



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103848810 A

(43) 申请公布日 2014. 06. 11

(21) 申请号 201210505930. 3	A61K 31/415(2006. 01)
(22) 申请日 2012. 11. 30	A61K 31/5377(2006. 01)
(71) 申请人 北京赛林泰医药技术有限公司	A61K 31/496(2006. 01)
地址 100195 北京市海淀区闵庄路 3 号玉泉	A61P 37/02(2006. 01)
慧谷 16 号楼	A61P 29/00(2006. 01)
(72) 发明人 韩永信 余荣 王赞平 梁志	A61P 11/06(2006. 01)
胡全 祝力 胡远东 孙颖慧	A61P 19/02(2006. 01)
赵娜 彭勇 翟晓峰 罗鸿	A61P 19/04(2006. 01)
校登明	A61P 35/00(2006. 01)
	A61P 35/02(2006. 01)

(74) 专利代理机构 隆天国际知识产权代理有限  
公司 72003  
代理人 邹宗亮 吴小瑛

(51) Int. Cl.  
C07D 401/04(2006. 01)  
C07D 403/04(2006. 01)  
C07D 231/38(2006. 01)  
A61K 31/454(2006. 01)  
A61K 31/4155(2006. 01)

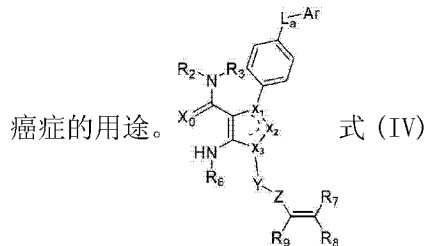
权利要求书5页 说明书66页

(54) 发明名称

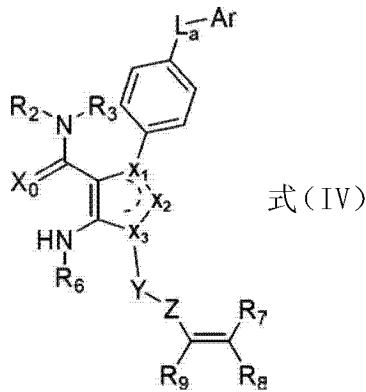
鲁顿酪氨酸激酶抑制剂

(57) 摘要

本发明涉及式 (IV) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、活性代谢物、多晶型物、酯、异构体或前药, 包含式 (IV) 的化合物的药物组合物及其作为选择性布鲁顿酪氨酸激酶的不可逆抑制剂用于预防或治疗治疗炎症、与异常 B 细胞增殖相关的自身免疫性疾病 (如类风湿关节炎) 和



1. 式(IV)的化合物、其药学上可接受的盐、溶剂化物、活性代谢物、多晶型物、酯、异构体或前药,



其中,

$L_a$  选自单键、O、S、NH、S(=O)、S(=O)<sub>2</sub>、C(=O)、CH<sub>2</sub>、NHC(O)O、NHC(O) 或 C(O)NH;

$X_0$  选自 CH<sub>2</sub>、O、NH 或 S;

$X_1$  和  $X_3$  分别独立地选自 C 或 N;

$X_2$  选自 CR<sub>5</sub> 或 NR<sub>5</sub>;

$R_2$  和  $R_3$  分别独立地选自 H、未取代或取代的低级烷基;或者,

$R_2$  和  $R_3$  结合在一起形成一个 3 到 8 元的杂环;

Ar 选自未取代或取代的芳基和未取代或取代的杂芳基;

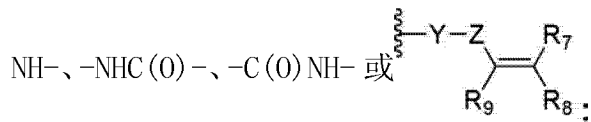
Y 选自烷基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基;

Z 选自 C(=O)、OC(=O)、NHC(=O)、C(=S)、S(=O)<sub>x</sub>、OS(=O)<sub>x</sub>、NHS(=O), 其中, x 是 1 或 2;

$R_5$  选自 H、卤素、-L<sub>6</sub>- (未取代或取代的 C<sub>1-3</sub> 烷基)、-L<sub>6</sub>- (未取代或取代的 C<sub>2-4</sub> 烯基)、-L<sub>6</sub>- (未取代或取代的芳基) 或 -L<sub>6</sub>- (未取代或取代的杂芳基),

其中,

$L_6$  选自 键、O、S、-S(=O)-、-S(=O)<sub>2</sub>-、NH、-C(=O)-、-NHC(O)O-、-OC(O)



$R_6$  选自 H、卤素、氨基、-C<sub>1-8</sub> 烷基、-C<sub>2-8</sub> 烯基、-C<sub>2-8</sub> 炔基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C<sub>3-7</sub> 环烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C<sub>2-9</sub> 杂环烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- 苯基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- 萘基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- 杂芳基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO<sub>2</sub>H、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(CH<sub>2</sub>OH)<sub>n</sub>、-SR<sub>13</sub>、-OR<sub>13</sub>、-COR<sub>13</sub>、=CH-N(R<sub>13</sub>)<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sub>13</sub>)<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sub>13</sub>)CO<sub>2</sub>C<sub>18</sub> 烷基、-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- 芳基、-C(O)C<sub>1-8</sub> 烷基、-C(O)C<sub>3-7</sub> 环烷基、-C(O)C<sub>2-9</sub> 杂环烷基、-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- 杂芳基、-C(O)CF<sub>3</sub>、-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sub>13</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)N(R<sub>13</sub>)C<sub>18</sub> 烷基、-CO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C<sub>3-7</sub> 环烷基、-C(O)N(R<sub>13</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C<sub>3-7</sub> 环烷基、-C(O)N(R<sub>13</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C<sub>2-7</sub> 杂环烷基、-CO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- 杂芳基、-CO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- 苯基、-C(O)N(R<sub>13</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- 苯基、-CO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- 萘基、-C(O)N(R<sub>13</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- 萘基、-C(O)N(R<sub>13</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- 杂芳基、-CO<sub>2</sub>C<sub>1-8</sub> 烷基、-SO<sub>2</sub>C<sub>1-8</sub> 烷基、-C(S)N(R<sub>13</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- 苯基、-CO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C<sub>2-9</sub> 杂环烷基、-SO<sub>2</sub>C<sub>3-7</sub> 环烷基、-SO<sub>2</sub>C<sub>2-9</sub> 杂环烷基、-SO<sub>2</sub>- 苯基、-SO<sub>2</sub>- 萘基、-SO<sub>2</sub>- 杂芳基、-S(O)N(R<sub>13</sub>) 苯基、-S-C<sub>1-8</sub> 烷基、-S-C<sub>3-7</sub> 环烷基、-S-C<sub>2-9</sub> 杂环烷基、-S- 苯基、-S- 萘基和 -S- 杂芳基,

其中, 以上所述烷基, 烯基, 炔基, 环烷基, 杂环烷基, 芳基,

苯基, 萘基, 杂芳基和 (CH<sub>2</sub>) 可任意的被一种或多种 R<sub>14</sub> 中的 1 到

4 个各种取代基团所取代；

$R_6$  和  $Y$  可以结合在一起形成一个 3 到 12 元的杂环；

$R_7$  选自 H、未取代或取代的  $C_{1-4}$  烷基、未取代或取代的  $C_{1-4}$  杂烷基、 $C_{1-6}$  烷氧烷基、 $C_{1-8}$  烷氨基、未取代或取代的  $C_{3-6}$  环烷基、未取代或取代的芳基、未取代或取代的  $C_{2-8}$  杂环烷基、未取代或取代的杂芳基、 $C_{1-4}$  烷基(芳基)、 $C_{1-4}$  烷基(杂芳基)、 $C_{1-4}$  烷基( $C_{3-8}$  环烷基)或  $C_{1-4}$  烷基( $C_{2-8}$  杂环烷基)；

$R_8$  和  $R_9$  分别独立地选自 H、未取代或取代的  $C_{1-4}$  烷基、未取代或取代的  $C_{1-4}$  杂烷基、未取代或取代的  $C_{3-6}$  环烷基和未取代或取代的  $C_{2-6}$  杂环烷基，

或者，

$R_8$  和  $R_9$  一起直接形成化学键；

$R_{13}$  选自 H、 $-C_{1-8}$  烷基、 $-C_{2-8}$  烯基、 $-C_{2-8}$  炔基、 $-(CH_2)_n-$  苯基、 $-C_{2-8}$  烯基-苯基和  $-(CH_2)_nCO_2H$ ，

其中，以上所述烷基，烯基，炔基和  $(CH_2)$  可任选的被一种或多种下

述取代基取代： $-OC_{1-4}$  烷基和  $-C_{1-4}$  烷基，

并且，以上所述苯基可被一种或多种下述取代基取代： $-OC_{1-4}$  烷基和  $-C_{1-4}$  烷基；

$R_{14}$  选自 H、氧代基、 $=NH$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-C_{1-6}$  烷基、 $-C_{2-6}$  烯基、 $-C_{2-6}$  炔基、 $-(CH_2)_nC_{3-6}$  环烷基、 $-(CH_2)_nC_{2-9}$  杂环烷基、 $-(CH_2)_nOR_{13}$ 、 $-(CH_2)_nCO_2R_{13}$ 、 $-(CH_2)_nCO_2(CH_2)_n-$  苯基、 $-(CH_2)_n-$  苯基、 $-(CH_2)_n-O-$  苯基、 $-(CH_2)_n-$  萘基、 $-(CH_2)_n-$  杂芳基、 $-N(R_{13})_2$ 、 $-NR_{13}C(O)R_{13}$ 、 $-NR_{13}CO_2R_{13}$ 、 $-C(O)$  苯基、 $-C(O)$  杂芳基、 $-SR_{13}$ 、 $-SO_2C_{1-6}$  烷基和  $-SO_2N(R_{13})_2$ ，

其中，以上所述烷基，烯基，炔基，苯基，杂芳基，杂环烷基，萘基，环烷基和  $(CH_2)$  可任选的被一种或多种下述取代基取代：羟基，卤素，甲氧基和  $C_{1-4}$  烷基；

$n$  是 0、1、2、3、4、5、6、7 或 8；

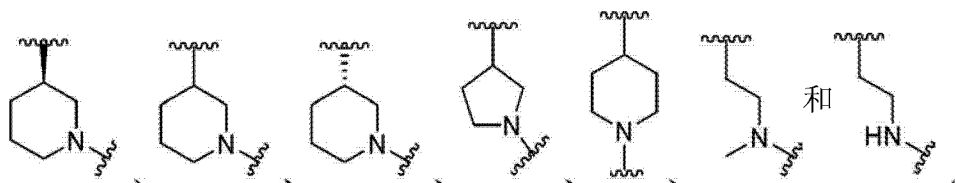
$m$  是 1、2、3、4、5、6、7 或 8。

2. 如权利要求 1 所述的化合物、其药学上可接受的盐、溶剂化物、活性代谢物、多晶型物、酯、异构体或前药，其中  $R_8$  和  $R_9$  可以独立地选自 H、未取代或取代的  $C_{1-4}$  烷基， $C_{1-4}$  杂烷基，或  $R_8$  与  $R_9$  直接连接形成化学键；优选地， $R_8$  和  $R_9$  都是 H；更优选地  $R_8$  与  $R_9$  直接连接形成化学键。

3. 如前述任一项权利要求所述的化合物、其药学上可接受的盐、溶剂化物，活性代谢物、多晶型物、酯、异构体或前药，其中  $R_7$  是 H。

4. 如前述任一项权利要求所述的化合物、其药学上可接受的盐，溶剂化物、活性代谢物、多晶型物、酯、异构体或前药，其中  $Z$  是  $C(=O)$ 、 $S(=O)_2$  或  $S(=O)$ 。

5. 如前述任一项权利要求所述的化合物、其药学上可接受的盐、溶剂化物、活性代谢物、多晶型物、酯、异构体或前药，其中  $Y$  选自未取代或取代的  $C_{1-8}$  烷基， $C_{2-9}$  杂烷基，芳基，杂芳基，4 到 7 元脂肪环或 4 到 7 元杂环烷基环；更优选地， $Y$  选自



6. 如前述任一项权利要求所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物，活性代谢

物,多晶型物,酯,异构体或前药,其中  $X_1$  是 C,  $X_2$  与  $X_3$  都是 N;或者  $X_1$  是 N,  $X_2$  与  $X_3$  是 C;或者  $X_1$  与  $X_2$  是 C,  $X_3$  是 N。

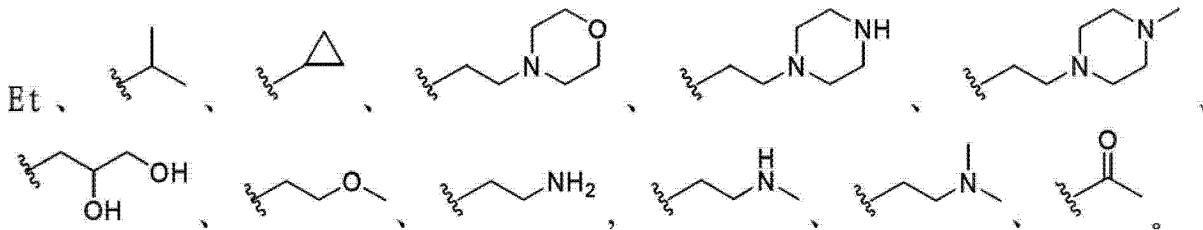
7. 如前述任一项权利要求所述的化合物、其药学上可接受的盐、溶剂化物、活性代谢物、多晶型物、酯、异构体或前药,其中  $La$  是 O、S 或 NH。

8. 如前述任一项权利要求所述的化合物、其药学上可接受的盐、溶剂化物、活性代谢物、多晶型物、酯、异构体或前药,其中 Ar 是苯基。

9. 如前述任一项权利要求所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、活性代谢物、多晶型物、酯、异构体或前药,其中  $X_0$  是 O、S 或 NH。

10. 如前述任一项权利要求所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、活性代谢物、多晶型物、酯、异构体或前药,其中  $R_2$  和  $R_3$  都是 H;或者  $R_2$  是 H,  $R_3$  是  $C_{1-4}$  烷基;或者  $R_2$  是  $C_{1-4}$  烷基,  $R_3$  是 H;或者  $R_2$  和  $R_3$  都是  $C_{1-4}$  烷基。

11. 如前述任一项权利要求所述的化合物、其药学上可接受的盐、溶剂化物、活性代谢物、多晶型物、酯、异构体或前药,其中  $R_6$  是 H、 $-C_{1-8}$  烷基、 $-(CH_2)_n C_{3-7}$  环烷基、 $-(CH_2)_n C_{2-9}$  杂环烷基、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 $-(CH_2)_n-(CHOH)_n-H$ 、 $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_nCH_3$ 、 $-(CH_2)_n-S-(CH_2)_nCH_3$ 、 $-(CH_2)_n-NH_2$ 、 $-(CH_2)_n-NH(C_{1-8} \text{ 烷基})$ 、 $-(CH_2)_n-N(C_{1-8} \text{ 烷基})_2$ 、 $-C(O)CF_3$ 、 $-C(O)C_{1-8} \text{ 烷基}$ 、 $-(CH_2)_n$ - 苯基、 $-(CH_2)_n$ - 杂芳基;优选地,其中  $n$  是 0、1、2、3、4;更优选地,  $R_6$  选自 H、Me、



12. 化合物,选自:



例如 B 细胞增生症, 优选地慢性淋巴细胞性淋巴瘤、弥漫性大细胞淋巴瘤、滤泡型淋巴瘤或慢性淋巴细胞白血病的方法, 所述的方法包括对需要治疗的哺乳动物 (特别是人) 给药治疗有效量的权利要求 1-12 中任一项的化合物、其药学上可接受的盐、溶剂化物、活性代谢物、多晶型物、酯、异构体或前药。

16. 一种治疗哺乳动物 (特别是人) 中与过度 Btk 活性相关疾病的药物的方法, 所述的方法包括对需要治疗的患者给药治疗有效量的权利要求 1-12 中任一项的化合物、其药学上可接受的盐、溶剂化物、活性代谢物、多晶型物、酯、异构体或前药。

17. 权利要求 1-12 中任一项的化合物、其药学上可接受的盐、溶剂化物、活性代谢物、多晶型物、酯、异构体或前药在制备用于治疗或者预防异种免疫性疾病、炎性疾病、哮喘、关节炎、类风湿关节炎、红斑狼疮、癌症例如 B 细胞增生症, 优选地慢性淋巴细胞性淋巴瘤、弥漫性大细胞淋巴瘤、滤泡型淋巴瘤或慢性淋巴细胞白血病的中的用途。

18. 权利要求 1-12 中任一项的化合物、其药学上可接受的盐、溶剂化物、活性代谢物、多晶型物、酯、异构体或前药在制备用于预防或治疗哺乳动物 (特别是人) 中与过度 Btk 活性相关疾病的药物中的用途。

## 鲁顿酪氨酸激酶抑制剂

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一系列多取代五元杂环类化合物,其作为选择性布鲁顿酪氨酸激酶(Bruton's tyrosine kinase, Btk)的不可逆抑制剂可单独使用或与其它治疗药物联合使用以治疗炎症、与异常B细胞增殖相关的自身免疫性疾病(如类风湿关节炎)和癌症等。本发明还涉及包含式(IV)所示化合物的药物组合物及制备方法,所述化合物在制药中的用途以及使用本发明化合物预防或治疗哺乳动物(特别是人)与过度Btk活性相关疾病的方法。

### 背景技术

[0002] 蛋白激酶,人类酶中的最大家族,包括远远超过500种蛋白质。特别地,酪氨酸激酶磷酸化蛋白质在酪氨酸残基的酚部分。酪氨酸激酶家族包括控制细胞生长、迁移和分化的成员。异常的激酶活性已经涉及许多人类疾病,包括癌症,自身免疫疾病和炎症性疾病。

[0003] Btk是酪氨酸激酶Tec家族的成员,并且显示是早期B细胞形成以及成熟B细胞激活和存活的关键调节剂(Khan等, *Immunity*19953:283; Ellmeier等, *J. Exp. Med.* 2000192:1611)。B细胞通过B细胞受体(BCR)的信号转导导致宽范围的生物结果,而这些结果取决于B细胞的发育阶段。BCR信号的大小和持续时间必须受到精确的调节。异常的BCR介导的信号转导可引起错误调节的(deregulated)B细胞活化和/或病理性自身抗体的形成,这导致多种自身免疫性和/或炎症性疾病。

[0004] 关于Btk在自身免疫疾病和炎症性疾病中的作用的证据已经由Btk-缺陷型小鼠模式提供。在系统性红斑狼疮(SLE)的临床前鼠模型中,Btk-缺陷型小鼠显示疾病进展的显著改善。此外,Btk-缺陷型小鼠对胶原蛋白诱惑的关节炎具有抗性(Jansson和Holmdahl, *Clin. Exp. Immunol.* 199394:459)。已经证明选择性Btk抑制剂在小鼠关节炎模型中的剂量依赖性功效(Pan等, *Chem. Med. Chem.* 20072:58-61)。

[0005] Btk还由除了B细胞之外可能涉及疾病过程的细胞表达。例如,Btk由肥大细胞表达并且Btk缺陷型骨髓来源的肥大细胞显示受损的抗原诱惑的颗粒(Iwaki等, *J. Biol. Chem.* 2005 280:40261)。这显示Btk可以有效用于治疗病理性肥大细胞反应,如变态反应和哮喘。此外,来自其中缺乏Btk活性的XLA患者的单核细胞显示在刺激后减少的TNF $\alpha$ 生成(Horwood等, *J. Exp. Med.* 2003197:1603)。因此,TNF $\alpha$ 介导的炎症可以由Btk的小分子抑制剂抑制。此外,已经报道Btk在细胞凋亡中发挥作用(Islam和Smith, *Immunol Rev.* 2000178:49),并且因此Btk抑制剂对于治疗某些B细胞淋巴瘤和白血病将是有效的(Feldhahn等, *J. Exp. Med.* 2005201:1837)。

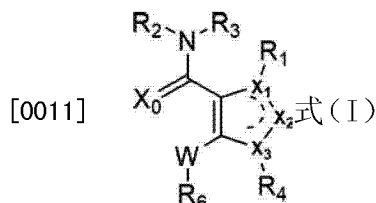
[0006] 2012年6月16日,Pharmacyclics生物制药公司公布了布鲁顿酪氨酸激酶(Btk)抑制剂Ibrutinib(PCI-32765)用于治疗慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤(CLL/SLL)的2个最新Ib/II期临床实验结果(PCYC-1102和PCYC-1108)。实验结果表明:在61位复发/难治性及31位未接受过治疗的CLL患者中具有高度活性且耐受良好,并且试验期间没有患者因不良事件而停药。

[0007] 显然, Ibrutinib 的优秀临床试验结果昭示着 Btk 激酶的高选择性小分子抑制剂将会成为全球新药研发领域的又一热点。

[0008] 发明概述

[0009] 本发明提供了一系列由通式 (I)、通式 (II)、通式 (III) 或通式 (IV) 所表示的化合物及其药学上可接受的盐, 溶剂化物, 酯, 酸和前药、包含这些化合物的药物组合物, 以及用此类化合物治疗与 Btk 过度活性相关的疾病和病症的方法。

[0010] 本发明第一方面提供了式 (I) 的化合物、其药学上可接受的盐、溶剂化物、活性代谢物、多晶型物、酯、异构体或前药,



[0012] 其中,

[0013]  $X_0$  选自 O、 $CH_2$ 、NH 或 S;

[0014]  $X_1$  和  $X_3$  分别独立地选自 C 或 N;

[0015]  $X_2$  选自  $CR_5$  或 N;

[0016]  $R_1$  选自 H、 $L_2-$  (未取代或取代的烷基)、 $L_2-$  (未取代或取代的环烷基)、 $L_2-$  (未取代或取代的烯基)、 $L_2-$  (未取代或取代的环烯基)、 $L_2-$  (未取代或取代的杂环)、 $L_2-$  (未取代或取代的芳基) 或  $L_2-$  (未取代或取代的杂芳基),

[0017] 其中,

[0018]  $L_2$  选自键、O、S、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-($ 未取代或取代的  $C_{1-6}$  亚烷基) $-$  或  $-($ 未取代或取代的  $C_{2-6}$  亚烯基) $-$ ;

[0019]  $R_2$  和  $R_3$  分别独立地选自 H、未取代或取代的低级烷基;

[0020] 或者,  $R_2$ 、 $R_3$ 、与它们相连的 N 结合在一起形成一个 3 到 8 元的杂环;

[0021]  $R_4$  是  $L_3-X-L_4-G$ ,

[0022] 其中,

[0023]  $L_3$  选自键、任选的未取代或取代的烷基, 任选的未取代或取代的环烷基, 任选的未取代或取代的烯基, 任选的未取代或取代的炔基;

[0024] X 选自键, O,  $-C(=O)-$ 、S、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-NR_{10}-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-NR_{10}C(O)-$ 、 $-C(O)NR_{10}-$ 、 $-NHS(=O)_2-$ 、 $-S(=O)_2NR_{10}-$ 、 $-NR_{10}S(=O)_2-$ 、 $-NHC(O)O-$ 、 $-OC(O)NR_{10}-$ 、 $-NR_{10}C(O)O-$ 、 $-CH=NO-$ 、 $-ON=CH-$ 、 $-NR_{11}C(O)NR_{11}-$ 、杂芳基、芳基、 $-NR_{11}C(=NR_{12})NR_{11}-$ 、 $-NR_{11}C(=NR_{12})-$ 、 $-C(=NR_{12})NR_{11}-$ 、 $-OC(=NR_{12})-$  或  $-C(=NR_{12})O-$ ,

[0025] 其中,

[0026]  $R_{10}$  和  $R_{11}$  分别独立地选自 H、未取代或取代的低级烷烃, 未取代或取代的低级环烷烃, 或结合在一起形成一个 5 到 8 元的杂环;

[0027]  $R_{12}$  独立地选自 H、 $-S(=O)_2R_9$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-C(O)R_9$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、杂芳基或杂烷基, 或两个  $R_{12}$  基团结合在一起形成一个 5 到 8 元的杂环;

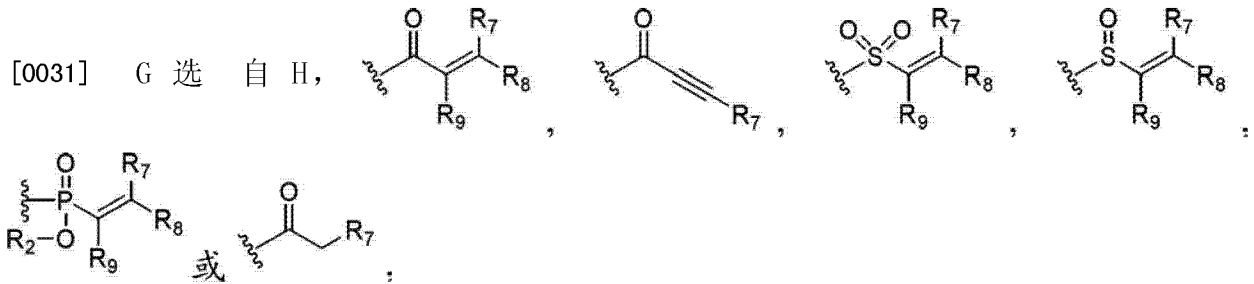
[0028]  $L_4$  选自键、未取代或取代的烷基、未取代或取代的环烷基、未取代或取代的杂环烷基、未取代或取代的烯基、未取代或取代的炔基、未取代或取代的芳基、未取代或取代的杂



芳基；

[0029] 或者，

[0030]  $L_3$ , X 和  $L_4$  结合在一起形成一个含氮杂环；



[0032] 其中，

[0033]  $R_7$ ,  $R_8$  和  $R_9$  分别独立地选自 H、卤素、未取代或取代的低级烷基、未取代或取代的低级杂烷基、未取代或取代的低级环烷基、未取代或取代的低级杂环烷基；

[0034]  $R_5$  选自 H、卤素、 $-L_6-$  (未取代或取代的  $C_{1-3}$  烷基)、 $-L_6-$  (未取代或取代的  $C_{2-4}$  烯基)、 $-L_6-$  (未取代或取代的芳基) 或  $-L_6-$  (未取代或取代的杂芳基)，

[0035] 其中，

[0036]  $L_6$  选自键、O、S、 $-S(=O)$ 、 $-S(=O)_2$ 、NH、 $C(=O)$ 、 $-NHC(O)O$ 、 $-OC(O)NH$ 、 $-NHC(O)$ 、 $-C(O)NH$  或与  $R_4$  相同；

[0037] W 选自键、O、NH、S、 $-(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_mC_{2-6}$  杂环烷基、 $-(CH_2)_nC_{2-6}$  杂环烷基、 $-(CH_2)_n-NR_{13}-$ 、 $-NR_{13}-(CH_2)_nC_{3-6}$  环烷基、 $-(CH_2)_n-NR_{13}-$ 、 $-(CH_2)_mNR_{13}-$ 、 $-NR_{13}-(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_n-NR_{13}-(CH_2)_m-NR_{13}-$ 、 $-NR_{13}-C_{2-6}$  亚烯基、 $-NR_{13}-C_{2-6}$  亚炔基、 $-NR_{13}-$  苯基、 $-NR_{13}-$  苯基、 $-NR_{13}-(CH_2)_n-$  杂芳基、 $-NR_{13}-(CH_2)_n-C_{2-6}$  杂环烷基 和  $-NR_{13}-$  杂芳基  $-NR_{13}-$ ，

[0038] 其中，以上所述烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、苯基、杂芳基和  $(CH_2)$  可任选地被一种或多种下述取代基取代：羟基、卤素、甲氧基和  $C_{1-4}$  烷基；

[0039]  $R_6$  选自 H、卤素、氨基、 $-C_{1-8}$  烷基、 $-C_{2-8}$  烯基、 $-C_{2-8}$  炔基、 $-(CH_2)_nC_{3-7}$  环烷基、 $-(CH_2)_nC_{2-9}$  杂环烷基、 $-(CH_2)_n-$  苯基、 $-(CH_2)_n-$  萘基、 $-(CH_2)_n-$  杂芳基、 $-(CH_2)_nCO_2H$ 、 $-(CH_2)_n-(CHOH)CH_2OH$ 、 $-SR_{13}$ 、 $-OR_{13}$ 、 $-COR_{13}$ 、 $=CH-N(R_{13})_2$ 、 $-(CH_2)_n-N(R_{13})_2$ 、 $-(CH_2)_n-N(R_{13})CO_2C_{1-8}$  烷基、 $-C(O)(CH_2)_n-$  芳基、 $-C(O)C_{1-8}$  烷基、 $-C(O)C_{3-7}$  环烷基、 $-C(O)C_{2-9}$  杂环烷基、 $-C(O)(CH_2)_n-$  杂芳基、 $-C(O)CF_3$ 、 $-C(O)(CH_2)_n-N(R_{13})_2$ 、 $-C(O)N(R_{13})C_{1-8}$  烷基、 $-CO_2(CH_2)_nC_{3-7}$  环烷基、 $-C(O)N(R_{13})(CH_2)_nC_{3-7}$  环烷基、 $-C(O)N(R_{13})(CH_2)_nC_{2-7}$  杂环烷基、 $-CO_2(CH_2)_n-$  杂芳基、 $-CO_2(CH_2)_n-$  苯基、 $-C(O)N(R_{13})(CH_2)_n-$  苯基、 $-CO_2(CH_2)_n-$  萘基、 $-C(O)N(R_{13})(CH_2)_n-$  萘基、 $-C(O)N(R_{13})(CH_2)_n-$  杂芳基、 $-CO_2C_{1-8}$  烷基、 $-SO_2C_{1-8}$  烷基、 $-C(S)N(R_{13})(CH_2)_n-$  苯基、 $-CO_2(CH_2)_nC_{2-9}$  杂环烷基、 $-SO_2C_{3-7}$  环烷基、 $-SO_2C_{2-9}$  杂环烷基、 $-SO_2-$  苯基、 $-SO_2-$  萘基、 $-SO_2-$  杂芳基、 $-S(O)N(R_{13})$  苯基、 $-S-C_{1-8}$  烷基、 $-S-C_{3-7}$  环烷基、 $-S-C_{2-9}$  杂环烷基、 $-S-$  苯基、 $-S-$  萘基和  $-S-$  杂芳基，

[0040] 其中，以上所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、苯基、萘基、杂芳基和  $(CH_2)$  可任选的被一种或多种  $R_{14}$  中的各种取代基团所取代；

[0041]  $R_6$  和  $L_4$  可以结合在一起形成一个 3 到 12 元的杂环；

[0042]  $R_{13}$  选自 H、 $-C_{1-8}$  烷基、 $-C_{2-8}$  烯基、 $-C_{2-8}$  炔基、 $-(CH_2)_n-$  苯基、 $-C_{2-8}$  烯基-苯基和  $-(CH_2)_nCO_2H$ 、其中，

[0043] 以上所述烷基、烯基、炔基和  $(CH_2)$  可任选的被一种或多种下述取代基取代： $-OC_{1-4}$

烷基和  $-C_{1-4}$  烷基，

[0044] 并且，

[0045] 以上所述苯基可被一种或多种下述取代基取代： $-OC_{1-4}$  烷基和  $-C_{1-4}$  烷基；

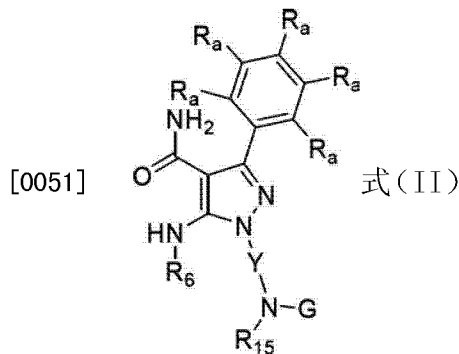
[0046]  $R_{14}$  选自 H、氧代基、 $=NH$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-C_{1-6}$  烷基、 $-C_{2-6}$  烯基、 $-C_{2-6}$  炔基、 $-(CH_2)_n C_{3-6}$  环烷基、 $-(CH_2)_n C_{2-9}$  杂环烷基、 $-(CH_2)_n OR_{13}$ 、 $-(CH_2)_n CO_2 R_{13}$ 、 $-(CH_2)_n CO_2 (CH_2)_n$  苯基、 $-(CH_2)_n$  苯基、 $-(CH_2)_n-O$  苯基、 $-(CH_2)_n$  萘基、 $-(CH_2)_n$  杂芳基、 $-N(R_{13})_2$ 、 $-NR_{13}C(O)R_{13}$ 、 $-NR_{13}CO_2 R_{13}$ 、 $-C(O)$  苯基、 $-C(O)$  杂芳基、 $-SR_{13}$ 、 $-SO_2 C_{1-6}$  烷基和  $-SO_2 N(R_{13})_2$ ，

[0047] 其中，以上所述烷基、烯基、炔基、苯基、杂芳基、杂环烷基、萘基、环烷基和  $(CH_2)$  可任选的被一种或多种下述取代基取代：羟基，卤素，甲氧基和  $C_{1-4}$  烷基；

[0048]  $n$  是 0、1、2、3、4、5、6、7 或 8；

[0049]  $m$  是 1、2、3、4、5、6、7 或 8。

[0050] 本发明第二方面涉及式 (II) 表示的化合物、其药学上可接受的盐，溶剂化物、活性代谢物、多晶型物、酯、异构体或前药，



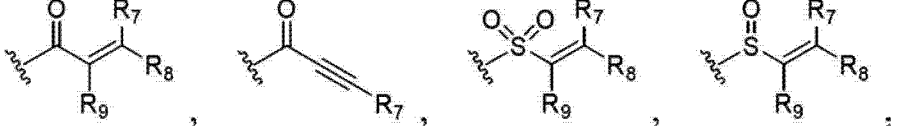
[0052] 其中，

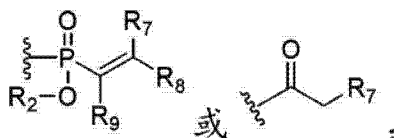
[0053]  $Y$  选自未取代或取代的亚烷基，或者是 4 元、5 元、6 元环烷基环；

[0054]  $R_a$  独立地选自 H、卤素、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-L_a$ （未取代或取代的烷基）， $-L_a$ （未取代或取代的烯基）， $-L_a$ （未取代或取代的芳基）或  $-L_a$ （未取代或取代的杂芳基），

[0055] 其中，

[0056]  $L_a$  选自键、O、S、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $CH_2$ 、 $-NHC(O)O-$ 、 $-NHC(O)-$  或  $-C(O)NH-$ ；

[0057]  $G$  选自 H，



[0058] 其中， $R_7$ 、 $R_8$  和  $R_9$  分别独立地选自 H、卤素，未取代或取代的低级烷基，未取代或取代的低级杂烷基，未取代或取代的低级环烷基，未取代或取代的低级杂环烷基；

[0059]  $R_{15}$  选自 H 或低级烷基；

[0060]  $Y$  和  $R_{15}$  可以结合在一起形成一个 4 元、5 元或者 6 元的杂环；

[0061]  $R_6$  选自 H、卤素，氨基， $-C_{1-8}$  烷基， $-C_{2-8}$  烯基、 $-C_{2-8}$  炔基、 $-(CH_2)_n C_{3-7}$  环烷基、 $-(CH_2)$

$_n\text{C}_{2-9}$  杂环烷基、 $-(\text{CH}_2)_n-$  苯基、 $-(\text{CH}_2)_n-$  萘基、 $-(\text{CH}_2)_n-$  杂芳基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-(\text{CHOH})_n-(\text{CH}_2\text{OH})$ 、 $-\text{COR}_{13}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{N}(\text{R}_{13})_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{N}(\text{R}_{13})\text{CO}_2\text{C}_{1-8}$  烷基、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n-$  芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-8}$  烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{3-7}$  环烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{2-9}$  杂环烷基、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n-$  杂芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n-\text{N}(\text{R}_{13})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{13})\text{C}_{1-8}$  烷基、 $-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-7}$  环烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{13})(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-7}$  环烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{13})(\text{CH}_2)_n\text{C}_{2-7}$  杂环烷基、 $-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_n-$  杂芳基、 $-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_n-$  苯基、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{13})(\text{CH}_2)_n-$  苯基、 $-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_n-$  萘基、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{13})(\text{CH}_2)_n-$  萘基、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{13})(\text{CH}_2)_n-$  杂芳基、 $-\text{CO}_2\text{C}_{1-8}$  烷基、 $-\text{SO}_2\text{C}_{1-8}$  烷基、 $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}_{13})(\text{CH}_2)_n-$  苯基、 $-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_n\text{C}_{2-9}$  杂环烷基、 $-\text{SO}_2\text{C}_{3-7}$  环烷基、 $-\text{SO}_2\text{C}_{2-9}$  杂环烷基、 $-\text{SO}_2-$  苯基、 $-\text{SO}_2-$  萘基、 $-\text{SO}_2-$  杂芳基、 $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{13})$  苯基，

[0062] 其中，

[0063] 以上所述烷基，烯基，炔基，环烷基，杂环烷基，芳基，苯基，萘

[0064] 基，杂芳基和  $(\text{CH}_2)$  可任选的被一种或多种  $\text{R}_{14}$  中的 1 到 4 个任意取

[0065] 代基团所取代；

[0066]  $\text{R}_6$  和  $\text{R}_{15}$  可以结合在一起形成一个 3 到 12 元的杂环；

[0067]  $\text{R}_{13}$  选自  $\text{H}$ 、 $-\text{C}_{1-8}$  烷基、 $-\text{C}_{2-8}$  烯基、 $-\text{C}_{2-8}$  炔基、 $-(\text{CH}_2)_n-$  苯基、 $-\text{C}_{2-8}$  烯基-苯基和  $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{H}$ ，

[0068] 其中，以上所述烷基，烯基，炔基和  $(\text{CH}_2)$  可任选的被一种

[0069] 或多种下述取代基取代： $-\text{OC}_{1-4}$  烷基和  $-\text{C}_{1-4}$  烷基，

[0070] 并且，以上所述苯基可被一种或多种下述取代基取代： $-\text{OC}_{1-4}$

[0071] 烷基和  $-\text{C}_{1-4}$  烷基；

[0072]  $\text{R}_{14}$  选自  $\text{H}$ ，氧代基， $=\text{NH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{C}_{1-6}$  烷基、 $-\text{C}_{2-6}$  烯基、 $-\text{C}_{2-6}$  炔基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-6}$  环烷基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}_{2-9}$  杂环烷基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}_{13}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}_{13}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2(\text{CH}_2)_n-$  苯基、 $-(\text{CH}_2)_n-$  苯基、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-$  苯基、 $-(\text{CH}_2)_n-$  萘基、 $-(\text{CH}_2)_n-$  杂芳基、 $-\text{N}(\text{R}_{13})_2$ 、 $-\text{NR}_{13}\text{C}(\text{O})\text{R}_{13}$ 、 $-\text{NR}_{13}\text{CO}_2\text{R}_{13}$ 、 $-\text{C}(\text{O})$  苯基、 $-\text{C}(\text{O})$  杂芳基、 $-\text{SR}_{13}$ 、 $-\text{SO}_2\text{C}_{1-6}$  烷基和  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_{13})_2$ ，

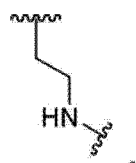
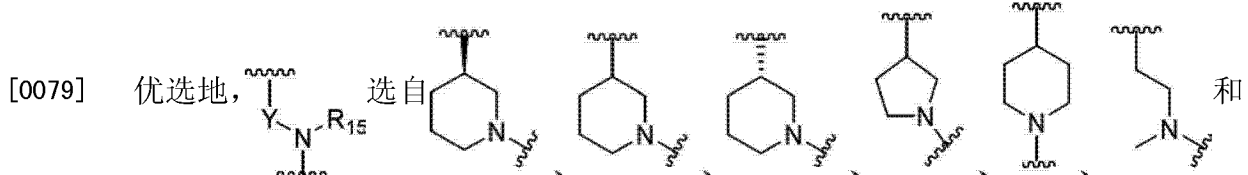
[0073] 其中，以上所述烷基、烯基、炔基、苯基、杂芳基、杂环烷基、

[0074] 萘基、环烷基和  $(\text{CH}_2)$  可任选地被一种或多种下述取代基取代：

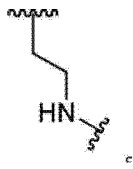
[0075] 羟基，卤素，甲氧基和  $\text{C}_{1-4}$  烷基；

[0076]  $n$  是 0、1、2、3、4、5、6、7 或 8；

[0077]  $m$  是 1、2、3、4、5、6、7 或 8。



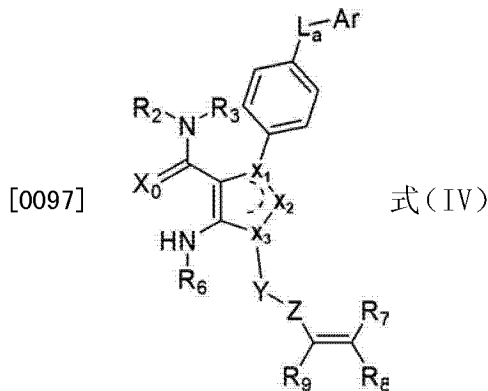




[0094] 优选地, G 选自 和

[0095] 优选地,  $R_6$  选自 H、Me、Et、 和

[0096] 本发明第四方面涉及式(IV)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、活性代谢物、多晶型物、酯、异构体或前药,



[0098] 其中,

[0099]  $L_a$  选自单键、O、S、NH、S(=O)、S(=O)<sub>2</sub>、C(=O)、CH<sub>2</sub>、NHC(O)O、NHC(O) 或 C(O)NH;

[0100]  $X_0$  选自 CH<sub>2</sub>、O、NH 或 S;

[0101]  $X_1$  和  $X_3$  分别独立地选自 C 或 N;

[0102]  $X_2$  选自 CR<sub>5</sub> 或 NR<sub>5</sub>;

[0103]  $R_2$  和  $R_3$  分别独立地选自 H、未取代或取代的低级烷基;

[0104] 或者,  $R_2$  和  $R_3$  结合在一起形成一个 3 到 8 元的杂环;

[0105] Ar 选自未取代或取代的芳基和未取代或取代的杂芳基;

[0106] Y 选自烷基, 杂烷基, 环烷基, 杂环烷基, 芳基和杂芳基;

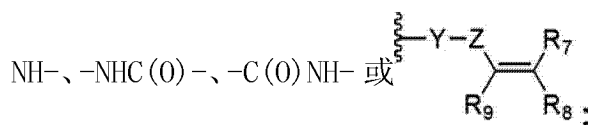
[0107] Z 选自 C(=O)、OC(=O)、NHC(=O)、C(=S)、S(=O)<sub>x</sub>、OS(=O)<sub>x</sub>、NHS(=O)<sub>x</sub>,

[0108] 其中, x 是 1 或 2。

[0109]  $R_5$  选自 H、卤素、-L<sub>6</sub>- (未取代或取代的 C<sub>1-3</sub> 烷基)、-L<sub>6</sub>- (未取代或取代的 C<sub>2-4</sub> 烯基)、-L<sub>6</sub>- (未取代或取代的芳基) 或 -L<sub>6</sub>- (未取代或取代的杂芳基),

[0110] 其中,

[0111]  $L_6$  选自 键, O、S、-S(=O)-、-S(=O)<sub>2</sub>-、NH、-C(=O)-、-NHC(O)O-、-OC(O)



[0112]  $R_6$  选自 H、卤素、氨基、 $-C_{1-8}$  烷基、 $-C_{2-8}$  烯基、 $-C_{2-8}$  炔基、 $-(CH_2)_n C_{3-7}$  环烷基、 $-(CH_2)_{n-2-9}$  杂环烷基、 $-(CH_2)_n$  苯基、 $-(CH_2)_n$  萘基、 $-(CH_2)_n$  杂芳基、 $-(CH_2)_n CO_2H$ 、 $-(CH_2)_n (CH_2OH)_n$ 、 $-SR_{13}$ 、 $-OR_{13}$ 、 $-COR_{13}$ 、 $=CH-N(R_{13})_2$ 、 $-(CH_2)_n-N(R_{13})_2$ 、 $-(CH_2)_n-N(R_{13})CO_2C_{1-8}$  烷基、 $-C(O)(CH_2)_n$  芳基、 $-C(O)C_{1-8}$  烷基、 $-C(O)C_{3-7}$  环烷基、 $-C(O)C_{2-9}$  杂环烷基、 $-C(O)(CH_2)_n$  杂芳基、 $-C(O)CF_3$ 、 $-C(O)(CH_2)_n-N(R_{13})_2$ 、 $-C(O)N(R_{13})C_{1-8}$  烷基、 $-CO_2(CH_2)_n C_{3-7}$  环烷基、 $-C(O)N(R_{13})(CH_2)_{n-3-7}$  环烷基、 $-C(O)N(R_{13})(CH_2)_{n-2-7}$  杂环烷基、 $-CO_2(CH_2)_n$  杂芳基、 $-CO_2(CH_2)_n$  苯基、 $-C(O)N(R_{13})(CH_2)_n$  苯基、 $-CO_2(CH_2)_n$  萘基、 $-C(O)N(R_{13})(CH_2)_n$  萘基、 $-C(O)N(R_{13})(CH_2)_n$  杂芳基、 $-CO_2C_{1-8}$  烷基、 $-SO_2C_{1-8}$  烷基、 $-C(S)N(R_{13})(CH_2)_n$  苯基、 $-CO_2(CH_2)_{n-2-9}$  杂环烷基、 $-SO_2C_{3-7}$  环烷基、 $-SO_2C_{2-9}$  杂环烷基、 $-SO_2$  苯基、 $-SO_2$  萘基、 $-SO_2$  杂芳基、 $-S(O)N(R_{13})$  苯基、 $-S-C_{1-8}$  烷基、 $-S-C_{3-7}$  环烷基、 $-S-C_{2-9}$  杂环烷基、 $-S$  苯基、 $-S$  萘基和  $-S$  杂芳基，

[0113] 其中，

[0114] 以上所述烷基，烯基，炔基，环烷基，杂环烷基，芳基，苯基，萘基，杂芳基和  $(CH_2)$  可任意的被一种或多种  $R_{14}$  中的 1 到 4 个各种取代基团所取代；

[0115]  $R_6$  和 Y 可以结合在一起形成一个 3 到 12 元的杂环；

[0116]  $R_7$  选自 H，未取代或取代的  $C_{1-4}$  烷基，未取代或取代的  $C_{1-4}$  杂烷基， $C_{1-6}$  烷氧烷基， $C_{1-8}$  烷氨烷基，未取代或取代的  $C_{3-6}$  环烷基，未取代或取代的芳基，未取代或取代的  $C_{2-8}$  杂环烷基，未取代或取代的杂芳基， $C_{1-4}$  烷基(芳基)， $C_{1-4}$  烷基(杂芳基)， $C_{1-4}$  烷基( $C_{3-8}$  环烷基)或  $C_{1-4}$  烷基( $C_{2-8}$  杂环烷基)；

[0117]  $R_8$  和  $R_9$  分别独立地选自 H，未取代或取代的  $C_{1-4}$  烷基，未取代或取代的  $C_{1-4}$  杂烷基，未取代或取代的  $C_{3-6}$  环烷基和未取代或取代的  $C_{2-6}$  杂环烷基，

[0118] 或者，

[0119]  $R_8$  和  $R_9$  结合起来直接形成化学键；

[0120]  $R_{13}$  选自 H， $-C_{1-8}$  烷基， $-C_{2-8}$  烯基、 $-C_{2-8}$  炔基， $-(CH_2)_n$  苯基、 $-C_{2-8}$  烯基-苯基和  $-(CH_2)_n CO_2H$ ，

[0121] 其中，

[0122] 以上所述烷基，烯基，炔基和  $(CH_2)$  可任意的被一种或多种下述取代基取代： $-OC_{1-4}$  烷基和  $-C_{1-4}$  烷基，

[0123] 并且，

[0124] 以上所述苯基可被一种或多种下述取代基取代： $-OC_{1-4}$  烷基和  $-C_{1-4}$  烷基；

[0125]  $R_{14}$  选自 H，氧代基， $=NH$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-C_{1-6}$  烷基、 $-C_{2-6}$  烯基、 $-C_{2-6}$  炔基、 $-(CH_2)_{n-3-6}$  环烷基、 $-(CH_2)_{n-2-9}$  杂环烷基、 $-(CH_2)_n OR_{13}$ 、 $-(CH_2)_n CO_2R_{13}$ 、 $-(CH_2)_n CO_2(CH_2)_n$  苯基、 $-(CH_2)_n$  苯基、 $-(CH_2)_n-O$  苯基、 $-(CH_2)_n$  萘基、 $-(CH_2)_n$  杂芳基、 $-N(R_{13})_2$ 、 $-NR_{13}C(O)R_{13}$ 、 $-NR_{13}CO_2R_{13}$ 、 $-C(O)$  苯基、 $-C(O)$  杂芳基、 $-SR_{13}$ 、 $-SO_2C_{1-6}$  烷基和  $-SO_2N(R_{13})_2$ ，

[0126] 其中，

[0127] 以上所述烷基，烯基，炔基，苯基，杂芳基，杂环烷基，萘基，环烷基和  $(CH_2)$  可任意的被一种或多种下述取代基取代：羟基，卤素，甲氧基和  $C_{1-4}$  烷基；



一项的化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、活性代谢物、多晶型物、酯、异构体或前药,以及任选地药物可接受的赋形剂。

[0143] 本发明第七方面涉及一种治疗异种免疫性疾病、炎性疾病、哮喘、关节炎、类风湿关节炎、红斑狼疮、癌症例如 B 细胞增生症,优选地慢性淋巴细胞性淋巴瘤、弥漫性大细胞淋巴瘤、滤泡型淋巴瘤或慢性淋巴细胞白血病的的方法,所述的方法包括对需要治疗的哺乳动物(特别是人)给药治疗有效量的前述第一至第四方面的中任一项的化合物、其药学上可接受的盐、溶剂化物、活性代谢物、多晶型物、酯、异构体或前药。

[0144] 本发明第八方面涉及一种治疗哺乳动物(特别是人)中与过度 Btk 活性相关疾病的药物的方法,所述的方法包括对需要治疗的患者给药治疗有效量的前述第一至第四方面的中任一项的化合物、其药学上可接受的盐、溶剂化物、活性代谢物、多晶型物、酯、异构体或前药。

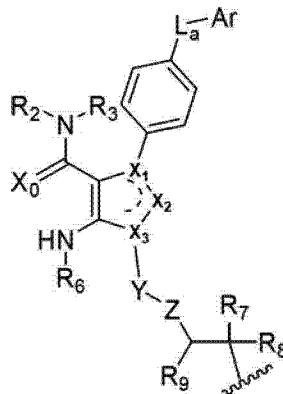
[0145] 本发明第九方面涉及前述第一至第四方面的中任一项的化合物、其药学上可接受的盐、溶剂化物、活性代谢物、多晶型物、酯、异构体或前药在制备用于治疗或者预防异种免疫性疾病、炎性疾病、哮喘、关节炎、类风湿关节炎、红斑狼疮、癌症例如 B 细胞增生症,优选地慢性淋巴细胞性淋巴瘤、弥漫性大细胞淋巴瘤、滤泡型淋巴瘤或慢性淋巴细胞白血病的中的用途。


[0146] 本发明第十方面涉及前述第一至第四方面中任一项的化合物、其药学上可接受的盐、溶剂化物、活性代谢物、多晶型物、酯、异构体或前药在制备用于预防或治疗哺乳动物(特别是人)中与过度 Btk 活性相关疾病的药物中的用途。

[0147] 本发明第十一方面涉及一种抑制 Btk 活性的方法,包括将前述第一至第四方面中任一项的化合物、其药学上可接受的盐、溶剂化物、活性代谢物、多晶型物、酯、异构体或前药 Btk 接触的步骤。所述的接触步骤包括体外或者体内试验。

[0148] 本发明第十二方面涉及被抑制的酪氨酸激酶,其包括布鲁顿酪氨酸激酶、布鲁顿酪氨酸激酶同源物或 BTK 酪氨酸激酶半胱氨酸同源物,其与具有以下结构的抑制剂结合:

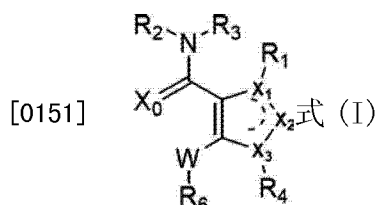
[0149]



其中,  表示所述抑制剂和所示酪氨酸激酶之间的连接点。优选地,所述抑制剂与酪氨酸激酶上的半胱氨酸残基共价结合。

[0150] 具体地,根据本发明的一个方面,本发明提供了式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐,溶剂化物,酯,酸和前药,





[0152] 其中,

[0153]  $X_0$  选自 O、 $CH_2$ 、NH 或 S；

[0154]  $X_1$  和  $X_3$  分别独立地选自 C 或 N；

[0155]  $X_2$  选自  $CR_5$  或  $NR_5$ ；

[0156]  $R_1$  选自 H、 $L_2$ - (未取代或取代的烷基)、 $L_2$ - (未取代或取代的环烷基)、 $L_2$ - (未取代或取代的烯基)、 $L_2$ - (未取代或取代的环烯基)、 $L_2$ - (未取代或取代的杂环)、 $L_2$ - (未取代或取代的芳基) 或  $L_2$ - (未取代或取代的杂芳基)；

[0157] 其中,

[0158]  $L_2$  选自键、O、S、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $C(=O)-$ 、 $-($ 未取代或取代的  $C_{1-6}$  亚烷基) $-$  或  $-($ 未取代或取代的  $C_{2-6}$  亚烯基) $-$ ；

[0159]  $R_2$  和  $R_3$  分别独立地选自 H、未取代或取代的低级烷基；或者，

[0160]  $R_2$  和  $R_3$  跟与他们相连的 N 结合在一起形成一个 3 到 8 元的杂环；

[0161]  $R_4$  是  $L_3-X-L_4-G$ ，

[0162] 其中，

[0163]  $L_3$  选自键、任选的未取代或取代的烷基，任选的未取代或取代的环烷基，任选的未取代或取代的烯基，任选的未取代或取代的炔基；

[0164]  $X$  选自键，O， $-C(=O)-$ 、S、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-NR_{10}-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $--NR_{10}C(O)-$ 、 $-C(O)NR_{10}-$ 、 $-NHS(=O)_2-$ 、 $-S(=O)_2NR_{10}-$ 、 $-NR_{10}S(=O)_2-$ 、 $-OC(O)NH-$ 、 $-NHC(O)O-$ 、 $-OC(O)NR_{10}-$ 、 $-NR_{10}C(O)O-$ 、 $-CH=NO-$ 、 $-ON=CH-$ 、 $-NR_{11}C(O)NR_{11}-$ 、杂芳基、芳基、 $-NR_{11}C(=NR_{12})NR_{11}-$ 、 $-NR_{11}C(=NR_{12})-$ 、 $-C(=NR_{12})NR_{11}-$ 、 $-OC(=NR_{12})-$  或  $-C(=NR_{12})O-$ ，

[0165] 其中，

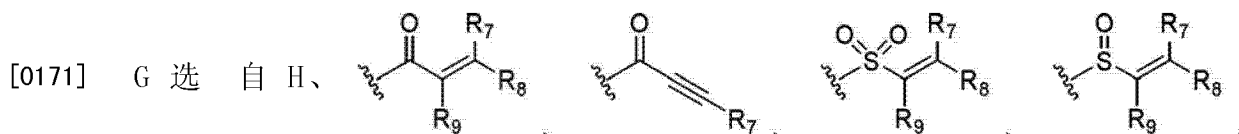
[0166]  $R_{10}$  和  $R_{11}$  分别独立地选自 H、未取代或取代的低级烷烃、未取代或取代的低级环烷烃，或结合在一起形成一个 5 到 8 元的杂环；

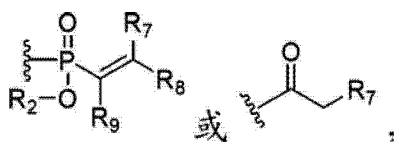
[0167]  $R_{12}$  独立地选自 H、 $-S(=O)_2R_9$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-C(O)R_9$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、杂芳基或杂烷基，或两个  $R_{12}$  基团结合在一起形成一个 5 到 8 元的杂环；

[0168]  $L_4$  选自键、未取代或取代的烷基、未取代或取代的环烷基、未取代或取代的杂环烷基、未取代或取代的烯基、未取代或取代的炔基、未取代或取代的芳基，未取代或取代的杂芳基；

[0169] 或者，

[0170]  $L_3$ 、X 和  $L_4$  结合在一起形成一个含氮杂环；





[0172] 其中，

[0173]  $R_7$ 、 $R_8$  和  $R_9$  分别独立地选自 H、卤素、未取代或取代的低级烷基、未取代或取代的低级杂烷基、未取代或取代的低级环烷基、未取代或取代的低级杂环烷基；

[0174]  $R_5$  选自 H、卤素、 $-L_6-$ （未取代或取代的  $C_{1-3}$  烷基）、 $-L_6-$ （未取代或取代的  $C_{2-4}$  烯基）、 $-L_6-$ （未取代或取代的芳基）或  $-L_6-$ （未取代或取代的杂芳基），

[0175] 其中，

[0176]  $L_6$  选自键、O、S、 $-S(=O)$ 、 $-S(=O)_2$ 、NH、 $C(=O)$ 、 $-NHC(O)O$ 、 $-OC(O)NH$ 、 $-NHC(O)$ 、 $-C(O)NH$  或与  $R_4$  相同；

[0177] W 选自键、O、NH、S、 $-(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_mC_{2-6}$  杂环烷基、 $-(CH_2)_nC_{2-6}$  杂环烷基、 $-(CH_2)_n-NR_{13}-$ 、 $-NR_{13}-(CH_2)_nC_{3-6}$  环烷基、 $-(CH_2)_n-NR_{13}-$ 、 $-(CH_2)_mNR_{13}-$ 、 $-NR_{13}-(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_n-NR_{13}-(CH_2)_m-NR_{13}-$ 、 $-NR_{13}-C_{2-6}$  亚烯基、 $-NR_{13}-C_{2-6}$  亚炔基、 $-NR_{13}$  苯基、 $-NR_{13}$  苯基、 $-NR_{13}-(CH_2)_n$  杂芳基、 $-NR_{13}-(CH_2)_n-C_{2-6}$  杂环烷基和  $-NR_{13}$  杂芳基  $-NR_{13}-$ ，

[0178] 其中，

[0179] 以上所述烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、苯基、杂芳基和  $(CH_2)$  可任选的被一种或多种下述取代基取代：羟基，卤素，甲氧基和  $C_{1-4}$  烷基；

[0180]  $R_6$  选自 H、卤素，氨基， $-C_{1-8}$  烷基， $-C_{2-8}$  烯基、 $-C_{2-8}$  炔基、 $-(CH_2)_nC_{3-7}$  环烷基、 $-(CH_2)_nC_{2-9}$  杂环烷基、 $-(CH_2)_n$  苯基、 $-(CH_2)_n$  萘基、 $-(CH_2)_n$  杂芳基、 $-(CH_2)_nCO_2H$ 、 $-(CH_2)_n-(CHOH)CH_2OH$ 、 $-SR_{13}$ 、 $-OR_{13}$ 、 $-COR_{13}$ 、 $=CH-N(R_{13})_2$ 、 $-(CH_2)_n-N(R_{13})_2$ 、 $-(CH_2)_n-N(R_{13})CO_2C_{1-8}$  烷基、 $-C(O)(CH_2)_n$  芳基、 $-C(O)C_{1-8}$  烷基、 $-C(O)C_{3-7}$  环烷基、 $-C(O)C_{2-9}$  杂环烷基、 $-C(O)(CH_2)_n$  杂芳基、 $-C(O)CF_3$ 、 $-C(O)(CH_2)_n-N(R_{13})_2$ 、 $-C(O)N(R_{13})C_{1-8}$  烷基、 $-CO_2(CH_2)_nC_{3-7}$  环烷基、 $-C(O)N(R_{13})(CH_2)_nC_{3-7}$  环烷基、 $-C(O)N(R_{13})(CH_2)_nC_{2-7}$  杂环烷基、 $-CO_2(CH_2)_n$  杂芳基、 $-CO_2(CH_2)_n$  苯基、 $-C(O)N(R_{13})(CH_2)_n$  苯基、 $-CO_2(CH_2)_n$  萘基、 $-C(O)N(R_{13})(CH_2)_n$  萘基、 $-C(O)N(R_{13})(CH_2)_n$  杂芳基、 $-CO_2C_{1-8}$  烷基、 $-SO_2C_{1-8}$  烷基、 $-C(S)N(R_{13})(CH_2)_n$  苯基、 $-CO_2(CH_2)_nC_{2-9}$  杂环烷基、 $-SO_2C_{3-7}$  环烷基、 $-SO_2C_{2-9}$  杂环烷基、 $-SO_2-$  苯基、 $-SO_2-$  萘基、 $-SO_2-$  杂芳基、 $-S(O)N(R_{13})$  苯基、 $-S-C_{1-8}$  烷基、 $-S-C_{3-7}$  环烷基、 $-S-C_{2-9}$  杂环烷基、 $-S-$  苯基、 $-S-$  萘基和  $-S-$  杂芳基，

[0181] 其中，

[0182] 以上所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、苯基、萘基、杂芳基和  $(CH_2)$  可任选的被一种或多种  $R_{14}$  中的各种取代基团所取代；

[0183]  $R_6$  和  $L_4$  可以结合在一起形成一个 3 到 12 元的杂环；

[0184]  $R_{13}$  选自 H、 $-C_{1-8}$  烷基、 $-C_{2-8}$  烯基、 $-C_{2-8}$  炔基、 $-(CH_2)_n$  苯基、 $-C_{2-8}$  烯基-苯基和  $-(CH_2)_nCO_2H$ ，

[0185] 其中，

[0186] 以上所述烷基、烯基、炔基和  $(CH_2)$  可任选的被一种或多种下述取代基取代： $-OC_{1-4}$  烷基和  $-C_{1-4}$  烷基，

[0187] 并且，

[0188] 以上所述苯基可被一种或多种下述取代基取代： $-OC_{1-4}$  烷基和  $-C_{1-4}$  烷基；

[0189]  $R_{14}$  选自 H、氧代基, =NH、-CN、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-C<sub>1-6</sub> 烷基、-C<sub>2-6</sub> 烯基、-C<sub>2-6</sub> 炔基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C<sub>3-6</sub> 环烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C<sub>2-9</sub> 杂环烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sub>13</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>13</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- 苯基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- 苯基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O- 苯基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- 萘基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- 杂芳基、-N(R<sub>13</sub>)<sub>2</sub>、-NR<sub>13</sub>C(O)R<sub>13</sub>、-NR<sub>13</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>13</sub>、-C(O) 苯基、-C(O) 杂芳基、-SR<sub>13</sub>、-SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub> 烷基和 -SO<sub>2</sub>N(R<sub>13</sub>)<sub>2</sub>,

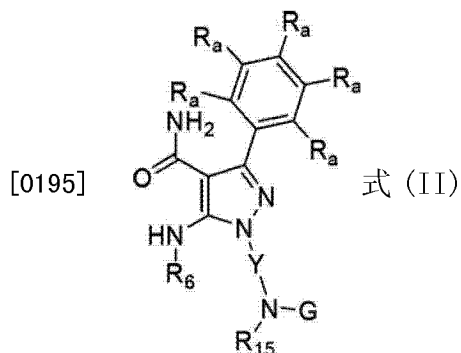
[0190] 其中,

[0191] 以上所述烷基、烯基、炔基、苯基、杂芳基、杂环烷基、萘基、环烷基和 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> 可任选的被一种或多种下述取代基取代: 羟基、卤素、甲氧基和 C<sub>1-4</sub> 烷基;

[0192] n 是 0、1、2、3、4、5、6、7、或 8;

[0193] m 是 1、2、3、4、5、6、7、或 8。

[0194] 本发明还提供了式 (II) 化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、酯、酸和前药,



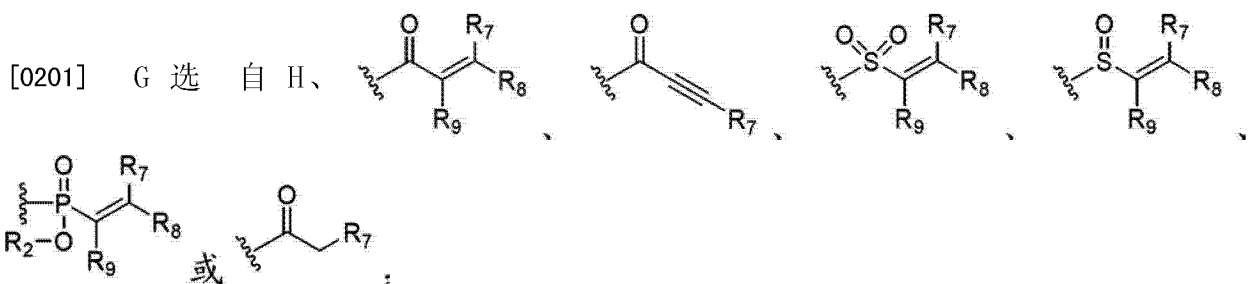
[0196] 其中,

[0197] Y 选自未取代或取代的亚烷基, 或者是 4 元、5 元、6 元环烷基环;

[0198]  $R_a$  独立地选自 H、卤素、-CF<sub>3</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、-OH、-NH<sub>2</sub>、-L<sub>a</sub>- (未取代或取代的烷基)、-L<sub>a</sub>- (未取代或取代的烯基)、-L<sub>a</sub>- (未取代或取代的芳基) 或 -L<sub>a</sub>- (未取代或取代的杂芳基),

[0199] 其中,

[0200]  $L_a$  选自 是 键、O、S、-S(=O)-、-S(=O)<sub>2</sub>-、-NH-、C(=O)-、CH<sub>2</sub>-、-NHC(O)O-、-NHC(O)- 或 -C(O)NH-;



[0202] 其中,

[0203]  $R_7$ 、 $R_8$  和  $R_9$  分别独立地选自 H、卤素、未取代或取代的低级烷基、未取代或取代的低级杂烷基、未取代或取代的低级环烷基、未取代或取代的低级杂环烷基;

[0204]  $R_{15}$  选自 H 或低级烷基;

[0205] Y 和  $R_{15}$  可以结合在一起形成一个 4 元、5 元或者 6 元的杂环;

[0206]  $R_6$  选自 H、卤素、氨基、-C<sub>1-8</sub> 烷基、-C<sub>2-8</sub> 烯基、-C<sub>2-8</sub> 炔基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C<sub>3-7</sub> 环烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C<sub>2-9</sub> 杂环烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- 苯基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- 萘基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- 杂芳基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO<sub>2</sub>H、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(CHOH)<sub>n</sub>-(CH<sub>2</sub>OH)、-COR<sub>13</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sub>13</sub>)<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sub>13</sub>)CO<sub>2</sub>C<sub>1-8</sub> 烷基、-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- 芳基、-C(O)C<sub>1-8</sub>

烷基、 $-C(O)C_{3-7}$  环烷基、 $-C(O)C_{2-9}$  杂环烷基、 $-C(O)(CH_2)_n$  杂芳基、 $-C(O)CF_3$ 、 $-C(O)(CH_2)_n-N(R_{13})_2$ 、 $-C(O)N(R_{13})C_{1-8}$  烷基、 $-CO_2(CH_2)_nC_{3-7}$  环烷基、 $-C(O)N(R_{13})(CH_2)_nC_{3-7}$  环烷基、 $-C(O)N(R_{13})(CH_2)_nC_{2-7}$  杂环烷基、 $-CO_2(CH_2)_n$  杂芳基、 $-CO_2(CH_2)_n$  苯基、 $-C(O)N(R_{13})(CH_2)_n$  苯基、 $-CO_2(CH_2)_n$  萘基、 $-C(O)N(R_{13})(CH_2)_n$  萘基、 $-C(O)N(R_{13})(CH_2)_n$  杂芳基、 $-CO_2C_{1-8}$  烷基、 $-SO_2C_{1-8}$  烷基、 $-C(S)N(R_{13})(CH_2)_n$  苯基、 $-CO_2(CH_2)_nC_{2-9}$  杂环烷基、 $-SO_2C_{3-7}$  环烷基、 $-SO_2C_{2-9}$  杂环烷基、 $-SO_2$  苯基、 $-SO_2$  萘基、 $-SO_2$  杂芳基、 $-S(O)N(R_{13})$  苯基，

[0207] 其中，

[0208] 以上所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、苯基、萘基、杂芳基和  $(CH_2)$  可任选的被一种或多种  $R_{14}$  中的 1 到 4 个任意取代基团所取代；

[0209]  $R_6$  和  $R_{15}$  可以结合在一起形成一个 3 到 12 元的杂环；

[0210]  $R_{13}$  选自 H、 $-C_{1-8}$  烷基、 $-C_{2-8}$  烯基、 $-C_{2-8}$  炔基、 $-(CH_2)_n$  苯基、 $-C_{2-8}$  烯基-苯基和  $-(CH_2)_nCO_2H$ ，

[0211] 其中，

[0212] 以上所述烷基、烯基、炔基和  $(CH_2)$  可任选的被一种或多种下述取代基取代： $-OC_{1-4}$  烷基和  $-C_{1-4}$  烷基，

[0213] 并且，

[0214] 以上所述苯基可被一种或多种下述取代基取代： $-OC_{1-4}$  烷基和  $-C_{1-4}$  烷基；

[0215]  $R_{14}$  选自 H、氧代基、 $=NH$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-C_{1-6}$  烷基、 $-C_{2-6}$  烯基、 $-C_{2-6}$  炔基、 $-(CH_2)_nC_{3-6}$  环烷基、 $-(CH_2)_nC_{2-9}$  杂环烷基、 $-(CH_2)_nOR_{13}$ 、 $-(CH_2)_nCO_2R_{13}$ 、 $-(CH_2)_nCO_2(CH_2)_n$  苯基、 $-(CH_2)_n$  苯基、 $-(CH_2)_n-O$  苯基、 $-(CH_2)_n$  萘基、 $-(CH_2)_n$  杂芳基、 $-N(R_{13})_2$ 、 $-NR_{13}C(O)R_{13}$ 、 $-NR_{13}CO_2R_{13}$ 、 $-C(O)$  苯基、 $-C(O)$  杂芳基、 $-SR_{13}$ 、 $-SO_2C_{1-6}$  烷基和  $-SO_2N(R_{13})_2$ ，

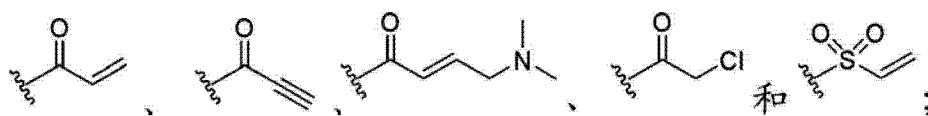
[0216] 其中，

[0217] 以上所述烷基、烯基、炔基、苯基、杂芳基、杂环烷基、萘基、环烷基和  $(CH_2)$  可任选的被一种或多种下述取代基取代：羟基，卤素，甲氧基和  $C_{1-4}$  烷基；

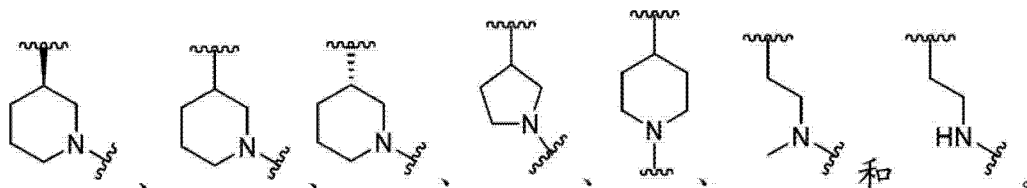
[0218]  $n$  是 0、1、2、3、4、5、6、7 或 8；

[0219]  $m$  是 1、2、3、4、5、6、7 或 8。

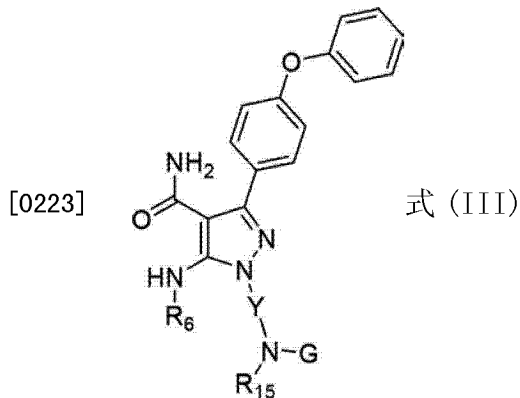
[0220] 在进一步或替代的实施方式中，G 选自



[0221] 在进一步或替代的实施方式中， $Y-N-R_{15}$  选自

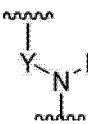


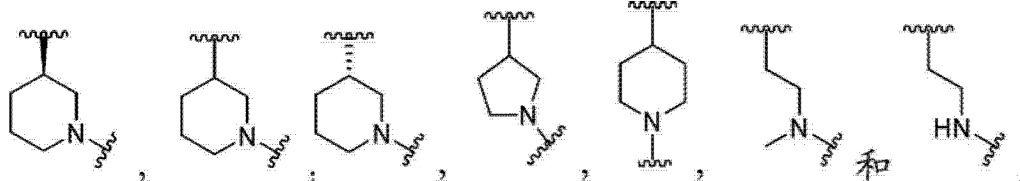
[0222] 本发明还提供了式 (III) 化合物或其药学上可接受的盐，溶剂化物，酯，酸和前药，



[0224] 其中,

[0225] Y 选自未取代或取代的烷基,或者是 4 元、5 元、6 元环烷基环;

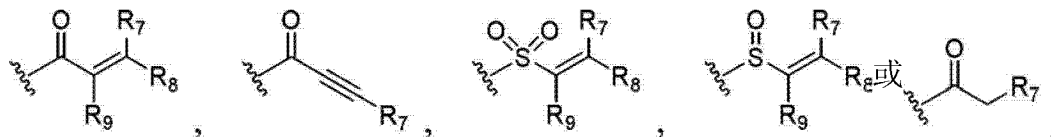
[0226] 在进一步或替代的实施方式中,  选自



[0227] R<sub>15</sub> 选自 H 或低级烷基;

[0228] Y 和 R<sub>15</sub> 可以结合在一起形成一个 4 元、5 元或者 6 元的杂环;

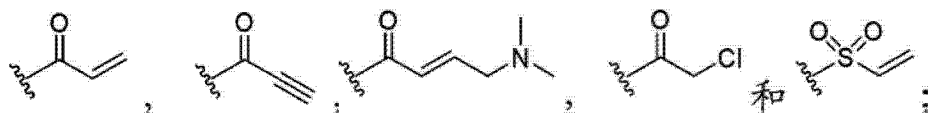
[0229] G 选自 H,




[0230] 其中,

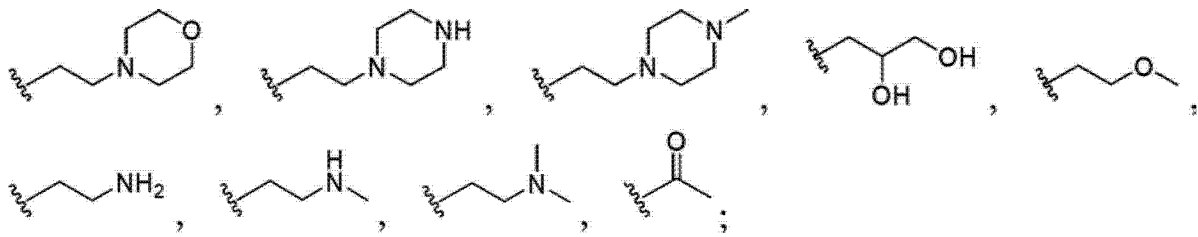
[0231] R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> 和 R<sub>9</sub> 分别独立地选自 H, 卤素, 未取代或取代的低级烷基, 未取代或取代的低级杂烷基;

[0232] 在进一步或替代的实施方式中, G 选自



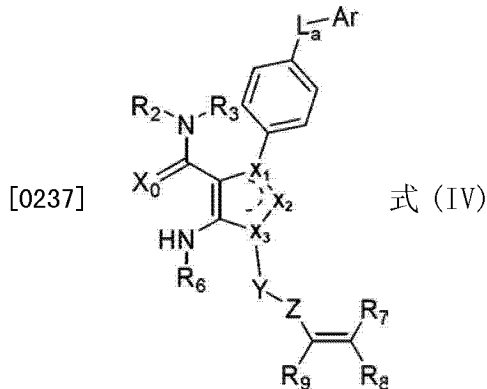
[0233] R<sub>6</sub> 选自 H、-C<sub>1-8</sub> 烷基, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C<sub>3-7</sub> 环烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C<sub>2-9</sub> 杂环烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(CHOH)<sub>n</sub>-H、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH(C<sub>1-8</sub> 烷基)、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(C<sub>1-8</sub> 烷基)<sub>2</sub>、-C(O)C<sub>1-8</sub> 烷基;

[0234] 在进一步或替代的实施方式中, R<sub>6</sub> 选自 H, Me, Et,  ;



[0235] n 是 0、1、2、3 或 4。

[0236] 本发明还提供了式 (IV) 化合物或其药学上可接受的盐, 溶剂化物, 活性代谢物, 多晶型物, 酯, 异构体或前药,



[0238] 其中,

[0239]  $L_a$  选自单键、O、S、NH、S(=O)、S(=O)<sub>2</sub>、C(=O)、CH<sub>2</sub>、NHC(O)O、NHC(O) 或 C(O)NH;

[0240]  $X_0$  选自 CH<sub>2</sub>、O、NH 或 S;

[0241]  $X_1$  和  $X_3$  分别独立地选自 C 或 N;

[0242]  $X_2$  选自 CR<sub>5</sub> 或 NR<sub>5</sub>;

[0243]  $R_2$  和  $R_3$  分别独立地选自 H、未取代或取代的低级烷基;

[0244] 或者,  $R_2$  和  $R_3$  结合在一起形成一个 3 到 8 元的杂环;

[0245] Ar 选自未取代或取代的芳基和未取代或取代的杂芳基;

[0246] Y 选自键、烷基, 杂烷基, 环烷基, 杂环烷基, 芳基和杂芳基;

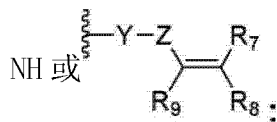
[0247] Z 选自 C(=O)、OC(=O)、NHC(=O)、C(=S)、S(=O)<sub>x</sub>、OS(=O)<sub>x</sub>、NHS(=O)<sub>x</sub>,

[0248] 其中, x 是 1 或 2。

[0249]  $R_5$  选自 H、卤素,  $-L_6-$ (未取代或取代的 C<sub>1-3</sub> 烷基),  $-L_6-$ (未取代或取代的 C<sub>2-4</sub> 烯基),  $-L_6-$ (未取代或取代的芳基) 或  $-L_6-$ (未取代或取代的杂芳基),

[0250] 其中,

[0251]  $L_6$  选自键, O、S、-S(=O)、-S(=O)<sub>2</sub>、NH、C(=O)、-NHC(O)O、-OC(O)NH、-NHC(O)、-C(O)



[0252]  $R_6$  选自 H、卤素, 氨基,  $-C_{1-8}$  烷基,  $-C_{2-8}$  烯基,  $-C_{2-8}$  炔基,  $-(CH_2)_n C_{3-7}$  环烷基,  $-(CH_2)_n C_{2-9}$  杂环烷基,  $-(CH_2)_n$ - 苯基,  $-(CH_2)_n$ - 萘基,  $-(CH_2)_n$ - 杂芳基,  $-(CH_2)_n CO_2H$ ,  $-(CH_2)_n$ - $(CH_2OH)_n$ ,  $-SR_{13}$ ,  $-OR_{13}$ ,  $-COR_{13}$ ,  $=CH-N(R_{13})_2$ ,  $-(CH_2)_n-N(R_{13})_2$ ,  $-(CH_2)_n-N(R_{13})CO_2C_{1-8}$  烷基,  $-C(O)(CH_2)_n$ - 芳基,  $-C(O)C_{1-8}$  烷基,  $-C(O)C_{3-7}$  环烷基,  $-C(O)C_{2-9}$  杂环烷基,  $-C(O)(CH_2)_n$ - 杂芳基,  $-C(O)CF_3$ ,  $-C(O)(CH_2)_n-N(R_{13})_2$ ,  $-C(O)N(R_{13})C_{1-8}$  烷基,  $-CO_2(CH_2)_n C_{3-7}$  环烷基,  $-C(O)N(R_{13})(CH_2)$

$_n\text{C}_{3-7}$  环烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{13})(\text{CH}_2)_n\text{C}_{2-7}$  杂环烷基、 $-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_n-$  杂芳基、 $-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_n-$  苯基、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{13})(\text{CH}_2)_n-$  苯基、 $-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_n-$  萘基、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{13})(\text{CH}_2)_n-$  萘基、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{13})(\text{CH}_2)_n-$  杂芳基、 $-\text{CO}_2\text{C}_{1-8}$  烷基、 $-\text{SO}_2\text{C}_{1-8}$  烷基、 $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}_{13})(\text{CH}_2)_n-$  苯基、 $-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_n\text{C}_{2-9}$  杂环烷基、 $-\text{SO}_2\text{C}_{3-7}$  环烷基、 $-\text{SO}_2\text{C}_{2-9}$  杂环烷基、 $-\text{SO}_2-$  苯基、 $-\text{SO}_2-$  萘基、 $-\text{SO}_2-$  杂芳基、 $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{13})$  苯基、 $-\text{S}-\text{C}_{1-8}$  烷基、 $-\text{S}-\text{C}_{3-7}$  环烷基、 $-\text{S}-\text{C}_{2-9}$  杂环烷基、 $-\text{S}-$  苯基、 $-\text{S}-$  萘基和  $-\text{S}-$  杂芳基，

[0253] 其中，

[0254] 以上所述烷基，烯基，炔基，环烷基，杂环烷基，芳基，苯基，萘基，杂芳基和  $(\text{CH}_2)$  可任选的被一种或多种  $\text{R}_{14}$  中的 1 到 4 个各种取代基团所取代；

[0255]  $\text{R}_6$  和  $\text{Y}$  可以结合在一起形成一个 3 到 12 元的杂环；

[0256]  $\text{R}_7$  选自 H，未取代或取代的  $\text{C}_{1-4}$  烷基、未取代或取代的  $\text{C}_{1-4}$  杂烷基、 $\text{C}_{1-6}$  烷氧烷基、 $\text{C}_{1-8}$  烷氨烷基、未取代或取代的  $\text{C}_{3-6}$  环烷基、未取代或取代的芳基、未取代或取代的  $\text{C}_{2-8}$  杂环烷基、未取代或取代的杂芳基、 $\text{C}_{1-4}$  烷基（芳基）、 $\text{C}_{1-4}$  烷基（杂芳基）、 $\text{C}_{1-4}$  烷基（ $\text{C}_{3-8}$  环烷基）或  $\text{C}_{1-4}$  烷基（ $\text{C}_{2-8}$  杂环烷基）；

[0257]  $\text{R}_8$  和  $\text{R}_9$  分别独立地选自 H、未取代或取代的  $\text{C}_{1-4}$  烷基、未取代或取代的  $\text{C}_{1-4}$  杂烷基、未取代或取代的  $\text{C}_{3-6}$  环烷基和未取代或取代的  $\text{C}_{2-6}$  杂环烷基，

[0258] 或者，

[0259]  $\text{R}_8$  和  $\text{R}_9$  结合起来直接形成化学键；

[0260]  $\text{R}_{13}$  选自 H、 $-\text{C}_{1-8}$  烷基、 $-\text{C}_{2-8}$  烯基、 $-\text{C}_{2-8}$  炔基、 $-(\text{CH}_2)_n-$  苯基、 $-\text{C}_{2-8}$  烯基-苯基和  $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{H}$ ，

[0261] 其中，

[0262] 以上所述烷基、烯基、炔基和  $(\text{CH}_2)$  可任选的被一种或多种下述取代基取代： $-\text{OC}_{1-4}$  烷基和  $-\text{C}_{1-4}$  烷基，

[0263] 并且，

[0264] 以上所述苯基可被一种或多种下述取代基取代： $-\text{OC}_{1-4}$  烷基和  $-\text{C}_{1-4}$  烷基；

[0265]  $\text{R}_{14}$  选自 H、氧代基、 $=\text{NH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{C}_{1-6}$  烷基、 $-\text{C}_{2-6}$  烯基、 $-\text{C}_{2-6}$  炔基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-6}$  环烷基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}_{2-9}$  杂环烷基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}_{13}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}_{13}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2(\text{CH}_2)_n-$  苯基、 $-(\text{CH}_2)_n-$  苯基、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-$  苯基、 $-(\text{CH}_2)_n-$  萘基、 $-(\text{CH}_2)_n-$  杂芳基、 $-\text{N}(\text{R}_{13})_2$ 、 $-\text{NR}_{13}\text{C}(\text{O})\text{R}_{13}$ 、 $-\text{NR}_{13}\text{CO}_2\text{R}_{13}$ 、 $-\text{C}(\text{O})$  苯基、 $-\text{C}(\text{O})$  杂芳基、 $-\text{SR}_{13}$ 、 $-\text{SO}_2\text{C}_{1-6}$  烷基和  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_{13})_2$ ，

[0266] 其中，

[0267] 以上所述烷基、烯基、炔基、苯基、杂芳基、杂环烷基、萘基、环烷基和  $(\text{CH}_2)$  可任选的被一种或多种下述取代基取代：羟基，卤素，甲氧基和  $\text{C}_{1-4}$  烷基；

[0268]  $n$  是 0、1、2、3、4、5、6、7 或 8；

[0269]  $m$  是 1、2、3、4、5、6、7 或 8；

[0270] 或者是药学上可接受的盐、溶剂化物、活性代谢物、多晶型物、酯、异构体或前药。

[0271] 在式 (IV) 的一种变化式中， $\text{R}_8$  和  $\text{R}_9$  可以独立地选自 H，未取代或取代的  $\text{C}_{1-4}$  烷基， $\text{C}_{1-4}$  杂烷基或  $\text{R}_8$  与  $\text{R}_9$  直接连接形成化学键。

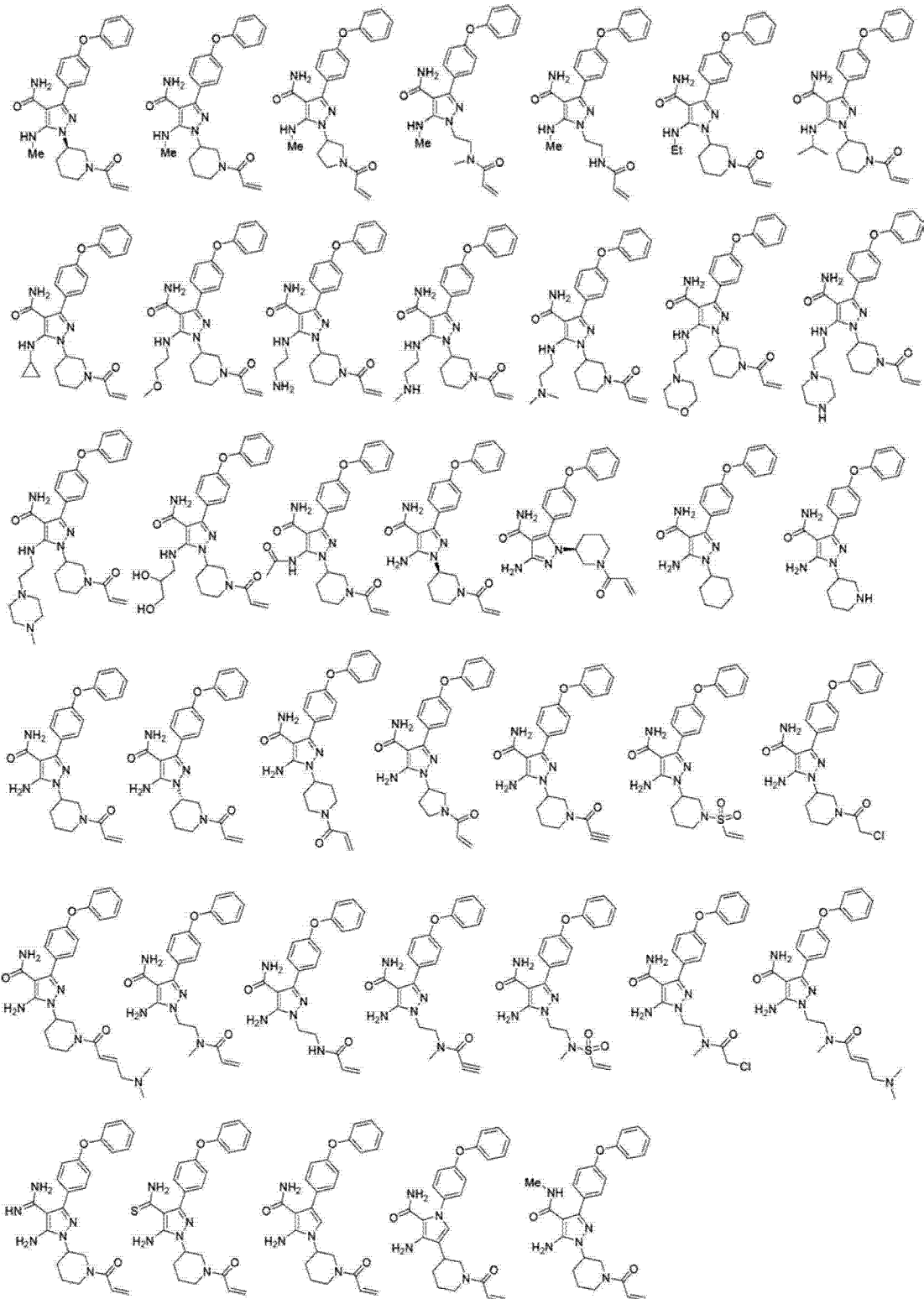
[0272] 在式 (IV) 的一种变化式中， $\text{R}_8$  和  $\text{R}_9$  都是 H 或  $\text{R}_8$  与  $\text{R}_9$  直接连接形成化学键。

[0273] 在式 (IV) 的一种变化式中， $\text{R}_7$  选自 H，未取代或取代的  $\text{C}_{1-4}$  烷基， $\text{C}_{1-4}$  杂烷基和  $\text{C}_{1-8}$  烷氨烷基。

[0274] 在式 (IV) 的一种变化式中， $\text{R}_7$  是 H。

- [0275] 在式 (IV) 的一种变化式中, Z 是 C(=O), S(=O)<sub>2</sub> 或 S(=O)。
- [0276] 在式 (IV) 的一种变化式中, Z 是 C(=O) 或 S(=O)<sub>2</sub>。
- [0277] 在式 (IV) 的一种变化式中, Y 选自未取代或取代的 C<sub>1-8</sub> 烷基, C<sub>2-9</sub> 杂烷基, 芳基, 杂芳基, 4 到 7 元脂肪环或 4 到 7 元杂环烷基环。
- [0278] 在式 (IV) 的一种变化式中, Y 选自未取代或取代的 C<sub>1-8</sub> 烷基, 4 元、5 元、6 元及 7 元的脂肪环或杂原子环。
- [0279] 在式 (IV) 的一种变化式中, X<sub>1</sub> 是 C, X<sub>2</sub> 与 X<sub>3</sub> 都是 N; 或者 X<sub>1</sub> 是 N, X<sub>2</sub> 与 X<sub>3</sub> 是 C; 或者 X<sub>1</sub> 与 X<sub>2</sub> 是 C, X<sub>3</sub> 是 N。
- [0280] 在式 (IV) 的一种变化式中, X<sub>1</sub> 是 C, X<sub>2</sub> 与 X<sub>3</sub> 都是 N。
- [0281] 在式 (IV) 的一种变化式中, L<sub>a</sub> 是 O, S 或 NH。
- [0282] 在式 (IV) 的一种变化式中, L<sub>a</sub> 是 O。
- [0283] 在式 (IV) 的一种变化式中, Ar 是芳基或杂芳基。
- [0284] 在式 (IV) 的一种变化式中, Ar 是苯基。
- [0285] 在式 (IV) 的一种变化式中, X<sub>0</sub> 是 O, S 或 NH。
- [0286] 在式 (IV) 的一种变化式中, X<sub>0</sub> 是 O。
- [0287] 在式 (IV) 的一种变化式中, R<sub>2</sub> 和 R<sub>3</sub> 都是 H; 或者 R<sub>2</sub> 是 H, R<sub>3</sub> 是 C<sub>1-4</sub> 烷基; 或者 R<sub>2</sub> 是 C<sub>1-4</sub> 烷基, R<sub>3</sub> 是 H; 或者 R<sub>2</sub> 和 R<sub>3</sub> 都是 C<sub>1-4</sub> 烷基; 或者 R<sub>2</sub> 和 R<sub>3</sub> 结合在一起形成一个 3 到 8 元的杂环。
- [0288] 在式 (IV) 的一种变化式中, R<sub>2</sub> 和 R<sub>3</sub> 都是 H; 或者 R<sub>2</sub> 是 H, R<sub>3</sub> 是 C<sub>1-4</sub> 烷基; 或者 R<sub>2</sub> 是 C<sub>1-4</sub> 烷基, R<sub>3</sub> 是 H。
- [0289] 在式 (IV) 的一种变化式中, R<sub>6</sub> 是 H、-C<sub>1-8</sub> 烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C<sub>3-7</sub> 环烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C<sub>2-9</sub> 杂环烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(CHOH)<sub>n</sub>-H、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH(C<sub>1-8</sub> 烷基)、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(C<sub>1-8</sub> 烷基)<sub>2</sub>、-C(O)CF<sub>3</sub>、-C(O)C<sub>1-8</sub> 烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-苯基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-杂芳基。
- [0290] 在式 (IV) 的一种变化式中, R<sub>6</sub> 是 H、-C<sub>1-8</sub> 烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C<sub>3-7</sub> 环烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C<sub>2-9</sub> 杂环烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(CHOH)<sub>n</sub>-H、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH(C<sub>1-8</sub> 烷基)、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(C<sub>1-8</sub> 烷基)<sub>2</sub>、-C(O)C<sub>1-8</sub> 烷基。
- [0291] 在式 (IV) 的一种变化式中, n 是 0、1、2、3、4、5、6、7、8。
- [0292] 在式 (IV) 的一种变化式中, n 是 0、1、2、3、4。
- [0293] 根据本发明的一些实施方式, 本发明提供的式 (IV) 化合物为:
- [0294]





[0295] 在另一方面,本发明提供药用组合物,其包括治疗有效量的至少任意一种本文提供的化合物或其药物可接受的盐、药物活性代谢物、药物可接受的前药或药物可接受的溶剂化物。在某些实施方式中,本文提供的组合物还包括药物可接受的稀释剂、赋形剂和/或粘合剂。

[0296] 在进一步的方面中,本发明提供通过给予本文提供的化合物来治疗患者的方法。在一些实施方式中,本发明同样提供了用于抑制患者的酪氨酸激酶例如 BTK 的活性或者用于治疗患者的从酪氨酸激酶例如 BTK 的抑制中获益的疾病、障碍或病症的方法,该方法包

括给予所述患者治疗有效剂量的、本文提供的至少任一种化合物或其药物可接受的盐、药物活性代谢物、药物可接受的前药或药物可接受的溶剂化物。

[0297] 在进一步的方面中,本发明提供的是通过给予有需要的受治疗者一种含有治疗有效量的至少一种化合物的组合物、从而抑制所述受治疗者的布鲁顿酪氨酸激酶的方法,其中所述化合物的结构为式 (I)、式 (II)、式 (III) 或式 (IV) 中的任一个。在一些实施方式中,有需要的受治疗者罹患自身免疫性疾病,例如红斑狼疮和炎性肠病;有需要的受治疗者罹患异种免疫性病症或疾病,例如移植物抗宿主病;有需要的受治疗者罹患炎性疾病,例如哮喘;有需要的受治疗者罹患癌症,例如弥漫性大 B 细胞淋巴瘤;有需要的受治疗者也科恩能够罹患血栓栓塞性疾病,例如心肌梗塞。

[0298] 另一方面,本发明所述化合物的结构为式 (I)、式 (II)、式 (III) 或式 (IV) 中的任一个都可以与布鲁顿酪氨酸激酶上的半胱氨酸残基形成共价键结合。

[0299] 在另一方面,是调节(包括不可逆抑制)哺乳动物的 BTK 或其它酪氨酸激酶活性的方法,其中所述其它酪氨酸激酶因其具有半胱氨酸残基(包括 Cys481 残基)并可以与本文描述的至少一种不可逆抑制剂形成共价键而与 BTK 共享同源性,该方法包括给予哺乳动物至少一次有效量的至少一种具有式 (I)、式 (II)、式 (III) 或式 (IV) 中任一个的结构的化合物。另一方面,是用于治疗依赖 BTK 的或者 BTK 介导的病症或疾病的方法,该方法包括给予哺乳动物至少一次有效剂量的至少一种具有式 (I)、式 (II)、式 (III) 或式 (IV) 中的任一个的结构的化合物。

[0300] 发明详述

[0301] 本发明提供的是通过给予有需要的受治疗者一种含有治疗有效量的至少一种化合物的组合物、从而抑制所述受治疗者的布鲁顿酪氨酸激酶的方法,其中所述化合物的结构为式 (I)、式 (II)、式 (III) 或式 (IV) 中的任一个。在一些实施方式中,有需要的受治疗者罹患自身免疫性疾病,例如红斑狼疮和炎性肠病;有需要的受治疗者罹患异种免疫性病症或疾病,例如移植物抗宿主病;有需要的受治疗者罹患炎性疾病,例如哮喘;有需要的受治疗者罹患癌症,例如弥漫性大 B 细胞淋巴瘤;有需要的受治疗者也科恩能够罹患血栓栓塞性疾病,例如心肌梗塞。

[0302] 在一些实施方式中,本发明所述化合物的结构为式 (I)、式 (II)、式 (III) 或式 (IV) 中的任一个都可以与布鲁顿酪氨酸激酶上的半胱氨酸残基形成共价键结合。

[0303] 在一些实施方式中,用于本发明描述的方法的不可逆 BTK 抑制剂化合物抑制 BTK 或 BTK 同源物激酶活性,其体外  $IC_{50}$  小于  $10 \mu M$ 。(例如小于  $1 \mu M$ 、小于  $100nM$ 、小于  $10nM$ 、小于  $1nM$ 、小于  $0.5nM$ )。

[0304] 本发明描述的是式 (I)、式 (II)、式 (III) 或式 (IV) 中任一个的化合物。本文也描述的是此化合物的药物可接受的盐、药物可接受的溶剂化物、药物活性代谢物和药物可接受的前药。提供药用组合物,其包括至少一种所描述化合物或其药物可接受的盐、药物可接受的溶剂化物、药物活性代谢物或药物可接受的前药。在一些实施方式中,当本发明公开的化合物包含可氧化氮原子时,通过本领域熟知的方法,该氮原子可以被转化成 N-氧化物。在一些实施方式中,还提供异构体和化学保护形式的化合物,其具有由式 (I)、式 (II)、式 (III) 或式 (IV) 中任一个所表示的结构。

[0305] 某些化学术语

[0306] 除非另有定义,否则本文所有科技术语具有的涵义与权利要求主题所属领域技术人员通常理解的涵义相同。除非另有说明,本文全文引用的所有专利、专利申请、公开材料通过引用方式整体并入本文。如果本文对术语有多个定义,以本章的定义为准。在引用 URL 或其它此类标识符或地址时,应理解此类标识符可进行转变并可与互联网上的具体信息进行交换,也可通过互联网检索或其它适合的参考资料渠道获得等价的信息。所获得的参考资料证明此类信息的可获得性和公众传播性。

[0307] 应理解,上述简述和下文的详述为示例性且仅用于解释,而不对本发明主题作任何限制。在本申请中,除非另有具体说明,否则使用单数时也包括复数。必须注意,除非文中另有清楚的说明,否则在本说明书和权利要求书中所用的单数形式包括所指事物的复数形式。还应注意,除非另有说明,否则所用“或”、“或者”表示“和 / 或”。此外,所用术语“包括”以及其它形式,例如“包含”、“含”和“含有”并非限制性。

[0308] 标准化学术语的定义可以在文献著作中找到,包括 Carey 和 Sundberg 的“ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4<sup>TH</sup> ED” Vols. A (2000) and B (2001), Plenum Press, New York。除非另有说明,否则采用本领域技术范围内的常规方法,如质谱、NMR、HPLC、蛋白质化学、生物化学、重组 DNA 技术和药理学方法。除非提出具体定义,否则本文在分析化学、有机合成化学以及医学和药物化学等化学上相关的命名和实验室操作和技术,是本领域技术人员已知的。标准技术可以用于化学合成、化学分析、药物制备、制剂、递药和患者的治疗。标准技术可以用于重组 DNA、寡核苷酸合成、以及组织培养和转化(例如电穿孔、脂质转染法)。举例来说,可以使用附有生产商提供的说明书的试剂盒,或者按照本领域公知的方法,或者按照本发明表述的方法,来实施反应和纯化技术。一般而言,前述技术和步骤可以通过本领域总所周知的和在各种一般文献和更具体文献中描述的常规方法来实施,这些文献在本发明中被引用和讨论。

[0309] 当通过从左向右书写的常规化学式描述取代基时,该取代基也同样包括从右向左书写结构式时所得到的在化学上等价的取代基。举例而言,CH<sub>2</sub>O 等同于 OCH<sub>2</sub>。

[0310] 除非另有说明,否则所用的通用化学术语,例如但不限于,“烷基”、“胺”、“芳基”等同于其任选取代的形式。例如,本文所用的“烷基”包括任选取代的烷基。

[0311] 本文所述化合物可具有一个或多个立体异构中心,且各个异构中心可以以 R 或 S 构型或其组合的形式存在。类似地,本文所述化合物可具有一个或多个双键,且各双键可以以 E(反式)或 Z(顺式)构型或其组合的形式存在。一个特定的立体异构体、结构异构体(regioisomer)、非对映异构体、对映异构体或差向异构体应被理解为包括所有可能的立体异构体、结构异构体、非对映异构体、对映异构体或差向异构体及其混合物。因此,本文所述化合物包括所有构型上不同的立体异构体、结构异构体、非对映异构体、对映异构体或差向异构体形式以及其相应的混合物。用于转化特定立体异构体或使特定立体异构体保持原状的技术,以及拆分立体异构体混合物的技术是本领域熟知的,本领域技术人员能够就具体情况选择适合的方法。参见,例如 Fumisset al. (eds.), VOGEL'S ENCYCLOPEDIA OF PRACTICAL ORGANIC CHEMISTRY 5. sup. TH ED., Longman Scientific and Technical Ltd., Essex, 1991, 809-816; and Heller, Acc. Chem. Res. 1990, 23, 128。

[0312] 应该理解的是,本发明描述的方法和组合物不被限制为本发明描述的特定的方法、方案、细胞系、构建体和试剂,就这一点而论可以进行改变。也可以理解的是,本发明使

用的术语仅用于描述具体实施方式的目的,并且不意图限制本发明描述的方法和组合物的范围,其仅被所附的权利要求限制。

[0313] 所有本发明提及的出版物和专利通过引用方式将其全部结合到本文中,用于描述和公开的目的,例如出版物中描述的构建体和方法,其可以用于与本发明描述的方法、组合物和化合物联用。仅提供本发明讨论的出版物在本申请日之前的公开内容。在此没有解释为一种许可本文所述发明人没有被授权因为在先发明或由于任何其它的原因提前这样的公开。

[0314] 本文所用术语“部分”、“结构部分”、“化学部分”、“基团”、“化学基团”是指分子中的特定片段或官能团。化学部分通常被认为是嵌入或附加到分子上的化学实体。

[0315] 术语“键”或“单键”是指,通过键使两个原子或两个部分相连得到更大结构部分的化学键。

[0316] 术语“催化基团”是指通过其作用降低反应的活化能垒,从而帮助催化的化学官能团。

[0317] 术语“任选 / 任意”或“任选地 / 任意地”是指随后描述的事件或情况可能发生或可能不发生,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,根据下文的定义,“任选取代的烷基”是指“未取代的烷基”(未被取代基取代的烷基)或“取代的烷基”(被取代基取代的烷基)。此外,任选取代的基团可以是未被取代(如  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ )、完全取代(如  $\text{CF}_2\text{CF}_3$ )、单取代( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ )或完全取代和单取代之间的取代程度(如  $\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CFHCHF}_2$  等)。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,不会被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(例如,取代烷基包括任选取代的环烷基,反之,环烷基被定义为包括任选取代的烷基,如此反复)。因此,所述取代基通常应被理解为最大分子量为约 1,000 道尔顿,更通常地,最大约 500 道尔顿(除显然需要大分子取代基的情况之外,例如多肽、多糖、聚乙二醇、DNA 和 RNA 等)。

[0318] 本文使用的  $\text{C}_{1-x}$  包括  $\text{C}_{1-2}$ ,  $\text{C}_{1-3}$ …… $\text{C}_{1-x}$ 。

[0319] “烷基”具有本领域通常的含义。

[0320] 术语“杂烷基”是指任选取代的烷基,其中一个或多个骨架链碳原子(在适当的情况下也包括相连的氢原子)分别独立地被替换成杂原子(即,除碳之外的其它原子,例如但不限于氧、氮、硫、硅、磷、锡或其组合)。

[0321] 术语“低级杂烷基”中的“低级”是指碳原子数为 1~8 个,优选 1~6 个或 1~5 个或 1~4 个或 1~3 个或 1~2 个的所述杂烷基。

[0322] 本发明描述的化合物的烷基可以被指定为“ $\text{C}_{1-4}$  烷基”或类似的指定。仅仅举例来说,“ $\text{C}_{1-4}$  烷基”表明在烷基链中有 1-4 个碳原子,即所述烷基链选自甲基,乙基,丙基,异丙基,正丁基,异丁基,仲丁基和叔丁基。因此, $\text{C}_{1-4}$  烷基包括  $\text{C}_{1-2}$  烷基和  $\text{C}_{1-3}$  烷基。烷基可以使未取代或取代的。实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、2-甲基-1-丙基、2-甲基-2-丙基、2-甲基-1-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-3-丁基、2,2-二甲基-1-丙基、2-甲基-1-戊基、3-甲基-1-戊基、4-甲基-1-戊基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、2,2-二甲基-1-丁基、3,3-二甲基-1-丁基、2-乙基-1-丁基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、叔戊基和己基,以及更长的烷基基团,如庚基和辛基等。本文定义的基团,如“烷基”出现数字范围时,例如“ $\text{C}_1\text{-C}_6$  烷基”或“ $\text{C}_{1-6}$  烷

基”是指可由 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 个碳原子构成的烷基,本文的烷基也包含未指定数字范围的情况。烷基也可以是具有 1-6 个碳原子的“低级烷基”,即  $C_{1-6}$  烷基。

[0323] 术语“非环烷基”是指不是环状的烷基,也即是含有至少一个碳原子的直链或支链烷基。非环烷基可以是完全饱和的或可以包含非环烯烃和 / 或炔烃。非环烷基可以是任选取代的。

[0324] 术语“亚烷基”是指由上述定义的一价烷基衍生的二价基团。实例包括但不限于亚甲基 ( $-CH_2$ )、亚乙基 ( $-CH_2CH_2$ )、亚丙基 ( $-CH_2CH_2CH_2$ ) 和异亚丙基 ( $-CH(CH_3)CH_2$ ) 等。

[0325] 术语“烯基”是指一类烷基,其中烷基的起始的两个原子形成双键,该双键不是芳香基的组成部分。也就是说,烯基始于原子  $C(R)=C(R)-R$ ,其中 R 是指烯基的其余部分,各 R 可以相同或不同。烯基可以具有 2-10 个碳原子。烯基也可以是具有 2-6 个碳原子的“低级烯基”。

[0326] 术语“亚烯基”是指由上述定义的一价烯基衍生的二价基团。实例包括但不限于亚乙烯基 ( $CH=CH$ ) 和亚丙烯基异构体 (如  $CH_2CH=CH$  和  $C(CH_3)=CH$ ) 等。

[0327] 术语“炔基”是指一类烷基,其中烷基的起始的两个原子形成三键。也就是说,炔基始于原子  $-C \equiv C-R$ ,其中 R 是指炔基其余部分,各 R 可以相同或不同。炔基部分中的“R”部分可以是支链、直链或环状的。炔基可以具有 2-10 个碳原子。炔基也可以是具有 2-6 个碳原子的“低级烷基”。

[0328] 术语“亚炔基”是指由上述定义的一价炔基衍生的二价基团。实例包括但不限于亚乙炔基 ( $-C \equiv C-$ ) 和亚丙炔基 ( $-CH_2C \equiv C-$ ) 等。

[0329] 术语“烷氧基”是指 (烷基)O- 基团,其中烷基如本发明中定义。

[0330] 术语“酰胺”是指具有式  $-C(O)NHR$  或  $-NHC(O)R$  的化学部分,其中 R 选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基以及杂脂肪环基。酰胺部分可以在介于氨基酸或肽分子和本发明描述的化合物之间形成键,由此形成前药。

[0331] 术语“酯”是指具有式  $-COOR$  的化学部分,其中 R 选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基和杂脂肪环基。本发明描述的化合物上的任意羟基或羧基侧链可以被酯化。

[0332] 术语“环”是指任意的共价封闭结构。环包括例如碳环、杂环、芳香基和非芳香基。环可以是任选取代的。环可以使单环或多环。

[0333] 术语“元环”可以包含任意环结构。术语“元”是表示构成环的骨架原子的个数。因此,例如吡啶和噻喃是 6 元环;环戊基和吡咯是 5 元环。

[0334] 术语“碳环基”或“碳环”是指环中每一个构成环的原子都是碳原子。碳环包括芳基和环烷基。该术语因此将碳环与环骨架中含有至少一个不同于碳原子的原子的杂环区分开。杂环包括杂芳基和杂环烷基。碳环和杂环可以是任选取代的。

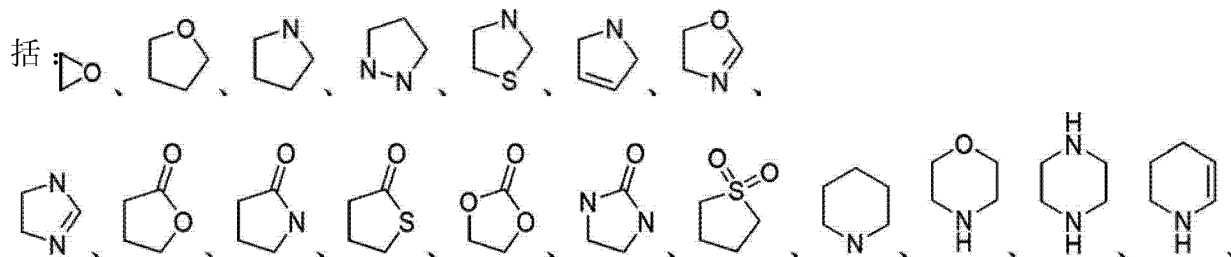
[0335] 术语“芳香基”是指平面环具有离域的  $\pi$  电子系统并且含有  $4n+\pi$  电子,其中 n 是整数。芳香基环可以由五、六、七、八、九或多于九个原子构成。芳香基可以是任选取代的。术语“芳香基”包括碳环芳基和杂环芳基基团。该术语包括单环或稠环多环基团。

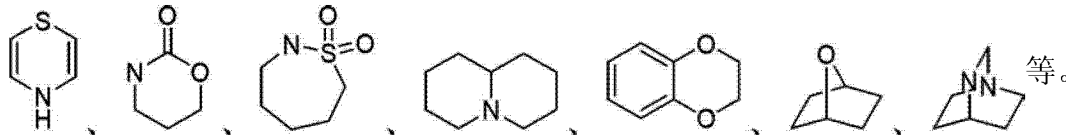
[0336] 术语“芳基”是指芳香基环中每一个构成环的原子都是碳原子。芳基环可以由五、六、七、八、九或多于九个原子构成。芳基可以是任选取代的。芳基的实例包括但不限于苯基、萘基、菲基、蒽基、芴基和茚基。根据结构,芳基可以是单价基团或双价基团,即亚芳基。



的稠合的和非稠合的杂芳基,以及含 5 至约 10 个骨架成环原子的稠合的和非稠合的杂芳基。可通过碳原子或杂原子与杂芳基结合。因此,举例而言,咪唑可通过其任意的碳原子(咪唑-2-基、咪唑-4-基或咪唑-5-基)或其氮原子(咪唑-1-基或咪唑-3-基)与母体分子相连。类似地,可通过其任意或全部碳原子和/或任意或全部杂原子进一步取代杂芳基基团。稠合的杂芳基可包含 2-4 个芳香杂环相稠合的稠合环,其它独立环可以为脂环、杂环、芳环、芳香杂环或其任意组合。单环杂芳基的非限定性实例包括吡啶基;稠合环杂芳基包括苯并咪唑基(benzimidazolyl)、喹啉基(quinolinyl)、吡啶基(acridinyl),非稠合的双杂芳基包括二吡啶基(bipyridinyl)。杂芳基的其它实例包括但不限于:呋喃基(furanyl)、噻吩基(thienyl)、恶唑基(oxazolyl)、吡啶基(acridinyl)、吩嗪基(phenazinyl)、苯并咪唑基(benzimidazolyl)、苯并呋喃基(benzofuranyl)、苯并噁唑基(benzoxazolyl)、苯并噻唑基(benzothiazolyl)、苯并噻二唑基(benzothiadiazolyl)、苯并噻吩基(benzothiophenyl)、苯并噁二唑基(benzoxadiazolyl)、苯并三唑基(benzotriazolyl)、咪唑基(imidazolyl)、吲哚基(indolyl)、异噁唑基(isoxazolyl)、异喹啉基(isoquinolinyl)、氮茛基(indolizinyll)、异噻唑基(isothiazolyl)、异氮杂茛基(isoindolyl)、噁二唑基(oxadiazolyl)、吲唑基(indazolyl)、吡啶基(pyridyl)、哒嗪基(pyridazyl)、嘧啶基(pyrimidyl)、吡嗪基(pyrazinyl)、吡咯基(pyrrolyl)、吡唑基(pyrazolyl)、嘌呤基(purinyll)、酞嗪基(phthalazinyl)、蝶啶基(pteridinyl)、喹啉基(quinolinyl)、喹唑啉基(quinazolinyl)、喹噁啉基(quinoxalinyl)、三唑基(triazolyl)、四唑基(tetrazolyl)、噻唑基(thiazolyl)、三嗪基(triazinyl)和噻二唑基(thiadiazolyl)等,及其氧化物,例如吡啶基-N-氧化物(pyridyl-N-oxide)。

[0340] 术语“非芳香杂环”、“杂环烷基”或“杂脂环基”是指非芳香基环中一个或多个构成环的原子是杂原子。“非芳香杂环”或“杂环烷基”是指环烷基中包括至少一个选自氮、氧和硫的杂原子。所述基团可以与芳基或杂芳基稠合。杂环烷基可以由三、四、五、六、七、八、九或多于九个原子构成。杂环烷基环可以是任选取代的。在某些实施方式中,非芳香杂环含有一个或多个羰基或硫代羰基,例如含有氧代或硫代的基团等。杂环烷基的实例包括但不限于内酰胺、内酯、环亚胺、环硫代亚胺、环氨基甲酸酯、四氢噻喃、4H-吡喃、四氢吡喃、哌啶、1,3-二噁英、1,3-二噁烷、1,4-二噁英、1,4-二噁烷、哌嗪、1,3-氧硫杂环己烷、1,4-氧硫杂环己二烯、1,4-氧硫杂环己烷、四氢-1,4-噻嗪、2H-1,2-噁嗪、马来酰亚胺、六氢-1,3,5-三嗪、四氢噻吩、四氢呋喃、吡咯啉、吡咯烷、吡咯烷酮(pyrrolidone)、吡咯烷二酮(pyrrolidione)、吡唑啉、吡唑烷、咪唑啉、咪唑烷、1,3-二氧杂环戊烯、1,3-二氧杂环戊烷、1,3-二硫杂环戊烯、1,3-二硫杂环戊烷、异噁唑啉、异恶唑烷、噁唑啉、恶唑烷、恶唑烷酮、噻唑啉、噻唑烷和 1,3-氧硫杂环戊烷。杂环烷基的说明性实例,也称为非芳香杂环,包





[0341] 术语“卤素”、“卤代”或“卤化物”是指氟、氯、溴和碘。

[0342] 术语“亚磺酰”是指二价基团  $-S(=O)-R$ 。

[0343] 术语“磺酰”是指二价基团  $-S(=O)_2-R$ 。

[0344] 术语“磺酰胺”和“磺酰氨基”是指基团  $-S(O)_2NH-$  和  $-NHS(=O)_2-$ 。

[0345] 术语“氰基”是指基团  $-CN$ 。

[0346] 某些药物术语

[0347] 术语“布鲁顿酪氨酸激酶”是指来自智利人 (*Homo sapiens*) 的布鲁顿酪氨酸激酶，其已经公开在例如美国专利第 6326469 号 (GenBank 登录号 NP\_000052)。

[0348] 术语“布鲁顿酪氨酸激酶同源物”是指布鲁顿酪氨酸激酶的直向同源物，例如来自小鼠 (GenBank 登录号 AAB47246)、狗 (GenBank 登录号 XP\_549139)、大鼠 (GenBank 登录号 NP\_001007799)、鸡 (GenBank 登录号 NP\_989564) 或斑马鱼 (GenBank 登录号 XP\_698117) 的直向同源物，和前述任一融合蛋白，其对于一个或多个布鲁顿酪氨酸激酶底物（例如具有氨基酸序列“AVLESEEELYSSARQ”的肽底物）展示出激酶活性。

[0349] 术语“预防的”、“预防”和“防止”包括使病患减少自身免疫性病症、异种免疫性病症、炎性病症、血栓栓塞性病症和癌症（例如弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、慢性淋巴细胞淋巴瘤和 B 细胞前淋巴细胞性白血病等）发生或恶化的可能性。

[0350] 术语“受试者”、“患者”或“个体”是指患有疾病、病症或病况等的个体，包括哺乳动物和非哺乳动物。哺乳动物的实例包括但不限于哺乳动物纲的任何成员：人，非人的灵长类动物（例如黑猩猩和其它猿类和猴）；家畜，例如牛、马、绵羊、山羊、猪；家养动物，例如兔、狗和猫；实验室动物，包括啮齿类动物，例如大鼠、小鼠和豚鼠等。非人哺乳动物的实例包括但不限于鸟类和鱼类等。在本文提供的一个有关方法和组合物的实施方案中，所述哺乳动物为人。

[0351] 术语“治疗”和其它类似的同义词包括缓解、减轻或改善疾病或病症症状，预防其它症状，改善或预防导致症状的潜在代谢原因，抑制疾病或病症，例如阻止疾病或病症的发展，缓解疾病或病症，使疾病或病症好转，缓解由疾病或病症导致的症状，或者中止疾病或病症的症状，此外，该术语包含预防的目的。该术语还包括获得治疗效果和 / 或预防效果。所述治疗效果是指治愈或改善所治疗的潜在疾病。此外，对与潜在疾病相关的一种或多种生理症状的治愈或改善也是治疗效果，例如尽管患者可能仍然受到潜在疾病的影响，但观察到患者情况改善。就预防效果而言，可向具有患特定疾病风险的患者施用所述组合物，或者即便尚未做出疾病诊断，但向出现该疾病的一个或多个生理症状的患者施用所述组合物。

[0352] 术语“有效量”、“治疗有效量”或“药学有效量”是指服用后足以在某种程度上缓解所治疗的疾病或病症的一个或多个症状的至少一种药剂或化合物的量。其结果可以为迹象、症状或病因的消减和 / 或缓解，或生物系统的任何其它所需变化。例如，用于治疗“有效量”是在临床上提供显著的病症缓解效果所需的包含本文公开化合物的组合物的量。可使用诸如剂量递增试验的技术测定适合于任意个体病例中的有效量。



[0353] 术语“服用”、“施用”、“给药”等是指能够将化合物或组合物递送到进行生物作用的所需位点的方法。这些方法包括但不限于口服途径、经十二指肠途径、胃肠外注射（包括静脉内、皮下、腹膜内、肌内、动脉内注射或输注）、局部给药和经直肠给药。本领域技术人员熟知可用于本文所述化合物和方法的施用技术，例如在 Goodman and Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, current edition; Pergamon; 和 Remington's, *Pharmaceutical Sciences* (current edition), Mack Publishing Co., Easton, Pa 中讨论的那些。在优选的实施方案中，本文讨论的化合物和组合物通过口服施用。

[0354] 术语“可接受的”是指对接受治疗的受试者的一般健康情况没有长期的有害影响。

[0355] 术语“药学上可接受的”是指不影响本发明化合物的生物活性或性质的物质（如载体或稀释剂），并且相对无毒，即该物质可施用于个体而不造成不良的生物反应或以不良方式与组合物中包含的任意组分相互作用。

[0356] 术语“药物组合物”是指任选地混合有至少一种药学上可接受的化学成分的生物活性化合物，所述药学上可接受的化学成分包括但不限于载体、稳定剂、稀释剂、分散剂、悬浮剂、增稠剂和 / 或赋形剂。

[0357] 术语“载体”是指相对无毒的化学化合物或试剂，其有助于将化合物引入到细胞或组织中。

[0358] 术语“激动剂”是指增强其它分子的活性或受体位点的活性的分子，例如化合物、药物、酶激活剂或激素调控剂。

[0359] 术语“拮抗剂”是指消除或抑制其它分子的活性或受体位点的活性的分子，例如化合物、药物、酶抑制剂或激素调控剂。

[0360] 术语“调控”是指与靶标直接或间接相互作用从而改变靶标的活性，举例而言，其包括增强靶标活性、抑制靶标活性、限制靶标活性或延长靶标活性。

[0361] 术语“调控剂”是指与靶标直接或间接相互作用的分子。所述相互作用包括但不限于激动剂和拮抗剂的相互作用。

[0362] 术语“药学上可接受的盐”是指保留了指定化合物的游离酸和游离碱的生物效力，并且在生物学或其它方面上没有不良作用的盐。本文所述的化合物可具有酸性或碱性基团，因此可与任意的多种无机碱或有机碱以及无机酸和有机酸反应，从而形成药学上可接受的盐。这些盐可以通过以下方法制备：在本发明化合物的最终分离和纯化过程中原位制备，或者通过本发明化合物的游离碱形式与适合的有机酸或无机酸单独反应，并分离由此形成的盐。药学上可接受的盐的实例包括通过本文所述化合物与无机酸或有机酸或无机碱或有机碱之间的反应而制备的盐。这些盐包括乙酸盐、丙烯酸盐、己二酸盐、海藻酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、重亚硫酸盐、溴化物、丁酸盐、丁炔-1, 4-二酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、辛酸盐、氯代苯甲酸盐、氯化物、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、癸酸盐、葡萄糖酸盐、磷酸二氢盐、二硝基苯甲酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、延胡索酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、乙醇酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己炔-1, 6-二酸盐 (hexyne-1, 6-dioate)、羟基苯甲酸盐、 $\gamma$ -羟基丁酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟乙磺酸盐、碘化物、异丁酸盐、乳酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、扁桃酸盐、偏磷酸盐、甲氧基苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、磷酸一氢盐、1-萘磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、

双羟萘酸盐、果冻酸盐 (pectinate)、过硫酸盐、3- 苯丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、焦硫酸盐、焦磷酸盐、丙炔酸、邻苯二甲酸盐、苯乙酸盐、苯丁酸盐、丙磺酸盐、水杨酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、亚硫酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、磺酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一酸盐 (undeconate) 和二甲苯磺酸盐。其它酸 (如草酸), 尽管其本身在药学上是不可接受的, 但可作为中间物在盐的制备过程中使用, 以获得本发明的化合物及其在药学上可接受的酸加成盐 (参见 Bergeeta l., J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19 中的实施例)。此外, 本文所述的可包括游离酸基团的化合物可与合适的碱反应 (例如药学上可接受的金属阳离子的氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐), 与氨反应, 或与药学上可接受的有机伯胺、仲胺或叔胺反应。代表性的碱金属盐或碱土金属盐包括锂盐、钠盐、钾盐、钙盐、镁盐和铝盐等。碱的说明性实例包括氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化羟乙基三甲胺、碳酸钠和 IV' (C<sub>1-4</sub> 烷基)<sub>4</sub> 等。用于形成碱加成盐的代表性有机胺包括乙胺、二乙胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺和哌嗪等。应理解, 本文所述化合物还包括其可能包含的任意碱性含氮基团的季铵化物。可通过季铵化反应获得水溶性或油溶性或可分散的产物。参见, 例如上文 Berge 等人的文献。

[0363] 术语“溶剂化物”是指一个组合了本发明化合物与溶剂分子所形成的一种溶剂物。在一些实施方式中, 这种溶剂化物是一水合物, 例如溶剂是水, 本发明化合物与水形成的一水合物。

[0364] 术语“多晶型物”或“多态物”是指本发明化合物存在于不同的晶格形式。

[0365] 术语“酯”是指一个衍生的本发明的化合物来自于含羧酸和羟基的化合物。其中任何一个化合物都可以是本发明所述化合物。

[0366] 术语“互变异构体”是指通过一个氢原子或者质子的迁移而从本发明所述化合物演变成其它的化合物。

[0367] 术语“药学上可接受的衍生物或前药”是指任何药学上可接受的本发明所述化合物的盐、酯或酯盐。以及, 可以直接或间接给予病患者达到治疗效果的药学活性代谢物或残留物。特别青睐的药学衍生物和前药是那些当给予病患者时可以提升本发明所示化合物药学活性的方法 (例如, 通过口服化合物更容易吸收到血液) 或者提高化合物在生物体内的代谢吸收 (例如大脑或淋巴系统)。

[0368] 术语“增强 / 提高”等类似词汇是指增大所需效果的效力或延长所需效果的持续时间。因此, 在表示增强治疗剂效果时, 术语“增强”是指增大或延长其它治疗剂对系统作用的效力或持续时间的能力。

[0369] 术语“增强效果的量 (可有效增强作用的量)”是指足以增强其它治疗剂在所需系统中的效果的量。

[0370] 术语“药物组合”、“施用其它治疗”、“施用其它治疗剂”等是指通过混合或组合不止一种活性成分而获得的药物治疗, 其包括活性成分的固定和不固定组合。术语“固定组合”是指以以单个实体或单个剂型的形式向患者同时施用至少一种本文所述的化合物和至少一种协同药剂。术语“不固定组合”是指以单独实体的形式向患者同时施用、合用或以可变的间隔时间顺次施用至少一种本文所述的化合物和至少一种协同制剂, 其中此类施用在于患者体内提供有效水平的两种或多种化合物。这些也应用到鸡尾酒疗法中, 例如施用三种或更多种活性成分。

[0371] 术语“联合施用”、“与……组合施用”和其同义词等是指向同一患者施用所选的治

剂,并旨在涵盖通过相同或不同的给药途径或相同或不同的给药次数来施用药剂的治疗策略。在一些实施方案中,将本文所述的化合物与其它药剂联合施用。这些术语涵盖向动物施用两种或更多药剂以使动物体内同时存在所述药剂和/或其代谢物。这些术语包括同时施用不同的组合物,不同时间施用不同的组合物和/或施用含有不同活性成分的一种组合物。因此,在一些实施方案中,将本发明的化合物和其它药剂混合在一种组合物中施用。

[0372] 术语“代谢物”是指在化合物代谢时形成的该化合物的衍生物。

[0373] 术语“活性代谢物”是指在化合物代谢时形成的该化合物的具有活性的衍生物。

[0374] 术语“代谢的”是指生物体转化特定物质的所有过程(包括但不限于水解反应和酶催化反应)。因此,酶可使化合物产生特异的结构变化。例如,细胞色素 P450 催化多种氧化还原反应,而尿苷二磷酸葡萄糖醛酸基转移酶催化活化的葡萄糖醛酸分子向芳香醇、脂肪醇、羧酸、胺和游离巯基基团的转移。关于代谢的更多信息可参见 *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9th Edition, McGraw-Hill (1996)。

[0375] 术语“迈克尔 (Michael) 受体部分”是指能够参与迈克尔反应的官能团,其中新共价键在迈克尔受体部分的一部分和供体部分之间形成。所述迈克尔受体部分是亲电的,而“供体部分”是亲核的。存在于式 (I)、式 (II)、式 (III) 或式 (IV) 中任一个的“G”基团是迈克尔受体部分的非限制性实例。

[0376] 术语“亲核体”或“亲核的”是指富电子化合物或其部分。亲核体的实例包括但不限于分子的半胱氨酸残基,例如 BTK 的 Cys481。

[0377] 术语“亲电体”或“亲电的”是指贫电子或缺电子分子或其部分。亲电子体的实例包括但不限于 Michael 受体部分。

[0378] 术语“生物利用度”是指本发明公开的化合物例如式 (I)、式 (II)、式 (III) 或式 (IV) 中任一个的化合物在给药后被递送至所研究动物或人的体循环所占的重量百分比。药物在静脉内给药时的总暴露 ( $AUC_{(0-\infty)}$ ) 通常被限定为 100% 生物利用度 (F%)。

[0379] 术语“口服生物利用度”是指当药用组合物采用口服相对于静脉内注射,本发明公开的化合物例如式 (I)、式 (II)、式 (III) 或式 (IV) 中任一个的化合物被吸收后进入体循环的程度。

[0380] 术语“血浆浓度”是指本发明公开的化合物,例如式 (I)、式 (II)、式 (III) 或式 (IV) 中任一个的化合物在受治疗者血液的血浆成分中的浓度。可以理解的是,由于新陈代谢和/或与其它治疗药可能的相互作用的变异性,式 (I)、式 (II)、式 (III) 或式 (IV) 中任一个的化合物的血浆浓度在受治疗者之间可以显著不同。根据本发明公开的一个实施方式,式 (I)、式 (II)、式 (III) 或式 (IV) 中任一个的化合物的血浆浓度在受治疗者之间可以是不同的。同样的,数值如最大血浆浓度 ( $C_{max}$ ) 或达到最大血浆浓度 ( $T_{max}$ ) 的时间、或在血浆浓度时间曲线下的总面积 ( $AUC_{(0-\infty)}$ ) 在受治疗者之间可以不同。由于这种利用度,构成“治疗有效量”的式 (I)、式 (II)、式 (III) 或式 (IV) 中任一个的化合物所必需的量,在受治疗者与受治疗者之间是不同的。

[0381] 术语“靶活性”是指能被调节剂选择性调节的生物活性。某些示例性的靶活性包括但不限于结合亲和力、信号转导、酶活性、肿瘤生长、炎症或炎症相关过程、以及与疾病或病症相关的一种或多种症状的改善。

[0382] 术语“靶蛋白”是指能被选择性结合化合物所结合的蛋白质分子或部分蛋白质。在

某些实施方式中,靶蛋白是 BTK。

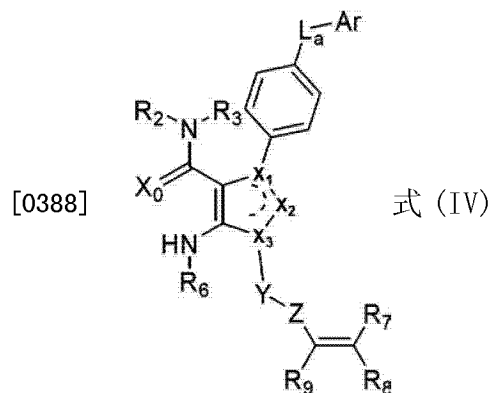
[0383] 术语“ $IC_{50}$ ”是指在测量这样的效应的分析中获得最大效应的 50% 抑制,例如 BTK 的抑制的特定测试化合物的量、浓度或剂量。

[0384] 化合物

[0385] 本发明所述 BTK 抑制剂是指那些对布鲁顿酪氨酸激酶具有选择性抑制并且在氨基酸序列中具有半胱氨酸 481 残基片段的激酶。不可逆的布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂可以选择性不可逆地抑制目标酪氨酸激酶的活性位点,例如对酪氨酸激酶进行磷酸化的形式。

[0386] 不可逆布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂类的化合物可以用于制造各种药剂从那个人治疗各种病症,例如自身免疫性疾病、炎性疾病、过敏性疾病、B 细胞增值性疾病或血栓疾病等。本发明所述抑制剂化合物包含迈克尔受体部分。

[0387] 本发明提供了式 (IV) 化合物,包含药学上可接受的盐,溶剂化物,活性代谢物,多晶型物,酯,异构体或前药。



[0389] 其中,

[0390]  $L_a$  选自单键、O、S、NH、S(=O)、S(=O)<sub>2</sub>、C(=O)、CH<sub>2</sub>、NHC(O)O、NHC(O) 或 C(O)NH;

[0391]  $X_0$  选自 CH<sub>2</sub>、O、NH 或 S;

[0392]  $X_1$  和  $X_3$  分别独立地选自 C 或 N;

[0393]  $X_2$  选自 CR<sub>5</sub> 或 NR<sub>5</sub>;

[0394]  $R_2$  和  $R_3$  分别独立地选自 H、未取代或取代的低级烷基;

[0395] 或者,  $R_2$  和  $R_3$  结合在一起形成一个 3 到 8 元的杂环;

[0396]  $Ar$  选自未取代或取代的芳基和未取代或取代的杂芳基;

[0397]  $Y$  是任选的,当存在时,是烷基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基;

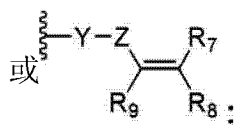
[0398]  $Z$  是 C(=O)、OC(=O)、NHC(=O)、C(=S)、S(=O)<sub>x</sub>、OS(=O)<sub>x</sub>、NHS(=O)<sub>x</sub>,

[0399] 其中,  $x$  是 1 或 2。

[0400]  $R_5$  是 H、卤素、-L<sub>6</sub>- (未取代或取代的 C<sub>1-3</sub> 烷基)、-L<sub>6</sub>- (未取代或取代的 C<sub>2-4</sub> 烯基)、-L<sub>6</sub>- (未取代或取代的芳基) 或 -L<sub>6</sub>- (未取代或取代的杂芳基),

[0401] 其中,

[0402]  $L_6$  是键、O、S、-S(=O)、-S(=O)<sub>2</sub>、NH、C(=O)、-NHC(O)O、-OC(O)NH、-NHC(O)、-C(O)NH



[0403]  $R_6$  是 H、卤素,氨基, -C<sub>1-8</sub> 烷基, -C<sub>2-8</sub> 烯基、-C<sub>2-8</sub> 炔基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C<sub>3-7</sub> 环烷基、-(CH<sub>2</sub>)

${}_n\text{C}_{2-9}$  杂环烷基、 $-(\text{CH}_2)_n-$  苯基、 $-(\text{CH}_2)_n-$  萘基、 $-(\text{CH}_2)_n-$  杂芳基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-(\text{CH}_2\text{OH})_n$ 、 $-\text{SR}_{13}$ 、 $-\text{OR}_{13}$ 、 $-\text{COR}_{13}$ 、 $=\text{CH}-\text{N}(\text{R}_{13})_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{N}(\text{R}_{13})_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{N}(\text{R}_{13})\text{CO}_2\text{C}_{1-8}$  烷基、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n-$  芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-8}$  烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{3-7}$  环烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{2-9}$  杂环烷基、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n-$  杂芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n-\text{N}(\text{R}_{13})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{13})\text{C}_{1-8}$  烷基、 $-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-7}$  环烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{13})(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-7}$  环烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{13})(\text{CH}_2)_n\text{C}_{2-7}$  杂环烷基、 $-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_n-$  杂芳基、 $-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_n-$  苯基、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{13})(\text{CH}_2)_n-$  苯基、 $-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_n-$  萘基、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{13})(\text{CH}_2)_n-$  萘基、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{13})(\text{CH}_2)_n-$  杂芳基、 $-\text{CO}_2\text{C}_{1-8}$  烷基、 $-\text{SO}_2\text{C}_{1-8}$  烷基、 $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}_{13})(\text{CH}_2)_n-$  苯基、 $-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_n\text{C}_{2-9}$  杂环烷基、 $-\text{SO}_2\text{C}_{3-7}$  环烷基、 $-\text{SO}_2\text{C}_{2-9}$  杂环烷基、 $-\text{SO}_2-$  苯基、 $-\text{SO}_2-$  萘基、 $-\text{SO}_2-$  杂芳基、 $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{13})$  苯基、 $-\text{S}-\text{C}_{1-8}$  烷基、 $-\text{S}-\text{C}_{3-7}$  环烷基、 $-\text{S}-\text{C}_{2-9}$  杂环烷基、 $-\text{S}-$  苯基、 $-\text{S}-$  萘基和  $-\text{S}-$  杂芳基，

[0404] 其中，

[0405] 烷基，烯基，炔基，环烷基，杂环烷基，芳基，苯基，萘基，杂芳基和  $(\text{CH}_2)$  可以独立地未被取代或被  $\text{R}_{14}$  中的 1 到 4 个各种取代基团所取代；

[0406]  $\text{R}_6$  和  $\text{Y}$  可以结合在一起形成一个 3 到 12 元的杂环；

[0407]  $\text{R}_7$  是 H，未取代或取代的  $\text{C}_{1-4}$  烷基，未取代或取代的  $\text{C}_{1-4}$  杂烷基， $\text{C}_{1-6}$  烷氧烷基， $\text{C}_{1-8}$  烷氧烷基，未取代或取代的  $\text{C}_{3-6}$  环烷基，未取代或取代的芳基，未取代或取代的  $\text{C}_{2-8}$  杂环烷基，未取代或取代的杂芳基， $\text{C}_{1-4}$  烷基（芳基）， $\text{C}_{1-4}$  烷基（杂芳基）， $\text{C}_{1-4}$  烷基（ $\text{C}_{3-8}$  环烷基）或  $\text{C}_{1-4}$  烷基（ $\text{C}_{2-8}$  杂环烷基）；

[0408]  $\text{R}_8$  和  $\text{R}_9$  分别独立地选自 H，未取代或取代的  $\text{C}_{1-4}$  烷基，未取代或取代的  $\text{C}_{1-4}$  杂烷基，未取代或取代的  $\text{C}_{3-6}$  环烷基和未取代或取代的  $\text{C}_{2-6}$  杂环烷基，

[0409] 或者，

[0410]  $\text{R}_8$  和  $\text{R}_9$  结合起来直接形成化学键；

[0411]  $\text{R}_{13}$  是 H、 $-\text{C}_{1-8}$  烷基、 $-\text{C}_{2-8}$  烯基、 $-\text{C}_{2-8}$  炔基、 $-(\text{CH}_2)_n-$  苯基、 $-\text{C}_{2-8}$  烯基-苯基和  $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{H}$ ，

[0412] 其中，

[0413] 烷基、烯基、炔基和  $(\text{CH}_2)$  可以独立地被下列 1 到 2 个取代基团所取代： $-\text{OC}_{1-4}$  烷基和  $-\text{C}_{1-4}$  烷基，

[0414] 并且，

[0415] 苯基可以独立地未被取代或被下列 1 到 3 个取代基团所取代： $-\text{OC}_{1-4}$  烷基和  $-\text{C}_{1-4}$  烷基；

[0416]  $\text{R}_{14}$  是 H、氧代基、 $=\text{NH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{C}_{1-6}$  烷基、 $-\text{C}_{2-6}$  烯基、 $-\text{C}_{2-6}$  炔基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-6}$  环烷基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}_{2-9}$  杂环烷基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}_{13}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}_{13}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2(\text{CH}_2)_n-$  苯基、 $-(\text{CH}_2)_n-$  苯基、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-$  苯基、 $-(\text{CH}_2)_n-$  萘基、 $-(\text{CH}_2)_n-$  杂芳基、 $-\text{N}(\text{R}_{13})_2$ 、 $-\text{NR}_{13}\text{C}(\text{O})\text{R}_{13}$ 、 $-\text{NR}_{13}\text{CO}_2\text{R}_{13}$ 、 $-\text{C}(\text{O})$  苯基、 $-\text{C}(\text{O})$  杂芳基、 $-\text{SR}_{13}$ 、 $-\text{SO}_2\text{C}_{1-6}$  烷基和  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_{13})_2$ ，

[0417] 其中，

[0418] 烷基，烯基，炔基，苯基，杂芳基，杂环烷基，萘基，环烷基和  $(\text{CH}_2)$  可以独立地未被取代或被下列 1 到 3 个取代基团所取代：羟基，卤素，甲氧基和  $\text{C}_{1-4}$  烷基；

[0419]  $n$  是 0、1、2、3、4、5、6、7、8；

[0420]  $m$  是 1、2、3、4、5、6、7、8。

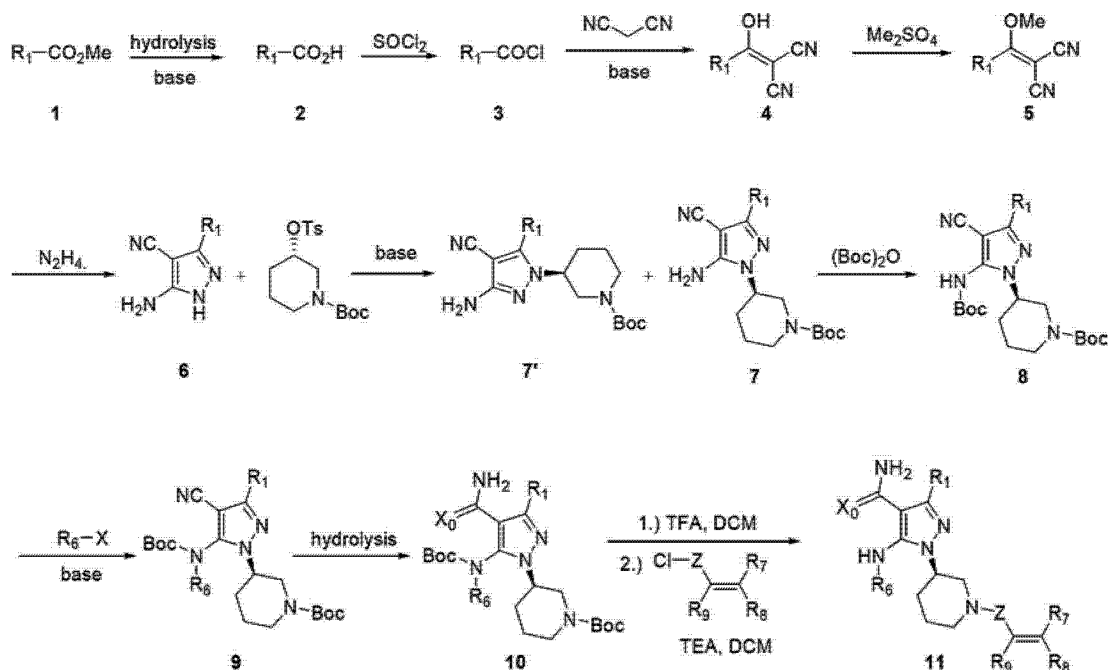
[0421] 本发明提供了上述化合物的合成方法。在一些实施方案中，可通过下述方法制备

本文所述的化合物。以下方法和实施例是为了说明这些方法。这些流程和实施例不应以任何方式被解释为对本发明的限制。也可使用本领域技术人员已知的标准合成技术合成本文所述的化合物,或者组合使用本领域已知方法和本文所述方法。

[0422] 合成方法和实施例

[0423] 流程 1

[0424]



[0425] 可按照流程 1 中所述路线制备本发明式 (I)、式 (II)、式 (III) 和式 (IV) 所示化合物。流程 1 中反应所得的每一个产物可以通过传统分离技术来得到,这种传统技术包括但不限于过滤、蒸馏、结晶、色谱分离等。合成所需要的起始原料可以自己合成或从商业机构购买获得,例如,但不限于,Adrich 或 Sigma。这些原料可以使用常规手段进行表征,比如物理常数和光谱数据。本发明所描述的化合物可以使用合成方法得到单一的异构体或者是异构体的混合物。

[0426] 起始原料 1 可以通过商业途径直接购买或通过有机合成得到。用碱,例如氢氧化钠在乙醇和水的混合溶液中 70 度反应 1 小时,水解原料 1 得到中间体 2。中间体 2 在二氯亚砷中直接回流得到中间体 3 直接用于下一步合成。丙二腈与中间体 3 在碱的作用,例如冰水浴下氢氧化钠在四氢呋喃溶液中反应,得到中间体 4。用硫酸二甲酯甲基化得到中间体 5。用水合肼与中间体 5 反应得到重要的中间体 6,它是合成本发明式 (I)、式 (II)、式 (III) 和式 (IV) 所示化合物的重要入口。在一些实施方式中,中间体 6 与 S 构型的对甲苯磺酰基保护的 N-Boc 哌啶醇在碱(例如碳酸铯在 DMF 中)介入  $S_N2$  反应中可得到纯 R 构型的中间体 7 和纯 S 构型的 7'。中间体 7 与 Boc 酸酐在碱中,例如吡啶,得到化合物 8。化合物 9 可以在碱的作用下,例如碳酸钾在 DMF 中,由中间体 8 和卤代  $R_6$ (例如  $R_6F$ ,  $R_6Cl$ ,  $R_6Br$  或  $R_6I$ ) 通过  $S_N2$  反应得到。水解(例如浓硫酸/碱/双氧水,或 DEPO) 化合物 9 可以较高收率的得到化合物 10。最后,用三氟乙酸去保护,与丙烯酰氯等耦合可得到最终产物 11。

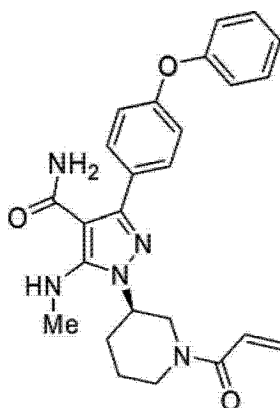
[0427] 为获得必要的治疗效果的剂量,当静脉给药时,便利地从 0.01 至 3 毫克/千克体重,优选从 0.1 到 1 毫克/千克的本发明的化合物,在口服给药时,从 0.1 至 8 毫克/千克

体重, 优选 0.5 至 3 毫克 / 千克的本发明的化合物, 在各种情况下每日 1 至 3 次。根据本发明制备的化合物可静脉注射、皮下注射、肌肉注射、直肠内给药、滴鼻、吸入、透皮或口服, 气雾剂尤其适合吸入给药。它们也可制成常规的药物制剂, 如片剂、肠溶片、胶囊、粉末、悬浮液、溶液、计量式气溶胶或栓剂, 如果合适, 加入一或多种常规惰性载体和 / 或稀释剂, 例如玉米淀粉、乳糖、蔗糖、微晶纤维素、硬脂酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、柠檬酸、酒石酸、水、水 / 乙醇、水 / 甘油、水 / 山梨糖醇、水 / 聚乙二醇、丙二醇、十六烷基硬酯酰乙醇、羧甲基纤维素或脂肪物质, 如硬化脂肪, 或其适当的混合物。

[0428] 实施例 1

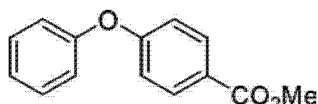
[0429] (R)-1-(1-丙烯酰哌啶-3-基)-5-(甲基氨基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[0430]



[0431] 步骤 A :4- 苯氧基 - 苯甲酸甲酯

[0432]

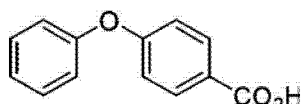


[0433] 常温下, 在盛有 200mLDMF 的烧瓶中加入 4- 碘 - 苯甲酸甲酯 (80g, 1.0eq) 和苯酚 (34.5g, 1.2eq), 随后往反应的混合溶液中加入  $K_2CO_3$  (84g, 2.0eq), 碘化亚铜 (11.6g, 20%) 和 N,N-二甲基甘氨酸 (12.6g, 40%)。加料结束后, 反应的混合液在  $110^\circ C$  搅拌过夜。反应结束后, 冷却至室温, 加入水, 用乙酸乙酯萃取。用水和饱和食盐水洗有机相溶液, 无水硫酸钠干燥, 柱层析硅胶柱分离得到白色固体产物 (45g, 65%)。

[0434]  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.99-8.01 (m, 2H), 7.37-7.41 (m, 2H), 7.17-7.21 (m, 1H), 7.05-7.08 (m, 2H), 6.97-7.00 (m, 2H), 3.90 (s, 3H)。

[0435] 步骤 B :4- 苯氧基 - 苯甲酸

[0436]



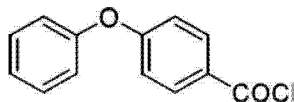
[0437] 常温下, 在盛有 100mL 乙醇溶液的烧瓶中, 加入 4- 苯氧基 - 苯甲酸甲酯 (20g, 1.0eq), 随后缓慢的加入氢氧化钠 (7g, 2.0eq) 在 50mL 水中的混合溶液。加料结束后, 反应的混合液在  $70^\circ C$  搅拌反应 15 分钟。反应结束后, 冷却至室温, 旋转蒸发掉乙醇溶液, 用稀盐酸调节 PH 值至 2-3, 混合液在室温下搅拌 5 分钟, 收集且干燥析出的白色固体即是

产物 (16g, 85%)。

[0438]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.06-8.09(m, 2H), 7.39-7.43(m, 2H), 7.19-7.23(m, 1H), 7.07-7.10(m, 2H), 7.00-7.03(m, 2H)。

[0439] 步骤 C :4- 苯氧基 - 苯甲酰氯

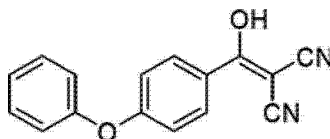
[0440]



[0441] 冰浴下,在盛有 50mL 二氯亚砷的烧瓶中,缓慢加入 4- 苯氧基 - 苯甲酸 (8g, 1.0eq) 加料结束后,反应的混合液在  $70^\circ\text{C}$  回流 3 个小时。反应结束后,冷却至室温。旋转蒸发掉二氯亚砷溶剂并加入甲苯溶液并再次旋转蒸发掉溶剂,如此重复 2 次后得到油状物直接用于下一步反应而无需进一步纯化 (8.65g, 98%)。  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.07-8.09(m, 2H), 7.41-7.45(m, 2H), 7.23-7.27(m, 1H), 7.08-7.11(m, 2H), 7.00-7.02(m, 2H)。

[0442] 步骤 D :2-( 羟基 (4- 苯氧基苯基) 亚甲基) 丙二腈

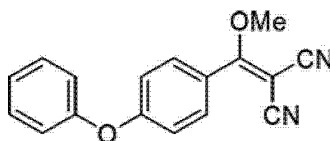
[0443]



[0444] 冰浴下,在盛有丙二腈 (2.7g, 1.1eq) 的 250mL 干燥四氢呋喃溶液的三口瓶中,缓慢加入钠氢 (1.64g, 60%, 1.1eq)。加料结束后,升温至室温搅拌 10 分钟。随后冷却至  $0^\circ\text{C}$ , 往反应的混合液中加入 4- 苯氧基 - 苯甲酰氯 (8.65g, 1.0eq) 的四氢呋喃溶液。加料结束后,反应混合液在室温下搅拌反应过夜。反应结束后,加入少量的水淬灭反应,旋转蒸发掉四氢呋喃溶液,用乙酸乙酯萃取,有机相用水和饱和食盐水洗,用无水硫酸钠干燥,色谱硅胶柱分离得到灰色固体产物 (3.6g, 37%)。  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO)  $\delta$  7.60-7.64(m, 2H), 7.40-7.44(m, 2H), 7.16-7.20(m, 1H), 7.05-7.07(m, 2H), 6.92-6.96(m, 2H)。

[0445] 步骤 E :2-( 甲氧基 (4- 苯氧基苯基) 亚甲基) 丙二腈

[0446]

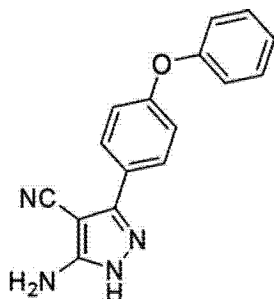


[0447] 室温下,在体积比为 1:1 的二氧六环和水的 50mL 溶液中加入 2-( 羟基 (4- 苯氧基苯基) 亚甲基) 丙二腈 (3.6g, 1.0eq), 随后缓慢加入硫酸二甲酯溶液 (2.6g, 1.5eq)。加料结束后,反应的混合液升温至  $80^\circ\text{C}$  且搅拌反应 3 个小时。反应结束后,旋转蒸发掉反应液,加入水,用乙酸乙酯萃取。有机相用水和饱和食盐水洗,用无水硫酸钠干燥,色谱硅胶柱分离得到无色油状物产物 (2.7g, 72%)。  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.48-7.51(m, 2H), 7.41-7.45(m, 2H), 7.25-7.27(m, 1H), 7.07-7.11(m, 4H), 3.99(s, 3H)。

[0448] 步骤 F :5- 氨基 -3-(4- 苯氧基苯基) -1H- 吡唑 -4- 乙腈

[0449]



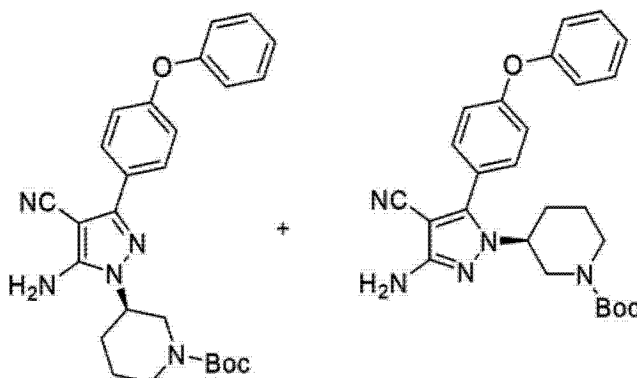


[0450] 室温下,在 50mL 的乙醇溶液中加入 2-(甲氧基(4-苯氧基苯基)亚甲基)丙二腈(1g, 1.0eq),随后缓慢加入水合肼(0.5g, 85%, 2.0eq)。加料结束后,反应的混合物升温至 90° C 回流 4 个小时。反应结束后,冷却至室温。旋转蒸发掉溶剂。往反应液中加入 50mL 水,在室温下搅拌 5 分钟。收集且干燥析出的白色固体即是所需产物(1.0g, 99%)。

[0451]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO)  $\delta$  7.78-7.81(m, 2H), 7.40-7.44(m, 2H), 7.16-7.20(m, 1H), 7.06-7.11(m, 4H), 6.26(brs, 2H)。

[0452] 步骤 G:(R)-叔丁基-3-(5-氨基-4-氰基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-羧酸酯和(S)-叔丁基-3-(3-氨基-4-氰基-5-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-羧酸酯

[0453]



[0454] (S)-叔丁基-3-(对甲苯磺酰氧基)哌啶-1-羧酸酯:冰浴下,在 50mL 的二氯甲烷溶液中加入(S)-叔丁基-3-羟基哌啶-1-羧酸酯(3g, 1.0eq),随后缓慢地加入对甲苯磺酰氯(3.4g, 1.2eq),4-二甲氨基吡啶(0.1g, 10%)和三乙胺(3g, 2.0eq)。加料结束后,反应的混合液升温至室温并且搅拌过夜。有机相用水和饱和食盐水溶液洗,用无水硫酸钠干燥,色谱硅胶柱分离得到白色固体产物(4.9g, 93%)。

[0455]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.80(d, J=8.0Hz, 2H), 7.34(d, J=8.0Hz, 2H), 4.46(brs, 1H), 3.54-3.58(m, 1H), 3.31-3.40(m, 3H), 2.45(s, 3H), 1.80-1.88(m, 1H), 1.65-1.79(m, 2H), 1.47-1.52(m, 1H), 1.43(s, 9H)。

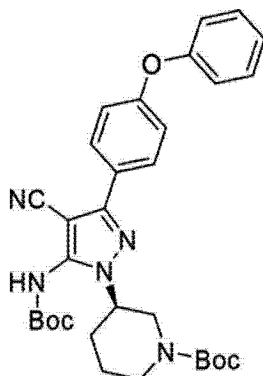
[0456] 室温下,在 30mL 干燥的 DMF 溶液中加入(S)-叔丁基-3-(对甲苯磺酰氧基)哌啶-1-羧酸酯(0.77g, 1.2eq)和 5-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑-4-乙腈(0.5g, 1.0eq),随后往反应的混合液中加入碳酸铯固体(1.18g, 2.0eq)。加料结束后,反应体系升温至 80° C 并且搅拌反应 5 个小时。反应结束后,冷却至室温,加入水,用乙酸乙酯萃取。有机相用水和饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥,色谱硅胶柱分离得到白色的固体产物 7(0.25g, 30%)。

[0457]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.85-7.88(m, 2H), 7.33-7.37(m, 2H), 7.09-7.14(m, 1

H), 7.03-7.06 (m, 4H), 4.52 (brs, 2H), 4.19-4.29 (m, 1H), 4.01-4.18 (m, 1H), 3.80-3.89 (m, 1H), 3.02-3.19 (m, 1H), 2.81 (t, J=12.8Hz, 1H), 2.20-2.31 (m, 1H), 2.07-2.18 (m, 1H), 1.83-1.92 (m, 1H), 1.76-1.81 (m, 1H), 1.44 (s, 9H) 和淡黄色固体产物 7' (0.06g, 8%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.39-7.42 (m, 4H), 7.18-7.22 (m, 1H), 7.09-7.12 (m, 4H), 3.97-4.10 (m, 5H), 3.17 (t, J=12.4Hz, 1H), 2.69 (t, J=12.4Hz, 1H), 2.14-2.18 (m, 1H), 1.90-1.98 (m, 1H), 1.72-1.81 (m, 1H), 1.51-1.59 (m, 1H), 1.41 (s, 9H)。

[0458] 步骤 H: (R)-叔丁基-3-(5-(叔丁基-丁氧基乙酸氨)-4-氰基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-羧酸酯

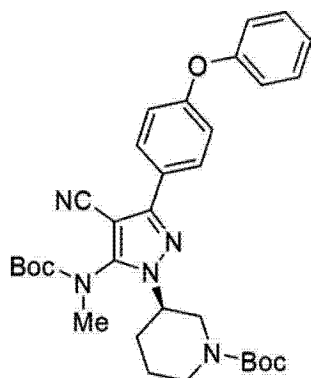
[0459]



[0460] 冰浴下, 在 50mL 的二氯甲烷溶液中加入 (R)-叔丁基-3-(5-氨基-4-氰基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-羧酸酯 (1g, 1.0eq) 和三乙胺 (0.24g, 1.1eq), 随后缓慢地加入 Boc 酸酐 (0.5g, 1.1eq)。加料结束后, 反应体系升温至室温并搅拌反应过夜。加入水, 有机相用水和饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 色谱硅胶柱分离得到白色固体产物。m/z=560 [M+1]<sup>+</sup>。

[0461] 步骤 I: (R)-叔丁基-3-(5-(叔丁基-丁氧基乙酸甲基氨)-4-氰基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-羧酸酯

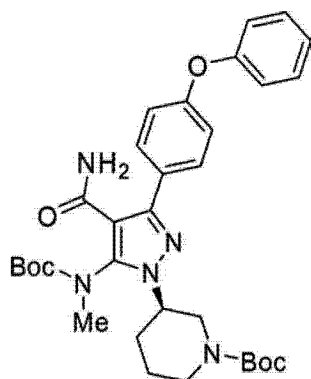
[0462]



[0463] 室温下, 在 20mL 的 DMF 溶液中加入 (R)-叔丁基-3-(5-(叔丁基-丁氧基乙酸氨)-4-氰基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-羧酸酯 (0.1g, 1.0eq) 和碘甲烷 (0.05g, 1.5eq)。随后加入碳酸钾固体 (0.07g, 3.0eq)。加料结束后, 反应混合液的温度升温至 100° C 并搅拌反应过夜。反应结束后, 冷却至室温, 加入水, 用二氯甲烷萃取, 有机相用水和饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 色谱硅胶柱分离得到白色固体产物。m/z=574 [M+1]<sup>+</sup>。

[0464] 步骤 J: (R)-叔丁基-3-(5-(叔丁基-丁氧基乙酸甲基氨基)-4-甲酰胺-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-羧酸酯

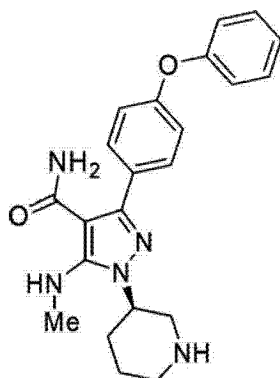
[0465]



[0466] 室温下,在 5mL 的 DMSO 溶液中加入 (R)-叔丁基-3-(5-(叔丁基-丁氧基乙酸甲基氨基)-4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-羧酸酯 (0.1g, 1.0eq) 和碳酸钾固体 (0.07g, 3.0eq)。随后往反应体系中加入双氧水 (4mL, 30%)。加料结束后,反应体系升温 60° C 并搅拌反应 5 个小时。反应结束后,冷却至室温。加入水,用二氯甲烷萃取,有机相用水和饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥,色谱硅胶柱分离得到白色固体产物。m/z=592[M+1]<sup>+</sup>。

[0467] 步骤 K: (R)-5-(甲基氨基)-3-(4-苯氧基苯基)-1-(哌啶-3-基)-1H-吡唑-4-羧酸酯

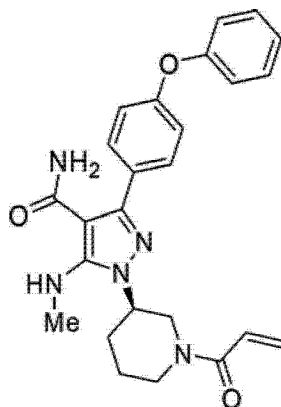
[0468]



[0469] 室温下,在 20mL 的二氯甲烷溶液中,加入 (R)-叔丁基-3-(5-(叔丁基-丁氧基乙酸甲基氨基)-4-甲酰胺-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-羧酸酯 (0.1g, 1.0eq),随后缓慢地加入三氟乙酸 (0.5mL)。加料结束后,反应的混合液在室温下搅拌反应 2 个小时。加入水,用二氯甲烷萃取,有机相用水和饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥,旋转蒸发掉有机溶剂直接得到固体产物用于下一步反应而无需进一步纯化。m/z=392[M+1]<sup>+</sup>。

[0470] 步骤 L: (R)-1-(1-丙烯酰哌啶-3-基)-5-(甲基氨基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[0471]

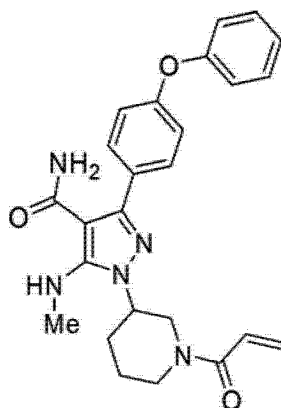


[0472] 冰浴下, 在 10mL 的二氯甲烷溶液中加入 (R)-5-(甲基氨基)-3-(4-苯氧基苯基)-1-(哌啶-3-基)-1H-吡唑-4-羧酸酯 (0.05g, 1.0eq) 和三乙胺 (25mg, 2.0eq), 随后缓慢地滴加丙烯酰氯 (12mg, 1.0eq)。加料结束后, 反应的混合液直接在冰浴下搅拌 5 分钟。反应结束后, 加入水, 用二氯甲烷萃取, 有机相用水和饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 色谱硅胶柱分离得到白色固体产物。m/z=446[M+1]<sup>+</sup>。

[0473] 实施例 2

[0474] 1-(1-丙烯酰哌啶-3-基)-5-(甲基氨基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[0475]

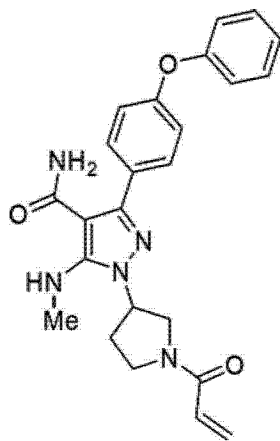


[0476] 实施例 2 的合成通过使用叔丁基-3-(对甲苯磺酰氧)-哌啶-1-羧酸酯, 类似于实施例 1 中所述的步骤来完成。m/z=446[M+1]<sup>+</sup>。

[0477] 实施例 3

[0478] 1-(1-丙烯酰吡咯-3-基)-5-(甲基氨基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[0479]

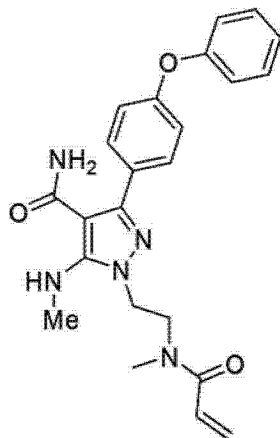


[0480] 实施例 3 的合成通过使用叔丁基 -3-(对甲苯磺酰氧)-吡咯 -1- 羧酸酯, 类似于实施例 1 中所述的步骤来完成。m/z=432[M+1]<sup>+</sup>。

[0481] 实施例 4

[0482] 1-(2-(N-甲基丙烯酰氨基)乙基)-5-(甲基氨基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[0483]

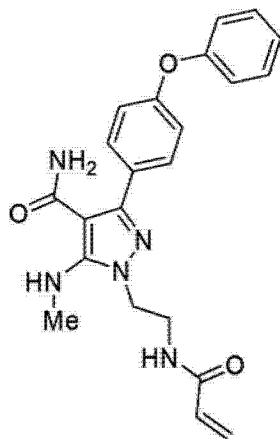


[0484] 实施例 4 的合成通过使用叔丁基 -2-氯乙烷(甲基)羧酸酯, 类似于实施例 1 中所述的步骤来完成。m/z=420[M+1]<sup>+</sup>。

[0485] 实施例 5

[0486] 1-(2-丙烯酰氨基乙基)-5-(甲基氨基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[0487]

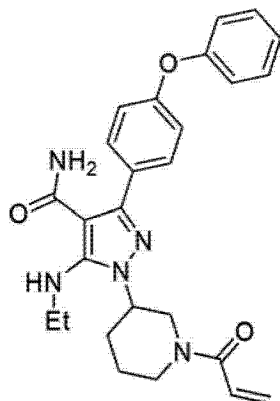


[0488] 实施例 5 的合成通过使用叔丁基 -2- 氯乙烷羧酸酯, 类似于实施例 1 中所述的步骤来完成。m/z=406 [M+1]<sup>+</sup>。

[0489] 实施例 6

[0490] 1-(1- 丙烯酰哌啶 -3- 基)-5-( 乙基氨基)-3-(4- 苯氧基苯基)-1H- 吡唑 -4- 甲酰胺

[0491]

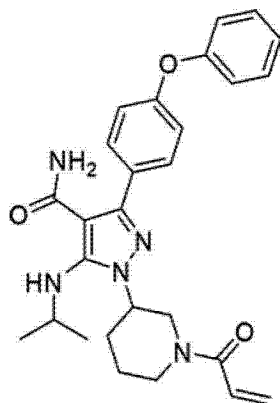


[0492] 实施例 6 的合成通过使用碘乙烷, 类似于实施例 1 中所述的步骤来完成。m/z=460 [M+1]<sup>+</sup>。

[0493] 实施例 7

[0494] 1-(1- 丙烯酰哌啶 -3- 基)-5-( 异丙基氨基)-3-(4- 苯氧基苯基)-1H- 吡唑 -4- 甲酰胺

[0495]

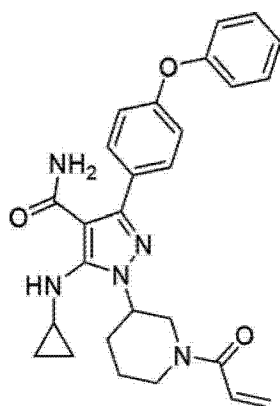


[0496] 实施例 7 的合成通过使用 2- 溴丙烷, 类似于实施例 1 中所述的步骤来完成。m/z=474 [M+1]<sup>+</sup>。

[0497] 实施例 8

[0498] 1-(1- 丙烯酰哌啶 -3- 基)-5-( 环丙烷基氨基)-3-(4- 苯氧基苯基)-1H- 吡唑 -4- 甲酰胺

[0499]

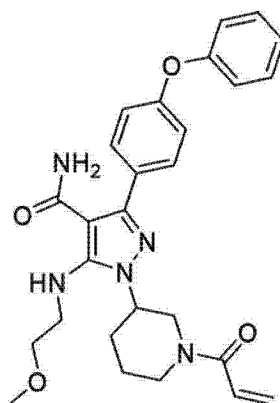


[0500] 实施例 8 的合成通过使用对甲苯磺酰基保护的环丙醇,类似于实施例 1 中所述的步骤来完成。m/z=472[M+1]<sup>+</sup>。

[0501] 实施例 9

[0502] 1-(1-丙烯酰哌啶-3-基)-5-(2-甲氧基乙基氨基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[0503]

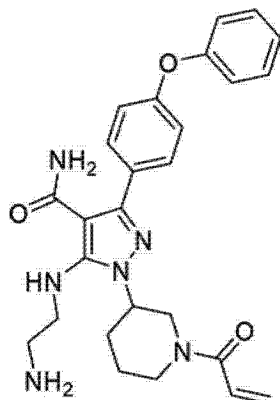


[0504] 实施例 9 的合成通过使用 1-溴-2-甲氧基乙烷,类似于实施例 1 中所述的步骤来完成。m/z=490[M+1]<sup>+</sup>。

[0505] 实施例 10

[0506] 1-(1-丙烯酰哌啶-3-基)-5-(2-氨基乙基氨基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[0507]

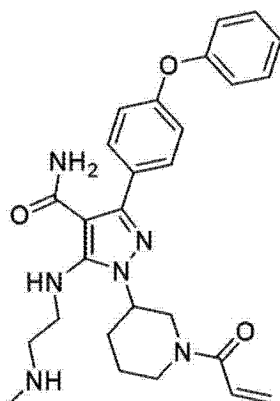


[0508] 实施例 10 的合成通过使用 N-Boc-2-氯乙烷,类似于实施例 1 中所述的步骤来完成。m/z=475[M+1]<sup>+</sup>。

[0509] 实施例 11

[0510] 1-(1-丙烯酰哌啶-3-基)-5-(2-(甲氨基)乙基氨)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[0511]

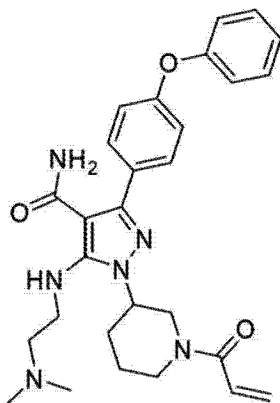


[0512] 实施例 11 的合成通过使用 N-Boc-2-氯(甲基)乙烷,类似于实施例 1 中所述的步骤来完成。m/z=489[M+1]<sup>+</sup>。

[0513] 实施例 12

[0514] 1-(1-丙烯酰哌啶-3-基)-5-(2-(二甲氨基)乙基氨)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[0515]



[0516] 实施例 12 的合成通过使用 N, N-二甲基-2-氯乙烷,类似于实施例 1 中所述的步骤来完成。m/z=503[M+1]<sup>+</sup>。

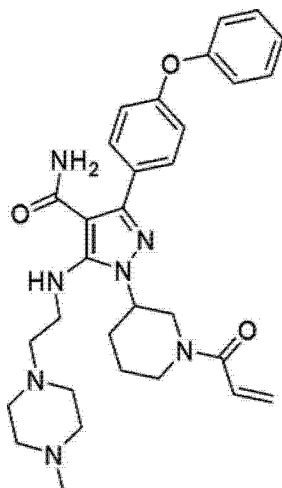
[0517] 实施例 13

[0518] 1-(1-丙烯酰哌啶-3-基)-5-(2-吗啉乙基氨)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[0519]





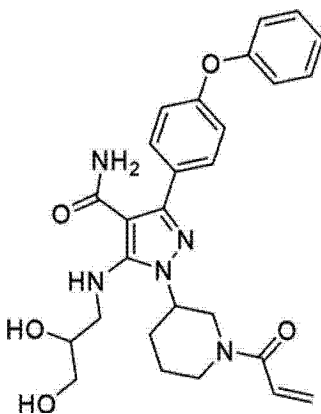


[0528] 实施例 15 的合成通过使用 1-(2-氯乙烷)-4-甲基哌嗪,类似于实施例 1 中所述的步骤来完成。m/z=558[M+1]<sup>+</sup>。

[0529] 实施例 16

[0530] 1-(1-丙烯酰哌啶-3-基)-5-(2,3-二羟基丙基氨)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[0531]

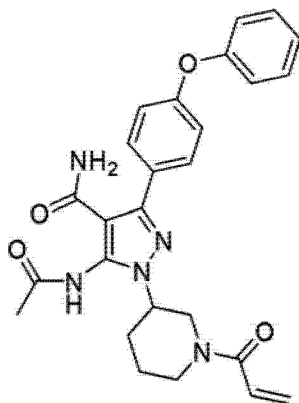


[0532] 实施例 16 的合成通过使用烯丙基溴,类似于实施例 1 中所述的步骤来完成。m/z=506[M+1]<sup>+</sup>。

[0533] 实施例 17

[0534] 5-乙酰胺-1-(1-丙烯酰哌啶-3-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[0535]



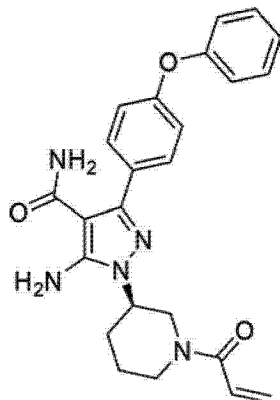
[0536] 实施例 17 的合成通过使用乙酰氯,类似于实施例 1 中所述的步骤来完成。m/

$z=474[M+1]^+$ 。

[0537] 实施例 18

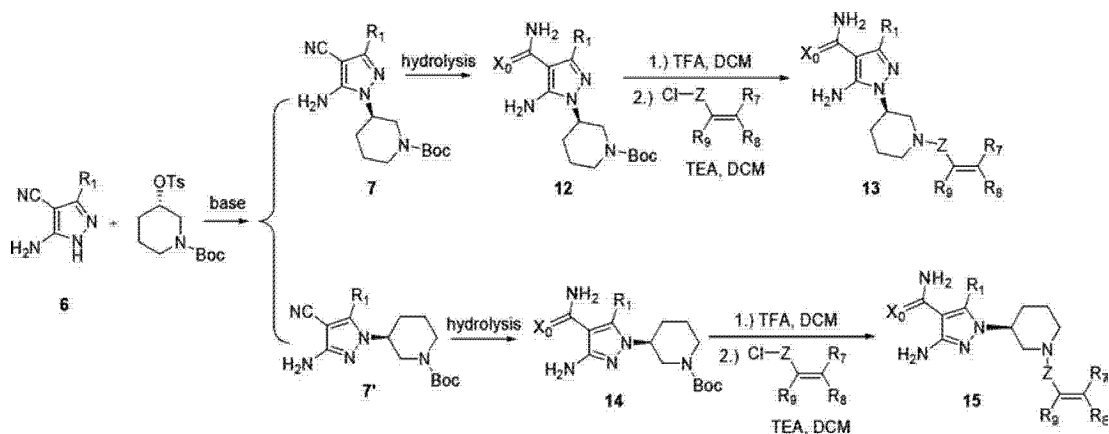
[0538] (R)-1-(1-(丙烯酰哌啶-3-基)-5-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[0539]



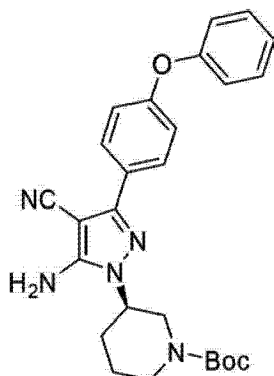
[0540] 流程 2

[0541]



[0542] 步骤 A : (R)-叔丁基-3-(5-氨基-4-氰基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-羧酸酯

[0543]



[0544] (S)-叔丁基-3-(对甲苯磺酰氧基)哌啶-1-羧酸酯: 冰浴下, 在 50mL 的二氯甲烷溶液中加入 (S)-叔丁基-3-羟基哌啶-1-羧酸酯 (3g, 1.0eq), 随后缓慢地加入对甲基苯磺酰氯 (3.4g, 1.2eq), 4-二甲氨基吡啶 (0.1g, 10%) 和三乙胺 (3g, 2.0eq)。加料结束后, 反应的混合液升温至室温并且搅拌过夜。有机相用水和饱和食盐水溶液洗, 用无水硫酸钠

干燥, 色谱硅胶柱分离得到白色固体产物 (4.9g, 93%)。

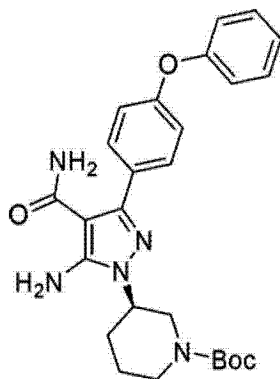
[0545]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.80 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 7.34 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 4.46 (brs, 1H), 3.54-3.58 (m, 1H), 3.31-3.40 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.80-1.88 (m, 1H), 1.65-1.79 (m, 2H), 1.47-1.52 (m, 1H), 1.43 (s, 9H)。

[0546] 室温下, 在 30mL 干燥的 DMF 溶液中加入 (S)-叔丁基-3-(对甲苯磺酰氧基)哌啶-1-羧酸酯 (0.77g, 1.2eq) 和 5-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑-4-乙腈 (0.5g, 1.0eq), 随后往反应的混合液中加入碳酸铯固体 (1.18g, 2.0eq)。加料结束后, 反应体系升温至  $80^\circ\text{C}$  并且搅拌反应 5 个小时。反应结束后, 冷却至室温, 加入水, 用乙酸乙酯萃取。有机相用水和饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 色谱硅胶柱分离得到白色的固体产物 7 (0.25g, 30%)。

[0547]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.85-7.88 (m, 2H), 7.33-7.37 (m, 2H), 7.09-7.14 (m, 1H), 7.03-7.06 (m, 4H), 4.52 (brs, 2H), 4.19-4.29 (m, 1H), 4.01-4.18 (m, 1H), 3.80-3.89 (m, 1H), 3.02-3.19 (m, 1H), 2.81 (t,  $J=12.8\text{Hz}$ , 1H), 2.20-2.31 (m, 1H), 2.07-2.18 (m, 1H), 1.83-1.92 (m, 1H), 1.76-1.81 (m, 1H), 1.44 (s, 9H)。

[0548] 步骤 B: (R)-叔丁基-3-(5-氨基-4-甲酰胺-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-羧酸酯

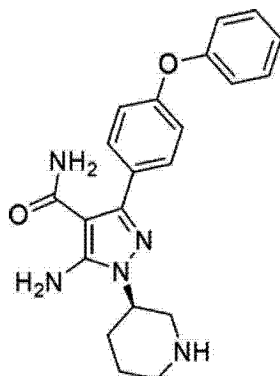
[0549]



[0550] 室温下, 在 5mL 的 DMSO 溶液中加入 (R)-叔丁基-3-(5-氨基-4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-羧酸酯 (0.2g, 1.0eq) 和碳酸钾固体 (0.18g, 3.0eq)。随后往反应体系中加入双氧水 (8mL, 30%)。加料结束后, 反应体系升温  $60^\circ\text{C}$  并搅拌反应 5 个小时。反应结束后, 冷却至室温。加入水, 用二氯甲烷萃取, 有机相用水和饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 色谱硅胶柱分离得到白色固体产物。(0.2g, 97%)。  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.48-7.52 (m, 2H), 7.35-7.39 (m, 2H), 7.13-7.17 (m, 1H), 7.04-7.08 (m, 4H), 5.54 (s, 2H), 5.19 (brs, 2H), 4.19-4.28 (m, 1H), 4.07-4.15 (m, 1H), 3.81-3.90 (m, 1H), 3.03-3.21 (m, 1H), 2.75 (t,  $J=11.6\text{Hz}$ , 1H), 2.09-2.29 (m, 2H), 1.81-1.92 (m, 1H), 1.51-1.68 (m, 1H), 1.45 (s, 9H)。

[0551] 步骤 C: (R)-5-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1-(哌啶-3-基)-1H-吡唑-4-羧酸酯

[0552]

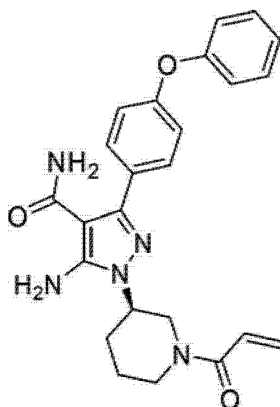


[0553] 室温下,在 20mL 的二氯甲烷溶液中,加入 (R)-叔丁基-3-(5-氨基-4-甲酰胺-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-羧酸酯 (0.2g, 1.0eq),随后缓慢地加入三氟乙酸 (1mL)。加料结束后,反应的混合液在室温下搅拌反应 2 个小时。加入水,用二氯甲烷萃取,有机相用水和饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥,色谱硅胶柱分离得到白色固体产物 (0.1g, 63%)。

[0554]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.26-7.34 (m, 4H), 7.10-7.13 (m, 1H), 6.93-7.01 (m, 4H), 6.49 (s, 2H), 5.25 (brs, 2H), 4.65-4.72 (m, 1H), 3.71-3.82 (m, 1H), 3.42-3.51 (m, 1H), 3.21-3.29 (m, 1H), 2.80-2.91 (m, 1H), 1.91-2.06 (m, 4H)。  $m/z=378$   $[\text{M}+1]^+$ 。

[0555] 步骤 D: (R)-1-(1-丙烯酰哌啶-3-基)-5-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡啶-4-羧酸酯

[0556]



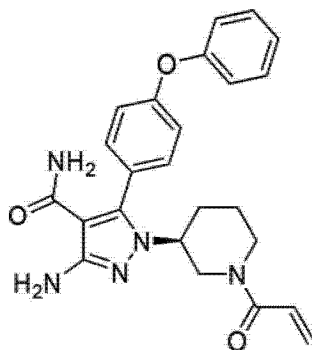
[0557] 冰浴下,在 10mL 的二氯甲烷溶液中加入 (R)-5-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1-(哌啶-3-基)-1H-吡啶-4-羧酸酯 (0.85g, 1.0eq) 和三乙胺 (45mg, 2.0eq),随后缓慢地滴加丙烯酰氯 (20mg, 1.0eq)。加料结束后,反应的混合液直接在冰浴下搅拌 5 分钟。反应结束后,加入水,用二氯甲烷萃取,有机相用水和饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥,色谱硅胶柱分离得到白色固体产物 (0.08g, 85%)。

[0558]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.49-7.52 (m, 2H), 7.35-7.39 (m, 2H), 7.14-7.18 (m, 1H), 7.04-7.09 (m, 4H), 6.58-6.62 (m, 1H), 6.35 (d,  $J=16.4\text{Hz}$ , 1H), 5.70-5.77 (m, 2.5H), 5.48 (s, 0.5H), 5.20 (brs, 2H), 4.82 (d,  $J=12.8\text{Hz}$ , 0.5H), 4.61-4.68 (m, 0.5H), 4.11-4.19 (m, 0.5H), 4.01 (d,  $J=12.8\text{Hz}$ , 0.5H), 3.82-3.94 (m, 1H), 3.55-3.68 (m, 0.5H), 3.00-3.19 (m, 1H), 2.64-2.78 (m, 0.5H), 2.30-2.42 (m, 1H), 2.14-2.22 (m, 1H), 1.91-2.01 (m, 1H), 1.60-1.69 (m, 1H)。  $m/z=432$   $[\text{M}+1]^+$ 。

[0559] 实施例 19

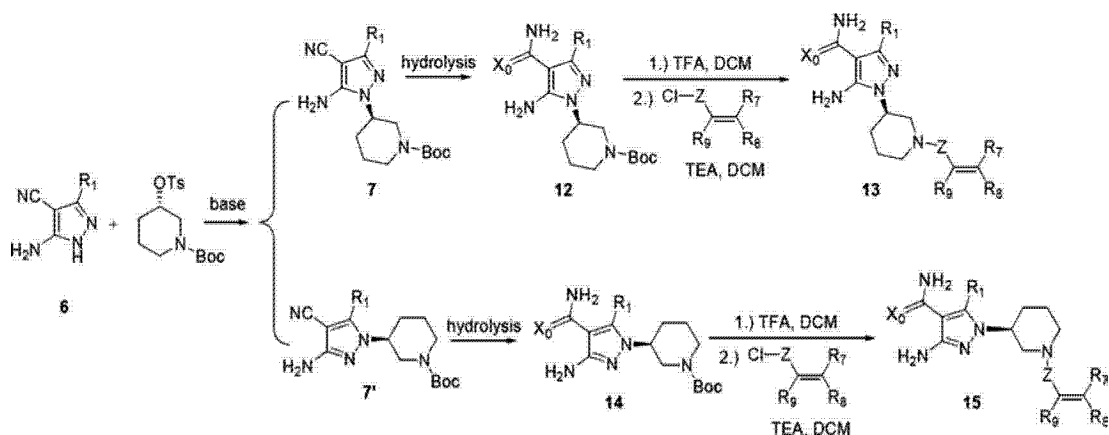
[0560] (S)-1-(1-(丙烯酰哌啶-3-基)-3-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[0561]



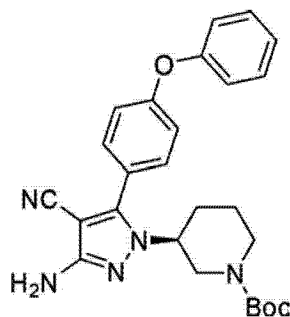
[0562] 流程 3

[0563]



[0564] 步骤 A : (S)-叔丁基-3-(3-氨基-4-氰基-5-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-羧酸酯

[0565]



[0566] (S)-叔丁基-3-(对甲苯磺酰氧基)哌啶-1-羧酸酯:冰浴下,在 50mL 的二氯甲烷溶液中加入 (S)-叔丁基-3-羟基哌啶-1-羧酸酯 (3g, 1.0eq), 随后缓慢地加入对甲基苯磺酰氯 (3.4g, 1.2eq), 4-二甲氨基吡啶 (0.1g, 10%) 和三乙胺 (3g, 2.0eq)。加料结束后,反应的混合液升温至室温并且搅拌过夜。有机相用水和饱和食盐水溶液洗,用无水硫酸钠干燥,色谱硅胶柱分离得到白色固体产物 (4.9g, 93%)。

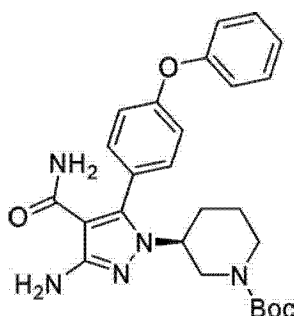
[0567]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.80 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 7.34 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 4.46 (brs, 1H), 3.54-3.58 (m, 1H), 3.31-3.40 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.80-1.88 (m, 1H), 1.65-1.79 (m, 2H), 1.47-1.52 (m, 1H), 1.43 (s, 9H)。

[0568] 室温下,在 30mL 干燥的 DMF 溶液中加入 (S)-叔丁基-3-(对甲苯磺酰氧基)哌啶-1-羧酸酯 (0.77g, 1.2eq) 和 5-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑-4-乙腈 (0.5g, 1.0eq), 随后往反应的混合液中加入碳酸铯固体 (1.18g, 2.0eq)。加料结束后,反应体系升温至 80° C 并且搅拌反应 5 个小时。反应结束后,冷却至室温,加入水,用乙酸乙酯萃取。有机相用水和饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥,色谱硅胶柱分离得到淡黄色固体产物 7' (0.06g, 8%)。

[0569]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.39-7.42(m, 4H), 7.18-7.22(m, 1H), 7.09-7.12(m, 4H), 3.97-4.10(m, 5H), 3.17(t, J=12.4Hz, 1H), 2.69(t, J=12.4Hz, 1H), 2.14-2.18(m, 1H), 1.90-1.98(m, 1H), 1.72-1.81(m, 1H), 1.51-1.59(m, 1H), 1.41(s, 9H)。

[0570] 步骤 B:(S)-叔丁基-3-(3-氨基-4-甲酰胺-5-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-羧酸酯

[0571]

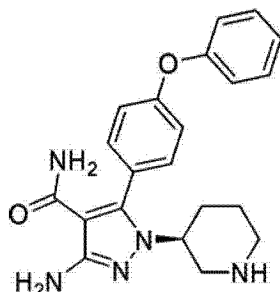


[0572] 室温下,在 5mL 的 DMSO 溶液中加入 (S)-叔丁基-3-(3-氨基-4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-羧酸酯 (0.05g, 1.0eq) 和碳酸钾固体 (0.05g, 3.0eq)。随后往反应体系中加入双氧水 (2mL, 30%)。加料结束后,反应体系升温 60° C 并搅拌反应 5 个小时。反应结束后,冷却至室温。加入水,用二氯甲烷萃取,有机相用水和饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥,色谱硅胶柱分离得到白色固体产物 (0.05g, 96%)。

[0573]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.40-7.44(m, 2H), 7.31-7.35(m, 2H), 7.21-7.25(m, 1H), 7.10-7.14(m, 4H), 5.07(s, 2H), 4.95(s, 2H), 3.96-4.15(m, 2H), 3.95-3.68(m, 1H), 3.16(t, J=12.4Hz, 1H), 2.66(t, J=12.4Hz, 1H), 2.05-2.22(m, 1H), 1.85-1.92(m, 1H), 1.70-1.79(m, 1H), 1.50-1.55(m, 1H), 1.42(s, 9H)。

[0574] 步骤 C:(S)-3-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-1-(哌啶-3-基)-1H-吡唑-4-羧酸酯

[0575]



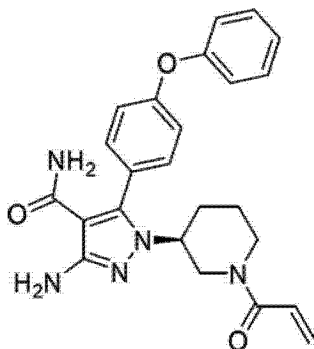
[0576] 室温下,在 20mL 的二氯甲烷溶液中,加入 (S)-叔丁基-3-(3-氨基-4-甲酰胺-5-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-羧酸酯 (0.05g, 1.0eq), 随后缓慢地加入三氟乙酸 (1mL)。加料结束后,反应的混合液在室温下搅拌反应 2 个小时。加入水,用二

氯甲烷萃取,有机相用水和饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥,色谱硅胶柱分离得到白色固体产物 (0.02g, 51%)。

[0577]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.41-7.45(m, 2H), 7.29-7.32(m, 2H), 7.21-7.25(m, 1H), 7.10-7.14(m, 4H), 5.10(s, 2H), 4.95(brs, 2H), 3.79-3.88(m, 1H), 3.15-3.26(m, 1H), 3.04-3.12(m, 1H), 2.90-3.01(m, 1H), 2.70-2.81(m, 1H), 1.61-2.02(m, 4H)。  $m/z=378[\text{M}+1]^+$ 。

[0578] 步骤 D: (S)-1-(1-丙烯酰哌啶-3-基)-3-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[0579]



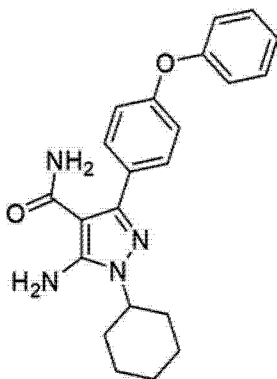
[0580] 冰浴下,在 10mL 的二氯甲烷溶液中加入 (S)-3-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-1-(哌啶-3-基)-1H-吡唑-4-羧酸酯 (0.01g, 1.0eq) 和三乙胺 (20mg, 2.0eq), 随后缓慢地滴加丙烯酰氯 (5mg, 1.0eq)。加料结束后,反应的混合液直接在冰浴下搅拌 5 分钟。反应结束后,加入水,用二氯甲烷萃取,有机相用水和饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥,色谱硅胶柱分离得到白色固体产物 (0.003g, 70%)。

[0581]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.20-7.46(m, 5H), 7.10-7.19(m, 4H), 6.45-6.59(m, 0.5H), 6.10-6.38(m, 1.5H), 5.56-5.70(m, 1H), 5.09(s, 2H), 5.02(s, 2H), 4.70(d,  $J=12.4\text{Hz}$ , 0.5H), 4.62(d,  $J=12.4\text{Hz}$ , 0.5H), 3.81-3.98(m, 1H), 3.59-3.75(m, 1H), 3.42-3.57(m, 0.5H), 3.00-3.19(m, 1H), 2.58-2.68(m, 0.5H), 2.19-2.31(m, 1H), 1.90-2.01(m, 1H), 1.80-1.89(m, 1H), 1.60-1.65(m, 1H)。  $m/z=432[\text{M}+1]^+$ 。

[0582] 实施例 20

[0583] 5-氨基-1-环己烷-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

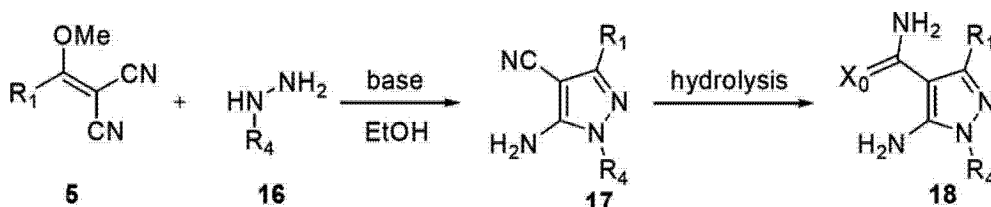
[0584]



[0585] 流程 4

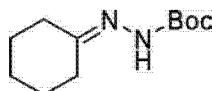
[0586]





[0587] 步骤 A :叔丁基 2- 环己烷二烯联氨羧酸酯

[0588]

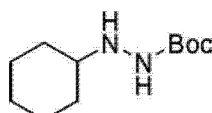


[0589] 室温下,在 90mL 的正己烷溶液中加入环己酮 (5g, 1.0eq),随后缓慢地滴加 Boc 酸酐 (8.7g, 1.0eq)。加料结束后,反应的混合液升温至 75° C,搅拌反应 2 个小时。反应结束后,冷却至室温,过滤,并用冷却的正己烷洗,收集并干燥白色固体产物 (10.2g, 95%)。

[0590] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.47 (brs, 1H), 2.36 (t, J=6.8Hz, 2H), 2.21 (t, J=6.8Hz, 2H), 1.62-1.72 (m, 6H), 1.51 (s, 9H)。

[0591] 步骤 B :叔丁基 2- 环己烷联氨羧酸酯

[0592]

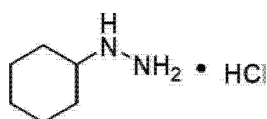


[0593] 室温下,在 100mL 的甲醇溶液中加入叔丁基 2- 环己烷二烯联氨羧酸酯 (5.6g, 1.0eq),随后缓慢加入钨碳 (0.6g, 10%)。加料结束后,反应的混合液升温至 50° C 并在氢气环境下搅拌反应过夜。反应结束后,硅藻土过滤掉钨碳,旋转蒸发掉溶剂直接得到白色固体产物 (5.1g, 92%)。

[0594] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.05 (s, 1H), 3.89 (brs, 1H), 2.76-2.81 (m, 1H), 1.81-1.84 (m, 2H), 1.71-1.75 (m, 2H), 1.58-1.62 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.08-1.28 (5H, m)。

[0595] 步骤 C :环己烷联氨盐酸盐

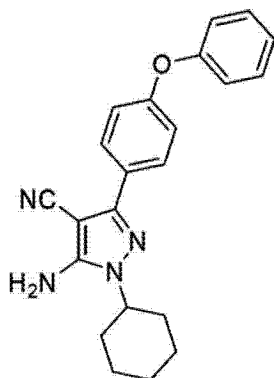
[0596]



[0597] 室温下,在 40mL 的乙醚溶液中加入叔丁基 2- 环己烷联氨羧酸酯 (2.7g, 1.0eq),随后缓慢加入盐酸溶液 (5mL, 12N)。加料结束后,反应的混合液在室温下搅拌反应 3 个小时。旋转蒸发掉溶剂,加入 4mL 乙醇,随后再加入 40mL 乙醚,过滤,收集干燥所得白色固体即是产物 (1.6g, 85%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.83-2.88 (m, 1H), 1.98-2.00 (m, 2H), 1.73-1.74 (m, 2H), 1.56-1.60 (m, 1H), 1.05-1.27 (m, 5H)。

[0598] 步骤 D :5- 氨基 -1- 环己烷 -3-(4- 苯氧基苯基)-1H- 吡唑 -4- 乙腈

[0599]

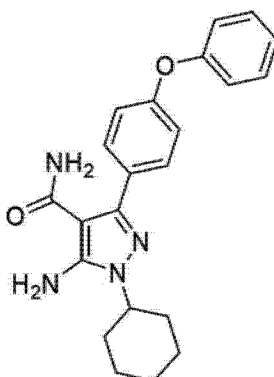


[0600] 室温下,在 20mL 的乙醇溶液中加入 2-(甲氧基(4-苯氧基苯基)亚甲基)丙二腈 (0.225g, 1.0eq) 和三乙胺 (0.165g, 2.0eq), 随后缓慢加入环己烷联氨盐酸盐 (0.123g, 1.0eq)。加料结束后,反应的混合物升温至 90° C 回流过夜。反应结束后,冷却至室温。旋转蒸发掉溶剂。往反应液中加入水,用乙酸乙酯萃取,色谱硅胶柱分离得到白色固体产物 (0.15g, 50%)。

[0601]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.89-7.91 (m, 2H), 7.34-7.38 (m, 2H), 7.12-7.15 (m, 1H), 7.04-7.07 (m, 4H), 4.22 (s, 2H), 3.79-3.83 (m, 1H), 1.95-2.00 (m, 5H), 1.74-1.78 (m, 1H), 1.28-1.44 (m, 4H)。  $m/z=359$   $[\text{M}+1]^+$ 。

[0602] 步骤 E :5-氨基-1-环己烷-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑-4-酰胺

[0603]



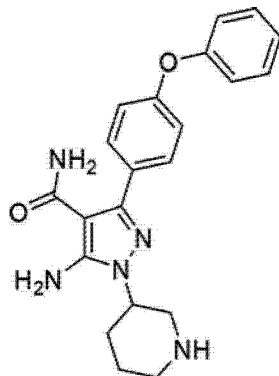
[0604] 室温下,在 10mL 的 DMSO 溶液中加入 5-氨基-1-环己烷-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑-4-乙腈 (0.12g, 1.0eq) 和碳酸钾固体 (0.14g, 3.0eq)。随后往反应体系中加入双氧水 (8mL, 30%)。加料结束后,反应体系升温 60° C 并搅拌反应 1 个小时。反应结束后,冷却至室温。加入水,过滤得白色固体,用乙酸乙酯溶解固体,用水和饱和食盐水洗乙酸乙酯有机溶液,无水硫酸钠干燥,色谱硅胶柱分离得到白色固体产物 (91mg, 72%)。

[0605]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.48-7.50 (m, 2H), 7.34 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H), 7.12 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H), 7.01-7.06 (m, 4H), 5.38 (s, 2H), 5.16 (brs, 2H), 3.76-3.82 (m, 1H), 1.88-2.02 (m, 5H), 1.67-1.71 (m, 1H), 1.22-1.40 (m, 4H)。  $m/z=377$   $[\text{M}+1]^+$ 。

[0606] 实施例 21

[0607] 5-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1-(哌啶-3-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[0608]

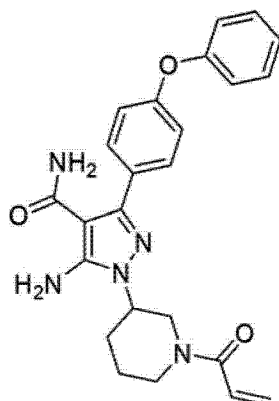


[0609] 实施例 21 的合成通过类似于实施例 20 中所述的步骤来完成。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.38-7.52 (m, 2H), 7.34-7.36 (m, 2H), 7.13-7.17 (m, 1H), 7.03-7.09 (m, 4H), 6.03 (s, 2H), 5.21 (brs, 2H), 4.01-4.07 (m, 1H), 3.20-3.22 (m, 2H), 2.90-3.01 (m, 1H), 2.74-2.84 (m, 1H), 2.12-2.26 (m, 1H), 1.95-2.08 (m, 1H), 1.80-1.90 (m, 1H), 1.60-1.65 (m, 1H)。m/z=378[M+1]<sup>+</sup>。

[0610] 实施例 22

[0611] 1-(1-丙烯酰哌啶-3-基)-5-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[0612]



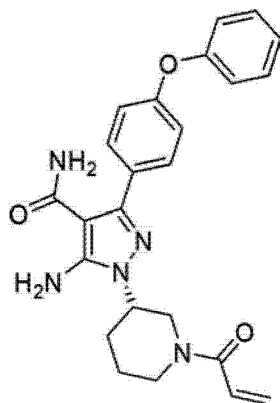
[0613] 实施例 22 的合成通过类似于实施例 20 中所述的步骤来完成。

[0614] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.48-7.54 (m, 2H), 7.32-7.40 (m, 2H), 7.10-7.19 (m, 1H), 7.01-7.09 (m, 4H), 6.52-6.68 (m, 1H), 6.34 (d, J=16.4Hz, 1H), 5.60-5.79 (m, 2.5H), 5.57 (s, 0.5H), 5.25 (brs, 2H), 4.82 (d, J=11.6Hz, 0.5H), 4.60-4.68 (m, 0.5H), 4.08-4.20 (m, 0.5H), 4.02 (d, J=14.0Hz, 0.5H), 3.89-3.94 (m, 1H), 3.54-3.66 (m, 0.5H), 2.99-3.20 (m, 1H), 2.63-2.76 (m, 0.5H), 2.22-2.40 (m, 1H), 2.10-2.21 (m, 1H), 1.91-1.99 (m, 1H), 1.52-1.68 (m, 1H)。m/z=432[M+1]<sup>+</sup>。

[0615] 实施例 23

[0616] (S)-1-(1-丙烯酰哌啶-3-基)-5-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[0617]

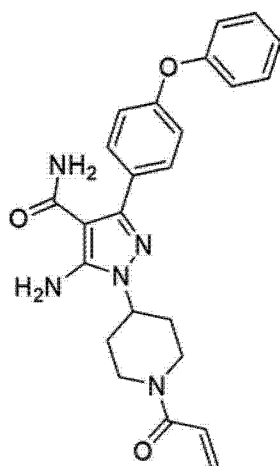


[0618] 实施例 23 的合成通过使用 (R)-叔丁基-3-(对甲苯磺酰氧基)哌啶-1-羧酸酯, 类似于实施例 18 中所述的步骤来完成。m/z=432[M+1]<sup>+</sup>。

[0619] 实施例 24

[0620] 1-(1-丙烯酰哌啶-4-基)-5-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[0621]

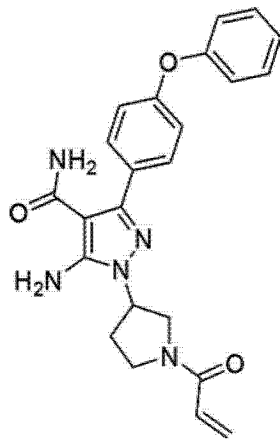


[0622] 实施例 24 的合成通过使用叔丁基 4-(对甲苯磺酰氧基)哌啶-1-羧酸酯, 类似于实施例 18 中所述的步骤来完成。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.48-7.54(m, 2H), 7.34-7.39(m, 2H), 7.13-7.18(m, 1H), 7.03-7.08(m, 4H), 6.54-6.61(m, 1H), 6.57(d, J=14.8Hz, 1H), 5.69(d, J=8.8Hz, 1H), 5.46(s, 2H), 5.22(brs, 2H), 4.71-4.82(m, 1H), 4.07-4.22(m, 2H), 3.19-3.24(m, 1H), 2.80-2.91(m, 1H), 2.10-2.31(m, 2H), 1.99-2.07(m, 2H)。m/z=432[M+1]<sup>+</sup>。

[0623] 实施例 25

[0624] 1-(1-丙烯酰吡咯-3-基)-5-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[0625]



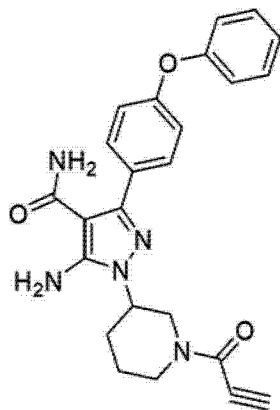
[0626] 实施例 25 的合成通过使用叔丁基 3-(对甲苯磺酰氧基)吡咯-1-羧酸酯,类似于实施例 18 中所述的步骤来完成。

[0627]  $^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.42-7.50 (m, 2H), 7.31-7.41 (m, 2H), 7.10-7.19 (m, 1H), 7.02-7.09 (m, 4H), 6.38-6.48 (m, 2H), 5.64-5.70 (m, 1H), 5.50-5.60 (m, 2H), 5.26 (brs, 2H), 4.60-4.76 (m, 1H), 3.90-4.08 (m, 2H), 3.60-3.71 (m, 1H), 2.68-2.76 (m, 1H), 2.48-2.54 (m, 1H), 2.29-2.42 (m, 1H)。  $m/z=418[\text{M}+1]^+$ 。

[0628] 实施例 26

[0629] 5-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1-(1-丙烯酰哌啶-3-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[0630]

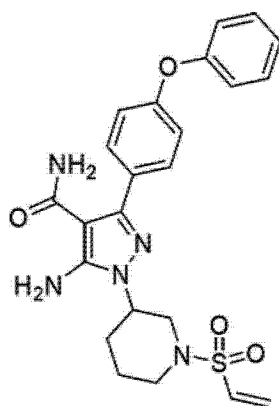


[0631] 实施例 26 的合成通过使用乙炔酰氯,类似于实施例 18 中所述的步骤来完成。  $m/z=430[\text{M}+1]^+$ 。

[0632] 实施例 27

[0633] 5-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1-(1-(乙烯磺酰)哌啶-3-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[0634]

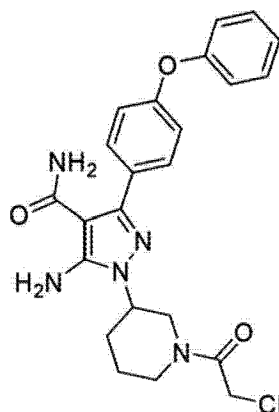


[0635] 实施例 27 的合成通过使用乙烯磺酰氯,类似于实施例 18 中所述的步骤来完成。 $m/z=468[M+1]^+$ 。

[0636] 实施例 28

[0637] 5-氨基-1-(1-(2-氯乙酰)哌啶-3-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[0638]

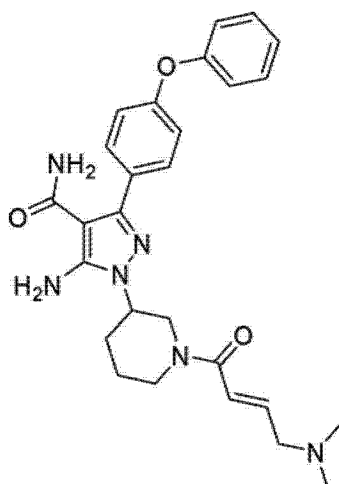


[0639] 实施例 28 的合成通过使用 2-氯乙酰氯,类似于实施例 18 中所述的步骤来完成。 $m/z=454[M+1]^+$ 。

[0640] 实施例 29

[0641] (E)-5-氨基-1-(1-(4-(二甲基氨基)-2-烯酰)哌啶-3-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[0642]

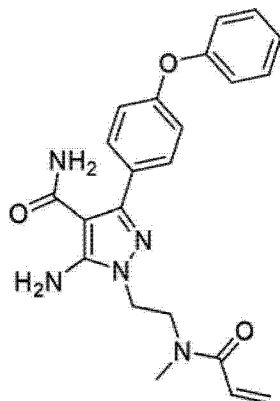


[0643] 实施例 29 的合成通过使用 (E)-4-(二甲基乙基氨基)-2- 乙烯酰氯, 类似于实施例 18 中所述的步骤来完成。m/z=489[M+1]<sup>+</sup>。

[0644] 实施例 30

[0645] 5-氨基-1-(2-(N-甲基丙烯酰胺)乙基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[0646]

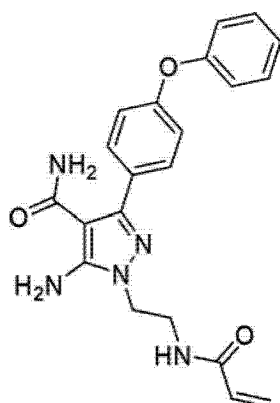


[0647] 实施例 30 的合成通过使用叔丁基 2-氯乙烷(甲基)羧酸酯, 类似于实施例 18 中所述的步骤来完成。m/z=406[M+1]<sup>+</sup>。

[0648] 实施例 31

[0649] 1-(2-丙烯酰胺乙基)-5-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[0650]

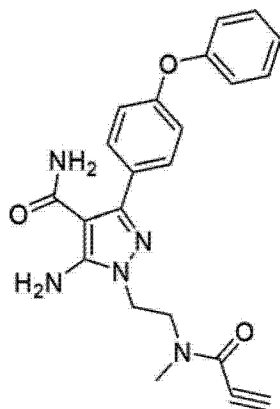


[0651] 实施例 31 的合成通过使用叔丁基 2-氯乙烷羧酸酯, 类似于实施例 18 中所述的步骤来完成。m/z=392[M+1]<sup>+</sup>。

[0652] 实施例 32

[0653] 5-氨基-1-(2-(N-甲基乙炔酰胺)乙基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[0654]

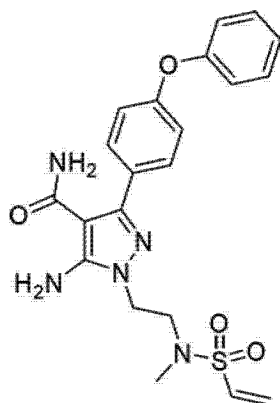


[0655] 实施例 32 的合成通过使用叔丁基 2-氯乙烷(甲基)羧酸酯和乙炔酰氯,类似于实施例 18 中所述的步骤来完成。m/z=404[M+1]<sup>+</sup>。

[0656] 实施例 33

[0657] 5-氨基-1-(2-(N-甲基乙烯磺酰胺)乙基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[0658]

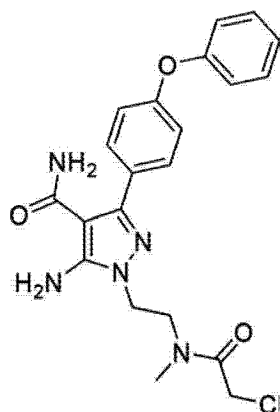


[0659] 实施例 33 的合成通过使用叔丁基 2-氯乙烷(甲基)羧酸酯和乙烯磺酰氯,类似于实施例 18 中所述的步骤来完成。m/z=442[M+1]<sup>+</sup>。

[0660] 实施例 34

[0661] 5-氨基-1-(2-(2-氯-N-甲基乙酰胺)乙基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[0662]



[0663] 实施例 34 的合成通过使用叔丁基 2-氯乙烷(甲基)羧酸酯和 2-氯乙酰氯,类似于

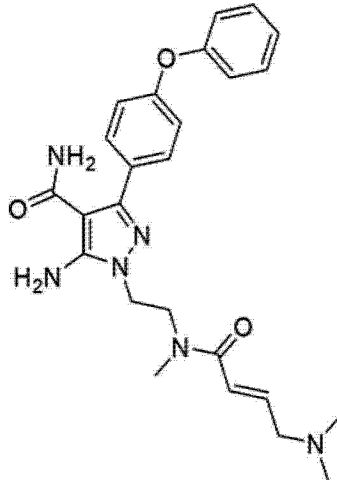


于实施例 18 中所述的步骤来完成。m/z=428[M+1]<sup>+</sup>。

[0664] 实施例 35

[0665] (E)-5-氨基-1-(2-(4-(二甲基乙胺)-N-甲基-2-烯基氨基)乙基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[0666]

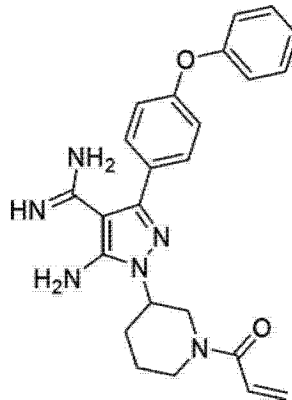


[0667] 实施例 35 的合成通过使用叔丁基 2-氯乙烷(甲基)羧酸酯和(E)-4-(二甲基乙基氨基)-2-乙烯基酰氯,类似于实施例 18 中所述的步骤来完成。m/z=463[M+1]<sup>+</sup>。

[0668] 实施例 36

[0669] 1-(1-乙烯酰哌啶-3-基)-5-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑-4-甲脒

[0670]

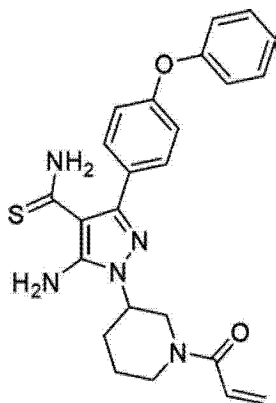


[0671] 实施例 36 的合成通过使用类似于实施例 18 中所述的步骤来完成。m/z=431[M+1]<sup>+</sup>。

[0672] 实施例 37

[0673] 1-(1-乙烯酰哌啶-3-基)-5-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑-4-硫代酰胺

[0674]

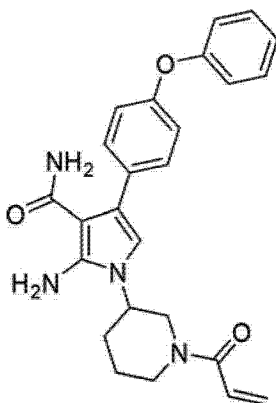


[0675] 实施例 37 的合成通过使用 DEDPO 类似于实施例 18 中所述的步骤来完成。m/z=448[M+1]<sup>+</sup>。

[0676] 实施例 38

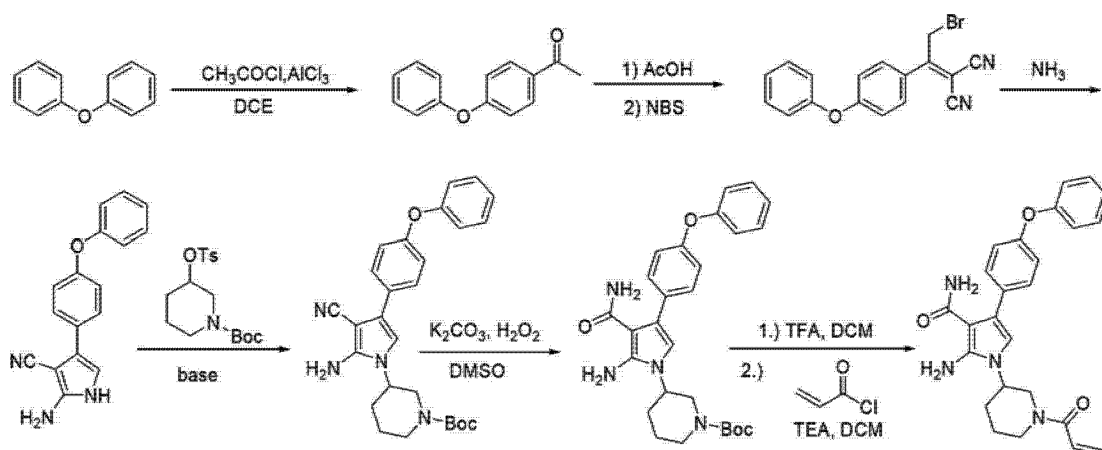
[0677] 1-(1- 乙烯酰哌啶 -3- 基)-2- 氨基 -4-(4- 苯氧基苯基)-1H- 吡咯 -3- 甲酰胺

[0678]



[0679] 流程 5

[0680]

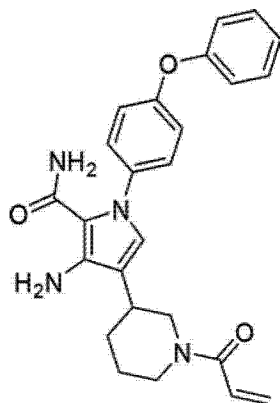


[0681] 实施例 38 的合成依据流程 4 来完成。m/z=431[M+1]<sup>+</sup>。

[0682] 实施例 39

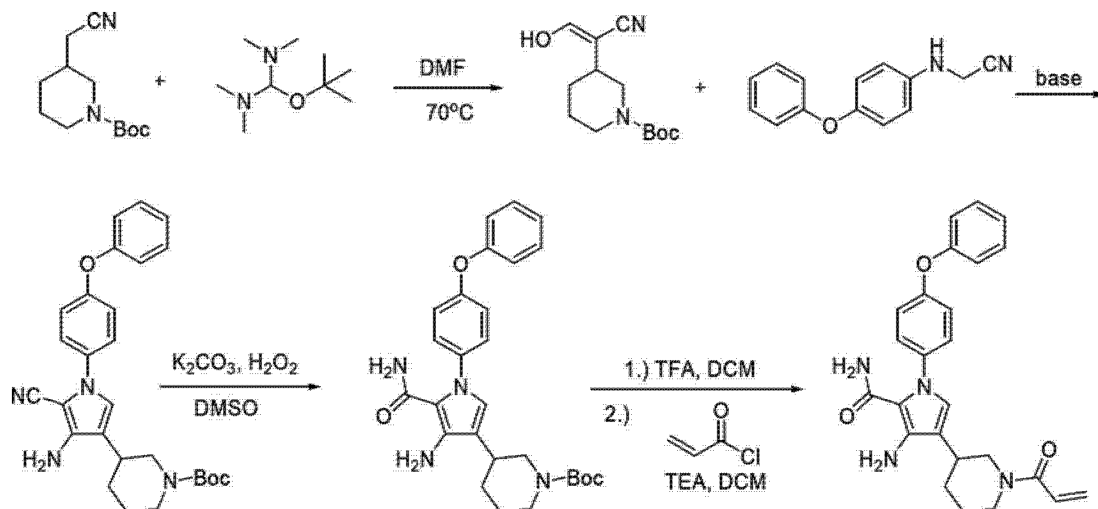
[0683] 4-(1- 乙烯酰哌啶 -3- 基)-3- 氨基 -1-(4- 苯氧基苯基)-1H- 吡咯 -2- 甲酰胺

[0684]



[0685] 流程 6

[0686]

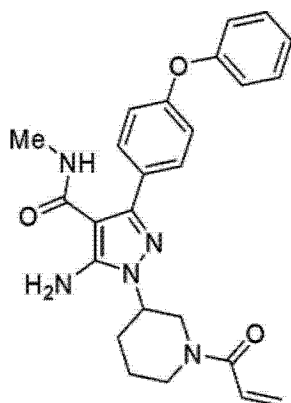


[0687] 实施例 39 的合成依据流程 5 来完成。m/z=431[M+1]<sup>+</sup>。

[0688] 实施例 40

[0689] 1-(1-乙烯酰哌啶-3-基)-5-氨基-N-甲基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[0690]



[0691] 实施例 40 的合成通过使用类似于实施例 18 中所述的步骤来完成。m/z=446[M+1]<sup>+</sup>。

[0692] 生物活性实验

[0693] 化合物的生物学活性

[0694] 对 BTK 的体外抑制活性 ( $IC_{50}$  值的测定)

[0695] 本专利中化合物对 BTK 的半抑制浓度 ( $IC_{50}$  值) 在酶学水平和细胞学水平都进行了测定: 在酶活反应中测定其对 BTK 激酶活性的抑制能力, 同时在细胞学功能分析中测定了化合物对细胞中 BCR 诱导的钙流的抑制作用。

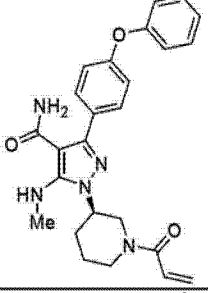
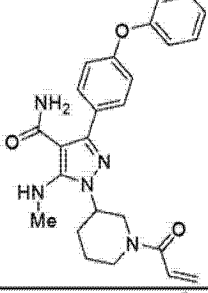
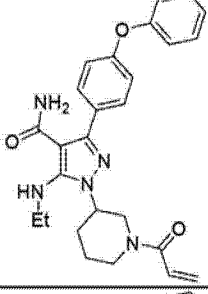
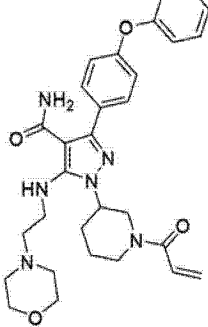
[0696] 采取匀相时间分辨荧光 (HTRF) 方法建立了 BTK 的激酶活性检测平台, 进行化合物活性的测定。将化合物从 1mM 开始用 100%DMSO 进行 3 倍的梯度稀释 (共 11 个浓度), 每个浓度取 4  $\mu$ L 加入到 96  $\mu$ L 的反应缓冲液中 (50mM HEPES, pH7.4, 10mM  $MgCl_2$ , 1mM EGTA, 0.01%Tween-20, 0.005%BAS, 2mMDTT), 取 2.5  $\mu$ L 加入到 384 孔板 (OptiPlate-384, 购买于 PerkinElmer), 然后加入 5  $\mu$ L 的 BTK 激酶 (购买于 Millipore), 离心混匀, 再加入 2.5  $\mu$ L 的 ATP (终浓度为  $K_m$  值) 与 TK peptide (HTRF<sup>®</sup> KinEASE<sup>™</sup>-TK, 购买于 Cisbio) 混合物启动反应 (总反应体积为 10  $\mu$ L)。将 384 孔板放于孵育箱中 23 $^{\circ}$ C 反应 120 分钟, 然后加入 5  $\mu$ L 的 Eu3+cryptate-labeled anti-phosphotyrosine antibody (购买于 Cisbio), 5  $\mu$ L 的 Streptavidin-XL-665 (HTRF<sup>®</sup> KinEASE<sup>™</sup>-TK, 购买于 Cisbio) 停止反应。在孵育箱中孵育 1 小时后, 在 Envision (购买于 PerkinElmer) 上读取荧光值 (320nm 激发, 检测 665nm 与 615nm 的发射光, 二者比值为酶活性)。每个化合物化合物分别在 11 个浓度下测定酶的活性, 数据使用 GraFit6.0 软件 (Erithacus Software) 计算得到该化合物的  $IC_{50}$  值。

[0697] 钙流试验使用 Fluo-4Direct<sup>™</sup> Calcium Assay Kits (购买于 Invitrogen) 检测试剂盒, 测定化合物对细胞内钙库释放的抑制能力。按照检测试剂盒的说明在 FlexStation III (购买于 Molecular Devices) 上进行操作, 具体操作步骤如下。Ramos 细胞用 RPMI-1640 (购买于 Invitrogen) 加 10% 胎牛血清 (购买于 Hyclone) 培养, 离心冲洗后用低血清培养基重新铺到 96 孔板 (购买于 Corning) 中 ( $1 \times 10^5$  细胞 / 45  $\mu$ L / 孔), 然后加入 45  $\mu$ L 的荧光染料 (购买于 Invitrogen) 37 $^{\circ}$ C 孵育 1 小时。待检测化合物用 DMSO 进行 3 倍的梯度稀释, 然后用低血清培养基稀释 100 倍, 取 10  $\mu$ L 加入到铺好细胞的 96 孔板 (购买于 Corning) 中 (DMSO 的终浓度为 0.1%), 将 96 孔板 (购买于 Corning) 放置在孵箱中 (37 $^{\circ}$ C, 5%CO<sub>2</sub>) 孵育 30 分钟。化合物处理过的细胞加 goat anti-human IgM antibody (10  $\mu$ g/ml; 购买于 SouthernBiotech) 刺激后在 FlexStation III 上读取荧光值 (494nm 激发, 516nm 检测 90 秒)。每个化合物的数据使用 GraphPad Prism5 (GraphPad Software) 拟合处理, 计算得到相应的  $IC_{50}$  值。

[0698] 所选的部分化合物的生物学数据

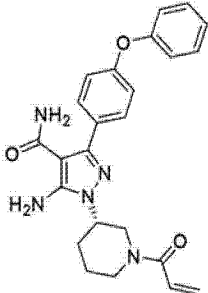
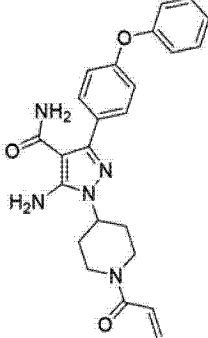
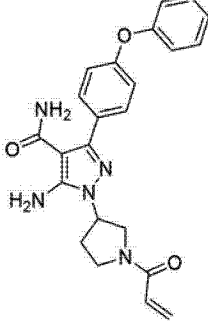
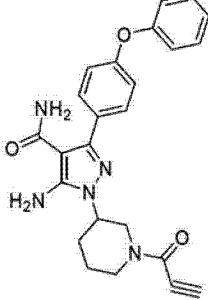
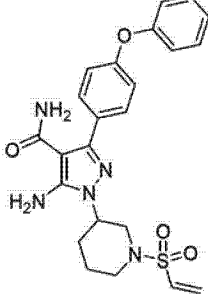
[0699] 根据本文所述的生物学方法对上述制备的所选化合物进行分析。其结果显示于下表:

[0700]

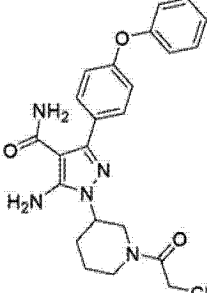
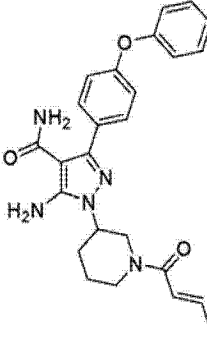
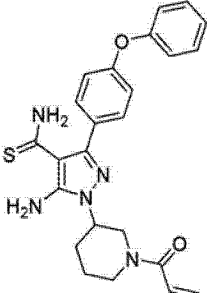
化合物编号	化合物结构	Btk IC <sub>50</sub> (nM)	Ramos 细胞钙流量 IC <sub>50</sub> (nM)
1		<100	<100
2		<100	<100
6		<100	<100
13		<100	<100



[0702]

23		<100	<100
24		<100	<100
25		<100	<100
26		<100	<100
27		<100	<100

[0703]

28		<100	<100
29		<100	<100
37		<100	<100