

杂芳基类化合物、其制备方法及其在医药上的应用

技术领域

本公开属于医药领域，涉及布鲁顿酪氨酸激酶（BTK）（包括野生型和突变型 BTK）抑制剂，用于治疗 and/或预防与 BTK 相关的疾病或病症，例如癌症、自身免疫性疾病、炎性疾病、过敏性疾病、过敏反应、呼吸道疾病、心血管疾病、病毒感染、移植排斥反应、代谢/内分泌功能失调和神经失调。

背景技术

布鲁顿酪氨酸激酶（BTK）是 TEC 家族的细胞质非受体酪氨酸激酶。其蛋白质结构包含一个 N 末端普列克底物同源（PH）结构域、一个 TEC 同源（TH）结构域、SRC 同源（SH）结构域 SH2 和 SH3 以及一个具有酶活性的激酶结构域（Hendriks RW 等人, *Nat Rev Cancer*. 2014, 14: 219-232）。其 PH 结构域通过与由磷脂酰肌醇-3 激酶（PI3K）生成的磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸（PIP3）相互作用，将 BTK 募集到细胞膜上。跨膜蛋白（例如 B 细胞受体（BCR）复合物）通过 SYK 或 SRC 家族激酶促进 Y551 处 BTK 的磷酸化，导致 BTK 激酶激活，并随后使其在 SH3 结构域中发生 Y223 自磷酸化（Rawlings DJ 等人, *Science*. 1996, 271: 822-825）。BTK 在 B 淋巴细胞中表达，并且在 B 淋巴细胞发育的各个阶段必不可少（Burger JA 等人, *Nat Rev Cancer*. 2018, 18: 148-167）。最初显示 BTK 在人类原发性免疫缺陷 X 连锁无丙种球蛋白血症（XLA）中发生了突变。XLA 患者的特征是 B 细胞数量少，他们的循环中几乎没有抗体（Vetrie D, 等人, *Nature*. 1993, 361: 226-233; Tsukada S 等人, *Cell*, 1993, 72: 279-290）。在 B 细胞骨髓发育的早期，BTK 通过调控 IL-7 诱导的循环早 B 细胞增殖和静息早 B 的转化，以及免疫球蛋白轻链的表达，促进早 B 细胞向成熟 B 细胞分化（Rip, J. 等人 *Crit. Rev. Immunol.* 2018, 38: 17-62）。BTK 同样调控骨髓中自身反应不成熟 B 细胞的阴性选择。外周淋巴系统中，BTK 调控 B 细胞向滤泡迁移及 B 细胞成熟，记忆性 B 细胞和浆细胞的激活和分化（Torke, S. 等人 *Exp. Opin. Investig. Drugs* 2020, 29, 1143-1150）。

尽管 BTK 的功能主要在 BCR 信号传导中被详细研究，BTK 同样被报道了在 toll 样受体（TLR）、Fc 受体（FCR）和趋化因子受体介导的信号传导中发挥重要作用（Crofford 等人, *Expert Rev Clin Immunol*, 2016, 12: 763-773）。肥大细胞和嗜碱性粒细胞表面的 IgE 受体 FcεR 结合 IgE，当相应抗原交联 IgE，会激活 FcεR 胞内 ITAM 结合域招募下游 LYN 和 SYK 激酶，从而激活 BTK 等其他激酶，介导细胞内第二信使 IP3 和 DAG 的产生，促使细胞激活并脱颗粒，同时激活下游 NFAT 和 AP-1 等转录因子表达细胞因子（Saitoh, S. 等人 *Immunity*. 2000, 12, 525-535）。此外 BTK 在巨噬细胞和小胶质细胞 IgG 特异性的 Fc 受体（FcγR）信号转导中发挥重要作用，促进炎症因子 IL-1β, IL-6 和 TNF 的表达（Di Paolo, J. A. 等人 *Nat. Chem.*

Biol. 2011,7, 41–50) .

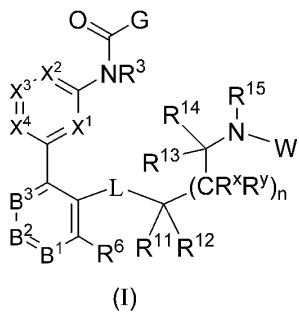
已经开发出 BTK 抑制剂，其目的是治疗癌症，例如慢性淋巴细胞性白血病（CLL）等。几种共价 BTK 抑制剂已在临床上用于 B 细胞恶性肿瘤。除 B 细胞淋巴瘤外，BTK 在免疫系统中的功能也促使 BTK 抑制剂在自身免疫疾病和过敏性疾

5 病的开发，例如类风湿关节炎（RA）、干燥综合征（Sjogren's Syndrome）、系统性红斑狼疮（Systemic lupus erythematosus）和多发性硬化症（Multiple sclerosis）等。截止目前，Evobrutinib、Tolbrutinib、Fenebrutinib 等多个化合物皆在多发性硬化症进行临床试验上测试药效，并取得积极结果。然而肝毒性问题使得多个药物临床试验被叫停（Montalban X 等人，2019，*N Engl J Med*, 380(25):2406-17）。因此，本公

10 开的一个目的是提供 BTK 共价结合抑制剂，以探索其在肝毒性问题上的改善，提高安全性，用于治疗自身免疫疾病。

发明内容

本公开的目的在于提供一种通式(I)所示的化合物或其可药用的盐：



15

其中：

G 选自芳基、杂芳基、环烷基和杂环基；其中所述芳基、杂芳基、环烷基和杂环基各自独立地任选被一个或多个 R^G 取代；

各个 R^G 相同或不同，且各自独立地选自 R^1 、 R^{2a} 、 R^2 和 R^C ；

20

各个 R^1 和各个 R^{2a} 相同或不同，且各自独立地选自卤素、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烷氧基烷基、氨基烷基、氰基、氨基、羟基、硝基、 $-(CR^aR^b)_vOR^{17}$ 、 $-(CR^aR^b)_vNR^{18}R^{19}$ 、 $-C(O)R^{17}$ 、 $-C(O)OR^{17}$ 、 $-C(O)NR^{18}R^{19}$ 、 $-OC(O)NR^{18}R^{19}$ 、 $-OC(O)R^{17}$ 、 $-OC(O)OR^{17}$ 、 $-NR^{20}C(O)R^{17}$ 、 $-NR^{20}C(O)OR^{17}$ 、 $-SR^{17}$ 、 $-S(O)R^{17}$ 、 $-S(O)_2R^{17}$ 、 $-S(O)_2NR^{18}R^{19}$ 、 $-NR^{20}S(O)_2R^{17}$ 、 $-(CR^aR^b)_v$ 环烷基、 $-(CR^aR^b)_v$ 杂环基、 $-(CR^aR^b)_v$ 芳基、 $-(CR^aR^b)_v$ 杂芳基和氧代基；其中所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被一个或多个 R^0 取代；

25

或者，两个 R^1 与其相连的环原子一起形成环烷基或杂环基；其中所述环烷基或杂环基任选被一个或多个 R^0 取代；

R^2 为 $-OR^A$ 或亚烷基- R^B ；其中所述亚烷基任选被一个或多个 R^0 取代；

30

R^A 选自烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；其中所述烷基、环烷基、杂

环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被一个或多个 R^0 取代；

R^B 选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；其中所述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被一个或多个 R^0 取代；

R^C 选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；其中所述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被一个或多个 R^d 取代；

各个 R^d 相同或不同，且各自独立地选自卤素、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烷氧基烷基、氨基烷基、氰基、氨基、羟基、硝基、
 $-(CR^aR^b)_vOR^{17}$ 、 $-(CR^aR^b)_vNR^{18}R^{19}$ 、 $-C(O)R^{17}$ 、 $-C(O)OR^{17}$ 、 $-C(O)NR^{18}R^{19}$ 、
 $OC(O)NR^{18}R^{19}$ 、 $-OC(O)R^{17}$ 、 $-OC(O)OR^{17}$ 、 $-NR^{20}C(O)R^{17}$ 、 $-NR^{20}C(O)OR^{17}$ 、 $-SR^{17}$ 、
 $-S(O)R^{17}$ 、 $-S(O)_2R^{17}$ 、 $-S(O)_2NR^{18}R^{19}$ 、 $-NR^{20}S(O)_2R^{17}$ 、 $-(CR^aR^b)_v$ 环烷基、 $-(CR^aR^b)_v$
 杂环基、 $-(CR^aR^b)_v$ 芳基、 $-(CR^aR^b)_v$ 杂芳基和氧代基；其中所述烷基、烯基、炔基、
 烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被一个或多个 R^0 取代；

R^3 选自氢原子、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、羟烷基、环烷基、杂环基、环烷基烷基和杂环基烷基；

X^1 为 CR^{4a} 或 N；

X^2 为 CR^{4b} 或 N；

X^3 为 CR^{4c} 或 N；

X^4 为 CR^{4d} 或 N；

B^1 为 CR^{5a} 或 N；

B^2 为 CR^{5b} 或 N；

B^3 为 CR^{5c} 或 N；

R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4d} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 和 R^{5c} 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、
 卤素、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烷氧基烷基、
 氨基烷基、氰基、氨基、羟基、硝基、 $-(CR^aR^b)_vOR^{17}$ 、 $-(CR^aR^b)_vNR^{18}R^{19}$ 、 $-C(O)R^{17}$ 、
 $-C(O)OR^{17}$ 、 $-C(O)NR^{18}R^{19}$ 、 $-OC(O)NR^{18}R^{19}$ 、 $-OC(O)R^{17}$ 、 $-OC(O)OR^{17}$ 、 $-NR^{20}C(O)R^{17}$ 、
 $-NR^{20}C(O)OR^{17}$ 、 $-SR^{17}$ 、 $-S(O)R^{17}$ 、 $-S(O)_2R^{17}$ 、 $-S(O)_2NR^{18}R^{19}$ 、 $-NR^{20}S(O)_2R^{17}$ 、 $-(CR^aR^b)_v$
 环烷基、 $-(CR^aR^b)_v$ 杂环基、 $-(CR^aR^b)_v$ 芳基和 $-(CR^aR^b)_v$ 杂芳基；其中所述烷基、烯
 基、炔基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被一个或多个
 R^0 取代；

或者 R^{4b} 和 R^{4c} 与其各自相连的碳原子一起形成环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选被一个或多个 R^0 取代；

或者 R^{4c} 和 R^{4d} 与其各自相连的碳原子一起形成环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选被一个或多个 R^0 取代；

或者 R^{5a} 和 R^{5b} 与其各自相连的碳原子一起形成环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选被一个或多个 R^0 取代；

或者 R^{5b} 和 R^{5c} 与其各自相连的碳原子一起形成环烷基、杂环基、芳基或杂芳

基, 其中所述环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选被一个或多个 R^0 取代;

R^6 选自氢原子、 $-NHR^7$ 和 $-NHC(O)R^7$;

R^7 选自氢原子、烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基烷基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷基烷基和杂环基烷基;

5 L 选自 CR^8R^9 、 $C(O)$ 、 O 、 NR^{10} 、 S 、 $S(O)$ 和 $S(O)_2$;

R^8 和 R^9 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烷氧基烷基、氨基烷基、羟基、氰基、氨基、环烷基和环烷基烷基;

10 或者 R^8 和 R^9 与相连的碳原子一起形成环烷基或杂环基, 其中所述环烷基或杂环基任选被一个或多个 R^0 取代;

R^{10} 选自氢原子、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基烷基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、环烷基、杂环基、环烷基烷基和杂环基烷基;

15 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^x 和 R^y 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烷氧基烷基、氨基烷基、羟基、氰基、氨基、硝基、 $-(CR^aR^b)_vOR^{17}$ 、 $-(CR^aR^b)_vNR^{18}R^{19}$ 、 $-(CR^aR^b)_v$ 环烷基、 $-(CR^aR^b)_v$ 杂环基、 $-(CR^aR^b)_v$ 芳基和 $-(CR^aR^b)_v$ 杂芳基; 其中所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被一个或多个 R^0 取代;

20 或者 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^x 和 R^y 中任意两个与其相连的碳原子一起形成环烷基或杂环基; 其中所述环烷基或杂环基任选被一个或多个 R^0 取代;

或者 R^{11} 和 R^{12} 一起形成 $=O$;

或者 R^{13} 和 R^{14} 一起形成 $=O$;

或者同一碳原子上的 R^x 和 R^y 一起形成 $=O$;

25 R^{15} 选自氢原子、烷基、烷氧基、烯基、炔基、卤代烷基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷基烷基、杂环基烷基、芳基烷基和杂芳基烷基; 其中所述烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷基烷基、杂环基烷基、芳基烷基和杂芳基烷基各自独立地任选被一个或多个 R^0 取代;

或者, R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^x 和 R^y 中任意一个和 R^{15} 与其各自相连的原子一起形成含氮杂环基; 其中所述含氮杂环基任选被一个或多个 R^0 取代;

30 W 选自 $-C(O)R^{16}$ 、 $-S(O)_2R^{16}$ 和 $-CN$;

R^{16} 选自烯基、炔基和烯基氧化物; 其中所述烯基、炔基和烯基氧化物各自独立地任选被选自氧代基、卤素、烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烷氧基烷基、氨基烷基、羟基、氰基、氨基、硝基、 $-(CR^aR^b)_vOR^{17}$ 、 $-(CR^aR^b)_vNR^{18}R^{19}$ 、 $-C(O)R^{17}$ 、 $-C(O)OR^{17}$ 、 $-C(O)NR^{18}R^{19}$ 、 $-OC(O)R^{17}$ 、 $-OC(O)OR^{17}$ 、 $-NR^{20}C(O)R^{17}$ 、 $-NR^{20}C(O)OR^{17}$ 、 $-SR^{17}$ 、 $-S(O)R^{17}$ 、 $-S(O)_2R^{17}$ 、 $-S(O)_2NR^{18}R^{19}$ 、 $-NR^{20}S(O)_2R^{17}$ 、 $-(CR^aR^b)_v$ 环烷基、 $-(CR^aR^b)_v$ 杂环基、 $-(CR^aR^b)_v$ 芳基和 $-(CR^aR^b)_v$ 杂芳基中的一个或多个取代

35

基所取代；

R^0 在每次出现时相同或不同，且各自独立地选自氧代基、卤素、烯基、炔基、
氰基、硝基、羟基、氨基、烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烷氧
基烷基、氨基烷基、 $-(CR^aR^b)_vOR^{17}$ 、 $-(CR^aR^b)_vNR^{18}R^{19}$ 、 $-C(O)R^{17}$ 、 $-C(O)OR^{17}$ 、
5 $C(O)NR^{18}R^{19}$ 、 $-OC(O)NR^{18}R^{19}$ 、 $-OC(O)R^{17}$ 、 $-OC(O)OR^{17}$ 、 $-NR^{20}C(O)R^{17}$ 、
 $NR^{20}C(O)OR^{17}$ 、 $-SR^{17}$ 、 $-S(O)R^{17}$ 、 $-S(O)_2R^{17}$ 、 $-S(O)_2NR^{18}R^{19}$ 、 $-NR^{20}S(O)_2R^{17}$ 、 $-(CR^aR^b)_v$
环烷基、 $-(CR^aR^b)_v$ 杂环基、 $-(CR^aR^b)_v$ 芳基和 $-(CR^aR^b)_v$ 杂芳基；

R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 和 R^{20} 在每次出现时相同或不同，且各自独立地选自氢原子、烷
基、烯基、炔基、 $-(CR^aR^b)_v$ 环烷基、 $-(CR^aR^b)_v$ 杂环基、 $-(CR^aR^b)_v$ 芳基和 $-(CR^aR^b)_v$
10 杂芳基；其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地
任选被一个或多个 R^{01} 取代；

或者 R^{18} 和 R^{19} 与相连的氮原子一起形成含氮杂环基，所述含氮杂环基任选被
一个或多个 R^{01} 取代；

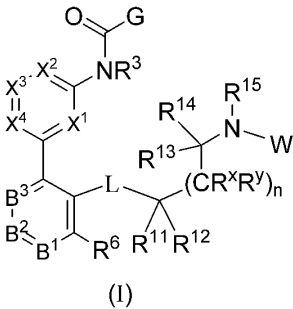
R^{01} 在每次出现时相同或不同，且各自独立地选自氧代基、卤素、羟基、烯基、
15 炔基、氰基、硝基、氨基、 $-NH$ 烷基、 $-N$ (烷基)₂、 $-C(O)O$ 烷基、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、
 $-C(O)$ 卤素、 $-C(O)$ 烷基、烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烷氧基
烷基、氨基烷基、环烷基、环烷基烷基、环烷基氧基、杂环基、杂环基烷基、杂环
基氧基、芳基、芳基烷基、芳基氧基、杂芳基、杂芳基烷基和杂芳基氧基；

R^a 和 R^b 在每次出现时相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、
20 卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基、氰基、氨基、环烷基和环烷基烷
基；

n 为 0、1、2 或 3；

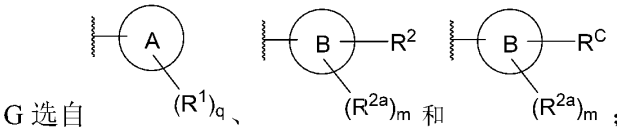
v 为 0、1、2 或 3。

本公开的目的在于提供一种通式(I)所示的化合物或其可药用的盐：



25

其中：



环 A 选自多环芳基、杂芳基、环烷基和杂环基；

环 B 为单环芳基或单环杂芳基；

各个 R^1 和各个 R^{2a} 相同或不同，且各自独立地选自氖原子、卤素、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、氘代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烷氧基烷基、氘代烷氧基、氨基烷基、氰基、氨基、羟基、硝基、 $-(CR^aR^b)_vOR^{17}$ 、 $-(CR^aR^b)_vNR^{18}R^{19}$ 、
 5 $-C(O)R^{17}$ 、 $-C(O)OR^{17}$ 、 $-C(O)NR^{18}R^{19}$ 、 $-OC(O)NR^{18}R^{19}$ 、 $-OC(O)R^{17}$ 、 $-OC(O)OR^{17}$ 、
 $-NR^{20}C(O)R^{17}$ 、 $-NR^{20}C(O)OR^{17}$ 、 $-SR^{17}$ 、 $-S(O)R^{17}$ 、 $-S(O)_2R^{17}$ 、 $-S(O)_2NR^{18}R^{19}$ 、
 $-NR^{20}S(O)_2R^{17}$ 、 $-(CR^aR^b)_v$ 环烷基、 $-(CR^aR^b)_v$ 杂环基、 $-(CR^aR^b)_v$ 芳基、 $-(CR^aR^b)_v$ 杂芳基、氧代基、 $=S$ 和 $=CR^pR^q$ ；其中所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被一个或多个 R^0 取代；

10 或者，两个 R^1 与其相连的环原子一起形成环烷基或杂环基；其中所述环烷基或杂环基任选被一个或多个 R^0 取代；

R^2 为 $-OR^A$ 或亚烷基- R^B ；其中所述亚烷基任选被一个或多个 R^0 取代；

R^A 选自烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被一个或多个 R^0 取代；

15 R^B 选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；其中所述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被一个或多个 R^0 取代；

R^C 选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；其中所述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地被一个或多个 R^d 取代；

各个 R^d 相同或不同，且各自独立地选自氖原子、卤素、烷基、烯基、炔基、
 20 卤代烷基、氘代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氘代烷氧基、烷氧基烷基、
 氨基烷基、氰基、氨基、羟基、硝基、 $-(CR^aR^b)_vOR^{17}$ 、 $-(CR^aR^b)_vNR^{18}R^{19}$ 、 $-C(O)R^{17}$ 、
 $-C(O)OR^{17}$ 、 $-C(O)NR^{18}R^{19}$ 、 $-OC(O)NR^{18}R^{19}$ 、 $-OC(O)R^{17}$ 、 $-OC(O)OR^{17}$ 、 $-NR^{20}C(O)R^{17}$ 、
 $-NR^{20}C(O)OR^{17}$ 、 $-SR^{17}$ 、 $-S(O)R^{17}$ 、 $-S(O)_2R^{17}$ 、 $-S(O)_2NR^{18}R^{19}$ 、 $-NR^{20}S(O)_2R^{17}$ 、 $-(CR^aR^b)_v$
 环烷基、 $-(CR^aR^b)_v$ 杂环基、 $-(CR^aR^b)_v$ 芳基、 $-(CR^aR^b)_v$ 杂芳基、氧代基、 $=S$ 和 $=CR^pR^q$ ；
 25 其中所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地
 任选被一个或多个 R^0 取代；

R^3 选自氢原子、烷基、氘代烷基、烯基、炔基、卤代烷基、羟烷基、环烷基、杂环基、环烷基烷基和杂环基烷基；

X^1 为 CR^{4a} 或 N；

30 X^2 为 CR^{4b} 或 N；

X^3 为 CR^{4c} 或 N；

X^4 为 CR^{4d} 或 N；

B^1 为 CR^{5a} 或 N；

B^2 为 CR^{5b} 或 N；

35 B^3 为 CR^{5c} 或 N；

R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4d} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 和 R^{5c} 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、

氘原子、卤素、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、氘代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氘代烷氧基、烷氧基烷基、氨基烷基、氰基、氨基、羟基、硝基、 $-(CR^aR^b)_vOR^{17}$ 、 $-(CR^aR^b)_vNR^{18}R^{19}$ 、 $-C(O)R^{17}$ 、 $-C(O)OR^{17}$ 、 $-C(O)NR^{18}R^{19}$ 、 $-OC(O)NR^{18}R^{19}$ 、 $-OC(O)R^{17}$ 、 $-OC(O)OR^{17}$ 、 $-NR^{20}C(O)R^{17}$ 、 $-NR^{20}C(O)OR^{17}$ 、 $-SR^{17}$ 、 $-S(O)R^{17}$ 、 $-S(O)_2R^{17}$ 、 $-S(O)_2NR^{18}R^{19}$ 、 $-NR^{20}S(O)_2R^{17}$ 、 $-(CR^aR^b)_v$ 环烷基、 $-(CR^aR^b)_v$ 杂环基、 $-(CR^aR^b)_v$ 芳基和 $-(CR^aR^b)_v$ 杂芳基；其中所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被一个或多个 R^0 取代；

或者 R^{4b} 和 R^{4c} 与其各自相连的碳原子一起形成环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选被一个或多个 R^0 取代；

10 或者 R^{4c} 和 R^{4d} 与其各自相连的碳原子一起形成环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选被一个或多个 R^0 取代；

或者 R^{5a} 和 R^{5b} 与其各自相连的碳原子一起形成环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选被一个或多个 R^0 取代；

15 或者 R^{5b} 和 R^{5c} 与其各自相连的碳原子一起形成环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选被一个或多个 R^0 取代；

R^6 选自氢原子、 $-NHR^7$ 和 $-NHC(O)R^7$ ；

R^7 选自氢原子、烷基、卤代烷基、氘代烷基、羟烷基、烷氧基烷基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、氘代烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷基烷基和杂环基烷基；

20 L 选自 CR^8R^9 、 $C(O)$ 、 O 、 NR^{10} 、 S 、 $S(O)$ 和 $S(O)_2$ ；

R^8 和 R^9 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、氘原子、卤素、烷基、卤代烷基、氘代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氘代烷氧基、烷氧基烷基、氨基烷基、羟基、氰基、氨基、环烷基和环烷基烷基；

25 或者 R^8 和 R^9 与相连的碳原子一起形成环烷基或杂环基，其中所述环烷基或杂环基任选被一个或多个 R^0 取代；

R^{10} 选自氢原子、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、氘代烷基、羟烷基、烷氧基烷基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、氘代烷氧基、环烷基、杂环基、环烷基烷基和杂环基烷基；

30 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^x 和 R^y 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、氘原子、卤素、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、氘代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氘代烷氧基、烷氧基烷基、氨基烷基、羟基、氰基、氨基、硝基、 $-(CR^aR^b)_vOR^{17}$ 、 $-(CR^aR^b)_vNR^{18}R^{19}$ 、 $-(CR^aR^b)_v$ 环烷基、 $-(CR^aR^b)_v$ 杂环基、 $-(CR^aR^b)_v$ 芳基和 $-(CR^aR^b)_v$ 杂芳基；其中所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被一个或多个 R^0 取代；

35 或者 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^x 和 R^y 中任意两个与其相连的碳原子一起形成环烷基或杂环基；其中所述环烷基或杂环基任选被一个或多个 R^0 取代；

或者 R^{11} 和 R^{12} 一起形成=O;

或者 R^{13} 和 R^{14} 一起形成=O;

或者同一碳原子上的 R^x 和 R^y 一起形成=O;

R^{15} 选自氢原子、烷基、烷氧基、烯基、炔基、卤代烷基、氘代烷基、羟烷基、
5 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷基烷基、杂环基烷基、芳基烷基和杂芳基烷基;
其中所述烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷基烷基、杂环基烷基、芳基烷基和杂芳基烷基各自独立地任选被一个或多个 R^0 取代;

或者, R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^x 和 R^y 中任意一个和 R^{15} 与其各自相连的原子一起
10 起形成含氮杂环基; 其中所述含氮杂环基任选被一个或多个 R^0 取代;

W 选自 $-C(O)R^{16}$ 、 $-S(O)_2R^{16}$ 和 $-CN$;

R^{16} 选自烯基、炔基和烯基氧化物; 其中所述烯基、炔基和烯基氧化物各自独立地
任选被选自氧代基、 $=S$ 、 $=CR^pR^q$ 、氘原子、卤素、烷基、卤代烷基、氘代烷基、
羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氘代烷氧基、烷氧基烷基、氨基烷基、羟基、
15 氰基、氨基、硝基、 $-(CR^aR^b)_vOR^{17}$ 、 $-(CR^aR^b)_vNR^{18}R^{19}$ 、 $-C(O)R^{17}$ 、 $-C(O)OR^{17}$ 、 $-C(O)NR^{18}R^{19}$ 、 $-OC(O)R^{17}$ 、 $-OC(O)OR^{17}$ 、 $-NR^{20}C(O)R^{17}$ 、 $-NR^{20}C(O)OR^{17}$ 、 $-SR^{17}$ 、 $-S(O)R^{17}$ 、 $-S(O)_2R^{17}$ 、 $-S(O)_2NR^{18}R^{19}$ 、 $-NR^{20}S(O)_2R^{17}$ 、 $-(CR^aR^b)_v$ 环烷基、 $-(CR^aR^b)_v$ 杂环基、 $-(CR^aR^b)_v$ 芳基和 $-(CR^aR^b)_v$ 杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

R^0 在每次出现时相同或不同, 且各自独立地选自氧代基、 $=S$ 、 $=CR^pR^q$ 、氘原子、
20 卤素、烯基、炔基、氰基、硝基、羟基、氨基、烷基、卤代烷基、氘代烷基、
羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氘代烷氧基、烷氧基烷基、氨基烷基、 $-(CR^aR^b)_vOR^{17}$ 、
 $-(CR^aR^b)_vNR^{18}R^{19}$ 、 $-C(O)R^{17}$ 、 $-C(O)OR^{17}$ 、 $-C(O)NR^{18}R^{19}$ 、 $-OC(O)NR^{18}R^{19}$ 、 $-OC(O)R^{17}$ 、
 $-OC(O)OR^{17}$ 、 $-NR^{20}C(O)R^{17}$ 、 $-NR^{20}C(O)OR^{17}$ 、 $-SR^{17}$ 、 $-S(O)R^{17}$ 、 $-S(O)_2R^{17}$ 、
 $-S(O)_2NR^{18}R^{19}$ 、 $-NR^{20}S(O)_2R^{17}$ 、 $-(CR^aR^b)_v$ 环烷基、 $-(CR^aR^b)_v$ 杂环基、 $-(CR^aR^b)_v$ 芳基
25 和 $-(CR^aR^b)_v$ 杂芳基;

R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 和 R^{20} 在每次出现时相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、烷基、
烯基、炔基、 $-(CR^aR^b)_v$ 环烷基、 $-(CR^aR^b)_v$ 杂环基、 $-(CR^aR^b)_v$ 芳基和 $-(CR^aR^b)_v$ 杂芳基;
其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地
任选被一个或多个 R^{01} 取代;

或者 R^{18} 和 R^{19} 与相连的氮原子一起形成含氮杂环基, 所述含氮杂环基任选被
30 一个或多个 R^{01} 取代;

R^{01} 在每次出现时相同或不同, 且各自独立地选自氧代基、 $=S$ 、 $=CR^pR^q$ 、氘原子、
卤素、羟基、烯基、炔基、氰基、硝基、氨基、 $-NH$ 烷基、 $-N(烷基)_2$ 、 $-C(O)O$
烷基、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)$ 卤素、 $-C(O)$ 烷基、烷基、卤代烷基、氘代烷基、
羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氘代烷氧基、烷氧基烷基、氨基烷基、环烷基、环
35 烷基烷基、环烷基氧基、杂环基、杂环基烷基、杂环基氧基、芳基、芳基烷基、芳

基氧基、杂芳基、杂芳基烷基和杂芳基氧基；

R^a 和 R^b 在每次出现时相同或不同，且各自独立地选自氢原子、氘原子、卤素、烷基、卤代烷基、氘代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氘代烷氧基、羟基、氰基、氨基、环烷基和环烷基烷基；

- 5 R^p 和 R^q 在每次出现时相同或不同，且各自独立地选自氢原子、氘原子、卤素、烷基、卤代烷基、氘代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氘代烷氧基、羟基、氰基、氨基、环烷基和环烷基烷基；

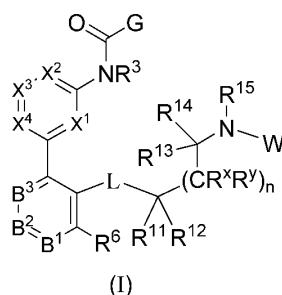
q 为 0 至 25 的整数；

m 为 0、1、2、3 或 4；

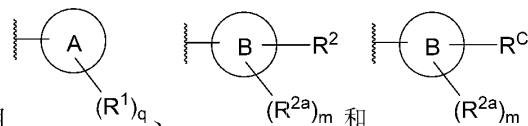
- 10 n 为 0、1、2 或 3；

v 为 0、1、2 或 3。

本公开的目的在于提供一种通式(I)所示的化合物或其可药用的盐：



其中：



- 15 G 选自 $(R^1)_q$ 、 $(R^{2a})_m$ 和 $(R^{2a})_m$ ；

环 A 选自多环芳基、多环杂芳基、多环环烷基和多环杂环基；

环 B 为单环芳基或单环杂芳基；

- 20 各个 R^1 和各个 R^{2a} 相同或不同，且各自独立地选自卤素、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烷氧基烷基、氨基烷基、氰基、氨基、羟基、硝基、 $-(CR^aR^b)_vOR^{17}$ 、 $-(CR^aR^b)_vNR^{18}R^{19}$ 、 $-C(O)R^{17}$ 、 $-C(O)OR^{17}$ 、 $-C(O)NR^{18}R^{19}$ 、 $-OC(O)NR^{18}R^{19}$ 、 $-OC(O)R^{17}$ 、 $-OC(O)OR^{17}$ 、 $-NR^{20}C(O)R^{17}$ 、 $-NR^{20}C(O)OR^{17}$ 、 $-SR^{17}$ 、 $-S(O)R^{17}$ 、 $-S(O)_2R^{17}$ 、 $-S(O)_2NR^{18}R^{19}$ 、 $-NR^{20}S(O)_2R^{17}$ 、 $-(CR^aR^b)_v$ 环烷基、 $-(CR^aR^b)_v$ 杂环基、 $-(CR^aR^b)_v$ 芳基、 $-(CR^aR^b)_v$ 杂芳基和氧代基；其中所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被一个或多个 R^0 取代；

- 25 或者，两个 R^1 与其相连的环原子一起形成环烷基或杂环基；其中所述环烷基或杂环基任选被一个或多个 R^0 取代；

R^2 为 $-OR^A$ 或亚烷基- R^B ；其中所述亚烷基任选被一个或多个 R^0 取代；

R^A 选自烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；其中所述烷基、环烷基、杂

环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被一个或多个 R^0 取代；

R^B 选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；其中所述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被一个或多个 R^0 取代；

R^C 选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；其中所述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地被一个或多个 R^d 取代；

各个 R^d 相同或不同，且各自独立地选自卤素、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烷氧基烷基、氨基烷基、氰基、氨基、羟基、硝基、
 $-(CR^aR^b)_vOR^{17}$ 、 $-(CR^aR^b)_vNR^{18}R^{19}$ 、 $-C(O)R^{17}$ 、 $-C(O)OR^{17}$ 、 $-C(O)NR^{18}R^{19}$ 、
 $OC(O)NR^{18}R^{19}$ 、 $-OC(O)R^{17}$ 、 $-OC(O)OR^{17}$ 、 $-NR^{20}C(O)R^{17}$ 、 $-NR^{20}C(O)OR^{17}$ 、 $-SR^{17}$ 、
 $-S(O)R^{17}$ 、 $-S(O)_2R^{17}$ 、 $-S(O)_2NR^{18}R^{19}$ 、 $-NR^{20}S(O)_2R^{17}$ 、 $-(CR^aR^b)_v$ 环烷基、 $-(CR^aR^b)_v$
 杂环基、 $-(CR^aR^b)_v$ 芳基、 $-(CR^aR^b)_v$ 杂芳基和氧代基；其中所述烷基、烯基、炔基、
 烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被一个或多个 R^0 取代；

R^3 选自氢原子、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、羟烷基、环烷基、杂环基、环烷基烷基和杂环基烷基；

X^1 为 CR^{4a} 或 N；

X^2 为 CR^{4b} 或 N；

X^3 为 CR^{4c} 或 N；

X^4 为 CR^{4d} 或 N；

B^1 为 CR^{5a} 或 N；

B^2 为 CR^{5b} 或 N；

B^3 为 CR^{5c} 或 N；

R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4d} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 和 R^{5c} 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、
 卤素、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烷氧基烷基、
 氨基烷基、氰基、氨基、羟基、硝基、 $-(CR^aR^b)_vOR^{17}$ 、 $-(CR^aR^b)_vNR^{18}R^{19}$ 、 $-C(O)R^{17}$ 、
 $-C(O)OR^{17}$ 、 $-C(O)NR^{18}R^{19}$ 、 $-OC(O)NR^{18}R^{19}$ 、 $-OC(O)R^{17}$ 、 $-OC(O)OR^{17}$ 、 $-NR^{20}C(O)R^{17}$ 、
 $-NR^{20}C(O)OR^{17}$ 、 $-SR^{17}$ 、 $-S(O)R^{17}$ 、 $-S(O)_2R^{17}$ 、 $-S(O)_2NR^{18}R^{19}$ 、 $-NR^{20}S(O)_2R^{17}$ 、 $-(CR^aR^b)_v$
 环烷基、 $-(CR^aR^b)_v$ 杂环基、 $-(CR^aR^b)_v$ 芳基和 $-(CR^aR^b)_v$ 杂芳基；其中所述烷基、烯
 基、炔基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被一个或多个
 R^0 取代；

或者 R^{4b} 和 R^{4c} 与其各自相连的碳原子一起形成环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选被一个或多个 R^0 取代；

或者 R^{4c} 和 R^{4d} 与其各自相连的碳原子一起形成环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选被一个或多个 R^0 取代；

或者 R^{5a} 和 R^{5b} 与其各自相连的碳原子一起形成环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选被一个或多个 R^0 取代；

或者 R^{5b} 和 R^{5c} 与其各自相连的碳原子一起形成环烷基、杂环基、芳基或杂芳

基, 其中所述环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选被一个或多个 R^0 取代;

R^6 选自氢原子、 $-NHR^7$ 和 $-NHC(O)R^7$;

R^7 选自氢原子、烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基烷基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷基烷基和杂环基烷基;

5 L 选自 CR^8R^9 、 $C(O)$ 、 O 、 NR^{10} 、 S 、 $S(O)$ 和 $S(O)_2$;

R^8 和 R^9 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烷氧基烷基、氨基烷基、羟基、氰基、氨基、环烷基和环烷基烷基;

10 或者 R^8 和 R^9 与相连的碳原子一起形成环烷基或杂环基, 其中所述环烷基或杂环基任选被一个或多个 R^0 取代;

R^{10} 选自氢原子、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基烷基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、环烷基、杂环基、环烷基烷基和杂环基烷基;

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^x 和 R^y 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烷氧基烷基、氨基烷基、羟基、氰基、氨基、硝基、 $-(CR^aR^b)_vOR^{17}$ 、 $-(CR^aR^b)_vNR^{18}R^{19}$ 、 $-(CR^aR^b)_v$ 环烷基、 $-(CR^aR^b)_v$ 杂环基、 $-(CR^aR^b)_v$ 芳基和 $-(CR^aR^b)_v$ 杂芳基; 其中所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被一个或多个 R^0 取代;

20 或者 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^x 和 R^y 中任意两个与其相连的碳原子一起形成环烷基或杂环基; 其中所述环烷基或杂环基任选被一个或多个 R^0 取代;

或者 R^{11} 和 R^{12} 一起形成 $=O$;

或者 R^{13} 和 R^{14} 一起形成 $=O$;

或者同一碳原子上的 R^x 和 R^y 一起形成 $=O$;

25 R^{15} 选自氢原子、烷基、烷氧基、烯基、炔基、卤代烷基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷基烷基、杂环基烷基、芳基烷基和杂芳基烷基; 其中所述烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷基烷基、杂环基烷基、芳基烷基和杂芳基烷基各自独立地任选被一个或多个 R^0 取代;

或者, R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^x 和 R^y 中任意一个和 R^{15} 与其各自相连的原子一起形成含氮杂环基; 其中所述含氮杂环基任选被一个或多个 R^0 取代;

30 W 选自 $-C(O)R^{16}$ 、 $-S(O)_2R^{16}$ 和 $-CN$;

R^{16} 选自烯基、炔基和烯基氧化物; 其中所述烯基、炔基和烯基氧化物各自独立地任选被选自氧代基、卤素、烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烷氧基烷基、氨基烷基、羟基、氰基、氨基、硝基、 $-(CR^aR^b)_vOR^{17}$ 、 $-(CR^aR^b)_vNR^{18}R^{19}$ 、 $-C(O)R^{17}$ 、 $-C(O)OR^{17}$ 、 $-C(O)NR^{18}R^{19}$ 、 $-OC(O)R^{17}$ 、 $-OC(O)OR^{17}$ 、 $-NR^{20}C(O)R^{17}$ 、 $-NR^{20}C(O)OR^{17}$ 、 $-SR^{17}$ 、 $-S(O)R^{17}$ 、 $-S(O)_2R^{17}$ 、 $-S(O)_2NR^{18}R^{19}$ 、 $-NR^{20}S(O)_2R^{17}$ 、 $-(CR^aR^b)_v$ 环烷基、 $-(CR^aR^b)_v$ 杂环基、 $-(CR^aR^b)_v$ 芳基和 $-(CR^aR^b)_v$ 杂芳基中的一个或多个取代

基所取代；

R^0 在每次出现时相同或不同，且各自独立地选自氧代基、卤素、烯基、炔基、
 氰基、硝基、羟基、氨基、烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烷氧
 基烷基、氨基烷基、 $-(CR^aR^b)_vOR^{17}$ 、 $-(CR^aR^b)_vNR^{18}R^{19}$ 、 $-C(O)R^{17}$ 、 $-C(O)OR^{17}$ 、
 5 $C(O)NR^{18}R^{19}$ 、 $-OC(O)NR^{18}R^{19}$ 、 $-OC(O)R^{17}$ 、 $-OC(O)OR^{17}$ 、 $-NR^{20}C(O)R^{17}$ 、
 $NR^{20}C(O)OR^{17}$ 、 $-SR^{17}$ 、 $-S(O)R^{17}$ 、 $-S(O)_2R^{17}$ 、 $-S(O)_2NR^{18}R^{19}$ 、 $-NR^{20}S(O)_2R^{17}$ 、 $-(CR^aR^b)_v$
 环烷基、 $-(CR^aR^b)_v$ 杂环基、 $-(CR^aR^b)_v$ 芳基和 $-(CR^aR^b)_v$ 杂芳基；

R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 和 R^{20} 在每次出现时相同或不同，且各自独立地选自氢原子、烷
 基、烯基、炔基、 $-(CR^aR^b)_v$ 环烷基、 $-(CR^aR^b)_v$ 杂环基、 $-(CR^aR^b)_v$ 芳基和 $-(CR^aR^b)_v$
 10 杂芳基；其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地
 任选被一个或多个 R^{01} 取代；

或者 R^{18} 和 R^{19} 与相连的氮原子一起形成含氮杂环基，所述含氮杂环基任选被
 一个或多个 R^{01} 取代；

R^{01} 在每次出现时相同或不同，且各自独立地选自氧代基、卤素、羟基、烯基、
 15 炔基、氰基、硝基、氨基、 $-NH$ 烷基、 $-N$ (烷基)₂、 $-C(O)O$ 烷基、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、
 $-C(O)$ 卤素、 $-C(O)$ 烷基、烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烷氧基
 烷基、氨基烷基、环烷基、环烷基烷基、环烷基氧基、杂环基、杂环基烷基、杂环
 基氧基、芳基、芳基烷基、芳基氧基、杂芳基、杂芳基烷基和杂芳基氧基；

R^a 和 R^b 在每次出现时相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、
 20 卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基、氰基、氨基、环烷基和环烷基烷
 基；

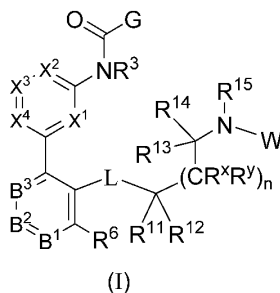
q 为 0 至 25 的整数；

m 为 0、1、2、3 或 4；

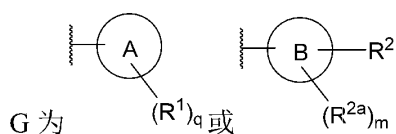
n 为 0、1、2 或 3；

25 v 为 0、1、2 或 3。

本公开的目的在于提供一种通式(I)所示的化合物或其可药用的盐：



其中：



环 A 选自多环芳基、多环杂芳基、多环环烷基和多环杂环基；

环 B 为单环芳基或单环杂芳基；

各个 R^1 和各个 R^{2a} 相同或不同，且各自独立地选自卤素、烷基、烯基、炔基、

- 5 卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烷氧基烷基、氨基烷基、氰基、氨基、羟基、硝基、 $-(CR^aR^b)_vOR^{17}$ 、 $-(CR^aR^b)_vNR^{18}R^{19}$ 、 $-C(O)R^{17}$ 、 $-C(O)OR^{17}$ 、 $-C(O)NR^{18}R^{19}$ 、 $-OC(O)NR^{18}R^{19}$ 、 $-OC(O)R^{17}$ 、 $-OC(O)OR^{17}$ 、 $-NR^{20}C(O)R^{17}$ 、 $-NR^{20}C(O)OR^{17}$ 、 $-SR^{17}$ 、 $-S(O)R^{17}$ 、 $-S(O)_2R^{17}$ 、 $-S(O)_2NR^{18}R^{19}$ 、 $-NR^{20}S(O)_2R^{17}$ 、 $-(CR^aR^b)_v$ 环烷基、 $-(CR^aR^b)_v$ 杂环基、 $-(CR^aR^b)_v$ 芳基、 $-(CR^aR^b)_v$ 杂芳基和氧代基；其中所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被一个或多个 R^0 取代；

10 或者，两个 R^1 与其相连的环原子一起形成环烷基或杂环基；其中所述环烷基或杂环基任选被一个或多个 R^0 取代；

R^2 为 $-OR^A$ 或亚烷基- R^B ；其中所述亚烷基任选被一个或多个 R^0 取代；

- 15 R^A 选自烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被一个或多个 R^0 取代；

R^B 选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；其中所述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被一个或多个 R^0 取代；

R^3 选自氢原子、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、羟烷基、环烷基、杂环基、环烷基烷基和杂环基烷基；

- 20 X^1 为 CR^{4a} 或 N；

X^2 为 CR^{4b} 或 N；

X^3 为 CR^{4c} 或 N；

X^4 为 CR^{4d} 或 N；

B^1 为 CR^{5a} 或 N；

- 25 B^2 为 CR^{5b} 或 N；

B^3 为 CR^{5c} 或 N；

- R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4d} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 和 R^{5c} 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烷氧基烷基、氨基烷基、氰基、氨基、羟基、硝基、 $-(CR^aR^b)_vOR^{17}$ 、 $-(CR^aR^b)_vNR^{18}R^{19}$ 、 $-C(O)R^{17}$ 、 $-C(O)OR^{17}$ 、 $-C(O)NR^{18}R^{19}$ 、 $-OC(O)NR^{18}R^{19}$ 、 $-OC(O)R^{17}$ 、 $-OC(O)OR^{17}$ 、 $-NR^{20}C(O)R^{17}$ 、 $-NR^{20}C(O)OR^{17}$ 、 $-SR^{17}$ 、 $-S(O)R^{17}$ 、 $-S(O)_2R^{17}$ 、 $-S(O)_2NR^{18}R^{19}$ 、 $-NR^{20}S(O)_2R^{17}$ 、 $-(CR^aR^b)_v$ 环烷基、 $-(CR^aR^b)_v$ 杂环基、 $-(CR^aR^b)_v$ 芳基和 $-(CR^aR^b)_v$ 杂芳基；其中所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被一个或多个 R^0 取代；
- 30

- 或者 R^{4b} 和 R^{4c} 与其各自相连的碳原子一起形成环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选被一个或多个 R^0 取代；
- 或者 R^{4c} 和 R^{4d} 与其各自相连的碳原子一起形成环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选被一个或多个 R^0 取代；
- 5 或者 R^{5a} 和 R^{5b} 与其各自相连的碳原子一起形成环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选被一个或多个 R^0 取代；
- 或者 R^{5b} 和 R^{5c} 与其各自相连的碳原子一起形成环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选被一个或多个 R^0 取代；
- R^6 选自氢原子、 $-NHR^7$ 和 $-NHC(O)R^7$ ；
- 10 R^7 选自氢原子、烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基烷基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷基烷基和杂环基烷基；
- L 选自 CR^8R^9 、 $C(O)$ 、 O 、 NR^{10} 、 S 、 $S(O)$ 和 $S(O)_2$ ；
- R^8 和 R^9 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烷氧基烷基、氨基烷基、羟基、氰基、氨基、环烷基
- 15 和环烷基烷基；
- 或者 R^8 和 R^9 与相连的碳原子一起形成环烷基或杂环基，其中所述环烷基或杂环基任选被一个或多个 R^0 取代；
- R^{10} 选自氢原子、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基烷基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、环烷基、杂环基、环烷基烷基和杂环基烷基；
- 20 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^x 和 R^y 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烷氧基烷基、氨基烷基、羟基、氰基、氨基、硝基、 $-(CR^aR^b)_vOR^{17}$ 、 $-(CR^aR^b)_vNR^{18}R^{19}$ 、 $-(CR^aR^b)_v$ 环烷基、 $-(CR^aR^b)_v$ 杂环基、 $-(CR^aR^b)_v$ 芳基和 $-(CR^aR^b)_v$ 杂芳基；其中所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被一个或多个 R^0
- 25 取代；
- 或者 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^x 和 R^y 中任意两个与其相连的碳原子一起形成环烷基或杂环基；其中所述环烷基或杂环基任选被一个或多个 R^0 取代；
- 或者 R^{11} 和 R^{12} 一起形成 $=O$ ；
- 或者 R^{13} 和 R^{14} 一起形成 $=O$ ；
- 30 或者同一碳原子上的 R^x 和 R^y 一起形成 $=O$ ；
- R^{15} 选自氢原子、烷基、烷氧基、烯基、炔基、卤代烷基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷基烷基、杂环基烷基、芳基烷基和杂芳基烷基；其中所述烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷基烷基、杂环基烷基、芳基烷基和杂芳基烷基各自独立地任选被一个或多个 R^0 取代；
- 35 或者， R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^x 和 R^y 中任意一个和 R^{15} 与其各自相连的原子一起形成含氮杂环基；其中所述含氮杂环基任选被一个或多个 R^0 取代；

W 选自 $-C(O)R^{16}$ 、 $-S(O)_2R^{16}$ 和 $-CN$;

R^{16} 选自烯基、炔基和烯基氧化物; 其中所述烯基、炔基和烯基氧化物各自独立地任选被选自氧代基、卤素、烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烷氧基烷基、氨基烷基、羟基、氰基、氨基、硝基、 $-(CR^aR^b)_vOR^{17}$ 、 $-(CR^aR^b)_vNR^{18}R^{19}$ 、
5 $-C(O)R^{17}$ 、 $-C(O)OR^{17}$ 、 $-C(O)NR^{18}R^{19}$ 、 $-OC(O)R^{17}$ 、 $-OC(O)OR^{17}$ 、 $-NR^{20}C(O)R^{17}$ 、 $-NR^{20}C(O)OR^{17}$ 、 $-SR^{17}$ 、 $-S(O)R^{17}$ 、 $-S(O)_2R^{17}$ 、 $-S(O)_2NR^{18}R^{19}$ 、 $-NR^{20}S(O)_2R^{17}$ 、 $-(CR^aR^b)_v$ 环烷基、 $-(CR^aR^b)_v$ 杂环基、 $-(CR^aR^b)_v$ 芳基和 $-(CR^aR^b)_v$ 杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

R^0 在每次出现时相同或不同, 且各自独立地选自氧代基、卤素、烯基、炔基、
10 氰基、硝基、羟基、氨基、烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烷氧基烷基、氨基烷基、 $-(CR^aR^b)_vOR^{17}$ 、 $-(CR^aR^b)_vNR^{18}R^{19}$ 、 $-C(O)R^{17}$ 、 $-C(O)OR^{17}$ 、 $-C(O)NR^{18}R^{19}$ 、 $-OC(O)NR^{18}R^{19}$ 、 $-OC(O)R^{17}$ 、 $-OC(O)OR^{17}$ 、 $-NR^{20}C(O)R^{17}$ 、 $-NR^{20}C(O)OR^{17}$ 、 $-SR^{17}$ 、 $-S(O)R^{17}$ 、 $-S(O)_2R^{17}$ 、 $-S(O)_2NR^{18}R^{19}$ 、 $-NR^{20}S(O)_2R^{17}$ 、 $-(CR^aR^b)_v$ 环烷基、 $-(CR^aR^b)_v$ 杂环基、 $-(CR^aR^b)_v$ 芳基和 $-(CR^aR^b)_v$ 杂芳基;

15 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 和 R^{20} 在每次出现时相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、烷基、烯基、炔基、 $-(CR^aR^b)_v$ 环烷基、 $-(CR^aR^b)_v$ 杂环基、 $-(CR^aR^b)_v$ 芳基和 $-(CR^aR^b)_v$ 杂芳基; 其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被一个或多个 R^{01} 取代;

或者 R^{18} 和 R^{19} 与相连的氮原子一起形成含氮杂环基, 所述含氮杂环基任选被
20 一个或多个 R^{01} 取代;

R^{01} 在每次出现时相同或不同, 且各自独立地选自氧代基、卤素、羟基、烯基、炔基、氰基、硝基、氨基、 $-NH$ 烷基、 $-N$ (烷基)₂、 $-C(O)O$ 烷基、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)$ 卤素、 $-C(O)$ 烷基、烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烷氧基烷基、氨基烷基、环烷基、环烷基烷基、环烷基氧基、杂环基、杂环基烷基、杂环基氧基、芳基、芳基烷基、芳基氧基、杂芳基、杂芳基烷基和杂芳基氧基;
25

R^a 和 R^b 在每次出现时相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基、氰基、氨基、环烷基和环烷基烷基;

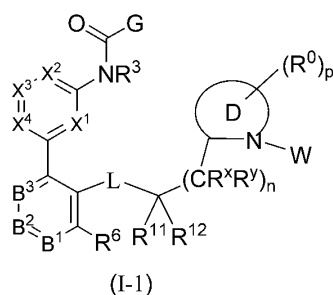
q 为 0 至 25 的整数;

30 m 为 0、1、2、3 或 4;

n 为 0、1、2 或 3;

v 为 0、1、2 或 3。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐, 其为通式(I-1)所示的化合物或其可药用的盐:



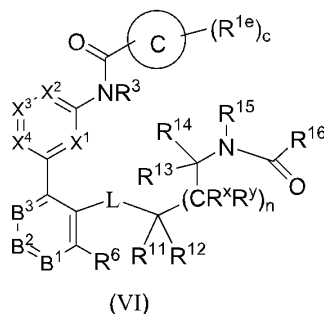
其中：

环 D 为含氮杂环基；

p 为 0、1、2 或 3；

- 5 G、R³、X¹、X²、X³、X⁴、B¹、B²、B³、L、R⁶、R¹¹、R¹²、R^x、R^y、n、W 和 R⁰ 如通式(I)中所定义。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其为通式(VI)所示的化合物或其可药用的盐：



- 10 其中：

环 C 选自芳基、杂芳基、环烷基和杂环基；

R^{1e} 为 R¹；

c 为 0、1、2、3、4 或 5；

- 15 R¹、R³、X¹、X²、X³、X⁴、B¹、B²、B³、R⁶、L、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、R^x、R^y 和 n 如通式(I)中所定义；条件为，X¹、X²、X³ 和 X⁴ 中至少有一个为 N。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)或通式(I-1)所示的化合物或其可药用的盐，其中 W 为 -C(O)R¹⁶；R¹⁶ 如通式(I)中所定义；在一些实施方案中，W 为 -C(O)-CH=CH₂。

- 20 在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(I-1)或通式(VI)所示的化合物或其可药用的盐，其中 L 为 O。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(I-1)或通式(VI)所示的化合物或其可药用的盐，其中 B¹ 为 N。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(I-1)或通式(VI)所示的化合物

或其可药用的盐，其中 B^2 为 CR^{5b} ； R^{5b} 如通式(I)中所定义；在一些实施方案中， B^2 为 CH。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(I-1)或通式(VI)所示的化合物或其可药用的盐，其中 R^{5a} 选自氢原子、卤素和 C_{1-6} 烷基；在一些实施方案中， R^{5a} 为氢原子。

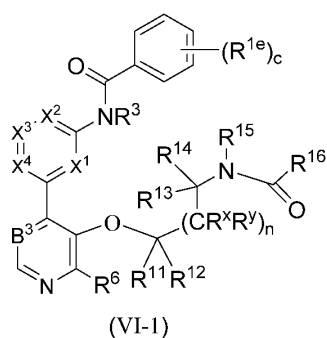
在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(I-1)或通式(VI)所示的化合物或其可药用的盐，其中 R^{5b} 选自氢原子、卤素和 C_{1-6} 烷基；在一些实施方案中， R^{5b} 为氢原子。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(I-1)或通式(VI)所示的化合物或其可药用的盐，其中 B^1 为 N； B^2 为 CR^{5b} ； B^3 为 CR^{5c} 或 N； R^{5b} 和 R^{5c} 如通式(I)中所定义；在一些实施方案中， B^1 为 N； B^2 为 CH； B^3 为 CH 或 N；在一些实施方案中， B^1 为 N； B^2 为 CH； B^3 为 N。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)或通式(I-1)所示的化合物或其可药用的盐，其中 X^1 为 CR^{4a} ； X^2 为 CR^{4b} ； X^3 为 CR^{4c} ； X^4 为 CR^{4d} ； R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 和 R^{4d} 如通式(I)中所定义；在一些实施方案中， X^1 为 CR^{4a} ； X^2 为 N 或 CR^{4b} ； X^3 为 CR^{4c} ； X^4 为 CR^{4d} ； R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 和 R^{4d} 如通式(I)中所定义；在一些实施方案中，在一些实施方案中， X^1 为 CR^{4a} ； X^2 为 N 或 CH； X^3 为 CR^{4c} ； X^4 为 CH； R^{4a} 和 R^{4c} 如通式(I)中所定义；在一些实施方案中， X^1 为 CR^{4a} ； X^2 为 CH； X^3 为 CR^{4c} ； X^4 为 CH； R^{4a} 和 R^{4c} 如通式(I)中所定义；在一些实施方案中， X^1 为 CR^{4a} ； R^{4a} 为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 羟烷基； X^2 为 N 或 CH； X^3 为 CR^{4c} ； R^{4c} 为氢原子或卤素； X^4 为 CH；在一些实施方案中， X^1 为 CR^{4a} ； R^{4a} 为 C_{1-6} 烷基； X^2 为 CH； X^3 为 CR^{4c} ； R^{4c} 为卤素； X^4 为 CH；在一些实施方案中， X^1 为 CR^{4a} ； R^{4a} 为甲基或羟甲基； X^2 为 CH； X^3 为 CR^{4c} ； R^{4c} 为氢原子或 F； X^4 为 CH；在一些实施方案中， X^1 为 CR^{4a} ； R^{4a} 为甲基； X^2 为 CH； X^3 为 CR^{4c} ； R^{4c} 为 F； X^4 为 CH。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(VI)所示的化合物或其可药用的盐，其中环 C 为苯基或 6 元杂芳基；在一些实施方案中，环 C 为苯基或吡啶基；在一些实施方案中，环 C 为苯基。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)或通式(VI)所示的化合物或其可药用的盐，其为通式(VI-1)所示的化合物或其可药用的盐：

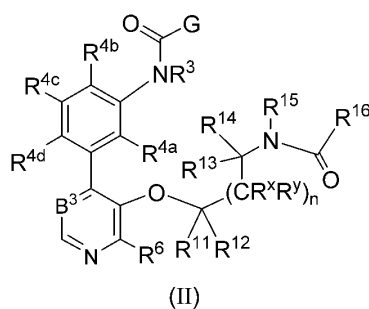


其中：

R^{1e} 、 c 、 R^3 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 B^3 、 R^6 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^x 、 R^y 和 n 如通式(VI)中所定义；条件为， X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 中至少有一个为 N。

- 5 在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(VI)或通式(VI-1)所示的化合物或其可药用的盐，其中 X^1 为 N； X^2 为 CR^{4b} ； X^3 为 CR^{4c} ； X^4 为 CR^{4d} ； R^{4b} 、 R^{4c} 和 R^{4d} 如通式(I)中所定义；在一些实施方案中， X^1 为 CR^{4a} ； X^2 为 N； X^3 为 CR^{4c} ； X^4 为 CR^{4d} ； R^{4a} 、 R^{4c} 和 R^{4d} 如通式(I)中所定义；在一些实施方案中， X^1 为 CR^{4a} ； X^2 为 N； X^3 为 CR^{4c} ； X^4 为 CR^{4d} ； R^{4a} 、 R^{4c} 和 R^{4d} 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、 C_{1-6} 烷基、卤素和 C_{1-6} 羟烷基；
- 10 在一些实施方案中， X^1 为 CR^{4a} ； X^2 为 CR^{4b} ； X^3 为 N； X^4 为 CR^{4d} ； R^{4a} 、 R^{4b} 和 R^{4d} 如通式(I)中所定义；在一些实施方案中， X^1 为 CR^{4a} ； X^2 为 CR^{4b} ； X^3 为 CR^{4c} ； X^4 为 N； R^{4a} 、 R^{4b} 和 R^{4c} 如通式(I)中所定义；在一些实施方案中， X^1 为 CR^{4a} ； X^2 为 N； X^3 为 CH； X^4 为 CH； R^{4a} 如通式(I)中所定义(R^{4a} 在一些实施方案中为 C_{1-6} 羟烷基； R^{4a} 在一些实施方案中为羟甲基)。
- 15

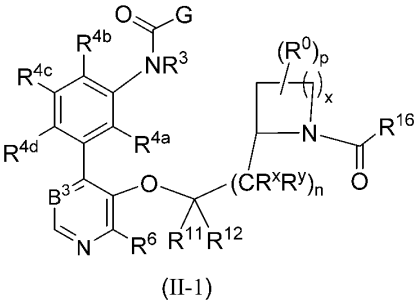
在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其为通式(II)所示的化合物或其可药用的盐：



其中：

- 20 G 、 R^3 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4d} 、 B^3 、 R^6 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^x 、 R^y 和 n 如通式(I)中所定义。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(I-1)或通式(II)所示的化合物或其可药用的盐，其为通式(II-1)所示的化合物或其可药用的盐：



其中：

p 为 0、1、2 或 3；

x 为 1、2、3 或 4；

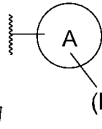
5 G、R³、R^{4a}、R^{4b}、R^{4c}、R^{4d}、B³、R⁶、R¹¹、R¹²、R¹⁶、R⁰、R^x、R^y 和 n 如通式(I)中所定义。

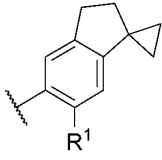
在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(II)或通式(II-1)所示的化合物或其可药用的盐，其中 G 为任选被一个或多个 R^G 取代的多环芳基或
 10 任选被一个或多个 R^G 取代的杂芳基；在一些实施方案中，G 为任选被一个或多个 R^G 取代的 8 至 14 元多环芳基或任选被一个或多个 R^G 取代的 5 至 14 元杂芳基；在一些实施方案中，G 为任选被一个或多个 R^G 取代的 8 至 14 元多环芳基或
 15 任选被一个或多个 R^G 取代的 8 至 14 元多环杂芳基；在一些实施方案中，G 为任选被一个或多个 R^G 取代的 8 至 14 元多环芳基；在一些实施方案中，G 为任选被一个或多个 R^G 取代的 5 至 14 元杂芳基；在一些实施方案中，G 为任选被一个或多个 R^G 取代的 8 至 14 元多环杂芳基；在一些实施方案中，G 为任选被一个或多个 R^G 取代的苯基；以上 R^G 如通式(I)中所定义。

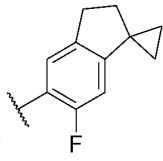
在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(II)或通式(II-1)所示的化合物或其可药用的盐，其中各个 R^G 相同或不同，且各自独立地选自卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₁₋₆ 烷氧基
 20 C₁₋₆ 烷基、3 至 6 元环烷基、3 至 6 元环烷基氧基和氰基；在一些实施方案中，各个 R^G 相同或不同，且各自独立地选自卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基和 C₁₋₆ 羟烷基；在一些实施方案中，各个 R^G 相同或不同，且各自独立地为卤素或 C₁₋₆ 烷基；在一些实施方案中，各个 R^G 相同或不同，且各自独立地为卤素；在一些实施方案中，各个 R^G 相同或不同，且各自独立地为甲基或 F；在一些实施方案
 25 中，R^G 为 F；在一些实施方案中，各个 R^G 相同或不同，且各自独立地为卤素或 3 至 6 元环烷基；在一些实施方案中，各个 R^G 相同或不同，且各自独立地为 F 或环丙基；在一些实施方案中，各个 R^G 相同或不同，且各自独立地为卤素或任选被一个 C₁₋₆ 烷基取代的 3 至 6 元环烷基；在一些实施方案中，各个 R^G 相同或不同，且

各自独立地为 F 或 。

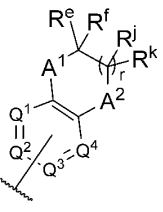
在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(II)或通式(II-1)所

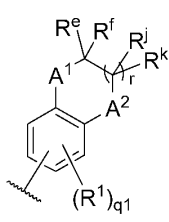
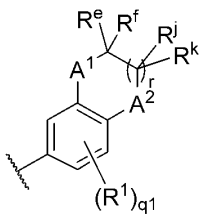
示的化合物或其可药用的盐，其中 G 为  (R¹)_q；环 A、R¹ 和 q 如通式(I)中所

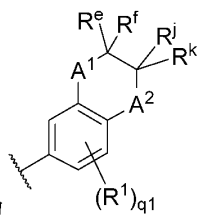
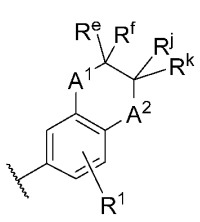
定义；在一些实施方案中，G 为 ；R¹ 如通式(I)中所定义；在一些实施

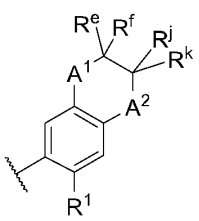
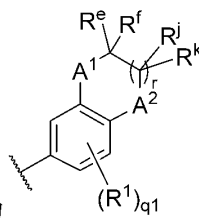
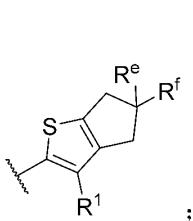
方案中，G 为 。

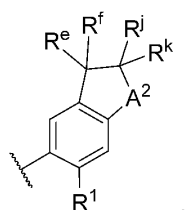
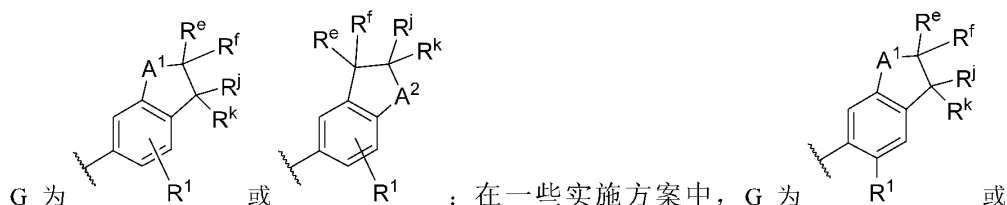
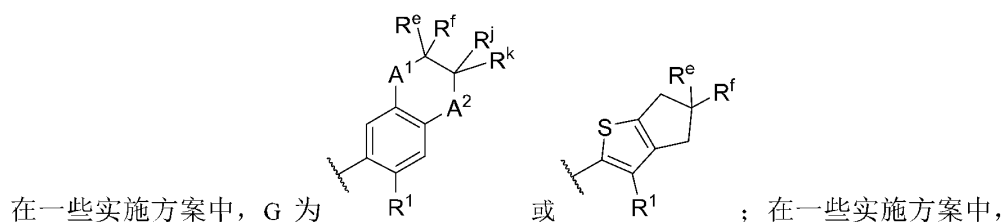
5 在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(II)或通式(II-1)所

示的化合物或其可药用的盐，其中 G 为 ；在一些实施方案中，G 为

；在一些实施方案中，G 为 ；在一些实施方案中，G

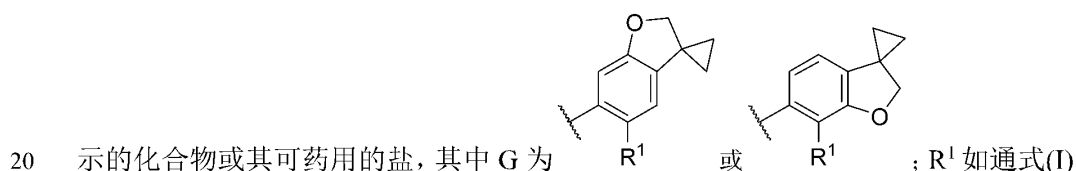
为 ；在一些实施方案中，G 为 ；在一些实施方案中，

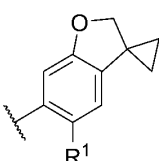
G 为 ；在一些实施方案中，G 为  或 ；

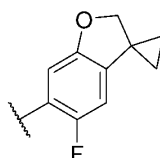
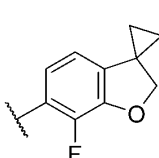


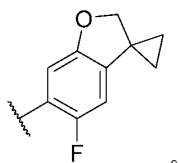
上述各个方案中：Q¹、Q²、Q³和Q⁴中一者为C，与C(O)相连；其余三者相同
 5 或不同，且各自独立地为N或CR^{1a}；A¹和A²相同或不同，且各自独立地选自键、
 C(O)、O、NR、S、S(O)、S(O)₂和(CR^{1b}R^{1c})_j；R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^c、R^f、R^j和R^k相
 同或不同，且各自独立地为氢原子或R¹；或者，R^e和R^f与相连的碳原子一起形成
 环烷基或杂环基；所述环烷基或杂环基任选被1、2、3或4个(在一些实施方案中，
 1或2个，在一些实施方案中，1个)R¹取代；或者，R^j和R^k与相连的碳原子一起
 10 形成环烷基或杂环基；所述环烷基或杂环基任选被1、2、3或4个(在一些实施方
 案中，1或2个，在一些实施方案中，1个)R¹取代；或者，R^f和R^j与相连的碳原
 子一起形成环烷基或杂环基；所述环烷基或杂环基任选被1、2、3或4个(在一
 些实施方案中，1或2个，在一些实施方案中，1个)R¹取代；或者R^{1b}和R^{1c}与相
 15 连的碳原子一起形成环烷基或杂环基；所述环烷基或杂环基任选被1、2、3或4个
 (在一些实施方案中，1或2个，在一些实施方案中，1个)R¹取代；j为0、1、2或
 3；r为0或1；q₁为0、1、2或3；R选自氢原子、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、
 羟烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；R¹如通式(I)中
 所定义。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(II)或通式(II-1)所



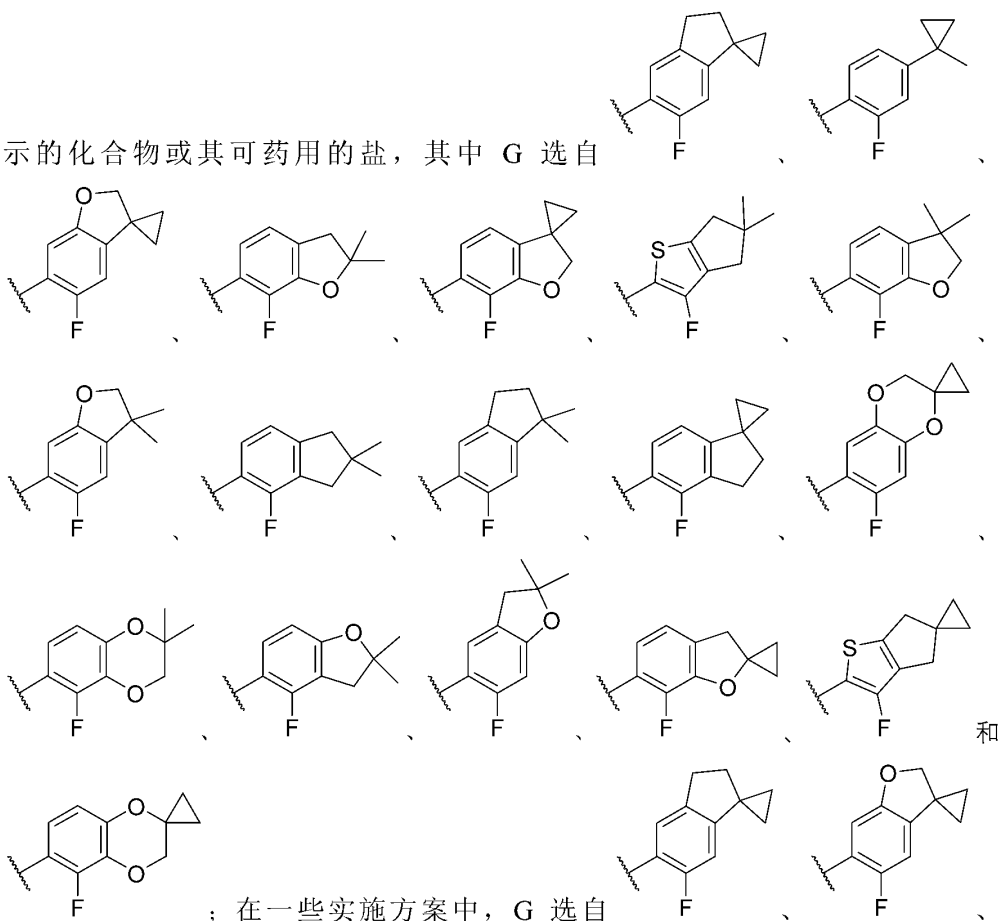
中所定义；在一些实施方案中，G 为  R^1 ； R^1 如通式(I)中所定义；在一些

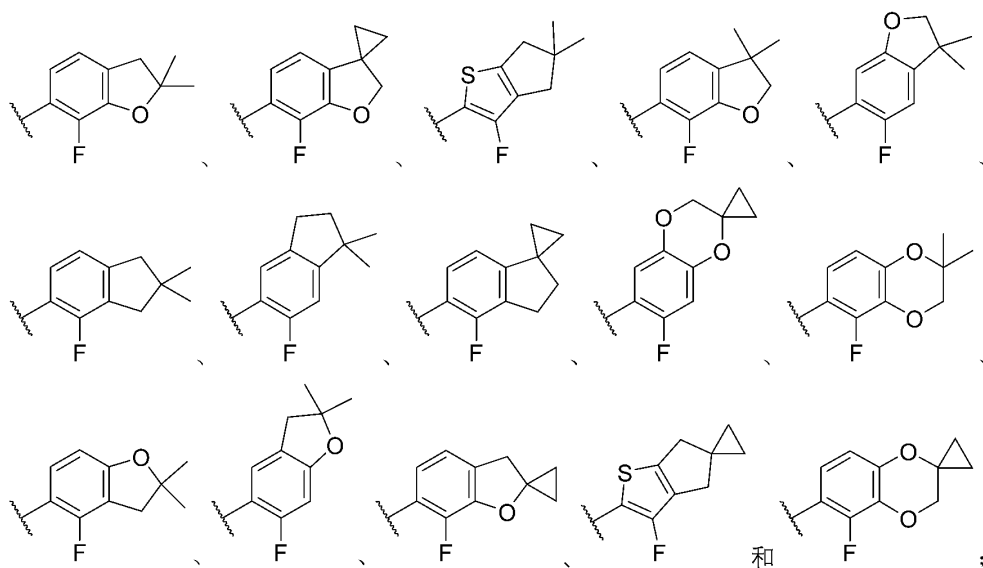
实施方案中，G 为  F 或  F；在一些实施方案中，G 为



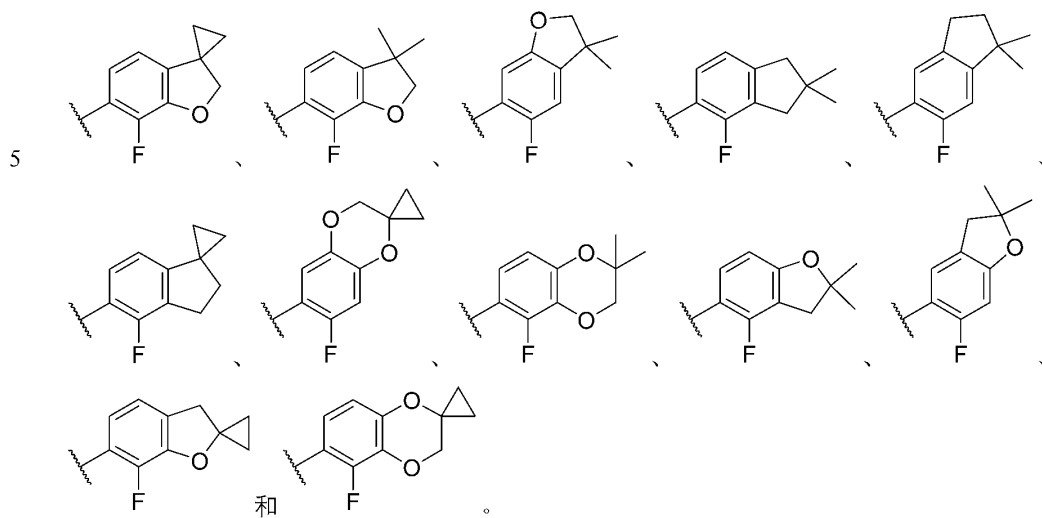
在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(II)或通式(II-1)所

5 示的化合物或其可药用的盐，其中 G 选自

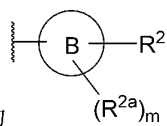




在一些实施方案中，G 选自

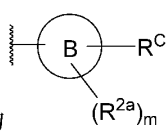


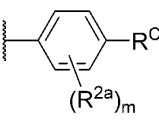
在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(II)或通式(II-1)所

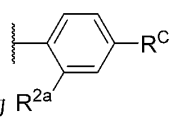


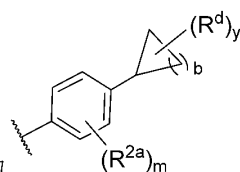
示的化合物或其可药用的盐，其中 G 为 (I)中所定义。

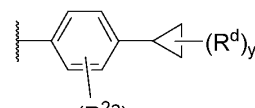
在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(II)或通式(II-1)所

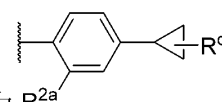
示的化合物或其可药用的盐，其中 G 为  ; 环 B、R^C、R^{2a} 和 m 如通式

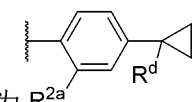
(I)中所定义；在一些实施方案中，G 为  ; R^C、R^{2a} 和 m 如通式(I)中所

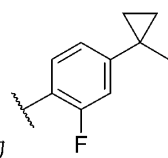
定义；在一些实施方案中，G 为  ; R^C 和 R^{2a} 如通式(I)中所定义；在一

些实施方案中，G 为  ; b 为 1、2、3、4 或 5(在一些实施方案中
5 为 1); y 为 1、2 或 3(在一些实施方案中为 1); R^d、R^{2a} 和 m 如通式(I)中所定义；在

一些实施方案中，G 为  ; y 为 1、2 或 3(在一些实施方案中为 1);

R^d、R^{2a} 和 m 如通式(I)中所定义；在一些实施方案中，G 为  ; R^{2a}

和 R^d 如通式(I)中所定义；在一些实施方案中，G 为  ; R^{2a} 和 R^d 如通

式(I)中所定义；在一些实施方案中，G 为  。

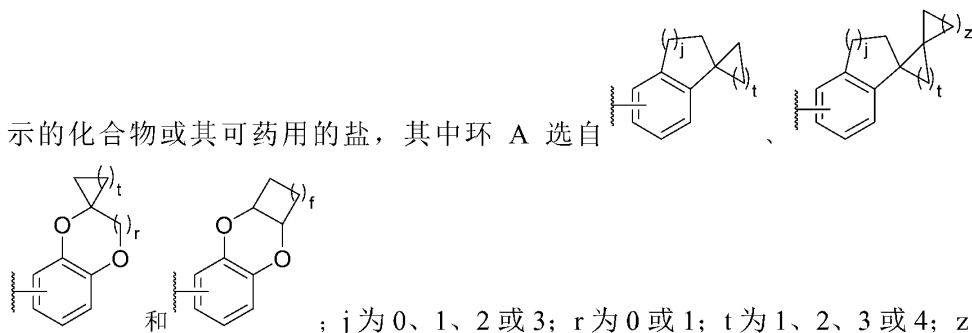
10 在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(II)或通式(II-1)所
示的化合物或其可药用的盐，其中环 A 为 7 至 10 元稠杂环基；在一些实施方案
中，环 A 为 8 或 9 元稠杂环基。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(II)或通式(II-1)所
示的化合物或其可药用的盐，其中环 A 为 11 至 14 元三环芳基或 12 至 19 元四环
15 芳基；在一些实施方案中，环 A 为 11 或 12 元三环芳基或 13 元四环芳基；在一些
实施方案中，环 A 为 11 至 14 元三环芳基；在一些实施方案中，环 A 为 11 或 12
元三环芳基；在一些实施方案中，环 A 为 11 元三环芳基；在一些实施方案中，环
A 为 12 至 19 元四环芳基；在一些实施方案中，环 A 为 13 元四环芳基；在一些实
施方案中，环 A 为 8 至 14 多环芳基或 8 至 14 元多环杂芳基；在一些实施方案中，

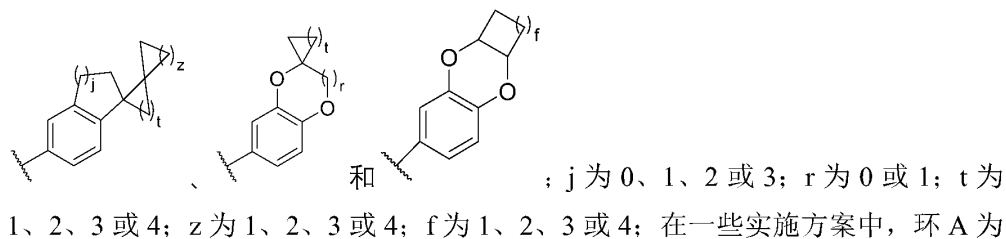
环 A 为 8 至 14 元多环芳基或 5 至 14 元杂芳基；在一些实施方案中，环 A 为 8 至 14 多环芳基；在一些实施方案中，环 A 为 5 至 14 元杂芳基；在一些实施方案中，环 A 为 5 或 6 元杂芳基；在一些实施方案中，环 A 为 5 元杂芳基。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(II)或通式(II-1)所

5 示的化合物或其可药用的盐，其中环 A 选自



1、2、3 或 4；f 为 1、2、3 或 4；在一些实施方案中，环 A 选自



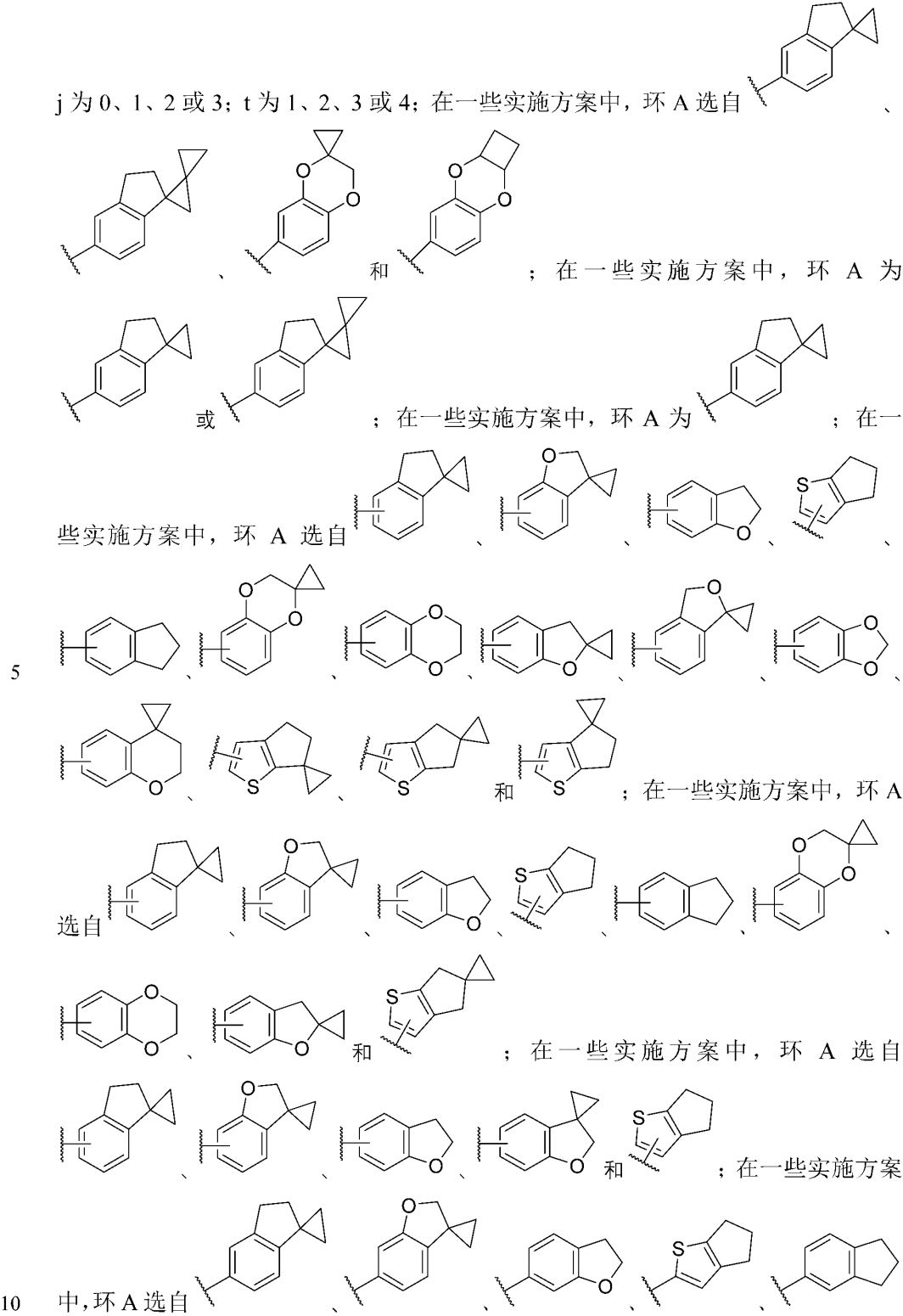
10

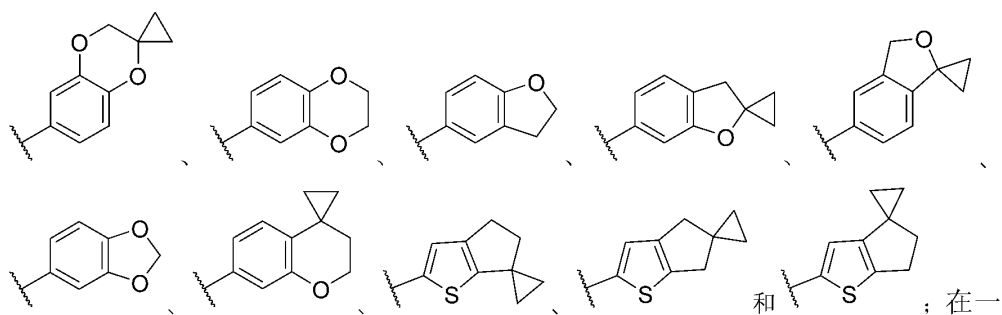
或

3 或 4；在一些实施方案中，环 A 为

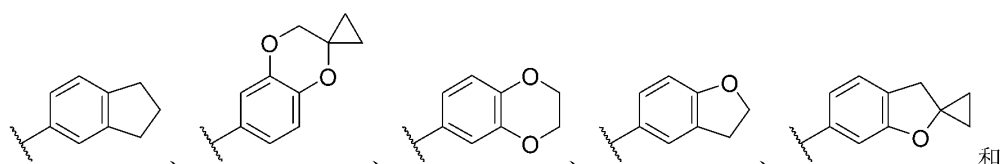
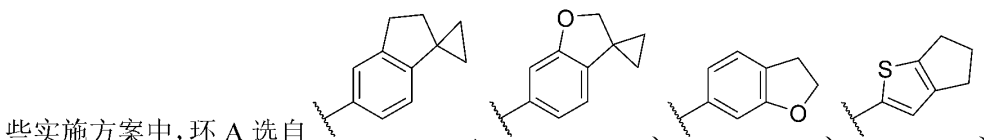
3 或 4；在一些实施方案中，环 A 为

2 或 3；t 为 1、2、3 或 4；z 为 1、2、3 或 4；在一些实施方案中，环 A 为



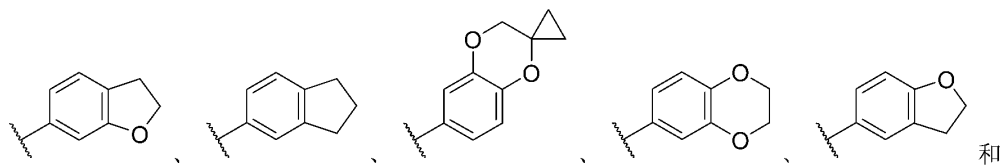


些实施方案中,环 A 选自

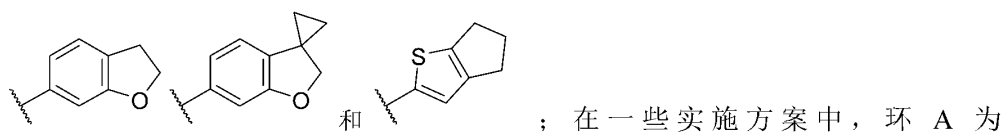


5

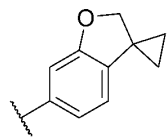
；在一些实施方案中，环 A 选自



; 在一些实施方案中, 环 A 选自

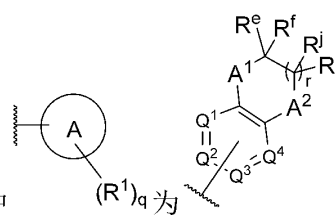
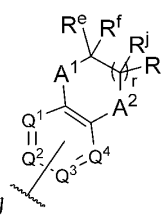


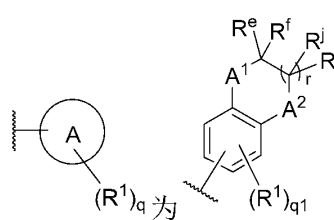
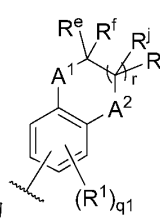
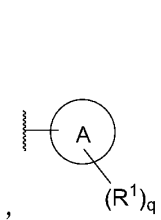
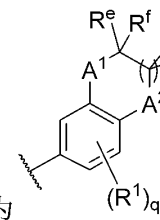
；在一些实施方案中，环 A 为

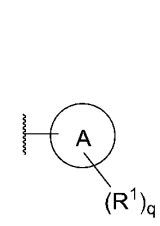
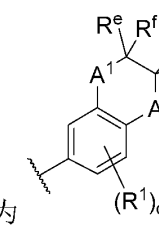


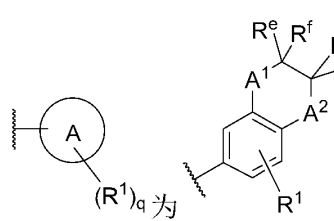
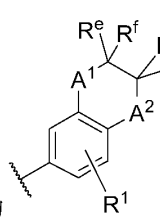
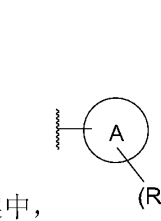
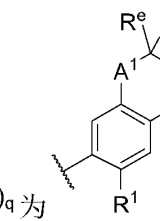
10

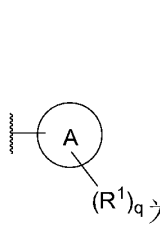
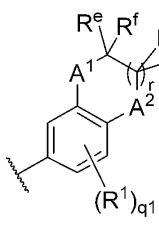
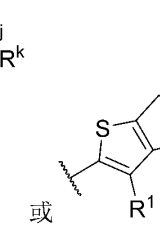
在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(II)或通式(II-1)所

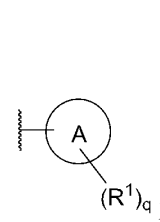
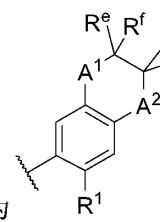
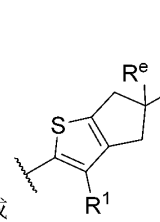
示的化合物或其可药用的盐，其中  (R¹)_q 为  ; 在一些实施方案中，

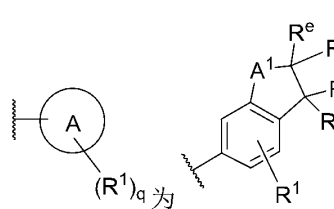
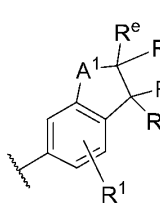
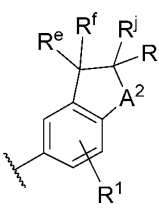
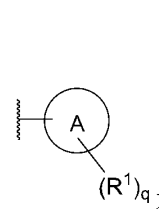
 (R¹)_q 为  (R¹)_{q1} ; 在一些实施方案中，  (R¹)_q 为  (R¹)_{q1} ;

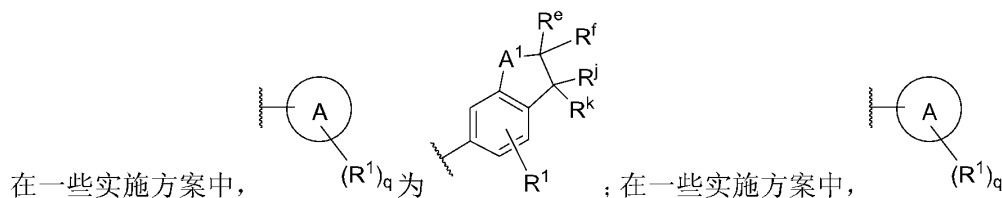
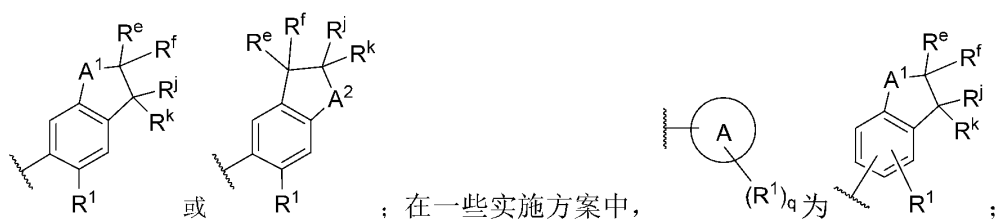
在一些实施方案中，  (R¹)_q 为  (R¹)_{q1} ; 在一些实施方案中，

 (R¹)_q 为  R¹ ; 在一些实施方案中，  (R¹)_q 为  R¹ ;

5 在一些实施方案中，  (R¹)_q 为  (R¹)_{q1} 或  R¹ ; 在一些实施

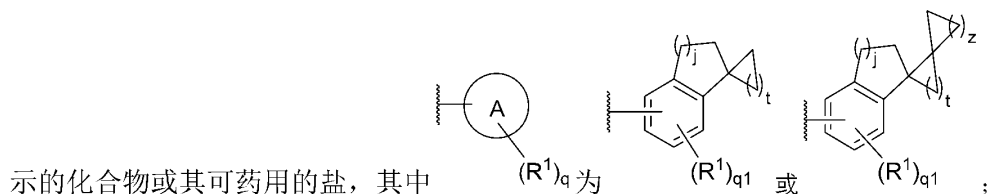
方案中，  (R¹)_q 为  R¹ 或  R¹ ; 在一些实施方案中，

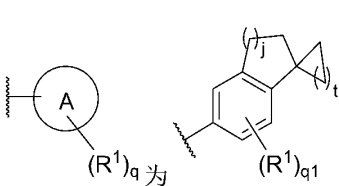
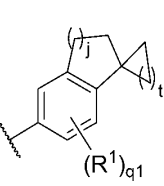
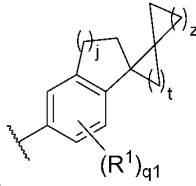
 (R¹)_q 为  R¹ 或  R¹ ; 在一些实施方案中，  (R¹)_q 为

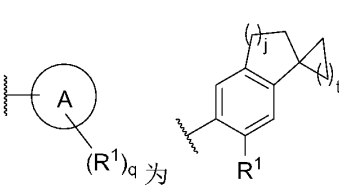
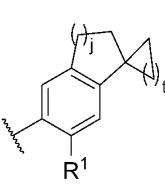
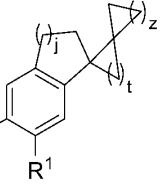


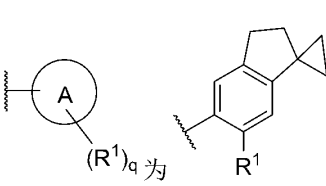
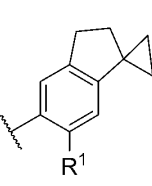
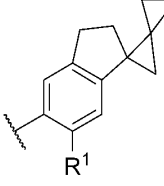
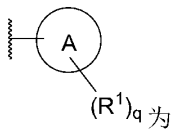
- 为 或 ; 上述各个方案中: Q¹、Q²、Q³ 和 Q⁴ 中一者为 C, 与 C(O) 相连; 其余三者相同或不同, 且各自独立地为 N 或 CR^{1a}; A¹ 和 A² 相同或不同, 且各自独立地选自键、C(O)、O、NR、S、S(O)、S(O)₂ 和 (CR^{1b}R^{1c})_j;
- 5 R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^e、R^f、R^j 和 R^k 相同或不同, 且各自独立地为氢原子或 R¹; 或者, R^e 和 R^f 与相连的碳原子一起形成环烷基或杂环基; 所述环烷基或杂环基任选被 1、2、3 或 4 个(在一些实施方案中, 1 或 2 个, 在一些实施方案中, 1 个)R¹ 取代; 或者, R^j 和 R^k 与相连的碳原子一起形成环烷基或杂环基; 所述环烷基或杂环基任选被 1、2、3 或 4 个(在一些实施方案中, 1 或 2 个, 在一些实施方案中, 1 个)R¹ 取代; 或者, R^f 和 R^j 与相连的碳原子一起形成环烷基或杂环基; 所述环烷基或杂环基任选被 1、2、3 或 4 个(在一些实施方案中, 1 或 2 个, 在一些实施方案中, 1 个)R¹ 取代; 或者 R^{1b} 和 R^{1c} 与相连的碳原子一起形成环烷基或杂环基; 所述环烷基或杂环基任选被 1、2、3 或 4 个(在一些实施方案中, 1 或 2 个, 在一些实施方案中, 1 个)R¹ 取代; j 为 0、1、2 或 3; r 为 0 或 1; q₁ 为 0、1、2 或 3; R 选自氢原子、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基; R¹ 如通式(I)中所定义。
- 10 15

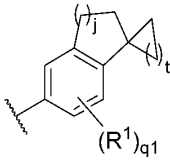
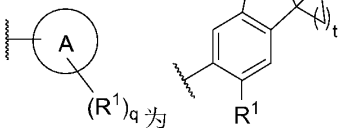
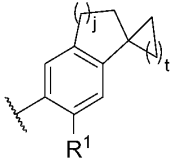
在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(II)或通式(II-1)所

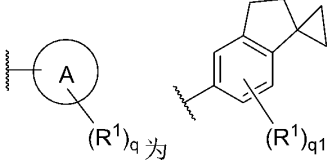
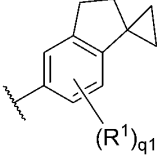
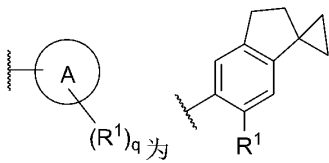
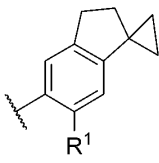


；在一些实施方案中， $(R^1)_q$ 为  $(R^1)_{q1}$ 或  $(R^1)_{q1}$ ；在一些实施

方案中， $(R^1)_q$ 为  R^1 或  R^1 ；在一些实施方案中，

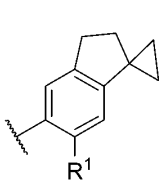
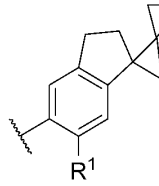
 $(R^1)_q$ 为  R^1 或  R^1 ；在一些实施方案中， $(R^1)_q$ 为

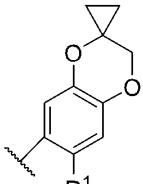
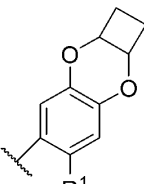
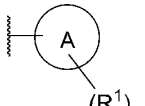
 $(R^1)_{q1}$ ；在一些实施方案中， $(R^1)_q$ 为  R^1 ；在一些实施方案

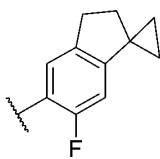
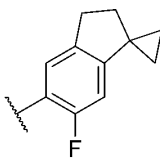
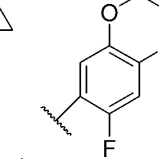
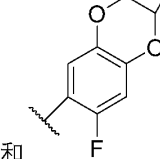
5 中， $(R^1)_q$ 为  $(R^1)_{q1}$ ；在一些实施方案中， $(R^1)_q$ 为  R^1 ；

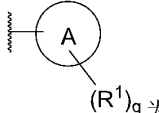
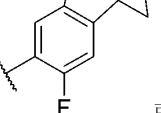
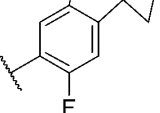
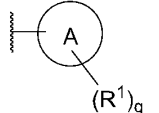
上述各个方案中：j 为 0、1、2 或 3；t 为 1、2、3 或 4；z 为 1、2、3 或 4；q1 为 0、1、2 或 3；R¹ 如通式(I)中所定义。

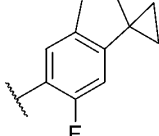
在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(II)或通式(II-1)所

示的化合物或其可药用的盐，其中 R^1 、  R^1 、

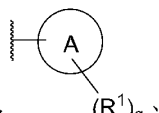
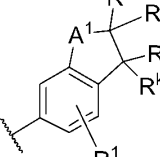
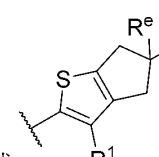
10  R^1 和  R^1 ；R¹ 如通式(I)中所定义；在一些实施方案中， $(R^1)_q$

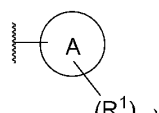
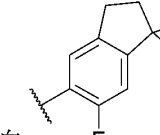
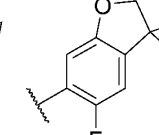
选自  、  、  和  ; 在一些实施方案

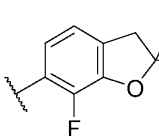
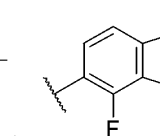
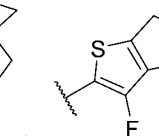
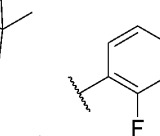
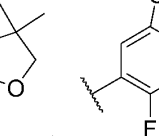
中,  $(R^1)_q$ 为  或  ; 在一些实施方案中,  $(R^1)_q$

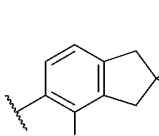
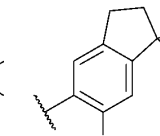
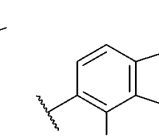
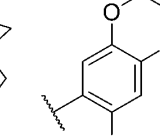
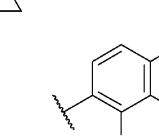
为  。

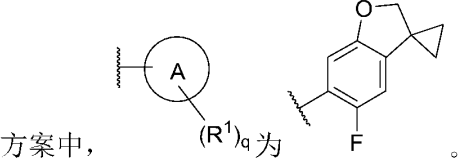
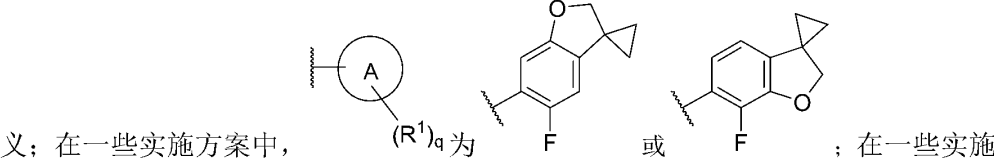
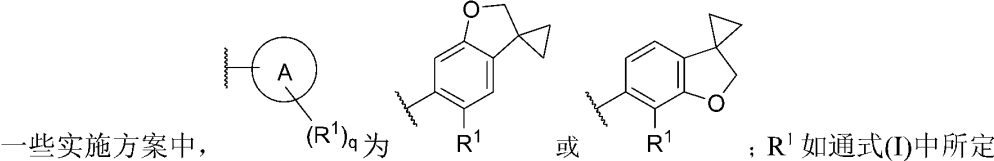
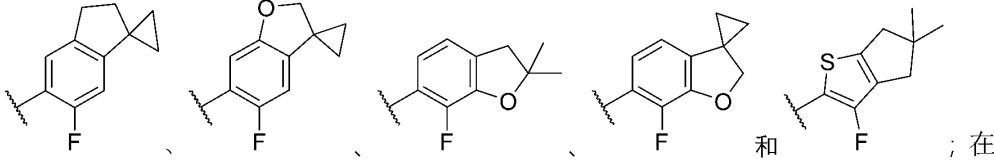
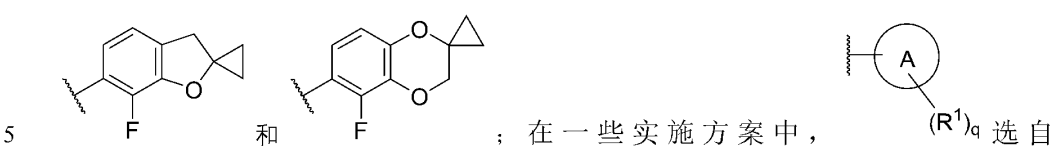
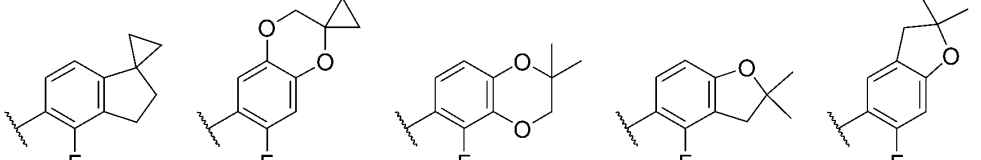
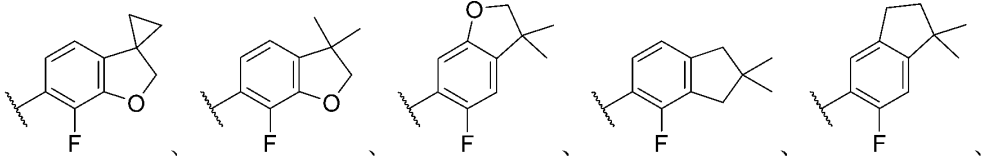
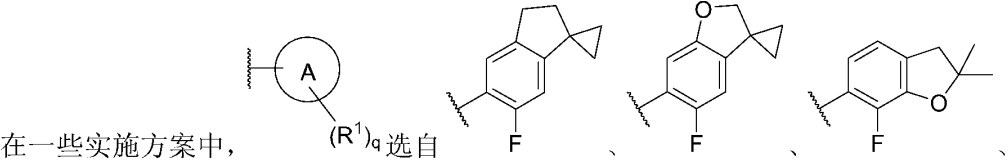
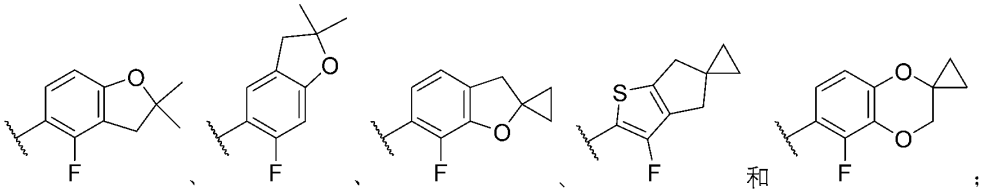
在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(II)或通式(II-1)所

5 示的化合物或其可药用的盐, 其中  $(R^1)_q$ 为  或  ; R^e 、 R^f 、 R^j 和 R^k 相同或不同, 且各自独立地为氢原子或 R^1 ; 或者, R^e 和 R^f 与相连的碳原子一起形成环烷基或杂环基; 或者, R^j 和 R^k 与相连的碳原子一起形成环烷基或杂环基; A^1 选自键、 CH_2 、O 和 NR; R 选自氢原子、烷基和环烷基; R^1 如通

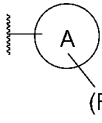
式(I)中所定义; 在一些实施方案中,  $(R^1)_q$ 选自  、  、

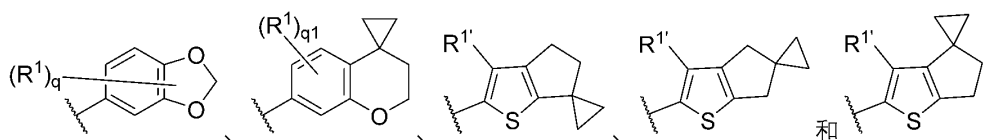
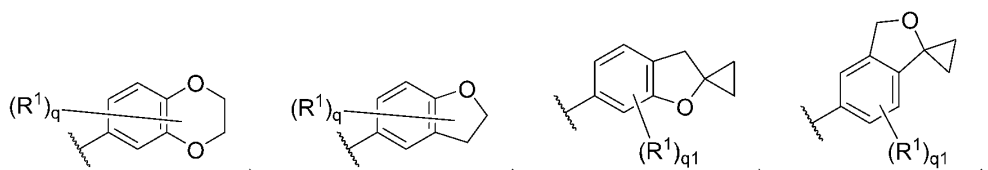
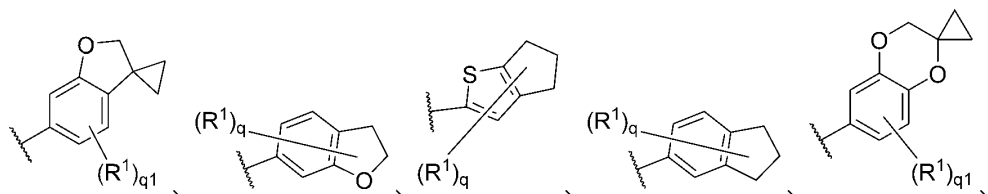
10  、  、  、  、  、

 、  、  、  、  、

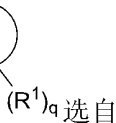


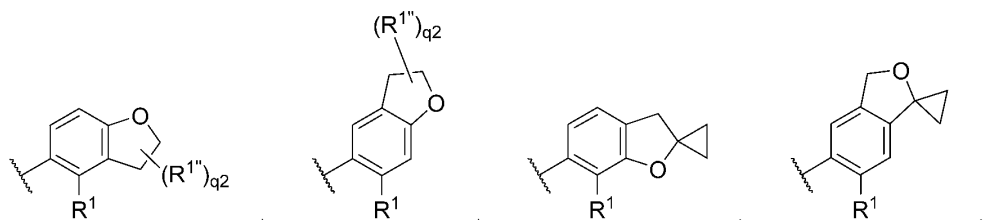
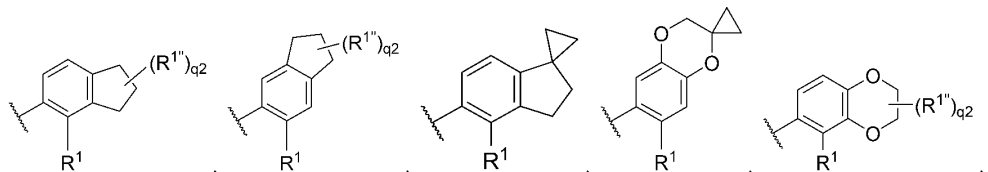
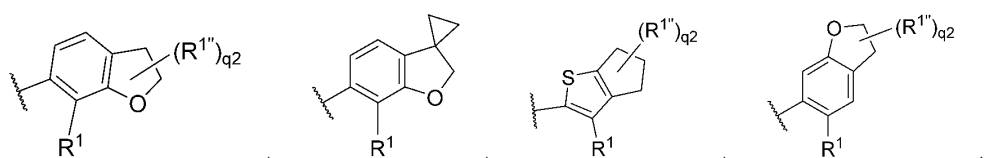
在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(II)或通式(II-1)所

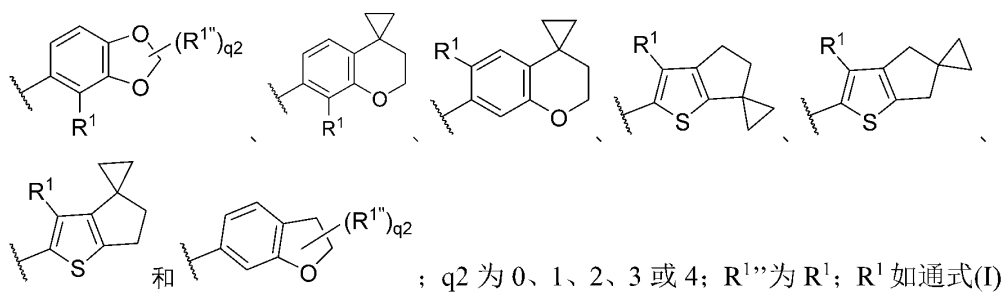
示的化合物或其可药用的盐，其中 G 或  (R¹)_q 选自



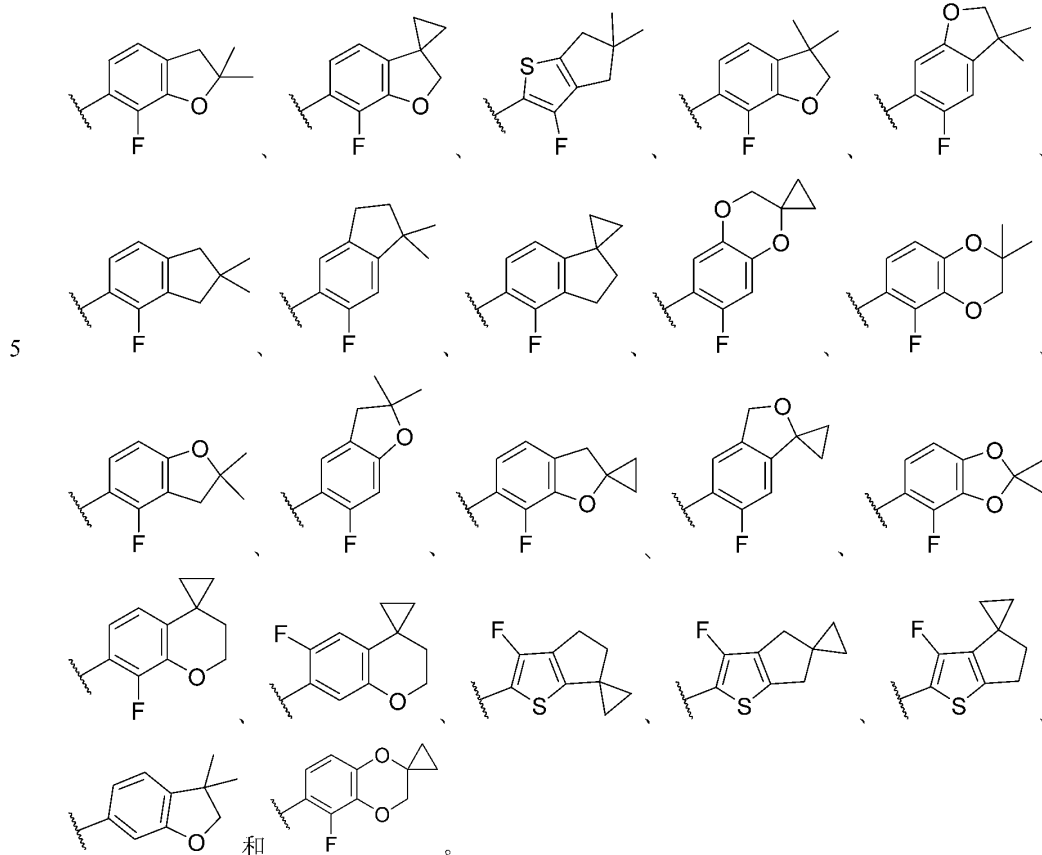
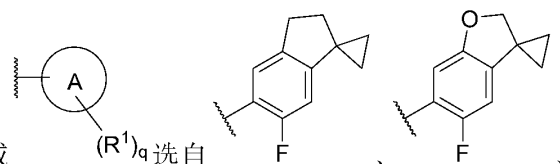
R¹为氢原子或 R¹；q₁ 为 0、1、2 或 3；q 为 0、1、2、3、4、5 或 6；R¹ 如通式(I)

中所定义；在一些实施方案中，G 或  (R¹)_q 选自





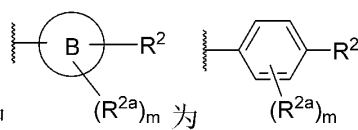
中所定义; 在一些实施方案中, G 或



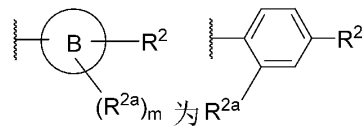
在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(II)或通式(II-1)所
10 示的化合物或其可药用的盐，其中环 B 为苯基或 5 或 6 元杂芳基；在一些实施方
案中，环 B 为苯基或 6 元杂芳基；在一些实施方案中，环 B 为苯基。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(II)或通式(II-1)所

示的化合物或其可药用的盐，其中

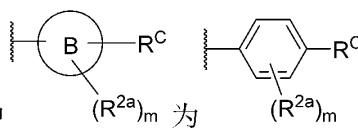


通式(I)中所定义；在一些实施方案中，

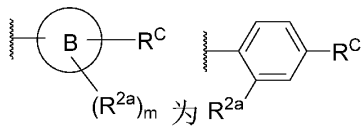


在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(II)或通式(II-1)所

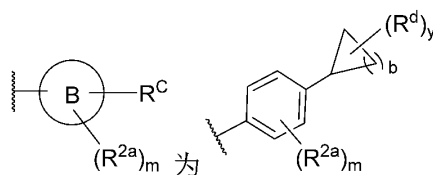
5 示的化合物或其可药用的盐，其中



通式(I)中所定义；在一些实施方案中，

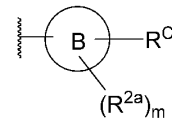


通式(I)中所定义；在一些实施方案中，

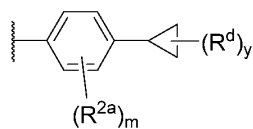


2、3、4 或 5(在一些实施方案中为 1)；y 为 1、2 或 3(在一些实施方案中为 1)；R^d、

R^{2a} 和 m 如通式(I)中所定义；在一些实施方案中，

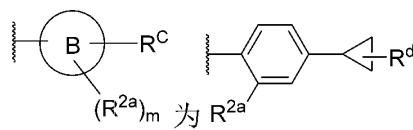


10 示的化合物或其可药用的盐，其中

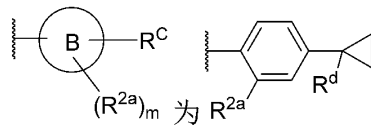


；y 为 1、2 或 3(在一些实施方案中为 1)；R^d、R^{2a} 和 m 如通式(I)

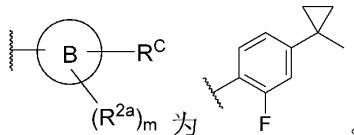
中所定义；在一些实施方案中，



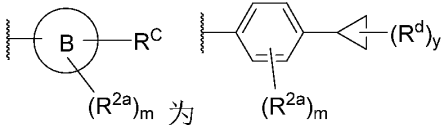
式(I)中所定义；在一些实施方案中，



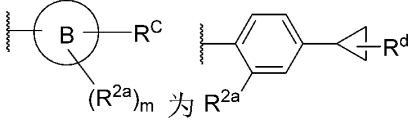
式(I)中所定义；在一些实施方案中，



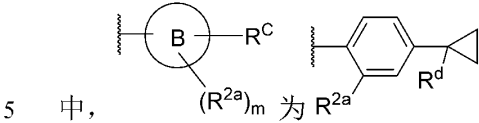
在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(II)或通式(II-1)所



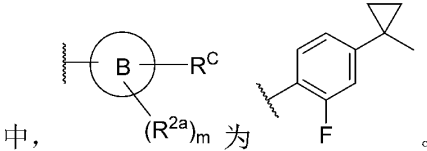
示的化合物或其可药用的盐，其中 $(R^{2a})_m$ 为 $(R^{2a})_m$ ； R^{2a} 为卤素； m 为 1； y 为 1、2 或 3(在一些实施方案中为 1)；各个 R^d 相同或不同，且各自独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 C_{1-6} 烷氧基；在一些实施方案中，



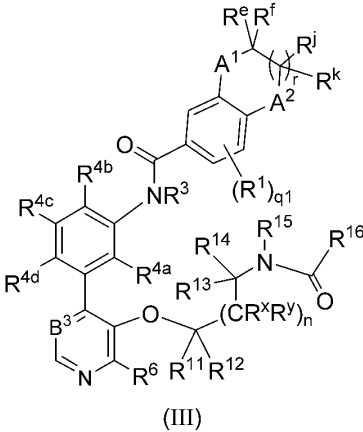
； R^{2a} 为卤素； R^d 为 C_{1-6} 烷基；在一些实施方案



； R^{2a} 为卤素； R^d 为 C_{1-6} 烷基；在一些实施方案



在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)或通式(II)所示的化合物或其可药用的盐，其为通式(III)所示的化合物或其可药用的盐：



10 其中：

A^1 和 A^2 相同或不同，且各自独立地选自键、 $C(O)$ 、 O 、 NR 、 S 、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 和 $(CR^{1b}R^{1c})_j$ ；

R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^e 、 R^f 、 R^j 和 R^k 相同或不同，且各自独立地为氢原子或 R^1 ；

或者， R^e 和 R^f 与相连的碳原子一起形成环烷基或杂环基；所述环烷基或杂环基任选被 1、2、3 或 4 个(在一些实施方案中，1 或 2 个，在一些实施方案中，1 个) R^1 取代；

或者， R^j 和 R^k 与相连的碳原子一起形成环烷基或杂环基；所述环烷基或杂环基任选被 1、2、3 或 4 个(在一些实施方案中，1 或 2 个，在一些实施方案中，1

个) R^1 取代；

或者， R^f 和 R^i 与相连的碳原子一起形成环烷基或杂环基；所述环烷基或杂环基任选被1、2、3或4个(在一些实施方案中，1或2个，在一些实施方案中，1个) R^1 取代；

5 或者， R^{1b} 和 R^{1c} 与相连的碳原子一起形成环烷基或杂环基；所述环烷基或杂环基任选被1、2、3或4个(在一些实施方案中，1或2个，在一些实施方案中，1个) R^1 取代；

R 选自氢原子、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

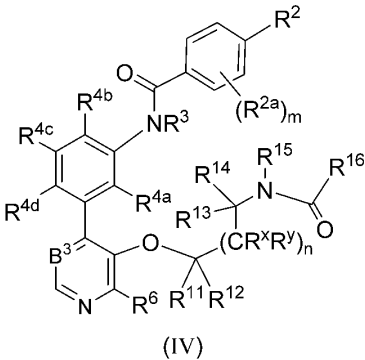
10 j 为0、1、2或3；

q_1 为0、1、2或3；

r 为0或1；

R^1 、 R^3 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4d} 、 B^3 、 R^6 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^x 、 R^y 和 n 如通式(I)中所定义。

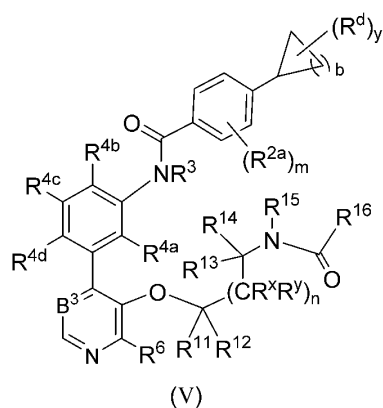
15 在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)或通式(II)所示的化合物或其可药用的盐，其为通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐：



其中：

20 R^{2a} 、 R^2 、 R^3 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4d} 、 B^3 、 R^6 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^x 、 R^y 、 m 和 n 如通式(I)中所定义。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)或通式(II)所示的化合物或其可药用的盐，其为通式(V)所示的化合物或其可药用的盐：



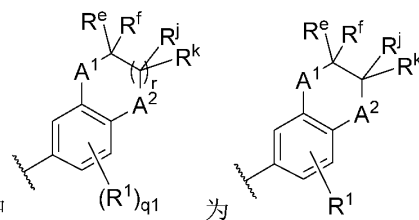
其中：

y 为 1、2 或 3；在一些实施方案中为 1；

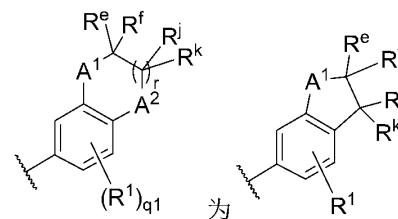
b 为 1、2、3、4 或 5；在一些实施方案中为 1；

5 R^{2a} 、 R^d 、 R^3 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4d} 、 B^3 、 R^6 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^x 、 R^y 、m 和 n 如通式(I)中所定义。

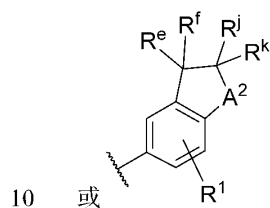
在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(II)、通式(II-1)、



通式(III)所示的化合物或其可药用的盐，其中

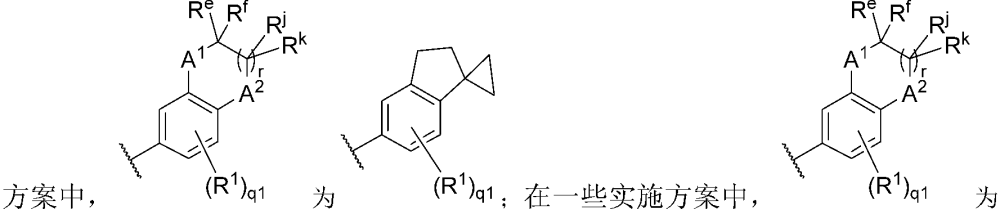
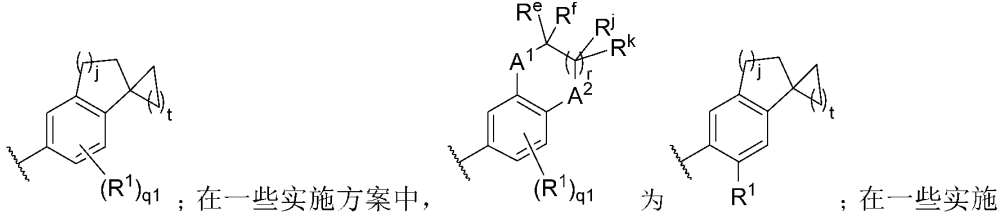
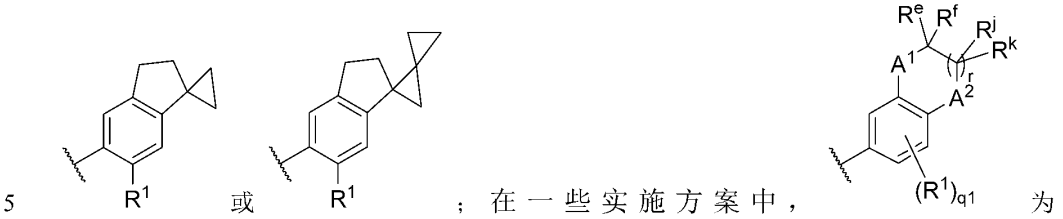
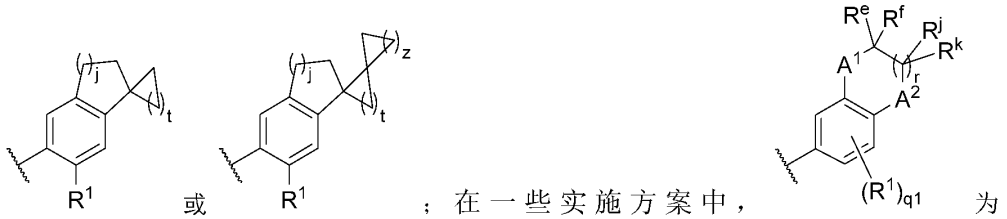
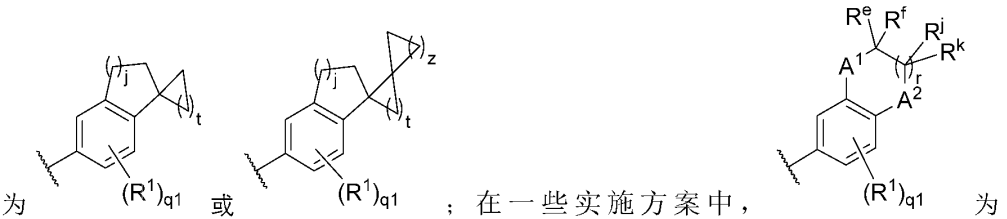
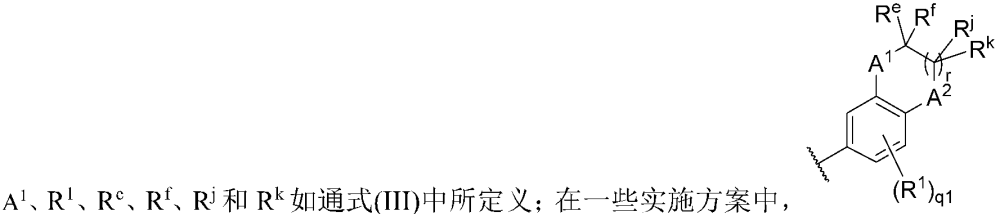
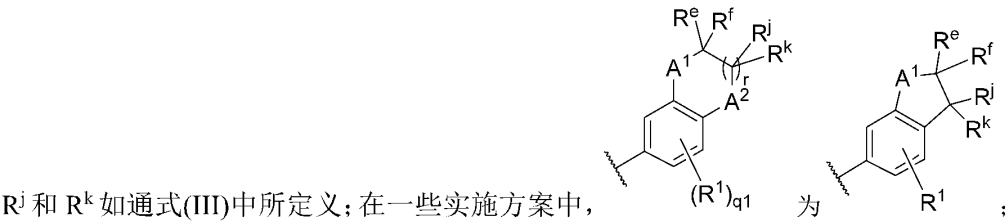


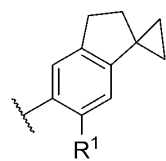
A^1 、 A^2 、 R^1 、 R^e 、 R^f 、 R^j 和 R^k 如通式(III)中所定义；



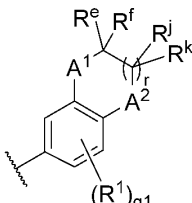
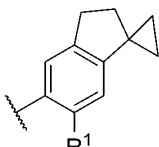
； A^1 、 A^2 、 R^1 、 R^e 、 R^f 、 R^j 和 R^k 如通式(III)中所定义；在一些实施

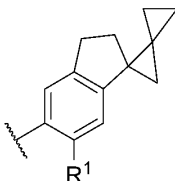
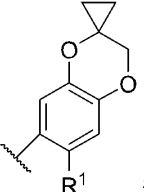
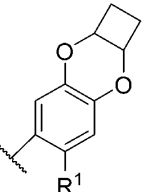
方案中， 为 或 ； A^1 、 A^2 、 R^1 、 R^e 、 R^f 、

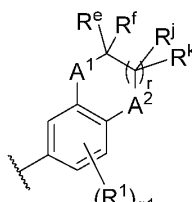
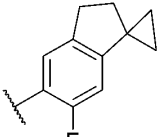
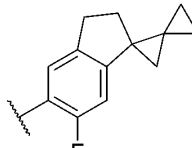
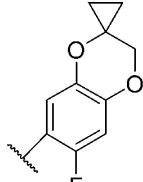


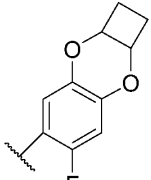
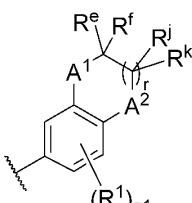
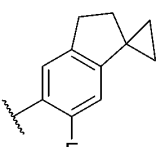
 ; 上述各个方案中: j 为 0、1、2 或 3; t 为 1、2、3 或 4; z 为 1、2、3 或 4; q1 为 0、1、2 或 3; R¹ 如通式(I)中所定义。

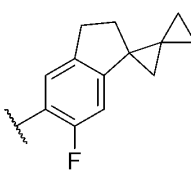
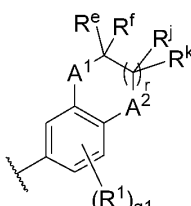
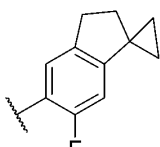
在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(II)、通式(II-1)、

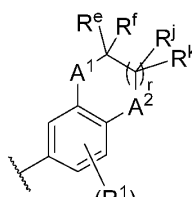
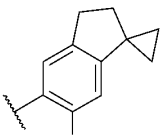
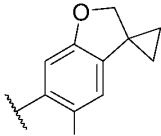
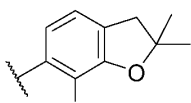
通式(III)所示的化合物或其可药用的盐, 其中  选自  、

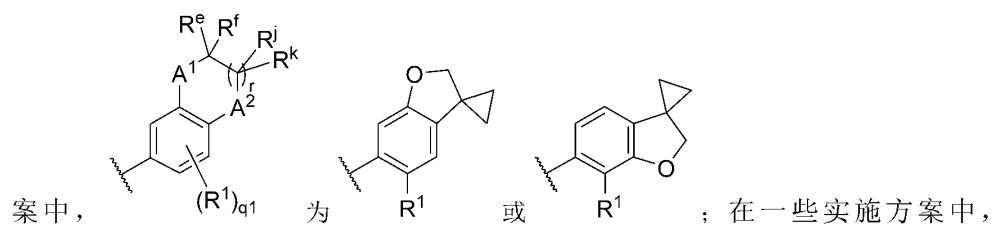
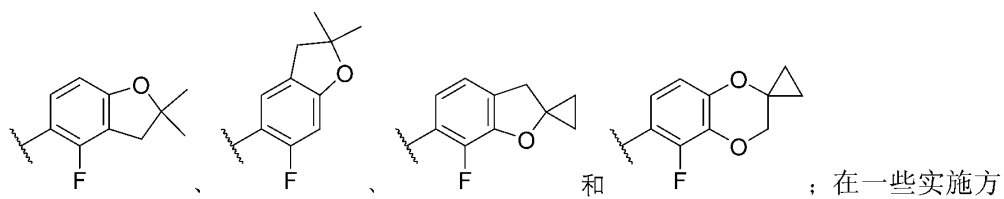
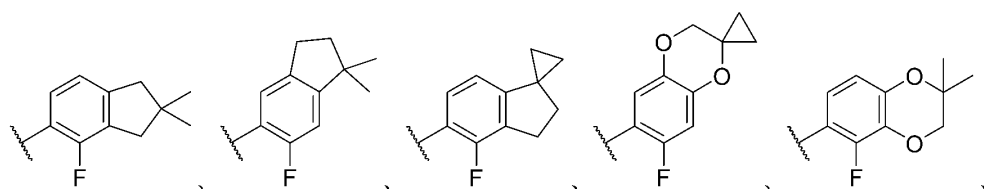
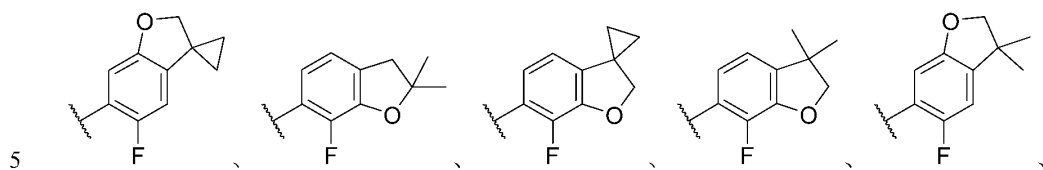
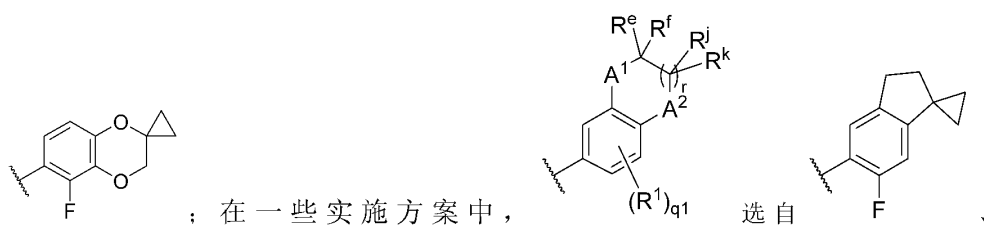
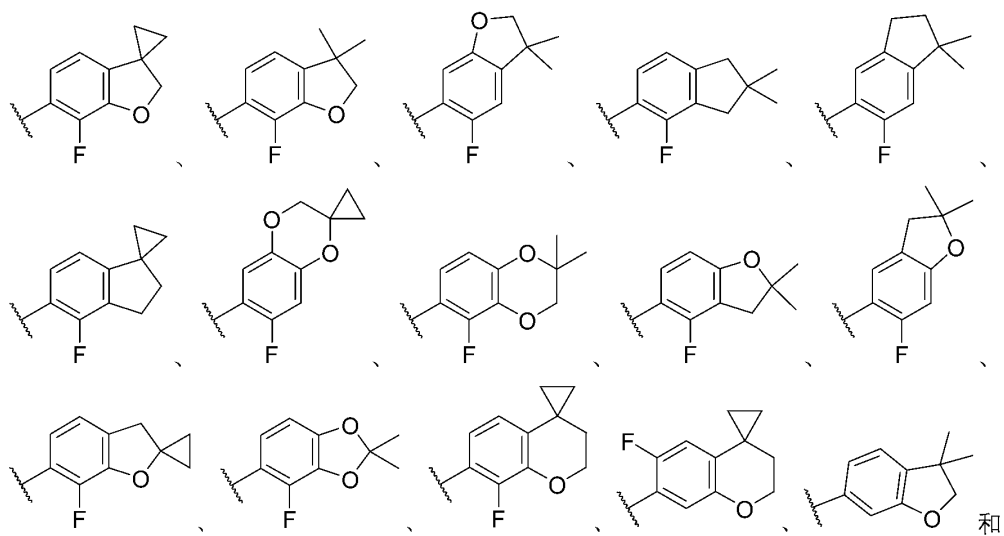
5  、  和  ; R¹ 如通式(I)中所定义; 在一些实施方

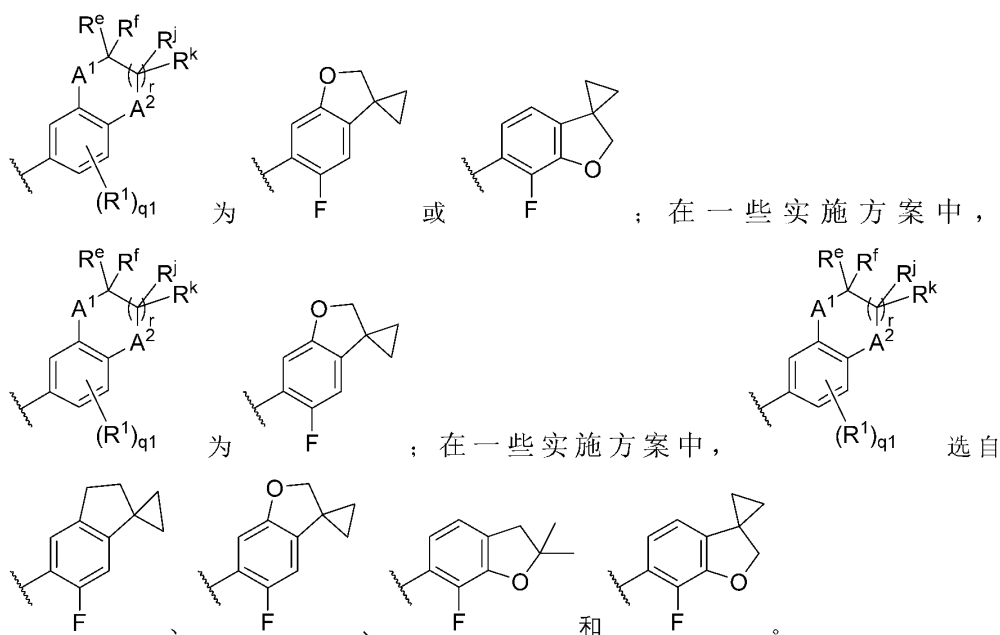
案中,  选自  、  、  和

 ; 在一些实施方案中,  为  或

 ; 在一些实施方案中,  为  ; 在一些实

施方案中,  选自  、  、  、





在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(II)、通式(II-1)或
 5 通式(III)所示的化合物或其可药用的盐, 其中各个 R^1 相同或不同, 且各自独立地
 选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、
 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、3 至 6 元环烷基、3 至 6 元环烷基氧基和氰基; 在一些实施
 方案中, 各个 R^1 相同或不同, 且各自独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、
 C_{1-6} 烷氧基和 C_{1-6} 羟烷基; 在一些实施方案中, 各个 R^1 相同或不同, 且各自独立
 10 地为卤素或 3 至 6 元环烷基; 在一些实施方案中, 各个 R^1 相同或不同, 且各自独
 立地为 F 或环丙基; 在一些实施方案中, 各个 R^1 相同或不同, 且各自独立地为卤
 素或 C_{1-6} 烷基; 在一些实施方案中, 各个 R^1 相同或不同, 且各自独立地为卤素;
 各个 R^1 相同或不同, 且各自独立地为 C_{1-6} 烷基; 在一些实施方案中, 各个 R^1 相同
 或不同, 且各自独立地为甲基或 F; 在一些实施方案中, R^1 为甲基; 在一些实施方
 15 案中, R^1 为 F。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(II)或通式(II-1)所
 示的化合物或其可药用的盐, 其中 $R^{1'}$ 选自氢原子、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷
 基、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{1-6} 羟烷基; 在一些实施方案中, $R^{1'}$ 选自氢原子、卤素和 C_{1-6} 烷
 基; 在一些实施方案中, $R^{1'}$ 为氢原子或卤素; 在一些实施方案中, $R^{1'}$ 为卤素; 在
 20 一些实施方案中, $R^{1'}$ 为 F。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(II)或通式(II-1)所
 示的化合物或其可药用的盐, 其中各个 $R^{1''}$ 相同或不同, 且各自独立地选自卤素、
 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{1-6} 羟烷基; 在一些实施方案中, $R^{1''}$ 为卤
 素或 C_{1-6} 烷基; 在一些实施方案中, $R^{1''}$ 为 C_{1-6} 烷基; 在一些实施方案中, $R^{1''}$ 为
 25 甲基。

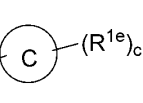
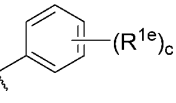
在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(II)或通式(II-1)所示的化合物或其可药用的盐，其中 q_2 为 0、1、2 或 3；在一些实施方案中， q_2 为 0、1 或 2；在一些实施方案中， q_2 为 2。

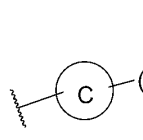
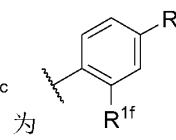
在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(II)或通式(II-1)所示的化合物或其可药用的盐，其中 $R^{1''}$ 为 C_{1-6} 烷基； q_2 为 2；在一些实施方案中， $R^{1''}$ 为甲基； q_2 为 2。

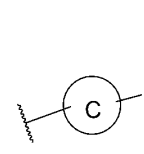
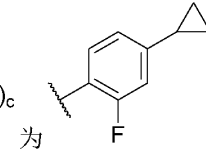
在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(VI)或通式(VI-1)所示的化合物或其可药用的盐，其中各个 R^{1e} 相同或不同，且各自独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基和 3 至 6 元环烷基；其中所述 3 至 6 元环烷基任选被选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、羟基和 C_{1-6} 羟烷基中的一个或多个取代基所取代；在一些实施方案中，各个 R^{1e} 相同或不同，且各自独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基和 3 至 6 元环烷基；在一些实施方案中，各个 R^{1e} 相同或不同，且各自独立地为卤素或 3 至 6 元环烷基；在一些实施方案中，各个 R^{1e} 相同或不同，且各自独立地为卤素或环丙基；在一些实施方案中，各个 R^{1e} 相同或不同，且各自独立地为 F 或环丙基。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(VI)或通式(VI-1)所示的化合物或其可药用的盐，其中 c 为 1、2 或 3；在一些实施方案中， c 为 2。

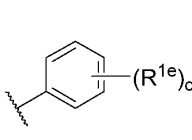
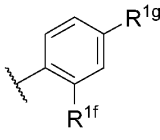
在本公开一些实施方案中，所述的通式(VI)所示的化合物或其可药用的盐，其

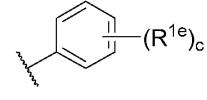
中  为 ； R^{1e} 和 c 如通式(VI)中所定义；在一些实施方案中，

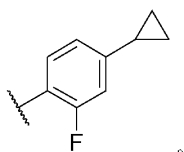
案中， 为 ； R^{1f} 为氢原子或 R^{1e} ； R^{1g} 为氢原子或 R^{1e} ；

R^{1e} 如通式(VI)中所定义；在一些实施方案中， 为 。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(VI)、通式(VI-1)所示的化合物或其可

药用的盐，其中  为 ； R^{1f} 为氢原子或 R^{1e} ； R^{1g} 为氢原子

或 R^{1e} ； R^{1e} 如通式(VI-1)中所定义；在一些实施方案中， 为



在本公开一些实施方案中，其中 R^{1f} 选自氢原子、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{1-6} 羟烷基；在一些实施方案中， R^{1f} 为氢原子或卤素；在一些实施方案中， R^{1f} 为卤素；在一些实施方案中， R^{1f} 为 F。

- 5 在本公开一些实施方案中，其中 R^{1g} 选自氢原子、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基和 3 至 6 元环烷基；其中所述 3 至 6 元环烷基任选被选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、羟基和 C_{1-6} 羟烷基中的一个或多个取代基所取代；在一些实施方案中， R^{1g} 为 3 至 6 元环烷基；其中所述 3 至 6 元环烷基任选被选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、羟基和 C_{1-6} 羟烷基中的一个或多个取代基所取代；
- 10 在一些实施方案中， R^{1g} 为 3 至 6 元环烷基；在一些实施方案中， R^{1g} 为环丙基。

- 在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(II)或通式(II-1)所示的化合物或其可药用的盐，其中 q 为 0 至 20 的整数(即 q 为 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20)；
- 15 在一些实施方案中， q 为 0 至 10 的整数(即 q 为 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10)；在一些实施方案中， q 为 0、1、2、3、4、5 或 6；一些实施方案中， q 为 0、1、2、3 或 4；在一些实施方案中， q 为 1、2 或 3；在一些实施方案中， q 为 0、1、2 或 3；在一些实施方案中， q 为 1 或 3；在一些实施方案中， q 为 0 或 1；在一些实施方案中， q 为 1；在一些实施方案中， q 为 3。

- 20 在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(II)、通式(II-1)或通式(III)所示的化合物或其可药用的盐，其中 q_1 为 0、1 或 2；在一些实施方案中， q_1 为 0 或 1；在一些实施方案中， q_1 为 1；在一些实施方案中， q_1 为 0。

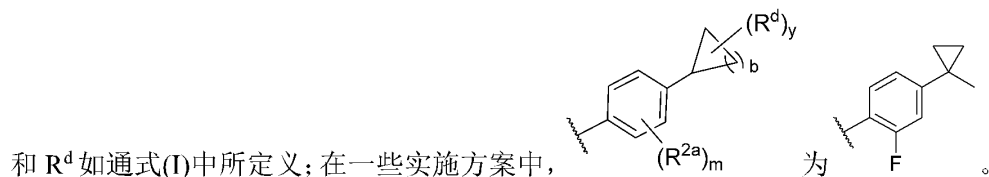
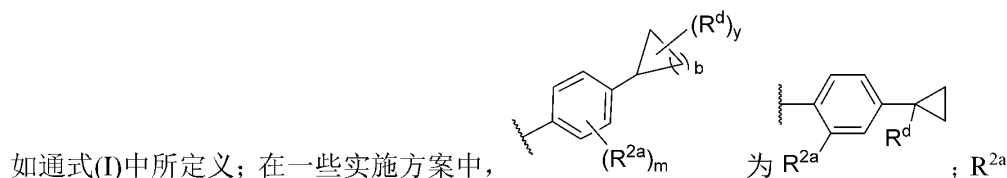
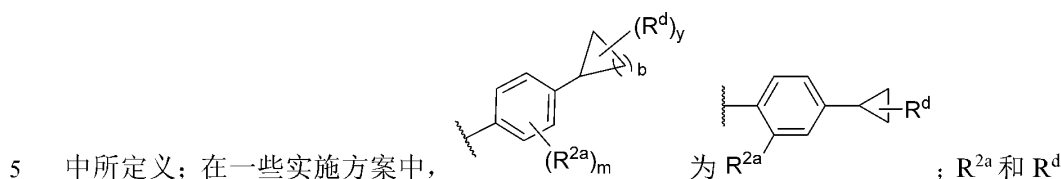
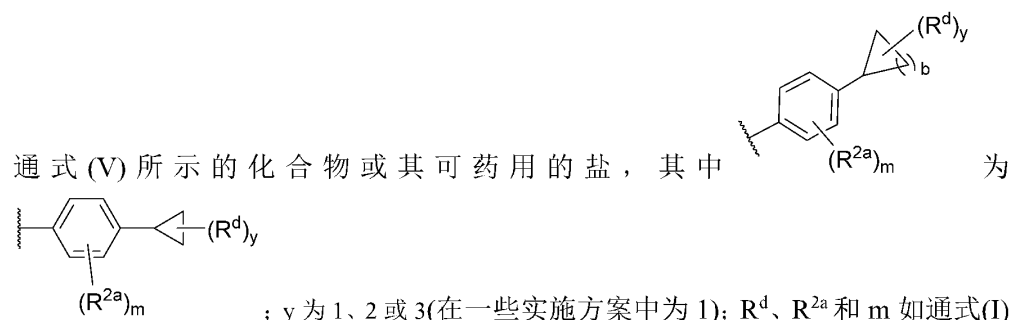
- 在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(II)、通式(II-1)或通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐，其中 R^A 为 3 至 6 元环烷基或 C_{1-6} 烷基；
- 25 在一些实施方案中， R^A 为环丙基或异丙基；在一些实施方案中， R^A 为 3 至 6 元环烷基；在一些实施方案中， R^A 为环丙基；在一些实施方案中， R^A 为 C_{1-6} 烷基；在一些实施方案中， R^A 为异丙基。

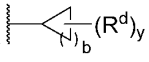
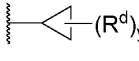
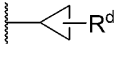
- 在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(II)、通式(II-1)或通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐，其中 R^B 为 3 至 6 元环烷基；
- 30 在一些实施方案中， R^B 为环丙基。

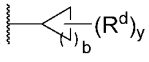
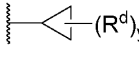
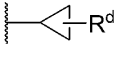
在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(II)、通式(II-1)或通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐，其中 R^2 为 $-OR^A$ 或 3 至 6 元环烷基 C_{1-6} 烷基； R^A 如通式(I)中所定义；在一些实施方案中， R^2 选自异丙基氧基、环丙基氧基

和环丙基甲基。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(II)、通式(II-1)或



在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(II)、通式(II-1)或通式(V)所示的化合物或其可药用的盐，其中 R^C 为 3 至 6 元环烷基；其中所述 3 至 6 元环烷基被一个或多个 R^d 取代；R^d 如通式(I)中所定义；在一些实施方案中，R^C 为环丙基；其中所述环丙基被一个或多个 R^d 取代；R^d 如通式(I)中所定义；在一些实施方案中，R^C 为环丙基；其中所述环丙基被一个 C₁₋₆ 烷基取代；在一些实施方案中，R^C 为  ; b 为 1、2、3、4 或 5(在一些实施方案中为 1); y 为 1、2 或 3(在一些实施方案中为 1); R^d 如通式(I)中所定义；在一些实施方案中，R^C 为  ; y 为 1、2 或 3(在一些实施方案中为 1); R^d 如通式(I)中所定义；在一些实施方案中，R^C 为  ; R^d 如通式(I)中所定义；在一些实施方案中，R^C 为  ; R^d 如通式(I)中所定义；在一些实施方案中，R^C 为  。

15 案中，R^C 为  ; b 为 1、2、3、4 或 5(在一些实施方案中为 1); y 为 1、2 或 3(在一些实施方案中为 1); R^d 如通式(I)中所定义；在一些实施方案中，R^C 为  ; y 为 1、2 或 3(在一些实施方案中为 1); R^d 如通式(I)中所定义；在一些实施方案中，R^C 为  ; R^d 如通式(I)中所定义；在一些实施方案中，R^C 为  ; R^d 如通式(I)中所定义；在一些实施方案中，R^C 为  。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(II)、通式(II-1)或

通式(V)所示的化合物或其可药用的盐,其中各个 R^d 相同或不同,且各自独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{1-6} 卤代烷氧基;在一些实施方案中,各个 R^d 相同或不同,且各自独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{1-6} 卤代烷氧基;在一些实施方案中,各个 R^d 相同或不同,且各自独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 C_{1-6} 烷氧基;在一些实施方案中,各个 R^d 相同或不同,且各自独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基;在一些实施方案中,各个 R^d 相同或不同,且各自独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 C_{1-6} 烷氧基;在一些实施方案中,各个 R^d 相同或不同,且各自独立地为 C_{1-6} 烷基或卤素;在一些实施方案中,各个 R^d 相同或不同,且各自独立地为 C_{1-6} 烷基;在一些实施方案中, R^d 为甲基。

在本公开一些实施方案中,所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(II)、通式(II-1)、通式(IV)或通式(V)所示的化合物或其可药用的盐,其中各个 R^{2a} 相同或不同,且各自独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{1-6} 羟烷基;在一些实施方案中,各个 R^{2a} 相同或不同,且各自独立地为卤素;在一些实施方案中, R^{2a} 为 F。

在本公开一些实施方案中,所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(II)、通式(II-1)、通式(IV)或通式(V)所示的化合物或其可药用的盐,其中 m 为 0、1 或 2;在一些实施方案中, m 为 0 或 1;在一些实施方案中, m 为 1。

在本公开一些实施方案中,所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(II)、通式(II-1)、通式(III)、通式(IV)、通式(V)、通式(VI)或通式(VI-1)所示的化合物或其可药用的盐,其中 R^{4a} 选自氢原子、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{1-6} 羟烷基;在一些实施方案中, R^{4a} 为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 羟烷基;在一些实施方案中, R^{4a} 为 C_{1-6} 烷基;在一些实施方案中, R^{4a} 为甲基;在一些实施方案中, R^{4a} 为 C_{1-6} 羟烷基;在一些实施方案中, R^{4a} 为甲基或羟甲基;在一些实施方案中, R^{4a} 为羟甲基。

在本公开一些实施方案中,所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(II)、通式(II-1)、通式(III)、通式(IV)、通式(V)、通式(VI)或通式(VI-1)所示的化合物或其可药用的盐,其中 R^{4b} 选自氢原子、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{1-6} 羟烷基;在一些实施方案中, R^{4b} 为氢原子。

在本公开一些实施方案中,所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(II)、通式(II-1)、通式(III)、通式(IV)、通式(V)、通式(VI)或通式(VI-1)所示的化合物或其可药用的盐,其中 R^{4c} 选自氢原子、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{1-6} 羟烷基;在一些实施方案中, R^{4c} 为氢原子或卤素;在一些实施方案中, R^{4c} 为卤素;在一些实施方案中, R^{4c} 为氢原子或 F;一些实施方案中, R^{4c} 为氢原子;在一些实施方案中, R^{4c} 为 F。

在本公开一些实施方案中,所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(II)、通式(II-1)、通式(III)、通式(IV)、通式(V)、通式(VI)或通式(VI-1)所示的化合物或其可药用的盐,

其中 R^{4d} 选自氢原子、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{1-6} 羟烷基；
在一些实施方案中， R^{4d} 为氢原子。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(II)、通式(II-1)、通式(III)、通式(IV)、通式(V)、通式(VI)或通式(VI-1)所示的化合物或其可药用的盐，
5 其中 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 和 R^{4d} 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{1-6} 羟烷基；在一些实施方案中， R^{4a} 为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 羟烷基； R^{4b} 为氢原子； R^{4c} 为氢原子或卤素； R^{4d} 为氢原子；在一些实施方案中， R^{4a} 为 C_{1-6} 烷基； R^{4b} 为氢原子； R^{4c} 为卤素； R^{4d} 为氢原子；在一些实施方案中， R^{4a} 为甲基或羟甲基； R^{4b} 为氢原子； R^{4c} 为氢原子或 F； R^{4d} 为氢原子；在一些
10 实施方案中， R^{4a} 为甲基； R^{4b} 为氢原子； R^{4c} 为 F； R^{4d} 为氢原子。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(II)、通式(II-1)、通式(III)、通式(IV)、通式(V)、通式(VI)或通式(VI-1)所示的化合物或其可药用的盐，
其中 R^3 选自氢原子、 C_{1-6} 烷基和环丙基；在一些实施方案中， R^3 为氢原子或 C_{1-6} 烷基；在一些实施方案中， R^3 为氢原子。

15 在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(II)、通式(II-1)、通式(III)、通式(IV)、通式(V)、通式(VI)或通式(VI-1)所示的化合物或其可药用的盐，
其中 R^{5c} 选自氢原子、卤素和 C_{1-6} 烷基；在一些实施方案中， R^{5c} 为氢原子。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(II)、通式(II-1)、通式(III)、通式(IV)、通式(V)、通式(VI)或通式(VI-1)所示的化合物或其可药用的盐，
20 其中 B^3 为 CH 或 N；在一些实施方案中， B^3 为 N。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(II)、通式(II-1)、通式(III)、通式(IV)、通式(V)、通式(VI)或通式(VI-1)所示的化合物或其可药用的盐，
其中 R^6 为 $-NHR^7$ ； R^7 如通式(I)中所定义；在一些实施方案中， R^6 为氨基。在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(II)、通式(II-1)、通式(III)、通式(IV)、通式(V)、通式(VI)或通式(VI-1)所示的化合物或其可药用的盐，其中 R^7 为
25 氢原子或 C_{1-6} 烷基；在一些实施方案中， R^7 为氢原子。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(II)、通式(II-1)、通式(III)、通式(IV)、通式(V)、通式(VI)或通式(VI-1)所示的化合物或其可药用的盐，
其中 n 为 0 或 1；在一些实施方案中， n 为 0。

30 在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(II)、通式(III)、通式(IV)、通式(V)、通式(VI)或通式(VI-1)所示的化合物或其可药用的盐，其中 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基；在一些实施方案中， R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 相同或不同，且各自独立地为氢原子或 C_{1-6} 烷基；在一些实施方案中， R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 相同或不同，且各自独立地为氢
35 原子或氖原子；在一些实施方案中， R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 为氢原子。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I-1)或通式(II-1)所示的化合物或其可

药用的盐，其中 R^{11} 和 R^{12} 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基；在一些实施方案中， R^{11} 和 R^{12} 同或不同，且各自独立地为氢原子或氘原子；在一些实施方案中， R^{11} 和 R^{12} 同或不同，且各自独立地为氢原子或 C_{1-6} 烷基；在一些实施方案中， R^{11} 和 R^{12} 为氘原子；在一些实施方案中， R^{11} 和 R^{12} 为氢原子。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(II)、通式(III)、通式(IV)、通式(V)、通式(VI)或通式(VI-1)所示的化合物或其可药用的盐，其中 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 为氢原子；和/或 n 为 0。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(II)、通式(II-1)、通式(III)、通式(IV)、通式(V)、通式(VI)或通式(VI-1)所示的化合物或其可药用的盐，其中 R^x 和 R^y 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基；在一些实施方案中， R^x 和 R^y 同或不同，且各自独立地为氢原子或 C_{1-6} 烷基；在一些实施方案中， R^x 和 R^y 为氢原子。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(II)、通式(III)、通式(IV)、通式(V)、通式(VI)或通式(VI-1)所示的化合物或其可药用的盐，其中 R^{15} 选自氢原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 3 至 6 元环烷基；在一些实施方案中， R^{15} 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基和 C_{1-6} 卤代烷基；在一些实施方案中， R^{15} 选自氢原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基和 3 至 6 元环烷基；在一些实施方案中， R^{15} 选自氢原子、 C_{1-6} 烷基和 3 至 6 元环烷基；在一些实施方案中， R^{15} 为 C_{1-6} 烷基或 3 至 6 元环烷基；在一些实施方案中， R^{15} 为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 氘代烷基；在一些实施方案中， R^{15} 为 C_{1-6} 烷基；在一些实施方案中， R^{15} 为甲基或 $-CD_3$ ；在一些实施方案中， R^{15} 为甲基或环丙基；在一些实施方案中， R^{15} 为甲基；在一些实施方案中， R^{15} 为 $-CD_3$ ；在一些实施方案中， R^{15} 为环丙基；在一些实施方案中， R^{15} 选自甲基、 $-CD_3$ 、乙基和 $-CH_2CH_2F$ 。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(II)、通式(III)、通式(IV)、通式(V)、通式(VI)或通式(VI-1)所示的化合物或其可药用的盐，其中 R^{14} 和 R^{15} 与其各自相连的原子一起形成 4 至 7 元含氮杂环基，所述 4 至 7 元含氮杂环基任选被一个或多个 R^0 取代； R^0 如通式(I)中所定义；在一些实施方案中， R^{14} 和 R^{15} 与其各自相连的原子一起形成 5 元含氮杂环基，所述 5 元含氮杂环基任选被一个或多个 R^0 取代； R^0 相同或不同，且各自独立地为卤素或 C_{1-6} 烷氧基。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(II)、通式(III)、通式(IV)、通式(V)、通式(VI)或通式(VI-1)所示的化合物或其可药用的盐，其中 R^{13} 为氢原子； R^{14} 和 R^{15} 与其各自相连的原子一起形成 4 至 7 元含氮杂环基；其中所述 4 至 7 元含氮杂环基任选被一个或多个 R^0 取代； R^0 如通式(I)中所定义；在一些实施方案中， R^{13} 为氢原子； R^{14} 和 R^{15} 与其各自相连的原子一起形成 5 元含氮杂环基；其中所述 5 元含氮杂环基任选被一个或多个 R^0 取代； R^0 如通式(I)中所定义；在一些实施方

案中， R^{13} 为氢原子； R^{14} 和 R^{15} 与其各自相连的原子一起形成吡咯烷基，其中所述吡咯烷基任选被一个或多个 R^0 取代； R^0 如通式(I)中所定义；在一些实施方案中， R^{13} 为氢原子； R^{14} 和 R^{15} 与其各自相连的原子一起形成吡咯烷基。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(II)、通式(III)、通式(IV)、通式(V)、通式(VI)或通式(VI-1)所示的化合物或其可药用的盐，其中 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^x 和 R^y 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基； R^{15} 选自氢原子、 C_{1-6} 烷基和 3 至 6 元环烷基；或者， R^{11} 、 R^{12} 、 R^x 和 R^y 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基； R^{13} 为氢原子； R^{14} 和 R^{15} 与其各自相连的原子一起形成 4 至 7 元含氮杂环基；其中所述 4 至 7 元含氮杂环基任选被一个或多个 R^0 取代； R^0 如通式(I)中所定义；

在一些实施方案中， R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^x 和 R^y 相同或不同，且各自独立地为氢原子或 C_{1-6} 烷基； R^{15} 为 C_{1-6} 烷基或 3 至 6 元环烷基；或者 R^{11} 、 R^{12} 、 R^x 和 R^y 相同或不同，且各自独立地为氢原子或 C_{1-6} 烷基； R^{13} 为氢原子； R^{14} 和 R^{15} 与其各自相连的原子一起形成 5 元含氮杂环基；其中所述 5 元含氮杂环基任选被一个或多个 R^0 取代； R^0 如通式(I)中所定义；

在一些实施方案中， R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^x 和 R^y 为氢原子； R^{15} 为 C_{1-6} 烷基或 3 至 6 元环烷基；或者 R^{11} 、 R^{12} 、 R^x 和 R^y 为氢原子； R^{13} 为氢原子； R^{14} 和 R^{15} 与其各自相连的原子一起形成 5 元含氮杂环基；

在一些实施方案中， R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^x 和 R^y 为氢原子； R^{15} 为 C_{1-6} 烷基；或者 R^{11} 、 R^{12} 、 R^x 和 R^y 为氢原子； R^{13} 为氢原子； R^{14} 和 R^{15} 与其各自相连的原子一起形成吡咯烷基。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(II)、通式(III)、通式(IV)、通式(V)、通式(VI)或通式(VI-1)所示的化合物或其可药用的盐，其中 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 各自独立地为氢原子或氘原子； R^{15} 选自氢原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基和 C_{1-6} 卤代烷基；或者， R^{14} 和 R^{15} 与其各自相连的原子一起形成 4 至 7 元含氮杂环基，所述 4 至 7 元含氮杂环基任选被一个或多个 R^0 取代； R^0 相同或不同，且各自独立地为卤素或 C_{1-6} 烷氧基；在一些实施方案中， R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 为氢原子； R^{15} 为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 氘代烷基；在一些实施方案中， R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 为氢原子； R^{15} 为 C_{1-6} 烷基；在一些实施方案中， R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 为氢原子； R^{15} 为甲基。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(II)、通式(II-1)、通式(III)、通式(IV)、通式(V)、通式(VI)或通式(VI-1)所示的化合物或其可药用的盐，其中 R^{16} 为 C_{2-6} 烯基；其中所述 C_{2-6} 烯基任选被选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 $-NR^{18}R^{19}$ 中的一个或多个取代基所取代； R^{18} 和 R^{19} 各自独立地为氢原子或 C_{1-6} 烷基；在一些实施方案中， R^{16} 为 C_{2-6} 烯基；在一些实施方案中， R^{16} 为 $-CH=CH_2$ 。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(II)、通式(II-1)、通式(III)、通式(IV)、通式(V)、通式(VI)或通式(VI-1)所示的化合物或其可药用的盐，

其中 R^0 在每次出现时相同或不同, 且各自独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基和 C_{1-6} 羟烷基; 在一些实施方案中, R^0 在每次出现时相同或不同, 且各自独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基; 在一些实施方案中, R^0 在每次出现时相同或不同, 且各自独立地为卤素或 C_{1-6} 烷氧基; 在
5 一些实施方案中, R^0 在每次出现时相同或不同, 且各自独立地为 F 或甲氧基。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(II)、通式(II-1)、通式(III)、通式(IV)、通式(V)、通式(VI)或通式(VI-1)所示的化合物或其可药用的盐, 其中 R^{01} 在每次出现时相同或不同, 且各自独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基和 C_{1-6} 羟烷基; 在一些实施方案中, R^{01} 在每次
10 出现时相同或不同, 且各自独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I-1)或通式(II-1)所示的化合物或其可药用的盐, 其中 p 为 0 或 1; 在一些实施方案中, p 为 0; 在一些实施方案中, p 为 1。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I-1)所示的化合物或其可药用的盐, 其中环 D 为 4 至 7 元含氮杂环基; 在一些实施方案中, 环 D 为 5 元含氮杂环基; 在
15 一些实施方案中, 环 D 为吡咯烷基。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(II-1)所示的化合物或其可药用的盐, 其中 x 为 2 或 3; 在一些实施方案中, x 为 2。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(II)、通式(II-1)或通式(III)所示的化合物或其可药用的盐, 其中 r 为 0; 在一些实施方案中, r 为 1。
20

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(II)、通式(II-1)或通式(III)所示的化合物或其可药用的盐, 其中 t 为 1。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(II)、通式(II-1)或通式(III)所示的化合物或其可药用的盐, 其中 z 为 1。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(II)、通式(II-1)或通式(III)所示的化合物或其可药用的盐, 其中 f 为 1 或 2; 在一些实施方案中, f 为 1。
25

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(II)、通式(II-1)或通式(III)所示的化合物或其可药用的盐, 其中 j 为 0、1 或 2; 在一些实施方案中, j 为 0 或 1; 在一些实施方案中, j 为 1 或 2; 在一些实施方案中, j 为 1; 在一些实施方案中, j 为 0。
30

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(II)、通式(II-1)或通式(III)所示的化合物或其可药用的盐, 其中 R^{1b} 和 R^{1c} 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素和 C_{1-6} 烷基; 在一些实施方案中, R^{1b} 和 R^{1c} 为氢原子。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(II)、通式(II-1)或通式(III)所示的化合物或其可药用的盐, 其中 A^1 选自键、O 和 CH_2 ; A^2 选自键、
35

O 和 $\text{CR}^{\text{lb}}\text{R}^{\text{lc}}$; R^{lb} 和 R^{lc} 为氢原子; 或者 R^{lb} 和 R^{lc} 与相连的碳原子一起形成 3 至 6 元环烷基; 在一些实施方案中, A^1 选自键、O 和 CH_2 ; A^2 选自键、O 和 $\text{CR}^{\text{lb}}\text{R}^{\text{lc}}$; R^{lb} 和 R^{lc} 为氢原子; 或者 R^{lb} 和 R^{lc} 与相连的碳原子一起形成环丙基; 在一些实施方案中, A^1 和 A^2 相同或不同, 且各自独立地选自键、O 和 CH_2 ; 在一些实施方案中, A^1 为 CH_2 或 O, A^2 为键; 在一些实施方案中, A^1 为 CH_2 , A^2 为键; 在一些实施方案中, A^1 为 O, A^2 为键; 在一些实施方案中, A^1 为 O, A^2 为 O; 在一些实施方案中, A^1 为键, A^2 为 CH_2 或 O; 在一些实施方案中, A^1 为键, A^2 为 O; 在一些实施方案中, A^1 为键, A^2 为 CH_2 ; 在一些实施方案中, A^1 为 O 或 CH_2 ; A^2 为键; 或者, A^2 为 O 或 CH_2 ; A^1 为键。

10 在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(II)、通式(II-1)或通式(III)所示的化合物或其可药用的盐, 其中 A^2 选自键、O 和 $\text{CR}^{\text{lb}}\text{R}^{\text{lc}}$; R^{lb} 和 R^{lc} 为氢原子; 或者 R^{lb} 和 R^{lc} 与相连的碳原子一起形成环丙基; 在一些实施方案中, A^2 为键或 O; 在一些实施方案中, A^2 为键; 在一些实施方案中, A^2 为 CH_2 或 O;

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(II)、通式(II-1)或通式(III)所示的化合物或其可药用的盐, 其中在一些实施方案中, A^1 为 O; 在一些实施方案中, A^1 为键; 在一些实施方案中, A^1 为 CH_2 或 O。

本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(II)、通式(II-1)或通式(III)所示的化合物或其可药用的盐, 其中 R^{e} 、 R^{f} 、 R^{j} 和 R^{k} 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素和 C_{1-6} 烷基; 或者, R^{e} 和 R^{f} 与相连的碳原子一起形成 3 至 6 元环烷基; 或者, R^{j} 和 R^{k} 与相连的碳原子一起形成 3 至 6 元环烷基; 或者, R^{f} 和 R^{j} 与相连的碳原子一起形成 4 至 6 元环烷基; 在一些实施方案中, R^{e} 、 R^{f} 、 R^{j} 和 R^{k} 为氢原子; 或者, R^{e} 和 R^{f} 与相连的碳原子一起形成环丙基; 或者, R^{j} 和 R^{k} 与相连的碳原子一起形成环丙基; 或者, R^{f} 和 R^{j} 与相连的碳原子一起形成环丁基; 在一些实施方案中, R^{e} 、 R^{f} 、 R^{j} 和 R^{k} 为氢原子或 C_{1-6} 烷基; 或者, R^{e} 和 R^{f} 与相连的碳原子一起形成 3 至 6 元环烷基; 或者, R^{j} 和 R^{k} 与相连的碳原子一起形成 3 至 6 元环烷基; 在一些实施方案中, R^{e} 、 R^{f} 、 R^{j} 和 R^{k} 为氢原子或甲基; 或者, R^{e} 和 R^{f} 与相连的碳原子一起形成环丙基; 或者, R^{j} 和 R^{k} 与相连的碳原子一起形成环丙基; 在一些实施方案中, R^{e} 和 R^{f} 为 C_{1-6} 烷基; 或者 R^{e} 和 R^{f} 与相连的碳原子一起形成 3 至 6 元环烷基; R^{j} 和 R^{k} 为氢原子; 在一些实施方案中, R^{j} 和 R^{k} 为 C_{1-6} 烷基; 或者 R^{j} 和 R^{k} 与相连的碳原子一起形成 3 至 6 元环烷基; R^{e} 和 R^{f} 为氢原子。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(II)、通式(II-1)或通式(III)所示的化合物或其可药用的盐, 其中 r 为 0 或 1; R^{e} 和 R^{f} 与相连的碳原子一起形成 3 至 6 元环烷基, R^{j} 和 R^{k} 为氢原子; 或者 r 为 1; R^{j} 和 R^{k} 与相连的碳原子一起形成 3 至 6 元环烷基, R^{e} 和 R^{f} 为氢原子; 或者 r 为 1, R^{f} 和 R^{j} 与相连的碳原子一起形成 3 至 6 元环烷基, R^{e} 和 R^{k} 为氢原子; 在一些实施方案中, r 为 0 或 1, R^{e} 和 R^{f} 与相连的碳原子一起形成环丙基, R^{j} 和 R^{k} 为氢原子; 或者 r 为 1, R^{j} 和

R^k 与相连的碳原子一起形成环丙基, R^e 和 R^f 为氢原子; 或者 r 为 1, R^f 和 R^j 与相连的碳原子一起形成环丁基, R^e 和 R^k 为氢原子; 在一些实施方案中, r 为 1, R^j 和 R^k 与相连的碳原子一起形成环丙基, R^e 和 R^f 为氢原子。

本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(II)、通式(II-1)或通式(III)所示的化合物或其可药用的盐, 其中 R^e 和 R^f 各自独立地为氢原子或 C_{1-6} 烷基; 或者 R^e 和 R^f 与相连的碳原子一起形成 3 至 6 元环烷基; 在一些实施方案中, R^e 和 R^f 与相连的碳原子一起形成 3 至 6 元环烷基; 在一些实施方案中, R^e 和 R^f 与相连的碳原子一起形成环丙基; 在一些实施方案中, R^e 和 R^f 与相连的碳原子一起

形成 ; 在一些实施方案中, R^e 和 R^f 各自独立地为 C_{1-6} 烷基; 在一些实施方案中, R^e 和 R^f 为甲基; 在一些实施方案中, R^e 和 R^f 为氢原子。

本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(II)、通式(II-1)或通式(III)所示的化合物或其可药用的盐, 其中 R^j 和 R^k 各自独立地为氢原子或 C_{1-6} 烷基; 或者 R^j 和 R^k 与相连的碳原子一起形成 3 至 6 元环烷基; 在一些实施方案中, R^j 和 R^k 与相连的碳原子一起形成 3 至 6 元环烷基; 在一些实施方案中, R^j 和 R^k 与相连的碳原子一起形成环丙基; 在一些实施方案中, R^j 和 R^k 与相连的碳原子一起

形成 ; 在一些实施方案中, R^j 和 R^k 各自独立地为 C_{1-6} 烷基; 在一些实施方案中, R^j 和 R^k 为甲基; 在一些实施方案中, R^j 和 R^k 为氢原子。

本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(II)、通式(II-1)或通式(III)所示的化合物或其可药用的盐, 其中 R^e 、 R^f 、 R^j 和 R^k 相同或不同, 且各自独立地为氢原子或 C_{1-6} 烷基; 或者, R^e 和 R^f 与相连的碳原子一起形成环丙基; 或者, R^j 和 R^k 与相连的碳原子一起形成环丙基; r 为 0 或 1; A^1 选自键、O 和 CH_2 ; A^2 选自键、O 和 $CR^{1b}R^{1c}$; R^{1b} 和 R^{1c} 为氢原子; 或者 R^{1b} 和 R^{1c} 与相连的碳原子一起形成环丙基。

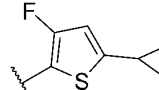
在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(II)、通式(II-1)、通式(III)、通式(IV)、通式(V)、通式(VI)或通式(VI-1)所示的化合物或其可药用的盐, 其中 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 和 R^{20} 在每次出现时相同或不同, 且各自独立地为氢原子或 C_{1-6} 烷基。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(II)、通式(II-1)、通式(III)、通式(IV)、通式(V)、通式(VI)或通式(VI-1)所示的化合物或其可药用的盐, 其中 v 为 0 或 1; 在一些实施方案中, v 为 0。

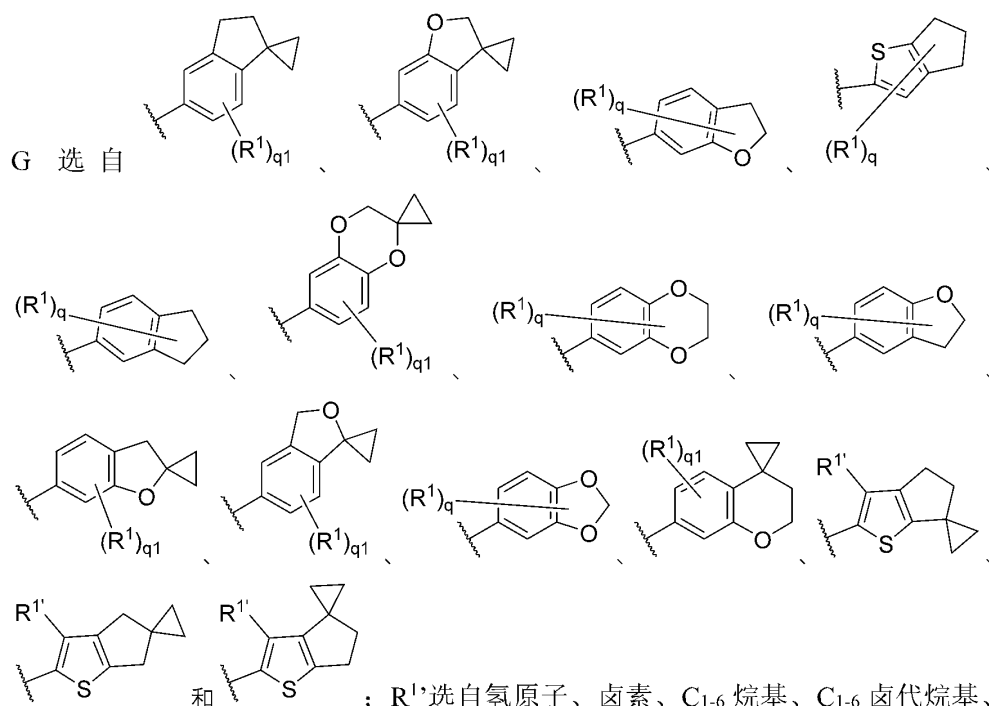
在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(II)、通式(II-1)、通式(III)、通式(IV)、通式(V)、通式(VI)或通式(VI-1)所示的化合物或其可药用的盐, 其中 R^a 和 R^b 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素和 C_{1-6} 烷基; 在一些实

施方案中, R^a 和 R^b 为氢原子。

在本公开一些实施方案中, 其中 G 为任选被一个或多个 R^G 取代的 5 或 6 元杂芳基; 在一些实施方案中, G 为任选被一个或多个 R^G 取代的 5 元杂芳基; 在一些实施方案中, G 为任选被一个或多个 R^G 取代的噻吩基; 在一些实施方案中, G 为

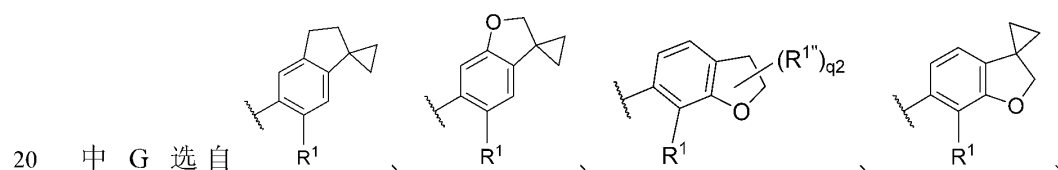
5 任选被一个或多个 R^G 取代的 ; 在一些实施方案中, G 为 .

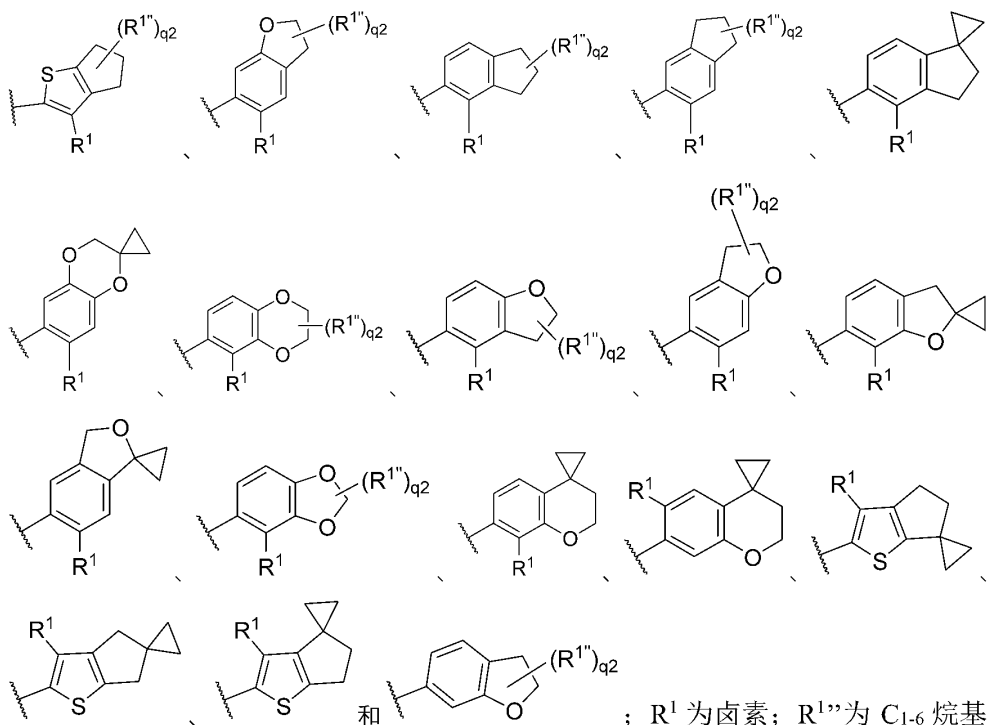
在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐, 其中



R^3 为氢原子; X^1 为 CR^{4a} ; R^{4a} 为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 羟烷基; X^2 为 N 或 CH; X^3 为 CR^{4c} ; R^{4c} 为氢原子或卤素; X^4 为 CH; B^1 为 N; B^2 为 CH; B^3 为 N; L 为 O; R^6 为氨基; n 为 0; R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 各自独立地为氢原子或氘原子; R^{15} 选自氢原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基和 C_{1-6} 卤代烷基; 或者, R^{14} 和 R^{15} 与其各自相连的原子一起形成 4 至 7 元含氮杂环基, 所述 4 至 7 元含氮杂环基任选被一个或多个 R^0 取代; R^0 相同或不同, 且各自独立地为卤素或 C_{1-6} 烷氧基; W 为 $-C(O)-CH=CH_2$ 。

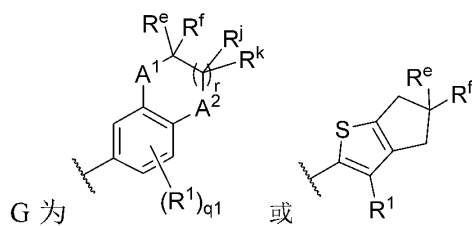
在本公开一些实施方案中, 所述的通式(II)所示的化合物或其可药用的盐, 其





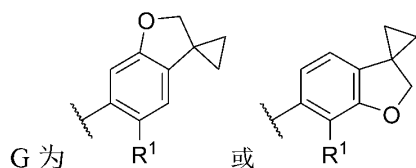
- 5 q_2 为 0、1、2 或 3; R^3 为氢原子; R^{4a} 为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 羟烷基; R^{4b} 为氢原子; R^{4c} 为氢原子或卤素; R^{4d} 为氢原子; B^3 为 N; R^6 为氨基; n 为 0; R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 各自独立地为氢原子或氘原子; R^{15} 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基和 C_{1-6} 卤代烷基; 或者, R^{14} 和 R^{15} 与其各自相连的原子一起形成 5 元含氮杂环基, 所述 5 元含氮杂环基任选被一个或多个 R^0 取代; R^0 相同或不同, 且各自独立地为卤素或 C_{1-6} 烷氧基; R^{16} 为 $-CH=CH_2$ 。
- 10

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐, 其中



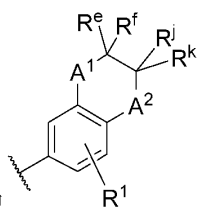
- 15 G 为 $(R^1)_{q1}$ 或 $(R^1)_{q1}$; r 为 1; $q1$ 为 1; R^1 为卤素; A^1 和 A^2 相同或不同, 且各自独立地选自键、O 和 CH_2 ; R^e 、 R^f 、 R^j 和 R^k 相同或不同, 且各自独立地为氢原子或 C_{1-6} 烷基; 或者, R^e 和 R^f 与相连的碳原子一起形成 3 至 6 元环烷基; 或者, R^j 和 R^k 与相连的碳原子一起形成 3 至 6 元环烷基; R^3 为氢原子; X^1 为 CR^{4a} ; R^{4a} 为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 羟烷基; X^2 为 N 或 CH; X^3 为 CR^{4c} ; R^{4c} 为氢原子或卤素; X^4 为 CH; B^1 为 N; B^2 为 CH; B^3 为 N; R^6 为氨基; L 为 O; R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 为氢原子; R^{15} 为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 氘代烷基; n 为 0; W 为 $-C(O)-CH=CH_2$ 。
- 20

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐, 其中



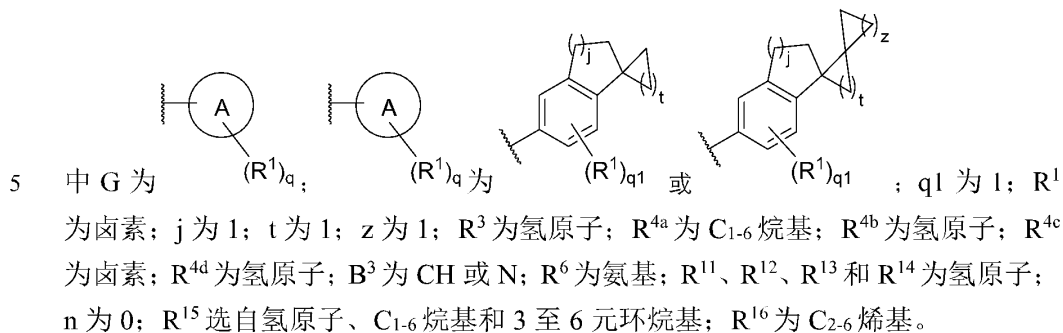
G 为 或 ; R¹ 为卤素; R³ 为氢原子; X¹ 为 CR^{4a}; R^{4a} 为 C₁₋₆ 烷基; X² 为 CH; X³ 为 CR^{4c}; R^{4c} 为卤素; X⁴ 为 CH; B¹ 为 N; B² 为 CH; B³ 为 N; R⁶ 为氨基; L 为 O; R¹¹、R¹²、R¹³ 和 R¹⁴ 为氢原子; R¹⁵ 为 C₁₋₆ 烷基; n 为 0; W 为 -C(O)-CH=CH₂。

5 在本公开一些实施方案中, 所述的通式(II)所示的化合物或其可药用的盐, 其

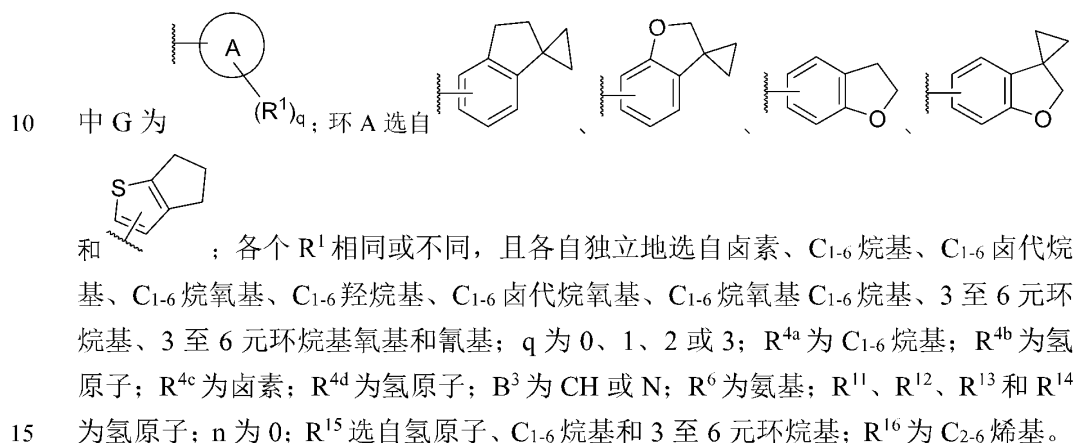


基; R^3 为氢原子; R^{4a} 为 C_{1-6} 烷基; R^{4b} 为氢原子; R^{4c} 为卤素; R^{4d} 为氢原子; B^3 为 N; R^6 为氨基; R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 为氢原子; R^{15} 为 C_{1-6} 烷基; n 为 0; R^{16} 为 $-CH=CH_2$ 。

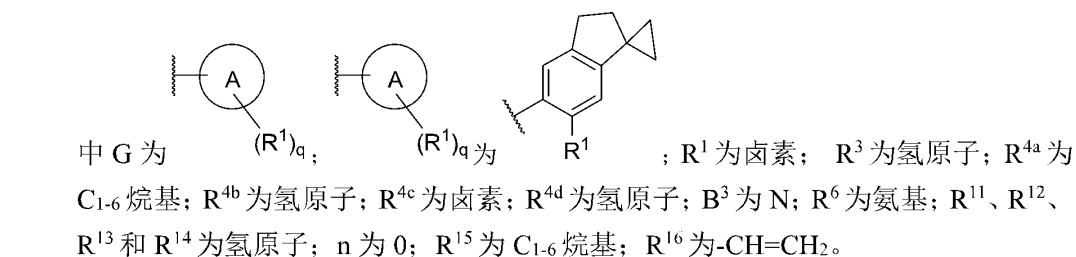
在本公开一些实施方案中, 所述的通式(II)所示的化合物或其可药用的盐, 其



在本公开一些实施方案中, 所述的通式(II)所示的化合物或其可药用的盐, 其



在本公开一些实施方案中, 所述的通式(II)所示的化合物或其可药用的盐, 其



20 在本公开一些实施方案中, 所述的通式(III)所示的化合物或其可药用的盐, 其中 r 为 0 或 1; R^e 和 R^f 与相连的碳原子一起形成环丙基, R^j 和 R^k 为氢原子; 或者 r 为 1, R^j 和 R^k 与相连的碳原子一起形成环丙基, R^e 和 R^f 为氢原子; 或者 r 为 1, R^f 和 R^j 与相连的碳原子一起形成环丁基, R^e 和 R^k 为氢原子; A^1 和 A^2 相同或不同, 且各自独立地选自键、O 和 CH_2 ; q_1 为 1; R^1 为卤素; R^3 为氢原子; R^{4a} 为 C_{1-6} 烷基; R^{4b} 为氢原子; R^{4c} 为卤素; R^{4d} 为氢原子; B^3 为 CH 或 N; R^6 为氨基; R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 为氢原子; n 为 0; R^{15} 选自氢原子、 C_{1-6} 烷基和 3 至 6 元环烷基;

R¹⁶为C₂₋₆烯基。

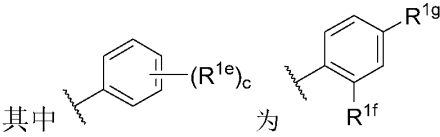
在本公开一些实施方案中，所述的通式(III)所示的化合物或其可药用的盐，其中r为1；R^j和R^k与相连的碳原子一起形成环丙基；R^e和R^f为氢原子；A¹为CH₂；A²为键；q₁为1；R¹为卤素；R³为氢原子；R^{4a}为C₁₋₆烷基；R^{4b}为氢原子；R^{4c}为卤素；R^{4d}为氢原子；B³为N；R⁶为氨基；R¹¹、R¹²、R¹³和R¹⁴为氢原子；n为0；R¹⁵为C₁₋₆烷基；R¹⁶为-CH=CH₂。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(III)所示的化合物或其可药用的盐，其中r为0或1；A¹和A²相同或不同，且各自独立地选自键、O和CH₂；R^e、R^f、R^j和R^k相同或不同，且各自独立地为氢原子或C₁₋₆烷基；或者，R^e和R^f与相连的碳原子一起形成3至6元环烷基；或者，R^j和R^k与相连的碳原子一起形成3至6元环烷基；q₁为0或1；R¹为卤素；R³为氢原子；R^{4a}为C₁₋₆烷基；R^{4b}为氢原子；R^{4c}为卤素；R^{4d}为氢原子；B³为N；R⁶为氨基；R¹¹、R¹²、R¹³和R¹⁴为氢原子；n为0；R¹⁵为C₁₋₆烷基；R¹⁶为-CH=CH₂。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(III)所示的化合物或其可药用的盐，其中r为1；A¹为CH₂或O，A²为键；R^e、R^f、R^j和R^k相同或不同，且各自独立地为氢原子或甲基；或者，R^e和R^f与相连的碳原子一起形成环丙基；或者，R^j和R^k与相连的碳原子一起形成环丙基；q₁为1；R¹为卤素；R³为氢原子；R^{4a}为C₁₋₆烷基；R^{4b}为氢原子；R^{4c}为卤素；R^{4d}为氢原子；B³为N；R⁶为氨基；R¹¹、R¹²、R¹³和R¹⁴为氢原子；n为0；R¹⁵为C₁₋₆烷基；R¹⁶为-CH=CH₂。

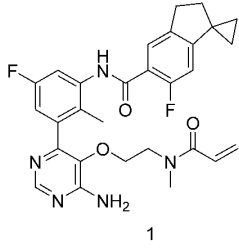
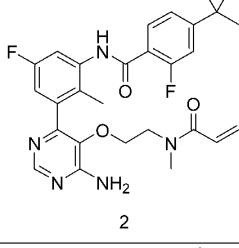
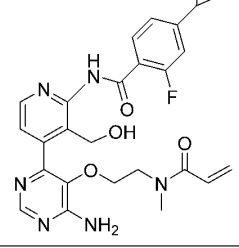
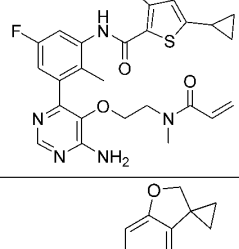
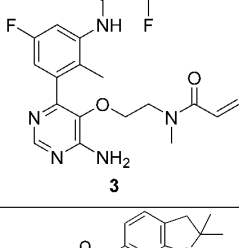
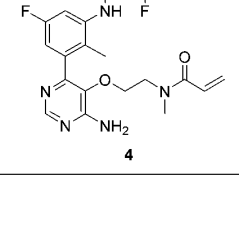
在本公开一些实施方案中，所述的通式(V)所示的化合物或其可药用的盐，其中R^{2a}为卤素；m为1；b为1；y为1；R^d选自卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基和C₁₋₆烷氧基；R³为氢原子；R^{4a}为C₁₋₆烷基；R^{4b}为氢原子；R^{4c}为卤素；R^{4d}为氢原子；B³为N；R⁶为氨基；R¹¹、R¹²、R¹³和R¹⁴为氢原子；n为0；R¹⁵为C₁₋₆烷基；R¹⁶为-CH=CH₂。

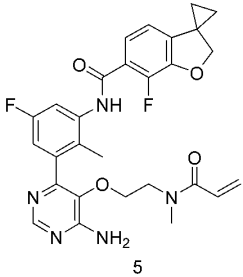
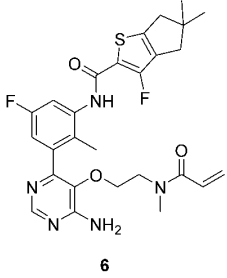
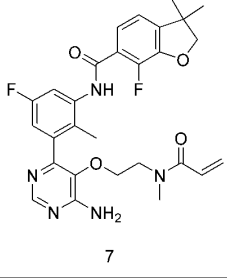
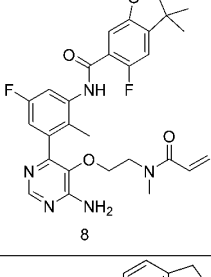
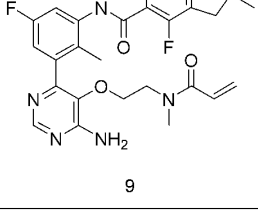
在本公开一些实施方案中，所述的通式(VI-1)所示的化合物或其可药用的盐，

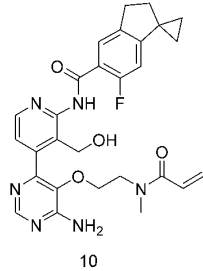
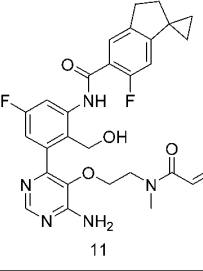
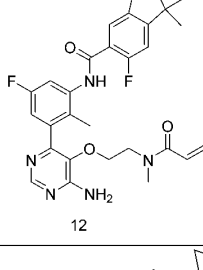
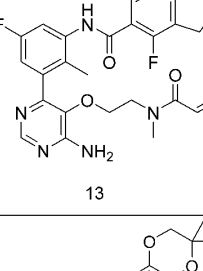
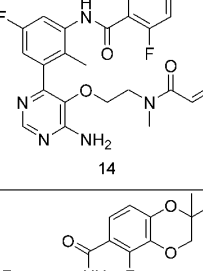
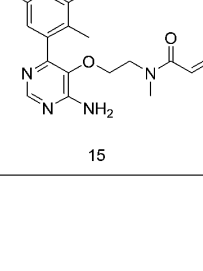


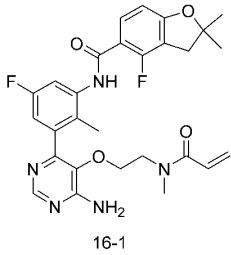
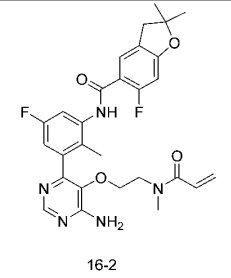
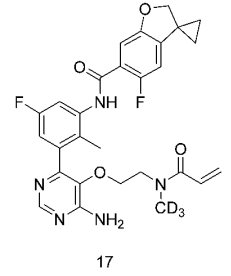
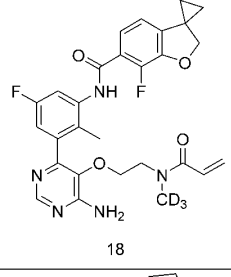
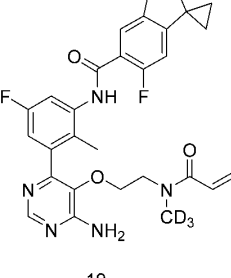
表A 本公开的典型化合物包括但不限于：

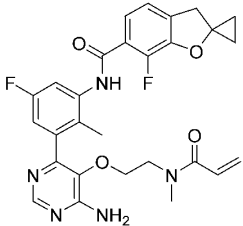
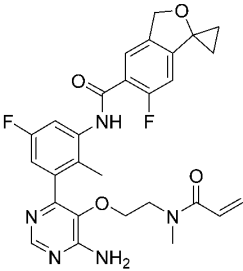
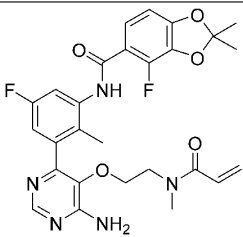
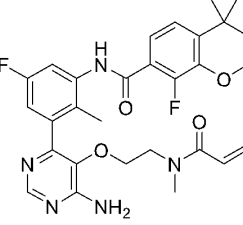
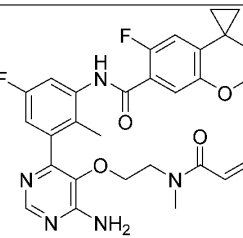
化合物编号	化合物结构	命名
-------	-------	----

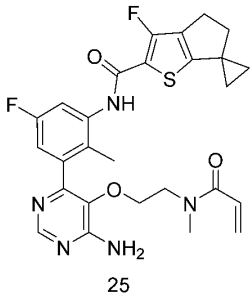
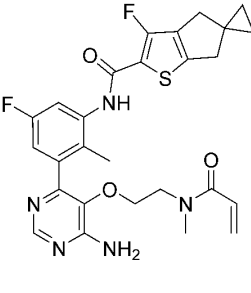
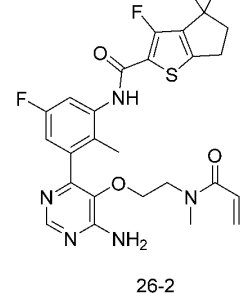
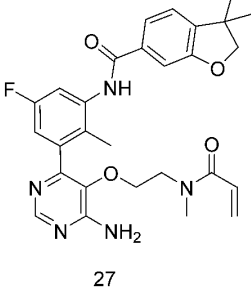
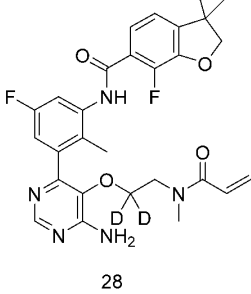
1	 1	<i>N</i> -(3-(6-氨基-5-(2-(<i>N</i> -甲基丙烯酰胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-6'-氟-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-茚]-5'-甲酰胺 1
2	 2	<i>N</i> -(3-(6-氨基-5-(2-(<i>N</i> -甲基丙烯酰胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-2-氟-4-(1-甲基环丙基)苯甲酰胺 2
		
		
3	 3	<i>N</i> -(3-(6-氨基-5-(2-(<i>N</i> -甲基丙烯酰胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-5-氟-2 <i>H</i> -螺[苯并呋喃-3,1'-环丙烷]-6-甲酰胺 3
4	 4	<i>N</i> -(3-(6-氨基-5-(2-(<i>N</i> -甲基丙烯酰胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-7-氟-2,2-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-6-甲酰胺 4

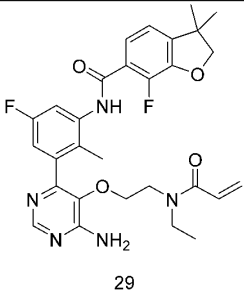
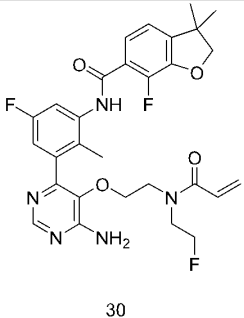
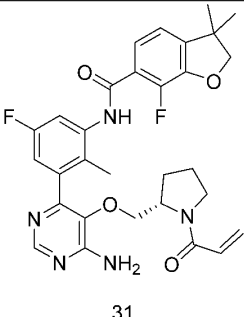
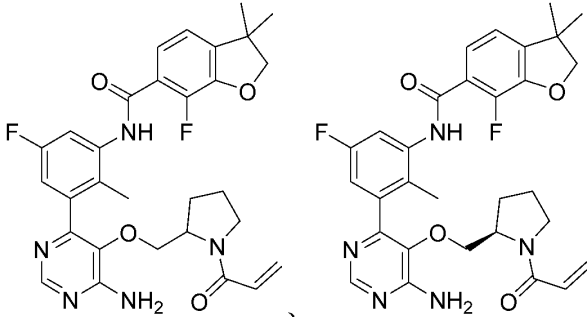
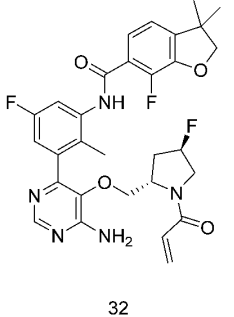
5		<i>N</i> -(3-(6-氨基-5-(2-(<i>N</i> -甲基丙烯酰胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-7-氟-2 <i>H</i> -螺[苯并呋喃-3,1'-环丙烷]-6-甲酰胺 5
6		<i>N</i> -(3-(6-氨基-5-(2-(<i>N</i> -甲基丙烯酰胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-3-氟-5,5-二甲基-5,6-二氢-4 <i>H</i> -环戊并[<i>b</i>]噻吩-2-甲酰胺 6
7		<i>N</i> -(3-(6-氨基-5-(2-(<i>N</i> -甲基丙烯酰胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-7-氟-3,3-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-6-甲酰胺 7
8		<i>N</i> -(3-(6-氨基-5-(2-(<i>N</i> -甲基丙烯酰胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-5-氟-3,3-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-6-甲酰胺 8
9		<i>N</i> -(3-(6-氨基-5-(2-(<i>N</i> -甲基丙烯酰胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-氟-2,2-二甲基-2,3-二氢-1 <i>H</i> -茚-5-甲酰胺 9

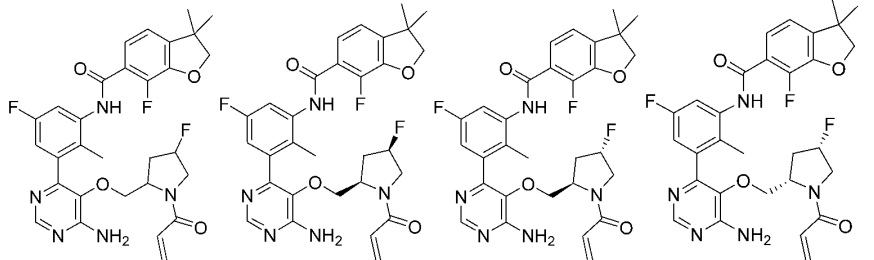
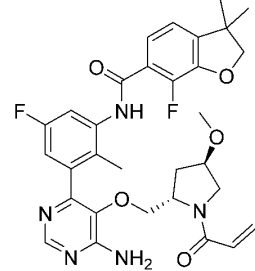
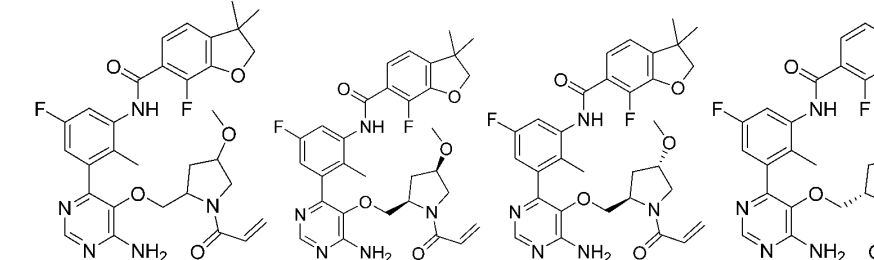
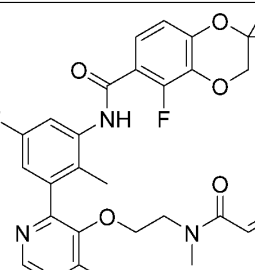
10		<i>N</i> -(4-(6-氨基-5-(2-(<i>N</i> -甲基丙烯酰胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-3-(羟甲基)吡啶-2-基)-6'-氟-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-茛]-5'-甲酰胺 10
11		<i>N</i> -(3-(6-氨基-5-(2-(<i>N</i> -甲基丙烯酰胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-(羟甲基)苯基)-6'-氟-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-茛]-5'-甲酰胺 11
12		<i>N</i> -(3-(6-氨基-5-(2-(<i>N</i> -甲基丙烯酰胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-6-氟-1,1-二甲基-2,3-二氢-1 <i>H</i> -茛-5-甲酰胺 12
13		<i>N</i> -(3-(6-氨基-5-(2-(<i>N</i> -甲基丙烯酰胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4'-氟-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-茛]-5'-甲酰胺 13
14		<i>N</i> -(3-(6-氨基-5-(2-(<i>N</i> -甲基丙烯酰胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-7-氟-3 <i>H</i> -螺[苯并[<i>b</i>][1,4]二氧杂己环-2,1'-环丙烷]-6-甲酰胺 14
15		<i>N</i> -(3-(6-氨基-5-(2-(<i>N</i> -甲基丙烯酰胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-5-氟-2,2-二甲基-2,3-二氢苯并[<i>b</i>][1,4]二氧杂己环-6-甲酰胺 15

16-1	 16-1	<i>N</i> -(3-(6-氨基-5-(2-(<i>N</i> -甲基丙烯酰胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-氟-2,2-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-甲酰胺 16-1
16-2	 16-2	<i>N</i> -(3-(6-氨基-5-(2-(<i>N</i> -甲基丙烯酰胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-6-氟-2,2-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-甲酰胺 16-2
17	 17	<i>N</i> -(3-(6-氨基-5-(2-(<i>N</i> -(甲基- <i>d</i> ₃)丙烯酰胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-5-氟-2 <i>H</i> -螺[苯并呋喃-3,1'-环丙烷]-6-甲酰胺 17
18	 18	<i>N</i> -(3-(6-氨基-5-(2-(<i>N</i> -(甲基- <i>d</i> ₃)丙烯酰胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-7-氟-2 <i>H</i> -螺[苯并呋喃-3,1'-环丙烷]-6-甲酰胺 18
19	 19	<i>N</i> -(3-(6-氨基-5-(2-(<i>N</i> -(甲基- <i>d</i> ₃)丙烯酰胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-6'-氟-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-茛]-5'-甲酰胺 19
20		<i>N</i> -(3-(6-氨基-5-(2-(<i>N</i> -甲基丙烯酰胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-7-氟-3 <i>H</i> -螺[苯并呋喃-2,1'-环丙烷]-6-甲酰胺 20

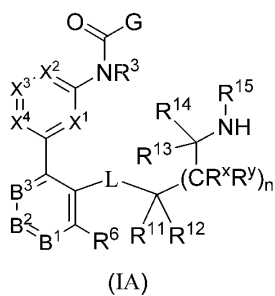
	 20	
21	 21	<i>N</i> -(3-(6-氨基-5-(2-(<i>N</i> -甲基丙烯酰胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-6'-氟-3' <i>H</i> -螺[环丙烷-1,1'-异苯并呋喃]-5'-甲酰胺 21
22	 22	<i>N</i> -(3-(6-氨基-5-(2-(<i>N</i> -甲基丙烯酰胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-氟-2,2-二甲基苯并[<i>d</i>][1,3]二氧杂环戊烯-5-甲酰胺 22
23	 23	<i>N</i> -(3-(6-氨基-5-(2-(<i>N</i> -甲基丙烯酰胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-8-氟螺[色烷-4,1'-环丙烷]-7-甲酰胺 23
24	 24	<i>N</i> -(3-(6-氨基-5-(2-(<i>N</i> -甲基丙烯酰胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-6-氟螺[色烷-4,1'-环丙烷]-7-甲酰胺 24

25	 25	<i>N</i> -(3-(6-氨基-5-(2-(<i>N</i> -甲基丙烯酰胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-3-氟-4,5-二氢螺[戊环并 <i>b</i>]噻吩-6,1'-环丙烷]-2-甲酰胺 25
26-1	 26-1	<i>N</i> -(3-(6-氨基-5-(2-(<i>N</i> -甲基丙烯酰胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-3-氟-4,6-二氢螺[戊环并 <i>b</i>]噻吩-5,1'-环丙烷]-2-甲酰胺 26-1
26-2	 26-2	<i>N</i> -(3-(6-氨基-5-(2-(<i>N</i> -甲基丙烯酰胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-3-氟-5,6-二氢螺[戊环并 <i>b</i>]噻吩-4,1'-环丙烷]-2-甲酰胺 26-2
27	 27	<i>N</i> -(3-(6-氨基-5-(2-(<i>N</i> -甲基丙烯酰胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-3,3-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-6-甲酰胺 27
28	 28	<i>N</i> -(3-(6-氨基-5-(2-(<i>N</i> -甲基丙烯酰胺基)乙氧基-1,1- <i>d</i> ₂)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-7-氟-3,3-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-6-甲酰胺 28

29		<i>N</i> -(3-(6-氨基-5-(2-(<i>N</i> -乙基丙烯酰胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-7-氟-3,3-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-6-甲酰胺 29
30		<i>N</i> -(3-(6-氨基-5-(2-(<i>N</i> -(2-氟乙基)丙烯酰胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-7-氟-3,3-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-6-甲酰胺 30
31		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(3-(5-((1-丙烯酰基吡咯烷-2-基)甲氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-7-氟-3,3-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-6-甲酰胺 31
		
32		<i>N</i> -(3-(5-(((2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-丙烯酰基-4-氟吡咯烷-2-基)甲氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-7-氟-3,3-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-6-甲酰胺 32

		
33	 33	<i>N</i>-(3-(5-(((2<i>S</i>,4<i>R</i>)-1-丙烯酰基-4-甲氧基吡咯烷-2-基)甲氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-7-氟-3,3-二甲基-2,3-二氢苯并咪唑-6-甲酰胺 33
		
		

本公开的另一方面涉及一种通式(IA)所示的化合物或其盐：

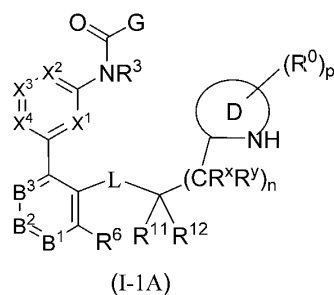


其中：

G、R³、X¹、X²、X³、X⁴、B¹、B²、B³、R⁶、L、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R^x、

R^y 和 n 如通式(I)中所定义。

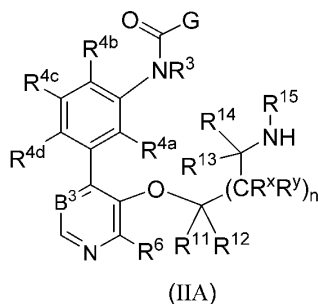
本公开的另一方面涉及一种通式(I-1A)所示的化合物或其盐：



其中：

- 5 G 、 R^3 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 B^1 、 B^2 、 B^3 、 R^6 、 L 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^x 、 R^y 、 n 、环 D 、 R^0 和 p 如通式(I-1)中所定义。

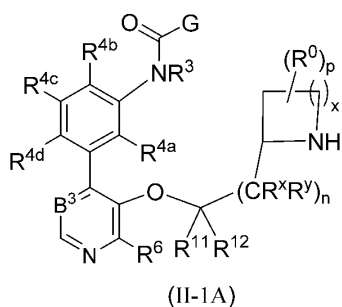
本公开的另一方面涉及一种通式(IIA)所示的化合物或其盐：



其中：

- 10 G 、 R^3 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4d} 、 B^3 、 R^6 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^x 、 R^y 和 n 如通式(II)中所定义。

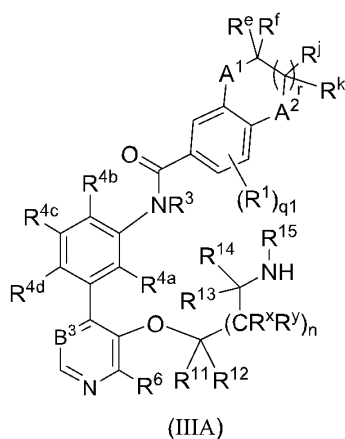
本公开的另一方面涉及一种通式(II-1A)所示的化合物或其盐：



其中：

- 15 G 、 R^3 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4d} 、 B^3 、 R^6 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^x 、 R^y 、 n 、 R^0 、 p 和 x 如通式(II-1)中所定义。

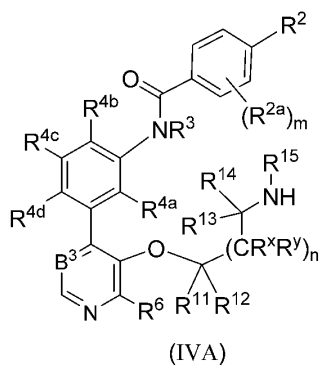
本公开的另一方面涉及一种通式(IIIA)所示的化合物或其盐：



其中:

A^1 、 A^2 、 R^e 、 R^f 、 R^j 、 R^k 、 r 、 R^1 、 $q1$ 、 R^3 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4d} 、 B^3 、 R^6 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^x 、 R^y 和 n 如通式(III)中所定义。

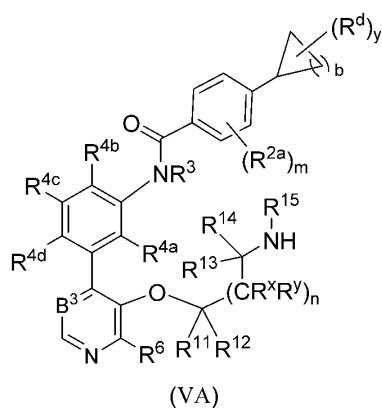
5 本公开的另一方面涉及一种通式(IV A)所示的化合物或其盐:



其中:

R^2 、 R^{2a} 、 m 、 R^3 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4d} 、 B^3 、 R^6 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^x 、 R^y 和 n 如通式(IV)中所定义。

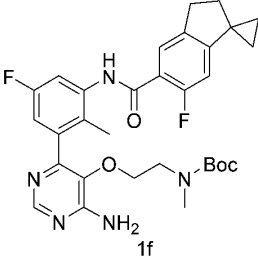
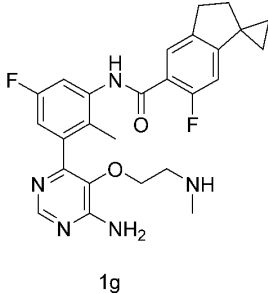
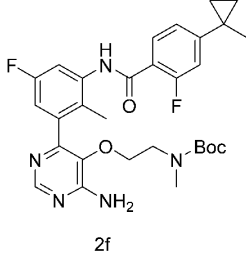
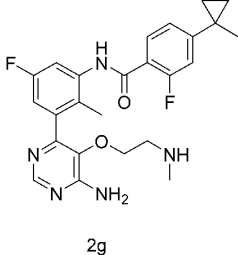
10 本公开的另一方面涉及一种通式(VA)所示的化合物或其盐:

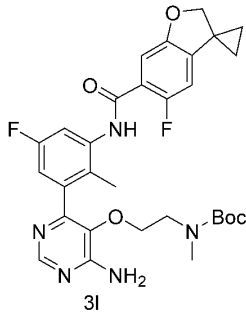
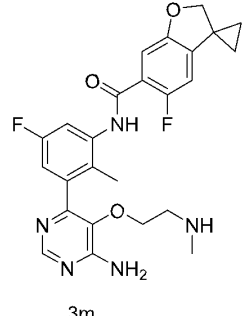
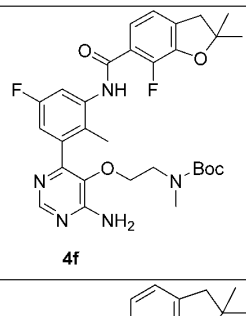
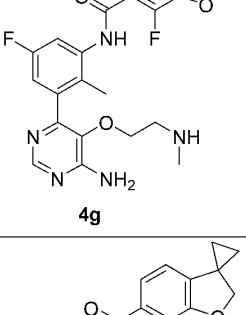
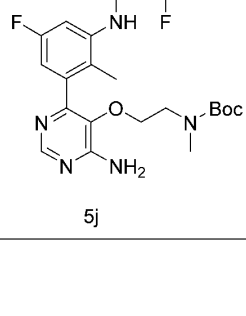


其中:

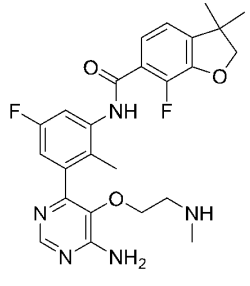
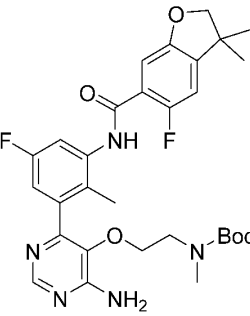
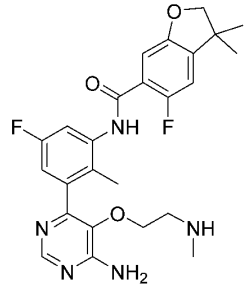
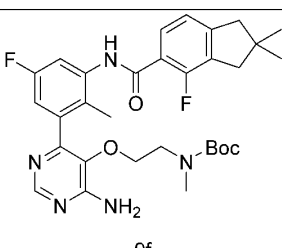
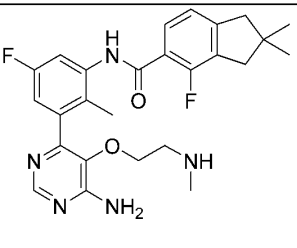
R^d、y、b、R^{2a}、m、R³、R^{4a}、R^{4b}、R^{4c}、R^{4d}、B³、R⁶、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R^x、R^y和n如通式(V)中所定义。

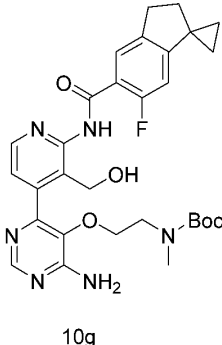
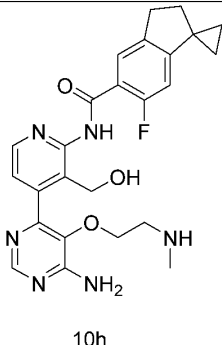
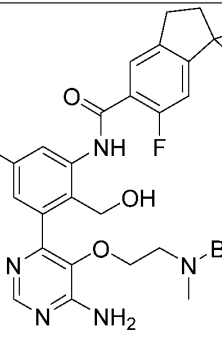
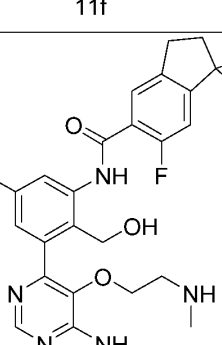
表 B 本公开的典型中间体化合物包括但不限于：

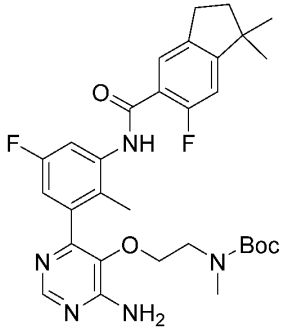
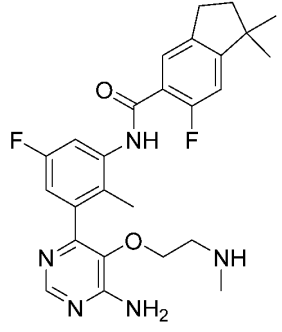
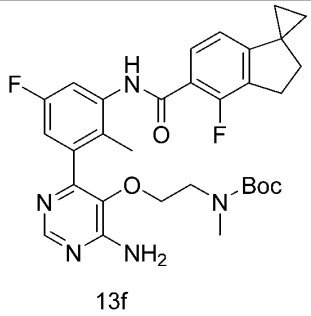
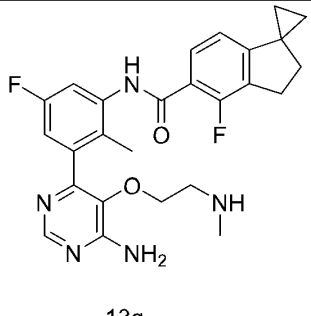
化合物编号	化合物结构	命名
1f		(2-((4-氨基-6-(5-氟-3-(6'-氟-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-茛]-5'-甲酰胺基)-2-甲基苯基)嘧啶-5-基)氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 1f
1g		<i>N</i> -(3-(6-氨基-5-(2-(甲基氨基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-6'-氟-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-茛]-5'-甲酰胺 1g
2f		(2-((4-氨基-6-(5-氟-3-(2-氟-4-(1-甲基环丙基)苯甲酰胺基)-2-甲基苯基)嘧啶-5-基)氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 2f
2g		<i>N</i> -(3-(6-氨基-5-(2-(甲基氨基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-2-氟-4-(1-甲基环丙基)苯甲酰胺 2g

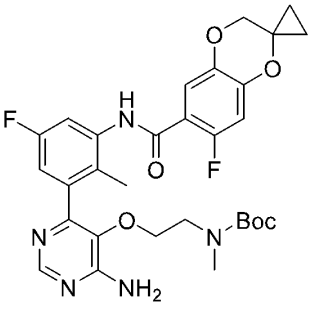
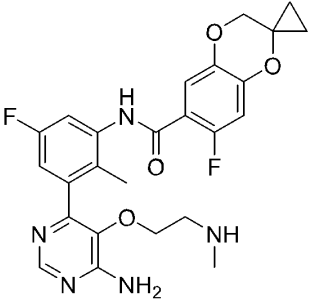
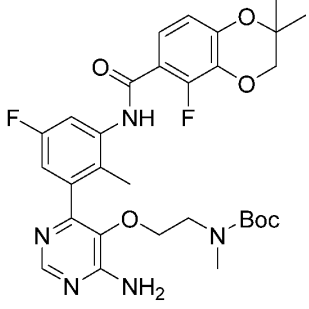
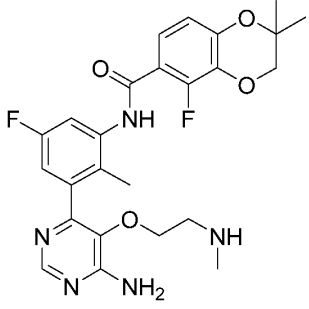
3l	 3l	(2-((4-氨基-6-(5-氟-3-(5-氟-2 <i>H</i> -螺[苯并呋喃-3,1'-环丙烷]-6-甲酰胺基)-2-甲基苯基)嘧啶-5-基)氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 3l
3m	 3m	<i>N</i> -(3-(6-氨基-5-(2-(甲基氨基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-5-氟-2 <i>H</i> -螺[苯并呋喃-3,1'-环丙烷]-6-甲酰胺 3m
4f	 4f	(2-((4-氨基-6-(5-氟-3-(7-氟-2,2-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-6-甲酰胺基)-2-甲基苯基)嘧啶-5-基)氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 4f
4g	 4g	<i>N</i> -(3-(6-氨基-5-(2-(甲基氨基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-7-氟-2,2-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-6-甲酰胺 4g
5j	 5j	(2-((4-氨基-6-(5-氟-3-(7-氟-2 <i>H</i> -螺[苯并呋喃-3,1'-环丙烷]-6-甲酰胺基)-2-甲基苯基)嘧啶-5-基)氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 5j

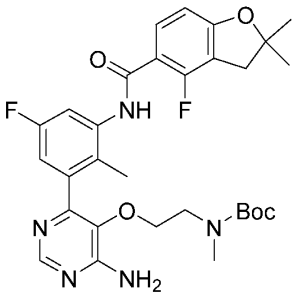
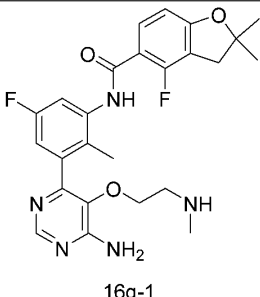
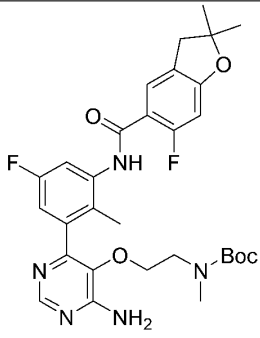
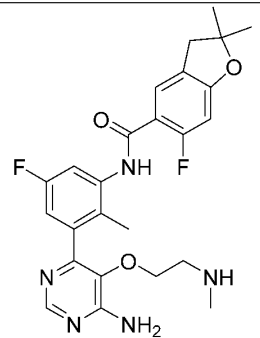
5k	5k	<i>N</i>-(3-(6-氨基-5-(2-(甲基氨基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-7-氟-2<i>H</i>-螺[苯并咪唑-3,1'-环丙烷]-6-甲酰胺 5k
6g	6g	(2-(((4-氨基-6-(5-氟-3-(3-氟-5,5-二甲基-5,6-二氢-4<i>H</i>-环戊并[<i>b</i>]噻吩-2-基)氧基)-2-甲基苯基)嘧啶-5-基)氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 6g
6h	6h	<i>N</i>-(3-(6-氨基-5-(2-(甲基氨基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-3-氟-5,5-二甲基-5,6-二氢-4<i>H</i>-环戊并[<i>b</i>]噻吩-2-甲酰胺 6h
7f	7f	(2-(((4-氨基-6-(5-氟-3-(7-氟-3,3-二甲基-2,3-二氢苯并咪唑-6-甲酰胺基)-2-甲基苯基)嘧啶-5-基)氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 7f

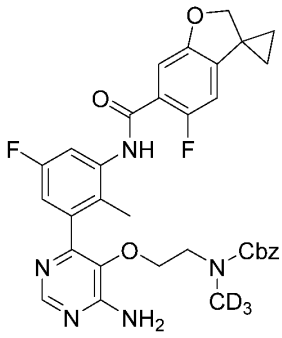
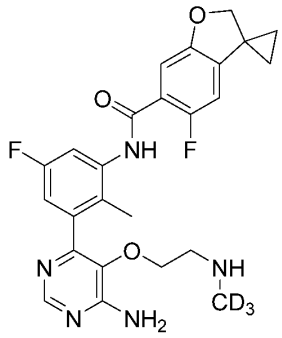
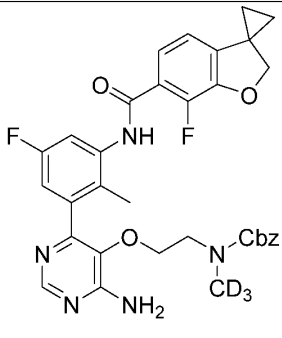
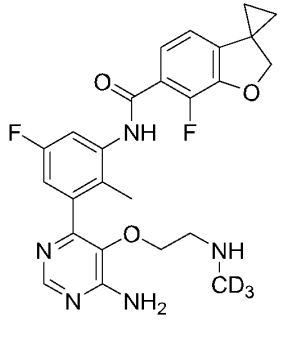
7g	 7g	N-(3-(6-氨基-5-(2-(甲基氨基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-7-氟-3,3-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-6-甲酰胺 7g
8f	 8f	(2-((4-氨基-6-(5-氟-3-(5-氟-3,3-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-6-甲酰胺基)-2-甲基苯基)嘧啶-5-基)氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 8f
8g	 8g	N-(3-(6-氨基-5-(2-(甲基氨基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-5-氟-3,3-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-6-甲酰胺 8g
9f	 9f	(2-((4-氨基-6-(5-氟-3-(4-氟-2,2-二甲基-2,3-二氢-1H-茚-5-甲酰胺基)-2-甲基苯基)嘧啶-5-基)氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 9f
9g	 9g	N-(3-(6-氨基-5-(2-(甲基氨基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-氟-2,2-二甲基-2,3-二氢-1H-茚-5-甲酰胺 9g

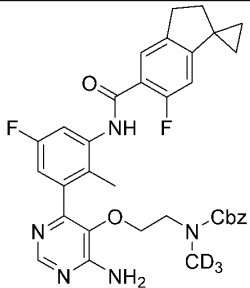
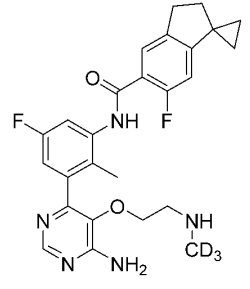
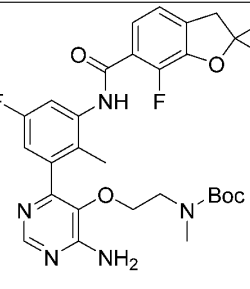
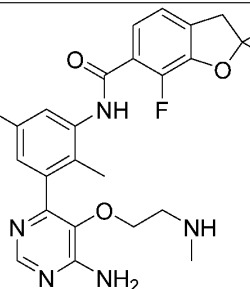
10g	 10g	(2-((4-氨基-6-(2-(6'-氟-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-茚]-5'-甲酰胺基)-3-(羟甲基)吡啶-4-基)嘧啶-5-基)氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 10g
10h	 10h	<i>N</i>-(4-(6-氨基-5-(2-(甲基氨基)乙氧基)嘧啶-4-基)-3-(羟甲基)吡啶-2-基)-6'-氟-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-茚]-5'-甲酰胺 10h
11f	 11f	(2-((4-氨基-6-(5-氟-3-(6'-氟-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-茚]-5'-甲酰胺基)-2-(羟甲基)苯基)嘧啶-5-基)氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 11f
11g	 11g	<i>N</i>-(3-(6-氨基-5-(2-(甲基氨基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-(羟甲基)苯基)-6'-氟-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-茚]-5'-甲酰胺 11g

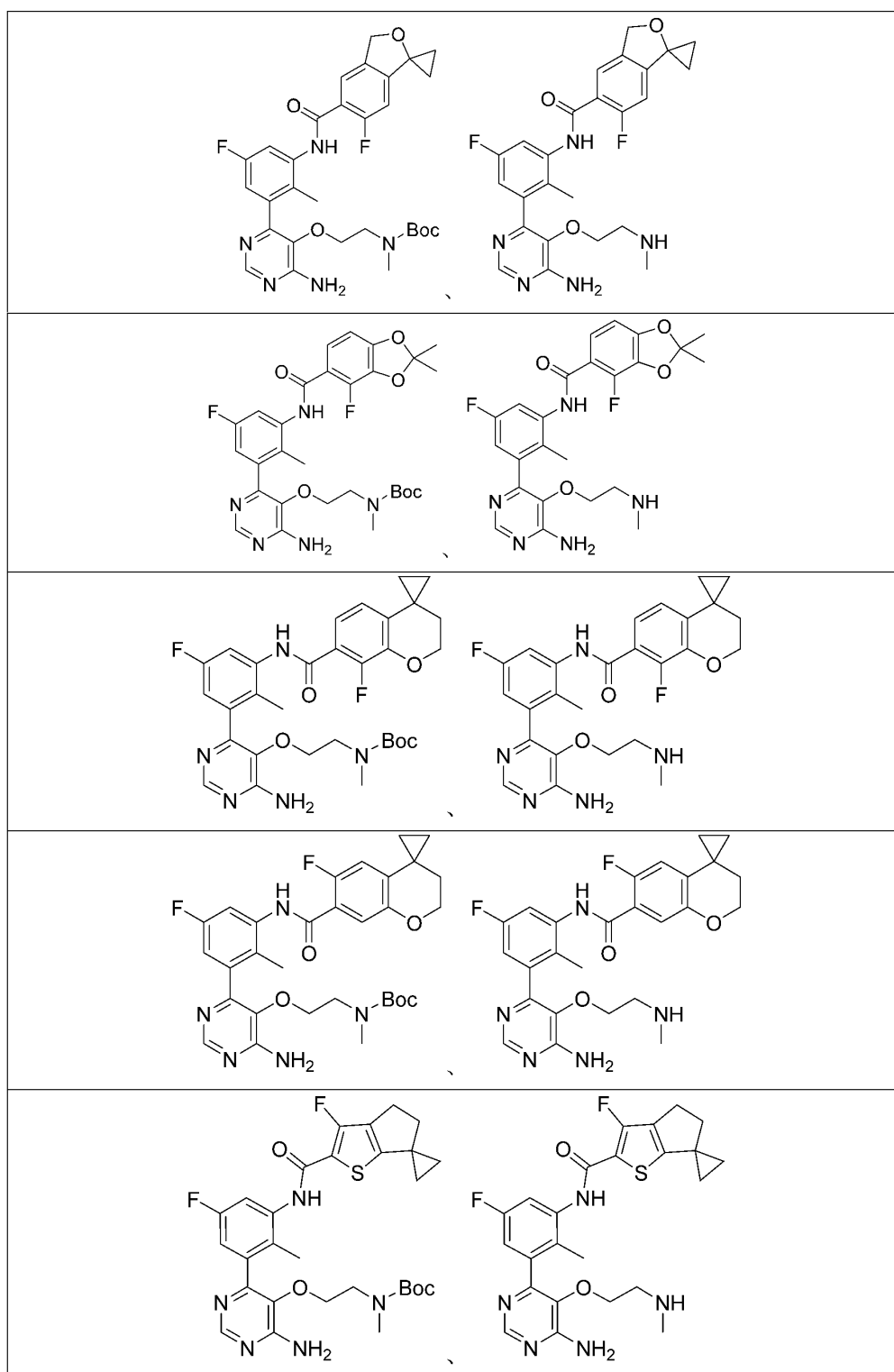
12e	 12e	(2-((4-氨基-6-(5-氟-3-(6-氟-1,1-二甲基-2,3-二氢-1 <i>H</i> -茚-5-甲酰胺基)-2-甲基苯基)嘧啶-5-基)氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 12e
12f	 12f	<i>N</i> -(3-(6-氨基-5-(2-(甲基氨基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-6-氟-1,1-二甲基-2,3-二氢-1 <i>H</i> -茚-5-甲酰胺 12f
13f	 13f	(2-((4-氨基-6-(5-氟-3-(4'-氟-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-茚]-5'-甲酰胺基)-2-甲基苯基)嘧啶-5-基)氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 13f
13g	 13g	<i>N</i> -(3-(6-氨基-5-(2-(甲基氨基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4'-氟-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-茚]-5'-甲酰胺 13g

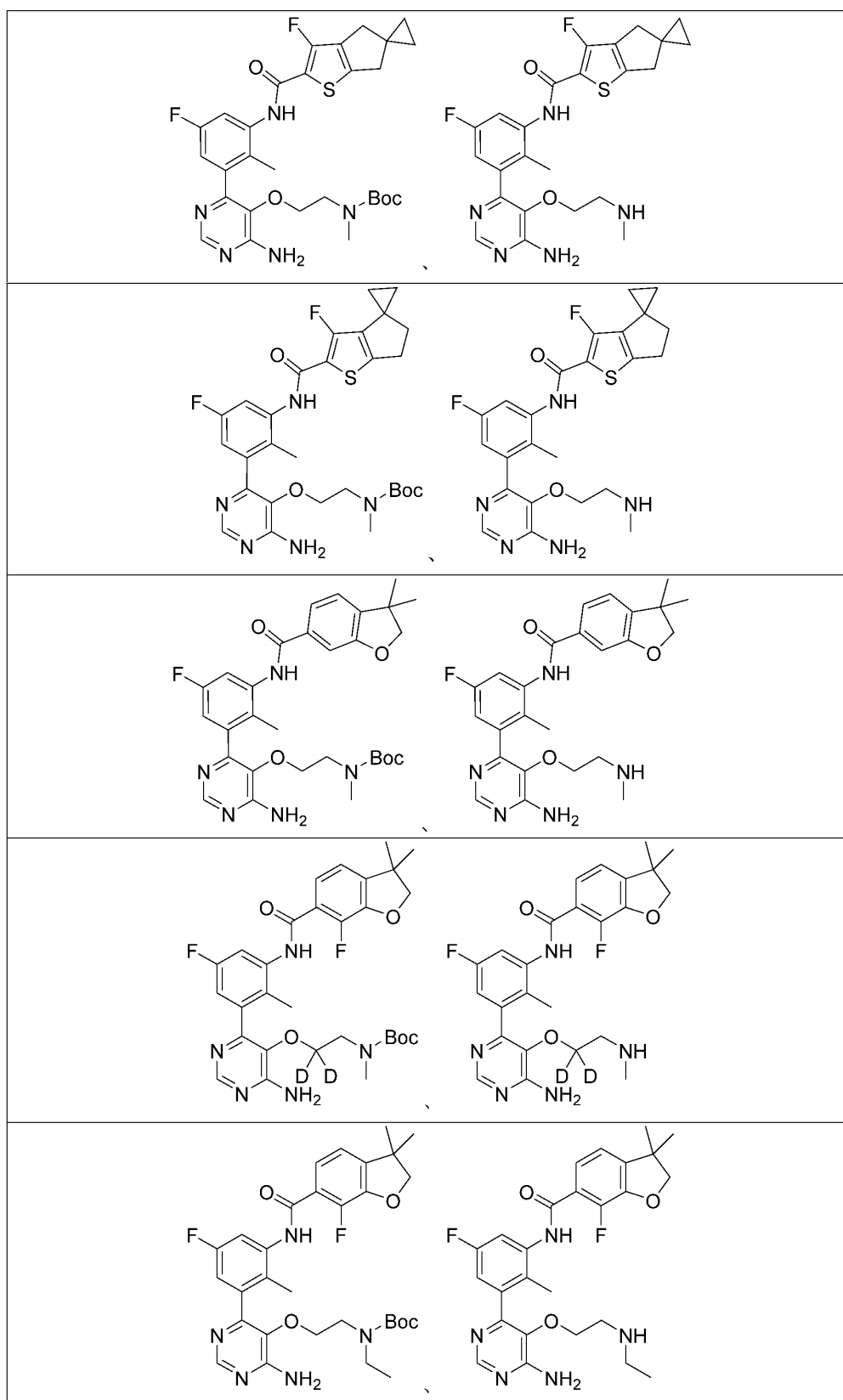
14h	 14h	(2-((4-氨基-6-(5-氟-3-(7-氟-3<i>H</i>-螺[苯并[b][1,4]二氧杂己环-2,1'-环丙烷]-6-甲酰胺基)-2-甲基苯基)嘧啶-5-基)氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 14h
14i	 14i	<i>N</i>-(3-(6-氨基-5-(2-(甲基氨基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-7-氟-3<i>H</i>-螺[苯并[b][1,4]二氧杂己环-2,1'-环丙烷]-6-甲酰胺 14i
15f	 15f	(2-((4-氨基-6-(5-氟-3-(5-氟-2,2-二甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂己环-6-甲酰胺基)-2-甲基苯基)嘧啶-5-基)氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 15f
15g	 15g	<i>N</i>-(3-(6-氨基-5-(2-(甲基氨基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-5-氟-2,2-二甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂己环-6-甲酰胺 15g

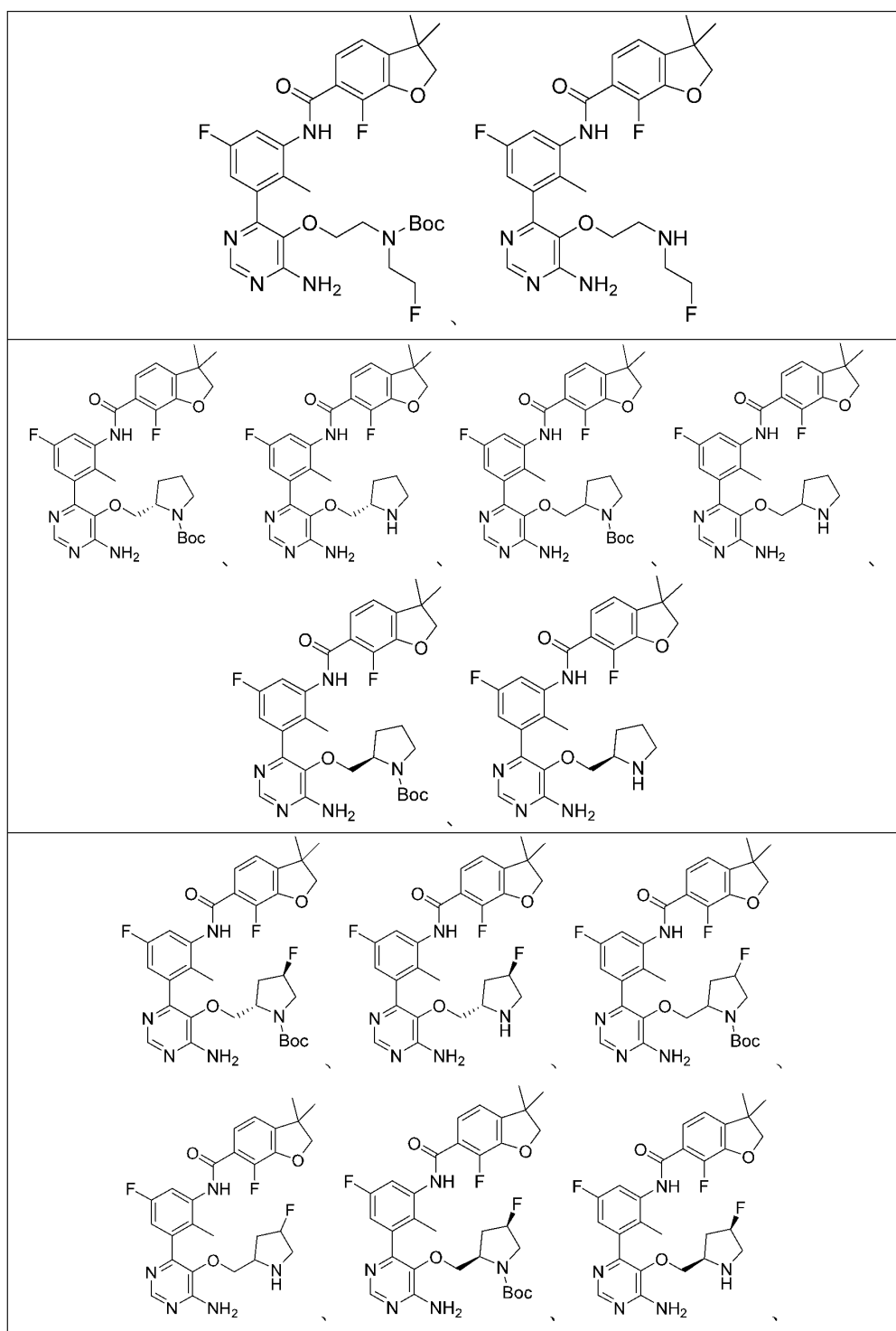
16f-1	 16f-1	(2-((4-氨基-6-(5-氟-3-(4-氟-2,2-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-甲酰胺基)-2-甲基苯基)嘧啶-5-基)氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 16f-1
16g-1	 16g-1	<i>N</i> -(3-(6-氨基-5-(2-(甲基氨基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-氟-2,2-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-甲酰胺 16g-1
16f-2	 16f-2	(2-((4-氨基-6-(5-氟-3-(6-氟-2,2-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-甲酰胺基)-2-甲基苯基)嘧啶-5-基)氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 16f-2
16g-2	 16g-2	<i>N</i> -(3-(6-氨基-5-(2-(甲基氨基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-6-氟-2,2-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-甲酰胺 16g-2

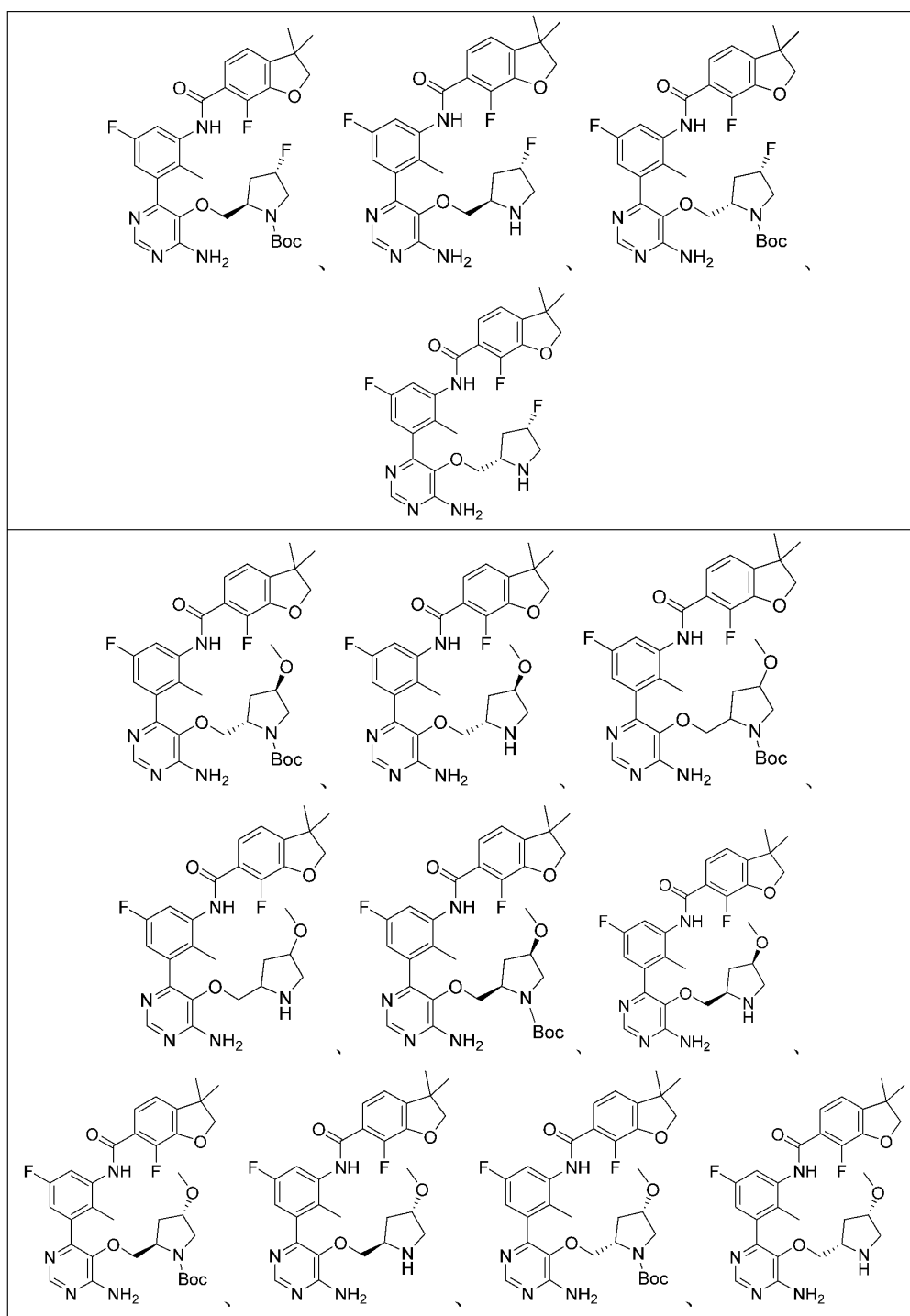
17g	 17g	(2-((4-氨基-6-(5-氟-3-(5-氟-2H-螺[苯并呋喃-3,1'-环丙烷]-6-甲酰胺基)-2-甲基苯基)嘧啶-5-基)氧基)乙基)(甲基- <i>d</i> ₃)氨基甲酸苄酯 17g
17h	 17h	<i>N</i> -(3-(6-氨基-5-(2-((甲基- <i>d</i> ₃)氨基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-5-氟-2H-螺[苯并呋喃-3,1'-环丙烷]-6-甲酰胺 17h
18a	 18a	(2-((4-氨基-6-(5-氟-3-(7-氟-2H-螺[苯并呋喃-3,1'-环丙烷]-6-甲酰胺基)-2-甲基苯基)嘧啶-5-基)氧基)乙基)(甲基- <i>d</i> ₃)氨基甲酸苄酯 18a
18b	 18b	<i>N</i> -(3-(6-氨基-5-(2-((甲基- <i>d</i> ₃)氨基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-7-氟-2H-螺[苯并呋喃-3,1'-环丙烷]-6-甲酰胺 18b

19a	 19a	(2-((4-氨基-6-(5-氟-3-(6'-氟-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-茛]-5'-甲酰胺基)-2-甲基苯基)嘧啶-5-基)氧基)乙基)(甲基- <i>d</i> 3)氨基甲酸苄酯 19a
19b	 19b	<i>N</i> -(3-(6-氨基-5-(2-((甲基- <i>d</i> 3)氨基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-6'-氟-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-茛]-5'-甲酰胺 19b
20e	 20e	(2-((4-氨基-6-(5-氟-3-(7-氟-3 <i>H</i> -螺[苯并呋喃-2,1'-环丙烷]-6-甲酰胺基)-2-甲基苯基)嘧啶-5-基)氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 20e
20f	 20f	<i>N</i> -(3-(6-氨基-5-(2-(甲基氨基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-7-氟-3 <i>H</i> -螺[苯并呋喃-2,1'-环丙烷]-6-甲酰胺 20f

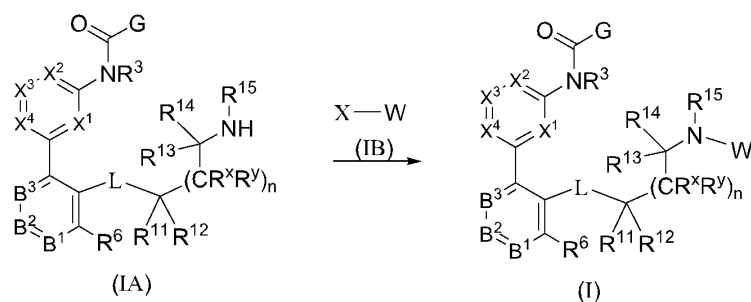








本公开的另一方面涉及一种制备通式(I)所示的化合物或其可药用的盐的方法, 该方法包括:



通式(IA)所示的化合物或其盐与通式(IB)所示的化合物或其盐发生缩合反应，
得到通式(I)所示的化合物或其可药用的盐；

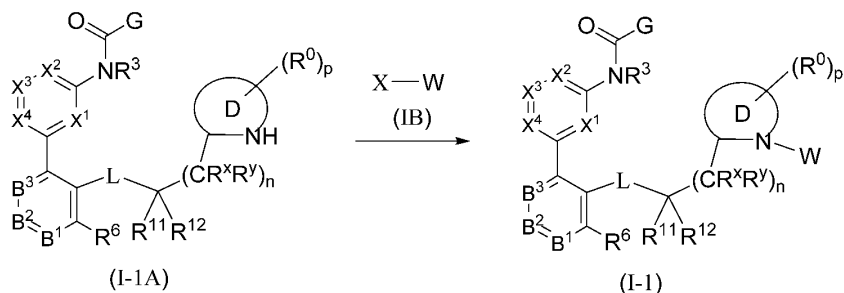
其中：

5 X 为卤素，在一些实施方案中为 Cl；

W 为 $-C(O)R^{16}$ 或 $-S(O)_2R^{16}$ ；

G、 R^3 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 B^1 、 B^2 、 B^3 、 R^6 、L、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、
 R^x 、 R^y 和 n 如通式(I)中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备通式(I-1)所示的化合物或其可药用的盐的方
10 法，该方法包括：



通式(I-1A)所示的化合物或其盐与通式(II)所示的化合物或其盐发生缩合反应，
得到通式(I-1)所示的化合物或其可药用的盐；

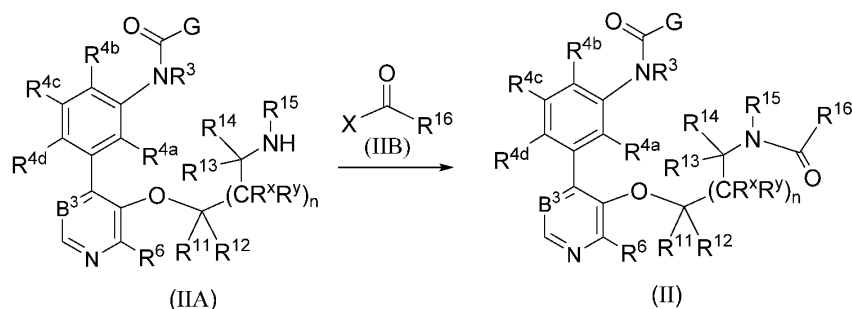
其中：

15 X 为卤素，在一些实施方案中为 Cl；

W 为 $-C(O)R^{16}$ 或 $-S(O)_2R^{16}$ ；

G、 R^3 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 B^1 、 B^2 、 B^3 、 R^6 、L、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{16} 、 R^x 、 R^y 、n、
环 D、 R^0 和 p 如通式(I-1)中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备通式(II)所示的化合物或其可药用的盐的方法，
20 该方法包括：



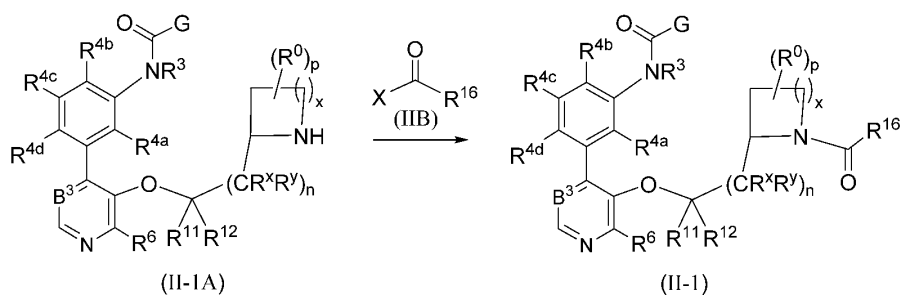
通式(IIA)所示的化合物或其盐与通式(IIB)所示的化合物或其盐发生缩合反应，得到通式(II)所示的化合物或其可药用的盐；

其中：

5 X 为卤素，在一些实施方案中为 Cl；

G、R³、R^{4a}、R^{4b}、R^{4c}、R^{4d}、B³、R⁶、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、R^x、R^y 和 n 如通式(II)中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备通式(II-1)所示的化合物或其可药用的盐的方法，该方法包括：



10

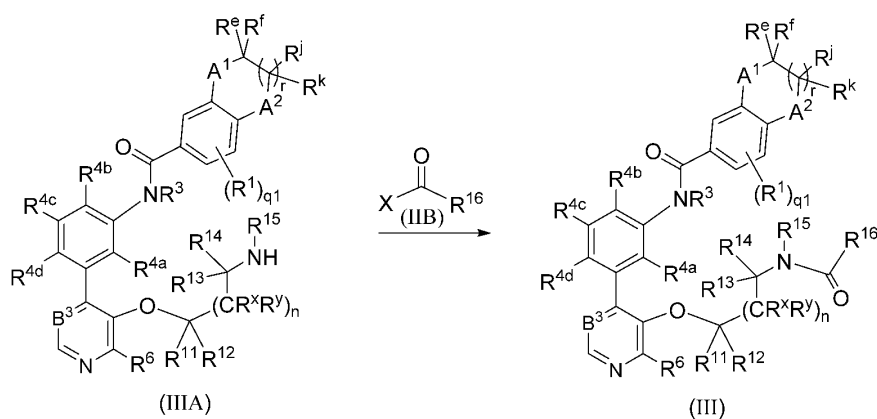
通式(II-1A)所示的化合物或其盐与通式(IIB)所示的化合物或其盐发生缩合反应，得到通式(II-1)所示的化合物或其可药用的盐；

其中：

X 为卤素，在一些实施方案中为 Cl；

15 G、R³、R^{4a}、R^{4b}、R^{4c}、R^{4d}、B³、R⁶、R¹¹、R¹²、R¹⁶、R^x、R^y、n、R⁰、p 和 x 如通式(II-1)中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备通式(III)所示的化合物或其可药用的盐的方法，该方法包括：



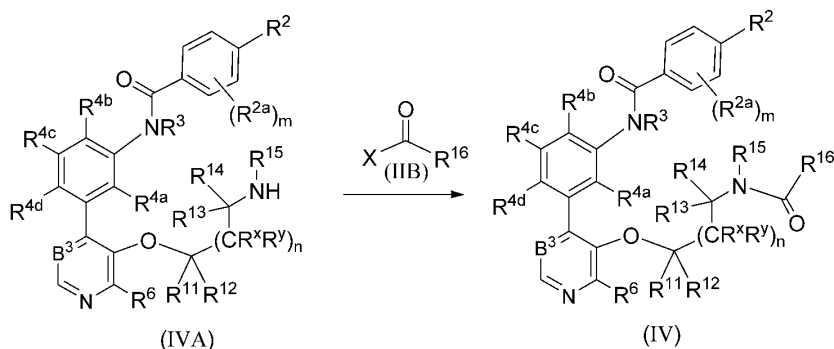
通式(IIIA)所示的化合物或其盐与通式(IIB)所示的化合物或其盐发生缩合反应，得到通式(III)所示的化合物或其可药用的盐；

其中：

5 X 为卤素，在一些实施方案中为 Cl；

A^1 、 A^2 、 R^e 、 R^f 、 R^j 、 R^k 、 r 、 R^1 、 q_1 、 R^3 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4d} 、 B^3 、 R^6 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^x 、 R^y 和 n 如通式(III)中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐的方法，该方法包括：



10

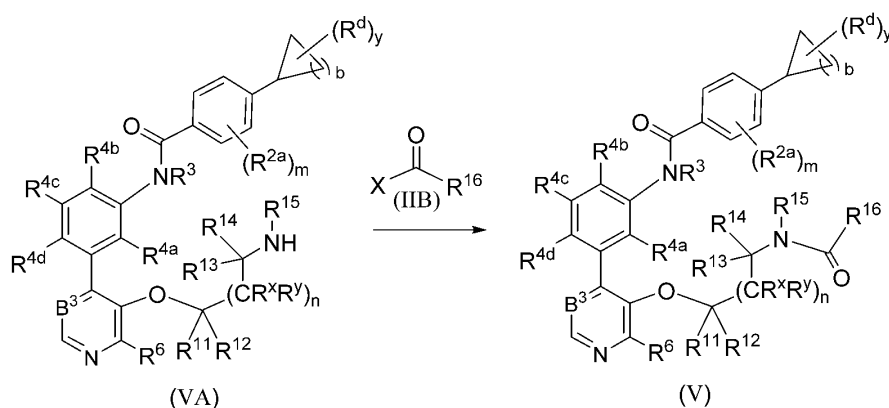
通式(IVA)所示的化合物或其盐与通式(IIB)所示的化合物或其盐发生缩合反应，得到通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐；

其中：

X 为卤素，在一些实施方案中为 Cl；

15 R^2 、 R^{2a} 、 m 、 R^3 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4d} 、 B^3 、 R^6 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^x 、 R^y 和 n 如通式(IV)中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备通式(V)所示的化合物或其可药用的盐的方法，该方法包括：



通式(VA)所示的化合物或其盐与通式(IIB)所示的化合物或其盐发生缩合反应，得到通式(V)所示的化合物或其可药用的盐；

其中：

5 X 为卤素，在一些实施方案中为 Cl；

R^d 、 y 、 b 、 R^{2a} 、 m 、 R^3 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4d} 、 B^3 、 R^6 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^x 、 R^y 、 n 和 R^{16} 如通式(V)中所定义。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(II)、通式(II-1)、通式(III)、通式(IV)、通式(V)、通式(VI)或通式(VI-1)的制备方法，所述缩合反应在碱性条件下进行；所述的提供碱性条件的试剂包括有机碱和无机碱类，所述的有机碱类包括但不限于三乙胺、*N,N*-二异丙基乙胺、正丁基锂、二异丙基氨基锂、乙酸钠、乙酸钾、乙醇钠、叔丁醇钠和叔丁醇钾；所述的无机碱类包括但不限于氢氧化钠、磷酸钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、氢氧化钠、氢氧化锂一水合物、氢氧化锂和氢氧化钾；在一些实施方案中，提供碱性条件的试剂为 *N,N*-二异丙基乙胺。

15 在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(II)、通式(II-1)、通式(III)、通式(IV)、通式(V)、通式(VI)或通式(VI-1)的制备方法，所述缩合反应在溶剂中进行，所用的溶剂包括但不限于：N-甲基吡咯烷酮、乙二醇二甲醚、醋酸、甲醇、乙醇、乙腈、正丁醇、甲苯、四氢呋喃、二氯甲烷、石油醚、乙酸乙酯、正己烷、二甲基亚砜、1,4-二氧六环、水、*N,N*-二甲基甲酰胺、*N,N*-二甲基乙酰胺、1,2-二溴乙烷及其混合物。

本公开的另一方面涉及一种药物组合物，所述药物组合物含有本公开通式(I)、通式(I-1)、通式(II)、通式(II-1)、通式(III)、通式(IV)、通式(V)、通式(VI)或通式(VI-1)以及表 A 所示的化合物或其可药用的盐，以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

25 本公开进一步涉及通式(I)、通式(I-1)、通式(II)、通式(II-1)、通式(III)、通式(IV)、通式(V)、通式(VI)或通式(VI-1)以及表 A 所示的化合物或其可药用的盐、或包括其的药物组合物在制备治疗和/或预防由 BTK 介导的疾病或病症的药物中的用途。

本公开进一步涉及通式(I)、通式(I-1)、通式(II)、通式(II-1)、通式(III)、通式(IV)、

通式(V)、通式(VI)或通式(VI-1)以及表A所示的化合物或其可药用的盐、或包括其的药物组合物在制备BTK抑制剂中的用途。

本公开进一步涉及通式(I)、通式(I-1)、通式(II)、通式(II-1)、通式(III)、通式(IV)、通式(V)、通式(VI)或通式(VI-1)以及表 A 所示的化合物或其可药用的盐或包括其的药物组合物在制备用于治疗 and/或预防疾病或病症的药物中的用途；所述疾病或病症选自癌症、自身免疫性疾病、炎性疾病、过敏性疾病、过敏反应、呼吸道疾病、心血管疾病、病毒感染、移植排斥反应、代谢/内分泌功能失调和神经失调；在一些实施方案中，所述疾病或病症选自自身免疫性疾病、炎性疾病和癌症；在一些实施方案中，所述疾病或病症为自身免疫性疾病或炎性疾病；在一些实施方案中，所述疾病或病症选自 B 细胞恶性肿瘤、多发性骨髓瘤、白血病(例如急性淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、急性髓性白血病、慢性髓性白血病、急性早幼粒细胞白血病、急性粒细胞白血病、慢性粒细胞白血病和毛细胞白血病)、恶性淋巴瘤(例如小淋巴细胞淋巴瘤、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、血管内大 B 细胞淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、B 细胞非霍奇金淋巴瘤、B 细胞淋巴瘤和滤泡性淋巴瘤)、华氏巨球蛋白血症、真性红细胞增多症、原发性血小板增多症、骨髓纤维化伴髓样化生、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症(Waldenstrom)、骨癌、骨转移、关节炎(例如类风湿性关节炎、全身发病幼年特发性关节炎 (SOJIA))、多发性硬化症(例如复发性多发性硬化症)、肌肉萎缩性侧索硬化、骨质疏松症、糖尿病(例如 I 型糖尿病、II 型糖尿病)、动脉硬化症、肠易激综合征、炎性肠病、溃疡性结肠炎、克罗恩病、干燥综合征、自身免疫性甲状腺病、阿尔茨海默病、狼疮、系统性红斑狼疮、银屑病、荨麻疹(例如慢性自发性荨麻疹、慢性诱导性荨麻疹、慢性自身免疫性荨麻疹)、肝功能不全、过敏(例如异位性皮炎、特异性皮炎、接触性皮炎、过敏性鼻炎)、强直性脊柱炎、皮炎(例如 特异性皮炎)、胰腺炎、乳腺炎、脑膜炎、肾小球肾炎(glomerulonephritis)、肺出血肾炎综合征、桥本氏甲状腺炎、角膜炎、鼻炎、口腔炎、腮腺炎、咽炎、扁桃体炎、气管炎、支气管炎、肺炎、心肌炎、胃炎、肠胃炎、胆囊炎、阑尾炎、格雷夫斯氏病、哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、血栓栓塞性疾病、心肌梗塞、心绞痛、中风、缺血性病症、肺栓塞、痛风、寻常天疱疮、特发性血小板减少性紫癜、化脓性汗腺炎、重症肌无力、自身免疫性溶血性贫血、抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)相关的脉管炎、冷球蛋白血症、血栓性血小板减少性紫癜、免疫性血小板减少症、因器官移植导致的并发症、异物移植、抗体介导的移植排斥反应(AMR)、移植物抗宿主病、B 细胞介导的超急性、急性和慢性移植排斥反应。

本公开进一步涉及一种抑制 BTK 的方法，其包括给予所需患者通式(I)、通式(I-1)、通式(II)、通式(II-1)、通式(III)、通式(IV)、通式(V)、通式(VI)或通式(VI-1)以及表 A 所示的化合物或其可药用的盐、或包括其的药物组合物。

本公开进一步涉及一种治疗和/或预防由 BTK 介导的疾病或病症的方法，其包

括给予所需患者通式(I)、通式(I-1)、通式(II)、通式(II-1)、通式(III)、通式(IV)、通式(V)、通式(VI)或通式(VI-1)以及表 A 所示的化合物或其可药用的盐、或包括其的药物组合物。

本公开进一步涉及一种治疗和/或预防疾病或病症的方法，其包括给予所需患者通式(I)、通式(I-1)、通式(II)、通式(II-1)、通式(III)、通式(IV)、通式(V)、通式(VI)或通式(VI-1)以及表 A 所示的化合物或其可药用的盐、或包括其的药物组合物；所述疾病或病症选自癌症、自身免疫性疾病、炎性疾病、过敏性疾病、过敏反应、呼吸道疾病、心血管疾病、病毒感染、移植排斥反应、代谢/内分泌功能失调和神经失调；在一些实施方案中，所述疾病或病症选自自身免疫性疾病、炎性疾病和癌症；在一些实施方案中，所述疾病或病症为自身免疫性疾病或炎性疾病；在一些实施方案中，所述疾病或病症选自 B 细胞恶性肿瘤、多发性骨髓瘤、白血病(例如急性淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、急性髓性白血病、慢性髓性白血病、急性早幼粒细胞白血病、急性粒细胞白血病、慢性粒细胞白血病和毛细胞白血病)、恶性淋巴瘤(例如小淋巴细胞淋巴瘤、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、血管内大 B 细胞淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、B 细胞非霍奇金淋巴瘤、B 细胞淋巴瘤和滤泡性淋巴瘤)、华氏巨球蛋白血症、真性红细胞增多症、原发性血小板增多症、骨髓纤维化伴髓样化生、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症(Waldenstroem)、骨癌、骨转移、关节炎(例如类风湿性关节炎、全身发病型幼年特发性关节炎 (SOJIA))、多发性硬化症(例如复发性多发性硬化症)、肌肉萎缩性侧索硬化、骨质疏松症、糖尿病(例如 I 型糖尿病、II 型糖尿病)、动脉硬化症、肠易激综合征、炎症肠病、溃疡性结肠炎、克罗恩病、干燥综合征、自身免疫性甲状腺病、阿尔茨海默病、狼疮、系统性红斑狼疮、银屑病、荨麻疹(例如慢性自发性荨麻疹、慢性诱导性荨麻疹、慢性自身免疫性荨麻疹)、肝功能不全、过敏(例如异位性皮炎、特异性皮炎、接触性皮炎、过敏性鼻炎)、强直性脊柱炎、皮炎(例如，特异性皮炎)、胰腺炎、乳腺炎、脑膜炎、肾小球肾炎(glomerulonephritis)、肺出血肾炎综合征、桥本氏甲状腺炎、角膜炎、鼻炎、口腔炎、腮腺炎、咽炎、扁桃体炎、气管炎、支气管炎、肺炎、心肌炎、胃炎、肠胃炎、胆囊炎、阑尾炎、格雷夫斯氏病、哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、血栓栓塞性疾病、心肌梗塞、心绞痛、中风、缺血性病症、肺栓塞、痛风、寻常天疱疮、特发性血小板减少性紫癜、化脓性汗腺炎、重症肌无力、自身免疫性溶血性贫血、抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)相关的脉管炎、冷球蛋白血症、血栓性血小板减少性紫癜、免疫性血小板减少症、因器官移植导致的并发症、异物移植、抗体介导的移植排斥反应(AMR)、移植物抗宿主病、B 细胞介导的超急性、急性和慢性移植排斥反应。

本公开进一步涉及一种通式(I)、通式(I-1)、通式(II)、通式(II-1)、通式(III)、通式(IV)、通式(V)、通式(VI)或通式(VI-1)以及表 A 所示的化合物或其可药用的盐、或包括其的药物组合物，其用作药物。

本公开进一步涉及一种通式(I)、通式(I-1)、通式(II)、通式(II-1)、通式(III)、通式(IV)、通式(V)、通式(VI)或通式(VI-1)以及表 A 所示的化合物或其可药用的盐、或包括其的药物组合物，其用作 BTK 抑制剂。

5 本公开进一步涉及一种通式(I)、通式(I-1)、通式(II)、通式(II-1)、通式(III)、通式(IV)、通式(V)、通式(VI)或通式(VI-1)以及表 A 所示的化合物或其可药用的盐、或包括其的药物组合物，其用于治疗 and/or 预防由 BTK 介导的疾病或病症。

本公开进一步涉及一种通式(I)、通式(I-1)、通式(II)、通式(II-1)、通式(III)、通式(IV)、通式(V)、通式(VI)或通式(VI-1)以及表 A 所示的化合物或其可药用的盐、或包括其的药物组合物，其用于治疗 and/or 预防疾病或病症；所述疾病或病症选自癌症、自身免疫性疾病、炎性疾病、过敏性疾病、过敏反应、呼吸道疾病、心血管疾病、病毒感染、移植排斥反应、代谢/内分泌功能失调和神经失调；在一些实施方案中，所述疾病或病症选自自身免疫性疾病、炎性疾病和癌症；在一些实施方案中，所述疾病或病症为自身免疫性疾病或炎性疾病；在一些实施方案中，所述疾病或病症选自 B 细胞恶性肿瘤、多发性骨髓瘤、白血病(例如急性淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、急性髓性白血病、慢性髓性白血病、急性早幼粒细胞白血病、急性粒细胞白血病、慢性粒细胞白血病和毛细胞白血病)、恶性淋巴瘤(例如小淋巴细胞淋巴瘤、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、血管内大 B 细胞淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、B 细胞非霍奇金淋巴瘤、B 细胞淋巴瘤和滤泡性淋巴瘤)、华氏巨球蛋白血症、真性红细胞增多症、原发性血小板增多症、骨髓纤维化伴髓样化生、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症(Waldenstroem)、骨癌、骨转移、关节炎(例如类风湿性关节炎、全身发病型幼年特发性关节炎(SOJIA))、多发性硬化症(例如复发性多发性硬化症)、肌肉萎缩性侧索硬化、骨质疏松症、糖尿病(例如 I 型糖尿病、II 型糖尿病)、动脉硬化症、肠易激综合征、炎性肠病、溃疡性结肠炎、克罗恩病、干燥综合征、自身免疫性甲状腺病、阿尔茨海默病、狼疮、系统性红斑狼疮、银屑病、荨麻疹(例如慢性自发性荨麻疹、慢性诱导性荨麻疹、慢性自身免疫性荨麻疹)、肝功能不全、过敏(例如异位性皮炎、特异性皮炎、接触性皮炎、过敏性鼻炎)、强直性脊柱炎、皮炎(例如 特异性皮炎)、胰腺炎、乳腺炎、脑膜炎、肾小球肾炎(glomerulonephritis)、肺出血肾炎综合征、桥本氏甲状腺炎、角膜炎、鼻炎、口腔炎、腮腺炎、咽炎、扁桃体炎、气管炎、支气管炎、肺炎、心肌炎、胃炎、肠胃炎、胆囊炎、阑尾炎、格雷夫斯氏病、哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、血栓栓塞性疾病、心肌梗塞、心绞痛、中风、缺血性病症、肺栓塞、痛风、寻常天疱疮、特发性血小板减少性紫癜、化脓性汗腺炎、重症肌无力、自身免疫性溶血性贫血、抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)相关的脉管炎、冷球蛋白血症、血栓性血小板减少性紫癜、免疫性血小板减少症、因器官移植导致的并发症、异物移植、抗体介导的移植排斥反应(AMR)、移植物抗宿主病、B 细胞介导的超急性、急性和慢性移植排斥反应。

10
15
20
25
30
35

在一些实施方案中，本公开所述关节炎为类风湿性关节炎。

在一些实施方案中，本公开所述糖尿病为 I 型糖尿病。

在一些实施方案中，本公开所述荨麻疹为慢性荨麻疹或急性荨麻疹；在一些实施方案中，本公开所述荨麻疹为慢性荨麻疹。

- 5 在一些实施方案中，本公开所述荨麻疹为慢性自发性荨麻疹(Chronic Spontaneous Urticaria, CSU)或慢性诱导性荨麻疹(Chronic Inducible Urticaria)；在一些实施方案中，本公开所述荨麻疹为慢性自发性荨麻疹。

在一些实施方案中，本公开所述皮炎为特异性皮炎。

在一些实施方案中，本公开所述多发性硬化症为复发性多发性硬化症(RMS)。

- 10 在一些实施方案中，本公开所述过敏为食物过敏。

- 在一些实施方案中，本公开所述的疾病或病症或所述的由 BTK 介导的疾病或病症选自癌症、自身免疫性疾病、炎性疾病、过敏性疾病、过敏反应、呼吸道疾病、心血管疾病、病毒感染、移植排斥反应、代谢/内分泌功能失调和神经失调；
- 15 在一些实施方案中，本公开所述的疾病或病症或所述的由 BTK 介导的疾病或病症选自癌症、自身免疫性疾病和炎性疾病；本公开所述的疾病或病症或所述的由 BTK 介导的疾病或病症为自身免疫性疾病或炎性疾病；在一些实施方案中，本公开所述的疾病或病症或所述的由 BTK 介导的疾病或病症选自 B 细胞恶性肿瘤、B 细胞淋巴瘤、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病、非霍奇金淋巴瘤（例如 ABC-DLBCL）、套细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、毛细胞白血病、B 细胞非霍奇金淋巴瘤、
- 20 瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、多发性骨髓瘤、骨癌、骨转移、滤泡性淋巴瘤、慢性淋巴细胞性淋巴瘤、B 细胞幼淋巴细胞白血病、淋巴浆细胞性淋巴瘤、脾边缘区淋巴瘤、浆细胞骨髓瘤、浆细胞瘤、结外边缘区 B 细胞淋巴瘤、淋巴结边缘带 B 细胞淋巴瘤、纵隔（胸腺）大 B 细胞淋巴瘤、血管内大 B 细胞淋巴瘤、原发渗出性淋巴瘤、伯基特淋巴瘤/白血病（burkitt lymphoma/leukemia）、淋巴瘤样肉芽肿、炎
- 25 性肠病、关节炎、狼疮、类风湿性关节炎、牛皮癣性关节炎、骨关节炎、斯蒂尔病（Still's disease）、幼年型关节炎、糖尿病、重症肌无力、桥本甲状腺炎（Hashimoto's thyroiditis）、奥德甲状腺炎（Ord's thyroiditis）、格雷夫斯氏病（Graves' disease）、干燥综合征、多发性硬化症、格林-巴利综合征（Guillain-Barre syndrome）、急性播散性脑脊髓炎、阿狄森病（Addison's disease）、视索克隆肌阵挛综合征（opsoclonus-mycloclonus syndrome）、强直性脊柱炎、抗磷脂抗体综合征、再生障碍性贫血、自身
- 30 免疫性肝炎、乳糜泻、古德帕斯彻综合征（Goodpasture's syndrome）、特发性血小板减少性紫癜、视神经炎、硬皮病、原发性胆汁性肝硬化、莱特尔综合征（Reiter's syndrome）、高安动脉炎（Takayasu's arteritis）、颞动脉炎、温型自身免疫性溶血性贫血、韦格纳肉芽肿病（Wegener's granulomatosis）、牛皮癣、全身秃、白塞氏病
- 35 （Behcet's disease）、慢性疲劳、家族性自主神经异常、子宫内膜异位、间质性膀胱炎、神经肌强直、硬皮病、外阴痛、移植物抗宿主病、移植、输血、过敏反应

(anaphylaxis)、变态反应 (allergy)、I 型超敏反应、过敏性结膜炎、过敏性鼻炎、特应性皮炎、哮喘、阑尾炎、睑炎、细支气管炎、支气管炎、粘液囊炎、宫颈炎、胆管炎、胆囊炎、结肠炎、结膜炎、膀胱炎、泪腺炎、皮炎、皮炎、脑炎、心内膜炎、子宫内膜炎、肠炎、小肠结肠炎、上颌炎、附睾炎、筋膜炎、纤维组织炎、

5 胃炎、胃肠炎、肝炎、化脓性汗腺炎、喉炎、乳腺炎、脑膜炎、脊髓炎、心肌炎、肌炎、肾炎、卵巢炎、睾丸炎、骨炎、耳炎、胰腺炎、腮腺炎、心包炎、腹膜炎、咽炎、胸膜炎、静脉炎、局限性肺炎、肺炎、直肠炎、前列腺炎、肾盂肾炎、鼻炎、输卵管炎、窦炎、口腔炎、滑膜炎、肌腱炎、扁桃体炎、葡萄膜炎、阴道炎、血管炎、外阴炎、肺纤维化、特发性肺纤维化 (IPF)、普通型间质性肺炎 (UIP)、间质性肺病、隐源性致纤维性肺泡炎 (CFA)、闭塞性细支气管炎、支气管扩张、脂肪肝病、脂肪变性 (例如非酒精性脂肪肝炎 (NASH))、胆汁淤积性肝病 (例如原发性胆汁性肝硬化 (PBC))、肝硬化病、酒精引起的肝纤维化、胆管损伤、胆管纤维化、胆汁淤积或胆管病、肝脏或肝纤维化 (包括但不限于与酒精中毒相关的肝纤维化)、病毒感染 (例如肝炎, 丙型、乙型或丁型肝炎)、自身免疫性肝炎、非酒精性

10 脂肪肝病 (NAFLD)、进行性大块纤维化、暴露于毒素或刺激物 (例如酒精、药物和环境毒素)、肾纤维化 (例如慢性肾脏纤维化)、与损伤/纤维化相关的肾病 (例如与糖尿病相关的慢性肾病 (例如糖尿病肾病))、狼疮、肾硬皮病、肾小球性肾炎、局灶性节段性肾小球硬化、IgA 肾病、与人类慢性肾脏病 (CKD) 有关的肾纤维化、慢性进行性肾病 (CPN)、肾小管间质纤维化、输尿管阻塞、慢性尿毒症、慢性间质性肾炎、放射性肾病、肾小球硬化、进行性肾小球性肾炎 (PGN)、内皮/血栓性微血管病损伤、与 HIV 相关的肾病、或与暴露于毒素、刺激物或化学治疗剂相关的纤维化、与硬皮病相关的纤维化; 辐射诱发的肠纤维化; 与前肠炎性疾病 (如巴雷特食管 (Barrett's esophagus) 和慢性胃炎) 相关的纤维化、和/或与后肠炎性疾病 (如炎症性肠病 (IBD)、溃疡性结肠炎和克罗恩病) 相关的纤维化、年龄相关性黄

15 斑变性、糖尿病性视网膜病、早产儿视网膜病变和新生血管性青光眼;

在一些实施方案中, 本公开所述的疾病或病症或所述的由 BTK 介导的疾病或病症选自 B 细胞恶性肿瘤、多发性骨髓瘤、白血病 (例如急性淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、急性髓性白血病、慢性髓性白血病、急性早幼粒细胞白血病、急性粒细胞白血病、慢性粒细胞白血病和毛细胞白血病)、恶性淋巴瘤 (例如小淋巴细胞淋巴瘤、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、血管内大 B 细胞淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、B 细胞非霍奇金淋巴瘤、B 细胞淋巴瘤和滤泡性淋巴瘤)、华氏巨球蛋白血症、真性红细胞增多症、原发性血小板增多症、骨髓纤维化伴髓样化生、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症 (Waldenstrom)、骨癌、骨转移、关节炎 (例如类风湿性关节炎、全身发病型幼年特发性关节炎 (SOJIA))、多发性硬化症 (例如复发性多发性硬化症)、肌肉萎缩性侧索硬化、骨质疏松症、糖尿病 (例如 I 型糖尿病、II 型糖尿病)、动脉硬化症、肠易激综合征、炎性

30

35

肠病、溃疡性结肠炎、克罗恩病、干燥综合征、自身免疫性甲状腺病、阿尔茨海默病、狼疮、系统性红斑狼疮、银屑病、荨麻疹(例如慢性自发性荨麻疹、慢性诱导性荨麻疹、慢性自身免疫性荨麻疹)、肝功能不全、过敏(例如异位性皮炎、特异性皮炎、接触性皮炎、过敏性鼻炎)、强直性脊柱炎、皮炎(例如特异性皮炎)、胰腺炎、乳腺炎、脑膜炎、肾小球肾炎(glomerulonephritis)、肺出血肾炎综合征、桥本氏甲状腺炎、角膜炎、鼻炎、口腔炎、腮腺炎、咽炎、扁桃体炎、气管炎、支气管炎、肺炎、心肌炎、胃炎、肠胃炎、胆囊炎、阑尾炎、格雷夫斯氏病、哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、血栓栓塞性疾病、心肌梗塞、心绞痛、中风、缺血性病症、肺栓塞、痛风、寻常天疱疮、特发性血小板减少性紫癜、化脓性汗腺炎、重症肌无力、

5 自身免疫性溶血性贫血、抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)相关的脉管炎、冷球蛋白血症、血栓性血小板减少性紫癜、免疫性血小板减少症、因器官移植导致的并发症、异物移植、抗体介导的移植排斥反应(AMR)、移植物抗宿主病、B细胞介导的超急性性、急性和慢性移植排斥反应；

在一些实施方案中，本公开所述的疾病或病症或所述的由BTK介导的疾病或病症选自类风湿性关节炎、多发性硬化症、肌肉萎缩性侧索硬化、骨质疏松症、糖尿病、动脉硬化症、肠易激综合征、炎性肠病、溃疡性结肠炎、克罗恩病、干燥综合征、自身免疫性甲状腺病、狼疮、系统性红斑狼疮、银屑病、荨麻疹、肝功能不全、过敏、强直性脊柱炎、皮炎、胰腺炎、乳腺炎、脑膜炎、肾小球肾炎、肺出血肾炎综合征、桥本氏甲状腺炎、角膜炎、鼻炎、口腔炎、腮腺炎、咽炎、扁桃体炎、气管炎、支气管炎、肺炎、心肌炎、胃炎、肠胃炎、胆囊炎、阑尾炎、格雷夫斯氏病、哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、血栓栓塞性疾病、心肌梗塞、心绞痛、中风、缺血性病症、肺栓塞、痛风、寻常天疱疮、特发性血小板减少性紫癜、化脓性汗腺炎和重症肌无力。

15

20

在一些实施方案中，本公开所述癌症为恶性血液肿瘤；在一些实施方案中，所述癌症选自白血病、多发性骨髓瘤以及恶性淋巴瘤；在一些实施方案中，所述癌症选自急性淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、急性髓性白血病、慢性髓性白血病、急性早幼粒细胞白血病、急性粒细胞白血病、慢性粒细胞白血病、毛细胞白血病、小淋巴细胞淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、血管内大B细胞淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、B细胞非霍奇金淋巴瘤、B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、华氏巨球蛋白血症和多发性骨髓瘤。

25

30

在一些实施方案中，本公开所述癌症选自以下组成的群组：

心脏：肉瘤(血管肉瘤、纤维肉瘤、横纹肌肉瘤、脂肪肉瘤)、粘液瘤、横纹肌瘤、纤维瘤、脂肪瘤和畸胎瘤；

35 肺：支气管肺癌(鳞状细胞、未分化小细胞、未分化大细胞、腺癌)、肺泡(细支气管)癌、支气管腺瘤、肉瘤、淋巴瘤、软骨瘤性错构瘤、间皮瘤；

胃肠道：食管(鳞状细胞癌、腺癌、平滑肌肉瘤、淋巴瘤)、胃(癌、淋巴瘤、平滑肌肉瘤)、胰腺(导管腺癌、胰岛素瘤、胰高血糖素瘤、胃泌素瘤、类癌瘤、毒蛇瘤)、小肠(腺癌、淋巴瘤、类癌瘤、卡波西肉瘤、平滑肌瘤、血管瘤、脂肪瘤、神经纤维瘤、纤维瘤)、大肠(腺癌、管状腺瘤、绒毛状腺瘤、错构瘤、平滑肌瘤)；

5 泌尿生殖道：肾脏(腺癌、Wilm瘤(肾母细胞瘤)、淋巴瘤、白血病)、膀胱和尿道(鳞状细胞癌、移行细胞癌、腺癌)、前列腺(腺癌、肉瘤)、睾丸(精原细胞瘤、畸胎瘤、胚胎瘤、畸胎瘤、绒毛膜癌、肉瘤、间质细胞癌、纤维瘤、纤维腺瘤、腺瘤样瘤、脂肪瘤)；

10 肝脏：肝癌(肝细胞癌)、胆管癌、肝母细胞瘤、血管肉瘤、肝细胞腺瘤、血管瘤；

胆道：胆囊癌、壶腹癌、胆管癌；

骨：成骨肉瘤(骨肉瘤)、纤维肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、软骨肉瘤、尤文氏肉瘤、恶性淋巴瘤(网状细胞肉瘤)、多发性骨髓瘤、恶性巨细胞瘤脊索瘤、骨软骨性外生骨疣(osteochondroma)(骨软骨性外生骨疣)、良性软骨瘤、软骨母细胞瘤、软骨粘液样纤维瘤(chondromyxofibroma)、骨样骨瘤和巨细胞瘤；

15 神经系统：颅骨(骨瘤、血管瘤、肉芽瘤、黄色瘤、畸形性骨炎)、脑脊膜(脑脊膜瘤、脑脊膜肉瘤(meningiosarcoma)、神经胶质瘤病)、脑(星形细胞瘤、神经管母细胞瘤、神经胶质瘤、室管膜瘤、生殖细胞瘤、多形性胶质母细胞瘤(glioblastoma multiforme)、少突神经胶质瘤、神经鞘瘤、视网膜母细胞瘤、先天性肿瘤)、脊髓神经纤维瘤、脑脊膜瘤、神经胶质瘤、肉瘤)；

20 妇科学的：子宫(子宫内膜癌)、宫颈(宫颈癌、肿瘤前宫颈非典型增生(pre-tumor cervical dysplasia))、卵巢(卵巢癌(浆液性囊腺癌、粘液性囊腺癌、未分类的癌)、粒-膜细胞肿瘤(granulosa-thecal cell tumor)、支持-间质细胞瘤、无性细胞瘤、恶性畸胎瘤)、外阴(鳞状细胞癌、上皮内癌、腺癌、纤维肉瘤、黑素瘤)、阴道(透明细胞癌、鳞状细胞癌、葡萄状肉瘤(胚胎性横纹肌肉瘤)、输卵管(癌)；

25 血液学的：血液(骨髓性白血病(急性的和慢性的)、急性淋巴母细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、骨髓增生性疾病、多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合征)、霍奇金病、非霍奇金淋巴瘤(恶性淋巴瘤)；

30 皮肤：恶性黑色素瘤、基底细胞癌、鳞状细胞癌、卡波西肉瘤、葡萄胎发育不良痣、脂肪瘤、血管瘤、皮肤纤维瘤、瘢痕疙瘩、银屑病；

和肾上腺：神经母细胞瘤。

可将活性化合物制成适合于通过任何适当途径给药的形式，通过常规方法使用一种或多种药学上可接受的载体来配制本公开的组合物。因此，本公开的活性化合物可以配制成用于口服给药、注射(例如静脉内、肌肉内或皮下)给药，吸入或吹入给药的各种剂型。本公开的化合物也可以配制成片剂、硬或软胶囊、水性或油性混悬液、乳剂、注射液、可分散性粉末或颗粒、栓剂、锭剂或糖浆等剂型。

作为一般性指导, 活性化合物在一些实施方案中是以单位剂量的方式, 或者是以患者可以以单剂自我给药的方式。本公开化合物或组合物的单位剂量的表达方式可以是片剂、胶囊、扁囊剂、瓶装药水、药粉、颗粒剂、锭剂、栓剂、再生药粉或液体制剂。合适的单位剂量可以是 0.1~1000mg。

- 5 本公开的药物组合物除活性化合物外, 可含有一种或多种辅料, 所述辅料选自以下成分: 填充剂(稀释剂)、粘合剂、润湿剂、崩解剂或赋形剂等。根据给药方法的不同, 组合物可含有 0.1 至 99 重量%的活性化合物。

在一些实施方案中, 所述的药物组合物的单位剂量为 0.001mg-1000mg。

- 在某些实施方案中, 基于组合物的总重量, 所述的药物组合物含有 0.01-99.99% 10 的前述化合物或其可药用的盐或其同位素取代物。在某些实施方案中, 所述的药物组合物含有 0.1-99.9%的前述化合物或其可药用的盐或其同位素取代物。在某些实施方案中, 所述的药物组合物含有 0.5%-99.5%的前述化合物或其可药用的盐或其同位素取代物。在某些实施方案中, 所述的药物组合物含有 1%-99%的前述化合物或其可药用的盐或其同位素取代物。在某些实施方案中, 所述的药物组合物含有 15 2%-98%的前述化合物或其可药用的盐或其同位素取代物。

- 在某些实施方案中, 基于组合物的总重量, 所述的药物组合物含有 0.01%-99.99% 的药学上可接受的赋形剂。在某些实施方案中, 所述的药物组合物含有 0.1%-99.9% 的药学上可接受的赋形剂。在某些实施方案中, 所述的药物组合物含有 0.5%-99.5% 的药学上可接受的赋形剂。在某些实施方案中, 所述的药物组合物含有 1%-99%的 20 药学上可接受的赋形剂。在某些实施方案中, 所述的药物组合物含有 2%-98%的药学上可接受的赋形剂。

- 片剂含有活性成分和用于混合的适宜制备片剂的无毒的可药用的赋形剂。这些赋形剂可以是惰性赋形剂、造粒剂、崩解剂、粘合剂和润滑剂。这些片剂可以不包衣或可通过掩盖药物的味道或在胃肠道中延迟崩解和吸收, 因而在较长时间内 25 提供缓释作用的已知技术将其包衣。

也可用其中活性成分与惰性固体稀释剂或其中活性成分与水溶性载体或油溶媒混合的软明胶胶囊提供口服制剂。

- 水混悬液含有活性物质和用于混合的适宜制备水悬浮液的赋形剂。此类赋形剂是悬浮剂、分散剂或湿润剂。水混悬液也可以含有一种或多种防腐剂、一种或多 30 种着色剂、一种或多种矫味剂和一种或多种甜味剂。

油混悬液可通过使活性成分悬浮于植物油, 或矿物油配制而成。油悬浮液可含有增稠剂。可加入上述的甜味剂和矫味剂, 以提供可口的制剂。可通过加入抗氧化剂保存这些组合物。

- 本公开的药物组合物也可以是水包油乳剂的形式。油相可以是植物油, 或矿物 35 油或其混合物。适宜的乳化剂可以是天然产生的磷脂, 乳剂也可以含有甜味剂、矫味剂、防腐剂和抗氧化剂。此类制剂也可含有缓和剂、防腐剂、着色剂和抗氧化剂。

本公开的药物组合物可以是无菌注射水溶液形式。可以使用的可接受的溶媒或溶剂有水、林格氏液和等渗氯化钠溶液。无菌注射制剂可以是其中活性成分溶于油相的无菌注射水包油微乳可通过局部大量注射，将注射液或微乳注入患者的血流中。或者，最好按可保持本公开化合物恒定循环浓度的方式给予溶液和微乳。为保持这种恒定浓度，可使用连续静脉内递药装置。这种装置的实例是 Deltec CADD-PLUS. TM. 5400 型静脉注射泵。

本公开的药物组合物可以是用于肌内和皮下给药的无菌注射水或油混悬液的形式。可按已知技术，用上述那些适宜的分散剂或湿润剂和悬浮剂配制该混悬液。无菌注射制剂也可以是在肠胃外可接受的无毒稀释剂或溶剂中制备的无菌注射液或混悬液。此外，可方便地用无菌固定油作为溶剂或悬浮介质。为此目的，可使用任何调和固定油。此外，脂肪酸也可以制备注射剂。

可按用于直肠给药的栓剂形式给予本公开化合物。可通过将药物与在普通温度下为固体但在直肠中为液体，因而在直肠中会溶化而释放药物的适宜的无刺激性赋形剂混合来制备这些药物组合物。

可通过加入水来制备水混悬的可分散粉末和颗粒给予本公开化合物。可通过将活性成分与分散剂或湿润剂、悬浮剂或一种或多种防腐剂混合来制备这些药物组合物。

如本领域技术人员所熟知的，药物的给药剂量依赖于多种因素，包括但并非限定于以下因素：所用具体化合物的活性、患者的年龄、患者的体重、患者的健康状况、患者的行为、患者的饮食、给药时间、给药方式、排泄的速率、药物的组合、疾病的严重性等；另外，最佳的治疗方式如治疗的模式、化合物的日用量或可药用的盐的种类可以根据传统的治疗方案来验证。

术语说明

除非有相反陈述，在说明书和权利要求书中使用的术语具有下述含义。

术语“烷基”指饱和的直链或带有支链的脂肪族烃基，其具有 1 至 20 个（例如 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 个）碳原子（即 C₁₋₂₀ 烷基）。所述烷基在一些实施方案中为具有 1 至 12 个碳原子的烷基（即 C₁₋₁₂ 烷基），在一些实施方案中为具有 1 至 6 个碳原子的烷基（即 C₁₋₆ 烷基）。非限制性的实例包括：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、2,2-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、正辛基、2,3-二甲基己基、2,4-二甲基己基、2,5-二甲基己基、2,2-二甲基己基、3,3-二甲基己基、4,4-二甲基己基、

2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基、正壬基、2-甲基-2-乙基己基、2-甲基-3-乙基己基、2,2-二乙基戊基、正癸基、3,3-二乙基己基、2,2-二乙基己基，及其各种支链异构体等。烷基可以是取代的或非取代的，当被取代时，其可以在任何可使用的连接点被取代，取代基在一些实施方案中
5 选自 D 原子、卤素、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个。

术语“亚烷基”指二价烷基，其中烷基如上所定义，其具有 1 至 20 个（例如 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 个）
10 碳原子（即 C₁₋₂₀ 亚烷基）。所述亚烷基在一些实施方案中为具有 1 至 12 个碳原子的亚烷基（即 C₁₋₁₂ 亚烷基），在一些实施方案中为具有 1 至 6 个碳原子的亚烷基（即 C₁₋₆ 亚烷基）。非限制性的实例包括：-CH₂-、-CH(CH₃)-、-C(CH₃)₂-、-CH₂CH₂-、-CH(CH₂CH₃)-、-CH₂CH(CH₃)-、-CH₂C(CH₃)₂-、-CH₂CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂CH₂-等。亚烷基可以是取代的或非取代的，当被取代时，其可以在任何可使用的连接点
15 被取代，取代基在一些实施方案中选自 D 原子、卤素、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个。

术语“烯基”指分子中含有至少一个碳碳双键的烷基，其中烷基的定义如上所述，其具有 2 至 12 个（例如 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12 个）碳原子（即
20 C₂₋₁₂ 烯基）。所述烯基在一些实施方案中为具有 2 至 6 个碳原子的烯基（即 C₂₋₆ 烯基）。非限制性的实例包括：乙烯基、丙烯基、异丙烯基、丁烯基等。烯基可以是取代的或非取代的，当被取代时，其可以在任何可使用的连接点被取代，取代基在一些实施方案中选自 D 原子、烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂
25 芳基中的一个或多个。

术语“烯基氧化物”指分子中含环氧基(epoxy)并且具有 2—12 个碳原子的支链或非支链烃基，在一些实施方案中为 C₂₋₆ 烯基氧化物。“烯基氧化物”代表性实例包括乙烯基氧化物、丙烯基 1,2-氧化物、丁烯基 1,2-氧化物等。

术语“炔基”指分子中含有至少一个碳碳三键的烷基，其中烷基的定义如上所述，其具有 2 至 12 个（例如 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12 个）碳原子（即
30 C₂₋₁₂ 炔基）。所述炔基在一些实施方案中为具有 2 至 6 个碳原子的炔基（即 C₂₋₆ 炔基）。非限制性的实例包括：乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基等。炔基可以是取代的或非取代的，当被取代时，其可以在任何可使用的连接点被取代，取代基在一些实施方案中选自 D 原子、烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、环
35 烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个。

术语“烷氧基”指-O-(烷基)，其中烷基的定义如上所述。非限制性的实例包括：甲氧基、乙氧基、丙氧基和丁氧基等。烷氧基可以是取代的或非取代的，当被取代时，其可以在任何可使用的连接点被取代，取代基在一些实施方案中选自 D 原子、卤素、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、

5 氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个。

术语“环烷基”指饱和或部分不饱和的单环全碳环（即单环环烷基）或多环系统（即多环环烷基），其具有 3 至 20 个（例如 3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 个）环原子（即 3 至 20 元环烷基）。所述环烷基在一些实施方案中为具有 3 至 12 个环原子的环烷基（即 3 至 12 元环烷基），在

10 一些实施方案中为具有 3 至 8 个环原子的环烷基（即 3 至 8 元环烷基），在一些实施方案中为具有 3 至 6 个环原子的环烷基（即 3 至 6 元环烷基）或具有 5 或 6 个环原子的环烷基（即 5 或 6 元环烷基）或具有 5 个环原子的环烷基（即 5 元环烷基）。

所述的单环环烷基，非限制性的实例包括：环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环庚三烯基和环辛基等。

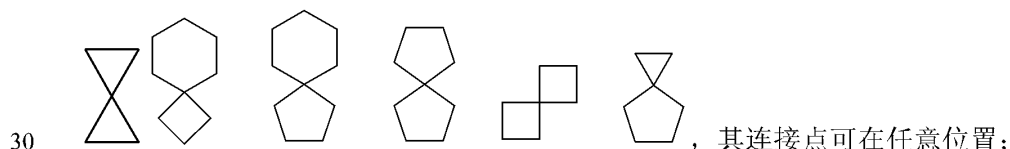
15 所述的单环环烷基，非限制性的实例包括：环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环庚三烯基和环辛基等。

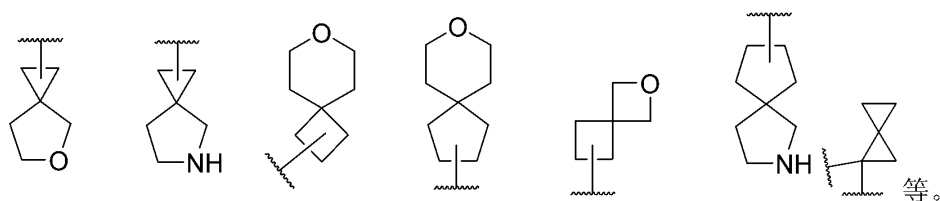
所述的多环环烷基包括：螺环烷基、稠环烷基和桥环烷基。

术语“螺环烷基”指环之间共用一个碳原子（称螺原子）的多环系统，其环内可以含有一个或多个双键，或其环内可以含有一个或多个选自氮、氧和硫的杂原子（所述的氮可任选被氧化，即形成氮氧化物；所述的硫可任选被氧化，即形成亚砷或砷，但不包括-O-O-、-O-S-或-S-S-），条件是至少含有一个全碳环且连接点在该全碳环上，其具有 5 至 20 个（例如 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 个）环原子（即 5 至 20 元螺环烷基）。所述螺环烷基在一些实施方案中为具有 6 至 14 个环原子的螺环烷基（即 6 至 14 元螺环烷基），在

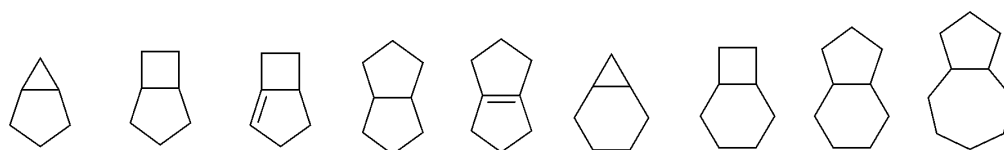
20 一些实施方案中为具有 7 至 10 个环原子的螺环烷基（即 7 至 10 元螺环烷基）。所述螺环烷基包括单螺环烷基和多螺环烷基（如双螺环烷基等），在一些实施方案中为单螺环烷基或双螺环烷基，在一些实施方案中为 3 元/4 元、3 元/5 元、3 元/6 元、4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/3 元、5 元/4 元、5 元/5 元、5 元/6 元、5 元/7 元、6 元/3 元、6 元/4 元、6 元/5 元、6 元/6 元、6 元/7 元、7 元/5 元或 7 元/6 元单螺环烷基。非限制性的实例包括：

25 所述螺环烷基包括单螺环烷基和多螺环烷基（如双螺环烷基等），在一些实施方案中为单螺环烷基或双螺环烷基，在一些实施方案中为 3 元/4 元、3 元/5 元、3 元/6 元、4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/3 元、5 元/4 元、5 元/5 元、5 元/6 元、5 元/7 元、6 元/3 元、6 元/4 元、6 元/5 元、6 元/6 元、6 元/7 元、7 元/5 元或 7 元/6 元单螺环烷基。非限制性的实例包括：

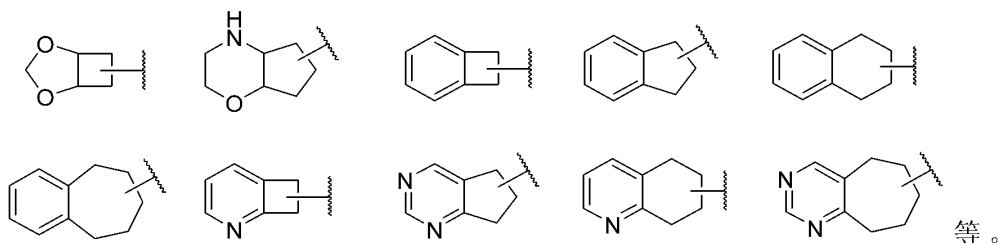




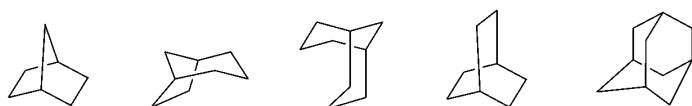
术语“稠环烷基”指环之间共享毗邻的两个碳原子的多环系统，其为单环环烷基与一个或多个单环环烷基稠合，或者单环环烷基与杂环基、芳基或杂芳基中的一个或多个稠合，其中连接点在单环环烷基上，其环内可以含有一个或多个双键，且具有 5 至 20 个（例如 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 个）环原子（即 5 至 20 元稠环烷基）。所述稠环烷基在一些实施方案中为具有 6 至 14 个环原子的稠环烷基（即 6 至 14 元稠环烷基），在一些实施方案中为具有 7 至 10 个环原子的稠环烷基（即 7 至 10 元稠环烷基）。所述稠环烷基包括双环稠环烷基和多环稠环烷基（如三环稠环烷基、四环稠环烷基等），在一些实施方案中为双环稠环烷基或三环稠环烷基，在一些实施方案中为 3 元/4 元、3 元/5 元、3 元/6 元、4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/3 元、5 元/4 元、5 元/5 元、5 元/6 元、5 元/7 元、6 元/3 元、6 元/4 元、6 元/5 元、6 元/6 元、6 元/7 元、7 元/5 元或 7 元/6 元双环稠环烷基。非限制性的实例包括：



15 其连接点可在任意位置；



术语“桥环烷基”指环之间共用两个不直接连接的碳原子的全碳多环系统，其环内可以含有一个或多个双键，且具有 5 至 20 个（例如 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 个）碳原子（即 5 至 20 元桥环烷基）。所述桥环烷基在一些实施方案中为具有 6 至 14 个碳原子的桥环烷基（即 6 至 14 元桥环烷基），在一些实施方案中为具有 7 至 10 个碳原子的桥环烷基（即 7 至 10 元桥环烷基）。所述桥环烷基包括双环桥环烷基和多环桥环烷基（如三环桥环烷基、四环桥环烷基等），在一些实施方案中为双环桥环烷基或三环桥环烷基。非限制性的实例包括：



，其连接点可在任意位置。

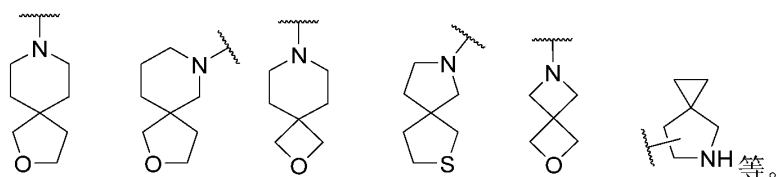
环烷基可以是取代的或非取代的，当被取代时，其可以在任何可使用的连接点被取代，取代基在一些实施方案中选自 D 原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、
5 卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氧代基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个。

术语“杂环基”指饱和或部分不饱和的单环杂环（即单环杂环基）或多环杂环系统（即多环杂环基），其环内至少含有一个（例如 1、2、3 或 4 个）选自氮、氧和硫的杂原子（所述的氮可任选被氧化，即形成氮氧化物；所述的硫可任选被氧代，
10 即形成亚砷或砷，但不包括-O-O-、-O-S-或-S-S-），且具有 3 至 20 个（例如 3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 个）环原子（即 3 至 20 元杂环基）。所述杂环基在一些实施方案中为具有 3 至 12 个环原子的杂环基（即 3 至 12 元杂环基）；在一些实施方案中为具有 3 至 8 个环原子的杂环基（即 3 至 8 元杂环基）；在一些实施方案中为具有 3 至 6 个环原子的杂环基（即 3 至 6
15 元杂环基）或具有 4 至 7 个环原子的杂环基（即 4 至 7 元杂环基）；在一些实施方案中为具有 5 或 6 个环原子的杂环基（即 5 或 6 元杂环基）或 5 个环原子的杂环基（即 5 元杂环基）。

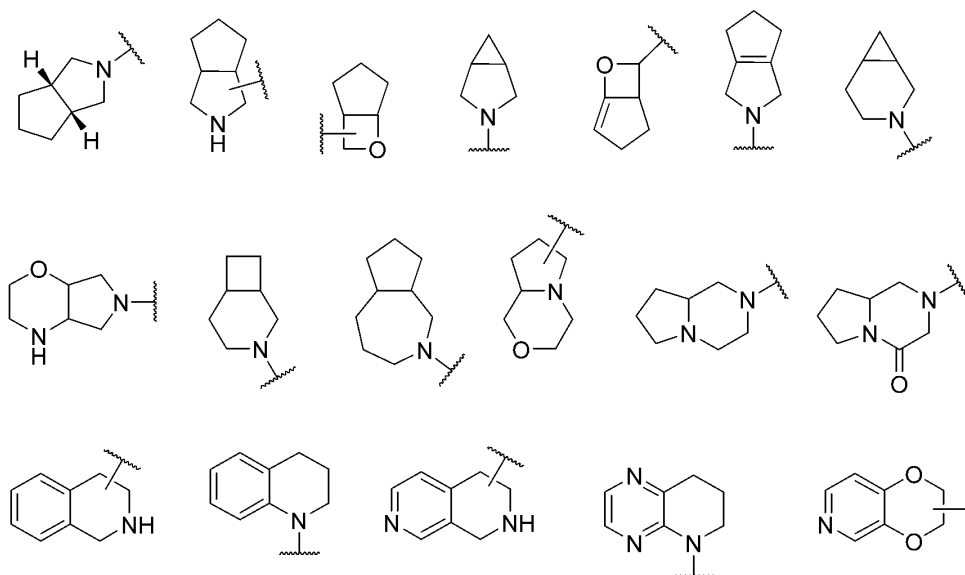
所述的单环杂环基，非限制性的实例包括：吡咯烷基、二氢吡咯基、二氢呋喃基、四氢吡喃基、1,2,3,6-四氢吡啶基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基和高
20 哌嗪基等。

所述的多环杂环基包括螺杂环基、稠杂环基和桥杂环基。术语“螺杂环基”指环之间共用一个原子（称螺原子）的多环杂环系统，其环内可以含有一个或多个双键，且其环内至少含有一个（例如 1、2、3 或 4 个）选自氮、氧和硫的杂原子（所述的氮可任选被氧化，即形成氮氧化物；所述的硫可任选被氧代，即形成亚砷或砷，但不包括-O-O-、-O-S-或-S-S-），条件是至少含有一个单环杂环基且连接点在该单环杂环基上，其具有 5 至 20 个（例如 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、
25 16、17、18、19 或 20 个）环原子（即 5 至 20 元螺杂环基）。所述螺杂环基在一些实施方案中为具有 6 至 14 个环原子的螺杂环基（即 6 至 14 元螺杂环基），在一些实施方案中为具有 7 至 10 个环原子的螺杂环基（即 7 至 10 元螺杂环基）；
30 在一些实施方案中为具有 7 至 9 个环原子的螺杂环基（即 7 至 9 元螺杂环基）；在一些实施方案中为具有 7 或 8 个环原子的螺杂环基（即 7 或 8 元螺杂环基）。所述螺杂环基包括单螺杂环基和多螺杂环基（如双螺杂环基等），在一些实施方案中为单螺杂环基或双螺杂环基，在一些实施方案中为 3 元/4 元、3 元/5 元、3 元/6 元、4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/3 元、5 元/4 元、5 元/5 元、5 元/6 元、

5 元/7 元、6 元/3 元、6 元/4 元、6 元/5 元、6 元/6 元、6 元/7 元、7 元/5 元或 7 元/6 元单螺杂环基。非限制性的实例包括：



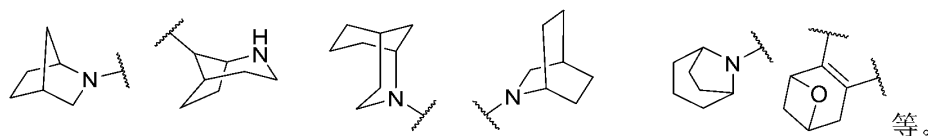
术语“稠杂环基”指环之间共享毗邻的两个原子的多环杂环系统，其环内可以含有一个或多个双键，且其环内至少含有一个（例如 1、2、3 或 4 个）选自氮、氧和硫的杂原子（所述的氮可任选被氧化，即形成氮氧化物；所述的硫可任选被氧化，即形成亚砷或砷，但不包括-O-O-、-O-S-或-S-S-），其为单环杂环基与一个或多个单环杂环基稠合，或者单环杂环基与环烷基、芳基或杂芳基中的一个或多个稠合，其中连接点在单环杂环基上，且具有 5 至 20 个（例如 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 个）环原子（即 5 至 20 元稠杂环基）。所述稠杂环基在一些实施方案中为具有 6 至 14 个环原子的稠杂环基（即 6 至 14 元稠杂环基），在一些实施方案中为具有 7 至 10 个环原子的稠杂环基（即 7 至 10 元稠杂环基）；在一些实施方案中为具有 7 至 9 个环原子的稠杂环基（即 7 至 9 元稠杂环基）；在一些实施方案中为具有 8 或 9 个环原子的稠杂环基（即 8 或 9 元稠杂环基）。所述稠杂环基包括双环和多环稠杂环基（如三环稠杂环基、四环稠杂环基等），在一些实施方案中为双环稠杂环基或三环稠杂环基，在一些实施方案中为 3 元/4 元、3 元/5 元、3 元/6 元、4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/3 元、5 元/4 元、5 元/5 元、5 元/6 元、5 元/7 元、6 元/3 元、6 元/4 元、6 元/5 元、6 元/6 元、6 元/7 元、7 元/5 元或 7 元/6 元双环稠杂环基。非限制性的实例包括：



20

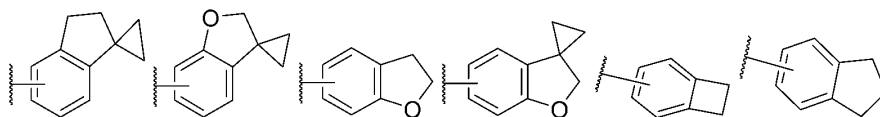
等。

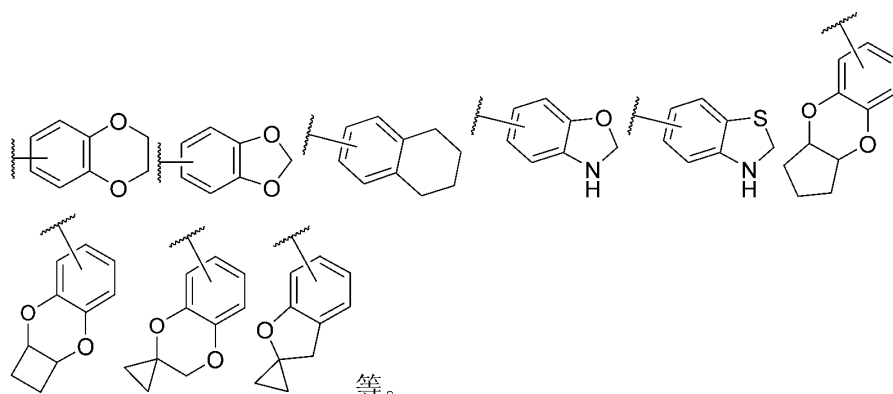
术语“桥杂环基”指环之间共用两个不直接连接的原子多环杂环系统，其环内可以含有一个或多个双键，并且其环内至少含有一个（例如 1、2、3 或 4 个）选自氮、氧和硫的杂原子（所述的氮可任选被氧化，即形成氮氧化物；所述的硫可任选被氧化，即形成亚砷或砷，但不包括-O-O-、-O-S-或-S-S-），其具有 5 至 20 个（例如 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 个）环原子（即 5 至 20 元桥杂环基）。所述桥杂环基在一些实施方案中为具有 6 至 14 个环原子的桥杂环基（即 6 至 14 元桥杂环基），在一些实施方案中为具有 7 至 10 个环原子的桥杂杂环基（即 7 至 10 元桥杂环基）。根据组成环的数目可以分为双环桥杂环基和多环桥杂环基（如三环桥杂环基、四环桥杂环基等），在一些实施方案中为双环桥杂环基或三环桥杂环基。非限制性的实例包括：



杂环基可以是取代的或非取代的，当被取代时，其可以在任何可使用的连接点被取代，取代基在一些实施方案中选自 D 原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氧代基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个。

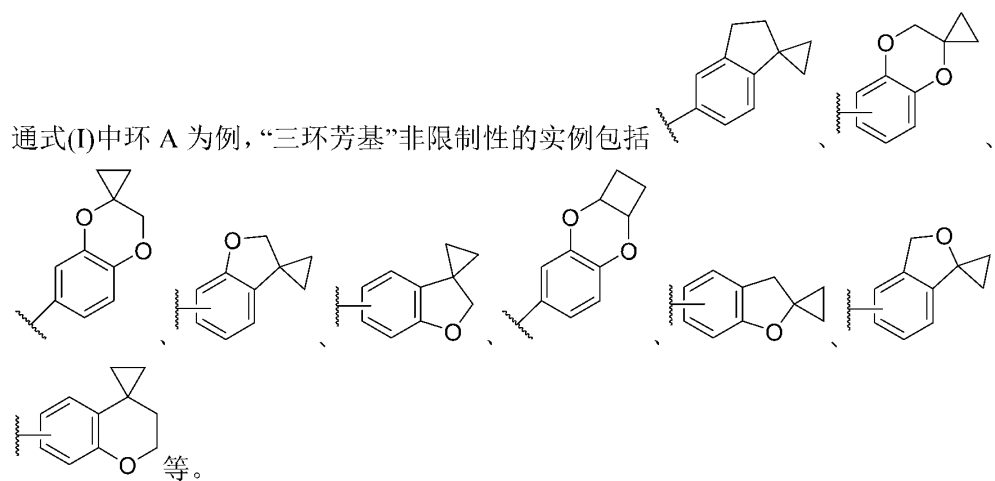
术语“芳基”指具有共轭的 π 电子体系的单环全碳芳环（即单环芳基）或多环芳环系统（即多环芳基），其具有 6 至 22 个（例如 6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21 或 22 个）环原子（即 6 至 22 元芳基）。所述芳基在一些实施方案中为具有 6 至 10 个环原子的芳基（即 6 至 10 元芳基）或具有 10 至 15 个环原子的芳基（即 10 至 15 元芳基）；在一些实施方案中，芳基为具有 11 至 14 个环原子的芳基（即 11 至 14 元芳基）；在一些实施方案中，芳基为具有 8 至 14 个环原子的芳基（即 8 至 14 元芳基）；在一些实施方案中，芳基为具有 11 或 12 个环原子的芳基（即 11 或 12 元芳基）；在一些实施方案中，芳基为具有 11 个环原子的芳基（即 11 元芳基）。所述的单环芳基，例如苯基。所述的多环芳基，非限制性的实例包括：萘基、蒽基、菲基等。所述多环芳基还包括苯基与杂环基或环烷基中的一个或多个稠合，或萘基与杂环基或环烷基中的一个或多个稠合，其中连接点在苯基或萘基上，并且在这种情况下，环原子个数继续表示多环芳环系统中的环原子个数（在一些实施方案中为双环芳基或三环芳基），非限制性的实例包括：



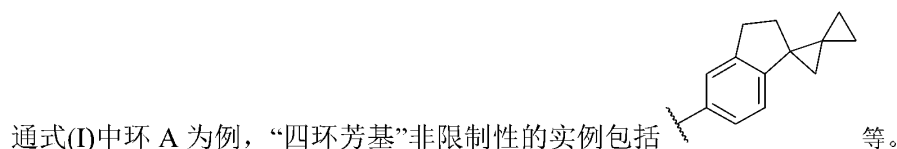


芳基可以是取代的或非取代的，当被取代时，其可以在任何可使用的连接点被取代，取代基在一些实施方案中选自 D 原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、
5 卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氧代基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个。

“三环芳基”环系统中的环个数为 3 个，且连接点在苯基上。“三环芳基”在一些实施方案中为具有 11 至 14 个环原子的三环芳基（即 11 至 14 元三环芳基）；在
10 一些实施方案中为具有 11 或 12 个环原子的三环芳基（即 11 或 12 元三环芳基）；
在一些实施方案中为具有 11 个环原子的三环芳基（即 11 元三环芳基）。以本公开



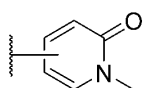
“四环芳基”环系统中的环个数为 4 个，且连接点在苯基上。“四环芳基”在一些
15 一些实施方案中为具有 12 至 19 个环原子的四环芳基（即 12 至 19 元四环芳基）；在
一些实施方案中为具有 12 至 14 个环原子的四环芳基（即 12 至 14 元四环芳基）；
在一些实施方案中为具有 13 个环原子的四环芳基（即 13 元四环芳基）。以本公开



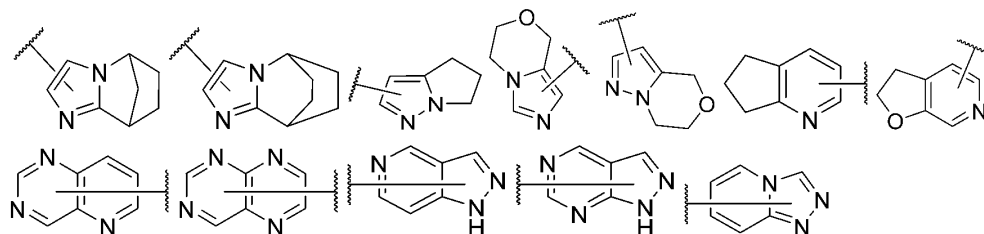
术语“杂芳基”指具有共轭的 π 电子体系的单环杂芳环（即单环杂芳基）或多环

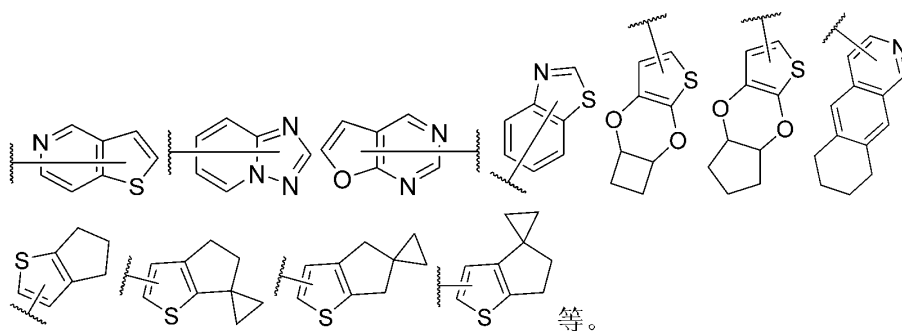
杂芳环系统（即多环杂芳基），其环内至少含有一个（例如 1、2、3 或 4 个）选自氮、氧和硫的杂原子（所述的氮可任选被氧化，即形成氮氧化物；所述的硫可任选被氧代，即形成亚砷或砷，但不包括-O-O-、-O-S-或-S-S-），其具有 5 至 22 个（例如 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21 或 22 个）环原子（即 5 至 22 元杂芳基）。在一些实施方案中，杂芳基为具有 5 至 14 个环原子的杂芳基（即 5 至 14 元杂芳基）；在一些实施方案中，为具有 5 至 10 个环原子的杂芳基（即 5 至 10 元杂芳基）；在一些实施方案中，为具有 9 至 14 个环原子的杂芳基（即 9 至 14 元杂芳基）；在一些实施方案中，为具有 8 至 14 个环原子的杂芳基（即 8 至 14 元杂芳基）；在一些实施方案中，杂芳基为具有 11 或 12 个环原子的杂芳基（即 11 或 12 元杂芳基）；在一些实施方案中，杂芳基为具有 10 个环原子的杂芳基（即 10 元杂芳基）；在一些实施方案中，为具有 5 或 6 个环原子的杂芳基（即 5 或 6 元杂芳基），在一些实施方案中为具有 5 个环原子的杂芳基（即 5 元杂芳基）。

所述的单环杂芳基，非限制性的实例包括：呋喃基、噻吩基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、呋咱基、吡咯基、N-烷基吡咯基、吡啶基、噻啶基、吡啶酮基、N-烷基吡啶酮（如



所述的多环杂芳基(在一些实施方案中为 9 至 14 元杂芳基; 在一些实施方案中为 8 至 14 元杂芳基), 非限制性的实例包括: 吡啶基、吡唑基、喹啉基、异喹啉基、
20 喹喔啉基、酞嗪基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、喹唑啉基、苯并噻唑基、呋唑基等。
所述多环杂芳基还包括单环杂芳基与一个或多个芳基稠合, 其中连接点在芳香环上, 并且在这种情况下, 环原子个数继续表示多环杂芳环系统中的环原子个数。所述多环杂芳基还包括单环杂芳基与环烷基或杂环基中的一个或多个稠合, 其中连接点在单环杂芳环上, 并且在这种情况下, 环原子个数继续表示多环杂芳环系统中的
25 环原子个数(在一些实施方案中为双环杂芳基或三环杂芳基)。非限制性的实例包括:





“三环杂芳基”环系统中的环个数为 3 个，且连接点在单环杂芳环上。“三环杂芳基”在一些实施方案中为具有 9 至 14 个环原子的三环杂芳基（即 9 至 14 元三环杂芳基）；在一些实施方案中为具有 10 至 12 个环原子的三环杂芳基（即 10 至 12 元三环杂芳基）；在一些实施方案中为具有 10 个环原子的三环杂芳基（即 10 元三环杂芳基）。

杂芳基可以是取代的或非取代的，当被取代时，其可以在任何可使用的连接点被取代，取代基在一些实施方案中选自 D 原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、
10 卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个。

术语“环烷基氧基”指环烷基-O-，其中环烷基如上所定义。

术语“杂环基氧基”指杂环基-O-，其中杂环基如上所定义。

15 术语“芳基氧基”指芳基-O-，其中芳基如上所定义。

术语“杂芳基氧基”指杂芳基-O-，其中杂芳基如上所定义。

术语“环烷基烷基”指烷基被一个或多个环烷基取代，其中烷基、环烷基如上所定义。

20 术语“杂环基烷基”指烷基被一个或多个杂环基取代，其中烷基、杂环基如上所定义。

术语“芳基烷基”指烷基被一个或多个芳基取代，其中烷基、芳基如上所定义；例如-CH₂Ph。

术语“杂芳基烷基”指烷基被一个或多个杂芳基取代，其中烷基、杂芳基如上所定义。

25 术语“卤代烷基”指烷基被一个或多个卤素取代，其中烷基如上所定义。

术语“卤代烷氧基”指烷氧基被一个或多个卤素取代，其中烷氧基如上所定义；例如-OCF₃。

术语“羟烷基”指烷基被一个或多个羟基取代，其中烷基如上所定义；例如-CH₂OH。

30 术语“烷氧基烷基”指烷基被一个或多个烷氧基取代，其中烷基、烷氧基如上所定义；例如-CH₂OCH₃。

术语“氨基烷基”指烷基被一个或多个氨基取代，其中烷基如上所定义；例如-CH₂NH₂。

术语“甲叉基”指=CH₂。

术语“卤素”指氟、氯、溴或碘。

5 术语“羟基”指-OH。

术语“巯基”指-SH。

术语“氨基”指-NH₂。

术语“氰基”指-CN。

术语“硝基”指-NO₂。

10 术语“氧代”或“氧代基”指“=O”。

术语“羰基”指 C=O。

术语“羧基”指-C(O)OH。

术语“羧酸酯基”指-C(O)O(烷基)、-C(O)O(环烷基)、(烷基)C(O)O-或(环烷基)C(O)O-，其中烷基和环烷基如上所定义。

15 本公开通式(III)中，当 j 为 0 时，相当于 A¹ 或 A² 为键。

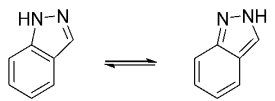
本公开化合物可以存在特定的立体异构体形式。术语“立体异构体”是指结构相同但原子在空间中的排列不同的异构体。其包括顺式和反式（或 Z 和 E）异构体、(-)-和(+)-异构体、(R)-和(S)-对映异构体、非对映异构体、(D)-和(L)-异构体、互变异构体、阻转异构体、构象异构体及其混合物（如外消旋体、非对映异构体的混合物）。本公开化合物中的取代基可以存在另外的不对称原子。所有这些立体异构体以及它们的混合物，均包括在本公开的范围。可以通过手性合成、手性试剂或者其他常规技术制备光学活性的(-)-和(+)-异构体、(R)-和(S)-对映异构体以及(D)-和(L)-异构体。本公开某化合物的一种异构体，可以通过不对称合成或者手性助剂来制备，或者，当分子中含有碱性官能团（如氨基）或酸性官能团（如羧基）时，与适当的光学活性的酸或碱形成非对映异构体的盐，然后通过本领域所公知的常规方法进行非对映异构体拆分，得到纯的异构体。此外，对映异构体和非对映异构体的分离通常是通过色谱法完成。

30 本公开所述化合物的化学结构中，键“/”表示未指定构型，即如果化学结构中存在手性异构体，键“/”可以为“”或“”，或者同时包含“”和“”两种构型。对于所有的碳-碳双键，即使仅命名了一个构型，Z 型和 E 型均包括在内。

35 本公开的化合物可以以不同的互变异构体形式存在，并且所有这样的形式包含在本公开的范围。术语“互变异构体”或“互变异构体形式”是指平衡存在并且容易从一种异构形式转化为另一种异构形式的结构异构体。其包括所有可能的互变异构体，即以单一异构体的形式或以所述互变异构体的任意比例的混合物的形式存在。非限制性的实例包括：酮-烯醇、亚胺-烯胺、内酰胺-内酰亚胺等。

如，化合物应理解为包括如下两种结构中的任何一种或两种互变异构体的混

合物:



所有的互变异构形式在本公开的范围內，且化合物的命名不排除任何互变异构体。

- 5 本公开的化合物包括其化合物的所有合适的同位素衍生物。术语“同位素衍生物”是指至少一个原子被具有相同原子序数但原子质量不同的原子替代的化合物。可引入到本公开化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯、溴和碘等的稳定和放射性的同位素，例如分别为 ^2H (氘, D)、 ^3H (氚, T)、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{32}p 、 ^{33}p 、 ^{33}S 、 ^{34}S 、 ^{35}S 、 ^{36}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{82}Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 ^{129}I 和 ^{131}I 等，在一些实施方案中为氘。

- 10 相比于未氘代药物，氘代药物有降低毒副作用、增加药物稳定性、增强疗效、延长药物生物半衰期等优势。本公开的化合物的所有同位素组成的变换，无论放射性与否，都包括在本公开的范围之内。与碳原子连接的各个可用的氢原子可独立地被氘原子替换，其中氘的替换可以是部分或完全的，部分氘的替换是指至少一个氢被至少一个氘替换。

- 本公开的化合物，当其一个位置被特别地指定为“氘”或“D”时，该位置应理解为氘的丰度比氘的天然丰度（其为 0.015%）大至少 1000 倍（即至少 15% 的氘掺入）。在一些实施方案中，每个被指定的氘原子的氘的丰度比氘的天然丰度大至少 1000 倍（即至少 15% 的氘掺入）。在一些实施方案中，每个被指定的氘原子的氘的丰度比氘的天然丰度大至少 2000 倍（即至少 30% 的氘掺入）。在一些实施方案中，每个被指定的氘原子的氘的丰度比氘的天然丰度大至少 3000 倍（即至少 45% 的氘掺入）。在一些实施方案中，每个被指定的氘原子的氘的丰度比氘的天然丰度大至少 3340 倍（即至少 50.1% 的氘掺入）。在一些实施方案中，每个被指定的氘原子的氘的丰度比氘的天然丰度大至少 3500 倍（即至少 52.5% 的氘掺入）。在一些实施方案中，每个被指定的氘原子的氘的丰度比氘的天然丰度大至少 4000 倍（即至少 60% 的氘掺入）。在一些实施方案中，每个被指定的氘原子的氘的丰度比氘的天然丰度大至少 4500 倍（即至少 67.5% 的氘掺入）。在一些实施方案中，每个被指定的氘原子的氘的丰度比氘的天然丰度大至少 5000 倍（即至少 75% 的氘掺入）。在一些实施方案中，每个被指定的氘原子的氘的丰度比氘的天然丰度大至少 5500 倍（即至少 82.5% 的氘掺入）。在一些实施方案中，每个被指定的氘原子的氘的丰度比氘的天然丰度大至少 6000 倍（即至少 90% 的氘掺入）。在一些实施方案中，每个被指定的氘原子的氘的丰度比氘的天然丰度大至少 6333.3 倍（即至少 95% 的氘掺入）。在一些实施方案中，每个被指定的氘原子的氘的丰度比氘的天然丰度大至少 6466.7 倍（即至少 97% 的氘掺入）。在一些实施方案中，每个被指定的氘原子的氘的丰度

比氘的天然丰度大至少 6600 倍（即至少 99%的氘掺入）。在一些实施方案中，每个被指定的氘原子的氘的丰度比氘的天然丰度大至少 6633.3 倍（即至少 99.5%的氘掺入）。

“任选地”或“任选”是指随后所描述的事件或环境可以但不必然发生，其包括该事件或环境发生或不发生两种情形。例如“任选地（任选）被卤素或者氰基取代的烷基”包括烷基被卤素或者氰基取代的情形和烷基不被卤素和氰基取代的情形。

“取代”或“取代的”指基团中的一个或多个氢原子，在一些实施方案中为 1~6 个，在一些实施方案中为 1~3 个氢原子彼此独立地被相应数目的取代基取代。本领域技术人员能够在不付出过多努力的情况下（通过实验或理论）确定可能或不可能取代。例如，具有游离氢的氨基或羟基与具有不饱和键的碳原子（如烯）结合时可能是不稳定的。

“药物组合物”表示含有一种或多种本文所述化合物或其可药用的盐与其他化学组分的混合物，以及其他组分例如药学上可接受的载体和赋形剂。药物组合物的目的是促进对生物体的给药，利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

“可药用的盐”是指本公开化合物的盐，可选自无机盐或有机盐。这类盐用于哺乳动物体内时具有安全性和有效性，且具有应有的生物活性。可以在化合物的最终分离和纯化过程中，或通过使合适的基团与合适的碱或酸反应来单独制备。通常用于形成药学上可接受的盐的碱包括无机碱，例如氢氧化钠和氢氧化钾，以及有机碱，例如氨。通常用于形成药学上可接受的盐的酸包括无机酸以及有机酸。

本文所用的术语“药学上可接受的”是指这些化合物、材料、组合物和/或剂型，在合理的医学判断范围内，适用于与患者组织接触而没有过度毒性、刺激性、过敏反应或其他问题或并发症，具有合理的获益/风险比，并且对预期的用途是有效。

本文所使用的，单数形式的“一个”、“一种”和“该”包括复数引用，反之亦然，除非上下文另外明确指出。

当将术语“约”应用于诸如 pH、浓度、温度等参数时，表明该参数可以变化±10%，并且在一些实施方案中在±5%之内。如本领域技术人员将理解的，当参数不是关键时，通常仅出于说明目的给出数字，而不是限制。

附图说明

图 1. 小鼠皮肤肿胀程度。

图 2. 化合物 3 对小鼠皮肤肿胀的抑制百分比。

具体实施方式

以下结合实施例用于进一步描述本公开，但这些实施例并非限制着本公开的范围。

实施例

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 NEO 500M 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)。

5 MS 的测定用 Agilent 1200 /1290 DAD- 6110/6120 Quadrupole MS 液质联用仪 (生产商: Agilent, MS 型号: 6110/6120 Quadrupole MS);

waters ACQuity UPLC-QD/SQD(生产商: waters, MS 型号: waters ACQuity Qda Detector/waters SQ Detector);

10 THERMO Ultimate 3000- Q Exactive (生产商: THERMO, MS 型号: THERMO Q Exactive)。

高效液相色谱法 (HPLC) 分析使用 Agilent HPLC 1200DAD、Agilent HPLC 1200VWD 和 Waters HPLC e2695-2489 高效液相色谱仪。

手性 HPLC 分析测定使用 Agilent 1260 DAD 高效液相色谱仪。

15 高效液相制备使用 Waters 2545-2767、Waters 2767-SQ Detecor2、Shimadzu LC-20AP 和 Gilson GX-281 制备型色谱仪。

手性制备使用 Shimadzu LC-20AP 制备型色谱仪。

CombiFlash 快速制备仪使用 Combiflash Rf200 (TELEDYNE ISCO)。

20 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~0.2 mm, 薄层层析分离纯化产品采用的规格是 0.4 mm~0.5 mm。

硅胶柱色谱法一般使用烟台黄海硅胶 200~300 目硅胶为载体。

激酶平均抑制率及 IC_{50} 值的测定用 NovoStar 酶标仪(德国 BMG 公司)。

25 本公开的已知的起始原料可以采用或按照本领域已知的方法来合成, 或可购买自 ABCR GmbH & Co. KG, Acros Organics, Aldrich Chemical Company, 韶远化学科技(Accela ChemBio Inc)、达瑞化学品等公司。

实施例若无特殊说明, 反应均能够在氩气氛或氮气氛下进行。

氩气氛或氮气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氩气或氮气气球。

氢气气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氢气气球。

30 加压氢化反应使用 Parr 3916EKX 型氢化仪和清蓝 QL-500 型氢气发生器或 HC2-SS 型氢化仪。

氢化反应通常抽真空, 充入氢气, 反复操作 3 次。

微波反应使用 CEM Discover-S 908860 型微波反应器。

实施例若无特殊说明, 溶液是指水溶液。

实施例若无特殊说明, 反应的温度为室温。

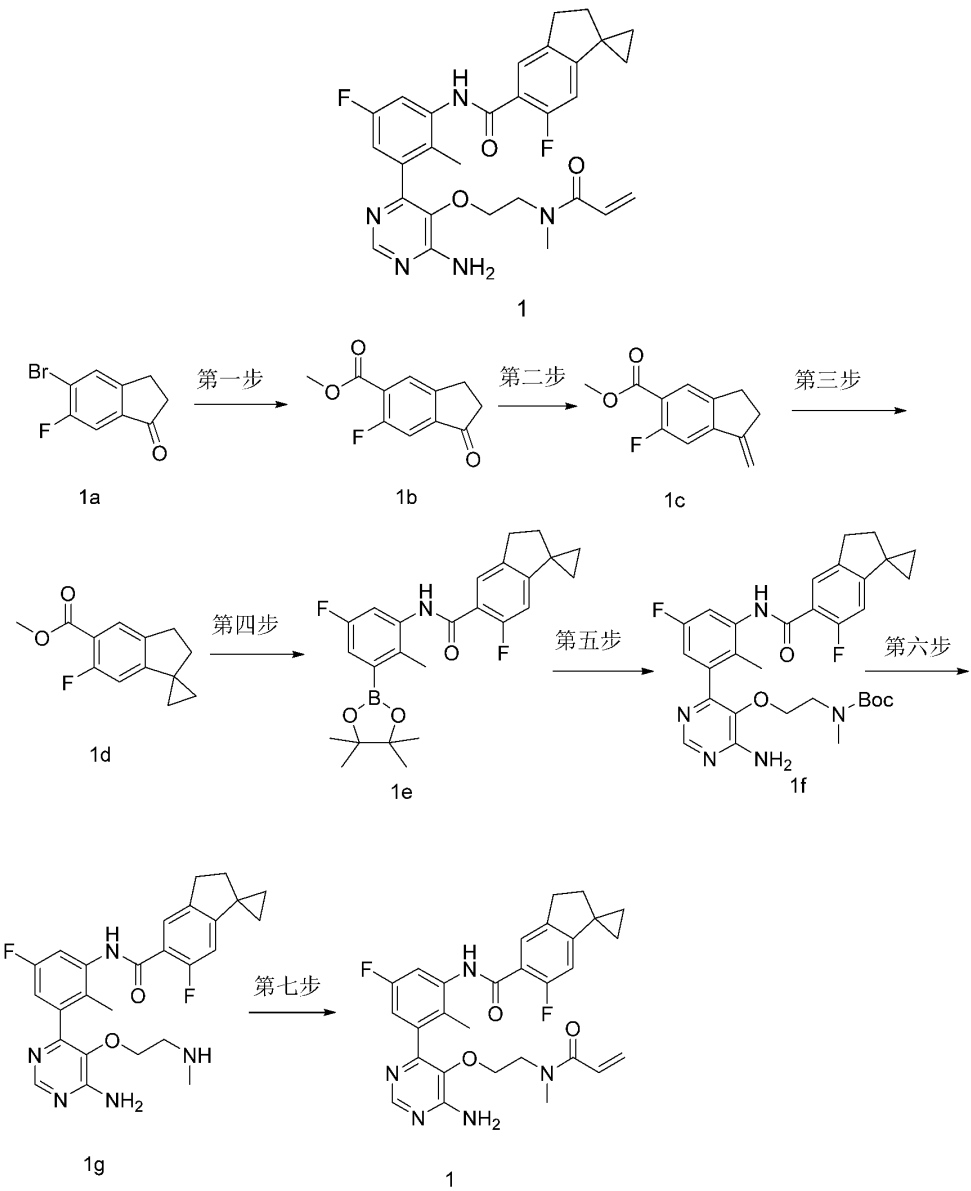
35 实施例中的反应进程的监测采用薄层色谱法(TLC), 反应所使用的展开剂, 纯化化合物采用的柱层析的洗脱剂的体系和薄层色谱法的展开剂体系包括: A: 二氯

甲烷/甲醇体系，B：正己烷/乙酸乙酯体系，C：石油醚/乙酸乙酯体系，溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节，也可以加入少量的三乙胺和醋酸等碱性或酸性试剂进行调节。

5

实施例 1

N-(3-(6-氨基-5-(2-(*N*-甲基丙烯酰胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-6'-氟-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-茚]-5'-甲酰胺 **1**



10

第一步

6-氟-1-氧代-2,3-二氢-1*H*-茚-5-羧酸甲酯 **1b**

将 5-溴-6-氟-2,3-二氢-1*H*-茚-1-酮 **1a** (500 mg, 2.18 mmol, 毕得)溶解于 *N,N*-二

甲基甲酰胺(5 mL, 国药)和甲醇(2.5 mL, 国药)中, 加入[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钼 (160 mg, 0.22 mmol, 阿达玛斯), *N,N*-二异丙基乙胺(565 mg, 4.37 mmol, 阿达玛斯), 一氧化碳气体置换 3 次, 80℃反应过夜, 减压浓缩, 残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **1b** (170 mg, 产率: 37.4%)。

5

第二步

6-氟-1-甲亚基-2,3-二氢-1*H*-茛-5-羧酸甲酯 **1c**

将化合物 **1b** (170 mg, 0.82 mmol)溶于四氢呋喃(5 mL, 安耐吉), 加入甲基三苯基溴化膦(584 mg, 1.63 mmol, 韶远)和叔丁醇钾(184 mg, 1.64 mmol, 阿达玛斯), 室温反应 2 小时。加入 5 mL 水, 用乙酸乙酯(5 mL×3)萃取, 合并有机相, 用 5 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **1c** (90 mg, 产率: 53.4%)。

10 MS m/z (ESI): 207.3 [M+1]

第三步

6'-氟-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-茛]-5'-羧酸甲酯 **1d**

将二乙基锌(1M, 1.75 mL, 1.75 mmol, 阿达玛斯)溶于二氯甲烷(1 mL, 安耐吉), 氮气保护, 0℃滴加三氟乙酸(200 mg, 1.75 mmol, 阿达玛斯), 0℃反应 1 小时, 滴加二碘甲烷(468 mg, 1.75 mmol, 安耐吉), 0℃反应 0.5 小时, 滴加化合物 **1c** (90 mg, 0.44 mmol)的二氯甲烷(1 mL, 安耐吉)溶液, 室温反应 3 小时。加入 5 mL 水, 用乙酸乙酯(5 mL×3)萃取, 合并有机相, 用 5 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **1d** (78 mg, 产率: 81.1%)。

20 MS m/z (ESI): 221.3 [M+1]

第四步

6'-氟-*N*-(5-氟-2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯基)-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-茛]-5'-甲酰胺 **1e**

将化合物 **1d** (39 mg, 0.18 mmol)溶解于四氢呋喃(1 mL, 安耐吉), 加入 5-氟-2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯胺(49 mg, 0.20 mmol 采用专利申请 WO2015079417A1 中说明书第 31 页的中间体 INT3 公开的方法制备而得), 氮气置换 3 次, 0℃滴加 双(三甲基硅基)氨基钠(2M, 0.13 mL, 0.13 mmol, 阿达玛斯), 室温搅拌 2 小时。加入 2 mL 饱和碳酸氢钠溶液, 用乙酸乙酯(2 mL×3)萃取, 合并有机相, 用 5 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **1e** (30 mg, 产率: 38.6%)。

30 MS m/z (ESI): 440.5 [M+1]

35

第五步

(2-((4-氨基-6-(5-氟-3-(6'-氟-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-茛]-5'-甲酰胺基)-2-甲基苯基)

嘧啶-5-基)氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 **1f**

将粗品化合物 **1e** (30 mg, 0.07 mmol)溶于乙二醇二甲醚(1 mL, 国药)和水(0.3 mL, 国药)中, 加入双(三苯基膦)氯化钯(4.8 mg, 0.01 mmol, 阿达玛斯)、(2-((4-氨基-6-氯嘧啶-5-基)氧基)乙基))甲基)氨基甲酸叔丁酯(25 mg, 0.08 mmol 采用专利申请 WO2015079417A1 中说明书第 39 页的中间体 INT8 公开的方法制备而得)和碳酸钠(15 mg, 0.14 mmol, 国药), 氮气置换 3 次, 微波 110°C 反应 1 小时。加入 3 mL 水, 用乙酸乙酯(3 mL×3)萃取, 合并有机相, 用 3 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 A 纯化得到标题化合物 **1f** (30 mg, 产率: 75.8%)。

MS m/z (ESI): 580.2 [M+1]

第六步

N-(3-(6-氨基-5-(2-(甲基氨基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-6'-氟-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-茛]-5'-甲酰胺 **1g**

将粗品化合物 **1f** (30 mg, 0.05 mmol)溶于二氯甲烷(1 mL, 国药), 加入三氟乙酸(462 mg, 4.05 mmol, 阿达玛斯), 室温反应 1 小时。减压浓缩, 加入 3 mL 饱和碳酸氢钠, 用乙酸乙酯(3 mL×3)萃取, 合并有机相, 用 3 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到粗品标题化合物 **1g** (24.8 mg), 产物不经纯化直接进行下一步反应。

MS m/z (ESI): 480.6 [M+1]

第七步

N-(3-(6-氨基-5-(2-(*N*-甲基丙烯酰胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-6'-氟-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-茛]-5'-甲酰胺 **1**

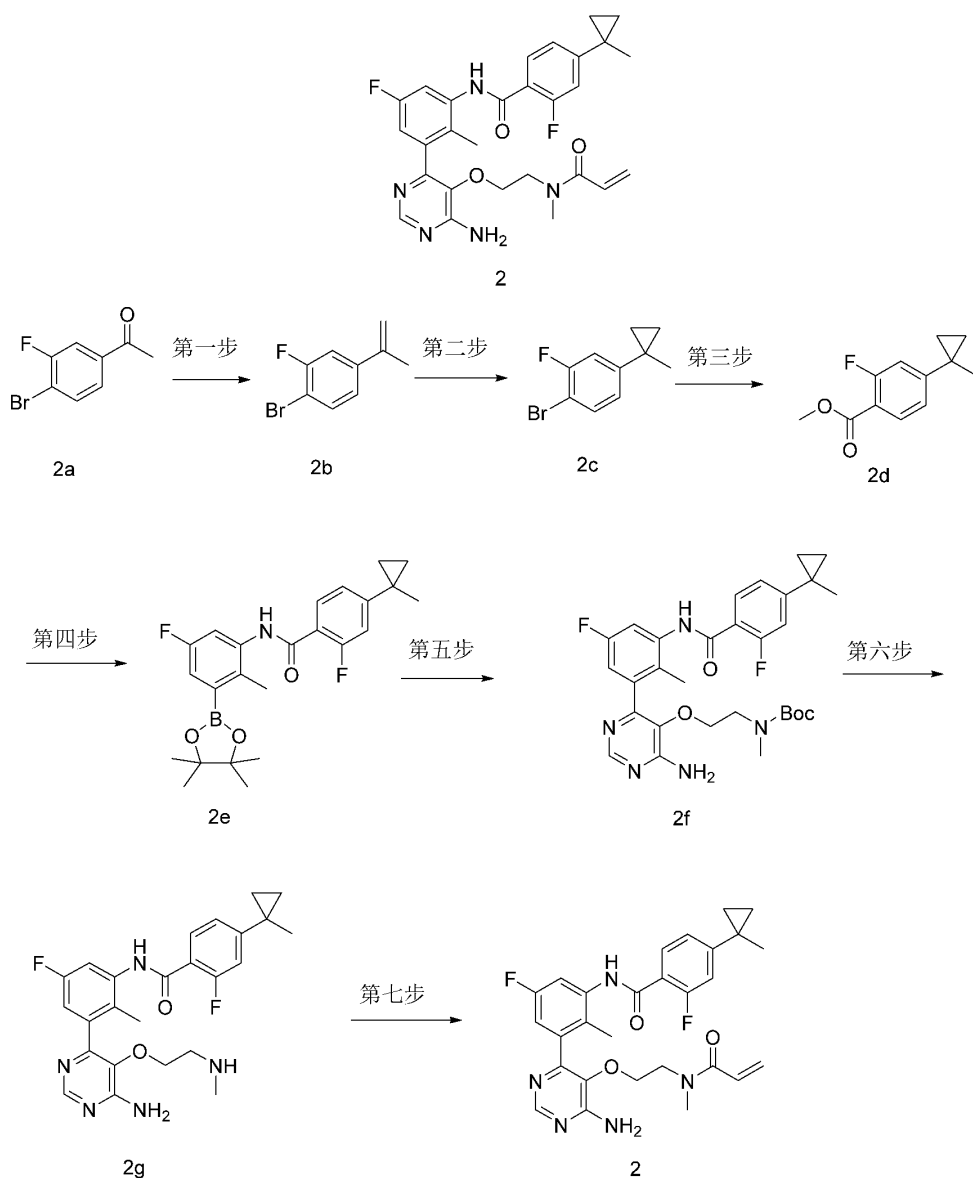
将粗品化合物 **1g** (24.8 mg, 0.05 mmol)溶于二氯甲烷(1 mL, 国药), 加入 *N,N*-二异丙基乙胺(565 mg, 4.37 mmol, 阿达玛斯), -20°C 滴加丙烯酰氯(4.7 mg, 0.05 mmol, 国药), -20°C 反应 1 小时。加入 3 mL 水, 用二氯甲烷(3 mL×3)萃取, 合并有机相, 用 3 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 A 纯化得到标题化合物 **1** (12 mg, 产率: 43.5%)。

MS m/z (ESI): 534.5 [M+1]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.75-9.57 (m, 1H), 8.21-8.18 (m, 1H), 7.71-7.50 (m, 2H), 7.23-6.98 (m, 3H), 6.78-6.65 (m, 2H), 6.06-6.03 (m, 1H), 5.60-5.58 (m, 1H), 3.58-3.47 (m, 4H), 3.04-3.02 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.17-2.14 (m, 2H), 2.01-1.96 (m, 3H), 1.24-1.22 (m, 2H), 1.03-1.02 (m, 2H)。

实施例 2

N-(3-(6-氨基-5-(2-(*N*-甲基丙烯酰胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-2-氟-4-(1-甲基环丙基)苯甲酰胺 **2**



第一步

1-溴-2-氟-4-(丙-1-烯-2-基)苯 **2b**

5 将 1-(4-溴-3-氟苯基)乙-1-酮 **2a** (1 g, 4.61 mmol, 韶远)溶于四氢呋喃(20 mL, 安耐吉), 加入甲基三苯基溴化磷(3.3 g, 9.24 mmol, 韶远), 叔丁醇钾(1.04 g, 9.27 mmol, 阿达玛斯), 室温反应 2 小时。加入 20 mL 水, 用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取, 合并有机相, 用 20 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **2b** (780 mg, 产率:

10 78.7%)。

第二步

1-溴-2-氟-4-(1-甲基环丙基)苯 **2c**

将二乙基锌(1M, 6.52 mL, 6.52 mmol, 阿达玛斯)溶于二氯甲烷(3 mL, 安耐吉), 氮气保护, 0℃滴加三氟乙酸(743 mg, 6.52 mmol, 阿达玛斯), 0℃反应 1 小时, 滴加二碘甲烷(1.75 g, 6.54 mmol, 安耐吉), 0℃反应 0.5 小时, 滴加化合物 **2b** (350 mg, 1.63 mmol)的二氯甲烷(3 mL, 安耐吉)溶液, 室温反应 3 小时。加入 15 mL 水, 用乙酸乙酯(15 mL×3)萃取, 合并有机相, 用 15 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **2c** (240 mg, 产率: 64.4%)。

第三步

2-氟-4-(1-甲基环丙基)苯甲酸甲酯 **2d**

将化合物 **2c** (240 mg, 1.05 mmol)溶解于 *N,N*-二甲基乙酰胺(3 mL, 国药), 甲醇(3 mL, 国药), 加入 1,3-双(二苯膦)丙烷(87 mg, 0.21 mmol, 韶远), *N,N*-二异丙基乙胺(565 mg, 4.37 mmol, 阿达玛斯), 乙酸钯(48 mg, 0.21 mmol, 阿达玛斯)一氧化碳气体置换 3 次, 80℃反应过夜, 减压浓缩, 残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **2d** (140 mg, 产率: 64.2%)。

第四步

2-氟-*N*-(5-氟-2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯基)-4-(1-甲基环丙基)苯甲酰胺 **2e**

将化合物 **2d** (140 mg, 0.67 mmol)溶解于四氢呋喃(3 mL, 安耐吉), 加入 5-氟-2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯胺(186 mg, 0.74 mmol, 采用专利申请 WO2015079417A1 中说明书第 31 页的中间体 INT3 公开的方法制备而得), 氮气置换 3 次, 0℃滴加双(三甲基硅基)氨基钠(2M, 0.51 mL, 1.02 mmol, 阿达玛斯)室温搅拌 2 小时。加入 10 mL 饱和碳酸氢钠溶液, 用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取, 合并有机相, 用 10 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **2e** (85 mg, 产率: 29.6%)。

MS *m/z* (ESI): 428.3 [M+1]

第五步

(2-((4-氨基-6-(5-氟-3-(2-氟-4-(1-甲基环丙基)苯甲酰胺基)-2-甲基苯基)嘧啶-5-基)氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 **2f**

将化合物 **2e** (85 mg, 0.20 mmol)溶于乙二醇二甲醚(2 mL, 国药), 水(0.8 mL, 国药), 加入双(三苯基膦)氯化钯(14 mg, 0.02 mmol, 阿达玛斯), (2-((4-氨基-6-氯嘧啶-5-基)氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(73 mg, 0.24 mmol 采用专利申请 WO2015079417A1 中说明书第 39 页的中间体 INT8 公开的方法制备而得), 碳酸钠(43 mg, 0.41 mmol, 国药), 氮气置换 3 次, 微波 110℃反应 1 小时。加入 10 mL 水, 用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取, 合并有机相, 用 10 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 A 纯化

得到标题化合物 **2f** (110 mg, 产率: 97.4%)。

MS m/z (ESI): 568.6 [M+1]

第六步

N-(3-(6-氨基-5-(2-(甲基氨基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-2-氟-4-(1-甲基环丙基)苯甲酰胺 **2g**

5

将化合物 **2f** (110 mg, 0.19 mmol)溶于二氯甲烷(2 mL, 国药), 加入三氟乙酸(770 mg, 6.75 mmol, 阿达玛斯), 室温反应 1 小时。减压浓缩, 加入 5 mL 饱和碳酸氢钠, 用乙酸乙酯(5 mL×3)萃取, 合并有机相, 用 5 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到粗品标题化合物 **2g** (90 mg, 产率: 99.3%), 产物不经纯化直接进行下一步反应。

10

MS m/z (ESI): 468.4 [M+1]

第七步

N-(3-(6-氨基-5-(2-(*N*-甲基丙烯酰胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-2-氟-4-(1-甲基环丙基)苯甲酰胺 **2**

15

将粗品化合物 **2g** (90 mg, 0.19 mmol)溶于二氯甲烷(2 mL, 国药), 加入 *N,N*-二异丙基乙胺(125 mg, 0.97 mmol, 阿达玛斯), -20℃滴加丙烯酰氯(18 mg, 0.20 mmol, 国药), -20℃反应 1 小时。加入 10 mL 水, 用二氯甲烷(10 mL×3)萃取, 合并有机相, 用 10 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 A 纯化得到标题化合物 **2** (18 mg, 产率: 17.9%)。

20

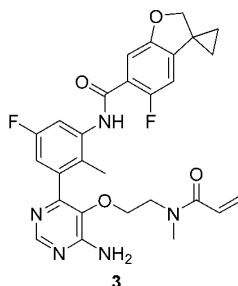
MS m/z (ESI): 522.5 [M+1]

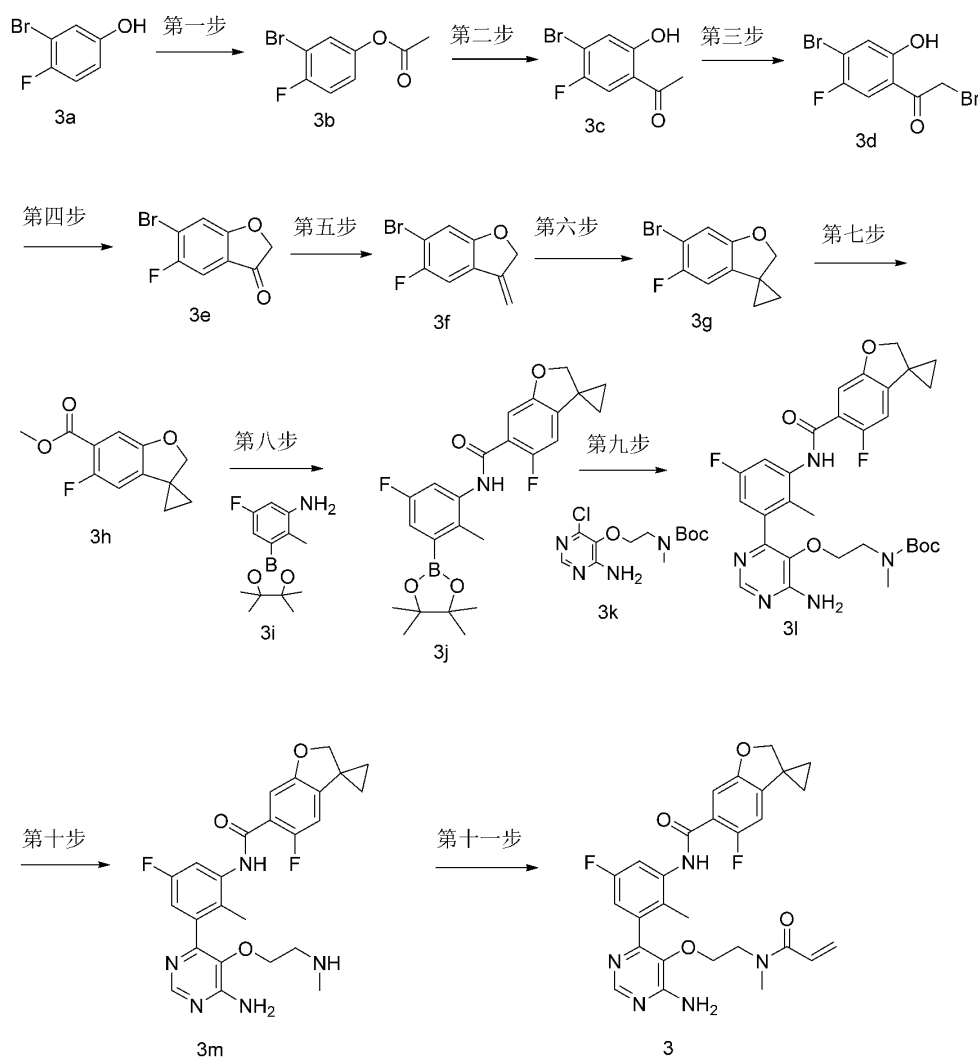
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.81-9.59 (m, 1H), 8.21-8.18 (m, 1H), 7.78-7.56 (m, 2H), 7.21-6.97 (m, 4H), 6.67-6.57 (m, 2H), 6.10-6.02 (m, 1H), 5.61-5.58 (m, 1H), 3.59-3.45 (m, 4H), 2.53 (s, 3H), 2.02-1.97 (m, 3H), 1.44-1.43 (m, 3H), 0.99-0.86 (m, 4H)。

25

实施例 3

N-(3-(6-氨基-5-(2-(*N*-甲基丙烯酰胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-5-氟-2*H*-螺[苯并呋喃-3,1'-环丙烷]-6-甲酰胺 **3**





第一步

3-溴-4-氟苯基乙酸酯 **3b**

将 3-溴-4-氟苯酚 **3a** (5 g, 26.18 mmol, 阿达玛斯)溶解于二氯甲烷(100 mL, 5
 国药), 加入三乙胺(5.3 g, 52.38 mmol, 国药), 0℃滴加乙酰氯(2.88 g, 36.69 mmol, 国药), 室温反应 1 小时, 加入 50 mL 水, 用二氯甲烷(50 mL×3)萃取, 合并有机相, 用 50 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **3b** (5.52 g, 产率: 90.5%)。

第二步

10

1-(4-溴-5-氟-2-羟基苯基)乙-1-酮 **3c**

将化合物 **3b** (5.52 g, 23.69 mmol)和三氯化铝(6.32 g, 47.40 mmol, TCI), 加入反应瓶中, 165℃反应 3 小时。冷却至室温, 加入 50mL 冰的稀盐酸, 用二氯甲烷(50 mL×3)萃取, 合并有机相, 用 50 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **3c**

(5.12 g, 产率: 92.8%)。

MS m/z (ESI): 231.0 [M-1]

第三步

2-溴-1-(4-溴-5-氟-2-羟基苯基)乙-1-酮 **3d**

5 将化合物 **3c** (4 g, 17.16 mmol)溶于甲醇(40 mL, 国药), 滴加四丁基三溴化铵 (9.11 g, 18.89 mmol, 韶远)的二氯甲烷(40 mL, 国药)溶液, 室温反应 12 小时, 减压浓缩, 残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **3d** (5.3 g, 产率: 99.0%)。

MS m/z (ESI): 310.9 [M-1]

10

第四步

6-溴-5-氟苯并呋喃-3(2H)-酮 **3e**

将化合物 **3d** (5.3 g, 16.99 mmol)溶解于乙醇(120 mL, 国药), 加入乙酸钠(4.18 g, 50.95 mmol), 室温搅拌 1 小时。加入 50 mL 水, 用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取, 合并有机相, 用 50 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 15 残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **3e** (1.6 g, 产率: 40.8%)。

第五步

6-溴-5-氟-3-甲亚基-2,3-二氢苯并呋喃 **3f**

将化合物 **3e** (1.6 g, 6.93 mmol)溶于四氢呋喃(30 mL, 阿达玛斯)中, 加入甲基三苯基溴化磷(4.95 g, 13.86 mmol, 韶远), 氮气置换 3 次, 0℃滴加叔丁醇钾(1M 20 13.9 mL, 13.9 mmol), 室温反应 6 小时。加入 30 mL 水, 用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取, 合并有机相, 用 30 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **3f** (260 mg, 产率: 16.4%)。

第六步

6-溴-5-氟-2H-螺[苯并呋喃-3,1'-环丙烷] **3g**

25 将二乙基锌(1M, 4.54 mL, 4.54 mmol, 阿达玛斯)溶于二氯甲烷(4 mL, 安耐吉), 氮气保护, 0℃滴加三氟乙酸(518 mg, 4.54 mmol, 阿达玛斯), 0℃反应 1 小时, 滴加二碘甲烷(1.22 g, 4.56 mmol, 安耐吉), 0℃反应 0.5 小时, 滴加化合物 **3f** (260 mg, 1.14 mmol)的二氯甲烷(1 mL, 安耐吉)溶液, 室温反应 3 小时。加入 15 30 mL 水, 用乙酸乙酯(15 mL×3)萃取, 合并有机相, 用 15 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **3g** (150 mg, 产率: 54.4%)。

第七步

5-氟-2H-螺[苯并呋喃-3,1'-环丙烷]-6-羧酸甲酯 **3h**

35 将化合物 **3g** (150 mg, 0.62 mmol) 溶解于 *N,N*-二甲基乙酰胺(2 mL, 国药)和 甲醇(2 mL, 国药)中, 加入乙酸酐(28 mg, 0.12 mmol, 阿达玛斯), *N,N*-二异丙基

乙胺(565 mg, 4.37 mmol, 阿达玛斯), 1,3-双(二苯基膦)丙烷(51 mg, 0.12 mmol, 阿达玛斯), 一氧化碳气体置换 3 次, 80℃反应过夜, 减压浓缩, 残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **3h** (100 mg, 产率: 72.9%)。

MS m/z (ESI): 223.1 [M+1]

5

第八步

5-氟-*N*-(5-氟-2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯基)-2*H*-螺[苯并呋喃-3,1'-环丙烷]-6-甲酰胺 **3j**

将化合物 **3h** (50 mg, 0.23 mmol)溶解于四氢呋喃(2 mL, 安耐吉), 加入 5-氟-2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯胺 **3i** (63 mg, 0.25 mmol, 采用专利申请 WO2015079417A1 中说明书第 31 页的中间体 INT3 公开的方法制备而得), 氮气置换 3 次, 0℃滴加 双(三甲基硅基)氨基钠(2M, 0.17 mL, 0.34 mmol, 阿达玛斯), 室温搅拌 2 小时。加入 5 mL 饱和碳酸氢钠溶液, 用乙酸乙酯(5 mL×3)萃取, 合并有机相, 用 5 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **3j** (60 mg, 产率: 60.4%)。

15

MS m/z (ESI): 442.3 [M+1]

第九步

(2-((4-氨基-6-(5-氟-3-(5-氟-2*H*-螺[苯并呋喃-3,1'-环丙烷]-6-甲酰胺基)-2-甲基苯基)嘧啶-5-基)氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 **3l**

将粗品化合物 **3j** (60 mg, 0.14 mmol)溶于乙二醇二甲醚(2 mL, 国药)和水(0.6 mL, 国药)中, 加入双(三苯基膦)氯化钯(9.6 mg, 0.02 mmol, 阿达玛斯), (2-((4-氨基-6-氯嘧啶-5-基)氧基)乙基))甲基)氨基甲酸叔丁酯 **3k** (50 mg, 0.17 mmol, 采用专利申请 WO2015079417A1 中说明书第 39 页的中间体 INT8 公开的方法制备而得), 碳酸钠(29 mg, 0.27 mmol, 国药), 氮气置换 3 次, 微波 110℃反应 1 小时。加入 5 mL 水, 用乙酸乙酯(5 mL×3)萃取, 合并有机相, 用 5 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 A 纯化得到标题化合物 **3l** (79 mg, 产率: 99.9%)。

25

MS m/z (ESI): 582.5 [M+1]

第十步

N-(3-(6-氨基-5-(2-(甲基氨基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-5-氟-2*H*-螺[苯并呋喃-3,1'-环丙烷]-6-甲酰胺 **3m**

将化合物 **3l** (79 mg, 0.14 mmol)溶于二氯甲烷(1 mL, 国药), 加入三氟乙酸(462 mg, 4.05 mmol, 阿达玛斯), 室温反应 1 小时。减压浓缩, 加入 3 mL 饱和碳酸氢钠溶液, 用乙酸乙酯(3 mL×3)萃取, 合并有机相, 用 3 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到粗品标题化合物 **3m** (65 mg, 产率: 99.4%), 产物不经纯化直接进行下一步反应。

35

MS m/z (ESI): 482.1 [M+1]

第十一步

N-(3-(6-氨基-5-(2-(*N*-甲基丙烯酰胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-5-氟-2*H*-螺[苯并呋喃-3,1'-环丙烷]-6-甲酰胺 **3**

5 将粗品化合物 **3m** (65 mg, 0.13 mmol)溶于二氯甲烷(2 mL, 国药), 加入 *N,N*-二异丙基乙胺(70 mg, 0.54 mmol, 阿达玛斯), -20℃滴加丙烯酰氯(6.2 mg, 0.07 mmol, 国药), -20℃反应 1 小时。加入 3 mL 水, 用二氯甲烷(3 mL×3)萃取, 合并有机相, 用 3 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 A 纯化得到标题化合物 **3** (9 mg, 产率: 12.4%)。

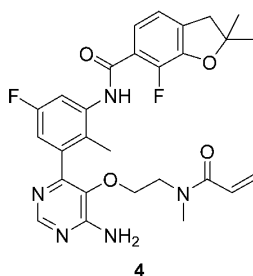
10 MS m/z (ESI): 536.5 [M+1]

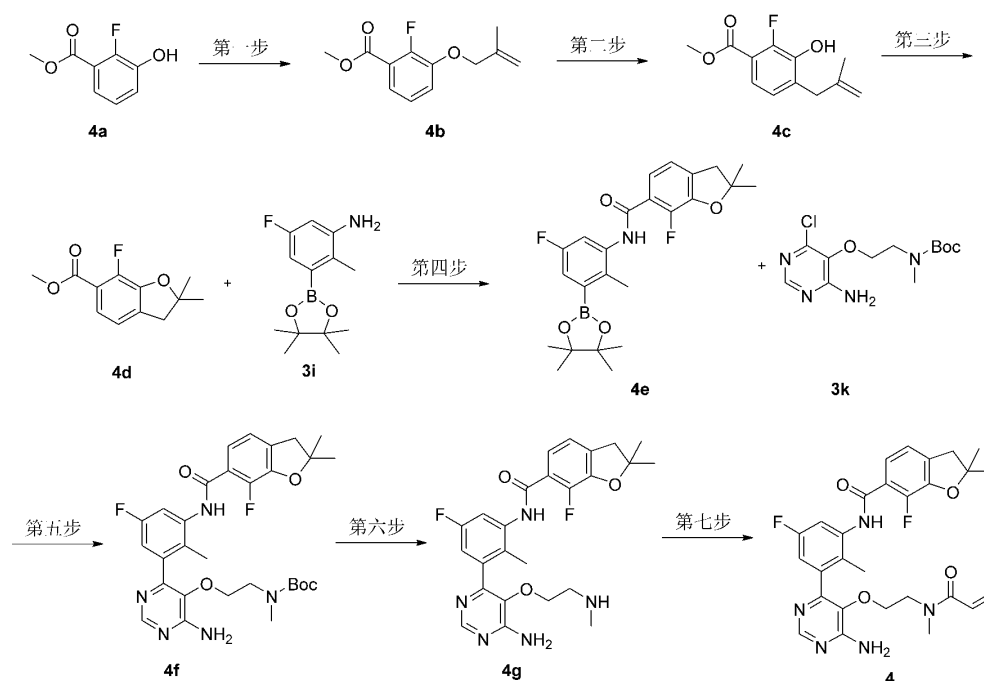
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.77-9.55 (m, 1H), 8.21-8.18 (m, 1H), 7.58-7.51 (m, 1H), 7.20-6.91 (m, 4H), 6.68-6.53 (m, 2H), 6.10-6.02 (m, 1H), 5.61-5.58 (m, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.59-3.45 (m, 4H), 2.55 (s, 3H), 2.01-1.96 (m, 3H), 1.24-1.22 (m, 2H), 1.18-1.17 (m, 2H)。

15

实施例 4

N-(3-(6-氨基-5-(2-(*N*-甲基丙烯酰胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-7-氟-2,2-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-6-甲酰胺 **4**





第一步

2-氟-3-((2-甲基烯丙基)氧基)苯甲酸甲酯 **4b**

将 2-氟-3-羟基苯甲酸甲酯 **4a** (2.0 g, 11.75 mmol, 毕得)溶于乙腈(2 mL)中, 加入碳酸钾(1.95 g, 14.11 mmol, 国药)和 3-溴-2-甲基丙烯(1.91 g, 14.11 mmol, 阿达玛斯), 室温搅拌 16 小时。反应液减压浓缩, 残余物用硅胶柱色谱以洗脱剂体系 A 纯化, 得到标题化合物 **4b** (1.92 g, 产率: 72.8%)。

MS m/z (ESI): 225.1 [M+1]。

第二步

2-氟-3-羟基-4-(2-甲基烯丙基)苯甲酸甲酯 **4c**

将化合物 **4b** (1.7 g, 7.58 mmol)溶于联苯-联苯醚(15 mL)中, 反应液升温至 200℃ 搅拌 2 小时。反应冷却至室温, 直接用硅胶柱色谱以洗脱剂体系 A 纯化, 得到标题化合物 **4c** (570 mg, 产率: 33.5%)。

MS m/z (ESI): 225.1 [M+1]。

第三步

7-氟-2,2-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-6-羧酸甲酯 **4d**

将化合物 **4c** (445 mg, 1.98 mmol)溶于甲酸(15 mL)中, 反应液升温至 110℃ 搅拌 30 分钟。反应冷却至室温, 加入饱和氯化钠溶液(20 mL), 用二氯甲烷萃取(20 mL×3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到标题化合物 **4d** (440 mg, 产率: 98.9%)。

MS m/z (ESI): 225.1 [M+1]。

第四步

7-氟-*N*-(5-氟-2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯基)-2,2-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-6-甲酰胺 **4e**

将化合物 **4d** (200 mg, 0.89 mmol) 与化合物 **3i** (246 mg, 0.98 mmol) 溶于四氢呋喃(8 mL)中, 反应液冷却至 0℃ 后, 加入双(三甲基硅烷基)氨基钠(245 mg, 1.34 mmol, 阿达玛斯), 随后反应液升至室温搅拌 2 小时。反应液加入饱和氯化氨溶液(20 mL), 用二氯甲烷萃取(20 mL×3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用硅胶柱色谱以洗脱剂体系 A 纯化, 得到标题化合物 **4e** (310 mg, 产率: 78.4%)。

MS *m/z* (ESI): 444.1 [M+1]。

10

第五步

(2-((4-氨基-6-(5-氟-3-(7-氟-2,2-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-6-甲酰胺基)-2-甲基苯基)嘧啶-5-基)氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 **4f**

将化合物 **4e** (310 mg, 0.70 mmol), 化合物 **3k** (211 mg, 0.70 mmol), 四(三苯基磷)钼(80 mg, 0.07 mmol, 毕得), 碳酸钾(193 mg, 1.40 mmol)溶于 1,4-二氧六环(4 mL)与水(1 mL)中, 氮气置换 3 次, 于 110℃ 下微波反应 30 分钟。反应液减压浓缩, 残余物用硅胶柱色谱以洗脱剂体系 A 纯化, 得到标题化合物 **4f** (380 mg, 产率: 93.1%)。

15

MS *m/z* (ESI): 584.3 [M+1]。

第六步

N-(3-(6-氨基-5-(2-(甲基氨基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-7-氟-2,2-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-6-甲酰胺 **4g**

将化合物 **4f** (380 mg, 0.65 mmol) 溶于盐酸二氧六环(3 mL, 4 M)中, 室温下搅拌 30 分钟。反应液减压浓缩, 加入 3 mL 饱和碳酸氢钠, 用乙酸乙酯(3 mL×3)萃取, 合并有机相, 用 3 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到标题化合物 **4g**, 无需进一步纯化, 直接用于下一步反应。

25

MS *m/z* (ESI): 484.3 [M+1]。

第七步

N-(3-(6-氨基-5-(2-(*N*-甲基丙烯酰胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-7-氟-2,2-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-6-甲酰胺 **4**

将化合物 **4g** (314 mg, 0.65 mmol) 与 *N,N*-二异丙基乙胺(420 mg, 3.25 mmol, 阿达玛斯)溶于二氯甲烷(5 mL)中, 反应液冷却至 -40℃, 加入丙烯酰氯(59 mg, 0.65 mmol, 阿达玛斯), -40℃ 下搅拌 10 分钟。反应液减压浓缩, 残余物用硅胶柱色谱以洗脱剂体系 B 纯化, 得到标题化合物 **4** (140 mg, 产率: 40.1%)。

30

MS *m/z* (ESI): 538.2 [M+1]。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.89-9.68 (m, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.34 - 7.05 (m, 4H), 7.00 (td, 1H), 6.61 (dt, 1H), 6.06 (ddd, 1H), 5.59 (td, 1H), 3.52 (ddt, 4H),

35

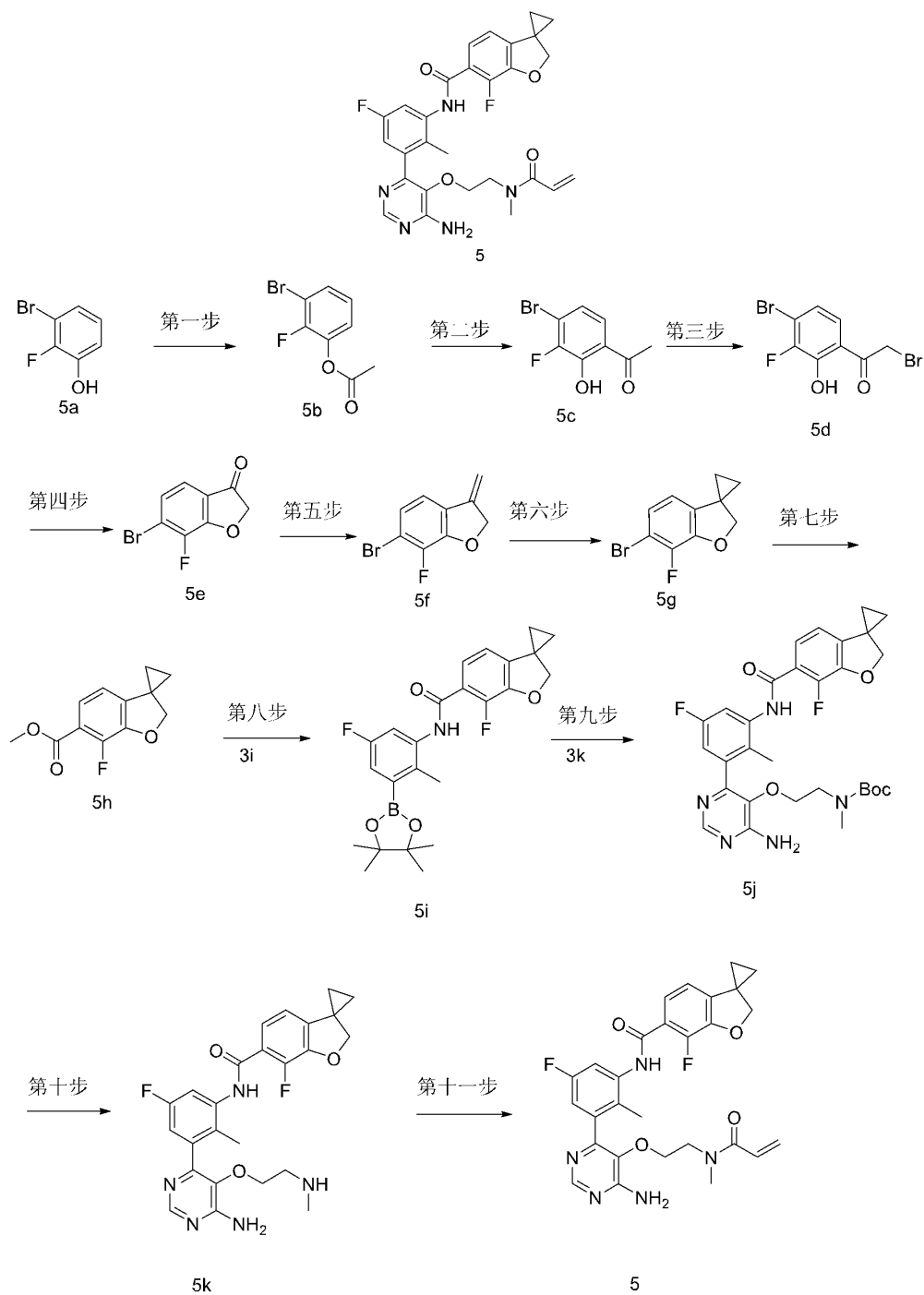
3.16 (s, 2H), 2.81-2.52 (m, 3H), 2.00 (d, 3H), 1.49 (s, 6H).

实施例 5

N-(3-(6-氨基-5-(2-(*N*-甲基丙烯酰胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-7-氟-

5

2*H*-螺[苯并呋喃-3,1'-环丙烷]-6-甲酰胺 5



第一步

3-溴-2-氟苯基乙酸酯 **5b**

将 3-溴-2-氟苯酚 **5a** (5 g, 26.18 mmol, 毕得) 溶解于二氯甲烷(100 mL, 国药), 加入三乙胺(5.3 g, 52.38 mmol, 国药), 0℃滴加乙酰氯 (2.88 g, 36.69 mmol, 国药), 室温反应 1 小时, 加入 50 mL 水, 用二氯甲烷(50 mL×3)萃取, 合并有机相, 用 50 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 用柱层析色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **5b** (4.37 g, 产率: 71.6%)。

第二步

1-(4-溴-3-氟-2-羟基苯基)乙-1-酮 **5c**

将化合物 **5b** (4.37 g, 18.75 mmol)和三氯化铝(5 g, 37.50 mmol, 国药), 加入反应瓶中, 165℃反应 3 小时。冷却至室温, 加入 50mL 冰的稀盐酸, 用二氯甲烷(50 mL×3)萃取, 合并有机相, 用 50 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 用柱层析色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **5c** (3.9 g, 产率: 89.24%)。

MS m/z (ESI): 231.0 [M-1]

第三步

2-溴-1-(4-溴-3-氟-2-羟基苯基)乙-1-酮 **5d**

将化合物 **5c** (3.7 g, 15.87 mmol)溶于乙酸乙酯(50 mL, 国药), 加入溴化铜(7.1 g, 31.78 mmol, 国药), 80℃反应过夜。反应液过滤, 滤液浓缩, 得到标题化合物 **5d** (4.95 g, 产率: 99.94%)。

MS m/z (ESI): 310.9 [M-1]

第四步

6-溴-7-氟苯并呋喃-3(2H)-酮 **5e**

将化合物 **5d** (4.95 g, 15.86 mmol)溶解于乙醇(50 mL, 国药), 加入乙酸钠 (3.92 g, 47.78 mmol), 室温搅拌 1 小时。加入 50 mL 水, 用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取, 合并有机相, 用 50 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 用柱层析色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **5e** (1.59 g, 产率: 43.37%)。

第五步

6-溴-7-氟-3-甲亚基-2,3-二氢苯并呋喃 **5f**

将化合物 **5e** (1.59 g, 6.88 mmol)溶于四氢呋喃(30 mL, 阿达玛斯)中, 加入甲基三苯基溴化磷(4.93 g, 13.80 mmol, 韶远), 氮气置换 3 次, 0℃滴加叔丁醇钾(1M 13.9mL, 13.9 mmol), 室温反应 2 小时。加入 30 mL 水, 用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取, 合并有机相, 用 30 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 用柱层析色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **5f** (190 mg, 产率: 12.05%)。

第六步

6-溴-7-氟-2H-螺[苯并呋喃-3,1'-环丙烷] **5g**

将二乙基锌(1M, 3.32 mL, 3.32 mmol, 阿达玛斯)溶于二氯甲烷(2 mL, 安耐吉), 氮气保护, 0℃滴加三氟乙酸(379 mg, 3.32 mmol, 阿达玛斯), 0℃反应 1 小时, 滴加二碘甲烷(889 mg, 3.32 mmol, 安耐吉), 0℃反应 0.5 小时, 滴加化合物 **5f** (190 mg, 0.83 mmol)的二氯甲烷(1 mL, 安耐吉)溶液, 室温反应 3 小时。加入 15 mL 水, 用乙酸乙酯(15 mL×3)萃取, 合并有机相, 用 15 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 用柱层析色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **5g** (140 mg, 产率: 69.43%)。

第七步

7-氟-2*H*-螺[苯并呋喃-3,1'-环丙烷]-6-羧酸甲酯 **5h**

将化合物 **5g** (140 mg, 0.57 mmol) 溶解于 *N,N*-二甲基乙酰胺(2 mL, 国药), 甲醇(2 mL, 国药), 加入乙酸钡(26 mg, 0.116 mmol, 阿达玛斯), *N,N*-二异丙基乙胺(149 mg, 1.15 mmol, 阿达玛斯), 1,3-双(二苯基膦)丙烷(48 mg, 0.116 mmol, 阿达玛斯), 一氧化碳气体置换 3 次, 80℃反应过夜, 减压浓缩, 用柱层析色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **5h** (100 mg, 产率: 78.13%)。

MS *m/z* (ESI): 223.1 [M+1]

第八步

7-氟-*N*-(5-氟-2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯基)-2*H*-螺[苯并呋喃-3,1'-环丙烷]-6-甲酰胺 **5i**

将化合物 **5h** (50 mg, 0.23 mmol)溶解于四氢呋喃(2 mL, 安耐吉), 加入化合物 **3i** (63 mg, 0.25 mmol), 氮气置换 3 次, 0℃滴加 双(三甲基硅基)氨基钠(2M, 0.17 mL, 0.34 mmol, 阿达玛斯), 室温搅拌 2 小时。加入 5 mL 饱和碳酸氢钠溶液, 用乙酸乙酯(5 mL×3)萃取, 合并有机相, 用 5 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 用柱层析色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **5i** (65 mg, 产率: 65.46%)。

MS *m/z* (ESI): 442.3 [M+1]

第九步

(2-((4-氨基-6-(5-氟-3-(7-氟-2*H*-螺[苯并呋喃-3,1'-环丙烷]-6-甲酰胺基)-2-甲基苯基)嘧啶-5-基)氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 **5j**

将粗品化合物 **5i** (65 mg, 0.15 mmol) 溶于 1,4-二氧六环(2 mL, 国药)和水 (0.6 mL, 国药), 加入[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(22 mg, 0.03 mmol, 毕得), 化合物 **3k** (54 mg, 0.18 mmol), 碳酸钾(61 mg, 0.44 mmol, 国药), 氮气置换 3 次, 90℃反应 2 小时。加入 5 mL 水, 用乙酸乙酯(5 mL×3)萃取, 合并有机相, 用 5 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 用柱层析色谱法以洗脱剂体系 A 纯化得到标题化合物 **5j** (60 mg, 产率: 70%)。

MS *m/z* (ESI): 582.5 [M+1]

第十步

N-(3-(6-氨基-5-(2-(甲基氨基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-7-氟-2*H*-螺[苯并呋喃-3,1'-环丙烷]-6-甲酰胺 **5k**

将粗品化合物 **5j** (60 mg, 0.10 mmol)溶于二氯甲烷(1 mL, 国药), 加入三氟乙酸(462 mg, 4.05 mmol, 阿达玛斯), 室温反应 1 小时。减压浓缩, 加入 3 mL 饱和碳酸氢钠, 用乙酸乙酯(3 mL×3)萃取, 合并有机相, 用 3 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到粗品标题化合物 **5k** (49 mg, 产率: 98.64%), 产物不经纯化直接进行下一步反应。

MS m/z (ESI): 482.1 [M+1]

第十一步

10 *N*-(3-(6-氨基-5-(2-(*N*-甲基丙烯酰胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-7-氟-2*H*-螺[苯并呋喃-3,1'-环丙烷]-6-甲酰胺 **5**

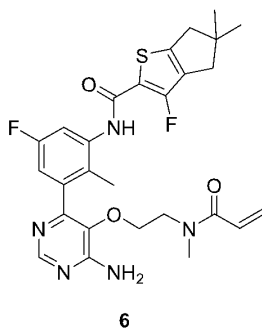
将粗品化合物 **5k** (49 mg, 0.1 mmol)溶于二氯甲烷(2 mL, 国药), 加入 *N,N*-二异丙基乙胺(53 mg, 0.41 mmol, 阿达玛斯), -20℃滴加丙烯酰氯(5.53 mg, 0.06 mmol, 国药), -20℃反应 1 小时。加入 3 mL 水, 用二氯甲烷(3 mL×3)萃取, 合并有机相, 用 3 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 用柱层析色谱法以洗脱剂体系 A 纯化得到标题化合物 **5** (9 mg, 产率: 16.51%)。

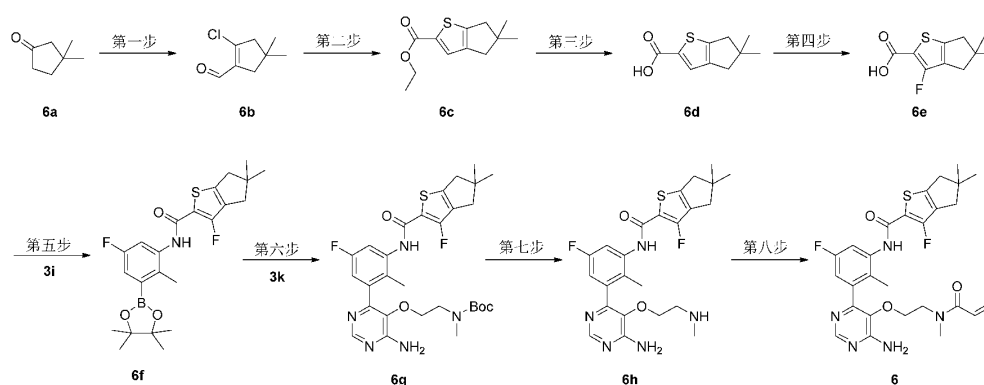
MS m/z (ESI): 536.5 [M+1]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.85-9.64 (m, 1H), 8.21-8.18 (m, 1H), 7.56-7.54 (m, 1H), 7.28-6.97 (m, 4H), 6.81-6.67 (m, 1H), 6.64-6.58 (m, 1H), 6.09-6.03 (m, 1H), 5.62-5.58 (m, 1H), 4.67-4.64 (m, 2H), 3.59-3.45 (m, 3H), 2.80-2.78 (m, 1H), 2.03-1.97 (m, 3H), 1.24-1.14(m, 7H)。

实施例 6

25 *N*-(3-(6-氨基-5-(2-(*N*-甲基丙烯酰胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-3-氟-5,5-二甲基-5,6-二氢-4*H*-环戊并[*b*]噻吩-2-甲酰胺 6





第一步

2-氯-4,4-二甲基环戊-1-烯-1-甲醛 6b

将 3,3-二甲基环戊-1-酮 **6a** (700 mg, 6.24 mmol, 毕得)溶于二氯甲烷(40 mL)中, 室温下加入 *N,N*-二甲基甲酰胺(1.14 g, 15.6 mmol, 国药), 反应液加热至 40℃, 随后加入三氯氧磷(2.0 g, 13.1 mmol, 国药), 40℃下搅拌 16 小时。反应液冷却至室温, 加入磷酸钾水溶液(2 mL, 4 M)淬灭反应, 用二氯甲烷萃取(20 mL×3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到标题化合物 **6b**, 无需进一步纯化, 直接用于下一步反应。

10

第二步

5,5-二甲基-5,6-二氢-4*H*-环戊并[*b*]噻吩-2-羧酸乙酯 6c

将化合物 **6b** (500 mg, 3.15 mmol)溶于二氯甲烷(5 mL)中, 加入巯基乙酸乙酯(416 mg, 3.46 mmol, 阿达玛斯)和三乙胺(988 mg, 9.77 mmol, 国药), 40℃下搅拌 16 小时。反应液减压浓缩, 残余物用硅胶柱色谱以洗脱剂体系 A 纯化, 得到标题化合物 **6c** (340 mg, 产率: 48.1%)。

15

MS *m/z* (ESI): 225.1 [*M*+1]。

第三步

5,5-二甲基-5,6-二氢-4*H*-环戊并[*b*]噻吩-2-甲酸 6d

将化合物 **6c** (200 mg, 0.89 mmol)溶于四氢呋喃(2 mL)与甲醇(2 mL)中, 加入氢氧化锂水溶液(60 mg, 1.35 mmol, 2 mL), 60℃下搅拌 1 小时。加入 1 N 盐酸调节反应液 pH=1, 用二氯甲烷萃取(20 mL×3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到标题化合物 **6d** (170 mg, 产率: 97.1%)。

20

MS *m/z* (ESI): 197.2 [*M*+1]。

第四步

3-氟-5,5-二甲基-5,6-二氢-4*H*-环戊并[*b*]噻吩-2-甲酸 6e

将化合物 **6d** (83 mg, 0.42 mmol)溶于四氢呋喃(3 mL)中, 反应液冷却至-78℃, 向其中滴加正丁基锂(68 mg, 1.06 mmol, 阿达玛斯), -78℃下搅拌 2 小时。随后加入 *N*-氟代双苯磺酰胺(333 mg, 1.06 mmol, 韶远), 反应液升至室温继续搅拌 1 小时。加入饱和氯化铵溶液(10 mL)淬灭反应, 用二氯甲烷萃取(20 mL×3), 合并有机

25

相，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，得到标题化合物 **6e**，无需进一步纯化，直接用于下一步反应。

MS *m/z* (ESI): 215.1 [M+1]。

第五步

- 5 3-氟-*N*-(5-氟-2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯基)-5,5-二甲基-5,6-二氢-4*H*-环戊并[*b*]噻吩-2-甲酰胺 **6f**

将化合物 **6e** (85 mg, 0.4 mmol)与化合物 **3i** (100 mg, 0.4 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(3 mL)中，加入 2-(7-氮杂苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脒六氟磷酸酯(228 mg, 0.6 mmol, 阿达玛斯)与 *N,N*-二异丙基乙胺(129 mg, 1.0 mmol, 阿达玛斯)，随后反应液升至 70℃搅拌 16 小时。反应液减压浓缩，残余物用硅胶柱色谱以洗脱剂体系 A 纯化，得到标题化合物 **6f** (70 mg, 产率: 39.1%)。

MS *m/z* (ESI): 448.2 [M+1]。

第六步

- 15 (2-((4-氨基-6-(5-氟-3-(3-氟-5,5-二甲基-5,6-二氢-4*H*-环戊并[*b*]噻吩-2-甲酰胺基)-2-甲基苯基)嘧啶-5-基)氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 **6g**

将化合物 **6f** (70 mg, 0.15 mmol)，化合物 **3k** (50 mg, 0.16 mmol)，四(三苯基磷)钼(18 mg, 0.015 mmol, 毕得)，碳酸钾(43 mg, 0.31 mmol, 国药)溶于 1,4-二氧六环(2 mL)与水(0.5 mL)中，氮气置换 3 次，于 110℃下微波反应 30 分钟。反应液减压浓缩，残余物用硅胶柱色谱以洗脱剂体系 A 纯化，得到标题化合物 **6g** (80 mg, 产率: 87.0%)。

MS *m/z* (ESI): 588.5 [M+1]。

第七步

- 25 *N*-(3-(6-氨基-5-(2-(甲基氨基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-3-氟-5,5-二甲基-5,6-二氢-4*H*-环戊并[*b*]噻吩-2-甲酰胺 **6h**

将化合物 **6g** (80 mg, 0.14 mmol)溶于盐酸二氧六环(3 mL, 4 M)中，室温下搅拌 30 分钟。反应液减压浓缩，加入 3 mL 饱和碳酸氢钠溶液，用乙酸乙酯(3 mL×3)萃取，合并有机相，用 3 mL 饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，得到标题化合物 **6h**，无需进一步纯化，直接用于下一步反应。

MS *m/z* (ESI): 488.5 [M+1]。

- 30 第八步

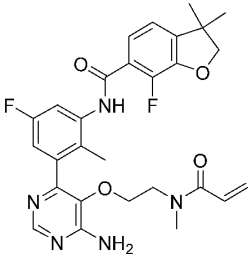
N-(3-(6-氨基-5-(2-(*N*-甲基丙烯酰胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-3-氟-5,5-二甲基-5,6-二氢-4*H*-环戊并[*b*]噻吩-2-甲酰胺 **6**

35 将化合物 **6h** (66 mg, 0.13 mmol)与 *N,N*-二异丙基乙胺(87 mg, 0.67 mmol, 阿达玛斯)溶于二氯甲烷(3 mL)中，反应液冷却至-40℃，加入丙烯酰氯(12 mg, 0.13 mmol, 阿达玛斯)，-40℃下搅拌 10 分钟。反应液减压浓缩，残余物用硅胶柱色谱以洗脱剂体系 B 纯化，得到标题化合物 **6** (12 mg, 产率: 16.3%)。

MS m/z (ESI): 542.3 [M+1]。
¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.17-8.95 (m, 1H), 8.21-8.18 (m, 1H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.22-6.94 (m, 3H), 6.64 (ddd, 1H), 6.07 (ddd, 1H), 5.59 (ddd, 1H), 3.61-3.43 (m, 4H), 2.78-2.77 (m, 3H), 2.60-2.59 (m, 2H), 2.43 (s, 2H), 1.99-1.91 (m, 3H), 1.23 (s, 6H)。

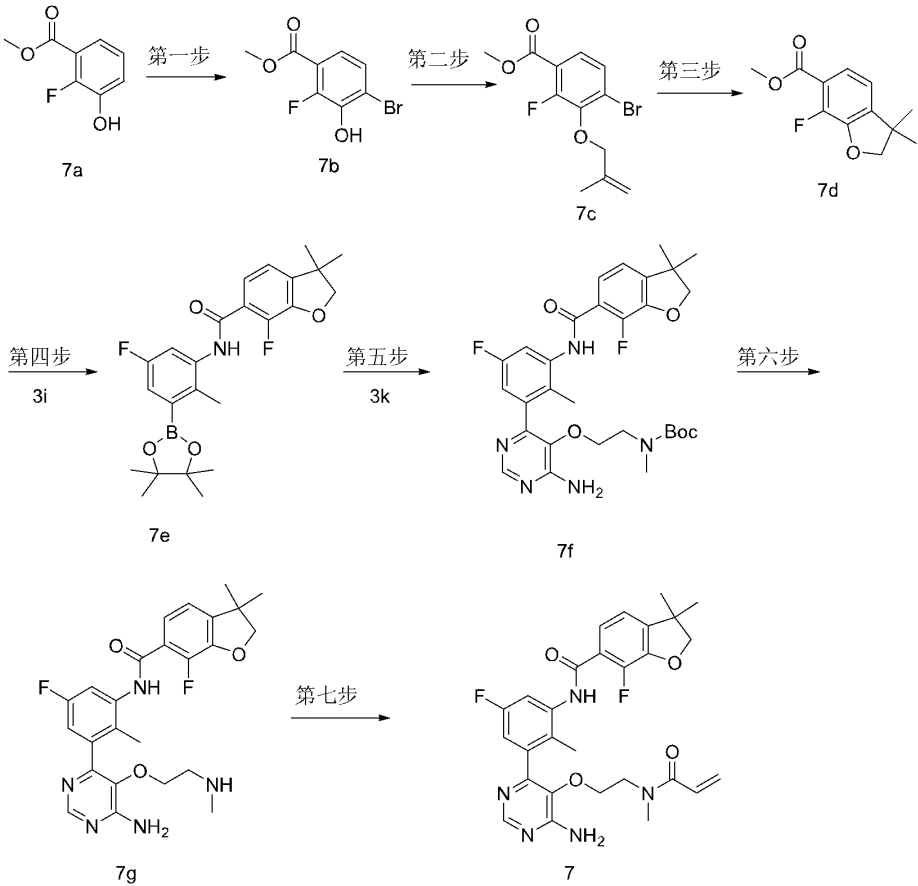
实施例 7

N-(3-(6-氨基-5-(2-(N-甲基丙烯酰胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-7-氟-3,3-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-6-甲酰胺 7



7

10



第一步

4-溴-2-氟-3-羟基苯甲酸甲酯 **7b**

将 2-氟-3-羟基苯甲酸甲酯 **7a** (500 mg, 2.94 mmol, 韶远)溶于氯仿(5 mL), 0°C 滴加溴(564 mg, 3.53 mmol, 国药)的乙酸 (5 mL, 国药)溶液, 室温反应 12 小时。加入 20 mL 硫代硫酸钠溶液, 用二氯甲烷(20 mL×3)萃取, 合并有机相, 用 20 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用柱层析色
5 谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **7b** (730 mg, 产率: 99.7%)。
MS m/z (ESI): 247.0 [M-1]

第二步

4-溴-2-氟-3-((2-甲基烯丙基)氧基)苯甲酸甲酯 **7c**

10 将化合物 **7b** (730 mg, 2.93 mmol)溶于乙腈(10 mL), 加入碳酸钾(608 mg, 4.40 mmol, 国药), 0°C滴加 3-溴-2-甲基丙-1-烯(475 mg, 3.52 mmol, 阿达玛斯), 滴完室温反应 12 小时, 加入 15 mL 水, 用乙酸乙酯(15 mL×3)萃取, 合并有机相, 用 15 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **7c** (780 mg, 产率: 87.8%)。

第三步

7-氟-3,3-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-6-羧酸甲酯 **7d**

将化合物 **7c** (780 mg, 2.57 mmol)溶解于 *N,N*-二甲基甲酰胺(20 mL), 加入四乙基氯化铵(470 mg, 2.84 mmol, 百灵威), 甲酸钠(193 mg, 2.84 mmol, 韶远), 乙酸钡(58 mg, 0.26 mmol, 阿达玛斯), 无水乙酸钠(634 mg, 7.73 mmol, 国药), 氮气
20 置换 3 次, 100°C反应过夜, 加入 15 mL 水, 用乙酸乙酯(15 mL×3)萃取, 合并有机相, 用 15 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **7d** (40 mg, 产率: 6.9%)。

第四步

7-氟-*N*-(5-氟-2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯基)-3,3-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-6-甲酰胺 **7e**

25 将化合物 **7d** (40 mg, 0.18 mmol)溶解于四氢呋喃(2 mL), 加入化合物 **3i** (50 mg, 0.20 mmol,), 氮气置换 3 次, 0°C滴加双(三甲基硅基)氨基钠(2 M, 0.14 mL, 0.28 mmol, 阿达玛斯), 室温搅拌 2 小时。加入 10 mL 饱和碳酸氢钠溶液, 用乙酸乙酯 (10 mL×3)萃取, 合并有机相, 用 10 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **7e** (53 mg, 产率: 67.0%)。

MS m/z (ESI): 444.3 [M+1]

第五步

(2-((4-氨基-6-(5-氟-3-(7-氟-3,3-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-6-甲酰胺基)-2-甲基苯基)嘧啶-5-基)氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 **7f**

35 将化合物 **7e** (53 mg, 0.12 mmol)溶于 1,4-二氧六环(2 mL)和水(0.6 mL), 加入

[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(17.5 mg, 0.02 mmol, 毕得), 化合物 **3k** (43.5 mg, 0.14 mmol), 碳酸钾(34 mg, 0.25 mmol, 国药), 氮气置换 3 次, 90°C 反应 2 小时。加入 5 mL 水, 用乙酸乙酯(5 mL×3)萃取, 合并有机相, 用 5 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用柱层析色谱法以洗脱剂体系 A 纯化得到标题化合物 **7f** (69 mg, 产率: 98.9%)。

MS m/z (ESI): 584.4 [M+1]

第六步

N-(3-(6-氨基-5-(2-(甲基氨基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-7-氟-3,3-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-6-甲酰胺 **7g**

10 将化合物 **7f** (69 mg, 0.12 mmol) 溶于二氯甲烷(2 mL), 加入三氟乙酸(770 mg, 6.75 mmol, 阿达玛斯), 室温反应 1 小时。反应液减压浓缩, 加入 5 mL 饱和碳酸氢钠溶液, 用乙酸乙酯(5 mL×3)萃取, 合并有机相, 用 5 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到粗品标题化合物 **7g** (57 mg, 产率: 99.7%), 产物不经纯化直接进行下一步反应。

15 MS m/z (ESI): 484.5 [M+1]

第七步

N-(3-(6-氨基-5-(2-(*N*-甲基丙烯酰胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-7-氟-3,3-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-6-甲酰胺 **7**

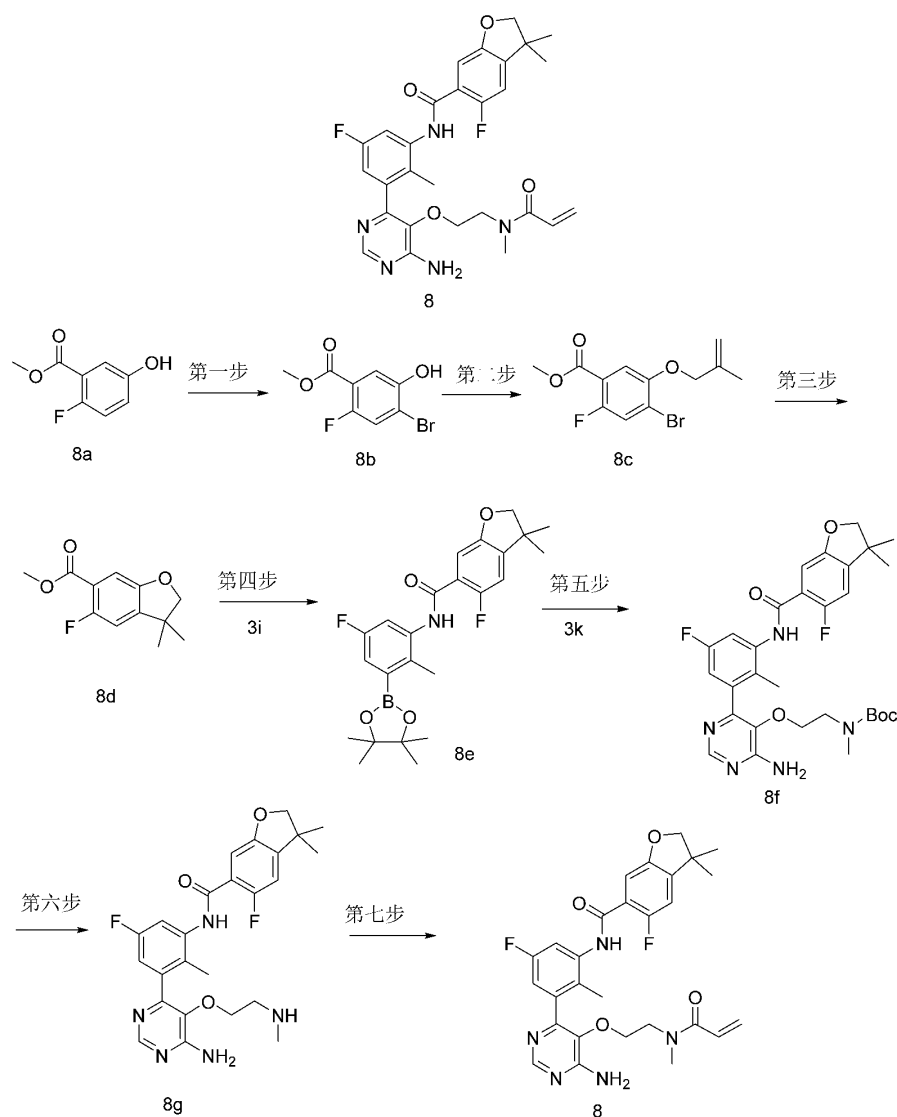
20 将粗品化合物 **7g** (57 mg, 0.12 mmol) 溶于二氯甲烷(2 mL), 加入 *N,N*-二异丙基乙胺(61 mg, 0.47 mmol, 阿达玛斯), -20°C 滴加丙烯酰氯(9 mg, 0.10 mmol, 国药), -20°C 反应 1 小时。加入 10 mL 水, 用二氯甲烷(10 mL×3)萃取, 合并有机相, 用 10 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 A 纯化得到标题化合物 **7** (9 mg, 产率: 14.2%)。

MS m/z (ESI): 538.3 [M+1]

25 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.92-9.72 (m, 1H), 8.21-8.18 (m, 1H), 7.55-7.48 (m, 1H), 7.33-6.97 (m, 5H), 6.65-6.58 (m, 1H), 6.09-6.03 (m, 1H), 5.62-5.57 (m, 1H), 4.42-4.41 (m, 2H), 3.59-3.45 (m, 4H), 2.53 (s, 3H), 2.03-1.98 (m, 3H), 1.36-1.24 (m, 6H)。

实施例 8

30 *N*-(3-(6-氨基-5-(2-(*N*-甲基丙烯酰胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-5-氟-3,3-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-6-甲酰胺 **8**



第一步

4-溴-2-氟-5-羟基苯甲酸甲酯 **8b**

- 5 将 2-氟-5-羟基苯甲酸甲酯 **8a** (1 g, 2.94 mmol, 毕得)溶于氯仿(10 mL), 0°C滴加溴(1.41 g, 8.82 mmol, 国药)的乙酸(10 mL, 国药)溶液, 室温反应 12 小时。加入 40 mL 硫代硫酸钠溶液, 用二氯甲烷(40 mL×3)萃取, 合并有机相, 用 40 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **8b** (290 mg, 产率: 19.8%)。

- 10 MS m/z (ESI): 246.8 [M-1]

第二步

4-溴-2-氟-5-((2-甲基烯丙基)氧基)苯甲酸甲酯 **8c**

将化合物 **8b** (290 mg, 1.16 mmol)溶于乙腈(5 mL), 加入碳酸钾(242 mg, 1.75

mmol, 国药), 0°C滴加 3-溴-2-甲基丙-1-烯(475 mg, 3.52 mmol, 阿达玛斯), 室温反应 12 小时, 加入 15 mL 水, 用乙酸乙酯(15 mL×3)萃取, 合并有机相, 用 15 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **8c** (320 mg, 产率: 90.7%)。

5

第三步

5-氟-3,3-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-6-羧酸甲酯 **8d**

将化合物 **8c** (170 mg, 0.56 mmol)溶解于 *N,N*-二甲基甲酰胺(8 mL), 加入四乙基氯化铵(102 mg, 0.62 mmol, 百灵威), 甲酸钠(42 mg, 0.62 mmol, 韶远), 乙酸钡(12.6 mg, 0.06 mmol, 阿达玛斯), 无水乙酸钠(138 mg, 1.68 mmol, 国药), 氮气置换 3 次, 100°C反应过夜, 加入 15 mL 水, 用乙酸乙酯(15 mL×3)萃取, 合并有机相, 用 15 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **8d** (65 mg, 产率: 52.0%)。

10

第四步

5-氟-*N*-(5-氟-2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯基)-3,3-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-6-甲酰胺 **8e**

15

将化合物 **8d** (65 mg, 0.29 mmol)溶解于四氢呋喃(2 mL), 加入化合物 **3i** (81 mg, 0.32 mmol,), 氮气置换 3 次, 0°C滴加双(三甲基硅基)氨基钠(2 M, 0.22 mL, 0.44 mmol, 阿达玛斯), 室温搅拌 2 小时。加入 10 mL 饱和碳酸氢钠溶液, 用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取, 合并有机相, 用 10 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **8e** (90 mg, 产率: 70.0%)。

20

MS *m/z* (ESI): 444.3 [M+1]

第五步

(2-((4-氨基-6-(5-氟-3-(5-氟-3,3-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-6-甲酰胺基)-2-甲基苯基)嘧啶-5-基)氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 **8f**

25

将化合物 **8e** (90 mg, 0.20 mmol)溶于 1,4-二氧六环(2 mL)和水(0.6 mL), 加入 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(30 mg, 0.04 mmol, 毕得), 化合物 **3k** (74 mg, 0.24 mmol), 碳酸钾(57 mg, 0.41 mmol, 国药), 氮气置换 3 次, 90°C反应 2 小时。加入 5 mL 水, 用乙酸乙酯(5 mL×3)萃取, 合并有机相, 用 5 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 A 纯化得到标题化合物 **8f** (110 mg, 产率: 92.8%)。

30

MS *m/z* (ESI): 584.6 [M+1]

第六步

N-(3-(6-氨基-5-(2-(甲基氨基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-5-氟-3,3-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-6-甲酰胺 **8g**

35

将化合物 **8f** (110 mg, 0.19 mmol)溶于二氯甲烷(2 mL), 加入三氟乙酸(770 mg,

6.75 mmol, 阿达玛斯), 室温反应 1 小时。减压浓缩, 加入 5 mL 饱和碳酸氢钠溶液, 用乙酸乙酯(5 mL×3)萃取, 合并有机相, 用 5 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到粗品标题化合物 **8g** (91 mg, 产率: 99.9%), 产物不经纯化直接进行下一步反应。

5 MS m/z (ESI): 484.3 [M+1]

第七步

N-(3-(6-氨基-5-(2-(*N*-甲基丙烯酰胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-5-氟-3,3-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-6-甲酰胺 **8**

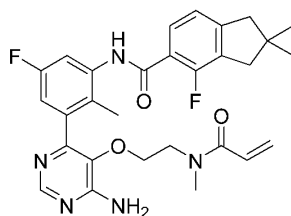
10 将粗品化合物 **8g** (91 mg, 0.19 mmol)溶于二氯甲烷(2 mL), 加入 *N,N*-二异丙基乙胺(98 mg, 0.76 mmol, 阿达玛斯), -20°C滴加丙烯酰氯(10.3 mg, 0.11 mmol, 国药), -20°C反应 1 小时。加入 10 mL 水, 用二氯甲烷(10 mL×3)萃取, 合并有机相, 用 10 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 A 纯化得到标题化合物 **8** (22 mg, 产率: 21.7%)。

MS m/z (ESI): 538.4 [M+1]

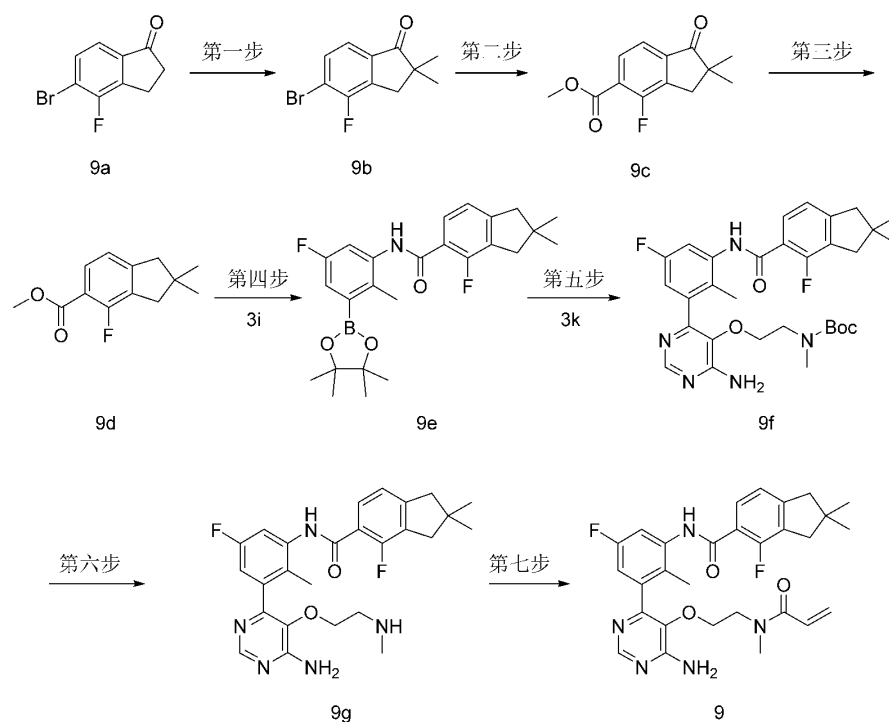
15 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.85-9.64 (m, 1H), 8.21-8.18 (m, 1H), 7.63-7.50 (m, 1H), 7.33-6.96 (m, 5H), 6.67-6.58 (m, 1H), 6.09-6.03 (m, 1H), 5.62-5.57 (m, 1H), 4.30-4.29 (m, 2H), 3.59-3.45 (m, 4H), 2.53 (s, 3H), 2.03-1.98 (m, 3H), 1.34-1.24 (m, 6H)。

实施例 9

20 *N*-(3-(6-氨基-5-(2-(*N*-甲基丙烯酰胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-氟-2,2-二甲基-2,3-二氢-1*H*-茚-5-甲酰胺 **9**



9



第一步

5-溴-4-氟-2,2-二甲基-2,3-二氢-1H-茚-1-酮 **9b**

干燥的烧瓶中, 将 5-溴-4-氟-2,3-二氢-1H-茚-1-酮 **9a** (1 g, 4.37 mmol, 毕得) 溶解于 *N,N*-二甲基甲酰胺(20 mL), 室温搅拌下加入氢化钠(418 mg, 10.91 mmol, 纯度 60%, 国药), 室温搅拌 10 分钟, 加入碘甲烷(4.3 g, 30.56 mmol, 阿达玛斯), 室温搅拌 12 小时。将反应液缓慢滴加入搅拌着的 50 mL 冰水, 用乙醚(50 mL×2)萃取, 合并有机相, 50 mL 水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **9b** (800 mg, 产率: 71.27%)。

第二步

4-氟-2,2-二甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-茚-5-羧酸甲酯 **9c**

将化合物 **9b** (800 mg, 3.11 mmol)、三乙胺(944.6 mg, 9.33 mmol, 国药)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(341.5 mg, 0.47 mmol, 毕得)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(8 mL)和甲醇(24 mL), 氮气置换 2 次, 通入 3 个大气压的一氧化碳气体, 100°C 反应 12 小时。反应液冷却到室温, 减压浓缩, 残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **9c** (85 mg, 产率: 11.56%)。

第三步

4-氟-2,2-二甲基-2,3-二氢-1H-茚-5-羧酸甲酯 **9d**

干燥的烧瓶中, 将化合物 **9c** (70 mg, 0.30 mmol) 溶解于三氟乙酸(2 mL, 国药), 室温搅拌下加入三乙基硅烷(172.3 mg, 1.48 mmol, 韶远), 室温搅拌 7 小时。反应液中加入 10 mL 水, 用乙酸乙酯(10 mL×2)萃取, 合并有机相, 用 10 mL 饱和氯化

钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **9d** (65 mg, 产率: 98.7%)。

第四步

5 4-氟-*N*-(5-氟-2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯基)-2,2-二甲基-2,3-二氢-1*H*-茚-5-甲酰胺 **9e**

将化合物 **9d** (70 mg, 0.31 mmol) 溶解于四氢呋喃 (2 mL), 加入化合物 **3i** (87 mg, 0.35 mmol), 氮气置换 3 次, 0°C 滴加双(三甲基硅基)氨基钠 (2 M, 0.24 mL, 0.47 mmol, 阿达玛斯), 室温搅拌 2 小时。加入 5 mL 饱和碳酸氢钠溶液, 用乙酸乙酯 (5 mL×3) 萃取, 合并有机相, 用 10 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **9e** (43.7 mg, 产率: 31.44%)。

MS m/z (ESI): 442.3 [M+1]

第五步

15 (2-((4-氨基-6-(5-氟-3-(4-氟-2,2-二甲基-2,3-二氢-1*H*-茚-5-甲酰胺基)-2-甲基苯基)嘧啶-5-基)氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 **9f**

将化合物 **9e** (43.73 mg, 0.1 mmol) 溶于乙二醇二甲醚 (1.4 mL) 和水 (0.5 mL) 中, 加入双(三苯基膦)氯化钯 (3.5 mg, 0.005 mmol, 阿达玛斯)、化合物 **3k** (30 mg, 0.1 mmol) 和碳酸钠 (31.5 mg, 0.3 mmol, 国药), 氮气吹扫置换 10 分钟, 微波 110°C 反应 40 分钟。加入 10 mL 水, 用乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取, 合并有机相, 用 10 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 A 纯化得到标题化合物 **9f** (44 mg, 产率: 76.34%)。

MS m/z (ESI): 582.4 [M+1]

第六步

25 *N*-(3-(6-氨基-5-(2-(甲基氨基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-氟-2,2-二甲基-2,3-二氢-1*H*-茚-5-甲酰胺 **9g**

将化合物 **9f** (44 mg, 0.08 mmol) 溶于二氯甲烷 (1.5 mL), 加入三氟乙酸 (1.07 g, 9.42 mmol, 阿达玛斯), 室温反应 1 小时。减压浓缩, 加入 5 mL 饱和碳酸氢钠溶液, 用乙酸乙酯 (5 mL×3) 萃取, 合并有机相, 用 5 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到粗品标题化合物 **9g** (36 mg, 产率: 98.8%), 产物不经纯化直接进行下一步反应。

MS m/z (ESI): 482.4 [M+1]

第七步

35 *N*-(3-(6-氨基-5-(2-(*N*-甲基丙烯酰胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-氟-2,2-二甲基-2,3-二氢-1*H*-茚-5-甲酰胺 **9**

将粗品化合物 **9g** (36 mg, 0.07 mmol) 溶于二氯甲烷 (1.5 mL), 加入 *N,N*-二异丙基乙胺 (48.3 mg, 0.37 mmol, 阿达玛斯), -20°C 滴加丙烯酰氯 (6.8 mg, 0.07 mmol,

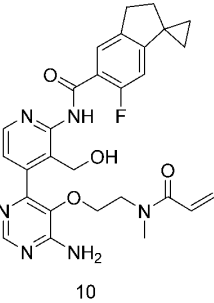
国药), -20℃反应 10 分钟。加入 5 mL 水, 用二氯甲烷(5 mL×3)萃取, 合并有机相, 用 5 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物经过高效液相色谱(色谱柱: welch Ultimate PFP, 5μm 30*150 mm; 流动相: 水相(10 mM 碳酸氢铵)和乙腈, 梯度配比: 水相 30%-95%)纯化, 得到标题化合物 **9** (3.5 mg, 产率: 8.74%)。

MS m/z (ESI): 536.3 [M+1]

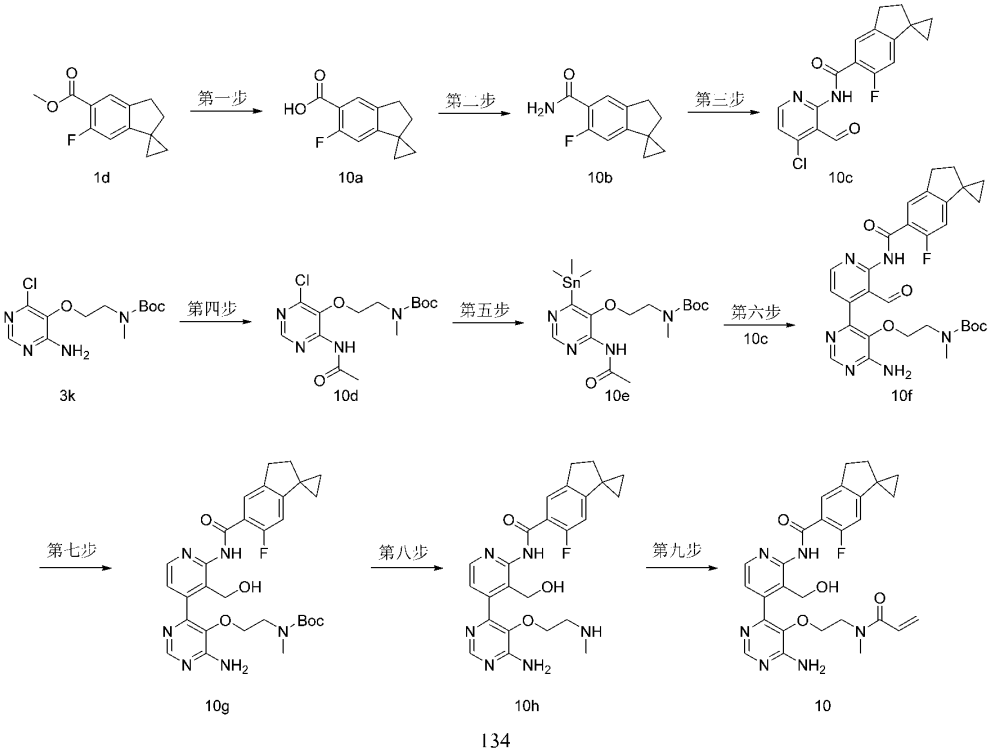
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.65-8.59 (m, 1H), 8.43-8.36 (m, 1H), 8.17-8.10 (m, 1H), 8.03-8.00 (m, 1H), 7.16-7.14 (m, 1H), 7.00-6.97 (m, 1H), 6.61-6.53(m, 1H), 6.40-6.34 (m, 1H), 5.89 (s, 2H), 5.73-5.71 (m, 1H), 3.64-3.55 (m, 4H), 2.99 (s, 3H), 2.89-2.85 (m, 3H), 2.26-2.16 (m, 3H), 2.04-2.02 (m, 1H), 1.28-1.23 (m, 6H)。

实施例 10

N-(4-(6-氨基-5-(2-(*N*-甲基丙烯酰胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-3-(羟甲基)吡啶-2-基)-6'-氟-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-茚]-5'-甲酰胺 **10**



15



第一步

6'-氟-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-茛]-5'-甲酸 **10a**

将化合物 **1d** (560 mg, 2.54 mmol)溶于四氢呋喃(10 mL)和水(3 mL), 加入氢氧化锂(1.07 g, 25.50 mmol, 阿达玛斯), 室温反应 2 小时。加入 1 M 盐酸调节 pH=1, 5 用二氯甲烷(10 mL×3)萃取, 合并有机相, 用 10 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到标题化合物 **10a** (524 mg, 产率: 99.9%)。MS m/z (ESI): 207.1 [M+1]

第二步

6'-氟-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-茛]-5'-甲酰胺 **10b**

10 将化合物 **10a** (524 mg, 2.54 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(7 mL), 加入氯化铵(164 mg, 3.06 mmol, 国药)、*N,N*-二异丙基乙胺(1.32 g, 10.21 mmol, 阿达玛斯)和 2-(7-氮杂苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(1.45 g, 3.81 mmol, 阿达玛斯), 室温反应 16 小时。加入 10 mL 水, 用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取, 合并有机相, 用 10 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **10b** (450 mg, 产率: 86.3%)。15 MS m/z (ESI): 206.1 [M+1]

第三步

N-(4-氯-3-甲酰基吡啶-2-基)-6'-氟-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-茛]-5'-甲酰胺 **10c**

将化合物 **10b** (200 mg, 0.97 mmol)、2-溴-4-氯吡啶-3-甲醛(257 mg, 1.16 mmol, 毕得)、三(二亚苄基丙酮)二钯(89 mg, 0.09 mmol, 毕得)、4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽(113 mg, 0.19 mmol, 韶远)和碳酸铯(635 mg, 1.95 mmol, 阿达玛斯)溶于 1,4-二氧六环(10 mL)中, 氮气置换 3 次, 于 90°C 下反应 5 小时。反应液减压浓缩, 残余物用硅胶柱色谱以洗脱剂体系 A 纯化, 得到标题化合物 **10c** (85 mg, 产率: 25.3%)。20 MS m/z (ESI): 345.2 [M+1]。25

第四步

(2-((4-乙酰胺基-6-氯嘧啶-5-基)氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 **10d**

将化合物 **3k** (3 g, 9.91 mmol)溶于二氯甲烷(60 mL), 加入吡啶(3.13 g, 39.57 mmol, 国药)和乙酸酐(2.02 g, 19.79 mmol, 国药), 室温反应 16 小时。加入 50 mL 30 水, 用二氯甲烷(30 mL×2)萃取, 合并有机相, 用 50 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **10d** (2.57 g, 产率: 75.2%)。MS m/z (ESI): 345.3 [M+1]

第五步

35 (2-((4-乙酰胺基-6-(三甲基锡基)嘧啶-5-基)氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 **10e**
将化合物 **10d** (200 mg, 0.58 mmol)溶于甲苯(10 mL), 加入三苯基砷(36 mg,

0.12 mmol, 伊诺凯)、四(三苯基膦)钯(67 mg, 0.06 mmol, 毕得)和六甲基二锡(380 mg, 1.16 mmol, 阿达玛斯), 氮气置换 3 次, 于 120°C 下反应 16 小时。反应液减压浓缩得到标题化合物 **10e**, 粗产品无需纯化, 直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI): 475.2 [M+2]。

5

第六步

(2-((4-氨基-6-(2-(6'-氟-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-茛]-5'-甲酰胺基)-3-甲酰基吡啶-4-基)嘧啶-5-基)氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 **10f**

将化合物 **10e** (236 mg, 0.50 mmol) 溶于 1,4-二氧六环(10 mL), 加入化合物 **10c** (85 mg, 0.25 mmol)、碘化亚铜(95 mg, 0.50 mmol, 乐研)和双(三苯基膦)氯化钯(70 mg, 0.10 mmol, 阿达玛斯), 氮气置换 3 次, 于 90°C 下反应 30 分钟。反应液减压浓缩, 残余物用硅胶柱色谱以洗脱剂体系 A 纯化, 得到标题化合物 **10f** (115 mg, 产率: 40.0%)。

MS m/z (ESI): 577.5 [M+1]。

第七步

15 (2-((4-氨基-6-(2-(6'-氟-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-茛]-5'-甲酰胺基)-3-(羟甲基)吡啶-4-基)嘧啶-5-基)氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 **10g**

将化合物 **10f** (115 mg, 0.20 mmol) 溶于甲醇(5 mL), 加入硼氢化钠(8 mg, 0.21 mmol, 国药), 室温反应 30 分钟。加入 1 N 盐酸(1 mL)淬灭反应, 加入 10 mL 水, 用二氯甲烷(10 mL×2)萃取, 合并有机相, 用 10 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到标题化合物 **10g** (58 mg, 产率: 50.4%)。

MS m/z (ESI): 579.2 [M+1]

第八步

N-(4-(6-氨基-5-(2-(甲基氨基)乙氧基)嘧啶-4-基)-3-(羟甲基)吡啶-2-基)-6'-氟-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-茛]-5'-甲酰胺 **10h**

25 将化合物 **10g** (58 mg, 0.10 mmol) 溶于二氯甲烷(2 mL), 加入三氟乙酸(924 mg, 8.10 mmol, 阿达玛斯), 室温反应 1 小时。减压浓缩, 加入 3 mL 饱和碳酸氢钠, 用乙酸乙酯(3 mL×3)萃取, 合并有机相, 用 3 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到粗品标题化合物 **10h** (47 mg, 产率: 98.1%), 产物不经纯化直接进行下一步反应。

30 MS m/z (ESI): 479.2 [M+1]

第九步

N-(4-(6-氨基-5-(2-(*N*-甲基丙烯酰胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-3-(羟甲基)吡啶-2-基)-6'-氟-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-茛]-5'-甲酰胺 **10**

35 将粗品化合物 **10h** (47 mg, 0.10 mmol) 溶于二氯甲烷(1 mL), 加入 *N,N*-二异丙基乙胺(565 mg, 4.37 mmol, 阿达玛斯), -20°C 滴加丙烯酰氯(9.5 mg, 0.10 mmol, 国药), -20°C 反应 1 小时。加入 3 mL 水, 用二氯甲烷(3 mL×3)萃取, 合并有机相,

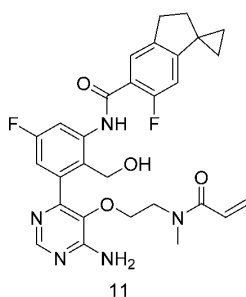
用 3 mL 饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 A 纯化得到标题化合物 **10** (1.8 mg，产率：3.4%)。

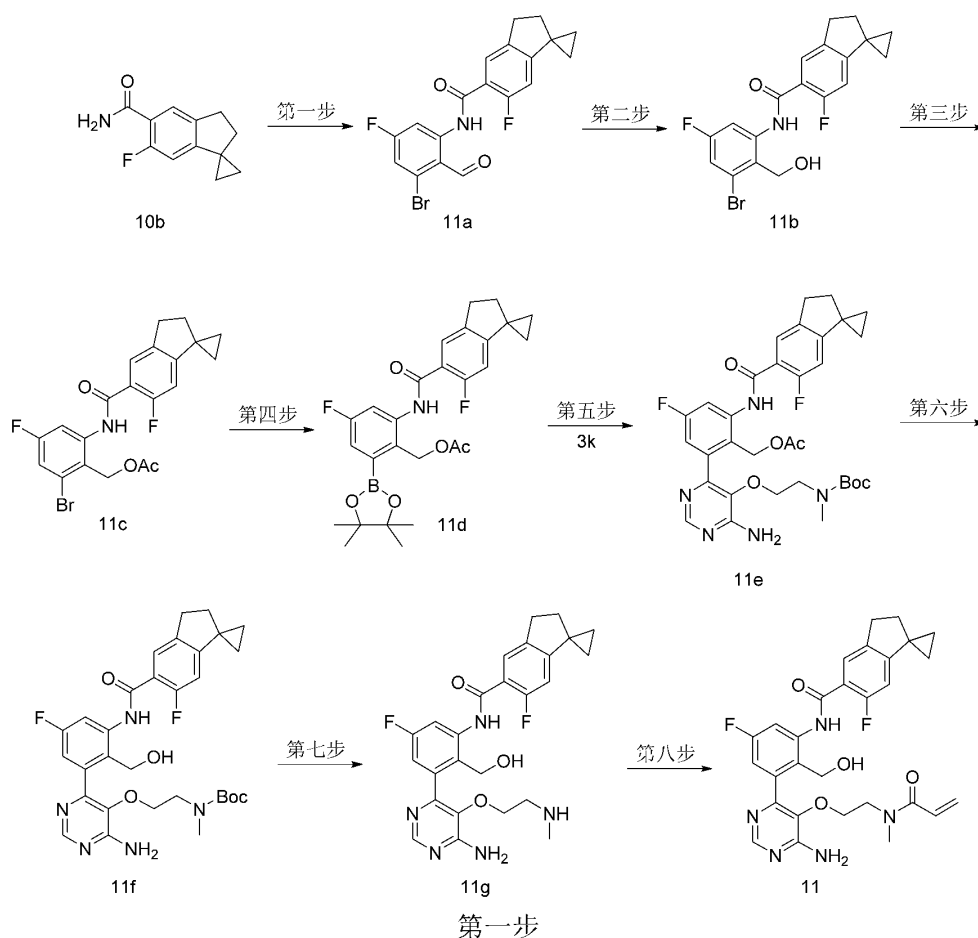
MS m/z (ESI): 533.2 [M+1]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.64-10.37 (m, 1H), 8.58-8.41 (m, 2H), 8.09 (s, 2H), 7.57 (t, 1H), 7.31 (dd, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.62 (ddd, 1H), 6.07 (ddd, 1H), 5.61 (ddd, 1H), 4.46 (d, 2H), 3.62-3.48 (m, 4H), 3.02 (t, 2H), 2.82-2.48 (m, 3H), 2.15 (t, 2H), 1.02 (d, 4H)。

实施例 11

10 *N*-(3-(6-氨基-5-(2-(*N*-甲基丙烯酰胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-(羟甲基)苯基)-6'-氟-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-茚]-5'-甲酰胺 **11**





N-(3-溴-5-氟-2-甲酰基苯基)-6'-氟-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-茚]-5'-甲酰胺 **11a**

将化合物 **10b** (300 mg, 1.46 mmol)、2,6-二溴-4-氟苯甲醛(825 mg, 2.92 mmol, 毕得)、三(二亚苄基丙酮)二钯(135 mg, 0.15 mmol, 毕得)、4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽(85 mg, 0.15 mmol, 韶远)和碳酸铯(715 mg, 2.19 mmol, 阿达玛斯)溶于 1,4-二氧六环(15 mL)中, 氮气置换 3 次, 于 100℃下反应 16 小时。反应液减压浓缩, 残余物用硅胶柱色谱以洗脱剂体系 B 纯化, 得到标题化合物 **11a** (330 mg, 产率: 55.6%)。

MS *m/z* (ESI): 407.9 [M+2]。

第二步

N-(3-溴-5-氟-2-(羟甲基)苯基)-6'-氟-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-茚]-5'-甲酰胺 **11b**

将化合物 **11a** (330 mg, 0.81 mmol)溶于甲醇(10 mL), 加入硼氢化钠(31 mg, 0.82 mmol, 国药), 室温反应 30 分钟。加入 1 N 盐酸(1 mL)淬灭反应, 加入 15 mL 水, 用二氯甲烷(15 mL×2)萃取, 合并有机相, 用 15 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到标题化合物 **11b** (330 mg, 产率: 99.5%)。MS *m/z* (ESI): 406.2 [M-2]

第三步

2-溴-4-氟-6-(6'-氟-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-茛]-5'-甲酰胺基)乙酸苄酯 **11c**

将化合物 **11b** (330 mg, 0.81 mmol)溶于二氯甲烷(10 mL), 加入三乙胺(82 mg, 0.81 mmol, 国药)和 4-二甲氨基吡啶(10 mg, 0.08 mmol, 韶远), 0°C滴加乙酸酐(83 mg, 0.81 mmol, 国药), 室温反应 1 小时。加入 10 mL 水, 用二氯甲烷(10 mL×2)萃取, 合并有机相, 用 10 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **11c** (225 mg, 产率: 61.8%)。

MS m/z (ESI): 451.9 [M+2]

第四步

4-氟-2-(6'-氟-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-茛]-5'-甲酰胺基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)乙酸苄酯 **11d**

将化合物 **11c** (225 mg, 0.50 mmol)溶于 1,4-二氧六环(5 mL), 加入[1,1-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钡二氯甲烷络合物(42 mg, 0.05 mmol, 毕得)、联硼酸频那醇酯(318 mg, 1.25 mmol, 韶远)和乙酸钾(147 mg, 1.5 mmol, 阿达玛斯), 氮气置换 3 次, 于 90°C下反应 16 小时。反应液减压浓缩, 残余物用硅胶柱色谱以洗脱剂体系 B 纯化, 得到标题化合物 **11d** (150 mg, 产率: 60.3%)。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.27 (d, 1H), 8.05 (dd, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.35 (dd, 1H), 6.45 (d, 1H), 5.48 (s, 2H), 3.08 (t, 2H), 2.21 (t, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.28 (s, 12H), 1.09-1.06 (m, 2H), 1.00-0.96 (m, 2H)。

第五步

2-(6-氨基-5-(2-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)乙氧基)嘧啶-4-基)-4-氟-6-(6'-氟-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-茛]-5'-甲酰胺基)乙酸苄酯 **11e**

将化合物 **11d** (150 mg, 0.30 mmol)溶于 1,4-二氧六环(2 mL)和水(0.5 mL), 加入化合物 **3k** (92 mg, 0.30 mmol)、四(三苯基膦)钯(35 mg, 0.03 mmol, 毕得)和碳酸钾(85 mg, 0.61 mmol, 国药), 氮气置换 3 次, 微波 110°C反应 30 分钟。加入 10 mL 水, 用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取, 合并有机相, 用 10 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 A 纯化得到标题化合物 **11e** (191 mg, 产率: 99.3%)。

MS m/z (ESI): 638.3 [M+1]

第六步

(2-((4-氨基-6-(5-氟-3-(6'-氟-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-茛]-5'-甲酰胺基)-2-(羟甲基)苯基)嘧啶-5-基)氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 **11f**

将化合物 **11e** (191 mg, 0.30 mmol)溶于四氢呋喃(1.5 mL)和水(1.5 mL), 加入氢氧化锂(36 mg, 1.50 mmol, 阿达玛斯), 室温反应 30 分钟。加入 1 M 盐酸调节 pH=1, 用二氯甲烷(10 mL×3)萃取, 合并有机相, 用 10 mL 饱和氯化钠溶液洗涤,

无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得到标题化合物 **11f** (178 mg, 产率: 99.7%)。
MS m/z (ESI): 596.2 [M+1]

第七步

N-(3-(6-氨基-5-(2-(甲基氨基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-(羟甲基)苯基)-6'-氟-2',3'-二
5 氢螺[环丙烷-1,1'-茚]-5'-甲酰胺 **11g**

将化合物 **11f** (178 mg, 0.29 mmol) 溶于二氯甲烷 (3 mL)，加入三氟乙酸 (1.85 g, 16.2 mmol, 阿达玛斯)，室温反应 1 小时。减压浓缩，加入 5 mL 饱和碳酸氢钠，用乙酸乙酯 (5 mL×3) 萃取，合并有机相，用 5 mL 饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，得到粗品标题化合物 **11g** (148 mg, 产率: 99.9%)，
10 产物不经纯化直接进行下一步反应。

MS m/z (ESI): 496.4 [M+1]

第八步

N-(3-(6-氨基-5-(2-(*N*-甲基丙烯酰胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-(羟甲基)苯基)-6'-
氟-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-茚]-5'-甲酰胺 **11**

15 将粗品化合物 **11g** (148 mg, 0.29 mmol) 溶于二氯甲烷 (2 mL)，加入 *N,N*-二异丙基乙胺 (193 mg, 1.49 mmol, 阿达玛斯)，-20℃滴加丙烯酰氯 (27 mg, 0.29 mmol, 国药)，-20℃反应 1 小时。加入 3 mL 水，用二氯甲烷 (3 mL×3) 萃取，合并有机相，用 3 mL 饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 A 纯化得到标题化合物 **11** (13 mg, 产率: 7.9%)。

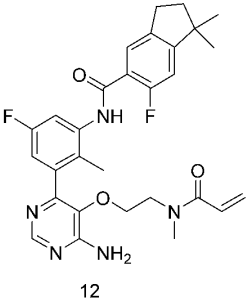
20 MS m/z (ESI): 550.1 [M+1]

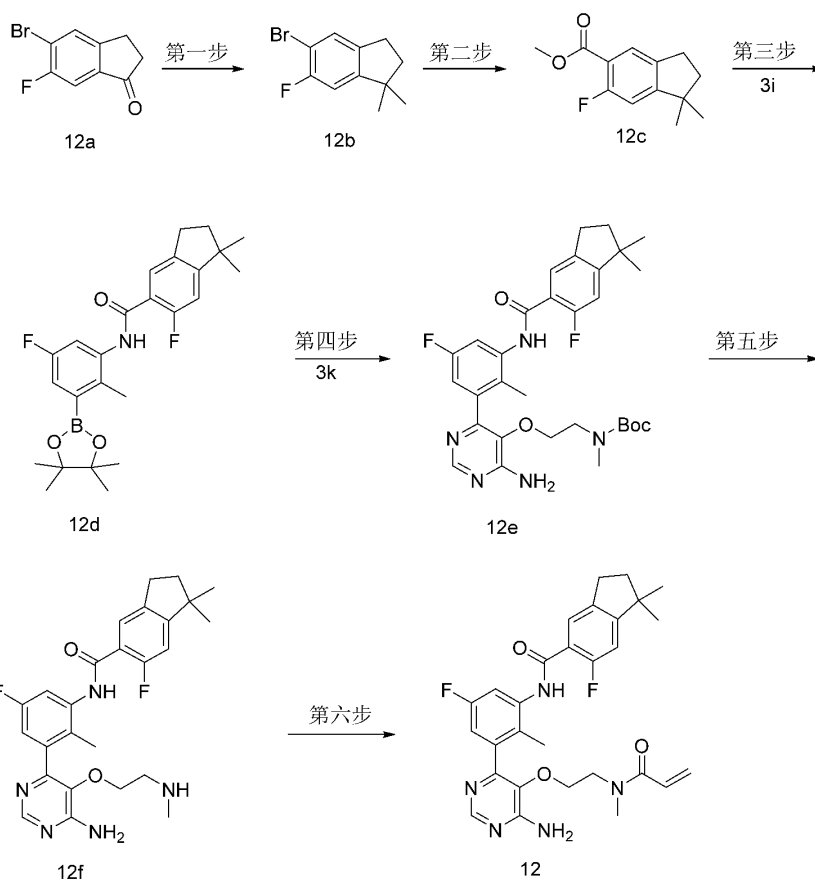
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.43-10.29 (m, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.11 (dd, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.12 (s, 2H), 6.91 (ddd, 1H), 6.80 (dd, 1H), 6.67-6.51 (m, 1H), 6.02 (ddd, 1H), 5.64 (dt, 1H), 5.53 (ddd, 1H), 4.37 (dd, 2H), 3.60-3.41 (m, 4H), 3.03 (t, 2H), 2.74-2.52 (m, 3H), 2.16 (t, 2H), 1.04 (d, 4H)。

25

实施例 12

N-(3-(6-氨基-5-(2-(*N*-甲基丙烯酰胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-6-氟-
1,1-二甲基-2,3-二氢-1*H*-茚-5-甲酰胺 **12**





第一步

5-溴-6-氟-1,1-二甲基-2,3-二氢-1H-茚 **12b**

将四氯化钛(332 mg, 1.75 mmol, 毕得)溶于二氯甲烷(3 mL), 氮气保护下, -78°C滴加二甲基锌(1 M, 2.62 mL, 2.62 mmol, 阿达玛斯), -78°C反应 20 分钟; 然后滴加 5-溴-6-氟-2,3-二氢-1H-茚-1-酮 **12a** (200 mg, 0.87 mmol, 毕得)的二氯甲烷(1.5 mL)溶液, 室温反应 12 小时。加入 10 mL 水, 用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取, 合并有机相, 用 10 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **12b** (180 mg, 产率: 84.8%)。

第二步

6-氟-1,1-二甲基-2,3-二氢-1H-茚-5-羧酸甲酯 **12c**

将化合物 **12b** (180 mg, 0.74 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(2 mL)和甲醇(2 mL), 加入 1,3-双(二苯膦)丙烷(62 mg, 0.15 mmol, 韶远), *N,N*-二异丙基乙胺(192 mg, 1.49 mmol, 阿达玛斯), 乙酸钯(34 mg, 0.15 mmol, 阿达玛斯), 一氧化碳气体置换 3 次, 80°C反应 16 小时。反应液减压浓缩, 残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **12c** (105 mg, 产率: 63.8%)。

第三步

6-氟-*N*-(5-氟-2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯基)-1,1-二甲基-2,3-二氢-1*H*-茛-5-甲酰胺 **12d**

将化合物 **12c** (105 mg, 0.47 mmol) 溶解于四氢呋喃(2 mL), 加入化合物 **3i** (131 mg, 0.52 mmol), 氮气置换 3 次, 0°C 滴加双(三甲基硅基)氨基钠(2 M, 0.35 mL, 0.70 mmol, 阿达玛斯), 室温搅拌 2 小时。加入 10 mL 饱和碳酸氢钠溶液, 用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取, 合并有机相, 用 10 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **12d** (63 mg, 产率: 30.2%)。

MS m/z (ESI): 442.4 [M+1]

10

第四步

(2-((4-氨基-6-(5-氟-3-(6-氟-1,1-二甲基-2,3-二氢-1*H*-茛-5-甲酰胺基)-2-甲基苯基)嘧啶-5-基)氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 **12e**

将化合物 **12d** (63 mg, 0.14 mmol) 溶于乙二醇二甲醚(2 mL)和水(0.8 mL), 加入双(三苯基膦)氯化钯(11 mg, 0.02 mmol, 阿达玛斯)、化合物 **3k** (52 mg, 0.17 mmol) 和碳酸钠(31 mg, 0.29 mmol, 国药), 氮气置换 3 次, 微波 110°C 微波反应 1 小时。加入 10 mL 水, 用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取, 合并有机相, 用 10 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 A 纯化得到标题化合物 **12e** (63 mg, 产率: 75.9%)。

MS m/z (ESI): 582.6 [M+1]

20

第五步

N-(3-(6-氨基-5-(2-(甲基氨基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-6-氟-1,1-二甲基-2,3-二氢-1*H*-茛-5-甲酰胺 **12f**

将化合物 **12e** (63 mg, 0.11 mmol) 溶于二氯甲烷(1 mL), 加入三氟乙酸(462 mg, 4.05 mmol, 阿达玛斯), 室温反应 1 小时。反应液减压浓缩, 加入 5 mL 饱和碳酸氢钠溶液, 用乙酸乙酯(5 mL×3)萃取, 合并有机相, 用 5 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到粗品标题化合物 **12f** (52 mg, 产率: 99.7%), 产物不经纯化直接进行下一步反应。

MS m/z (ESI): 482.3 [M+1]

第六步

30 *N*-(3-(6-氨基-5-(2-(*N*-甲基丙烯酰胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-6-氟-1,1-二甲基-2,3-二氢-1*H*-茛-5-甲酰胺 **12**

将粗品化合物 **12f** (52 mg, 0.11 mmol) 溶于二氯甲烷(2 mL), 加入 *N,N*-二异丙基乙胺(70 mg, 0.54 mmol, 阿达玛斯), -20°C 滴加丙烯酰氯(9.8 mg, 0.11 mmol, 国药), -20°C 反应 1 小时。加入 10 mL 水, 用二氯甲烷(10 mL×3)萃取, 合并有机相, 用 10 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 A 纯化得到标题化合物 **12** (11 mg, 产率: 19.0%)。

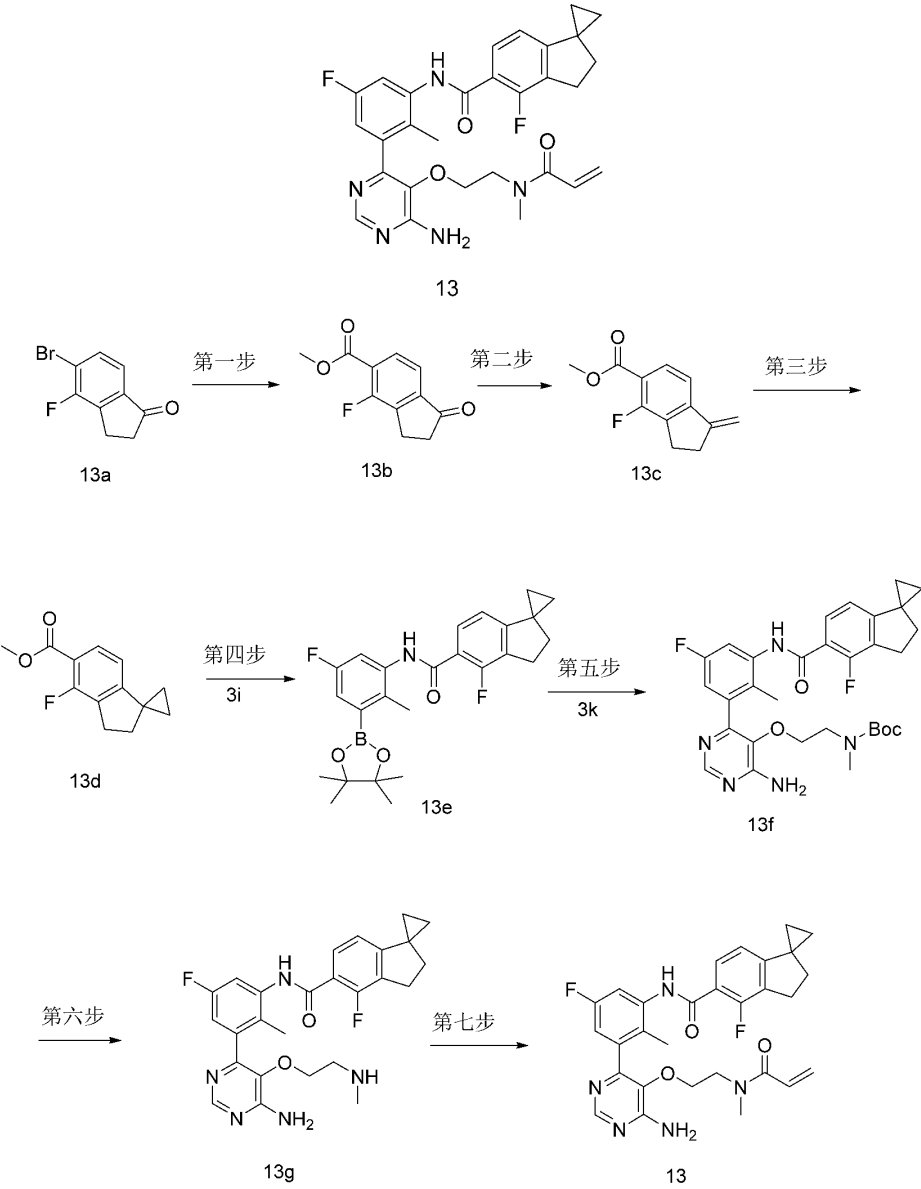
35

MS m/z (ESI): 536.5 [M+1]
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.84-9.63 (m, 1H), 8.21-8.18 (m, 1H), 7.64-7.50 (m, 2H), 7.22-6.96 (m, 4H), 6.66-6.58 (m, 1H), 6.10-6.03 (m, 1H), 5.62-5.58 (m, 1H), 3.59-3.45 (m, 4H), 2.92-2.81 (m, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.03-1.93 (m, 4H), 1.26-1.24 (m, 6H)。

5

实施例 13

N-(3-(6-氨基-5-(2-(*N*-甲基丙烯酰胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4'-氟-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-茚]-5'-甲酰胺 **13**



10

第一步

4-氟-1-氧代-2,3-二氢-1*H*-茚-5-羧酸甲酯 **13b**

将 5-溴-4-氟-2,3-二氢-1*H*-茚-1-酮 **13a** (2 g, 8.73 mmol, 毕得)溶解于 *N,N*-二甲基甲酰胺(10 mL)和甲醇(5 mL)中, 加入[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (640 mg, 0.87 mmol, 阿达玛斯), *N,N*-二异丙基乙胺(2.26 g, 17.46 mmol, 阿达玛斯), 一氧化碳气体置换 3 次, 80°C反应 16 小时。反应液减压浓缩, 残余物用柱层析色
5 谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **13b** (830 mg, 产率: 45.7%)。

第二步

4-氟-1-甲亚基-2,3-二氢-1*H*-茚-5-羧酸甲酯 **13c**

将化合物 **13b** (800 mg, 3.84 mmol)溶于四氢呋喃(15 mL), 加入甲基三苯基溴化膦(2.61 g, 7.69 mmol, 韶远)和叔丁醇钾(1 M, 7.69 mL, 7.69 mmol, 阿达玛斯),
10 室温反应 2 小时。加入 15 mL 水, 用乙酸乙酯(15 mL×3)萃取, 合并有机相, 用 15 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **13c** (490 mg, 产率: 61.8%)。
MS m/z (ESI): 207.3 [M+1]

第三步

4'-氟-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-茚]-5'-羧酸甲酯 **13d**

将二乙基锌(1 M, 9.50 mL, 9.50 mmol, 阿达玛斯)溶于二氯甲烷(4 mL), 氮气保护, 0°C滴加三氟乙酸(1.08 g, 9.50 mmol, 阿达玛斯), 0°C反应 1 小时; 然后滴加二碘甲烷(2.55 mg, 9.50 mmol, 安耐吉), 0°C反应 0.5 小时, 滴加化合物 **13c** (490 mg, 0.44 mmol)的二氯甲烷(4 mL)溶液, 室温反应 3 小时。加入 15 mL 水, 用乙酸
20 乙酯(15 mL×3)萃取, 合并有机相, 用 15 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **13d** (400 mg, 产率: 76.4%)。
MS m/z (ESI): 221.3 [M+1]

第四步

4'-氟-*N*-(5-氟-2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯基)-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-茚]-5'-甲酰胺 **13e**

将化合物 **13d** (150 mg, 0.68 mmol)溶解于四氢呋喃(3 mL), 加入化合物 **3i** (189 mg, 0.75 mmol), 氮气置换 3 次, 0°C滴加双(三甲基硅基)氨基钠(2 M, 0.51 mL, 1.02 mmol, 阿达玛斯), 室温搅拌 2 小时。加入 15 mL 饱和碳酸氢钠溶液, 用乙酸
30 乙酯(20 mL×3)萃取, 合并有机相, 用 20 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **13e** (230 mg, 产率: 76.9%)。
MS m/z (ESI): 440.5 [M+1]

第五步

(2-((4-氨基-6-(5-氟-3-(4'-氟-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-茚]-5'-甲酰胺基)-2-甲基苯基)嘧啶-5-基)氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 **13f**

将粗品化合物 **13e** (230 mg, 0.52 mmol) 溶于乙二醇二甲醚(3 mL)和水(1 mL)中, 加入双(三苯基膦)氯化钯(37 mg, 0.05 mmol, 阿达玛斯)、化合物 **3k** (190 mg, 0.63 mmol) 和碳酸钠(111 mg, 1.05 mmol, 国药), 氮气置换 3 次, 微波 110°C 反应 1 小时。加入 10 mL 水, 用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取, 合并有机相, 用 10 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 A 纯化得到标题化合物 **13f** (200 mg, 产率: 65.9%)。

MS m/z (ESI): 580.6 [M+1]

第六步

N-(3-(6-氨基-5-(2-(甲基氨基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4'-氟-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-茛]-5'-甲酰胺 **13g**

将粗品化合物 **13f** (100 mg, 0.17 mmol) 溶于二氯甲烷(2 mL), 加入三氟乙酸(770 mg, 6.75 mmol, 阿达玛斯), 室温反应 1 小时。减压浓缩, 加入 5 mL 饱和碳酸氢钠, 用乙酸乙酯(5 mL×3)萃取, 合并有机相, 用 5 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到粗品标题化合物 **13g** (82 mg, 产率: 99.1%), 产物不经纯化直接进行下一步反应。

MS m/z (ESI): 480.1 [M+1]

第七步

N-(3-(6-氨基-5-(2-(*N*-甲基丙烯酰胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4'-氟-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-茛]-5'-甲酰胺 **13**

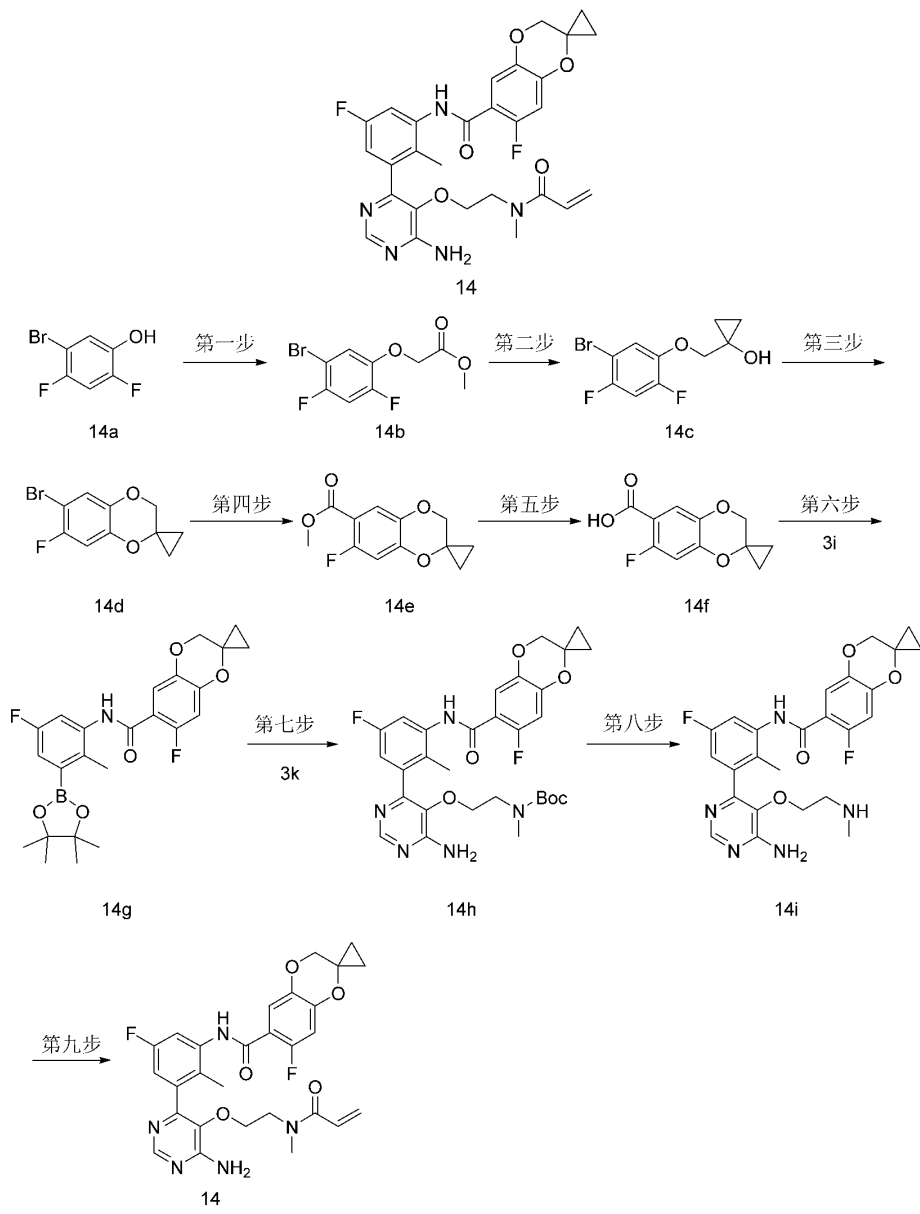
将粗品化合物 **13g** (82 mg, 0.17 mmol) 溶于二氯甲烷(2 mL), 加入 *N,N*-二异丙基乙胺(111 mg, 0.86 mmol, 阿达玛斯), -20°C 滴加丙烯酰氯(15.5 mg, 0.86 mmol, 国药), -20°C 反应 1 小时。加入 10 mL 水, 用二氯甲烷(10 mL×3)萃取, 合并有机相, 用 10 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 A 纯化得到标题化合物 **13** (16 mg, 产率: 17.5%)。

MS m/z (ESI): 534.5 [M+1]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.78-9.57 (m, 1H), 8.21-8.18 (m, 1H), 7.63-7.54 (m, 2H), 7.10-6.96 (m, 3H), 6.75-6.58 (m, 2H), 6.10-6.03 (m, 1H), 5.61-5.58 (m, 1H), 3.60-3.45 (m, 4H), 3.10-3.06 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.22-2.18 (m, 2H), 2.03-1.97 (m, 3H), 1.25-1.23 (m, 2H), 1.02-1.00 (m, 2H)。

实施例 14

N-(3-(6-氨基-5-(2-(*N*-甲基丙烯酰胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-7-氟-3*H*-螺[苯并[*b*][1,4]二氧杂己环-2,1'-环丙烷]-6-甲酰胺 **14**



第一步

2-(5-溴-2,4-二氟苯氧基)乙酸甲酯 **14b**

5 将 5-溴-2,4-二氟苯酚 **14a** (1 g, 4.79 mmol, 浩鸿), 2-溴乙酸甲酯(805 mg, 5.26 mmol, 阿达玛斯)和无水碳酸钾(992 mg, 7.17 mmol, 国药)悬浮于 *N,N*-二甲基甲酰胺(10 mL), 室温搅拌 1.5 小时。加入 5 mL 水稀释, 用石油醚和乙酸乙酯混合液 (V/V=1/1, 10 mL×3)萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **14b** (1.25 g, 产率: 92.95%)。

第二步

1-((5-溴-2,4-二氟苯氧基)甲基)环丙-1-醇 **14c**

干燥的充满氮气的烧瓶中, 将化合物 **14b** (1 g, 3.56 mmol) 溶解于四氢呋喃(15 mL), 冷却到 0°C, 搅拌下加入钛酸四异丙酯(1.06 g, 3.72 mmol, 1.1 mL, 阿达玛斯), 然后缓慢加入乙基溴化镁(1 M, 9.61 mL, 9.6 mmol, 阿达玛斯), 升温到室温搅拌 1 小时。冷却到 0°C, 滴加 1 M 稀盐酸(20 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取, 用 20 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **14c** (750 mg, 产率: 75.53%)。

第三步

6-溴-7-氟-3*H*-螺[苯并[*b*][1,4]二氧杂己环-2,1'-环丙烷]**14d**

干燥的充满氮气的烧瓶中, 将化合物 **14c** (700 mg, 2.51 mmol) 溶解于 *N,N*-二甲基甲酰胺(20 mL), 加入氢化钠(150.5 mg, 3.76 mmol, 纯度 60%, 国药), 升温到 80°C 搅拌 4 小时。冷却到室温, 将反应液缓慢倒入 50 mL 搅拌着的冰水中, 用乙酸乙酯(50 mL×2)萃取, 50 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **14d** (330 mg, 产率: 50.78%)。

第四步

7-氟-3*H*-螺[苯并[*b*][1,4]二氧杂己环-2,1'-环丙烷]-6-羧酸甲酯 **14e**

将化合物 **14d** (85 mg, 0.33 mmol), 三乙胺(99.6 mg, 0.98 mmol, 国药), [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(36 mg, 0.05 mmol, 毕得)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(1.2 mL)和甲醇(3.6 mL), 氮气置换 2 次, 通入 3 个大气压的一氧化碳气体, 100°C 反应 12 小时。冷却到室温, 反应液减压浓缩, 残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **14e** (78 mg, 产率: 99.8%)。

第五步

7-氟-3*H*-螺[苯并[*b*][1,4]二氧杂己环-2,1'-环丙烷]-6-羧酸 **14f**

将化合物 **14e** (78 mg, 0.33 mmol) 溶于四氢呋喃(1.5 mL)与甲醇(0.5 mL)中, 加入氢氧化锂水溶液(63 mg, 1.5 mmol, 1.5 mL, 国药), 室温搅拌 3 小时。反应液减压浓缩, 加入 1 *N* 稀盐酸调节反应液 pH=7, 用乙酸乙酯萃取(15 mL×3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到标题化合物 **14f** (73 mg, 产率: 99.45%)。

第六步

7-氟-*N*-(5-氟-2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯基)-3*H*-螺[苯并[*b*][1,4]二氧杂己环-2,1'-环丙烷]-6-甲酰胺 **14g**

将化合物 **14f** (80 mg, 0.36 mmol) 与化合物 **3i** (89.7 mg, 0.36 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(2 mL)中, 加入 2-(7-氮杂苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(162.8 mg, 0.43 mmol, 阿达玛斯)与 *N,N*-二异丙基乙胺(92.2 mg, 0.71 mmol, 阿达玛斯), 随后反应液升至 50°C 搅拌 16 小时。反应液减压浓缩, 残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化, 得到标题化合物 **14g** (150 mg, 产率: 91.92%)。

MS m/z (ESI): 458.2 [M+1]。

第七步

(2-((4-氨基-6-(5-氟-3-(7-氟-3*H*-螺[苯并[*b*][1,4]二氧杂己环-2,1'-环丙烷]-6-甲酰胺基)-2-甲基苯基)嘧啶-5-基)氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 **14h**

- 5 将化合物 **14g** (152 mg, 0.33 mmol)溶于乙二醇二甲醚(2.1 mL)和水(1.3 mL)中, 加入双(三苯基膦)氯化钯(12 mg, 0.02 mmol, 阿达玛斯)、化合物 **3k** (100 mg, 0.33 mmol)和碳酸钠(105 mg, 0.99 mmol, 国药), 氮气吹扫 10 分钟, 微波 110°C反应 40 分钟。加入 10 mL 水, 用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取, 合并有机相, 用 10 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用柱层析色谱法以
- 10 洗脱剂体系 A 纯化得到标题化合物 **14h** (132 mg, 产率: 66.87%)。

MS m/z (ESI): 598.6 [M+1]

第八步

N-(3-(6-氨基-5-(2-(甲基氨基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-7-氟-3*H*-螺[苯并[*b*][1,4]二氧杂己环-2,1'-环丙烷]-6-甲酰胺 **14i**

- 15 将化合物 **14h** (132 mg, 0.22 mmol)溶于二氯甲烷(2 mL), 加入三氟乙酸(0.2 mL, 阿达玛斯), 室温反应 12 小时。反应液减压浓缩, 加入 3 mL 饱和碳酸氢钠溶液, 用乙酸乙酯(3 mL×3)萃取, 合并有机相, 用 3 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到粗品标题化合物 **14i** (109 mg, 产率: 99.9%), 产物不经纯化直接进行下一步反应。

- 20 MS m/z (ESI): 498.4 [M+1]

第九步

N-(3-(6-氨基-5-(2-(*N*-甲基丙烯酰胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-7-氟-3*H*-螺[苯并[*b*][1,4]二氧杂己环-2,1'-环丙烷]-6-甲酰胺 **14**

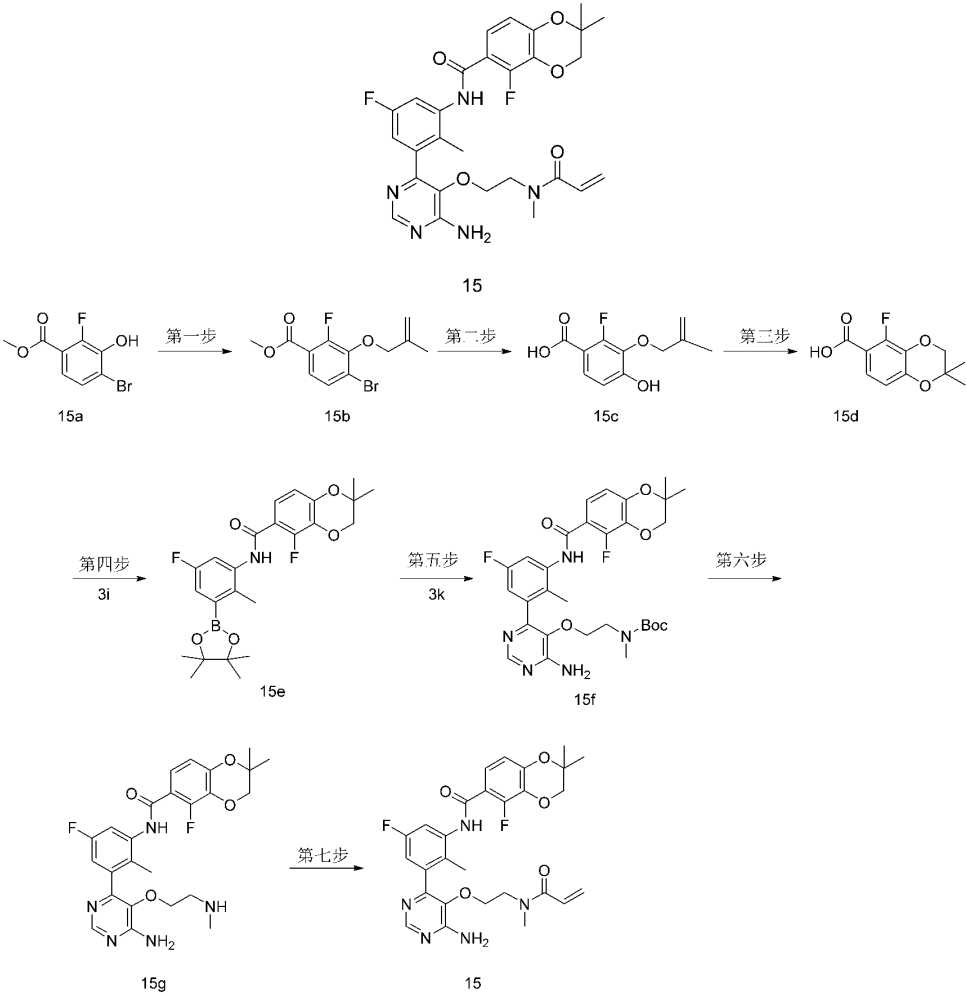
- 25 将粗品化合物 **14i** (109 mg, 0.22 mmol)溶于二氯甲烷(3 mL), 加入 *N,N*-二异丙基乙胺(141.6 mg, 1.1 mmol, 阿达玛斯), -20°C滴加丙烯酰氯(20 mg, 0.22 mmol, 国药), -20°C反应 10 分钟。加入 5 mL 水, 用二氯甲烷(5 mL×3)萃取, 合并有机相, 用 5 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 经过高效液相色谱(色谱柱: welch Ultimate PFP, 5 μm 30*150 mm; 流动相: 水相(10 mM 碳酸氢铵)和乙腈, 梯度配比: 水相 25%-95%)纯化, 得到标题化合物 **14** (48 mg, 产
- 30 率: 39.72%)。

MS m/z (ESI): 552.1 [M+1]

- ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.71-9.48 (m, 1H), 8.21-8.18 (m, 1H), 7.60-7.53 (m, 1H), 7.40-7.31(m, 1H), 7.10-7.05 (m, 2H), 7.00-6.92 (m, 2H), 6.68-6.57 (m, 1H), 6.10-6.03 (m, 1H), 5.61-5.58 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.59-3.55 (m, 2H), 3.49-3.45 (m, 2H),
- 35 2.53-2.49 (m, 3H), 2.00-1.95 (m, 3H), 1.07 (d, 2H), 0.93 (t, 2H)。

实施例 15

N-(3-(6-氨基-5-(2-(*N*-甲基丙烯酰胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-5-氟-2,2-二甲基-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂己环-6-甲酰胺 **15**



5

第一步

4-溴-2-氟-3-((2-甲基烯丙基)氧基)苯甲酸甲酯 **15b**

将 4-溴-2-氟-3-羟基苯甲酸甲酯 **15a** (4.3 g, 17.26 mmol, 毕得)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(35 mL), 加入碳酸钾(2.86 g, 20.72 mmol, 国药)和 3-溴-2-甲基丙-1-烯(2.8 g, 20.72 mmol, 阿达玛斯), 室温反应 16 小时。反应液过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **15b** (5.08 g, 产率: 97.0%)
MS *m/z* (ESI): 305.2 [M+2]

第二步

2-氟-4-羟基-3-((2-甲基烯丙基)氧基)苯甲酸 **15c**

将化合物 **15b** (2 g, 6.6 mmol)溶于 1,4-二氧六环(20 mL)和水(20 mL), 加入三(二亚苄基丙酮)二钯(604 mg, 0.66 mmol, 阿达玛斯), 2'-二-叔丁膦基-2,4,6-三异丙基联苯(560 mg, 1.32 mmol, 毕得)和氢氧化钾(740 mg, 13.19 mmol, 阿达玛斯),

15

氮气置换 3 次, 90°C 反应 2 小时。加入 10 mL 水, 用二氯甲烷(20 mL×2)萃取, 合并水相, 用 1 M 盐酸调节 pH=1, 用二氯甲烷(20 mL×2)萃取, 合并有机相, 用 20 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到粗品标题化合物 **15c** (500 mg, 产率: 33.5%)。

5 MS m/z (ESI): 225.0 [M-1]

第三步

5-氟-2,2-二甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂己环-6-羧酸 **15d**

将化合物 **15c** (500 mg, 2.21 mmol) 溶于甲酸(15 mL, 阿达玛斯), 110°C 反应 30 分钟。反应液冷却至室温, 加入 10 mL 水, 用二氯甲烷(20 mL×2)萃取, 合并有机相, 用 20 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 A 纯化得到标题化合物 **15d** (25 mg, 产率: 5.0%)。MS m/z (ESI): 227.1 [M+1]

第四步

5-氟-N-(5-氟-2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯基)-2,2-二甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂己环-6-甲酰胺 **15e**

将化合物 **15d** (25 mg, 0.11 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(3 mL), 加入化合物 **3i** (33 mg, 0.13 mmol)、*N,N*-二异丙基乙胺(30 mg, 0.23 mmol, 阿达玛斯)和 2-(7-氮杂苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(50 mg, 0.13 mmol, 阿达玛斯), 50°C 反应 16 小时。加入 10 mL 水, 用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取, 合并有机相, 用 10 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **15e** (50 mg, 产率: 98.5%)。MS m/z (ESI): 460.1 [M+1]

第五步

(2-((4-氨基-6-(5-氟-3-(5-氟-2,2-二甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂己环-6-甲酰胺基)-2-甲基苯基)嘧啶-5-基)氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 **15f**

将化合物 **15e** (50 mg, 0.11 mmol) 溶于 1,4-二氧六环(2 mL)和水(0.5 mL), 加入化合物 **3k** (40 mg, 0.13 mmol)、四(三苯基磷)钼(13 mg, 0.01 mmol, 毕得)和碳酸钾(30 mg, 0.22 mmol, 国药), 氮气置换 3 次, 微波 110°C 反应 30 分钟。加入 10 mL 水, 用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取, 合并有机相, 用 10 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 A 纯化得到标题化合物 **15f** (48 mg, 产率: 73.5%)。MS m/z (ESI): 600.2 [M+1]

第六步

N-(3-(6-氨基-5-(2-(甲基氨基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-5-氟-2,2-二甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂己环-6-甲酰胺 **15g**

将化合物 **15f** (48 mg, 0.08 mmol) 溶于二氯甲烷(3 mL), 加入三氟乙酸(100 mg,

0.88 mmol, 阿达玛斯), 室温反应 1 小时。反应液减压浓缩, 加入 5 mL 饱和碳酸氢钠溶液, 用乙酸乙酯(5 mL×3)萃取, 合并有机相, 用 5 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到粗品标题化合物 **15g** (39 mg, 产率: 97.5%), 产物不经纯化直接进行下一步反应。

5 MS m/z (ESI): 500.2 [M+1]

第七步

N-(3-(6-氨基-5-(2-(*N*-甲基丙烯酰胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-5-氟-2,2-二甲基-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂己环-6-甲酰胺 **15**

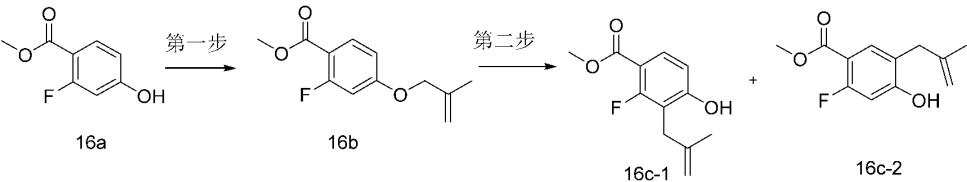
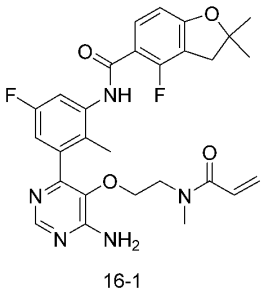
将粗品化合物 **15g** (39 mg, 0.078 mmol)溶于二氯甲烷(2 mL), 加入 *N,N*-二异丙基乙胺(50 mg, 0.39 mmol, 阿达玛斯), -20℃滴加丙烯酰氯(7 mg, 0.077 mmol, 国药), -20℃反应 1 小时。加入 3 mL 水, 用二氯甲烷(3 mL×3)萃取, 合并有机相, 用 3 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 A 纯化得到标题化合物 **15** (14 mg, 产率: 32.4%)。

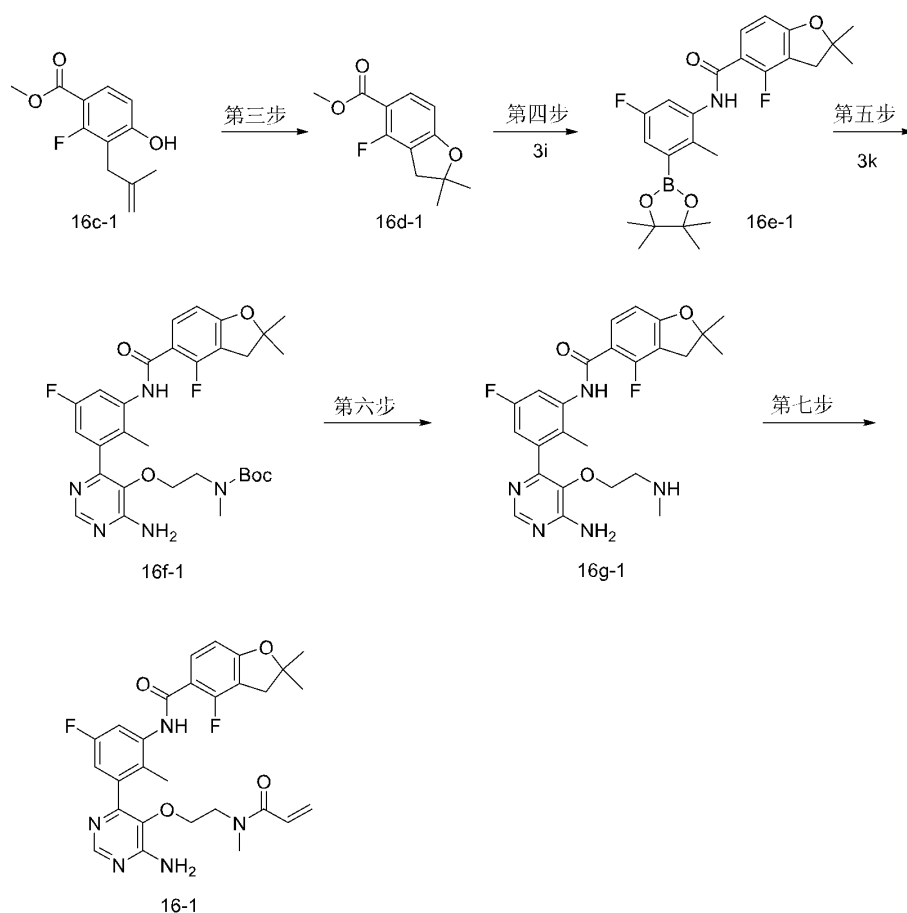
MS m/z (ESI): 554.2 [M+1]

15 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.86-9.63 (m, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.37-7.08 (m, 4H), 6.84 (dd, 1H), 6.61 (ddd, 1H), 6.07 (ddd, 1H), 5.64-5.57 (m, 1H), 4.08 (d, 2H), 3.69-3.47 (m, 4H), 2.82-2.50 (m, 3H), 2.04 (d, 3H), 1.35 (s, 6H)。

实施例 16-1

20 *N*-(3-(6-氨基-5-(2-(*N*-甲基丙烯酰胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-氟-2,2-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-甲酰胺 **16-1**





第一步

2-氟-4-((2-甲基烯丙基)氧基)苯甲酸甲酯 **16b**

将 2-氟-4-羟基苯甲酸甲酯 **16a** (2 g, 11.76 mmol, 毕得)溶于乙腈(40 mL), 加入碳酸钾(2.44 g, 17.65 mmol, 国药), 冷却至 0°C滴加 3-溴-2-甲基丙-1-烯(1.91 g, 14.15 mmol, 阿达玛斯), 室温反应 12 小时。加入 50 mL 水, 用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取, 合并有机相, 用 40 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **16b** (2.14 g, 产率: 81.2%)。

第二步

2-氟-4-羟基-3-(2-甲基烯丙基)苯甲酸甲酯 **16c-1**

2-氟-4-羟基-5-(2-甲基烯丙基)苯甲酸甲酯 **16c-2**

将化合物 **16b** (2.83 g, 12.62 mmol)溶于联苯-联苯醚(20 mL), 210°C反应 2 小时。反应液冷却至室温后直接用柱层析色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **16c-1** (430 mg, 产率: 15.2%)和化合物 **16c-2** (400 mg, 产率: 14.1%)。

MS m/z (ESI): 225.1 [M+1]

第三步

4-氟-2,2-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-羧酸甲酯 **16d-1**

将化合物 **16c-1** (420 mg, 1.87 mmol) 溶解于甲酸(20 mL), 110°C 反应 0.5 小时。加入 50 mL 水, 用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取, 合并有机相, 用 50 mL 饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **16d-1** (420 mg, 产率: 100.0%)。

MS m/z (ESI): 225.0 [M+1]

第四步

4-氟-N-(5-氟-2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯基)-2,2-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-甲酰胺 **16e-1**

将化合物 **16d-1** (150 mg, 0.67 mmol) 溶解于四氢呋喃(3 mL), 加入化合物 **3i** (185 mg, 0.74 mmol), 氮气置换 3 次, 0°C 滴加双(三甲基硅基)氨基钠(2 M, 0.50 mL, 1.00 mmol, 阿达玛斯), 室温搅拌 2 小时。加入 10 mL 饱和碳酸氢钠溶液, 用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取, 合并有机相, 用 10 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **16e-1** (260 mg, 产率: 87.7%)。

MS m/z (ESI): 444.2 [M+1]

第五步

(2-((4-氨基-6-(5-氟-3-(4-氟-2,2-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-甲酰胺基)-2-甲基苯基)嘧啶-5-基)氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 **16f-1**

将化合物 **16e-1** (260 mg, 0.59 mmol) 溶于 1,4-二氧六环(3 mL)和水(1 mL), 加入[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(86 mg, 0.12 mmol, 毕得)、化合物 **3k** (213 mg, 0.70 mmol) 和碳酸钾(163 mg, 1.18 mmol, 国药), 氮气置换 3 次, 90°C 反应 2 小时。加入 10 mL 水, 用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取, 合并有机相, 用 10 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用柱层析色谱法以洗脱剂体系 A 纯化得到标题化合物 **16f-1** (290 mg, 产率: 84.7%)。

MS m/z (ESI): 584.5 [M+1]

第六步

N-(3-(6-氨基-5-(2-(甲基氨基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-氟-2,2-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-甲酰胺 **16g-1**

将化合物 **16f-1** (290 mg, 0.50 mmol) 溶于二氯甲烷(3 mL), 加入三氟乙酸(1.24 g, 10.88 mmol, 阿达玛斯), 室温反应 1 小时。减压浓缩, 加入 5 mL 饱和碳酸氢钠溶液, 用乙酸乙酯(5 mL×3)萃取, 合并有机相。用 5 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到粗品标题化合物 **16g-1** (240 mg, 产率: 99.9%), 产物不经纯化直接进行下一步反应。

MS m/z (ESI): 484.3 [M+1]

第七步

N-(3-(6-氨基-5-(2-(*N*-甲基丙烯酰胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-氟-2,2-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-甲酰胺 **16-1**

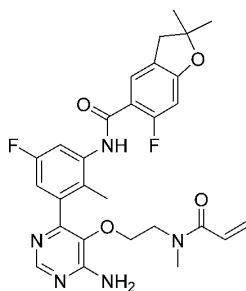
将粗品化合物 **16g-1** (240 mg, 0.50 mmol)溶于二氯甲烷(3 mL), 加入三乙胺 (252 mg, 2.50 mmol, 国药), -20°C滴加丙烯酰氯(45 mg, 0.50 mmol, 国药), -20°C 反应 1 小时。加入 10 mL 水, 用二氯甲烷(10 mL×3)萃取, 合并有机相, 用 10 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 A 纯化得到标题化合物 **16-1** (85 mg, 产率: 31.9%)。

MS *m/z* (ESI): 538.4 [M+1]

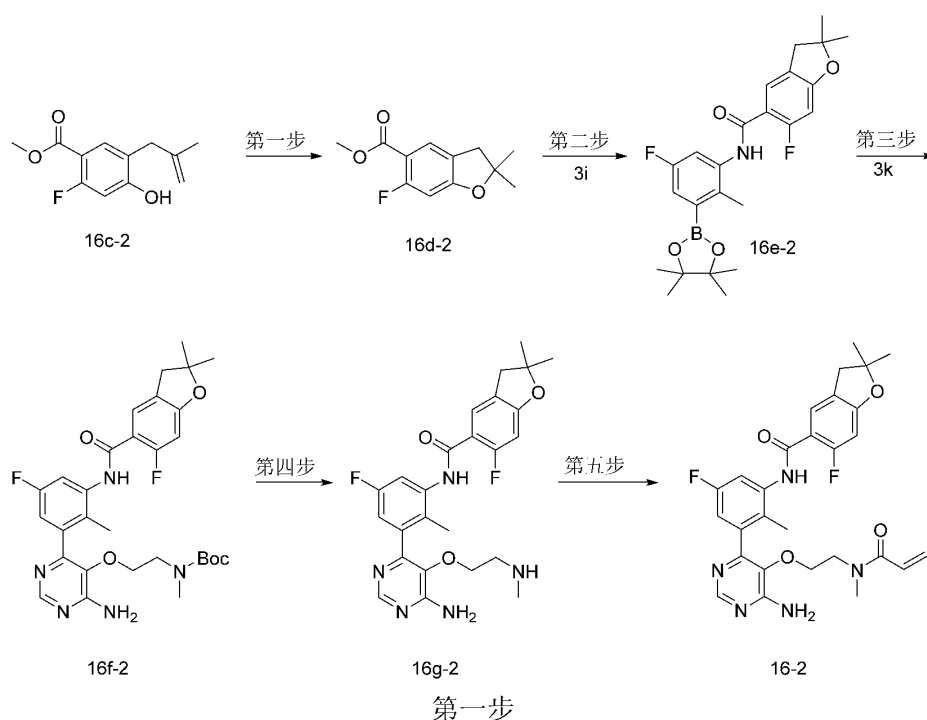
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.62-9.41 (m, 1H), 8.21-8.18 (m, 1H), 7.71-7.55 (m, 2H), 7.20-6.95 (m, 3H), 6.75-6.57 (m, 2H), 6.10-6.02 (m, 1H), 5.60-5.58 (m, 1H), 3.59-3.45 (m, 4H), 3.14-3.11 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.03-1.96 (m, 3H), 1.49 (s, 6H)。

实施例 16-2

N-(3-(6-氨基-5-(2-(*N*-甲基丙烯酰胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-6-氟-2,2-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-甲酰胺 **16-2**



16-2



6-氟-2,2-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-羧酸甲酯 **16d-2**

将化合物 **16c-2** (400 mg, 1.78 mmol) 溶解于甲酸(20 mL), 110°C 反应 0.5 小时, 加入 50 mL 水, 用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取, 合并有机相, 用 50 mL 饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **16d-2** (360 mg, 产率: 90.0%)。

MS *m/z* (ESI): 225.1 [M+1]

第二步

6-氟-*N*-(5-氟-2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯基)-2,2-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-甲酰胺 **16e-2**

将化合物 **16d-2** (120 mg, 0.54 mmol) 溶解于四氢呋喃(2 mL), 加入化合物 **3i** (148 mg, 0.59 mmol), 氮气置换 3 次, 0°C 滴加双(三甲基硅基)氨基钠(2 M, 0.40 mL, 0.80 mmol, 阿达玛斯), 室温搅拌 2 小时。加入 10 mL 饱和碳酸氢钠溶液, 用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取, 合并有机相, 用 10 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **16e-2** (190 mg, 产率: 80.1%)。

MS *m/z* (ESI): 444.3 [M+1]

第三步

2-(4-氨基-6-(5-氟-3-(6-氟-2,2-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-甲酰胺基)-2-甲基苯基)嘧啶-5-基)氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 **16f-2**

将化合物 **16e-2** (190 mg, 0.43 mmol) 溶于 1,4-二氧六环(2 mL)和水(0.6 mL)中,

加入[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钼(63 mg, 0.09 mmol, 毕得), 化合物 **3k** (143 mg, 0.47 mmol)和碳酸钾(119 mg, 0.86 mmol, 国药), 氮气置换 3 次, 90°C 反应 2 小时。加入 10 mL 水, 用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取, 合并有机相, 用 10 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 A 纯化得到标题化合物 **16f-2** (230 mg, 产率: 91.9%)。
MS m/z (ESI): 584.3 [M+1]

第四步

N-(3-(6-氨基-5-(2-(甲基氨基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-6-氟-2,2-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-甲酰胺 **16g-2**

10 将化合物 **16f-2** (230 mg, 0.39 mmol)溶于二氯甲烷(3 mL), 加入三氟乙酸(1.24 g, 10.88 mmol, 阿达玛斯), 室温反应 1 小时。反应液减压浓缩, 加入 5 mL 饱和碳酸氢钠溶液, 用乙酸乙酯(5 mL×3)萃取, 合并有机相, 用 5 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到粗品标题化合物 **16g-2** (190 mg, 产率: 99.7%), 产物不经纯化直接进行下一步反应。
15 MS m/z (ESI): 484.4 [M+1]

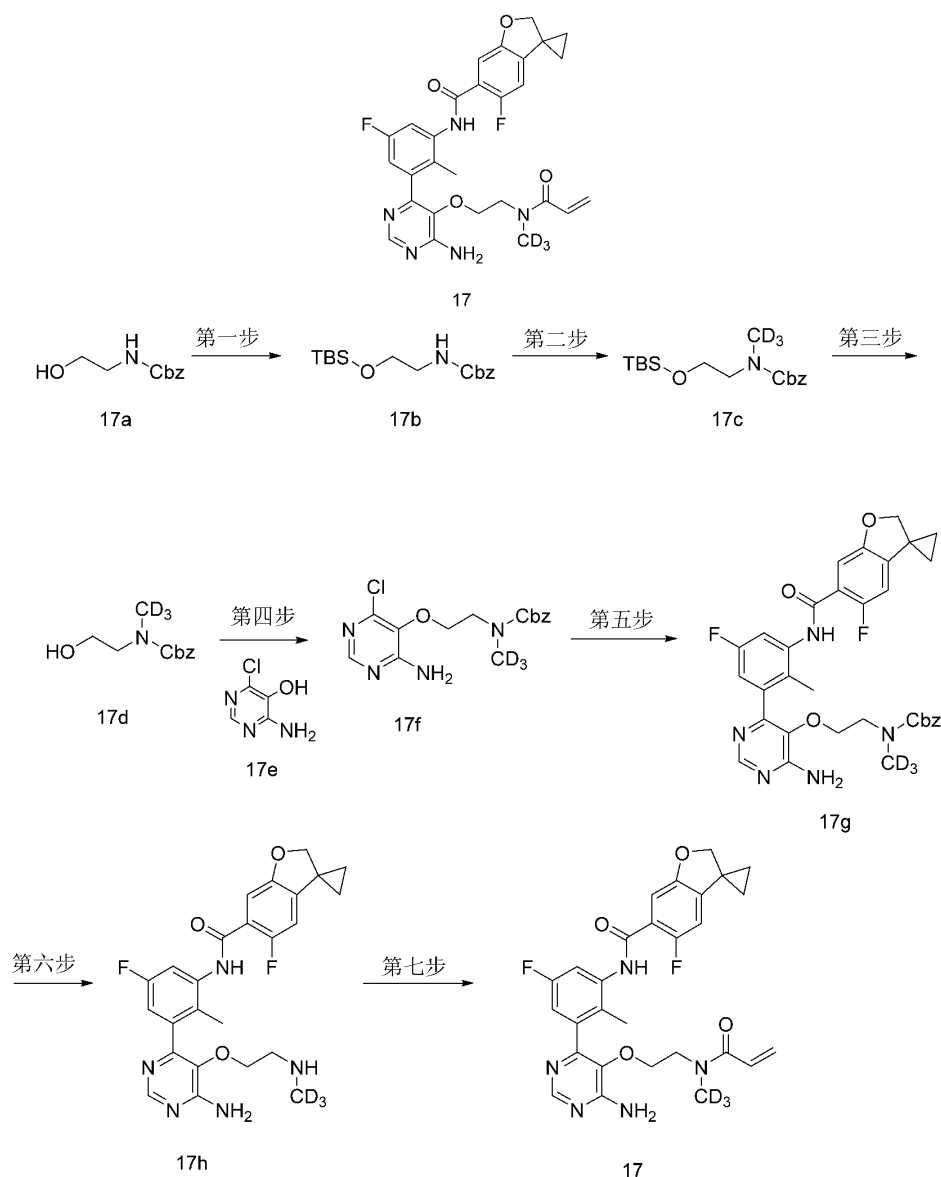
第五步

N-(3-(6-氨基-5-(2-(*N*-甲基丙烯酰胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-6-氟-2,2-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-甲酰胺 **16-2**

20 将粗品化合物 **16g-2** (190 mg, 0.39 mmol)溶于二氯甲烷(3 mL), 加入三乙胺(200 mg, 1.98 mmol, 国药), -20°C 滴加丙烯酰氯(35 mg, 0.39 mmol, 国药), -20°C 反应 1 小时。加入 10 mL 水, 用二氯甲烷(10 mL×3)萃取, 合并有机相, 用 10 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 A 纯化得到标题化合物 **16-2** (72 mg, 产率: 34.1%)。
MS m/z (ESI): 538.4 [M+1]
25 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.60-9.38 (m, 1H), 8.21-8.18 (m, 1H), 7.71-7.53 (m, 2H), 7.20-6.95 (m, 3H), 6.80-6.57 (m, 2H), 6.10-6.02 (m, 1H), 5.60-5.58 (m, 1H), 3.59-3.45 (m, 4H), 3.06-3.05 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.03-1.95 (m, 3H), 1.47 (s, 6H)。

实施例 17

30 *N*-(3-(6-氨基-5-(2-(*N*-(甲基-*d*₃)丙烯酰胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-5-氟-2*H*-螺[苯并呋喃-3,1'-环丙烷]-6-甲酰胺 **17**



第一步

(2-((叔丁基二甲基硅基)氧基)乙基)氨基甲酸苄酯 17b

- 5 将(2-羟乙基)氨基甲酸苄酯 17a (1 g, 5.12 mmol, 毕得)溶于二氯甲烷(20 mL, 国药), 加入咪唑(524 mg, 7.70 mmol, 国药), 0℃加入叔丁基二甲基氯硅烷(927 mg, 6.15 mmol, 阿达玛斯), 室温反应 12 小时。加入 40 mL 水, 用二氯甲烷(40 mL×3)萃取, 合并有机相, 用 40 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 17b (1.56 g, 产率: 98.4%)。
- 10

MS m/z (ESI): 310.4 [M+1]

第二步

(2-((叔丁基二甲基硅基)氧基)乙基)(甲基-*d*₃)氨基甲酸苄酯 **17c**

将化合物 **17b** (1.56 g, 5.04 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(20 mL, 国药), 0°C 加入氢化钠(304 mg, 7.60 mmol, 60%纯度, 阿达玛斯), 滴毕, 0°C反应 0.5 小时, 随后滴加氘代碘甲烷(881 mg, 6.08 mmol), 滴完室温反应 1 小时, 加入 30 mL 饱和氯化铵溶液, 用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取, 合并有机相, 用 30 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **17c** (1.36 g, 产率: 82.6%)。

MS *m/z* (ESI): 327.5 [M+1]

第三步

(2-羟乙基)(甲基-*d*₃)氨基甲酸苄酯 **17d**

将化合物 **17c** (1.36 g, 4.17 mmol)溶解于氯化氢的 1,4-二氧六环溶液(4 M, 15 mL, 国药), 室温反应 1 小时, 减压浓缩, 残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 A 纯化得到标题化合物 **17d** (680 mg, 产率: 76.9%)。

MS *m/z* (ESI): 213.1 [M+1]

第四步

(2-((4-氨基-6-氯嘧啶-5-基)氧基)乙基)(甲基-*d*₃)氨基甲酸苄酯 **17f**

将化合物 **17d** (680 mg, 3.20 mmol)溶解于四氢呋喃(5 mL, 安耐吉), 加入化合物 4-氨基-6-氯嘧啶-5-酚 **17e** (390 mg, 2.68 mmol, 毕得), 三苯基膦(1.76 g, 6.73 mmol, 阿达玛斯), 氮气置换 3 次, 0°C滴加偶氮二甲酸二异丙酯(1.36 g, 6.73 mmol, 阿达玛斯), 60°C搅拌 2 小时。加入 20 mL 水, 用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取, 合并有机相, 用 20 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 A 纯化得到标题化合物 **17f** (560 mg, 产率: 61.5%)。

MS *m/z* (ESI): 340.2 [M+1]

第五步

(2-((4-氨基-6-(5-氟-3-(5-氟-2*H*-螺[苯并呋喃-3,1'-环丙烷]-6-甲酰胺基)-2-甲基苯基)嘧啶-5-基)氧基)乙基)(甲基-*d*₃)氨基甲酸苄酯 **17g**

将化合物 **17f** (200 mg, 0.59 mmol)溶于 1,4-二氧六环(2 mL, 国药)和水(0.6 mL, 国药), 加入[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(34 mg, 0.05 mmol, 毕得), 化合物 **3j** (100 mg, 0.23 mmol), 碳酸钾(63 mg, 0.46 mmol, 国药), 氮气置换 3 次, 90°C 反应 2 小时。加入 5 mL 水, 用乙酸乙酯(5 mL×3)萃取, 合并有机相, 用 5 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 用柱层析色谱法以洗脱剂体系 A 纯化得到标题化合物 **17g** (100 mg, 产率: 71.3%)。

MS *m/z* (ESI): 619.4 [M+1]

第六步

N-(3-(6-氨基-5-(2-((甲基-*d*₃)氨基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-5-氟-2*H*-螺[苯并呋喃-3,1'-环丙烷]-6-甲酰胺 **17h**

将化合物 **17g** (100 mg, 0.19 mmol) 溶于甲醇 (3 mL, 国药), 加入钨碳 (17.3 mg, 0.02 mmol, 10% 纯度, 毕得), 氢气置换 3 次, 室温反应 2 小时。过滤, 减压浓缩, 得到粗品标题化合物 **17h** (78 mg, 产率: 99.6%), 产物不经纯化直接进行下一步反应。

5 MS m/z (ESI): 485.2 [M+1]

第七步

N-(3-(6-氨基-5-(2-(*N*-(甲基-*d*₃)丙烯酰胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-5-氟-2*H*-螺[苯并呋喃-3,1'-环丙烷]-6-甲酰胺 **17**

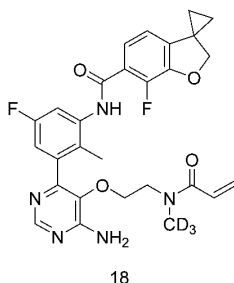
将粗品化合物 **17h** (78 mg, 0.16 mmol) 溶于二氯甲烷 (2 mL, 国药), 加入三乙
 10 胺 (82 mg, 0.81 mmol, 国药), -20°C 滴加丙烯酰氯 (4.4 mg, 0.05 mmol, 阿达玛斯),
 -20°C 反应 0.5 小时。加入 10 mL 水, 用二氯甲烷 (10 mL×3) 萃取, 合并有机相, 用
 10 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 残余物用柱层析
 色谱法以洗脱剂体系 A 纯化得到标题化合物 **17** (5 mg, 产率: 5.8%)。

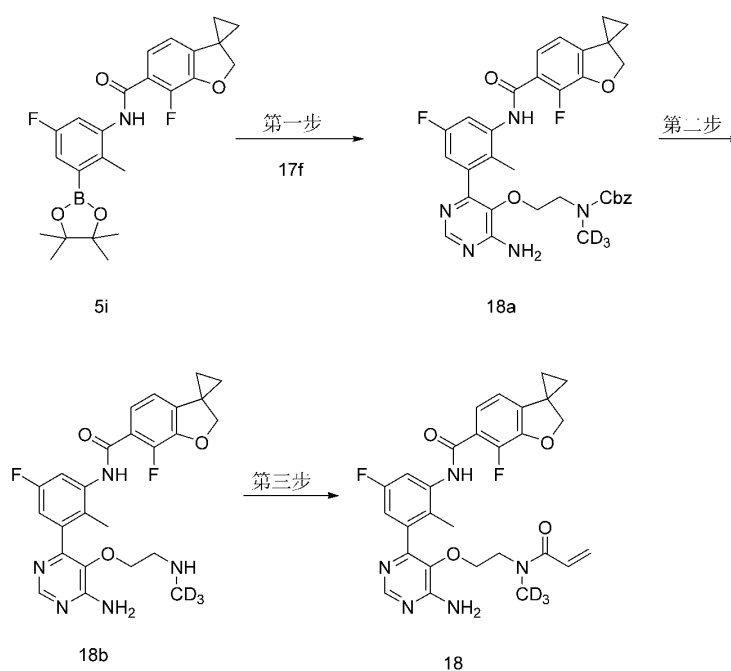
MS m/z (ESI): 539.3 [M+1]

15 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.77-9.55 (m, 1H), 8.21-8.18 (m, 1H), 7.57-7.51 (m, 1H), 7.20-6.91 (m, 4H), 6.67-6.57 (m, 2H), 6.09-6.03 (m, 1H), 5.60-5.58 (m, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.58-3.44 (m, 4H), 2.03-1.98 (m, 3H), 1.24-1.17 (m, 4H)。

实施例 18

20 *N*-(3-(6-氨基-5-(2-(*N*-(甲基-*d*₃)丙烯酰胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-7-氟-2*H*-螺[苯并呋喃-3,1'-环丙烷]-6-甲酰胺 **18**





第一步

(2-((4-氨基-6-(5-氟-3-(7-氟-2H-螺[苯并呋喃-3,1'-环丙烷]-6-甲酰胺基)-2-甲基苯基)嘧啶-5-基)氧基)乙基)(甲基-d₃)氨基甲酸苄酯 **18a**

- 5 将粗品化合物 **5i** (110 mg, 0.25 mmol)溶于 1,4-二氧六环(2 mL)和水(0.6 mL), 加入[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(36 mg, 0.05 mmol, 毕得), 化合物 **17f** (350 mg, 1.03 mmol), 碳酸钾(103mg, 0.75 mmol, 国药), 氮气置换 3 次, 90°C 反应 2 小时。加入 5 mL 水, 用乙酸乙酯(5 mL×3)萃取, 合并有机相, 用 5 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用柱层析色谱法以洗脱剂体系 A 纯化得到标题化合物 **18a** (154 mg, 产率: 99%)。

MS m/z (ESI): 619.3 [M+1]

第二步

N-(3-(6-氨基-5-(2-((甲基-d₃)氨基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-7-氟-2H-螺[苯并呋喃-3,1'-环丙烷]-6-甲酰胺 **18b**

- 15 将化合物 **18a** (154 mg, 0.25 mmol)溶于甲醇(3 mL), 加入钯碳(79mg, 0.07 mmol, 10%纯度, 毕得), 氢气置换 3 次, 室温反应 2 小时。反应液过滤, 滤液减压浓缩, 得到粗品标题化合物 **18b** (120 mg, 产率: 99.6%), 产物不经纯化直接进行下一步反应。

MS m/z (ESI): 485.3 [M+1]

第三步

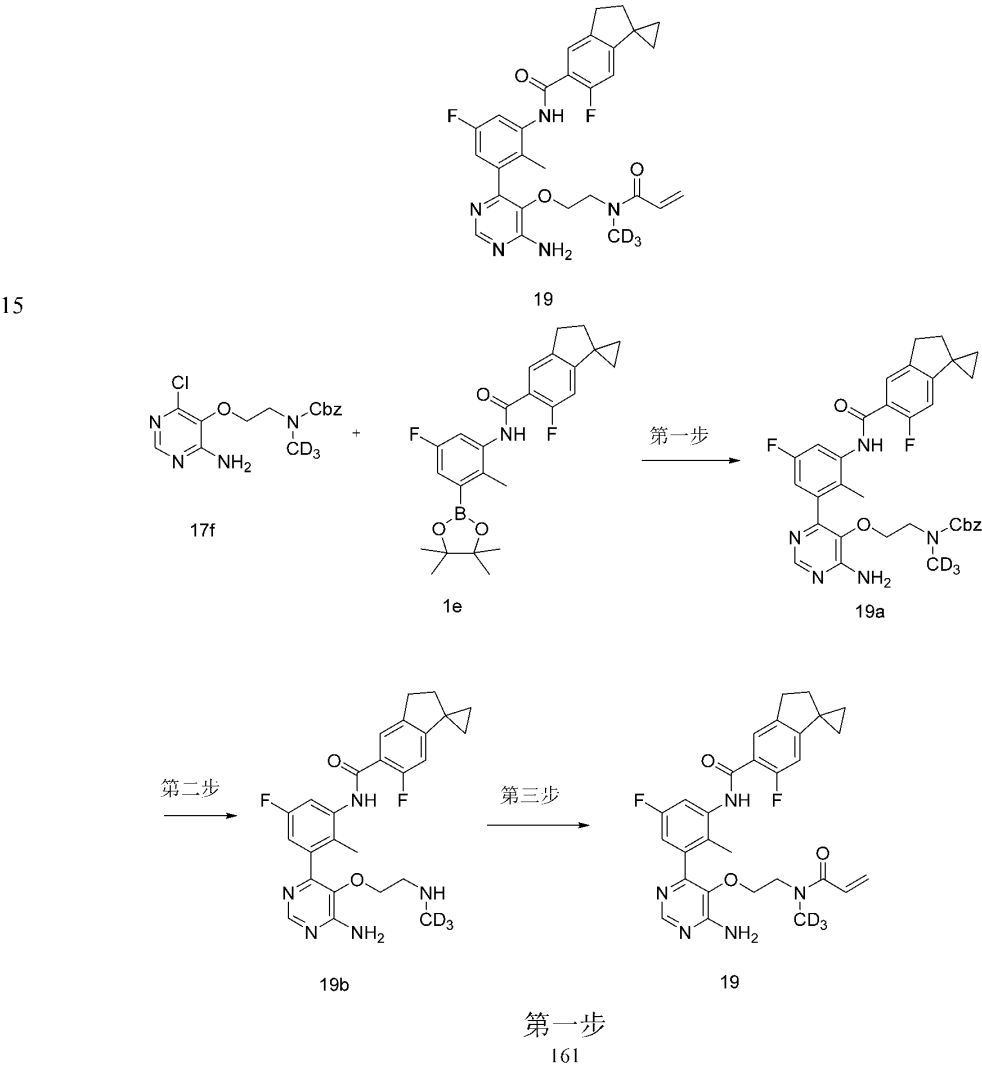
N-(3-(6-氨基-5-(2-(N-(甲基-d₃)丙烯酰胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-7-氟-2H-螺[苯并呋喃-3,1'-环丙烷]-6-甲酰胺 **18**

将粗品化合物 **18b** (120 mg, 0.25 mmol)溶于二氯甲烷(2 mL), 加入 *N,N*-二异丙基乙胺(96 mg, 0.75 mmol, 阿达玛斯), -20°C滴加丙烯酰氯(11.2 mg, 0.13 mmol, 国药), -20°C反应 10 分钟。加入 3 mL 水, 用二氯甲烷(3 mL×3)萃取, 合并有机相, 用 3 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 A 纯化得到标题化合物 **18** (3.2 mg, 产率: 2.4%)。

MS m/z (ESI): 539.3 [M+1]
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.85-9.64 (m, 1H), 8.21-8.18 (m, 1H), 7.57-7.47 (m, 1H), 7.28-6.96 (m, 4H), 6.82-6.77 (m, 1H), 6.66-6.58 (m, 1H), 6.09-6.01 (m, 1H), 5.62-5.54 (m, 1H), 4.68-4.64 (m, 2H), 3.62-3.42 (m, 4H), 2.04-1.91 (m, 3H), 1.23-1.13 (m, 4H)。

实施例 19

N-(3-(6-氨基-5-(2-(*N*-(甲基-*d*₃)丙烯酰胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-6'-氟-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-茚]-5'-甲酰胺 **19**



(2-((4-氨基-6-(5-氟-3-(6'-氟-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-茛]-5'-甲酰胺基)-2-甲基苯基)嘧啶-5-基)氧基)乙基)(甲基-*d*3)氨基甲酸苄酯 **19a**

将粗品化合物 **1e** (170 mg, 0.39 mmol)溶于 1,4-二氧六环(5 mL)和水(1.5 mL), 加入[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(57 mg, 0.08 mmol, 毕得), 化合物 **17f** (158 mg, 0.46 mmol), 碳酸钾(107mg, 0.77 mmol, 国药), 氮气置换 3 次, 90°C反
5 应 2 小时。恢复室温, 加入 20 mL 水, 用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取, 合并有机相, 用 20 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 A 纯化, 得到标题化合物 **19a** (238 mg, 产率: 99.7%)。MS m/z (ESI): 617.5 [M+1]。

10

第二步

N-(3-(6-氨基-5-(2-((甲基-*d*3)氨基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-6'-氟-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-茛]-5'-甲酰胺 **19b**

将粗品化合物 **19a** (238 mg, 0.39 mmol)溶于甲醇(5 mL, 国药), 加入钯碳(42 mg, 0.04 mmol, 10%纯度, 毕得), 氢气置换 3 次, 室温反应 3 小时。过滤, 减压浓缩, 得到粗品标题化合物 **19b** (186 mg, 产率: 99.9%), 产物不经纯化直接进行下一步反应。
15 MS m/z (ESI): 483.4 [M+1]。

第三步

N-(3-(6-氨基-5-(2-(*N*-(甲基-*d*3)丙烯酰胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-6'-氟-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-茛]-5'-甲酰胺 **19**

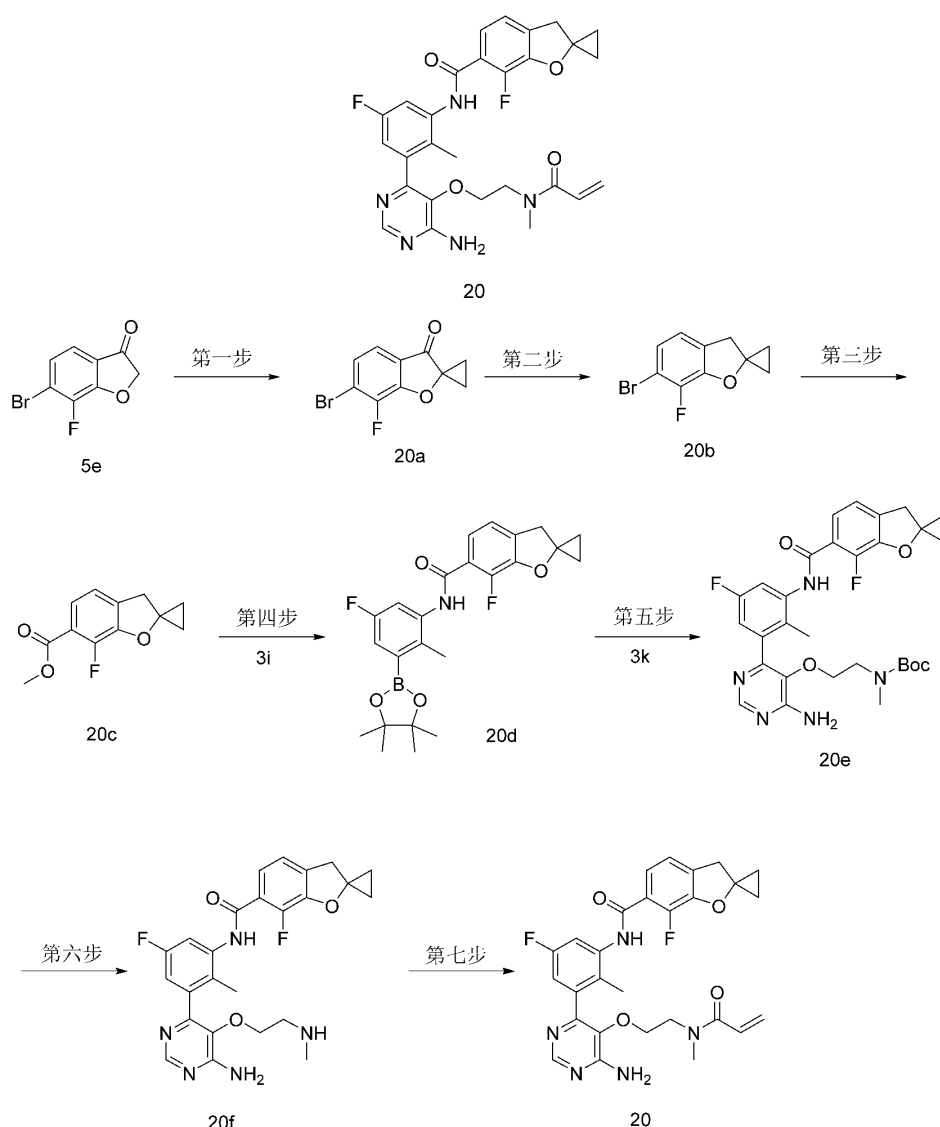
将粗品化合物 **19b** (186 mg, 0.39 mmol)溶于二氯甲烷(5 mL, 国药), 加入三乙胺(195 mg, 1.93 mmol, 阿达玛斯), -20°C滴加丙烯酰氯(35 mg, 0.39 mmol, 国药), -20°C反应 1 小时。恢复室温, 加入 10 mL 水, 用二氯甲烷(10 mL×3)萃取, 合并有机相, 用 10 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 A 纯化, 得到标题化合物 **19** (25 mg, 产率: 12.1%)。
20 MS m/z (ESI): 537.5 [M+1]。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.76-9.54 (m, 1H), 8.21-8.18 (m, 1H), 7.64-7.55 (m, 2H), 7.10-6.96 (m, 3H), 6.80-6.57 (m, 2H), 6.10-6.02 (m, 1H), 5.61-5.57 (m, 1H), 3.59-3.45 (m, 3H), 3.04-3.02 (m, 2H), 2.17-2.14 (m, 2H), 2.03-1.96 (m, 3H), 1.24-1.22 (m, 2H), 1.03-1.02 (m, 3H)。
30

实施例 20

N-(3-(6-氨基-5-(2-(*N*-甲基丙烯酰胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-7-氟-3*H*-螺[苯并呋喃-2,1'-环丙烷]-6-甲酰胺 **20**

35



第一步

6-溴-7-氟-3*H*-螺[苯并呋喃-2,1'-环丙烷]-3-酮 **20a**

5 将化合物 **5e** (2.0 g, 8.65 mmol) 和 1,2-二溴乙烷 (2.44 g, 12.99 mmol, 阿达玛斯) 溶解于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (40 mL, 国药), 室温下加入氢化钠 (865 mg, 21.64 mmol, 国药), 室温反应 1 小时。加入 50 mL 冰水淬灭反应, 用二氯甲烷 (50 mL×3) 萃取, 合并有机相, 用 50 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 B 纯化, 得到标题化合物 **20a** (212 mg, 产率:

10 9.5%)。

第二步

6-溴-7-氟-3*H*-螺[苯并呋喃-2,1'-环丙烷] **20b**

将三氯化铝 (428 mg, 3.21 mmol, 国药) 和氢化铝锂 (1 M, 2.92 mL, 2.92 mmol,

阿达玛斯)溶于乙醚(40 mL, 国药), 0°C下加入化合物 **20a** (750 mg, 2.92 mmol), 室温反应 2 小时。加入 0.5 N 氢氧化钠水溶液(10 mL)淬灭反应, 加入 50 mL 水稀释, 用二氯甲烷(50 mL×3)萃取, 合并有机相, 用 50 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 B 纯化, 得到标题化合物 **20b** (190 mg, 产率: 26.8%)。

第三步

7-氟-3*H*-螺[苯并呋喃-2,1'-环丙烷]-6-羧酸甲酯 **20c**

将化合物 **20b** (190 mg, 0.78 mmol)溶于 *N,N*-二甲基乙酰胺(3 mL)和甲醇(3 mL), 加入乙酸酐(35 mg, 0.15 mmol, 毕得), 1,3-双(二苯基膦)丙烷(65 mg, 0.15 mmol, 阿达玛斯)和 *N,N*-二异丙基乙胺(202 mg, 1.56 mmol, 阿达玛斯), 一氧化碳气体置换 3 次, 80°C反应 16 小时。冷却到室温, 反应液减压浓缩, 残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 B 纯化, 得到标题化合物 **20c** (72 mg, 产率: 41.4%)。

第四步

7-氟-*N*-(5-氟-2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊-2-基)苯基)-3*H*-螺[苯并呋喃-2,1'-环丙烷]-6-甲酰胺 **20d**

将化合物 **20c** (95 mg, 0.43 mmol)溶解于四氢呋喃(5 mL), 加入化合物 **3i** (118 mg, 0.47 mmol), 氮气置换 3 次, 0°C滴加双(三甲基硅基)氨基钠(2 M, 0.32 mL, 0.64 mmol, 阿达玛斯), 室温搅拌 2 小时。加入 15 mL 饱和碳酸氢钠溶液, 用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取, 合并有机相, 用 20 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 B 纯化, 得到标题化合物 **20d** (70 mg, 产率: 37.1%)。

MS *m/z* (ESI): 442.2 [M+1]。

第五步

(2-((4-氨基-6-(5-氟-3-(7-氟-3*H*-螺[苯并呋喃-2,1'-环丙烷]-6-甲酰胺基)-2-甲基苯基)嘧啶-5-基)氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 **20e**

将化合物 **20d** (70 mg, 0.16 mmol)溶于 1,4-二氧六环(2 mL, 国药)和水(0.5 mL, 国药), 加入四(三苯基膦)钯(19 mg, 16 μmol, 毕得), 化合物 **3k** (58 mg, 0.19 mmol), 碳酸钾(45 mg, 0.32 mmol, 国药), 氮气置换 3 次, 于 110°C下微波反应 30 分钟。反应液冷却至室温, 减压浓缩, 残余物用硅胶柱色谱以洗脱剂体系 B 纯化, 得到标题化合物 **20e** (87 mg, 产率: 94.3%)。

MS *m/z* (ESI): 582.4 [M+1]。

第六步

N-(3-(6-氨基-5-(2-(甲基氨基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-7-氟-3*H*-螺[苯并呋喃-2,1'-环丙烷]-6-甲酰胺 **20f**

将化合物 **20e** (87 mg, 0.15 mmol)溶于盐酸二氧六环(4 M, 3 mL, 阿达玛斯)中, 室温下搅拌 30 分钟。反应液减压浓缩, 加入 3 mL 饱和碳酸氢钠溶液, 用乙酸乙

酯(3 mL×3)萃取，合并有机相，用 3 mL 饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，得到标题化合物 **20f**，产物无需进一步纯化，直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI): 482.5 [M+1]。

5

第七步

N-(3-(6-氨基-5-(2-(*N*-甲基丙烯酰胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-7-氟-3*H*-螺[苯并呋喃-2,1'-环丙烷]-6-甲酰胺 **20**

将化合物 **20f** (72 mg, 0.15 mmol)与 *N,N*-二异丙基乙胺(97 mg, 0.75 mmol, 阿达玛斯)溶于二氯甲烷(5 mL)中，反应液冷却至-40℃，加入丙烯酰氯(13 mg, 0.14 mmol, 阿达玛斯)，-40℃下搅拌 10 分钟。反应液减压浓缩，残余物用硅胶柱色谱以洗脱剂体系 A 纯化，得到标题化合物 **20** (14 mg，产率：17.5%)。

10

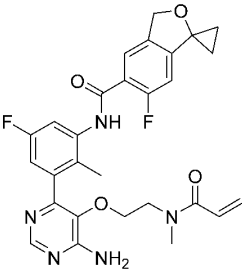
MS m/z (ESI): 536.1 [M+1]。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.91-9.70 (m, 1H), 8.21-8.18 (m, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.35-6.95 (m, 5H), 6.61 (ddd, 1H), 6.05 (ddd, 1H), 5.59 (td, 1H), 3.66-3.42 (m, 6H), 2.80-2.51 (m, 3H), 2.01-1.97 (m, 3H), 1.21-1.16 (m, 2H), 0.88-0.85 (m, 2H).

15

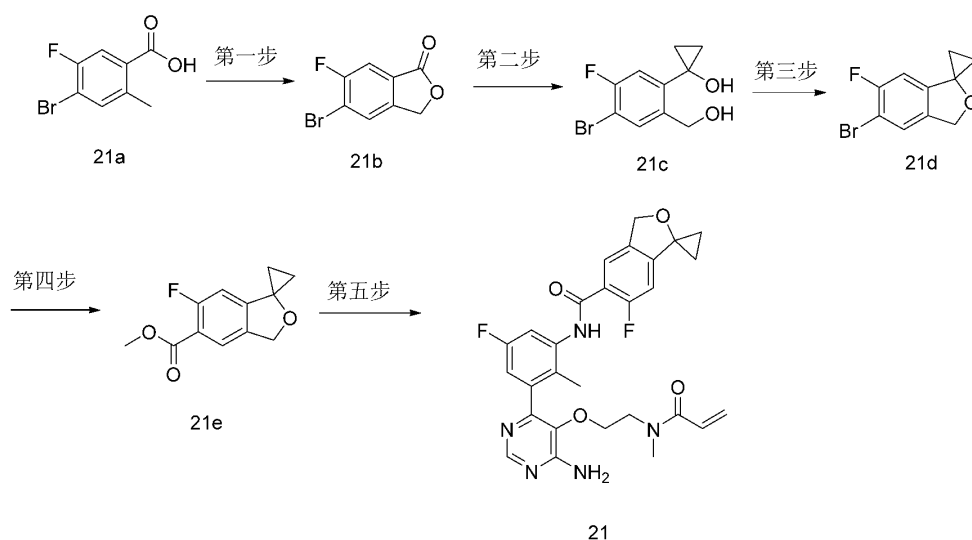
实施例 21

N-(3-(6-氨基-5-(2-(*N*-甲基丙烯酰胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-6'-氟-3'*H*-螺[环丙烷-1,1'-异苯并呋喃]-5'-甲酰胺 **21**



20

21



第一步

5-溴-6-氟异苯并呋喃-1(3*H*)-酮 **21b**

将 4-溴-5-氟-2-甲基苯甲酸 **21a** (1 g, 4.29 mmol) 溶解于乙腈(20 mL, 国药), 加入过硫酸钠(3.07 g, 12.89 mmol), 再加入四丁基溴化铵(2.77 g, 8.59 mmol), 80℃ 5 搅拌 2 小时。恢复室温, 加入 20 mL 水, 用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取, 合并有机相, 用 20 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 残余物用柱层析色谱法以洗脱体系 B 纯化, 得到标题化合物 **21b** (260 mg, 产率: 26.2%)。

第二步

1-(4-溴-5-氟-2-(羟基甲基)苯基)环丙-1-醇 **21c**

将化合物 **21b** (260 mg, 1.13 mmol) 溶于四氢呋喃(5 mL, 阿达玛斯)中, 氮气置换 3 次, 0℃滴加钛酸四异丙酯(352 mg, 1.24 mmol), 0℃反应 0.5 小时。滴加乙基溴化镁(2 M, 1.35 mL, 1.24 mmol 国药), 0℃反应 1 小时。恢复室温, 加入 10 mL 水, 用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取, 合并有机相, 用 10 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无 15 水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 残余物用柱层析色谱法以洗脱体系 B 纯化, 得到标题化合物 **21c** (170 mg, 产率: 57.9%)。

MS *m/z* (ESI): 261.0 [M-1]。

第三步

5'-溴-6'-氟-3'*H*-螺[环丙烷-1,1'-异苯并呋喃] **21d**

将三苯基膦(513 mg, 1.96 mmol, 阿达玛斯)溶于四氢呋喃(4 mL, 安耐吉), 氮气保护, 0℃滴加偶氮二甲酸二异丙酯(395 mg, 1.96 mmol, 阿达玛斯), 0℃反应 1 小时, 滴加化合物 **21c** (170 mg, 3.32 mmol) 的四氢呋喃(4 mL, 安耐吉)溶液, 恢复至室温反应 12 小时, 减压浓缩, 残余物用柱层析色谱法以洗脱体系 B 纯化, 得到标题化合物 **21d** (65 mg, 产率: 41.1%)。

25

第四步

6'-氟-3'*H*-螺[环丙烷-1,1'-异苯并呋喃]-5'-羧酸甲酯 **21e**

将化合物 **21d** (140 mg, 0.57 mmol) 溶解于 *N,N*-二甲基乙酰胺(1.5 mL, 国药), 甲醇(1.5 mL, 国药), 加入乙酸钯(12 mg, 0.05 mmol, 阿达玛斯), *N,N*-二异丙基乙
5 胺(70 mg, 0.54 mmol, 阿达玛斯), 1,3-双(二苯基膦)丙烷(22 mg, 0.05 mmol, 阿达玛斯), 一氧化碳气体置换 3 次, 80°C反应过夜。反应恢复至室温, 减压浓缩, 残余物用柱层析色谱法以洗脱体系B纯化, 得到标题化合物 **21e** (42 mg, 产率: 70.7%)。MS *m/z* (ESI): 223.1 [M+1]。

第五步

N-(3-(6-氨基-5-(2-(*N*-甲基丙烯酰胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-6'-氟-
10 3'*H*-螺[环丙烷-1,1'-异苯并呋喃]-5'-甲酰胺 **21**

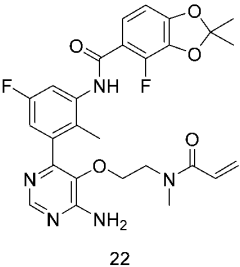
采用实施例 1 中第四步到第七步的合成路线, 将原料化合物 **1d** 替换为化合物 **21e**, 制得标题化合物 **21** (5 mg, 产率: 6.9%)。

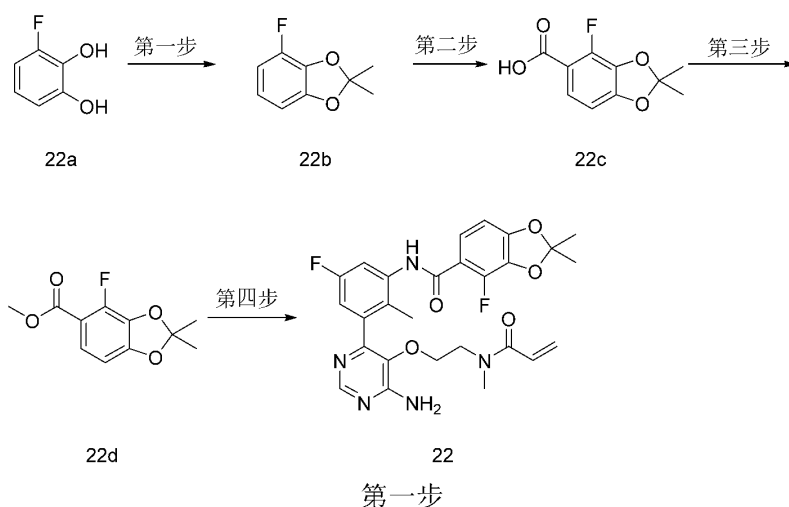
MS *m/z* (ESI): 536.4 [M+1]。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.91-9.70 (m, 1H), 8.21-8.18 (m, 1H), 7.75-7.50 (m, 2H), 7.08-6.98 (m, 3H), 6.66-6.58 (m, 1H), 6.09-6.03 (m, 1H), 5.62-5.58 (m, 1H), 5.13
15 (s, 1H), 3.59-3.45 (m, 4H), 2.81 (s, 1H), 2.03-1.96 (m, 3H), 1.29-1.24 (m, 5H), 1.03-1.02 (m, 2H), 0.96-0.85 (m, 1H)。

实施例 22

20 *N*-(3-(6-氨基-5-(2-(*N*-甲基丙烯酰胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-氟-2,2-二甲基苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-5-甲酰胺 **22**





4-氟-2,2-二甲基苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯 **22b**

将 3-氟苯-1,2-二酚 **22a** (8 g, 62.45 mmol, 乐研)和 2,2-二甲氧丙烷(26 g, 249.65 mmol)溶解于甲苯(120 mL, 国药)中, 加入对甲苯磺酸 (1.1 g, 6.21 mmol, 国药), 115°C分水回流过夜。反应液冷却至室温, 加入 100 mL 水, 用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 B 纯化, 得到标题化合物 **22b** (900 mg, 产率: 8.5%)。MS m/z (ESI): 169.1 [M+1]。

第二步

4-氟-2,2-二甲基苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-羧酸 **22c**

将化合物 **22b** (800 mg, 4.75 mmol)溶于四氢呋喃(8 mL, 安耐吉), 氮气置换 3 次, -78°C加入二异丙基胺基锂(4.7 mL, 2M 四氢呋喃溶液, 阿达玛斯), 保温反应 1 小时。加入干冰颗粒, 继续搅拌半小时。反应液加入 3 mL 水淬灭。自然升至室温, 用乙酸乙酯(5 mL×2)萃取, 水相用 2M 盐酸水溶液调节 pH 到 1~2。用乙酸乙酯(5 mL×3)萃取, 合并有机相, 用 5 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到标题化合物 **22c** (180 mg, 产率: 17.8%)。MS m/z (ESI): 213.1 [M+1]。

第三步

4-氟-2,2-二甲基苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-羧酸甲酯 **22d**

将化合物 **22c** (180 mg, 0.85 mmol)溶于四氢呋喃(2 mL, 安耐吉)和甲醇(0.4 mL, 安耐吉), 加入三甲基硅烷化重氮甲烷(200 mg, 1.75 mmol, 阿达玛斯), 反应液室温反应 2 小时。加入 5 mL 水, 用乙酸乙酯(5 mL×3)萃取, 合并有机相, 用 5 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 B 纯化, 得到标题化合物 **22d** (80 mg, 产率: 41.7%)。MS m/z (ESI): 227.1 [M+1]。

第四步

N-(3-(6-氨基-5-(2-(*N*-甲基丙烯酰胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-氟-2,2-二甲基苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烯-5-甲酰胺 **22**

采用实施例 1 中第四步到第七步的合成路线，将原料化合物 **1d** 替换为化合物 **22d**，制得标题化合物 **22**(1.5 mg，产率：5.4%)。

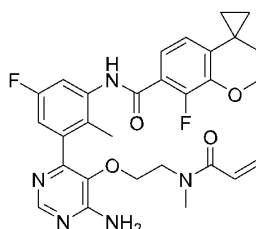
5 MS *m/z* (ESI): 540.2 [M+1]。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.75-9.56 (m, 1H), 8.21-8.18 (m, 1H), 7.55-7.49 (m, 1H), 7.38-7.20 (m, 1H), 7.09-6.96 (m, 3H), 6.90-6.87 (m, 1H), 6.67-6.60 (m, 1H), 6.09-6.03 (m, 1H), 5.62-5.58 (m, 1H), 3.65-3.45 (m, 4H), 2.80 (s, 3H), 2.03-1.96 (m, 3H), 1.75 (s, 6H)。

10

实施例 23

N-(3-(6-氨基-5-(2-(*N*-甲基丙烯酰胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-8-氟螺[色烷-4,1'-环丙烷]-7-甲酰胺 **23**



23

15 采用实施例 2 的合成路线，将原料化合物 **2a** 替换为 7-溴-8-氟苯并吡喃-4-酮，制得标题化合物 **23** (1.5 mg，产率：5.4%)。

MS *m/z* (ESI): 550.2 [M+1]。

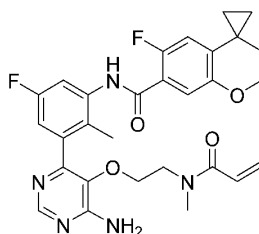
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.81-9.60 (m, 1H), 8.21-8.18 (m, 1H), 7.55-7.51 (m, 1H), 7.23-7.05 (m, 3H), 7.00-6.97 (m, 1H), 6.73-6.70 (m, 1H), 6.60-6.57 (m, 1H), 6.09-6.02 (m, 1H), 5.61-5.57 (m, 1H), 4.36-4.33 (m, 2H), 3.57-3.45 (m, 4H), 2.80 (s, 3H), 2.03-1.97 (m, 3H), 1.91-1.89 (m, 2H), 1.14-1.11 (m, 2H), 1.03-0.95 (m, 2H)。

20

实施例 24

N-(3-(6-氨基-5-(2-(*N*-甲基丙烯酰胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-6-氟螺[色烷-4,1'-环丙烷]-7-甲酰胺 **24**

25



24

采用实施例 2 的合成路线，将原料化合物 **2a** 替换为 7-溴-6-氟苯并吡喃-4-酮，

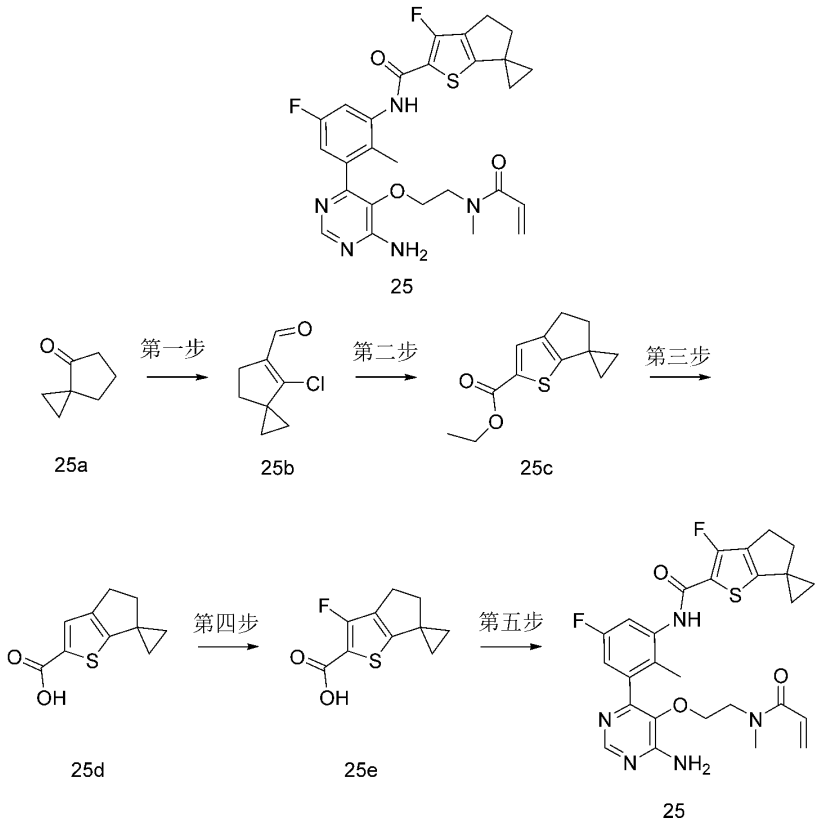
制得标题化合物 **24** (110 mg, 产率: 30.6%)。

MS m/z (ESI): 550.2 [M+1]。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.75-9.53 (m, 1H), 8.21-8.18 (m, 1H), 7.55-7.51 (m, 1H), 7.19-6.96 (m, 4H), 6.81-6.77 (m, 1H), 6.67-6.60 (m, 1H), 6.10-6.00 (m, 1H), 5.60-5.57 (m, 1H), 4.26-4.22 (m, 2H), 3.57-3.45 (m, 4H), 2.80 (s, 3H), 2.00-1.94 (m, 3H), 1.87-1.84 (m, 2H), 1.16-1.11 (m, 2H), 0.99-0.85 (m, 2H)。

实施例 25

N-(3-(6-氨基-5-(2-(*N*-甲基丙烯酰胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-3-氟-4,5-二氢螺[戊环并[*b*]噻吩-6,1'-环丙烷]-2-甲酰胺 **25**



第一步

4-氯螺[2.4]庚-4-烯-5-甲酰 **25b**

将螺[2.4]庚-4-酮 **25a** (3.7 g, 33.59 mmol, 韶远)溶于二氯甲烷(80 mL, 国药), 加入 *N,N*-二甲基甲酰胺(6.2 g, 84.82 mmol, 毕得), 三氯氧磷(10.9 g, 71.09 mmol, 毕得), 40°C反应 12 小时。恢复室温, 加入 30 mL 饱和磷酸钾水溶液, 用二氯甲烷 (50 mL×3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到粗品标题化合物 **25b** (5.2 g, 产率: 98.9%)。

MS m/z (ESI): 156.9 [M+1]。

第二步

4,5-二氢螺[戊环并**[b]**噻吩-6,1'-环丙烷]-2-羧酸乙酯 **25c**

将化合物 **25b** (5.2 g, 33.20 mmol)溶于二氯甲烷(100 mL, 国药), 加入巯基乙酸乙酯(4.4 g, 36.62 mmol, 毕得), 三乙胺(10.1 g, 99.81 mmol, 毕得), 40°C反应
5 0.5 小时, 恢复室温, 减压浓缩。加入乙醇(100 mL, 国药), 补加三乙胺(5.1 g, 49.91 mmol, 毕得), 85°C反应 2 小时。恢复室温, 减压浓缩, 残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 B 纯化, 得到标题化合物 **25c** (2.4 g, 产率: 32.9%),
MS m/z (ESI): 223.1 [M+1]。

第三步

10 4,5-二氢螺[戊环并**[b]**噻吩-6,1'-环丙烷]-2-羧酸 **25d**

将化合物 **25c** (2.4 g, 10.93 mmol)溶于四氢呋喃(20 mL, 国药), 甲醇(20 mL, 国药), 水(20 mL, 国药)中, 加入氢氧化锂(1.4 g, 33.36 mmol, 阿达玛斯), 60°C反应 1 小时。恢复室温, 加 2M 盐酸水溶液, 调节反应液 pH 为 1~2, 用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取, 合并有机相, 用 30 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤,
15 减压浓缩, 用柱层析色谱法以洗脱剂体系 A 纯化, 得到标题化合物 **25d** (2.1 g, 产率: 98.9%)。
MS m/z (ESI): 195.0 [M+1]。

第四步

3-氟-4,5-二氢螺[戊环并**[b]**噻吩-6,1'-环丙烷]-2-羧酸 **25e**
20 将化合物 **25d** (2.1 g, 10.81 mmol)溶于四氢呋喃(40 mL, 国药)中, -78°C加入正丁基锂(1.8 g, 28.10 mmol, 阿达玛斯), 控温-40°C反应 2 小时。在-40°C下, 加入 *N*-氟代双苯磺酰胺(8.6 g, 27.27 mmol, 阿达玛斯), 恢复室温, 搅拌 12 小时。加入 2M 盐酸水溶液, 调节反应液 pH 为 5~6, 用二氯甲烷(30 mL×3)萃取, 合并有机相, 用 30 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 残余物
25 用柱层析色谱法以洗脱剂体系 A 纯化, 得到标题化合物 **25e** (1.2 g, 产率: 52.3%)。
MS m/z (ESI): 213.1 [M+1]。

第五步

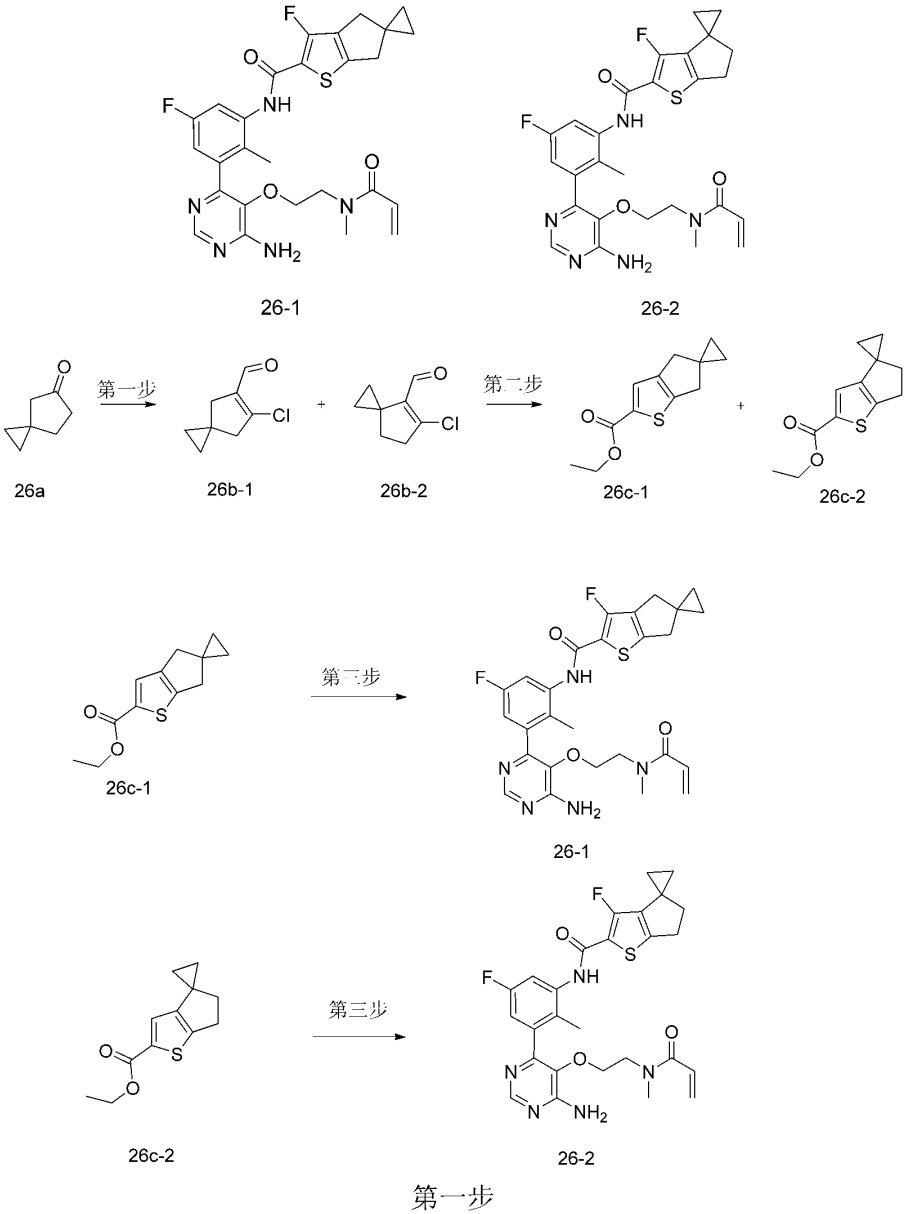
N-(3-(6-氨基-5-(2-(*N*-甲基丙烯酰胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-3-氟-
4,5-二氢螺[戊环并**[b]**噻吩-6,1'-环丙烷]-2-甲酰胺 **25**
30 采用实施例 6 中第五步到第八步的合成路线, 将原料化合物 **6e** 替换为化合物 **25e**, 制得标题化合物 **25** (20 mg, 产率: 36.7%)。
MS m/z (ESI): 538.1 [M-1]。
¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 8.23-8.20 (m, 1H), 7.76-7.73 (m, 1H), 7.01-6.98 (m, 1H), 6.77-6.59 (m, 1H), 6.28-6.17 (m, 1H), 5.71-5.65 (m, 1H), 3.73-3.61 (m, 4H), 2.99-2.95
35 (m, 2H), 2.89-2.60 (m, 3H), 2.54-2.51 (m, 2H), 2.10-2.04 (m, 3H), 1.11-1.04 (m, 4H)。

实施例 26-1 和实施例 26-2

N-(3-(6-氨基-5-(2-(*N*-甲基丙烯酰胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-3-氟-4,6-二氢螺[戊环并**[b]**噻吩-5,1'-环丙烷]-2-甲酰胺 **26-1**

N-(3-(6-氨基-5-(2-(*N*-甲基丙烯酰胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-3-氟-5,6-二氢螺[戊环并**[b]**噻吩-4,1'-环丙烷]-2-甲酰胺 **26-2**

5



10

6-氯螺[2.4]庚-5-烯-5-甲醛 **26b-1**

5-氯螺[2.4]庚-4-烯-4-甲醛 **26b-2**

将螺[2.4]庚-5-酮 **26a** (1 g, 9.08 mmol, 韶远)溶于二氯甲烷(20 mL, 国药), 加入 *N,N*-二甲基甲酰胺(996 mg, 13.62 mmol, 毕得), 三氯氧磷 (2.93 g, 19.11 mmol,

毕得), 40°C反应 12 小时。反应恢复至室温, 加入 10 mL 饱和磷酸钾水溶液, 用二氯甲烷(30 mL×3)萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到标题化合物 **26b-1** 和 **26b-2** 粗品混合(888 mg, 产率: 62.5%)。

第二步

5 4,6-二氢螺[戊环并**[b]**噻吩-5,1'-环丙烷]-2-羧酸乙酯 **26c-1**

5,6-二氢螺[戊环并**[b]**噻吩-4,1'-环丙烷]-2-羧酸乙酯 **26c-2**

将化合物 **26b-1** 和 **26b-2** 的粗品混合物(888 mg, 5.62 mmol)溶于二氯甲烷(8 mL, 国药), 加入巯基乙酸乙酯(743 mg, 6.18 mmol, 毕得), 三乙胺(1.7 g, 16.90 mmol, 毕得), 40°C反应 0.5 小时。反应恢复至室温, 减压浓缩, 加入乙醇(10 mL, 10 国药), 补加三乙胺(0.8 g, 7.95 mmol, 毕得), 85°C反应 2 小时。反应恢复至室温, 减压浓缩, 用柱层析色谱法以洗脱剂体系 B 纯化, 得到标题化合物 **26c-1** (550 mg, 产率: 44.1%)和 **26c-2**(500 mg, 产率: 40.1%)。

化合物 **26c-1**:

MS m/z (ESI): 223.0 [M+1]。

15 ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 7.51 (s, 1H), 4.34-4.30 (m, 2H), 2.94 (s, 2H), 2.77 (s, 2H), 1.38-1.35 (m, 3H), 0.73-0.72 (m, 4H)。

化合物 **26c-2**:

MS m/z (ESI): 223.0 [M+1]。

20 ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 7.17 (s, 1H), 4.32-4.28 (m, 2H), 3.08-3.05 (m, 2H), 2.50-2.47 (m, 2H), 1.36-1.34 (m, 3H), 0.91-0.88 (m, 4H)。

第三步

N-(3-(6-氨基-5-(2-(*N*-甲基丙烯酰胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-3-氟-4,6-二氢螺[戊环并**[b]**噻吩-5,1'-环丙烷]-2-甲酰胺 **26-1**

25 *N*-(3-(6-氨基-5-(2-(*N*-甲基丙烯酰胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-3-氟-5,6-二氢螺[戊环并**[b]**噻吩-4,1'-环丙烷]-2-甲酰胺 **26-2**

采用实施例 6 中第三步到第八步的合成路线, 将原料化合物 **6c** 替换为化合物 **26c-1**, 制得标题化合物 **26-1** (6 mg, 产率: 2.5%)。

MS m/z (ESI): 538.1 [M-1]。

30 ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 8.23-8.20 (m, 1H), 7.77-7.74 (m, 1H), 7.02-7.00 (m, 1H), 6.79-6.59 (m, 1H), 6.27-6.17 (m, 1H), 5.72-5.66 (m, 1H), 3.74-3.62 (m, 4H), 2.98-2.95 (m, 2H), 2.89-2.83 (m, 3H), 2.61 (s, 2H), 2.11-2.05 (m, 3H), 1.12-1.05 (m, 4H)。

采用实施例 6 中第三步到第八步的合成路线, 将原料化合物 **6c** 替换为化合物 **26c-2**, 制得标题化合物 **26-2** (6 mg, 产率: 2.5%)。

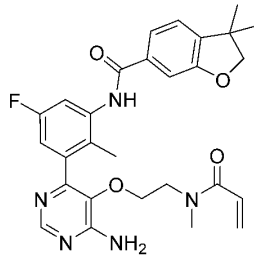
MS m/z (ESI): 540.1 [M+1]。

35 ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 8.23-8.20 (m, 1H), 7.75-7.73 (m, 1H), 7.00-6.98 (m, 1H), 6.75-6.60 (m, 1H), 6.25-6.16 (m, 1H), 5.71-5.64 (m, 1H), 3.73-3.61 (m, 4H), 3.12-3.09 (m, 2H), 2.88-2.50 (m, 3H), 2.53-2.50 (m, 2H), 2.09-2.03 (m, 3H), 1.19-1.17 (m, 2H),

0.92-0.90 (m, 2H)。

实施例 27

N-(3-(6-氨基-5-(2-(*N*-甲基丙烯酰胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-3,3-二
甲基-2,3-二氢苯并呋喃-6-甲酰胺 **27**



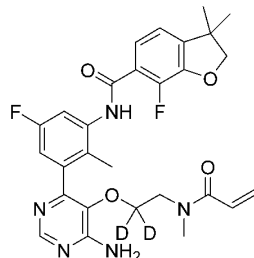
27

采用实施例 7 中第二步到第七步的合成路线，将原料化合物 **7b** 替换为 4-溴-3-羟基苯甲酸甲酯，制得标题化合物 **27** (25 mg，产率：24.3%)。

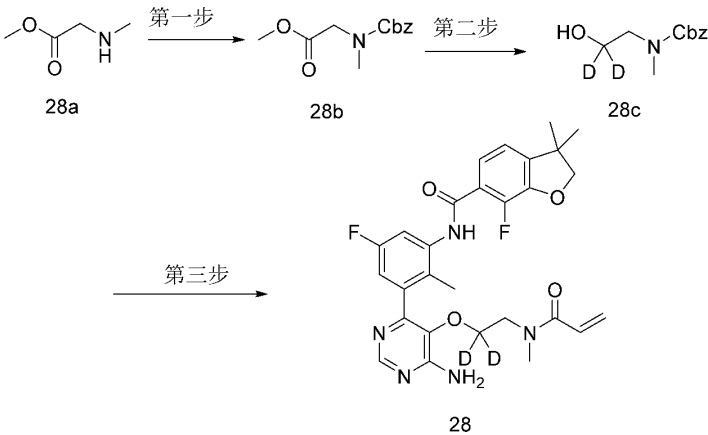
MS m/z (ESI): 518.2 [M-1]。
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.88-9.64 (m, 1H), 8.21-8.18 (m, 1H), 7.61-7.53 (m, 1H), 7.43-7.35 (m, 3H), 7.11-7.00 (m, 3H), 6.75-6.69 (m, 1H), 6.14-6.11 (m, 1H), 5.64-5.59 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.59-3.46 (m, 4H), 2.82 (s, 1H), 2.53-2.50 (m, 2H), 1.98-1.93 (m, 3H), 1.34-1.24 (m, 6H)。

实施例 28

N-(3-(6-氨基-5-(2-(*N*-甲基丙烯酰胺基)乙氧基-1,1-*d*₂)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-7-氟-3,3-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-6-甲酰胺 **28**



28



第一步

N-((苄氧基)羰基)-*N*-甲基甘氨酸甲酯 **28b**

将甲基甘氨酸甲酯 **28a** (1 g, 7.16 mmol, 毕得)溶于乙酸乙酯(20 mL, 国药)和水(20 mL, 国药), 加入碳酸氢钠(1.81 g, 21.55 mmol, 国药), 0℃滴加氯甲酸苄酯(1.35 g, 7.91 mmol, 阿达玛斯), 反应恢复至室温搅拌 12 小时。加入 40 mL 水, 用乙酸乙酯(40 mL×3)萃取, 合并有机相, 用 40 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 B 纯化, 得到标题化合物 **28b** (1.28 g, 产率: 75.3%)。

MS m/z (ESI): 238.2 [M+1]。

第二步

(2-羟基乙基-2,2-*d*₂)(甲基)氨基甲酸苄酯 **28c**

将化合物 **28b** (1.28 g, 5.44 mmol)溶于四氢呋喃(2.5 mL, 国药), 氘代甲醇(1.25 mL, 国药), 氮气保护下 0℃加入硼氢化钠(232 mg, 5.54 mmol, 阿达玛斯), 反应恢复至室温搅拌 2 小时, 随后冷却至 0℃, 滴加氘代水淬灭, 滴毕, 0℃搅拌 0.5 小时, 反应恢复至室温, 加入 20 mL 水, 用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取, 合并有机相, 用 20 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 B 纯化, 得到标题化合物 **28c** (900 mg, 产率: 78.4%)。

MS m/z (ESI): 212.1 [M+1]。

第三步

N-(3-(6-氨基-5-(2-(*N*-甲基丙烯酰胺基)乙氧基-1,1-*d*₂)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-7-氟-3,3-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-6-甲酰胺 **28**

采用实施例 17 中第四步到第七步的合成路线, 将原料化合物 **17d** 替换为化合物 **28c**, 制得标题化合物 **28** (51 mg, 产率: 17.8%)。

MS m/z (ESI): 540.5 [M+1]。

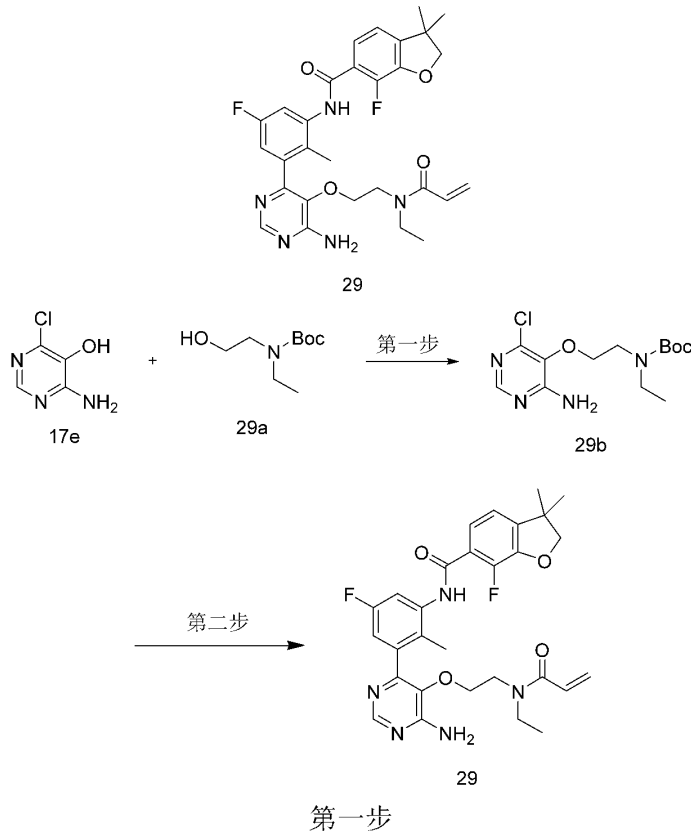
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.92-9.72 (m, 1H), 8.21-8.18 (m, 1H), 7.55-7.48 (m, 1H), 7.33-7.18 (m, 2H), 7.05-6.97 (m, 3H), 6.66-6.58 (m, 1H), 6.09-6.03 (m, 1H), 5.62-5.58 (m, 1H), 4.42 (s, 1H), 3.52-3.45 (m, 2H), 2.81 (s, 1H), 2.52-2.50 (m, 3H), 2.03-1.98

(m, 3H), 1.48-1.24 (m, 6H)。

实施例 29

N-(3-(6-氨基-5-(2-(*N*-乙基丙烯酰胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-7-氟-3,3-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-6-甲酰胺 29

5



(2-((4-氨基-6-氯嘧啶-5-基)氧基)乙基)(乙基)氨基甲酸叔丁酯 29b

10 将乙基(2-羟基乙基)氨基甲酸叔丁酯 29a (976 mg, 5.16 mmol, 乐研)溶解于四氢呋喃(20 mL, 安耐吉), 加入化合物 17e (500 mg, 3.44 mmol, 毕得), 三苯基膦 (1.36 g, 5.19 mmol, 阿达玛斯), 氮气置换 3 次, 0℃滴加偶氮二甲酸二异丙酯(1.05 g, 5.19 mmol, 阿达玛斯), 恢复室温搅拌 12 小时。加入 20 mL 水, 用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取, 合并有机相, 用 20 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤,

15 减压浓缩, 残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 A 纯化, 得到标题化合物 29b (450 mg, 产率: 41.4%)。

MS m/z (ESI): 317.3 [M+1]。

第二步

N-(3-(6-氨基-5-(2-(*N*-乙基丙烯酰胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-7-氟-3,3-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-6-甲酰胺 29

20

采用实施例 7 中第五步到第七步的合成路线, 将原料化合物 3k 替换为化

合物 **29b**，制得标题化合物 **29** (53 mg，产率：15.5%)。

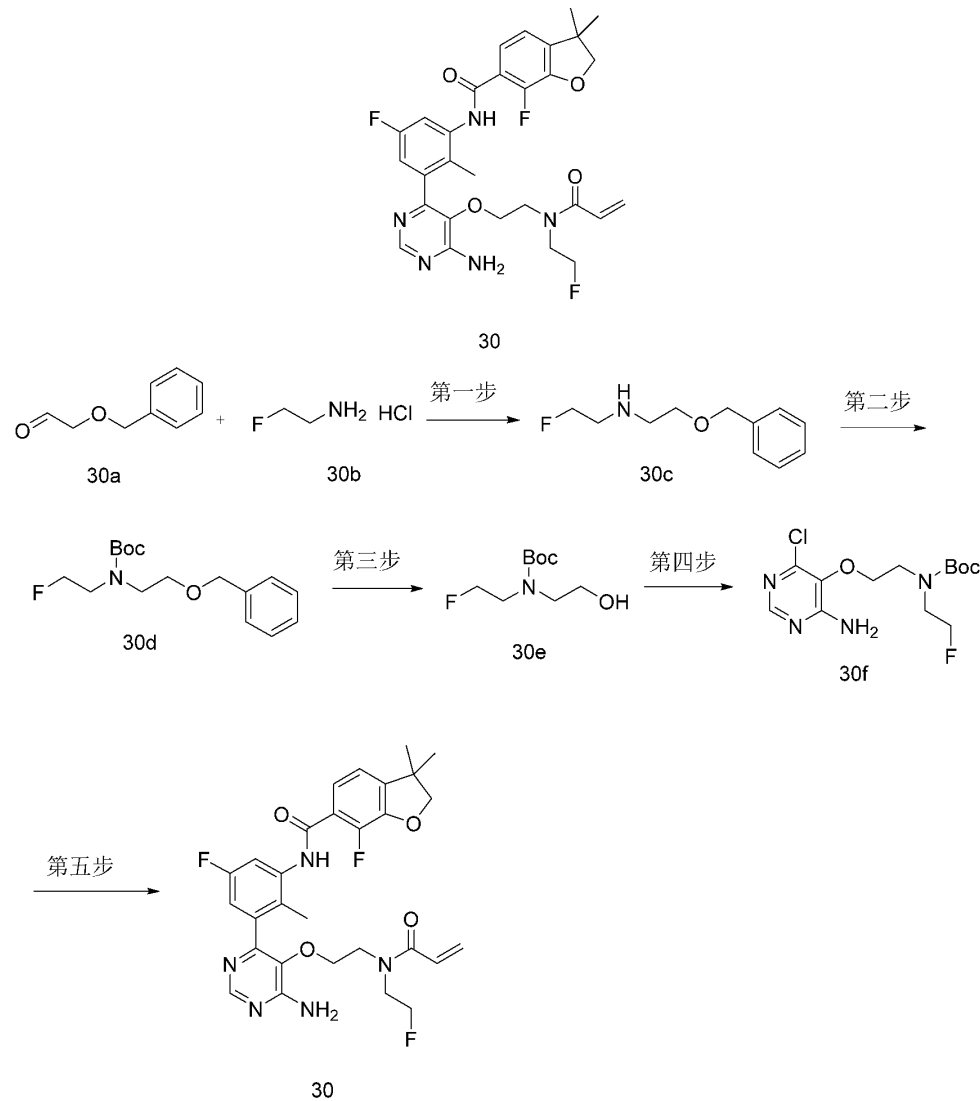
MS m/z (ESI): 552.5 [M+1]。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.92-9.79 (m, 1H), 8.21-8.18 (m, 1H), 7.55-7.48 (m, 1H), 7.30-7.18 (m, 2H), 7.05-6.97 (m, 2H), 6.62-6.49 (m, 2H), 6.09-6.03 (m, 1H), 5.62-5.58 (m, 1H), 4.41 (s, 1H), 3.59-3.48 (m, 4H), 3.30-3.09 (m, 2H), 2.03-1.98 (m, 3H), 1.46-1.24 (m, 7H), 0.96-0.85 (m, 3H)。

实施例 30

N-(3-(6-氨基-5-(2-(*N*-(2-氟乙基)丙烯酰胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-7-氟-3,3-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-6-甲酰胺 **30**

10



第一步

2-(苄氧基)-*N*-(2-氟乙基)乙-1-胺 **30c**

将 2-(苄氧基)乙醛 **30a** (1 g, 6.66 mmol, 艾康)溶解于甲醇(20 mL, 安耐吉), 加入 2-氟乙-1-胺 盐酸盐 **30b** (730 mg, 7.33 mmol, 艾康), 室温搅拌 0.5 小时。0℃ 加入三乙酰氧基硼氢化钠(2.12 g, 10.00 mmol, 毕得), 反应恢复至室温, 搅拌 4 小时。加入 5 mL 水, 用二氯甲烷(20 mL×3)萃取, 合并有机相, 用 5 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 A 纯化, 得到标题化合物 **30c** (1.3 g, 产率: 99.0%)。

MS m/z (ESI): 198.1 [M+1]。

第二步

(2-(苄氧基)乙基)(2-氟乙基)氨基甲酸叔丁酯 **30d**

将化合物 **30c** (1.3 g, 6.59 mmol)溶解于二氯甲烷(20 mL, 安耐吉), 加入三乙胺(2.67 mg, 26.39 mmol, 国药), 二碳酸二叔丁酯(1.59 g, 7.29 mmol, 阿达玛斯), 室温搅拌 3 小时。减压浓缩, 残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 B 纯化, 得到标题化合物 **30d** (1.24 g, 产率: 63.3%)。

MS m/z (ESI): 298.3 [M+1]。

第三步

(2-氟乙基)(2-羟基乙基)氨基甲酸叔丁酯 **30e**

将化合物 **30d** (1.3 g, 6.59 mmol)溶解于甲醇(30 mL, 安耐吉), 加入钯碳(491 mg, 0.46 mmol, 10%纯度, 毕得), 氢气置换 3 次, 室温搅拌 12 小时。过滤, 减压浓缩, 得到粗品标题化合物 **30e** (950 mg, 产率: 99.5%), 产物不经纯化直接进行下一步反应。

MS m/z (ESI): 208.3 [M+1]。

第四步

(2-((4-氨基-6-氯嘧啶-5-基)氧基)乙基)(2-氟乙基)氨基甲酸叔丁酯 **30f**

将化合物 **30e** (800 mg, 3.86 mmol)溶解于四氢呋喃(15 mL, 安耐吉), 加入化合物 **17e** (400 mg, 2.75 mmol, 毕得), 三苯基膦(1.45 g, 5.53 mmol, 阿达玛斯), 氮气置换 3 次, 0℃滴加偶氮二甲酸二异丙酯(1.12 g, 5.53 mmol, 阿达玛斯), 反应恢复至室温, 搅拌 12 小时。加入 20 mL 水, 用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取, 合并有机相, 用 20 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 A 纯化, 得到标题化合物 **30f** (300 mg, 产率: 32.6%)。

MS m/z (ESI): 335.3 [M+1]

第五步

N-(3-(6-氨基-5-(2-(*N*-(2-氟乙基)丙烯酰胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-7-氟-3,3-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-6-甲酰胺 **30**

采用实施例 7 中第五步到第七步的合成路线, 将原料化合物 **3k** 替换为化合物 **30f**, 制得标题化合物 **30** (69 mg, 产率: 23.4%)。

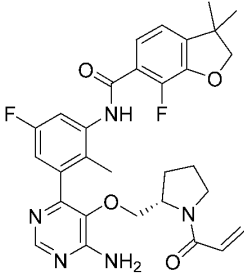
MS m/z (ESI): 570.5 [M+1]。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.93-9.78 (m, 1H), 8.21-8.18 (m, 1H), 7.54-7.46 (m, 1H), 7.30-7.18 (m, 2H), 7.05-6.95 (m, 3H), 6.66-6.52 (m, 1H), 6.10-6.05 (m, 1H), 5.62-5.58 (m, 1H), 4.46-4.32 (m, 3H), 3.62-3.49 (m, 4H), 3.30-3.29 (m, 3H), 2.03-1.98 (m, 3H), 1.35-1.24 (m, 6H)。

5

实施例 31

(*S*)-*N*-(3-(5-((1-丙烯酰基吡咯烷-2-基)甲氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-7-氟-3,3-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-6-甲酰胺 **31**



31

10 采用实施例 7 中第五步到第七步的合成路线，将原料化合物 **3k** 替换为(*S*)-2-(((4-氨基-6-氯嘧啶-5-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(采用专利申请 WO2015079417A1 中说明书第 59 页的中间体 INT24 公开的方法制备而得)，制得标题化合物 **31** (70 mg，产率：23.7%)。

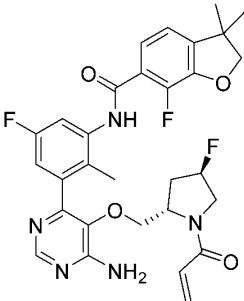
MS *m/z* (ESI): 564.2 [M+1]。

15 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.94-9.89 (m, 1H), 8.21-8.18 (m, 1H), 7.55-7.51 (m, 1H), 7.26-7.18 (m, 2H), 7.10-6.90 (m, 3H), 6.50-6.45 (m, 1H), 6.11-6.06 (m, 1H), 5.63-5.56 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.17-4.03 (m, 1H), 3.65-3.36 (m, 2H), 3.27-3.10 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.76-1.57 (m, 4H), 1.35 (s, 6H)。

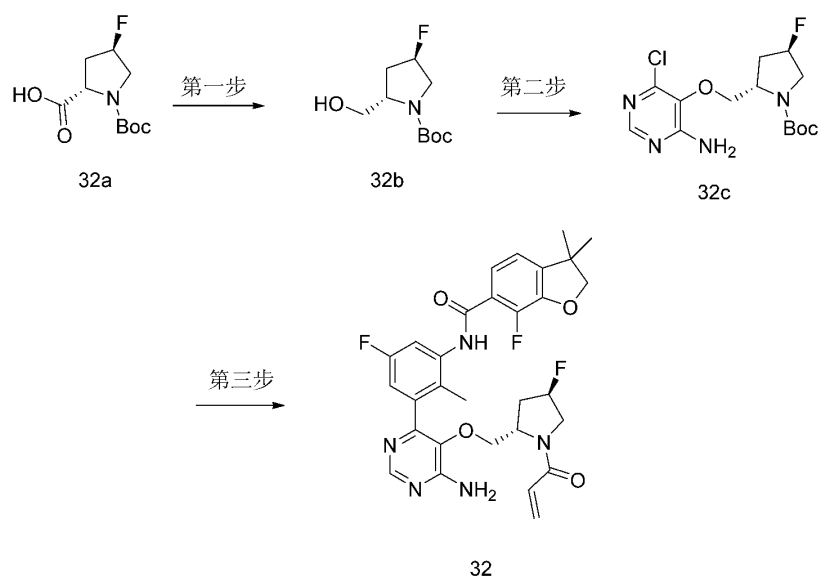
20

实施例 32

N-(3-(5-(((2*S*,4*R*)-1-丙烯酰基-4-氟吡咯烷-2-基)甲氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-7-氟-3,3-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-6-甲酰胺 **32**



32



第一步

(2*S*,4*R*)-4-氟-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 **32b**

将(2*S*,4*R*)-1-(叔丁氧羰基)-4-氟吡咯烷-2-羧酸 **32a** (3 g, 12.86 mmol, 毕得)溶解于四氢呋喃(40 mL, 安耐吉), 加入氢化铝锂(976 mg, 25.71 mmol, 国药), 室温搅拌 2 小时。加入 20 mL 水, 用二氯甲烷(20 mL×3)萃取, 合并有机相, 用 20 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 B 纯化, 得到标题化合物 **32b** (780 mg, 产率: 27.7%)。

第二步

(2*S*,4*R*)-2-(((4-氨基-6-氯嘧啶-5-基)氧基)甲基)-4-氟吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 **32c**

将化合物 **32b** (780 mg, 3.56 mmol)溶解于甲苯(20 mL, 国药), 加入化合物 **17e** (517 mg, 3.55 mmol, 毕得), 氰基亚甲基三正丁基膦(1.71 g, 7.09 mmol, 阿达玛斯), 氮气置换 3 次, 90°C 搅拌 2 小时。反应恢复至室温, 减压浓缩, 残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 A 纯化, 得到标题化合物 **32c** (300 mg, 产率: 24.3%)。

MS *m/z* (ESI): 347.2 [*M*+1]。

第三步

N-(3-(5-(((2*S*,4*R*)-1-丙烯酰基-4-氟吡咯烷-2-基)甲氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-7-氟-3,3-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-6-甲酰胺 **32**

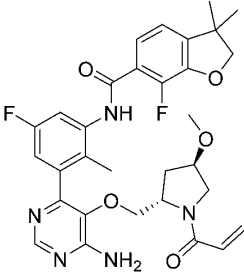
采用实施例 7 中第五步到第七步的合成路线, 将原料化合物 **3k** 替换为化合物 **32c**, 制得标题化合物 **32** (61 mg, 产率: 16.1%)。

MS *m/z* (ESI): 582.5 [*M*+1]。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.98-9.90 (m, 1H), 8.22-8.19 (m, 1H), 7.52-7.45 (m, 1H), 7.28-7.18 (m, 2H), 7.02-6.90 (m, 3H), 6.51-6.45 (m, 1H), 6.13-6.08 (m, 1H), 5.67-5.60 (m, 1H), 5.33-5.07 (m, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.35-4.33 (m, 1H), 4.16-4.14 (m, 2H), 3.94-3.36 (m, 3H), 2.06-1.89 (m, 5H), 1.35-1.24 (m, 6H)。

实施例 33

N-(3-(5-(((2*S*,4*R*)-1-丙烯酰基-4-甲氧基吡咯烷-2-基)甲氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-7-氟-3,3-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-6-甲酰胺 **33**



33

采用实施例 7 中第五步到第七步的合成路线,将原料化合物 **3k** 替换为(2*S*,4*R*)-2-(((4-氨基-6-氯嘧啶-5-基)氧基)甲基)-4-甲氧基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(采用专利申请 WO2015079417A1 中说明书第 64 页的中间体 INT30 公开的方法制备而得),制得标题化合物 **33** (70 mg, 产率: 24.3%)。

MS *m/z* (ESI): 594.2 [*M*+1]。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.96-9.90 (m, 1H), 8.21-8.18 (m, 1H), 7.55-7.48 (m, 1H), 7.25-7.18 (m, 2H), 7.10-6.90 (m, 3H), 6.51-6.46 (m, 1H), 6.12-6.06 (m, 1H), 5.61-5.57 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.17-4.04 (m, 1H), 3.83-3.40 (m, 4H), 3.15-3.10 (m, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.88-1.74 (m, 3H), 1.37 (s, 6H)。

生物学评价

以下结合测试例进一步描述解释本公开,但这些测试例并非意味着限制本公开的范围。

测试例 1 本公开化合物对 BTK 酶抑制活性

一、实验材料及仪器

1. BTK 重组人蛋白 (Thermo, PV3363)
2. HTRF KinEASE-TK 试剂盒 (Cisbio, 62TK0PEC)
3. 1M MgCl₂ (Thermo, AM9530G)
4. 1M MnCl₂ (Sigma, M1787-100ML)
5. 5'-三磷酸腺苷(ATP) (New england Biolabs, P0756L)
6. DTT 2M (生工生物, B645939)
7. 超纯水(Invitrogen, 10977-015)
8. OptiPlate-384, 白色不透明 384 孔微孔板(PerkinElmer, 6007290)
9. 96 孔圆底板(Corning, 3788)
10. 生化培养箱 (上海博讯医疗生物仪器股份有限公司, BSP-100)

11. 15mL 离心管 (Corning)
12. 台式高速离心机 (长沙英泰仪器有限公司, TD4N)
13. 多功能酶标仪 (PerkinElmer, EnVision)
14. Bravo 液体工作站 (Agilent Technologies, SGC120TH34702)

5 二、实验步骤

HTRF KinEASE-TK 试剂盒是一个基于荧光共振能量转移和时间分辨荧光两大技术、用于检测 BTK 酶活性变化的试剂盒。该试剂盒的操作分两步进行：1) 酶反应阶段：加入 ATP 开始酶反应，酶使底物磷酸化，加入化合物与 ATP 竞争性的与 BTK 结合，从而抑制底物磷酸化；2) 检测阶段：酶反应完成后，加入检测试剂终止酶反应，磷酸化底物不同基团分别与能量供体与能量受体结合，拉近两者距离。仪器读值时，能量供体被外来光源激发，可以将能量共振转移到就近的能量受体上，使其受到激发，发出特定波长的发射光，从而可以通过测量信号值来检测酶活的变化并计算出化合物对靶点酶的抑制率，从而评价化合物对 BTK 酶活性的抑制作用。

酶反应缓冲液配制：将 $5 \times$ Kinase Buffer 用超纯水稀释 5 倍，并加入 MgCl_2 、 MnCl_2 和 DTT 储存液，得缓冲液终组分为： $1 \times$ Kinase Buffer, 10mM MgCl_2 , 1mM MnCl_2 , 1mM DTT。

$5 \times$ BTK 工作液配制：从 -20°C 取出 BTK ($5.17\mu\text{M}$) 储存液，酶反应体系中 BTK 浓度为 2 nM, $5 \times$ 工作液浓度为 10nM, 根据实验所需用量，用酶反应缓冲液将 BTK 储存液稀释 517 倍，按 $2\mu\text{L}$ /孔加至 384 孔板中，置于甩板机 2000rpm 离心 1 分钟，将液体离心至孔底。

$5 \times$ SEB 工作液配制：从 -20°C 取出 SEB (2500nM) 储存液，酶反应体系中 SEB 浓度为 50 nM, $5 \times$ 工作液浓度为 250nM, 根据实验所需用量，用酶反应缓冲液将 SEB 储存液稀释 10 倍。按 $2\mu\text{L}$ /孔加至 384 孔板中，置于甩板机 2000rpm 离心 1 分钟，将液体离心至孔底。

将溶于 100% DMSO 的 20mM 受试化合物用 100% DMSO 稀释至 $200\mu\text{M}$ ，此为反应体系中化合物最高浓度点的 $200 \times$ 浓度，将此浓度的化合物按照 3 倍用 100% DMSO 系列稀释 10 个浓度点，阳性对照孔和阴性对照孔为 100% DMSO。上述系列稀释的化合物和 100% DMSO 在完全培养基中再 40 倍稀释为 $5 \times$ 浓度，充分混匀。取 $2\mu\text{L}$ $5 \times$ 浓度化合物或 DMSO 加至 384 微孔板中，置于甩板机 2000rpm 离心 1 分钟，将液体离心至孔底，将微孔板置于 25°C 生化培养箱孵育 0.5 小时。

$5 \times$ TK-Substrate-Biotin (底物) 工作液配制：从 -20°C 取出底物 ($500\mu\text{M}$) 储存液，酶反应体系中底物浓度为 $0.5\mu\text{M}$ ， $5 \times$ 工作液浓度为 $2.5\mu\text{M}$ ，根据实验所需用量，用酶反应缓冲液将底物储存液稀释 200 倍。按 $2\mu\text{L}$ /孔加至 384 微孔板中，置于甩板机 2000rpm 离心 1 分钟，将液体离心至孔底。

$5 \times$ ATP 工作液配制：从 -20°C 取出 ATP (10mM) 储存液，酶反应体系中 ATP 浓度为 $10\mu\text{M}$ ， $5 \times$ 工作液浓度为 $50\mu\text{M}$ ，根据实验所需用量，用酶反应缓冲液将

ATP 储存液稀释 200 倍。按 2μL/孔加至 384 微孔板中，置于甩板机 2000rpm 离心 1 分钟，将液体离心至孔底，将微孔板置于 25℃生化培养箱孵育 1 小时。

检测试剂配制：从-20℃取出 Sa-XL665(16.67μM)储存液和 TK 抗体-EU3+-穴状物（100X）储存液，根据实验所需用量，用检测缓冲液将 Sa-XL665 储存液稀释 133.4 倍，将 Sa-XL665 储存液稀释 200 倍。按 10μL/孔加至 384 孔板中，置于甩板机 2000rpm 离心 1 分钟，将液体离心至孔底，将微孔板置于 25℃生化培养箱孵育 1 小时。

孵育结束后，用 Envision 读取 TRF 信号。比率 = (信号 665 nm/ 信号 620 nm)*104，抑制率=100-100×(比率_{测试孔}- 比率_{阴性孔})/(比率_{阳性孔}-比率_{阴性孔})。用 Graphpad Prism 软件根据化合物浓度及对应的抑制率绘出抑制曲线，并通过 4PL 拟合得抑制率达到 50%时对应化合物的浓度，即 IC₅₀ 值。

表 1 本公开化合物对 BTK 酶抑制活性 IC₅₀ 值

实施例编号	IC ₅₀ (nM)
1	6.09
3	8.30
4	5.10
5	6.90
6	6.30
7	3.00
8	6.20
11	4.20
12	4.00
17	5.74
18	3.78
19	8.99
26-2	6.15
27	7.52
28	2.12
29	1.73
30	1.55
31	0.70
32	1.56
33	1.25

结论：本公开化合物对 BTK 酶具有明显的抑制作用。

测试例 2 本公开化合物对人全血中 B 细胞激活的抑制活性

一、实验材料及仪器

1. 人全血（内部招募）

- 2. 山羊 F(ab')₂ 抗人 IgD-UNLB (SouthernBiotech, 2032-01)
- 3. DPBS (1x) (Gibco, 14190-144)
- 4. 重组人 IL-4 (Peprotech, 200-04)
- 5. Brilliant Violet 421™ 抗人 CD19 抗体 (Biolegend, 302234)
- 5 6. APC 抗人 CD69 抗体 (Biolegend, 310910)
- 7. APC 小鼠 IgG1, κ 同型对照抗体(Biolegend, 400120)
- 8. eBioscience™ 10X RBC 裂解液 (多物种) (Thermo, 004300-54)
- 9. 耐思 96 孔深孔板(无锡耐思生命科技有限公司, 503501)
- 10. 96 孔圆底板(Corning, 3788)
- 10 11. 96 孔平底板(Corning, 3599)
- 12. Attune™ NxT 声波聚焦细胞仪(ThermoFisher Scientific,4.2.0)
- 13. 细胞培养箱(Thermo, Forma steri-cycle i160)

二、实验步骤

B 细胞表面表达抗原受体复合物 BCR，当人全血中的 B 细胞被诱导激活后，
15 可以激活受体下游的信号通路，并表达激活特征分子 CD69，通过流式检测 B 细胞激活后 CD69 的表达，计算化合物的 IC₅₀，评价化合物对 BCR 激活后的影响。

将溶于 100% DMSO 的 20mM 受试化合物用 100% DMSO 稀释至 1mM，此为反应体系中化合物最高浓度点的 200×浓度，将此浓度的化合物按照 4 倍用 100% DMSO 系列稀释 8 个浓度点，阳性对照孔为 100% DMSO，阴性对照孔为终浓度
20 5μM 的 Remiburtinib。上述系列稀释的化合物和 100% DMSO 在 PBS 中再 10 倍稀释为 20×浓度，充分混匀。

将全血混匀后倒入加样槽，每孔分 80μl 至 96 孔平底板。将化合物稀释液每孔分 5μl。每行第 11 列为阴性对照孔，每孔加入 5μl 100μM 阳性药物。混匀 5min 后置于 37℃ 培养箱孵育 30min。将人 IgD 抗体用 PBS 稀释 1.67 倍至 300μg/mL，按照每孔 10μl 铺到培养板中(终浓度 30μg/ml)。将人 IL-4(储备液 50μg/ml)用 PBS 稀
25 释 500 倍至 100ng/mL，按照每孔 5μl 铺到培养板中（终浓度 5ng/ml），混匀 5min 后置于 37℃、5% CO₂ 培养箱培养 18 小时；

流式检测:CD69-APC，CD19-BV421，CD4-APC 和 CD69-APC 流式抗体的同型抗体 4 度取出。按照每种抗体每孔 1μl 抗体用量，加入到每孔中，混匀 5min 后，
30 4 度冰箱避光染色 30min。用水将 10X RBC 裂解液配制成 1X RBC 裂解液。并预先按照每孔 1ml 量分液到 96 孔深孔板中。将染色后的样品转入到含有裂解液的深孔板中进行裂红。每块板子转移完成后避光计时 15-20min。裂解结束后 2000rpm 离心 4min。每孔 1mlPBS 洗板。然后 200μl PBS 重悬细胞后转入 96 孔板再循环洗板 2 次。每孔 200μl PBS 重悬样品后，进行流式检测。

35 数据分析:根据流式检测结果,先圈出淋巴细胞，在圈出 CD19 阳性的 B 细胞，根据同型对照，圈出 B 细胞中 CD69 阳性的细胞，计算 CD69 百分比；抑制率=(阳

性对照孔-测试孔)/(阳性对照孔-阴性对照孔)*100%，将每个化合物的 Log[浓度]与抑制率进行 4 参数拟合，求得化合物 IC₅₀。

表 2 本公开化合物对人全血中 B 细胞激活的抑制活性的 IC₅₀ 值

实施例编号	IC ₅₀ (nM)
1	10-100
2	10-100
3	10-100
4	10-100
5	10-100
7	10-100
8	10-100
11	10-100
12	10-100
17	10-100
18	10-100
19	10-100
20	10-100
27	10-100
28	10-100
29	10-100
30	10-100
31	10-100
32	10-100

结论：本公开化合物对人全血中 B 细胞激活的具有抑制作用。

5

测试例 3 hERG 通道抑制实验

1、实验目的

使用全自动膜片钳在稳定表达 hERG 钾通道的细胞株上测试本公开化合物对 hERG 钾电流的阻断作用。

10

2、实验方法

2.1 实验材料与仪器

2.1.1 实验材料：

试剂名称	供货公司	货号
外标（External standard）	Nanion	083001
外标 Ca 10	Nanion	083012
Internal KF 110	Nanion	083007
胎牛血清（FBS）	Corning	35-081-CV

TrypLE™ Express	Gibco	12604021
嘌呤霉素二盐酸盐	Invitrogen	A11138-03
DMEM 高糖培养基	Hyclone	SH30243.01

2.1.2 实验仪器:

仪器名称	供货公司	型号
Patchliner 4 通道	Nanion	2-03-03100-002
Patchliner 清洗站	Nanion	2-02-03201-005
Patchliner 细胞库	Nanion	2-02-03105-000
Elektrodenchloridierer Patchliner	Nanion	3-02-03533-000
HEAK EPC10 膜片钳放大器	Nanion	1-01-10012-000
漩涡混合震荡仪	Corning	LSE
Electrode Set Patchliner 8 通道	Nanion	6-08-1088
NPC-16 芯片型号 Medium Resistance: 1.8–3 Mohm	Nanion	071102

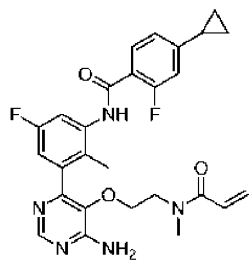
2.2 全自动膜片钳实验步骤

HEK293-hERG 稳转细胞株按照 1:3 或 1:4 的比例在含有 10%FBS 和 1.5 µg/mL 嘌呤霉素二盐酸盐的 DMEM 高糖培养基中进行传代培养，培养 48-72 小时之内进行全自动膜片钳实验。实验当天，将细胞用 TrypLE™ Express 消化后，离心收集细胞，用细胞外液外标重悬细胞制成细胞悬液。将细胞悬液放置在 Patchliner 仪器的细胞库上，使用负压控制器将单个细胞吸附在芯片（NPC-16）的小孔上，然后按照程序在芯片上逐步添加细胞内液 Internal KF 110 和封接液外标 Ca 10。采用全细胞膜片钳技术记录 hERG 电流，将细胞钳制在电压-100 mV，然后至-40 mV 持续 1 秒，再使电压至 40 mV 持续 1 秒去极化，最后复极化至-40 mV 持续 1 秒，以引出 hERG 尾电流。待电流稳定后，从低浓度开始灌流测试化合物，每个浓度灌流 100 s，电流稳定后再灌流下一个浓度。实验时，通过 PatchControl HT（Nanion）和 PatchMaster（Nanion）软件控制 Patchliner 仪器的实验条件以及收集实验数据，然后用 Igor Pro（Nanion）数据软件对数据进行分析，根据化合物各浓度相对于初始电流的抑制率做出量效曲线并计算化合物抑制 hERG 钾电流的 IC₅₀ 值。

2.3 测试结果

本公开化合物对 hERG 钾电流的阻断作用通过 IC₅₀ 值表示，见表 3。

阳性化合物 Remibrutinib (参照 WO2015079417A1，实施例 6)，结构如下：

表 3 本公开化合物对 hERG 钾电流阻断作用的 IC₅₀

实施例编号	IC ₅₀ (μM)
3	>12.27
4	15.5
7	17.0
8	10.0
26-1	14.0
27	12.0
28	14.0
29	16.0
30	20.0
32	12.0
Remibrutinib	1.75

结论：相比阳性化合物Remibrutinib，本公开化合物对hERG的抑制作用较弱，可降低由hERG抑制引起的副作用。

测试例 4 药效评价

1、实验目的

评估化合物 3 在小鼠 RPA 模型上药效。

2、实验药品

化合物 3

溶媒给药体积为 10ml/kg, 化合物 3 给药体积为 20ml/kg; 溶媒为 0.5% MC+0.5% 吐温 80 + 99% 水。

3、实验方法和实验材料

3.1 实验动物和饲养条件

实验用 33 只 C57BL/6N 小鼠，雌性，18-20g，购自维通利华。动物生产许可证号：SCXK（浙）2024-0001，动物合格证号：20240229Abzz0619000122。小鼠饲养于 SPF 级动物房中，12/12 小时光/暗周期调节，温度 23±1℃恒温，湿度 50～60%，自由进食进水。

3.2 动物分组

小鼠适应性饲养后，分组和给药方案如下：

表4. 体内药效实验动物分组及给药方案

分组	剂量(mpk)	给药频次和给药方式	动物数量
Naive	-	-	5
溶媒对照	-	0.5% MC+0.5% 吐温 80 + 99%水, 单剂量, p.o	7
化合物 3	30	单剂量, p.o	7
化合物 3	100	单剂量, p.o	7
化合物 3	150	单剂量, p.o	7

注：p.o 为口服给药

3.3 实验方法：

小鼠适应性饲养后，实验开始前1天背部剃毛备皮，实验当日，小鼠经灌胃给
5 溶媒对照或化合物3，给药体积分别为10 ml/kg和20 ml/kg。给药2小时后，经异氟
烷麻醉小鼠，使用游标卡尺测量背部皮肤厚度；测量结束后，小鼠背部皮内注射30
μg 小鼠抗-OVA IgG，对照组注射等体积PBS。与此同时，静脉注射 200 μl 2 mg/ml
的OVA抗原。3小时后测量造模部位皮肤肿胀厚度。

3.4 数据统计

10 各组动物相关指标数据均用平均值±标准误（Mean ± SD）表示，并用 GraphPad
软件作图统计。

4、结果

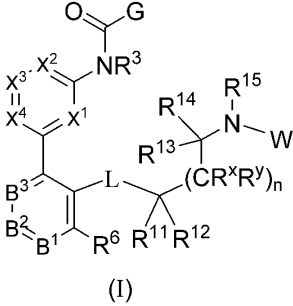
本次实验模型组可观测到明显的皮肤肿胀，从皮肤肿胀程度（图 1. 小鼠皮肤
肿胀程度）和药物抑制百分比（图 2. 化合物 3 对小鼠皮肤肿胀的抑制百分比）来
15 看，化合物 3 有剂量依赖的抑制效果，其中，与模型组相比，化合物 3 在 30 mpk
剂量下无统计学差异，在 100 mpk 和 150 mpk 剂量下可显著抑制 OVA 诱导的小
鼠皮肤肿胀，且 100 mpk 药效趋于饱和。

5、结论

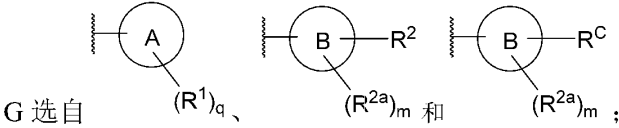
本次实验使用 OVA 抗原联合抗-OVA IgG 抗体诱导小鼠产生急性荨麻疹模型，
20 化合物 3 在给药 5 小时后 100 mpk, 150 mpk 剂量下可显著抑制 OVA 诱导的小鼠
皮肤肿胀，与模型组相比有统计学差异。

权利要求书:

1. 一种通式(I)所示的化合物或其可药用的盐:



5 其中:



G 选自 (R¹)_q、(R^{2a})_m 和 (R^{2a})_m ;
 环 A 选自多环芳基、杂芳基、环烷基和杂环基;
 环 B 为单环芳基或单环杂芳基;

各个 R¹ 和各个 R^{2a} 相同或不同, 且各自独立地选自氘原子、卤素、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、氘代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烷氧基烷基、氘代烷氧基、氨基烷基、氰基、氨基、羟基、硝基、-(CR^aR^b)_vOR¹⁷、-(CR^aR^b)_vNR¹⁸R¹⁹、-C(O)R¹⁷、-C(O)OR¹⁷、-C(O)NR¹⁸R¹⁹、-OC(O)NR¹⁸R¹⁹、-OC(O)R¹⁷、-OC(O)OR¹⁷、-NR²⁰C(O)R¹⁷、-NR²⁰C(O)OR¹⁷、-SR¹⁷、-S(O)R¹⁷、-S(O)₂R¹⁷、-S(O)₂NR¹⁸R¹⁹、-NR²⁰S(O)₂R¹⁷、-(CR^aR^b)_v环烷基、-(CR^aR^b)_v杂环基、-(CR^aR^b)_v芳基、-(CR^aR^b)_v杂芳基、氧代基、=S 和=CR^pR^q; 其中所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被一个或多个 R⁰ 取代;

或者, 两个 R¹ 与其相连的环原子一起形成环烷基或杂环基; 其中所述环烷基或杂环基任选被一个或多个 R⁰ 取代;

R² 为-OR^A或-亚烷基-R^B; 其中所述亚烷基任选被一个或多个 R⁰ 取代;

20 R^A 选自烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基; 其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被一个或多个 R⁰ 取代;

R^B 选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基; 其中所述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被一个或多个 R⁰ 取代;

25 R^C 选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基; 其中所述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地被一个或多个 R^d 取代;

各个 R^d 相同或不同, 且各自独立地选自氘原子、卤素、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、氘代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氘代烷氧基、烷氧基烷基、氨基烷基、氰基、氨基、羟基、硝基、-(CR^aR^b)_vOR¹⁷、-(CR^aR^b)_vNR¹⁸R¹⁹、-C(O)R¹⁷、

-C(O)OR¹⁷、-C(O)NR¹⁸R¹⁹、-OC(O)NR¹⁸R¹⁹、-OC(O)R¹⁷、-OC(O)OR¹⁷、-NR²⁰C(O)R¹⁷、
-NR²⁰C(O)OR¹⁷、-SR¹⁷、-S(O)R¹⁷、-S(O)₂R¹⁷、-S(O)₂NR¹⁸R¹⁹、-NR²⁰S(O)₂R¹⁷、-(CR^aR^b)_v
环烷基、-(CR^aR^b)_v杂环基、-(CR^aR^b)_v芳基、-(CR^aR^b)_v杂芳基、氧代基、=S 和=CR^pR^q;

5 其中所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地
任选被一个或多个 R⁰ 取代;

R³ 选自氢原子、烷基、氘代烷基、烯基、炔基、卤代烷基、羟烷基、环烷基、
杂环基、环烷基烷基和杂环基烷基;

X¹ 为 CR^{4a} 或 N;

X² 为 CR^{4b} 或 N;

10 X³ 为 CR^{4c} 或 N;

X⁴ 为 CR^{4d} 或 N;

B¹ 为 CR^{5a} 或 N;

B² 为 CR^{5b} 或 N;

B³ 为 CR^{5c} 或 N;

15 R^{4a}、R^{4b}、R^{4c}、R^{4d}、R^{5a}、R^{5b} 和 R^{5c} 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、
氘原子、卤素、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、氘代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代
烷氧基、氘代烷氧基、烷氧基烷基、氨基烷基、氰基、氨基、羟基、硝基、-(CR^aR^b)_vOR¹⁷、
-(CR^aR^b)_vNR¹⁸R¹⁹、-C(O)R¹⁷、-C(O)OR¹⁷、-C(O)NR¹⁸R¹⁹、-OC(O)NR¹⁸R¹⁹、-OC(O)R¹⁷、
-OC(O)OR¹⁷、-NR²⁰C(O)R¹⁷、-NR²⁰C(O)OR¹⁷、-SR¹⁷、-S(O)R¹⁷、-S(O)₂R¹⁷、-
20 S(O)₂NR¹⁸R¹⁹、-NR²⁰S(O)₂R¹⁷、-(CR^aR^b)_v环烷基、-(CR^aR^b)_v杂环基、-(CR^aR^b)_v芳基
和-(CR^aR^b)_v杂芳基; 其中所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基
和杂芳基各自独立地任选被一个或多个 R⁰ 取代;

或者 R^{4b} 和 R^{4c} 与其各自相连的碳原子一起形成环烷基、杂环基、芳基或杂芳
基, 其中所述环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选被一个或多个 R⁰ 取代;

25 或者 R^{4c} 和 R^{4d} 与其各自相连的碳原子一起形成环烷基、杂环基、芳基或杂芳
基, 其中所述环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选被一个或多个 R⁰ 取代;

或者 R^{5a} 和 R^{5b} 与其各自相连的碳原子一起形成环烷基、杂环基、芳基或杂芳
基, 其中所述环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选被一个或多个 R⁰ 取代;

30 或者 R^{5b} 和 R^{5c} 与其各自相连的碳原子一起形成环烷基、杂环基、芳基或杂芳
基, 其中所述环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选被一个或多个 R⁰ 取代;

R⁶ 选自氢原子、-NHR⁷ 和-NHC(O)R⁷;

R⁷ 选自氢原子、烷基、卤代烷基、氘代烷基、羟烷基、烷氧基烷基、羟基、烷
氧基、卤代烷氧基、氘代烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷基烷基和
杂环基烷基;

35 L 选自 CR⁸R⁹、C(O)、O、NR¹⁰、S、S(O)和 S(O)₂;

R⁸ 和 R⁹ 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、氘原子、卤素、烷基、卤代

烷基、氘代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氘代烷氧基、烷氧基烷基、氨基烷基、羟基、氰基、氨基、环烷基和环烷基烷基；

或者 R^8 和 R^9 与相连的碳原子一起形成环烷基或杂环基，其中所述环烷基或杂环基任选被一个或多个 R^0 取代；

- 5 R^{10} 选自氢原子、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、氘代烷基、羟烷基、烷氧基烷基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、氘代烷氧基、环烷基、杂环基、环烷基烷基和杂环基烷基；

- R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^x 和 R^y 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、氘原子、卤素、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、氘代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氘代烷氧基、烷氧基烷基、氨基烷基、羟基、氰基、氨基、硝基、 $-(CR^aR^b)_vOR^{17}$ 、 $-(CR^aR^b)_vNR^{18}R^{19}$ 、 $-(CR^aR^b)_v$ 环烷基、 $-(CR^aR^b)_v$ 杂环基、 $-(CR^aR^b)_v$ 芳基和 $-(CR^aR^b)_v$ 杂芳基；其中所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被一个或多个 R^0 取代；

- 或者 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^x 和 R^y 中任意两个与其相连的碳原子一起形成环烷基或杂环基；其中所述环烷基或杂环基任选被一个或多个 R^0 取代；

或者 R^{11} 和 R^{12} 一起形成 $=O$ ；

或者 R^{13} 和 R^{14} 一起形成 $=O$ ；

或者同一碳原子上的 R^x 和 R^y 一起形成 $=O$ ；

- R^{15} 选自氢原子、烷基、烷氧基、烯基、炔基、卤代烷基、氘代烷基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷基烷基、杂环基烷基、芳基烷基和杂芳基烷基；其中所述烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷基烷基、杂环基烷基、芳基烷基和杂芳基烷基各自独立地任选被一个或多个 R^0 取代；

- 或者， R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^x 和 R^y 中任意一个和 R^{15} 与其各自相连的原子一起形成含氮杂环基；其中所述含氮杂环基任选被一个或多个 R^0 取代；

W 选自 $-C(O)R^{16}$ 、 $-S(O)_2R^{16}$ 和 $-CN$ ；

- R^{16} 选自烯基、炔基和烯基氧化物；其中所述烯基、炔基和烯基氧化物各自独立地任选被选自氧代基、 $=S$ 、 $=CR^pR^q$ 、氘原子、卤素、烷基、卤代烷基、氘代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氘代烷氧基、烷氧基烷基、氨基烷基、羟基、氰基、氨基、硝基、 $-(CR^aR^b)_vOR^{17}$ 、 $-(CR^aR^b)_vNR^{18}R^{19}$ 、 $-C(O)R^{17}$ 、 $-C(O)OR^{17}$ 、 $-C(O)NR^{18}R^{19}$ 、 $-OC(O)R^{17}$ 、 $-OC(O)OR^{17}$ 、 $-NR^{20}C(O)R^{17}$ 、 $-NR^{20}C(O)OR^{17}$ 、 $-SR^{17}$ 、 $-S(O)R^{17}$ 、 $-S(O)_2R^{17}$ 、 $-S(O)_2NR^{18}R^{19}$ 、 $-NR^{20}S(O)_2R^{17}$ 、 $-(CR^aR^b)_v$ 环烷基、 $-(CR^aR^b)_v$ 杂环基、 $-(CR^aR^b)_v$ 芳基和 $-(CR^aR^b)_v$ 杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

- R^0 在每次出现时相同或不同，且各自独立地选自氧代基、 $=S$ 、 $=CR^pR^q$ 、氘原子、卤素、烯基、炔基、氰基、硝基、羟基、氨基、烷基、卤代烷基、氘代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氘代烷氧基、烷氧基烷基、氨基烷基、 $-(CR^aR^b)_vOR^{17}$ 、

$-(\text{CR}^a\text{R}^b)_v\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{17}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{17}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{17}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{17}$ 、 $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})\text{R}^{17}$ 、 $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{17}$ 、 $-\text{SR}^{17}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{17}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{17}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$ 、 $-\text{NR}^{20}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{17}$ 、 $-(\text{CR}^a\text{R}^b)_v$ 环烷基、 $-(\text{CR}^a\text{R}^b)_v$ 杂环基、 $-(\text{CR}^a\text{R}^b)_v$ 芳基和 $-(\text{CR}^a\text{R}^b)_v$ 杂芳基；

5 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 和 R^{20} 在每次出现时相同或不同，且各自独立地选自氢原子、烷基、烯基、炔基、 $-(\text{CR}^a\text{R}^b)_v$ 环烷基、 $-(\text{CR}^a\text{R}^b)_v$ 杂环基、 $-(\text{CR}^a\text{R}^b)_v$ 芳基和 $-(\text{CR}^a\text{R}^b)_v$ 杂芳基；其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被一个或多个 R^{01} 取代；

10 或者 R^{18} 和 R^{19} 与相连的氮原子一起形成含氮杂环基，所述含氮杂环基任选被一个或多个 R^{01} 取代；

R^{01} 在每次出现时相同或不同，且各自独立地选自氧代基、 $=\text{S}$ 、 $=\text{CR}^p\text{R}^q$ 、氖原子、卤素、羟基、烯基、炔基、氰基、硝基、氨基、 $-\text{NH}$ 烷基、 $-\text{N}(\text{烷基})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})$ 卤素、 $-\text{C}(\text{O})$ 烷基、烷基、卤代烷基、氘代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氘代烷氧基、烷氧基烷基、氨基烷基、环烷基、环烷基烷基、环烷基氧基、杂环基、杂环基烷基、杂环基氧基、芳基、芳基烷基、芳基氧基、杂芳基、杂芳基烷基和杂芳基氧基；

R^a 和 R^b 在每次出现时相同或不同，且各自独立地选自氢原子、氖原子、卤素、烷基、卤代烷基、氘代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氘代烷氧基、羟基、氰基、氨基、环烷基和环烷基烷基；

20 R^p 和 R^q 在每次出现时相同或不同，且各自独立地选自氢原子、氖原子、卤素、烷基、卤代烷基、氘代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氘代烷氧基、羟基、氰基、氨基、环烷基和环烷基烷基；

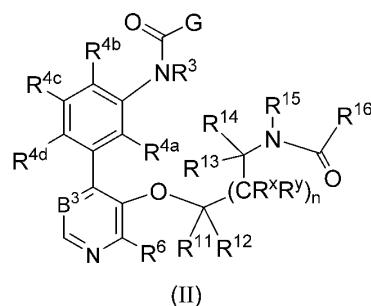
q 为 0 至 25 的整数；

m 为 0、1、2、3 或 4；

25 n 为 0、1、2 或 3；

v 为 0、1、2 或 3。

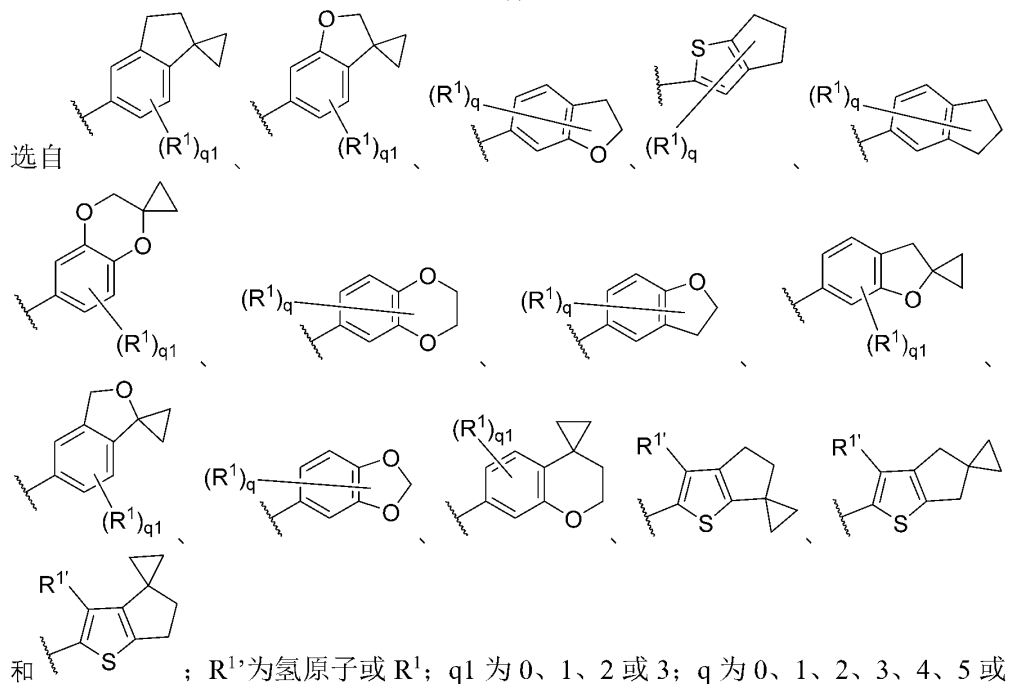
2. 根据权利要求 1 所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其为通式(II)所示的化合物或其可药用的盐：



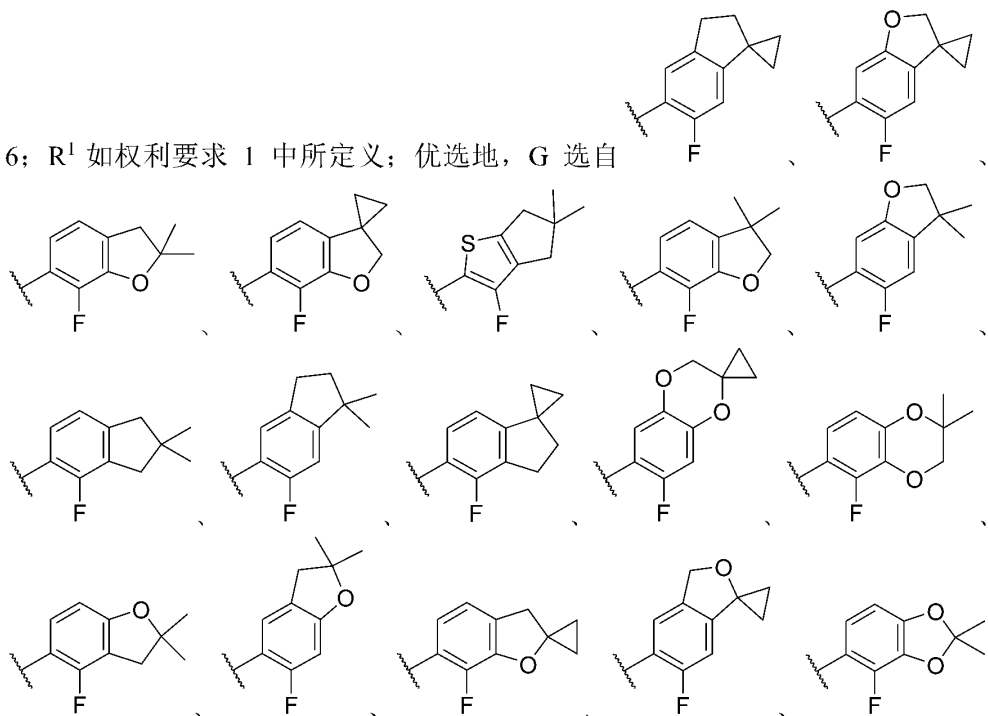
其中:

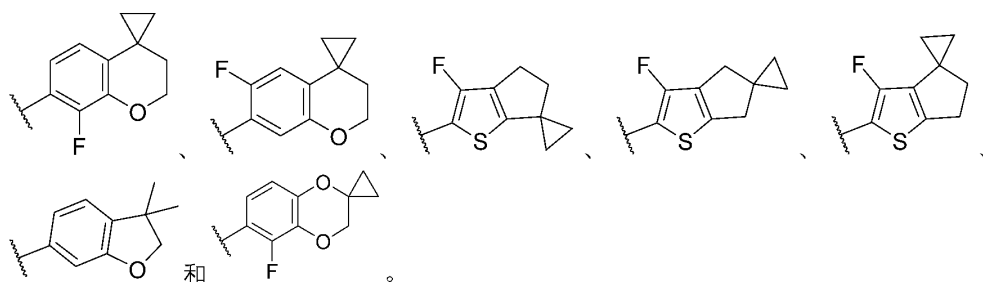
G、R³、R^{4a}、R^{4b}、R^{4c}、R^{4d}、B³、R⁶、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、R^x、R^y和 n 如权利要求 1 中所定义。

5 3. 根据权利要求 1 或 2 所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐, 其中 G

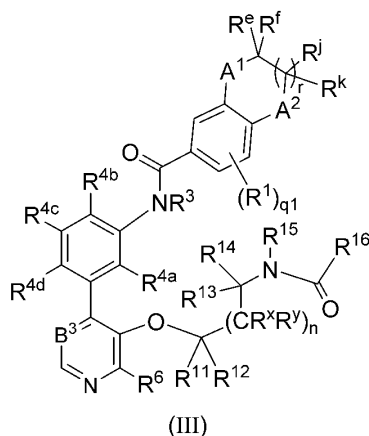


10 6; R¹ 如权利要求 1 中所定义; 优选地, G 选自





4. 根据权利要求 1 或 2 所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其为通
5 式(III)所示的化合物或其可药用的盐：



其中：

- A^1 和 A^2 相同或不同，且各自独立地选自键、C(O)、O、NR、S、S(O)、S(O)₂ 和 $(CR^{1b}R^{1c})_j$ ；
- 10 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^e 、 R^f 、 R^j 和 R^k 相同或不同，且各自独立地为氢原子或 R^1 ；
或者， R^e 和 R^f 与相连的碳原子一起形成环烷基或杂环基；所述环烷基或杂环基任选被 1、2、3 或 4 个 R^1 取代；
或者， R^j 和 R^k 与相连的碳原子一起形成环烷基或杂环基；所述环烷基或杂环基任选被 1、2、3 或 4 个 R^1 取代；
- 15 或者， R^f 和 R^j 与相连的碳原子一起形成环烷基或杂环基；所述环烷基或杂环基任选被 1、2、3 或 4 个 R^1 取代；
或者， R^{1b} 和 R^{1c} 与相连的碳原子一起形成环烷基或杂环基；所述环烷基或杂环基任选被 1、2、3 或 4 个 R^1 取代；
 R 选自氢原子、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；
- 20 j 为 0、1、2 或 3；
 q_1 为 0、1、2 或 3；
 r 为 0 或 1；

R^1 、 R^3 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4d} 、 B^3 、 R^6 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^x 、 R^y 和 n 如权利要求 1 中所定义。

5 5. 根据权利要求 1 至 4 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其中各个 R^1 相同或不同，且各自独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{1-6} 羟烷基；优选地，各个 R^1 相同或不同，且各自独立地为卤素；更优选地， R^1 为 F。

10 6. 根据权利要求 1 至 5 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其中 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 和 R^{4d} 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{1-6} 羟烷基；优选地， R^{4a} 为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 羟烷基； R^{4b} 为氢原子； R^{4c} 为氢原子或卤素； R^{4d} 为氢原子；更优选地， R^{4a} 为甲基或羟甲基； R^{4b} 为氢原子； R^{4c} 为氢原子或 F； R^{4d} 为氢原子。

15 7. 根据权利要求 1 至 6 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其中 B^3 为 CH 或 N；优选地， B^3 为 N；和/或 R^6 为氨基。

20 8. 根据权利要求 1 至 7 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其中 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 为氢原子；和/或 n 为 0；和/或 R^{15} 选自氢原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 3 至 6 元环烷基；优选地， R^{15} 为甲基或 $-CD_3$ 。

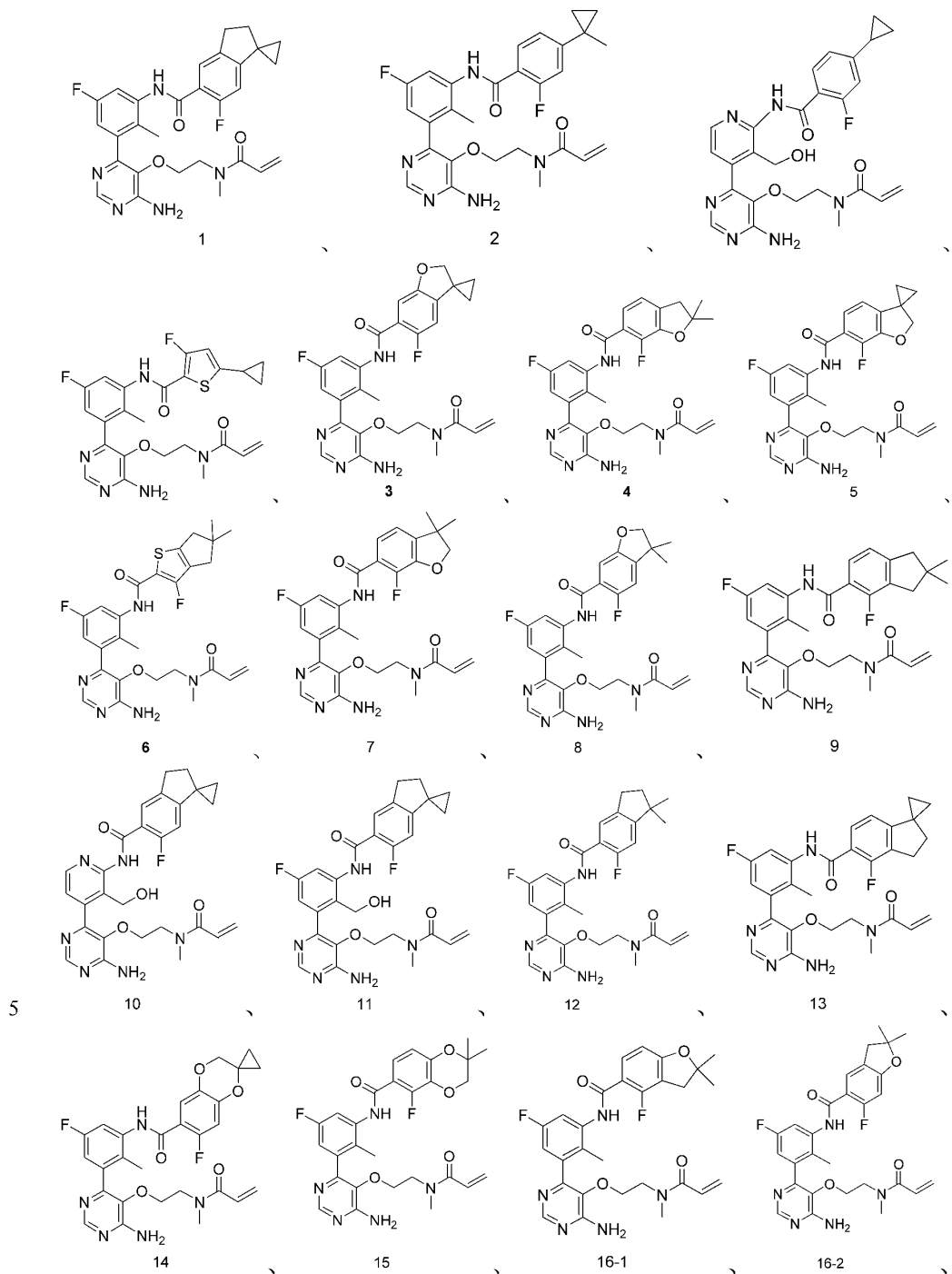
25 9. 根据权利要求 1 至 8 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其中 R^{16} 为 C_{2-6} 烯基，其中所述 C_{2-6} 烯基任选被选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 $-NR^{18}R^{19}$ 中的一个或多个取代基所取代； R^{18} 和 R^{19} 相同或不同，且各自独立地为氢原子或 C_{1-6} 烷基；优选地， R^{16} 为 $-CH=CH_2$ 。

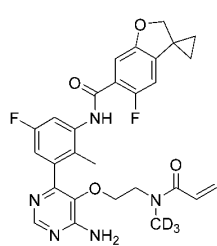
30 10. 根据权利要求 4 至 9 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其中 A^1 和 A^2 相同或不同，且各自独立地选自键、O 和 CH_2 ；优选地， A^1 为 CH_2 或 O， A^2 为键。

35 11. 根据权利要求 4 至 10 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其中 R^e 、 R^f 、 R^j 和 R^k 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素和 C_{1-6} 烷基；或者， R^e 和 R^f 与相连的碳原子一起形成 3 至 6 元环烷基；或者， R^j 和 R^k 与相连的碳原子一起形成 3 至 6 元环烷基；或者， R^f 和 R^j 与相连的碳原子一起形成 4 至 6 元环烷基。

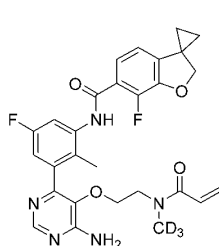
12. 根据权利要求 1 至 11 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的

盐，其选自以下任一化合物：

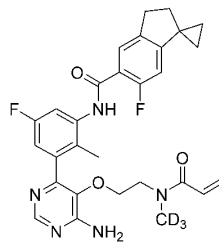




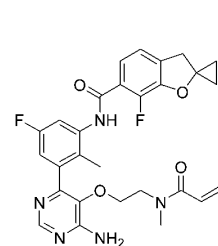
17



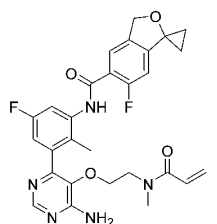
18



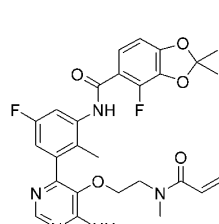
19



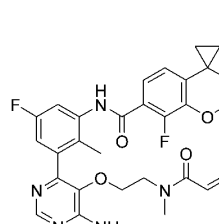
20



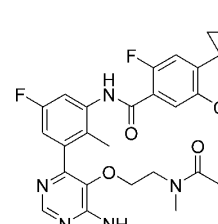
21



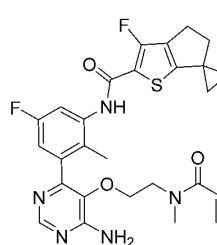
22



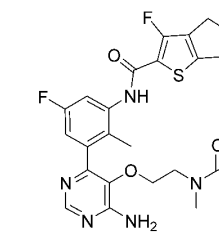
23



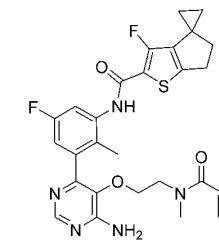
24



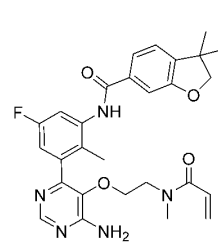
25



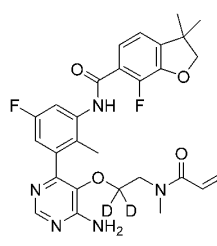
26-1



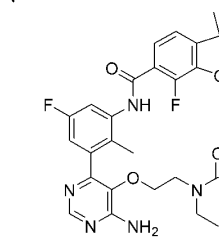
26-2



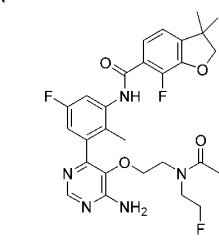
27



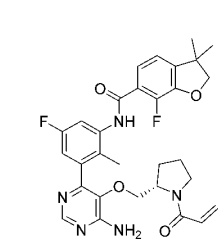
28



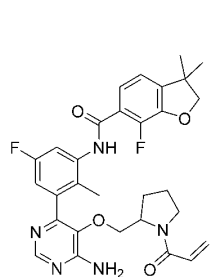
29



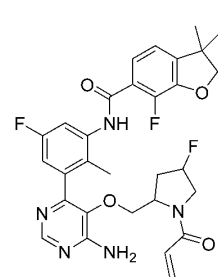
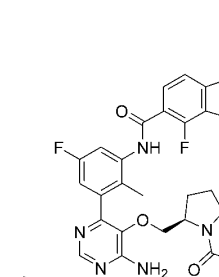
30

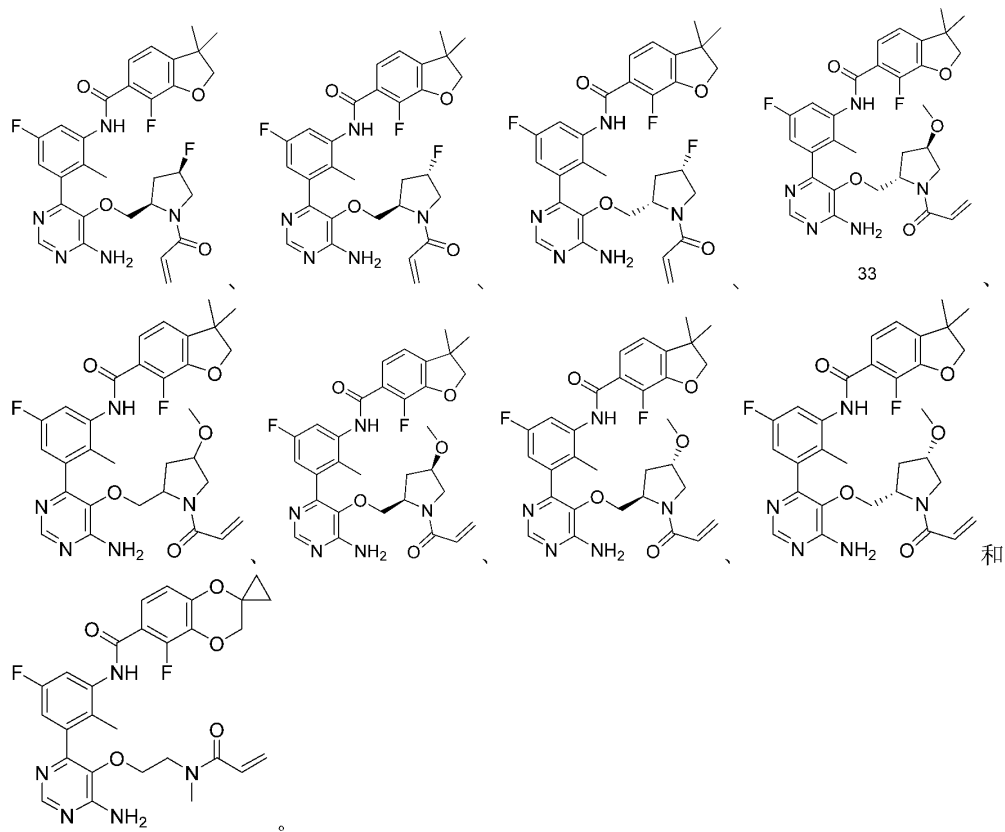


31

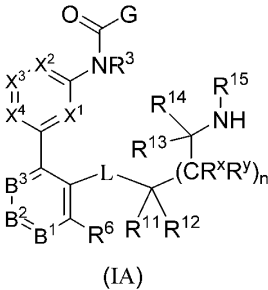


32





5 13. 一种通式(IA)所示的化合物或其盐:

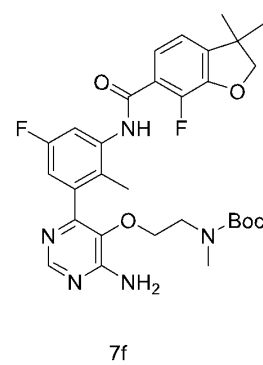
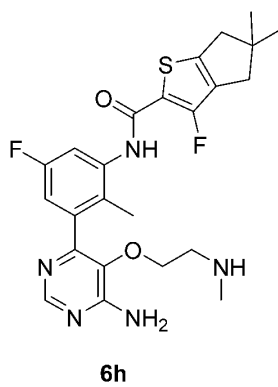
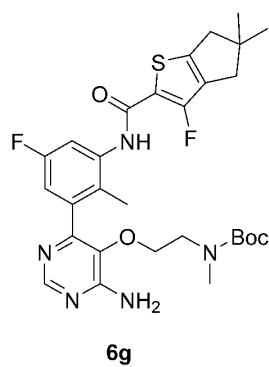
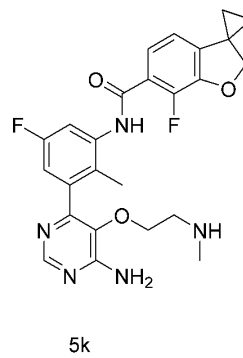
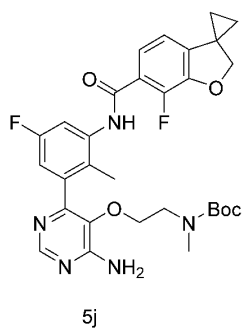
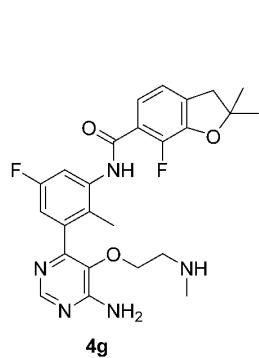
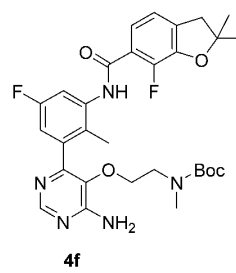
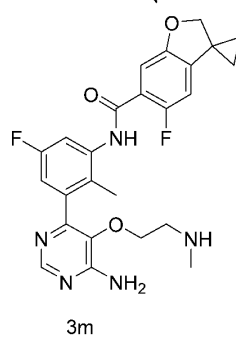
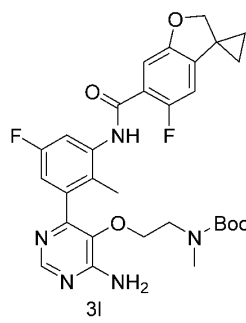
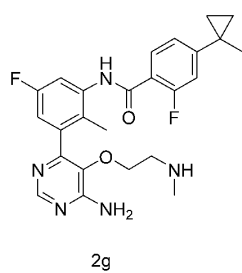
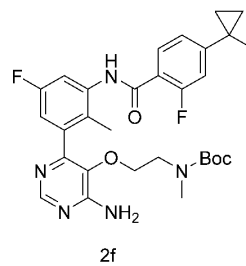
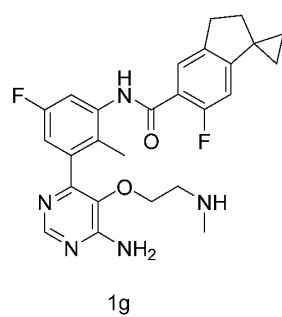
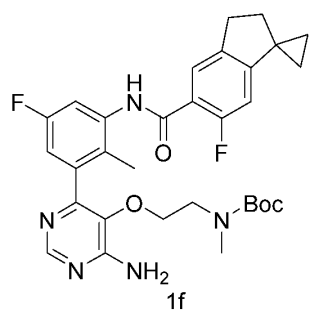


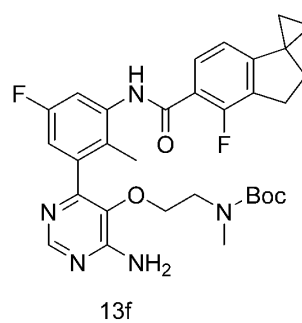
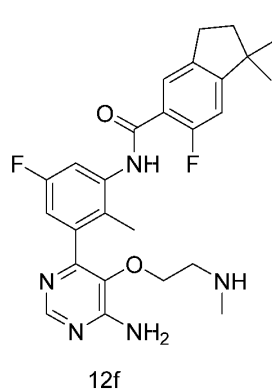
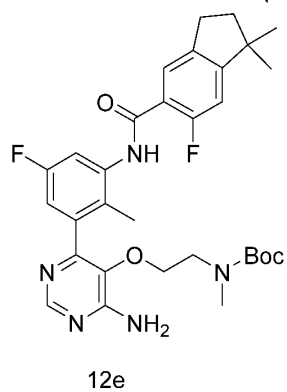
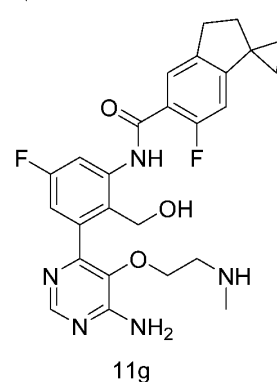
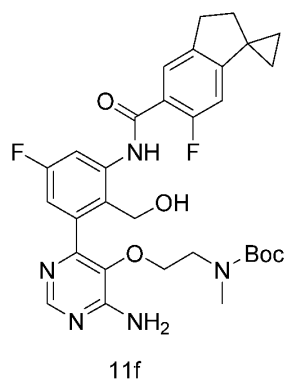
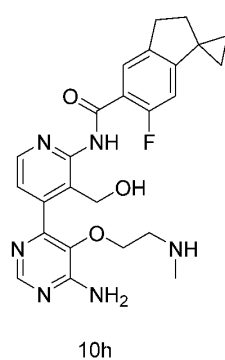
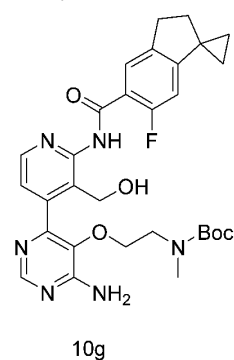
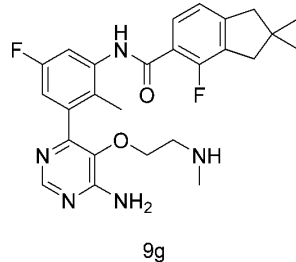
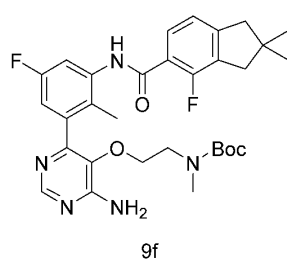
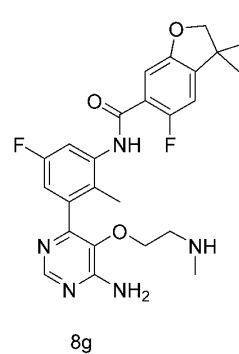
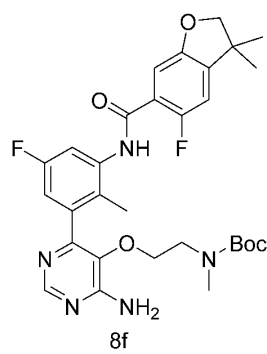
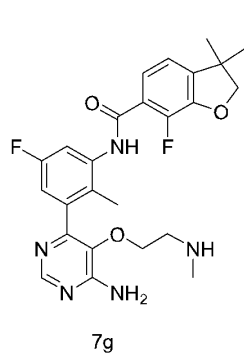
其中:

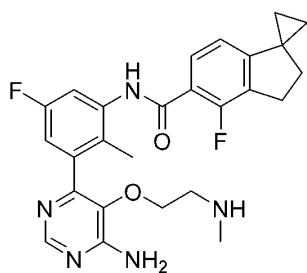
G、R³、X¹、X²、X³、X⁴、B¹、B²、B³、R⁶、L、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R^x、R^y和n如权利要求1中所定义。

10

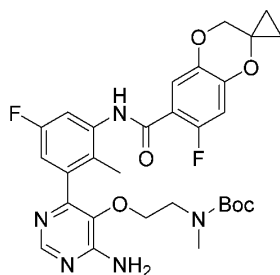
14. 化合物或其盐，其选自以下任一化合物:



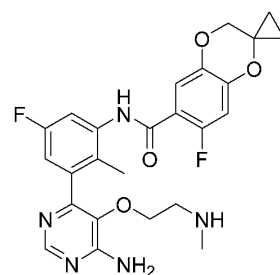




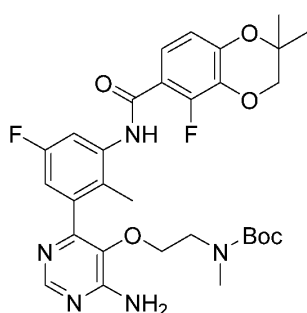
13g



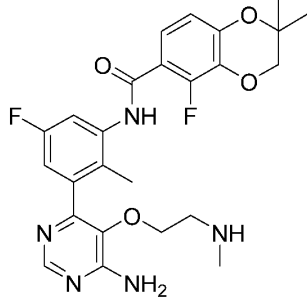
14h



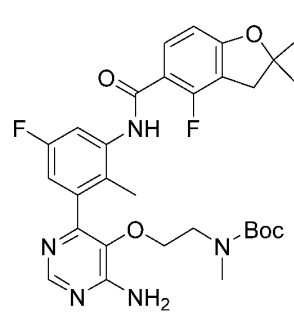
14i



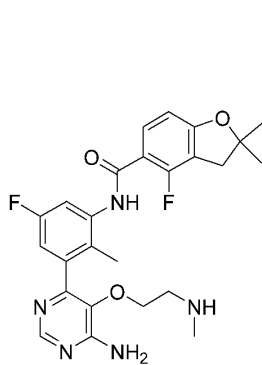
15f



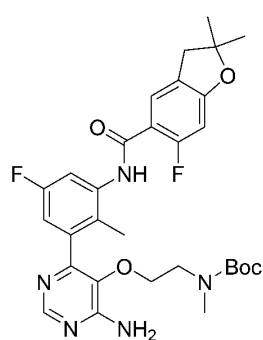
15g



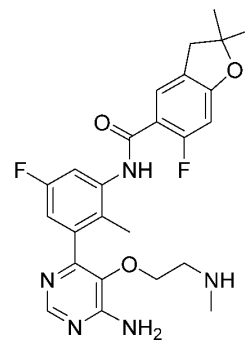
16f-1



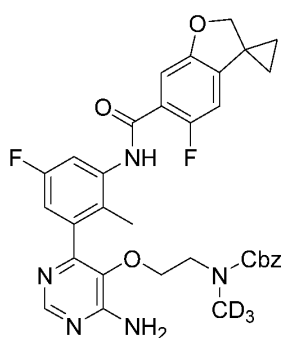
16g-1



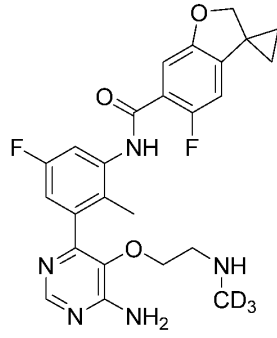
16f-2



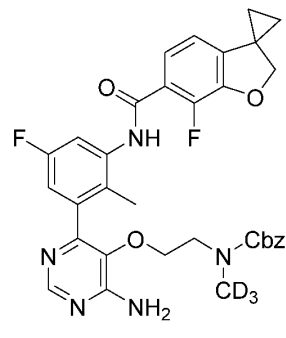
16g-2



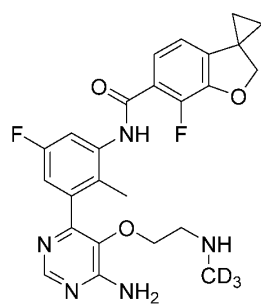
17g



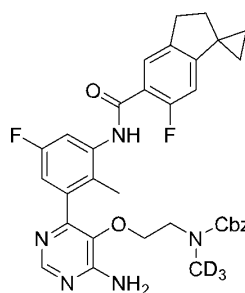
17h



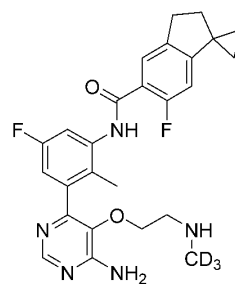
18a



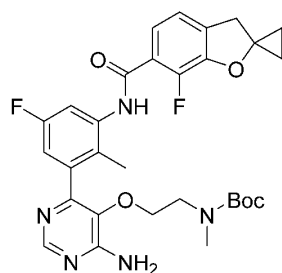
18b



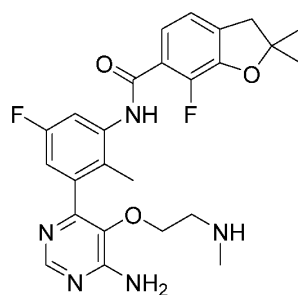
19a



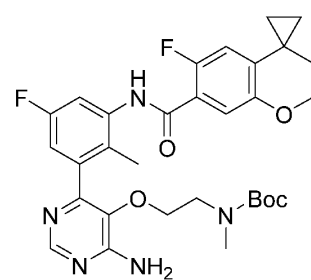
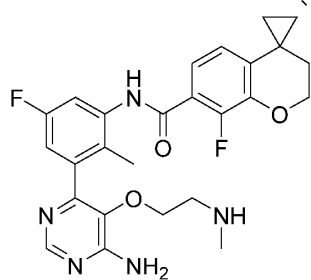
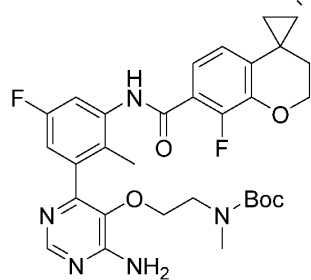
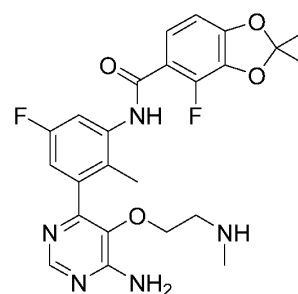
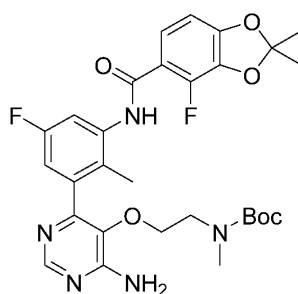
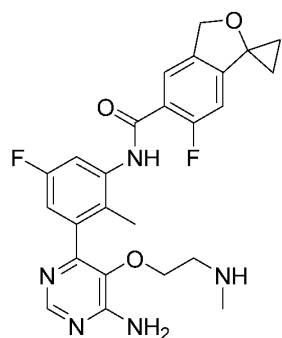
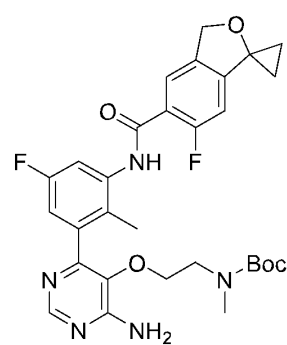
19b

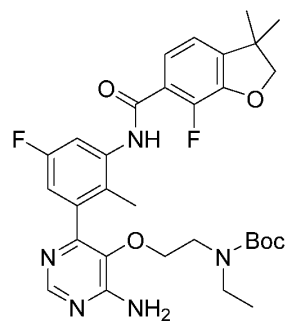
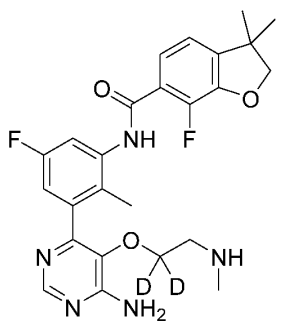
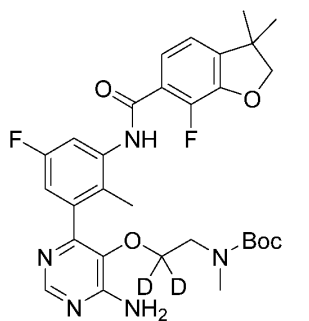
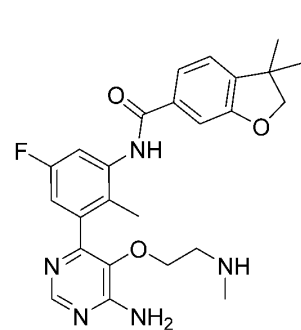
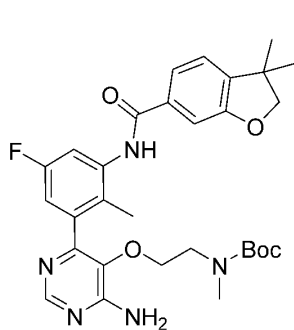
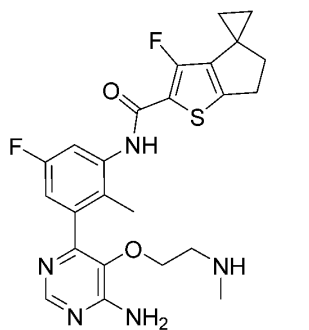
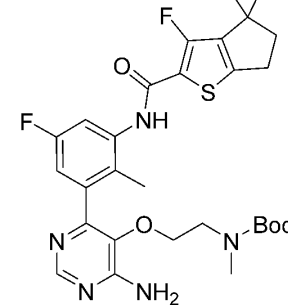
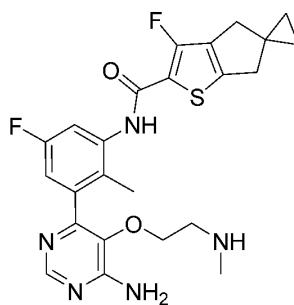
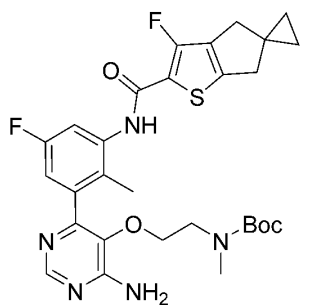
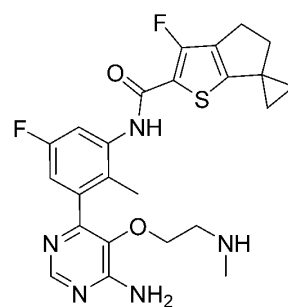
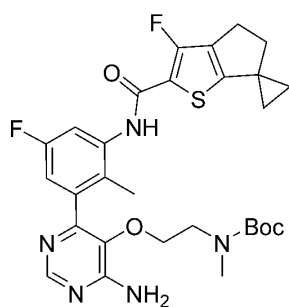
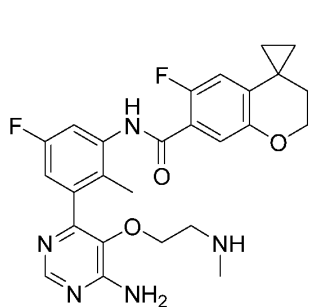


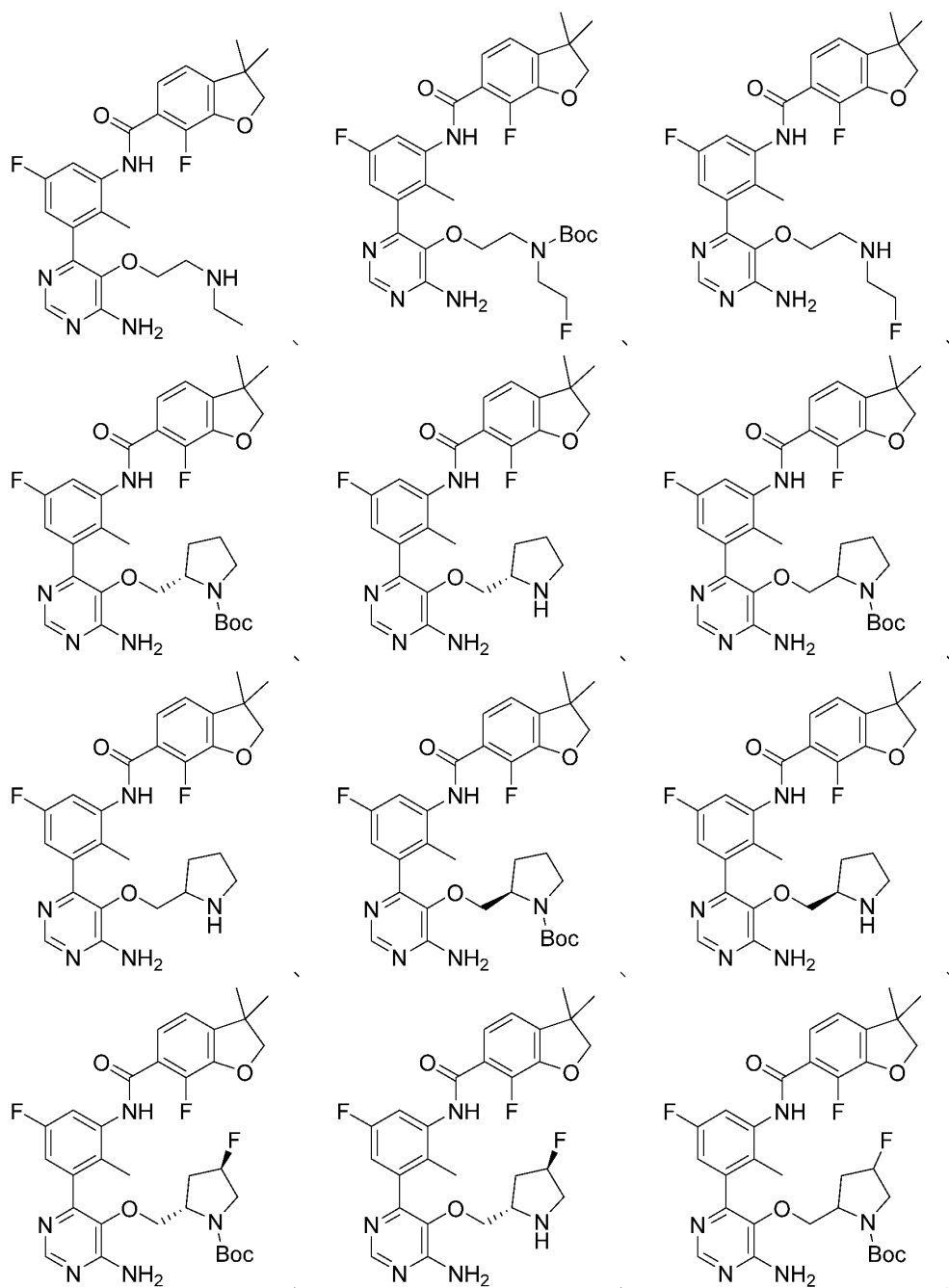
20e

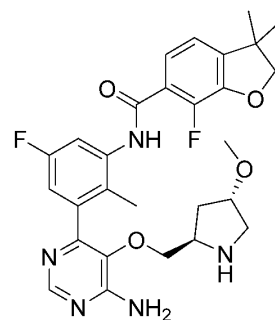
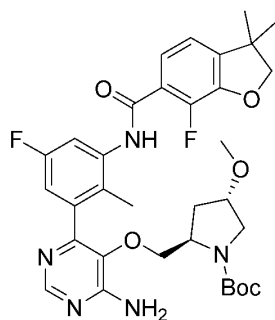
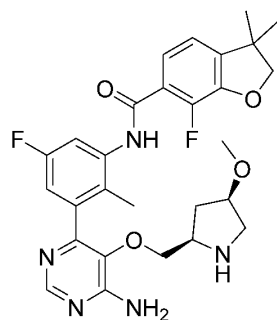
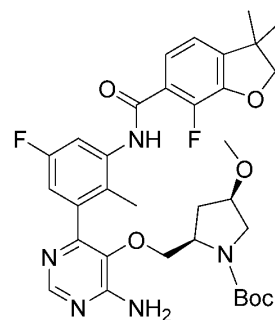
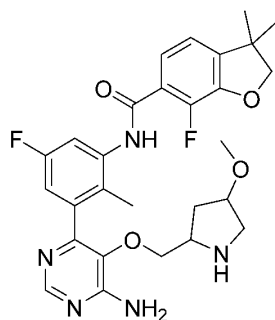
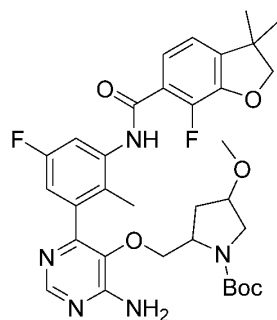
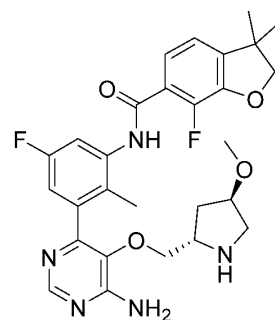
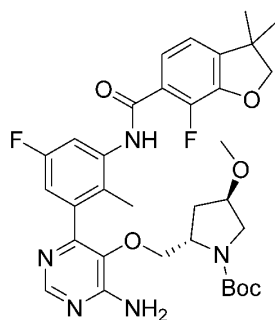
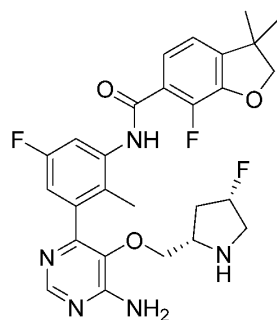
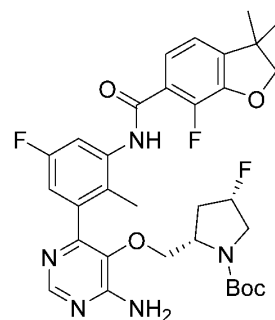
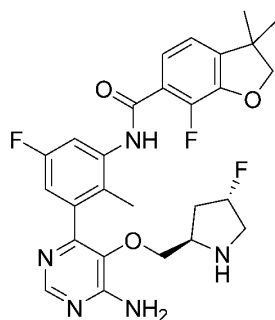
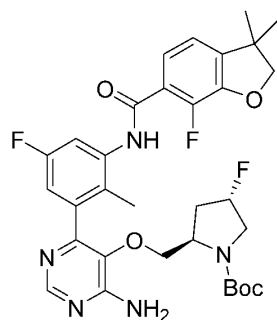
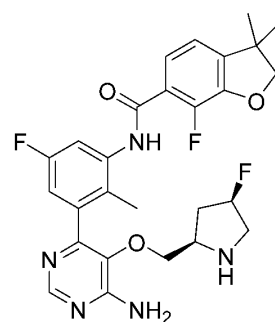
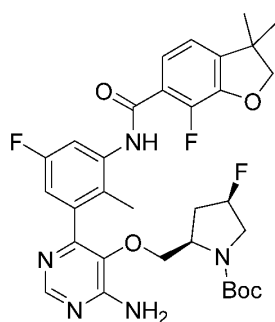
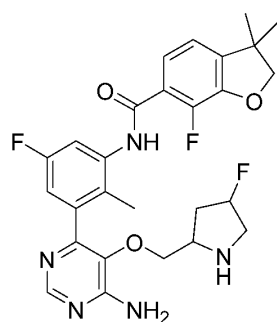


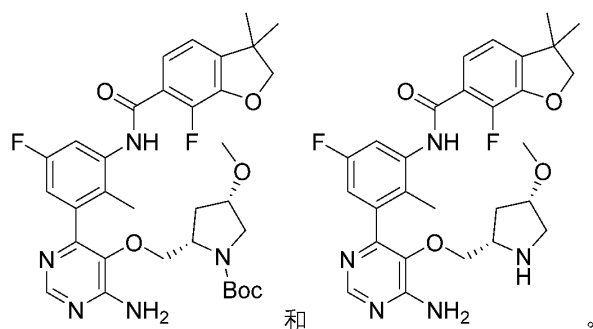
20f





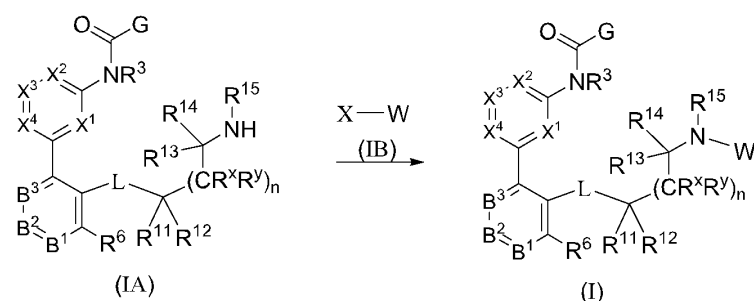






15. 一种制备根据权利要求 1 所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐的方法，该方法包括：

5



通式(IA)所示的化合物或其盐与通式(IB)所示的化合物或其盐发生缩合反应，得到通式(I)所示的化合物或其可药用的盐：

其中：

- 10 X 为卤素，优选为 Cl；
W 为 $-C(O)R^{16}$ 或 $-S(O)_2R^{16}$ ；
G、 R^3 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 B^1 、 B^2 、 B^3 、 R^6 、L、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^x 、 R^y 和 n 如权利要求 1 中所定义。

- 15 16. 一种药物组合物，所述药物组合物含有根据权利要求 1 至 12 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

17. 根据权利要求 1 至 12 中任一项所述的式(I)化合物或其药学上可接受的盐
20 或根据权利要求 16 所述的药物组合物在制备用于治疗 and/or 预防由 BTK 介导的疾病或病症的药物中的用途。

18. 根据权利要求 1 至 12 中任一项所述的式(I)化合物或其药学上可接受的盐，
或根据权利要求 16 所述的药物组合物在制备用于治疗 and/or 预防疾病或病症的药物
25 中的用途，所述疾病或病症选自癌症、自身免疫性疾病、炎症性疾病、过敏性疾病、

- 过敏反应、呼吸道疾病、心血管疾病、病毒感染、移植排斥反应、代谢/内分泌功能失调和神经失调；优选地，所述疾病或病症选自自身免疫性疾病、炎性疾病和癌症；更优选地，所述疾病或病症选自B细胞恶性肿瘤、多发性骨髓瘤、白血病、恶性淋巴瘤、华氏巨球蛋白血症、真性红细胞增多症、原发性血小板增多症、骨髓纤维化伴髓样化生、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症(Waldenstroem)、骨癌、骨转移、
- 5 关节炎、多发性硬化症、肌肉缩性侧索硬化、骨质疏松症、糖尿病、动脉硬化症、肠易激综合征、炎性肠病、溃疡性结肠炎、克罗恩病、干燥综合征、自身免疫性甲状腺病、阿尔茨海默病、狼疮、系统性红斑狼疮、银屑病、荨麻疹、肝功能不全、过敏、强直性脊柱炎、皮炎、胰腺炎、乳腺炎、脑膜炎、肾小球肾炎、肺出血肾炎
- 10 综合征、桥本氏甲状腺炎、角膜炎、鼻炎、口腔炎、腮腺炎、咽炎、扁桃体炎、气管炎、支气管炎、肺炎、心肌炎、胃炎、肠胃炎、胆囊炎、阑尾炎、格雷夫斯氏病、哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、血栓栓塞性疾病、心肌梗塞、心绞痛、中风、缺血性病症、肺栓塞、痛风、寻常天疱疮、特发性血小板减少性紫癜、化脓性汗腺炎、重症肌无力、自身免疫性溶血性贫血、抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)相关的
- 15 脉管炎、冷球蛋白血症、血栓性血小板减少性紫癜、免疫性血小板减少症、因器官移植导致的并发症、异物移植、抗体介导的移植排斥反应(AMR)、移植抗宿主病、B细胞介导的超急性、急性和慢性移植排斥反应。