

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2020年4月16日 (16.04.2020)



(10) 国际公布号
WO 2020/073949 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 241/18 (2006.01) A61K 31/495 (2006.01)
C07D 498/10 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
C07D 471/10 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2019/110314

(22) 国际申请日: 2019年10月10日 (10.10.2019)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

201811178487.7	2018年10月10日 (10.10.2018)	CN
201910040837.1	2019年1月16日 (16.01.2019)	CN
201910325374.3	2019年4月22日 (22.04.2019)	CN
201910528210.0	2019年6月18日 (18.06.2019)	CN
201910804612.9	2019年8月28日 (28.08.2019)	CN

(71) 申请人: 江苏豪森药业集团有限公司(JIANGSU HANSOH PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市经济技术开发区, Jiangu 222047 (CN)。上海翰森生物医药科技有限公司(SHANGHAI HANSOH BIOMEDICAL CO., LTD.) [CN/CN]; 中国上海市张江高科技园区金科路3728号2号楼, Shanghai 201203 (CN)。

(72) 发明人: 刘世强(LIU, Shiqiang); 中国江苏省连云港市经济技术开发区, Jiangu 222047 (CN)。袁逸达(YUAN, Yida); 中国江苏省连云港市经济技术开发区, Jiangu 222047 (CN)。鲍孟(BAO, Meng); 中国江苏省连云港市经济技术开发区, Jiangu 222047 (CN)。黄胜爱(HUANG, Shengai); 中国江苏省连云港市经济技术开发区, Jiangu 222047 (CN)。包如迪(BAO, Rudi); 中国江苏省连云港市经济技术开发区, Jiangu 222047 (CN)。

(54) Title: REGULATOR OF NITROGEN-CONTAINING HETEROAROMATIC DERIVATIVES, PREPARATION METHOD THEREFOR AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 含氮杂芳类衍生物调节剂、其制备方法和应用

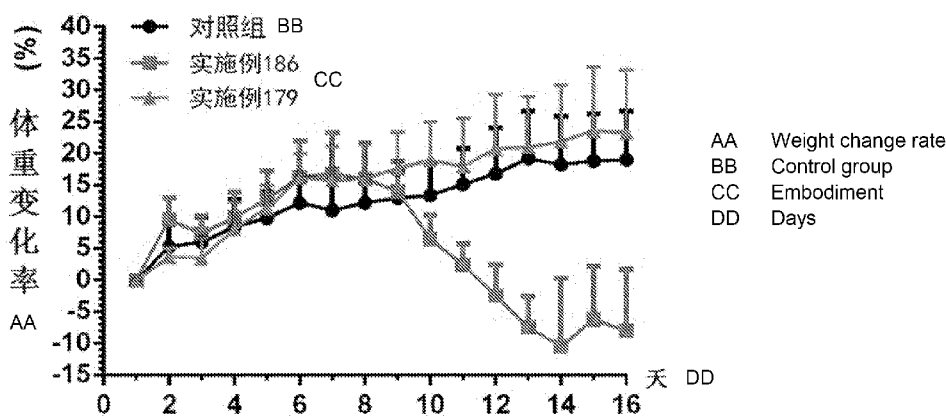


图 1

(57) Abstract: The present invention relates to a regulator of nitrogen-containing heteroaromatic derivatives, a preparation method therefor and the use thereof. In particular, the present invention relates to a compound as shown in the general formula (I), a preparation method therefor and a pharmaceutical composition containing the compound, and the use thereof as a protein tyrosine phosphatase-2C (SHP2) inhibitor in the treatment of diseases or conditions such as leukemia, neuroblastoma, melanoma, breast cancer, lung cancer and colorectal cancer, wherein the definition of each substituent in the general formula (I) is the same as that in the description.

(57) 摘要: 涉及含氮杂芳类衍生物调节剂、其制备方法和应用。特别地, 涉及通式(I)所示的化合物、其制备方法及含有该化合物的药物组合物, 及其作为蛋白酪氨酸磷酸酶-2C(SHP2)抑制剂, 在治疗白血病、神经母细胞瘤、黑色素瘤、乳癌、肺癌及其结肠癌等疾病或病症的用途, 其中通式(I)中的各取代基与说明书中的定义相同。



WO 2020/073949 A1

(74) 代理人: 北京戈程知识产权代理有限公司
(GE CHENG & CO.,LTD.); 中国北京市东城区
东长安街1号东方广场东三办公楼19层
程伟, Beijing 100738 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家
保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG,
BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,
GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS,
JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK,
LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX,
MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL,
PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区
保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ,
NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG,
CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU,
IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT,
RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

含氮杂芳类衍生物调节剂、其制备方法和应用

技术领域

- 5 本发明属于药物合成领域，具体涉及一种含氮杂芳类衍生物抑制剂及其制备方法和应用。

背景技术

- 10 SHP-2(Src homology-2 domain-containing phosphatase 2)，又称 PTPN11(tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 11)，由 PTPN11 基因编码，隶属于蛋白酪氨酸磷酸酶（protein tyrosine phosphatase, PTPs）家族。作为细胞因子、生长因子及其他胞外刺激因子的下游信号分子，SHP-2 广泛表达于机体各组织和细胞，参与细胞信号转导，调节细胞生长、分化、迁移、代谢、基因转录和免疫应答等。

- 15 SHP-2 主要有 3 个组成部分：SH-2 结构域（N-SH2 和 C-SH2）、PTP 活性结构域、C-末端（含酪氨酸磷酸化位点）。其中 SH2 结构域高度保守，是磷酸酪氨酸结合位点，并介导 PTP 结构域与其配体的结合。

- 20 SHP-2 在机体内主要有 2 种状态：失活与激活。在失活状态下，SHP-2 内部 N-SH2 与 PTP 结构域相互结合，由于 PTP 结构域被占领，使 SHP-2 失活。而当 N-SH2 与磷酸化酪氨酸残基配体特异性结合时，PTP 结构域重新暴露，SHP-2 恢复活性。据最新研究表明，SHP-2 还能在体内形成二聚体，同样也可导致 SHP-2 失活。

- 25 SHP-2 主要通过调节 ERK/MAPK、JAK-STAT、PI3K/AKT、Hippo、Wnt/ β -catenin 等信号通路发挥功能，以此维持生物体发育和体内动态平衡。具体研究表明，SHP-2 通过直接与酪氨酸激酶受体（receptor tyrosine kinase, RTKs）或 scaffold 结合，参与激活 ERK/MAPK 通路。除此之外，活化的 SHP-2 还能招募 GRB2/SOS，间接促进 RAS 信号通路的激活。此外，SHP-2 还参与抑制免疫反应的信号传导，如 SHP-2 与 SHP-1 能够结合并激活免疫抑制受体（如 PD-1），阻断 T 细胞激活。

- 30 作为一类重要的细胞信号因子，SHP-2 突变与多种疾病密切相关。研究发现：在神经母细胞瘤、AML（4%）、乳腺癌、NSCLC（10%）、肺腺癌（30%）、食道癌、头颈部肿瘤、黑色素瘤和胃癌中，发现存在 SHP-2 突变。

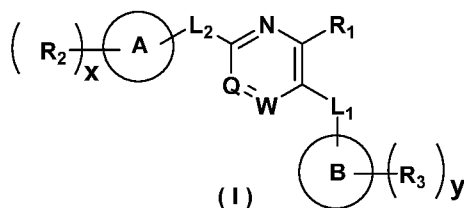
- 35 SHP-2 的突变位点多发生在 N-SH2、PTP 活性区域，解除了 N-SH2/PTP 结构域的相互抑制，产生高活性的 SHP-2，如 Cys459Ser mutant、E76K mutant 等突变均会影响 SHP-2 活性。有研究表明，高活性的 SHP-2 与炎症、肝硬化、幽门螺旋杆菌所分泌的毒素 CagA 等密切相关，能够导致肿瘤的再生与发展，相当

于原癌基因。随着对 SHP-2 认识的不断深入, SHP-2 已经作为肿瘤治疗靶点进行药物的开发。

目前已有多个 SHP-2 的变构抑制剂进入临床研究阶段, 如 Novartis 公司开发的 TNO-155, Revolution Medicine 公司开发的 RMC-4630, 以及北京加科思的 JAB-3068 都已经进入临床 I 期研究阶段。但还没有一款开发上市的 SHP-2 抑制剂用于制备治疗努南氏症候群、豹皮症候群、白血病、神经母细胞瘤、黑色素瘤、乳腺癌、食道癌、头颈部肿瘤、肺癌及其结肠癌。因此迫切需要开发一类成药性好的 SHP-2 抑制剂药物。

10 发明内容

本发明的目的在于提供一种通式(I)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐, 其中通式(I)所示的化合物结构如下:



其中:

15 W 选自 CR₄ 或 N;

Q 选自 CR₅ 或 N;

L₁ 选自键、氧、硫、亚烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基或-NR_{aa}-;

L₂ 选自键、氧或硫;

20 环 A 选自环烷基、杂环基、芳基或杂芳基, 其中所述的环烷基、杂环基、芳基和杂芳基, 任选进一步被选自氘、烷基、卤代烷基、卤素、氨基、氧代基、硝基、氰基、羟基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-(CH₂)_{n1}-、-(CH₂)_{n1}R_{aa}、-(CH₂)_{n1}OR_{aa}、-(CH₂)_{n1}SR_{aa}、-(CH₂)_{n1}C(O)R_{aa}、-(CH₂)_{n1}C(O)OR_{aa}、-(CH₂)_{n1}S(O)_{m1}R_{aa}、-(CH₂)_{n1}NR_{aa}R_{bb}、-(CH₂)_{n1}C(O)NR_{aa}R_{bb}、-(CH₂)_{n1}NR_{aa}C(O)R_{bb} 和-(CH₂)_{n1}NR_{aa}S(O)_{m1}R_{bb} 中的一个或多个取代基所取代;

25 环 B 选自环烷基、杂环基、芳基或杂芳基, 其中所述的环烷基、杂环基、芳基和杂芳基, 任选进一步被选自氘、烷基、卤代烷基、卤素、氨基、氧代基、硝基、氰基、羟基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-(CH₂)_{n1}-、-(CH₂)_{n1}R_{aa}、-(CH₂)_{n1}OR_{aa}、-(CH₂)_{n1}SR_{aa}、-(CH₂)_{n1}C(O)R_{aa}、-(CH₂)_{n1}C(O)OR_{aa}、-(CH₂)_{n1}S(O)_{m1}R_{aa}、-(CH₂)_{n1}NR_{aa}R_{bb}、-(CH₂)_{n1}C(O)NR_{aa}R_{bb}、-(CH₂)_{n1}NR_{aa}C(O)R_{bb} 和-(CH₂)_{n1}NR_{aa}S(O)_{m1}R_{bb} 中的一个或多个取代基所取代;

R₁ 选自氢、氘、烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷

基、卤素、氨基、硝基、羧基、氰基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、氧代杂环基、硫代杂环基、芳基、杂芳基、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{R}_{aa}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{OR}_{aa}$ 、 $-\text{NR}_{aa}\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{n1}\text{OR}_{aa}$ 、 $-\text{NR}_{aa}\text{C}(\text{S})(\text{CH}_2)_{n1}\text{OR}_{bb}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{SR}_{aa}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})\text{R}_{aa}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})\text{OR}_{aa}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{S}(\text{O})_{m1}\text{R}_{aa}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{NR}_{aa}\text{R}_{bb}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{aa}\text{R}_{bb}$ 、 $-\text{N}=\text{S}=\text{O}(\text{R}_{aa}\text{R}_{bb})$ 、 $-\text{P}(\text{O})\text{R}_{aa}\text{R}_{bb}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{NR}_{aa}\text{C}(\text{O})\text{R}_{bb}$ 或 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{NR}_{aa}\text{S}(\text{O})_{m1}\text{R}_{bb}$ ，其中所述的烷基、

5 氘代烷基、卤代烷基、羧烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氧代基、氨基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选进一步被氢、氘、烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、羧烷基、卤代烷氧基、卤素、氨基、硝基、羧基、氰基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

10 R_2 选自氢、氘、烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、羧烷基、卤代烷氧基、卤素、氨基、硝基、羧基、氰基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{R}_{aa}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{OR}_{aa}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{SR}_{aa}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})\text{R}_{aa}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})\text{OR}_{aa}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{S}(\text{O})_{m1}\text{R}_{aa}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{NR}_{aa}\text{R}_{bb}$ 、 $-(\text{CR}_{aa}\text{R}_{bb})_{n1}\text{NR}_{cc}\text{R}_{dd}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{aa}\text{R}_{bb}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})\text{NHR}_{aa}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{NR}_{aa}\text{C}(\text{O})\text{R}_{bb}$ 或 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{NR}_{aa}\text{S}(\text{O})_{m1}\text{R}_{bb}$ ；

15 或，相同碳原子或者不相同碳原子上的两个 R_2 链接形成一个环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述的环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选进一步被选自氘、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的卤代烷基、卤素、取代或未取代的氨基、氧代基、硫代基、硝基、氰基、羧基、酯基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的卤代烷氧基、取代或未取代的羧烷基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{R}_{aa}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{OR}_{aa}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{SR}_{aa}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})\text{R}_{aa}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})\text{OR}_{aa}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{S}(\text{O})_{m1}\text{R}_{aa}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{NR}_{aa}\text{R}_{bb}$ 、 $-(\text{CR}_{aa}\text{R}_{bb})_{n1}\text{NR}_{cc}\text{R}_{dd}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{aa}\text{R}_{bb}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})\text{NHR}_{aa}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{NR}_{aa}\text{C}(\text{O})\text{R}_{bb}$ 和 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{NR}_{aa}\text{S}(\text{O})_{m1}\text{R}_{bb}$ 中的一个或多个取代基所取代；

25 R_3 选自氢、氘、烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、羧烷基、卤代烷氧基、卤素、氨基、硝基、羧基、氰基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{R}_{aa}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{OR}_{aa}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{SR}_{aa}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})\text{R}_{aa}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})\text{OR}_{aa}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{S}(\text{O})_{m1}\text{R}_{aa}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{NR}_{aa}\text{R}_{bb}$ 、 $-(\text{CR}_{aa}\text{R}_{bb})_{n1}\text{NR}_{cc}\text{R}_{dd}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{aa}\text{R}_{bb}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})\text{NHR}_{aa}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{NR}_{aa}\text{C}(\text{O})\text{R}_{bb}$ 或 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{NR}_{aa}\text{S}(\text{O})_{m1}\text{R}_{bb}$ ，其中所述的

30 烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、羧烷基、卤代烷氧基、氨基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选进一步被氢、氘、烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、羧烷基、卤代烷氧基、卤素、氨基、硝基、羧基、氰基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或，相同碳原子或者不相同碳原子上的两个 R_3 链接形成一个环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述的环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选进一步被

35 选自氘、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的卤代烷

基、卤素、取代或未取代的氨基、氧代基、硫代基、硝基、氰基、羟基、酯基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的卤代烷氧基、取代或未取代的羟烷基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、 $-(CH_2)_{n1}R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}OR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}SR_{aa}$ 、
5 $-(CH_2)_{n1}C(O)R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)OR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)_{m1}R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}R_{bb}$ 、
 $-(CR_{aa}R_{bb})_{n1}NR_{cc}R_{dd}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{aa}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NHR_{aa}$ 、
 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}C(O)R_{bb}$ 和 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}S(O)_{m1}R_{bb}$ 中的一个或多个取代基所取代；

R_4 和 R_5 相同或不同，各自独立的选自氢、氘、烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、羟烷基、卤代烷氧基、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、烯基、炔基、
10 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-(CH_2)_{n1}R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}OR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}SR_{aa}$ 、
 $-(CH_2)_{n1}C(O)R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)OR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)_{m1}R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}R_{bb}$ 、
 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{aa}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NHR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}C(O)R_{bb}$ 或
 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}S(O)_{m1}R_{bb}$ ；

R_{aa} 、 R_{bb} 、 R_{cc} 和 R_{dd} 相同或不同，且各自独立地选自氢、氘、烷基、氘代烷
15 基、卤代烷基、烷氧基、羟烷基、卤代烷氧基、卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、
烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、氘代烷基、卤
代烷基、烷氧基、羟烷基、卤代烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和
杂芳基，任选进一步被选自氘、取代或未取代的烷基、卤素、羟基、取代或未取
20 代的氨基、氧代基、硝基、氰基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、
取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的羟烷基、取代或未取代的环烷基、取代
或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基和取代或未取代的杂芳基中的一个或多
个取代基所取代；

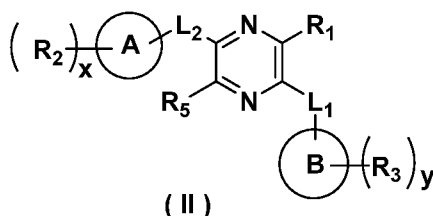
x 为 0、1、2、3、4 或 5；

y 为 0、1、2、3、4 或 5；

25 m_1 为 0、1 或 2；且

n_1 为 0、1、2、3、4 或 5。

在本发明的一个优选实施例方案中，所述的通式(I)所示的化合物、其立体
异构体或其药学上可接受盐，其为通式(II)所示的化合物、其立体异构体或其药
学上可接受盐：



30

其中：

L_1 选自键、氧、烯基、炔基、杂环基或 $-NR_{aa}-$ ；

L₂ 选自键或硫；

环 A 选自芳基或杂芳基；

环 B 选自环烷基、杂环基、芳基或杂芳基；

R₁ 选自氢、卤素、烷基、羟烷基、杂环基、杂芳基、羟烷基或-(CH₂)_{n1}OR_{aa}，

5 其中所述的烷基、羟烷基、杂环基和杂芳基，任选进一步被氢、氘、烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、羟烷基、卤代烷氧基、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R₂ 选自氢、卤素、羟烷基、氨基、氰基、烷基、环烷基、杂环基、-(CH₂)_{n1}C(O)OR_{aa} 或-(CH₂)_{n1}C(O)NR_{aa}R_{bb}；

10 R₃ 选自氢、氨基、烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-(CH₂)_{n1}NR_{aa}R_{bb} 或-(CR_{aa}R_{bb})_{n1}NR_{cc}R_{dd}，其中所述的氨基、烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选进一步被氢、卤素、羟基、烷基和氨基中的一个或多个取代基所取代；

R₅ 选自氢、氘、烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、羟烷基、卤代烷氧基、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基；

15 R_{aa}、R_{bb}、R_{cc} 和 R_{dd} 相同或不同，且各自独立地选自氢、氘、烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、羟烷基、卤代烷氧基、卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基；

x 为 0、1、2、3、4 或 5；

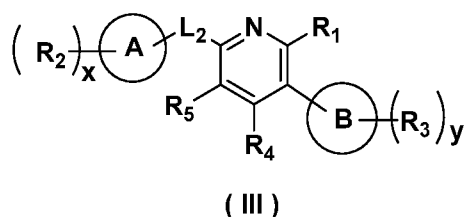
20 y 为 0、1、2、3、4 或 5；

m₁ 为 0、1 或 2；且

n₁ 为 0、1、2、3、4 或 5。

在本发明的一个优选实施例方案中，通式(I)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其为通式(III)所示的化合物、其立体异构体或其药学上

25 可接受盐：



其中：

L₂ 选自键或硫；

环 A 选自芳基或杂芳基；

30 环 B 选自杂环基、芳基或杂芳基；

R₁ 选自氢、烷基、羟烷基、杂环基、杂芳基或-(CH₂)_{n1}OR_{aa}；

R₂ 选自氢、卤素、羟烷基、氨基、氰基、烷基、环烷基、杂环基、-(CH₂)_{n1}C(O)OR_{aa}

或 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{aa}\text{R}_{bb}$;

R_3 选自氢、氨基、烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{NR}_{aa}\text{R}_{bb}$ 或 $-(\text{CR}_{aa}\text{R}_{bb})_{n1}\text{NR}_{cc}\text{R}_{dd}$, 其中所述的氨基、烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基, 任选进一步氢、卤素、羟基、烷基和氨基中的一个或多个取代基所取代;

5 R_4 选自氢、氘、烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、羟烷基、卤代烷氧基、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基;

R_5 选自氢、氘、烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、羟烷基、卤代烷氧基、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基;

R_{aa} 、 R_{bb} 、 R_{cc} 和 R_{dd} 相同或不同, 且各自独立地选自氢、氘、烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、羟烷基、卤代烷氧基、卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

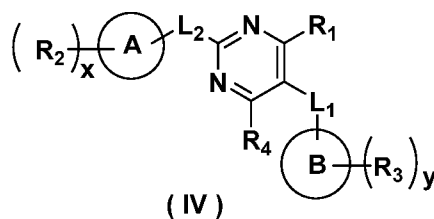
x 为 0、1、2、3、4 或 5;

15 y 为 0、1、2、3、4 或 5;

m_1 为 0、1 或 2; 且

n_1 为 0、1、2、3、4 或 5。

在本发明的一个优选实施例方案中, 通式(I)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐, 其为通式(IV)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐;



其中:

L_1 选自键、氧、烯基、炔基、杂环基或 $-\text{NR}_{aa}-$;

L_2 选自键或硫;

25 环 A 选自芳基或杂芳基;

环 B 选自环烷基、杂环基、芳基或杂芳基;

R_1 选自氢、烷基、羟烷基、杂环基、杂芳基或 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{OR}_{aa}$;

R_2 选自氢、卤素、羟烷基、氨基、氰基、烷基、环烷基、杂环基、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})\text{OR}_{aa}$ 或 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{aa}\text{R}_{bb}$;

30 R_3 选自氢、氨基、烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{NR}_{aa}\text{R}_{bb}$ 或 $-(\text{CR}_{aa}\text{R}_{bb})_{n1}\text{NR}_{cc}\text{R}_{dd}$, 其中所述的氨基、烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基, 任选进一步氢、卤素、羟基、烷基和氨基中的一个或多个取代基所取代;

R_4 选自氢、氘、烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、羟烷基、卤代烷氧基、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基；

R_{aa} 、 R_{bb} 、 R_{cc} 和 R_{dd} 相同或不同，且各自独立地选自氢、氘、烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、羟烷基、卤代烷氧基、卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基；

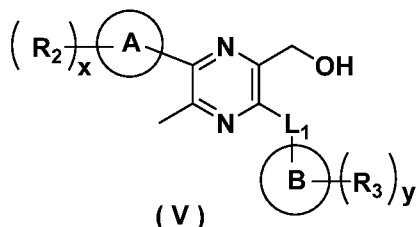
x 为 0、1、2、3、4 或 5；

y 为 0、1、2、3、4 或 5；

m_1 为 0、1 或 2；且

n_1 为 0、1、2、3、4 或 5。

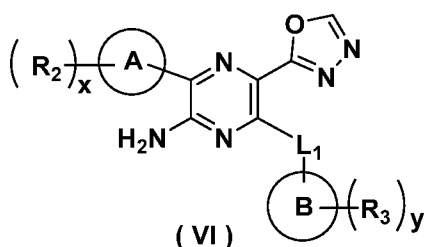
在本发明的一个优选实施例方案中，所述的通式(I)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其为通式(V)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐：



其中：

环 A、环 B、 L_1 、 R_2 、 R_3 、 x 和 y 如通式 (II) 所述。

在本发明的一个优选实施例方案中，所述的通式(I)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其为通式(VI)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐：



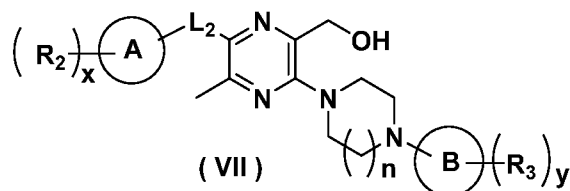
20

其中：

环 A、环 B、 L_1 、 R_2 、 R_3 、 x 和 y 如通式 (II) 所述。

在本发明的一个优选实施例方案中，所述的通式(I)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其为通式(VII)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐：

25

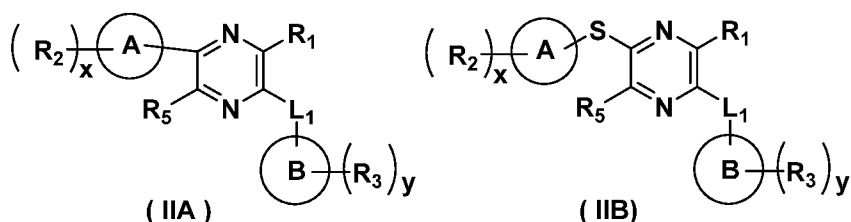


其中：

n 为 0、1、2 或 3 的整数；

环 A、环 B、L₂、R₂、R₃、x 和 y 如通式 (II) 所述。

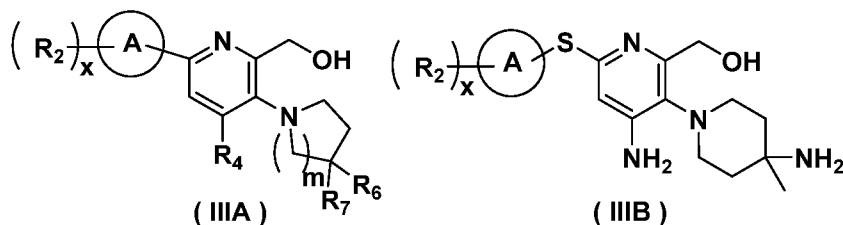
- 5 在本发明的一个优选实施例方案中，所述的通式(I)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其为通式(IIA)和(IIB)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐：



其中：

- 10 环 A、环 B、L₁、R₁~R₃、R₅、x 和 y 如通式 (II) 所述。

在本发明的一个优选实施例方案中，所述的通式(I)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其为通式(IIIA)和(IIIB)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐：



- 15 其中：

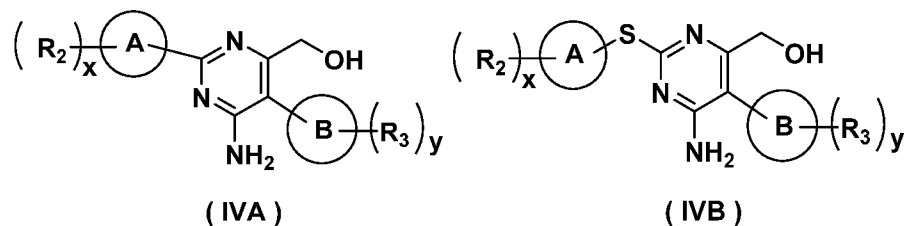
m 为 0、1、2 或 3 的整数；

- R₆ 和 R₇ 相同或不同，各自独立的选自氢、氘、烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、羟烷基、卤代烷氧基、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-(CH₂)_{n1}R_{aa}、-(CH₂)_{n1}OR_{aa}、-(CH₂)_{n1}SR_{aa}、
20 -(CH₂)_{n1}C(O)R_{aa}、-(CH₂)_{n1}C(O)OR_{aa}、-(CH₂)_{n1}NR_{aa}R_{bb}、-(CR_{aa}R_{bb})_{n1}NR_{cc}R_{dd}、
-(CH₂)_{n1}C(O)NR_{aa}R_{bb} 和 -(CH₂)_{n1}NR_{aa}C(O)R_{bb}；

- 或者，R₆ 和 R₇ 链接形成一个环烷基、杂环基、芳基或杂芳基；其中所述的环烷基、杂环基、芳基或杂芳基进一步被自氘、烷基、环烷基、卤代烷基、卤素、氨基、氧代基、硫代基、硝基、氰基、羟基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷氧基、
25 羟烷基、杂环基、芳基或杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

环 A、R₂、R₄、R_{aa}、R_{bb}、R_{cc}、R_{dd} 和 x 如通式 (III) 所述。

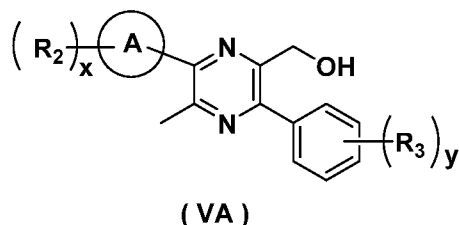
在本发明的一个优选实施例方案中, 所述的通式(I)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐, 其为通式(IVA)和(IVB)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐:



5 其中:

环 A、环 B、R₂、R₃、x 和 y 如通式 (IV) 所述。

在本发明的一个优选实施例方案中, 所述的通式(I)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐, 其为通式(VA)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐:



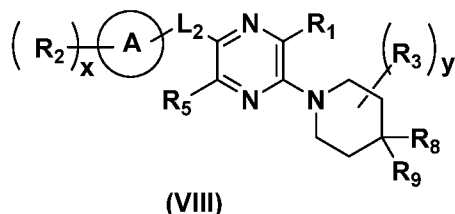
10

其中:

环 A、R₂、R₃、x 和 y 如通式 (II) 所述。

在本发明的一个优选实施例方案中, 所述的通式(I)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐, 其为通式(VIII)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐:

15



其中:

L₂ 选自键或硫;

环 A 选自 C₆₋₁₂ 芳基或 5-12 元杂芳基;

20

R₁ 选自氢、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基、3-12 元杂环基或 5-12 元杂芳基, 其中所述的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基、3-12 元杂环基或 5-12 元杂芳基, 任选进一步被氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基和 5-12 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

25

R_2 选自氢、卤素、氨基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、3-12 元杂环基、 $-(CH_2)_{n1}C(O)OR_{aa}$ 或 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{aa}R_{bb}$ ，其中所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基和 3-12 元杂环基，任选进一步被氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基和 5-12 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R_3 选自氢、氨基、卤素、氧代基、羟基、 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 环烷基；

R_5 选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基或 C_{3-8} 环烷基；

R_8 和 R_9 相同或不同，各自独立的选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-12 元杂环基或 5-12 元杂芳基；

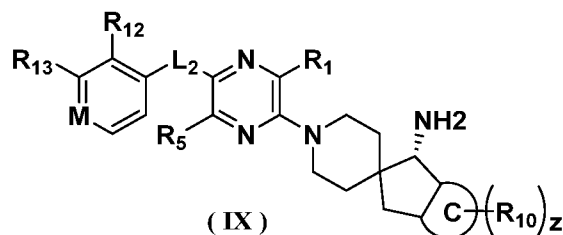
或， R_8 和 R_9 连接形成一个 C_{3-12} 环烷基或 3-12 元杂环基，其中所述的 C_{3-12} 环烷基和 3-12 元杂环基，任选进一步被氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基和 5-12 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

n_1 为 0、1、2、3、4 或 5 的整数；

x 为 0、1、2、3、4 或 5 的整数；且

y 为 0、1、2、3、4 或 5 的整数。

在本发明的一个优选实施例方案中，所述的通式(I)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其为通式(IX)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐：



其中：

M 选自 CR_{11} 或 N；

L_2 选自键或硫；

环 C 选自 C_{3-8} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-10} 芳基或 5-12 元杂芳基；

R_1 选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、3-12 元杂环基或 5-12 元杂芳基，其中所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6}

羟烷基、3-12元杂环基或5-12元杂芳基，任选进一步被氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆羟烷基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₈环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₂芳基和5-12元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

5 R₅选自氢、氨基或C₁₋₆烷基；

R₁₀选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆羟烷基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₈环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₂芳基或5-12元杂芳基；

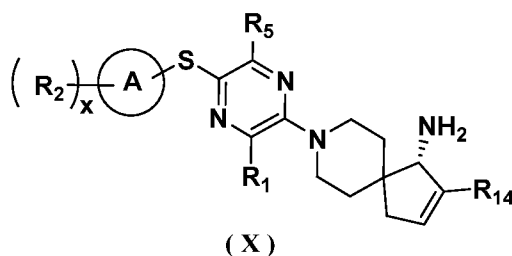
10 R₁₁选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆羟烷基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₈环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₂芳基或5-12元杂芳基；

15 R₁₂选自氢、卤素、氨基、氰基、C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆羟烷基或3-12元杂环基，其中所述的C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆羟烷基和3-12元杂环基，任选进一步被氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆羟烷基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₈环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₂芳基和5-12元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

20 R₁₃选自氢、卤素、氨基、氰基、C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆羟烷基或3-12元杂环基，其中所述的C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆羟烷基和3-12元杂环基，任选进一步被氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆羟烷基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₈环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₂芳基和5-12元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

z为0、1、2或3的整数。

25 在本发明的一个优选实施例方案中，所述的通式(I)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其为通式(X)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐：



其中：

30 环A选自C₆₋₁₀芳基或5-12元杂芳基；

R₁选自氢、卤素、C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆羟烷基、3-12

元杂环基或 5-12 元杂芳基，其中所述的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基、3-12 元杂环基或 5-12 元杂芳基，任选进一步被氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基和 5-12 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

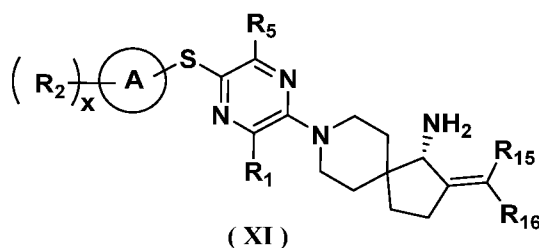
R₂ 选自氢、卤素、氨基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₃₋₈ 环烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基、3-12 元杂环基、-(CH₂)_{n1}C(O)OR_{aa} 或 -(CH₂)_{n1}C(O)NR_{aa}R_{bb}，其中所述的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基和 3-12 元杂环基，任选进一步被氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基和 5-12 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R₃ 选自氢、氨基或 C₁₋₆ 烷基；

R₁₄ 选自氢、卤素、氨基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基或 3-12 元杂环基，其中所述的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基和 3-12 元杂环基，任选进一步被氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基和 5-12 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；且

x 为 0、1、2、3、4 或 5 的整数。

在本发明的一个优选实施例方案中，所述的通式(I)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其为通式(XI)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐：



其中：

环 A 选自 C₆₋₁₀ 芳基或 5-12 元杂芳基；

R₁ 选自氢、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基、3-12 元杂环基或 5-12 元杂芳基，其中所述的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基、3-12 元杂环基或 5-12 元杂芳基，任选进一步被氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基和 5-12 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R_2 选自氢、卤素、氨基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、3-12 元杂环基、 $-(CH_2)_n C(O)OR_{aa}$ 或 $-(CH_2)_n C(O)NR_{aa}R_{bb}$ ，其中所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基和 3-12 元杂环基，任选进一步被氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基和 5-12 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

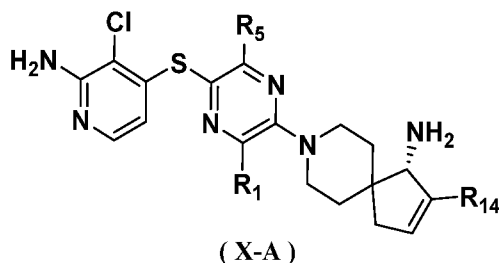
R_3 选自氨基或 C_{1-6} 烷基；

R_{15} 和 R_{16} 相同或不同，各自独立的选自氢、卤素、氨基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基或 3-12 元杂环基，其中所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基和 3-12 元杂环基，任选进一步被氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基和 5-12 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

且

x 为 0、1、2、3、4 或 5 的整数。

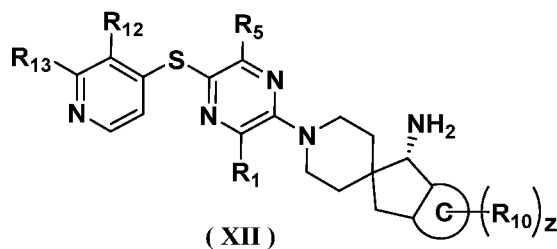
在本发明的一个优选实施例方案中，所述的通式(I)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，其具体结构如通式(X-A)所示：



其中：

R_1 、 R_5 和 R_{14} 如通式(X)所述。

在本发明的一个优选实施例方案中，所述的通式(I)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，其具体结构如通式(XII)所示：



其中：

环 C 选自 C_{3-8} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-10} 芳基或 5-12 元杂芳基，优选环丙基、苯基、吡啶基、吡唑基、咪唑基、噁唑基和噻唑基；

R_1 选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、3-12 元杂环基或 5-12 元杂芳基，其中所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、3-12 元杂环基或 5-12 元杂芳基，任选进一步被氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基和 5-12 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

优选氢、卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 羟烷基或 C_{3-6} 环烷基，其中所述的 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 羟烷基或 C_{3-6} 环烷基，任选的进一步被氢、卤素或羟基中的一个或多个所取代；

10 更优选氢、氟、氯、溴、甲基、羟乙基、羟基取代的环丙基；

R_5 选自氢、氨基或 C_{1-6} 烷基，优选氢、氨基或甲基；

R_{10} 选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基或 5-12 元杂芳基；

15 优选氢、卤素、 C_{1-3} 烷基或 C_{3-6} 环烷基；

更优选氢、氯或甲基；

R_{12} 选自氢、卤素、氨基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基或 3-12 元杂环基，其中所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基和 3-12 元杂环基，任选进一步被氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基和 5-12 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

优选卤素、 C_{1-3} 烷基或 C_{3-6} 环烷基；

更优选氟、氯、环丙基或甲基；

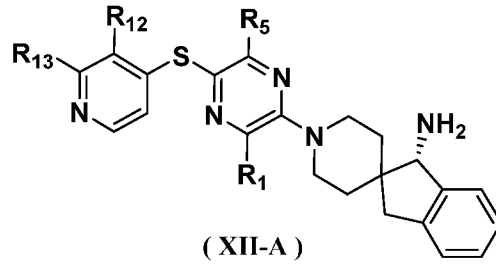
25 R_{13} 选自氢、卤素、氨基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基或 3-12 元杂环基，其中所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基和 3-12 元杂环基，任选进一步被氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基和 30 5-12 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

优选氢、氟、氯、氨基、甲基、环丙基、吡咯烷基、氮杂环丁烷基、氟取代的氮杂环丁烷基、氮杂环丁烷酮基、吗啡啉基或吡咯烷酮基；

z 为 0、1、2 或 3；

当 R_5 为氨基或氢， R_{12} 为氯， R_{13} 为氨基、二甲氨基、氟或氯时， R_1 不为氢。

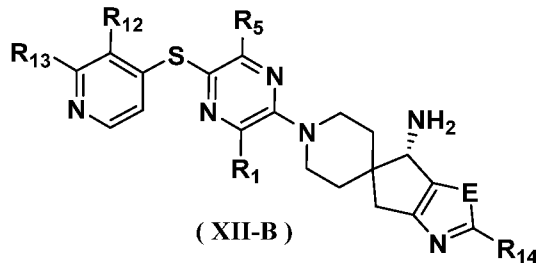
35 在本发明的一个优选实施例方案中，所述的通式(I)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，其具体结构如通式(XII-A)所示：



其中：

R₁、R₅ 和 R₁₂~R₁₃ 如通式(XII)所述。

在本发明的一个优选实施例方案中，所述的通式(I)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，其具体结构如通式(XII-B)所示：



其中：

E 选自 O、S 或 NR₁₅；

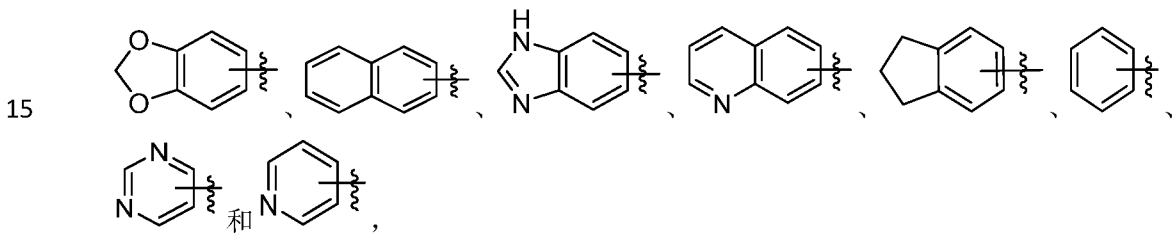
R₁₄ 选自氢、卤素或 C₁₋₆ 烷基；

10 R₁₅ 选自氢或 C₁₋₆ 烷基；

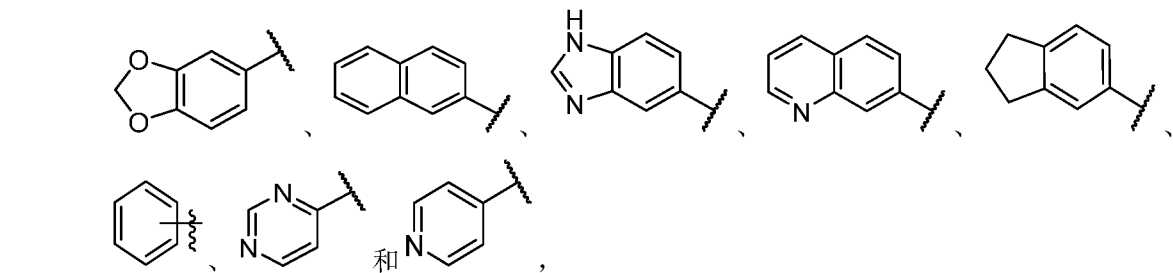
R₁、R₅ 和 R₁₂~R₁₃ 如通式(XII)所述。

在本发明的一个优选实施例方案中，任意所述的通式所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于：

环 A 选自如下基团：



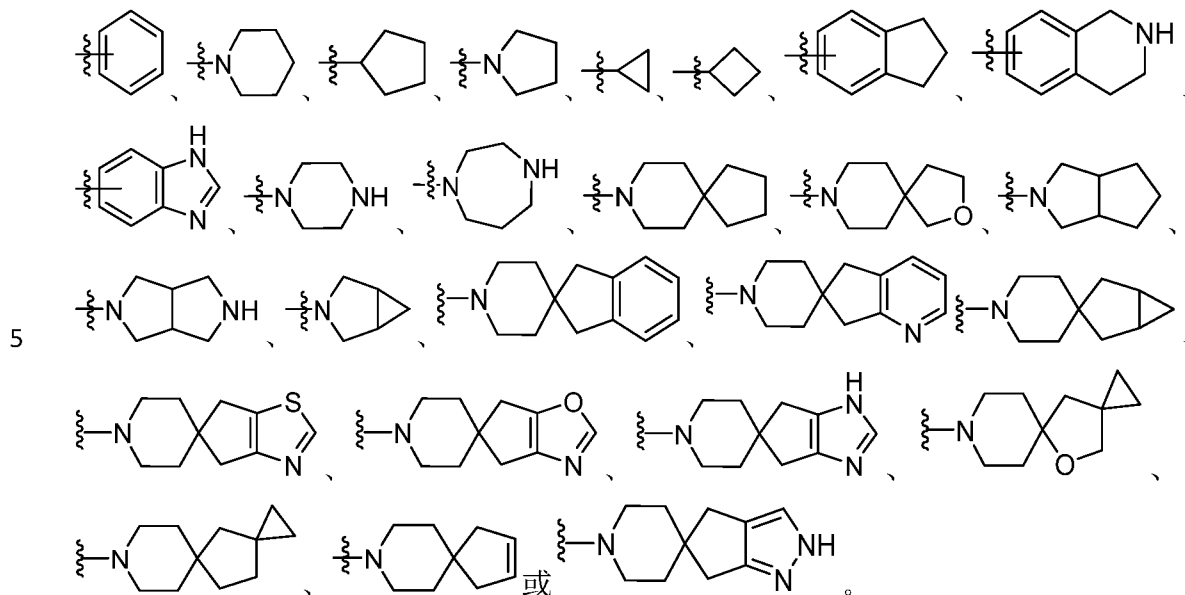
更优选以下基团：



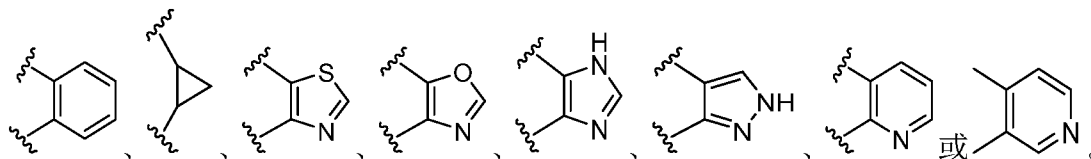
在本发明的一个优选实施例方案中，任意所述的通式所示的化合物、其立体

异构体或其药学上可接受盐，其特征在于：

环 B 选自如下基团：



10 环 C 选自如下基团：



15 R_1 选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-6} 羟烷基、3-8 元杂环基、5-8 元杂芳基或 $-(CH_2)_{n1}OR_{aa}$ ，其中所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-6} 羟烷基、3-8 元杂环基和 5-8 元杂芳基，任选进一步被氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基和 5-12 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

20 R_2 选自氢、卤素、氨基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 $-(CH_2)_{n1}C(O)OR_{aa}$ 或 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{aa}R_{bb}$ ，其中所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基和 3-8 元杂环基，任选进一步被氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基和 5-12 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

25 R_3 选自氢、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、5-12 元杂芳基、

$-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{aa}\text{R}_{bb}$ 或 $-(\text{CR}_{aa}\text{R}_{bb})_n\text{NR}_{cc}\text{R}_{dd}$;

R_4 选自氢、卤素、氨基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 羟烷基;

R_5 选自氢、 C_{1-6} 烷基或氨基;

R_{14} 选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基或 5-12 元杂芳基;

5 R_{15} 和 R_{16} 相同或不同, 且各自独立地选自氢或 C_{1-6} 烷基;

R_{aa} 和 R_{bb} 相同或不同, 且各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{1-6} 烷氧基;

R_{cc} 和 R_{dd} 相同或不同, 且各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{1-6} 烷氧基。

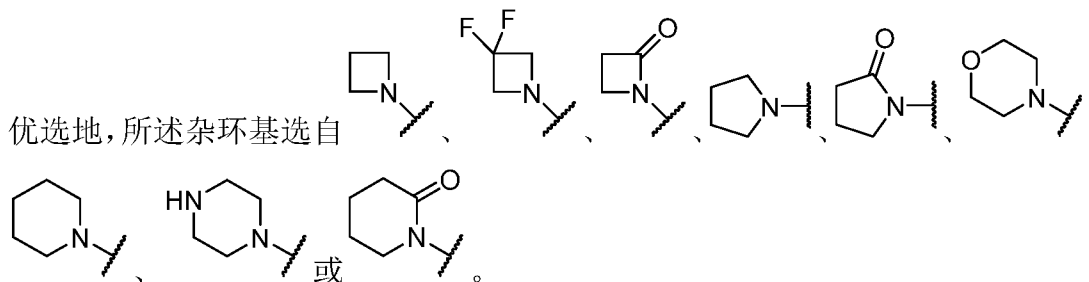
10 在本发明的一个优选实施例方案中, 任意所述的通式、其立体异构体或其药学上可接受的盐, 其特征在于,

R_1 选自氢、卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-3} 羟烷基、 C_{1-3} 烷氧基、3-6 元杂环基或 5-6 元杂芳基, 其中所述的 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 羟烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基和 5-6 元杂芳基, 任选进一步被氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、氧代基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、3-16 元杂环基、 C_{6-12} 芳基和 5-12 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

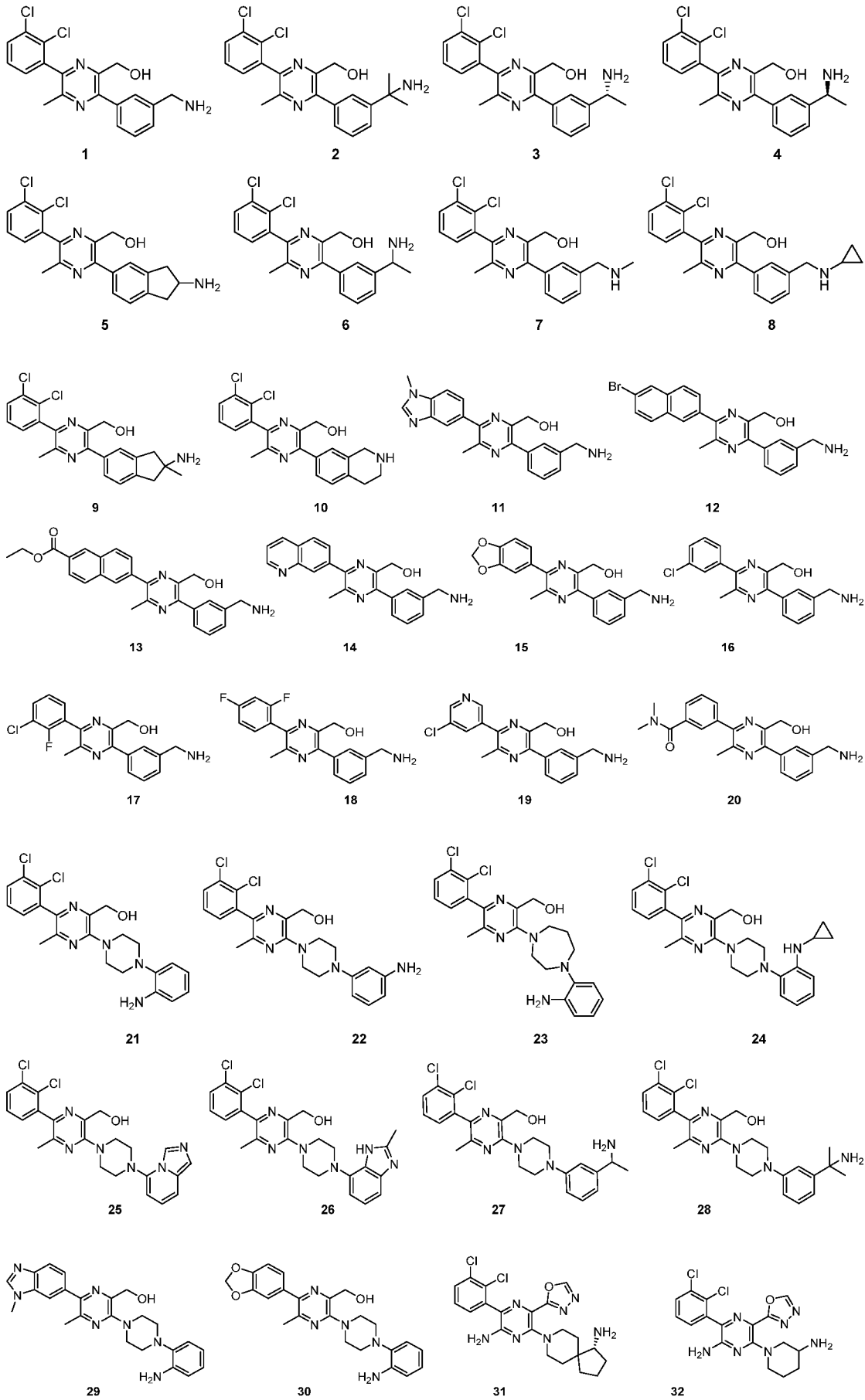
R_5 选自氢、氨基或 C_{1-3} 烷基;

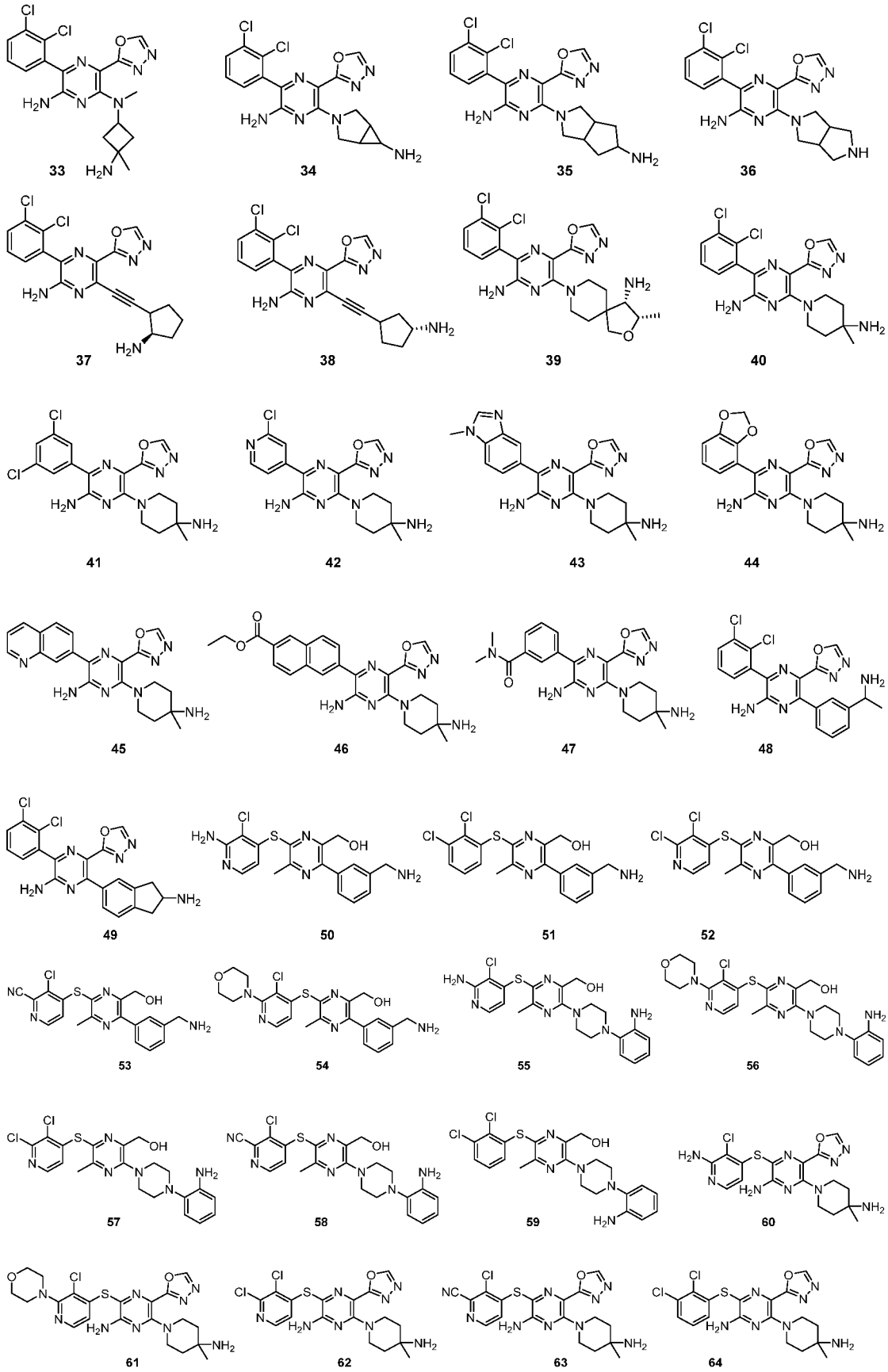
优选地, R_1 和 R_5 均不为氢;

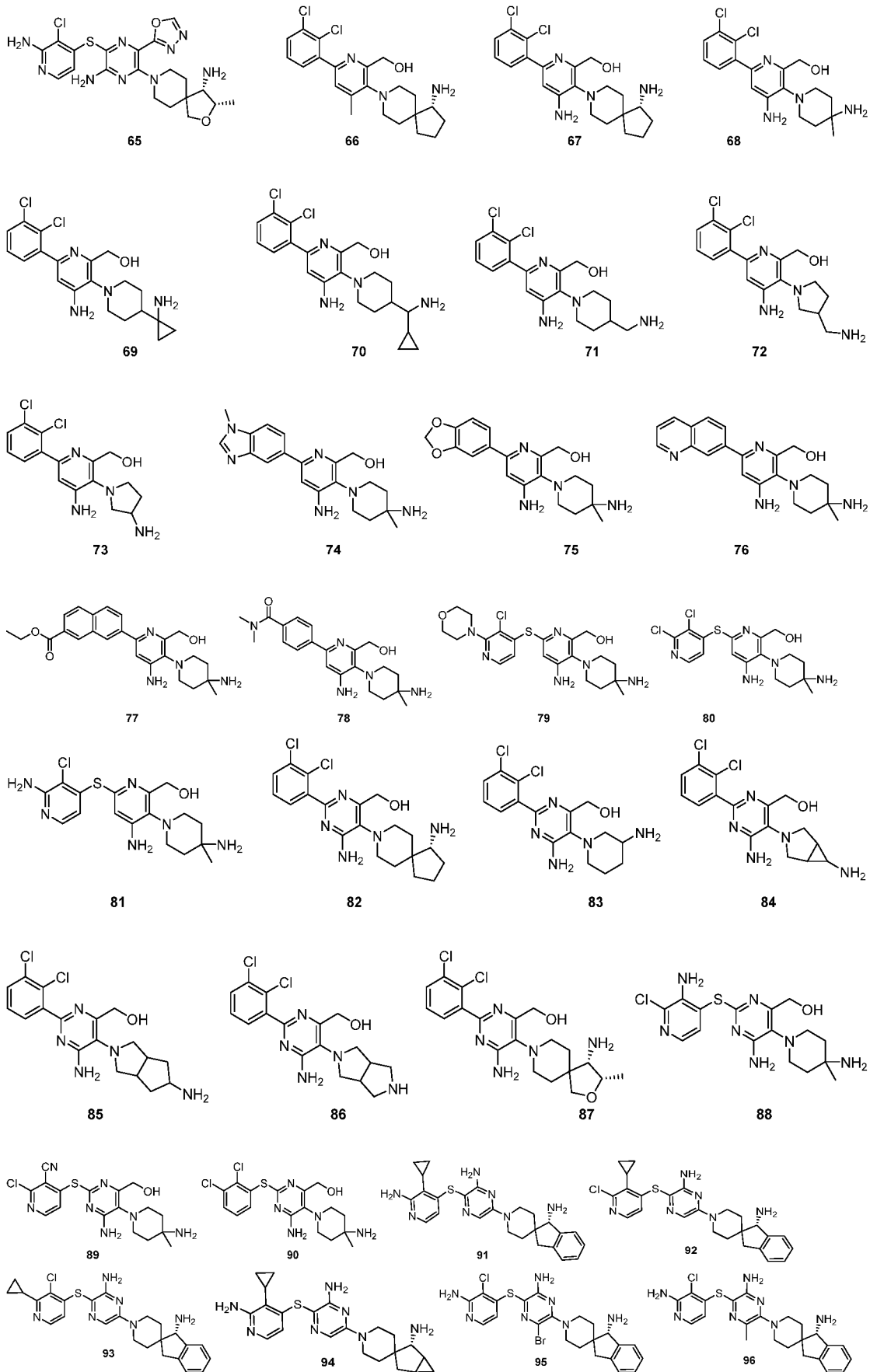
20 R_{12} 或 R_{13} 独立地选自氢、卤素、氨基、 C_{3-6} 环烷基氨基、氰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基或含 1-2 个氮原子或氧原子的 3-6 元杂环基, 任选进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、氧代基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、 C_{6-12} 芳基和 5-12 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

25 优选地, 所述杂环基选自  。

在本发明的一个优选实施例方案中, 任意所述的通式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐, 其特征在于, 选自如下化合物:

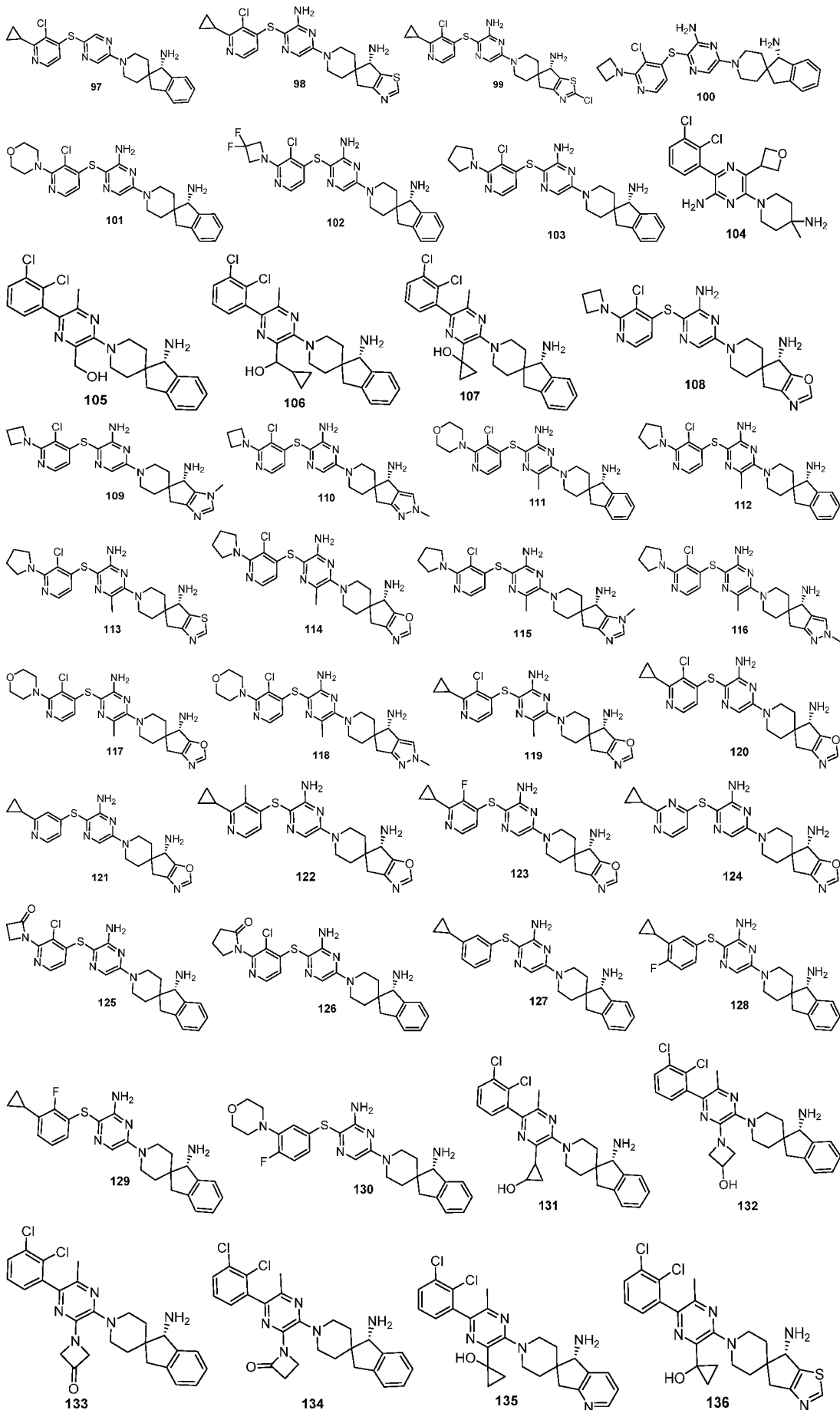






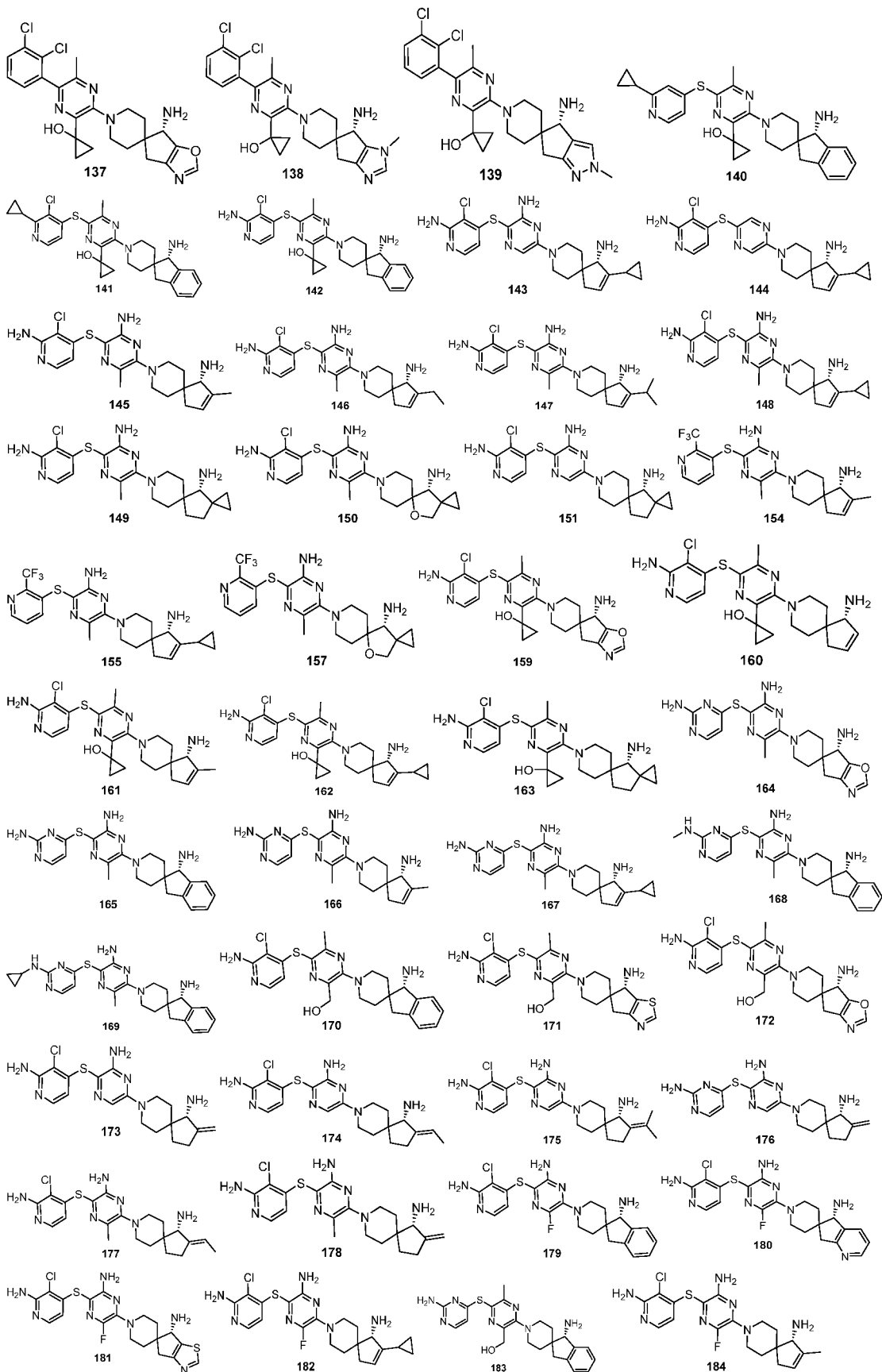
5

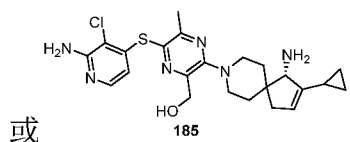
10



5

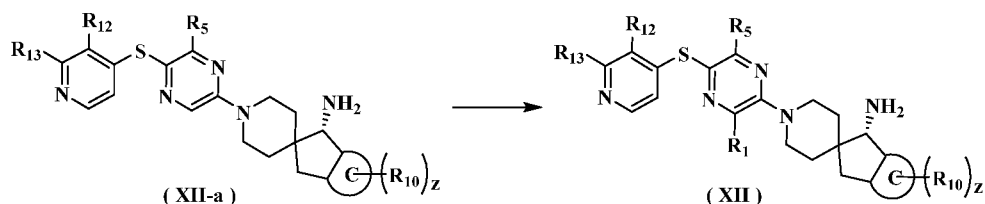
10





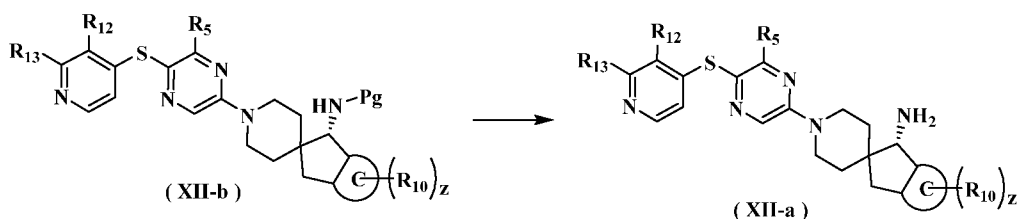
或

本发明还涉及一种制备所述的通式 (XII) 所示的化合物或其立体异构体及其药学上可接受盐的方法，包含以下步骤：



5 通式 (XII-a) 发生取代反应，得到通式 (XII) 所示化合物或其立体异构体及其药学上可接受盐。

进一步地，包含以下步骤：

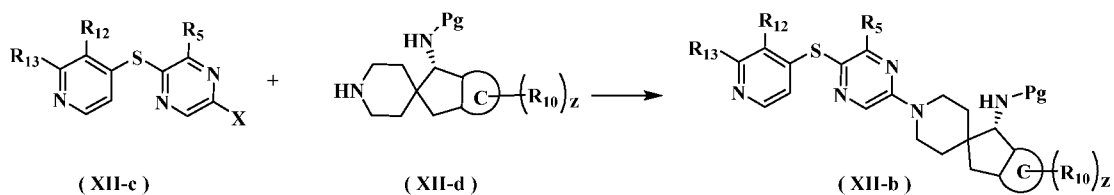


10 通式 (XII-b) 脱保护，得到通式 (XII-a) 所示化合物或其立体异构体及其药学上可接受盐；

其中：

Pg 为氨基保护基，选自叔丁基亚磺酰基、苄氧羰基、叔丁氧羰基、9-芴甲氧羰基、苄基、对甲氧基苄基、烯丙氧羰基、三苯甲基或邻苯二甲酰基；优选叔丁基亚磺酰基。

15 进一步地，包含以下步骤：



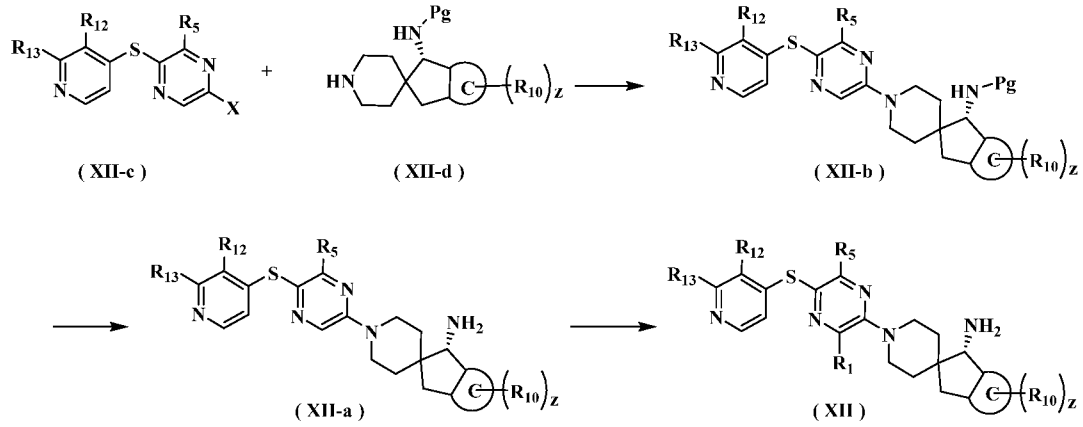
通式 (XII-c) 与通式 (XII-d) 反应，得到通式 (XII-b) 所示化合物或其立体异构体及其药学上可接受盐；

其中：

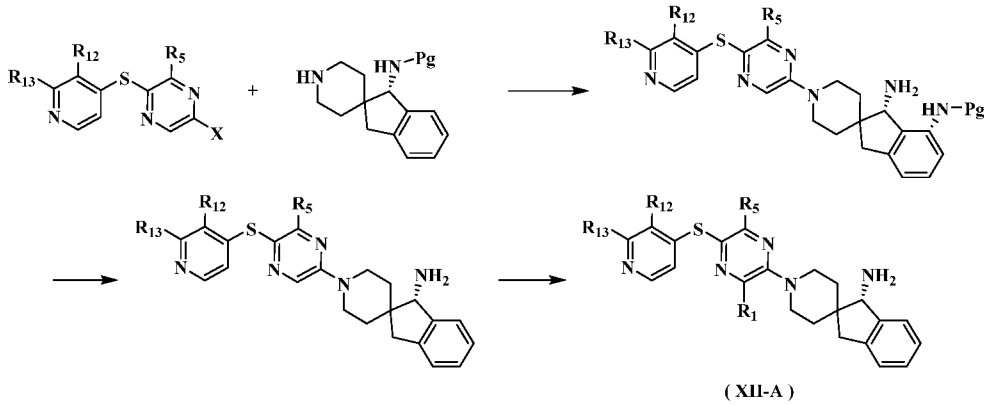
20 X 选自卤素；优选氟、氯、溴或碘；更优选氯。

本发明还涉及一种制备通式 (XII) 所示的化合物或其立体异构体及其药学上

可接受盐的方法，包含以下步骤：

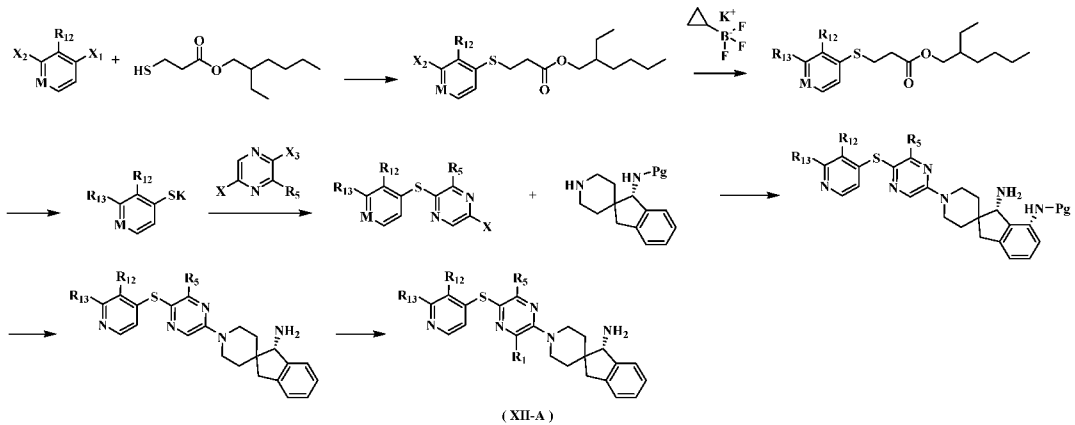


本发明还涉及一种制备通式(XII-A)所示的化合物或其立体异构体及其药学上可接受盐的方法，包含以下步骤：



5

本发明还涉及一种制备通式(XII-A)所示的化合物或其立体异构体及其药学上可接受盐的方法，进一步包含以下步骤：



10

其中：

X₁选自卤素；优选氟、氯、溴或碘；更优选碘；

X₂选自卤素；优选氟、氯、溴或碘；更优选氯；

X₃选自卤素；优选氟、氯、溴或碘；更优选溴。

本发明进一步涉及任一所示的通式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可

接受的盐，或所述的药物组合物在制备 SHP-2 抑制剂药物中的应用。

本发明还涉及一种治疗预防和/或治疗预制备治疗由 SHP-2 抑制剂介导的病症的方法，其包括向患者施用治疗有效剂量的通式 (I) 所示的化合物其立体异构体或其药学上可接受的盐，或其药物组合物。

5 在一些实施例中，本发明的化合物和组合物可用于治疗在制备治疗努南氏症候群、豹皮症候群、白血病、神经母细胞瘤、黑色素瘤、乳腺癌、食道癌、头颈部肿瘤、胃癌、肺癌及其结肠癌等疾病或病症中的用途。

10 本发明的化合物和组合物可用于治疗在制备治疗努南氏症候群、豹皮症候群、白血病、神经母细胞瘤、黑色素瘤、乳腺癌、食道癌、头颈部肿瘤、肺癌及其结肠癌等疾病或病症中的方法。

在一些实施例中，本发明提供一种治疗癌症病症的方法，其包含将本发明的化合物或组合物给予患有癌症病症的患者。

15 在一些实施例中，由本发明的化合物或组合物治疗的癌症为努南氏症候群、豹皮症候群、白血病、神经母细胞瘤、黑色素瘤、乳腺癌、食道癌、头颈部肿瘤、胃癌、肺癌及其结肠癌；优选非小细胞肺癌、食管癌和头颈部肿瘤，更进一步优选方案为：白血病优选 AML，肺癌优选 NSCLC。

附图说明

图 1 为雄性小鼠在给药后 16 天内的体重变化率

20 图 2 为雄性小鼠在给药后 16 天内的体重变化

图 3 为雌性小鼠在给药后 16 天内的体重变化率

图 4 为雌性小鼠在给药后 16 天内的体重变化

发明的详细说明

25 除非有相反陈述，在说明书和权利要求书中使用的术语具有下述含义。

术语“烷基”指饱和脂肪族烃基团，其为包含 1 至 20 个碳原子的直链或支链基团，优选含有 1 至 8 个碳原子的烷基，更优选 1 至 6 个碳原子的烷基，最更优选 1 至 3 个碳原子的烷基。非限制性实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、30 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、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、2,2-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、35 正辛基、2,3-二甲基己基、2,4-二甲基己基、2,5-二甲基己基、2,2-二甲基己基、3,3-二甲基己基、4,4-二甲基己基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、

2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基、正壬基、2-甲基-2-乙基己基、2-甲基-3-乙基己基、2,2-二乙基戊基、正癸基、3,3-二乙基己基、2,2-二乙基己基，及其各种支链异构体等。更优选的是含有1至6个碳原子的低级烷基，非限制性实施例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、

5 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、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基等。烷基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基可以在任何可使用的连接点上被取代，所述取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、

10 卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代基、羧基或羧酸酯基，本发明优选甲基、乙基、异丙基、叔丁基、卤代烷基、氘代烷基、烷氧基取代的烷基和羟基取代的烷基。

15 术语“亚烷基”是指烷基的一个氢原子进一步被取代，例如：“亚甲基”指-CH₂-、“亚乙基”指-(CH₂)₂-、“亚丙基”指-(CH₂)₃-、“亚丁基”指-(CH₂)₄-等。术语“烯基”指由至少由两个碳原子和至少一个碳-碳双键组成的如上定义的烷基，例如乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-、2-或3-丁烯基等。烯基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、

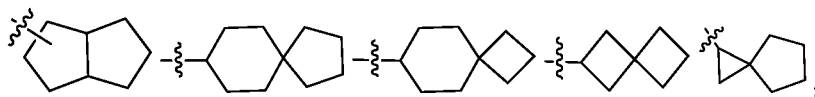
20 烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基。

术语“环烷基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，环烷基环包含3至20个碳原子，优选包含3至12个碳原子，更优选包含3至8个碳原子，最优选包含3至6个碳原子。单环环烷基的非限制性实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环庚三烯基、环辛基等；多环环烷基包括螺环、稠环和桥环的环烷基，优选环丙基、环丁基、环己基、环戊基和环庚基，更优选环丙基、环丁基和环戊基。

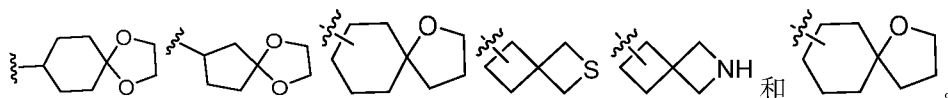
25

术语“螺环烷基”指5至20元的单环之间共用一个碳原子(称螺原子)的多环基团，其可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的π电子系统。优选为6至14元，更优选为7至10元。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺环烷基分为单螺环烷基、双螺环烷基或多螺环烷基，优选为单螺环烷基和双螺环烷基。更优选为4元/4元、4元/5元、4元/6元、5元/5元或5元/6元单螺环烷基。螺环烷基的非限制性实例包括：

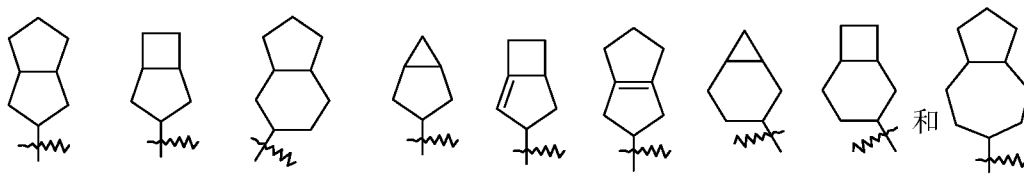
30



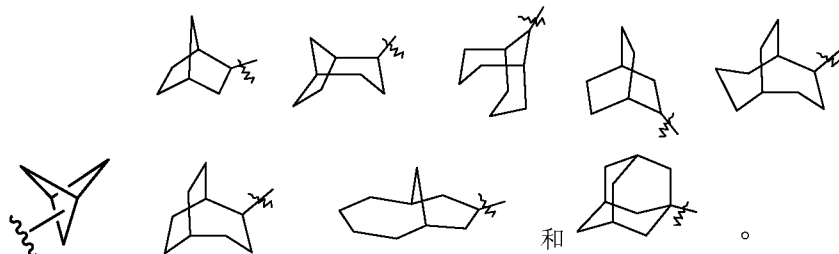
也包含单螺环烷基与杂环烷基共用螺原子的螺环烷基，非限制性实例包括：



- 术语“稠环烷基”指 5 至 20 元，系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对碳原子的全碳多环基团，其中一个或多个环可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠环烷基，优选为双环或三环，更优选为 4 元/4 元、5 元/5 元或 5 元/6 元双环烷基。稠环烷基的非限制性实例包括：



- 术语“桥环烷基”指 5 至 20 元，任意两个环共用两个不直接连接的碳原子的全碳多环基团，其可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥环烷基，优选为双环、三环或四环，更有选为双环或三环。桥环烷基的非限制性实例包括：

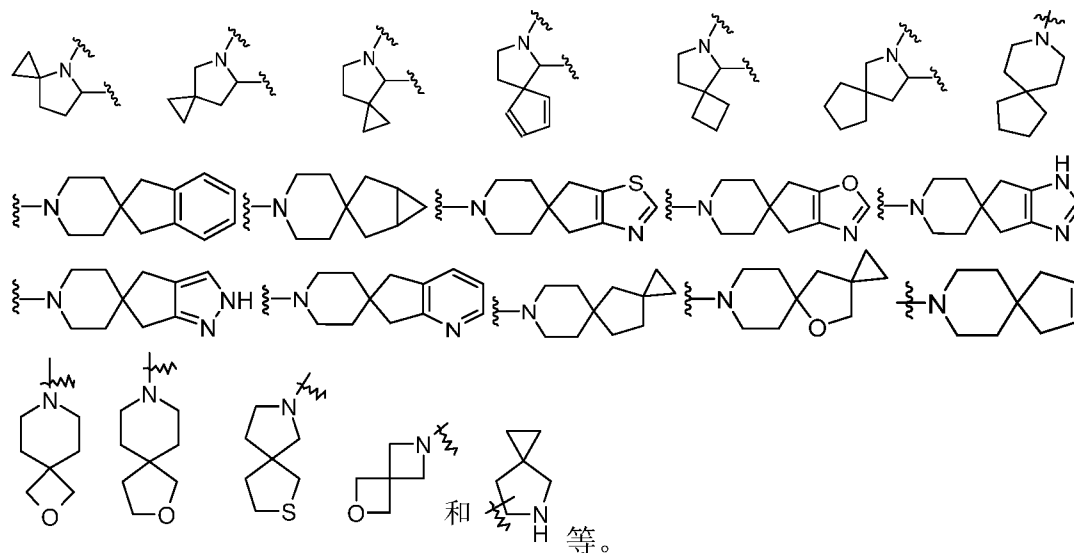


- 所述环烷基环可以稠合于芳基、杂芳基或杂环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为环烷基，非限制性实例包括茛苕基、四氢萘基、苯并环庚烷基等。环烷基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代基、羧基或羧酸酯基。

- 术语“杂环基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，其包含 3 至 20 个环原子，其中一个或多个环原子为选自氮、氧、硼、磷、 $S(O)_m$ (其中 m 是整数 0 至 2) 或 $P(O)_n$ (其中 n 是整数 0 至 2) 的杂原子，但不包括 -O-O-、-O-S- 或 -S-S- 的环部分，其余环原子为碳。优选包含 3 至 12 个环原子，其中 1~4 个是杂原子；更优选包含 3 至 8 个环原子；最优选包含 3 至 8 个环原子。单环杂环基的非限制性实例包括氧杂环丁基、氮杂环庚烷基、吡咯烷基、咪唑烷基、四氢呋喃基、四

氢噻吩基、二氢咪唑基、二氢呋喃基、二氢吡唑基、二氢吡咯基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、高哌嗪基、吡喃基等，优选氧杂环丁基、氮杂环庚烷基、四氢呋喃基、吡啶烷基、吗啉基、哌嗪基和吡喃基。更优选氮杂环庚烷基、哌嗪基、四氢哌啶和吡咯烷基。多环杂环基包括螺环、稠环和桥环的杂环基；其中涉及到的螺环、稠环和桥环的杂环基任选与其他基团通过单键相连接，或者通过环上的任意两个或者两个以上的原子与其他环烷基、杂环基、芳基和杂芳基进一步并环连接。

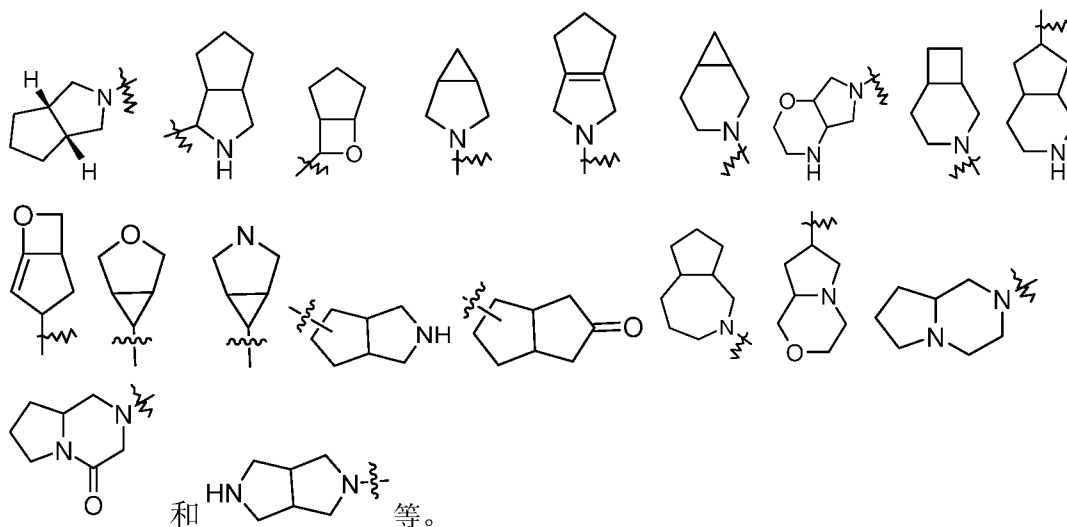
术语“螺杂环基”指3至20元的单环之间共用一个原子(称螺原子)的多环杂环基团，其中一个或多个环原子为氮、氧、硼、磷、 $S(O)_m$ (其中 m 是整数 0 至 2)或 $P(O)_n$ (其中 n 是整数 0 至 2)的杂原子，其余环原子为碳。其可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺杂环基分为单螺杂环基、双螺杂环基或多螺杂环基，优选为单螺杂环基和双螺杂环基。更优选为 3 元/5 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/5 元或 5 元/6 元单螺杂环基。螺杂环基的非限制性实例包括：



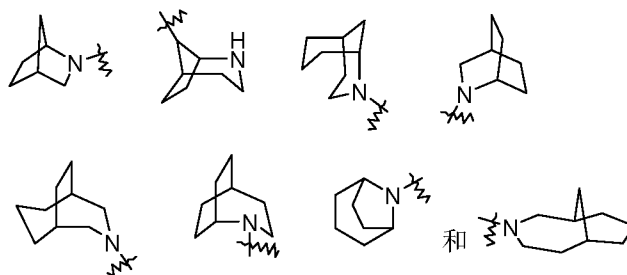
20

术语“稠杂环基”指 5 至 20 元，系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对原子的多环杂环基团，一个或多个环可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统，其中一个或多个环原子为选自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 m 是整数 0 至 2)的杂原子，其余环原子为碳。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠杂环基，优选为双环或三环，更优选为 3 元/5 元、4 元/5 元或 5 元/6 元双环稠杂环基。稠杂环基的非限制性实例包括：

25

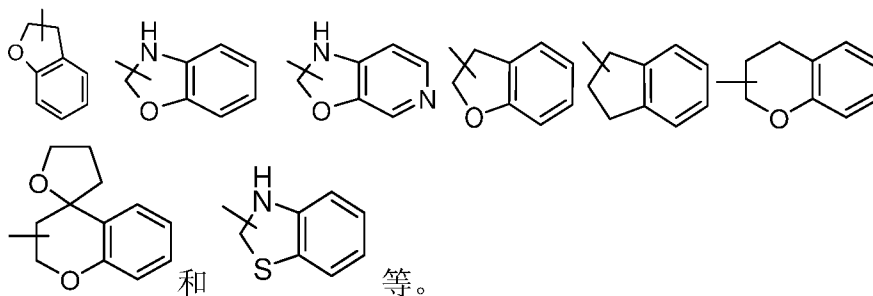


术语“桥杂环基”指 5 至 14 元，任意两个环共用两个不直接连接的原子的多环杂环基团，其可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统，其中一个或多个环原子为选自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 m 是整数 0 至 2) 的杂原子，其余环原子为碳。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥杂环基，优选为双环、三环或四环，更有选为双环或三环。桥杂环基的非限制性实例包括：



10

所述杂环基环可以稠合于芳基、杂芳基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂环基，其非限制性实例包括：

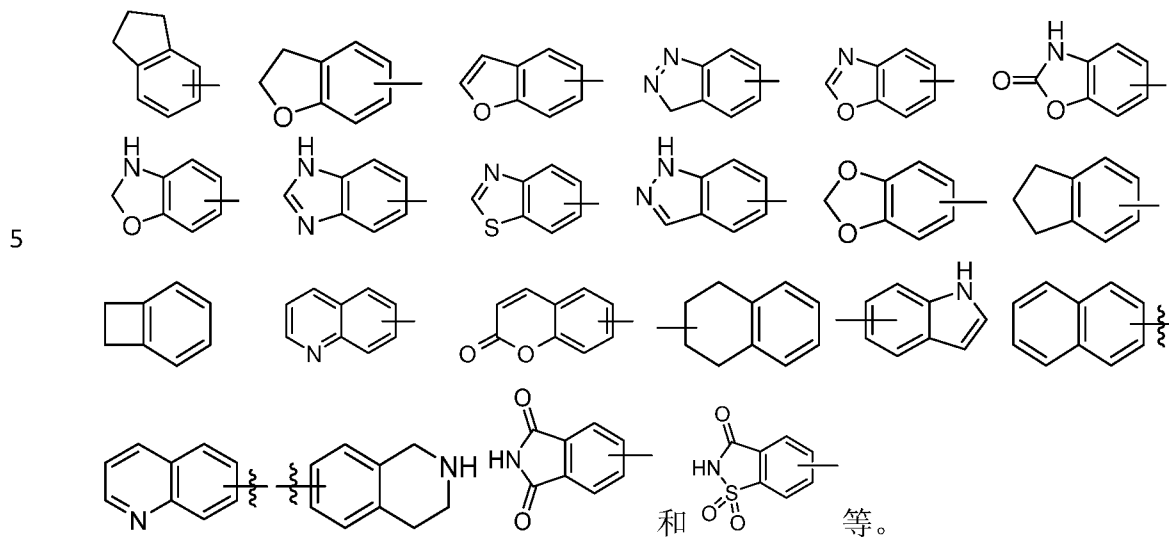


15

杂环基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代基、羧基或羧酸酯基。

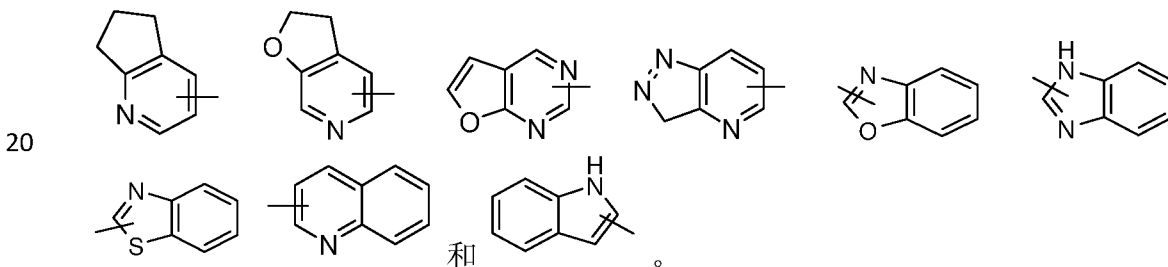
术语“芳基”指具有共轭的 π 电子体系的 6 至 14 元全碳单环或稠合多环(也就

是共享毗邻碳原子对的环)基团, 优选为 6 至 10 元, 例如苯基和萘基。更优选苯基。所述芳基环可以稠合于杂芳基、杂环基或环烷基环上, 其中与母体结构连接在一起的环为芳基环, 其非限制性实例包括:



芳基可以是取代的或非取代的, 当被取代时, 取代基优选为一个或多个以下基团, 其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

术语“杂芳基”指包含 1 至 4 个杂原子、5 至 14 个环原子的杂芳族体系, 其中杂原子选自氧、硫和氮。杂芳基优选为 5 至 10 元, 更优选为 5 元或 6 元, 例如咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡唑基、噁唑基、吡咯基、三唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、噻二唑、噁二唑、吡嗪基等, 优选为噁唑基、噁二唑、四氮唑、三氮唑基、噻吩基、咪唑基、吡啶基、吡唑基、嘧啶基或噻唑基; 更有选噁唑基、噁二唑、四氮唑、三氮唑基、噻吩基、吡啶基、噻唑基和嘧啶基。所述杂芳基环可以稠合于芳基、杂环基或环烷基环上, 其中与母体结构连接在一起的环为杂芳基环, 其非限制性实例包括:



杂芳基可以是任选取代的或非取代的, 当被取代时, 取代基优选为一个或多个以下基团, 其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

术语“烷氧基”指-O-(烷基)和-O-(非取代的环烷基),其中烷基的定义如上所述。烷氧基的非限制性实例包括:甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基。烷氧基可以是任选取代的或非取代的,当被取代时,取代基优选为一个或多个以下基团,其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

“卤代烷基”指被一个或多个卤素取代的烷基,其中烷基如上所定义。

“卤代烷氧基”指被一个或多个卤素取代的烷氧基,其中烷氧基如上所定义。

10 “羟烷基”指被羟基取代的烷基,其中烷基如上所定义。

“烯基”指链烯基,又称烯烃基,其中所述的烯基可以进一步被其他相关基团取代,例如:烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

15 “炔基”指($\text{CH}\equiv\text{C}$ -或 $-\text{C}\equiv\text{C}$ -),其中所述的炔基可以进一步被其他相关基团取代,例如:烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

“羟基”指-OH基团。

20 “卤素”指氟、氯、溴或碘。

“氨基”指 $-\text{NH}_2$ 。

“氰基”指-CN。

“硝基”指 $-\text{NO}_2$ 。

“羧基”指 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 。

25 “THF”指四氢呋喃。

“EtOAc”指乙酸乙酯。

“MeOH”指甲醇。

“DMF”指N,N-二甲基甲酰胺。

“DIPEA”指二异丙基乙胺。

30 “TFA”指三氟乙酸。

“MeCN”指乙腈。

“DMA”指N,N-二甲基乙酰胺。

“Et₂O”指乙醚。

“DCE”指1,2-二氯乙烷。

35 “DIPEA”指N,N-二异丙基乙胺。

“NBS”指N-溴代琥珀酰亚胺。

“NIS”指 N-碘代丁二酰亚胺。

“Cbz-Cl”指氯甲酸苄酯。

“Pd₂(dba)₃”指三(二亚苄基丙酮)二钯。

“Dppf”指 1,1'-双二苯基膦二茂铁。

5 “HATU”指 2-(7-氧化苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸酯。

“KHMDS”指六甲基二硅基胺基钾。

“LiHMDS”指双三甲基硅基胺基锂。

“MeLi”指甲基锂。

“n-BuLi”指正丁基锂。

10 “NaBH(OAc)₃”指三乙酰氧基硼氢化钠。

“X 选自 A、B、或 C”、“X 选自 A、B 和 C”、“X 为 A、B 或 C”、“X 为 A、B 和 C”等不同用语均表达了相同的意义，即表示 X 可以是 A、B、C 中的任意一种或几种。

15 本发明所述的氢原子均可被其同位素氘所取代，本发明涉及的实施例化合物中的任一氢原子也均可被氘原子取代。

“任选”或“任选地”意味着随后所描述的事件或环境可以但不必发生，该说明包括该事件或环境发生或不发生的场合。例如，“任选被烷基取代的杂环基团”意味着烷基可以但不必须存在，该说明包括杂环基团被烷基取代的情形和杂环基团不被烷基取代的情形。

20 “取代的”指基团中的一个或多个氢原子，优选为最多 5 个，更优选为 1~3 个氢原子彼此独立地被相应数目的取代基取代。不言而喻，取代基仅处在它们的可能的化学位置，本领域技术人员能够在不付出过多努力的情况下确定(通过实验或理论)可能或不可能的取代。例如，具有游离氢的氨基或羟基与具有不饱和(如烯属)键的碳原子结合时可能是不稳定的。

25 “药物组合物”表示含有一种或多种本文所述化合物或其生理学上/可药用的盐或前体药物与其他化学组分的混合物，以及其他组分例如生理学/可药用的载体和赋形剂。药物组合物的目的是促进对生物体的给药，利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

30 “可药用盐”是指本发明化合物的盐，这类盐用于哺乳动物体内时具有安全性和有效性，且具有应有的生物活性。

具体实施方式

以下结合实施例进一步描述本发明，但这些实施例并非限制着本发明的范围。

实施例

35 本发明的化合物结构是通过核磁共振 (NMR) 或/和液质联用色谱 (LC-MS) 来确定的。NMR 化学位移(δ)以百万分之一 (ppm) 的单位给出。NMR 的测定是

用 Bruker AVANCE-400 核磁仪, 测定溶剂为氘代二甲基亚砷 (DMSO- d_6), 氘代甲醇 (CD₃OD) 和氘代氯仿 (CDCl₃), 内标为四甲基硅烷 (TMS)。

液质联用色谱 LC-MS 的测定用 Agilent 1200 Infinity Series 质谱仪。HPLC 的测定使用安捷伦 1200DAD 高压液相色谱仪 (Sunfire C18 150 × 4.6 mm 色谱柱) 和 Waters 2695-2996 高压液相色谱仪 (Gimini C₁₈ 150 × 4.6 mm 色谱柱)。

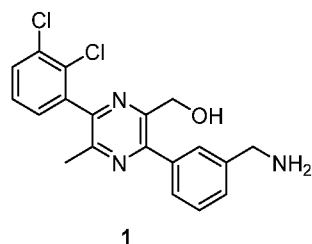
薄层层析硅胶板使用烟台黄海 HSGF254 或青岛 GF254 硅胶板, TLC 采用的规格是 0.15 mm~0.20 mm, 薄层层析分离纯化产品采用的规格是 0.4 mm~0.5 mm。柱层析一般使用烟台黄海硅胶 200~300 目硅胶为载体。

本发明实施例中的起始原料是已知的并且可以在市场上买到, 或者可以采用或按照本领域已知的方法来合成。

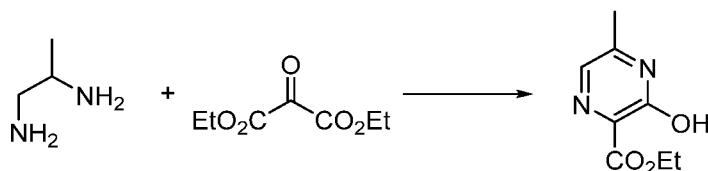
在无特殊说明的情况下, 本发明的所有反应均在连续的磁力搅拌下, 在干燥氮气或氩气氛下进行, 溶剂为干燥溶剂, 反应温度单位为摄氏度。

实施例 1

15 (3-(4-(氨基甲基)苯基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇的制备



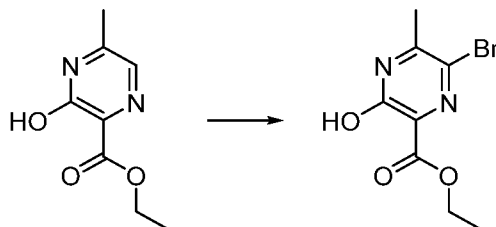
第一步: 3-羟基-5-甲基吡嗪-2-羧酸乙酯的制备



20 将 1,2-丙二胺(7.4 g, 0.10 mol)和丙酮二羧酸二乙酯(17.4 g, 0.10mol)于 150 mL 乙醇中回流搅拌 24 h, 浓缩至干, 柱层析 (CH₂Cl₂/MeOH=10: 1) 纯化得到目标产物 3-羟基-5-甲基吡嗪-2-羧酸乙酯 (5.3 g, 产率 29%)。

MS m/z (ESI): 183.1 [M+H]⁺.

第二步: 6-溴-3-羟基-5-甲基吡嗪-2-羧酸乙酯的制备

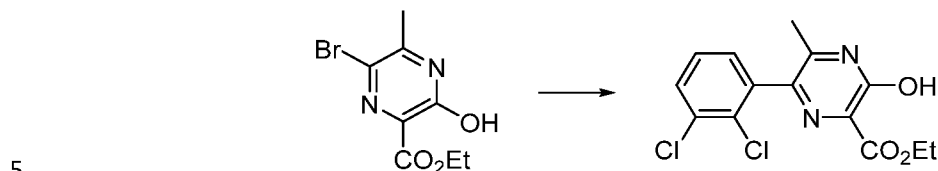


25 将 3-羟基-5-甲基吡嗪-2-羧酸乙酯 (5.3 g, 29.09 mmol)溶于 100 mL DMF 中, 冰水浴冷却, 加入 NBS(5.4 g, 30.56 mmol), 搅拌 30 min, 升至室温搅拌 2 h。

加水, 乙酸乙酯提取, 盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到产物 6-溴-3-羟基-5-甲基吡嗪-2-羧酸乙酯 (5.5 g, 产率 72%)。

MS m/z (ESI): 261.0 [M+H]⁺, 262.9 [M+2+H]⁺.

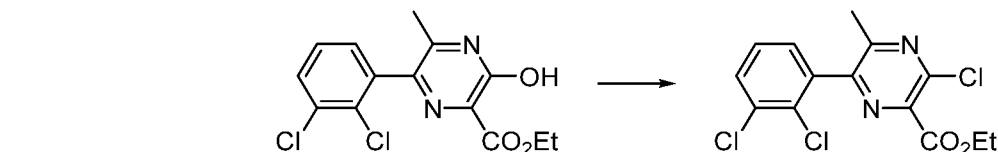
第三步: 6-(2,3-二氯苯基)-3-羟基-5-甲基吡嗪-2-羧酸乙酯的制备



6-溴-3-羟基-5-甲基吡嗪-2-羧酸乙酯(2.5 g, 9.58 mmol), 2,3-二氯苯硼酸(2.7 g, 14.15 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (690 mg, 0.94 mmol)和碳酸钾 (2.6 g, 18.81 mmol)溶于无水二氧六环(50 mL)/水(10mL)中, 氮气置换, 加热到 80℃搅拌过夜。冷却至室温, 加水, 用二氯甲烷提取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩有机相得到粗品, 柱层析纯化得到产物 6-(2,3-二氯苯基)-3-羟基-5-甲基吡嗪-2-羧酸乙酯 (2.0 g, 产率 64%)。

MS m/z (ESI): 327.0 [M+H]⁺, 329.0[M+2+H]⁺.

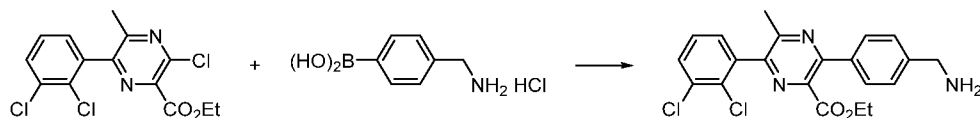
第四步: 3-氯-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-羧酸乙酯的制备



将 6-(2,3-二氯苯基)-3-羟基-5-甲基吡嗪-2-羧酸乙酯(2.0 g, 6.11 mmol)和三氯氧磷(10 mL)于 120℃搅拌过夜。冷至室温, 滴加冰水, 二氯甲烷提取。无水硫酸钠干燥, 浓缩至干得到粗品, 柱层析纯化得到产物 3-氯-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-羧酸乙酯(1.2 g, 产率 57%)。

MS m/z (ESI): 345.0 [M+H]⁺, 347.0[M+2+H]⁺.

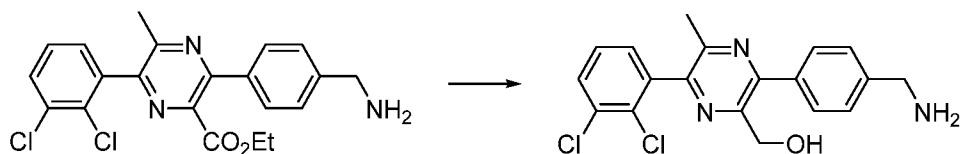
20 第五步: 3-(4-(氨基甲基)苯基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-羧酸乙酯的制备



25 将 3-氯-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-羧酸乙酯(100 mg, 0.29 mmol)、4-(氨基甲基)苯基硼酸盐(54 mg, 0.29 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (42 mg, 0.057 mmol)和碳酸钾 (80 mg, 0.58 mmol)溶于无水二氧六环(10 mL)/水(2 mL)中, 氮气置换, 加热到 100℃搅拌过夜。冷至室温, 加水, 二氯甲烷提取。无水硫酸钠干燥, 浓缩至干得到粗品, 柱层析纯化得到产物 3-(4-(氨基甲基)苯基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-羧酸乙酯(57 mg, 产率 47%)。

MS m/z (ESI): 416.0 [M+H]⁺, 418.0[M+2+H]⁺.

第六步: (3-(4-(氨基甲基)苯基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇的制备



将 3-(4-(氨基甲基)苯基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-羧酸乙酯(57 mg, 0.13 mmol)溶于 THF(5 mL),冰水浴冷却,滴加 2M 的硼氢化锂 THF 溶液 (0.14 mL, 0.28 mmol), 搅拌 1 h, 加水, 用二氯甲烷萃取。合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩至干得到粗品, 柱层析得到产物(3-(4-(氨基甲基)苯基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇(20 mg, 产率 39%)。

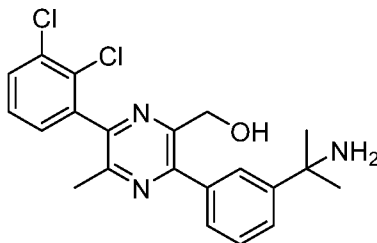
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ : 7.76 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 2.43 (s, 3H).

MS m/z (ESI): 374.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 376.1 $[\text{M}+2+\text{H}]^+$.

实施例 2-20, 50-54 参考实施例 1 实验方案制备。

实施例 2

(3-(3-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇的制备

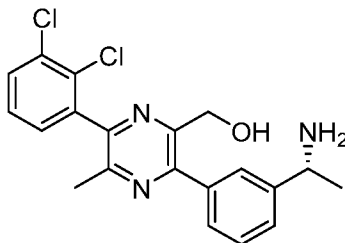


实施例 2 的制备方法参考实施例 1 实验方案。

MS m/z (ESI): 402.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 404.1 $[\text{M}+2+\text{H}]^+$.

实施例 3

(R)-(3-(3-(1-氨基乙基)苯基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇的制备

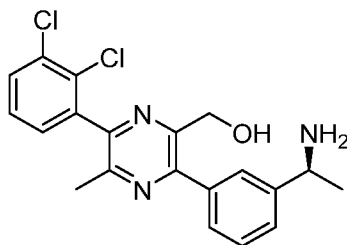


实施例 3 的制备方法参考实施例 1 实验方案。

MS m/z (ESI): 388.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 390.1 $[\text{M}+2+\text{H}]^+$.

实施例 4

(S)-(3-(3-(1-氨基乙基)苯基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇的制备

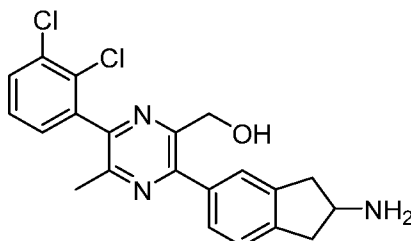


实施例 4 的制备方法参考实施例 1 实验方案。

MS m/z (ESI): 388.1 [M+H]⁺, 390.1[M+2+H]⁺.

实施例 5

- 5 (3-(2-氨基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇的制备

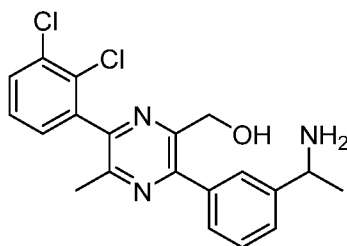


实施例 5 的制备方法参考实施例 1 实验方案。

MS m/z (ESI): 400.1 [M+H]⁺, 402.1[M+2+H]⁺.

实施例 6

- 10 (3-(3-(1-氨基乙基)苯基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇的制备

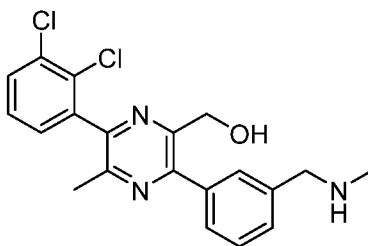


实施例 6 的制备方法参考实施例 1 实验方案。

MS m/z (ESI): 388.1 [M+H]⁺, 340.1[M+2+H]⁺.

实施例 7

- 15 (6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基-3-(3-((甲基氨基)甲基)苯基)吡嗪-2-基)甲醇的制备

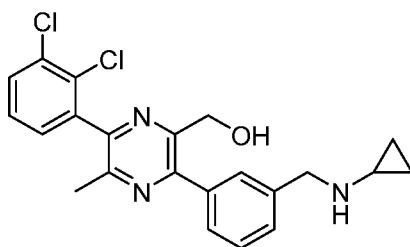


实施例 7 的制备方法参考实施例 1 实验方案。

MS m/z (ESI): 388.1 [M+H]⁺, 340.1[M+2+H]⁺.

实施例 8

- 20 (3-(3-((环丙基氨基)甲基)苯基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇的制备

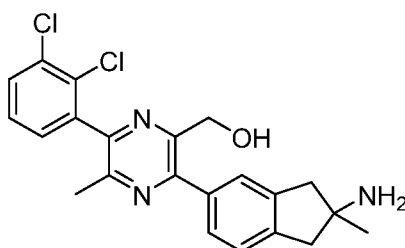


实施例 8 的制备方法参考实施例 1 实验方案。

MS m/z (ESI): 414.1 [M+H]⁺, 416.1[M+2+H]⁺.

实施例 9

- 5 (3-(2-氨基-2-甲基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇的制备



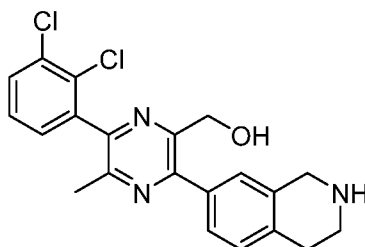
实施例 9 的制备方法参考实施例 1 实验方案。

MS m/z (ESI): 414.1 [M+H]⁺, 416.1[M+2+H]⁺.

10

实施例 10

- (6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基-3-(1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)吡嗪-2-基)甲醇的制备



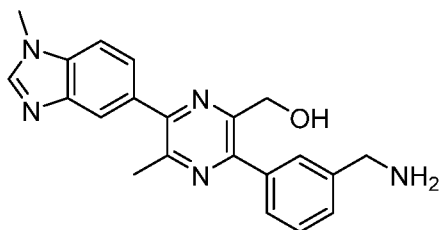
实施例 10 的制备方法参考实施例 1 实验方案。

MS m/z (ESI): 400.1 [M+H]⁺, 402.1[M+2+H]⁺.

15

实施例 11

- (3-(3-(氨基甲基)苯基)-5-甲基-6-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)吡嗪-2-基)甲醇的制备



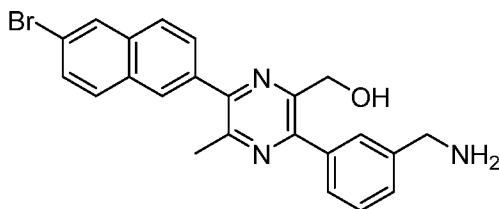
实施例 11 的制备方法参考实施例 1 实验方案。

20

MS m/z (ESI): 360.1 [M+H]⁺.

实施例 12

(3-(3-(氨基甲基)苯基)-6-(6-溴萘-2-基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇的制备

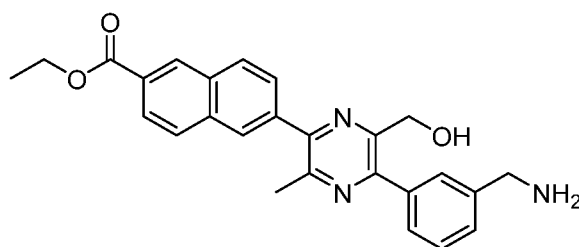


实施例 12 的制备方法参考实施例 1 实验方案。

5 MS m/z (ESI): 434.1 [M+H]⁺, 436.1[M+2+H]⁺.

实施例 13

6-(5-(3-(氨基甲基)苯基)-6-(羟甲基)-3-甲基吡嗪-2-基)-2-萘酸乙酯的制备

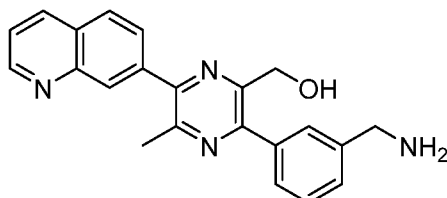


实施例 13 的制备方法参考实施例 1 实验方案。

10 MS m/z (ESI): 428.1 [M+H]⁺.

实施例 14

(3-(3-(氨基甲基)苯基)-5-甲基-6-(喹啉-7-基)吡嗪-2-基)甲醇的制备

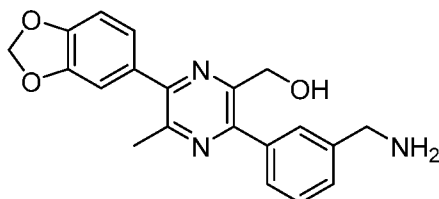


实施例 14 的制备方法参考实施例 1 实验方案。

15 MS m/z (ESI): 357.1 [M+H]⁺.

实施例 15

(3-(3-(氨基甲基)苯基)-6-(苯并[d][1,3]二噁唑-5-基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇的制备

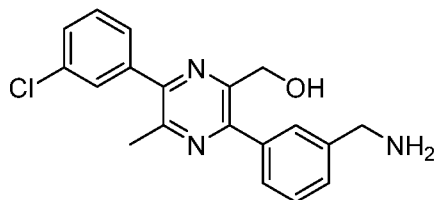


实施例 15 的制备方法参考实施例 1 实验方案。

20 MS m/z (ESI): 350.1 [M+H]⁺.

实施例 16

(3-(3-(氨基甲基)苯基)-6-(3-氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇的制备

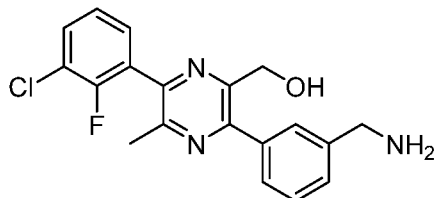


实施例 16 的制备方法参考实施例 1 实验方案。

MS m/z (ESI): 340.1 [M+H]⁺, 342.1[M+2+H]⁺.

实施例 17

- 5 (3-(3-(氨基甲基)苯基)-6-(3-氯-2-氟苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇的制备

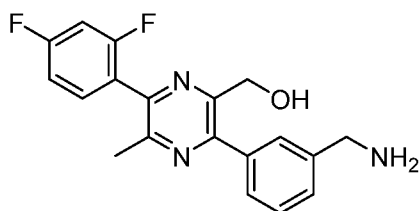


实施例 17 的制备方法参考实施例 1 实验方案。

MS m/z (ESI): 358.1 [M+H]⁺, 360.1[M+2+H]⁺.

实施例 18

- 10 (3-(3-(氨基甲基)苯基)-6-(2,4-二氟苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇的制备

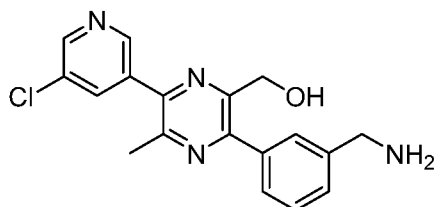


实施例 18 的制备方法参考实施例 1 实验方案。

MS m/z (ESI): 342.1 [M+H]⁺.

实施例 19

- 15 (3-(3-(氨基甲基)苯基)-6-(5-氯吡啶-3-基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇的制备

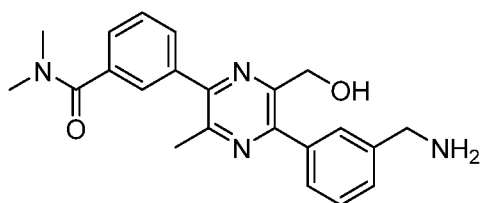


实施例 19 的制备方法参考实施例 1 实验方案。

MS m/z (ESI): 341.1 [M+H]⁺, 343.1[M+2+H]⁺.

实施例 20

- 20 3-(5-(3-(氨基甲基)苯基)-6-(羟甲基)-3-甲基吡嗪-2-基)-N,N-二甲基苯酰胺的制备

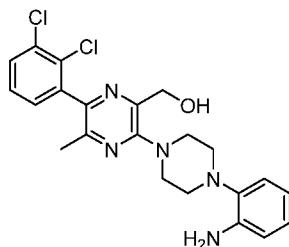


实施例 20 的制备方法参考实施例 1 实验方案。

MS m/z (ESI): 377.1 [M+H]⁺.

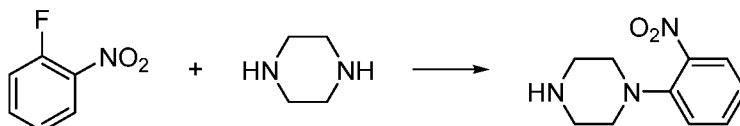
实施例 21

5 (3-(4-(2-氨基苯基)哌嗪-1-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇的制备



21

第一步: 1-(2-硝基苯基)哌嗪的制备



10 将邻氟硝基苯(5.0 g, 35.44 mmol)和无水哌嗪(12.2 g, 0.14 mol)溶于 30 mL 乙醇中室温搅拌 2h, 浓缩至干, 加入二氯甲烷(80 mL)溶解, 水洗, 干燥, 浓缩至干得油状物, 直接用于下步反应。

MS m/z (ESI): 208.1 [M+H]⁺.

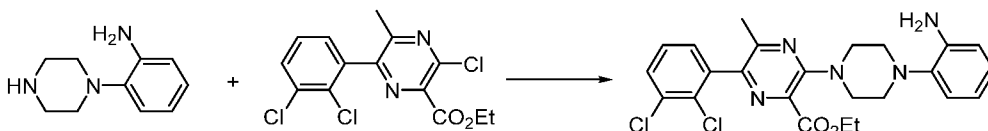
第二步: 2-(哌嗪-1-基)苯胺的制备



15 将上一步的油状物 1-(2-硝基苯基)哌嗪溶于 50 mL 乙醇中, 加入 10%的 Pd/C(200 mg), 氢气置换, 氢气球下室温反应 12h。过滤, 乙醇洗涤, 浓缩至干得到棕色油状物粗品(7.1 g)。

MS m/z (ESI): 178.2 [M+H]⁺.

20 第三步: 3-(4-(2-氨基苯基)哌嗪-1-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-羧酸乙酯的制备

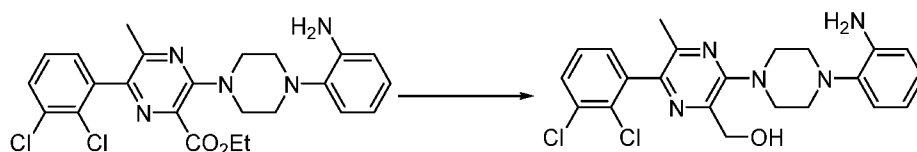


将 3-氯-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-羧酸乙酯(100 mg, 0.29 mmol)、2-(哌嗪-1-基)苯胺(103 mg, 0.58 mmol)和二异丙基乙胺(1 mL)溶于 DMF(5 mL)中, 氮

气置换，加热到 80℃ 搅拌过夜。冷却至室温，加水，用二氯甲烷提取，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩有机相得到粗品，柱层析纯化得到产物 3-(4-(2-氨基苯基)哌嗪-1-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-羧酸乙酯 (100 mg, 产率 71%)。

5 MS m/z (ESI): 486.1 [M+H]⁺, 488.1[M+2+H]⁺.

第四步: (3-(4-(2-氨基苯基)哌嗪-1-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇的制备



10 将 3-(4-(2-氨基苯基)哌嗪-1-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-羧酸乙酯 (100 mg, 0.21 mmol) 溶于 THF (5 mL), 冰水浴冷却, 滴加 2 M 的硼氢化锂 THF 溶液 (0.6 mL, 1.2 mmol), 搅拌 1h, 加水, 二氯甲烷提取。无水硫酸钠干燥, 浓缩至干得到粗品, 柱层析纯化得到产物(3-(4-(2-氨基苯基)哌嗪-1-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇(60 mg, 产率 66%)。

15 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.55 (dd, *J* = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.31 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.28 – 7.23 (m, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.02 – 6.93 (m, 1H), 6.78 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 4.75 (s, 2H), 4.40 – 3.68 (m, 3H), 3.47 (s, 4H), 3.22 – 2.99 (m, 4H), 2.33 (s, 3H).

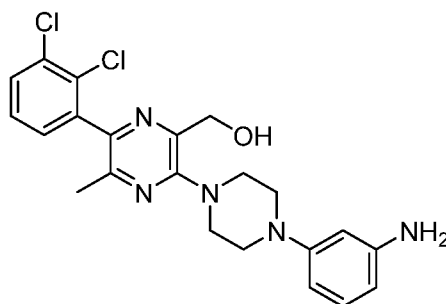
MS m/z (ESI): 444.1 [M+H]⁺, 446.1 [M+2+H]⁺.

实施例 22-30、55-59 参考实施例 21 实验方案制备。

20

实施例 22

(3-(4-(3-氨基苯基)哌嗪-1-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇的制备



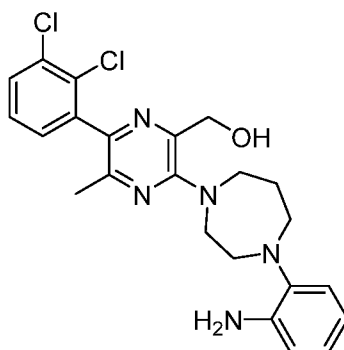
实施例 22 的制备方法参考实施例 21 实验方案。

MS m/z (ESI): 444.1 [M+H]⁺, 446.1[M+2+H]⁺.

25

实施例 23

(3-(4-(2-氨基苯基)-1,4-重氮基庚环-1-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇的制备

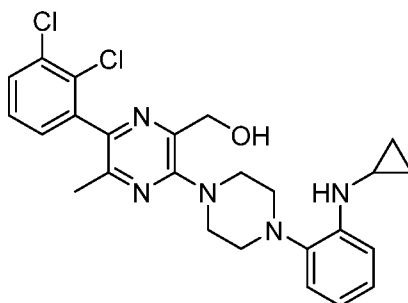


实施例 23 的制备方法参考实施例 21 实验方案。

MS m/z (ESI): 458.1 [M+H]⁺, 460.1[M+2+H]⁺.

实施例 24

- 5 (3-(4-(2-(环丙基氨基)苯基)哌嗪-1-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇的制备



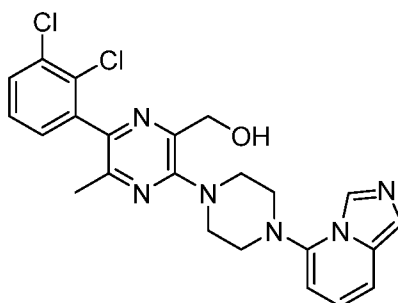
实施例 24 的制备方法参考实施例 21 实验方案。

MS m/z (ESI): 484.1 [M+H]⁺, 486.1[M+2+H]⁺.

10

实施例 25

- (6-(2,3-二氯苯基)-3-(4-(咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)哌嗪-1-基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇的制备



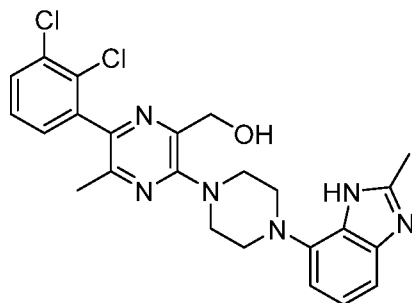
实施例 25 的制备方法参考实施例 21 实验方案。

15

MS m/z (ESI): 469.1 [M+H]⁺, 471.1[M+2+H]⁺.

实施例 26

- (6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基-3-(4-(2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-7-基)哌嗪-1-基)吡嗪-2-基)甲醇的制备

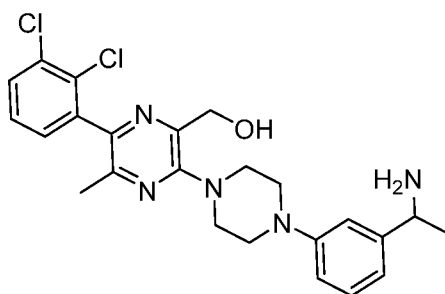


实施例 26 的制备方法参考实施例 21 实验方案。

MS m/z (ESI): 483.1 [M+H]⁺, 485.1[M+2+H]⁺.

实施例 27

- 5 (3-(4-(3-(1-氨基乙基)苯基)哌嗪-1-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇的制备



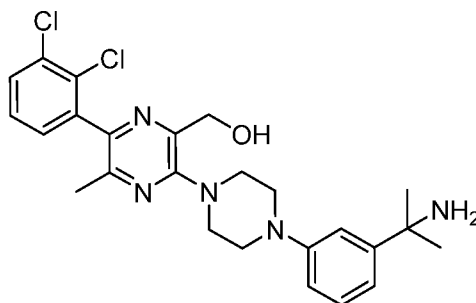
实施例 27 的制备方法参考实施例 21 实验方案。

MS m/z (ESI): 472.1 [M+H]⁺, 474.1[M+2+H]⁺.

10

实施例 28

- (3-(4-(3-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)哌嗪-1-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇的制备



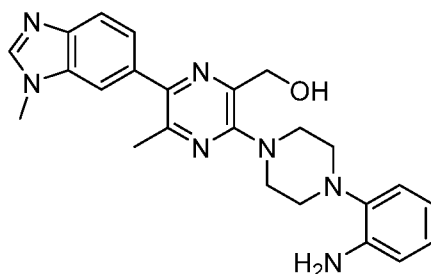
实施例 28 的制备方法参考实施例 21 实验方案。

15

MS m/z (ESI): 486.1 [M+H]⁺, 488.1[M+2+H]⁺.

实施例 29

- (3-(4-(2-氨基苯基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)吡嗪-2-基)甲醇的制备

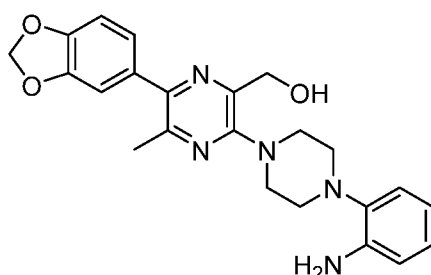


实施例 29 的制备方法参考实施例 21 实验方案。

MS m/z (ESI): 430.1 [M+H]⁺.

实施例 30

- 5 (3-(4-(2-氨基苯基)哌嗪-1-基)-6-(苯并[d][1,3]二噁唑-5-基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇的制备



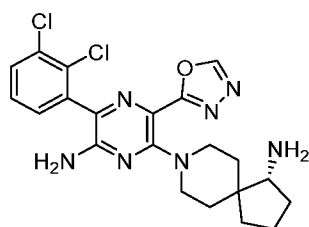
实施例 30 的制备方法参考实施例 21 实验方案。

MS m/z (ESI): 420.1 [M+H]⁺.

10

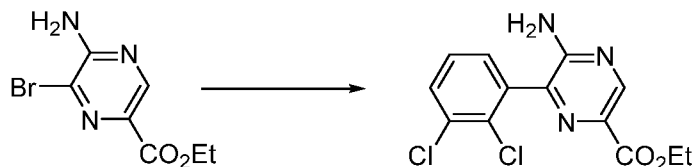
实施例 31

- (R)-8-(6-氨基-5-(2,3-二氯苯基)-3-(1,3,4-恶二唑-2-基)吡嗪-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-胺的制备



31

第一步: 5-氨基-6-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-羧酸乙酯的制备



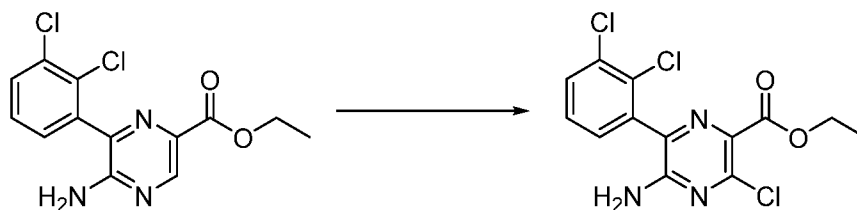
15

将 5-氨基-6-溴吡嗪-2-羧酸乙酯(1.0 g, 4.08 mmol), 2,3-二氯苯硼酸(930 mg, 4.90 mmol)和碳酸钾(1.7 g, 12.24 mmol)溶于 50 ml 四氢呋喃和 5 mL 水中, 加入 Pd(dppf)Cl₂ (599 mg, 0.82 mmol), 氮气置换。90℃微波反应 3h。浓缩除去溶剂, 乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩有机相得粗品, 柱层析纯化得到目标产物 5-氨基-6-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-羧酸乙酯(680 mg, 产率 54%)。

20

MS m/z (ESI): 312.1 [M+H]⁺, 314.1 [M+2+H]⁺.

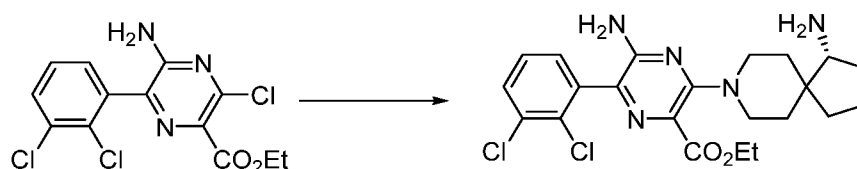
第二步: 5-氨基-3-氯-6-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-羧酸乙酯的制备



将 5-氨基-6-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-羧酸乙酯(650 mg, 2.09 mmol) 溶于 50 mL
5 DMF 中, 加入 NCS(335 mg, 2.51 mmol), 然后加入 KOH(234 mg, 4.18 mmol),
室温搅拌 3h。加 200 mL 水, 搅拌 30 min, 过滤, 水洗, 烘干得固体粗品。滤液
用二氯甲烷提取, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得粗品, 一起用柱层析纯化得到产物
5-氨基-3-氯-6-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-羧酸乙酯(650 mg, 产率 90%)。

MS m/z (ESI): 346.1 [M+H]⁺, 348.1 [M+2+H]⁺.

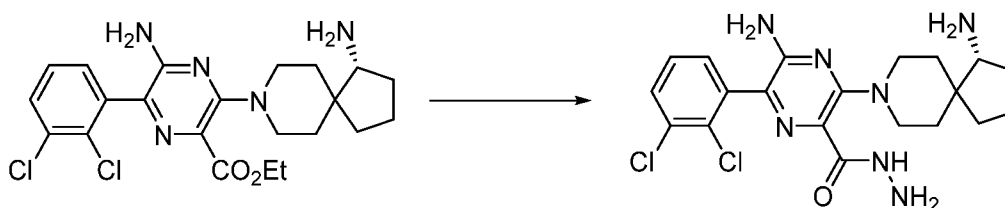
10 第三步: (R)-5-氨基-3-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-
羧酸乙酯的制备



将 5-氨基-3-氯-6-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-羧酸乙酯(600 mg, 1.74 mmol),
(R)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺(402 mg, 2.61 mmol)和 DIPEA (673 mg, 5.22 mmol),
15 溶解于 DMF(20 mL)中, 加热到 80°C 反应过夜。冷却至室温, 加入水(50 mL),
用乙酸乙酯(30 mL)萃取三次, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩有机相得
到粗品, 柱层析纯化得到产物 (R)-5-氨基-3-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-
基)-6-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-羧酸乙酯(640 mg, 产率 79%)。

MS m/z (ESI): 464.1 [M+H]⁺, 466.1 [M+2+H]⁺.

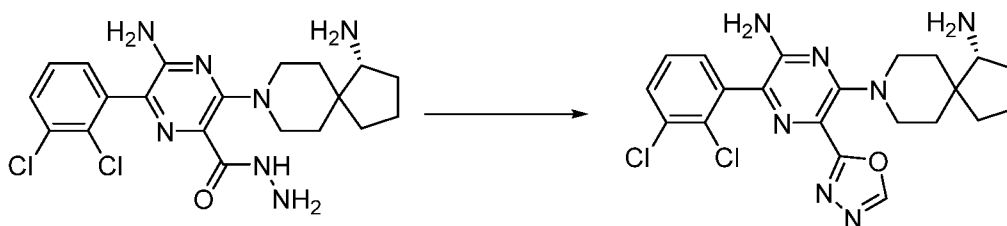
20 第四步: (R)-5-氨基-3-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-
甲酰肼的制备



将(R)-5-氨基-3-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-羧
酸乙酯(200 mg, 0.43 mmol)溶于甲醇(30 mL)中, 室温下滴加水合肼(215 mg, 4.3
25 mmol), 滴完室温搅拌过夜, 加入乙酸乙酯(100 mL), 有机相用水和饱和食盐水
洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩滤液得到产物(R)-5-氨基-3-(1-氨基-8-氮杂螺
[4.5]癸烷-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-甲酰肼(183 mg, 产率 95%)。

MS m/z (ESI): 450.1 [M+H]⁺, 452.1 [M+2+H]⁺.

第五步: (R)-8-(6-氨基-5-(2,3-二氯苯基)-3-(1,3,4-恶二唑-2-基)吡嗪-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-胺的制备



- 5 将(R)-5-氨基-3-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-甲酰肼(180 mg, 0.4 mmol)加入原甲酸三乙酯(20 mL)中, 加热回流 24 小时, 降至室温, 加入乙酸乙酯(100 mL), 有机相用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩滤液, 粗品柱层析纯化得到产物(R)-8-(6-氨基-5-(2,3-二氯苯基)-3-(1,3,4-恶二唑-2-基)吡嗪-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-胺的制备(35 mg, 产率
- 10 19%)。

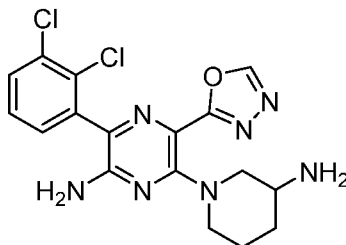
¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ : 8.05 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.54 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.54 (s, 1H), 3.24 (m, 4H), 2.55 (m, 1H), 1.78-1.54 (m, 2H), 1.51-1.34 (m, 6H), 1.28-1.14 (m, 2H).

MS m/z (ESI): 460.1 [M+H]⁺, 462.1 [M+2+H]⁺.

- 15 实施例 32-49、60-65 参考实施例 31 实验方案制备。

实施例 32

6-(3-氨基哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯基)-5-(1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-胺的制备

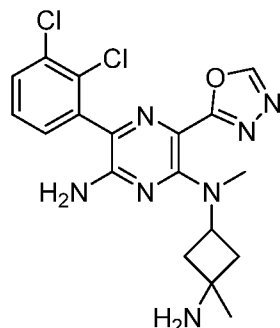


实施例 32 的制备方法参考实施例 31 实验方案。

- 20 MS m/z (ESI): 406.1 [M+H]⁺, 408.1[M+2+H]⁺.

实施例 33

N2-(3-氨基-3-甲基环丁基)-5-(2,3-二氯苯基)-N2-甲基-3-(1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2,6-二胺的制备

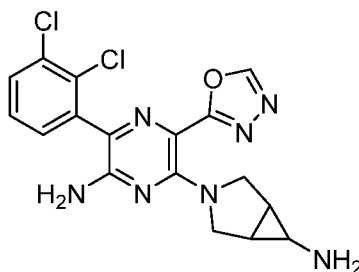


实施例 33 的制备方法参考实施例 31 实验方案。

MS m/z (ESI): 420.1 [M+H]⁺, 422.1[M+2+H]⁺.

实施例 34

- 5 3-(6-氨基-5-(2,3-二氯苯基)-3-(1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺的制备



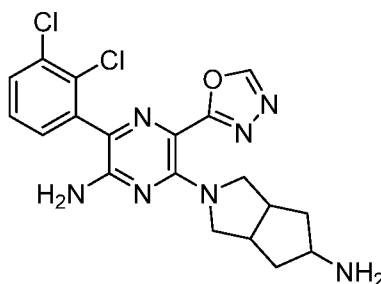
实施例 34 的制备方法参考实施例 31 实验方案。

MS m/z (ESI): 404.1 [M+H]⁺, 406.1[M+2+H]⁺.

10

实施例 35

- 2-(6-氨基-5-(2,3-二氯苯基)-3-(1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-胺的制备



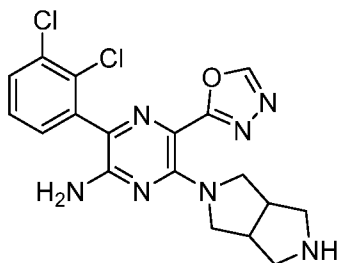
实施例 35 的制备方法参考实施例 31 实验方案。

15

MS m/z (ESI): 432.1 [M+H]⁺, 434.1[M+2+H]⁺.

实施例 36

- 3-(2,3-二氯苯基)-6-(六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-5-(1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-胺的制备

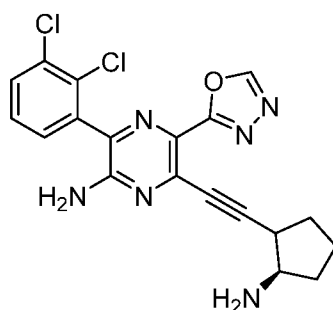


实施例 36 的制备方法参考实施例 31 实验方案。

MS m/z (ESI): 418.1 [M+H]⁺, 420.1[M+2+H]⁺.

实施例 37

- 5 6-(((2R)-2-氨基环戊基)乙炔基)-3-(2,3-二氯苯基)-5-(1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-胺的制备



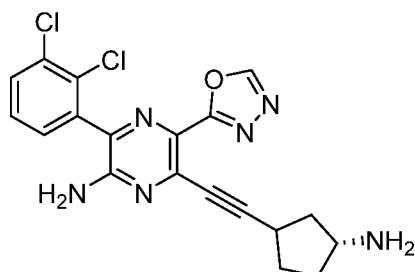
实施例 37 的制备方法参考实施例 31 实验方案。

MS m/z (ESI): 415.1 [M+H]⁺, 417.1[M+2+H]⁺.

10

实施例 38

- 6-(((3R)-3-氨基环戊基)乙炔基)-3-(2,3-二氯苯基)-5-(1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-胺的制备



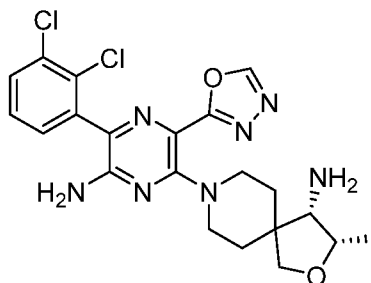
实施例 38 的制备方法参考实施例 31 实验方案。

15

MS m/z (ESI): 415.1 [M+H]⁺, 417.1[M+2+H]⁺.

实施例 39

- (3S,4S)-8-(6-氨基-5-(2,3-二氯苯基)-3-(1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺的制备

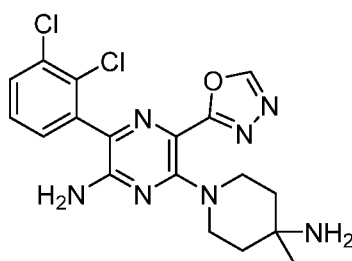


实施例 39 的制备方法参考实施例 31 实验方案。

MS m/z (ESI): 476.1 [M+H]⁺, 478.1[M+2+H]⁺.

实施例 40

- 5 6-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯基)-5-(1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-胺的制备



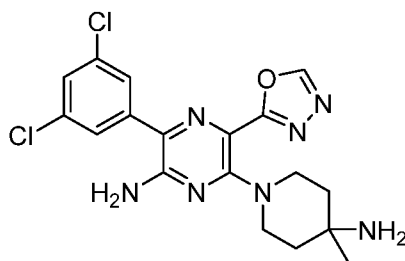
实施例 40 的制备方法参考实施例 31 实验方案。

MS m/z (ESI): 420.1 [M+H]⁺, 422.1[M+2+H]⁺.

10

实施例 41

- 6-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-3-(3,5-二氯苯基)-5-(1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-胺的制备



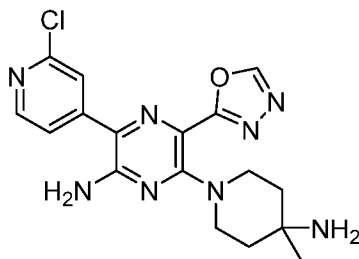
实施例 41 的制备方法参考实施例 31 实验方案。

15

MS m/z (ESI): 420.1 [M+H]⁺, 422.1[M+2+H]⁺.

实施例 42

- 6-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-3-(2-氯吡啶-4-基)-5-(1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-胺的制备

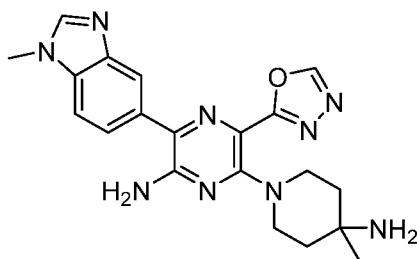


实施例 42 的制备方法参考实施例 31 实验方案。

MS m/z (ESI): 387.1 [M+H]⁺, 389.1[M+2+H]⁺.

实施例 43

- 5 6-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-5-(1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-胺的制备



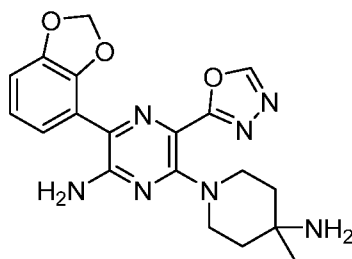
实施例 43 的制备方法参考实施例 31 实验方案。

MS m/z (ESI): 406.1 [M+H]⁺.

10

实施例 44

- 6-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-3-(苯并[d][1,3]二噁唑-4-基)-5-(1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-胺的制备



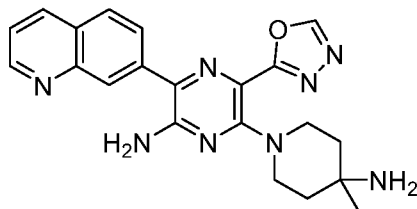
实施例 44 的制备方法参考实施例 31 实验方案。

15

MS m/z (ESI): 396.1 [M+H]⁺.

实施例 45

- 6-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-5-(1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(喹啉-7-基)吡嗪-2-胺的制备



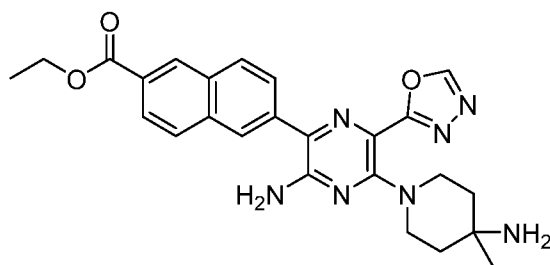
实施例 45 的制备方法参考实施例 31 实验方案。

20

MS m/z (ESI): 403.1 [M+H]⁺.

实施例 46

6-(3-氨基-5-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-6-(1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基)-2-萘酸乙酯的制备

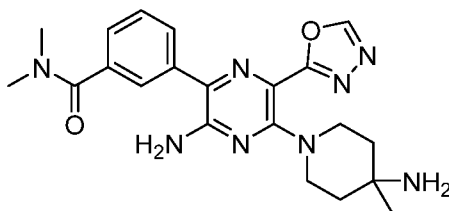


5 实施例 46 的制备方法参考实施例 31 实验方案。

MS m/z (ESI): 474.1 [M+H]⁺.

实施例 47

3-(3-氨基-5-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-6-(1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基)-N,N-二甲基苯酰胺的制备



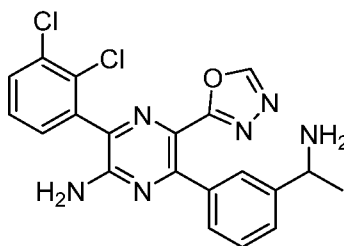
10

实施例 47 的制备方法参考实施例 31 实验方案。

MS m/z (ESI): 423.1 [M+H]⁺.

实施例 48

6-(3-(1-氨基乙基)苯基)-3-(2,3-二氯苯基)-5-(1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-胺的制备



15

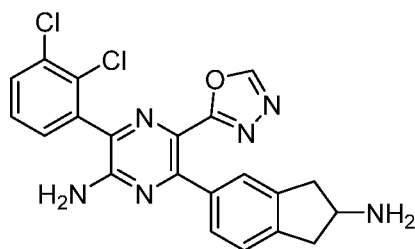
实施例 48 的制备方法参考实施例 31 实验方案。

MS m/z (ESI): 427.1 [M+H]⁺, 429.1[M+2+H]⁺.

实施例 49

6-(2-氨基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)-3-(2,3-二氯苯基)-5-(1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-胺的制备

20

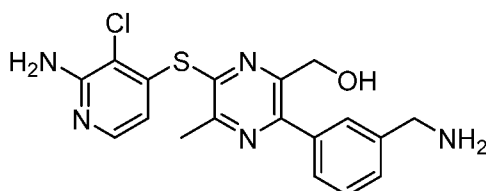


实施例 49 的制备方法参考实施例 31 实验方案。

MS m/z (ESI): 439.1 [M+H]⁺, 441.1[M+2+H]⁺.

实施例 50

- 5 (6-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-3-(3-(氨基甲基)苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇的制备



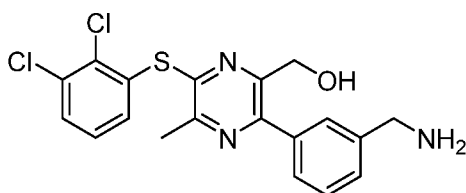
实施例 50 的制备方法参考实施例 1 实验方案。

MS m/z (ESI): 388.1 [M+H]⁺, 390.1[M+2+H]⁺.

10

实施例 51

- (3-(3-(氨基甲基)苯基)-6-((2,3-二氯苯基)硫代)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇的制备



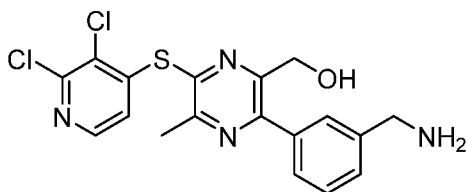
实施例 51 的制备方法参考实施例 1 实验方案。

MS m/z (ESI): 406.1 [M+H]⁺, 408.1[M+2+H]⁺.

15

实施例 52

- (3-(3-(氨基甲基)苯基)-6-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇的制备



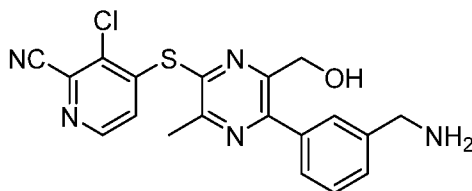
实施例 52 的制备方法参考实施例 1 实验方案。

MS m/z (ESI): 407.1 [M+H]⁺, 409.1[M+2+H]⁺.

20

实施例 53

- 4-((5-(3-(氨基甲基)苯基)-6-(羟甲基)-3-甲基吡嗪-2-基)硫代)-3-氯氰基吡啶的制备

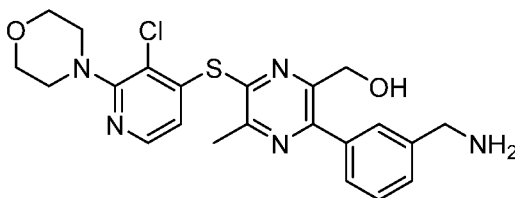


实施例 53 的制备方法参考实施例 1 实验方案。

MS m/z (ESI): 398.1 [M+H]⁺, 400.1[M+2+H]⁺.

实施例 54

- 5 (3-(3-(氨基甲基)苯基)-6-((3-氯-2-吗啉代吡啶-4-基)硫代)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇的制备



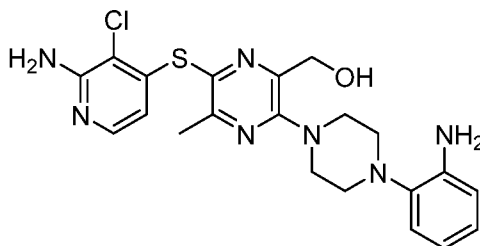
实施例 54 的制备方法参考实施例 1 实验方案。

MS m/z (ESI): 458.1 [M+H]⁺, 460.1[M+2+H]⁺.

10

实施例 55

- (6-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-3-(4-(2-氨基苯基)哌嗪-1-基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇的制备



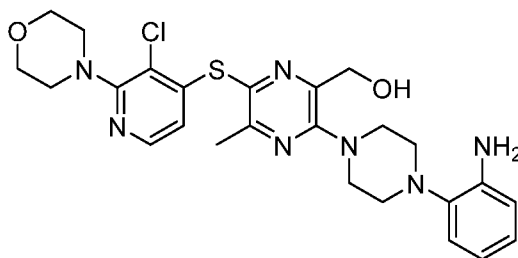
实施例 55 的制备方法参考实施例 21 实验方案。

15

MS m/z (ESI): 458.1 [M+H]⁺, 460.1[M+2+H]⁺.

实施例 56

- (3-(4-(2-氨基苯基)哌嗪-1-基)-6-((3-氯-2-吗啉代吡啶-4-基)硫代)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇的制备



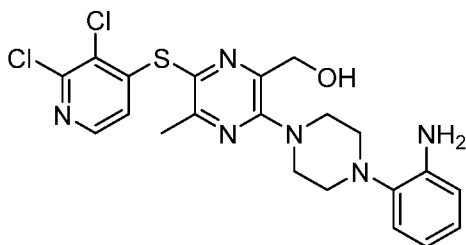
20

实施例 56 的制备方法参考实施例 21 实验方案。

MS m/z (ESI): 528.1 [M+H]⁺, 530.1[M+2+H]⁺.

实施例 57

(3-(4-(2-氨基苯基)哌嗪-1-基)-6-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇的制备

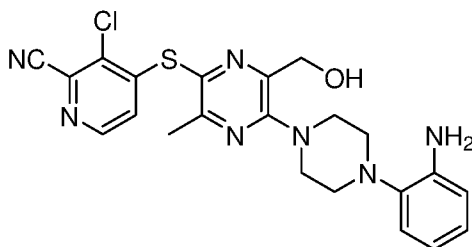


实施例 57 的制备方法参考实施例 21 实验方案。

5 MS m/z (ESI): 477.1 [M+H]⁺, 479.1[M+2+H]⁺.

实施例 58

4-((5-(4-(2-氨基苯基)哌嗪-1-基)-6-(羟甲基)-3-甲基吡嗪-2-基)硫代)-3-氰基吡啶的制备

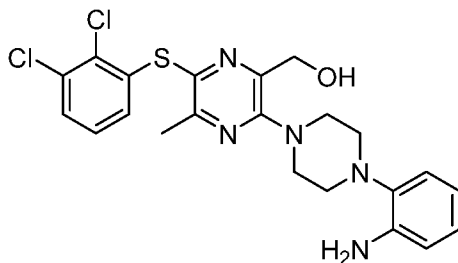


10 实施例 58 的制备方法参考实施例 21 实验方案。

MS m/z (ESI): 468.1 [M+H]⁺, 470.1[M+2+H]⁺.

实施例 59

(3-(4-(2-氨基苯基)哌嗪-1-基)-6-((2,3-二氯苯基)硫代)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇的制备



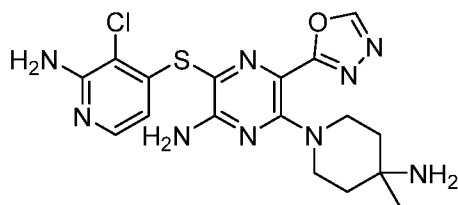
15 实施例 59 的制备方法参考实施例 21 实验方案。

MS m/z (ESI): 476.1 [M+H]⁺, 478.1[M+2+H]⁺.

实施例 60

3-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-6-(4-氨基-4-甲基哌嗪-1-基)-5-(1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-胺的制备

20

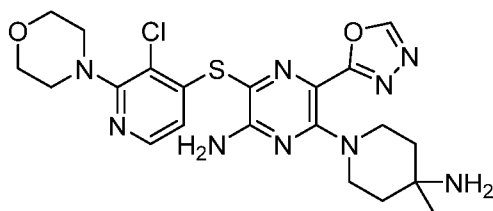


实施例 60 的制备方法参考实施例 31 实验方案。

MS m/z (ESI): 434.1 [M+H]⁺, 436.1[M+2+H]⁺.

实施例 61

- 5 6-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-3-((3-氯-2-吗啉代吡啶-4-基)硫代)-5-(1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-胺的制备



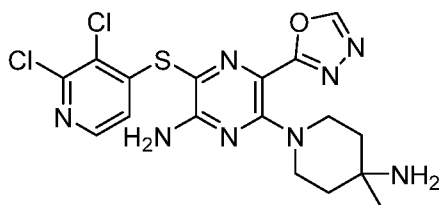
实施例 61 的制备方法参考实施例 31 实验方案。

MS m/z (ESI): 504.1 [M+H]⁺, 506.1[M+2+H]⁺.

10

实施例 62

- 6-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-3-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)-5-(1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-胺的制备



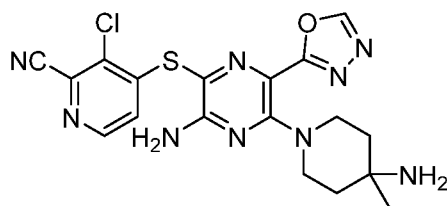
实施例 62 的制备方法参考实施例 31 实验方案。

15

MS m/z (ESI): 453.1 [M+H]⁺, 455.1[M+2+H]⁺.

实施例 63

- 4-((3-氨基-5-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-6-(1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基)硫代)-3-氯氰基吡啶的制备



20

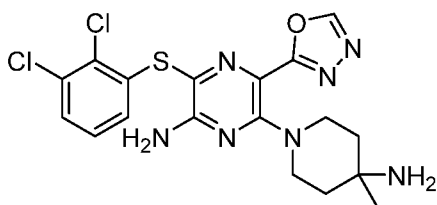
实施例 63 的制备方法参考实施例 31 实验方案。

MS m/z (ESI): 444.1 [M+H]⁺, 446.1[M+2+H]⁺.

实施例 64

- 6-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-3-((2,3-二氯苯基)硫代)-5-(1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-

胺的制备



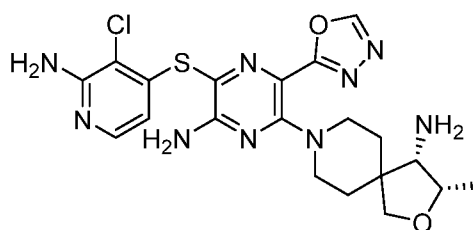
实施例 64 的制备方法参考实施例 31 实验方案。

MS m/z (ESI): 452.1 [M+H]⁺, 454.1 [M+2+H]⁺.

5

实施例 65

(3S,4S)-8-(6-氨基-5-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-3-(1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺的制备



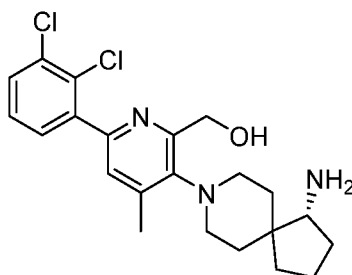
实施例 65 的制备方法参考实施例 31 实验方案。

MS m/z (ESI): 490.1 [M+H]⁺, 492.1 [M+2+H]⁺.

10

实施例 66

(R)-(3-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)-4-甲基吡啶-2-基)甲醇的制备



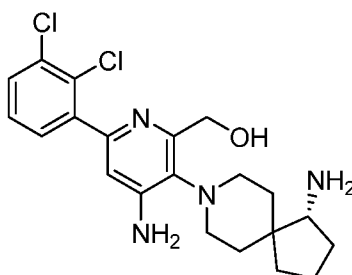
15

实施例 66 的制备方法参考实施例 1 实验方案。

MS m/z (ESI): 420.1 [M+H]⁺, 422.1 [M+2+H]⁺.

实施例 67

(R)-(4-氨基-3-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)吡啶-2-基)甲醇的制备



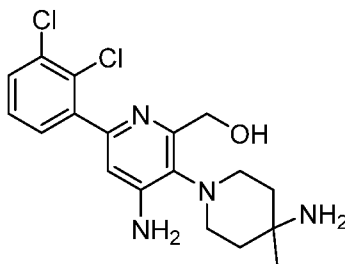
20

实施例 67 的制备方法参考实施例 1 实验方案。

MS m/z (ESI): 421.1 [M+H]⁺, 423.1[M+2+H]⁺.

实施例 68

(4-氨基-3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-6-(2,3-二氯苯基)吡啶-2-基)甲醇的制备



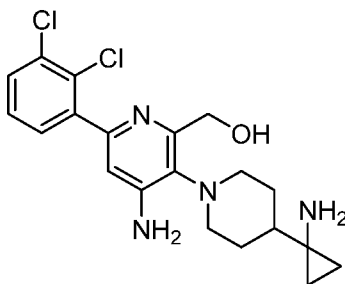
5

实施例 68 的制备方法参考实施例 1 实验方案。

MS m/z (ESI): 381.1 [M+H]⁺, 383.1[M+2+H]⁺.

实施例 69

(4-氨基-3-(4-(1-氨基环丙基)哌啶-1-基)-6-(2,3-二氯苯基)吡啶-2-基)甲醇的制备



10

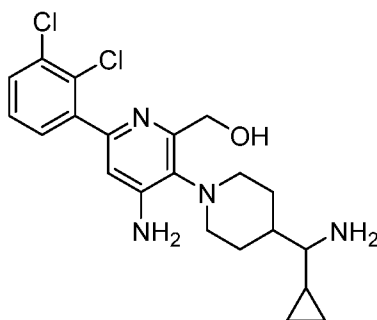
实施例 69 的制备方法参考实施例 1 实验方案。

MS m/z (ESI): 407.1 [M+H]⁺, 409.1[M+2+H]⁺.

实施例 70

(4-氨基-3-(4-(氨基(环丙基)甲基)哌啶-1-基)-6-(2,3-二氯苯基)吡啶-2-基)甲醇的制

备



15

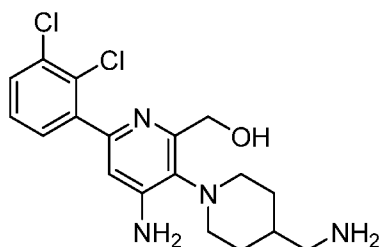
实施例 70 的制备方法参考实施例 1 实验方案。

MS m/z (ESI): 421.1 [M+H]⁺, 423.1[M+2+H]⁺.

实施例 71

(4-氨基-3-(4-(氨基甲基)哌啶-1-基)-6-(2,3-二氯苯基)吡啶-2-基)甲醇的制备

20

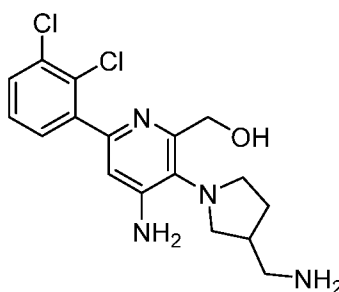


实施例 71 的制备方法参考实施例 1 实验方案。

MS m/z (ESI): 381.1 $[M+H]^+$, 383.1 $[M+2+H]^+$.

实施例 72

- 5 (4-氨基-3-(3-(氨基甲基)吡咯烷-1-基)-6-(2,3-二氯苯基)吡啶-2-基)甲醇的制备

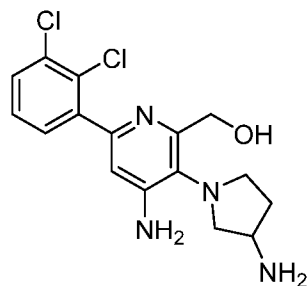


实施例 72 的制备方法参考实施例 1 实验方案。

MS m/z (ESI): 367.1 $[M+H]^+$, 369.1 $[M+2+H]^+$.

实施例 73

- 10 (4-氨基-3-(3-氨基吡咯烷-1-基)-6-(2,3-二氯苯基)吡啶-2-基)甲醇的制备

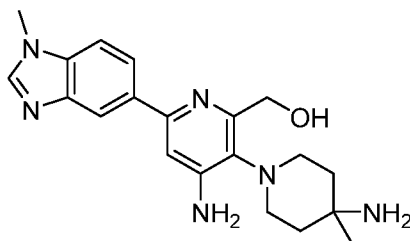


实施例 73 的制备方法参考实施例 1 实验方案。

MS m/z (ESI): 353.1 $[M+H]^+$, 355.1 $[M+2+H]^+$.

实施例 74

- 15 (4-氨基-3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-6-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)吡啶-2-基)甲醇的制备

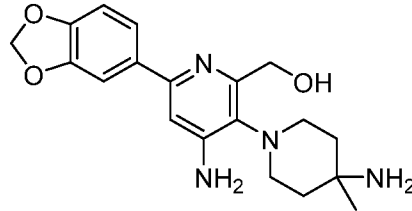


实施例 74 的制备方法参考实施例 1 实验方案。

MS m/z (ESI): 367.1 [M+H]⁺.

实施例 75

(4-氨基-3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-6-(苯并[d][1,3]二噁唑-5-基)吡啶-2-基)甲醇的制备



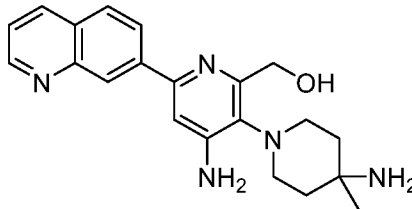
5

实施例 75 的制备方法参考实施例 1 实验方案。

MS m/z (ESI): 357.1 [M+H]⁺.

实施例 76

(4-氨基-3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-6-(喹啉-7-基)吡啶-2-基)甲醇的制备



10

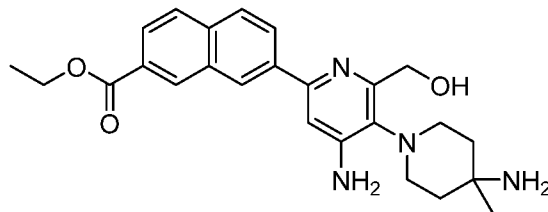
实施例 76 的制备方法参考实施例 1 实验方案。

MS m/z (ESI): 364.1 [M+H]⁺.

实施例 77

乙基 7-(4-氨基-5-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-6-(羟甲基)吡啶-2-基)-2-萘酸酯的制备

15



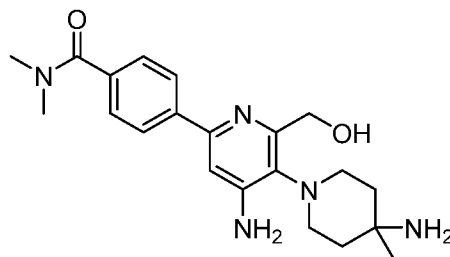
实施例 77 的制备方法参考实施例 1 实验方案。

MS m/z (ESI): 435.1 [M+H]⁺.

实施例 78

4-(4-氨基-5-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-6-(羟甲基)吡啶-2-基)-N,N-二甲基苯酰胺的制备

20

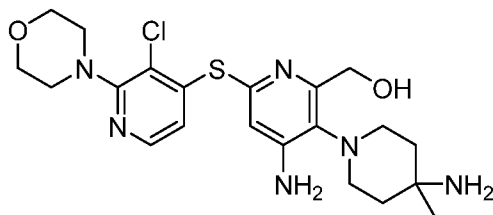


实施例 78 的制备方法参考实施例 1 实验方案。

MS m/z (ESI): 384.1 [M+H]⁺.

实施例 79

(4-氨基-3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-6-((3-氯-2-吗啉代吡啶-4-基)硫代)吡啶-2-基) 5
甲醇的制备

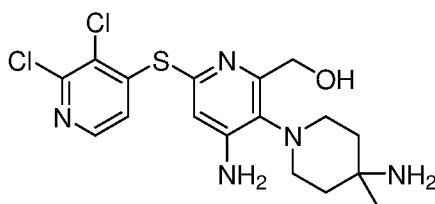


实施例 79 的制备方法参考实施例 1 实验方案。

MS m/z (ESI): 465.1 [M+H]⁺, 467.1[M+2+H]⁺.

实施例 80

10 (4-氨基-3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-6-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)吡啶-2-基)甲
醇的制备



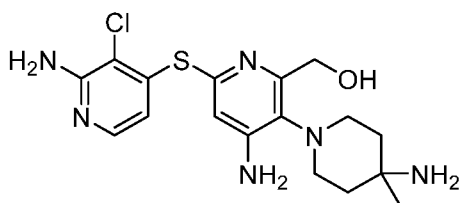
实施例 80 的制备方法参考实施例 1 实验方案。

MS m/z (ESI): 414.1 [M+H]⁺, 416.1[M+2+H]⁺.

15

实施例 81

(4-氨基-6-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)甲
醇的制备



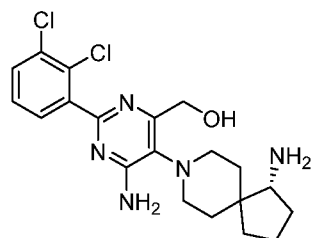
实施例 81 的制备方法参考实施例 1 实验方案。

20

MS m/z (ESI): 395.1 [M+H]⁺, 397.1[M+2+H]⁺.

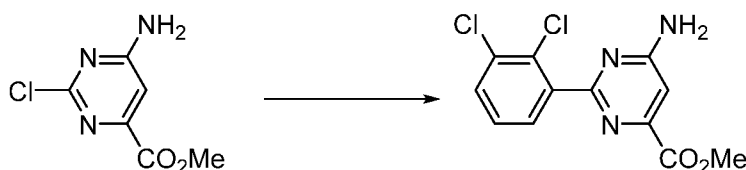
实施例 82

(R)-(6-氨基-5-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)-2-(2,3-二氯苯基)嘧啶-4-基)甲
醇的制备



82

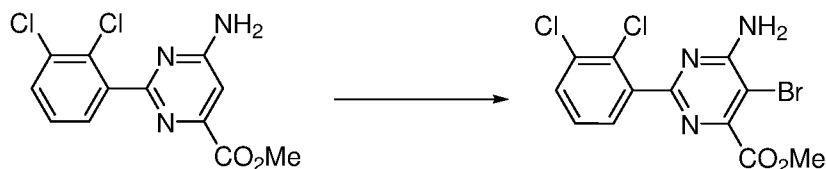
第一步：6-氨基-2-(2,3-二氯苯基)嘧啶-4-羧酸甲酯的制备



将 6-氨基-2-氯嘧啶-4-羧酸甲酯(1.0 g, 5.35 mmol), 2,3-二氯苯硼酸(1.2 g, 6.42 mmol)和碳酸钾(2.2 g, 16.05 mmol)溶于 30 ml 四氢呋喃和 5 mL 水中, 加入 Pd(dppf)Cl₂ (782 mg, 1.07 mmol), 在氮气条件下, 将反应中的空气排出。微波条件 90℃ 反应 120 分钟。浓缩除去溶剂, 乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩有机相得粗品, 柱层析纯化得到目标产物 6-氨基-2-(2,3-二氯苯基)嘧啶-4-羧酸甲酯(1.1 g, 产率 69%)。

MS m/z (ESI): 298.1 [M+H]⁺, 300.1 [M+2+H]⁺.

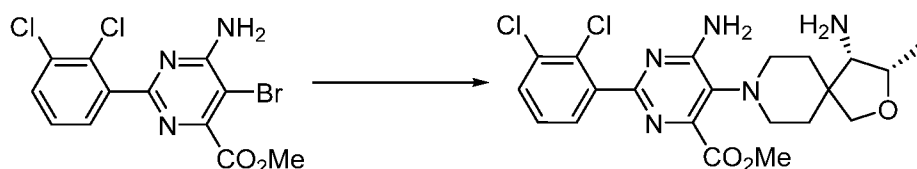
第二步：6-氨基-5-溴-2-(2,3-二氯苯基)嘧啶-4-羧酸甲酯的制备



将 6-氨基-2-(2,3-二氯苯基)嘧啶-4-羧酸酯(1.0 g, 3.37 mmol)溶于 50 mL DMF 中, 加入 NBS(719 mg, 4.04 mmol), 然后加入 KOH(377 mg, 6.74 mmol), 室温搅拌 3 h。加 200 mL 水, 搅拌 30 min, 过滤, 水洗, 烘干得固体粗品。滤液用二氯甲烷提取, 无水硫酸钠干燥, 浓缩所得固体和烘干的固体一起用乙酸乙酯(30 mL)萃取三次, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩有机相得到粗品, 柱层析纯化得到产物甲基 6-氨基-5-溴-2-(2,3-二氯苯基)嘧啶-4-羧酸甲酯(890 mg, 产率 70%)。

MS m/z (ESI): 376.1 [M+H]⁺, 378.1 [M+2+H]⁺.

第三步：6-氨基-5-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)-2-(2,3-二氯苯基)嘧啶-4-羧酸甲酯的制备

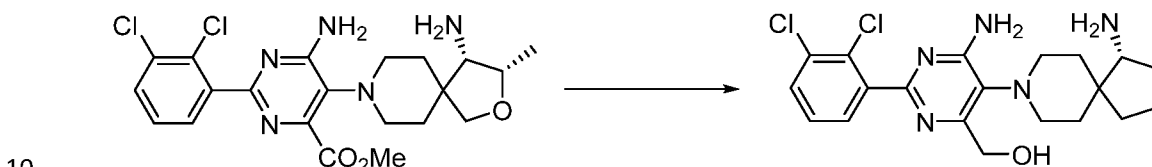


将 6-氨基-5-溴-2-(2,3-二氯苯基)嘧啶-4-羧酸甲酯(800 mg, 2.13 mmol),

(3S,4S)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺(400 mg, 2.35 mmol), Pd₂(dba)₃ (394 mg, 0.43 mmol), XantPhos (295 mg, 0.51 mmol) 和碳酸铯(2.1g, 6.39 mmol)溶解于无水二氧六环(40 mL)中, 氮气置换, 加热到 100°C 反应过夜。冷却至室温, 浓缩除去溶剂, 用乙酸乙酯(30 mL)萃取三次, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩有机相得到粗品, 柱层析得到产物 6-氨基-5-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)-2-(2,3-二氯苯基)嘧啶-4-羧酸甲酯(340 mg, 产率 34%)。

MS m/z (ESI): 466.1 [M+H]⁺, 468.1 [M+2+H]⁺.

第四步: (R)-(6-氨基-5-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)-2-(2,3-二氯苯基)嘧啶-4-基)甲醇的制备



将 6-氨基-5-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)-2-(2,3-二氯苯基)嘧啶-4-羧酸甲酯(160 mg, 0.56 mmol)和湿钯炭(50 mg)加入四氢呋喃(30 mL)中, 氢气球下室温搅拌 2 小时, 过滤反应液, 浓缩滤液得到产物(R)-(6-氨基-5-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)-2-(2,3-二氯苯基)嘧啶-4-基)甲醇(130 mg, 产率 90%)。

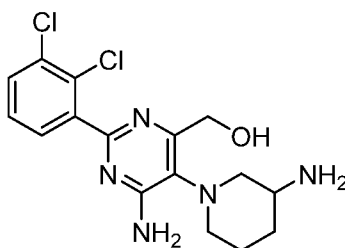
¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ: 8.13 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.45 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.24 (m, 2H), 3.54 (m, 4H), 2.48 (m, 1H), 1.87-1.65 (m, 2H), 1.55-1.33 (m, 6H), 1.27-1.20 (m, 2H).

MS m/z (ESI): 422.1 [M+H]⁺, 424.1 [M+2+H]⁺.

20 实施例 83-90 参考实施例 82 实验方案制备。

实施例 83

(6-氨基-5-(3-氨基哌啶-1-基)-2-(2,3-二氯苯基)嘧啶-4-基)甲醇的制备

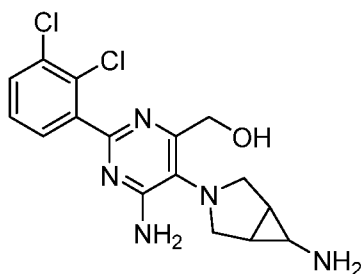


实施例 83 的制备方法参考实施例 82 实验方案。

25 MS m/z (ESI): 368.1 [M+H]⁺, 370.1[M+2+H]⁺.

实施例 84

(6-氨基-5-(6-氨基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-基)-2-(2,3-二氯苯基)嘧啶-4-基)甲醇的制备

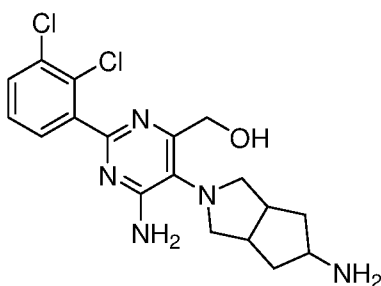


实施例 84 的制备方法参考实施例 82 实验方案。

MS m/z (ESI): 366.1 [M+H]⁺, 368.1[M+2+H]⁺.

实施例 85

- 5 (6-氨基-5-(5-氨基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-2-(2,3-二氯苯基)嘧啶-4-基) 甲醇的制备



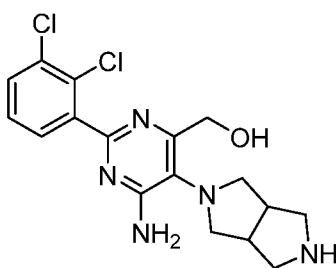
实施例 85 的制备方法参考实施例 82 实验方案。

MS m/z (ESI): 394.1 [M+H]⁺, 396.1[M+2+H]⁺.

10

实施例 86

- (6-氨基-2-(2,3-二氯苯基)-5-(六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)嘧啶-4-基)甲醇的制备

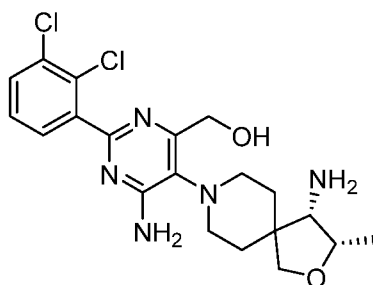


实施例 86 的制备方法参考实施例 82 实验方案。

- 15 MS m/z (ESI): 380.1 [M+H]⁺, 382.1[M+2+H]⁺.

实施例 87

- (6-氨基-5-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)-2-(2,3-二氯苯基)嘧啶-4-基)甲醇的制备

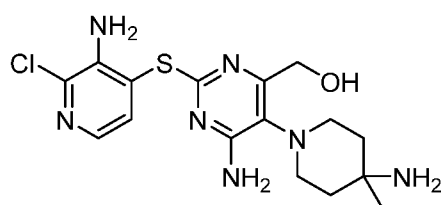


实施例 87 的制备方法参考实施例 82 实验方案。

MS m/z (ESI): 438.1 [M+H]⁺, 440.1[M+2+H]⁺.

实施例 88

- 5 (6-氨基-2-((3-氨基-2-氯吡啶-4-基)硫代)-5-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)甲醇的制备



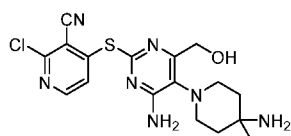
实施例 88 的制备方法参考实施例 82 实验方案。

MS m/z (ESI): 396.1 [M+H]⁺, 398.1[M+2+H]⁺.

10

实施例 89

- 4-((4-氨基-5-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-6-(羟甲基)嘧啶-2-基)硫代)-2-氯尼古丁腈的制备



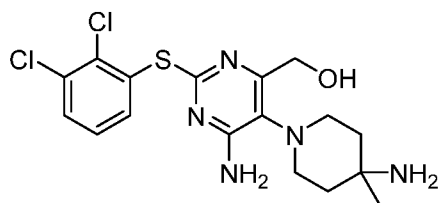
实施例 89 的制备方法参考实施例 82 实验方案。

15

MS m/z (ESI): 406.1 [M+H]⁺, 408.1[M+2+H]⁺.

实施例 90

- (6-氨基-5-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-2-((2,3-二氯苯基)硫代)嘧啶-4-基)甲醇的制备



20

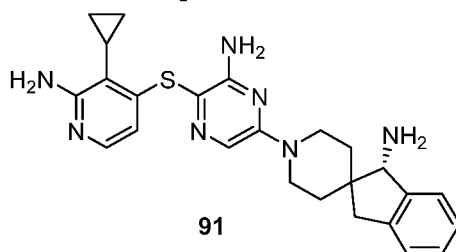
实施例 90 的制备方法参考实施例 82 实验方案。

MS m/z (ESI): 414.1 [M+H]⁺, 416.1[M+2+H]⁺.

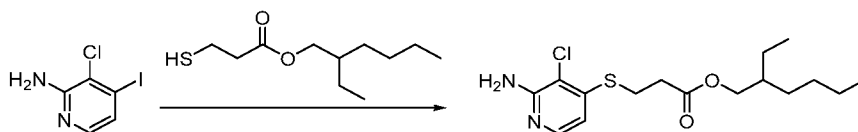
实施例 91

- (S)-1'-(6-氨基-5-((2-氨基-3-环丙基吡啶-4-基)硫代)吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-

哌啶]-1-胺的制备



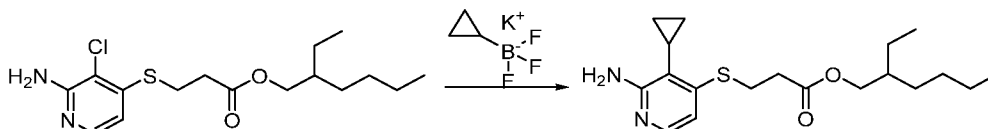
第一步：3-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)丙酸(2-乙基)己酯的制备



- 5 将 3-氯-4-碘吡啶-2-胺 (800 mg, 3.15 mmol), 3-巯基丙酸-2-乙基己酯 (687 mg, 3.15 mmol) 溶于 1,4-二氧六环(7 mL), 置于微波反应管中, 加入 DIPEA (813 mg, 6.3 mmol)、醋酸钯(35 mg, 0.16 mmol)以及 Xantphos(109 mg, 0.19 mmol), 氮气鼓泡 3 分钟后, 微波加热至 100°C 反应 1 小时。待反应液冷却后, 将反应液用 20 mL 乙酸乙酯稀释, 用硅藻土过滤除去不溶物, 滤液旋干后柱层析纯化(15
10 ~25% 乙酸乙酯/石油醚), 得棕色固体产物(1.03 g, 产率 95%)。

MS m/z (ESI): 345.1 [M+H]⁺.

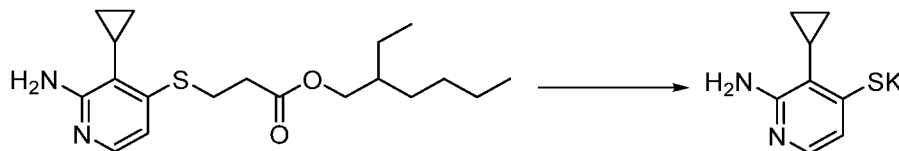
第二步：3-((2-氨基-3-环丙基吡啶-4-基)硫代)丙酸(2-乙基)己酯的制备



- 15 将 3-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)丙酸(2-乙基)己酯(500 mg, 1.45 mmol)溶于甲苯和水的(甲苯/水= 10 mL/1 mL)混合溶剂, 置于封管中, 加入环丙基三氟硼酸钾(280 mg, 1.89 mmol)、正丁基二(1-金刚烷基)膦(52 mg, 0.145 mmol)、醋酸钯(16 mg, 0.073 mmol)以及碳酸铯(1.41 g, 4.35 mmol), 氮气鼓泡 3 分钟后, 加热至 100°C 反应 5 小时。待反应液冷却至室温, 向反应液中加入 20 mL 饱和 NH₄Cl 溶液, 用乙酸乙酯萃取(20 mL×3); 乙酸乙酯层用饱和氯化钠溶液洗涤后, 用无水硫酸钠干燥, 柱层析(50% 乙酸乙酯/石油醚)纯化, 得棕色油状产物(220 mg,
20 产率 43%)。

MS m/z (ESI): 350.1 [M+H]⁺.

第三步：2-氨基-3-环丙基吡啶-4-硫醇酸钾的制备

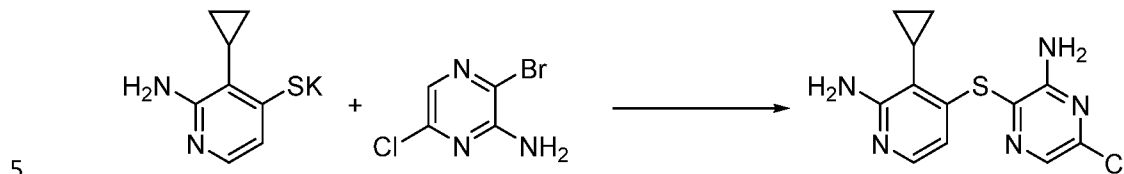


- 25 将 3-((2-氨基-3-环丙基吡啶-4-基)硫代)丙酸(2-乙基)己酯(220 mg, 0.63 mmol)

溶于 10 mL 乙醇中，加入叔丁醇钾(74 mg, 0.66 mmol)，室温搅拌 1 小时。将反应液浓缩至干，直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI): 165.1 [M-H]⁻.

第四步：3-((2-氨基-3-环丙基吡啶-4-基)硫代)-6-氯吡嗪-2-胺的制备



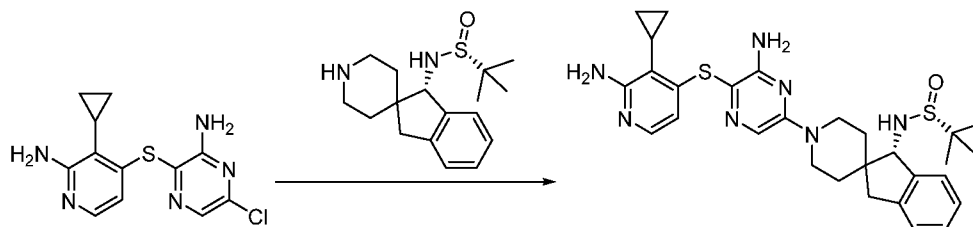
将 2-氨基-3-环丙基吡啶-4-硫醇酸钾(128 mg, 0.63 mmol)、2-氨基-3-溴-6-氯吡嗪(149 mg, 0.72 mmol)溶于 7 mL 1,4-二氧六环，置于微波反应管中，加入三(二亚苄基丙酮)二钯(33 mg, 0.036 mmol)、Xantphos(42 mg, 0.072 mmol)以及 DIPEA(279 mg, 2.16 mmol)，氮气鼓泡 3 分钟。将反应液微波加热至 110°C 反应 1 小时；待反应液冷却至室温后，用 20 mL 乙酸乙酯稀释，用硅藻土过滤后，滤液旋干，柱层析(50 ~ 70% 乙酸乙酯/石油醚)纯化，得棕色固体产物(50 mg, 产率 24%)。

10

MS m/z (ESI): 294.1 [M+H]⁺.

第五步：(R)-N-((S)-1'-(6-氨基-5-((2-氨基-3-环丙基吡啶-4-基)硫代)吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的制备

15



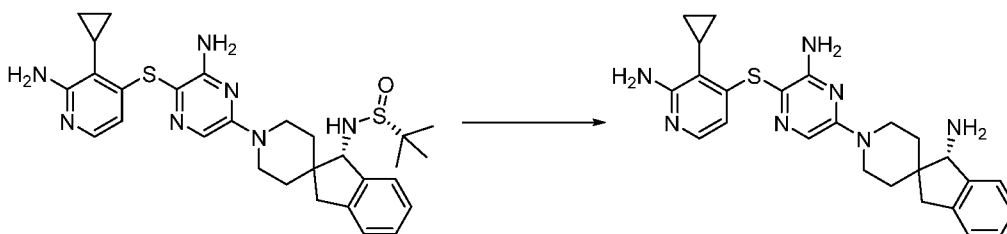
取(S)-1-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-羧酸叔丁酯(69 mg, 0.17 mmol)溶于 3 mL 二氯甲烷，加入 1 mL 三氟乙酸，室温下反应 1 小时。将此反应液浓缩至干，用 5 mL DMF 溶解后，加入碳酸钾(352 mg, 2.55 mmol)、3-((2-氨基-3-环丙基吡啶-4-基)硫代)-6-氯吡嗪-2-胺(50 mg, 0.17 mmol)，氮气保护下加热至 100°C 反应 12 小时。待反应液冷却后，加入 20 mL 水，用乙酸乙酯萃取(20 mL × 3)；乙酸乙酯层用饱和氯化钠溶液洗涤(20 mL × 3)，无水硫酸钠干燥后柱层析(75 ~ 80% 乙酸乙酯/石油醚)纯化，得油状产物(20 mg, 产率 21%)。

20

MS m/z (ESI): 564.1 [M+H]⁺.

第六步：(S)-1'-(6-氨基-5-((2-氨基-3-环丙基吡啶-4-基)硫代)吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺的制备

25



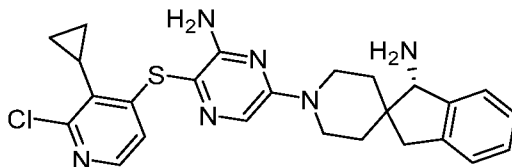
将(R)-N-((S)-1'-(6-氨基-5-((2-氨基-3-环丙基吡啶-4-基)硫代)吡啶-2-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(20 mg, 0.035 mmol)溶于 5 mL 二氯甲烷, 加入 1 mL 4M HCl 的二氧六环溶液, 于室温反应 1 小时。将反应液
5 浓缩至干, 用 5 mL 甲醇溶解后, 用 7M NH₃ 的甲醇溶液调节 pH 至碱性, 将此反应液旋干后柱层析(0~10% MeOH in DCM), 所得粗品用薄层层析纯化(二氯甲烷: 甲醇 = 10: 1)得棕色固体产物(9.0 mg, 产率 56%)。

¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.90 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.40 – 7.33 (m, 1H), 7.27 – 7.16 (m, 3H), 6.57 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.28 (d, *J* = 13.6 Hz, 2H),
10 3.96 (s, 1H), 3.30 – 3.19 (m, 2H), 3.15 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 2.81 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 1.90 – 1.78 (m, 2H), 1.82 – 1.70 (m, 1H), 1.58 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 1.43 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 1.26 – 1.15 (m, 2H), 0.94 – 0.85 (m, 2H).

MS *m/z* (ESI): 460.1 [M+H]⁺.

实施例 92

15 (S)-1'-(6-氨基-5-((2-氯-3-环丙基吡啶-4-基)硫代)吡啶-2-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺的制备



¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.88 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.38 – 7.30 (m, 1H), 7.25 – 7.15 (m, 3H), 6.54 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.26 (d, *J* = 13.7 Hz, 2H),
20 3.95 (s, 1H), 3.28 – 3.17 (m, 2H), 3.13 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 2.79 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 1.88 – 1.74 (m, 2H), 1.80 – 1.70 (m, 1H), 1.56 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 1.43 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 1.24 – 1.13 (m, 2H), 0.93 – 0.83 (m, 2H).

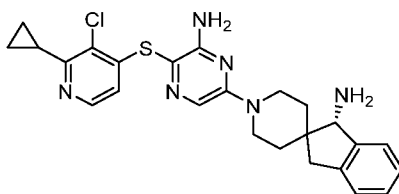
MS *m/z* (ESI): 479.1 [M+H]⁺, 481.1 [M+2+H]⁺.

实施例 92 参考实施例 93 实验方案制备。

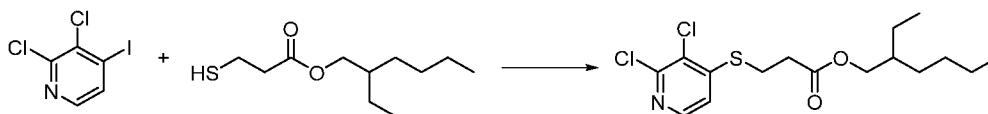
25

实施例 93

(S)-1'-(6-氨基-5-((3-氯-2-环丙基吡啶-4-基)硫代)吡啶-2-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺的制备



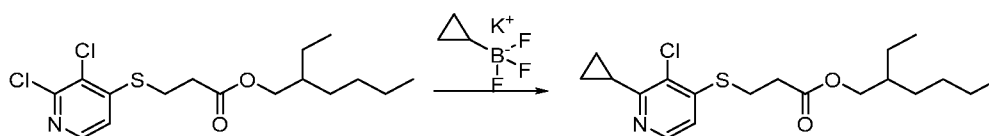
第一步：3-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)丙酸(2-乙基)己酯的制备



将 2,3-二氯-4-碘吡啶(1.0 g, 3.65 mmol), 3-巯基丙酸-2-乙基己酯(0.88 g, 4.03 mmol)溶于 7 mL 1,4-二氧六环, 置于微波反应管中, 加入 DIPEA(0.95 g, 7.34 mmol)、醋酸钯(41 mg, 0.18 mmol)以及 Xantphos(127 mg, 0.22 mmol), 氮气鼓泡 3 分钟后, 微波加热至 100°C 反应 1 小时。待反应液冷却后, 将反应液用 20 mL 乙酸乙酯稀释, 用硅藻土过滤除去不溶物, 滤液旋干后柱层析(10 ~15% 乙酸乙酯/石油醚), 得棕色油状物(1.29 g, 产率 97%)。

10 MS m/z (ESI): 364.1 [M+H]⁺.

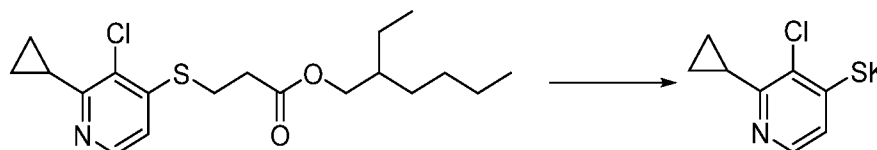
第二步：3-((3-氯-2-环丙基吡啶-4-基)硫代)丙酸(2-乙基)己酯的制备



将 3-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)丙酸(2-乙基)己酯(1.29 g, 3.54 mmol)溶于甲苯和水的(甲苯/水 = 20 mL/2 mL)混合溶剂, 置于封管中, 加入环丙基三氟硼酸钾(624 mg, 4.25 mmol)、正丁基二(1-金刚烷基)膦(95 mg, 0.267 mmol)、醋酸钯(40 mg, 0.178 mmol)以及碳酸铯(3.43 g, 3.54 mmol), 氮气鼓泡 3 分钟后, 加热至 100°C 反应 5 小时。待反应液冷却至室温, 向反应液中加入 20 mL 饱和 NH₄Cl 溶液, 用乙酸乙酯萃取(20 mL×3); 乙酸乙酯层用饱和氯化钠溶液洗涤后, 用无水硫酸钠干燥, 柱层析(5 ~ 8% 乙酸乙酯/石油醚), 得黄色油状物(600 mg, 产率 45%)。

20 MS m/z (ESI): 370.1 [M+H]⁺.

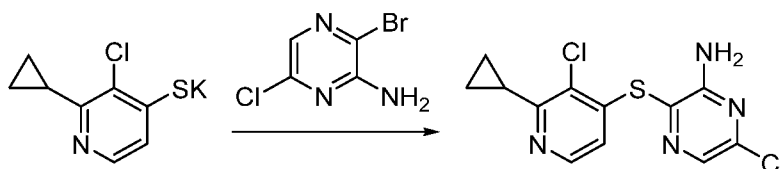
第三步：3-氯-2-环丙基吡啶-4-硫醇酸钾的制备



将 2-乙基己基 3-((3-氯-2-环丙基吡啶-4-基)硫代)丙酸酯(600 mg, 1.62 mmol)溶于 15 mL 乙醇中, 加入叔丁醇钾(190 mg, 1.70 mmol), 室温搅拌 1 小时。将反应液浓缩至干, 直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI): 186.1 [M+H]⁺.

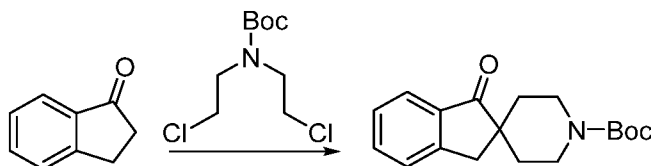
第四步：6-氯-3-((3-氯-2-环丙基吡啶-4-基)硫代)吡嗪-2-胺的制备



将 3-氯-2-环丙基吡啶-4-硫醇酸钾(120 mg, 0.54 mmol)、2-氨基-3-溴-6-氯吡嗪(112 mg, 0.54 mmol)溶于 5 mL 1,4-二氧六环, 置于微波反应管中, 加入三(二亚苄基丙酮)二钯(25 mg, 0.027 mmol)、Xantphos(31 mg, 0.054 mmol)以及 DIPEA(209 mg, 1.62 mmol), 氮气鼓泡 3 分钟。将反应液微波加热至 110°C 反应 1 小时; 待反应液冷却至室温后, 用 20 mL 乙酸乙酯稀释, 用硅藻土过滤后, 滤液旋干柱层析(10 ~ 20% 乙酸乙酯/石油醚), 得灰白色固体产物(135 mg, 产率 80%)。

10 MS m/z (ESI): 313.1 [M+H]⁺.

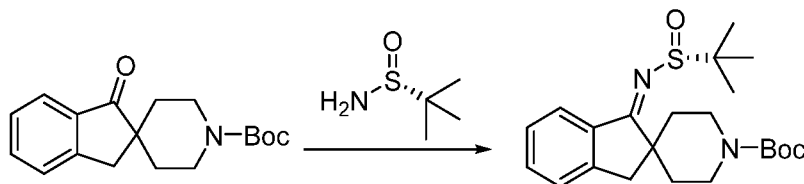
第五步：叔丁基 1-羰基-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-羧酸酯的制备



将 1-茛酮(5.14 g, 38.9 mmol)、N,N-双(2-氯乙基)氨基甲酸叔丁酯(9.42 g, 38.9 mmol)溶于 100 mL DMF 中, 冰浴下分批加入 60%氢化钠(3.89 g, 97.3 mmol)。将反应液转至油浴, 氮气保护下加热至 60°C 反应过夜。待反应液冷却后, 向反应液中加入 250 mL 饱和氯化钠溶液, 用乙酸乙酯萃取(150 mL×2); 乙酸乙酯层用饱和氯化钠溶液洗涤(100 mL×3), 无水 MgSO₄ 干燥后, 柱层析(10 ~ 20% 乙酸乙酯/石油醚), 得棕色油状物粗品(2.80 g, 产率 23%)。

MS m/z (ESI): 202.1 [M-Boc+H]⁺.

20 第六步：(R,E)-1-((叔丁基亚磺酰基)亚氨基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯的制备

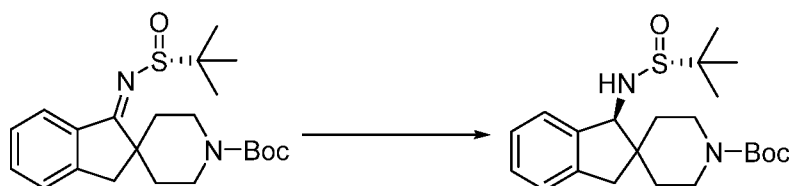


将钛酸四乙酯(40 mL)加热至 90°C, 加入 1-羰基-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(2.80 g, 9.27 mmol)、(R)-(+)-叔丁基亚磺酰胺(3.36 g, 27.8 mmol); 氮气保护下 90°C 反应 24 小时。待反应结束后将反应液倒入 400 mL 乙酸乙酯中, 搅拌下缓慢加入 400 mL 饱和氯化钠溶液, 并于室温搅拌 20 分钟。用硅藻土将

析出的固体过滤，所得滤液分层后将乙酸乙酯层用无水硫酸镁干燥，柱层析(20 ~ 30% 乙酸乙酯/石油醚)，得棕色油状产物(2.20 g，产率 59%)。

MS m/z (ESI): 405.1 [M+H]⁺.

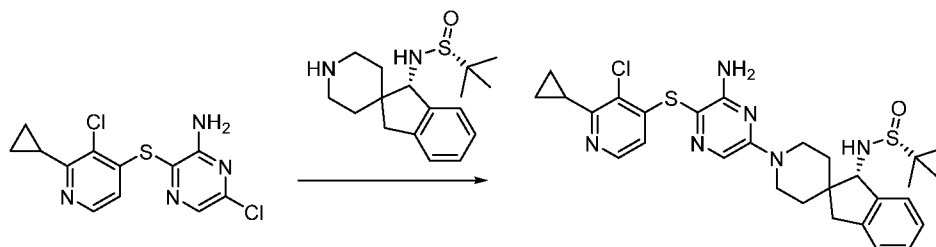
5 第七步：(S)-1-(((R)-叔丁基亚硫酰基)氨基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯的制备



10 将(R,E)-1-(((R)-叔丁基亚硫酰基)亚氨基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(2.20 g, 5.44 mmol)溶于 30 mL 四氢呋喃，置于-78℃，于此温度下分批加入硼氢化钠(308 mg, 8.16 mmol)，氮气保护下令反应液逐渐升温至室温并搅拌过夜。向反应液中加入 200 mL 饱和氯化钠溶液，用乙酸乙酯萃取(100 mL×2)，乙酸乙酯层用饱和氯化钠溶液洗涤(100 mL)，无水硫酸钠干燥后，柱层析(20 ~35% 乙酸乙酯/石油醚)，得棕色泡沫状固体(1.21 g，产率 54%)。

MS m/z (ESI): 407.1 [M+H]⁺.

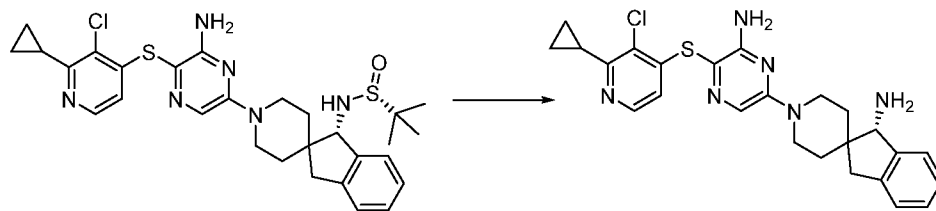
15 第八步：(R)-N-((S)-1'-(6-氨基-5-((3-氯-2-环丙基吡啶-4-基)硫代)吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的制备



20 取(S)-1-(((R)-叔丁基亚硫酰基)氨基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(100 mg, 0.25 mmol)溶于 3 mL 二氯甲烷，加入 1 mL 三氟乙酸，室温下反应 1 小时。将此反应液浓缩至干，用 5 mL DMF 溶解后，加入碳酸钾(517 mg, 3.75 mmol)、6-氯-3-((3-氯-2-环丙基吡啶-4-基)硫代)吡嗪-2-胺(78 mg, 0.25 mmol)，氮气保护下加热至 100℃反应 12 小时。待反应液冷却后，加入 20 mL 水，用乙酸乙酯萃取(20 mL×3)；乙酸乙酯层用饱和氯化钠溶液洗涤(20 mL×3)，无水硫酸钠干燥后柱层析(50% 乙酸乙酯/石油醚)，得油状产物(26 mg，产率 18%)。

MS m/z (ESI): 583.1 [M+H]⁺.

25 第九步：(S)-1'-(6-氨基-5-((3-氯-2-环丙基吡啶-4-基)硫代)吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺的制备



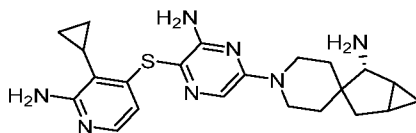
将(R)-N-((S)-1'-(6-氨基-5-((3-氯-2-环丙基吡啶-4-基)硫代)吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(26 mg, 0.044 mmol)溶于 5 mL 二氯甲烷, 加入 1 mL 4M HCl 的二氧六环溶液, 于室温反应 1 小时。将反应液浓缩至干, 用 5 mL 甲醇溶解后, 用 7M NH₃ 的甲醇溶液调节 pH 至碱性, 将此反应液旋干后柱层析(5~8% MeOH in DCM), 得淡黄色固体产物(12 mg, 产率 57%)。

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.03 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.44 – 7.37 (m, 1H), 7.24 (dd, *J* = 6.4, 3.9 Hz, 3H), 6.39 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.21 – 4.13 (m, 2H), 4.07 (s, 1H), 3.23 – 3.21 (m, 2H), 3.13 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 2.79 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 2.57 – 2.48 (m, 1H), 1.88 – 1.73 (m, 2H), 1.63 – 1.56 (m, 1H), 1.50 – 1.42 (m, 1H), 1.09 – 1.00 (m, 4H).

MS *m/z* (ESI): 479.1 [M+H]⁺.

实施例 94

(2R)-1'-(6-氨基-5-((2-氨基-3-环丙基吡啶-4-基)硫代)吡嗪-2-基)螺[二环[3.1.0]己烷-3,4'-哌啶]-2-胺的制备



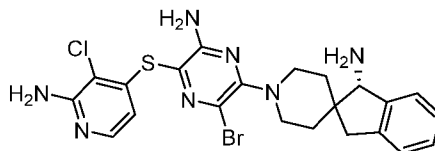
¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.73 – 7.67 (m, 1H), 7.65 – 7.60 (m, 1H), 6.08 – 6.01 (m, 1H), 4.53 – 4.41 (m, 2H), 3.63 – 3.51 (m, 2H), 3.14 (p, *J* = 9.6 Hz, 1H), 2.41 – 2.33 (m, 1H), 1.56 – 1.40 (m, 3H), 1.44 – 1.35 (m, 1H), 1.39 – 1.19 (m, 4H), 0.89 – 0.81 (m, 2H), 0.76 – 0.60 (m, 2H), 0.44 – 0.28 (m, 2H).

MS *m/z* (ESI): 424.1 [M+H]⁺.

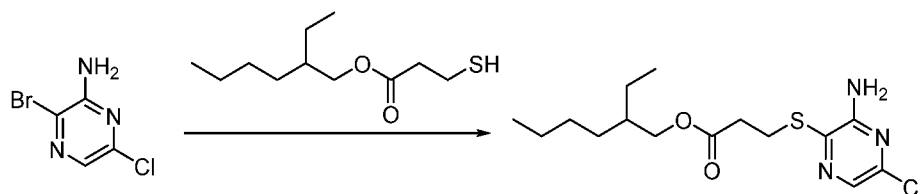
实施例 94 参考实施例 91 实验方案制备。

实施例 95

(S)-1'-(6-氨基-5-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-3-溴吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺制备



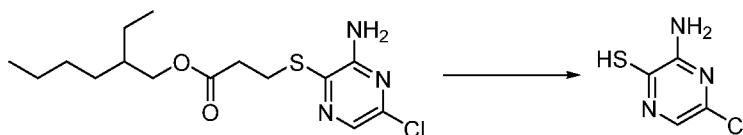
第一步: 3-((3-氨基-5-氯吡啶-2-基)硫代)丙酸 (2-乙基) 己酯的制备



3-溴-6-氯吡嗪-2-胺(4 g, 20 mmol), 3-巯基丙酸(2-乙基)己酯(5.2 g, 24 mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯 (916 mg, 1 mmol), 4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽 (1.16 g, 2 mmol)和 N, N-二异丙基乙胺(5.12 g, 40 mmol)在二氧六环(35 mL)中 100°C 5 搅拌 18 小时。过滤反应液, 滤饼用乙酸乙酯(30 mL)洗两次, 浓缩滤液后柱层析 [洗脱剂: 石油醚 ~ 石油醚/乙酸乙酯(90:10)]纯化得到 3-((3-氨基-5-氯吡嗪-2-基)硫代)丙酸(2-乙基)己酯(5.5 g, 产率 82%)棕色油状物。

MS m/z (ESI): 146.1 [M+H]⁺, 148.1 [M+2+H]⁺.

第二步: 3-氨基-5-氯吡嗪-2-硫醇的制备



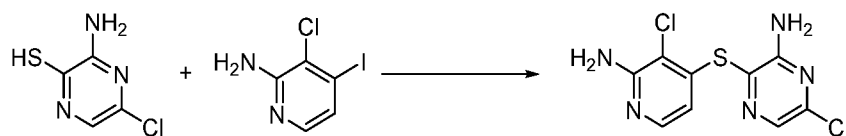
10

往 2-乙基己基 3-((3-氨基-5-氯吡嗪-2-基)硫代)丙酸酯(5.5 g, 15.9 mmol)的乙醇(100 mL)溶液中加叔丁醇钾(2.7 g, 23.9 mmol), 加完室温搅拌 3 小时。旋掉大约 50 mL 乙醇, 再把剩下的反应液倒入氯化铵水溶液(100 mL), 用乙酸乙酯(100 mL)萃取两遍, 二氯甲烷(100 mL)萃取两遍, 浓缩有机相, 然后柱层析[洗脱剂: 二氯甲烷 ~ 二氯甲烷/甲醇(95:5)]纯化得到 3-氨基-5-氯吡嗪-2-硫醇(1.8 g, 产率 70%)墨绿色固体。

15

MS m/z (ESI): 162.0[M+H]⁺, 164.0 [M+2+H]⁺.

第三步: 3-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-6-氯吡嗪-2-胺的制备



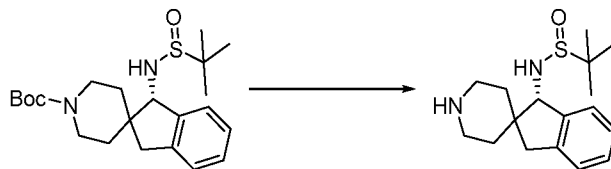
20

3-氨基-5-氯吡嗪-2-硫醇(500 mg, 3.1 mmol), 3-氯-4-碘吡啶-2-胺(789 mg, 3.1 mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯(142 mg, 0.16 mmol), 4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽(179 mg, 0.31 mmol)和 N, N-二异丙基乙胺(1.2 g, 9.3 mmol)在二氧六环(10 mL)中 130°C 微波搅拌 1 小时。浓缩反应液, 柱层析[洗脱剂: 二氯甲烷 ~ 二氯甲烷/甲醇(99:1)]纯化得到粗品 1 g。用乙醇(5 mL)打浆, 过滤得到 3-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-6-氯吡嗪-2-胺(580 mg, 产率 65%)灰色固体。

25

MS m/z (ESI): 288.0 [M+H]⁺, 290.0 [M+2+H]⁺.

第四步: N-((S)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的制备

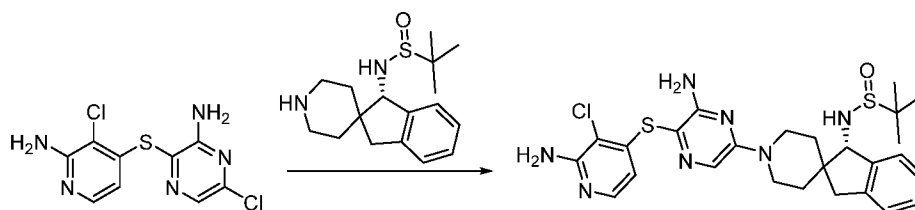


往叔-丁基 (1*S*)-1-((叔-丁基亚硫酸基<亚磺酰>)氨基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-羧酸酯(150 mg, 0.37 mmol)的二氯甲烷(3 mL)溶液里加三氟乙酸(1 mL), 加完室温搅拌 2 小时。浓缩反应液得到 N-((*S*)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺盐酸盐(150 mg, 产率 100%)淡黄色固体。

MS m/z (ESI): 307.2 $[M+H]^+$.

$[\alpha]_D^{20}=1.773$.

第五步: N-((*S*)-1'-((6-氨基-5-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的制备



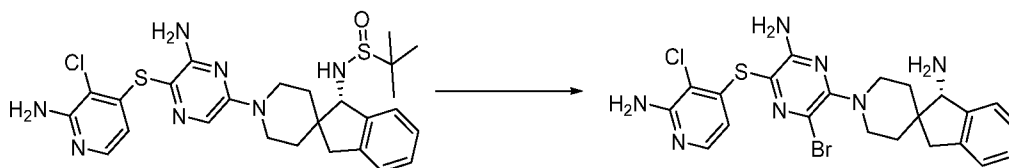
10

N-((*S*)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺盐酸盐(150 mg, 0.37 mmol), 3-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-6-氯吡嗪-2-胺(100 mg, 0.35 mmol)和碳酸钾(335 mg, 2.43 mmol)在 *N,N*-二甲基甲酰胺(4 mL)中 100°C 搅拌 18 小时。浓缩反应液, 柱层析[洗脱剂: 二氯甲烷 ~ 二氯甲烷/甲醇(97:3)]纯化得到 N-((*S*)-1'-((6-氨基-5-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(100 mg, 产率 52%)紫色固体。

15

MS m/z (ESI): 558.1 $[M+H]^+$, 560.2 $[M+2+H]^+$.

第六步: (*S*)-1'-((6-氨基-5-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-3-溴吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的制备



20

N-((*S*)-1'-((6-氨基-5-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(100 mg, 0.18 mmol), *N*-溴代琥珀酰亚胺(64 mg, 0.36 mmol)在 *N,N*-二甲基甲酰胺(1 mL)中室温搅拌 18 小时后, 将反应液浓缩得粗品, 柱层析[洗脱剂: 二氯甲烷 ~ 二氯甲烷/甲醇(95:5)]纯化得到 (*S*)-1'-((6-氨基-5-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-3-溴吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(80 mg, 产率 84%)土黄色固体。

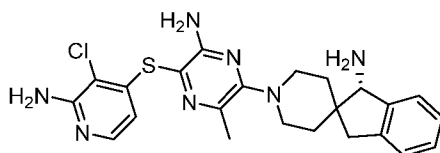
25

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.72-7.64 (m, 1H), 7.36 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 7.27-7.16 (m, 3H), 6.58 (s, 2H), 6.33 (s, 2H), 5.80 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.94-3.83 (m, 2H), 3.17 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 3.14-2.98 (m, 3H), 2.77-2.64 (m, 1H), 1.97-1.74 (m, 2H), 1.55 (d, $J = 12$ Hz, 1H).

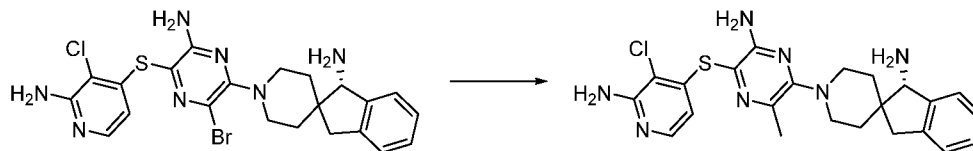
5 MS m/z (ESI): 532.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 534.0 $[\text{M}+2+\text{H}]^+$.

实施例 96

(S)-1'-(6-氨基-5-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-3-甲基吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺制备



10 第一步: (S)-1'-(6-氨基-5-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-3-甲基吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺的制备



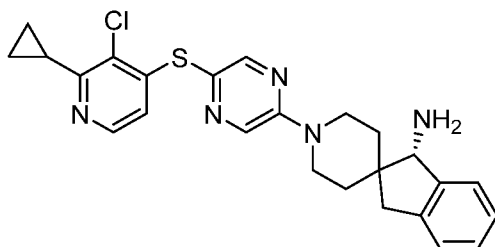
15 (S)-1'-(6-氨基-5-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-3-溴吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺(30 mg, 0.056 mmol), 三甲基环三硼氧烷(789 mg, 3.1 mmol), [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钨(4 mg, 0.0056 mmol), 和碳酸钾(15 mg, 0.11 mmol)在 N,N-二甲基甲酰胺(10 mL)中 130 $^{\circ}\text{C}$ 微波搅拌 1 小时。浓缩反应液, 高效液相色谱分离纯化得到(S)-1'-(6-氨基-5-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-3-甲基吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺(0.7 mg, 产率 3%)灰色固体。

20 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.73-7.62 (m, 1H), 7.35 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 7.28-7.16 (m, 3H), 6.57 (s, 2H), 6.32 (s, 2H), 5.78 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 3.97 (s, 1H), 3.94-3.81 (m, 2H), 3.15 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 3.12-2.95 (m, 3H), 2.75-2.64 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.99-1.75 (m, 2H), 1.58 (d, $J = 12$ Hz, 1H).

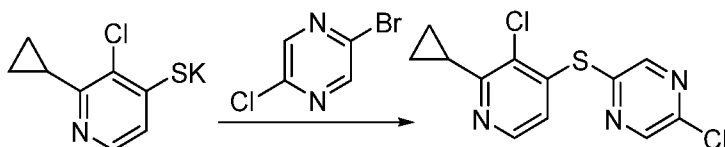
MS m/z (ESI): 468.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 470.1 $[\text{M}+2+\text{H}]^+$.

实施例 97

25 (S)-1'-(5-((3-氯-2-环丙基吡啶-4-基)硫代)吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺的制备



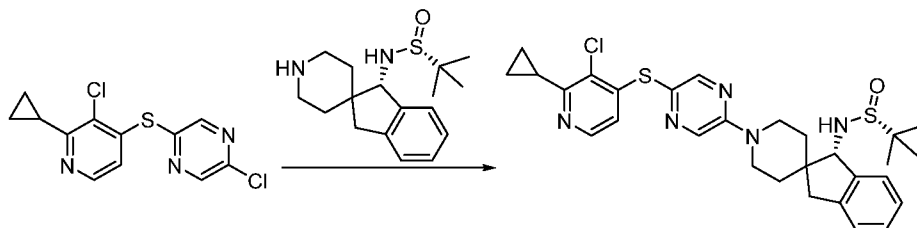
第一步：2-氯-5-((3-氯-2-环丙基吡啶-4-基)硫代)吡啶的制备



将 3-氯-2-环丙基吡啶-4-硫醇酸钾(120 mg, 0.54 mmol)、2-溴-5-氯吡啶(104 mg, 0.54 mmol)溶于 5 mL 二氧六环, 置于微波反应管中, 加入三(二亚苄基丙酮)二钯 (25 mg, 0.027 mmol)、Xantphos(31 mg, 0.054 mmol)以及 DIPEA(209 mg, 1.62 mmol), 氮气鼓泡 3 分钟。将反应液微波加热至 110°C 反应 1 小时; 待反应液冷却至室温后, 用 20 mL 乙酸乙酯稀释, 用硅藻土过滤后, 滤液旋干柱层析(10~20% 乙酸乙酯/石油醚), 得淡黄色油状物(120 mg, 产率 74%)。

MS m/z (ESI): 298.0 [M+H]⁺。

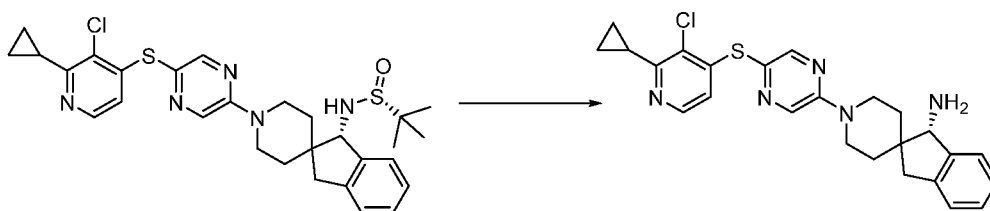
10 第二步: (R)-N-((S)-1'-5-((3-氯-2-环丙基吡啶-4-基)硫代)吡啶-2-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的制备



取叔丁基 (S)-1-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-羧酸酯(81 mg, 0.20 mmol)溶于 3 mL 二氯甲烷, 加入 1 mL 三氟乙酸, 室温下反应 15 1 小时。将此反应液浓缩至干, 用 5 mL DMF 溶解后, 加入碳酸钾(373 mg, 2.70 mmol)、2-氯-5-((3-氯-2-环丙基吡啶-4-基)硫代)吡啶(55 mg, 0.18 mmol), 氮气保护下加热至 100°C 反应 12 小时。待反应液冷却后, 加入 20 mL 水, 用乙酸乙酯萃取(20 mL×3); 乙酸乙酯层用饱和氯化钠溶液洗涤(20 mL×3), 无水硫酸钠干燥后柱层析(50% 乙酸乙酯/石油醚), 得油状产物(48 mg, 产率 47%)。

20 MS m/z (ESI): 568.1 [M+H]⁺。

第三步: (S)-1'-5-((3-氯-2-环丙基吡啶-4-基)硫代)吡啶-2-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺的制备



25 将(R)-N-((S)-1'-5-((3-氯-2-环丙基吡啶-4-基)硫代)吡啶-2-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(48 mg, 0.085 mmol)溶于 5 mL 二氯甲烷, 加入 1 mL 4M HCl 的二氧六环溶液, 于室温反应 1 小时。将反应液浓缩至干,

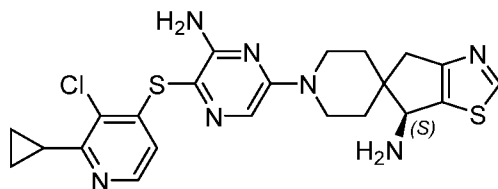
用 5 mL 甲醇溶解后, 用 7M NH₃ 的甲醇溶液调节 pH 至碱性, 将此反应液旋干后柱层析(0~10% MeOH in DCM), 得淡黄色固体产物(23 mg, 产率 58%)。

¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 8.36 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.32 – 7.21 (m, 3H), 6.43 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.44 – 4.29 (m, 2H), 4.14 (s, 1H), 3.41 – 3.30 (m, 2H), 3.19 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 2.96 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 2.60 – 2.49 (m, 1H), 1.90 – 1.76 (m, 2H), 1.67 – 1.54 (m, 2H), 1.09 – 0.99 (m, 4H).

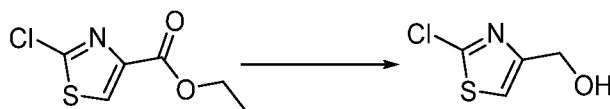
MS *m/z* (ESI): 464.1 [M+H]⁺.

实施例 98

10 (S)-1'-(6-氨基-5-((3-氯-2-环丙基吡啶-4-基)硫代)吡嗪-2-基)-4,6-二氢螺[环戊二烯并[d]噻唑-5,4'-哌啶]-6-胺的制备



第一步: 叔-丁基 (5-溴-1,3,4-噻二唑-2-基)氨基甲酸酯的制备

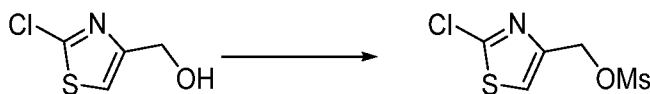


15 将乙基 2-氯噻唑-4-羧酸酯(9.0 g, 46.97 mmol)溶于 150 mL 甲醇中, 室温搅拌, 加入 NaBH₄ (7.1g, 分三批加入), 搅拌直至原料消失。然后, 将反应液缓慢加入搅动的食盐水中, 淬灭反应液, 将其中的溶剂蒸出, 乙酸乙酯萃取(200 mL)萃取三次, 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到粗品, 柱层析(乙酸乙酯/石油醚 =3: 1)纯化得到无色油状液体目标产物(2-氯噻唑-4-基)甲醇(4.2 g, 产率 60%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.11 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 2.22 (s, 1H).

MS *m/z* (ESI): 150.0 [M+H]⁺, 152.0 [M+2+H]⁺.

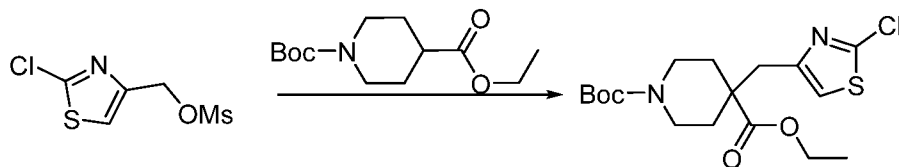
第二步: (2-氯噻唑-4-基)甲基甲磺酸酯的制备



25 将(2-氯噻唑-4-基)甲醇(2.6 g, 17.4 mmol)溶于 40mL 二氯甲烷中, 氮气保护下, 冰水浴条件下, 滴加甲磺酰氯(1.6 mL, 20.88 mmol, d=1.48g/mL), 冰水浴条件下搅拌 30 min。反应结束, 将反应液滴加到饱和氯化钠(100 mL)中, 二氯甲烷(100 mL)萃取三次, 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到白色固体目标产物 30 (2-氯噻唑-4-基)甲基甲磺酸酯(3.9 g, 产率 97%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.07 (s, 3H).

第三步: 4-((2-氯噻唑-4-基)甲基)哌啶-1,4-二羧酸 1-(叔-丁基)-4-乙酯的制备

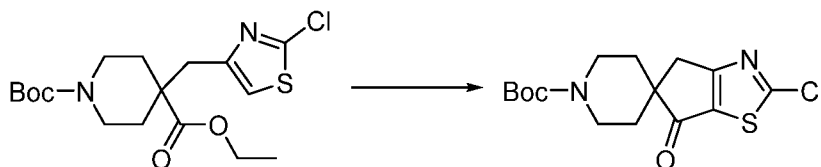


将哌啶-1,4-二羧酸 1-(叔-丁基)-4-乙酯(4.8 g, 18.59 mmol)溶于 THF(40 mL)
 5 中, 氮气保护下, 冷却到 -60°C , 滴加二异丙基氨基锂(12.7 mL, 25.35 mmol), 滴
 加完毕, 反应液在 -60°C 到 -50°C 条件下, 搅拌 30 min。然后滴加(2-氯噻唑-4-基)
 甲基甲磺酸酯的 THF(15 mL)溶液。滴加完毕, 在 -60°C 条件下搅拌 30 min, 然后
 缓慢升温到室温搅拌 2 小时。反应结束, 将反应液滴加到饱和食盐水(150 mL)
 10 中。乙酸乙酯(100 mL)萃取三次。合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 浓缩浓缩得到
 粗品, 柱层析(乙酸乙酯/石油醚 =3: 1)纯化得到黄色液体目标产物 4-((2-氯噻唑
 -4-基)甲基)哌啶-1,4-二羧酸 1-(叔-丁基)-4-乙酯(3.7 g, 产率 56%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.79 (s, 1H), 4.14 (dd, $J = 7.1, 3.1$ Hz, 2H), 3.91 –
 3.85 (m, 2H), 2.92 (s, 2H), 2.86 (dd, $J = 16.3, 13.6$ Hz, 2H), 2.10 (d, $J = 13.5$ Hz, 2H),
 1.53 (s, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.25 – 1.22 (m, 3H).

15 MS m/z (ESI): 289 $[\text{M}-100+\text{H}]^+$.

第四步: 2-氯-6-羰基-4,6-二氢螺[环戊二烯并[d]噻唑-5,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯的
 制备



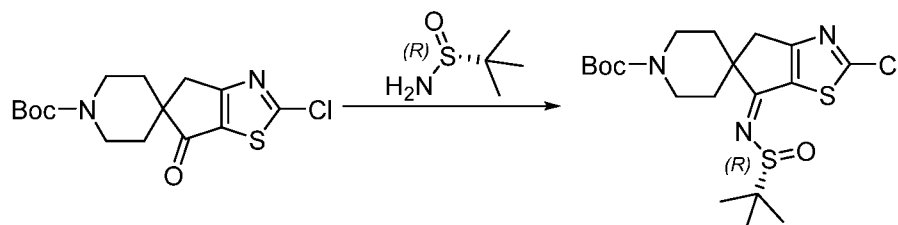
将 4-乙基 4-((2-氯噻唑-4-基)甲基)哌啶-1,4-二羧酸 1-(叔-丁基)-4-乙酯(4.1 g,
 20 10.6 mmol)溶于 THF(40 mL)中, 氮气保护下, 冷却到 -70°C , 滴加二异丙基氨基
 锂(13.4 mL, 26.5 mmol), 滴加完毕, 反应液在 -70°C 条件下, 搅拌 30 min。反应
 结束, 将反应液滴加到饱和食盐水(150 mL)中, 乙酸乙酯(100 mL)萃取三次。合
 并有机层, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到粗品, 柱层析(乙酸乙酯/石油醚 =3: 1)
 纯化得到黄色固体目标产物叔-丁基 2-氯-6-羰基-4,6-二氢螺[环戊二烯并[d]噻唑
 25 -5,4'-哌啶]-1'-羧酸酯(1.2 g, 产率 33%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.15 (s, 4H), 3.05 (s, 2H), 2.06 – 1.93 (m, 2H),
 1.60 (d, $J = 12.7$ Hz, 2H), 1.48 (s, 9H).

MS m/z (ESI): 243 $[\text{M}-100+\text{H}]^+$.

第五步: (R,Z)-6-((叔-丁基亚硫酸基<亚磺酰>)亚氨基)-2-氯-4,6-二氢螺[环戊二烯

并[d]噻唑-5,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯的制备

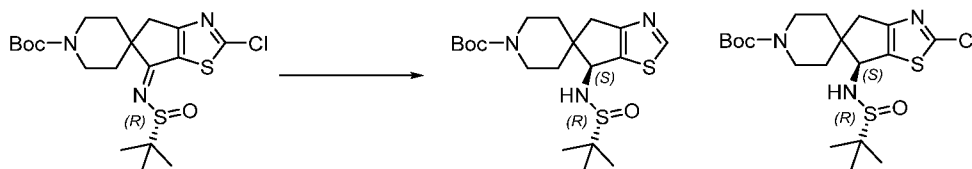


将叔-丁基 2-氯-6-羰基-4,6-二氢螺[环戊二烯并[d]噻唑-5,4'-哌啶]-1'-羧酸酯 (1.2 g, 3.5 mmol)溶于 THF(10 mL)中,加入 $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (10 mL), 氮气保护下, 加热到 95°C 条件下, 搅拌 10 小时。冷却到室温, 用乙酸乙酯(200 mL)稀释反应液, 搅拌条件下, 加入水(20 mL), 继续搅拌至浑浊, 往其中加入无水硫酸钠, 至混合物中固体呈沙状。过滤, 滤液浓缩得到粗品, 柱层析(PE/EA=5: 1)纯化得到黄色固体目标产物(R,Z)-6-((叔-丁基亚硫酸基<亚磺酰>)氨基)-2-氯-4,6-二氢螺[环戊二烯并[d]噻唑-5,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(1.1 g, 产率 75%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.13 (dd, $J = 22.7, 15.6$ Hz, 4H), 2.92 (d, $J = 2.9$ Hz, 2H), 2.05 (s, 2H), 1.57 (s, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.29 – 1.22 (m, 9H)。

MS m/z (ESI): 346 $[\text{M}-100+\text{H}]^+$ 。

第六步: (S)-6-(((R)-叔-丁基亚硫酸基<亚磺酰>)氨基)-4,6-二氢螺[环戊二烯并[d]噻唑-5,4'-哌啶]-1'-羧酸酯和叔-丁基 (S)-6-(((R)-叔-丁基亚硫酸基<亚磺酰>)氨基)-2-氯-4,6-二氢螺[环戊二烯并[d]噻唑-5,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯的制备



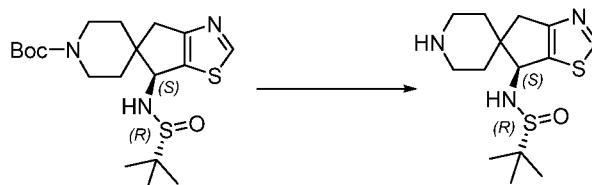
将(R,Z)-6-((叔-丁基亚硫酸基<亚磺酰>)氨基)-2-氯-4,6-二氢螺[环戊二烯并[d]噻唑-5,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(600 mg, 1.35 mmol)溶于无水 THF(10 mL)中, 置于 50 mL 三口瓶中, 氮气保护下, 冷却到 -70°C, 滴加 BH_3/THF (4.0 mL, D=1 M), 滴加完毕, 缓慢升温至室温, 搅拌 10 小时。将反应液滴加到水中, 用碳酸氢钠饱和溶液条件至 pH=9, 乙酸乙酯(100 mL)萃取三次。合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到粗品, 柱层析(PE/EA=1: 1)纯化得到黄色液体目标产物叔-丁基 (S)-6-(((R)-叔-丁基亚硫酸基<亚磺酰>)氨基)-4,6-二氢螺[环戊二烯并[d]噻唑-5,4'-哌啶]-1'-羧酸酯(112 mg, 产率 20%)和黄色液体(S)-6-(((R)-叔-丁基亚硫酸基<亚磺酰>)氨基)-2-氯-4,6-二氢螺[环戊二烯并[d]噻唑-5,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(56 mg, 产率 9%)。

MS m/z (ESI): 414.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

MS m/z (ESI): 448.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 450.1 $[\text{M}+\text{H}+2]^+$ 。

第七步: (R)-N-((S)-4,6-二氢螺[环戊二烯并[d]噻唑-5,4'-哌啶]-6-基)-2-甲基丙烷-2-

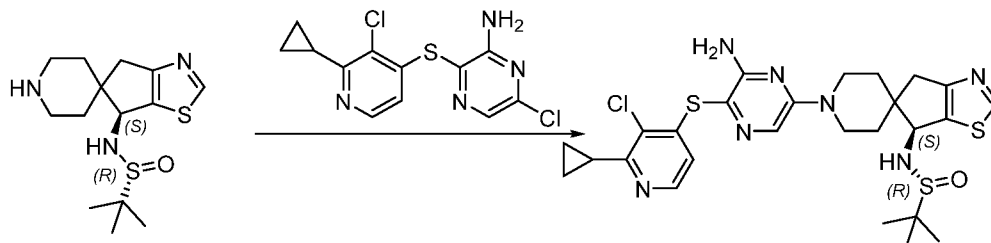
亚磺酰胺的制备



将(S)-6-((R)-叔-丁基亚硫酸基<亚磺酰>)氨基)-4,6-二氢螺[环戊二烯并[d]噻唑-5,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(112 mg, 0.27 mmol)溶于无水 CH_2Cl_2 (5 mL)中, 加入三氟乙酸(1.0 mL), 室温搅拌 2 小时, 浓缩反应液得到黄色液体粗品(R)-N-((S)-4,6-二氢螺[环戊二烯并[d]噻唑-5,4'-哌啶]-6-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(67 mg, 产率 76%)。

MS m/z (ESI): 314.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

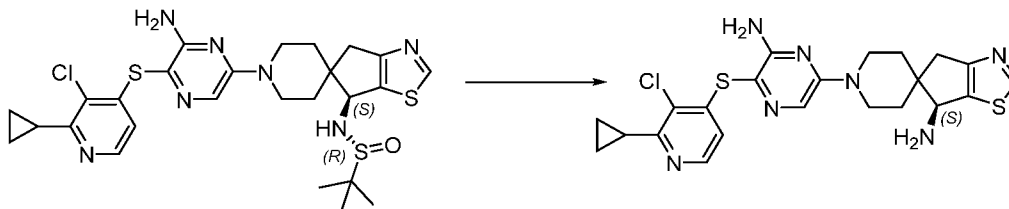
第八步: (R)-N-((S)-1'-(6-氨基-5-((3-氯-2-环丙基吡啶-4-基)硫代)吡嗪-2-基)-4,6-二氢螺[环戊二烯并[d]噻唑-5,4'-哌啶]-6-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的制备



将(R)-N-((S)-4,6-二氢螺[环戊二烯并[d]噻唑-5,4'-哌啶]-6-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(67 mg, 0.21 mmol), 6-氯-3-((3-氯-2-环丙基吡啶-4-基)硫代)吡嗪-2-胺(78 mg, 0.25 mmol)和 DIPEA(0.4 mL)溶于 DMF(2.0 mL), 加热到 110°C , 搅拌 10 小时。将反应液溶于乙酸乙酯(100 mL), 水洗(50 mL)两次, 饱和食盐水(50 mL)洗三次。合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到粗品, 柱层析(EtOAc)纯化得到黄色液体目标产物(R)-N-((S)-1'-(6-氨基-5-((3-氯-2-环丙基吡啶-4-基)硫代)吡嗪-2-基)-4,6-二氢螺[环戊二烯并[d]噻唑-5,4'-哌啶]-6-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(30 mg, 产率 19%)。

MS m/z (ESI): 590.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

第九步: (S)-1'-(6-氨基-5-((3-氯-2-环丙基吡啶-4-基)硫代)吡嗪-2-基)-4,6-二氢螺[环戊二烯并[d]噻唑-5,4'-哌啶]-6-胺的制备



将(R)-N-((S)-1'-(6-氨基-5-((3-氯-2-环丙基吡啶-4-基)硫代)吡嗪-2-基)-4,6-二氢螺[环戊二烯并[d]噻唑-5,4'-哌啶]-6-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(30 mg, 0.05

mmol)溶于无水甲醇(3.0 mL)中, 加入盐酸/1,4-二氧六环(1.0 mL), 室温搅拌 0.5 小时, 浓缩反应液得到粗品, 溶于水中, 用碳酸氢钠饱和溶液调节 pH=10, 二氯甲烷(50 mL)萃取两次。合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到粗品, 制备 HPLC 纯化得到黄色固体目标产物(S)-1'-((6-氨基-5-((3-氯-2-环丙基吡啶-4-基)硫代)吡嗪-2-基)-4,6-二氢螺[环戊二烯并[d]噻唑-5,4'-哌啶]-6-胺)(3.4 mg, 产率 49%)。

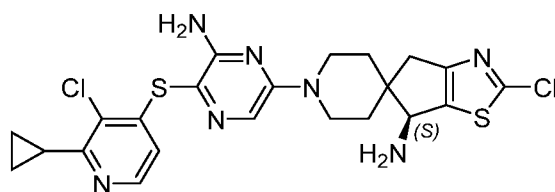
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.77 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.45 (d, $J = 9.7$ Hz, 2H), 4.45 (s, 1H), 3.38 (d, $J = 61.4$ Hz, 4H), 2.91 (s, 2H), 2.22 (s, 1H), 1.92 (s, 1H), 1.71 (s, 1H), 1.52 (s, 2H), 1.33 – 0.92 (m, 8H).

MS m/z (ESI): 486 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10

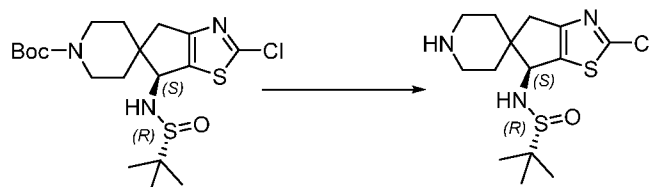
实施例 99

(S)-1'-((6-氨基-5-((3-氯-2-环丙基吡啶-4-基)硫代)吡嗪-2-基)-2-氯-4,6-二氢螺[环戊二烯并[d]噻唑-5,4'-哌啶]-6-胺)的制备



第一步: (R)-N-((S)-2-氯-4,6-二氢螺[环戊二烯并[d]噻唑-5,4'-哌啶]-6-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的制备

15

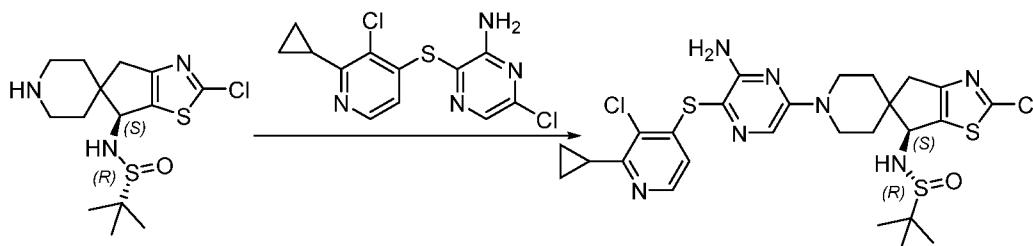


将(S)-6-(((R)-叔-丁基亚磺酰基<亚磺酰>)氨基)-2-氯-4,6-二氢螺[环戊二烯并[d]噻唑-5,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(56 mg, 0.13 mmol)溶于无水 CH_2Cl_2 (5 mL)中, 加入三氟乙酸(1.0 mL), 室温搅拌 2 小时, 浓缩反应液得到黄色液体粗品 (R)-N-((S)-2-氯-4,6-二氢螺[环戊二烯并[d]噻唑-5,4'-哌啶]-6-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(40 mg, 产率 100%)。

20

MS m/z (ESI): 348.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

第二步: (R)-N-((S)-1'-((6-氨基-5-((3-氯-2-环丙基吡啶-4-基)硫代)吡嗪-2-基)-2-氯-4,6-二氢螺[环戊二烯并[d]噻唑-5,4'-哌啶]-6-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺)的制备

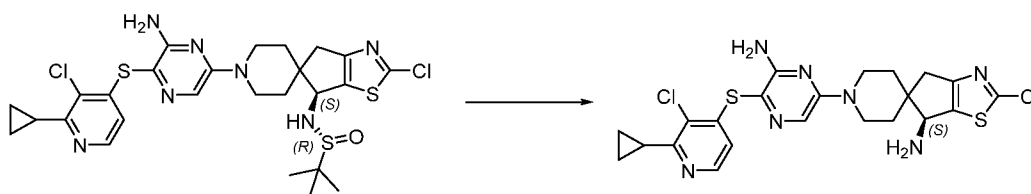


25

将(R)-N-((S)-2-氯-4,6-二氢螺[环戊二烯并[d]噻唑-5,4'-哌啶]-6-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(40 mg, 0.1 mmol), 6-氯-3-((3-氯-2-环丙基吡啶-4-基)硫代)吡嗪-2-胺 (15 mg, 0.05 mmol)和 DIPEA(0.1mL)溶于 DMF(0.8 mL), 加热到 110°C, 搅拌 10 小时。将反应液溶于乙酸乙酯(100 mL), 水洗(50 mL)两次, 饱和食盐水(50 mL)三次。合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到粗品, 柱层析(EtOAc)纯化得到黄色液体目标产物(R)-N-((S)-1'-(6-氨基-5-((3-氯-2-环丙基吡啶-4-基)硫代)吡嗪-2-基)-4,6-二氢螺[环戊二烯并[d]噻唑-5,4'-哌啶]-6-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(8.2mg, 产率 26%)。

MS m/z (ESI): 624.1 [M+H]⁺.

10 第三步: (S)-1'-(6-氨基-5-((3-氯-2-环丙基吡啶-4-基)硫代)吡嗪-2-基)-2-氯-4,6-二氢螺[环戊二烯并[d]噻唑-5,4'-哌啶]-6-胺的制备



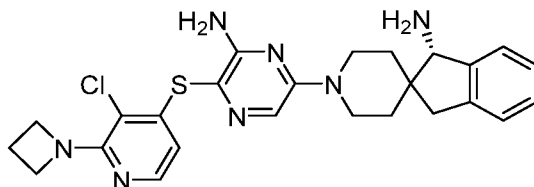
将(R)-N-((S)-1'-(6-氨基-5-((3-氯-2-环丙基吡啶-4-基)硫代)吡嗪-2-基)-4,6-二氢螺[环戊二烯并[d]噻唑-5,4'-哌啶]-6-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(8.2 mg, 0.01 mmol)溶于无水甲醇(2.0 mL)中, 加入盐酸/二氧六环(0.5 mL), 室温搅拌 0.5 小时, 浓缩反应液得到粗品, 溶于水中, 用碳酸氢钠饱和溶液调节 pH=10, 二氯甲烷(50 mL)萃取两次, 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到粗品, 制备 HPLC 纯化得到黄色固体目标产物(S)-1'-(6-氨基-5-((3-氯-2-环丙基吡啶-4-基)硫代)吡嗪-2-基)-2-氯-4,6-二氢螺[环戊二烯并[d]噻唑-5,4'-哌啶]-6-胺(1.5 mg, 产率 22%)。

20 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.48 (s, 1H), 7.45 (d, J = 10.3 Hz, 2H), 4.71 (s, 1H), 3.41 (d, J = 74.5 Hz, 4H), 2.92 (s, 2H), 2.16 (d, J = 56.0 Hz, 2H), 1.74 (s, 1H), 1.52 (s, 2H), 1.26 (d, J = 15.5 Hz, 4H), 1.03 (d, J = 39.0 Hz, 4H).

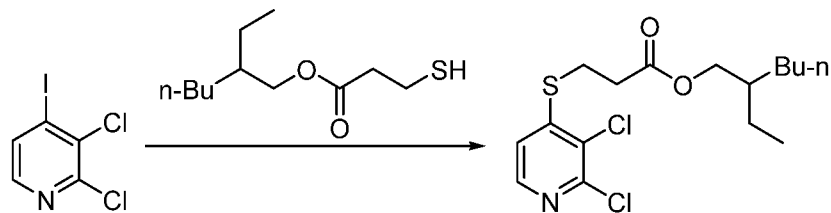
MS m/z (ESI): 520.1 [M+H]⁺.

实施例 100

25 (S)-1'-(6-氨基-5-((2-(吡啶丁啶-1-基)-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺的制备



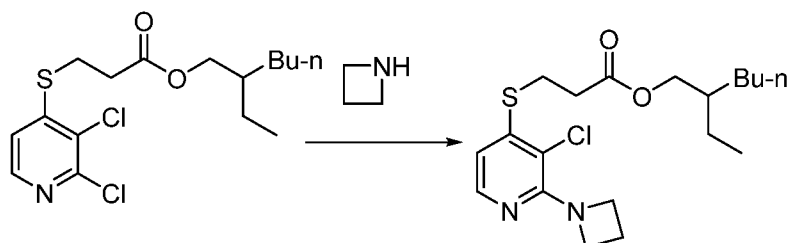
第一步: 2-乙基己基 3-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)丙酸酯的制备



- 5 将 2,3-二氯-4-碘吡啶(2.0 g, 7.31 mmol), 2-乙基己基 3-巯基丙酸酯(1.8 g, 8.24 mmol), 醋酸钯(82 mg, 0.37 mmol), Xantphos(254 mg, 0.44 mmol), 二异丙基乙胺(1.9 g, 14.70 mmol)于 15mL 二氧六环, 氮气下 100℃搅拌 5h, 冷至室温, 加乙酸乙酯, 过滤, 浓缩至干, 柱层析(石油醚/乙酸乙酯=3: 1)纯化得到目标产物 2-乙基己基 3-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)丙酸酯(910 mg, 产率 34%)。

MS m/z (ESI): 364.1 [M+H]⁺

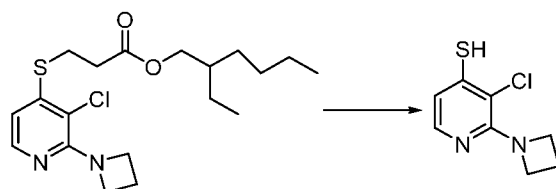
第二步: 2-乙基己基 3-((2-(吡啶-1-基)-3-氯吡啶-4-基)硫代)丙酸酯的制备



- 10 2-乙基己基 3-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)丙酸酯 (200 mg, 0.55 mmol), 氮杂环丁烷(63 mg, 1.10 mmol), 1,4-二氧六环(5 mL), 于 120℃下微波搅拌 3h. 浓缩至干, 加水, 二氯甲烷提取, 浓缩至干, 柱层析(石油醚/乙酸乙酯=3: 1)得到产物 (130mg, 产率 62%)。

MS m/z (ESI): 385.1 [M+H]⁺.

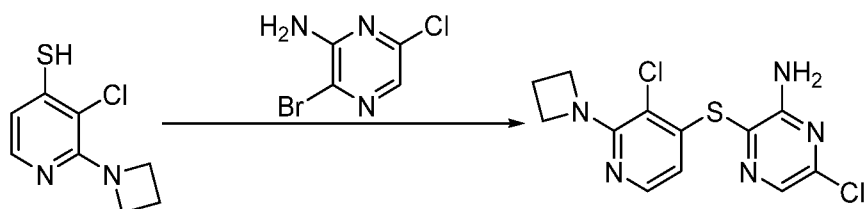
- 15 第三步: 2-(吡啶-1-基)-3-氯吡啶-4-硫醇的制备



3-((2-(吡啶-1-基)-3-氯吡啶-4-基)硫代)丙酸(2-乙基己)酯(130 mg, 0.34 mmol), 叔丁醇钾(38 mg, 0.34 mmol)于无水乙醇(5 mL)中, 室温搅拌 1h, 浓缩至干得到产物, 直接用于下一步反应。

- 20 MS m/z (ESI): 201.0 [M+H]⁺.

第四步: 3-((2-(吡啶-1-基)-3-氯吡啶-4-基)硫代)-6-氯吡啶-2-胺的制备

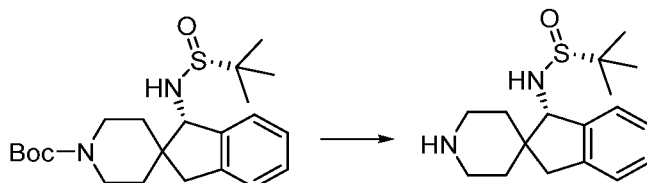


2-(吡啶啉-1-基)-3-氯吡啶-4-硫醇(上一步所得)、3-溴-6-氯吡嗪-2-胺(84 mg, 0.40 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (15 mg, 0.016 mmol)、Xantphos(20 mg, 0.035 mmol), 二异丙基乙胺(87 mg, 0.67 mmol)加于 5 mL 1,4-二氧六环中, 氮气下 100°C 搅拌过夜, 冷至室温, 浓缩至干, 柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1: 1)纯化得到浅黄色固体

5 (71 mg, 产率 64%)。

MS m/z (ESI): 328.0 [M+H]⁺.

第五步: (R)-N-((S)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的制备

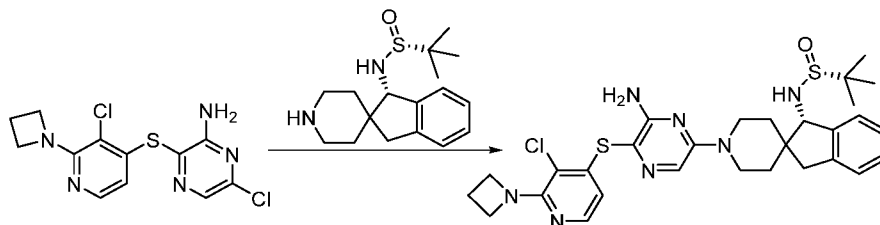


(S)-1-(((R)-叔-丁基亚磺酰基<亚磺酰>氨基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(100 mg, 0.25 mmol)溶于二氯甲烷(1 mL), 加 1mL 三氟乙酸, 室温搅拌 1h, 浓缩至干得到油状物, 直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI): 307.1 [M+H]⁺.

$[\alpha]_D^{20}=1.773$.

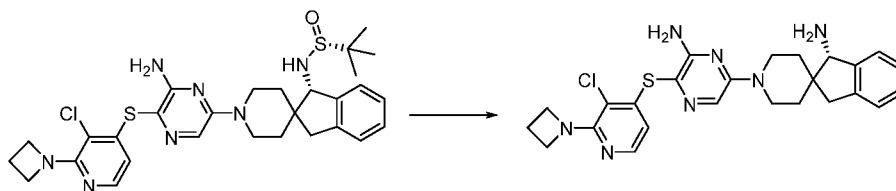
第六步: (R)-N-((S)-1'--(6-氨基-5-((2-(吡啶啉-1-基)-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的制备



3-((2-(吡啶啉-1-基)-3-氯吡啶-4-基)硫代)-6-氯吡嗪-2-胺(71 mg, 0.22 mmol)、(R)-N-((S)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(上一步反应所得)、碳酸钾(299 mg, 2.16 mmol)于 DMF(5 mL)中, 氮气下 100°C 微波搅拌 2h, 加水, 乙酸乙酯提取。无水硫酸钠干燥, 浓缩至干得到油状物, 直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI): 598.2[M+H]⁺.

第七步: (S)-1'--(6-氨基-5-((2-(吡啶啉-1-基)-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺的制备



25

(R)-N-((S)-1'--(6-氨基-5-((2-(吡啶啉-1-基)-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡嗪-2-

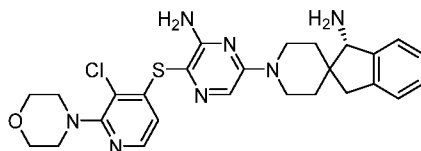
基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(上一步反应所得)溶于甲醇(5 mL), 加 4M HCl/1,4-二氧六环 (5 mL) 室温搅拌 1h, 浓缩至干, 柱层析纯化得到目标产物(S)-1'-(6-氨基-5-((2-(吡啶-1-基)-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺(8.7 mg, 收率 8%)。

5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Methanol- d_4) δ 7.69 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.42 – 7.32 (m, 1H), 7.28 – 7.14 (m, 3H), 5.97 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.35 – 4.16 (m, 6H), 3.96 (s, 1H), 3.28 – 3.19 (m, 2H), 3.15 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 2.81 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 2.32 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.80 (dtd, $J = 32.3, 12.6, 4.3$ Hz, 2H), 1.58 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 1.42 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 1.31 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H).

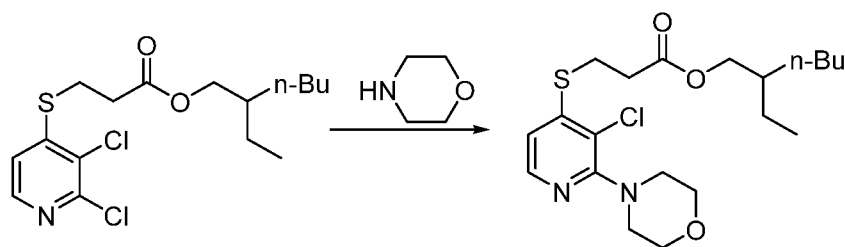
10 MS m/z (ESI): 494.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 101

(S)-1'-(6-氨基-5-((3-氯-2-吗啉代吡啶-4-基)硫代)吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺的制备



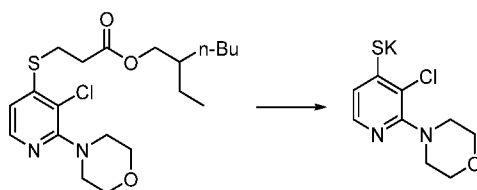
15 第一步: 3-((3-氯-2-吗啉代吡啶-4-基)硫代)丙酸(2-乙基)己酯的制备



将 3-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)丙酸(2-乙基)己酯(200 mg, 0.55 mmol), 吗啉(96 mg, 1.10 mmol)和 1,4-二氧六环(5 mL)于 120°C 下微波搅拌 8h。浓缩至干, 加水, 二氯甲烷提取。浓缩至干, 柱层析(石油醚/乙酸乙酯=3: 1)得到产物 (152 mg, 产率 67%)。

20 MS m/z (ESI): 415.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

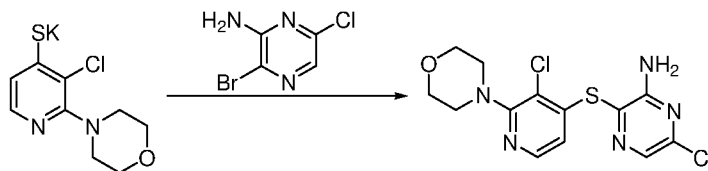
第二步: 3-氯-2-吗啉代吡啶-4-硫醇钾的制备



25 3-((3-氯-2-吗啉代吡啶-4-基)硫代)丙酸(2-乙基)己酯(100 mg, 0.24 mmol), 叔丁醇钾(27 mg, 0.24 mmol)于无水乙醇(5 mL)中室温搅拌 1h。浓缩至干得到产物, 直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI): 231.0 [M+H]⁺.

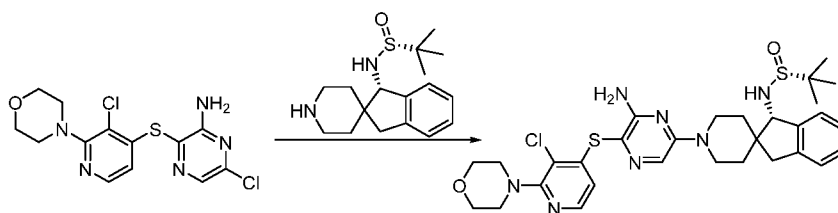
第三步: 6-氯-3-((3-氯-2-吗啉代吡啶-4-基)硫代)吡嗪-2-胺的制备



将 3-氯-2-吗啉代吡啶-4-硫醇钾(上一步所得)、3-溴-6-氯吡嗪-2-胺(60 mg, 0.29 mmol)、Pd₂(dba)₃(11 mg, 0.012 mmol)、Xantphos(14 mg, 0.024 mmol)和二异丙基乙胺(62 mg, 0.48 mmol)于 5 mL 二氧六环中, 氮气下 100℃ 搅拌过夜。冷至室温, 浓缩至干, 柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1:1)纯化得到浅黄色固体(60 mg, 产率 70%)。

MS m/z (ESI): 358.0 [M+H]⁺.

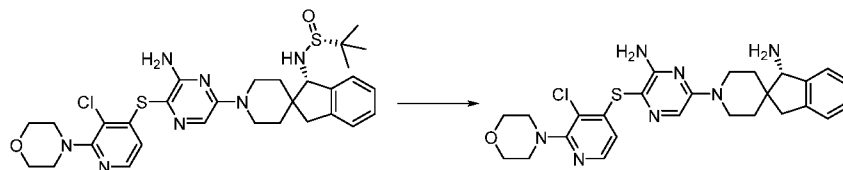
10 第四步: (R)-N-((S)-1'-(6-氨基-5-((3-氯-2-吗啉代吡啶-4-基)硫代)吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的制备



15 将 6-氯-3-((3-氯-2-吗啉代吡啶-4-基)硫代)吡嗪-2-胺(60 mg, 0.22 mmol)、(R)-N-((S)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(76 mg, 0.25 mmol)、碳酸钾(231 mg, 1.67 mmol)溶于 DMF(5 mL)中, 氮气下 100℃ 微波搅拌 2h, 加水, 乙酸乙酯提取。无水硫酸钠干燥, 浓缩至干得到油状物, 直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI): 628.2[M+H]⁺.

20 第五步: (S)-1'-(6-氨基-5-((3-氯-2-吗啉代吡啶-4-基)硫代)吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺的制备



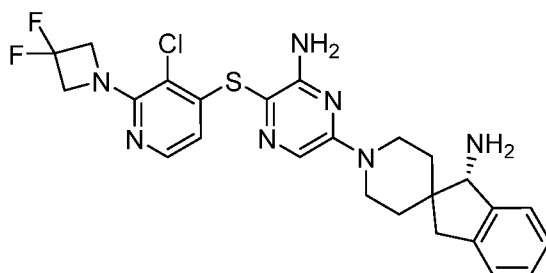
25 (R)-N-((S)-1'-(6-氨基-5-((3-氯-2-吗啉代吡啶-4-基)硫代)吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(上一步反应所得)溶于甲醇(5 mL), 加 4M HCl/1,4-二氧六环 (5 mL), 室温搅拌 1h, 浓缩至干, 柱层析纯化得到目标产物(S)-1'-(6-氨基-5-((3-氯-2-吗啉代吡啶-4-基)硫代)吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺(6 mg, 2步收率 5%)。

MS m/z (ESI): 524.1[M+H]⁺, 526.1[M+H]⁺.

实施例 102-103, 108-110, 120-130 参考实施例 101 实验方案制备。

实施例 102

5 (S)-1'-(6-氨基-5-((3-氯-2-(3,3-二氟吡啶-1-基)吡啶-4-基)硫代)吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺的制备

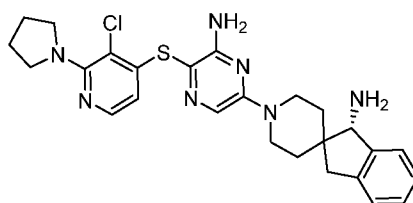


实施例 102 的制备方法参考实施例 101 实验方案。

MS m/z (ESI): 530.1 [M+H]⁺, 532.1[M+2+H]⁺.

实施例 103

10 (S)-1'-(6-氨基-5-((3-氯-2-(吡咯烷-1-基)吡啶-4-基)硫代)吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺的制备



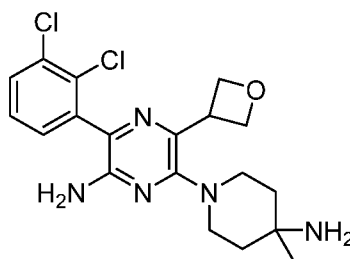
实施例 103 的制备方法参考实施例 101 实验方案。

MS m/z (ESI): 508.1 [M+H]⁺, 510.1[M+2+H]⁺.

15

实施例 104

6-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯基)-5-(噁丁环-3-基)吡嗪-2-胺的制备



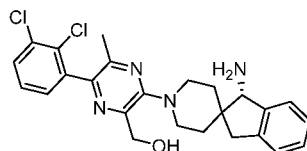
实施例 104 的制备方法参考实施例 31 实验方案。

MS m/z (ESI): 408.1 [M+H]⁺, 410.1[M+2+H]⁺.

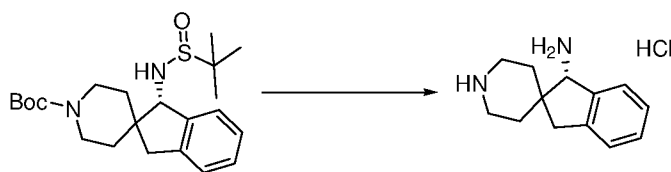
20

实施例 105

(S)-(3-(1-氨基-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基) 甲醇制备



第一步: (S)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺的制备

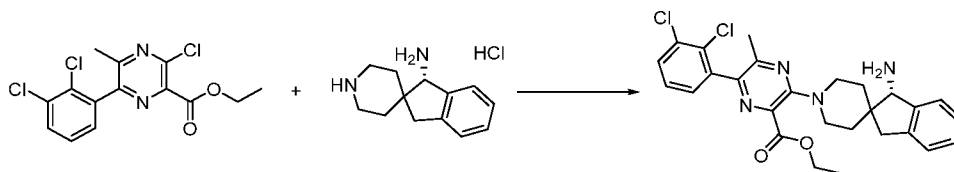


往(1S)-1-((叔-丁基亚硫酸基<亚磺酰>)氨基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(100 mg, 0.25 mmol)的甲醇(3 mL)溶液中加盐酸乙酸乙酯(4.0 M, 3 mL), 室温搅拌 3 小时。浓缩反应液得到(S)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺盐酸盐(100 mg, 产率 100%)白色固体。

MS m/z (ESI): 203.1 [M+H]⁺,

[α]_D²⁰=1.773。

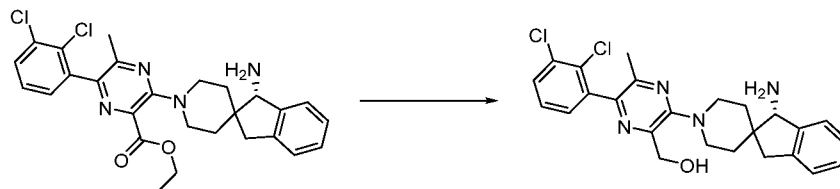
10 第二步: 乙基 (S)-3-(1-氨基-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-羧酸酯的制备



3-氯-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-羧酸乙酯(50 mg, 0.15 mmol), (S)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺盐酸盐(100 mg, 0.25 mmol)和碳酸钾(20 mg, 0.73 mmol)在 N,N-二甲基甲酰胺(3 mL)中 100°C 搅拌 18 小时。浓缩反应液, 柱层析[洗脱剂: 二氯甲烷~二氯甲烷/甲醇(97:3)]纯化得到(S)-3-(1-氨基-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-羧酸乙酯(60 mg, 产率 81%)黄色油状物。

MS m/z (ESI): 511.1[M+H]⁺, 513.1 [M+2+H]⁺.

20 第三步: (S)-3-(1-氨基-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇的制备



-78°C 下, 往(S)-3-(1-氨基-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-羧酸乙酯(60 mg, 0.12 mmol)的二氯甲烷(10 mL)溶液里滴加二异丁基

氢化铝(0.47 mL, 1.0 M), -78°C搅拌 30 分钟, 0°C搅拌 30 分钟, 再室温搅拌 2 小时。用酒石酸钠钾盐萃灭反应, 搅拌过夜。用二氯甲烷(50 mL)萃取, 浓缩有机相, 薄层层析(二氯甲烷/甲醇=10/1)纯化得到(S)-3-(1-氨基-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇(14 mg, 25%)白色固体。

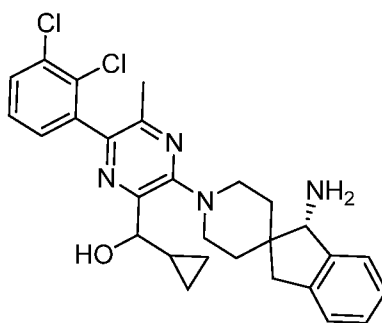
5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 7.77-7.69 (m, 1H), 7.53-7.39 (m, 2H), 7.33-7.32 (m, 1H), 7.23 – 7.11 (m, 3H), 5.27 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 4.52 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 3.88 (s, 1H), 3.76-3.69 (m, 2H), 3.22 – 2.94 (m, 4H), 2.70 – 2.55 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.97 – 1.78 (m, 2H), 1.56 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 1.17 (d, $J = 12$ Hz, 1H).

MS m/z (ESI): 469.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 471.1 $[\text{M}+2+\text{H}]^+$.

10

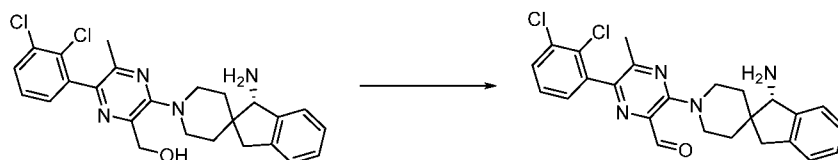
实施例 106

(3-((S)-1-氨基-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)(环丙基)甲醇的制备



第一步: (S)-3-(1-氨基-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇的制备

15



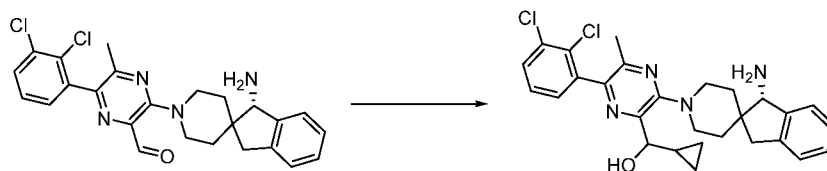
(S)-3-(1-氨基-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇(100 mg, 0.21 mmol)溶于二氯甲烷(20 mL)中, 加入 Dess-Martin 试剂(130 mg, 0.31 mmol), 室温搅拌 30 分钟, 加水淬灭反应, 用二氯甲烷(50 mL)萃取, 有机相用饱和 NaHCO_3 水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩有机相, 得到粗品(S)-3-(1-氨基-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇(120 mg)。直接用于下一步反应。

20

MS m/z (ESI): 447.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 449.1 $[\text{M}+2+\text{H}]^+$.

第二步: (3-((S)-1-氨基-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)(环丙基)甲醇的制备

25



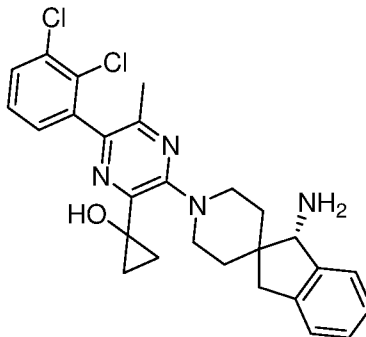
-20°C下, 往(S)-3-(1-氨基-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-甲醛(120 mg 粗, 0.21 mmol)的 THF(20 mL)溶液里滴加异丙基溴化镁(0.3 mL, 1.0 M), 滴完搅拌 30 分钟, 升至室温搅拌 1 小时。加水淬灭反应, 用二氯甲烷(3*20 mL)萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩有机相, 制备 HPLC 纯化得到(3-((S)-1-氨基-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)(环丙基)甲醇(6 mg, 两步产率 5%)白色固体。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.15 (s, 8H), 7.88 (s, 8H), 7.37 (s, 4H), 7.26 (s, 10H), 7.22 (s, 8H), 7.13 (s, 11H), 7.06 (s, 4H), 5.48 (s, 8H), 3.73 (s, 8H), 3.47 (s, 9H), 3.32 (s, 6H), 3.18 (s, 8H), 2.92 (s, 16H), 2.80 (s, 24H), 2.04 (s, 8H), 1.78 (d, *J* = 18.1 Hz, 18H), 1.51 (s, 5H), 0.88 (s, 3H), 0.49 (s, 8H), 0.25 (s, 8H).

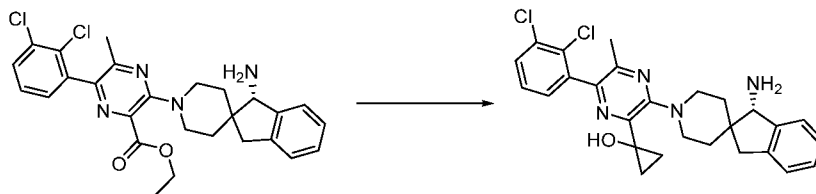
MS *m/z* (ESI): 509.1 [M+H]⁺, 511.1[M+2+H]⁺.

实施例 107

(S)-1-(3-(1-氨基-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)环丙烷-1-醇的制备



第一步: (S)-1-(3-(1-氨基-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)环丙烷-1-醇的制备



0°C下, 往(S)-3-(1-氨基-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-羧酸乙酯(50 mg, 0.10 mmol)的 THF(10 mL)溶液里滴加乙基溴化镁(0.1 mL, 0.30 mmol, 3M) 和钛酸四异丙酯(43 mg, 0.15 mmol), 升至室温搅拌 5 小时。用饱和 NH₄Cl 水溶液淬灭反应, 用二氯甲烷(3*20 mL)萃取, 无水硫酸钠干燥, 浓缩有机相, 制备 HPLC 纯化得到(S)-1-(3-(1-氨基-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-

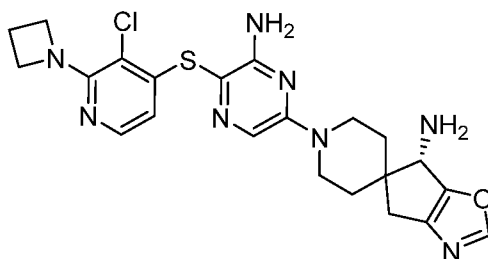
基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)环丙烷-1-醇(5 mg, 产率 10%)白色固体。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.15 (s, 2H), 7.88 (s, 2H), 7.40 (s, 6H), 7.40 (s, 5H), 7.40 – 7.20 (m, 59H), 7.13 (s, 27H), 7.06 (s, 11H), 3.72 (s, 21H), 3.54 (s, 32H), 3.31 (s, 29H), 3.07 (s, 42H), 2.80 (s, 63H), 2.21 (s, 21H), 2.05 (s, 21H), 1.95 (s, 21H), 1.76 (s, 31H), 1.51 (s, 31H), 0.96 (s, 37H), 0.72 (s, 28H).

MS m/z (ESI): 495.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 497.1 $[\text{M}+2+\text{H}]^+$.

实施例 108

(S)-1'-(6-氨基-5-((2-(吡啶丁-1-基)-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡嗪-2-基)-4,6-二氢螺[环戊二烯并[d]噁唑-5,4'-哌啶]-6-胺的制备

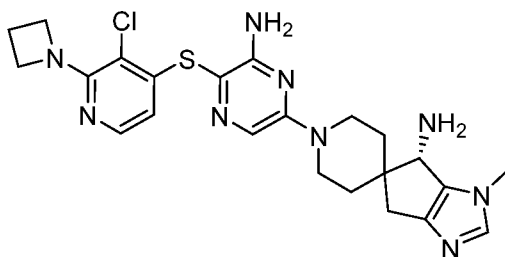


实施例 108 的制备方法参考实施例 101 实验方案。

MS m/z (ESI): 508.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 510.1 $[\text{M}+2+\text{H}]^+$.

实施例 109

(S)-1'-(6-氨基-5-((2-(吡啶丁-1-基)-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡嗪-2-基)-1-甲基-4,6-二氢-1H-螺[环戊二烯并[d]咪唑-5,4'-哌啶]-6-胺的制备

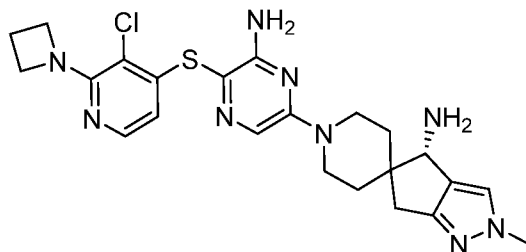


实施例 109 的制备方法参考实施例 101 实验方案。

MS m/z (ESI): 498.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 500.1 $[\text{M}+2+\text{H}]^+$.

实施例 110

(S)-1'-(6-氨基-5-((2-(吡啶丁-1-基)-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡嗪-2-基)-2-甲基-2,6-二氢-4H-螺[环戊二烯并[c]吡唑-5,4'-哌啶]-4-胺的制备

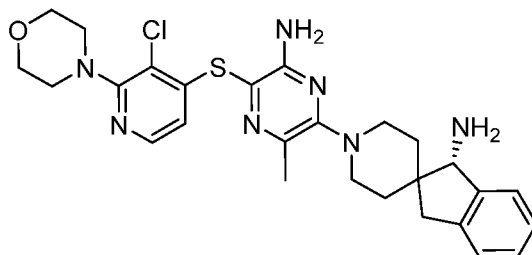


实施例 110 的制备方法参考实施例 101 实验方案。

MS m/z (ESI): 498.1 [M+H]⁺, 500.1[M+2+H]⁺.

实施例 111

(S)-1'-(6-氨基-5-((3-氯-2-吗啉代吡啶-4-基)硫代)-3-甲基吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺的制备



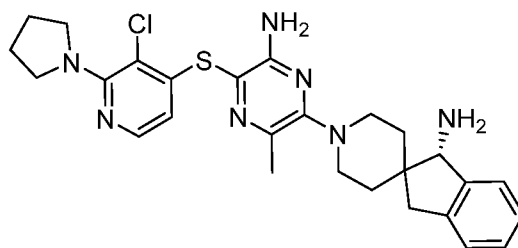
5

实施例 111 的制备方法参考实施例 96 实验方案。

MS m/z (ESI): 538.1 [M+H]⁺, 540.1[M+2+H]⁺.

实施例 112

(S)-1'-(6-氨基-5-((3-氯-2-(吡咯烷-1-基)吡啶-4-基)硫代)-3-甲基吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺的制备



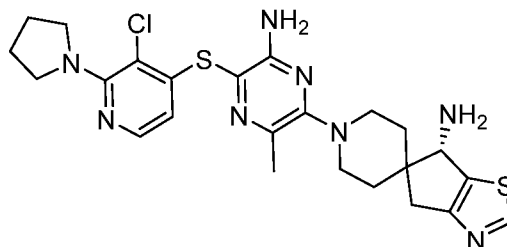
10

实施例 112 的制备方法参考实施例 96 实验方案。

MS m/z (ESI): 522.1 [M+H]⁺, 524.1[M+2+H]⁺.

实施例 113

(S)-1'-(6-氨基-5-((3-氯-2-(吡咯烷-1-基)吡啶-4-基)硫代)-3-甲基吡嗪-2-基)-4,6-二氢螺[环戊二烯并[d]噻唑-5,4'-哌啶]-6-胺的制备



15

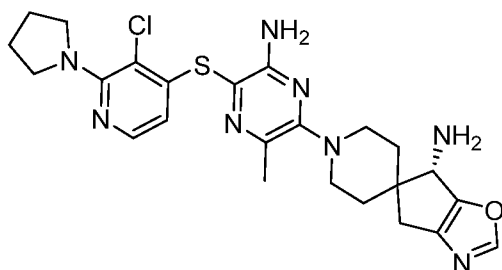
实施例 113 的制备方法参考实施例 96 实验方案。

MS m/z (ESI): 529.1 [M+H]⁺, 531.1[M+2+H]⁺.

20

实施例 114

(S)-1'-(6-氨基-5-((3-氯-2-(吡咯烷-1-基)吡啶-4-基)硫代)-3-甲基吡嗪-2-基)-4,6-二氢螺[环戊二烯并[d]噻唑-5,4'-哌啶]-6-胺的制备

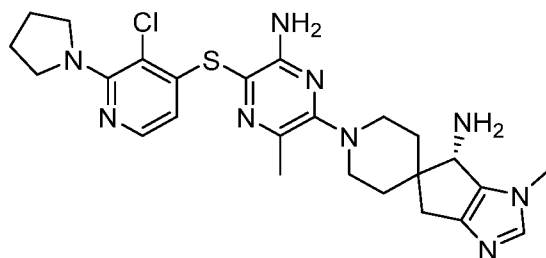


实施例 114 的制备方法参考实施例 96 实验方案。

MS m/z (ESI): 513.1 [M+H]⁺, 515.1[M+2+H]⁺.

实施例 115

- 5 (S)-1'-(6-氨基-5-((3-氯-2-(吡咯烷-1-基)吡啶-4-基)硫代)-3-甲基吡啶-2-基)-1-甲基-4,6-二氢-1H-螺[环戊二烯并[d]咪唑-5,4'-哌啶]-6-胺的制备



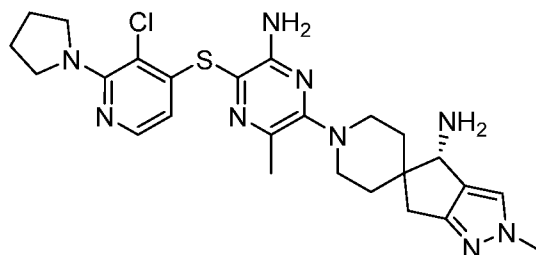
实施例 115 的制备方法参考实施例 96 实验方案。

MS m/z (ESI): 526.1 [M+H]⁺, 528.1[M+2+H]⁺.

10

实施例 116

- 10 (S)-1'-(6-氨基-5-((3-氯-2-(吡咯烷-1-基)吡啶-4-基)硫代)-3-甲基吡啶-2-基)-2-甲基-2,6-二氢-4H-螺[环戊二烯并[c]吡啶-5,4'-哌啶]-4-胺的制备



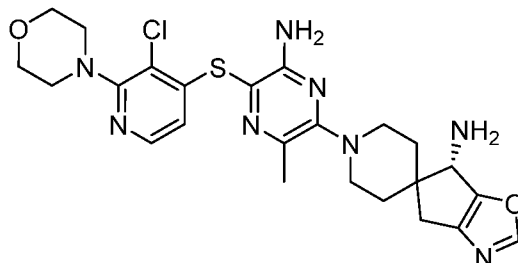
实施例 116 的制备方法参考实施例 96 实验方案。

15

MS m/z (ESI): 526.1 [M+H]⁺, 528.1[M+2+H]⁺.

实施例 117

- (S)-1'-(6-氨基-5-((3-氯-2-吗啉代吡啶-4-基)硫代)-3-甲基吡啶-2-基)-4,6-二氢螺[环戊二烯并[d]噁唑-5,4'-哌啶]-6-胺的制备

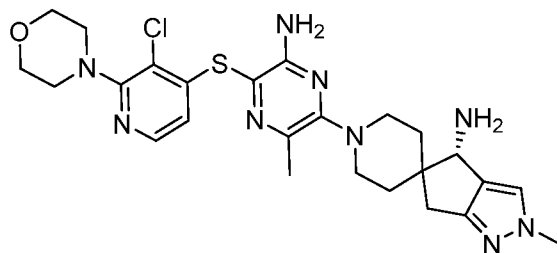


实施例 117 的制备方法参考实施例 96 实验方案。

MS m/z (ESI): 529.1 [M+H]⁺, 531.1[M+2+H]⁺.

实施例 118

- 5 (S)-1'-(6-氨基-5-((3-氯-2-吗啉代吡啶-4-基)硫代)-3-甲基吡嗪-2-基)-2-甲基-2,6-二氢-4H-螺[环戊二烯并[c]吡唑-5,4'-哌啶]-4-胺的制备

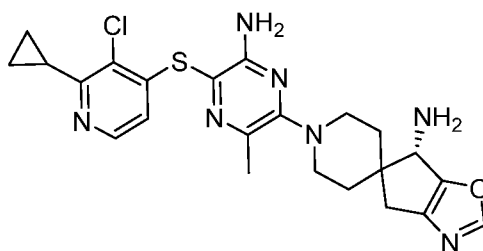


实施例 118 的制备方法参考实施例 96 实验方案。

MS m/z (ESI): 542.1 [M+H]⁺, 544.1[M+2+H]⁺.

实施例 119

- 10 (S)-1'-(6-氨基-5-((3-氯-2-环丙基吡啶-4-基)硫代)-3-甲基吡嗪-2-基)-4,6-二氢螺[环戊二烯并[d]噁唑-5,4'-哌啶]-6-胺的制备



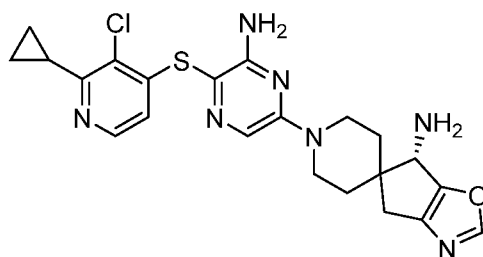
实施例 119 的制备方法参考实施例 96 实验方案。

MS m/z (ESI): 484.1 [M+H]⁺, 486.1[M+2+H]⁺.

15

实施例 120

- (S)-1'-(6-氨基-5-((3-氯-2-环丙基吡啶-4-基)硫代)吡嗪-2-基)-4,6-二氢螺[环戊二烯并[d]噁唑-5,4'-哌啶]-6-胺的制备



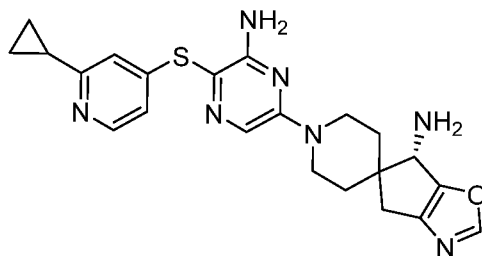
实施例 120 的制备方法参考实施例 91 实验方案。

20

MS m/z (ESI): 470.1 [M+H]⁺, 472.1[M+2+H]⁺.

实施例 121

- (S)-1'-(6-氨基-5-((2-环丙基吡啶-4-基)硫代)吡嗪-2-基)-4,6-二氢螺[环戊二烯并[d]噁唑-5,4'-哌啶]-6-胺的制备

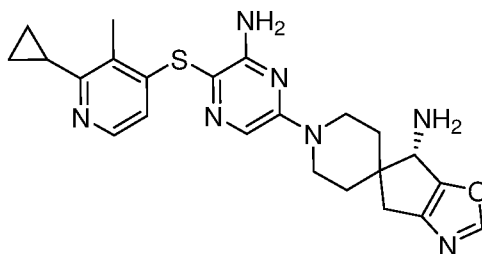


实施例 121 的制备方法参考实施例 91 实验方案。

MS m/z (ESI): 436.1 [M+H]⁺.

实施例 122

- 5 (S)-1'-(6-氨基-5-((2-环丙基-3-甲基吡啶-4-基)硫代)吡啶-2-基)-4,6-二氢螺[环戊二烯并[d]噁唑-5,4'-哌啶]-6-胺的制备



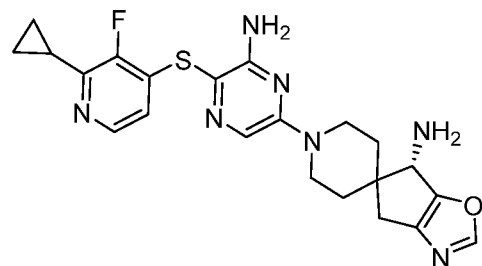
实施例 122 的制备方法参考实施例 91 实验方案。

MS m/z (ESI): 450.1 [M+H]⁺.

10

实施例 123

- (S)-1'-(6-氨基-5-((2-环丙基-3-氟吡啶-4-基)硫代)吡啶-2-基)-4,6-二氢螺[环戊二烯并[d]噁唑-5,4'-哌啶]-6-胺的制备



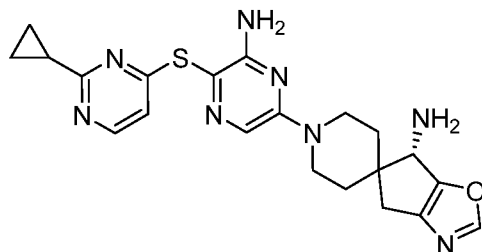
实施例 123 的制备方法参考实施例 91 实验方案。

15

MS m/z (ESI): 454.1 [M+H]⁺.

实施例 124

- (S)-1'-(6-氨基-5-((2-环丙基嘧啶-4-基)硫代)吡啶-2-基)-4,6-二氢螺[环戊二烯并[d]噁唑-5,4'-哌啶]-6-胺的制备

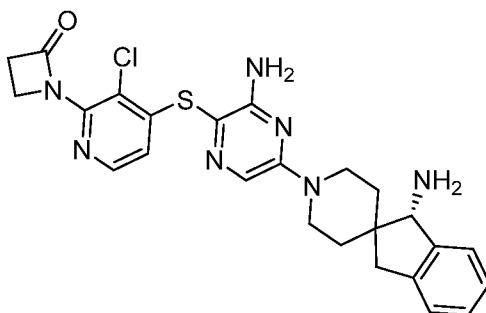


实施例 124 的制备方法参考实施例 91 实验方案。

MS m/z (ESI): 437.1 [M+H]⁺.

实施例 125

- 5 (S)-1-(4-((3-氨基-5-(1-氨基-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-基)吡嗪-2-基)硫代)-3-氯吡啶-2-基)吡啶-2-酮的制备

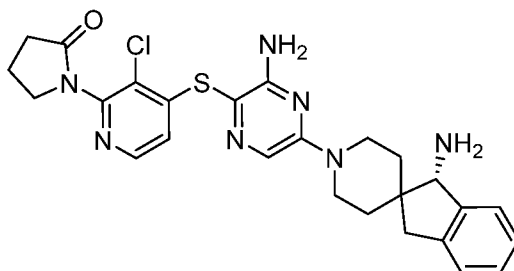


实施例 125 的制备方法参考实施例 91 实验方案。

MS m/z (ESI): 508.1 [M+H]⁺, 510.1[M+2+H]⁺.

实施例 126

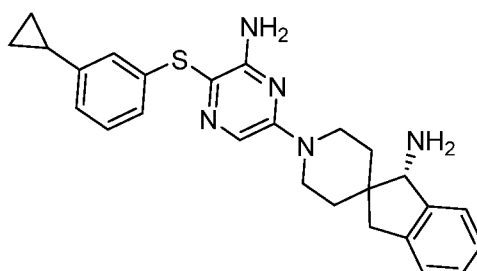
- 10 (S)-1-(4-((3-氨基-5-(1-氨基-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-基)吡嗪-2-基)硫代)-3-氯吡啶-2-基)吡咯烷-2-酮的制备



实施例 126 的制备方法参考实施例 91 实验方案。

MS m/z (ESI): 522.1 [M+H]⁺, 524.1[M+2+H]⁺.

- 15 (S)-1'-(6-氨基-5-((3-环丙基苯基)硫代)吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺的制备



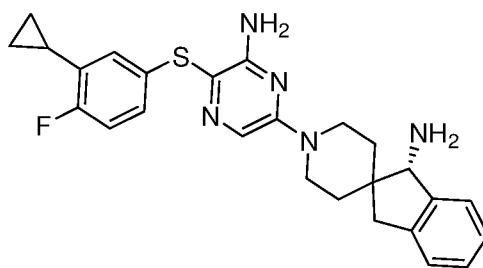
实施例 127 的制备方法参考实施例 91 实验方案。

- 20 MS m/z (ESI): 444.1 [M+H]⁺.

实施例 128

- (S)-1'-(6-氨基-5-((3-环丙基-4-氟苯基)硫代)吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-

胺的制备



实施例 128 的制备方法参考实施例 91 实验方案。

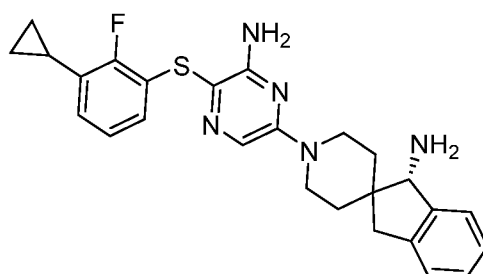
MS m/z (ESI): 462.1 [M+H]⁺.

5

实施例 129

(S)-1'-((6-氨基-5-((3-环丙基-2-氟苯基)硫代)吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-

胺的制备



实施例 129 的制备方法参考实施例 91 实验方案。

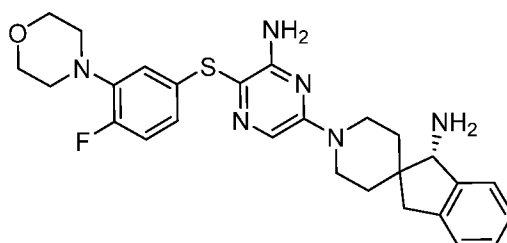
MS m/z (ESI): 462.1 [M+H]⁺.

10

实施例 130

(S)-1'-((6-氨基-5-((4-氟-3-吗啉代苯基)硫代)吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-

胺的制备



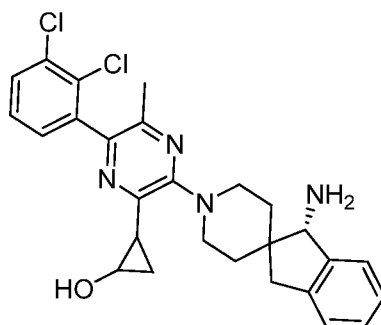
实施例 130 的制备方法参考实施例 101 实验方案。

MS m/z (ESI): 507.1 [M+H]⁺.

15

实施例 131

2-(3-((S)-1-氨基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)环丙烷-1-醇的制备

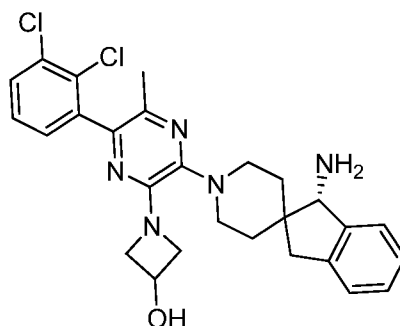


实施例 131 的制备方法参考实施例 106 实验方案。

MS m/z (ESI): 495.1 [M+H]⁺, 497.1[M+2+H]⁺.

实施例 132

- 5 (S)-1-(3-(1-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)吡啶-3-醇的制备



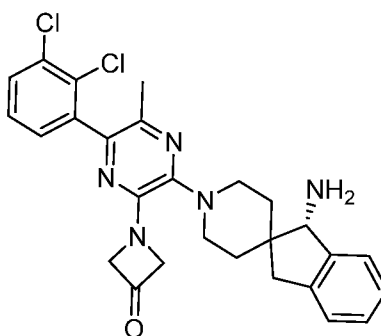
实施例 132 的制备方法参考实施例 96 实验方案。

MS m/z (ESI): 510.1 [M+H]⁺, 512.1[M+2+H]⁺.

10

实施例 133

- (S)-1-(3-(1-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)吡啶-3-酮的制备



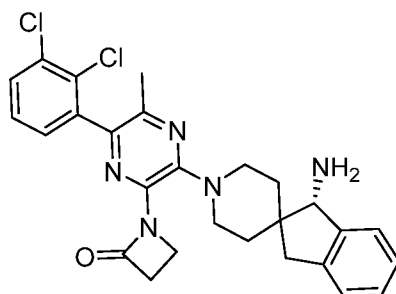
实施例 133 的制备方法参考实施例 96 实验方案。

15

MS m/z (ESI): 508.1 [M+H]⁺, 510.1[M+2+H]⁺.

实施例 134

- (S)-1-(3-(1-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)吡啶-2-酮的制备

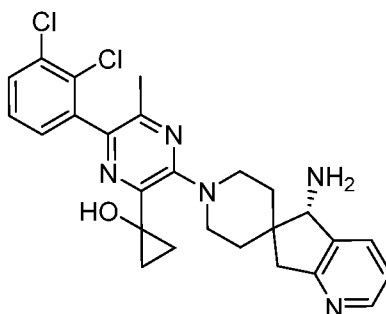


实施例 134 的制备方法参考实施例 96 实验方案。

MS m/z (ESI): 508.1 [M+H]⁺, 510.1[M+2+H]⁺.

实施例 135

- 5 (S)-1-(3-(5-氨基-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)环丙烷-1-醇的制备



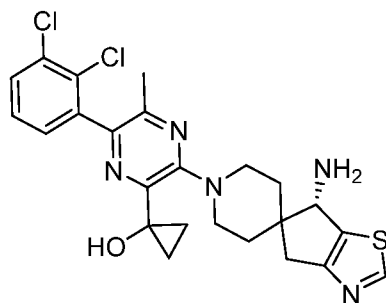
实施例 135 的制备方法参考实施例 107 实验方案。

MS m/z (ESI): 496.1 [M+H]⁺, 498.1[M+2+H]⁺.

10

实施例 136

- (S)-1-(3-(6-氨基-4,6-二氢螺[环戊二烯并[d]噻唑-5,4'-哌啶]-1'-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)环丙烷-1-醇的制备



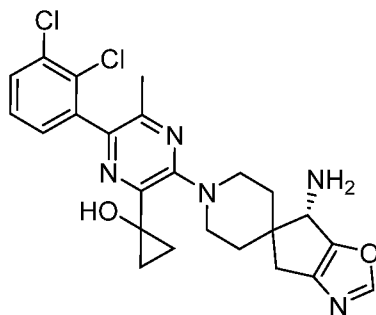
实施例 136 的制备方法参考实施例 107 实验方案。

15

MS m/z (ESI): 502.1 [M+H]⁺, 504.1[M+2+H]⁺.

实施例 137

- (S)-1-(3-(6-氨基-4,6-二氢螺[环戊二烯并[d]噻唑-5,4'-哌啶]-1'-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)环丙烷-1-醇的制备

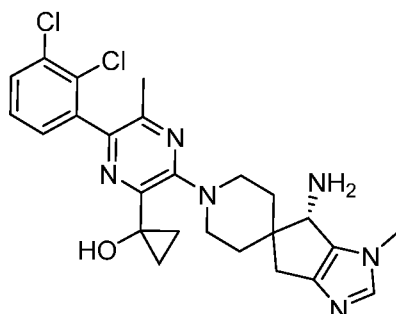


实施例 137 的制备方法参考实施例 107 实验方案。

MS m/z (ESI): 486.1 [M+H]⁺, 488.1[M+2+H]⁺.

实施例 138

- 5 (S)-1-(3-(6-氨基-1-甲基-4,6-二氢-1H-螺[环戊二烯并[d]咪唑-5,4'-哌啶]-1'-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)环丙烷-1-醇的制备



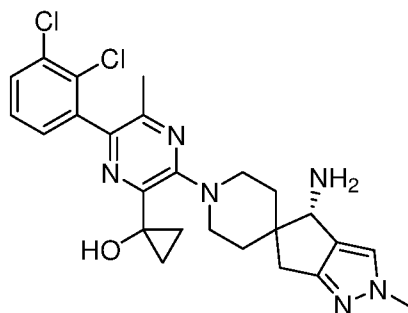
实施例 138 的制备方法参考实施例 107 实验方案。

MS m/z (ESI): 499.1 [M+H]⁺, 501.1[M+2+H]⁺.

10

实施例 139

- (S)-1-(3-(4-氨基-2-甲基-2,6-二氢-4H-螺[环戊二烯并[c]吡唑-5,4'-哌啶]-1'-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)环丙烷-1-醇的制备



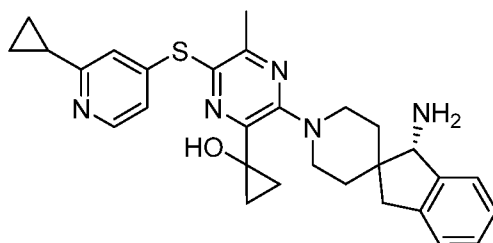
实施例 139 的制备方法参考实施例 107 实验方案。

15

MS m/z (ESI): 499.1 [M+H]⁺, 501.1[M+2+H]⁺.

实施例 140

- (S)-1-(3-(1-氨基-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-基)-6-((2-环丙基吡啶-4-基)硫代)-5-甲基吡嗪-2-基)环丙烷-1-醇的制备

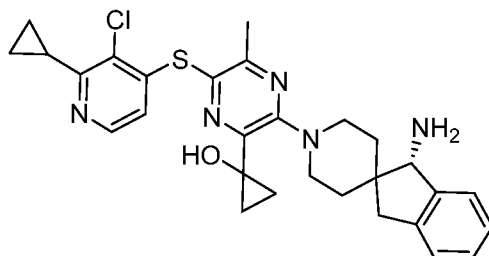


实施例 140 的制备方法参考实施例 107 实验方案。

MS m/z (ESI): 500.1 [M+H]⁺.

实施例 141

- 5 (S)-1-(3-(1-氨基-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-基)-6-((3-氯-2-环丙基吡啶-4-基)硫代)-5-甲基吡嗪-2-基)环丙烷-1-醇的制备



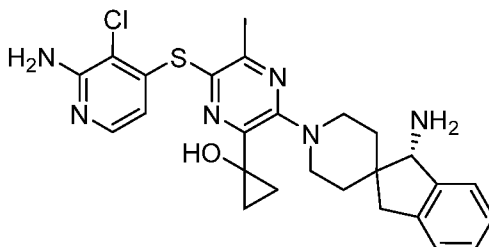
实施例 141 的制备方法参考实施例 107 实验方案。

MS m/z (ESI): 534.1 [M+H]⁺, 536.1[M+2+H]⁺.

10

实施例 142

- 10 (S)-1-(3-(1-氨基-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-基)-6-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-5-甲基吡嗪-2-基)环丙烷-1-醇的制备



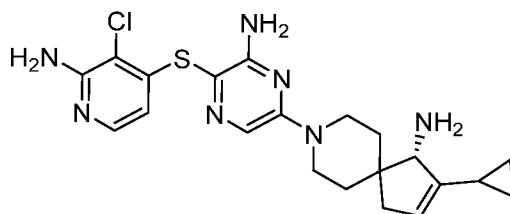
实施例 142 的制备方法参考实施例 107 实验方案。

15

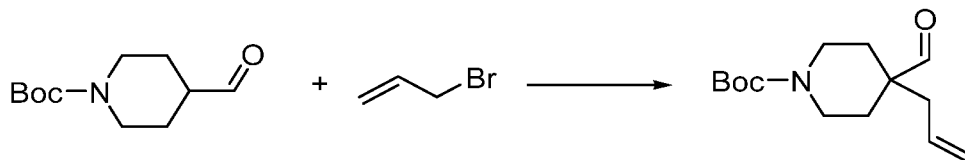
MS m/z (ESI): 509.1 [M+H]⁺, 511.1[M+2+H]⁺.

实施例 143

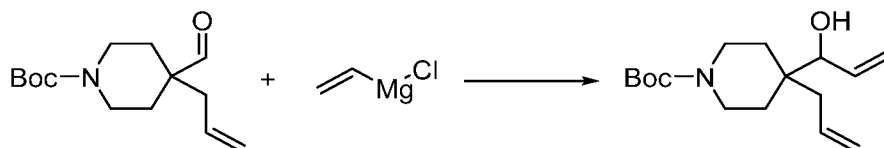
- (S)-8-(6-氨基-5-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡嗪-2-基)-2-环丙基-8-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-1-胺制备



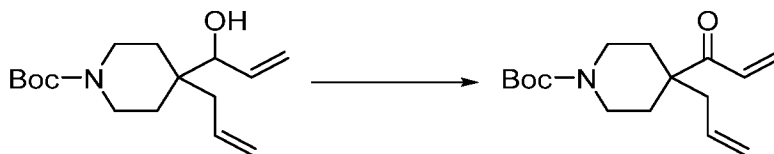
- 20 第一步: 叔-丁基 4-烯丙基-4-甲酰基哌啶-1-羧酸酯的制备



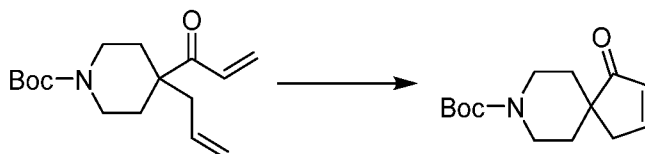
- 在 0°C 下, 往叔-丁基 4-甲酰基哌啶-1-羧酸酯(30 g, 14.1 mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(300 mL)中加叔丁醇锂(13.5 g, 16.9 mmol), 加完搅拌 30 分钟, 再加烯丙基溴(19 g, 16.2 mmol), 加完 0°C 搅拌 2 小时。把反应液倒入氯化铵水溶液(1 L)里, 用乙酸乙酯萃取(1 L×2), 乙酸乙酯层用饱和氯化钠水溶液(500 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥后柱层析[洗脱剂: 石油醚 ~ 乙酸乙酯/石油醚从 0%到 2%]纯化得到无色油状产物叔-丁基 4-烯丙基-4-甲酰基哌啶-1-羧酸酯(15 g, 产率 42%)。
- 第二步: 叔-丁基 4-烯丙基-4-(1-羟基烯丙基)哌啶-1-羧酸酯的制备



- 在 -78°C 下, 往叔-丁基 4-烯丙基-4-甲酰基哌啶-1-羧酸酯(25 g, 99 mmol)的四氢呋喃(300 mL)溶液中滴加乙烯基氯化镁(65 mL, 123.5 mmol), 加完慢慢升至室温搅拌 30 分钟。把反应液倒入氯化铵水溶液(1 L)里, 用乙酸乙酯萃取(1 L×2), 乙酸乙酯层用饱和氯化钠水溶液(500 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥后柱层析[洗脱剂: 石油醚 ~ 乙酸乙酯/石油醚从 0%到 5%]纯化得到无色油状产物叔-丁基 4-烯丙基-4-(1-羟基烯丙基)哌啶-1-羧酸酯(25 g, 产率 90%)。
- 第三步: 叔-丁基 4-丙烯酰-4-烯丙基哌啶-1-羧酸酯的制备



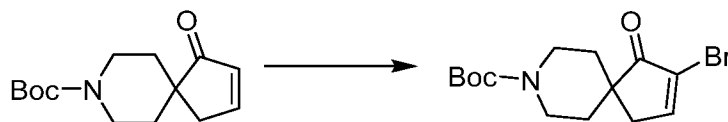
- 在 0°C 下往叔-丁基 4-烯丙基-4-(1-羟基烯丙基)哌啶-1-羧酸酯(25 g, 89 mmol)的二氯甲烷(400 mL)溶液里加戴斯马丁试剂 (41.5 g, 98 mmol), 加完 40°C 搅拌 1 小时。把反应液慢慢倒入碳酸氢钠/亚硫酸钠水溶液(1/1, 1 L)里, 用二氯甲烷萃取(1 L×2), 二氯甲烷层用饱和氯化钠水溶液(500 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥后旋干, 再加正庚烷(200 mL), 搅拌 5 分钟, 过滤掉不溶物, 浓缩滤液得到无色油状产物叔-丁基 4-丙烯酰-4-烯丙基哌啶-1-羧酸酯(24.8 g, 产率 100%), 快速投下一步。
- 第四步: 叔-丁基 1-羰基-8-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酸酯的制备



叔-丁基 4-丙烯酰-4-烯丙基哌啶-1-羧酸酯(24.8 g, 89 mmol)和二氯(邻异丙氧基苯基亚甲基)(三环己基膦)钌(II) (1.2 g, 1.4 mmol)在甲苯(700 mL)中 90℃搅拌 2 小时。待反应液冷却后, 浓缩反应液, 柱层析[洗脱剂: 石油醚 ~ 乙酸乙酯/石油醚从 0%到 20%]纯化得到红黑色固体产物叔-丁基 1-羰基-8-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酸酯(13 g, 产率 58%)。

MS m/z (ESI): 252.1 [M+H]⁺。

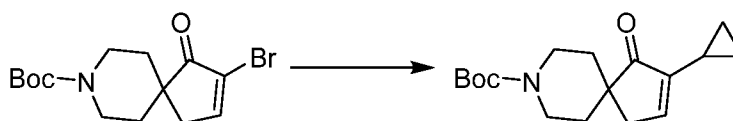
第五步: 叔-丁基 2-溴-1-羰基-8-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酸酯的制备



往叔-丁基 1-羰基-8-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酸酯(13 g, 51.8 mmol)的乙腈(300 mL)溶液里加吡啶氮氧化物(11 g, 116 mmol), 再加 N-溴代丁二酰亚胺(28 g, 157 mmol), 加完 80℃搅拌 18 小时。待反应液冷却后, 浓缩反应液, 柱层析[洗脱剂: 石油醚 ~ 乙酸乙酯/石油醚从 0%到 20%]纯化得到黄色固体产物叔-丁基 2-溴-1-羰基-8-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酸酯(4.2 g, 产率 25%)。

MS m/z (ESI): 330.1 [M+H]⁺, 332.1 [M+2+H]⁺

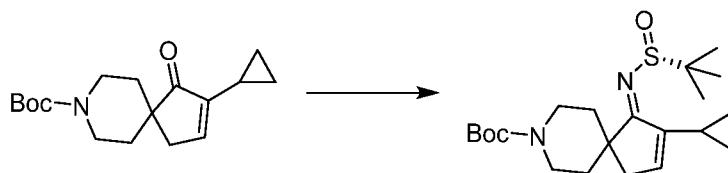
第六步: 叔-丁基 2-环丙基-1-羰基-8-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酸酯的制备



叔-丁基 2-溴-1-羰基-8-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酸酯(4.2 g, 12.8 mmol), 环丙基三氟硼酸钾(3.79 g, 25.6 mmol), 碳酸铯(12.5 g, 38.4 mmol)和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物(731 mg, 0.9 mmol)在二氧六环(100 mL)和水(10 mL)中 100℃搅拌 18 小时。往反应液里加水淬灭(150 mL), 用乙酸乙酯(150 mL × 2)萃取, 乙酸乙酯层用饱和氯化钠水溶液(50 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥后柱层析[洗脱剂: 石油醚 ~ 乙酸乙酯/石油醚从 0%到 12%]纯化得到黄色油状产物叔-丁基 2-环丙基-1-羰基-8-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酸酯(1 g, 产率 27%)。

MS m/z (ESI): 292.2 [M+H]⁺

第七步: 叔-丁基 (R,Z)-1-((叔-丁基亚磺酰基<亚磺酰>)亚氨基)-2-环丙基-8-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酸酯的制备

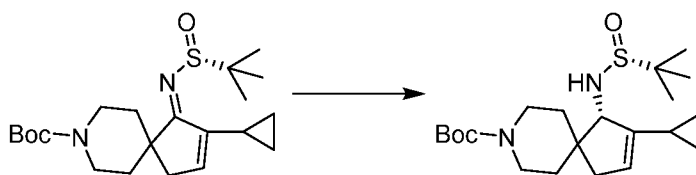


叔-丁基 2-环丙基-1-羰基-8-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酸酯(1 g, 3.4 mmol)和 (R)-(+)-叔丁基亚磺酰胺 (2 g, 17.2 mmol)在钛酸四乙酯(30 mL)中 100℃搅拌 18

小时。冷却后，往反应液里加乙酸乙酯(100 mL)，再倒入水(150 mL)中，有大量白色固体析出，通过硅藻土过滤，分液，有机相旋干，柱层析[洗脱剂：石油醚 ~ 乙酸乙酯/石油醚从 0%到 50%]纯化得到黄色油状产物叔-丁基 (R,Z)-1-((叔-丁基亚硫酰基<亚磺酰>)氨基)-2-环丙基-8-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酸酯(190 mg, 产率 14%)。

MS m/z (ESI): 395.2 [M+H]⁺。

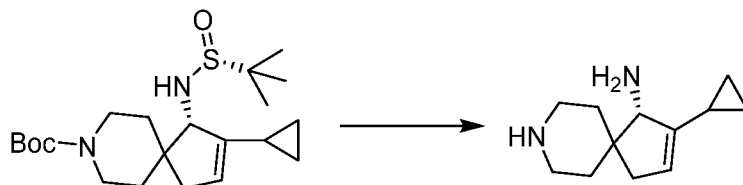
第八步：叔-丁基 (S)-1-(((R)-叔-丁基亚硫酰基<亚磺酰>)氨基)-2-环丙基-8-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酸酯的制备



-78°C 往叔-丁基 (R,Z)-1-((叔-丁基亚硫酰基<亚磺酰>)氨基)-2-环丙基-8-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酸酯(210 mg, 0.53 mmol)的四氢呋喃(10 mL)滴加二异丁基氢化铝(0.9 mL, 1 mmol)，加完搅拌 15 分钟。在-78°C 用十水硫酸钠淬灭反应，搅拌 10 分钟，过滤反应液，把滤液浓缩后柱层析[洗脱剂：石油醚 ~ 乙酸乙酯/石油醚从 0%到 5%]纯化得到无色油状产物叔-丁基 (S)-1-(((R)-叔-丁基亚硫酰基<亚磺酰>)氨基)-2-环丙基-8-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酸酯(105 mg, 产率 50%)。

MS m/z (ESI): 397.2 [M+H]⁺。

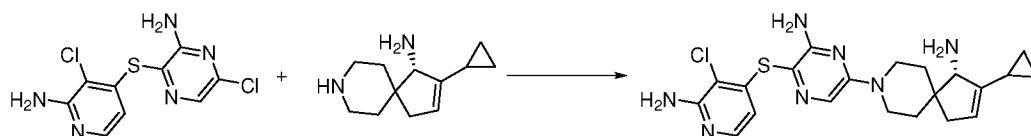
第九步：(S)-2-环丙基-8-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-1-胺的制备



往叔-丁基 (S)-1-(((R)-叔-丁基亚硫酰基<亚磺酰>)氨基)-2-环丙基-8-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酸酯(105 mg, 0.27 mmol)的甲醇(3 mL)溶液里加盐酸二氧六环(15 mL, 60 mmol)，加完室温搅拌 1 小时。旋干反应液得到白色固体产物 (S)-2-环丙基-8-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-1-胺(105 mg, 产率 100%)。

MS m/z (ESI): 193.2 [M+H]⁺。

第十步：(S)-8-(6-氨基-5-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡嗪-2-基)-2-环丙基-8-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-1-胺的制备



3-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-6-氯吡嗪-2-胺(76 mg, 0.26 mmol)，(S)-2-环丙

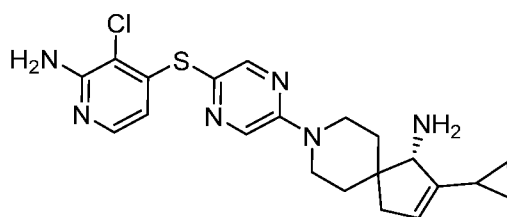
基-8-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-1-胺(80 mg, 0.2 mmol)和碳酸钾(167 mg, 1.2 mmol)在 N,N-二甲基甲酰胺(8 mL)中 100°C 搅拌 7 小时。往反应液里加水(60 mL), 用乙酸乙酯(50 mL×2)萃取, 乙酸乙酯层用饱和氯化钠水溶液(20 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥后爬板[洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=7/1]纯化得到黄色油状产物(S)-8-(6-氨基-5-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡嗪-2-基)-2-环丙基-8-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-1-胺(37 mg, 产率 41%)。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.67 – 7.51 (m, 2H), 5.92 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 5.27 (s, 1H), 4.26 – 4.04 (m, 2H), 3.33 (s, 1H), 3.27 – 3.08 (m, 2H), 2.44 – 2.18 (m, 2H), 1.81 – 1.69 (m, 1H), 1.68 – 1.47 (m, 2H), 1.42 – 1.24 (m, 2H), 0.81 – 0.60 (m, 2H), 0.57 – 0.28 (m, 2H)。

MS *m/z* (ESI): 444.1 [M+H]⁺, 446.1 [M+2+H]⁺

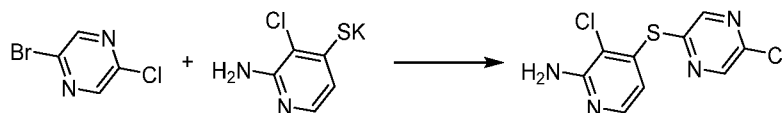
实施例 144

(S)-8-(5-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡嗪-2-基)-2-环丙基-8-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-1-胺的制备



15

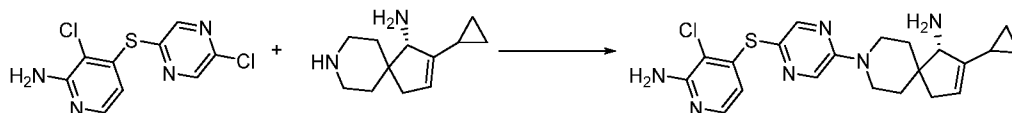
第一步: 3-氯-4-((5-氯吡嗪-2-基)硫代)吡啶-2-胺的制备



2-氨基-3-氯吡啶-4-硫醇酸钾(1 g, 2.64 mmol), 2-溴-5-氯吡嗪(597 mg, 3.11 mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯(284 mg, 0.311 mmol)、氯[(4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽)-2-(2-氨基联苯)]钯(II)(360 mg, 0.622 mmol)以及 N,N-二异丙基乙胺(1.2 g, 9.33 mmol)在 N,N-二甲基甲酰胺(10 mL)中 90°C 微波搅拌 1 小时, 旋干后柱层析[洗脱剂: 石油醚 ~ 乙酸乙酯/石油醚从 0%到 30%]纯化得到白色固体产物 3-氯-4-((5-氯吡嗪-2-基)硫代)吡啶-2-胺(250 mg, 产率 35%)。

MS *m/z* (ESI): 273.0 [M+H]⁺, 275.0 [M+2+H]⁺。

25 第二步: (S)-8-(5-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡嗪-2-基)-2-环丙基-8-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-1-胺的制备



3-氯-4-((5-氯吡嗪-2-基)硫代)吡啶-2-胺(100 mg, 0.368 mmol), (S)-2-环丙基-8-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-1-胺盐酸盐(105 mg, 0.265 mmol)和碳酸钾(254 mg, 1.84 mmol)

在 N,N-二甲基甲酰胺(8 mL)中 100℃搅拌 6 小时。往反应液加水(40 mL), 用乙酸乙酯(40 mL*2)萃取, 浓缩有机相, 薄层层析纯化(二氯甲烷/甲醇=10/1)得到黄色固体产物(S)-8-(5-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡嗪-2-基)-2-环丙基-8-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-1-胺(40 mg, 产率 35%)。

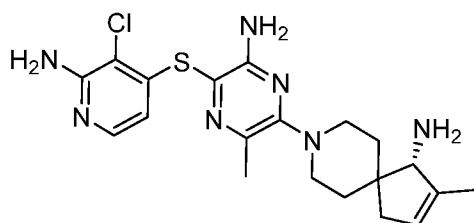
5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 8.29 (d, $J = 16$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 5.93 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.34 – 4.14 (m, 2H), 3.43 – 3.35 (m, 2H), 3.28 – 3.21 (m, 1H), 2.45 – 2.21 (m, 2H), 1.86 – 1.49 (m, 3H), 1.44 – 1.22 (m, 2H), 0.82 – 0.61 (m, 2H), 0.58 – 0.30 (m, 2H).

MS m/z (ESI): 429.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 431.1 $[\text{M}+2+\text{H}]^+$.

10

实施例 145

(S)-8-(6-氨基-5-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-3-甲基吡嗪-2-基)-2-甲基-8-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-1-胺的制备



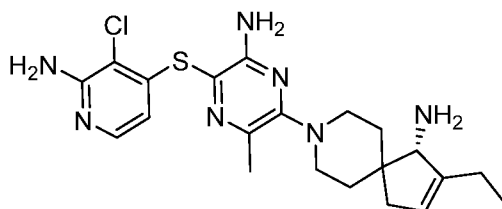
实施例 145 的制备方法参考实施例 96 实验方案。

15

MS m/z (ESI): 432.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 434.1 $[\text{M}+2+\text{H}]^+$.

实施例 146

(S)-8-(6-氨基-5-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-3-甲基吡嗪-2-基)-2-乙基-8-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-1-胺的制备



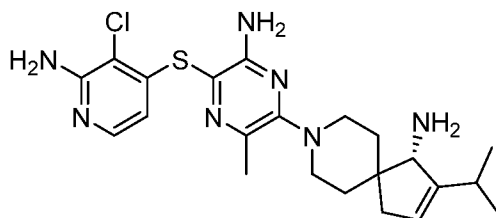
20

实施例 146 的制备方法参考实施例 96 实验方案。

MS m/z (ESI): 446.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 448.1 $[\text{M}+2+\text{H}]^+$.

实施例 147

(S)-8-(6-氨基-5-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-3-甲基吡嗪-2-基)-2-异丙基-8-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-1-胺的制备



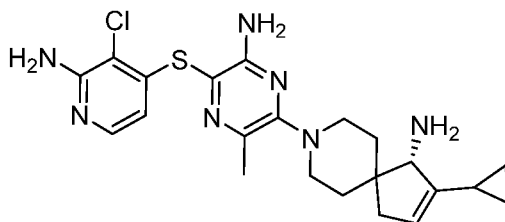
25

实施例 147 的制备方法参考实施例 96 实验方案。

MS m/z (ESI): 460.1 [M+H]⁺, 462.1[M+2+H]⁺.

实施例 148

5 (S)-8-(6-氨基-5-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-3-甲基吡嗪-2-基)-2-环丙基-8-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-1-胺的制备

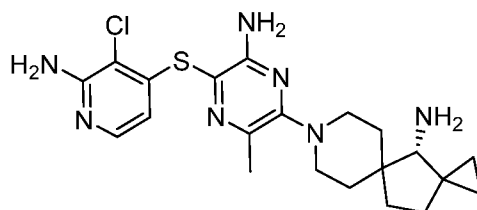


实施例 148 的制备方法参考实施例 96 实验方案。

MS m/z (ESI): 458.1 [M+H]⁺, 460.1[M+2+H]⁺.

实施例 149

10 (R)-8-(6-氨基-5-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-3-甲基吡嗪-2-基)-8-氮杂二螺[2.1.55.23]十二烷-4-胺的制备

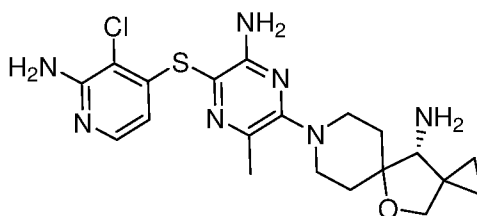


实施例 149 的制备方法参考实施例 96 实验方案。

MS m/z (ESI): 446.1 [M+H]⁺, 448.1[M+2+H]⁺.

15 实施例 150

(R)-8-(6-氨基-5-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-3-甲基吡嗪-2-基)-11-氧杂-8-氮杂二螺[2.1.55.23]十二烷-4-胺的制备

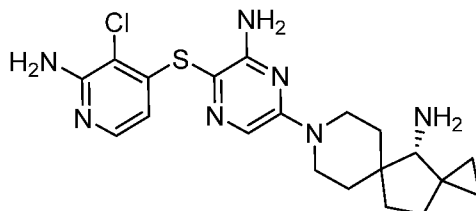


实施例 150 的制备方法参考实施例 96 实验方案。

20 MS m/z (ESI): 448.1 [M+H]⁺, 450.1[M+2+H]⁺.

实施例 151

(R)-8-(6-氨基-5-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡嗪-2-基)-8-氮杂二螺[2.1.55.23]十二烷-4-胺的制备

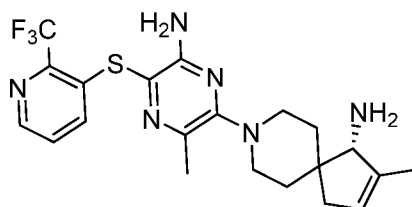


实施例 151 的制备方法参考实施例 91 实验方案。

MS m/z (ESI): 432.1 [M+H]⁺, 434.1[M+2+H]⁺.

实施例 154

- 5 (S)-8-(6-氨基-3-甲基-5-((2-(三氟甲基)吡啶-3-基)硫代)吡嗪-2-基)-2-甲基-8-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-1-胺的制备



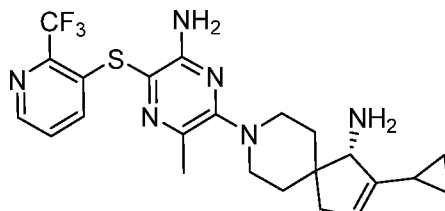
实施例 154 的制备方法参考实施例 96 实验方案。

MS m/z (ESI): 451.1 [M+H]⁺.

10

实施例 155

- (S)-8-(6-氨基-3-甲基-5-((2-(三氟甲基)吡啶-3-基)硫代)吡嗪-2-基)-2-环丙基-8-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-1-胺的制备



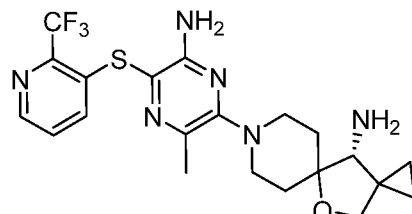
实施例 155 的制备方法参考实施例 96 实验方案。

15

MS m/z (ESI): 477.1 [M+H]⁺.

实施例 157

- (R)-8-(6-氨基-3-甲基-5-((2-(三氟甲基)吡啶-3-基)硫代)吡嗪-2-基)-11-氧杂-8-氮杂二螺[2.1.55.23]十二烷-4-胺的制备



20

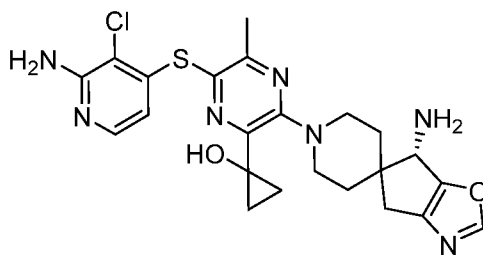
实施例 157 的制备方法参考实施例 96 实验方案。

MS m/z (ESI): 467.1 [M+H]⁺.

实施例 159

- (S)-1-(6-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-3-(6-氨基-4,6-二氢螺[环戊二烯并[d]噁唑

-5,4'-吡啶]-1'-基)-5-甲基吡嗪-2-基)环丙烷-1-醇的制备



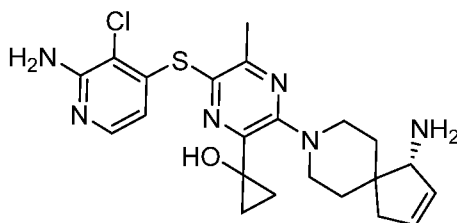
实施例 159 的制备方法参考实施例 107 实验方案。

MS m/z (ESI): 500.1 [M+H]⁺, 502.1[M+2+H]⁺.

5

实施例 160

(R)-1-(6-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-3-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-基)-5-甲基吡嗪-2-基)环丙烷-1-醇的制备



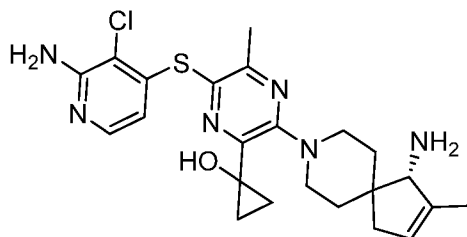
实施例 160 的制备方法参考实施例 107 实验方案。

10

MS m/z (ESI): 459.1 [M+H]⁺, 461.1[M+2+H]⁺.

实施例 161

(S)-1-(3-(1-氨基-2-甲基-8-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-基)-6-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-5-甲基吡嗪-2-基)环丙烷-1-醇的制备



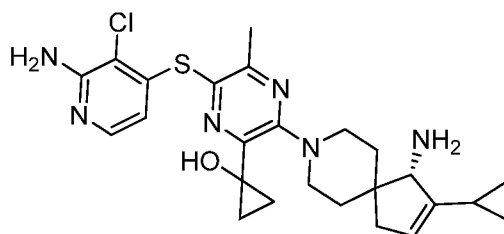
15

实施例 161 的制备方法参考实施例 107 实验方案。

MS m/z (ESI): 473.1 [M+H]⁺, 475.1[M+2+H]⁺.

实施例 162

(S)-1-(3-(1-氨基-2-环丙基-8-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-基)-6-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-5-甲基吡嗪-2-基)环丙烷-1-醇的制备



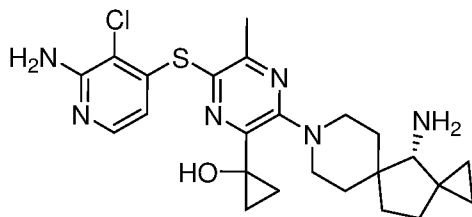
20

实施例 162 的制备方法参考实施例 107 实验方案。

MS m/z (ESI): 499.1 [M+H]⁺, 501.1[M+2+H]⁺.

实施例 163

(R)-1-(6-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-3-(4-氨基-8-氮杂二螺[2.1.55.23]十二烷-8-基)-5-甲基吡嗪-2-基)环丙烷-1-醇的制备



5

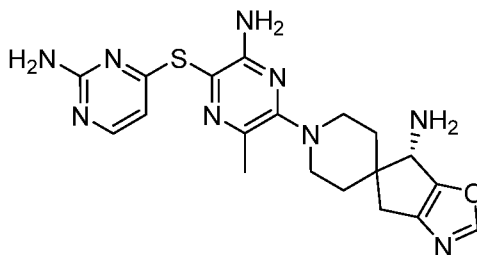
实施例 163 的制备方法参考实施例 107 实验方案。

MS m/z (ESI): 487.1 [M+H]⁺, 489.1[M+2+H]⁺.

实施例 164

(S)-1'-(6-氨基-5-((2-氨基嘧啶-4-基)硫代)-3-甲基吡嗪-2-基)-4,6-二氢螺[环戊二烯并[d]噁唑-5,4'-哌啶]-6-胺的制备

10



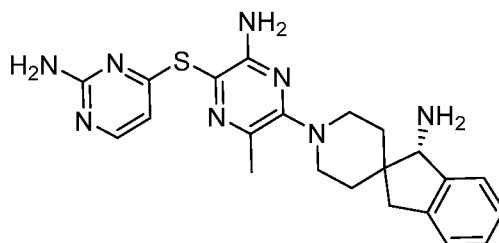
实施例 164 的制备方法参考实施例 96 实验方案。

MS m/z (ESI): 426.1 [M+H]⁺.

实施例 165

(S)-1'-(6-氨基-5-((2-氨基嘧啶-4-基)硫代)-3-甲基吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺的制备

15



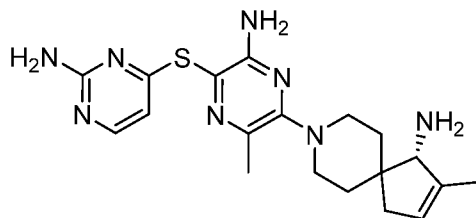
实施例 165 的制备方法参考实施例 96 实验方案。

MS m/z (ESI): 435.1 [M+H]⁺.

20

实施例 166

(S)-8-(6-氨基-5-((2-氨基嘧啶-4-基)硫代)-3-甲基吡嗪-2-基)-2-甲基-8-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-1-胺的制备

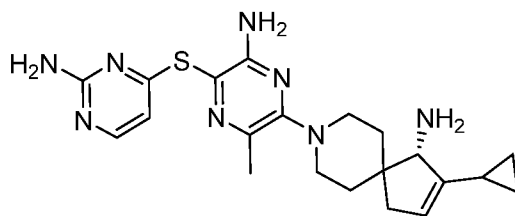


实施例 166 的制备方法参考实施例 96 实验方案。

MS m/z (ESI): 399.1 [M+H]⁺.

实施例 167

- 5 (S)-8-(6-氨基-5-((2-氨基咪唑-4-基)硫代)-3-甲基吡嗪-2-基)-2-环丙基-8-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-1-胺的制备



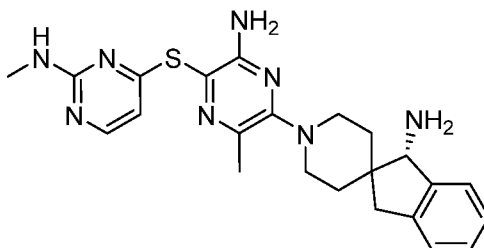
实施例 167 的制备方法参考实施例 96 实验方案。

MS m/z (ESI): 425.1 [M+H]⁺.

10

实施例 168

- (S)-1'-(6-氨基-3-甲基-5-((2-(甲基氨基)咪唑-4-基)硫代)吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺的制备



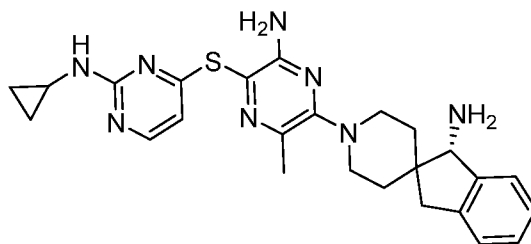
实施例 168 的制备方法参考实施例 96 实验方案。

15

MS m/z (ESI): 449.1 [M+H]⁺.

实施例 169

- (S)-1'-(6-氨基-5-((2-(环丙基氨基)咪唑-4-基)硫代)-3-甲基吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺的制备



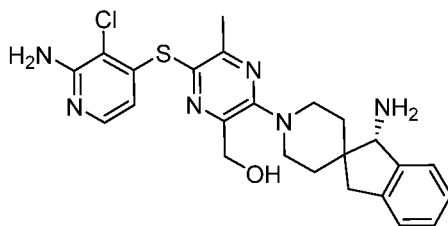
20

实施例 169 的制备方法参考实施例 96 实验方案。

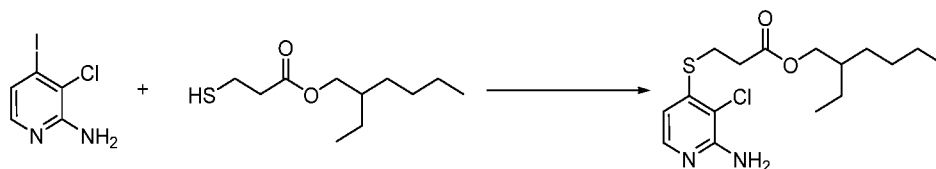
MS m/z (ESI): 475.1 [M+H]⁺.

实施例 170

(S)-(3-(1-氨基-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-基)-6-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇制备



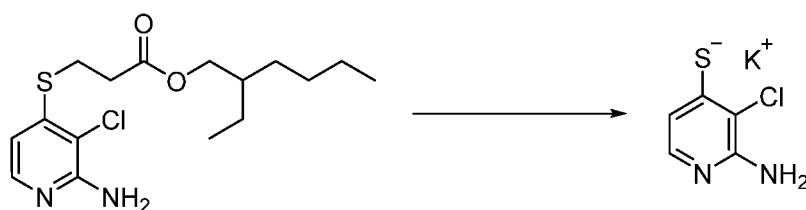
5 第一步: 2-乙基己基 3-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)丙酸酯的制备



3-氯-4-碘吡啶-2-胺 (3 g, 11.8 mmol), 2-乙基己基 3-巯基丙酸酯 (2.9 g, 14.2 mmol), 醋酸钡 (132 mg, 0.59 mmol), 4,5-双(二苯基磷)-9,9-二甲基氧杂蒽 (683 mg, 1.18 mmol)和 N, N-二异丙基乙胺 (561 mg, 4.3 mmol)在二氧六环 (80 mL) 中 100°C 搅拌 18 小时。过滤反应液, 浓缩滤液后柱层析[洗脱剂: 石油醚 ~ 石油醚/乙酸乙酯 60:40]纯化得到 2-乙基己基 3-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)丙酸酯淡黄色固体 (3.8 g, 产率 94%)。

MS m/z (ESI): 345.1 [M+H]⁺, 347.0 [M+2+H]⁺

第二步: 2-氨基-3-氯吡啶-4-硫醇钾的制备

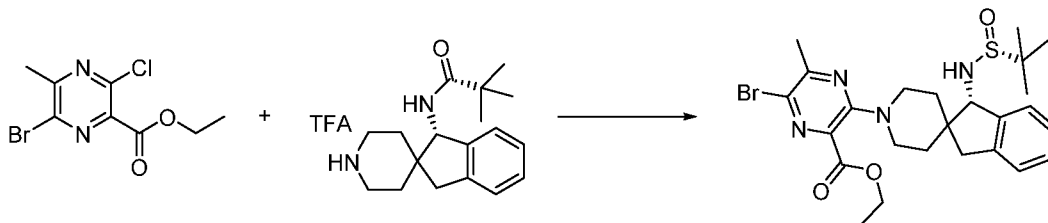


15

往 2-乙基己基 3-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)丙酸酯 (500 mg, 1.5 mmol)的乙醇 (30 mL)溶液中加叔丁醇钾 (174 mg, 1.53 mmol), 加完 40°C 搅拌 2 小时。浓缩反应液得到 2-氨基-3-氯吡啶-4-硫醇钾 (500 mg)黄色固体, 粗品直接投下一步。

MS m/z (ESI): 161.0 [M+H]⁺, 163.0 [M+2+H]⁺

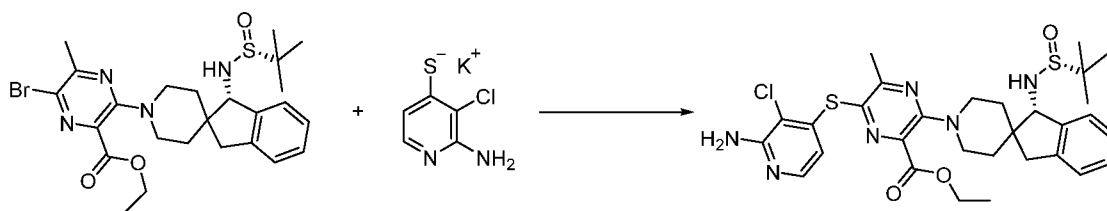
20 第三步: 乙基 6-溴-3-((S)-1-(((R)-叔-丁基亚硫酰基<亚磺酰>)氨基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-基)-5-甲基吡嗪-2-羧酸酯的制备



6-溴-3-氯-5-甲基吡啶-2-羧酸乙酯 (840 mg, 3 mmol), (S)-N-(1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基)特戊酰茛二酮酰胺三氟乙酸盐 (1.5 g, 3.6 mmol)和碳酸钾 (1.7 g, 12 mmol)在乙腈 (40 mL)中 55℃搅拌 18 小时。过滤反应液,浓缩滤液后柱层析[洗脱剂: 石油醚 ~ 石油醚/乙酸乙酯 60:40]纯化得到 6-溴-3-((S)-1-(((R)-叔-丁基亚磺酰基<亚磺酰>)氨基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-基)-5-甲基吡啶-2-羧酸乙酯黄色固体 (1.5 g, 产率 91%)。

MS m/z (ESI): 549.2 [M+H]⁺, 551.2 [M+2+H]⁺

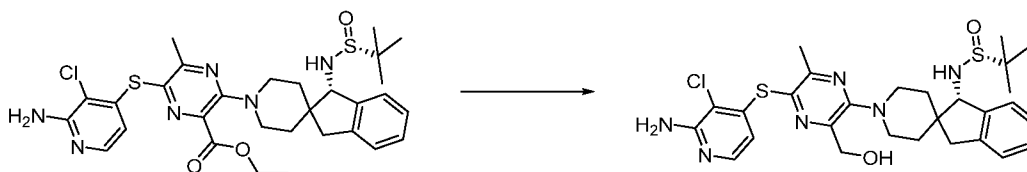
第四步: 6-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-3-((S)-1-(((R)-叔-丁基亚磺酰基<亚磺酰>)氨基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-基)-5-甲基吡啶-2-羧酸乙酯的制备



6-溴-3-((S)-1-(((R)-叔-丁基亚磺酰基<亚磺酰>)氨基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-基)-5-甲基吡啶-2-羧酸乙酯 (798 mg, 1.45 mmol), 2-氨基-3-氯吡啶-4-硫醇钾 (500 mg, 1.45 mmol, 粗品), 三(二亚苄基丙酮)二钯 (66 mg, 0.073 mmol), 4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽 (84 mg, 0.145 mmol)和 N, N-二异丙基乙胺 (561 mg, 4.35 mmol)在 N,N-二甲基甲酰胺 (15 mL)中 100℃微波搅拌 1.5 小时。过滤反应液,滤液浓缩后柱层析[洗脱剂: 二氯甲烷 ~ 二氯甲烷/甲醇(98.5:1.5)]纯化得到 6-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-3-((S)-1-(((R)-叔-丁基亚磺酰基<亚磺酰>)氨基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-基)-5-甲基吡啶-2-羧酸乙酯黄色固体 (500 mg, 产率 55%)。

MS m/z (ESI): 629.1 [M+H]⁺, 631.1 [M+2+H]⁺

第五步: (R)-N-((S)-1'-5-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-3-(羟甲基)-6-甲基吡啶-2-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的制备

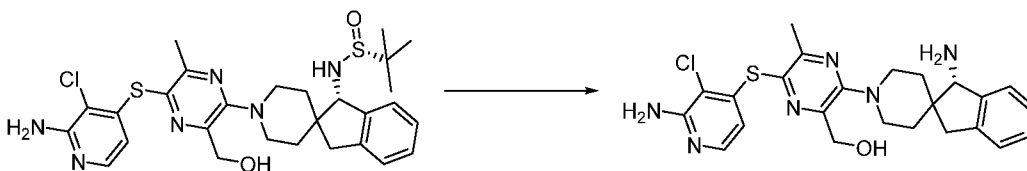


25

0°C往 6-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-3-((S)-1-(((R)-叔-丁基亚磺酰基<亚磺酰>)氨基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-基)-5-甲基吡嗪-2-羧酸乙酯 (500 mg, 0.795 mmol)的四氢呋喃(30 mL)溶液里滴加四氢锂铝 (0.7 mL, 2.5 M), 0°C搅拌 30 分钟。用水硫酸钠淬灭反应, 搅拌 10 分钟。通过硅藻土过滤, 滤饼用四氢呋喃 (50 mL)洗两遍, 浓缩滤液, 柱层析[洗脱剂: 二氯甲烷 ~ 二氯甲烷/甲醇 (95:5)]纯化得到(R)-N-((S)-1'-5-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-3-(羟甲基)-6-甲基吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺黄色固体 (220 mg, 产率 47%)。

MS m/z (ESI): 587.1 [M+H]⁺, 589.1 [M+2+H]⁺

10 第六步: (S)-(3-(1-氨基-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-基)-6-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇的制备



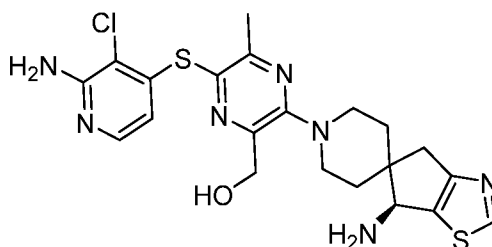
往(R)-N-((S)-1'-5-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-3-(羟甲基)-6-甲基吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (220 mg, 0.375 mmol)的甲醇(3 mL)溶液里加盐酸二氧六环 (20 mL, 4.0 M), 室温搅拌 30 分钟。浓缩反应液, 再加甲醇(10 mL)溶解, 氨水调碱, 旋干后柱层析[洗脱剂: 二氯甲烷 ~ 二氯甲烷/甲醇(1%NH₃-H₂O) (95:5)]纯化得到(S)-(3-(1-氨基-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-基)-6-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇 (115 mg, 产率 63%)白色固体。

20 ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.59 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 7.41 – 7.34 (m, 1H), 7.27 – 7.16 (m, 3H), 5.89 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.00 (s, 1H), 3.88 (d, *J* = 12 Hz, 2H), 3.28 – 3.20 (m, 2H), 3.14 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 2.82 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.01 – 1.85 (m, 2H), 1.67 – 1.58 (m, 1H), 1.52 – 1.43 (m, 1H).

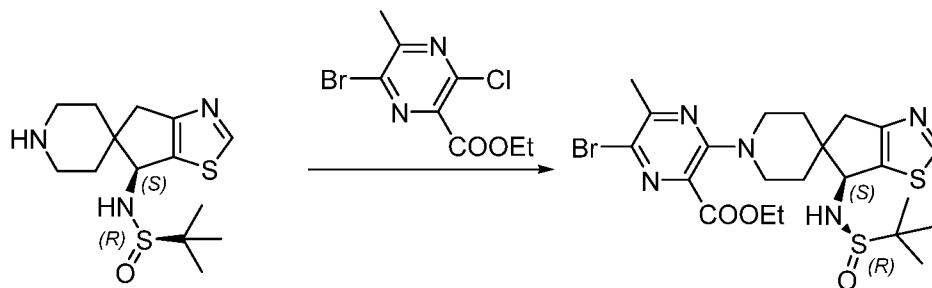
MS m/z (ESI): 483.2 [M+H]⁺, 485.2 [M+2+H]⁺

25 实施例 171

(S)-(6-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-3-(6-氨基-4,6-二氢螺[环戊二烯并[d]噻唑-5,4'-哌啶]-1'-基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇的制备



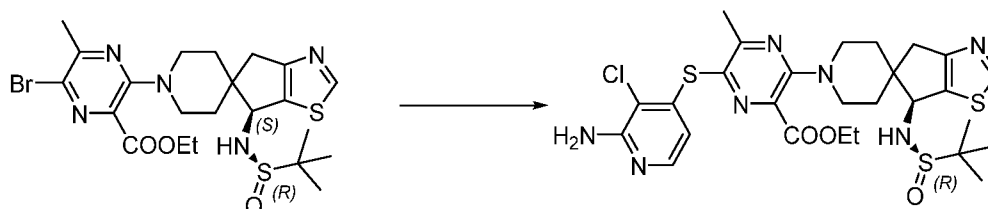
第一步: 乙基 6-溴-3-((S)-6-(((R)-叔-丁基亚磺酰基<亚磺酰>)氨基)-4,6-二氢螺[环戊二烯并[d]噻唑-5,4'-哌啶]-1'-基)-5-甲基吡嗪-2-羧酸酯的制备



将(R)-N-((S)-4,6-二氢螺[环戊二烯并[d]噻唑-5,4'-哌啶]-6-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(470 mg, 1.5 mmol, 1.0 eq), 乙基 6-溴-3-氯-5-甲基吡嗪-2-羧酸酯(398 mg, 1.43 mmol, 0.95 eq)和 碳酸钾(1.04 g, 7.5 mmol, 5.0 eq)溶于 DMF (4.0 mL)中。氮气保护下, 加热到 60°C, 搅拌反应 3 小时。反应结束, 浓缩除去 DMF, 粗品柱层析纯化(100% EtOAc in Petro ether), 得到黄色固体产物乙基 6-溴-3-((S)-6-(((R)-叔-丁基亚磺酰基<亚磺酰>)氨基)-4,6-二氢螺[环戊二烯并[d]噻唑-5,4'-哌啶]-1'-基)-5-甲基吡嗪-2-羧酸酯(600 mg, 产率 72%)。

MS m/z (ESI): 556.1[M+H]⁺, 558.1[M+H+2]⁺。

第二步: 乙基 6-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-3-((S)-6-(((R)-叔-丁基亚磺酰基<亚磺酰>)氨基)-4,6-二氢螺[环戊二烯并[d]噻唑-5,4'-哌啶]-1'-基)-5-甲基吡嗪-2-羧酸酯的制备

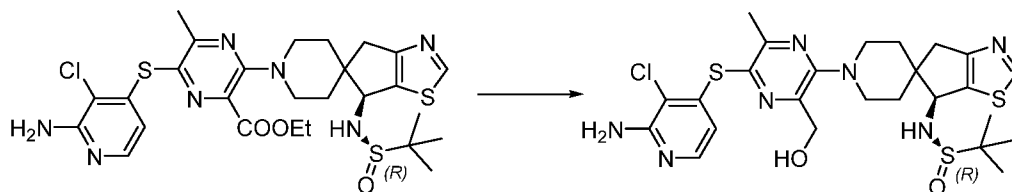


将乙基 6-溴-3-((S)-6-(((R)-叔-丁基亚磺酰基<亚磺酰>)氨基)-4,6-二氢螺[环戊二烯并[d]噻唑-5,4'-哌啶]-1'-基)-5-甲基吡嗪-2-羧酸酯 (600 mg, 1.08 mmol, 1.0 eq), 2-氨基-3-氯吡啶-4-硫醇酸钾 (536 mg, 2.70 mmol, 2.5 eq)溶于 10 mL DMF, 置于微波反应管中, 加入三(二亚苄基丙酮)二钯(50 mg, 0.054 mmol, 0.05 eq)、Xantphos(62 mg, 0.11 mmol, 0.1 eq)以及 DIPEA(419 mg, 3.24 mmol, 3.0 eq), 氮气鼓泡 3 分钟。将反应液微波加热至 105°C 反应 75 min; 待反应液冷却至室温后, 用 20 mL 乙酸乙酯稀释, 用硅藻土过滤后, 浓缩, 粗品柱层析纯化(10% MeOH in CH₂Cl₂), 得黄色固体产物乙基 6-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-3-((S)-6-(((R)-叔-丁基亚磺酰基<亚磺酰>)氨基)-4,6-二氢螺[环戊二烯并[d]噻唑-5,4'-哌啶]-1'-基)-5-甲基吡嗪-2-羧酸酯 (360 mg, 产率 52%)。

MS m/z (ESI): 636.0 [M+H]⁺, 638.0 [M+H+2]⁺。

第三步: 乙基 6-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-3-((S)-6-(((R)-叔-丁基亚磺酰基<

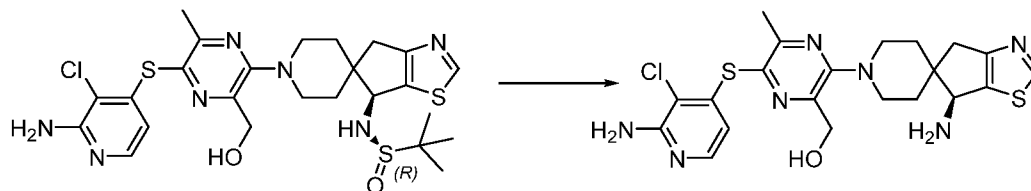
亚磺酰基>氨基)-4,6-二氢螺[环戊二烯并[d]噻唑-5,4'-哌啶]-1'-基)-5-甲基吡嗪-2-羧酸酯的制备



将乙基 6-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-3-((S)-6-(((R)-叔-丁基亚磺酰基<亚磺酰基>氨基)-4,6-二氢螺[环戊二烯并[d]噻唑-5,4'-哌啶]-1'-基)-5-甲基吡嗪-2-羧酸酯 (360 mg, 0.57 mmol, 1.0 eq)溶于 40 mL 无水 THF, 氮气置换保护下。冷却到 0°C, 滴加 LiAlH₄ 的四氢呋喃溶液(0.6 mL, 1.14 mmol, 2.0 eq., D=2M)。滴加完毕, 缓慢升到室温搅拌 3 小时。反应结束, 将反应液用乙酸乙酯(100 mL)稀释, 冷却到 0°C, 滴加 2 mL 水, 加入 4 mL 15% 氢氧化钠水溶液, 然后再加入 6 mL 水, 升到室温搅拌 30 分钟, 加入适量无水硫酸钠, 搅拌 15 分钟, 过滤除去固体, 滤液浓缩, 粗品柱层析纯化(10 % MeOH in CH₂Cl₂), 得到黄色固体产物乙基 6-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-3-((S)-6-(((R)-叔-丁基亚磺酰基<亚磺酰基>氨基)-4,6-二氢螺[环戊二烯并[d]噻唑-5,4'-哌啶]-1'-基)-5-甲基吡嗪-2-羧酸酯 (150 mg, 产率 44%)。

MS m/z (ESI): 594.1[M+H]⁺, 596.1[M+H+2]⁺。

第四步: (S)-6-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-3-((6-氨基-4,6-二氢螺[环戊二烯并[d]噻唑-5,4'-哌啶]-1'-基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇的制备



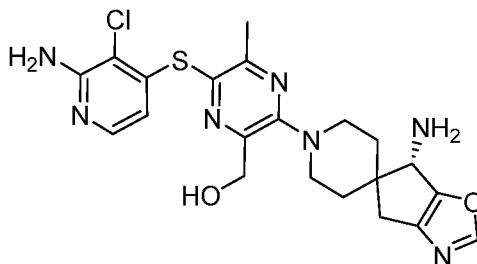
将乙基 6-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-3-((S)-6-(((R)-叔-丁基亚磺酰基<亚磺酰基>氨基)-4,6-二氢螺[环戊二烯并[d]噻唑-5,4'-哌啶]-1'-基)-5-甲基吡嗪-2-羧酸酯(150 mg, 0.25 mmol, 1.0 eq)溶于 MeOH (5 mL), 加入盐酸的二氧六环溶液 (1.0 mL, 4M), 于室温反应 1 小时。将反应液浓缩至干, 用 5 mL 甲醇溶解后, 用 7M NH₃ 的甲醇溶液调节 pH 至碱性, 浓缩反应液, 先用正相柱纯化(10 % MeOH in CH₂Cl₂), 然后用反相柱纯化(30 % MeCN in H₂O(0.1 % NH₃·H₂O)), 得灰色固体目标化合物(S)-6-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-3-((6-氨基-4,6-二氢螺[环戊二烯并[d]噻唑-5,4'-哌啶]-1'-基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇(52 mg, 产率 42%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.93 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.72 (s, 1H), 5.41 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.98 (s, 1H), 3.84 (s, 2H), 2.76 (dd, J = 47.2, 16.9 Hz, 4H), 2.37 (s, 3H), 1.60 (dd, J = 165.2, 116.4 Hz, 7H).

MS m/z (ESI): 490.1 [M+H]⁺, 492.1 [M+H+2]⁺。

实施例 172

(S)-(6-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-3-(6-氨基-4,6-二氢螺[环戊二烯并[d]噁唑-5,4'-哌啶]-1'-基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇的制备



5

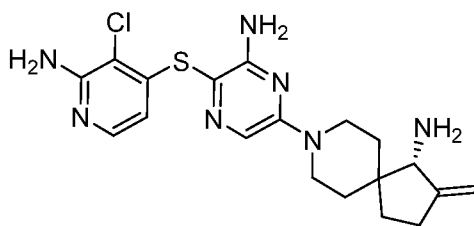
实施例 172 的制备方法参考实施例 171 实验方案。

MS m/z (ESI): 474.1 [M+H]⁺, 476.1[M+2+H]⁺。

实施例 173

(R)-8-(6-氨基-5-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡嗪-2-基)-2-亚甲基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺的制备

10



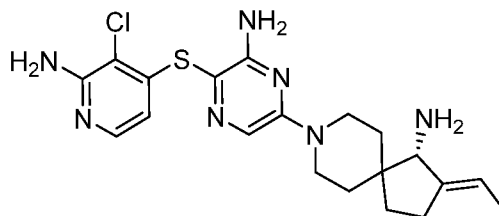
实施例 173 的制备方法参考实施例 91 实验方案。

MS m/z (ESI): 418.1 [M+H]⁺, 420.1[M+2+H]⁺。

实施例 174

(S,E)-8-(6-氨基-5-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡嗪-2-基)-2-亚乙基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺的制备

15



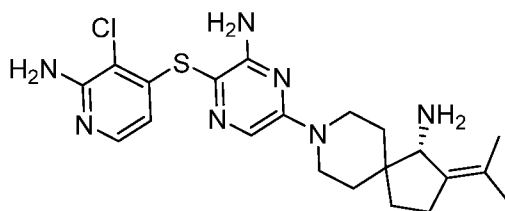
实施例 174 的制备方法参考实施例 91 实验方案。

MS m/z (ESI): 432.1 [M+H]⁺, 434.1[M+2+H]⁺。

20

实施例 175

(S)-8-(6-氨基-5-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡嗪-2-基)-2-(丙烷-2-亚基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺的制备

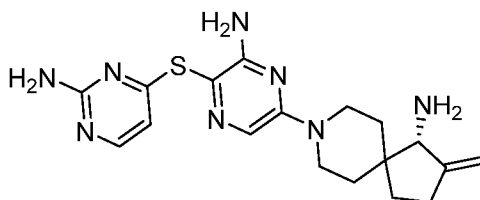


实施例 175 的制备方法参考实施例 91 实验方案。

MS m/z (ESI): 446.1 [M+H]⁺, 448.1[M+2+H]⁺.

实施例 176

- 5 (R)-8-(6-氨基-5-((2-氨基嘧啶-4-基)硫代)吡嗪-2-基)-2-亚甲基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺的制备



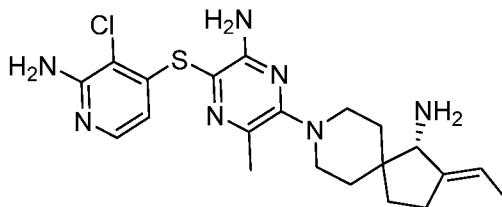
实施例 176 的制备方法参考实施例 91 实验方案。

MS m/z (ESI): 385.1 [M+H]⁺.

10

实施例 177

- (S,E)-8-(6-氨基-5-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-3-甲基吡嗪-2-基)-2-亚乙基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺的制备



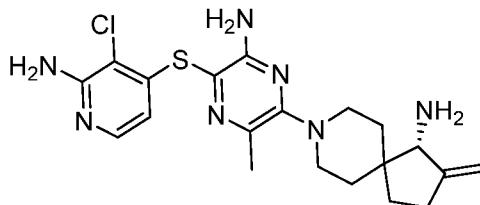
实施例 177 的制备方法参考实施例 96 实验方案。

15

MS m/z (ESI): 446.1 [M+H]⁺, 448.1[M+2+H]⁺.

实施例 178

- (R)-8-(6-氨基-5-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-3-甲基吡嗪-2-基)-2-亚甲基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺的制备



20

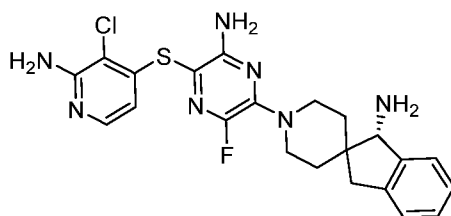
实施例 178 的制备方法参考实施例 96 实验方案。

MS m/z (ESI): 432.1 [M+H]⁺, 434.1[M+2+H]⁺.

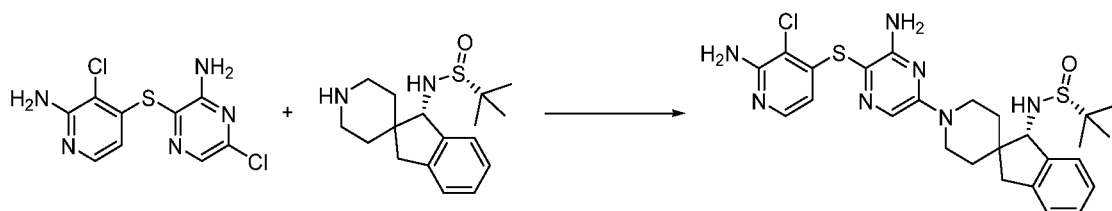
实施例 179

- (S)-1'-(6-氨基-5-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-3-氟吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茛

-2,4'-哌啶]-1-胺的制备



第一步: (R)-N-((S)-1'-(6-氨基-5-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的制备

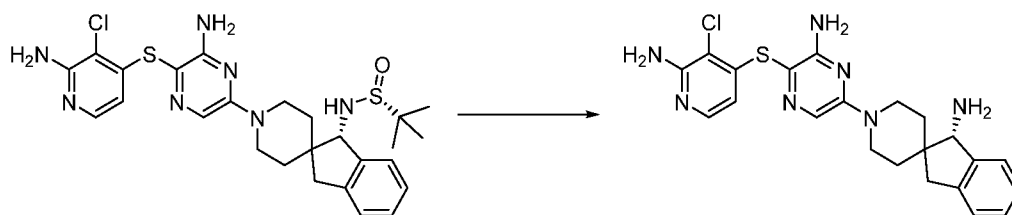


5

3-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-6-氯吡嗪-2-胺(200 mg, 0.694 mmol), (R)-N-((S)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(350 mg, 0.833 mmol, $[\alpha]_D^{20}=1.773$)和碳酸钾(479 mg, 3.47 mmol)在 N,N-二甲基甲酰胺(7 mL)中 100°C 搅拌 8 小时。待反应液冷却后, 加入 40 mL 水, 用乙酸乙酯萃取(40 mL × 2); 乙酸乙酯层用饱和氯化钠水溶液(20 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥后柱层析[洗脱剂: 二氯甲烷 ~ 二氯甲烷/甲醇从 0% 到 3%]纯化得到橘黄色固体产物 (R)-N-((S)-1'-(6-氨基-5-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(200 mg, 产率 52%)。

15 MS m/z (ESI): 558.2 $[M+H]^+$ 。

第二步: (S)-1'-(6-氨基-5-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺的制备

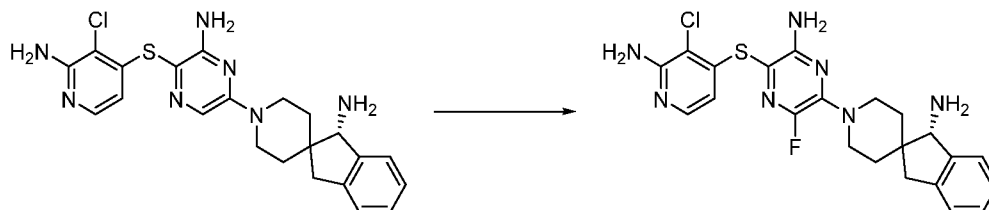


往(R)-N-((S)-1'-(6-氨基-5-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(188 mg, 0.337 mmol)的甲醇(5 mL)溶液里加盐酸二氧六环溶液(20 mL, 80 mmol), 室温搅拌 1 小时。将反应液浓缩至干, 用 5 mL 甲醇溶解后, 氨水调节 pH 至碱性, 浓缩后柱层析[洗脱剂: 二氯甲烷 ~ 二氯甲烷/甲醇从 0% 到 7.5%]纯化得到白色固体产物(S)-1'-(6-氨基-5-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺(130 mg, 产率

85%)。

MS m/z (ESI): 454.2 [M+H]⁺。

第三步: (S)-1'-(6-氨基-5-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-3-氟吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺的制备



5

在-10℃下往(S)-1'-(6-氨基-5-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺(100 mg, 0.22 mmol)的乙腈(10 mL)溶液里加 N-氟代双苯磺酰胺 (69 mg, 0.22 mmol), 加完慢慢升至室温, 搅拌 7 小时。旋干反应液, 薄层层析(二氯甲烷/甲醇=10/1)纯化得到土黄色固体产物 (S)-1'-(6-氨基-5-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-3-氟吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺(28 mg, 产率 27%)。

10

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.62 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 7.42 – 7.33 (m, 1H), 7.26 – 7.15 (m, 3H), 6.00 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 4.67 – 4.54 (m, 2H), 4.30 (d, *J* = 16 Hz, 2H), 3.97 (s, 1H), 3.16 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 2.82 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 1.95 – 1.78 (m, 2H), 1.65 – 1.53 (m, 1H), 1.48 – 1.38 (m, 1H)。

15

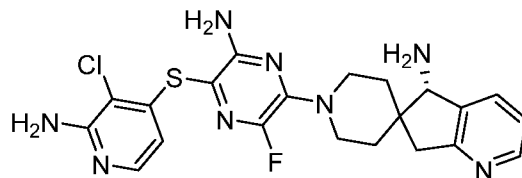
MS m/z (ESI): 472.1 [M+H]⁺, 474.1 [M+2+H]⁺。

[α]_D²⁰ = -36.893。

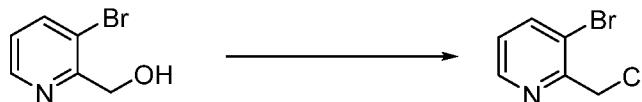
实施例 180

(S)-1'-(6-氨基-5-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-3-氟吡嗪-2-基)-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺

20



第一步: 3-溴-2-(氯甲基)吡啶的制备

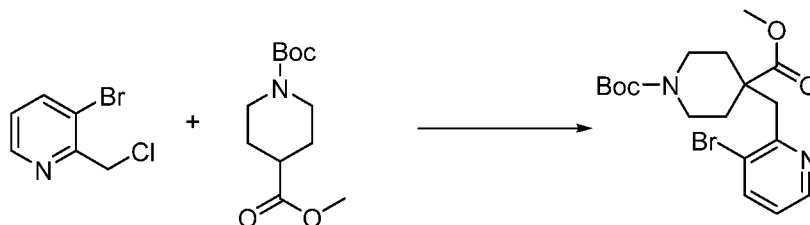


将(3-溴吡啶-2-基)甲醇(7.5 g, 40 mmol)溶于二氯甲烷(20 mL)中, 反应液均匀混合后, 在冰浴条件下滴加 SOCl₂(9.5 g, 80 mmol), 搅拌 1 小时。反应液减压浓缩, 所得粗品用快速硅胶柱层析分离纯化得到无色液体目标化合物 3-溴-2-(氯甲基)吡啶(5 g, 产率: 61%)。

25

MS m/z (ESI): 205.9 $[M+H]^+$.

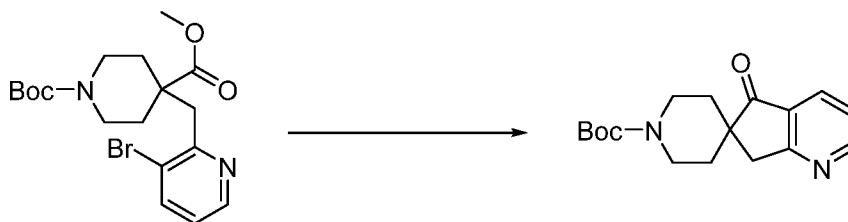
第二步: 1-(叔-丁基)4-甲基 4-((3-溴吡啶-2-基)甲基)哌啶-1,4-二羧酸酯的制备



将 1-(叔-丁基)4-甲基哌啶-1,4-二羧酸酯(7.7 g, 31.7 mmol)、LDA(18.3 mL, 36.6 mmol)加入 THF(20 mL)中, 反应液在 -60°C 条件下反应 1 小时, 3-溴-2-(氯甲基)吡啶(5 g, 24.4 mmol)加入反应液中, 温度不变条件下继续反应 2 小时, 减压浓缩, 所得粗品用快速硅胶柱层析分离纯化得到淡黄色固体目标化合物 1-(叔-丁基)4-甲基 4-((3-溴吡啶-2-基)甲基)哌啶-1,4-二羧酸酯(9 g, 产率: 89%)。

MS m/z (ESI): 413.0 $[M+H]^+$.

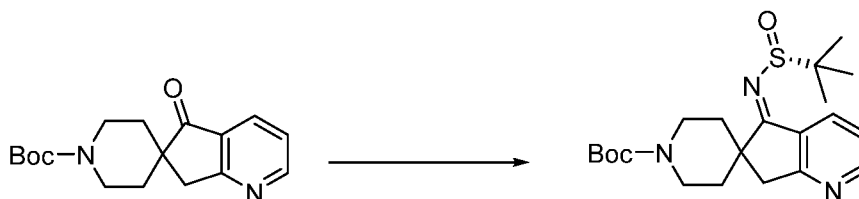
10 第三步: 叔-丁基 5-羰基-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-羧酸酯的制备



15 向 1-(叔-丁基)4-甲基 4-((3-溴吡啶-2-基)甲基)哌啶-1,4-二羧酸酯(9 g, 21.84 mmol)中加入 THF(100 mL), 反应液温度降至 -78°C 后, 缓慢将正丁基锂溶液(1.6 N, 17 mL)滴入反应液中, 在 -78°C 下继续反应 1 小时, 加入氯化铵水溶液淬灭, 乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得粗品用快速硅胶柱层析分离纯化得到淡黄色固体目标化合物叔-丁基 5-羰基-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-羧酸酯 (3 g, 产率: 45%)。

MS m/z (ESI): 303.1 $[M+H]^+$.

20 第四步: 叔-丁基(R,Z)-5-((叔-丁基亚磺酰基<亚磺酰>)亚氨基)-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-羧酸酯的制备

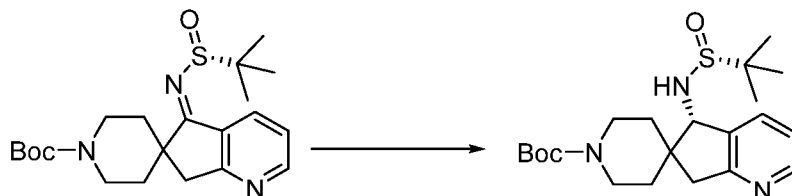


25 将叔-丁基 5-羰基-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-羧酸酯(3 g, 9.93 mmol),(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(3.6 g, 29.8 mmol)加入钛酸乙酯(50 mL)中, 反应液搅拌均匀, 在 110°C 条件下反应 13 小时, 反应温度降至常温, 缓慢滴加

水(100 mL),有固体产生,再加入乙酸乙酯(200 mL),过滤,有机相减压浓缩,所得目标化合物叔-丁基(R,Z)-5-((叔-丁基亚硫酸基<亚磺酰>)氨基)-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-羧酸酯(3 g, 产率: 75%),直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI):406.1 [M+H]⁺.

- 5 第五步: 叔-丁基(S)-5-(((R)-叔-丁基亚硫酸基<亚磺酰>)氨基)-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-羧酸酯的制备



- 10 将叔-丁基(R,Z)-5-((叔-丁基亚硫酸基<亚磺酰>)氨基)-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-羧酸酯(3 g, 7.41 mmol)加入 THF(40 mL)中,在温度降至 0°C 条件下,向反应液中缓慢滴加 BH₃(7.5 mL, 2N in THF),滴加完毕后,保持温度,反应 2 小时。向反应液滴加甲醇(10 mL)。减压浓缩,所得粗品用快速硅胶柱层析分离纯化得到淡黄色固体目标化合物叔-丁基(S)-5-(((R)-叔-丁基亚硫酸基<亚磺酰>)氨基)-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-羧酸酯(2.5 g, 产率 83%)。

- 15 MS m/z (ESI):408.1 [M+H]⁺.

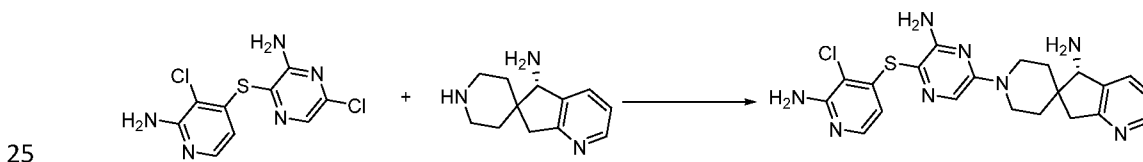
第六步: (S)-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺的制备



- 20 将叔-丁基(S)-5-(((R)-叔-丁基亚硫酸基<亚磺酰>)氨基)-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-羧酸酯(2.5 g, 6.14mmol)、盐酸二氧六环(10 mL, 4N)加入 CH₂Cl₂(40 mL)中,反应液在室温下,搅拌 3 小时,减压浓缩,所得目标化合物 (S)-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺(1.5 g),直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI):204.1 [M+H]⁺.

第七步: (S)-1'-(6-氨基-5-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡嗪-2-基)-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺的制备



将(S)-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺(1.5 g, 7.39 mmol)、3-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-6-溴吡嗪-2-胺(3.7 g, 11.09 mmol)、碳酸铯(7.2 g,

22.17mmol)加入 DMF(50 mL)中, 在 90°C条件下, 反应 13 小时。反应液减压浓缩, 所得粗品用快速硅胶柱层析分离纯化得到淡黄色固体目标化合物(S)-1'-(6-氨基-5-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡嗪-2-基)-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺(1 g, 产率 29%)。

5 MS m/z (ESI): 455.1 $[M+H]^+$, 457.1 $[M+H+2]^+$.

第八步: (S)-1'-(6-氨基-5-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-3-氟吡嗪-2-基)-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺的制备



10 将(S)-1'-(6-氨基-5-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡嗪-2-基)-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺(600 mg, 1.32 mmol)、NFSI(830 mg, 2.64 mmol)加入 THF(10 mL)中。反应液在室温反应 3 小时, 减压浓缩, 所得粗品用快速硅胶柱层析分离纯化得到白色固体目标化合物(S)-1'-(6-氨基-5-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-3-氟吡嗪-2-基)-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺(90 mg, 产率 14%)。

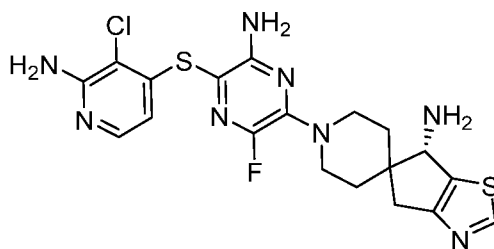
15 MS m/z (ESI): 473.0 $[M+H]^+$, 475.1 $[M+H+2]^+$.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{MeOH-}d_4$) δ 8.33 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.28-7.25 (m, 1 H), 6.01 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 4.35-4.31(m, 2 H), 4.03 (s, 1 H), 3.36-3.31(m, 2 H), 3.25-3.21 (m, 1H), 2.92 (d, $J=16.8$ Hz, 1H), 1.98-1.84 (m, 2 H), 1.64-1.60 (m, 1 H), 1.42-1.39(m, 1 H).

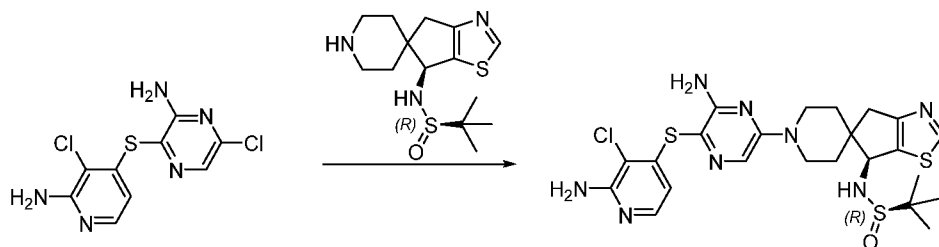
20

实施例 181

(S)-1'-(6-氨基-5-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-3-氟吡嗪-2-基)-4,6-二氢螺[环戊二烯并[d]噻唑-5,4'-哌啶]-6-胺的制备



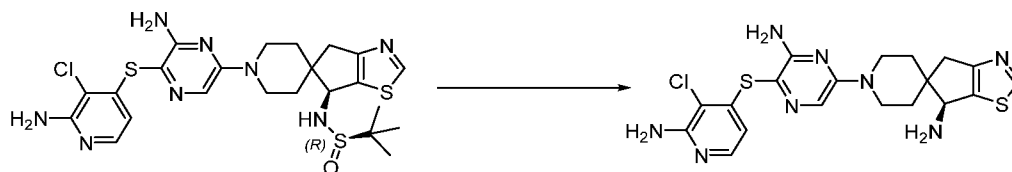
25 第一步: (R)-N-((S)-1'-(6-氨基-5-((3-氯-2-环丙基吡啶-4-基)硫代)吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的制备



将(R)-N-((S)-4,6-二氢螺[环戊二烯并[d]噻唑-5,4'-哌啶]-6-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(260 mg, 0.83 mmol, 1.0 eq), 3-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-6-氯吡嗪-2-胺(227 mg, 0.79 mmol, 0.95 eq)和碳酸钾(574 mg, 4.15 mmol, 5.0 eq)溶于DMF(2 mL)中。氮气保护下, 加热到 105°C, 搅拌反应 10 小时。反应结束, 浓缩除去 DMF, 粗品柱层析(8% MeOH in CH₂Cl₂), 得到黄色固体产物(R)-N-((S)-1'-(6-氨基-5-((3-氯-2-环丙基吡啶-4-基)硫代)吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(340 mg, 产率 76%)。

MS m/z (ESI): 565.1[M+H]⁺, 567.1[M+H+2]⁺。

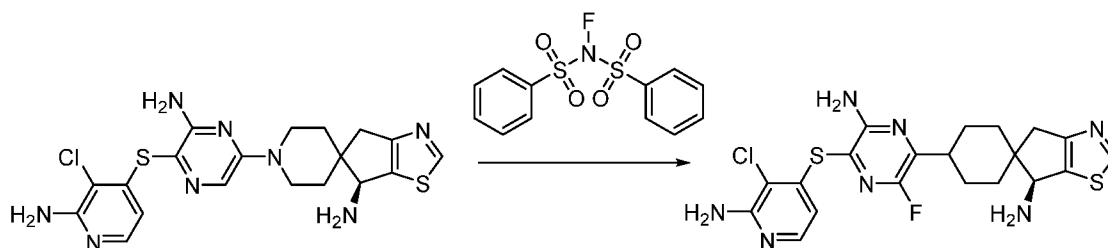
10 第二步: ((S)-1'-(6-氨基-5-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡嗪-2-基)-4,6-二氢螺[环戊二烯并[d]噻唑-5,4'-哌啶]-6-胺的制备



15 将(R)-N-((S)-1'-(6-氨基-5-((3-氯-2-环丙基吡啶-4-基)硫代)吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(340 mg, 0.60 mmol, 1.0 eq)溶于 MeOH (5 mL), 加入 HCl 的二氧六环溶液 (1.0 mL, 4M), 于室温反应 1 小时。将反应液浓缩至干, 用 5 mL 甲醇溶解后, 用 7M NH₃ 的甲醇溶液调节 pH 至碱性, 浓缩反应液, 先用正相柱纯化(10 % MeOH in CH₂Cl₂), 然后用反相柱纯化(40 % MeCN in H₂O(0.1 % NH₃·H₂O)), 得到灰色固体目标化合物((S)-1'-(6-氨基-5-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡嗪-2-基)-4,6-二氢螺[环戊二烯并[d]噻唑-5,4'-哌啶]-6-胺(220 mg, 产率 80%)。

MS m/z (ESI): 461.1 [M+H]⁺, 463.1 [M+H+2]⁺。

20 第三步: (S)-1'-(6-氨基-5-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-3-氟吡嗪-2-基)-4,6-二氢螺[环戊二烯并[d]噻唑-5,4'-哌啶]-6-胺的制备



25

将((S)-1'-(6-氨基-5-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡嗪-2-基)-4,6-二氢螺[环戊二烯并[d]噻唑-5,4'-哌啶]-6-胺(220 mg, 0.48 mmol, 1.0 eq)溶于无水 DMF (2 mL) 和无水 MeCN (10 mL)中, 氮气置换三次, 氮气保护下分批加入试剂 N-氟-N-(苯磺酰)苯磺酰胺(159 mg, 0.5 mmol, 1.05 eq.)。加料完毕, 室温搅拌 3 小时, 反应液滴加到搅拌的 MeOH(50 mL)中, 后加入 1 mL 水。将反应液浓缩, 得到粗品, 用制备 HPLC 纯化得到灰色固体产物(S)-1'-(6-氨基-5-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-3-氟吡嗪-2-基)-4,6-二氢螺[环戊二烯并[d]噻唑-5,4'-哌啶]-6-胺(40mg, 产率 17%)。

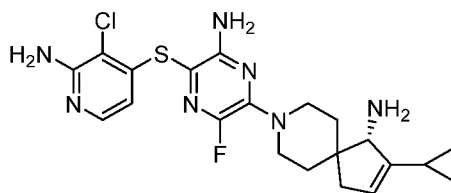
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.96 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 6.28 (s, 2H), 6.17 (s, 2H), 5.86 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.98 (s, 1H), 2.81 (dd, *J* = 52.7, 15.2 Hz, 4H), 1.88 (s, 2H), 1.75 – 1.52 (m, 4H).

¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO) δ -88.17 (s).

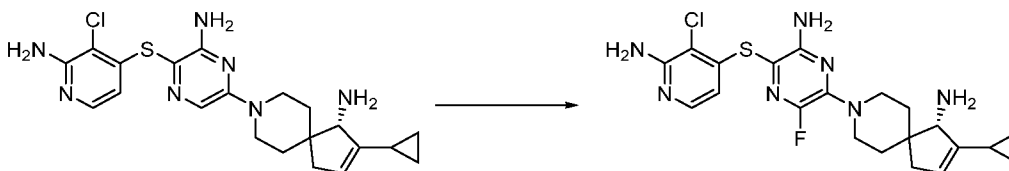
MS *m/z* (ESI): 479.0 [M+H]⁺, 481.0 [M+H+2]⁺.

实施例 182

(S)-8-(6-氨基-5-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-3-氟吡嗪-2-基)-2-环丙基-8-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-1-胺的制备



第一步: (S)-8-(6-氨基-5-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-3-氟吡嗪-2-基)-2-环丙基-8-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-1-胺的制备



在 25℃下, 往(S)-8-(6-氨基-5-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡嗪-2-基)-2-环丙基-8-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-1-胺(35 mg, 0.085 mmol)的四氢呋喃(18 mL)溶液里加 N-氟代双苯磺酰胺 (40 mg, 0.128 mmol), 加完搅拌 1 小时。TLC 显示没反应完, 补加 N-氟代双苯磺酰胺 (27 mg, 0.085 mmol), 加完继续搅拌 1 小时。TLC 显示没反应完, 再补加 N-氟代双苯磺酰胺 (27 mg, 0.085 mmol), 搅拌 1 小时。TLC 显示有杂质出现, 反应液用盐酸(40 mL, 0.5 N)萃灭, 用乙酸乙酯(20 mL*2)洗涤, 水相用碳酸钠调节至 pH 约为 8, 乙酸乙酯(30 mL*2)萃取, 旋干有机相, 制备色谱(二氯甲烷/甲醇=10/1)纯化得到浅黄色固体(S)-8-(6-氨基-5-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-3-氟吡嗪-2-基)-2-环丙基-8-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-1-胺(28 mg, 产率:

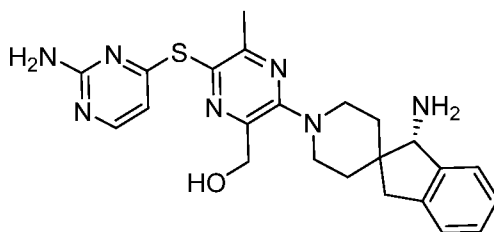
27%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 7.61 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 5.99 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 5.36 (s, 1H), 4.31 – 4.13 (m, 2H), 3.45 (s, 1H), 3.30 – 3.15 (m, 2H), 2.43 – 2.24 (m, 2H), 1.89 – 1.48 (m, 5H), 0.84 – 0.65 (m, 2H), 0.57 – 0.36 (m, 2H).

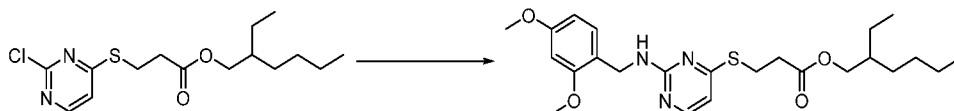
5 MS m/z (ESI): 462.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 474.1 $[\text{M}+2+\text{H}]^+$ 。

实施例 183

(S)-(3-(1-氨基-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-基)-6-((2-氨基嘧啶-4-基)硫代)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇的制备



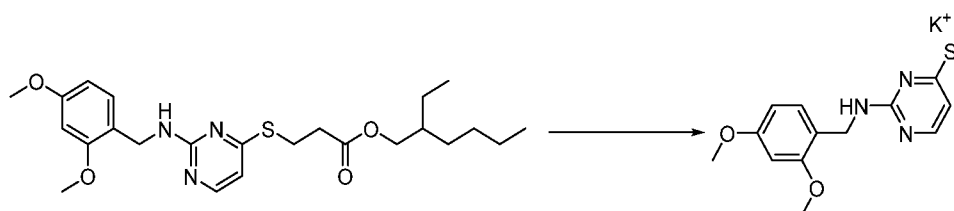
10 第一步: 2-乙基己基 3-((2-((2,4-二甲氧苄基)氨基)嘧啶-4-基)硫代)丙酸酯的制备



将 2-乙基己基 3-((2-氯嘧啶-4-基)硫代)丙酸酯(2.0 g, 6.06 mmol, 1.0 eq), (2,4-二甲氧苄基)甲胺(1.02 g, 6.06 mmol, 1.0 eq)溶于 20 mL 乙腈, 加入碳酸钾(1.0 g, 7.24 mmol, 1.2 eq), 加热至 100°C 反应 18 小时。待反应液冷却后, 将反应液用 15 20 mL 乙酸乙酯稀释, 用硅藻土过滤除去不溶物, 滤液旋干后柱层析(10 ~25% 乙酸乙酯/石油醚), 得无色油状物 2-乙基己基 3-((2-((2,4-二甲氧苄基)氨基)嘧啶-4-基)硫代)丙酸酯(1.5 g, 产率 54%)。

MS m/z (ESI): 462.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第二步: 2-((2,4-二甲氧苄基)氨基)嘧啶-4-硫醇酸钾的制备

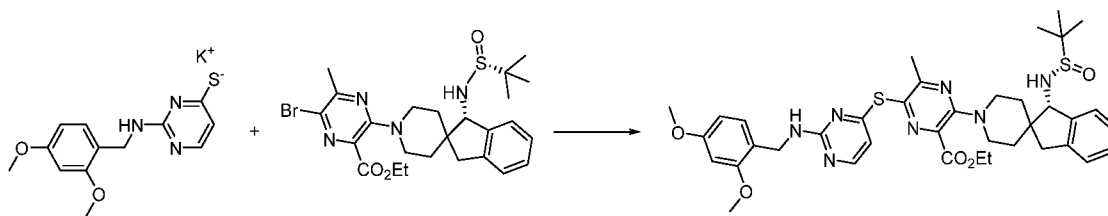


20

将 2-乙基己基 3-((2-((2,4-二甲氧苄基)氨基)嘧啶-4-基)硫代)丙酸酯(1.0 g, 2.17 mmol, 1.0 eq)溶于 30 mL 乙醇中, 加入叔丁醇钾(272 mg, 2.39 mmol, 1.1 eq), 40°C 搅拌 1 小时。将反应液浓缩至干, 直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI): 278.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

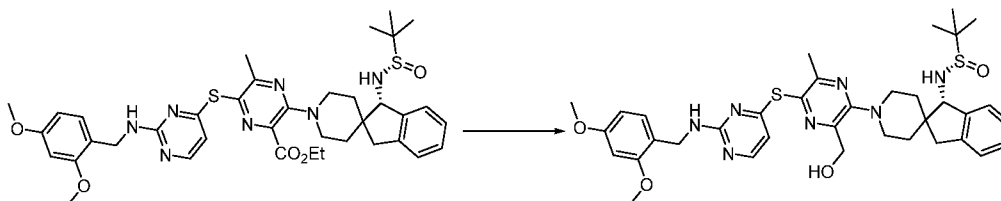
25 第三步: 3-((S)-1-(((S)-叔-丁基亚硫酰基<亚磺酰>)氨基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-基)-6-((2-((2,4-二甲氧苄基)氨基)嘧啶-4-基)硫代)-5-甲基吡嗪-2-羧酸乙酯的制备



将 2-((2,4-二甲氧苄基)氨基)咪唑-4-磺醇酸钾(260 mg, 0.82 mmol, 1.0 eq)、
乙基 6-溴-3-((S)-1-(((R)-叔-丁基亚硫酸基<亚磺酰>)氨基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌
5 啶]-1'-基)-5-甲基吡嗪-2-羧酸酯(450 mg, 0.82 mmol, 1.0 eq)溶于 5 mL DMF 中,
置于微波反应管中, 加入三(二亚苄基丙酮)二钯(73 mg, 0.08 mmol, 0.1 eq)、
Xantphos(100 mg, 0.16 mmol, 0.2 eq)以及 DIPEA(320 mg, 2.5 mmol, 3.0 eq),
氮气鼓泡 3 分钟。将反应液微波加热至 90℃ 反应 1 小时; 待反应液冷却至室温
10 后, 用 20 mL 乙酸乙酯稀释, 用硅藻土过滤后, 滤液旋干柱层析(10 ~ 80% 乙酸
乙酯/石油醚), 得黄色固体产物 3-(((S)-1-(((S)-叔-丁基亚硫酸基<亚磺酰>)氨基)-
1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-基)-6-((2-((2,4-二甲氧苄基)氨基)咪唑-4-基)硫代)-
5-甲基吡嗪-2-羧酸乙酯(270 mg, 产率 44%)。

MS m/z (ESI): 746.1 [M+H]⁺。

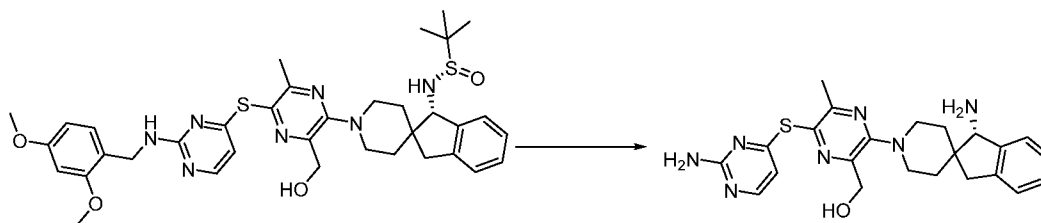
第四步: (S)-N-((S)-1'-5-((2-((2,4-二甲氧苄基)氨基)咪唑-4-基)硫代)-3-(羟甲基)-6-
15 甲基吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的制备



将 3-(((S)-1-(((S)-叔-丁基亚硫酸基<亚磺酰>)氨基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌
啶]-1'-基)-6-((2-((2,4-二甲氧苄基)氨基)咪唑-4-基)硫代)-5-甲基吡嗪-2-羧酸乙
20 酯(270 mg, 0.36 mmol, 1.0 eq)溶于 20 mL THF 中, 冰浴下滴加四氢铝锂的 THF
溶液(0.34 mL, 0.8 mmol, 2.2 eq)。氮气保护下 0℃ 搅拌 1 小时。向反应液中加入
Na₂SO₄·10H₂O 淬灭反应, 搅拌 10 分钟, 用 20 mL 乙酸乙酯稀释, 用硅藻土过滤
后, 滤液旋干柱层析柱层析(1 ~ 10% MeOH in CH₂Cl₂), 得黄色固体
(S)-N-((S)-1'-5-((2-((2,4-二甲氧苄基)氨基)咪唑-4-基)硫代)-3-(羟甲基)-6-甲基吡
25 嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(160 mg, 产率
64%)。

MS m/z (ESI): 704.1 [M+H]⁺。

第五步: (S)-3-(1-氨基-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-基)-6-((2-氨基咪唑-4-基)硫
代)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇的制备



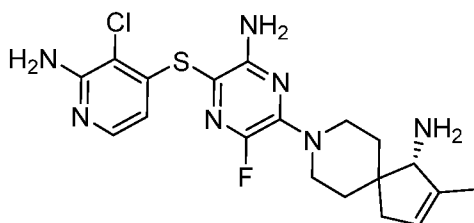
将(S)-N-((S)-1'-5-((2-((2,4-二甲氧苯基)氨基)嘧啶-4-基)硫代)-3-(羟甲基)-6-甲基吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(100 mg, 0.15 mmol, 1.0 eq)溶于 5 mL 三氟乙酸中, 60°C 搅拌 6 小时。将反应液浓缩至干, 用 5 mL 甲醇溶解后, 用 7M 的 NH₃ 的甲醇溶液调节 pH 至碱性, 将此反应液旋干后柱层析(5 ~ 10 % MeOH in CH₂Cl₂), 得白色固体目标产物(S)-(3-(1-氨基-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-基)-6-((2-氨基嘧啶-4-基)硫代)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇(3mg, 产率 5%)。

MS m/z (ESI): 450.1 [M+H]⁺。

10

实施例 184

(S)-8-(6-氨基-5-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-3-氟吡嗪-2-基)-2-甲基-8-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-1-胺的制备



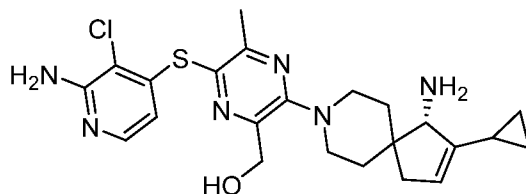
实施例 184 的制备方法参考实施例 179 实验方案。

15

MS m/z (ESI): 436.1 [M+H]⁺, 438.1[M+2+H]⁺。

实施例 185

(S)-(3-(1-氨基-2-环丙基-8-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-基)-6-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇的制备



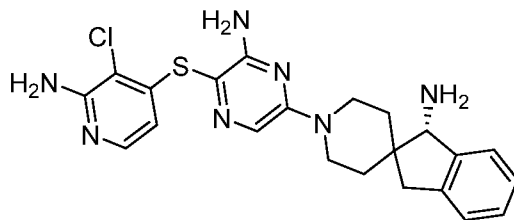
20

实施例 184 的制备方法参考实施例 183 实验方案。

MS m/z (ESI): 473.1 [M+H]⁺, 475.1[M+2+H]⁺。

实施例 186

(S)-1'-(6-氨基-5-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺的制备



实施例 186 的制备方法参考实施例 179 实验方案。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 7.66 – 7.54 (m, 2H), 7.42 – 7.33 (m, 1H), 7.29 – 7.16 (m, 3H), 5.93 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.37 – 4.19 (m, 2H), 3.98 (s, 1H), 3.29 – 3.20 (m, 2H), 3.15 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 2.83 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 1.91 – 1.68 (m, 2H), 1.65 – 1.53 (m, 1H), 1.50 – 1.39 (m, 1H).

MS m/z (ESI): 454.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 456.1 $[\text{M}+2+\text{H}]^+$.

生物学测试评价

10 以下结合测试例进一步描述解释本发明, 但这些实施例并非意味着限制本发明的范围。

测试例 1、本发明化合物对 SHP-2 激酶活性抑制作用的测定

实验目的:

本测试的目的是测量化合物对 SHP-2 全长蛋白变构活性的抑制能力。

15 实验仪器: 离心机 (5810R) 购自 Eppendorf 公司, 移液器购自 Eppendorf 或 Rainin 公司, 酶标仪购自美国 BioTek 公司, 型号为 Synergy H1 多功能酶标仪。

实验方法: 使用 Homogeneous Full Length SHP-2 Assay Kit (BPS Bioscience, #79330) 进行体外 SHP-2 活性检测。首先在 96 孔低吸附微孔板 (NUNC, #267342) 中加入 18 μL 的 Master Mix, 即在终浓度为 $1\times$ 的反应缓冲液中包含 0.5 μM 的 SHP-2 activating Peptide 和 5 mM 的 DTT, 离心后再加入每孔 5 μL 的待测化合物 / DMSO (终 DMSO 含量为 1%, V/V, 将待测化合物在 DMSO 中溶解成 1 mM, 进行三倍系列稀释, 10 个浓度, 反应体系终浓度范围从 1 μM 至 0.05 nM), 将 SHP-2 在 $1\times$ 的反应缓冲液中稀释至终浓度为 0.06 nM 后, 加入反应微孔板中, 每孔 2 μL , 在反应板上设置全活性对照 (化合物只加 DMSO) 和全抑制对照 (不加 SHP-2) 离心后在室温下孵育该反应混合物 60 分钟。

孵育结束后, 加入每孔 25 μL 的 Substrate solution, 包含终浓度为 10 μM 的 Substrate 和 5 mM 的 DTT, 离心后室温继续孵育 30 分钟。反应结束后, 在 Synergy H1 多功能酶标仪 (Biotek) 酶标仪上设置激发波长 340 nm, 发射波长 455 nm, 增益值 75 进行读数。

30 实验数据处理方法:

根据全活性对照和全抑制对照作为 Max 和 Min 的数值, 通过反应板上阳性对照孔 (DMSO 对照孔) 和阴性对照孔 (不添加激酶) 计算使用化合物处理的孔的

百分比抑制比率数据{ $\%抑制率=100- [(测试化合物-Min平均值) / (Max平均值-Min平均值)] \times 100$ }。使用GraphPad prism 拟合百分比抑制率和十点浓度数据至4参数非线性逻辑公式计算出测试化合物的IC₅₀值。

实验结论：

- 5 通过以上方案得出本发明所示的实施例化合物在SHP-2激酶活性试验中显示出如下表1的生物活性，

表 1：化合物对 SHP-2 激酶活性抑制相对 IC₅₀ 值

实施例编号	SHP-2 IC ₅₀ (nM)
实施例 91	17.8
实施例 92	4.17
实施例 93	4.33
实施例 94	11.7
实施例 95	6.27
实施例 96	9.28
实施例 97	13.2
实施例 98	3.93
实施例 99	29.6
实施例 100	0.98
实施例 101	5.22
实施例 102	3.75
实施例 103	0.66
实施例 105	1.56
实施例 143	3.80
实施例 144	1.48
实施例 151	7.71
实施例 170	6.81
实施例 171	1.73
实施例 179	1.75
实施例 180	9.29
实施例 181	3.07
实施例 182	3.78
实施例 183	6.70
实施例 184	4.25

以上数据显示，本发明所示的实施例化合物在SHP-2激酶活性抑制方面具有良好的活性。

- 10 **测试例 2、本发明化合物对 KYSE520 细胞增殖抑制活性的测定**
该测试例的目的是为了测定本发明中的化合物对肿瘤细胞增殖活性的抑制

作用。化合物对肿瘤细胞增殖抑制活性通过 CellTiter-Glo 的方法进行测定，并得出化合物抑制细胞增殖活性的半数抑制浓度 IC_{50} 。在 96 孔细胞培养板 (Corning, #3610) 中每孔接种 2000 个细胞，90 μ L 的细胞悬液，将培养板于培养箱培养过夜 (37 $^{\circ}$ C, 5% CO_2)。次日向培养板细胞中加入梯度稀释的待测化合物溶液 (终 DMSO 含量为 0.1%, V/V, 反应体系终浓度范围从 100 μ M 至 45 nM)，每孔 10 μ L。同时在反应板上设置全活性对照 (化合物只加 DMSO) 和全抑制对照 (不加细胞)，将培养板在培养箱孵育 3 天 (37 $^{\circ}$ C, 5% CO_2)。

孵育结束后在细胞培养板中每孔加入 50 μ L CellTiter-Glo 试剂，室温静置 10 分钟。于 Synergy H1 多功能酶标仪 (Biotek) 酶标仪上读取化学发光信号值。根据全活性对照和全抑制对照作为 Max 和 Min 的数值，计算使用化合物处理的孔的百分比抑制比率数据 { %抑制率 = 100 - [(测试化合物 - Min 平均值) / (Max 平均值 - Min 平均值)] \times 100 }。使用 GraphPad prism 拟合百分比抑制率和 8 点浓度数据至 4 参数非线性逻辑公式计算出测试化合物的 IC_{50} 值。

通过以上方案得出：本发明所示的化合物在 KYSE520 细胞增殖抑制活性试验中显示出约 0.1 nM 至 200 nM (IC_{50}) 的生物活性。

在一些实施方案中，本发明的化合物对于 KYSE520 细胞增殖抑制活性的 IC_{50} 小于约 200 nM、优选化合物小于约 100 nM、进一步优选小于约 10 nM、更优选小于约 1 nM，本发明所列示的化合物中最优选小于 1 nM。

测试例 3、本发明化合物对 NCI-H358 细胞增殖抑制活性的测定

实验目的：该测试例的目的是为了测定本发明中的化合物对肿瘤细胞增殖活性的抑制作用。

实验仪器：离心机 (5810R) 购自 Eppendorf 公司，二氧化碳培养箱购自 Thermo 公司，生物安全柜购自上海博讯公司，移液器购自 Eppendorf 或 Rainin 公司，酶标仪购自美国 BioTek 公司，型号为 Synergy H1 多功能酶标仪。

实验方法：在 96 孔细胞培养板 (Corning, #3610) 中每孔接种 3000 个细胞，90 μ L 的细胞悬液，将培养板于培养箱培养过夜 (37 $^{\circ}$ C, 5% CO_2)。次日向培养板细胞中加入梯度稀释的待测化合物溶液 (终 DMSO 含量为 0.2%, V/V, 反应体系终浓度范围从 10 μ M 至 4.5 nM)，每孔 10 μ L。同时在反应板上设置全活性对照 (化合物只加 DMSO) 和全抑制对照 (不加细胞)，将培养板在培养箱孵育 3 天 (37 $^{\circ}$ C, 5% CO_2)。

孵育结束后在细胞培养板中每孔加入 50 μ L CellTiter-Glo 试剂，室温静置 10 分钟。于 Synergy H1 多功能酶标仪 (Biotek) 酶标仪上读取化学发光信号值。根据全活性对照和全抑制对照作为 Max 和 Min 的数值，计算使用化合物处理的孔的百分比抑制比率数据 { %抑制率 = 100 - [(测试化合物 - Min 平均值) / (Max 平均值 - Min 平均值)] \times 100 }。使用 GraphPad prism 拟合百分比抑制率和 8 点浓度数据至 4 参数非线性逻辑公式计算出测试化合物的 IC_{50} 值。

实验数据处理方法：

通过于板上溶媒对照孔计算使用实施例化合物处理的孔的百分比抑制数据{ %抑制率=100-(测试化合物值/溶媒对照值)×100}。使用GraphPad prism拟合不同浓度和相应百分比抑制率数据至4参数非线性逻辑公式计算出IC₅₀值。

5 实验结论：

通过以上方案得出本发明所示的实施例化合物对NCI-H358细胞的增殖抑制的活性试验中显示出如下表2的生物活性。

表 2：化合物对 NCI-H358 细胞增殖抑制活性的 IC₅₀ 值

实施例编号	NCI-H358 IC ₅₀ (nM)
实施例 91	37.0
实施例 92	10.5
实施例 93	31.1
实施例 94	184
实施例 95	6.39
实施例 96	13.4
实施例 97	41.87
实施例 98	18.5
实施例 99	32.8
实施例 100	24.5
实施例 101	37.7
实施例 102	42.6
实施例 103	47.0
实施例 105	10.9
实施例 143	23.3
实施例 144	9.19
实施例 151	136.7
实施例 170	25.9
实施例 171	11.9
实施例 179	20.9
实施例 180	79.9
实施例 181	46.5
实施例 182	78.5
实施例 183	105.2
实施例 184	56.5

以上数据显示，本发明所示的实施例化合物在NCI-H358细胞增殖抑制活性方面具有良好的活性。

10

测试例 4、小鼠药代动力学测定

4.1. 研究目的:

以 Balb/c 小鼠为受试动物,研究化合物实施例 144、实施例 171、实施例 179、实施例 180 和实施例 181,口服给药在小鼠体内(血浆)的药代动力学行为。

4.2. 试验方案

5 4.2.1 试验药品:

本发明实施例 144、实施例 171、实施例 179、实施例 180 和实施例 181,自制;

4.2.2 试验动物:

Balb/c 小鼠,雄性,购自上海杰思捷实验动物有限公司,动物生产许可证号
10 (SCXK(沪)2013-0006 N0.311620400001794)。

4.2.3 药物配制:

称取 5 g 羟乙基纤维素(HEC, CMC-Na, 粘度: 800-1200Cps),溶于 1000 mL 纯净水,加入 10 g Tween80。混合均匀成澄清溶液。

称取 1.2 mg 实施例 144,实施例 171,实施例 179,实施例 180 和实施例 181,
15 分别加入 4-mL 玻璃瓶,加入 2.4 mL 该溶液,超声 10 分钟,得到无色澄清溶液,浓度为 0.5 mg/mL。

4.2.4 给药:

Balb/c 小鼠,雄性;禁食一夜后分别口服给药,剂量为 5 mg/kg,给药体积
20 10mL/kg。

4.2.5 样品采集:

于给药前和给药后 0.25 h、0.5 h、1 h、2 h、4 h、6 h、8 h、24 h 采血,血液
置于 EDTA-2K 试管中,4°C 6000 rpm 离心 6 min 分离血浆,于负 80°C 保存;给
药后 4 h 进食。

4.2.6 测定结果:

25 应用 LCMS/MS 方法得到最后测定结果见表 3

表 3: 化合物的小鼠药代动力学参数

实施例编号	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng/mL*hr)	T _{1/2} (hr)	MRT (hr)
实施例 144	1.0	436.0	5390.0	NA	9.08
实施例 171	0.5	474.7	2214.7	3.07	4.34
实施例 179	0.5	179.0	2441.8	5.23	7.92
实施例 180	0.5	996.3	5976.9	3.92	5.15
实施例 181	0.5	1383.3	8156.7	4.63	5.07

以上数据显示: 5 mg/kg 剂量下,本发明实施例化合物显示出良好的代谢活性。

测试例 5、大鼠药代动力学测定

5.1. 研究目的:

以 SD 大鼠为受试动物, 研究实施例 144、实施例 171、实施例 180、实施例 179、实施例 181 和实施例 186, 口服给药在大鼠体内 (血浆) 的药代动力学行为。

5 5.2. 试验方案

5.2.1 试验药品:

本发明实施例 144、实施例 171、实施例 179、实施例 180、实施例 181 和实施例 186, 自制。

5.2.2 试验动物:

10 SD 大鼠每组 3 只, 雄性。上海杰思捷实验动物有限公司, 动物生产许可证号(SCXK (沪) 2013-0006 N0.311620400001794)。

5.2.3 药物配制:

称取 5 g 羟乙基纤维素 (HEC, CMC-Na, 粘度: 800-1200Cps), 溶于 1000 mL 纯净水, 加入 10 g Tween80。混合均匀成澄清溶液。

15 称取 3.9 mg 实施例 144, 实施例 171, 实施例 179, 实施例 180, 实施例 181 和实施例 186, 分别溶于该溶液中, 摇匀, 超声 15 分钟, 得到无色澄清溶液, 浓度为 0.5 mg/mL。

5.2.4 给药:

20 SD 大鼠每组 3 只, 雄性, 禁食一夜后分别口服给药, 剂量为 5 mg/kg, 给药体积 10 mL/kg。

5.2.5 样品采集:

于给药前和给药后 0.5 h, 1.0 h, 2.0 h, 4.0 h, 6.0 h, 8.0 h, 24.0 h 颈静脉采血 0.2 mL, 置于 EDTA-2K 试管中, 4°C 6000 rpm 离心 6min 分离血浆, 于-80°C 保存; 给药后 4 h 进食。

25 5.3 实验结果: 应用 LCMS/MS 方法得到最后测定结果, 见表 4

表 4: 本发明化合物的大鼠药代动力学参数

实施例编号	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng/mL*hr)	T _{1/2} (hr)	MRT (hr)
实施例 144	1.0	247.3	3305.3	6.49	9.24
实施例 171	1.0	189.0	1783.0	3.69	5.78
实施例 179	2.0	201.0	3842.0	10.51	15.15
实施例 180	1.0	666.3	6252.6	4.12	5.67
实施例 181	2.0	614.3	5891.6	3.55	5.84
实施例 186	2.0	113.8	1537.4	5.11	7.52

实验结论: 表中数据显示, 在口服给药剂量为 5 mg/kg 时, 本发明的实施例化合物在大鼠血浆中都达到相对较高的暴露量; 另外, 实施例 186 在大鼠药代动

力学实验中观察到肛周污染，说明实施例186有胃肠道毒性。

测试例 6、MiaPaca 2 移植瘤模型上对肿瘤的抑制实验

6.1 实验目的：

以 BALB/c 裸小鼠为受试动物，采用人胰腺癌细胞 MiaPaca 2 异种移植瘤
5 (CDX) 模型进行体内药效实验，评价受试化合物抗肿瘤作用。

6.2 实验仪器与试剂：

6.2.1 仪器：

超净工作台 (BSC-1300II A2, 上海博讯实业有限公司医疗设备厂)

CO₂培养箱 (Thermo-311, Thermo)

10 离心机 (Centrifuge 5720R, Eppendorf)

全自动细胞计数仪 (Countess II, Life Technologies)

移液器 (10-20 μL, Eppendorf)

显微镜 (Ts 2, 尼康)

游标卡尺 (CD-6"AX, 日本三丰)

15 细胞培养瓶 (T25/T75/T225, Corning)

恒温水槽 (HWS12, 上海一恒科学)

6.2.2 试剂：

DMEM (11995-065, Gibco)

胎牛血清 (FBS) (10091-148, Gibco)

20 0.25%胰蛋白酶 (25200-056, Gibco)

青链霉素双抗 (P/S) (SV30010, GE)

磷酸盐缓冲液 (PBS) (10010-023, Gibco)

Matrigel (356234, Corning)

Gln (25030-081, Gibco)

25 6.3 实验操作：

从细胞库中取出 MiaPaca 2 细胞，复苏后加入 DMEM 培养基 (含 10%FBS、
1%Glu、1% P/S) 置于 CO₂ 培养箱中培养 (培养箱温度为 37℃, CO₂ 浓度为 5%)。
待细胞铺满培养瓶底部 80-90%后传代，传代后细胞继续置于 CO₂ 培养箱中培养。
重复该过程直到细胞数满足体内药效接种需求量，开始收集对数生长期的细胞，
30 用全自动细胞计数仪计数，根据计数结果用 PBS 和 Matrigel (体积比为 1: 1)重
悬细胞，制成细胞悬液 (密度 $8 \times 10^7/\text{ml}$)，置于冰盒中待用。

使用动物为 BALB/c 裸小鼠，雌性，6-8 周龄，体重约为 18-22 克。将小鼠
保持在一个无特殊病原体的环境中，且在单个通风笼中，每笼 5 只小鼠。所有的
笼子、垫料和水在使用前进行消毒，所有动物可以自由获取标准认证的商业实验
35 室饮食。实验开始前用一次性大小鼠通用耳标标记裸鼠，接种前用 75%医用酒精

消毒接种部位皮肤,每只小鼠在右后背皮下接种 0.1ml (含 8×10^6 个细胞)MiaPaca 2 肿瘤细胞。当平均肿瘤体积达到 $100-200 \text{ mm}^3$ 时开始分组给药。受试化合物每日经口灌胃给药,给药剂量、给药频次及实验结束时各组药效情况见表 5。每周两次用游标卡尺测量肿瘤体积 (mm^3), 计算公式为: $V=0.5 \times D \times d \times d$, 其中 D 和 d 分别是肿瘤的长径和短径。抗肿瘤药效是通过化合物处理过的动物的平均肿瘤增加体积除以未处理过动物的平均肿瘤增加体积来确定。抑瘤率计算公式为: $\text{TGI}(\%)=1-[(V_t-V_0) \text{ 给药组} / (V_t-V_0) \text{ 溶剂对照组}] \times 100\%$ 。实验结束后将所有动物安乐死。

6.4 实验结果:

10

表 5: 化合物的移植瘤小鼠药效参数

分组	肿瘤体积 (mm^3 , Mean \pm SD)		$\Delta T/\Delta C$ (%)	TGI (%)
	Day 0	Day 21	Day 21	Day 21
实施例 96 6 mg/kg QD x 3w	170 \pm 28 (171 \pm 25)	183 \pm 70 (780 \pm 248)	2.24	97.76
实施例 143 6 mg/kg QD x 3w	166 \pm 27 (168 \pm 32)	196 \pm 62 (847 \pm 287)	4.36	95.64
实施例 144 3 mg/kg QD x 3w	172 \pm 26 (173 \pm 28)	216 \pm 66 (1064 \pm 236)	4.93	95.07
实施例 171 6 mg/kg QD x 3w	167 \pm 26 (168 \pm 32)	198 \pm 70 (847 \pm 287)	4.57	95.43
实施例 179 6 mg/kg QD x 3w	166 \pm 28 (168 \pm 32)	227 \pm 37 (847 \pm 287)	9.00	91.00
实施例 181 10 mg/kg QD x 3w	176 \pm 36 (176 \pm 39)	240 \pm 86 (1078 \pm 395)	7.06	92.94

注: 括号中的数据表示, 该实施例对应 Vehicle QD x 3w 组 (即对照组) 在相应时间 (即分别为 0 天和 21 天) 的肿瘤体积

实验结论: 以上数据显示, 口服连续给药 21 天后, 本发明实施例化合物在 3-10 mg/kg QD 给药条件下都能显著抑制 MiaPaca 2 裸小鼠移植瘤生长。

15

测试例 7、荷瘤小鼠药代动力学测定

7.1. 研究目的:

以 MiaPaca 2 荷瘤小鼠为受试动物, 研究化合物实施例化合物 179 在 6 mg/kg 剂量下口服给药在小鼠体内 (血浆, 肿瘤组织和肠道) 的药代动力学行为。

7.2. 试验方案

20

7.2.1 试验药品:

本发明实施例化合物 179, 自制。

7.2.2 试验动物:

MiaPaca 2 荷瘤小鼠 24 只, 雌性。每个时间点 3 只 (0h、1h、2h、4h、6h、

8h、16h、24h)。上海西普尔-必凯实验动物有限公司，动物生产许可证号(SCXK(沪) 2018-0006。

7.2.3 药物配制:

称取 5 g 羟甲基纤维素，溶于 1000 mL 纯净水，加入 10 g Tween80。混合均匀成澄清溶液。

称取 4.57 mg 实施例化合物 179，22.6 mg 溶于该溶液中，摇匀，超声 15 分钟，得到均匀混悬液，浓度为 0.6 mg/mL。

7.2.4 给药:

MiaPaca 2 荷瘤小鼠禁食后分别按体重 p.o. (0h 点动物不给药)，剂量为 6 mg/kg，给药体积 10mL/kg。

7.2.5 样品采集:

小鼠给药前和给药后，CO₂ 处死，心脏采血 0.5 ml，置于 EDTA-2K 试管中，4°C 6000 rpm 离心 6 min 分离血浆，于 -80°C 保存；肿瘤组织称重后，置于 2 mL 离心管中，于 -80°C 保存。十二指肠、回肠、结肠组织取适量长度用剪刀剪开，去除内容物并用 PBS 清洗 2 遍，用吸水纸吸干水分后称重，置于 2 mL 离心管中，于 -80°C 保存。

7.3 实验结果：应用 LCMS/MS 方法得到最后测定结果，见表 6：

表 6：本发明化合物的小鼠药代动力学参数

化合物编号		T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng/mL*hr)	T _{1/2} (hr)	MRT (hr)
实施例 179	Plasma	1.0	385.7	2857.0	4.8	7.5
	Tumor	8.0	2388.3	51774.2	11.5	19.1
	Duodenum	1.0	5416.7	16252.0	4.8	4.8
	Ileum	2.0	1928.3	10008.3	5.3	6.1
	Colon	4.0	1310.0	9182.5	2.8	5.8

实验结论：如表中数据所显示，6 mg/kg 剂量下，本发明实施例化合物在小鼠肿瘤里的暴露量达到很高的水平，在肿瘤里的暴露量明显高于血液里。而从 T_{max} 和 MRT 可以看出来，化合物在肿瘤里的浓度是一个逐渐增加的过程，而且 T_{1/2} 更长，说明化合物会逐渐蓄积在肿瘤里，并一直在肿瘤里保持较高的浓度，从而保证更好的抑瘤效果。

测试例 8、hERG 钾离子通道抑制活性测试

8.1 细胞准备

8.1.1 CHO-hERG 细胞培养于 175 cm² 培养瓶中，待细胞密度生长到 60~80%，移走培养液，用 7 mL PBS 洗一遍，然后加入 3 mL Detachin 消化。

8.1.2 待消化完全后加入 7 mL 培养液中和，然后离心，吸走上清液，再加入 5 mL 培养液重悬，以确保细胞密度为 2~5 × 10⁶/mL。

8.2 溶液配制

表7: 细胞内液和外液的组成成分

试剂	细胞外液(mM)	细胞内液(mM)
CaCl ₂	2	5.374
MgCl ₂	1	1.75
KCl	4	120
NaCl	145	-
Glucose	10	-
HEPES	10	10
EGTA	-	5
Na-ATP	-	4
pH	7.40 (adjusted with NaOH), Osmolarity~305 mOsm	7.25 (adjusted with KOH), Osmolarity~290 mOsm

8.3 电生理记录过程

- 5 单细胞高阻抗封接和全细胞模式形成过程全部由Qpatch仪器自动完成, 在获得全细胞记录模式后, 细胞钳制在-80毫伏, 在给予一个5秒的+40毫伏去极化刺激前, 先给予一个50毫秒的-50毫伏前置电压, 然后复极化到-50毫伏维持5秒, 再回到-80毫伏。每15秒施加此电压刺激, 记录2分钟后给予细胞外液记录5分钟, 然后开始给药过程, 化合物浓度从最低测试浓度开始, 每个测试浓度给予2.5分钟, 连续给完所有浓度后, 给予阳性对照化合物3 M Cisapride。每个浓度至少测试3个细胞($n \geq 3$)。

8.4 化合物准备

- 15 8.4.1 将20 mM 的化合物母液用细胞外液进行稀释, 取5 μ L 20 mM 的化合物母液加入2495 μ L 细胞外液, 500倍稀释至40 μ M, 然后在含0.2% DMSO的细胞外液中依次进行3倍连续稀释得到需要测试的最终浓度。

8.4.2 最高测试浓度为40 μ M, 依次分别为40, 13.33, 4.44, 1.48, 0.49, 0.16 μ M共6个浓度。

8.4.3 最终测试浓度中的DMSO含量不超过0.2%, 此浓度的DMSO对hERG钾通道没有影响。

20 8.5 数据分析

实验数据由XLFit软件进行分析。

8.6 质量控制

环境: 湿度 20~50%, 温度 22~25°C

试剂: 所用实验试剂购买于 Sigma 公司, 纯度>98%

- 25 报告中的实验数据必须满足以下标准:

全细胞封接阻抗 > 100 M Ω

尾电流幅度 > 400 pA

药理学参数:

多浓度 Cisapride 对 hERG 通道的抑制效应设为阳性对照。

8.7 实验结果

实施例化合物在多浓度对 hERG 电流的抑制结果：

表 8：实施例在多浓度对 hERG 电流的抑制结果

实施例编号	hERG (uM)
实施例 96	5.24
实施例 143	6.17
实施例 144	2.34
实施例 171	18.78
实施例 179	4.51
实施例 181	21.91

- 5 实验结论：药物对于心脏 hERG 钾离子通道的抑制是药物导致 QT 延长综合症的主要原因。从实验结果可以看出，本发明实施例化合物对于心脏 hERG 钾离子通道没有明显抑制作用，可以避免高剂量时的心脏毒副作用。

测试例 9、小鼠药代动力学测定

9.1. 研究目的：

- 10 以 Balb/c Mouse 为受试动物，研究化合物实施例 179 和实施例 186，单次静脉注射给药在 Mouse 体内（血浆）的药代动力学行为。

9.2. 试验方案

9.2.1 试验药品：

本发明实施例 179 和实施例 186，自制；

- 15 9.2.2 试验动物：

Balb/c 小鼠，雄性，购自上海杰思捷实验动物有限公司，动物生产许可证号 (SCXK (沪) 2013-0006 N0.311620400001794)。

9.2.3 药物配制：

- 20 含 10% Solutol HS15 水溶液：取 Solutol HS15 10 g，加入注射用纯化水，搅拌使溶解后，用注射用纯化水稀释至 100 mL，摇匀，即得；

含 20%HP-β-CD 水溶液：取 HP-β-CD 20g，加入注射用纯化水，搅拌使溶解后，用注射用纯化水稀释至 100 mL，摇匀，即得；

混合 0.5ml 的 DMSO, 8.5 mL 的 20%HP-β-CD 水溶液和 1 mL 的 10% Solutol HS15 水溶液，摇匀，得澄清溶液。

- 25 称取 0.234 mg 实施例 179 和实施例 186，加入 1.17 mL 的该溶液，超声使溶解，得澄清溶液，用 0.22 μm 的水系滤器过滤，取滤液为 iv 给药制剂。浓度为 0.2 mg/mL。

9.2.4 给药：

Balb/c Mouse, 雄性; 禁食一夜后分别静脉注射给药, 剂量为 1 mg/kg, 给药体积 5 mL/kg。

9.2.5 样品采集:

于给药前和给药后 0 min, 5 min, 15 min, 0.5 h, 1.0 h, 2.0 h, 4.0 h, 8.0 h, 24.0 h 采血, 血液置于 EDTA-2K 试管中, 4°C 6000 rpm 离心 6min 分离血浆, 于负 80°C 保存; 给药后 4 h 进食。

9.3 实验结果: 应用 LCMS/MS 方法得到最后测定结果见表 9

表 9: 化合物的小鼠药代动力学参数

实施例编号	C ₀ (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng/mL*hr)	T _{1/2} (hr)	MRT (hr)	CL (mL/min/kg)	V _{ss} (L/kg)	F (%)
实施例 179	264.5	736.0	7.74	9.04	22.6	12.3	71
实施例 186	257.4	404.0	5.81	5.96	41.3	14.7	150

实验结论: 1 mg/kg 剂量下, 本发明实施例化合物在小鼠体内显示出良好的代谢特征。

测试例 10、大鼠药代动力学测定

10.1. 研究目的:

以 SD 大鼠为受试动物, 研究实施例 179 和实施例 186, 单次静脉注射给药在大鼠体内 (血浆) 的药代动力学行为。

10.2. 试验方案

10.2.1 试验药品:

本发明实施例 179 和实施例 186, 自制。

10.2.2 试验动物:

SD 大鼠每组 3 只, 雄性。上海杰思捷实验动物有限公司, 动物生产许可证号(SCXK (沪) 2013-0006 N0.311620400001794)。

10.2.3 药物配制:

含 10% Solutol HS15 水溶液: 取 Solutol HS15 10 g, 加入注射用纯化水, 搅拌使溶解后, 用注射用纯化水稀释至 100 mL, 摇匀, 即得;

含 20%HP-β-CD 水溶液: 取 HP-β-CD 20 g, 加入注射用纯化水, 搅拌使溶解后, 用注射用纯化水稀释至 100 mL, 摇匀, 即得;

混合 0.5 mL 的 DMSO, 8.5 mL 的 20%HP-β-CD 水溶液和 1 mL 的 10% Solutol HS15 水溶液, 摇匀, 得澄清溶液。

称取 0.78 mg 实施例 179 和实施例 186, 加入 3.9 mL 的该溶液, 超声使溶解, 得澄清溶液, 用 0.22 μm 的水系滤器过滤, 取滤液为 iv 给药制剂。浓度为 0.2 mg/mL。

10.2.4 给药:

SD 大鼠每组 3 只，雄性，禁食一夜后分别静脉注射给药，剂量为 1 mg/kg，给药体积 5 mL/kg。

10.2.5 样品采集：

于给药前和给药后 0 min, 5 min, 15 min, 0.5 h, 1.0 h, 2.0 h, 4.0 h, 8.0 h, 24.0 h 颈静脉采血 0.2 mL，置于 EDTA-2K 试管中，4°C 6000 rpm 离心 6min 分离血浆，于-80°C 保存；给药后 4 h 进食。

10.3 实验结果：应用 LCMS/MS 方法得到最后测定结果，见表 10

表 10：本发明化合物的大鼠药代动力学参数

实施例编号	C ₀ (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng/mL*hr)	T _{1/2} (hr)	MRT (hr)	CL (mL/min/kg)	V _{ss} (L/kg)	F (%)
实施例 179	311.1	612.6	3.35	4.26	27.2	7.0	118
实施例 186	516.5	427.6	1.83	1.79	39.0	4.2	72

10 实验结论：1 mg/kg 剂量下，本发明实施例化合物在大鼠体内显示出良好的代谢特征。

测试例 11、小鼠耐受性测定

11.1. 研究目的：

15 以 Balb/c 小鼠为受试动物，研究化合物实施例 179 和实施例 186，口服给药在雌雄小鼠中的耐受性。

11.2. 试验方案

11.2.1 试验药品：

本发明实施例 179 和实施例 186，自制；

11.2.2 试验动物：

20 Balb/c 小鼠，雄性 9 只，雌性 9 只，购自上海杰思捷实验动物有限公司，动物生产许可证号 (SCXK (沪) 2013-0006 N0.311620400001794)。

11.2.3 药物配制：

称取 5 g 羟乙基纤维素 (HEC, CMC-Na, 粘度: 800-1200Cps)，溶于 1000 mL 纯净水，加入 10 g Tween80。混合均匀成澄清溶液。

25 称取 41.0 mg 实施例 179 和 25.9 mg 实施例 186，分别加入 100-mL 玻璃瓶，加入 41.0 mL 和 25.9 mL 该溶液，超声 10 分钟，得到无色澄清溶液，浓度为 1 mg/mL。

11.2.4 给药：

30 Balb/c 小鼠，雄性 3 只，雌性 3 只；禁食一夜后分别口服给药，剂量为 10 mg/kg，给药体积 10 mL/kg。

11.2.5 数据收集：

于给药前和给药后每天称量小鼠体重，观察异常反应；给药后 4 h 进食。

11.2.6 测定结果:

应用天平称量得到最后结果见表 11。

表 11: 小鼠体重变化对比

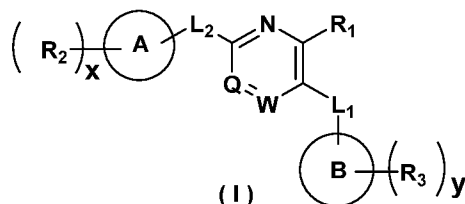
分组	体重 (g, Mean)		体重变化 $\Delta W/W1$ (% , Mean)
	Day 1	Day 16	Day 16
对照组 QD 雄性	22.99	27.34	18.98
实施例 179 10 mg/kg QD 雄性	23.01	28.30	23.25
实施例 186 10 mg/kg QD 雄性	23.03	21.57	-8.02
对照组 QD 雌性	22.00	23.77	7.99
实施例 179 10 mg/kg QD 雌性	22.07	25.09	13.80
实施例 186 10 mg/kg QD 雌性	22.10	18.74	-15.32

实验结论: 以上数据显示, 10 mg/kg 剂量下, 本发明实施例化合物显示出良好的小鼠耐受性, 而实施例 186 表现出稀便, 便血, 体重明显下降等特征, 耐受性较差。

总之, 本发明提供了一系列具有新颖结构的高活性, 高选择性SHP2激酶抑制剂; 在大鼠和小鼠上都显示出很好的药代动力学性质, 在Miapaca2荷瘤小鼠模型上也体现出了良好的药效; 有很大的潜力被开发成针对肿瘤类疾病的单药或联合用药类药物。

权利要求书

1. 一种通式(I)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐:



5 其中:

W 选自 CR₄ 或 N;

Q 选自 CR₅ 或 N;

L₁ 选自键、氧、硫、亚烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基或-NR_{aa}-;

L₂ 选自键、氧或硫;

10 环 A 选自环烷基、杂环基、芳基或杂芳基, 其中所述的环烷基、杂环基、芳基或杂芳基, 任选进一步被选自氘、烷基、卤代烷基、卤素、氨基、氧代基、硝基、氰基、羟基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-(CH₂)_{n1}-、-(CH₂)_{n1}R_{aa}、-(CH₂)_{n1}OR_{aa}、-(CH₂)_{n1}SR_{aa}、-(CH₂)_{n1}C(O)R_{aa}、-(CH₂)_{n1}C(O)OR_{aa}、-(CH₂)_{n1}S(O)_{m1}R_{aa}、-(CH₂)_{n1}NR_{aa}R_{bb}、
15 -(CH₂)_{n1}C(O)NR_{aa}R_{bb}、-(CH₂)_{n1}NR_{aa}C(O)R_{bb} 和-(CH₂)_{n1}NR_{aa}S(O)_{m1}R_{bb} 中的一个或多个取代基所取代;

环 B 选自环烷基、杂环基、芳基或杂芳基, 其中所述的环烷基、杂环基、芳基和杂芳基, 任选进一步被选自氘、烷基、卤代烷基、卤素、氨基、氧代基、硝基、氰基、羟基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-(CH₂)_{n1}-、-(CH₂)_{n1}R_{aa}、-(CH₂)_{n1}OR_{aa}、-(CH₂)_{n1}SR_{aa}、-(CH₂)_{n1}C(O)R_{aa}、-(CH₂)_{n1}C(O)OR_{aa}、-(CH₂)_{n1}S(O)_{m1}R_{aa}、-(CH₂)_{n1}NR_{aa}R_{bb}、-(CH₂)_{n1}C(O)NR_{aa}R_{bb}、-(CH₂)_{n1}NR_{aa}C(O)R_{bb} 和-(CH₂)_{n1}NR_{aa}S(O)_{m1}R_{bb} 中的一个或多个取代基所取代;

R₁ 选自氢、氘、烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、氧代杂环基、硫代杂环基、芳基、杂芳基、-(CH₂)_{n1}R_{aa}、-(CH₂)_{n1}OR_{aa}、-NR_{aa}C(O)(CH₂)_{n1}OR_{aa}、-NR_{aa}C(=S)(CH₂)_{n1}OR_{bb}、-(CH₂)_{n1}SR_{aa}、-(CH₂)_{n1}C(O)R_{aa}、-(CH₂)_{n1}C(O)OR_{aa}、-(CH₂)_{n1}S(O)_{m1}R_{aa}、-(CH₂)_{n1}NR_{aa}R_{bb}、-(CH₂)_{n1}C(O)NR_{aa}R_{bb}、-N=S=O(R_{aa}R_{bb})、-P(O)R_{aa}R_{bb}、-(CH₂)_{n1}NR_{aa}C(O)R_{bb} 或-(CH₂)_{n1}NR_{aa}S(O)_{m1}R_{bb}, 其中所述的烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氨基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基, 任选进一步被氢、氘、烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、羟烷基、卤代烷氧基、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

25

30

R_2 选自氢、氘、烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、羟烷基、卤代烷氧基、卤素、氨基、硝基、羧基、氰基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-(CH_2)_{n1}R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}OR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}SR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)OR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)_{m1}R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}R_{bb}$ 、 $-(CR_{aa}R_{bb})_{n1}NR_{cc}R_{dd}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{aa}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NHR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}C(O)R_{bb}$ 或 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}S(O)_{m1}R_{bb}$;

或，相同碳原子或者不相同碳原子上的两个 R_2 链接形成一个环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述的环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选进一步被选自氘、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的卤代烷基、卤素、取代或未取代的氨基、氧代基、硫代基、硝基、氰基、羧基、酯基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的卤代烷氧基、取代或未取代的羟烷基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、 $-(CH_2)_{n1}R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}OR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}SR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)OR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)_{m1}R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}R_{bb}$ 、 $-(CR_{aa}R_{bb})_{n1}NR_{cc}R_{dd}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{aa}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NHR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}C(O)R_{bb}$ 和 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}S(O)_{m1}R_{bb}$ 中的一个或多个取代基所取代；

R_3 选自氢、氘、烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、羟烷基、卤代烷氧基、卤素、氨基、硝基、羧基、氰基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-(CH_2)_{n1}R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}OR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}SR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)OR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)_{m1}R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}R_{bb}$ 、 $-(CR_{aa}R_{bb})_{n1}NR_{cc}R_{dd}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{aa}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NHR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}C(O)R_{bb}$ 或 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}S(O)_{m1}R_{bb}$ ，其中所述的烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、羟烷基、卤代烷氧基、氨基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选进一步被氢、氘、烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、羟烷基、卤代烷氧基、卤素、氨基、硝基、羧基、氰基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或，相同碳原子或者不相同碳原子上的两个 R_3 链接形成一个环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述的环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选进一步被选自氘、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的卤代烷基、卤素、取代或未取代的氨基、氧代基、硫代基、硝基、氰基、羧基、酯基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的卤代烷氧基、取代或未取代的羟烷基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、 $-(CH_2)_{n1}R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}OR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}SR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)OR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)_{m1}R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}R_{bb}$ 、 $-(CR_{aa}R_{bb})_{n1}NR_{cc}R_{dd}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{aa}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NHR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}C(O)R_{bb}$ 和 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}S(O)_{m1}R_{bb}$ 中的一个或多个取代基所取代；

R_4 和 R_5 各自独立的选自氢、氘、烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、羟烷基、卤代烷氧基、卤素、氨基、硝基、羧基、氰基、烯基、炔基、环烷基、杂

环基、芳基、杂芳基、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{R}_{aa}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{OR}_{aa}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{SR}_{aa}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C(O)}\text{R}_{aa}$ 、
 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C(O)}\text{OR}_{aa}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{S(O)}_{m1}\text{R}_{aa}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{NR}_{aa}\text{R}_{bb}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C(O)}\text{NR}_{aa}\text{R}_{bb}$ 、
 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C(O)}\text{NHR}_{aa}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{NR}_{aa}\text{C(O)}\text{R}_{bb}$ 或 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{NR}_{aa}\text{S(O)}_{m1}\text{R}_{bb}$;

R_{aa} 、 R_{bb} 、 R_{cc} 和 R_{dd} 且各自独立地选自氢、氘、烷基、氘代烷基、卤代烷基、
 5 烷氧基、羟烷基、卤代烷氧基、卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、烯基、炔基、
 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述的烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧
 基、羟烷基、卤代烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任
 选进一步被选自氘、取代或未取代的烷基、卤素、羟基、取代或未取代的氨基、氧
 10 代基、硝基、氰基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代
 的烷氧基、取代或未取代的羟烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂
 环基、取代或未取代的芳基和取代或未取代的杂芳基中的一个或多个取代基所取
 代;

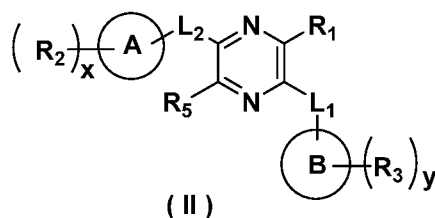
x 为 0、1、2、3、4 或 5;

y 为 0、1、2、3、4 或 5;

15 m_1 为 0、1 或 2; 且

n_1 为 0、1、2、3、4 或 5。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其
 特征在于，所述通式(I)进一步如通式(II)所示:



20

其中:

L_1 选自键、氧、烯基、炔基、杂环基或 $-\text{NR}_{aa}-$;

L_2 选自键或硫;

环 A 选自芳基或杂芳基;

25 环 B 选自环烷基、杂环基、芳基或杂芳基;

R_1 选自氢、卤素、烷基、羟烷基、杂环基、杂芳基、羟烷基或 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{OR}_{aa}$ ，
 其中所述的烷基、羟烷基、杂环基和杂芳基，任选进一步被氢、氘、烷基、氘代
 烷基、卤代烷基、烷氧基、羟烷基、卤代烷氧基、氧代基、卤素、氨基、硝基、
 羟基、氰基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代
 30 基所取代;

R_2 选自氢、卤素、羟烷基、氨基、氰基、烷基、环烷基、杂环基、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C(O)}\text{OR}_{aa}$
 或 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C(O)}\text{NR}_{aa}\text{R}_{bb}$;

R_3 选自氢、氨基、烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-(CH_2)_{n_1}NR_{aa}R_{bb}$ 或 $-(CR_{aa}R_{bb})_{n_1}NR_{cc}R_{dd}$, 其中所述的氨基、烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基, 任选进一步被氢、卤素、羟基、烷基和氨基中的一个或多个取代基所取代;

R_5 选自氢、氘、烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、羟烷基、卤代烷氧基、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基;

R_{aa} 、 R_{bb} 、 R_{cc} 和 R_{dd} 各自独立地选自氢、氘、烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、羟烷基、卤代烷氧基、卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基;

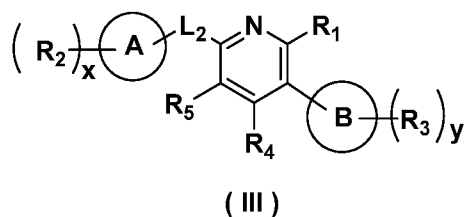
x 为 0、1、2、3、4 或 5;

y 为 0、1、2、3、4 或 5;

m_1 为 0、1 或 2; 且

n_1 为 0、1、2、3、4 或 5。

3. 根据权利要求 1 所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐, 其特征在于, 所述通式(I)进一步如通式(III)所示:



其中:

L_2 选自键或硫;

环 A 选自芳基或杂芳基;

环 B 选自杂环基、芳基或杂芳基;

R_1 选自氢、烷基、羟烷基、杂环基、杂芳基或 $-(CH_2)_{n_1}OR_{aa}$;

R_2 选自氢、卤素、羟烷基、氨基、氰基、烷基、环烷基、杂环基、 $-(CH_2)_{n_1}C(O)OR_{aa}$ 或 $-(CH_2)_{n_1}C(O)NR_{aa}R_{bb}$;

R_3 选自氢、氨基、烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-(CH_2)_{n_1}NR_{aa}R_{bb}$ 或 $-(CR_{aa}R_{bb})_{n_1}NR_{cc}R_{dd}$, 其中所述的氨基、烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基, 任选进一步被氢、卤素、羟基、烷基和氨基中的一个或多个取代基所取代;

R_4 选自氢、氘、烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、羟烷基、卤代烷氧基、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基;

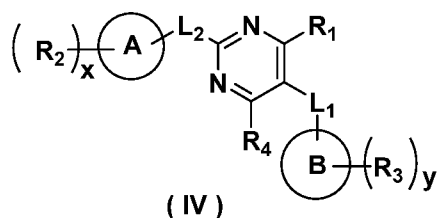
R_5 选自氢、氘、烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、羟烷基、卤代烷氧基、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂

芳基；

R_{aa} 、 R_{bb} 、 R_{cc} 和 R_{dd} 且各自独立地选自氢、氘、烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、羟烷基、卤代烷氧基、卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基；

- 5 x 为 0、1、2、3、4 或 5；
 y 为 0、1、2、3、4 或 5；
 m_1 为 0、1 或 2；且
 n_1 为 0、1、2、3、4 或 5。

- 10 4. 根据权利要求 1 所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，所述通式(I)进一步如通式(IV)所示：

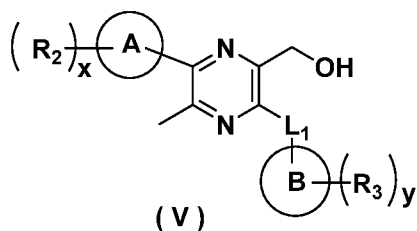


其中：

- L_1 选自键、氧、烯基、炔基、杂环基或 $-NR_{aa}-$ ；
- 15 L_2 选自键或硫；
 环 A 选自芳基或杂芳基；
 环 B 选自环烷基、杂环基、芳基或杂芳基；
 R_1 选自氢、烷基、羟烷基、杂环基、杂芳基或 $-(CH_2)_{n1}OR_{aa}$ ；
 R_2 选自氢、卤素、羟烷基、氨基、氰基、烷基、环烷基、杂环基、 $-(CH_2)_{n1}C(O)OR_{aa}$
 20 或 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{aa}R_{bb}$ ；
 R_3 选自氢、氨基、烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}R_{bb}$
 或 $-(CR_{aa}R_{bb})_{n1}NR_{cc}R_{dd}$ ，其中所述的氨基、烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，
 任选进一步氢、卤素、羟基、烷基和氨基中的一个或多个取代基所取代；
 R_4 选自氢、氘、烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、羟烷基、卤代烷氧基、
 25 卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基；
 R_{aa} 、 R_{bb} 、 R_{cc} 和 R_{dd} 且各自独立地选自氢、氘、烷基、氘代烷基、卤代烷基、
 烷氧基、羟烷基、卤代烷氧基、卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、烯基、炔基、
 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基；
- 30 x 为 0、1、2、3、4 或 5；
 y 为 0、1、2、3、4 或 5；
 m_1 为 0、1 或 2；且

n_1 为 0、1、2、3、4 或 5。

5. 根据权利要求 1 所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，所述通式(I)进一步如通式(V)所示：

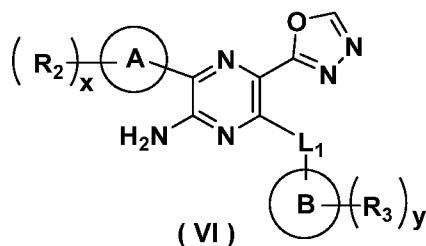


5

其中：

环 A、环 B、 L_1 、 R_2 、 R_3 、 x 和 y 如权利要求 2 所述。

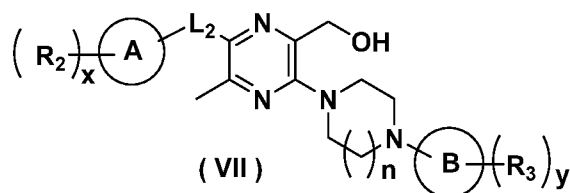
6. 根据权利要求 1 所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其
10 特征在于，所述通式(I)进一步如通式(VI)所示：



其中：

环 A、环 B、 L_1 、 R_2 、 R_3 、 x 和 y 如权利要求 2 所述。

7. 根据权利要求 1 所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其
15 特征在于，所述通式(I)进一步如通式(VII)所示：

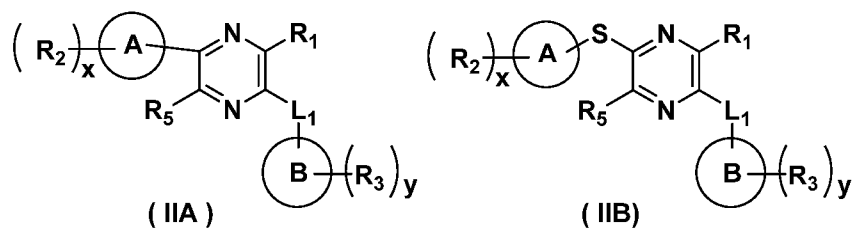


其中：

n 为 0、1、2 或 3；

20 环 A、环 B、 L_2 、 R_2 、 R_3 、 x 和 y 如权利要求 2 所述。

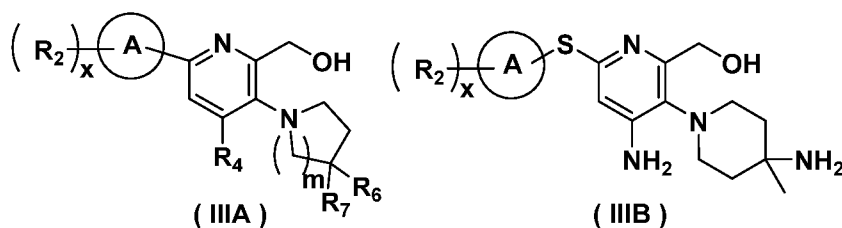
8. 根据权利要求 1 所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其
特征在于，所述通式(I)进一步如通式(IIA)和(II B)所示：



其中:

环 A、环 B、L₁、R₁~R₃、R₅、x 和 y 如权利要求 2 所述。

- 5 9. 根据权利要求 1 所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐, 其特征在于, 所述通式(I)进一步如通式(IIIA)和(IIIB)所示:



其中:

m 为 0、1、2 或 3;

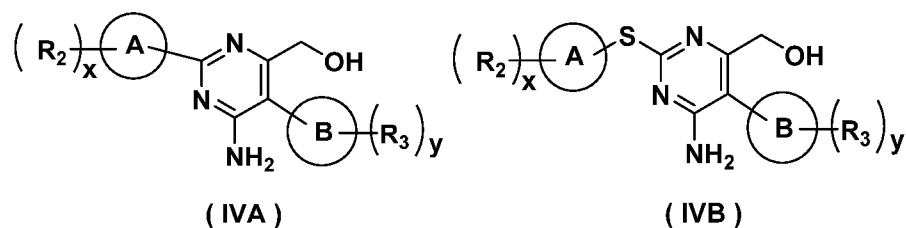
- 10 R₆ 和 R₇ 相同或不同, 各自独立的选自氢、氘、烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、羟烷基、卤代烷氧基、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-(CH₂)_{n1}R_{aa}、-(CH₂)_{n1}OR_{aa}、-(CH₂)_{n1}SR_{aa}、-(CH₂)_{n1}C(O)R_{aa}、-(CH₂)_{n1}C(O)OR_{aa}、-(CH₂)_{n1}NR_{aa}R_{bb}、-(CR_{aa}R_{bb})_{n1}NR_{cc}R_{dd}、-(CH₂)_{n1}C(O)NR_{aa}R_{bb} 或 -(CH₂)_{n1}NR_{aa}C(O)R_{bb};

- 15 或者, R₆ 和 R₇ 链接形成一个环烷基、杂环基、芳基或杂芳基; 其中所述的环烷基、杂环基、芳基或杂芳基, 进一步被自氘、烷基、环烷基、卤代烷基、卤素、氨基、氧代基、硫代基、硝基、氰基、羟基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、杂环基、芳基或杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

环 A、R₂、R₄、R_{aa}、R_{bb}、R_{cc}、R_{dd} 和 x 如权利要求 3 所述。

20

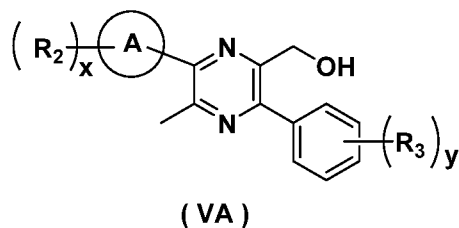
10. 根据权利要求 1 所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐, 其特征在于, 所述通式(I)进一步如通式(IVA)和(IVB)所示:



其中:

- 25 环 A、环 B、R₂、R₃、x 和 y 如权利要求 4 所述。

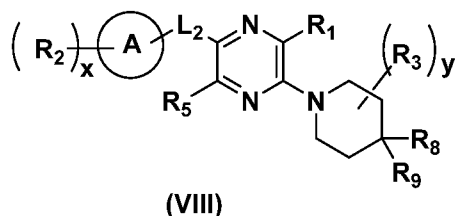
11. 根据权利要求 1 所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，所述通式(I)进一步如通式(VA)所示：



5 其中：

环 A、R₂、R₃、x 和 y 如权利要求 2 所述。

12. 根据权利要求 1 所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，所述通式(I)进一步如通式(VIII)所示：



10

其中：

L₂ 选自键或硫；

环 A 选自 C₆₋₁₂ 芳基或 5-12 元杂芳基；

15 R₁ 选自氢、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基、3-12 元杂环基或 5-12 元杂芳基，其中所述的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基、3-12 元杂环基或 5-12 元杂芳基，任选进一步被氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基和 5-12 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

20 R₂ 选自氢、卤素、氨基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基、3-12 元杂环基、-(CH₂)_{n1}C(O)OR_{aa} 或 -(CH₂)_{n1}C(O)NR_{aa}R_{bb}，其中所述的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基和 3-12 元杂环基，任选进一步被氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基和 5-12 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

25

R₃ 选自氢、氨基、卤素、氧代基、羟基、C₁₋₆ 烷基或 C₃₋₈ 环烷基；

R₅ 选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基或 C₃₋₈

环烷基；

R_8 和 R_9 相同或不同，各自独立的选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-12 元杂环基或 5-12 元杂芳基；

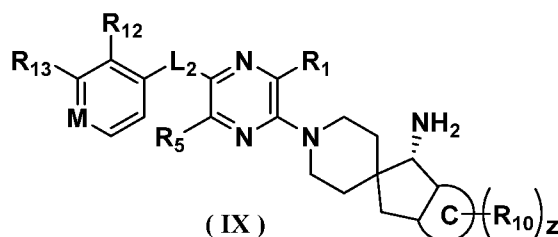
5 或， R_8 和 R_9 连接形成一个 C_{3-12} 环烷基或 3-12 元杂环基，其中所述的 C_{3-12} 环烷基和 3-12 元杂环基，任选进一步被氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基和 5-12 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

10 n_1 为 0、1、2、3、4 或 5；

x 为 0、1、2、3、4 或 5；且

y 为 0、1、2、3、4 或 5。

13. 根据权利要求 1 所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其
15 特征在于，所述通式(I)进一步如通式(IX)所示：



其中：

M 选自 CR_{11} 或 N；

L_2 选自键或硫；

20 环 C 选自 C_{3-8} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-10} 芳基或 5-12 元杂芳基；

R_1 选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、3-12 元杂环基或 5-12 元杂芳基，其中所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、3-12 元杂环基或 5-12 元杂芳基，任选进一步被氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基和 5-12 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R_5 选自氢、氨基或 C_{1-6} 烷基；

R_{10} 选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基或 5-12 元杂芳基；

R_{11} 选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、

C₃₋₈ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基或 5-12 元杂芳基；

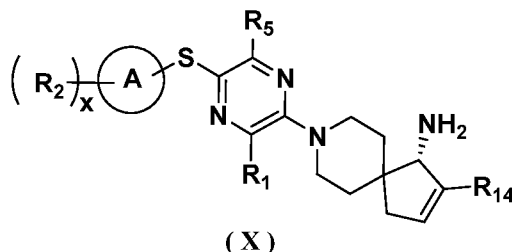
R₁₂ 选自氢、卤素、氨基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基或 3-12 元杂环基，其中所述的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基和 3-12 元杂环基，任选进一步被氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基和 5-12 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R₁₃ 选自氢、卤素、氨基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基或 3-12 元杂环基，其中所述的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基和 3-12 元杂环基，任选进一步被氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基和 5-12 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

z 为 0、1、2 或 3。

15

14. 根据权利要求 1 所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，所述通式(I)进一步如通式(X)所示：



其中：

20 环 A 选自 C₆₋₁₀ 芳基或 5-12 元杂芳基；

R₁ 选自氢、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基、3-12 元杂环基或 5-12 元杂芳基，其中所述的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基、3-12 元杂环基或 5-12 元杂芳基，任选进一步被氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基和 5-12 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R₂ 选自氢、卤素、氨基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₃₋₈ 环烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基、3-12 元杂环基、-(CH₂)_{n1}C(O)OR_{aa} 或 -(CH₂)_{n1}C(O)NR_{aa}R_{bb}，其中所述的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基和 3-12 元杂环基，任选进一步被氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基和 5-12 元杂芳基中的一个或多

30

个取代基所取代；

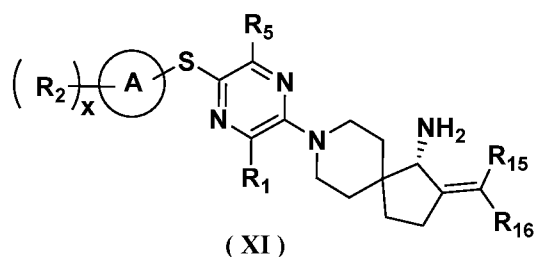
R_5 选自氢、氨基或 C_{1-6} 烷基；

R_{14} 选自氢、卤素、氨基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基或 3-12 元杂环基，其中所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基和 3-12 元杂环基，任选进一步被氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基和 5-12 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；且

x 为 0、1、2、3、4 或 5。

10

15. 根据权利要求 1 所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，所述通式(I)进一步如通式(XI)所示：



其中：

15 环 A 选自 C_{6-10} 芳基或 5-12 元杂芳基；

R_1 选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、3-12 元杂环基或 5-12 元杂芳基，其中所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、3-12 元杂环基或 5-12 元杂芳基，任选进一步被氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基和 5-12 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R_2 选自氢、卤素、氨基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、3-12 元杂环基、 $-(CH_2)_n C(O)OR_{aa}$ 或 $-(CH_2)_n C(O)NR_{aa}R_{bb}$ ，其中所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基和 3-12 元杂环基，任选进一步被氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基和 5-12 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

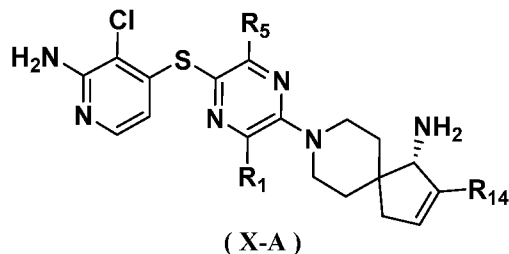
R_5 选自氨基或 C_{1-6} 烷基；

30 R_{15} 和 R_{16} 相同或不同，各自独立的选自氢、卤素、氨基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基或 3-12 元杂环基，其中所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基和 3-12 元杂环基，任选进一步被氢、氘、

卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基和 5-12 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；
且

5 x 为 0、1、2、3、4 或 5。

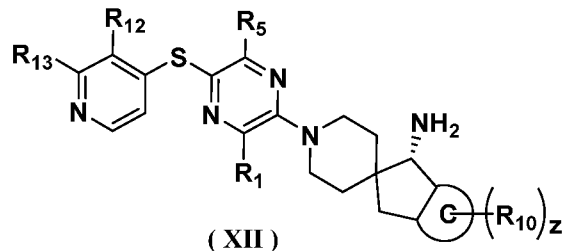
16. 根据权利要求 14 所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，所述通式(I)进一步如通式(X-A)所示：



10 其中：

R₁、R₅ 和 R₁₄ 如权利要求 14 所述。

17. 根据权利要求 1 所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，所述通式(I)进一步如通式(XII)所示：



15

其中：

环 C 选自 C₃₋₈ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-12 元杂芳基，优选环丙基、苯基、吡啶基、吡唑基、咪唑基、噁唑基和噻唑基；

R₁ 选自氢、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基、3-12 元杂环基或 5-12 元杂芳基，其中所述的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基、3-12 元杂环基或 5-12 元杂芳基，任选进一步被氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基和 5-12 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

20 25 优选氢、卤素、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 羟烷基或 C₃₋₆ 环烷基，其中所述的 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 羟烷基或 C₃₋₆ 环烷基，任选的进一步被氢、卤素或羟基中的一个或多个所取代；

更优选氢、氟、氯、溴、甲基、羟乙基、羟基取代的环丙基；

R₅ 选自氢、氨基或 C₁₋₆ 烷基，优选氢、氨基或甲基；

- R₁₀ 选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基或 5-12 元杂芳基；

优选氢、卤素、C₁₋₃ 烷基或 C₃₋₆ 环烷基；

更优选氢、氯或甲基；

- R₁₂ 选自氢、卤素、氨基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基或 3-12 元杂环基，其中所述的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基和 3-12 元杂环基，任选进一步被氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基和 5-12 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

优选卤素、C₁₋₃ 烷基或 C₃₋₆ 环烷基；

- 更优选氟、氯、环丙基或甲基；

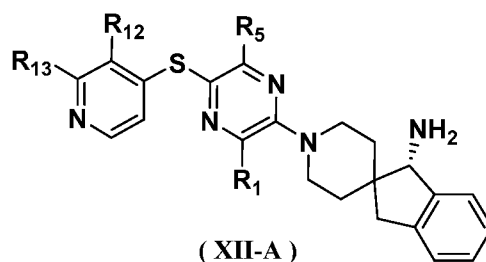
- R₁₃ 选自氢、卤素、氨基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基或 3-12 元杂环基，其中所述的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基和 3-12 元杂环基，任选进一步被氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基和 5-12 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

更优选氢、氟、氯、氨基、甲基、环丙基、吡咯烷基、氮杂环丁烷基、氟取代的氮杂环丁烷基、氮杂环丁烷酮基、吗啡啉基或吡咯烷酮基；

z 为 0、1、2 或 3；

- 当 R₁₂ 为氯，R₁₃ 为氨基时，R₁ 不为氢。

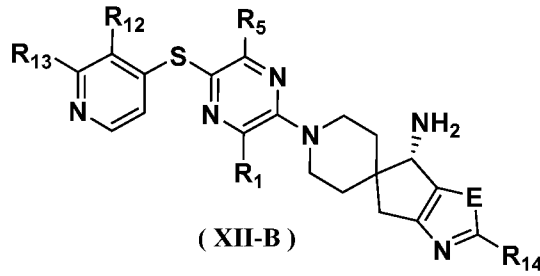
18. 根据权利要求 17 所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，所述通式(I)进一步如通式(XII-A)所示：



- 其中：

R₁、R₅ 和 R₁₂~R₁₃ 如权利要求 17 所述。

19. 根据权利要求 17 所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，所述通式(I)进一步如通式(XII-B)所示：

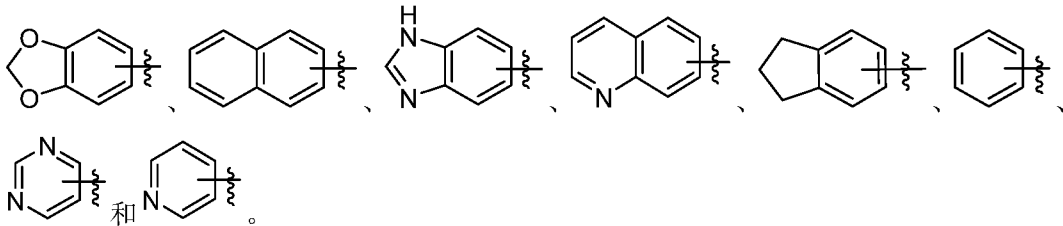


其中：

- 5 E 选自 O、S 或 NR₁₅；
- R₁₄ 选自氢、卤素或 C₁₋₆ 烷基；
- R₁₅ 选自氢或 C₁₋₆ 烷基；
- R₁、R₅ 和 R₁₂~R₁₃ 如权利要求 17 所述。

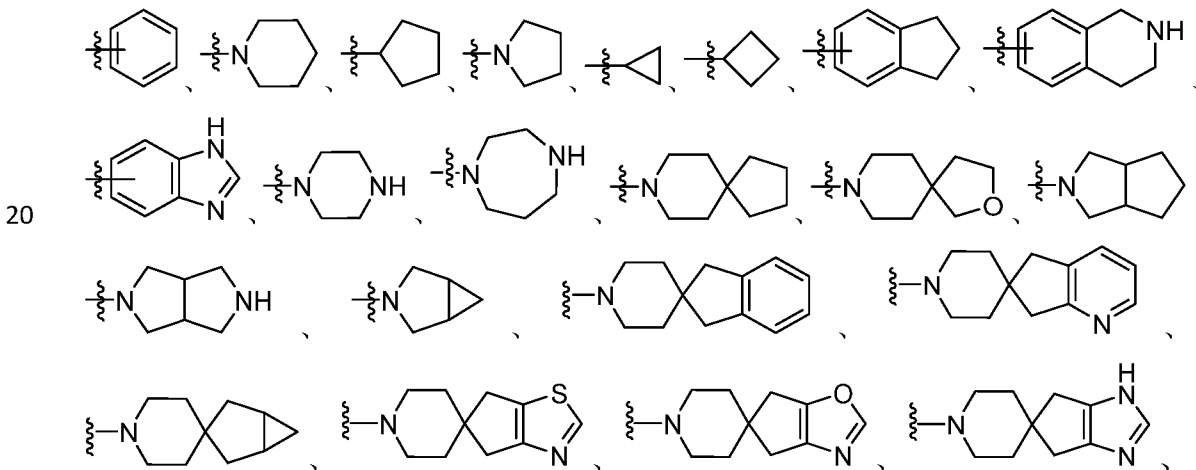
10 20. 根据权利要求 1-14 中任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于：

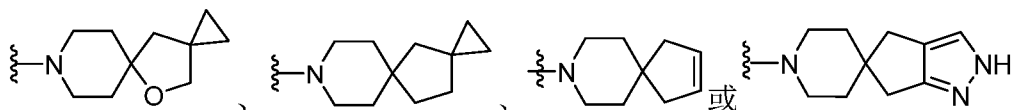
环 A 选自如下基团：



15 21. 根据权利要求 1-10 中任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，

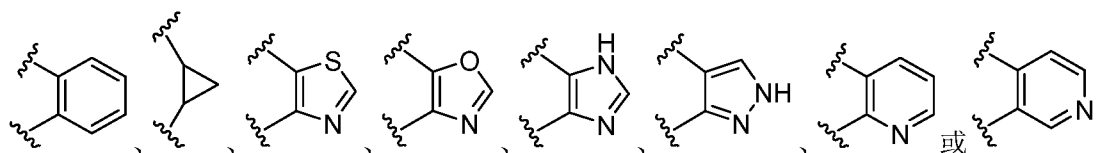
环 B 选自如下基团：





22. 根据权利要求 13 或 17 中所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于：

5 环 C 选自如下基团：



23. 根据权利要求 1~22 中任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其特征在于，

10 R_1 选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-6} 羟烷基、3-8 元杂环基、5-8 元杂芳基或 $-(CH_2)_{n1}OR_{aa}$ ，其中所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-6} 羟烷基、3-8 元杂环基和 5-8 元杂芳基，任选进一步被氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基和 5-12 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

15 R_2 选自氢、卤素、氨基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 $-(CH_2)_{n1}C(O)OR_{aa}$ 或 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{aa}R_{bb}$ ，其中所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基和 3-8 元杂环基，任选进一步被氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基和 5-12 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R_3 选自氢、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、5-12 元杂芳基、 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}R_{bb}$ 或 $-(CR_{aa}R_{bb})_{n1}NR_{cc}R_{dd}$ ；

R_4 选自氢、卤素、氨基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 羟烷基；

25 R_5 选自氢、 C_{1-6} 烷基或氨基；

R_{14} 选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基或 5-12 元杂芳基；

R_{15} 和 R_{16} 各自独立地选自氢或 C_{1-6} 烷基；

R_{aa} 和 R_{bb} 各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{1-6} 烷氧基；

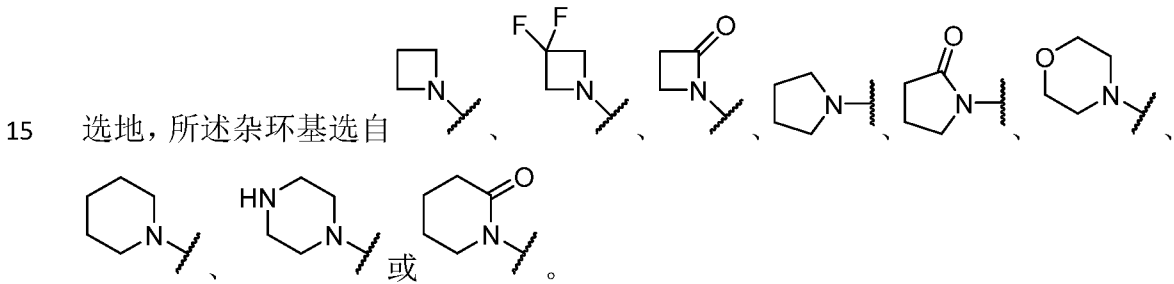
30 R_{cc} 和 R_{dd} 各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{1-6} 烷氧基。

24. 根据权利要求 13 所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其特征在于，

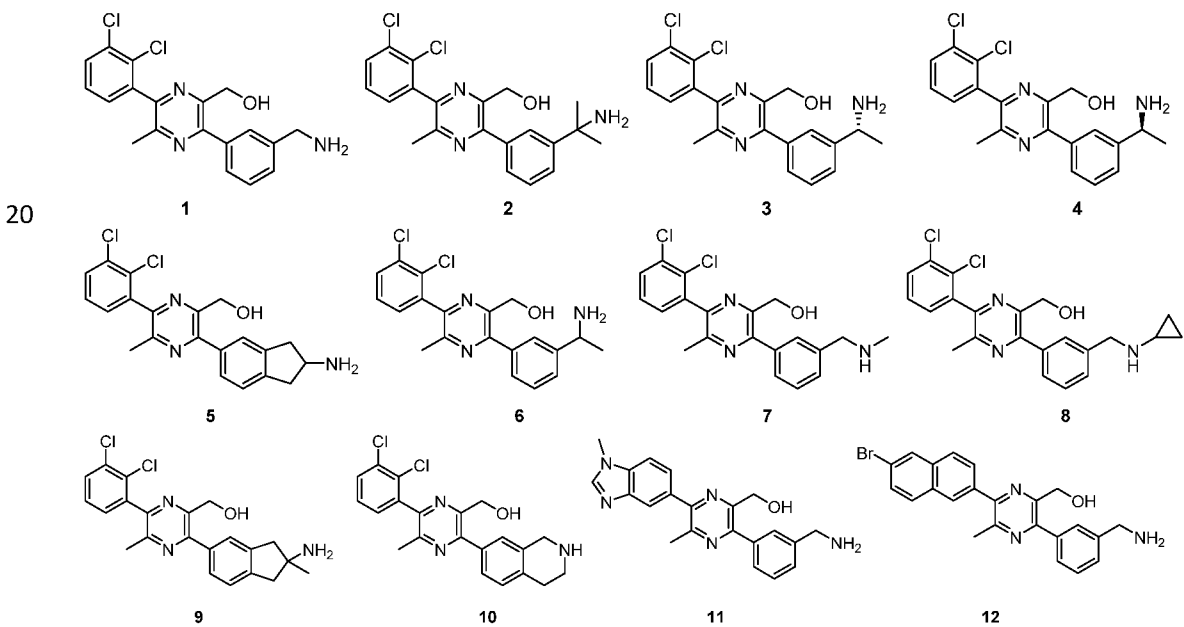
R_1 选自氢、卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-3} 羟烷基、 C_{1-3} 烷氧基、3-6 元杂环基或 5-6 元杂芳基，其中所述的 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 羟烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基和 5-6 元杂芳基，任选进一步被氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、氧代基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、3-16 元杂环基、 C_{6-12} 芳基和 5-12 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

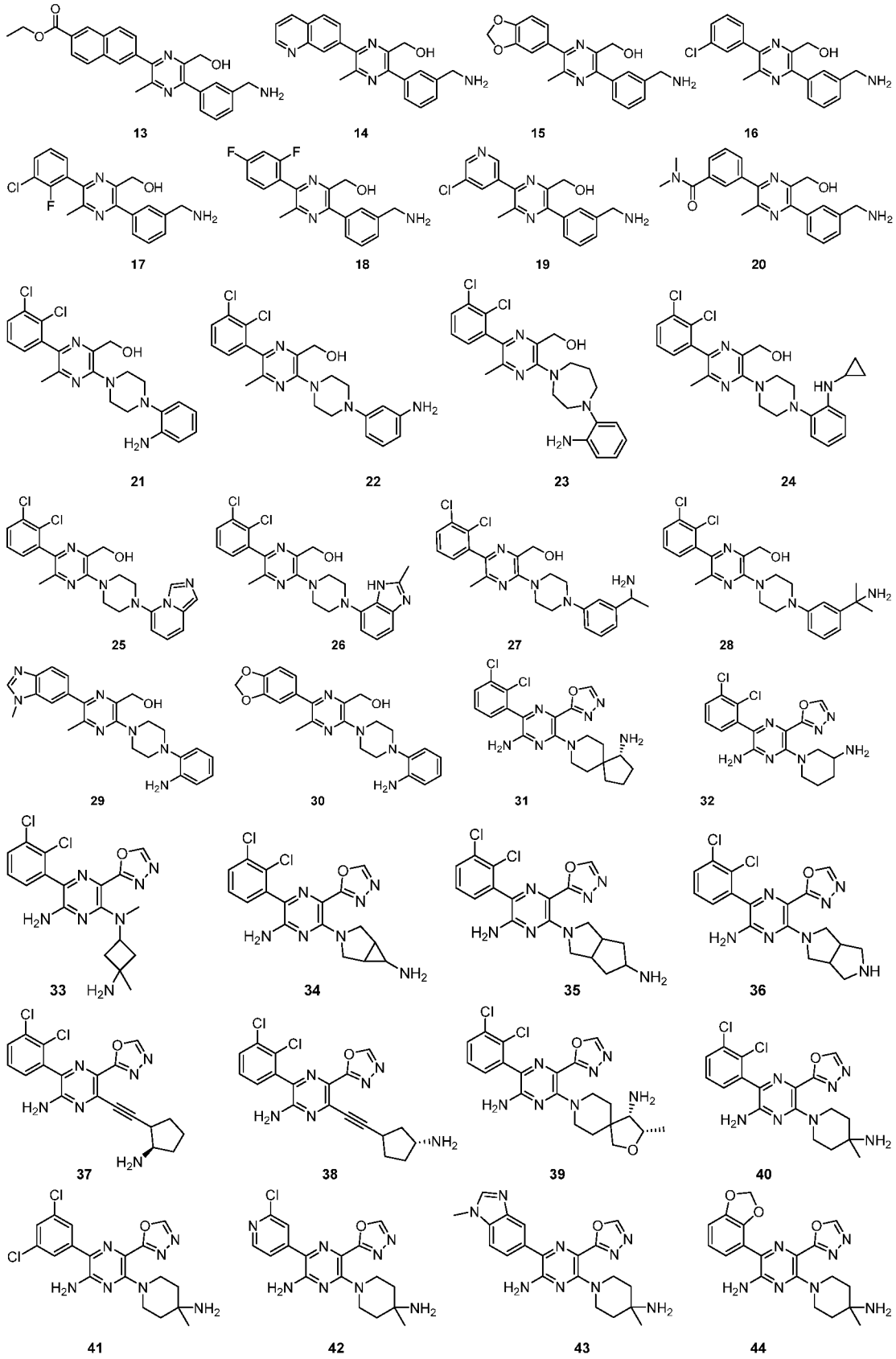
R_5 选自氢、氨基、 C_{1-3} 烷基；

10 R_{12} 或 R_{13} 独立地选自氢、卤素、氨基、 C_{3-6} 环烷基氨基、氰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基或含 1-2 个氮或氧原子的 3-6 元杂环基，任选进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、氧代基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、 C_{6-12} 芳基和 5-12 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；优

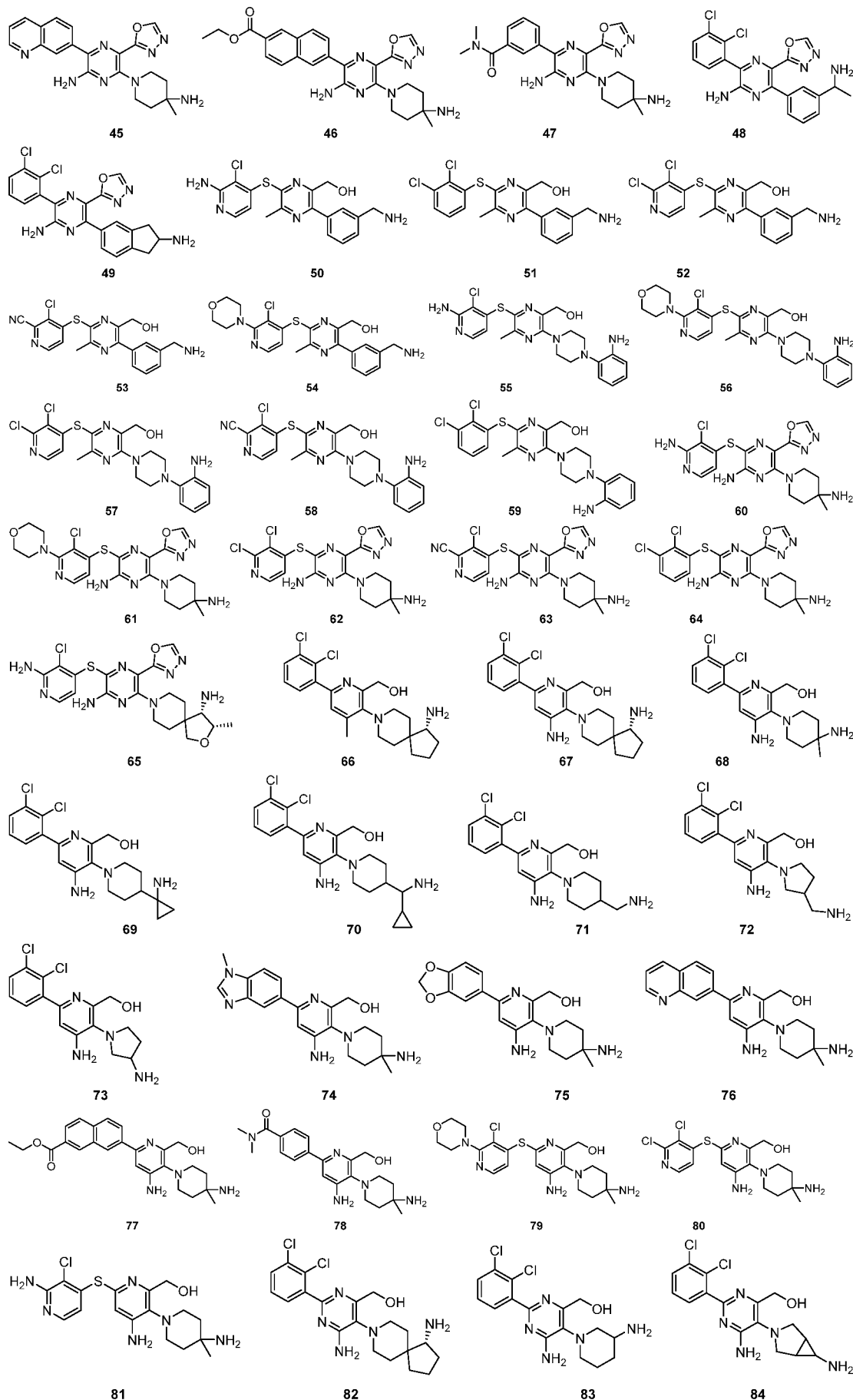


25. 根据权利要求 1~24 中任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其特征在于，选自如下化合物：



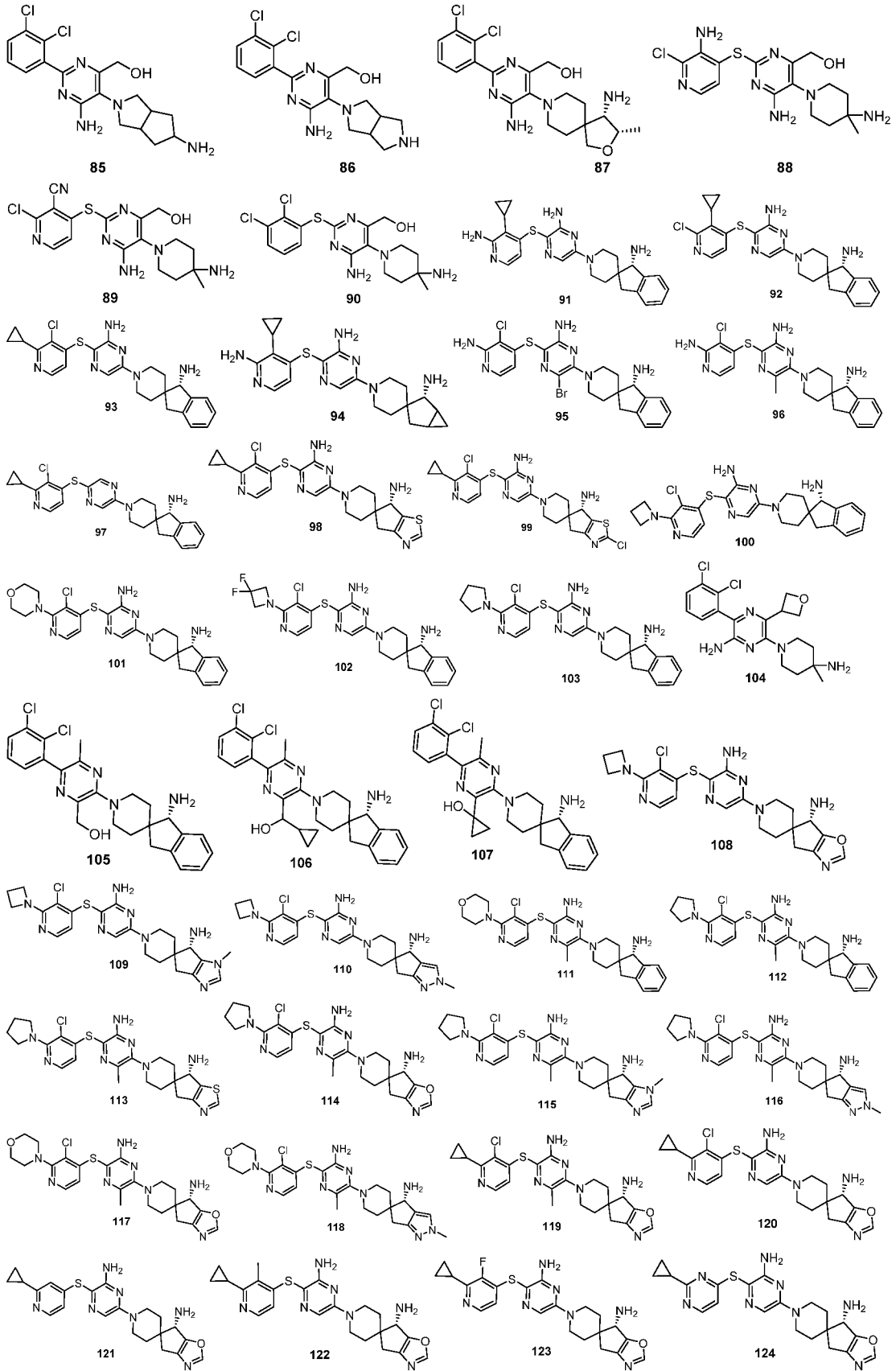


5



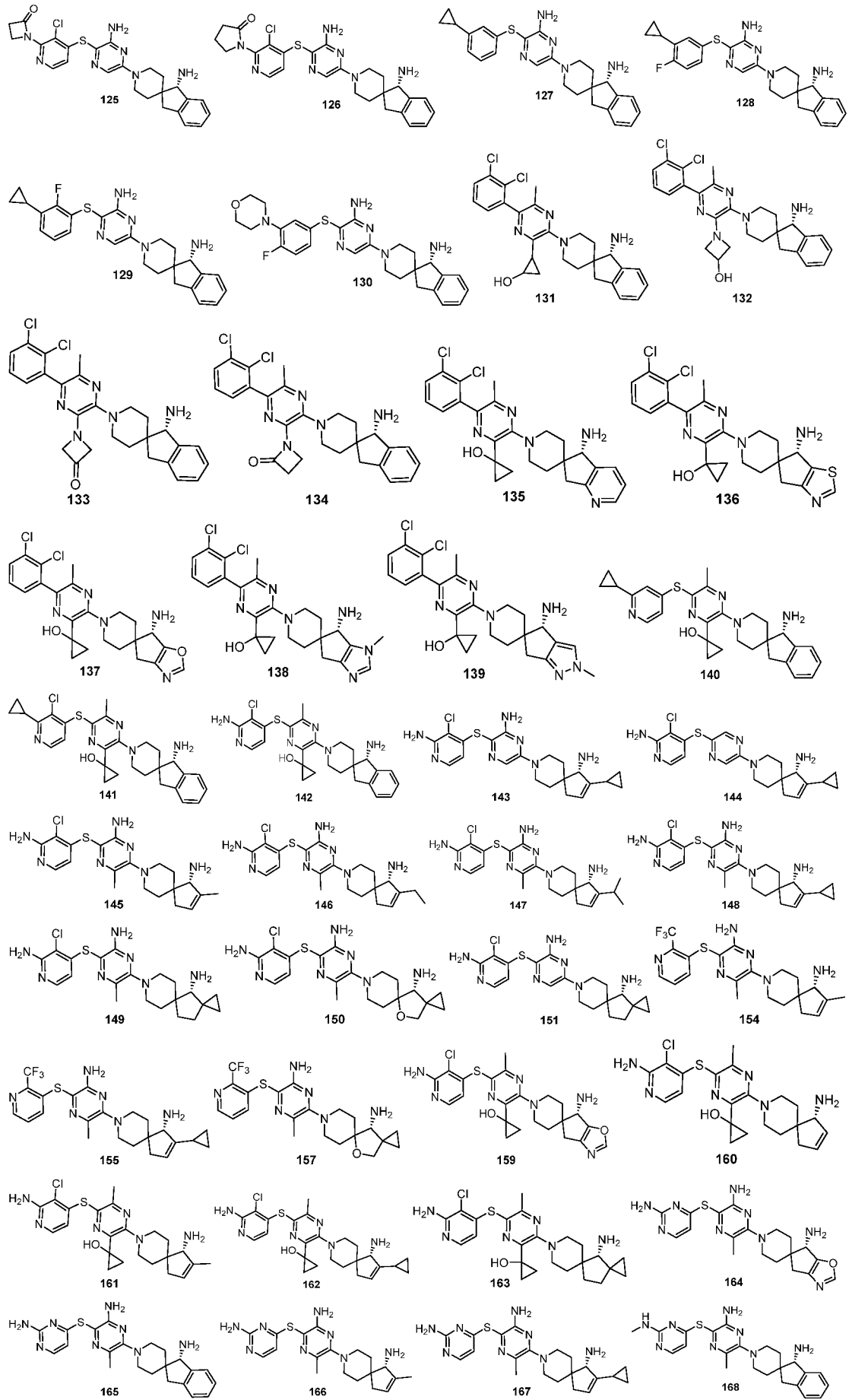
5

10



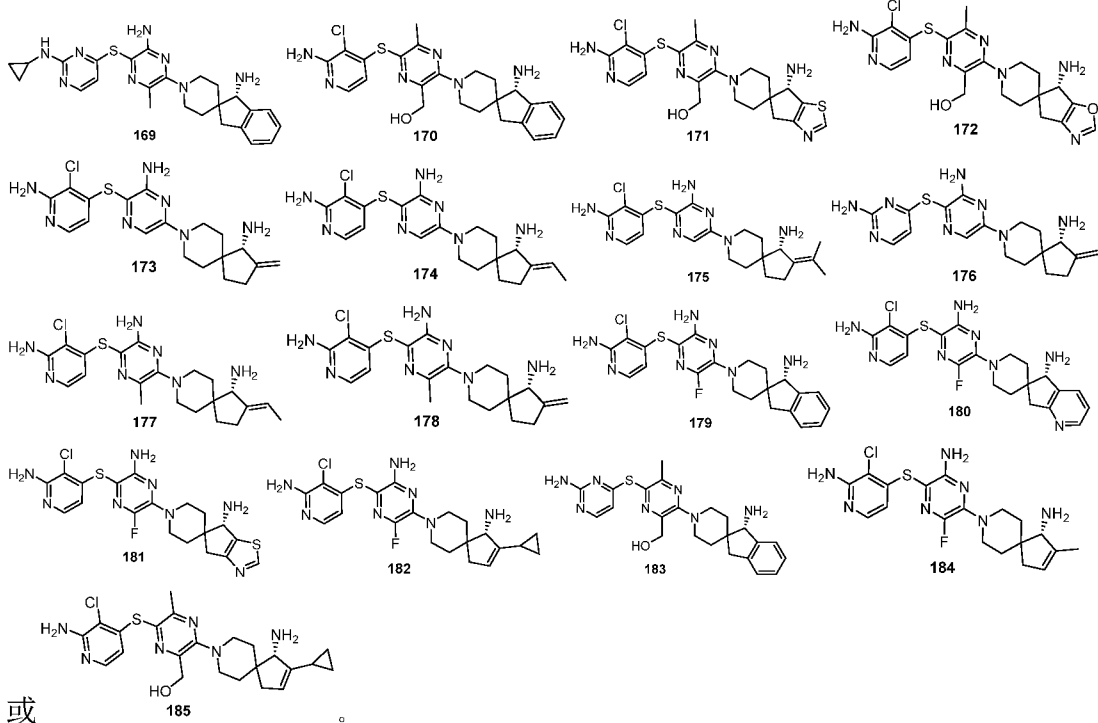
5

10



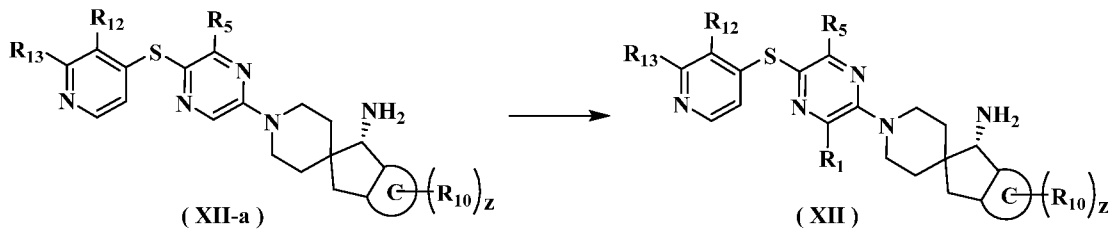
5

10



5 或

26 一种制备权利要求 17 所述的化合物或其立体异构体及其药学上可接受盐的方法，其特征在于，包含以下步骤：



10

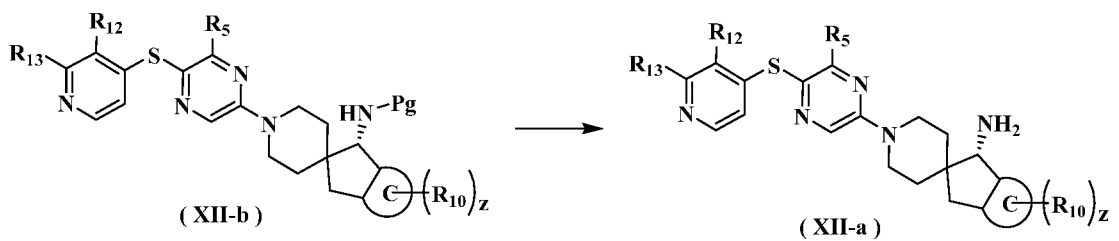
通式 (XII-a) 发生取代反应，得到通式 (XII) 所示化合物或其立体异构体及其药学上可接受盐；

其中：

环 C、R₁、R₅、R₁₀、R₁₂、R₁₃ 和 z 如权利要求 17 所述。

15

27. 根据权利要求 26 所述的制备方法，其特征在于，还包含以下步骤：

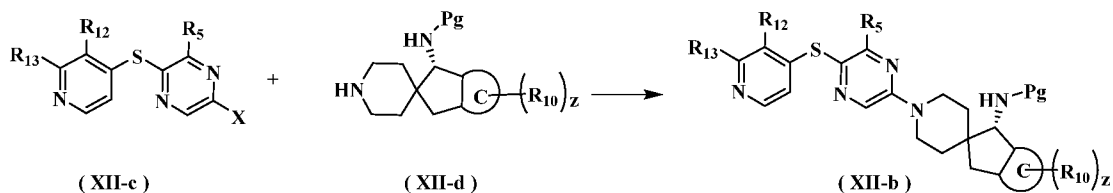


通式(XII-b)脱保护,得到通式(XII-a)所示化合物或其立体异构体及其药学上可接受盐;

其中:

Pg 为氨基保护基,选自叔丁基亚磺酰基、苄氧羰基、叔丁氧羰基、9-芴甲氧羰基、苄基、对甲氧基苄基、烯丙氧羰基、三苯甲基或邻苯二甲酰基;优选叔丁基亚磺酰基。

28. 根据权利要求 27 所述的制备方法,其特征在于,还包含以下步骤:



10 通式(XII-c)与通式(XII-d)反应,得到通式(XII-b)所示化合物或其立体异构体及其药学上可接受盐;

其中:

X选自卤素;优选氟、氯、溴或碘;更优选氯。

15 29. 一种药用组合物,其包括治疗有效剂量的权利要求 1~25 中任一项所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

20 30. 根据权利要求 1~25 中任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐,或权利要求 29 所述的药物组合物在制备 SHP-2 抑制剂药物中的应用。

25 31. 根据权利要求 1~25 中任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐,或权利要求 29 所述的药物组合物在制备治疗努南氏症候群、豹皮症候群、白血病、神经母细胞瘤、黑色素瘤、食管癌、头颈部肿瘤、乳腺癌、肺癌及其结肠癌等疾病或病症的用途;优选非小细胞肺癌、食管癌和头颈部肿瘤。

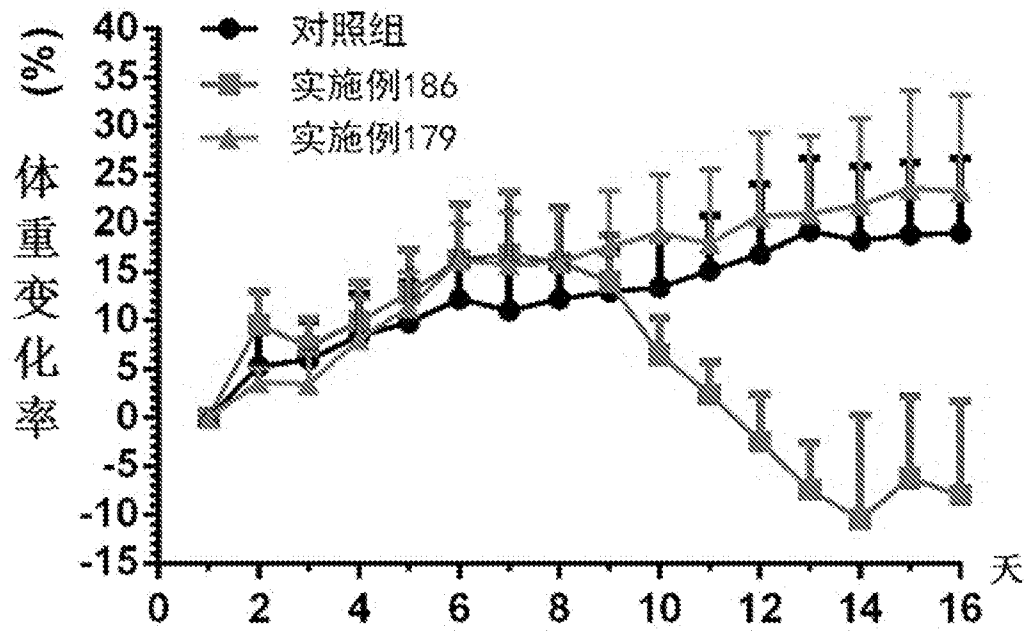


图 1

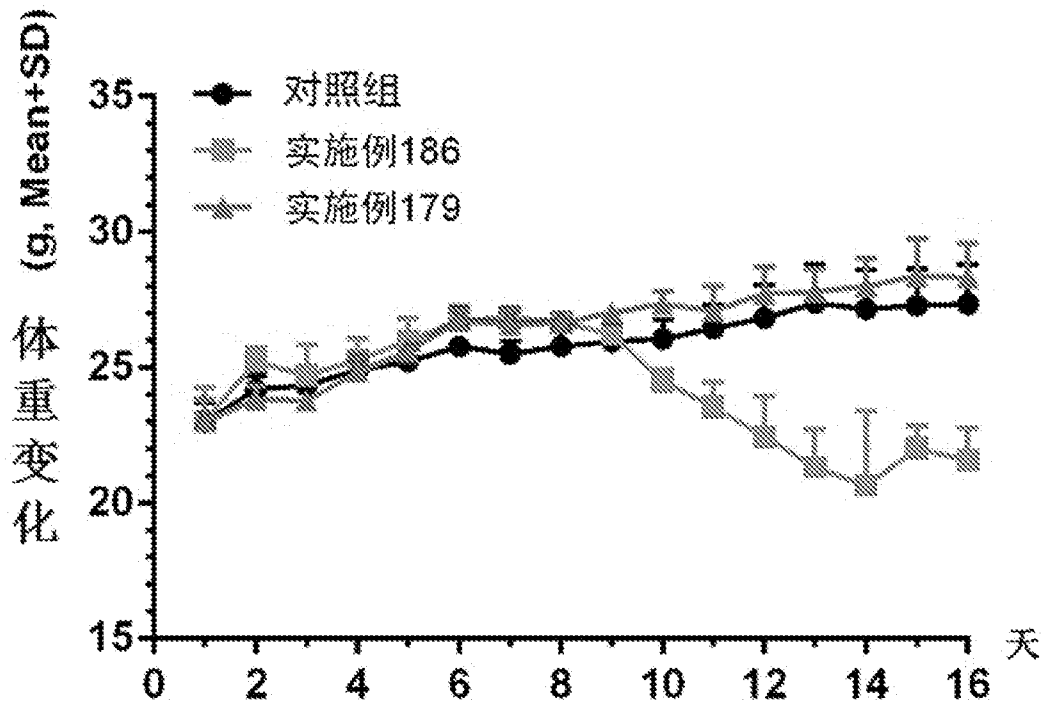


图 2

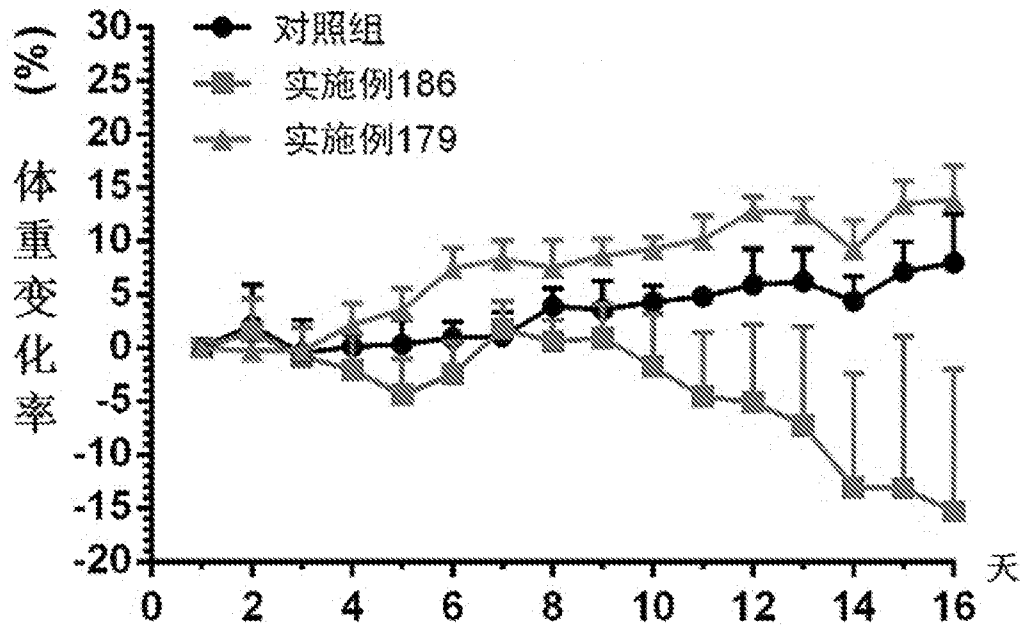


图 3

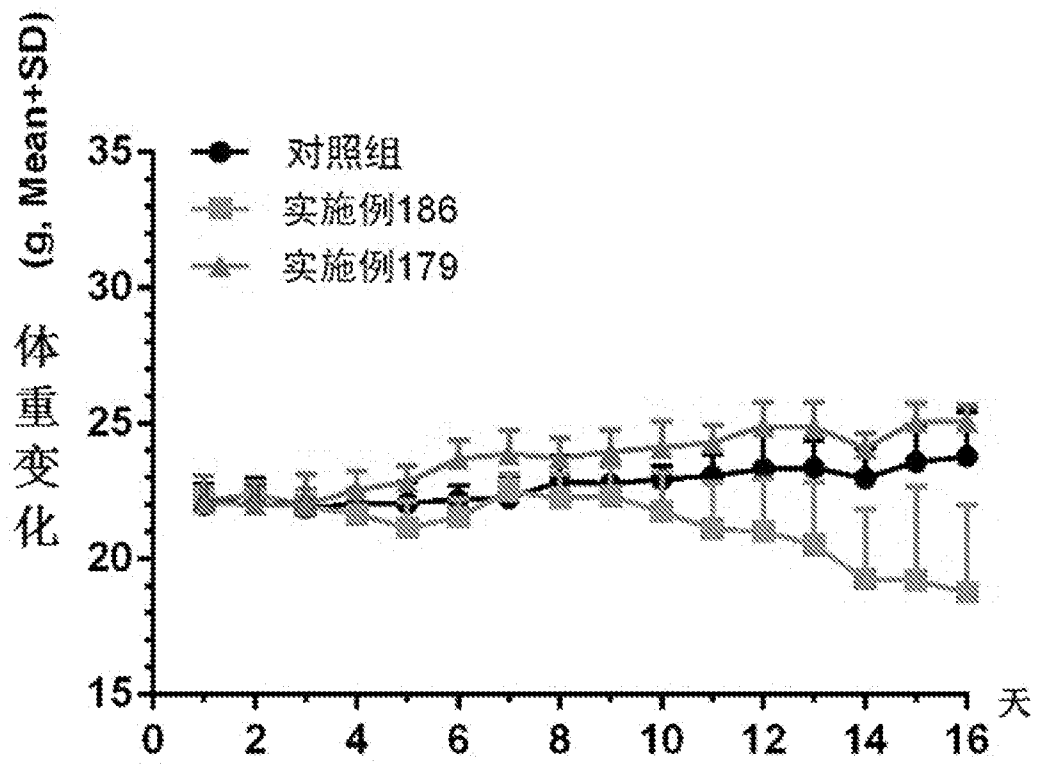


图 4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2019/110314

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C07D 241/18(2006.01)i; C07D 498/10(2006.01)i; C07D 471/10(2006.01)i; A61K 31/495(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D241/- C07D498/- C07D471/- A61K31/- A61P35/-		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) REGISTRY, CAPLUS, CNPAT, WPI, EPODOC, CNKI: 加科思, 江苏豪森, 诺华, SHP2, 癌症, 肿瘤, 吡嗪, 三嗪, 哒嗪, 吡啶, 嘧啶, cancer, tumor, diazine, pyrazine, pyridine, triazine, piperidine, 结构式检索, structural search		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 105916845 A (NOVARTIS AG) 31 August 2016 (2016-08-31) claims 1-23	1-2, 8, 12, 14-16, 20, 21, 23-24, 29-31
X	WO 2018172984 A1 (JACOBIO PHARMACEUTICALS CO., LTD. et al.) 27 September 2018 (2018-09-27) claims 1-134, and example 2	1-2, 8, 13, 15, 17-24, 29-31
X	WO 2018013597 A1 (REVOLUTION MEDICINES, INC. et al.) 18 January 2018 (2018-01-18) claims 1-58	1-2, 5-6, 8, 12, 20- 21, 23-24, 29-31
X	WO 2017211303 A1 (JACOBIO PHARMACEUTICALS CO., LTD.) 14 December 2017 (2017-12-14) claims 1-85, and examples, compounds 1-75	1-2, 8, 12, 20, 21, 23-24, 29-31
X	WO 2018136264 A1 (REVOLUTION MEDICINES, INC.) 26 July 2018 (2018-07-26) claims 1-53, and examples, compounds 1-75	1, 3, 9, 20-21, 23-24, 29-31
PX	CN 110143949 A (JACOBIO PHARMACEUTICALS CO., LTD.) 20 August 2019 (2019-08-20) claims 1-51	1-2, 8, 12-13, 15-31
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 18 December 2019		Date of mailing of the international search report 30 December 2019
Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088 China Facsimile No. (86-10)62019451		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2019/110314

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO 2019183367 A1 (RELAY THERAPEUTICS, INC. et al.) 26 September 2019 (2019-09-26) claims 1-65, and table 1	1-3, 8, 12-13, 17-31
A	EP 0799617 A3 (MITSUI PETROCHEMICAL INDUSTRIES, LTD. et al.) 12 November 1997 (1997-11-12) entire document	1-31

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/110314

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	105916845	A	31 August 2016	PH	12016501336	A1	15 August 2016
				EP	3094628	B1	08 August 2018
				DO	P2016000177	A	30 September 2016
				PT	3094628	T	21 November 2018
				IL	246436	A	31 October 2019
				CA	2935695	A1	23 July 2015
				PE	00112017	A1	25 March 2017
				IL	246436	D0	31 August 2016
				AU	2015207757	A1	07 July 2016
				TW	201612170	A	01 April 2016
				JP	6534389	B2	26 June 2019
				AP	201609299	A0	30 June 2016
				SI	3094628	T1	30 November 2018
				DK	3094628	T3	03 December 2018
				AU	2015207757	B8	11 May 2017
				SV	2016005245	A	21 November 2016
				ES	2695242	T3	02 January 2019
				HR	P20181832	T1	11 January 2019
				KR	20160103137	A	31 August 2016
				CR	20160328	A	10 November 2016
				MA	39282	A1	29 June 2018
				NZ	721598	A	31 August 2018
				TW	I657083	B	21 April 2019
				SG	11201605272S	A	30 August 2016
				JP	2017502993	A	26 January 2017
				GT	201600147	A	27 November 2018
				EP	3094628	A1	23 November 2016
				PE	20170011	A1	25 March 2017
				RS	57757	B1	31 December 2018
				PH	12016501336	B1	15 August 2016
				PL	3094628	T3	31 January 2019
				LT	3094628	T	25 October 2018
				AR	100033	A1	07 September 2016
				US	2017015680	A1	19 January 2017
				UY	35957	A	31 August 2015
				CN	105916845	B	12 November 2019
				CL	2016001790	A1	30 December 2016
				EA	201691442	A1	30 December 2016
				US	10336774	B2	02 July 2019
				AU	2015207757	A8	11 May 2017
				EA	031573	B1	31 January 2019
				US	10077276	B2	18 September 2018
				WO	2015107495	A1	23 July 2015
				AU	2015207757	B2	06 April 2017
				TN	2016000268	A1	06 October 2017
				MX	2016009223	A	05 October 2016
				CU	24424	B1	04 June 2019
				US	2018201623	A1	19 July 2018
				MX	356895	B	19 June 2018
WO	2018172984	A1	27 September 2018	AU	2018239542	A1	14 November 2019

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/110314

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
				CA	3057582	A1	27 September 2018
				SG	11201908820V	A	30 October 2019
				TW	I664175	B	01 July 2019
				TW	201840553	A	16 November 2018
WO	2018013597	A1	18 January 2018	AU	2017296289	A1	31 January 2019
				EP	3484856	A1	22 May 2019
				TW	201808931	A	16 March 2018
				CA	3030167	A1	18 January 2018
				JP	2019527728	A	03 October 2019
				DO	P2019000005	A	15 May 2019
				KR	20190026893	A	13 March 2019
				CO	2019000613	A2	19 February 2019
				BR	112019000494	A2	24 April 2019
				US	2019210977	A1	11 July 2019
				SG	11201900157R	A	27 February 2019
				CN	109983001	A	05 July 2019
				IL	264186	D0	28 February 2019
				CL	2019000090	A1	21 June 2019
				PH	12019500056	A1	14 October 2019
				WO	2018013597	A4	05 April 2018
				PE	20190624	A1	26 April 2019
				CR	20190063	A	27 May 2019
WO	2017211303	A1	14 December 2017	SG	11201810983P	A	30 January 2019
				KR	20190015756	A	14 February 2019
				PH	12018550202	A1	21 October 2019
				AU	2017276457	B2	03 October 2019
				CA	3026784	A1	14 December 2017
				EP	3464272	A4	24 April 2019
				CN	109311848	A	05 February 2019
				JP	2019521181	A	25 July 2019
				EA	201990001	A1	31 May 2019
				EP	3464272	A1	10 April 2019
				US	2019127378	A1	02 May 2019
				AU	2017276457	A1	24 January 2019
WO	2018136264	A1	26 July 2018	CN	110431134	A	08 November 2019
				SG	11201906412S	A	27 August 2019
				KR	20190110588	A	30 September 2019
				EP	3571189	A1	27 November 2019
				AU	2018210196	A1	15 August 2019
				IL	268031	D0	26 September 2019
				WO	2018136264	A9	25 October 2018
				CA	3051054	A1	26 July 2018
CN	110143949	A	20 August 2019	None			
WO	2019183367	A1	26 September 2019	None			
EP	0799617	A3	12 November 1997	EP	0257102	B1	19 November 1997
				EP	0257102	A4	13 November 1991
				DE	3752141	T2	26 March 1998
				WO	8704928	A1	27 August 1987
				EP	0257102	A1	02 March 1988

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/110314

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		EP 0799617 A2	08 October 1997
		US 4959368 A	25 September 1990
		DE 3752141 D1	02 January 1998
<hr/>			

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2019/110314

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07D 241/18(2006.01)i; C07D 498/10(2006.01)i; C07D 471/10(2006.01)i; A61K 31/495(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>																							
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C07D241/- C07D498/- C07D471/- A61K31/- A61P35/-</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>REGISTRY, CAPLUS, CNPAT, WPI, EPODOC, CNKI:加科思, 江苏豪森, 诺华, SHP2, 癌症, 肿瘤, 吡嗪, 三嗪, 哒嗪, 嘧啶, 嘧啶, cancer, tumor, diazine, pyrazine, pyridine, triazine, piperidine, 结构式检索</p>																							
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>CN 105916845 A (诺华股份有限公司) 2016年 8月 31日 (2016 - 08 - 31) 权利要求1-23</td> <td>1-2, 8, 12, 14-16, 20, 21, 23-24, 29-31</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 2018172984 A1 (JACOBIO PHARMACEUTICALS CO LTD等) 2018年 9月 27日 (2018 - 09 - 27) 权利要求1-134, 实施例2</td> <td>1-2, 8, 13, 15, 17-24, 29-31</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 2018013597 A1 (REVOLUTION MEDICINES INC等) 2018年 1月 18日 (2018 - 01 - 18) 权利要求1-58</td> <td>1-2, 5-6, 8, 12, 20-21, 23-24, 29-31</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 2017211303 A1 (JACOBIO PHARMACEUTICALS CO LTD) 2017年 12月 14日 (2017 - 12 - 14) 权利要求1-85, 实施例化合物1-75</td> <td>1-2, 8, 12, 20, 21, 23-24, 29-31</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 2018136264 A1 (REVOLUTION MEDICINES INC) 2018年 7月 26日 (2018 - 07 - 26) 权利要求1-53, 实施例化合物1-75</td> <td>1, 3, 9, 20-21, 23-24, 29-31</td> </tr> <tr> <td>PX</td> <td>CN 110143949 A (北京加科思新药研发有限公司) 2019年 8月 20日 (2019 - 08 - 20) 权利要求1-51</td> <td>1-2, 8, 12- 13, 15-31</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	X	CN 105916845 A (诺华股份有限公司) 2016年 8月 31日 (2016 - 08 - 31) 权利要求1-23	1-2, 8, 12, 14-16, 20, 21, 23-24, 29-31	X	WO 2018172984 A1 (JACOBIO PHARMACEUTICALS CO LTD等) 2018年 9月 27日 (2018 - 09 - 27) 权利要求1-134, 实施例2	1-2, 8, 13, 15, 17-24, 29-31	X	WO 2018013597 A1 (REVOLUTION MEDICINES INC等) 2018年 1月 18日 (2018 - 01 - 18) 权利要求1-58	1-2, 5-6, 8, 12, 20-21, 23-24, 29-31	X	WO 2017211303 A1 (JACOBIO PHARMACEUTICALS CO LTD) 2017年 12月 14日 (2017 - 12 - 14) 权利要求1-85, 实施例化合物1-75	1-2, 8, 12, 20, 21, 23-24, 29-31	X	WO 2018136264 A1 (REVOLUTION MEDICINES INC) 2018年 7月 26日 (2018 - 07 - 26) 权利要求1-53, 实施例化合物1-75	1, 3, 9, 20-21, 23-24, 29-31	PX	CN 110143949 A (北京加科思新药研发有限公司) 2019年 8月 20日 (2019 - 08 - 20) 权利要求1-51	1-2, 8, 12- 13, 15-31
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																					
X	CN 105916845 A (诺华股份有限公司) 2016年 8月 31日 (2016 - 08 - 31) 权利要求1-23	1-2, 8, 12, 14-16, 20, 21, 23-24, 29-31																					
X	WO 2018172984 A1 (JACOBIO PHARMACEUTICALS CO LTD等) 2018年 9月 27日 (2018 - 09 - 27) 权利要求1-134, 实施例2	1-2, 8, 13, 15, 17-24, 29-31																					
X	WO 2018013597 A1 (REVOLUTION MEDICINES INC等) 2018年 1月 18日 (2018 - 01 - 18) 权利要求1-58	1-2, 5-6, 8, 12, 20-21, 23-24, 29-31																					
X	WO 2017211303 A1 (JACOBIO PHARMACEUTICALS CO LTD) 2017年 12月 14日 (2017 - 12 - 14) 权利要求1-85, 实施例化合物1-75	1-2, 8, 12, 20, 21, 23-24, 29-31																					
X	WO 2018136264 A1 (REVOLUTION MEDICINES INC) 2018年 7月 26日 (2018 - 07 - 26) 权利要求1-53, 实施例化合物1-75	1, 3, 9, 20-21, 23-24, 29-31																					
PX	CN 110143949 A (北京加科思新药研发有限公司) 2019年 8月 20日 (2019 - 08 - 20) 权利要求1-51	1-2, 8, 12- 13, 15-31																					
<p><input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p> <table border="0"> <tr> <td> <p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)</p> <p>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</p> </td> <td> <p>“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件</p> <p>“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性</p> <p>“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性</p> <p>“&” 同族专利的文件</p> </td> </tr> </table>			<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)</p> <p>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</p>	<p>“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件</p> <p>“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性</p> <p>“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性</p> <p>“&” 同族专利的文件</p>																			
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)</p> <p>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</p>	<p>“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件</p> <p>“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性</p> <p>“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性</p> <p>“&” 同族专利的文件</p>																						
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2019年 12月 18日</p>	<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2019年 12月 30日</p>																						
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>	<p>授权官员</p> <p>秦雪</p> <p>电话号码 86-(10)-53962164</p>																						

C. 相关文件		
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
PX	WO 2019183367 A1 (RELAY THERAPEUTICS INC等) 2019年 9月 26日 (2019 - 09 - 26) 权利要求1-65, 表1	1-3, 8, 12-13, 17-31
A	EP 0799617 A3 (MITSUI PETROCHEMICAL IND等) 1997年 11月 12日 (1997 - 11 - 12) 全文	1-31

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/110314

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
CN 105916845 A	2016年 8月 31日	PH 12016501336 A1	2016年 8月 15日
		EP 3094628 B1	2018年 8月 8日
		DO P2016000177 A	2016年 9月 30日
		PT 3094628 T	2018年 11月 21日
		IL 246436 A	2019年 10月 31日
		CA 2935695 A1	2015年 7月 23日
		PE 00112017 A1	2017年 3月 25日
		IL 246436 D0	2016年 8月 31日
		AU 2015207757 A1	2016年 7月 7日
		TW 201612170 A	2016年 4月 1日
		JP 6534389 B2	2019年 6月 26日
		AP 201609299 A0	2016年 6月 30日
		SI 3094628 T1	2018年 11月 30日
		DK 3094628 T3	2018年 12月 3日
		AU 2015207757 B8	2017年 5月 11日
		SV 2016005245 A	2016年 11月 21日
		ES 2695242 T3	2019年 1月 2日
		HR P20181832 T1	2019年 1月 11日
		KR 20160103137 A	2016年 8月 31日
		CR 20160328 A	2016年 11月 10日
		MA 39282 A1	2018年 6月 29日
		NZ 721598 A	2018年 8月 31日
		TW 1657083 B	2019年 4月 21日
		SG 11201605272S A	2016年 8月 30日
		JP 2017502993 A	2017年 1月 26日
		GT 201600147 A	2018年 11月 27日
		EP 3094628 A1	2016年 11月 23日
		PE 20170011 A1	2017年 3月 25日
		RS 57757 B1	2018年 12月 31日
		PH 12016501336 B1	2016年 8月 15日
		PL 3094628 T3	2019年 1月 31日
		LT 3094628 T	2018年 10月 25日
		AR 100033 A1	2016年 9月 7日
		US 2017015680 A1	2017年 1月 19日
		UY 35957 A	2015年 8月 31日
		CN 105916845 B	2019年 11月 12日
		CL 2016001790 A1	2016年 12月 30日
		EA 201691442 A1	2016年 12月 30日
		US 10336774 B2	2019年 7月 2日
		AU 2015207757 A8	2017年 5月 11日
		EA 031573 B1	2019年 1月 31日
		US 10077276 B2	2018年 9月 18日
		WO 2015107495 A1	2015年 7月 23日
		AU 2015207757 B2	2017年 4月 6日
		TN 2016000268 A1	2017年 10月 6日
		MX 2016009223 A	2016年 10月 5日
		CU 24424 B1	2019年 6月 4日
		US 2018201623 A1	2018年 7月 19日
		MX 356895 B	2018年 6月 19日
WO 2018172984 A1	2018年 9月 27日	AU 2018239542 A1	2019年 11月 14日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/110314

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
				CA	3057582	A1	2018年 9月 27日
				SG	11201908820V	A	2019年 10月 30日
				TW	1664175	B	2019年 7月 1日
				TW	201840553	A	2018年 11月 16日
WO	2018013597	A1	2018年 1月 18日	AU	2017296289	A1	2019年 1月 31日
				EP	3484856	A1	2019年 5月 22日
				TW	201808931	A	2018年 3月 16日
				CA	3030167	A1	2018年 1月 18日
				JP	2019527728	A	2019年 10月 3日
				DO	P2019000005	A	2019年 5月 15日
				KR	20190026893	A	2019年 3月 13日
				CO	2019000613	A2	2019年 2月 19日
				BR	112019000494	A2	2019年 4月 24日
				US	2019210977	A1	2019年 7月 11日
				SG	11201900157R	A	2019年 2月 27日
				CN	109983001	A	2019年 7月 5日
				IL	264186	D0	2019年 2月 28日
				CL	2019000090	A1	2019年 6月 21日
				PH	12019500056	A1	2019年 10月 14日
				WO	2018013597	A4	2018年 4月 5日
				PE	20190624	A1	2019年 4月 26日
				CR	20190063	A	2019年 5月 27日
WO	2017211303	A1	2017年 12月 14日	SG	11201810983P	A	2019年 1月 30日
				KR	20190015756	A	2019年 2月 14日
				PH	12018550202	A1	2019年 10月 21日
				AU	2017276457	B2	2019年 10月 3日
				CA	3026784	A1	2017年 12月 14日
				EP	3464272	A4	2019年 4月 24日
				CN	109311848	A	2019年 2月 5日
				JP	2019521181	A	2019年 7月 25日
				EA	201990001	A1	2019年 5月 31日
				EP	3464272	A1	2019年 4月 10日
				US	2019127378	A1	2019年 5月 2日
				AU	2017276457	A1	2019年 1月 24日
WO	2018136264	A1	2018年 7月 26日	CN	110431134	A	2019年 11月 8日
				SG	11201906412S	A	2019年 8月 27日
				KR	20190110588	A	2019年 9月 30日
				EP	3571189	A1	2019年 11月 27日
				AU	2018210196	A1	2019年 8月 15日
				IL	268031	D0	2019年 9月 26日
				WO	2018136264	A9	2018年 10月 25日
				CA	3051054	A1	2018年 7月 26日
CN	110143949	A	2019年 8月 20日	无			
WO	2019183367	A1	2019年 9月 26日	无			
EP	0799617	A3	1997年 11月 12日	EP	0257102	B1	1997年 11月 19日
				EP	0257102	A4	1991年 11月 13日
				DE	3752141	T2	1998年 3月 26日
				WO	8704928	A1	1987年 8月 27日
				EP	0257102	A1	1988年 3月 2日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/110314

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
		EP 0799617 A2	1997年 10月 8日
		US 4959368 A	1990年 9月 25日
		DE 3752141 D1	1998年 1月 2日
<hr/>			