0.099)	化合物 152	A(0.068)
化合物 67	A(0.037)	化合物 153	A(0.073)
化合物 68	A(0.066)	化合物 154	A(0.046)
化合物 69	A(0.034)	化合物 155	A(0.043)
化合物 70	A(0.039)	化合物 156	A(0.064)
化合物 71	A(0.029)	化合物 157	A(0.029)
化合物 72	A(0.031)	化合物 158	A(0.026)
化合物 73	A(0.026)	化合物 159	A(0.021)
化合物 74	B(0.313)	化合物 160	B(0.152)
化合物 76	A(0.031)	化合物 162	B(0.134)
化合物 77	A(0.032)	化合物 163	A(0.076)
化合物 78	A(0.051)	化合物 164	B(0.109)
化合物 79	B(0.314)	化合物 166	B(0.115)
化合物 80	B(0.129)	化合物 169	B(0.111)
化合物 81	A(0.071)	化合物 170	A(0.047)
化合物 82	A(0.09)	化合物 171	A(0.077)
化合物 83	B(0.126)	化合物 172	A(0.049)
化合物 84	A(0.043)	化合物 173	A(0.081)

对照化合物 A	B(0.549)	对照化合物 B	B(0.658)
---------	----------	---------	----------

注：表 1 中 $A < 0.1 \mu M$, $0.1 \mu M \leq B < 0.5 \mu M$, $0.5 \mu M \leq C < 1 \mu M$ 。

测试化合物对 A431(WT)细胞的增殖抑制活性：

化合物 1、2、4、6、7 的三氟乙酸盐、14 的三氟乙酸盐、18、23 的三氟乙酸盐、24、30、34、35、36、37、38、40、41、42、45、46、47、48、50、54、55、57、58、59、
 5 60、61、62、63、65、66、67、68、71、72、73、76、77、78、79、80、81、82、83、
 84、85、86 的三氟乙酸盐、87、88、89、90、91、92、93、95、96、97、98、99、100、
 101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、116、117、118、
 119、121、125、126、133、137、138、139、143、145、146、147、148、150、160、162、
 163、164、165、166、167、170、171、172、173 对 A431(EGFR-WT)细胞增殖抑制活性
 10 $IC_{50} \geq 10 \mu M$ 。

结论：本发明化合物对 NCI-H1975(EGFR-L858R-T790M)细胞具有良好的增殖抑制活性；对 A431(EGFR-WT)细胞增殖抑制活性差，具有良好的选择性。

测试例 2:对细胞 Ba/F3-TEL-EGFR-T790M-L858R-C797S 的增殖抑制活性

细胞 Ba/F3-TEL-EGFR-T790M-L858R-C797S 培养于 $37^{\circ}C$ ，5% CO_2 孵箱中。收集处
 15 于指数生长期的细胞，计数后铺板 96 孔板，铺板密度为 2000 个/孔。加入不同浓度的化
 合物，并设置细胞加 DMSO 的溶媒对照组，细胞培养基加 DMSO 的空白对照组，DMSO
 的浓度均为 0.1%。细胞培养板置于 $37^{\circ}C$ ，5% CO_2 孵箱中培养 72 小时。培养结束后，
 取出细胞培养板放置 10min 使其平衡至室温。按照 CellTiter-Glo 试剂盒(Promega, G7573)
 操作说明，每孔加入 50 μL 预先融化并平衡到室温的 CTG 溶液，用微孔板振荡器混匀
 20 2min，于室温放置 10min 后用酶标仪(SpectraMax Paradigm)测定荧光信号值。细胞增殖抑
 制率(Inhibition Rate)数据采用式(1)处理，计算不同浓度化合物对应的抑制率，并使用
 GraphPad Prism 软件作抑制率曲线图并计算 IC_{50} 值。其中 RLU_{Drug} 为药物处理组的读数，
 RLU_{Max} 为对照组的读数， RLU_{Min} 为空白组读数。

$$\text{Inhibition Rate(Inh\%)} = (1 - (RLU_{Drug} - RLU_{Min}) / (RLU_{Max} - RLU_{Min})) \times 100\% \quad (\text{式 1})$$

25 结论：本发明化合物对细胞 Ba/F3-TEL-EGFR-T790M-L858R-C797S 具有良好的增殖抑制活性，例如化合物 106 的 IC_{50} 为 15.6 nM、化合物 107 的 IC_{50} 为 15.6 nM。

测试例 3:对细胞 NCI-H1975 EGFR-L858R-T790M-C797S 的增殖抑制活性

细胞 NCI-H1975 EGFR-L858R-T790M-C797S 培养于 $37^{\circ}C$ ，5% CO_2 孵箱中，培养基为 RPMI1640+10%FBS+100 $\mu g/mL$ 潮霉素。收集处于指数生长期的细胞，用不含潮霉素

的培养基将细胞悬液调整到适当浓度后铺板 96 孔板,铺板密度为 1500 个/孔,体积 90 μL。加入 10 μL 不同浓度的化合物,并设置细胞加 DMSO 的溶媒对照组,DMSO 的浓度均为 0.1%。细胞培养板置于 37°C,5% CO₂ 孵箱中培养 72 小时。培养结束后,按照 CellTiter-Glo 试剂盒(Promega, G7572)操作说明,每孔加入 50 μL 预先融化并平衡到室温的 CTG 溶液,用微孔板震荡器混匀 2min,于室温放置 10min 后用酶标仪(Envision2104)测定荧光信号值。细胞存活率(Surviving cells%)数据采用式(2)处理,并使用 GraphPad Prism 5.0 软件,使用非线性回归模型绘制 S 型剂量-存活率曲线并计算 IC₅₀ 值。其中 V_{sample} 为药物处理组的读数, V_{vehicle control} 为对照组的读数。

Surviving cells%=V_{sample}/V_{vehicle control} ×100% (式 2)

10 表 2 化合物对细胞 NCI-H1975 EGFR-L858R-T790M-C797S 的增殖抑制活性

化合物编号	IC ₅₀ (μM)	化合物编号	IC ₅₀ (μM)
化合物 2	B(0.299)	化合物 84	A(0.047)
化合物 6	A(0.027)	化合物 90	A(0.068)
化合物 7 的三氟乙酸盐	A(0.030)	化合物 92	A(0.065)
化合物 9	A(0.039)	化合物 96	A(0.060)
化合物 18	A(0.024)	化合物 97	A(0.079)
化合物 23 的三氟乙酸盐	A(0.083)	化合物 99	A(0.057)
化合物 37	A(0.032)	化合物 100	A(0.084)
化合物 45	B(0.364)	化合物 101	A(0.152)
化合物 47	A(0.072)	化合物 102	A(0.152)
化合物 54	A(0.056)	化合物 103	A(0.101)
化合物 57	A(0.065)	化合物 104	A(0.082)
化合物 65	A(0.136)	化合物 106	A(0.112)
化合物 67	A(0.115)	化合物 107	A(0.045)
化合物 68	B(0.280)	化合物 108	A(0.135)
化合物 77	A(0.046)	化合物 112	A(0.127)
化合物 81	A(0.049)	化合物 117	A(0.079)
对照化合物 A	1.383	对照化合物 B	C(0.704)

注：表 2 中 A<0.2 μM, 0.2 μM≤B<0.5 μM, 0.5 μM≤C<1 μM。

结论：本发明化合物对细胞 NCI-H1975 EGFR-L858R-T790M-C797S 具有良好的增殖抑制活性，明显优于对照化合物 A 和 B。

测试例 4：小鼠药代动力学测试

实验目的：本试验通过单剂量静脉和灌胃给予受试物于 ICR 小鼠，测定小鼠血浆中受试物的浓度，评价受试物在小鼠体内药代特征和生物利用度。

试验动物：雄性 ICR 小鼠，20~25g。购自北京华阜康生物科技股份有限公司，实验动物生产许可证号：SCXK(京)2019-0008；或者成都达硕实验动物有限公司(SCXK(川)2020-030)；或湖南斯莱克景达实验动物有限公司(SCXK(湘)2019-0004)。

试验方法：试验当天，ICR 小鼠按体重随机分组。给药前 1 天禁食不禁水 12~14 h，给药后 4 h 恢复给食。

组别	给药信息						
	受试物	给药剂量* (mg/kg)	给药浓度 (mg/mL)	给药体积 (mL/kg)	采集 样本	给药 方式	溶媒
G1	本发明 化合物	2.5	0.5	5	血浆	静脉	10%DMA+10%Solutol+80%(s aline)或者 5%DMA+5%Solutol+90%(sal ine)
G2	本发明 化合物	1	0.2	5	血浆	静脉	10%DMA+10%Solutol+80%(s aline)
G3	本发明 化合物	10	1	10	血浆	口服 (灌胃)	5%DMSO+5%Solutol+30%PE G400+60%(20%SBE-CD)

*剂量以游离碱计，静脉给药的给药剂量采用 2.5 mg/kg 或者 1 mg/kg 的任意一种；

10 取样：于给药前及给药后异氟烷麻醉经眼眶取血，置于 EDTAK₂ 离心管中。5000 rpm，4℃ 离心 10 min，收集血浆。

G1&G2 组采集血浆时间点：0, 5 min, 15 min, 30 min, 1, 2, 4, 6, 8, 24 h；

G3 组采集血浆时间点：0, 5 min, 15 min, 30 min, 1, 2, 4, 6, 8, 24 h；

分析检测前，所有样品存于-80℃。用 LC-MS/MS 对样品进行定量分析。

15 表 3-1 受试化合物小鼠口服吸收结果 (给药方式 i.g. (10mg/kg))

化合物编号	AUC _{0-t} ((h.ng. mL ⁻¹))	化合物编号	AUC _{0-t} ((h.ng. mL ⁻¹))
化合物 37	21686	化合物 71	24666
化合物 38	3732	化合物 72	16430
化合物 39	5995	化合物 73	13682
化合物 40	有口服吸收	化合物 76	19649
化合物 42	有口服吸收	化合物 81	51014

化合物 45	59156	化合物 84	4570
化合物 46	有口服吸收	化合物 87	2342
化合物 47	30626	化合物 88	5125
化合物 48	7791	化合物 89	8428
化合物 50	有口服吸收	化合物 91	7583
化合物 54	29840	化合物 93	4625
化合物 55	19937	化合物 95	20810
化合物 56	28570	化合物 96	46965
化合物 58	16267	化合物 97	42269
化合物 59	4459	化合物 99	24957
化合物 60	3205	化合物 103	34704
化合物 62	2314	化合物 104	47276
化合物 63	14682	化合物 117	101122
化合物 65	62338		

表 3-2 受试化合物药物小鼠 PK 数据(给药方式 i.g. (10mg/kg))

化合物编号	AUC(ng.h.mL ⁻¹)	T _{1/2} (h)
化合物 68	53240	3.47
化合物 67	70884	3.86
化合物 90	35887	4.16
化合物 77	47347	5.79
化合物 92	63006	6.88
化合物 80	81905	10.4
化合物 98	69837	10.9
化合物 100	33340	2.49
化合物 101	117559	12.7
化合物 102	87882	9.49
化合物 107	129648	13.9
化合物 106	144575	18.0
化合物 108	71014	4.83
化合物 109	81455	4.53
化合物 141	86626	5.91
化合物 142	104039	5.12
化合物 163	93054	6.68
对照化合物 B	2086	1.23
对照化合物 A	563	1.54

*注: i.g.(灌胃)给予化合物。

结论: 运用本发明技术所合成的化合物在小鼠体内具有一定的口服吸收性能, 口服

5 性能优于对照化合物 A 和 B。

测试例 5: 对细胞 H1975-EGFR-T790M-L858R-C797S 中 EGFR 蛋白降解活性

方法一:

蛋白样品制备：细胞 NCI-H1975 EGFR-L858R-T790M-C797S 培养于 37 °C，5% CO₂ 孵箱中，培养基为 RPMI1640+10%FBS+100 μg/mL 潮霉素。收集处于指数生长期的细胞，用不含潮霉素的培养基将细胞悬液调整到适当浓度后铺板 6 孔板，铺板密度为 2000 00 个/孔，铺板体积 2 mL，过夜培养于 37 °C、5% CO₂ 培养箱中。第二天，加入不同浓度的化合物并设置 DMSO 对照孔，确保所有孔的 DMSO 浓度均为 0.1%。将 6 孔板置于 37 °C、5% CO₂ 培养箱中培养 72h 后，加入 30 μL 含有蛋白酶抑制剂(碧云天，Cat. P0013B)的 RIPA 裂解液(碧云天，Cat. P0013B)，冰上裂解 30min。于 4 °C，13000 转/分钟离心 20min，收集蛋白上清样品，用 BCA 法进行蛋白定量，制备 Western Blot 检测样品。

Western 检测：每孔加入 20 μg 蛋白样品，聚丙烯酰胺凝胶电泳并转膜。转膜结束后加入稀释后的抗 EGFR(CST, Cat. 4267S)和 NADPH(Kangchen, Cat. KC-5G4)抗体，4 °C 过夜孵育。洗膜后加入稀释后的羊抗兔(Licor, Cat. 926-32211)和羊抗鼠(Licor, Cat. 926-68070)抗体，避光孵育 45min。用远红外成像系统(Odyssey)在 700 nm 和 800 nm 波长下扫描检测。

根据式(3)计算不同浓度化合物孵育后，细胞中 EGFR 蛋白相对与 DMSO 对照组的表达量。其中 EGFR_{compound} 为化合物孵育后 EGFR 蛋白的荧光值，EGFR_{vehicle} 为 DMSO 对照组 EGFR 蛋白的荧光值。使用 Origin9.2 软件计算 EGFR 蛋白相对 DMSO 对照组表达量为 50%时的药物浓度 DC₅₀ 值。

$$\text{EGFR}\% = \text{EGFR}_{\text{compound}} / \text{EGFR}_{\text{vehicle}} \times 100\% \quad \text{式(3)}$$

方法二：

蛋白样品制备：细胞 NCI-H1975 EGFR-L858R-T790M-C797S 培养于 37 °C，5% CO₂ 孵箱中，培养基为 RPMI1640+10%FBS+100 μg/mL 潮霉素。收集处于指数生长期的细胞，用不含潮霉素的培养基将细胞悬液调整到适当浓度后铺板 6 孔板，铺板密度为 350000 个/孔，铺板体积 2 mL，过夜培养于 37 °C、5% CO₂ 培养箱中。第二天，加入不同浓度的化合物并设置 DMSO 对照孔，确保所有孔的 DMSO 浓度均为 0.1%。将 6 孔板置于 37 °C、5% CO₂ 培养箱中培养 48h 后，加入 30 μL 含有蛋白酶抑制剂(碧云天，Cat. P0013B)的 RIPA 裂解液(碧云天，Cat. P0013B)，冰上裂解 30min。于 4 °C，13000 转/分钟离心 20 分钟，收集蛋白上清样品，用 BCA 法进行蛋白定量，制备 Western Blot 检测样品。

Western 检测：每孔加入 20 μg 蛋白样品，聚丙烯酰胺凝胶电泳并转膜。转膜结束后加入稀释后的抗 EGFR(CST, Cat. 4267S)和 NADPH(Kangchen, Cat. KC-5G4)抗体，4 °C 过夜孵育。洗膜后加入稀释后的羊抗兔(Licor, Cat. 926-32211)和羊抗鼠(Licor, Cat.

926-68070)抗体，避光孵育 45min。用远红外成像系统(Odyssey)在 700 nm 和 800 nm 波长下扫描检测。

根据式(3)计算不同浓度化合物孵育后，细胞中 EGFR 蛋白相对与 DMSO 对照组的表达量。其中 $EGFR_{\text{compound}}$ 为化合物孵育后 EGFR 蛋白的荧光值， $EGFR_{\text{vehicle}}$ 为 DMSO 对照组 EGFR 蛋白的荧光值。使用 Origin9.2 软件计算 EGFR 蛋白相对 DMSO 对照组表达量为 50%时的药物浓度 DC_{50} 值。

$$EGFR\% = EGFR_{\text{compound}} / EGFR_{\text{vehicle}} \times 100\% \quad \text{式(3)}$$

表 4 化合物对细胞 NCI-H1975 EGFR-L858R-T790M-C797S 中 EGFR 蛋白降解活性结果

化合物编号	测试方法	$DC_{50}(\mu M)$	化合物编号	测试方法	$DC_{50}(\mu M)$
化合物 2	方法一	A	化合物 96	方法一	A
化合物 23 的三氟乙酸盐	方法一	A	化合物 97	方法一	A
化合物 37	方法一	A	化合物 99	方法一	A
化合物 54	方法一	A	化合物 100	方法一	A
化合物 57	方法一	A	化合物 102	方法二	A
化合物 59	方法一	A	化合物 103	方法二	A
化合物 60	方法一	A	化合物 104	方法二	A
化合物 62	方法一	A	化合物 106	方法二	A
化合物 67	方法一	A	化合物 107	方法二	A
化合物 68	方法一	A	化合物 108	方法二	A
化合物 77	方法一	A	化合物 109	方法二	A
化合物 81	方法一	A	化合物 112	方法二	A
化合物 84	方法一	A	化合物 113	方法二	A
化合物 90	方法一	A	化合物 116	方法二	A
化合物 92	方法一	A	化合物 117	方法二	A

注：表 4 中 $A < 0.1 \mu M$ ， $0.1 \mu M \leq B < 0.5 \mu M$ ， $0.5 \mu M \leq C < 1 \mu M$

10 结论：本发明化合物对细胞 H1975-EGFR-T790M-L858R-C797S 中 EGFR 蛋白具有良好的降解效果。

权利要求书

1、一种化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，其中，化合物选自通式(I)所示的化合物，

B-L-K (I);

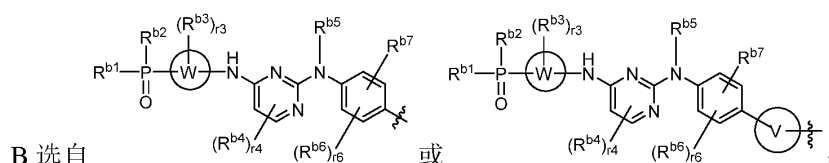
5 L 选自键或-C₁₋₅₀ 烃基-, 所述烃基中有 0 至 20 个亚甲基单元任选进一步被-Ak-或-Cy-替换;

每个-Ak-各自独立地选自-(CH₂)_q-、-(CH₂)_q-O-、-O-(CH₂)_q-、-(CH₂)_q-NR^L-、-NR^L-(CH₂)_q-、-(CH₂)_q-NR^LC(=O)-、-NR^L(CH₂)_qC(=O)-、-(CH₂)_q-C(=O)NR^L-、-C(=O)-、-C(=O)-(CH₂)_q-NR^L-、-(C≡C)_q-、-CH=CH-、-Si(R^L)₂-、-Si(OH)(R^L)-、-Si(OH)₂-、
10 -P(=O)(OR^L)-、-P(=O)(R^L)-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-或者键，所述的-CH₂-任选进一步被 0 至 2 个选自 H、卤素、OH、CN、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₆ 烷基、羟基取代的 C₁₋₆ 烷基或氰基取代的 C₁₋₆ 烷基的取代基所取代;

q 各自独立的选自 0、1、2、3、4、5 或 6;

R^L 各自独立的选自 H、C₁₋₆ 烷基、3-7 元杂环基、3-7 元环烷基、苯基或 5-6 元杂芳基;
15 基;

每个-Cy-各自独立地选自键、4-8 元杂单环、4-10 元杂并环、5-12 元杂螺环、7-10 元杂桥环、3-7 元单环烷基、4-10 元并环烷基、5-12 元螺环烷基、7-10 元桥环烷基、5-10 元杂芳基或 6-10 元芳基，所述芳基、杂芳基、环烷基、杂单环、杂并环、杂螺环或杂桥环任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、COOH、CN、NH₂、=O、C₁₋₄ 烷基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、羟基取代的 C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基的取代基所取代，所述的杂芳基、杂单环、杂并环、杂螺环或杂桥环含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子，当杂原子选自 S 时，任选进一步被 0、1 或 2 个=O 取代;



r3 选自 0、1、2、3 或 4;

25 r4 选自 0、1 或 2;

r6 选自 0、1、2 或 3;

环 W 选自 C₆₋₁₀ 碳环、5 至 10 元杂环、C₆₋₁₀ 芳环或 5 至 10 元杂芳环，所述的杂环或

杂芳环含有 1 至 5 个选自 O、S 或 N 的杂原子；

环 V 选自 4 至 10 元杂环或者 C₃₋₁₀ 碳环，所述的杂环或者碳环任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、=O、CN、C₁₋₄ 烷基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、氰基取代的 C₁₋₄ 烷基或 C₃₋₆ 环烷基的取代基所取代；

5 R^{b1}、R^{b2} 各自独立的选自 H、OH 或 C₁₋₄ 烷基；

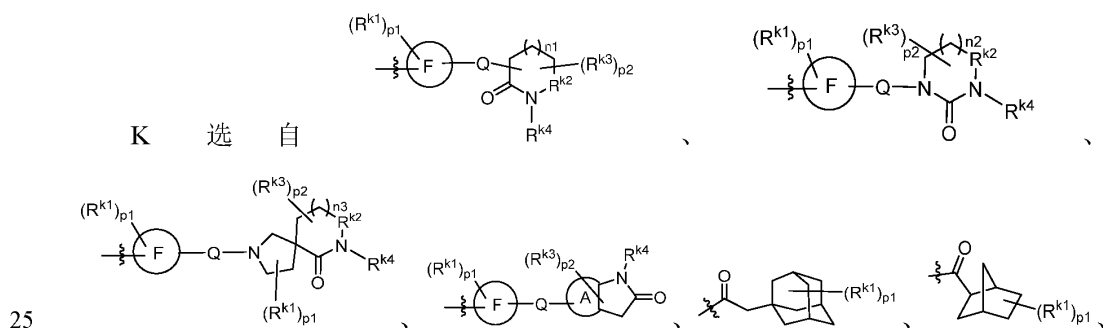
R^{b3} 各自独立的选自 H、F、Cl、Br、I、OH、CN、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₄ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、3 至 6 元杂环基、苯基或 5 至 6 元杂芳基，所述的烷基、炔基、烷氧基、环烷基、苯基、杂环基或杂芳基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、=O、NH₂、CN、COOH、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、氰基取代的 C₁₋₄ 烷基或 C₃₋₆ 环烷基的取代基所取代，所述杂环基或杂芳基含有 1 至 3 个选自 O、S 或 N 的杂原子；

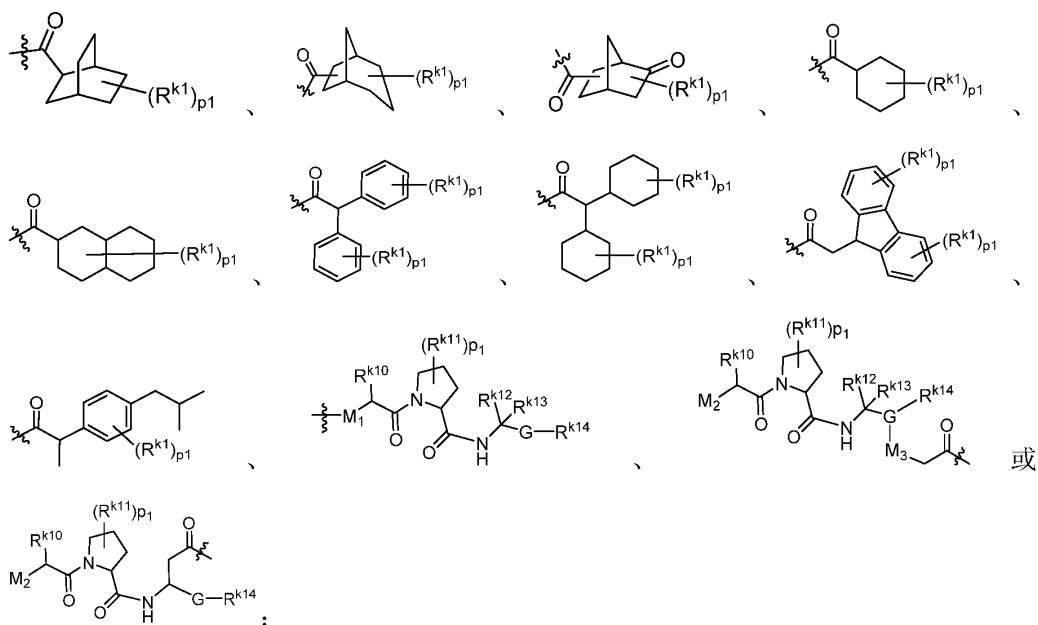
R^{b4} 各自独立的选自 H、F、Cl、Br、I、OH、CN、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基，所述的烷基或烷氧基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、CN、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基或 C₃₋₆ 环烷基的取代基所取代；

15 R^{b5} 选自 H 或 C₁₋₄ 烷基，所述的烷基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基或 C₃₋₆ 环烷基的取代基所取代；

R^{b6} 各自独立的选自 H、F、Cl、Br、I、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 炔基或 C₁₋₄ 烷氧基，所述的烷基、炔基或烷氧基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、CN、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基或 C₃₋₆ 环烷基的取代基所取代；

20 R^{b7} 选自 4 至 7 元杂环或者 C₃₋₇ 碳环，所述的碳环或杂环任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、=O、CN、C₁₋₄ 烷基、氘代 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、氰基取代的 C₁₋₄ 烷基或 C₃₋₆ 环烷基的取代基所取代，所述杂环基含有 1 至 3 个选自 O、S 或 N 的杂原子；





- 5 Q 各自独立地选自键、-O-、-S-、-CH₂-、-NR^q-、-CO-、-NR^qCO-、-CONR^q-或 3-12 元杂环，所述的杂环任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、=O、NH₂、CN、COOH、CONH₂、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基的取代基所取代，所述杂环含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子；

R^q 选自 H 或 C₁₋₆ 烷基；

- 10 A 选自 C₃₋₁₀ 碳环 C₆₋₁₀ 芳环、3-10 元杂环或 5-10 元杂芳环，所述杂环或杂芳环含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子；

F 各自独立地选自 C₃₋₂₀ 碳环、C₆₋₂₀ 芳环、3-20 元杂环或 5-20 元杂芳环，所述杂环或杂芳环含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子；

R^{k2} 各自独立地选自键、-CO-、-SO₂-、-SO-或-C(R^{k3})₂-；

- 15 R^{k1} 各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、=O、NH₂、CN、COOH、CONH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基或 C₃₋₆ 环烷基，所述的烷基、烷氧基或环烷基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、=O、NH₂、CN、COOH、CONH₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基或 C₃₋₆ 环烷基的取代基所取代；

- 20 R^{k3} 各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、=O、NH₂、CN、COOH、CONH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₈ 环烷基或 3-8 元杂环基，所述的烷基、烷氧基、环烷基或杂环基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、=O、NH₂、CN、COOH、CONH₂、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基的取代基所取代，所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子；

子;

或者两个 R^{k3} 和与二者直接相连的碳原子或环骨架共同形成 3-8 元碳环或 3-8 元杂环, 两个 R^{k1} 和与二者直接相连的碳原子或环骨架共同形成 3-8 元碳环或 3-8 元杂环, 所述碳环或杂环任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、=O、NH₂、CN、COOH、CONH₂、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基的取代基所取代, 所述杂环含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子;

R^{k4} 各自独立地选自 H、OH、NH₂、CN、CONH₂、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基或 3-8 元杂环基, 所述的烷基、环烷基或杂环基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、=O、NH₂、CN、COOH、CONH₂、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基的取代基所取代, 所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子;

M_1 选自键、-CH₂-C(=O)NH-或-C(=O)CH₂NH-;

M_2 选自-NHC(=O)-C₁₋₆ 烷基、-NHC(=O)-C₃₋₆ 环烷基或 4-10 元杂环基, 所述的烷基、环烷基或杂环基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、=O、OH、NH₂、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基的取代基所取代, 所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子;

M_3 选自-NH-或-O-;

R^{k10} 选自 C₁₋₆ 烷基, 所述的烷基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、=O、OH、C₁₋₆ 烷基或 C₃₋₆ 环烷基的取代基所取代;

R^{k11} 各自独立的选自 H、F、Cl、Br、I、=O、OH、SH、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基或-O-C(=O)-C₁₋₆ 烷基, 所述的烷基、烷氧基或烷硫基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基的取代基所取代;

R^{k12} 、 R^{k13} 各自独立的选自 H、C₁₋₆ 烷基或 C₃₋₆ 环烷基, 所述的烷基或环烷基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、=O、OH、NH₂、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基的取代基所取代;

R^{k14} 选自 5-6 元杂芳基, 所述的杂芳基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、=O、CF₃、CN、C₁₋₄ 烷基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、羟基取代的 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基或 C₃₋₆ 环烷基的取代基所取代, 所述杂芳基含有 1 至 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子;

G 选自 6-10 元芳环或 5-10 元杂芳环, 所述的芳环或者杂芳环任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、=O、CF₃、CN、C₁₋₄ 烷基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、羟基取代的 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基或 C₃₋₆ 环烷基的取代基所取代, 所述杂芳环含有 1 至 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子;

n1、n2、n3 各自独立的选自 0、1、2 或 3；

p1 或 p2 各自独立的选自 0、1、2、3、4 或 5。

2、根据权利要求 1 所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，其中，

- 5 L 选 自 -Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-Cy3-Ak3-Cy4-Ak4-Cy5-Ak5- 、
-Cy1-Cy2-Cy3-Cy4-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5- 、
-Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-Cy3-Ak3-Cy4-Ak4-Ak5- 、
-Ak1-Cy1-Ak2-Cy2-Ak3-Cy3-Ak4-Cy4-Ak5- 、
-Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-Cy3-Cy4-Ak3-Ak4-Ak5- 、
10 -Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-Ak3-Cy3-Cy4-Ak4-Ak5- 、
-Cy1-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-Cy2-Cy3-Cy4- 、
-Cy1-Cy2-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-Cy3-Cy4- 、
-Cy1-Cy2-Cy3-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-Cy4- 、
-Cy1-Cy2-Cy3-Cy4-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5- 、
15 -Cy1-Ak1-Cy2-Cy3-Cy4-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5- 、
-Cy1-Cy2-Ak1-Cy3-Cy4-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5- 、
-Cy1-Cy2-Cy3-Ak1-Cy4-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5- 、
-Cy1-Ak1-Ak2-Cy2-Cy3-Cy4-Ak3-Ak4-Ak5- 、
-Cy1-Cy2-Ak1-Ak2-Cy3-Cy4-Ak3-Ak4-Ak5- 、
20 -Cy1-Cy2-Cy3-Ak1-Ak2-Cy4-Ak3-Ak4-Ak5- 、
-Cy1-Ak1-Ak2-Ak3-Cy2-Cy3-Cy4-Ak4-Ak5- 、
-Cy1-Cy2-Ak1-Ak2-Ak3-Cy3-Cy4-Ak4-Ak5- 、
-Cy1-Cy2-Cy3-Ak1-Ak2-Ak3-Cy4-Ak4-Ak5- 、
-Cy1-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Cy2-Cy3-Cy4-Ak5- 、
25 -Cy1-Cy2-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Cy3-Cy4-Ak5- 、
-Cy1-Cy2-Cy3-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Cy4-Ak5- 、
-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-Cy1-Cy2-Cy3-Cy4- 、
-Ak1-Cy1-Cy2-Cy3-Cy4-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5- 、
-Ak1-Ak2-Cy1-Cy2-Cy3-Cy4-Ak3-Ak4-Ak5- 、
30 -Ak1-Ak2-Ak3-Cy1-Cy2-Cy3-Cy4-Ak4-Ak5- 、

- Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Cy1-Cy2-Cy3-Cy4-Ak5-、
 -Ak1-Cy1-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-Cy2-Cy3-Cy4-、
 -Ak1-Cy1-Cy2-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-Cy3-Cy4-、
 -Ak1-Cy1-Cy2-Cy3-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-Cy4-、
 5 -Ak1-Ak2-Cy1-Ak3-Ak4-Ak5-Cy2-Cy3-Cy4-、
 -Ak1-Ak2-Cy1-Cy2-Ak3-Ak4-Ak5-Cy3-Cy4-、
 -Ak1-Ak2-Cy1-Cy2-Cy3-Ak3-Ak4-Ak5-Cy4-、
 -Ak1-Ak2-Ak3-Cy1-Ak4-Ak5-Cy2-Cy3-Cy4-、
 -Ak1-Ak2-Ak3-Cy1-Cy2-Ak4-Ak5-Cy3-Cy4-、
 10 -Ak1-Ak2-Ak3-Cy1-Cy2-Cy3-Ak4-Ak5-Cy4-、
 -Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Cy1-Ak5-Cy2-Cy3-Cy4-、
 -Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Cy1-Cy2-Ak5-Cy3-Cy4-、
 -Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Cy1-Cy2-Cy3-Ak5-Cy4-;

- Ak1、Ak2、Ak3、Ak4、Ak5 各自独立的选自 $-(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2)_q-O-$ 、 $-O-(CH_2)_q-$ 、
 15 $-(CH_2)_q-NR^L-$ 、 $-NR^L-(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2)_q-NR^L-C(=O)-$ 、 $-(CH_2)_q-C(=O)NR^L-$ 、 $-C(=O)-$ 、
 $-C(=O)-(CH_2)_q-NR^L-$ 、 $-(C\equiv C)_q-$ 或者键，所述的 $-CH_2-$ 任选进一步被 0 至 2 个选自 H、卤素、OH、CN、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、羟基取代的 C_{1-4} 烷基或氰基取代的 C_{1-4} 烷基的取代基所取代；

- Cy1、Cy2、Cy3、Cy4 或 Cy5 各自独立地选自键、4-7 元杂单环、4-10 元杂并环、
 20 5-12 元杂螺环、7-10 元杂桥环、3-7 元单环烷基、4-10 元并环烷基、5-12 元螺环烷基、
 7-10 元桥环烷基、5-10 元杂芳基或 6-10 元芳基，所述芳基、杂芳基、环烷基、杂单环、
 杂并环、杂螺环或杂桥环任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、COOH、
 CN、 NH_2 、 $=O$ 、 C_{1-4} 烷基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、羟基取代的 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基的
 取代基所取代，所述的杂芳基、杂单环、杂并环、杂螺环或杂桥环含有 1 至 4 个选自 O、
 25 S 或 N 的杂原子，当杂原子选自 S 时，任选进一步被 0、1 或 2 个 $=O$ 取代；

q 各自独立的选自 0、1、2、3 或 4；

R^L 各自独立的选自 H 或 C_{1-6} 烷基。

3、根据权利要求 2 所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，其中，

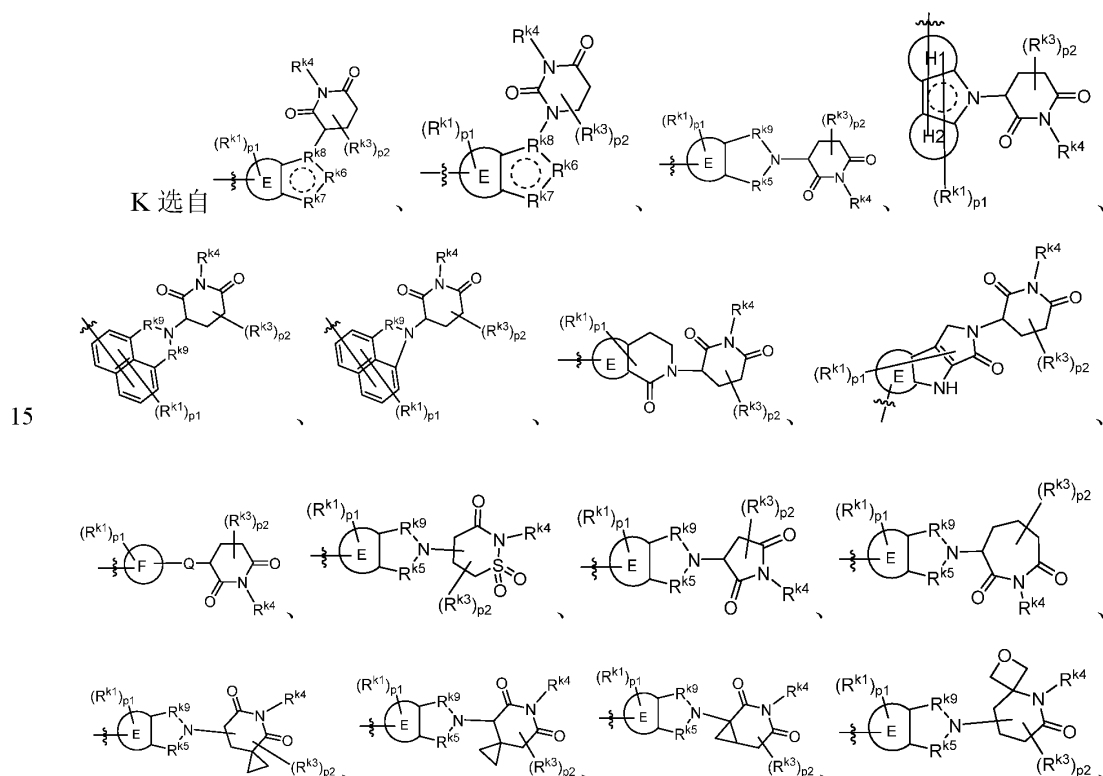
- 30 Cy1、Cy2、Cy3、Cy4 或 Cy5 各自独立的选自键、4-7 元含氮杂单环、4-10 元含氮

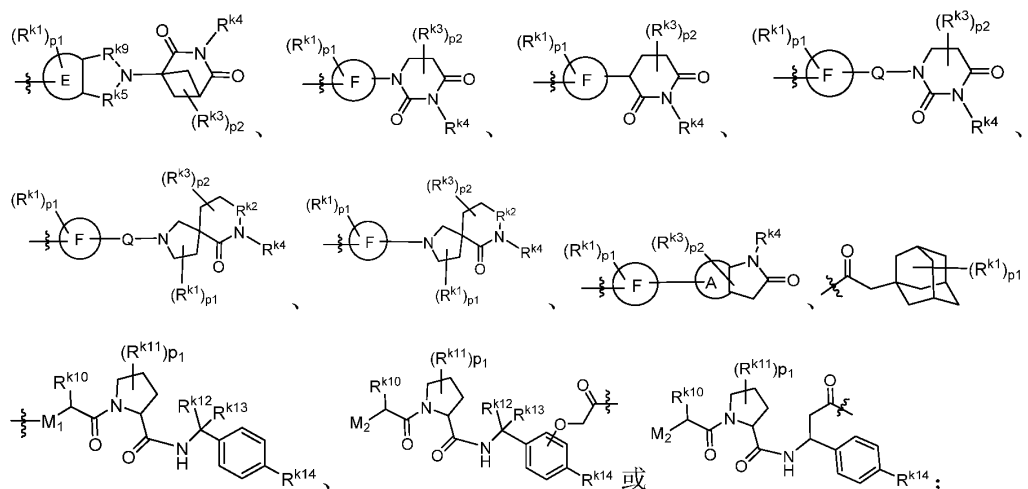
杂并环、5-12 元含氮杂螺环、7-10 元含氮杂桥环、3-7 元单环烷基、4-10 元并环烷基、5-12 元螺环烷基、7-10 元桥环烷基、5-10 元杂芳基或 6-10 元芳基，所述杂单环、杂并环、杂桥环、杂螺环、环烷基、芳基或杂芳基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、COOH、CN、NH₂、=O、C₁₋₄ 烷基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、羟基取代的 C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基的取代基所取代，所述的杂单环、杂并环、杂桥环、杂螺环或杂芳基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子，当杂原子选自 S 时，任选进一步被 0、1 或 2 个=O 取代；

R^L 各自独立的选自 H 或 C₁₋₄ 烷基；

环 W 选自苯环、萘环、5-6 元单环杂芳环、9-10 元并环杂芳环或 9-10 元杂环，所述的杂环或杂芳环含有 1 至 5 个选自 O、S、N 的杂原子；

环 V 选自 4 至 6 元杂环或者 C₃₋₆ 碳环，所述的杂环或者碳环任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、=O、CN、C₁₋₄ 烷基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、氰基取代的 C₁₋₄ 烷基或 C₃₋₆ 环烷基的取代基所取代；





表示环选自芳香环或非芳香环；

- 5 Q 各自独立地选自 -O-、-S-、-CH₂-、-NR^q-、-CO-、-NR^qCO-、-CONR^q-或 4-7 元杂环，所述的杂环任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、=O、NH₂、CN、COOH、CONH₂、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基的取代基所取代，所述杂环含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子；

R^q 选自 H 或 C₁₋₄ 烷基；

- 10 R^{k1}、R^{k3} 各自独立的选自 H、F、Cl、Br、I、OH、=O、NH₂、CF₃、CN、COOH、CONH₂、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基，所述烷基或烷氧基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH 或 NH₂ 的取代基所取代；

- 或者两个 R^{k3} 和与二者直接相连的碳原子或环骨架共同形成 3-6 元碳环或 3-7 元杂环，两个 R^{k1} 和与二者直接相连的碳原子或环骨架共同形成 3-6 元碳环或 3-7 元杂环，所述碳环或杂环任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、=O、NH₂、CN、COOH、CONH₂、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基的取代基所取代，所述杂环含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子；
- 15

R^{k4} 各自独立的选自 H、OH、NH₂、CF₃、CN 或 C₁₋₄ 烷基；

R^{k5} 各自独立地选自 、C(CH₃)₂、CO、CH₂、SO₂、、、；

- 20 R^{k6} 各自独立地选自 CO、CH、SO、SO₂、CH₂ 或 N；

R^{k7} 各自独立地选自 、C(CH₃)₂、CO、CH、N、CH₂、O、S、N(CH₃)、N(CH₂CH₃)、N(环丙基)或 NH；

R^{k8} 各自独立地选自 C、N 或 CH;

R^{k9} 各自独立地选自键、、 $C(CH_3)_2$ 、CO、 CH_2 、 CH_2CH_2 或 SO_2 ;

A、H1 或 H2 各自独立地选自 C_{3-8} 碳环、苯环、4-7 元杂环或 5-6 元杂芳环, 所述杂环或杂芳环含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子;

5 E 各自独立地选自 C_{3-8} 碳环、苯环、4-7 元杂环、8-12 元杂环、7-12 元杂芳环或 5-6 元杂芳环, 所述杂环或杂芳环含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子;

F 各自独立地选自 3-7 元单环烷基、4-10 元并环烷基、5-12 元螺环烷基、5-10 元桥环烷基、4-7 元杂单环、4-10 元杂并环、5-12 元杂螺环、5-10 元杂桥环、 C_{6-14} 芳基或 5-10 元杂芳基, 所述杂单环、杂并环、杂螺环、杂桥环或杂芳基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子。

10

4、根据权利要求 3 所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶, 其中,

R^L 选自 H、甲基或乙基;

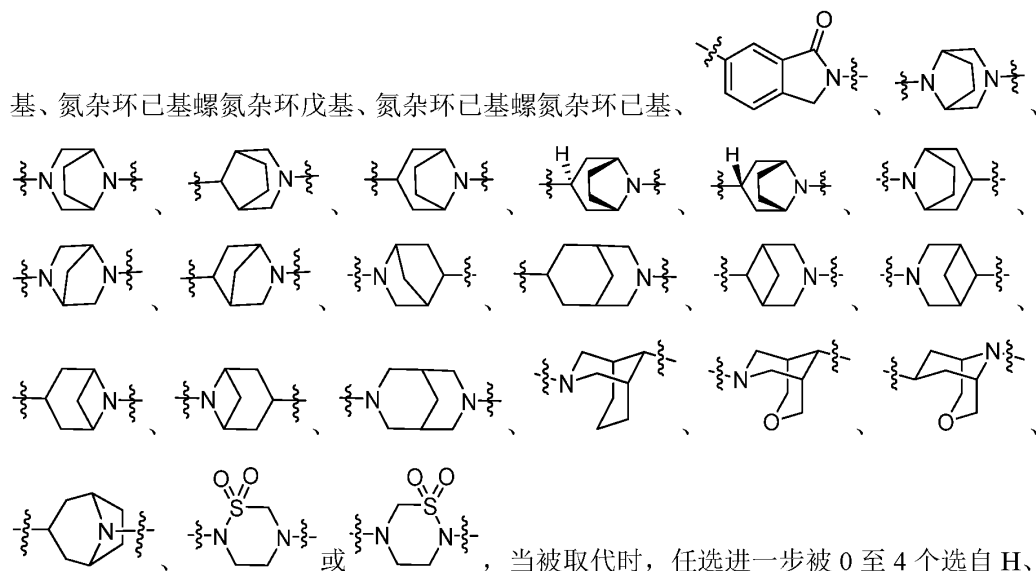
q 各自独立的选自 0、1 或 2;

15 Cy1、Cy2、Cy3、Cy4 或 Cy5 各自独立的选自键或取代的或者未取代的如下基团之一: 环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁基、氮杂环戊基、氮杂环己烯基、哌啶、吗啉、哌嗪、苯基、环丙基并环丙基、环丙基并环丁基、环丙基并环戊基、环丙基并环己基、环丁基并环丁基、环丁基并环戊基、环丁基并环己基、环戊基并环戊基、环戊基并环己基、环己基并环己基、环丙基螺环丙基、环丙基螺环丁基、环丙基螺环戊基、环丙基螺环己基、环丁基螺环丁基、环丁基螺环戊基、环丁基螺环己基、环戊基螺环戊基、环戊基螺环己基、环己基螺环己基、环丙基并氮杂环丁基、环丙基并氮杂环戊基、环丙基并氮杂环己基、环丁基并氮杂环丁基、环丁基并氮杂环戊基、环丁基并氮杂环己基、环戊基并氮杂环丁基、环戊基并氮杂环戊基、环戊基并氮杂环己基、环己基并氮杂环丁基、环己基并氮杂环戊基、环己基并氮杂环己基、氮杂环丁基并氮杂环丁基、氮杂环丁基并氮杂环戊基、氮杂环丁基并氮杂环己基、氮杂环戊基并氮杂环丁基、氮杂环戊基并氮杂环戊基、氮杂环戊基并氮杂环己基、氮杂环己基并氮杂环丁基、氮杂环己基并氮杂环戊基、氮杂环己基并氮杂环己基、环丁基螺氮杂环丁基、环丁基螺氮杂环戊基、环丁基螺氮杂环己基、环戊基螺氮杂环丁基、环戊基螺氮杂环戊基、环戊基螺氮杂环己基、环己基螺氮杂环丁基、环己基螺氮杂环戊基、环己基螺氮杂环己基、氮杂环丁基螺

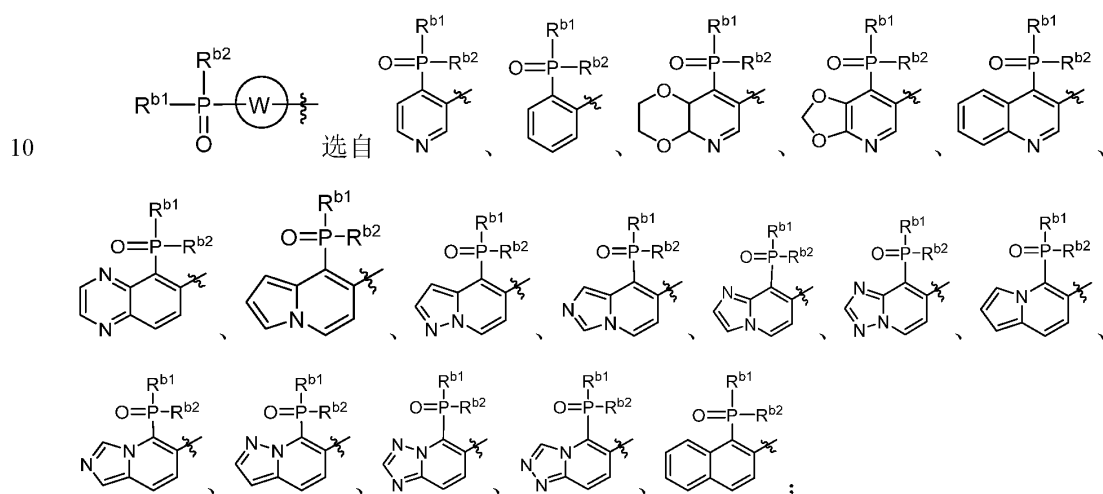
20

25

氮杂环丁基、氮杂环丁基螺氮杂环戊基、氮杂环丁基螺氮杂环己基、氮杂环戊基螺氮杂环丁基、氮杂环戊基螺氮杂环戊基、氮杂环戊基螺氮杂环己基、氮杂环己基螺氮杂环丁基、



F、Cl、Br、I、OH、NH₂、COOH、CN、=O、C₁₋₄烷基、卤素取代的 C₁₋₄烷基、羟基取代的 C₁₋₄烷基或 C₁₋₄烷氧基的取代基所取代；



15 环 V 选自氮杂环丁基、氮杂环戊基、哌啶基或哌嗪基，所述的氮杂环丁基、氮杂环戊基、哌啶基或哌嗪基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、=O、CN 或 C₁₋₄烷基的取代基所取代；

R^{b1}、R^{b2} 各自独立的选自甲基或乙基；

R^{b3} 各自独立的选自 H、F、Cl、Br、I、OH、CN、甲基、乙基、异丙基、丙基、乙炔基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙基氧基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯

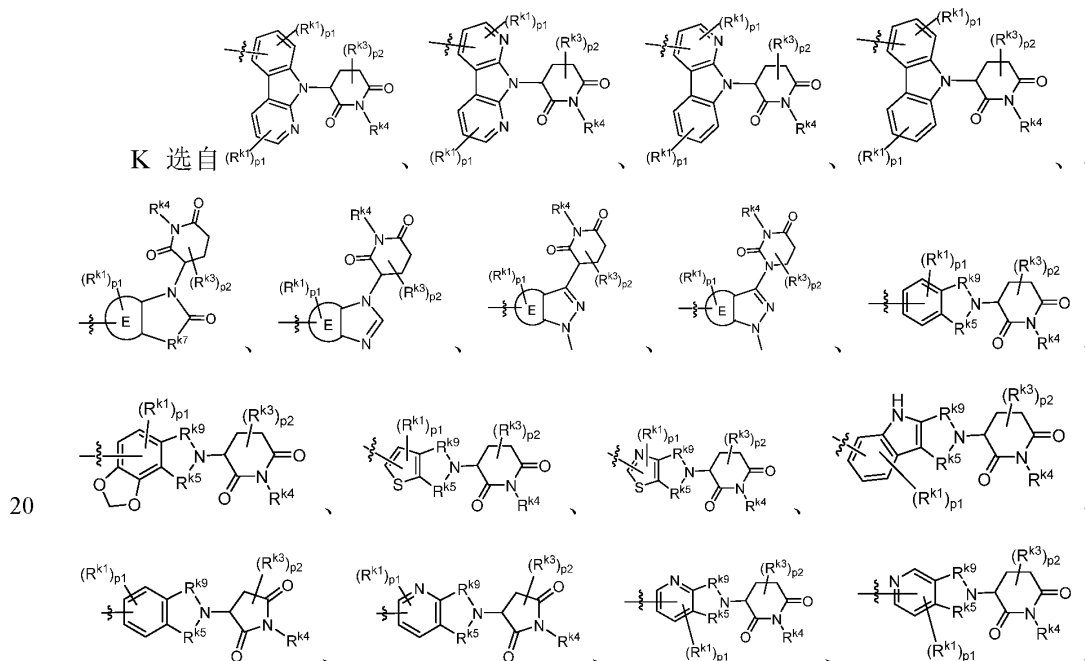
- 基或 5 至 6 元杂芳基, 所述的甲基、乙基、异丙基、丙基、乙炔基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基或 5 至 6 元杂芳基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、=O、NH₂、CN、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、氰基取代的 C₁₋₄ 烷基或 C₃₋₆ 环烷基的取代基所取代的取代基所取代,
- 5 代, 所述的杂芳基含有 1 至 3 个选自 O、S 或 N 的杂原子;

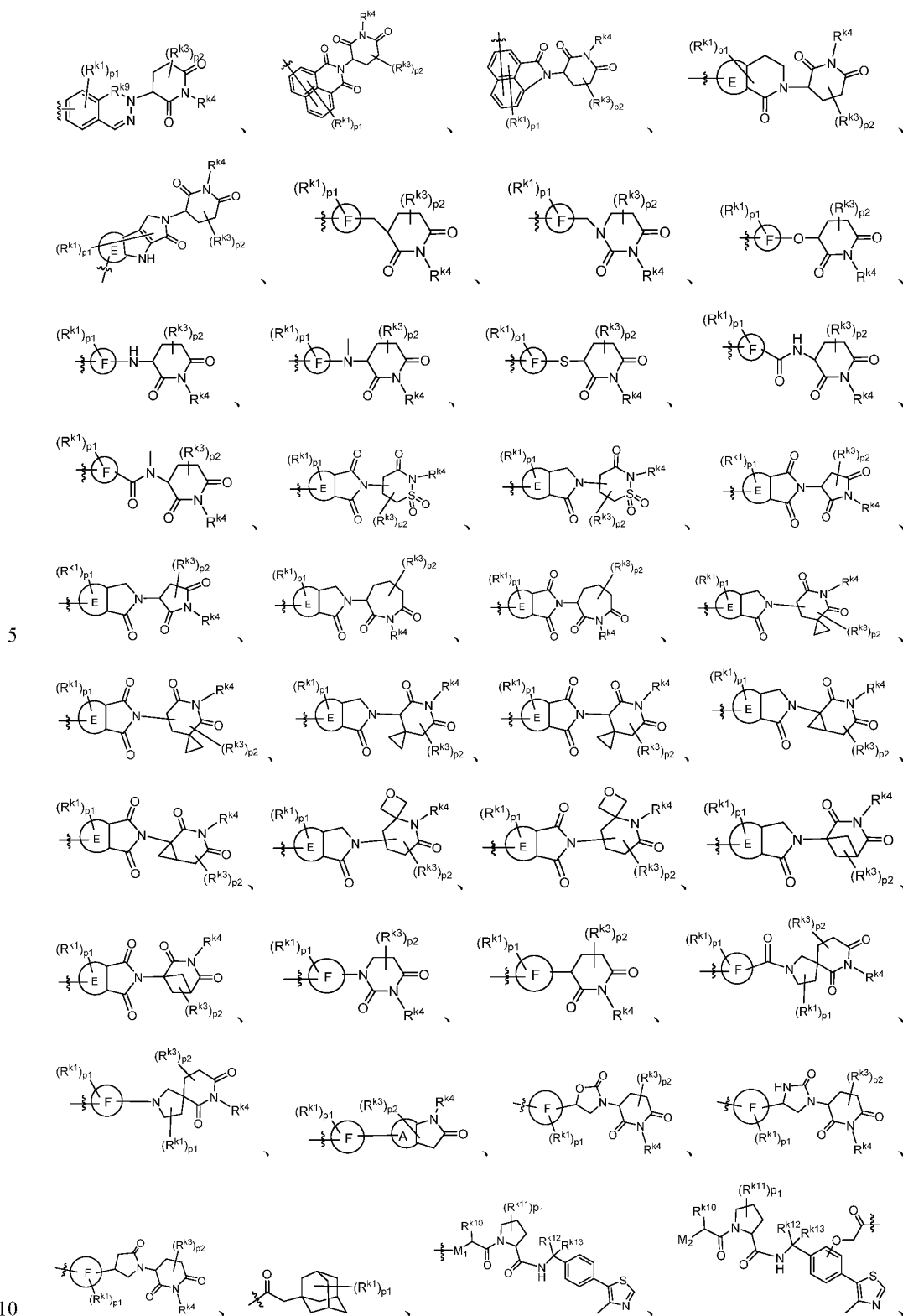
R^{b4} 各自独立的选自 H、F、Cl、Br、I、OH、CN、甲基、乙基、异丙基、丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基或异丙氧基, 所述的甲基、乙基、异丙基、丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基或异丙氧基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、CN、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基或 C₃₋₆ 环烷基的取代基所取代;

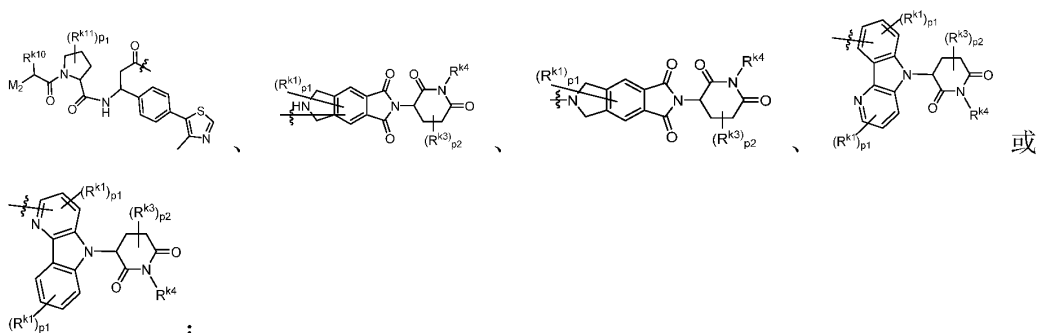
- 10 R^{b5} 选自 H;

R^{b6} 各自独立的选自 H、F、Cl、Br、I、甲基、乙基、异丙基、丙基、乙炔基、甲氧基、乙氧基、丙氧基或异丙氧基, 所述的甲基、乙基、异丙基、丙基、乙炔基、甲氧基、乙氧基、丙氧基或异丙氧基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、CN、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基或 C₃₋₆ 环烷基的取代基所取代;

- 15 R^{b7} 选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基、吡咯、吡啶、吡啶或苯基, 所述 R^{b7} 任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、=O、CN、氘代 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、氰基取代的 C₁₋₄ 烷基或 C₃₋₆ 环烷基的取代基所取代;







E 各自独立地选自苯基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基、嘧啶基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、呋喃基、噻吩基或噁唑基；

5 A 各自独立地选自苯基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基、嘧啶基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、呋喃基、噻吩基或噁唑基；

F 各自独立地选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基、双环[1.1.1]戊烷基、6,7-二氢-5H-环戊[c]吡啶基、2,3-二氢-1H-茚基、苯基、萘基、蒽基、菲基、氮杂环丁基、氮杂环戊基、哌啶基、吗啉基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、三嗪基、吡咯基、吡唑基、

10 咪唑基、三唑基、噁唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、2-吡啶酮、苯并噁唑基、吡啶并咪唑基、苯并咪唑基、苯并吡唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并吡咯基、苯并吡啶基、苯并吡嗪基、苯并嘧啶基、苯并哒嗪基、苯并三嗪基、吡咯并吡咯基、吡咯并吡啶基、吡咯并嘧啶基、吡咯并哒嗪基、吡咯并吡嗪基、咪唑并嘧啶基、咪唑并吡啶基、咪唑并吡嗪基、咪唑并哒嗪基、吡唑并吡啶基、吡唑并嘧啶基、吡唑并哒嗪基、

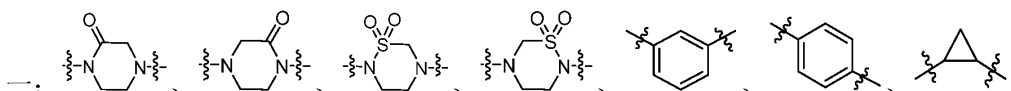
15 吡唑并吡嗪基、嘧啶并吡啶基、嘧啶并吡嗪基、嘧啶并哒嗪基、嘧啶并嘧啶基、吡啶并吡啶基、吡啶并吡嗪基、吡啶并哒嗪基、哒嗪并哒嗪基、哒嗪并吡嗪基或吡嗪并吡嗪基；

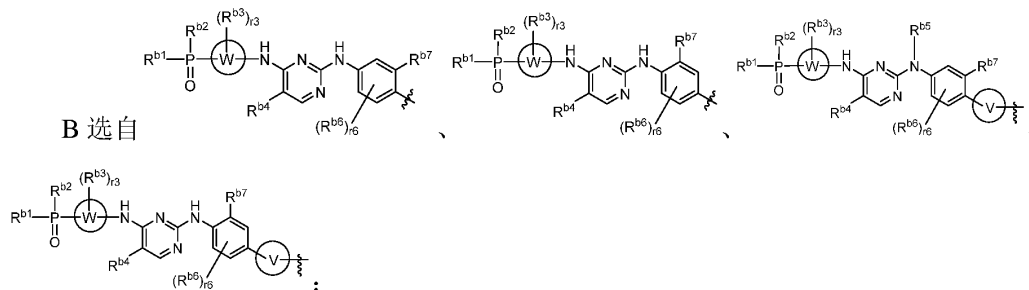
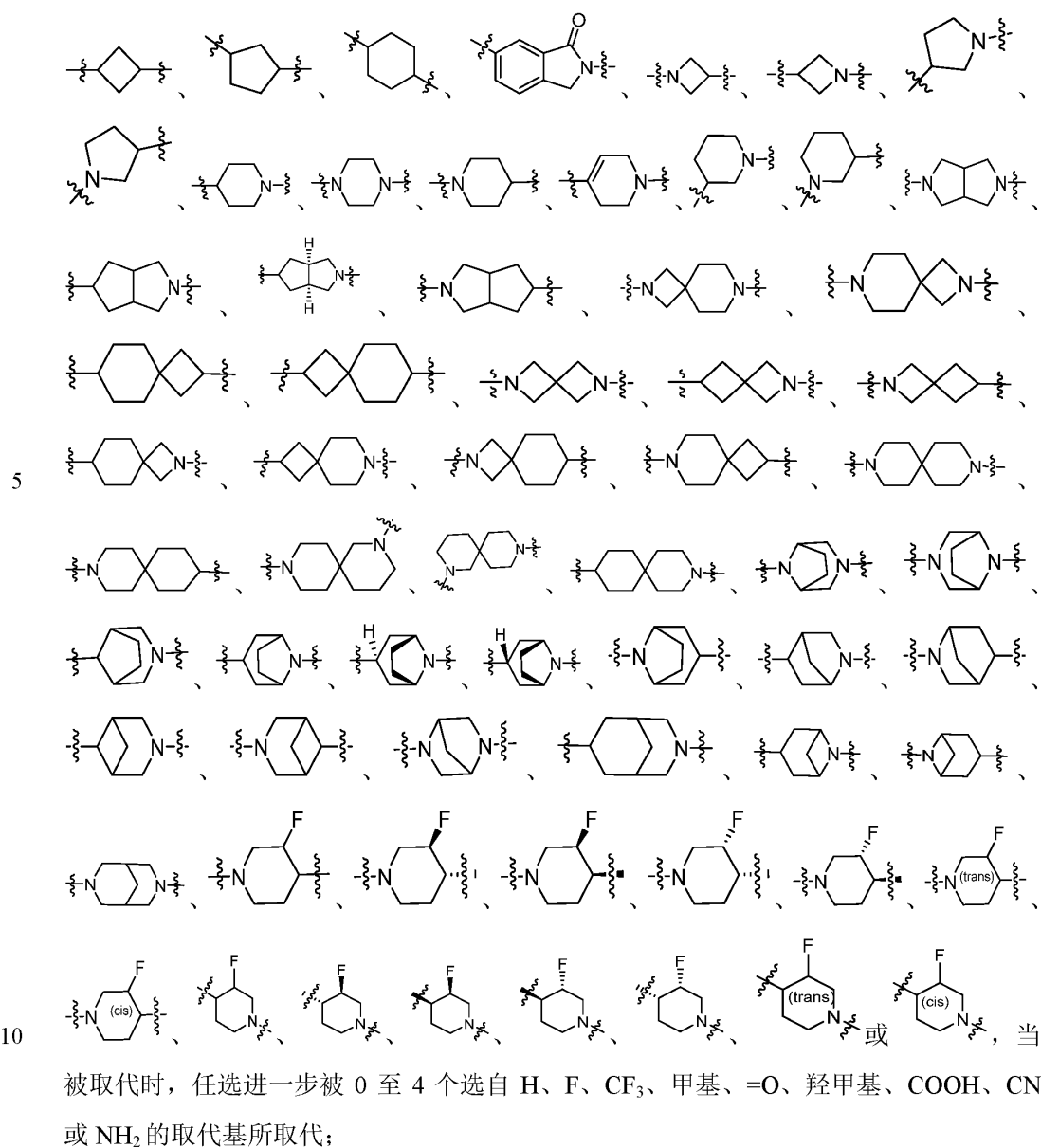
R^{k7} 各自独立地选自 、 $C(CH_3)_2$ 、 CH_2 、O、 $N(CH_3)$ 、 $N(CH_2CH_3)$ 、 N (环丙基)或NH；

$p1$ 或 $p2$ 各自独立的选自 0、1 或 2。

20 5、根据权利要求 4 所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，其中，

Cy1、Cy2、Cy3、Cy4 或 Cy5 各自独立的选自键或取代的或者未取代的如下基团之





环 V 选自哌啶或哌嗪，所述哌啶或哌嗪任选进一步被 0 至 2 个 F 取代；

R^{b1}、R^{b2} 选自甲基；

K 选自表 K-1 所示的结构片段之一；。

6、根据权利要求 5 所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，其中，

- 5 L 选自 -Cy1-、-Cy1-Ak1-、-Cy1-Ak1-Ak2-、-Cy1-Ak1-Ak2-Ak3-、
-Cy1-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-、-Cy1-Cy2-、-Cy1-Ak1-Cy2-、-Cy1-Cy2-Ak2-、
-Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-、-Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-Ak3-、-Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-Ak3-Ak4-、
-Cy1-Cy2-Ak2-Ak3-、-Cy1-Cy2-Ak2-Ak3-Ak4-、-Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-Ak3-Ak4-、
-Cy1-Ak1-Ak2-Cy3-、-Cy1-Ak1-Ak2-Cy3-Ak3-、-Cy1-Cy2-Cy3-、-Cy1-Ak1-Cy2-Cy3-、
10 -Cy1-Cy2-Ak2-Cy3-、-Cy1-Cy2-Cy3-Ak3-、-Cy1-Ak1-Cy2-Cy3-Ak3-、
-Cy1-Cy2-Ak2-Cy3-Ak3-、-Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-Cy3-、-Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-Cy3-Ak3-、
-Cy1-Cy2-Cy3-Ak3-Ak4-、-Cy1-Cy2-Cy3-Ak3-Cy4-、-Cy1-Cy2-Cy3-Cy4-、
-Cy1-Ak1-Cy2-Cy3-Cy4-、-Cy1-Cy2-Ak2-Cy3-Cy4-、-Cy1-Cy2-Cy3-Ak3-Cy4-、
-Cy1-Cy2-Cy3-Cy4-Ak4-、-Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-Cy3-Ak3-Cy4-、
15 -Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-Cy3-Cy4-、-Ak1-Ak2-Cy3-Cy4-、-Ak1-Cy2-Ak2-Cy3-、
-Ak1-Cy2-Cy3-Ak3-Cy4-、-Ak1-Cy2-Cy3-Cy4-Ak4-Cy5-、-Ak1-Cy2-Ak2-、
-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-、-Ak1-Ak2-Ak3-、-Ak1-Ak2-、-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-、
-Cy1-Cy2-Cy3-Ak3-Ak4-Ak5-、-Cy1-Cy2-Ak2-Cy3-Ak3-Ak4-Ak5-、
-Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-、-Cy1-Cy2-Cy3-Cy4-Ak4-Ak5-、
20 -Cy1-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-、-Ak1-Cy2-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-、-Ak1-Cy2-、
-Ak1-Cy2-Ak2-Ak3-Ak4-或-Ak1-Cy2-Ak2-Ak3-；

- Ak1、Ak2、Ak3、Ak4、Ak5 各自独立的选自-O-、-OCH₂-、-CH₂O-、-OCH₂CH₂-、
-CH₂CH₂O-、-C≡C-、-C(CH₃)₂-、-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂-、-N(CH₃)-、-NH-、
-CH₂N(CH₃)-、-CH₂NH-、-NHCH₂-、-CH₂CH₂N(CH₃)-、-CH₂CH₂NH-、-NHCH₂CH₂-、-C(=O)-、
25 -C(=O)CH₂NH-、-CH₂C(=O)NH-、-C(=O)N(CH₃)-、-N(CH₃)C(=O)-、-C(=O)NH- 或
-NHC(=O)-。

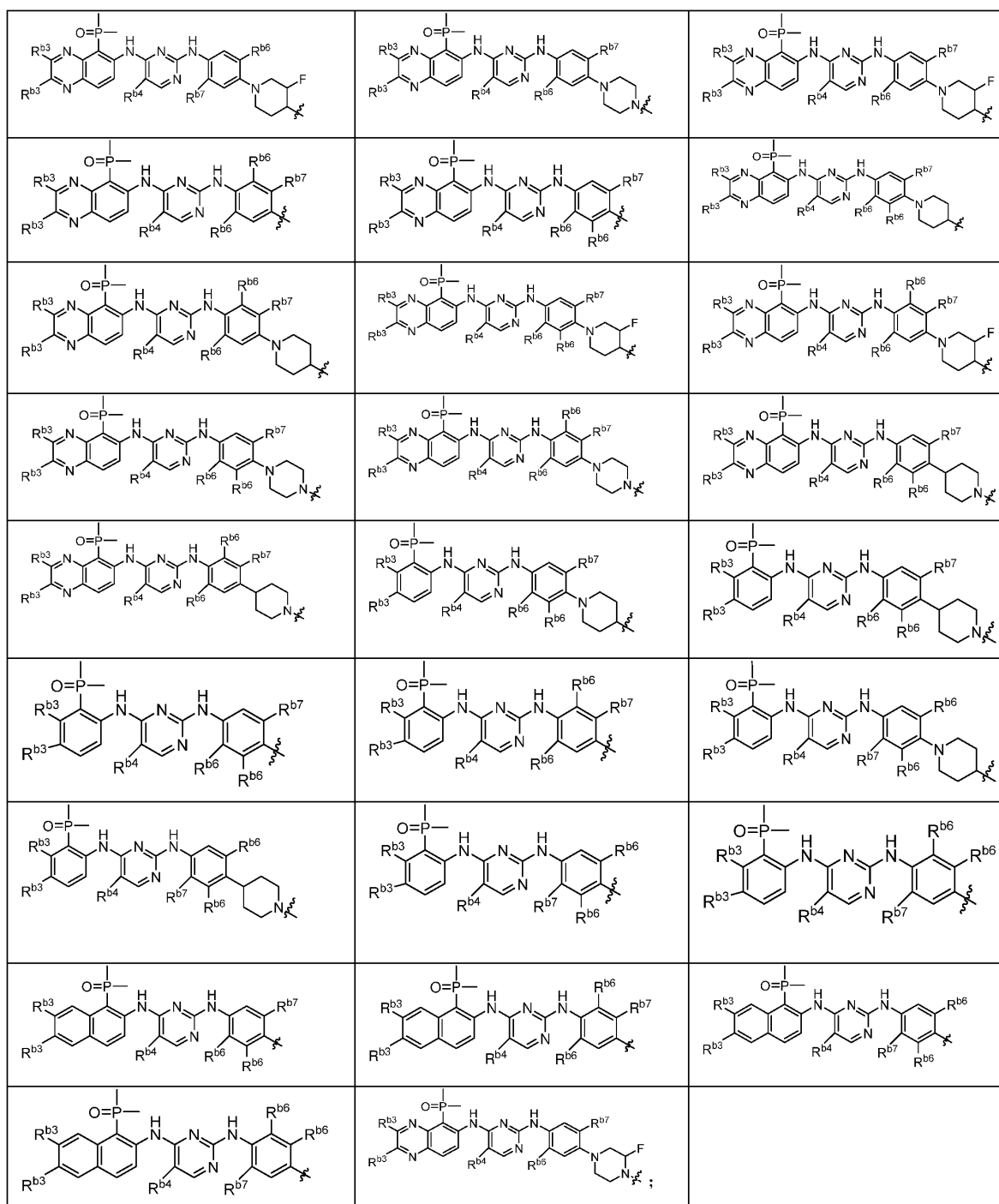
7、根据权利要求 6 所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，其中，

L 选自键或表 A 中的基团，其中基团左侧与 B 连接。

- 30 8、根据权利要求 7 所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代

谢产物、药学上可接受的盐或共晶，其中，

B 选自如下结构片段之一：



R^{b3} 各自独立的选自 H、F、Cl、Br、I、OH、CN、甲基、乙基、异丙基、丙基、乙炔基、甲氧基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基或苯基或 5 至 6 元杂芳基，所述的苯基或 5 至 6 元杂芳基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、甲基、乙基、甲氧基或乙氧基的取代基所取代，所述的杂芳基含有 1 至 3 个选自 O、S 或 N 的杂原子；

R^{b4} 选自 H、F、Cl 或 Br；

R^{b6} 各自独立的选自 H、F、Cl、Br、甲基、乙基、甲氧基或乙氧基；

- 5 R^{b7} 选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基、吡咯、吡唑、吡啶或苯基，所述 R^{b7} 任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、=O、CN、CH₂D、CHD₂、CD₃、甲基或乙基的取代基所取代；
- K 选自表 K-2 所示的结构片段之一。

9、根据权利要求 8 所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，其中，

B 选自表 B-1 所示结构片段之一；

- 10 K 选自表 K-3 所示的结构片段之一。

10、根据权利要求 1 所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，其中该化合物选表 E-1 所示结构之一。

- 11、一种药物组合物，包括治疗有效量的权利要求 1-10 任意一项所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，以及
- 15 药学上可接受的载体，任选地包含一种或多种其它化学治疗剂。

12、根据权利要求 11 所述的药物组合物，其中所述的治疗有效量是指，药物组合物以适合于待治疗(或预防)的疾病的剂量给予，例如给予约 0.5μg 至约 50mg 的至少一种化合物/kg 受试者体重，优选约 10μg 至约 100mg/kg 体重/天。

- 13、根据权利要求 1-10 任意一项所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶、或权利要求 11-12 任一项所述的组合物在用于制备治疗与 EGFR 活性或表达量相关疾病的药物中的应用。
- 20

14、根据权利要求 1-10 任意一项所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶、或权利要求 11-12 任一项所述的组合物在用于制备治疗与抑制或降解 EGFR 相关疾病的药物中的应用。

- 25 15、根据权利要求 13 或 14 所述的应用，其特征在于，所述的疾病选自癌症，优选非小细胞肺癌。