

含有呋喃并[3,4-b]吡咯的 BTK 抑制剂

相关申请的交叉引用

本申请要求于 2018 年 09 月 14 日向中国国家知识产权局提交的第 201811072116.0 号中国专利申请的优先权和权益，所述申请公开的内容通过引用整体并入本文中。

技术领域

本申请涉及作为 BTK 抑制剂的含有呋喃并[3,4-b]吡咯的化合物、其制备方法、含有该化合物的药物组合物、以及其在治疗 BTK 相关疾病中的用途。

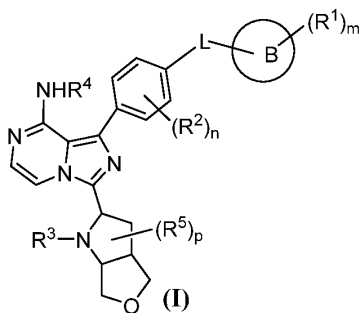
背景技术

布鲁顿酪氨酸激酶(Bruton's tyrosine kinase, BTK)主要在 B 细胞中表达，分布于淋巴系统、造血及血液系统，是非受体型酪氨酸激酶 Tec 家族中一员，该家族成员还包括 TEC、ITK/TSK/EMT 和 BMX，它们在结构上具有高度同源性。BTK 在连接细胞表面 B 细胞受体 (B-cell receptor) 刺激至下游细胞内应答的 B 细胞信号传导途径中起至关重要的作用，是 B 细胞发育、激活、信号传导和存活的关键调节物。近年来有关 B 细胞特别是针对 B 细胞非霍奇金性淋巴瘤和类风湿关节炎的研究发现，BTK 往往会出现异常表达。

基于 BTK 信号传导通路开发小分子靶向药物，为 B 细胞类肿瘤如白血病、多发性骨髓瘤及 B 细胞类免疫疾病的治疗提供一条全新的途径。目前上市的不可逆抑制剂，比如依鲁替尼，其 BTK 结合位点往往会发生突变，导致药物活性下降从而产生耐药性，因此临床上需要更多的 BTK 抑制剂，且对 BTK 具有较高的选择性，从而避免脱靶效应所带来的毒副作用。

发明概述

一方面，本申请提供式 (I) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，



其中，

环 B 选自 5-10 元杂芳基或 C₆₋₁₀ 芳基；

R¹ 独立地选自卤素、-OH、-NH₂、氰基、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烷氧基，所述 C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 烷氧基任选地被卤素取代；

m 选自 0、1、2、3 或 4；

L 选自 -C(O)NH-、-NHC(O)-、-O-、-NH-、-S-、-C(O)O-、-OC(O)-、-S(O)₂O- 或 -OS(O)₂-;

R² 独立地选自卤素、-OH、-NH₂、氰基、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烷氧基, 所述 C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 烷氧基任选被卤素取代;

n 选自 0、1、2、3 或 4;

R³ 选自 H、R^aC(O)-、R^aS(O)₂- 或 R^a-;

R⁵ 独立地选自卤素、-OH、-NH₂、氰基、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烷氧基;

p 选自 0、1、2 或 3;

R⁴ 选自氢、R^aS(O)₂-、(R^aO)₂P(O)- 或 R^aC(O)-;

其中 R^a 独立地选自 C₂₋₆ 炔基、C₂₋₆ 烯基、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、(C₁₋₆ 烷基)NH-、(C₁₋₆ 烷基)₂N-、3-6 元杂环烷基、5-10 元杂芳基或 C₆₋₁₀ 芳基, 所述 R^a 任选地被 (C₁₋₆ 烷基)₂N-、(C₁₋₆ 烷基)NH-、羟基、氨基、卤素或氰基取代。

另一方面, 本申请提供药物组合物, 其包含本申请所述的式 (I) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐。

另一方面, 本申请提供预防或治疗哺乳动物与 BTK 相关疾病的方法, 包括对需要该治疗的哺乳动物给予治疗有效量的本申请所述的式 (I) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐、或本申请所述的药物组合物。

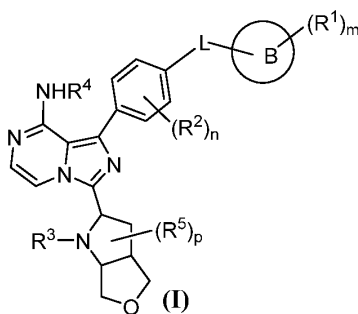
再一方面, 本申请提供本申请所述的式 (I) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐、或本申请所述的药物组合物在制备用于预防或者治疗与 BTK 相关疾病的药物中的用途。

又一方面, 本申请提供本申请所述的式 (I) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐、或本申请所述的药物组合物在预防或者治疗与 BTK 相关疾病中的用途。

再一方面, 本申请提供预防或者治疗与 BTK 相关疾病的本申请所述的式 (I) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐、或本申请所述的药物组合物。

发明详述

本申请涉及式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐,



其中,

环 B 选自 5-10 元杂芳基或 C₆₋₁₀ 芳基；

R¹ 独立地选自卤素、-OH、-NH₂、氰基、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烷氧基，所述 C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烷氧基任选地被卤素取代；

m 选自 0、1、2、3 或 4；

L 选自 -C(O)NH-、-NHC(O)-、-O-、-NH-、-S-、-C(O)O-、-OC(O)-、-S(O)₂O-或 -OS(O)₂-；

R² 独立地选自卤素、-OH、-NH₂、氰基、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烷氧基，所述 C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烷氧基任选地被卤素取代；

n 选自 0、1、2、3 或 4；

R³ 选自 H、R^aC(O)-、R^aS(O)₂-或 R^a-；

R⁵ 独立地选自卤素、-OH、-NH₂、氰基、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烷氧基；

p 选自 0、1、2 或 3；

R⁴ 选自氢、R^aS(O)₂-、(R^aO)₂P(O)-或 R^aC(O)-；

其中 R^a 独立地选自 C₂₋₆ 炔基、C₂₋₆ 烯基、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、(C₁₋₆ 烷基) NH-、(C₁₋₆ 烷基)₂N-、3-6 元杂环烷基、5-10 元杂芳基或 C₆₋₁₀ 芳基，所述 R^a 任选地被 (C₁₋₆ 烷基)₂N-、(C₁₋₆ 烷基) NH-、羟基、氨基、卤素或氰基取代。

在一些实施方案中，环 B 选自 5-6 元杂芳基或苯基；在一些实施方案中，环 B 选自 6 元杂芳基；在一些实施方案中，环 B 选自吡啶基（例如，吡啶-2-基）。

在一些实施方案中，R¹ 独立地选自卤素、C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 烷氧基，所述 C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 烷氧基任选地被卤素取代；在一些实施方案中，R¹ 独立地选自卤素或任选地被氟取代的 C₁₋₃ 烷基；在一些实施方案中，R¹ 为三氟甲基。

在一些实施方案中，m 选自 0、1 或 2；在一些实施方案中，m 选自 0 或 1。

在一些实施方案中，环 B 为吡啶-2-基，m 为 1，R¹ 为三氟甲基；在一些实施方案中，R¹ 在吡啶环的 4-位上。

在一些实施方案中，环 B 为吡啶-2-基，m 为 0。

在一些实施方案中，L 选自 -C(O)NH-、-NHC(O)-、-C(O)O-或 -OC(O)-；在一些实施方案中，L 为 -C(O)NH-。

在一些实施方案中，R² 独立地选自卤素、-OH、-NH₂、C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 烷氧基；在一些实施方案中，R² 独立地选自卤素；在一些实施方案中，R² 独立地为氟。

在一些实施方案中，n 选自 0、1 或 2；在一些实施方案中，n 选自 0 或 1。

在一些实施方案中，n 为 1，R² 为氟。在一些实施方案中，n 为 0。

在一些实施方案中，R³ 选自 H、R^aC(O)-或 R^aS(O)₂-。

在一些实施方案中, R^a 独立地选自 C_{2-6} 炔基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 $(C_{1-6} \text{ 烷基}) \text{NH-}$ 、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2\text{N-}$ 、3-6 元杂环烷基、5-10 元杂芳基或 C_{6-10} 芳基, 所述 R^a 任选地被 $(C_{1-3} \text{ 烷基})_2\text{N-}$ 、 $(C_{1-3} \text{ 烷基}) \text{NH-}$ 、羟基或氨基取代; 在一些实施方案中, R^a 独立地选自 C_{2-3} 炔基、 C_{2-3} 烯基、 C_{1-3} 烷基、 C_{3-4} 环烷基、 $(C_{1-3} \text{ 烷基}) \text{NH-}$ 或 $(C_{1-3} \text{ 烷基})_2\text{N-}$, 所述 R^a 任选地被 $(C_{1-3} \text{ 烷基})_2\text{N-}$ 、 $(C_{1-3} \text{ 烷基}) \text{NH-}$ 、羟基或氨基取代; 在一些实施方案中, R^a 独立地选自丙炔基、 C_{2-3} 烯基、甲基、环丙基、环丁基、 $\text{CH}_3\text{NH-}$ 、 $(\text{CH}_3)_2\text{CHNH-}$ 或 $(\text{CH}_3)_2\text{N-}$, 其中所述甲基、 C_{2-3} 烯基、环丙基任选地被 $(\text{CH}_3)_2\text{N-}$ 、羟基或氨基取代。

在一些实施方案中, R^3 选自 H 、 $\text{CH}_3\text{C}\equiv\text{CC(O)-}$ 、 $(\text{CH}_3)_2\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CHC(O)-}$ 、 $\text{CH}_2=\text{CHC(O)-}$ 、 $\text{CH}_3\text{C(O)-}$ 、 $(\text{CH}_3)_2\text{CHNHS(O)}_2\text{-}$ 、 $\text{HOCH}_2\text{C(O)-}$ 、 $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{C(O)-}$ 、环丁基- C(O)- 、 $(\text{CH}_3)_2\text{NS(O)}_2\text{-}$ 、 $\text{CH}_3\text{NHS(O)}_2\text{-}$ 或任选地被羟基取代的环丙基- C(O)- 。在一些实施方案中, R^3 选自 $\text{CH}_3\text{C}\equiv\text{CC(O)-}$ 、 $\text{CH}_2=\text{CHC(O)-}$ 或环丙基- C(O)- 。在一些实施方案中, R^3 选自 $\text{CH}_3\text{C}\equiv\text{CC(O)-}$ 。

在一些实施方案中, R^3 选自 $R^a\text{C(O)-}$, 其中 R^a 选自 C_{2-6} 炔基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 $(C_{1-6} \text{ 烷基}) \text{NH-}$ 、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2\text{N-}$ 、3-6 元杂环烷基、5-10 元杂芳基或 C_{6-10} 芳基, 所述 R^a 任选地被 $(C_{1-3} \text{ 烷基})_2\text{N-}$ 、 $(C_{1-3} \text{ 烷基}) \text{NH-}$ 、羟基或氨基取代; 在一些实施方案中, R^a 选自 C_{2-3} 炔基、 C_{2-3} 烯基、 C_{1-3} 烷基、 C_{3-4} 环烷基、 $(C_{1-3} \text{ 烷基}) \text{NH-}$ 或 $(C_{1-3} \text{ 烷基})_2\text{N-}$, 所述 R^a 任选地被 $(C_{1-3} \text{ 烷基})_2\text{N-}$ 、 $(C_{1-3} \text{ 烷基}) \text{NH-}$ 、羟基或氨基取代; 在一些实施方案中, R^a 选自丙炔基、 C_{2-3} 烯基、甲基、环丙基、环丁基、 $\text{CH}_3\text{NH-}$ 、 $(\text{CH}_3)_2\text{CHNH-}$ 或 $(\text{CH}_3)_2\text{N-}$, 其中所述甲基、 C_{2-3} 烯基、环丙基任选地被 $(\text{CH}_3)_2\text{N-}$ 、羟基或氨基取代; 在一些实施方案中,

R^a 选自 $\text{CH}_3\text{C}\equiv\text{C-}$ 、 $(\text{CH}_3)_2\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH-}$ 、 $\text{CH}_2=\text{CH-}$ 、 $\text{CH}_3\text{-}$ 、 $\text{HOCH}_2\text{-}$ 、 $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{-}$ 、环丁基、环丙基或 。

在一些实施方案中, R^3 选自 $R^a\text{S(O)}_2\text{-}$, 其中 R^a 选自 C_{2-6} 炔基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 $(C_{1-6} \text{ 烷基}) \text{NH-}$ 、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2\text{N-}$ 、3-6 元杂环烷基、5-10 元杂芳基或 C_{6-10} 芳基, 所述 R^a 任选地被 $(C_{1-3} \text{ 烷基})_2\text{N-}$ 、 $(C_{1-3} \text{ 烷基}) \text{NH-}$ 、羟基或氨基取代; 在一些实施方案中, R^a 选自 C_{2-3} 炔基、 C_{2-3} 烯基、 C_{1-3} 烷基、 C_{3-4} 环烷基、 $(C_{1-3} \text{ 烷基}) \text{NH-}$ 或 $(C_{1-3} \text{ 烷基})_2\text{N-}$, 所述 R^a 任选地被 $(C_{1-3} \text{ 烷基})_2\text{N-}$ 、 $(C_{1-3} \text{ 烷基}) \text{NH-}$ 、羟基或氨基取代; 在一些实施方案中, R^a 选自丙炔基、 C_{2-3} 烯基、甲基、环丙基、环丁基、 $\text{CH}_3\text{NH-}$ 、 $(\text{CH}_3)_2\text{CHNH-}$ 或 $(\text{CH}_3)_2\text{N-}$, 其中所述甲基、 C_{2-3} 烯基、环丙基任选地被 $(\text{CH}_3)_2\text{N-}$ 、羟基或氨基取代; 在一些实施方案中, R^a 选自 $(\text{CH}_3)_2\text{CHNH-}$ 、 $(\text{CH}_3)_2\text{N-}$ 或 $\text{CH}_3\text{NH-}$ 。

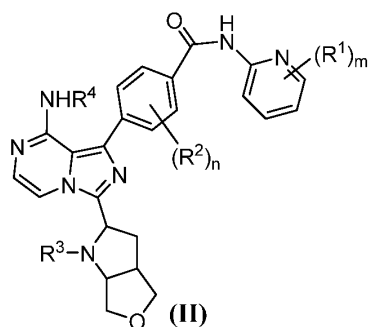
在一些实施方案中, R^5 独立地选自 -F 、 -OH 、 -NH_2 、甲基或甲氧基。

在一些实施方案中, p 选自 0、1 或 2; 在一些实施方案中, p 为 0。

在一些实施方案中, R^4 选自氢、 $R^a\text{S(O)}_2\text{-}$ 或 $(R^a\text{O})_2\text{P(O)-}$; 在一些实施方案中, R^4 选自氢、 C_{3-6} 环烷基- $\text{S(O)}_2\text{-}$ 或 $(C_{1-6} \text{ 烷基-O})_2\text{P(O)-}$; 在一些实施方案中, R^4 选自氢、环丙基- $\text{S(O)}_2\text{-}$ 或 $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{P(O)-}$; 在一些实施方案中, R^4 选自氢。

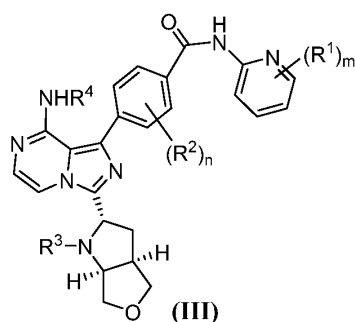
在一些实施方案中, 本申请的式 (I) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐选自式 (II) 化

物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，



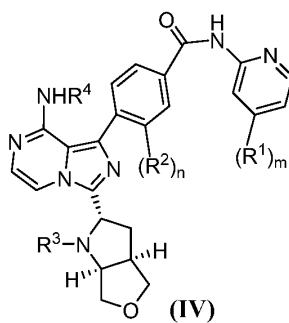
其中， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 m 、 n 如上定义。

在一些实施方案中，本申请的式 (I) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐选自式 (III) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，



其中， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 m 、 n 如上定义。

在一些实施方案中，本申请的式 (I) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐选自式 (IV) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，



其中， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 如上定义， m 选自 0 或 1， n 选自 0 或 1。当 n 选自 0 时， R^2 不存在，即苯环上未被取代。当 m 选自 0 时， R^1 不存在，即吡啶环上未被取代。

在一些实施方案中，本申请的式 (I) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐选自以下化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐：

另一方面，本申请涉及式 (I) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐、或其药物组合物在预防或者治疗与 BTK 相关疾病中的用途。

另一方面，本申请涉及预防或者治疗与 BTK 相关疾病的式 (I) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐、或其药物组合物。

在一些具体实施方案中，上述 BTK 相关疾病为 BTK 介导的疾病。在一些具体实施方案中，上述 BTK 相关疾病选自自身免疫性疾病、炎症疾病或癌症。在一些具体实施方案中，上述 BTK 相关疾病选自弥漫大 B 细胞淋巴瘤。

定义

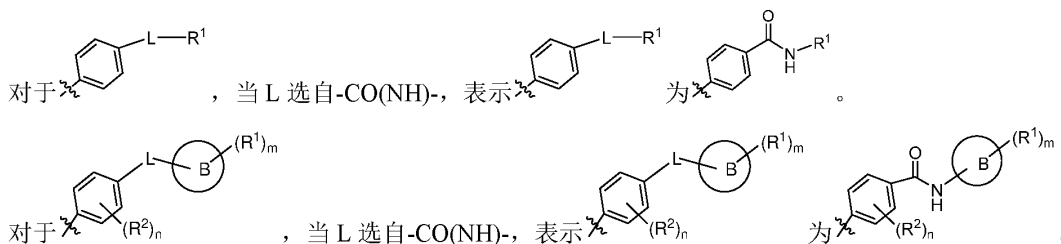
除非另有说明，本申请中所用的下列术语具有下列含义。一个特定的术语在没有特别定义的情况下不应该被认为是不确定的或不清楚的，而应该按照本领域普通的含义去理解。当本文中出現商品名时，意在指代其对应的商品或其活性成分。

术语“被取代”是指特定基团上的任意一个或多个氢原子被取代基取代，只要特定基团的价态是正常的并且取代后的化合物是稳定的。当取代基为氧代（即=O）时，意味着两个氢原子被取代，氧代不会发生在芳香基上。

术语“任选”或“任选地”是指随后描述的事件或情况可以发生或不发生，该描述包括发生所述事件或情况和不发生所述事件或情况。例如，乙基“任选”被卤素取代，指乙基可以是未被取代的（ CH_2CH_3 ）、单取代的（如 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ ）、多取代的（如 CHFCH_2F 、 CH_2CHF_2 等）或完全被取代的（ CF_2CF_3 ）。本领域技术人员可理解，对于包含一个或多个取代基的任何基团，不会引入任何在空间上不可能存在和/或不能合成的取代或取代模式。

本文中的 C_{m-n} ，是该部分具有给定范围中的整数个碳原子。例如“ C_{1-6} ”是指该基团可具有 1 个碳原子、2 个碳原子、3 个碳原子、4 个碳原子、5 个碳原子或 6 个碳原子。

当任何变量（例如 R）在化合物的组成或结构中出现一次以上时，其在每一种情况下的定义都是独立的。例如，如果一个基团含 2 个 R，则每个 R 都有独立的选项。



术语“卤”或“卤素”是指氟、氯、溴和碘。

术语“羟基”指 -OH 基团。

术语“氨基”指 -NH₂ 基团。

术语“氰基”指 -CN 基团。

术语“烷基”是指通式为 $\text{C}_n\text{H}_{2n+1}$ 的烃基，例如， C_{1-6} 烷基、 C_{1-3} 烷基。该烷基可以是直链或支链的。例

如,术语“C₁₋₆烷基”指含有1至6个碳原子的烷基(例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、新戊基、己基、2-甲基戊基等)。类似地,烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、烷基磺酰基和烷硫基的烷基部分(即烷基)具有上述相同定义。

术语“烷氧基”指-O-烷基,例如,-O-C₁₋₆烷基、-O-C₁₋₃烷基。

术语“烯基”是指由碳原子和氢原子组成的直链或支链的具有至少一个双键的不饱和脂肪族烃基,例如,C₂₋₆烯基、C₂₋₃烯基。烯基的非限制性实例包括但不限于乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、异丁烯基、1,3-丁二烯基等。

术语“炔基”是指由碳原子和氢原子组成的直链或支链的具有至少一个三键的不饱和脂肪族烃基,例如,C₂₋₆炔基、C₂₋₃炔基。炔基的非限制性实例包括但不限于乙炔基(-C≡CH)、1-丙炔基(-C≡C-CH₃)、2-丙炔基(-CH₂-C≡CH)、1,3-丁二炔基(-C≡C-C≡CH)等。

术语“环烷基”指完全饱和的并且可以以单环、桥环或螺环存在的碳环。除非另有指示,该碳环通常为3至10元环,或3至6元环。环烷基非限制性实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、降冰片基(双环[2.2.1]庚基)、双环[2.2.2]辛基、金刚烷基等。

术语“杂环烷基”是指完全饱和的并且可以以单环、桥环或螺环存在的环状基团。除非另有指示,该杂环通常为含有1至3个独立地选自硫、氧和/或氮的杂原子(优选1或2个杂原子)的3至7元环,或者该杂环通常为含有1至3个独立地选自硫、氧和/或氮的杂原子(优选1或2个杂原子)的3至6元环。杂环烷基可以为含有1或2个独立地选自氧和氮的杂原子的3至6元环。3元杂环烷基的实例包括但不限于环氧乙烷基、环硫乙烷基、环氮乙烷基,4元杂环烷基的非限制性实例包括但不限于吡啶基、噁丁环基、噻丁环基,5元杂环烷基的实例包括但不限于四氢呋喃基、四氢噻吩基、吡咯烷基、异噻唑烷基、噻唑烷基、异噻唑烷基、噻唑烷基、咪唑烷基、四氢吡唑基,6元杂环烷基的实例包括但不限于哌啶基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、吗啉基、哌嗪基、1,4-噻唑烷基、1,4-二氧六环基、硫代吗啉基、1,3-二噻烷基、1,4-二噻烷基,7元杂环烷基的实例包括但不限于氮杂环庚烷基、氧杂环庚烷基、硫杂环庚烷基。优选为具有5或6个环原子的单环杂环烷基。

术语“芳基”是指具有共轭的 π 电子体系的全碳单环或稠合多环的芳香环基团。例如,芳基可以具有6-20个碳原子,6-14个碳原子或6-12个碳原子,或者6-10个碳原子。芳基的非限制性实例包括但不限于苯基、萘基、蒽基和1,2,3,4-四氢化萘等。

术语“杂芳基”是指单环或稠合多环体系,其中含有至少一个选自N、O、S的环原子,其余环原子为C,并且具有至少一个芳香环。优选的杂芳基具有单个4至8元环,尤其是5至8元环,或包含6至14个,尤其是6至10个环原子的稠合多环。杂芳基的非限制性实例包括但不限于吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噻唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、四唑基、三唑基、三嗪基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基、异吲哚基等。

术语“治疗”意为将本申请所述化合物或制剂进行给药以改善或消除疾病或与所述疾病相关的一个或多个症状，且包括：

- (i) 抑制疾病或疾病状态，即遏制其发展；
- (ii) 缓解疾病或疾病状态，即使该疾病或疾病状态消退。

术语“预防”意为将本申请所述化合物或制剂进行给药以预防疾病或与所述疾病相关的一个或多个症状，且包括：预防疾病或疾病状态在哺乳动物中出现，特别是当这类哺乳动物易患有该疾病状态，但尚未被诊断为已患有该疾病状态时。

术语“治疗有效量”意指(i) 治疗或预防特定疾病、病况或障碍，(ii) 减轻、改善或消除特定疾病、病况或障碍的一种或多种症状，或(iii) 预防或延迟本文中所述的特定疾病、病况或障碍的一种或多种症状发作的本申请化合物的用量。构成“治疗有效量”的本申请化合物的量取决于该化合物、疾病状态及其严重性、给药方式以及待被治疗的哺乳动物的年龄而改变，但可例行性地由本领域技术人员根据其自身的知识及本公开内容而确定。

术语“药学上可接受的”，是针对那些化合物、材料、组合物和/或剂型而言，它们在可靠的医学判断的范围之内，适用于与人类和动物的组织接触使用，而没有过多的毒性、刺激性、过敏性反应或其它问题或并发症，与合理的利益/风险比相称。

作为药学上可接受的盐，例如，可以包括金属盐、铵盐、与有机碱形成的盐、与无机酸形成的盐、与有机酸形成的盐、与碱性或者酸性氨基酸形成的盐等。

术语“药物组合物”是指一种或多种本申请的化合物或其盐与药学上可接受的辅料组成的混合物。药物组合物的目的是有利于对有机体给予本申请的化合物。

术语“药学上可接受的辅料”是指对有机体无明显刺激作用，而且不会损害该活性化合物的生物活性及性能的那些辅料。合适的辅料是本领域技术人员熟知的，例如碳水化合物、蜡、水溶性和/或水可膨胀的聚合物、亲水性或疏水性材料、明胶、油、溶剂、水等。

词语“包括 (comprise)”或“包含 (comprise)”及其英文变体例如 comprises 或 comprising 应理解为开放的、非排他性的意义，即“包括但不限于”。

本申请的化合物和中间体还可以以不同的互变异构体形式存在，并且所有这样的形式包含于本申请的范围内。术语“互变异构体”或“互变异构体形式”是指可经由低能垒互变的不同能量的结构异构体。例如，质子互变异构体（也称为质子转移互变异构体）包括经由质子迁移的互变，如酮-烯醇及亚胺-烯胺异构化。质子互变异构体的具体实例是咪唑部分，其中质子可在两个环氮间迁移。价互变异构体包括通过一些成键电子的重组的互变。

本申请还包括与本文中记载的那些相同的，但一个或多个原子被原子量或质量数不同于自然中通常发现的原子量或质量数的原子置换的同位素标记的本申请化合物。可结合到本申请化合物的同位素的实例包

括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、碘和氯的同位素，诸如分别为 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{123}I 、 ^{125}I 和 ^{36}Cl 等。

某些同位素标记的本申请化合物（例如用 ^3H 及 ^{14}C 标记的那些）可用于化合物和/或底物组织分布分析中。氚化（即 ^3H ）和碳-14（即 ^{14}C ）同位素对于由于它们易于制备和可检测性是尤其优选的。正电子发射同位素，诸如 ^{15}O 、 ^{13}N 、 ^{11}C 和 ^{18}F 可用于正电子发射断层扫描(PET)研究以测定底物占有率。通常可以通过与公开于下文的方案和/或实施例中的那些类似的下列程序，通过同位素标记试剂取代未经同位素标记的试剂来制备同位素标记的本申请化合物。

此外，用较重同位素（诸如氘（即 ^2H ））取代可以提供某些由更高的代谢稳定性产生的治疗优点（例如增加的体内半衰期或降低的剂量需求），并且因此在某些情形下可能是优选的，其中氘取代可以是部分或完全的，部分氘取代是指至少一个氢被至少一个氘取代。

本申请化合物可以是不对称的，例如，具有一个或多个立体异构体。除非另有说明，所有立体异构体都包括，如对映异构体和非对映异构体。本申请的含有不对称碳原子的化合物可以以光学活性纯的形式或外消旋形式被分离出来。光学活性纯的形式可以从外消旋混合物拆分，或通过使用手性原料或手性试剂合成。

本申请的药物组合物可通过将本申请的化合物与适宜的药学上可接受的辅料组合而制备，例如可配制成固态、半固态、液态或气态制剂，如片剂、丸剂、胶囊剂、粉剂、颗粒剂、膏剂、乳剂、悬浮剂、栓剂、注射剂、吸入剂、凝胶剂、微球及气溶胶等。

给予本申请化合物或其药学上可接受的盐或其药物组合物的典型途径包括但不限于口服、直肠、局部、吸入、肠胃外、舌下、阴道内、鼻内、眼内、腹膜内、肌内、皮下、静脉内给药。

本申请的药物组合物可以采用本领域众所周知的方法制造，如常规的混合法、溶解法、制粒法、制糖衣丸法、磨细法、乳化法、冷冻干燥法等。

在一些实施方案中，药物组合物是口服形式。对于口服给药，可以通过将活性化合物与本领域熟知的药学上可接受的辅料混合，来配制该药物组合物。这些辅料能使本申请的化合物被配制成片剂、丸剂、锭剂、糖衣剂、胶囊剂、液体、凝胶剂、浆剂、悬浮剂等，用于对患者的口服给药。

可以通过常规的混合、填充或压片方法来制备固体口服组合物。例如，可通过下述方法获得：将所述的活性化合物与固体辅料混合，任选地碾磨所得的混合物，如果需要则加入其它合适的辅料，然后将该混合物加工成颗粒，得到了片剂或糖衣剂的核心。适合的辅料包括但不限于：粘合剂、稀释剂、崩解剂、润滑剂、助流剂、甜味剂或矫味剂等。

药物组合物还可适用于肠胃外给药，如合适的单位剂型的无菌溶液剂、混悬剂或冻干产品。

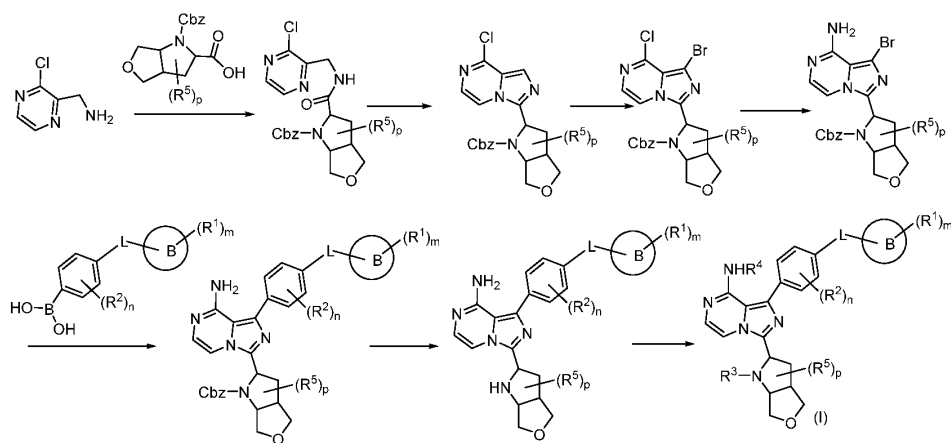
本文所述的通式 I 化合物的所有施用方法中，每天给药的剂量为 0.01 到 200mg/kg 体重，以单独或分开剂量的形式。

本申请的化合物可以通过本领域技术人员所熟知的多种合成方法来制备,包括下面列举的具体实施方式、其与其他化学合成方法的结合所形成的实施方式以及本领域技术人员所熟知的等同替换方式,优选的实施方式包括但不限于本申请的实施例。

本申请具体实施方式的化学反应是在合适的溶剂中完成的,所述的溶剂须适合于本申请的化学变化及其所需的试剂和物料。为了获得本申请的化合物,有时需要本领域技术人员在已有实施方式的基础上对合成步骤或者反应流程进行修改或选择。

本领域合成路线规划中的一个重要考量因素是为反应性官能团(如本申请中的氨基)选择合适的保护基,例如,可参考 *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* (4th Ed). Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc. 本申请引用的所有参考文献整体上并入本申请。

在一些实施方案中,本申请通式(I)的化合物可以由有机合成领域技术人员通过以下路线用本领域的已知的方法来制备:

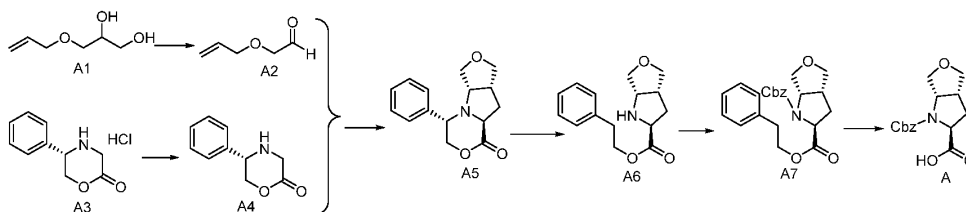


本申请采用下述缩略词:

PE 代表石油醚; EA 代表乙酸乙酯; DMSO 代表二甲基亚砜; DMF 代表 N, N-二甲基甲酰胺; DCM 代表二氯甲烷; NBS 代表 N-溴代琥珀酰亚胺; DIPEA 代表二异丙基乙基胺; MeOH 代表甲醇; EDTA 代表乙二胺四乙酸; DTT 代表二硫苏糖醇; EGTA 代表乙二醇双(2-氨基乙基醚)四乙酸; HEPES 代表 4-羟乙基哌嗪乙磺酸; HATU 代表 2-(7-氧化苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸酯; TLC 代表薄层层析色谱; MeCN 代表乙腈; TEA 代表三乙胺; T3P 代表 1-正丙基磷酸酐; Cbz 代表苄氧羰基; Cbz-Cl 代表氯甲酸苄酯; Py 代表吡啶; TFA 代表三氟乙酸; THF 代表四氢呋喃; DMAP 代表 4-二甲氨基吡啶。

为清楚起见,进一步用实施例来阐述本发明,但是实施例并非限制本申请的范围。本申请所使用的所有试剂是市售的,无需进一步纯化即可使用。

实施例 1 (2S,3aR,6aS)-1-((苄基)羰基)六氢-1H-咪唑[3,4-b]吡咯-2-羧酸的制备 (A)



步骤 1: 2-(烯丙氧基)乙醛的制备(中间体 A2)

向反应瓶中加入高碘酸钠(97g)和 70℃ 的水(178 mL)。剧烈搅拌下加入 300~400 目硅胶(378 g)。搅拌 3 分钟得到高碘酸钠/硅胶氧化剂。向反应瓶中加入 DCM (1120mL)，搅拌下加入中间体 A1 (60g)的 DCM(1120mL)溶液。搅拌过夜，反应完成，过滤、滤饼用氯仿(200mL)淋洗 3 次，合并滤液，滤液浓缩得到油状物，油状物进行减压蒸馏，收集蒸汽温度 46℃、40mbar 的馏分，得到中间体 A2 (30g)。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 9.59 (s, 1H), 5.94-5.84 (m, 1H), 5.30-5.19 (m, 2H), 4.16 (s, 2H), 4.04-4.03 (d, J = 5.0 Hz, 2H)

步骤 2: (3aS,5S,8aS,9aR)-5-苯基八氢-8H-呋喃并[3',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]恶嗪-8-酮的制备(中间体 A5)

将(S)-5-苯基吗啉-2-酮盐酸盐 (4g)溶解在 100mL 水中，用饱和碳酸氢钠调节 pH 至 8~9，用 DCM(50mL)萃取 3 次，合并有机层并用饱和氯化钠溶液洗涤 2 次，将有机层浓缩得到 3.1g 残留物。将残留物转移至反应瓶中，加入苯(20 mL)，再加入 2-(烯丙氧基)乙醛(中间体 A2, 1.77g)，搅拌溶解后加入苯(20 mL)。室温下搅拌 1h，然后混合物加热至回流反应 12h，停止加热，浓缩除去苯，向残留物中加入 100mL 水，用 100mL EA 萃取 3 次，合并有机层，并用 100mL 饱和氯化钠溶液洗涤 2 次。无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩得到残留物，残留物中加入 100mL 正己烷打浆两次，过滤得到中间体 A5 (4.12g)。

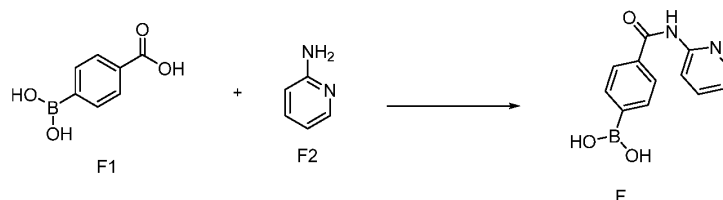
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 7.48-7.47 (m, 2H), 7.39-7.36 (m, 2H), 7.32-7.31 (m, 1H), 4.33-4.31 (m, 1H), 4.28-4.26 (m, 2H), 4.01-3.98 (m, 1H), 3.60-3.58 (m, 1H), 3.50-3.47 (m, 1H), 3.44-3.42 (m, 1H), 3.32-3.28 (m, 1H), 3.20-3.17 (m, 1H), 2.79-2.78 (m, 1H), 2.52-2.49 (m, 1H), 1.86-1.84 (m, 1H). MS(ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z: 260.3.

步骤 3: (2S,3aR,6aS)-1-((苄氧基)羰基)六氢-1H-呋喃并[3,4-b]吡咯-2-羧酸 (中间体 A)的制备

向反应瓶中加入中间体 A5 (15 g)、MeOH (1.380L)、TFA (41.1 g)及 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (6.95 g)。 H_2 存在条件下，室温下反应过夜，过滤除去氢氧化钯。将反应液浓缩得到油状物，将油状物转移至反应瓶中，加入 1,4-二氧六环(414 mL) 和 H_2O (276 mL)及碳酸氢钠 (24.31 g)，降温至 0℃向其中加入 Cbz-Cl (11.12 g)，加毕，反应过夜，反应完成后，浓缩反应液，向浓缩物中加入 300mL 乙酸乙酯萃取 3 次，合并有机层。有机层浓缩，将浓缩物转移到反应瓶中加入 THF (276 mL)和 H_2O (276 mL)搅拌溶解，最后加入 LiOH (2.60 g)，加热至 50℃，反应 2h，停止加热。将反应液浓缩除去 THF，后向其中加入 300mL 乙酸乙酯萃取两次，保留水层。向水层中加入 1N HCl 调节 pH 至 2~3，水层再次用 300mL 乙酸乙酯萃取 2 次，合并有机层。有机层用饱和食盐水 200mL 洗涤两次，无水硫酸钠干燥。过滤除去硫酸钠，滤液浓缩，得到中间体 A(2.02g)。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 13.62-11.85 (br, 1H), 7.38-7.30 (m, 5H), 5.14-5.03 (m, 2H), 4.43-4.34 (m, 2H), 3.86-3.79 (m, 1H), 3.64-3.62 (m, 1H), 3.55-3.51 (m, 1H), 3.48-3.45 (m, 1H), 2.96-2.83 (m, 1H), 2.19-2.17 (m, 1H), 2.06-1.98 (m, 1H). HR-MS(ESI, $[\text{M}-\text{H}]^-$) m/z : 290.1018.

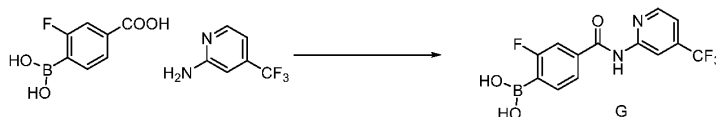
实施例 2 (4-(吡啶-2-基氨基甲酰基)苯基)硼酸(中间体 F)的制备



向反应瓶中加入中间体 F1 (20 g) 并溶解于 DMF (180 mL) 中, 0°C 下加入中间体 F2 (13.61 g) 和 DIPEA(31.2 g), 0°C 下搅拌 10 分钟后, 加入 HATU(55 g), 氮气保护下加热至 80°C 反应 5 小时, 反应结束, 将反应液倒入 2-3 倍反应液体积的冰水中, 搅拌均匀后过滤, 滤饼用冰水洗涤后干燥, 得到中间体 F (15.72 g)。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.715 (s, 1H), 8.401-8.389 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 8.225-8.191 (t, $J = 17$ Hz, 3H), 7.995-7.979 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.912-7.896 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.866-7.831 (m, 1H), 7.186-7.160 (m, 1H). MS(ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 243.3.

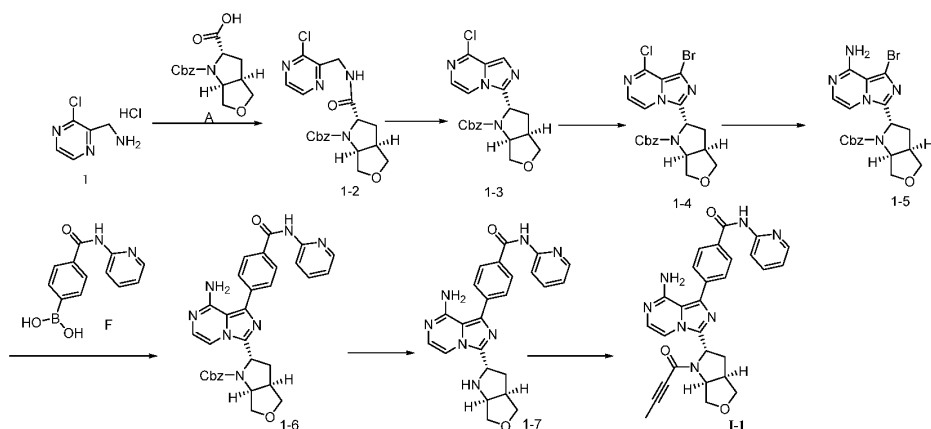
实施例 3 (2-氟-4-((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基甲酰)苯基)硼酸(中间体 G)的制备



向反应瓶中依次加入 4-羧基-2-氟苯硼酸(19.4g)、2-氨基-6-(三氟甲基)吡啶(17.10 g)、DMF (200 mL) 和 DIPEA (54.5 g), 冰水浴搅拌下加入 HATU (44.1 g), N_2 保护下加热 80°C 反应过夜。将反应液冷却至室温, 滴加到正在搅拌的冰水中, 析出固体, 过滤, 滤饼减压 50°C 干燥, 得中间体 G (10.71g)。

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6): δ 11.35 (s, 1H), 8.70-8.69 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.41 (s, 2H), 7.86-7.84 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.77-7.75 (d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 7.70-7.67 (t, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 7.56-7.55 (d, $J=4\text{Hz}$, 1H). MS(ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 329.3.

实施例 4 4-(8-氨基-3-((2S, 3AR, 6AS)-1-(丁-2-炔酰基)六氢-1H-咪唑并[3,4-b]吡咯-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-N-(吡啶-2-基)苯甲酰胺(化合物 I-1)的制备



步骤 1: (2S, 3aR, 6aS) -2 - (((3-氯吡嗪-2-基) 甲基) 氨基甲酰基) 六氢-1H-呋喃并[3,4-b]吡咯-1-羧酸苄酯 (中间体 **1-2**) 的制备

向反应瓶中加入中间体 **1** (3.94 g)、中间体 **A** (7.44 g)、TEA(8.23g)和 DCM(210mL), 降温至 0℃, 搅拌 20 分钟, 向反应体系中加入 HATU (8.12 g), 0℃继续反应 1h。反应完毕将反应液用 200mL 0.1M HCl 溶液洗涤两次, 再用 200mL 5% NaHCO₃ 溶液洗涤两次, 200mL 水洗涤一次, 200mL 饱和氯化钠溶液洗涤两次。无水硫酸钠干燥。经柱层析纯化得到中间体 **1-2** (6.11g)。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8.62 (br, 1H), 8.51-8.55 (m, 1H), 8.43-8.39 (m, 1H), 7.25-7.39 (m, 5H), 5.13-4.99 (m, 2H), 4.68-4.49 (m, 2H), 4.45-4.41 (m, 2H), 4.86-3.77 (m, 1H), 3.63-3.61 (m, 1H), 3.55-3.45 (m, 2H), 2.95-2.85 (m, 1H), 2.23-2.15 (m, 1H), 2.05-1.92 (m, 1H). MS(ESI, [M+H]⁺) m/z: 417.3.

步骤 2: (2S, 3aR, 6aS) -2- (8-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基) 六氢-1H-呋喃并[3,4-b]吡咯-1-羧酸苄酯 (中间体 **1-3**) 的制备

反应瓶中依次加入中间体 **1-2** (5 g)、MeCN (25 mL)和 DMF (25 mL), 冰水浴下滴加 POCl₃ (6.41 g)。反应完毕将反应液倒入 250mL 氨水(25%)和冰水(500g)混合物中, 搅拌, 向反应液中加入 300mL 乙酸乙酯萃取 3 次, 合并有机层。将有机层用 200mL 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得到中间体 **1-3** (5.5 g)。MS(ESI, [M+H]⁺) m/z: 399.3.

步骤 3: (2S, 3aR, 6aS) -2- (1-溴-8-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基) 六氢-1H-呋喃并[3,4-b]吡咯-1-羧酸苄酯 (中间体 **1-4**) 的制备

向反应瓶中加入中间体 **1-3**(5.05 g)和 DMF (70mL), 搅拌至全部溶解。再向其中加入 NBS (2.06 g), 室温下反应。反应完全将反应液倒入 70mL 水和 70g 碎冰的混合溶液中, 用 200mL 乙酸乙酯萃取 3 次, 合并有机层。有机层用 200mL 饱和食盐水洗涤两次, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得到中间体 **1-4**(4.88g)。MS(ESI, [M+H]⁺) m/z: 477.2.

步骤 4: (2S, 3aR, 6aS) -2- (8-氨基-1-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基) 六氢-1H-呋喃并[3,4-b]吡咯-1-羧酸苄酯 (中间体 **1-5**) 的制备

150 mL 封管中依次加入中间体 **1-4** (4.38g)、TEA (1.48 g)、氨的异丙醇溶液 (2M, 108.5 mL), 将体系密封加热至 120°C 反应。反应完全, 浓缩除去反应液中的溶剂, 向浓缩物中加入 100g 碎冰, 再用 1M HCl 调节水层 pH 至 2~3, 用 200mL EA 萃取两次, 保留水层, 水层再用 1M NaOH 调节 pH 至 9~10, 用 200mL EA 萃取两次, 合并有机层, 有机层用 100mL 水和 100mL 饱和氯化钠溶液洗涤两次。无水硫酸钠干燥。经柱层析分离得到中间体 **1-5** (2.89g)。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 7.74-7.60 (m, 1H), 7.37-6.75 (m, 6H), 6.63 (br, 2H), 5.46-5.53 (m, 1H), 5.07-4.72 (m, 2H), 4.55-4.53 (m, 1H), 3.98-3.80 (m, 1H), 3.70-3.54 (m, 3H), 3.21-3.06 (m, 1H), 2.21-2.04 (m, 2H). MS(ESI, [M+H]⁺) m/z: 458.3

步骤 5: (2S, 3aR, 6aS) -2- (8-氨基-1- (4- (吡啶-2-基氨基甲酰基) 苯基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基) 六氢-1H-呋喃并[3,4-b]吡咯-1-甲酸苄酯 (中间体 **1-6**) 的制备

向封管中依次加入中间体 **1-5** (1.39 g)、中间体 F (1.11g)、K₂CO₃ (1.68 g)和 H₂O (14mL)、1,4-二氧六环 (35.0 mL), N₂ 鼓泡搅拌 10 分钟后, 加入[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钨二氯甲烷络合物(0.62 g), N₂ 鼓泡搅拌 1min, 放入微波反应器 (在 50 瓦下) 加热至 80°C 反应 20 分钟。反应完毕向反应液中加入 20mL 水, 再用 50mL EA 萃取 3 次。合并有机层用饱和氯化钠溶液 100mL 洗涤两次。洗涤后无水硫酸钠干燥、过滤, 浓缩, 浓缩物经柱层析分离得到中间体 **1-6** (1.56g)。MS(ESI, [M+H]⁺) m/z: 576.4.

步骤 6: 4- (8-氨基-3- ((2S, 3aR, 6aS) -六氢-1H-呋喃并[3,4-b]吡咯-2-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) -N- (吡啶-2-基) 苯甲酰胺 (**1-7**) 的制备

室温下, 将氢溴酸的醋酸溶液 (31.1 mL, 氢溴酸 189 mmol) 加入中间体 **1-6** (1.46 g)中, 混合物在室温搅拌反应 1h。反应完全, 将反应液倒入 50mL 水中, 用 50mL DCM 萃取一次, 保留水层。用 2M 的氢氧化钠溶液调节水层 pH 直至 11~14, 用 50mL DCM 萃取反应液 3 次, 合并有机层, 用 50mL 饱和氯化钠溶液洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥。过滤、浓缩得到中间体 **1-7** (900 mg)。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 10.80 (s, 1H), 8.41-8.40 (m, 1H), 8.23-8.21 (m, 1H), 8.17-8.16 (m, 2H), 7.88-7.84 (m, 1H), 7.81-7.80 (m, 1H), 7.77-7.75 (m, 2H), 7.19-7.17 (m, 1H), 7.12-7.11 (m, 1H), 6.14 (br, 2H), 4.74-4.68 (m, 1H), 4.09-4.03 (m, 1H), 3.77-3.74 (m, 1H), 3.70-3.67 (m, 2H), 2.98-2.97 (m, 1H), 2.36-2.33 (m, 1H), 2.05-1.99 (m, 2H) . MS(ESI, [M+H]⁺) m/z: 442.4.

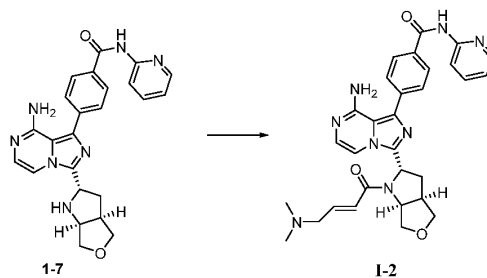
步骤 7: 4- (8-氨基-3- ((2S, 3aR, 6aS) -1- (丁-2-炔酰基) 六氢-1H-呋喃并[3,4-b]吡咯-2-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) -N- (吡啶-2-基) 苯甲酰胺 (化合物 **I-1**) 的制备

室温下, 将 HATU (130 mg)加入中间体 **1-7**、丁-2-炔酸(28.8 mg)、三乙胺(0.18 mL)的 DCM (20 mL)搅拌液中, 完毕, 混合物在室温搅拌反应 30min。反应完全, 向反应体系中加入 20mL 水和 20mL DCM, 保留有机层。有机层浓缩除去溶剂, 浓缩物经柱层析分离纯化得到化合物 **I-1** (50 mg)。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 10.81 (br, 1H), 8.41-8.40 (m, 1H), 8.23-8.22 (m, 1H), 8.18-8.15 (m, 2H),

7.89-7.84 (m, 1.5H), 7.79-7.73 (m, 2.5H), 7.19-7.16 (m, 1.5H), 7.13-7.12 (m, 0.5H), 6.25-6.08 (br, 2H), 5.91-5.85 (m, 0.5H), 5.69-5.65 (m, 0.5H), 4.85-4.80 (m, 0.5H), 4.70-4.64 (m, 0.5H), 4.04-3.99 (m, 0.5H), 3.89-3.83 (m, 1H), 3.75-3.58 (m, 2.5H), 3.41-3.35 (m, 0.5H), 3.24-3.18 (m, 0.5H), 2.29-2.17 (m, 1.5H), 2.19-2.11 (m, 0.5H), 2.05-1.99 (m, 1.5H), 1.70-1.64 (m, 1.5H). HR-MS(ESI, [M+H]⁺) m/z: 508.2075.

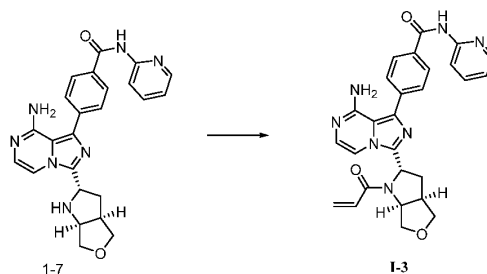
实施例 5: 4-(8-氨基-3-((2S, 3aR, 6aS)-1-((E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)六氢-1H-呋喃并[3,4-b]吡咯-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-N-(吡啶-2-基)苯甲酰胺(化合物 **I-2**)的制备



冰浴下, 将 HATU (31.6 mg) 加入中间体 **1-7** (50mg)、(E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基盐酸盐(13.91 mg)、三乙胺(0.046 mL)的 DCM (20 mL) 搅拌液中, 5 分钟后加毕, 混合物在冰浴下搅拌反应 5min。反应完成, 向反应液中加入 20mL 水和 20mL DCM, 分离有机层, 将有机层用 20mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 浓缩除去溶剂, 浓缩物经柱层析分离纯化得到化合物 **I-2** (15mg)。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 10.79 (s, 1 H), 8.42-8.39(m, 1 H), 8.23-8.21 (m, 1 H), 8.15-8.14 (m, 2 H), 7.88-7.82 (m, 1.5 H), 7.79-7.76 (m, 0.5 H), 7.75-7.71 (m, 1 H), 7.70-7.66 (m, 1 H), 7.19-7.17 (m, 2 H), 7.12-7.11 (m, 0.5 H), 6.60-6.54 (m, 1 H), 6.44-6.37 (m, 1 H), 6.32-6.26 (m, 1 H), 6.18-6.13 (m, 0.5 H), 6.12-6.06 (m, 1 H), 6.0-5.96 (m, 0.5 H), 5.71-5.67 (m, 0.5 H), 5.35-5.31 (m, 1 H), 4.88-4.84 (m, 0.5 H), 4.77-4.73 (m, 0.5 H), 4.44-4.39 (m, 1 H), 3.93-3.83 (m, 1.5 H), 3.77-3.67 (m, 1.5 H), 3.58-3.53 (m, 0.5 H), 3.07-3.01 (m, 1 H), 2.38-2.35 (m, 0.5 H), 2.28-2.23 (0.5 H), 2.17-2.12 (m, 0.5 H). HR-MS(ESI, [M+H]⁺) m/z: 553.2665.

实施例 6: 4-(3-((2S, 3aR, 6aS)-1-丙烯酰基六氢-1H-呋喃并[3,4-b]吡咯-2-基)-8-氨基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-N-(吡啶-2-基)苯甲酰胺(化合物 **I-3**)的制备

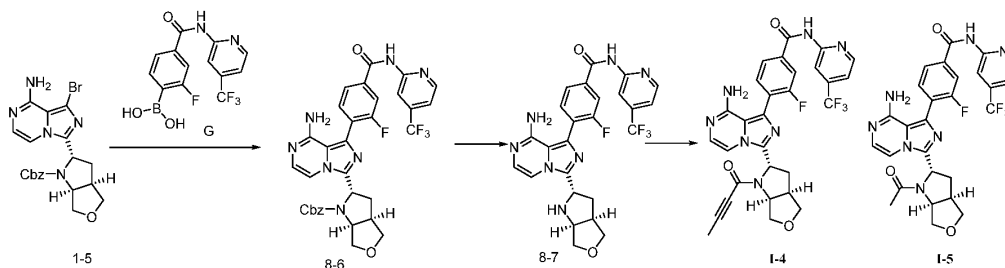


冰浴下, 将 HATU (31.9 mg) 加入中间体 **1-7** (50mg)、丙烯酸(6.11 mg)、TEA (0.046 mL) 的 DCM (10 mL) 搅拌液中, 滴加完毕, 混合物在冰浴下搅拌反应 5min。反应完毕, 向反应液中加入 10mL 水稀释, 用 10mL

DCM 萃取 3 次, 合并有机层。将有机层浓缩除去溶剂, 向浓缩物中加入 2mL DCM 溶解之后, 用制备级 TLC 进行分离, 得到化合物 **I-3**(6 mg)。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 10.79 (s, 1 H), 8.41-8.40 (m, 1 H), 8.23-8.21 (m, 1 H), 8.15-8.14 (m, 2 H), 7.86-7.84 (m, 1.5 H), 7.74-7.7.69 (m, 2 H), 7.19-7.17 (m, 1.5 H), 7.13-7.12 (m, 0.5 H), 6.55-6.48 (m, 0.5 H), 6.33-6.35 (m, 0.5 H), 6.22-6.15 (m, 1 H), 6.15-6.06 (m, 1.5 H), 6.06-6.0 (m, 1 H), 5.73-5.67 (m, 1 H), 5.51-5.47 (m, 0.5 H), 5.35-5.31 (m, 0.5 H), 4.92-4.87 (m, 0.5 H), 4.79-4.73 (m, 0.5 H), 3.94-3.86 (m, 1 H), 3.78-3.66 (m, 1.5 H), 3.55-3.51 (m, 0.5 H), 3.41-3.38 (m, 0.5 H), 3.03-2.94 (m, 1 H), 2.31-2.21 (m, 1 H), 2.20-2.12 (m, 0.5 H), 2.04-1.95 (m, 1 H). HR-MS(ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 496.2065.

实施例 7: 4-(8-氨基-3-((2S, 3aR, 6aS)-1-(丁-2-炔酰基)六氢-1H-呋喃并[3,4-b]吡咯-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-3-氟-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯甲酰胺(化合物 **I-4**) 和 4-(3-((2S, 3aR, 6aS)-1-乙酰基六氢-1H-呋喃并[3,4-b]吡咯-2-基)-8-氨基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-3-氟-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯甲酰胺(化合物 **I-5**) 的制备



步骤 1: (2S, 3aR, 6aS)-2-(8-氨基-1-(2-氟-4-((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)苯基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)六氢-1H-呋喃并[3,4-b]吡咯-1-甲酸苄酯(中间体 **8-6**)的制备

向 35mL 封管中依次加入中间体 **1-5** (700mg)、中间体 **G** (845 mg)、 K_2CO_3 (844 mg)和 H_2O (8mL)、1,4-二氧六环(20.00 mL)及[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物(312 mg), N_2 鼓泡搅拌 10min, 放入微波反应器中 (50 瓦), 80°C 反应 20 分钟。TLC 检测反应, 向反应体系中补加[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物(312 mg)和 (2-氟-4-((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)苯基)硼酸(845 mg), 微波继续反应 20 分钟。反应完成, 反应液过滤, 向滤液中加入 20mL 水, 再用 50mL EA 萃取 3 次, 合并有机层, 用饱和氯化钠溶液 100mL 洗涤两次, 洗涤后无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩除去溶剂, 浓缩物经柱层析分离得到中间体 **8-6** (0.38g)。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 11.43 (s, 1H), 8.72-8.71 (m, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.03-8.02 (m, 2H), 7.67-7.52 (m, 3H), 7.30 (s, 2H), 7.17-7.10 (m, 3H), 6.77-6.76 (m, 1H), 6.03 (s, 2H), 5.67-5.52 (m, 1H), 5.04-4.97 (m, 2H), 4.79-4.57 (m, 1H), 4.02-3.91 (m, 1H), 3.56-3.71 (m, 3H), 3.27-3.09 (m, 1H), 2.29-2.10 (m, 2H). HR-MS(ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 662.4.

步骤 2: 4-(8-氨基-3-((2S, 3aR, 6aS)-六氢-1H-呋喃并[3,4-b]吡咯-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-3-

氟-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯甲酰胺(中间体 **8-7**)的制备

室温下,将 33%的 HBr 的醋酸溶液(HBr 36.4 mmol)缓慢滴入中间体 **8-6** (0.38 g)中,混合物在室温搅拌反应 1h。反应完全,将反应液倒入 50mL 水中,用 20mL DCM 萃取一次,分离水层。用 2M 的氢氧化钠溶液调节水层 pH 直至 11~14,用 20mL DCM 萃取反应液 3 次,合并有机层用 20mL 饱和氯化钠溶液洗涤 2 次,无水硫酸钠干燥。过滤,浓缩得到中间体 **8-7** (0.35g)。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8.69 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.03-8.01 (m, 2H), 7.79 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 7.64-7.61 (m, 1H), 7.54 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 6.0 (s, 2H), 4.64-4.61 (m, 1H), 3.96-3.95 (m, 1H), 3.76-3.70 (m, 1H), 3.67-3.61 (m, 2H), 2.94-2.87 (m, 1H), 2.29-2.27 (m, 1H), 2.01-1.97 (m, 2H). MS(ESI, $[\text{M}-\text{H}]^+$) m/z : 526.4.

步骤 3: 化合物 **I-4** 及化合物 **I-5** 的制备

向反应瓶中,依次加入中间体 **8-7** (100 mg)、HATU(55.1 mg)、三乙胺(65.2 mg)及 DCM (10 mL),冰浴下向混合物中滴加丁-2-炔酸(2.71 mg)的 DCM 溶液 3mL。反应完毕,向反应液中加入 20mL 水稀释,再加入 20mL DCM 萃取 3 次,合并有机层用饱和食盐水洗涤 2 次,浓缩除溶剂,所得浓缩物用 2mL DCM 溶解之后用制备级 TLC 进行分离纯化。得到化合物 **I-4** (11mg) 及化合物 **I-5** (8mg)。

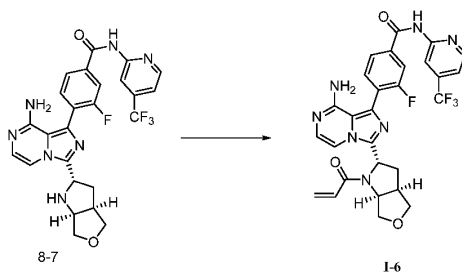
化合物 **I-4**:

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 11.44 (br, 1 H), 8.72-8.71 (m, 1 H), 8.56 (s, 1 H), 8.04-8.01 (m, 2 H), 7.89-7.78 (m, 1 H), 7.65-7.64 (m, 1 H), 7.58-7.57 (m, 1 H), 7.16-7.11 (m, 1 H), 6.09-6.05 (m, 2 H), 5.89-5.64 (m, 0.5 H), 5.33-5.32 (m, 0.5 H), 4.80-4.59 (m, 1 H), 4.03-3.81 (m, 2 H), 3.77-3.58 (m, 3 H), 2.27-2.14 (m, 2 H), 1.66-1.48 (m, 1.5 H), 1.46-1.45 (m, 1.5H). MS(ESI, $[\text{M}-\text{H}]^+$) m/z : 592.4.

化合物 **I-5**:

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 11.44 (br, 1 H), 8.72-8.71 (m, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 8.02-7.78 (m, 2 H), 7.29-7.20 (m, 1 H), 7.66-7.65 (m, 1 H), 7.65-7.63 (m, 1 H), 7.58-7.57 (m, 1 H), 7.17-7.10 (m, 1 H), 6.11-6.05 (m, 0.5 H), 6.03-5.98 (m, 0.5 H), 5.79-5.61 (m, 0.5 H), 4.72 (s, 0.5 H), 4.59 (s, 0.5 H), 4.45 (s, 0.5 H), 3.88-3.83 (m, 2 H), 3.74-3.63 (m, 3 H), 2.22-2.13 (m, 2 H), 2.01-2.00 (m, 1 H), 1.99-1.46 (m, 2 H). MS(ESI, $[\text{M}-\text{H}]^+$) m/z : 568.4.

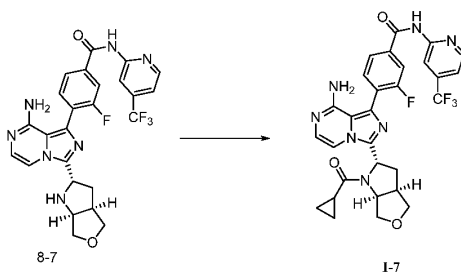
实施例 8: 4-(3-((2S, 3aR, 6aS)-1-丙烯酰基六氢-1H-呋喃并[3,4-b]吡咯-2-基)-8-氨基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-3-氟-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯甲酰胺(化合物 **I-6**)的制备



向反应瓶中加入中间体 **8-7**(100mg)、TEA (0.069 mL)及 DCM (20mL), 缓慢加入含丙烯酸(13.66 mg)的 DCM 溶液 1mL, 最后加入含有 50% T₃P (0.19 mmol) 的乙酸乙酯溶液 (121 mg), 室温下搅拌反应 2 小时。反应完毕, 浓缩反应液, 向浓缩物中加入 20mL 水和 20mL DCM, 水层用 20mL DCM 萃取两次, 合并有机层。有机层用饱和食盐水洗涤两次。用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 浓缩物经制备 TLC 分离纯化得到化合物 **I-6**(10 mg)。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 11.45 (br, 1 H), 8.72-8.71 (m, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 8.02 (s, 2 H), 7.79-7.72 (m, 1 H), 7.66-7.63 (m, 1 H), 7.58-7.57 (m, 1 H), 7.17-7.10 (m, 1 H), 6.10-5.99 (m, 2 H), 5.78-5.60 (m, 0.5 H), 4.72-4.59 (m, 0.5 H), 4.59-4.45 (m, 1 H), 3.88-3.83 (m, 2 H), 3.74-3.63 (m, 3 H), 2.22-2.13 (m, 2H), 2.01-2.00 (m, 1 H), 1.99-1.46 (m, 2 H). MS(ESI, [M+H]⁺) m/z: 582.3.

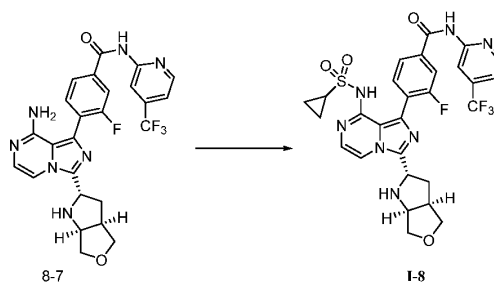
实施例 9: 4-(8-氨基-3-((2S, 3aR, 6aS)-1-(环丙烷羰基)六氢-1H-咪唑并[3,4-b]吡咯-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-3-氟-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯甲酰胺 (化合物 **I-7**) 的制备



向反应瓶中加入中间体 **8-7** (68 mg)、HATU(41.7 mg)、TEA (0.076 mL)及 DCM (6 mL), 并缓慢加入环丙甲酸(8.58 mg)的 DCM 溶液 2mL, 冰浴下反应 10min, 反应完全向其中加入 10mL 水, 用 20mL DCM 萃取 3 次, 合并有机层再用饱和氯化钠溶液洗涤 2 次, 浓缩有机层, 浓缩物经制备 TLC 分离纯化得到化合物 **I-7**(11mg)。

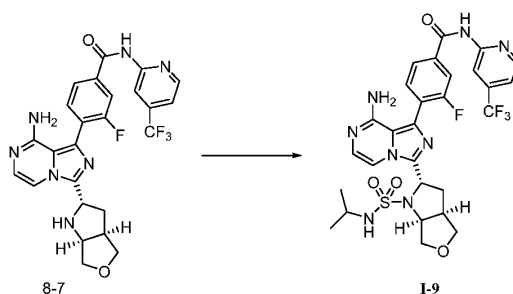
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8.72-8.71 (m, 1 H), 8.56 (s, 1 H), 8.03-8.00 (m, 2 H), 7.80-7.74 (m, 1 H), 7.64-7.61 (m, 1 H), 7.58-7.57 (m, 1 H), 7.14-7.13 (m, 0.5 H), 7.08-7.07 (m, 0.5 H), 6.07-6.04 (m, 1.5 H), 5.98 (s, 1 H), 4.95-4.90 (m, 0.5 H), 4.65-4.60 (m, 0.5 H), 3.81-3.73 (m, 1 H), 3.72-3.65 (m, 1 H), 3.64-3.59 (m, 0.5 H), 3.55-3.49 (m, 0.5 H), 3.44-3.38 (m, 1 H), 2.95-2.99 (m, 0.5 H), 3.02-2.94 (m, 0.5 H), 2.29-2.23 (m, 1 H), 2.23-2.18 (m, 0.5 H), 2.18-2.10 (m, 0.5 H), 2.04-1.95 (m, 1 H), 1.71-1.63 (m, 0.5 H), 1.52-1.43 (m, 1 H), 0.88-0.73 (m, 2 H), 0.73-0.60 (m, 1.5 H), 0.60-0.52 (m, 0.5 H). MS(ESI, [M+H]⁺) m/z: 596.4.

实施例 10: 4-(8-(环丙磺酰氨基)-3-((2S,3aR,6aS)-六氢-1H-咪唑并[3,4-b]吡咯-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-3-氟-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯酰胺 (化合物 **I-8**) 的制备



向反应瓶中加入中间体 **8-7** (0.12 g) 及 DCM (10 mL), 0℃ 下加入环丙基磺酰氯 (0.29 g), DMAP (0.028 g) 与 DIPEA (0.074 g), 加毕, 加热回流反应, 反应完成, 将反应液溶于 10 mL 水中, DCM 萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 制备板纯化, 得化合物 **I-8** (0.015 g)。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.43 (s, 1H), 8.72-8.71 (d, J=5Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.98-7.94 (m, 2H), 7.81-7.80 (d, J=6Hz, 1H), 7.68-7.65 (m, 1H), 7.58-7.57 (d, J=5Hz, 2H), 6.85-6.84 (d, J=6Hz, 1H), 5.33 (m, 1H), 4.66 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.75-3.64 (m, 4H), 2.94 (s, 1H), 2.02-1.99 (m, 2H), 1.48-1.45 (m, 1H), 0.87-0.80 (m, 4H). MS (ESI, [M+H]⁺) m/z: 632.3.

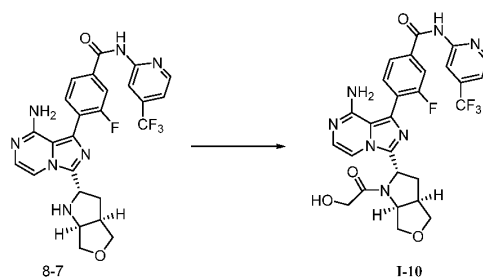
实施例 11: 4-(8-氨基-3-((2S, 3aR, 6aS)-1-(N-异丙基磺酰基)六氢-1H-呋喃并[3,4-b]吡咯-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-3-氟-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯甲酰胺 (化合物 **I-9**) 的制备



向反应瓶中加入中间体 **8-7** (0.10 g) 及 DCM (10 mL) 中, 0℃ 下加入 N-异丙基磺酰氯 (0.028 g) 与三乙胺 (0.077 g), 室温下反应。反应完成后, 将反应液溶于 10 mL 水中, DCM 萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 经过 YMC 高压制备色谱仪纯化, 得化合物 **I-9** (0.068 g)。

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.43 (s, 1H), 8.72-8.71 (d, J=5Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.06-8.02 (m, 2H), 7.72-7.71 (m, 1H), 7.67-7.64 (m, 1H), 7.59-7.58 (d, J=5Hz, 1H), 7.12-7.11 (m, 1H), 6.79-6.78 (m, 1H), 6.04 (s, 2H), 5.45-5.44 (m, 1H), 4.43-4.42 (m, 1H), 4.16-4.14 (m, 1H), 3.70-3.69 (m, 1H), 3.58-3.49 (m, 3H), 3.06-3.04 (m, 1H), 2.26 (s, 1H), 2.13 (s, 1H), 0.96-0.89 (m, 6H). MS (ESI, [M+H]⁺) m/z: 649.4.

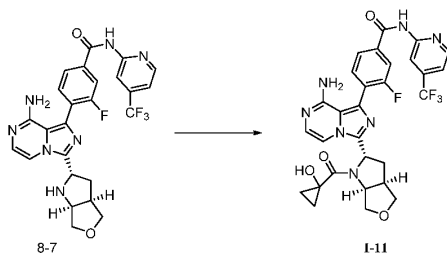
实施例 12: 4-(8-氨基-3-((2S, 3aR, 6aS)-1-(2-羟基乙酰基)六氢-1H-呋喃并[3,4-b]吡咯-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-3-氟-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯甲酰胺 (化合物 **I-10**) 的制备



向反应瓶中加入中间体 **8-7** (0.060 g) 及 DCM (10 mL), 0℃下加入乙醇酸(0.052 g), DMAP(0.028g) 与 DIPEA(0.029g), 冰浴下搅拌 5 分钟后, 加入 HATU(0.45 g), 混合物回流反应 48h 后, 将反应液溶于 10mL 水中, DCM 萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 制备板纯化, 得化合物 **I-10** (0.029 g)。

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.44 (s, 1H), 8.72-8.71 (d, J=5Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.23-8.21 (d, J=7Hz, 1H), 8.04-8.01 (m, 2H), 7.75-7.64 (m, 1H), 7.59-7.58 (d, J=5Hz, 2H), 6.31 (s, 2H), 5.69-5.85 (m, 1H), 4.77 (m, 2H), 4.65 (m, 1H), 3.80(s, 1H), 3.73-3.52(m, 4H), 2.23-2.21(d, J=7.5Hz, 2H), 2.05(m, 1H).MS(ESI, [M+H]⁺) m/z: 586.3.

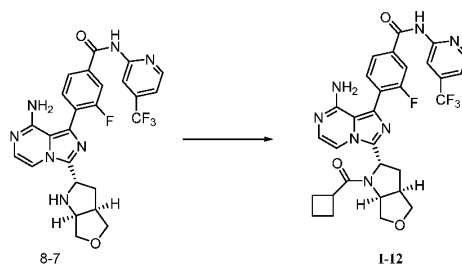
实施例 13: 4-(8-氨基-3-((2S, 3aR, 6aS)-1-(1-羟基环丙烷-1-羰基)六氢-1H-呋喃并[3,4-b]吡咯-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-3-氟-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯甲酰胺 (化合物 **I-11**) 的制备



向反应瓶中加入中间体 **8-7** (0.15 g) 及 DCM (15 mL), 0℃下加入 1-羟基环丙烷-1-羧酸(0.028 g)与三乙胺(0.058g), 冰浴下搅拌 5 分钟后, 加入 HATU(0.11 g), 混合物加热回流反应 24 小时后, 将反应液溶于 10mL 水中, DCM 萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 经过 YMC 高压制备色谱仪纯化, 得化合物 **I-11** (0.045 g)。

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.42 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.03-8.01 (d, J=9Hz, 2H), 7.82-7.58 (m, 3H), 7.09 (s, 1H), 6.22-6.19 (d, J=13Hz, 1H), 6.03-6.01 (d, J=8.5Hz, 2H), 5.70-5.15 (m, 1H), 4.70-4.01 (m, 1H), 3.81-3.77 (m, 1H), 3.74-3.64(m, 2H), 3.54(s, 1H), 3.38-3.37(d, J=7.5Hz, 1H), 2.22-2.18(m, 2H), 1.09-1.08(d, J=8Hz, 1H), 0.94-0.82(m, 2H), 0.16-0.12(m, 1H). MS(ESI, [M+H]⁺) m/z: 612.4.

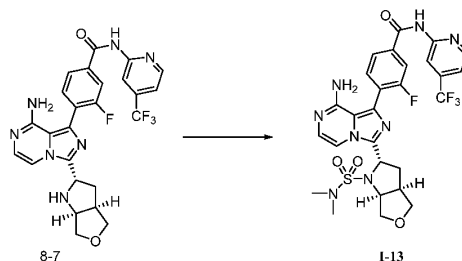
实施例 14: 4-(8-氨基-3-((2S,3aR,6aS)-1-(环丁羰基)六氢-1H-呋喃并[3,4-b]吡咯-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-3-氟-N-(4(三氟甲基)吡啶-2-基)苯甲酰胺 (化合物 **I-12**) 的制备



在反应瓶中加入中间体 **8-7** (180 mg) 及 DCM (20 mL), 搅拌条件下, 再加入 Et₃N (0.19 mL), HATU (143 mg), 氮气置换三次, -20℃ 下, 分批加入环丁基甲酸(34.2 mg)的 DCM 溶液。加毕, 室温反应过夜。反应液加水, 水层加入 DCM 萃取, 有机层合并后饱和食盐水洗, 有机层用无水硫酸镁干燥, 过滤后用硅胶柱层析纯化 (DCM-MeOH 洗脱 (99:1 到 95:5)), 得化合物 **I-12** (50 mg)。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.39 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.08-7.93 (m, 2H), 7.76 (dd, J = 22.6, 4.9 Hz, 1H), 7.64-7.52 (m, 2H), 7.14 (dd, J = 35.1, 4.8 Hz, 1H), 6.04 (d, J = 32.4 Hz, 2H), 5.68 (d, J = 62.2 Hz, 1H), 4.69- 4.57 (m, 1H), 3.90- 3.83 (m, 1H), 3.73-3.62 (m, 4H), 3.22-3.15 (m, 1H), 3.06-2.98 (m, 1H), 2.96-2.88 (m, 1H), 2.19 - 2.06 (m, 2H), 2.05-1.92 (m, 1H), 1.87 (dd, J = 18.6, 9.4 Hz, 1H), 1.68 (dd, J = 16.0, 8.3 Hz, 1H), 1.62-1.54 (m, 1H). HR-MS(ESI, [M+H]⁺) m/z: 610.2185.

实施例 15: 4-(8-氨基-3-((2S,3aR,6aS)-1-(N,N-二甲基氨磺酰)六氢-1H-咪唑并[3,4-b]吡咯-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-3-氟-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯酰胺 (化合物 **I-13**) 的制备

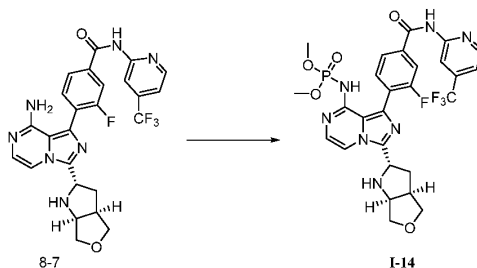


在反应瓶中加入中间体 **8-7** (150 mg) 及 Py (10 mL), 氮气保护, 冰水浴降温下缓慢加入二甲基氨磺酰氯 (82 mg), 加完, 加热 35℃ 反应 48 小时。反应液浓缩, 浓缩物加 DCM-MeOH (10:1) 溶解, 采用制备板纯化, 得化合物 **I-13** (30mg)。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.44 (s, 1H), 8.72 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.04 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.11 (s, 2H), 5.46 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.07 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 3.71 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.61 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 3.52 - 3.42 (m, 1H), 2.40 (s, 6H), 2.18 (dd, J = 13.3, 6.7 Hz, 1H), 2.05-1.94 (m, 1H). HR-MS(ESI, [M+H]⁺) m/z: 635.1808.

实施例 16: (1-(2-氟-4-((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)苯基)-3-((2S, 3aR, 6aS)-六氢-1H-

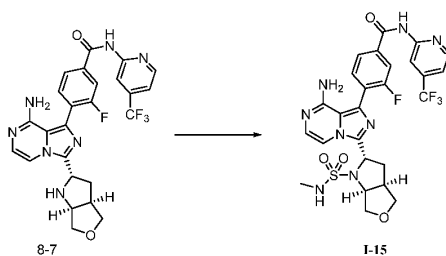
咪唑并[3,4-b]吡咯-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-基)磷酸二甲酯(化合物 **I-14**)的制备



向反应瓶中加入中间体 **8-7** (100mg)、DMAP (2.32 mg)、DIPEA (0.083 mL)及 DCM (20mL)，后缓慢加入含氯代磷酸二甲酯 (27.4 mg)的 DCM 溶液 1 mL，加料完毕，加热回流反应，反应完毕用水洗涤两次，有机层浓缩，浓缩物经 YMC 高压制备仪纯化，得到化合物 **I-14** (20mg)。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 11.42 (s, 1 H), 10.65 (br, 1 H), 8.71-8.70 (m, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 7.95-7.91 (m, 2 H), 7.70-7.69 (m, 1 H), 7.66-7.63 (m, 1 H), 7.57-7.56 (m, 1 H), 6.87-6.86 (m, 1 H), 5.33 (s, 1 H), 4.63-4.60 (m, 1 H), 3.75-3.72 (m, 1 H), 3.63-3.64 (m, 3 H), 3.39-3.37 (m, 6H), 2.91-2.92 (m, 1 H), 2.31-2.25 (m, 1 H), 2.03-1.99 (m, 2 H). MS(ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 636.4.

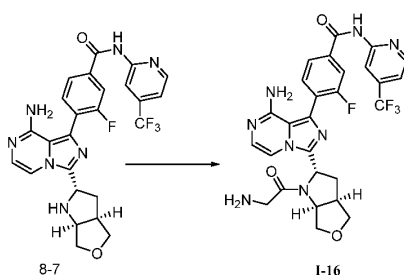
实施例 17: 4-(8-氨基-3-((2S, 3aR, 6aS)-1-(N-甲基磺酰基)六氢-1H-咪唑并[3,4-b]吡咯-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-3-氟-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯甲酰胺(化合物 **I-15**)的制备



0°C 下，将含甲基磺酰氯(35.0 mg)的 DCM 溶液 (1mL) 中缓慢加入中间体 **8-7** (150 mg) 与三乙胺 (115 mg) 的二氯甲烷(30mL)搅拌液中，加料完毕继续搅拌反应，反应完毕，经柱层析分离纯化得到化合物 **I-15**(50mg)。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 11.42 (s, 1 H), 8.72-8.71 (m, 1 H), 8.56 (s, 1 H), 8.04-8.01 (m, 2 H), 7.74-7.31 (m, 1 H), 7.66-7.64 (m, 1 H), 7.58-7.57 (m, 1 H), 7.11-7.10 (m, 1 H), 6.79-7.79 (m, 1 H), 6.01 (br, 2 H), 5.44-5.42 (m, 1 H), 4.47-4.39 (m, 1 H), 4.10-4.07 (m, 1 H), 3.70-3.58 (m, 1 H), 3.57-3.50 (m, 2 H), 2.27-2.27 (m, 1 H), 2.25-2.21 (m, 3 H), 2.01-1.99 (m, 1 H). MS(ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 621.4.

实施例 18: 4-(8-氨基-3-((2S,3aR,6aS)-1-甘氨酸六氢-1H-咪唑并[3,4-b]吡咯-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-3-氟-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯酰胺(化合物 **I-16**)的制备



向瓶中依次加入中间体 **8-7** (200 mg)、HATU(123 mg)、三乙胺(130mg)及 DCM (10 mL)，冰浴下向混合物中滴加 (叔丁氧羰基) 甘氨酸(53.6 mg) 的 DCM 溶液 1mL。反应完毕，反应液用 20mL 水洗涤两次，有机层无水硫酸钠干燥过滤，经柱层析分离、浓缩干燥得固体化合物。将上述固体化合物加入 4M 氯化氢的甲醇溶液 10mL，剧烈搅拌反应，反应完毕，反应液用 20mL 饱和碳酸氢钠溶液洗涤两次，有机层无水硫酸钠干燥过滤，浓缩滤液，浓缩物经制备 TLC 分离纯化得到化合物 **I-16** (30 mg)。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8.72-8.71 (m, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 8.04-8.00 (m, 2 H), 7.86-7.82 (m, 0.5 H), 7.73-7.69 (m, 0.5 H), 7.69-7.61 (m, 1 H), 7.60-7.54 (m, 1 H), 7.23-7.16 (m, 0.5 H), 7.14-7.09 (m, 0.5 H), 6.27-5.92 (br, 2 H), 5.95-5.86 (m, 1 H), 5.73-5.66 (m, 1 H), 4.78-4.60 (m, 1 H), 3.94-3.86 (m, 1 H), 3.84-3.79 (m, 1 H), 3.78-3.73 (m, 1 H), 3.72-3.66 (m, 0.5 H), 3.66-3.61 (m, 0.5 H), 3.52-3.47 (m, 2 H), 3.00-2.91 (m, 1 H), 2.30-2.19 (m, 2 H), 2.05-1.95 (m, 1 H). MS(ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 585.4.

试验例 1：体外活性

1.1 BTK 抑制活性筛选

用激酶缓冲液(50mM HEPES、10mM MgCl_2 、2mM DTT、1mM EGTA、0.01%Tween 20)将 350ng/ μL 的 BTK 母液进行稀释，按每孔加入 6 μL 1.67 $\times$ 0.0334ng/ μL 的工作液(终浓度为 0.02 ng/ μL)，用纳升加样仪将 DMSO 溶解的不同化合物加入到孔中，使化合物终浓度为 1000 nM-0.244 nM，4 倍梯度，共 7 个浓度，同时设空白对照孔(不含酶)与阴性对照孔(含酶，加溶媒 DMSO)，设 2 个复孔。酶与化合物或溶媒反应 30min 后，将用激酶缓冲液配制好的 5 $\times$ 的 100 μM ATP(终浓度为 20 μM)与 5 $\times$ 的 0.5 μM 底物(终浓度为 0.1 μM ，ULight-poly GT)，按 1: 1 混合，按每孔 4 μL 加入孔中；封板膜封板以后，室温反应 2 h 后，每孔加入 5 μL 4 $\times$ 的 40 mM EDTA(终浓度为 10mM)，室温 5min，再每孔加入 5 μL 4 $\times$ 的 8nM 检测试剂(终浓度为 2 nM，Ab)，室温孵育 1 小时；PE Envision 多功能酶标仪进行读板(激发 620nm，发射 665 nm)，采用四参数拟合，计算 IC₅₀。

1.2 EGFR (epidermal growth factor receptor) 抑制活性筛选

用激酶缓冲液(50mM HEPES、10mM MgCl_2 、2mM DTT、1mM EGTA、0.01%Tween 20)将 50ng/ μL 的 EGFR(WT)母液进行稀释，按每孔加入 6 μL 1.67 $\times$ 0.01336 ng/ μL 的工作液(终浓度为 0.008ng/ μL)，用纳升加样仪将 DMSO 溶解的不同化合物加入到孔中，使化合物终浓度为 1000nM-0.48nM，4 倍梯度，共 7 个浓度，同时设空白对照孔(不含酶)与阴性对照孔(含酶，加溶媒 DMSO)，设 2 个复孔。酶与化合物或溶媒反

应 10min 后, 将用激酶缓冲液配制好的 5×的 25μM ATP(终浓度为 5μM)与 5×的 0.5μM 底物(终浓度为 0.1μM, ULight-poly GT), 按 1:1 混合后按每孔 4 μL 加入孔中; 封板膜封板以后, 室温反应 2h 后, 每孔加入 5μL 4×的 40 mM EDTA(终浓度为 10mM), 室温 5min, 再每孔加入 5μL 4×的 8nM 检测试剂(终浓度为 2 nM, Eu-anti-phospho-tyrosine antibody), 室温孵育 1 小时, PE Envision 多功能酶标仪进行读板(激发 320 nm, 发射 665 nm) , 采用四参数拟合, 计算 IC50。

1.3 TEC 抑制活性筛选

用激酶缓冲液(50mM HEPES、10mM MgCl₂、2mM DTT、1mM EGTA、0.01%Tween 20)将 50ng/μL 的 TEC 母液进行稀释, 按每孔加入 6μL 1.67×的 0.01336g/μL 的工作液(终浓度为 0.008ng/μL), 用纳升加样仪将 DMSO 溶解的不同化合物加入到孔中, 使化合物终浓度为 1000nM-0.24nM, 4 倍梯度, 共 7 个浓度, 同时设空白对照空(不含酶)与阴性对照孔(含酶, 加溶媒 DMSO)。酶与化合物或溶媒反应 30min 后, 将用激酶缓冲液配制好的 5×的 50μM ATP(终浓度为 10μM)与 5×的 0.5μM 底物(终浓度为 0.1μM, ULight-poly GT), 按 1:1 混合后按每孔 4 μL 加入孔中; 封板膜封板以后, 室温反应 2h 后, 每孔加入 5μL 4×的 40mM EDTA(终浓度为 10mM), 室温 5min, 再每孔加入 5μL 4×的 8nM 检测试剂(终浓度为 2nM, Eu-anti-phospho-tyrosine antibody), 室温孵育 1 小时; PE Envision 多功能酶标仪进行读板(激发 320nm, 发射 665nm), 采用四参数拟合, 计算 IC50。

1.4 ITK (Interleukin-2-inducible T-cell kinase) 抑制活性筛选

用激酶缓冲液(50mM HEPES、10mM MgCl₂、2mM DTT、1mM EGTA、0.01%Tween 20)将 50ng/μL 的 ITK 母液进行稀释, 按每孔加入 6μL 1.67×的 0.0835g/μL 的工作液(终浓度为 0.05ng/μL), 用纳升加样仪将 DMSO 溶解的不同化合物加入到孔中, 使化合物终浓度为 1000nM-0.24nM, 4 倍梯度, 共 7 个浓度, 同时设空白对照空(不含酶)与阴性对照孔(含酶, 加溶媒 DMSO)。酶与化合物或溶媒反应 30min 后, 将用激酶缓冲液配制好的 5×的 50μM ATP(终浓度为 10μM)与 5×的 0.5μM 底物(终浓度为 0.1μM, ULight-poly GT), 按 1:1 混合后按每孔 4 μL 加入孔中; 封板膜封板以后, 室温反应 2h 后, 每孔加入 5μL 4×的 40mM EDTA(终浓度为 10mM), 室温 5min, 再每孔加入 5μL 4×的 8nM 检测试剂(终浓度为 2nM, Eu-anti-phospho-tyrosine antibody), 室温孵育 1 小时; PE Envision 多功能酶标仪进行读板(激发 320nm, 发射 665nm), 采用四参数拟合, 计算 IC50。

上述测试结果见表 1。

表 1

化合物编号	BTK(WT)	EGFR	TEC	ITK
	IC50(nM)			
I-1	52.1	>1000	155.1	>1000
I-3	21.4	107.0	110.8	>1000
I-4	12.4	>1000	25	>1000
I-7	9.7	>1000	NA	>1000

注：NA 表示未检测。

试验例 2：细胞水平 BTK（Y223）磷酸化抑制活性筛选

取 20μL 的 30%的过氧化氢，加入 860μL 双蒸水，配制成 200mM 的过氧化氢。PV(过钒酸钠)：取 (200mmol/原钒酸钠 10μL)添加(200mmol/L 过氧化氢 10μL)添加(80μL 无酚红 1640 完全培养基)室温反应 15min，加无酚红 1640 完全培养基稀释至 6mM，现配现用。取对数期生长的 Ramos 淋巴瘤细胞，低速台式离心机，1500rpm 离心 3 min，加入适量无酚红 1640 完全培养基重悬后计数，取适量细胞悬液加入适量相应的培养基进行细胞密度调整，调整细胞密度约为 1-2*10E7 个/mL。细胞按照上述细胞密度进行种板(384 孔)，20μL/孔；每孔加入 5μL 化合物孵育 1h；取 20mM 的 PV 采用无酚红 1640 完全培养基稀释至 6mM(终浓度 1mM)；随后根据板分布每孔加入 5μL PV，孵育 15min-20min；空白组接种细胞，不加化合物，不加 PV；对照组，接种细胞，不加化合物，加 PV；立即加入 10μL 添加封闭液的裂解液 (4X)，并在室温下摇动孵育 30min。混匀后，将 16μL 裂解物转移到另一个 384 孔小体积白板。加入 4μL 检测缓冲液配制的预先混合的抗体 (vol / vol)，盖板，离心使混合均匀，室温孵育过夜。PE Envision 多功能读板仪进行检测 665nm/620nm 信号值，四参数拟合计算 IC50。测试结果见表 2。

表 2

化合物编号	Ramos 细胞 BTK（Y223）磷酸化 IC50(nM)
I-1	30
I-3	25
I-4	66
I-7	52

试验例 3：体外肝微粒体代谢稳定性

3.1 人肝微粒体实验

300 μL 最终的温孵体系：含 30 μL 人肝微粒体（蛋白浓度：5 mg/mL，美国 XENOTECH 公司），30 μL NADPH（10mM）+ MgCl₂（5mM），3 μL 底物即实施例化合物(50%乙腈水溶液溶解，100μM)，237 μL PBS 缓冲液，其中有机溶剂（乙腈）的比例为 0.5%。每管先配好总体积为 270 μL 的底物及酶的混匀液，分别在 37℃预温孵 5 min 后，加入 30 μL NADPH+ MgCl₂，分别于 0、15、30、60min 取出 50 μL 用含内标的地西洋冰乙腈（20 ng/mL）300 μL 终止反应。涡旋震荡 5 min 后，离心（13000 rpm，4℃）10 min。吸取上清液 100 μL 至进样瓶中，1μL 进样，进行 LC-MS/MS 分析，计算剩余百分比。

3.2 小鼠肝微粒体实验

300 μL 最终的温孵体系：含 30 μL 小鼠肝微粒体（蛋白浓度：5 mg/mL，美国 XENOTECH 公司），30 μL NADPH（10mM）+ MgCl₂（5mM），3 μL 底物即实施例化合物(50%乙腈水溶液溶解，100μM)，237 μL PBS 缓冲液，其中有机溶剂（乙腈）的比例为 0.5%。每管先配好总体积为 270 μL 的底物及酶的混匀液，

分别在 37℃预温孵 5 min 后，加入 30 μL NADPH+ MgCl₂，分别于 0、15、30、60min 取出 50 μL 用含内标的地西洋冰乙腈（20 ng/mL）300 μL 终止反应。涡旋震荡 5 min 后，离心（13000 rpm，4℃）10 min。吸取上清液 100 μL 至进样瓶中，1μL 进样，进行 LC-MS/MS 分析，计算剩余百分比。

3.3 大鼠肝微粒体实验

300 μL 最终的温孵体系：含 30 μL 大鼠肝微粒体（蛋白浓度：5 mg/mL，美国 XENOTECH 公司），30 μL NADPH（10mM）+ MgCl₂（5mM），3 μL 底物即实施例化合物(50%乙腈水溶液溶解，100μM)，237 μL PBS 缓冲液，其中有机溶剂（乙腈）的比例为 0.5%。每管先配好总体积为 270 μL 的底物及酶的混匀液，分别在 37℃预温孵 5 min 后，加入 30 μL NADPH+ MgCl₂，分别于 0、15、30、60min 取出 50 μL 用含内标的地西洋冰乙腈（20 ng/mL）300 μL 终止反应。涡旋震荡 5 min 后，离心（13000 rpm，4℃）10 min。吸取上清液 100 μL 至进样瓶中，1μL 进样进行 LC-MS/MS 分析，计算剩余百分比。

上述测试结果见表 3。

表 3

化合物编号	大鼠（RLM）	小鼠（MLM）	人（HLM）
	剩余量%(T=60min)		
I-1	30	90	89
I-3	42	89	74
I-4	26	32	15
I-7	33.9	55.7	29.9

试验例 4：小鼠体内药代动力学实验：

ICR 小鼠，体重 18~22 g，适应 3~5 天后，随机分组，每组 9 只，按 10mg/kg 剂量分别灌胃相关化合物，1mg/kg 剂量分别静注待测化合物。受试动物（ICR 小鼠）给药前禁食 12h，给药后 4h 给食物，实验前后和实验过程中均自由饮水。灌胃给药后于 0.25（15min）、0.5（30min）、1、2、4、6、8、10、24h 眼眶取血约 0.1 mL，静注给药后于 0.083（5min）、0.167（10min）、0.5（30min）、1、2、6、8、10、24h 眼眶取血约 0.1 mL，每只小鼠采集 3~4 个时间点，每个时间点 3 只小鼠，采集全血置于含 EDTA-K2 和氟化钠离心管中，30min 内转移到 4℃，4000rpm×10min 条件下离心分离血浆。收集全部血浆后立即于-20℃保存待测。吸取 20μL 待测血浆样品和标曲样品，加入 300μL 含内标（地西洋 20mg/mL）的乙腈溶液，振荡混匀 5min，13000rpm 离心 10min，取上清 80μL，加入 80μL 超纯水稀释，混匀，吸取 1μL 用于 LC/MS/MS 测定，记录色谱图。通过小鼠体内药物动力学实验评估本发明化合物的口服、静注暴露量，结果见表 4。

表 4

参数	单位	I-1（ig-10mg/kg）	I-1（iv-1mg/kg）
AUC(0-t)	μg/L*h	315	43.6
AUC(0-∞)	μg/L*h	315	43.6

MRT(0-t)	h	3.06	0.520
t _{1/2z}	h	2.37	0.730
V _z	L/kg	NA	21.5
CL _z	L/h/kg	NA	20.4
T _{max}	h	0.250	NA
C _{max}	μg/L	92.7	NA
绝对生物利用度		72.4%	
F%			

注：ig：灌胃；iv：静脉注射；MRT：平均驻留时间；V_z：表观分布容积；CL_z：清除率。

试验例 5：体内药效研究

OCI-LY10 小鼠皮下移植瘤，浓度 $1 \times 10^8/\text{ml}$ *0.1ml/只，在无菌条件下，接种于 NOD-SCID 小鼠右侧腋窝下（接种时接种部位剃毛）。皮下移植瘤接种后待肿瘤体积至 $100\text{-}300\text{mm}^3$ 左右将动物分组：

模型组：溶媒 6 只；I-1：50mg/kg，bid，i.g 6 只；I-3：50mg/kg，bid，i.g 6 只。

按 10ml/kg 的体积分别灌胃给予溶媒或药物，每日 2 次，连续给药 23 天。每周测 2-3 次瘤体积，同时称鼠重，记录数据；每日观察动物表现。待全部给药结束后，处死动物，剥瘤称重。

使用下面公式计算肿瘤体积和抑瘤率：

肿瘤体积 (TV) = (长 × 宽²) / 2。

抑瘤率 (tumor growth inhibition, TGI) = (1 - 治疗组瘤重量 / 模型组瘤重量) × 100%。

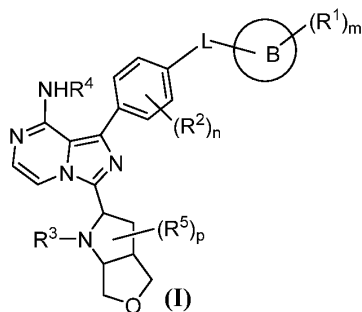
表 3 化合物对小鼠 OCI-LY10 移植瘤的疗效

组别	d0 天 TV (mm ³) 平均值±SD	d21 天 TV (mm ³) 平均值±SD	d23 天 TV (mm ³) 平均值±SD	TGI (%)
模型组	179±35	1752±210	2050±248	-
I-1 组	176±35	742±109	847±189	79.4%
I-3 组	177±16	645±202	647±343	84.1%

** p < 0.01，与模型组比较。

权利要求书

1. 式 (I) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐,



其中,

环 B 选自 5-10 元杂芳基或 C₆₋₁₀ 芳基;

R¹ 独立地选自卤素、-OH、-NH₂、氰基、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烷氧基, 所述 C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烷氧基任选地被卤素取代;

m 选自 0、1、2、3 或 4;

L 选自 -C(O)NH-、-NHC(O)-、-O-、-NH-、-S-、-C(O)O-、-OC(O)-、-S(O)₂O-或 -OS(O)₂-;

R² 独立地选自卤素、-OH、-NH₂、氰基、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烷氧基, 所述 C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烷氧基任选地被卤素取代;

n 选自 0、1、2、3 或 4;

R³ 选自 H、R^aC(O)-、R^aS(O)₂-或 R^a-;

R⁵ 独立地选自卤素、-OH、-NH₂、氰基、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烷氧基;

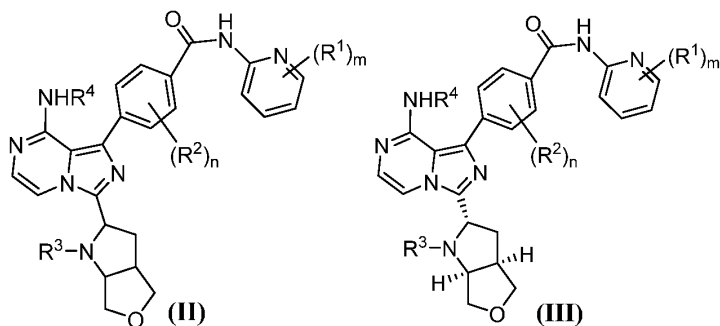
p 选自 0、1、2 或 3;

R⁴ 选自氢、R^aS(O)₂-、(R^aO)₂P(O)-或 R^aC(O)-;

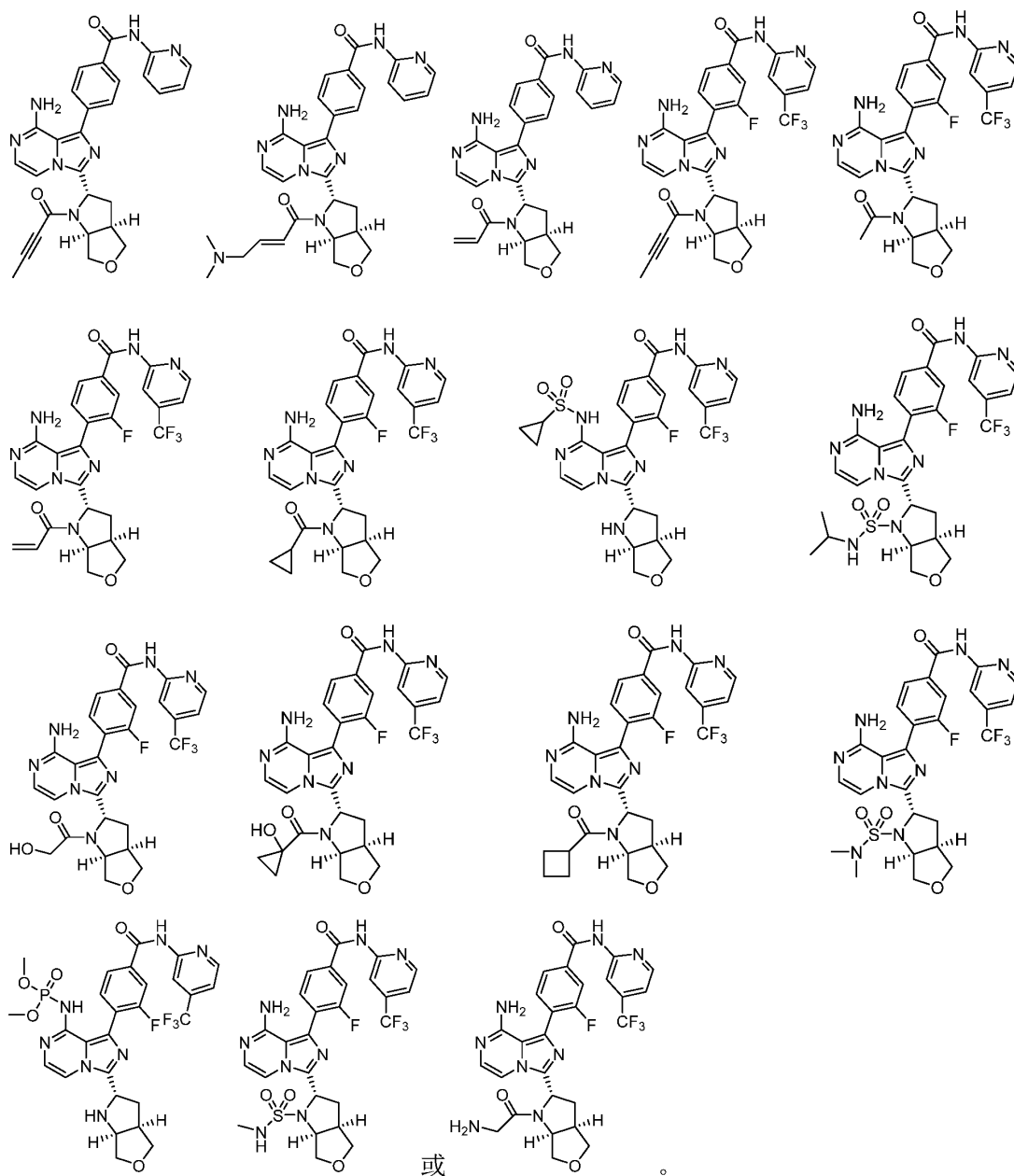
其中 R^a 独立地选自 C₂₋₆ 炔基、C₂₋₆ 烯基、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、(C₁₋₆ 烷基)NH-、(C₁₋₆ 烷基)₂N-、3-6 元杂环烷基、5-10 元杂芳基或 C₆₋₁₀ 芳基, 所述 R^a 任选地被 (C₁₋₆ 烷基)₂N-、(C₁₋₆ 烷基)NH-、羟基、氨基、卤素或氰基取代。

2. 权利要求 1 所述的式 (I) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐, 其中环 B 选自 5-6 元杂芳基或苯基; 或者环 B 选自 6 元杂芳基; 或者环 B 为吡啶基。
3. 权利要求 1 或 2 所述的式 (I) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐, 其中 R¹ 独立地选自卤素、C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 烷氧基, 所述 C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 烷氧基任选地被卤素取代; 或者 R¹ 独立地选自卤素或任选地被氟取代的 C₁₋₃ 烷基; 或者 R¹ 为三氟甲基。
4. 权利要求 1-3 中任一项所述的式 (I) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐, 其中 m 选自 0、1 或 2; 或者 m 选自 0 或 1。

5. 权利要求 1-4 中任一项所述的式 (I) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐, 其中 L 选自 -C(O)NH-、-NHC(O)-、-C(O)O-或-OC(O)-; 或者 L 为 -C(O)NH-。
6. 权利要求 1-5 中任一项所述的式 (I) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐, 其中 R^2 独立地选自卤素、-OH、-NH₂、C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 烷氧基; 或者 R^2 独立地选自卤素; 或者 R^2 为氟。
7. 权利要求 1-6 中任一项所述的式 (I) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐, 其中 n 选自 0、1 或 2; 或者 n 选自 0 或 1。
8. 权利要求 1-7 中任一项所述的式 (I) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐, 其中 R^3 选自 H、 $R^aC(O)$ -或 $R^aS(O)_2$ -。
9. 权利要求 1-8 中任一项所述的式 (I) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐, 其中 R^a 独立地选自 C₂₋₆ 炔基、C₂₋₆ 烯基、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、(C₁₋₆ 烷基) NH-、(C₁₋₆ 烷基)₂N-、3-6 元杂环烷基、5-10 元杂芳基或 C₆₋₁₀ 芳基, 所述 R^a 任选地被 (C₁₋₃ 烷基)₂N-、(C₁₋₃ 烷基) NH-、羟基或氨基取代; 或者 R^a 独立地选自 C₂₋₃ 炔基、C₂₋₃ 烯基、C₁₋₃ 烷基、C₃₋₄ 环烷基、(C₁₋₃ 烷基) NH-或 (C₁₋₃ 烷基)₂N-, 所述 R^a 任选地被 (C₁₋₃ 烷基)₂N-、(C₁₋₃ 烷基) NH-、羟基或氨基取代; 或者 R^a 独立地选自丙炔基、C₂₋₃ 烯基、甲基、环丙基、环丁基、CH₃NH-、(CH₃)₂CHNH-或(CH₃)₂N-, 其中所述甲基、C₂₋₃ 烯基、环丙基任选地被 (CH₃)₂N-、羟基或氨基取代。
10. 权利要求 1-9 中任一项所述的式 (I) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐, 其中 R^5 独立地选自 F、-OH、-NH₂、甲基或甲氧基, p 选自 0、1 或 2; 或者 p 为 0。
11. 权利要求 1-10 中任一项所述的式 (I) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐, 其中 R^4 选自氢、 $R^aS(O)_2$ -或(R^aO)₂P(O)-; 或者 R^4 选自氢、C₃₋₆ 环烷基-S(O)₂-或(C₁₋₆ 烷基-O)₂P(O)-; 或者 R^4 选自氢、环丙基-S(O)₂-或(CH₃O)₂-P(O)-。
12. 权利要求 1 所述的式 (I) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐, 其中式 (I) 化合物选自式 (II) 化合物或式(III)化合物,



13. 权利要求 1 所述的式 (I) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，选自以下化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐：



14. 药物组合物，其包含权利要求 1-13 中任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐。
15. 预防或者治疗与 BTK 相关疾病的权利要求 1-13 中任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐、或权利要求 14 所述的药物组合物。