202120488

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本　(11)公開編號：TW 202120488 A

(43)公開日： 中華民國 110 (2021) 年 06 月 01 日

(21)申請案號：109138897　(22)申請日： 中華民國 109 (2020) 年 11 月 06 日

(51)Int. Cl.：　*C07D401/04 (2006.01)*　*C07D401/14 (2006.01)*
C07D487/04 (2006.01)　*C07D491/10 (2006.01)*
A61K31/506 (2006.01)　*A61K31/519 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2019/11/08　中國大陸　CN201911089365.5

(71)申請人：大陸商南京聖和藥業股份有限公司 (中國大陸) NANJING SANHOME PHARMACEUTICAL CO., LTD.　(CN)
中國大陸

(72)發明人：趙立文 ZHAO, LIWEN (CN)；王小偉 WANG, XIAOWEI (CN)；全旭 QUAN, XU (CN)；楊支帥 YANG, ZHISHUAI (CN)；王亞洲 WANG, YAZHOU (CN)；許濤 XU, TAO (CN)；王明逍 WANG, MINGXIAO (CN)；梁程 LIANG, CHENG (CN)；郭靖 GUO, JING (CN)；唐智超 TANG, ZHICHAO (CN)；王春萌 WANG, CHUNMENG (CN)；雒海洲 LUO, HAIZHOU (CN)；李雪 LI, XUE (CN)；徐政 XU, ZHENG (CN)；孫天文 SUN, TIANWEN (CN)

(74)代理人：賴安國；王立成；余宗學

申請實體審查：無　申請專利範圍項數：10 項　圖式數：0　共 85 頁

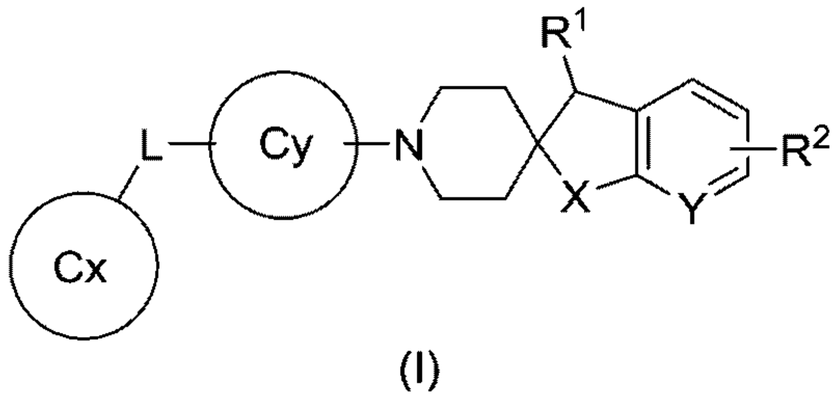
(54)名稱

作為 SHP2 抑制劑的化合物及其應用

(57)摘要

本發明屬於醫藥化學領域，關於一類作爲 SHP2 抑制劑的化合物及其應用，具體地，本發明提供式(I)所示的化合物或其異構體、藥學上可接受的鹽、溶劑化物、結晶或前藥，它們的製備方法以及含有這些化合物的藥物組合物和這些化合物或組合物用於治療 SHP2 介導的疾病的用途。

特徵化學式：



(I)

202120488

【發明摘要】

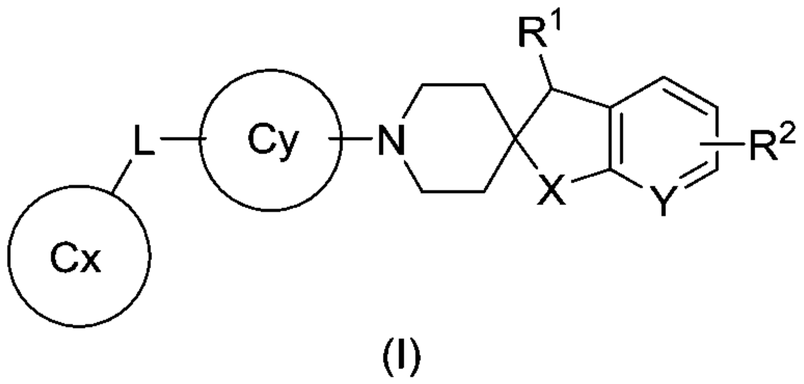
【中文發明名稱】　作爲SHP2抑制劑的化合物及其應用

【中文】本發明屬於醫藥化學領域，關於一類作爲SHP2抑制劑的化合物及其應用，具體地，本發明提供式(I)所示的化合物或其異構體、藥學上可接受的鹽、溶劑化物、結晶或前藥，它們的製備方法以及含有這些化合物的藥物組合物和這些化合物或組合物用於治療SHP2介導的疾病的用途。

【指定代表圖】　無

【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】



(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】　作爲SHP2抑制劑的化合物及其應用

【技術領域】

【0001】 本發明屬於醫藥化學領域，具體關於作爲SHP2抑制劑的化合物或其異構體、藥學上可接受的鹽、溶劑化物、結晶或前藥，它們的製備方法以及含有這些化合物的藥物組合物和這些化合物或組合物用於治療SHP2介導的疾病的用途。

【先前技術】

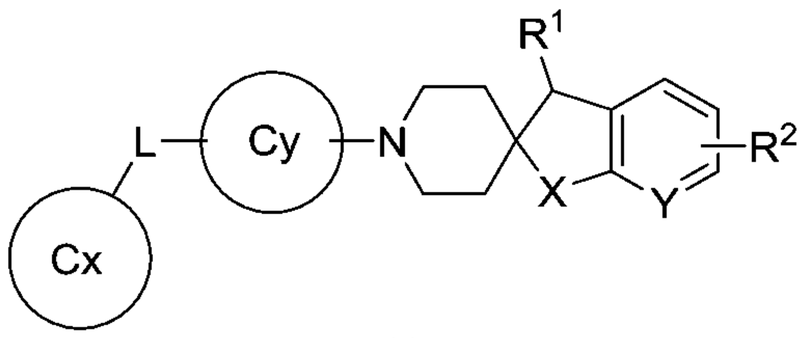
【0002】 SHP2磷酸酶是PTPN11基因編碼的非受體PTP(protein tyrosine phosphatase)。其中包括了兩個N端的SRC(肉瘤基因)同源結構域(SH2)、一個PTP結構域和一個C端尾巴。X衍射結果表明SHP2透過N端的SH2與PTP結構域相互作用並阻斷了ATP進入催化位點，該激酶處於一個自抑制的構型。一些可結合於SH2結構域的小胜肽或蛋白，可以活化該酶的磷酸化，促使癌症的發展。在細胞中，SHP2的功能與細胞質中下游的受體酪氨酸激酶有關，包括RAS-ERK，PI3K-AKT，JAK-STAT。首先，SHP2可結合於RAS並使RAS去磷酸化，從而增加效應蛋白RAF的作用而活化RAS/ERK/MAPK促進增殖的信號通路。其次，SHP2參與PD-1/PD-L1信號通路，並促進免疫逃逸。PD-1/SHP2/STAT1/T-bet信號軸介導了PD-1對Th1細胞的免疫抑制作用。因此，抑制PD-1或SHP2可以恢復Th1的免疫作用和T細胞的活化，解除腫瘤微環境中的免疫抑制。

【0003】 SHP2與多種疾病的發生相關，如努南症候群(Noonan syndrome)、乳腺癌、黑色素瘤、胃癌、食道癌、肺癌、結腸癌、頭癌、成神經細胞瘤、頭頸的鱗狀細胞癌、間變性大細胞淋巴瘤和成膠質細胞瘤等。

【0004】 針對其催化位點的抑制劑一般選擇性和成藥性都較差，近年來，研究者發現透過異位位點抑制SHP2的活性可以提高活性和選擇性，藥物研究也取得了一些進展。不過，仍然需要開發更優異的SHP2抑制劑，以便獲得活性優、藥物代謝性質更好的藥物，從而用於治療SHP2介導的相關疾病。

【發明內容】

【0005】 本發明的一個目的是提供通式(I)所示的一類具有SHP2抑制活性的化合物或其異構體、藥學上可接受的鹽、溶劑化物、結晶或前藥，



(I)

其中，

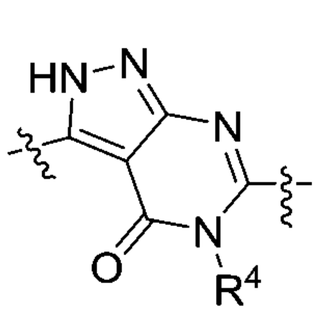
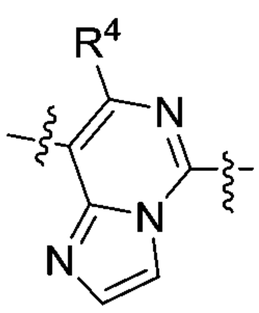
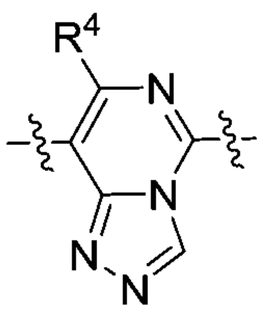
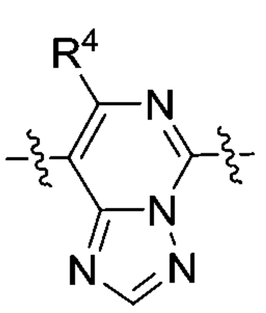
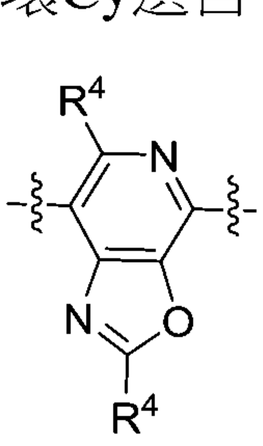
L 不存在或選自-NH-、-S-和-O-；

X 選自 CH_2、NH、O 和 S；

Y 選自 CH 和 N；

R^1、R^2 各自獨立地選自氫、鹵素、羥基、烷基、鹵代烷基、羥基烷基、烷氧基、鹵代烷氧基、羥基烷氧基、硝基、羧基、氰基、氨基、單烷基氨基、烷基醯基氨基、烷基醯基、氨基醯基、烷基氨基醯基、雙烷基氨基和環烷基；

環 Cx 選自芳基、雜芳基、環烷基和雜環基，所述芳基、雜芳基、環烷基和雜環基任選被一個或多個 R^3 取代，其中 R^3 選自鹵素、羥基、烷基、鹵代烷基、羥基烷基、烷氧基、鹵代烷氧基、羥基烷氧基、硝基、羧基、氰基、氨基、單烷基氨基、烷基醯基氨基、烷基醯基、烷基磺醯基、氨基醯基、烷基氨基醯基、雙烷基氨基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、取代雜環基、環烷基氨基、環烷基醯基、雜環基醯基、取代雜環基醯基、環烷基氨基醯基、環烷基醯基氨基、烷基磺醯基、烷基氨基磺醯基、烷基磺醯胺基、環烷基磺醯胺基、雙烷基磷醯基和氧代基團；和

環Cy選自 、  、  、  、  、 

其中R^4選自氫、鹵素、羥基、烷基、鹵代烷基、羥基烷基、烷氧基、鹵代烷氧基、羥基烷氧基、硝基、羧基、氰基、氨基、單烷基氨基、烷基醯基氨基、烷基醯基、氨基醯基、烷基氨基醯基、雙烷基氨基和環烷基。

【0006】 本發明的另一個目的是提供製備本發明的通式(I)的化合物或其異構體、藥學上可接受的鹽、溶劑化物、結晶或前藥的方法。

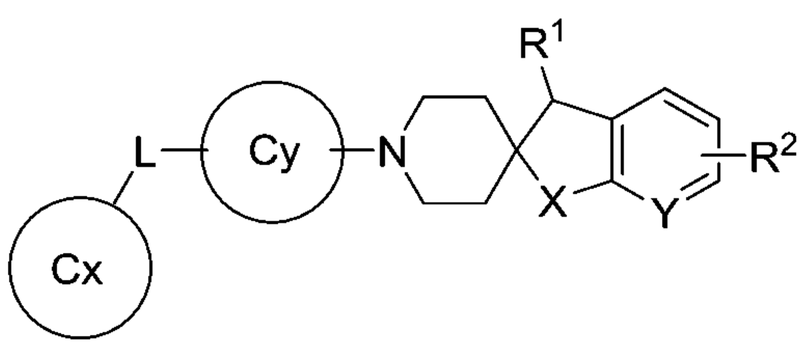
【0007】 本發明的再一個目的是提供包含本發明的通式(I)的化合物或其異構體、藥學上可接受的鹽、溶劑化物、結晶或前藥和可藥用載體的組合物，

以及包含本發明的通式(I)的化合物或其異構體、藥學上可接受的鹽、溶劑化物、結晶或前藥和另一種或多種藥物的組合物。

【0008】 本發明的又一個目的是提供本發明的通式(I)的化合物或其異構體、藥學上可接受的鹽、溶劑化物、結晶或前藥治療SHP2介導的疾病的方法，以及本發明的通式(I)的化合物或其異構體、藥學上可接受的鹽、溶劑化物、結晶或前藥在製備用於治療SHP2介導的疾病的藥物中的應用。

【0009】 針對上述發明目的，本發明提供以下技術方案：

第一方面，本發明提供通式(I)所示的化合物或其異構體、藥學上可接受的鹽、溶劑化物、結晶或前藥，



(I)

其中，

L 不存在或選自-NH-、-S-和-O-；

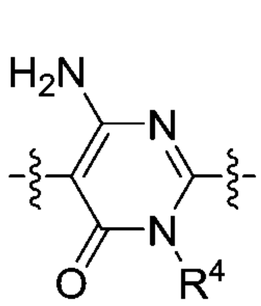
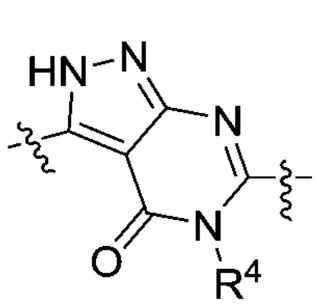
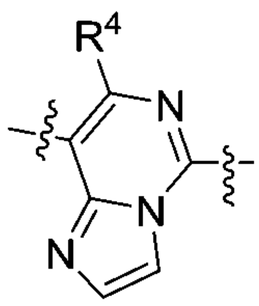
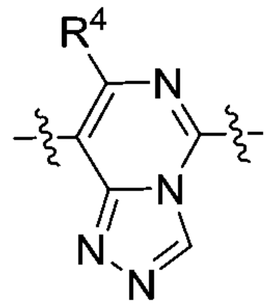
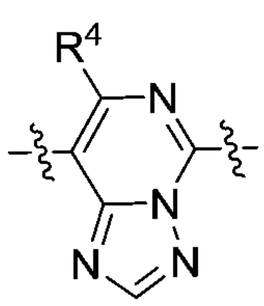
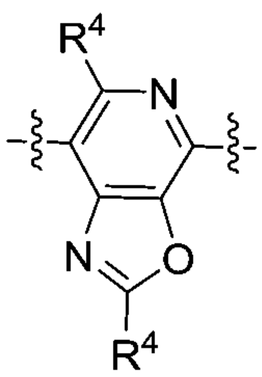
X 選自 CH_2、NH、O 和 S；

Y 選自 CH 和 N；

R^1、R^2 各自獨立地選自氫、鹵素、羥基、烷基、鹵代烷基、羥基烷基、烷氧基、鹵代烷氧基、羥基烷氧基、硝基、羧基、氰基、氨基、單烷基氨基、烷基醯基氨基、烷基醯基、氨基醯基、烷基氨基醯基、雙烷基氨基和環烷基；

環 Cx 選自芳基、雜芳基、環烷基和雜環基，所述芳基、雜芳基、環烷基和雜環基任選被一個或多個 R^3 取代，其中 R^3 選自鹵素、羥基、烷基、鹵代烷基、羥基烷基、烷氧基、鹵代烷氧基、羥基烷氧基、硝基、羧基、氰基、氨基、單

烷基氨基、烷基醯基氨基、烷基醯基、烷基磺醯基、氨基醯基、烷基氨基醯基、雙烷基氨基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、取代雜環基、環烷基氨基、環烷基醯基、雜環基醯基、取代雜環基醯基、環烷基氨基醯基、環烷基醯基氨基、烷基磺醯基、烷基氨基磺醯基、烷基磺醯胺基、環烷基磺醯胺基、雙烷基磷醯基和氧代基團；和

環Cy選自  、  、  、  、  、 

其中R^4選自氫、鹵素、羥基、烷基、鹵代烷基、羥基烷基、烷氧基、鹵代烷氧基、羥基烷氧基、硝基、羧基、氰基、氨基、單烷基氨基、烷基醯基氨基、烷基醯基、氨基醯基、烷基氨基醯基、雙烷基氨基和環烷基。

【0010】在一些較佳的實施例中，本發明的化合物爲通式(I)的化合物或其異構體、藥學上可接受的鹽、溶劑化物、結晶或前藥，其中：

Cx 選自 C_{6-12} 芳基、C_{5-12} 雜芳基、C_{3-6} 環烷基和 C_{3-6} 雜環基，所述芳基、雜芳基、環烷基和雜環基任選被一個或多個 R^3 取代，其中 R^3 選自鹵素、羥基、烷基、鹵代烷基、羥基烷基、烷氧基、鹵代烷氧基、羥基烷氧基、硝基、羧基、氰基、氨基、單烷基氨基、烷基醯基氨基、烷基醯基、氨基醯基、烷基氨基醯基、雙烷基氨基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、取代雜環基、環

烷基氨基、環烷基醯基、雜環基醯基、取代雜環基醯基、環烷基氨基醯基、環烷基醯基氨基、烷基磺醯基、烷基磺醯胺基、雙烷基磷醯基和氧代基團；

進一步較佳地，Cx 選自 C_{6-8} 芳基、C_{5-10} 雜芳基、C_{3-6} 環烷基和 C_{3-6} 雜環基，所述芳基、雜芳基、環烷基和雜環基任選被一個或多個 R^3 取代，其中 R^3 選自鹵素、羥基、烷基、鹵代烷基、羥基烷基、烷氧基、鹵代烷氧基、羥基烷氧基、硝基、羧基、氰基、氨基、單烷基氨基、烷基醯基氨基、烷基醯基、烷基磺醯基、氨基醯基、烷基氨基醯基、雙烷基氨基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、取代雜環基、環烷基氨基、環烷基醯基、雜環基醯基、取代雜環基醯基、環烷基氨基醯基、環烷基醯基氨基、烷基磺醯基、烷基氨基磺醯基、烷基磺醯胺基、環烷基磺醯胺基、雙烷基磷醯基和氧代基團；

更進一步較佳地，Cx 選自苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、異噁唑基、異噻唑基、吡唑並苯基、吡唑並吡啶基、噁唑並苯基、噁唑並吡啶基、二氫噁唑並苯基、二氫噁唑並吡啶基、咪唑並苯基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、異噁唑基、異噻唑基、噁二唑基、三唑基、吲哚基、異吲哚基、二氫苯並吡唑基、二氫苯並噁唑基、二氫苯並噻唑基、二氫苯並異噁唑基、二氫苯並異噻唑基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基、二氫喹啉基、二氫異喹啉基、四氫喹唑啉基、二氫喹唑啉基、二氫苯並噁嗪基、二氫苯並噻嗪基、苯並二噁烯基、苯並嗎啉基、苯並氧硫雜環己基、四氫吡咯並吡唑基、四氫呱啶並吡唑基、二氫呱啶並吡唑基、吡唑並二氫吡唑基、苯並吡唑基、苯並咪唑基、苯並呋喃基、苯並吡喃基、苯並噻吩基、苯並異噁唑基、苯並異噻唑基、喹啉基、異喹啉基、喹唑啉基、氮雜環丙烷基、氮雜環丁烷基、四氫吡咯基、二氫吡咯基，其任選被一個或多個 R^3 取代。

【0011】在一些較佳的實施例中，本發明的化合物爲通式(I)的化合物或其異構體、藥學上可接受的鹽、溶劑化物、結晶或前藥，其中：

R^3選自鹵素、羥基、烷基、鹵代烷基、羥基烷基、烷氧基、鹵代烷氧基、羥基烷氧基、硝基、羧基、氰基、氨基、單烷基氨基、烷基醯基氨基、烷基醯基、烷基磺醯基、氨基醯基、烷基氨基醯基、雙烷基氨基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、取代雜環基、環烷基氨基、環烷基醯基、雜環基醯基、取代雜環基醯基、環烷基氨基醯基、環烷基醯基氨基、烷基磺醯基、烷基氨基磺醯基、環烷基磺醯胺基、雙烷基磷醯基和氧代基團；

進一步較佳地，R^3選自鹵素、羥基、C_{1-6}烷基、鹵代C_{1-6}烷基、羥基C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、鹵代C_{1-6}烷氧基、羥基C_{1-6}烷氧基、硝基、羧基、氰基、氨基、單C_{1-6}烷基氨基、C_{1-6}烷基醯基氨基、C_{1-6}烷基醯基、C_{1-6}烷基磺醯基、氨基醯基、C_{1-6}烷基氨基醯基、雙C_{1-6}烷基氨基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、C_{3-8}環烷基、C_{3-8}雜環基、取代C_{3-8}雜環基、C_{3-8}環烷基氨基、C_{3-8}環烷基醯基、C_{3-8}雜環基醯基、取代C_{3-8}雜環基醯基、C_{3-8}環烷基氨基醯基、C_{3-8}環烷基醯基氨基、C_{1-6}烷基磺醯基、C_{1-6}烷基氨基磺醯基、C_{1-6}烷基磺醯胺基、C_{3-8}環烷基磺醯胺基、雙C_{1-6}烷基磷醯基和氧代基團；

更進一步較佳地，R^3選自鹵素、羥基、C_{1-3}烷基、鹵代C_{1-3}烷基、羥基C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、鹵代C_{1-3}烷氧基、羥基C_{1-3}烷氧基、硝基、羧基、氰基、氨基、單C_{1-3}烷基氨基、C_{1-3}烷基醯基氨基、C_{1-3}烷基醯基、氨基醯基、C_{1-3}烷基氨基醯基、雙C_{1-3}烷基氨基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{3-6}環烷基、C_{3-6}雜環基、取代C_{3-6}雜環基、C_{3-6}環烷基氨基、C_{3-6}環烷基醯基、C_{3-6}雜環基醯基、取代C_{3-6}雜環基醯基、C_{3-6}環烷基氨基醯基、C_{3-6}環烷基醯基氨基、C_{1-3}烷基磺醯

基、C_{1-3}烷基氨基磺醯基、C_{1-3}烷基磺醯胺基、C_{3-6}環烷基磺醯胺基、雙C_{1-3}烷基磷醯基和氧代基團；

再進一步較佳地，R^3選自氫、氟、氯、溴、碘、羥基、甲基、乙基、丙基、異丙基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、二氟甲基、三氟甲基、三氟乙基、羥甲基、羥乙基、羥丙基、2-羥基丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、三氟甲氧基、羥基甲氧基、羥基乙氧基、羥基丙氧基、硝基、羧基、氰基、氨基、甲氨基、二甲氨基、乙氨基、二乙氨基、甲基乙基氨基、甲基醯基氨基、乙基醯基氨基、乙烯基醯基氨基、甲基醯基、乙基醯基、乙烯基醯基、氨基醯基、甲基氨基醯基、乙基氨基醯基、乙烯基、乙炔基、C_{3-6}環烷基、取代C_{3-6}雜環基、C_{3-6}環烷基氨基、C_{3-6}環烷基醯基、C_{3-6}雜環基醯基、取代C_{3-6}雜環基醯基、C_{3-6}環烷基氨基醯基、C_{3-6}環烷基醯基氨基、C_{1-3}烷基磺醯基、C_{1-3}烷基氨基磺醯基、C_{1-3}烷基磺醯胺基、C_{3-6}環烷基磺醯胺基、雙C_{1-3}烷基磷醯基和氧代基團。

【0012】 在一些較佳的實施例中，本發明的化合物爲通式(I)的化合物或其異構體、藥學上可接受的鹽、溶劑化物、結晶或前藥，其中：

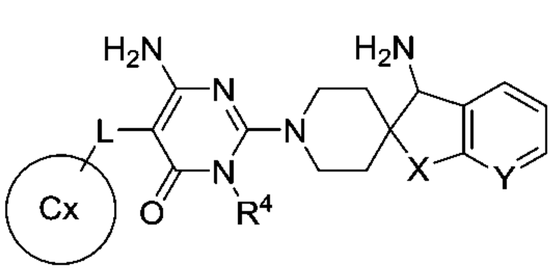
R^1、R^2各自獨立地選自氫、鹵素、羥基、C_{1-6}烷基、鹵代C_{1-6}烷基、羥基C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、鹵代C_{1-6}烷氧基、羥基C_{1-6}烷氧基、硝基、羧基、氰基、氨基、單C_{1-6}烷基氨基、C_{1-6}烷基醯基氨基、C_{1-6}烷基醯基、氨基醯基、C_{1-6}烷基氨基醯基、雙C_{1-6}烷基氨基和C_{3-12}環烷基；

進一步較佳地，R^1、R^2各自獨立地選自氫、鹵素、羥基、C_{1-3}烷基、鹵代C_{1-3}烷基、羥基C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、鹵代C_{1-3}烷氧基、羥基C_{1-3}烷氧基、硝基、羧基、氰基、氨基、單C_{1-3}烷基氨基、C_{1-3}烷基醯基氨基、C_{1-3}烷基醯基、氨基醯基、C_{1-3}烷基氨基醯基、雙C_{1-3}烷基氨基和C_{3-8}環烷基；

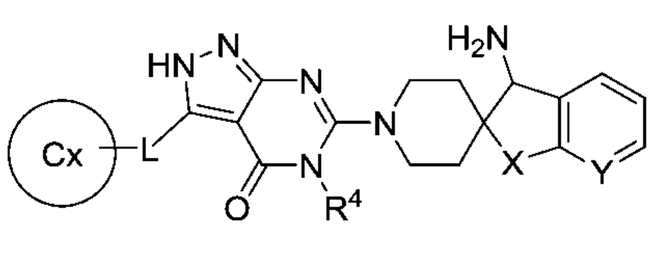
更進一步較佳地，R^1、R^2各自獨立地選自氫、鹵素、羥基、甲基、乙基、丙基、異丙基、鹵代C_{1-3}烷基、羥基C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、鹵代C_{1-3}烷氧基、羥基C_{1-3}烷氧基、硝基、羧基、氰基、氨基、單C_{1-3}烷基氨基、C_{1-3}烷基醯基氨基、C_{1-3}烷基醯基、氨基醯基、C_{1-3}烷基氨基醯基、雙C_{1-3}烷基氨基和C_{3-8}環烷基。

【0013】在一些較佳的實施例中，本發明的化合物爲通式(I)的化合物或其異構體、藥學上可接受的鹽、溶劑化物、結晶或前藥，其中R^4選自氫、鹵素、羥基、C_{1-6}烷基、鹵代C_{1-6}烷基、羥基C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、鹵代C_{1-6}烷氧基、羥基C_{1-6}烷氧基、硝基、羧基、氰基、氨基、單C_{1-6}烷基氨基、C_{1-6}烷基醯基氨基、C_{1-6}烷基醯基、氨基醯基、C_{1-6}烷基氨基醯基、雙C_{1-6}烷基氨基和C_{3-8}環烷基。

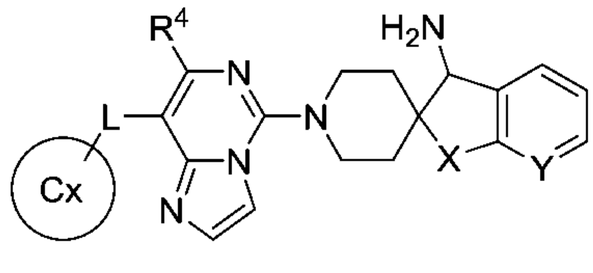
【0014】在一些較佳實施例中，本發明的化合物爲通式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)的化合物或其異構體、藥學上可接受的鹽、溶劑化物、結晶或前藥，



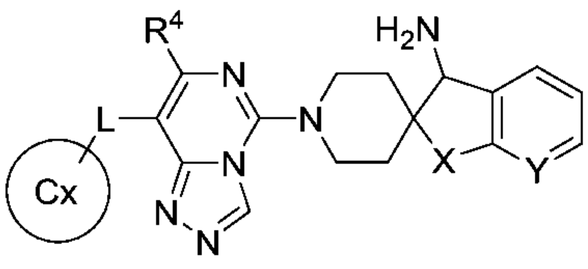
(Ia)，



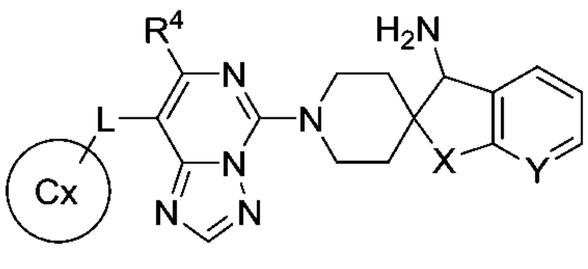
(Ib)，



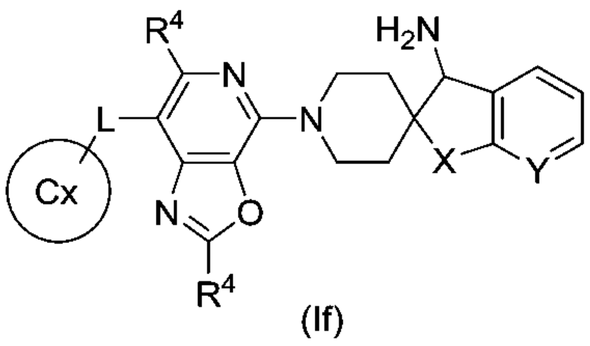
(Ic)，



(Id)，



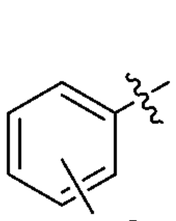
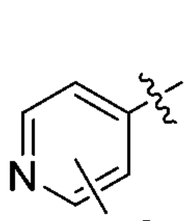
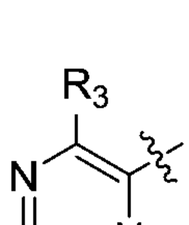
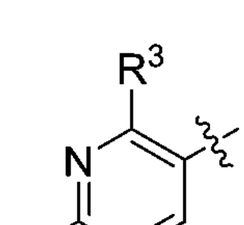
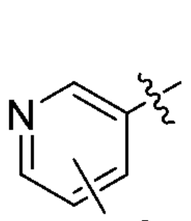
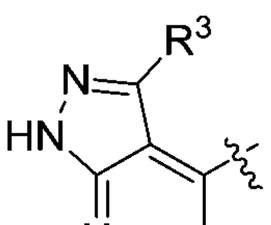
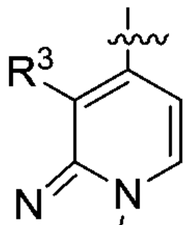
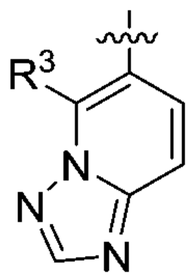
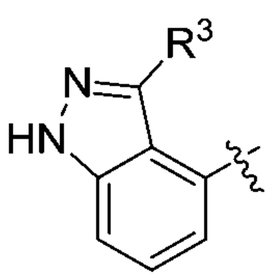
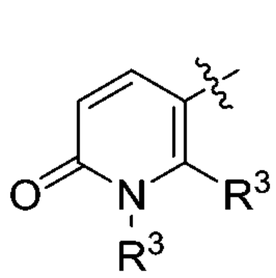
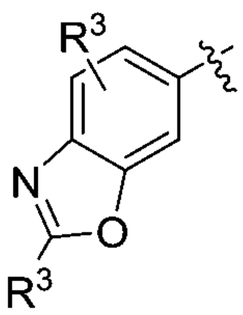
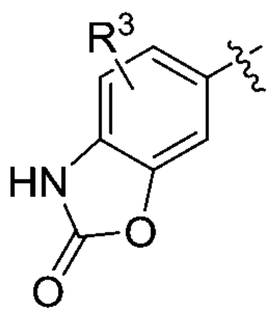
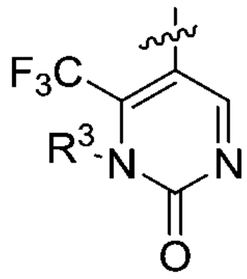
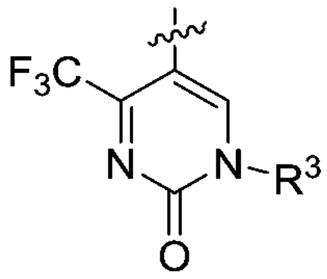
(Ie)，



(If)。

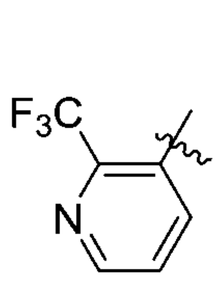
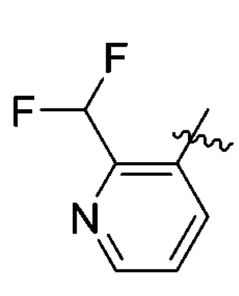
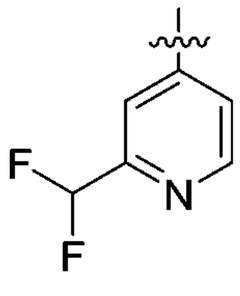
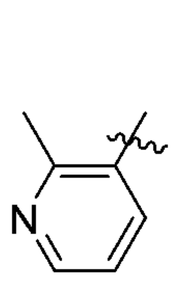
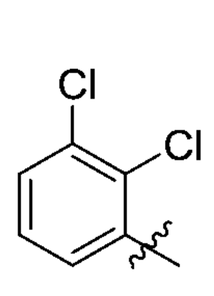
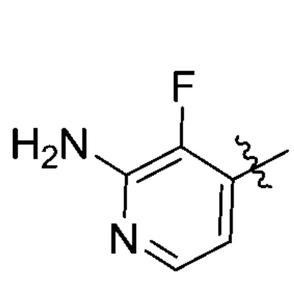
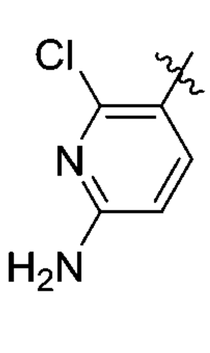
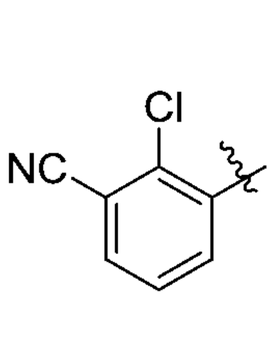
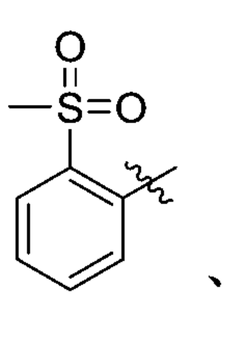
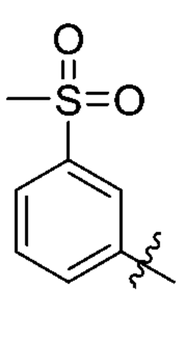
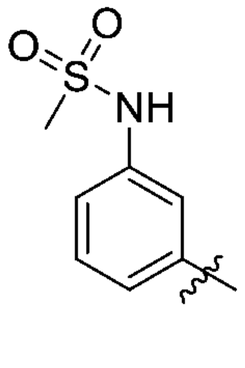
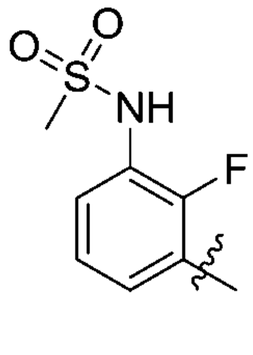
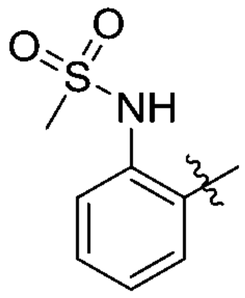
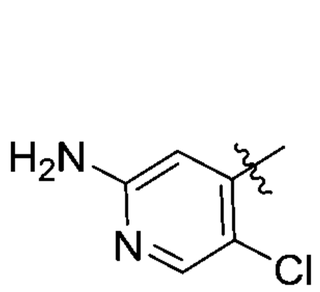
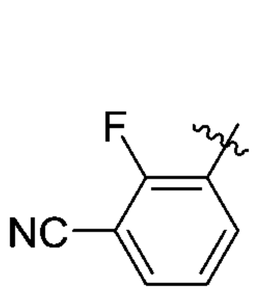
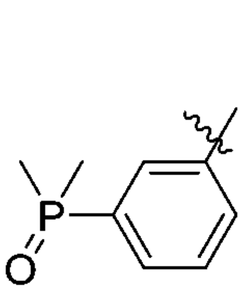
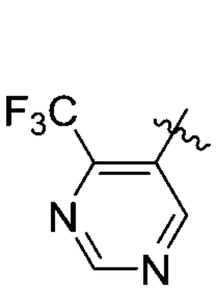
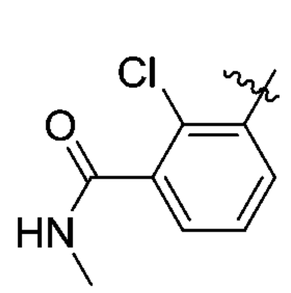
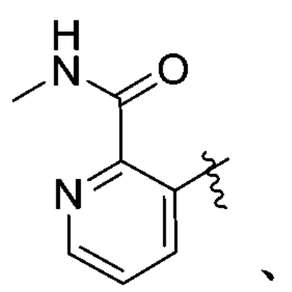
其中，Cx、L、R^4、X和Y具有以上通式(I)所述的定義。

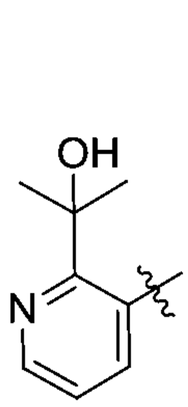
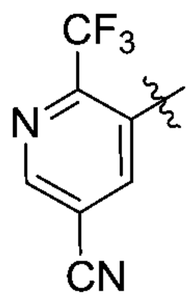
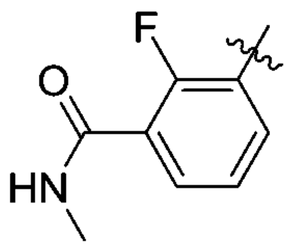
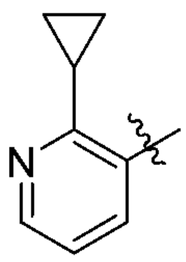
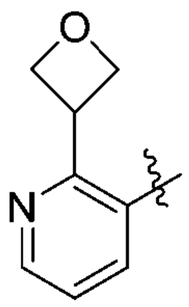
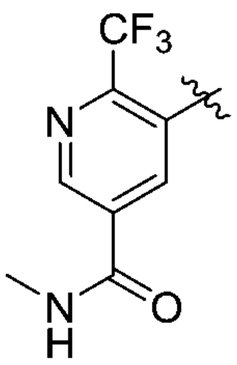
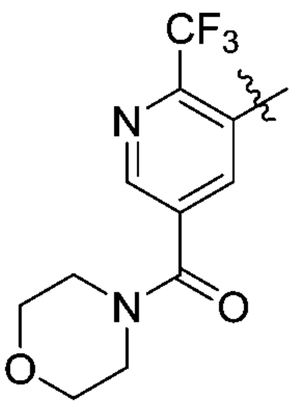
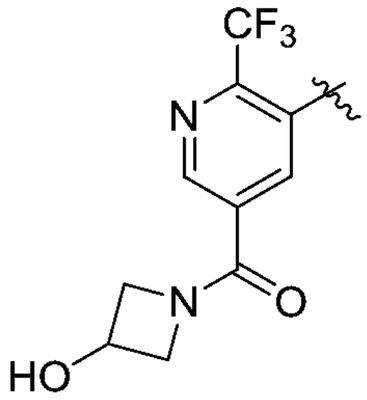
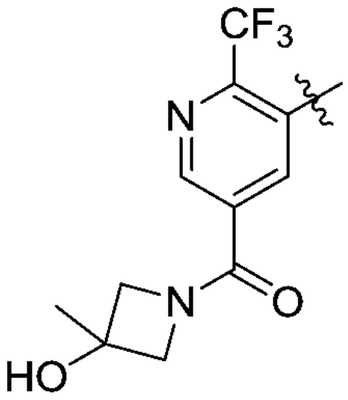
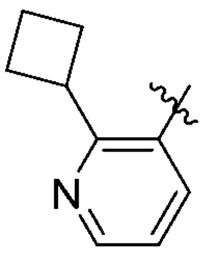
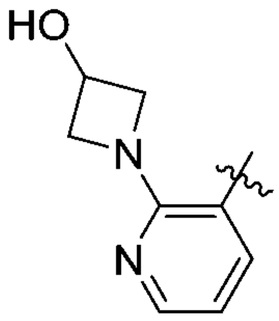
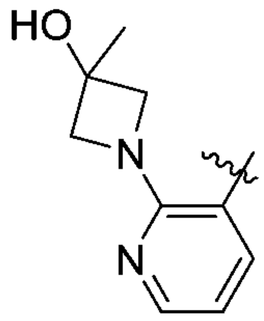
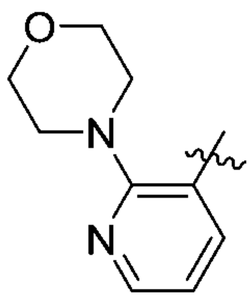
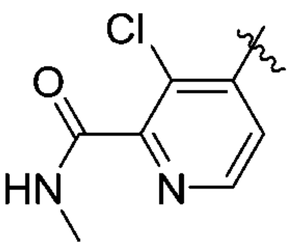
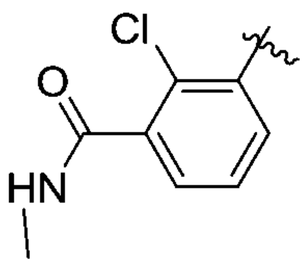
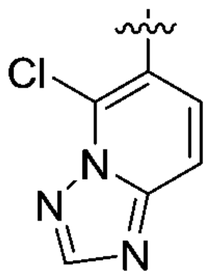
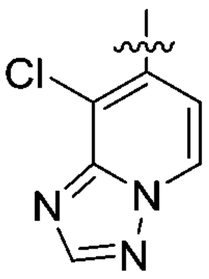
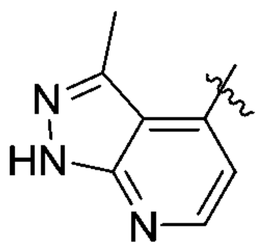
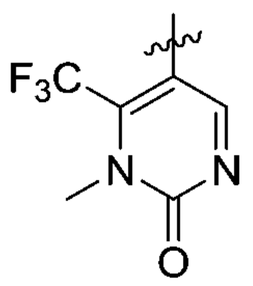
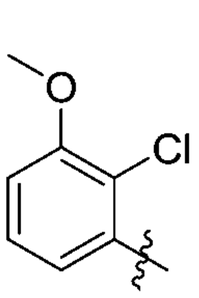
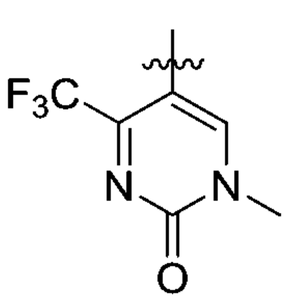
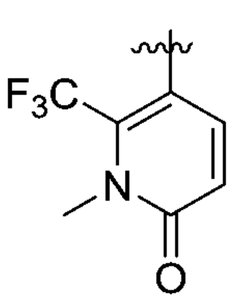
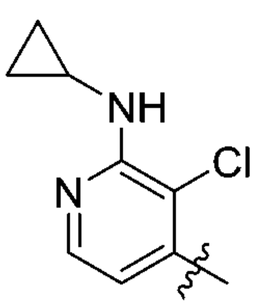
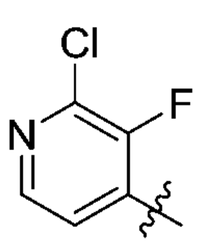
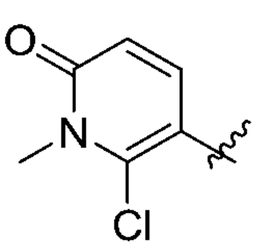
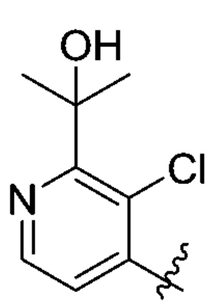
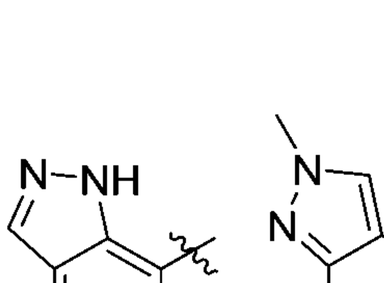
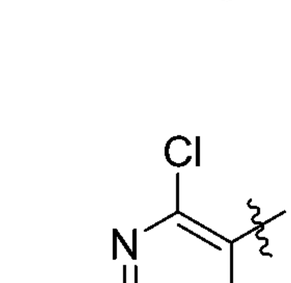
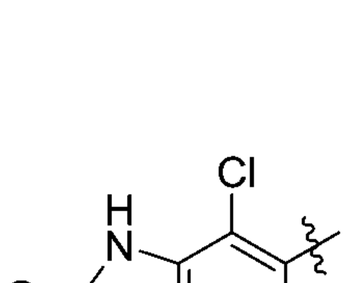
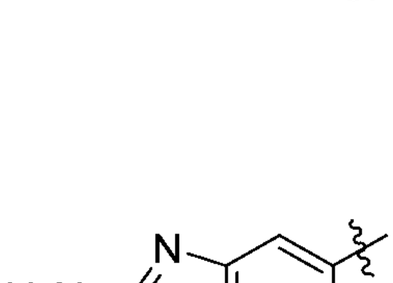
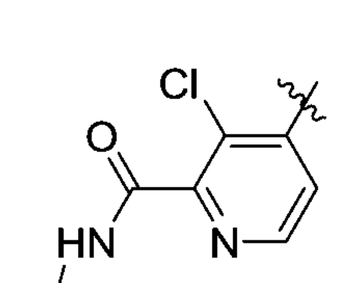
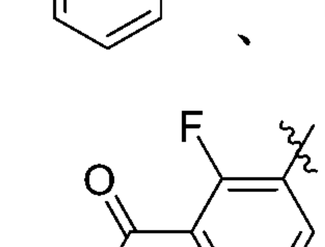
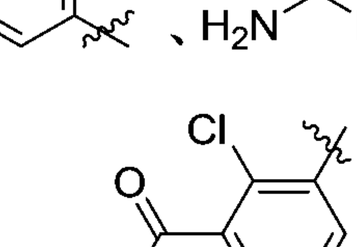
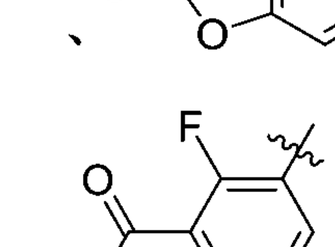
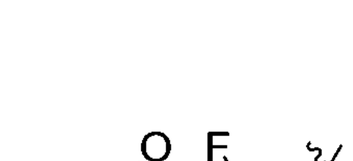
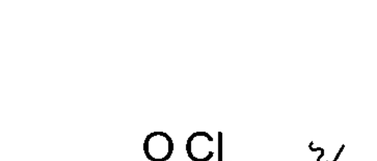
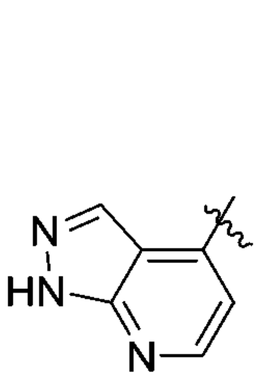
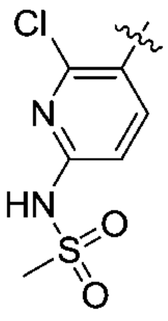
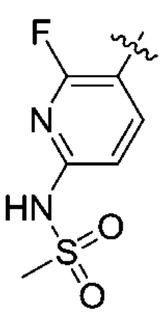
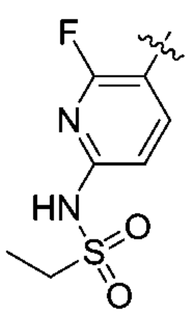
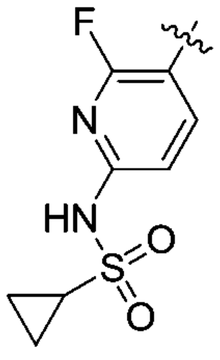
【0015】在一些較佳實施例中，本發明的化合物爲通式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)的化合物或其異構體、藥學上可接受的鹽、溶劑化物、結晶或前藥，其中：

Cx 選自  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  。

其中n爲1、2或3，R^3具有以上通式(I)所述的定義。

【0016】在一些實施例中，本發明的化合物爲(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)的化合物或其異構體、藥學上可接受的鹽、溶劑化物、結晶或前藥，其中：

Cx 選自  、  、  、  、  、  、 、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、


、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 

、 
、 
、 
。

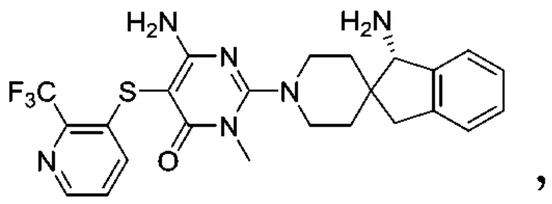
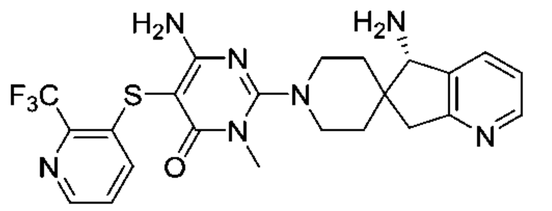
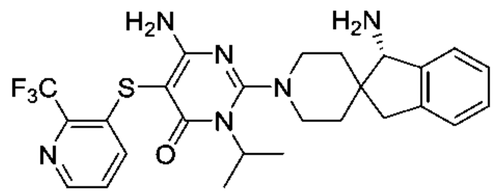
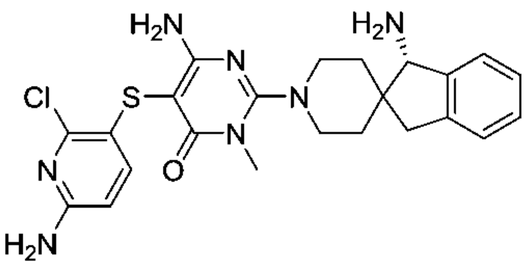
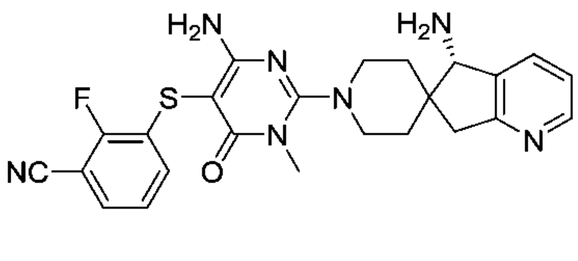
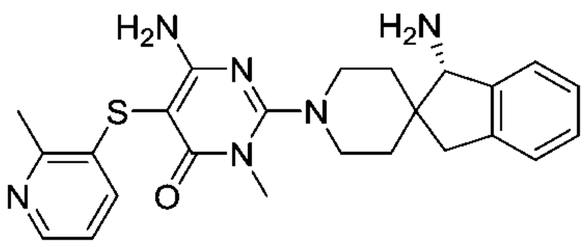
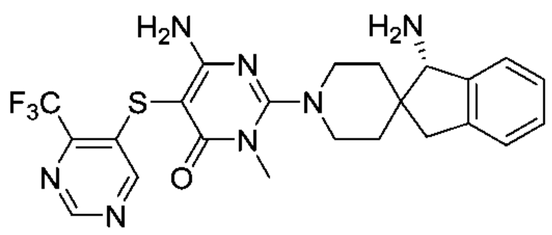
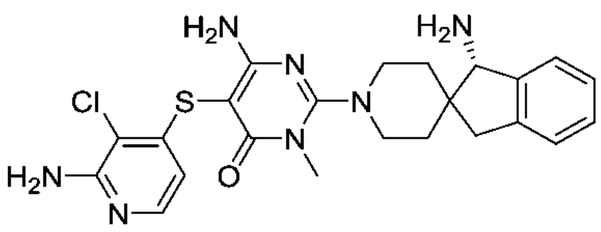
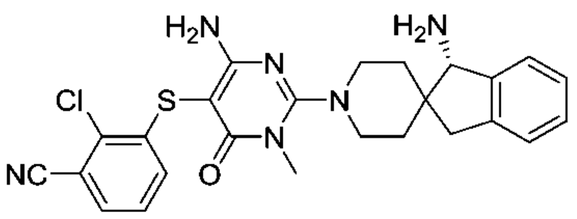
【0017】 在一些實施例中，本發明的化合物爲(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)的化合物或其異構體、藥學上可接受的鹽、溶劑化物、結晶或前藥，其中L爲不存在。

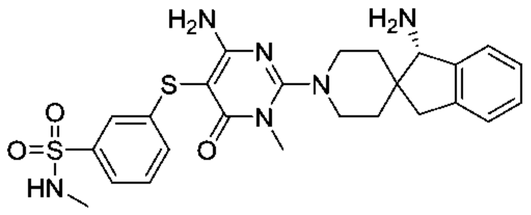
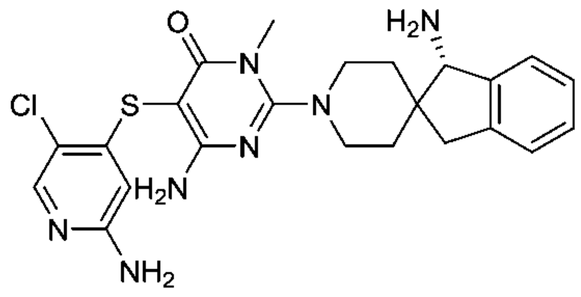
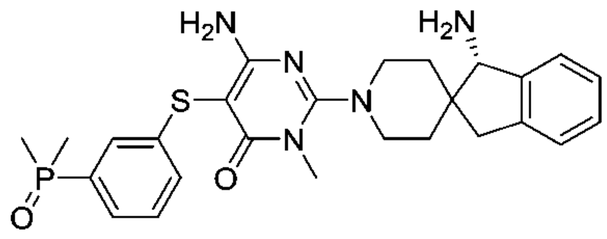
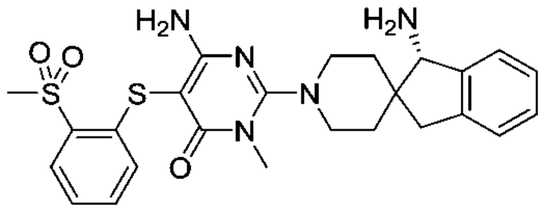
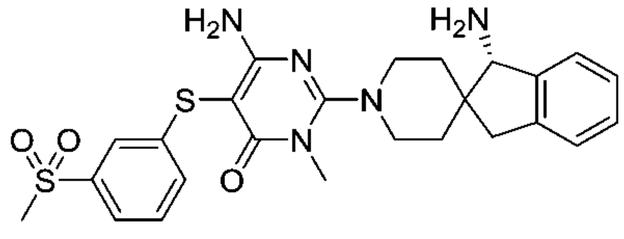
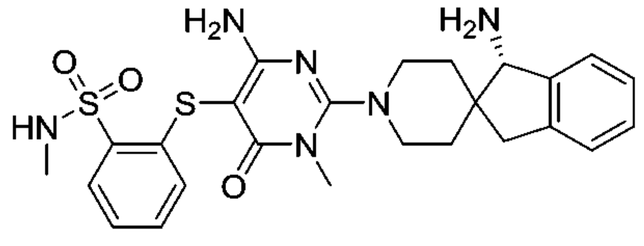
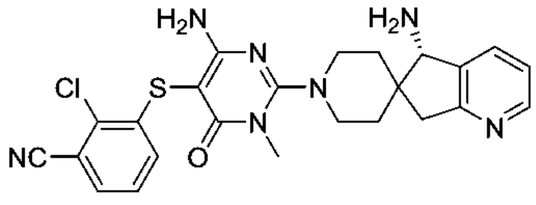
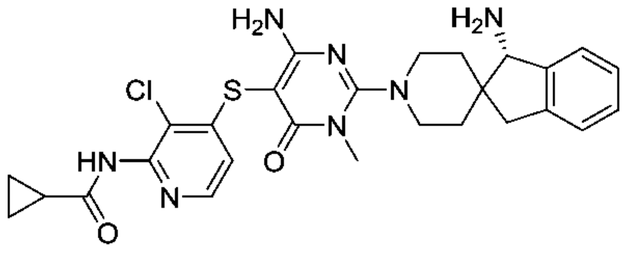
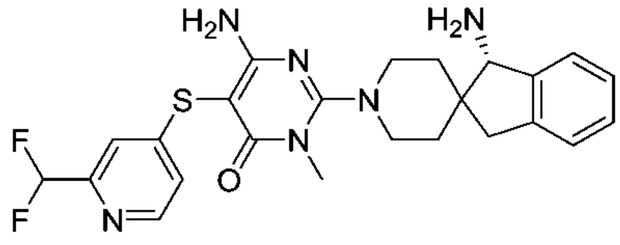
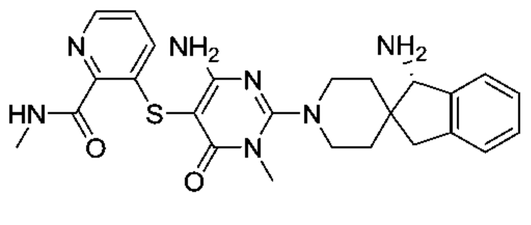
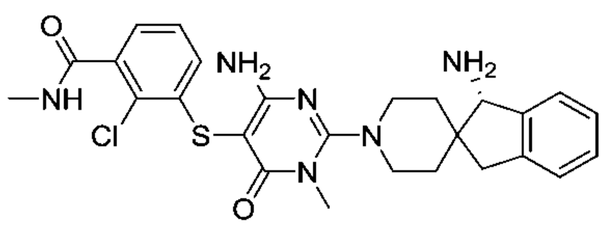
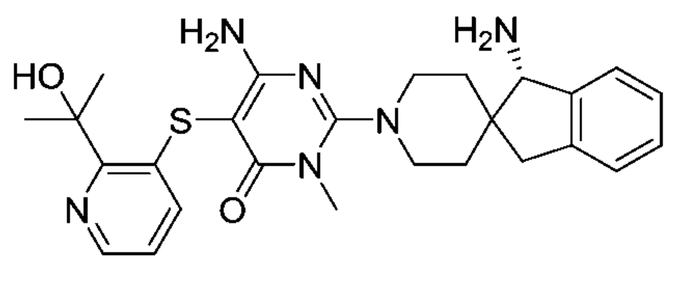
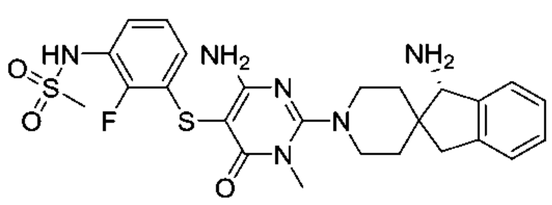
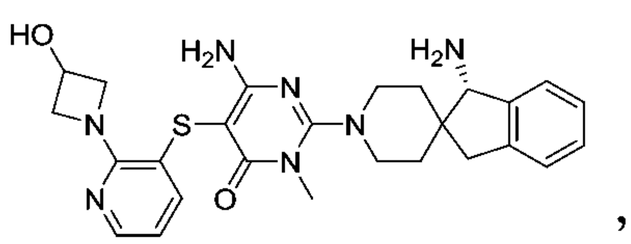
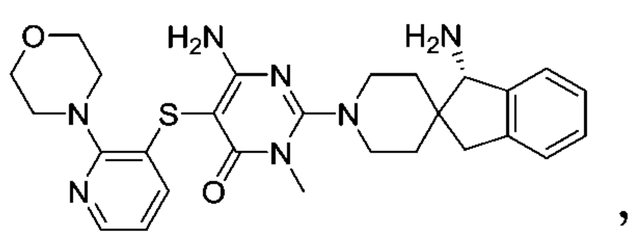
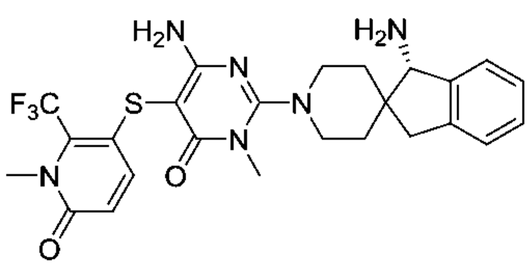
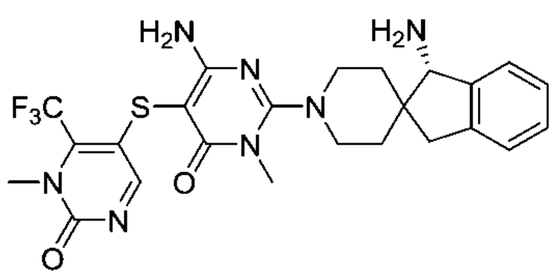
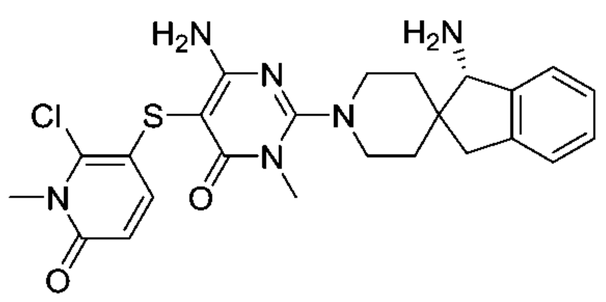
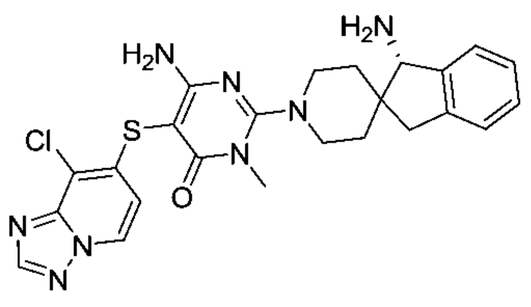
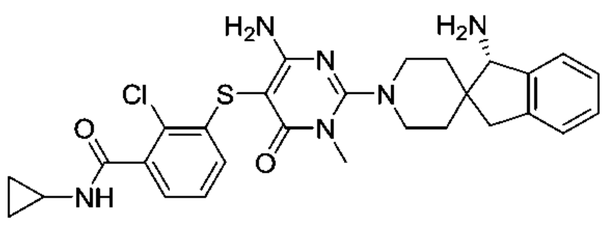
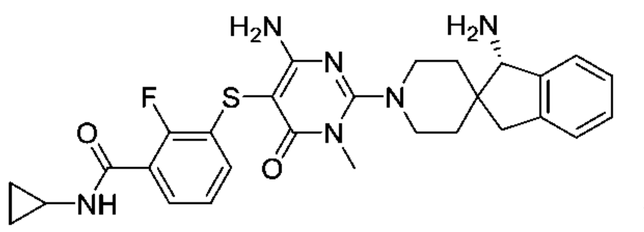
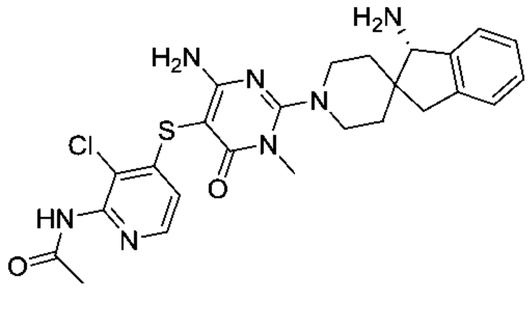
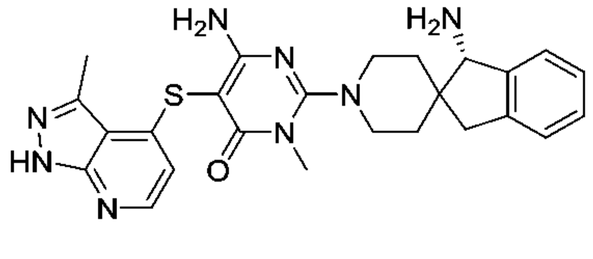
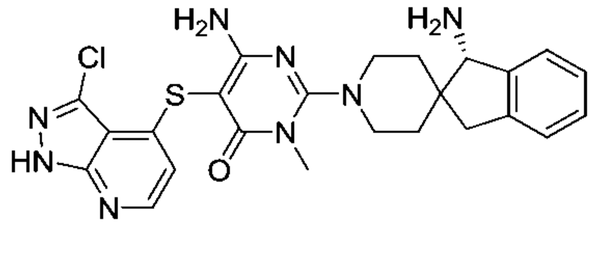
【0018】 在一些實施例中，本發明的化合物爲(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)的化合物或其異構體、藥學上可接受的鹽、溶劑化物、結晶或前藥，其中L爲-S-。

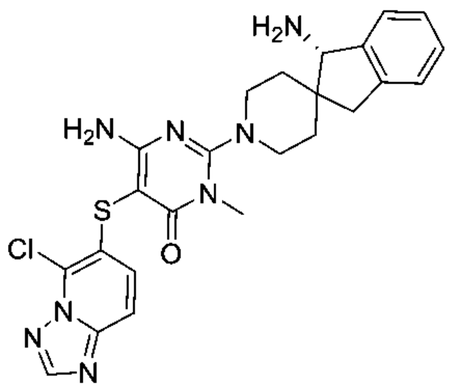
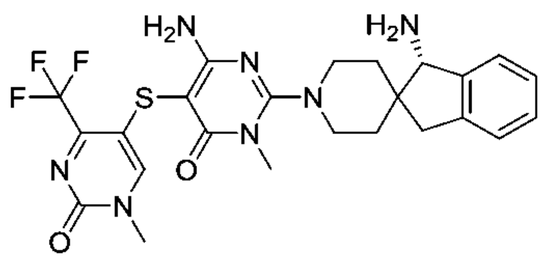
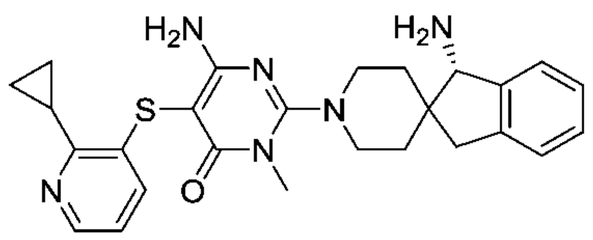
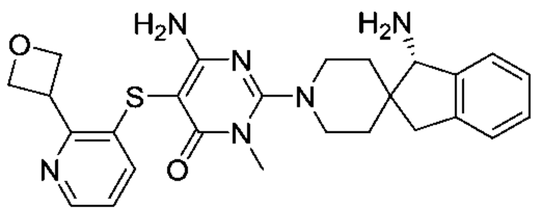
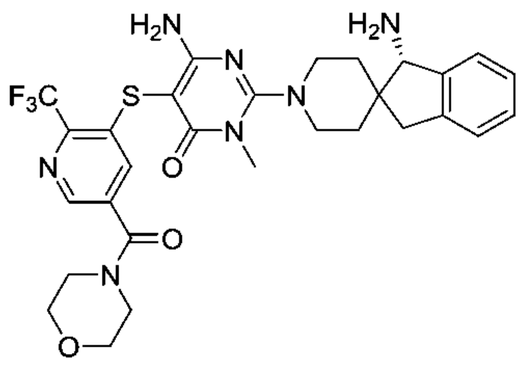
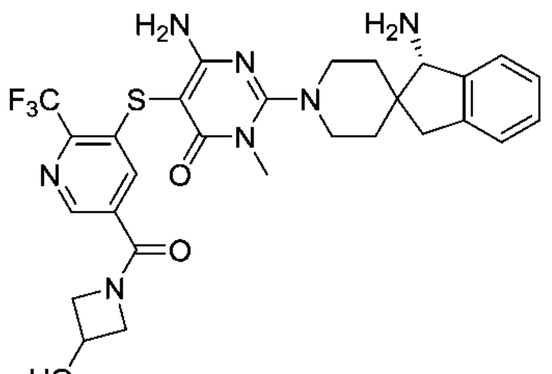
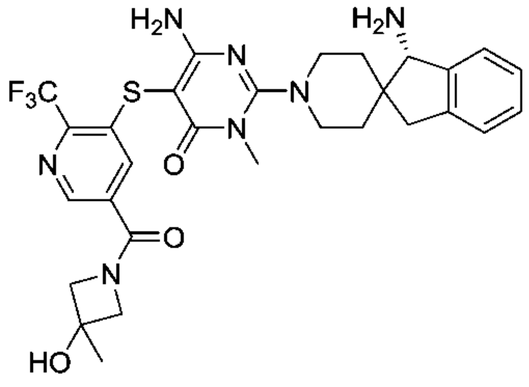
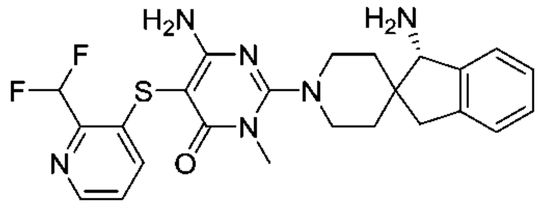
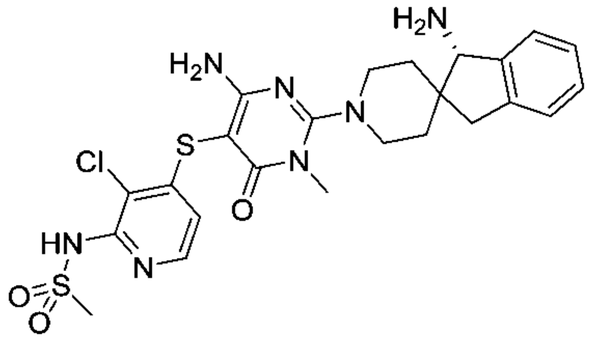
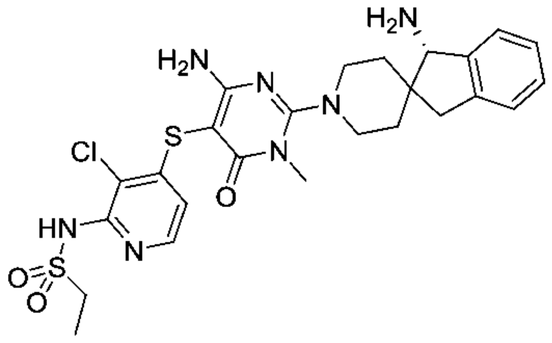
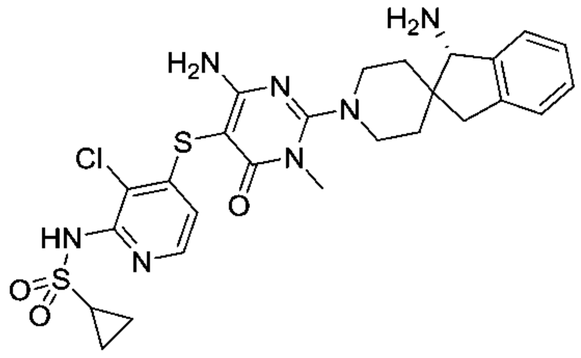
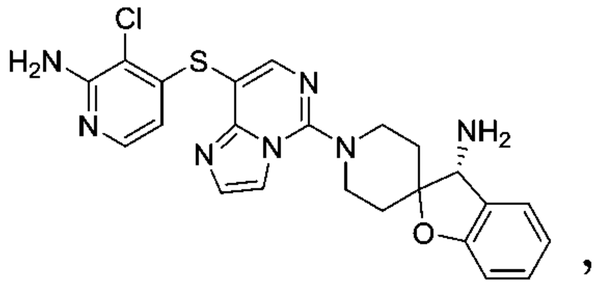
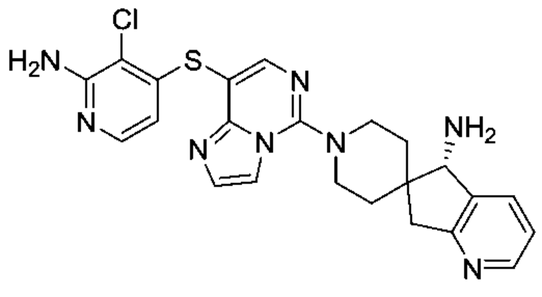
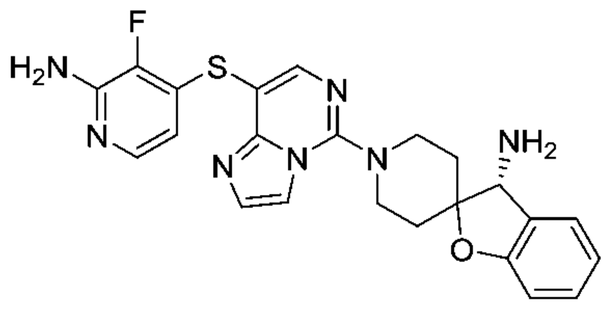
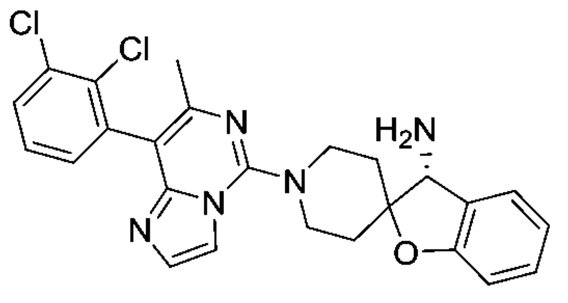
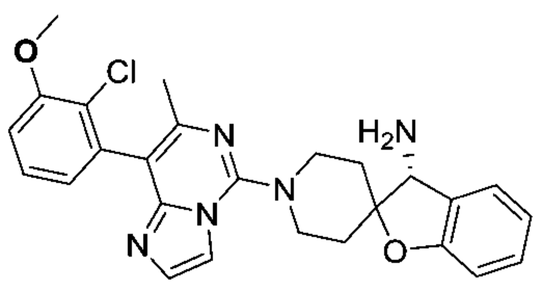
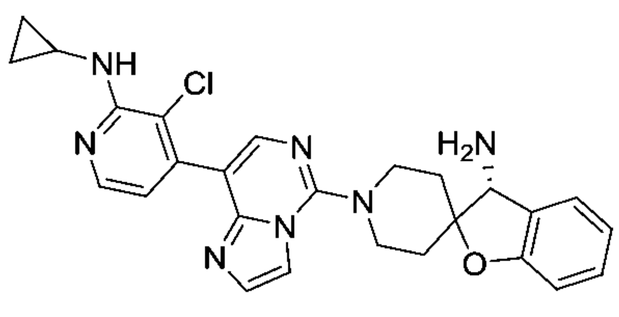
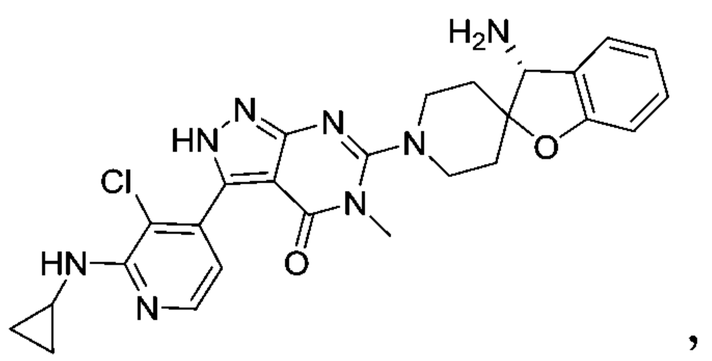
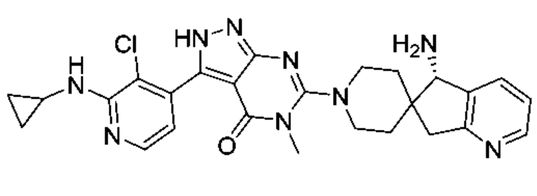
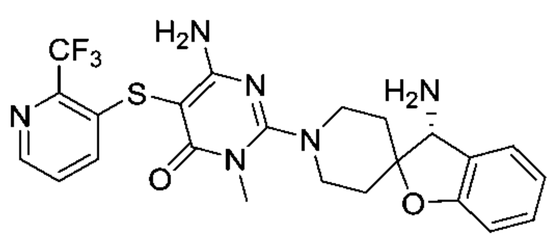
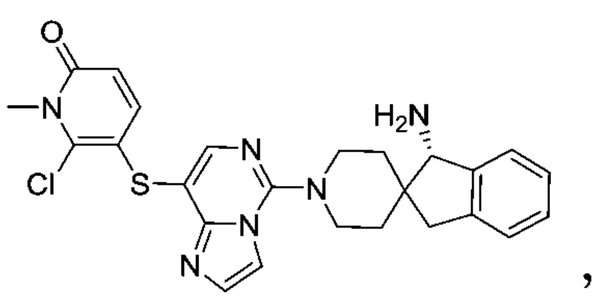
【0019】 在一些實施例中，本發明的化合物爲(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)的化合物或其異構體、藥學上可接受的鹽、溶劑化物、結晶或前藥，其中X爲CH_2或O。

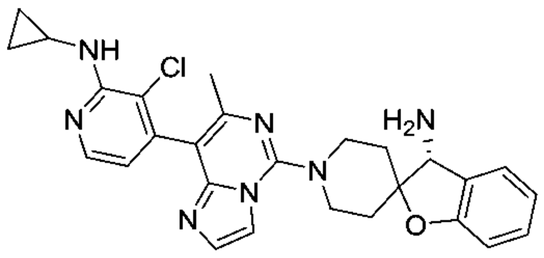
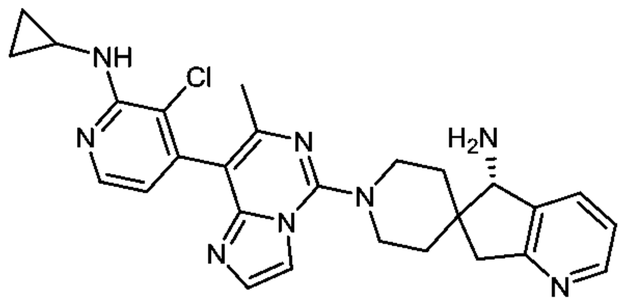
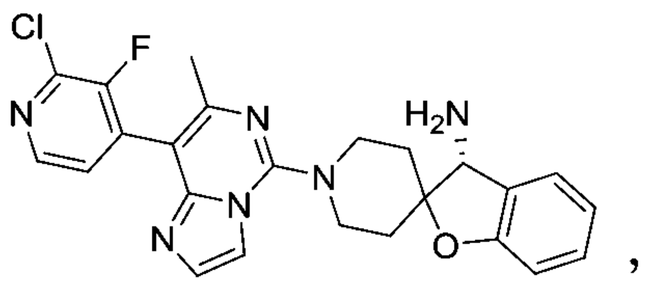
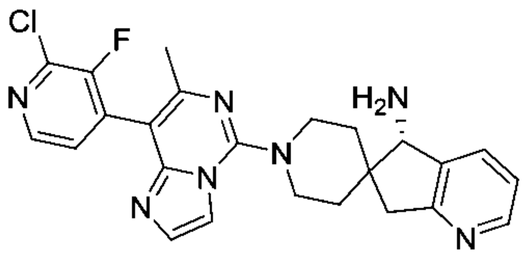
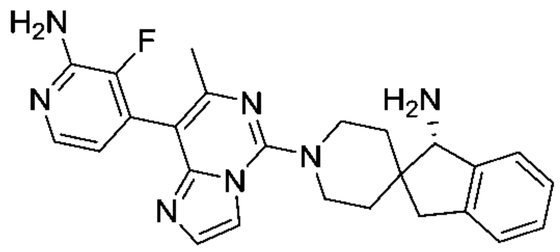
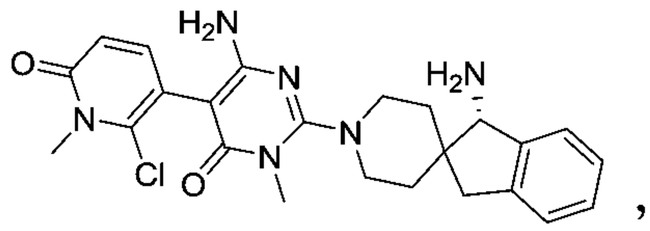
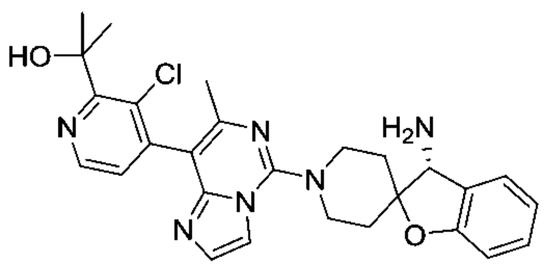
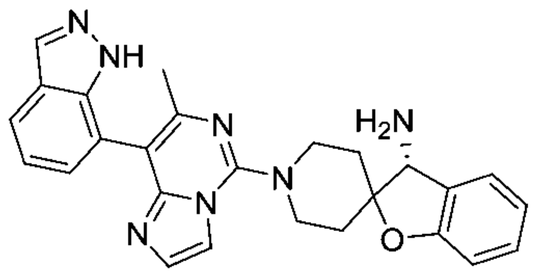
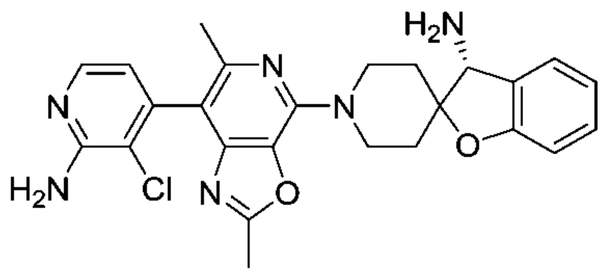
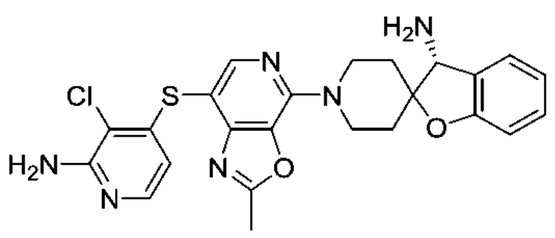
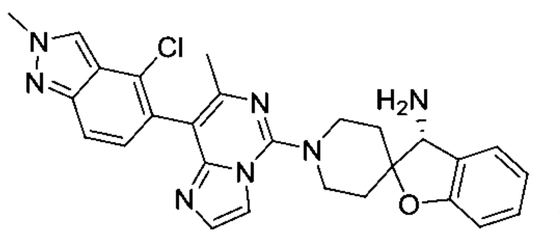
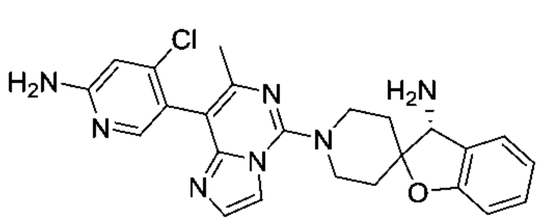
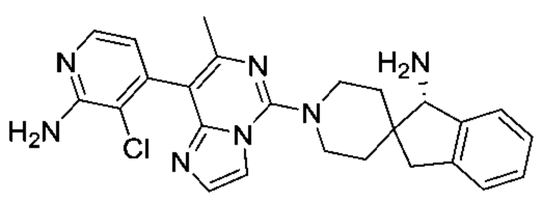
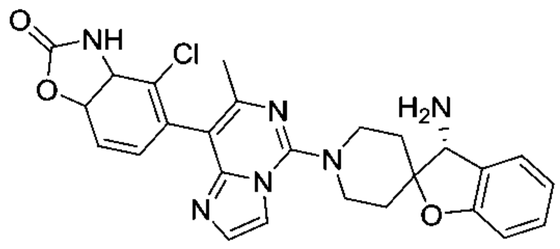
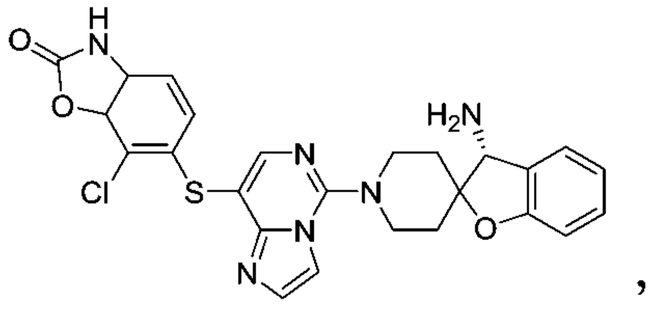
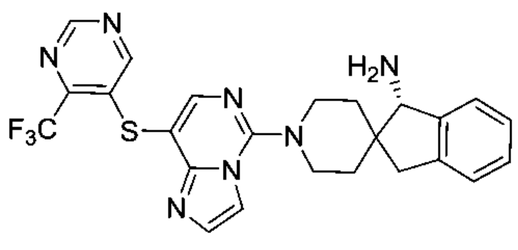
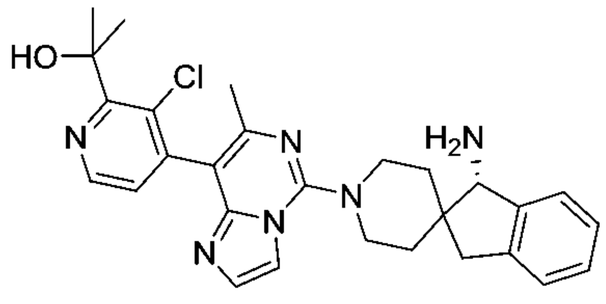
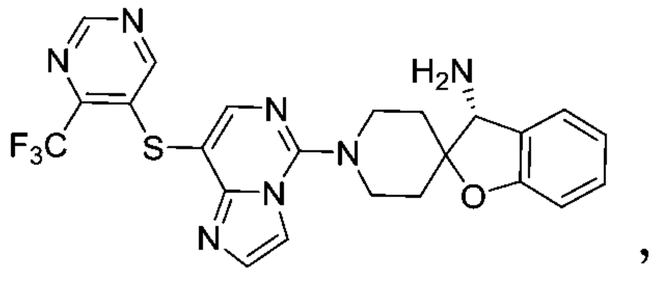
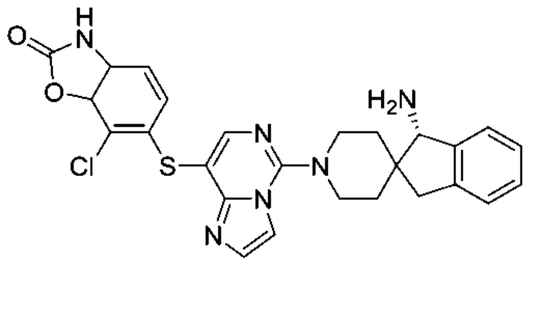
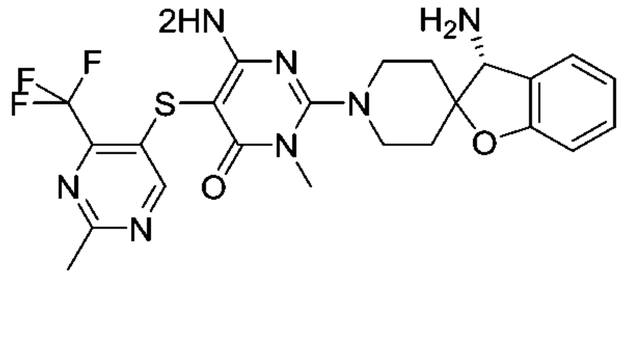
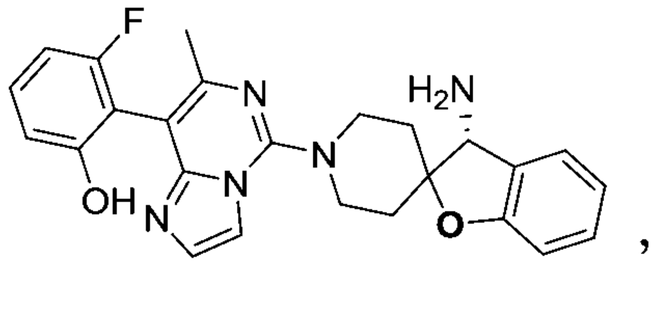
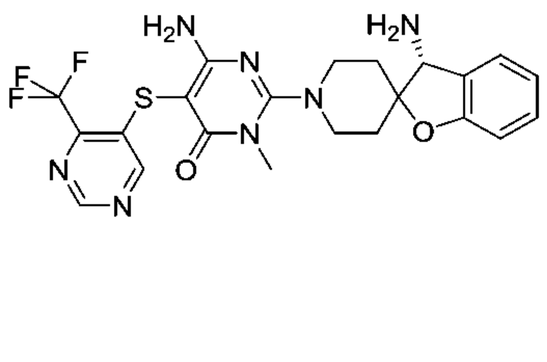
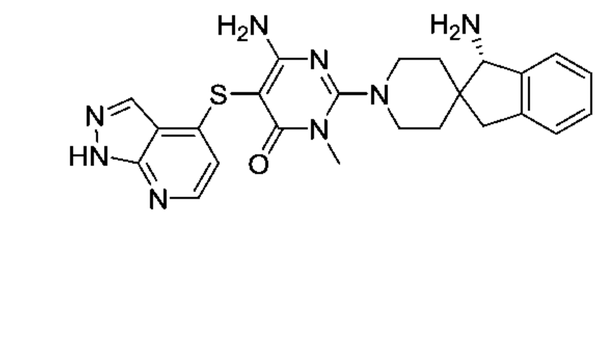
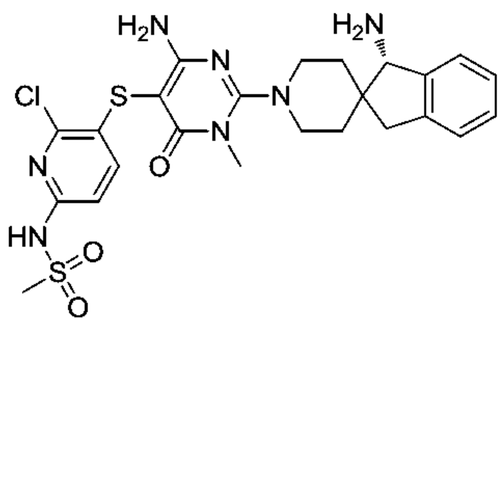
【0020】 在一些實施例中，本發明的化合物爲(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)的化合物或其異構體、藥學上可接受的鹽、溶劑化物、結晶或前藥，其中R^4選自氫、甲基和乙基。

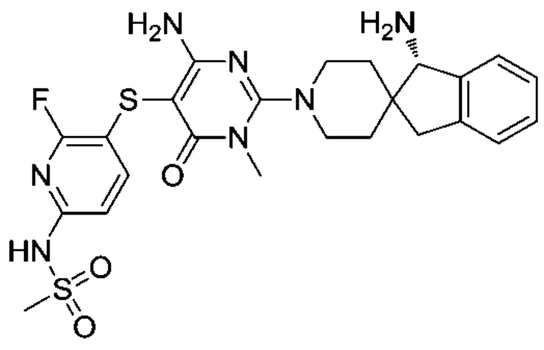
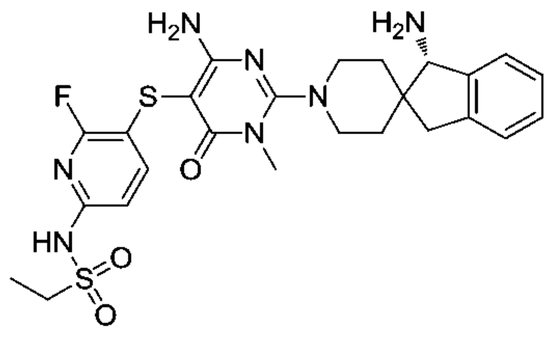
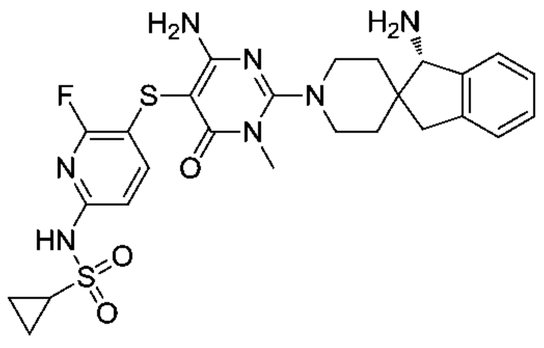
【0021】 本發明提供以下具體化合物或其異構體、藥學上可接受的鹽、溶劑化物、結晶或前藥：


,

,

,

,

,

,

,

,

,

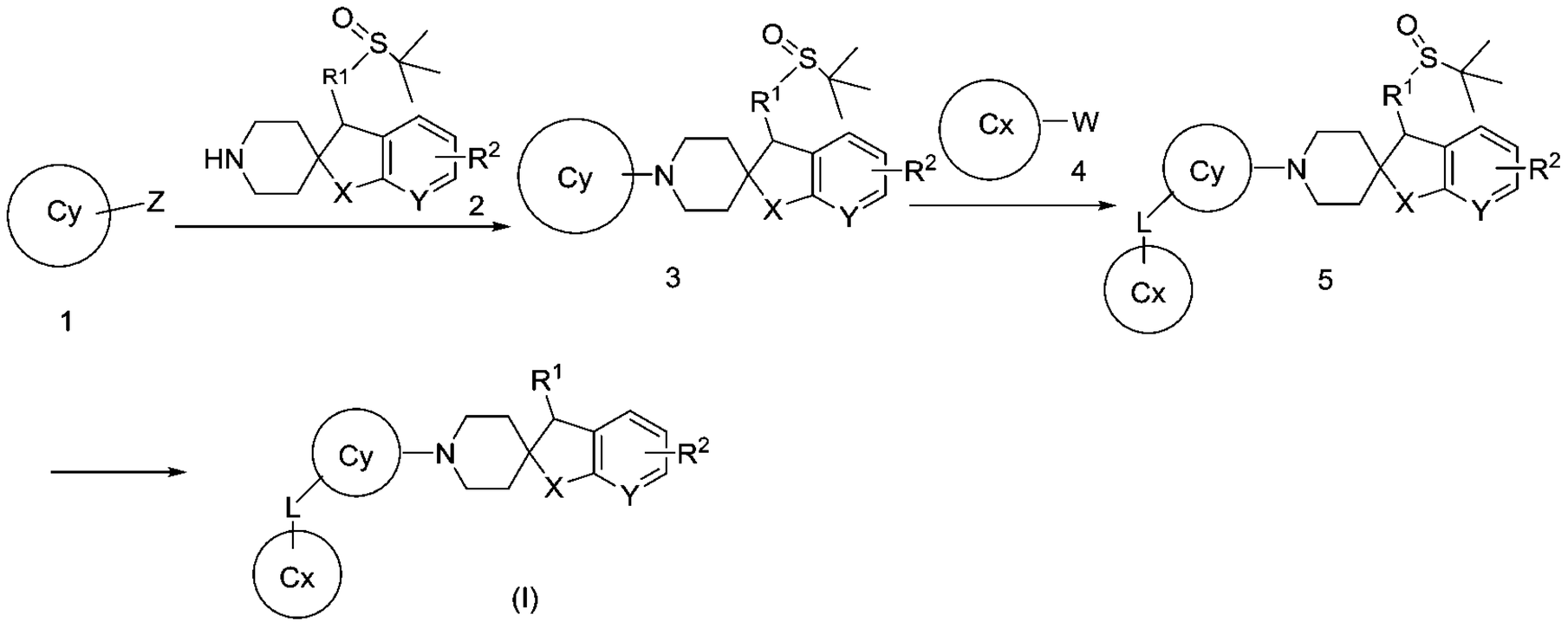

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

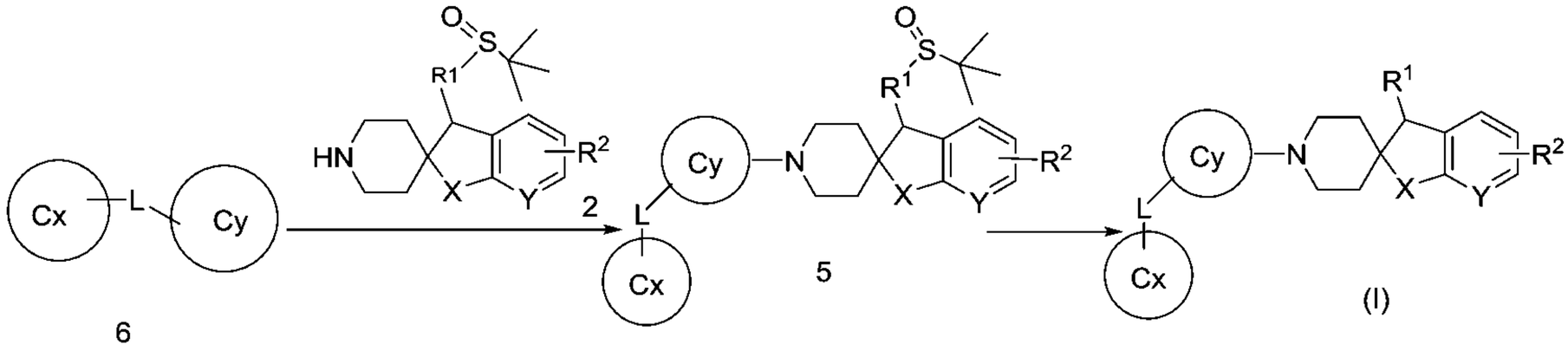

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


， 
， 
。

【0022】另一方面，本發明提供本發明的通式(I)的化合物的製備方法，包括如下步驟：



或者



1)式(1)的化合物和式(2)的化合物反應生成式(3)的化合物；

2)式(3)的化合物和式(4)的化合物反應製得式(5)的化合物；或

3)式(6)的化合物和式(2)的化合物製得式(5)的化合物；

4)式(5)的化合物在酸性條件下經反應製得式(I)的化合物；

其中，R^1、R^2、Cx、Cy、L、X和Y具有通式(I)所述的定義；Z爲巰基；W爲鹵素；式1的化合物、式2的化合物、式4的化合物和式6的化合物爲市售化合物或可採用本領域技術人員慣用的其它技術手段進行合成。

【0023】第三方面，本發明提供藥物組合物，其包含本發明的化合物或其異構體、藥學上可接受的鹽、溶劑化物、結晶或前藥。

【0024】在一些實施例中，本發明提供本發明的化合物或其異構體、藥學上可接受的鹽、溶劑化物、結晶或前藥及包含本發明的化合物或其異構體、藥學上可接受的鹽、溶劑化物、結晶或前藥的藥物組合物，所述化合物或藥物組合物用於治療SHP2介導的疾病。

【0025】在一些實施例中，本發明提供藥物組合物，其包含本發明的化合物或其異構體、藥學上可接受的鹽、溶劑化物、結晶或前藥和可藥用載體。

【0026】可以將本發明的化合物或其異構體、藥學上可接受的鹽、溶劑化物、結晶或前藥與可藥用載體、稀釋劑或賦形劑混合製備成藥物製劑，以適合於經口或胃腸外給藥。給藥方法包括，但不限於皮內、肌內、腹膜內、靜脈內、皮下、鼻內和經口途徑。所述製劑可以透過任何途徑施用，例如透過輸注或推注，透過經上皮或皮膚黏膜(例如口腔黏膜或直腸等)吸收的途徑施用。給藥可以是全身的或局部的。經口施用製劑的實例包括固體或液體劑型，具體而言，包括片劑、丸劑、粒劑、粉劑、膠囊劑、糖漿、乳劑、混懸劑等。所述製劑可透過本領域已知的方法製備，且包含藥物製劑領域常規使用的載體、稀釋劑或賦形劑。

【0027】第四方面，本發明提供本發明式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)所示的化合物或其異構體、藥學上可接受的鹽、溶劑化物、結晶或前藥，或包含其的藥物組合物用於治療SHP2介導的疾病的方法以及在製備治療SHP2介導的疾病的藥物中的用途。

【0028】 在一些較佳的實施例中，本發明提供本發明式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)所示的化合物或其異構體、藥學上可接受的鹽、溶劑化物、結晶或前藥，或包含其的藥物組合物用於治療SHP2介導的疾病的方法以及在製備治療SHP2介導的疾病的藥物中的用途，其中所述的SHP2介導的疾病包括但不限於：增殖性疾病、代謝疾病或血液疾病。在一些實施例中，本發明所述的SHP2介導的疾病爲癌症。

【0029】 在一些實施例中，本發明所述的SHP2介導的疾病包括但不限於：聽神經瘤、腺癌、腎上腺癌、肛門癌、血管肉瘤(例如，淋巴管肉瘤、淋巴管內皮肉瘤、血管肉瘤)、附件癌、良性單株性丙種球蛋白病、膽癌(例如，膽管癌)、膀胱癌、乳癌(例如，乳房腺癌、乳房乳頭狀癌、乳腺癌、乳房髓樣癌、三陰性乳腺癌)、腦癌(例如，腦膜瘤；神經膠質瘤，例如星形細胞瘤、少突神經膠質瘤；成神經管細胞瘤)、支氣管癌、類癌瘤、子宮頸癌(例如子宮頸腺癌)、絨毛膜癌、脊索瘤、顱咽管瘤、結腸直腸癌(例如，結腸癌、直腸癌、結腸直腸腺癌)、上皮癌、室管膜瘤、內皮肉瘤(例如，卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、多發性特發性出血性肉瘤)、子宮內膜癌(例如，子宮癌、子宮肉瘤)、食道癌(例如，食道腺癌、巴瑞特氏腺癌(Barrett’s adenocarinoma))、尤因肉瘤(Ewing sarcoma)、眼癌(例如，眼內黑素瘤、成視網膜細胞瘤)、家族性嗜酸性粒細胞增多症、膽囊癌、胃癌(例如，胃腺癌)、胃腸道間質瘤(GIST)、頭頸部癌(例如，頭頸部鱗狀細胞癌、口腔癌(例如，口腔鱗狀細胞癌(OSCC)、咽喉癌(例如，喉癌、咽癌、鼻咽癌、口咽癌))、造血系統癌(例如，白血病如急性淋巴細胞性白血病(ALL) (例如，B-細胞ALL、T-細胞ALL)、急性髓細胞性白血病(AML) (例如，B-細胞AML、T-細胞AML)、慢性粒細胞性白血病(CML) (例如，B-細胞CML、T-細胞CML)以及

慢性淋巴細胞性白血病(CLL) (例如，B-細胞CLL、T-細胞CLL)；淋巴瘤如霍奇金淋巴瘤(HL) (例如，B-細胞HL、T-細胞HL)以及非霍奇金淋巴瘤(NHL) (例如，B-細胞NHL如彌漫性大細胞淋巴瘤(DLCL) (例如，彌漫性大B-細胞淋巴瘤(DLBCL))、濾泡性淋巴瘤、慢性淋巴細胞性白血病/小淋巴細胞性淋巴瘤(CLL/SLL)、被套細胞淋巴瘤(MCL)、邊緣帶B-細胞淋巴瘤(例如，黏膜相關淋巴樣組織(MALT)淋巴瘤、結節邊緣帶B-細胞淋巴瘤、脾邊緣帶B-細胞淋巴瘤)、原發性縱隔B-細胞淋巴瘤、布凱特淋巴瘤(Burkittlymphoma)、淋巴漿細胞淋巴瘤(即，「沃爾丹斯特倫巨球蛋白血症(Waldenström's macroglobulinemia)」)、毛細胞白血病(HCL)、免疫母細胞性大細胞淋巴瘤、前體B-成淋巴細胞性淋巴瘤以及原發性中樞神經系統(CNS)淋巴瘤；以及T-細胞NHL如前體T-成淋巴細胞性淋巴瘤/白血病、外周T-細胞淋巴瘤(PTCL) (例如，皮膚T-細胞淋巴瘤(CTCL) (例如，蕈樣真菌病(mycosis fungiodes)、西澤里症候群(Sezary syndrome))、血管免疫母細胞性T-細胞淋巴瘤、結節外自然殺手T-細胞淋巴瘤、腸病類型T-細胞淋巴瘤、皮下脂膜炎樣T-細胞淋巴瘤、間變性大細胞淋巴瘤)；如上所描述的一種或多種白血病/淋巴瘤的混合物；以及多發性骨髓瘤(MM))、重鏈病(例如，α鏈病、γ鏈病、μ鏈病)、成血管細胞瘤、發炎肌纖維母細胞瘤、免疫細胞澱粉樣變性、腎癌(例如，腎母細胞瘤又稱威爾姆氏瘤(Wilms'tumor)、腎細胞癌)、肝癌(例如，肝細胞癌(HCC)、惡性肝細胞瘤)、肺癌(例如，支氣管癌、小細胞肺癌(SCLC)、非小細胞肺癌(NSCLC)、肺腺癌)、平滑肌肉瘤(LMS)、肥大細胞增多症(例如，全身性肥大細胞增多症)、骨髓發育不良症候群(MDS)、間皮瘤、骨髓增殖性疾病(MPD) (例如，真性紅血球增多症(PV)、特發性血小板增多症(ET)、特發性骨髓外化生(AMM)又稱爲骨髓纖維變性(MF)、慢性特發性骨髓纖維變性、慢性骨髓

性白血病(CML)、慢性嗜中性白血病(CNL)、嗜酸性白血球增多症候群(HES))、成神經細胞瘤、神經纖維瘤(例如，1型或2型多發性神經纖維瘤(NF)、許旺細胞瘤病(schwannomatosis))、神經內分泌癌(例如，胃腸胰腺神經內分泌腫瘤(GEP-NET)、類癌瘤)、骨肉瘤、卵巢癌(例如，囊腺癌、卵巢胚胎性癌、卵巢腺癌、卵巢透明細胞癌、卵巢漿液性囊腺癌)、乳頭狀腺癌、胰腺癌(例如，胰腺腺癌、管內乳頭狀黏液瘤(IPMN)、胰島細胞腫瘤)、陰莖癌(例如，陰莖和陰囊佩吉特氏病(Paget's disease))、松果體瘤、原發性神經外胚層瘤(PNT)、前列腺癌(例如，前列腺腺癌)、直腸癌、橫紋肌肉瘤、唾液管癌、皮膚癌(例如，鱗狀細胞癌(SCC)、角化棘皮瘤(KA)、黑素瘤、基底細胞癌(BCC))、小腸癌(例如，附件癌)、軟組織肉瘤(例如，惡性纖維組織細胞瘤(MFH)、脂肪肉瘤、惡性外周神經鞘瘤(MPNST)、軟骨肉瘤、纖維肉瘤、黏液肉瘤)、皮脂腺癌、汗腺癌、滑膜瘤、睾丸癌(例如，精原細胞瘤、睾丸胚胎性癌)、甲狀腺癌(例如，甲狀腺乳頭狀癌、乳頭狀甲狀腺癌(PTC)、髓樣甲狀腺癌)、尿道癌、陰道癌以及外陰癌(例如，外陰佩吉特氏病)、髓母細胞瘤、腺樣囊性癌、黑色素瘤、膠質母細胞癌。

【0030】在一些較佳的實施例中，本發明提供本發明通式I所示的化合物或其異構體、藥學上可接受的鹽、溶劑化物、結晶或前藥，或包含其的藥物組合物用於治療SHP2介導的疾病的方法以及在製備治療SHP2介導的疾病的藥物中的用途，其中所述的SHP2介導的疾病包括但不限於：非小細胞肺癌、乳腺癌、食道癌、膀胱癌、肺癌、造血系統癌、淋巴瘤、髓母細胞瘤、成神經管細胞瘤、直腸腺癌、結腸癌、胃癌、胰腺癌、肝癌、腺樣囊性癌、前列腺癌、肺癌、頭頸部鱗狀細胞癌、腦癌、肝細胞癌、黑色素瘤、少突神經膠質瘤、膠質母細胞癌、睾丸癌、卵巢透明細胞癌、卵巢漿液性囊腺癌、甲狀腺癌、多發性骨髓瘤

(AML)、腎細胞癌、被套細胞淋巴瘤、三陰性乳腺癌、血紅蛋白病、糖尿病和肥胖症。

【圖式簡單說明】

【0031】無

【實施方式】

【0032】術語定義

除非有相反陳述，在說明書和申請專利範圍中使用的術語具有下述含義。

【0033】本發明化合物中的「氫」、「碳」、「氧」包括其所有同位素。同位素應理解爲包括具有相同原子數但具有不同質量數的那些原子。舉例來說，氫的同位素包括氕、氘和氚，碳的同位素包括^{12}C、^{13}C和^{14}C，氧的同位素包括^{16}O和^{18}O等。

【0034】本發明的「異構體」是指原子組成及連接方式相同，而其三維空間排列不同的分子，包括但不限於非對映體，對映異構體，順反異構體，和它們的混合物，如外消旋混合物。很多有機化合物都以光學活性形式存在，即它們有能力旋轉平面偏振光的平面。在描述光學活性化合物時，前綴D、L或R、S用來表示分子手性中心的絕對構型。前綴D、L或(+)、(-)用來命名化合物平面偏振光旋轉的符號，(-)或L是指化合物是左旋的，前綴(+)或D是指化合物是右旋的。這些立體異構體的化學結構是相同的，但其立體結構不一樣。特定的立體異構體可以是對映體，異構體的混合物通常稱爲對映異構體混合物。50:50的對映體混合物被稱爲外消旋混合物或外消旋體，這可能導致化學反應過程中沒有

立體選擇性或立體定向性。術語「外消旋混合物」和「外消旋體」是指等莫耳的兩個對映異構體的混合物，缺乏光學活性。

【0035】 依據起始物料和方法的選擇，本發明化合物可以以可能的異構體中的一個或它們的混合物，例如外消旋體和非對應異構體混合物(這取決於不對稱碳原子的數量)的形式存在。光學活性的(R)-或(S)-異構體可使用手性合成子或手性試劑製備，或使用常規技術拆分。

【0036】 所得的任何立體異構體的混合物可以依據組分物理化學性質上的差異被分離成純的或基本純的幾何異構體，對映異構體，非對映異構體，例如，透過色譜法和/或分步結晶法。

【0037】 本發明的「鹵素」是指氟、氯、溴、碘。本發明的「鹵代」是指被氟、氯、溴或碘取代。

【0038】 本發明的「烷基」指直鏈或支鏈的飽和脂肪烴基團，較佳含1至6個碳原子的直鏈或支鏈基團，進一步較佳含有1至3個碳原子的直鏈或支鏈基團，非限制性實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基等。烷基可以是取代的或未取代的，當被取代時，取代基可以在任何可使用的連接點上。

【0039】 本發明的「羰基」、「醯基」均指-C(O)-。

【0040】 本發明的「磺醯基」是指-$S(O)_2$-。

【0041】 本發明的「磺醯胺基」是指-$S(O)_2NH$-。

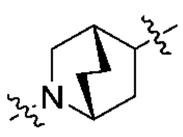
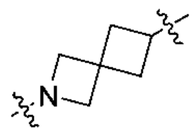
【0042】 本發明的「磷醯基」是指-P(O)-。

【0043】 本發明的「鹵代烷基」是指至少被一個鹵素取代的烷基。

【0044】 本發明的「羥基烷基」是指至少被一個羥基取代的烷基。

【0045】 本發明的「烷氧基」是指-O-烷基。烷氧基的非限制性實例包括：甲氧基、乙氧基、丙氧基、正丙氧基、異丙氧基、異丁氧基、仲丁氧基等。烷氧基可以是任選取代的或未取代的，當被取代時，取代基可以在任何可使用的連接點上。

【0046】 本發明的「環烷基」是指環狀的飽和烴基。合適的環烷基可以爲取代或未取代的具有3-12個碳原子的單環、二環或三環飽和烴基，例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基。

【0047】 本發明的「雜環基」是指具有1至4個環雜原子(其中每個雜原子獨立地選自氮、氧、硫、硼、磷以及矽)的3-至12-元非芳香族環系統的基團(「3-12元雜環基」)。在包含一個或多個氮原子的雜環基基團中，連接點可以是碳或氮原子，只要化合價許可。雜環基基團或者可以是單環的(「單環雜環基」)或者是融合的、橋聯的或螺的環系統(例如二環系統(又稱「二環雜環基」))並且可以是飽和的或可以是部分不飽和的。合適的雜環基包括但不限於呱啶基、氮雜環丁烷基、氮雜環丙烷基、四氫吡咯基、呱嗪基、二氫喹唑啉基、氧雜環丙基、氧雜環丁基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、  、  等。雜環基的每個實例可以是任選取代的或未取代的，當被取代時，取代基可以在任何可使用的連接點上。

【0048】 本發明的「芳基」是指可以包含單環或稠合多環的芳香體系，較佳包含單環或稠合雙環的芳香體系，其含有6個至12個碳原子，較佳含有約6至約10個碳原子。合適的芳基包括但不限於苯基、萘基、蒽基、芴基、茚滿基。

芳基可以是任選取代的或未取代的，當被取代時，取代基可以在任何可使用的連接點上。

【0049】本發明的「雜芳基」是指至少有一個碳原子被雜原子替代的芳基，較佳由5-12個原子構成(5-12元雜芳基)，進一步較佳由5-10個原子組成(5-10元雜芳基)，所述的雜原子爲O、S、N。所述雜芳基包括但不限於咪唑基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、噁唑基、噻唑基、異噁唑基、異噻唑基、噁二唑基、三唑基、四唑基、吲哚基、吡啶基、嘧啶基、噠嗪基、吡嗪基、三嗪基、異吲哚基、苯並吡唑基、苯並咪唑基、苯並呋喃基、苯並吡喃基、苯並噻吩基、苯並噁唑基、苯並噻唑基、苯並異噁唑基、苯並異噻唑基、喹啉基、異喹啉基、喹唑啉基、噌啉基、喹喔啉基、苯並噁嗪基、苯並噻嗪基、咪唑並吡啶基、嘧啶並吡唑基、嘧啶並咪唑基等。雜芳基可以是任選取代的或未取代的，當被取代時，取代基可以在任何可使用的連接點上。

【0050】本發明的「藥學上可接受的鹽」是指本發明化合物的鹽，這類鹽用於哺乳動物體內時具有安全性和有效性，且具有應有的生物活性。

【0051】本發明的「溶劑化物」在常規意義上是指溶質(如活性化合物、活性化合物的鹽)和溶劑(如水)組合形成的複合物。溶劑是指本領域的技術人員所知的或容易確定的溶劑。如果是水，則溶劑化物通常被稱作水合物，例如半水合物、一水合物、二水合物、三水合物或其替代量等。

【0052】具有化學式(I)的化合物的體內作用可以部分地由在給予具有化學式(I)的化合物之後在人體或動物體內形成的一種或多種代謝物來發揮。如上所述，具有化學式(I)的化合物的體內作用也可以經由前體化合物(「前藥」)代謝來發揮。本發明的「前藥」是指在生物體中的生理條件下，由於與酶、胃酸等

反應而轉化成本發明化合物的化合物，即透過酶的氧化、還原、水解等轉化成本發明化合物的化合物和/或透過胃酸等的水解反應等轉化成本發明化合物的化合物等。

【0053】 本發明的「結晶」是指其內部結構是在三維上規律地重複構成原子(或其集團)而形成的固體，有別於不具有這種規律的內部結構的無定形固體。

【0054】 本發明的「藥物組合物」是指包含任何一種本發明所述的化合物，包括對應的異構體、前藥、溶劑化物、藥學上可接受的鹽或其化學的保護形式，和一種或多種可藥用載體和/或另一種或多種藥物的混合物。藥用組合物的目的是促進化合物對生物體的給藥。所述組合物通常用於製備治療和/或預防由一種或多種激酶介導的疾病的藥物。

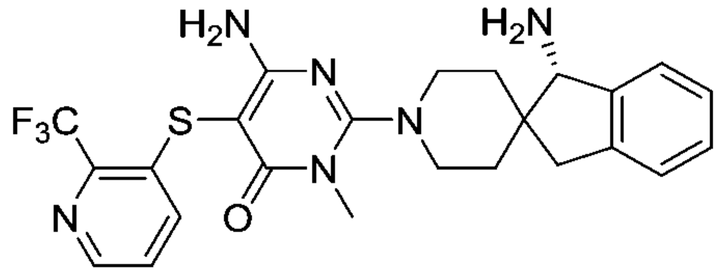
【0055】 本發明的「可藥用載體」是指對有機體不引起明顯刺激性和不干擾所給予化合物的生物活性和性質的載體，包含所有的溶劑、稀釋劑或其它賦形劑、分散劑、界面活性劑等滲劑、增稠劑或乳化劑、防腐劑、固體黏合劑、潤滑劑等。除非任何常規載體介質與本發明化合物不相容。可以作爲藥學上可接受的載體的一些實例包括，但不限於糖類，如乳糖、葡萄糖和蔗糖；澱粉，如玉米澱粉和馬鈴薯澱粉；纖維素及其衍生物，如羧甲基纖維素鈉、以及纖維素和乙酸纖維素；麥芽、明膠等。

【0056】 本發明的「賦形劑」指加入到藥用組合物中以進一步促進給予化合物的惰性物質。賦形劑可以包括碳酸鈣、磷酸鈣、多種糖類和多種類型的澱粉、纖維素衍生物、明膠、植物油、聚乙二醇。

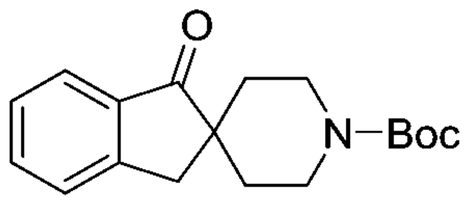
【0057】 本發明的「SHP2」可以是野生型SHP2或SHP2的任何突變體或變體，SHP2的突變體或變體含有一個或多個突變(例如，保守取代)。

【0058】 下面結合實施例對本發明作進一步詳細闡述，但本發明不限於這些實施例。以下實施例中使用的材料如無特殊說明均爲商購獲得。

【0059】 實施例1： (S)-6-氨基-2-(1-氨基-1,3-二氫螺[茚-2,4'-吡啶]-1'-基)-3-甲基-5-((2-(三氟甲基)吡啶-3-基)硫基)嘧啶-4(3H)-酮

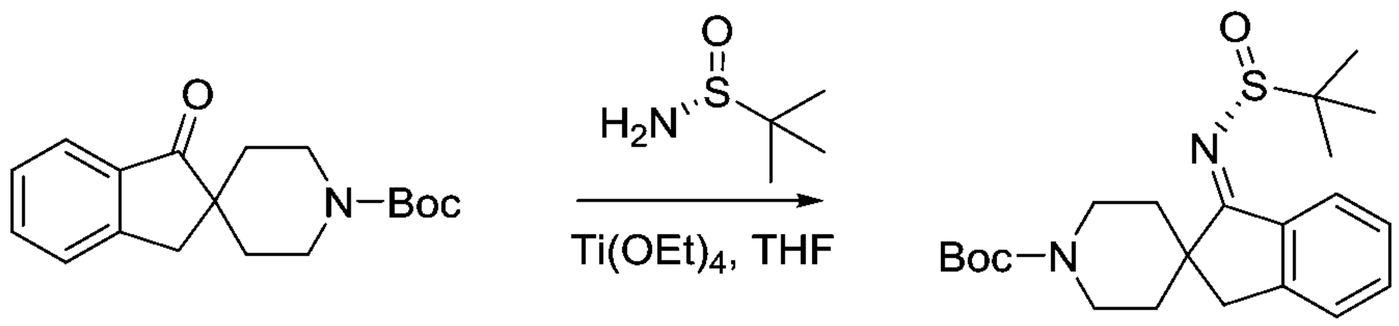


【0060】 步驟1 1-氧代-1,3-二氫螺[叔茚-2,4'吡啶]-1'-羧酸叔丁酯的合成



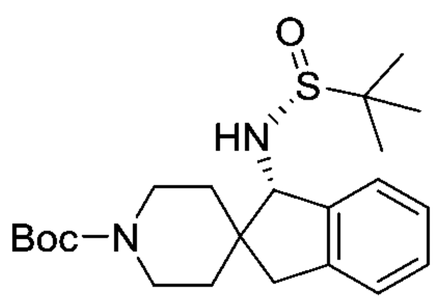
【0061】 在1L燒瓶中，加入N,N-雙(2-氯乙基)氨基甲酸叔丁酯(40g，0.165mol)、1-茚酮(21.84g，0.165mol)和無水N,N-二甲基甲醯胺(400mL)。在氮氣保護後，於冰浴下分批次加入氫化鈉(16.52g，0.41mol)。在冰浴下攪拌1小時，後於室溫下攪拌1小時，最後移至60℃攪拌8小時。待反應完畢，於冰浴下向反應體系中滴加水(20mL)淬滅反應。然後透過減壓整理，移除溶劑。向殘留物中加入乙酸乙酯(400ml)，乙酸乙酯相用水(200mL)、飽和食鹽水(200mL)洗滌，之後乙酸乙酯相用無水硫酸鈉乾燥，除去溶劑並用管柱層析分離純化得到13.87g目標產物。ESI-MS m/z 324.2 $(M+Na)^+$。

【0062】 步驟2(R，Z)-1-((叔丁基亞磺醯基)亞氨基)-1,3-二氫螺[茚-2,4'-吡啶]-1'-羧酸叔丁酯的合成



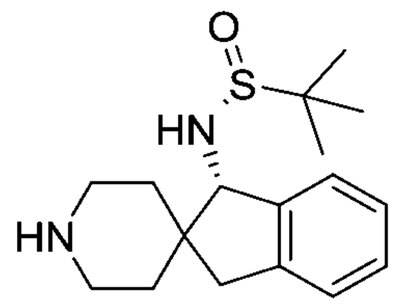
【0063】 在1L燒瓶中，加入1-氧代-1,3-二氫螺[叔茚-2,4'吡啶]-1'-羧酸叔丁酯(13.87g，46.08mmol)、(R)-(+)-叔丁基亞磺醯胺(45g，369mmol)、鈦酸四乙酯(115ml，553mmol)和無水四氫呋喃(300 mL)。反應瓶通氮氣保護後，於90℃攪拌24小時。冷卻至室溫，將反應液倒入水(500mL)中，有大量白色固體析出，過濾掉不溶物，濾餅用乙酸乙酯洗滌(100 mL，三次)。合併濾液，濾液分層後，分離出有機相，有機相用水(200 mL)、飽和食鹽水(200 mL)洗滌，有機相用無水硫酸鈉乾燥後，除去溶劑並用管柱層析分離純化得到7g標題化合物。ESI-MS m/z 405.2 $[M+H]^+$。

【0064】 步驟3(S)-1-(((R)-叔丁基亞磺醯基)氨基)-1,3-二氫螺[叔茚-2,4'-吡啶]-1'-羧酸叔丁酯的合成



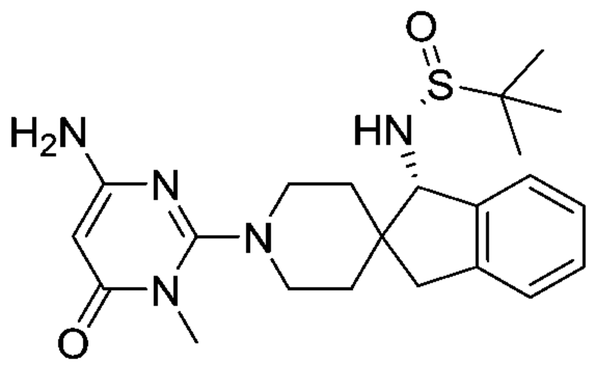
【0065】 在500ml的燒瓶中，加入(R，Z)-1-((叔丁基亞磺醯基)亞氨基)-1,3-二氫螺[茚-2,4'-吡啶]-1'-羧酸叔丁酯(7g，17.3mmol)和無水四氫呋喃(140 mL)。通氮氣保護後，於冰浴下，滴加硼氫化鋰的四氫呋喃溶液(2M，10.4 mL)。滴加完畢，在冰浴下攪拌3小時。待反應結束，在冰浴下向反應體系中加入水(5 mL)淬滅反應，加壓蒸餾移除四氫呋喃。之後向殘留液中加入乙酸乙酯(200mL)，乙酸乙酯相用水(100 mL，兩次)、飽和食鹽水(100 mL)洗滌，然後乙酸乙酯相用無水硫酸鈉乾燥，加壓蒸餾除去溶劑，管柱層析分離純化後得到3g標題化合物。ESI-MS m/z 407.2 $[M+H]^+$。

【0066】 步驟4(R)-N-((S)-1,3-二氫螺[茚-2,4'-吡啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺的合成



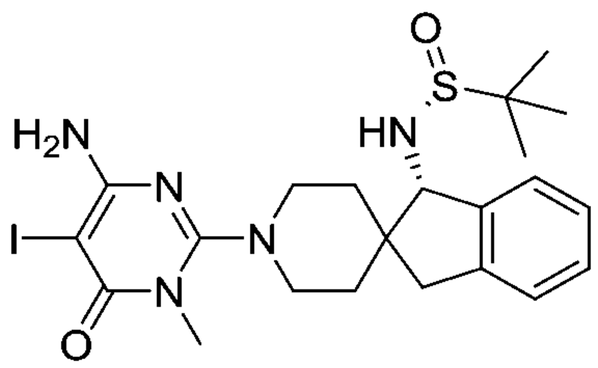
【0067】 在150mL燒瓶中，加入(S)-1-(((R)-叔丁基亞磺醯基)氨基)-1,3-二氫螺[叔茚-2,4'-吡啶]-1'-羧酸叔丁酯(3g，7.39mmol)和二氯甲烷(60mL)，於室溫下，向反應體系中加入三氟乙酸(8mL，110.8mmol)，反應於室溫下攪拌2小時。向反應體系中加入飽和碳酸氫鈉水溶液調節PH至弱鹼性，反應體系分層後，分離二氯甲烷相，水相用二氯甲烷萃取(100 mL)，合併二氯甲烷相，用無水硫酸鈉乾燥，除去溶劑，得到1.42g標題化合物。ESI-MS m/z 307.2 $[M+H]^+$。

【0068】 步驟5(R)-N-((S)-1'-(4-氨基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氫嘧啶-2-基)-1,3-二氫螺[茚-2,4'--吡啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺的合成



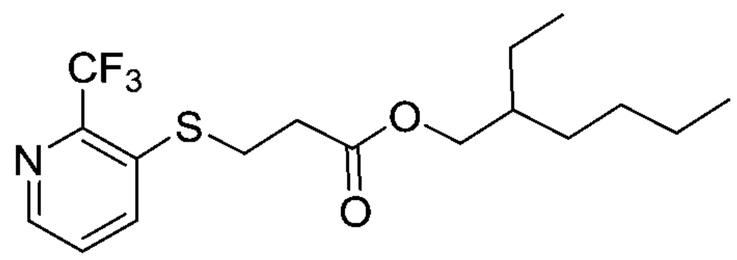
【0069】 6-氨基-3-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(280mg，2mmol)、卡特縮合劑BOP (1.770g，4mmol)、1,8-二氮雜二環十一碳-7-烯 (3.040g，20mmol)、(R)-N-((S)-1,3-二氫螺[茚-2,4'-吡啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(0.610g，2mmol)和無水N,N-二甲基甲醯胺(10.0mL) 加入單口瓶，氬氣保護下室溫反應；反應結束後加水和乙酸乙酯萃取，除去溶劑並用管柱層析分離得790mg標題化合物。ESI-MS m/z 430.2 $[M+H]^+$.

【0070】 步驟6(R)-N-((S)-1'-(4-氨基-5-碘-1-甲基-6-氧代-1,6-二氫嘧啶-2-基)-1,3-二氫螺[茚-2,4'-吡啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺的合成



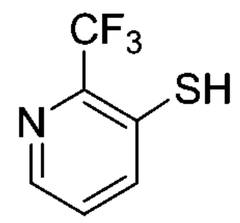
【0071】 將(R)-N-((S)-1'-(4-氨基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氫嘧啶-2-基)-1,3-二氫螺[茚-2,4'--吡啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺 (130mg，0.3mmol)、N-碘代丁二醯亞胺 (75mg，0.33mmol)和無水N,N-二甲基甲醯胺(1.0mL)加入單口瓶，氬氣保護下室溫攪拌；反應結束後除去溶劑，得240mg標題化合物。ESI-MS m/z 556.2 $[M+H]^+$

【0072】 步驟7 2-(3-((2-(三氟甲基)吡啶-3-基)硫代)丙酸-2-乙基己酯的合成



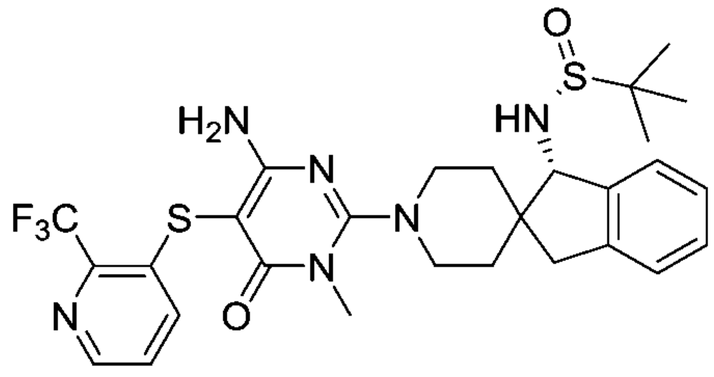
【0073】 將3-溴-2-三氟甲基吡啶(5.000g，22.10mmol)、三(二亞苄基丙酮)二鈀(1.012g，1.11mmol)、4,5-雙二苯基膦-9,9-二甲基氧雜蒽(1.279g，2.21mmol)、3-巰基丙酸-2-乙基己酯(5.308g，24.31mmol)、N,N-二異丙基乙胺(5.713g，44.20mmol)和無水1.4-二氧六環(50.0ml)加入250ml單口瓶，氬氣置換三次，加熱升溫至110℃，過夜反應後LC-MS監測反應結束， 抽濾，加壓蒸餾除去溶劑，管柱層析分離純化後得到6.269g標題化合物，產率78.15%。ESI-MS m/z 364.2 $[M+H]^+$。

【0074】 步驟8 2-(三氟甲基)吡啶-3-硫醇的合成



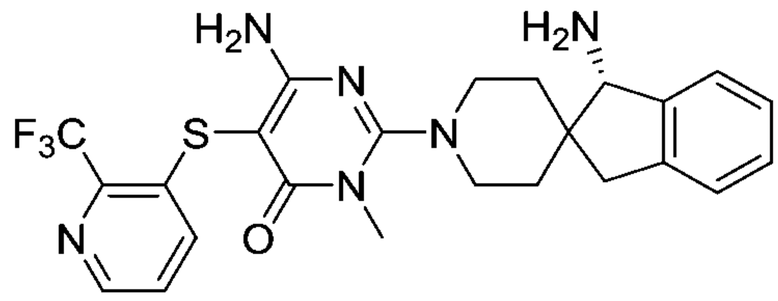
【0075】在100ml的燒瓶中，加入2-(3-((2-(三氟甲基)吡啶-3-基)硫代)丙酸-2-乙基己酯(3.074g，8.47mmol)和無水四氫呋喃(30.0ml)。-78℃條件下冷卻，氮氣置換三次，接著滴加叔丁醇鉀的四氫呋喃溶液(1M，25.41ml)。滴加完畢，在冰浴下攪拌1小時，LC-MS監測反應結束，加壓蒸餾除去溶劑，加水(30ml)溶解，移入分液漏斗中加乙醚(30ml)，震蕩靜置分層分液，接著水相中加入飽和檸檬酸溶液(10ml)調節PH至弱酸性，接著用乙酸乙酯(30ml)萃取三次，合併有機相，飽和食鹽水(50ml)萃取，用無水硫酸鈉乾燥，加壓蒸餾除去溶劑，管柱層析分離純化後得到1.500g標題化合物，產率98.68%。ESI-MS m/z 180.1 $[M+H]^+$。

【0076】步驟9(R)-N-((S)-1'-(4-氨基-1-甲基-6-氧代-5-((2-(三氟甲基)吡啶-3-基)硫基)-1,6-二氫吡啶-2-基)-1,3-二氫螺[茚-2,4'-吡啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺的合成



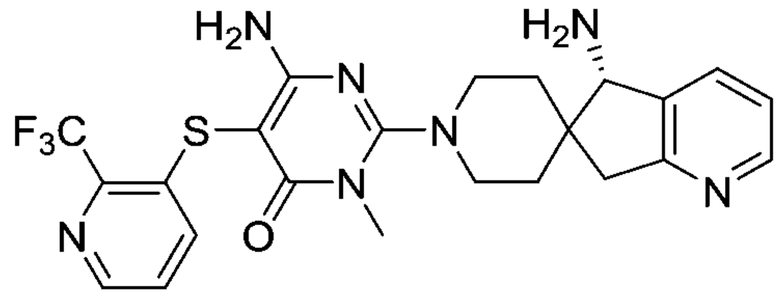
【0077】將(R)-N-((S)-1'-(4-氨基-5-碘-1-甲基-6-氧代-1,6-二氫嘧啶-2-基)-1,3-二氫螺[茚-2,4'-吡啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺 (240mg，0.43mmol)、2-(三氟甲基)吡啶-3-硫醇 (81mg，0.45mmol)、碘化亞銅 (16mg，0.086mmol)、四甲基二乙胺 (20mg，0.172mmol)、磷酸鉀(274mg，1.29mmol)和無水1.4-二氧六環(10mL)加入單口瓶中，在氧氣下升溫至100℃並攪拌。待反應結束後除去溶劑，管柱層析分離得到170mg標題化合物。MS m/z 607.3 $[M+H]^+$.

【0078】 步驟10(S)-6-氨基-2-(1-氨基-1,3-二氫螺[茚-2,4'-吡啶]-1'-基)-3-甲基-5-((2-(三氟甲基)吡啶-3-基)硫基)嘧啶-4(3H)-酮的合成



【0079】 將(R)-N-((S)-1' -(4-氨基-1-甲基-6-氧代-5 -((2-(三氟甲基)吡啶-3-基)硫基)-1,6-二氫吡啶-2-基)-1,3-二氫螺[茚-2,4'-吡啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺 (170mg，0.28mmol)，氯化氫1.4-二氧六環溶液(1mL)和無水甲醇(1mL)加入到單口瓶中，氬氣保護下室溫攪拌。待反應結束後，除去溶劑，加入乙酸乙酯(20mL)。該溶液用碳酸鈉飽和溶液鹼化至pH爲10。分離有機相，水相用乙酸乙酯萃取並用無水硫酸鈉乾燥。除去溶劑後用管柱層析純化分離製備得標題化合物12mg。ESI-MS m/z 503.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.25-8.24(m，1H)，7.44-7.42 (m，1H)，7.34-7.27 (m，2H)，7.11(m，3H)，3.88(s，1H)，3.56-3.53(m，2H)，3.34 (s，3H)，3.18-3.04 (m，3H)，2.70-2.67 (m，1H)，1.93-1.78 (m，2H)，1.53-1.50 (m，1H)，1.30-1.34(m，1H)。

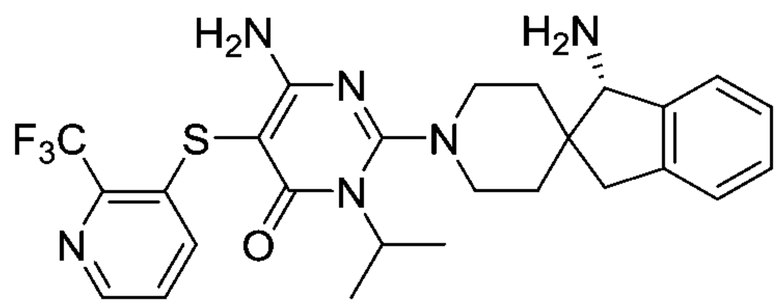
【0080】 實施例2： (S)-6-氨基-2-(5-氨基-5,7-二氫螺[環戊二烯並[b]吡啶-6,4'-吡啶]-1'-基)-3-甲基-5-((2--(三氟甲基)吡啶-3-基)硫基)嘧啶-4(3H)-酮



【0081】 製備方法同實施例1的製備方法，不同的是將起始原料1-茚酮替換爲6,7-二氫-5H-環戊二烯並[b]吡啶-5-酮，製得標題化合物。ESI-MS m/z 504.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.6-8.7 (m，2H)，8.45-8.40 (m，1H)，

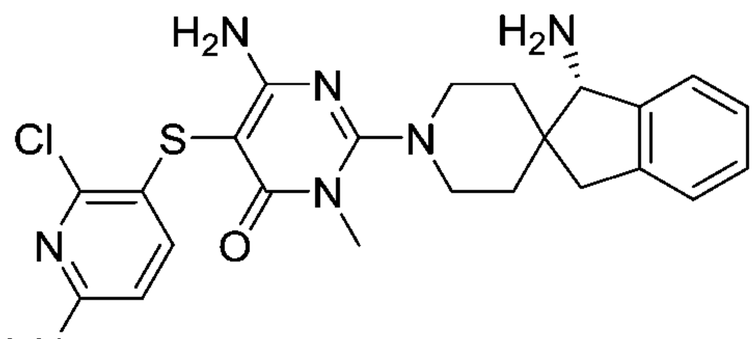
8.10-7.96 (m，1H)，7.60-7.52 (m，1H)，7.41-7.38 (m，1H)，4.5(s, 1H), 3.72-3.50 (m，2H)，3.4-3.0 (m，4H)，3.13-3.01 (m，3H)，1.95-1.80 (m，2H)，1.71-1.50 (m，2H)。

【0082】 實施例3：(S)-6-氨基-2-(1-氨基-1,3-二氫螺[茚-2,4'-吡啶]-1'-基)-3-異丙基-5-((2-(三氟甲基)吡啶-3-基)硫基)嘧啶-4(3H)-酮



【0083】 製備方法同實施例1的製備方法，不同的是將中間體6-氨基-3-甲基嘧啶-2,4(1H，3H)-二酮替換爲6-氨基-3-異丙基嘧啶-2,4(1H，3H)-二酮，製得標題化合物。ESI-MS m/z 531.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.24 (d，1H)，7.40 – 7.28 (m，3H)，7.20 – 7.10 (m，3H)，4.49-4.41 (m，1H)，4.05 (s，1H)，3.58 – 3.46 (m，2H)，3.13 (t，2H)，3.04 (d，1H)，2.81 (d，1H)，1.91 – 1.79 (m，2H)，1.56 – 1.42 (m，8H)。

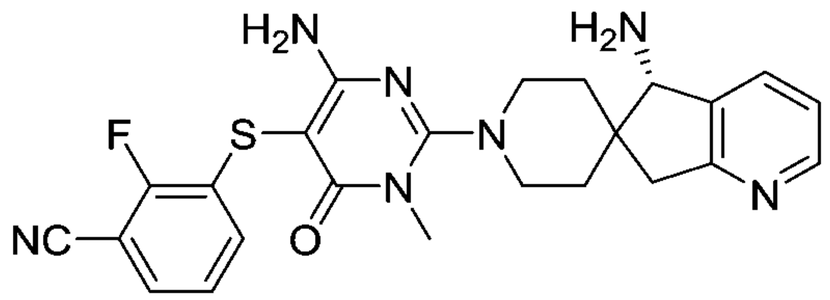
【0084】 實施例4：(S)-6-氨基-2-(1-氨基-1,3-二氫螺[茚-2,4'-吡啶]-1'-基)-3-甲基-5-((6-氨基-2-氯吡啶-3-基)硫基)嘧啶-4(3H)-酮



【0085】 製備方法同實施例1的製備方法，不同的是將中間體3-溴-2-三氟甲基吡啶替換爲5-溴-6-氯吡啶-2-胺，製得標題化合物。ESI-MS m/z 483.8[M+H]$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.33 (s，1H)，7.18 (s，1H)，6.97-6.95

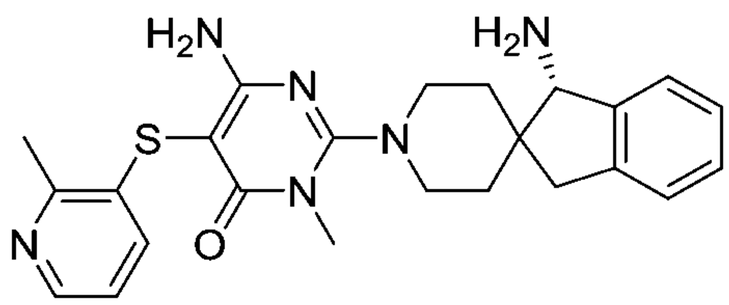
(d，J = 8.0 Hz, 2H)，6.35-6.33 (d，J = 8.0 Hz, 1H)，6.20 (s，1H)，3.88 (s，1H)，3.28 (s，3H)，3.03-2.99 (m，3H)，2.67-2.60 (m，1H)，1.99-1.78 (m，3H)，1.54-1.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H)，1.24 (s，2H)。

【0086】 實施例5：(S)-6-氨基-2-(1-氨基-1,3-二氫螺[茚-2,4'-吡啶]-1'-基)-3-甲基-5-((3-氰基-2-氟苯基)硫基)嘧啶-4(3H)-酮



【0087】 製備方法同實施例2的製備方法，不同的是將3-溴-2-三氟甲基吡啶替換爲3-溴-2-氟苄腈，製得標題化合物。ESI-MS m/z 478.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.31 (s，1H)，7.68-7.61 (m，2H)，7.29-7.25 (m, 1H)，7.19-7.10 (m, 1H)，3.92 (s，1H)，3.56-3.33 (m，2H)，3.29 (s，3H)，3.07-3.05 (d，J = 8.0 Hz, 2H)，2.75-2.71 (d，J = 16.0 Hz, 2H)，1.92-1.83 (m，3H)，1.58-1.54 (d, J = 16.0 Hz, 1H)，1.19-1.15 (d, J = 16.0 Hz, 1H)。

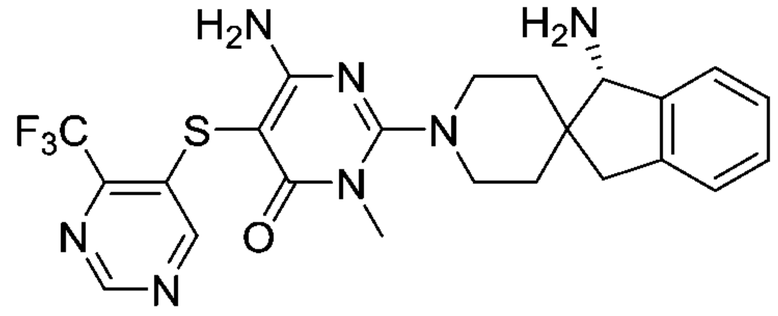
【0088】 實施例6：(S)-6-氨基-2-(1-氨基-1,3-二氫螺[茚-2,4'-吡啶]-1'-基)-3-甲基-5-((2-甲基吡啶-3-基)硫基)嘧啶-4(3H)-酮



【0089】 製備方法同實施例1的製備方法，不同的是將實施例中的3-溴-2-三氟甲基吡啶替換爲3-溴-2-甲基吡啶，製得標題化合物。ESI-MS m/z 448.9[M+H]$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.13 (s，1H)，7.36-7.31 (m，1H)，7.18-7.16 (d，J = 8.0 Hz, 3H)，7.09-7.101 (m, 2H)，3.87 (s，1H)，3.56-3.48 (m，

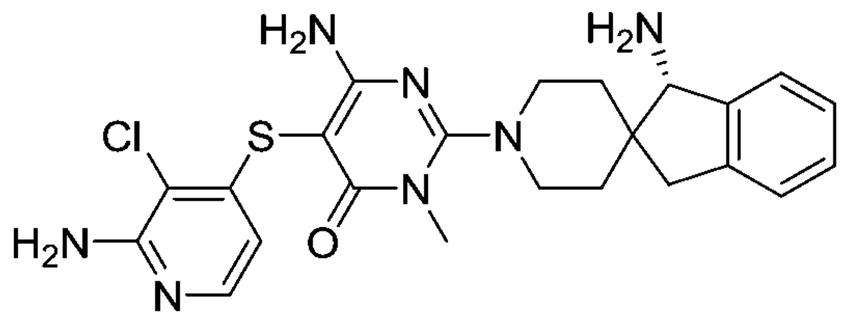
2H)，3.30 (s，3H)，3.08-2.94 (m, 3H)，2.63-2.59 (d，J = 16.0 Hz, 1H)，2.50 (s，3H)，1.92-1.76 (m，2H)，1.55-1.52 (d, J = 12.0 Hz, 1H)，1.10 (s, 1H)。

【0090】 實施例7：(S)-6-氨基-2-(1-氨基-1,3-二氫螺[茚-2,4'-吡啶]-1'-基)-3-甲基-5-((4-(三氟甲基)嘧啶-5-基)硫基)嘧啶-4(3H)-酮



【0091】 製備方法同實施例1的製備方法，不同的是將實施例1中的3-溴-2-三氟甲基吡啶替換爲5-溴-4-(三氟甲基)嘧啶，製得標題化合物。ESI-MS m/z 504.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.09 (s，1H)，8.35-8.45 (m，1H)，7.29-7.38 (m，1H)，7.20 (m, 3H)，3.94 (s，1H)，3.45-3.60 (m，2H)，3.20-3.35 (m，3H)，3.11-3.02 (m, 3H)，2.68-2.64 (d，J = 16.0 Hz, 1H)，1.92-1.77 (m，2H)，1.55-1.52 (m，J = 12.0 Hz, 1H)，1.22-1.19 (d, J = 12.0 Hz, 1H)。

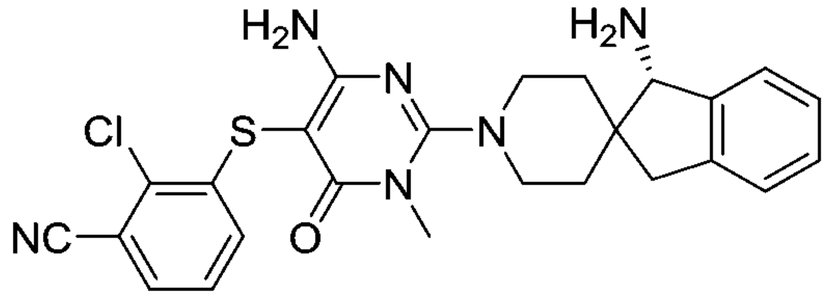
【0092】 實施例8： (S)-6-氨基-2-(1-氨基-1,3-二氫螺[茚-2,4'-吡啶]-1'-基)-3-甲基-5-((2-(三氟甲基)吡啶-3-基)硫基)嘧啶-4(3H)-酮



【0093】 製備方法同實施例1的製備方法，不同的是將3-溴-2-三氟甲基吡啶替換3-氯-4-碘吡啶-2-胺，製備標題化合物。ESI-MS m/z 484.2[M+H]+。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.60-7.65 (m，1H)，7.35-7.30 (m，1H)，7.25-7.15 (m, 2H)，6.20-6.10 (m, 1H)，5.80-6.00 (m，1H)，3.88 (s，1H)，3.28 (s，3H)，3.10-3.00 (m，

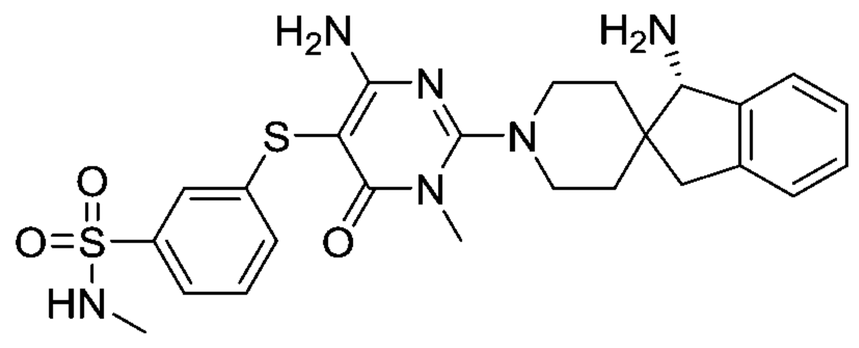
3H)，2.60-2.65 (m，1H)，1.85-1.75 (m，2H)，1.51-1.54 (m, 2H)，1.24-1.20 (m，2H)。

【0094】 實施例9：(S)-3-((4-氨基-2-(1-氨基-1,3-二氫螺[茚-2,4'-吡啶]-1'-基)-1-甲基-6-氧代-1，6-二氫嘧啶-5-基)硫基)-2-氯苄腈



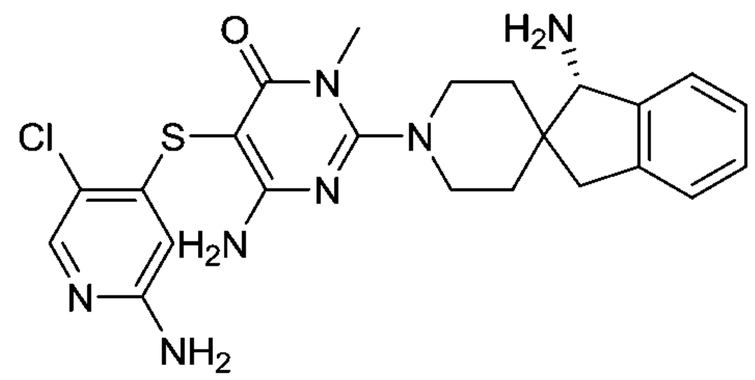
【0095】 製備方法同實施例1的製備方法，不同的是將3-溴-2-三氟甲基吡啶替換爲3-溴-2-氯苄腈。ESI-MS m/z 493.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.60-7.65 (m，1H)，7.41-7.30 (m，2H)，7.25-7.15 (m, 2H)，7.07-7.00 (m, 2H)，3.85 (s，1H)，3.30 (s，3H)，3.10-3.00 (m，3H)，2.60-2.65 (m，1H)，1.85-1.75 (m，2H)，1.50-1.60 (m, 2H)，1.15-1.30 (m，2H)。

【0096】 實施例10：(S)-3-((4-氨基-2-(1-氨基-1,3-二氫螺[茚-2,4'-吡啶]-1'-基)-1-甲基-6-氧代-1 ，6-二氫嘧啶-5-基)硫基)-N-甲基苯磺醯胺



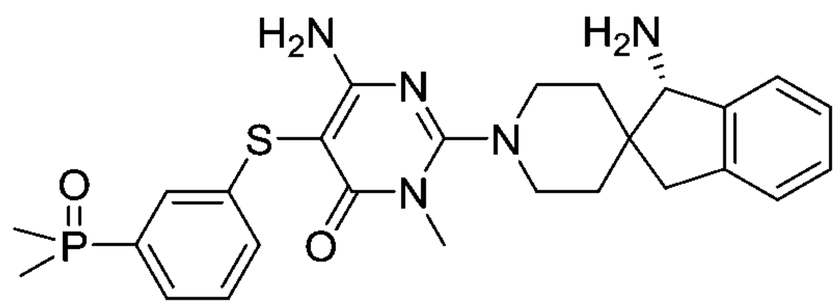
【0097】 製備方法同實施例1的製備方法，不同的是將3-溴-2-三氟甲基吡啶替換爲3-溴-N-甲基苯磺醯胺，製得標題化合物。ESI-MS m/z 527.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.61-7.10 (m，5H)，7.15-7.00 (m, 2H)，7.0-6.5 (m, 1H)，3.88 (s，1H)，3.40 (s,3H)，3.31 (s，3H)，3.15-3.00 (m，3H)，2.55-2.65 (m，1H)，1.85-1.65 (m，2H)，1.45-1.56 (m, 2H)，1.20-1.30 (m，2H)。

【0098】 實施例11：(S)-6-氨基-2-(1-氨基-1,3-二氫螺[茚-2,4'-吡啶]-1'-基)-5-((2-氨基-5-氯吡啶-4-基)硫基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮



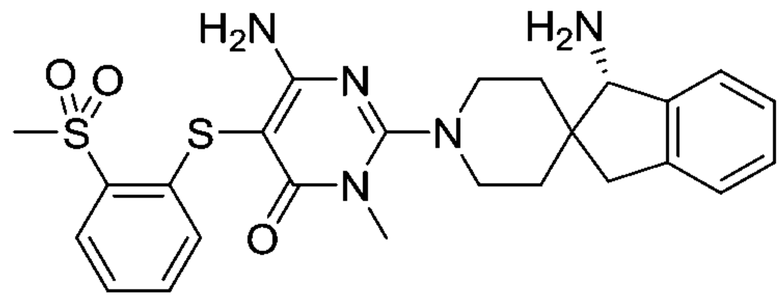
【0099】 製備方法同實施例1的製備方法，不同的是將3-溴-2-三氟甲基吡啶替換爲4-溴-5-氯吡啶-2-胺，製得標題化合物。ESI-MS m/z 484.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.80-7.70 (m，1H)，7.40-7.30 (m，1H)，7.25-7.15 (m, 2H)，6.20-6.10 (m, 1H)，5.85-6.03 (m，1H)，3.88 (s，1H)，3.28 (s，3H)，3.10-3.00 (m，3H)，2.60-2.65 (m，1H)，1.85-1.75 (m，2H)，1.51-1.54 (m, 2H)，1.24-1.20 (m，2H)。

【0100】 實施例12： (S)-6-氨基-2-(1-氨基-1,3-二氫螺[茚-2,4'-吡啶]-1'-基)-5-(3-(二甲基磷醯基)苯基硫基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮的合成



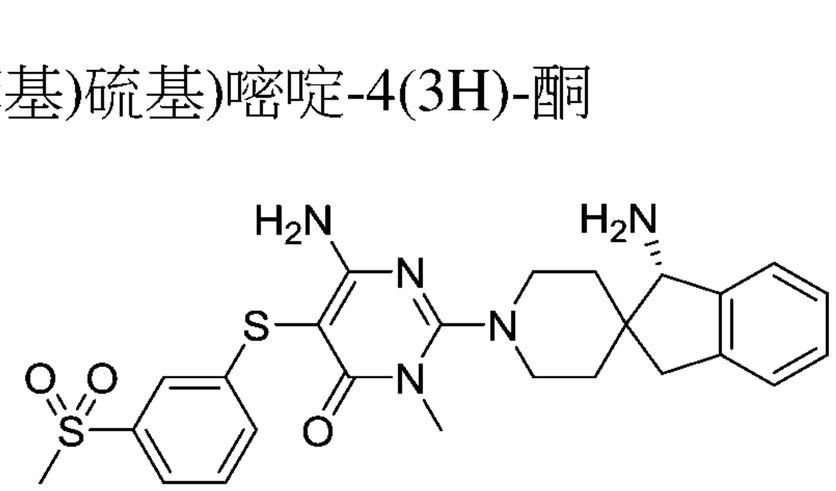
【0101】 製備方法同實施例1的製備方法，不同的是將3-溴-2-三氟甲基吡啶替換爲(3-溴苯基)二甲基氧化膦，製得標題化合物。ESI-MS m/z 510.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.61-7.30 (m，5H)，7.15-7.00 (m, 3H)，3.88 (s，1H)，3.40 (s,3H)，3.31 (s，3H)，3.15-3.00 (m，3H)，2.55-2.65 (m，1H)， 2.10-1.85 (m，2H)，1.45-1.56 (m, 2H)，1.35(s, 6H)，1.00-0.89 (m，2H)。

【0102】 實施例13：(S)-6-氨基-2-(1-氨基-1,3-二氫螺[茚-2,4'-吡啶]-1'-基)-3甲基-5-((2-(甲基磺醯基)苯基)硫基)嘧啶-4(3H)-酮的合成



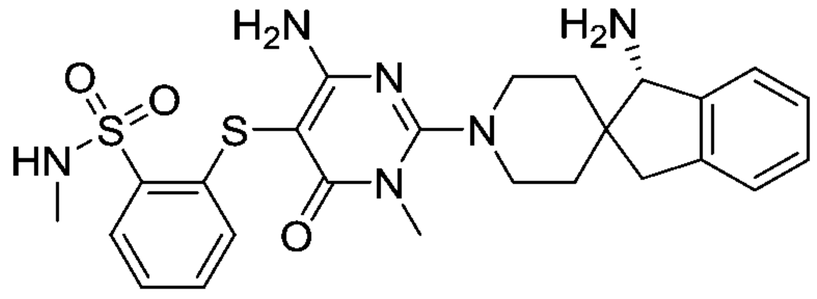
【0103】 製備方法同實施例1的製備方法，不同的是將3-溴-2-三氟甲基吡啶替換爲1-溴-2-(甲基磺醯基)苯，製得標題化合物。ESI-MS m/z 512.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.65-7.60 (m，1H)，7.60-7.53 (m, 1H)，7.40-7.30 (m, 3H)，7.10-7.20 (m, 3H), 4.00 (s，1H)，3.38 (s，3H)，3.10-3.00 (m, 3H), 2.95 (s，3H)，2.75-2.65 (m，1H)，2.10-1.85 (m，2H)，1.60-1.45 (m, 2H)，1.30-1.10(m, 2H)。

【0104】 實施例14：(S)-6-氨基-2-(1-氨基-1,3-二氫螺[茚-2,4'-吡啶]-1'-基)-3-甲基-5-((3-(甲基磺醯基)苯基)硫基)嘧啶-4(3H)-酮



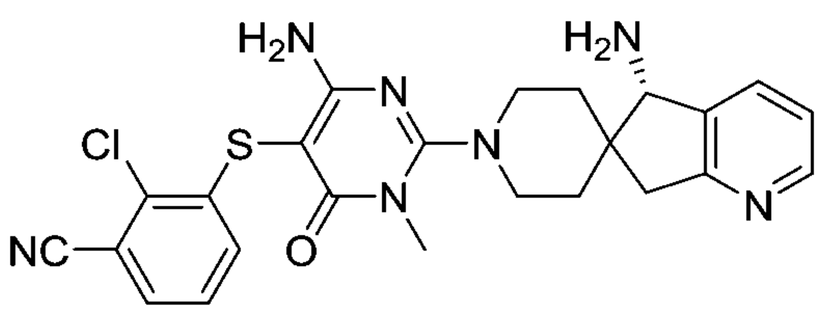
【0105】 製備方法同實施例1的製備方法，不同的是將3-溴-2-三氟甲基吡啶替換爲1-溴-3-(甲基磺醯基)苯，製得標題化合物。ESI-MS m/z 512.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.00-7.90 (m，1H)，7.38-7.24 (m, 3H)，7.24-7.12 (m, 4H)，4.00 (s，1H)，3.38 (s，3H)，3.35 (s，3H)，3.10-2.95 (m, 3H), 2.70-2.61 (m，1H)，2.10-1.85 (m，2H)，1.60-1.45 (m, 2H)，1.30-1.10(m, 2H)。

【0106】 實施例15：(S)-2-((4-氨基-2-(1-氨基-1,3-二氫螺[茚-2,4'-吡啶]-1'-基)-1-甲基-6-氧代-1，6-二氫嘧啶-5-基)硫基)-N甲基苯磺醯胺



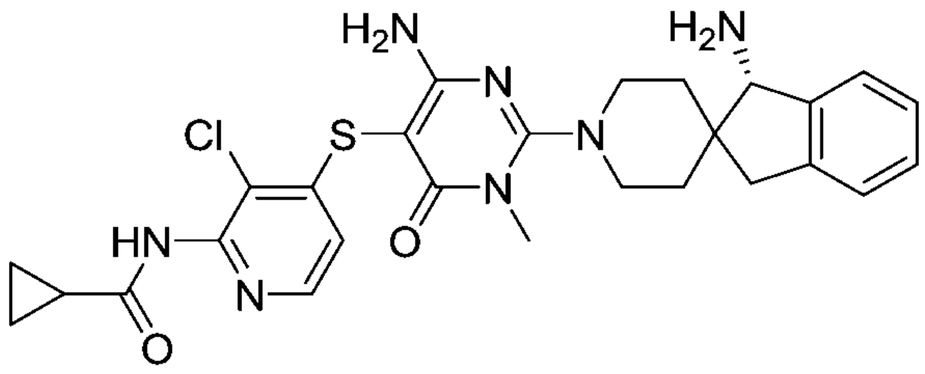
【0107】 製備方法同實施例1的製備方法，不同的是將3-溴-2-三氟甲基吡啶替換爲2-溴-N-甲基苯磺醯胺，製得標題化合物。ESI-MS m/z 527.2[M+H]+。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.38-8.50 (m, 2H)，8.05-7.85 (m, 1H)，7.31-7.70 (m, 5H), 4.00 (s，1H)，3.35 (s，3H)，3.10-2.95 (m, 3H), 2.70-2.61 (m，1H)，2.52(s, 3H)，2.10-1.85 (m，2H)，1.60-1.45 (m, 2H)，1.30-1.10(m, 2H)。

【0108】 實施例16：(S)-3-((4-氨基-2-(5-氨基-5,7-二氫螺[環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氫嘧啶-5-基)硫基)-2氯苄腈



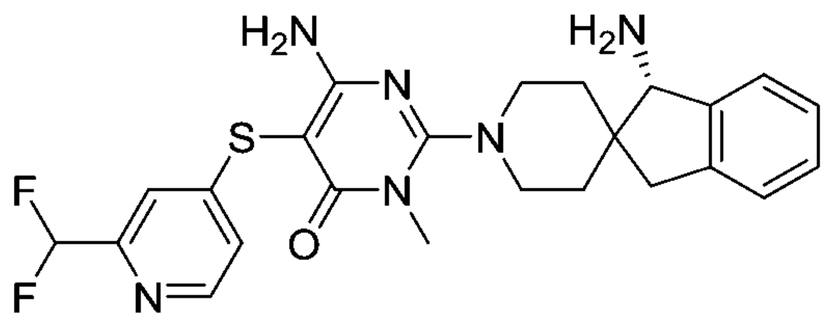
【0109】 製備方法同實施例2的製備方法，不同的是將3-溴-2-三氟甲基吡啶替換爲3-溴-2-氯苄腈，製得標題化合物。ESI-MS m/z 494.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.50 (s, 1H)，8.00-7.90 (m, 1H)，7.71-7.65 (m, 1H), 7.41-7.35(m, 1H), 7.35-7.30(m, 1H), 7.00-7.10(m, 1H), 4.45 (s，1H)，3.71-3.60(m, 2H)，3.35 (s，3H)，3.25-2.96 (m, 4H), 2.00-1.82(m, 2H), 1.62-1.51(m, 2H)。

【0110】 實施例17： (S)-N-(4-((4-氨基-2-(1-氨基-1,3-二氫螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基)-1-甲基-6-氧代1,6-二氫嘧啶-5-基)硫基)-3-氯吡啶-2-基)環丙烷甲醯胺



【0111】 製備方法同實施例1的製備方法，不同的是將3-溴-2-三氟甲基吡啶替換爲N-(4-溴-3-氯吡啶-2-基)環丙烷甲醯胺，製得標題化合物。ESI-MS m/z 552.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, *d*6-DMSO) δ 10.45 – 10.28 (s, 1H), 8.16 – 8.03 (m, 1H), 7.41-7.76 (m, 2H)，7.41 – 7.12 (m, 4H), 6.97 – 6.71 (m, 2H), 6.71-6.65 (m, 1H)，3.95 – 3.84 (s, 1H), 3.52(s, 3H)，3.08 – 2.93 (m, 4H), 2.65-2.51 (m,3H), 2.23 – 2.09 (m, 2H), 1.98 – 1.73 (m, 3H), 1.61 – 1.46 (m, 1H), 1.28 – 1.08 (m, 2H).

【0112】 實施例18： (S)-6-氨基-2-(1-氨基-1,3-二氫螺環[茚-2,4'-呱啶]-1'-基)-5-((2-(二氟甲基)吡啶-4-基)硫基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮

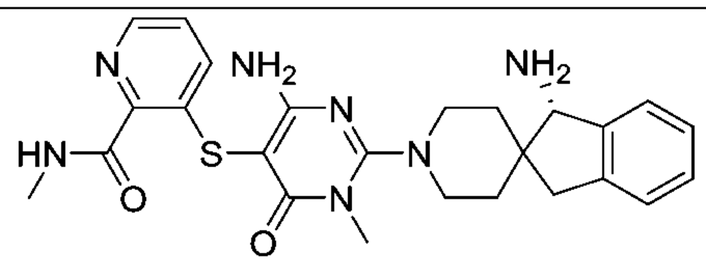
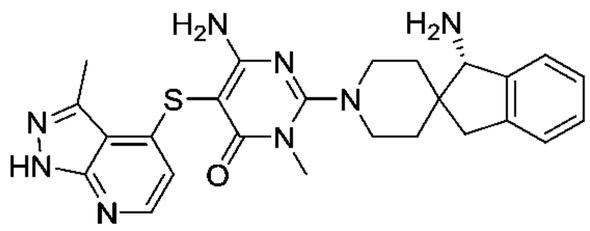
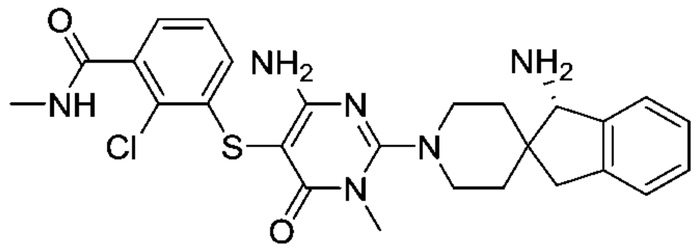
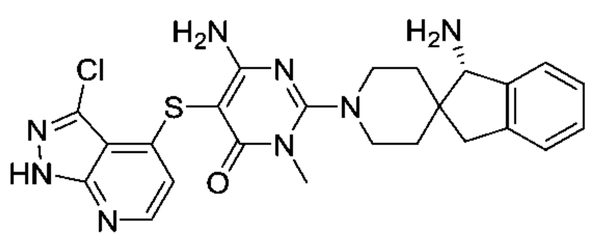
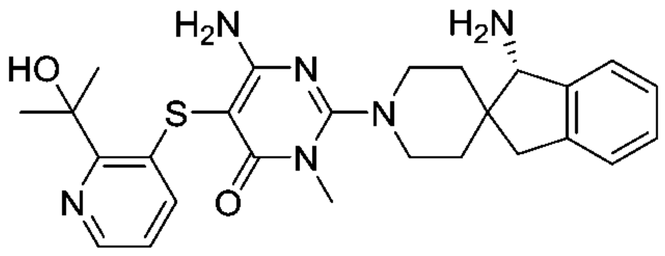
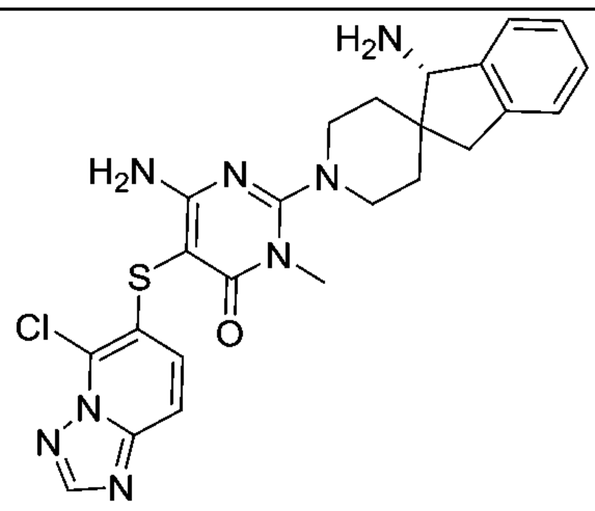
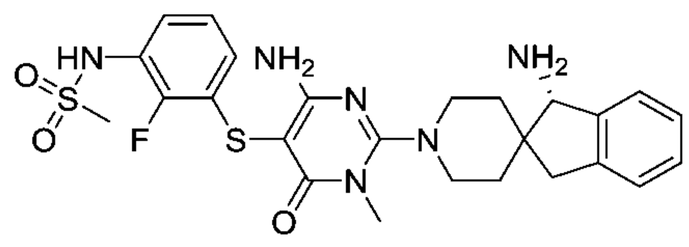
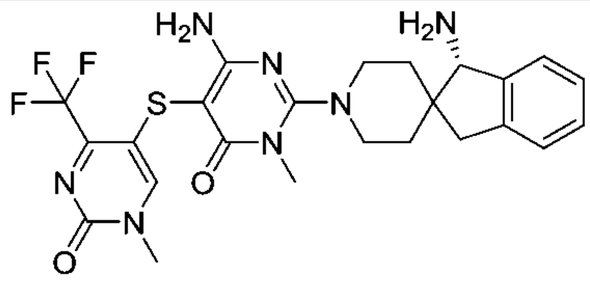
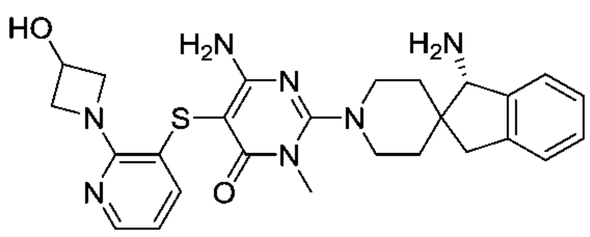
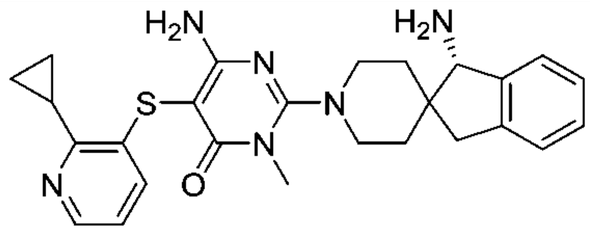
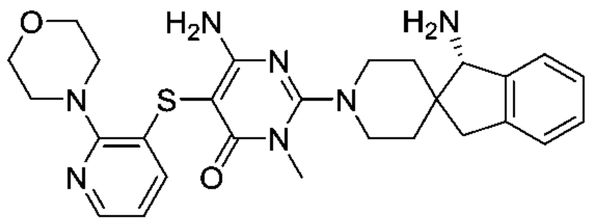
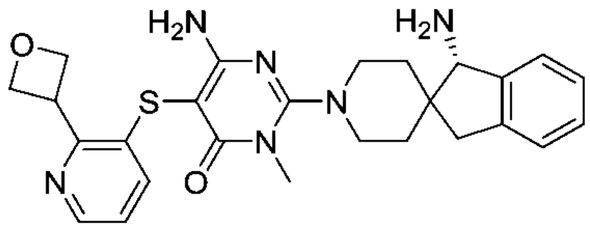
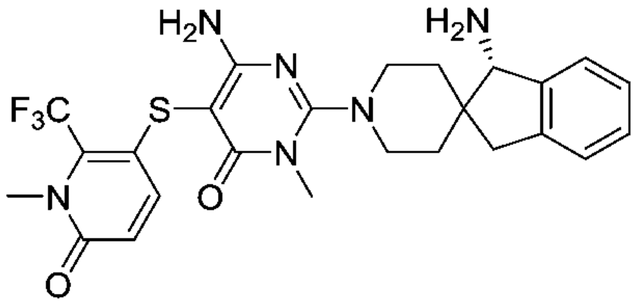
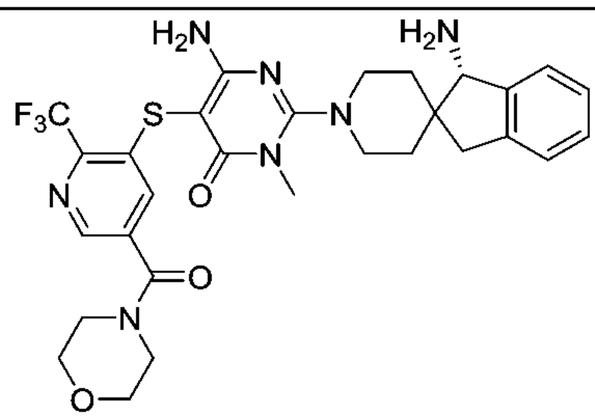


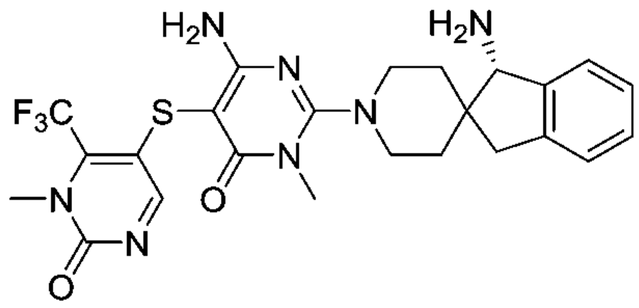
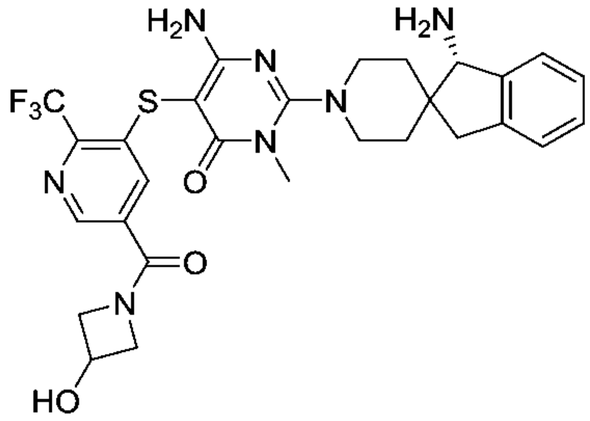
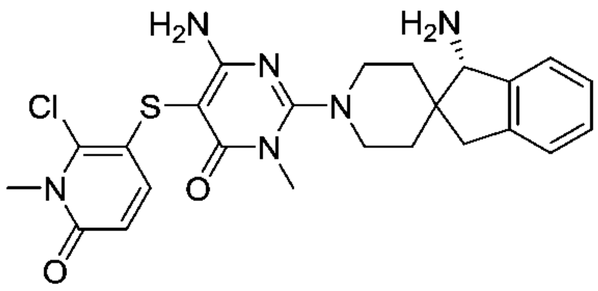
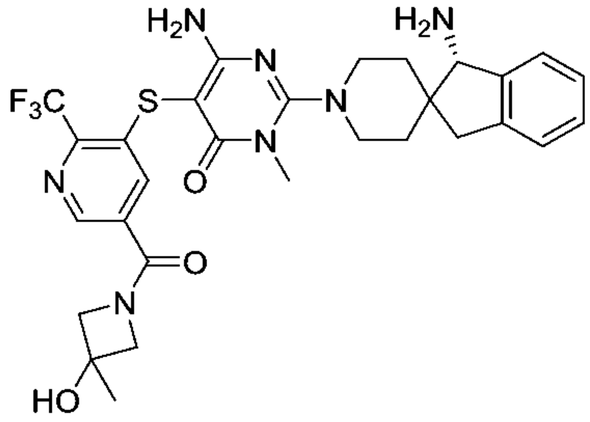
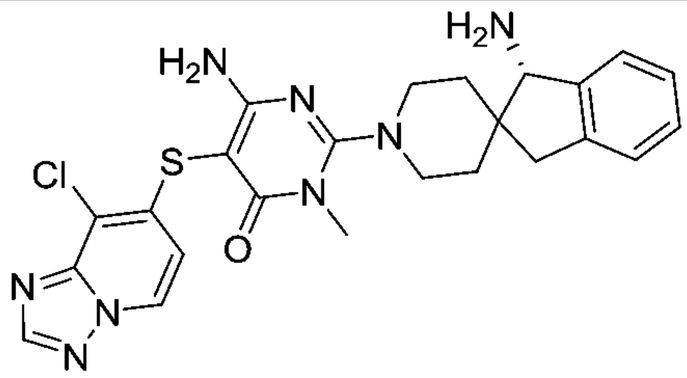
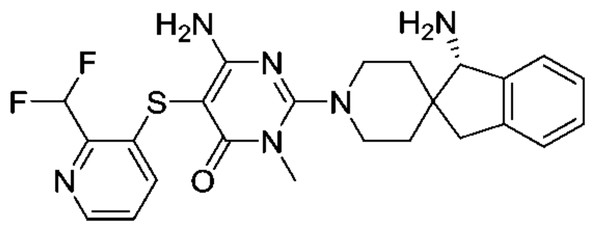
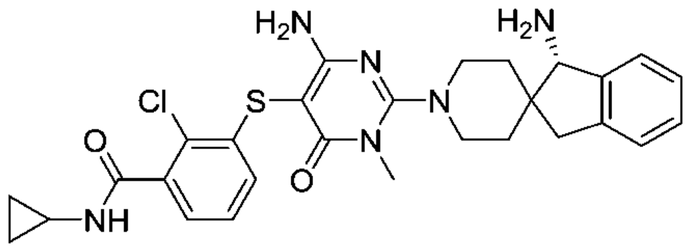
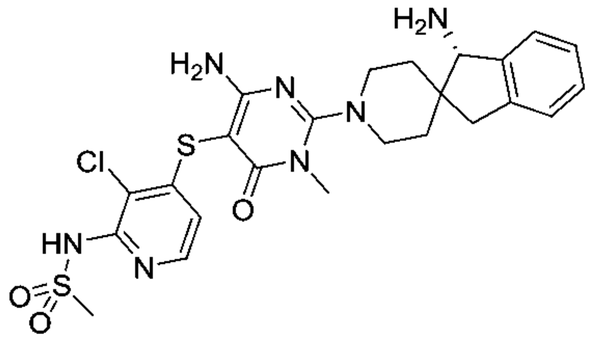
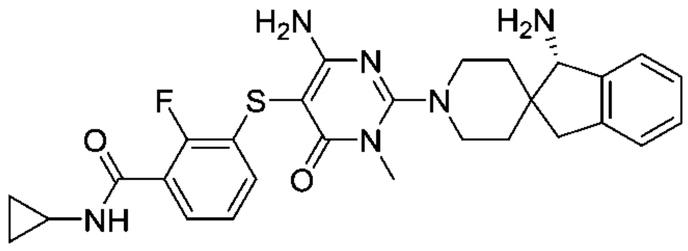
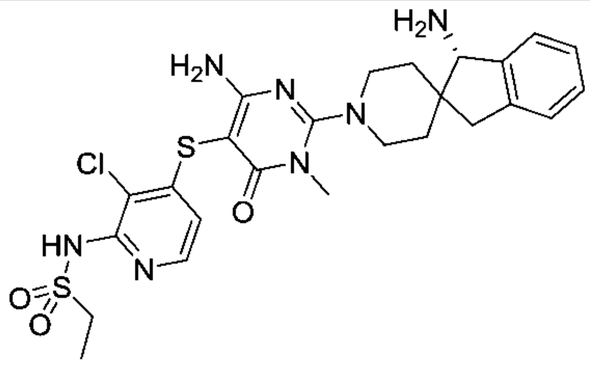
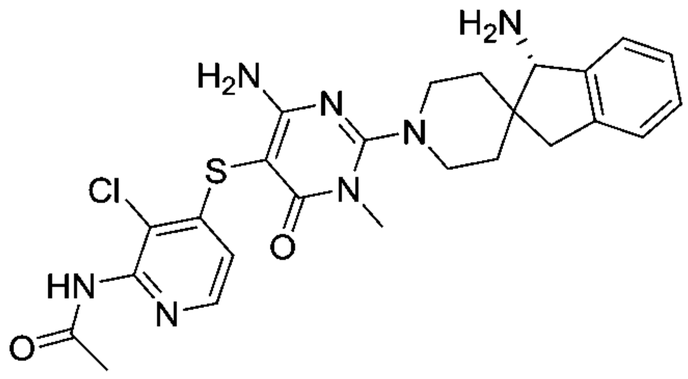
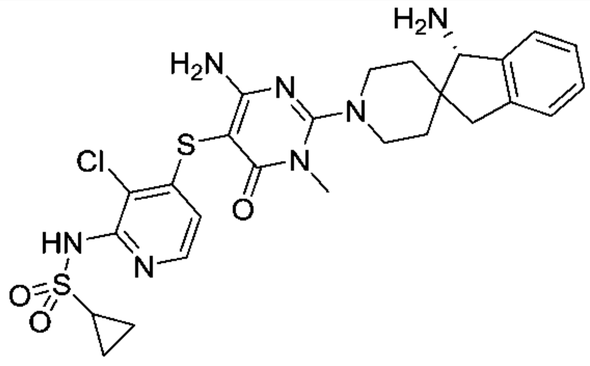
【0113】 製備方法同實施例1的製備方法，不同的是將3-溴-2-三氟甲基吡啶替換爲4-溴-2-(二氟甲基)吡啶，製得標題化合物。ESI-MS m/z 484.9 [M+H]+。^{1}H NMR (400 MHz, *d*6-DMSO) δ 8.42 (dd, *J* = 16.6, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.17 (m, 4H), 6.65-7.04 (m, 3H), 3.91 – 3.81 (s, 1H), 3.54 (dd, *J* = 29.3, 14.1 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.96-3.16 (m, 2H), 2.66 – 2.57 (m, 1H), 1.96 – 1.85 (m, 1H), 1.85 – 1.74 (m, 1H), 1.55 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 1.24 (m, 1H), 1.15 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H).

【0114】 按照本發明實施例1的合成方法，利用不同市售原料合成實施例19-41的化合物，這些化合物的表徵參數如表1所示：

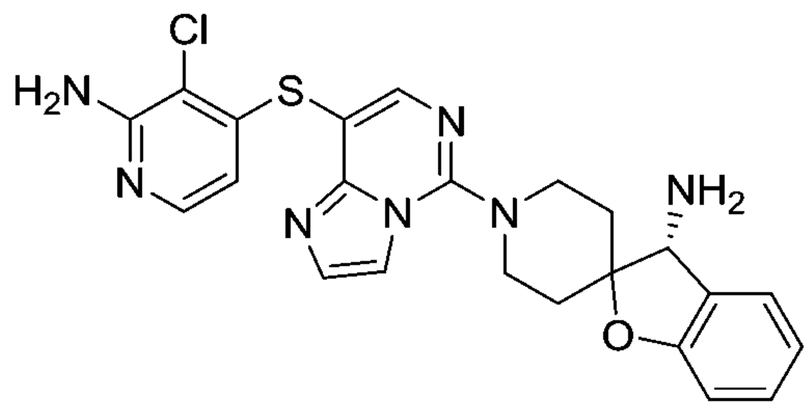
【0115】 表1

實施例	化合物結構	ESI-MS m/z [M+H]$^+$	實施例	化合物結構	ESI-MS m/z [M+H]$^+$

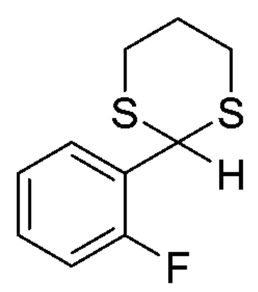
19		492.2	32		489.2
20		525.2	33		509.2
21		493.2	34		509.2
22		545.1	35		534.2
23		506.2	36		475.3
24		520.2	37		491.2
25		533.2	38		616.3

26		534.2	39		602.2
27		499.1	40		616.3
28		509.2	41		485.2
29		551.2	42		562.1
30		535.3	43		576.1
31		526.1	44		588.1

【0116】實施例45： (R)-1'-(8-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)咪唑並[1,2-c]嘧啶-5-基)-3H-螺[苯並呋喃-2,4-哌啶]-3-胺

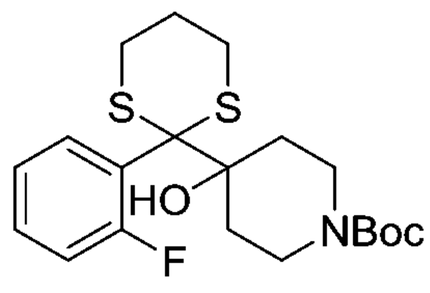


【0117】 步驟1：2-(2-氟苯基)-1,3-二噻烷的合成



【0118】 於1000 mL三頸瓶內，將2-氟苯甲醛 (20.0 g，161.15 mmol) 溶於二氯甲烷 (340 ml)中。室溫氮氣保護下，加入丙硫醇 (16 ml，159.54 mmol)和碘 (1.2 g，4.83mmol) ，室溫反應18 h。反應完全後，將反應液倒入硫代硫酸鈉水溶液(180 mL，0.4 M)中，再倒入氫氧化鈉水溶液(150 mL，40%)中，攪拌10 min，二氯甲烷(500mL)萃取三遍，飽和食鹽水洗一遍，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經管柱層析分離得到白色固體19.3 g，回收率56%。ESI-MS m/z: 215.1[M+H]$^+$。

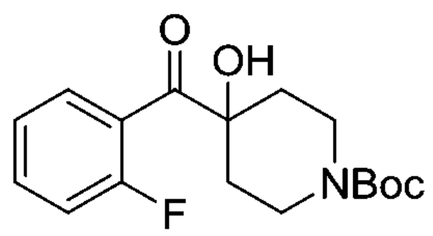
【0119】 步驟2：4-(2-(2-氟苯基)-1,3-二硫-2-基)-4-羥基呱啶-1-羧酸叔丁酯的合成



【0120】 於1L三口瓶中，將2-(2-氟苯基)-1,3-二噻烷 (19.3 g，90.25 mmol) 溶於無水四氫呋喃 (250 mL)中。氮氣保護，冷卻至-20℃ ，緩慢滴加二異丙基氨基鋰 (45 mL，90.25 mmol)，滴完後繼續反應 30 min，然後將反應體系冷卻至-78℃ 。將4-氧代呱啶-1-羧酸叔丁酯溶於180 ml無水四氫呋喃中，滴加進反應體系中。反應完全後，加入飽和氯化銨水溶液淬滅反應，乙酸乙酯(300mL)萃取三遍，

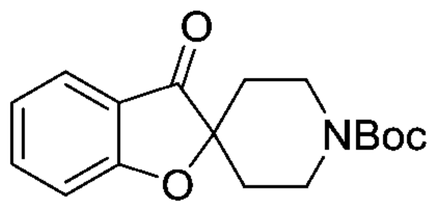
合併有機相，飽和食鹽水洗滌一次，有機相乾燥、濃縮後經管柱層析分離得類白色固體27.5 g， 回收率74%，ESI-MS m/z: 414.0 $[M+H]^+$。

【0121】步驟3：4-(2-氟苯甲醯基)-4-羥基呱啶-1-羧酸叔丁酯的合成



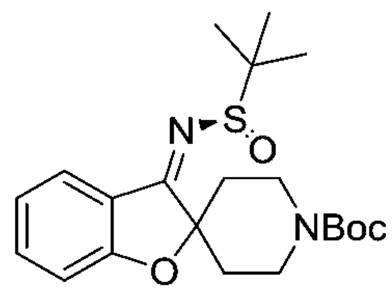
【0122】於100mL單口瓶中，將4-(2-(2-氟苯基)-1,3-二硫-2-基)-4-羥基呱啶-1-羧酸叔丁酯(3.9 g，9.43 mmol) 溶解於二氯甲烷(60 ml)中，然後加入吡啶(1.1 mL，14.05 mmol)、水(10 mL)、三溴吡啶嗡鹽(4.5 g，1.49 mmol)和四丁基溴化銨(0.3 g，0.94 mmol)。於室溫攪拌24 h，反應完全後，將反應液倒入250 ml水中，室溫攪拌10 min，二氯甲烷(200mL)萃取三遍，有機相用飽和氯化鈉水溶液反洗一次，乾燥有機相，濃縮後經管柱層析分離得黃色2.91g粗產物。回收率90%。ESI-MS m/z: 324.2 $[M+H]^+$。

【0123】步驟4：3-氧代-3H-螺[苯並呋喃-2,4’-呱啶]-1’-羧酸叔丁酯的合成



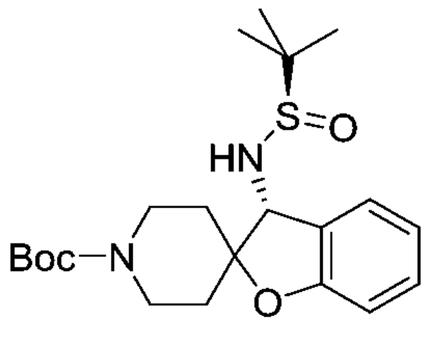
【0124】於500ml單口瓶中，將4-(2-氟苯甲醯基)-4-羥基呱啶-1-羧酸叔丁酯(20.4 g，63.08 mmol)溶解於無水四氫呋喃(200 ml)中，加入叔丁醇鉀(10.6 g，94.7 mmol)，氮氣保護下，升溫至70℃，反應2 h。反應完全後，將反應液倒入800 ml水中，室溫攪拌10 min，乙酸乙酯(500mL)萃取三遍，有機相用飽和食鹽水洗一次，無水硫酸鈉乾燥、濃縮，管柱層析分離得白色固體10.7 g，回收率70%。ESI-MS m/z: 304.1 $[M+H]^+$。

【0125】 步驟5：(R,Z)-3-((叔丁基亞磺醯基)亞氨基)-3H-螺[苯並呋喃-2,4'-呱啶]-1'-羧酸叔丁酯的合成



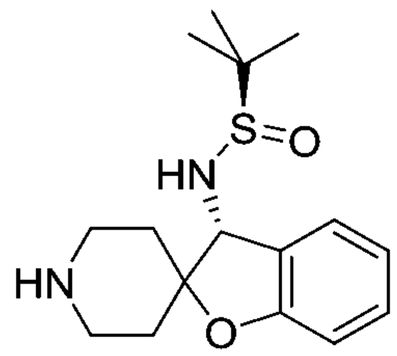
【0126】 於500mL單口瓶中，將3-氧代-3H-螺[苯並呋喃-2,4’-呱啶]-1’-羧酸叔丁酯 (10.7 g，35.27 mmol)溶解於無水2-甲基四氫呋喃(100mL)中，加入R-叔丁基亞磺醯胺 (12.82 g，105.8mmol)和四乙氧基鈦 (37 mL，176.35 mmol)，氮氣保護下升溫至90℃反應過夜。反應完全後，將反應液倒入水(800 ml)中，同時倒入乙酸乙酯(800 ml)，室溫攪拌15 min後以矽藻土過濾，濾液用飽和氯化鈉水溶液洗滌一次，乾燥濃縮後進行管柱層析分離得9.17 g標題產物，回收率97%。ESI-MS m/z: 407.1 $[M+H]^+$。

【0127】 步驟6：(R)-3-(((R)-叔丁基亞磺醯基)氨基)-3H-螺[苯並呋喃-2,4'-呱啶]-1'-羧酸叔丁酯的合成



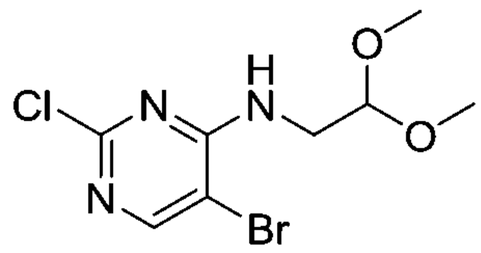
【0128】 於500ml三口瓶中，將(R,Z)-3-((叔丁基亞磺醯基)亞氨基)-3H-螺[苯並呋喃-2,4'-呱啶]-1'-羧酸叔丁酯(9.17 g，22.56 mmol)溶解於無水四氫呋喃(100mL)中，冷卻至0℃，加入硼氫化鋰 (2.0 M，18 ml，35.43 mmol)，0℃下反應1 h，反應完全，向反應液中緩慢加入飽和氯化銨水溶液，乙酸乙酯300mL萃取三遍，飽和氯化鈉水溶液洗滌一遍，乾燥、濃縮、管柱層析分離得標題產物6.1 g，總回收率70%。ESI-MS m/z: 409.1 $[M+H]^+$。

【0129】 步驟7：(R)-2-甲基-N-((R)-3H-螺[苯並呋喃-2,4'-吡啶]-3-基)丙烷-2-亞磺醯胺的合成



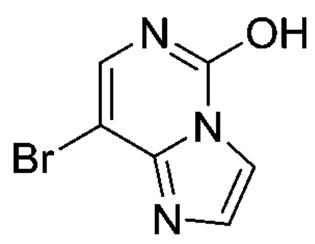
【0130】 於100mL單口瓶中，將(R)-3-(((R)-叔丁基亞磺醯基)氨基)-3H-螺[苯並呋喃-2,4'-吡啶]-1'-羧酸叔丁酯(0.25 g，0.61 mmol)溶解於無水二氯甲烷 (10 mL)中，加入三氟乙酸(0.5mL)，室溫反應1 h，反應完全，加入飽和碳酸氫鈉溶液至pH值爲7-8；以60mL乙酸乙酯萃取，飽和食鹽水洗滌有機相，濃縮得標題產物。ESI-MS m/z: 309.1 $[M+H]^+$。

【0131】 步驟8：5-溴-2-氯-N-(2,2-二甲氧基乙基)嘧啶-4-胺的合成



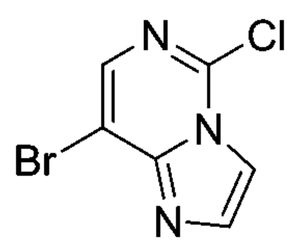
【0132】 取5-溴-2,4-二氯嘧啶(15g，66mmol)於250mL三口瓶中，加入150mL乙醇，冷卻至0℃，氬氣保護下，加入2,2-二甲氧基乙烷-1-胺(13.94g，132.8mmol)，攪拌10min，加入三乙胺(13.4g，132.8mmol)，室溫反應過夜。反應完全後，濃縮除去乙醇，加入300mL乙酸乙酯，水洗兩遍；以飽和氯化鈉溶液洗滌，濃縮乾燥得白色固體20.1g，回收率：64%。ESI-MS m/z: 296.2 [M+H]+。

【0133】 步驟9：8-溴咪唑並[1,2-c]嘧啶-5-醇的製備



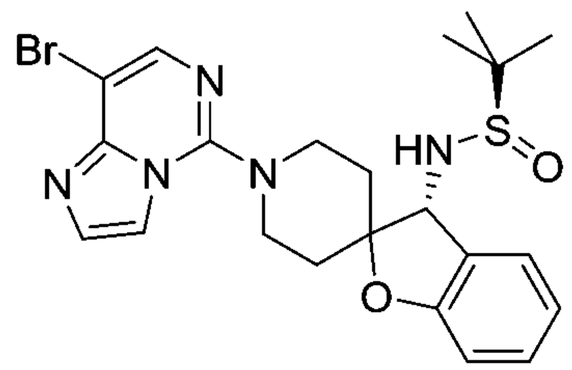
【0134】將5-溴-2-氯-N-(2,2-二甲氧基乙基)嘧啶-4-胺(5g，16.86mmol)加入到250ml單頸瓶中，冰浴下緩慢加入濃硫酸(40ml)，加完移至65℃反應2h。LC-MS和TLC監測反應完全後，將反應液倒入冰水中，然後加入飽和碳酸氫鈉溶液調pH到6左右，再用二氯甲烷/乙醇(10:1)500mL萃取3遍，有機相用飽和食鹽水洗一遍後，無水硫酸鈉乾燥、濃縮得黃色固體產物1.5g，回收率41%，MS (ESI) m/z: 214.2/216.2$[M+H]^+$。

【0135】步驟10：8-溴-5-氯咪唑並[1,2-c]嘧啶的製備



【0136】將8-溴咪唑並[1,2-c]嘧啶-5-醇(750mg，3.50mmol)加入到100ml單頸瓶中，然後加入三氯氧磷(13ml，140mmol)和N,N-二異丙基乙胺(0.5ml)，氮氣保護，移至110℃反應3h。反應完全後，濃縮反應液，加入飽和碳酸氫鈉溶液調pH至6左右， 乙酸乙酯萃取三遍，合併有機相，以飽和食鹽水洗一遍，無水硫酸鈉乾燥、濃縮得黃褐色固體產物0.5g，回收率61%，MS (ESI) m/z: 232.2$[M+H]^+$。

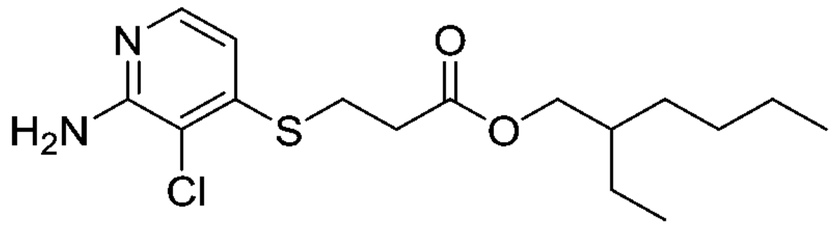
【0137】步驟11：(R)-N-((R)-1'-(8-溴咪唑並[1,2-c]嘧啶-5-基)-3H-螺[苯並呋喃-2,4'-吡啶]-3-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺的製備



【0138】於100mL單口瓶中，將8-溴-5-氯咪唑並[1,2-c]嘧啶(150mg，0.645mmol)溶解於無水N,N-二甲基甲醯胺(15ml)中，加入(R)-2-甲基-N-((R)-3H-螺[苯並呋喃-2,4'-吡啶]-3-基)丙烷-2-亞磺醯胺(199mg，0.645mmol)和N,N-二異丙

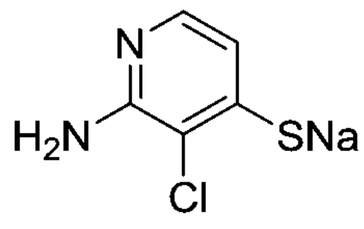
基乙胺(0.533ml，3.23mmol)，110℃反應1h，LC-MS和TLC監測反應完全後，加入乙酸乙酯100mL，以水相萃取三遍，有機相用飽和食鹽水洗三遍，無水硫酸鈉乾燥、濃縮管柱層析得產物50mg，回收率15%，ESI-MS m/z: 504.2/506.2 $[M+H]^+$。

【0139】 步驟12：2-(2-(3-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫基)丙酸2-乙基己酯



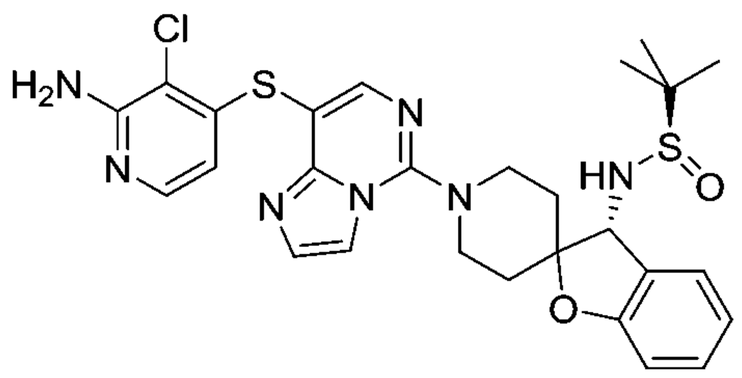
【0140】 將3-氯-4-碘吡啶-2-胺(5g，19.65mmol)與3-巰基丙酸2-乙基己酯(5.4ml，23.58mmol)、三(二亞苄基丙酮)二鈀(1.1g，1.18mmol)、4,5-雙二苯基膦-9,9-二甲基氧雜蒽 (1.1g，1.97mmol)、N,N-二異丙基乙胺 (6.5ml，39.3mmol) 用50ml二氧六環溶解，氮氣保護後在110℃反應2h。反應完畢後以矽藻土過濾，濾液濃縮後過管柱 (乙酸乙酯/石油醚 30%-50%)得6.64g類白色固體，回收率98%。MS (ESI) m/z: 345.0[M+H]+。

【0141】 步驟13：2-氨基-3-氯吡啶-4-硫醇鈉鹽



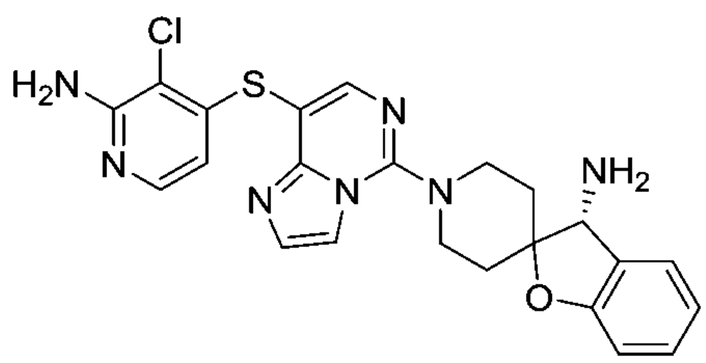
【0142】 將2-(2-(3-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫基)丙酸2-乙基己酯(0.5g，1.45mmol)用10ml無水四氫呋喃溶解，氮氣保護下於室溫滴加乙醇鈉 (20%wt. 0.5ml，1.52mmol)，反應40min後向反應體系中加入15ml 二氯甲烷，析出大量沉澱後超音波處理5min，過濾，濾餅用二氯甲烷洗滌後乾燥得0.26g類白色固體，回收率80%。MS (ESI) m/z: 161.1[M+H]+。

【0143】步驟14：(R)-N-((R)-1’-(8-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)-硫代)咪唑[1,2-c]嘧啶-5-基)-3H-螺[苯並呋喃-2,4'-吡啶]-3-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺的製備



【0144】於100ml單頸瓶中，將(R)-N-((R)-1'-(8-溴咪唑並[1,2-c]嘧啶-5-基)-3H-螺[苯並呋喃-2,4'-吡啶]-3-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(50mg，0.099mmol)溶於1,4-二氧六環(10ml)中，加入2-氨基-3-氯吡啶-4-硫醇(30mg，0.198mmol)、4,5-雙二苯基膦-9,9-二甲基氧雜蒽(30mg，0.059mmol)、三(二亞苄基丙酮)二鈀(30mg，0.029mmol)和N，N-二異丙基乙胺(0.5ml，0.297mmol)，100℃反應1h，LC-MS和TLC監測反應完全後，濃縮反應液，經管柱層析分離純化得產物50mg，回收率86%，ESI-MS m/z: 584.1 [M+H]+。

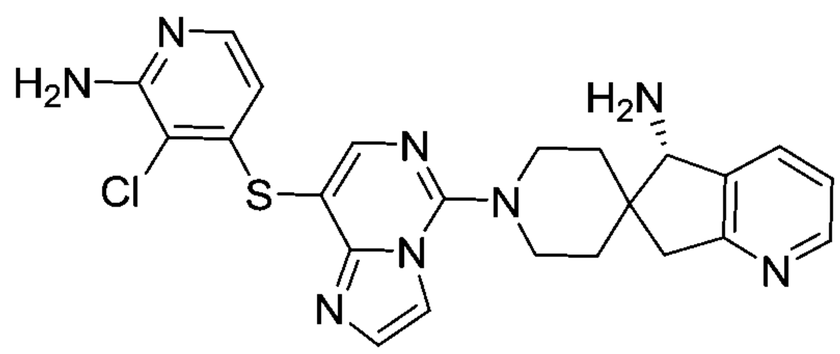
【0145】步驟15：(R)-1'-(8-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)咪唑並[1,2-c]嘧啶-5-基)-3H-螺[苯並呋喃-2,4-吡啶]-3-胺的製備



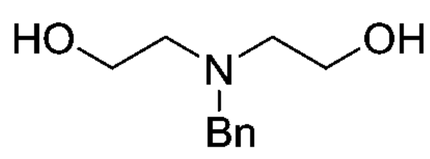
【0146】於100mL反應瓶中，將(R)-N-((R)-1’-(8-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)-硫代)咪唑[1,2-c]嘧啶-5-基)-3H-螺[苯並呋喃-2,4'-吡啶]-3-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(50mg，0.085mmol)溶於1,4-二氧六環(15ml)中，緩慢滴加鹽酸/二氧六環溶液(3ml)，滴完反應1h，LC-MS和TLC監測反應完全後，濃縮反應液，經製備HPLC

分離得白色固體產物9mg，回收率21%。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.05 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.64-7.50 (m, 2H), 7.43 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.29-7.13 (m, 2H), 6.94 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.33 (s, 2H), 5.83 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.05 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.53 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 1.40-1.30 (m, 2H), 0.85 (d, J = 6.8 Hz, 2H).ESI-MS m/z: 480.2 [M+H]+。

【0147】 實施例46： (S)-1'-(8-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫基)咪唑並[1,2-c]嘧啶-5-基)-5,7-二氫螺[環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺



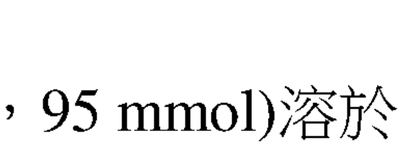
【0148】 步驟1：2,2'-(苄基氮雜二基)雙(乙烷-1-醇)的製備



【0149】 稱取二乙醇胺(10 g，95 mmol)溶於150 mL的乙腈中，加入溴苄(19.5 g，114 mmol)和碳酸鉀(25.8g，190 mmol)，90℃反應過夜，TLC檢測原料反應完全。濃縮後加水用乙酸乙酯萃取，飽和氯化鈉溶液洗滌，收集有機層加入無水硫酸鈉乾燥。經過管柱層析純化，得到淡黃色油狀物15.8g。產率：85%。

LC-MS m/z: 196 [M+H]+.

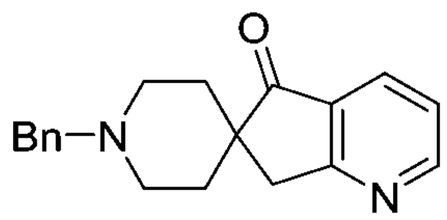
【0150】 步驟2：N-苄基-2-溴-N-(2-溴乙基)乙-1-胺的製備



【0151】 取2,2'-(苄基氮雜二基)雙(乙烷-1-醇) (0.8 g，4.1 mmol)溶解在10 mL的甲苯中，滴加三溴化磷(2.2 g)，100℃回流反應過夜，TLC檢測反應完全，濃縮除去甲苯後用飽和碳酸氫鈉溶液調節pH至9，以乙酸乙酯萃取，得有機相，

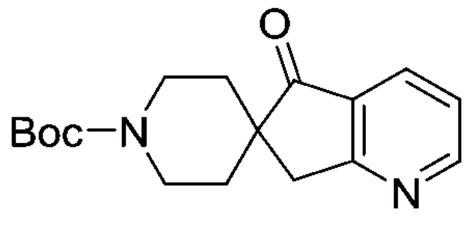
有機相經水和飽和食鹽水洗滌後，以無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮後得粗品，經管柱純化後得標題產物。LC-MS m/z: 320/322 [M+H]+.

【0152】 步驟3：1'-苄基螺[環戊[b]吡啶-6, 4'-呱啶]-5-(7H)-1酮的製備



【0153】 稱取氫化鈉(1.2 g，30 mmol)懸浮在10 mL的無水N,N-二甲基甲醯胺，0℃條件下滴加6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-5-酮 (2 g，15 mmol)的N,N-二甲基甲醯胺溶液20 mL，滴畢升至室溫反應1.5 h，繼續滴加N-苄基-2-溴-N-(2-溴乙基)乙-1-胺(4.8 g，15 mmol)的N,N-二甲基甲醯胺溶液20 mL，滴畢繼續室溫反應1.5 h，TLC檢測反應完全。加水猝滅反應，二氯甲烷萃取後旋乾，加水和乙酸乙酯萃取，收集有機層加入無水硫酸鈉乾燥。管柱層析純化，得到紫黑色固體1.7 g，產率38.5 %。 LC-MS m/z: 293.2 $[M+1]^+$.

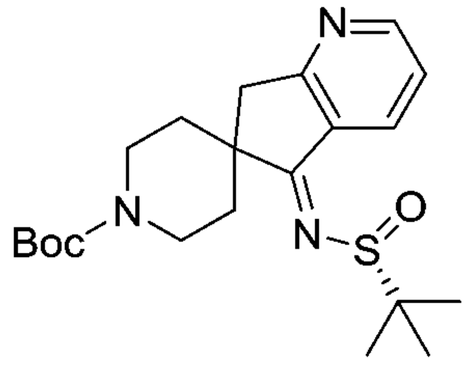
【0154】 步驟4：5-氧代-5,7-二氫螺[環戊[b]吡啶-6,4'-呱啶]-1'-羧酸叔丁酯的製備



【0155】 將中間體1'-苄基螺[環戊[b]吡啶-6,4'-呱啶]-5-(7H)-1酮(1.73 g，5.9 mmol)用1, 2-二氯乙烷20 mL溶解，加入氯甲酸1-氯乙酯(3.2 mL，29.6 mmol)，升溫至60℃反應過夜。旋轉蒸發去除1, 2-二氯乙烷後用甲醇(20 mL)溶解殘餘物，升溫至80℃回流反應3 h。旋轉蒸發去除甲醇後用二氯甲烷20 mL溶解殘餘物，加入N,N-二異丙基乙胺(2.9 mL，17.5 mmol)和二碳酸二叔丁酯(2.7 ml，11.7 mmol)，室溫反應1 h，TLC檢測反應完全。加水和二氯甲烷後萃取，分取有機層，無水

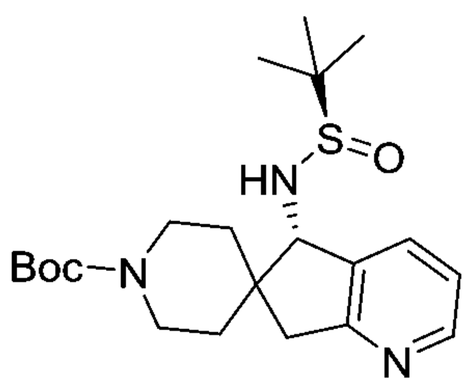
硫酸鈉乾燥後旋乾，管柱層析純化得淡黃色油狀物0.7g，產率39.1%。LC-MS m/z: 303.2 [M+H]+.

【0156】 步驟5：(R,Z)-5-((叔丁基亞磺醯基)亞氨基)-5,7-二氫螺[環戊[b]吡啶-6,4'-呱啶]-1'-羧酸叔丁酯的製備



【0157】 取中間體5-氧代-5,7-二氫螺[環戊[b]吡啶-6,4'-呱啶]-1'-羧酸叔丁酯(0.6 g，1.98 mmol)溶解在2-甲基四氫呋喃(10 mL)中，加入鈦酸四乙酯(2.26 g，9.93 mmol)和R-(+)-叔丁基亞磺醯胺(0.72 g，5.96 mmol) 90℃回流過夜。TLC檢測反應完全後，加水和乙酸乙酯萃取，以矽藻土過濾除去不溶物，有機相經食鹽水洗滌，收集有機層加入無水硫酸鈉乾燥。管柱層析純化得到淡黃色固體0.42 g，產率52.2%。LC-MS m/z: 405.6 $[M+H]^+$.

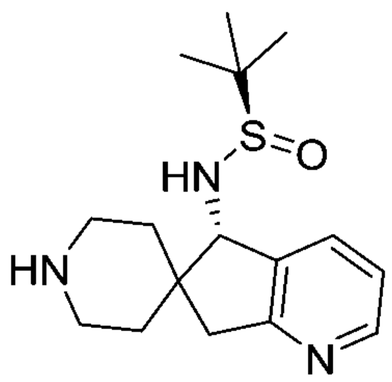
【0158】 步驟6：(S)-5-(((R)-叔丁基亞磺醯基)氨基)-5,7-二氫螺[環戊[b]吡啶-6,4'-呱啶]-1'-羧酸叔丁酯的製備



【0159】 將中間體(R,Z)-5-((叔丁基亞磺醯基)亞氨基)-5,7-二氫螺[環戊[b]吡啶-6,4'-呱啶]-1'-羧酸叔丁酯(0.42 g，1.03 mmol)用無水四氫呋喃10 mL溶解，0℃條件下滴加硼氫化鋰溶液(0.8 mL，1.6 mmol)，繼續0℃條件下反應0.5 h，TLC

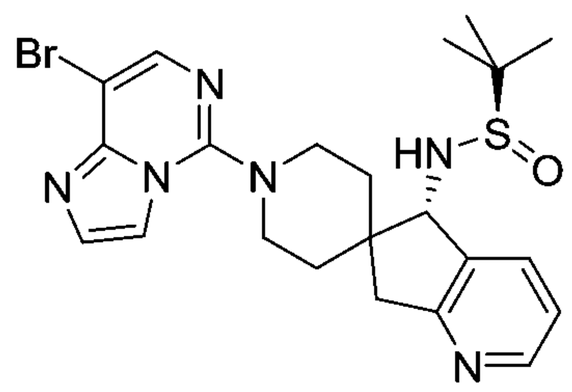
檢測反應完全，加飽和氯化銨溶液猝滅反應，乙酸乙酯萃取，濃縮後經管柱層析純化得淡黃色固體0.15 g，產率35.5%。LC-MS m/z: 408.2 $[M+H]^+$.

【0160】 步驟7：(R)-N-((S)-5,7-二氫螺[環戊[b]吡啶-6,4'-呱啶]-5-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺的製備



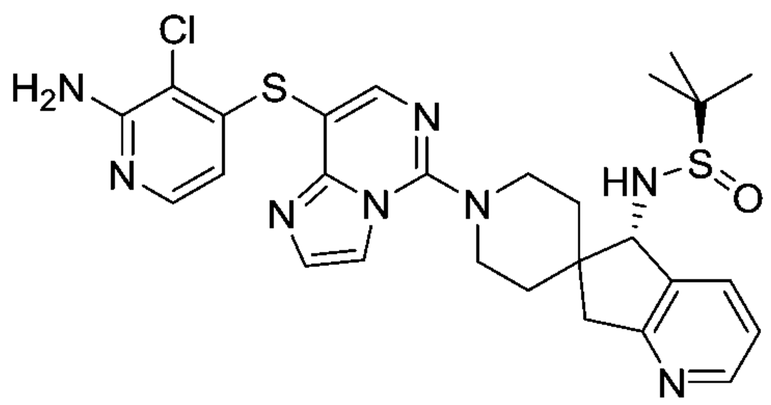
【0161】 稱取中間體(S)-5-(((R)-叔丁基亞磺醯基)氨基)-5,7-二氫螺[環戊[b]吡啶-6,4'-呱啶]-1'-羧酸叔丁酯(150 mg，0.36 mmol)，以5 mL二氯甲烷溶解，加入1 mL三氟乙酸，室溫攪拌反應0.5 h，TLC檢測反應完全，用飽和碳酸氫鈉中和後以乙酸乙酯萃取，無水硫酸鈉乾燥，旋乾後直接用於下步反應。LC-MS m/z: 308.2 $[M+H]^+$

【0162】 步驟8：(R)-N-((S)-1'-(8-溴咪唑並[1,2-c]嘧啶-5-基)-5,7-二氫螺[環戊[b]吡啶-6,4'-呱啶]-5-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺的製備



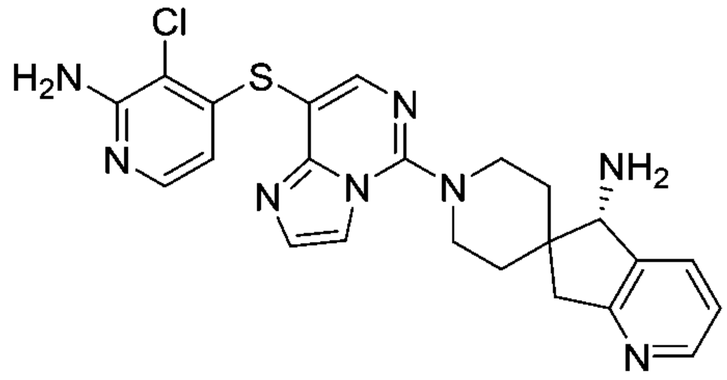
【0163】 該中間體合成同實施例45步驟11，將原料(S)-2-甲基-N-((R)-3H-螺[苯並呋喃-2,4'-呱啶]-3-基)丙烷-2-亞磺醯胺替換爲(R)-N-((S)-5,7-二氫螺[環戊[b]吡啶-6,4'-呱啶]-5-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺即可。LC-MS m/z: 503.2/505.2 $[M+H]^+$。

【0164】 步驟9：(R)-N-((S)-1'-(8-溴咪唑並[1,2-c]嘧啶-5-基)-5,7-二氫螺[環戊[b]吡啶-6,4'-吡啶]-5-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺的製備



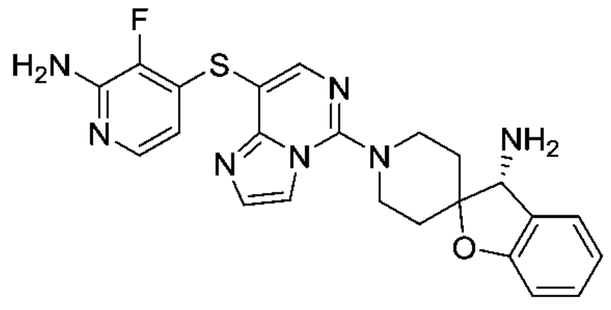
【0165】 以(R)-N-((S)-1'-(8-溴咪唑並[1,2-c]嘧啶-5-基)-5,7-二氫螺[環戊[b]吡啶-6,4'-吡啶]-5-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺；2-氨基-3-氯吡啶-4-溴爲原料，按照實施例45方法即可合成目標分子。LC-MS m/z: 583.2 $[M+H]^+$。

【0166】 步驟10：(S)-1'-(8-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫基)咪唑並[1,2-c]嘧啶-5-基)-5,7-二氫螺[環戊[b]吡啶-6,4'-吡啶]-5-胺的合成



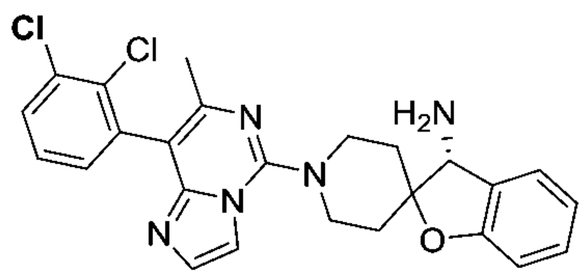
【0167】 以(R)-N-((S)-1'-(8-溴咪唑並[1,2-c]嘧啶-5-基)-5,7-二氫螺[環戊[b]吡啶-6,4'-吡啶]-5-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺爲原料，按照實施例45步驟15合成得標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.34 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.62 – 7.49 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 6.32 (s, 2H), 5.80 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.14 (d, *J* = 16.3 Hz, 2H), 2.81 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 2.13 – 1.82 (m, 3H), 1.65 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 1.41 – 1.13 (m, 3H)。LC-MS m/z: 479.2$[M+H]^+$。

【0168】 實施例47：(R)-1'-(8-((2-氨基-3-氟吡啶-4-基)硫基)咪唑並[1,2-c]嘧啶-5-基)-3H-螺[苯並呋喃-2,4 '-吡啶]-3-胺

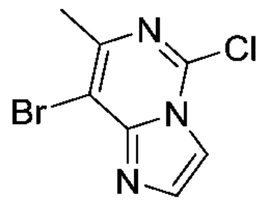


【0169】將2-氨基-3-氯吡啶-4-溴替換爲2-氨基-3-氟吡啶-4-溴，按照實施例45方法製得標題化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.19 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.43 (dd, J = 18.3, 6.2 Hz, 2H), 7.26 – 7.17 (m, 1H), 6.96 – 6.80 (m, 2H), 6.70 – 6.56 (m, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 3.50 (s, 4H), 2.06 – 1.78 (m, 4H). 1.0 (d, J = 6.8 Hz, 1H)。ESI-MS m/z: 464.2 $[M+H]^+$。

【0170】實施例48：(R)-1'-(8-(2,3-二氯苯基)-7-甲基咪唑並[1,2-c]嘧啶-5-基)-3H-螺[苯並呋喃-2,4'-哌啶]-3-胺

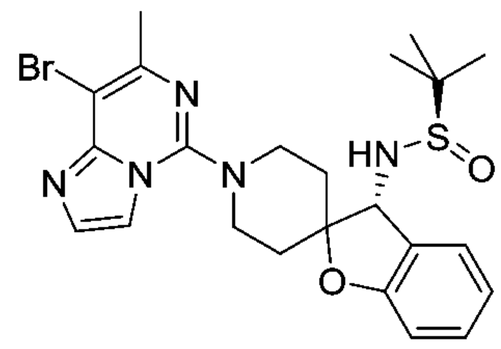


【0171】步驟1：8-溴-5-氯-7-甲基咪唑並[1,2-c]嘧啶的合成



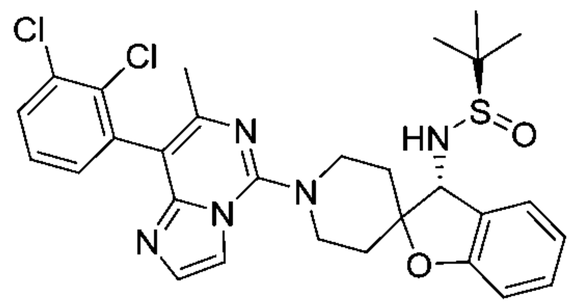
【0172】根據實施例45步驟8-10的方法，合成標題化合物8-溴-5-氯-7-甲基咪唑並[1,2-c]嘧啶，只是將5-溴-2,4-二氯嘧啶替換成5-溴-2,4-二氯-6-甲基嘧啶。ESI-MS m/z: 246.2 $[M+H]^+$。

【0173】步驟2：(R)-N-((R)-1'-(8-溴-7-甲基咪唑並[1,2-c]嘧啶-5-基)-3H-螺[苯並呋喃-2,4'-哌啶]-3-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺的合成



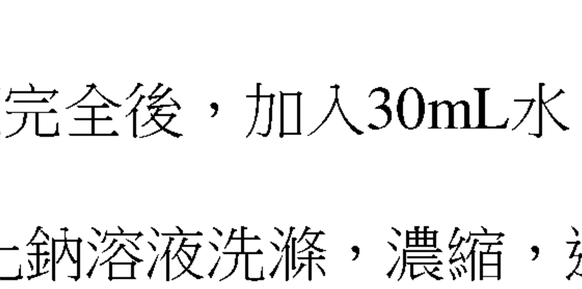
【0174】根據實施例45步驟11的方法，只是將8-溴-5-氯咪唑並[1,2-c]嘧啶替換爲8-溴-5-氯-7-甲基咪唑並[1,2-c]嘧啶，合成標題產物。ESI-MS m/z: 518.2/520.2 $[M+H]^+$。

【0175】步驟3：(R)-N-((R)-1'-(8-(2,3-二氯苯基)-7-甲基咪唑並[1,2-c]嘧啶-5-基)-3H-螺[苯並呋喃-2, 4'-吡啶]-3-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺的合成



【0176】於100ml單口瓶中，加入(R)-N-((R)-1'-(8-溴-7-甲基咪唑並[1,2-c]嘧啶-5-基)-3H-螺[苯並呋喃-2,4'-吡啶]-3-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(233mg，0.451mmol)、二氯苯硼酸(94mg，0.496mmol)、碳酸鉀(174mg，1.35mmol)、N,N-二甲基乙醯胺(10ml)和水(0.5mL)。然後加入四三苯基磷鈀(70mg，0.06mmol)，氬氣保護下110℃反應3h。反應完全後，加入30mL水，以60mL乙酸乙酯萃取，合併有機相，水洗，以飽和氯化鈉溶液洗滌，濃縮，逐層析得目標產物100mg；回收率：38%，ESI-MS m/z: 584.2 $[M+H]^+$。

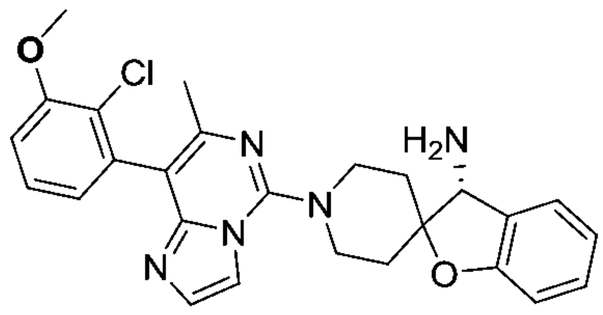
【0177】步驟4：(R)-1'-(8-(2,3-二氯苯基)-7-甲基咪唑並[1,2-c]嘧啶-5-基)-3H-螺[苯並呋喃-2,4'-吡啶]-3-胺的合成



【0178】於100mL反應瓶中，將(R)-N-((R)-1'-(8-(2,3-二氯苯基)-7-甲基咪唑並[1,2-c]嘧啶-5-基)-3H-螺[苯並呋喃-2,4'-吡啶]-3-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(100mg，0.172mmol)溶解於無水二氧六環(8mL)中，加入鹽酸/二氧六環溶液

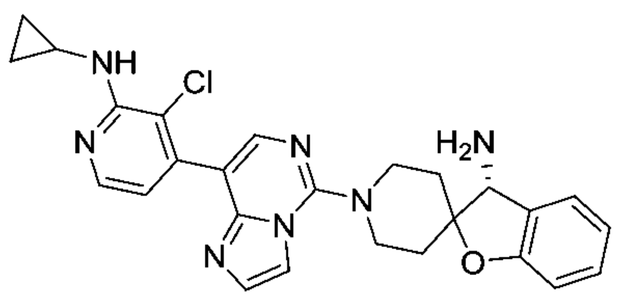
(4mL)，反應完全後，濃縮，製備得標題產物21mg，回收率：25.6%，1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.79 (s, 1H), 7.74-7.73 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.57-7.44 (m, 2H), 7.41-7.36 (dd, J = 14.5, 7.4 Hz, 2H), 7.17-7.15 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.91-6.87 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.81-6.79 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.18 (s, 1H), 3.89-3.78 (dd, J = 29.6, 13.0 Hz, 2H), 3.44 (s, 2H), 2.20 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.08(s, 1H) 2.02-1.92 (dd, J = 25.3, 11.8 Hz, 3H), 1.86-1.83 (d, J = 13.6 Hz, 1H)..ESI-MS m/z: 480.2 [M+H]+。

【0179】 實施例49：(R)-1'-(8-(2-氯-3-甲氧基苯基)-7-甲基咪唑並[1,2-c]嘧啶-5-基)-3H-螺[苯並呋喃-2,4'-吡啶]-3-胺

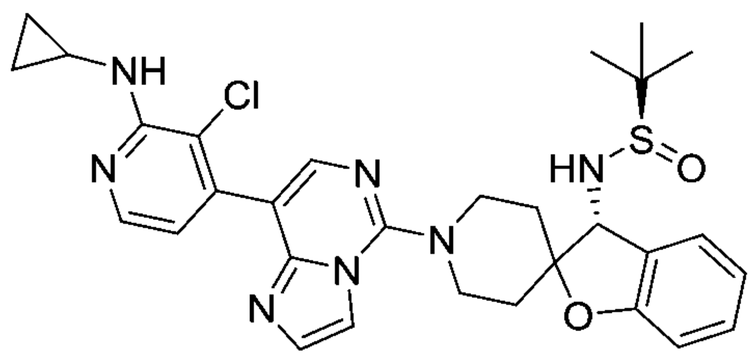


【0180】 製備方法同實施例48，不同的是將中間體2，3-二氯苯硼酸替換爲2-氯-3-甲氧基苯硼酸，製得標題化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.76 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.43 – 7.31 (m, 2H), 7.26 – 7.10 (m, 2H), 6.96 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.88 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.80 (dd, J = 28.6, 12.5 Hz, 2H), 2.15 (d, J = 22.1 Hz, 5H), 2.07 – 1.75 (m, 4H), 1.23 (s, 2H). ESI-MS m/z: 476.2 [M+H]+。

【0181】 實施例50：(R)-1'-(8-(3-氯-2-(環丙基氨基)吡啶-4-基)咪唑並[1,2-c]嘧啶-5-基)-3H-螺[苯並呋喃-2,4 '-吡啶]-3-胺

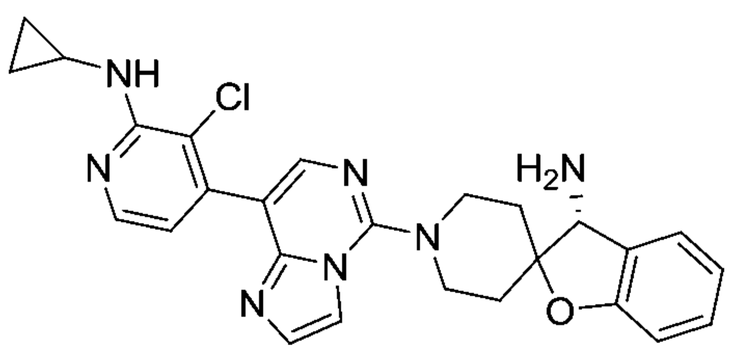


【0182】步驟1：(R)-N-((R)-1'-(8-(3-氯-2-(環丙基氨基)吡啶-4-基)咪唑[1,2-c]嘧啶-5-基)-3H-螺[苯並呋喃-2,4'-吡啶]-3-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺的製備



【0183】於100ml單頸瓶中，稱取實施例45步驟11產物(R)-N-((R)-1'-(8-溴咪唑並[1,2-c]嘧啶-5-基)-3H-螺[苯並呋喃-2,4'-吡啶]-3-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(200mg，0.396mmol)溶於1,4-二氧六環(20ml)，加入3-氯-2-(環丙基-2-氮雜基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡啶(128mg，0.436mmol)，四三苯基磷鈀(23mg，0.019mmol)，碳酸鉀(164mg，1.19mmol)，100℃反應過夜，LC-MS和TLC監測反應完全後，抽濾除去不溶物，加入乙酸乙酯和水，水相萃取3遍，有機相用飽和食鹽水洗3遍，有機相經無水硫酸鈉乾燥後濃縮，製砂管柱層析分離得產物90mg，回收率38%，ESI-MS m/z: 592.2 $[M+H]^+$。

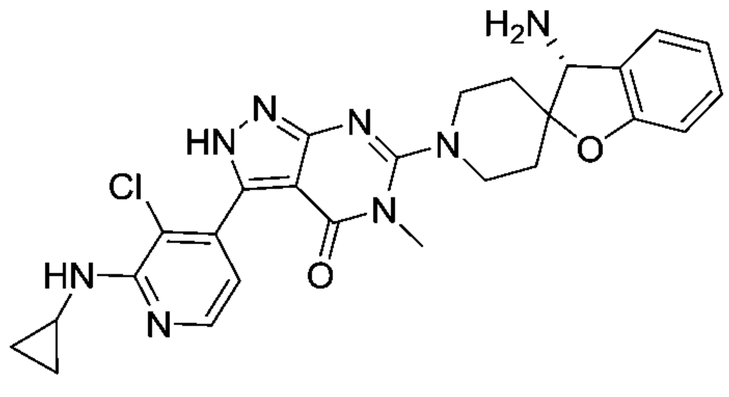
【0184】步驟2：(R)-1'-(8-(3-氯-2-(環丙基氨基)吡啶-4-基)咪唑並[1,2-c]嘧啶-5-基)-3H-螺[苯並呋喃-2,4 '-吡啶]-3-胺的製備



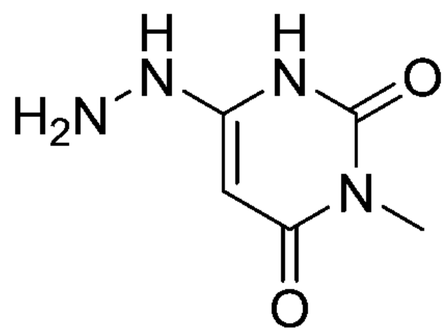
【0185】於100ml單頸瓶中，將(R)-N-((R)-1'-(8-(3-氯-2-(環丙基氨基)吡啶-4-基)咪唑[1,2-c]嘧啶-5-基)-3H-螺[苯並呋喃-2,4'-吡啶]-3-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(90mg，0.152mmol)溶於1,4-二氧六環(20ml)，緩慢滴加鹽酸/二氧六環(2ml)，滴完反應1h，LC-MS和TLC監測反應完全後，濃縮反應液，經製備HPLC分離得

白色固體產物10mg，回收率13%，^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.11 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.29 – 7.15 (m, 2H), 6.99 – 6.90 (m, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.35 (s, 1H), 3.95 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 3.86 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 2.79 (s, 1H), 2.29 – 2.18 (m, 2H), 2.02 (dd, *J* = 28.9, 11.4 Hz, 3H), 1.24 (s, 2H), 0.72 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 0.57 (s, 2H). ESI-MS m/z: 488.2 $[M+H]^+$。

【0186】 實施例51：(R)-6-(3-氨基-3H-螺[苯並呋喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-3-(3-氯-2-(環丙基氨基)吡啶-4-基)-5-甲基-2,5-二氫-4H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-酮

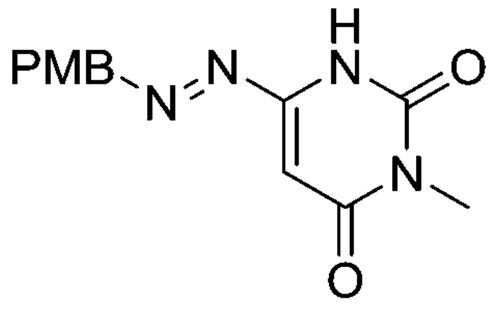


【0187】 步驟1：6-肼基-3-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮



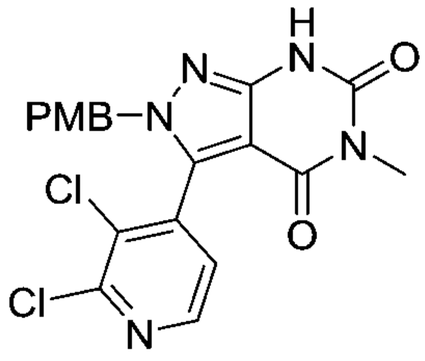
【0188】 於500 ml三頸瓶中，將6-氯-3-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (10.0 g，62.3 mmol) 溶於乙醇 (200 ml)，氮氣保護，室溫下，加入水合肼 (9.17 ml，187.0 mmol)，於80℃加熱反應1 h後，室溫再反應1 h。經LC-MS和TLC監測反應完全後，過濾反應液，濾餅用100 ml乙醇洗滌，乾燥濾餅得13.2 g粗產品，回收率100%。ESI-MS m/z: 157.1$[M+H]^+$。

【0189】 步驟2：(E)-6-((4-甲氧基苄基)二氮烯基)-3-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮



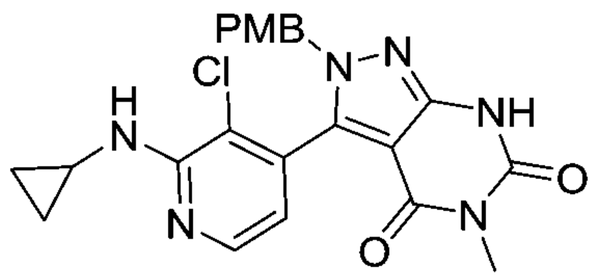
【0190】 於250 ml三頸瓶中，將6-肼基-3-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (9.7 g，62.30 mmol) 溶於甲醇 (50 ml)，氮氣置換後，加入4-甲氧基苯甲醛 (9.1 ml，74.76 mmol)，混合液在室溫反應30 min後加入甲醇 (45 ml)稀釋反應液，室溫反應30 min。經LC-MS和TLC監測反應完全後，過濾反應液，濾餅用100 ml甲醇洗滌後乾燥，得16.7 g淡黃色固體，回收率98%。ESI-MS m/z: 275.1$[M+H]^+$。

【0191】 步驟3：3-(2,3-二氯吡啶-4-基)-2-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-2,7-二氫-4H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6(5H)-二酮



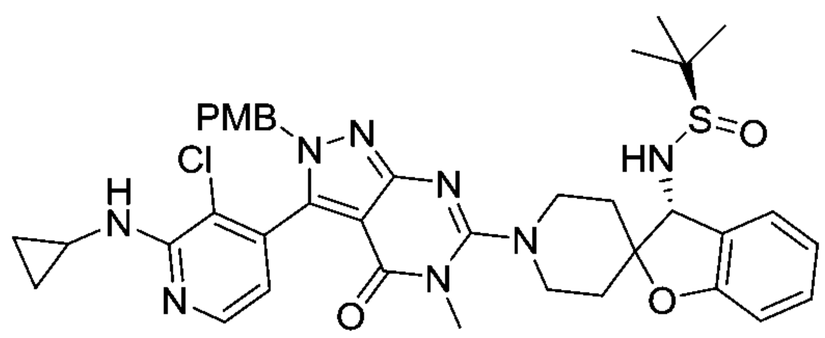
【0192】 於100 ml單頸瓶中，將(*E*)-6-((4-甲氧基苄基)二氮烯基)-3-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (0.47 g，1.71 mmol) 溶解於N,N-二甲基甲醯胺/異丙醇 (2:1，9 ml) 中，加入吡啶 (0.15 ml，1.67 mmol)、2,3-二氯吡啶-4-甲醛 (0.3 g，1.71 mmol)，85℃反應1.5 h。LC-MS和TLC監測反應完全後，將反應液倒入5 ml水中，加入5 ml乙酸乙酯，室溫攪拌10 min後，以乙酸乙酯萃取三遍，有機相用飽和氯化鈉水溶液洗滌一次後，乾燥有機相，濃縮、管柱層析分離得0.459 g黃色固體。回收率62%。ESI-MS m/z: 432.2 $[M+H]^+$。

【0193】 步驟4：3-(3-氯-2-(環丙基氨基)吡啶-4-基)-2-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-2,7-二氫-4H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-,6(5H)-二酮



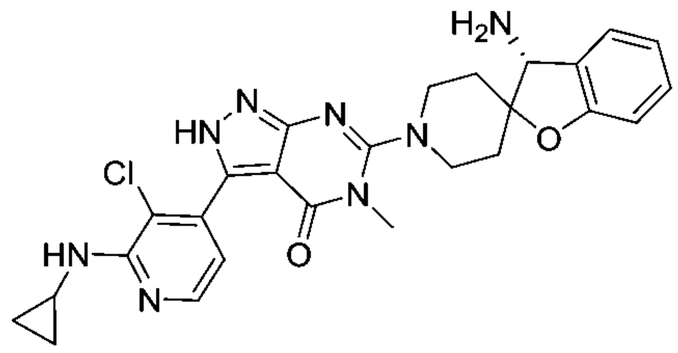
【0194】 將3-(2,3-二氯吡啶-4-基)-2-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-2,7-二氫-4H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6(5H)-二酮 (0.459 g，1.06 mmol) 溶於環丙胺 (4 ml) 中，以氮氣置換後，微波150℃反應10 min。反應完全後，以50mL乙酸乙酯萃取三遍，飽和食鹽水洗一次，無水硫酸鈉乾燥、濃縮，管柱層析得0.394 g棕色固體，回收率82%。ESI-MS m/z: 453.2 $[M+H]^+$。

【0195】 步驟5：(R)-N-((R)-1'-(3-(3-氯-2-(環丙基氨基)吡啶-4-基)-2-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氫-2H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-6-基)-3H-螺[苯並呋喃-2,4'-吡啶]-3-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺



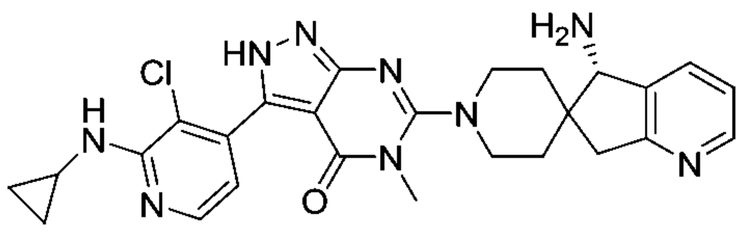
【0196】 於100 ml單頸瓶中，將3-(3-氯-2-(環丙基氨基)吡啶-4-基)-2-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-2,7-二氫-4H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-,6(5H)-二酮 (0.394 g，0.869 mmol) 溶於無水N, N-二甲基甲醯胺(3ml)中，加入實施例1步驟7產物(R)-2-甲基-N-((R)-3H-螺[苯並呋喃-2,4'-吡啶]-3-基)丙烷-2-亞磺醯胺(0.295 g，0.957 mmol)、卡特縮合劑BOP (0.769 g，1.738 mmol)、1,8-二氮雜二環十一碳-7-烯(0.6 ml，4.345 mmol)，以氮氣置換後於室溫反應過夜。反應完全後，向反應液加入飽和氯化銨水溶液淬滅，以60mL二氯甲烷萃取三遍，有機相用飽和氯化鈉水溶液洗滌一次，乾燥濃縮後進行管柱層析分離得0.345 g產品，回收率53%。ESI-MS m/z: 743.1 $[M+H]^+$。

【0197】 步驟6：(R)-6-(3-氨基-3H-螺[苯並呋喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-3-(3-氯-2-(環丙基氨基)吡啶-4-基)-5-甲基-2,5-二氫-4H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-酮的合成

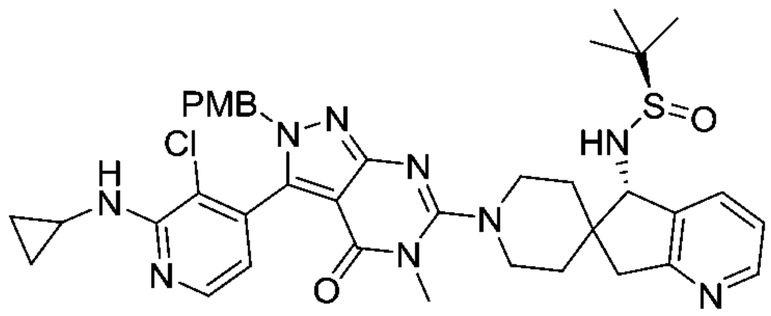


【0198】 於100 ml單頸瓶中，將(R)-N-((R)-1'-(3-(3-氯-2-(環丙基氨基)吡啶-4-基)-2-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氫-2H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-6-基)-3H-螺[苯並呋喃-2,4'-吡啶]-3-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(0.28 g，0.377 mmol)溶於無水二氯甲烷溶液中，滴加三氟乙酸 (1.1 mL) 和對甲苯磺酸 (0.03 mL)，在室溫條件下反應10 min。經LC-MS和TLC監測反應完全後，直接濃縮反應液。ESI-MS m/z: 623.1 $[M+H]^+$。將濃縮後的反應液溶於二氧六環中，滴加2mL鹽酸-二氧六環溶液，在室溫條件下反應30 min。經LC-MS和TLC監測反應完全後，直接濃縮反應液，進行製備分離得10 mg白色粉末，回收率：3.8%。1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.81(s,1H)，8.32(d, J = 5.1 Hz , 1H), 7.83(d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.80(d, J = 8.7 Hz ,.1H), 7.01(m ,1H), 6.93-9.92(m, 2H), 3.46(s, 2H), 3.36(s, 3H), 3.15(s, 1H), 3.13(s, 1H), 2.89(m, 2H), 2.83(m, 2H), 2.28(s, 1H), 2.25(m, 2H), 1.93(m, 2H), 0.91(m, 2H), 0.64(m, 2H). ESI-MS m/z: 519.2 $[M+H]^+$。

【0199】 實施例52：(S)-6-(5-氨基-5,7-二氫螺[環戊[b]吡啶-6,4'-吡啶]-1'-基)-3-(3-氯-2-(環丙基氨基)吡啶-4-基)-5-甲基-2,5-二氫-4H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-酮

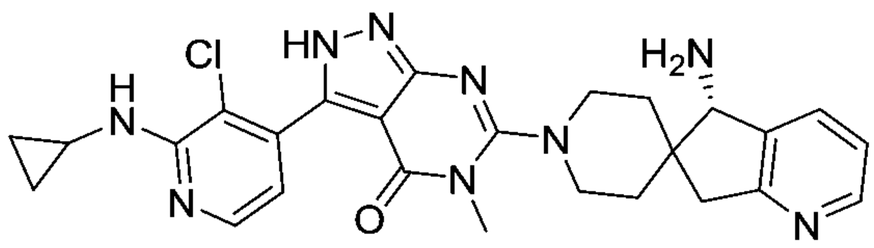


【0200】 步驟1：(R)-N-((S)-1'-(3-(3-氯-2-(環丙基氨基)吡啶-4-基)-2-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氫-2H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-6-基)-5,7-二氫螺[環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺的合成



【0201】 於100 ml單頸瓶中，將3-(3-氯-2-(環丙基氨基)吡啶-4-基)-2-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-2,7-二氫-4H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-,6(5H)-二酮(0.106 g，0.234 mmol) 溶於無水DMF中，先後加入(R)-N-((S)-5,7-二氫螺[環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(0.079 g，0.257 mmol)、卡特縮合劑BOP (0.21 g，0.468 mmol)、1,8-二氮雜二環十一碳-7-烯(0.16 ml，1.17 mmol)，以氮氣置保護，室溫反應過夜。反應完全後，加入飽和氯化銨水溶液淬滅，以60mL二氯甲烷萃取三遍，飽和氯化鈉水溶液洗滌一次，乾燥濃縮、管柱層析得44 mg小極性異構體、61 mg大極性異構體，回收率61%。ESI-MS m/z: 742.1 $[M+H]^+$。

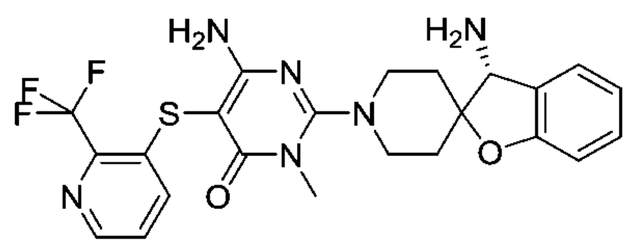
【0202】 步驟2：(S)-6-(5-氨基-5,7-二氫螺[環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-基)-3-(3-氯-2-(環丙基氨基)吡啶-4-基)-5-甲基-2,5-二氫-4H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-酮的合成



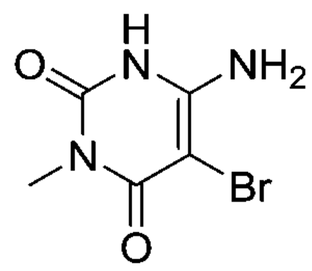
【0203】 於100 ml單頸瓶中，將(R)-N-((S)-1'-(3-(3-氯-2-(環丙基氨基)吡啶-4-基)-2-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氫-2H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-6-基)-5,7-二氫螺[環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(0.044 g，

0.059 mmol) 溶於5mL無水二氯甲烷溶液中，滴加三氟乙酸 (0.18 ml) 和對甲苯磺酸 (0.005 ml)，在室溫條件下反應10 min。反應完全，濃縮反應液。ESI-MS m/z: 622.1 [M+H]+。將濃縮後的反應液溶於二氧六環中，滴加2mL鹽酸-二氧六環溶液，室溫條件下反應30 min。反應完全後，直接濃縮反應液，純化得標題產物5mg，回收率：17%。1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.85(s,1H)，8.47(d, *J* = 5.3Hz , 1H), 7.99(d, *J* = 5.1Hz, 1H), 7.78(d, *J* = 8.9 Hz ,.1H), 7.55(m ,1H), 6.97(t, 1H), 3.73(s, 1H), 3.37(s, 3H), 3.14(m, 3H), 3.01(m, 4H), 2.41(s, 1H), 2.36(s, 1H), 2.23(m, 2H),2.02(m, 3H), 1.93(m, 2H), 1.56(m, 2H). ESI-MS m/z: 518.2 $[M+H]^+$。

【0204】 實施例53：(R)-6-氨基-2-(3-氨基-3H-螺[苯並呋喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-3-甲基-5-((2-(三氟甲基)吡啶-3-基)硫基)嘧啶-4(3H)-酮

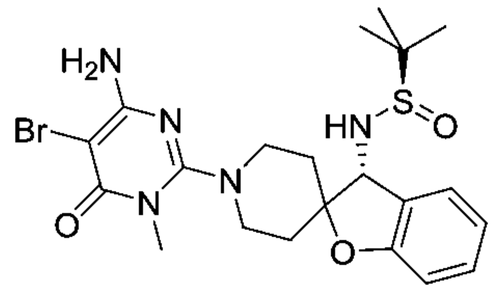


【0205】 步驟1： 6-氨基-5-溴-3-甲基嘧啶-2,4(1H, 3H)-二酮



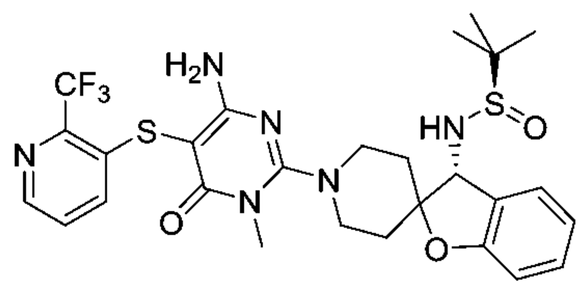
【0206】 於250 ml三頸瓶中，將6-氨基-3-甲基嘧啶-2,4(1H, 3H)-二酮 (1.0 g，7.08 mmol) 溶於N,N-二甲基甲醯胺 (50 ml)，以氮氣置換，室溫下，加入N-溴代丁二醯亞胺 (1.39 g，7.79 mmol)，室溫反應過夜。監測反應完全後，過濾反應液，濾餅用石油醚(50 mL)洗滌，乾燥濾餅得0.9 g白色固體，回收率25%。ESI-MS m/z: 220.1$[M+H]^+$。

【0207】 步驟2：(R)-N-((R)-1'-(4-氨基-5-溴-1-甲基-6-氧代-1,6-二氫嘧啶-2-基)-3H-螺[苯並呋喃-2, 4'-吡啶]-3-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺的合成



【0208】 於100 ml三頸瓶中，將6-氨基-5-溴-3-甲基嘧啶-2,4(1H, 3H)-二酮(0.43 g，1.96 mmol)溶於N,N-二甲基甲醯胺(5 ml)中，依序加入(R)-2-甲基-N-((R)-3H-螺[苯並呋喃-2,4'-吡啶]-3-基)丙烷-2-亞磺醯胺(0.6 g，1.96 mmol)、卡特縮合劑BOP (1.74 g，3.92 mmol)和1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(1.5 ml，9.8 mmol)，以氮氣置換，於室溫反應2.5天。監測反應完全，以乙酸乙酯(100mL)萃取三遍，飽和氯化鈉水溶液洗滌一次，乾燥、濃縮、純化，得0.4 g粗產物，回收率60%。ESI-MS m/z: 510.2/512.2[M+H]$^+$。

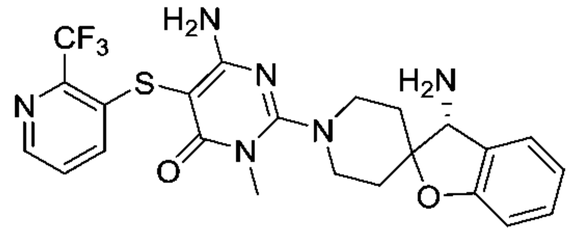
【0209】 步驟3：(R)-N-((R)-1'-(4-氨基-1-甲基-6-氧代-5-((2-(三氟甲基)吡啶-3-基)硫基)-1,6-二氫嘧啶-2-基)-3H-螺[苯並呋喃-2,4'-吡啶]-3-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺的合成



【0210】 於100 ml單頸瓶中，將(R)-N-((R)-1'-(4-氨基-5-溴-1-甲基-6-氧代-1,6-二氫嘧啶-2-基)-3H-螺[苯並呋喃-2, 4'-吡啶]-3-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(0.4 g，0.78 mmol) 溶解於1,4-二氧六環 (10 ml)中，加入2-(三氟甲基)吡啶-3-硫醇(0.4 g，0.78 mmol)、碘化亞銅 (0.03 g，0.16mmol)、四甲基乙二胺(0.05 ml，0.31 mmol)、磷酸鉀 (0.5 g，2.34 mmol)和鄰菲羅啉(0.06 g，0.31 mmol)，於100℃反應1.5 h。監測反應完全後，以乙酸乙酯(100mL)萃取三遍，飽和氯化鈉水溶液洗滌

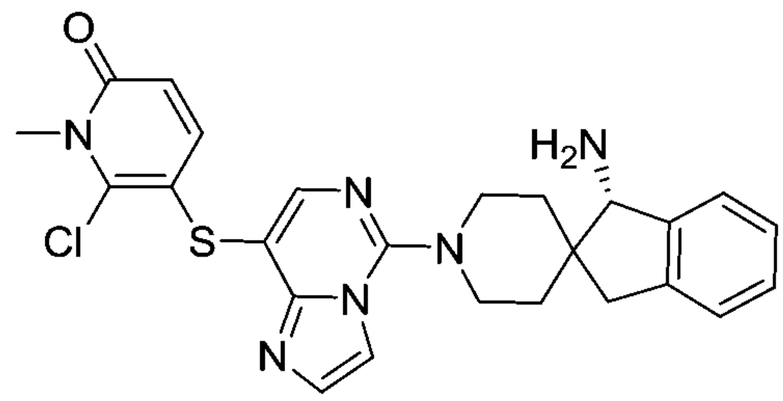
一次後，乾燥、濃縮、管柱層析得標題產物0.181 g。回收率29%。ESI-MS m/z: 609.1 $[M+H]^+$。

【0211】 步驟4：(R)-6-氨基-2-(3-氨基-3H-螺[苯並呋喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-3-甲基-5-((2-(三氟甲基)吡啶-3-基)硫基)嘧啶-4(3H)-酮的合成



【0212】 將N-(1'-(4-氨基-1-甲基-6-氧代-5-((2-(三氟甲基)吡啶-3-基)硫基)-1,6-二氫嘧啶-2-基)-3H-螺[苯並呋喃-2,4'-吡啶]-3-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(0.181 g，0.30 mmol) 溶於二氧六環(2 ml) 中，以氮氣置換後，滴加鹽酸-二氧六環溶液 (2 mL)，經LC-MS和TLC監測反應完全後，直接濃縮後製備分離得15 mg白色標題產物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.41 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.56-7.48 (m, 1H), 7.42 (*d, J* = 8.1 Hz, 1H), 7.36 (*d, J*=7.1 Hz, 1H), 7.21-7.13 (m, 1H), 6.89 (*t, J* =7.2 Hz, 1H), 6.79 (*d, J* =7.9 Hz, 1H), 5.32(s, 2H), 4.19 (s, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.12-1.68 (m, 8H), 1.2(s, 2H)。ESI-MS m/z: 505.2 $[M+H]^+$。

【0213】 實施例54：(S)-5-((5-(1-氨基-1,3-二氫螺環[茚-2,4'-吡啶]-1'-基)咪唑[1,2-c]嘧啶-8-基)硫代)-6-氯-1-甲基吡啶-2(1H)-酮

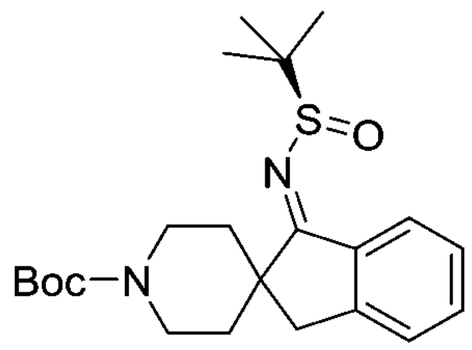


【0214】 步驟1：1-氧代-1,3-二氫螺[茚-2,4'-吡啶]-1'-羧酸叔丁酯的合成

【0215】 在氮氣保護下，將氫化鈉(4.12 g，103.25 mmol)溶於無水四氫呋喃(100 mL)中，在0ºC緩慢滴加2,3-二氫-1H-茚-1-酮(5.45 g， 41.30 mmol)的四氫

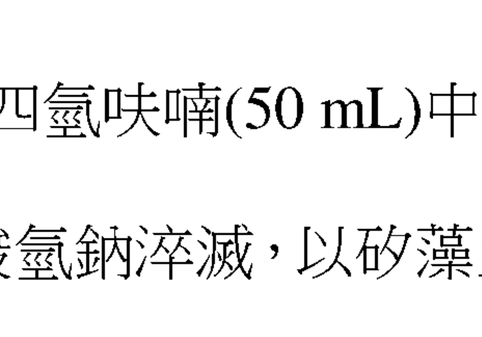
呋喃溶液，移至室溫攪拌0.5小時，再在0ºC緩慢滴加雙(2-氯乙基)氨基甲酸叔丁酯(10.0 g，41.30 mmol)的四氫呋喃溶液，滴加完畢後移至60ºC反應過夜。LC-MS和TLC監測反應完全後，加入乙酸乙酯和水，以水相萃取3遍。有機相經無水硫酸鈉乾燥後濃縮，管柱層析分離得標題化合物(3.50 g，產率 31.80%)。ESI-MS m/z: 246.20 $[M+H]^+$

【0216】步驟2：(R，Z)-1-((叔丁基亞磺醯基)亞氨基)-1,3-二氫螺[茚-2,4'-吡啶]-1'-羧酸叔丁酯合成



【0217】在氮氣保護下，將1-氧代-1,3-二氫螺[茚-2,4'-吡啶]-1'-羧酸叔丁酯(0.50 g，1.66 mmol)、(R)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(0.80 g，6.64 mmol)和鈦酸四乙酯(3.03 g，2813. mmol)溶於無水四氫呋喃(50 mL)中，90ºC反應過夜，LC-MS和TLC監測反應完全後，用飽和碳酸氫鈉淬滅，以矽藻土過濾，加入乙酸乙酯和水，以水相萃取3遍。有機相經無水硫酸鈉乾燥後濃縮，管柱層析得到標題產物(0.30g，產率爲44.78%)。ESI-MS m/z: 305.20 $[M+H]^+$

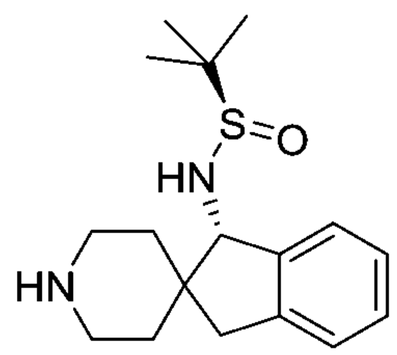
【0218】步驟3：(S)-1-(((R)-叔丁基亞磺醯基)氨基)-1,3-二氫螺[茚-2,4'-吡啶]-1'-羧酸叔丁酯合成



【0219】將(R，Z)-1-((叔丁基亞磺醯基)亞氨基)-1,3-二氫螺[茚-2,4'-吡啶]-1'-羧酸叔丁酯(1.0 g，2.47 mmol)溶於無水四氫呋喃(20 mL)中，氮氣保護下，

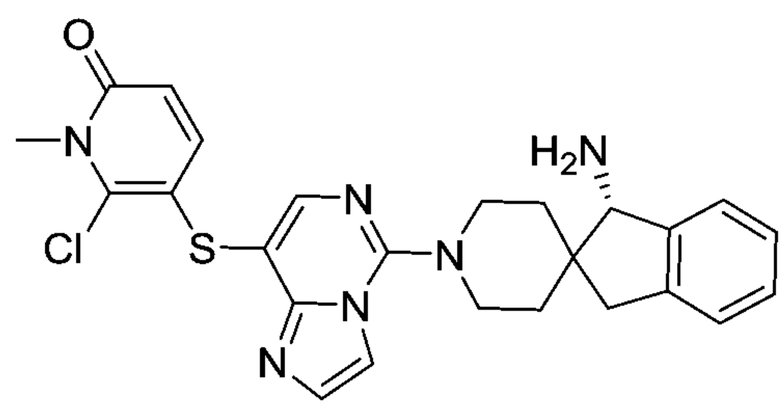
在0ºC緩慢滴加硼氫化鋰溶液 (2.0 M，3.70 mmol)，移至室溫攪拌，TLC、LCMS監測反應結束，用飽和氯化銨在0ºC淬滅，加入乙酸乙酯和水，以水相萃取3遍。有機相經無水硫酸鈉乾燥後濃縮，管柱層析分離得標題產物(0.7 g，產率44.78%)。ESI-MS m/z: 307.20 $[M+H]^+$

【0220】 步驟4：(R)-N-((S)-1,3-二氫螺[茚-2,4'-吡啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺合成



【0221】 將(S)-1-(((R)-叔丁基亞磺醯基)氨基)-1,3-二氫螺[茚-2,4'-吡啶]-1'-羧酸叔丁酯(0.20 g，0.49 mmol)溶於二氯甲烷(5 mL)中，加入三氟乙酸(2.5 mL)，滴加完畢後移至室溫攪拌，TLC監測反應結束，以碳酸氫鈉調節pH至7-9，以乙酸乙酯萃取，水洗，飽和氯化鈉洗滌，乾燥，濃縮得標題產物直接用於下面反應(0.35 g)，產率：按100%計算。ESI-MS m/z: 307.1 [M+H]+

【0222】 步驟5：(S)-5-((5-(1-氨基-1,3-二氫螺環[茚-2,4'-吡啶]-1'-基)咪唑[1,2-c]嘧啶-8-基)硫代)-6-氯-1-甲基吡啶-2(1H)-酮的合成

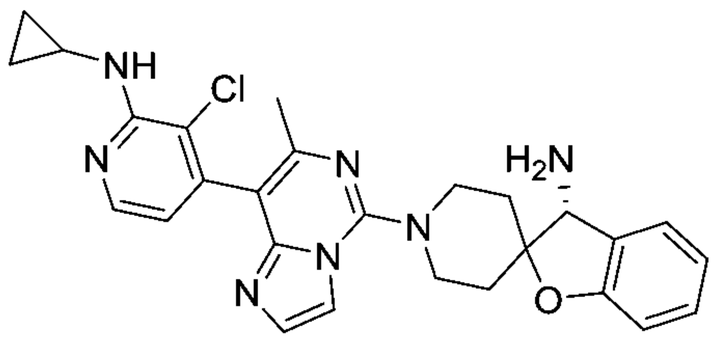
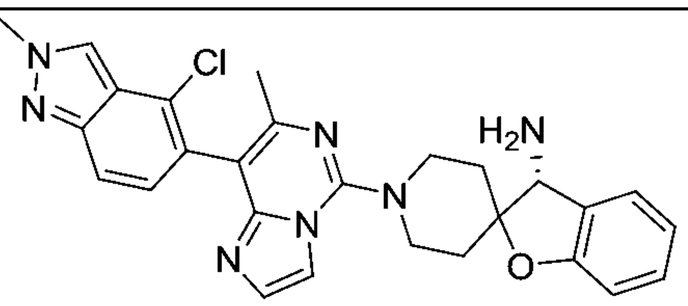
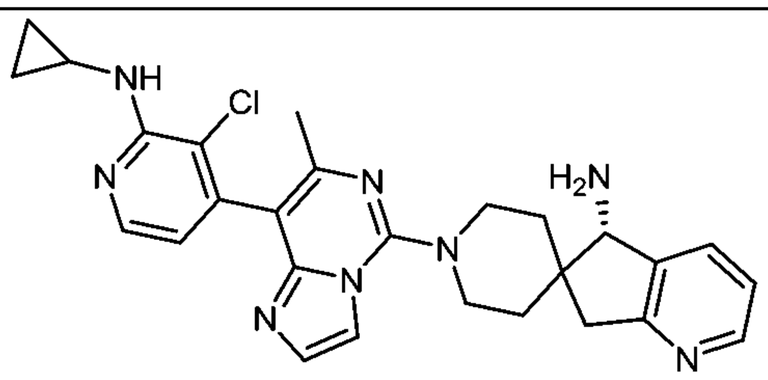
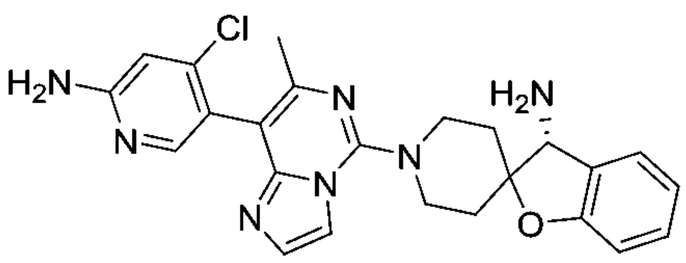
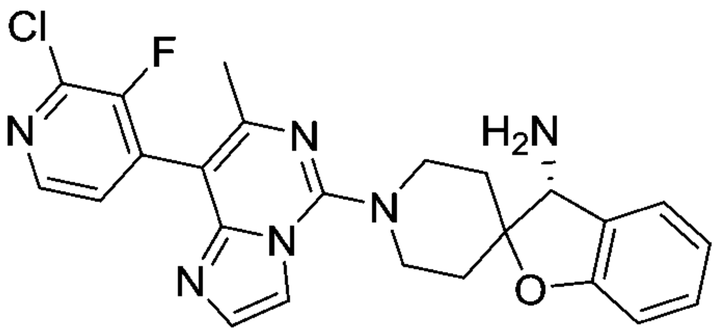
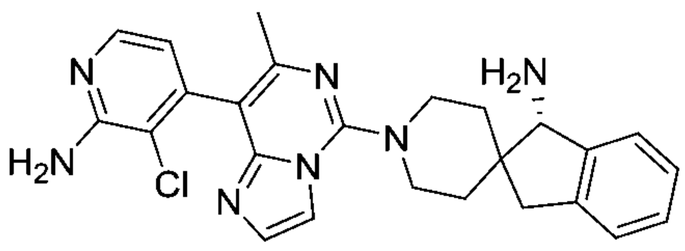
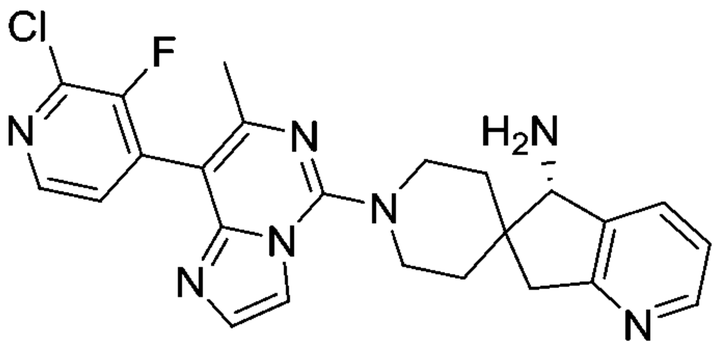
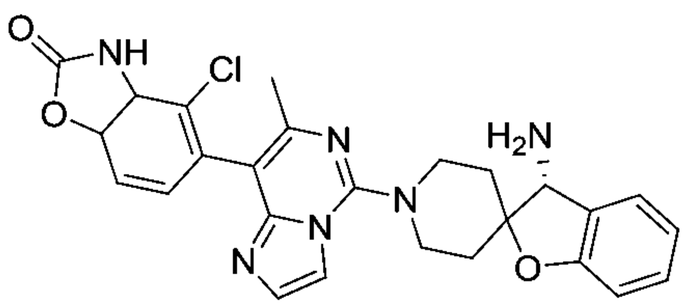


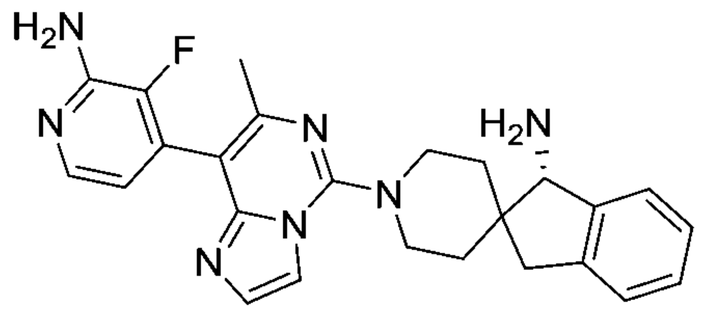
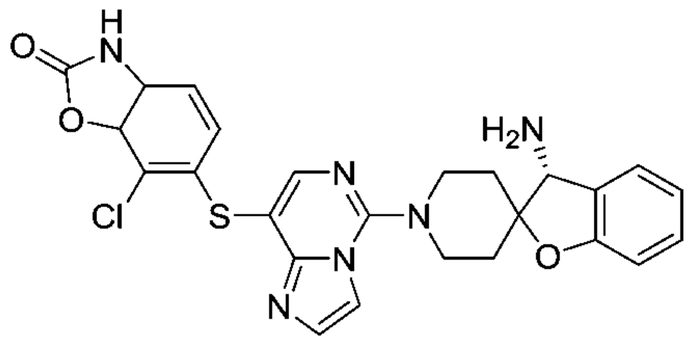
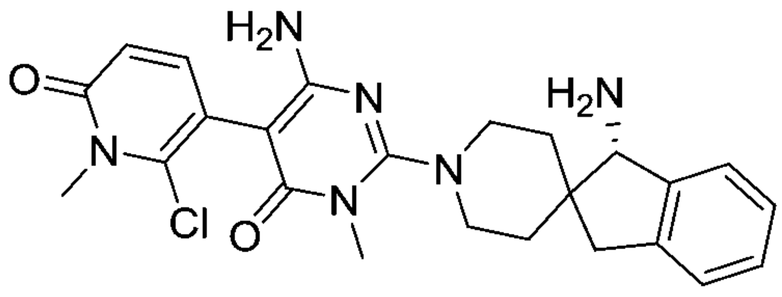
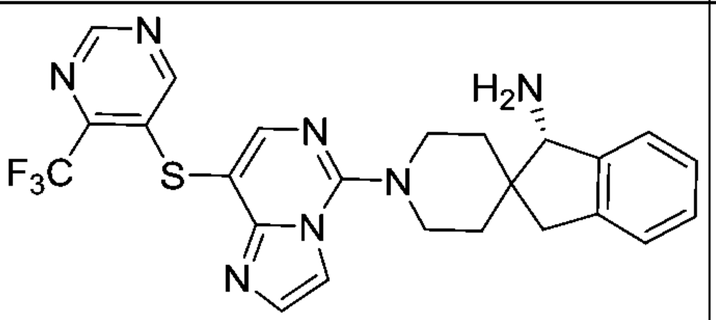
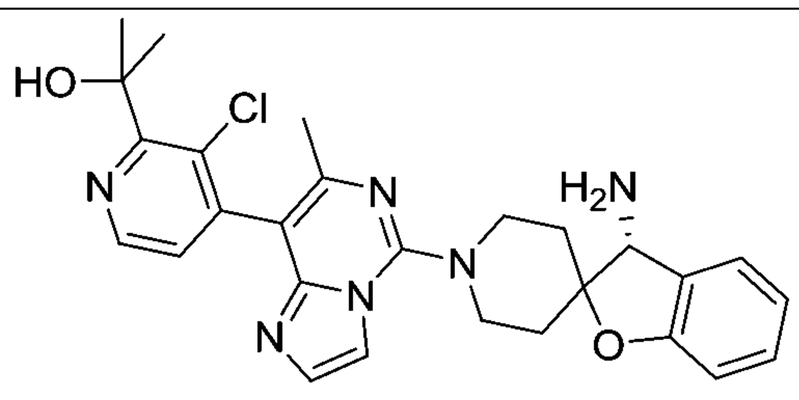
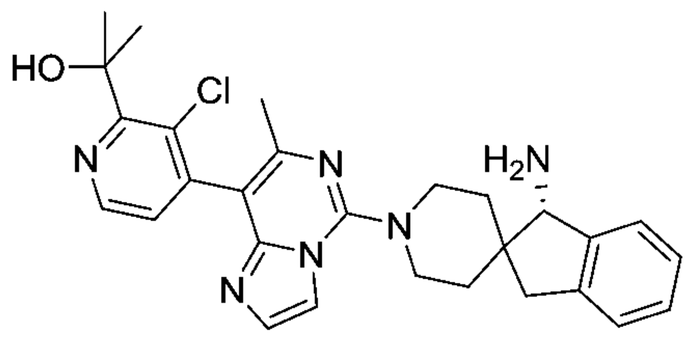
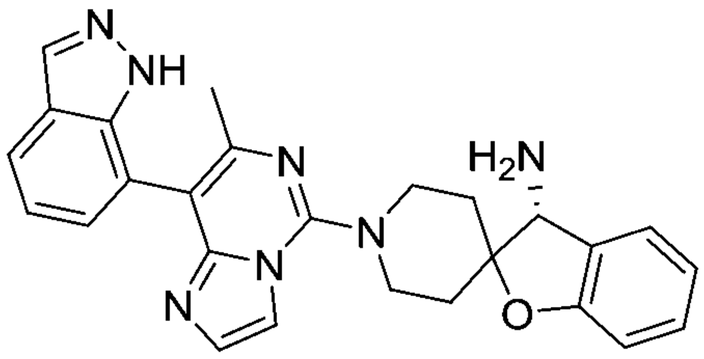
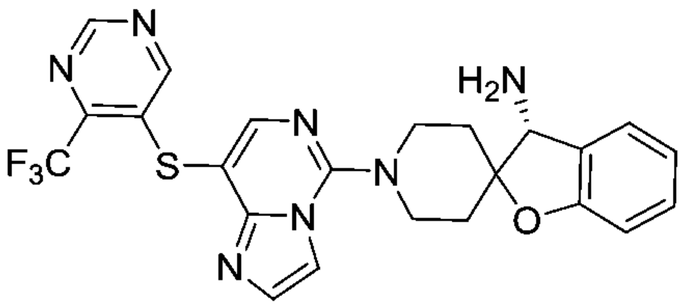
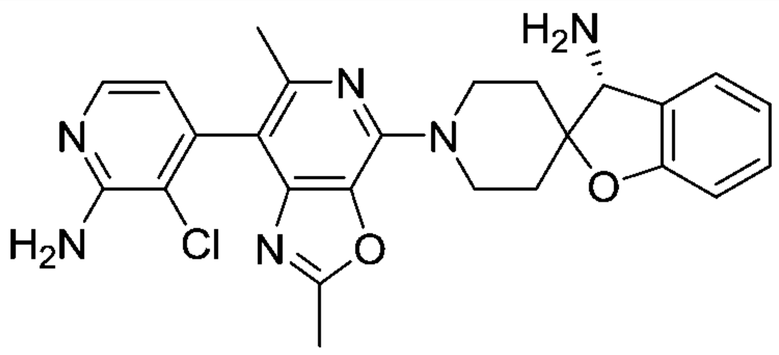
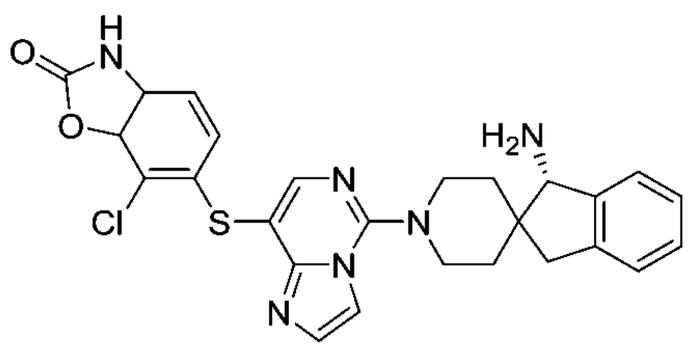
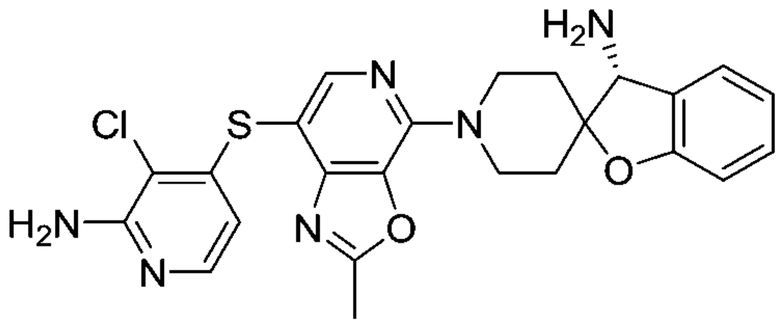
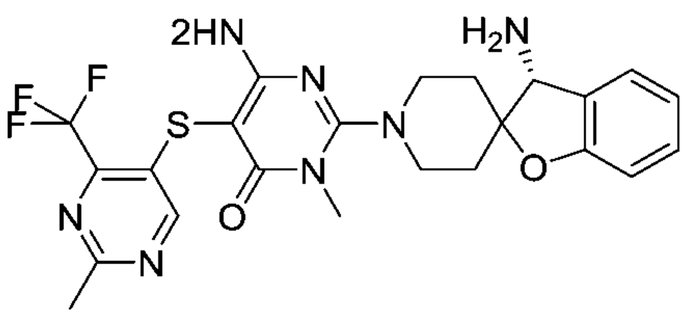
【0223】 製備方法同實施例45，不同的是將4-溴-3-氯吡啶-2-胺替換爲5-溴-6-氯-1-甲基吡啶-2(1H)-酮，製得標題化合物。1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.66 (s, 1H), 7.64 – 7.55 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.22 (s, 2H), 6.47 (d, J = 9.4 Hz,

1H), 5.30 (d, J = 40.2 Hz, 2H), 4.06 (s, 1H), 3.79 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.22 (dd, J = 24.2, 12.2 Hz, 2H), 3.11 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.76 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 2.12 – 1.90 (m, 3H), 1.47 (d, J = 12.8 Hz, 2H). ESI-MS m/z: 493.20 [M+H]+

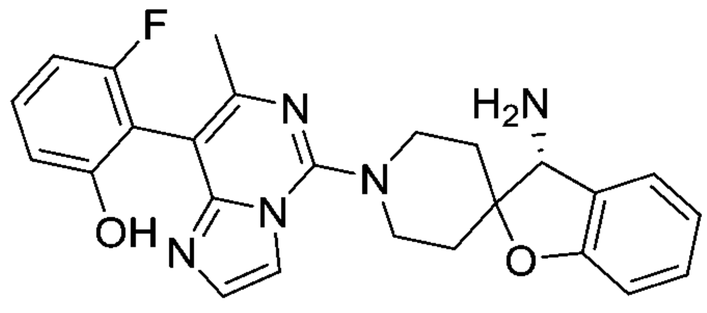
【0224】 按照本發明實施例45或48的合成方法，利用不同市售原料合成實施例55-74的化合物，這些化合物的表徵參數如表2所示：

【0225】 表2

實施例	化合物結構	ESI-MS m/z [M+H]+	實施例	化合物結構	ESI-MS m/z [M+H]+
55		502.2	65		500.2
56		501.3	66		462.3
57		465.4	67		460.1
58		464.2	68		505.2

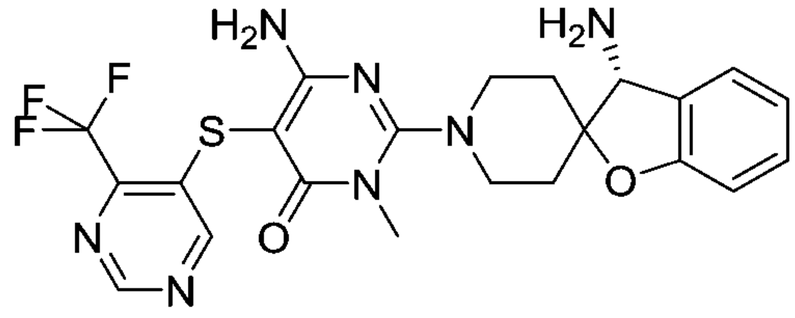
59		444.2	69		523.3
60		467.1	70		498.3
61		505.2	71		503.1
62		452.1	72		500.1
63		477.2	73		521.4
64		495.1	74		520.2

【0226】 實施例75： (R)-2-(5-(3-氨基-3H-螺[苯並呋喃-2,4'-呱啶] -1'-基)-7-甲基咪唑並[1,2-c]嘧啶-8-基) -3-氟苯酚



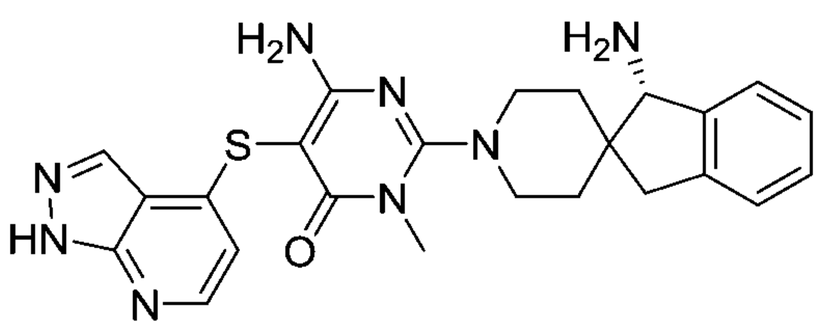
【0227】 製備方法同實施例48，不同的是將中間體2，3-二氯苯硼酸替換爲2-氟-6-羥基苯硼酸，製得標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.74 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.67 – 7.53 (m, 5H), 7.45 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 7.25 (dd, *J* = 17.3, 8.3 Hz, 1H), 6.97 – 6.84 (m, 1H), 6.83 – 6.70 (m, 1H), 3.84 (dd, *J* = 50.0, 21.6 Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.20 (d, *J* = 23.4 Hz, 2H), 2.02 (dd, *J* = 25.3, 17.6 Hz, 2H), 1.24 (s, 4H)。ESI-MS m/z: 446.1 $[M+H]^+$

【0228】 實施例76：(R)-6-氨基-2-(3-氨基-3H-螺[苯並呋喃-2,4'-吡啶] -1'-基)-3-甲基-5-(4-(三氟甲基)嘧啶- 5-基)硫基嘧啶-4(3H)-酮



【0229】 製備方法同實施例53，不同的是將中間體3-溴-2-(三氟甲基)吡啶替換爲5-溴-4-(三氟甲基)嘧啶，製得標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.09 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.34 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.01 (s, 2H), 6.91 – 6.84 (m, 1H), 6.77 (d, J = 8.1 Hz, 1H),4.43(s, 2H), 4.11 (s, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.23 (d, J = 11.3 Hz, 4H), 1.99 – 1.66 (m, 4H)。ESI-MS m/z: 506.2 $[M+H]^+$

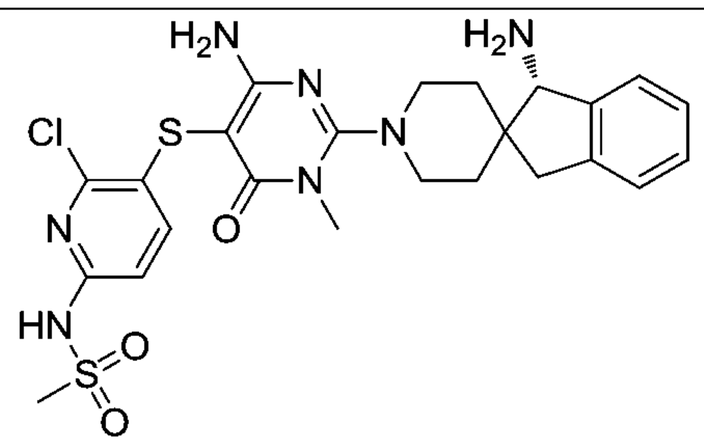
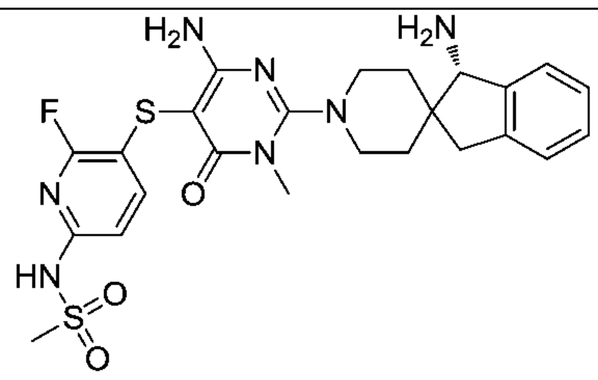
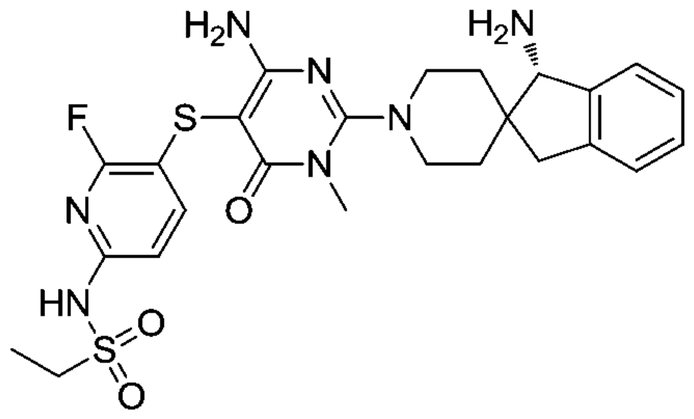
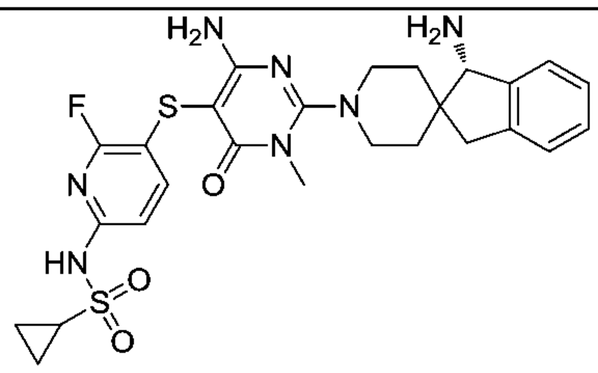
【0230】 實施例77：(S)-5-((1H吡唑啉[3,4-b]吡啶-4-基)硫代)-6-氨基-2-(1-氨基-1,3-二氫螺環[茚-2,4'-吡啶]-1'-基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮



【0231】 製備方法同實施例1的製備方法，不同的是將3-溴-2-三氟甲基吡啶替換爲4-溴-1H-吡唑啉[3,4-b]吡啶，製得標題化合物。ESI-MS m/z 475.2 [M+H]+。^{1}H NMR (400 MHz, *d*6-DMSO) δ 13.80 – 13.50 (m, 1H), 8.28 – 8.18 (m, 1H), 8.13 – 8.06 (m, 1H), 7.41 – 7.31 (m, 1H), 7.15-7.25 (m, 3H), 6.90-6.70(s, 3H), 6.64 – 6.47 (m, 2H), 4.01 – 3.90 (m, 1H), 3.51 – 3.41 (s, 3H), 3.10 – 3.01 (m, 2H), 2.93-2.85(m, 1H), 2.60-2.69 (m, 1H), 1.95 – 1.72 (m, 2H), 1.60 – 1.42 (m, 2H), 1.27 – 1.14 (m, 2H).

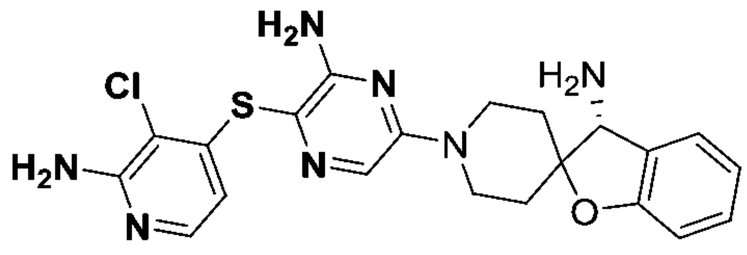
【0232】 按照本發明實施例1的合成方法，利用不同市售原料合成實施例78-81的化合物，這些化合物的表徵參數如表3所示：

【0233】 表3

實施例	化合物結構	ESI-MS m/z [M+H]+	實施例	化合物結構	ESI-MS m/z [M+H]+
78		562.1	80		546.2
79		560.2	81		572.2

【0234】 比較例1

參照WO2018/172984 (PCT/IB2018/051973)中化合物45公開的方法製備下式代表的化合物(化合物A)，並透過氫譜和質譜鑒定，



(化合物 A)。

【0235】 實驗例1細胞增殖抑制實驗

【0236】 1. 實驗材料

受試化合物：以上本發明實施例和比較例製備的化合物，每個化合物用DMSO配製成20 mM。作用於NCI-H358細胞的化合物濃度依序爲100 μM、25 μM、6.25 μM、1.56 μM、0.391 μM、0.098 μM、0.024 μM、0.006 μM、0.0015 μM、0.00038 μM；

人非小細胞肺癌細胞NCI-H358購於美國典型培養物保藏中心(ATCC)。

試劑： CCK-8增殖抑制檢測套組，購自於中國江蘇凱基生物技術股份有限公司；儀器：CKX41倒置顯微鏡，購自於日本Olympus公司；多功能讀盤機，購自於美國Molecular Devices公司；細胞培養箱，購自於美國Thermo公司。

【0237】 2. 實驗方法

【0238】 2.1細胞培養：

細胞復甦：從液氮罐中取出NCI-H358細胞凍存管置於37 ℃水浴鍋中，輕輕搖動使其儘快解凍。解凍後取出凍存管，用酒精棉球消毒後旋開蓋子，吸出細胞液注入離心管，並加入1 mL 含血清的完全培養基，混勻後置於離心機中，1000 rpm，離心5 min。之後棄上清液，加入完全培養基反覆吹打至細胞完全吹散、重新懸浮。以適宜濃度接種於培養皿中。置37 ℃，5% CO_2、95%潮濕空氣的CO_2 培養箱中培養。

細胞繼代：細胞生長至約80-90%融合，吸棄原有培養液(1640培養基+10%FBS+1%青鏈黴素+1 mM丙酮酸鈉)，加入1 mL的PBS將殘餘培養基洗淨後

吸棄，加入1 mL胰蛋白酶消化液，消化1-2 min，鏡下觀察細胞僞足回縮變圓但細胞還未成片脫落，此時吸棄胰酶並用1-2 mL完全培養基終止消化，輕輕吹打並收集細胞懸液，1000 rpm，離心5 min。去除上清液，用完全培養基重新懸浮細胞，按所需密度接種於培養皿中，置於37 ℃、5% CO_2、95%潮濕空氣的CO_2培養箱中培養，視細胞生長情況每2-3天換一次培養液或進行繼代。

【0239】 2.2 實驗步驟：

CI-H358細胞繼代後用新鮮培養基(1640培養基+3% FBS+1%青鏈黴素+1 mM丙酮酸鈉)重新懸浮，細胞計數之後按照1.5X10^4個細胞/mL的密度接種到96孔細胞培養盤中，每孔加入100 μL (即爲1.5 X10^3個細胞/孔)。24 h後，在原有舊培養基的基礎上，加入100 μL含不同濃度(2×)藥物的新鮮培養基。化合物終濃度分別爲100 μM、25 μM、6.25 μM、1.56 μM、0.391 μM、0.098 μM、0.024 μM、0.006 μM、0.0015 μM、0.00038 μM，每個濃度組設置兩個複孔。繼續放入培養箱培養168 h後吸棄孔內培養基，儘量吸乾，加入100 μL已加入CCK-8的培養基(CCK-8:培養基=1:10)。繼續放入培養箱培養一定時間後，將96孔盤從培養箱中取出，置於室溫中平衡5 min，置於多功能讀盤機中，檢測450 nm處的吸光度(OD值)，並計算細胞增殖抑制率。計算公式爲Inhibition (%) = 100-($OD_{實驗孔}$-$OD_{空白孔}$) / ($OD_{溶劑對照孔}$-$OD_{空白孔}$) * 100，根據不同藥物濃度及其所對應的抑制率，使用GraghPad 5.0軟體進行IC_{50}曲線繪製，分析數據，得出最終IC_{50}值。實驗結果見表4。

【0240】 表4

實施例	NIH358細胞增殖抑制 IC_{50} (nM)	實施例	NIH358細胞增殖抑制 IC_{50} (nM)	實施例	NIH358細胞增殖抑制 IC_{50} (nM)

1	1.6	45	3.9	51	6.0
4	5.6	46	8.5	53	4.9
6	2.8	47	16.7	化合物 A	18.3
8	3.3	48	12		
9	1.5	49	13.3		

【0241】 從以上實驗可以看出，本發明的化合物對NCI-H358細胞表現出了良好的抑制活性，非常有希望成爲非小細胞肺癌治療劑。

【0242】 實驗例2 藥物動力學實驗

【0243】 1. 實驗材料

化合物：以上實施例製備的本發明的化合物。藥物溶媒爲Captisol/50 mM sodium acetate，pH4.6 (10%/90%,w/v%)。口服藥物配製成0.5 mg/mL，透明溶液；靜脈藥物配置成0.1 mg/mL，透明溶液。

動物：雄性BALB/c小鼠，SPF級，購自上海西普爾-必凱實驗動物有限公司；18-20g。實驗前給予2~3天適應期。

儀器：美國AB公司API4500型三重四級桿液相層析質譜儀，配有電噴霧離子源(ESI)，LC-30AD雙泵；SIL-30AC自動進樣器；CTO-30AC柱溫箱；DGU-20A3R脫氣機；AnalystQSA01 .01色譜工作站；Milli-Q超純水器(Millipore Inc)；QilinbeierVortex-5振蕩器；HITACHI CF16RⅩⅡ 臺式高速冷凍離心機。

【0244】 2. 實驗方法

(1)每組3隻小鼠。灌胃(I.G.)給予本發明實施例的化合物10mg/kg，靜脈(IV)給予本發明實施例的化合物1mg/kg；

(2)灌胃及靜脈給藥後於5 min、15 min、30 min、1h、2h、6h、10h、24 h自眼眶靜脈叢採血於肝素化EP管(0.6 ML)中，8000rpm/min離心5min後取上層血漿，-20 ℃凍存，LC-MS/MS分析；

(3)根據上述步驟所得的血藥濃度數據繪製血藥濃度-時間曲線圖，採用WinNonlin軟體求算藥物代謝動力學參數。實驗結果見表5。

【0245】 表5

給藥途徑	劑量(mg/kg)	指標	實施例45	實施例 48	實施例 53
I.G.	10	$T_{1/2}$ (h)	7.3	15.6	3.0
		C_{max}(ng/mL)	1586.7	1893.3	1393.3
		$AUC_{(0-t)}$ (h*ng/mL)	19360.2	24157.4	6522.8
		$AUC_{(0-\infty)}$ (h*ng/mL)	21634.7	36969.5	7406.1
		F (%)	78.3	81.2	74.3

【0246】 使用實驗例2的方法測定化合物A的藥物動力學。實驗結果顯示化合物A的生物利用度(F)爲51.2%，明顯低於本發明的化合物。

【0247】 實驗結果表明，本發明的化合物具有較好的半衰期$T_{1/2}$、曲線下面積AUC、生物利用度F，口服吸收暴露好，適於成藥。

【0248】 儘管以上已經對本發明作了詳細描述，但是本領域技術人員理解，在不偏離本發明的精神和範圍的前提下可以對本發明進行各種修改和改變。本發明的權利範圍並不限於上文所作的詳細描述，而應歸屬於申請專利範圍。

【符號說明】

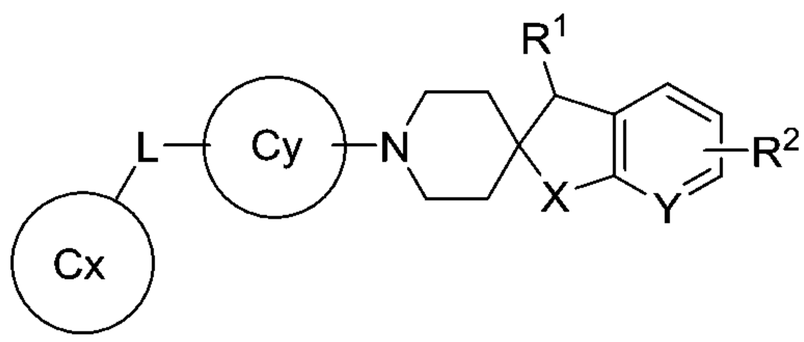
【0249】 無

【生物材料寄存】

【0250】 無

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種通式(I)所示的化合物或其異構體、藥學上可接受的鹽、溶劑化物、結晶或前藥，



(I)

其中，

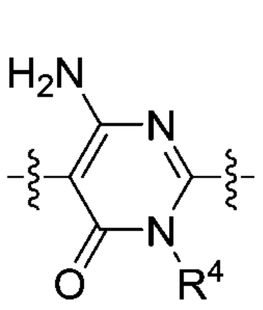
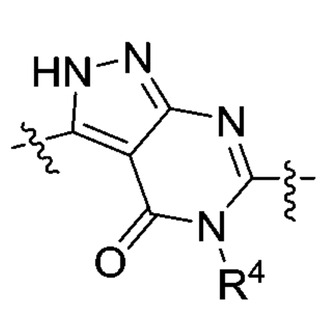
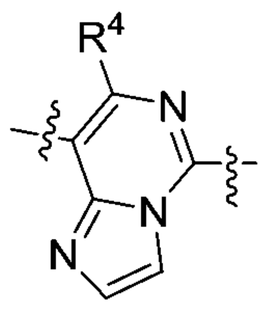
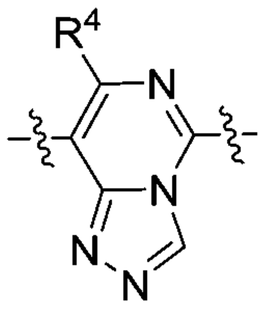
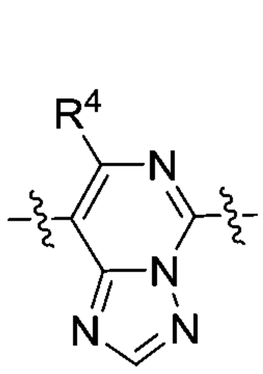
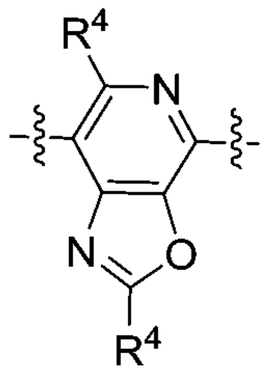
L不存在或選自-NH-、-S-和-O-；

X選自CH_2、NH、O和S；

Y選自CH和N；

R^1、R^2各自獨立地選自氫、鹵素、羥基、烷基、鹵代烷基、羥基烷基、烷氧基、鹵代烷氧基、羥基烷氧基、硝基、羧基、氰基、氨基、單烷基氨基、烷基醯基氨基、烷基醯基、氨基醯基、烷基氨基醯基、雙烷基氨基和環烷基；

環Cx選自芳基、雜芳基、環烷基和雜環基，所述芳基、雜芳基、環烷基和雜環基任選被一個或多個R^3取代，其中R^3選自鹵素、羥基、烷基、鹵代烷基、羥基烷基、烷氧基、鹵代烷氧基、羥基烷氧基、硝基、羧基、氰基、氨基、單烷基氨基、烷基醯基氨基、烷基醯基、烷基磺醯基、氨基醯基、烷基氨基醯基、雙烷基氨基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、取代雜環基、環烷基氨基、環烷基醯基、雜環基醯基、取代雜環基醯基、環烷基氨基醯基、環烷基醯基氨基、烷基磺醯基、烷基氨基磺醯基、烷基磺醯胺基、環烷基磺醯胺基、雙烷基磷醯基和氧代基團；和

環Cy選自  、  、  、  、  、 

其中R^4選自氫、鹵素、羥基、烷基、鹵代烷基、羥基烷基、烷氧基、鹵代烷氧基、羥基烷氧基、硝基、羧基、氰基、氨基、單烷基氨基、烷基醯基氨基、烷基醯基、氨基醯基、烷基氨基醯基、雙烷基氨基和環烷基。

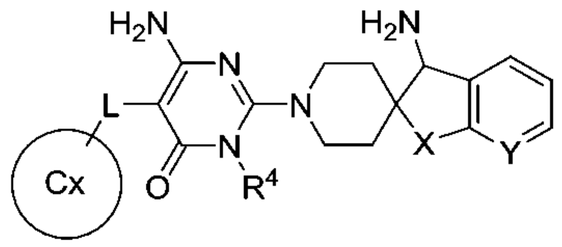
【請求項2】如請求項1所述的化合物或其異構體、藥學上可接受的鹽、溶劑化物、結晶或前藥，其中Cx選自C_{6-12}芳基、C_{5-12}雜芳基、C_{3-6}環烷基和C_{3-6}雜環基，所述芳基、雜芳基、環烷基和雜環基任選被一個或多個R^2取代，其中R^2選自鹵素、羥基、烷基、鹵代烷基、羥基烷基、烷氧基、鹵代烷氧基、羥基烷氧基、硝基、羧基、氰基、氨基、單烷基氨基、烷基醯基氨基、烷基醯基、烷基磺醯基、氨基醯基、烷基氨基醯基、雙烷基氨基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、取代雜環基、環烷基氨基、環烷基醯基、雜環基醯基、取代雜環基醯基、環烷基氨基醯基、環烷基醯基氨基、烷基磺醯基、烷基磺醯胺基、雙烷基磷醯基和氧代基團。

【請求項3】如請求項1或2所述的化合物或其異構體、藥學上可接受的鹽、溶劑化物、結晶或前藥，

R^3選自鹵素、羥基、C_{1-6}烷基、鹵代C_{1-6}烷基、羥基C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、鹵代C_{1-6}烷氧基、羥基C_{1-6}烷氧基、硝基、羧基、氰基、氨

基、單C 1-6烷基氨基、C1-6烷基醯基氨基、C1-6烷基醯基、C1-6烷基磺醯基、氨基醯基、C1-6烷基氨基醯基、雙C1-6烷基氨基、C2-10烯基、C2-10炔基、C3-8環烷基、C3-8雜環基、取代C3-8雜環基、C3-8環烷基氨基、C3-8環烷基醯基、C3-8雜環基醯基、取代C3-8雜環基醯基、C3-8環烷基氨基醯基、C3-8環烷基醯基氨基、C1-6烷基磺醯基、C1-6烷基氨基磺醯基、C1-6烷基磺醯胺基、C3-8環烷基磺醯胺基、雙C1-6烷基磷醯基和氧代基團。

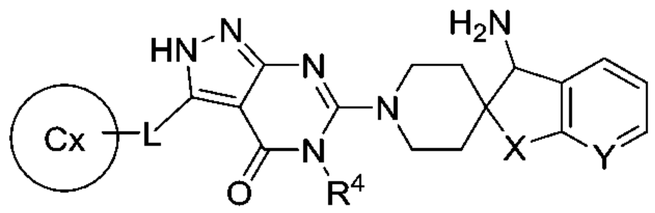
【請求項4】如請求項1-3中任一項所述的化合物或其異構體、藥學上可接受的鹽、溶劑化物、結晶或前藥，其中通式(I)具有以下通式(Ia)的結構，



(Ia)

其中，Cx、L、X、Y 和 R^4 具有如請求項 1-3 中所述的定義。

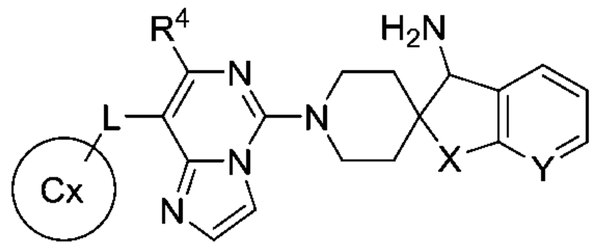
【請求項5】如請求項1-3中任一項所述的化合物或其異構體、藥學上可接受的鹽、溶劑化物、結晶或前藥，其中通式(I)具有以下通式(Ib)的結構，



(Ib)

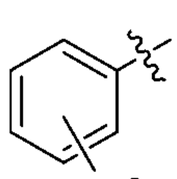
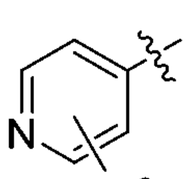
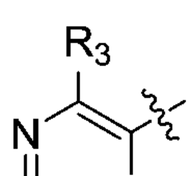
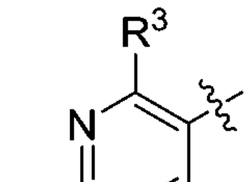
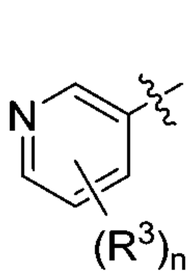
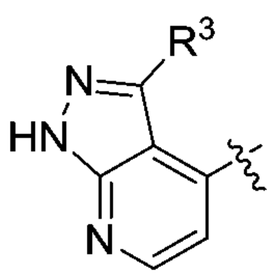
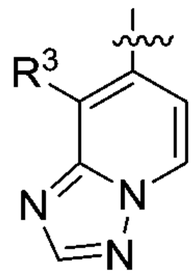
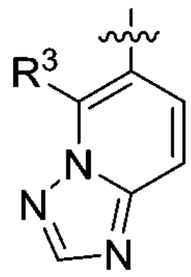
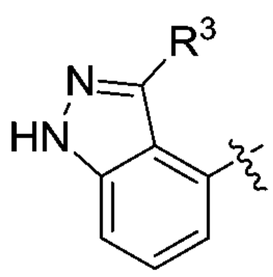
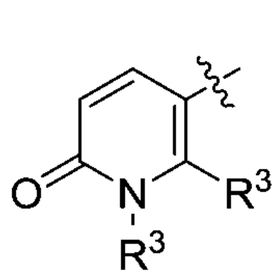
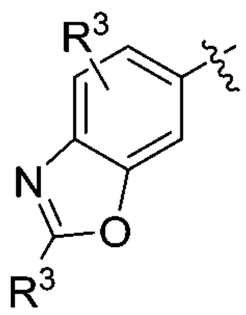
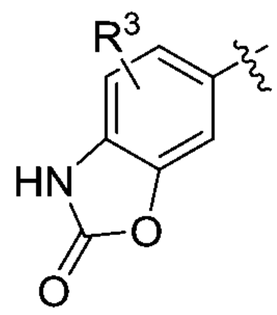
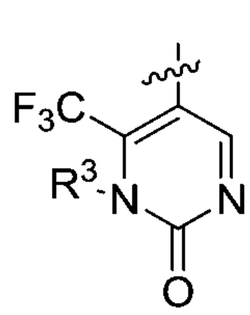
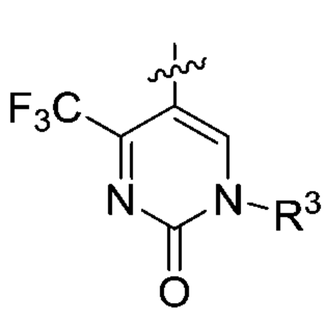
其中，Cx、L、X、Y 和 R^4 具有如請求項 1-3 中所述的定義。

【請求項6】如請求項1-3中任一項所述的化合物或其異構體、藥學上可接受的鹽、溶劑化物、結晶或前藥，其中通式(I)具有以下通式(Ic)的結構，



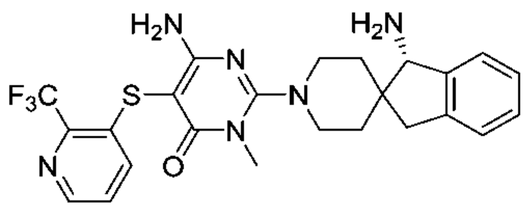
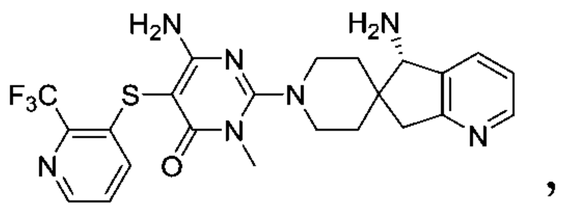
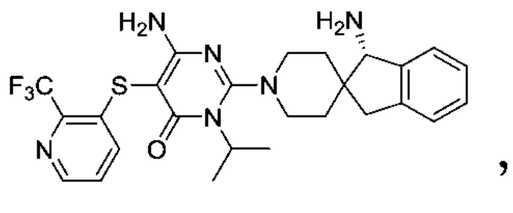
(Ic)

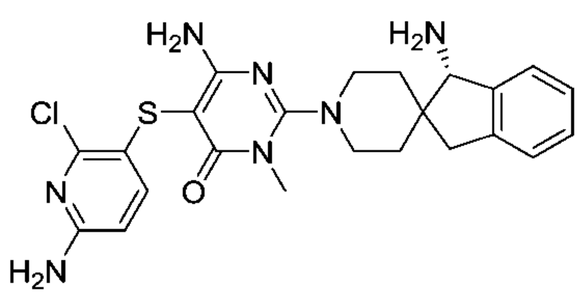
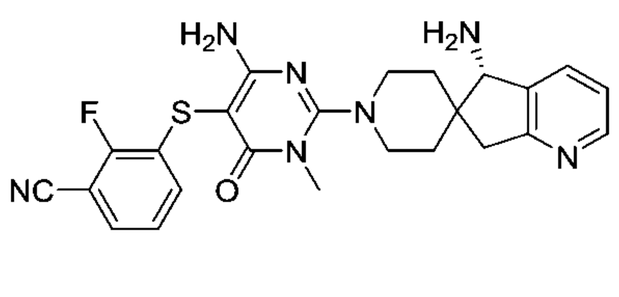
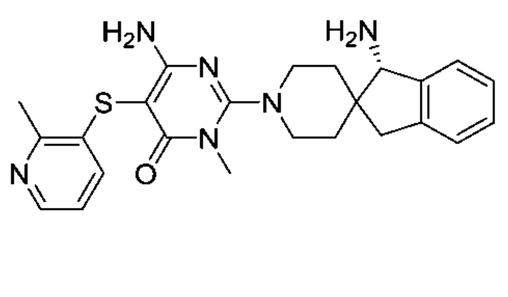
其中，Cx、L、X、Y 和 R^4 具有如請求項 1-3 中所述的定義。

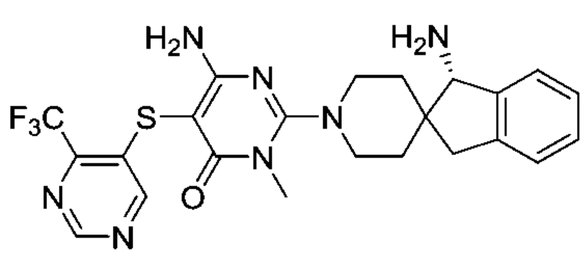
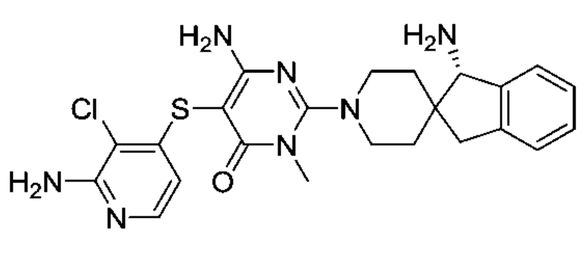
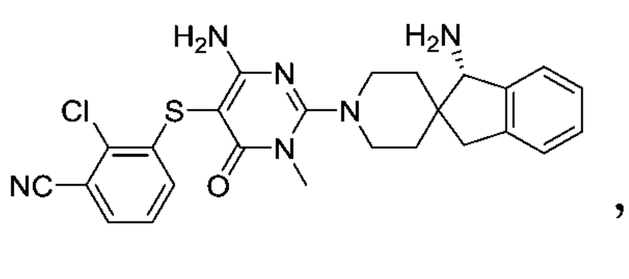
【請求項7】 如請求項6所述的化合物或其異構體、藥學上可接受的鹽、溶劑化物、結晶或前藥，其中Cx選自  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  ，

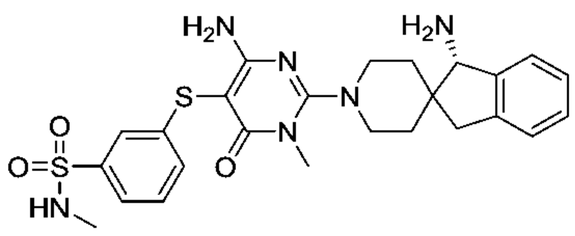
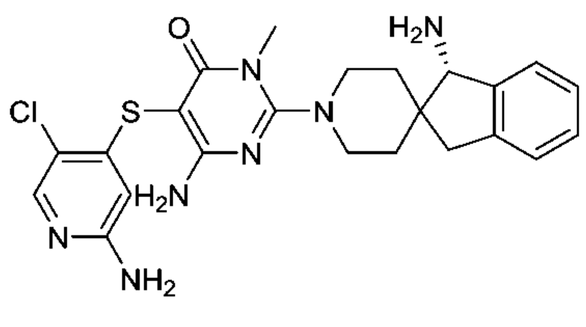
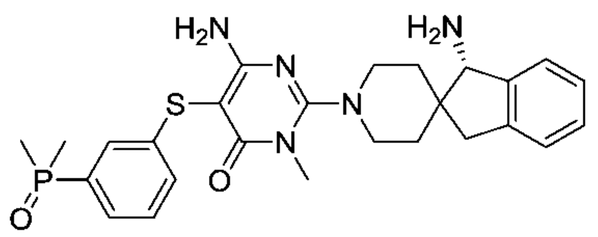
其中 n 爲 1、2 或 3，R^3 具有如請求項 3 所述定義。

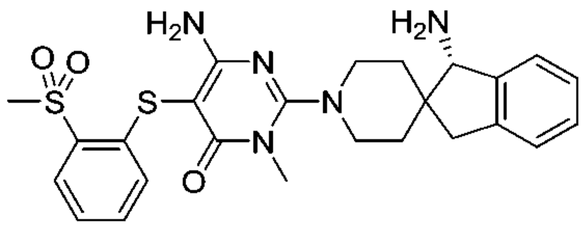
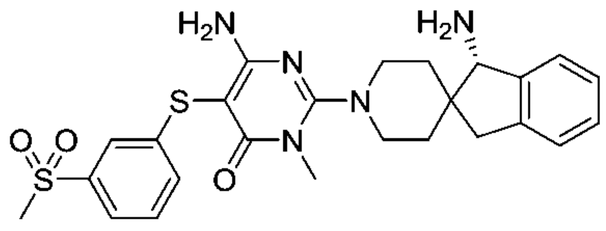
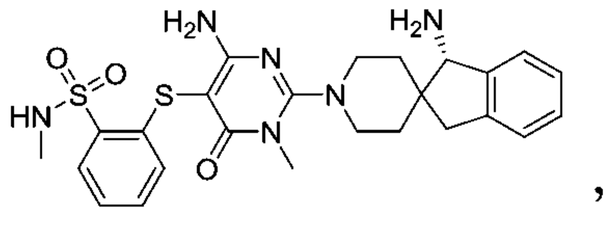
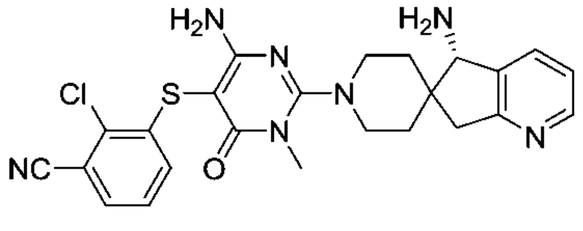
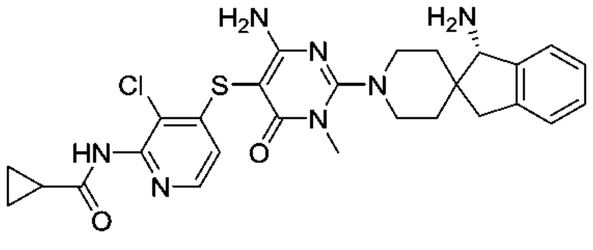
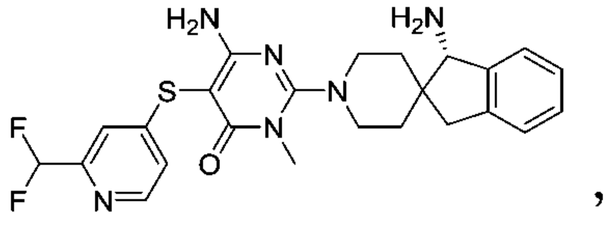
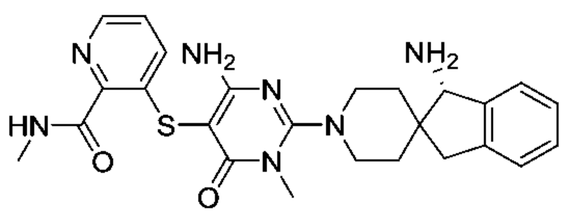
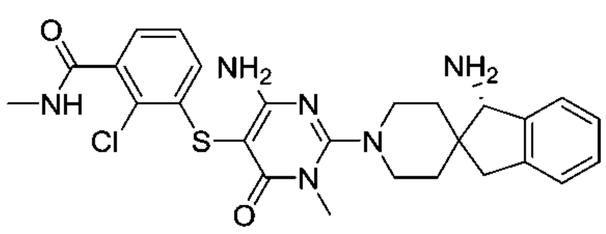
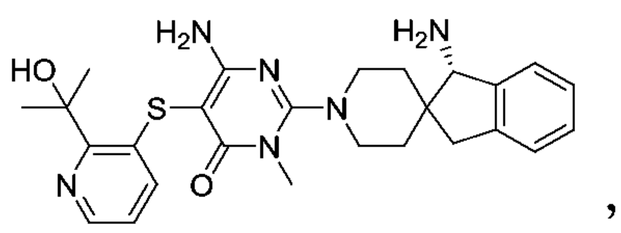
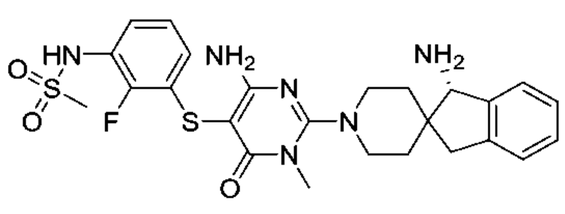
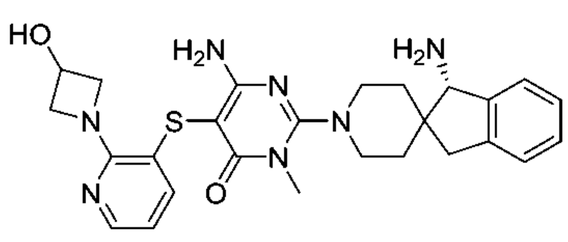
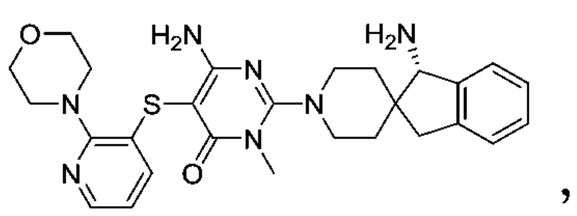
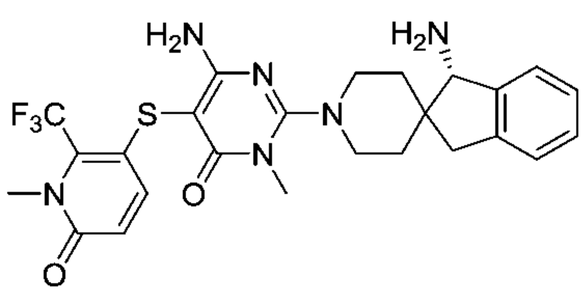
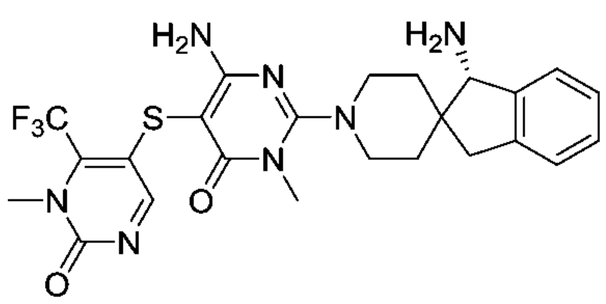
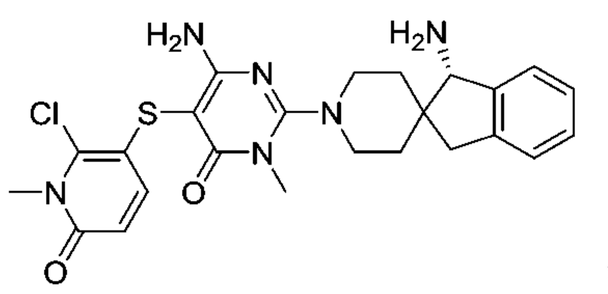
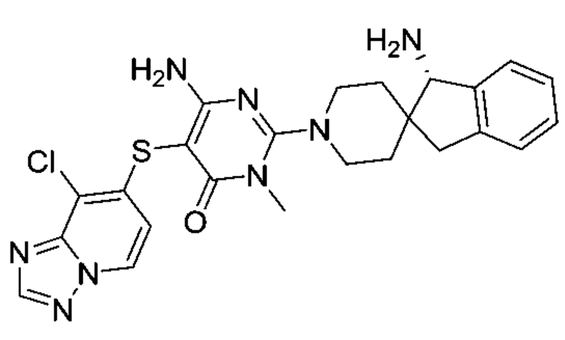
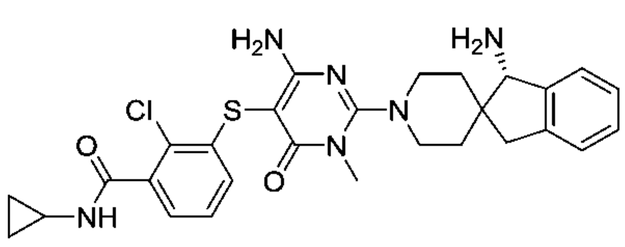
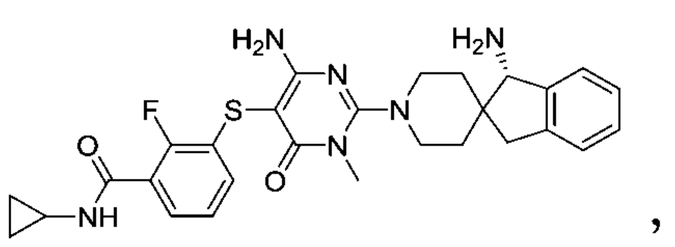
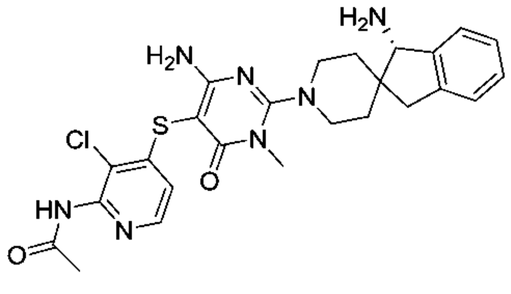
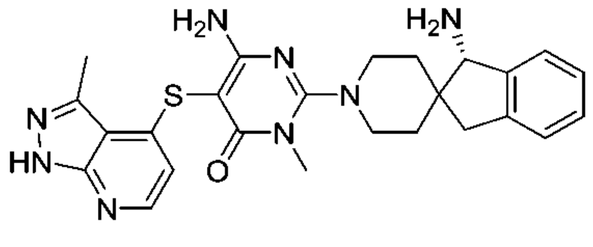
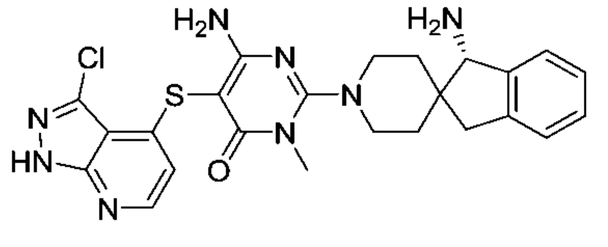
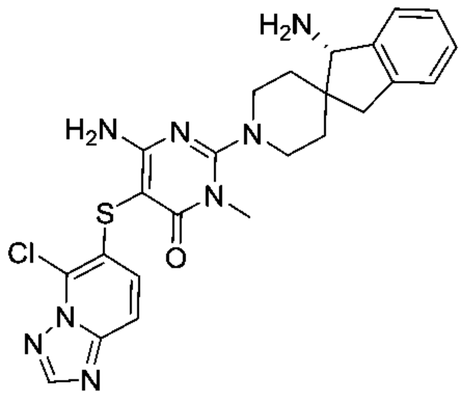
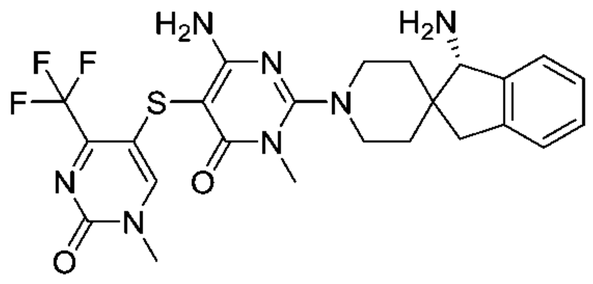
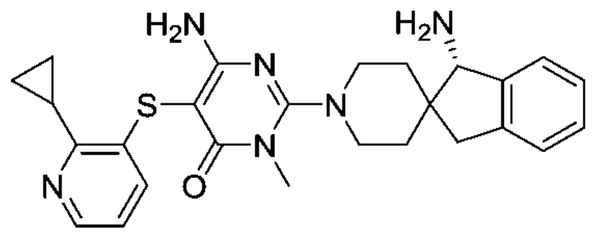
【請求項8】 如請求項1所述的化合物或其異構體、藥學上可接受的鹽、溶劑化物、結晶或前藥，其中所述化合物爲選自以下的化合物：

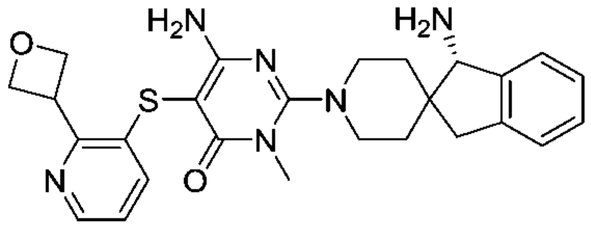
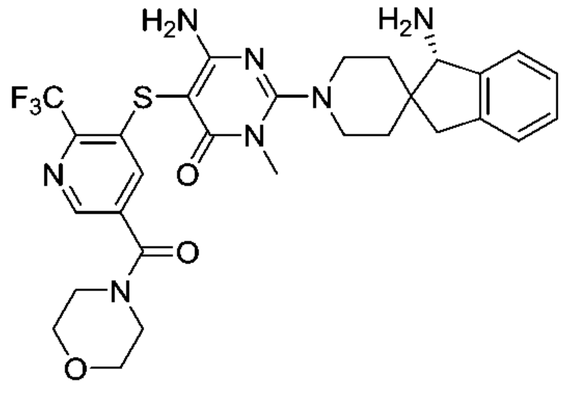
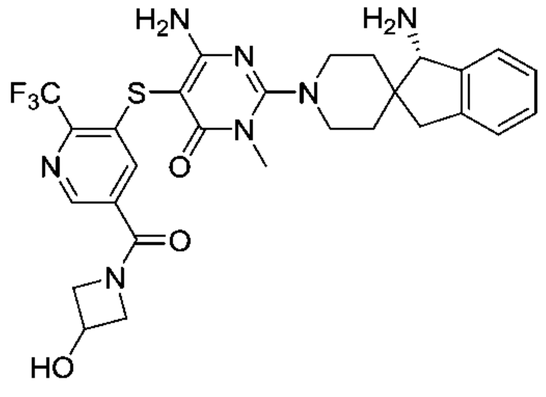
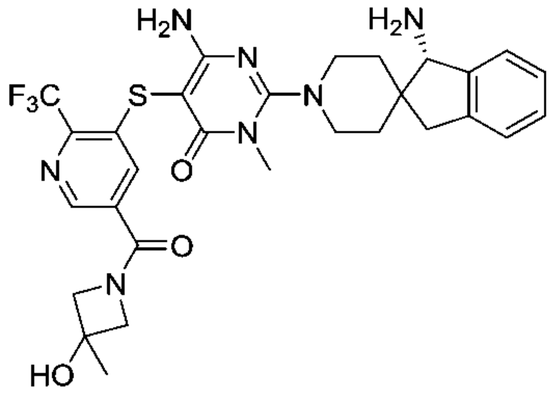
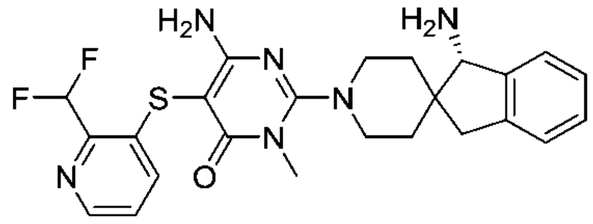
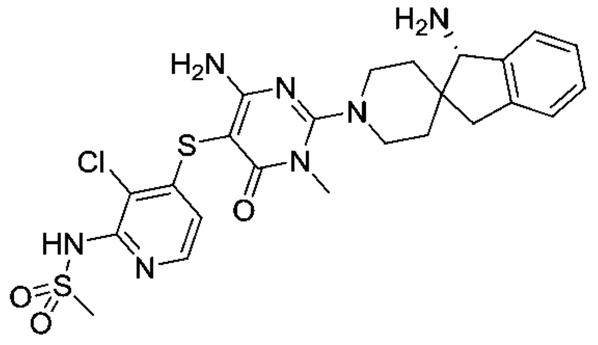
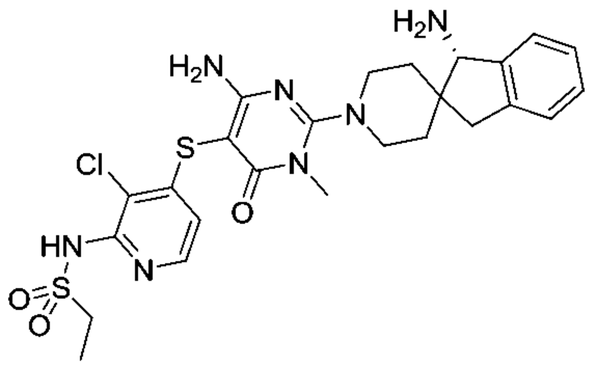
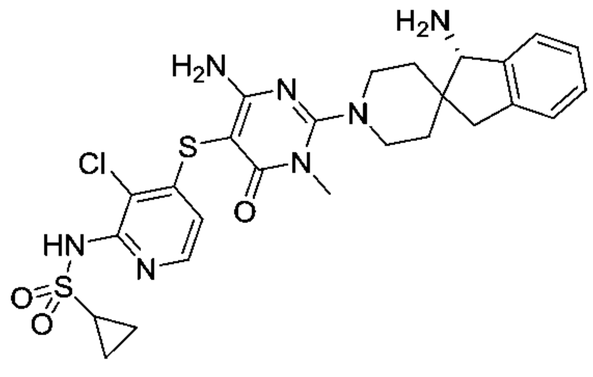
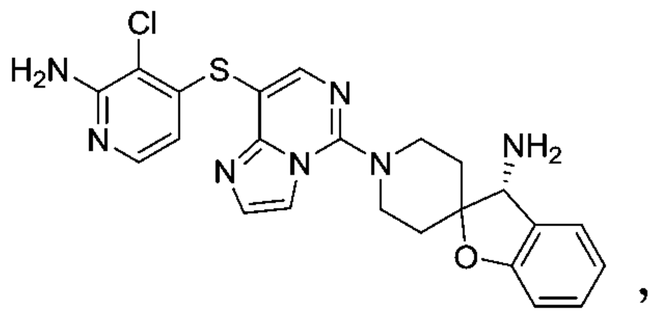
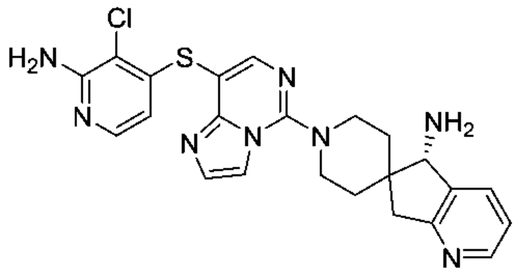
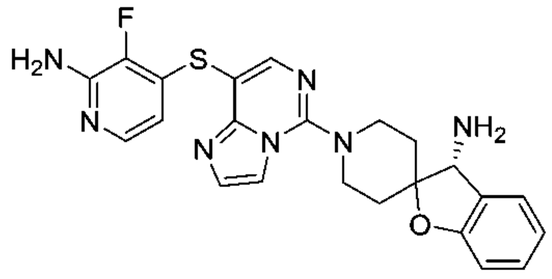
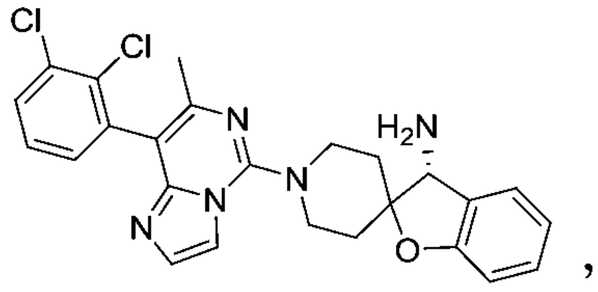
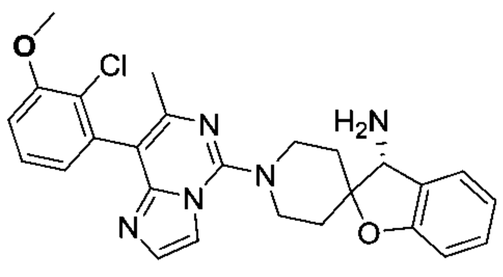
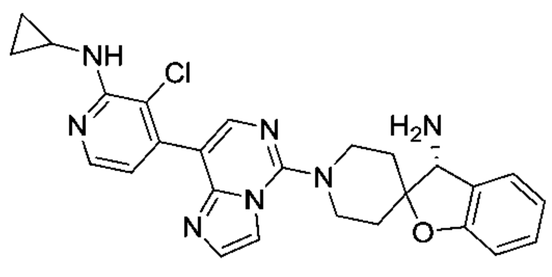
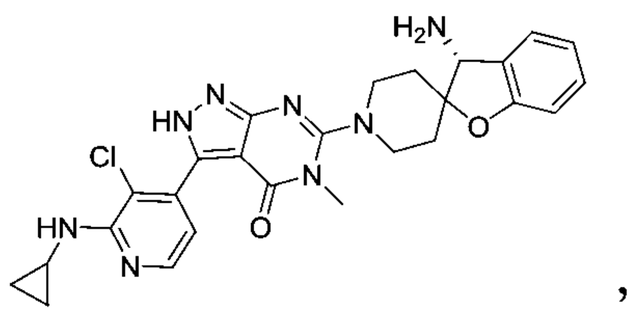
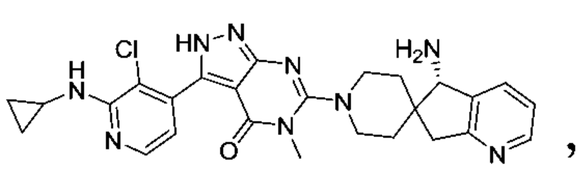
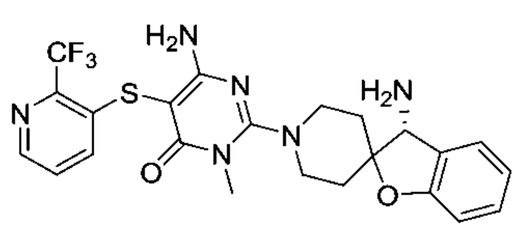
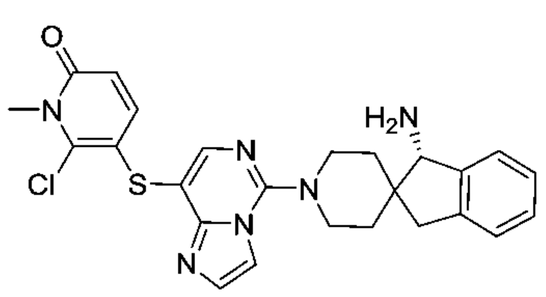
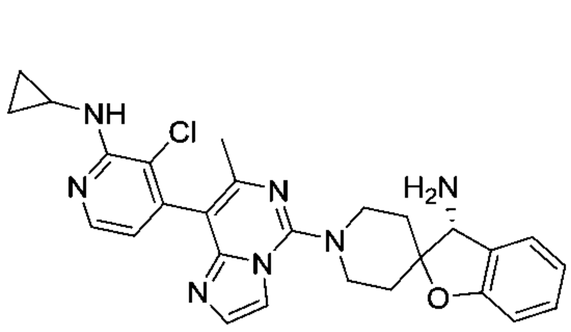
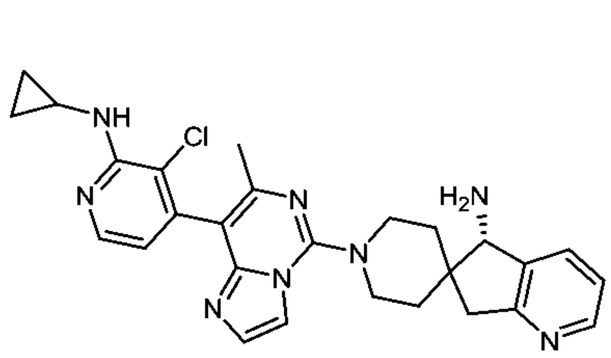
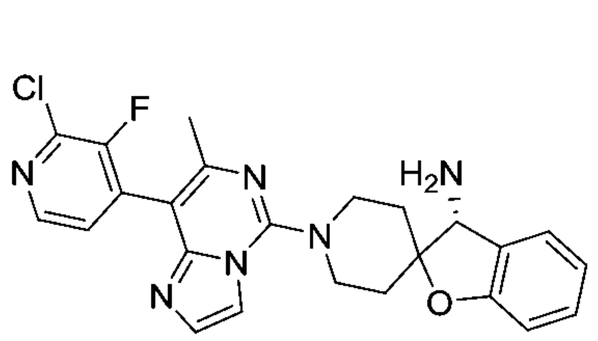
 ，  ，  ，

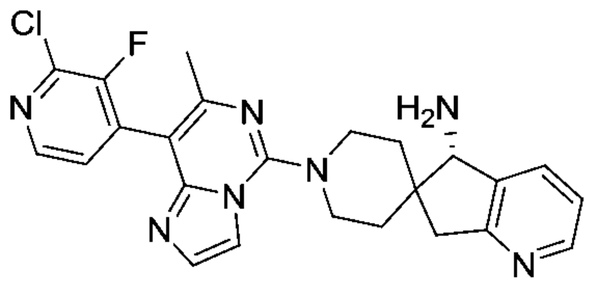
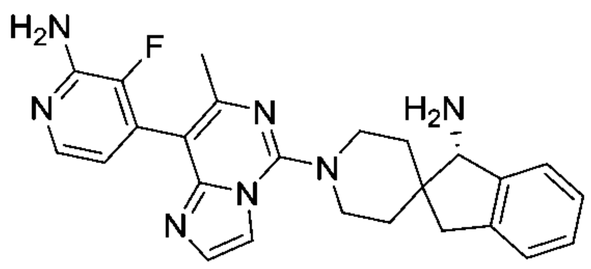
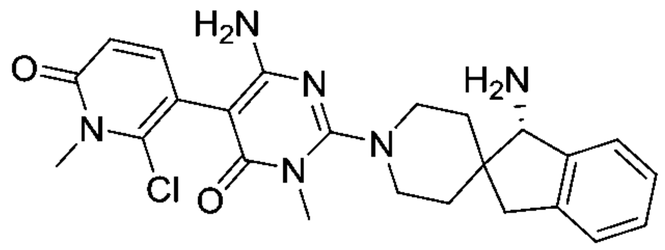
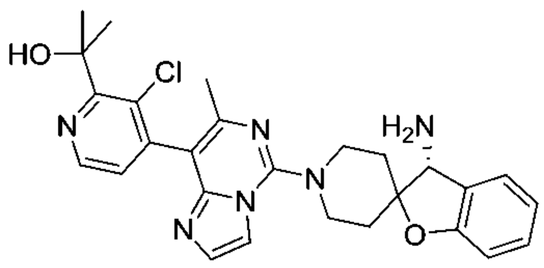
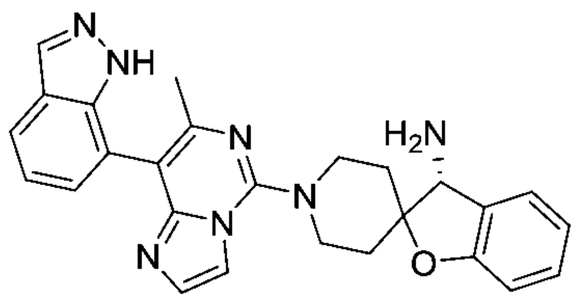
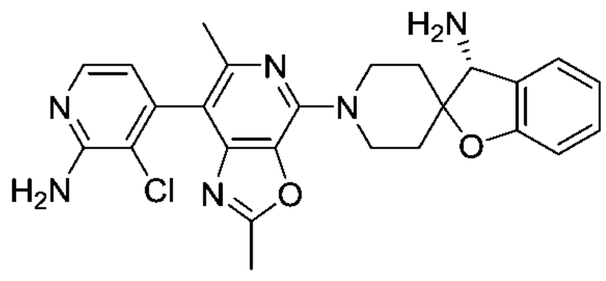
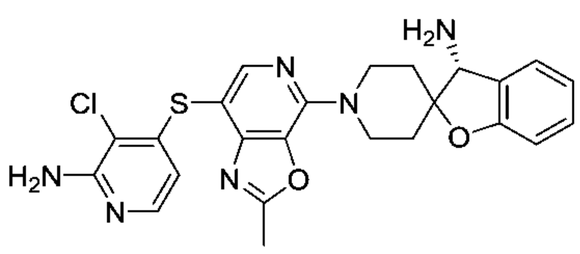
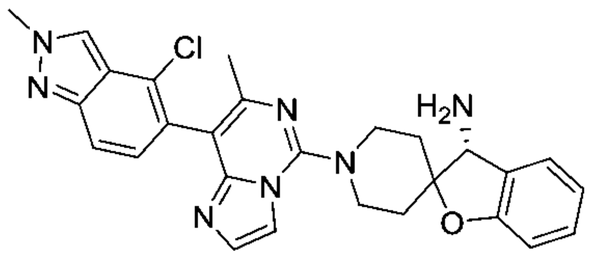
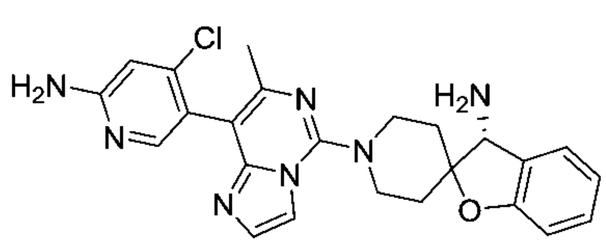
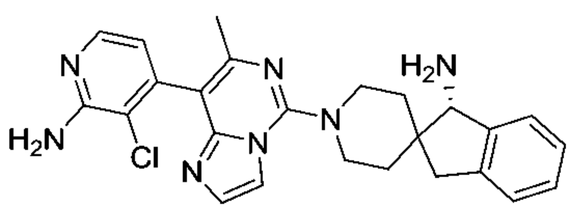
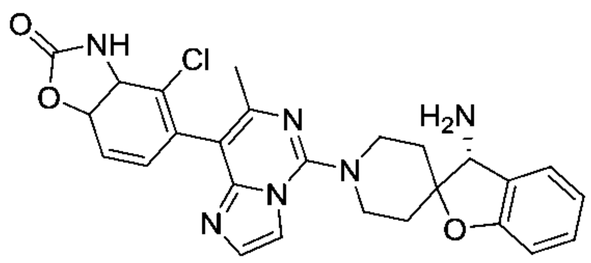
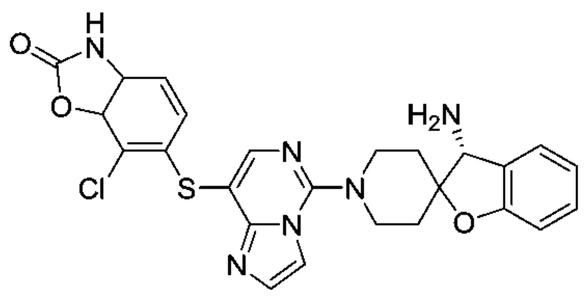
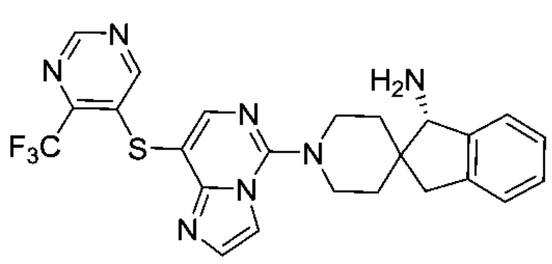
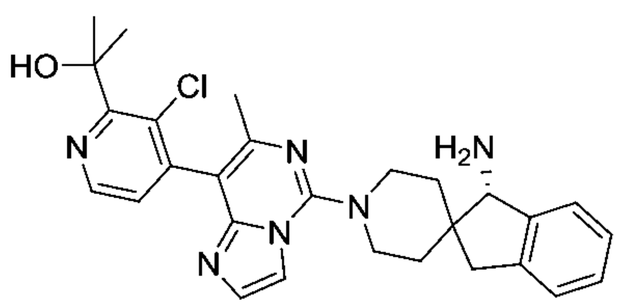
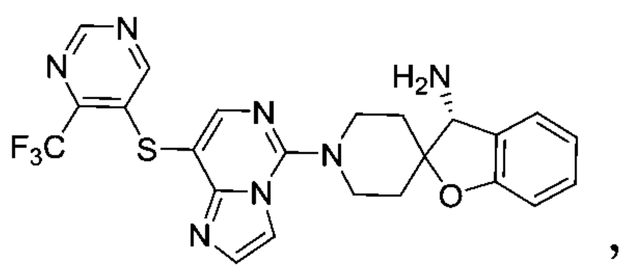
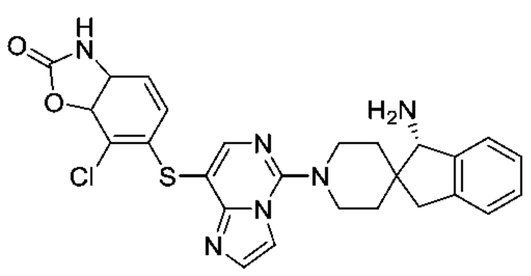
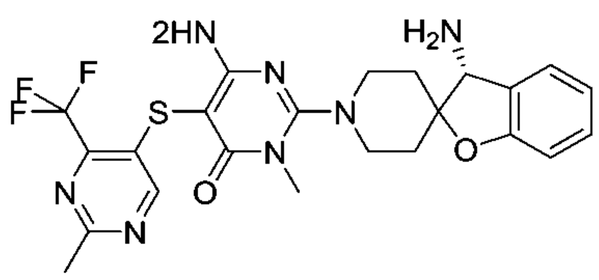
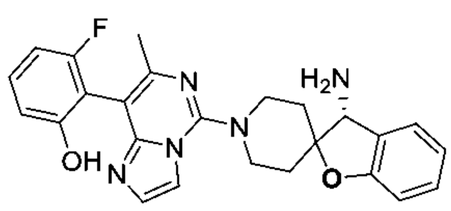
 ，  ，  ，

 ，  ，  ，

 ，  ，  ，


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

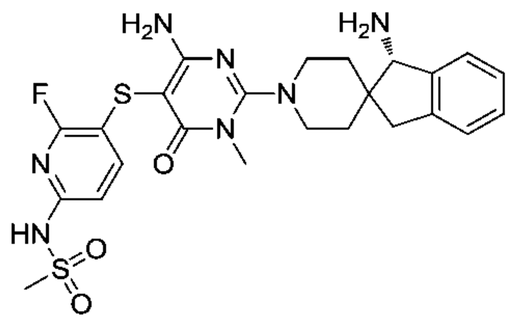
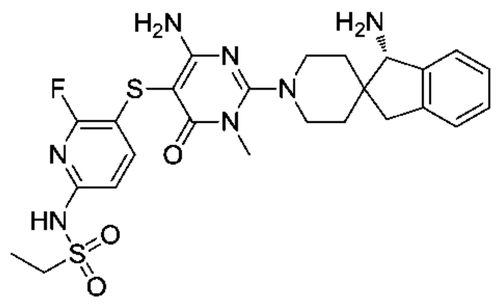
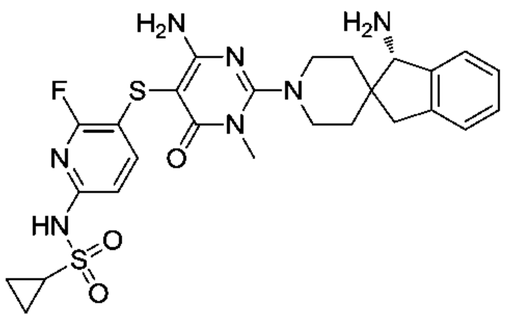

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


， 
和  。

【請求項9】一種藥物組合物，其包含如請求項1至8中任一項所述的化合物或其異構體、藥學上可接受的鹽、溶劑化物、結晶或前藥和可藥用載體。

【請求項10】一種如請求項1-8中任一項所述的化合物或其異構體、藥學上可接受的鹽、溶劑化物、結晶或前藥或如請求項9中所述的藥物組合物在製備用於治療SHP2介導的疾病的藥物中的應用。