

一种 BTK 抑制剂环衍生物及其制备方法和药学上的应用

技术领域

5 本发明涉及一种通式 (I) 所述的化合物或者其立体异构体、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，及其中间体和制备方法，以及在 BTK 相关疾病如肿瘤或自身免疫系统疾病中的用途。

背景技术

布鲁顿酪氨酸蛋白激酶 (BTK, Bruton's tyrosine kinase) 是非受体蛋白酪氨酸激酶 Tec 家族的成员，是 B 细胞抗原受体 (BCR) 信号通路中的关键调节因子，分布在淋巴系
10 统、造血及血液系统中。BTK 突变会引起下游肿瘤细胞的增殖、分化以及血管生成等信号通路的激活，会导致 X 连锁无丙种球蛋白血症、非霍奇金淋巴瘤 (NHL) 与许多 B 细胞恶性肿瘤，包括慢性淋巴细胞性白血病 (CLL)、套细胞淋巴瘤以及弥漫大 B 细胞淋巴瘤。由于主要在 B 细胞和髓细胞中表达，BTK 是一种靶向性和安全性较好的靶点。

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

发明内容

20 本发明开发了一种结构新颖的、药效好、生物利用度高、更安全的 BTK 抑制剂，用于治疗与 BTK 相关疾病如肿瘤或自身免疫系统疾病。

本发明开发了一种结构新颖的、药效好、生物利用度高、更安全、能抑制或降解 BTK 的 BTK 抑制剂与 E3 泛素连接酶的 PROTAC 化合物，用于治疗与 BTK 相关疾病如肿瘤或自身免疫系统疾病。

25 本发明涉及一种通式 (I) 所述的化合物或者其立体异构体、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，其中

B-L-K (I) ;

L 选自-Ak1-Cy1-Ak2-Cy2-Ak3-Cy3-Ak4-Cy4-Ak5-;

Ak1、Ak2、Ak3、Ak4 和 Ak5 各自独立的选自 CH₂、O 或者键；

Cy1、Cy2、Cy3 和 Cy4 各自独立的选自 3 至 12 元杂环、3 至 12 元环烷基、6 至 10 元芳基或键，所述杂环、环烷基或芳基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、oxo（氧代，=O）、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基的取代基所取代，所述的杂环含有

5 1 至 4 个选自 O、S、N 的杂原子；

Cy1、Cy2、Cy3 和 Cy4 不能同时为键；

Ak1、Ak2、Ak3、Ak4 或 Ak5 为 O 时，不能直接与 B 连接；

Ak1、Ak2、Ak3、Ak4 或 Ak5 不为键时，互相不能直接连接；

当 Cy1、Cy2、Cy3 和 Cy4 中有 3 个都为键时，Ak1、Ak2、Ak3、Ak4 和 Ak5 中至少有一个选自 CH₂ 并与 B 相连接；

当 Ak1、Cy1、Ak2、Cy2、Ak3、Cy3、Ak4、Cy4、Ak5 有 4 个及以上不为键时，Cy1、Cy2、Cy3 和 Cy4 中至少有一个不为哌啶、哌嗪、噻啶或吡啶；

B 选自 B1-W1-B2-B3-B4-；

B1 选自 6 元杂芳环或苯基，所述的杂芳环或苯基进一步任选被 0 至 4 个 R^{b1} 所取代，所述的杂芳环含有 1 至 4 个选自 O、S、N 的杂原子；

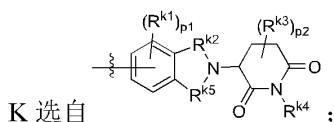
W1 选自 -O-、-S-、-NH-、-NHCO-或-CONH-；

B2 选自 6 元杂芳环或苯基，所述的杂芳环或苯基任选进一步任选被 0 至 4 个 R^{b2} 所取代，所述的杂芳环含有 1 至 4 个选自 O、S、N 的杂原子；

B3 选自 8-10 元杂并环，所述的杂并环任选进一步任选被 0 至 4 个 R^{b3} 所取代，所述的杂并环含有 1 至 4 个选自 O、S、N 的杂原子；

B4 选自 5-6 元饱和杂环，所述的饱和杂环任选进一步任选被 0 至 4 个 R^{b4} 所取代，所述的饱和杂环含有 1 至 2 个选自 O、S、N 的杂原子；

R^{b1}、R^{b2}、R^{b3} 或 R^{b4} 各自独立的选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、CONH₂、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基，所述的烷基和烷氧基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、CONH₂、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基的取代基所取代；



R^{k2} 选自 CH₂、C=O、S=O、SO₂；

R^{k1}、R^{k3} 或 R^{k4} 各自独立的选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、COOH、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基；

R^{k5} 选自 $C=O$ 或 ; $p1$ 或 $p2$ 各自独立的选自 0、1、2、3 或 4。

其中可以理解的是, 本发明的 Ak1、Ak2、Ak3、Ak4 和 Ak5、以及 Cy1、Cy2、Cy3 和 Cy4、以及 B2、B3 和 B4 各自独立的为取代基时, 其为亚基。

本发明的一些实施方案涉及一种通式 (I) 所述的化合物或者其立体异构体、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶, 其中

L 选自 -Ak1-Cy1-Ak2-Cy2-Ak3-Cy3-Ak4-Cy4-Ak5-;

Ak1、Ak2、Ak3、Ak4 和 Ak5 各自独立的选自 CH_2 、O 或者键; Cy1、Cy2、Cy3 和 Cy4 各自独立的选自 3 元杂环、4 元杂环、5 元杂环、6 元杂环、7 元杂环、8 元杂环、9 元杂环、10 元杂环、11 元杂环、12 元杂环、3 元环烷基、4 元环烷基、5 元环烷基、6 元环烷基、7 元环烷基、8 元环烷基、9 元环烷基、10 元环烷基、11 元环烷基、12 元环烷基、6 至 10 元芳基或键, 优选键、4 元杂单环、5 元杂单环、6 元杂单环、7 元杂单环、5 元杂并环、6 元杂并环、7 元杂并环、8 元杂并环、9 元杂并环、10 元杂并环、6 元杂螺环、7 元杂螺环、8 元杂螺环、9 元杂螺环、10 元杂螺环、11 元杂螺环、12 元杂螺环、7 元杂桥环、8 元杂桥环、9 元杂桥环、10 元杂桥环、4 元单环烷基、5 元单环烷基、6 元单环烷基、7 元单环烷基、5 元并环烷基、6 元并环烷基、7 元并环烷基、8 元并环烷基、9 元并环烷基、10 元并环烷基、6 元螺环烷基、7 元螺环烷基、8 元螺环烷基、9 元螺环烷基、10 元螺环烷基、11 元螺环烷基、12 元螺环烷基、7 元桥环烷基、8 元桥环烷基、9 元桥环烷基、10 元桥环烷基或 6-10 元芳基, 所述芳基、环烷基、杂单环、杂并环、杂螺环或杂桥环任选进一步被 0、1、2、3 或 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、oxo、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基的取代基所取代, 所述的杂单环、杂并环、杂螺环或杂桥环含有 1、2、3 或 4 个选自 O、S、N 的杂原子;

Cy1、Cy2、Cy3 和 Cy4 不能同时为键;

Ak1、Ak2、Ak3、Ak4 或 Ak5 为 O 时, 不能直接与 B 连接;

Ak1、Ak2、Ak3、Ak4 或 Ak5 不为键时, 互相不能直接连接;

当 Cy1、Cy2、Cy3 和 Cy4 中有 3 个都为键时, Ak1、Ak2、Ak3、Ak4 和 Ak5 中至少有一个选自 CH_2 并与 B 相连接;

当 Ak1、Cy1、Ak2、Cy2、Ak3、Cy3、Ak4、Cy4、Ak5 有 4 个及以上不为键时, Cy1、Cy2、Cy3 和 Cy4 中至少有一个不为哌啶、哌嗪、嘧啶或吡啶;

B 选自 B1-W1-B2-B3-B4-;

B1 选自 6 元杂芳环或苯基, 优选苯基或吡啶基, 所述的杂芳环、苯基或吡啶基进一

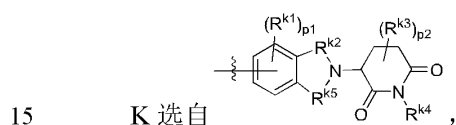
步任选被 0、1、2、3 或 4 个 R^{b1} 所取代, 所述的杂芳环含有 1、2、3 或 4 个选自 O、S、N 的杂原子;

W1 选自 -O-、-NHCO- 或 -CONH-;

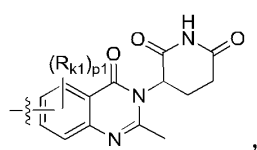
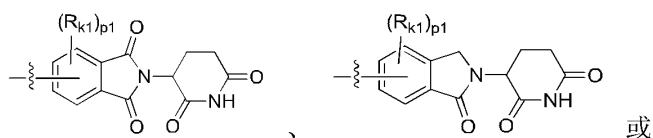
B2 选自 6 元杂芳环或苯基, 优选苯基或吡啶基, 所述的杂芳环、苯基或吡啶基进一步
5 步任选被 0、1、2、3 或 4 个 R^{b2} 所取代, 所述的杂芳环含有 1、2、3 或 4 个选自 O、S、N 的杂原子;

B3 选自 8 元杂并环、9 元杂并环或 10 元杂并环, 优选取代或未取代的咪唑并嘧啶、
吡唑并嘧啶、咪唑并吡嗪、吡唑并吡嗪、咪唑并四氢嘧啶、吡唑并四氢嘧啶, 当被取代
10 吡唑并四氢嘧啶任选进一步任选被 0、1、2、3 或 4 个 R^{b3} 所取代, 所述的杂并环含有 1、2、3 或 4 个选自 O、S、N 的杂原子;

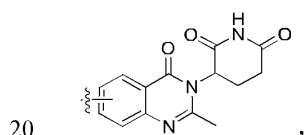
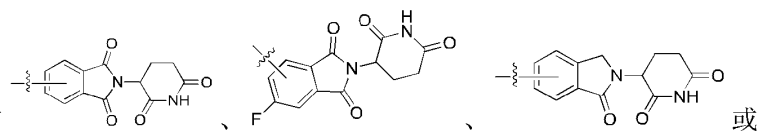
B4 选自 5 元饱和杂环或 6 元饱和杂环, 优选取代或未取代的氮杂环戊基、哌啶或哌
嗪, 所述的杂环、氮杂环戊基、哌啶或哌嗪任选进一步任选被 0、1、2、3 或 4 个 R^{b4} 所
取代, 所述的饱和杂环含有 1 至 2 个选自 O、S、N 的杂原子;



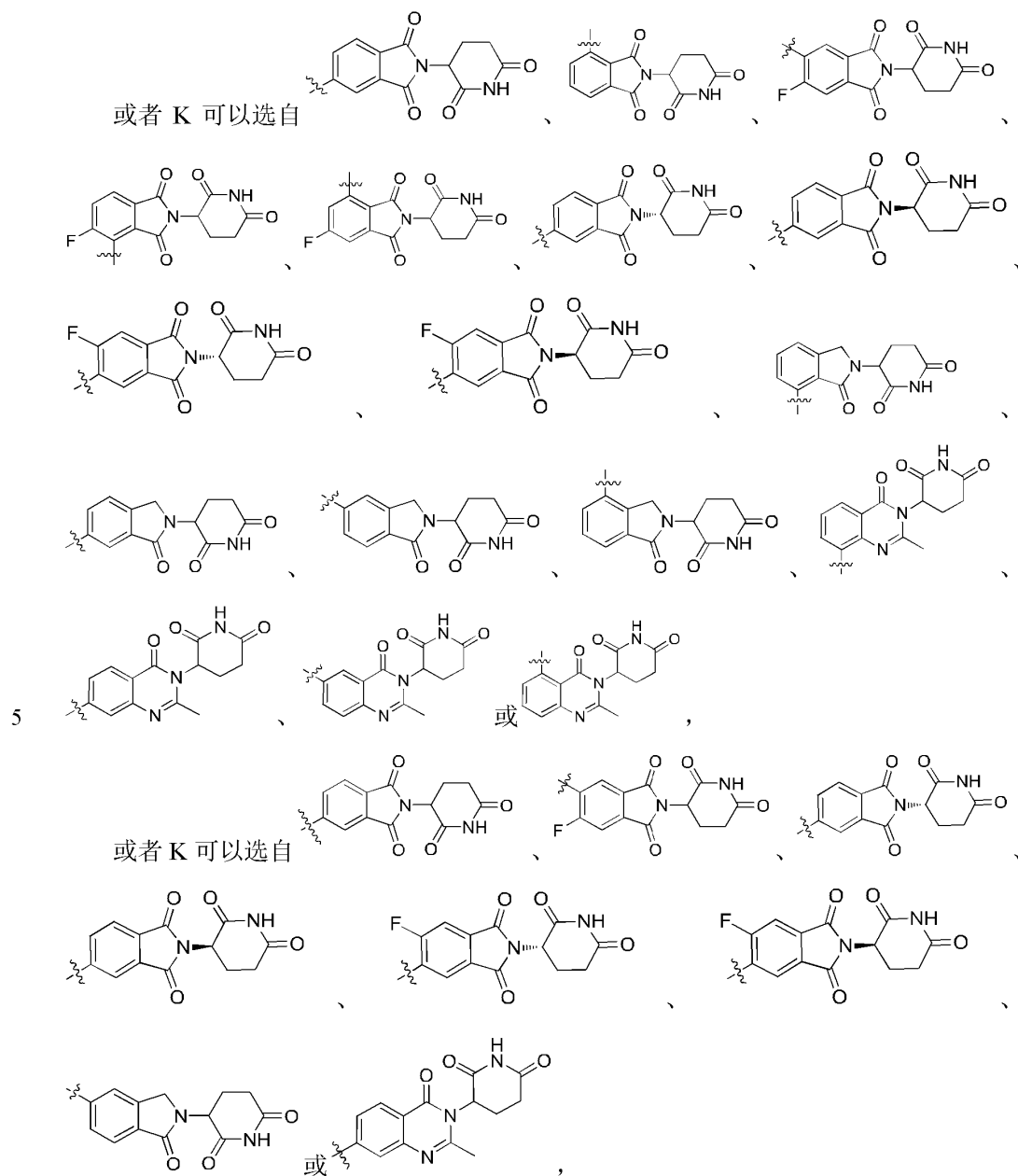
或者 K 可以选自



或者 K 可以选自



或者 K 可以选自



R^{k2} 选自 CH_2 、 $C=O$ 、 $S=O$ 、 SO_2 ;

10 R^{k1} 、 R^{k3} 或 R^{k4} 各自独立的选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、COOH、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基;

R^{k5} 选自 $C=O$ 或 ;

p1 或 p2 各自独立的选自 0、1、2、3 或 4。

根据本发明的一些实施方案，其中，

L 选自-Ak1-Cy1-Ak2-Cy2-Ak3-Cy3-Ak4-Cy4-Ak5-；

Ak1、Ak2、Ak3、Ak4 和 Ak5 各自独立的选自 CH₂、O 或者键；

Cy1、Cy2、Cy3 和 Cy4 各自独立的选自 3 至 12 元杂环、3 至 12 元环烷基、6 至 10
5 元芳基或键，所述杂环、环烷基或芳基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、
的取代基所取代，所述的杂环含有 1 至 4 个选自 O、S、N 的杂原子。

根据本发明的一些实施方案，其中，Ak2、Ak3 和 Ak4 为键；Ak1 和 Ak5 各自独立的
选自 CH₂、O 或者键。

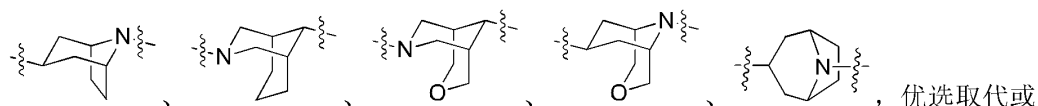
本发明的一些实施例涉及一种通式 (I) 所述的化合物或者其立体异构体、溶剂化物、
10 前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，其中

L 选自-Ak1-Cy1-Ak2-Cy2-Ak3-Cy3-Ak4-Cy4-Ak5-；

Ak1、Ak2、Ak3、Ak4 和 Ak5 各自独立的选自 CH₂、O 或者键；

Cy1、Cy2、Cy3 和 Cy4 各自独立的选自取代或未取代的键、苯基、萘基、环丁基、
环戊基、环己基、环丁基并环丁基、环丁基并环戊基、环丁基并环己基、环戊基并环戊
15 基、环戊基并环己基、环己基并环己基、环丙基并环丁基、环丙基并环戊基、环丙基并
环己基、环丁基螺环丁基、环丁基螺环戊基、环丁基螺环己基、环戊基螺环戊基、环戊
基螺环己基、环己基螺环己基、环丙基螺环丁基、环丙基螺环戊基、环丙基螺环己基、
氮杂环丁基、氮杂环戊基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、吡咯基、吡啶基、咪唑基、噻唑
20 基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三氮唑基、四氮唑基、环丙基并氮杂环丁基、
环丙基并氮杂环戊基、环丙基并氮杂环己基、环丙基并哌啶基、环丁基并氮杂环丁基、
环丁基并氮杂环戊基、环丁基并氮杂环己基、环丁基并哌啶基、环戊基并氮杂环丁基、
环戊基并氮杂环戊基、环戊基并氮杂环己基、环戊基并哌啶基、环己基并氮杂环丁基、
环己基并氮杂环戊基、环己基并氮杂环己基、环己基并哌啶基、氮杂环丁基并氮杂环丁
25 基、氮杂环丁基并氮杂环戊基、氮杂环丁基并氮杂环己基、氮杂环丁基并哌啶基、氮杂
环戊基并氮杂环丁基、氮杂环戊基并氮杂环戊基、氮杂环戊基并氮杂环己基、氮杂环戊
基并哌啶基、氮杂环己基并氮杂环丁基、氮杂环己基并氮杂环戊基、氮杂环己基并氮杂
环己基、氮杂环己基并哌啶基、环丁基螺氮杂环丁基、环丁基螺氮杂环戊基、环丁基螺
氮杂环己基、环戊基螺氮杂环丁基、环戊基螺氮杂环戊基、环戊基螺氮杂环己基、环己
30 基螺氮杂环丁基、环己基螺氮杂环戊基、环己基螺氮杂环己基、氮杂环丁基螺氮杂环丁
基、氮杂环丁基螺氮杂环戊基、氮杂环丁基螺氮杂环己基、氮杂环戊基螺氮杂环丁基、

氮杂环戊基螺氮杂环戊基、氮杂环戊基螺氮杂环己基、氮杂环己基螺氮杂环丁基、氮杂环己基螺氮杂环戊基、氮杂环己基螺氮杂环己基、环丁基螺哌啶基、环戊基螺哌啶基、环己基螺哌啶基、氮杂环丁基螺哌啶基、氮杂环戊基螺哌啶基、氮杂环己基螺哌啶基、



- 5 未取代的键、苯基、萘基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁基、氮杂环戊基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、吡咯基、吡啶基、咪唑基、噻唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三氮唑基、四氮唑基、氮杂环丁基并氮杂环丁基、氮杂环丁基并氮杂环戊基、氮杂环丁基并氮杂环己基、氮杂环丁基并哌啶基、氮杂环戊基并氮杂环丁基、氮杂环戊基并氮杂环戊基、氮杂环戊基并氮杂环己基、氮杂环戊基并哌啶基、环己基螺氮杂环丁基、环丁基螺氮杂环己基、环戊基并氮杂环戊基、氮杂环己基并氮杂环丁基、氮杂环己基并氮杂环戊基、氮杂环丁基螺氮杂环丁基、氮杂环丁基螺氮杂环戊基、氮杂环丁基螺氮杂环己基、氮杂环戊基螺氮杂环丁基、氮杂环戊基螺氮杂环戊基、氮杂环戊基螺氮杂环己基、氮杂环己基螺氮杂环丁基、氮杂环己基螺氮杂环戊基、氮杂环己基螺氮杂环己基
- 10 基、氮杂环丁基螺哌啶基、氮杂环戊基螺哌啶基、或

基、氮杂环丁基螺哌啶基、氮杂环戊基螺哌啶基、或 ; 当被取代时, 任选进一步被 0、1、2、3 或 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、oxo、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基的取代基所取代, 优选被 0、1、2、3 或 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、oxo、甲基、乙基、异丙基、甲氧基、乙氧基或异丙氧基的取代基所取代;

15

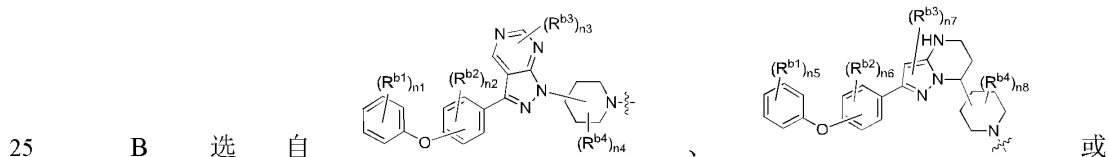
Cy1、Cy2、Cy3 和 Cy4 不能同时为键;

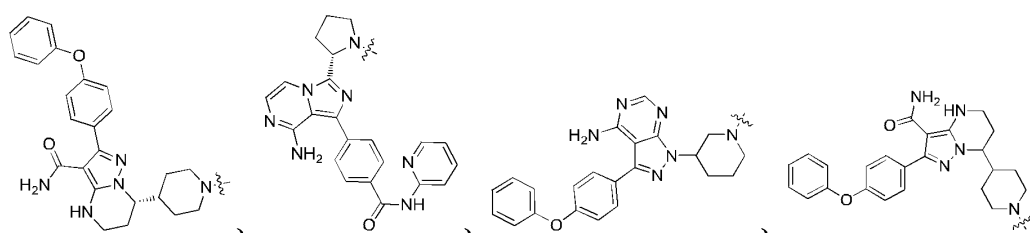
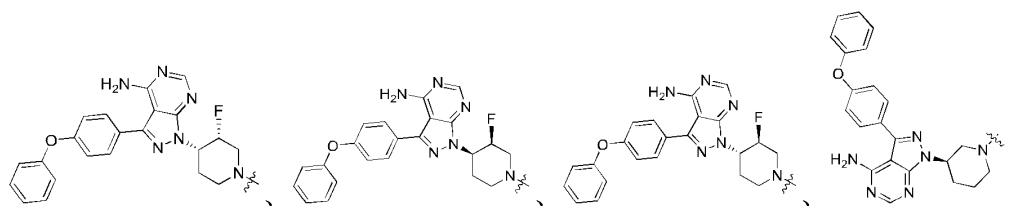
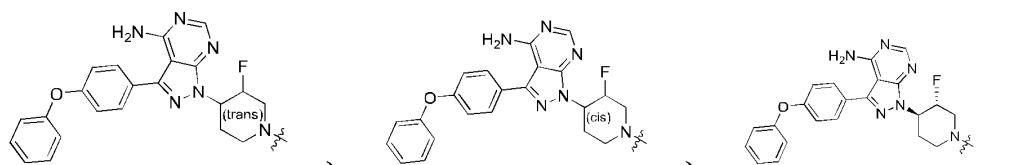
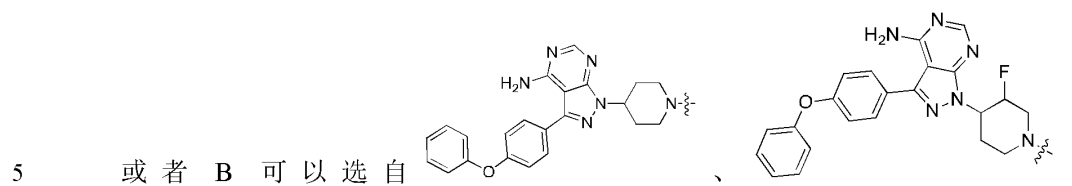
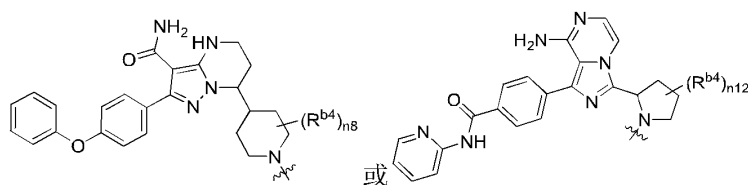
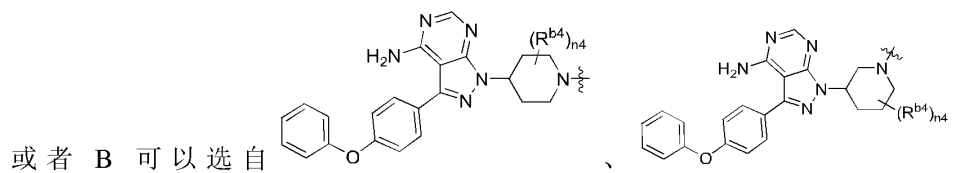
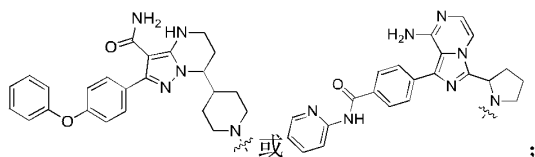
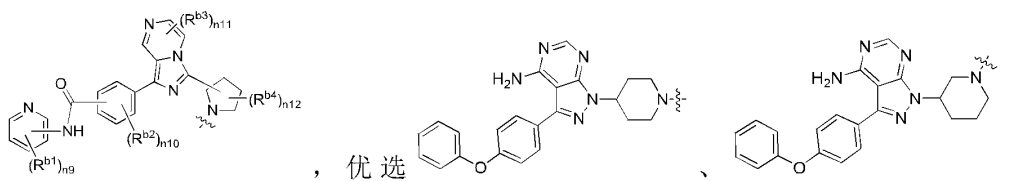
Ak1、Ak2、Ak3、Ak4 或 Ak5 为 O 时, 不能直接与 B 连接;

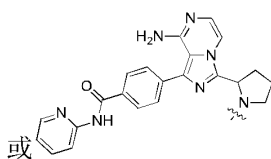
- 20 Ak1、Ak2、Ak3、Ak4 或 Ak5 不为键时, 互相不能直接连接;

当 Cy1、Cy2、Cy3 和 Cy4 中有 3 个都为键时, Ak1、Ak2、Ak3、Ak4 和 Ak5 中至少有一个选自 CH₂ 并与 B 相连接;

当 Ak1、Cy1、Ak2、Cy2、Ak3、Cy3、Ak4、Cy4、Ak5 有 4 个及以上不为键时, Cy1、Cy2、Cy3 和 Cy4 中至少有一个不为哌啶基、哌嗪基、嘧啶基或吡啶基;

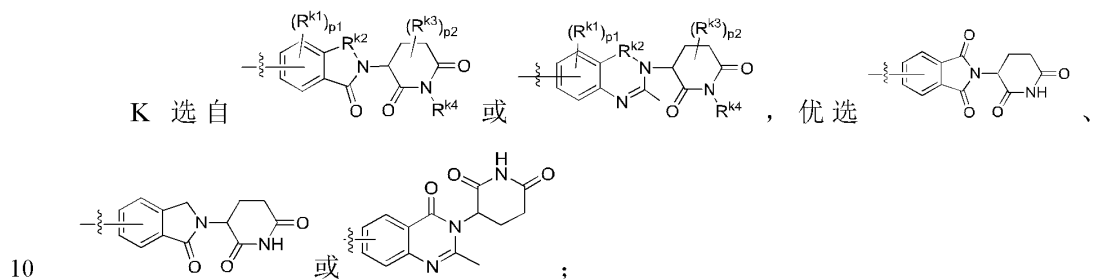


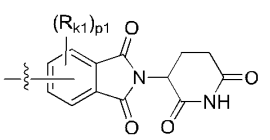
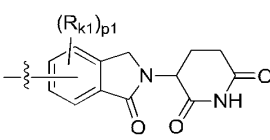


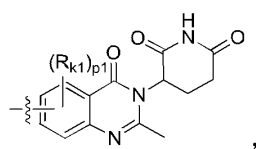


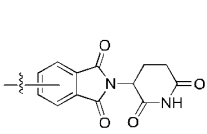
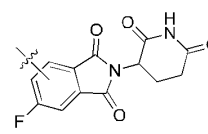
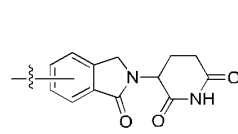
R^{b1} 、 R^{b2} 、 R^{b3} 或 R^{b4} 各自独立的选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、 $CONH_2$ 、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基，优选选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、 $CONH_2$ 、甲基或甲氧基；所述的甲基、甲氧基、烷基和烷氧基任选进一步被 0、1、2、3 或 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、 $CONH_2$ 、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基的取代基所取代，优选被 0、1、2、3 或 4 选自 H、F、Cl、Br、I 的取代基所取代；

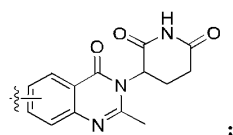
$n1$ 、 $n2$ 、 $n3$ 、 $n4$ 、 $n5$ 、 $n6$ 、 $n7$ 、 $n8$ 、 $n9$ 、 $n10$ 、 $n11$ 、 $n12$ 各自独立的选自 0、1、2、3 或 4；

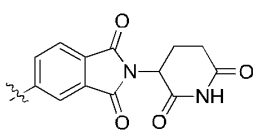
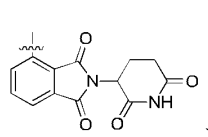
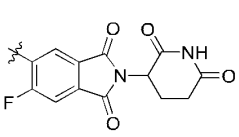


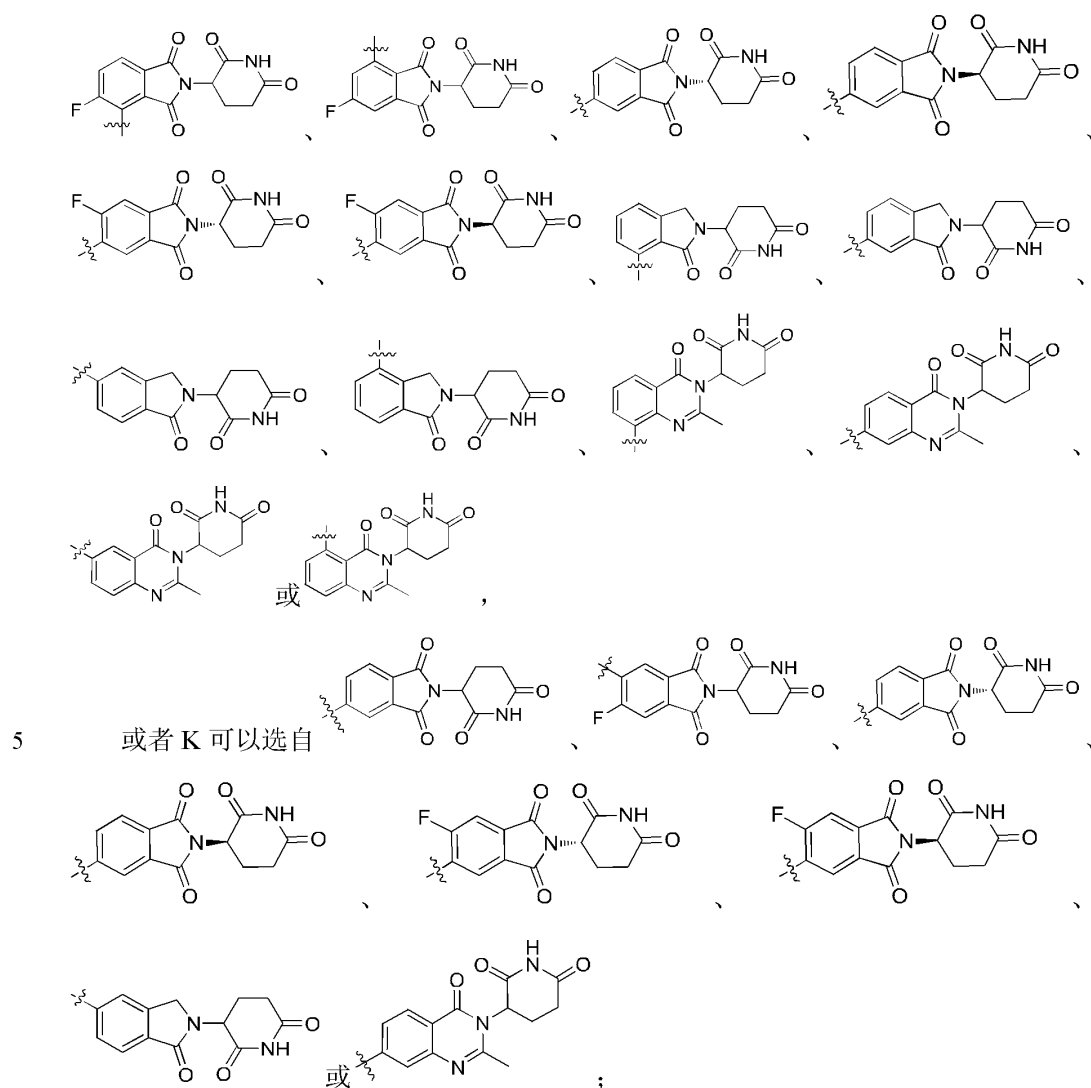
或者 K 可以选自  、  或



或者 K 可以选自  、  、  或



或者 K 可以选自  、  、  、



R^{k2} 选自 CH_2 或 $C=O$;

R^{k1} 、 R^{k3} 或 R^{k4} 各自独立的选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、COOH、 C_{1-4}

10 烷基或 C_{1-4} 烷氧基, 优选 H、F、Cl、Br、I、OH 或 NH_2 ;

$p1$ 或 $p2$ 各自独立的选自 0、1 或 2。

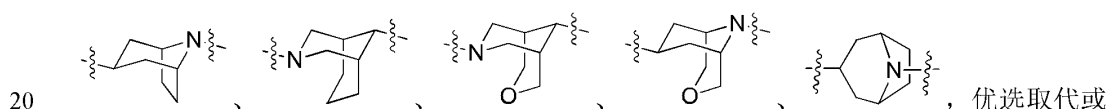
本发明的一些实施方案涉及一种通式 (I) 所述的化合物或者其立体异构体、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶, 其中

L 选自 -Ak1-Cy1-Ak2-Cy2-Ak3-Cy3-Ak4-Cy4-Ak5-;

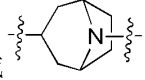
15 Ak1、Ak2、Ak3、Ak4 和 Ak5 各自独立的选自 CH_2 、O 或者键;

Cy1、Cy2、Cy3 和 Cy4 各自独立的选自取代或未取代的键、苯基、萘基、环丁基、环戊基、环己基、环丁基并环丁基、环丁基并环戊基、环丁基并环己基、环戊基并环戊

- 基、环戊基并环己基、环己基并环己基、环丙基并环丁基、环丙基并环戊基、环丙基并环己基、环丁基螺环丁基、环丁基螺环戊基、环丁基螺环己基、环戊基螺环戊基、环戊基螺环己基、环己基螺环己基、环丙基螺环丁基、环丙基螺环戊基、环丙基螺环己基、氮杂环丁基、氮杂环戊基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、吡咯基、吡啶基、咪唑基、噻唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三氮唑基、四氮唑基、环丙基并氮杂环丁基、环丙基并氮杂环戊基、环丙基并氮杂环己基、环丙基并哌啶基、环丁基并氮杂环丁基、环丁基并氮杂环戊基、环丁基并氮杂环己基、环丁基并哌啶基、环戊基并氮杂环丁基、环戊基并氮杂环戊基、环戊基并氮杂环己基、环戊基并哌啶基、环己基并氮杂环丁基、环己基并氮杂环戊基、环己基并氮杂环己基、环己基并哌啶基、氮杂环丁基并氮杂环丁基、氮杂环丁基并氮杂环戊基、氮杂环丁基并氮杂环己基、氮杂环丁基并哌啶基、氮杂环戊基并氮杂环丁基、氮杂环戊基并氮杂环戊基、氮杂环戊基并氮杂环己基、氮杂环戊基并哌啶基、氮杂环己基并氮杂环丁基、氮杂环己基并氮杂环戊基、氮杂环己基并哌啶基、环丁基螺氮杂环丁基、环丁基螺氮杂环戊基、环丁基螺氮杂环己基、环戊基螺氮杂环丁基、环戊基螺氮杂环戊基、环戊基螺氮杂环己基、环己基螺氮杂环丁基、环己基螺氮杂环戊基、环己基螺氮杂环己基、氮杂环丁基螺氮杂环丁基、氮杂环丁基螺氮杂环戊基、氮杂环丁基螺氮杂环己基、氮杂环戊基螺氮杂环丁基、氮杂环戊基螺氮杂环戊基、氮杂环戊基螺氮杂环己基、氮杂环己基螺氮杂环丁基、氮杂环己基螺氮杂环戊基、氮杂环己基螺氮杂环己基、环丁基螺哌啶基、环戊基螺哌啶基、环己基螺哌啶基、氮杂环丁基螺哌啶基、氮杂环戊基螺哌啶基、氮杂环己基螺哌啶基、



- 未取代的键、苯基、萘基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁基、氮杂环戊基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、吡咯基、吡啶基、咪唑基、噻唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三氮唑基、四氮唑基、氮杂环丁基并氮杂环丁基、氮杂环丁基并氮杂环戊基、氮杂环丁基并氮杂环己基、氮杂环丁基并哌啶基、氮杂环戊基并氮杂环丁基、氮杂环戊基并氮杂环戊基、氮杂环戊基并氮杂环己基、氮杂环戊基并哌啶基、环己基螺氮杂环丁基、环丁基螺氮杂环己基、环戊基并氮杂环戊基、氮杂环己基并氮杂环丁基、氮杂环己基并氮杂环戊基、氮杂环丁基螺氮杂环丁基、氮杂环丁基螺氮杂环戊基、氮杂环丁基螺氮杂环己基、氮杂环戊基螺氮杂环丁基、氮杂环戊基螺氮杂环戊基、氮杂环戊基螺氮杂环己基、氮杂环己基螺氮杂环丁基、氮杂环己基螺氮杂环戊基、氮杂环己基螺氮杂环己基

基、氮杂环丁基螺哌啶基、氮杂环戊基螺哌啶基、或 ; 当被取代时, 任选进一步被 0、1、2、3 或 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、oxo、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基的取代基所取代, 优选被 0、1、2、3 或 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、oxo、甲基、乙基、异丙基、甲氧基、乙氧基或异丙氧基的取代基所取代;

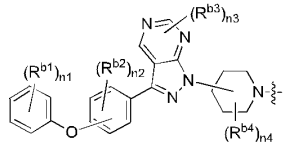
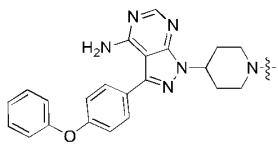
5 Cy1、Cy2、Cy3 和 Cy4 不能同时为键;

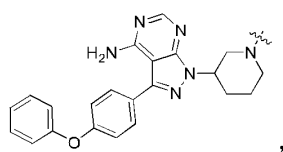
Ak1、Ak2、Ak3、Ak4 或 Ak5 为 O 时, 不能直接与 B 连接;

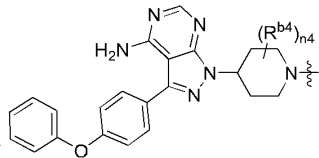
Ak1、Ak2、Ak3、Ak4 或 Ak5 不为键时, 互相不能直接连接;

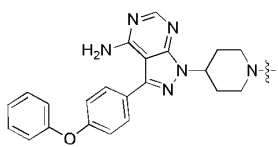
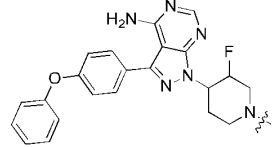
当 Cy1、Cy2、Cy3 和 Cy4 中有 3 个都为键时, Ak1、Ak2、Ak3、Ak4 和 Ak5 中至少有一个选自 CH₂ 并与 B 相连接;

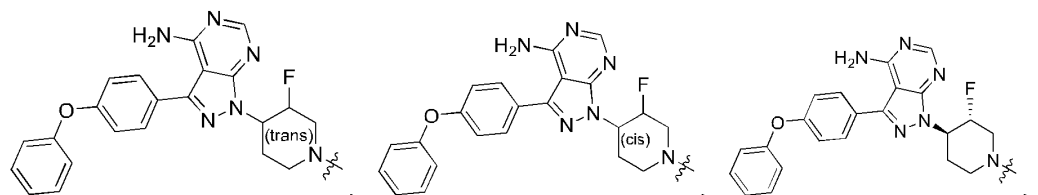
10 当 Ak1、Cy1、Ak2、Cy2、Ak3、Cy3、Ak4、Cy4、Ak5 有 4 个及以上不为键时, Cy1、Cy2、Cy3 和 Cy4 中至少有一个不为哌啶基、哌嗪基、嘧啶基或吡啶基;

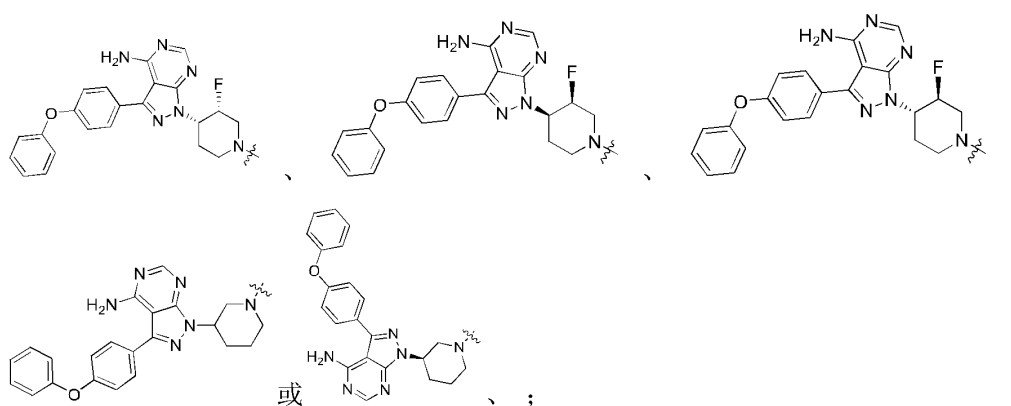
B 选自 , 优选  或



或者 B 可以选自 ,

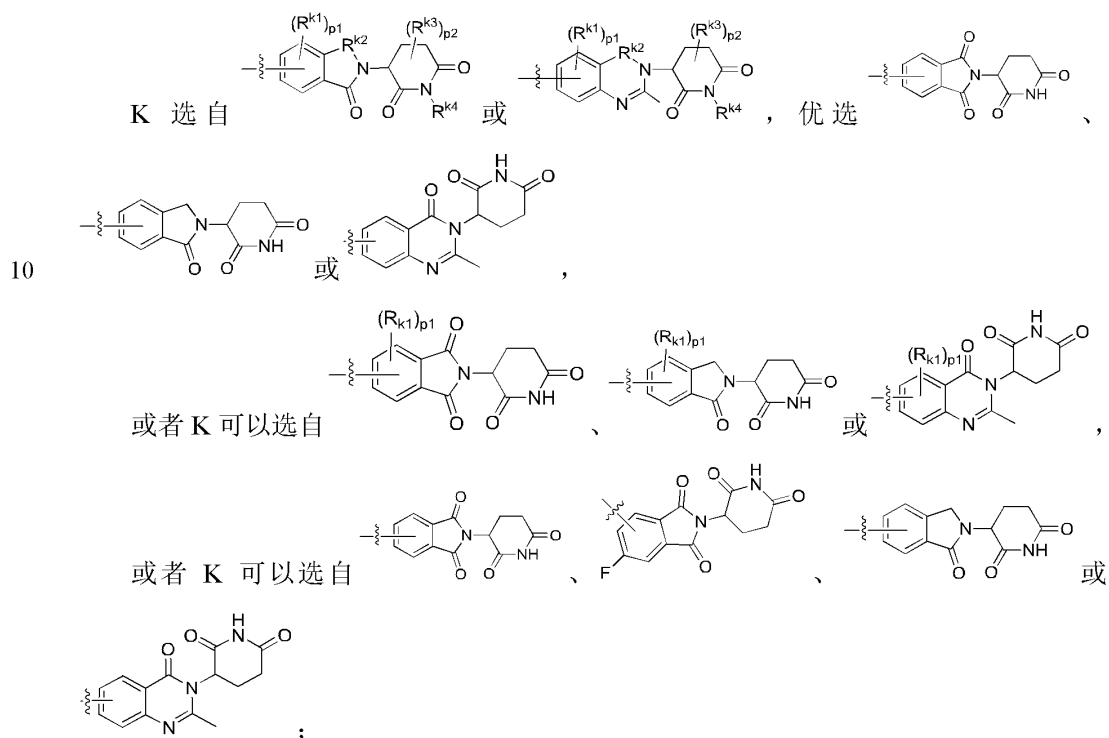
15 或者 B 可以选自 , ,

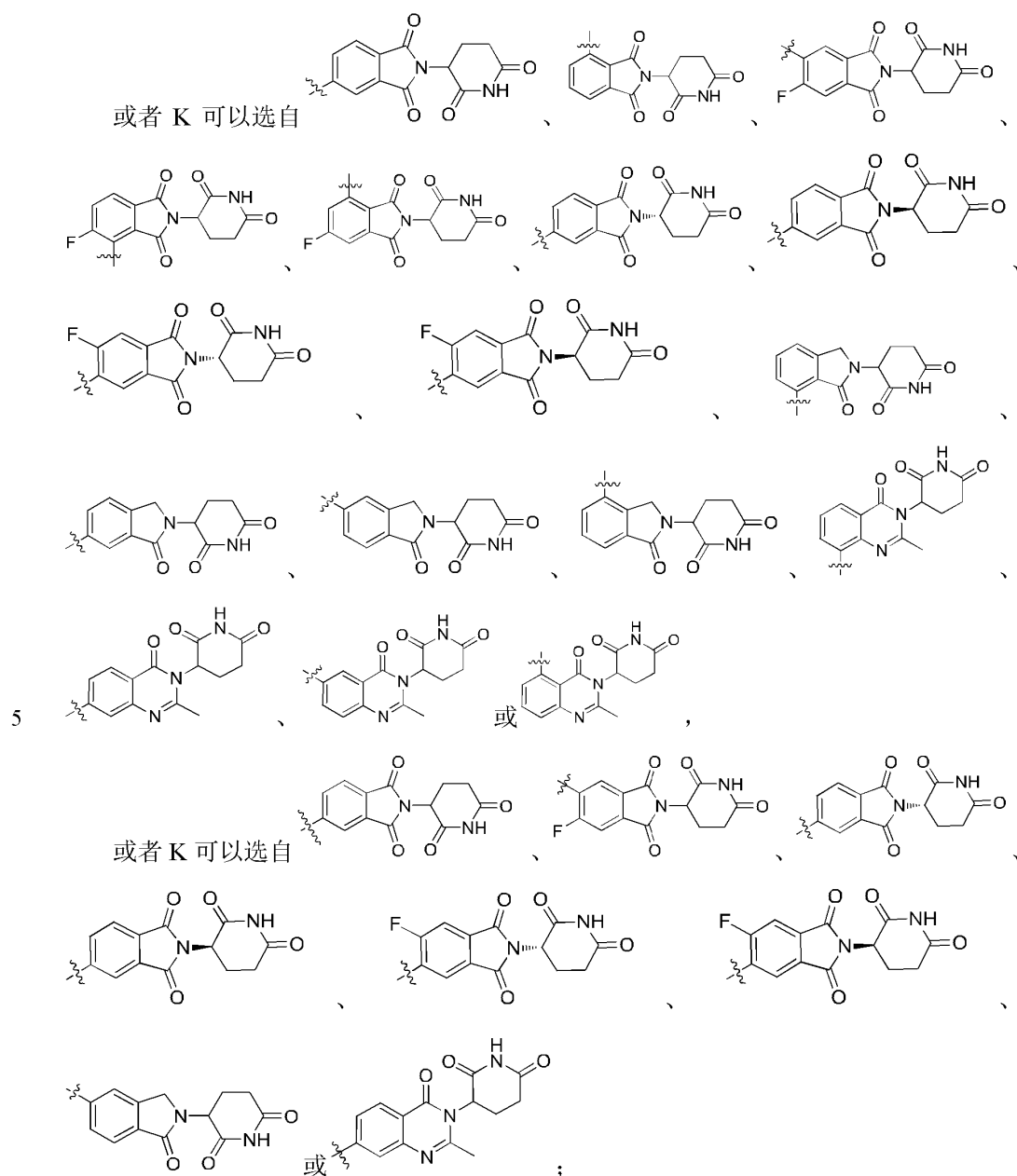




R^{b1} 、 R^{b2} 、 R^{b3} 或 R^{b4} 各自独立的选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、 $CONH_2$ 、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基，优选选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、 $CONH_2$ 、甲基或甲氧基；所述的甲基、甲氧基、烷基和烷氧基任选进一步被 0、1、2、3 或 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、 $CONH_2$ 、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基的取代基所取代，优选被 0、1、2、3 或 4 个选自 H、F、Cl、Br、I 的取代基所取代；

n_1 、 n_2 、 n_3 、 n_4 各自独立的选自 0、1、2、3 或 4；





R^{k2} 选自 CH_2 或 $C=O$;

10 R^{k1} 、 R^{k3} 或 R^{k4} 各自独立的选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、COOH、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基, 优选 H、F、Cl、Br、I、OH 或 NH_2 ;

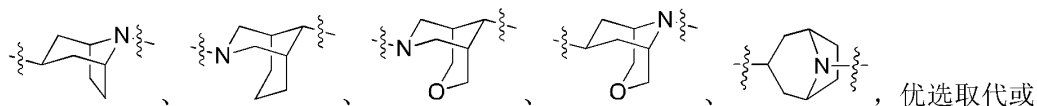
p_1 或 p_2 各自独立的选自 0、1 或 2。

本发明的一些实施方案涉及一种通式 (I) 所述的化合物或者其立体异构体、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶, 其中

L 选自-Ak1-Cy1-Ak2-Cy2-Ak3-Cy3-Ak4-Cy4-Ak5-;

Ak1、Ak2、Ak3、Ak4 和 Ak5 各自独立的选自 CH₂、O 或者键;

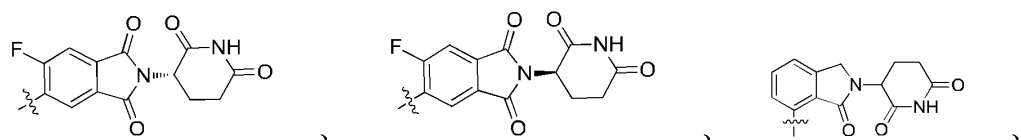
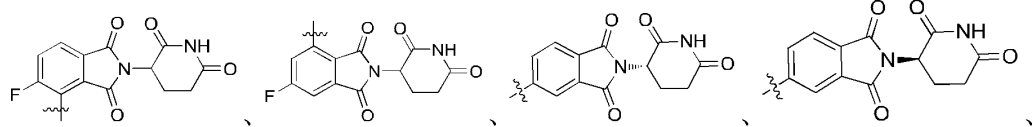
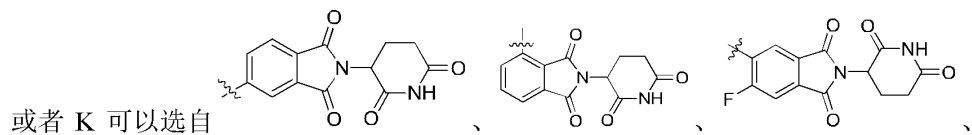
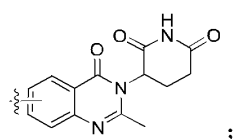
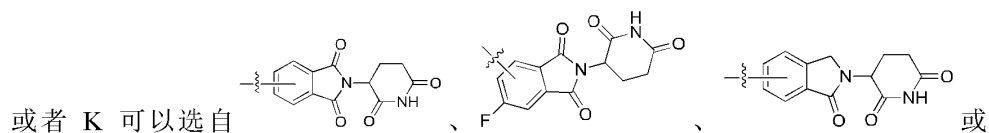
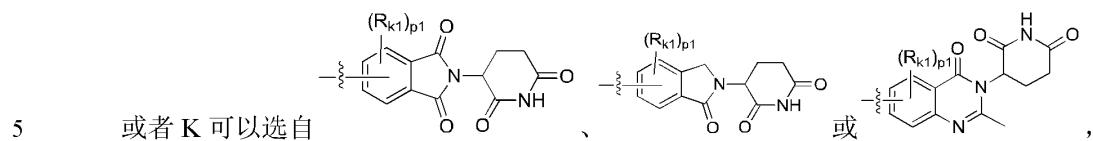
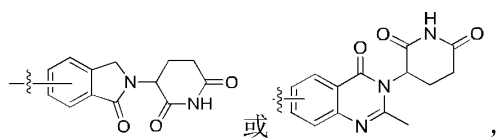
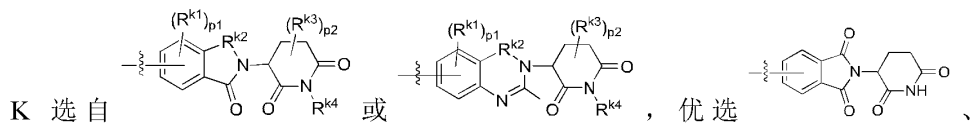
Cy1、Cy2、Cy3 和 Cy4 各自独立的选自取代或未取代的键、苯基、萘基、环丁基、
 环戊基、环己基、环丁基并环丁基、环丁基并环戊基、环丁基并环己基、环戊基并环戊
 5 基、环戊基并环己基、环己基并环己基、环丙基并环丁基、环丙基并环戊基、环丙基并
 环己基、环丁基螺环丁基、环丁基螺环戊基、环丁基螺环己基、环戊基螺环戊基、环戊
 基螺环己基、环己基螺环己基、环丙基螺环丁基、环丙基螺环戊基、环丙基螺环己基、
 氮杂环丁基、氮杂环戊基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、吡咯基、吡啶基、咪唑基、噻唑
 基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三氮唑基、四氮唑基、环丙基并氮杂环丁基、
 10 环丙基并氮杂环戊基、环丙基并氮杂环己基、环丙基并哌啶基、环丁基并氮杂环丁基、
 环丁基并氮杂环戊基、环丁基并氮杂环己基、环丁基并哌啶基、环戊基并氮杂环丁基、
 环戊基并氮杂环戊基、环戊基并氮杂环己基、环戊基并哌啶基、环己基并氮杂环丁基、
 环己基并氮杂环戊基、环己基并氮杂环己基、环己基并哌啶基、氮杂环丁基并氮杂环丁
 15 基、氮杂环丁基并氮杂环戊基、氮杂环丁基并氮杂环己基、氮杂环丁基并哌啶基、氮杂
 环戊基并氮杂环丁基、氮杂环戊基并氮杂环戊基、氮杂环戊基并氮杂环己基、氮杂环戊
 基并哌啶基、氮杂环己基并氮杂环丁基、氮杂环己基并氮杂环戊基、氮杂环己基并氮杂
 环己基、氮杂环己基并哌啶基、环丁基螺氮杂环丁基、环丁基螺氮杂环戊基、环丁基螺
 氮杂环己基、环戊基螺氮杂环丁基、环戊基螺氮杂环戊基、环戊基螺氮杂环己基、环己
 基螺氮杂环丁基、环己基螺氮杂环戊基、环己基螺氮杂环己基、氮杂环丁基螺氮杂环丁
 20 基、氮杂环丁基螺氮杂环戊基、氮杂环丁基螺氮杂环己基、氮杂环戊基螺氮杂环丁基、
 氮杂环戊基螺氮杂环戊基、氮杂环戊基螺氮杂环己基、氮杂环己基螺氮杂环丁基、氮杂
 环己基螺氮杂环戊基、氮杂环己基螺氮杂环己基、环丁基螺哌啶基、环戊基螺哌啶基、
 环己基螺哌啶基、氮杂环丁基螺哌啶基、氮杂环戊基螺哌啶基、氮杂环己基螺哌啶基、



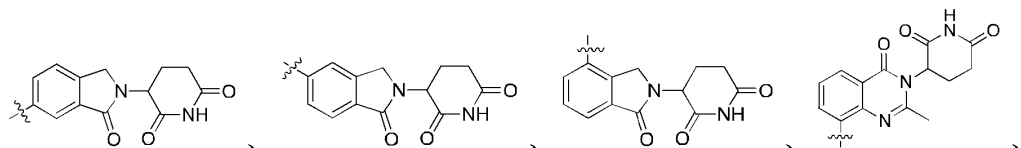
25 未取代的键、苯基、萘基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁基、氮杂环戊基、哌啶
 基、吗啉基、哌嗪基、吡咯基、吡啶基、咪唑基、噻唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、
 吡嗪基、三氮唑基、四氮唑基、氮杂环丁基并氮杂环丁基、氮杂环丁基并氮杂环戊基、
 氮杂环丁基并氮杂环己基、氮杂环丁基并哌啶基、氮杂环戊基并氮杂环丁基、氮杂环戊
 基并氮杂环戊基、氮杂环戊基并氮杂环己基、氮杂环戊基并哌啶基、环己基螺氮杂环丁

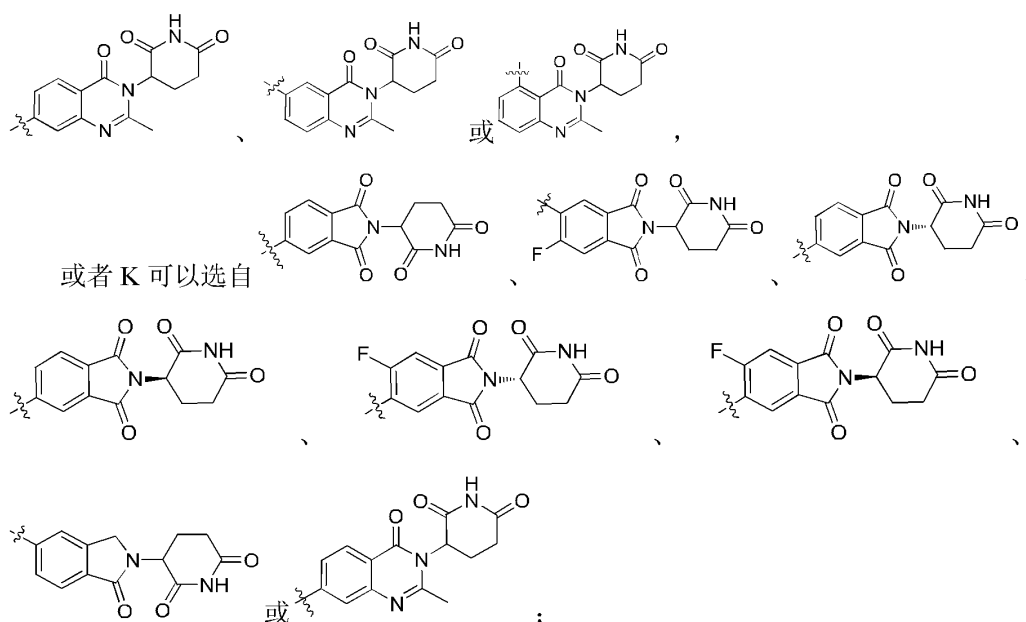
被 0、1、2、3 或 4 选自 H、F、Cl、Br、I 的取代基所取代；

n5、n6、n7、n8 各自独立的选自 0、1、2、3 或 4；



10





5 R^{k2} 选自 CH_2 或 $C=O$;

R^{k1} 、 R^{k3} 或 R^{k4} 各自独立的选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、COOH、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基, 优选 H、F、Cl、Br、I、OH 或 NH_2 ;

$p1$ 或 $p2$ 各自独立的选自 0、1 或 2。

本发明的一些实施例涉及一种通式 (I) 所述的化合物或者其立体异构体、溶剂化物、

10 前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶, 其中

L 选自-Ak1-Cy1-Ak2-Cy2-Ak3-Cy3-Ak4-Cy4-Ak5-;

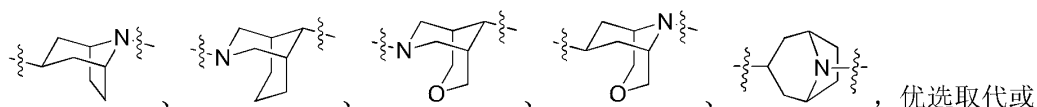
Ak1、Ak2、Ak3、Ak4 和 Ak5 各自独立的选自 CH_2 、O 或者键;

Cy1、Cy2、Cy3 和 Cy4 各自独立的选自取代或未取代的键、苯基、萘基、环丁基、环戊基、环己基、环丁基并环丁基、环丁基并环戊基、环丁基并环己基、环戊基并环戊基、环戊基并环己基、环己基并环己基、环丙基并环丁基、环丙基并环戊基、环丙基并环己基、环丁基螺环丁基、环丁基螺环戊基、环丁基螺环己基、环戊基螺环戊基、环戊基螺环己基、环己基螺环己基、环丙基螺环丁基、环丙基螺环戊基、环丙基螺环己基、氮杂环丁基、氮杂环戊基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三氮唑基、四氮唑基、环丙基并氮杂环丁基、环丙基并氮杂环戊基、环丙基并氮杂环己基、环丙基并哌啶基、环丁基并氮杂环丁基、环丁基并氮杂环戊基、环丁基并氮杂环己基、环丁基并哌啶基、环戊基并氮杂环丁基、环戊基并氮杂环戊基、环戊基并氮杂环己基、环戊基并哌啶基、环己基并氮杂环丁基、

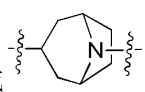
15

20

- 环己基并氮杂环戊基、环己基并氮杂环己基、环己基并哌啶基、氮杂环丁基并氮杂环丁基、氮杂环丁基并氮杂环戊基、氮杂环丁基并氮杂环己基、氮杂环丁基并哌啶基、氮杂环戊基并氮杂环丁基、氮杂环戊基并氮杂环戊基、氮杂环戊基并氮杂环己基、氮杂环戊基并哌啶基、氮杂环己基并氮杂环丁基、氮杂环己基并氮杂环戊基、氮杂环己基并氮杂环己基、氮杂环己基并哌啶基、氮杂环己基并哌啶基、环丁基螺氮杂环丁基、环丁基螺氮杂环戊基、环丁基螺氮杂环己基、环戊基螺氮杂环丁基、环戊基螺氮杂环戊基、环戊基螺氮杂环己基、环己基螺氮杂环丁基、环己基螺氮杂环戊基、环己基螺氮杂环己基、氮杂环丁基螺氮杂环丁基、氮杂环丁基螺氮杂环戊基、氮杂环丁基螺氮杂环己基、氮杂环戊基螺氮杂环丁基、氮杂环戊基螺氮杂环戊基、氮杂环戊基螺氮杂环己基、氮杂环己基螺氮杂环丁基、氮杂环己基螺氮杂环戊基、氮杂环己基螺氮杂环己基、环丁基螺哌啶基、环戊基螺哌啶基、环己基螺哌啶基、氮杂环丁基螺哌啶基、氮杂环戊基螺哌啶基、氮杂环己基螺哌啶基、



- ，优选取代或未取代的键、苯基、萘基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁基、氮杂环戊基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、吡咯基、吡啶基、咪唑基、噻唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三氮唑基、四氮唑基、氮杂环丁基并氮杂环丁基、氮杂环丁基并氮杂环戊基、氮杂环丁基并氮杂环己基、氮杂环丁基并哌啶基、氮杂环戊基并氮杂环丁基、氮杂环戊基并氮杂环戊基、氮杂环戊基并氮杂环己基、氮杂环戊基并哌啶基、环己基螺氮杂环丁基、环丁基螺氮杂环己基、环戊基并氮杂环戊基、氮杂环己基并氮杂环丁基、氮杂环己基并氮杂环戊基、氮杂环丁基螺氮杂环丁基、氮杂环丁基螺氮杂环戊基、氮杂环丁基螺氮杂环己基、氮杂环戊基螺氮杂环丁基、氮杂环戊基螺氮杂环戊基、氮杂环戊基螺氮杂环己基、氮杂环己基螺氮杂环丁基、氮杂环己基螺氮杂环戊基、氮杂环己基螺氮杂环己基

基、氮杂环丁基螺哌啶基、氮杂环戊基螺哌啶基、或 ；当被取代时，任选进一步被 0、1、2、3 或 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、oxo、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基的取代基所取代，优选被 0、1、2、3 或 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、oxo、

- 25 甲基、乙基、异丙基、甲氧基、乙氧基或异丙氧基的取代基所取代；

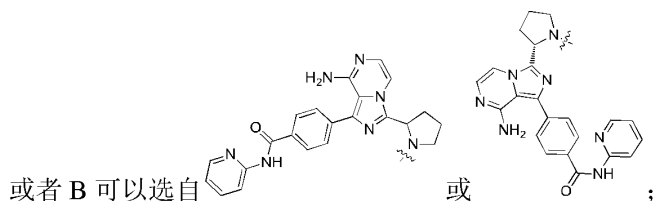
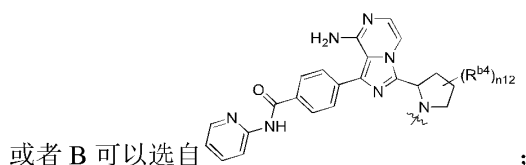
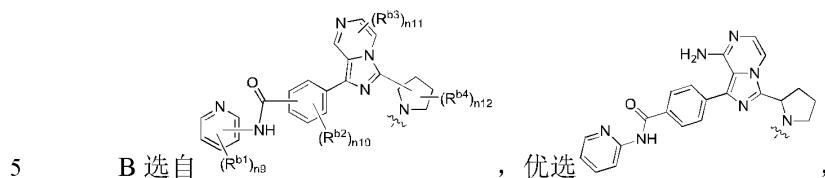
Cy1、Cy2、Cy3 和 Cy4 不能同时为键；

Ak1、Ak2、Ak3、Ak4 或 Ak5 为 O 时，不能直接与 B 连接；

Ak1、Ak2、Ak3、Ak4 或 Ak5 不为键时，互相不能直接连接；

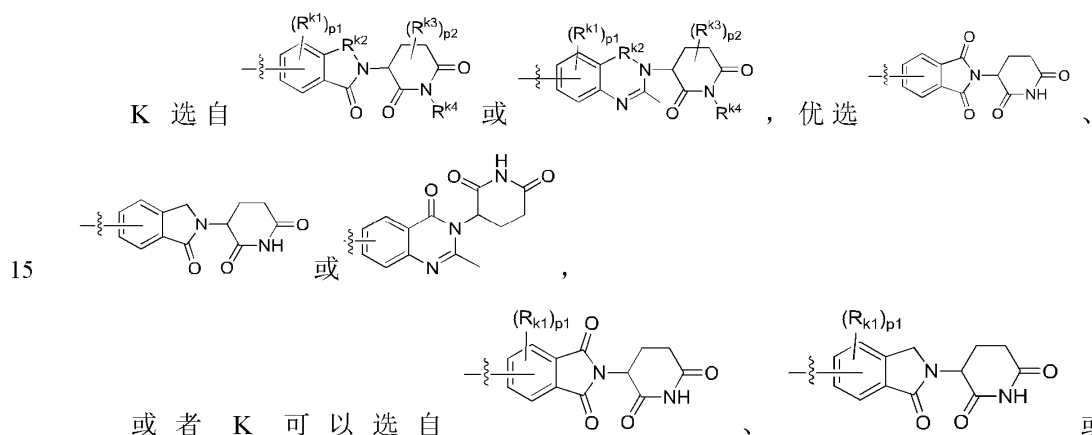
当 Cy1、Cy2、Cy3 和 Cy4 中有 3 个都为键时，Ak1、Ak2、Ak3、Ak4 和 Ak5 中至少有一个选自 CH₂ 并与 B 相连接；

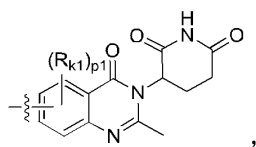
当 Ak1、Cy1、Ak2、Cy2、Ak3、Cy3、Ak4、Cy4、Ak5 有 4 个及以上不为键时，Cy1、Cy2、Cy3 和 Cy4 中至少有一个不为哌啶基、哌嗪基、嘧啶基或吡啶基；



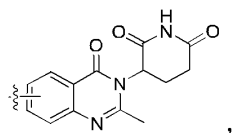
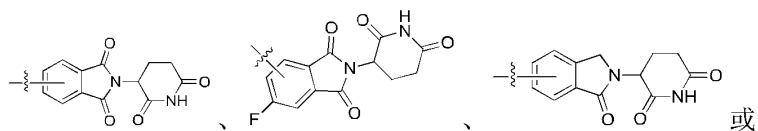
R^{b1}、R^{b2}、R^{b3} 或 R^{b4} 各自独立的选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、CONH₂、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基，优选选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、CONH₂、甲基或
10 甲氧基；所述的甲基、甲氧基、烷基和烷氧基任选进一步被 0、1、2、3 或 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、CONH₂、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基的取代基所取代，优选被 0、1、2、3 或 4 个选自 H、F、Cl、Br、I 的取代基所取代；

n₉、n₁₀、n₁₁、n₁₂ 各自独立的选自 0、1、2、3 或 4；

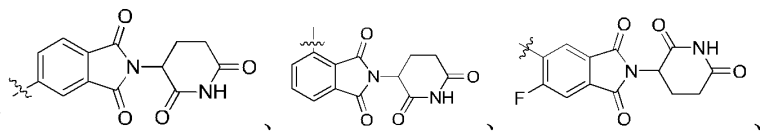




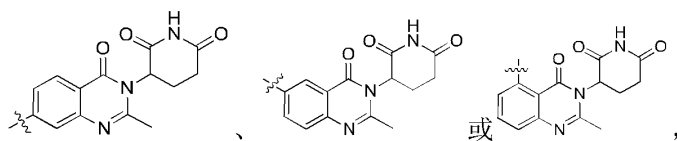
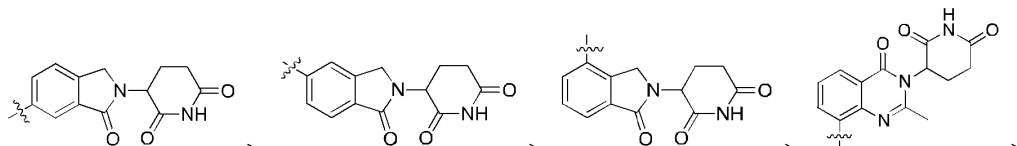
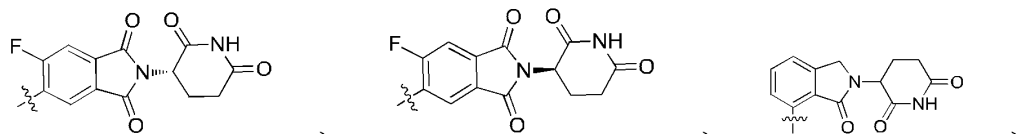
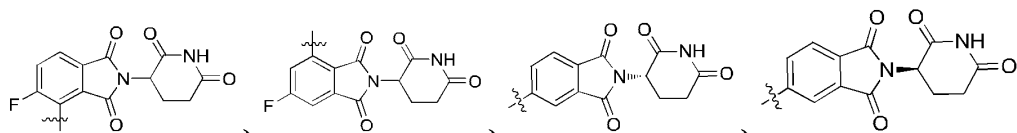
或者 K 可以选自



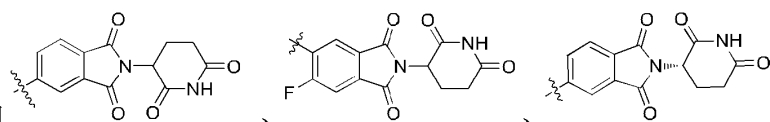
或者 K 可以选自



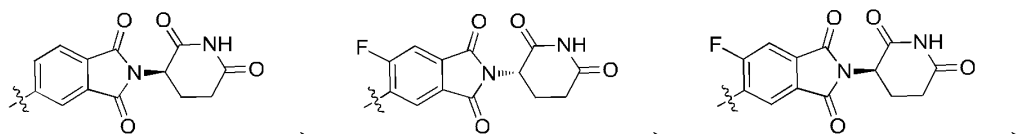
5

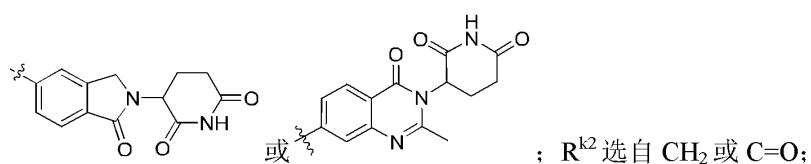


或者 K 可以选自



10

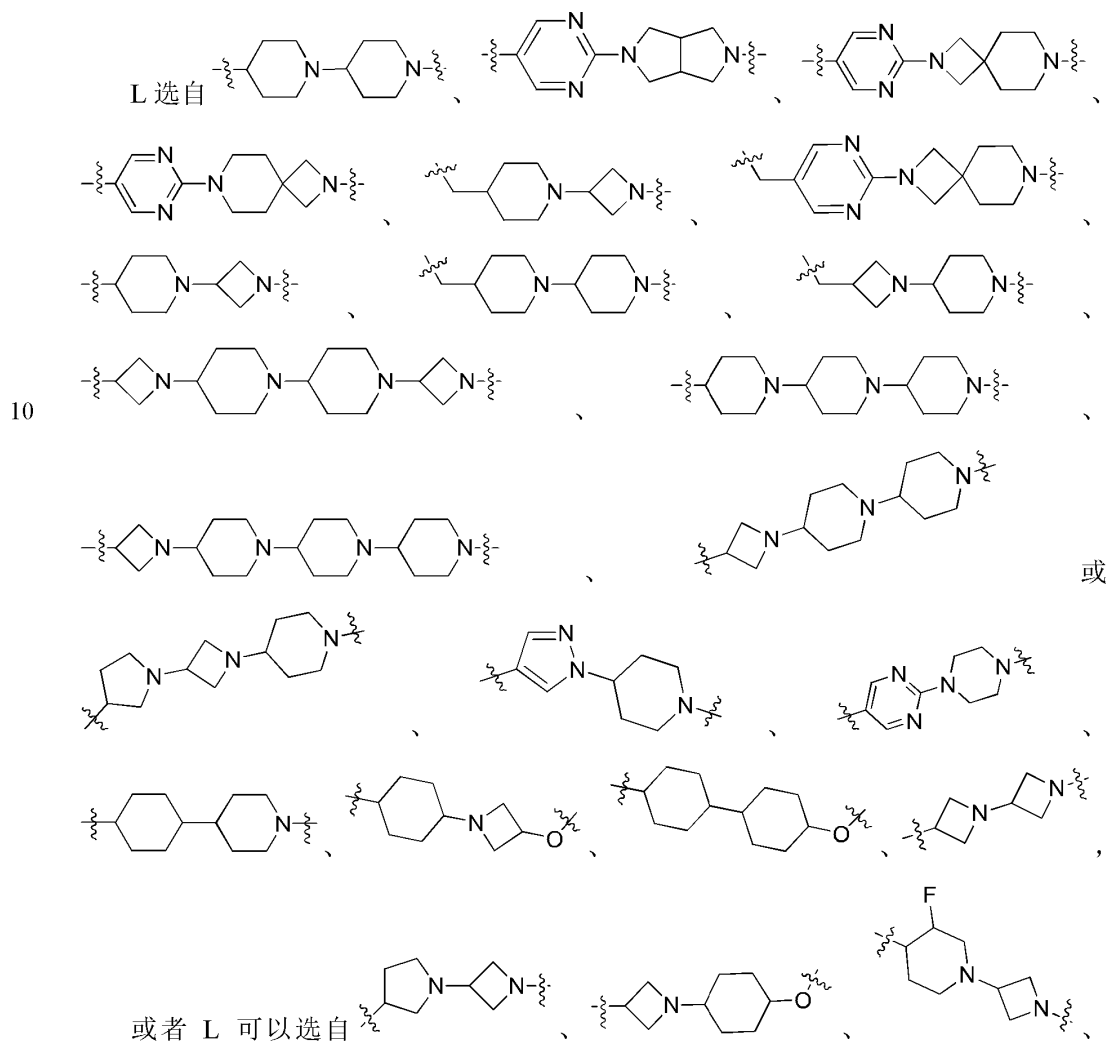


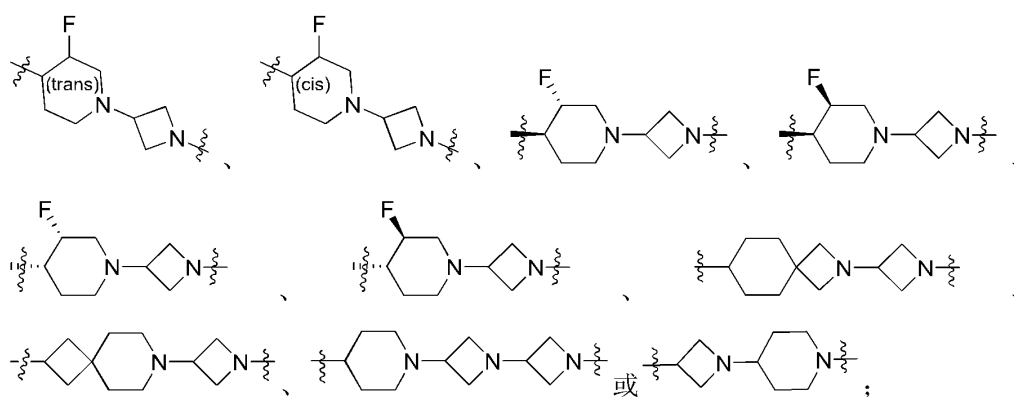


R^{k1} 、 R^{k3} 或 R^{k4} 各自独立的选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、COOH、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基, 优选 H、F、Cl、Br、I、OH 或 NH_2 ;

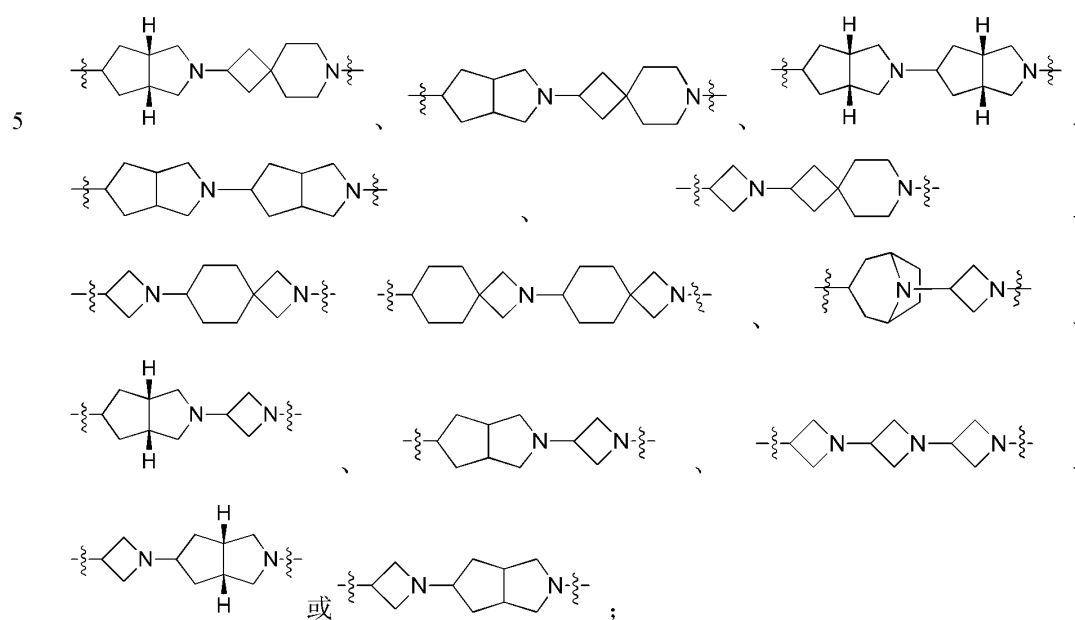
$p1$ 或 $p2$ 各自独立的选自 0、1 或 2。

- 5 本发明的一些实施例涉及一种通式 (I) 所述的化合物或者其立体异构体、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶, 其中



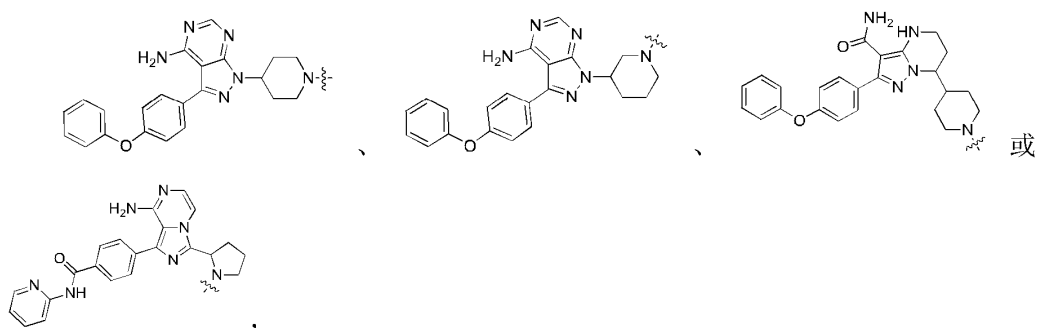


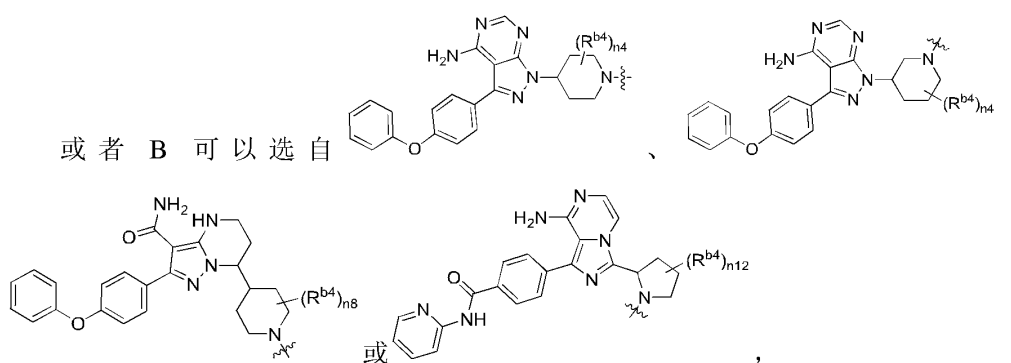
或者 L 可以选自



10 L 左边与 B 连接, L 右边与 K 连接;

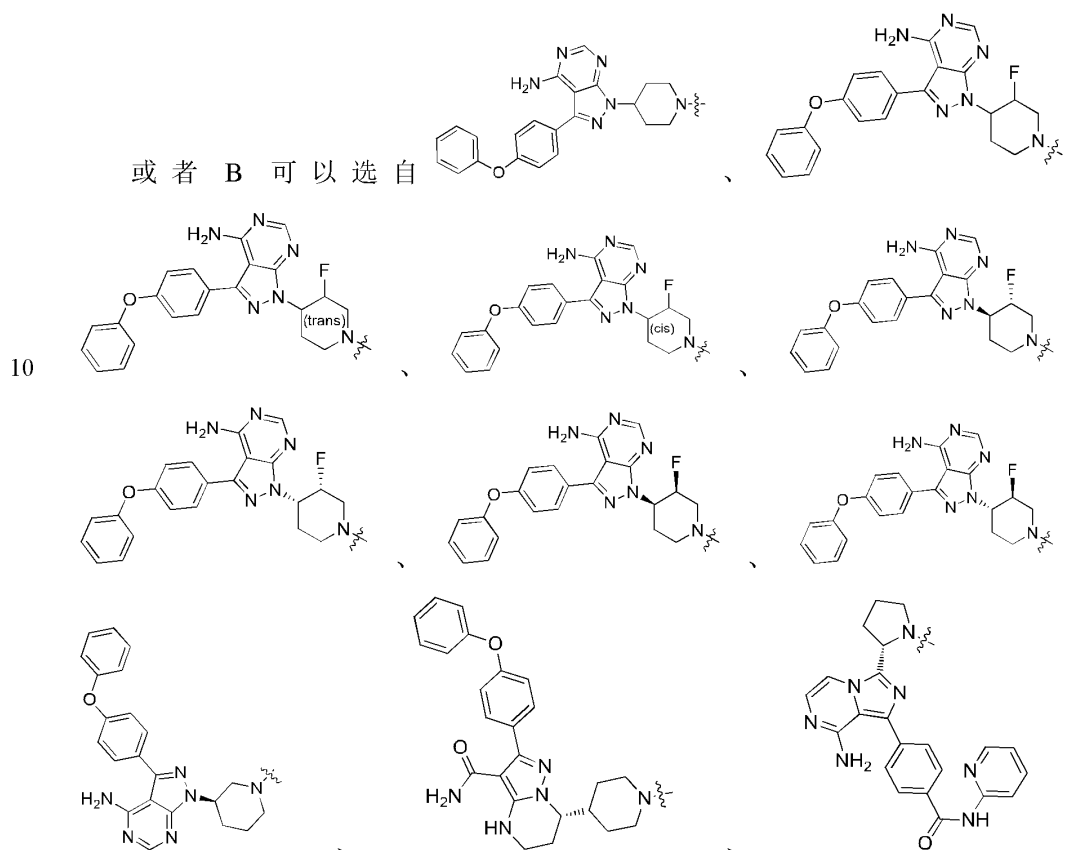
B 选自

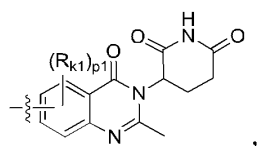
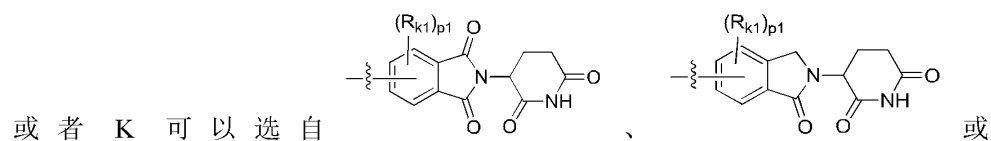
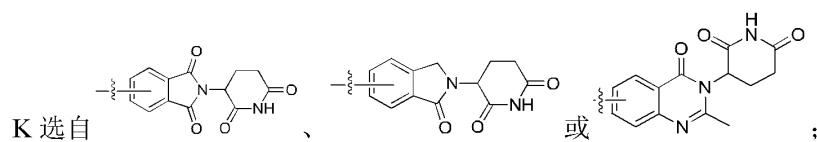
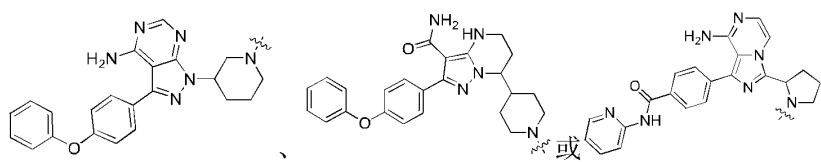




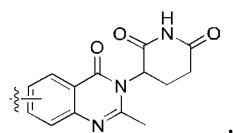
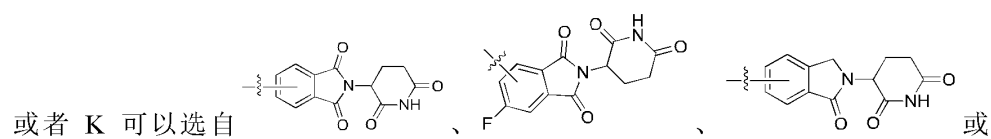
R^{b4} 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、 $CONH_2$ 、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基，优选选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、 $CONH_2$ 、甲基或甲氧基；所述的甲基、甲氧基、
5 烷基和烷氧基任选进一步被 0、1、2、3 或 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、 $CONH_2$ 、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基的取代基所取代，优选被 0、1、2、3 或 4 选自 H、F、Cl、Br、I 的取代基所取代；

n_4 、 n_8 、 n_{12} 各自独立的选自 0、1、2、3 或 4，

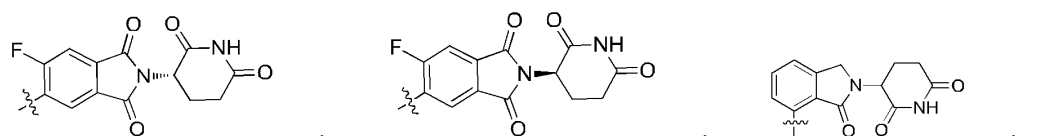
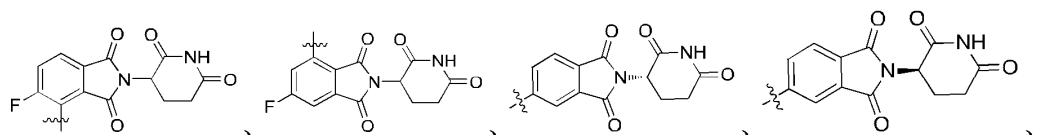


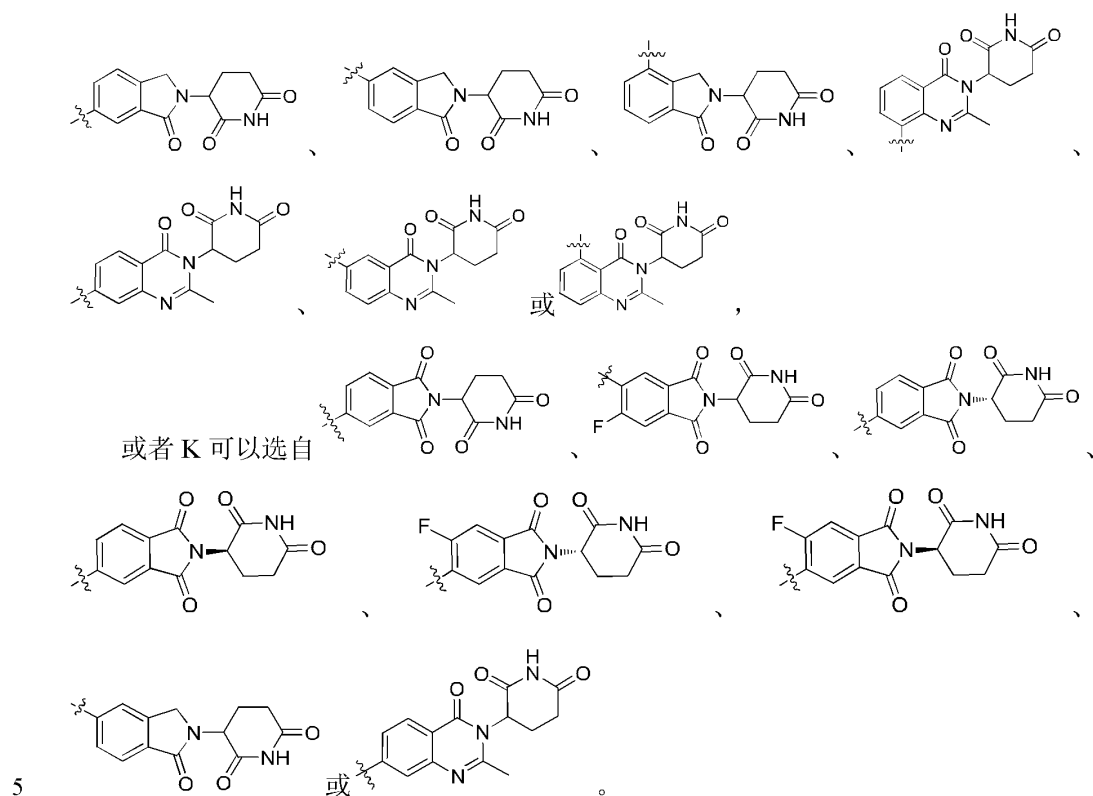


- 5 R^{k1} 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、COOH、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基，优选 H、F、Cl、Br、I、OH 或 NH_2 ，
 $p1$ 选自 0、1 或 2，

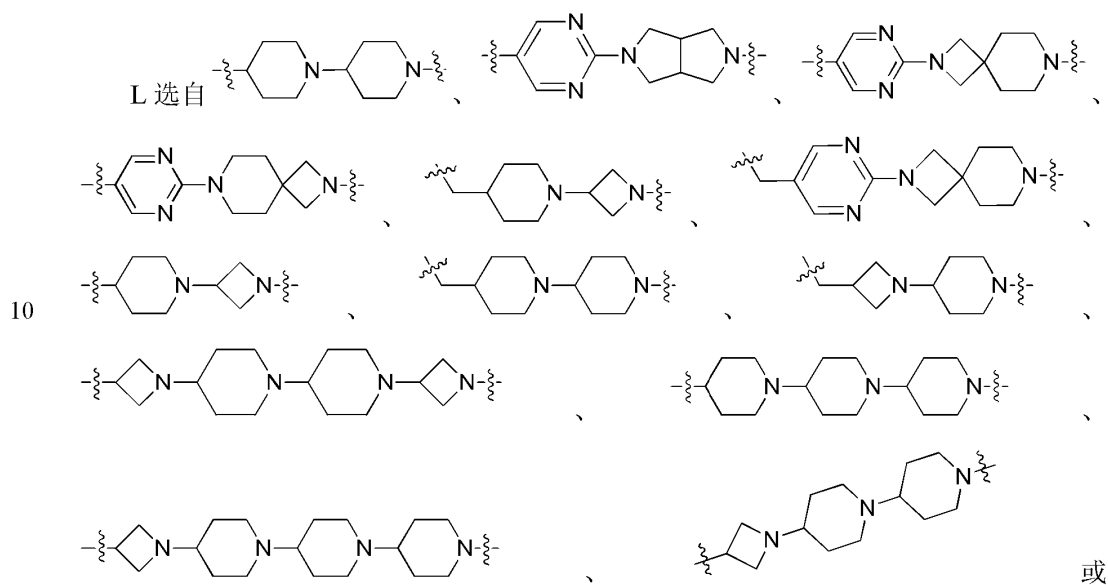


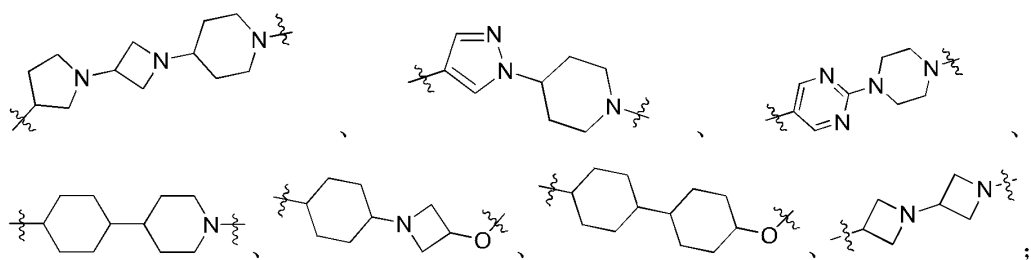
- 10 或者 K 可以选自
-
- Chemical structures for K selection, showing various substituted benzimidazole and pyridine derivatives.



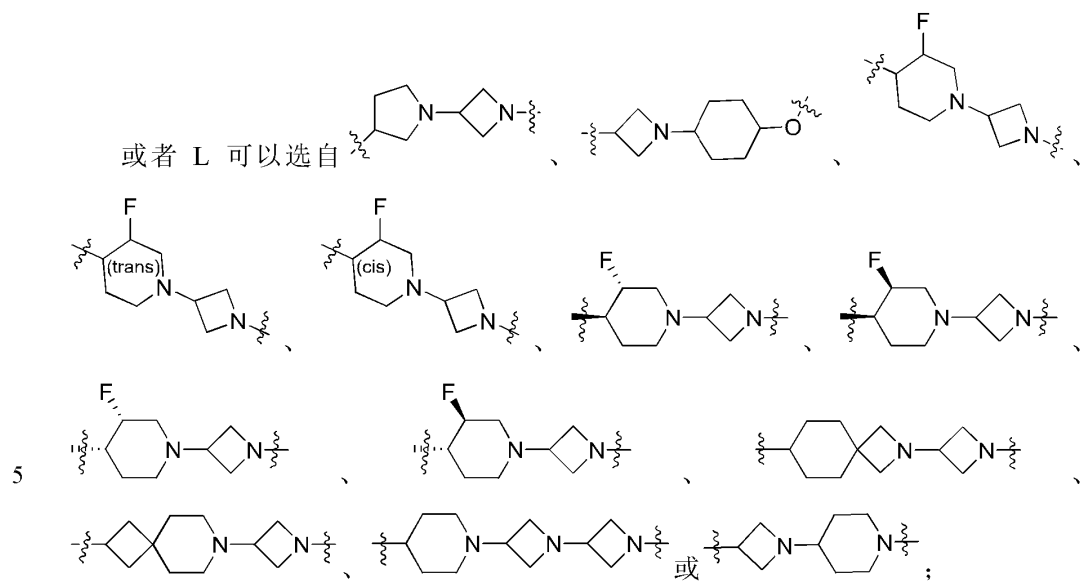


本发明的一些实施例涉及一种通式 (I) 所述的化合物或者其立体异构体、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，其中

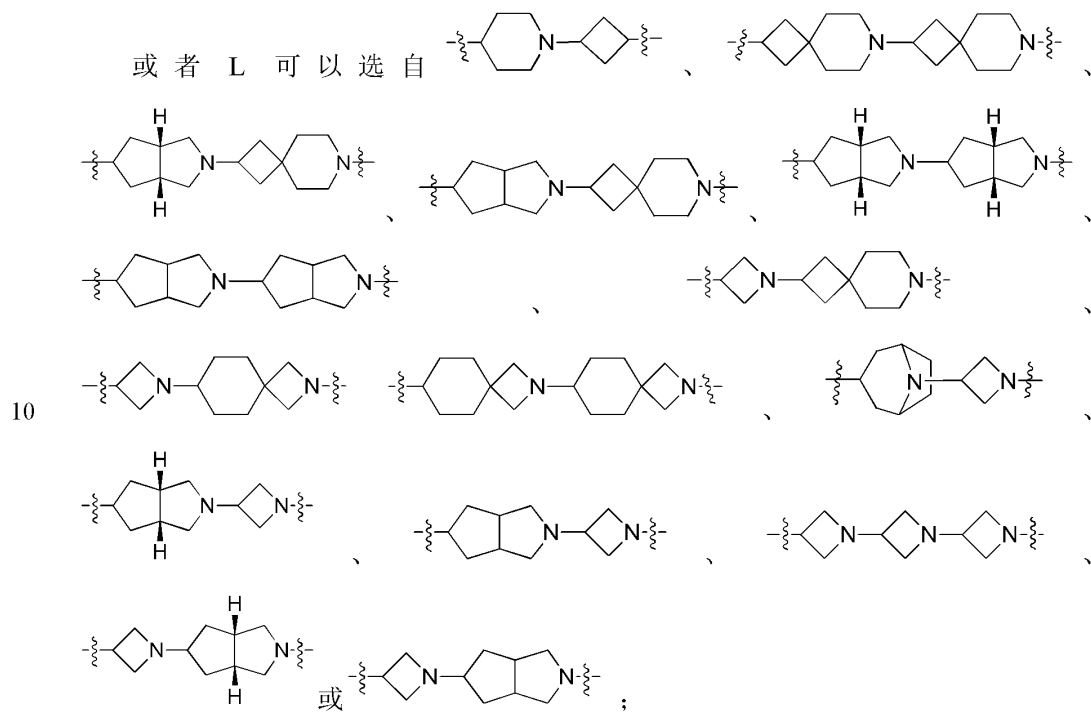




或者 L 可以选自

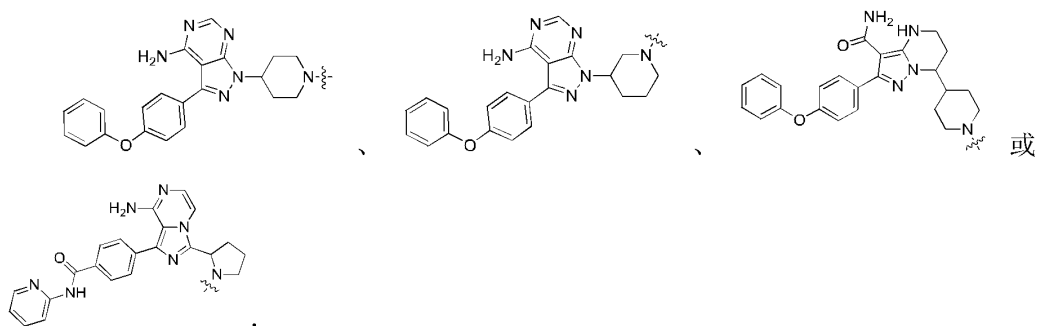


或者 L 可以选自

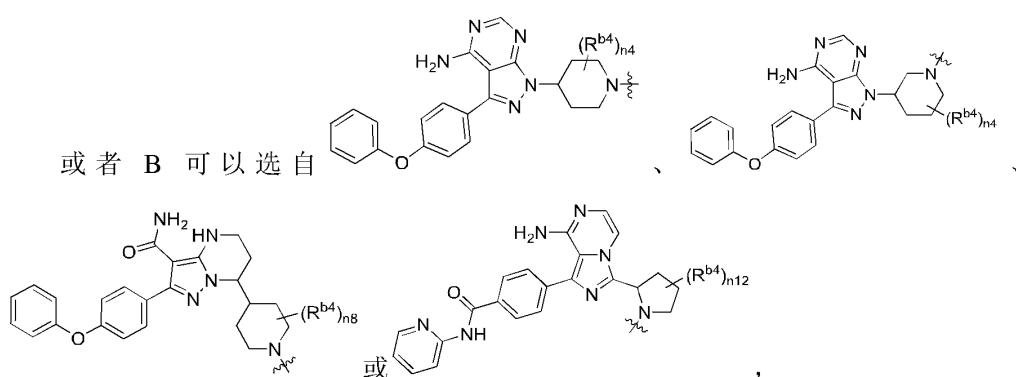


L 左边与 B 连接, L 右边与 K 连接;

B 选自

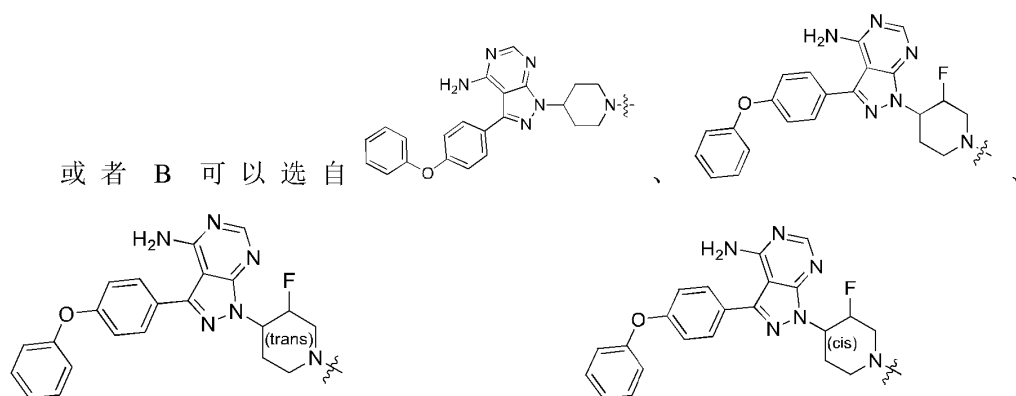


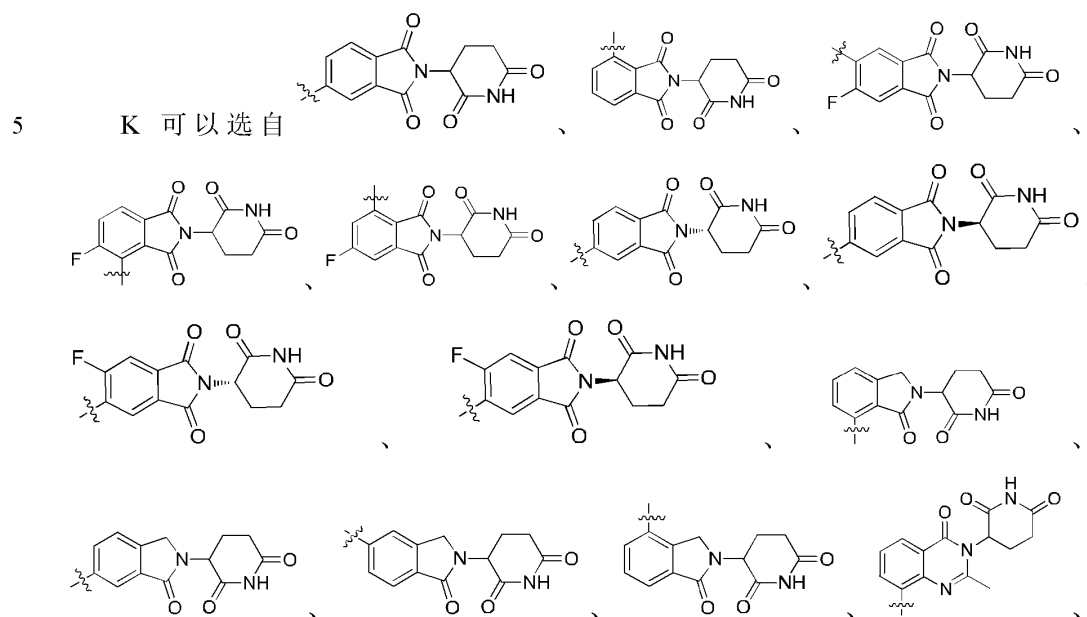
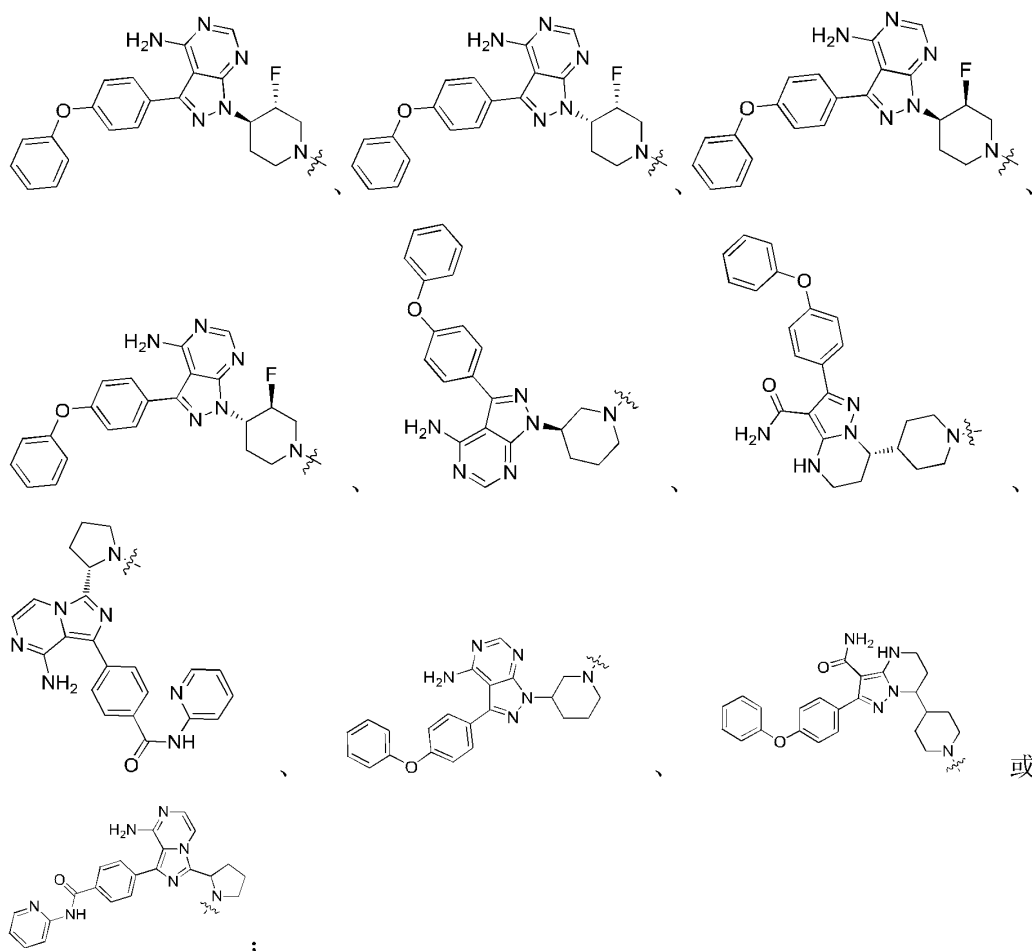
5 或者 B 可以选自

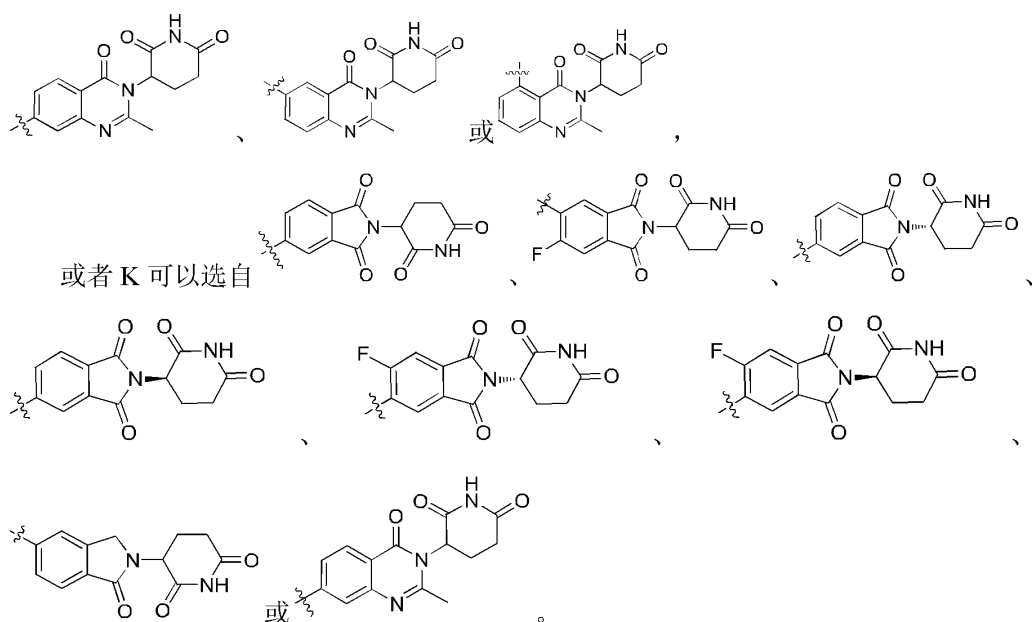


R^{b4} 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、CONH₂、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基, 优选选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、CONH₂、甲基或甲氧基; 所述的甲基、甲氧基、烷基和烷氧基任选进一步被 0、1、2、3 或 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、CONH₂、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基的取代基所取代, 优选被 0、1、2、3 或 4 选自 H、F、Cl、Br、I 的取代基所取代,

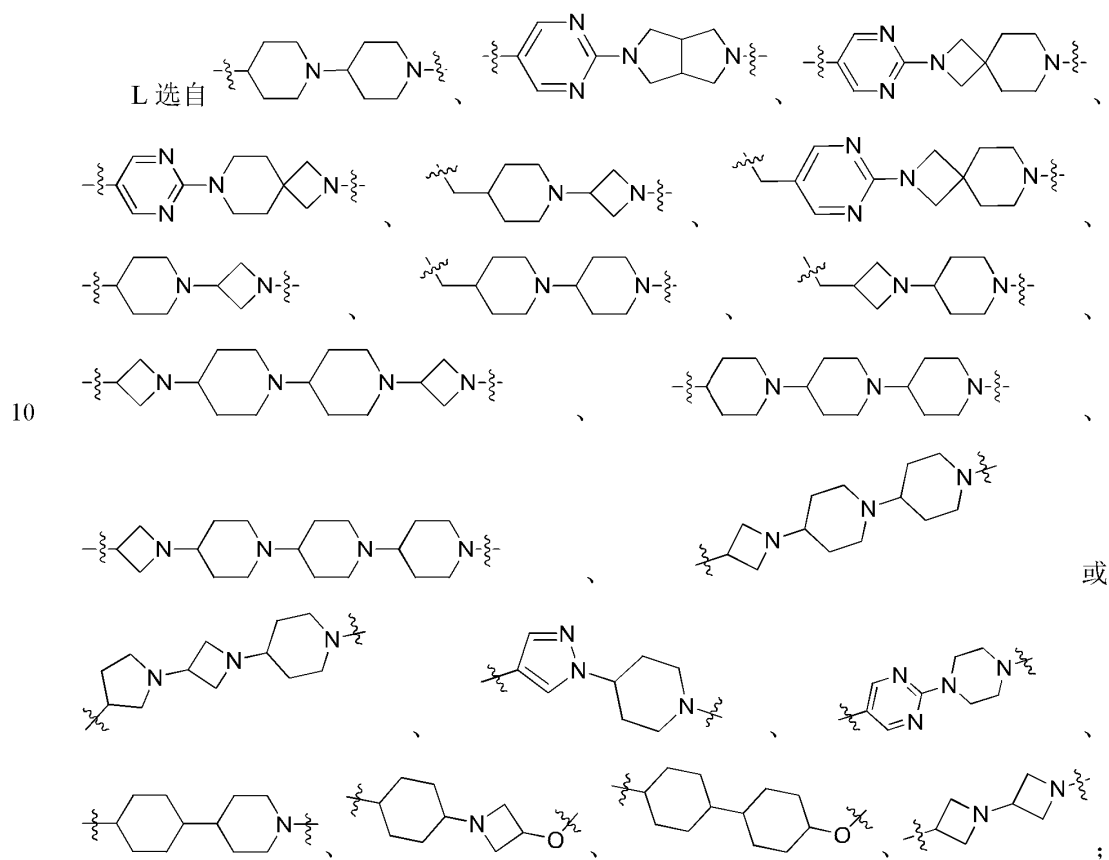
n_4 、 n_8 、 n_{12} 各自独立的选自 0、1、2、3 或 4,

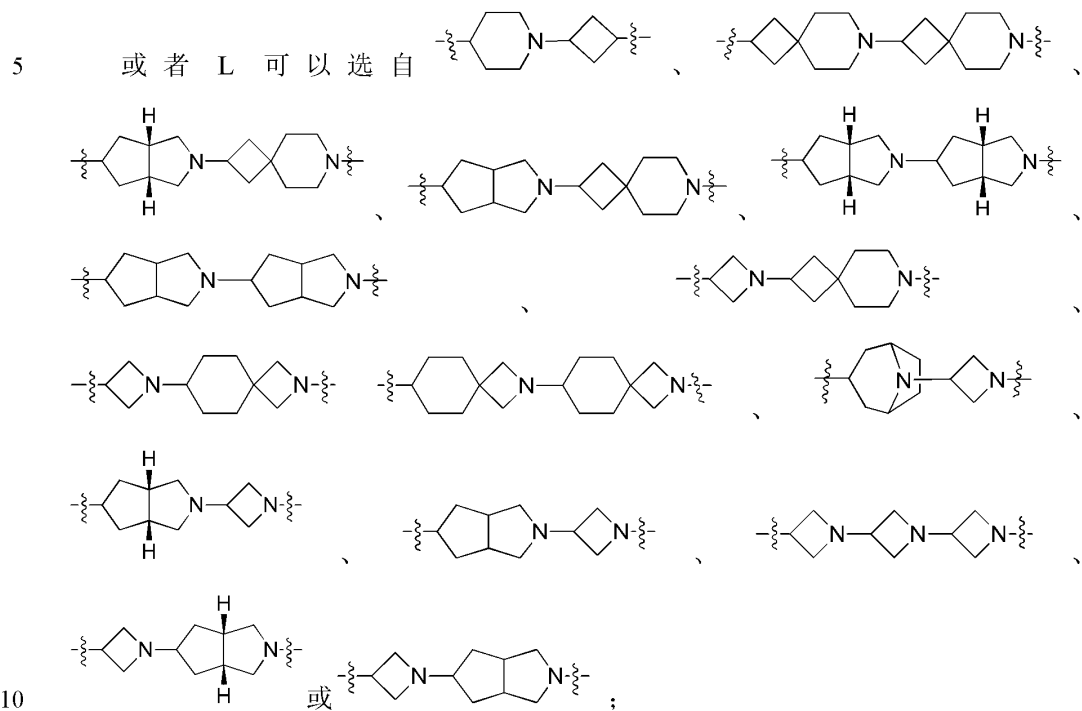
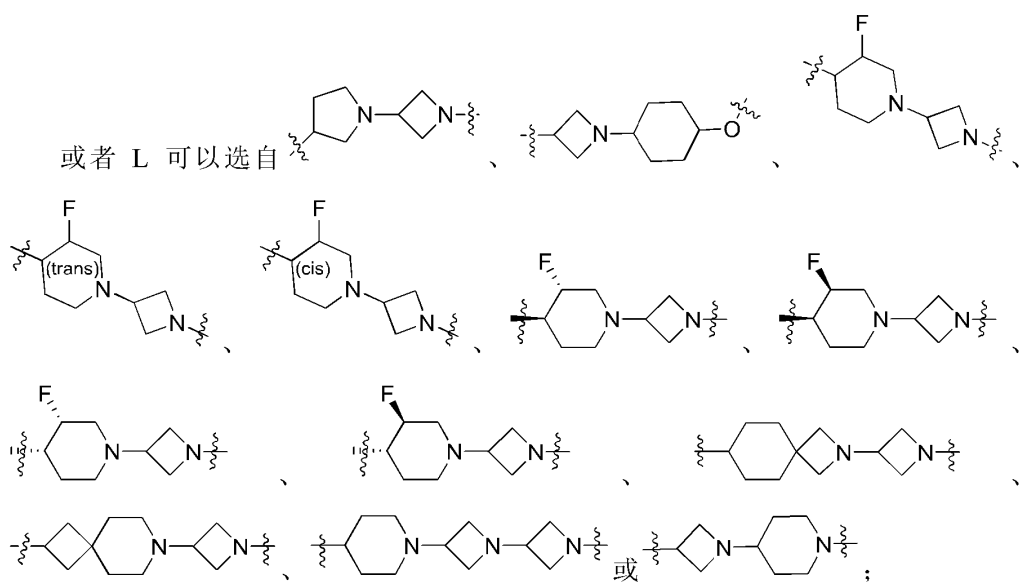






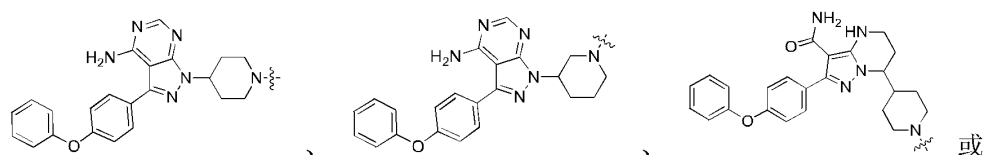
5 本发明的一些实施例涉及一种通式(I)所述的化合物或者其立体异构体、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶, 其中

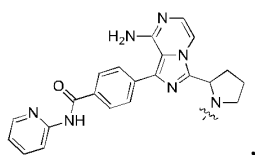




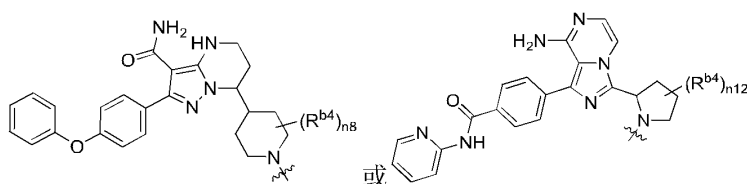
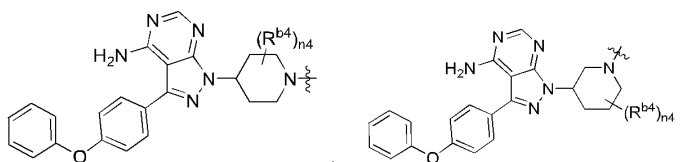
L 左边与 B 连接, L 右边与 K 连接;

B 选自





或者 B 可以选自

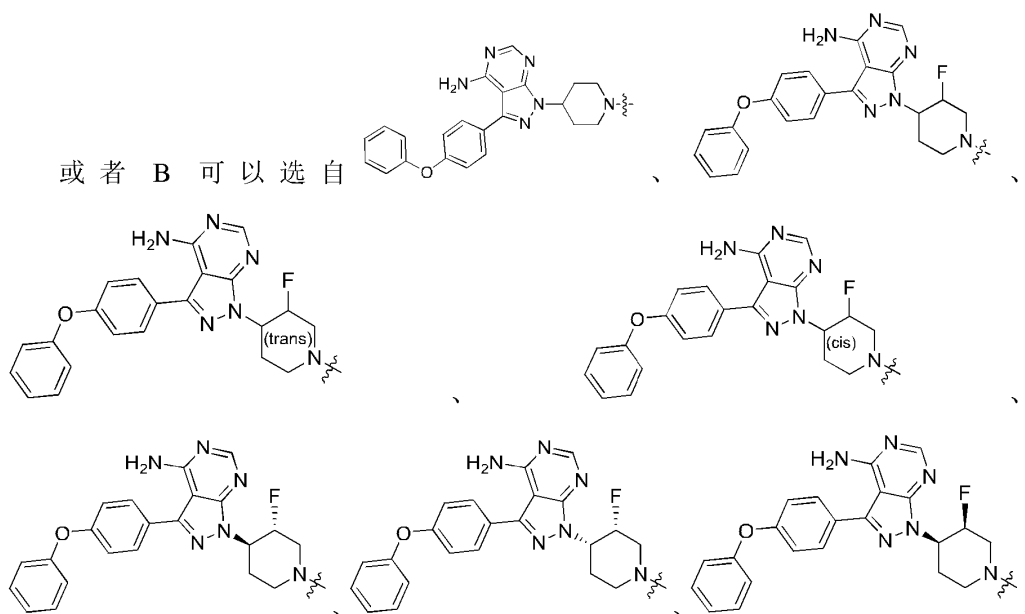


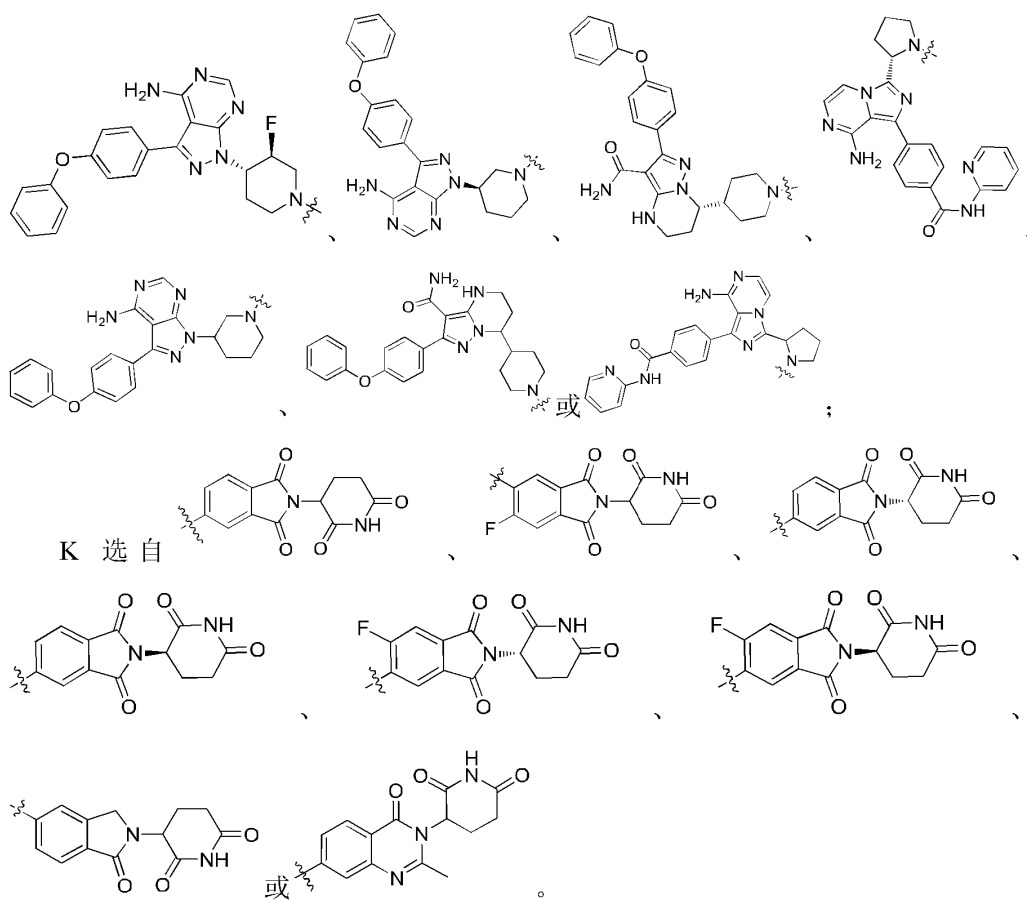
R^{b4} 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、CONH₂、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基，优选

- 5 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、CONH₂、甲基或甲氧基，所述的甲基、甲氧基、烷基和烷氧基任选进一步被 0、1、2、3 或 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、CONH₂、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基的取代基所取代，优选被 0、1、2、3 或 4 选自 H、F、Cl、Br、I 的取代基所取代，

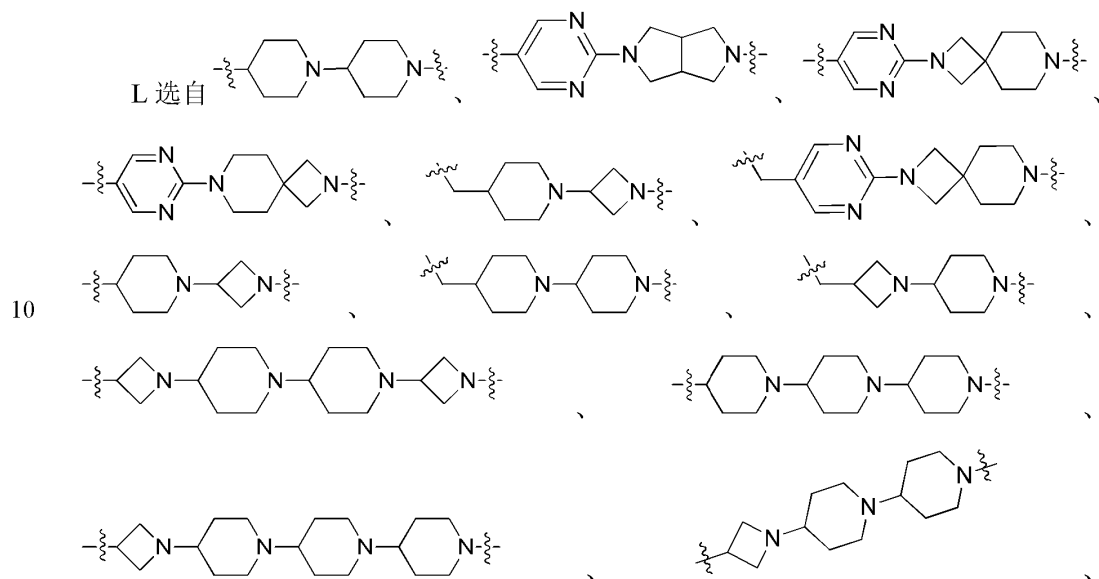
n_4 、 n_8 、 n_{12} 各自独立的选自 0、1、2、3 或 4，

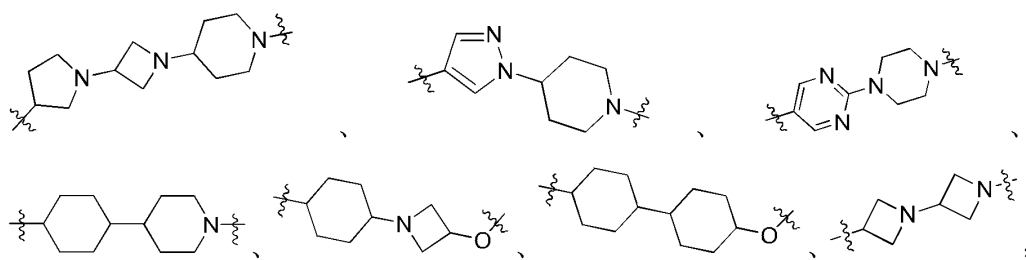
10 或者 B 可以选自



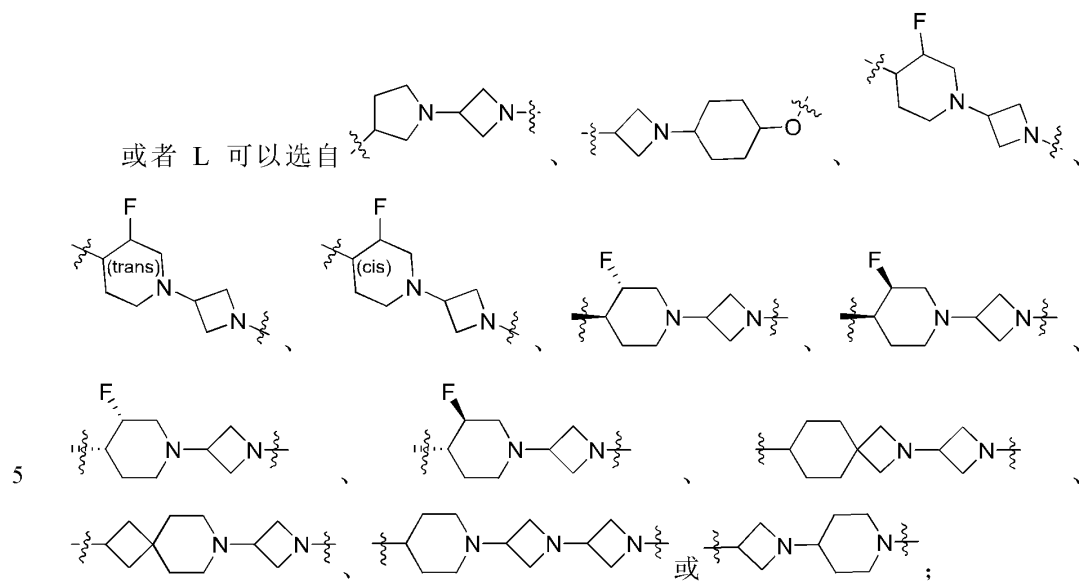


本发明的一些实施例涉及一种通式 (I) 所述的化合物或者其立体异构体、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，其中

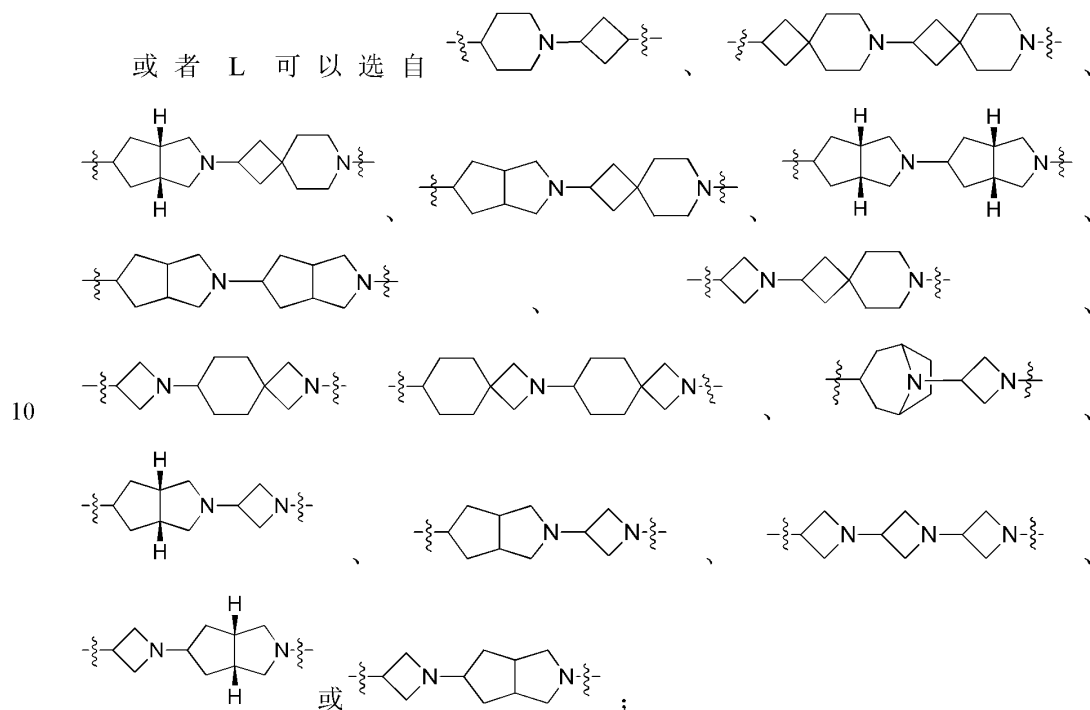




或者 L 可以选自

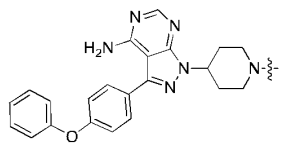


或者 L 可以选自

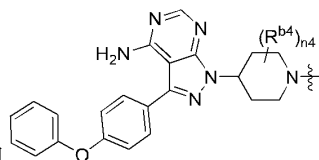


L 左边与 B 连接, L 右边与 K 连接;

B 选自



;

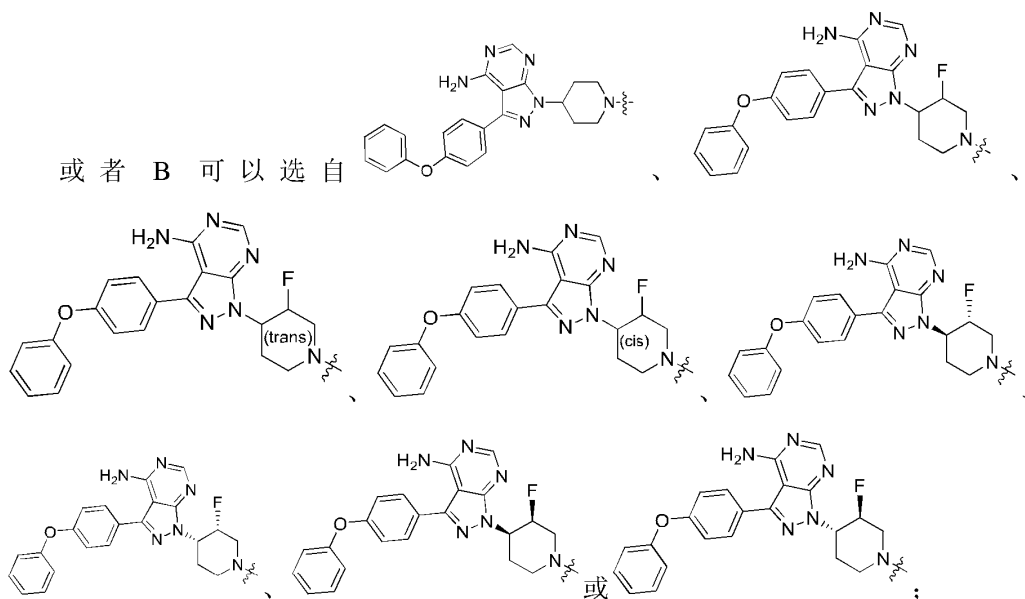


或者 B 可以选自 ,

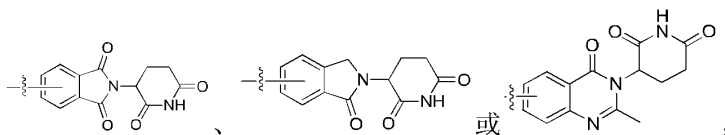
- 5 R^{b4} 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、CONH₂、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基, 优选选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、CONH₂、甲基或甲氧基; 所述的甲基、甲氧基、烷基和烷氧基任选进一步被 0、1、2、3 或 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、CONH₂、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基的取代基所取代, 优选被 0、1、2、3 或 4 选自 H、F、Cl、Br、I 的取代基所取代;

- 10 n_4 选自 0、1、2、3 或 4,

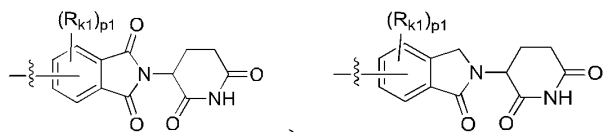
或者 B 可以选自



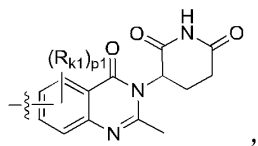
K 选自



或者 K 可以选自



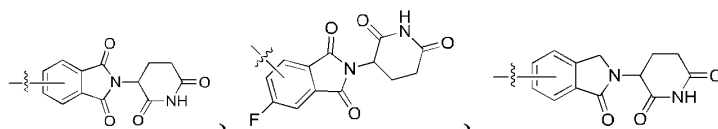
或



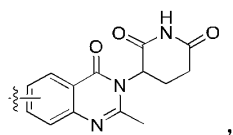
R^{k1} 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、COOH、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基，优选 H、F、Cl、Br、I、OH 或 NH₂，

5 p₁ 选自 0、1 或 2，

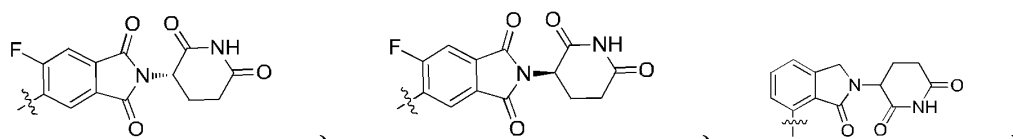
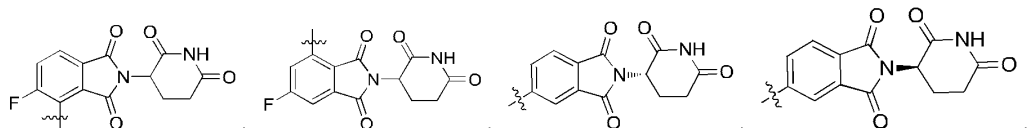
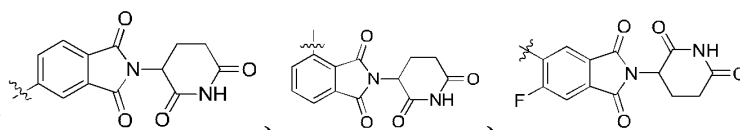
或者 K 可以选自



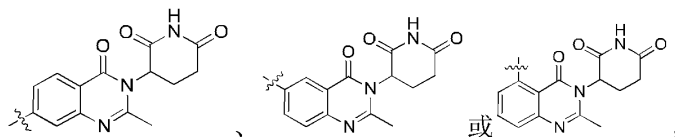
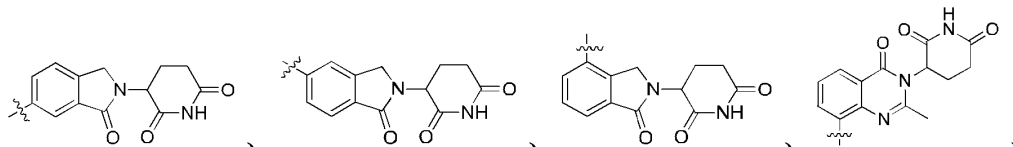
或



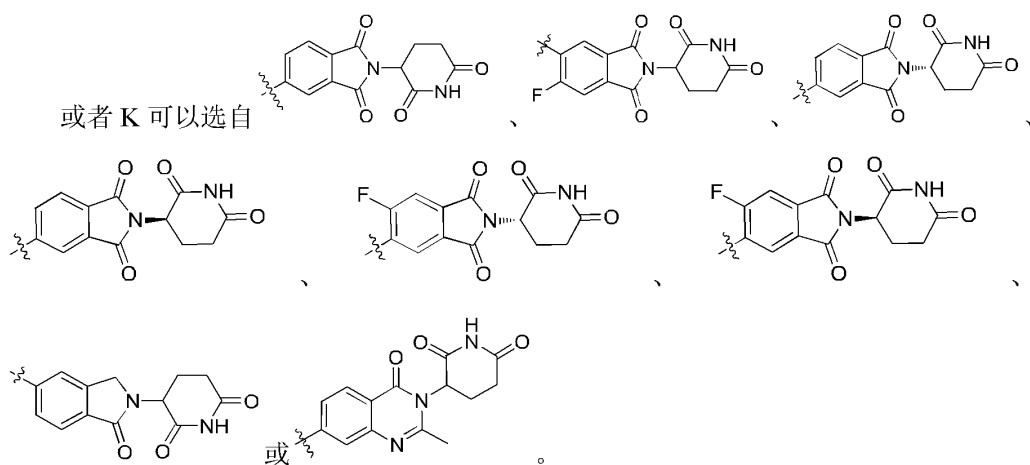
或者 K 可以选自



10

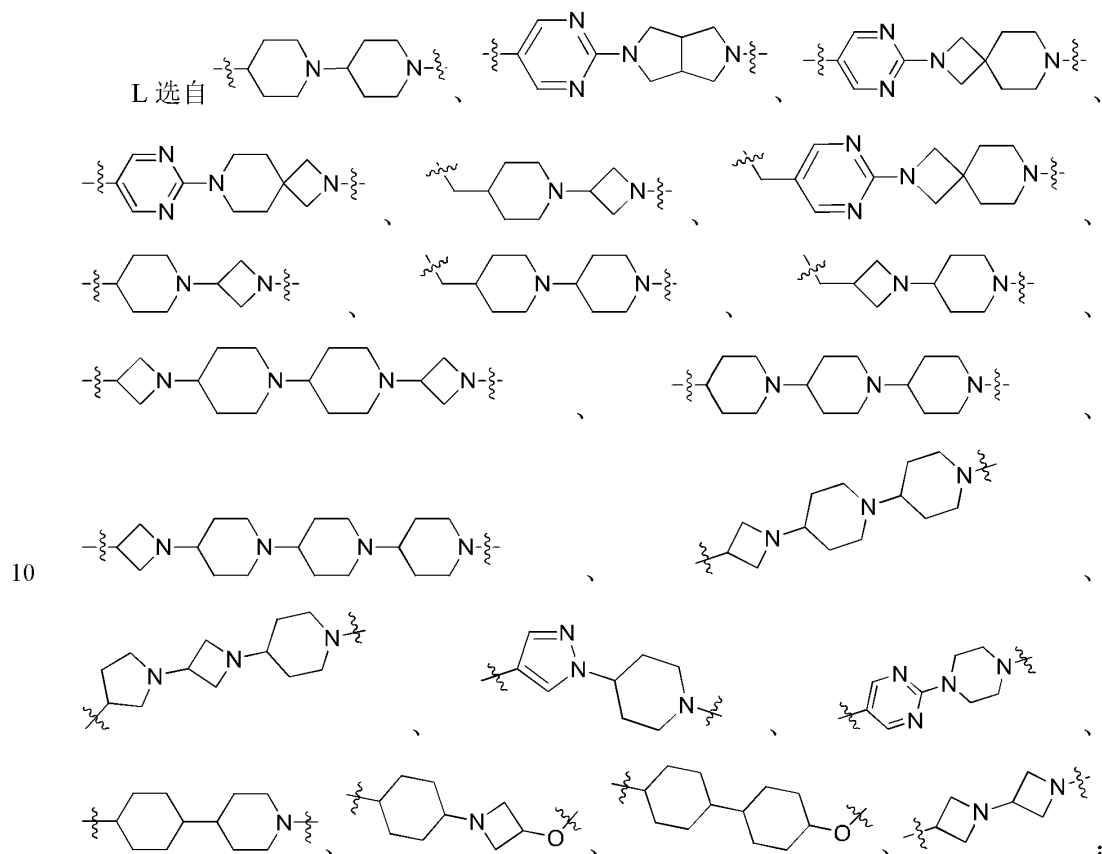


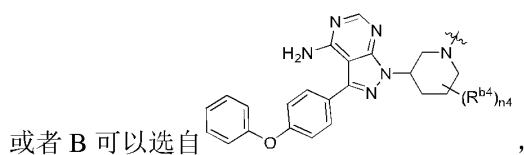
或



本发明的一些实施例涉及一种通式 (I) 所述的化合物或者其立体异构体、溶剂化物、

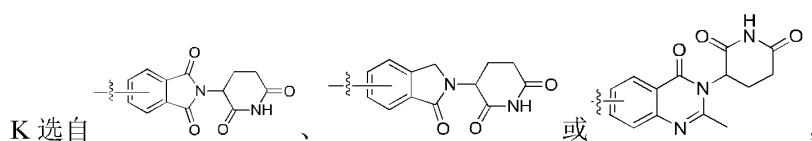
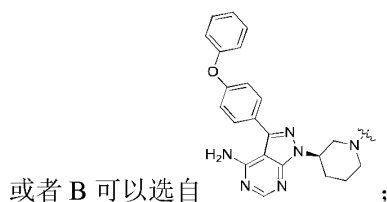
5 前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，其中

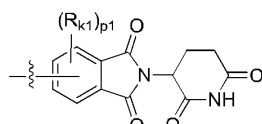
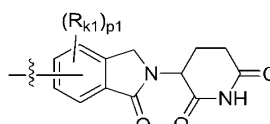


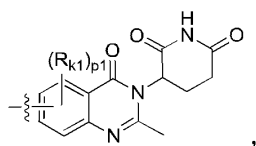


- R^{b4} 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、CONH₂、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基, 优选选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、CONH₂、甲基或甲氧基; 所述的甲基、甲氧基、烷基和烷氧基任选进一步被 0、1、2、3 或 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、CONH₂、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基的取代基所取代, 优选被 0、1、2、3 或 4 选自 H、F、Cl、Br、I 的取代基所取代;

n_4 选自 0、1、2、3 或 4;

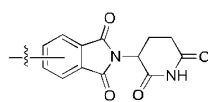
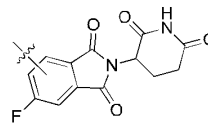
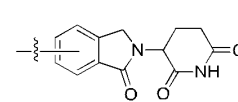


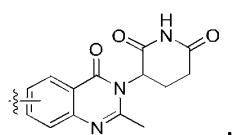
- 10 或者 K 可以选自  、  或



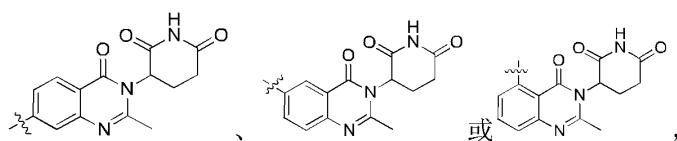
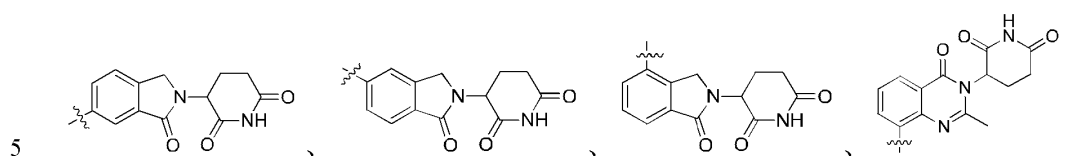
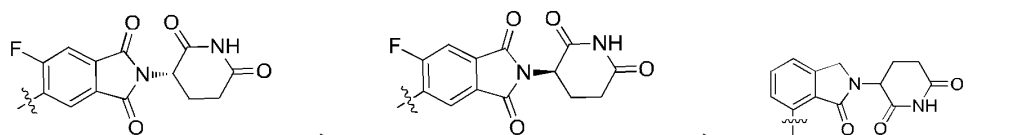
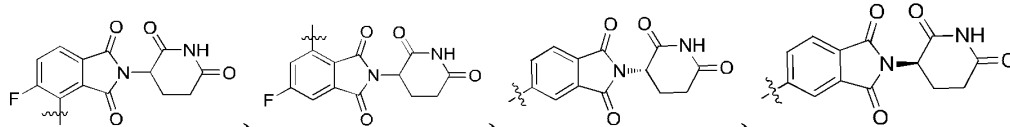
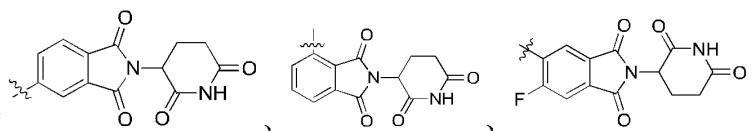
R^{k1} 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、COOH、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基, 优选 H、F、Cl、Br、I、OH 或 NH₂,

p_1 选自 0、1 或 2,

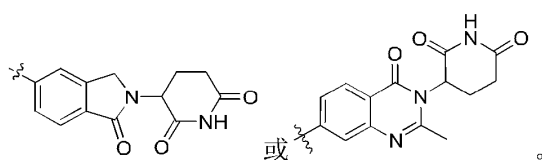
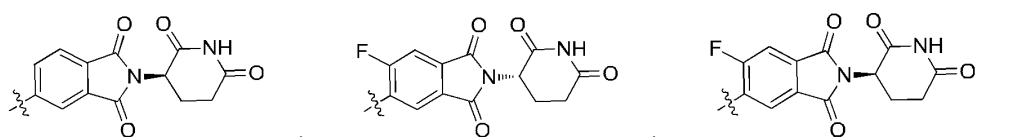
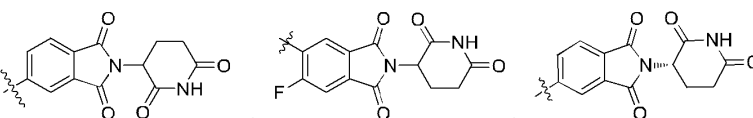
- 15 或者 K 可以选自  、  、  或



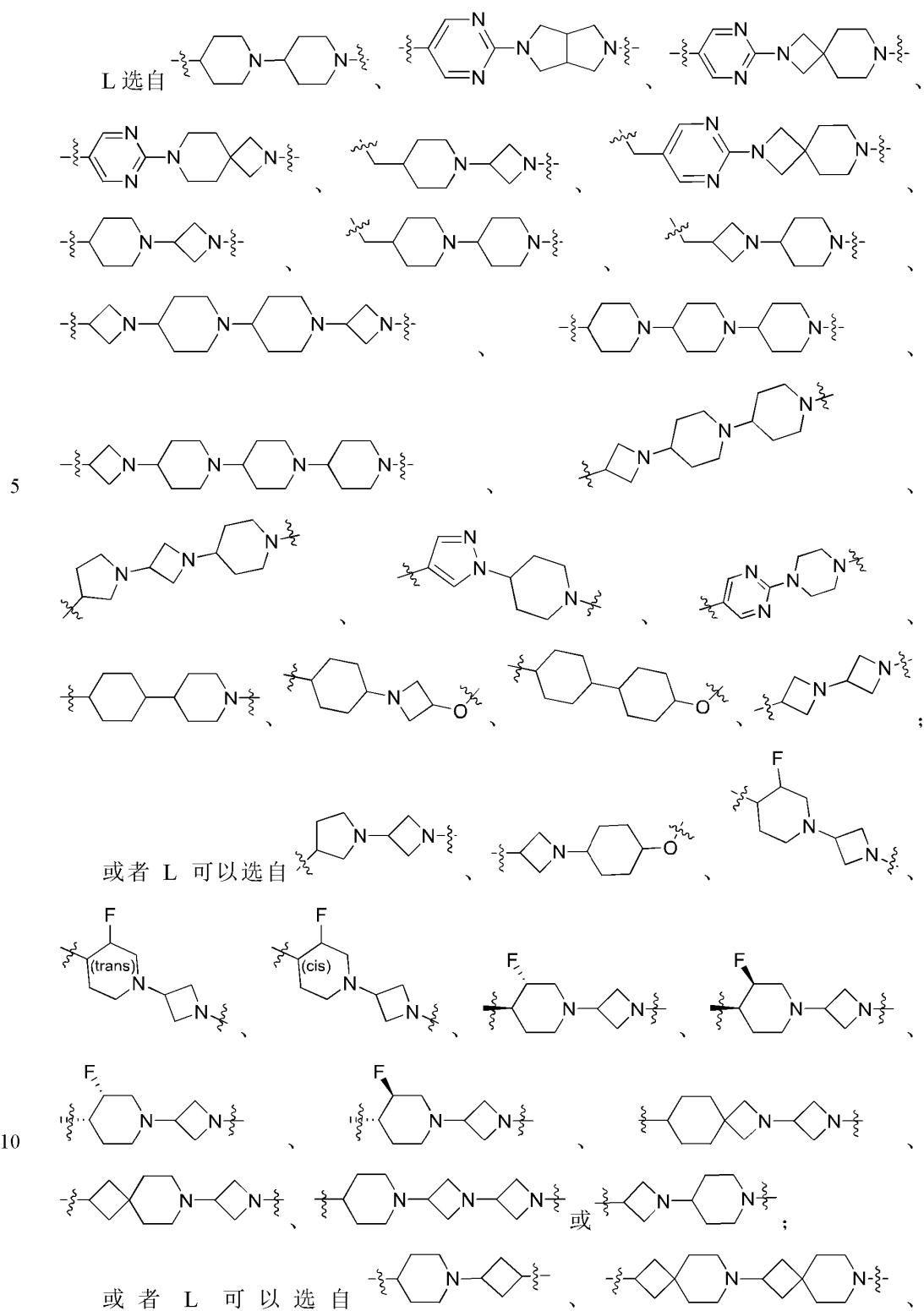
或者 K 可以选自

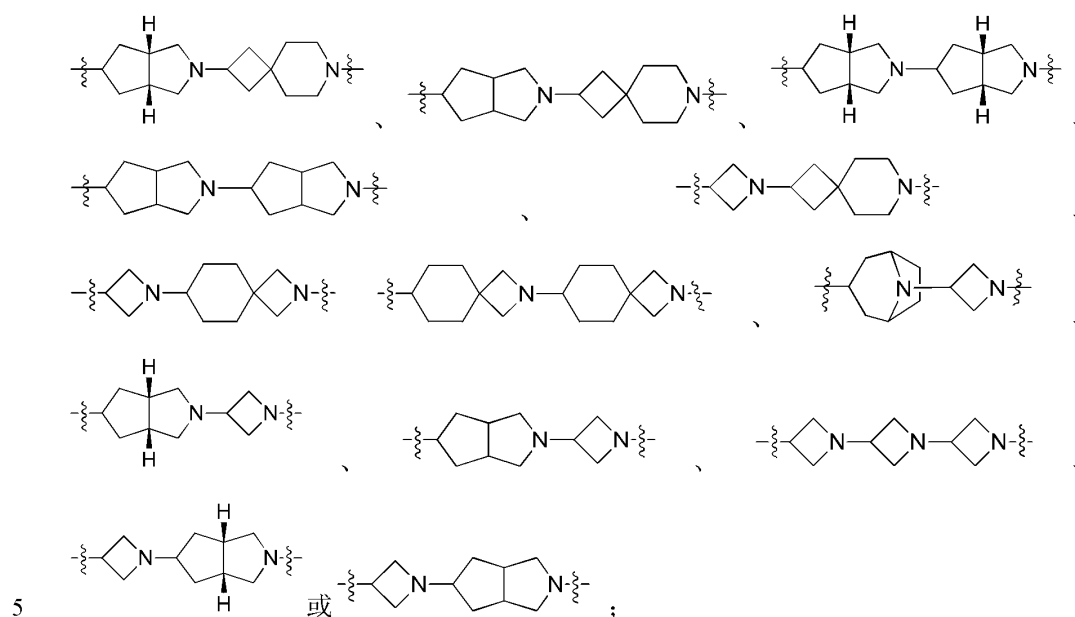


或者 K 可以选自



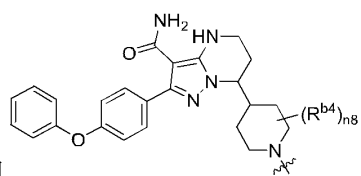
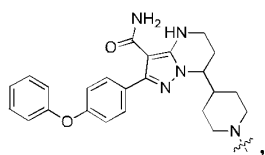
10 本发明的一些实施例涉及一种通式 (I) 所述的化合物或者其立体异构体、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，其中





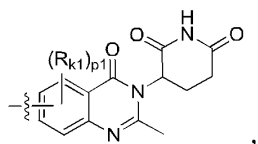
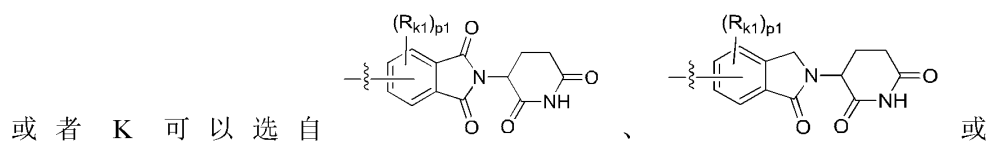
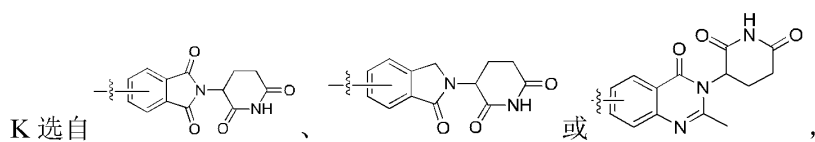
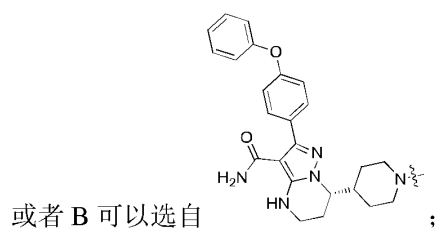
L 左边与 B 连接, L 右边与 K 连接;

B 选自

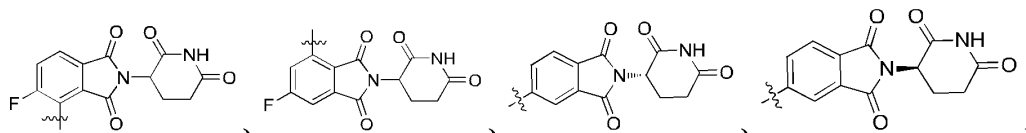
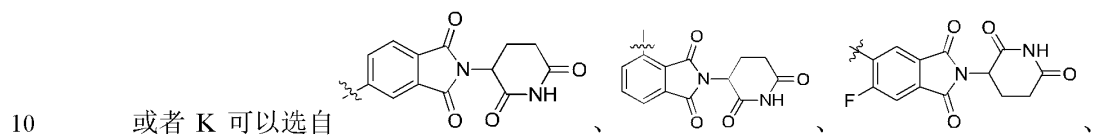
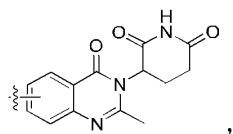
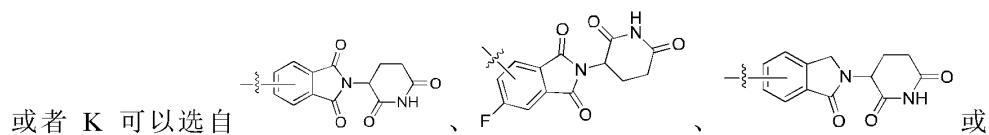


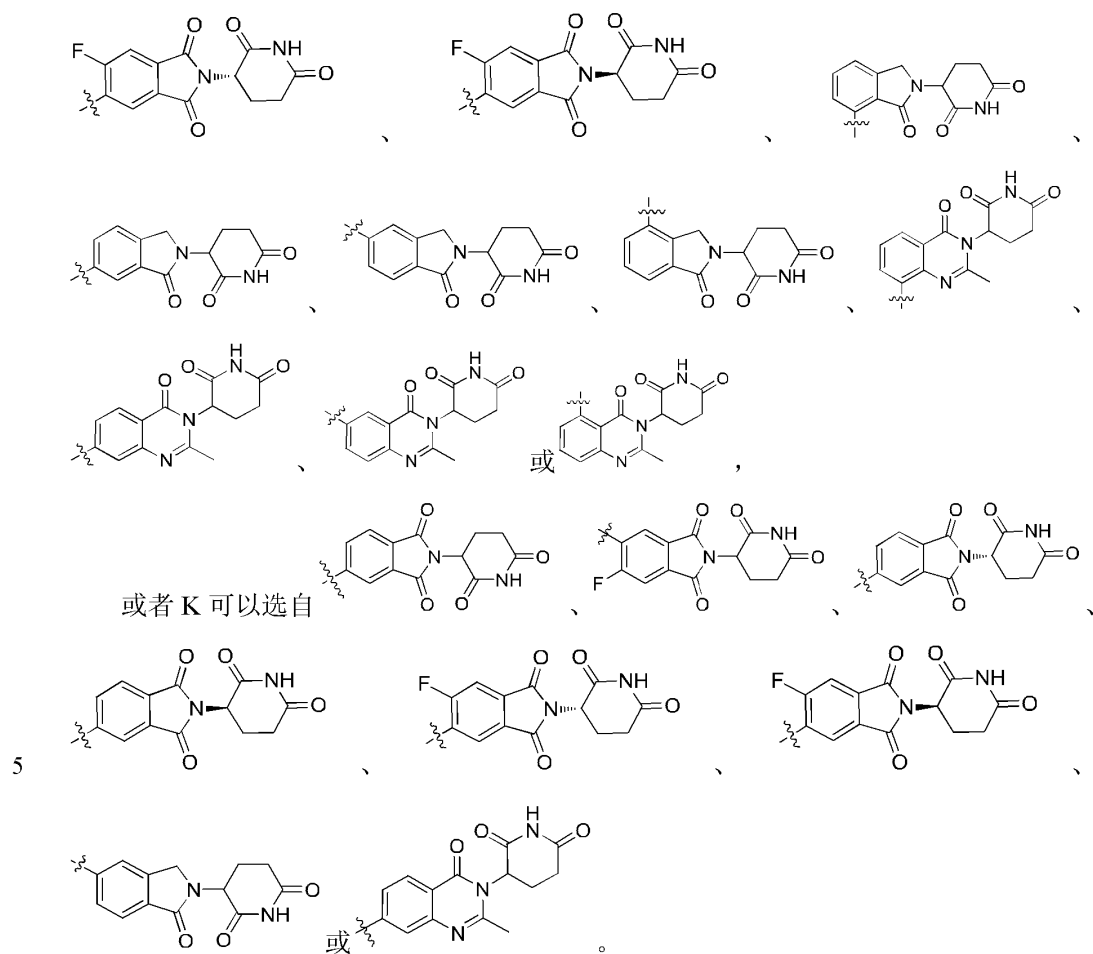
或者 B 可以选自

- 10 R^{b4} 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、 $CONH_2$ 、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基, 优选选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、 $CONH_2$ 、甲基或甲氧基; 所述的甲基、甲氧基、烷基和烷氧基任选进一步被 0、1、2、3 或 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、 $CONH_2$ 、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基的取代基所取代, 优选被 0、1、2、3 或 4 选自 H、F、Cl、Br、I 的取代基所取代;
- 15 $n8$ 选自 0、1、2、3 或 4;

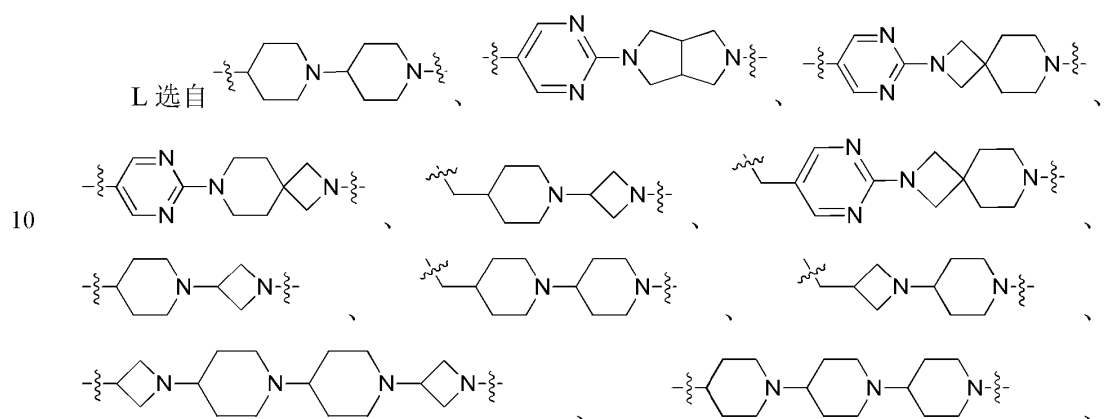


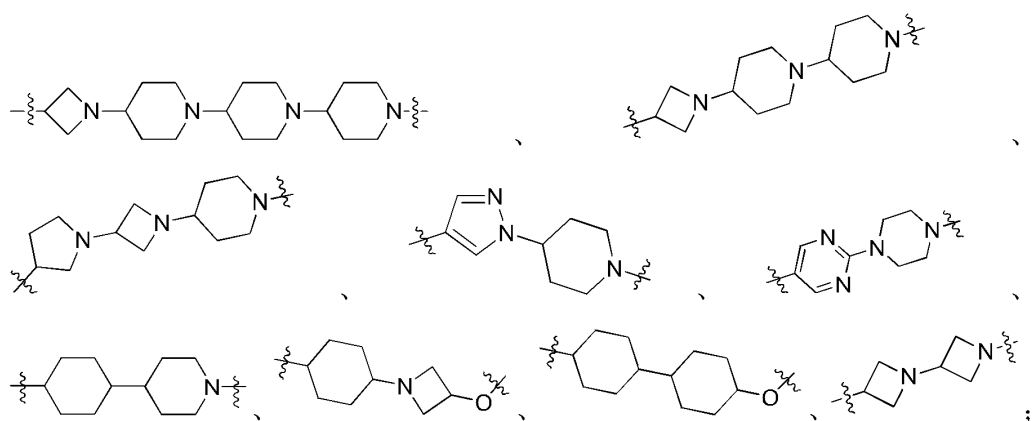
- 5 R^{k1} 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、COOH、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基, 优选 H、F、Cl、Br、I、OH 或 NH₂,
p₁ 选自 0、1 或 2,



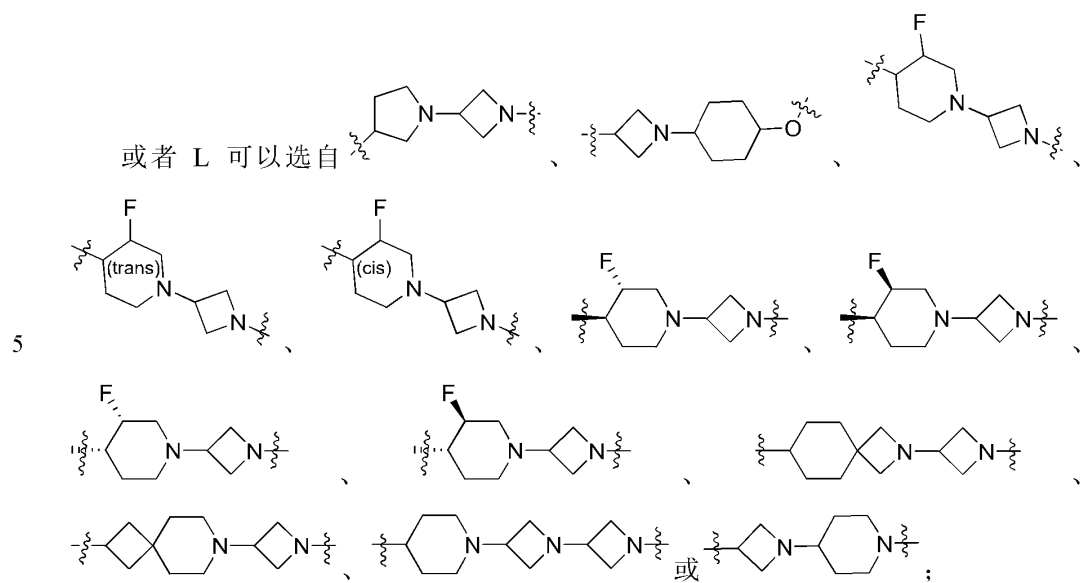


本发明的一些实施例涉及一种通式 (I) 所述的化合物或者其立体异构体、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，其中

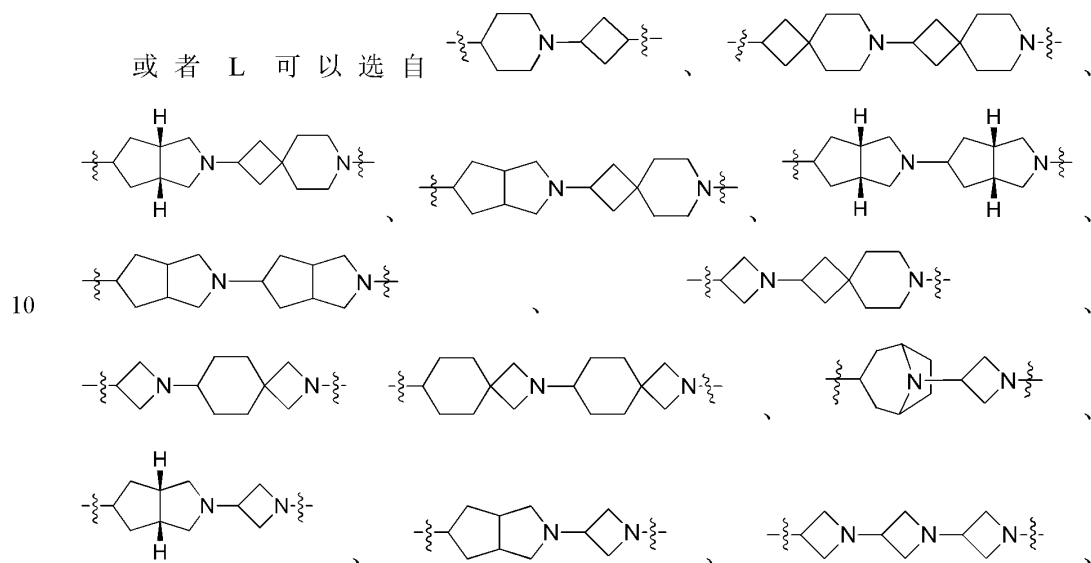


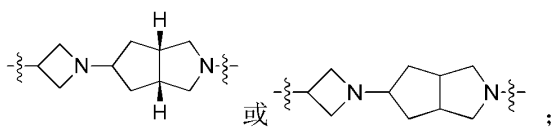


或者 L 可以选自



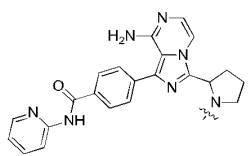
或者 L 可以选自





L 左边与 B 连接, L 右边与 K 连接;

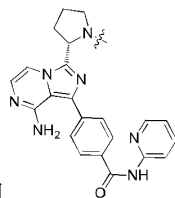
B 选自



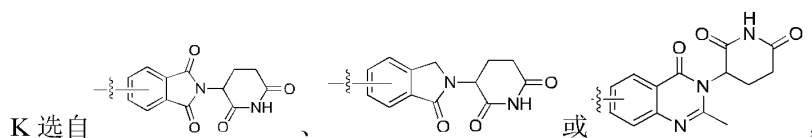
5 或者 B 可以选自 ;

R^{b4} 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、 $CONH_2$ 、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基, 优选选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、 $CONH_2$ 、甲基或甲氧基; 所述的甲基、甲氧基、烷基和烷氧基任选进一步被 0、1、2、3 或 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、 $CONH_2$ 、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基的取代基所取代, 优选被 0、1、2、3 或 4 选自 H、F、Cl、Br、I 的取代基所取代,

n_{12} 选自 0、1、2、3 或 4;

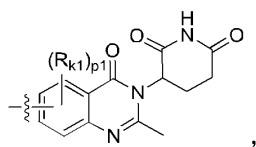


或者 B 可以选自 ;



K 选自

15 或者 K 可以选自 , 或

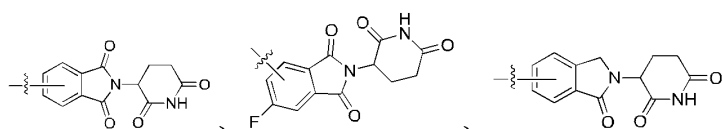


R^{k1} 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、COOH、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基，优选 H、F、Cl、Br、I、OH 或 NH_2 ，

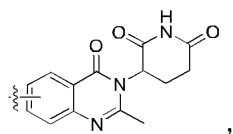
$p1$ 选自 0、1 或 2，

5

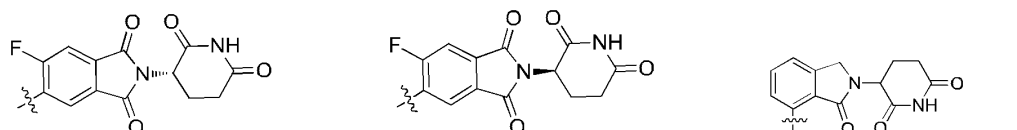
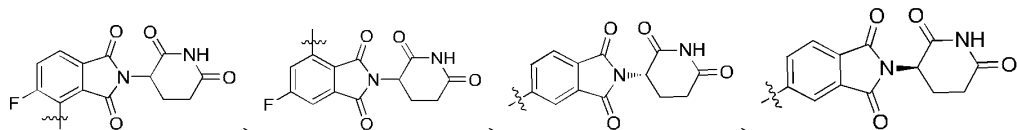
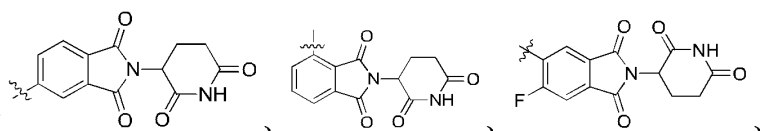
或者 K 可以选自



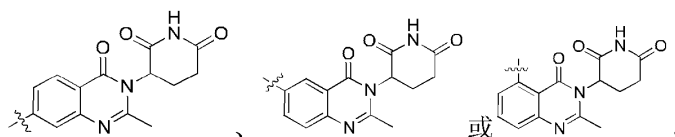
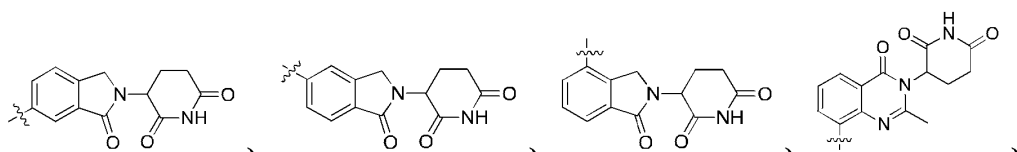
或



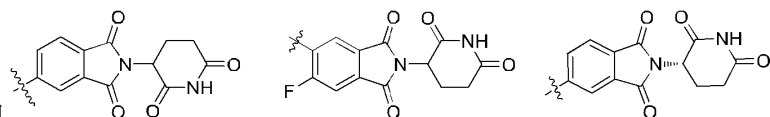
或者 K 可以选自

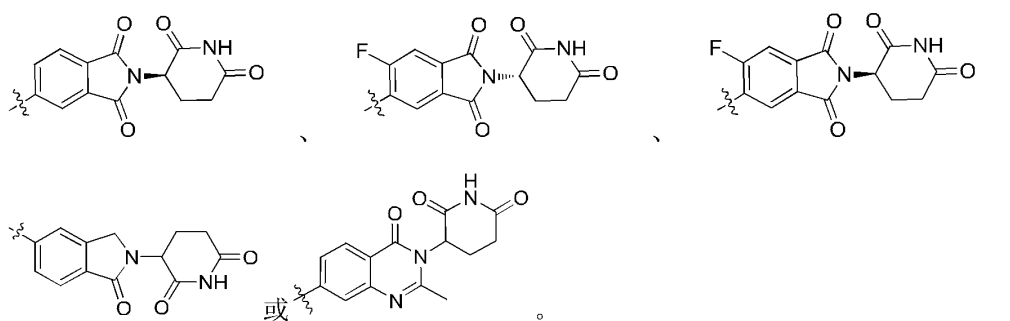


10



或者 K 可以选自

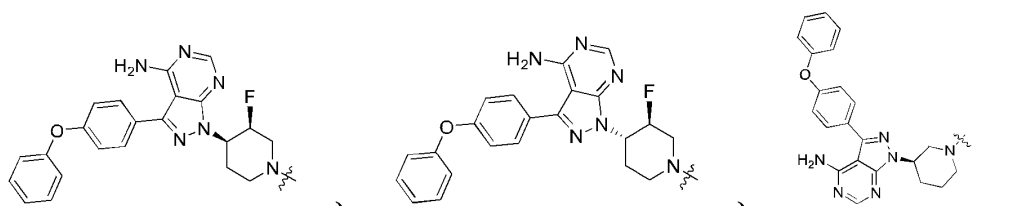
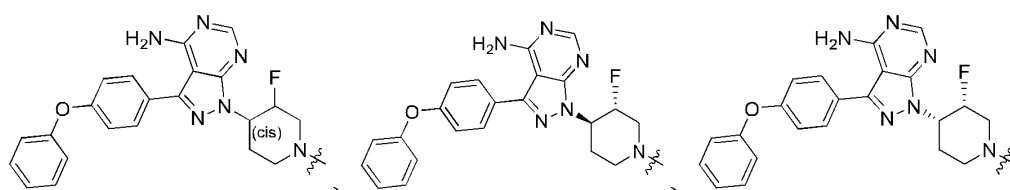
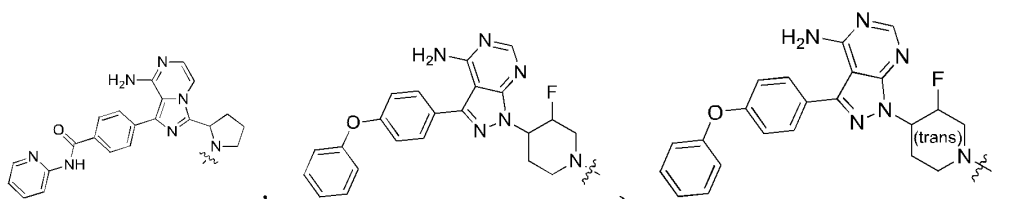
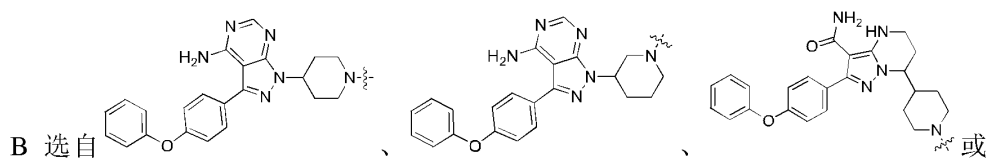




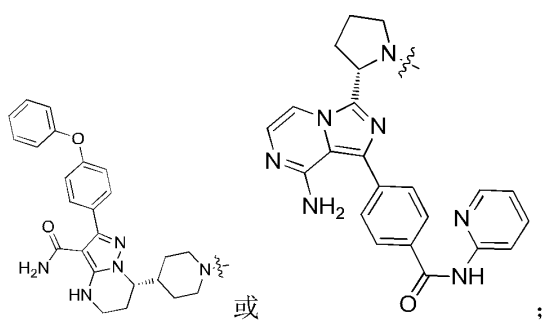
本发明的一些实施例涉及一种通式 (I) 所述的化合物或者其立体异构体、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，其中化合物选自通式 (Ia) 或 (Ib) 所示的化合物，

B-Cy1-Cy2-K (Ia)

B-Cy1-Cy2-Cy3-K (Ib)

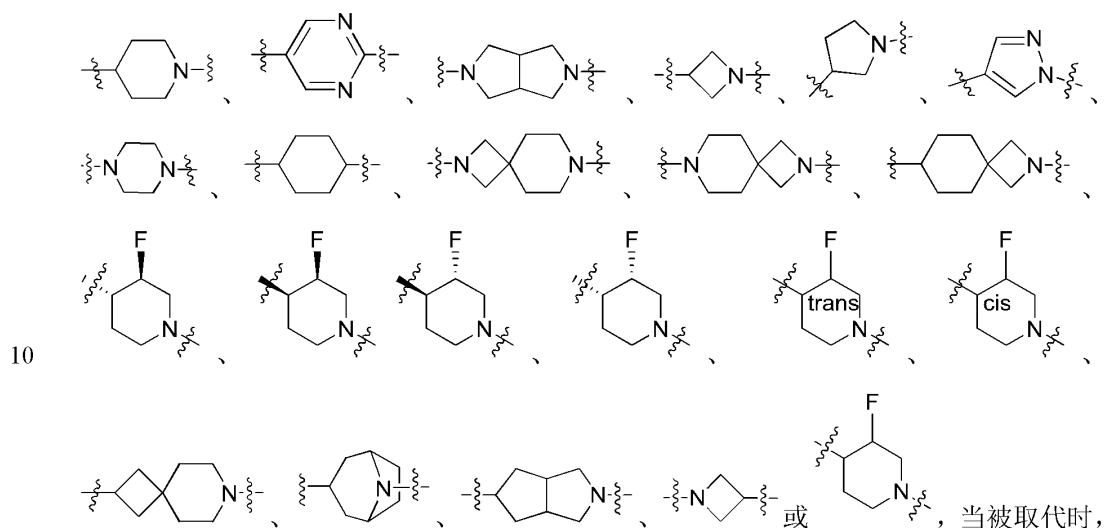


10

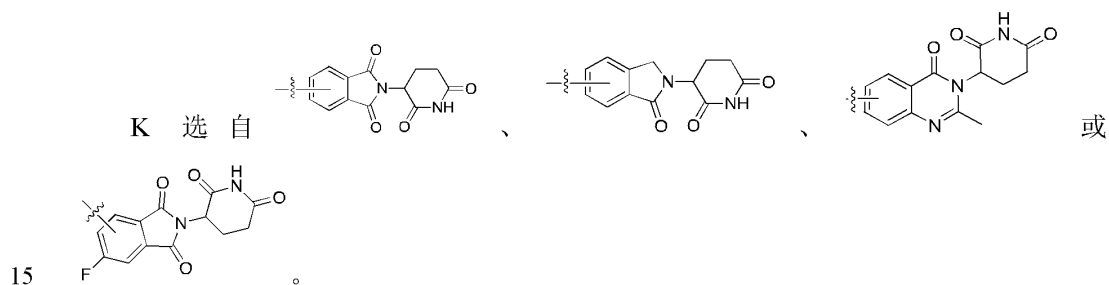


- Cy1、Cy2、Cy3 各自独立的选自取代的或者未取代的如下基团之一：4 至 6 元含氮杂单环、5 至 10 元含氮杂并环、6 至 10 元含氮杂螺环、4 至 6 元单环烷基或苯基，所述苯基、环烷基、杂单环、杂并环或杂螺环任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、oxo、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基的取代基所取代，所述的杂单环、杂并环或杂螺环含有 1 至 4 个选自 O、S、N 的杂原子；

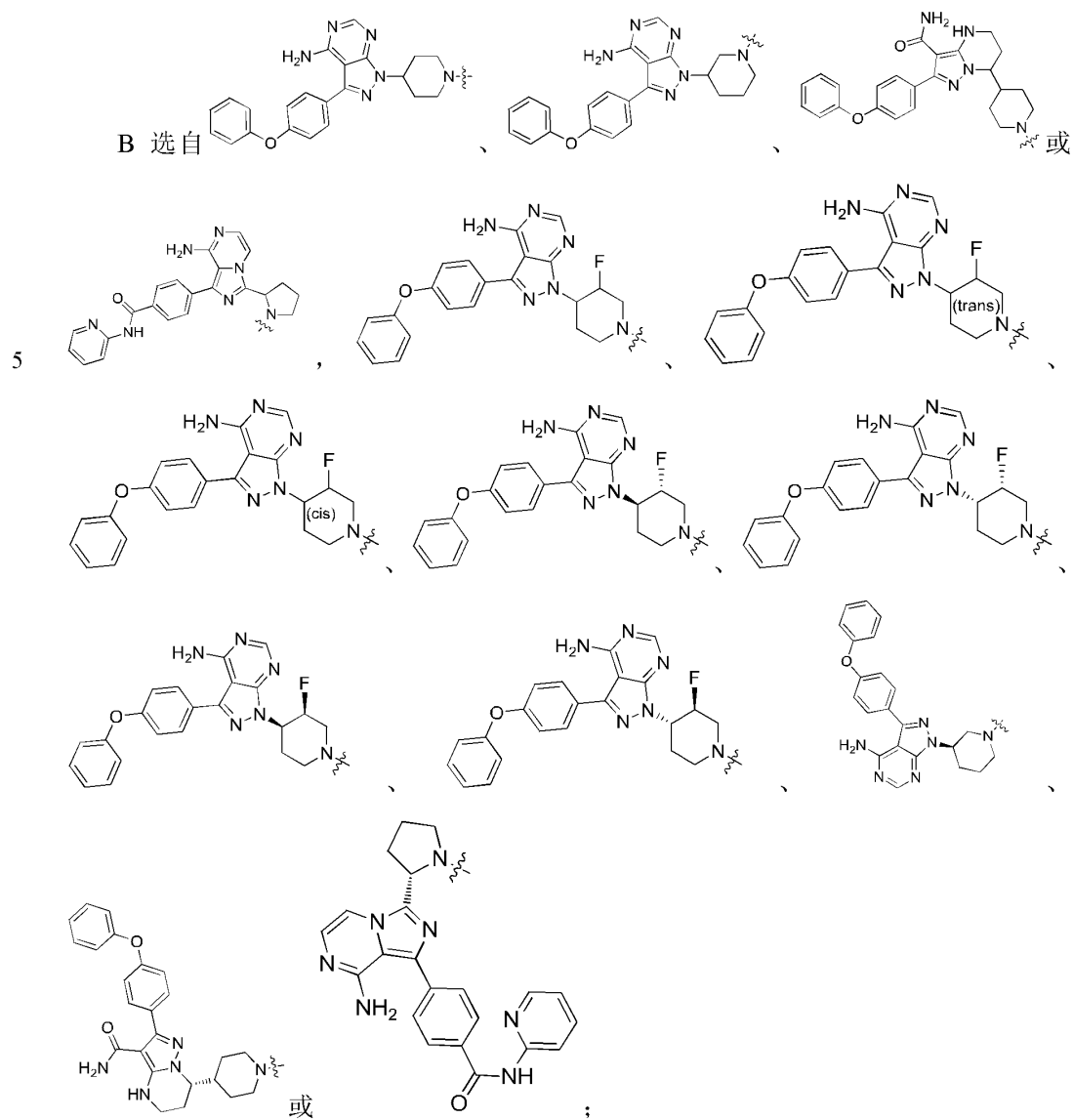
或者 Cy1、Cy2、Cy3 可以各自独立的选自取代的或者未取代的如下基团之一：



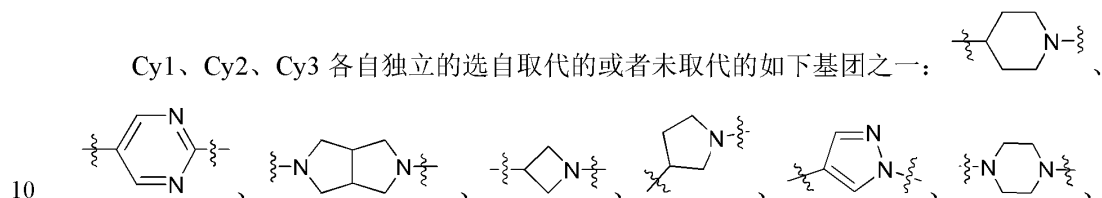
任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、oxo、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基的取代基所取代；

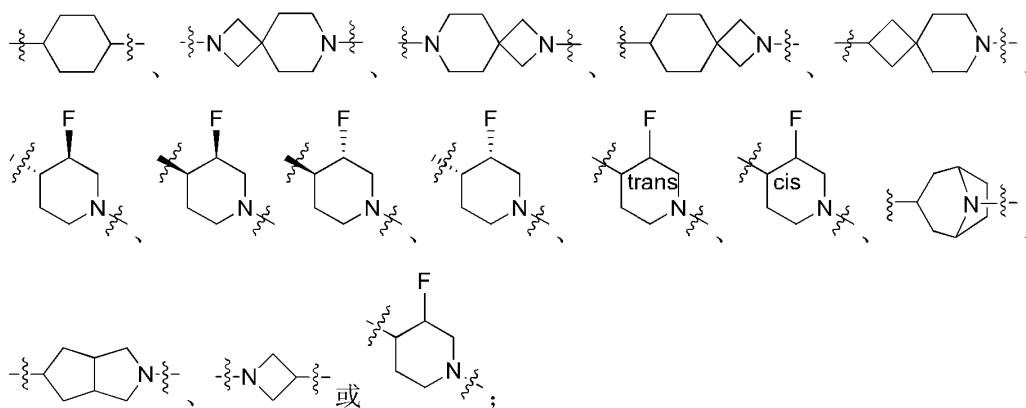


本发明的一些实施例涉及一种通式(I)所述的化合物或者其立体异构体、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，其中化合物选自通式(Ia)或(Ib)所示的化合物，

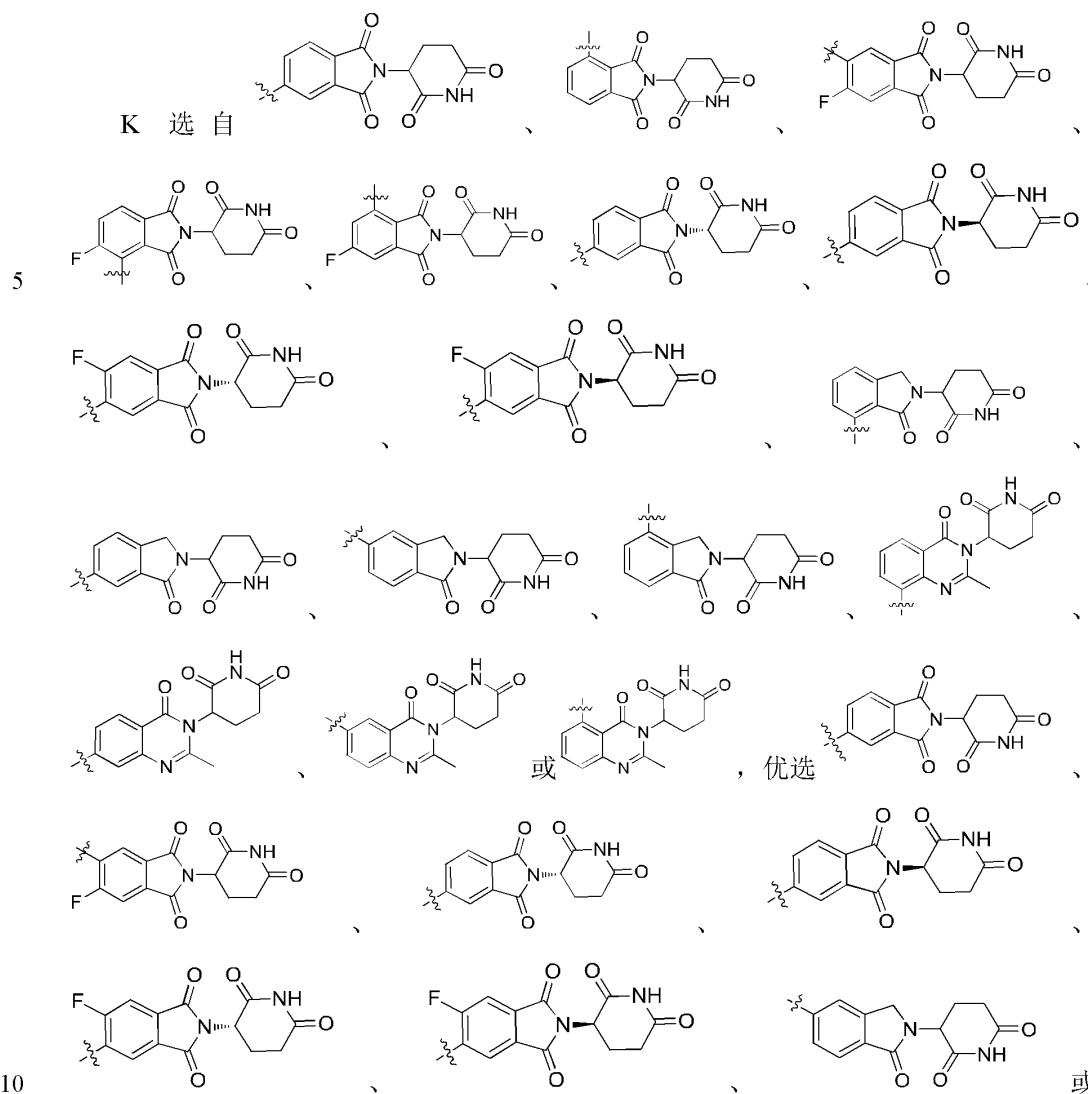


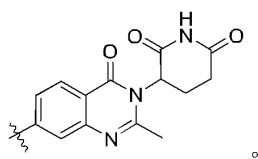
Cy1、Cy2、Cy3 各自独立的选自取代的或者未取代的如下基团之一：



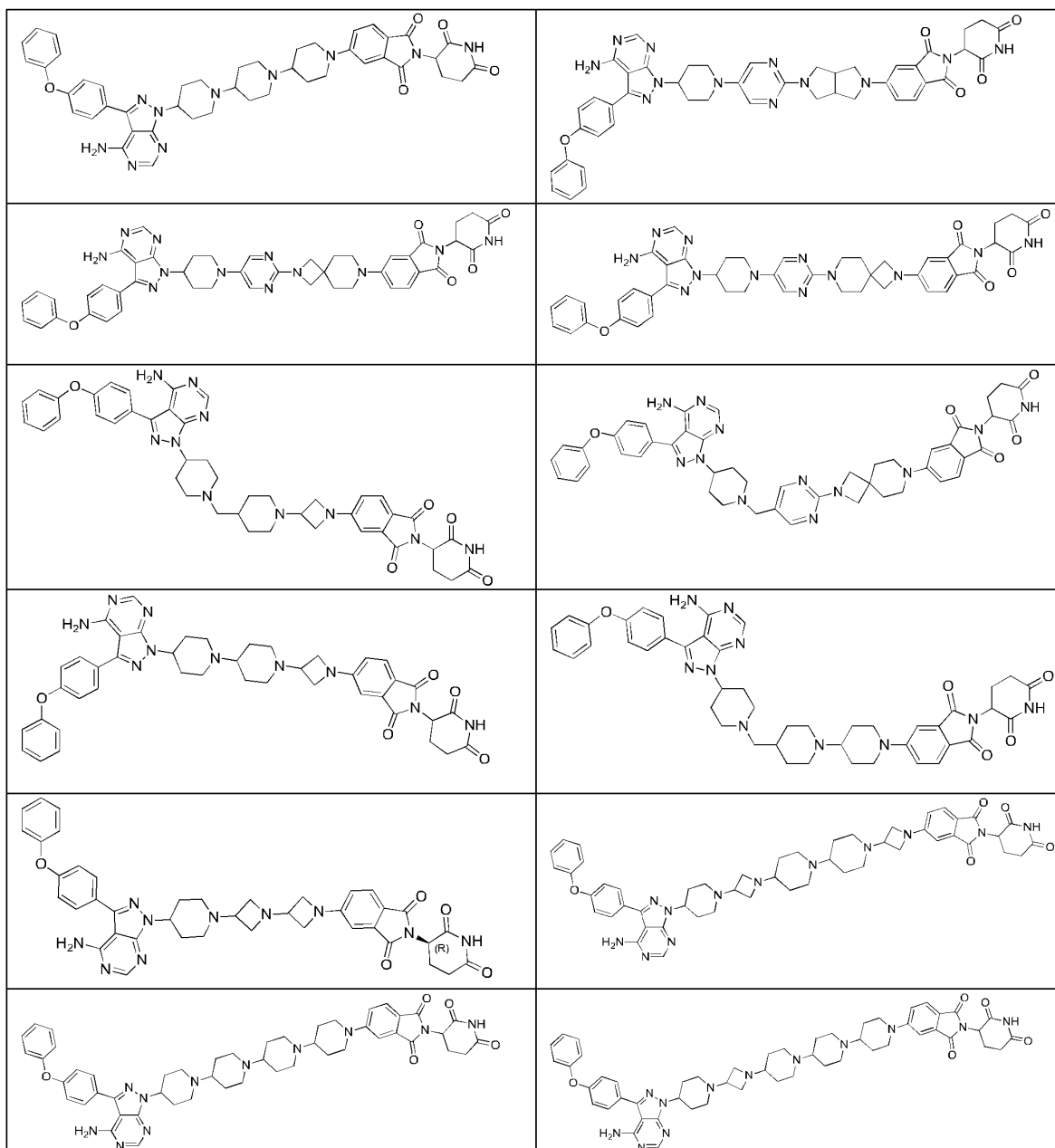


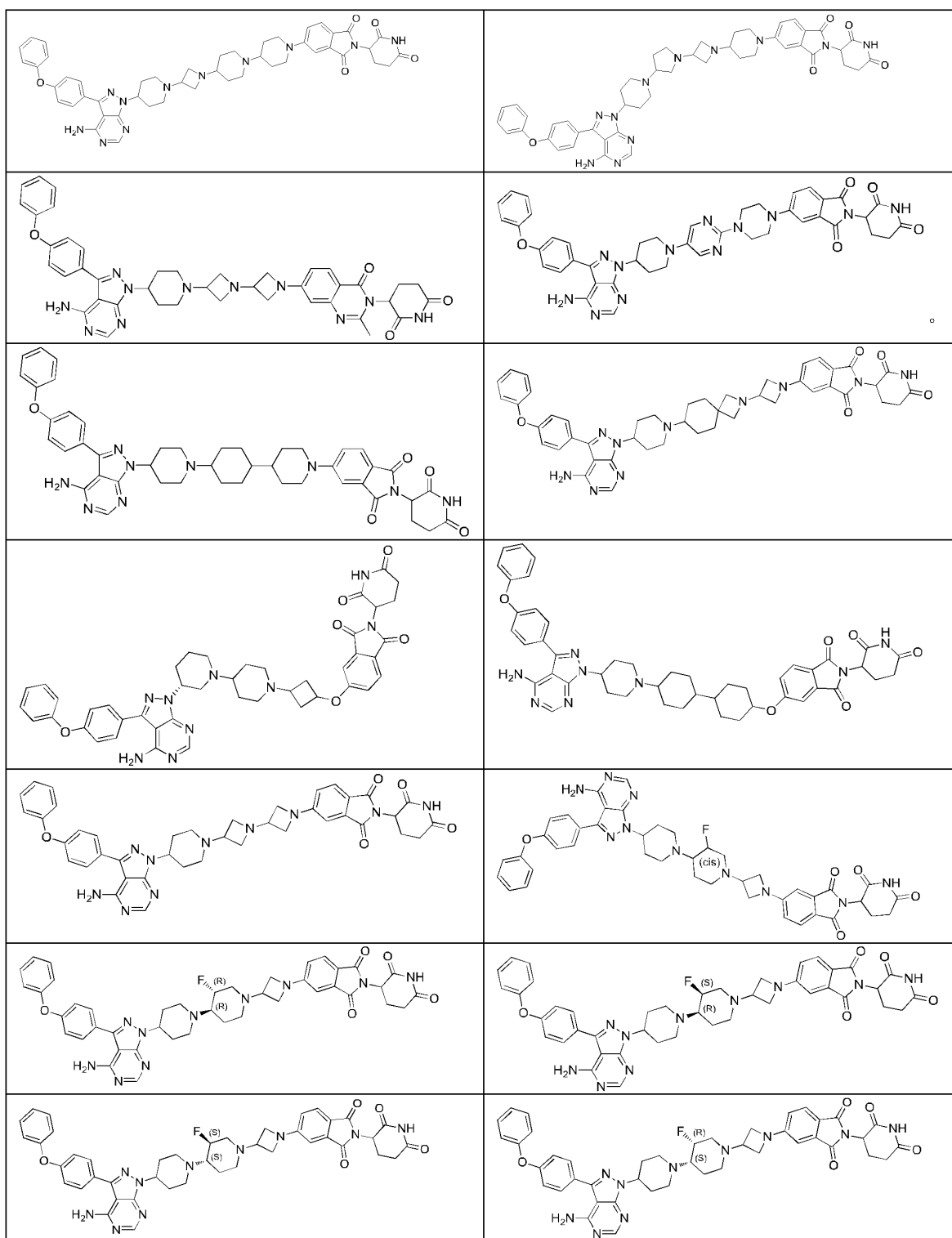
K 选自

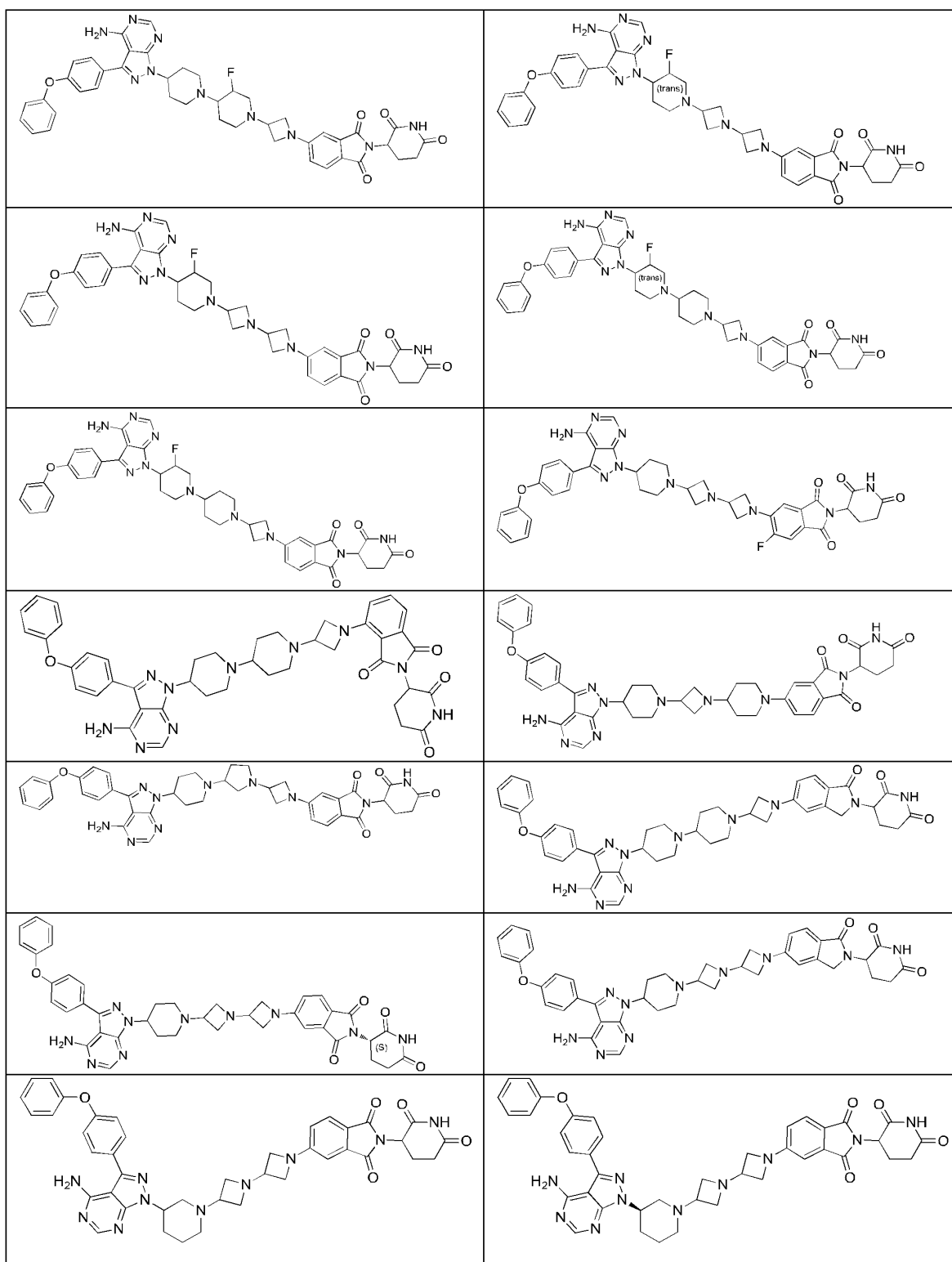


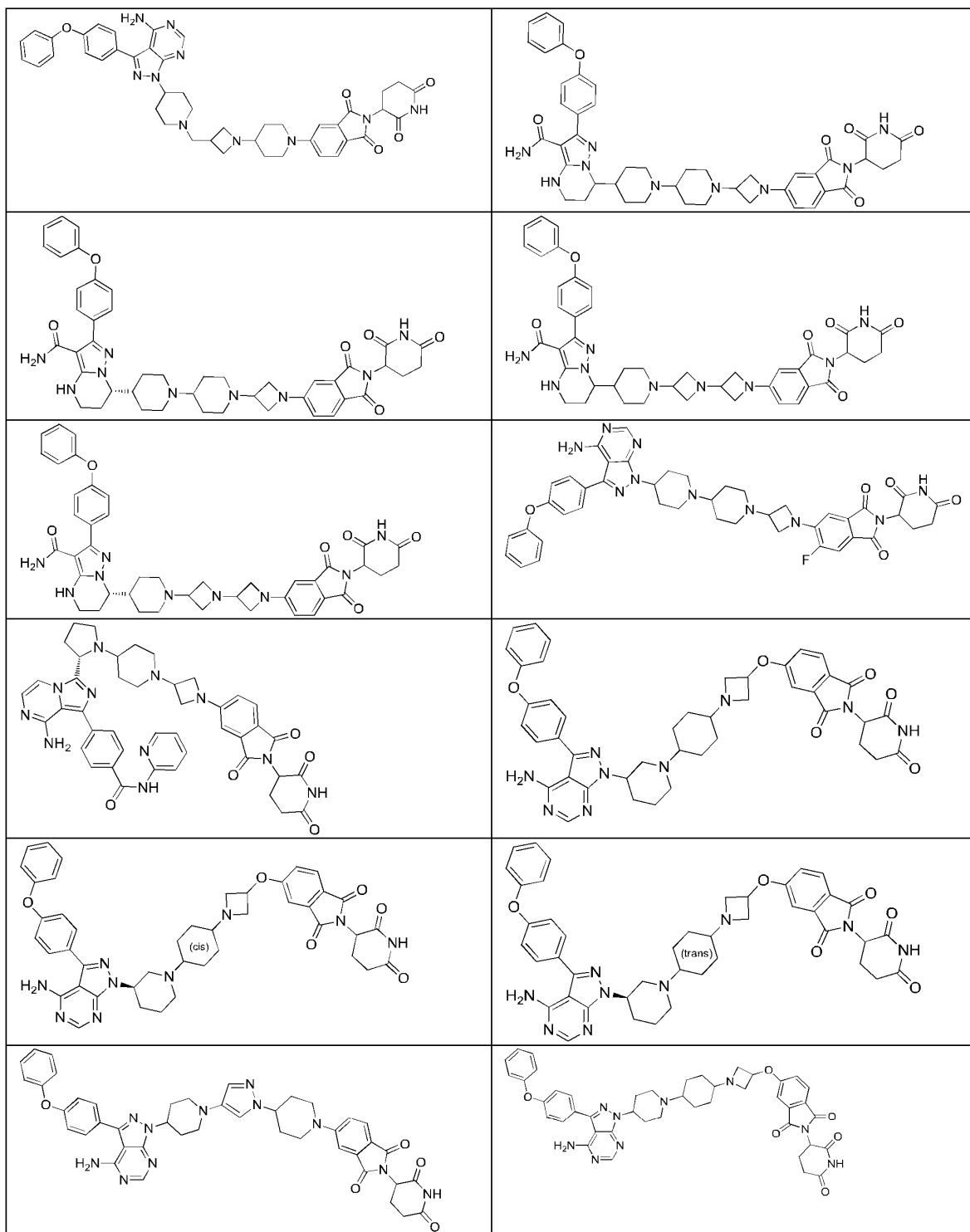


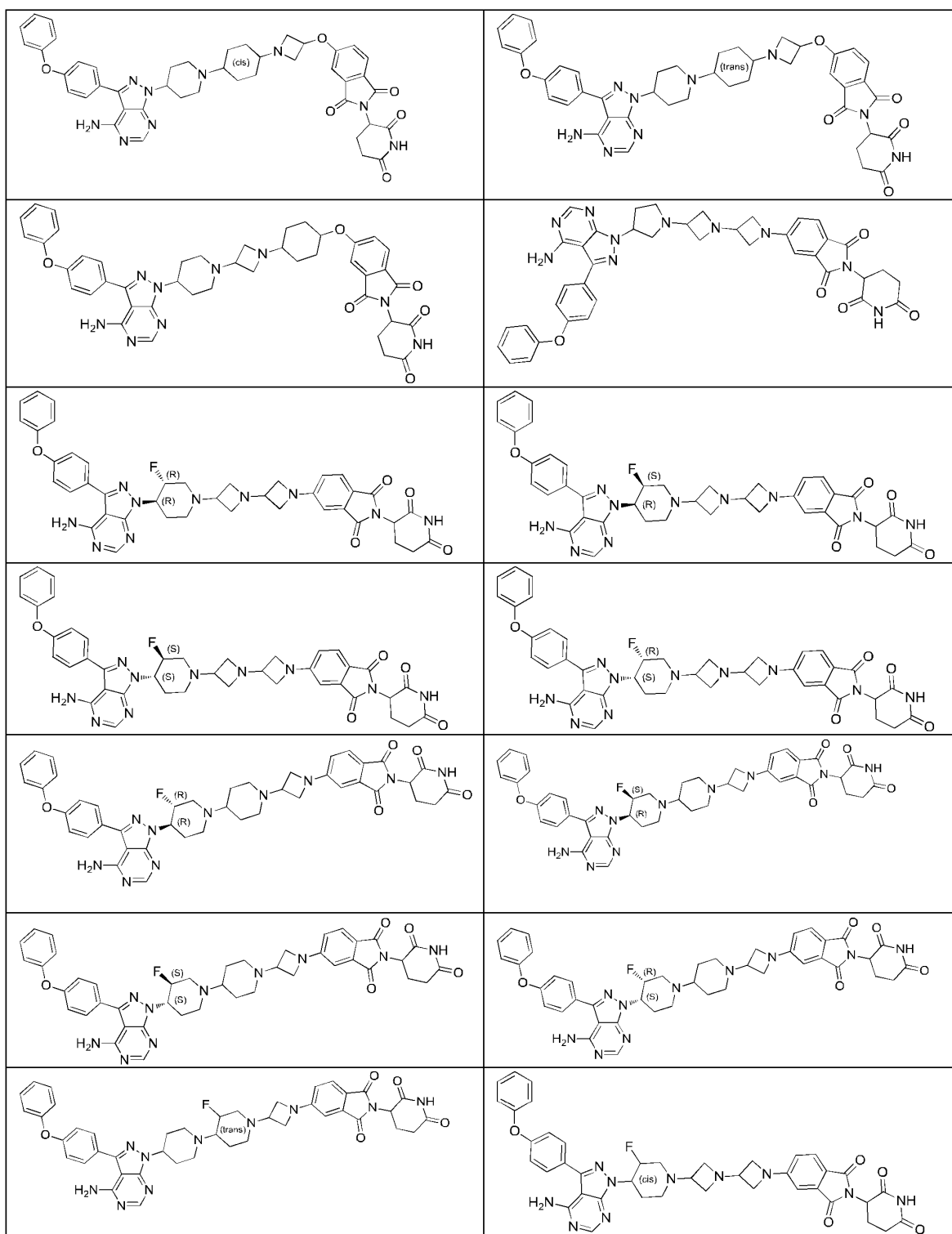
本发明的一些实施例涉及一种通式(I)所述的化合物或者其立体异构体、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，其中该化合物选自如下结构之一：

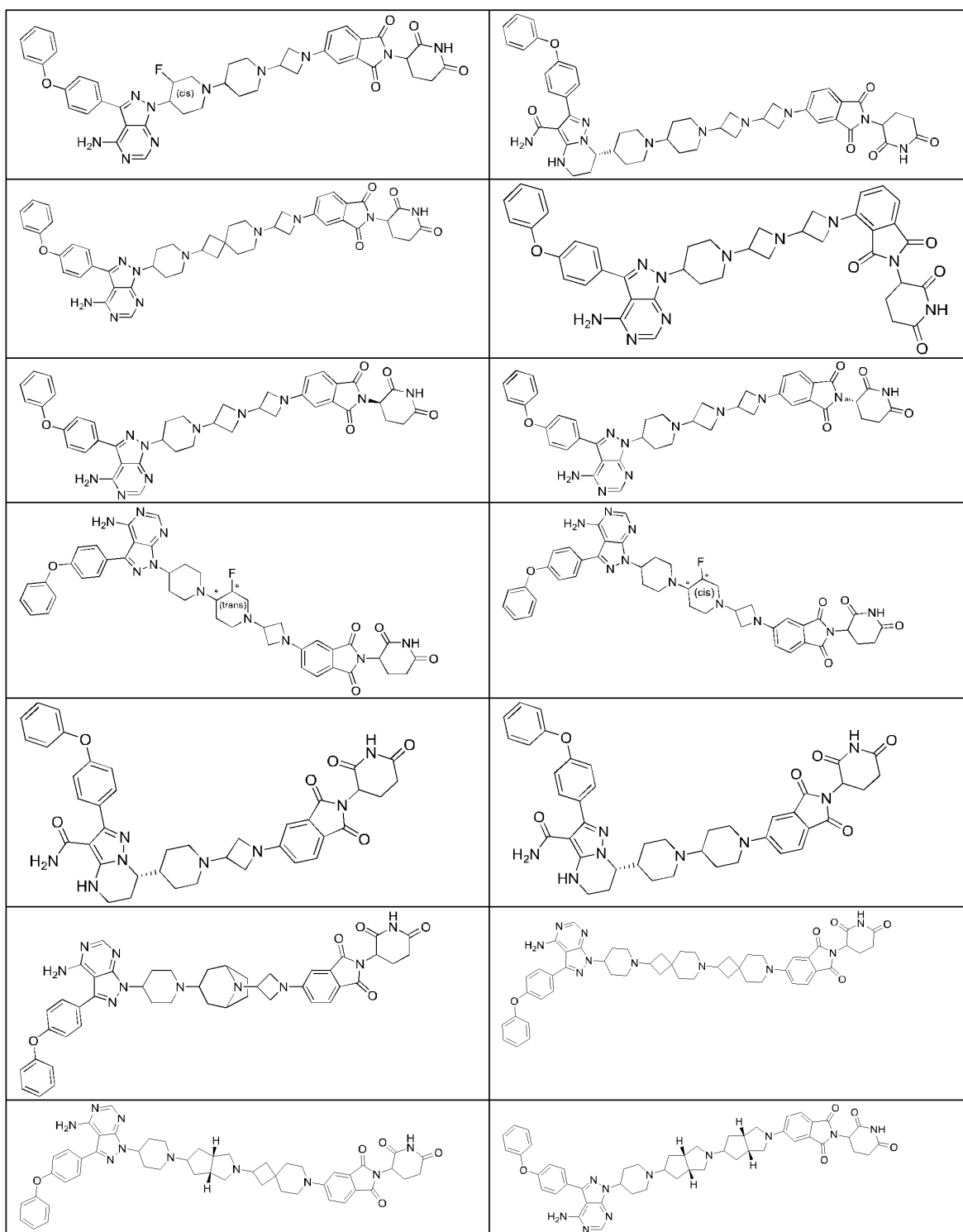


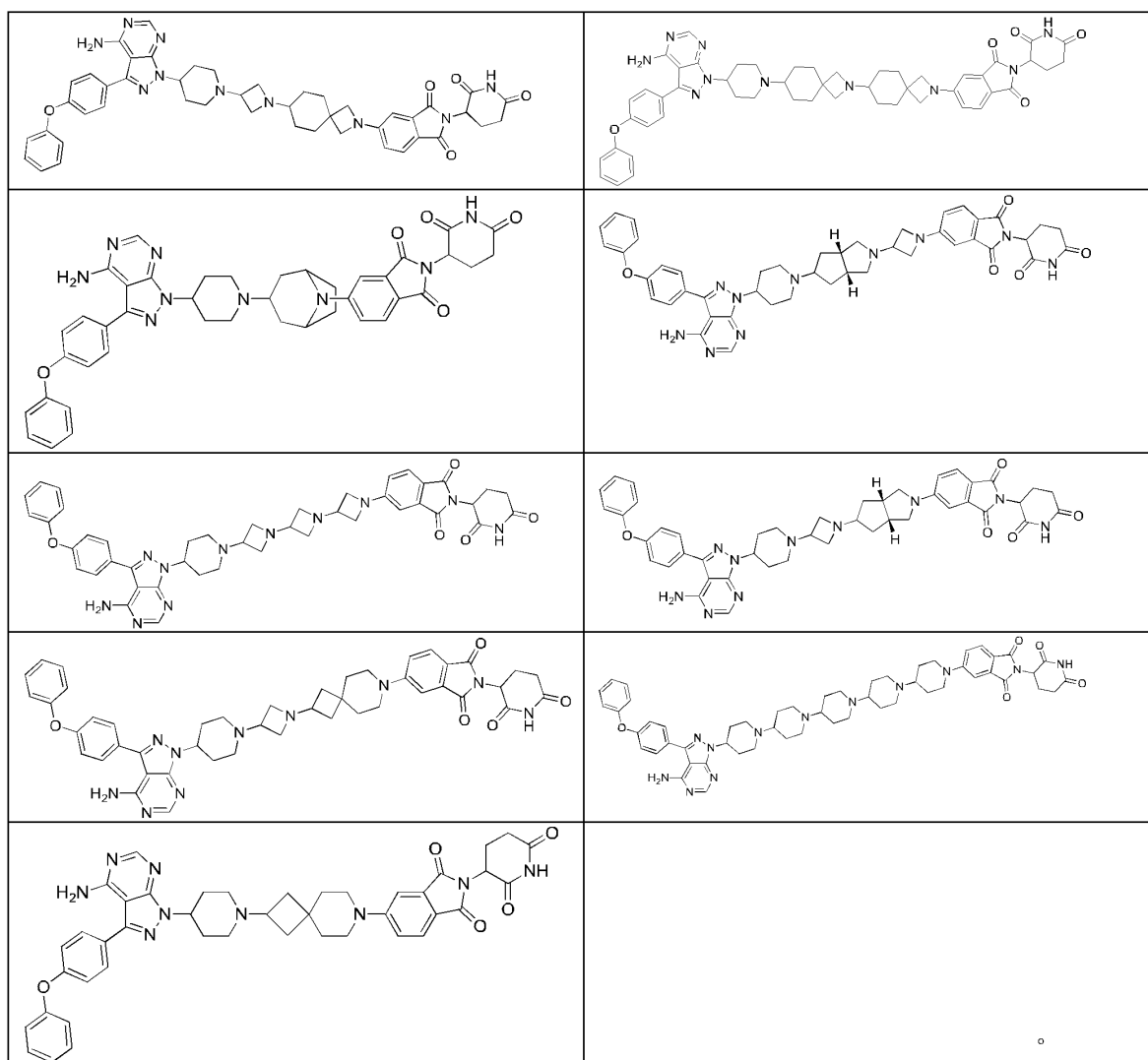












本发明的一些实施例涉及一种通式 (I) 所述的化合物或者其立体异构体、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，其中所述的盐选自三氟乙酸盐。

本发明涉及一种药物组合物，包括本发明所述的化合物或者其立体异构体、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，以及药学上可接受的载体。

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

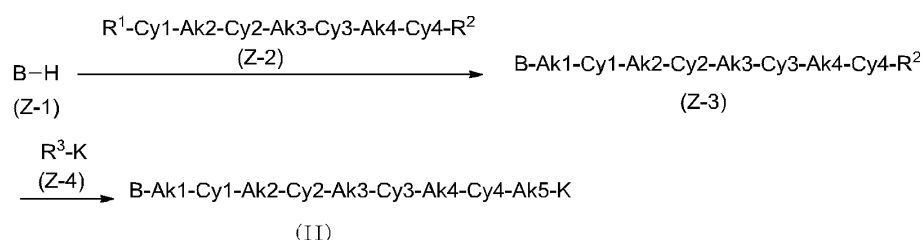
本发明涉及一种本发明所述的化合物或者其立体异构体、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶在用于制备治疗与抑制或降解 BTK 相关疾病的药物中的应用。

本发明涉及的本发明述的化合物或者其立体异构体、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶的应用，所述的疾病选自肿瘤或自身免疫疾病。

本发明涉及的本发明述的化合物或者其立体异构体、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶的应用，所述的肿瘤选自非霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白

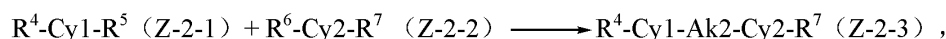
5 血病、套细胞淋巴瘤、B 细胞淋巴瘤，自身免疫疾病选自内风湿关节炎或银屑病。

合成方法一：



通式 (Z-1) 与通式 (Z-2) 通过还原胺化、亲核取代反应或者偶联反应得到对应通式 (Z-3)，如果通式 (Z-3) 反应位有氨基保护基，先脱除氨基保护基后再与通式 (Z-4) 通过亲核取代反应得到对应通式 (II) 即通式 (I)，更长链的制备，可以重复按照上面

10 第一步方法及脱氨基保护基制备得到；



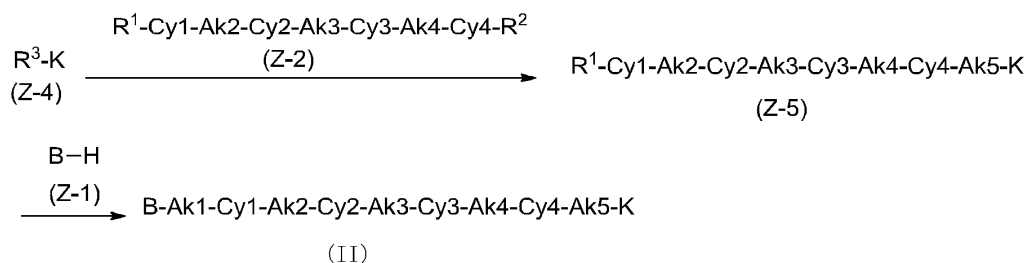
通式 (Z-2-1) 与通式 (Z-2-2) 反应可以通过亲核取代反应、偶联反应或者还原胺化得到通式 (Z-2-3)，更长链的制备，可以重复按照上面方法制备得到；

15 如果 (Z-2-1) 反应位有氨基保护基，脱除保护基后与通式 (Z-2-2) 反应可以通过亲核取代反应或者偶联反应或者还原胺化得到通式 (Z-2-3)，更长链的制备，可以重复按照上面方法制备得到；

或者通式 (Z-1) 与通式 (Z-2-1) 通过亲核取代反应、偶联反应或者还原胺化反应（可以通过通式 (Z-2-3) 制备方法增加链的长度）得到得到对应通式 (II) 即通式 (I)，

20 其中 L 链的长度可以通过通式 (Z-2-3) 的制备方法制备。

合成方法二：



如果通式 (Z-2) 反应位有氨基保护基, 先脱除氨基保护基后再与通式 (Z-4) 通过亲核取代反应或者偶联反应得到对应通式 (Z-5), 通式 (Z-5) 与通式 (Z-1) 通过亲核取代反应或者偶联反应得到对应通式 (II) 即通式 (I);

合成方法三:

- 5 部分链 L 可以先于通式 (Z-1) 发生亲核取代反应或者偶联反应, 然后再与链 L 的其它部分发生亲核取代反应或者偶联反应 (合成方法见通式 (Z-2-3) 制备), 以此类推至得到通式 (Z-3), 通式 (Z-3) 与通式 (Z-4) 通过亲核取代反应或者偶联反应得到对应通式 (II) 即通式 (I);

合成方法四:

- 10 或者部分链 L 可以先于通式 (Z-4) 发生亲核取代反应或者偶联反应, 然后再与链 L 的其它部分发生亲核取代反应或者偶联反应 (合成方法见通式 (Z-2-3) 制备), 以此类推至得到通式 (Z-5), 通式 (Z-5) 与通式 (Z-1) 通过亲核取代反应或者偶联反应得到对应通式 (II) 即通式 (I);

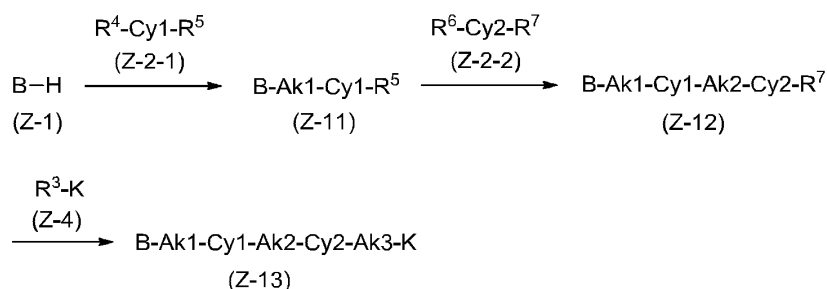
合成方法五:

- 15 $\text{OH-B4-H (Z-7)} \longrightarrow \text{OH-B4-L-R}^2 \text{ (Z-8)} \longrightarrow \text{OTs-B4-L-R}^2 \text{ (Z-9)}$
 $+ \text{B1-W1-B2-B3-H (Z-10)} \longrightarrow \text{B-L-R}^2 \text{ (Z-3)}$

通式 (Z-7) 与通式 (Z-2) 发生亲核取代反应或者偶联反应得到通式 (Z-8)

- 或者通式 (Z-7) 与部分链 L 发生亲核取代反应或者偶联反应, 然后再与链 L 的其它部分发生亲核取代反应或者偶联反应 (合成方法见通式 (Z-2-3) 的制备), 得到通式 (Z-8),
 20 通式 (Z-8) 与对甲苯磺酰氯反应得到通式 (Z-9), 通式 (Z-9) 与通式 (Z-10) 发生亲核取代反应或者偶联反应得到通式 (Z-3);

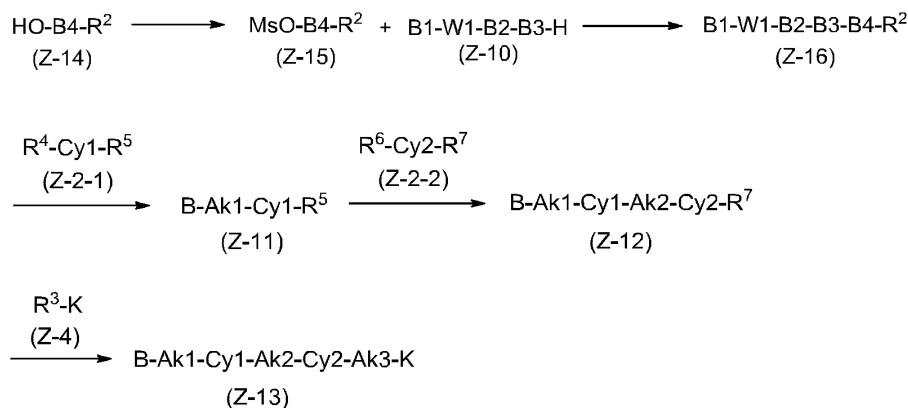
合成方法六:



- 通式 (Z-1) 与通式 (Z-2-1) 通过还原胺化反应得到对应通式 (Z-11), 如果通式 (Z-11)
 25 反应位有氨基保护基, 先脱除氨基保护基后再与通式 (Z-2-2) 通过还原胺化反应得到通式 (Z-12), 如果通式 (Z-12) 反应位有氨基保护基, 先脱除氨基保护基后再与通式 (Z-4)

通过亲核取代反应得到通式 (Z-13)，即通式 (I)。

合成方法七：



- 通式 (Z-14) 与甲基磺酰氯反应得到通式 (Z-15)，通式 (Z-15) 与通式 (Z-10) 发生亲核取代反应得到通式 (Z-16)，如果通式 (Z-16) 反应位有氨基保护基，先脱除氨基保护基后再与通式 (Z-2-1) 通过还原胺化得到对应通式 (Z-11)，如果通式 (Z-11) 反应位有氨基保护基，先脱除氨基保护基后再与通式 (Z-2-2) 通过还原胺化反应得到通式 (Z-12)，如果通式 (Z-12) 反应位有氨基保护基，先脱除氨基保护基后再与通式 (Z-4) 通过亲核取代反应得到通式 (Z-13)，即通式 (I)。

- 10 通式 (Z-1) 合成方法见 *J. Med. Chem.* **2015**, 58, 9625-9638;

通式 (Z-4) 合成方法见 WO2017197056;

R^1 选自 (=O)、-CHO、F、Cl、Br、I、OTf;

R^2 选自 H、(=O)、-CHO、F、Cl、Br、I 或氨基保护基，优选 Boc;

R^3 选自 NH_2 、F、Cl、Br、I、OTf、OH;

- 15 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 各自独立的选自 H、(=O)、-CHO、H、F、Cl、Br、I、OTf 或氨基保护基。

除非有相反的陈述，在说明书和权利要求书中使用的术语具有下述含义：

- 20 本发明所述基团和化合物中所涉及的碳、氢、氧、硫、氮或 F、Cl、Br、I 均包括它们的同位素情况，及本发明所述基团和化合物中所涉及的碳、氢、氧、硫或氮任选进一步被一个或多个它们对应的同位素所替代，其中碳的同位素包括 ^{12}C 、 ^{13}C 和 ^{14}C ，氢的同位素包括氕(H)、氘(D，又叫重氢)、氚(T，又叫超重氢)，氧的同位素包括 ^{16}O 、 ^{17}O 和 ^{18}O ，硫的同位素包括 ^{32}S 、 ^{33}S 、 ^{34}S 和 ^{36}S ，氮的同位素包括 ^{14}N 和 ^{15}N ，氟的同位素包括 ^{17}F 和 ^{19}F ，氯的同位素包括 ^{35}Cl 和 ^{37}Cl ，溴的同位素包括 ^{79}Br 和 ^{81}Br 。

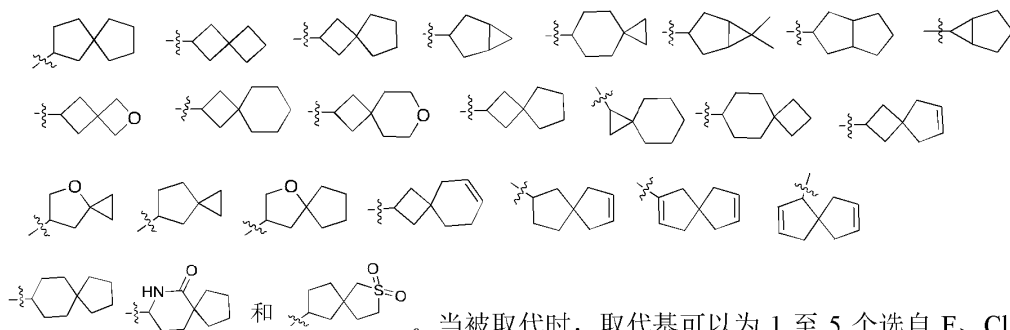
“烷基”是指 1 至 20 个碳原子的直链或支链饱和脂肪族烃基，优选为 1 至 8 个碳原子的烷基，更优选为 1 至 6 个碳原子的烷基，进一步优选为 1 至 4 个碳原子的烷基。非限制性实施例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、正己基及其各种支链异构体；所述的烷基可以任选进一步被 0 至 6 个选自 F、Cl、Br、I、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、烷基氨基、酰胺基、烯基、炔基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 羟基烷基、C₁₋₆ 烷氧基、3 至 8 元碳环基、3 至 8 元杂环基、3 至 8 元碳环基氧基、3 至 8 元杂环基氧基、羧基或者羧酸酯基的取代基所取代，本文中出现的烷基，其定义与本定义一致。

“烷氧基”是指-O-烷基。非限制性实施例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、正己氧基、环丙氧基和环丁氧基。所述的烷基可以任选进一步被 0 至 5 个选自 F、Cl、Br、I、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、烷基氨基、烯基、炔基、烷基、羟基烷基、烷氧基、碳环基、杂环基、碳环基氧基、杂环基氧基、羧基或者羧酸酯基的取代基所取代。本文中出现的烷氧基，其定义与本定义一致。

“杂环基”或“杂环”是指取代的或未取代的饱和或不饱和的芳香环或者非芳香环，芳香环或者非芳香环可以是 3 至 8 元的单环、4 至 12 元双环或者 10 至 15 元三环体系，且包含 1 至 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子，优选 3 至 8 元杂环基，杂环基的环中选择性取代的 N、S 可被氧化成各种氧化态。杂环基可以连接在杂原子或者碳原子上，杂环基可以连接有桥环或者螺环，非限制性实施例包括环氧乙基、氮杂环丙基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、1,3-二氧戊环基、1,4-二氧戊环基、1,3-二氧六环基、氮杂环庚基、吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡喃基、N-烷基吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、咪唑基、哌啶基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、1,3-二噻基、二氢呋喃基、二氢吡喃基、二噻戊环基、四氢呋喃基、四氢吡咯基、四氢咪唑基、四氢噻唑基、四氢吡喃基、苯并咪唑基、苯并吡啶基、吡咯并吡啶基、苯并二氢呋喃基、氮杂二环[3.2.1]辛烷基、氮杂二环[5.2.0]壬烷基、氧杂三环[5.3.1.1]十二烷基、氮杂金刚烷基和氧杂螺[3.3]庚烷基。所述的杂环基可以任选进一步被 0 至 5 个选自 F、Cl、Br、I、=O、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、烷基氨基、酰胺基、烯基、炔基、烷基、羟基烷基、烷氧基、碳环基、杂环基、碳环基氧基、杂环基氧基、羧基或者羧酸酯基的取代基所取代。本文中出现的杂环基，其定义与本定义一致。

“螺环”是指取代的或未取代的单环之间共用一个碳原子(称螺原子)的 5 至 20 元多环

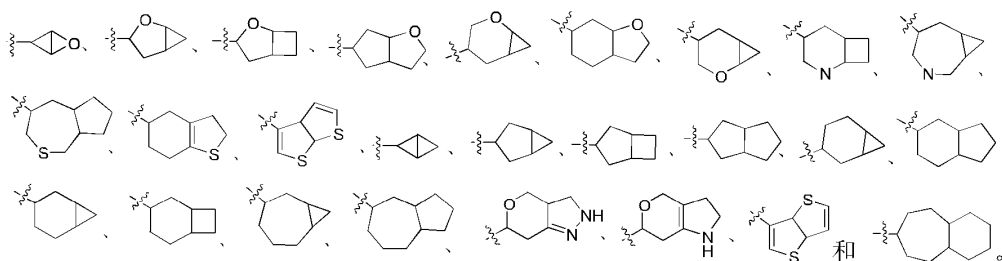
基团, 其可以包含 0 至 5 个双键, 且可以含有 0 至 5 个选自 N、O 或 S(=O)_n 的杂原子。优选为 6 至 14 元, 进一步优选为 6 至 12 元, 更优选 6 至 10 元, 其非限定性实例包括:



- 5 Br、I、烷基、环烷基、烷氧基、卤代烷基、硫醇、羟基、硝基、巯基、氨基、氰基、异氰基、芳基、杂芳基、杂环基、桥环基、螺环基、并环基、羟基烷基、=O、羰基、醛、羧酸、甲酸酯、 $-(CH_2)_m-C(=O)-R^a$ 、 $-O-(CH_2)_m-C(=O)-R^a$ 、 $-(CH_2)_m-C(=O)-NR^bR^c$ 、 $-(CH_2)_mS(=O)_nR^a$ 、 $-(CH_2)_m$ -烯基- R^a 、 OR^d 或 $-(CH_2)_m$ -炔基- R^a (其中 m、n 为 0、1 或 2)、芳基硫基、硫代羰基、硅烷基或 $-NR^bR^c$ 等基团, 其中 R^b 与 R^c 独立选自包括 H、羟基、氨基、羰基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、磺酰基、三氟甲磺酰基,
- 10 基、羰基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、磺酰基、三氟甲磺酰基, 作为选择, R^b 与 R^c 可形成五或六元环烷基或杂环基。 R^a 与 R^d 各自独立选自芳基、杂芳基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、羰基、酯基、桥环基、螺环基或并环基。本文中出现的螺环, 其定义与本定义一致。

“并环”是指系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对碳原子的多环基团,

- 15 其中一个或多个环可以含有 0 个或多个双键, 且可以是取代的或未取代, 并环体系中的各个环可以含 0 至 5 个选自 N、S(=O)_n 或 O 的杂原子。优选为 5 至 20 元, 进一步优选为 5 至 14 元, 更有选 5 至 12 元, 再进一步优选 5 至 10 元。非限定性实例包括:

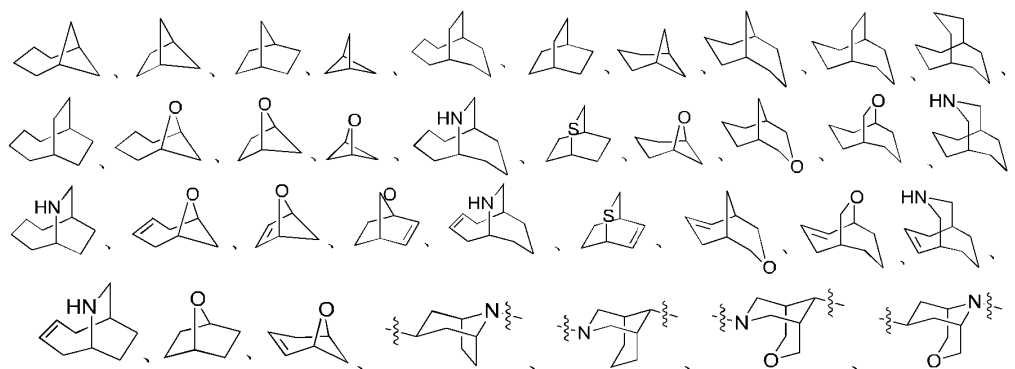


当被取代时, 取代基可以为 1 至 5 个选自 F、Cl、Br、I、烷基、环烷基、烷氧基、卤代

20 烷基、硫醇、羟基、硝基、巯基、氨基、氰基、异氰基、芳基、杂芳基、杂环基、桥环基、螺环基、并环基、羟基烷基、=O、羰基、醛、羧酸、甲酸酯、 $-(CH_2)_m-C(=O)-R^a$ 、

-O-(CH₂)_m-C(=O)-R^a、-(CH₂)_m-C(=O)-NR^bR^c、-(CH₂)_mS(=O)_nR^a、-(CH₂)_m-烯基-R^a、OR^d或
 -(CH₂)_m-炔基-R^a (其中 m、n 为 0、1 或 2)、芳基硫基、硫代羰基、硅烷基或-NR^bR^c等基
 团, 其中 R^b与 R^c独立选自包括 H、羟基、氨基、羰基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环
 基、芳基、杂芳基、磺酰基、三氟甲磺酰基, 作为选择, R^b与 R^c可形成五或六元环烷基
 5 或杂环基。R^a与 R^d各自独立选自芳基、杂芳基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、羰基、
 酯基、桥环基、螺环基或并环基。本文中出现的并环, 其定义与本定义一致。

“桥环”是指任意两个不直接连接的碳原子的多环基团, 可以含有 0 个或多个双键,
 且可以是取代的或未取代的, 并环体系中的任意环可以含 0 至 5 个选自 N、S(=O)_n或 O
 杂原子或基团(其中 n 为 1、1、2)。环原子包含 5 至 20 个原子, 优选为 5 至 14 个原子,
 10 进一步优选 5 至 12 个, 在进一步优选 5 至 10 个。非限定性实例包括



和金刚烷。当被取代时, 取代基可以为 1 至 5 个选自 F、Cl、Br、I、烷基、环烷基、烷
 氧基、卤代烷基、硫醇、羟基、硝基、巯基、氨基、氰基、异氰基、芳基、杂芳基、杂
 15 环基、桥环基、螺环基、并环基、羟基烷基、=O、羰基、醛、羧酸、甲酸酯、-(CH₂)_m-C(=O)-R^a、
 -O-(CH₂)_m-C(=O)-R^a、-(CH₂)_m-C(=O)-NR^bR^c、-(CH₂)_mS(=O)_nR^a、-(CH₂)_m-烯基-R^a、OR^d或
 -(CH₂)_m-炔基-R^a (其中 m、n 为 0、1 或 2)、芳基硫基、硫代羰基、硅烷基或-NR^bR^c等基
 团, 其中 R^b与 R^c独立选自包括 H、羟基、氨基、羰基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环
 基、芳基、杂芳基、磺酰基、三氟甲磺酰基, 作为选择, R^b与 R^c可形成五或六元环烷基
 20 或杂环基。R^a与 R^d各自独立选自芳基、杂芳基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、羰基、
 酯基、桥环基、螺环基或并环基。本文中出现的桥环, 其定义与本定义一致。

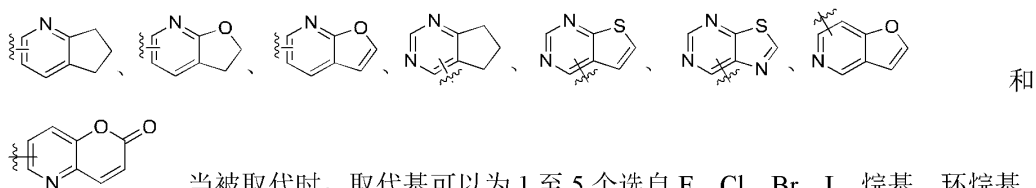
“杂单环”是指单环体系的“杂环基”或“杂环”, 本文中出现的杂单
 环, 其定义与本定义一致。

“杂并环”是指含有杂原子的“并环”。本文中出现的杂并环, 其定义与本定义一致。

25 “杂螺环”是指含有杂原子的“螺环”。本文中出现的杂螺环, 其定义与本定义一致。

“杂桥环”是指含有杂原子的“桥环”。本文中出现的杂桥环，其定义与本定义一致。

“杂芳基”或“杂芳环”是指取代或未取代的 5 至 14 元芳香环，且含有 1 至 5 个选自 N、O 或 S(=O)_n 杂原子或基团，优选 5 至 10 元杂芳香环，进一步优选 5 至 6 元。杂芳基的非限制性实施例包括但不限于吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡喃基、N-烷基吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、咪唑基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、1,3-二噻烷基、苯并咪唑基、苯并咪唑、苯并吡啶、吡咯并吡啶等。所述杂芳基环可以稠合于芳基、杂环基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂芳基环，非限制性实施例包含



当被取代时，取代基可以为 1 至 5 个选自 F、Cl、Br、I、烷基、环烷基、烷氧基、卤代烷基、硫醇、羟基、硝基、巯基、氨基、氰基、异氰基、芳基、杂芳基、杂环基、桥环基、螺环基、并环基、羟基烷基、=O、羰基、醛、羧酸、甲酸酯、 $-(CH_2)_m-C(=O)-R^a$ 、 $-O-(CH_2)_m-C(=O)-R^a$ 、 $-(CH_2)_m-C(=O)-NR^bR^c$ 、 $-(CH_2)_mS(=O)_nR^a$ 、 $-(CH_2)_m-$ 烯基- R^a 、 OR^d 或 $-(CH_2)_m$ -炔基- R^a (其中 m、n 为 0、1 或 2)、芳基巯基、硫代羰基、硅烷基或 $-NR^bR^c$ 等基团，其中 R^b 与 R^c 独立选自包括 H、羟基、氨基、羰基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、磺酰基、三氟甲磺酰基，作为选择， R^b 与 R^c 可形成五或六元环烷基或杂环基。 R^a 与 R^d 各自独立选自芳基、杂芳基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、羰基、酯基、桥环基、螺环基或并环基。本文中出现的杂芳基或杂芳环，其定义与本定义一致。

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

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

“药物组合物”是指一种或多种本发明所述化合物、其药学上可接受的盐或前药和其它化学组分形成的混合物，其中，“其它化学组分”是指药学上可接受的载体、赋形剂和/或一种或多种其它治疗剂。

“载体”是指不会对生物体产生明显刺激且不会消除所给予化合物的生物活性和特性

的材料。

“赋形剂”是指加入到药物组合物中以促进化合物给药的惰性物质。非限制性实施例包括碳酸钙、磷酸钙、糖、淀粉、纤维素衍生物 (包括微晶纤维素)、明胶、植物油、聚乙二醇类、稀释剂、成粒剂、润滑剂、粘合剂和崩解剂。

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

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

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

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

- “任选”或“任选地”或“选择性的”或“选择性地”是指随后所述的事件或状况可以但未必发生，该描述包括其中发生该事件或状况的情况及其中未发生的情况。例如，“选择性地被烷基取代的杂环基”是指该烷基可以但未必存在，该描述包括其中杂环基被烷基取代
20 的情况，及其中杂环基未被烷基取代的情况。

“DC50”是指降解 50%蛋白时的剂量。

具体实施方式

以下结合实施例详细说明本发明的技术方案，但本发明的保护范围包括但不限于此。

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

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

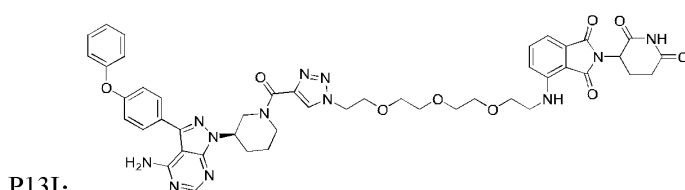
HPLC 的测定使用 Agilent 1260DAD 高压液相色谱仪 (Zorbax SB-C18 100 × 4.6 mm, 3.5 μM);

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

5 mm - 0.5 mm;

柱层析一般使用烟台黄海硅胶 200-300 目硅胶为载体;

本发明的已知起始原料可以采用或按照本领域已知的方法来合成, 或可购买于泰坦科技、安耐吉化学、上海德默、成都科龙化工、韶远化学科技、百灵威科技等公司;



(合成参考文献: Y. Sun,

10 X. Zhao, N. Ding, H. Gao, Y. Wu, Y. Yang, M. Zhao, J. Hwang, Y. Song, W. Liu, Y. Rao, *Cell Res.* **2018**, 28, 779-781.) ;

Tf: 三氟甲磺酰基;

Boc: 叔丁氧基羰基;

Ts: 对甲苯磺酰基;

15 Cbz: 苄氧羰基;

Ms: 甲基磺酰基;

TMS: 三甲基硅基; DMSO: 二甲基亚砷; DMF: N,N'-二甲基甲酰胺; DME: 乙二醇二甲醚; DCM: 二氯甲烷; DIPEA: N,N'-二异丙基乙胺; DCE: 1,2-二氯乙烷; Pd₂dba₃: 三二亚苄基丙酮二钯; JohnPhos: (2-联苯基)二叔丁基膦; THF: 四氢呋喃; DIAD: 偶氮二甲酸二异丙酯; CDI: N,N'-羰基二咪唑; MsCl: 甲基磺酰氯; TFA: 三氟乙酸。

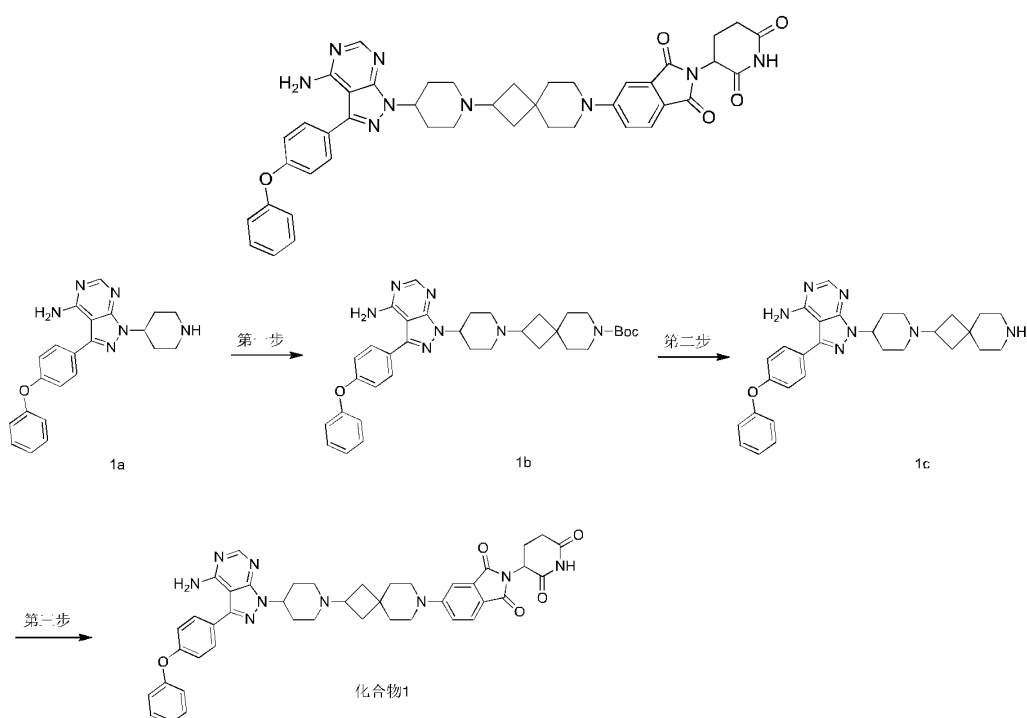
20

实施例 1:

5-[2-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基]-2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 1)

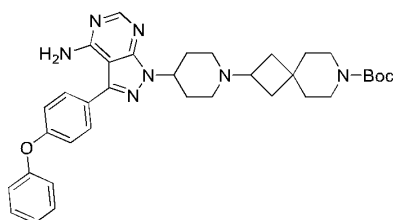
5-[2-[4-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-1-piperidyl]-7-azaspiro[3.5]nonan-7-yl]-2-(2,6-dioxo-3-piperidyl)isoindoline-1,3-dione

25



第一步：2-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]-7-氮杂螺[3.5]壬-7-甲酸叔丁酯 (1b)

- 5 Tert-butyl 2-[4-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-1-piperidinyl]-7-azaspiro[3.5]nonane-7-carboxylate



将 3-(4-苯氧基苯基)-1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (1a) (合成方法见 *J. Med. Chem.* **2015**, 58, 9625-9638) (0.200 g, 0.473 mmol) 溶解在 5mL 1,2-二氯乙烷中，加入 2-氧代-7-氮杂螺[3.5]壬-7-甲酸叔丁酯 (0.100 g, 0.418 mmol) 和冰醋酸 (0.0567 g, 0.946 mmol)，室温搅拌 1h，再加入三乙酰氧基硼氢化钠 (0.177 g, 0.836 mmol)，加完后室温反应过夜。滴加饱和碳酸氢钠溶液调节 pH 至 9-10，减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 100:0-9:1)，得到 2-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]-7-氮杂螺[3.5]壬-7-甲酸叔丁酯 (1b) (0.152 g，产率：60%)。

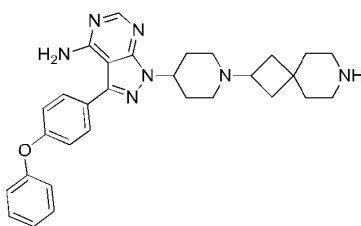
- 15 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.23 (s, 1H), 7.66 (d, 2H), 7.44 (t, 2H), 7.24 – 7.05 (m, 5H), 4.70 – 4.60 (m, 1H), 3.35 – 3.25 (m, 4H), 3.22 – 3.16 (m, 2H), 2.97 – 2.87 (m, 2H), 2.78

– 2.65 (m, 1H), 2.24 – 2.11 (m, 2H), 2.03 – 1.94 (m, 2H), 1.94 – 1.84 (m, 4H), 1.60 – 1.51 (m, 2H), 1.48 (t, 2H), 1.38 (s, 9H)。

LCMS $m/z = 610.3 [M+1]^+$ 。

第二步：1-[1-(7-氮杂螺[3.5]壬-2-基)-4-哌啶基]-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (1c)

1-[1-(7-Azaspiro[3.5]nonan-2-yl)-4-piperidyl]-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amine

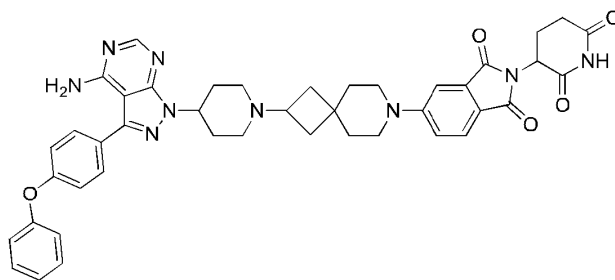


将 2-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]-7-氮杂螺[3.5]壬-7-甲酸叔丁酯 (1b) (0.150 g, 0.246 mmol) 溶解在 2mL 二氯甲烷中，加入 5mL 4 N 的盐酸乙酸乙酯溶液，室温搅拌 2h。反应液减压浓缩后，残留物加入 20mL 二氯甲烷，用饱和碳酸氢钠溶液调节 pH 至 9-10，分液，有机层用无水硫酸钠干燥，减压浓缩得 1-[1-(7-氮杂螺[3.5]壬-2-基)-4-哌啶基]-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (1c) (0.090 g，产率：72%)。

LCMS $m/z = 510.3 [M+1]^+$ 。

第三步：5-[2-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基]-2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 1)

5-[2-[4-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-1-piperidyl]-7-azaspiro[3.5]nonan-7-yl]-2-(2,6-dioxo-3-piperidyl)isoindoline-1,3-dione



20

将 1-[1-(7-氮杂螺[3.5]壬-2-基)-4-哌啶基]-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (1c) (0.090 g, 0.18 mmol) 溶解在 2mL 二甲亚砜中，加入 2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮 (合成方法见 WO2017197056) (0.049 g, 0.18 mmol) 和二异丙基乙基胺

(0.11 g, 0.88 mmol), 加完后 90°C 反应 2h。冷却至室温, 慢慢滴加 10mL 水, 过滤, 滤饼用 20mL 二氯甲烷溶解, 再用 5mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 分液, 有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 100:0-9:1), 得到 5-[2-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基]-2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 1) (0.092 g, 产率: 68%)。

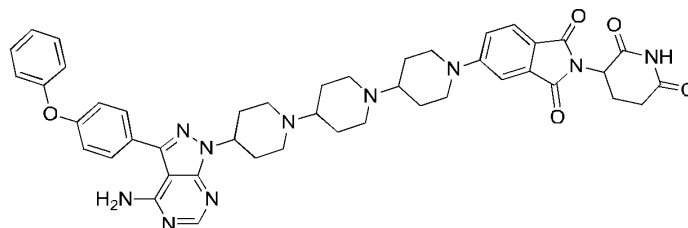
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.61 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.68 – 7.60 (m, 3H), 7.39 (t, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.20 – 7.06 (m, 3H), 7.09 (d, 2H), 7.04 (dd, 1H), 5.56 (br, 2H), 4.97 – 4.90 (m, 1H), 4.80 (s, 1H), 3.38 (dd, 4H), 3.06 (s, 2H), 2.95 – 2.66 (m, 5H), 2.44 (s, 2H), 2.12 (dd, 6H), 1.69 (d, 6H)。

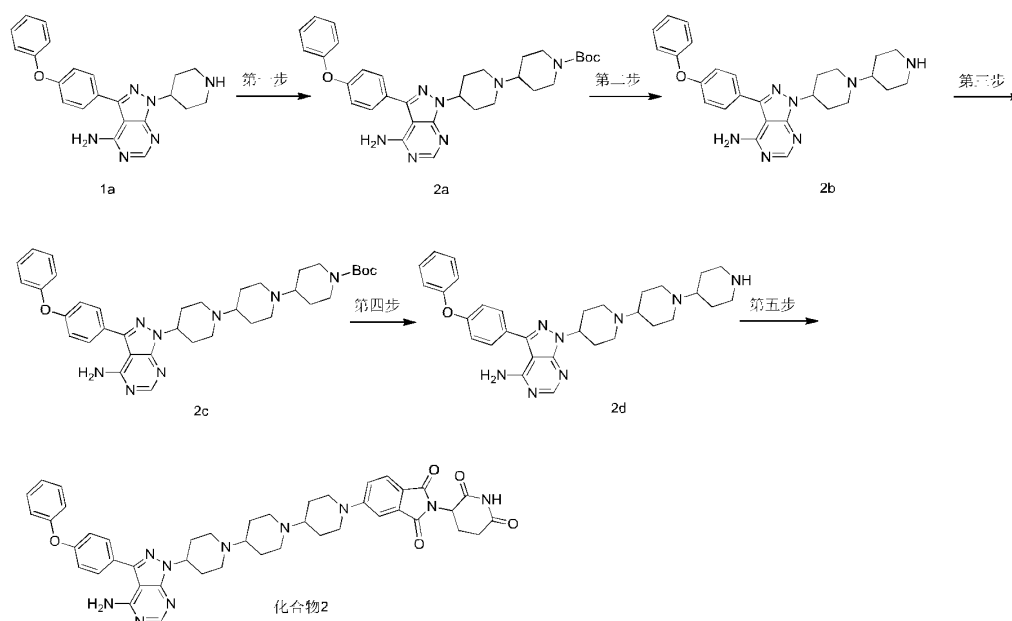
LCMS $m/z = 383.8$ $[\text{M}/2 + 1]^+$ 。

实施例 2:

5-[4-[4-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]-1-哌啶基]-1-哌啶基]-2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 2)

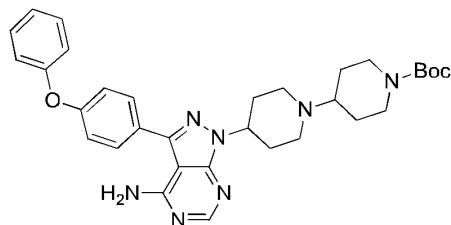
5-[4-[4-[4-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-1-piperidyl]-1-piperidyl]-1-piperidyl]-2-(2,6-dioxo-3-piperidyl)isoindoline-1,3-dione





第一步：4-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (2a)

5 Tert-butyl 4-[4-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-1-piperidyl]piperidine-1-carboxylate

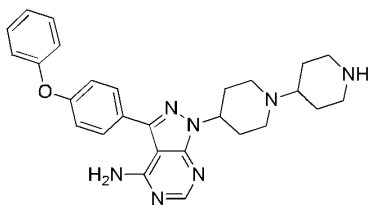


将 3-(4-苯氧基苯基)-1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (1a) (合成方法见 *J. Med. Chem.* **2015**, 58, 9625-9638) (0.500 g, 1.29 mmol) 溶解在 5mL 1,2-二氯乙烷中, 向其加入 4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯 (0.309 g, 1.55 mmol) 和冰醋酸 (0.412 g, 6.86 mmol), 加完后于 65℃ 搅拌反应 3h, 再冷却至室温, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (0.548 g, 2.59 mmol), 加完后室温反应过夜。滴加饱和碳酸氢钠溶液调节 pH 至 9-10, 减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 100:0-19:1), 得到 4-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (2a) (0.310 g, 产率: 42%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.34 (s, 1H), 7.64 (d, 2H), 7.39 (t, 2H), 7.19 – 7.13 (m, 3H), 7.08 (d, 2H), 5.73 (br, 2H), 4.82 – 4.72 (m, 1H), 4.25 – 4.10 (m, 2H), 3.17 – 3.05 (m, 2H), 2.73 (t, 2H), 2.60 – 2.35 (m, 5H), 2.08 – 1.99 (m, 2H), 1.90 – 1.76 (m, 2H), 1.55 – 1.45 (m, 11H)。

第二步: 3-(4-苯氧基苯基)-1-[1-(4-哌啶基)-4-哌啶基]吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (2b)

3-(4-phenoxyphenyl)-1-[1-(4-piperidyl)-4-piperidyl]pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amine

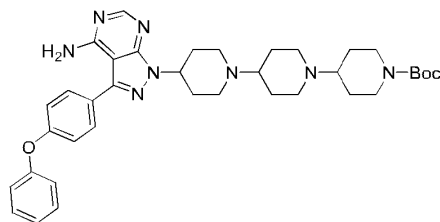


- 5 将 4-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (2a) (0.310 g, 0.544 mmol) 溶解在 2mL 二氯甲烷中, 加入 5mL 4 N 盐酸乙酸乙酯溶液, 室温搅拌 2h。反应液减压浓缩后残留物加入 20mL 二氯甲烷, 用饱和碳酸氢钠溶液调节 pH 至 9-10, 分液, 有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得 3-(4-苯氧基苯基)-1-[1-(4-哌啶基)-4-哌啶基]吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (2b) (0.256 g, 产率: >99%)。

LCMS $m/z = 235.8 [M/2+1]^+$ 。

- 10 第三步: 4-[4-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]-1-哌啶基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (2c)

Tert-butyl 4-[4-[4-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-1-piperidyl]-1-piperidyl]piperidine-1-carboxylate

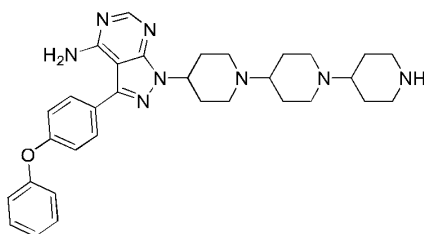


- 15 将 3-(4-苯氧基苯基)-1-[1-(4-哌啶基)-4-哌啶基]吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (2b) (0.256 g, 0.545 mmol) 溶解在 3mL 1,2-二氯乙烷中, 加入 4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯 (0.130 g, 0.654 mmol) 和冰醋酸 (0.174 g, 2.89 mmol), 加完后于 65°C 搅拌反应 3h, 再冷却至室温, 加入三乙氧基硼氢化钠 (0.231 g, 1.09 mmol), 加完后室温反应过夜。滴加饱和碳酸氢钠溶液调节 pH 至 9-10, 减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 100:0-19:1), 得到 4-[4-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]-1-哌啶基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (2c) (0.230 g, 产率: 65%)。
- 20

第四步: 3-(4-苯氧基苯基)-1-[1-[1-(4-哌啶基)-4-哌啶基]-4-哌啶基]吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (2d)

3-(4-phenoxyphenyl)-1-[1-[1-(4-piperidyl)-4-piperidyl]-4-piperidyl]pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amine

idin-4-amine

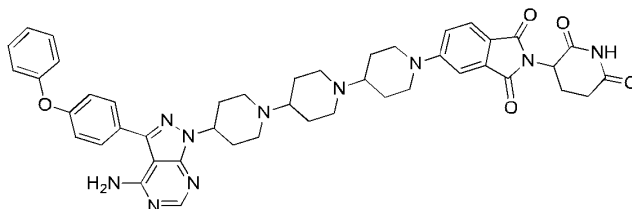


将 4-[4-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]-1-哌啶基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (2c) (0.230 g, 0.352 mmol) 溶解在 2mL 二氯甲烷中, 加入 5mL 4 N 盐酸乙酸乙酯溶液, 室温搅拌 2h。反应液减压浓缩后残留物加入 20mL 二氯甲烷, 用饱和碳酸氢钠溶液调节 pH 至 9-10, 分液, 有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得 3-(4-苯氧基苯基)-1-[1-[1-(4-哌啶基)-4-哌啶基]-4-哌啶基]吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (2d) (0.195 g, 产率: >99%)。

LCMS $m/z = 277.3 [M/2 + 1]^+$ 。

10 第五步: 5-[4-[4-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]-1-哌啶基]-1-哌啶基]-2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 2)

5-[4-[4-[4-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-1-piperidinyl]-1-piperidinyl]-1-piperidinyl]-2-(2,6-dioxo-3-piperidinyl)isoindoline-1,3-dione



15 将 3-(4-苯氧基苯基)-1-[1-[1-(4-哌啶基)-4-哌啶基]-4-哌啶基]吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (2d) (0.165 g, 0.299 mmol) 溶解在 2mL 二甲亚砜中, 加入 2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮 (合成方法见 WO2017197056) (0.0907 g, 0.328 mmol) 和二异丙基乙基胺 (0.193 g, 1.49 mmol), 加完后于 90°C 搅拌反应 2h。冷却至室温, 慢慢滴加 10mL 水, 过滤, 滤饼用 20mL 二氯甲烷溶解, 再用 5mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 分液, 有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 100:0-92:8), 得到 5-[4-[4-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]-1-哌啶基]-1-哌啶基]-2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 2) (0.157 g, 产率: 65%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.06 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.67 – 7.64 (m, 3H), 7.46 –

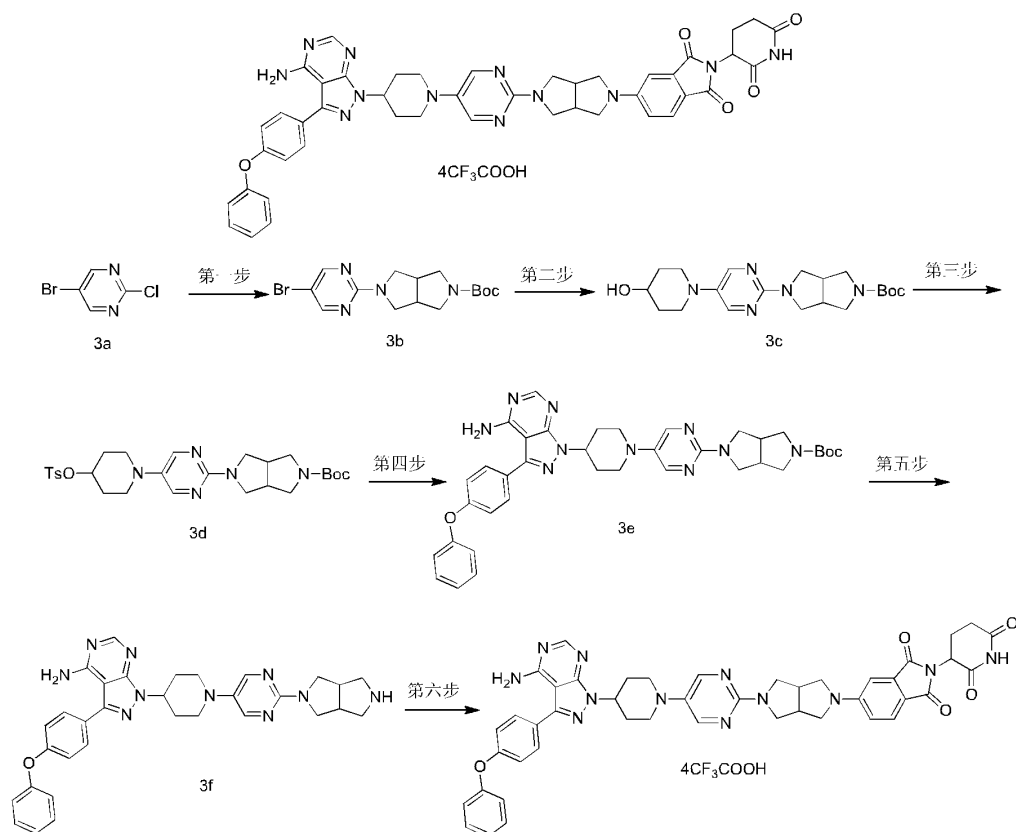
7.40 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.25–7.23 (m, 1H), 7.22–7.10 (m, 5H), 5.06 (dd, 1H), 4.67–4.57 (m, 1H), 4.10–4.02 (m, 2H), 3.06–2.82 (m, 7H), 2.62–2.47 (m, 3H), 2.35–2.07 (m, 7H), 2.06–1.97 (m, 1H), 1.94–1.86 (m, 2H), 1.85–1.77 (m, 2H), 1.77–1.70 (m, 2H), 1.54–1.36 (m, 4H)。

5 LCMS m/z = 405.3 $[M/2 + 1]^+$.

实施例 3:

5-[5-[5-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]嘧啶-2-基]-1,3,3a,4,6,6a-六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]-2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮四三氟乙酸盐 (化合物3)

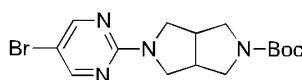
10 5-[5-[5-[4-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-1-piperidyl]pyrimidin-2-yl]-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2-yl]-2-(2,6-dioxo-3-piperidyl)isoindoline-1,3-dione tetratrifluoroacetate



15 第一步: 2-(5-溴嘧啶-2-基)-1,3,3a,4,6,6a-六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-5-甲酸叔丁酯 (3b)

 Tert-butyl 2-(5-bromopyrimidin-2-yl)-1,3,3a,4,6,6a-hexahdropyrrolo[3,4-c]

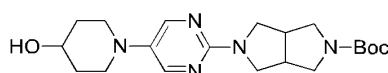
 pyrrole-5-carboxylate



将 5-溴-2-氯-嘧啶 (1.0 g, 5.17 mmol) 溶解在 10mL 无水乙醇中, 加入 2-Boc-六氢吡咯并[3,4-c]吡咯 (1.32 g, 6.20 mmol), 再加入三乙胺 (1.31 g, 12.9 mmol), 加完后于 60℃ 搅拌反应 2h。冷却至室温, 加入 20mL 水和 50mL 乙酸乙酯, 分液, 有机层用 20mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 9:1-4:1), 得到 2-(5-溴嘧啶-2-基)-1,3,3a,4,6,6a-六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-5-甲酸叔丁酯 (3b) (1.80 g, 产率: 94%)。

第二步: 2-[5-(4-羟基-1-哌啶基)嘧啶-2-基]-1,3,3a,4,6,6a-六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-5-甲酸叔丁酯 (3c)

10 Tert-butyl 2-[5-(4-hydroxy-1-piperidyl)pyrimidin-2-yl]-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrrolo [3,4-c]pyrrole-5-carboxylate



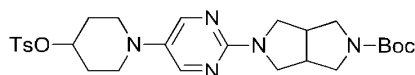
将 2-(5-溴嘧啶-2-基)-1,3,3a,4,6,6a-六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-5-甲酸叔丁酯 (3b) (1.0 g, 2.71 mmol) 溶解在 10mL 干燥甲苯中, 依次加入 4-羟基哌啶 (0.548 g, 5.42 mmol)、JohnPhos (2-(二叔丁基膦)联苯) (0.0808 g, 0.271mmol, CAS: 224311-51-7) 和叔丁醇钠 (0.520 g, 5.42 mmol), 置换氮气三次, 再加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.060 g, 0.135 mmol, CAS: 51364-51-3), 加入后于 100℃ 搅拌反应 2h。冷却至室温, 加入 20mL 二氯甲烷和 20mL 水, 分液, 有机层用 10mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 4:1-0:100), 得到 2-[5-(4-羟基-1-哌啶基)嘧啶-2-基]-1,3,3a,4,6,6a-六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-5-甲酸叔丁酯 (3c) (0.300 g, 产率: 28%)。

LCMS $m/z = 390.3$ $[\text{M}+1]^+$ 。

第三步: 2-[5-[4-(对甲苯磺酰氧基)-1-哌啶基]嘧啶-2-基]-1,3,3a,4,6,6a-六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-5-甲酸叔丁酯 (3d)

Tert-butyl

25 2-[5-[4-(p-tosyloxy)-1-piperidyl]pyrimidin-2-yl]-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrrolo [3,4-c]pyrrole-5-carboxylate



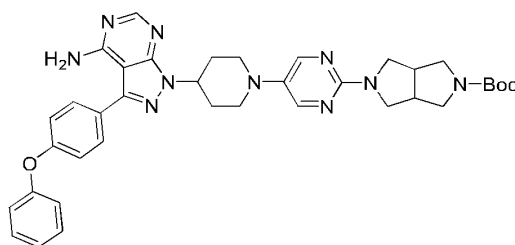
将 2-[5-(4-羟基-1-哌啶基)嘧啶-2-基]-1,3,3a,4,6,6a-六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-5-甲酸叔丁酯 (3c) (0.300 g, 0.770 mmol) 溶解在 10mL 二氯甲烷中, 加入 4-二甲氨基吡啶 (0.113 g,

0.924 mmol), 再加入对甲苯磺酰氯 (0.176 g, 0.924 mmol), 加完后室温反应 2h。加入 20mL 饱和碳酸氢钠溶液和 20mL 二氯甲烷, 分液, 有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 2:3-1:4), 得到 2-[5-[4-(对甲苯磺酰氧基)-1-哌啶基]嘧啶-2-基]-1,3,3a,4,6,6a-六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-5-甲酸叔丁酯 (3d) (0.420 g, 产率: >99%)。

LCMS $m/z = 544.3 [M+1]^+$ 。

第四步: 2-[5-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]嘧啶-2-基]-1,3,3a,4,6,6a-六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-5-甲酸叔丁酯 (3e)

Tert-butyl 2-[5-[4-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-1-piperidyl]pyrimidin-2-yl]-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole-5-carboxylate



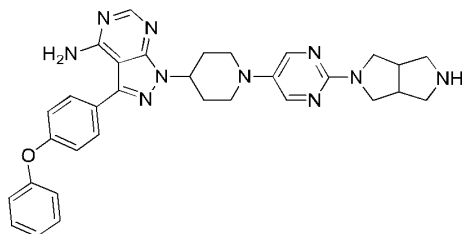
将 2-[5-[4-(对甲苯磺酰氧基)-1-哌啶基]嘧啶-2-基]-1,3,3a,4,6,6a-六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-5-甲酸叔丁酯 (3d) (0.400 g, 0.736 mmol) 溶解在 5mL *N,N'*-二甲基甲酰胺中, 加入 3-(4-苯氧基苯基)-1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (1a) (合成方法见 *J. Med. Chem.* **2015**, 58, 9625-9638) (0.268 g, 0.883 mmol), 再加入碳酸铯 (0.479 g, 1.47 mmol), 加完后于 80°C 搅拌反应 2h。冷却至室温, 加入 10mL 水和 30mL 乙酸乙酯, 分液, 有机层用 10mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 2:3-1:4) 至 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 25:2), 得到 2-[5-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]嘧啶-2-基]-1,3,3a,4,6,6a-六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-5-甲酸叔丁酯 (3e) (0.200 g, 产率: 40%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.37 (s, 1H), 8.19 (s, 2H), 7.70 – 7.62 (m, 2H), 7.44 – 7.34 (m, 2H), 7.21 – 7.13 (m, 3H), 7.13 – 7.05 (m, 2H), 5.80 (br, 2H), 4.94 – 4.85 (m, 1H), 3.85 – 3.75 (m, 2H), 3.72 – 3.58 (m, 2H), 3.54-3.46 (m, 4H), 3.38 – 3.24 (m, 2H), 3.02 – 2.90 (m, 4H), 2.64 – 2.52 (m, 2H), 2.16 – 2.12 (m, 2H), 1.45 (s, 9H)。

LCMS $m/z = 675.3 [M+1]^+$ 。

第五步: 1-[1-[2-(2,3,3a,4,6,6a-六氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡咯-5-基)嘧啶-5-基]-4-哌啶基]-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (3f)

1-[1-[2-(2,3,3a,4,6,6a-hexahydro-1H-pyrrolo[3,4-c]pyrrol-5-yl)pyrimidin-5-yl]-4-piperidyl]-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amine

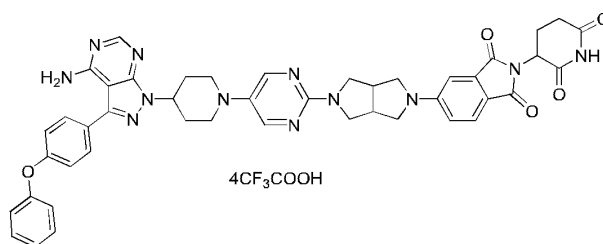


将 2-[5-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]嘧啶-2-基]-1,3,3a,4,6,6a-六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-5-甲酸叔丁酯 (3e) (0.200 g, 0.296 mmol) 溶解在 2mL 二氯甲烷中, 加入 10mL 4 N 盐酸乙酸乙酯溶液, 室温搅拌 1h。反应液浓缩后向粗品加入 30mL 二氯甲烷, 用饱和碳酸氢钠溶液调节 pH 至 9-10, 分液, 水层再用 20mL 二氯甲烷萃取一次, 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得 1-[1-[2-(2,3,3a,4,6,6a-六氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡咯-5-基)嘧啶-5-基]-4-哌啶基]-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (3f) (0.170 g, 产率: >99%)。

LCMS $m/z = 288.2 [M/2 + 1]^+$ 。

第六步: 5-[5-[5-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]嘧啶-2-基]-1,3,3a,4,6,6a-六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]-2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮 四三氟乙酸盐 (化合物 3)

5-[5-[5-[4-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-1-piperidyl]pyrimidin-2-yl]-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2-yl]-2-(2,6-dioxo-3-piperidyl)isoindoline-1,3-dione tetratrifluoroacetate



将 1-[1-[2-(2,3,3a,4,6,6a-六氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡咯-5-基)嘧啶-5-基]-4-哌啶基]-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (3f) (0.170 g, 0.296 mmol) 溶解在 2mL 二甲亚砜中, 加入 2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮 (合成方法见 WO2017197056) (0.090 g, 0.325 mmol) 和二异丙基乙基胺 (0.191 g, 1.48 mmol), 加完后于 90℃ 搅拌反应 2h。冷却至室温, 慢慢滴加 10mL 水, 过滤, 滤饼用 20mL 二氯甲烷溶解, 再用 5mL

饱和氯化钠溶液洗涤, 分液, 有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后粗品过 Pre-HPLC (仪器及制备柱: 采用 Glison GX-281 制备液相, 制备柱型号是 Sunfire C18, 5 μm , 内径 $\times$ 长度 = 30 mm $\times$ 150 mm)。制备方法: 粗品用甲醇和二甲亚砜溶解, 并用 0.45 μm 滤膜过滤, 制备成样品液。流动相体系: 乙腈/水 (含 0.1% TFA)。梯度洗脱方法: 乙腈由 5% 梯度洗脱 60% (洗脱时间 15 min), 冻干得到 5-[5-[5-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]嘧啶-2-基]-1,3,3a,4,6,6a-六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮四三氟乙酸盐 (化合物 3) (0.082 g, 产率: 22%)。

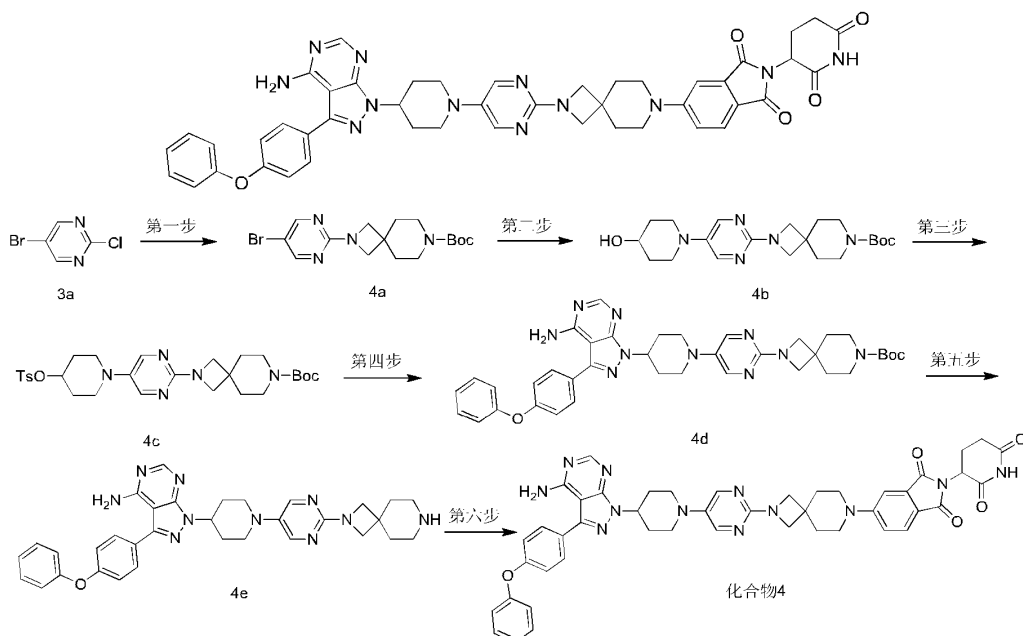
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.39 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.19 (s, 2H), 7.69 – 7.59 (m, 3H), 7.40 (t, 2H), 7.20 – 7.12 (m, 3H), 7.11 – 7.06 (m, 2H), 6.96 (d, 1H), 6.70 (dd, 1H), 6.30 (br, 2H), 4.95 – 4.88 (m, 2H), 3.94 – 3.86 (m, 2H), 3.86 – 3.70 (m, 2H), 3.60 (dd, 2H), 3.57-3.48 (m, 2H), 3.41 (dd, 2H), 3.27-3.12 (m, 2H), 3.04 – 2.65 (m, 6H), 2.64-2.51 (m, 2H), 2.19-2.10 (m, 2H)。

LCMS m/z = 416.3 $[\text{M}/2 + 1]^+$ 。

实施例 4:

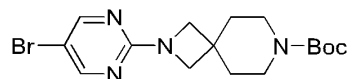
5-[2-[5-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]嘧啶-2-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 4)

5-[2-[5-[4-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-1-piperidyl]pyrimidin-2-yl]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-yl]-2-(2,6-dioxo-3-piperidyl)isoindoline-1,3-dione



第一步: 2-(5-溴嘧啶-2-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-甲酸叔丁酯 (4a)

Tert-butyl 2-(5-bromopyrimidin-2-yl)-2,7-diazaspiro[3.5]nonane-7-carboxylate

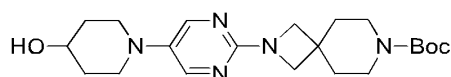


将 5-溴-2-氯-嘧啶 (3a) (1.0 g, 5.17 mmol) 溶解在 10mL 无水乙醇中, 加入 2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-甲酸叔丁酯盐酸盐 (1.60 g, 6.20 mmol), 再加入三乙胺 (1.31 g, 12.9 mmol), 加完后于 60℃ 搅拌反应 2h。冷却至室温, 加入 20mL 水和 50mL 乙酸乙酯, 分液, 有机层用 30mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 4:1), 得到 2-(5-溴嘧啶-2-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-甲酸叔丁酯 (4a) (1.60 g, 产率: 81%)。

10 LCMS $m/z = 383.1 [M+1]^+$ 。

第二步: 2-[5-(4-羟基-1-哌啶基)嘧啶-2-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-甲酸叔丁酯 (4b)

Tert-butyl 2-[5-(4-hydroxy-1-piperidyl)pyrimidin-2-yl]-2,7-diazaspiro[3.5]nonane-7-carboxylate



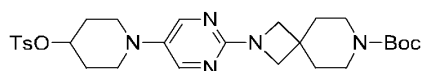
15 将 2-(5-溴嘧啶-2-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-甲酸叔丁酯 (4a) (1.00 g, 2.61 mmol) 溶解在 10mL 干燥甲苯中, 加入 4-羟基哌啶 (0.264 g, 2.61 mmol)、JohnPhos (0.0389 g, 0.130 mmol) 和叔丁醇钠 (0.251 g, 2.61 mmol), 置换氮气三次, 再加入 $Pd_2(dba)_3$ (0.060 g, 0.13 mmol), 加入后于 100℃ 搅拌反应 2h。冷却至室温, 加入 20mL 二氯甲烷和 20mL 水, 分液, 有机层用 10mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后粗品用硅胶柱
20 色谱分离提纯 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 4:1-0:100), 得到 2-[5-(4-羟基-1-哌啶基)嘧啶-2-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-甲酸叔丁酯 (4b) (0.530 g, 产率: 50%)。

^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.14 (s, 2H), 4.64 (s, 1H), 3.68 (s, 4H), 3.61 – 3.53 (m, 1H), 3.31 – 3.23 (m, 6H), 2.76 – 2.65 (m, 2H), 1.87 – 1.75 (m, 2H), 1.71 – 1.59 (m, 4H), 1.58 – 1.44 (m, 2H), 1.39 (s, 9H)。

25 LCMS $m/z = 404.3 [M+1]^+$ 。

第三步: 2-[5-[4-(对甲苯磺酰氧基)-1-哌啶基]嘧啶-2-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-甲酸叔丁酯 (4c)

Tert-butyl 2-[5-[4-(p-tosyloxy)-1-piperidyl]pyrimidin-2-yl]-2,7-diazaspiro[3.5]nonane-7-carboxylate



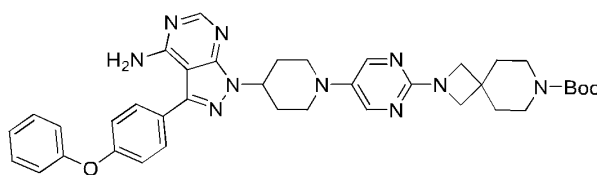
将 2-[5-(4-羟基-1-哌啶基)嘧啶-2-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-甲酸叔丁酯 (4b) (0.530 g, 1.31 mmol) 溶解在 10mL 二氯甲烷中, 加入 4-二甲氨基吡啶 (0.321 g, 2.63 mmol), 再加入对甲苯磺酰氯 (0.501 g, 2.63 mmol), 加完后室温反应 2h。加入 20mL 饱和碳酸氢钠溶液和 20mL 二氯甲烷, 分液, 有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 2:3-1:4), 得到 2-[5-[4-(对甲苯磺酰氧基)-1-哌啶基]嘧啶-2-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-甲酸叔丁酯 (4c) (0.550 g, 产率: 75%)。

LCMS $m/z = 558.3 [M+1]^+$ 。

第四步: 2-[5-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]嘧啶-2-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-甲酸叔丁酯 (4d)

Tert-butyl

2-[5-[4-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-1-piperidyl]pyrimidin-2-yl]-2,7-diazaspiro[3.5]nonane-7-carboxylate

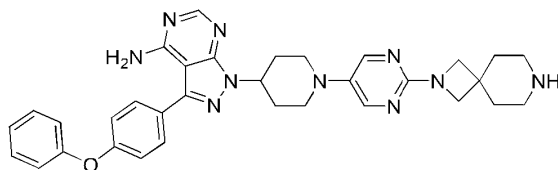


将 2-[5-[4-(对甲苯磺酰氧基)-1-哌啶基]嘧啶-2-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-甲酸叔丁酯 (4c) (0.500 g, 0.897 mmol) 溶解在 5mL *N,N'*-二甲基甲酰胺中, 加入 3-(4-苯氧基苯基)-1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (1a) (合成方法见 *J. Med. Chem.* **2015**, 58, 9625-9638) (0.326 g, 1.08 mmol), 再加入碳酸铯 (0.584 g, 1.79 mmol), 加完后于 80°C 搅拌反应 2h。冷却至室温, 加入 10mL 水和 30mL 乙酸乙酯, 分液, 有机层用 10mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 2:3-1:4) 至 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 25:2), 得到 2-[5-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]嘧啶-2-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-甲酸叔丁酯 (4d) (0.230 g, 产率: 37%)。

LCMS $m/z = 345.3 [M/2 + 1]^+$ 。

第五步: 1-[1-[2-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-5-基]-4-哌啶基]-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (4e)

1-[1-[2-(2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-4-piperidyl]-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amine

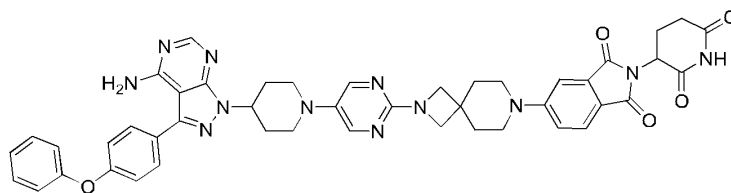


将 2-[5-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]嘧啶-2-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-甲酸叔丁酯 (4d) (0.230 g, 0.334 mmol) 溶解在 2mL 二氯甲烷中, 加入 10mL 4 N 盐酸乙酸乙酯溶液, 室温搅拌 1h。反应液浓缩后向粗品加入 30mL 二氯甲烷, 用饱和碳酸氢钠溶液调节 pH 至 9-10, 分液, 水层再用 20mL 二氯甲烷萃取一次, 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得 1-[1-[2-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-5-基]-4-哌啶基]-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (4e) (0.197 g, 产率: >99%)。

LCMS $m/z = 589.3 [M+1]^+$ 。

第六步: 5-[2-[5-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]嘧啶-2-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 4)

5-[2-[5-[4-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-1-piperidyl]pyrimidin-2-yl]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-yl]-2-(2,6-dioxo-3-piperidyl)isoindoline-1,3-dione



将 1-[1-[2-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-5-基]-4-哌啶基]-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (4e) (0.170 g, 0.289 mmol) 溶解在 2mL 二甲亚砜中, 加入 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮 (合成方法见 WO2017197056) (0.0877 g, 0.318 mmol) 和二异丙基乙基胺 (0.187 g, 1.44 mmol), 加完后于 90℃ 搅拌反应 2h。冷却至室温, 慢慢滴加 10mL 水, 过滤, 滤饼用 20mL 二氯甲烷溶解, 再用 5mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 分液, 有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯纯化 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 100:0-92:8), 得到 5-[2-[5-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]嘧啶-2-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 4) (0.030 g, 产率: 11%)。

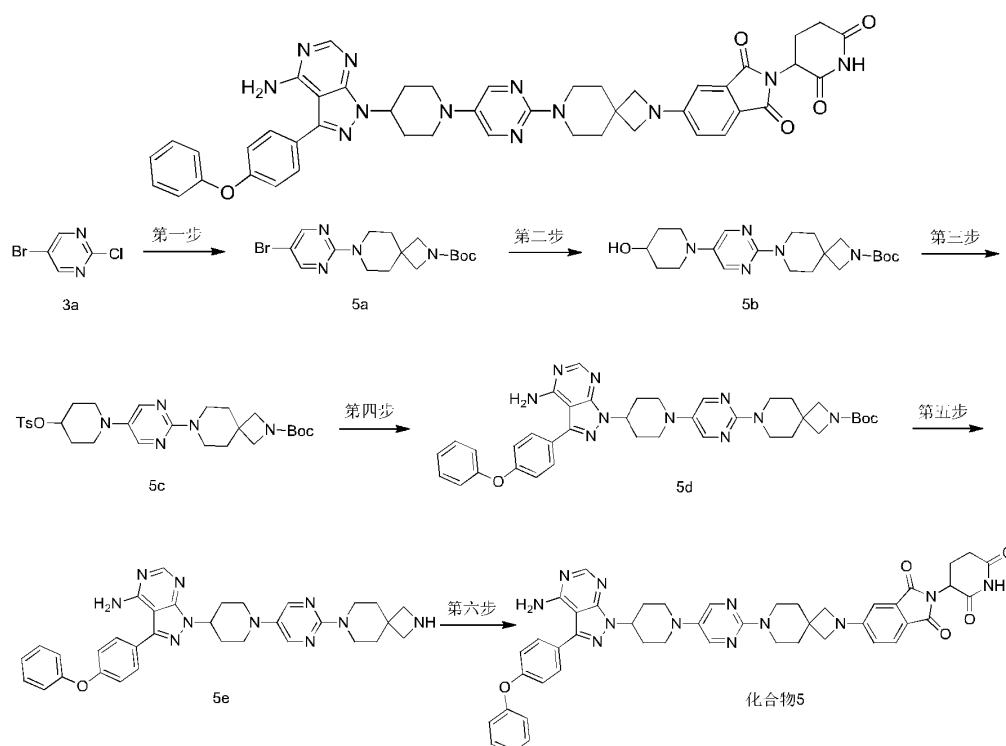
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.06 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.25 (s, 2H), 7.68 – 7.65 (m, 3H), 7.44 (t, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.22 – 7.09 (m, 5H), 5.06 (dd, 1H), 4.90 – 4.80 (m, 1H), 3.77 (s, 4H), 3.63 – 3.58 (m, 2H), 3.55 – 3.47 (m, 4H), 2.95 – 2.85 (m, 3H), 2.63 – 2.51 (m, 2H), 2.40 – 2.27 (m, 2H), 2.05 – 1.97 (m, 3H), 1.83 (s, 4H)。

LCMS $m/z = 423.3 [M/2 + 1]^+$ 。

实施例 5:

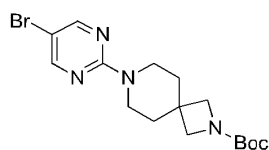
5-[7-[5-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]嘧啶-2-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基]-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 5)

5 [7-[5-[4-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-1-piperidyl]pyrimidin-2-yl]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-yl]-2-(2,6-dioxo-3-piperidyl)isoindoline-1,3-dione



第一步: 7-(5-溴嘧啶-2-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-甲酸叔丁酯 (5a)

10 Tert-butyl 7-(5-bromopyrimidin-2-yl)-2,7-diazaspiro[3.5]nonane-2-carboxylate

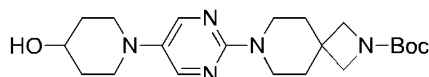


15 将 5-溴-2-氯-嘧啶 (3a) (1.0 g, 5.17 mmol) 溶解在 10mL 无水乙醇中, 加入 2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯盐酸盐 (1.60 g, 6.20 mmol), 再加入三乙胺 (1.31 g, 12.9 mmol), 加完后于 60℃ 搅拌反应 2h。冷却至室温, 加入 20mL 水和 50mL 乙酸乙酯, 分液, 有机层用 20mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 4:1), 得到 7-(5-溴嘧啶-2-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]

壬-2-甲酸叔丁酯 (5a) (1.60 g, 产率: 81%)。

第二步: 7-[5-(4-羟基-1-哌啶基)嘧啶-2-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-甲酸叔丁酯 (5b)

Tert-butyl 7-[5-(4-hydroxy-1-piperidyl)pyrimidin-2-yl]-2,7-diazaspiro[3.5]
nonane-2-carboxylate



5

将 7-(5-溴嘧啶-2-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-甲酸叔丁酯 (5a) (0.500 g, 1.30 mmol) 溶解在 10mL 干燥甲苯中, 加入 4-羟基哌啶 (0.264 g, 2.61 mmol)、JohnPhos (0.0389 g, 0.130 mmol) 和叔丁醇钠 (0.251 g, 2.61 mmol), 置换氮气三次, 再加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.060 g, 0.065 mmol), 加入后于 100℃ 搅拌反应 2h。冷却至室温, 加入 20mL 二氯甲烷和 20mL 水, 分液, 有机层用 10mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 4:1-0:100), 得到 7-[5-(4-羟基-1-哌啶基)嘧啶-2-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-甲酸叔丁酯 (5b) (0.200 g, 产率: 38%)。

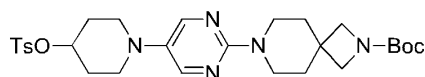
10

LCMS $m/z = 404.3 [M+1]^+$ 。

第三步: 7-[5-[4-(对甲苯磺酰氧基)-1-哌啶基]嘧啶-2-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-甲酸叔丁酯 (5c)

15

Tert-butyl 7-[5-[4-(p-tosyloxy)-1-piperidyl]pyrimidin-2-yl]-2,7-diazaspiro[3.5]nonane-2-carboxylate



20

将 7-[5-(4-羟基-1-哌啶基)嘧啶-2-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-甲酸叔丁酯 (5b) (0.380 g, 0.942 mmol) 溶解在 10mL 二氯甲烷中, 加入 4-二甲氨基吡啶 (0.230 g, 1.88 mmol), 再加入对甲苯磺酰氯 (0.359 g, 1.88 mmol), 加完后室温反应 2h。加入 20mL 饱和碳酸氢钠溶液和 20mL 二氯甲烷, 分液, 有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 2:3-1:4), 得到 7-[5-[4-(对甲苯磺酰氧基)-1-哌啶基]嘧啶-2-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-甲酸叔丁酯 (5c) (0.440 g, 产率: 84%)。

25

LCMS $m/z = 558.3 [M+1]^+$ 。

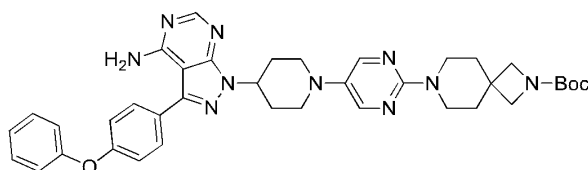
第四步: 7-[5-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]嘧啶-2-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-甲酸叔丁酯 (5d)

Tert-butyl

7-[5-[4-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-1-piperidyl]

30

pyrimidin-2-yl]-2,7-diazaspiro[3.5]nonane-2-carboxylate

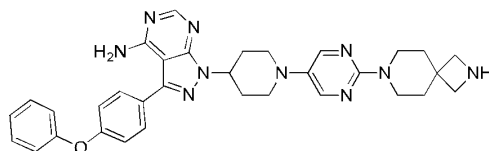


将 7-[5-[4-(对甲苯磺酰氧基)-1-哌啶基]嘧啶-2-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-甲酸叔丁酯 (5c) (0.440 g, 0.789 mmol) 溶解在 5mL *N,N'*-二甲基甲酰胺中, 加入 3-(4-苯氧基苯基)-1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (1a) (合成方法见 *J. Med. Chem.* **2015**, 58, 9625-9638) (0.287 g, 0.947 mmol), 再加入碳酸铯 (0.514 g, 1.58 mmol), 加完后于 80℃ 搅拌反应 2h。冷却至室温, 加入 10mL 水和 30mL 乙酸乙酯, 分液, 有机层用 10mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 2:3-1:4) 至 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 25:2), 得到 7-[5-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]嘧啶-2-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-甲酸叔丁酯 (5d) (0.230 g, 产率: 42%)。

LCMS $m/z = 689.3 [M+1]^+$ 。

第五步: 1-[1-[2-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)嘧啶-5-基]-4-哌啶基]-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (5e)

1-[1-[2-(2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-yl)pyrimidin-5-yl]-4-piperidyl]-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amine



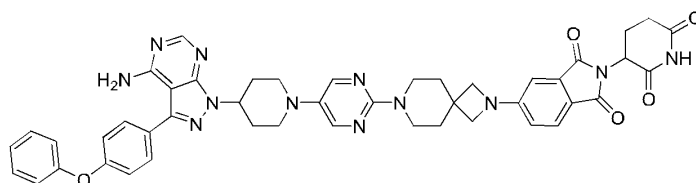
将 7-[5-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]嘧啶-2-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-甲酸叔丁酯 (5d) (0.230 g, 0.334 mmol) 溶解在 2mL 二氯甲烷中, 加入 10mL 4 N 盐酸乙酸乙酯溶液, 室温搅拌 1h。反应液浓缩后向粗品加入 30mL 二氯甲烷, 用饱和碳酸氢钠溶液调节 pH 至 9-10, 分液, 水层再用 20mL 二氯甲烷萃取一次, 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得 1-[1-[2-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)嘧啶-5-基]-4-哌啶基]-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (5e) (0.197 g, 产率: >99%)。

LCMS $m/z = 589.3 [M+1]^+$ 。

第六步: 5-[7-[5-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]嘧啶-2-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基]-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 5)

5-[7-[5-[4-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-1-piperidyl]pyri

midin-2-yl]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-yl]-2-(2,6-dioxo-3-piperidyl)isoindoline-1,3-dione



将 1-[1-[2-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)嘧啶-5-基]-4-哌啶基]-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并
[3,4-d]嘧啶-4-胺 (5e) (0.170 g, 0.289 mmol) 溶解在 2mL 二甲亚砜中, 加入 2-(2,6-二氧代
5 哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮 (合成方法见 WO2017197056) (0.0877 g, 0.318 mmol)、
二异丙基乙基胺 (0.187 g, 1.44 mmol), 加完后于 90℃ 搅拌反应 2h。冷却至室温, 慢慢
滴加 10mL 水, 过滤, 滤饼用 20mL 二氯甲烷溶解, 再用 5mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 分
液, 有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯纯化 (二氯甲烷/
甲醇 (v/v) = 100:0-92:8), 得到 5-[7-[5-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-
10 基]-1-哌啶基]嘧啶-2-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基]-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-
二酮 (化合物 5) (0.040 g, 产率: 16%)。

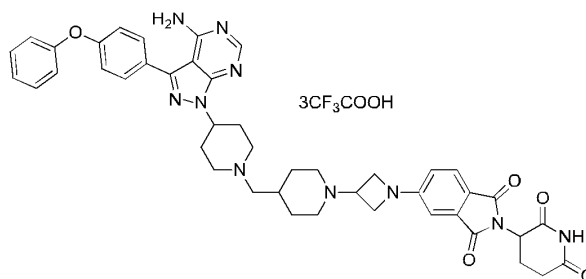
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.19 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.18 (s, 2H), 7.65 (d, 3H), 7.39
(t, 2H), 7.22-7.12 (m, 3H), 7.08 (d, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.54 (d, 1H), 5.93 (br, 2H), 5.00 – 4.84
(m, 2H), 3.80 (d, 8H), 3.55 (d, 2H), 3.04–2.66 (m, 5H), 2.66–2.50 (m, 2H), 2.20–2.05 (m, 3H),
15 1.89 (s, 4H)。

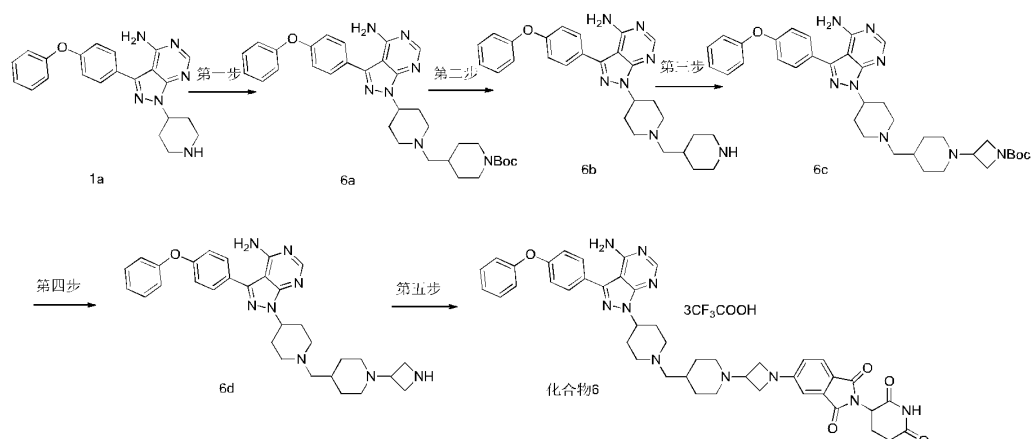
LCMS m/z = 423.3 [M/2 + 1]⁺。

实施例 6:

5-(3-(4-((4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌
啶-1-基)氮杂环丁-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮三三氟乙酸盐 (化合
20 物 6)

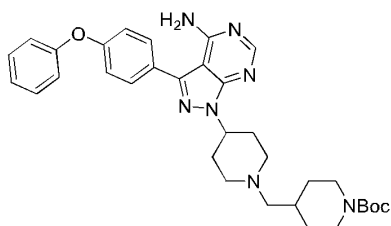
5-(3-(4-((4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-
-yl)methyl)piperidin-1-yl)azetidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione
trifluoroacetate





第一步：4-((4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (6a)

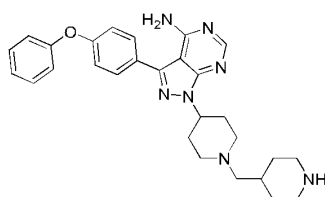
5 Tert-butyl 4-((4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)methyl)piperidin-4-yl)methylpiperidine-1-carboxylate



将 3-(4-苯氧基苯基)-1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (1a) (合成方法见 *J. Med. Chem.* **2015**, 58, 9625-9638) (0.25 g, 0.59 mmol) 溶解在 20mL 二氯甲烷中, 依次加入冰醋酸 (0.052 g, 0.89 mmol) 和 4-甲酰基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (0.152 g, 0.71 mmol), 氮气
10 氛围下搅拌 1h, 加入三乙氧基硼氢化钠 (0.627 g, 2.96 mmol), 室温搅拌过夜。加入 20mL 饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应, 搅拌, 静置分层, 水相用二氯甲烷萃取 (15 mL x 2), 合并有机相, 用 30mL 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 100:1-25:1), 得 4-((4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (6a) (0.284 g, 产率: 82%)。

15 第二步：3-(4-苯氧基苯基)-1-(1-(哌啶-4-基甲基)哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (6b)

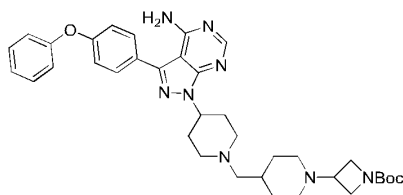
3-(4-Phenoxyphenyl)-1-(1-(piperidin-4-ylmethyl)piperidin-4-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amine



将 4-((4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (6a) (0.284 g, 0.487 mmol) 用 2mL 甲醇溶解, 滴加 10mL 饱和盐酸乙酸乙酯溶液, 室温反应过夜。减压浓缩得粗品, 粗品用饱和碳酸氢钠溶液调 pH 至 8-9, 用二氯甲烷萃取 (20 mL x 3), 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得 3-(4-苯氧基苯基)-1-(1-(哌啶-4-基甲基)哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (6b) (0.22 g, 产率: 94%)。

第三步: 3-(4-((4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (6c)

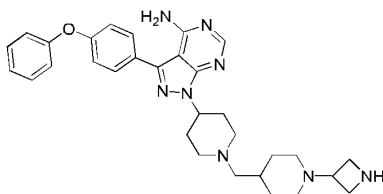
10 Tert-butyl 3-(4-((4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl)methyl)piperidin-1-yl)azetidine-1-carboxylate



将 3-(4-苯氧基苯基)-1-(1-(哌啶-4-基甲基)哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (6b) (0.22 g, 0.455 mmol) 溶解在 20mL 1,2-二氯乙烷中, 依次加入冰醋酸 (0.055 g, 0.910 mmol) 和 3-氧代氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (0.094 g, 0.546 mmol), 氮气氛围下搅拌 1h, 加入三乙氧基硼氢化钠 (0.578 g, 2.73 mmol), 室温搅拌过夜。加入 20mL 饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应, 搅拌, 静置分层, 水相用二氯甲烷萃取 (15 mL x 2), 合并有机相, 用 30mL 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇(v/v) = 100:1-25:1), 得 3-(4-((4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (6c) (0.25 g, 产率: 86%)。

第四步: 1-(1-((1-(氮杂环丁-3-基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (6d)

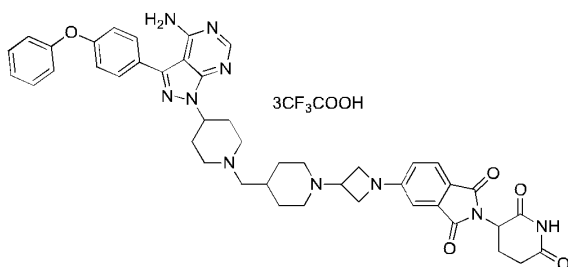
1-(1-((1-(azetidin-3-yl)piperidin-4-yl)methyl)piperidin-4-yl)-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amine



将 3-(4-((4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (6c) (0.25 g, 0.391 mmol) 用 2mL 甲醇溶解, 滴加 10mL 饱和盐酸乙酸乙酯溶液, 室温反应过夜。减压浓缩得粗品, 粗品用饱和碳酸氢钠溶液调 pH 至 8-9, 二氯甲烷萃取 (20 mL x 3), 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得 1-(1-((1-(氮杂环丁-3-基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (6d) (0.137 g, 产率: 65%)。

第五步: 5-(3-(4-((4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮三三氟乙酸盐 (化合物 6)

5-(3-(4-((4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl)methyl)piperidin-1-yl)azetidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione tritrifluoroacetate



将 1-(1-((1-(氮杂环丁-3-基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (6d) (0.137 g, 0.254 mmol) 溶解于 10mL 二甲亚砜中, 依次加入 *N,N'*-二异丙基乙胺 (0.330 g, 2.54 mmol) 和 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮 (合成方法见 WO2017197056) (0.1 g, 0.331 mmol), 氮气氛围下加热至 90°C 反应 6h。向反应液中加入 10mL 水析出固体, 抽滤, 滤液用乙酸乙酯萃取 (40 mL x 2), 合并有机相, 用 50mL 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 100:1-20:1), 得 0.127 g 粗品, 粗品过 Pre-HPLC (仪器及制备柱: 采用 Glison GX-281 制备液相, 制备柱型号是 Sunfire C18, 5 μ m, 内径×长度 = 30 mm×150 mm)。制备方法: 粗品用甲醇和二甲亚砜溶解, 并用 0.45 μ m 滤膜过滤, 制备成样品液。

流动相体系：乙腈/水（含 0.1% TFA）。梯度洗脱方法：乙腈由 5% 梯度洗脱 60%（洗脱时间 15 min），冻干得到 5-(3-(4-((4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)氮杂环丁-1-基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮三三氟乙酸盐（化合物 6）（78 mg，产率：27%）。

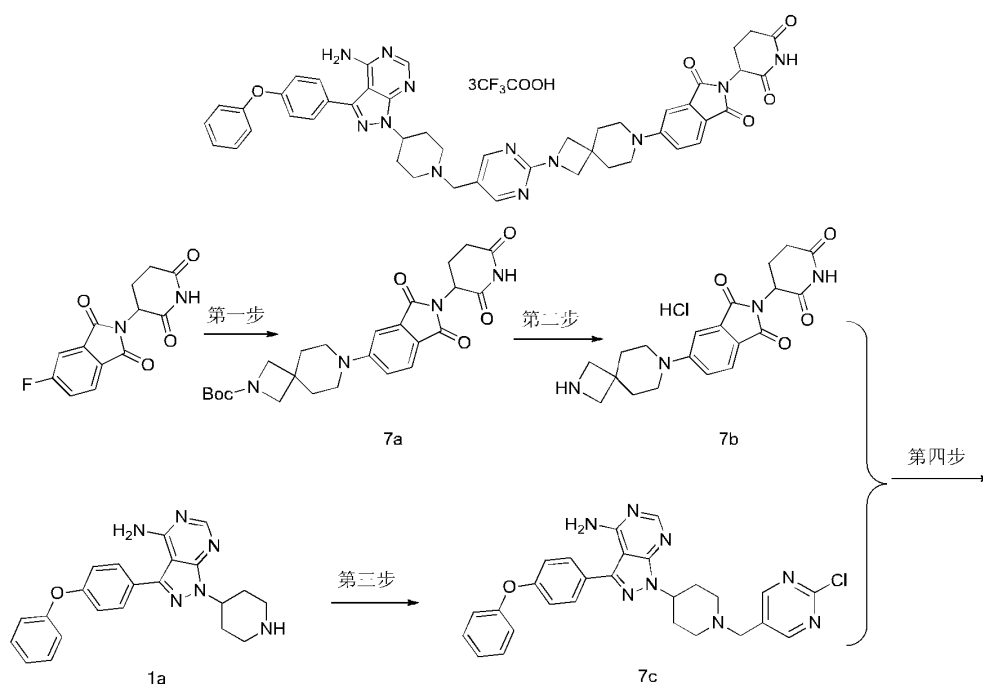
- 5 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.07 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.77–7.62 (m, 3H), 7.50–7.41 (m, 2H), 7.24–7.10 (m, 5H), 6.90 (d, 1H), 6.76 (dd, 1H), 5.08 (dd, 2H), 4.35 (d, 6H), 4.27 (d, 6H), 3.73 (d, 2H), 3.62–3.49 (m, 2H), 2.97–2.80 (m, 3H), 2.57 (dd, 3H), 2.26–1.99 (m, 6H)。

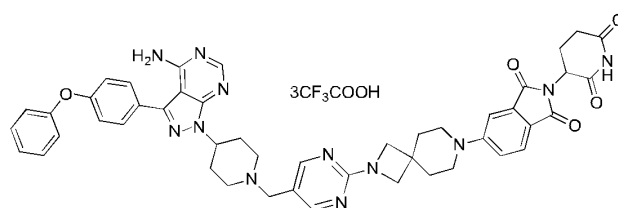
LCMS $m/z = 398.3$ $[\text{M}/2 + 1]^+$ 。

10 实施例 7：

5-(2-(5-((4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)嘧啶-2-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮三三氟乙酸盐（化合物 7）

- 15 5-(2-(5-((4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl)methyl)pyrimidin-2-yl)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindolin-1,3-dione tris(trifluoroacetate)

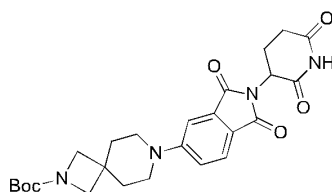




化合物7

第一步：7-[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1,3-二氧代-异吲哚啉-5-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-甲酸叔丁酯 (7a)

5 Tert-butyl 7-[2-(2,6-dioxo-3-piperidyl)-1,3-dioxo-isoindolin-5-yl]-2,7-diazaspiro[3.5]nonane-2-carboxylate

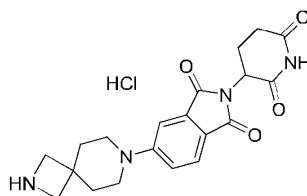


将 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮 (合成方法见 WO2017197056) (1.0 g, 3.62 mmol) 溶于 20mL DMSO 中, 室温下加入 2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-甲酸叔丁酯 (0.82 g, 3.62 mmol) 和 DIPEA (N,N-二异丙基乙胺) (2.3 g, 3.62 mmol), 于 90℃ 搅拌反应 10 2h。向反应液中加入 50mL 水, 水相用乙酸乙酯萃取 (50 mL × 3), 合并有机相, 有机相用水洗涤 (20 mL × 2), 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/ 甲醇 (v/v) = 100:1-20:1), 得到 7-[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1,3-二氧代-异吲哚啉-5-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-甲酸叔丁酯 (7a) (1.0 g, 产率: 57%)。

LCMS $m/z = 483.3 [M+1]^+$ 。

15 第二步：5-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮盐酸盐(7b)

5-(2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-yl)-2-(2,6-dioxo-3-piperidyl)isoindoline-1,3-dione hydrochloride



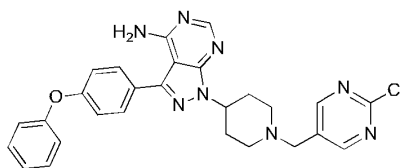
20 将 7-[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1,3-二氧代-异吲哚啉-5-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-甲

酸叔丁酯 (7a) (2.0 g, 4.14 mmol) 溶于 20mL 的 4 N 盐酸乙酸乙酯溶液中并加入 5mL 的甲醇, 室温反应 2h。将反应液直接浓缩, 得到 5-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮盐酸盐 (7b) (1.5 g, 产率: 86%)。

LCMS $m/z = 383.2 [M+1]^+$ 。

- 5 第三步: 1-[1-[(2-氯嘧啶-5-基)甲基]-4-哌啶基]-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (7c)

1-[1-[(2-chloropyrimidin-5-yl)methyl]-4-piperidyl]-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amine

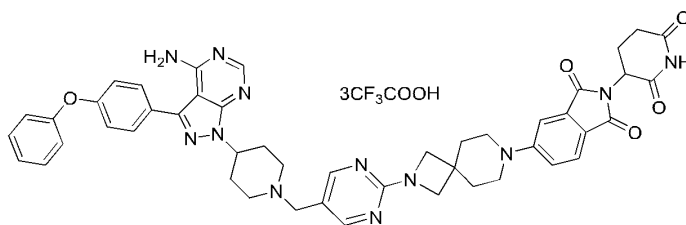


- 10 将 3-(4-苯氧基苯基)-1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (1a) (合成方法见 *J. Med. Chem.* **2015**, 58, 9625-9638) (2.97 g, 7.0 mmol) 溶于 20mL 1,2-二氯乙烷中, 室温下加入 2-氯嘧啶-5-甲醛 (1.0 g, 7.0 mmol), 再加入 1mL 醋酸, 室温反应 1h。向反应液中加入三乙酰氧基硼氢化钠 (4.5 g, 21.0 mmol), 室温反应过夜。将反应液倒入 50mL 饱和碳酸氢钠溶液, 水相用乙酸乙酯萃取 (50 mL $\times$ 3), 合并有机相, 有机相用水洗涤 (50 mL $\times$ 2),
- 15 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 得到 1-[1-[(2-氯嘧啶-5-基)甲基]-4-哌啶基]-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (7c) (0.4 g, 产率: 11.1%)。

LCMS $m/z = 513.6 [M+1]^+$ 。

- 第四步: 5-[2-[5-[[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]甲基]嘧啶-2-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮三三氟
- 20 乙酸盐 (化合物 7)

5-[2-[5-[[4-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-1-piperidyl]methyl]pyrimidin-2-yl]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-yl]-2-(2,6-dioxo-3-piperidyl)isoindoline-1,3-dione tris(trifluoroacetate)



- 25 将 1-[1-[(2-氯嘧啶-5-基)甲基]-4-哌啶基]-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

(7c) (0.2 g, 0.39 mmol) 溶于 2mL DMF 中, 室温下加入 5-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)-2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮三三氟乙酸盐 (7b) (0.32 g, 0.78 mmol) 和三乙醇胺 (0.15 g, 1.55 mmol), 升温至 80℃ 反应 5h。将反应液倒入 50mL 水中, 水相用二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 10:1 萃取 (50 mL × 3), 合并有机相, 有机相用 50mL 水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品过 Pre-HPLC (仪器及制备柱: 采用 Glison GX-281 制备液相, 制备柱型号是 Sunfire C18, 5 μm, 内径×长度 = 30 mm×150 mm)。制备方法: 粗品用甲醇和二

5 甲亚砷溶解, 并用 0.45 μm 滤膜过滤, 制备成样品液。流动相体系: 乙腈/水 (含 0.1% TFA)。梯度洗脱方法: 乙腈由 5% 梯度洗脱 60% (洗脱时间 15 min), 冻干得到 5-[2-[5-[[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]甲基]嘧啶-2-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]

10 壬-7-基]-2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮三三氟乙酸盐 (化合物 7) (0.08 g, 产率: 20%)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.48 (s, 2H), 8.42 (s, 1H), 7.65 (t, 3H), 7.45–7.37 (m, 2H), 7.33 (d, 1H), 7.27–7.13 (m, 4H), 7.13–7.05 (m, 2H), 5.31–5.17 (m, 1H), 5.05 (dd, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.96 (s, 4H), 3.73 (d, 2H), 3.54–3.43 (m, 4H), 3.43–3.31 (m, 2H), 2.90–2.54 (m, 5H),

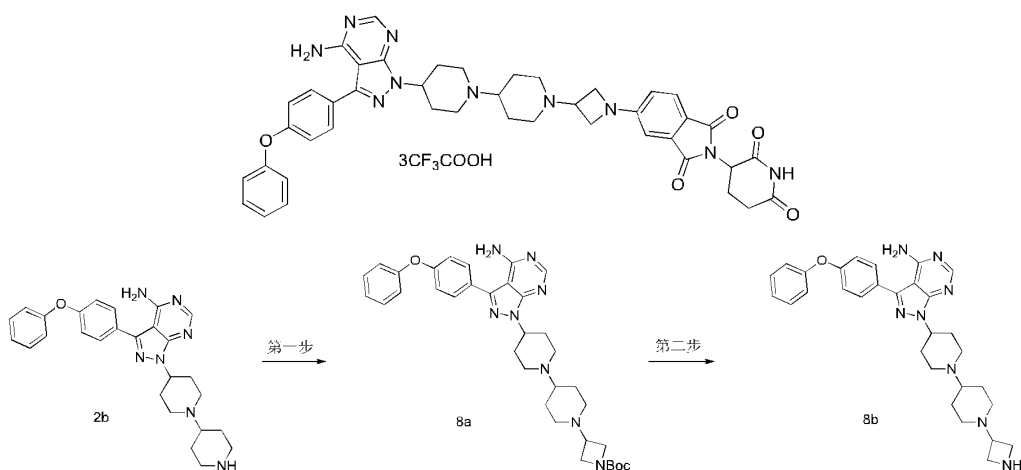
15 2.41 (s, 2H), 2.16–2.02 (m, 1H), 1.99–1.88 (m, 4H)。

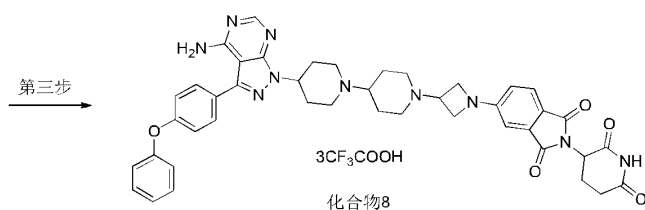
LCMS m/z = 859.3 [M+1]⁺。

实施例 8:

5-(3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-[1,4'-双哌啶]-1'-基)氮杂环丁-1-基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮三三氟乙酸盐 (化合物 8)

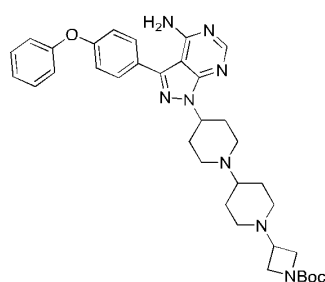
20 5-(3-(4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-[1,4'-bipiperidin]-1'-yl)azetidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione tritritrfluoroacetate





第一步：3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-[1,4'-双哌啶]-1'-基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (8a)

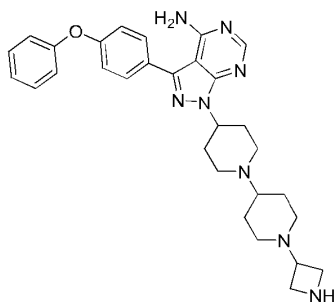
5 Tert-butyl 3-(4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-[1,4'-bipiperidin]-1'-yl)azetidine-1-carboxylate



将 3-(4-苯氧基苯基)-1-[1-(4-哌啶基)-4-哌啶基]吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (2b) (0.256 g, 0.545 mmol) 溶解在 20mL 1,2-二氯乙烷中，依次加入冰醋酸 (0.049 g, 0.818 mmol) 和 3-氧代氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (0.131 g, 0.763 mmol)，氮气氛围下加热至 65℃ 搅拌反应 3h，
10 然后降温至室温后加入三乙酰氧基硼氢化钠 (0.693 g, 3.27 mmol)，室温搅拌过夜。加入 20mL 饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应，搅拌，静置分层，水相用二氯甲烷萃取 (15 mL x 2)，合并有机相，用 30mL 饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 100/1-15/1)，得 3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-[1,4'-双哌啶]-1'-基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (8a) (0.301 g, 产率：88%)。
15

第二步：1-(1'-(氮杂环丁-3-基)-[1,4'-联哌啶]-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (8b)

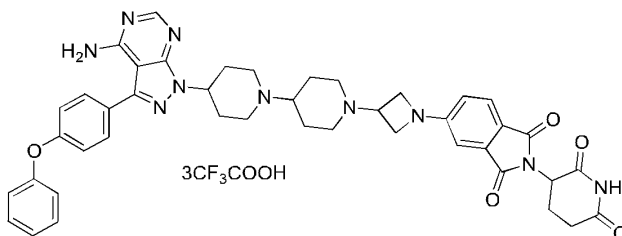
1-(1'-(azetidin-3-yl)-[1,4'-bipiperidin]-4-yl)-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amine



将 3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-[1,4'-双哌啶]-1'-基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (8a) (0.301 g, 0.482 mmol) 用 2mL 甲醇溶解, 滴加 10mL 4 N 盐酸乙酸乙酯溶液, 室温反应过夜。减压浓缩得粗品, 粗品用饱和碳酸氢钠溶液调 pH 至 9-10, 用二氯甲烷萃取 (20 mL x 3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得 1-(1'-(氮杂环丁-3-基)-[1,4'-联哌啶]-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (8b) (0.239 g, 产率: 70%)。

第三步: 5-(3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-[1,4'-双哌啶]-1'-基)氮杂环丁-1-基)-2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮三三氟乙酸盐 (化合物 8)

5-(3-(4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-[1,4'-bipiperidin]-1'-yl)azetidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione tritrifluoroacetate



将 1-(1'-(氮杂环丁-3-基)-[1,4'-联哌啶]-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (8b) (0.239 g, 0.456 mmol) 溶解于 10mL 二甲亚砜中, 依次加入 *N,N'*-二异丙基乙胺 (0.295 g, 2.28 mmol) 和 2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮 (合成方法见 WO2017197056) (0.164 g, 0.592 mmol), 氮气氛围下加热至 90℃ 反应 6h。加入 10mL 水析出固体, 抽滤, 滤液用乙酸乙酯萃取 (40 mL x 2), 合并有机相, 用 50mL 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 100/1-20/1), 得粗品。粗品过 Pre-HPLC (仪器及制备柱: 采用 Glison GX-281 制备液相, 制备柱型号是 Sunfire C18, 5 μm, 内径×长度 = 30 mm×150 mm)。制备方法: 粗品用甲醇和二甲亚砜溶解, 并用 0.45 μm 滤膜过滤, 制备成样品液。流动相体系: 乙腈/

水 (含 0.1% TFA)。梯度洗脱方法: 乙腈由 5% 梯度洗脱 60% (洗脱时间 15 min), 冻干得到 5-(3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-[1,4'-双哌啶]-1'-基)氮杂环丁-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮三三氟乙酸盐 (化合物 8) (0.207 g, 产率: 40%)。

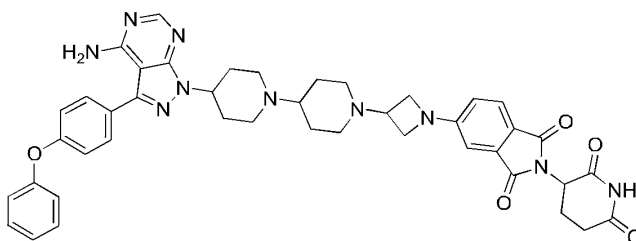
- 5 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.07 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.66 (d, 2H), 7.45 (t, 2H), 7.23–7.09 (m, 5H), 6.89 (s, 1H), 6.75 (d, 1H), 5.19–5.04 (m, 2H), 4.40–4.05 (m, 7H), 3.76–3.27 (m, 7H), 2.97–2.75 (m, 2H), 2.64–2.52 (m, 3H), 2.40–2.19 (m, 4H), 2.08–1.79 (m, 3H)。

LCMS m/z = 781.3 $[\text{M}+1]^+$ 。

10 实施例 8-1:

5-(3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-[1,4'-双哌啶]-1'-基)氮杂环丁-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 8-1)

5-(3-(4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-[1,4'-bipiperidin-1'-yl]azetidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione



15

将化合物 8 (2 g) 溶于 50mL 二氯甲烷, 用质量分数为 28% 的浓氨水 (50 mL x 5) 洗涤, 有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物加入 20mL 乙酸乙酯, 搅拌 3h, 过滤, 滤饼进行真空干燥, 得到游离碱 5-(3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-[1,4'-双哌啶]-1'-基)氮杂环丁-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 8-1) (1.3 g)。

20

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.22 (brs, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.67–7.60 (m, 3H), 7.42–7.34 (m, 2H), 7.19–7.10 (m, 3H), 7.10–7.04 (m, 2H), 6.78 (d, 1H), 6.51 (dd, 1H), 5.89 (brs, 2H), 4.96–4.88 (m, 1H), 4.83–4.70 (m, 1H), 4.14–4.04 (m, 2H), 3.92–3.84 (m, 2H), 3.39–3.30 (m, 1H), 3.18–3.04 (m, 2H), 3.00–2.91 (m, 2H), 2.90–2.65 (m, 3H), 2.56–2.32 (m, 5H), 2.16–2.01 (m, 3H), 2.01–1.84 (m, 4H), 1.73–1.59 (m, 2H)。

25

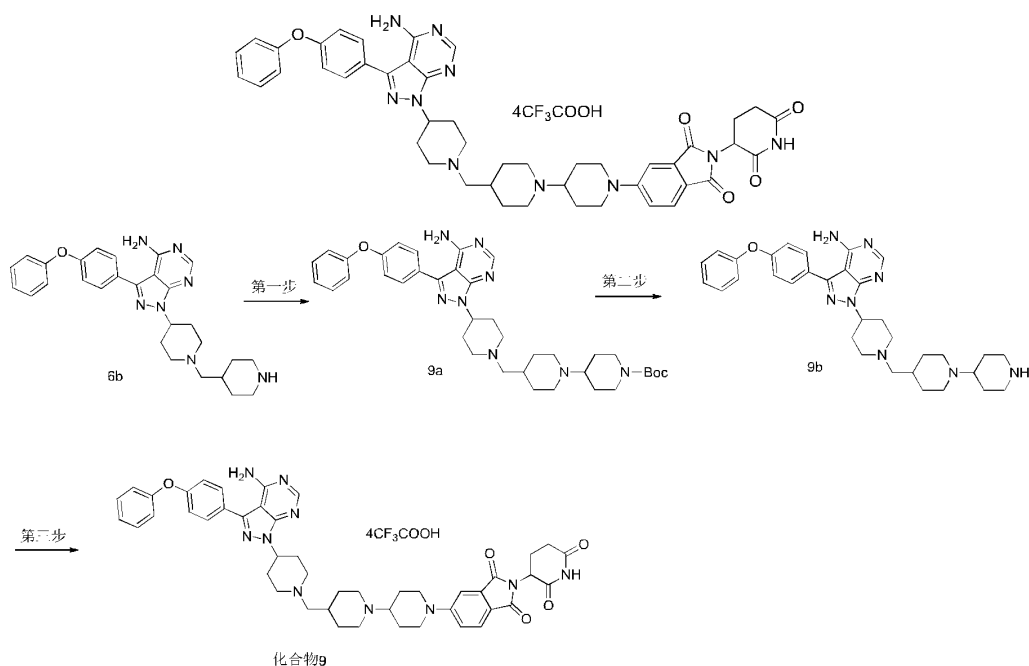
LC-MS m/z = 781.4 $[\text{M}+1]^+$ 。

实施例 9:

5-(4-((4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)-[1,4'-双哌啶]-1'-基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮四三氟乙酸盐 (化合物9)

5-((4-((4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl)methyl)-[1,4'-bipiperidin]-1'-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione

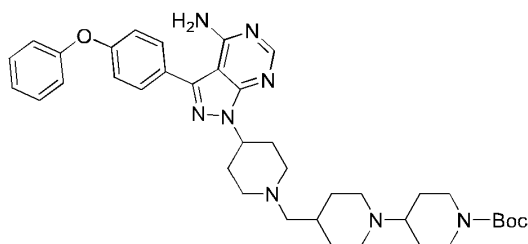
5 tetratrifluoroacetate



第一步：4-((4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)-[1,4'-双哌啶]-1'-甲酸叔丁酯 (9a)

10 Tert-butyl

4-((4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl)methyl)-[1,4'-bipiperidine]-1'-carboxylate



将 3-(4-苯氧基苯基)-1-(1-(哌啶-4-基甲基)哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (6b)

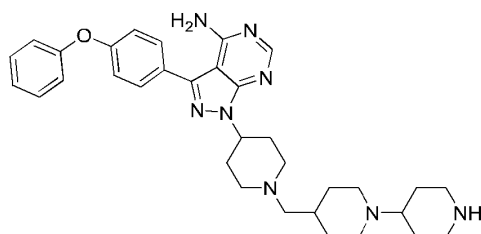
15 (0.44 g, 0.91 mmol) 溶于 10mL 1,2-二氯乙烷中，室温下加入 4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯 (0.24 g, 1.18 mmol)，加热至 50℃，搅拌 1h 后降至室温。向反应液中加入三乙氧基硼

氢化钠 (0.48 g, 2.28 mmol), 室温反应过夜。将反应液倒入 50mL 饱和碳酸氢钠溶液, 水相用乙酸乙酯萃取 (50 mL $\times$ 3), 合并有机相, 有机相用水洗涤 (50 mL $\times$ 2), 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 得到 4-((4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)-[1,4'-双哌啶]-1'-甲酸叔丁酯 (9a) (0.31 g, 产率: 51%)。

5 LCMS $m/z = 667.4 [M+1]^+$ 。

第二步: 1-(1-([1,4'-双哌啶]-4-基甲基)哌啶-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (9b)

1-(1-([1,4'-bipiperidin]-4-ylmethyl)piperidin-4-yl)-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amine



10

将 4-((4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)-[1,4'-双哌啶]-1'-甲酸叔丁酯 (9a) (0.31 g, 0.46 mmol) 溶于 6mL 二氯甲烷中, 加入 2mL 三氟乙酸, 室温反应 2h。用 20mL 2 N 氢氧化钠水溶液调 pH 至 9-10, 水相用二氯甲烷萃取 (10 mL $\times$ 3), 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 得到 1-(1-([1,4'-双哌啶]-4-基甲基)哌啶-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (9b) (0.17 g, 产率: 65%)。

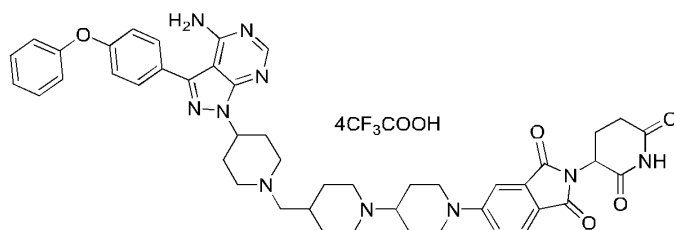
15

LCMS $m/z = 567.4 [M+1]^+$ 。

第三步: 5-(4-((4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)-[1,4'-双哌啶]-1'-基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮四三氟乙酸盐 (化合物 9)

20

5-(4-((4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl)methyl)-[1,4'-bipiperidin]-1'-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione tetratrifluoroacetate



将 1-(1-([1,4'-双哌啶]-4-基甲基)哌啶-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶

-4-胺 (9b) (0.17 g, 0.3 mmol) 溶于 5mL DMSO 中, 室温下加入 2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮 (合成方法见 WO2017197056) (0.1 g, 0.36 mmol) 和 *N,N'*-二异丙基乙胺 (0.3 g, 2.3 mmol), 升温至 80℃ 反应 3h。将反应液倒入 20mL 水中, 水相用二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 10:1 萃取 (30 mL × 3), 合并有机相, 有机相用 50mL 水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品过 Pre-HPLC (仪器及制备柱: 采用 Glison GX-281 制备液相, 制备柱型号是 Sunfire C18, 5 μm, 内径×长度 = 30 mm×150 mm)。制备方法: 粗品用甲醇和二甲亚砜溶解, 并用 0.45 μm 滤膜过滤, 制备成样品液。流动相体系: 乙腈/水 (含 0.1% TFA)。梯度洗脱方法: 乙腈由 5% 梯度洗脱 60% (洗脱时间 15 min), 冻干得到 5-(4-((4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)-[1,4'-双哌啶]-1'-基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮四三氟乙酸盐 (化合物 9) (0.11 g, 产率: 45%)。

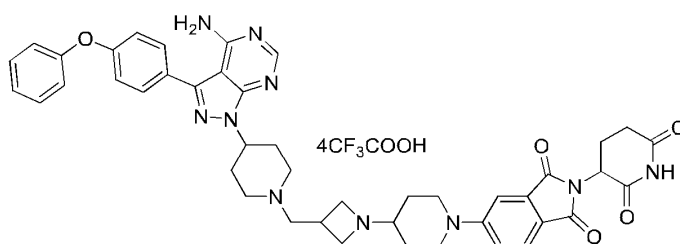
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.06 (s, 1H), 9.46 (d, 2H), 8.32 (s, 1H), 7.72 – 7.55 (m, 3H), 7.47 – 7.41 (m, 3H), 7.35 – 7.29 (m, 1H), 7.22 – 7.12 (m, 5H), 5.10 – 5.05 (m, 2H), 4.26 (d, 2H), 3.71 (d, 2H), 3.63 – 3.39 (m, 4H), 3.32 – 3.17 (m, 2H), 3.07 – 2.85 (m, 6H), 2.65 – 2.51 (m, 4H), 2.32 – 1.94 (m, 8H), 1.72 – 1.69 (m, 2H), 1.48 – 1.45 (m, 2H)。

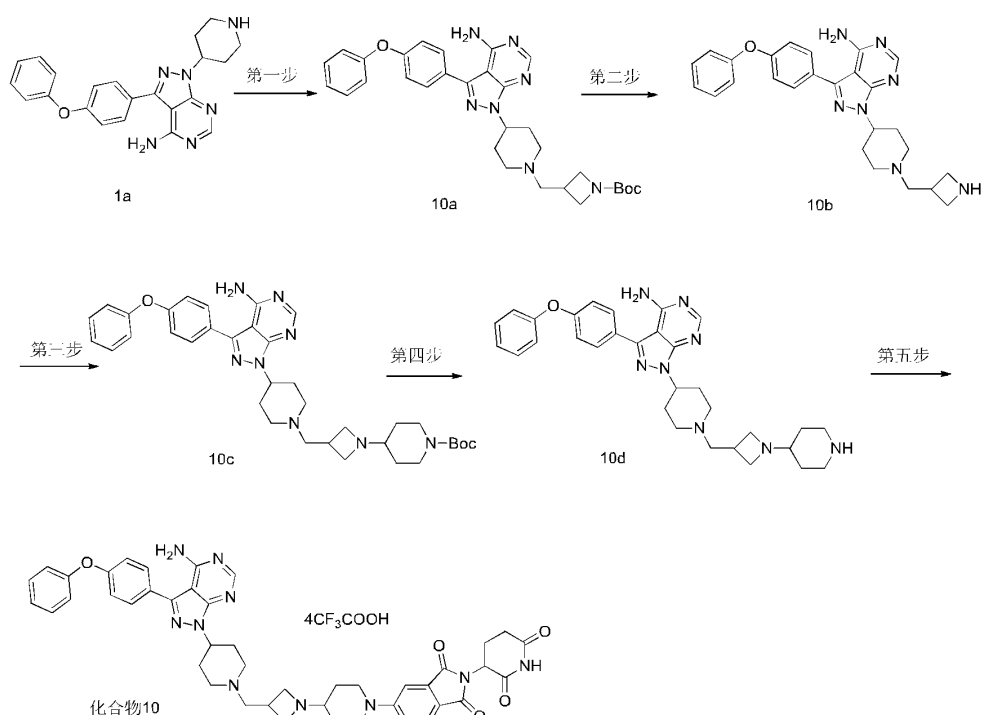
LCMS *m/z* = 412.3 [*M*/2 + 1]⁺。

实施例 10:

5-(4-(3-((4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)氮杂环丁-1-基)哌啶-1-基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮四三氟乙酸盐 (化合物 10)

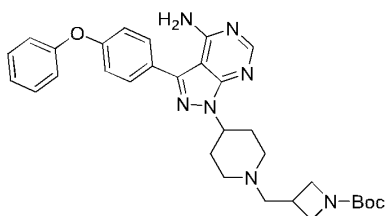
5-(4-(3-((4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl)methyl)azetidin-1-yl)piperidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione tetratrifluoroacetate





第一步：3-((4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (10a)

5 Tert-butyl 3-((4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl)methyl)azetidine-1-carboxylate

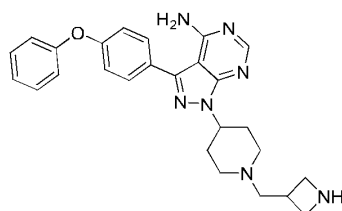


10 将 3-(4-苯氧基苯基)-1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (1a) (合成方法见 *J. Med. Chem.* **2015**, 58, 9625-9638) (0.5 g, 1.29 mmol) 溶于 15mLDME 中，室温下加入 3-乙酰基氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (0.31 g, 1.68 mmol)，于室温搅拌反应 0.5h 后加入三乙酰氧基硼氢化钠(0.68 g, 3.22 mmol)，室温搅拌过夜。向反应液中加入 50mL 水，水相用二氯甲烷萃取 (30 mL × 3)，合并有机相，有机相用水洗涤 (20 mL × 2)，无水硫酸钠干燥，浓缩，粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 100:1-20:1)，得到 3-((4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (10a) (0.65 g，产率：91%)。

LCMS $m/z = 556.4 [M+1]^+$ 。

第二步: 1-(1-(氮杂环丁-3-基甲基)哌啶-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (10b)

5 1-(1-(azetidin-3-ylmethyl)piperidin-4-yl)-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amine



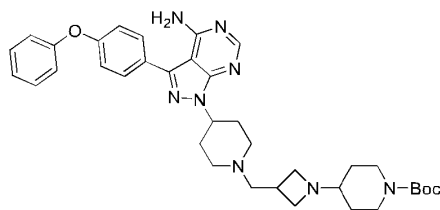
将 3-((4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (10a) (0.61 g, 1.17 mmol) 溶于 6mL 二氯甲烷中, 加入 2mL 三氟乙酸, 室温反应 2h。用 20mL 2 N 氢氧化钠水溶液调 pH 至 9-10, 水相用二氯甲烷萃取 (10 mL × 3), 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 得到 1-(1-(氮杂环丁-3-基甲基)哌啶-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (10b) (0.47 g, 产率: 89%)。

LCMS $m/z = 456.3 [M+1]^+$ 。

第三步: 4-(3-((4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)氮杂环丁-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (10c)

15 Tert-butyl

4-(3-((4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl)methyl)azetidin-1-yl)piperidine-1-carboxylate



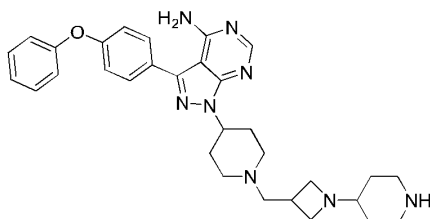
20 将 1-(1-(氮杂环丁-3-基甲基)哌啶-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (10b) (0.47 g, 1.03 mmol) 溶于 10mL 1,2-二氯乙烷中, 室温下加入 4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯 (0.27 g, 1.34 mmol), 加热到 50°C, 搅拌 1h 后降至室温。向反应液中加入三乙酰氧基硼氢化钠 (0.55 g, 2.58 mmol), 室温反应过夜。将反应液倒入 50mL 饱和碳酸氢钠溶液, 水相用乙酸乙酯萃取 (50 mL × 3), 合并有机相, 有机相用水洗涤 (50 mL × 2), 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 得到 4-(3-((4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)氮杂环丁-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (10c)。

啉-1-基)甲基)氮杂环丁-1-基)哌啉-1-甲酸叔丁酯 (10c) (0.31 g, 产率: 48%)。

LCMS $m/z = 639.8 [M+1]^+$ 。

第四步: 3-(4-苯氧基苯基)-1-(1-((1-(哌啉-4-基)氮杂环丁-3-基)甲基)哌啉-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (10d)

- 5 3-(4-phenoxyphenyl)-1-(1-((1-(piperidin-4-yl)azetidin-3-yl)methyl)piperidin-4-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amine

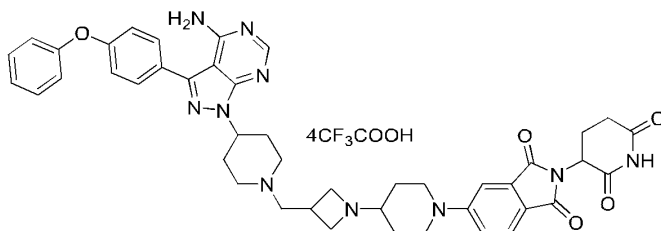


- 10 将 4-(3-((4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啉-1-基)甲基)氮杂环丁-1-基)哌啉-1-甲酸叔丁酯 (10c) (0.31 g, 0.49 mmol) 溶于 6mL 二氯甲烷中, 加入 2mL 三氟乙酸, 室温反应 2h。用 20mL 2 N 氢氧化钠水溶液调 pH 至 9-10, 水相用二氯甲烷萃取 (10 mL $\times$ 3), 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 得到 3-(4-苯氧基苯基)-1-(1-((1-(哌啉-4-基)氮杂环丁-3-基)甲基)哌啉-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (10d) (0.18 g, 产率: 65%)。

LCMS $m/z = 539.7 [M+1]^+$ 。

- 15 第五步: 5-(4-(3-((4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啉-1-基)甲基)氮杂环丁-1-基)哌啉-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮四三氟乙酸盐 (化合物 10)

- 20 5-(4-(3-((4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl)methyl)azetidin-1-yl)piperidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione tetratrifluoroacetate



将 3-(4-苯氧基苯基)-1-(1-((1-(哌啉-4-基)氮杂环丁-3-基)甲基)哌啉-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (10d) (0.18 g, 0.34 mmol) 溶于 5mL DMSO 中, 室温下加入 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮 (合成方法见 WO2017197056) (0.12 g, 0.37 mmol)

和 *N,N'*-二异丙基乙胺 (0.3 g, 2.3 mmol), 升温至 80℃ 反应 3h。将反应液倒入 20mL 水中, 水相用二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 10:1 萃取 (30 mL × 3), 合并有机相, 有机相用 50mL 水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品过 Pre-HPLC (仪器及制备柱: 采用 Glison GX-281 制备液相, 制备柱型号是 Sunfire C18, 5 μm, 内径×长度 = 30 mm×150 mm)。制备方法:

- 5 粗品用甲醇和二甲基亚砜溶解, 并用 0.45 μm 滤膜过滤, 制备成样品液。流动相体系: 乙腈/水 (含 0.1% TFA)。梯度洗脱方法: 乙腈由 5% 梯度洗脱 60% (洗脱时间 15 min), 冻干得到 5-(4-(3-((4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)氮杂环丁-1-基)哌啶-1-基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮四三氟乙酸盐 (化合物 10) (0.13 g, 产率: 48%)。

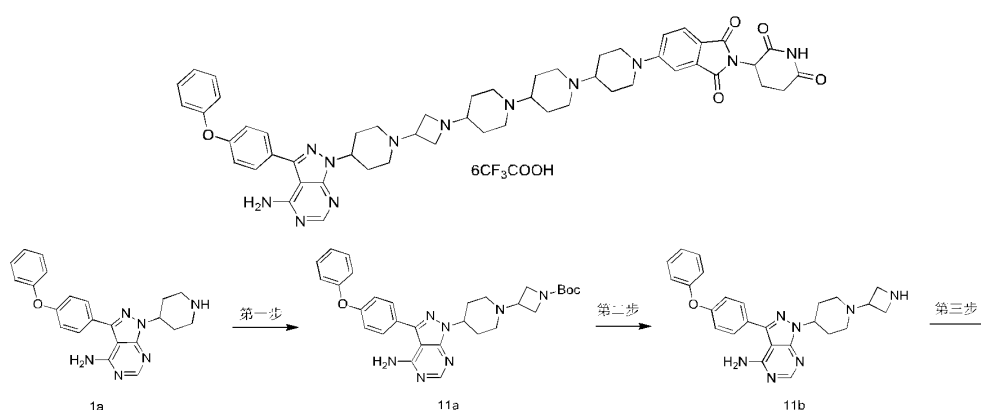
- 10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.06 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.72–7.54 (m, 3H), 7.48–7.39 (m, 3H), 7.33–7.31 (m, 1H), 7.24–7.09 (m, 5H), 5.10–5.05 (m, 3H), 4.25–4.08 (m, 7H), 3.70–3.38 (m, 6H), 3.01–2.89 (m, 3H), 2.69–2.39 (m, 4H), 2.22–2.19 (m, 2H), 2.10–1.89 (m, 3H), 1.41–1.39 (m, 2H)。

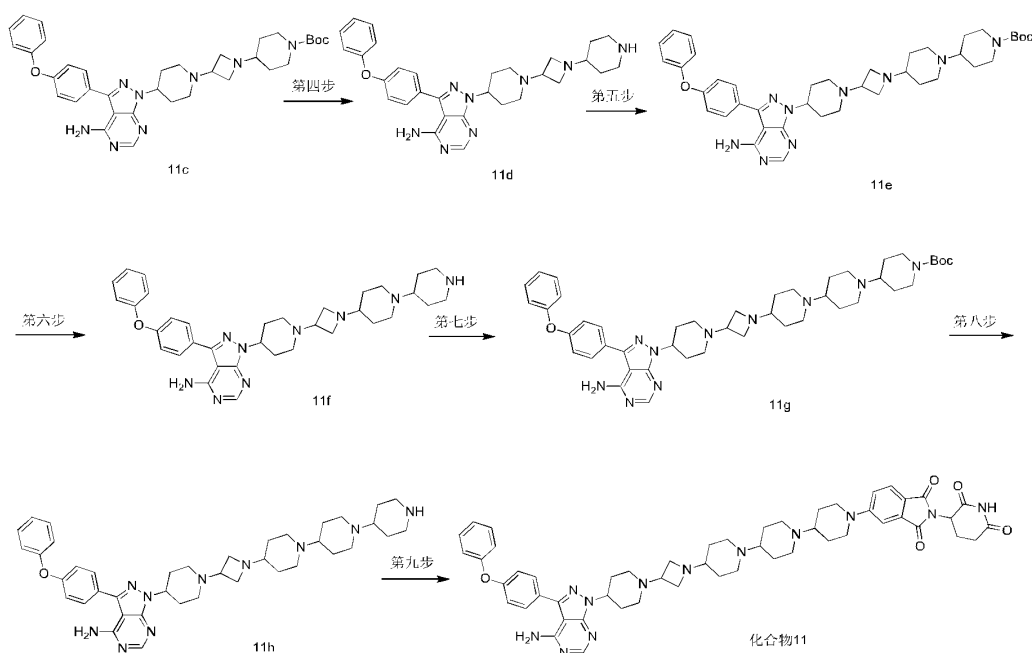
LCMS *m/z* = 398.3 [*M*/2 + 1]⁺。

15 实施例 11:

5-[4-[4-[4-[3-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]氮杂环丁-1-基]-1-哌啶基]-1-哌啶基]-2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮六三氟乙酸盐 (化合物 11)

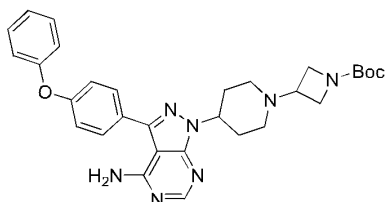
- 20 5-[4-[4-[4-[3-[4-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-1-piperidyl]azetidin-1-yl]-1-piperidyl]-1-piperidyl]-2-(2,6-dioxo-3-piperidyl)isoindoline-1,3-dione hexafluoroacetate





第一步：3-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (11a)

5 Tert-butyl 3-[4-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-1-piperidyl] azetidine-1-carboxylate

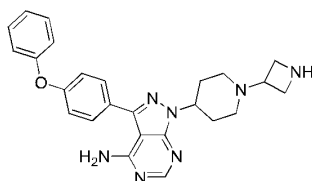


将 3-(4-苯氧基苯基)-1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (1a) (合成方法见 *J. Med. Chem.* **2015**, 58, 9625-9638) (0.500 g, 1.29 mmol) 溶解在 5mL 1,2-二氯乙烷中, 加入 3-氧代氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (0.266 g, 1.55 mmol) 和冰醋酸 (0.412 g, 6.86 mmol), 加完后于 65℃ 搅拌反应 3h, 再冷却至室温, 加入三乙氧基硼氢化钠 (0.548 g, 2.59 mmol), 加完后室温反应过夜。滴加饱和碳酸氢钠溶液调 pH 至 9-10, 减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 100:0-19:1), 得到 3-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (11a) (0.700 g, 产率: >99%)。

LCMS $m/z = 542.3 [M+1]^+$ 。

15 第二步：1-[1-(氮杂环丁-3-基)-4-哌啶基]-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (11b)

1-[1-(azetidin-3-yl)-4-piperidyl]-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amine



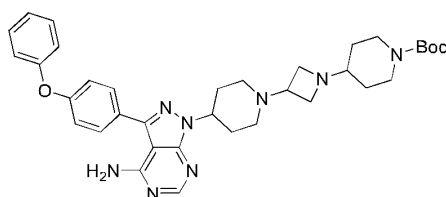
将 3-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (11a) (0.700 g, 1.29 mmol) 溶解在 2mL 二氯甲烷中, 加入 5mL 4 N 盐酸乙酸乙酯溶液, 室温搅拌 2h。反应液减压浓缩后残留物加入 20mL 二氯甲烷, 用饱和碳酸氢钠溶液调 pH 至 9-10, 分液, 有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得 1-[1-(氮杂环丁-3-基)-4-哌啶基]-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (11b) (0.410 g, 产率: 72%)。

LCMS $m/z = 442.2 [M+1]^+$ 。

第三步: 4-[3-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]氮杂环丁-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (11c)

Tert-butyl

4-[3-[4-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-1-piperidyl]azetidin-1-yl]piperidine-1-carboxylate



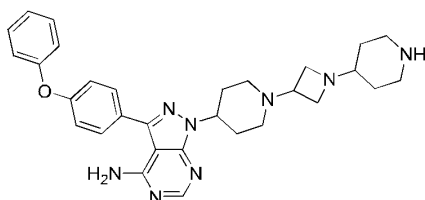
将 1-[1-(氮杂环丁-3-基)-4-哌啶基]-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (11b) (0.410 g, 0.929 mmol) 溶解在 5mL 1,2-二氯乙烷中, 加入 4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯 (0.222 g, 1.11 mmol) 和冰醋酸 (0.296 g, 4.92 mmol), 加完后于 65°C 搅拌反应 3h, 再冷却至室温, 加入三乙氧基硼氢化钠 (0.394 g, 1.86 mmol), 加完后室温反应过夜。滴加饱和碳酸氢钠溶液调 pH 至 9-10, 减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 100:0-19:1), 得到 4-[3-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]氮杂环丁-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (11c) (0.380 g, 产率: 66%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.35 (s, 1H), 7.67–7.61 (m, 2H), 7.43–7.35 (m, 2H), 7.21–7.12 (m, 3H), 7.11–7.05 (m, 2H), 5.56 (br, 2H), 4.82–4.72 (m, 1H), 4.07–3.93 (m, 2H), 3.72–3.55 (m, 2H), 3.15–2.87 (m, 5H), 2.81 (t, 2H), 2.49–2.35 (m, 2H), 2.17–1.97 (m, 5H), 1.75–1.67 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.35–1.25 (m, 2H)。

第四步: 3-(4-苯氧基苯基)-1-[1-[1-(4-哌啶基)氮杂环丁-3-基]-4-哌啶基]吡唑并[3,4-d]

嘧啶-4-胺 (11d)

3-(4-phenoxyphenyl)-1-[1-[1-(4-piperidyl)azetidin-3-yl]-4-piperidyl]pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amine



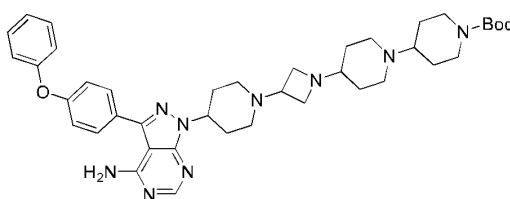
- 5 将 4-[3-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]氮杂环丁-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (11c) (0.380 g, 0.608 mmol) 溶解在 2mL 二氯甲烷中, 加入 5mL 4 N 盐酸乙酸乙酯溶液, 室温搅拌 2h。反应液减压浓缩后残留物加入 20mL 二氯甲烷, 用饱和碳酸氢钠溶液调 pH 至 9-10, 分液, 有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得 3-(4-苯氧基苯基)-1-[1-[1-(4-哌啶基)氮杂环丁-3-基]-4-哌啶基]吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (11d) (0.256 g, 产率: 80%)。

LCMS $m/z = 263.3 [M/2 + 1]^+$ 。

第五步: 4-[4-[3-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]氮杂环丁-1-基]-1-哌啶基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (11e)

Tert-butyl

- 15 4-[4-[3-[4-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-1-piperidyl]azetidin-1-yl]-1-piperidyl]piperidine-1-carboxylate

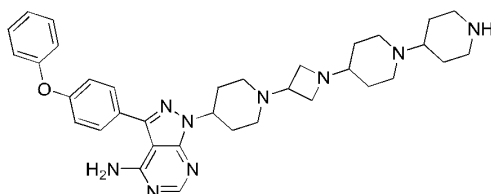


- 20 将 3-(4-苯氧基苯基)-1-[1-[1-(4-哌啶基)氮杂环丁-3-基]-4-哌啶基]吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (11d) (0.256 g, 0.488 mmol) 溶解在 3mL 1,2-二氯乙烷中, 加入 4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯 (0.117 g, 0.585 mmol) 和冰醋酸 (0.155 g, 2.59 mmol), 加完后于 65°C 搅拌反应 3h, 再冷却至室温, 加入三乙氧基硼氢化钠 (0.207 g, 0.976 mmol), 加完后室温反应过夜。滴加饱和碳酸氢钠溶液调 pH 至 9-10, 减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 100:0-19:1), 得到 4-[4-[3-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]氮杂环丁-1-基]-1-哌啶基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (11e) (0.244 g, 产率: 71%)。

LCMS $m/z = 708.5 [M+1]^+$ 。

第六步：3-(4-苯氧基苯基)-1-[1-[1-[1-(4-哌啶基)-4-哌啶基]氮杂环丁-3-基]-4-哌啶基]吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (11f)

3-(4-phenoxyphenyl)-1-[1-[1-[1-(4-piperidyl)-4-piperidyl]azetidin-3-yl]-4-piperidyl]pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amine

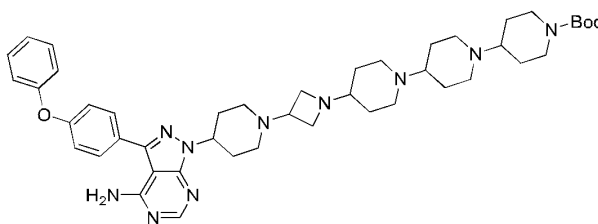


将 4-[4-[3-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]氮杂环丁-1-基]-1-哌啶基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (11e) (0.244 g, 0.345 mmol) 溶解在 2mL 二氯甲烷中，加入 5mL 4 N 盐酸乙酸乙酯溶液，室温搅拌 2h。反应液减压浓缩后残留物加入 20mL 二氯甲烷，用饱和碳酸氢钠溶液调 pH 至 9-10，分液，水层用 100mL 二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 10:1 萃取，合并有机层，无水硫酸钠干燥，减压浓缩得 3-(4-苯氧基苯基)-1-[1-[1-[1-(4-哌啶基)-4-哌啶基]氮杂环丁-3-基]-4-哌啶基]吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (11f) (0.209 g, 产率：>99%)。

LCMS $m/z = 304.8 [M/2 + 1]^+$ 。

第七步：4-[4-[3-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]氮杂环丁-1-基]-1-哌啶基]-1-哌啶基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (11g)

Tert-butyl 4-[4-[3-[4-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-1-piperidyl]azetidin-1-yl]-1-piperidyl]-1-piperidyl]piperidine-1-carboxylate



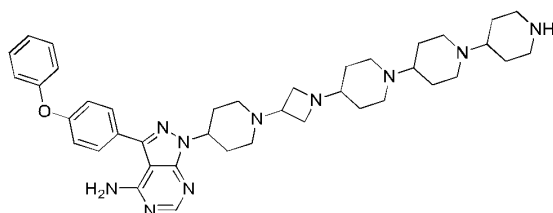
将 3-(4-苯氧基苯基)-1-[1-[1-[1-(4-哌啶基)-4-哌啶基]氮杂环丁-3-基]-4-哌啶基]吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (11f) (0.208 g, 0.342 mmol) 溶解在 3mL 1,2-二氯乙烷中，加入 4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯 (0.102 g, 0.513 mmol) 和冰醋酸 (0.109 g, 1.81 mmol)，加完后于 65℃ 搅拌反应 3h，再冷却至室温，加入三乙酰氧基硼氢化钠 (0.145 g, 0.684 mmol)，加完后室温反应过夜。滴加饱和碳酸氢钠溶液调节 pH 至 9-10，减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱

分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 100:0-7:3), 得到 4-[4-[4-[3-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]氮杂环丁-1-基]-1-哌啶基]-4-哌啶基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (11g) (0.152 g, 产率: 56%)。

LCMS $m/z = 396.3 [M/2 + 1]^+$ 。

- 5 第八步: 3-(4-苯氧基苯基)-1-[1-[1-[1-[1-(4-哌啶基)-4-哌啶基]-4-哌啶基]氮杂环丁-3-基]-4-哌啶基]吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (11h)

3-(4-phenoxyphenyl)-1-[1-[1-[1-[1-(4-piperidyl)-4-piperidyl]-4-piperidyl]azetidin-3-yl]-4-piperidyl]pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amine

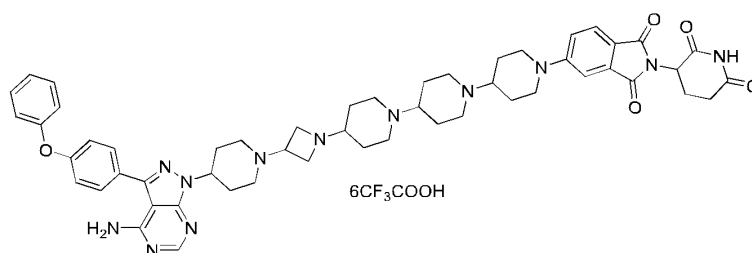


- 10 将 4-[4-[4-[3-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]氮杂环丁-1-基]-1-哌啶基]-4-哌啶基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (11g) (0.152 g, 0.192 mmol) 溶解在 2mL 二氯甲烷中, 加入 5mL 4 N 盐酸乙酸乙酯溶液, 室温搅拌 2h。反应液减压浓缩后残留物加入 20mL 二氯甲烷, 用饱和碳酸氢钠溶液调 pH 至 9-10, 分液, 水层用 100mL 二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 10:1 萃取, 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得 3-(4-苯氧基苯基)-1-[1-[1-[1-[1-(4-哌啶基)-4-哌啶基]-4-哌啶基]氮杂环丁-3-基]-4-哌啶基]吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (11h) (0.133 g, 产率: >99%)。

LCMS $m/z = 346.4 [M/2 + 1]^+$ 。

- 20 第九步: 5-[4-[4-[4-[3-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]氮杂环丁-1-基]-1-哌啶基]-4-哌啶基]-2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮六三氟乙酸盐 (化合物 11)

5-[4-[4-[4-[3-[4-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-1-piperidyl]azetidin-1-yl]-1-piperidyl]-1-piperidyl]-2-(2,6-dioxo-3-piperidyl)isoindoline-1,3-dione hexafluoroacetate



将 3-(4-苯氧基苯基)-1-[1-[1-[1-[1-(4-哌啶基)-4-哌啶基]-4-哌啶基]氮杂环丁-3-基]-4-哌啶基]吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (11h) (0.130 g, 0.188 mmol) 溶解在 2mL 二甲亚砜中, 加入 2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮 (合成方法见 WO2017197056) (0.0676 g, 0.245 mmol) 和二异丙基乙基胺 (0.122 g, 0.941 mmol), 加完后于 90℃ 搅拌反应 2h。

5 冷却至室温, 慢慢滴加 10mL 水, 过滤, 滤饼用 20mL 二氯甲烷溶解, 再用 5mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 分液, 有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后粗品过 Pre-HPLC (仪器及制备柱: 采用 Glison GX-281 制备液相, 制备柱型号是 Sunfire C18, 5 μ m, 内径 $\times$ 长度 = 30 mm $\times$ 150 mm)。制备方法: 粗品用甲醇和二甲亚砜溶解, 并用 0.45 μ m 滤膜过滤, 制备成样品液。流动相体系: 乙腈/水 (含 0.1% TFA)。梯度洗脱方法: 乙腈由 5% 梯度洗脱

10 60% (洗脱时间 15 min), 冻干得到 5-[4-[4-[4-[3-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]氮杂环丁-1-基]-1-哌啶基]-1-哌啶基]-1-哌啶基]-2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮六三氟乙酸盐 (化合物 11) (0.013 g, 产率: 4%)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.06 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.78–7.62 (m, 4H), 7.47–7.40 (m, 2H), 7.36–7.28 (m, 1H), 7.26–7.06 (m, 5H), 5.08 (dd, 1H), 4.89–4.78 (m, 1H),

15 4.31–4.10 (m, 5H), 4.04–3.88 (m, 4H), 3.68–3.45 (m, 6H), 3.07–2.81 (m, 6H), 2.65–2.53 (m, 2H), 2.41–1.82 (m, 12H), 1.76–1.48 (m, 5H), 1.32–1.21 (m, 4H)。

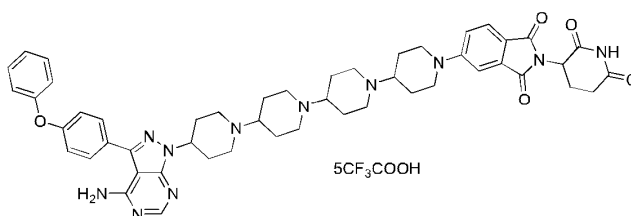
LCMS m/z = 474.4 $[\text{M}/2 + 1]^+$ 。

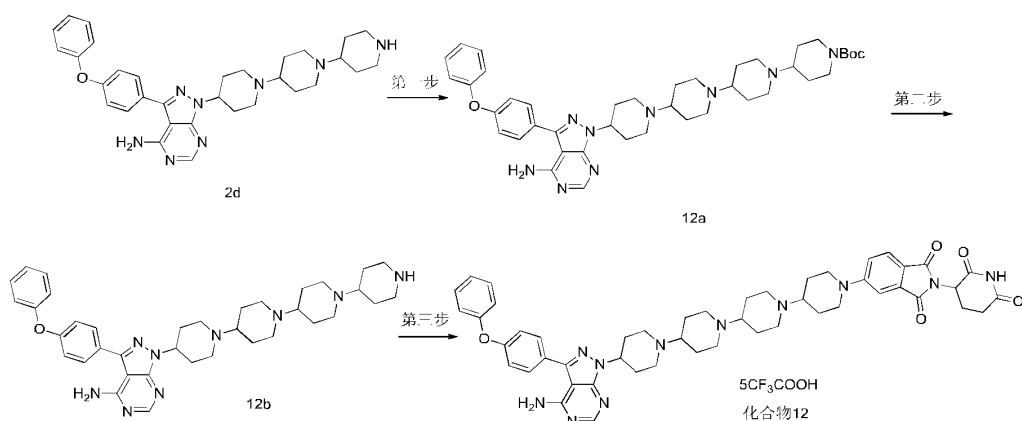
实施例 12:

5-[4-[4-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]-1-哌啶基]-1-哌啶基]-1-哌啶基]-2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮五三氟乙酸盐 (化合物 12)

20

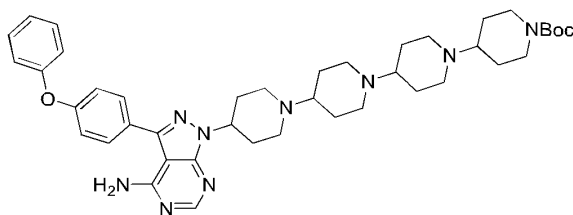
5-[4-[4-[4-[4-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-1-piperidyl]-1-piperidyl]-1-piperidyl]-1-piperidyl]-2-(2,6-dioxo-3-piperidyl)isoindoline-1,3-dione pentatrifluoroacetate





第一步：4-[4-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]-1-哌啶基]-1-哌啶基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (12a)

5 Tert-butyl 4-[4-[4-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-1-piperidyl]-1-piperidyl]-1-piperidyl]piperidine-1-carboxylate

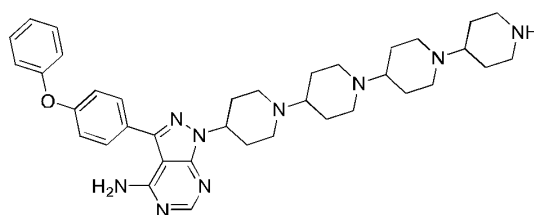


将 3-(4-苯氧基苯基)-1-[1-[1-(4-哌啶基)-4-哌啶基]-4-哌啶基]吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (2d) (0.8 g, 1.45 mmol) 溶解在 20mL 1,2-二氯乙烷中, 加入 *N*-叔丁氧羰基-4-哌啶酮 (0.9 g, 4.51 mmol), 再加入醋酸 (0.4 g, 6.67 mmol) 和无水硫酸钠 (1 g), 加完后 85°C 反应 3h, 冷却至室温, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (2 g, 9.43 mmol), 室温反应过夜。滴加饱和碳酸氢钠溶液调 pH 至 9-10, 有机层无水硫酸钠干燥后, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析分离提纯 (DCM/MeOH (v/v) = 50/1-5/1), 得 4-[4-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]-1-哌啶基]-1-哌啶基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (12a) (0.7 g, 产率: 70%)。

15 LCMS $m/z = 736.5 [M+1]^+$ 。

第二步：3-(4-苯氧基苯基)-1-[1-[1-[1-(4-哌啶基)-4-哌啶基]-4-哌啶基]-4-哌啶基]吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (12b)

3-(4-phenoxyphenyl)-1-[1-[1-[1-(4-piperidyl)-4-piperidyl]-4-piperidyl]-4-piperidyl]pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amine

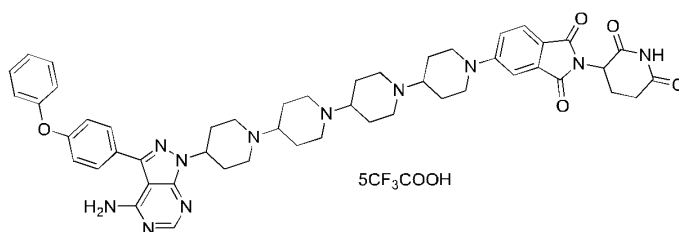


将 4-[4-[4-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]-1-哌啶基]-1-哌啶基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (12a) (0.7 g, 0.95 mmol) 溶于 5mL 二氯甲烷中, 加入 5mL 三氟乙酸, 室温搅拌过夜。减压除去溶剂, 加入 20mL 二氯甲烷和 2mL 乙醇, 用饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 水相再用 20mL 二氯甲烷和 2mL 乙醇萃取, 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得 3-(4-苯氧基苯基)-1-[1-[1-[1-(4-哌啶基)-4-哌啶基]-4-哌啶基]-4-哌啶基]吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (12b) (0.60 g, 产率: 99%)。

LCMS $m/z = 636.3 [M+1]^+$ 。

第三步: 5-[4-[4-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]-1-哌啶基]-1-哌啶基]-2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮五三氟乙酸盐 (化合物 12)

5-[4-[4-[4-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-1-piperidyl]-1-piperidyl]-1-piperidyl]-2-(2,6-dioxo-3-piperidyl)isoindoline-1,3-dione pentatrifluoroacetate



将 3-(4-苯氧基苯基)-1-[1-[1-[1-(4-哌啶基)-4-哌啶基]-4-哌啶基]-4-哌啶基]吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (12b) (0.25 g, 0.39 mmol)、2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮 (合成方法见 WO2017197056) (0.11 g, 0.39 mmol) 和三乙胺 (0.12 g, 1.2 mmol) 溶于 3mL DMSO 中, 升温至 90℃ 搅拌 12h。冷却至室温, 加入 10mL 水, 过滤, 滤饼过 Pre-HPLC (仪器及制备柱: 采用 Glison GX-281 制备液相, 制备柱型号是 Sunfire C18, 5 μ m, 内径 $\times$ 长度 = 30 mm $\times$ 150 mm)。制备方法: 粗品用甲醇和二甲基亚砷溶解, 并用 0.45 μ m 滤膜过滤, 制备成样品液。流动相体系: 乙腈/水 (含 0.1% TFA)。梯度洗脱方法: 乙腈由 5% 梯度洗脱 60% (洗脱时间 15 min), 冻干得到 5-[4-[4-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]-1-哌啶基]-1-哌啶基]-2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)异吲

咪啉-1,3-二酮五三氟乙酸盐 (化合物 12) (0.15 g, 产率: 28%)。

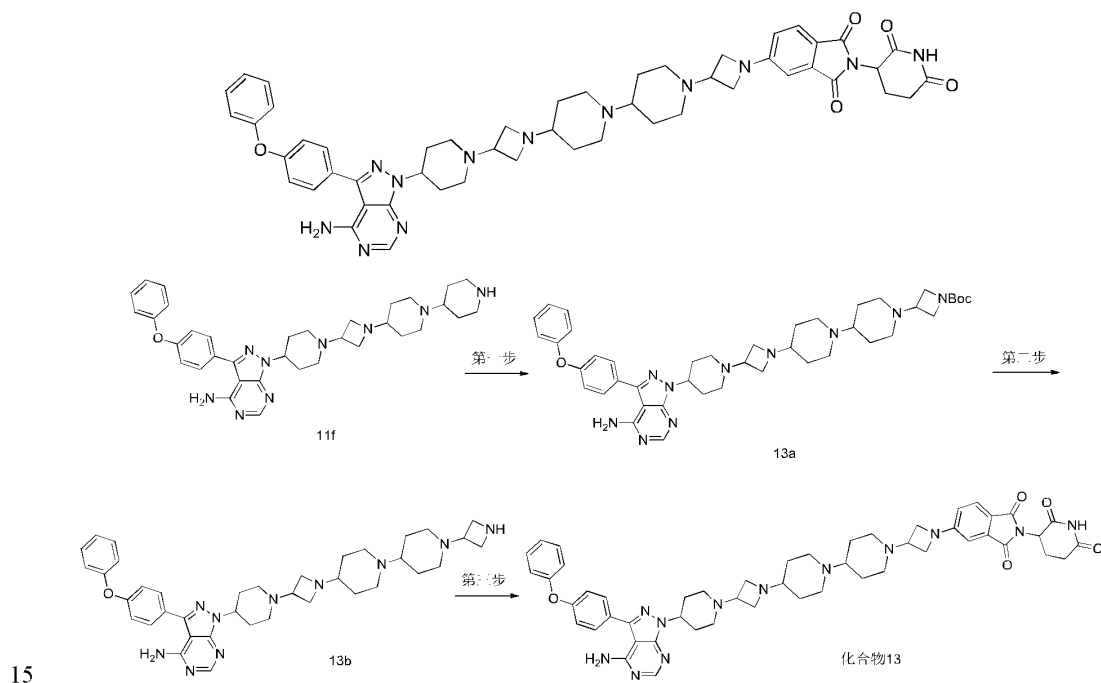
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.07 (s, 1H), 10.05 (br, 2H), 8.33 (s, 1H), 7.75 – 7.62 (m, 3H), 7.48 – 7.39 (m, 3H), 7.35 – 7.29 (m, 1H), 7.24 – 7.10 (m, 5H), 5.27 – 5.04 (m, 3H), 5.04 – 4.35 (br, 5H), 4.30 – 4.20 (m, 2H), 3.73 – 3.43 (m, 8H), 3.13 – 2.84 (m, 6H), 2.64 – 2.54 (m, 2H), 2.40 – 2.17 (m, 6H), 2.15 – 1.87 (m, 7H), 1.77 – 1.60 (m, 2H)。

LCMS m/z = 892.4 $[\text{M}+1]^+$ 。

实施例 13:

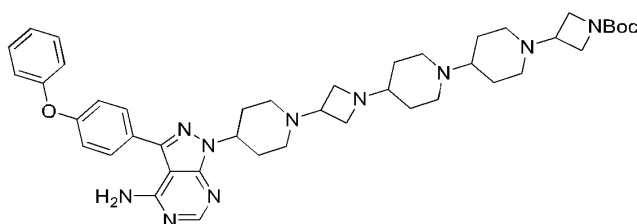
5-[3-[4-[4-[3-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]氮杂环丁-1-基]-1-哌啶基]-1-哌啶基]氮杂环丁-1-基]-2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)异咪唑啉-1,3-二酮
(化合物 13)

5-[3-[4-[4-[3-[4-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-1-piperidyl]azetidin-1-yl]-1-piperidyl]-1-piperidyl]azetidin-1-yl]-2-(2,6-dioxo-3-piperidyl)isoindoline-1,3-dione



第一步: 3-[4-[4-[3-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]氮杂环丁-1-基]-1-哌啶基]-1-哌啶基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 (13a)

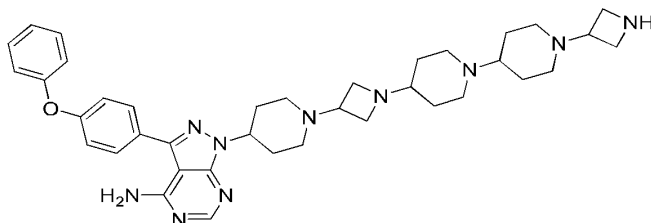
Tert-butyl 3-[4-[4-[3-[4-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-1-piperidyl]azetidin-1-yl]-1-piperidyl]-1-piperidyl]azetidine-1-carboxylate



在 50mL 反应瓶中依次加入 3-(4-苯氧基苯基)-1-[1-[1-[1-(4-哌啶基)-4-哌啶基]氮杂环丁-3-基]-4-哌啶基]吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (11f) (420 mg, 0.69 mmol)、乙酸 (41.4 mg, 0.69 mmol)、3-氧代氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 (118 mg, 0.69 mmol)、三乙酰氧基硼氢化钠 (292.5 mg, 1.38 mmol) 和二氯甲烷 (20 mL), 加完后在室温下搅拌反应 3 h。将反应液抽滤, 滤液用饱和碳酸氢钠溶液 (8 mL) 洗涤, 分液后有机层用无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩, 得到 3-[4-[4-[3-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]氮杂环丁-1-基]-1-哌啶基]-1-哌啶基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 (13a) (350 mg, 产率: 67%)。

10 第二步：1-[1-[1-[1-[1-(氮杂环丁-3-基)-4-哌啶基]-4-哌啶基]氮杂环丁-3-基]-4-哌啶基]-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (13b)

1-[1-[1-[1-[1-(azetidin-3-yl)-4-piperidyl]-4-piperidyl]azetidin-3-yl]-4-piperidyl]-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amine

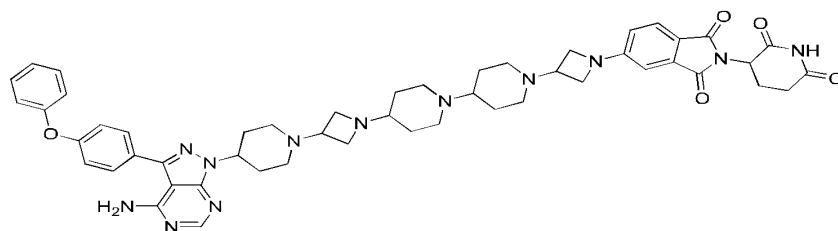


15 将 3-[4-[4-[3-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]氮杂环丁-1-基]-1-哌啶基]-1-哌啶基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 (13a) (350 mg, 0.46mmol) 溶于 8mL 的 4 N 盐酸乙酸乙酯溶液中并加入 5mL 的甲醇, 室温反应 2h。将反应液直接浓缩, 然后反应体系用乙酸乙酯 (30 mL) 稀释, 用饱和碳酸氢钠溶液 (10 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (5 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到

20 1-[1-[1-[1-[1-(氮杂环丁-3-基)-4-哌啶基]-4-哌啶基]氮杂环丁-3-基]-4-哌啶基]-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (13b) (180 mg, 产率: 59%)。

第三步: 5-[3-[4-[4-[3-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]氮杂环丁-1-基]-1-哌啶基]-1-哌啶基]氮杂环丁-1-基]-2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 13)

5-[3-[4-[4-[3-[4-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-1-piperidyl]azetidin-1-yl]-1-piperidyl]-1-piperidyl]azetidin-1-yl]-2-(2,6-dioxo-3-piperidyl)isoindoline-1,3-dione



- 5 将 1-[1-[1-[1-[1-(氮杂环丁-3-基)-4-哌啶基]-4-哌啶基]氮杂环丁-3-基]-4-哌啶基]-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (13b) (180 mg, 0.27 mmol) 溶于 DMSO (20 mL) 中, 室温下加入 2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮 (合成方法见 WO2017197056) (74.5 mg, 0.27 mmol) 和 DIPEA (174.4 mg, 1.35 mmol), 于 90℃ 搅拌反应 2h。向反应液中加入 50mL 水, 水相用乙酸乙酯萃取 (50 mL × 3), 合并有机相, 有机相用水洗涤 (20 mL × 2), 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 100:1-20:1), 得到粗品。粗品过 Pre-HPLC (仪器及制备柱: 采用 Glison GX-281 制备液相, 制备柱型号是 Sunfire C18, 5 μm, 内径×长度 = 30 mm×150 mm)。制备方法: 粗品用甲醇和二甲亚砜溶解, 并用 0.45 μm 滤膜过滤, 制备成样品液。流动相体系: 乙腈/水 (含 0.1% TFA)。梯度洗脱方法: 乙腈由 5% 梯度洗脱 60% (洗脱时间 15 min), 制备产品经碱
- 10 化浓缩得到 5-[3-[4-[4-[3-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]氮杂环丁-1-基]-1-哌啶基]-1-哌啶基]氮杂环丁-1-基]-2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 13) (63 mg, 产率: 25%)。

- ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.37 (s, 1H), 7.74 – 7.49 (m, 4H), 7.43 – 7.34 (m, 2H), 7.18 – 7.13 (m, 3H), 7.09 – 7.04 (m, 2H), 6.77 (d, 1H), 6.51 (dd, 1H), 5.67 (br, 2H), 5.01 – 4.88 (m, 2H), 4.34 – 4.20 (m, 1H), 4.08 (t, 2H), 3.90 – 3.82 (m, 2H), 3.58 – 3.50 (m, 2H), 3.38 – 3.30 (m, 1H), 3.13 – 3.05 (m, 1H), 3.00 – 2.70 (m, 11H), 2.46 (t, 2H), 2.38 – 2.29 (m, 2H), 2.19 – 2.14 (m, 2H), 1.94 – 1.86 (m, 6H), 1.81 – 1.74 (m, 2H), 1.67-1.59 (m, 2H), 1.44 – 1.39 (m, 2H), 0.99 – 0.90 (m, 2H)。
- 20 LCMS m/z = 460.4 [M/2 + 1]⁺。

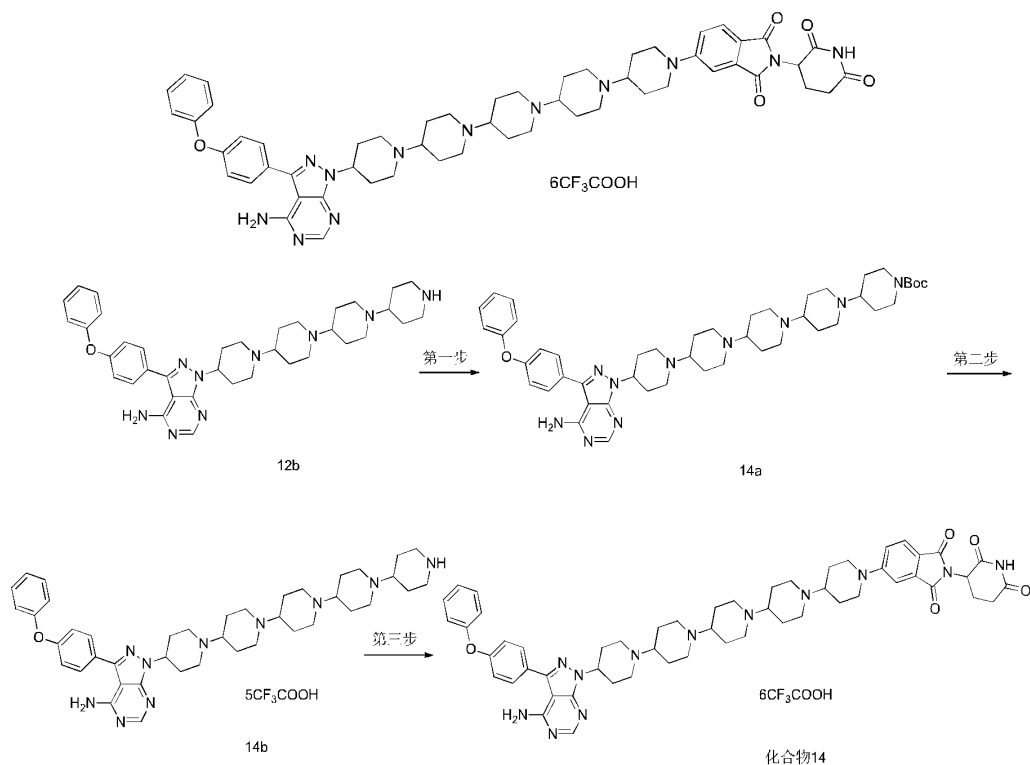
25 实施例 14

5-[4-[4-[4-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]-1-哌啶基]-1-哌啶基]-1-哌啶基]-2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮六三氟乙

酸盐 (化合物 14)

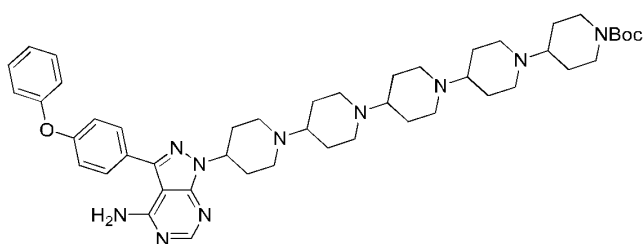
5-[4-[4-[4-[4-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-1-piperidyl]-1-piperidyl]-1-piperidyl]-1-piperidyl]-2-(2,6-dioxo-3-piperidyl)isoindoline-1,3-dione hexafluoroacetate

5



第一步: 4-[4-[4-[4-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]-1-哌啶基]-1-哌啶基]-1-哌啶基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (14a)

10 Tert-butyl 4-[4-[4-[4-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-1-piperidyl]-1-piperidyl]-1-piperidyl]-1-piperidyl]piperidine-1-carboxylate



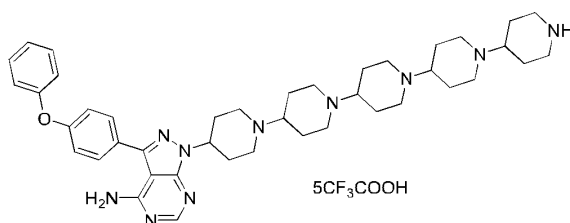
将 3-(4-苯氧基苯基)-1-[1-[1-[1-(4-哌啶基)-4-哌啶基]-4-哌啶基]-4-哌啶基]吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (12b) (0.3 g, 0.47 mmol) 溶解在 20mL 1,2-二氯乙烷中, 加入 *N*-叔丁氧羰基-4-哌啶酮(0.28 g, 1.42 mmol), 再加入醋酸 (0.14 g, 2.36 mmol) 和 0.5 克无水硫酸钠,

加完后升温至 85℃反应 3h, 冷却至室温, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (0.5 g, 2.36 mmol), 室温反应过夜。滴加饱和碳酸氢钠水溶液调 pH 至 9-10, 有机层用无水硫酸钠干燥后, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析分离提纯 (DCM/MeOH (v/v) = 50/1-5/1), 得 4-[4-[4-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]-1-哌啶基]-1-哌啶基]-1-哌啶基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (14a) (0.13 g, 产率: 33%)。

LCMS $m/z = 819.5 [M+1]^+$ 。

第二步: 3-(4-苯氧基苯基)-1-[1-[1-[1-[1-(4-哌啶基)-4-哌啶基]-4-哌啶基]-4-哌啶基]-4-哌啶基]吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺五三氟乙酸盐 (14b)

3-(4-phenoxyphenyl)-1-[1-[1-[1-[1-(4-piperidyl)-4-piperidyl]-4-piperidyl]-4-piperidyl]-4-piperidyl]pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amine pentatrifluoroacetate

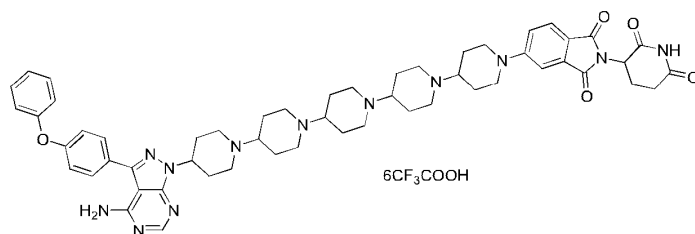


将 4-[4-[4-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]-1-哌啶基]-1-哌啶基]-1-哌啶基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (14a) (0.13 g, 0.16 mmol) 溶于 2mLDCM 中, 加入 2mL 三氟乙酸, 加毕, 室温搅拌过夜。减压除去溶剂, 粗品直接用于下一步。

LCMS $m/z = 719.5 [M+1]^+$ 。

第三步: 5-[4-[4-[4-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]-1-哌啶基]-1-哌啶基]-1-哌啶基]-2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮六三氟乙酸盐 (化合物 14)

5-[4-[4-[4-[4-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-1-piperidyl]-1-piperidyl]-1-piperidyl]-1-piperidyl]-2-(2,6-dioxo-3-piperidyl)isoindoline-1,3-dione hexatrifluoroacetate



将 3-(4-苯氧基苯基)-1-[1-[1-[1-[1-(4-哌啶基)-4-哌啶基]-4-哌啶基]-4-哌啶基]-4-哌啶基]吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺五三氟乙酸盐 (14b) (0.20 g, 0.16 mmol)、2-(2,6-二氧化哌啶-3-

基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮 (合成方法见 WO2017197056) (0.05 g, 0.17 mmol) 和三乙胺 (0.12 g, 1.2 mmol) 溶于 3mL DMSO 中, 升温至 120℃ 搅拌 6 h。冷却至室温, 加入 10mL 水, 过滤, 滤饼过 Pre-HPLC (仪器及制备柱: 采用 Glison GX-281 制备液相, 制备柱型号是 Sunfire C18, 5 μ m, 内径 $\times$ 长度 = 30 mm $\times$ 150 mm)。制备方法: 粗品用甲醇和二甲

5 亚砷溶解, 并用 0.45 μ m 滤膜过滤, 制备成样品液。流动相体系: 乙腈/水 (含 0.1% TFA)。梯度洗脱方法: 乙腈由浓度 (v/v, 下同) 5% 梯度洗脱至浓度 60% (洗脱时间 15 min), 冻干得到 5-[4-[4-[4-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]-1-哌啶基]-1-哌啶基]-2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮六三氟乙酸盐 (化合物 14) (0.06 g, 产率: 25%)。

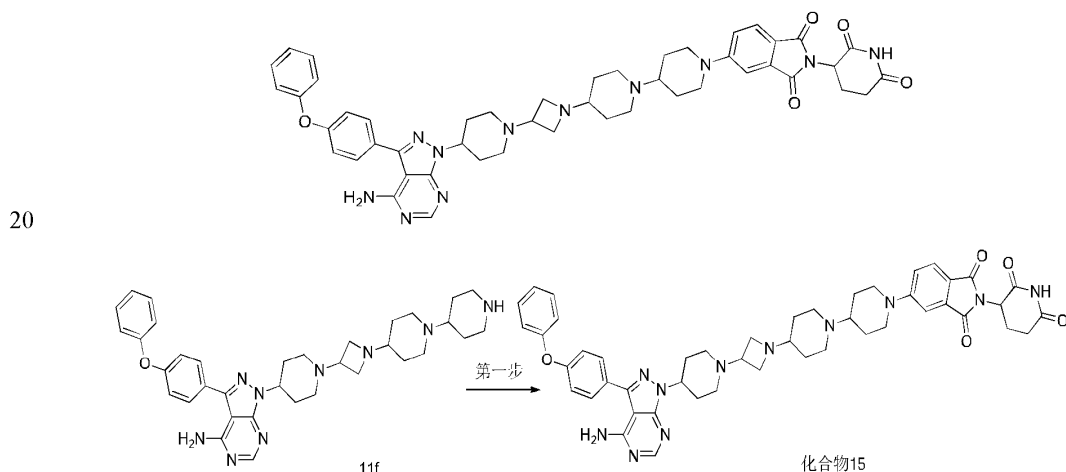
10 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.06 (s, 1H), 10.01 (br, 2H), 8.32 (s, 1H), 7.74 – 7.62 (m, 3H), 7.48 – 7.40 (m, 3H), 7.35 – 7.28 (m, 1H), 7.24 – 7.10 (m, 5H), 5.24 – 4.92 (m, 3H), 4.60 – 4.17 (m, 9H), 3.75 – 3.45 (m, 11H), 3.13 – 2.85 (m, 8H), 2.67 – 2.56 (m, 2H), 2.40 – 2.20 (m, 7H), 2.14 – 1.88 (m, 8H), 1.77 – 1.57 (m, 2H)。

LCMS m/z = 975.5 $[\text{M}+1]^+$ 。

15 实施例 15:

5-[4-[4-[3-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]氮杂环丁-1-基]-1-哌啶基]-1-哌啶基]-2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)异二氢吲哚-1,3-二酮 (化合物 15)

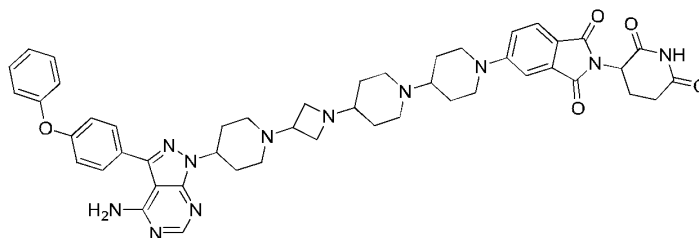
5-[4-[4-[3-[4-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-1-piperidyl]azetidin-1-yl]-1-piperidyl]-1-piperidyl]-2-(2,6-dioxo-3-piperidyl)isoindoline-1,3-dione



第一步: 5-[4-[4-[3-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]氮杂环丁-1-基]-1-哌啶基]-1-哌啶基]-2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)异二氢吲哚-1,3-二酮 (化合物

15)

5-[4-[4-[3-[4-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-1-piperidyl]azetidin-1-yl]-1-piperidyl]-1-piperidyl]-2-(2,6-dioxo-3-piperidyl)isoindoline-1,3-dione



- 5 将 3-(4-苯氧基苯基)-1-[1-[1-[1-(4-哌啶基)-4-哌啶基]氮杂环丁-3-基]-4-哌啶基]吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (11f) (164 mg, 0.27 mmol) 溶于 20mL DMSO 中, 室温下加入 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮 (合成方法见 WO2017197056) (74.5 mg, 0.27 mmol) 和 DIPEA (174.4 mg, 1.35 mmol), 于 90℃ 搅拌反应 2h。向反应液中加入 50mL 水, 水相用乙酸乙酯萃取 (50 mL × 3), 合并有机相, 有机相用水洗涤 (20 mL × 2), 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 100:1-20:1), 得到粗品。粗品过 Pre-HPLC (仪器及制备柱: 采用 Glison GX-281 制备液相, 制备柱型号是 Sunfire C18, 5 μm, 内径×长度 = 30 mm×150 mm)。制备方法: 粗品用甲醇和二甲基亚砜溶解, 并用 0.45 μm 滤膜过滤, 制备成样品液。流动相体系: 乙腈/水 (含 0.1% TFA)。梯度洗脱方法: 乙腈由浓度 5% 梯度洗脱至浓度 60% (洗脱时间 15 min), 制备产品经碱化
- 10 浓缩得到 5-[4-[4-[3-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]氮杂环丁-1-基]-1-哌啶基]-1-哌啶基]-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异二氢吲哚-1,3-二酮 (化合物 15) (58 mg, 产率: 25%)。

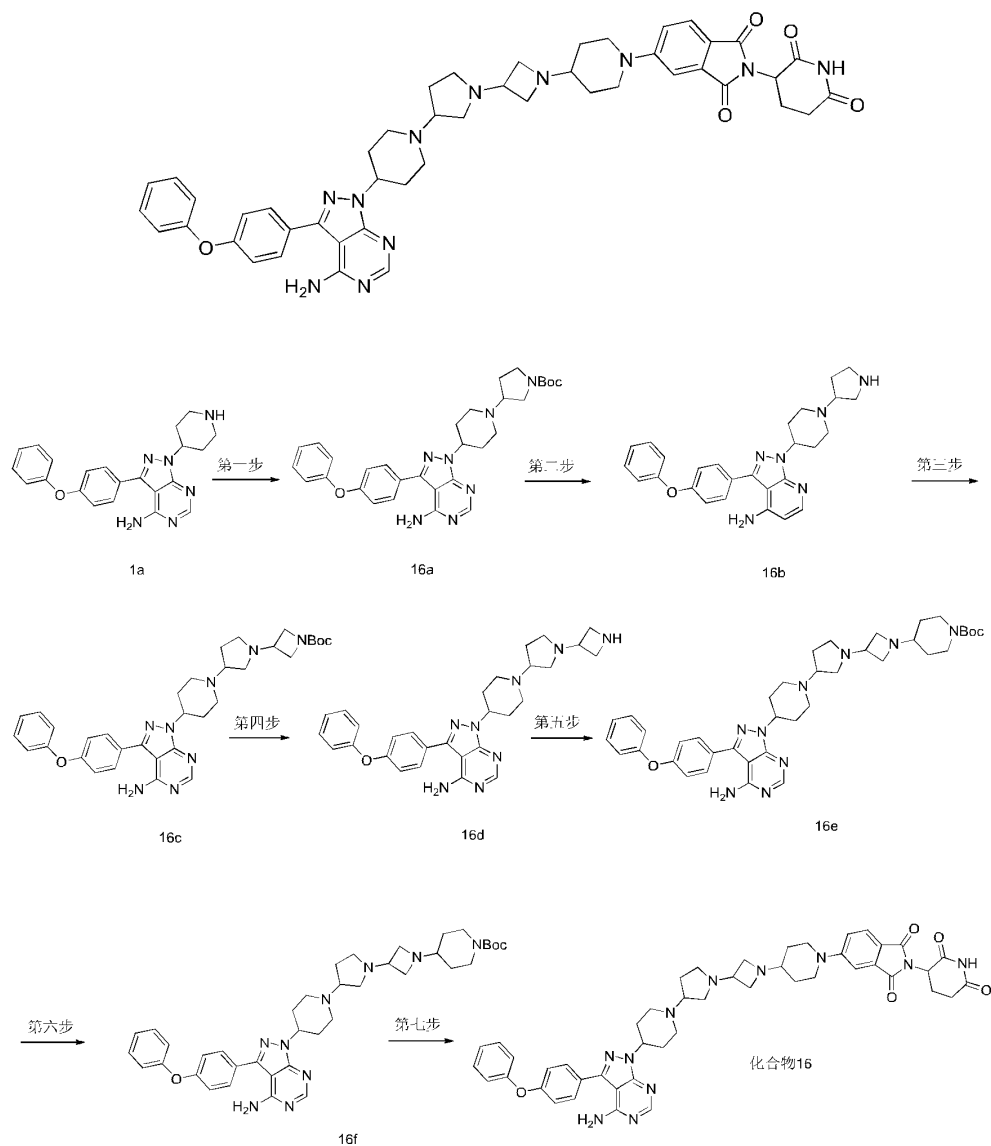
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (s, 1H), 7.75 – 7.58 (m, 4H), 7.54 – 7.51 (m, 1H), 7.40 – 7.36 (m, 2H), 7.17 – 7.13 (m, 3H), 7.08 – 7.02 (m, 3H), 5.65 (s, 2H), 4.95 – 4.91 (m, 2H), 4.32 – 4.20 (m, 1H), 3.97 (d, 2H), 3.61 (s, 1H), 3.53 (s, 1H), 3.11 – 3.10 (m, 1H), 2.99 – 2.90 (m, 7H), 2.86 – 2.85 (m, 1H), 2.80 – 2.69 (m, 3H), 2.60 – 2.59 (m, 1H), 2.49 – 2.44 (m, 1H), 2.27 – 2.14 (m, 4H), 1.95 – 1.86 (m, 6H), 1.77 – 1.72 (m, 2H), 1.67 – 1.61 (m, 2H), 0.96 – 0.94 (m, 2H)。

LCMS m/z = 864.5 [M+1]⁺。

25 实施例 16:

5-[4-[3-[3-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]吡咯-1-基]氮杂环丁-1-基]-1-哌啶基]-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异二氢吲哚-1,3-二酮 (化合物 16)

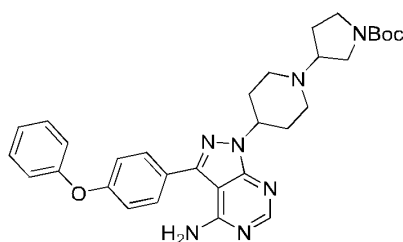
5-[4-[3-[3-[4-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-1-piperidyl]pyrrolidin-1-yl]azetidin-1-yl]-1-piperidyl]-2-(2,6-dioxo-3-piperidyl)isoindoline-1,3-dione



5

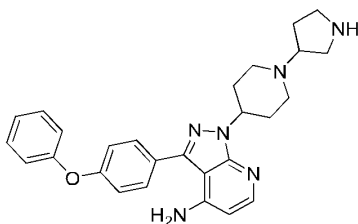
第一步: 3-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (16a)

Tert-butyl 3-[4-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-1-piperidyl]pyrrolidine-1-carboxylate



在 50mL 反应瓶中依次加入 3-(4-苯氧基苯基)-1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (1a) (合成方法见 *J. Med. Chem.* **2015**, 58, 9625-9638) (1.16 g, 3 mmol)、乙酸 (180 mg, 3 mmol)、3-氧代吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (555.7 mg, 3 mmol)、三乙酰氧基硼氢化钠 (953.7 mg, 4.5 mmol) 和二氯甲烷 (40 mL), 加完后在室温下搅拌反应 3 h。将反应液抽滤, 滤液用饱和碳酸氢钠溶液 (30 mL) 洗涤, 分液后有机层用无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩, 得到 3-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (16a) (1.2 g, 产率: 72%)。

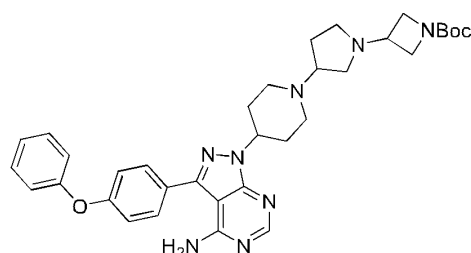
第二步: 3-(4-苯氧基苯基)-1-(1-吡咯烷-3-基-4-哌啶基)吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺 (16b)
3-(4-phenoxyphenyl)-1-(1-pyrrolidin-3-yl-4-piperidyl)pyrazolo[3,4-b]pyridin-4-amin



将 3-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (16a) (1.1 g, 2 mmol) 溶于 10mL 的 4 N 盐酸乙酸乙酯溶液中并加入 5mL 的甲醇, 室温反应 2h。将反应液直接浓缩, 然后反应体系以乙酸乙酯 (30 mL) 稀释, 用饱和碳酸氢钠 (10 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (5 mL × 3) 萃取, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到 3-(4-苯氧基苯基)-1-(1-吡咯烷-3-基-4-哌啶基)吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺 (16b) (837 mg, 产率: 92%)。

第三步: 3-[3-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]吡咯-1-基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 (16c)

Tert-butyl
3-[3-[4-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-1-piperidyl]pyrrolidin-1-yl]azetidine-1-carboxylate

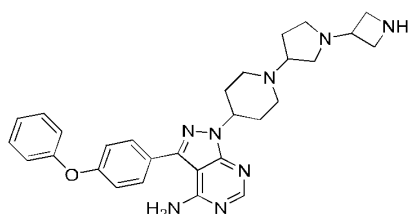


- 在 50mL 反应瓶中, 依次加入 3-(4-苯氧基苯基)-1-(1-吡咯烷-3-基-4-哌啶基)吡唑并[3,4-b]嘧啶-4-胺 (16b) (837 mg, 1.84 mmol)、乙酸 (110.4 mg, 1.84 mmol)、3-氧代氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 (315 mg, 1.84 mmol)、三乙酰氧基硼氢化钠 (924 mg, 4.36 mmol) 和二氯甲烷 (40 mL), 加完后在室温下搅拌反应 3 h。将反应液抽滤, 滤液用饱和碳酸氢钠溶液 (20 mL) 洗涤, 分液后有机层用无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩, 得到 3-[3-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]吡咯-1-基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 (16c) (680 mg, 产率: 61%)。

LCMS $m/z = 611.4 [M+1]^+$ 。

- 第四步: 1-[1-[1-(氮杂环丁-3-基)吡咯-3-基]-4-哌啶基]-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (16d)

1-[1-[1-(azetidin-3-yl)pyrrolidin-3-yl]-4-piperidyl]-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amine

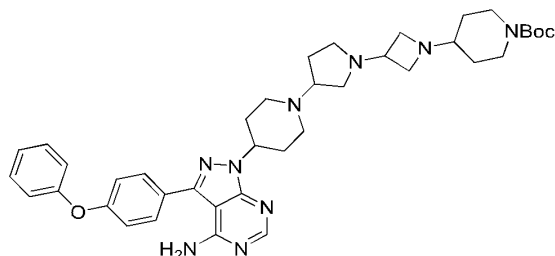


- 将 3-[3-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]吡咯-1-基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 (16c) (680 mg, 1.11 mmol) 溶于 8mL 的 4 N 盐酸乙酸乙酯溶液中并加入 5mL 的甲醇, 室温反应 2h。将反应液直接浓缩, 然后反应体系用乙酸乙酯 (30mL) 稀释, 用饱和碳酸氢钠 (10 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (5 mL × 3) 萃取, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到 1-[1-[1-(氮杂环丁-3-基)吡咯-3-基]-4-哌啶基]-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (16d) (420 mg, 产率: 74%)。

第五步: 4-[3-[3-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]吡咯-1-基]氮杂环丁-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (16e)

Tert-butyl

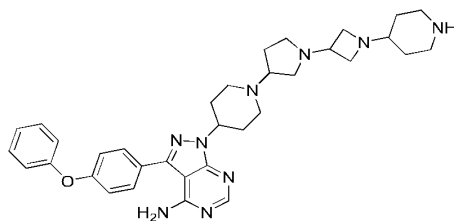
4-[3-[3-[4-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-1-piperidyl]pyrrolidin-1-yl]azetidin-1-yl]piperidine-1-carboxylate



在 50 mL 反应瓶中, 依次加入 1-[1-[1-(氮杂环丁-3-基)吡咯-3-基]-4-哌啶基]-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (16d) (420 mg, 0.82 mmol)、乙酸 (49.2 mg, 0.82 mmol)、4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯 (163.4 mg, 0.82 mmol)、三乙酰氧基硼氢化钠 (348 mg, 1.64 mmol) 和二氯甲烷 (35 mL), 加完后在室温下搅拌反应 3 h。将反应液抽滤, 滤液用饱和碳酸氢钠溶液 (15 mL) 洗涤, 分液后有机层用无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩, 得到 4-[3-[3-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]吡咯-1-基]氮杂环丁-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (16e) (320 mg, 产率: 56%)。

第六步: 3-(4-苯氧基苯基)-1-[1-[1-[1-(4-哌啶基)氮杂环丁-3-基]吡咯-3-基]-4-哌啶基]吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (16f)

3-(4-phenoxyphenyl)-1-[1-[1-[1-(4-piperidyl)azetidin-3-yl]pyrrolidin-3-yl]-4-piperidyl]pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amine

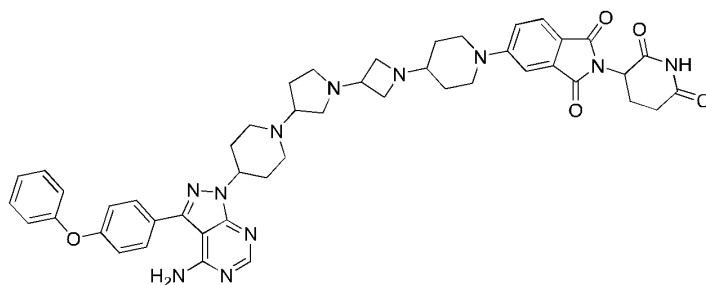


将 4-[3-[3-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]吡咯-1-基]氮杂环丁-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (16e) (320 mg, 0.46 mmol) 溶于 8mL 的 4 N 盐酸乙酸乙酯溶液中并加入 5mL 的甲醇, 室温反应 2h。将反应液直接浓缩, 然后反应体系以乙酸乙酯 (30 mL) 稀释, 用饱和碳酸氢钠 (10 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (5 mL × 3) 萃取, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到 3-(4-苯氧基苯基)-1-[1-[1-[1-(4-哌啶基)氮杂环丁-3-基]吡咯-3-基]-4-哌啶基]吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (16f) (210 mg, 产率: 77%)。

第七步: 5-[4-[3-[3-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]吡

咯-1-基]氮杂环丁-1-基]-1-哌啶基]-2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)异二氢吡啶-1,3-二酮 (化合物 16)

5-[4-[3-[3-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]哌啶-1-基]azetidin-1-yl]-1-哌啶基]-2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)isoindoline-1,3-dione



5 将 3-(4-苯氧基苯基)-1-[1-[1-[1-(4-哌啶基)氮杂环丁-3-基]吡咯-3-基]-4-哌啶基]吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (16f) (210 mg, 0.35 mmol) 溶于 DMSO (20 mL) 中, 室温下加入 2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-5-氟异吡啶啉-1,3-二酮 (合成方法见 WO2017197056) (96.7 mg, 0.35 mmol) 和 DIPEA (174.4 mg, 1.35 mmol), 于 90℃ 搅拌反应 2h。向反应液中加入 50mL 水, 10 分层, 水相用乙酸乙酯萃取 (50 mL × 3), 合并有机相, 有机相用水洗涤 (20 mL × 2), 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 100:1-20:1), 得到粗品。粗品过 Pre-HPLC (仪器及制备柱: 采用 Glison GX-281 制备液相, 制备柱型号是 Sunfire C18, 5 μm, 内径×长度 = 30 mm×150 mm)。制备方法: 粗品用甲醇和二甲基亚砜溶解, 并用 0.45 μm 滤膜过滤, 制备成样品液。流动相体系: 乙腈/水 (含 0.1% TFA)。15 梯度洗脱方法: 乙腈由浓度 5% 梯度洗脱至浓度 60% (洗脱时间 15 min), 制备产品经碱化浓缩得到 5-[4-[3-[3-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]哌啶-1-基]氮杂环丁-1-基]-1-哌啶基]-2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)异二氢吡啶-1,3-二酮 (化合物 16) (58 mg, 产率: 32%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (s, 1H), 7.75 – 7.50 (m, 4H), 7.42 – 7.35 (m, 2H), 7.256-7.25(m, 1H), 7.19 – 7.10 (m, 3H), 7.08-7.06 (m, 2H), 7.04 – 6.98 (m, 1H), 5.72 (s, 2H), 5.00-4.90(m, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.38 – 4.18 (m, 1H), 3.86 – 3.74 (m, 2H), 3.47-3.42 (m, 2H), 3.13 – 2.98 (m, 6H), 2.90 – 2.64 (m, 6H), 2.45-2.43 (m, 1H), 2.37 – 2.32 (m, 2H), 2.19 – 2.10 (m, 5H), 2.05-2.03 (m, 2H), 1.81 – 1.77 (m, 2H), 0.98-0.90 (m, 2H)。

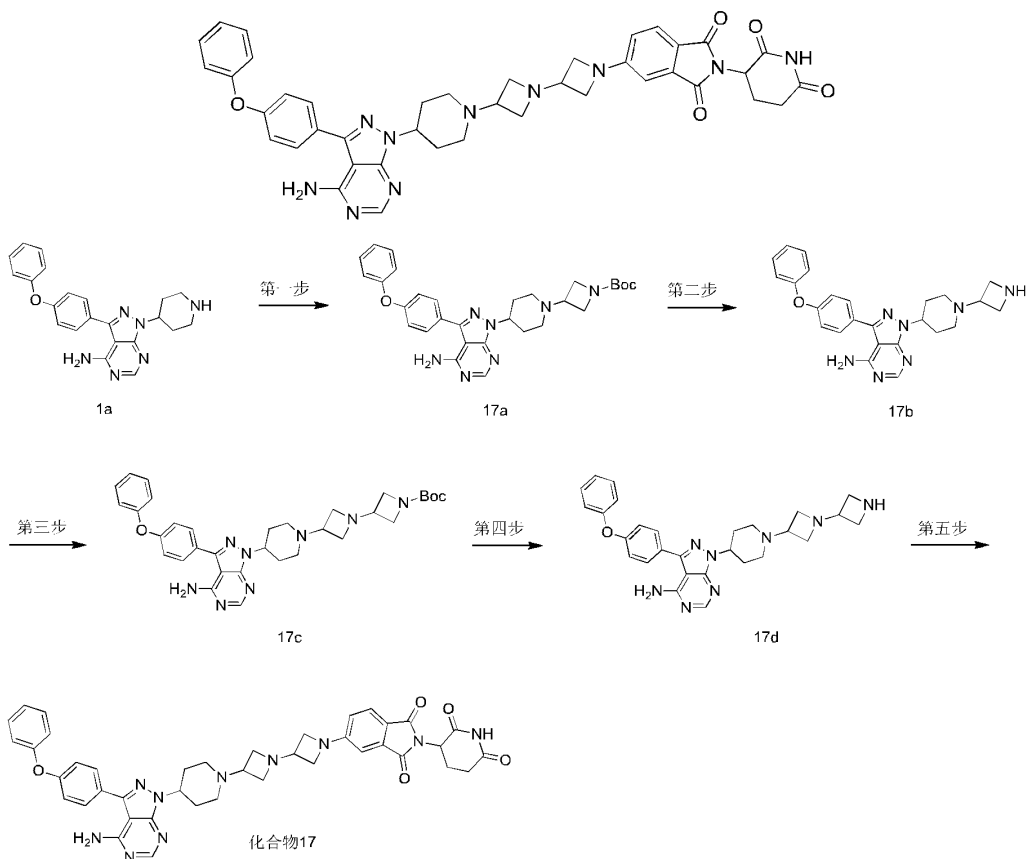
LCMS m/z = 425.8 [M/2 + 1]⁺。

25 实施例 17:

5-[3-[3-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]氮杂环丁-1-基]

氮杂环丁-1-基]-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异二氢吡啶-1,3-二酮 (化合物 17)

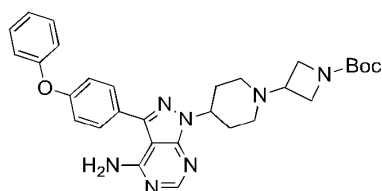
5-[3-[3-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-1-piperidyl]azetidin-1-yl]-2-(2,6-dioxo-3-piperidyl)isoindoline-1,3-dione



5

第一步: 3-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (17a)

tert-butyl 3-[4-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-1-piperidyl]azetidine-1-carboxylate



10

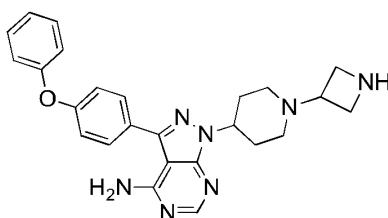
将 3-(4-苯氧基苯基)-1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (1a) (合成方法见 *J. Med. Chem.* **2015**, 58, 9625-9638) (0.500 g, 1.29 mmol) 溶解在 5mL 1,2-二氯乙烷中, 依次加入 3-氧代氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (0.266 g, 1.55 mmol) 和冰醋酸 (0.412 g, 6.86 mmol),

加完后 65°C 反应 3h。反应液冷却至室温，加入三乙酰氧基硼氢化钠 (0.548 g, 2.59 mmol)，加完后室温反应过夜。向反应液中滴加饱和碳酸氢钠溶液调 pH 至 9-10，减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 100:0-19:1)，得到 3-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (17a) (0.700 g，产率：>99%)。

LCMS $m/z = 542.3 [M+1]^+$ 。

第二步：1-[1-(氮杂环丁-3-基)-4-哌啶基]-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (17b)

1-[1-(azetidin-3-yl)-4-piperidyl]-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amine



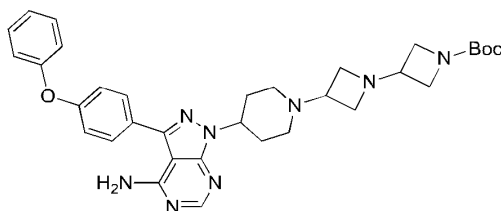
将 3-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (17a) (0.700 g, 1.29 mmol) 溶解在 2mL 二氯甲烷中，加入 5mL 4 N 盐酸乙酸乙酯溶液，室温搅拌 2h。反应液减压浓缩后残留物加入 20mL 二氯甲烷，用饱和碳酸氢钠溶液调 pH 至 9-10，分液，有机层用无水硫酸钠干燥，减压浓缩得 1-[1-(氮杂环丁-3-基)-4-哌啶基]-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (17b) (0.410 g，产率：72%)。

LCMS $m/z = 442.2 [M+1]^+$ 。

第三步：3-[3-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]氮杂环丁-1-基]氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (17c)

tert-butyl

3-[3-[4-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-1-piperidyl]azetidin-1-yl]azetidine-1-carboxylate



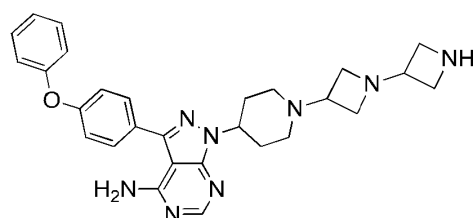
将 1-[1-(氮杂环丁-3-基)-4-哌啶基]-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (17b) (0.200 g, 0.453 mmol) 溶解在 5mL 1,2-二氯乙烷中，依次加入 3-氧代氮杂环丁-1-甲酸叔

丁酯 (0.116 g, 0.680 mmol) 和冰醋酸 (0.0544 g, 0.906 mmol), 加完后 65℃ 反应 3h。反应液冷却至室温, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (0.192 g, 0.906 mmol), 加完后室温反应过夜。向反应液滴加饱和碳酸氢钠溶液调 pH 至 9-10, 减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 100:0-19:1), 得到 3-[3-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]氮杂环丁-1-基]氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (17c) (0.150 g, 产率: 56%)。

LCMS $m/z = 597.3 [M+1]^+$ 。

第四步: 1-[1-[1-(氮杂环丁-3-基)氮杂环丁-3-基]-4-哌啶基]-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (17d)

1-[1-[1-(azetidin-3-yl)azetidin-3-yl]-4-piperidyl]-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amine

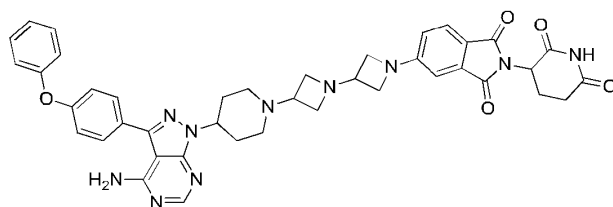


将 3-[3-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]氮杂环丁-1-基]氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (17c) (0.140 g, 0.235 mmol) 溶解在 2mL 二氯甲烷中, 加入 5mL 4 N 盐酸乙酸乙酯溶液, 室温搅拌 2h。反应液减压浓缩后残留物加入 20mL 二氯甲烷, 用饱和碳酸氢钠溶液调 pH 至 9-10, 分液, 有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得 1-[1-[1-(氮杂环丁-3-基)氮杂环丁-3-基]-4-哌啶基]-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (17d) (0.100 g, 产率: 86%)。

LCMS $m/z = 497.3 [M+1]^+$ 。

第五步: 5-[3-[3-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]氮杂环丁-1-基]氮杂环丁-1-基]-2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)异二氢吲哚-1,3-二酮 (化合物 17)

5-[3-[3-[4-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-1-piperidyl]azetidin-1-yl]azetidin-1-yl]-2-(2,6-dioxo-3-piperidyl)isoindoline-1,3-dione



将 1-[1-[1-(氮杂环丁-3-基)氮杂环丁-3-基]-4-哌啶基]-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]

嘧啶-4-胺 (17d) (0.100 g, 0.201 mmol) 溶解在 2mL 二甲亚砜中, 依次加入 2-(2,6-二氧代
 哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮 (合成方法见 WO2017197056) (0.0667 g, 0.242 mmol)
 和二异丙基乙胺 (0.130 g, 1.01 mmol), 加完后 90℃反应 2h。反应液冷却至室温, 慢慢滴
 加 10mL 水, 过滤, 滤饼用 20mL 二氯甲烷溶解, 再用 5mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 分液,
 5 有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v)
 = 100:0-19:1), 得到 5-[3-[3-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]
 氮杂环丁-1-基]氮杂环丁-1-基]-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异二氢吲哚-1,3-二酮 (化合物 17)
 (0.063 g, 产率: 42%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.99 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.72 – 7.57 (m, 3H), 7.45 – 7.32
 10 (m, 2H), 7.21 – 7.11 (m, 3H), 7.10 – 7.04 (m, 2H), 6.78 (d, 1H), 6.52 (dd, 1H), 5.81 (brs, 2H),
 4.92 (dd, 1H), 4.87 – 4.71 (m, 1H), 4.08 – 3.99 (m, 2H), 3.94 – 3.83 (m, 2H), 3.76 – 3.65 (m,
 1H), 3.64 – 3.49 (m, 2H), 3.20 – 3.04 (m, 3H), 3.00 – 2.64 (m, 5H), 2.52 – 2.34 (m, 2H), 2.18
 – 1.89 (m, 5H)。

LCMS m/z = 377.3 [M/2 + 1]⁺。

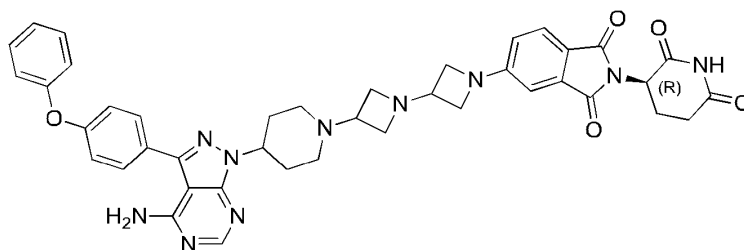
15 实施例 17-1:

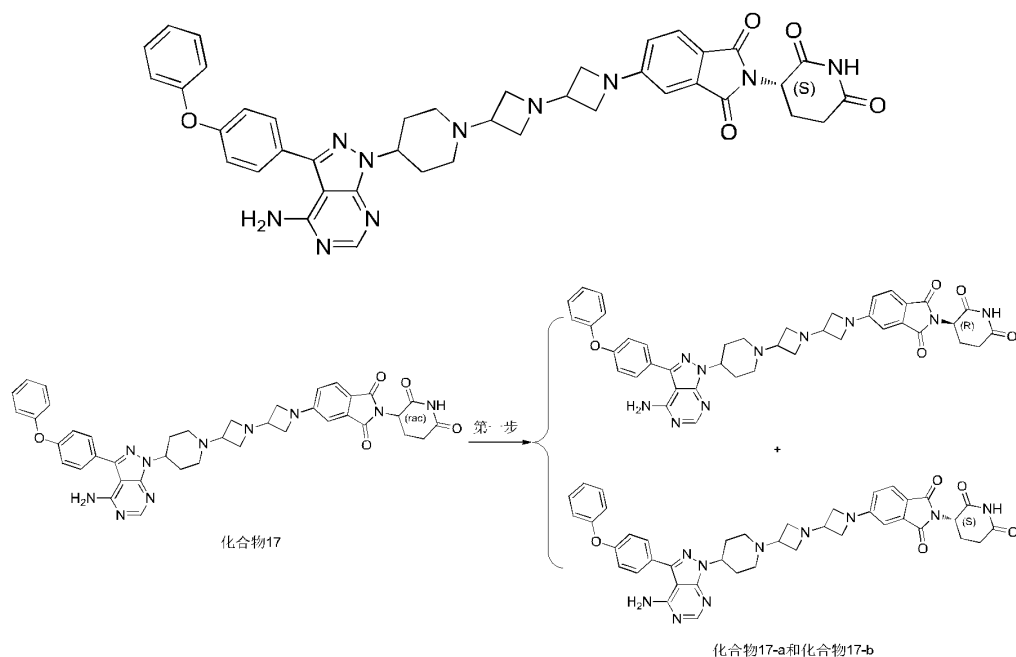
5-[3-[3-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]氮杂环丁-1-基]
 氮杂环丁-1-基]-2- [(3R)-2,6-二氧代-3-哌啶基]异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 17-a)

5-[3-[3-[4-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-1-piperidyl]azet
 idin-1-yl]azetidin-1-yl]-2-[(3R)-2,6-dioxo-3-piperidyl]isoindoline-1,3-dione

20 5-[3-[3-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]氮杂环丁-1-基]
 氮杂环丁-1-基]-2- [(3S)-2,6-二氧代-3-哌啶基]异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 17-b)

5-[3-[3-[4-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-1-piperidyl]azet
 idin-1-yl]azetidin-1-yl]-2-[(3S)2,6-dioxo-3-piperidyl]isoindoline-1,3-dione





第一步：化合物 17-a 及 17-b 制备

化合物 17 通过高效液相色谱法分离制备得到化合物 17-a 及 17-b。制备条件如下：

- 5 仪器及制备柱：采用 Thar 200 preparative SFC (SFC-7) 制备液相，制备柱型号 ChiralCel OJ, 250 × 50 mm I.D., 10 μm。

制备方法：粗品用甲醇/二氯甲烷溶解，制备成样品液。

流动相体系：sCO₂（超临界 CO₂）/乙醇，等梯度洗脱：sCO₂/乙醇 = 55/45。

流速：200 mL/min

- 10 化合物 17-a 及 17-b 的分析方法：

仪器：安捷伦 HPLC1260

色谱柱：大赛璐 CHIRALPAK IC

规格：4.6 mm × 250 mm, 5 μm

流动相 A：20 mM 碳酸氢铵溶液（二乙胺调节 pH 至 9.0）

- 15 流动相 B：乙腈

柱温：35 °C

流速：0.8 mL/min

波长：264 nm

洗脱程序：流动相 A:B = 20:80，等度洗脱 50 min。

- 20 化合物 17-a 保留时间：32.234 min；

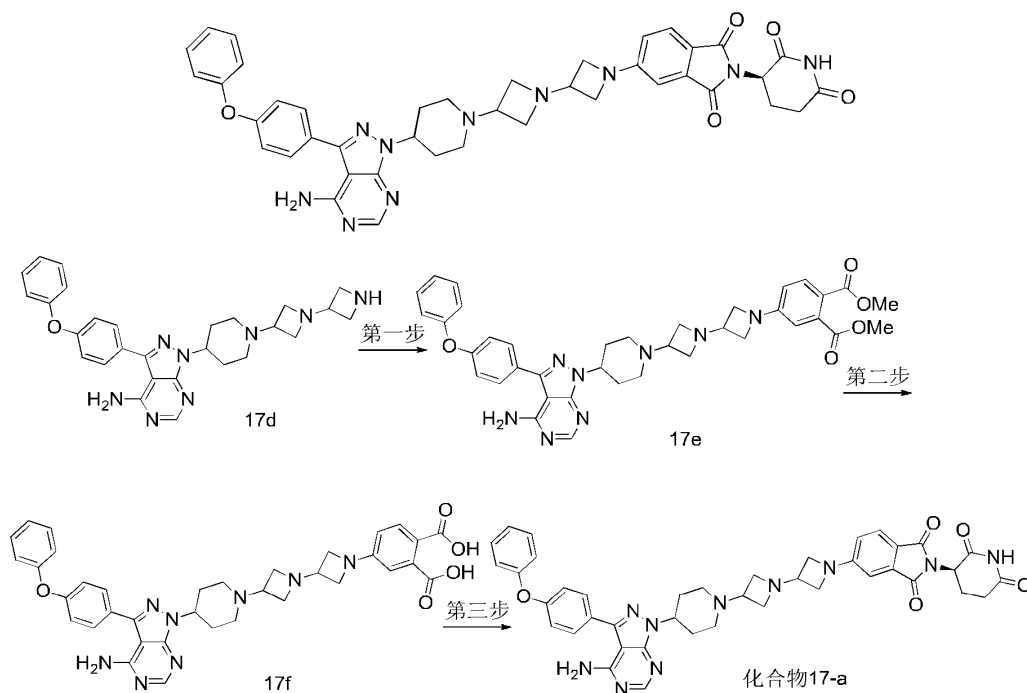
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.04 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.69 – 7.60 (m, 3H), 7.42 – 7.34 (m, 2H), 7.21 – 7.11 (m, 3H), 7.11 – 7.05 (m, 2H), 6.78 (d, 1H), 6.52 (dd, 1H), 5.63 (brs, 2H), 4.92 (dd, 1H), 4.85 – 4.72 (m, 1H), 4.09 – 3.98 (m, 2H), 3.93 – 3.82 (m, 2H), 3.74 – 3.64 (m, 1H), 3.61 – 3.50 (m, 2H), 3.16 – 3.01 (m, 3H), 2.99 – 2.64 (m, 5H), 2.52 – 2.34 (m, 2H), 2.17 – 1.95 (m, 5H)。

化合物 17-b 保留时间: 36.797 min。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.37 (s, 1H), 7.68 – 7.57 (m, 3H), 7.43 – 7.33 (m, 2H), 7.20 – 7.10 (m, 3H), 7.10 – 7.04 (m, 2H), 6.78 (d, 1H), 6.52 (dd, 1H), 5.71 (brs, 2H), 4.92 (dd, 1H), 4.84 – 4.72 (m, 1H), 4.08 – 3.98 (m, 2H), 3.91 – 3.82 (m, 2H), 3.76 – 3.64 (m, 1H), 3.60 – 3.50 (m, 2H), 3.16 – 3.01 (m, 3H), 2.98 – 2.62 (m, 5H), 2.51 – 2.34 (m, 2H), 2.17 – 1.97 (m, 5H)。

实施例 17-a

5-[3-[3-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]氮杂环丁-1-基]氮杂环丁-1-基]-2-[(3R)-2,6-二氧化-3-哌啶基]异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 17-a)

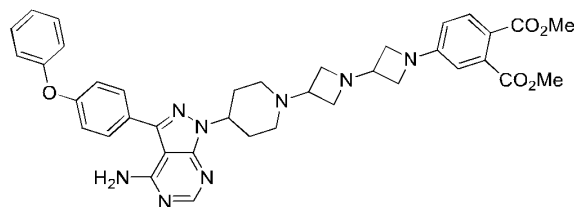
5-[3-[3-[4-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-1-piperidyl]azetidin-1-yl]azetidin-1-yl]-2-[(3R)-2,6-dioxo-3-piperidyl]isoindoline-1,3-dione



第一步: 4-(3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)[1,3'-双氮杂环丁-1'-基]邻苯二甲酸酯 (17e)

20 Dimethyl

4-(3-(4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl)-[1,3'-biazetidin]-1'-yl)phthalate

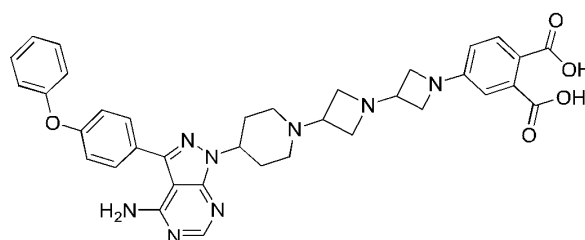


将 1-[1-[1-(氮杂环丁-3-基)氮杂环丁-3-基]-4-哌啶基]-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (17d) (83 g, 0.167 mol) 溶解于 400 mL DMSO 中, 加入 4-氟邻苯二甲酸二甲酯 (40 g, 0.188 mol) (合成方法见 *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 2659-2662) 和 DIPEA (43.17 g, 0.334 mol), 于 85℃ 下搅拌反应 5 h。将反应液冷却至室温, 加入 4 L 水析出黄色固体, 抽滤干燥, 得粗品 4-(3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)[1,3'-双氮杂环丁]-1'-基)邻苯二甲酸酯 (17e) (120 g)。

10 LC-MS $m/z = 689.3 [M+1]^+$ 。

第二步: 4-(3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-[1,3'-双氮杂环丁]-1'-基)邻苯二甲酸 (17f)

4-(3-(4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl)-[1,3'-biazetidin]-1'-yl)phthalic acid



15

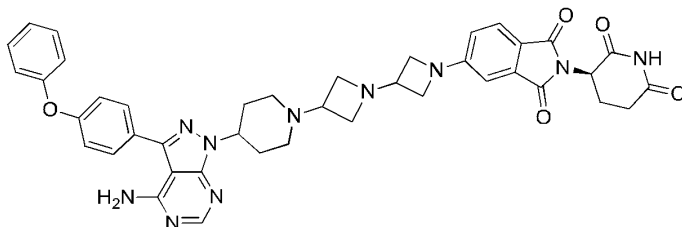
将上述粗品 4-(3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)[1,3'-双氮杂环丁]-1'-基)邻苯二甲酸酯 (17e) (120 g) 溶于 400 mL 1,4-二氧六环中, 加入 300 mL 甲醇及 200 mL 5 mol/L 氢氧化钠溶液, 于 75 °C 下搅拌反应 1 h。冷却至室温, 减压浓缩出大部分甲醇和 1,4-二氧六环, 加入 1 L 水, 用 1 L 二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 9:1 的混合溶剂萃取, 分离出水相, 水相用醋酸调体系 pH 至 5.0, 再用 1 L 二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 9:1 的混合溶剂萃取, 分离出有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得粗品 4-(3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-[1,3'-双氮杂环丁]-1'-基)邻苯二甲酸 (17f) (93 g)。

20

LCMS $m/z = 661.3 [M+1]^+$ 。

第三步: 5-[3-[3-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]氮杂环丁-1-基]氮杂环丁-1-基]-2-[(3R)-2,6-二氧化-3-哌啶基]异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 17-a)

5-[3-[3-[4-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-1-piperidyl]azetidin-1-yl]azetidin-1-yl]-2-[(3R)-2,6-dioxo-3-piperidyl]isoindoline-1,3-dione



5

将上述粗品 4-(3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-[1,3'-双氮杂环丁]-1'-基)邻苯二酸 (17f) (40.0 g) 溶解在 200 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 加入 N-甲基咪唑 (7.20 g, 87.7 mmol), 再加入四甲基氯代脲六氟磷酸酯 (20.0 g, 71.3 mmol), 室温搅拌 30 min, 加入 200 mL 无水甲醇, 室温搅拌 16 h。将反应液减压浓缩, 10 残留物加入 500 mL 水打浆 1 h, 减压抽滤, 滤饼用 100 mL 水洗涤一次, 收集滤饼干燥, 得粗品 (40 g)。将该粗品 (28.0 g) 溶解在 175 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 加入二异丙基乙基胺 (8.03 g, 62.1 mmol), 再加入 HATU (18.9 g, 49.7 mmol), 室温搅拌 30 min, 依次加入 (R)-3-氨基哌啶-2,6-二酮盐酸盐 (8.90 g, 54.1 mmol) (合成方法见 *Heterocycles* 2015, 91, 764-781) 和二异丙基乙基胺 (8.03 g, 62.1 mmol), 继续室温搅拌 30 min。将反 15 应液慢慢滴加到 700 mL 正在搅拌的水中, 减压抽滤, 滤饼用 50 mL 水洗涤, 收集滤饼, 用 300 mL 甲醇与二氯甲烷 (v/v)=1:9 的混合溶剂溶解, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后向残留物加入 350 mL 二氯甲烷和二异丙基乙基胺 (8.03 g, 62.1 mmol), 室温搅拌 18 h。向反应液中加入 100 mL 水和 100 mL 二氯甲烷, 分液, 有机层用 100 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v)= 20 100:0-93:7), 得 5-[3-[3-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]氮杂环丁-1-基]氮杂环丁-1-基]-2-[(3R)-2,6-二氧化-3-哌啶基]异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 17-a) (16.0 g, 从化合物 17d 算三步产率: 42%, ee = 96%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.04 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.69 – 7.60 (m, 3H), 7.42 – 7.34 (m, 2H), 7.21 – 7.11 (m, 3H), 7.11 – 7.05 (m, 2H), 6.78 (d, 1H), 6.52 (dd, 1H), 5.63 (brs, 2H), 4.92 (dd, 1H), 4.85 – 4.72 (m, 1H), 4.09 – 3.98 (m, 2H), 3.93 – 3.82 (m, 2H), 3.74 – 3.64 (m, 1H), 3.61 – 3.50 (m, 2H), 3.16 – 3.01 (m, 3H), 2.99 – 2.64 (m, 5H), 2.52 – 2.34 (m, 2H), 2.17 – 1.95 (m, 5H)。

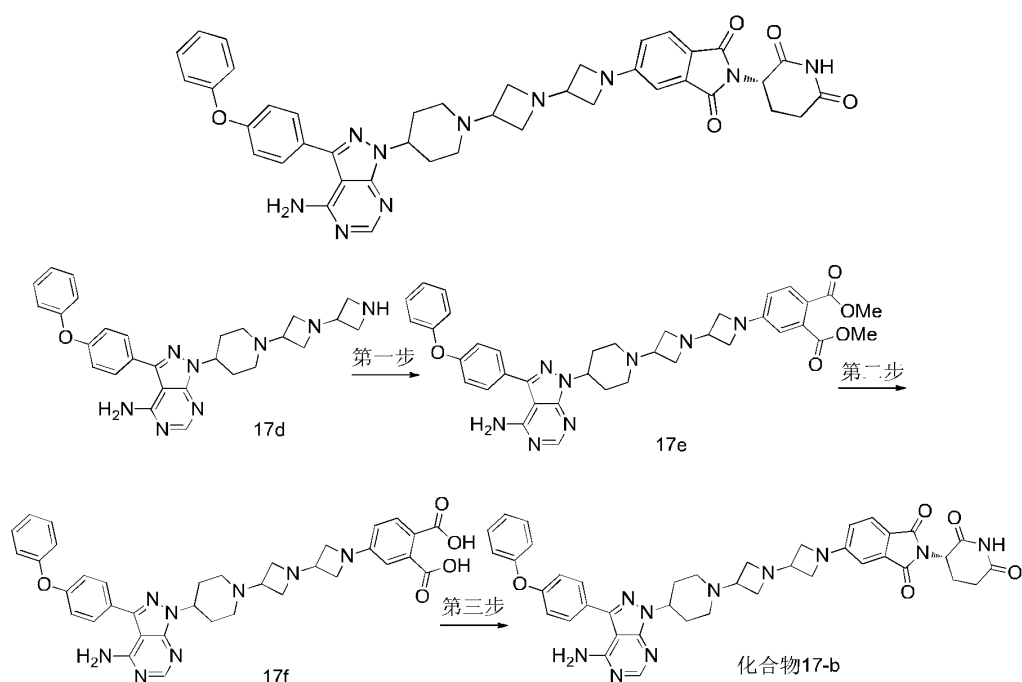
25

LCMS $m/z = 753.3 [M+1]^+$ 。

实施例 17-b

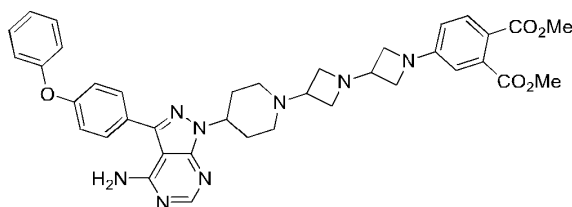
5-[3-[3-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]氮杂环丁-1-基]氮杂环丁-1-基]-2-[(3S)-2,6-二氧化-3-哌啶基]异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 17-b)

5-[3-[3-[4-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-1-piperidyl]azetidin-1-yl]azetidin-1-yl]-2-[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidyl]isoindoline-1,3-dione



第一步：4-(3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)[1,3'-双氮杂环丁-1'-基]邻苯二甲酸酯 (17e)

Dimethyl 4-(3-(4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)azetidin-1-yl)-[1,3'-biazetidin]-1'-yl)phthalate



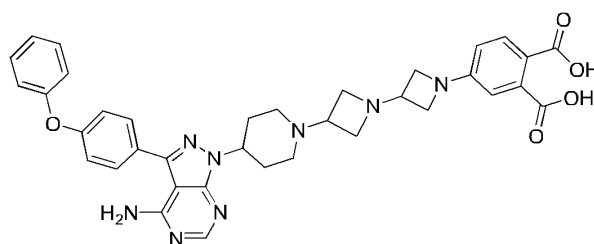
将 1-[1-[1-(氮杂环丁-3-基)氮杂环丁-3-基]-4-哌啶基]-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (17d) (83 g, 0.167 mol) 溶解于 400 mL DMSO 中，加入 4-氟邻苯二甲酸二甲酯 (40 g, 0.188 mol) (合成方法见 *Beilstein J. Org. Chem.* 2017, 13, 2659-2662) 和 DIPEA

(43.17 g, 0.334 mol), 于 85℃下搅拌反应 5 h。将反应液冷却至室温, 加入 4 L 水析出黄色固体, 抽滤干燥, 得粗品 4-(3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)[1,3'-双氮杂环丁]-1'-基)邻苯二甲酸酯 (17e) (120 g)。

LC-MS $m/z = 689.3 [M+1]^+$ 。

- 5 第二步: 4-(3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-[1,3'-双氮杂环丁]-1'-基)邻苯二甲酸 (17f)

4-(3-(4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl)-[1,3'-biazetidin]-1'-yl)phthalic acid

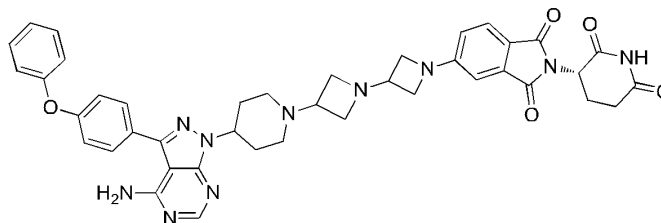


- 10 将上述粗品 4-(3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)[1,3'-双氮杂环丁]-1'-基)邻苯二甲酸酯 (17e) (120 g) 溶于 400 mL 1,4-二氧六环中, 加入 300 mL 甲醇及 200 mL 5 mol/L 氢氧化钠溶液, 于 75 °C 下搅拌反应 1 h。冷却至室温, 减压浓缩出大部分甲醇和 1,4-二氧六环, 加入 1 L 水, 用 1 L 二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 9:1 的混合溶剂萃取, 分离出水相, 水相用醋酸调体系 pH 至 5.0, 再用 1 L 二氯甲烷/甲醇 (v/v)
- 15 =9:1 的混合溶剂萃取, 分离出有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得粗品 4-(3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-[1,3'-双氮杂环丁]-1'-基)邻苯二甲酸 (17f) (93 g)。

LCMS $m/z = 661.3 [M+1]^+$ 。

- 20 第三步: 5-[3-[3-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]氮杂环丁-1-基]氮杂环丁-1-基]-2-[(3S)-2,6-二氧化-3-哌啶基]异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 17-b)

5-[3-[3-[4-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-1-piperidyl]azetidin-1-yl]azetidin-1-yl]-2-[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidyl]isoindoline-1,3-dione



将上述粗品 4-(3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-[1,3'-双氮杂环丁]-1'-基)邻苯二酸 (17f) (40.0 g) 溶解在 200 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 加入 N-甲基咪唑 (7.20 g, 87.7 mmol), 再加入四甲基氯代脲六氟磷酸酯 (20.0 g, 71.3 mmol), 室温搅拌 30 min, 加入 200 mL 无水甲醇, 室温搅拌 16 h。将反应液减压浓缩, 5 残留物加入 500 mL 水打浆 1 h, 减压抽滤, 滤饼用 100 mL 水洗涤一次, 收集滤饼干燥, 得粗品 (40 g)。将该粗品 (40.0 g) 溶解在 200 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 加入二异丙基乙基胺 (11.5 g, 89.0 mmol), 再加入 HATU (27.0 g, 71.0 mmol), 室温搅拌 30 min, 依次加入 (S)-3-氨基哌啶-2,6-二酮盐酸盐 (12.7 g, 77.2 mmol) (合成方法见 *Heterocycles* 2015, 91, 764-781) 和二异丙基乙基胺 (11.5 g, 89.0 mmol), 继续室温搅拌 30 min。将反
10 应液慢慢滴加到 800 mL 正在搅拌的水中, 减压抽滤, 滤饼用 100 mL 水洗涤, 收集滤饼, 用 600 mL 甲醇与二氯甲烷 (v/v) = 1:9 的混合溶剂溶解, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后向残留物加入 400 mL 二氯甲烷和二异丙基乙基胺 (11.5 g, 89.0 mmol), 室温搅拌 18 h。向反应液中加入 100 mL 水和 100 mL 二氯甲烷, 分液, 有机层用 100 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v)
15 = 100:0-93:7), 得 5-[3-[3-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]氮杂环丁-1-基]氮杂环丁-1-基]-2-[(3S)-2,6-二氧代-3-哌啶基]异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 17-b) (20.0 g, 从化合物 17d 算三步产率: 37%, ee = 93%)。

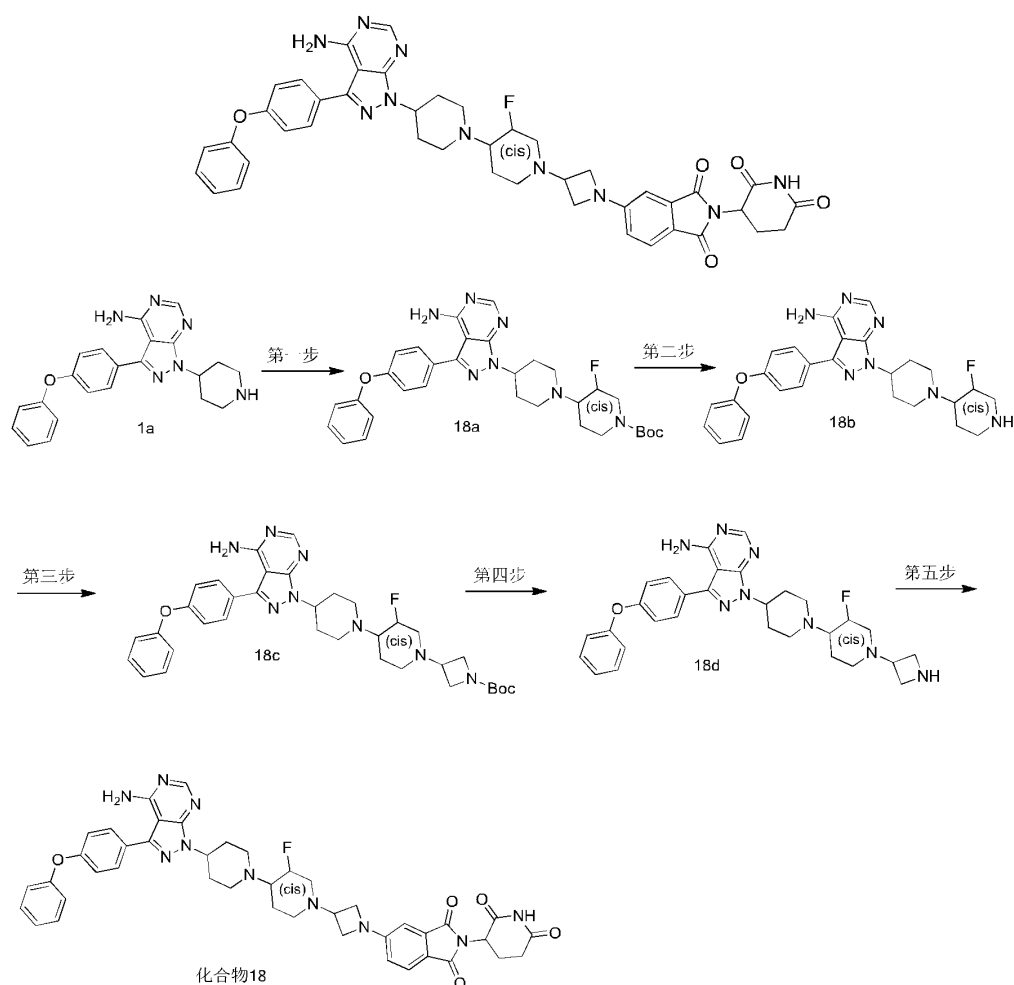
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.37 (s, 1H), 7.68 – 7.57 (m, 3H), 7.43 – 7.33 (m, 2H), 7.20 – 7.10 (m, 3H), 7.10 – 7.04 (m, 2H), 6.78 (d, 1H), 6.52 (dd, 1H), 5.71 (brs, 2H), 4.92 (dd, 20 1H), 4.84 – 4.72 (m, 1H), 4.08 – 3.98 (m, 2H), 3.91 – 3.82 (m, 2H), 3.76 – 3.64 (m, 1H), 3.60 – 3.50 (m, 2H), 3.16 – 3.01 (m, 3H), 2.98 – 2.62 (m, 5H), 2.51 – 2.34 (m, 2H), 2.17 – 1.97 (m, 5H)。

LCMS m/z = 753.3 $[\text{M}+1]^+$ 。

实施例 18:

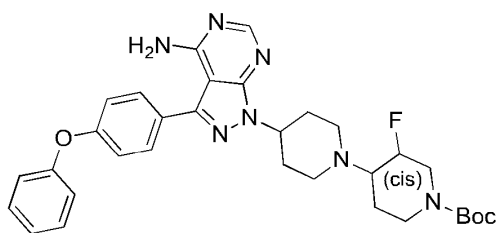
25 *cis*-5-(3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3'-氟-[1,4'-联哌啶]-1'-基)氮杂环丁-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮三氟乙酸盐 (化合物 18)

cis-5-(3-(4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-3'-fluoro-[1,4'-bipiperidin]-1'-yl)azetidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione
30 trifluoroacetate



第一步: *cis*-4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3'-氟-[1,4'-联哌啶]-1'-甲酸叔丁酯 (18a)

- 5 *cis*-tert-butyl 4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-3'-fluoro- [1,4'-bipiperidine]-1'-carboxylate



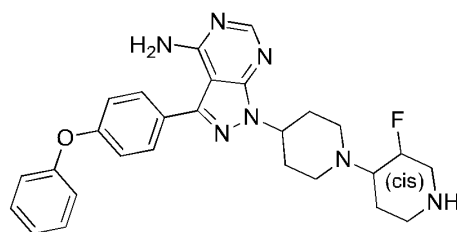
- 将 3-(4-苯氧基苯基)-1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (1a) (合成方法见 *J. Med. Chem.* **2015**, 58, 9625-9638) (1.5 g, 3.88 mmol) 溶解于 10mL DMSO 与 50mL DCE 中,
10 加入 *N*-Boc-3-氟-4-哌啶酮 (2.1 g, 9.70 mmol), 室温搅拌 10 分钟后, 向其加入三乙酰氧基

硼氢化钠 (4.1 g, 19.40 mmol), 室温下搅拌过夜。向反应液中缓慢滴加 80mL 饱和碳酸氢钠溶液, 用 100mL 二氯甲烷萃取, 有机相用 50mL 水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 20:1), 得到 *cis*-4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3'-氟-[1,4'-联哌啶]-1-甲酸叔丁酯 (18a) (980 mg, 收率: 43%)。

LC-MS $m/z = 588.3 [M+1]^+$ 。

第二步: *cis*-1-(3'-氟-[1,4'-联哌啶]-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺三氟乙酸盐 (18b)

cis-1-(3'-fluoro-[1,4'-bipiperidin]-4-yl)-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amine trifluoroacetate

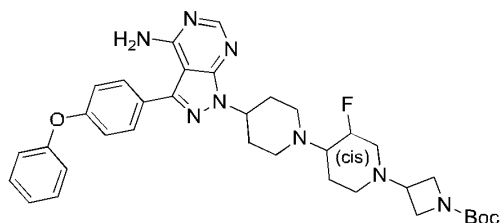


将 *cis*-4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3'-氟-[1,4'-联哌啶]-1-甲酸叔丁酯 (18a) (0.5 g, 0.85 mmol) 溶解到 50mL DCM 中, 加入 10mL 三氟乙酸, 室温搅拌 4h。将反应体系直接减压浓缩即得 *cis*-1-(3'-氟-[1,4'-联哌啶]-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺三氟乙酸盐 (18b) (0.60 g)。

LCMS $m/z = 488.5 [M+1]^+$ 。

第三步: *cis*-3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3'-氟-[1,4'-联哌啶]-1'-基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (18c)

cis-tert-butyl 3-(4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-3'-fluoro-[1,4'-bipiperidin]-1'-yl)azetidine-1-carboxylate



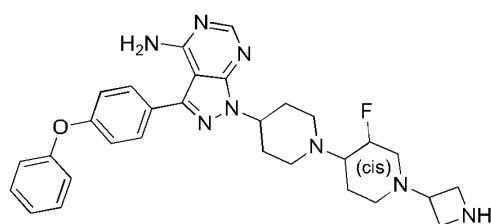
将 *cis*-1-(3'-氟-[1,4'-联哌啶]-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺三氟乙酸盐 (18b) (540 mg) 溶于 15mL 1,2-二氯乙烷与 2mL DMSO 中, 加入 3-氧代氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (564 mg, 3.30 mmol), 室温搅拌 10 分钟, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (1.4 g,

6.60 mmol), 室温搅拌过夜。向反应液中缓慢滴加 80mL 饱和碳酸氢钠溶液, 用 50mL DCM 萃取, 有机相用 50mL 水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 20:1), 得 *cis*-3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3'-氟-[1,4'-联哌啶]-1'-基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (18c) (290 mg)。

5 LCMS $m/z = 643.3 [M+1]^+$ 。

第四步: *cis*-1-(1'-(氮杂环丁-3-基)-3'-氟-[1,4'-联哌啶]-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺三氟乙酸盐 (18d)

cis-1-(1'-(azetidin-3-yl)-3'-fluoro-[1,4'-bipiperidin]-4-yl)-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amine trifluoroacetate



10

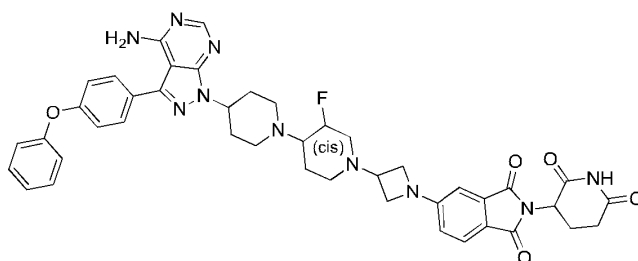
将 *cis*-3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3'-氟-[1,4'-联哌啶]-1'-基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (18c) (290 mg, 0.45 mmol) 溶解到 10mL DCM 中, 加入 2mL 三氟乙酸, 室温搅拌 4h。将反应体系直接减压浓缩即得 *cis*-1-(1'-(氮杂环丁-3-基)-3'-氟-[1,4'-联哌啶]-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺三氟乙酸盐 (18d)

15 (0.30 g)。

LCMS $m/z = 543.5 [M+1]^+$ 。

第五步: *cis*-5-(3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3'-氟-[1,4'-联哌啶]-1'-基)氮杂环丁-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮三氟乙酸盐 (化合物 18)

20 *cis*-5-(3-(4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-3'-fluoro-[1,4'-bipiperidin]-1'-yl)azetidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione trifluoroacetate



将 *cis*-1-(1'-(氮杂环丁-3-基)-3'-氟-[1,4'-联哌啶]-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺三氟乙酸盐 (18d) (0.3 g) 溶于 8.5mL DMSO 中, 加入 1.5mL DIPEA 和 2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮 (合成方法见 WO2017197056) (250 mg, 0.90 mmol), 于 80℃ 搅拌 5h。将反应液冷却至室温, 加入 10mL 水, 用 50mL 乙酸乙酯萃取, 有机相用 50mL 水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 20:1), 得 *cis*-5-(3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3'-氟-[1,4'-联哌啶]-1'-基)氮杂环丁-1-基)-2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮三氟乙酸盐 (化合物 18) (80 mg)。

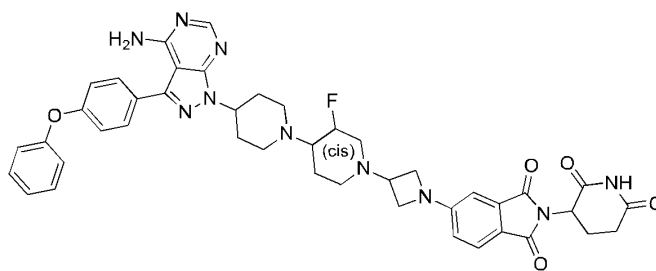
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.05 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.71 – 7.61 (m, 3H), 7.47 – 7.39 (m, 2H), 7.22 – 7.08 (m, 5H), 6.82 – 6.78 (m, 1H), 6.66 (dd, 1H), 5.11 – 4.92 (m, 2H), 4.71 – 4.58 (m, 1H), 4.15 – 4.05 (m, 2H), 3.92 – 3.77 (m, 2H), 3.45 – 3.36 (m, 1H), 3.17 – 3.02 (m, 3H), 2.99 – 2.82 (m, 2H), 2.64 – 2.53 (m, 3H), 2.47 – 2.39 (m, 2H), 2.23 – 1.97 (m, 5H), 1.96 – 1.79 (m, 3H), 1.75 – 1.64 (m, 1H)。

LCMS *m/z* = 799.3 [M+1]⁺。

15 实施例 18-1:

cis-5-(3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3'-氟-[1,4'-联哌啶]-1'-基)氮杂环丁-1-基)-2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 18-1)

cis-5-(3-(4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-3'-fluoro-[1,4'-bipiperidin]-1'-yl)azetidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione



20

将化合物 18 (50 mg) 溶于 10mL 质量分数为 28% 的浓氨水中, 用 DCM 萃取 (12 mL × 3), 合并有机相, 用质量分数为 28% 的浓氨水洗涤 (12 mL × 3), 有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 向残留物中加 10mL 石油醚打浆 0.5h, 过滤, 得到游离碱 *cis*-5-(3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3'-氟-[1,4'-联哌啶]-1'-基)氮杂环丁-1-基)-2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 18-1) (35 mg)。

25

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.16 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.69 – 7.59 (m, 3H), 7.43 – 7.34 (m, 2H), 7.21 – 7.03 (m, 5H), 6.78 (d, 1H), 6.52 (dd, 1H), 5.72 (brs, 2H), 5.20 – 4.97 (m, 1H),

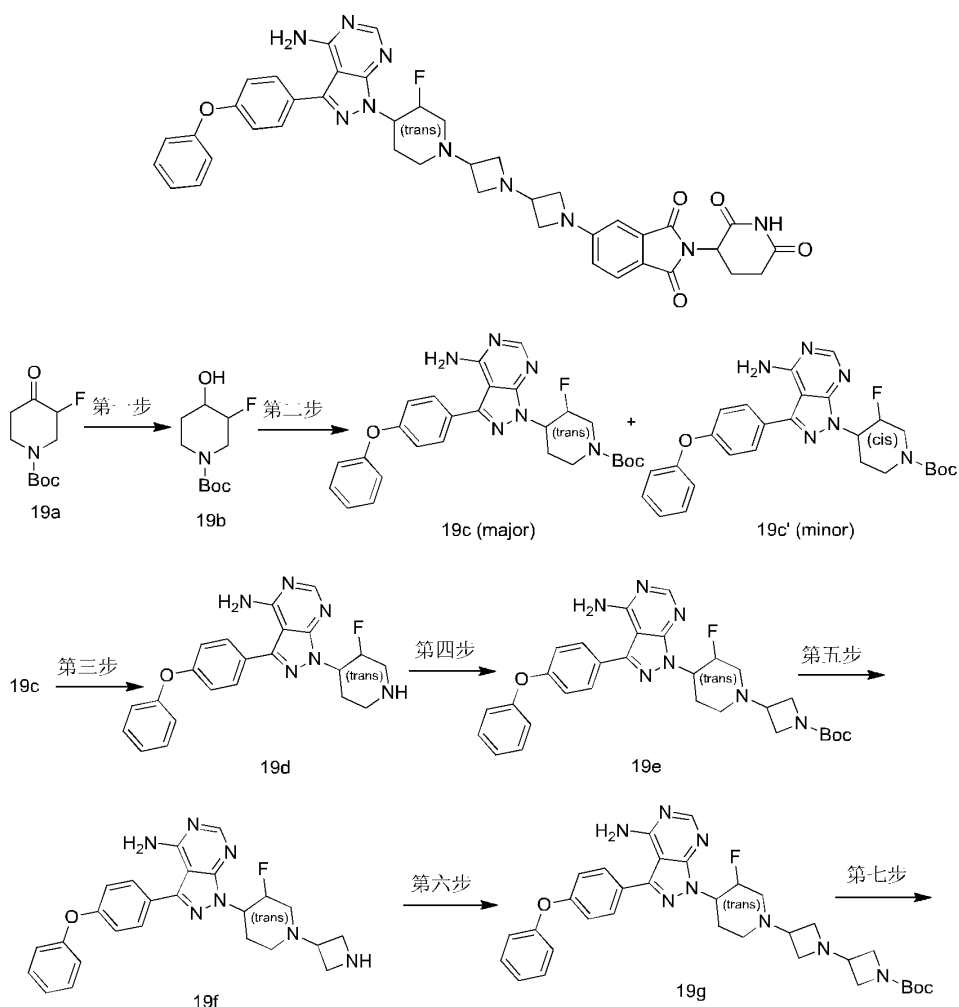
4.96 – 4.88 (m, 1H), 4.87 – 4.73 (m, 1H), 4.16 – 4.04 (m, 2H), 4.00 – 3.85 (m, 2H), 3.52 – 3.43 (m, 1H), 3.36 – 3.13 (m, 3H), 3.10 – 3.00 (m, 1H), 2.95 – 2.62 (m, 5H), 2.59 – 2.35 (m, 3H), 2.25 – 2.00 (m, 6H), 1.89 – 1.79 (m, 1H)。

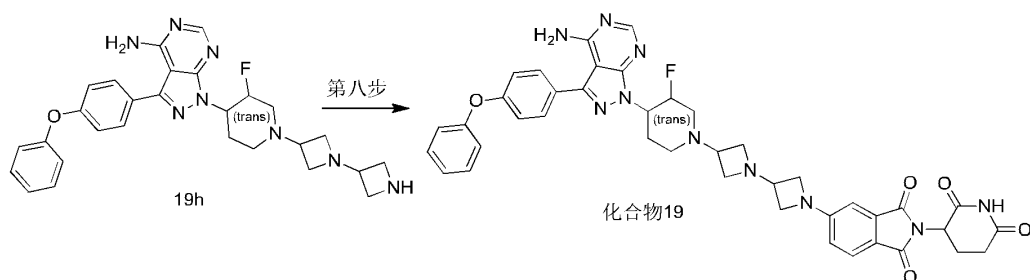
LCMS $m/z = 799.3 [M+1]^+$ 。

5 实施例 19:

trans-5-(3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3-氟哌啶-1-基)-[1,3'-双氮杂环丁]-1'-基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮三氟乙酸盐 (化合物 19)

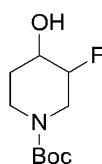
trans-5-(3-(4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-3-fluoropiperidin-1-yl)-[1,3'-biazetidin]-1'-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione trifluoroacetate





第一步：3-氟-4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (19b)

tert-butyl 3-fluoro-4-hydroxypiperidine-1-carboxylate

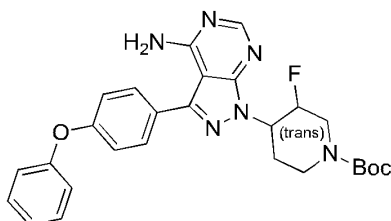


- 5 将 3-氟-4-哌啶酮-甲酸叔丁酯 (19a) (6.51 g, 30.0 mmol) 溶解于 80mL 无水甲醇中，在室温下缓慢分批加入硼氢化钠 (2.28 g, 60.0 mmol)，加完后室温搅拌 30 分钟。反应液用 150mL 饱和碳酸氢钠溶液淬灭，用 100mL 二氯甲烷萃取，有机相用 100mL 水洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 2:1)，得顺反异构体混合物 3-氟-4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (19b) (5.7 g, *cis/trans* = 2.5:1, 10 收率：87%)。

LC-MS $m/z = 220.1 [M+1]^+$ 。

第二步：*trans*-4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯 (19c)

- 15 *trans*-tert-butyl 4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-3-fluoropiperidine-1-carboxylate



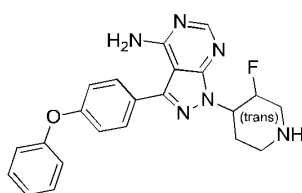
- 20 将顺反异构体混合物 3-氟-4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (19b) (*cis/trans* = 2.5:1) (1.0 g, 4.56 mmol) 和 3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (1.15 g, 3.80 mmol) 溶于 40mL THF 中，向其加入三苯基膦 (1.5 g, 5.72 mmol)，在氮气氛围下缓慢滴加 DIAD (1.15 g, 5.69 mmol)，加完后室温搅拌过夜。反应完毕，缓慢往体系里加入 50mL 饱和碳酸氢

钠溶液, 用 100mL 二氯甲烷萃取, 有机相用 100mL 水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 15:1), 得 *trans*-4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯 (19c) (0.8 g, 收率: 35%)。

5 LCMS $m/z = 505.4 [M+1]^+$ 。

第三步: *trans*-1-(3-氟哌啶-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺三氟乙酸盐 (19d)

trans-1-(3-fluoropiperidin-4-yl)-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amine trifluoroacetate



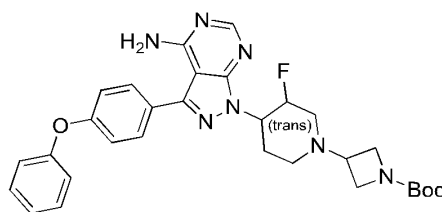
10

将 *trans*-4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯 (19c) (800 mg, 1.59 mmol) 溶解到 20mL DCM 中, 加入 5mL 三氟乙酸, 室温搅拌 4h。反应完毕, 将体系直接减压浓缩, 即得 *trans*-1-(3-氟哌啶-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺三氟乙酸盐 (19d) (0.90 g)。

15 LCMS $m/z = 405.3 [M+1]^+$ 。

第四步: *trans*-3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3-氟哌啶-1-基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (19e)

trans-tert-butyl 3-(4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-3-fluoropiperidin-1-yl)azetidine-1-carboxylate



20

将 *trans*-1-(3-氟哌啶-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺三氟乙酸盐 (19d) (0.8 g) 溶于 35mL DCE 与 5mL DMSO 中, 加入 3-氧代氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (542 mg, 3.17 mmol), 室温搅拌 10 分钟后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (1.68 g, 7.92 mmol), 室温搅拌过夜。向反应液中缓慢加入 30mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 用 50mL 乙酸乙酯萃取, 有机相用 50mL 水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二

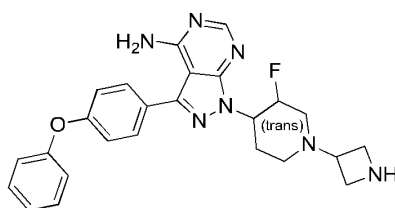
25

氯甲烷/甲醇 (v/v) = 20:1), 得 *trans*-3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3-氟哌啶-1-基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (19e) (930 mg)。

LCMS $m/z = 560.5 [M+1]^+$ 。

第五步: *trans*-1-(1-(氮杂环丁-3-基)-3-氟哌啶-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺三氟乙酸盐 (19f)

trans-1-(1-(azetidin-3-yl)-3-fluoropiperidin-4-yl)-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amine trifluoroacetate

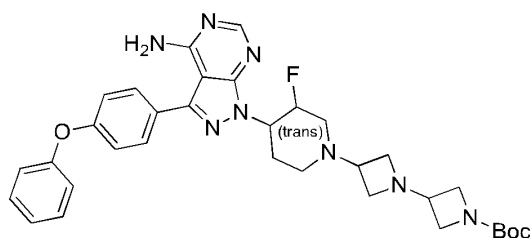


将 *trans*-3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3-氟哌啶-1-基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (19e) (500 mg, 0.89 mmol) 溶解到 20mL DCM 中, 加入 5mL 三氟乙酸, 室温搅拌 4h。反应完后将体系直接减压浓缩, 得 *trans*-1-(1-(氮杂环丁-3-基)-3-氟哌啶-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺三氟乙酸盐 (19f) (0.65 g)。

LCMS $m/z = 460.3 [M+1]^+$ 。

第六步: *trans*-3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3-氟哌啶-1-基)-[1,3'-双氮杂环丁]-1'-甲酸叔丁酯 (19g)

trans-tert-butyl 3-(4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-3-fluoropiperidin-1-yl)-[1,3'-biazetidine]-1'-carboxylate



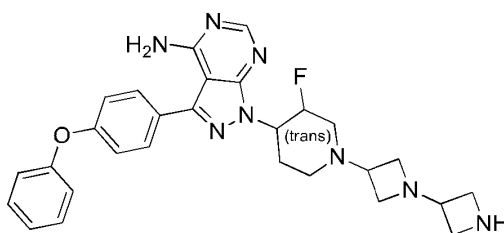
将 *trans*-1-(1-(氮杂环丁-3-基)-3-氟哌啶-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺三氟乙酸盐 (19f) (650 mg) 溶于 25mL DCE 与 2mL DMSO 中, 加入 3-氧代氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (485 mg, 2.83 mmol), 室温搅拌 10 分钟后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (1.12 g, 5.28 mmol), 室温搅拌过夜。向反应体系中缓慢加入 60mL 饱和碳酸氢钠溶液, 用 60mL 乙酸乙酯萃取, 有机相用 50mL 水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 20:1), 得 *trans*-3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3-氟哌啶-1-基)-[1,3'-双氮杂环丁]-1'-甲酸叔丁酯 (19g) (0.35 g)。

基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3-氟哌啶-1-基)-[1,3'-双氮杂环丁]-1'-甲酸叔丁酯 (19g) (450 mg)。

LCMS $m/z = 615.6 [M+1]^+$ 。

第七步: *trans*-1-(1-([1,3'-双氮杂环丁]-3-基)-3-氟哌啶-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺三氟乙酸盐 (19h)

trans-1-(1-([1,3'-biazetidin]-3-yl)-3-fluoropiperidin-4-yl)-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amine trifluoroacetate

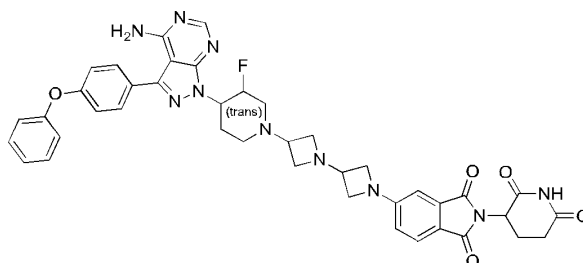


将 *trans*-3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3-氟哌啶-1-基)-[1,3'-双氮杂环丁]-1'-甲酸叔丁酯 (19g) (400 mg, 0.65 mmol) 溶解在 20mL DCM 中, 加入 4mL 三氟乙酸, 室温搅拌 4h。将反应体系直接减压浓缩, 得 *trans*-1-(1-([1,3'-双氮杂环丁]-3-基)-3-氟哌啶-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺三氟乙酸盐 (19h) (0.56 g)。

LCMS $m/z = 515.5 [M+1]^+$ 。

第八步: *trans*-5-(3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3-氟哌啶-1-基)-[1,3'-双氮杂环丁]-1'-基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮三氟乙酸盐 (化合物 19)

trans-5-(3-(4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-3-fluoropiperidin-1-yl)-[1,3'-biazetidin]-1'-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione trifluoroacetate



将 *trans*-1-(1-([1,3'-双氮杂环丁]-3-基)-3-氟哌啶-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺三氟乙酸盐 (19h) (0.5 g) 溶于 25mL DMSO 中, 加入 3mL DIPEA 和

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮 (合成方法见 WO2017197056) (352 mg, 1.28 mmol), 于外浴 80℃ 搅拌反应 5h。将反应液冷却至室温, 加入 50mL 水, 用 100mL 乙酸乙酯萃取, 有机相用 100mL 水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 20:1), 得 *trans*-5-(3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3-氟哌啶-1-基)-[1,3'-双氮杂环丁]-1'-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮三氟乙酸盐 (化合物 19) (120 mg)。

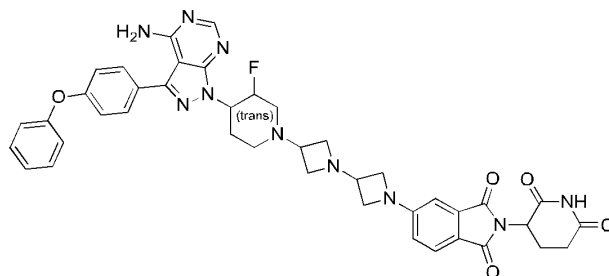
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.05 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.73 – 7.60 (m, 3H), 7.48 – 7.40 (m, 2H), 7.23 – 7.10 (m, 5H), 6.80 (d, 1H), 6.66 (dd, 1H), 5.25 – 5.00 (m, 2H), 4.88 – 4.75 (m, 1H), 4.12 – 4.00 (m, 2H), 3.89 – 3.78 (m, 2H), 3.75 – 3.62 (m, 1H), 3.54 – 3.39 (m, 2H), 3.28 – 2.96 (m, 4H), 2.95 – 2.77 (m, 2H), 2.64 – 2.53 (m, 2H), 2.30 – 2.08 (m, 3H), 2.07 – 1.92 (m, 2H)。

LCMS m/z = 771.3 $[\text{M}+1]^+$ 。

实施例 19-1:

trans-5-(3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3-氟哌啶-1-基)-[1,3'-双氮杂环丁]-1'-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 19-1)

trans-5-(3-(4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-3-fluoropiperidin-1-yl)-[1,3'-biazetidin]-1'-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione



将化合物 19 (95 mg) 溶于 17mL 质量分数为 28% 的浓氨水中, 用 DCM 萃取 (20 mL $\times$ 3), 合并有机相, 用质量分数为 28% 的浓氨水洗涤 (20 mL $\times$ 3), 有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 向残留物中加 17mL 石油醚打浆 0.5h, 过滤, 得到游离碱 *trans*-5-(3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3-氟哌啶-1-基)-[1,3'-双氮杂环丁]-1'-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 19-1) (80 mg)。

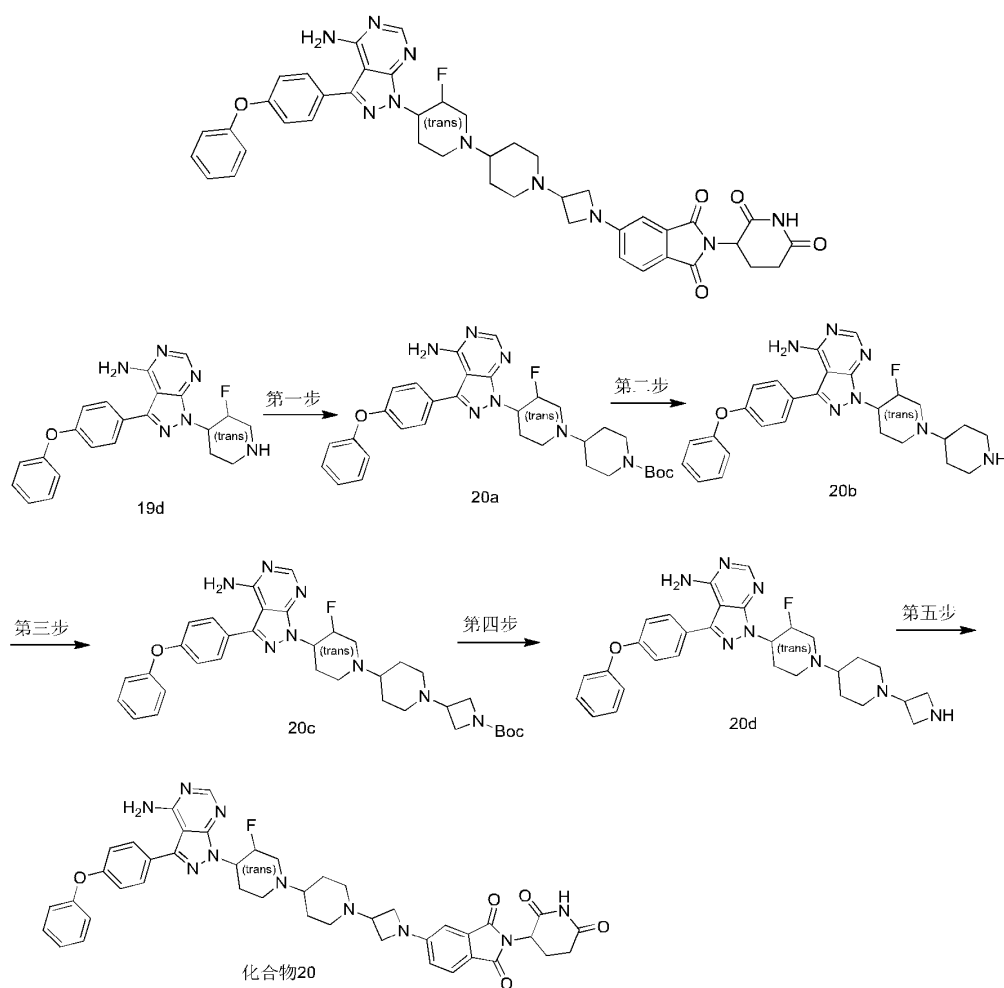
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.30 (brs, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.69 – 7.61 (m, 3H), 7.43 – 7.35 (m, 2H), 7.21 – 7.04 (m, 5H), 6.79 (d, 1H), 6.53 (dd, 1H), 5.73 (brs, 2H), 5.36 – 5.13 (m, 1H), 4.97 – 4.83 (m, 2H), 4.11 – 4.00 (m, 2H), 3.94 – 3.84 (m, 2H), 3.76 – 3.56 (m, 3H), 3.30 – 3.05 (m, 4H), 2.93 – 2.64 (m, 4H), 2.54 – 2.39 (m, 1H), 2.23 – 2.02 (m, 4H)。

LCMS $m/z = 771.3 [M+1]^+$ 。

实施例 20:

trans-5-(3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3-氟-[1,4'-联哌啶]-1'-基)氮杂环丁-1-基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮三氟乙酸盐 (化合物 20)

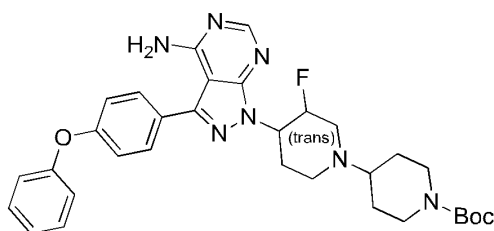
trans-5-(3-(4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-3-fluoro-[1,4'-bipiperidin]-1'-yl)azetidin-1-yl)azetidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione trifluoroacetate



10

第一步: *trans*-4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3-氟-[1,4'-联哌啶]-1'-甲酸叔丁酯 (20a)

trans-tert-butyl 4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-3-fluoro-[1,4'-bipiperidine]-1'-carboxylate

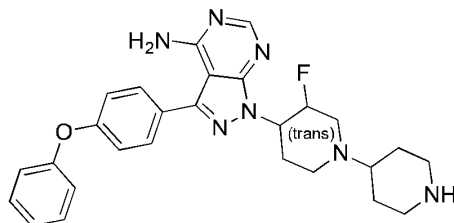


将 *trans*-1-(3-氟哌啶-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺三氟乙酸盐 (19d) (520 mg) 溶于 15mL DCE 与 2mL DMSO 中, 加入 *N*-Boc-4-哌啶酮 (1.05 g, 5.27 mmol), 室温搅拌 10 分钟后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (1.12 g, 5.28 mmol), 室温搅拌
5 过夜。缓慢向反应体系中加入 50mL 饱和碳酸氢钠溶液, 用 50mL DCM 萃取, 有机相用 50mL 水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 20:1), 得 *trans*-4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3-氟-[1,4'-联哌啶]-1'-甲酸叔丁酯 (20a) (500 mg)。

LCMS $m/z = 588.4 [M+1]^+$ 。

10 第二步: *trans*-1-(3-氟-[1,4'-联哌啶]-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺三氟乙酸盐 (20b)

trans-1-(3-fluoro-[1,4'-bipiperidin]-4-yl)-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amine trifluoroacetate

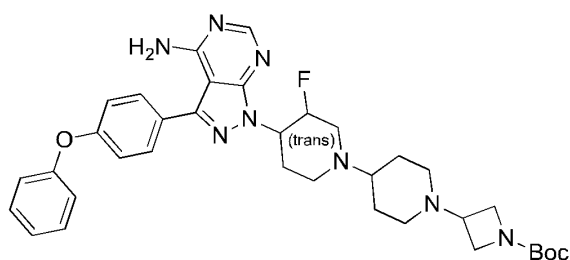


15 将 *trans*-4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3-氟-[1,4'-联哌啶]-1'-甲酸叔丁酯 (20a) (500 mg, 0.85 mmol) 溶解到 20mL DCM 中, 加入 5mL 三氟乙酸, 室温搅拌 4h。将反应体系直接减压浓缩, 得 *trans*-1-(3-氟-[1,4'-联哌啶]-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺三氟乙酸盐 (20b) (0.60 g)。

LCMS $m/z = 488.3 [M+1]^+$ 。

20 第三步: *trans*-3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3-氟-[1,4'-联哌啶]-1'-基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (20c)

trans-tert-butyl 3-(4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-3-fluoro-[1,4'-bipiperidin]-1'-yl)azetidine-1-carboxylate

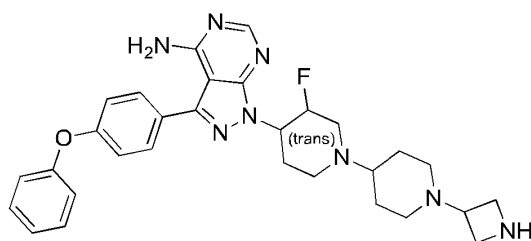


将 *trans*-1-(3-氟-[1,4'-联哌啶]-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺三氟乙酸盐 (20b) (600 mg) 溶于 35mL DCE 与 2mL DMSO 中, 加入 3-氧代氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (727 mg, 4.25 mmol), 室温搅拌 10 分钟后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (900 mg, 4.25 mmol), 室温搅拌过夜。向反应体系中缓慢加入 80mL 饱和碳酸氢钠溶液, 用 50mL DCM 萃取, 有机相用 50mL 水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 20:1), 得 *trans*-3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3-氟-[1,4'-联哌啶]-1'-基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (20c) (550 mg)。

LCMS $m/z = 643.4 [M+1]^+$ 。

第四步: *trans*-1-(1'-(氮杂环丁-3-基)-3-氟-[1,4'-联哌啶]-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺三氟乙酸盐 (20d)

trans-1-(1'-(azetidin-3-yl)-3-fluoro-[1,4'-bipiperidin]-4-yl)-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amine trifluoroacetate

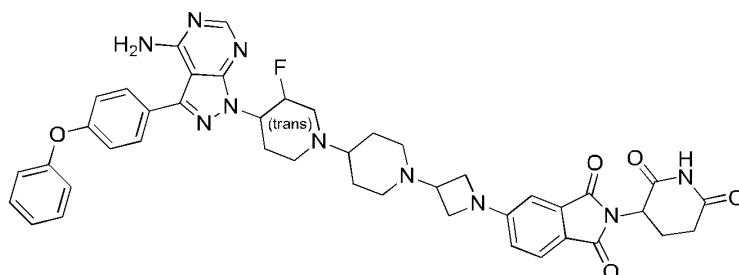


将 *trans*-3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3-氟-[1,4'-联哌啶]-1'-基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (20c) (500 mg, 0.78 mmol) 溶解到 25mL DCM 中, 加入 5mL 三氟乙酸, 室温搅拌 4h。将反应体系直接减压浓缩, 即得 *trans*-1-(1'-(氮杂环丁-3-基)-3-氟-[1,4'-联哌啶]-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺三氟乙酸盐 (20d) (0.55 g)。

LCMS $m/z = 543.2 [M+1]^+$ 。

第五步: *trans*-5-(3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3-氟-[1,4'-联哌啶]-1'-基)氮杂环丁-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮三氟乙酸盐 (化合物 20)

trans-5-(3-(4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-3-fluoro-[1,4'-bipiperidin]-1'-yl)azetidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione trifluoroacetate



- 5 将 *trans*-1-(1'-(氮杂环丁-3-基)-3-氟-[1,4'-联哌啶]-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺三氟乙酸盐 (20d) (0.5 g) 溶于 25mL DMSO 中, 加入 3mL DIPEA 和 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮 (合成方法见 WO2017197056) (310 mg, 1.12 mmol), 于外浴 80℃ 搅拌反应 5h。将反应液冷却至室温, 加入 50mL 水, 用 100mL 乙酸乙酯萃取, 有机相用 100mL 水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 = 15:1-8:1), 得 *trans*-5-(3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3-氟-[1,4'-联哌啶]-1'-基)氮杂环丁-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮三氟乙酸盐 (化合物 20) (120 mg)。

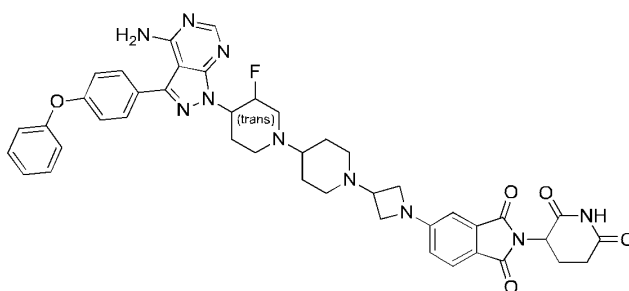
- 15 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.05 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.72 – 7.61 (m, 3H), 7.47 – 7.40 (m, 2H), 7.22 – 7.10 (m, 5H), 6.79 (d, 1H), 6.65 (dd, 1H), 5.19 – 4.94 (m, 2H), 4.83 – 4.70 (m, 1H), 4.15 – 4.05 (m, 2H), 3.89 – 3.76 (m, 2H), 3.41 – 3.34 (m, 1H), 3.00 – 2.81 (m, 4H), 2.63 – 2.52 (m, 2H), 2.49 – 2.32 (m, 4H), 2.24 – 2.10 (m, 1H), 2.07 – 1.94 (m, 2H), 1.94 – 1.82 (m, 2H), 1.82 – 1.70 (m, 2H), 1.57 – 1.41 (m, 2H)。

LCMS *m/z* = 799.3 [M+1]⁺。

实施例 20-1:

- 20 *trans*-5-(3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3-氟-[1,4'-联哌啶]-1'-基)氮杂环丁-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 20-1)

trans-5-(3-(4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-3-fluoro-[1,4'-bipiperidin]-1'-yl)azetidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione



将化合物 20 (90 mg) 溶于 17mL 质量分数为 28%的浓氨水中, 用 DCM 萃取 (20 mL $\times$ 3), 合并有机相, 用质量分数为 28%的浓氨水洗涤 (20 mL $\times$ 3), 有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 向残留物中加 17mL 石油醚打浆 0.5h, 过滤, 得到游离碱 *trans*-5-(3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3-氟-[1,4'-联哌啶]-1'-基)氮杂环丁-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 20-1) (70 mg)。

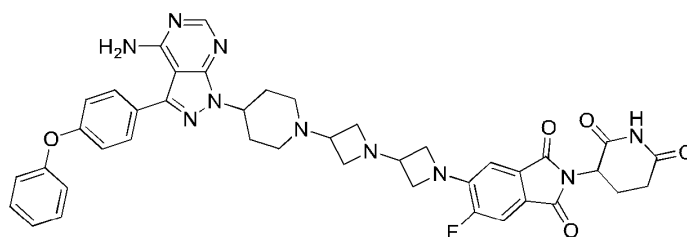
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.86 (brs, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.71 – 7.60 (m, 3H), 7.43 – 7.35 (m, 2H), 7.21 – 7.11 (m, 3H), 7.11 – 7.04 (m, 2H), 6.79 (d, 1H), 6.53 (dd, 1H), 5.78 (brs, 2H), 5.33 – 5.10 (m, 1H), 4.97 – 4.81 (m, 2H), 4.16 – 4.06 (m, 2H), 4.00 – 3.86 (m, 2H), 3.48 – 3.34 (m, 2H), 3.08 – 2.94 (m, 3H), 2.93 – 2.65 (m, 3H), 2.59 – 2.36 (m, 4H), 2.17 – 1.97 (m, 4H), 1.96 – 1.85 (m, 2H), 1.78 – 1.62 (m, 2H)。

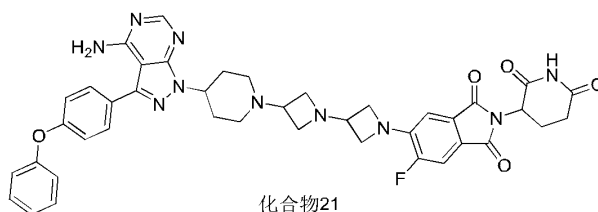
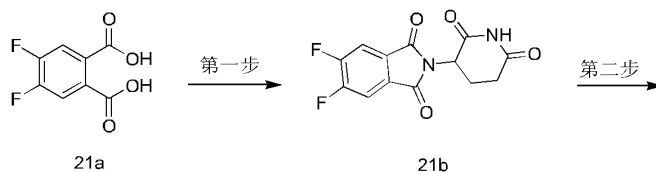
LCMS m/z = 799.3 $[\text{M}+1]^+$ 。

实施例 21:

5-(3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-[1,3'-联氮杂环丁]-1'-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 21)

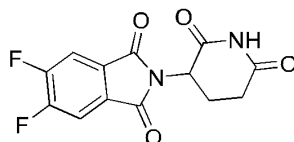
5-(3-(4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl)-[1,3'-biazetidin]-1'-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-6-fluoroisoindoline-1,3-dione





第一步：2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5,6-二氟异吲哚啉-1,3-二酮 (21b)

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

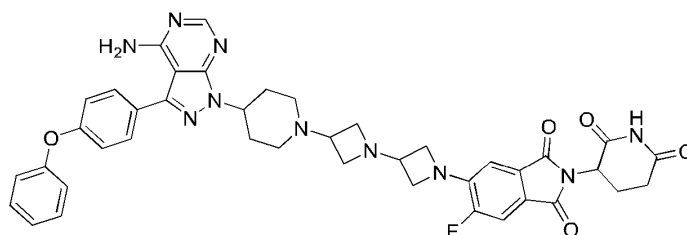


- 5 将 4,5-二氟邻苯二甲酸 (21a) (500 mg, 2.47 mmol) 溶解到 25mL 乙腈中, 加入 3-氨基哌啶-2,6-二酮盐酸盐 (0.41 g, 2.49 mmol) 与 CDI (0.8 g, 4.94 mmol), 外浴加热至回流, 反应 4h。将反应体系直接减压浓缩, 粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 2:1), 得 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5,6-二氟异吲哚啉-1,3-二酮 (21b) (0.4 g, 产率: 55.0%)。

LCMS $m/z = 295.2 [M+1]^+$ 。

- 10 第二步：5-(3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-[1,3'-联氮杂环丁]-1'-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 21)

5-(3-(4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl)-[1,3'-biazetidin]-1'-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-6-fluoroisoindoline-1,3-dione



- 15 将 1-[1-[1-(氮杂环丁-3-基)氮杂环丁-3-基]-4-哌啶基]-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (17d) (0.25 g, 0.50 mmol) 溶于 10mL DMSO 中, 加入 1mL DIPEA 和 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5,6-二氟异吲哚啉-1,3-二酮 (21b) (180 mg, 0.61 mmol), 外浴 80℃ 搅拌

5h。将反应液冷却至室温，加入 50mL 水淬灭，用 100mL 乙酸乙酯萃取，有机相用 100mL 水洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯（二氯甲烷/甲醇（v/v）= 15:1），得 5-(3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-[1,3'-联氮杂环丁]-1'-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟异吲哚啉-1,3-二酮（化合物 21）（100 mg，收率：26%）。

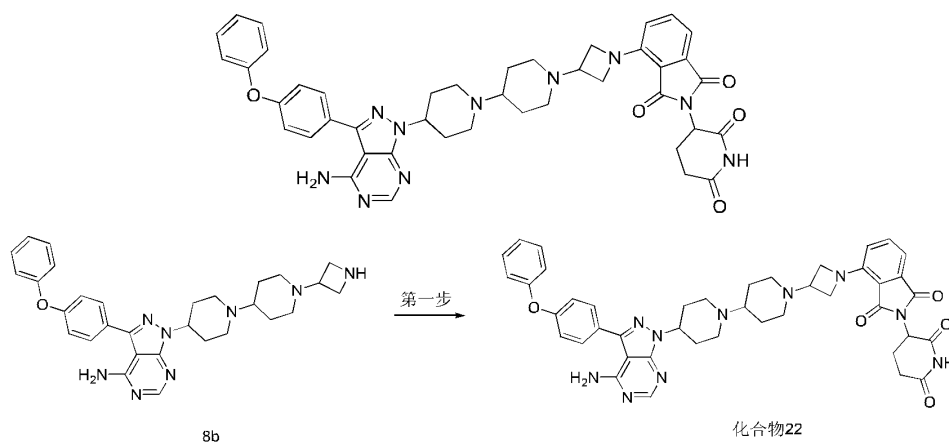
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.07 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.70 – 7.63 (m, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.48 – 7.40 (m, 2H), 7.22 – 7.09 (m, 5H), 6.92 (d, 1H), 5.06 (dd, 1H), 4.74 – 4.61 (m, 1H), 4.24 – 4.14 (m, 2H), 4.00 – 3.88 (m, 2H), 3.66 – 3.55 (m, 1H), 3.49 – 3.39 (m, 2H), 3.08 – 2.78 (m, 6H), 2.64 – 2.52 (m, 2H), 2.29 – 2.13 (m, 2H), 2.09 – 1.96 (m, 3H), 1.96 – 1.85 (m, 2H)。

LCMS m/z = 771.3 $[\text{M}+1]^+$ 。

实施例 22:

4-[3-[4-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]-1-哌啶基]氮杂环丁-1-基]-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮（化合物 22）

4-[3-[4-[4-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-1-piperidyl]-1-piperidyl]azetidin-1-yl]-2-(2,6-dioxo-3-piperidyl)isoindoline-1,3-dione



将 1-(1'-(氮杂环丁-3-基)-[1,4'-联哌啶]-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺（8b）（0.12 g, 0.23 mmol）溶于 3mL DMSO 中，加入 0.2mL DIPEA 和 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟异吲哚啉-1,3-二酮（合成方法见 WO2017197056）（90 mg, 0.30 mmol），外浴 90℃ 搅拌 5h。将反应液冷却至室温，用 50mL 乙酸乙酯萃取，有机相用 50mL 水洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯（二氯甲烷/甲醇（v/v）= 20:1），得 4-[3-[4-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]-1-哌啶基]氮杂环丁-1-基]-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮（化合物 22）（58 mg，收率：32%）。

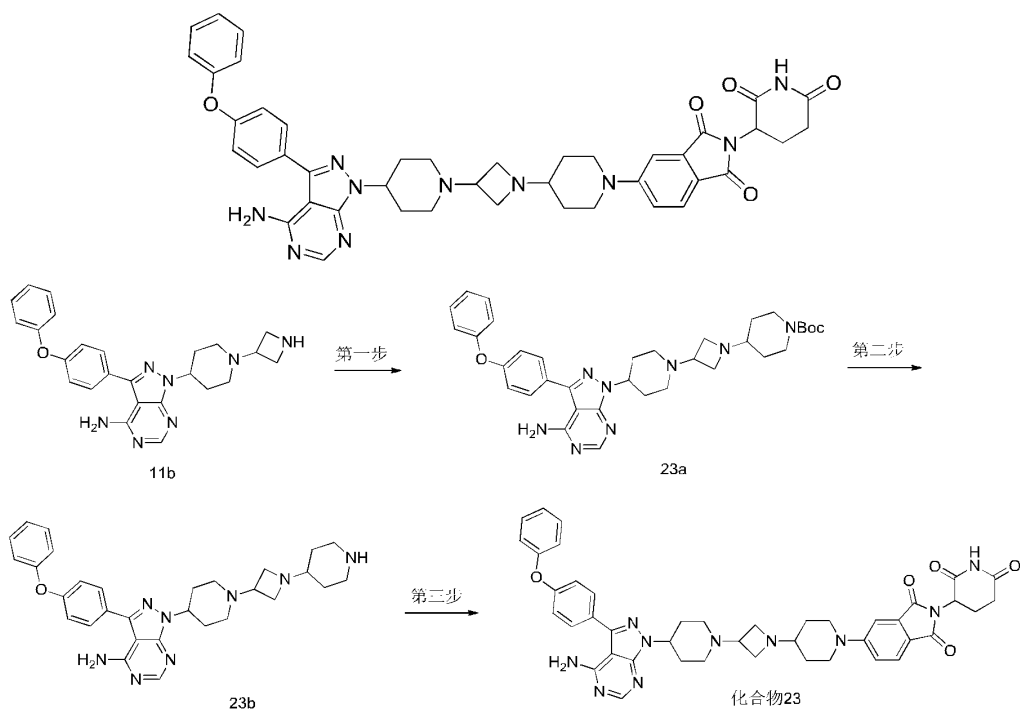
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.41 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.63 (d, 2H), 7.48 – 7.35 (m, 3H), 7.22 – 7.11 (m, 4H), 7.10 – 7.05 (m, 2H), 6.60 (d, 1H), 5.80 (brs, 2H), 4.92 (dd, 1H), 4.87 – 4.68 (m, 1H), 4.44 – 4.31 (m, 2H), 4.11 – 4.01 (m, 2H), 3.30 – 3.08 (m, 3H), 3.02 – 2.93 (m, 2H), 2.92 – 2.68 (m, 4H), 2.63 – 2.39 (m, 4H), 2.14 – 2.09 (m, 3H), 1.99 – 1.89 (m, 4H), 1.77 – 1.62 (m, 2H)。

LCMS $m/z = 781.3$ $[\text{M}+1]^+$ 。

实施例 23:

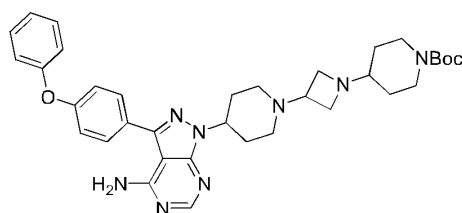
5-[4-[3-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]氮杂环丁-1-基]-1-哌啶基]-2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 23)

10 5-[4-[3-[4-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-1-piperidyl]azetidin-1-yl]-1-piperidyl]-2-(2,6-dioxo-3-piperidyl)isoindoline-1,3-dione



第一步: 4-[3-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]氮杂环丁-1-基]-1-哌啶基]-2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮 (23a)

tert-butyl 4-[3-[4-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-1-piperidyl]azetidin-1-yl]piperidine-1-carboxylate

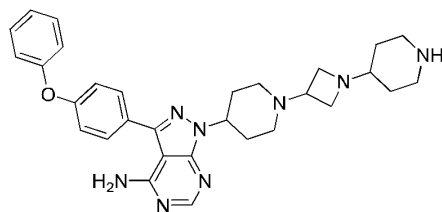


- 将 1-[1-(氮杂环丁-3-基)-4-哌啶基]-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (11b) (0.12 g, 0.27 mmol) 溶解于 5mL DCE 中, 加入 4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯 (0.5 g, 3.0 mmol)。室温搅拌 10 分钟后, 向其加入三乙酰氧基硼氢化钠 (0.6 g, 3.0 mmol), 室温下
- 5 搅拌过夜。向反应液中缓慢滴加 30mL 饱和碳酸氢钠溶液, 用 30mL 二氯甲烷萃取, 有机相用 50mL 水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 20:1), 得到 4-[3-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]氮杂环丁-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (23a) (0.15 g, 收率: 88%)。

LC-MS $m/z = 625.3 [M+1]^+$ 。

- 10 第二步: 3-(4-苯氧基苯基)-1-[1-[1-(4-哌啶基)氮杂环丁-3-基]-4-哌啶基]吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (23b)

3-(4-phenoxyphenyl)-1-[1-[1-(4-piperidyl)azetidin-3-yl]-4-piperidyl]pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amine



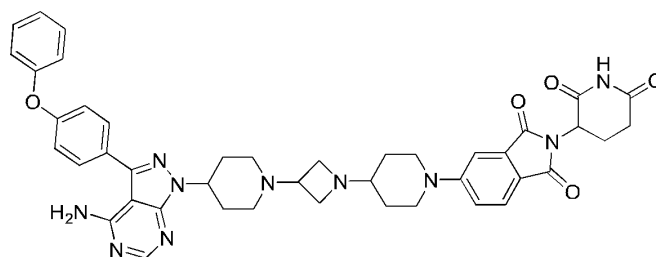
- 15 将 4-[3-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]氮杂环丁-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (23a) (0.15 g, 0.24 mmol) 溶解到 5mL DCM 中, 加入 1.5mL 三氟乙酸, 室温搅拌 3h。向反应液中缓慢滴加饱和碳酸氢钠溶液调 pH 至 9-10, 用 30mL 二氯甲烷萃取, 有机相用 50mL 水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后得 3-(4-苯氧基苯基)-1-[1-[1-(4-哌啶基)氮杂环丁-3-基]-4-哌啶基]吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (23b) (0.12 g, 产
- 20 率: 95%)。

LCMS $m/z = 525.3 [M+1]^+$ 。

第三步: 5-[4-[3-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]氮杂环丁-1-基]-1-哌啶基]-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 23)

5-[4-[3-[4-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-1-piperidyl]azetidin-3-yl]-4-piperidyl]pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amine

idin-1-yl]-1-piperidyl]-2-(2,6-dioxo-3-piperidyl)isoindoline-1,3-dione



将 3-(4-苯氧基苯基)-1-[1-[1-(4-哌啶基)氮杂环丁-3-基]-4-哌啶基]吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (23b) (0.12 g, 0.23 mmol) 溶于 3mL DMSO 中, 加入 0.4mL DIPEA 和 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮 (合成方法见 WO2017197056) (90 mg, 0.30 mmol), 外
5 浴 90℃ 搅拌 5h。将反应液冷却至室温, 用 50mL 乙酸乙酯萃取, 有机相用 50mL 水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 20:1), 得 5-[4-[3-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]氮杂环丁-1-基]-1-哌啶基]-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 23) (6 mg, 收率: 4%)。

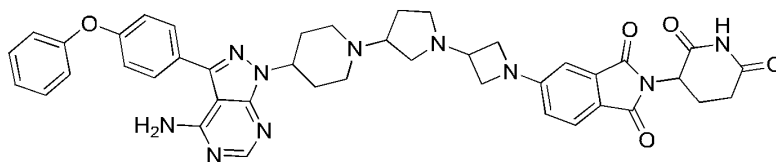
10 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.55 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.64 – 7.58 (m, 2H), 7.41 – 7.34 (m, 2H), 7.27 – 7.24 (m, 1H), 7.19 – 7.10 (m, 3H), 7.09 – 7.01 (m, 3H), 5.80 (brs, 2H), 4.92 (dd, 1H), 4.86 – 4.75 (m, 1H), 4.22 – 4.04 (m, 2H), 3.98 – 3.88 (m, 2H), 3.54 – 3.34 (m, 3H), 3.03 – 2.68 (m, 8H), 2.49 – 2.33 (m, 3H), 2.28 – 2.06 (m, 5H), 2.00 – 1.93 (m, 3H)。

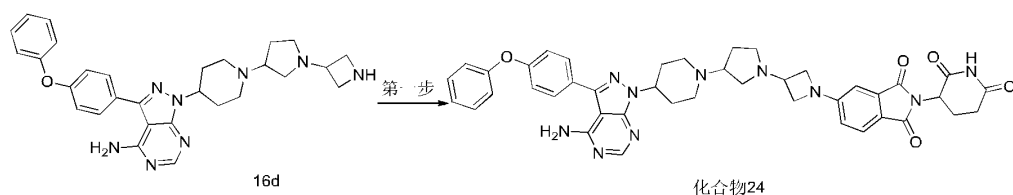
15 LCMS m/z = 781.3 $[\text{M}+1]^+$ 。

实施例 24:

5-[3-[3-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]吡咯-1-基]氮杂环丁-1-基]-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 24)

20 5-[3-[3-[4-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-1-piperidyl]pyrrolidin-1-yl]azetidin-1-yl]-2-(2,6-dioxo-3-piperidyl)isoindoline-1,3-dione





将 1-[1-[1-(氮杂环丁-3-基)吡咯-3-基]-4-哌啶基]-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (16d) (0.1 g, 0.20 mmol) 溶于 3mL DMSO 中, 加入 0.2mL DIPEA 和 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮 (合成方法见 WO2017197056) (75 mg, 0.27 mmol), 外

5 浴 90℃ 搅拌 5h。将反应液冷却至室温, 用 50mL 乙酸乙酯萃取, 有机相用 50mL 水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 20:1), 得 5-[3-[3-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]吡咯-1-基]氮杂环丁-1-基]-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 24) (30 mg, 收率: 20%)。

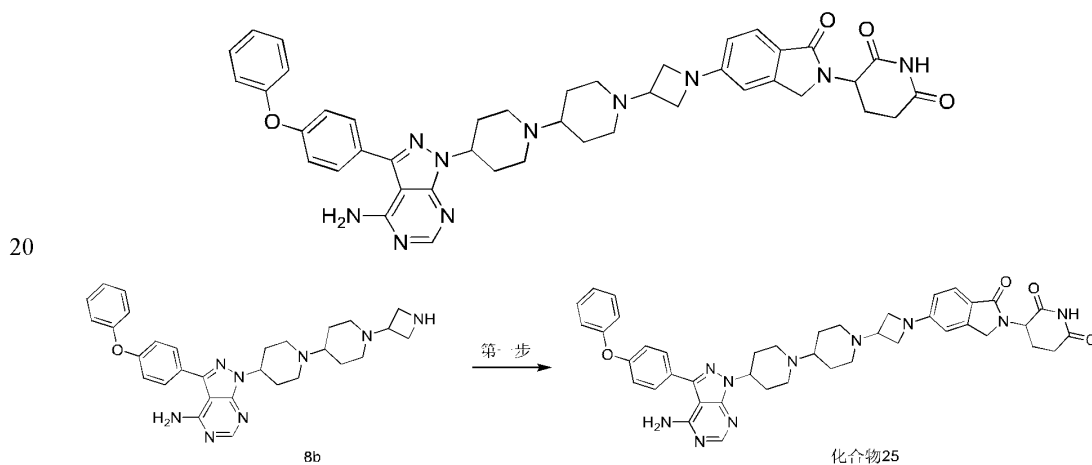
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.75 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.67 – 7.62 (m, 3H), 7.43 – 7.36 (m, 2H), 7.21 – 7.12 (m, 3H), 7.11 – 7.07 (m, 2H), 6.79 (d, 1H), 6.52 (dd, 1H), 5.74 (brs, 2H), 4.93 (dd, 1H), 4.88 – 4.76 (m, 1H), 4.14 – 4.06 (m, 2H), 3.97 – 3.89 (m, 2H), 3.62 – 3.53 (m, 1H), 3.28 – 3.16 (m, 1H), 3.15 – 3.00 (m, 2H), 2.97 – 2.70 (m, 6H), 2.67 – 2.58 (m, 1H), 2.57 – 2.39 (m, 4H), 2.35 – 2.23 (m, 2H), 2.16 – 2.09 (m, 3H)。

LCMS m/z = 767.3 [M+1]⁺。

15 实施例 25:

3-[5-[3-[4-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]-1-哌啶基]氮杂环丁-1-基]-1-氧代异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮 (化合物 25)

3-[5-[3-[4-[4-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-1-piperidyl]-1-piperidyl]azetidin-1-yl]-1-oxo-isindolin-2-yl]piperidine-2,6-dione



将 1-(1'-(氮杂环丁-3-基)-[1,4'-联哌啶]-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (8b) (0.635 g, 1.21 mmol) 溶解在 12mL 1,4-二氧六环中, 依次加入 3-(5-溴-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (合成方法见 *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 492–503) (0.587 g, 1.82 mmol) 和碳酸铯 (1.17 g, 3.63 mmol), 置换氮气三次, 加入甲磺酸(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II) (RuPhos-Pd-G3) (0.300 g, 0.363 mmol), 加完后再置换氮气三次, 于 100℃封管中搅拌反应 2h。将反应液冷却至室温, 加入 20mL 二氯甲烷和 10mL 水, 分液, 水层再用 20mL 二氯甲烷萃取, 合并有机层, 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 100:0-19:1), 得到 3-[5-[3-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]-1-哌啶基]氮杂环丁-1-基]-1-氧代异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮 (化合物 25) (0.045 g, 产率 5%)。

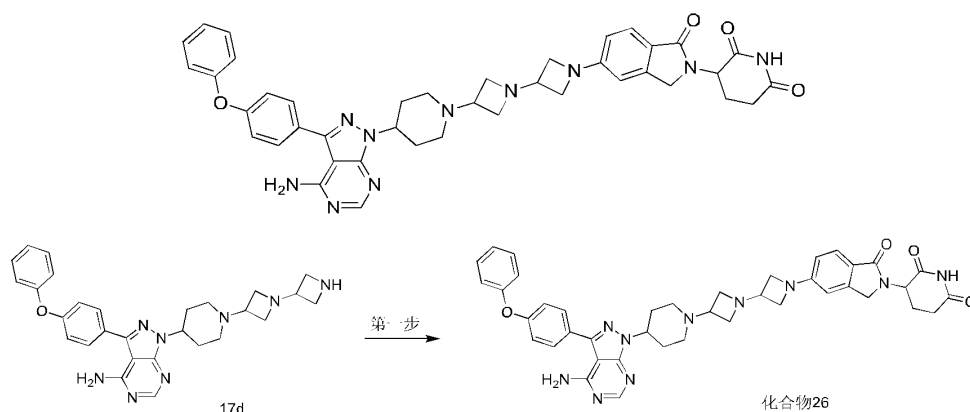
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.92 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.69 – 7.63 (m, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.47 – 7.40 (m, 2H), 7.22 – 7.08 (m, 5H), 6.54 – 6.46 (m, 2H), 5.03 (dd, 1H), 4.80 – 4.62 (m, 1H), 4.25 (dd, 2H), 4.05 – 3.95 (m, 2H), 3.74 – 3.63 (m, 2H), 3.36 – 3.28 (m, 1H), 3.20 – 2.97 (m, 2H), 2.96 – 2.83 (m, 3H), 2.64 – 2.09 (m, 7H), 2.05 – 1.74 (m, 7H), 1.65 – 1.43 (m, 2H)。

LCMS m/z = 767.4 $[\text{M}+1]^+$ 。

实施例 26:

3-[5-[3-[3-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]氮杂环丁-1-基]氮杂环丁-1-基]-1-氧代异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮 (化合物 26)

3-[5-[3-[3-[4-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-1-piperidyl]azetidin-1-yl]azetidin-1-yl]-1-oxo-isoindolin-2-yl]piperidine-2,6-dione



将 1-[1-[1-(氮杂环丁-3-基)氮杂环丁-3-基]-4-哌啶基]-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]

嘧啶-4-胺 (17d) (0.600 g, 1.21 mmol) 溶解在 12mL 1,4-二氧六环中, 依次加入 3-(5-溴-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (合成方法见 *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 492–503) (0.586 g, 1.81 mmol) 和碳酸铯 (1.17 g, 3.63 mmol), 置换氮气三次, 加入甲磺酸(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II) (RuPhos-Pd-G3) (0.300 g, 0.363 mmol), 加完后置换氮气三次, 于 100℃封管搅拌反应 2h。将反应液冷却至室温, 加入 20mL 二氯甲烷和 10mL 水, 分液, 水层再用 20mL 二氯甲烷萃取, 合并有机层, 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 100:0-19:1), 得到 3-[5-[3-[3-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]氮杂环丁-1-基]氮杂环丁-1-基]-1-氧代异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮 (化合物 26) (0.053 g, 产率: 6%)。

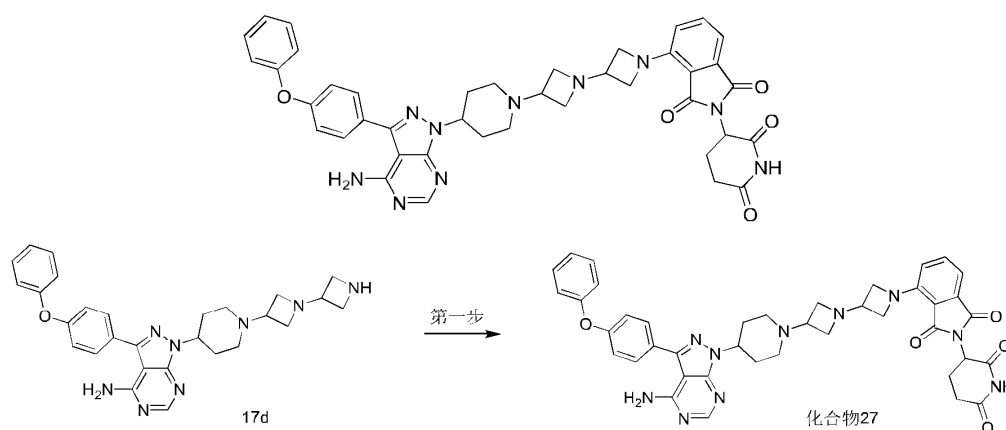
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.91 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.70 – 7.63 (m, 2H), 7.52 – 7.40 (m, 3H), 7.23 – 7.08 (m, 5H), 6.55 – 6.44 (m, 2H), 5.03 (dd, 1H), 4.72 – 4.61 (m, 1H), 4.24 (dd, 2H), 3.99 – 3.87 (m, 2H), 3.74 – 3.58 (m, 3H), 3.48 – 3.36 (m, 2H), 3.04 – 2.78 (m, 6H), 2.64 – 2.52 (m, 1H), 2.41 – 2.28 (m, 1H), 2.25 – 2.14 (m, 2H), 2.07 – 1.83 (m, 5H)。

LCMS *m/z* = 739.3 [M+1]⁺。

实施例 27:

4-[3-[3-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]氮杂环丁-1-基]氮杂环丁-1-基]-2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 27)

4-[3-[3-[4-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-1-piperidyl]azetidin-1-yl]azetidin-1-yl]-2-(2,6-dioxo-3-piperidyl)isoindoline-1,3-dione



将 1-[1-[1-(氮杂环丁-3-基)氮杂环丁-3-基]-4-哌啶基]-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (17d) (0.100 g, 0.201 mmol) 溶解在 2mL 二甲亚砜中, 依次加入 2-(2,6-二氧化

哌啶-3-基)-4-氟异吲哚啉-1,3-二酮 (合成方法见 WO2017197056) (0.0667 g, 0.242 mmol) 和二异丙基乙基胺 (0.130 g, 1.01 mmol), 加完后 90°C 反应 2h。将反应液冷却至室温, 慢慢滴加 10mL 水, 过滤, 滤饼用 20mL 二氯甲烷溶解, 再用 5mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 分液, 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 100:0-19:1), 得到 4-[3-[3-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]氮杂环丁-1-基]氮杂环丁-1-基]-2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 27) (0.063 g, 产率: 42%)。

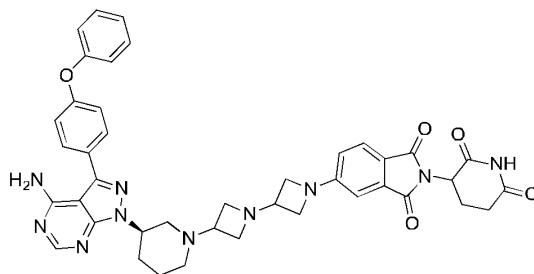
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.05 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.69 – 7.63 (m, 2H), 7.56 (dd, 1H), 7.47 – 7.40 (m, 2H), 7.23 – 7.08 (m, 6H), 6.79 (d, 1H), 5.05 (dd, 1H), 4.72 – 4.62 (m, 1H), 4.25 – 4.14 (m, 2H), 4.00 – 3.90 (m, 2H), 3.57 – 3.48 (m, 1H), 3.47 – 3.39 (m, 2H), 3.04 – 2.78 (m, 6H), 2.63 – 2.45 (m, 2H), 2.27 – 2.13 (m, 2H), 2.07 – 1.83 (m, 5H)。

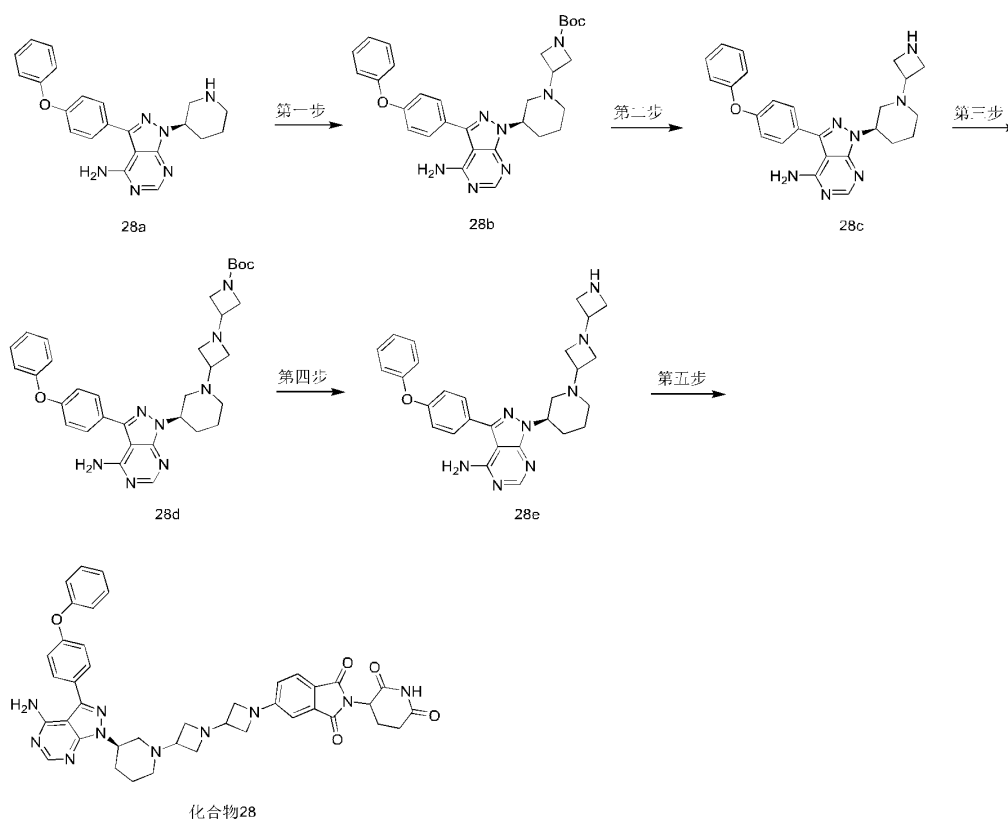
LCMS *m/z* = 753.3 [M+1]⁺。

实施例 28:

5-[3-[3-[(3R)-3-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]氮杂环丁-1-基]氮杂环丁-1-基]-2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 28)

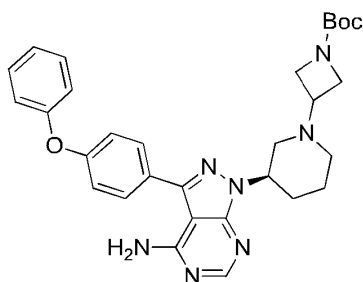
5-[3-[3-[(3R)-3-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-1-piperidyl]azetidin-1-yl]azetidin-1-yl]-2-(2,6-dioxo-3-piperidyl)isoindoline-1,3-dione





第一步：3-[(3R)-3-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (28b)

tert-butyl 3-[(3R)-3-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-1-piperidyl]azetidine-1-carboxylate



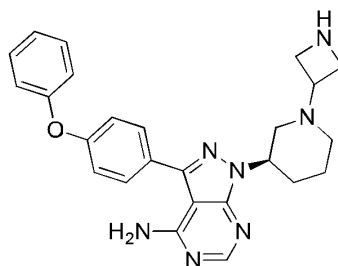
将 (R)-3-(4-苯氧基苯基)-1-(哌啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (28a) (1.00 g, 2.59 mmol) 溶解在 10mL 氯仿中, 依次加入 3-氧代氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (0.665 g, 3.88 mmol) 和冰醋酸 (0.311 g, 5.18 mmol), 加完后 70℃ 反应 3h, 冷却至室温, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (1.10 g, 5.18 mmol), 加完后室温反应 2h。反应完毕, 滴加饱和碳酸氢钠溶液调 pH 至 9-10, 减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) =

100:0-19:1), 得到 3-[(3R)-3-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (28b) (0.600 g, 产率: 43%)。

LCMS $m/z = 542.2 [M+1]^+$ 。

5 第二步: 1-[(3R)-1-(氮杂环丁-3-基)-3-哌啶基]-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (28c)

1-[(3R)-1-(azetidin-3-yl)-3-piperidyl]-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amine

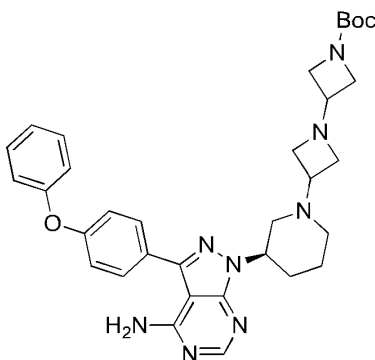


10 将 3-[(3R)-3-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (28b) (0.600 g, 1.11 mmol) 溶解在 2mL 二氯甲烷中, 加入 10mL 4 N 盐酸乙酸乙酯溶液, 室温搅拌 2h。反应液减压浓缩后向残留物中加入 20mL 二氯甲烷, 用饱和碳酸氢钠溶液调 pH 至 9-10, 分液, 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得 1-[(3R)-1-(氮杂环丁-3-基)-3-哌啶基]-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (28c) (0.450 g, 产率: 92%)。

LCMS $m/z = 442.2 [M+1]^+$ 。

15 第三步: 3-[3-[(3R)-3-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]氮杂环丁-1-基]氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (28d)

tert-butyl 3-[3-[(3R)-3-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-1-piperidyl]azetidine-1-yl]azetidine-1-carboxylate



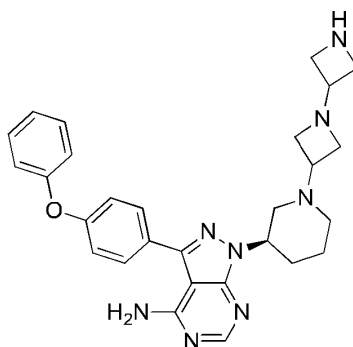
20 将 1-[(3R)-1-(氮杂环丁-3-基)-3-哌啶基]-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

(28c) (0.300 g, 0.680 mmol) 溶解在 10mL 氯仿中, 加入 3-氧代氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (0.174 g, 1.02 mmol) 和冰醋酸 (0.0816 g, 1.36 mmol), 加完后 70℃反应 3h, 冷却至室温, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (0.288 g, 1.36 mmol), 加完后室温反应 2h。反应完毕, 滴加饱和碳酸氢钠溶液调 pH 至 9-10, 减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 100:0-19:1), 得到 3-[3-[(3R)-3-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]氮杂环丁-1-基]氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (28d) (0.090 g, 产率: 22%)。

LCMS $m/z = 597.3 [M+1]^+$ 。

第四步: 1-[(3R)-1-[1-(氮杂环丁-3-基)氮杂环丁-3-基]-3-哌啶基]-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (28e)

10 1-[(3R)-1-[1-(azetidin-3-yl)azetidin-3-yl]-3-piperidyl]-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amine

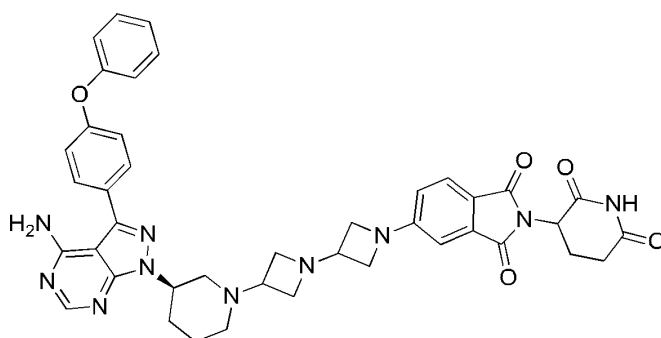


将 3-[3-[(3R)-3-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]氮杂环丁-1-基]氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (28d) (0.090 g, 0.15 mmol) 溶解在 2mL 二氯甲烷中, 加入 5mL 4 N 盐酸乙酸乙酯溶液, 室温搅拌 2h。反应液减压浓缩后向残留物加入 20mL 二氯甲烷, 用饱和碳酸氢钠溶液调 pH 至 9-10, 分液, 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得 1-[(3R)-1-[1-(氮杂环丁-3-基)氮杂环丁-3-基]-3-哌啶基]-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (28e) (0.075 g)。

LCMS $m/z = 497.3 [M+1]^+$ 。

20 第五步: 5-[3-[3-[(3R)-3-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]氮杂环丁-1-基]氮杂环丁-1-基]-2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 28)

5-[3-[3-[(3R)-3-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-1-piperidyl]azetidin-1-yl]azetidin-1-yl]-2-(2,6-dioxo-3-piperidyl)isoindoline-1,3-dione



将 1-[(3R)-1-[1-(氮杂环丁-3-基)氮杂环丁-3-基]-3-哌啶基]-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并
 [3,4-d]嘧啶-4-胺 (28e) (0.075 g, 0.201 mmol) 溶解在 2mL 二甲亚砜中, 加入 2-(2,6-二氧
 代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮 (合成方法见 WO2017197056) (0.050 g, 0.066 mmol)
 5 和二异丙基乙基胺 (0.098 g, 0.76 mmol), 加完后 90°C 反应 2h。将反应液冷却至室温,
 慢慢滴加 10mL 水, 过滤, 滤饼用 20mL 二氯甲烷溶解, 再用 5mL 饱和氯化钠溶液洗涤,
 分液, 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v)
 = 100:0:9:1), 得到 5-[3-[3-[(3R)-3-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌
 啶基]氮杂环丁-1-基]氮杂环丁-1-基]-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物
 10 28) (0.050 g, 产率: 44%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.04 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.68 – 7.59 (m, 3H), 7.47 –
 7.39 (m, 2H), 7.22 – 7.09 (m, 5H), 6.77 (d, 1H), 6.64 (dd, 1H), 5.04 (dd, 1H), 4.83 – 4.72 (m,
 1H), 4.06 – 3.98 (m, 2H), 3.82 – 3.73 (m, 2H), 3.66 – 3.56 (m, 1H), 3.45 – 3.32 (m, 2H), 3.06
 – 2.72 (m, 6H), 2.63 – 2.45 (m, 2H), 2.37 – 2.27 (m, 1H), 2.07 – 1.95 (m, 3H), 1.90 – 1.78 (m,
 15 2H), 1.72 – 1.58 (m, 1H)。

LCMS m/z = 753.4 [M+1]⁺。

实施例 29:

5-(3-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯-1-基)-[1,3'-联氮杂
 环丁]-1'-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮三氟乙酸盐 (化合物 29)

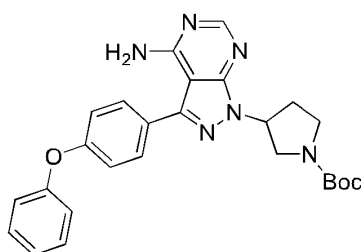
20 5-(3-(3-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)pyrrolidin-1-yl)-
 [1,3'-biazetidin]-1'-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione trifluoroacetate

将 3-羟基吡咯-1-甲酸叔丁酯 (29b) (1.0 g, 5.34 mmol) 溶解于 30mL 二氯甲烷中, 加入 DIPEA (2.1 g, 16.25 mmol), 室温下缓慢滴加 MsCl (0.74 g, 6.41 mmol), 加完后室温搅拌 2h。向反应液加入 40mL 水, 用 100mL DCM 萃取, 有机相用 100mL 水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 5:1), 得到 3-((甲基磺酰基)氧基)吡咯-1-甲酸叔丁酯 (29c) (1.4 g, 收率: 98%)。

LC-MS $m/z = 266.2 [M+1]^+$ 。

第三步: 3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯-1-甲酸叔丁酯 (29d)

tert-butyl 3-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)pyrrolidine-1-carboxylate

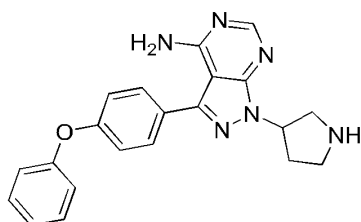


将 3-((甲基磺酰基)氧基)吡咯-1-甲酸叔丁酯 (29c) (1.0 g, 3.77 mmol) 和 3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (0.75 g, 2.48 mmol) 溶于 40mL DMF 中, 加入碳酸钾 (1.24 g, 8.99 mmol), 于 80℃ 搅拌反应 4h。将反应液冷却至室温, 加入 50mL 水, 用 100mL 乙酸乙酯萃取, 有机相用 100mL 水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 15:1), 得到 3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯-1-甲酸叔丁酯 (29d) (0.91 g, 收率: 78%)。

LCMS $m/z = 473.4 [M+1]^+$ 。

第四步: 3-(4-苯氧基苯基)-1-(吡咯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺三氟乙酸盐 (29e)

3-(4-phenoxyphenyl)-1-(pyrrolidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amine trifluoroacetate

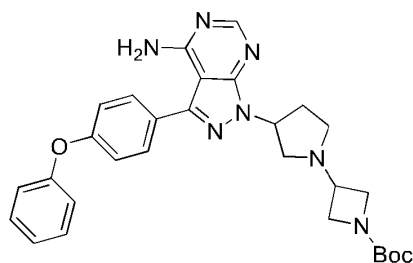


将 3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯-1-甲酸叔丁酯 (29d) (910 mg, 1.87 mmol) 溶解于 20mL DCM 中, 加入 8mL 三氟乙酸, 室温搅拌 4h。将反应体系直接减压浓缩, 得到 3-(4-苯氧基苯基)-1-(吡咯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺三氟乙酸盐 (29e) (1.1 g)。

5 LCMS $m/z = 373.3 [M+1]^+$ 。

第五步: 3-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯-1-基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (29f)

tert-butyl 3-(3-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)pyrrolidin-1-yl)azetidine-1-carboxylate



10

将 3-(4-苯氧基苯基)-1-(吡咯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺三氟乙酸盐 (29e) (420 mg) 溶于 15mL DCE 与 2mL DMSO 中, 加入 Boc-氮杂环丁酮 (253 mg, 1.48 mmol), 室温搅拌 10 分钟后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (628 mg, 2.96 mmol), 室温搅拌过夜。向反应体系中缓慢加入 30mL 饱和碳酸氢钠溶液, 用 100mL DCM 萃取, 有机相用 100mL 水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 20:1), 得到 3-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯-1-基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (29f) (320 mg)。

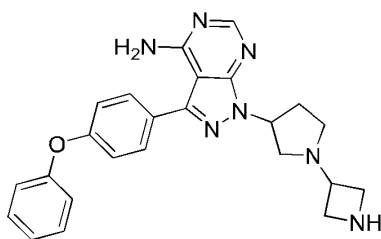
15

LCMS $m/z = 528.5 [M+1]^+$ 。

第六步: 1-(1-(氮杂环丁-3-基)吡咯-3-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺三氟乙酸盐 (29g)

20

1-(1-(azetidin-3-yl)pyrrolidin-3-yl)-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amine trifluoroacetate

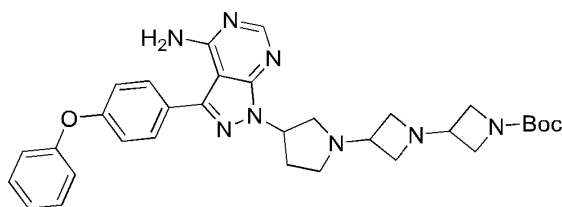


将 3-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯-1-基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (29f) (320 mg, 0.61 mmol) 溶解到 20mL DCM 中, 加入 5mL 三氟乙酸, 室温搅拌 4h。将反应体系直接减压浓缩, 得到 1-(1-(氮杂环丁-3-基)吡咯-3-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺三氟乙酸盐 (29g) (380 mg)。

5 LCMS $m/z = 428.4 [M+1]^+$ 。

第七步: 3-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯-1-基)-[1,3'-联氮杂环丁]-1'-甲酸叔丁酯 (29h)

tert-butyl 3-(3-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)pyrrolidin-1-yl)-[1,3'-biazetidine]-1'-carboxylate



10

将 1-(1-(氮杂环丁-3-基)吡咯-3-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺三氟乙酸盐 (29g) (380 mg) 溶于 15mL DCE 与 2mL DMSO 中, 加入 Boc-氮杂环丁酮 (210 mg, 1.22 mmol), 室温搅拌 10 分钟, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (515 mg, 2.44 mmol), 室温搅拌过夜。向反应体系中缓慢加入 30mL 饱和碳酸氢钠溶液, 用 100mL DCM 萃取, 有机相用 100mL 水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 20:1), 得到 3-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯-1-基)-[1,3'-联氮杂环丁]-1'-甲酸叔丁酯 (29h) (300 mg)。

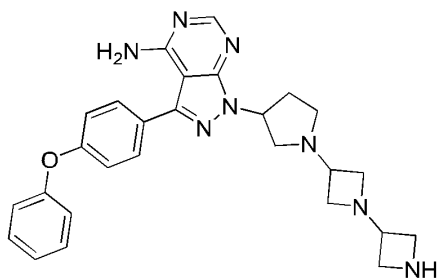
15

LCMS $m/z = 583.6 [M+1]^+$ 。

第八步: 1-(1-([1,3'-联氮杂丁]-3-基)吡咯-3-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺三氟乙酸盐 (29i)

20

1-(1-([1,3'-biazetidin]-3-yl)pyrrolidin-3-yl)-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amine trifluoroacetate

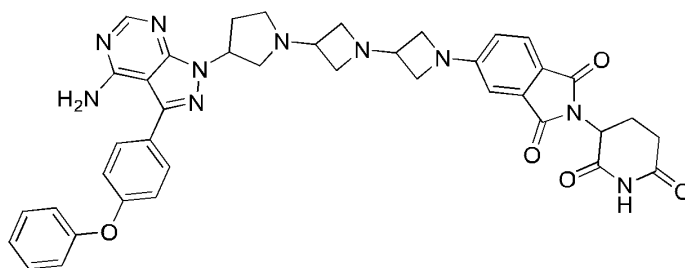


将 3-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯-1-基)-[1,3'-联氮杂丁]-1'-甲酸叔丁酯 (29h) (300 mg, 0.51 mmol) 溶解到 10mL DCM 中, 加入 5mL 三氟乙酸, 室温搅拌 4h。将反应体系直接减压浓缩, 得到 1-(1-([1,3'-联氮杂丁]-3-基)吡咯-3-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺三氟乙酸盐 (29i) (0.38 g)。

5 LCMS $m/z = 483.4 [M+1]^+$ 。

第九步: 5-(3-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯-1-基)-[1,3'-联氮杂环丁]-1'-基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮三氟乙酸盐 (化合物 29)

5-(3-(3-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)pyrrolidin-1-yl)-[1,3'-biazetidin]-1'-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione trifluoroacetate



将 1-(1-([1,3'-联氮杂丁]-3-基)吡咯-3-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺三氟乙酸盐 (29i) (0.38 g) 溶于 25mL DMSO 中, 加入 3mL DIPEA 和 2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮 (合成方法见 WO2017197056) (211 mg, 0.77 mmol), 于 15 80°C 搅拌反应 5h。将反应液冷却至室温, 加入 50mL 水, 用 100mL 乙酸乙酯萃取, 有机相用 50mL 水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 15:1-5:1), 得到 5-(3-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯-1-基)-[1,3'-联氮杂环丁]-1'-基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮三氟乙酸盐 (化合物 29) (130 mg)。

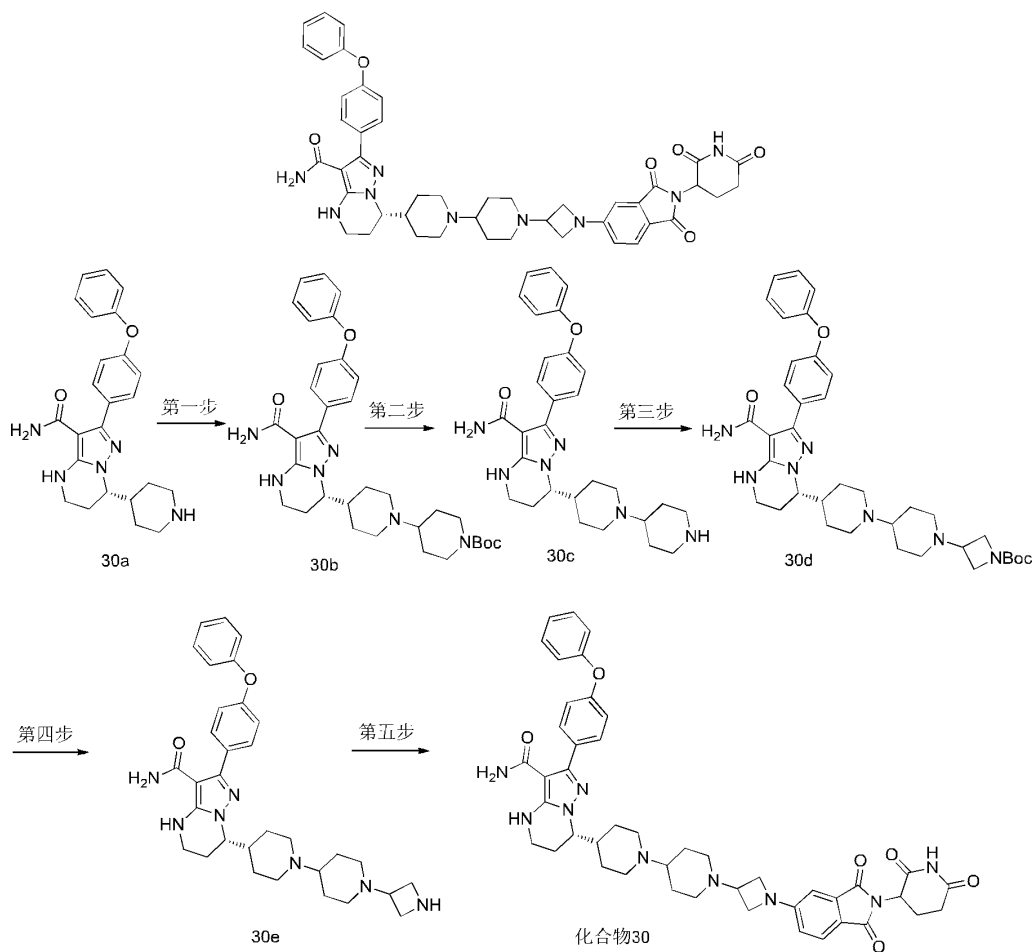
20 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.06 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.78 – 7.57 (m, 3H), 7.49 – 7.35 (m, 2H), 7.27 – 7.05 (m, 5H), 6.78 (d, 1H), 6.64 (dd, 1H), 5.49 – 5.31 (m, 1H), 5.05 (dd, 1H), 4.14 – 3.97 (m, 2H), 3.87 – 3.76 (m, 2H), 3.71 – 3.61 (m, 1H), 3.53–3.39 (m, 3H), 3.23 – 3.06 (m, 3H), 2.96 – 2.70 (m, 4H), 2.65 – 2.45 (m, 2H), 2.41 – 2.24 (m, 2H), 2.07 – 1.95 (m, 1H)。

25 LCMS $m/z = 739.3 [M+1]^+$ 。

实施例 30:

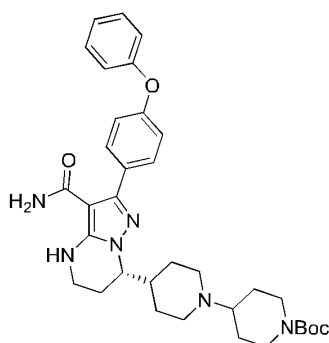
(7S)-7-[1-[1-[1-[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基]氮杂环丁-3-基]-4-哌啶基]-4-哌啶基]-2-(4-苯氧基苯基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺三氟乙酸盐 (化合物 30)

(7S)-7-[1-[1-[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidyl)-1,3-dioxo-isoindolin-5-yl]azetidin-3-yl]-4-piperidyl]-4-piperidyl]-2-(4-phenoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxamide trifluoroacetate



第一步: 4-[4-[(7S)-3-氨基甲酰基-2-(4-苯氧基苯基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]-1-哌啶基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (30b)

tert-butyl 4-[4-[(7S)-3-carbamoyl-2-(4-phenoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-1-piperidyl]piperidine-1-carboxylate

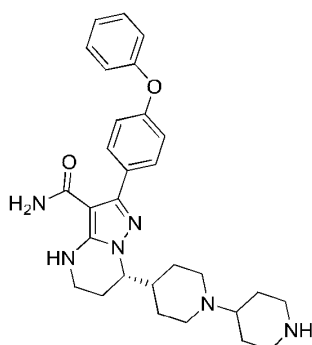


将 (S)-2-(4-苯氧基苯基)-7-(哌啶-4-基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺 (30a) (95% ee) (合成方法见 WO2018033853) (0.2 g, 0.48 mmol) 和 4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯 (0.57 g, 2.87 mmol) 溶于 20mL 氯仿中, 加入醋酸 (0.14 g, 2.4 mmol), 加入 1 克 4 Å 分子筛和 1 克无水硫酸钠, 升温至 65°C 搅拌 2h, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (0.61 g, 2.87 mmol), 继续在此温度下搅拌过夜。将反应液过滤, 滤液减压浓缩后, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 50:1-7:1), 得到 4-[4-[(7S)-3-氨基甲酰基-2-(4-苯氧基苯基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]-1-哌啶基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (30b) (0.2 g, 产率: 69%)。

10 LCMS $m/z = 601.3 [M+1]^+$ 。

第二步: (7S)-2-(4-苯氧基苯基)-7-[1-(4-哌啶基)-4-哌啶基]-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺 (30c)

(7S)-2-(4-phenoxyphenyl)-7-[1-(4-piperidyl)-4-piperidyl]-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxamide



15

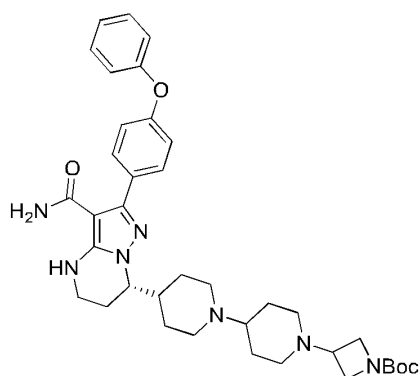
将 4-[4-[(7S)-3-氨基甲酰基-2-(4-苯氧基苯基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]-1-哌啶基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (30b) (0.2 g, 0.33 mmol) 溶于 5mL 二氯甲烷中, 加入 5mL 三氟乙酸, 室温搅拌 2h。将反应液减压除去溶剂, 加入 20mL 二氯甲烷和 2mL 乙醇的混合液, 用 50mL 饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 水相再用 20mL 二氯甲烷和 2mL 乙醇的混合液

萃取，合并有机层，无水硫酸钠干燥，减压浓缩得 (7S)-2-(4-苯氧基苯基)-7-[1-(4-哌啶基)-4-哌啶基]-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺 (30c) (0.16 g, 产率: 96%)。

LCMS $m/z = 501.3 [M+1]^+$ 。

第三步: 3-[4-[4-[(7S)-3-氨基甲酰基-2-(4-苯氧基苯基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]-1-哌啶基]-1-哌啶基]氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (30d)

tert-butyl 3-[4-[4-[(7S)-3-carbamoyl-2-(4-phenoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-1-piperidyl]-1-piperidyl]azetidine-1-carboxylate

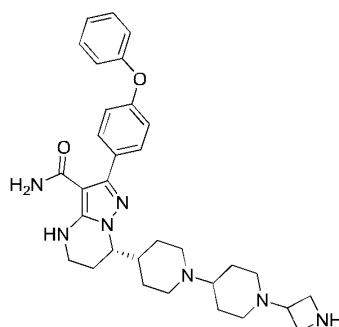


将 (7S)-2-(4-苯氧基苯基)-7-[1-(4-哌啶基)-4-哌啶基]-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺 (30c) (0.14 g, 0.28 mmol) 和 3-氧代氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (0.24 g, 1.4 mmol) 溶于 20mL 氯仿中，加入醋酸 (0.08 g, 1.4 mmol)，加入 1 克 4 Å 分子筛和 1 克无水硫酸钠，升温至 65°C 搅拌 2h，加入三乙酰氧基硼氢化钠 (0.3 g, 1.4 mmol)，继续在此温度下搅拌过夜。将反应液过滤，滤液减压浓缩后，残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 50:1-7:1)，得到 3-[4-[4-[(7S)-3-氨基甲酰基-2-(4-苯氧基苯基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]-1-哌啶基]-1-哌啶基]氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (30d) (0.1 g, 产率: 55%)。

LCMS $m/z = 656.4 [M+1]^+$ 。

第四步: (7S)-7-[1-[1-(氮杂环丁-3-基)-4-哌啶基]-4-哌啶基]-2-(4-苯氧基苯基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺三氟乙酸盐 (30e)

(7S)-7-[1-[1-(azetidin-3-yl)-4-piperidyl]-4-piperidyl]-2-(4-phenoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxamide trifluoroacetate

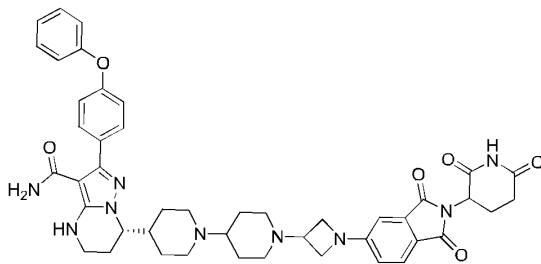


将 3-[4-[4-[(7S)-3-氨基甲酰基-2-(4-苯氧基苯基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]-1-哌啶基]-1-哌啶基]氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (30d) (0.1 g, 0.15 mmol) 溶于 2mL 二氯甲烷中, 加入 2mL 三氟乙酸, 室温搅拌过夜。将反应液减压除去溶剂, 得到 (7S)-7-[1-[1-(氮杂环丁-3-基)-4-哌啶基]-4-哌啶基]-2-(4-苯氧基苯基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺三氟乙酸盐 (30e) (0.12 g)。

LCMS $m/z = 556.3 [M+1]^+$ 。

第五步: (7S)-7-[1-[1-[1-[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基]氮杂环丁-3-基]-4-哌啶基]-4-哌啶基]-2-(4-苯氧基苯基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺三氟乙酸盐 (化合物 30)

(7S)-7-[1-[1-[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidyl)-1,3-dioxo-isoindolin-5-yl]azetidin-3-yl]-4-piperidyl]-4-piperidyl]-2-(4-phenoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxamide trifluoroacetate



将 (7S)-7-[1-[1-(氮杂环丁-3-基)-4-哌啶基]-4-哌啶基]-2-(4-苯氧基苯基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺三氟乙酸盐 (30e) (0.12 g) 溶于 3mL DMSO 中, 加入 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮 (合成方法见 WO2017197056) (0.04 g, 0.16 mmol) 和三乙胺 (0.07 g, 0.67 mmol), 升温至 120°C 搅拌 4h。将反应液冷却至室温, 加入 10mL 水和 20mL 乙酸乙酯, 萃取后, 有机层减压除去溶剂, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 50:1-10:1), 得到 (7S)-7-[1-[1-[1-[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基]氮杂环丁-3-基]-4-哌啶基]-4-哌啶基]-2-(4-苯氧基苯

基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺三氟乙酸盐 (化合物 30) (45 mg)。

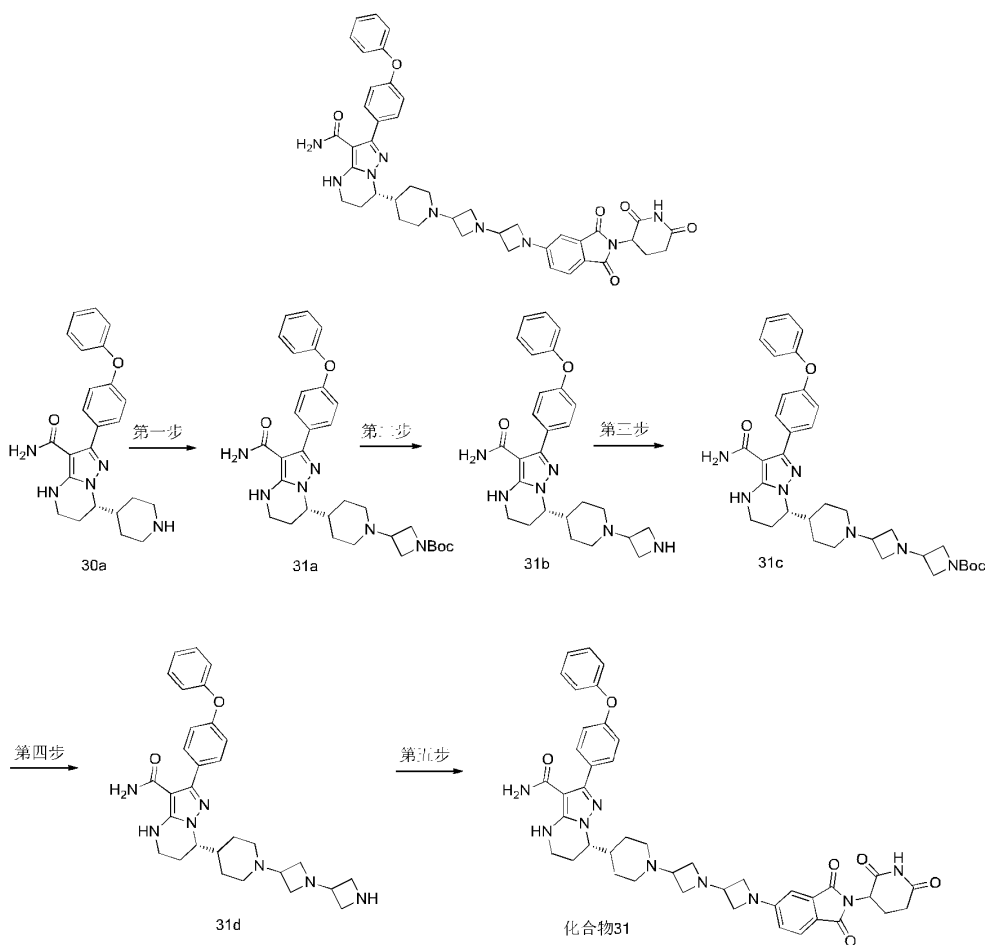
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.05 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.45 – 7.38 (m, 2H), 7.21 – 7.14 (m, 1H), 7.12 – 7.02 (m, 4H), 6.78 (d, 1H), 6.72 – 6.61 (m, 2H), 5.05 (dd, 1H), 4.16 – 3.96 (m, 3H), 3.87 – 3.73 (m, 2H), 3.35 – 3.28 (m, 1H), 2.97 – 2.78 (m, 3H), 2.58 – 2.52 (m, 11H), 2.10 – 1.73 (m, 8H), 1.72 – 1.45 (m, 4H)。

LCMS m/z = 812.4 $[\text{M}+1]^+$ 。

实施例 31:

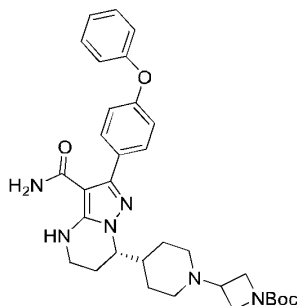
(7S)-7-[1-[1-[1-[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基]氮杂环丁-3-基]氮杂环丁-3-基]-4-哌啶基]-2-(4-苯氧基苯基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺三氟乙酸盐 (化合物 31)

(7S)-7-[1-[1-[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidyl)-1,3-dioxo-isoindolin-5-yl]azetidin-3-yl]azetidin-3-yl]-4-piperidyl]-2-(4-phenoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxamide trifluoroacetate



第一步: 3-[4-[(7S)-3-氨基甲酰基-2-(4-苯氧基苯基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]-1-哌啶基]氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (31a)

tert-butyl 3-[4-[(7S)-3-carbamoyl-2-(4-phenoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-1-piperidyl]azetidine-1-carboxylate



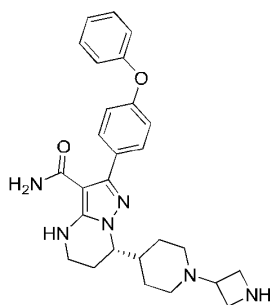
5

将(S)-2-(4-苯氧基苯基)-7-(哌啶-4-基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺 (30a) (95% ee) (合成方法见 WO2018033853) (0.2 g, 0.48 mmol) 和 3-氧代氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (0.41 g, 2.40 mmol) 溶于 20mL 氯仿中, 加入醋酸 (0.14 g, 2.4 mmol), 加入 1 克 4 Å 分子筛和 1 克无水硫酸钠, 升温至 65°C, 搅拌 2h, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (0.61 g, 2.87 mmol), 继续在此温度下搅拌过夜。将反应液过滤, 滤液减压浓缩后, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 50:1-7:1), 得到 3-[4-[(7S)-3-氨基甲酰基-2-(4-苯氧基苯基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]-1-哌啶基]氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (31a) (0.25 g, 产率: 91%)。

LCMS $m/z = 573.4 [M+1]^+$ 。

第二步: (7S)-7-[1-(氮杂环丁-3-基)-4-哌啶基]-2-(4-苯氧基苯基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺 (31b)

(7S)-7-[1-(azetidin-3-yl)-4-piperidyl]-2-(4-phenoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxamide



将 3-[4-[(7S)-3-氨基甲酰基-2-(4-苯氧基苯基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]-1-哌啶基]氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (31a) (0.25 g, 0.44 mmol) 溶于 5mL 二氯甲烷中, 加入

20

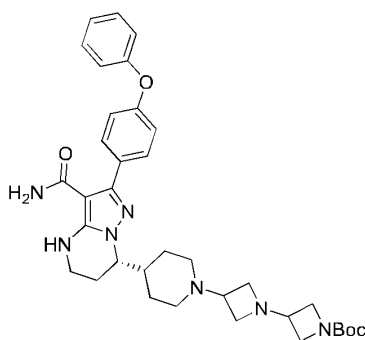
5 mL 三氟乙酸, 室温搅拌 2h。将反应液减压除去溶剂, 加入 20mL 二氯甲烷和 2mL 乙醇的混合液, 用 50mL 饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 水相再用 20mL 二氯甲烷和 2mL 乙醇的混合液萃取, 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到 (7S)-7-[1-(氮杂环丁-3-基)-4-哌啶基]-2-(4-苯氧基苯基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺 (31b) (0.19 g, 产率:

5 92%)。

LCMS $m/z = 473.4 [M+1]^+$ 。

第三步: 3-[3-[4-[(7S)-3-氨基甲酰基-2-(4-苯氧基苯基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]-1-哌啶基]氮杂环丁-1-基]氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (31c)

tert-butyl 3-[3-[4-[(7S)-3-carbamoyl-2-(4-phenoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-1-piperidyl]azetidin-1-yl]azetidine-1-carboxylate



将 (7S)-7-[1-(氮杂环丁-3-基)-4-哌啶基]-2-(4-苯氧基苯基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺 (31b) (0.19 g, 0.40 mmol) 和 3-氧代氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (0.34 g, 2.01 mmol) 溶于 20mL 氯仿中, 加入醋酸 (0.12 g, 2.01 mmol), 加入 1 克 4 Å 分子筛和 1 克无水硫酸钠, 升温至 65°C 搅拌 2h, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (0.43 g, 2.01 mmol), 继续在此温度下搅拌过夜。将反应液过滤, 滤液减压浓缩后, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 50:1-7:1), 得到 3-[3-[4-[(7S)-3-氨基甲酰基-2-(4-苯氧基苯基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]-1-哌啶基]氮杂环丁-1-基]氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (31c) (0.14 g, 产率: 46%)。

20 LCMS $m/z = 628.3 [M+1]^+$ 。

第四步: (7S)-7-[1-[1-(氮杂环丁-3-基)氮杂环丁-3-基]-4-哌啶基]-2-(4-苯氧基苯基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺 (31d)

(7S)-7-[1-[1-(azetidin-3-yl)azetidin-3-yl]-4-piperidyl]-2-(4-phenoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxamide

0.068 mmol) 和三乙胺 (0.022 g, 0.17 mmol), 升温至 120℃ 搅拌 4h。将反应液冷却至室温, 加入 10mL 水和 20mL 乙酸乙酯萃取, 有机层减压除去溶剂, 残留物过 Pre-HPLC (仪器及制备柱: 采用 Glison GX-281 制备液相, 制备柱型号是 Sunfire C18, 5 μ m, 内径 $\times$ 长度 = 30 mm $\times$ 150 mm)。制备方法: 粗品用甲醇和二甲亚砜溶解, 并用 0.45 μ m 滤膜过滤, 5 制备成样品液。流动相体系: 乙腈/水 (含 0.1% TFA)。梯度洗脱方法: 乙腈由 5% 梯度洗脱 60% (洗脱时间 15 min), 冻干得到 (7S)-7-[1-[1-[1-[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基]氮杂环丁-3-基]氮杂环丁-3-基]-4-哌啶基]-2-(4-苯氧基苯基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺三氟乙酸盐 (化合物 31) (15 mg)。

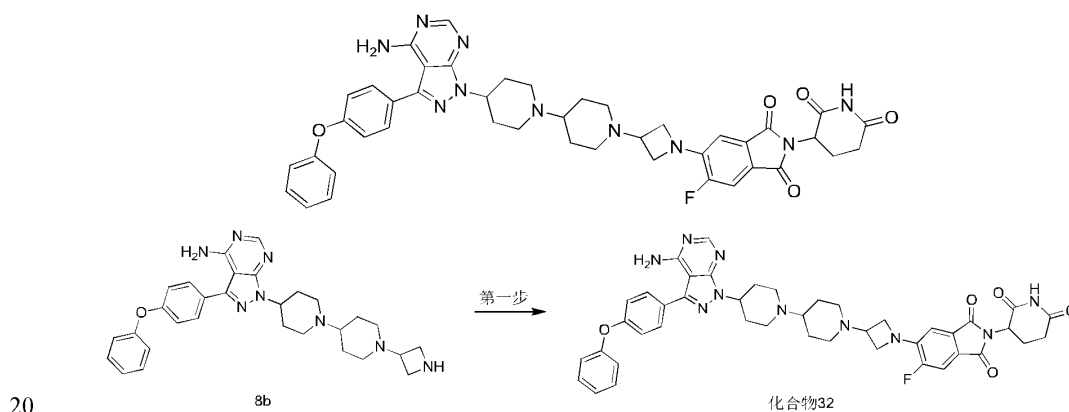
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.05 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.53 – 7.47 (m, 2H), 7.45 – 7.38 (m, 2H), 7.21 – 7.14 (m, 1H), 7.13 – 6.98 (m, 4H), 6.96 – 6.44 (m, 3H), 5.06 (dd, 1H), 4.22 – 3.60 (m, 11H), 3.45 – 3.26 (m, 4H), 2.97 – 2.64 (m, 3H), 2.63 – 2.45 (m, 2H), 2.34 – 2.15 (m, 1H), 2.12 – 1.50 (m, 7H)。

LCMS m/z = 784.3 $[\text{M}+1]^+$ 。

实施例 32:

15 5-(3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)氮杂环丁-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 32)

5-(3-(4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-[1,4'-bipiperidin]-1'-yl)azetidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-6-fluoroisindoline-1,3-dione



将 1-(1'-(氮杂环丁-3-基)-[1,4'-联哌啶]-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (8b) (290 mg, 0.55 mmol) 溶于 10mL DMSO 中, 加入 1mL DIPEA 和 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5,6-二氟异吲哚啉-1,3-二酮 (21b) (150 mg, 0.51 mmol), 外浴 80℃ 搅拌 5h。将反应液冷却至室温, 加入 50mL 水, 用 100mL 乙酸乙酯萃取, 有机相用 50mL 水洗涤, 25 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 15:1),

得到 5-(3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-[1,4'-联吡啶]-1'-基)氮杂环丁-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 32) (150 mg, 收率: 34%)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.06 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.70 – 7.63 (m, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.48 – 7.39 (m, 2H), 7.23 – 7.09 (m, 5H), 6.92 (d, 1H), 5.07 (dd, 1H), 4.69 – 4.57 (m, 1H), 4.28 – 4.18 (m, 2H), 4.02 – 3.90 (m, 2H), 3.30 – 3.21 (m, 1H), 3.07 – 2.96 (m, 2H), 2.94 – 2.80 (m, 3H), 2.69 – 2.52 (m, 2H), 2.41 – 2.27 (m, 3H), 2.24 – 2.08 (m, 2H), 2.07 – 1.96 (m, 1H), 1.96 – 1.70 (m, 6H), 1.56 – 1.39 (m, 2H)。

LCMS $m/z = 799.3$ $[\text{M}+1]^+$ 。

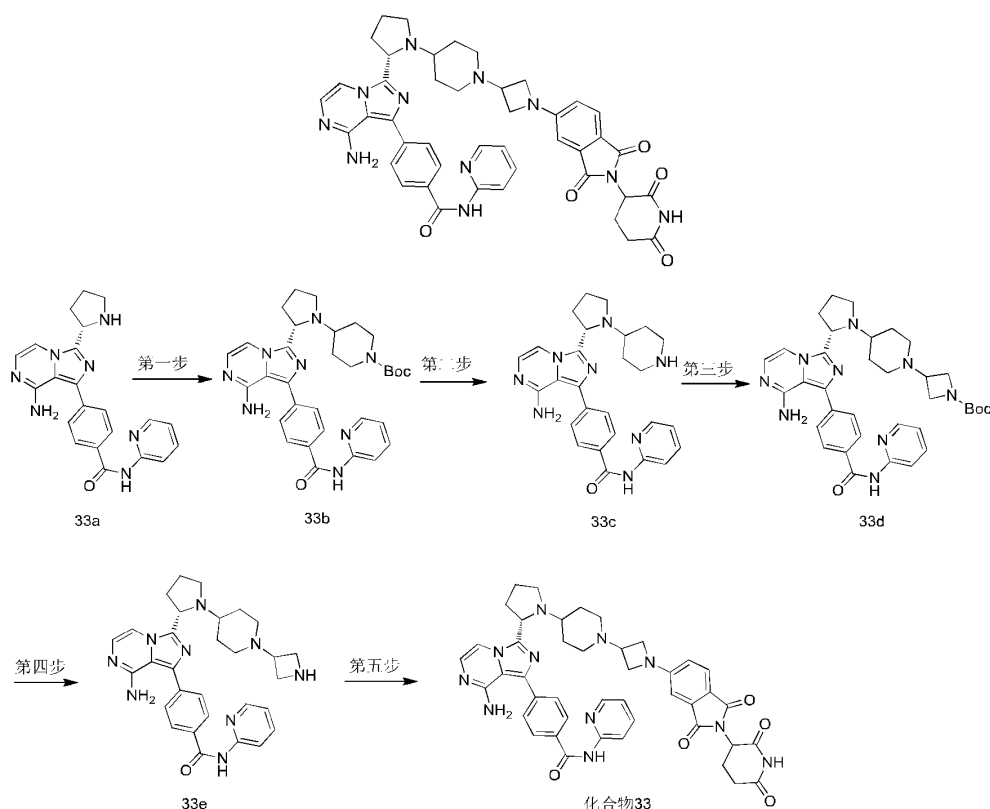
10

实施例 33:

4-[8-氨基-3-[(2S)-1-[1-[1-[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基]氮杂环丁-3-基]-4-哌啶基]吡咯-2-基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]-N-(2-吡啶基)苯甲酰胺 (化合物 33)

4-[8-amino-3-[(2S)-1-[1-[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidyl)-1,3-dioxo-isoindolin-5-yl]azetidin-3-yl]-4-piperidyl]pyrrolidin-2-yl]imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl]-N-(2-pyridyl)benzamide

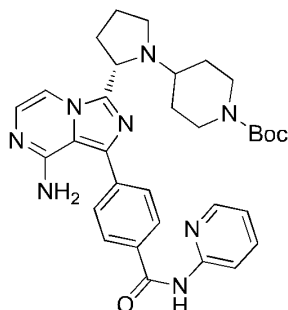
15



第一步: 4-[(2S)-2-[8-氨基-1-[4-(2-吡啶基氨基甲酰基)苯基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基]

吡咯-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (33b)

tert-butyl 4-[(2S)-2-[8-amino-1-[4-(2-pyridylcarbamoyl)phenyl]imidazo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyrrolidin-1-yl]piperidine-1-carboxylate

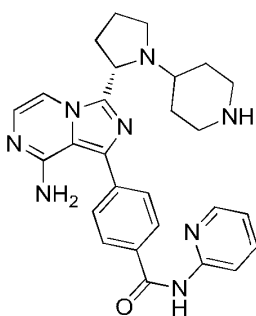


- 5 将 (S)-4-(8-氨基-3-(吡咯-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-N-(吡啶-2-基)苯甲酰胺 (33a) (0.500 g, 1.25 mmol) 溶解在 5mL 1,2-二氯乙烷中, 加入 *N*-叔丁氧羰基-4-哌啶酮 (0.374 g, 1.88 mmol) 和冰醋酸 (0.150 g, 2.50 mmol), 加完后 65℃ 反应 3h, 冷却至室温, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (0.531 g, 2.50 mmol), 加完后室温反应过夜。向反应体系中滴加饱和碳酸氢钠溶液调 pH 至 9-10, 减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 100:0-19:1), 得到 4-[(2S)-2-[8-氨基-1-[4-(2-吡啶基氨基甲酰基)苯基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基]吡咯-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (33b) (0.340 g, 产率: 47%)。

LCMS $m/z = 583.3 [M+1]^+$ 。

第二步: 4-[8-氨基-3-[(2S)-1-(4-哌啶基)吡咯-2-基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]-N-(2-吡啶基)苯甲酰胺 (33c)

- 15 4-[8-amino-3-[(2S)-1-(4-piperidyl)pyrrolidin-2-yl]imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl]-N-(2-pyridyl)benzamide



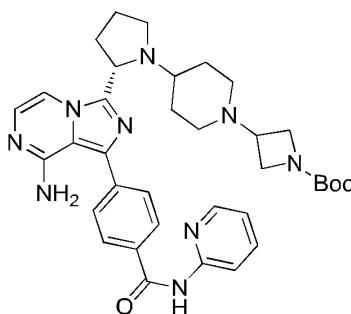
- 将 4-[(2S)-2-[8-氨基-1-[4-(2-吡啶基氨基甲酰基)苯基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基]吡咯-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (33b) (0.340 g, 0.583 mmol) 溶解在 2mL 二氯甲烷中, 加入 5mL 4 N 盐酸二氧六环溶液, 室温搅拌 1h。反应液减压浓缩后向残留物加入 20mL 二氯甲烷,

用饱和碳酸氢钠溶液调 pH 至 9-10, 分液, 有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离纯化 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 19:0-1:1), 得到 4-[8-氨基-3-[(2S)-1-(4-哌啶基)吡咯-2-基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]-N-(2-吡啶基)苯甲酰胺 (33c) (0.206 g, 产率: 73%)。

5 LCMS $m/z = 483.3 [M+1]^+$ 。

第三步: 3-[4-[(2S)-2-[8-氨基-1-[4-(2-吡啶基氨基甲酰基)苯基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基]吡咯-1-基]-1-哌啶基]氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (33d)

tert-butyl 3-[4-[(2S)-2-[8-amino-1-[4-(2-pyridylcarbamoyl)phenyl]imidazo[1,5-a]pyrazin-3-yl]pyrrolidin-1-yl]-1-piperidyl]azetidine-1-carboxylate

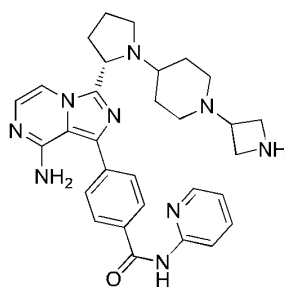


10

将 4-[8-氨基-3-[(2S)-1-(4-哌啶基)吡咯-2-基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]-N-(2-吡啶基)苯甲酰胺 (33c) (0.200 g, 0.414 mmol) 溶解在 5mL 1,2-二氯乙烷中, 加入 2mL 二甲亚砜, 加入 3-氧代氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (0.106 g, 0.622 mmol) 和冰醋酸 (0.0498 g, 0.829 mmol), 加完后 65℃ 反应 3h, 冷却至室温, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (0.176 g, 0.829 mmol), 加完后室温反应 2h。向反应体系中滴加饱和碳酸氢钠溶液调 pH 至 9-10, 减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 100:0-19:1), 得到 3-[4-[(2S)-2-[8-氨基-1-[4-(2-吡啶基氨基甲酰基)苯基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基]吡咯-1-基]-1-哌啶基]氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (33d) (0.090 g, 产率: 34%)。

15 第四步: 4-[8-氨基-3-[(2S)-1-[1-(氮杂环丁-3-基)-4-哌啶基]吡咯-2-基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]-N-(2-吡啶基)苯甲酰胺 (33e)

20 4-[8-amino-3-[(2S)-1-[1-(azetidin-3-yl)-4-piperidyl]pyrrolidin-2-yl]imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl]-N-(2-pyridyl)benzamide

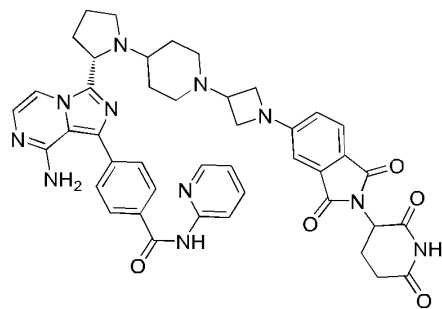


将 3-[4-[(2S)-2-[8-氨基-1-[4-(2-吡啶基氨基甲酰基)苯基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基]吡咯-1-基]-1-哌啶基]氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (33d) (0.090 g, 0.14 mmol) 溶解在 2mL 二氯甲烷中, 加入 5mL 4 N 盐酸二氧六环溶液, 室温搅拌 1h。反应液减压浓缩后, 向残留物加入 20mL 二氯甲烷, 用饱和碳酸氢钠溶液调 pH 至 9-10, 分液, 有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得 4-[8-氨基-3-[(2S)-1-[1-(氮杂环丁-3-基)-4-哌啶基]吡咯-2-基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]-N-(2-吡啶基)苯甲酰胺 (33e) (0.076 g, 产率: >99%)。

LCMS $m/z = 538.3 [M+1]^+$ 。

第五步: 4-[8-氨基-3-[(2S)-1-[1-[1-[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基]氮杂环丁-3-基]-4-哌啶基]吡咯-2-基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]-N-(2-吡啶基)苯甲酰胺 (化合物 33)

4-[8-amino-3-[(2S)-1-[1-[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidyl)-1,3-dioxo-isindolin-5-yl]azetidin-3-yl]-4-piperidyl]pyrrolidin-2-yl]imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl]-N-(2-pyridyl)benzamide



将 4-[8-氨基-3-[(2S)-1-[1-(氮杂环丁-3-基)-4-哌啶基]吡咯-2-基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]-N-(2-吡啶基)苯甲酰胺 (33e) (0.076 g, 0.141 mmol) 溶解在 2mL 二甲亚砜中, 加入 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮 (合成方法见 WO2017197056) (0.0468 g, 0.170 mmol) 和二异丙基乙基胺 (0.0913 g, 0.707 mmol), 加完后 90℃ 反应 2h。将反应液冷却至室温, 慢慢滴加 10mL 水, 过滤, 滤饼用 20mL 二氯甲烷溶解, 再用 5mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 分液, 有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 100:0-19:1), 得到 4-[8-氨基-3-[(2S)-1-[1-[1-[2-(2,6-二氧代-3-

哌啶基)-1,3-二氧化异吲哚啉-5-基]氮杂环丁-3-基]-4-哌啶基]吡咯-2-基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]-N-(2-哌啶基)苯甲酰胺 (化合物 33) (0.055 g, 产率: 49%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.53 – 8.37 (m, 2H), 8.20 – 7.98 (m, 3H), 7.83 – 7.75 (m, 1H), 7.73 – 7.56 (m, 2H), 7.51 – 7.38 (m, 1H), 7.29 – 7.21 (m, 1H), 7.16 – 7.05 (m, 2H), 6.80 – 6.71 (m, 1H), 6.48 – 6.40 (m, 1H), 5.50 (brs, 2H), 4.99 – 4.89 (m, 1H), 4.53 – 4.41 (m, 1H), 4.13 – 4.02 (m, 1H), 3.99 – 3.83 (m, 1H), 3.82 – 3.32 (m, 4H), 2.97 – 2.58 (m, 6H), 2.56 – 2.30 (m, 2H), 2.25 – 1.55 (m, 11H)。

LCMS m/z = 794.3 $[\text{M}+1]^+$ 。

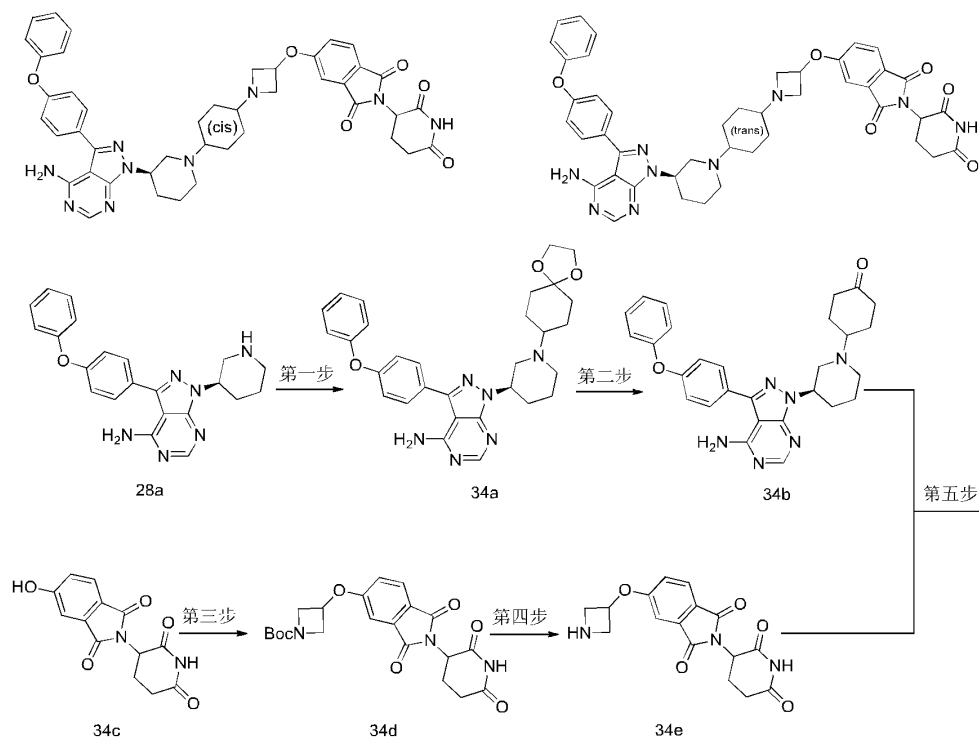
实施例 34:

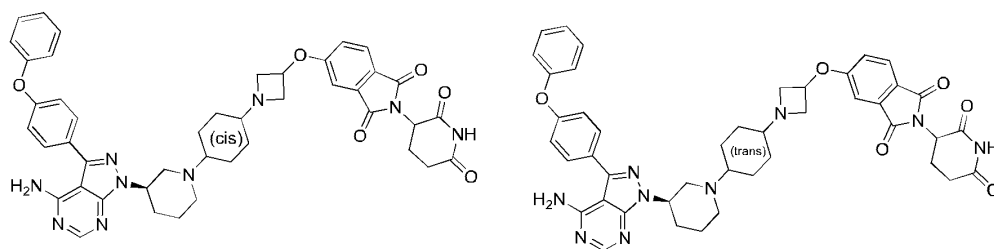
5-[1-[4-[(3R)-3-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]环己基]氮杂环丁-3-基]氧基-2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 34-a)

5-[1-[4-[(3R)-3-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-1-piperidyl]cyclohexyl]azetidin-3-yl]oxy-2-(2,6-dioxo-3-piperidyl)isoindoline-1,3-dione

5-[1-[4-[(3R)-3-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]环己基]氮杂环丁-3-基]氧基-2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 34-b)

5-[1-[4-[(3R)-3-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-1-piperidyl]cyclohexyl]azetidin-3-yl]oxy-2-(2,6-dioxo-3-piperidyl)isoindoline-1,3-dione

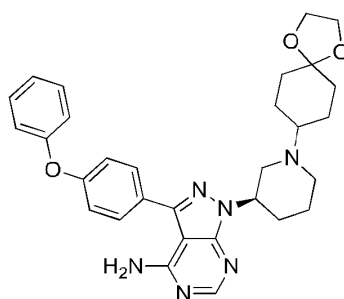




化合物34-a和化合物34-b

第一步：1-[(3R)-1-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)-3-哌啶基]-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (34a)

1-[(3R)-1-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-yl)-3-piperidyl]-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amine

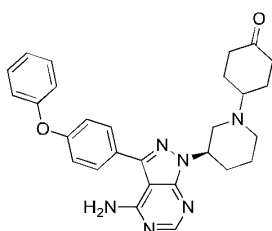


将 (R)-3-(4-苯氧基苯基)-1-(哌啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (28a) (1.00 g, 2.59 mmol) 溶解在 10mL 氯仿中, 加入 1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-酮 (0.606 g, 3.88 mmol) 和冰醋酸 (0.311 g, 5.18 mmol), 加完后 70℃ 反应 3h, 再冷却至室温, 加入三乙氧基硼氢化钠 (1.10 g, 5.18 mmol), 加完后室温反应 2h。向反应体系中滴加饱和碳酸氢钠溶液调 pH 至 9-10, 减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 100:0-19:1), 得到 1-[(3R)-1-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)-3-哌啶基]-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (34a) (0.530 g, 产率: 39%)。

LCMS $m/z = 527.3 [M+1]^+$ 。

第二步：4-[(3R)-3-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]环己酮 (34b)

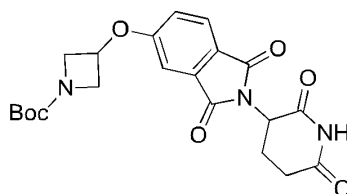
4-[(3R)-3-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-1-piperidyl]cyclohexanone



将 1-[(3R)-1-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)-3-哌啶基]-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (34a) (0.530 g, 1.01 mmol) 溶解在 5mL 四氢呋喃中, 加入 5mL 4 N 盐酸水溶液, 室温搅拌 1h。将反应液浓缩后向残留物加入 20mL 二氯甲烷, 用饱和碳酸氢钠溶液调 pH
5 至 9-10, 分液, 水层再用 20mL 二氯甲烷萃取, 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到 4-[(3R)-3-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]环己酮 (34b) (0.480 g, 产率: 99%)。

第三步: 3-[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1,3-二氧代-异吲哚啉-5-基]氧基氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (34d)

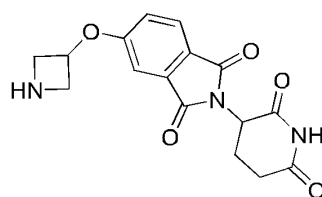
10 tert-butyl 3-[2-(2,6-dioxo-3-piperidyl)-1,3-dioxo-isoindolin-5-yl]oxyazetidine-1-carboxylate



将 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-羟基异吲哚啉-1,3-二酮 (34c) (合成方法见 US20180099940) (1.00 g, 3.65 mmol) 溶解在 10mL DMF 中, 加入 3-((甲基磺酰基)氧基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (1.01 g, 4.01 mmol) 和碳酸铯 (2.38 g, 7.29 mmol), 加完后于 110℃微波反应 2h。将反应液冷却至室温, 加入 20mL 水和 50mL 乙酸乙酯, 分液, 水层再用 20mL 乙酸乙酯萃取, 合并有机层, 有机相用 20mL 饱和氯化钠洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩所得粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 4:1-1:1), 得到 3-[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1,3-二氧代-异吲哚啉-5-基]氧基氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯
20 (34d) (0.670 g, 产率: 43%)。

第四步: 5-(氮杂环丁-3-基氧基)-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮盐酸盐 (34e)

5-(azetidin-3-yloxy)-2-(2,6-dioxo-3-piperidyl)isoindoline-1,3-dione hydrochlorate



将 3-[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1,3-二氧代-异吲哚啉-5-基]氧基氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (34d) (0.670 g, 1.56 mmol) 溶解在 2mL 二氯甲烷中, 加入 10mL 2 N 盐酸乙酸乙酯溶液, 室温搅拌 2h。将反应液过滤, 收集滤饼干燥得 5-(氮杂环丁-3-基氧基)-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮盐酸盐 (34e) (0.484 g)。

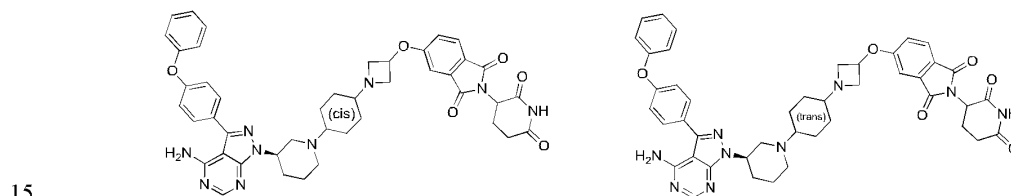
LCMS $m/z = 330.1 [M+1]^+$ 。

第五步: 5-[1-[4-[(3R)-3-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]环己基]氮杂环丁-3-基]氧基-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 34-a)

5-[1-[4-[(3R)-3-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-1-piperidyl]cyclohexyl]azetidin-3-yl]oxy-2-(2,6-dioxo-3-piperidyl)isoindoline-1,3-dione

5-[1-[4-[(3R)-3-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]环己基]氮杂环丁-3-基]氧基-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 34-b)

5-[1-[4-[(3R)-3-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-1-piperidyl]cyclohexyl]azetidin-3-yl]oxy-2-(2,6-dioxo-3-piperidyl)isoindoline-1,3-dione



将 5-(氮杂环丁-3-基氧基)-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮盐酸盐 (34e) (0.066 g) 溶解在 2mL 无水甲醇中, 加入碳酸氢钠固体 (0.020 g, 0.24 mmol), 室温搅拌 20 分钟, 过滤, 滤饼用 1mL 甲醇洗涤, 合并滤液浓缩后, 将残留物溶解在 2mL 氯仿中, 加入 0.5mL DMSO、冰醋酸 (0.022 g, 0.36 mmol) 和 4-[(3R)-3-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]环己酮 (34b) (0.13 g, 0.27 mmol), 加完后于 70℃ 搅拌反应 5h, 冷却至室温, 加入三乙氧基硼氢化钠 (0.077 g, 0.36 mmol), 室温反应过夜。向反应体系中滴加饱和碳酸氢钠溶液调 pH 至 9-10, 加入 20mL 二氯甲烷, 分液, 水层再用 10mL 二氯甲烷萃取一次, 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 100:0-6:1), 得到 5-[1-[4-[(3R)-3-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]环己基]氮杂环丁-3-基]氧基-2-(2,6-二氧代-3-哌

啉基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 34-a) (23 mg) 和 5-[1-[4-[(3R)-3-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]环己基]氮杂环丁-3-基]氧基-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 34-b) (25 mg) 两纯品。

化合物 34-a: (展开剂: 二氯甲烷/甲醇 = 10:1, Rf 值 = 0.45)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.79 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.67 – 7.61 (m, 2H), 7.42 – 7.34 (m, 2H), 7.21 – 7.12 (m, 4H), 7.11 – 7.05 (m, 3H), 5.64 (brs, 2H), 5.54 – 5.37 (m, 1H), 4.95 (dd, 1H), 4.88 – 4.79 (m, 1H), 3.89 – 3.77 (m, 2H), 3.54 – 3.40 (m, 1H), 3.36 – 3.15 (m, 2H), 3.12 – 3.01 (m, 2H), 2.95 – 2.65 (m, 5H), 2.46 – 2.40 (m, 1H), 2.28 – 2.09 (m, 4H), 2.06 – 1.95 (m, 3H), 1.92 – 1.72 (m, 5H), 1.49 – 1.44 (m, 1H)。

LCMS m/z = 796.3 [M+1]⁺。

化合物 34-b: (展开剂: 二氯甲烷/甲醇 = 10:1, Rf 值 = 0.35)

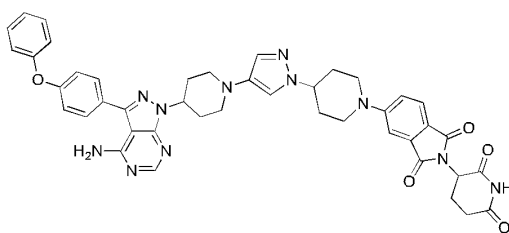
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.77 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.66 – 7.60 (m, 2H), 7.42 – 7.36 (m, 2H), 7.20 – 7.05 (m, 7H), 5.60 (brs, 2H), 5.32 – 5.16 (m, 1H), 4.99 – 4.88 (m, 2H), 3.99 – 3.87 (m, 2H), 3.42 – 3.00 (m, 5H), 2.94 – 2.62 (m, 5H), 2.58 – 2.46 (m, 1H), 2.27 – 2.06 (m, 8H), 1.98 – 1.88 (m, 2H), 1.53 – 1.44 (m, 1H), 1.20 – 1.11 (m, 2H)。

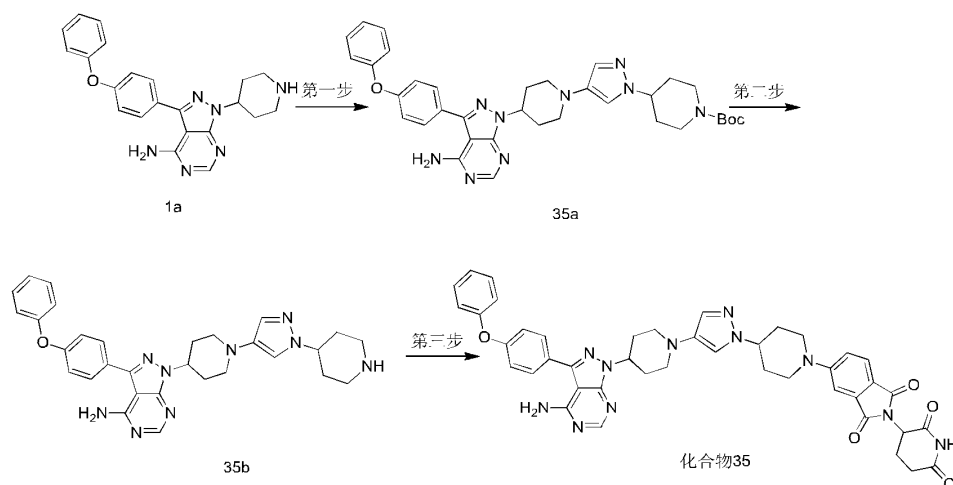
LCMS m/z = 796.4 [M+1]⁺。

实施例 35

5-[4-[4-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]吡唑-1-基]-1-哌啶基]-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 35)

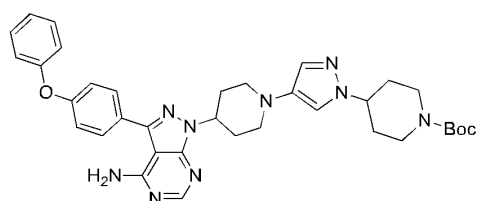
5-[4-[4-[4-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-1-piperidyl]pyrazol-1-yl]-1-piperidyl]-2-(2,6-dioxo-3-piperidyl)isoindoline-1,3-dione





第一步：4-[4-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (35a)

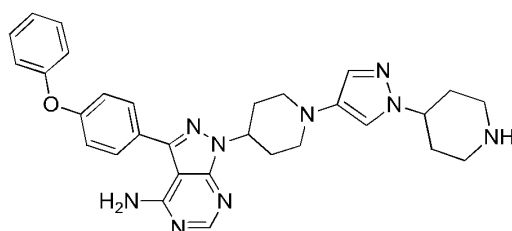
tert-butyl 4-[4-[4-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-1-piperidin-1-yl]pyrazol-1-yl]piperidine-1-carboxylate



将 4-(4-碘吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (0.500 g, 1.33 mmol) 溶解在 2mL 二甲亚砜中，依次加入 3-(4-苯氧基苯基)-1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (1a) (合成方法见 *J. Med. Chem.* **2015**, 58, 9625-9638) (0.615 g, 1.59 mmol)、L-脯氨酸 (0.0610 g, 0.530 mmol) 和碳酸钾 (0.550 g, 3.98 mmol)，置换氮气三次，加入碘化亚铜 (0.0505 g, 0.265 mmol)，加完后加热至 100℃ 反应 5h。将反应液冷却至室温，加入 5mL 水和 10mL 乙酸乙酯，分液，水层再用 10mL 乙酸乙酯萃取，合并有机层，有机相用 10mL 饱和氯化钠洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，所得粗品用硅胶柱色谱分离纯化 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 100:0-19:1)，得 4-[4-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (35a) (0.0730 g, 产率：9%)。

第二步：3-(4-苯氧基苯基)-1-[1-[1-(4-哌啶基)吡唑-4-基]-4-哌啶基]吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (35b)

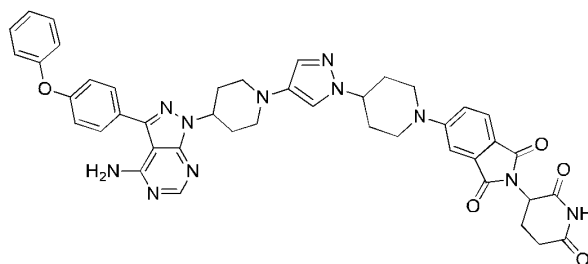
3-(4-phenoxyphenyl)-1-[1-[1-(4-piperidyl)pyrazol-4-yl]-4-piperidyl]pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amine



将 4-[4-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (35a) (0.0730 g, 0.115 mmol) 溶解在 2mL 二氯甲烷中, 加入 5mL 4 N 盐酸乙酸乙酯溶液, 室温搅拌 2h。反应液浓缩后粗品加入 20mL 二氯甲烷, 用饱和碳酸氢钠溶液调 pH 至 9-10, 分液, 有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得 3-(4-苯氧基苯基)-1-[1-[1-(4-哌啶基)吡唑-4-基]-4-哌啶基]吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (35b) (0.0615g, 产率: >99%)。

第三步: 5-[4-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]吡唑-1-基]-1-哌啶基]-2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 35)

10 5-[4-[4-[4-4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-1-piperidyl]pyrazol-1-yl]-1-piperidyl]-2-(2,6-dioxo-3-piperidyl)isoindoline-1,3-dione



将 3-(4-苯氧基苯基)-1-[1-[1-(4-哌啶基)吡唑-4-基]-4-哌啶基]吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (35b) (0.0600 g, 0.112 mmol) 溶解在 2mL 二甲亚砜中, 加入 2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮 (合成方法见 WO2017197056) (0.0402 g, 0.146 mmol) 和二异丙基乙胺 (0.0724 g, 0.560 mmol), 加完后于 90℃ 搅拌反应 2h。将反应液冷却至室温, 加入 10mL 水, 过滤, 滤饼用 20mL 二氯甲烷溶解, 再用 5mL 饱和氯化钠洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩所得粗品用硅胶柱色谱分离纯化 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 100:0-92:8), 得 5-[4-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]吡唑-1-基]-1-哌啶基]-2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 35) (0.0350 g, 产率: 40%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.36 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.73 – 7.69 (m, 1H), 7.68 – 7.60 (m, 2H), 7.43 – 7.36 (m, 2H), 7.33 (d, 1H), 7.29 – 7.26 (m, 2H), 7.21 – 7.05 (m, 6H), 6.15 (brs, 2H), 4.99 – 4.83 (m, 2H), 4.36 – 4.28 (m, 1H), 4.12 – 4.02 (m, 2H), 3.58 – 3.49 (m, 2H), 3.23

– 3.12 (m, 2H), 2.95 – 2.67 (m, 5H), 2.63 – 2.50 (m, 2H), 2.30 – 2.21 (m, 2H), 2.18 – 2.05 (m, 5H)。

LCMS $m/z = 792.3 [M+1]^+$ 。

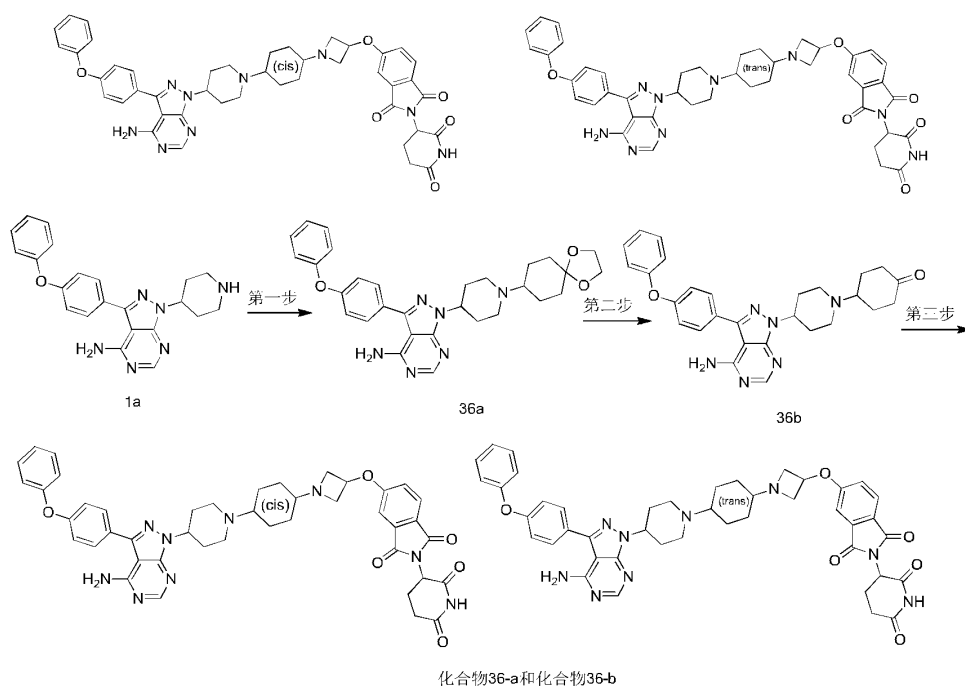
实施例 36

- 5 5-[1-[4-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]环己基]氮杂环丁-3-基]氧基-2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 36-a)

5-[1-[4-[4-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-1-piperidyl]cyclohexyl]azetidin-3-yl]oxy-2-(2,6-dioxo-3-piperidyl)isoindoline-1,3-dione

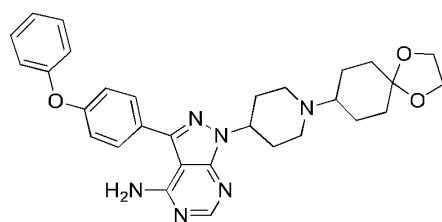
- 10 5-[1-[4-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]环己基]氮杂环丁-3-基]氧基-2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮三氟乙酸盐 (化合物 36-b)

5-[1-[4-[4-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-1-piperidyl]cyclohexyl]azetidin-3-yl]oxy-2-(2,6-dioxo-3-piperidyl)isoindoline-1,3-dione trifluoroacetate



- 15 第一步：1-[1-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)-4-哌啶基]-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (36a)

1-[1-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-yl)-4-piperidyl]-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amine

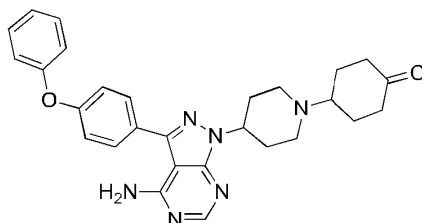


将 3-(4-苯氧基苯基)-1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (1a) (合成方法见 *J. Med. Chem.* **2015**, 58, 9625-9638) (1.00 g, 2.59 mmol) 溶解在 5mL 1,2-二氯乙烷中, 加入 1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-酮 (0.606 g, 3.88 mmol) 和冰醋酸 (0.311 g, 5.18 mmol), 加完后
 5 于 65℃ 搅拌反应 3h, 再冷却至室温, 加入三乙氧基硼氢化钠 (1.10 g, 5.18 mmol), 加完后室温反应 2h。向反应液滴加饱和碳酸氢钠溶液调 pH 至 9-10, 减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 100:0-19:1), 得到 1-[1-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)-4-哌啶基]-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (36a) (0.800 g, 产率: 59%)。

LCMS $m/z = 527.3 [M+1]^+$ 。

10 第二步: 4-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]环己酮 (36b)

4-[4-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-1-piperidyl]cyclohexanone



15 将 1-[1-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)-4-哌啶基]-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (36a) (0.800 g, 1.52 mmol) 溶解在 10mL 四氢呋喃中, 加入 10mL 4 N 盐酸水溶液, 室温搅拌 1h。将反应液浓缩, 残留物中加入 20mL 二氯甲烷, 用饱和碳酸氢钠溶液调 pH 至 9-10, 水相再用 20mL 二氯甲烷萃取, 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩用硅胶柱色谱分离纯化 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 19:1-9:1), 得到 4-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]环己酮 (36b) (0.600 g, 产率: 82%)。
 20

LCMS $m/z = 483.3 [M+1]^+$ 。

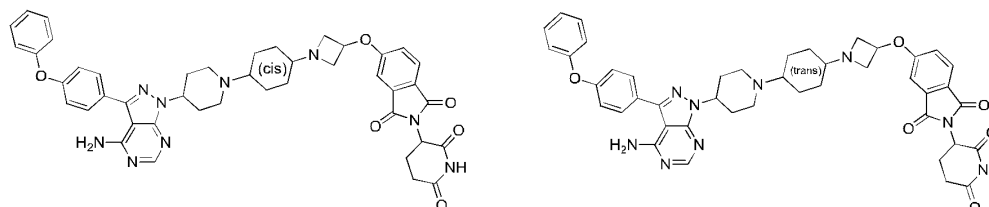
第三步: 5-[1-[4-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]环己基]氮杂环丁-3-基]氧基-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 36-a)

5-[1-[4-[4-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-1-piperidyl]cyclohexyl]azetidin-3-yl]oxy-2-(2,6-dioxo-3-piperidinyl)isoindolin-1,3-dione

ohexyl]azetidin-3-yl]oxy-2-(2,6-dioxo-3-piperidyl)isoindoline-1,3-dione

5-[1-[4-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]环己基]氮杂环丁-3-基]氧基-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮三氟乙酸盐 (化合物 36-b)

5-[1-[4-[4-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-1-piperidyl]cyclohexyl]azetidin-3-yl]oxy-2-(2,6-dioxo-3-piperidyl)isoindoline-1,3-dione trifluoroacetate



将 5-(氮杂环丁-3-基氧基)-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮三氟乙酸盐 (34e) (0.056 g, 0.15 mmol) 溶解在 2mL 无水甲醇中, 加入碳酸氢钠固体 (0.017 g, 0.20 mmol), 室温搅拌 20 分钟, 过滤, 滤饼用 1mL 甲醇洗涤, 合并滤液浓缩后将残留物溶解在 2mL 氯仿中, 依次加入 0.5mL DMSO、冰醋酸 (0.018 g, 0.30 mmol) 和 4-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]环己酮 (36b) (0.11 g, 0.23 mmol), 加完后于 70℃ 搅拌反应 5h, 冷却至室温, 加入三乙氧基硼氢化钠 (0.064 g, 0.30 mmol), 室温反应过夜。向反应体系滴加饱和碳酸氢钠溶液调 pH 至 9-10, 加入 20mL 二氯甲烷, 分液, 水层再用 10mL 二氯甲烷萃取一次, 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后粗品用 15 硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 100:0-6:1), 得到 5-[1-[4-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]环己基]氮杂环丁-3-基]氧基-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 36-a) (0.020 g) 纯品和另一异构体粗品, 粗品过 Pre-HPLC (仪器及制备柱: 采用 Glison GX-281 制备液相, 制备柱型号是 Sunfire C18, 5 μm, 内径×长度 = 30 mm×150 mm)。制备方法: 粗品用甲醇和二甲亚砜溶解, 并用 0.45 μm 滤 20 膜过滤, 制备成样品液。流动相体系: 乙腈/水 (含 0.1% TFA)。梯度洗脱方法: 乙腈由浓度 5% 梯度洗脱至浓度 60% (洗脱时间 15 min), 冻干得到 5-[1-[4-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]环己基]氮杂环丁-3-基]氧基-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮三氟乙酸盐 (化合物 36-b) (7 mg) 纯品。

化合物 36-a: (展开剂: 二氯甲烷/甲醇 = 10:1, R_f 值 = 0.45)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.09 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.89 – 7.83 (m, 1H), 7.66 (d, 2H), 7.47 – 7.41 (m, 2H), 7.33 – 7.28 (m, 2H), 7.23 – 7.10 (m, 5H), 5.16 – 5.00 (m, 3H), 3.87 – 3.75 (m, 2H), 3.58 – 3.39 (m, 4H), 3.22 – 3.05 (m, 3H), 2.95 – 2.84 (m, 1H), 2.68 – 2.53 (m, 3H), 2.46 – 2.40 (m, 1H), 2.26 – 2.14 (m, 2H), 2.09 – 1.95 (m, 2H), 1.84 – 1.68 (m, 5H), 1.49

– 1.37 (m, 3H)。

LCMS $m/z = 796.3 [M+1]^+$ 。

化合物 36-b: (展开剂: 二氯甲烷/甲醇 = 10:1, R_f 值 = 0.35)

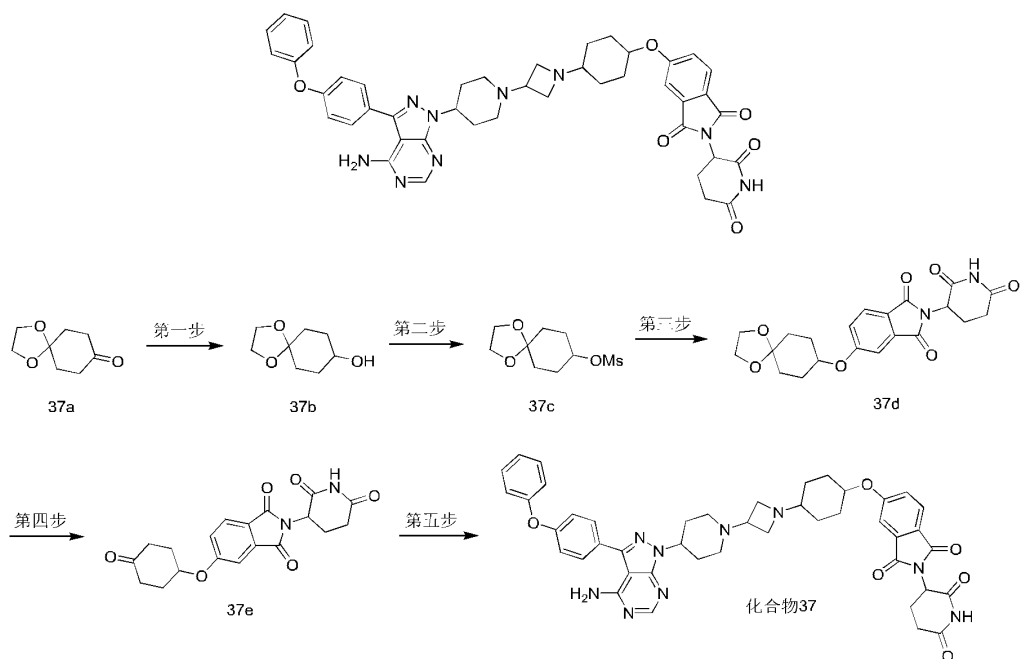
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.11 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.74 – 7.61 (m, 2H), 7.50 – 7.32 (m, 4H), 7.26 – 7.09 (m, 5H), 5.38 – 5.29 (m, 1H), 5.18 – 5.05 (m, 2H), 4.78 – 4.63 (m, 2H), 4.43 – 4.24 (m, 2H), 3.66 – 3.56 (m, 2H), 3.28 – 3.21 (m, 3H), 2.95 – 2.84 (m, 1H), 2.68 – 2.54 (m, 2H), 2.29 – 1.94 (m, 8H), 1.60 – 1.45 (m, 2H), 1.36 – 1.22 (m, 4H)。

LCMS $m/z = 796.2 [M+1]^+$ 。

实施例 37

5-[4-[3-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]氮杂环丁-1-基]环己氧基]-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 37)

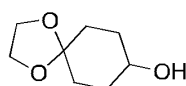
5-[4-[3-[4-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-1-piperidyl]azetidin-1-yl]cyclohexoxy]-2-(2,6-dioxo-3-piperidyl)isoindoline-1,3-dione



15

第一步: 1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-醇 (37b)

1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol

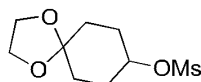


将 1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-酮 (37a) (1.00 g, 6.40 mmol) 溶解在 10mL 无水甲醇中, 慢

慢加入硼氢化钠 (0.484 g, 12.8 mmol), 加完后室温反应 20 分钟。向反应体系中慢慢滴加 20mL 饱和氯化铵水溶液, 用二氯甲烷萃取 (30 mL $\times$ 2), 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得 1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-醇 (37b) (0.800 g, 产率: 79%)。

第二步: 1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基甲磺酸酯 (37c)

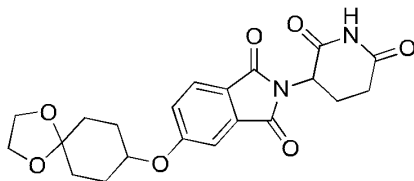
5 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-yl methanesulfonate



将 1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-醇 (37b) (0.800 g, 5.06 mmol) 溶解在 10mL 二氯甲烷中, 加入三乙胺 (1.28 g, 12.6 mmol), 冰浴冷却至 0°C, 慢慢加入甲基磺酰氯 (1.16 g, 10.1 mmol), 加完后缓慢升至室温反应 2h。向反应体系中加入 20mL 饱和碳酸氢钠溶液和 20mL 二氯甲烷, 分液, 有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶柱色谱分离纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1:4-3:7), 得到 1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基甲磺酸酯 (37c) (0.640 g, 产率: 54%)。

第三步: 5-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基氧基)-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮 (37d)

15 5-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-yloxy)-2-(2,6-dioxo-3-piperidyl)isoindoline-1,3-dione

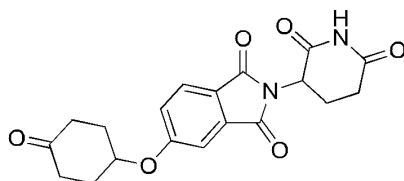


将 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-羟基异吲哚啉-1,3-二酮 (34c) (合成方法见 US20180099940) (0.0500 g, 0.182 mmol) 溶解在 2mL DMF 中, 加入 1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基甲磺酸酯 (37c) (0.0474 g, 0.201 mmol) 和碳酸铯 (0.119 g, 0.365 mmol), 加完后于 110°C 微波搅拌反应 2h。将反应液冷却至室温, 加入 20mL 水和 50mL 乙酸乙酯, 分液, 水层再用 20mL 乙酸乙酯萃取, 合并有机层, 有机相用 20mL 饱和氯化钠洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶柱色谱分离纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1:4-1:1), 得到 5-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基氧基)-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮 (37d) (0.0240 g, 产率: 32%)。

25 LCMS m/z = 415.1 $[M+1]^+$ 。

第四步: 2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-5-(4-氧代环己氧基)异吲哚啉-1,3-二酮 (37e)

2-(2,6-dioxo-3-piperidyl)-5-(4-oxocyclohexoxy)isoindoline-1,3-dione

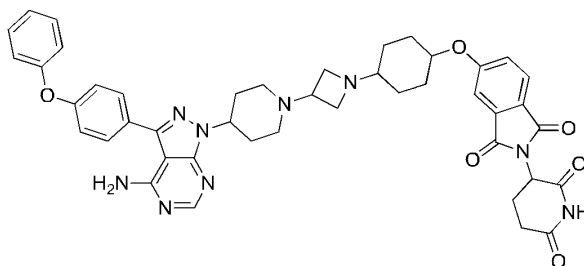


将 5-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基氧基)-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮 (37d) (0.024 g, 0.058 mmol) 溶解在 5mL 四氢呋喃中, 加入 5mL 4 N 盐酸水溶液, 室温搅拌 1h。将反应液浓缩, 向粗品中加入 20mL 二氯甲烷, 用饱和碳酸氢钠溶液调 pH 至 9-10, 分液, 水层再用 20mL 二氯甲烷萃取, 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得 2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-5-(4-氧代环己氧基)异吲哚啉-1,3-二酮 (37e) (0.021 g, 产率: >99%)。

LCMS $m/z = 371.1 [M+1]^+$ 。

第五步: 5-[4-[3-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]氮杂环丁-1-基]环己氧基]-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 37)

5-[4-[3-[4-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-1-piperidyl]azetidin-1-yl]cyclohexoxy]-2-(2,6-dioxo-3-piperidyl)isoindoline-1,3-dione



将 1-[1-(氮杂环丁-3-基)-4-哌啶基]-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (17b) (0.025 g, 0.057 mmol) 溶解在 2mL 氯仿中, 加入冰醋酸 (0.0068 g, 0.11 mmol) 和 2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-5-(4-氧代环己氧基)异吲哚啉-1,3-二酮 (37e) (0.021 g, 0.057 mmol), 加完后于 70°C 搅拌反应 5h, 冷却至室温, 加入三乙氧基硼氢化钠 (0.024 g, 0.11 mmol), 室温反应过夜。向反应液滴加饱和碳酸氢钠溶液调 pH 至 9-10, 加入 20mL 二氯甲烷, 分液, 水相再用 10mL 二氯甲烷萃取, 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 100:0-6:1), 得到 5-[4-[3-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]氮杂环丁-1-基]环己氧基]-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 37) (0.020 g, 产率: 44%)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.09 (s, 1H), 8.26 – 8.20 (m, 1H), 7.86 – 7.77 (m, 1H), 7.69 – 7.63 (m, 2H), 7.50 – 7.39 (m, 3H), 7.38 – 7.32 (m, 1H), 7.23 – 7.08 (m, 5H), 5.15 – 5.07 (m, 1H), 4.81 – 4.59 (m, 2H), 3.60 – 3.39 (m, 3H), 2.95 – 2.81 (m, 4H), 2.64 – 2.53 (m, 2H),

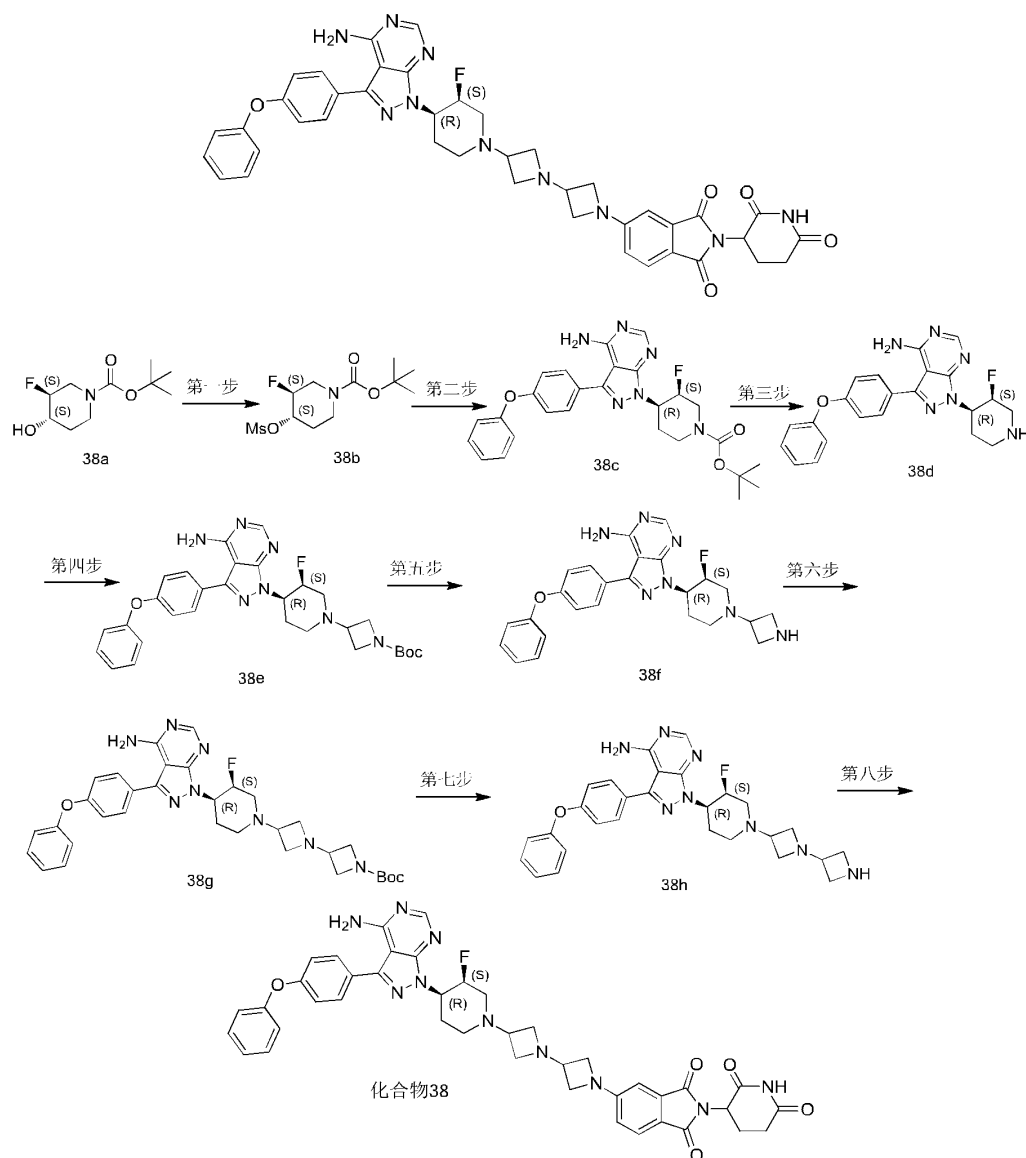
2.26 – 2.11 (m, 3H), 2.10 – 1.73 (m, 9H), 1.70 – 1.36 (m, 5H)。

LCMS $m/z = 796.3 [M+1]^+$ 。

实施例 38

5-[3-[3-[(3S,4R)-4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-3-氟-1-哌啶基]氮杂环丁-1-基]氮杂环丁-1-基]-2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 38)

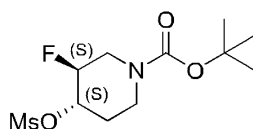
5-[3-[3-[(3S,4R)-4-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-3-fluoro-1-piperidyl]azetidin-1-yl]azetidin-1-yl]-2-(2,6-dioxo-3-piperidyl)isoindoline-1,3-dione



10

第一步: (3S,4S)-3-氟-4-甲基磺酰氧基-哌啶-1-甲酸叔丁酯 (38b)

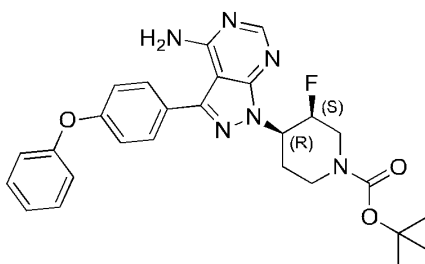
tert-butyl (3S,4S)-3-fluoro-4-methylsulfonyloxy-piperidine-1-carboxylate



- 将 (3S,4S)-3-氟-4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (38a) (2.0 g, 9.13 mmol) 溶解于 30mL 二氯甲烷中, 加入 DIPEA (4.48 g, 34.66 mmol), 缓慢滴加甲基磺酰氯 (1.6 g, 13.97 mmol), 加完后室温搅拌 2h。反应液用 40mL 水淬灭, 用 100mL DCM 萃取三次, 有机相用 100mL 水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 5:1), 得 (3S,4S)-3-氟-4-甲基磺酰氧基-哌啶-1-甲酸叔丁酯 (38b) (2.65 g, 收率: 98%)。

第二步: (3S,4R)-4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-3-氟-哌啶-1-甲酸叔丁酯 (38c)

- tert-butyl (3S,4R)-4-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-3-fluoro-piperidine-1-carboxylate

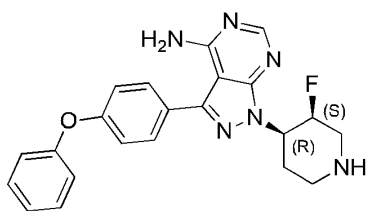


- 将 (3S,4S)-3-氟-4-甲基磺酰氧基-哌啶-1-甲酸叔丁酯 (38b) (2.45 g, 8.25 mmol) 和 3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (1.0 g, 3.30 mmol) 溶于 20mL DMF 中, 加入碳酸铯 (2.14 g, 6.6 mmol), 于 100℃ 搅拌反应 7h。将反应冷却至室温, 往反应体系里加入 50mL 水, 用 100mL 乙酸乙酯萃取三次, 有机相用 100mL 水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 15:1), 得 (3S,4R)-4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-3-氟-哌啶-1-甲酸叔丁酯 (38c) (0.9 g, 收率: 54%)。

- LCMS m/z = 505.3 $[M+1]^+$ 。

第三步: 1-[(3S,4R)-3-氟-4-哌啶基]-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (38d)

1-[(3S,4R)-3-fluoro-4-piperidyl]-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amine

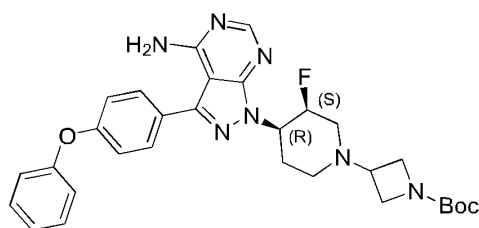


将 (3S,4R)-4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-3-氟-哌啶-1-甲酸叔丁酯 (38c) (0.9 g, 1.79 mmol) 溶解到 10mL DCM 中, 加入 5mL 三氟乙酸, 室温搅拌 4h。将反应体系直接减压浓缩, 残留物用 60mL 5 N 氢氧化钠溶液溶解, 用 100mL 二氯甲烷
5 萃取三次, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得 1-[(3S,4R)-3-氟-4-哌啶基]-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (38d) (0.7 g, 产率: 97%)。

LCMS $m/z = 405.2 [M+1]^+$ 。

第四步: 3-[(3S,4R)-4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-3-氟-1-哌啶基]氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (38e)

10 tert-butyl 3-[(3S,4R)-4-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-3-fluoro-1-piperidyl]azetidine-1-carboxylate

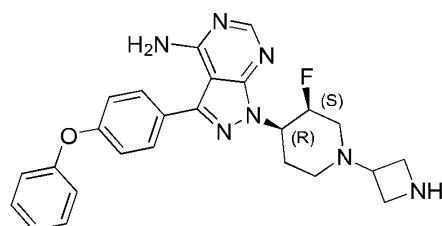


将 1-[(3S,4R)-3-氟-4-哌啶基]-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (38d) (0.7 g, 1.73 mmol) 溶于 35mL DCE 与 5mL DMSO 中, 加入 3-氧代氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (542
15 mg, 3.17 mmol), 室温搅拌 10 分钟后, 加入三乙氧基硼氢化钠 (1.68 g, 7.93 mmol), 室温搅拌过夜。向反应液中缓慢加入 30mL 饱和碳酸氢钠溶液, 用 50mL 乙酸乙酯萃取三次, 有机相用 50mL 水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 20:1), 得 3-[(3S,4R)-4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-3-氟-1-哌啶基]氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (38e) (0.88 g, 收率: 91%)。

20 LCMS $m/z = 560.5 [M+1]^+$ 。

第五步: 1-((3S,4R)-1-(氮杂环丁-3-基)-3-氟哌啶-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (38f)

1-((3S,4R)-1-(azetidin-3-yl)-3-fluoropiperidin-4-yl)-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amine

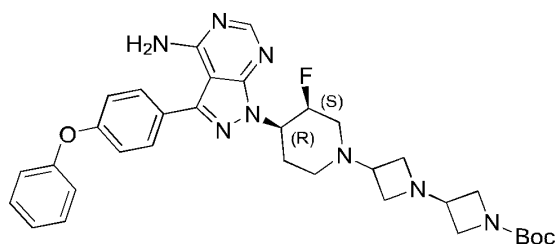


将 3-[(3S,4R)-4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-3-氟-1-哌啶基]氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (38e) (880 mg, 1.57 mmol) 溶解到 20mL DCM 中, 加入 5mL 三氟乙酸, 室温搅拌 4h。反应完后将体系直接减压浓缩, 残留物用 50mL 5 N 氢氧化钠溶液溶解, 用 50mL DCM 萃取三次, 有机相用 30mL 1 N 氢氧化钠溶液洗涤两次, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得 1-((3S,4R)-1-(氮杂环丁-3-基)-3-氟哌啶-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-4-胺 (38f) (0.65 g, 收率: 90%)。

LCMS $m/z = 460.3 [M+1]^+$ 。

第六步: 3-[3-[(3S,4R)-4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-3-氟-1-哌啶基]氮杂环丁-1-基]氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (38g)

tert-butyl 3-[3-[(3S,4R)-4-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-3-fluoro-1-piperidyl]azetidin-1-yl]azetidine-1-carboxylate



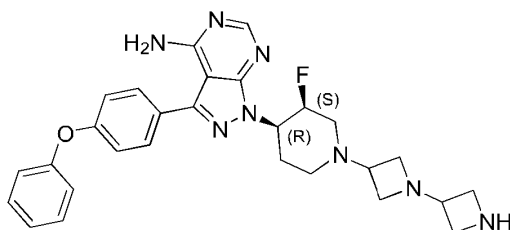
将 1-((3S,4R)-1-(氮杂环丁-3-基)-3-氟哌啶-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-4-胺 (38f) (650 mg, 1.42 mmol) 溶于 25mL DCE 与 2mL DMSO 中, 加入 3-氧代氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (485 mg, 2.84 mmol), 室温搅拌 10 分钟后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (1.12 g, 5.28 mmol), 室温搅拌过夜。向反应体系中缓慢加入 60mL 饱和碳酸氢钠溶液, 用 60mL 乙酸乙酯萃取三次, 有机相用 50mL 水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 20:1), 得 3-[3-[(3S,4R)-4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-3-氟-1-哌啶基]氮杂环丁-1-基]氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (38g) (0.46 g, 收率: 53%)。

LCMS $m/z = 615.6 [M+1]^+$ 。

第七步: 1-[(3S,4R)-1-[1-(氮杂环丁-3-基)氮杂环丁-3-基]-3-氟-4-哌啶基]-3-(4-苯氧基

苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (38h)

1-[(3S,4R)-1-[1-(azetidin-3-yl)azetidin-3-yl]-3-fluoro-4-piperidyl]-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amine

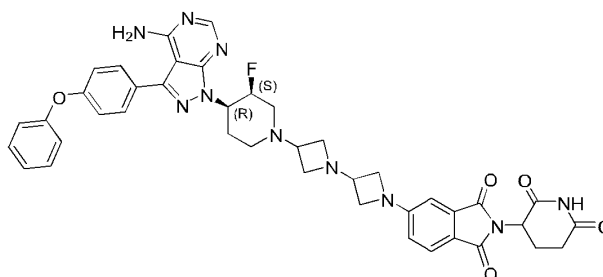


- 5 将 3-[3-[(3S,4R)-4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)]吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-3-氟-1-哌啶基]氮杂环丁-1-基]氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (38g) (400 mg, 0.65 mmol) 溶解在 20mL DCM 中, 加入 4mL 三氟乙酸, 室温搅拌 4h。将反应体系直接减压浓缩, 残留物用 30mL 5 N 氢氧化钠溶液溶解, 用 30mL DCM 萃取三次, 有机相用 30mL 1 N 氢氧化钠溶液洗涤两次, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得 1-[(3S,4R)-1-[1-(氮杂环丁-3-基)氮杂环丁-3-基]-3-氟-4-哌啶基]-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (38h) (0.28 g, 收率: 84%)。

LCMS $m/z = 515.5 [M+1]^+$ 。

第八步: 5-[3-[3-[(3S,4R)-4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-3-氟-1-哌啶基]氮杂环丁-1-基]氮杂环丁-1-基]-2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 38)

- 15 5-[3-[3-[(3S,4R)-4-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-3-fluoro-1-piperidyl]azetidin-1-yl]azetidin-1-yl]-2-(2,6-dioxo-3-piperidyl)isoindoline-1,3-dione



- 20 将 1-[(3S,4R)-1-[1-(氮杂环丁-3-基)氮杂环丁-3-基]-3-氟-4-哌啶基]-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (38h) (0.28 g, 0.54 mmol) 溶于 25mL DMSO 中, 加入 3mL DIPEA 和 2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮 (合成方法见 WO2017197056) (300 mg, 1.09 mmol), 于外浴 80℃ 搅拌反应 5h。将反应液冷却至室温, 加入 50mL 水, 用 100mL 乙酸乙酯萃取, 有机相用 100mL 水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 20:1), 得 5-[3-[3-[(3S,4R)-4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)

吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-3-氟-1-哌啶基]氮杂环丁-1-基]氮杂环丁-1-基]-2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 38) (0.126 g, 收率: 30%)。

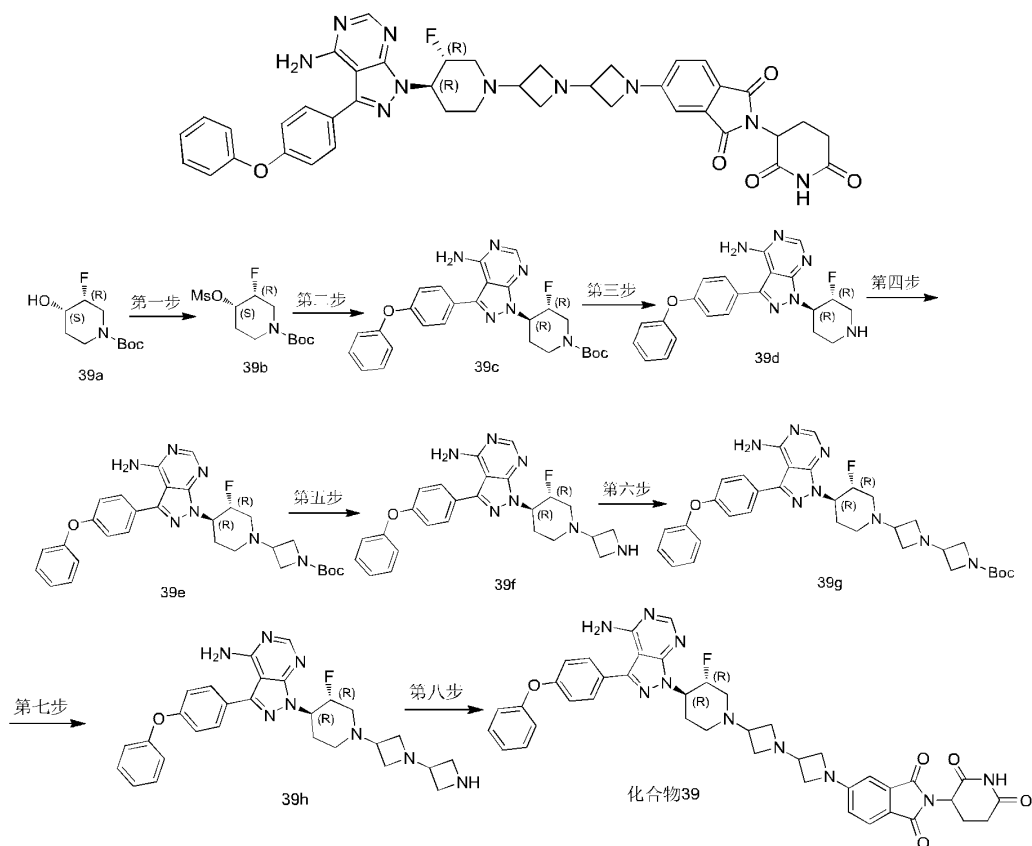
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.91 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.69 – 7.61 (m, 3H), 7.43 – 7.35 (m, 2H), 7.21 – 7.05 (m, 5H), 6.79 (d, 1H), 6.53 (dd, 1H), 5.68 (brs, 2H), 5.20 – 5.01 (m, 1H),
 5 4.99 – 4.82 (m, 2H), 4.10 – 4.02 (m, 2H), 3.96 – 3.87 (m, 2H), 3.80 – 3.66 (m, 1H), 3.66 – 3.56 (m, 2H), 3.32 – 2.97 (m, 6H), 2.92 – 2.65 (m, 3H), 2.49 – 2.29 (m, 1H), 2.29 – 2.19 (m, 1H), 2.17 – 2.07 (m, 2H)。

LCMS $m/z = 771.3$ $[\text{M}+1]^+$ 。

实施例 39:

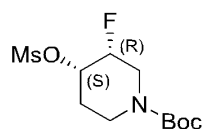
10 5-(3-((3R,4R)-4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3-氟哌啶-1-基)-[1,3'-双二氮杂环丁]-1'-基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 39)

5-(3-((3R,4R)-4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-3-fluoropiperidin-1-yl)-[1,3'-biazetidin]-1'-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione



第一步: (3R,4S)-3-氟-4-((甲基磺酰基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (39b)

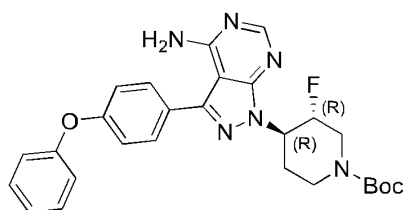
tert-butyl (3R,4S)-3-fluoro-4-((methylsulfonyl)oxy)piperidine-1-carboxylate



将 (3R,4S)-3-氟-4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (39a) (2.0 g, 9.13 mmol) 溶解于 30mL 二氯甲烷中, 加入 DIPEA (2.76 g, 21.35 mmol), 冷却至 0 °C, 缓慢滴加甲基磺酰氯 (1.25 g, 10.91 mmol), 加完后室温搅拌 30 分钟。反应完毕, 加入 40mL 水淬灭, 用 50mL 二氯甲烷萃取, 有机相用 50mL 水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 3:1), 得 (3R,4S)-3-氟-4-((甲基磺酰基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (39b) (2.7 g, 收率: >99%)。

第二步: (3R,4R)-4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯 (39c)

tert-butyl (3R,4R)-4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-3-fluoropiperidine-1-carboxylate

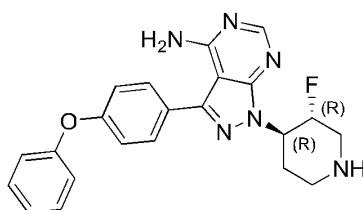


将 (3R,4S)-3-氟-4-((甲基磺酰基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (39b) (2.20 g, 7.41 mmol) 和 3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (1.0 g, 3.30 mmol) 溶于 30mL DMF 中, 加入碳酸铯 (3.23 g, 9.91 mmol), 于 100 °C 搅拌反应 4h。将反应液冷却至室温, 向其加入 50mL 水, 用 50mL 乙酸乙酯萃取, 有机相用 50mL 水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 50:1), 得 (3R,4R)-4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯 (39c) (900 mg, 收率: 54%)。

LCMS $m/z = 505.3 [M+1]^+$ 。

第三步: 1-((3R,4R)-3-氟哌啶-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (39d)

1-((3R,4R)-3-fluoropiperidin-4-yl)-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amine

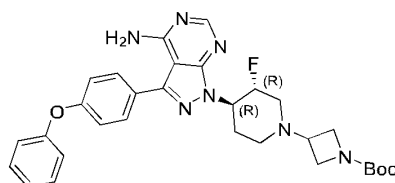


将 (3R,4R)-4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯 (39c) (900 mg, 1.79 mmol) 溶解到 15mL 二氯甲烷中, 加入 10mL 三氟乙酸, 室温搅拌 4h。将反应体系直接减压浓缩, 残留物用 30mL 5 N 氢氧化钠溶液溶解, 用 50mL 二氯甲烷萃取, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得 1-((3R,4R)-3-氟哌啶-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (39d) (670 mg, 收率: 93%)。

LCMS $m/z = 405.3 [M+1]^+$ 。

第四步: 3-((3R,4R)-4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3-氟哌啶-1-基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (39e)

tert-butyl 3-((3R,4R)-4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-3-fluoropiperidin-1-yl)azetidine-1-carboxylate

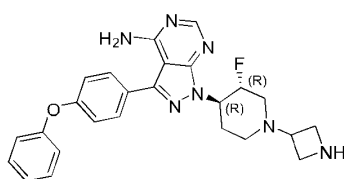


将 1-((3R,4R)-3-氟哌啶-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (39d) (670 mg, 1.66 mmol) 溶于 35mL DCE 中, 加入 3-氧代氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (566 mg, 3.31 mmol), 室温搅拌 10 分钟后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (1.4 g, 6.61 mmol), 室温搅拌过夜。向反应液中缓慢加入 30mL 饱和碳酸氢钠溶液, 用 30mL 二氯甲烷萃取三次, 有机相用 50mL 水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 20:1), 得 3-((3R,4R)-4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3-氟哌啶-1-基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (39e) (860 mg, 收率: 93%)。

LCMS $m/z = 560.3 [M+1]^+$ 。

第五步: 1-((3R,4R)-1-(氮杂环丁-3-基)-3-氟哌啶-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (39f)

1-((3R,4R)-1-(azetidin-3-yl)-3-fluoropiperidin-4-yl)-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amine

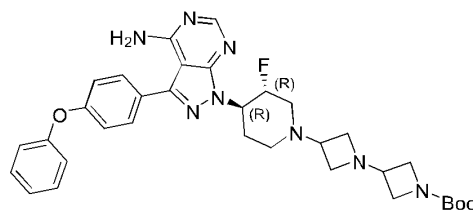


将 3-((3R,4R)-4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3-氟哌啶-1-基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (39e) (810 mg, 1.45 mmol) 溶解到 20mL DCM 中, 加入 5mL 三氟乙酸, 室温搅拌 4h。反应完后将体系直接减压浓缩, 残留物用 30mL 5 N 氢氧化钠水溶液溶解, 用 30mL DCM 萃取三次, 有机相用 30mL 1 N 氢氧化钠溶液洗涤两次, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到 1-((3R,4R)-1-(氮杂环丁-3-基)-3-氟哌啶-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (39f) (0.63 g, 收率: 95%)。

LCMS $m/z = 460.2 [M+1]^+$ 。

第六步: 3-((3R,4R)-4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3-氟哌啶-1-基)-[1,3'-双二氮杂环丁烷]-1'-甲酸叔丁酯 (39g)

tert-butyl 3-((3R,4R)-4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-3-fluoropiperidin-1-yl)-[1,3'-biazetidine]-1'-carboxylate



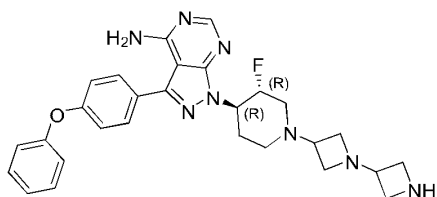
将 1-((3R,4R)-1-(氮杂环丁-3-基)-3-氟哌啶-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (39f) (580 mg, 1.26 mmol) 溶于 30mL DCE 中, 加入 3-氧代氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (432 mg, 2.53 mmol), 室温搅拌 10 分钟后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (1.07 g, 5.05 mmol), 室温搅拌过夜。向反应体系中缓慢加入 30mL 饱和碳酸氢钠溶液, 用 30mL 二氯甲烷萃取三次, 有机相用 50mL 水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 20:1), 得 3-((3R,4R)-4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3-氟哌啶-1-基)-[1,3'-双二氮杂环丁烷]-1'-甲酸叔丁酯 (39g) (600 mg, 收率: 77%)。

LCMS $m/z = 615.3 [M+1]^+$ 。

第七步: 1-((3R,4R)-1-([1,3'-双二氮杂环丁]-3-基)-3-氟哌啶-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (39h)

1-((3R,4R)-1-([1,3'-biazetidin]-3-yl)-3-fluoropiperidin-4-yl)-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyr

azolo[3,4-d] pyrimidin-4-amine

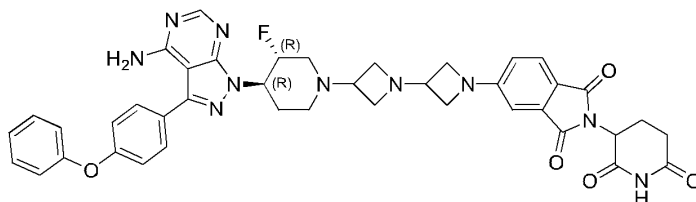


将 3-((3R,4R)-4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3-氟哌啶-1-基)-[1,3'-双二氮杂环丁]-1'-甲酸叔丁酯 (39g) (550 mg, 0.896 mmol) 溶解在 20mL DCM 中, 加入 4mL 三氟乙酸, 室温搅拌 4h。将反应体系直接减压浓缩, 残留物用 30mL 5 N 氢氧化钠溶液溶解, 用 30mL DCM 萃取三次, 有机相用 30mL 1 N 氢氧化钠溶液洗涤两次, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到 1-((3R,4R)-1-([1,3'-双二氮杂环丁]-3-基)-3-氟哌啶-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (39h) (0.43 g, 收率: 93%)。

LCMS $m/z = 515.2 [M+1]^+$ 。

第八步: 5-(3-((3R,4R)-4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3-氟哌啶-1-基)-[1,3'-双二氮杂环丁]-1'-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 39)

5-(3-((3R,4R)-4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-3-fluoropiperidin-1-yl)-[1,3'-biazetidin]-1'-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione



将 1-((3R,4R)-1-([1,3'-双二氮杂环丁]-3-基)-3-氟哌啶-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (39h) (300 mg, 0.584 mmol) 溶于 25mL DMSO 中, 加入 1.5mL DIPEA 和 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮 (合成方法见 WO2017197056) (274 mg, 0.993 mmol), 于外浴 80°C 搅拌反应 5h。将反应液冷却至室温, 加入 50mL 水, 用 100mL 乙酸乙酯萃取, 有机相用 100mL 水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 15:1), 得 5-(3-((3R,4R)-4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3-氟哌啶-1-基)-[1,3'-双二氮杂环丁]-1'-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 39) (300 mg, 收率: 67%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.61 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.69 – 7.61 (m, 3H), 7.43 – 7.35 (m, 2H), 7.20 – 7.05 (m, 5H), 6.79 (d, 1H), 6.53 (dd, 1H), 5.80 (brs, 2H), 5.35 – 5.14 (m, 1H),

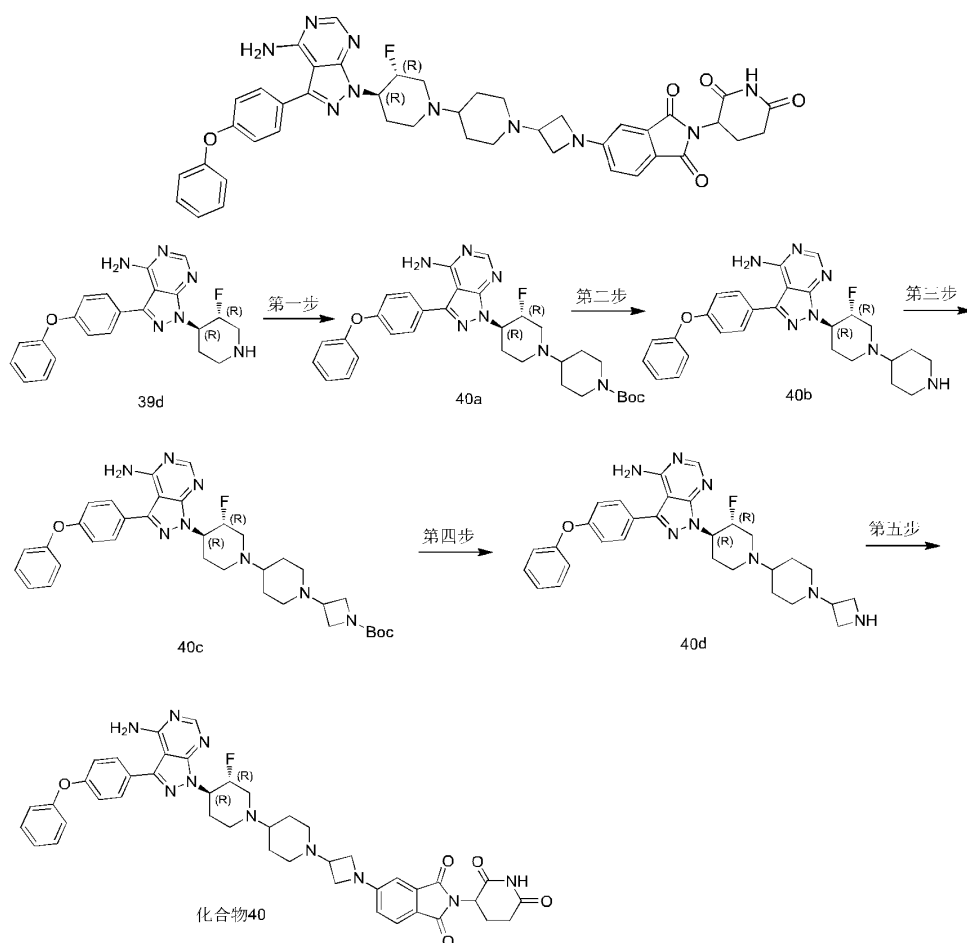
4.97 – 4.83 (m, 2H), 4.09 – 4.01 (m, 2H), 3.93 – 3.85 (m, 2H), 3.75 – 3.55 (m, 3H), 3.29 – 3.05 (m, 4H), 2.92 – 2.64 (m, 4H), 2.53 – 2.39 (m, 1H), 2.22 – 2.05 (m, 4H)。

LCMS $m/z = 771.3 [M+1]^+$ 。

实施例 40:

5 5-(3-((3R,4R)-4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3-氟-[1,4'-双哌啶]-1'-基)氮杂环丁-1-基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 40)

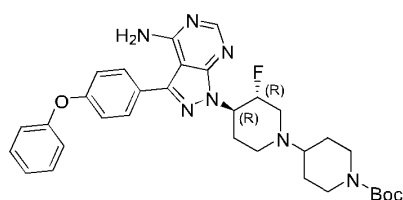
5-(3-((3R,4R)-4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-3-fluoro-[1,4'-bipiperidin]-1'-yl)azetidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione



10

第一步: (3R,4R)-4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3-氟-[1,4'-双哌啶]-1'-甲酸叔丁酯 (40a)

tert-butyl (3R,4R)-4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-3-fluoro-[1,4'-bipiperidine]-1'-carboxylate

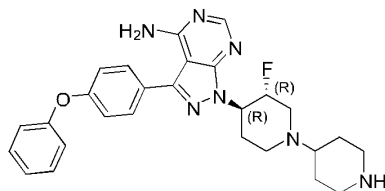


将 1-((3R,4R)-3-氟哌啶-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(39d) (800 mg, 1.98 mmol) 溶于 35mL DCE 中, 加入 4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯 (787 mg, 3.95 mmol), 室温搅拌 10 分钟后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (1.68 g, 7.93 mmol), 室温搅拌过夜。向
5 反应液中缓慢加入 30mL 饱和碳酸氢钠溶液, 用 30mL DCM 萃取三次, 有机相用 50mL 水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 20:1), 得 (3R,4R)-4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3-氟-[1,4'-双哌啶]-1'-甲酸叔丁酯 (40a) (970 mg, 收率: 83%)。

LCMS $m/z = 588.3 [M+1]^+$ 。

10 第二步: 1-((3R,4R)-3-氟-[1,4'-联哌啶]-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (40b)

1-((3R,4R)-3-fluoro-[1,4'-bipiperidin]-4-yl)-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amine

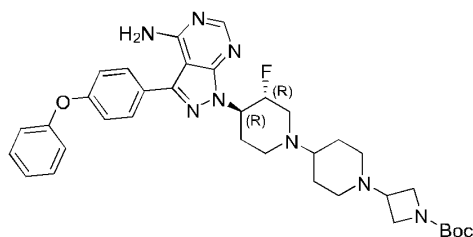


15 将 (3R,4R)-4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3-氟-[1,4'-双哌啶]-1'-甲酸叔丁酯 (40a) (960 mg, 1.64 mmol) 溶解到 20mL DCM 中, 加入 8mL 三氟乙酸, 室温搅拌 4h。反应完后将体系直接减压浓缩, 残留物用 30mL 5 N 氢氧化钠溶液溶解, 用 30mL DCM 萃取三次, 有机相用 30mL 1 N 氢氧化钠溶液洗涤两次, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得 1-((3R,4R)-3-氟-[1,4'-联哌啶]-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
20 -4-胺 (40b) (0.79 g, 收率: 99%)。

LCMS $m/z = 488.3 [M+1]^+$ 。

第三步: 3-((3R,4R)-4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3-氟-[1,4'-双哌啶]-1'-基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (40c)

tert-butyl 3-((3R,4R)-4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-3-fluoro-[1,4'-bipiperidin]-1'-yl)azetidine-1-carboxylate
25

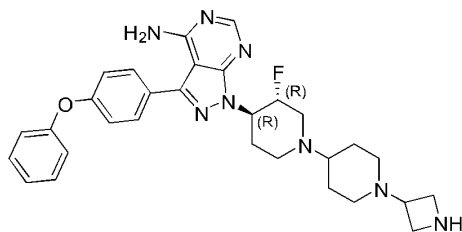


- 将 1-((3R,4R)-3-氟-[1,4'-联哌啶]-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (40b) (540 mg, 1.11 mmol) 溶于 30mL DCE 中, 加入 3-氧代氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (380 mg, 2.22 mmol), 室温搅拌 10 分钟后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (940 mg, 4.44 mmol), 室温搅拌过夜。向反应体系中缓慢加入 30mL 饱和碳酸氢钠溶液, 用 30mL DCM 萃取三次, 有机相用 50mL 水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 20:1), 得 3-((3R,4R)-4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3-氟-[1,4'-双哌啶]-1'-基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (40c) (630 mg, 收率: 88%)。

LCMS $m/z = 643.4 [M+1]^+$ 。

- 第四步: 1-((3R,4R)-1'-(氮杂环丁-3-基)-3-氟-[1,4'-双哌啶]-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (40d)

1-((3R,4R)-1'-(azetidin-3-yl)-3-fluoro-[1,4'-bipiperidin]-4-yl)-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo [3,4-d] pyrimidin-4-amine



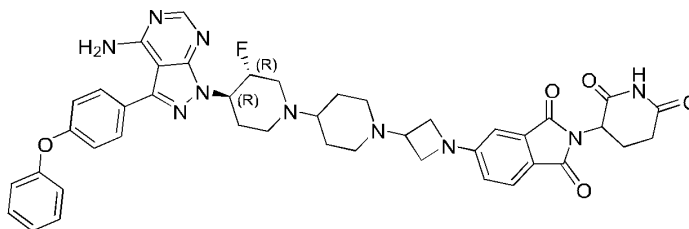
- 将 3-((3R,4R)-4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3-氟-[1,4'-双哌啶]-1'-基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (40c) (600 mg, 0.93 mmol) 溶解在 20mL DCM 中, 加入 8mL 三氟乙酸, 室温搅拌 4h。将反应体系直接减压浓缩, 残留物用 30mL 5 N 氢氧化钠溶液溶解, 用 30mL 二氯甲烷萃取三次, 有机相用 30mL 1 N 氢氧化钠溶液洗涤两次, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得 1-((3R,4R)-1'-(氮杂环丁-3-基)-3-氟-[1,4'-双哌啶]-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (40d) (0.47 g, 收率: 93%)。

LCMS $m/z = 543.3 [M+1]^+$ 。

第五步: 5-(3-((3R,4R)-4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3-氟-[1,4'-双哌啶]-1'-基)氮杂环丁-1-基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物

40)

5-((3R,4R)-4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-3-fluoro-[1,4'-bipiperidin]-1'-yl)azetidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione



- 5 将 1-((3R,4R)-1'-(氮杂环丁-3-基)-3-氟-[1,4'-双哌啶]-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (40d) (350 mg, 0.65 mmol) 溶于 25mL DMSO 中, 加入 1.5mL DIPEA 和 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮 (合成方法见 WO2017197056) (267 mg, 0.97 mmol), 于外浴 80℃ 搅拌反应 5h。将反应液冷却至室温, 加入 50mL 水, 用 100mL 乙酸乙酯萃取, 有机相用 100mL 水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 15:1), 得 5-((3R,4R)-4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3-氟-[1,4'-双哌啶]-1'-基)氮杂环丁-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 40) (380 mg, 收率: 74%)。

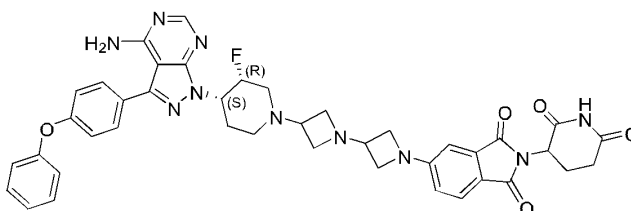
- 15 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.76 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.69 – 7.61 (m, 3H), 7.42 – 7.34 (m, 2H), 7.20 – 7.11 (m, 3H), 7.11 – 7.05 (m, 2H), 6.79 (d, 1H), 6.52 (dd, 1H), 5.83 (brs, 2H), 5.29 – 5.10 (m, 1H), 4.97 – 4.80 (m, 2H), 4.12 – 4.06 (m, 2H), 3.95 – 3.85 (m, 2H), 3.45 – 3.31 (m, 2H), 3.06 – 2.92 (m, 3H), 2.91 – 2.68 (m, 3H), 2.56 – 2.35 (m, 4H), 2.16 – 1.93 (m, 4H), 1.92 – 1.82 (m, 2H), 1.74 – 1.58 (m, 2H)。

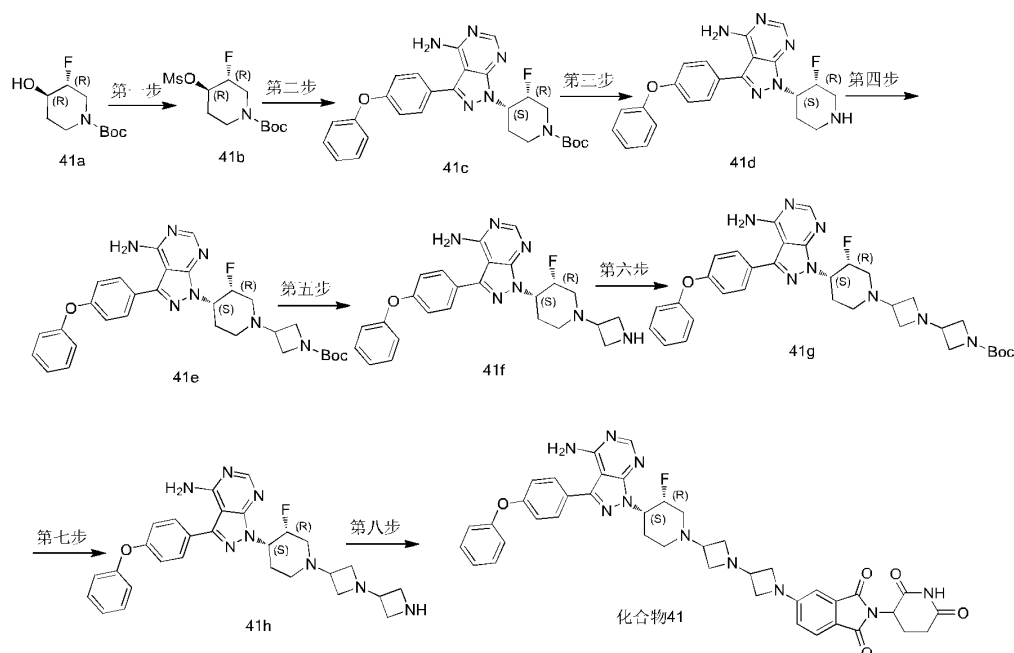
LCMS m/z = 799.3 [M+1]⁺。

实施例 41:

- 20 5-((3R,4S)-4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3-氟哌啶-1-基)-[1,3'-双二氮杂环丁]-1'-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 41)

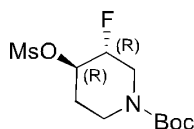
5-((3R,4S)-4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-3-fluoropiperidin-1-yl)-[1,3'-biazetidin]-1'-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione





第一步: (3R,4R)-3-氟-4-((甲基磺酰基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (41b)

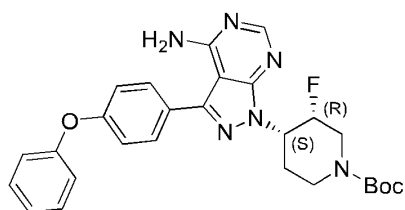
tert-butyl (3R,4R)-3-fluoro-4-((methylsulfonyl)oxy)piperidine-1-carboxylate



- 5 将 (3R,4R)-3-氟-4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (41a) (3.0 g, 13.70 mmol) 溶解于 80mL 二氯甲烷中, 加入三乙胺 (4.15 g, 41.09 mmol), 冷却至 0 °C, 缓慢滴加甲基磺酰氯 (1.88 g, 16.41 mmol), 加完后于室温搅拌反应 30 分钟。反应液用 40mL 水淬灭, 用 100mL DCM 萃取三次, 有机相用 100mL 水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 3:1), 得(3R,4R)-3-氟-4-((甲基磺酰基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (41b) (4.1 g, 收率: >99%)。
- 10

第二步: (3R,4S)-4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯 (41c)

tert-butyl (3R,4S)-4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-3-fluoropiperidine-1-carboxylate

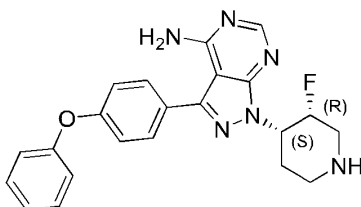


- 将 (3R,4R)-3-氟-4-((甲基磺酰基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (41b) (3.92 g, 13.20 mmol) 和 3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (2.0 g, 6.60 mmol) 溶于 50mL DMF 中, 加入碳酸铯 (6.45 g, 19.80 mmol), 于 100℃ 搅拌反应 4h。将反应冷却至室温, 往反应体系里加入 80mL 水, 用 100mL 乙酸乙酯萃取三次, 有机相用 100mL 水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 50:1), 得 (3R,4S)-4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯 (41c) (2.5 g, 5 收率: 75%)。

LCMS $m/z = 505.3 [M+1]^+$ 。

- 10 第三步: 1-((3R,4S)-3-氟哌啶-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (41d)

1-((3R,4S)-3-fluoropiperidin-4-yl)-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amine

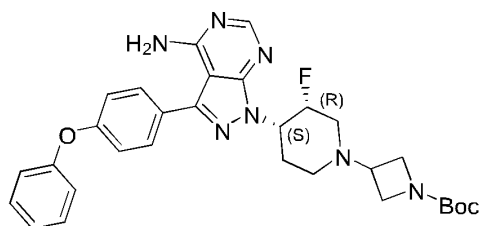


- 15 将 (3R,4S)-4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯 (41c) (2.5 g, 4.96 mmol) 溶解到 60mL DCM 中, 加入 20mL 三氟乙酸, 室温搅拌 4h。将反应体系直接减压浓缩, 残留物用 60mL 5 N 氢氧化钠溶液溶解, 用 100mL 二氯甲烷萃取三次, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得 1-((3R,4S)-3-氟哌啶-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (41d) (2.1 g, 收率: >99%)。

- 20 LCMS $m/z = 405.3 [M+1]^+$ 。

第四步: 3-((3R,4S)-4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3-氟哌啶-1-基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (41e)

tert-butyl 3-((3R,4S)-4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-3-fluoropiperidin-1-yl)azetidine-1-carboxylate

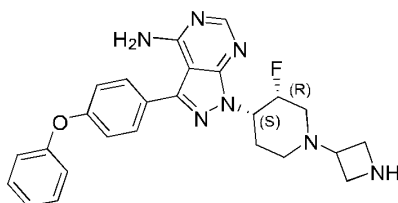


将 1-((3R,4S)-3-氟哌啶-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (41d) (900 mg, 2.23 mmol) 溶于 35mL DCE 中, 加入 3-氧代氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (762 mg, 4.46 mmol), 室温搅拌 10 分钟后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (1.89 g, 8.92 mmol), 室温搅拌过夜。向反应液中缓慢加 50mL 饱和碳酸氢钠溶液, 用 50mL DCM 萃取三次, 有机相用 50mL 水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 20:1), 得 3-((3R,4S)-4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3-氟哌啶-1-基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (41e) (1.18 g, 收率: 95%)。

LCMS $m/z = 560.3 [M+1]^+$ 。

10 第五步: 1-((3R,4S)-1-(氮杂环丁-3-基)-3-氟哌啶-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (41f)

1-((3R,4S)-1-(azetidin-3-yl)-3-fluoropiperidin-4-yl)-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amine



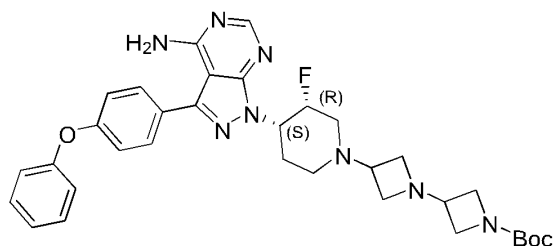
15 将 3-((3R,4S)-4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3-氟哌啶-1-基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (41e) (800 mg, 1.43 mmol) 溶解到 20mL DCM 中, 加入 8mL 三氟乙酸, 室温搅拌 4h。反应完后将体系直接减压浓缩, 残留物用 50mL 5 N 氢氧化钠溶液溶解, 用 50mL DCM 萃取三次, 有机相用 30mL 1 N 氢氧化钠溶液洗涤两次, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得 1-((3R,4S)-1-(氮杂环丁-3-基)-3-氟哌啶-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (41f) (0.57 g, 收率: 87%)。

LCMS $m/z = 460.2 [M+1]^+$ 。

第六步: 3-((3R,4S)-4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3-氟哌啶-1-基)-[1,3'-双二氮杂环丁]-1'-甲酸叔丁酯 (41g)

tert-butyl 3-((3R,4S)-4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-3-fluoropiperidin-1-yl)-[1,3'-bis(azetidin-1-yl)]-1'-carboxylate

l)-3-fluoropiperidin-1-yl)-[1,3'-biazetidine]-1'-carboxylate

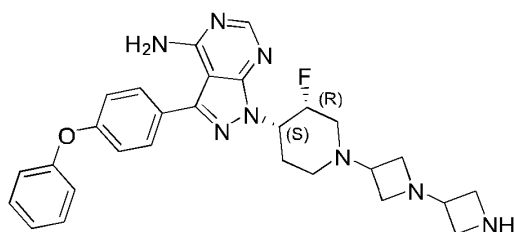


将 1-((3R,4S)-1-(氮杂环丁-3-基)-3-氟哌啶-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (41f) (500 mg, 1.09 mmol) 溶于 30mL DCE 中, 加入 3-氧代氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (372 mg, 2.18 mmol), 室温搅拌 10 分钟后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (0.93 g, 4.39 mmol), 室温搅拌过夜。向反应体系中缓慢加入 50mL 饱和碳酸氢钠溶液, 用 50mL DCM 萃取三次, 有机相用 50mL 水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 20:1), 得 3-((3R,4S)-4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3-氟哌啶-1-基)-[1,3'-双二氮杂环丁]-1'-甲酸叔丁酯 (41g) (480 mg, 收率: 72%)。

LCMS $m/z = 615.3 [M+1]^+$ 。

第七步: 1-((3R,4S)-1-([1,3'-双二氮杂环丁]-3-基)-3-氟哌啶-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (41h)

1-((3R,4S)-1-([1,3'-biazetidin]-3-yl)-3-fluoropiperidin-4-yl)-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amine

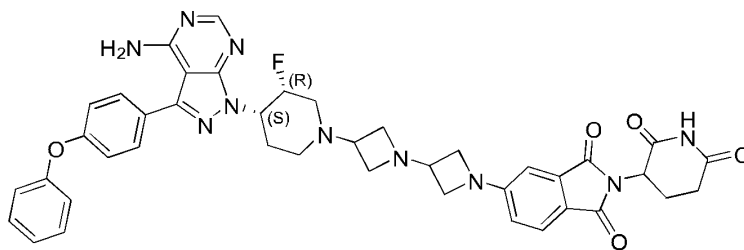


将 3-((3R,4S)-4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3-氟哌啶-1-基)-[1,3'-双二氮杂环丁]-1'-甲酸叔丁酯 (41g) (480 mg, 0.78 mmol) 溶解在 20mL DCM 中, 加入 8mL 三氟乙酸, 室温搅拌 4h。将反应体系直接减压浓缩, 残留物用 30mL 5 N 氢氧化钠溶液溶解, 用 30mL DCM 萃取三次, 有机相用 30mL 1 N 氢氧化钠溶液洗涤两次, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得 1-((3R,4S)-1-([1,3'-双二氮杂环丁]-3-基)-3-氟哌啶-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (41h) (0.40 g, 收率: >99%)。

LCMS $m/z = 515.2 [M+1]^+$ 。

第八步: 5-(3-((3R,4S)-4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3-氟哌啶-1-基)-[1,3'-双二氮杂环丁]-1'-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 41)

5-(3-((3R,4S)-4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-3-fluoropiperidin-1-yl)-[1,3'-biazetidin]-1'-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione



将 1-((3R,4S)-1-([1,3'-双二氮杂环丁]-3-基)-3-氟哌啶-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (41h) (300 mg, 0.58 mmol) 溶于 25mL DMSO 中, 加入 1.5mL DIPEA 和 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮 (合成方法见 WO2017197056) (242 mg, 0.88 mmol), 于外浴 80°C 搅拌反应 5h。将反应液冷却至室温, 加入 50mL 水, 用 100mL 乙酸乙酯萃取, 有机相用 100mL 水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 15:1), 得 5-(3-((3R,4S)-4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3-氟哌啶-1-基)-[1,3'-双二氮杂环丁]-1'-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 41) (280 mg, 收率: 63%)。

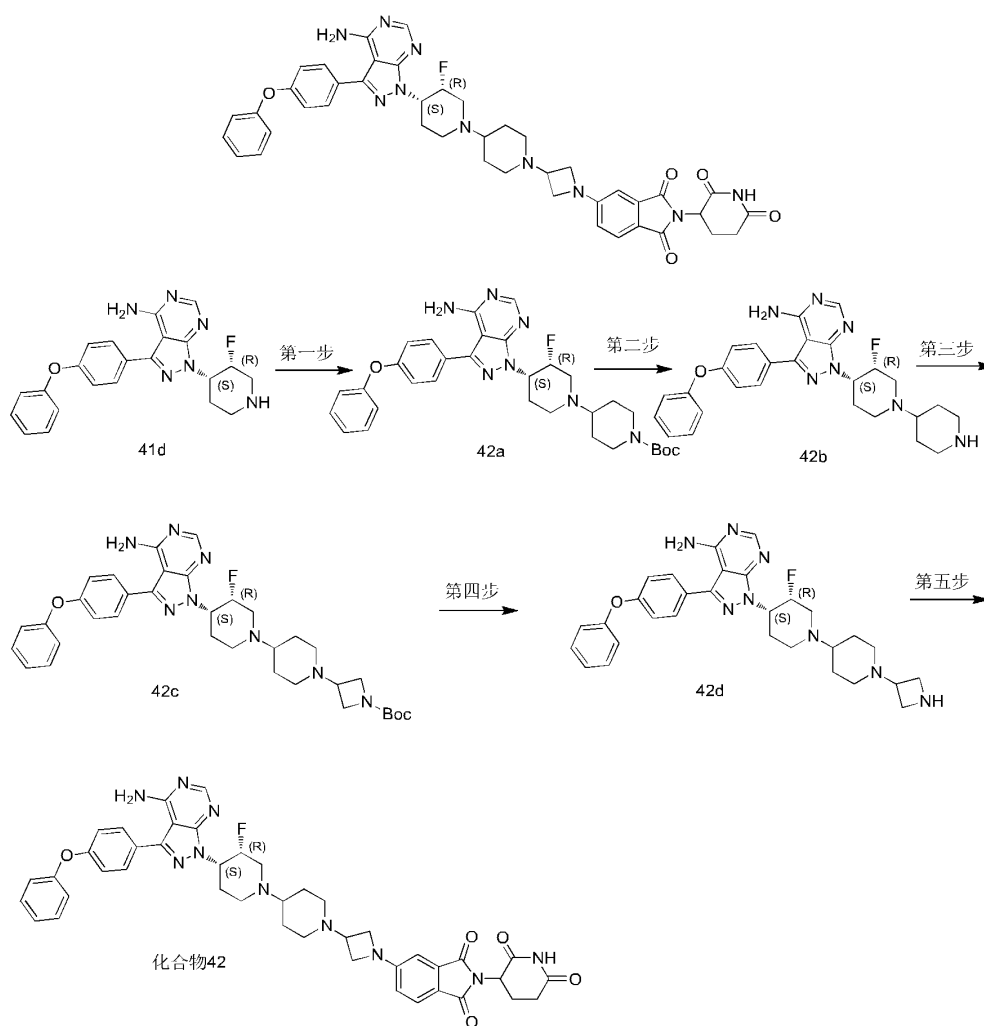
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.07 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.68 – 7.60 (m, 3H), 7.41 – 7.34 (m, 2H), 7.19 – 7.04 (m, 5H), 6.78 (d, 1H), 6.51 (dd, 1H), 5.86 (brs, 2H), 5.18 – 5.00 (m, 1H), 4.98 – 4.81 (m, 2H), 4.08 – 4.00 (m, 2H), 3.92 – 3.84 (m, 2H), 3.74 – 3.66 (m, 1H), 3.66 – 3.56 (m, 2H), 3.26 – 2.95 (m, 6H), 2.90 – 2.65 (m, 3H), 2.46 – 2.29 (m, 1H), 2.28 – 2.17 (m, 1H), 2.16 – 2.05 (m, 2H)。

LCMS m/z = 771.3 [M+1]⁺。

实施例 42:

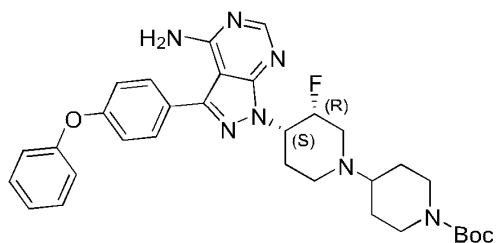
5-(3-((3R,4S)-4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3-氟-[1,4'-双哌啶]-1'-基)氮杂环丁-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 42)

5-(3-((3R,4S)-4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-3-fluoro-[1,4'-bipiperidin]-1'-yl)azetidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione



第一步: (3R,4S)-4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3-氟-[1,4'-双哌啶]-1'-甲酸叔丁酯 (42a)

- 5 tert-butyl (3R,4S)-4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-3-fluoro-[1,4'-bipiperidine]-1'-carboxylate



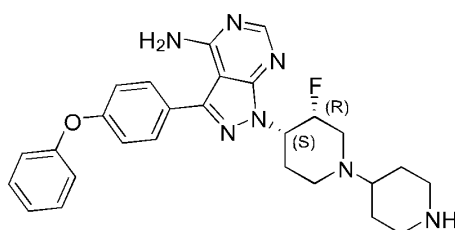
将 1-((3R,4S)-3-氟哌啶-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (41d) (0.9 g, 2.23 mmol) 溶于 35mL DCE 中, 加入 4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯 (887 mg, 4.46 mmol),

室温搅拌 10 分钟后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (1.89 g, 8.92 mmol), 室温搅拌过夜。向反应液中缓慢加 50mL 饱和碳酸氢钠溶液, 用 50mL DCM 萃取三次, 有机相用 50mL 水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 20:1), 得 (3R,4S)-4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3-氟-[1,4'-双哌啶]-1'-甲酸叔丁酯 (42a) (1.08 g, 收率: 83%)。

LCMS $m/z = 588.3 [M+1]^+$ 。

第二步: 1-((3R,4S)-3-氟-[1,4'-双哌啶]-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (42b)

1-((3R,4S)-3-fluoro-[1,4'-bipiperidin]-4-yl)-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amine

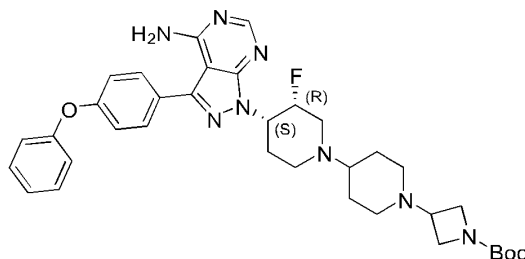


将 (3R,4S)-4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3-氟-[1,4'-双哌啶]-1'-甲酸叔丁酯 (42a) (800 mg, 1.36 mmol) 溶解到 30mL DCM 中, 加入 10mL 三氟乙酸, 室温搅拌 4h。反应完后将反应体系直接减压浓缩, 残留物用 50mL 5 N 氢氧化钠溶液溶解, 用 50mL DCM 萃取三次, 有机相用 50mL 1 N 氢氧化钠溶液洗涤两次, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得 1-((3R,4S)-3-氟-[1,4'-双哌啶]-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (42b) (600 mg, 收率: 91%)。

LCMS $m/z = 488.3 [M+1]^+$ 。

第三步: 3-((3R,4S)-4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3-氟-[1,4'-双哌啶]-1'-基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (42c)

tert-butyl 3-((3R,4S)-4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-3-fluoro-[1,4'-bipiperidin]-1'-yl)azetidine-1-carboxylate

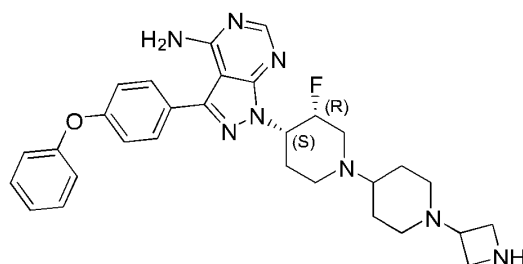


将 1-((3R,4S)-3-氟-[1,4'-双哌啶]-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (42b) (550 mg, 1.13 mmol) 溶于 30mL DCE 中, 加入 3-氧代氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (380 mg, 2.22 mmol), 室温搅拌 10 分钟后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (0.95 g, 4.48 mmol), 室温搅拌过夜。向反应体系中缓慢加入 50mL 饱和碳酸氢钠溶液, 用 50mL DCM 萃取三次, 有机相用 50mL 水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 20:1), 得 3-((3R,4S)-4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3-氟-[1,4'-双哌啶]-1'-基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (42c) (620 mg, 收率: 85%)。

LCMS $m/z = 643.4 [M+1]^+$ 。

第四步: 1-((3R,4S)-1'-(氮杂环丁-3-基)-3-氟-[1,4'-双哌啶]-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (42d)

1-((3R,4S)-1'-(azetidin-3-yl)-3-fluoro-[1,4'-bipiperidin]-4-yl)-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amine

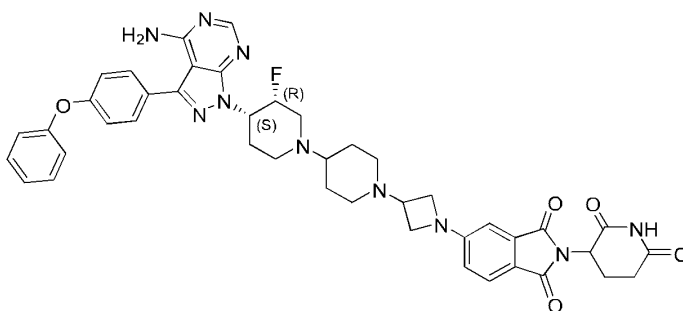


将 3-((3R,4S)-4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3-氟-[1,4'-双哌啶]-1'-基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (42c) (580 mg, 0.90 mmol) 溶解在 20mL DCM 中, 加入 8mL 三氟乙酸, 室温搅拌 4h。将反应体系直接减压浓缩, 残留物用 30mL 5 N 氢氧化钠溶液溶解, 用 30mL DCM 萃取三次, 有机相用 30mL 1 N 氢氧化钠溶液洗涤两次, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得 1-((3R,4S)-1'-(氮杂环丁-3-基)-3-氟-[1,4'-双哌啶]-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (42d) (480 mg, 收率: 98%)。

LCMS $m/z = 543.3 [M+1]^+$ 。

第五步: 5-(3-((3R,4S)-4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3-氟-[1,4'-双哌啶]-1'-基)氮杂环丁-1-基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 42)

5-(3-((3R,4S)-4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-3-fluoro-[1,4'-bipiperidin]-1'-yl)azetidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione



将 1-((3R,4S)-1'-(氮杂环丁-3-基)-3-氟-[1,4'-双哌啶]-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (42d) (300 mg, 0.55 mmol) 溶于 25mL DMSO 中, 加入 1.5mL DIPEA 和 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮 (合成方法见 WO2017197056) (229 mg, 0.83 mmol), 于外浴 80℃ 搅拌反应 5h。将反应液冷却至室温, 加入 50mL 水, 用 100mL 乙酸乙酯萃取, 有机相用 100mL 水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 15:1), 得 5-(3-((3R,4S)-4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3-氟-[1,4'-双哌啶]-1'-基)氮杂环丁-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 42) (340 mg, 收率: 77%)。

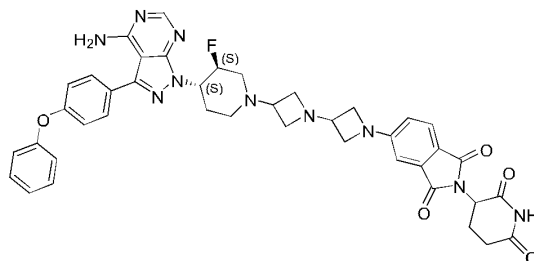
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.63 – 9.46 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.68 – 7.61 (m, 3H), 7.41 – 7.34 (m, 2H), 7.20 – 7.04 (m, 5H), 6.79 (d, 1H), 6.52 (dd, 1H), 5.78 (brs, 2H), 5.23 – 5.00 (m, 1H), 4.97 – 4.77 (m, 2H), 4.13 – 4.06 (m, 2H), 3.93 – 3.84 (m, 2H), 3.42 – 3.29 (m, 2H), 3.27 – 3.14 (m, 1H), 3.08 – 2.92 (m, 3H), 2.92 – 2.65 (m, 4H), 2.65 – 2.46 (m, 2H), 2.18 – 2.06 (m, 2H), 2.02 – 1.84 (m, 4H), 1.76 – 1.61 (m, 2H)。

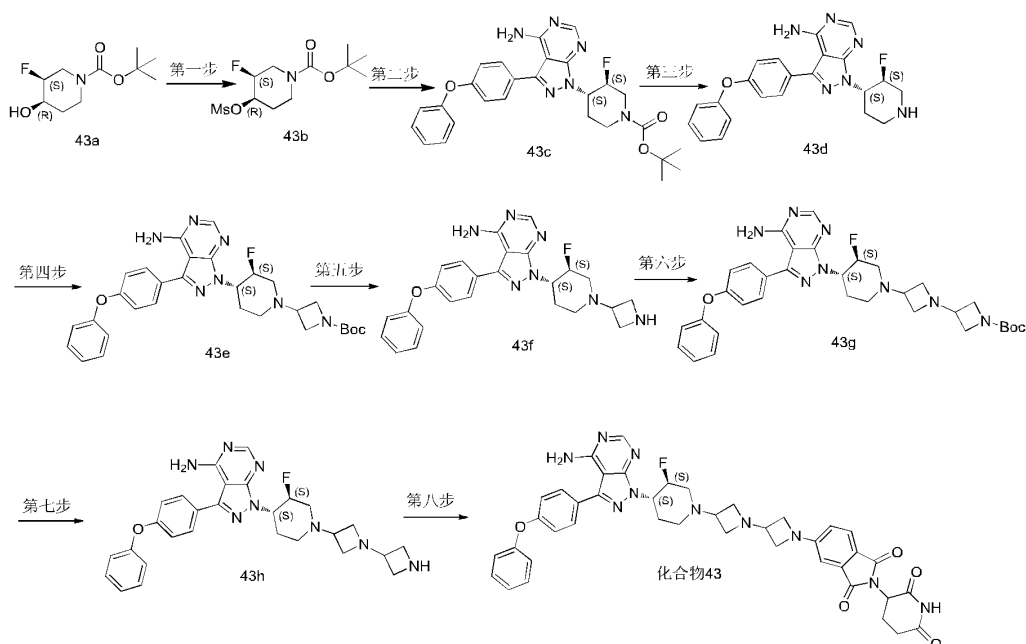
LCMS m/z = 799.3 [M+1]⁺。

实施例 43

5-[3-[3-[(3S,4S)-4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-3-氟-1-哌啶基]氮杂环丁-1-基]氮杂环丁-1-基]-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 43)

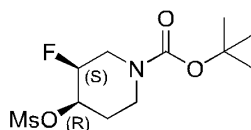
5-[3-[3-[(3S,4S)-4-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-3-fluoro-1-piperidyl]azetidin-1-yl]azetidin-1-yl]-2-(2,6-dioxo-3-piperidyl)isoindoline-1,3-dione





第一步: (3S,4R)-3-氟-4-甲基磺酰氧基-哌啶-1-甲酸叔丁酯 (43b)

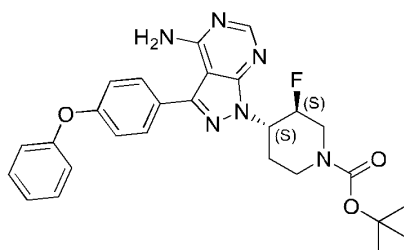
tert-butyl (3S,4R)-3-fluoro-4-methylsulfonyloxy-piperidine-1-carboxylate



- 5 将 (3S,4R)-3-氟-4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (43a) (6.0 g, 27.39 mmol) 溶解于 30mL 二氯甲烷中, 加入 DIPEA (7.06 g, 54.62 mmol), 缓慢滴加甲基磺酰氯 (0.376 g, 3.28 mmol), 加完后室温搅拌 2h。反应液用 40mL 水淬灭, 用 100mL DCM 萃取三次, 有机相用 100mL 水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 5:1), 得 (3S,4R)-3-氟-4-甲基磺酰氧基-哌啶-1-甲酸叔丁酯 (43b) (7.97 g, 收率: 98%)。

- 10 第二步: (3S,4S)-4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-3-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯 (43c)

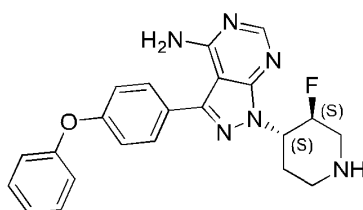
tert-butyl (3S,4S)-4-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-3-fluoropiperidine-1-carboxylate



将 (3S,4R)-3-氟-4-甲基磺酰氧基-哌啶-1-甲酸叔丁酯 (43b) (2.45 g, 8.25 mmol) 和 3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (1.0 g, 3.30 mmol) 溶于 20mL DMF 中, 加入碳酸铯 (2.14 g, 6.57 mmol), 于 100℃ 搅拌反应 7h。将反应冷却至室温, 往反应体系里加入 50mL 水, 用 100mL 乙酸乙酯萃取三次, 有机相用 100mL 水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 15:1), 得 (3S,4S)-4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-3-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯 (43c) (0.9 g, 收率: 54%)。

LCMS $m/z = 505.3 [M+1]^+$ 。

第三步: 1-[(3S,4S)-3-氟-4-哌啶基]-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (43d)
1-[(3S,4S)-3-fluoro-4-piperidyl]-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amine

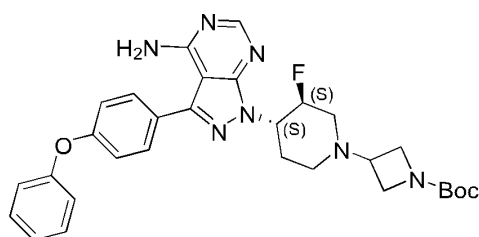


将 (3S,4S)-4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-3-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯 (43c) (0.9 g, 1.79 mmol) 溶解到 20mL DCM 中, 加入 5mL 三氟乙酸, 室温搅拌 4h。将反应体系直接减压浓缩, 残留物用 60mL 5 N 氢氧化钠溶液溶解, 用 100mL 二氯甲烷萃取三次, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得 1-[(3S,4S)-3-氟-4-哌啶基]-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (43d) (0.7 g, 收率: 97%)。

LCMS $m/z = 405.3 [M+1]^+$ 。

第四步: 3-[(3S,4S)-4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-3-氟-1-哌啶基]氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (43e)

tert-butyl 3-[(3S,4S)-4-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-3-fluoro-1-piperidyl]azetidine-1-carboxylate

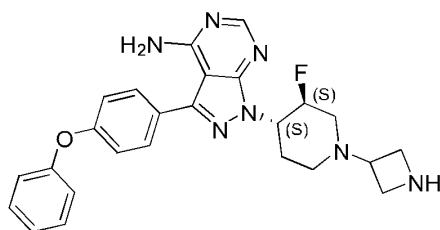


- 将 1-[(3S,4S)-3-氟-4-哌啶基]-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (43d) (0.7 g, 1.73 mmol) 溶于 35mL DCE 与 5mL DMSO 中, 加入 3-氧代氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (542 mg, 3.17 mmol), 室温搅拌 10 分钟后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (1.68 g, 7.93 mmol), 室温搅拌过夜。向反应液中缓慢加入 30mL 饱和碳酸氢钠溶液, 用 50mL 乙酸乙酯萃取三次, 有机相用 50mL 水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 20:1), 得 3-[(3S,4S)-4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-3-氟-1-哌啶基]氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (43e) (800 mg, 收率: 83%)。

LCMS $m/z = 560.3 [M+1]^+$ 。

- 第五步: 1-[(3S,4S)-1-(氮杂环丁-3-基)-3-氟-4-哌啶基]-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (43f)

1-[(3S,4S)-1-(azetidin-3-yl)-3-fluoro-4-piperidyl]-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amine

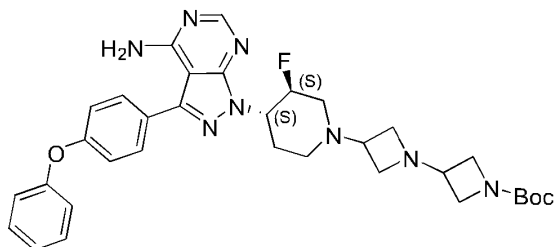


- 将 3-[(3S,4S)-4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-3-氟-1-哌啶基]氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (43e) (500 mg, 0.89 mmol) 溶解到 20mL DCM 中, 加入 5mL 三氟乙酸, 室温搅拌 4h。反应完后将体系直接减压浓缩, 残留物用 50mL 5 N 氢氧化钠溶液溶解, 用 50mL DCM 萃取三次, 有机相用 30mL 1 N 氢氧化钠溶液洗涤两次, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得 1-[(3S,4S)-1-(氮杂环丁-3-基)-3-氟-4-哌啶基]-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (43f) (0.4 g, 收率: 98%)。

LCMS $m/z = 460.2 [M+1]^+$ 。

第六步: 3-[3-[(3S,4S)-4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-3-氟-1-哌啶基]氮杂环丁-1-基]氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (43g)

tert-butyl 3-[3-[(3S,4S)-4-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-3-fluoro-1-piperidyl]azetidin-1-yl]azetidine-1-carboxylate

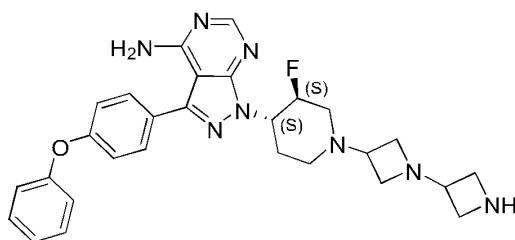


将 1-[(3S,4S)-1-(氮杂环丁-3-基)-3-氟-4-哌啶基]-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶
 5 -4-胺 (43f) (0.4 g, 0.87 mmol) 溶于 25mL DCE 与 2mL DMSO 中,加入 3-氧代氮杂环丁-1-
 甲酸叔丁酯 (485 mg, 2.83 mmol), 室温搅拌 10 分钟后,加入三乙酰氧基硼氢化钠 (1.12 g,
 5.28 mmol), 室温搅拌过夜。向反应体系中缓慢加入 60mL 饱和碳酸氢钠溶液, 用 60mL
 乙酸乙酯萃取三次, 有机相用 50mL 水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后粗品用硅胶
 柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 20:1), 得 3-[3-[(3S,4S)-4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯
 10 基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-3-氟-1-哌啶基]氮杂环丁-1-基]氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (43g)
 (450 mg, 收率: 84%)。

LCMS $m/z = 615.3 [M+1]^+$ 。

第七步: 1-[(3S,4S)-1-[1-(氮杂环丁-3-基)氮杂环丁-3-基]-3-氟-4-哌啶基]-3-(4-苯氧基
 苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (43h)

15 1-[(3S,4S)-1-[1-(azetidin-3-yl)azetidin-3-yl]-3-fluoro-4-piperidyl]-3-(4-phenoxyphenyl)p
 yrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amine

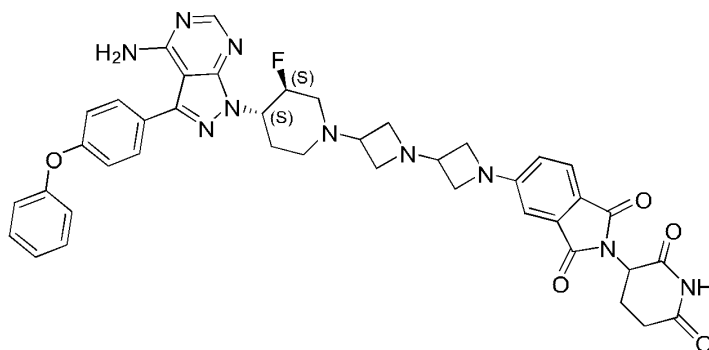


将 3-[3-[(3S,4S)-4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-3-氟-1-哌啶基]
 氮杂环丁-1-基]氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (43g) (400 mg, 0.65 mmol) 溶解在 20mL DCM
 20 中, 加入 4mL 三氟乙酸, 室温搅拌 4h。将反应体系直接减压浓缩, 残留物用 30mL 5 N
 氢氧化钠溶液溶解, 用 30mL DCM 萃取三次, 有机相用 30mL 1 N 氢氧化钠溶液洗涤两
 次, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得 1-[(3S,4S)-1-[1-(氮杂环丁-3-基)氮杂环丁-3-基]-3-氟
 -4-哌啶基]-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (43h) (0.33 g, 收率: 99%)。

LCMS $m/z = 515.2 [M+1]^+$ 。

第八步：5-[3-[3-[(3S,4S)-4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-3-氟-1-哌啶基]氮杂环丁-1-基]氮杂环丁-1-基]-2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 43)

- 5 5-[3-[3-[(3S,4S)-4-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-3-fluoro-1-piperidyl]azetidin-1-yl]azetidin-1-yl]-2-(2,6-dioxo-3-piperidyl)isoindoline-1,3-dione



- 将 1-[(3S,4S)-1-[1-(氮杂环丁-3-基)氮杂环丁-3-基]-3-氟-4-哌啶基]-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (43h) (0.33 g, 0.64 mmol) 溶于 25mL DMSO 中, 加入 3mL DIPEA 和 2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮 (合成方法见 WO2017197056) (352 mg, 1.28 mmol), 于外浴 80℃ 搅拌反应 5h。将反应液冷却至室温, 加入 50mL 水, 用 100mL 乙酸乙酯萃取, 有机相用 100mL 水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 20:1), 得 5-[3-[3-[(3S,4S)-4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-3-氟-1-哌啶基]氮杂环丁-1-基]氮杂环丁-1-基]-2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 43) (125 mg, 收率: 25%)。

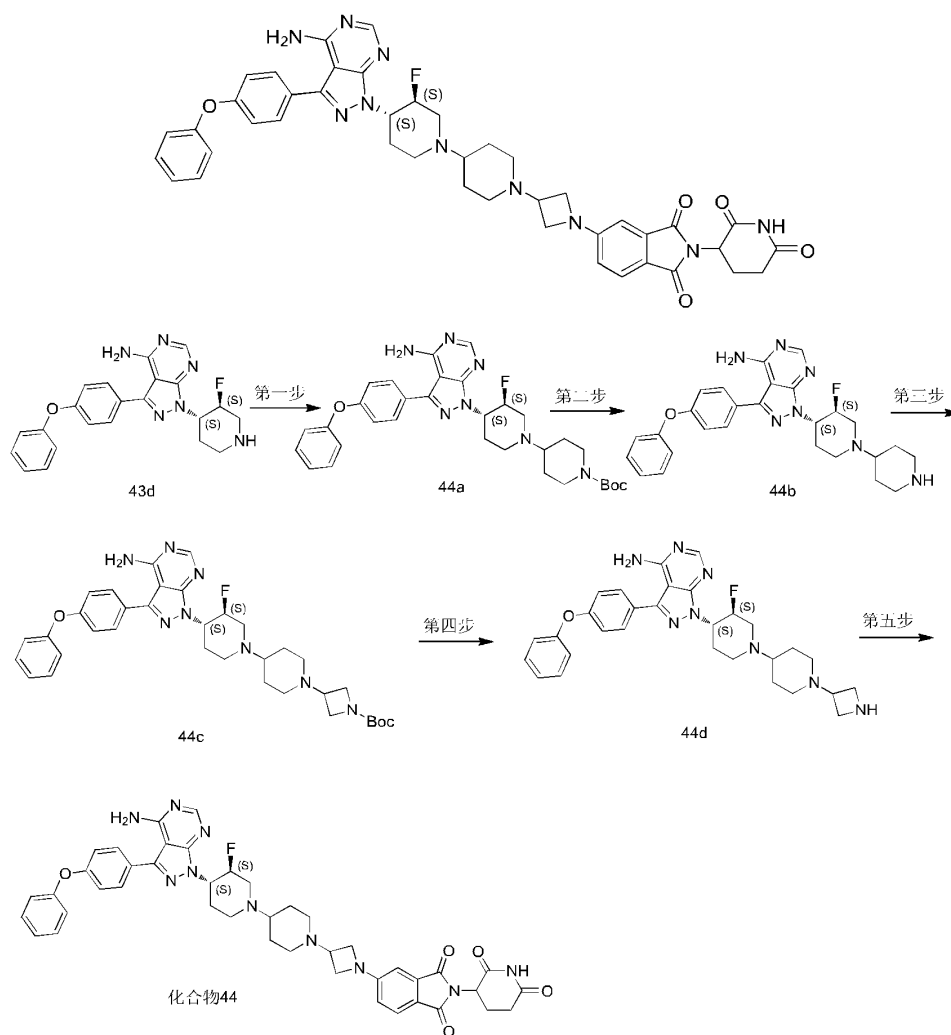
- ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.61 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.69 – 7.61 (m, 3H), 7.43 – 7.35 (m, 2H), 7.21 – 7.05 (m, 5H), 6.79 (d, 1H), 6.53 (dd, 1H), 5.80 (brs, 2H), 5.35 – 5.13 (m, 1H), 4.97 – 4.83 (m, 2H), 4.09 – 4.01 (m, 2H), 3.93 – 3.85 (m, 2H), 3.75 – 3.55 (m, 3H), 3.29 – 3.06 (m, 4H), 2.92 – 2.65 (m, 4H), 2.53 – 2.39 (m, 1H), 2.22 – 2.05 (m, 4H)。

- 20 LCMS $m/z = 771.3 [M+1]^+$ 。

实施例 44:

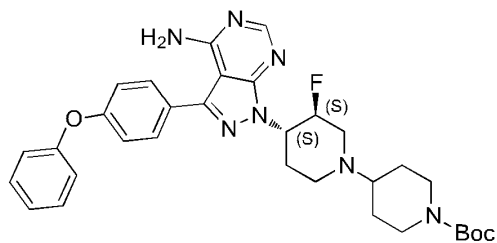
5-((3S,4S)-4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3-氟-[1,4'-双哌啶]-1'-基)氮杂环丁-1-基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 44)

- 5-(3-((3S,4S)-4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-3-fluoro-[1,4'-bipiperidin]-1'-yl)azetidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione



第一步: (3S,4S)-4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3-氟-[1,4'-双哌啶]-1'-甲酸叔丁酯 (44a)

- 5 tert-butyl (3S,4S)-4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-3-fluoro-[1,4'-bipiperidine]-1'-carboxylate



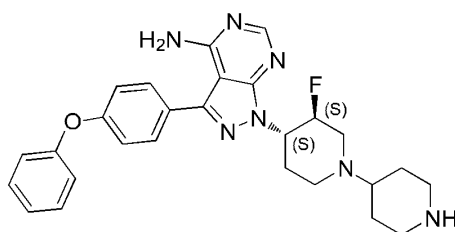
将 1-[(3S,4S)-3-氟-4-哌啶基]-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (43d) (800 mg, 1.98 mmol) 溶于 35mL DCE 中, 加入 4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯 (787 mg, 3.95 mmol),

室温搅拌 10 分钟后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (1.68 g, 7.93 mmol), 室温搅拌过夜。向反应液中缓慢加入 30mL 饱和碳酸氢钠溶液, 用 30mL DCM 萃取三次, 有机相用 50mL 水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 20:1), 得 (3S,4S)-4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3-氟-[1,4'-双哌啶]-1'-甲酸叔丁酯 (44a) (970 mg, 收率: 83%)。

LCMS $m/z = 588.3 [M+1]^+$ 。

第二步: 1-((3S,4S)-3-氟-[1,4'-双哌啶]-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (44b)

1-((3S,4S)-3-fluoro-[1,4'-bipiperidin]-4-yl)-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amine

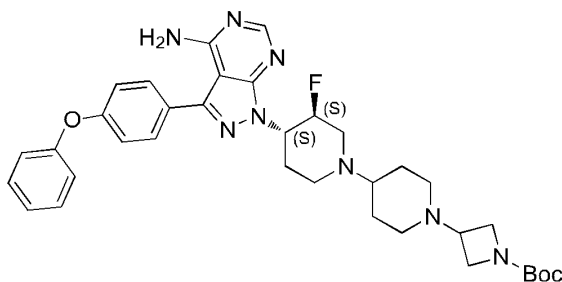


将 (3S,4S)-4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3-氟-[1,4'-双哌啶]-1'-甲酸叔丁酯 (44a) (650 mg, 1.11 mmol) 溶解到 20mL DCM 中, 加入 8mL 三氟乙酸, 室温搅拌 4h。反应完后将体系直接减压浓缩, 残留物用 30mL 5 N 氢氧化钠溶液溶解, 用 30mL DCM 萃取三次, 有机相用 30mL 1 N 氢氧化钠溶液洗涤两次, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得 1-((3S,4S)-3-氟-[1,4'-双哌啶]-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (44b) (540 mg, 收率: >99%)。

LCMS $m/z = 488.3 [M+1]^+$ 。

第三步: 3-((3S,4S)-4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3-氟-[1,4'-双哌啶]-1'-基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (44c)

tert-butyl 3-((3S,4S)-4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-3-fluoro-[1,4'-bipiperidin]-1'-yl)azetidine-1-carboxylate

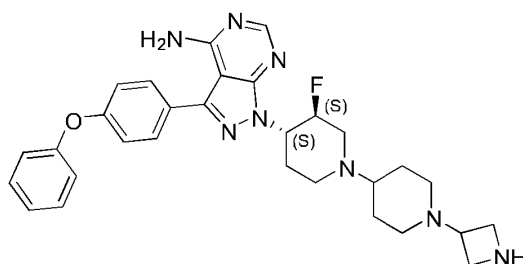


将 1-((3S,4S)-3-氟-[1,4'-双哌啶]-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (44b) (500 mg, 1.03 mmol) 溶于 30mL DCE 中, 加入 3-氧代氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (350 mg, 2.05 mmol), 室温搅拌 10 分钟后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (870 mg, 4.10 mmol), 室温搅拌过夜。向反应体系中缓慢加入 30mL 饱和碳酸氢钠溶液, 用 30mL DCM 萃取三
 5 次, 有机相用 50mL 水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 20:1), 得 3-((3S,4S)-4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3-氟-[1,4'-双哌啶]-1'-基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (44c) (560 mg, 收率: 85%)。

LCMS $m/z = 643.4 [M+1]^+$ 。

第四步: 1-((3S,4S)-1'-(氮杂环丁-3-基)-3-氟-[1,4'-双哌啶]-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-
 10 吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (44d)

1-((3S,4S)-1'-(azetidin-3-yl)-3-fluoro-[1,4'-bipiperidin]-4-yl)-3-(4-phenoxy-phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amine

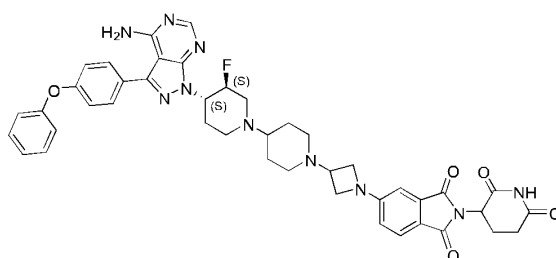


将 3-((3S,4S)-4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3-氟-[1,4'-双哌
 15 啶]-1'-基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (44c) (500 mg, 0.78 mmol) 溶解在 20mL DCM 中, 加入 8mL 三氟乙酸, 室温搅拌 4h。将反应体系直接减压浓缩, 残留物用 30mL 5 N 氢氧化钠溶液溶解, 用 30mL 二氯甲烷萃取三次, 有机相用 30mL 1 N 氢氧化钠溶液洗涤两次, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得 1-((3S,4S)-1'-(氮杂环丁-3-基)-3-氟-[1,4'-双哌啶]-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (44d) (420 mg, 收率: >99%)。

20 LCMS $m/z = 543.3 [M+1]^+$ 。

第五步: 5-(3-((3S,4S)-4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3-氟-[1,4'-双哌啶]-1'-基)氮杂环丁-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物
 44)

5-(3-((3S,4S)-4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-3-fluo
 25 ro-[1,4'-bipiperidin]-1'-yl)azetidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione



将 1-((3S,4S)-1'-(氮杂环丁-3-基)-3-氟-[1,4'-双哌啶]-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (44d) (310 mg, 0.57 mmol) 溶于 25mL DMSO 中, 加入 1.5mL DIPEA 和 2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮 (合成方法见 WO2017197056) (236 mg, 0.86 mmol), 于外浴 80℃ 搅拌反应 5h。将反应液冷却至室温, 加入 50mL 水, 用 100mL 乙酸乙酯萃取, 有机相用 100mL 水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 15:1), 得 5-(3-((3S,4S)-4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3-氟-[1,4'-双哌啶]-1'-基)氮杂环丁-1-基)-2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 44) (310 mg, 收率: 68%)。

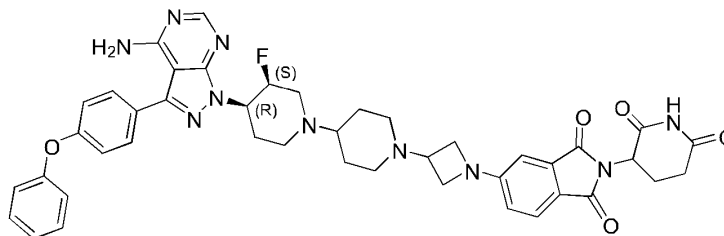
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.49 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.71 – 7.58 (m, 3H), 7.43 – 7.33 (m, 2H), 7.22 – 7.11 (m, 3H), 7.11 – 7.03 (m, 2H), 6.83 – 6.74 (m, 1H), 6.57 – 6.47 (m, 1H), 5.78 (brs, 2H), 5.33 – 5.09 (m, 1H), 4.98 – 4.79 (m, 2H), 4.16 – 4.04 (m, 2H), 3.96 – 3.85 (m, 2H), 3.46 – 3.31 (m, 2H), 3.07 – 2.91 (m, 3H), 2.91 – 2.65 (m, 3H), 2.57 – 2.34 (m, 4H), 2.18 – 1.93 (m, 4H), 1.92 – 1.82 (m, 2H), 1.74 – 1.58 (m, 2H)。

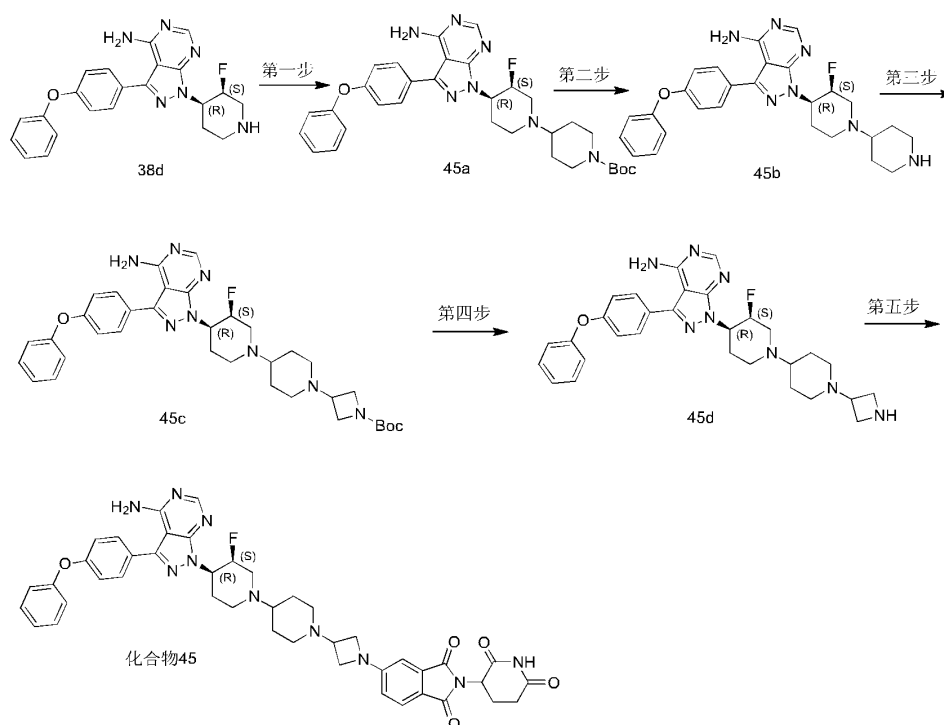
LCMS m/z = 799.3 [M+1]⁺。

实施例 45:

5-(3-((3S,4R)-4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3-氟-[1,4'-双哌啶]-1'-基)氮杂环丁-1-基)-2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 45)

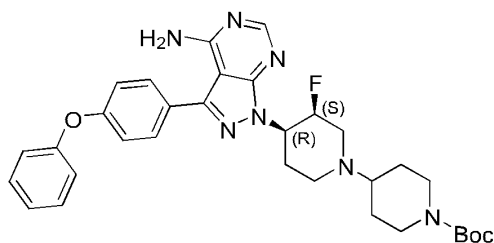
5-(3-((3S,4R)-4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-3-fluoro-[1,4'-bipiperidin]-1'-yl)azetidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione





第一步: (3S,4R)-4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3-氟-[1,4'-双哌啶]-1'-甲酸叔丁酯 (45a)

tert-butyl (3S,4R)-4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-3-fluoro-[1,4'-bipiperidine]-1'-carboxylate

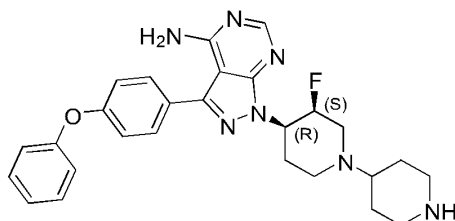


将 1-[(3S,4R)-3-氟-4-哌啶基]-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (38d) (1.1 g, 2.72 mmol) 溶于 35mL DCE 中, 加入 4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯 (1.08 g, 5.43 mmol), 室温搅拌 10 分钟后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (2.31 g, 10.90 mmol), 室温搅拌过夜。向反应液中缓慢加入 50mL 饱和碳酸氢钠溶液, 用 50mL DCM 萃取三次, 有机相用 50mL 水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 20:1), 得 (3S,4R)-4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3-氟-[1,4'-双哌啶]-1'-甲酸叔丁酯 (45a) (1.4 g, 收率: 88%)。

LCMS m/z = 588.3 $[M+1]^+$ 。

第二步：1-((3S,4R)-3-氟-[1,4'-双哌啶]-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (45b)

1-((3S,4R)-3-fluoro-[1,4'-bipiperidin]-4-yl)-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amine



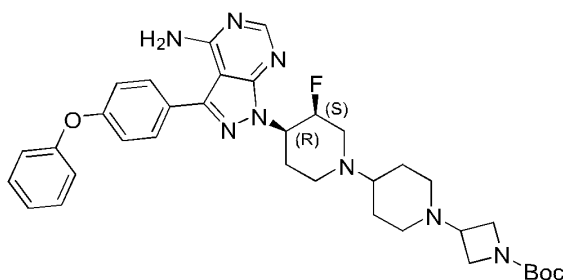
5

将 (3S,4R)-4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3-氟-[1,4'-双哌啶]-1'-甲酸叔丁酯 (45a) (1.4 g, 2.38 mmol) 溶解到 30mL DCM 中, 加入 10mL 三氟乙酸, 室温搅拌 4h。反应完后将体系直接减压浓缩, 残留物用 50mL 5 N 氢氧化钠溶液溶解, 用 50mL DCM 萃取三次, 有机相用 30mL 1 N 氢氧化钠溶液洗涤两次, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得 1-((3S,4R)-3-氟-[1,4'-双哌啶]-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (45b) (1.2 g, 产率: >99%)。

LCMS $m/z = 488.3 [M+1]^+$ 。

第三步：3-((3S,4R)-4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3-氟-[1,4'-双哌啶]-1'-基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (45c)

tert-butyl 3-((3S,4R)-4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-3-fluoro-[1,4'-bipiperidin]-1'-yl)azetidine-1-carboxylate



将 1-((3S,4R)-3-氟-[1,4'-双哌啶]-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (45b) (600 mg, 1.23 mmol) 溶于 30mL DCE 中, 加入 3-氧代氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (421 mg, 2.46 mmol), 室温搅拌 10 分钟后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (1.04 g, 4.91 mmol), 室温搅拌过夜。向反应体系中缓慢加入 50mL 碳酸氢钠溶液, 用 50mL DCM 萃取三次, 有机相用 50mL 水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 20:1), 得 3-((3S,4R)-4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧

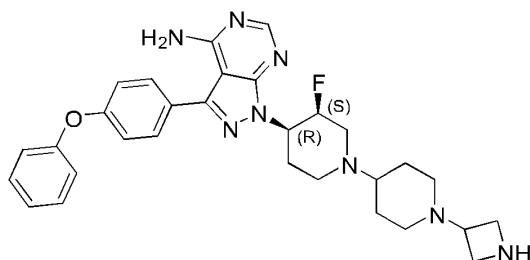
20

啉-1-基)-3-氟-[1,4'-双哌啶]-1'-基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (45c) (700 mg, 收率: 89%)。

LCMS $m/z = 643.4 [M+1]^+$ 。

第四步: 1-((3S,4R)-1'-(氮杂环丁-3-基)-3-氟-[1,4'-双哌啶]-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (45d)

- 5 1-((3S,4R)-1'-(azetidin-3-yl)-3-fluoro-[1,4'-bipiperidin]-4-yl)-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amine

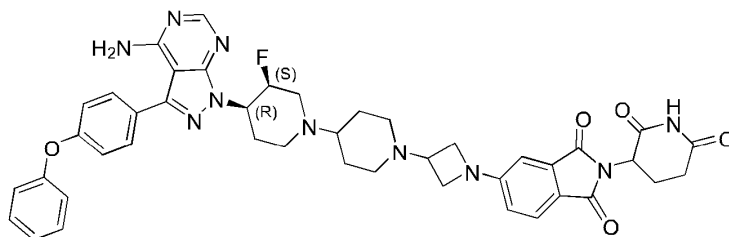


- 10 将 3-((3S,4R)-4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3-氟-[1,4'-双哌啶]-1'-基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (45c) (600 mg, 0.93 mmol) 溶解在 20mL DCM 中, 加入 8mL 三氟乙酸, 室温搅拌 4h。将反应体系直接减压浓缩, 残留物用 30mL 5 N 氢氧化钠溶液溶解, 用 30mL DCM 萃取三次, 有机相用 30mL 1 N 氢氧化钠溶液洗涤两次, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得 1-((3S,4R)-1'-(氮杂环丁-3-基)-3-氟-[1,4'-双哌啶]-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (45d) (0.44 g, 收率: 87%)。

LCMS $m/z = 543.3 [M+1]^+$ 。

- 15 第五步: 5-(3-((3S,4R)-4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3-氟-[1,4'-双哌啶]-1'-基)氮杂环丁-1-基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 45)

5-(3-((3S,4R)-4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-3-fluoro-[1,4'-bipiperidin]-1'-yl)azetidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione



20

将 1-((3S,4R)-1'-(氮杂环丁-3-基)-3-氟-[1,4'-双哌啶]-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (45d) (300 mg, 0.55 mmol) 溶于 25mL DMSO 中, 加入 1.5mL DIPEA 和 2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮 (合成方法见 WO2017197056) (229

mg, 0.83 mmol), 于外浴 80℃搅拌反应 5h。将反应液冷却至室温, 加入 50mL 水, 用 100mL 乙酸乙酯萃取, 有机相用 100mL 水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 15:1), 得 5-(3-((3S,4R)-4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3-氟-[1,4'-双哌啶]-1'-基)氮杂环丁-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 45) (220 mg, 收率: 50%)。

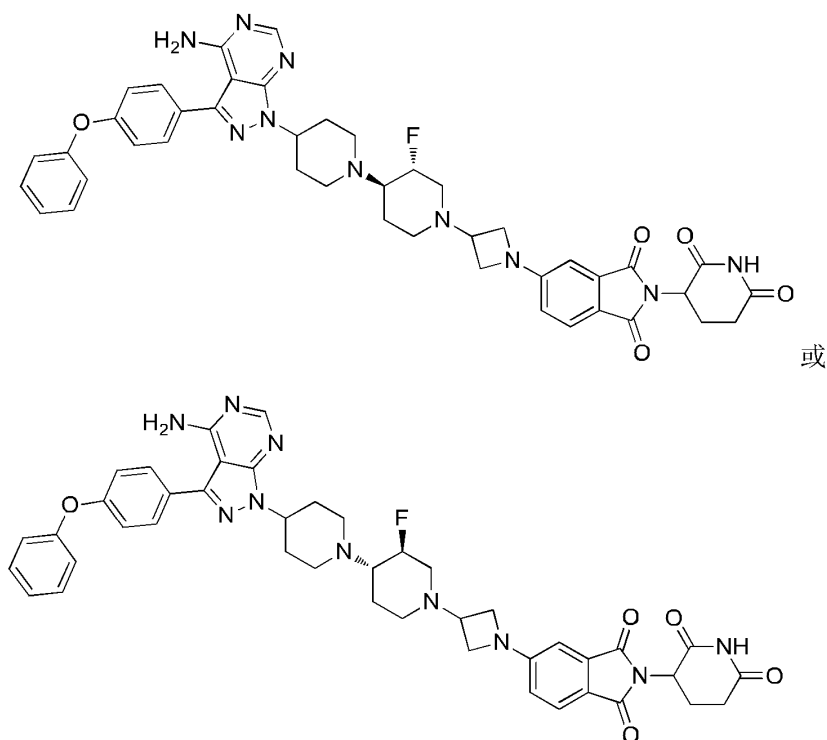
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.37 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.68 – 7.60 (m, 3H), 7.42 – 7.34 (m, 2H), 7.20 – 7.04 (m, 5H), 6.79 (d, 1H), 6.52 (dd, 1H), 5.74 (brs, 2H), 5.23 – 5.02 (m, 1H), 4.97 – 4.79 (m, 2H), 4.14 – 4.05 (m, 2H), 3.94 – 3.84 (m, 2H), 3.41 – 3.29 (m, 2H), 3.27 – 3.15 (m, 1H), 3.07 – 2.92 (m, 3H), 2.92 – 2.66 (m, 4H), 2.65 – 2.48 (m, 2H), 2.18 – 2.06 (m, 2H), 2.03 – 1.84 (m, 4H), 1.75 – 1.61 (m, 2H)。

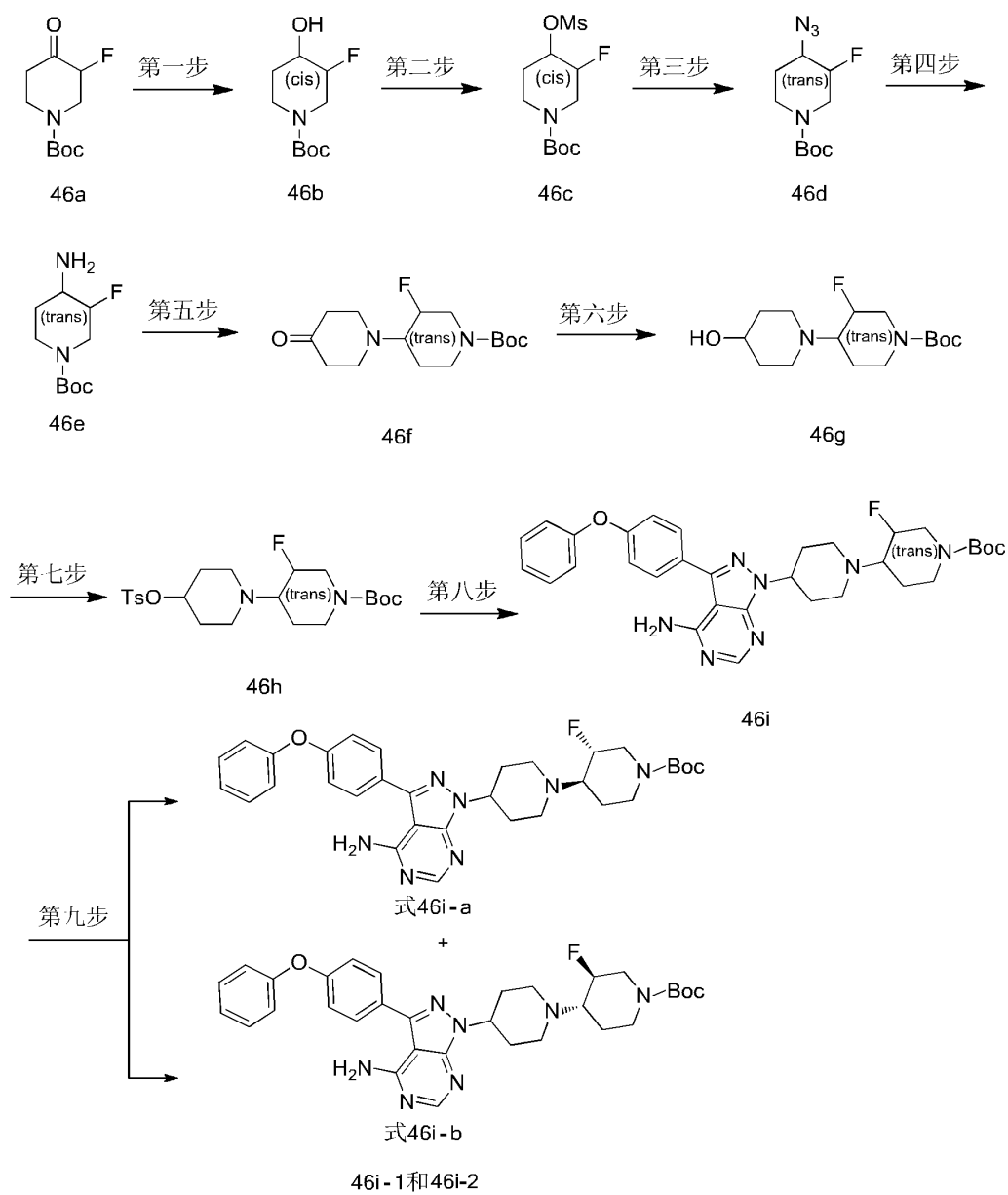
LCMS m/z = 799.3 $[\text{M}+1]^+$ 。

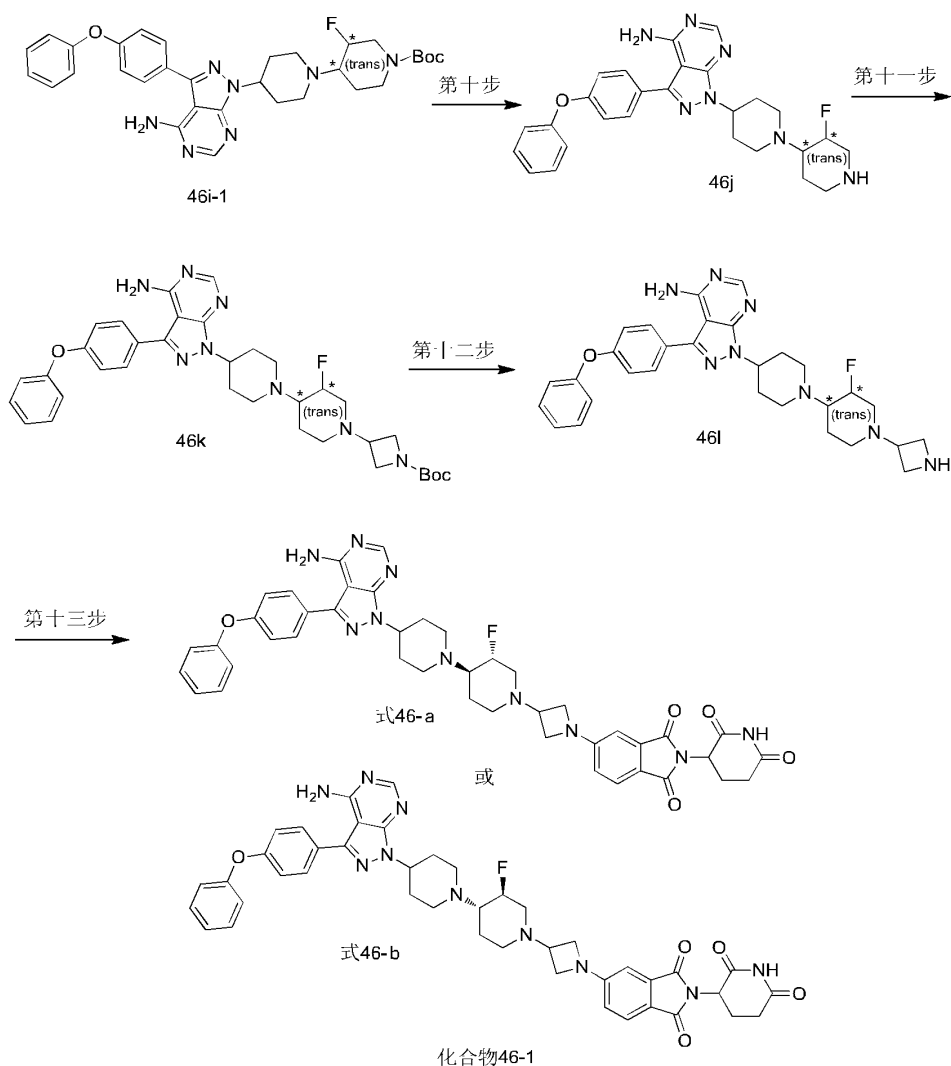
实施例 46-1:

trans-5-(3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3'-氟-[1,4'-双哌啶]-1'-基)氮杂环丁-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮-P1 (化合物 46-1)

trans-5-(3-(4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-3'-fluoro-[1,4'-bipiperidin]-1'-yl)azetidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione-P1

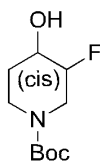






第一步: cis-3-氟-4-羟基-哌啶-1-甲酸叔丁酯 (46b)

Cis-tert-butyl 3-fluoro-4-hydroxy-piperidine-1-carboxylate

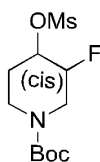


- 5 将 3-氟-4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯 (46a) (13.0 g, 59.8 mmol) 溶解在 130 mL 无水甲醇中, 慢慢加入硼氢化钠 (4.52 g, 119.5 mmol), 加完后室温搅拌 30 分钟。将反应液用 60 mL 饱和氯化铵溶液淬灭, 用 200 mL 二氯甲烷萃取, 有机相用 100 mL 水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 4:1-7:3), 得到 cis-3-氟-4-羟基-哌啶-1-甲酸叔丁酯 (46b) (9.0 g, 产率: 69%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.70 – 4.51 (m, 1H), 3.99 – 3.83 (m, 2H), 3.79 – 3.60 (m, 1H), 3.52 – 3.33 (m, 1H), 3.25 – 3.10 (m, 1H), 1.95 (br.s, 1H), 1.89 – 1.69 (m, 2H), 1.46 (s, 9H)。

第二步: cis-3-氟-4-甲基磺酰氧基-哌啶-1-甲酸叔丁酯 (46c)

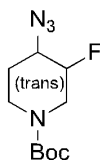
5 Cis-tert-butyl 3-fluoro-4-methylsulfonyloxy-piperidine-1-carboxylate



将 cis-3-氟-4-羟基-哌啶-1-甲酸叔丁酯 (46b) (1.20 g, 5.47 mmol) 溶解在 12 mL 二氯甲烷中, 加入三乙胺 (0.720 g, 7.12 mmol), 0 °C 下慢慢滴加甲磺酰氯 (0.940 g, 8.21 mmol), 加完后在 0 °C 下反应 30 min。在 0 °C 下向反应液中滴加 10 mL 饱和氯化铵溶液淬灭反应, 回至室温, 分液, 水相再用 20 mL 二氯甲烷萃取, 合并有机相, 有机相用 20 mL 饱和氯化钠溶液洗涤一次, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到粗品 cis-3-氟-4-甲基磺酰氧基-哌啶-1-甲酸叔丁酯 (46c) (1.60 g)。

第三步: trans-4-叠氮基-3-氟-哌啶-1-甲酸叔丁酯 (46d)

trans-tert-butyl 4-azido-3-fluoro-piperidine-1-carboxylate

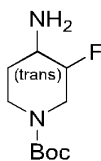


15 将上述粗品 cis-3-氟-4-甲基磺酰氧基-哌啶-1-甲酸叔丁酯 (46c) (1.60 g) 溶解在 10 mL DMF 中, 加入叠氮化钠 (1.05 g, 16.2 mmol), 加完后于 95 °C 搅拌反应 5 h。将反应液冷却至室温, 加入 10 mL 水, 用 50 mL 乙酸乙酯萃取, 分液, 有机相再用 20 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 9:1), 得到 trans-4-叠氮基-3-氟-哌啶-1-甲酸叔丁酯 (46d) (0.900 g, 从化合物 46b 算两步收率: 67%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.46 – 4.25 (m, 1H), 4.21 – 4.00 (m, 1H), 3.87 – 3.77 (m, 1H), 3.71 – 3.59 (m, 1H), 3.19 – 2.97 (m, 2H), 2.06 – 1.94 (m, 1H), 1.59 – 1.49 (m, 1H), 1.46 (s, 9H)。

25 第四步: trans-4-氨基-3-氟-哌啶-1-甲酸叔丁酯 (46e)

trans-tert-butyl 4-amino-3-fluoro-piperidine-1-carboxylate



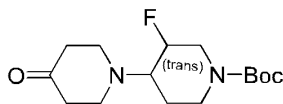
将 trans-4-叠氨基-3-氟-哌啶-1-甲酸叔丁酯 (46d) (0.900 g, 3.68 mmol) 溶解在 10 mL 无水乙醇中, 加入 150 mg 10% 钯碳, 在氢气球氛围下室温搅拌 16 h。将反应液抽滤, 滤液减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 100:0-20:1), 得到

5 trans-4-氨基-3-氟-哌啶-1-甲酸叔丁酯 (46e) (0.500 g, 产率: 62%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.42 – 4.19 (m, 1H), 4.18 – 3.92 (m, 2H), 2.98 – 2.69 (m, 3H), 1.93 – 1.82 (m, 1H), 1.55 (br.s, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.41 – 1.28 (m, 1H)。

第五步: trans-3-氟-4-(4-氧代-1-哌啶基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (46f)

trans-tert-butyl 3-fluoro-4-(4-oxo-1-piperidyl)piperidine-1-carboxylate



10

将戊-1,4-二烯-3-醇 (5.0 g, 59.4 mmol) 溶解在 50 mL 1,2-二氯乙烷中, 加入 2-碘酰基苯甲酸 (IBX) (33 g, 117.8 mmol), 于 70 °C 搅拌反应 3 h。将反应液冷却至室温, 抽滤, 滤液直接用于下一步。

将 trans-4-氨基-3-氟-哌啶-1-甲酸叔丁酯 (46e) (3.6 g, 16.5 mmol) 溶解在 10 mL 无水

15 甲醇中, 加入二异丙基乙基胺 (4.26 g, 33.0 mmol), 再加入上述滤液, 于 70 °C 搅拌反应 3 h。将反应液冷却至室温, 反应液减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 4:1-2:3), 得到 trans-3-氟-4-(4-氧代-1-哌啶基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (46f) (4.0 g, 产率: 81%)。

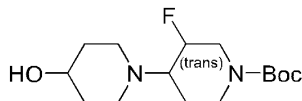
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.61 – 4.31 (m, 2H), 4.16 – 4.00 (m, 1H), 3.06 – 2.91 (m, 4H), 2.87 – 2.66 (m, 3H), 2.45 (t, 4H), 1.90 – 1.79 (m, 1H), 1.60 – 1.48 (m, 1H), 1.46 (s, 9H)。

20

LCMS m/z = 301.3 $[\text{M}+1]^+$ 。

第六步: trans-3-氟-4-(4-羟基-1-哌啶基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (46g)

trans-tert-butyl 3-fluoro-4-(4-hydroxy-1-piperidyl)piperidine-1-carboxylate



将 trans-3-氟-4-(4-氧代-1-哌啶基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (46f) (4.0 g, 13.3 mmol) 溶解在 40 mL 无水甲醇中, 加入硼氢化钠 (0.505 g, 13.3 mmol), 加完后室温反应 10 min。向反

25

应液滴加 25 mL 饱和氯化铵溶液淬灭反应, 用 50 mL 乙酸乙酯萃取两次, 合并有机相, 有机相用 30 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 100:0-9:1), 得到 trans-3-氟-4-(4-羟基-1-哌啶基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (46g) (3.2 g, 产率: 80%)。

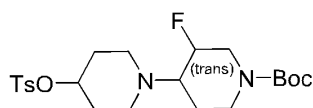
- 5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.65 – 4.40 (m, 1H), 4.38 – 4.22 (m, 1H), 4.09 – 3.91 (m, 1H), 3.76 – 3.61 (m, 1H), 2.99 – 2.39 (m, 7H), 2.00 – 1.71 (m, 3H), 1.65 – 1.41 (m, 12H)。

LCMS m/z = 303.3 $[\text{M}+1]^+$ 。

第七步: trans-3-氟-4-[4-(对甲苯磺酰氧基)-1-哌啶基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (46h)

trans-tert-butyl 3-fluoro-4-[4-(p-tolylsulfonyloxy)-1-piperidyl]piperidine-1-carboxylate

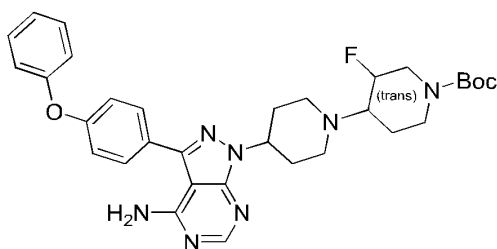
10



- 将 trans-3-氟-4-(4-羟基-1-哌啶基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (46g) (1.80 g, 5.95 mmol) 溶解在 18 mL 吡啶中, 加入对甲苯磺酰氯 (2.27 g, 11.9 mmol), 加完后于 70 °C 搅拌反应 2 小时。将反应液冷却至室温, 加入 30 mL 水和 60 mL 乙酸乙酯, 分液, 有机相依次用 20 mL 饱和碳酸氢钠溶液、40 mL 0.5 mol/L 盐酸和 20 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到粗品 trans-3-氟-4-[4-(对甲苯磺酰氧基)-1-哌啶基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (46h) (2.48 g)。

- 15 第八步: trans-4-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]-3-氟-哌啶-1-甲酸叔丁酯 (46i)

- 20 trans-tert-butyl 4-[4-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-1-piperidyl]-3-fluoro-piperidine-1-carboxylate



- 25 将 3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (1.50 g, 4.95 mmol) 溶解在 10 mL DMF 中, 依次加入上述粗品 trans-3-氟-4-[4-(对甲苯磺酰氧基)-1-哌啶基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (46h) (2.48 g) 和碳酸铯 (3.24 g, 9.94 mmol), 加完后于 60 °C 搅拌反应 2 h。将反应液冷却至室温, 加入 10 mL 水和 20 mL 乙酸乙酯, 分液, 有机相用 5 mL 饱和氯化钠溶

液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 100:0-50:1), 得到 trans-4-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]-3-氟-哌啶-1-甲酸叔丁酯 (46i) (0.900 g, 产率: 31%)。

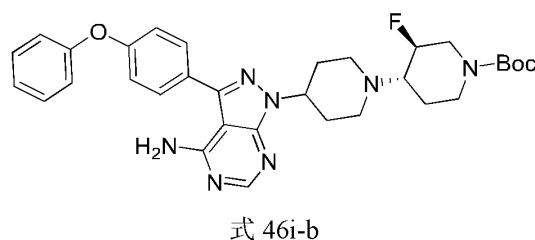
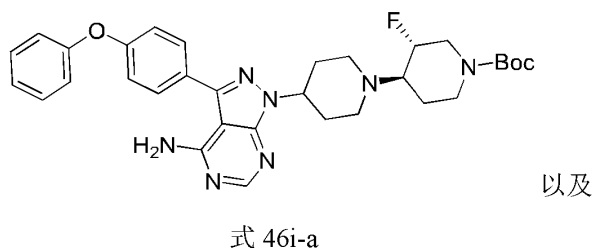
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (s, 1H), 7.69 – 7.62 (m, 2H), 7.43 – 7.35 (m, 2H),
5 7.21 – 7.11 (m, 3H), 7.11 – 7.05 (m, 2H), 5.64 (br.s, 2H), 4.86 – 4.74 (m, 1H), 4.69 – 4.46 (m, 1H), 4.42 – 4.25 (m, 1H), 4.12 – 3.94 (m, 1H), 3.19 – 3.03 (m, 2H), 2.87 – 2.63 (m, 5H), 2.50 – 2.34 (m, 2H), 2.12 – 2.01 (m, 2H), 1.93 – 1.84 (m, 1H), 1.63 – 1.50 (m, 1H), 1.47 (s, 9H)。

第九步: trans-4-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]-3-氟-哌啶-1-甲酸叔丁酯-P1 (46i-1)

10 trans-tert-butyl-4-[4-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-1-piperidyl]-3-fluoro-piperidine-1-carboxylate-P1

trans-4-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]-3-氟-哌啶-1-甲酸叔丁酯 -P2(46i-2)

trans-tert-butyl-4-[4-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-1-piperidyl]-3-fluoro-piperidine-1-carboxylate-P2



20 化合物 46i 通过高效液相色谱法分离制备得到化合物 46i-1 及 46i-2。制备条件如下:
仪器及制备柱: 采用 MG II preparative SFC (SFC-1) 制备液相, 制备柱型号 ChiralPak IC, 250 × 30 mm I.D., 10 μm。

制备方法: 粗品用甲醇/二氯甲烷溶解, 制备成样品液。

流动相体系: sCO₂/异丙醇 (含 0.1%氨水), 等梯度洗脱: sCO₂/异丙醇 (含 0.1%氨水)
25 = 55/45。

流速: 80 mL/min

化合物 46i-1 及 46i-2 的分析方法:

仪器: Waters UPC2 analytical SFC (SFC-H)

色谱柱: CHIRALPAK IC

5 规格: 150 mm × 4.6 mm, 3 μm

流动相 A: sCO₂

流动相 B: 异丙醇 (含 0.05% 二乙胺)

柱温: 35 °C

流速: 2.5 mL/min

10 波长: 254 nm

等梯度洗脱: 流动相 A:B = 60:40。

化合物 46i-1 保留时间: 6.576 min (绝对构型没有确定, 其结构为上面式 46i-a 和 46i-b 之一);

15 化合物 46i-2 保留时间: 8.951 min (绝对构型没有确定, 其结构为上面式 46i-a 和 46i-b 之一, 且与化合物 46i-1 为异构体, 即, 当化合物 46i-1 结构为式 46i-a 的结构时, 化合物 46i-2 结构为式 46i-b 的结构; 当化合物 46i-1 结构为式 46i-b 的结构时, 化合物 46i-2 结构为式 46i-a 的结构)。

第十步: trans-1-(3'-氟-[1,4'-双哌啶]-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺-P1 (46j)

20 trans-1-(3'-fluoro-[1,4'-bipiperidin]-4-yl)-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amine-P1

25 将 trans-4-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]-3-氟-哌啶-1-甲酸叔丁酯-P1 (46i-1, 其结构为式 46i-a 和式 46i-b 之一) (420 mg, 0.71 mmol) 溶解到 20 mL DCM 中, 加入 8 mL 三氟乙酸, 室温搅拌 4 小时。将反应液直接减压浓缩, 残留物用 30 mL 5 mol/L NaOH 溶液溶解, 用 DCM 萃取 (30 mL × 4), 合并有机相, 有机相用 1 mol/L NaOH 溶液洗涤 (30 mL × 2), 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到 trans-1-(3'-氟-[1,4'-双哌啶]-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺-P1 (46j) (340 mg, 收率: 98%), 其中的手性碳构型与第十步的原料 (化合物 46i-1) 对应的手性碳的构型一致。

30 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (s, 1H), 7.71 – 7.61 (m, 2H), 7.43 – 7.33 (m, 2H), 7.20 – 7.11 (m, 3H), 7.11 – 7.04 (m, 2H), 5.52 (br.s, 2H), 4.84 – 4.72 (m, 1H), 4.71 – 4.46 (m,

1H), 3.43 – 3.33 (m, 1H), 3.17 – 2.99 (m, 3H), 2.86 – 2.75 (m, 1H), 2.74 – 2.50 (m, 4H), 2.49 – 2.31 (m, 2H), 2.11 – 1.97 (m, 2H), 1.94 – 1.84 (m, 1H), 1.84 – 1.70 (m, 1H), 1.62 – 1.48 (m, 1H)。

LCMS $m/z = 488.3 [M+1]^+$ 。

- 5 第十一步: trans-3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3'-氟-[1,4'-联哌啶]-1'-基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯-P1 (46k)

trans-tert-butyl 3-(4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-3'-fluoro-[1,4'-bipiperidin]-1'-yl)azetidine-1-carboxylate -P1

- 将 trans-1-(3'-氟-[1,4'-双哌啶]-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺-P1
10 (46j) (300 mg, 0.62 mmol) 溶于 30 mL DCE 中, 加入 3-氧代氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (211 mg, 1.23 mmol), 室温搅拌 10 min 后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (522 mg, 2.46 mmol), 室温搅拌 16 h。将反应液用 DCM 萃取 (30 mL $\times$ 3), 有机相用 50 mL 水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 20:1), 得到 trans-3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3'-氟-[1,4'-联哌啶]-1'-基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯-P1 (46k) (380 mg, 收率: 95%), 其中的手性碳构型与第十步的原料 (化合物 46i-1) 对应的手性碳的构型一致。

LCMS $m/z = 643.4 [M+1]^+$ 。

第十二步: trans-1-(1'-(氮杂环丁-3-基)-3'-氟-[1,4'-联哌啶]-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺-P1 (46l)

- 20 trans-1-(1'-(azetidin-3-yl)-3'-fluoro-[1,4'-bipiperidin]-4-yl)-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amine-P1

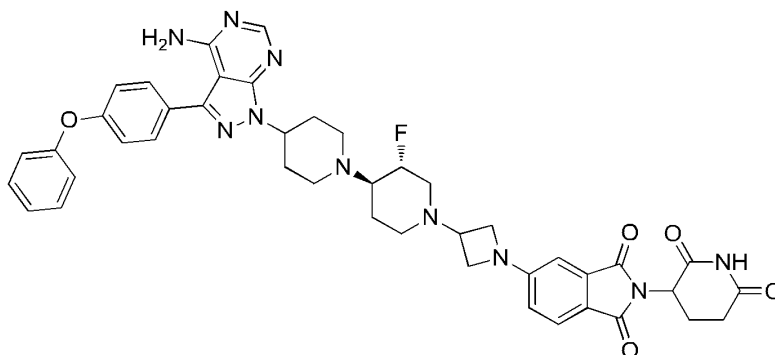
- 将 trans-3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3'-氟-[1,4'-联哌啶]-1'-基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯-P1 (46k) (380 mg, 0.59 mmol) 溶解在 20 mL DCM 中, 加入 8 mL 三氟乙酸, 室温搅拌 4 h。将反应体系直接减压浓缩, 残留物用 30 mL 5 mol/L NaOH 溶液溶解, 用 DCM 萃取 (30 mL $\times$ 4), 合并有机相, 有机相用 1 mol/L NaOH 溶液洗涤 (30 mL $\times$ 2), 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到粗品 trans-1-(1'-(氮杂环丁-3-基)-3'-氟-[1,4'-联哌啶]-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 -P1(46l) (260 mg), 其中的手性碳构型与第十步的原料 (化合物 46i-1) 对应的手性碳的构型一致。

LCMS $m/z = 543.3 [M+1]^+$ 。

- 30 第十三步: trans-5-(3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3'-氟-[1,4'-双哌啶]-1'-基)氮杂环丁-1-基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮-P1 (化合

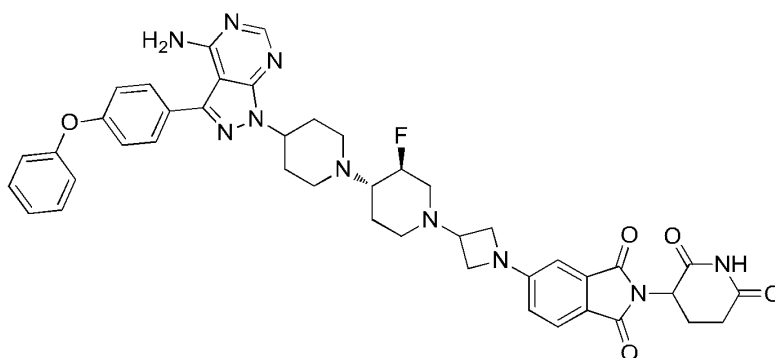
物 46-1)

trans-5-(3-(4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-3'-fluoro-[1,4'-bipiperidin]-1'-yl)azetidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione-P1



式 46-a

或



式 46-b

将上述粗品 trans-1-(1'-(氮杂环丁-3-基)-3'-氟-[1,4'-联哌啶]-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 -P1(46l) (260 mg) 溶于 15 mL DMSO 中, 加入 1.5 mL DIPEA 和 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮 (合成方法见 WO2017197056) (191 mg, 0.69 mmol), 于 80 °C 搅拌反应 5 h。将反应液冷却至室温, 加入 30 mL 水淬灭, 用 100 mL 乙酸乙酯萃取, 有机相用 100 mL 水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 15:1), 得到 trans-5-(3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3'-氟-[1,4'-双哌啶]-1'-基)氮杂环丁-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 -P1(化合物 46-1) (220 mg, 从化合物 46k 算两步收率: 47%), 化合物 46-1 结构为上面 46-a 和 46-b 所示结构之一, 且其中的手性碳构型与第十步的原料 (化合物 46i-1) 对应的手性碳的构型一致。

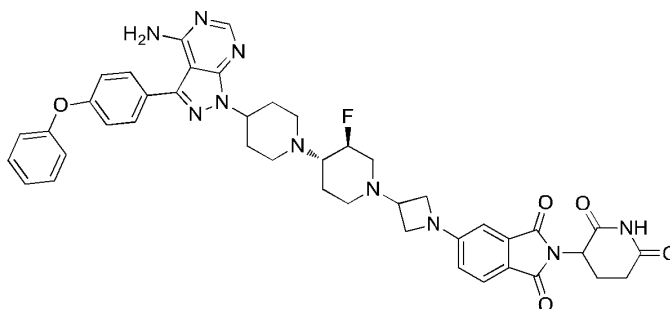
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.28 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.69 – 7.60 (m, 3H), 7.42 – 7.34 (m, 2H), 7.20 – 7.11 (m, 3H), 7.10 – 7.04 (m, 2H), 6.79 (d, 1H), 6.53 (dd, 1H), 5.71 (br.s, 2H), 4.93 (dd, 1H), 4.87 – 4.60 (m, 2H), 4.14 – 4.07 (m, 2H), 3.90 – 3.81 (m, 2H), 3.50 – 3.40 (m, 1H), 3.24 – 2.98 (m, 3H), 2.94 – 2.62 (m, 7H), 2.50 – 2.33 (m, 2H), 2.17 – 1.94 (m, 6H), 1.70 – 1.60 (m, 1H)。

LCMS m/z = 799.3 $[\text{M}+1]^+$ 。

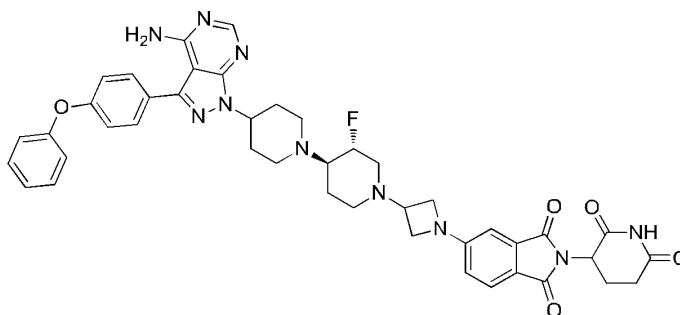
实施例 46-2:

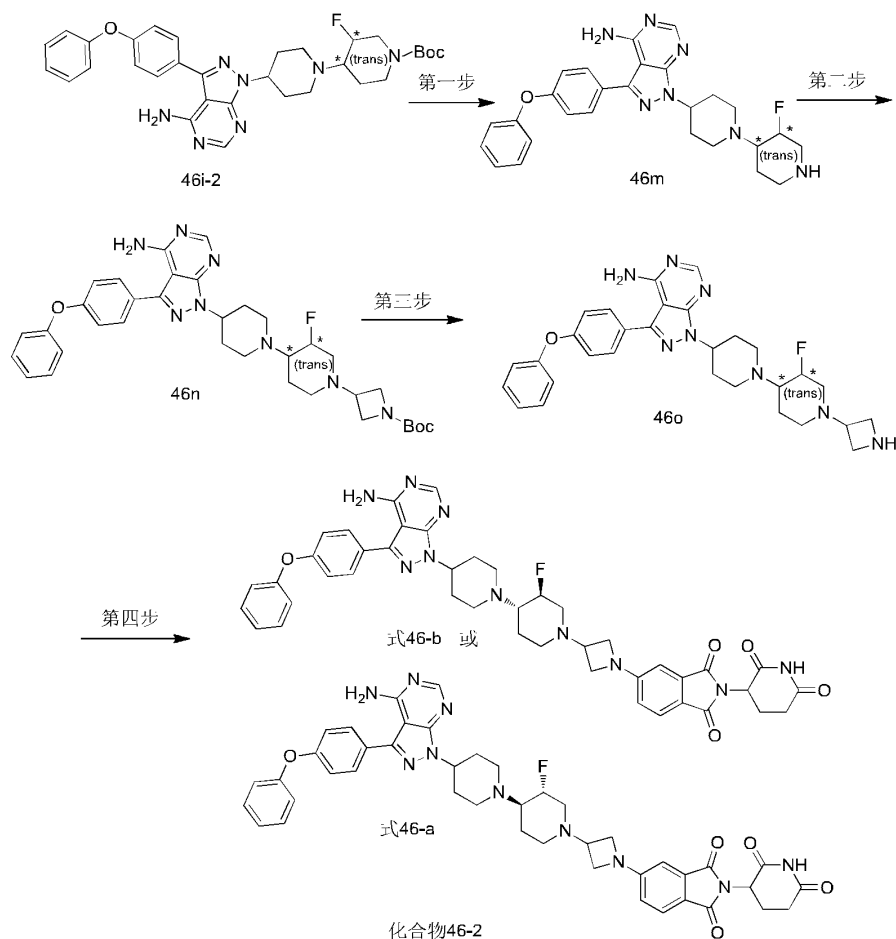
trans-5-(3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3'-氟-[1,4'-双哌啶]-1'-基)氮杂环丁-1-基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮-P2 (化合物 46-2)

10 trans-5-(3-(4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-3'-fluoro-[1,4'-bipiperidin]-1'-yl)azetidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione-P2



或





第一步: trans-1-(3-氟-[1,4'-双哌啶]-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺-P2 (46m)

trans-1-(3'-fluoro-[1,4'-bipiperidin]-4-yl)-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimi
5 din-4-amine-P2

将 trans-4-[4-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]-3-氟-哌啶-1-甲酸叔丁酯-P2 (46i-2, 实施例 46-1 的化合物 46i-1 的异构体) (420 mg, 0.71 mmol) 溶解到 20 mL DCM 中, 加入 8 mL 三氟乙酸, 室温搅拌 4 h。反应完后将体系直接减压浓缩, 残留物用 30 mL 5 mol/L NaOH 溶液溶解, 用 DCM 萃取 (30 mL × 4), 合并有机相, 用 1 mol/L NaOH 溶液洗涤 (30 mL × 2), 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到 trans-1-(3'-氟-[1,4'-双哌啶]-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 -P2(46m) (330 mg, 10 收率: 95%), 其中的手性碳构型与 (化合物 46i-2) 对应的手性碳的构型一致。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (s, 1H), 7.70 – 7.61 (m, 2H), 7.43 – 7.34 (m, 2H),

7.20 – 7.11 (m, 3H), 7.10 – 7.05 (m, 2H), 5.54 (brs, 2H), 4.85 – 4.72 (m, 1H), 4.68 – 4.46 (m, 1H), 3.43 – 3.33 (m, 1H), 3.17 – 2.99 (m, 3H), 2.86 – 2.75 (m, 1H), 2.74 – 2.50 (m, 4H), 2.48 – 2.31 (m, 2H), 2.10 – 1.96 (m, 2H), 1.93 – 1.81 (m, 1H), 1.79 – 1.62 (m, 1H), 1.61 – 1.46 (m, 1H)。

5 LCMS $m/z = 488.3 [M+1]^+$ 。

第二步: trans-3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3'-氟-[1,4'-联哌啶]-1'-基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯-P2 (46n)

trans-tert-butyl 3-(4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-3'-fluoro-[1,4'-bipiperidin]-1'-yl)azetidine-1-carboxylate-P2

10 将 trans-1-(3'-氟-[1,4'-双哌啶]-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺-P2 (46m) (300 mg, 0.62 mmol) 溶于 30 mL DCE 中, 加入 3-氧代氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (211 mg, 1.23 mmol), 室温搅拌 10 min 后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (522 mg, 2.46 mmol), 室温搅拌 16 h。将反应液用 DCM 萃取 (30 mL $\times$ 3), 有机相用 50 mL 水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 20:1), 得到

15 trans-3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3'-氟-[1,4'-联哌啶]-1'-基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯-P2 (46n) (390 mg, 收率: 98%), 其中的手性碳构型与 (化合物 46i-2) 对应的手性碳的构型一致。

LCMS $m/z = 643.4 [M+1]^+$ 。

第三步: trans-1-(1'-(氮杂环丁-3-基)-3'-氟-[1,4'-联哌啶]-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 -P2(46o)

20

trans-1-(1'-(azetidin-3-yl)-3'-fluoro-[1,4'-bipiperidin]-4-yl)-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amine-P2

将 trans-3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3'-氟-[1,4'-联哌啶]-1'-基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯-P2 (46n) (370 mg, 0.58 mmol) 溶解在 20 mL DCM 中,

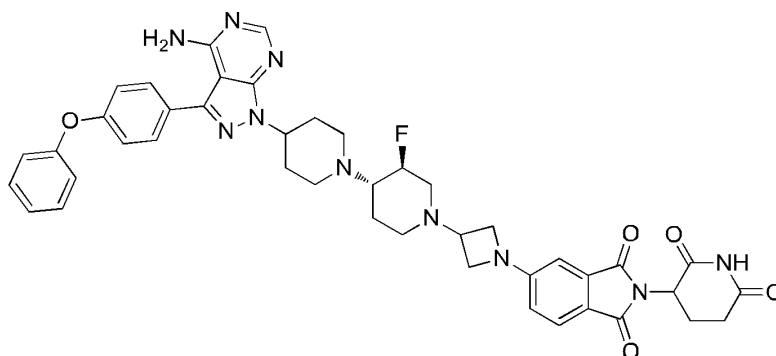
25 加入 8 mL 三氟乙酸, 室温搅拌 4 h。将反应体系直接减压浓缩, 残留物用 30 mL 5 mol/L NaOH 溶液溶解, 用 DCM 萃取 (30 mL $\times$ 4), 合并有机相, 有机相用 1 mol/L NaOH 溶液洗涤 (30 mL $\times$ 2), 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到粗品 trans-1-(1'-(氮杂环丁-3-基)-3'-氟-[1,4'-联哌啶]-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺-P2 (46o) (270 mg), 其中的手性碳构型与 (化合物 46i-2) 对应的手性碳的构型一致。

30 LCMS $m/z = 543.3 [M+1]^+$ 。

第四步: trans-5-(3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3'-氟

-[1,4'-双哌啶]-1'-基)氮杂环丁-1-基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮-P2 (化合物 46-2)

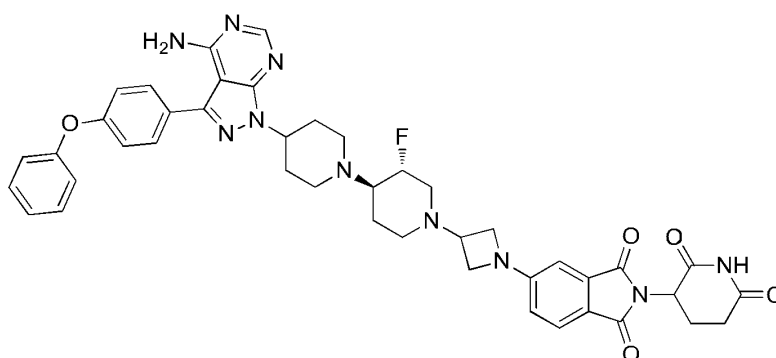
trans-5-(3-(4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-3'-fluoro-[1,4'-bipiperidin]-1'-yl)azetidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione-P2



5

式 46-b

或



式 46-a

- 10 将上述粗品 trans-1-(1'-(氮杂环丁-3-基)-3'-氟-[1,4'-联哌啶]-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 -P2(46o) (270 mg) 溶于 15 mL DMSO 中, 加入 1.5 mL DIPEA 和 2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮 (合成方法见 WO2017197056) (191 mg, 0.69 mmol), 于 80 °C 搅拌反应 5 h。将反应液冷却至室温, 加入 30 mL 水, 用 100 mL 乙酸乙酯萃取, 有机相用 100 mL 水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后粗品用
- 15 硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 15:1), 得到 trans-5-(3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3'-氟-[1,4'-双哌啶]-1'-基)氮杂环丁-1-基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮-P2 (化合物 46-2) (260 mg, 从化合物 46n 算两步收率: 56%), 化合物 46-2 结构为上面 46-b 和 46-a 所示结构之一, 且其中的手性碳构型与第一

步的原料（化合物 46i-2）对应的手性碳的构型一致；即，化合物 46-2 为实施例 46-1 的化合物 46-1 的异构体。

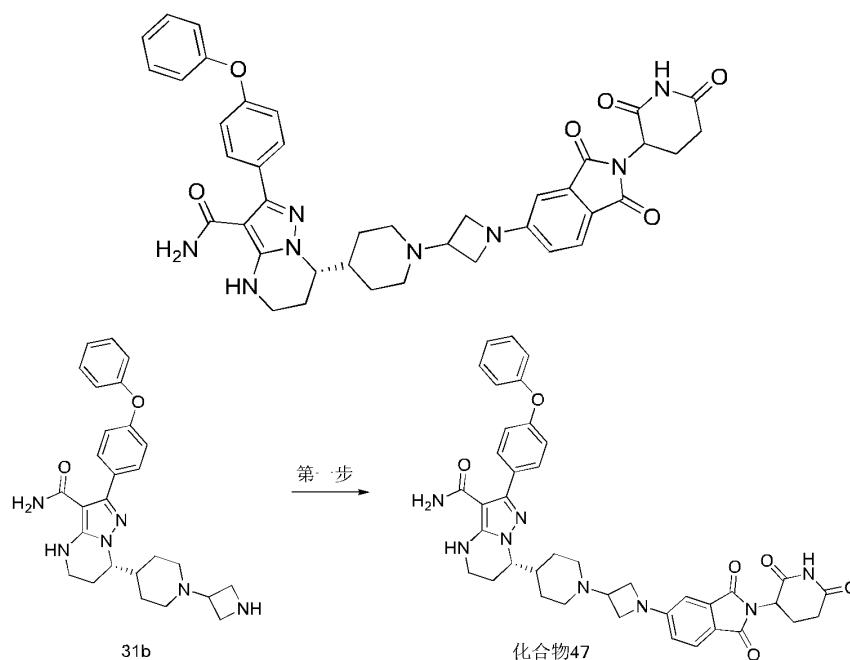
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.86 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.69 – 7.60 (m, 3H), 7.43 – 7.34 (m, 2H), 7.21 – 7.11 (m, 3H), 7.10 – 7.04 (m, 2H), 6.79 (d, 1H), 6.53 (dd, 1H), 5.63 (brs, 2H), 4.93 (dd, 1H), 4.87 – 4.59 (m, 2H), 4.14 – 4.07 (m, 2H), 3.90 – 3.81 (m, 2H), 3.50 – 3.40 (m, 1H), 3.25 – 3.00 (m, 3H), 2.94 – 2.62 (m, 7H), 2.51 – 2.35 (m, 2H), 2.18 – 1.94 (m, 6H), 1.77 – 1.62 (m, 1H)。

LCMS m/z = 799.3 $[\text{M}+1]^+$ 。

实施例 47:

(7S)-7-(1-(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧异吲哚啉-5-基)氮杂环丁-3-基)哌啶-4-基)-2-(4-苯氧基苯基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺 (化合物 47)

(7S)-7-(1-(1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1,3-dioxoisindolin-5-yl)azetidin-3-yl)piperidin-4-yl)-2-(4-phenoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxamide



15

将 (7S)-7-[1-(氮杂环丁-3-基)-4-哌啶基]-2-(4-苯氧基苯基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺 (31b) (250 mg, 0.53 mmol) 溶于 25 mL DMSO 中，加入 1.0 mL DIPEA 和 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮 (合成方法见 WO2017197056) (220 mg, 0.80 mmol)，于 80 °C 搅拌反应 5 h。将反应液冷却至室温，加入 50 mL 水，用 100 mL 乙酸乙酯萃取，有机相用 100 mL 水洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩后粗品用硅胶柱色

20

谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 15:1), 得到 (7S)-7-(1-(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧异吲哚啉-5-基)氮杂环丁-3-基)哌啶-4-基)-2-(4-苯氧基苯基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺 (化合物 47) (210 mg, 收率: 54%)。

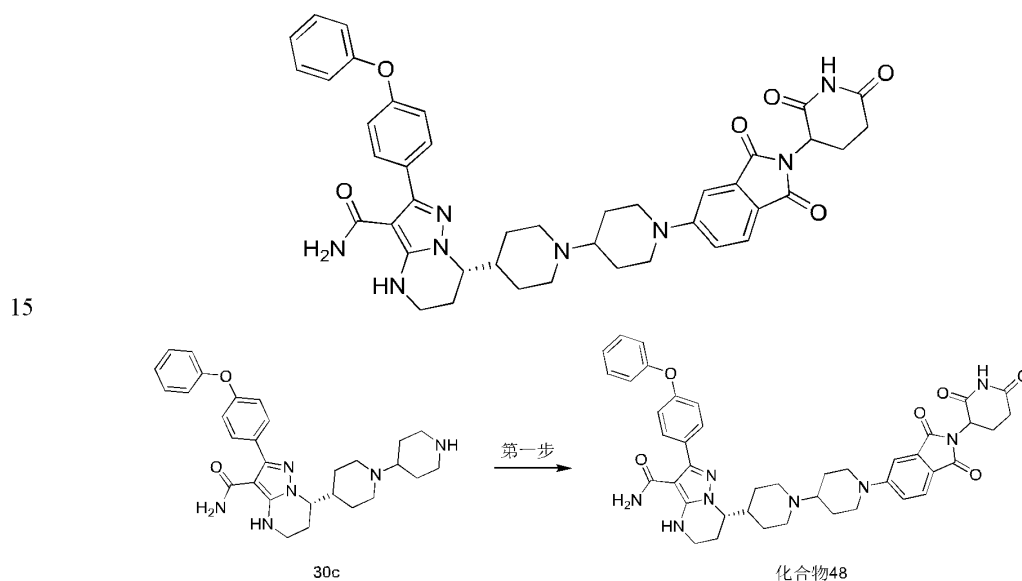
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.53 – 8.41 (m, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.53 – 7.46 (m, 2H), 7.40 – 7.32 (m, 2H), 7.18 – 7.11 (m, 1H), 7.10 – 7.01 (m, 4H), 6.78 (d, 1H), 6.63 – 6.57 (m, 1H), 6.52 (dd, 1H), 5.21 (br.s, 2H), 4.95 – 4.87 (m, 1H), 4.14 – 4.05 (m, 2H), 3.98 – 3.78 (m, 2H), 3.47 – 3.29 (m, 3H), 3.06 – 2.64 (m, 5H), 2.35 – 2.05 (m, 4H), 2.02 – 1.86 (m, 2H), 1.86 – 1.76 (m, 1H), 1.74 – 1.38 (m, 4H)。

LCMS m/z = 729.3 $[\text{M}+1]^+$ 。

10 实施例 48:

(7S)-7-(1'-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧异吲哚啉-5-基)-[1,4'-二哌啶]-4-基)-2-(4-苯氧基苯基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺 (化合物 48)

(7S)-7-(1'-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1,3-dioxoisindolin-5-yl)-[1,4'-bipiperidin]-4-yl)-2-(4-phenoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxamide



将 (7S)-2-(4-苯氧基苯基)-7-[1-(4-哌啶基)-4-哌啶基]-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺 (30c) (250 mg, 0.50 mmol) 溶于 25 mL DMSO 中, 加入 1.0 mL DIPEA 和 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮 (合成方法见 WO2017197056) (207 mg, 0.75 mmol), 于 80 °C 搅拌反应 5 h。将反应液冷却至室温, 加入 50 mL 水, 用 100 mL 乙酸乙酯萃取, 有机相用 100 mL 水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 15:1), 得到 (7S)-7-(1'-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧异

20

吡啶-5-基)-[1,4'-二哌啶]-4-基)-2-(4-苯氧基苯基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺 (化合物 48) (200 mg, 收率: 53%)。

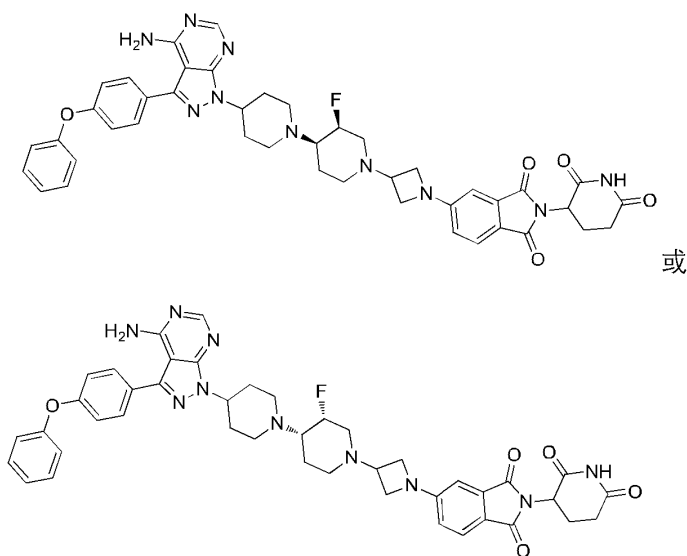
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.81 (br.s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.53 – 7.45 (m, 2H), 7.40 – 7.32 (m, 2H), 7.29 – 7.24 (m, 1H), 7.19 – 7.10 (m, 1H), 7.10 – 6.99 (m, 5H), 6.62 – 6.57 (m, 1H), 5.26 (br.s, 2H), 4.97 – 4.88 (m, 1H), 4.16 – 4.06 (m, 1H), 4.04 – 3.94 (m, 2H), 3.46 – 3.36 (m, 2H), 3.21 – 3.03 (m, 2H), 3.03 – 2.91 (m, 2H), 2.90 – 2.65 (m, 4H), 2.47 – 2.22 (m, 3H), 2.22 – 2.02 (m, 5H), 1.87 – 1.58 (m, 6H)。

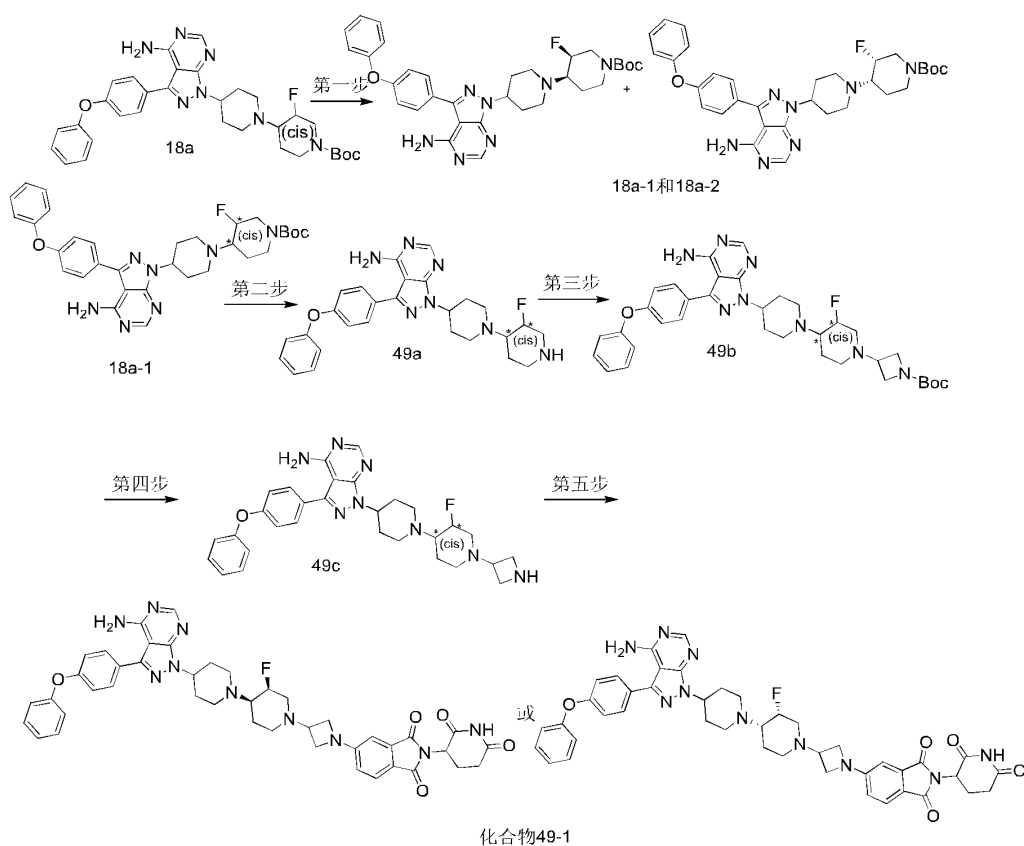
LCMS $m/z = 757.3$ $[\text{M}+1]^+$ 。

实施例 49-1

10 *cis*-5-(3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3'-氟-[1,4'-联哌啶]-1'-基)氮杂环丁-1-基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吡啶-1,3-二酮-P1 (化合物 49-1)

cis-5-(3-(4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-3'-fluoro-[1,4'-bipiperidin]-1'-yl)azetidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione-P1





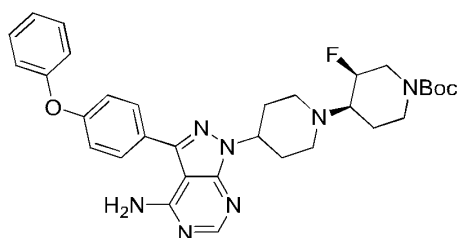
第一步: *cis*-4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3'-氟-[1,4'-联哌啶]-1'-甲酸叔丁酯 -P1(18a-1)

cis-tert-butyl 4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-3'-fluoro-[1,4'-bipiperidine]-1'-carboxylate-P1

以及

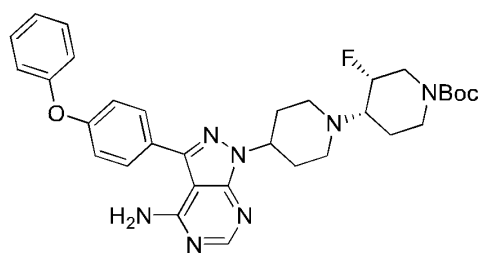
cis-4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3'-氟-[1,4'-联哌啶]-1'-甲酸叔丁酯-P2 (18a-2)

cis-tert-butyl 4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-3'-fluoro-[1,4'-bipiperidine]-1'-carboxylate-P2



以及

式 18a-a



式 18a-b

化合物 18a 通过高效液相色谱法分离制备得到化合物 18a-1 及 18a-2。制备条件如下：

仪器及制备柱：采用 MG II preparative SFC (SFC-1) 制备液相，制备柱型号 Cellulose-2，

5 250 × 30 mm I.D., 5 μm。

制备方法：粗品用甲醇/二氯甲烷溶解，制备成样品液。

流动相体系：sCO₂/乙醇 (含 0.1%氨水)，等梯度洗脱：sCO₂/乙醇 (含 0.1%氨水) = 60/40。

流速：50 mL/min

10 化合物 18a-1 及 18a-2 的分析方法：

仪器：Waters UPC2 analytical SFC (SFC-H)

色谱柱：Cellulose-2, I.D.

规格：150 mm × 4.6 mm, 3 μm

流动相 A：sCO₂

15 流动相 B：乙醇 (含 0.05%二乙胺)

柱温：35 °C

流速：2.5 mL/min

波长：220 nm

等梯度洗脱：流动相 A:B = 60:40。

20 化合物 18a-1 保留时间：7.201 min；绝对构型没有确定，其结构为上面式 18a-a 和 18a-b 之一；

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.29 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.35 – 7.27 (m, 2H), 7.23 – 7.16 (m, 1H), 7.13 – 7.04 (m, 3H), 7.03 – 6.97 (m, 2H), 5.51 (br.s, 2H), 4.99 – 4.62 (m, 2H), 4.46 – 4.10 (m, 2H), 3.14 – 2.94 (m, 2H), 2.87 – 2.25 (m, 7H), 2.01 – 1.86 (m, 3H), 1.65 – 1.57 (m, 1H), 1.39 (s, 9H)。

25 化合物 18a-2 保留时间：8.585 min。绝对构型没有确定，其结构为上面式 18a-a 和 18a-b 之一，且与化合物 18a-1 为异构体，即，当化合物 18a-1 结构为式 18a-a 的结构时，化合物 18a-2 结构为式 18a-b 的结构；当化合物 18a-1 结构为式 18a-b 的结构时，化合物 18a-2 结构为式 18a-a 的结构。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.29 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.35 – 7.27 (m, 2H), 7.21 – 7.16 (m, 1H), 7.13 – 7.04 (m, 3H), 7.03 – 6.97 (m, 2H), 5.41 (br.s, 2H), 5.00 – 4.60 (m, 2H), 4.53 – 4.03 (m, 2H), 3.15 – 3.00 (m, 2H), 2.92 – 2.22 (m, 7H), 2.02 – 1.85 (m, 3H), 1.69 – 1.51 (m, 1H), 1.39 (s, 9H)。

- 5 第二步: *cis*-1-(3'-氟-[1,4'-联哌啶]-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺-P1(49a)

cis-1-(3'-fluoro-[1,4'-bipiperidin]-4-yl)-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amine-P1

- 10 将 *cis*-4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3'-氟-[1,4'-联哌啶]-1'-甲酸叔丁酯-P1 (18a-1, 其结构为式 18a-a 和式 18a-b 之一) (1.0 g, 1.7 mmol) 溶解到 20 mL DCM 中, 加入 5 mL 三氟乙酸, 室温搅拌 3 h。向反应液中缓慢滴加 30 mL 饱和碳酸氢钠溶液, 加入 30 mL 二氯甲烷和 50 mL 水, 分离出有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到粗品 *cis*-1-(3'-氟-[1,4'-联哌啶]-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺-P1(49a) (0.8 g), 其中的手性碳构型与 (化合物 18a-1) 对应的手性碳的构型一致。

- 15 LC-MS m/z = 488.3 $[\text{M}+1]^+$ 。

第三步: *cis*-3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3'-氟-[1,4'-联哌啶]-1'-基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯-P1 (49b)

Cis-tert-butyl 3-(4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-3'-fluoro-[1,4'-bipiperidin]-1'-yl)azetidine-1-carboxylate-P1

- 20 将上述粗品 *cis*-1-(3'-氟-[1,4'-联哌啶]-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺-P1 (49a) (0.8 g) 溶解于 30 mL DCE 中, 加入 3-氧杂氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (0.6 g, 3.5 mmol), 室温搅拌 10 min, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (0.7 g, 3.3 mmol), 室温下搅拌反应 16 h。向反应液中加入 30 mL 饱和碳酸氢钠溶液, 加入 50 mL 二氯甲烷和 50 mL 水, 分离出有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 20:1), 得到 *cis*-3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3'-氟-[1,4'-联哌啶]-1'-基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯-P1 (49b) (1.0 g, 从化合物 18a-1 算两步收率: 92%), 其中的手性碳构型与 (化合物 18a-1) 对应的手性碳的构型一致。

LC-MS m/z = 643.4 $[\text{M}+1]^+$ 。

- 30 第四步: *cis*-1-(1'-(氮杂环丁-3-基)-3'-氟-[1,4'-双哌啶]-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺-P1 (49c)

Cis-1-(1'-(azetidin-3-yl)-3'-fluoro-[1,4'-bipiperidin]-4-yl)-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyraz

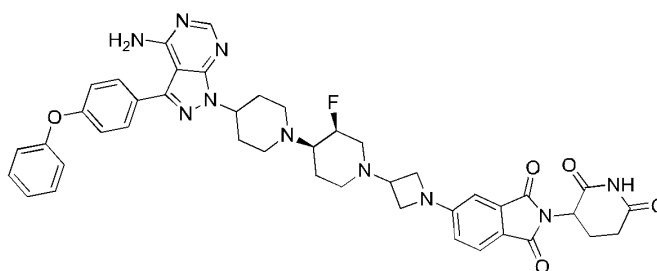
olo[3,4-d]pyrimidin-4-amine-P1

将 *cis*-3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3'-氟-[1,4'-联哌啶]-1'-基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯-P1 (49b) (1.0 g, 1.56 mmol) 溶解到 20 mL DCM 中, 加入 5 mL 三氟乙酸, 室温搅拌 3 h。向反应液中缓慢滴加 30 mL 饱和碳酸氢钠溶液, 加入 30 mL 二氯甲烷和 50 mL 水, 分离出有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到粗品 *cis*-1-(1'-(氮杂环丁-3-基)-3'-氟-[1,4'-双哌啶]-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺-P1 (49c) (0.7 g), 其中的手性碳构型与 (化合物 18a-1) 对应的手性碳的构型一致。

LCMS $m/z = 543.3 [M+1]^+$ 。

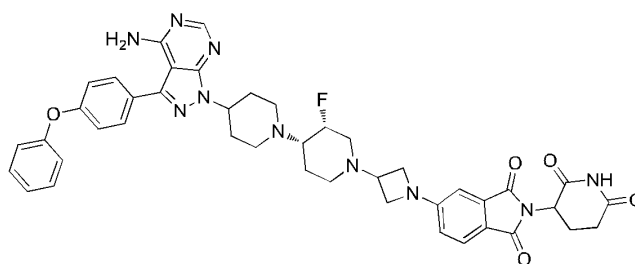
第五步: *cis*-5-(3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3'-氟-[1,4'-联哌啶]-1'-基)氮杂环丁-1-基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮-P1 (化合物 49-1)

cis-5-(3-(4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-3'-fluoro-[1,4'-bipiperidin]-1'-yl)azetidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione-P1



式 49-a

或



式 49-b

将上述粗品 *cis*-1-(1'-(氮杂环丁-3-基)-3'-氟-[1,4'-双哌啶]-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺-P1 (49c) (0.2 g) 溶于 5 mL DMSO 中, 加入 DIPEA (0.21 g, 1.6 mmol) 和 2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮 (合成方法见 WO2017197056) (0.14 g, 0.5 mmol), 于 90 °C 搅拌反应 3 h。将反应液冷却至室温, 加入 50 mL 乙酸乙酯

和 50 mL 水，分离出有机相，无水硫酸钠干燥，减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯（二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 20:1），得到 *cis*-5-(3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3'-氟-[1,4'-联哌啶]-1'-基)氮杂环丁-1-基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮-P1 (化合物 49-1) (0.05 g，从化合物 49b 算两步收率：14%)，化合物 49-1 结构为上面 49-a 和 49-b 所示结构之一，且其中的手性碳构型与第二步的原料（化合物 18a-1）对应的手性碳的构型一致。

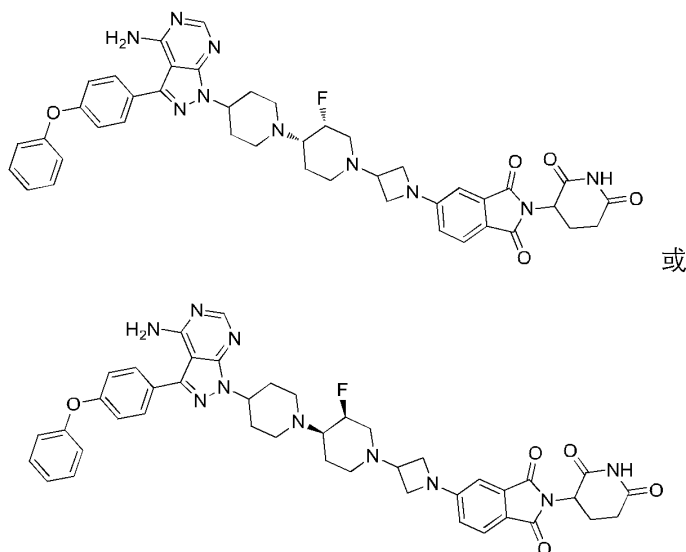
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.97 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.69 – 7.59 (m, 3H), 7.43 – 7.34 (m, 2H), 7.20 – 7.04 (m, 5H), 6.78 (d, 1H), 6.52 (dd, 1H), 5.69 (brs, 2H), 5.13 – 4.88 (m, 2H), 4.84 – 4.73 (m, 1H), 4.15 – 4.05 (m, 2H), 3.99 – 3.87 (m, 2H), 3.52 – 3.43 (m, 1H), 3.28 – 3.12 (m, 3H), 3.09 – 3.00 (m, 1H), 2.93 – 2.33 (m, 8H), 2.24 – 2.00 (m, 6H), 1.84 – 1.76 (m, 1H)。

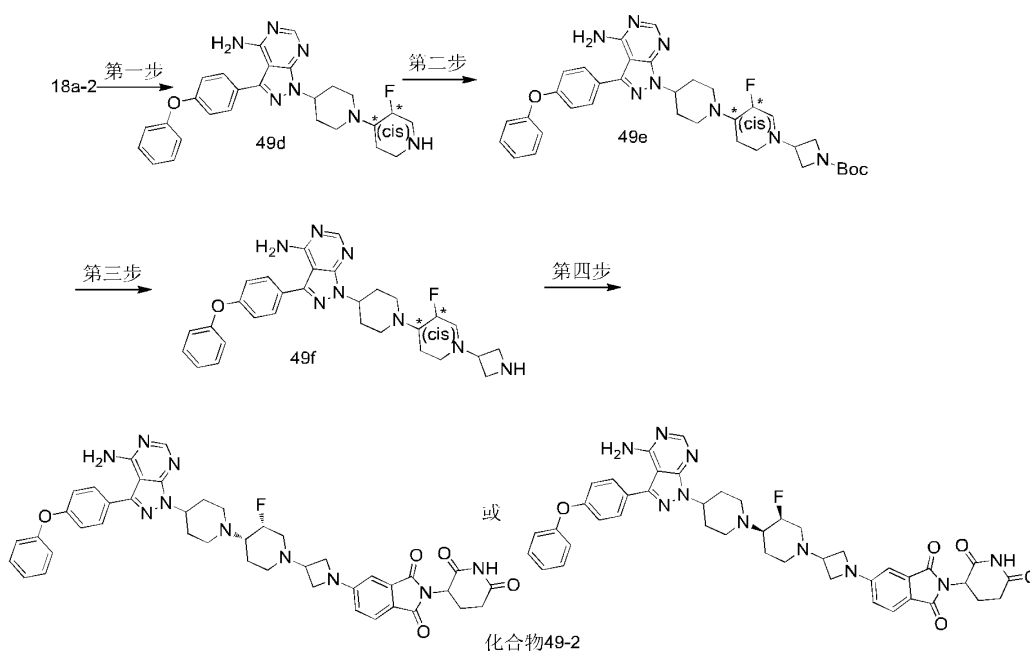
LCMS m/z = 799.3 $[\text{M}+1]^+$ 。

实施例 49-2

cis-5-(3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3'-氟-[1,4'-联哌啶]-1'-基)氮杂环丁-1-基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮-P2 (化合物 49-2)

15 *cis*-5-(3-(4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-3'-fluoro-[1,4'-bipiperidin]-1'-yl)azetidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione-P2





第一步: *cis*-1-(3'-氟-[1,4'-联哌啶]-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺-P2(49d)

- 5 *cis*-1-(3'-fluoro-[1,4'-bipiperidin]-4-yl)-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amine-P2

将 *cis*-4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3'-氟-[1,4'-联哌啶]-1'-甲酸叔丁酯-P2 (18a-2, 其结构为式 18a-a 和式 18a-b 之一, 化合物 18a-1 的异构体) (0.82 g, 1.4 mmol) 溶解到 20 mL DCM 中, 加入 5 mL 三氟乙酸, 室温搅拌 3 h。向反应液中缓慢滴加 30 mL 饱和碳酸氢钠溶液, 加入 30 mL 二氯甲烷和 50 mL 水, 分离出有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到粗品 *cis*-1-(3'-氟-[1,4'-联哌啶]-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺-P2 (49d) (0.62 g), 其中的手性碳构型与化合物 18a-2 对应的手性碳的构型一致。

LC-MS $m/z = 488.3 [M+1]^+$ 。

- 15 第二步: *cis*-3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3'-氟-[1,4'-联哌啶]-1'-基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯-P2 (49e)

Cis-tert-butyl 3-(4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-3'-fluoro-[1,4'-bipiperidin]-1'-yl)azetidine-1-carboxylate-P2

- 20 将上述粗品 *cis*-1-(3'-氟-[1,4'-联哌啶]-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺-P2 (49d) (0.62 g) 溶解于 30 mL DCE 中, 加入 3-氧杂氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯

(0.43 g, 2.5 mmol), 室温搅拌 10 min, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (0.64 g, 3.0 mmol), 室温下搅拌反应 16 h。向反应液中加入 30 mL 饱和碳酸氢钠溶液, 加入 50 mL 二氯甲烷和 50 mL 水, 分离出有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 20:1), 得到 *cis*-3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3'-氟-[1,4'-联哌啶]-1'-基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯-P2 (49e) (0.6 g, 从化合物 18a-2 算两步收率: 67%), 其中的手性碳构型与化合物 18a-2 对应的手性碳的构型一致。

LC-MS $m/z = 643.4 [M+1]^+$ 。

第三步: *cis*-1-(1'-(氮杂环丁-3-基)-3'-氟-[1,4'-双哌啶]-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺-P2 (49f)

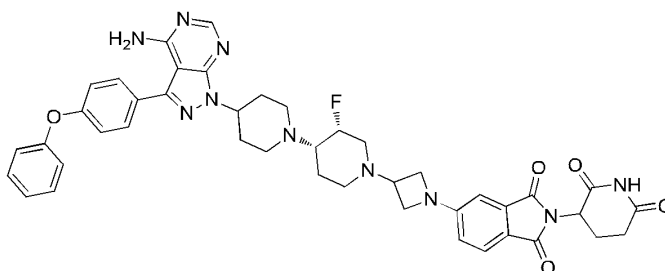
10 *Cis*-1-(1'-(azetidin-3-yl)-3'-fluoro-[1,4'-bipiperidin]-4-yl)-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amine-P2

将 *cis*-3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3'-氟-[1,4'-联哌啶]-1'-基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 -P2(49e) (0.6 g, 0.93 mmol) 溶解到 20 mL DCM 中, 加入 5 mL 三氟乙酸, 室温搅拌 3 h。向反应液中缓慢滴加 30 mL 饱和碳酸氢钠溶液, 加入 15 30 mL 二氯甲烷和 50 mL 水, 分离出有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到粗品 *cis*-1-(1'-(氮杂环丁-3-基)-3'-氟-[1,4'-双哌啶]-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺-P2 (49f) (0.45 g), 其中的手性碳构型与化合物 18a-2 对应的手性碳的构型一致。

LCMS $m/z = 543.3 [M+1]^+$ 。

第四步: *cis*-5-(3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3'-氟-[1,4'-联哌啶]-1'-基)氮杂环丁-1-基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮-P2 (化合物 49-2)

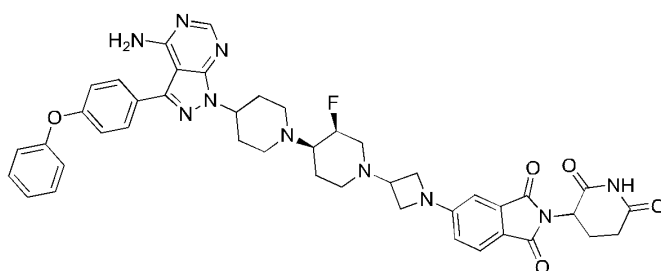
cis-5-(3-(4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-3'-fluoro-[1,4'-bipiperidin]-1'-yl)azetidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione-P2



式 49-b

25

或



式 49-a

将上述粗品 *cis*-1-(1'-(氮杂环丁-3-基)-3'-氟-[1,4'-双哌啶]-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 -P2(49f) (0.2 g) 溶于 5 mL DMSO 中, 加入 DIPEA (0.21 g, 1.6 mmol) 和 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮 (合成方法见 WO2017197056) (0.14 g, 0.5 mmol), 于 90 °C 搅拌反应 3 h。将反应液冷却至室温, 加入 50 mL 乙酸乙酯和 50 mL 水, 分离出有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 20:1), 得到 *cis*-5-(3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3'-氟-[1,4'-联哌啶]-1'-基)氮杂环丁-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮-P2 (化合物 49-2) (0.27 g, 从化合物 49e 算两步收率: 82%), 化合物 49-2 结构为上面 49-a 和 49-b 所示结构之一, 且其中的手性碳构型与第一步的原料 (化合物 18a-2) 对应的手性碳的构型一致, 即化合物 49-2 为化合物 49-1 的异构体。

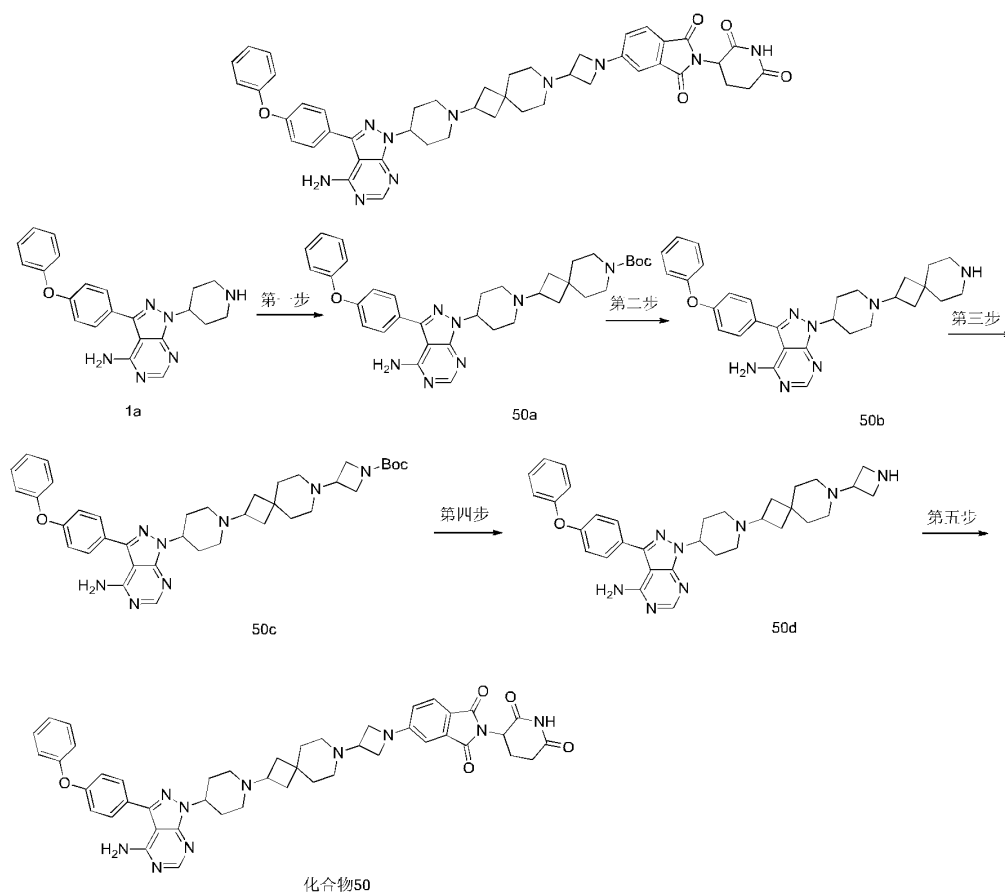
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.66 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.67 – 7.60 (m, 3H), 7.42 – 7.34 (m, 2H), 7.20 – 7.11 (m, 3H), 7.10 – 7.04 (m, 2H), 6.78 (d, 1H), 6.52 (dd, 1H), 5.79 (brs, 2H), 5.13 – 4.88 (m, 2H), 4.83 – 4.72 (m, 1H), 4.16 – 4.04 (m, 2H), 4.00 – 3.86 (m, 2H), 3.52 – 3.42 (m, 1H), 3.24 – 3.12 (m, 3H), 3.09 – 3.00 (m, 1H), 2.91 – 2.32 (m, 8H), 2.23 – 1.98 (m, 6H), 1.84 – 1.76 (m, 1H)。

LCMS *m/z* = 799.4 [M+1]⁺。

实施例 50:

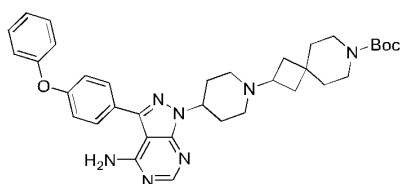
5-(3-(2-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)氮杂环丁-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 50)

5-(3-(2-(4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl)-7-azaspiro[3.5]nonan-7-yl)azetidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione



第一步: 2-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-7-甲酸叔丁酯 (50a)

- 5 tert-butyl 2-(4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl)-7-azaspiro[3.5]nonane-7-carboxylate



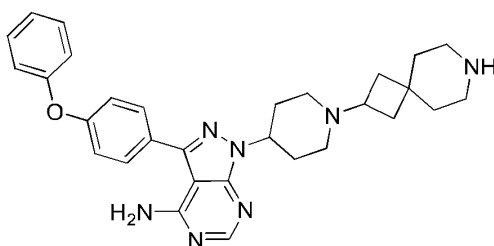
- 10 将 3-(4-苯氧基苯基)-1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (1a) (合成方法见 *J. Med. Chem.* 2015, 58, 9625-9638) (400 mg, 1.04 mmol) 溶于 5 mL DCE 中, 室温下依次加入 2-氧代-7-氮杂螺[3.5]壬-7-甲酸叔丁酯 (493 mg, 2.06 mmol)、冰乙酸 (0.15 mL, 2.6 mmol) 和无水硫酸钠 (700 mg), 搅拌 5 min 后加入三乙酰氧基硼氢化钠 (655 mg, 3.09 mmol), 室温搅拌 16 h。向反应液中加入 50 mL 水, 用 2 mol/L 氢氧化钠水溶液调水相 pH 为 10, 用二氯甲烷萃取 (30 mL × 3), 合并有机相, 有机相用水洗涤 (20 mL × 2), 无

水硫酸钠干燥，减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯（二氯甲烷/甲醇（v/v）= 10:1-8:1），得到 2-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-7-甲酸叔丁酯 (50a) (600 mg，产率：95%)。

LCMS $m/z = 610.4 [M+1]^+$ 。

- 5 第二步：1-(1-(7-氮杂螺[3.5]壬-2-基)哌啶-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (50b)

1-(1-(7-azaspiro[3.5]nonan-2-yl)piperidin-4-yl)-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amine

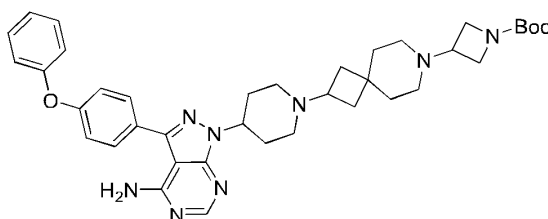


- 10 将 2-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-7-甲酸叔丁酯 (50a) (600 mg, 0.98 mmol) 溶于 4 mL 二氯甲烷中，加入 2 mL 三氟乙酸，室温反应 2 h。将反应液用 2 mol/L 氢氧化钠溶液调 pH 至 10，水相用二氯甲烷萃取 (10 mL × 3)，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，减压浓缩，得到粗品 1-(1-(7-氮杂螺[3.5]壬-2-基)哌啶-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (50b) (458 mg)。

- 15 LCMS $m/z = 510.3 [M+1]^+$ 。

第三步：3-(2-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (50c)

tert-butyl 3-(2-(4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl)-7-azaspiro[3.5]nonan-7-yl)azetidine-1-carboxylate



20

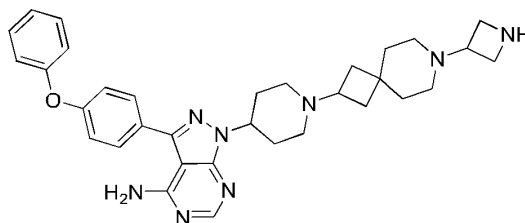
将上述粗品 1-(1-(7-氮杂螺[3.5]壬-2-基)哌啶-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (50b) (458 mg) 溶于 5 mL DCE 中，室温下依次加入 1-Boc-3-氮杂环丁酮 (308 mg, 1.80 mmol)、冰乙酸 (0.13 mL, 2.25 mmol) 和无水硫酸钠 (700 mg)，搅拌 30 min 后

加入三乙酰氧基硼氢化钠 (634 mg, 2.99 mmol), 室温搅拌 16 h。向反应液中加入 50 mL 水, 用 2 mol/L 氢氧化钠溶液调水相 pH 为 10, 用二氯甲烷萃取 (30 mL × 3), 合并有机相, 有机相用水洗涤 (20 mL × 2), 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 10:1-8:1), 得到 3-(2-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (50c) (501 mg, 从化合物 50a 算两步产率: 77%)。

LCMS $m/z = 665.4 [M+1]^+$ 。

第四步: 1-(1-(7-(氮杂环丁-3-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-2-基)哌啶-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (50d)

10 1-(1-(7-(azetidin-3-yl)-7-azaspiro[3.5]nonan-2-yl)piperidin-4-yl)-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amine

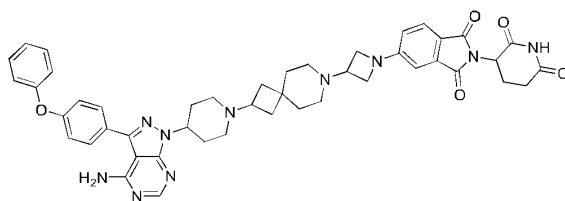


将 3-(2-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (50c) (501 mg, 0.75 mmol) 溶于 5 mL 二氯甲烷中, 加入 2 mL 三氟乙酸, 室温反应 2.5 h。将反应液用 2 mol/L 氢氧化钠溶液调 pH 至 10, 水相用二氯甲烷萃取 (10 mL × 3), 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到粗品 1-(1-(7-(氮杂环丁-3-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-2-基)哌啶-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (50d) (350 mg)。

LCMS $m/z = 565.4 [M+1]^+$ 。

20 第五步: 5-(3-(2-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)氮杂环丁-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 50)

5-(3-(2-(4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl)-7-azaspiro[3.5]nonan-7-yl)azetidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione



将上述粗品 1-(1-(7-(氮杂环丁-3-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-2-基)哌啶-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (50d) (192 mg) 溶于 5 mL DMSO 中, 室温下加入 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮 (合成方法见 WO2017197056) (102 mg, 0.37 mmol) 和二异丙基乙基胺 (220 mg, 1.70 mmol), 于 80℃ 搅拌反应 4 h。将反应液倒入 20 mL 水中, 水相用二氯甲烷/甲醇 (v/v)=10:1 混合溶剂萃取 (30 mL × 3), 合并有机相, 有机相用 50 mL 水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 15:1-8:1), 得到 5-(3-(2-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)氮杂环丁-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 50) (112 mg, 从化合物 50c 算两步产率: 33%)。

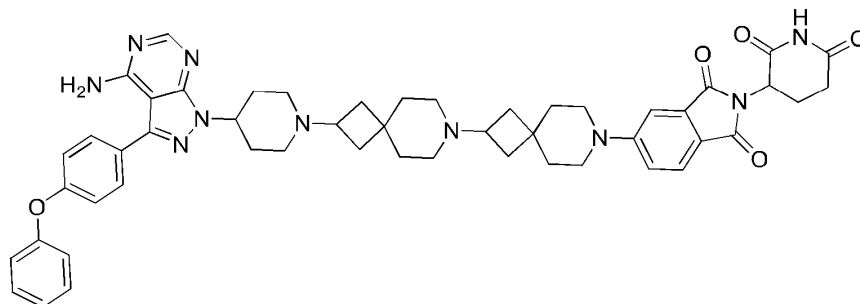
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.29 (s, 1H), 7.61 – 7.52 (m, 3H), 7.36 – 7.28 (m, 2H), 7.16 – 6.97 (m, 5H), 6.70 (d, 1H), 6.44 (dd, 1H), 5.76 (br.s, 2H), 4.85 (dd, 1H), 4.80 – 4.66 (m, 1H), 4.06 – 3.96 (m, 2H), 3.86 – 3.76 (m, 2H), 3.28 – 3.18 (m, 1H), 3.07 – 2.96 (m, 1H), 2.86 – 2.57 (m, 5H), 2.43 – 2.31 (m, 3H), 2.31 – 2.17 (m, 3H), 2.09 – 1.92 (m, 7H), 1.77 – 1.66 (m, 2H), 1.65 – 1.54 (m, 4H)。

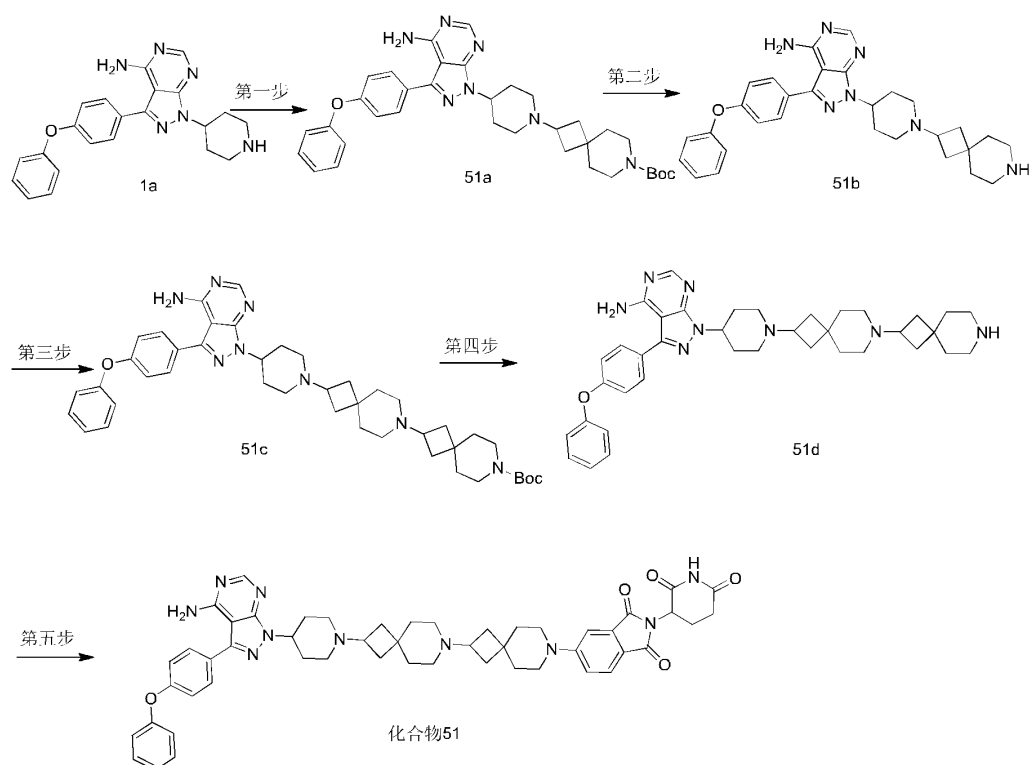
LCMS m/z = 821.4 [M+1]⁺。

实施例 51:

5-(2'-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-7,7'-二氮杂[2,7'-bis 双螺[3.5]壬烷]-7-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 51)

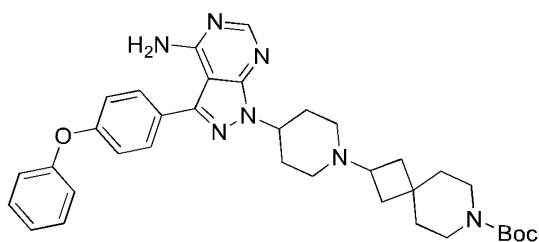
5-(2'-(4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl)-7,7'-diazaspiro[3.5]nonan-7-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione





第一步: 2-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯 (51a)

tert-butyl 2-(4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl)-7-azaspiro[3.5]nonane-7-carboxylate



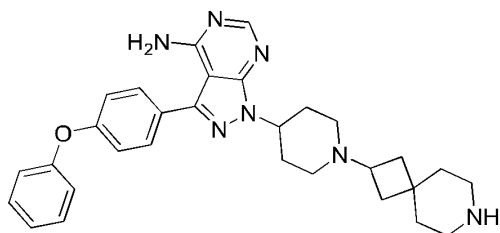
将 3-(4-苯氧基苯基)-1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (1a) (合成方法见 *J. Med. Chem.* 2015, 58, 9625-9638) (1.0 g, 2.59 mmol) 溶于 35 mL DCE 中, 加入 2-氧代-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯 (1.24 g, 5.18 mmol), 室温搅拌 10 min 后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (1.37 g, 6.46 mmol), 室温搅拌 16 h。向反应液中缓慢加入 30 mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 用二氯甲烷萃取 (30 mL × 3), 有机相用 50 mL 水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 20:1), 得 2-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁

酯 (51a) (1.5 g, 收率: 95%)。

LCMS $m/z = 610.4 [M+1]^+$ 。

第二步: 1-(1-(1-(7-氮杂螺[3.5]壬-2-基)哌啶-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺三氟乙酸盐 (51b)

- 5 1-(1-(7-azaspiro[3.5]nonan-2-yl)piperidin-4-yl)-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amine trifluoroacetate

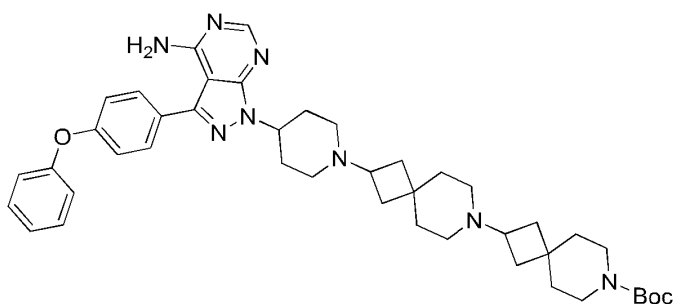


- 将 2-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯 (51a) (1.5 g, 2.46 mmol) 溶解到 20 mL 二氯甲烷中, 加入 8 mL 三氟乙酸, 室温搅拌 4 h。反应完后将反应体系直接减压浓缩, 得粗品 1-(1-(1-(7-氮杂螺[3.5]壬-2-基)哌啶-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺三氟乙酸盐 (51b) (1.8 g)。

LCMS $m/z = 510.3 [M+1]^+$ 。

- 第三步: 2'-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-7,7'-二氮杂[2,7'-双螺[3.5]壬烷]-7-甲酸叔丁酯 (51c)

tert-butyl 2'-(4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl)-7,7'-diazaspiro[3.5]nonane-7-carboxylate



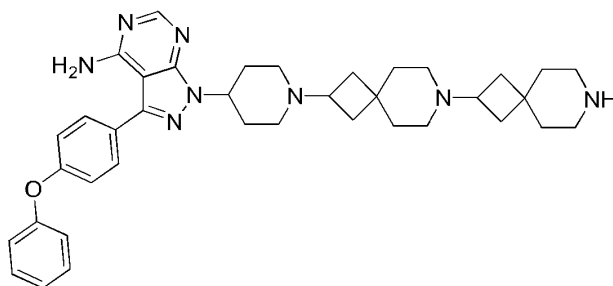
- 将上述粗品 1-(1-(1-(7-氮杂螺[3.5]壬-2-基)哌啶-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺三氟乙酸盐 (51b) (1.8 g) 溶于 40 mL DCE 中, 加入固体碳酸氢钠 (620 mg, 7.38 mmol), 室温搅拌 20 min 后, 加入 2-氧代-7-氮杂螺[3.5]壬-7-甲酸叔丁酯 (1.18 g, 4.93 mmol), 室温搅拌 10 min 后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (1.56 g, 7.36 mmol), 室温

搅拌 16 h。向反应体系中缓慢加入 60 mL 饱和碳酸氢钠水溶液，用二氯甲烷萃取 (80 mL × 3)，有机相用 50 mL 水洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 10:1)，得 2'-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-7,7'-二氮杂[2,7'-双螺[3.5]壬烷]-7-甲酸叔丁酯 (51c) (1.2 g，从化合物 51a 算两步收率：67%)。

LCMS $m/z = 733.3 [M+1]^+$ 。

第四步：1-(1-(7,7'-二氮杂[2,7'-双螺[3.5]壬烷]-2'-基)哌啶-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺盐酸盐 (51d)

1-(1-(7,7'-diaz[2,7'-bisp[3.5]nonan]-2'-yl)piperidin-4-yl)-3-(4-phenoxy-phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amine hydrochloride

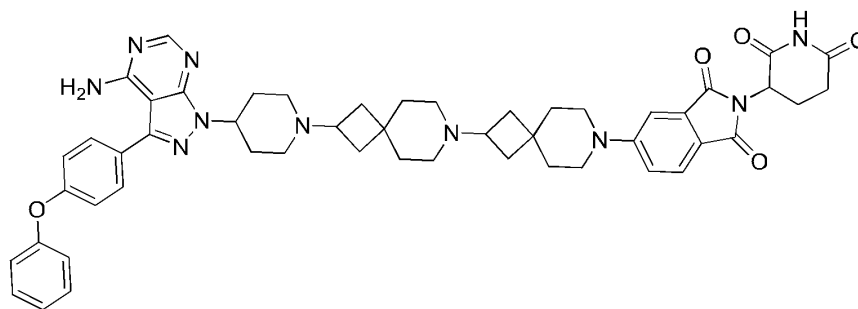


将 2'-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-7,7'-二氮杂[2,7'-双螺[3.5]壬烷]-7-甲酸叔丁酯 (51c) (300 mg, 0.41 mmol) 溶解在 5 mL 甲醇中，加入 10 mL 2 N 盐酸乙酸乙酯溶液，室温搅拌 4 h。将反应体系直接减压浓缩，得粗品 1-(1-(7,7'-二氮杂[2,7'-双螺[3.5]壬烷]-2'-基)哌啶-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺盐酸盐 (51d) (0.36 g)。

LCMS $m/z = 633.5 [M+1]^+$ 。

第五步：5-(2'-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-7,7'-二氮杂[2,7'-bis 双螺[3.5]壬烷]-7-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 51)

5-(2'-(4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl)-7,7'-diaz[2,7'-bisp[3.5]nonan]-7-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione



将上述粗品 1-(1-(7,7'-二氮杂[2,7'-双螺[3.5]壬烷]-2'-基)哌啶-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺盐酸盐 (51d) (0.36 g) 溶于 25 mL DMSO 中, 加入固体碳酸氢钠 (138 mg, 1.64 mmol), 室温搅拌 10 min, 加入 1.5 mL DIPEA 和 2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮 (合成方法见 WO2017197056) (166 mg, 0.60 mmol), 于 80°C 搅拌反应 5 h。将反应液冷却至室温, 加入 50 mL 水, 过滤, 收集固体, 用水洗涤, 固体用 50 mL 二氯甲烷溶解, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 15:1), 得 5-(2'-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-7,7'-二氮杂[2,7'-bis 双螺[3.5]壬烷]-7-基)-2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 51) (120 mg, 从化合物 51c 算两步收率: 33%)。

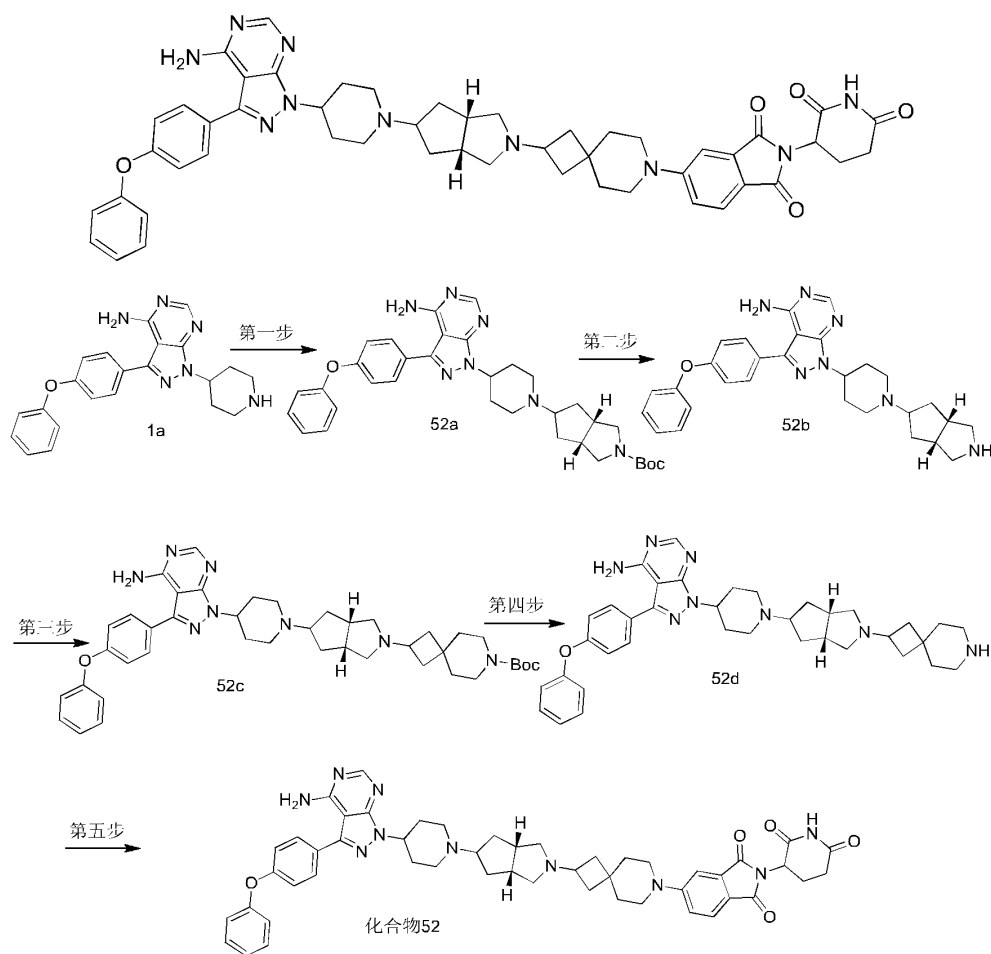
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.38 (s, 1H), 7.70 – 7.59 (m, 3H), 7.43 – 7.34 (m, 2H), 7.29 – 7.24 (m, 1H), 7.22 – 6.98 (m, 6H), 5.75 (br.s, 2H), 4.93 (dd, 1H), 4.84 – 4.71 (m, 1H), 3.48 – 3.26 (m, 4H), 3.09 – 2.98 (m, 2H), 2.93 – 2.80 (m, 2H), 2.79 – 2.65 (m, 3H), 2.50 – 2.17 (m, 5H), 2.17 – 1.91 (m, 10H), 1.90 – 1.48 (m, 12H)。

LCMS m/z = 889.5 $[\text{M}+1]^+$ 。

实施例 52:

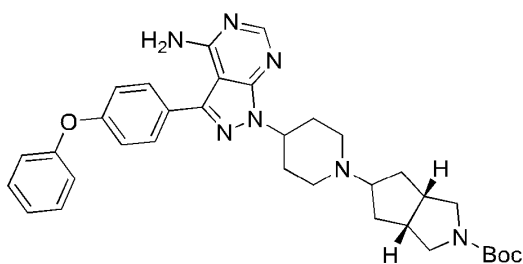
5-(2-((3aR,6aS)-5-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)-2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 52)

5-(2-((3aR,6aS)-5-(4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl)hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)-7-azaspiro[3.5]nonan-7-yl)-2-(2,6-dioxo piperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione



第一步: (3aR,6aS)-5-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-甲酸叔丁酯 (52a)

- 5 tert-butyl (3aR,6aS)-5-(4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl)hexahydrocyclopenta[c]pyrrole-2(1H)-carboxylate



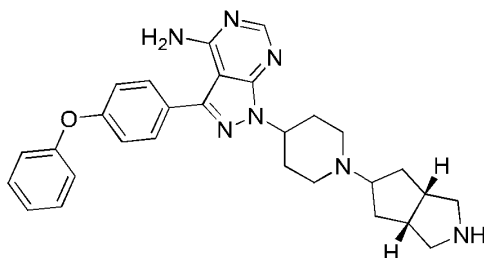
- 将 3-(4-苯氧基苯基)-1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (1a) (合成方法见 *J. Med. Chem.* 2015, 58, 9625-9638) (1.0 g, 2.59 mmol) 溶于 35 mL DCE 中, 加入
10 (3aR,6aS)-5-氧代六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-甲酸叔丁酯 (1.17 g, 5.19 mmol), 室温搅拌 10

min 后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (1.37 g, 6.46 mmol), 室温搅拌 16 h。向反应液中缓慢加入 30 mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 用二氯甲烷萃取 (30 mL $\times$ 3), 有机相用 50 mL 水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 20:1), 得 (3aR,6aS)-5-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-甲酸叔丁酯 (52a) (1.4 g, 收率: 91%)。

LCMS m/z = 596.4 $[M+1]^+$ 。

第二步: 1-(1-((3aR,6aS)-八氢环戊[c]吡咯-5-基)哌啶-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺三氟乙酸盐 (52b)

1-(1-((3aR,6aS)-octahydrocyclopenta[c]pyrrol-5-yl)piperidin-4-yl)-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amine trifluoroacetate

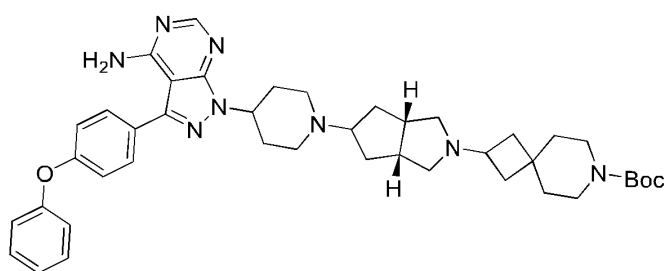


将 (3aR,6aS)-5-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-甲酸叔丁酯 (52a) (1.5 g, 2.52 mmol) 溶解到 20 mL DCM 中, 加入 8 mL 三氟乙酸, 室温搅拌 4 h。反应完后将反应体系直接减压浓缩, 即得粗品 1-(1-((3aR,6aS)-八氢环戊[c]吡咯-5-基)哌啶-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺三氟乙酸盐 (52b) (1.6 g)。

LCMS m/z = 496.3 $[M+1]^+$ 。

第三步: 2-((3aR,6aS)-5-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)八氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-7-甲酸叔丁酯 (52c)

tert-butyl 2-((3aR,6aS)-5-(4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl)hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)-7-azaspiro[3.5]nonane-7-carboxylate

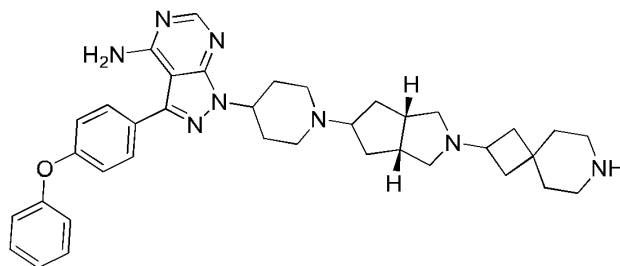


将上述粗品 1-(1-((3aR,6aS)-八氢环戊[c]吡咯-5-基)哌啶-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺三氟乙酸盐 (52b) (0.8 g) 溶于 30 mL DCE 中, 加入固体碳酸氢钠 (386 mg, 4.60 mmol), 室温搅拌 20 min 后, 加入 2-氧代-7-氮杂螺[3.5]壬-7-甲酸叔丁酯 (550 mg, 2.30 mmol), 室温搅拌 10 min 后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (731 mg, 3.45 mmol), 室温搅拌 16 h。向反应体系中缓慢加入 60 mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 用 DCM 萃取 (80 mL × 3), 有机相用 50 mL 水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 10:1), 得 2-((3aR,6aS)-5-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)八氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-7-甲酸叔丁酯 (52c) (0.63 g, 从化合物 52a 算两步收率: 70%)。

LCMS $m/z = 719.5 [M+1]^+$ 。

第四步: 1-(1-((3aR,6aS)-2-(7-氮杂螺[3.5]壬-2-基)八氢环戊[c]吡咯-5-基)哌啶-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺盐酸盐 (52d)

1-(1-((3aR,6aS)-2-(7-azaspiro[3.5]nonan-2-yl)octahydrocyclopenta[c]pyrrol-5-yl)piperidin-4-yl)-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amine hydrochloride

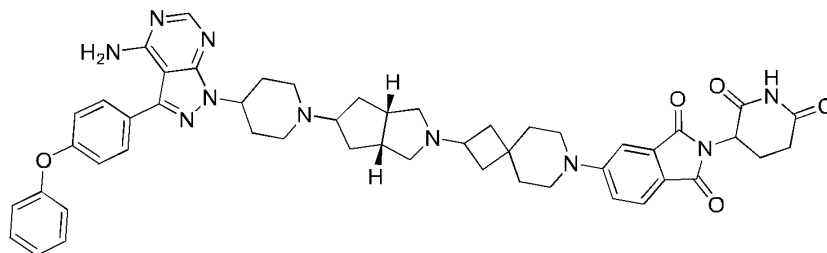


将 2-((3aR,6aS)-5-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)八氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-7-甲酸叔丁酯 (52c) (300 mg, 0.42 mmol) 溶解在 5 mL 甲醇中, 加入 10 mL 2 mol/L 盐酸乙酸乙酯溶液, 室温搅拌 4 h。将反应体系直接减压浓缩, 即得粗品 1-(1-((3aR,6aS)-2-(7-氮杂螺[3.5]壬-2-基)八氢环戊[c]吡咯-5-基)哌啶-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺盐酸盐 (52d) (0.36 g)。

LCMS $m/z = 619.4 [M+1]^+$ 。

第五步：5-(2-((3aR,6aS)-5-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 52)

5-(2-((3aR,6aS)-5-(4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl)hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)-7-azaspiro[3.5]nonan-7-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione



将上述粗品 1-(1-((3aR,6aS)-2-(7-氮杂螺[3.5]壬-2-基)八氢环戊[c]吡咯-5-基)哌啶-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺盐酸盐 (52d) (0.36 g) 溶于 25 mL DMSO 中，加入固体碳酸氢钠 (138 mg, 1.64 mmol)，室温搅拌 10 min 后，加入 1.5 mL DIPEA 和 2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮 (合成方法见 WO2017197056) (166 mg, 0.60 mmol)，于 80℃ 搅拌反应 5 h。将反应液冷却至室温，加入 50 mL 水，过滤，收集固体，用水洗涤，固体用 50 mL 二氯甲烷溶解，无水硫酸钠干燥，减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 15:1)，得 5-(2-((3aR,6aS)-5-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 52) (100 mg，从化合物 52c 算两步收率：27%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.06 (br.s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.68 – 7.60 (m, 3H), 7.42 – 7.34 (m, 2H), 7.29 – 7.24 (m, 1H), 7.20 – 6.99 (m, 6H), 5.84 (br.s, 2H), 4.98 – 4.90 (m, 1H), 4.83 – 4.71 (m, 1H), 3.44 – 3.29 (m, 4H), 3.25 – 3.14 (m, 2H), 2.94 – 2.66 (m, 4H), 2.64 – 2.31 (m, 9H), 2.30 – 2.07 (m, 5H), 2.07 – 1.93 (m, 4H), 1.89 – 1.59 (m, 6H), 1.46 – 1.32 (m, 2H)。

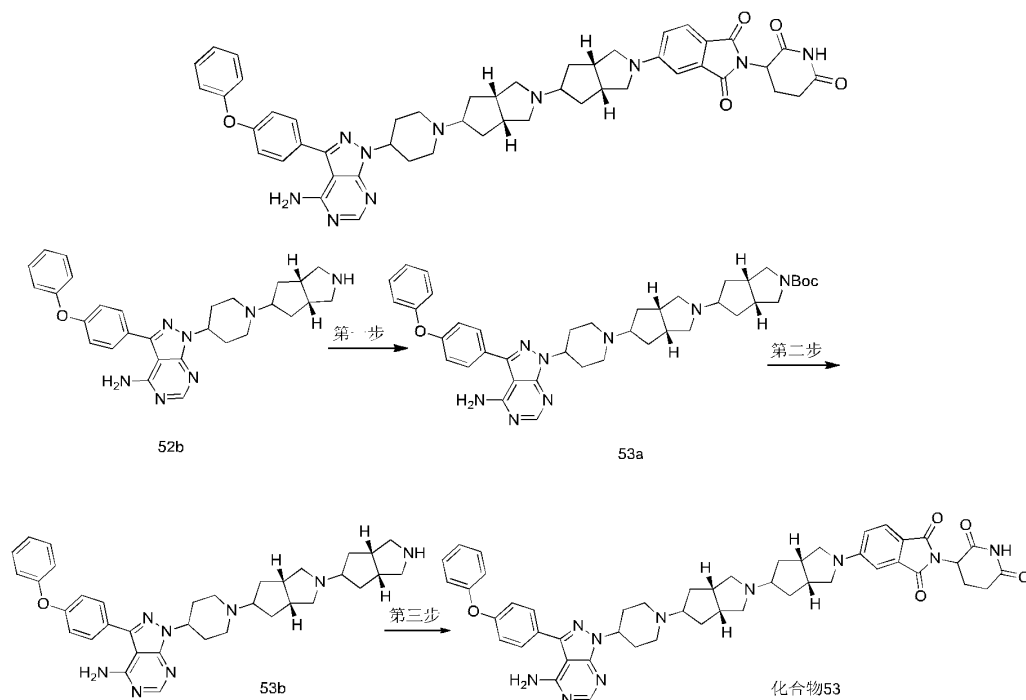
LCMS m/z = 875.4 $[\text{M}+1]^+$ 。

实施例 53:

5-((3aR,3'aR,6aS,6'aS)-5-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)十二氢-1H-[2,5'-双(环戊[c]吡咯)]-2'(1'H)-基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮三氟乙酸盐 (化合物 53)

5-((3aR,3'aR,6aS,6'aS)-5-(4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin

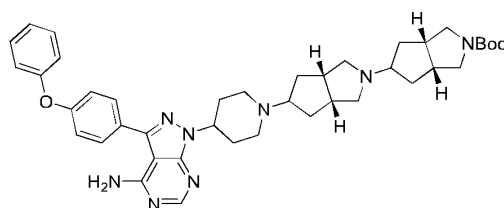
-1-yl)piperidin-1-yl)dodecahydro-1H-[2,5'-bi(cyclopenta[c]pyrrol)]-2'(1'H)-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione trifluoroacetate



- 5 第一步: (3aR,3'aR,6aS,6'aS)-5-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)十二氢-1H-[2,5'-双(环戊[c]吡咯)]-2'(1'H)-甲酸叔丁酯 (53a)

tert-butyl (3aR,3'aR,6aS,6'aS)-5-(4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl)dodecahydro-1H-[2,5'-bi(cyclopenta[c]pyrrole)]-2'(1'H)-carboxylate

10



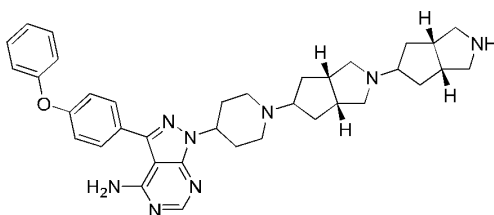
- 15 将上述粗品 1-(1-((3aR,6aS)-八氢环戊[c]吡咯-5-基)哌啶-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺三氟乙酸盐 (52b) (0.5 g) 溶于 30 mL DCE 中, 加入固体碳酸氢钠 (386 mg, 4.60 mmol), 室温搅拌 20 min 后, 加入 (3aR,6aS)-5-氧代六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-甲酸叔丁酯 (0.45 g, 2.0 mmol), 40℃下继续反应 1 h, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (0.42 g, 2.0 mmol), 室温搅拌 16 h。向反应体系中缓慢加入 60 mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 用 DCM 萃取 (80 mL × 3), 有机相用 50 mL 水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶柱

色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 10:1), 得 (3aR,3'aR,6aS,6'aS)-5-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)十二氢-1H-[2,5'-双(环戊[c]吡咯)]-2'(1'H)-甲酸叔丁酯 (53a) (0.25 g, 从化合物 52a 算两步收率: 45%)。

LCMS $m/z = 705.5 [M+1]^+$ 。

- 5 第二步: 3-(4-苯氧基苯基)-1-(1-((3aR,3'aR,6aS,6'aS)-十四氢-1H-[2,5'-双(环戊[c]吡咯)]-5-基)哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺三氟乙酸盐 (53b)

3-(4-phenoxyphenyl)-1-(1-((3aR,3'aR,6aS,6'aS)-tetradecahydro-1H-[2,5'-bi(cyclopenta[c]pyrrol)]-5-yl)piperidin-4-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amine trifluoroacetate

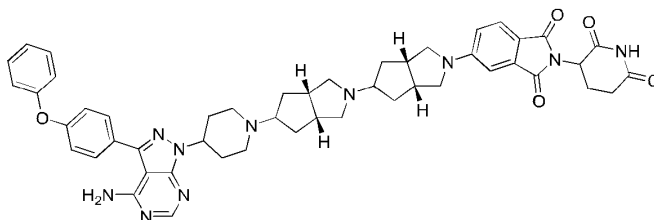


- 10 将 (3aR,3'aR,6aS,6'aS)-5-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)十二氢-1H-[2,5'-双(环戊[c]吡咯)]-2'(1'H)-甲酸叔丁酯 (53a) (0.25 g, 0.35 mmol) 溶解在 8 mL 二氯甲烷中, 加入 2 mL 三氟乙酸, 室温搅拌 4 h。将反应体系减压浓缩, 得粗品 3-(4-苯氧基苯基)-1-(1-((3aR,3'aR,6aS,6'aS)-十四氢-1H-[2,5'-双(环戊[c]吡咯)]-5-基)哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺三氟乙酸盐 (53b) (0.2 g)。

- 15 LCMS $m/z = 605.4 [M+1]^+$ 。

第三步: 5-((3aR,3'aR,6aS,6'aS)-5-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)十二氢-1H-[2,5'-双(环戊[c]吡咯)]-2'(1'H)-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮三氟乙酸盐 (化合物 53)

- 20 5-((3aR,3'aR,6aS,6'aS)-5-(4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl)dodecahydro-1H-[2,5'-bi(cyclopenta[c]pyrrol)]-2'(1'H)-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione trifluoroacetate



将上述粗品 3-(4-苯氧基苯基)-1-(1-((3aR,3'aR,6aS,6'aS)-十四氢-1H-[2,5'-双(环戊[c]吡咯)]-5-基)哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺三氟乙酸盐 (53b) (0.32 g) 溶于 10 mL

DMSO 中, 加入固体碳酸氢钠 (0.14 g, 1.67 mmol), 室温搅拌 10 min, 加入 DIPEA (0.13 g, 1.0 mmol) 和 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮 (合成方法见 WO2017197056) (0.12 g, 0.43 mmol), 于 90°C 下反应 4 h。将反应液冷却至室温, 加入 50 mL 乙酸乙酯和 50 mL 水, 分离有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 15:1), 得 5-((3aR,3'aR,6aS,6'aS)-5-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)十二氢-1H-[2,5'-双(环戊[c]吡咯)]-2'(1'H)-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮三氟乙酸盐 (化合物 53) (50 mg)。

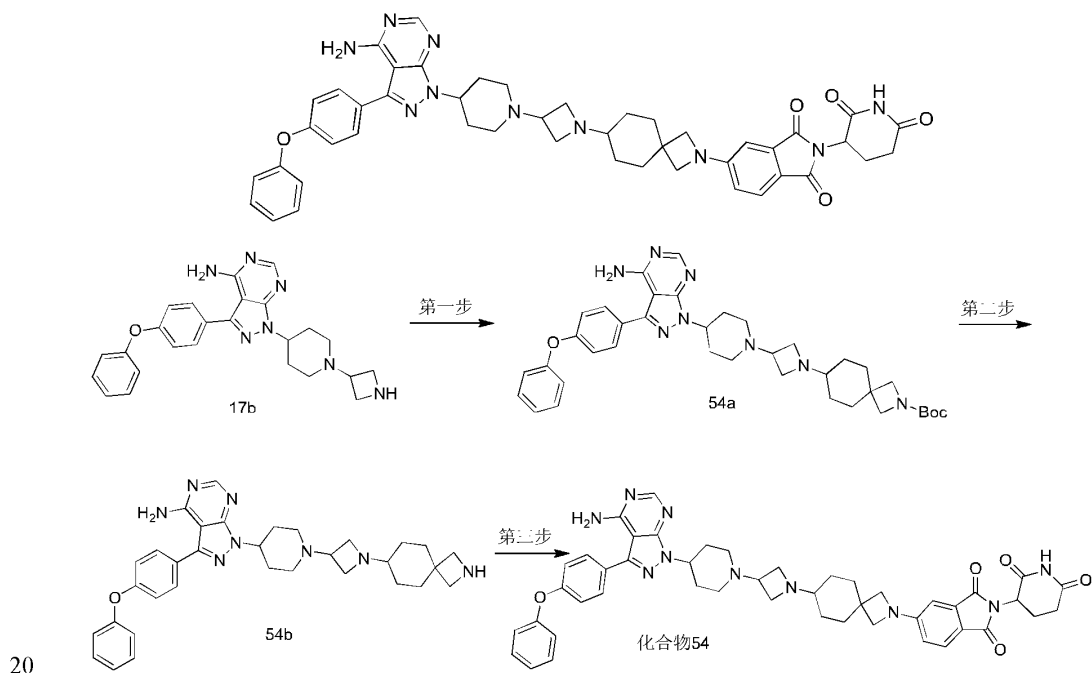
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.56 (br.s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.67 – 7.60 (m, 3H), 7.42 – 7.34 (m, 2H), 7.20 – 7.04 (m, 5H), 6.95 (d, 1H), 6.69 (dd, 1H), 5.56 (br.s, 2H), 4.92 (dd, 1H), 4.84 – 4.70 (m, 1H), 3.62 – 3.52 (m, 2H), 3.43 – 3.35 (m, 2H), 3.26 – 3.13 (m, 2H), 2.94 – 2.37 (m, 15H), 2.37 – 1.93 (m, 13H)。

LCMS m/z = 861.4 $[\text{M}+1]^+$ 。

实施例 54:

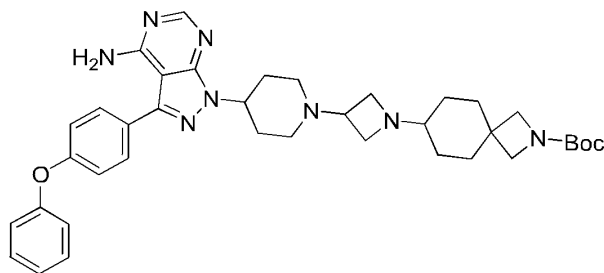
5-(7-(3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)氮杂环丁-1-基)-2-氮杂螺[3.5]壬-2-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 54)

5-(7-(3-(4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl)azetidin-1-yl)-2-azaspiro[3.5]nonan-2-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione



第一步: 7-(3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)氮杂环丁-1-基)-2-氮杂螺[3.5]壬-2-甲酸叔丁酯 (54a)

tert-butyl 7-(3-(4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl)azetidin-1-yl)-2-azaspiro[3.5]nonane-2-carboxylate



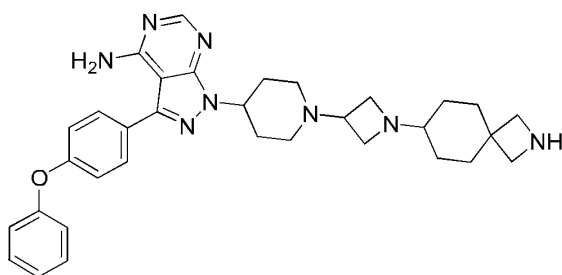
5

将 1-[1-(氮杂环丁-3-基)-4-哌啶基]-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (17b) (1.0 g, 2.26 mmol) 溶于 30 mL DCE 中, 加入 7-氧代-2-氮杂螺[3.5]壬-2-甲酸叔丁酯 (0.82 g, 3.43 mmol), 室温搅拌 10 min 后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (1.2 g, 5.66 mmol), 室温搅拌 16 h。向反应体系中缓慢加入 60 mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 用 DCM 萃取 (80 mL × 3), 有机相用 50 mL 水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 10:1), 得 7-(3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)氮杂环丁-1-基)-2-氮杂螺[3.5]壬-2-甲酸叔丁酯 (54a) (1.2 g, 收率: 80%)。

LCMS m/z = 665.3 $[M+1]^+$ 。

第二步: 1-(1-(1-(2-(氮杂螺[3.5]壬-7-基)氮杂环丁-3-基)哌啶-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺)盐酸盐 (54b)

1-(1-(1-(2-azaspiro[3.5]nonan-7-yl)azetidin-3-yl)piperidin-4-yl)-3-(4-phenoxy-phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amine hydrochloride



将 7-(3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)氮杂环丁-1-基)-2-氮杂螺[3.5]壬-2-甲酸叔丁酯 (54a) (300 mg, 0.45 mmol) 溶解在 5 mL 甲醇中, 加入 10 mL 2 mol/L 盐酸乙酸乙酯溶液, 室温搅拌 4 h。将反应体系直接减压浓缩, 得粗品 1-(1-(1-(2-(氮杂螺[3.5]壬-7-基)氮杂环丁-3-基)哌啶-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并

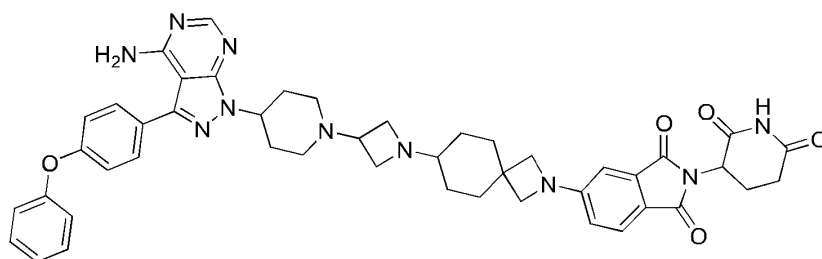
20

[3,4-d]嘧啶-4-胺盐酸盐 (54b) (0.35 g)。

LCMS $m/z = 565.4 [M+1]^+$ 。

第三步：5-(7-(3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)氮杂环丁-1-基)-2-氮杂螺[3.5]壬-2-基)-2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 54)

5-(7-(3-(4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl)azetidin-1-yl)-2-azaspiro[3.5]nonan-2-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione



将上述粗品 1-(1-(1-(2-(氮杂螺[3.5]壬-7-基)氮杂环丁-3-基)哌啶-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺盐酸盐 (54b) (0.35 g) 溶于 25 mL DMSO 中，加入固体碳酸氢钠 (152 mg, 1.81 mmol)，室温搅拌 10 min，加入 1.5 mL DIPEA 和 2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮 (合成方法见 WO2017197056) (186 mg, 0.67 mmol)，于 80°C 搅拌反应 5 h。将反应液冷却至室温，加入 50 mL 水，过滤，收集固体，用水洗涤，固体用 50 mL 二氯甲烷溶解，无水硫酸钠干燥，减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 15:1)，得 5-(7-(3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)氮杂环丁-1-基)-2-氮杂螺[3.5]壬-2-基)-2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 54) (95 mg，从化合物 54a 算两步收率：26%)。

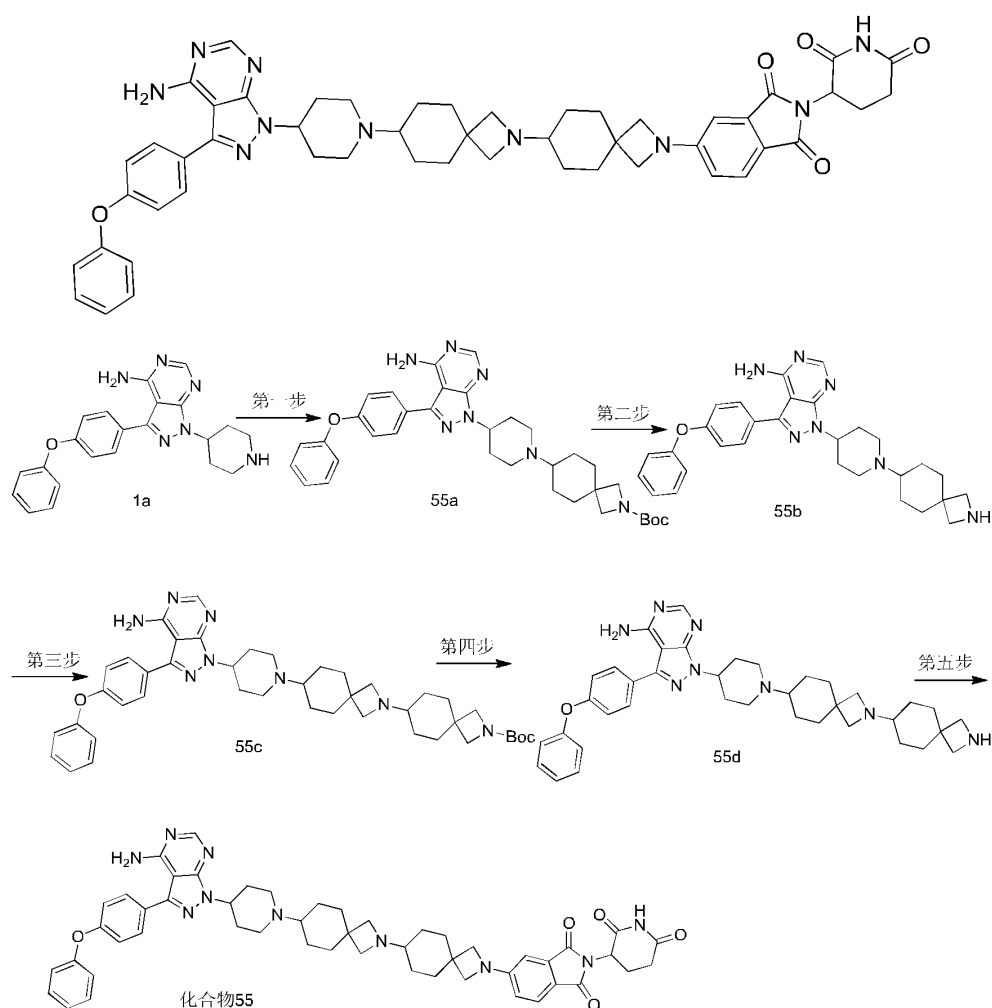
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.23 (br.s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.68 – 7.59 (m, 3H), 7.43 – 7.35 (m, 2H), 7.21 – 7.11 (m, 3H), 7.11 – 7.05 (m, 2H), 6.76 (d, 1H), 6.49 (dd, 1H), 5.64 (br.s, 2H), 4.93 (dd, 1H), 4.84 – 4.72 (m, 1H), 3.78 – 3.56 (m, 6H), 3.15 – 2.65 (m, 8H), 2.49 – 2.36 (m, 2H), 2.16 – 1.94 (m, 8H), 1.81 – 1.72 (m, 2H), 1.59 – 1.49 (m, 2H), 1.26 – 1.16 (m, 2H)。

LCMS $m/z = 821.4 [M+1]^+$ 。

实施例 55:

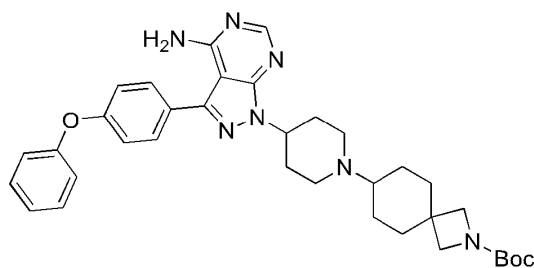
5-(7-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-2,2'-二氮杂 [2,7'-双螺[3.5]壬]-2'-基)-2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 55)

5-(7-(4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl)-2,2'-diazaspiro[3.5]nonan-2'-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione



第一步: 7-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-2-氮杂螺[3.5]壬-2-甲酸叔丁酯 (55a)

- 5 tert-butyl 7-(4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl)-2-azaspiro[3.5]nonane-2-carboxylate



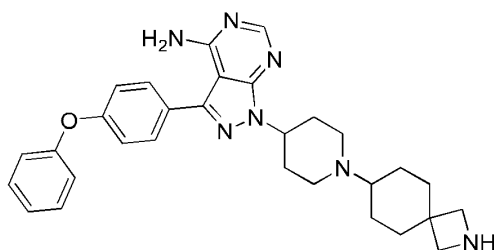
将 3-(4-苯氧基苯基)-1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (1a) (合成方法见 *J. Med. Chem.* 2015, 58, 9625-9638) (1.0 g, 2.59 mmol) 溶于 35 mL DCE 中, 加入 7-氧代-2-

氮杂螺[3.5]壬-2-甲酸叔丁酯 (0.93 g, 3.89 mmol), 室温搅拌 10 min 后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (1.37 g, 6.46 mmol), 室温搅拌 16 h。向反应液中缓慢加入 30 mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 用 DCM 萃取 (30 mL $\times$ 3), 有机相用 50 mL 水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 20:1), 得 7-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-2-氮杂螺[3.5]壬-2-甲酸叔丁酯 (55a) (1.4 g, 收率: 89%)。

LCMS m/z = 610.4 $[M+1]^+$ 。

第二步: 1-(1-(2-氮杂螺[3.5]壬-7-基)哌啶-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺盐酸盐 (55b)

10 1-(1-(2-azaspiro[3.5]nonan-7-yl)piperidin-4-yl)-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amine hydrochloride

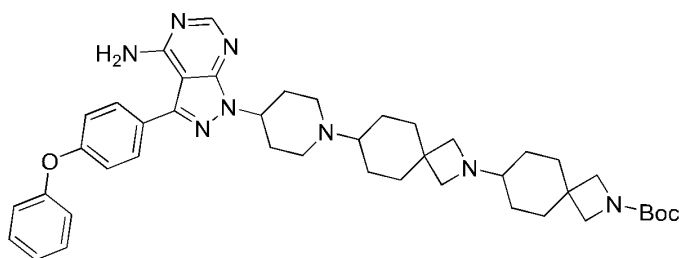


将 7-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-2-氮杂螺[3.5]壬-2-甲酸叔丁酯 (55a) (1.4 g, 2.30 mmol) 溶解到 5 mL 甲醇中, 加入 25 mL 2 mol/L 盐酸乙酸乙酯溶液, 室温搅拌 4 h。反应完后将体系直接减压浓缩, 得粗品 1-(1-(2-氮杂螺[3.5]壬-7-基)哌啶-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺盐酸盐 (55b) (1.5 g)。

LCMS m/z = 510.3 $[M+1]^+$ 。

第三步: 7-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-2,2'-二氮杂[2,7'-双螺[3.5]壬烷]-2'-甲酸叔丁酯 (55c)

tert-butyl 7-(4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl)-2,2'-diazaspiro[3.5]nonane-2'-carboxylate

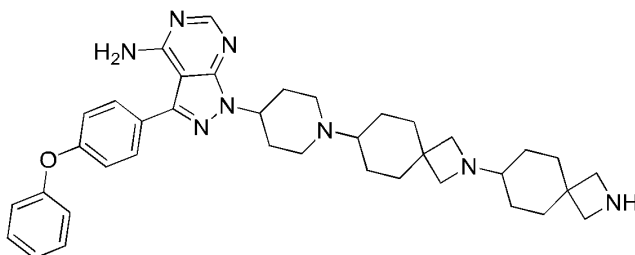


将上述粗品 1-(1-(2-氮杂螺[3.5]壬-7-基)哌啶-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺盐酸盐 (55b) (0.8 g) 溶于 40 mL DCE 中, 加入固体碳酸氢钠 (330 mg, 3.93 mmol), 室温搅拌 20 min, 加入 7-氧代-2-氮杂螺[3.5]壬-2-甲酸叔丁酯 (0.47 g, 1.96 mmol), 室温搅拌 10 min 后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (0.70 g, 3.30 mmol), 室温搅拌 16 h。向反应体系中缓慢加入 60 mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 用 DCM 萃取 (80 mL × 3), 有机相用 50 mL 水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 10:1), 得 7-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-2,2'-二氮杂[2,7'-双螺[3.5]壬烷]-2'-甲酸叔丁酯 (55c) (0.70 g, 从化合物 55a 算两步收率: 78%)。

LCMS $m/z = 733.3 [M+1]^+$ 。

第四步: 1-(1-(2,2'-二氮杂[2,7'-双螺[3.5]壬-7-基]哌啶-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺盐酸盐 (55d)

1-(1-(2,2'-diaza[2,7'-bispiro[3.5]nonan]-7-yl)piperidin-4-yl)-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amine hydrochloride

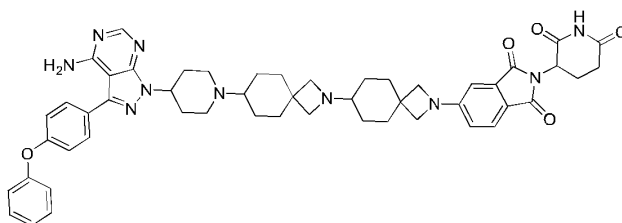


将 7-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-2,2'-二氮杂[2,7'-双螺[3.5]壬烷]-2'-甲酸叔丁酯 (55c) (300 mg, 0.41 mmol) 溶解在 5 mL 甲醇中, 加入 15 mL 2 mol/L 盐酸乙酸乙酯溶液, 室温搅拌 4 h。将反应体系直接减压浓缩, 即得粗品 1-(1-(2,2'-二氮杂[2,7'-双螺[3.5]壬-7-基]哌啶-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺盐酸盐 (55d) (0.32 g)。

LCMS $m/z = 633.5 [M+1]^+$ 。

第五步: 5-(7-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-2,2'-二氮杂[2,7'-双螺[3.5]壬]-2'-基)-2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 55)

5-(7-(4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl)-2,2'-diaza[2,7'-bispiro[3.5]nonan]-2'-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione



将上述粗品 1-(1-(2,2'-二氮杂[2,7'-双螺[3.5]壬-7-基]哌啶-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺)盐酸盐 (55d) (0.32 g) 溶于 25 mL DMSO 中, 加入固体碳酸氢钠 (138 mg, 1.64 mmol), 室温搅拌 10 min, 加入 1.5 mL DIPEA 和 2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮 (合成方法见 WO2017197056) (166 mg, 0.60 mmol), 于 80°C 搅拌反应 5 h。将反应液冷却至室温, 加入 50 mL 水, 过滤, 收集固体, 用水洗涤, 固体用 50 mL 二氯甲烷溶解, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 15:1), 得 5-(7-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-2,2'-二氮杂[2,7'-双螺[3.5]壬]-2'-基)-2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 55) (70 mg, 从化合物 55c 算两步收率: 19%)。

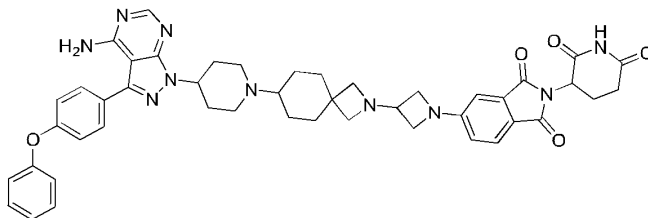
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.13 (br.s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.71 – 7.57 (m, 3H), 7.43 – 7.33 (m, 2H), 7.22 – 7.02 (m, 5H), 6.76 (d, 1H), 6.49 (dd, 1H), 5.62 (br.s, 2H), 4.97 – 4.88 (m, 1H), 4.83 – 4.68 (m, 1H), 3.76 – 3.60 (m, 4H), 3.40 – 2.60 (m, 9H), 2.50 – 2.26 (m, 5H), 2.19 – 1.92 (m, 8H), 1.88 – 1.70 (m, 4H), 1.58 – 1.41 (m, 4H), 1.35 – 1.23 (m, 4H)。

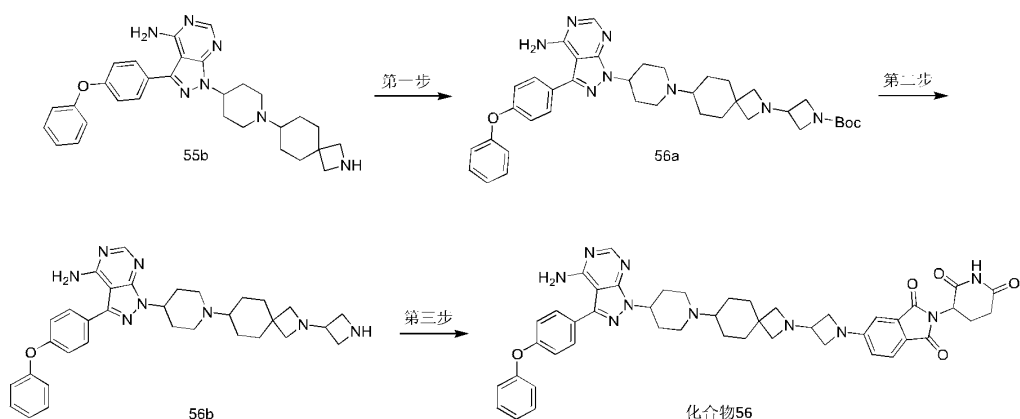
LCMS m/z = 889.4 $[\text{M}+1]^+$ 。

实施例 56:

5-(3-(7-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-2-氮杂螺[3.5]壬-2-基)氮杂环丁-1-基)-2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 56)

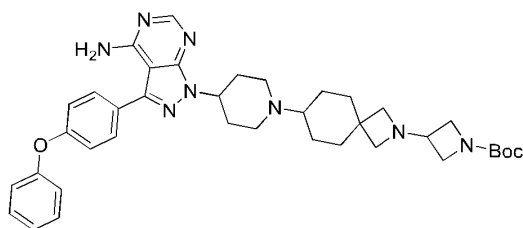
5-(3-(7-(4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl)-2-azaspiro[3.5]nonan-2-yl)azetidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione





第一步：3-(7-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-2-氮杂螺[3.5]壬-2-基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (56a)

tert-butyl 3-(7-(4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl)-2-azaspiro[3.5]nonan-2-yl)azetidine-1-carboxylate

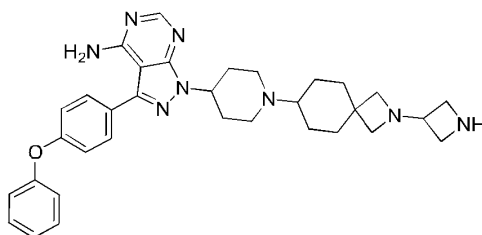


将 1-(1-(2-氮杂螺[3.5]壬-7-基)哌啶-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺盐酸盐 (55b) (0.6 g) 溶于 40 mL DCE 中，加入固体碳酸氢钠 (247 mg, 2.94 mmol)，室温搅拌 20 min，加入 3-氧代氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (337 mg, 1.97 mmol)，室温搅拌 10 min 后，加入三乙酰氧基硼氢化钠 (0.52 g, 2.45 mmol)，室温搅拌 16 h。向反应体系中缓慢加入 60 mL 饱和碳酸氢钠水溶液，用 DCM 萃取 (80 mL × 3)，有机相用 50 mL 水洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 10:1)，得 3-(7-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-2-氮杂螺[3.5]壬-2-基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (56a) (0.44 g，从化合物 55a 算两步收率：72%)。

LCMS $m/z = 665.4 [M+1]^+$ 。

第二步：1-(1-(2-(氮杂环丁-3-基)-2-氮杂螺[3.5]壬-7-基)哌啶-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺盐酸盐 (56b)

1-(1-(2-(azetidin-3-yl)-2-azaspiro[3.5]nonan-7-yl)piperidin-4-yl)-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amine hydrochloride

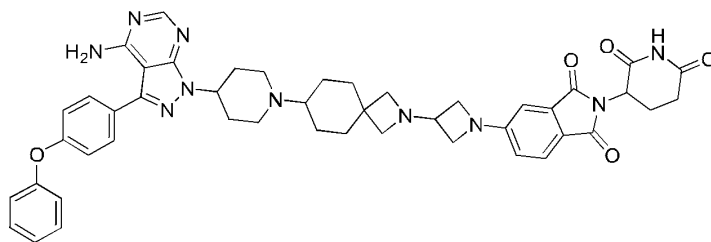


将 3-(7-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-2-氮杂螺[3.5]壬-2-基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (56a) (250 mg, 0.38 mmol) 溶解在 5 mL 甲醇中, 加入 15 mL 2 mol/L 盐酸乙酸乙酯溶液, 室温搅拌 4 h。将反应体系直接减压浓缩, 即得粗品 1-(1-(2-(氮杂环丁-3-基)-2-氮杂螺[3.5]壬-7-基)哌啶-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺盐酸盐 (56b) (0.28 g)。

LCMS $m/z = 565.1 [M+1]^+$ 。

第五步: 5-(3-(7-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-2-氮杂螺[3.5]壬-2-基)氮杂环丁-1-基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 56)

5-(3-(7-(4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl)-2-azaspiro[3.5]nonan-2-yl)azetidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione



将 1-(1-(2-(氮杂环丁-3-基)-2-氮杂螺[3.5]壬-7-基)哌啶-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺盐酸盐 (56b) (0.28 g) 溶于 15 mL DMSO 中, 加入固体碳酸氢钠 (127 mg, 1.51 mmol), 室温搅拌 10 min, 加入 1.5 mL DIPEA 和 2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮 (合成方法见 WO2017197056) (157 mg, 0.57 mmol), 于 80°C 搅拌反应 5 h。将反应液冷却至室温, 加入 50 mL 水, 过滤, 收集固体, 用水洗涤, 固体用 50 mL 二氯甲烷溶解, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 15:1), 得 5-(3-(7-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-2-氮杂螺[3.5]壬-2-基)氮杂环丁-1-基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 56) (110 mg, 从化合物 56a 算两步收率: 35%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.64 (br.s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.68 – 7.59 (m, 3H), 7.42 –

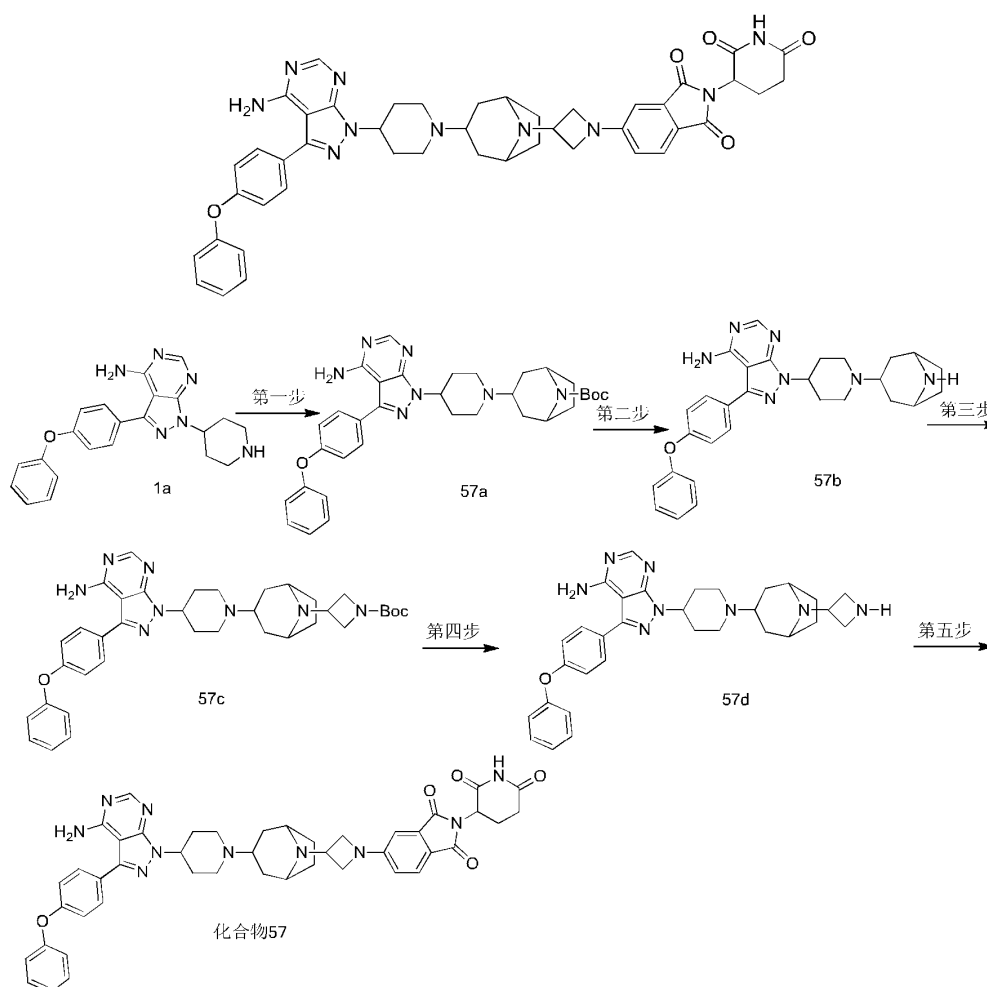
7.34 (m, 2H), 7.20 – 7.10 (m, 3H), 7.10 – 7.04 (m, 2H), 6.77 (d, 1H), 6.50 (dd, 1H), 5.75 (br.s, 2H), 4.92 (dd, 1H), 4.85 – 4.68 (m, 1H), 4.07 – 3.96 (m, 2H), 3.88 – 3.78 (m, 2H), 3.72 – 3.62 (m, 1H), 3.20 – 2.96 (m, 6H), 2.92 – 2.65 (m, 3H), 2.58 – 2.28 (m, 5H), 2.17 – 2.07 (m, 2H), 2.07 – 2.03 (m, 2H), 2.03 – 1.97 (m, 1H), 1.91 – 1.81 (m, 2H), 1.53 – 1.42 (m, 2H), 1.39 – 1.30 (m, 2H)。

LCMS $m/z = 821.2 [M+1]^+$ 。

实施例 57:

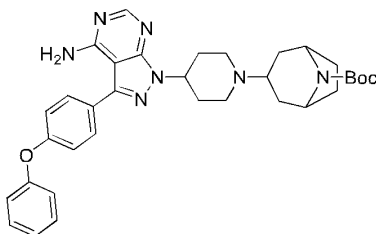
5-(3-(3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)氮杂环丁-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 57)

5-(3-(3-(4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)azetidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione



第一步: 3-(4-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-甲酸叔丁酯 (57a)

tert-butyl 3-(4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate



5

将 3-(4-苯氧基苯基)-1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (1a) (合成方法见 *J. Med. Chem.* 2015, 58, 9625-9638) (5.0 g, 12.94 mmol) 溶于 85 mL DCE 中, 加入 3-氧代-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯 (5.82 g, 25.83 mmol), 于 55°C 搅拌反应 2 h 后, 冷却至室温, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (8.23 g, 38.83 mmol), 室温搅拌 16 h。向反应液中缓慢加入 100 mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 用 DCM 萃取 (120 mL × 3), 有机相用 150 mL 水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 20:1), 得 3-(4-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-甲酸叔丁酯 (57a) (0.4 g, 收率: 5%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (s, 1H), 7.68 – 7.61 (m, 2H), 7.42 – 7.35 (m, 2H), 7.21 – 7.05 (m, 5H), 5.53 (br.s, 2H), 4.85 – 4.65 (m, 1H), 4.40 – 4.15 (m, 2H), 3.18 – 2.99 (m, 2H), 2.98 – 2.82 (m, 1H), 2.48 – 2.30 (m, 4H), 2.11 – 1.91 (m, 4H), 1.83 – 1.59 (m, 6H), 1.47 (s, 9H)。

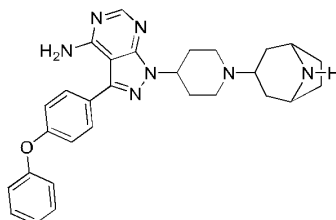
15

LCMS m/z = 596.4 [M+1]⁺。

第二步: 1-(1-(8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺盐酸盐 (57b)

20

1-(1-(8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)piperidin-4-yl)-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amine hydrochloride



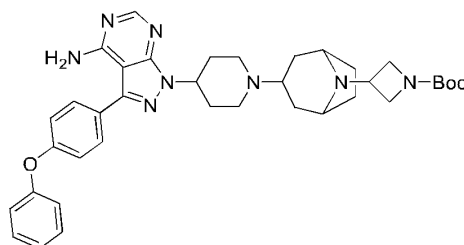
将 3-(4-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-8-氮杂双

环[3.2.1]辛-8-甲酸叔丁酯 (57a) (0.38 g, 0.64 mmol) 溶解到 5 mL 甲醇中, 加入 25 mL 2 mol/L 盐酸乙酸乙酯溶液, 室温搅拌 4 h。反应完后将体系直接减压浓缩, 即得粗品 1-(1-(8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺盐酸盐 (57b) (0.4 g)。

5 LCMS $m/z = 496.3 [M+1]^+$ 。

第三步: 3-(3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (57c)

tert-butyl 3-(3-(4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)azetidine-1-carboxylate



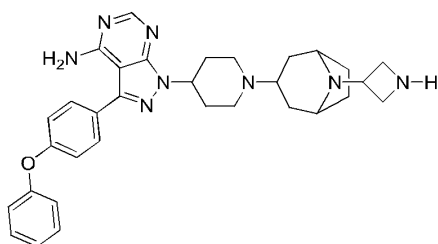
10

将上述粗品 1-(1-(8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺盐酸盐 (57b) (0.17 g) 溶于 20 mL DCE 中, 加入固体碳酸氢钠 (96 mg, 1.14 mmol), 室温搅拌 20 min, 加入 N-Boc-氮杂环丁酮 (96 mg, 0.56 mmol), 室温搅拌 10 min 后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (0.18 g, 0.85 mmol), 室温搅拌 16 h。向反应体系
15 中缓慢加入 20 mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 用 DCM 萃取 (50 mL $\times$ 3), 有机相用 50 mL 水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 10:1), 得 3-(3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (57c) (0.16 g, 从化合物 57a 算两步收率: 90%)。

20 LCMS $m/z = 651.4 [M+1]^+$ 。

第四步: 1-(1-(8-(氮杂环丁-3-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺盐酸盐 (57d)

1-(1-(8-(azetidin-3-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)piperidin-4-yl)-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amine hydrochloride

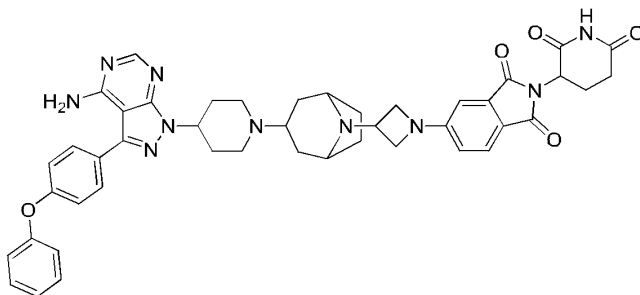


将 3-(3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-8-氮杂双
 环[3.2.1]辛-8-基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (57c) (150 mg, 0.23 mmol) 溶解在 5 mL 甲醇中,
 加入 15 mL 2 mol/L 盐酸乙酸乙酯溶液, 室温搅拌 4 h。将反应体系直接减压浓缩, 即得
 粗品 1-(1-(8-(氮杂环丁-3-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-
 吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺盐酸盐 (57d) (0.16 g)。

LCMS $m/z = 551.3 [M+1]^+$ 。

第五步: 5-(3-(3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)氮杂环丁-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮
 (化合物 57)

5-(3-(3-(4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)azetidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindolin-1,3-dione



将上述粗品 1-(1-(8-(氮杂环丁-3-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-3-(4-苯氧基
 苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺盐酸盐 (57d) (0.16 g) 溶于 10 mL DMSO 中, 加入固
 体碳酸氢钠 (78 mg, 0.93 mmol), 室温搅拌 10 min, 加入 1.0 mL DIPEA 和 2-(2,6-二氧代
 哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮 (合成方法见 WO2017197056) (95 mg, 0.34 mmol), 于
 80℃搅拌反应 5 h。将反应液冷却至室温, 加入 50 mL 水, 过滤, 收集固体, 用水洗涤,
 固体用 50 mL 二氯甲烷溶解, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯
 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 15:1), 得 5-(3-(3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧
 啶-1-基)哌啶-1-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)氮杂环丁-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异

吡啶-1,3-二酮 (化合物 57) (80 mg, 从化合物 57c 算两步收率: 43%)。

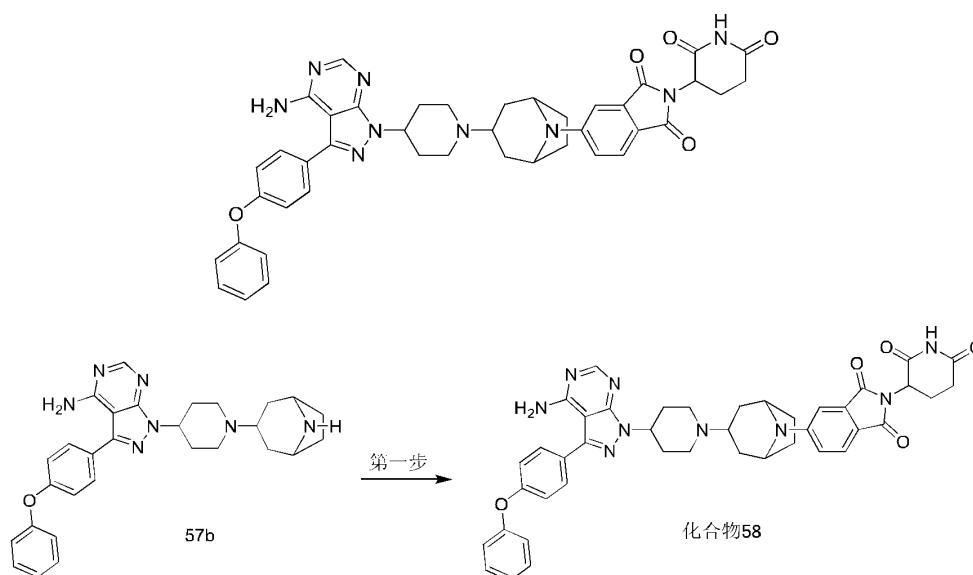
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.30 (br.s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.68 – 7.59 (m, 3H), 7.43 – 7.34 (m, 2H), 7.21 – 7.03 (m, 5H), 6.77 (d, 1H), 6.50 (dd, 1H), 5.68 (br.s, 2H), 4.92 (dd, 1H), 4.83 – 4.67 (m, 1H), 4.18 – 4.04 (m, 2H), 3.86 – 3.77 (m, 2H), 3.76 – 3.62 (m, 1H), 3.36 – 3.26 (m, 2H), 3.22 – 3.03 (m, 2H), 2.93 – 2.65 (m, 4H), 2.51 – 2.27 (m, 4H), 2.17 – 1.92 (m, 5H), 1.84 – 1.60 (m, 6H)。

LCMS m/z = 807.1 $[\text{M}+1]^+$ 。

实施例 58:

5-(3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吡啶-1,3-二酮 (化合物 58)

5-(3-(4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione



将上述粗品 1-(1-(8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺盐酸盐 (57b) (0.2 g) 溶于 10 mL DMSO 中, 加入固体碳酸氢钠 (113 mg, 1.35 mmol), 室温搅拌 10 min, 加入 1.0 mL DIPEA 和 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吡啶-1,3-二酮 (合成方法见 WO2017197056) (139 mg, 0.50 mmol), 于 80°C 搅拌反应 5 h。将反应液冷却至室温, 加入 20 mL 水, 过滤, 收集固体, 用水洗涤, 固体用 50 mL 二氯甲烷溶解, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 15:1), 得 5-(3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吡啶-1,3-二酮 (化合物 58)

(110 mg, 从化合物 57a 算两步收率: 46%)。

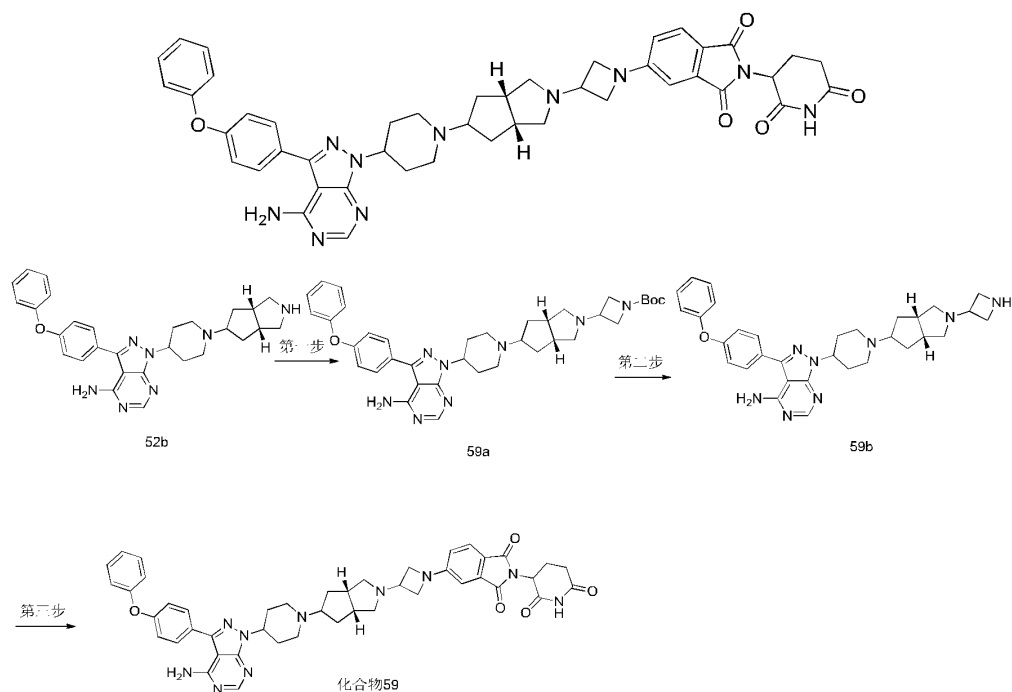
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.06 (br.s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.70 – 7.64 (m, 1H), 7.64 – 7.58 (m, 2H), 7.41 – 7.33 (m, 2H), 7.19 – 7.03 (m, 6H), 6.92 (dd, 1H), 5.64 (br.s, 2H), 4.97 – 4.89 (m, 1H), 4.77 – 4.64 (m, 1H), 4.47 – 4.39 (m, 2H), 3.10 – 2.65 (m, 6H), 2.42 – 2.24 (m, 4H), 2.18 – 2.08 (m, 3H), 2.04 – 1.94 (m, 2H), 1.92 – 1.82 (m, 2H), 1.82 – 1.74 (m, 4H)。

LCMS m/z = 752.3 $[\text{M}+1]^+$ 。

实施例 59:

5-(3-((3aR,6aS)-5-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-氮杂环丁-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 59)

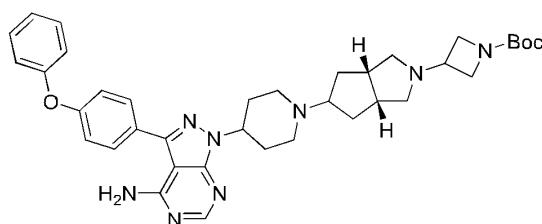
5-(3-((3aR,6aS)-5-(4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl)hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)azetidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione



15

第一步: 3-((3aR,6aS)-5-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (59a)

tert-butyl 3-((3aR,6aS)-5-(4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl)hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)azetidine-1-carboxylate

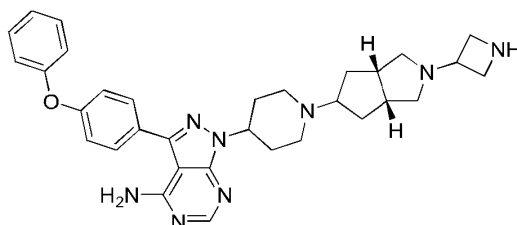


将上述粗品 1-(1-((3aR,6aS)-八氢环戊[c]吡咯-5-基)哌啶-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺三氟乙酸盐 (52b) (270 mg) 溶于 6 mL DCE 中, 室温下依次加入 1-Boc-3-氮杂环丁酮 (188 mg, 1.10 mmol)、冰乙酸 (0.08 mL) 和无水硫酸钠 (400 mg), 5 搅拌 30 min 后加入三乙酰氧基硼氢化钠 (400 mg, 1.89 mmol), 室温搅拌 16 h。向反应液中加入 50 mL 水, 用 2 mol/L 氢氧化钠水溶液调水相 pH 为 10, 用二氯甲烷萃取 (30 mL $\times$ 3), 合并有机相, 有机相用水洗涤 (20 mL $\times$ 2), 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 10:1-8:1), 得到 3-((3aR,6aS)-5-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (59a) (265 mg, 从化合物 52a 算两步产率: 96%)。 10

LCMS m/z = 651.4 $[M+1]^+$ 。

第二步: 1-(1-((3aR,6aS)-2-(氮杂环丁-3-基)六氢环戊[c]吡咯-5-基)哌啶-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (59b)

1-(1-((3aR,6aS)-2-(azetidin-3-yl)octahydrocyclopenta[c]pyrrol-5-yl)piperidin-4-yl)-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amine 15



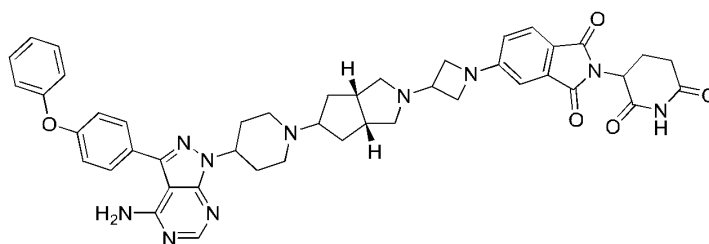
将 3-((3aR,6aS)-5-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (59a) (210 mg, 0.32 mmol) 溶于 2 mL 二氯甲烷中, 加入 1 mL 三氟乙酸, 室温反应 2.5 h。将反应液用 2 mol/L 氢氧化钠水溶液调 pH 至 10, 水相用二氯甲烷萃取 (10 mL $\times$ 3), 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到粗品 1-(1-((3aR,6aS)-2-(氮杂环丁-3-基)六氢环戊[c]吡咯-5-基)哌啶-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (59b) (165 mg)。 20

LCMS m/z = 551.4 $[M+1]^+$ 。

第三步: 5-(3-((3aR,6aS)-5-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)

哌啶-1-基)六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-氮杂环丁-1-基)-2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 59)

5-((3aR,6aS)-5-(4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl)hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)azetidin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione



将上述粗品 1-(1-((3aR,6aS)-2-(氮杂环丁-3-基)六氢环戊[c]吡咯-5-基)哌啶-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (59b) (165 mg) 溶于 5 mL DMSO 中, 室温下加入 2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮 (合成方法见 WO2017197056) (82 mg, 0.30 mmol) 和二异丙基乙基胺 (194 mg, 1.50 mmol), 升温至 80°C 反应 4 h。将反应液冷却至室温后倒入 20 mL 水中, 水相用二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 10:1 的混合溶剂萃取 (30 mL × 3), 合并有机相, 有机相用 50 mL 水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后, 粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 15:1-8:1), 得到 5-((3aR,6aS)-5-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-氮杂环丁-1-基)-2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 59) (108 mg, 从化合物 59a 算两步产率: 42%)。

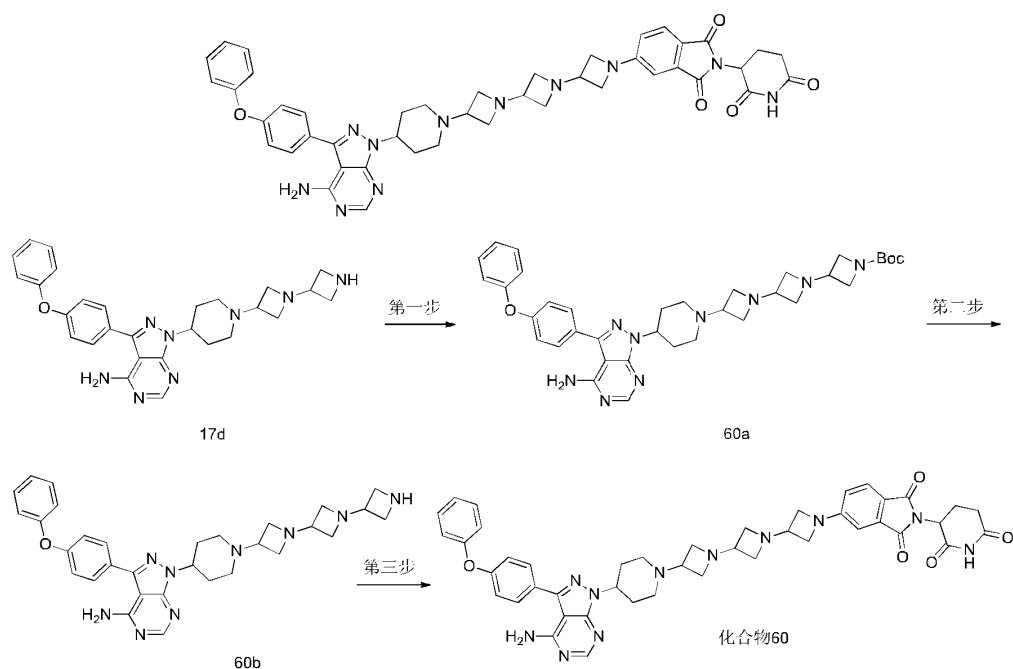
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.68 – 7.58 (m, 3H), 7.43 – 7.33 (m, 2H), 7.22 – 7.02 (m, 5H), 6.77 (d, 1H), 6.50 (dd, 1H), 5.43 (br.s, 2H), 4.93 (dd, 1H), 4.82 – 4.68 (m, 1H), 4.11 – 4.03 (m, 2H), 3.94 – 3.83 (m, 2H), 3.51 – 3.42 (m, 1H), 3.23 – 3.11 (m, 2H), 2.94 – 2.63 (m, 4H), 2.62 – 2.30 (m, 8H), 2.28 – 2.16 (m, 3H), 2.16 – 2.08 (m, 1H), 2.06 – 1.95 (m, 2H), 1.44 – 1.22 (m, 3H)。

LCMS m/z = 807.4 [M+1]⁺。

实施例 60:

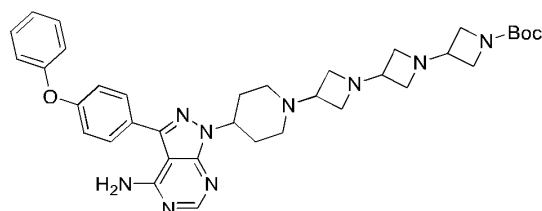
5-(3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-[1,3':1',3"-联三氮杂环丁]-1"-基)-2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 60)

5-(3-(4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl)-[1,3':1',3"-terazetidin]-1"-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione



第一步：3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-[1,3':1',3''-联三氮杂环丁烷]-1''-甲酸叔丁酯 (60a)

- 5 tert-butyl 3-(4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl)-[1,3':1',3''-terazetidine]-1''-carboxylate

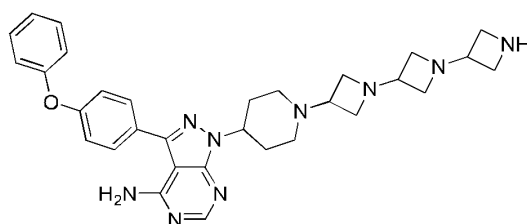


- 将 1-[1-[1-(氮杂环丁-3-基)氮杂环丁-3-基]-4-哌啶基]-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (17d) (496 mg, 1.00 mmol) 溶于 10 mL DCE 中，室温下依次加入 1-Boc-3-氮杂环丁酮 (342 mg, 2.00 mmol)、冰乙酸 (0.15 mL) 和无水硫酸钠(800 mg)，室温搅拌 30 min
- 10 后，加入三乙酰氧基硼氢化钠 (726 mg, 3.43 mmol)，室温搅拌 16 h。向反应液中加入 50 mL 水，用 2 N 氢氧化钠水溶液调水相 pH 为 10，用二氯甲烷萃取 (30 mL × 3)，合并有机相，有机相用水洗涤 (20 mL × 2)，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 10:1-8:1)，得到 3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并
- 15 [3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-[1,3':1',3''-联三氮杂环丁烷]-1''-甲酸叔丁酯 (60a) (521 mg，产率：80%)。

LCMS $m/z = 652.5 [M+1]^+$ 。

第二步：1-(1-([1,3':1',3"-联三氮杂环丁]-3-基)哌啶-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (60b)

5 1-(1-([1,3':1',3"-terazetidin]-3-yl)piperidin-4-yl)-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amine

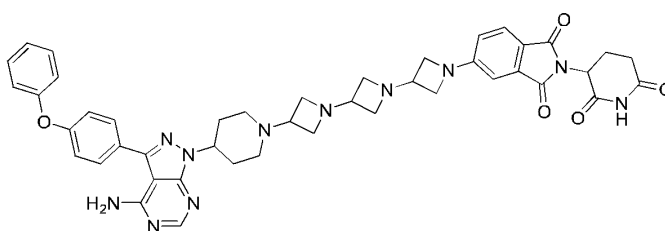


将 3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-[1,3':1',3"-联三氮杂环丁]-1"-甲酸叔丁酯 (60a) (143 mg, 0.22 mmol) 溶于 4 mL 二氯甲烷中，加入 2 mL 三氟乙酸，室温反应 1.5 h。将反应液用 2 mol/L 氢氧化钠水溶液调 pH 至 10，水相用 10 二氯甲烷萃取 (10 mL $\times$ 3)，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，减压浓缩，得到粗品 1-(1-([1,3':1',3"-联三氮杂环丁]-3-基)哌啶-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (60b) (113 mg)。

LCMS $m/z = 552.4 [M+1]^+$ 。

15 第三步：5-(3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-[1,3':1',3"-联三氮杂环丁]-1"-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 60)

5-(3-(4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl)-[1,3':1',3"-terazetidin]-1"-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione



20 将上述粗品 1-(1-([1,3':1',3"-联三氮杂环丁]-3-基)哌啶-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (60b) (113 mg) 溶于 5 mL DMSO 中，室温下加入 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮 (合成方法见 WO2017197056) (55 mg, 0.20 mmol) 和二异丙基乙基胺 (129 mg, 1.00 mmol)，升温至 80°C 反应 3.5 h。将反应液冷却至室温后倒入 20 mL 水中，水相用二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 10:1 的混合溶剂萃取 (30 mL $\times$ 3)，合并有机

相, 有机相用 40 mL 水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后, 粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 15:1-8:1), 得到 5-(3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-[1,3':1',3"-联三氮杂环丁]-1"-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 60) (99 mg, 从化合物 60a 算两步产率: 56 %)。

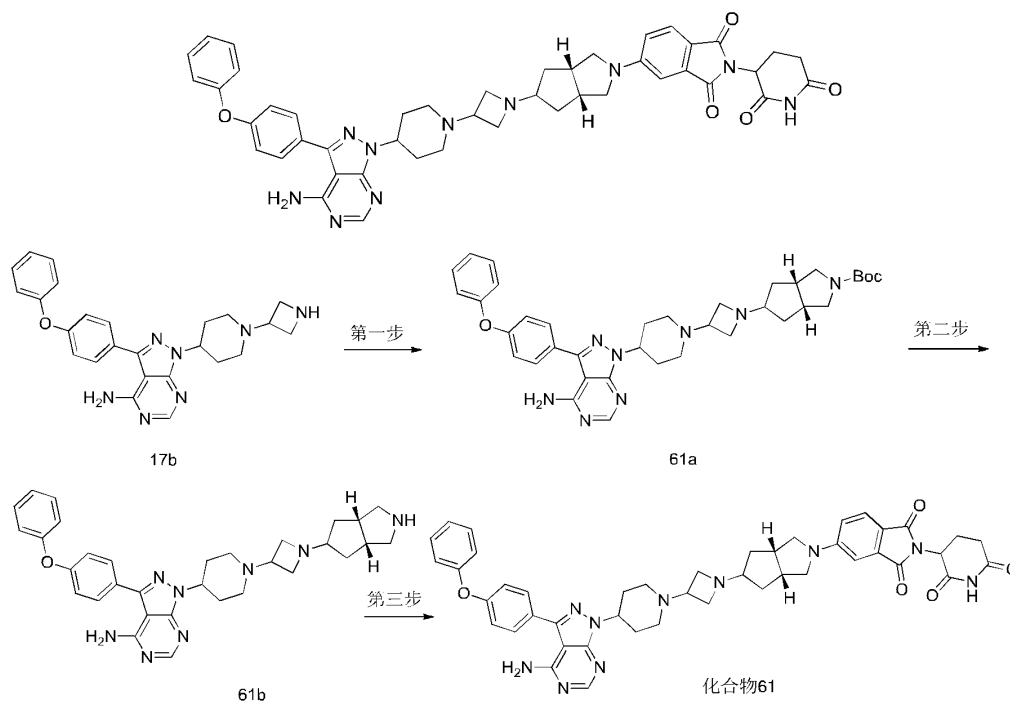
5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.37 (s, 1H), 7.68 – 7.59 (m, 3H), 7.43 – 7.35 (m, 2H), 7.21 – 7.11 (m, 3H), 7.11 – 7.05 (m, 2H), 6.76 (d, 1H), 6.49 (dd, 1H), 5.72 (br.s, 2H), 4.96 – 4.87 (m, 1H), 4.84 – 4.70 (m, 1H), 4.08 – 3.96 (m, 2H), 3.88 – 3.78 (m, 2H), 3.69 – 3.60 (m, 1H), 3.60 – 3.51 (m, 2H), 3.44 – 3.32 (m, 3H), 3.18 – 2.96 (m, 5H), 2.96 – 2.64 (m, 5H), 2.50 – 2.33 (m, 2H), 2.16 – 1.97 (m, 5H)。

10 LCMS m/z = 808.4 $[\text{M}+1]^+$ 。

实施例 61:

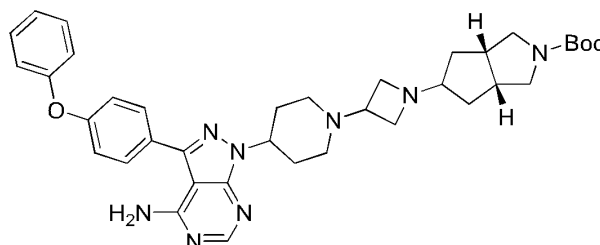
5-((3aR,6aS)-5-(3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)氮杂环丁-1-基)六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-基)-2-(2,6-二氧哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 61)

15 5-((3aR,6aS)-5-(3-(4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl)azetidin-1-yl)hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione



第一步: (3aR,6aS)-5-(3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)氮杂环丁-1-基)六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-甲酸叔丁酯 (61a)

tert-butyl (3aR,6aS)-5-(3-(4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl)azetidin-1-yl)hexahydrocyclopenta[c]pyrrole-2(1H)-carboxylate



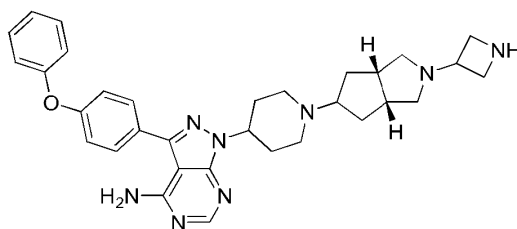
5

将 1-[1-(氮杂环丁-3-基)-4-哌啶基]-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (17b) (650 mg, 1.47 mmol) 溶于 12 mL DCE 中, 室温下依次加入 (3aR,6aS)-5-氧代六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-甲酸叔丁酯 (451 mg, 2.00 mmol)、冰乙酸 (0.14 mL) 和无水硫酸钠 (700 mg), 室温搅拌 30 min 后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (636 mg, 3.00 mmol), 室温搅拌 16 h。向反应液中加入 50 mL 水, 用 2 mol/L 氢氧化钠水溶液调水相 pH 至 10, 用二氯甲烷萃取 (30 mL × 3), 合并有机相, 有机相用水洗涤 (20 mL × 2), 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 10:1-8:1), 得到 (3aR,6aS)-5-(3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)氮杂环丁-1-基)六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-甲酸叔丁酯 (61a) (310 mg, 产率: 32%)。

LCMS $m/z = 651.4 [M+1]^+$ 。

第二步: 1-(1-((3aR,6aS)-2-(氮杂环丁-3-基)八氢环戊[c]吡咯-5-基)哌啶-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (61b)

1-(1-((3aR,6aS)-2-(azetidin-3-yl)octahydrocyclopenta[c]pyrrol-5-yl)piperidin-4-yl)-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amine



20

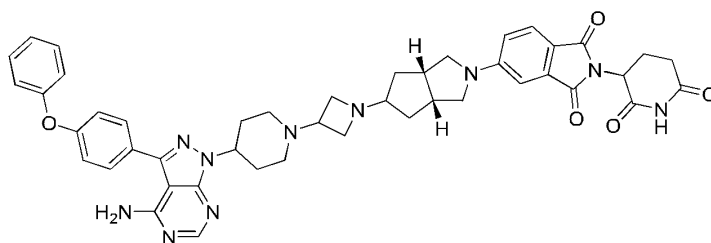
将 (3aR,6aS)-5-(3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)氮杂环丁-1-基)六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-甲酸叔丁酯 (61a) (310 mg, 0.48 mmol) 溶于 3 mL 二氯甲烷中, 加入 2 mL 三氟乙酸, 室温反应 2.5 h。将反应液用 2 mol/L 氢氧化钠水溶液

调 pH 至 10, 水相用二氯甲烷萃取 (10 mL × 3), 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 得到粗品 1-(1-((3aR,6aS)-2-(氮杂环丁-3-基)八氢环戊[c]吡咯-5-基)哌啶-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (61b) (255 mg)。

LCMS $m/z = 551.4 [M+1]^+$ 。

5 第三步: 5-((3aR,6aS)-5-(3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H 吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)氮杂环丁-1-基)六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-基)-2-(2,6-二氧哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 61)

5-((3aR,6aS)-5-(3-(4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl)azetidin-1-yl)hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione



将上述粗品 1-(1-((3aR,6aS)-2-(氮杂环丁-3-基)八氢环戊[c]吡咯-5-基)哌啶-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (61b) (200 mg) 溶于 8 mL DMSO 中, 室温下加入 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮 (合成方法见 WO2017197056) (99 mg, 15 0.36 mmol) 和二异丙基乙基胺 (233 mg, 1.80 mmol), 升温至 80°C 反应 4 h。将反应液冷却至室温后倒入 20 mL 水中, 水相用二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 10:1 的混合溶剂萃取 (30 mL × 3), 合并有机相, 有机相用 50 mL 水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后, 粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 15:1-8:1), 得到 5-((3aR,6aS)-5-(3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H 吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)氮杂环丁-1-基)六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-基)-2-(2,6-二氧哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 61) (148 mg, 从化合物 61a 20 算两步产率: 49%)。

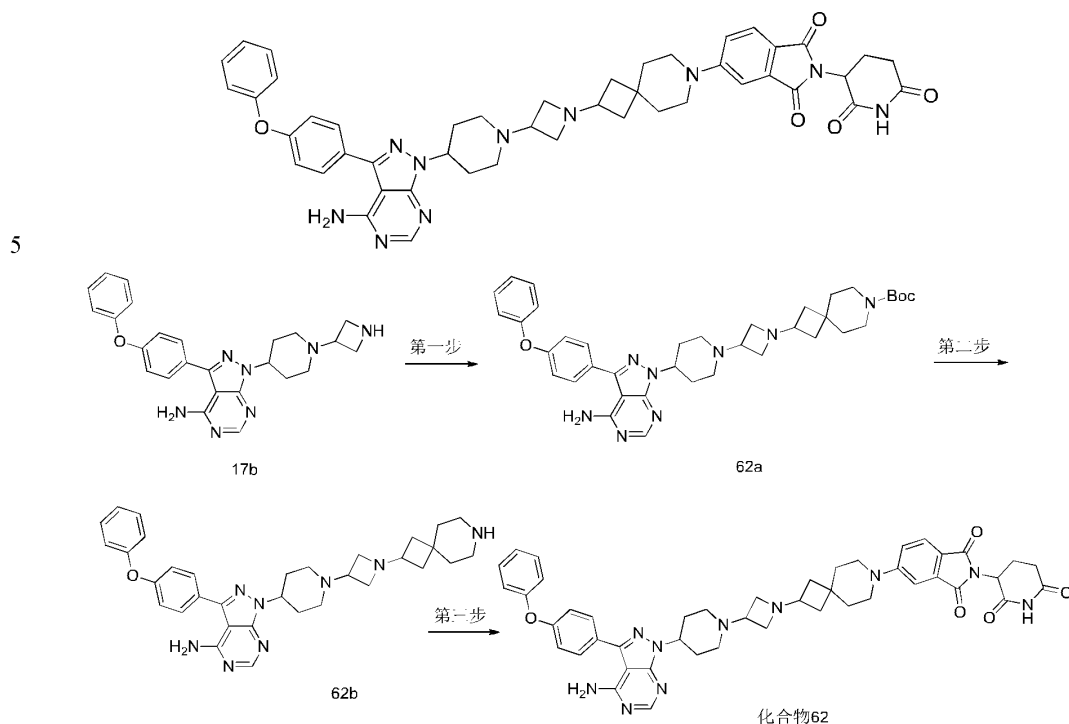
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.52 (br.s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.69 – 7.60 (m, 3H), 7.44 – 7.34 (m, 2H), 7.24 – 7.02 (m, 5H), 6.96 (d, 1H), 6.67 (dd, 1H), 5.48 (br.s, 2H), 4.92 (dd, 1H), 4.83 – 4.70 (m, 1H), 3.70 – 3.43 (m, 4H), 3.42 – 3.30 (m, 2H), 3.10 – 2.65 (m, 10H), 2.49 – 2.32 (m, 2H), 2.16 – 1.94 (m, 6H), 1.52 – 1.20 (m, 4H)。

LCMS $m/z = 807.4 [M+1]^+$ 。

实施例 62:

5-(2-(3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)氮杂环丁-1-基)-7-氮杂螺环[3.5]壬-7-基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 62)

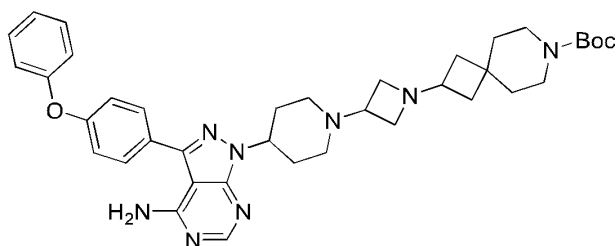
5-(2-(3-(4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl)azetidin-1-yl)-7-azaspiro[3.5]nonan-7-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione



第一步: 2-(3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)氮杂环丁-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯 (62a)

tert-butyl 2-(3-(4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl)azetidin-1-yl)-7-azaspiro[3.5]nonane-7-carboxylate

10



将 1-[1-(氮杂环丁-3-基)-4-哌啶基]-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (17b) (650 mg, 1.47 mmol) 溶于 12 mL DCE 中, 室温下依次加入 2-氧代-7-氮杂螺环[3.5]壬-7-甲酸叔丁酯 (479 mg, 2.00 mmol)、冰乙酸 (0.14 mL) 和无水硫酸钠 (700 mg), 室温搅拌 30 min 后加入三乙酰氧基硼氢化钠 (636 mg, 3.00 mmol), 室温搅拌 16 h。向反应液中加

15

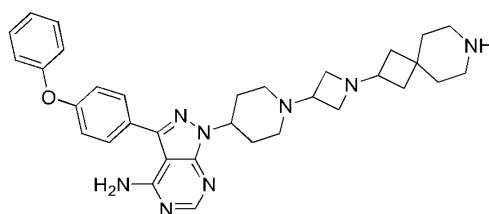
入 50 mL 水, 用 2 mol/L 氢氧化钠水溶液调水相 pH 至 10, 用二氯甲烷萃取 (30 mL × 3), 合并有机相, 有机相用水洗涤 (20 mL × 2), 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 10:1-8:1), 得到 2-(3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)氮杂环丁-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯 (62a) (404 mg, 产率: 41%)。

5 酯 (62a) (404 mg, 产率: 41%)。

LCMS $m/z = 665.4 [M+1]^+$ 。

第二步: 1-(1-(1-(7-氮杂螺[3.5]壬-2-基)氮杂环丁-3-基)哌啶-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (62b)

1-(1-(1-(7-azaspiro[3.5]nonan-2-yl)azetidin-3-yl)piperidin-4-yl)-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amine

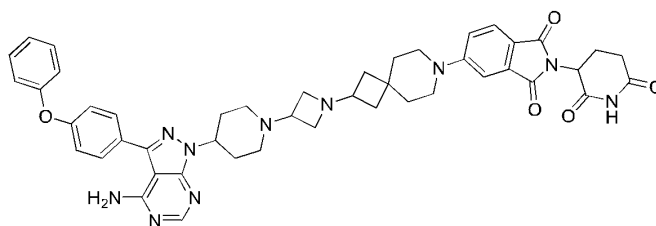


将 2-(3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)氮杂环丁-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯 (62a) (200 mg, 0.30 mmol) 溶于 2 mL 二氯甲烷中, 加入 1 mL 三氟乙酸, 室温反应 2 h。将反应液用 2 mol/L 氢氧化钠水溶液调 pH 至 10, 水相用二氯甲烷萃取 (10 mL × 3), 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到粗品 1-(1-(1-(7-氮杂螺[3.5]壬-2-基)氮杂环丁-3-基)哌啶-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (62b) (161 mg)。

LCMS $m/z = 565.4 [M+1]^+$ 。

第三步: 5-(2-(3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)氮杂环丁-1-基)-7-氮杂螺环[3.5]壬-7-基)-2-(2,6-二氧哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 62)

5-(2-(3-(4-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl)azetidin-1-yl)-7-azaspiro[3.5]nonan-7-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione



将上述粗品 1-(1-(1-(7-氮杂螺[3.5]壬-2-基)氮杂环丁-3-基)哌啶-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (62b) (161 mg) 溶于 6 mL DMSO 中, 室温下加入 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮 (合成方法见 WO2017197056) (80 mg, 0.29 mmol) 和二异丙基乙基胺 (188 mg, 1.45 mmol), 升温至 80℃ 反应 4 h。将反应液冷却至

5 室温后倒入 20 mL 水中, 水相用二氯甲烷/甲醇 (v/v)=10:1 的混合溶剂萃取 (30 mL × 3), 合并有机相, 有机相用 50 mL 水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后, 粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 15:1-8:1), 得到 5-(2-(3-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)氮杂环丁-1-基)-7-氮杂螺环[3.5]壬-7-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 62) (128 mg, 从化合物 62a 算两步产率: 52%)。

10 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.34 (br.s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.70 – 7.60 (m, 3H), 7.43 – 7.33 (m, 2H), 7.27 – 7.24 (m, 1H), 7.20 – 6.99 (m, 6H), 5.82 (br.s, 2H), 5.00 – 4.89 (m, 1H), 4.85 – 4.71 (m, 1H), 3.67 – 3.51 (m, 2H), 3.46 – 3.21 (m, 5H), 3.16 – 2.66 (m, 8H), 2.50 – 2.33 (m, 2H), 2.20 – 1.92 (m, 7H), 1.87 – 1.61 (m, 6H)。

LCMS m/z = 821.4 $[\text{M}+1]^+$ 。

15 测试例

1. 细胞增殖抑制实验

SU-DHL-4、Mino、SU-DHL-6 培养基为 RPMI1640+10%FBS, 培养于 37℃、5% CO_2 孵箱中。细胞铺板 96 孔板。其中 SU-DHL-4 细胞 20000 个/孔, Mino 和 SU-DHL-6 细胞 5000 个/孔, 每孔 90 μL 。每孔加入 10 μL 不同浓度的化合物。每个浓度设 3 复孔, 最后

20 一列为 DMSO 溶媒对照组, 在 37℃、5% CO_2 条件下继续培养 72 小时。72 小时后, 每孔加入 100 μL 检测试剂 (Cell Viability Assay, Promega, G7573), 混匀 2 分钟, 室温孵育 10 分钟, 用酶标仪 (PHERAstar FSX) 测定荧光信号值。使用 origin9.2 软件, 计算化合物抑制细胞增殖的 IC_{50} 值, 并根据式 (1) 计算在化合物最高浓度下的抑制率 Max inhi. %。

25 $\text{Max inhi. \%} = (1 - \text{T72 给药} / \text{T72 溶媒}) \times 100$ 式 (1)。

OCI-LY10、TMD-8 细胞培养基为 RPMI1640+10%FBS, 培养于 37℃、5% CO_2 孵箱中。细胞铺板 96 孔板。其中 OCI-LY10 细胞 10000 个/孔, TMD-8 细胞 8000 个/孔, 每孔 90 μL , 于 37℃、5% CO_2 条件下培养过夜。第二天每孔加入 10 μL 不同浓度的化合物。每个浓度设 3 复孔, 最后一列为 DMSO 溶媒对照组, 在 37℃、5% CO_2 条件下继

30 续培养 72 小时。72 小时后, 每孔加入 50 μL 检测试剂 (Cell Viability Assay, Promega,

G7573)，混匀 2 分钟，室温孵育 10 分钟，Envision2104 读板仪（PerkinElmer）测定荧光信号值。抑制率使用式（2）计算，其中 RLU_{compound} 为药物处理组的读数， RLU_{control} 为溶剂对照组的平均值， RLU_{blank} 为无细胞孔平均值。应用 GraphPad Prism 软件，计算 IC_{50} 值。

5 $IR(\%) = (1 - (RLU_{\text{compound}} - RLU_{\text{blank}}) / (RLU_{\text{control}} - RLU_{\text{blank}})) * 100\%$ 式（2）

抑制 Mino 细胞增殖的 IC_{50} 值结果见表 1.

表 1 抑制 Mino 细胞增殖的 IC_{50} 值

序号	化合物编号	$IC_{50}(nM)$
1	P13I*	844
2	化合物 2	633
3	化合物 6	421
4	化合物 8	309
5	化合物 9	367
6	化合物 10	405
7	化合物 11	114
8	化合物 12	183
9	化合物 13	677
10	化合物 17	20
11	化合物 17-a	8.0
12	化合物 17-b	7.2
13	化合物 18-1	18
14	化合物 19	48
15	化合物 20-1	32
16	化合物 23	295
17	化合物 24	629
18	化合物 25	282
19	化合物 27	503
20	化合物 32	188
21	化合物 38	81
22	化合物 39	41

23	化合物 40	7.3
24	化合物 41	10.3
25	化合物 42	15
26	化合物 43	10
27	化合物 44	15
28	化合物 45	9.6
29	化合物 46-1	27
30	化合物 49-1	113
31	化合物 49-2	10
32	化合物 50	112
33	化合物 54	200
34	化合物 59	501
35	化合物 60	165
36	化合物 61	100
37	化合物 62	38

*注：为其三氟乙酸盐。

抑制 Mino 细胞增殖的 Max inhi.%值结果见表 1-1。

表 1-1 抑制 Mino 细胞增殖的 Max inhi.%值

序号	化合物编号	Mino Max inhi.%
1	化合物 15	99.8
2	化合物 16	99.7
3	化合物 26	74.3
4	化合物 29	71.2
5	化合物 30	82.5
6	化合物 31	78.3
7	化合物 48	95.7
8	化合物 51	99.7
9	化合物 52	99.7
10	化合物 53	99.6
11	化合物 55	99.9
12	化合物 56	99.9

13	化合物 57	99.2
14	化合物 58	95.3

抑制 SU-DHL-4 细胞增殖的 IC₅₀ 值结果见表 2。

表 2 抑制 SU-DHL-4 细胞的 IC₅₀ 值

序号	化合物编号	IC ₅₀ (nM)
1	P13I*	1184
2	化合物 2	41
3	化合物 8	255
4	化合物 9	295
5	化合物 11	189
6	化合物 12	56
7	化合物 13	70
8	化合物 14	60
9	化合物 17	367
10	化合物 17-a	481
11	化合物 17-b	460
12	化合物 18-1	20
13	化合物 19-1	394
14	化合物 32	330
15	化合物 37	631
16	化合物 38	469
17	化合物 40	74
18	化合物 41	329
19	化合物 42	382
20	化合物 43	330
21	化合物 45	110

*注：为其三氟乙酸盐。

抑制 SU-DHL-4 细胞增殖的 Max inhi.%值结果见表 2-1。

表 2-1 抑制 SU-DHL-4 细胞增殖的 Max inhi.%值

序号	化合物编号	SU-DHL-4 Max inhi.%
1	化合物 34-a	94.4
2	化合物 34-b	99.2
3	化合物 36-a	99.6
4	化合物 36-b	99.8

抑制 SU-DHL-6 细胞增殖的 IC₅₀ 值结果见表 2-2。

表 2-2 抑制 SU-DHL-6 细胞的 IC₅₀ 值

序号	化合物编号	IC ₅₀ (nM)
1	P13I*	1638
2	化合物 2	26
3	化合物 6	166
4	化合物 8	399
5	化合物 9	155
6	化合物 10	77
7	化合物 11	109
8	化合物 12	106
9	化合物 14	86
10	化合物 17	744
11	化合物 17-a	524
12	化合物 17-b	662
13	化合物 18-1	29
14	化合物 19	782
15	化合物 32	393
16	化合物 38	888
17	化合物 40	54
18	化合物 41	670
19	化合物 42	177
20	化合物 43	407
21	化合物 45	125

*注：为其三氟乙酸盐。

抑制 OCI-LY10 细胞增殖的 IC₅₀ 值结果见表 2-3。

表 2-3 抑制 OCI-LY10 细胞的 IC₅₀ 值

序号	化合物编号	IC ₅₀ (nM)
1	P13I*	29
2	化合物 8	3
3	化合物 17	5
4	化合物 18-1	4
5	化合物 19-1	23
6	化合物 40	3
7	化合物 42	3
8	化合物 45	3

*注：为其三氟乙酸盐。

5 抑制 TMD-8 细胞增殖的 IC₅₀ 值结果见表 2-4。

表 2-4 抑制 TMD-8 细胞的 IC₅₀ 值

序号	化合物编号	IC ₅₀ (nM)
1	P13I*	104
2	化合物 8	22
3	化合物 17	22
4	化合物 18-1	8
5	化合物 19-1	14
6	化合物 40	12
7	化合物 42	16
8	化合物 45	16

*注：为其三氟乙酸盐。

结论：运用本发明技术所合成的化合物对 SU-DHL-4 细胞和 SU-DHL-6 细胞（人 B 淋巴瘤细胞）、Mino 细胞（套细胞淋巴瘤细胞）、OCI-LY10 细胞（弥漫大 B 细胞淋巴瘤细胞）及 TMD-8 细胞（人弥漫大 B 淋巴瘤细胞）增殖有显著的抑制作用。

10

2.大鼠药代动力学测试

实验目的：本试验通过单剂量静脉和灌胃给予受试物于 SD 大鼠，测定大鼠血浆中受试物的浓度，评价受试物在大鼠体内药代特征和生物利用度。

试验动物：雄性 SD 大鼠，200~250g，6~8 周龄，6 只/受试物。购于成都达硕实验动物有限公司。

5 **试验方法：**试验当天，6 只 SD 大鼠按体重随机分组。给药前 1 天禁食不禁水 12~14h，给药后 4h 给食。给药如表 3 所示。

表 3

组别	数量	给药信息						
	雄性	受试物	给药剂量* (mg/kg)	给药浓度 (mg/mL)	给药体积 (mL/kg)	采集 样本	给药 方式	溶媒
G1	3	本发明 化合物	5	1	5	血浆	静脉	5%DMSO+5%Solutol +90%Saline
G2	3	本发明 化合物	20	2	10	血浆	灌胃	0.5%MC

*剂量以游离碱计。

取样：于给药前及给药后异氟烷麻醉经眼眶取血 0.1 ml，置于 EDTAK2 离心管中。

10 5000rpm，4℃ 离心 10 min，收集血浆。

G1 组采集血浆时间点：0, 5min, 15 min, 30min, 1, 2, 4, 6, 8, 24 h。

G2 组采集血浆时间点：0, 15 min, 30min, 1, 2, 4, 6, 8, 24 h。

分析检测前，所有样品存于-80℃。用 LC-MS/MS 对样品进行定量分析。结果如表 4。

表 4 化合物在大鼠血浆中药代动力学参数

受试化合物	给药方式*	AUC _{0-t} (ng/ml·h)	F(%)
P13I**	i.g. (20mg/kg)	0 [#]	0 [#]
化合物 1	i.g. (20mg/kg)	479±197	N/A
化合物 2	i.g. (20mg/kg)	18.6±2.8	N/A
化合物 3	i.g. (20mg/kg)	211±46	N/A
化合物 4	i.g. (20mg/kg)	36.0±10	N/A
化合物 5	i.g. (20mg/kg)	81.7±68	N/A
化合物 6	i.g. (20mg/kg)	328±41	N/A
化合物 7	i.g. (20mg/kg)	105±54	N/A

化合物 8	i.g. (20mg/kg)	634±238	11.8±4.4
化合物 9	i.g. (20mg/kg)	8.93±4.3	N/A
化合物 17	i.g. (20mg/kg)	2344±274	6.57±0.77
化合物 18-1	i.g. (20mg/kg)	218±68	N/A
化合物 19-1	i.g. (20mg/kg)	1263±117	N/A
化合物 20-1	i.g. (20mg/kg)	891±164	N/A
化合物 21	i.g. (20mg/kg)	3205±973	12.4±3.8
化合物 32	i.g. (20mg/kg)	322±64	N/A
化合物 37	i.g. (20mg/kg)	473±105	N/A
化合物 49-2	i.g. (20mg/kg)	475±237	4.14±2.1

*注：i.g.（灌胃）给予化合物。

**注：为其三氟乙酸盐；

#注：各检测点浓度低于定量下线 0.5 ng/mL。

结论：运用本发明技术所合成的化合物在大鼠体内具有一定的口服生物利用度。

5 **3.小鼠药代动力学测试**

实验目的：本试验通过单剂量静脉和灌胃给予受试物于 ICR 小鼠，测定小鼠血浆中受试物的浓度，评价受试物在小鼠体内药代特征和生物利用度。

试验动物：雄性 ICR 小鼠，20~25g，6~8 周龄，24 只/化合物。购于成都达硕实验动物有限公司。

10 **试验方法：**试验当天，24 只 ICR 小鼠按体重随机分组。给药前 1 天禁食不禁水 12~14 h，给药后 4 h 给食。给药如表 5 所示。

表 5

组别	数量	给药信息						
	雄性	受试物	给药剂量* (mg/kg)	给药浓度 (mg/mL)	给药体积 (mL/kg)	采集 样本	给药 方式	溶媒
G1	9	本发明化合物	5	1	5	血浆	静脉	5% DMSO + 5% Solutol + 90% Saline
G2	15	本发明化合物	10	1	10	血浆	口服 (灌胃)	0.5% MC

*剂量以游离碱计；

取样：于给药前及给药后异氟烷麻醉经眼眶取血 0.06 ml，置于 EDTAK₂ 离心管中。
5000 rpm，4℃ 离心 10 min，收集血浆。

G1 组采集血浆时间点：0, 5 min, 15 min, 30 min, 1, 2, 4, 6, 8, 24 h；

5 G2 组采集血浆时间点：0, 15 min, 30 min, 1, 2, 4, 6, 8, 24 h；

分析检测前，所有样品存于-80℃。用 LC-MS/MS 对样品进行定量分析。结果如表 6。

表 6 受试化合物小鼠药代动力学参数

受试化合物	给药方式*	AUC _{0-t} (ng/ml·h)	F(%)
化合物 17	i.g. (10mg/kg)	2426	10.8

*注：i.g.（灌胃）给予化合物。

结论：运用本发明技术所合成的化合物在小鼠体内具有一定的口服生物利用度。

10 **4.大鼠药代动力学测试**

实验目的：本试验通过单剂量静脉和灌胃给予受试物于 SD 大鼠，测定大鼠血浆中受试物的浓度，评价受试物在大鼠体内药代特征和生物利用度。

试验动物：雄性 SD 大鼠，200~250g，6~8 周龄，6 只/化合物。购于成都达硕实验动物有限公司。

15 **试验方法：**试验当天，6 只 SD 大鼠按体重随机分组。给药前 1 天禁食不禁水 12~14 h，给药后 4 h 给食。给药如表 7 所示。

表 7

组别	数量	给药信息						
	雄性	受试物	给药剂量* (mg/kg)	给药浓度 (mg/mL)	给药体积 (mL/kg)	采集 样本	给药 方式	溶媒
G1	3	本发明 化合物	5	1	5	血浆	静脉	5% DMSO + 5% Solutol + 90% Saline
G2	3	本发明 化合物	20	2	10	血浆	口服 (灌胃)	5% DMSO+5%Solutol +30%PEG-400+60% (20%SBE-β-CD)

*剂量以游离碱计。

取样：于给药前及给药后异氟烷麻醉经眼眶取血 0.1 mL，置于 EDTAK₂ 离心管中。
20 5000 rpm，4℃ 离心 10 min，收集血浆。

G1 组采集血浆时间点：0, 5 min, 15 min, 30 min, 1, 2, 4, 6, 8, 24 h。

G2 组采集血浆时间点：0, 15 min, 30 min, 1, 2, 4, 6, 8, 24 h。

分析检测前，所有样品存于-80℃。用 LC-MS/MS 对样品进行定量分析。结果如表 8。

表 8 化合物在大鼠血浆中药代动力学参数

受试化合物	给药方式*	AUC _{0-t} (ng/ml·h)	F(%)
P131**	i.g. (20mg/kg)	0 [#]	0 [#]
化合物 38	i.g. (20mg/kg)	7257±2863	13.3±5.2
化合物 39	i.g. (20mg/kg)	2831±474	9.1±1.5
化合物 40	i.g. (20mg/kg)	5419±1263	17.4±4.0
化合物 41	i.g. (20mg/kg)	7906±1099	10.8±1.5
化合物 42	i.g. (20mg/kg)	1195±327	9.14±2.5
化合物 43	i.g. (20mg/kg)	4495±886	11.0±2.2
化合物 44	i.g. (20mg/kg)	877±98	5.73±0.64
化合物 45	i.g. (20mg/kg)	3437±1491	19.7±8.5

*注：i.g.（灌胃）给予化合物；

**注：游离型；

5 [#]注：各检测点浓度低于定量下线 0.5 ng/mL。

结论：运用本发明技术所合成的化合物在大鼠体内具有一定的口服生物利用度。

5. Mino 细胞中 BTK 降解检测

Mino 人套细胞淋巴瘤细胞株，购自于 ATCC，培养条件：RPMI-1640 + 15% FBS + 1% 双抗，培养于 37℃，5% CO₂ 孵箱中。细胞铺板 6 孔板，5×10⁵ 个/孔。铺板后，加入不同浓度化合物，37℃，5% CO₂ 孵箱中培养 48 小时。培养结束后，收集细胞，加入 RIPA 裂解液（beyotime, Cat. P0013B）于冰上裂解 15 分钟后，12000 rpm，4℃ 离心 10 分钟，收集上清蛋白样品，用 BCA 试剂盒（Beyotime, Cat. P0009）进行蛋白定量后，将蛋白稀释为 0.25 mg/mL，使用全自动蛋白质印迹定量分析仪（ProteinSimple）运用试剂盒（Protein simple, Cat. SM-W004）检测 BTK（CST, Cat.8547S）和内参 β-actin（CST, Cat. 3700S）的表达。使用 compass 软件计算 BTK 相对于内参的表达量并使用 Origen9.2 软件根据式（3）计算 DC₅₀ 值。其中 BTK 给药为不同剂量给药组 BTK 表达量，BTK 溶媒为溶媒对照组 BTK 表达量。结果如表 9。

10

15

BTK%=BTK 给药/BTK 溶媒×100

式（3）

表 9 Mino 细胞中 BTK 降解的 DC₅₀ 值

序号	化合物编号	DC ₅₀ (nM)
1	化合物 8-1	22.9
2	化合物 17	10.9

结论：运用本发明技术所合成的化合物对 Mino 细胞中的 BTK 有显著的降解作用。

6、小鼠脾脏 BTK 蛋白降解检测

5 雌性 ICR 小鼠，6-8 周龄，购自于北京维通利华实验动物技术有限公司，适应 3 天后开始实验。连续 3 天灌胃给于不同剂量的化合物后，取小鼠脾脏，收集脾脏细胞，加入 RIPA 裂解液（beyotime, Cat. P0013B）于冰上裂解 15 分钟后，12000 rpm，4 °C 离心 10 分钟，收集上清蛋白样品，用 BCA 试剂盒（Beyotime, Cat. P0009）进行蛋白定量后，将蛋白稀释为 0.25 mg/mL，使用全自动蛋白质印迹定量分析仪（Proteinsimple）检测 BTK
10 （CST, Cat.8547S）和内参 β-actin（CST, Cat. 3700S）的表达。使用 compass 软件计算 BTK 相对于内参的表达量并使用 Origen9.2 软件根据式（4）计算 DD₅₀ 值。其中 BTK_{给药}为不同剂量给药组 BTK 表达量，BTK_{溶媒}为溶媒对照组 BTK 表达量。结果如表 10。

$$BTK\% = BTK_{\text{给药}} / BTK_{\text{溶媒}} \times 100 \quad \text{式（4）}$$

表 10 化合物小鼠脾脏 BTK 蛋白降解的 DD₅₀ 值

序号	化合物编号	DD ₅₀ (mg/kg)
1	化合物 8-1	3.8
2	化合物 17	3.8
3	化合物 17-a	19.8
4	化合物 17-b	2.2
5	化合物 18-1	1.9
6	化合物 40	2.1
7	化合物 42	1.9
8	化合物 45	1.4

15 结论：运用本发明技术所合成的化合物对小鼠脾脏 BTK 蛋白有显著的降解作用。

7、体外激酶检测

激酶 BTK wt（Carna , Cat.No 08-180）和 BTK C481S（Carna , Cat.No 08-547）配制

成 2.5× 的激酶溶液，底物 FAM-P2（GL Biochem, Cat. No. 112394）与 ATP（Sigma, Cat. No. A7699-1G）配制成 2.5× 的底物溶液。在 384 孔板中加入 5 μL 不同浓度的化合物，加入 10 μL 2.5× 的激酶溶液，室温孵育 10 分钟。加入 10 μL 2.5× 的底物溶液，于 28 °C 孵育适当时间后，加入 30 μL 终止液终止反应，使用 Caliper EZ reader2 仪器检测。运用 XLFit excel add-in version 5.4.0.8 软件计算 IC₅₀ 值。抑制率计算公式见式（5），其中 max 为 DMSO 对照读数，min 为阴性对照读数，conversion 为化合物读数

抑制率%=(max-conversion)/(max-min)*100. 式（5）

其结果见表 11：

表 11 抑制 BTK wt/C481S 激酶的 IC₅₀ 值

序号	化合物编号	BTK C481S IC ₅₀ (nM)	BTK wt IC ₅₀ (nM)
1	化合物 17	8	6.3

结论：运用本发明技术所合成的化合物对 BTKwt/C481S 激酶有显著的抑制作用。

权利要求书

1. 一种通式 (I) 所述的化合物或者其立体异构体、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，其中

B-L-K (I) ;

5 L 选自-Ak1-Cy1-Ak2-Cy2-Ak3-Cy3-Ak4-Cy4-Ak5-;

Ak1、Ak2、Ak3、Ak4 和 Ak5 各自独立的选自 CH₂、O 或者键;

Cy1、Cy2、Cy3 和 Cy4 各自独立的选自 3 至 12 元杂环、3 至 12 元环烷基、6 至 10 元芳基或键，所述杂环、环烷基或芳基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、oxo、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基的取代基所取代，所述的杂环含有 1 至 4 个选自

10 O、S、N 的杂原子;

Cy1、Cy2、Cy3 和 Cy4 不能同时为键;

Ak1、Ak2、Ak3、Ak4 或 Ak5 为 O 时，不能直接与 B 连接;

Ak1、Ak2、Ak3、Ak4 或 Ak5 不为键时，互相不能直接连接;

当 Cy1、Cy2、Cy3 和 Cy4 中有 3 个都为键时，Ak1、Ak2、Ak3、Ak4 和 Ak5 中至少有一个选自 CH₂ 并与 B 相连接;

当 Ak1、Cy1、Ak2、Cy2、Ak3、Cy3、Ak4、Cy4、Ak5 有 4 个及以上不为键时，Cy1、Cy2、Cy3 和 Cy4 中至少有一个不为哌啶基、哌嗪基、嘧啶基或吡啶基;

B 选自 B1-W1-B2-B3-B4-;

20 B1 选自 6 元杂芳环或苯基，所述的杂芳环或苯基进一步任选被 0 至 4 个 R^{b1} 所取代，所述的杂芳环含有 1 至 4 个选自 O、S、N 的杂原子;

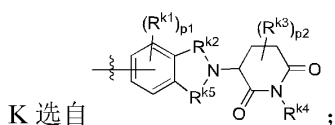
W1 选自-O-、-S-、-NH-、-NHCO-或-CONH-;

B2 选自 6 元杂芳环或苯基，所述的杂芳环或苯基任选进一步任选被 0 至 4 个 R^{b2} 所取代，所述的杂芳环含有 1 至 4 个选自 O、S、N 的杂原子;

25 B3 选自 8-10 元杂并环，所述的杂并环任选进一步任选被 0 至 4 个 R^{b3} 所取代，所述的杂并环含有 1 至 4 个选自 O、S、N 的杂原子;

B4 选自 5-6 元饱和杂环，所述的饱和杂环任选进一步任选被 0 至 4 个 R^{b4} 所取代，所述的饱和杂环含有 1 至 2 个选自 O、S、N 的杂原子;

30 R^{b1}、R^{b2}、R^{b3} 或 R^{b4} 各自独立的选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、CONH₂、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基，所述的烷基和烷氧基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、CONH₂、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基的取代基所取代;



R^{k2} 选自 CH_2 、 $C=O$ 、 $S=O$ 、 SO_2 ;

R^{k1} 、 R^{k3} 或 R^{k4} 各自独立的选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、COOH、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基;

5 R^{k5} 选自 $C=O$ 或 $\begin{array}{c} \text{---} \\ \diagup \quad \diagdown \\ N \end{array}$; $p1$ 或 $p2$ 各自独立的选自 0、1、2、3 或 4。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物或者其立体异构体、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶, 其中

$Cy1$ 、 $Cy2$ 、 $Cy3$ 和 $Cy4$ 各自独立的选自键、4-7 元杂单环、5-10 元杂并环、6-12 元杂螺环、7-10 元杂桥环、4-7 元单环烷基、5-10 元并环烷基、6-12 元螺环烷基、7-10 元桥环烷基或 6-10 元芳基, 所述芳基、环烷基、杂单环、杂并环、杂螺环或杂桥环任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、oxo、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基的取代基所取代, 所述的杂单环、杂并环、杂螺环或杂桥环含有 1 至 4 个选自 O、S、N 的杂原子;

15 $B1$ 选自苯基或吡啶基, 所述的苯基或吡啶基进一步任选被 0 至 4 个 R^{b1} 所取代, 所述的杂芳环含有 1 至 4 个选自 O、S、N 的杂原子;

$W1$ 选自 -O-、-NHCO- 或 -CONH-;

$B2$ 选自苯基或吡啶基, 所述的苯基或吡啶基进一步任选被 0 至 4 个 R^{b2} 所取代, 所述的杂芳环含有 1 至 4 个选自 O、S、N 的杂原子;

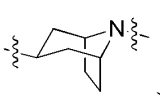
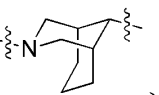
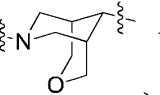
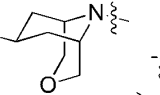
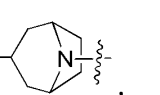
20 $B3$ 选自取代或未取代的咪唑并嘧啶、吡唑并嘧啶、咪唑并吡嗪、吡唑并吡嗪、咪唑并四氢嘧啶、吡唑并四氢嘧啶, 当被取代时, 任选进一步被 0 至 4 个 R^{b3} 所取代, 所述的杂并环含有 1 至 4 个选自 O、S、N 的杂原子;

$B4$ 选自取代或未取代的氮杂环戊基、哌啶或哌嗪, 所述的氮杂环戊基、哌啶或哌嗪任选进一步任选被 0 至 4 个 R^{b4} 所取代, 所述的饱和杂环含有 1 至 2 个选自 O、S、N 的杂原子。

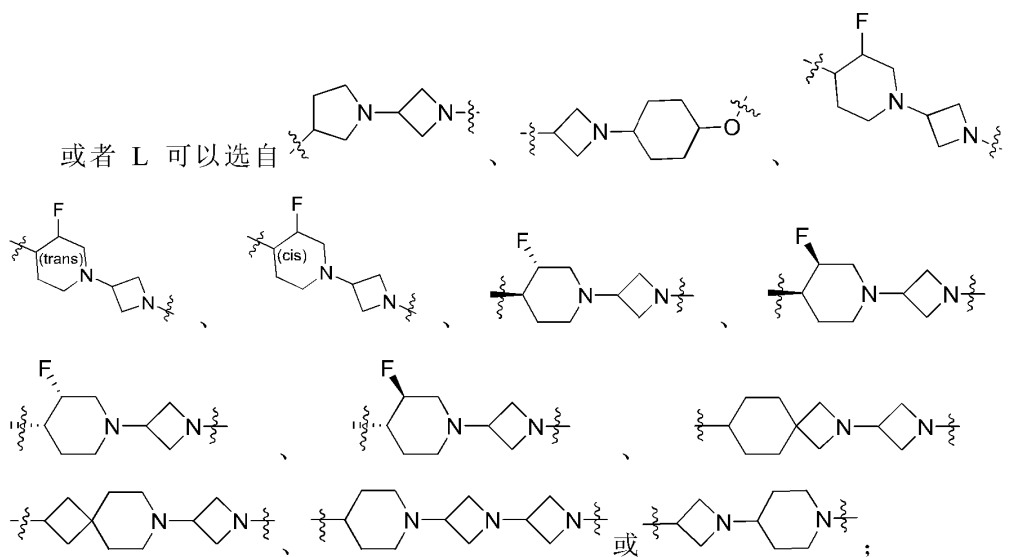
25 3. 根据权利要求 2 所述的化合物或者其立体异构体、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶, 其中

$Cy1$ 、 $Cy2$ 、 $Cy3$ 和 $Cy4$ 各自独立的选自取代的或者未取代的如下基团之一: 键、苯基、萘基、环丁基、环戊基、环己基、环丁基并环丁基、环丁基并环戊基、环丁基并环

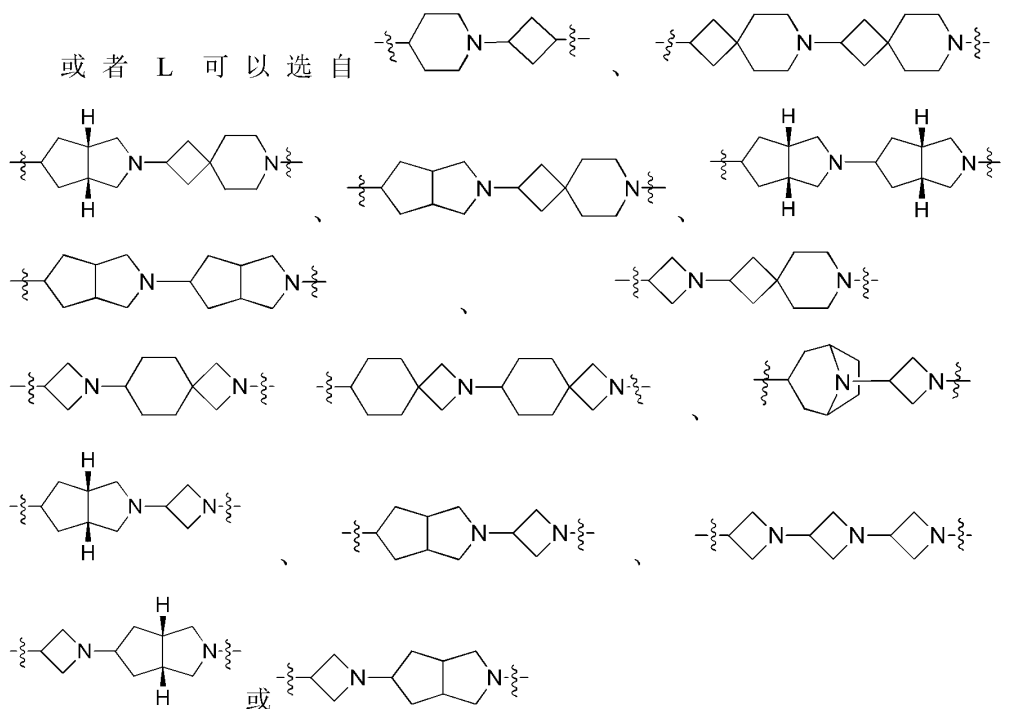
- 己基、环戊基并环戊基、环戊基并环己基、环己基并环己基、环丙基并环丁基、环丙基并环戊基、环丙基并环己基、环丁基螺环丁基、环丁基螺环戊基、环丁基螺环己基、环戊基螺环戊基、环戊基螺环己基、环己基螺环己基、环丙基螺环丁基、环丙基螺环戊基、环丙基螺环己基、氮杂环丁基、氮杂环戊基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三氮唑基、四氮唑基、环丙基并氮杂环丁基、环丙基并氮杂环戊基、环丙基并氮杂环己基、环丙基并哌啶基、环丁基并氮杂环丁基、环丁基并氮杂环戊基、环丁基并氮杂环己基、环丁基并哌啶基、环戊基并氮杂环丁基、环戊基并氮杂环戊基、环戊基并氮杂环己基、环戊基并哌啶基、环己基并氮杂环丁基、环己基并氮杂环戊基、环己基并氮杂环己基、环己基并哌啶基、氮杂环丁基并氮杂环丁基、氮杂环丁基并氮杂环戊基、氮杂环丁基并氮杂环己基、氮杂环丁基并哌啶基、氮杂环戊基并氮杂环丁基、氮杂环戊基并氮杂环戊基、氮杂环戊基并氮杂环己基、氮杂环戊基并哌啶基、氮杂环己基并氮杂环丁基、氮杂环己基并氮杂环戊基、氮杂环己基并哌啶基、环丁基螺氮杂环丁基、环丁基螺氮杂环戊基、环丁基螺氮杂环己基、环戊基螺氮杂环丁基、环戊基螺氮杂环戊基、环戊基螺氮杂环己基、环己基螺氮杂环丁基、环己基螺氮杂环戊基、环己基螺氮杂环己基、氮杂环丁基螺氮杂环丁基、氮杂环丁基螺氮杂环戊基、氮杂环丁基螺氮杂环己基、氮杂环戊基螺氮杂环丁基、氮杂环戊基螺氮杂环戊基、氮杂环戊基螺氮杂环己基、氮杂环己基螺氮杂环丁基、氮杂环己基螺氮杂环戊基、氮杂环己基螺氮杂环己基、环丁基螺哌啶基、环戊基螺哌啶基、环己基螺哌啶基、氮杂环丁基螺哌啶基、氮杂环戊基螺哌啶基、氮杂
- 5
- 10
- 15

- 20 环己基螺哌啶基、、、、、、、、、

或者 L 可以选自

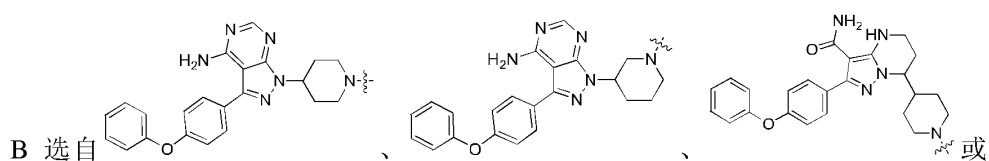


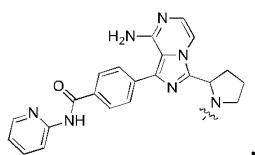
5 或者 L 可以选自



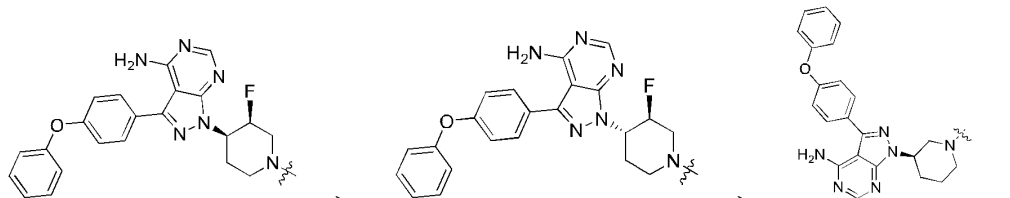
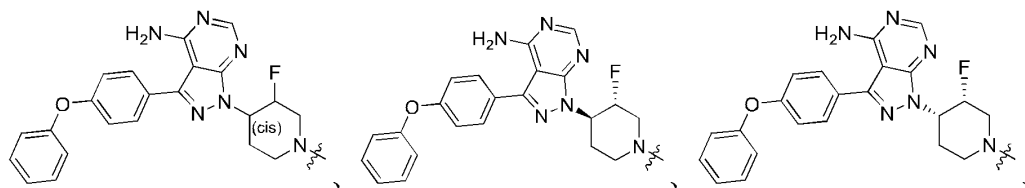
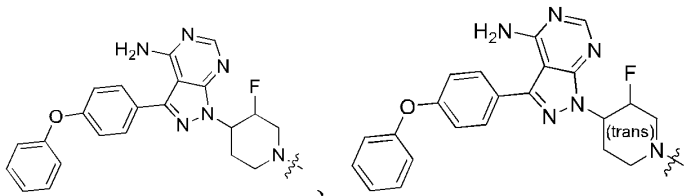
10

L 左边与 B 连接, L 右边与 K 连接;

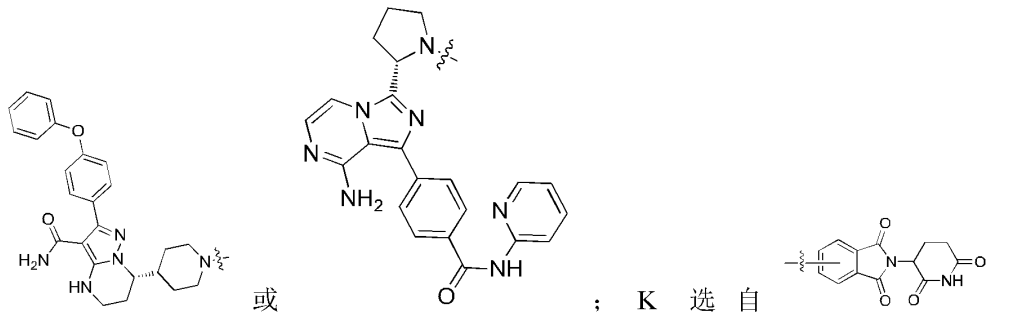




或者 B 可以选自

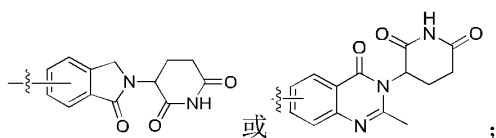


5

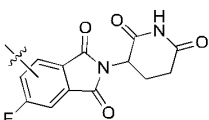


或

; K 选自

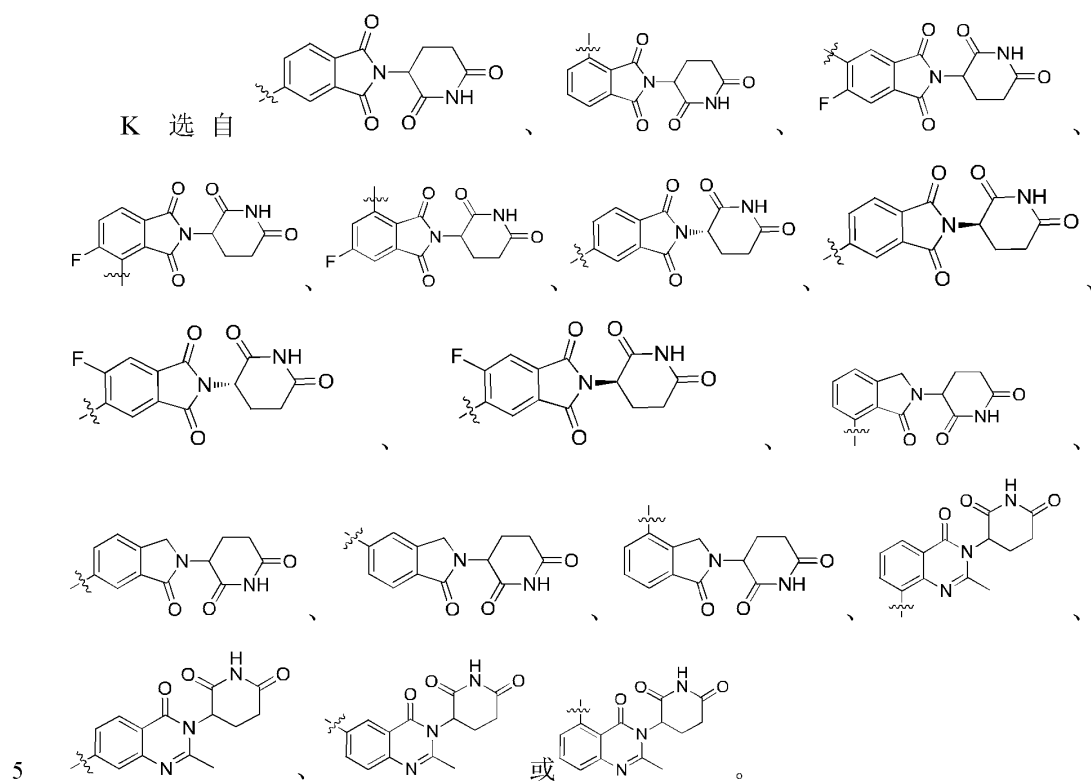


或

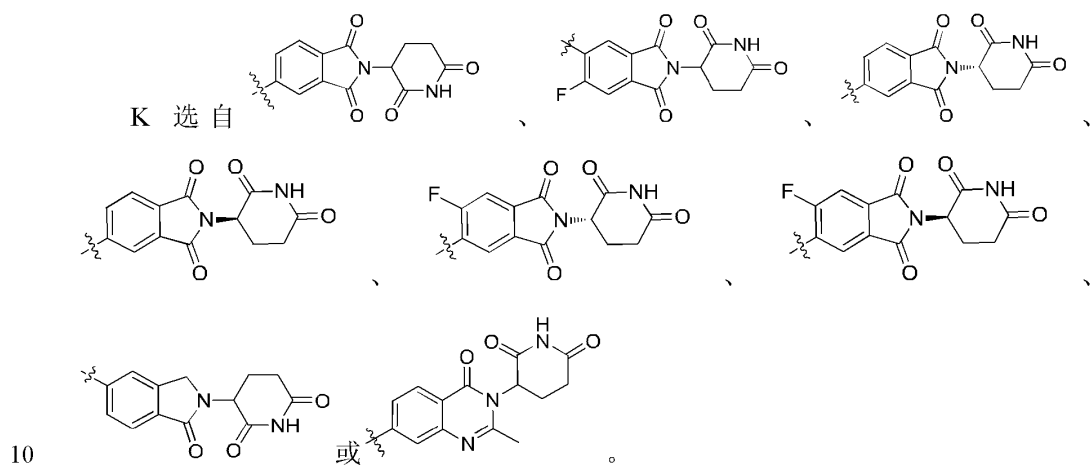


或者 K 可以选自

5. 根据权利要求 4 所述的化合物或者其立体异构体、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，其中

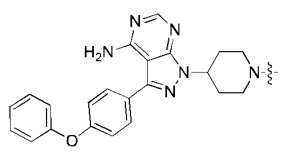


6. 根据权利要求4所述的化合物或者其立体异构体、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，其中



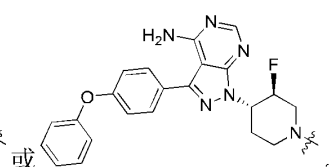
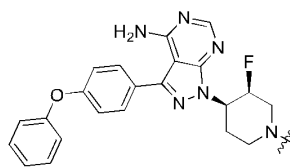
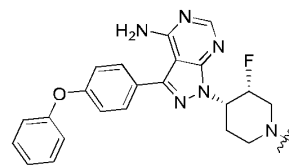
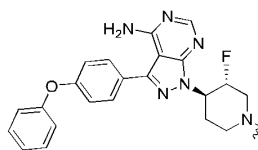
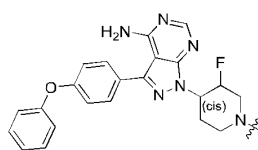
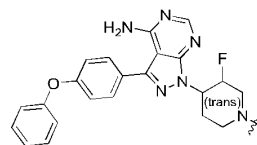
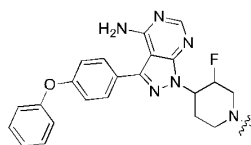
7. 根据权利要求4所述的化合物或者其立体异构体、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，其中

B 选自



;

或者 B 可以选自

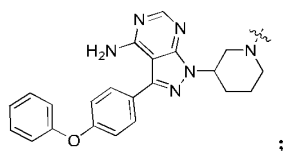


或

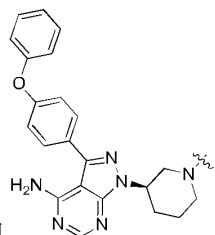
或

- 5 8. 根据权利要求 4 所述的化合物或者其立体异构体、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，其中

B 选自



;

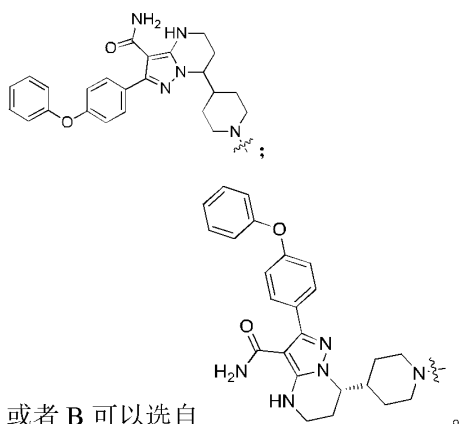


或者 B 可以选自

。

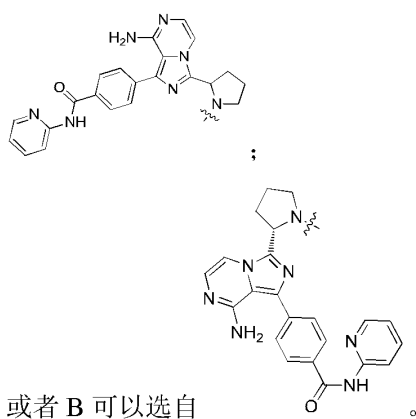
- 10 9. 根据权利要求 4 所述的化合物或者其立体异构体、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，其中

B 选自



10. 根据权利要求 4 所述的化合物或者其立体异构体、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，其中

5 B 选自

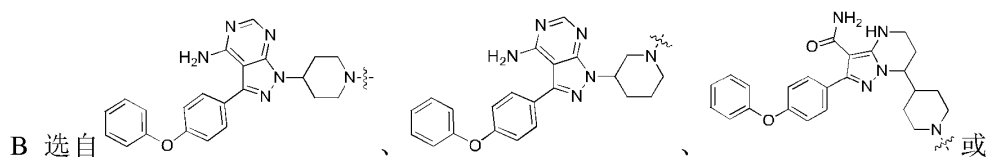


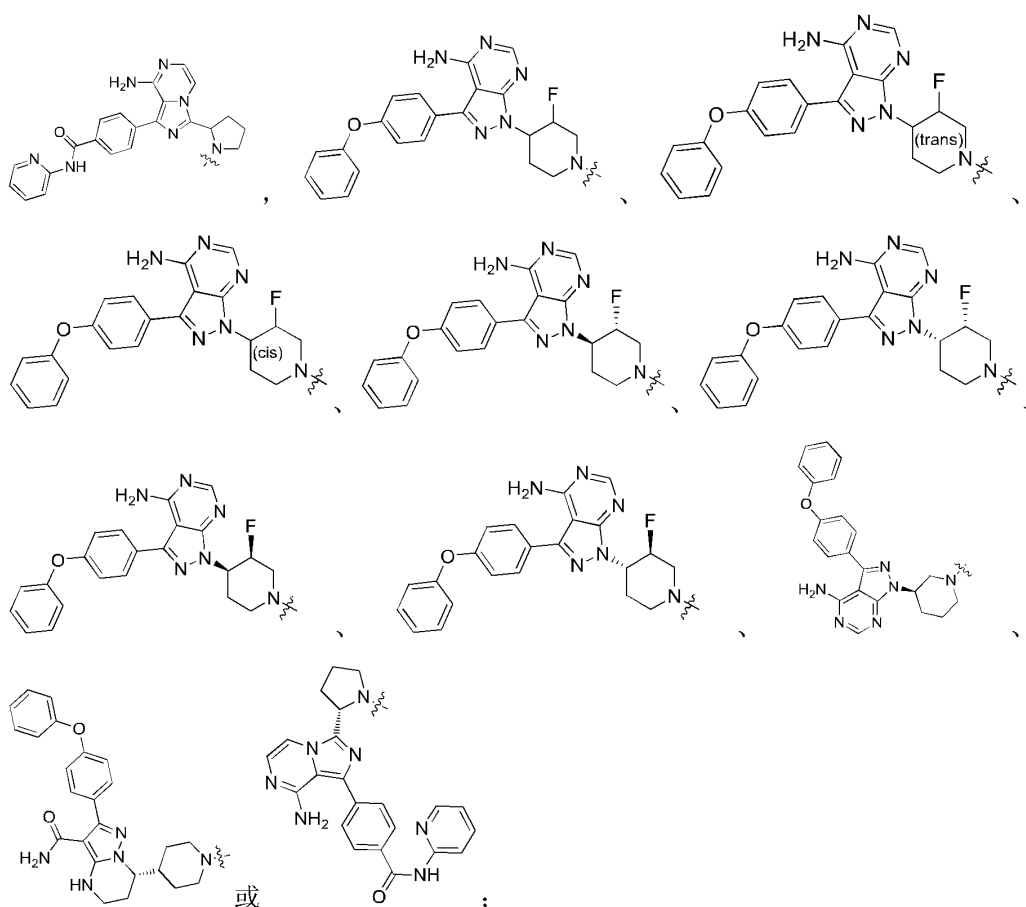
11. 根据权利要求 2 所述的化合物或者其立体异构体、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，其中，化合物选自通式(Ia)或(Ib)所示的化合物，

10

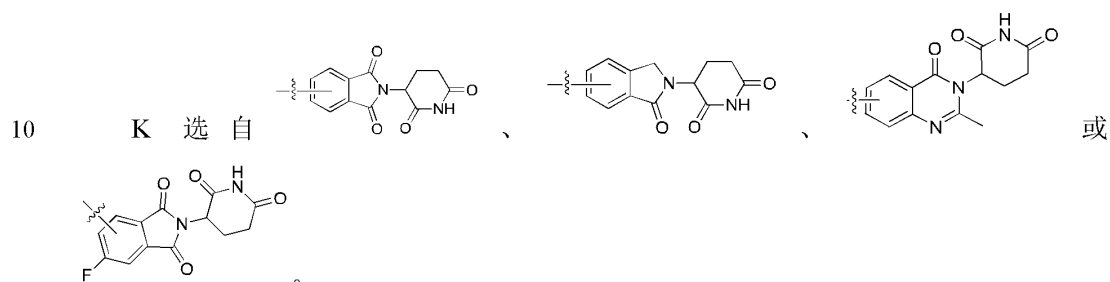
B-Cy1-Cy2-K (Ia)

B-Cy1-Cy2-Cy3-K (Ib)



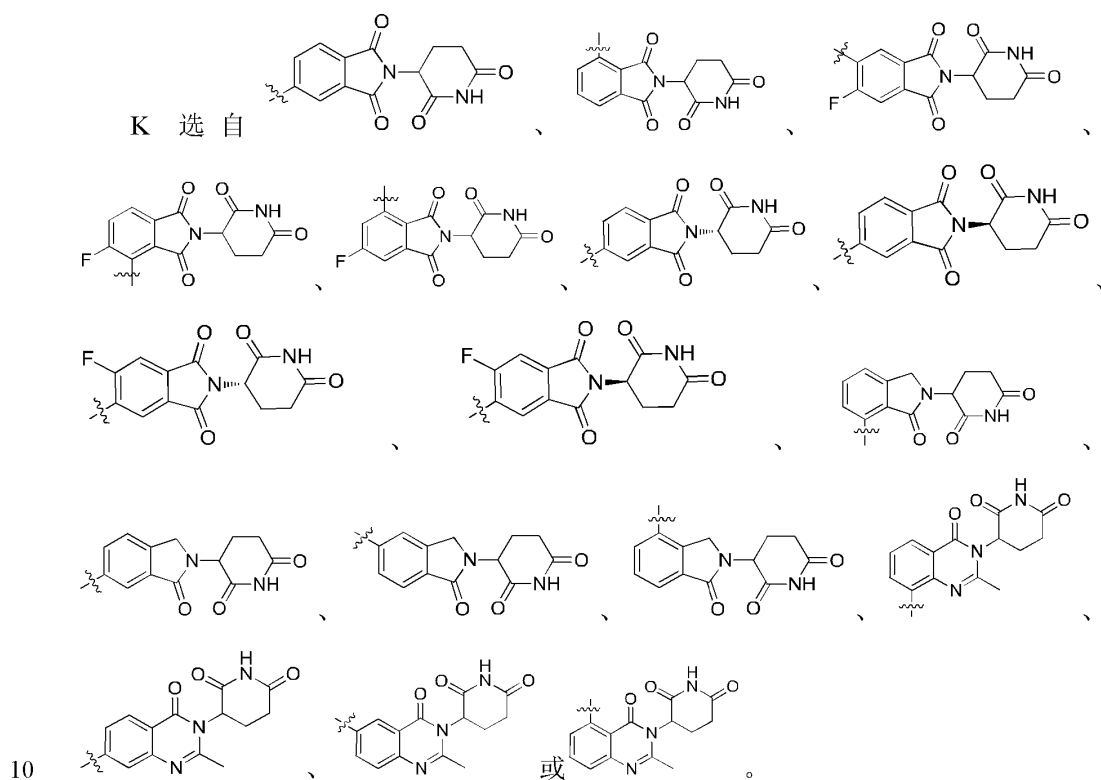
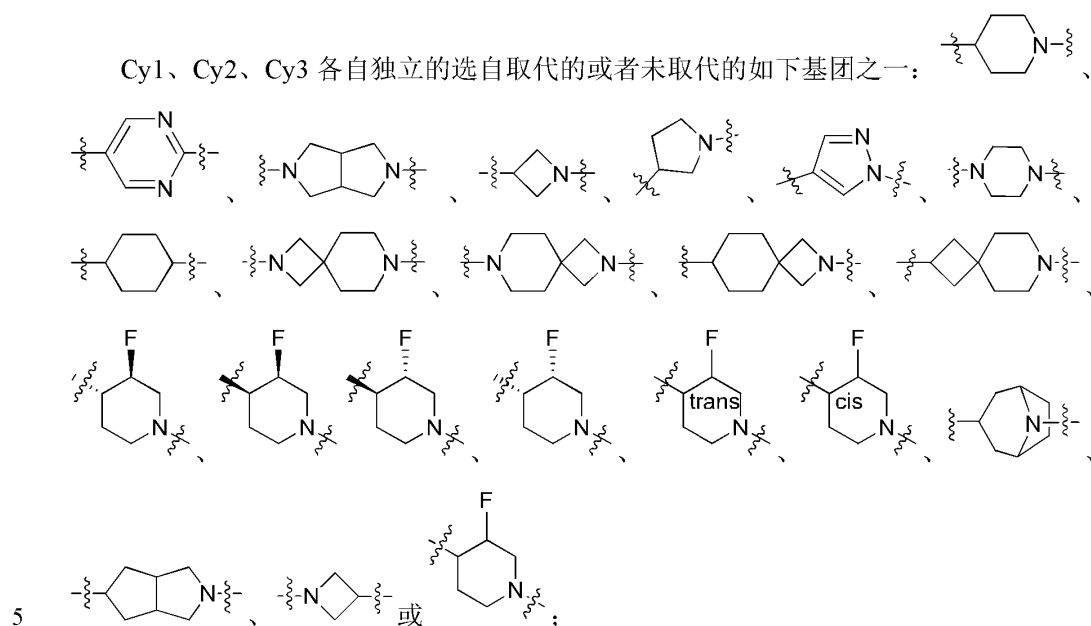


- 5 Cy1、Cy2、Cy3 各自独立的选自取代的或者未取代的如下基团之一：4 至 6 元含氮杂单环、5 至 10 元含氮杂并环、6 至 10 元含氮杂螺环、4 至 6 元单环烷基或苯基，所述苯基、环烷基、杂单环、杂并环或杂螺环任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、oxo、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基的取代基所取代，所述的杂单环、杂并环或杂螺环含有 1 至 4 个选自 O、S、N 的杂原子；

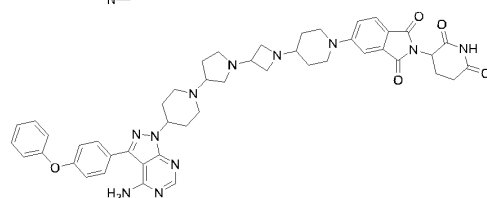
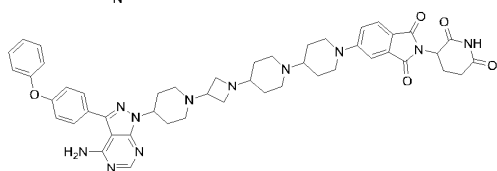
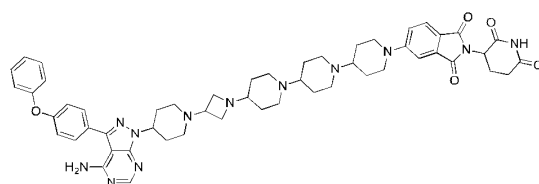
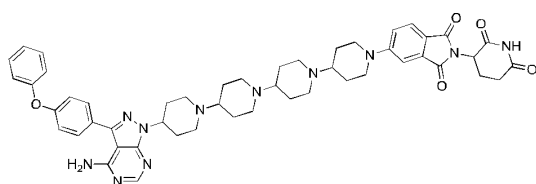
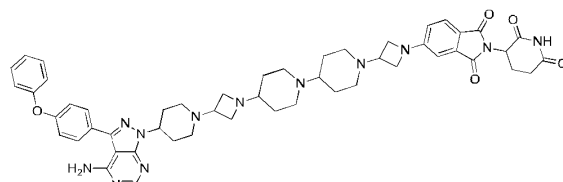
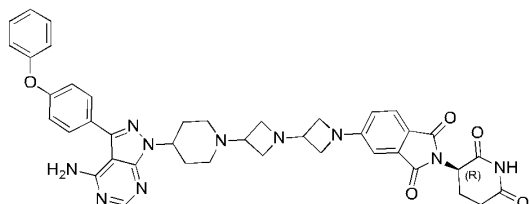
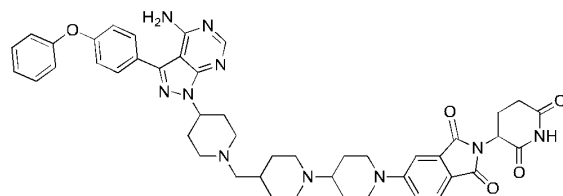
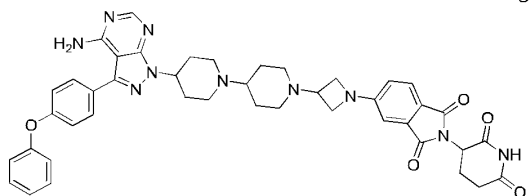
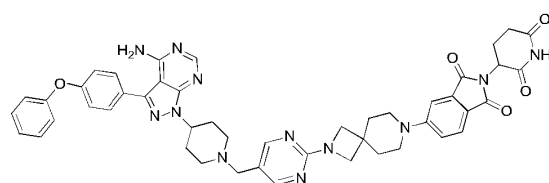
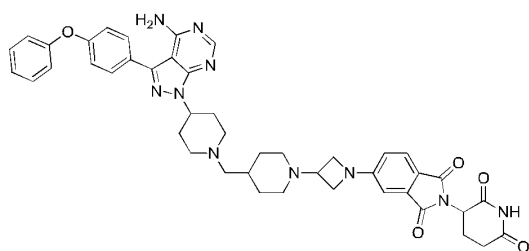
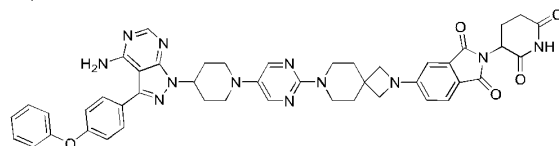
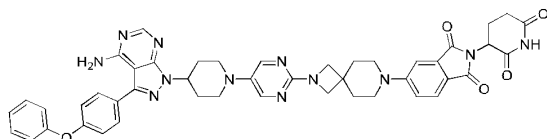
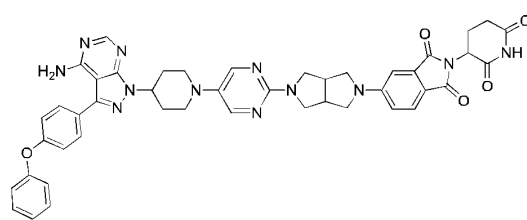
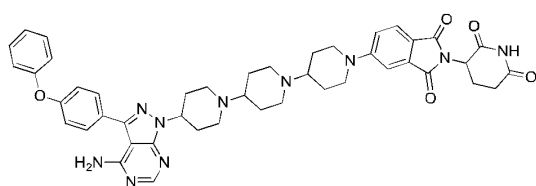


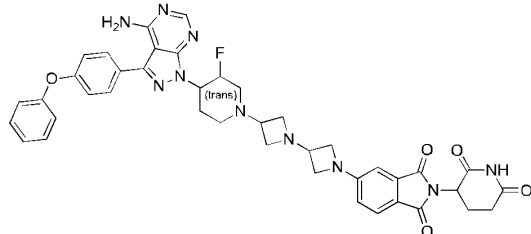
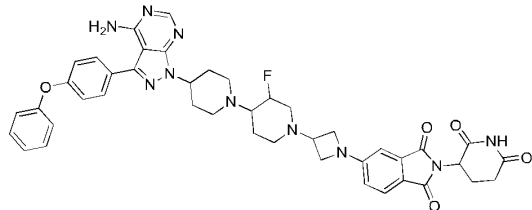
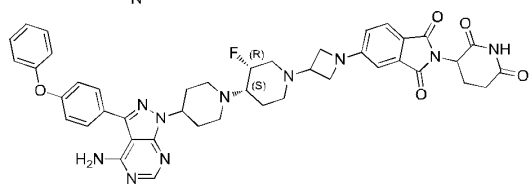
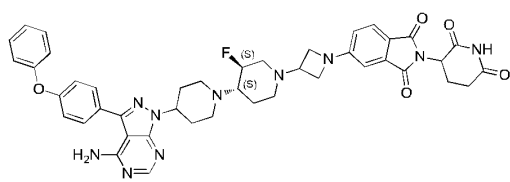
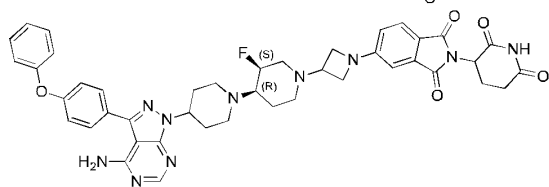
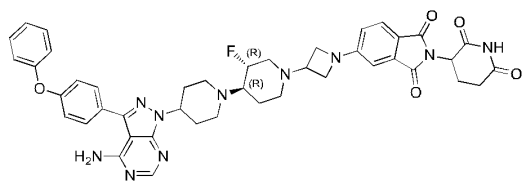
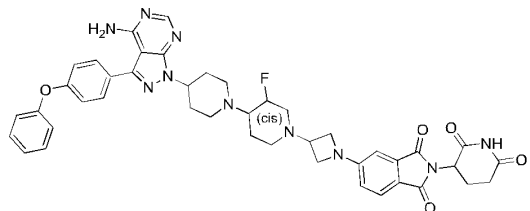
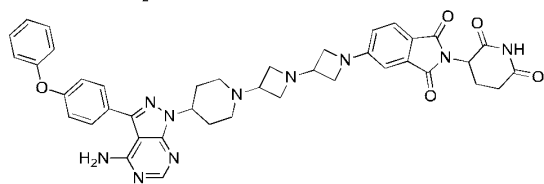
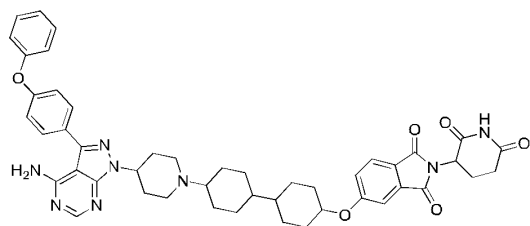
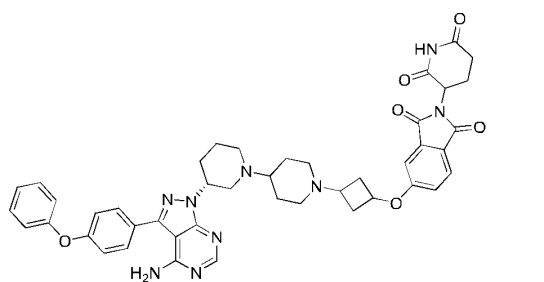
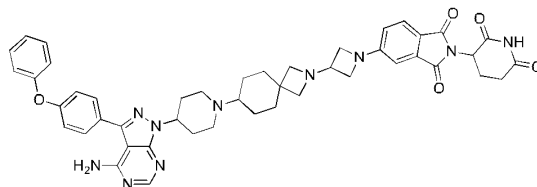
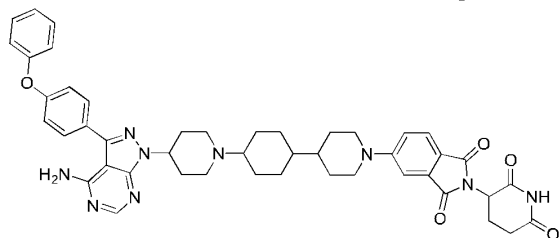
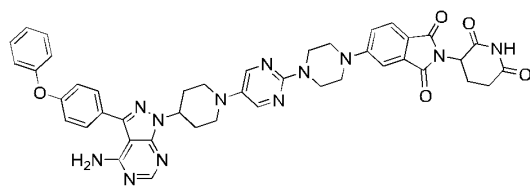
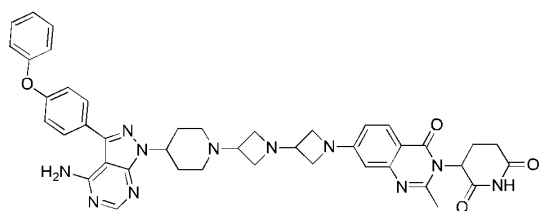
12. 根据权利要求 11 所述的化合物或者其立体异构体、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，其中，

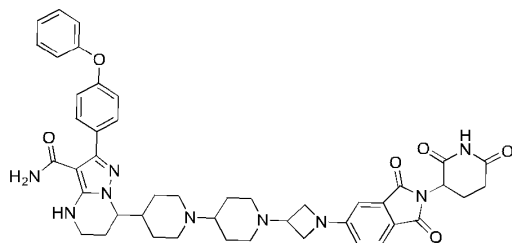
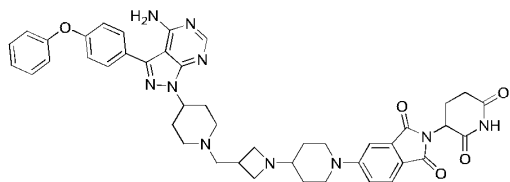
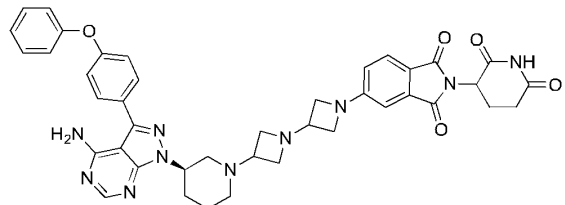
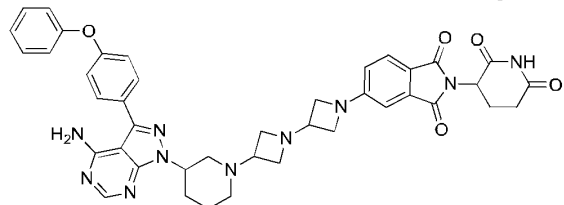
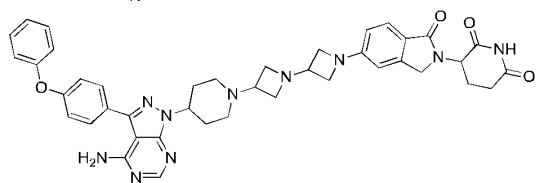
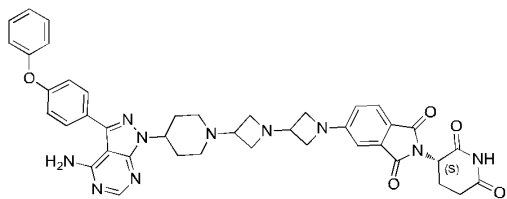
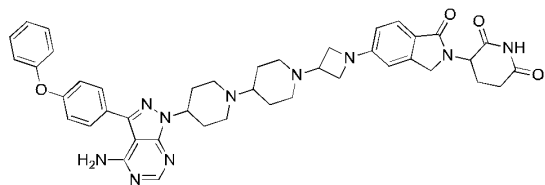
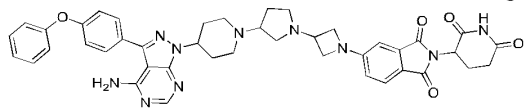
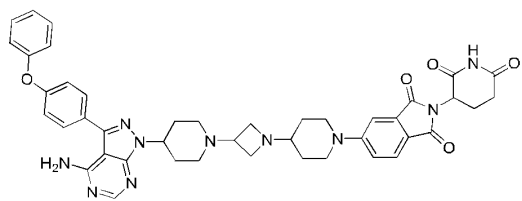
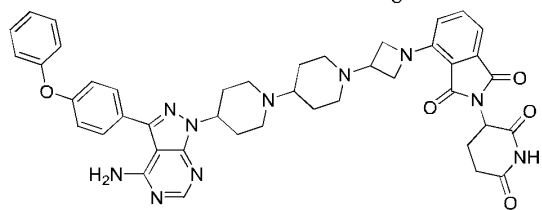
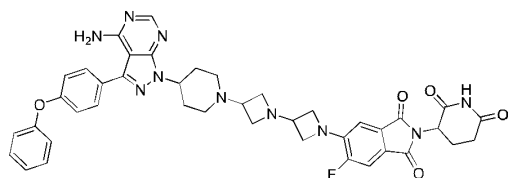
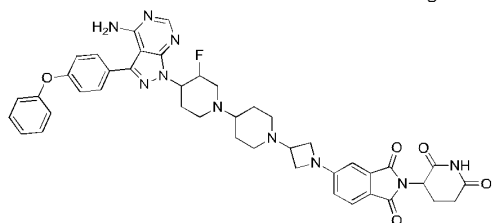
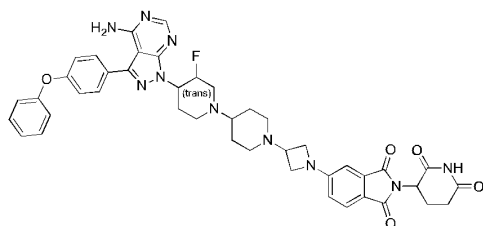
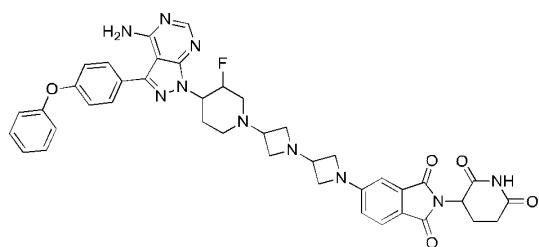
Cy1、Cy2、Cy3 各自独立的选自取代的或者未取代的如下基团之一：

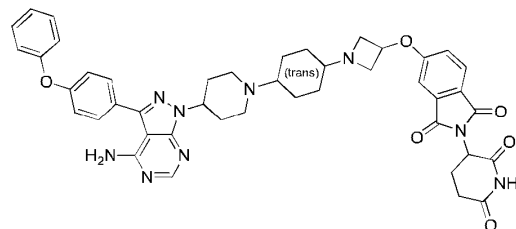
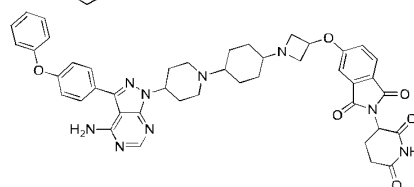
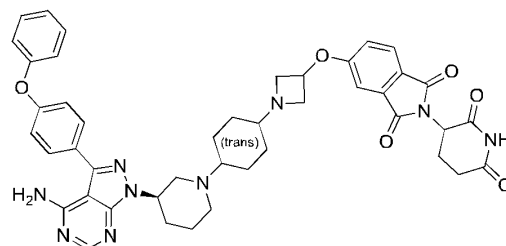
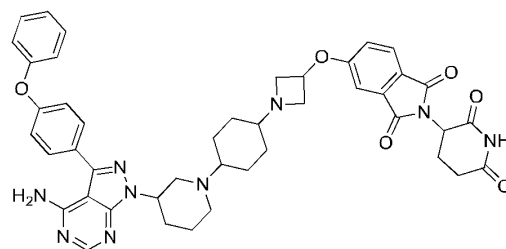
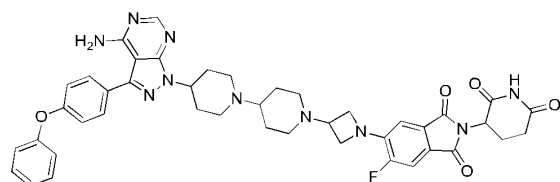
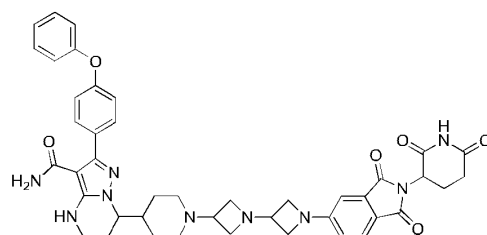
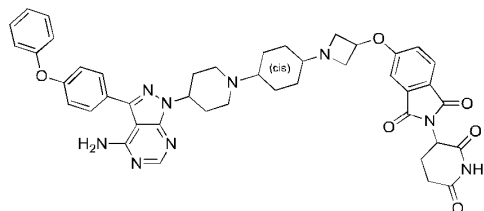
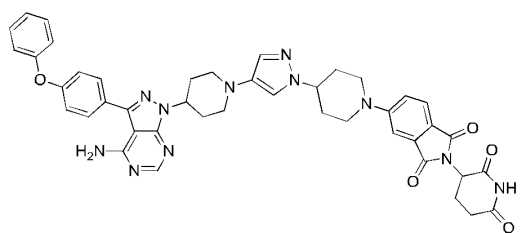
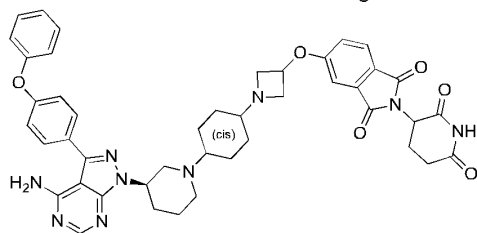
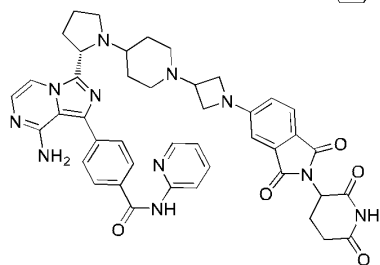
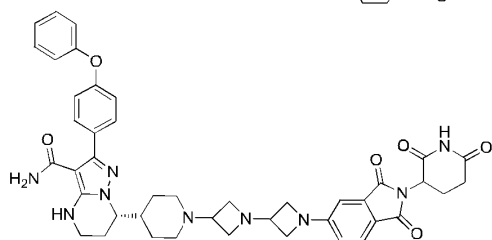
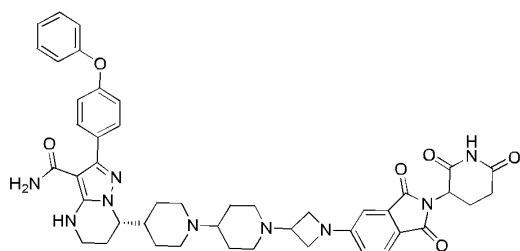


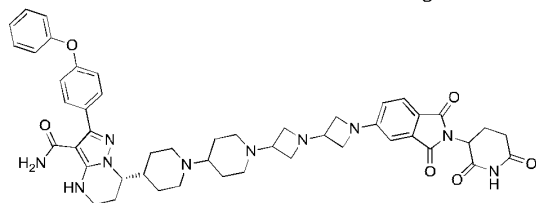
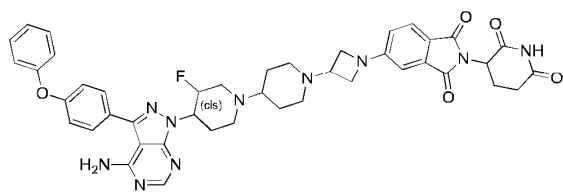
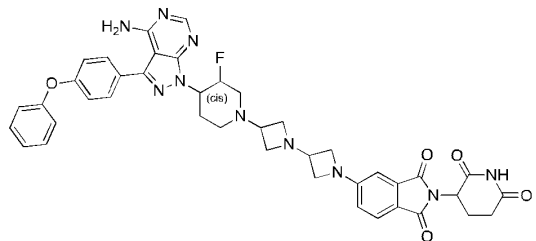
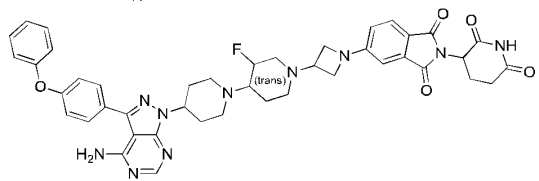
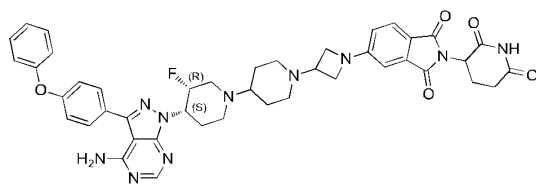
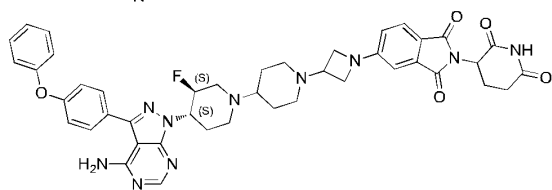
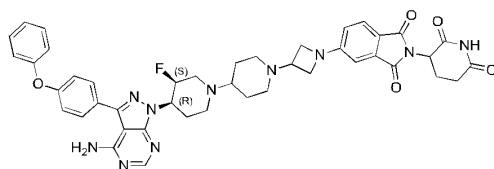
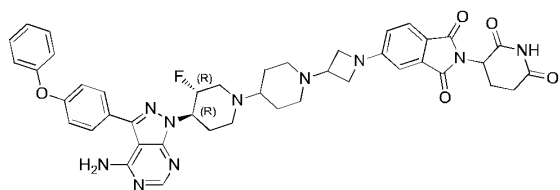
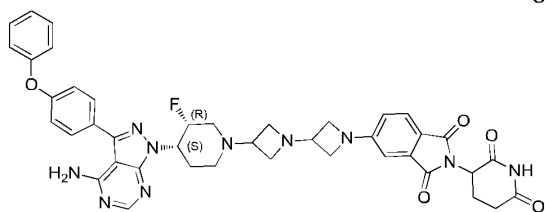
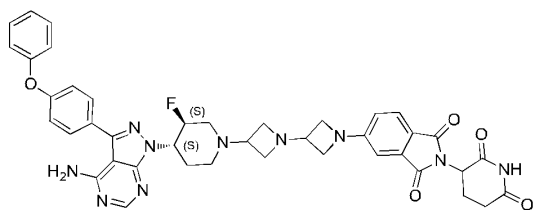
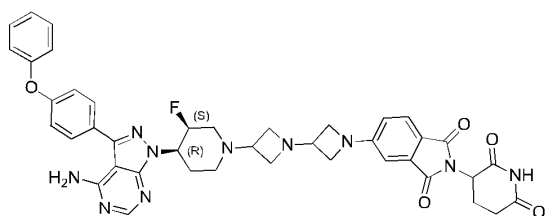
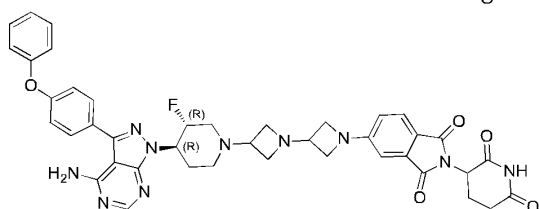
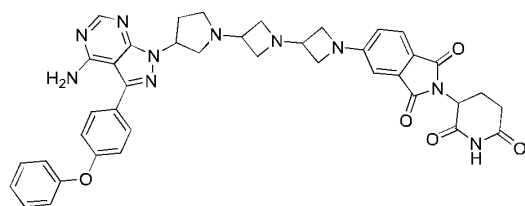
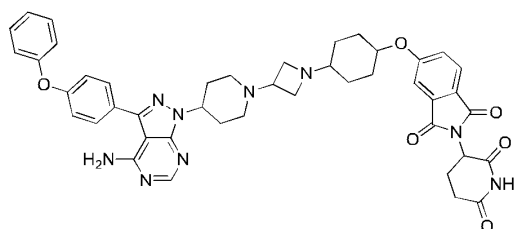
13. 一种化合物或者其立体异构体、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，其中所述化合物选自如下结构之一：

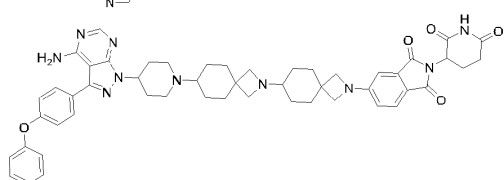
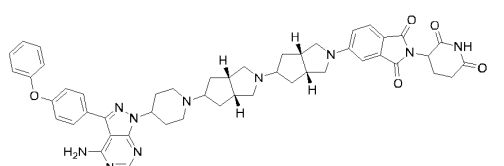
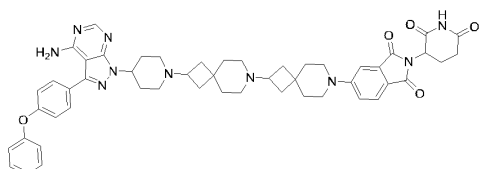
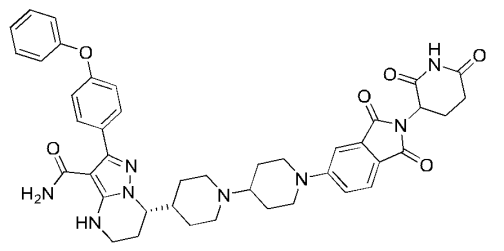
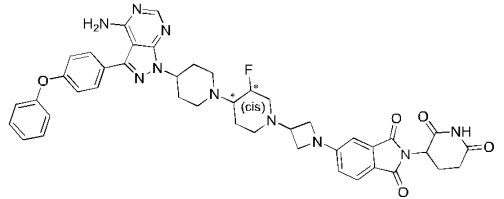
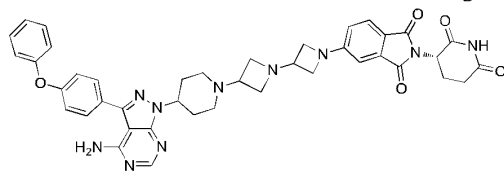
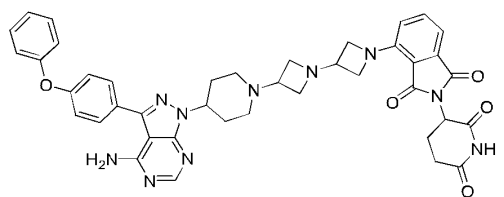
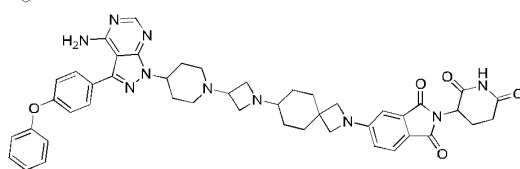
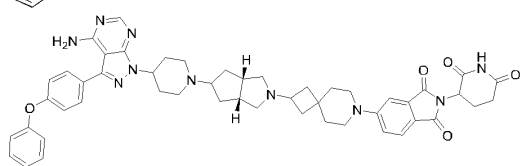
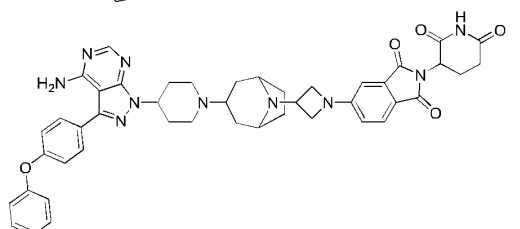
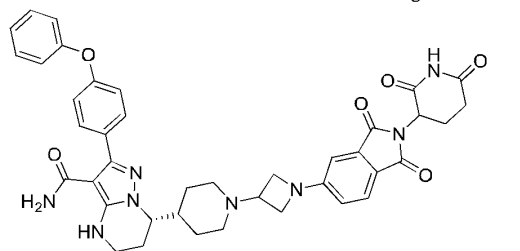
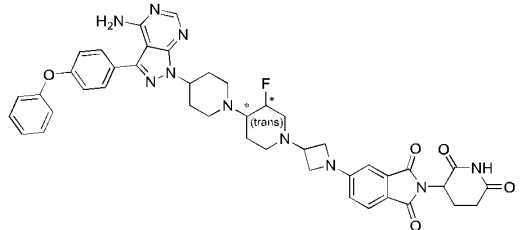
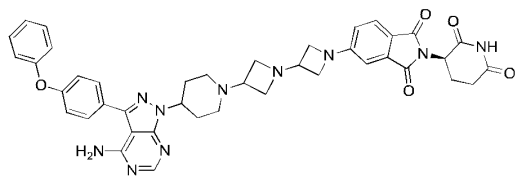
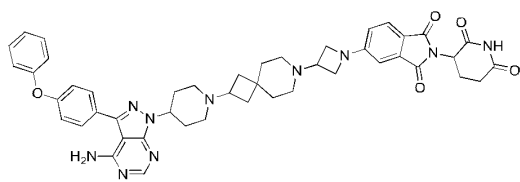


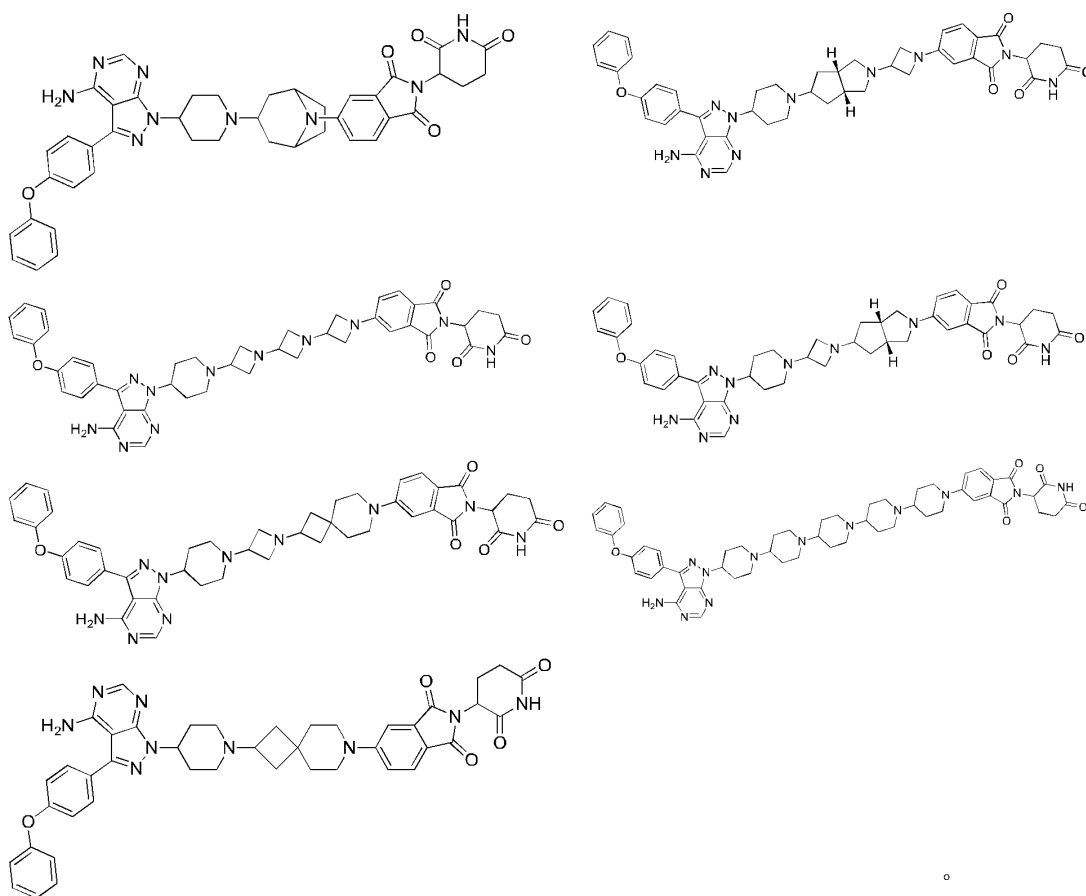












14. 根据权利要求 1 至 13 任意一项所述的化合物或者其立体异构体、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，其中所述的盐选自三氟乙酸盐。

15. 一种药物组合物，包括权利要求 1-14 任意一项所述的化合物或者其立体异构体、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，以及药学上可接受的载体。

16. 权利要求 1-14 任意一项所述的化合物或者其立体异构体、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶在用于制备治疗与 BTK 活性或表达量相关疾病的药物中的应用。

17. 权利要求 1-14 任意一项所述的化合物或者其立体异构体、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶在用于制备治疗与抑制或降解 BTK 相关疾病的药物中的应用。

18. 根据权利要求 16-17 任意一项所述的应用，其中，所述的疾病选自肿瘤或自身免

疫疾病。

19. 根据权利要求 18 所述的应用，其特征在于，所述的肿瘤选自非霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病、套细胞淋巴瘤、或 B 细胞淋巴瘤；所述自身免疫疾病选自内风湿关节炎或银屑病。