

作为布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂的环状分子

技术领域

本发明涉及小分子药物领域，具体地，本发明提供了一种具有蛋白酪氨酸激酶抑制活性的新型分子，以及此类化合物的合成和使用方法。

背景技术

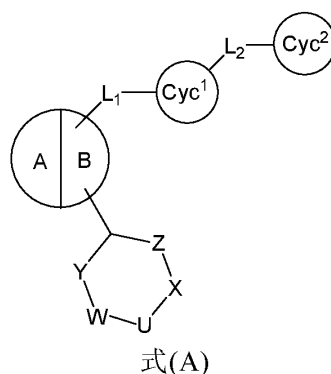
蛋白激酶是人类酶中的最大家族，涵盖超过 500 种蛋白质。布鲁顿酪氨酸激酶(BTK)是酪氨酸激酶 Tec 家族的成员，并且是早期 B 细胞发育和成熟 B 细胞活化、信号转导、和存活的调节剂。BTK 已成为用于治疗 B 细胞淋巴瘤、白血病和自身免疫疾病的新分子靶标。因此，本领域迫切需要提供更多具有 BTK 抑制活性的小分子化合物。

发明内容

本发明的目的是提供一种具有 BTK 抑制活性的小分子化合物。

15

本发明的第一方面，提供了一种如下式(A)所示的化合物，或其药学上可接受的盐，



20

其中：

A 环和 B 环互相并联，且各自独立地为取代或未取代的 5-15 元杂环或杂芳环；

Cyc¹ 选自下组：取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基、取代或未取代的 C₃-C₁₀ 环烷基、取代或未取代的 C₂-C₆ 烯基、取代或未取代的 C₃-C₁₀ 环烯基、取代的或未取代的 5-15 元杂环基、取代的或未取代的 5-15 元杂芳基、取代或未取代的 C₆-C₁₀ 芳基；

25

Cyc² 选自下组：取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基、取代或未取代的 C₃-C₁₀ 环烷基、取代或未取代的 C₂-C₆ 烯基、取代或未取代的 C₃-C₁₀ 环烯基、取代的或未取代的 5-15 元杂环基、取代的或未取代的 5-15 元杂芳基、取代或未取代的 C₆-C₁₀ 芳基；

L₁、L₂ 各自独立地选自下组：化学键、N、O、S、-S(=O)、-S(=O)₂、C(=O)、-C(O)NH-；

30

Z 为(CR²R³)_n，n 为 0、1、2、3、4、5 或 6；

Y 为(CR⁴R⁵)_m，m 为 0、1、2、3、4、5 或 6；

U 为(CR⁶R⁷)_r，r 为 0、1、2 或 3；

且 n、m 和 r 不同时为 0；

R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶ 和 R⁷ 各自独立地选自下组：H、NH₂、OH、卤素、取代或未

取代的 C₁-C₆ 烷基；或 R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷ 和 R⁸ 中任意两个与其相连的碳原子以及间隔的环骨架原子共同形成 C₃-C₈ 碳环，或 4-8 元的杂环，其中，所述杂环的杂原子选自：S、O、或 NR^f；R^f 为 H、C₁-C₁₀ 烷基、C₃-C₁₀ 环烷基、C₆-C₂₀ 芳基、或 C₃-C₁₄ 杂芳基；且 R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸ 和 R⁹ 中至少有一个是 OH 或 -[C(R¹⁰)(R¹¹)]_k-OH；

5 W 选自下组：N、O、S 或化学键；

X 为 -C(R⁸R⁹)-；

R⁸ 选自下组：H、取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基、取代或未取代的 C₃-C₁₀ 环烷基、取代或未取代的 C₆-C₂₀ 芳基、或取代或未取代的 C₃-C₁₄ 杂芳基、CO₂H、C(O)NR^f；

R⁹ 选自下组：H、OH 或 -[C(R¹⁰)(R¹¹)]_k-OH；

10 或 R⁸ 和 R⁹ 共同构成=O；

且当 R⁸ 为 H 时，R⁹ 为 OH 或 -[C(R¹⁰)(R¹¹)]_k-OH；

R¹⁰ 和 R¹¹ 各自独立地选自下组：H、取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基、取代或未取代的 C₃-C₁₀ 环烷基、取代或未取代的 C₆-C₁₀ 芳基、或取代或未取代的 C₃-C₁₄ 杂芳基；或 R¹⁰ 和 R¹¹ 与其相连的碳原子共同形成 C₃-C₈ 碳环，或 4-8 元的杂环，其中杂原子可以是硫、

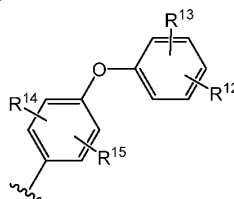
15 氧、或 NR^f；

k 为 1、2、3、4、5 或 6；

除非特别说明，上述的杂芳环、杂芳基、杂环、杂环基各自独立地含有 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子；

除非特别说明，所述的取代指基团被一个或多个(例如 2 个、3 个、4 个等)选自下
20 组的取代基所取代：卤素、C₁-C₆ 烷基、卤代的 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、卤代的 C₁-C₆ 烷氧基、C₃-C₈ 环烷基、卤代的 C₃-C₈ 环烷基、氧代、-CN、羟基、羟基-C₁-C₆ 烷基、氨基、羧基、C₆-C₁₀ 芳基、卤代的 C₆-C₁₀ 芳基、未取代或被选自下组的取代基取代的具有 1-3 个选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-10 元杂芳基：卤素、苯基。

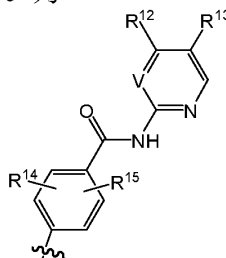
在另一优选例中，L₁-Cyc¹-L₂-Cyc² 为：



25

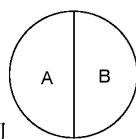
其中，R¹²，R¹³，R¹⁴ 和 R¹⁵ 分别独立为 H，卤素，取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基、取代或未取代的 C₁-C₆ 烷氧基、取代或未取代的 C₃-C₁₀ 环烷基、取代或未取代的 C₃-C₁₀ 的杂环烷基，杂原子选择 N，O，S；

在另一优选例中，L₁-Cyc¹-L₂-Cyc² 为

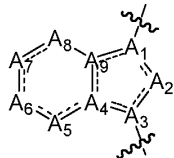


30

V 为 N 或 -CR¹⁶-；其中，R¹⁶ 选自下组：H、卤素取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基、取代或未取代的 C₃-C₁₀ 环烷基。



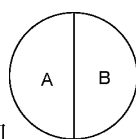
在另一优选例中，所述的 具有如下结构：



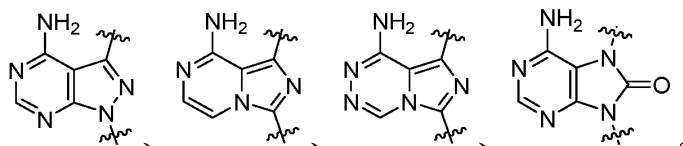
其中，虚线为化学键或无；各 A₁、A₂、A₃、A₄、A₅、A₆、A₇、A₈ 和 A₉ 各自独立地为 O、S、N、NH、CH 或 CH₂；

5 波浪线表示连接位点；

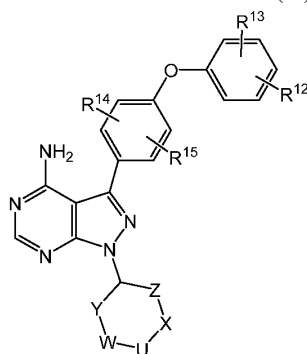
且上述基团的各个可取代位点可以包括取代基，其中，取代基的定义如上文所述。



在另一优选例中，所述的 具有选自下组的结构：



10 在另一优选例中，所述的化合物具有如下式(B)所示的结构：



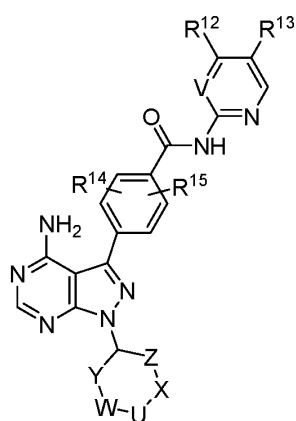
式 (B)

其中，

R¹²、R¹³、R¹⁴ 和 R¹⁵ 各自独立地选自下组：H、卤素、取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基、取代或未取代的 C₁-C₆ 烷氧基、取代或未取代的 C₃-C₁₀ 环烷基、取代或未取代的 5-15 元的杂环基。

15

在另一优选例中，所述的化合物具有如下式(C)所示的结构：



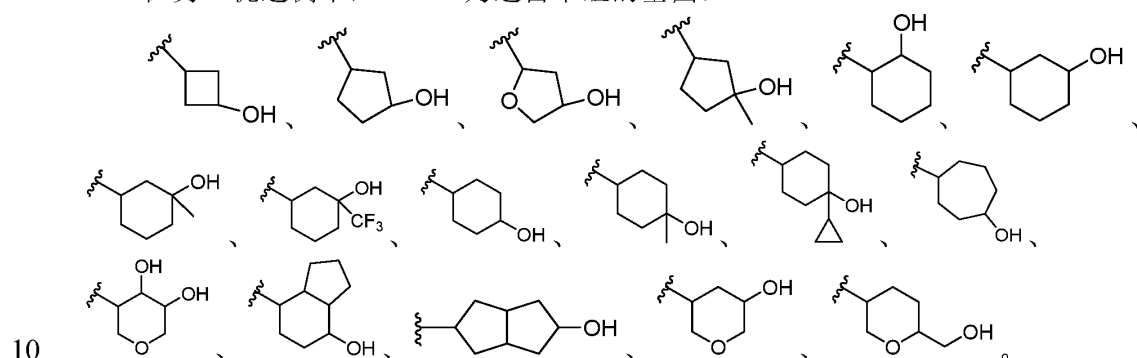
式 (C)

式 (C) 中, V 为 N 或 -CR¹⁶-;

R¹²、R¹³、R¹⁴ 和 R¹⁵ 各自独立地选自下组: H、卤素、取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基、取代或未取代的 C₁-C₆ 烷氧基、取代或未取代的 C₃-C₁₀ 环烷基、取代或未取代的 5-15 元的杂环基;

R¹⁶ 为 H、卤素取代或非取代的 C₁-C₆ 烷基、取代或非取代的 C₃-C₁₀ 环烷基。

在另一优选例中, 为选自下组的基团:



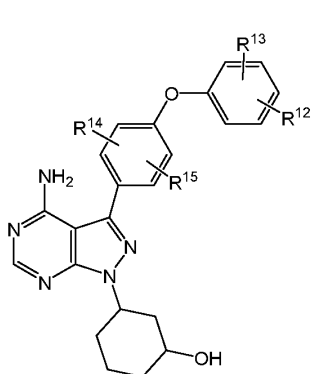
10

在另一优选例中, 为 或 。

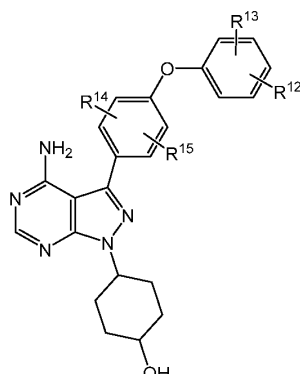
在另一优选例中, 为 和 。

在另一优选例中, 所述的 为取代的环己基或环氧戊烷基。

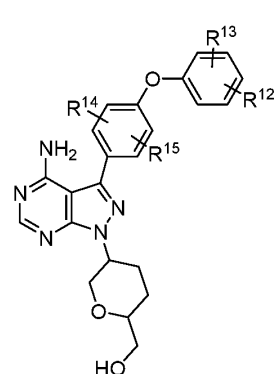
在另一优选例中, 所述的化合物具有如下式(D)、(E)或(F)所示的结构:



式 (D)



式 (E)



式 (F)

在另一优选例中, 所述化合物选自下组:

- 1) (1*R*,3*R*)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡唑[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环己-1-醇 (实施
5 例 1)
- 2) (1*S*,3*R*)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环己-1-醇 (实施
例 2)
- 3) (1*S*,3*R*)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)-1-甲基环己烷-1-
醇/(1*R*,3*R*)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)-1-甲基环己烷-1-醇
10 (实施例 3)
- 4) 3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)-1-(三氟甲基)环己-1-醇
(实施例 4)
- 5) 3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)-1-甲基环戊醇 (实施
15 例 5)
- 6) 3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)-1-甲基环戊醇; (实施
例 6)
- 7) 3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)-1-(三氟甲基)环戊醇
(实施例 7)
- 8) (1*s*,4*s*)-4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环己烷-1-醇
20 /(1*r*,4*r*)-4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环己烷-1-醇
(实施例 8)
- 9) (1*s*,4*s*)-4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)-1-甲基环己烷-1-
醇/(1*r*,4*r*)-4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)-1-甲基环己烷-1-醇
(实施例 9)
- 10) 4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)-1-环丙基环己烷-1-醇
25 (实施例 10)
- 11) (1*s*,4*s*)-4-(4-氨基-3-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环己-1-醇
/(1*r*,4*r*)-4-(4-氨基-3-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环己-1-醇 (实施
例 11)
- 12) (1*s*,4*s*)-4-(4-氨基-3-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)-1-甲基环
己-1-醇和(1*r*,4*r*)-4-(4-氨基-3-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)-1-甲基
30 环己-1-醇 (实施例 12)
- 13) 顺式-3-(4-氨基-3-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环戊烷-1-醇

- 和反式-3-(4-氨基-3-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环戊烷-1-醇 (实施例 13)
- 14) (±)顺式-3-(4-氨基-3-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)-1-甲基环戊-1-醇/(±)反式-3-(4-氨基-3-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)-1-甲基环戊-1-醇 (实施例 14)
- 15) (1*R*,3*R*)-3-(4-氨基-3-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环己-1-醇; (实施例 15)
- 16) (1*R*,3*R*)-3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环己-1-醇; (实施例 16)
- 17) (1*R*,3*R*)-3-(4-氨基-3-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环己-1-醇; (实施例 17)
- 18) (1*R*,3*R*)-3-(4-氨基-3-(4-(2,6-二氟苯氧基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环己-1-醇 (实施例 18)
- 19) (1*R*,3*R*)-3-(4-氨基-3-(4-(2-氟-3-甲氧基苯氧基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环己-1-醇 (实施例 19)
- 20) (1*s*,4*s*)-4-(4-氨基-3-(4-(2-氟-3-甲氧基苯氧基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环己-1-醇 (实施例 20)
- 21) (1*r*,4*r*)-4-(4-氨基-3-(4-(2-氟-3-甲氧基苯氧基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环己-1-醇 (实施例 21)
- 22) 顺式-3-(4-氨基-3-(4-(2-氟-3-甲氧基苯氧基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环戊烷-1-醇 (实施例 22)
- 23) 反式-3-(4-氨基-3-(4-(2-氟-3-甲氧基苯氧基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环戊烷-1-醇 (实施例 23)
- 24) 5-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)四氢-2*H*-吡喃-3,4-二醇 (实施例 24)
- 25) 3-(4-氨基-3-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环戊烷-1-醇 (实施例 25)
- 26) 顺式-3-(4-氨基-3-(4-(2-氟-3-甲氧基苯氧基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环己-1-醇 (实施例 26)
- 27) 3-(4-氨基-3-(4-(2-氟-3-甲氧基苯氧基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环己烷-1,2-二醇 (实施例 27)
- 28) 4-(4-氨基-3-(4-(2-氟-3-甲氧基苯氧基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环己烷-1,2-二醇 (实施例 28)
- 30) (5-(4-氨基-3-(4-(2-氟-3-甲氧基苯氧基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)四氢-2*H*-吡喃-2-基)甲醇 (实施例 30)
- 31) (1*R*,3*R*)-3-(4-氨基-3-(4-(2-氟-3-(甲氧基-*d*3)苯氧基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环己醇 (实施例 31)
- 32) (1*S*,3*S*)-3-(4-氨基-3-(4-(2-氟-3-甲氧基苯氧基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环己醇 (实施例 32)
- 33) 3-(4-(4-氨基-1-((1*R*,3*R*)-3-羟基环己基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-3-基)苯氧基)-2-氟苯酚 (实施例 33)

本发明的第二方面，提供了一种药物组合物，其包含(1)本发明第一方面所述的化合物、或其立体异构体或互变异构体、或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物；和(2)药学上可接受的载体。

5 本发明的第三方面，提供了一种如本发明第一方面所述的化合物、或其立体异构体或互变异构体、或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物或如本发明第二方面所述的药物组合物的用途，其特征在于，用于制备预防和/或治疗 BTK 的异常活性以及 BTK 突变体(如 C481S)异常活性相关的疾病的药物。

10 在另一优选例中，所述的疾病或病症选自膀胱癌，脑肿瘤，乳腺癌，子宫癌，结肠直肠癌，食道癌，肝脏癌症，滤泡性淋巴瘤，黑色素瘤，恶性血液病，骨髓瘤，卵巢癌，非小细胞肺癌，前列腺癌，小细胞肺癌，和 B-细胞来源的淋巴恶性肿瘤，B 细胞增殖性病症：弥漫性 B 细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、慢性淋巴细胞淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病、B 细胞幼淋巴细胞白血病、淋巴质浆细胞淋巴瘤/瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症、脾脏边缘带淋巴瘤、浆细胞性骨髓瘤、浆细胞瘤、结外边缘带 B 细胞淋巴瘤、结内边缘带 B 细胞淋巴瘤、外套细胞淋巴瘤、纵隔(胸腺)大 B 细胞淋巴瘤、血管
15 内大 B 细胞淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤/白血病或淋巴瘤样肉芽肿病。

在另一优选例中，所述的疾病或病症选自自身免疫疾病和炎性疾病包括类风湿关节炎、银屑病关节炎、骨性关节炎和幼年型关节炎；所述肝炎包括自身免疫性肝炎；
20 所述膀胱炎包括间质性膀胱炎；所述过敏反应包括过敏症、I 型超敏反应、过敏性鼻炎；所述支气管炎包括细支气管炎；所述肠炎包括结肠炎、直肠炎；所述皮炎包括特异性皮炎、硬皮病、银屑病；所述脊髓炎包括急性播散性脑脊髓炎；所述胃炎包括胃肠炎；所述肾炎包括肾盂肾炎；所述鼻炎包括鼻窦炎。

25 应理解，在本发明范围内中，本发明的上述各技术特征和在下文(如实施例)中具体描述的各技术特征之间都可以互相组合，从而构成新的或优选的技术方案。限于篇幅，在此不再一一累述。

附图说明

30 图 1. 给药期间溶剂对照及各给药组 TMD8 皮下异种移植瘤体积（平均值±标准误）；

图 2. 给药期间溶剂对照及各给药组动物体重（平均值±标准误）。

具体实施方式

35 本发明人经过长期而深入的研究，意外地发现了一种如式 A 所示的化合物。所述的化合物对 BTK，特别是 BTK C481S 突变体抑制具有出乎意料的抑制活性，可用于治疗由 BTK 介导的癌症，过敏性疾病、自身免疫疾病、炎性疾病等，以及用于 B-细胞淋巴瘤和白血病，特别是针对现有药物产生耐药性的癌症病人具有优异的治疗效果。基于上述发现，发明人完成了本发明。

40 术语

本文所用的缩写具有化学和生物学领域中的常规含义。

除非另外说明，术语“烷基”本身或作为另一取代基的一部分是指直链(即无支链的)或支

- 链、或环状烃基、或其组合，其可以是饱和的、单或多不饱和的，可包括二价或多价基团，具有指定数量的碳原子(即 C₁-C₁₀ 是指一至十个碳原子)。饱和烃基的示例包括，但不限于，如甲基、乙基、n-丙基、异丙基、n-丁基、t-丁基、异丁基、仲丁基、环己基、环己基甲基、环丙基甲基等基团，如 n-戊基、n-己基、n-庚基、n-辛基等同系物和异构体。不饱和烃基是具有一个或多个双键或三键的烷基。不饱和烃基的示例包括，但不限于，乙烯基、2-丙烯基、巴豆基、2-异戊烯基、2-(丁二烯基)、2,4-戊二烯基、3-(1,4-戊二烯基)、乙炔基、1-和 3-丙炔基、3-丁炔基，以及高级同系物和异构体。限定为烃基的烷基称为“同烷基(homoalkyl)”。所述烷基任选地被一个或多个卤素原子取代。
- 术语“氟代烷基”是指如上定义的烷基，其中一个或多个氢原子被氟原子取代。
- 10 术语“亚烷基”本身或作为另一取代基的一部分是指衍生自烷基的二价基团，例如，但不限于，-CH₂CH₂CH₂CH₂-、-CH₂CH=CHCH₂-、-CH₂C≡CCH₂-、-CH₂CH₂CH(CH₂CH₂CH₃)CH₂-。烷基(或亚烷基)通常具有 1 至 24 个碳原子，本发明优选具有 10 或更少碳原子的基团。“低级烷基”或“低级亚烷基”是指链更短的烷基或亚烷基，通常具有八个或更少的碳原子。所述亚烷基任选地被一个或多个卤素原子取代。
- 15 术语“炔基”是指含有至少一个碳碳三键的碳链，其可以是线性或支链的、或其组合。炔基的示例包括乙炔基、炔丙基、3-甲基-1-戊炔基、2-庚炔基等。所述炔基任选地被一个或多个卤素原子取代。
- 术语“环烷基”是指单环或双环饱和碳环，各自具有 3 至 10 碳原子。环烷基的“稠和类似物”是指单环与芳基或杂芳基稠和，其中，连接位点在于非芳香部分。环烷基及其稠和类似物的示例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、四氢萘基、十氢萘基、二氢茚基等。所述环烷基任选地被一个或多个卤素原子取代。
- 20 术语“烷氧基”是指具有示出碳原子数的直链或支链烷氧基团。C₁₋₆ 烷氧基，例如，包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基等。
- 除非另外说明，术语“杂烷基”本身或与另一术语组合是指由至少一个碳原子和至少一个选自 O、N、P、Si、S 的杂原子构成的稳定的直链或支链、或环烃基、或其组合，其中，氮原子、磷原子或硫原子可任选地被氧化以及氮原子可任选地被季胺化。杂原子 O、N、P、S 和 Si 可置于杂烷基内的任意位置或置于烷基与该分子的其余部分相连的位置。例如包括，但不限于，-CH₂-CH₂-O-CH₃、-CH₂-CH₂-NH-CH₃、-CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃、-CH₂-S-CH₂-CH₃、-CH₂-CH₂-S(O)-CH₃、-CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃、-CH=CH-O-CH₃、-Si(CH₃)₃、-CH₂-CH=N-OCH₃、-CH=CH-N(CH₃)-CH₃、-O-CH₃、-O-CH₂-CH₃ 和 -CN。最多两个或三个杂原子可以是连续的。例如，-CH₂-NH-OCH₃ 和 -CH₂-O-Si(CH₃)₃。类似地，术语“杂亚烷基”本身或与其它术语组合是指衍生自杂烷基的二价基团，例如，但不限于，-CH₂-CH₂-S-CH₂-CH₂-和 -CH₂-S-CH₂-CH₂-NH-CH₂-。对于杂亚烷基，杂原子可在链的任一端或两端(例如，亚烷基氧基、亚烷基二氧基、亚烷基胺基、亚烷基二氨基等)。此外，对于亚烷基和杂亚烷基连接基团，连接基团分子式的书写方向不表示连接基团的取向。例如，分子式 -C(O)OR' 表示 -C(O)OR' 和 -R'OC(O)-。如上所述，本文所用的杂烷基包括通过杂原子连接在分子其余部分的那些基团，例如 -C(O)R'、-C(O)NR'、-NR'R''、-OR'、-SR' 和/或 -SO₂R'。在述及“杂烷基”，随后述及如 -NR'R'' 等具体杂烷基之处，应理解，术语杂烷基和 -NR'R'' 不重复且不互相排斥。相反，引用这些具体的杂烷基以便更清晰。因而，术语“杂烷基”不应该在本文中解释为排除如 -NR'R'' 等特定杂烷基。
- 40 术语“环烷氧基”是指结合于氧原子的如上定义的环境烷基，如环丙氧基。

术语“氟烷基”是指一个或多个氢原子被氟取代的如上定义的烷基。

术语“芳基”是指仅含有碳原子的单环或双环芳基。芳基的“稠和类似物”是指芳基和单环的环烷基或单环的杂环基稠和，其中连接点位于芳基部分。芳基及其稠环类似物的例子包括苯基、萘基、茚满基、茚基、四氢萘基、2,3-二氢苯并呋喃基、二氢苯并吡喃基、1,4-苯并二噁烷基等。

术语“杂芳基”是指含有至少一个选自 N、O 和 S 的杂原子的单环或双环芳基。杂芳基的“稠和类似物”是指杂芳基和单环的环烷基或单环的杂环基稠和，其中连接点位于芳基部分。杂芳基的例子包括吡咯基、异唑基、异噻唑基、吡唑基、吡啶基、噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、噻唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、呋喃基、三嗪基、噻吩基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、呋喃并(2,3-b)吡啶基、喹啉基、吲哚基、异喹啉基等。

所定义的烷基、芳基和杂芳基是未取代的或被至少一个选自取代基组成的组的取代基所取代。

所述取代基选自下组：卤原子、具有 1 至 6 个碳原子的烷基、具有 1 至 6 个碳原子的烷氧基、具有 1 至 6 个碳原子的卤代烷基、具有 1 至 6 个碳原子的卤代烷氧基、氰基、具有 2 至 6 个碳原子的炔基、具有 1 至 6 个碳原子的烷酰基、具有 3 至 7 个环原子的环烷基、杂芳基、芳基、具有 7-10 个碳原子的芳烷氧基、芳基羰基、氨基羰基、具有 2 至 5 个碳原子的烯基、具有 1 至 6 个碳原子的烷硫基、氨基亚磺酰基、氨基磺酰基、羟基、-SF₅、具有 1 至 4 个碳原子的羟基烷基、硝基、氨基、羧基、具有 2 至 5 个碳原子的烷氧羰基、具有 1 至 4 个碳原子的烷氧基烷基、具有 1-4 个碳原子的烷基磺酰基、具有 1 至 4 个碳原子的烷酰基氨基、具有 1 至 6 个碳原子的烷酰基(烷基)氨基、在烷酰基和烷基部分均具有 1 至 6 个碳原子的烷酰基胺基烷基、在烷酰基和各烷基部分均具有 1 至 6 个碳原子的烷酰基(烷基)胺基烷基、具有 1 至 4 个碳原子的烷基磺酰基胺基、具有 1 至 6 个碳原子的单烷基胺基羰基或二烷基胺基羰基、具有 1 至 6 个碳原子的单烷基胺基亚磺酰基或双烷基胺基亚磺酰基、具有 1 至 6 个碳原子的单烷基胺基磺酰基或双烷基胺基磺酰基、具有 1 至 4 个碳原子的胺基烷基、具有 1 至 6 个碳原子的单烷基胺基或二烷基胺基、在各烷基部分均有 1 至 6 个碳原子的单烷基胺基烷基或二烷基胺基烷基、具有 7 至 10 个碳原子的芳烷基、在烷基部分具有 1 至 4 个碳原子的杂芳烷基、在烷氧基部分具有从 1 至 4 个碳原子的杂芳基烷氧基和具有 1 至 4 个碳原子的烷基磺酰胺基。

如本文所用，术语“杂环”或“杂环的”或“杂环烷基”或“杂环基”是指饱和的、部分饱和的或不饱和的基团(但不是芳香性的)，具有单环或稠环(包括桥环体系和螺环体系，环内具有 1 至 10 个碳原子和 1 至 4 个选自氮、硫或氧的杂原子，在稠环体系中，一个或多个环可以是环烷基、芳基或杂芳基，只要连接点通过非芳香性环。在一实施例中，杂环基团的氮原子和/或硫原子任选地被氧化，以提供 N-氧化物、亚磺酰基和磺酰基部分。“杂环基”及其稠和类似物的例子包括吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、咪唑烷基、2,3-二氢呋喃(2,3-b)并吡啶基、苯并噁唑基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、二氢吲哚基等。该术语也包括非芳香性的部分不饱和的单环，如通过氮原子连接的 2-或 4-吡啶酮或 N-取代的-(1H, 3H)-嘧啶-2,4-二酮类(N-取代的尿嘧啶)。

如本文所用，术语“取代的杂环的”或“取代的杂环烷基”或“取代的杂环基”是指被 1 到 5(如 1 至 3)个取代基所取代的杂环基团，所述取代基与取代的环烷基所定义的取代

基相同。

除非另外说明，术语“卤代的”或“卤素”本身或作为另一取代基的一部分是指氟、氯、溴或碘原子。另外，术语“卤代烷基”是指包括单卤代烷基和多卤代烷基。例如，术语“卤代(C₁-C₄)烷基”是指包括，但不限于，三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-氯丁基、3-溴丙基等。

“前药”是指在体内转化为母体药物物质。在某些状况下，由于前药比母体药物更容易施用，因此经常使用前药。例如，前药经口服可为生物可利用的而母体药物不能。在药物组合物中，前药也可具有较母体药物更高的溶解度。前药的例子，但不限于，可以是式 I 化合物中的任一化合物以酯(前药)的形式施用，以促进跨细胞膜传输，在细胞膜中水溶性对迁移有害，而一旦处于水溶性有益的细胞内，该酯随后代谢水解为活性物质羧酸。前药的另一例子可以是键合酸基的短肽(聚氨基酸)，其中，肽经代谢以释放活性部分。

光学异构体、非对映体、几何异构体和互变异构体

由于本发明的化合物含有一个或多个不对称中心，因此可作为外消旋体和外消旋混合物，单一对映体，非对映体混合物和单一非对映体。当提及本发明化合物或式(A)化合物时，应当理解为包括所有这些异构形式。

一些本文所述的化合物含有烯属(olefinic)双键，除非另有说明，否则是指包括 E 和 Z 两种几何异构体。

一些式(A)化合物可包含一个或多个的环体系，因此可存在顺式-和反式-异构体。本发明旨在包含所有这些顺式-和反式-异构体。

本文描述的一些化合物可存在不同的与氢原子连接的位点，被称为互变异构体。这样的例子可以是称为酮-烯醇互变异构体的酮和其烯醇形式。单个互变异构体以及其混合物均包括在式(A)化合物中。

式(A)化合物可被分离成对映异构体的非对映体对(diastereoisomeric pairs)，例如通过从合适的溶剂，如甲醇或乙酸乙酯或它们的混合物中分级结晶。一对如此得到的对映异构体可通过常规方法，例如使用光学活性的胺或酸作为拆分试剂或在手性 HPLC 柱中来分离成单独的立体异构体。

或者，通式(A)化合物的任何对映异构体可通过使用光学纯原料或已知构型的试剂立体定向合成获得。

此外，式(A)化合物还可以包括一系列稳定同位素标记的类似物。例如，式(A)化合物中的一个或一个以上的质子可以被替换为氘原子，从而可提供药理活性改善的氘代类似物。

盐与剂型

如本文所用，术语“药学上可接受的盐”是指通式 I 化合物的非毒性酸或碱土金属盐。这些盐可在最终分离和纯化通式 I 化合物时原位制得、或分别将合适的有机或无机酸或碱与碱性或酸性官能团反应制得。代表性的盐包括，但不限于：乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、柠檬酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、二葡萄糖酸盐、环戊烷丙酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、葡萄糖庚酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、富马酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、烟酸盐、2-萘基磺酸盐、草酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、硫氰酸盐、3-苯基丙酸盐、苦味酸盐、新戊酸

盐、丙酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐和十一烷酸盐。此外，含氮的碱性基团可被如下试剂季铵盐化：烷基卤化物，如甲基、乙基、丙基、丁基的氯化物、溴化物和碘化物；二烷基硫酸盐，如二甲基、二乙基、二丁基和二戊基硫酸酯；长链卤化物如癸基、月桂基、肉豆蔻基和硬脂基的氯化物、溴化物和碘化物；芳烷基卤化物如苄基和苯乙基溴化物等。由此得到水溶性或油溶性或可分散产品。可被用于形成药学上可接受的酸加成盐的酸的例子包括如盐酸、硫酸、磷酸的无机酸，和如草酸、马来酸、甲磺酸、琥珀酸、柠檬酸的有机酸。碱加成盐可在最终分离和纯化通式 I 的化合物时原位制得、或使羧酸部分分别与合适的碱(如药学上可接受的金属阳离子的氢氧化物，碳酸盐或碳酸氢盐)或氨、或有机伯、仲或叔胺反应制得。药学上可接受的盐包括，但不限于，基于碱金属和碱土金属的阳离子，如钠、锂、钾、钙、镁、铝的盐等，以及无毒的铵、季铵和胺阳离子，包括，但不限于：铵、四甲基铵、四乙基铵、甲胺、二甲胺、三甲胺、三乙胺、乙胺等。其它代表性的用于形成碱加成盐的有机胺包括二乙胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌嗪等。

应理解，如本文所用，提及式(A)化合物也包括药学上可接受的盐。

用于口服的制剂也可以为硬明胶胶囊，其中活性成分与惰性固体稀释剂混合，例如，碳酸钙，磷酸钙或高岭土，或者为软明胶胶囊，其中活性成分与水或油介质混合，例如花生油，液体石蜡或橄榄油。

水性悬浮液含有与适于制备水性悬浮液的赋形剂混合的活性物质。这样的赋形剂为悬浮剂，例如羧甲基纤维素钠，甲基纤维素，羟丙基甲基纤维素，藻酸钠，聚乙烯吡咯烷酮，黄蓍胶和阿拉伯树胶；分散剂或润湿剂可以是天然存在的磷脂，例如卵磷脂，或环氧烷(alkylene oxide)与脂肪酸的缩合产物，例如聚氧乙烯硬脂酸酯，或环氧乙烷与长链脂族醇，例如十七碳乙烯-氧鲸蜡醇(heptadecaethylene-oxycetanol)的缩合产物，或环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇的偏酯的缩合产物，例如，聚氧乙烯山梨糖醇单油酸酯，或环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇酐的偏酯的缩合产物，例如，聚乙烯脱水山梨醇单油酸酯。水性混悬剂也可含有一种或多种防腐剂，例如对羟基苯甲酸乙酯或对羟基苯甲酸正丙酯，一种或多种着色剂，一种或多种调味剂，以及一种或多种甜味剂，如蔗糖，糖精或阿斯巴甜。

油性悬浮液可将活性成分悬浮在植物油中，例如花生油，橄榄油，芝麻油或椰子油，或悬浮在矿物油，如液体石蜡中配制。油性悬浮液可含有增稠剂，例如蜂蜡，硬石蜡或鲸蜡醇。可加入上述的甜味剂，可加入矫味剂以提供可口的口服制剂。这些组合物可通过加入抗氧化剂如抗坏血酸来保存。

适合通过添加水来制备水性悬浮液的可分散粉剂和颗粒剂提供与分散剂或润湿剂，悬浮剂和一种或多种防腐剂混合的活性成分。合适的分散剂或润湿剂和助悬剂由上文已提及的例子示出。也可以存在额外的赋形剂，例如甜味剂，调味剂和着色剂。

本发明的药物组合物也可以是水包油的乳液形式。油相可以是植物油，例如橄榄油或花生油，或矿物油，例如液体石蜡或这些的混合物。合适的乳化剂可以是天然存在的磷脂，例如大豆，卵磷脂以及衍生自脂肪酸和己糖醇酐的酯或偏酯，例如山梨糖醇单油酸酯，以及上述偏酯与环氧乙烷的缩合产物，例如聚氧乙烯失水山梨醇单油酸酯。该乳剂也可含有甜味剂和矫味剂。

糖浆和酏剂(elixirs)可以用甜味剂配制，例如甘油，丙二醇，山梨醇或蔗糖。这样的制剂也可含有缓和剂，防腐剂，调味剂和着色剂。该药物组合物可以是无菌可注射的水性或油性悬浮液的形式。该悬浮液可通过已知技术，使用上述那些合适的分散剂

或润湿剂和悬浮剂来配制。无菌注射制剂也可以是利用无毒的胃肠外可接受的稀释剂或溶剂配制的无菌注射溶液或悬浮液，例如 1,3-丁二醇配制的溶液。可以使用的可接受载体和溶剂为水，林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。此外，无菌，不挥发性油通常用作溶剂或悬浮介质。用于此目的的任何温和和不挥发性油都可以使用，包括合成的单或双甘油酯。此外，脂肪酸如油酸可用在注射剂的制备中。

5 本发明的化合物也可以经鼻内或通过吸入给药，通常是来自干粉吸入器的干粉形式(单独，作为混合物，例如，含乳糖的干燥共混物，或作为混合组分颗粒，例如与磷脂如磷脂酰胆碱混合)，或来自加压容器，泵，喷射器，雾化器(使用电流来产生细雾优选的 I 雾化器)或喷雾器的气溶胶喷雾器，使用或不使用合适的推进剂，如 1,1,1,2-四
10 氟乙烷或 1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷。对于鼻内使用，粉末可以包括生物粘附剂，例如壳聚糖或环糊精。

加压容器、泵、喷射器、雾化器或喷雾器包含本发明化合物的溶液或悬浮液，所述溶液或悬浮液包含例如，乙醇，含水乙醇，或用于分散，增溶，或延长释放活性的适宜替代试剂，作为溶剂的推进剂和可选的表面活性剂，如脱水山梨糖醇三油酸酯，
15 油酸或低聚乳酸。

在以干粉或悬浮液制剂的形式使用前，将药物产品微粉化至适于吸入递送(通常小于 5 微米)的尺寸。

可以通过任何适当的粉碎方法实现，例如螺旋喷射研磨，流化床喷射研磨，超临界流体加工以形成纳米颗粒，高压均化，或喷雾干燥。

20 用于吸入器或吹入器的胶囊剂(例如由明胶或羟丙基甲基纤维素制备)，泡罩和药盒可配制成含有本发明化合物的粉末，合适的粉质如乳糖或淀粉以及性能改性剂，如 L-亮氨酸，甘露醇或硬脂酸镁。乳糖可以是无水的或单水合物形式，优选后者。其它合适的赋形剂包括葡聚糖，葡萄糖，麦芽糖，山梨醇，木糖醇，果糖，蔗糖和海藻糖。

在使用电动力学方法产生细雾的雾化器中使用的合适溶液制剂可含有每次启动
25 从 10 g 到 20 mg 的本发明化合物，启动体积可从 11 到 1001 变化。典型制剂可包含式(A)化合物，丙二醇，无菌水，乙醇和氯化钠。可被用于代替丙二醇的替代溶剂包括甘油和聚乙二醇。

合适的调味剂，如薄荷醇和左薄荷脑，或甜味剂，例如糖精或糖精钠，可以加入到本发明的用于吸入/鼻内给药的那些制剂中。

30 用于吸入/鼻内给药的制剂可以配制成即刻使用的和/或改进释放的，例如，使用聚(DL-乳酸-乙醇酸(PGLA))。改进释放制剂包括延迟释放，持续释放，脉冲释放，受控释放，靶向释放和程序释放。

在干粉吸入器和气雾剂的情况下，剂量单位是通过提供计量量的阀来确定。本发明的单位通常安排为施用含 0.001 至 10 毫克式(A)化合物的计量剂量或“喷雾”。每日总
35 剂量通常从 0.001 至 10 毫克，可在一天内以单剂量或更通常作为分批剂量施用。

式(A)化合物也可以栓剂形式进行药物的直肠给药。这些组合物可以通过将药物与合适的无刺激性赋形剂混合制备，该赋形剂在常温下为固体，但在直肠温度下为液体，因此将在直肠中融化以释放药物。这类物质为可可脂和聚乙二醇。

对于局部使用，施用含式(A)化合物的霜剂，软膏剂，凝胶剂，溶液或悬浮液等。
40 (对于本申请的目的，局部应用应包括漱口剂和含漱剂)。

每天约 0.01 毫克到约 140 毫克/千克体重的剂量水平在上述条件的治疗中是有用的，或每名患者每天约 0.5mg 至约 7g 是有用。例如，可通过每天每公斤体重施用约

0.01 至 50 毫克化合物，或每天对每名患者施用约 0.5mg 至 3.5 克，优选每人每天 2.5 毫克至 1 克化合物来有效治疗炎症。

可与载体材料组合产生单一剂型的活性成分的量将根据所治疗的宿主和具体给药模式变化。例如，用于人口服给药的制剂可含有 0.5 毫克至 5g 活性剂，活性剂与适当方便数量的载体材料复合，载体材料可在总的组合物的约 5%到约 95%范围变化。剂量单位形式一般含有约 1 毫克至约 500 毫克的活性成分，通常为 25 毫克，50 毫克，100 毫克，200 毫克，300 毫克，400 毫克，500 毫克，600 毫克，800 毫克或 1000 毫克。

然而，应当理解，对于任何特定患者的具体剂量水平取决于多种因素，包括年龄，体重，一般健康状况，性别，饮食，给药时间，给药途径，排泄速率，药物组合以及正在接受治疗的具体疾病的严重程度。

应用

本发明的化合物可用于治疗与 BTK 的异常活性以及 BTK 突变体（如 C481S）相关的疾病。

本发明还包括使用对患者施用治疗有效量的式(A)化合物的方法来治疗患者疾病的方法。

更特别地，本发明的化合物对于治疗异常细胞生长和/或凋亡失调的疾病是有用的，如间皮瘤(mesothelioma)，膀胱癌，胰腺癌，皮肤癌，头部或颈部癌症，皮肤或眼内黑色素瘤，卵巢癌，乳腺癌，子宫癌，子宫内膜输卵管癌，子宫颈癌，阴道癌，外阴癌，骨癌，宫颈癌，结肠癌，直肠癌，肛门区域癌，胃癌，胃肠道癌(胃，结直肠和十二指肠)，慢性淋巴细胞性白血病，食管癌，小肠癌，内分泌系统癌，甲状腺癌，甲状旁腺癌的癌腺，肾上腺癌，软组织癌，尿道癌，阴茎癌，睾丸癌，肝细胞癌(肝癌和胆汁导管)，原发性或继发性中枢神经系统肿瘤，原发性或继发性脑肿瘤，霍奇金肉瘤，慢性或急性白血病，慢性髓细胞性白血病，淋巴细胞性淋巴瘤，成淋巴细胞性白血病，T-细胞或 B-细胞来源的滤泡性淋巴瘤，黑色素瘤，多发性骨髓瘤，口腔癌，卵巢癌，非小细胞肺癌，前列腺癌，小细胞肺癌，肾和输尿管癌，肾细胞癌，肾盂癌，中枢神经系统肿瘤，原发性中枢神经系统淋巴瘤，非何杰金氏淋巴瘤，脊轴肿瘤，脑干神经胶质瘤，垂体腺瘤，肾上腺皮质癌，胆囊癌，脾癌，胆管癌，纤维肉瘤，神经母细胞瘤，眼癌(retinoblastoma)，或其组合。另一实施方案包括对患者的间皮瘤(mesothelioma)，膀胱癌，胰腺癌，皮肤癌，头部或颈部癌症，皮肤或眼内黑色素瘤，乳腺癌，子宫癌，输卵管癌，子宫内膜癌，子宫颈癌，阴道，外阴癌，骨癌，卵巢癌，子宫颈癌，结肠癌，直肠癌，肛区癌，胃癌，胃肠道癌(胃，结直肠和十二指肠)，慢性淋巴细胞性白血病，食管癌，小肠癌，内分泌系统癌，甲状腺癌，甲状旁腺癌，肾上腺癌，软组织肉瘤，尿道癌，阴茎癌，睾丸癌，肝细胞癌(肝癌和胆汁导管)，原发性或继发性中枢神经系统肿瘤，原发性或继发性脑肿瘤，霍奇金病，慢性或者急性白血病，慢性髓细胞性白血病，淋巴细胞性淋巴瘤，成淋巴细胞性白血病，滤泡性淋巴瘤，T 细胞或 B-细胞来源的淋巴恶性肿瘤，黑色素瘤，多发性骨髓瘤，口腔癌，卵巢癌，非小细胞肺癌，前列腺癌，小细胞肺癌，肾和输尿管癌，肾细胞癌，肾盂癌，在中枢神经系统，原发性中枢神经系统淋巴瘤，非何杰金氏淋巴瘤，脊轴肿瘤，脑干神经胶质瘤，垂体腺瘤，肾上腺皮质癌，胆囊癌，脾癌，胆管癌，纤维肉瘤，神经母细胞瘤，眼癌(retinoblastoma)或上述一种或多种癌症组合的治疗方法，所述方法包括给予治疗有效量的式(A)化合物。

式(A)化合物也可用于治疗自身免疫疾病和炎性疾病,例如,炎性肠病,关节炎,狼疮,类风湿关节炎,银屑病关节炎,骨性关节炎和幼年型关节炎,斯蒂尔病,糖尿病,重症肌无力,桥本氏甲状腺炎,奥德氏甲状腺炎,格雷夫斯病,干燥综合征,多发性硬化,格林-巴利综合征(Guillain-Barre syndrome)、急性播散性脑脊髓炎、阿狄森氏病(Addison's disease)、眼球斜视痉挛综合征(opsoclonus-myoclonus syndrome)、强直性脊柱炎、抗磷脂抗体综合征、再生障碍性贫血、自身免疫性肝炎、腹部疾病、古德帕斯特氏综合征 (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、莱特尔氏综合征(Reiter's syndrome)、高安动脉炎(Takayasu's arteritis)、颞动脉炎、温抗体型自身免疫性溶血性贫血(warm autoimmune hemolytic anemia)、韦格纳氏肉芽肿病(Wegener's granulomatosis)、银屑病、全身毛发脱失、贝切特氏病(Behcet's disease)、慢性疲劳、自律神经失调、子宫内膜异位症、间质性膀胱炎、神经性肌强直、硬皮病、外阴痛、移植、输血、过敏反应、过敏症、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、眼睑炎、细支气管炎、支气管炎、滑囊炎、宫颈炎、胆管炎、胆囊炎、结肠炎、结膜炎、膀胱炎、泪腺炎、皮炎、皮肤肌炎、脑炎、心内膜炎、子宫内膜炎、肠炎、小肠结肠炎、上颌炎、附睾炎、筋膜炎、纤维组织炎、胃炎、胃肠炎、肝炎、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、肋膜炎、静脉炎、肺炎(pneumonitis)、肺炎(pneumonia)、直肠炎、前列腺炎、肾盂肾炎、鼻炎、输卵管炎、鼻窦炎、口炎、滑膜炎、腱炎、扁扁桃体炎、葡萄膜炎、阴道炎、血管炎或外阴炎。

在一些实施例中,如果所述对象患有癌症,除了上述化合物之外,给该对象施用抗癌剂。

20 在一实施例中,所述抗癌剂为丝裂原活化蛋白激酶信号通路抑制剂,例如 U0126、PD98059、PD184352、PD0325901、ARRY-142886、SB239063、SP600125、BAY 43-9006、渥曼青霉素、或 LY294002。

本发明还涉及包括至少一种式(A)化合物本身或至少一种式(A)化合物与一种或多种药学上可接受的赋形剂结合的药物组合物。

25 根据本发明的药物组合物,可以更特别地提及的是那些适合于口服、肠胃外、经鼻、经皮或穿皮、直肠、经舌、眼部或呼吸道给药,特别是片剂或糖锭剂、舌下片剂、香囊剂、药包(packets)、明胶胶囊剂、舌下剂(glossettes)、锭剂、栓剂、乳膏剂、软膏剂、皮肤凝胶剂、可饮用或可注射的安瓿。

剂量可根据患者的性别,年龄和体重,给药途径,适应症的性质,或者任何相关的治疗而

30 而变化,在一次或多次施用中,剂量范围从每 24 小时 0.01 毫克至 1 克。

此外,本发明还涉及式(A)与一种或多种抗癌剂的组合,所述抗癌剂选自细胞毒性剂,有丝分裂毒素,抗代谢物,蛋白酶体抑制剂和激酶抑制剂,并且涉及该类型的组合在制备用于治疗癌症的药物中的用途。

本发明的化合物也可与治疗癌症的放疗联用。

35 式(A)化合物也可望用作与治疗剂相组合的化疗剂,治疗剂包括,但不限于,血管生成抑制剂,抗增殖剂,其他激酶抑制剂,其他受体酪氨酸激酶抑制剂,极光(aurora)激酶抑制剂, Polo 样激酶抑制剂, bcr-abl 激酶抑制剂,生长因子抑制剂, COX-2 抑制剂,非甾体抗炎药(NSAIDs),抗有丝分裂剂,烷化剂,抗代谢物,嵌入抗生素,含铂试剂,生长因子抑制剂,电离辐射,细胞周期抑制剂,酶,拓扑异构酶抑制剂,生物反应调节剂,免疫调节剂,免疫

40 制剂,抗体,激素疗法,类维生素 A/三角肌植物生物碱,蛋白酶体抑制剂, HSP-90 抑制剂,组蛋白脱乙酰酶抑制剂(HDAC)抑制剂,嘌呤类似物,嘧啶类似物, MEK 抑制剂, CDK 抑制剂, ERBB2 受体抑制剂, mTOR 抑制剂, BCL 抑制剂, MCL 抑制剂及其组合, PD1 抗体,

PDL1 抗体, CTLA4 抗体, IDO 抑制剂, TDO 抑制剂, A2a 拮抗剂, 精氨酸酶抑制剂, 以及其它抗肿瘤剂。

血管生成抑制剂包括, 但不限于, EGFR 抑制剂, PDGFR 抑制剂, VEGFR 抑制剂, TTE2 抑制剂, IGF1R 抑制剂, 基质金属蛋白酶-2(MMP-2)抑制剂, 基质金属蛋白酶-9(MMP-9)抑制剂, 血小板反应蛋白类似物, 例如血小板反应蛋白-1 和 N-Ac-Sar-Gly-Val-D-allole-Thr-Nva-Ile-Arg-Pro-NHCH₂CH₃ 或其盐和 N-Ac-Sar-Gly-Val-D-allole-Thr-Nva-Ile-Arg-PrO-NHCH₂CH₃ 类似物, 如 N-Ac-GlyVal-D-Alle-Ser-GIn-Ile-Arg-ProNHCH₂CH₃ 或其盐。

EGFR 抑制剂的例子包括, 但不限于, 易瑞沙(吉非替尼), 特罗凯(厄洛替尼或 OSI-774), 埃克替尼, 西妥昔单抗(西妥昔单抗), EMD-7200, ABX-EGF, HR3, IgA 抗体, TP-38(IVAX), EGFR 融合蛋白, EGF-疫苗, AZD9291, CO1686, 抗 EGFR 免疫脂质体和 Tykerb(拉帕替尼)。

PDGFR 抑制剂的例子包括, 但不限于, CP-673, 451 和 CP-868596。

VEGFR 抑制剂的例子包括, 但不限于, 阿瓦斯丁(贝伐单抗), 舒癌特(舒尼替尼, SU11248), 多吉美(索拉非尼, BAY43-9006), CP-547, 632, 阿西替尼(AG13736), 阿帕替尼, 卡博替尼, 易瑞莎(凡德他尼, ZD-6474), AEE788, AZD-2171, VEGF trap, 瓦他拉尼(PTK-787, ZK-222584), 哌加他尼, M862, 帕唑帕尼(GW786034), BC-00016, ABT-869 和血管酶(angiozyme)。

血小板反应蛋白类似物的例子包括, 但不限于, ABT-510。

BCL 抑制剂的例子包括, 但不限于, 奥巴克拉(obatoclast)和那维克拉(navitoclast), ABT199。

极光激酶抑制剂的例子包括, 但不限于, VX-680, AZD-1152 和 MLN-8054。polo 样激酶抑制剂的例子包括, 但不限于, BI-2536。

BCR-ABL 激酶抑制剂的例子包括, 但不限于, 格列卫(伊马替尼), 泼那替尼(ponatinib), 尼洛替尼和达沙替尼(BMS354825)。

含铂试剂的例子包括, 但不限于, 顺铂, 伯尔(卡铂), 依铂, 洛铂, 奈达铂, 乐沙定(奥沙利铂)或沙铂。

mTOR 抑制剂的例子包括, 但不限于, CCI-779, 雷帕霉素, 替西罗莫司, 依维莫司, RAD001, INK-128 和里达福洛莫司(ridaforolimus)。

HSP-90 抑制剂的例子包括, 但不限于, 格尔德霉素, 根赤壳菌素, 17-AAG, KOS-953, 17-DMAG, CNF-101, CNF-1010, 17-AAG-nab, NCS-683664, 迈考拉伯(Mycograb), CNF-2024, PU3, PU24FC1, VER49009, IPI-504, SNX-2112 和 STA-9090。

组蛋白脱乙酰酶抑制剂(HDAC)的例子包括, 但不限于, 辛二酰苯胺异羟肟酸(SAHA), MS-275, 丙戊酸, TSA, LAQ-824, 特拉泼星(Trapoxin), 图拔星(tubacin), 图拔他汀(tubastatin), ACY-1215 和缩酚酸肽(Depsipeptide)。

MEK 抑制剂的例子包括, 但不限于, PD325901, ARRY-142886, ARRY-438162 和 PD98059。

CDK 抑制剂的例子包括, 但不限于, 夫拉平度(flavopyridol), MCS-5A, CVT-2584, 色立昔布(seliciclib)(CYC-202, R-洛扣瓦汀(roscovitine)), ZK-304709, PHA-690509, BMI-1040, GPC-286199, BMS-387,032, PD0332991 和 AZD-5438。

COX-2 抑制剂的例子包括, 但不限于, CELEBREX™(塞来昔布), 帕瑞考昔, 地拉考昔, ABT-963, MK-663(依托考昔), COX-189(罗美昔布), BMS347070, RS57067, NS-398, 伐地考昔, 帕雷考昔, 罗非昔布, SD-8381, 4-甲基-2-(3,4-二甲基苯基)-1-(4-氮磺酰基-苯基)-1H-吡咯, T-614, JTE-522, S-2474, SVT-2016, CT-3, SC-58125 和 Arcoxia(依托考昔)。

非甾体类抗炎药(NSAID)的例子包括, 但不限于, 双水杨酯(Amigesic), 二氟尼柳

(Dolobid), 布洛芬(布洛芬), 酮洛芬(Orudis), 萘丁美酮(Relafen), 吡罗昔康(Feldene), 萘普生(Aleve, 萘普生), 双氯芬酸(扶他林), 吲哚美辛(消炎痛), 舒林酸(Clinoril), 托美丁(Tolactin), 依托度酸(碘值), 酮咯酸(Toradol)和奥沙普秦(Daypro)。

ERBB2 受体抑制剂的例子包括, 但不限于, CP-724-714, CI-1033, (卡奈替尼), 赫赛汀
5 (曲妥珠单抗), Omitarg(2C4, 佩图珠单抗-petuzumab), TAK-165, GW-572016 (Ionafarnib) GW-282974, EKB-569, PI-166, dHER2 (HER2 疫苗), APC8024 (HER2 疫苗), 抗 HER/2neu 双特异性抗体, B7.her2IgG3, AS HER2 的三功能双特异性抗体, 单克隆抗体 AR-209 和单克隆抗体 2B-1。

烷基化剂的例子包括, 但不限于, 氮芥 N-氧化物, 环磷酰胺, 异环磷酰胺, 氯乙环磷酰胺, 苯丁酸氮芥, 美法仑, 白消安, 二溴甘露醇, 卡波醌, 塞替派, 雷莫司汀, 尼莫司汀, 替莫唑胺, AMD-473, 六甲蜜胺, AP-5280, 阿帕昆(apaziquone), 布洛塔星(brostallicin), 苯达莫司汀, 卡莫司汀, 雌莫司汀, 福莫司汀, 葡磷酰胺, KW-2170, 马磷酰胺, 二溴卫矛醇以及, 卡莫司汀(BCNU), 洛莫司汀(CCNU), 白消安, 曲奥舒凡, 氮烯咪胺和替莫唑胺。

抗代谢物的例子包括, 但不限于, 甲氨蝶呤, 6-巯基嘌呤核苷, 巯基嘌呤, 尿嘧啶类似物, 如 5-氟尿嘧啶(5-FU)单独或组合使用亚叶酸, 替加氟, UFT, 去氧氟尿苷, 卡莫氟, 阿糖胞苷, 阿糖胞苷, 依诺他滨, S-I, 力比泰 (培美曲塞二钠, LY231514, MTA), 健择(吉西他滨), 氟达拉滨, 5-氮杂胞苷, 卡培他滨, 克拉屈滨, 氟法拉滨, 地西他滨, 依氟鸟氨酸, ethnlycytidine, 阿糖胞苷, 羟基脲, TS-I, 美法仑, 奈拉滨, 洛拉曲克, ocfosate, 培美曲塞二钠(disodium premetrexed), 喷司他丁, pelitrexol, 雷替曲塞, triapine, 三甲曲沙, 阿糖腺苷,
15 长春新碱, 长春瑞滨, 霉酚酸, 噻唑呋林, 利巴韦林, EICAR, 羟基脲和去铁胺。

抗生素的实例包括嵌入抗生素, 但不限于, 阿柔比星, 放线菌素(如放线菌素 D), 氨柔比星, 阿米星(annamycin), 阿霉素, 博来霉素 a, 博来霉素 b, 柔红霉素, 多柔比星, 依沙芦星, 表柔比星(epirubicin), 格拉布星(glarubicin), 伊达比星, 丝裂霉素 C, 奈莫柔比星, 新制癌菌素, 培洛霉素, 吡柔比星, 蝴蝶霉素, 丁斯酯, 链佐星, 戊柔比星, 净司他丁和其组合。
25

拓扑异构酶抑制剂的例子包括, 但不限于, 一种或多种选自下组的试剂: 阿柔比星, 氨萘非特(amonafide), 贝洛替康(belotecan), 喜树碱, 10-羟基喜树碱, 9-氨基喜树碱, 氟替康(diflomotecan), 伊立替康盐酸盐(Camptosar), edotecarin, 表柔比星(Ellence), 依托泊苷, 依喜替康(exatecan), 吉马替康, 勒托替康, orathecin(Supergen), BN-80915, 米托蒽醌, 匹拉布星(pirarubicin), 匹杉琼(pixantrone), 卢比替康, 索布佐生, SN-38, 他弗泊苷(tafluposide)和托泊替康。
30

抗体的例子包括, 但不限于, 利妥昔单抗, 西妥昔单抗, 贝伐单抗, 特拉图单抗(Trastuzimab), 特异性 CD40 抗体和特异性 IGF1R 抗体。

激素疗法的实例包括, 但不限于, 依西美坦(阿诺新), 醋酸亮丙瑞林, 阿那曲唑(瑞宁得), 福斯林(fosreltin, 诺雷德), 戈舍瑞林(goserelin), 度骨化醇, 法倔唑, 福美坦, 他莫昔芬柠檬酸盐(他莫昔芬), 康士得, 阿巴瑞克, TRELSTAR, 非那雄胺, 氟维司群, 托瑞米芬, 雷洛昔芬, 拉索昔芬, 来曲唑, 氟他胺, 比卡鲁胺, 甲地孕酮(megesterol), 米非司酮, 尼鲁米特, 地塞米松, 强的松等皮质激素
35

类维生素 A/三角肌(deltoids)的例子包括, 但不限于, 西奥骨化醇(seocalcitol)(EB1089, CB1093), 来沙骨化醇(lexacalcitol, KH 1060), 芬维 A 胺, 阿利微 A 酸(Aliretinoin), 蓓萨罗丁和 LGD-1550。
40

植物生物碱的实例包括, 但不限于, 长春新碱, 长春碱, 长春地辛和长春瑞滨。

蛋白酶体抑制剂的实例包括,但不限于,硼替佐米(万珂),MGL32,NPI-0052 和 PR-171。

免疫制剂的实例包括,但不限于,干扰素和许多其它免疫促进剂。干扰素包括干扰素 α , 干扰素 α -2a, 干扰素 α -2b, 干扰素 β , 干扰素 γ -1a 中, 干扰素 γ -1b(Actimmune)或干扰素 γ -nl 及其组合。其他促进剂包括非尔司亭(filgrastin), 香菇多糖(lentinan), 西佐喃(sizofilan),
 5 TheraCys, 乌苯美司(ubenimex), WF-10, 阿地白介素(aldesleukin), 阿仑单抗, BAM-002, 达卡巴嗪(decarbazine), 赛尼哌(daclizumab), 地尼白介素(denileukin), 吉妥单抗(gemtuzumab ozogamicin), 替伊莫(ibritumomab), 咪喹莫特(imiquimod), 来格司亭(lenograstim), 香菇多糖(lentinan), 黑色素瘤疫苗(melanoma vaccine)(Corixa 公司), 莫拉司亭(molgramostim), OncoVAC-CL, 沙莫司亭(sargaramostim), 他索纳明(tasonermin), tecleukin, thymalasin, 托西
 10 莫单抗(tositumomab), 维如利金(Virulizin), Z-100, 依帕珠单抗(epratuzumab), 米妥莫单抗(mitumomab), 奥戈伏单抗(oregovomab), 佩图莫单抗(pemtumomab, Y-muHMFGI), 普罗文奇(Provenge)(Dendreon 公司), STING 激活剂, IDO 抑制剂, 精氨酸代谢酶抑制剂, CTLA4(细胞毒性淋巴细胞抗原 4)抗体以及能阻断 CTLA4 的试剂, PD1 抗体或 PD-L1 等免疫检查点蛋白抑制剂或抗体。

15 生物反应调节剂的例子是调节有生命的生物体的防御机制或生物反应(如组织细胞的存活、生长或分化)以引导其具有抗肿瘤活性的试剂。这样的药物包括云芝胞内多糖(Krestin), 香菇多糖, 西佐弗兰(sizofiran), 溶链菌和乌苯美司。

嘧啶类似物的例子包括,但不限于,5-氟尿嘧啶, 氟尿苷, 去氧氟尿苷, 拉地曲德(Ratitrexed), 阿糖胞苷(阿糖胞苷 C), 阿糖胞苷, 氟达拉滨和吉西他滨。

20 嘌呤类似物的例子包括,但不限于, 巯基嘌呤和硫鸟嘌呤。

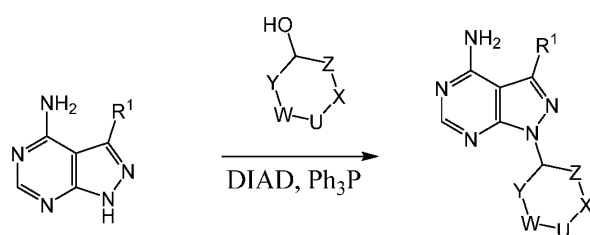
免疫调节剂的例子包括,但不限于, 沙利度胺和来那度胺。

抗有丝分裂剂的例子包括,但不限于, 紫杉醇, 多西他赛, 白蛋白紫杉醇(ABRAXANE), 埃坡霉素 D(KOS-862)和 ZK-EPO。

25 合成

本发明的化合物可通过如下反应式制备:

合成流程



30 本发明的化合物可以通过化学合成的方法制备,其实例在下文示出。应理解的是,所述过程中的步骤的顺序可以改变,那些具体提及的试剂、溶剂和反应条件可以替换,如有必要,易反应的部位可被保护和脱保护。

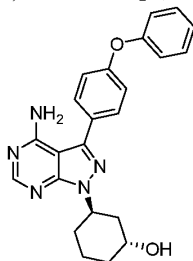
下面的缩写具有如下所示的意义。DBU 是指 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯; DIBAL 表示二异丁基氢化铝; DIEA 指二异丙基乙胺; DMAP 是指 N,N-二甲基氨基吡啶; DME 指 1,2-二甲氧基乙烷; DMF 指 N,N-二甲基甲酰胺; DMPE 是指 1,2-双(二甲基膦基)乙烷; DMSO
 35 表示二甲亚砜; DPPB 指 1,4-双(二苯基膦基)丁烷; dppe 指 1,2-双(二苯基膦基)乙烷; dppf 指

1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁; dppm 指 1,1'-双(二苯基膦基)甲烷; DIAD 指偶氮二甲酸二异丙酯; EDCI 表示 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺; HATU 表示 2-(7-氮杂-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸盐; HMPA 表示六甲基磷酰胺; IPA 是指异丙醇; LDA 是指二异丙基氨基锂; LHMDs 是指二(三甲基硅基)氨基锂; LAH 表示氢化铝锂; NCS 指 N-氯琥珀酰亚胺; PyBOP 是指苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷基磷苯并三唑六氟磷酸盐; TDA-I 是指三(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)胺; DCM 指二氯甲烷; TEA 是指三乙胺, TFA 是指三氟乙酸; THF 是指四氢呋喃; NCS 指 N-氯琥珀酰亚胺; NMM 是指 N-甲基吗啉; NMP 是指 N-甲基吡咯烷酮; PPh₃ 指三苯基膦, rt 是指室温。

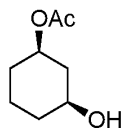
下面结合具体实施例, 进一步阐述本发明。应理解, 这些实施例仅用于说明本发明而并不用于限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法, 通常按照常规条件, 或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明, 否则百分比和份数按重量计算。

实施例 1

(1*R*,3*R*)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡唑[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环己-1-醇



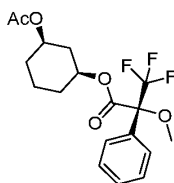
步骤 1: (1*R*,3*S*)-3-羟基环己基乙酸酯



氮气保护下, 向一个烘干的 100 毫升二口烧瓶中, 加入顺-1,3-环己二醇(1.00 g, 8.61 mmol)和 *Candida Antarctica* lipase B(CALB)(180 mg)。另取一个 50 毫升二口烧瓶, 向其中加入乙酸 4-氯苯酯(2.20 g, 12.91 mmol)以及 30 毫升甲苯溶液, 用氮气脱气 5 分钟后, 将该溶液加入到上述反应瓶中。室温搅拌过夜, TLC 监测反应, 8 小时后反应结束, 除去溶剂, 粗产品经硅胶柱纯化(石油醚: 乙酸乙酯=3: 1), 得到产品 1.20 g, 产率为 88%。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.78-4.71(m, 1H), 3.74-3.67(m, 1H), 2.25-2.21(m, 1H), 2.05(s, 3H), 1.92-1.89(m, 2H), 1.83-1.80(m, 2H), 1.44-1.23(m, 4H).

步骤 2: 光学活性测试: (1*S*,3*R*)-3-乙酰氧基环己基(*R*)-3,3,3-三氟-2-甲氧基-2-苯基丙酸酯

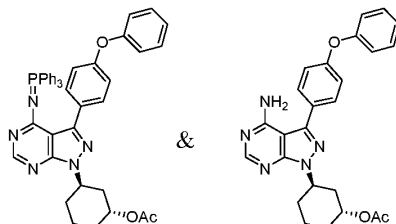


在一个 25 毫升烧瓶中，加入(1*R*,3*S*)-3-羟基环己基乙酸酯(15 mg, 0.10 mmol)，吡啶(15 mg, 0.19 mmol)以及 5 毫升二氯甲烷。在冰水浴冷却下，向体系中加入(1*S*)-3,3,3-三氟-2-甲氧基-2-苯基丙酰氯(24 mg, 0.10 mmol)的 2 毫升二氯甲烷溶液，TLC 监测反应，原料消失后，制备 TLC 纯化（石油醚：乙酸乙酯=3：1），得 35 mg 产品，产率：99%。

¹H NMR (400 MHz, Acetone-*d*₆): δ 7.56-7.54(m, 2H), 7.49-7.46(m, 3H), 5.13-5.06(m, 1H), 4.81-4.73(m, 1H), 3.57(s, 3H), 2.30-2.25(m, 1H), 2.08(m, 1H), 1.93(s, 3H), 1.90-1.84(m, 2H), 1.54-1.42(m, 3H), 1.40-1.29(m, 1H).

¹⁹F NMR (400 MHz, Acetone-*d*₆): δ -72.71(s).

步骤 3: (1*R*,3*R*)-3-(3-(4-苯氧基苯基)-4-((三苯基-5-亚膦基)氨基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环己基乙酸酯和(1*R*,3*R*)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环己基乙酸酯



15

氮气保护下，向一充分烘干的 250 毫升三口烧瓶中，加入三苯基膦(12.44 g, 47.41 mmol)，150 毫升超干四氢呋喃溶剂，并把烧瓶置于冰浴中。冷却至 0 摄氏度后，向体系中逐滴加入偶氮二甲酸二异丙酯(9.59 g, 47.41 mmol)。滴加完后，继续搅拌 40 分钟，有白色沉淀析出，继续搅拌 10 分钟。向体系中依次加入 3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺(6.04 g, 19.91 mmol)和(1*R*,3*S*)-3-羟基环己基乙酸酯(3.00 g, 18.96 mmol)，加完之后，体系变为澄清浅黄色体系。室温搅拌过夜，TLC 监测反应结束。向体系中加入 5 毫升饱和氯化铵溶液淬灭反应。除去四氢呋喃，加入 100 毫升二氯甲烷，50 毫升饱和食盐水，分液，二氯甲烷萃取(50 mL × 2)，合并有机相，无水硫酸钠干燥。过滤，滤液中加入硅胶旋干，硅胶柱纯化(石油醚(含 10%二氯甲烷)：乙酸乙酯=100：1~100：2)，得到化合物(1*R*,3*R*)-3-(3-(4-苯氧基苯基)-4-((三苯基-5-亚膦基)氨基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环己基乙酸酯 3.00 g，产率：20%；用二氯甲烷：甲醇=100：1~100：2，得到产物(1*R*,3*R*)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环己基乙酸酯 3.40 g，产率：40%。

(1*R*,3*R*)-3-(3-(4-苯氧基苯基)-4-((三苯基-5-亚膦基)氨基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)：

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.43-8.40(d, 2H), 8.07(s, 1H), 7.81-7.78(m, 6H), 7.52-7.50(m, 3H), 7.43-7.37(m, 8H), 7.13-7.07(m, 5H), 5.35(m, 1H), 5.12-5.08(m, 1H), 2.57-2.50(m, 1H), 2.19-2.15(m, 1H), 2.19(s, 3H), 1.9-1.98(m, 1H), 1.93-1.90(m, 1H), 1.84-1.74(m, 1H), 1.66-1.61(m, 1H), 1.43-1.40(m, 1H).

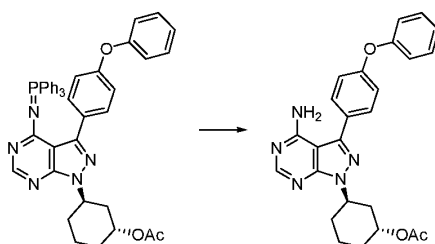
MS ESI: $m/z = 704$, $[M+H]^+$.

(1*R*,3*R*)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环己基乙酸酯:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.39(s, 1H), 7.67-7.64(m, 2H), 7.41-7.37(m, 2H), 7.17-7.14(m, 3H), 7.09-7.07(m, 2H), 5.52(br-s, 2H), 5.35-5.30(m, 1H), 5.18-5.10(m, 1H), 2.51-2.44(m, 1H), 2.23-2.20(m, 1H), 2.13(s, 3H), 2.11-2.08(m, 2H), 1.97-1.77(m, 4H), 1.66-1.58(m, 1H).

MS ESI: $m/z = 444$, $[M+H]^+$.

步骤 4: (1*R*,3*R*)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环己基乙酸酯

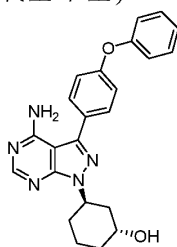


在一烘干的 25 毫升烧瓶中, 加入(1*R*,3*R*)-3-(3-(4-苯氧基苯基)-4-((三苯基-5-亚磷基)氨基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)(0.30 g, 0.43 mmol), 再加入 5 毫升(乙酸/水 $v/v = 1/1$)混合溶剂, 加热回流。TLC 监测反应, 待原料反应完毕, 加入二氯甲烷萃取(10 mL $\times$ 3), 合并有机相, 经硅胶柱纯化(二氯甲烷: 甲醇=100: 1~100: 2)得到产品 180 mg, 产率: 95%。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.39(s, 1H), 7.67-7.64(m, 2H), 7.41-7.37(m, 2H), 7.17-7.14(m, 3H), 7.09-7.07(m, 2H), 5.52(br-s, 2H), 5.35-5.30(m, 1H), 5.18-5.10(m, 1H), 2.51-2.44(m, 1H), 2.23-2.20(m, 1H), 2.13(s, 3H), 2.11-2.08(m, 2H), 1.97-1.77(m, 4H), 1.66-1.58(m, 1H).

MS ESI: $m/z = 444$, $[M+H]^+$.

步骤 5: (1*R*,3*R*)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环己-1-醇



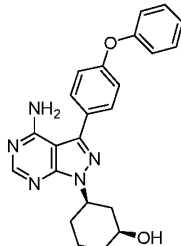
在一 50 毫升单口烧瓶中, 加入(1*R*,3*R*)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环己基乙酸酯(1.50 g, 3.38 mmol), 30 毫升甲醇。搅拌下, 向其中加入无水 LiOH(0.25g, 10.28 mmol), 室温搅拌过夜。TLC 监测反应结束。过滤除去 LiOH, 加入硅胶拌样, 经硅胶柱(二氯甲烷: 甲醇=100: 1~100: 3)纯化, 得到产品 1.30 g, 产率: 96%。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.36(s, 1H), 7.67-7.63(m, 2H), 7.41-7.37(m, 2H), 7.19-7.14(m, 3H), 7.09-7.07(m, 2H), 5.67(br-s, 2H), 5.28-5.23(m, 1H), 4.40(m, 1H), 2.41-2.34(m, 1H), 2.15-2.07(m, 4H), 1.84-1.73(m, 2H), 1.69-1.61(m, 1H).

MS ESI: $m/z = 402$, $[M+H]^+$.

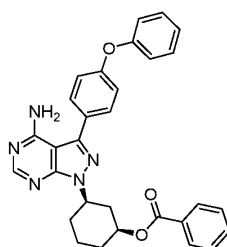
实施例 2

(1*S*,3*R*)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环己-1-醇



5

步骤 1: (1*S*,3*R*)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)苯甲酸环己酯

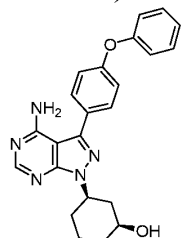


10 在一 25 毫升烘干的烧瓶中, 加入三苯基膦(131 mg, 0.50 mmol), 10 毫升四氢呋喃, 搅拌至澄清。在冰水浴冷却下, 向烧瓶中慢慢滴加偶氮二甲酸二异丙酯(101 mg, 0.50 mmol), 保持 5 摄氏度以下反应 1 小时, 析出白色沉淀。继续搅拌 10 分钟后, 向体系中加入苯甲酸(61 mg, 0.50 mmol)和(1*S*,3*R*)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环己-1-醇(100 mg, 0.25 mmol)的四氢呋喃混合溶液, 滴加完毕, 撤去冰浴, 使反应液自然升至室温。反应 2 个小时后 TLC 监测反应结束, 加入硅胶, 旋干, 经硅胶柱(二氯甲烷: 甲醇=100: 1~100: 2)纯化, 得到产品 110 mg, 产率: 87%。

¹H NMR (400 MHz, Acetone-*d*₆): δ 8.27(s, 1H), 8.05-8.03(m, 2H), 7.78-7.74(m, 2H), 7.64-7.61(m, 1H), 7.52-7.48(m, 2H), 7.46-7.42(m, 2H), 7.21-7.17(m, 3H), 7.13-7.11(m, 2H), 6.38(br-s, 2H), 5.25-5.17(m, 1H), 5.04-4.96(m, 1H), 2.50-2.45(m, 1H), 2.42-2.30(m, 1H), 2.28-2.20(m, 1H), 2.18-2.11(m, 1H), 1.76-1.66(m, 4H).

20 MS ESI: $m/z = 506$, $[M+H]^+$.

步骤 2: (1*S*,3*R*)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环己-1-醇



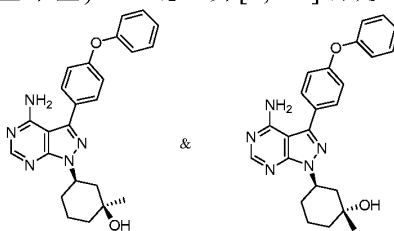
25 在一 25 毫升烧瓶中, 加入(1*S*,3*R*)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)苯甲酸环己酯(100 mg, 0.20 mmol), 5 毫升甲醇, 向其中分批加入无水氢氧化锂(14 mg, 0.59 mmol), 室温搅拌过夜。TLC 监测反应结束。过滤除去氢氧化锂, 加入硅

胶，旋干，经硅胶柱(二氯甲烷：甲醇=100：2~100：3)纯化，得到产品 75 mg，产率：94%。

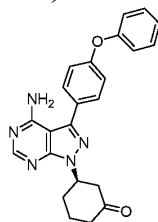
- ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.38(s, 1H), 7.67-7.64(m, 2H), 7.41-7.37(m, 2H), 7.17-7.14(m, 3H), 7.09-7.07(m, 2H), 5.47(br-s, 2H), 4.94-4.87(m, 1H), 3.91-3.86(m, 1H), 2.37-2.33(m, 1H), 2.21-2.12(m, 2H), 2.03-1.6(m, 4H), 1.52-1.44(m, 1H).
- MS ESI: m/z = 402, [M+H]⁺.

实施例 3

- (1*S*,3*R*)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)-1-甲基环己烷-1-醇和(1*R*,3*R*)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)-1-甲基环己烷-1-醇

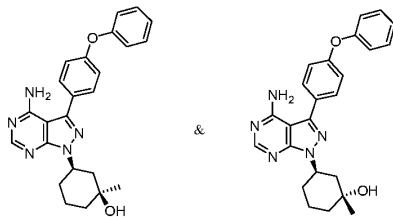


步骤 1: (1*R*,3*R*)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环己-1-酮



- 在一 25 毫升烧瓶中，加入(1*R*,3*R*)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环己-1-醇(0.30 g, 0.68 mmol)，5 毫升超干二氯甲烷，置于冰水浴中，然后加入 Dess-Martin 试剂(0.43 g, 1.02 mmol)，室温搅拌过夜，TLC 监测反应，若原料还未反应完毕，补加 0.5 当量的 Dess-Martin 试剂。反应结束后，过滤除去白色不溶物，加入硅胶拌样，经硅胶柱(二氯甲烷：甲醇=100：1)纯化，得到产品 230 mg，产率：85%。
- ¹H NMR (400 MHz, Acetone-*d*₆): δ 8.26(s, 1H), 7.76-7.74(m, 2H), 7.46-7.42(m, 2H), 7.21-7.11(m, 5H), 6.40(br-s, 2H), 5.28-5.21(m, 1H), 3.18-3.09(m, 1H), 2.76-2.72(m, 1H), 2.57-2.49(m, 1H), 2.42-2.33(m, 2H), 2.25-2.08(m, 2H), 1.91-1.80(m, 1H).
- MS ESI: m/z = 400, [M+H]⁺.

- 步骤 2: (1*S*,3*R*)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)-1-甲基环己烷-1-醇和(1*R*,3*R*)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)-1-甲基环己烷-1-醇



氮气保护下，向一充分烘干的 25 毫升烧瓶中，加入无水三氯化铈(0.35 g, 1.41 mmol)，5 毫升超干四氢呋喃。室温下搅拌 2 小时后，将烧瓶放入干冰-乙醇浴中，待体系温度降至零下七十摄氏度附近，向体系中慢慢加入甲基锂的 1 M 乙醚溶液(1.41 mL, 1.41 mmol)。反应液在此温度下反应 90 分钟后，向体系中加入(1*R*)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环己-1-酮(0.12 g, 0.35 mmol)的 2 毫升超干四氢呋喃溶液，并继续反应 6 个小时。TLC 监测反应结束。加入硅胶，旋干，经硅胶柱(二氯甲烷：甲醇=100：2~100：3)纯化，依次得到**实施例 3A**：(1*S*,3*R*)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)-1-甲基环己烷-1-醇 50 mg；**实施例 3B**：(1*R*,3*R*)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)-1-甲基环己烷-1-醇，50 mg，总产率：68%。

实施例 3A:

¹H NMR (400 MHz, Acetone-*d*₆): δ 8.25(s, 1H), 7.76-7.74(m, 2H), 7.46-7.42(m, 2H), 7.21-7.16(m, 3H), 7.13-7.11(m, 2H), 6.36(br-s, 2H), 4.97-4.89(m, 1H), 3.96(br-s, 1H), 2.29-2.23(m, 1H), 2.01-1.86(m, 4H), 1.74-1.71(m, 1H), 1.62-1.56(m, 2H), 1.35(s, 3H).

MS ESI: *m/z* = 416.2, [M+H]⁺.

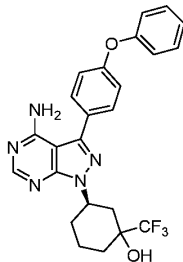
实施例 3B:

¹H NMR (400 MHz, Acetone-*d*₆): δ 8.24(s, 1H), 7.76-7.74(m, 2H), 7.46-7.42(m, 2H), 7.21-7.15(m, 3H), 7.13-7.11(m, 2H), 6.32(br-s, 2H), 5.27-5.19(m, 1H), 3.49(br-s, 1H), 2.18-2.12(m, 1H), 1.98-1.91(m, 4H), 1.72-1.69(m, 2H), 1.49-1.41(m, 1H), 1.29(s, 3H).

MS ESI: *m/z* = 416.2, [M+H]⁺.

实施例 4

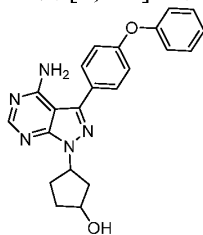
3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)-1-(三氟甲基)环己-1-醇



在一 25 毫升烘干的烧瓶中，加入(1*R*)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环己-1-酮(30 mg, 0.09 mmol)，三氟甲基三甲基硅烷(13 mg, 0.09 mmol)，2 毫升四氢呋喃。室温搅拌下，向体系中加入 3 mg 氟化铯，室温搅拌 3 小时后，加入 2 毫升 4 N 盐酸溶液，再搅拌 2 小时后，加入 5 毫升水，二氯甲烷萃取(5 mL × 2)，合并有机相，无水硫酸钠干燥，加入硅胶拌样，经硅胶柱(二氯甲烷：甲醇=100：1~100：2)纯化，得到产品 10 mg，产率：21%。

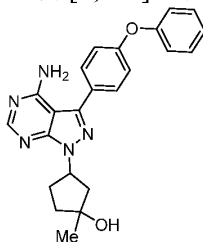
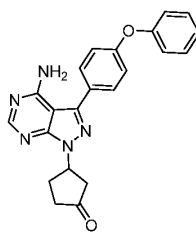
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.47(s, 1H), 8.08(br-s, 1H), 7.71-7.70(m, 2H), 7.47-7.38(m, 2H), 7.21-7.08(m, 5H), 5.66(br-s, 2H), 5.47(s, 1H), 2.42-2.41(m, 2H), 2.1-2.0(m, 3H), 1.9-1.85(m, 2H), 1.75-1.72(m, 1H).

MS ESI: *m/z* = 470.17, [M+H]⁺.

实施例 53-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)-1-甲基环戊醇

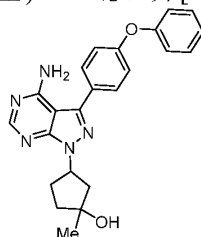
- 5 3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺(600 mg, 2.00 mmol)和 1,3-环戊二醇(200 mg, 2.00 mmol), 三苯基膦(924 mg, 3.50 mmol)溶于 20 毫升无水四氢呋喃中, 放置于冰水浴中搅拌, 滴加偶氮二甲酸异丙酯(712 mg, 3.50 mmol)。滴加完毕后, 溶液在冰水浴下继续搅拌 1 小时, TLC 显示原料消失。反应液直接浓缩后经硅胶柱(二氯甲烷: 甲醇=20: 1)纯化, 得到产品 500 mg, 收率: 64%。

- 10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.24(s, 1H), 7.68-7.66(m, 2H), 7.46-7.42(m, 2H), 7.21-7.12(m, 5H), 5.22-5.14(m, 1H), 4.94(d, 1H), 4.24-4.20(m, 1H), 2.43-2.36(m, 1H), 2.21-2.14(m, 1H), 2.08-2.00(m, 2H), 1.92-1.84(m, 1H), 1.82-1.74(m, 1H).
MS ESI: *m/z* = 388.1, [M+H]⁺.

实施例 63-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)-1-甲基环戊醇步骤 1: 3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环戊酮

- 20 将实施例 5(500 mg, 1.29 mmol)溶于二氯甲烷 15 毫升中。在冰水浴冷却下, 向体系中加入 Dess-Martin 氧化剂(548 mg, 1.29 mmol), 搅拌 2 小时后, 再补加 Dess-Martin 氧化剂(273 mg, 0.64 mmol)。TLC 监测反应, 待原料消失后, 向体系中加入 5 毫升饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应, 分液, 二氯甲烷萃取(20 mL × 1), 合并有机相, 干燥, 过
- 25 滤, 浓缩后经硅胶柱(二氯甲烷: 甲醇=20: 1)纯化, 得到产品 500 mg, 收率: 100%。
MS ESI: *m/z* = 386.1, [M+H]⁺.

步骤 2: 3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-1-甲基环戊醇



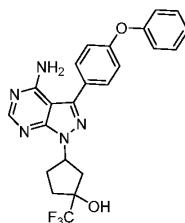
5 氩气保护下, 向一个 25 毫升两口反应瓶中加入无水三氯化铷(153 mg, 0.62 mmol)以及 10 毫升超干四氢呋喃。在室温下搅拌 1 小时后, 将反应体系置于干冰-乙醇浴中冷却。待冷却到零下 75 摄氏度后, 向反应体系中逐滴加入甲基锂的乙醚溶液(1.33 M, 0.48 mL, 0.62 mmol)。所得溶液在此温度下继续搅拌 1 小时后, 向反应体系中逐滴加入 3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环戊酮的四氢呋喃溶液(40 mg, 0.1 mmol/0.5 mL THF)。滴加完毕后, 此温度下继续反应 1.5 小时, TLC 显示有新点生成。用 10 毫升饱和氯化铵溶液淬灭反应, 乙酸乙酯(20 mL × 1), 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后经硅胶柱(二氯甲烷: 甲醇=20: 1)纯化, 得到产品 6 mg, 收率: 15%。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.36(s, 1H), 7.65(m, 2H), 7.41-7.37(m, 2H), 7.19-7.14(m, 3H), 7.08(m, 2H), 5.71-5.63(m, 1H), 5.60(br-s, 2H), 2.52-2.45(m, 1H), 2.42-2.37(m, 1H), 2.28-2.11(m, 4H), 1.52(s, 3H).

15 MS ESI: m/z = 402.1, [M+H]⁺.

实施例 7

3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-1-(三氟甲基)环戊醇



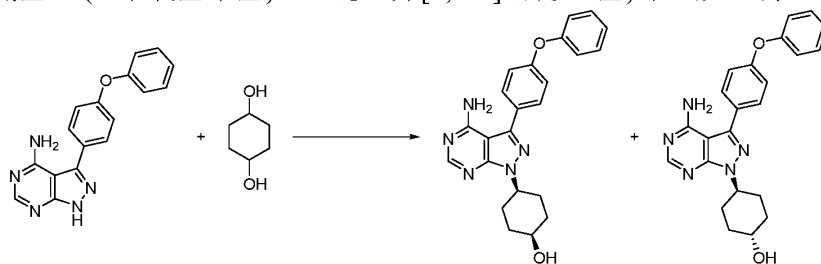
20 3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环戊酮(39 mg, 0.10 mmol)、氟化铯(0.15 mg)和三氟甲基三甲基硅烷(15 mg, 0.10 mmol)加入到反应瓶中, 然后加入 1 毫升超干四氢呋喃。溶液由无色变成橘色, 室温下搅拌 3 小时。加入 4 N 盐酸水溶液(0.06 mL), 继续搅拌 2 小时。TLC 和 LCMS 监测反应完毕。向反应液中加入 2 毫升水淬灭反应, 乙酸乙酯萃取(5 mL × 3), 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 经硅胶柱(二氯甲烷: 甲醇=20: 1)纯化, 得到产品 10 mg, 收率: 22%。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.36(s, 1H), 7.63(m, 2H), 7.42-7.37(m, 2H), 7.20-7.17(m, 1H), 7.16-7.13(m, 2H), 7.10-7.07(m, 2H), 5.70(br-s, 2H), 5.55-5.50(m, 1H), 2.76-2.69(m, 1H), 2.56-2.49(m, 1H), 2.40(m, 1H), 2.36-2.30(m, 1H), 2.15-2.11(m, 2H).

30 MS ESI: m/z = 456.1, [M+H]⁺.

实施例 8

(1*s*,4*s*)-4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环己烷-1-醇和
(1*r*,4*r*)-4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环己烷-1-醇



在一个充分烘干的 50 毫升二口烧瓶中，加入三苯基膦(0.52 g, 1.98 mmol)，15 毫升
5 超干四氢呋喃溶剂，并置于冰乙醇浴中冷却。然后，向体系中滴入偶氮二甲酸二异丙
酯(0.40 g, 0.39 mL, 1.98 mmol)，继续在此温下搅拌约 30 分钟，此时可以看到体系变为
白色沉淀状。向上述反应液中加 3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺(0.30 g, 0.99
mmol)和 1,4-环己二醇(顺式：反式= 1：0.7，核磁含量)(114 mg, 0.99 mmol)的 10 毫升四
氢呋喃溶液。反应 30 分钟后，TLC 监测反应，原料 1,4-环己二醇已经消失。向反应体
10 系中加入 20 毫升饱和氯化铵溶液，除去绝大部分四氢呋喃，二氯甲烷萃取(20 mL ×
3)，合并有机相，饱和食盐水(50 mL × 1)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，加入硅胶拌
样，经硅胶柱(二氯甲烷/甲醇体系)甲醇含量为 1%时，得到产品**实施例 8A**：(1*s*,4*s*)-4-
(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环己烷-1-醇 100 mg，产率：
26%；甲醇含量为 2%时，得到产品**实施例 8B**：(1*r*,4*r*)-4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-
15 吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环己烷-1-醇 30 mg，产率：10%。

实施例 8A:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.38(s, 1H), 7.67-7.63(m, 2H), 7.40-7.39(m, 2H), 7.19-
7.07(m, 5H), 5.46(br-s, 2H), 4.84-4.76(m, 1H), 3.86-3.79(m, 1H), 2.28-2.05(m, 6H), 1.57-
20 1.56(m, 2H).

MS ESI: m/z = 402, [M+H]⁺.

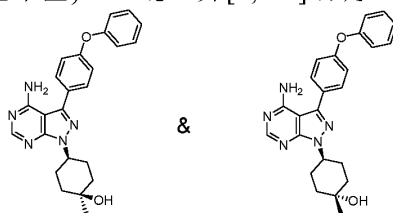
实施例 8B:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.43(s, 1H), 7.48-7.41(m, 2H), 7.40-7.39(m, 2H), 7.28-
25 7.27 (m, 1H), 7.24-7.16(m, 4H), 5.24(br-s, 2H), 4.22-4.16(m, 1H), 3.91-3.86(m, 1H), 2.45-
2.35(m, 2H), 2.14-2.11(m, 2H), 1.95-1.92(m, 2H), 1.40-1.31(m, 2H).

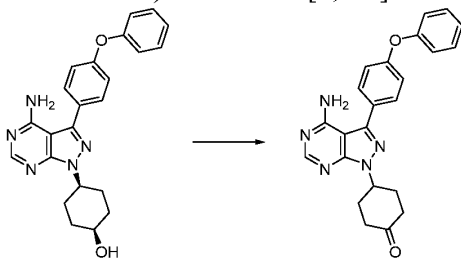
MS ESI: m/z = 402, [M+H]⁺.

实施例 9

30 (1*s*,4*s*)-4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)-1-甲基环己烷-1-醇
和(1*r*,4*r*)-4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)-1-甲基环己烷-1-醇



步骤 1: 4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环己酮-1-酮

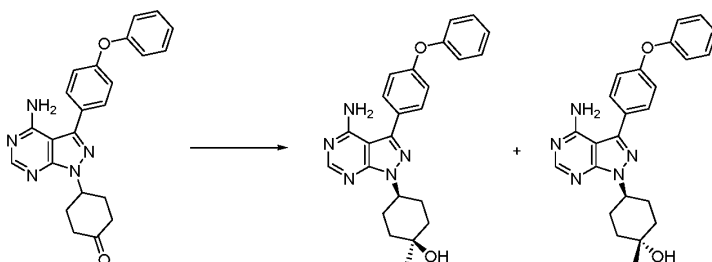


5 氩气保护下, 在一个烘干的 25 毫升烧瓶中, 加入化合物(1*s*,4*s*)-4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环己烷-1-醇(0.20 g, 0.45mmol), 3 毫升无水二氯甲烷溶剂, 并将其置于冰-乙醇浴中。搅拌下, 向其中滴入 Dess-Martin 试剂(0.23 g, 0.53 mmol)的 3 毫升二氯甲烷溶液, 加完之后, 继续搅拌 5 小时。TLC 监测反应结束, 向体系中加入适量硅胶拌样, 经硅胶柱(二氯甲烷: 甲醇=100: 1)纯化, 得到产品 150 mg, 产率: 83%。

10 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.32(s, 1H), 7.59-7.57(m, 2H), 7.34-7.30(m, 2H), 7.12-7.06(m, 3H), 7.03-7.00(d, 2H), 5.53(br-s, 2H), 5.23-5.20(m, 1H), 2.62-2.49(m, 6H), 2.34-2.30(m, 2H).

MS ESI: m/z = 400, $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 步骤 2: (1*s*,4*s*)-4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)-1-甲基环己烷-1-醇和(1*r*,4*r*)-4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)-1-甲基环己烷-1-醇



20 在氩气保护下, 在一个充分烘干的 25 毫升二口烧瓶中, 加入无水三氯化铷(0.29 g, 1.18 mmol), 2 毫升无水四氢呋喃溶剂, 室温下搅拌 1 小时。将此反应液置于干冰-乙醇浴中冷却, 待至零下 75 摄氏度左右时, 向体系中逐滴加入 1 M 甲基锂(1.18 mL, 1.18 mmol)的乙醚溶液, 并保持零下 75 摄氏度反应 2 小时后, 向其中加入中间体 4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环己酮-1-酮(100 mg, 0.30 mmol)的 5 毫升四氢呋喃溶液。加完之后继续在此温度下反应 15 分钟, 撤去干冰-乙醇浴, 继续反应 1 小时(自然升温), TLC 显示反应结束。向体系中加入 15 毫升 0.5 N 盐酸水溶液, 二氯甲烷萃取(10 mL $\times$ 3), 合并有机相, 饱和碳酸氢钠水溶液(10 mL $\times$ 2)洗涤, 水洗(20 mL $\times$ 2), 饱和食盐水洗涤(20 mL $\times$ 1), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 经硅胶柱(二氯甲烷: 甲醇=100: 1~100: 2)纯化, 得到产品**实施例 9A**: (1*s*,4*s*)-4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)-1-甲基环己烷-1-醇 50 mg, 产率: 42%; **实施例 9B**: (1*r*,4*r*)-4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)-1-甲基环己烷-1-醇 50 mg, 产率: 42%。

30

实施例 9A:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.37(s, 1H), 7.66(d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.39(t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.16(dd, $J = 12.2$ Hz, 8.0 Hz, 3H), 7.08(d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 5.49(br-s, 2H), 4.79-4.72 (m, 1H), 2.55-2.45(m, 2H), 1.94-1.79(m, 4H), 1.75-1.67(m, 2H), 1.32(s, 3H).

5 MS ESI: $m/z = 416$, $[\text{M}+\text{H}]^+$.

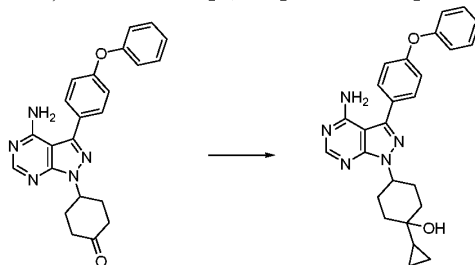
实施例 9B:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.37(s, 1H), 7.65(d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.39(dd, $J = 8.5$, 7.5 Hz, 2H), 7.21-7.12(m, 3H), 7.08(dd, $J = 8.6$, 1.0 Hz, 2H), 5.53(s, 2H), 4.91-4.76 (m, 1H), 10 2.33 – 2.18(m, 2H), 2.09-2.01 (m, 2H), 1.92(d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 1.77(dd, $J = 13.1$, 3.8 Hz, 2H), 1.43(s, 3H).

MS ESI: $m/z = 416$, $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 10

15 4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)-1-环丙基环己烷-1-醇



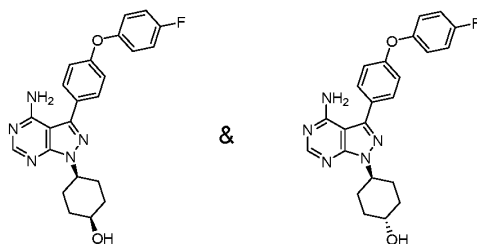
氩气保护下, 在一充分烘干的 50 毫升二口烧瓶中, 加入中间体 4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环己-1-酮(0.30 g, 0.75mmol), 30 毫升无水四氢呋喃, 并将反应瓶置于冰-乙醇浴中。待冷至负十度左右时, 向体系中逐滴加入 1 M 环丙基溴化镁的四氢呋喃溶液(7.51 mL, 7.51 mmol)。滴加完后, 撤去冰-乙醇浴, 使之自然升至室温。室温下继续反应过夜。TLC 监测反应结束。向体系中加入 10 毫升 0.5 N 稀盐酸水溶液, 二氯甲烷萃取(10 mL $\times$ 3), 合并有机相, 碳酸氢钠水溶液洗涤(10 mL $\times$ 3), 水洗(10 mL $\times$ 3), 饱和氯化钠溶液洗涤(20 mL $\times$ 1), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 经硅胶柱(二氯甲烷: 甲醇=100: 1~100: 2)纯化, 得到产品 250 mg, 产率: 76%。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.35(s, 1H), 7.65(m, 2H), 7.45-7.32(m, 2H), 7.19-7.04(m, 5H), 5.70(br-s, 2H), 4.98-4.84(m, 0.3H), 4.77(m, 0.7H), 2.67-2.44(m, 1.6H), 2.44-2.32(m, 0.75H), 2.18-1.53(m, 6H), 1.06-0.84 (m, 1H), 0.40(d, $J = 6.9$ Hz, 4H).

MS ESI: $m/z = 442$, $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 11

(1*s*,4*s*)-4-(4-氨基-3-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环己-1-醇和 (1*r*, 4*r*)-4-(4-氨基-3-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环己-1-醇



步骤 1: 1-溴-4-(4-氟苯氧基)苯

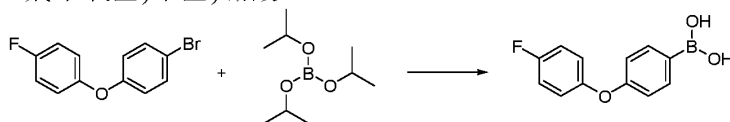
5



10 氩气保护下, 向一个充分烘干的 500 毫升三口烧瓶内依次加入对溴碘苯(30.00 g, 106.04 mmol), 4-氟苯酚(17.83 g, 159.06 mmol), 碳酸铯(69.10 g, 212.08 mmol), 二甲氨基乙酸(0.82 g, 7.95 mmol), 碘化亚铜(0.40 g, 2.12 mmol)和 350 毫升 1, 4-二氧六环。升温至 90 摄氏度。保持该温度反应 8 小时后, TLC 显示原料已反应完全。向体系中加入 200 毫升水, 分液, 乙酸乙酯萃取(50 mL $\times$ 3), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤(300 mL $\times$ 1), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 加入硅胶拌样, 经硅胶柱(石油醚)纯化, 得到产品 21.00 g, 产率: 73%。

15

步骤 2: (4-(4-氟苯氧基)苯基)硼酸

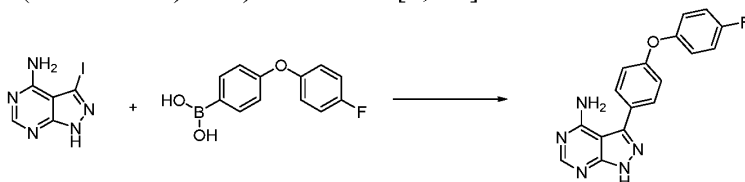


20 氩气保护下, 向一 250 毫升二口烧瓶中, 加入中间体 1-溴-4-(4-氟苯氧基)苯(2.00 g, 7.49 mmol), 100 毫升无水四氢呋喃, 并将反应瓶置于干冰-乙醇浴中冷却。向体系中逐滴加入 2.4 M 的正丁基锂的正己烷溶液(4.06 mL, 9.73 mmol), 继续搅拌 40 分钟后, 向体系中滴入三异丙氧硼。TLC 监测反应完全后, 将反应体系缓慢倒入 100 毫升饱和氯化铵溶液中, 乙酸乙酯萃取(50 mL $\times$ 3), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤(100 mL $\times$ 1), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 经硅胶柱(石油醚: 乙酸乙酯=97: 3~55: 45)纯化, 得到产品 1.50 g, 产率: 86%。

25

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.16(d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.10-6.94(m, 8H).

步骤 3: 3-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

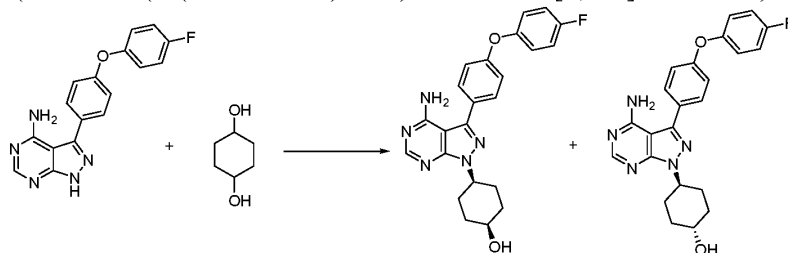


30 在一个烘干的 25 毫升二口烧瓶中, 加入 3-碘代-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(5.00 g, 19.16 mmol), 中间体(4-(4-氟苯氧基)苯基)硼酸(8.89 g, 38.31 mmol), 和磷酸钾(12.20 g,

57.47 mmol)以及 150 毫升 1,4-二氧六环和 50 毫升水,抽换氩气三次,然后加入四三苯基磷钼(3.32 g, 2.87 mmol),再抽换氩气三次。升温至回流。约三小时后,TLC 显示反应结束。向体系中加入 150 毫升水,搅拌 10 分钟后,过滤。粗产品用甲醇和乙酸乙酯(甲醇:乙酸乙酯=1:5, 10mL)打浆,得到产品 4.31 g,产率:70%。

- 5 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13.45(s, 1H), 8.21(s, 1H), 7.66(d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.27 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.21-7.16(m, 2H), 7.13(d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.74(br-s, 2H).
MS ESI: m/z = 322, $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 10 步骤 4: (*1s,4s*)-4-(4-氨基-3-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环己-1-醇和(*1r,4r*)-4-(4-氨基-3-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环己-1-醇



- 15 氩气保护下,在一个充分干燥的 100 毫升二口烧瓶中,加入中间体 3-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺(1.00 g, 3.11 mmol), 1,4-环己二醇(顺式:反式=1:0.7,核磁含量)(0.72 g, 6.22 mmol),三苯基磷(1.63 g, 6.22 mmol)和 40 毫升无水四氢呋喃,并将反应液置于冰乙醇浴中冷却。向反应液中慢慢滴加偶氮二甲酸二异丙酯(1.26 g, 6.22 mmol),滴加完后反应液搅拌过夜。TLC 和 LCMS 监测反应结束。然后加入 20 毫升饱和氯化铵溶液,除去大部分四氢呋喃,加入 20 毫升水,二氯甲烷萃取(30 mL $\times$ 3),合并有机相,饱和食盐水洗涤(50 mL $\times$ 1),无水硫酸钠干燥,过滤,加入硅胶拌样,经硅胶柱(二氯甲烷:甲醇=100:1.2~100:10)纯化,得到产品**实施例 11A**:
20 (*1s,4s*)-4-(4-氨基-3-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环己-1-醇 700 mg,产率:53%;**实施例 11B**: (*1r,4r*)-4-(4-氨基-3-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环己-1-醇 100 mg,产率:8%。

实施例 11A:

- 25 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.34(s, 1H), 7.66(d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.10-7.06(m, 6H), 5.90(br-s, 2H), 4.83-4.78(m, 1H), 4.12(m, 1H), 2.55-2.49(m, 2H), 2.01(m, 2H), 2.42-2.41(m, 2H), 2.04-1.99(m, 2H).
MS ESI: m/z = 420, $[\text{M}+\text{H}]^+$.

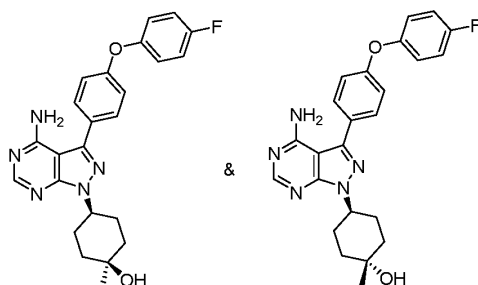
实施例 11B:

- 30 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.38(s, 1H), 7.64(d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.12-7.05(m, 6H), 5.45(br-s, 2H), 4.82-4.76(m, 1H), 3.86-3.75(m, 2H), 2.27-2.05(m, 7H).
MS ESI: m/z = 420, $[\text{M}+\text{H}]^+$.

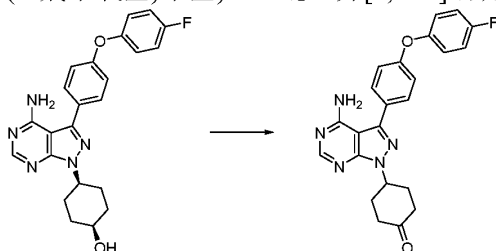
实施例 12

(*1s,4s*)-4-(4-氨基-3-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)-1-甲基环己-

1-醇和(1*r*,4*r*)-4-(4-氨基-3-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)-1-甲基环己-1-醇



5 步骤 1: 4-(4-氨基-3-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环己-1-酮

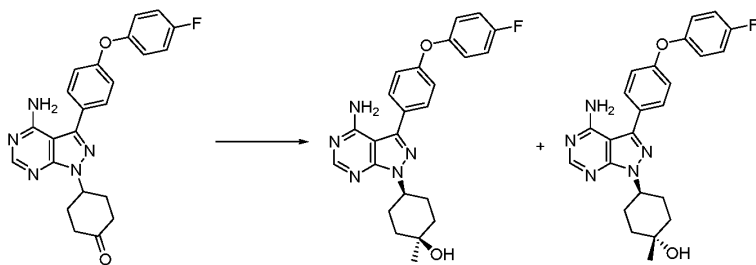


10 氟气保护下, 在一干燥的 50 毫升的二口烧瓶中加入化合物(1*s*,4*s*)-4-(4-氨基-3-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环己-1-醇(0.60 g, 1.43 mmol), 15 毫升超干二氯甲烷。将反应液置于冰乙醇浴中冷却, 然后逐滴加入 Dess-Martin 试剂(0.72 g, 1.69 mmol)的 15 毫升二氯甲烷溶液。加完继续搅拌约 4 小时后, LCMS 显示原料反应已完全。故向体系中加入 10 毫升饱和氯化铵溶液, 用二氯甲烷萃取(15 mL × 3), 合并有机相, 有机相用饱和氯化钠溶液洗涤(30 mL × 1), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 经硅胶柱(二氯甲烷: 甲醇= 100: 1.2~100: 4)纯化, 得到产品 500 mg, 产率: 83%。

MS ESI: $m/z = 418$, $[M+H]^+$.

15

步骤 2: (1*s*,4*s*)-4-(4-氨基-3-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)-1-甲基环己-1-醇和(1*r*,4*r*)-4-(4-氨基-3-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)-1-甲基环己-1-醇



20 氟气保护下, 在一个充分干燥的 25 毫升二口烧瓶中, 加入无水三氯化铷(0.24 g, 0.96 mmol), 3 毫升无水四氢呋喃, 室温搅拌 1 小时。然后将反应液置于干冰-乙醇浴中冷却至零下 70 摄氏度左右, 向其中逐滴加入 1.6 M 甲基锂的乙醚溶液(0.60 mL, 0.96 mmol)。所得反应液继续在此温度下搅拌 1 小时。然后向反应液中滴加 4-(4-氨基-3-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环己-1-酮(0.10 g, 0.24 mmol)的 3 毫升四氢呋喃溶液。加完后继续搅拌 1.5 小时后, TLC 显示原料已反应完全。向体系中加入 3

25

毫升饱和氯化铵溶液淬灭反应，除去四氢呋喃。乙酸乙酯萃取(5 mL × 3)，合并有机相，有机相用饱和氯化钠溶液洗涤(5 mL × 3)，无水硫酸钠干燥，过滤，加入硅胶拌样，经硅胶柱(二氯甲烷：甲醇= 100：1.2~100：5~100：10)纯化，得到产品**实施例 12A**：*(1s,4s)*-4-(4-氨基-3-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)-1-甲基环己-1-醇 25 mg，产率：25%；**实施例 12B**：*(1r,4r)*-4-(4-氨基-3-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)-1-甲基环己-1-醇 23 mg，产率：23%。

实施例 12A：

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.34(s, 1H), 7.66-7.64(d, 2H), 7.12-7.05(m, 6H), 5.73(br-s, 2H), 4.79-4.71(m, 1H), 2.54-2.44(m, 2H), 1.91-1.84(m, 4H), 1.72-1.66(m, 2H), 1.32(s, 3H).

MS ESI: m/z = 434, [M+H]⁺.

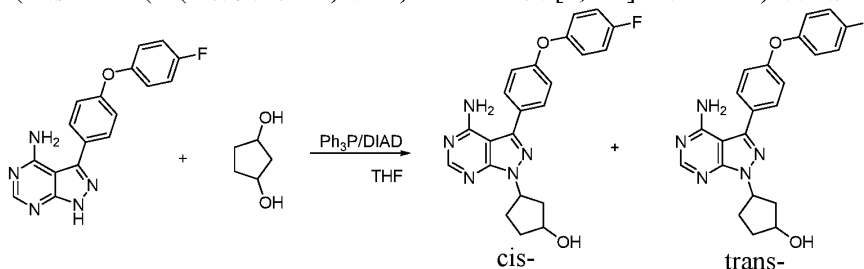
实施例 12B：

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.37(s, 1H), 7.66-7.64(d, 2H), 7.13-7.06(m, 6H), 5.58(br-s, 2H), 4.88-4.80(m, 1H), 2.30-2.20(m, 2H), 2.07-2.03(m, 2H), 1.93-1.90(m, 2H), 1.79-1.72(m, 2H), 1.43(s, 3H).

MS ESI: m/z = 434, [M+H]⁺.

实施例 13

(±)顺式-3-(4-氨基-3-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环戊烷-1-醇和(±)反式-3-(4-氨基-3-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环戊烷-1-醇



氩气保护下，在一干燥的 100 毫升三口烧瓶中，加入中间体 3-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺(3.10 g, 9.65 mmol)，三苯基膦(2.56 g, 9.74 mmol)，抽换氩气三次，并将体系置于冰-乙醇浴中。向体系中加入 1,3-环戊二醇(0.99 g, 9.65 mmol)的 10 毫升超干四氢呋喃溶液，然后向体系中慢慢滴加偶氮二甲酸二异丙酯(1.95 g, 9.65 mmol)，滴加完毕，继续反应 3 小时。LCMS 监测反应完全。将反应液倒入 130 毫升水中，乙酸乙酯萃取(100 mL × 3)，合并有机相，有机相用饱和食盐水洗涤(200 mL × 1)，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，经硅胶柱纯化，得到**实施例 13A**：(±)顺式-3-(4-氨基-3-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环戊烷-1-醇 1.80 g，产率：46%；**实施例 13B**：(±)反式-3-(4-氨基-3-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环戊烷-1-醇 200 mg，产率：5%。

实施例 13A：

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.38(s, 1H), 7.63(m, 2H), 7.15-6.97(m, 6H), 5.56(br-s,

2H), 5.47(m, 1H), 4.44(s, 1H), 2.52-2.34 (m, 2H), 2.32-2.16(m, 1H), 2.20(m, 1H), 2.12-2.00(m, 1H), 1.92-1.81(m, 1H).

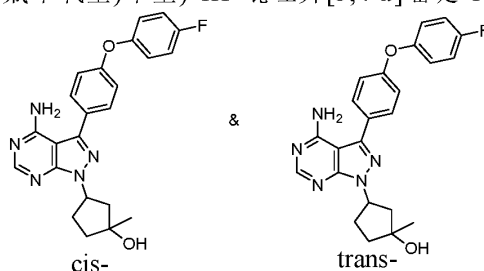
MS ESI: $m/z = 406$, $[M+H]^+$.

5 实施例 13B:

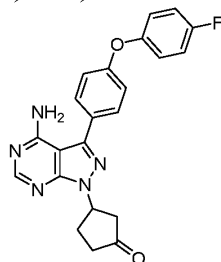
MS ESI: $m/z = 406$, $[M+H]^+$.

实施例 14

10 (±)顺式-3-(4-氨基-3-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)-1-甲基环戊-1-醇和(±)反式-3-(4-氨基-3-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)-1-甲基环戊-1-醇



步骤 1: 3-(4-氨基-3-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环戊烷-1-酮



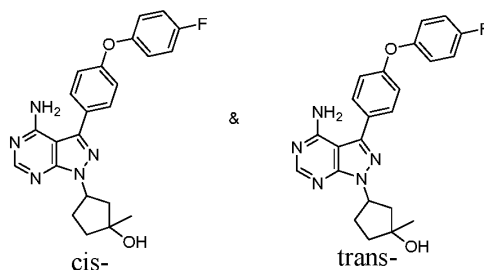
15 氩气保护下, 在一干燥的 50 毫升的二口烧瓶中, 加入(±)顺式-3-(4-氨基-3-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环戊烷-1-醇(0.50 g, 1.23 mmol), 加入 15 毫升超干二氯甲烷, 并将反应液置于冰乙醇浴中冷却。然后向反应液中逐滴加入 Dess-Martin 试剂(0.62 g, 1.46 mmol)的 15 毫升二氯甲烷溶液。加完继续搅拌反应, LCMS 监测反应, 待原料反应完全后, 向体系中加入 10 毫升饱和氯化铵溶液, 二氯甲烷萃取(15 mL × 3), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤(30 mL × 1), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 加入硅胶拌样, 经硅胶柱(二氯甲烷: 甲醇=100: 1.2~100: 5)纯化, 得到产品 430 mg, 产率: 86%。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.38(s, 1H), 7.63(m, 2H), 7.14-7.01(m, 6H), 5.69-5.62(m, 1H), 5.58(br-s, 2H), 3.02-2.96(m, 1H), 2.82-2.68(m, 2H), 2.60-2.54(m, 2H), 2.45-2.32(m, 1H).

25 ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): δ -118.79(s).

MS ESI: $m/z = 404$, $[M+H]^+$.

30 步骤 2: (±)顺式-3-(4-氨基-3-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)-1-甲基环戊-1-醇和(±)反式-3-(4-氨基-3-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)-1-甲基环戊-1-醇



- 5 氩气保护下，在一个充分干燥的 25 毫升二口烧瓶中，加入无水三氯化铯(0.49 g, 1.98 mmol)，3 毫升无水四氢呋喃，室温搅拌 1 小时。将反应液置于干冰-乙醇浴中冷却至零下 70 摄氏度左右时，向其中逐滴加入 1.6 M 甲基锂的乙醚溶液 (1.24 mL, 1.98 mmol)，滴加完毕后继续在此温度下搅拌 1 小时。然后向反应液中滴加中间体 3-(4-氨基-3-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环戊烷-1-酮(0.20 g, 0.50 mmol)的 3 毫升四氢呋喃溶液。加完后继续搅拌 1.5 小时。TLC 显示原料已反应完全。向体系中加入 3 毫升饱和氯化铵水溶液淬灭反应，除去大部分四氢呋喃。乙酸乙酯萃取(5 mL × 3)，合并有机相，饱和氯化钠溶液洗涤(5 mL × 3)，无水硫酸钠干燥，过滤，加入硅胶拌样，经硅胶柱(二氯甲烷：甲醇=100：1.2~100：10)纯化，得到产品**实施例 14A**：(±)顺式-3-(4-氨基-3-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-1-甲基环戊-1-醇 80 mg，产率：40%；**实施例 14B**：(±)反式-3-(4-氨基-3-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-1-甲基环戊-1-醇 70 mg，产率：35%。

实施例 14A:

- 15 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.39(s, 1H), 7.67-7.65(m, 2H), 7.13-7.05(m, 6H), 5.64 (br-s, 2H), 5.54-5.48(m, 1H), 2.49-2.41(m, 1H), 2.39-2.33(m, 2H), 2.22-2.18 (m, 1H), 2.08-2.02 (m, 1H), 1.80-1.69 (m, 1H), 1.45(s, 3H).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): δ -118.82 (s).

MS ESI: m/z = 420, $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20

实施例 14B

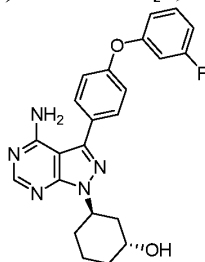
- ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.37(s, 1H), 7.66-7.64 (m, 2H), 7.13-7.03 (m, 6H), 5.71-5.63(m, 1H), 5.49(br-s, 2H), 2.52-2.37 (m, 1H), 2.29-2.26 (m, 1H), 2.25-2.13 (m, 3H), 1.88-1.83(m, 1H), 1.52(s, 3H).

- 25 ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): δ -118.90 (s).

MS ESI: m/z = 420, $[\text{M}+\text{H}]^+$.

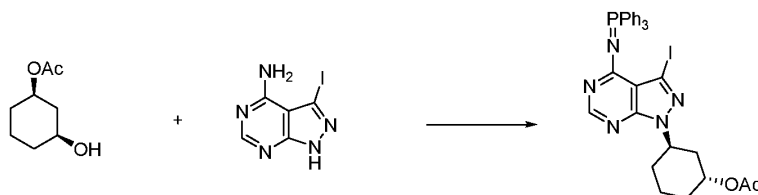
实施例 15

(1R, 3R)-3-(4-氨基-3-(4-(3-氟苯氧基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己-1-醇



30

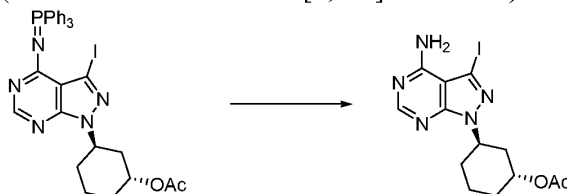
步骤 1: (1*R*,3*R*)-3-(3-碘-4-((三苯基-5-磷亚烷基)氨基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环己基乙酸酯



在冰乙醇浴冷却下, 向一干燥的 250 毫升三口烧瓶中, 加入(1*R*,3*S*)-3-羟基环己基乙酸酯(1.00 g, 6.32 mmol), 3-碘代-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺(3.30 g, 12.64 mmol), Ph₃P(4.97 g, 18.96 mmol), 100 毫升超干四氢呋喃。然后向反应液中滴加 DIAD(3.84 g, 18.96 mmol)。继续在此温度下搅拌 5 小时, TLC 显示原料反应完毕。向反应液中加入 100 毫升水, 乙酸乙酯萃取(100 mL × 2), 合并有机相。有机相用饱和食盐水洗涤(100 mL × 1), 无水硫酸钠干燥。过滤, 浓缩, 经硅胶柱(石油醚: 乙酸乙酯=5: 1)纯化, 得到产品 1.20 g, 产率: 60%。

MS ESI: $m/z = 662$, $[M+H]^+$.

步骤 2: (1*R*,3*R*)-3-(4-氨基-3-碘-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环己基乙酸酯

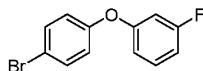


氩气保护下, 向一 25 毫升圆底烧瓶中, 加入(1*R*,3*R*)-3-(3-碘-4-((三苯基-5-磷亚烷基)氨基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环己基乙酸酯(100 mg, 0.15 mmol), 乙酸和水各 15 毫升。将反应液加热回流 2 小时, LCMS 检测反应完毕。用饱和碳酸氢钠水溶液 50 毫升中和反应体系, 乙酸乙酯萃取(20 mL × 3), 合并有机相。有机相用饱和氯化钠溶液洗涤(30 mL × 1), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 经硅胶柱(二氯甲烷: 甲醇=100: 1~100: 2)纯化, 得到产品 58 mg, 产率: 99%。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.20(s, 1H), 6.57(s, 2H), 5.17(s, 1H), 4.97-4.79(m, 1H), 2.28-2.17(m, 1H), 2.07(s, 3H), 1.99(d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 1.89(dd, $J = 13.4, 8.4$ Hz, 2H), 1.79(d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 1.70(d, $J = 3.3$ Hz, 2H), 1.64-1.55(m, 1H).

MS ESI: $m/z = 402$, $[M+H]^+$.

步骤 3: 1-(4-溴苯氧基)-3-氟苯



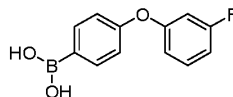
在一烘干的 1000 毫升三口烧瓶中, 加入对溴碘苯(36.80 g, 130.08 mmol), 间氟苯酚(15.31 g, 136.58 mmol), N,N-二([1,1'-联苯]-2-基)草酰胺(2.55 g, 6.50 mmol), 碘化亚铜(1.24 g, 6.50 mmol), 磷酸钾(55.22 g, 260.15 mmol)以及 500 毫升超干二甲基亚砜。抽换氩气三次, 升温至 100°C 反应 10 小时后, TLC 显示反应结束。将此反应液加入到 1000 毫升水中, 乙酸乙酯萃取(1000 mL × 3), 合并有机相, 经硅胶过滤, 石油醚洗涤, 饱和氯化钠溶液洗涤(200 mL × 1), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 经硅胶柱(石油

醚)纯化, 得到产品 18.00 g, 产率: 60%。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.65(d, $J = 8.9$ Hz, 0.4H), 7.46(d, $J = 8.9$ Hz, 1.6H), 7.28 (td, $J = 8.3, 6.7$ Hz, 1H), 6.92(d, $J = 8.9$ Hz, 1.6H), 6.85-6.74(m, 2.4H), 6.70(dt, $J = 10.1, 2.3$ Hz, 1H).

5

步骤 4: (4-(3-氟苯氧基)苯基)硼酸



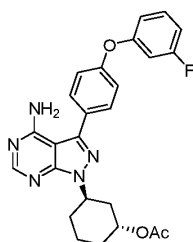
氩气保护下, 向一充分烘干的 250 毫升三口烧瓶中, 加入 100 毫升超干四氢呋喃, 1-(4-溴苯氧基)-3-氟苯(2.00 g, 7.49 mmol), 并将反应液置于干冰-乙醇浴冷却至零下 70 摄氏度。向反应液中缓慢滴加正丁基锂乙醚溶液(1.6 M, 9.73 mmol), 加完之后, 继续保持在此温度反应 2 小时。然后向反应液中加入三异丙基氧硼(1.69 g, 8.99 mmol)。反应 5 小时后, TLC 板显示原料几乎全部转化为产物。向反应液中加入 100 毫升 1 N 稀盐酸, 二氯甲烷萃取(100 mL $\times$ 3), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤(50 mL $\times$ 1), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 经硅胶柱(石油醚: 乙酸乙酯=3: 1)纯化, 得到产品 700 mg, 产率: 50%。

15

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.21(d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.33(td, $J = 8.3, 6.7$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.87(dtd, $J = 7.6, 5.0, 2.5$ Hz, 2H), 6.80(dt, $J = 10.0, 2.3$ Hz, 1H).

步骤 5: (1*R*,3*R*)-3-(4-氨基-3-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙酸环己酯

20



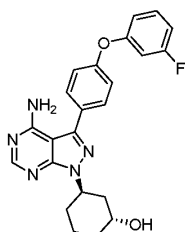
在一充分烘干的 25 毫升二口烧瓶中, 依次加入(1*R*,3*R*)-3-(4-氨基-3-碘-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环己基乙酸酯(0.10 g, 0.25 mmol), (4-(3-氟苯氧基)苯基)硼酸(0.12 g, 0.50 mmol)和磷酸钾(0.16 g, 0.75 mmol), 10 毫升 1, 4-二氧六环和 5 毫升水。将反应液置换氩气三次后, 升温至回流, 向体系中迅速加入四三苯基膦钯(0.10 g, 0.05 mmol)。反应 2 个小时, LCMS 显示反应结束。将反应液冷却, 向体系中加入 10 毫升水, 二氯甲烷萃取(8 mL $\times$ 3), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤(8 mL $\times$ 3), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 经硅胶柱(二氯甲烷: 甲醇=100: 1~100: 2)纯化, 得到产品 50 mg, 产率: 40%。

25

MS ESI: $m/z = 462$, $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30

步骤 6: (1*R*,3*R*)-3-(4-氨基-3-(4-(3-氟苯氧基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环己-1-醇



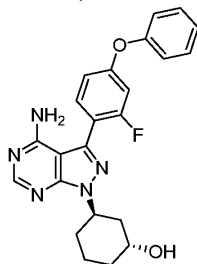
在一 25 毫升烧瓶中, 加入(1*R*,3*R*)-3-(4-氨基-3-(3-氟苯氧基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙酸环己酯(50 mg, 0.11 mmol), LiOH(13 mg, 0.54 mmol)以及 5 毫升甲醇。室温下搅拌过夜, LCMS 监测反应结束。过滤除去 LiOH, 经硅胶柱(二氯甲烷: 甲醇=100: 1~100: 2)纯化, 得到产品 48 mg, 产率: 99%。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.30(s, 1H), 7.62(d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.25(td, *J* = 8.3, 6.7 Hz, 1H), 7.11(d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.79(ddd, *J* = 8.3, 6.3, 2.2 Hz, 2H), 6.70(dt, *J* = 10.1, 2.3 Hz, 1H), 5.54(br-s, 2H), 5.28-5.08 (m, 1H), 4.34(m, 1H), 2.37-2.23(m, 1H), 2.18-1.85 (m, 4H), 1.76-1.66(m, 2H), 1.61-1.54(m, 1H).

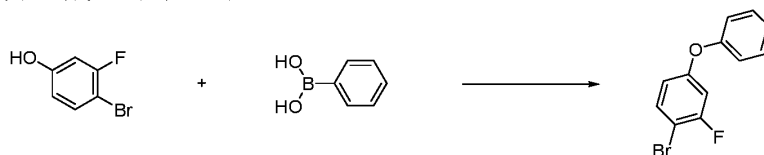
MS ESI: *m/z* = 420, [M+H]⁺.

实施例 16

(1*R*,3*R*)-3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环己-1-醇



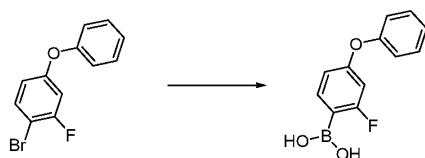
步骤 1: 1-溴-2-氟-4-苯氧基苯



在一个 500 毫升三口烧瓶中, 加入 4-溴-3-氟苯酚(10.00 g, 52.36 mmol), 苯硼酸(12.77 g, 104.71 mmol), 三乙胺(10.60 g, 104.71 mmol), 无水醋酸铜(4.754 g, 52.356 mmol)和 20 g 4Å 分子筛, 300 mL 二氯甲烷。所得反应液置于氧气氛围中反应过夜, TLC 监测反应结束。反应液经硅藻土过滤, 用去 500 毫升二氯甲烷洗涤, 浓缩, 经硅胶柱(石油醚)纯化, 得到产品 6.00 g, 产率: 50%。

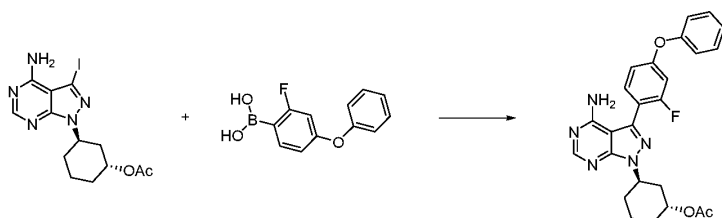
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.45(dd, *J* = 8.7, 8.0 Hz, 1H), 7.38(dd, *J* = 8.5, 7.5 Hz, 2H), 7.18(t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.03(dd, *J* = 8.6, 1.0 Hz, 2H), 6.76(dd, *J* = 9.8, 2.7 Hz, 1H), 6.69(ddd, *J* = 8.8, 2.7, 1.1 Hz, 1H).

步骤 2: (2-氟-4-苯氧基苯基)硼酸



- 5 在一充分干燥的 100 毫升烧瓶中，加入 1-(4-溴苯氧基)-3-氟苯(1.00 g, 3.74 mmol)，50 毫升超干四氢呋喃，并将反应液置于干冰-乙醇浴冷却至零下 70 摄氏度。向反应液中缓缓滴加正丁基锂的正己烷溶液(1.6 M, 4.87 mmol)。滴加完后继续保持该反应下反应 2 小时后，向反应液中加入三异丙氧硼(0.85 g, 4.49 mmol)。TLC 监测反应结束，向体系中缓缓加入 100 毫升 0.5 N 的盐酸水溶液，二氯甲烷萃取(30 mL × 3)合并有机相，有机相用饱和食盐水(50 mL × 1)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，粗产品直接投下步。

- 10 步骤 3: (1*R*,3*R*)-3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙酸环己酯

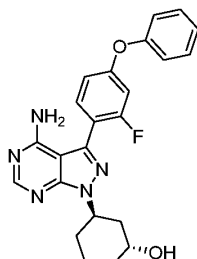


- 15 在一 25 毫升二口烧瓶中加入(1*R*,3*R*)-3-(4-氨基-3-碘-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环己基乙酸酯(0.25 g, 0.62 mmol)，(2-氟-4-苯氧基苯基)硼酸(0.19 g, 0.81 mmol)和磷酸钾(0.30 g, 1.87 mmol)，10 毫升 1,4-二氧六环和 5 毫升水。置换氩气三次后，向体系中加入四三苯基膦钯(144 mg, 0.13 mmol)，并升温至回流。反应 2 小时后结束。向反应体系中加入 15 毫升水，二氯甲烷萃取(20 mL × 3)，合并有机相，饱和食盐水(20 mL × 3)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，经硅胶柱(二氯甲烷：甲醇=100：1)纯化，得到产品 150 mg，产率：52%。

- 20 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.38(s, 1H), 7.52(t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.42(dd, *J* = 8.4, 7.6 Hz, 2H), 7.22(t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.10(d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.94(dd, *J* = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 6.86(dd, *J* = 11.2, 2.4 Hz, 1H), 5.35(br-s, 3H), 5.15(ddd, *J* = 16.0, 11.3, 4.4 Hz, 1H), 2.51 - 2.40(m, 1H), 2.22(d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 2.13(s, 3H), 2.11-2.08(m, 1H), 2.08-1.99(m, 1H), 1.99-1.71(m, 4H).

- 25 MS ESI: *m/z* = 462, [M+H]⁺.

- 步骤 4: (1*R*,3*R*)-3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环己-1-醇



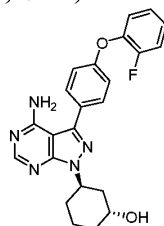
在一 25 毫升烧瓶中, 加入(1*R*,3*R*)-3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙酸环己酯(100 mg, 0.22 mmol), LiOH(20 mg, 0.87 mmol)以及 5 毫升甲醇, 室温搅拌过夜。TLC 监测反应完毕后, 经硅胶柱(二氯甲烷: 甲醇=100: 1~100: 2)纯化, 得到产品 80 mg, 产率: 80%。

- 5 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.33(s, 1H), 7.51(t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.41(t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.21(t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.09(d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 6.92(dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.88-6.80 (m, 1H), 5.60(br-s, 2H), 5.33-5.19(m, 1H), 4.39(m, 1H), 2.35-2.28(m, 1H), 2.17-2.12 (m, 1H), 2.10-2.03(m, 2H), 2.03-1.93(m, 1H), 1.89-1.70(m, 2H), 1.65-1.58(m, 1H).
MS ESI: *m/z* = 420, [M+H]⁺.

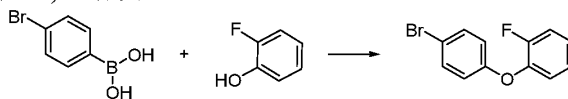
10

实施例 17

(1*R*,3*R*)-3-(4-氨基-3-(4-(2-氟苯氧基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环己-1-醇



步骤 1: 1-(4-溴苯氧基)-2-氟苯



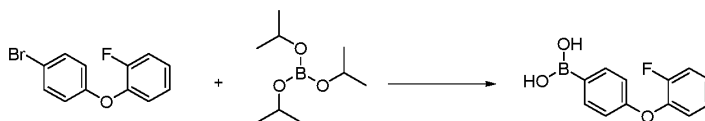
15

在一 250 毫升单口烧瓶中, 加入邻氟苯酚(2.00 g, 17.84 mmol), 对溴苯硼酸(7.17 g, 35.68 mmol), 醋酸铜(4.75 g, 17.84 mmol)和 150 毫升超干二氯甲烷和 20 克 4A 分子筛, 并将反应液置于氧气氛围下。在室温搅拌下, 向反应体系中逐滴加入三乙胺(3.61 g, 35.68 mmol)。反应约 10 小时后, TLC 显示反应结束。将反应液直接硅藻土过滤, 150 毫升石油醚洗涤, 浓缩, 经硅胶柱(石油醚)纯化, 得到产品 2.30 g, 产率: 48%。

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.41(d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.22-7.01(m, 4H), 6.85(d, *J* = 8.9 Hz, 2H).

步骤 2:



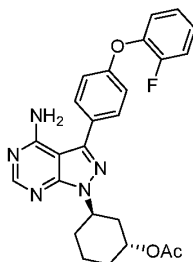
25

氩气保护下, 向一干燥的 50 毫升二口烧瓶中, 加入 1-(4-溴苯氧基)-2-氟苯(0.50 g, 1.87 mmol)以及 20 毫升超干四氢呋喃。所得反应液经干冰-乙醇浴冷却后, 向其中逐滴加入正丁基锂的正己烷溶液(1.6 M, 1.52 mL, 2.43 mmol)。滴加完毕后继续搅拌 30 分钟。然后慢慢向反应液中加入三异丙氧基硼酸酯(0.42 g, 2.25 mmol)。继续反应 2 小时, TLC 显示反应结束。向反应液中加入 15 毫升饱和氯化铵水溶液, 乙酸乙酯萃取 (15 mL × 3), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤(20 mL × 1), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 经硅胶柱(石油醚: 乙酸乙酯=3: 1)纯化, 得到产品 200 mg, 产率: 46%。

30

步骤 3: (1*R*,3*R*)-3-(4-氨基-3-(4-(2-氟苯氧基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙酸

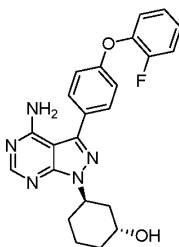
环己酯



- 5 氩气保护下, 向一 25 毫升二口烧瓶中加入(1*R*,3*R*)-3-(4-氨基-3-碘-1*H*-吡唑并[3, 4-*d*]嘧啶-1-基)环己基乙酸酯(0.50 g, 1.25 mmol), (4-(2-氟苯氧基)苯基)硼酸(0.38 g, 1.62 mmol), 磷酸钾(0.79 g, 3.74 mmol), 四三苯基膦钯(0.29 g, 0.25 mmol), 20 毫升 1,4-二氧六环和 10 毫升水。所得反应液加热至回流反应 1.5 小时, TLC 显示反应已完毕。向反应体系中加入 15 毫升水, 二氯甲烷萃取(10 mL × 3), 合并有机相, 饱和食盐水(20 mL × 1)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 经硅胶柱(二氯甲烷: 甲醇=100: 1 过出)纯化, 得到产品 390 mg, 产率: 69%。

10 MS ESI: $m/z = 462$, $[M+H]^+$.

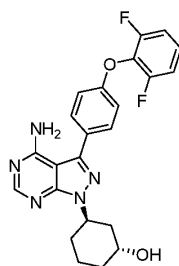
步骤 4: (1*R*,3*R*)-3-(4-氨基-3-(4-(2-氟苯氧基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环己-1-醇



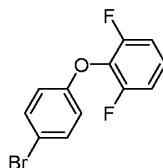
- 15 在一 25 毫升单口烧瓶中, 加入(1*R*,3*R*)-3-(4-氨基-3-(4-(2-氟苯氧基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙酸环己酯(0.30 g, 0.65 mmol), 氢氧化锂(0.05 g, 1.95 mmol), 3 毫升甲醇。反应液室温搅拌过夜。TLC 显示反应完毕。向反应体系中加入 5 毫升水, 二氯甲烷萃取(5 mL × 3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 经硅胶柱(二氯甲烷: 甲醇=100: 2)纯化, 得到产品 250 mg, 产率: 90%。
- 20 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.36(s, 1H), 7.64(d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.40-7.32(m, 0.5H), 7.23(m, 1H), 7.21-7.14(m, 3H), 7.13-7.10(m, 2H), 7.05(d, $J = 7.7$ Hz, 0.5H), 5.59(br-s, 2H), 5.29-5.22(m, 1H), 4.40(m, 1H), 2.39-2.32(m, 1H), 2.21-1.97(m, 4H), 1.81-1.73(m, 2H), 1.68-1.61(m, 1H).
- ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): δ -130.18 (s).
- 25 MS ESI: $m/z = 420$, $[M+H]^+$.

实施例 18

(1*R*,3*R*)-3-(4-氨基-3-(4-(2, 6-二氟苯氧基)苯基)-1*H*-吡唑并[3, 4-*d*]嘧啶-1-基)环己-1-醇



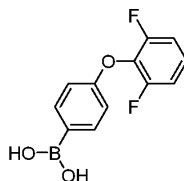
步骤 1: 2-(4-溴苯氧基)-1,3-二氟苯



5 在一 250 毫升烧瓶中, 加入 2,6-二氟苯酚(2.00 g, 15.37 mmol), 对溴苯硼酸(6.18 g, 30.75 mmol), 20 克 4Å 分子筛, 醋酸铜(4.75 g, 15.37 mmol)和 150 毫升超干二氯甲烷, 并将反应液置于氧气氛围下。室温搅拌下, 向上述反应液中逐滴加入三乙胺(3.11 g, 30.75 mmol)。继续在室温反应 3 小时, TLC 显示反应结束。反应液经硅藻土过滤, 浓缩, 经硅胶柱(石油醚)纯化, 得到产品 2.40 g, 产率: 55%。

10

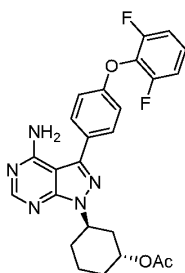
步骤 2: (4-(2,6-二氟苯氧基)苯基)硼酸



15 在一干燥的 25 毫升二口烧瓶中, 加入 2-(4-溴苯氧基)-1,3-二氟苯(0.50 g, 1.75 mmol), 15 毫升超干四氢呋喃, 并置于干冰-乙醇浴中冷至零下 70 摄氏度。向反应体系中逐滴加入正丁基锂的正己烷溶液(1.6 M, 1.43 mL, 2.28 mmol)。滴加完毕后继续搅拌 30 分钟, 然后向反应体系中加入三异丙氧基硼酸酯 (0.40 g, 2.11 mmol)。继续反应约 2 小时后, TLC 显示反应完全后, 向反应体系中加入 15 毫升饱和氯化铵溶液, 用乙酸乙酯萃取(15 mL × 3), 合并有机相, 并用饱和食盐水洗涤(20 mL × 3), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 经硅胶柱(石油醚: 乙酸乙酯=3: 1)纯化, 得到产品 350 mg, 产率: 80%。

20 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.40(d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 7.21-7.10 (m, 1H), 7.08-6.95(m, 2H), 6.83(d, *J* = 9.0 Hz, 2H).

步骤 3: (1*R*,3*R*)-3-(4-氨基-3-(4-(2,6-二氟苯氧基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙酸环己酯

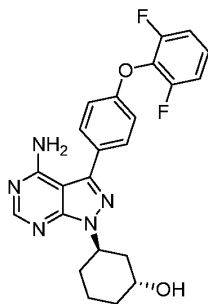


在氩气保护下，向一个 50 毫升的二口烧瓶中，加入(1*R*,3*R*)-3-(4-氨基-3-碘-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环己基乙酸酯(0.25 g, 0.62 mmol)，(4-(2,6-二氟苯氧基)苯基)硼酸(0.20 g, 0.81 mmol)，磷酸钾(0.40 g, 1.87 mmol)，四三苯基磷钨(144 mg, 0.13 mmol)，20 毫升 1,4-二氧六环和 10 毫升水。将反应液温度升至 100 摄氏度，反应 1.5 小时。LCMS 显示反应结束。向反应体系中加入 15 毫升 0.1 N 盐酸水溶液，乙酸乙酯洗涤(15 mL × 3)，合并有机相，并用饱和氯化钠溶液洗涤(15 mL × 3)，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，经硅胶柱(二氯甲烷：甲醇=100：1)纯化，得到产品 240 mg，产率：80%。

MS ESI: $m/z = 480$, $[M+H]^+$.

10

步骤 4：(1*R*,3*R*)-3-(4-氨基-3-(4-(2,6-二氟苯氧基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环己-1-醇



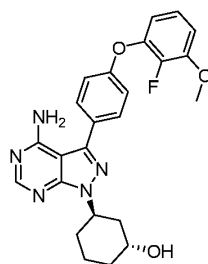
在一 25 毫升单口烧瓶中，加入(1*R*,3*R*)-3-(4-氨基-3-(4-(2,6-二氟苯氧基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙酸环己酯(0.20 g, 0.42 mmol)，LiOH(30 mg, 1.25 mmol)，3 毫升甲醇。反应液在室温搅拌过夜。TLC 监测反应结束。向反应瓶中加入 10 毫升水，乙酸乙酯萃取(10 mL × 3)，合并有机相，饱和食盐水(10 mL × 3)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，经硅胶柱(二氯甲烷：甲醇=100：1~100：2)纯化，得到产品 170 mg，产率：93%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.37(d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.63(d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.49-7.38(m, 1H), 7.34-7.29(m, 1H), 7.23-7.14(m, 1H), 7.11-6.99(m, 3H), 5.51(br-s, 1H), 5.35(br-s, 1H), 5.31-5.20 (m, 1H), 4.40(s, 1H), 2.50-2.24(m, 1H), 2.14-1.97(m, 4H), 1.82(m, 2H), 1.68-1.54(m, 1H).

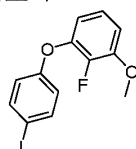
MS ESI: $m/z = 438$, $[M+H]^+$.

实施例 19

(1*R*,3*R*)-3-(4-氨基-3-(4-(2-氟-3-甲氧基苯氧基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环己-1-醇



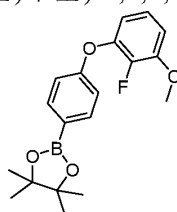
步骤 1: 1-(4-(2-氟-3-甲氧基苯氧基)-2-氟-3-甲氧基苯



5 在一干燥的 100 毫升单口烧瓶中, 加入 2-氟-3-甲氧基苯酚(1.00 g, 7.04 mmol), 4-碘苯硼酸(3.49 g, 14.07 mmol), 醋酸铜(4.75 g, 7.04 mmol), 4A 分子筛 10 克和超干二氯甲烷 50 毫升, 逐滴加入三乙胺(1.42 g, 14.07 mmol)。将上述反应液置于氧气氛围下, 室温搅拌过夜。TLC 监测反应结束。反应液经硅藻土过滤, 经硅胶柱(石油醚: 乙酸乙酯=9: 1)纯化, 得到产品 1.50 g, 产率: 62%。

10 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.59(d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.02(td, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H), 6.80(dd, $J = 11.5, 4.3$ Hz, 1H), 6.75(d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.64(ddd, $J = 8.3, 6.9, 1.4$ Hz, 1H), 3.92(s, 3H).

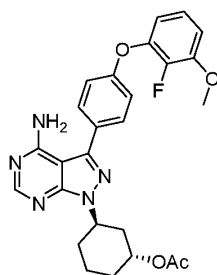
步骤 2: 2-(4-(2-氟-3-甲氧基苯氧基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷



15 氮气保护下, 在一干燥的 25 毫升二口烧瓶中, 依次加入 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (6 mg, 0.01 mmol), 醋酸钾(85 mg, 0.87 mmol)和频哪硼酸酯(148 mg, 0.58 mmol), 1-(4-(2-氟-3-甲氧基苯氧基)-2-氟-3-甲氧基苯(100 mg, 0.29 mmol)和 10 毫升 DMSO。将反应液升温至 85 摄氏度并保持此温度反应约 1.5 小时后, TLC 显示反应结束。将反应液冷却至室温, 加入 15 毫升水, 二氯甲烷萃取(10 mL $\times$ 3), 合并有机相, 饱和食盐水 (15 mL $\times$ 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 经硅胶柱(石油醚: 乙酸乙酯=3: 1)纯化, 得到产品 44 mg, 产率: 45%。

20 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.81-7.70 (m, 2H), 7.01(td, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H), 6.96(d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.81-6.76(m, 1H), 6.66(ddd, $J = 8.3, 6.9, 1.4$ Hz, 1H), 3.92(s, 3H), 1.33(s, 12H).

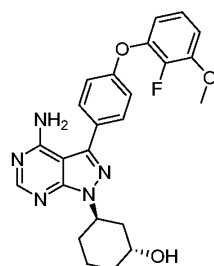
25 步骤 3: (1*R*,3*R*)-3-(4-氨基-3-(4-(2-氟-3-甲氧基苯氧基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环己基乙酸酯



在一 50 毫升二口烧瓶中, 加入(1*R*,3*R*)-3-(4-氨基-3-碘-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环己基乙酸酯(0.30 g, 0.75 mmol), 2-(4-(2-氟-3-甲氧基苯氧基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷(0.30 g, 0.90 mmol), 碳酸钾(0.40 g, 2.24 mmol), 四三苯基膦钯(173 mg, 0.15 mmol)。抽换氩气三次后, 向反应体系中加入 1,4-二氧六环 20 毫升和水 10 毫升, 并升温至回流。继续反应 1 小时后, LCMS 监测反应结束。将反应液冷却至室温, 加入 10 毫升水, 二氯甲烷萃取(10 mL × 3), 合并有机相, 饱和食盐水(15 mL × 3)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 经硅胶柱(二氯甲烷: 甲醇=100: 1)纯化, 得到产品 250 mg, 产率: 70%。

MS ESI: $m/z = 492$, $[M+H]^+$.

步骤 4: (1*R*,3*R*)-3-(4-氨基-3-(4-(2-氟-3-甲氧基苯氧基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环己-1-醇



在一 25 毫升单口烧瓶中, 加入(1*R*,3*R*)-3-(4-氨基-3-(4-(2-氟-3-甲氧基苯氧基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环己基乙酸酯(0.25 g, 0.51 mmol), 氢氧化锂(37 mg, 1.53 mmol)和 5 毫升甲醇。所得反应液室温下搅拌过夜。TLC 监测反应结束。向反应体系中加入 5 毫升水, 二氯甲烷萃取(5 mL × 3), 合并有机相, 饱和食盐水(10 mL × 1)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 经硅胶柱(二氯甲烷: 甲醇=100: 1~100: 2)纯化, 得到产品 200 mg, 产率 88%。

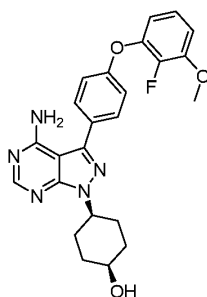
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.35(s, 1H), 7.63(d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.13(d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.07(td, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1H), 6.89-6.81(m, 1H), 6.73(ddd, $J = 8.3, 6.9, 1.5$ Hz, 1H), 5.60(br-s, 2H), 5.26(m, 1H), 4.44-4.36(m, 1H), 3.94(s, 3H), 2.52-2.24 (m, 1H), 2.29-1.95 (m, 5H), 1.84-1.80(m, 1H), 1.65-1.60(m, 1H).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): δ -152.86 (s).

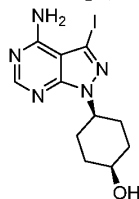
MS ESI: $m/z = 450$, $[M+H]^+$.

实施例 20

(1*s*,4*s*)-4-(4-氨基-3-(4-(2-氟-3-甲氧基苯氧基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环己-1-醇



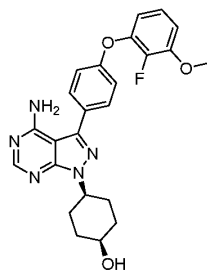
步骤 1: (1s, 4s)-4-(4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己-1-醇



5 氩气保护下, 向一干燥的 500 毫升二口烧瓶中, 加入 3-碘代-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(5.00 g, 19.16 mmol), 1,4-环己二醇(顺式: 反式=1: 0.7, 核磁含量)(4.45 g, 38.3 mmol), 三苯基膦(10.05 g, 38.31 mmol)以及超干四氢呋喃 200 毫升。将所得反应液置于冰-乙醇浴中冷却后, 向其中逐滴加入偶氮二甲酸二异丙酯(7.75 g, 38.31 mmol), 加完后, 继续反应 5 小时。LCMS 监测完全反应后, 过滤反应液中淡黄色固体, 得到 4.50 g。所得母液浓缩, 经硅胶柱(二氯甲烷: 甲醇=100: 1)纯化, 得到产品 0.80 g, 总产率: 73%。

MS ESI: $m/z = 360$, $[M+H]^+$.

步骤 2: (1s,4s)-4-(4-氨基-3-(4-(2-氟-3-甲氧基苯氧基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己-1-醇



15 在一 50 毫升二口烧瓶中, 加入(1s,4s)-4-(4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己-1-醇(80 mg, 0.22 mmol), 2-(4-(2-氟-3-甲氧基苯氧基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷(97 mg, 0.29 mmol), 碳酸钾(118 mg, 0.67 mmol), 四三苯基膦钯(51 mg, 0.05 mmol)。抽换氩气三次后, 再依次加入 1, 4-二氧六环 5 毫升和水 2.5 毫升, 并升温至回流。反应液反应 1 小时后, LCMS 监测反应结束。将反应液冷却至室温, 向其中加入 5 毫升水, 二氯甲烷萃取(5 mL $\times$ 3), 合并有机相, 饱和食盐水(5 mL $\times$ 3)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 经硅胶柱(二氯甲烷: 甲醇=100: 1)纯化, 得到产品 65 mg, 产率: 65%。

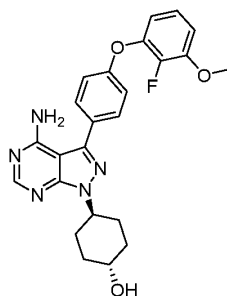
25 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.37(s, 1H), 7.63(d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.13(d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.07(td, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1H), 6.84(t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.77-6.69(m, 1H), 5.44(br-s, 2H), 4.87-4.74(m, 1H), 3.94(s, 3H), 3.82(m, 1H), 2.30-1.96(m, 6H), 1.55(m, 2H).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): δ -152.83 (s).

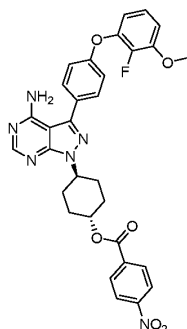
MS ESI: m/z = 450, $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 21

- 5 (1*r*,4*r*)-4-(4-氨基-3-(4-(2-氟-3-甲氧基苯氧基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环己-1-醇



步骤 1: (1*R*,4*R*)-4-(4-氨基-3-(4-(2-氟-3-甲氧基苯氧基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环己基 4-硝基苯甲酸酯

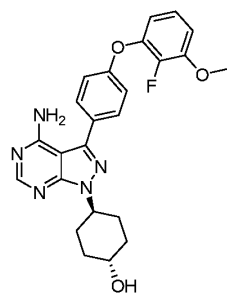


10

- 在一个烘干的 25 毫升二口烧瓶中, 加入(1*s*,4*s*)-4-(4-氨基-3-(4-(2-氟-3-甲氧基苯氧基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环己-1-醇(80 mg, 0.18 mmol), 4-硝基苯甲酸(59 mg, 0.36 mmol), 三苯基膦(93 mg, 0.36 mmol)和 5 毫升超干四氢呋喃, 并将反应液置于冰-乙醇浴中冷却。然后慢慢滴加偶氮二甲酸二异丙酯(72 mg, 0.36 mmol)。滴加完, 继续反应 3 小时。LCMS 显示
- 15 反应结束, 向反应液中加入 5 毫升水, 二氯甲烷萃取(5 mL $\times$ 3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 经硅胶柱(二氯甲烷: 甲醇=100: 1)纯化, 得到产品 80 mg, 产率: 78%。

MS ESI: m/z = 599, $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 20 步骤 2: (1*R*,4*R*)-4-(4-氨基-3-(4-(2-氟-3-甲氧基苯氧基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环己-1-醇



在一 25 毫升单口烧瓶中, 加入(1*r*,4*r*)-4-(4-氨基-3-(4-(2-氟-3-甲氧基苯氧基)苯基)-

1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环己基 4-硝基苯甲酸酯(80 mg, 0.13 mmol), LiOH(13 mg, 0.54 mmol), 甲醇 5 毫升。反应液在室温下反应 3 小时, TLC 和 LCMS 监测反应结束。向反应液中加入 5 毫升水, 二氯甲烷萃取(5 mL × 3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 经硅胶柱(展开剂: 二氯甲烷: 甲醇=100: 1-100: 2)纯化, 得到产品

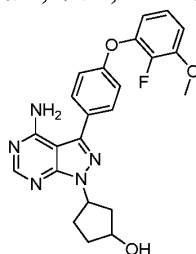
5 50 mg, 产率: 83%。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.29(s, 1H), 7.57(d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.05(d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.99(td, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.76(t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.66(dd, *J* = 8.2, 7.0 Hz, 1H), 5.52(br-s, 2H), 4.76-4.70(m, 1H), 4.07-4.05(m, 1H), 3.86(s, 3H), 2.45(qd, *J* = 12.8, 3.5 Hz, 2H), 1.94(d, *J* = 9.8 Hz, 2H), 1.81-1.76(m, 2H), 1.74-1.68(m, 2H).

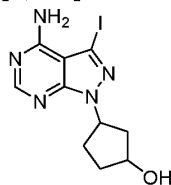
10 MS ESI: *m/z* = 450, [M+H]⁺.

实施例 22

3-(4-氨基-3-(4-(2-氟-3-甲氧基苯氧基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环戊烷-1-醇



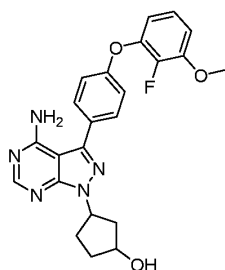
15 步骤 1: 3-(4-氨基-3-碘-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环戊烷-1-醇



氩气保护下, 向一干燥的 500 毫升二口烧瓶中, 加入 3-碘代-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺(5.00 g, 19.16 mmol), 1,3-环戊二醇(顺式和反式的混合物)(3.91 g, 38.10 mmol), 三苯基膦(10.05 g, 38.31 mmol)和超干四氢呋喃 200 毫升。将上述反应液置于冰-乙醇浴中冷却后, 向其中逐滴加入偶氮二甲酸二异丙酯(7.75 g, 38.31 mmol), 滴加完后, 继续反应 5 小时。LCMS 监测反应结束。将反应液中产生的淡黄色沉淀过滤, 得到 3.80 g。滤液浓缩, 经硅胶柱(二氯甲烷: 甲醇=100: 1~100: 2)纯化, 得到产品 200 mg, 总产率: 60%。

25 MS ESI: *m/z* = 346, [M+H]⁺.

步骤 2: 3-(4-氨基-3-(4-(2-氟-3-甲氧基苯氧基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环戊烷-1-醇



氩气保护下, 向一 50 毫升二口烧瓶中依次加入 3-(4-氨基-3-碘-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环戊烷-1-醇(0.25 g, 0.72 mmol), 2-(4-(2-氟-3-甲氧基苯氧基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷(0.32 g, 0.94 mmol), 碳酸钾(0.30 g, 2.17 mmol), 四三苯基磷钨

5 (0.17 g, 0.15 mmol), 1,4-二氧六环 20 毫升和水 10 毫升。将所得反应液升温至回流并反应 1 小时。LCMS 监测反应结束。将反应液冷却至室温, 向其中加入 10 毫升水, 二氯甲烷萃取(10 mL $\times$ 3), 合并有机相, 饱和食盐水(10 mL $\times$ 3)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 经硅胶柱(二氯甲烷: 甲醇=100: 1)纯化, 得到产品 200 mg, 产率: 63%。

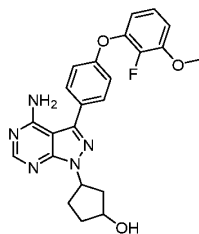
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.38(s, 1H), 7.62(d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.12(d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.08(td, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 6.84(ddd, J = 8.3, 6.9, 1.4 Hz, 1H), 6.74(ddd, J = 8.3, 6.9, 1.4 Hz, 1H), 5.75(d, J = 10.2 Hz, 1H), 5.55(br-s, 2H), 5.46(dd, J = 14.2, 8.4 Hz, 1H), 4.46-4.45(m, 1H), 3.94(s, 3H), 2.50-2.35(m, 2H), 2.32-2.23(m, 1H), 2.24-2.17(m, 1H), 2.10-2.01(m, 1H), 1.94-1.78(m, 1H).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): δ -152.82 (s).

15 MS ESI: m/z = 436, $[\text{M}+\text{H}]^+$.

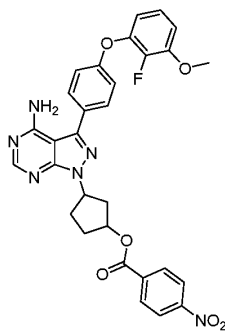
实施例 23

($\pm$)反式-3-(4-氨基-3-(4-(2-氟-3-甲氧基苯氧基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环戊基 4-硝基苯甲酸酯



20

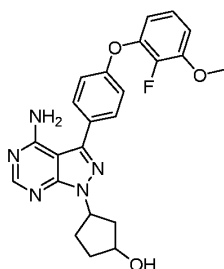
步骤 1: 3-(4-氨基-3-(4-(2-氟-3-甲氧基苯氧基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环戊基 4-硝基苯甲酸酯



在一个烘干的 25 毫升二口烧瓶中, 加入(±)顺式-3-(4-氨基-3-(4-(2-氟-3-甲氧基苯氧基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环戊烷-1-醇(50 mg, 0.12 mmol), 4-硝基苯甲酸(38 mg, 0.23 mmol), 三苯基膦(60 mg, 0.23 mmol)以及 5 毫升超干四氢呋喃。将反应液置于冰-乙醇浴中冷却。然后慢慢滴加偶氮二甲酸二异丙酯(46 mg, 0.23 mmol)。滴加完毕后, 继续反应 3 小时。LCMS 显示反应结束。向反应液中加入 5 毫升水, 二氯甲烷萃取(5 mL × 3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 经硅胶柱(二氯甲烷: 甲醇=100: 1)纯化, 得到产品 56 mg, 产率: 80%。

MS ESI: $m/z = 585$, $[M+H]^+$.

步骤 2: (±)反式-3-(4-氨基-3-(4-(2-氟-3-甲氧基苯氧基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环戊烷-1-醇



在一 25 毫升单口烧瓶中, 加入 3-(4-氨基-3-(4-(2-氟-3-甲氧基苯氧基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环戊基 4-硝基苯甲酸酯(56 mg, 0.10 mmol), LiOH(7 mg, 0.29 mmol), 甲醇 3 毫升。所得反应液在室温反应 3 小时。TLC 和 LCMS 检测反应结束。向反应液中加入 3 毫升水, 二氯甲烷萃取(3 mL × 3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 经硅胶柱(二氯甲烷: 甲醇=100: 1-100: 2)纯化, 得到产品 30 mg, 产率: 90%。

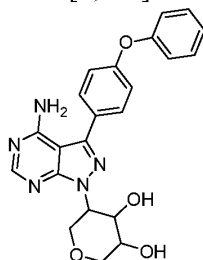
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.34(s, 1H), 7.62(d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.12(d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.07(td, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H), 6.84(t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.74(t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.82(br-s, 2H), 5.65 – 5.57(m, 1H), 4.76 – 4.63(m, 1H), 3.94(s, 3H), 2.56-2.09(m, 6H).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): δ -152.83 (s).

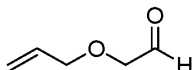
MS ESI: $m/z = 436$, $[M+H]^+$.

实施例 24

5-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)四氢-2*H*-吡喃-3,4-二醇



步骤 1: 2-(烯丙氧基)乙醛

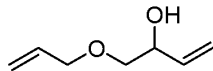


向一 100 毫升烧瓶中加入 3-(烯丙氧基)丙烷-1,2-二醇(1.00 g, 7.57 mmol), 二氯甲烷 30 毫升, 水 15 毫升。然后向反应液中加入高碘酸钠(1.94 g, 9.08 mmol), 室温搅拌。

TLC 监测反应结束。加入 20 毫升水，分液，二氯甲烷萃取(50 mL × 3)，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩后直接投下一步。

步骤 2: 1-(烯丙氧基)丁-3-烯-2-醇

5

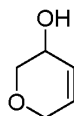


在一充分烘干的 2000 毫升三口烧瓶内，加入 2-(烯丙氧基)乙醛(15.00 g, 粗品)，超干 THF 1000 毫升，并将反应液置于冰-乙醇浴内冷却。在此温度下，向反应液中滴加乙烯基溴化镁的四氢呋喃溶液(1 M, 179.78 mL, 179.78 mmol)，1 小时后滴完。继续搅拌 4 小时，TLC 显示反应完毕。向反应体系中加入 100 毫升水淬灭反应，旋去大部分四氢呋喃。向反应瓶中加入 300 毫升二氯甲烷，100 毫升水，分液，二氯甲烷萃取(150 mL × 3)，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，经硅胶柱(石油醚：乙酸乙酯=7: 3)纯化，得到产品 7.20 g，产率：35%。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.99-5.74(m, 2H), 5.41-5.24(m, 2H), 5.20(dd, *J* = 10.7, 1.3 Hz, 2H), 4.39-4.27(m, 1H), 4.04(dt, *J* = 5.7, 1.3 Hz, 2H), 3.51(dd, *J* = 9.7, 3.4 Hz, 1H), 3.34(dd, *J* = 9.6, 8.0 Hz, 1H), 2.49(d, *J* = 3.4 Hz, 1H).

15

步骤 3: 3,6-二氢-2H-吡喃-3-醇

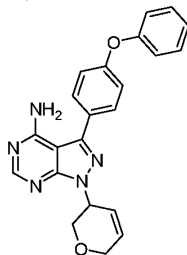


氩气保护下，向一干燥的 500 毫升三口烧瓶中，加入 1-(烯丙氧基)丁-3-烯-2-醇(7.20 g, 56.18 mmol)，350 毫升超干二氯甲烷，Grubbs 二代催化剂(1.19 g, 1.40 mmol)。反应液于室温下反应 9 小时。TLC 监测反应结束，反应液直接经硅胶柱(石油醚：乙酸乙酯=4: 1)纯化，得到产品 5.00 g，产率：90%。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.04-5.96(m, 1H), 5.96-5.90(m, 1H), 4.28-4.04(m, 2H), 3.98(dd, *J* = 5.5, 2.5 Hz, 1H), 3.85(ddd, *J* = 11.8, 2.8, 0.7 Hz, 1H), 3.75(dd, *J* = 11.8, 3.0 Hz, 1H), 1.97(d, *J* = 9.3 Hz, 1H).

25

步骤 4: 1-(3,6-二氢-2H-吡喃-3-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺



在一烘干的 25 毫升二口烧瓶内，加入 3,6-二氢-2H-吡喃-3-醇(0.14 g, 1.40 mmol)，3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺(0.42 g, 1.40 mmol)，三苯基膦(0.73 g, 2.80 mmol)，10 毫升超干四氢呋喃，并将反应液置于冰-乙醇浴内冷却。然后缓慢向瓶中滴加偶氮二甲酸二异丙酯(0.57 g, 2.80 mmol)。反应 1 小时后，LCMS 监测反应结束。向反应瓶中加入 10 毫升水，二氯甲烷萃取(20 mL × 3)，合并有机相，饱和食盐水(30 mL × 1)洗涤，无水硫酸钠干燥，过

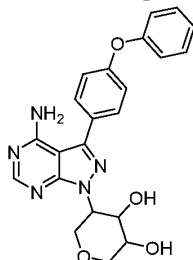
30

滤，浓缩，经硅胶柱(二氯甲烷：甲醇=40：1)纯化，得到产品 50 mg，产率：95%。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.39(s, 1H), 7.64(d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.39(dd, $J = 8.5, 7.5$ Hz, 2H), 7.22-7.10(m, 3H), 7.09-7.04(m, 2H), 6.13(ddd, $J = 10.4, 4.8, 2.2$ Hz, 1H), 6.05(dd, $J = 10.4, 2.1$ Hz, 1H), 5.63(ddd, $J = 10.1, 5.1, 2.5$ Hz, 1H), 5.52(br-s, 2H), 4.36(ddd, $J = 16.8, 5.2, 2.4$ Hz, 1H), 4.29-4.15(m, 2H), 4.08(dd, $J = 11.0, 7.4$ Hz, 1H).

MS ESI: $m/z = 386$, $[\text{M}+\text{H}]^+$.

步骤 5: 5-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)四氢-2*H*-吡喃-3,4-二醇



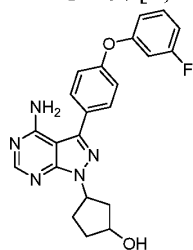
10 向一个 25 毫升二口烧瓶中加入 5 毫升去离子水，5 毫升叔丁醇， $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ (0.13 g, 0.39 mmol)， K_2CO_3 (54 mg, 0.39 mmol)， $\text{K}_2\text{OsO}_2(\text{OH})_4$ (24 mg, 0.07 mmol)和 1-(3,6-二氢-2*H*-吡喃-3-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺(50 mg, 0.13 mmol)，剧烈搅拌。反应 4 小时后经 LCMS 监测反应结束。向反应体系中加入 10 毫升乙酸乙酯，过滤，向滤液中加入 15 毫升水，分液，乙酸乙酯萃取(15 mL $\times$ 2)，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，经硅胶柱(二氯甲烷：甲醇=20：1)纯化，得到产品 18 mg，产率：36%。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.24(s, 1H), 7.66(d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.51-7.37(m, 2H), 7.15(ddd, $J = 11.1, 9.7, 4.2$ Hz, 5H), 5.00(td, $J = 10.6, 4.8$ Hz, 1H), 4.90(d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 4.85(d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.33-4.20(m, 1H), 3.86(d, $J = 8.5$ Hz, 3H), 3.65(t, $J = 11.0$ Hz, 1H), 3.57(d, $J = 11.8$ Hz, 1H).

20 MS ESI: $m/z = 420$, $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 25

3-(4-氨基-3-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环戊烷-1-醇



25 氩气保护下，向一 25 毫升二口烧瓶中依次加入 3-(4-氨基-3-碘-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环戊烷-1-醇(0.50 g, 1.45 mmol)，(4-(3-氟苯氧基)苯基)硼酸(0.40 g, 1.74 mmol)，磷酸钾(0.92 g, 4.35 mmol)，四三苯基磷钨(72 mg, 0.22 mmol)，10 毫升 1,4-二氧六环和 5 毫升水。反应液升温至回流并反应 1 小时，LCMS 显示反应结束。向反应体系中加入 10 毫升水，二氯甲烷萃取(10 mL $\times$ 3)，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，经硅胶柱(二氯甲烷：甲醇=100：1)纯化，得到产品 360 mg，产率：62%。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.39(s, 1H), 7.68(d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.33(td, $J = 8.3, 6.7$ Hz,

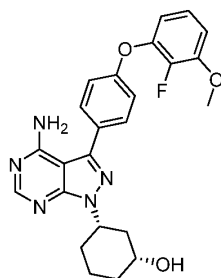
1H), 7.21-7.14 (m, 2H), 6.87(td, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 2H), 6.79(dt, $J = 10.0, 2.4$ Hz, 1H), 5.75(d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 5.56(s, 2H), 5.47(ddd, $J = 16.4, 7.3, 3.1$ Hz, 1H), 4.52-4.39(m, 1H), 2.58-2.35(m, 2H), 2.32-2.19(m, 2H), 2.09-2.04(m, 1H), 1.95-1.82(m, 1H).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): δ -110.43 (s).

5 MS ESI: $m/z = 406$, $[\text{M}+\text{H}]^+$.

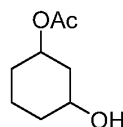
实施例 26

顺式-3-(4-氨基-3-(4-(2-氟-3-甲氧基苯氧基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环己-1-醇



10

步骤 1: 3-羟基乙酸环己酯



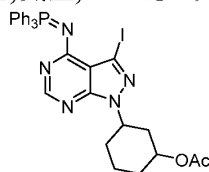
15

将 4-氯苯基乙酸酯(84.2 g, 495 mmol)溶于无水甲苯(800 mL)中, 置换氮气后, 向其中加入环己烷-1,3-二醇(38.3 g, 330 mmol)和 *Candida Antarctica* lipase B(CALB)(7.6 g), 再次置换氮气。反应液室温搅拌 16 小时, 抽滤除去固体, 滤液减压浓缩得到残余物, 残余物经柱层析(乙酸乙酯: 石油醚 = 0-100%)纯化, 得到产品 47.2 g, 产率: 91%。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 5.14-4.72 (m, 1H), 4.03-3.67(m, 1H), 2.25-2.20(m, 1H), 2.02(s, 3H), 1.91-1.59(m, 4H), 1.44-1.25(m, 3H).

20

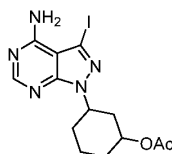
步骤 2: 3-(3-碘-4-((三苯基亚膦基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙酸环己酯



25

在氮气保护下, 将 3-碘-1H-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺(22.8 g, 27.5 mmol), 3-羟基乙酸环己酯(15.2 g, 96.2 mmol)和三苯基膦(45.8 g, 174.9 mmol)溶于无水四氢呋喃(300 mL)中, 冰浴下滴加偶氮二甲酸二异丙酯(35.3 g, 174.9 mmol), 控制滴加速度维持反应体系内温不高于 10 摄氏度。滴加完毕后, 反应液室温搅拌 16 小时。反应液减压浓缩得到残余物, 残余物经柱层析(石油醚: 乙酸乙酯 = 0-100%)纯化, 得到粗产品 35.8 g。

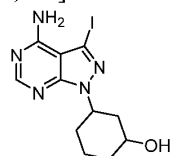
步骤 3: 3-(4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环己基乙酸酯



- 5 将 3-(3-碘-4-((三苯基亚膦基)氨基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙酸环己酯(74.1 g, 27.4 mmol)溶于 100 毫升乙酸, 并加入 100 毫升水。反应液 130 摄氏度回流 1 小时。反应液浓缩除去大部分乙酸, 加 100 毫升水稀释, 并用 80 毫升二氯甲烷萃取 2 次。有机相合并后, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到残余物, 残留物用 100 毫升甲苯带剩余溶残乙酸 3 次得到粗产品 44.5 g。

MS ESI: $m/z=402$, $[M+H]^+$

步骤 4: 3-(4-氨基-3-碘-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环己醇



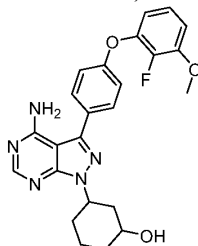
10

将(1*R*)-3-(4-氨基-3-碘-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环己基乙酸酯粗品(44.5 g, 27.4 mmol)溶于 150 毫升甲醇和 150 毫升四氢呋喃的混合溶液中, 加入一水合氢氧化锂(13.9 g, 331 mmol)。反应液于室温搅拌 16 小时。抽滤除去固体, 滤液浓缩, 硅胶柱纯化(二氯甲烷: 甲醇 = 0-100%)得到产品 8.4 g, 三步产率: 27%。

15

MS ESI: $m/z=360$, $[M+H]^+$

步骤 5: 3-(4-氨基-3-(4-(2-氟-3-甲氧基苯氧基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环己醇

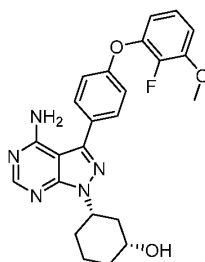


- 20 将 3-(4-氨基-3-碘-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环己醇(8.4 g, 23.4 mmol), 2-(4-(2-氟-3-甲氧基苯氧基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷(9.7 g, 28.8 mmol), 四三苯基膦钯(2.6 g, 2.3 mmol)和碳酸钾(8.1 g, 58.5 mmol)悬浮 150 毫升 1,4-二氧六环和 80 毫升水的混合溶剂中, 氮气置换三次, 120 度加热 16 小时, 反应液变澄清。反应液浓缩除去有机溶剂, 水相用 100 毫升二氯甲烷萃取 3 次, 有机相合并后, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到残余物, 残余物经硅胶柱 (二氯甲烷: 甲醇 = 0-100%) 纯化得到产品 10.3 g, 产率: 81%。

25

MS ESI: $m/z=450$, $[M+H]^+$

步骤 6: 顺式-3-(4-氨基-3-(4-(2-氟-3-甲氧基苯氧基)苯基)-1*H* 吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环己醇



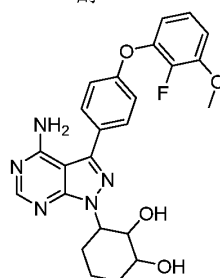
(1R)-3-(4-氨基-3-(4-(2-氟-3-甲氧基苯氧基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己醇(18.1 g, 40 mmol)经过制备 HPLC 纯化得到产品 9.3 g, 产率: 51%。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.36(s, 1H), 7.65-7.61(m, 2H), 7.13-7.04(m, 3H), 6.86-6.81(m, 1H), 6.75-6.71(m, 1H), 5.29(brs, 2H), 4.91-4.86(m, 1H), 3.93(s, 3H), 3.89-3.84(m, 1H), 2.35-2.32(m, 1H), 2.19-2.11(m, 1H), 2.20-1.91(m, 4H), 1.50-1.47 (m, 2H).

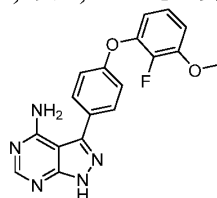
MS ESI: m/z = 450, [M+H]⁺.

实施例 27

10 3-(4-氨基-3-(4-(2-氟-3-甲氧基苯氧基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己烷-1,2-二醇



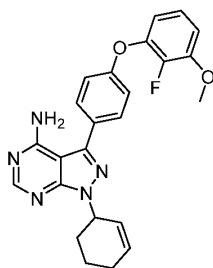
步骤 1: 3-(4-(2-氟-3-甲氧基苯氧基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺



15 将 3-碘代-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(5.0 g, 19.2 mmol), 2-(4-(2-氟-3-甲氧基苯氧基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷 (7.7 g, 23.0 mmol), PdCl₂(dppf) (1.4 g, 1.9 mmol)和磷酸钾(8.1 g, 38.3 mmol)分散在 36 毫升 N,N-二甲基甲酰胺和 18 毫升水的混合溶剂中, 氮气置换三次, 升温至 120 摄氏度, 反应 16 小时。向反应液中加入 50 毫升水, 过滤, 滤渣用甲醇(20 mL × 1)洗涤, 减压干燥得到产品 2.5 g, 产率: 37%。

20 MS ESI: m/z=352, [M+H]⁺

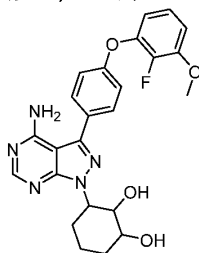
步骤 2: 1-(环己-2-烯-1-基)-3-(4-(2-氟-3-甲氧基苯氧基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺



- 在氮气保护下，将 3-(4-(2-氟-3-甲氧基苯氧基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺(351 mg, 1 mmol)，环己-2-烯醇(118 mg, 1.2 mmol)和三苯基膦(655 mg, 2.5 mmol)溶于 20 毫升无水四氢呋喃中，冰浴下滴加偶氮二甲酸二异丙酯(606 mg, 3 mmol)控制滴加速度，使反应体系温度不高于 10 摄氏度。滴加完毕后，反应液室温搅拌 16 小时。反应液减压浓缩得到残余物，残余物经反相柱层析(甲醇：二氯甲烷 = 0-100%)纯化得到产品 220 mg，产率：51%。

MS ESI: $m/z=432$, $[M+H]^+$

- 10 步骤 3: 3-(4-氨基-3-(4-(2-氟-3-甲氧基苯氧基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环己烷-1,2-二醇



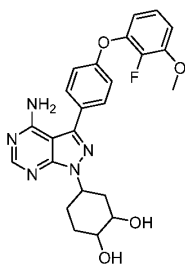
- 在氮气保护下，将 1-(环己-2-烯-1-基)-3-(4-(2-氟-3-甲氧基苯氧基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺(200 mg, 0.46 mmol)，*N*-甲基吗啉-*N*-氧化物(108 mg, 0.92 mmol)溶于 10 毫升叔丁醇和 5 毫升水混合溶剂中，冰浴下加入钨酸钾(0.5 mg, 0.0014 mmol)，反应液室温搅拌 16 小时。向反应液中加入 10 毫升饱和亚硫酸，并用乙酸乙酯(10 mL × 2)萃取，有机相合并后，无水硫酸钠干燥，减压浓缩得到残余物，残余物经过制备 HPLC 纯化得到产品 110 mg，产率：52%。

- ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.19(s, 1H), 7.64-7.66(m, 2H), 7.2-7.0(m, 6H), 4.9 - 4.87(m, 1H), 4.60(s, 1H), 4.45-4.43(m, 2H), 3.99-3.97(m, 2H), 3.89(s, 3H), 1.94-1.90(m, 1H), 1.81-1.76(m, 3H), 1.55-1.49(m, 2H).

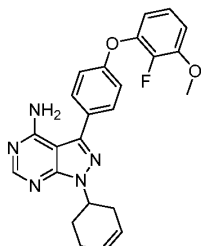
MS ESI: $m/z=466$, $[M+H]^+$

实施例 28

- 25 4-(4-氨基-3-(4-(2-氟-3-甲氧基苯氧基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环己烷-1,2-二醇



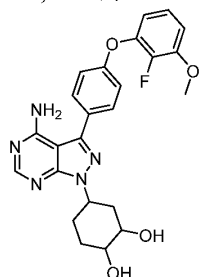
步骤 1: 1-(环己-2-烯-1-基)-3-(4-(2-氟-3-甲氧基苯氧基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺



在氮气保护下, 将 3-(4-(2-氟-3-甲氧基苯氧基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(50 mg, 0.14 mmol), 环己-3-烯醇(17 mg, 0.17 mmol)和三苯基膦(74 mg, 0.28 mmol)溶于 3 毫升无水四氢呋喃中, 冰浴下滴加偶氮二甲酸二异丙酯(57 mg, 0.28 mmol)控制滴加速度控制反应体系内部温度不高于 10 度。滴加完毕后, 反应液室温搅拌 16 小时。反应液减压浓缩得到残余物, 残余物经柱层析(甲醇: 二氯甲烷 = 0-100%)纯化得到产品 30 mg, 产率: 50%。

MS ESI: $m/z=432$, $[M+H]^+$

步骤 2: 4-(4-氨基-3-(4-(2-氟-3-甲氧基苯氧基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己烷-1,2-二醇



在氮气保护下, 将 1-(环己-2-烯-1-基)-3-(4-(2-氟-3-甲氧基苯氧基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(30 mg, 0.070 mmol), N-甲基吗啉-N-氧化物(10 mg, 0.084 mmol)溶于 2 毫升叔丁醇和 0.5 毫升水混合溶剂中, 冰浴下向反应体系中加入钨酸钾(0.5 mg, 0.0014 mmol), 反应液室温搅拌 16 小时。向反应液中加入 10 毫升饱和亚硫酸, 反应体系用乙酸乙酯(10 mL $\times$ 2)萃取, 有机相合并后, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到残余物, 残余物经过制备 HPLC 纯化, 得到产品 **Peak 1**: 3 mg, 产率: 9%; 及产品 **Peak 2**: 3 mg, 产率: 9%。

Peak 1:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.38(s, 1H), 7.65-7.61(m, 2H), 7.14-7.11(m, 2H), 7.09-7.05(m, 1H), 6.86-6.82(m, 1H), 6.76-6.72(m, 1H), 5.52(s, 2H), 5.14-4.97(m, 1H), 4.44(brs, 1H), 3.96-3.94(m, 4H), 3.86-3.80(m, 1H), 2.67-2.61(m, 1H) 2.57-2.48(m, 1H), 2.25-2.19(m, 2H), 1.94-1.84(m, 2H), 1.73-1.66(m, 1H).

MS ESI: $m/z=466$, $[M+H]^+$

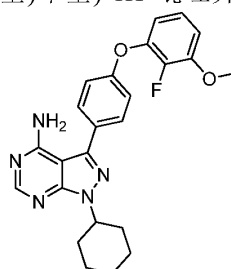
Peak 2:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.37(s, 1H), 7.64-7.60(m, 2H), 7.14-7.10(m, 2H), 7.08-7.04(m, 1H), 6.86-6.82(m, 1H), 6.76-6.71(m, 1H), 5.39(s, 2H), 5.26-5.20(m, 1H), 4.22(brs, 1H), 3.99(m, 3H), 3.87-3.84(m, 1H), 2.42-2.36(m, 1H), 2.31-2.35(m, 2H), 2.17-2.06(m, 2H), 1.96-1.88(m, 2H).

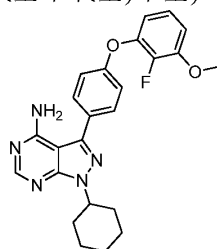
MS ESI: $m/z=466$, $[M+H]^+$

实施例 29(对比化合物)

1-环己基-3-(4-(2-氟-3-甲氧基苯氧基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺



步骤 1: 1-环己基-3-(4-(2-氟-3-甲氧基苯氧基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺



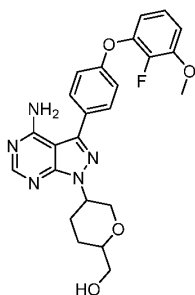
将 1-(环己-2-烯-1-基)-3-(4-(2-氟-3-甲氧基苯氧基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺(190 mg, 0.44 mmol), 溶于 20 毫升甲醇中, 加入 10%湿钯碳(20 mg), 氢气(15 psi)置换三次后室温反应过夜。硅藻土过滤, 滤液浓缩得到残余物, 残余物经制备 HPLC 纯化得到产品 130 mg, 产率: 68%。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.37(s, 1H), 7.65-7.63(m, 2H), 7.14-7.06(m, 2H), 7.04(m, 1H), 6.85-6.81(m, 1H), 6.75-6.70(m, 1H), 5.43(s, 2H), 4.78-7.75(m, 1H), 3.99(s, 3H), 2.11-2.02(m, 4H), 1.95-1.91(m, 2H), 1.77-1.74(m, 1H), 1.54-1.49(m, 2H), 1.34-1.31(m, 1H).

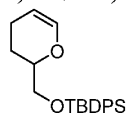
MS ESI: $m/z=434$, $[M+H]^+$

实施例 30

(5-(4-氨基-3-(4-(2-氟-3-甲氧基苯氧基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)四氢-2*H*-吡喃-2-基)甲醇



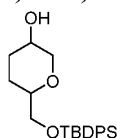
步骤 1: 叔丁基((3,4-二氢-2H-吡喃-2-基)甲氧基)二苯基硅烷



将(3,4-二氢-2H-吡喃-2-基)甲醇(1.0 g, 8.7 mmol)溶解到二氯甲烷(20 mL)中, 将叔丁基二苯基氯硅烷(3.35 g, 12.2 mmol), 咪唑(1.43 g, 20.3 mmol)依次加入到反应体系中, 该反应体系在室温条件下搅拌过夜。将二氯甲烷(50 mL)加入到反应液, 用水(100 mL × 1)洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到残余物, 残余物经柱层析(乙酸乙酯: 石油醚 = 0-100%)纯化, 得到产品 2.3 g, 产率: 75%。

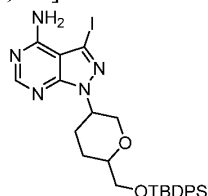
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.71-7.68(m, 4H), 7.45-7.37(m, 6H), 6.37-6.35(d, *J* = 8 Hz, 1H), 4.68-4.65(m, 1H), 3.96-3.93(m, 1H), 3.83-3.77(m, 1H), 3.71-3.67(m, 1H), 2.08-2.00(m, 1H), 1.99-1.92(m, 2H), 1.74-1.71(m, 1H), 1.02(s, 9H).

步骤 2: 6-(((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)甲基)四氢-2H-吡喃-3-醇



将叔丁基((3,4-二氢-2H-吡喃-2-基)甲氧基)二苯基硅烷(1.3 g, 3.7 mmol)加入到四氢呋喃(20 mL)中, 氮气保护下, 降温至-78 摄氏度后, 将硼烷二甲硫醚络合物(1.8 mL, 10 M, 18.0 mmol)滴加到反应液中, 滴加完毕后, 自然升至室温搅拌过夜。向反应体系中缓慢滴加 1N 的氢氧化钠水溶液至无硼烷气体放出后, 加入 30%双氧水(5 mL)至反应液中, 反应液在 45 摄氏度搅拌 2 小时。向反应体系中加入水(50 mL)后用乙酸乙酯(50 mL × 1)萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到残余物, 残余物经反相柱层析(乙腈: 水 = 5-95%)纯化, 得到产品 1.0 g, 产率: 73%。

步骤 3: 1-(6-(((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺



25

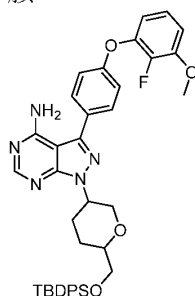
将 3-碘代-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(0.3g, 1.15 mmol) 加入到四氢呋喃(20 mL)中, 氮气保护下, 将 6-(((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)甲基)四氢-2H-吡喃-3-醇(555 mg, 1.50

mmol), 三苯基膦(753mg, 2.87mmol)加入到反应液, 0 摄氏度下将偶氮二甲酸二异丙酯(697 mg, 3.45 mmol)滴加到反应液中, 反应体系在室温条件下搅拌过夜。减压浓缩得到残余物, 残余物经反相柱层析(乙腈: 水 = 5-95%)纯化得到产品 330 mg, 产率: 47%。

MS ESI: $m/z=614$, $[M+H]^+$

5

步骤 4: 1-(6-(((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)-3-(4-(2-氟-3-甲氧基苯氧基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺



10 将 1-(6-(((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)-3-碘-1H-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺(16.4 g, 26.8 mmol)加入到 1,4 二氧六环(160 mL)和水(40 mL) 的混合溶剂中, 将 2-(4-(2-氟-3-甲氧基苯氧基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷(8.95 g, 26.8 mmol), 碳酸钾(11.1 g, 80.4 mmol)加入到反应体系中, 氮气保护下, 将四(三苯基膦)钯(1.55 g, 1.34 mmol)加入反应液, 该反应体系在 100 摄氏度搅拌过夜。减压浓缩得到残余物, 残余物经柱层析(甲醇: 二氯甲烷 = 0-100%)纯化, 得到产品 **Peak 1**: 1.4 g, 产率: 7%; 及产品 **Peak**
15 **2**: 1.0 g, 产率: 5%。

Peak 1:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.34 (s, 1H), 7.68-7.65(m, 4H), 7.62-7.60(m, 2H), 7.41-7.32(m, 6H), 7.11-7.09(m, 2H), 7.07-7.04(m, 1H), 6.86-6.82 (m, 1H), 6.76-6.72(m, 1H), 5.57(brs, 2H), 4.83-4.82(m, 1H), 4.49-4.45(m, 1H), 3.94(s, 3H), 3.87-3.82(m, 2H), 3.71-3.69(m, 2H), 2.62-2.57(m, 1H), 2.28-2.22(m, 1H), 2.14-2.08 (m, 1H), 1.82(m, 1H), 1.03(s, 9H).
20

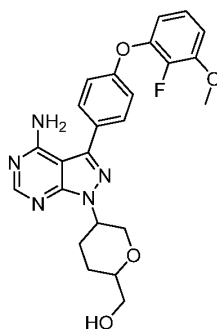
MS ESI: $m/z=704$, $[M+H]^+$

Peak 2:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.36(s, 1H), 7.71-7.68(m, 4H), 7.64-7.61(m, 2H), 7.44-7.37(m, 6H), 7.14-7.12(m, 2H), 7.09-7.04(m, 1H), 6.86-6.81(m, 1H), 6.76-6.72 (m, 1H), 5.51(brs, 2H), 4.97-4.92(m, 1H), 4.16-4.11(m, 1H), 4.00-3.94(m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.81-3.77(m, 1H), 3.66-3.60(m, 2H), 2.46-2.36(m, 1H), 2.26-2.23(m, 1H), 1.95(m, 1H), 1.70-1.60(m, 1H), 1.07(s, 9H).
25

MS ESI: $m/z=704$, $[M+H]^+$

30 步骤 5: (5-(4-氨基-3-(4-(2-氟-3-甲氧基苯氧基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)四氢-2H-吡喃-2-基)甲醇



将 1-(6-(((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)甲基)四氢-2*H*-吡喃-3-基)-3-(4-(2-氟-3-甲氧基苯氧基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺 **Peak 1** (1.4 g, 2.0 mmol) 加入到四氢呋喃(20 mL)中, 将四丁基氟化铵的四氢呋喃溶液(2.6 mL, 1M, 2.6 mmol)加入到反应液, 在室温条件下搅拌过夜。减压浓缩得到残余物, 残余物经反相柱层析(乙腈: 水 = 5-95%)纯化, 并且经手性 SFC 纯化得到产品 **Peak 1-1**: 400 mg, 产率: 43%, 及产品 **Peak 1-2**: 400 mg, 产率: 43%。

Peak 1-1:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.35(s, 1H), 7.65-7.63(m, 2H), 7.13-7.05(m, 3H), 6.86-6.82(m, 1H), 6.77-6.72(m, 1H), 5.73(s, 2H), 4.89(s, 1H), 4.57-4.54(m, 1H), 3.97-3.93(m, 1H), 3.93(s, 3H), 3.74-3.66(m, 3H), 2.61-2.56(m, 1H), 2.33-2.30(m, 1H), 2.20-2.00(m, 1H), 1.57-1.59(m, 1H).

MS ESI: m/z=466, [M+H]⁺

Peak 1-2:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.37(s, 1H), 7.65-7.63(m, 2H), 7.13-7.05(m, 3H), 6.86-6.82(m, 1H), 6.77-6.72(m, 1H), 5.73(s, 2H), 4.89(s, 1H), 4.57-4.54(m, 1H), 3.97-3.93(m, 1H), 3.93(s, 3H), 3.74-3.66(m, 3H), 2.61-2.56(m, 1H), 2.33-2.30(m, 1H), 2.20-2.00(m, 1H), 1.57-1.59(m, 1H).

MS ESI: m/z=466, [M+H]⁺

将 1-(6-(((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)甲基)四氢-2*H*-吡喃-3-基)-3-(4-(2-氟-3-甲氧基苯氧基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺 **Peak 2** (1.0 g, 1.4 mmol) 加入到四氢呋喃(20 mL)中, 将四丁基氟化铵的四氢呋喃溶液(1.8 mL, 1M, 1.8 mmol)加入到反应液, 在室温条件下搅拌过夜。减压浓缩得到残余物, 残余物经反相柱层析(乙腈: 水 = 5-95%)纯化, 并且经手性 SFC 纯化得到产品 **Peak 2-1**: 200 mg, 产率: 30%, 及产品 **Peak 2-2**: 200 mg, 产率: 30%。

Peak 2-1

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.35(s, 1H), 7.63-7.60(m, 2H), 7.14-7.05(m, 3H), 6.87-6.83(m, 1H), 6.74-6.72(m, 1H), 5.74(s, 2H), 4.89-4.63(m, 1H), 4.20-4.16(m, 1H), 4.03-3.97(m, 1H), 3.97(s, 3H), 3.71-3.58(m, 3H), 2.46-2.42(m, 1H), 2.27-2.24(m, 1H), 1.83-1.80(m, 1H), 1.73-1.72(m, 1H).

MS ESI: m/z=466, [M+H]⁺

Peak 2-2:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.35(s, 1H), 7.63-7.60(m, 2H), 7.14-7.05(m, 3H), 6.87-6.83(m, 1H), 6.74-6.72(m, 1H), 5.74(s, 2H), 4.89-4.63(m, 1H), 4.20-4.16(m, 1H), 4.03-3.97(m,

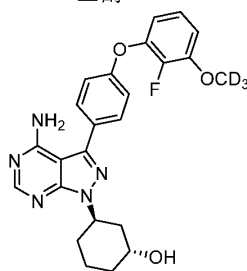
1H), 3.97(s, 3H), 3.71-3.58(m, 3H), 2.46-2.42(m, 1H), 2.27-2.24(m, 1H), 1.83-1.80(m, 1H), 1.73-1.72(m, 1H).

MS ESI: $m/z=466$, $[M+H]^+$

5 实施例 31

(1*R*,3*R*)-3-(4-氨基-3-(4-(2-氟-3-(甲氧基-*d*3)苯氧基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环

己醇



10 步骤 1: 1-氟-2-(甲氧基-*d*3)苯

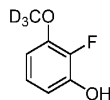


氮气保护, 冰浴下向 2-氟苯酚(2.0 g, 17.9 mmol), 三苯基膦(7.2 g, 35.8 mmol)和氘代甲醇-*d*4(946 mg, 26.8 mmol) 的无水四氢呋喃(20 mL)溶液中逐滴加入偶氮二甲酸二异丙酯(7.2 g, 35.8 mmol)后室温反应过夜。反应体系减压浓缩得到残余物, 残余物经柱层析(乙酸乙酯: 石油醚 = 0-100%)纯化, 得到产品 1.1 g, 产率: 35%。

15 石油醚 = 0-100%)纯化, 得到产品 1.1 g, 产率: 35%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.16-7.04 (m, 2H), 7.03-6.90 (m, 2H).

步骤 2: 2-氟-3-(甲氧基-*d*3)苯酚

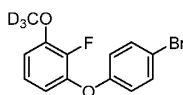


20 在氮气保护下, 将 1-氟-2-(甲氧基-*d*3)苯(1.3 g, 10.3 mmol)和 五甲基二亚乙基三胺(2.6 mL, 12.4 mmol)溶解在无水四氢呋喃(15 mL)中。反应体系降温至-78 摄氏度, 缓慢滴加正丁基锂正己烷溶液(5.0 mL, 2.5M, 12.4 mmol), 继续反应 2 小时后, 维持此温度, 缓慢滴加硼酸三异丙酯(2.9 mL, 12.4 mmol)。自然恢复至室温后继续反应 16 小时。向反应体系中滴加乙酸(0.9 mL, 10.5 mmol)淬灭反应, 滴加完毕后, 反应瓶置于冰水浴中, 滴加 30%双氧水

25 (1.6 mL, 2.4 mmol)。反应中析出大量黏稠固体。反应混合物在室温下搅拌 30 分钟, 向反应体系中加入水(20 mL)稀释后, 用乙酸乙酯(20 mL $\times$ 2)萃取。有机相合并后用饱和亚硫酸氢钠溶液(30 mL $\times$ 1)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到残余物。残留物经柱层析(石油醚: 乙酸乙酯 = 0-100%)纯化得到产品 636 mg, 产率: 48%。

30 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.02-6.96 (m, 1H), 6.71-6.65 (m, 1H), 6.61-6.56 (m, 1H), 5.36 (brs, 1H).

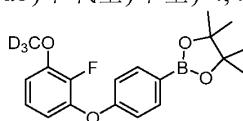
步骤 3: 1-(4-溴苯氧基)-2-氟-3-(甲氧基-*d*3)苯



- 5 将 2-氟-3-(甲氧基-*d*3)苯酚(636 mg, 4.4 mmol), 4-溴苯硼酸(1.3 g, 6.6 mmol), 无水醋酸铜(798 mg, 4.4 mmol)和干燥的粉末状 4A 分子筛(3.0 g)分散在二氯甲烷(10 mL)中, 缓慢滴加三乙胺(887 mg, 8.8 mmol)。反应液在氧气氛围下(15 psi), 室温反应 16 小时。反应液经硅藻土过滤除去不溶物, 滤液减压浓缩得到残余物, 残余物经柱层析(石油醚: 乙酸乙酯 = 0-100%)纯化, 得到产品 1.0 g, 产率: 77%。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.47-7.44 (m, 2H), 7.09-7.07 (m, 1H), 6.92-6.90 (m, 2H), 6.86-6.71 (m, 1H), 6.68-6.66 (m, 1H).

- 10 步骤 4: 2-(4-(2-氟-3-(甲氧基-*d*3)苯氧基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊烷

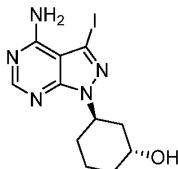


- 15 将 1-(4-溴苯氧基)-2-氟-3-(甲氧基-*d*3)苯(1.0 g, 3.3 mmol), 联硼酸频那醇酯(1.0 g, 4.0 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (219 mg, 0.3 mmol)和乙酸钾(655 mg, 6.7 mmol)分散在 1,4-二氧六环(15 mL)中, 置换氮气三次后, 升温至 110 摄氏度反应 16 小时。反应体系降温后, 硅藻土过滤除去不溶物, 滤液减压浓缩得到残余物, 残余物经柱层析 (乙酸乙酯: 石油醚 = 0-100%)纯化, 得到产品 940 mg, 产率: 78%。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.83 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.09-6.99 (m, 3H), 6.85-6.80 (m, 1H), 6.73-6.67 (m, 1H), 1.38 (s, 12H).

20

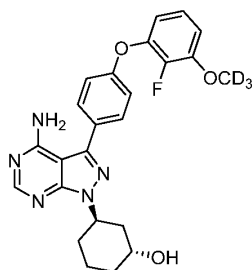
- 步骤 5: (1*R*,3*R*)-3-(4-氨基-3-碘-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环己醇



- 25 将(1*R*,3*R*)-3-(4-氨基-3-碘-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环己基乙酸酯粗品溶于甲醇(40 mL)和四氢呋喃(40 mL)的混合溶液中, 加入一水合氢氧化锂(1.6 g, 39.2 mmol)。反应液于室温搅拌 16 小时。抽滤除去固体, 滤液减压浓缩得到残余物, 残余物经柱层析(二氯甲烷: 甲醇 = 0-100%)纯化得到产品 910 mg。

MS ESI: m/z =360, $[\text{M}+\text{H}]^+$

- 30 步骤 6: (1*R*,3*S*)-3-(4-氨基-3-(4-(2-氟-3-(甲氧基-*d*3)苯氧基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环己醇



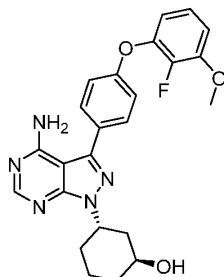
将(1*R*,3*R*)-3-(4-氨基-3-碘-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环己醇(300 mg, 0.84 mmol), 2-(4-(2-氟-3-(甲氧基-*d*3)苯氧基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊环(347 mg, 1.0 mmol), 四三苯基磷钨(92 mg, 0.08 mmol)和碳酸钾(231 mg, 1.68 mmol)分散在 1,4-二氧六环(15 mL)和水(1 mL)的混合溶剂中, 置换氮气三次后, 升温至 120 度反应 16 小时。反应体系降温后, 减压浓缩除去有机溶剂, 水相用二氯甲烷(20 mL × 2)萃取, 有机相合并后, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到残余物。残余物经过制备 HPLC 纯化得到产品 110 mg, 产率: 29%。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.13 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.09-7.03 (m, 1H), 6.85-6.80 (m, 1H), 6.74-6.70 (m, 1H), 5.58 (brs, 2H), 5.29-5.23 (m, 1H), 4.40 (s, 1H), 2.39-2.32 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 3H), 1.98-1.73 (m, 3H), 1.67-1.60 (m, 1H).

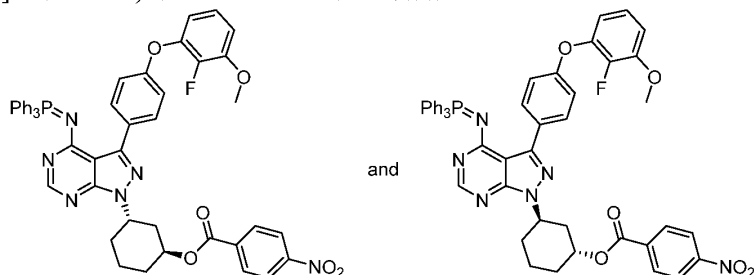
MS ESI: *m/z*=453, [M+H]⁺

实施例 32

(1*S*,3*S*)-3-(4-氨基-3-(4-(2-氟-3-甲氧基苯氧基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环己醇



步骤 1: 反式-3-(3-(4-(2-氟-3-甲氧基苯氧基)苯基)-4-((三苯基-15-膦叉基)氨基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环己基 4-硝基苯甲酸酯



20

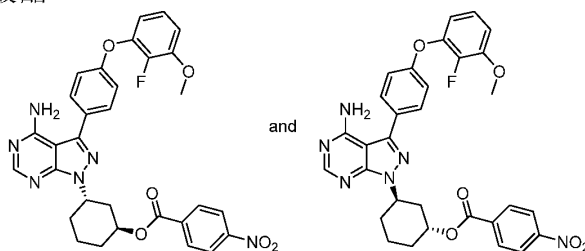
将顺式-3-(4-氨基-3-(4-(2-氟-3-甲氧基苯氧基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环己-1-醇(3.3 g, 9.55 mmol)溶于四氢呋喃(60 mL)中, 向其中依次加入对硝基苯甲酸(1.60 g, 9.55 mmol), 三苯基磷(4.81 g, 18.38 mmol)后, 降温至 0 摄氏度, 氮气保护下, 滴加偶氮二甲酸二异丙酯(4.45 g, 22.05 mmol), 滴加完毕后, 自然恢复至室温反应 2 小时

后, 向反应体系中加入饱和食盐水(100 mL)淬灭反应, 二氯甲烷(50 mL x 3)萃取, 有机相合并后, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到残余物, 残余物经柱层析(石油醚: 乙酸乙酯 = 0-100%)纯化得到粗产品 6.8 g。

MS ESI: $m/z=859$, $[M+H]^+$

5

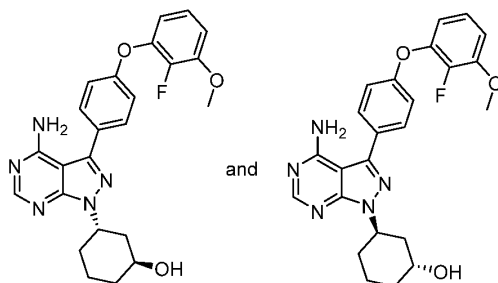
步骤 2: 反式-3-(4-氨基-3-(4-(2-氟-3-甲氧基苯氧基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环己基 4-硝基苯甲酸酯



10 将反式-3-(3-(4-(2-氟-3-甲氧基苯氧基)苯基)-4-((三苯基-15-膦叉基)氨基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环己基 4-硝基苯甲酸酯粗品(5.6 g)溶于乙酸(20 mL)中, 并向其中加入水(100 mL)稀释后, 升温至 130 摄氏度, 回流反应 12 小时。反应液减压浓缩除去大部分溶剂, 向体系中加入水(100 mL)后, 用二氯甲烷(50 mL x 3)萃取, 有机相合并后, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到残余物, 残余物用甲苯(100 mL x 3)带剩余的溶残乙酸, 得到粗产品 6.8 g。

15 MS ESI: $m/z=599$, $[M+H]^+$

步骤 3: 反式-3-(4-氨基-3-(4-(2-氟-3-甲氧基苯氧基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环己醇

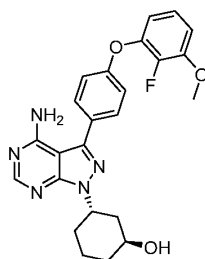


20 将反式(*trans*)-3-(4-氨基-3-(4-(2-氟-3-甲氧基苯氧基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环己基 4-硝基苯甲酸酯粗品(6.8 g) 四氢呋喃(40 mL)和水(10 mL)的混合溶液中, 向其中加入氢氧化锂一水合物(1.0 g, 23.8 mmol)。室温反应 2 小时后, 向反应体系中加入饱和氯化钠溶液(100 mL), 并用二氯甲烷(100 mL x 3)萃取, 有机相合并后, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到残余物, 残余物经柱层析 (二氯甲烷: 甲醇 = 0-100%)纯化得到产品 1.6 g, 三步产率: 48.5%。

25

MS ESI: $m/z=450$, $[M+H]^+$

步骤 4: (1*S*,3*S*)-3-(4-氨基-3-(4-(2-氟-3-甲氧基苯氧基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环己醇



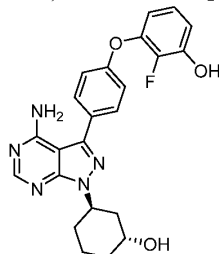
将反式-3-(4-氨基-3-(4-(2-氟-3-甲氧基苯氧基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环己醇(1.6 g, 3.56 mmol)经手性 SFC 制备纯化得到产品 640 mg, 产率: 80%。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.37 (s, 1H), 7.65-7.62 (m, 2H), 7.14-7.04 (m, 3H), 6.85-6.81 (m, 1H), 6.75-6.71 (m, 1H), 5.41 (brs, 2H), 5.25 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.36-2.33 (m, 1H), 2.14-2.01 (m, 4H), 1.80-1.77 (m, 2H), 1.66 (m, 1H).

MS ESI: *m/z*=450, [M+H]⁺

实施例 33

(1*R*,3*R*)-3-(4-(4-氨基-1-(3-羟基环己基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-3-基)苯氧基)-2-氟苯酚



将(1*R*,3*R*)-3-(4-氨基-3-(4-(2-氟-3-甲氧基苯氧基)苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)环己醇(450 mg, 1.0 mmol)溶于二氯甲烷(10 mL)中, 降温至 0 摄氏度, 向其中缓慢滴加 1*N* 三溴化硼的二氯甲烷溶液(1.5 mL, 1.5 mmol), 自然升至室温反应 1 小时, 向反应体系中加入二氯甲烷(50 mL)稀释, 并用饱和碳酸氢钠溶液 (100 mL x 3) 洗涤, 有机相使用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到残余物, 残余物经制备 HPLC 纯化得到产品 240 mg, 产率: 55%。

¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): 11.12 (brs, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.03-6.99 (m, 1H), 6.86-6.81 (m, 1H), 6.67-6.63 (m, 1H), 7.21-6.33 (m, 2H), 5.12-5.06 (m, 1H), 4.64 (brs, 1H), 4.14 (brs, 1H), 2.18-2.07 (m, 1H), 1.92-1.83 (m, 4H), 1.69-1.59 (m, 2H), 1.51-1.45 (m, 1H).

MS ESI: *m/z*=436, [M+H]⁺

生物化学评价

式 A 化合物的 BTK/BTK(C481S)抑制活性在美国宾夕法尼亚州马尔文市大峡谷干道的反应生物公司(Reaction Biology Corporation, One Great Valley Parkway, Malvern, PA, USA)测定。使用人全长的 BTK/BTK(C481S)酶, 底物为 20 μM 的肽底物 [KVEKIGEGTYGVVYK]。测定用的 ATP 浓度为 10 μM, 星形孢菌素用作标准品, IC₅₀ 为 3.94 nM。

如下表 1 为诸实施例化合物对 BTK/BTK(C481S)酶的抑制活性

化合物	抑制剂测试浓度 5 nM, ATP 浓度 10uM	
	BTK 抑制率 (%)	BTK(C481S)抑制率 (%)
实施例 1	60	-
实施例 2	50	-
实施例 5	62	53
实施例 6	70	63
实施例 8A	82	66
实施例 8B	-	-
实施例 9A	57	77
实施例 9B	46	63
实施例 10	63	72
实施例 15	55	-

其中, 一些实施例在 BTK/BTK(C481S)酶上的 IC₅₀ 值如下表 2 所示:

化合物	IC ₅₀ (nM)	
	BTK	BTK(C481S)
实施例 1	8.1 ^b	3.4 ^b
实施例 8A	2.5 ^c	0.7 ^c
实施例 15	3.8 ^c	1.7 ^c
实施例 16	18.8 ^a	-
实施例 17	24.1 ^a	-
实施例 18	49.1 ^a	-
实施例 19	24.9 ^a	-
实施例 20	5 ^b	0.9 ^b
实施例 21	16.0 ^a	-
实施例 22	3.5 ^b	1 ^b
实施例 23	14.3 ^a	-
实施例 24	-	-
实施例 25	26.9 ^a	-
实施例 26	-	-
实施例 27	-	-
实施例 28	1.7 ^d	0.6 ^d
实施例 29 (对照化合物)	64.1 ^a	-
实施例 30 Peak1-1	3.8 ^d	3.7 ^d
实施例 30 Peak1-2	8.5 ^d	6.7 ^d
实施例 30 Peak2-1	1.8 ^d	1.1 ^d
实施例 30 Peak2-2	5.0 ^d	2.8 ^d
实施例 31	-	-
实施例 32	2.6 ^d	0.9 ^d
实施例 33	19.2 ^a	-

(a) 标记的实施例中 ATP 的浓度为 30 uM; (b) 标记的实施例中 ATP 的浓度为 100 uM; (c) 标记的实施例中 ATP 的浓度为 10 uM; (d) 标记的实施例中 ATP 的浓度为 50 uM; “-”表示没有测试。

结果显示，相较于环上无含羟基取代基的对照化合物 29，本申请的各个化合物展现出更好的针对 BTK（野生型和突变型）的抑制活性。

采用 CellTiter-Glo 方法检测实施例对体外培养的人弥漫大 B 淋巴瘤细胞 TMD8 的抑制活性，IC₅₀ 值如下表 3 所示。

如下表 3 为诸实施例化合物对 TMD8 细胞的抑制活性

化合物	IC ₅₀ (nM)
实施例 1	20
实施例 3A	208
实施例 3B	200
实施例 5	29
实施例 6	17
实施例 7	504
实施例 8A	90
实施例 9A	72
实施例 9B	37
实施例 10	145
实施例 16	41
实施例 17	33
实施例 18	183
实施例 19	0.5
实施例 20	8.6
实施例 22	8

体内药效学评价

在人弥漫大 B 淋巴瘤 TMD8 细胞 NOD/SCID 小鼠皮下移植瘤模型中，检测实施例 1 对肿瘤生长的抑制作用，肿瘤体积及动物体重如下图 1 及图 2 所示。实施例 1 在 30 mg/kg 剂量下每天口服给药一次，或在 10→5mg/kg 剂量下每天口服给药两次，对 TMD8 皮下移植瘤的生长具有明显抑制作用，给药 22 天后对肿瘤生长的抑制率（TGI）分别为 49.6%和 52.7%。实施例 1 在 30 mg/kg 剂量下每天口服给药一次对动物体重无明显影响，在 10 mg/kg 剂量下每天口服给药两次、连续给药 8 天后，动物体重有所下降，故调整剂量至 5 mg/kg，继续给药 14 天。

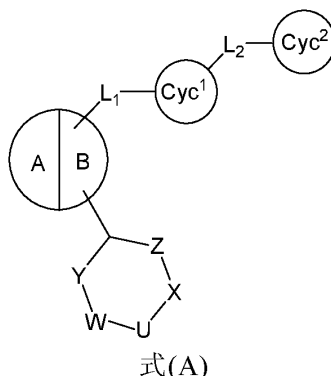
图 1 显示了给药期间溶剂对照及各给药组 TMD8 皮下异种移植瘤体积（平均值±标准差）。结果显示，在初次给药 22 天后，本发明化合物表现出了显著的治疗效果，且其治疗效果与阳性药物依鲁替尼相当。

图 2 显示了给药期间溶剂对照及各给药组动物体重（平均值±标准差）的变化。结果显示，本发明实施例 1 化合物在表现出显著的抗肿瘤效果同时，并没有对动物体重产生明显影响。

根据实验结果，本发明实施例 1 具有显著的抗肿瘤效果，显著的抑制了肿瘤的生长而没有对动物体重产生明显影响。

权 利 要 求

1. 一种如下式(A)所示的化合物, 或其药学上可接受的盐,



5

其中:

A 环和 B 环互相并联, 且各自独立地为取代或未取代的 5-15 元杂环或杂芳环;

10 Cyc¹ 选自下组: 取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基、取代或未取代的 C₃-C₁₀ 环烷基、取代或未取代的 C₂-C₆ 烯基、取代或未取代的 C₃-C₁₀ 环烯基、取代的或未取代的 5-15 元杂环基、取代的或未取代的 5-15 元杂芳基、取代或未取代的 C₆-C₁₀ 芳基;

Cyc² 选自下组: 取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基、取代或未取代的 C₃-C₁₀ 环烷基、取代或未取代的 C₂-C₆ 烯基、取代或未取代的 C₃-C₁₀ 环烯基、取代的或未取代的 5-15 元杂环基、取代的或未取代的 5-15 元杂芳基、取代或未取代的 C₆-C₁₀ 芳基;

15 L₁、L₂ 各自独立地选自下组: 化学键、N、O、S、-S(=O)、-S(=O)₂、C(=O)、-C(O)NH-;

Z 为(CR²R³)_n, n 为 0、1、2、3、4、5 或 6;

Y 为(CR⁴R⁵)_m, m 为 0、1、2、3、4、5 或 6;

U 为(CR⁶R⁷)_r, r 为 0、1、2 或 3;

且 n、m 和 r 不同时为 0;

20 R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶ 和 R⁷ 各自独立地选自下组: H、NH₂、OH、卤素、取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基; 或 R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷ 和 R⁸ 中任意两个与其相连的碳原子以及间隔的环骨架原子共同形成 C₃-C₈ 碳环, 或 4-8 元的杂环, 其中, 所述杂环的杂原子选自: S、O、或 NR^f; R^f 为 H、C₁-C₁₀ 烷基、C₃-C₁₀ 环烷基、C₆-C₂₀ 芳基、或 C₃-C₁₄ 杂芳基; 且 R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸ 和 R⁹ 中至少有一个是 OH 或-[C(R¹⁰)(R¹¹)]_k-OH;

25 W 选自下组: N、O、S 或化学键;

X 为-C(R⁸R⁹)-;

R⁸ 选自下组: H、取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基、取代或未取代的 C₃-C₁₀ 环烷基、取代或未取代的 C₆-C₂₀ 芳基、或取代或未取代的 C₃-C₁₄ 杂芳基、CO₂H、C(O)NR^f₂;

R⁹ 选自下组: H、OH 或-[C(R¹⁰)(R¹¹)]_k-OH;

30 或 R⁸ 和 R⁹ 共同构成=O;

且当 R⁸ 为 H 时, R⁹ 为 OH 或-[C(R¹⁰)(R¹¹)]_k-OH;

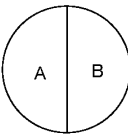
R¹⁰ 和 R¹¹ 各自独立地选自下组: H、取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基、取代或未取代的 C₃-C₁₀ 环烷基、取代或未取代的 C₆-C₁₀ 芳基、或取代或未取代的 C₃-C₁₄ 杂芳基; 或 R¹⁰ 和 R¹¹ 与其相连的碳原子共同形成 C₃-C₈ 碳环, 或 4-8 元的杂环, 其中杂原子可以是硫、

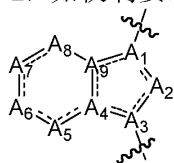
氧、或 NR^f ;

k 为 1、2、3、4、5 或 6;

除非特别说明, 上述的杂芳环、杂芳基、杂环、杂环基各自独立地含有 1-4 个选自 N, O 和 S 的杂原子;

- 5 除非特别说明, 所述的取代指基团被一个或多个(例如 2 个、3 个、4 个等)选自下组的取代基所取代: 卤素、C1-C6 烷基、卤代的 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、卤代的 C1-C6 烷氧基、C3-C8 环烷基、卤代的 C3-C8 环烷基、氧代、-CN、羟基、羟基-C1-C6 烷基、氨基、羧基、C6-C10 芳基、卤代的 C6-C10 芳基、未取代或被选自下组的取代基取代的具有 1-3 个选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-10 元杂芳基: 卤素、苯基。

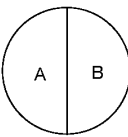
- 10 2. 如权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于, 所述的  具有如下结构:

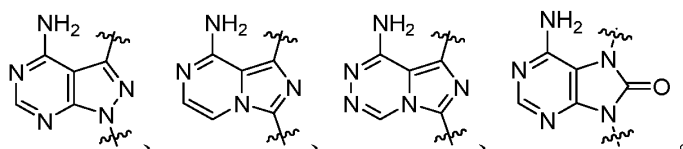


其中, 虚线为化学键或无; 各 A_1 、 A_2 、 A_3 、 A_4 、 A_5 、 A_6 、 A_7 、 A_8 和 A_9 各自独立地为 O、S、N、NH、CH 或 CH_2 ;

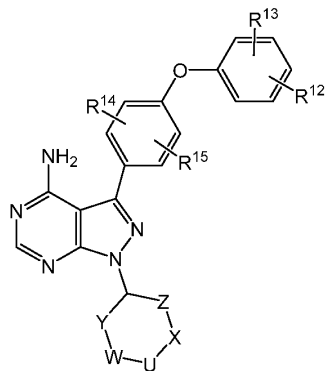
波浪线表示连接位点;

- 15 且上述基团的各个可取代位点可以包括取代基, 其中, 取代基的定义如上文所述。

3. 如权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于, 所述的  具有选自下组的结构:



- 20 4. 如权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于, 所述的化合物具有如下式(B)所示的结构:

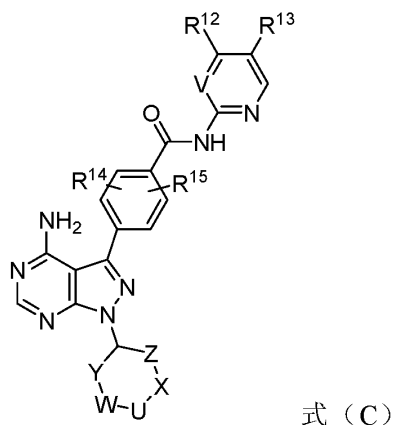


式 (B)

其中,

R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 和 R^{15} 各自独立地选自下组：H、卤素、取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₁-C₆烷氧基、取代或未取代的C₃-C₁₀环烷基、取代或未取代的5-15元的杂环基。

5 5. 权利要求1所述化合物，其特征在于，所述的化合物具有如下式(C)所示的结构：

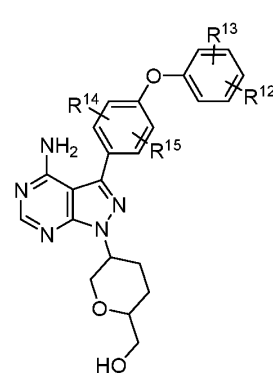
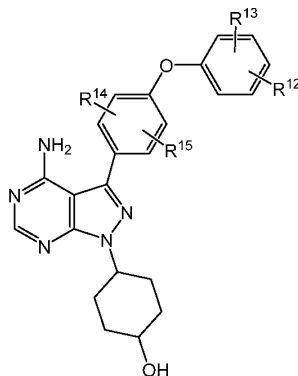
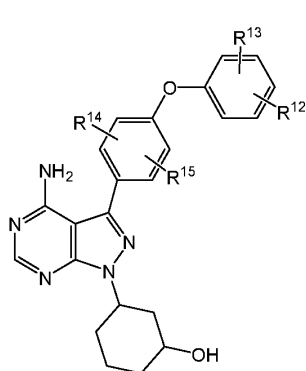


式 (C) 中，V 为 N 或 -CR¹⁶-；

R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 和 R^{15} 各自独立地选自下组：H、卤素、取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₁-C₆烷氧基、取代或未取代的C₃-C₁₀环烷基、取代或未取代的5-15元的杂环基；

R^{16} 为H、卤素取代或非取代的C₁-C₆烷基、取代或非取代的C₃-C₁₀环烷基。

6. 权利要求1所述化合物，其特征在于，所述的化合物具有如下式(D)、(E)或(F)所示的结构：

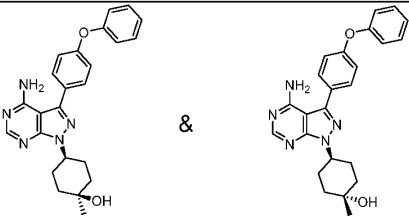
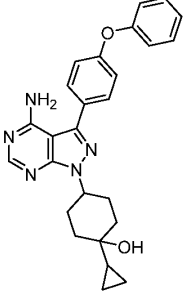
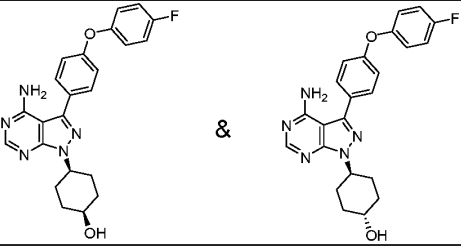
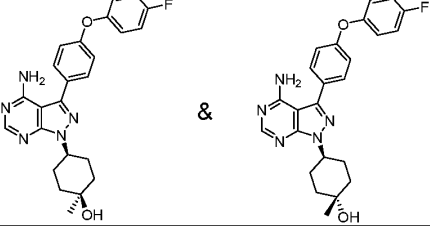
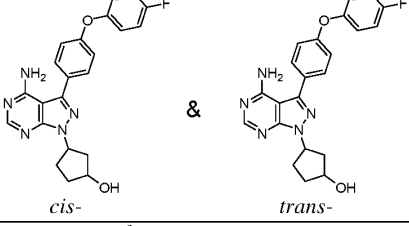
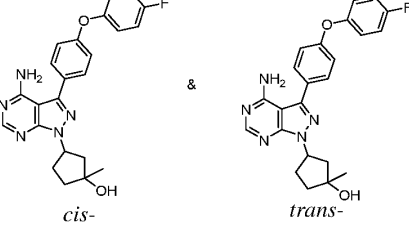


15

7. 权利要求1所述的化合物，其特征在于，所述化合物选自下组：

1	(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1 <i>H</i> -吡唑[3,4- <i>d</i>]嘧啶-1-基)环己-1-醇	
---	---	--

2	(1 <i>S</i> , 3 <i>R</i>)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶-1-基)环己-1-醇	
3	(1 <i>S</i> , 3 <i>R</i>)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶-1-基)-1-甲基环己烷-1-醇/(1 <i>R</i> , 3 <i>R</i>)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶-1-基)-1-甲基环己烷-1-醇	
4	3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶-1-基)-1-(三氟甲基)环己-1-醇	
5	3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶-1-基)-1-甲基环戊醇	
6	3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶-1-基)-1-甲基环戊醇	
7	3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶-1-基)-1-(三氟甲基)环戊醇	
8	(1 <i>S</i> , 4 <i>S</i>)-4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶-1-基)环己烷-1-醇/(1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶-1-基)环己烷-1-醇	

9	(1 <i>s</i> ,4 <i>s</i>)-4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶-1-基)-1-甲基环己烷-1-醇/(1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶-1-基)-1-甲基环己烷-1-醇	
10	4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶-1-基)-1-环丙基环己烷-1-醇	 cis and trans mixture
11	(1 <i>s</i> ,4 <i>s</i>)-4-(4-氨基-3-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶-1-基)环己-1-醇/(1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(4-氨基-3-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶-1-基)环己-1-醇	
12	(1 <i>s</i> ,4 <i>s</i>)-4-(4-氨基-3-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶-1-基)-1-甲基环己-1-醇和(1 <i>r</i> ,4 <i>R</i>)-4-(4-氨基-3-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶-1-基)-1-甲基环己-1-醇	
13	顺式-3-(4-氨基-3-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶-1-基)环戊烷-1-醇和反式-3-(4-氨基-3-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶-1-基)环戊烷-1-醇	
14	(±)顺式-3-(4-氨基-3-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶-1-基)-1-甲基环戊-1-醇/(±)反式-3-(4-氨基-3-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶-1-基)-1-甲基环戊-1-醇	

15	(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-(4-氨基-3-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶-1-基)环己-1-醇	
16	(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶-1-基)环己-1-醇	
17	(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-(4-氨基-3-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶-1-基)环己-1-醇	
18	(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-(4-氨基-3-(4-(2,6-二氟苯氧基)苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶-1-基)环己-1-醇	
19	(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-(4-氨基-3-(4-(2-氟-3-甲氧基苯氧基)苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶-1-基)环己-1-醇	
20	(1 <i>s</i> ,4 <i>s</i>)-4-(4-氨基-3-(4-(2-氟-3-甲氧基苯氧基)苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶-1-基)环己-1-醇	

21	(1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(4-氨基-3-(4-(2-氟-3-甲氧基苯氧基)苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶-1-基)环己-1-醇	
22	顺式-3-(4-氨基-3-(4-(2-氟-3-甲氧基苯氧基)苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶-1-基)环戊烷-1-醇	
23	反式-3-(4-氨基-3-(4-(2-氟-3-甲氧基苯氧基)苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶-1-基)环戊烷-1-醇	
24	5-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶-1-基)四氢-2 <i>H</i> -吡喃-3,4-二醇	
25	3-(4-氨基-3-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶-1-基)环戊烷-1-醇	
26	顺式-3-(4-氨基-3-(4-(2-氟-3-甲氧基苯氧基)苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶-1-基)环己-1-醇	

27	3-(4-氨基-3-(4-(2-氟-3-甲氧基苯氧基)苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶-1-基)环己烷-1,2-二醇	
28	4-(4-氨基-3-(4-(2-氟-3-甲氧基苯氧基)苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶-1-基)环己烷-1,2-二醇	
30	(5-(4-氨基-3-(4-(2-氟-3-甲氧基苯氧基)苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶-1-基)四氢-2 <i>H</i> -吡喃-2-基)甲醇	
31	(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-(4-氨基-3-(4-(2-氟-3-(甲氧基- <i>d</i> 3)苯氧基)苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶-1-基)环己醇	
32	(1 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-3-(4-氨基-3-(4-(2-氟-3-甲氧基苯氧基)苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶-1-基)环己醇	
33	3-(4-(4-氨基-1-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-羟基环己基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶-3-基)苯氧基)-2-氟苯酚	

8. 一种药物组合物，其包含(1)权利要求 1-7 任一所述的化合物、或其立体异构体或互变异构体、或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物；和(2)药学上可接受的载体。

9. 如权利要求 1-7 任一所述的化合物、或其立体异构体或互变异构体、或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物或如权利要求 6 所述的药物组合物的用途，其特征在于，用于制备预防和/或治疗 BTK 的异常活性以及 BTK 突变体(如 C481S)异常活性相关的疾病的药物。

- 5 10. 如权利要求 9 所述的用途，其特征在于，所述的疾病或病症选自膀胱癌，脑肿瘤，乳腺癌，子宫癌，结肠直肠癌，食道癌，肝脏癌症，滤泡性淋巴瘤，黑色素瘤，恶性血液病，骨髓瘤，卵巢癌，非小细胞肺癌，前列腺癌，小细胞肺癌，和 B-细胞来源的淋巴恶性肿瘤，B 细胞增殖性病症：弥漫性 B 细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、慢性淋巴细胞淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病、B 细胞幼淋巴细胞白血病、淋巴质浆细胞淋巴瘤/瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症、脾脏边缘带淋巴瘤、浆细胞性骨髓瘤、浆细胞瘤、结外边缘带 B 细胞淋巴瘤、结内边缘带 B 细胞淋巴瘤、外套细胞淋巴瘤、纵隔(胸腺)大 B 细胞淋巴瘤、血管内大 B 细胞淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤/白血病或淋巴瘤样肉芽肿病。
- 10

15