



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 202028183 A

(43)公開日：中華民國 109 (2020) 年 08 月 01 日

(21)申請案號：108136640

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 10 月 09 日

(51)Int. Cl.：

*C07D241/18 (2006.01)**C07D498/10 (2006.01)**C07D471/10 (2006.01)**A61K31/495 (2006.01)**A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2018/10/10

中國大陸

201811178487.7

2019/01/16

中國大陸

201910040837.1

2019/04/22

中國大陸

201910325374.3

2019/06/18

中國大陸

201910528210.0

2019/08/28

中國大陸

201910804612.9

(71)申請人：大陸商江蘇豪森藥業集團有限公司 (中國大陸) JIANGSU HANSOH

PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD. (CN)

中國大陸

大陸商上海翰森生物醫藥科技有限公司 (中國大陸) SHANGHAI HANSOH

BIOMEDICAL CO., LTD (CN)

中國大陸

(72)發明人：劉世強 LIU, SHIQIANG (CN)；袁逸達 YUAN, YIDA (CN)；鮑孟 BAO, MENG

(CN)；黃勝愛 HUANG, SHENGAI (CN)；包如迪 BAO, RUDI (CN)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

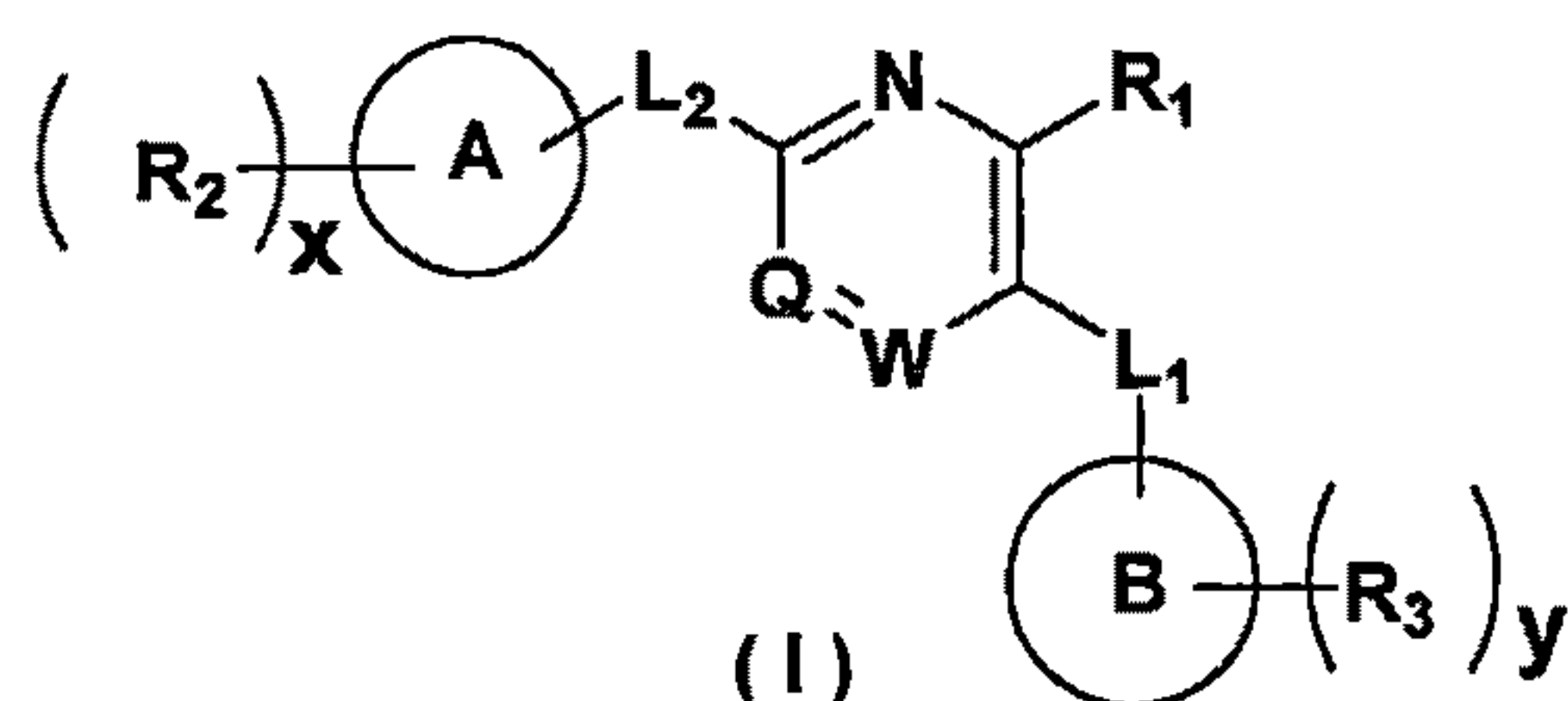
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：45 項 圖式數：4 共 240 頁

(54)名稱

含氮雜芳類衍生物調節劑、其製備方法和應用

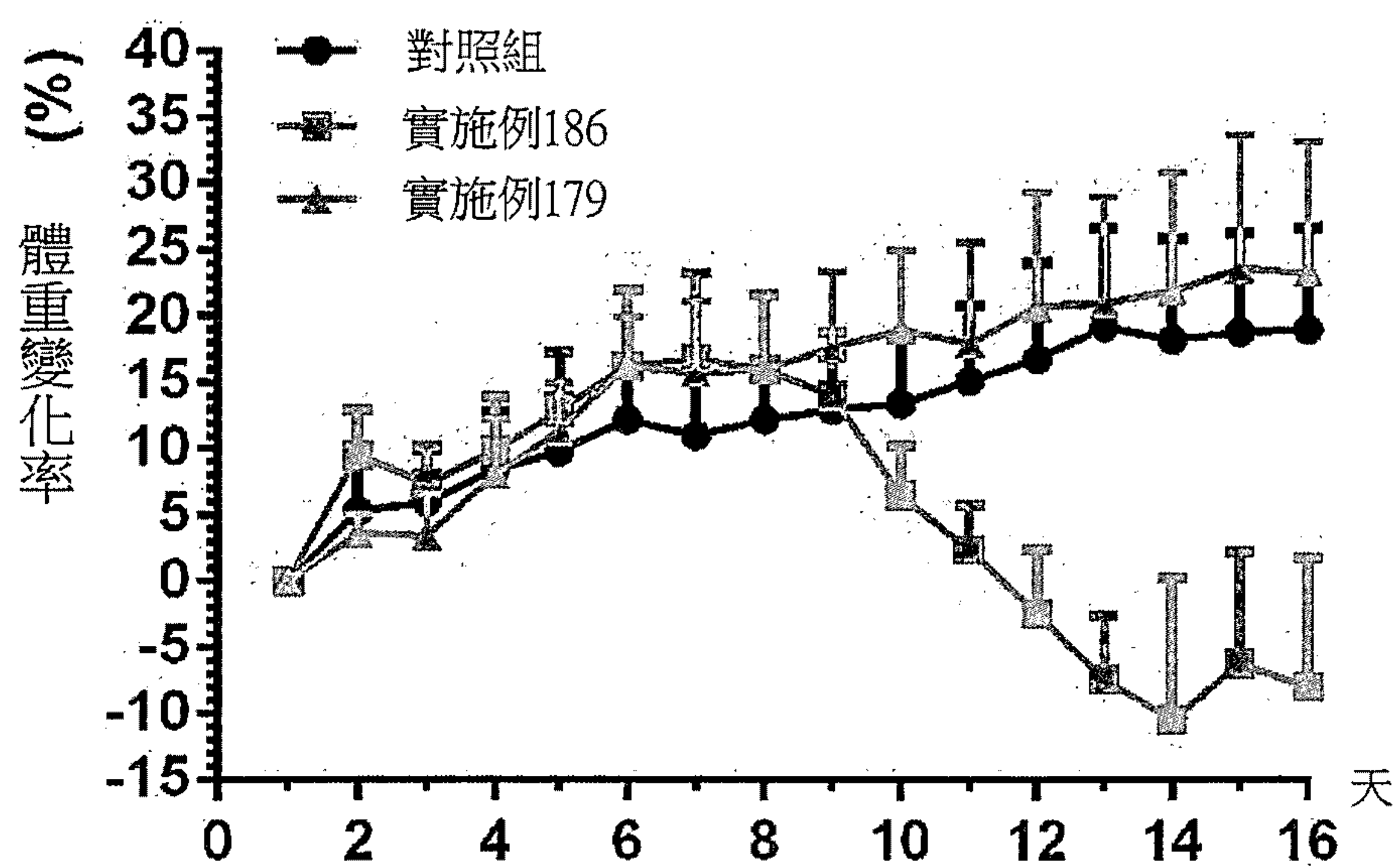
(57)摘要

本發明涉及含氮雜芳類衍生物調節劑、其製備方法和應用。特別地，本發明涉及通式(I)所示的化合物、其製備方法及含有該化合物的醫藥組成物，及其作為蛋白酪胺酸磷酸酶-2C(SHP2)抑制劑，在治療白血病、神經母細胞瘤、黑色素瘤、乳癌、肺癌及其結腸癌等疾病或病症的用途，其中通式(I)中的各取代基與說明書中的定義相同。



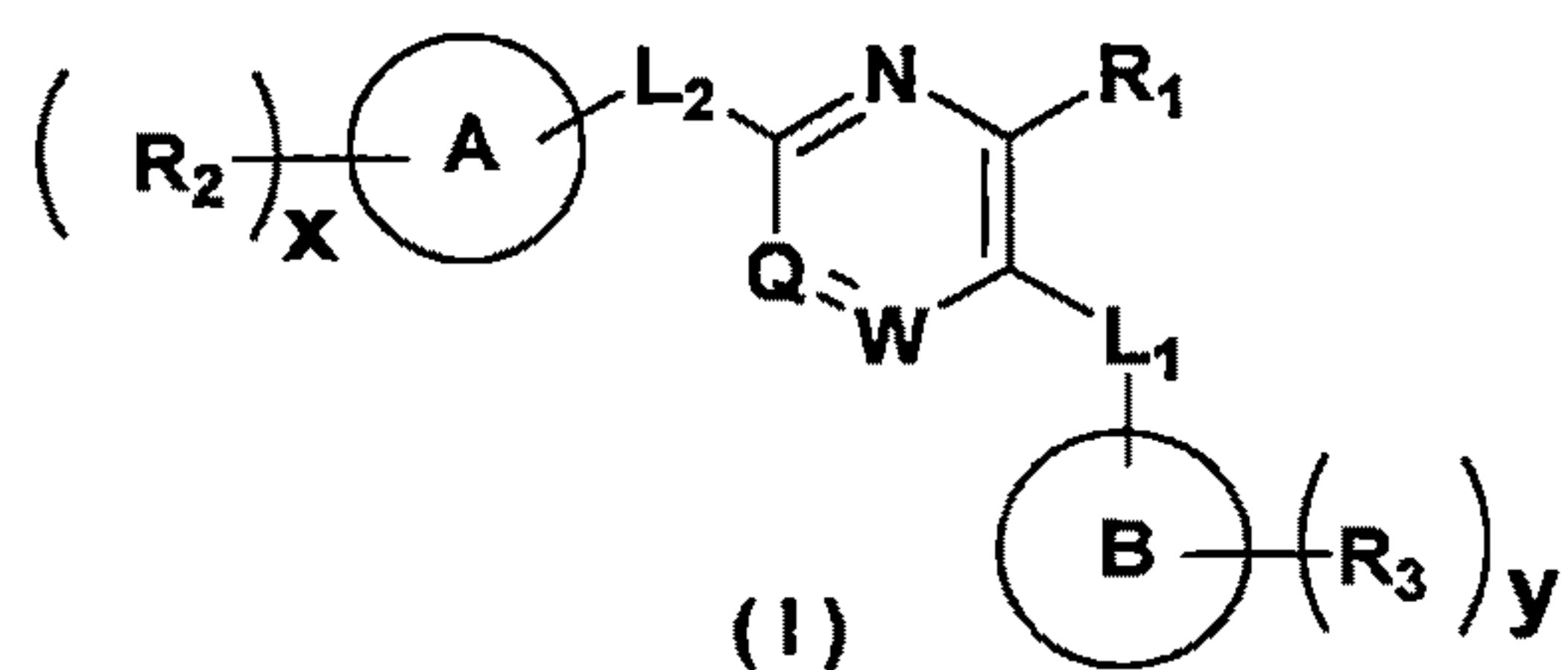
The present invention relates to nitrogen-containing heteroaryl derivative regulators, preparation methods and application thereof. In particular, the present invention relates to compounds represented by the general formula (I), their preparation methods and pharmaceutical compositions containing the compounds, and their use as protein tyrosine phosphatase-2C (SHP2) inhibitors for the treatment of diseases

指定代表圖：



【第1圖】

特徵化學式：



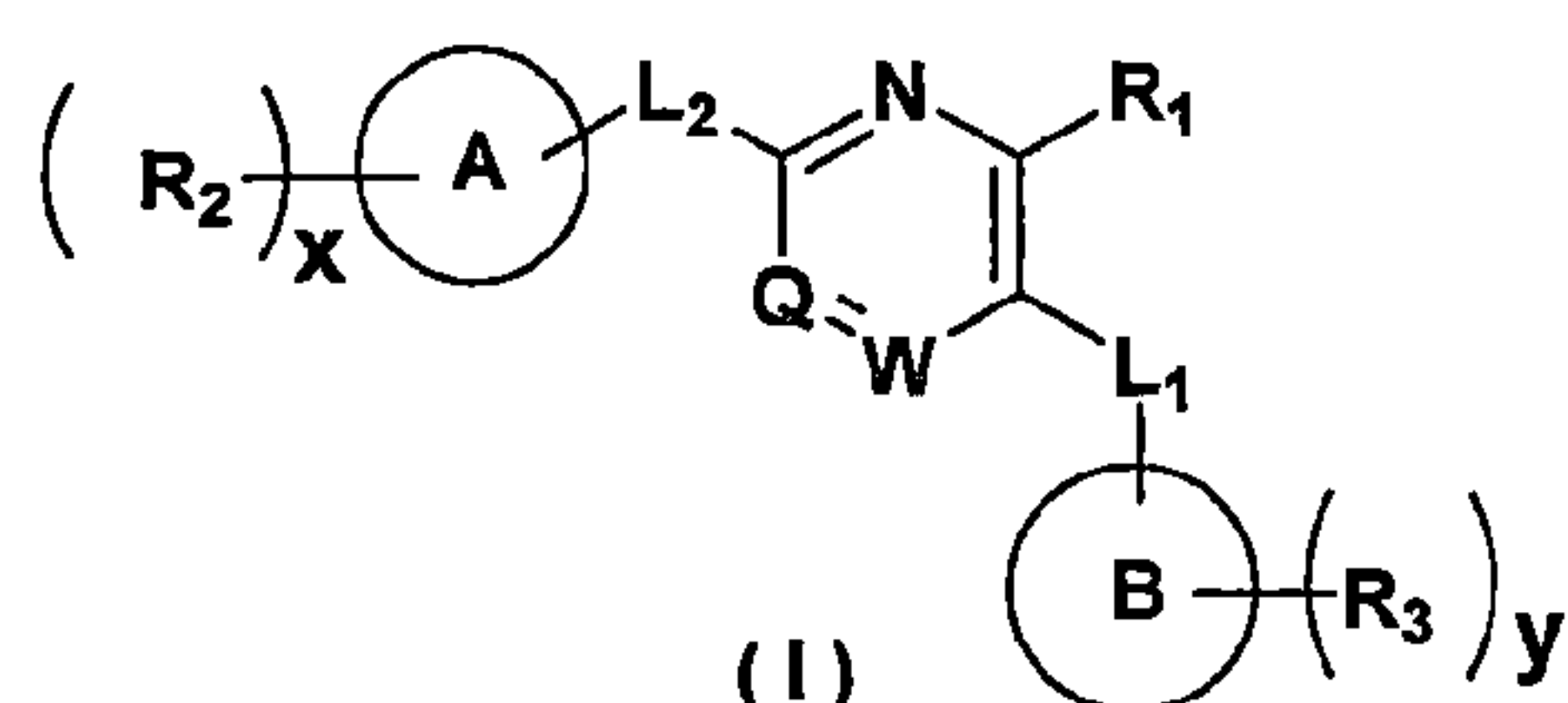
【發明摘要】

【中文發明名稱】 含氮雜芳類衍生物調節劑、其製備方法和應用

【英文發明名稱】 NITROGEN-CONTAINING HETEROARYL DERIVATIVE
REGULATORS, PREPARATION METHOD AND
APPLICATION THEREOF

【中文】

本發明涉及含氮雜芳類衍生物調節劑、其製備方法和應用。特別地，本發明涉及通式(I)所示的化合物、其製備方法及含有該化合物的醫藥組成物，及其作為蛋白酪胺酸磷酸酶-2C(SHP2)抑制劑，在治療白血病、神經母細胞瘤、黑色素瘤、乳癌、肺癌及其結腸癌等疾病或病症的用途，其中通式(I)中的各取代基與說明書中的定義相同。



【英文】

The present invention relates to nitrogen-containing heteroaryl derivative regulators, preparation methods and application thereof. In particular, the present invention relates to compounds represented by the general formula (I), their preparation methods and pharmaceutical compositions containing the compounds, and their use as protein tyrosine phosphatase-2C (SHP2) inhibitors for the treatment of diseases or symptoms such as leukemia, neuroblastoma, melanoma, breast cancer, lung cancer and

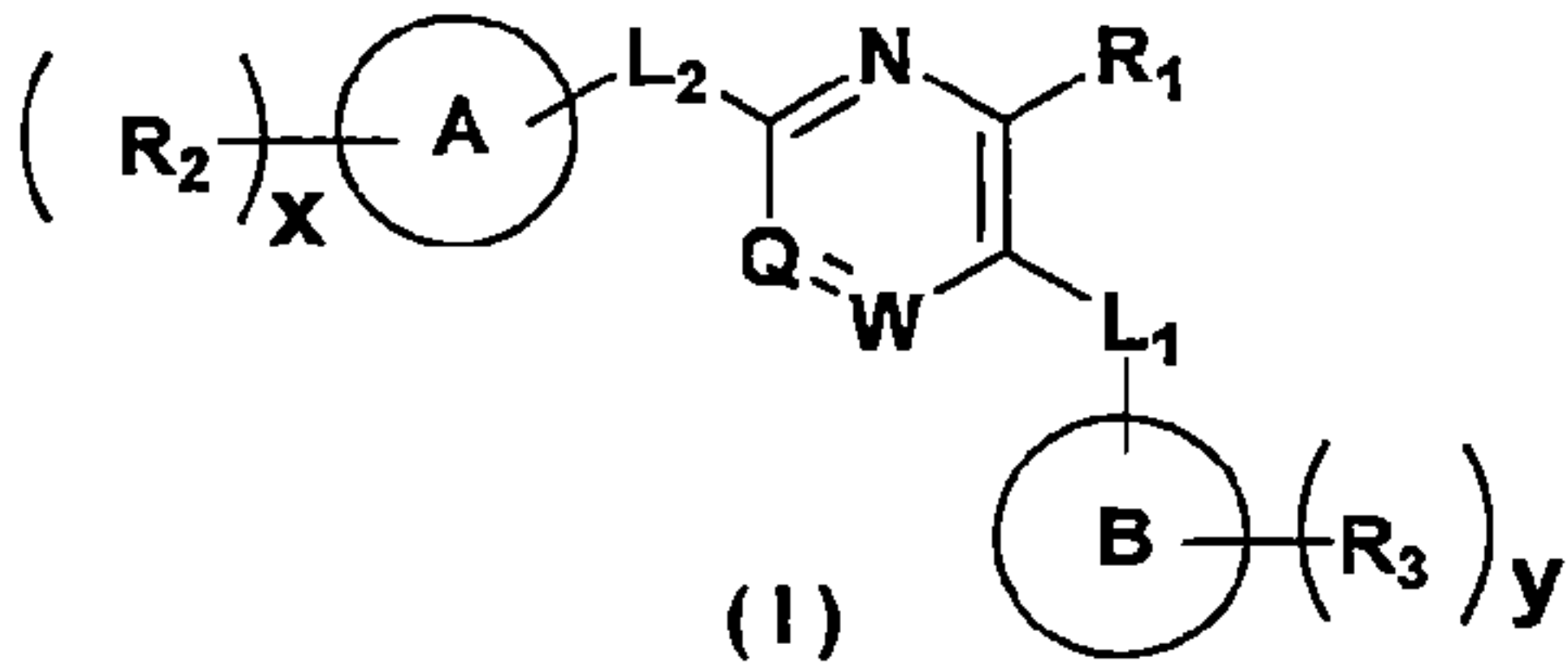
colon cancer thereof. wherein each substituent in the general formula (I) is the same as defined in the specification.

【指定代表圖】 第1圖

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】 含氮雜芳類衍生物調節劑、其製備方法和應用

【英文發明名稱】 NITROGEN-CONTAINING HETEROARYL DERIVATIVE
REGULATORS, PREPARATION METHOD AND
APPLICATION THEREOF

【技術領域】

【0001】 本發明屬藥物合成領域，具體涉及一種含氮雜芳類衍生物抑制劑及其製備方法和應用。

【先前技術】

【0002】 SHP-2(Src homology-2 domain-containing phosphatase 2)，又稱 PTPN11(tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 11)，由 PTPN11 基因編碼，隸屬於蛋白酪胺酸磷酸酶(protein tyrosine phosphatase，PTPs)家族。作為細胞因子、生長因子及其他胞外刺激因素的下游信號分子，SHP-2 廣泛表達於機體各組織和細胞，參與細胞信號轉導，調節細胞生長、分化、遷移、代謝、基因轉錄和免疫應答等。

【0003】 SHP-2 主要有 3 個組成部分：SH-2 結構域(N-SH2 和 C-SH2)、PTP 活性結構域、C-末端(含酪胺酸磷酸化位點)。其中 SH2 結構域高度保守，是磷酸酪胺酸結合位點，並介導 PTP 結構域與其配體的結合。

【0004】 SHP-2 在機體內主要有 2 種狀態：失活與激活。在失活狀態下，SHP-2 內部 N-SH2 與 PTP 結構域相互結合，由於 PTP 結構域被佔領，使 SHP-2

失活。而當 N-SH2 與磷酸化酪胺酸殘基配體特異性結合時，PTP 結構域重新暴露，SHP-2 恢復活性。據最新研究表明，SHP-2 還能在體內形成二聚體，同樣也可導致 SHP-2 失活。

【0005】 SHP-2 主要藉由調節 ERK/MAPK、JAK-STAT、PI3K/AKT、Hippo、Wnt/ β -catenin 等信號通路發揮功能，以此維持生物體發育和體內動態平衡。具體研究表明，SHP-2 藉由直接與酪胺酸激酶受體(receptor tyrosine kinase, RTKs)或 scaffold 結合，參與激活 ERK/MAPK 通路。除此之外，活化的 SHP-2 還能招募 GRB2/SOS，間接促進 RAS 信號通路的激活。此外，SHP-2 還參與抑制免疫反應的信號傳導，如 SHP-2 與 SHP-1 能夠結合並激活免疫抑制受體(如 PD-1)，阻斷 T 細胞激活。

【0006】 作為一類重要的細胞信號因子，SHP-2 突變與多種疾病密切相關。研究發現：在神經母細胞瘤、AML(4%)、乳腺癌、NSCLC(10%)、肺腺癌(30%)、食道癌、頭頸部腫瘤、黑色素瘤和胃癌中，發現存在 SHP-2 突變。

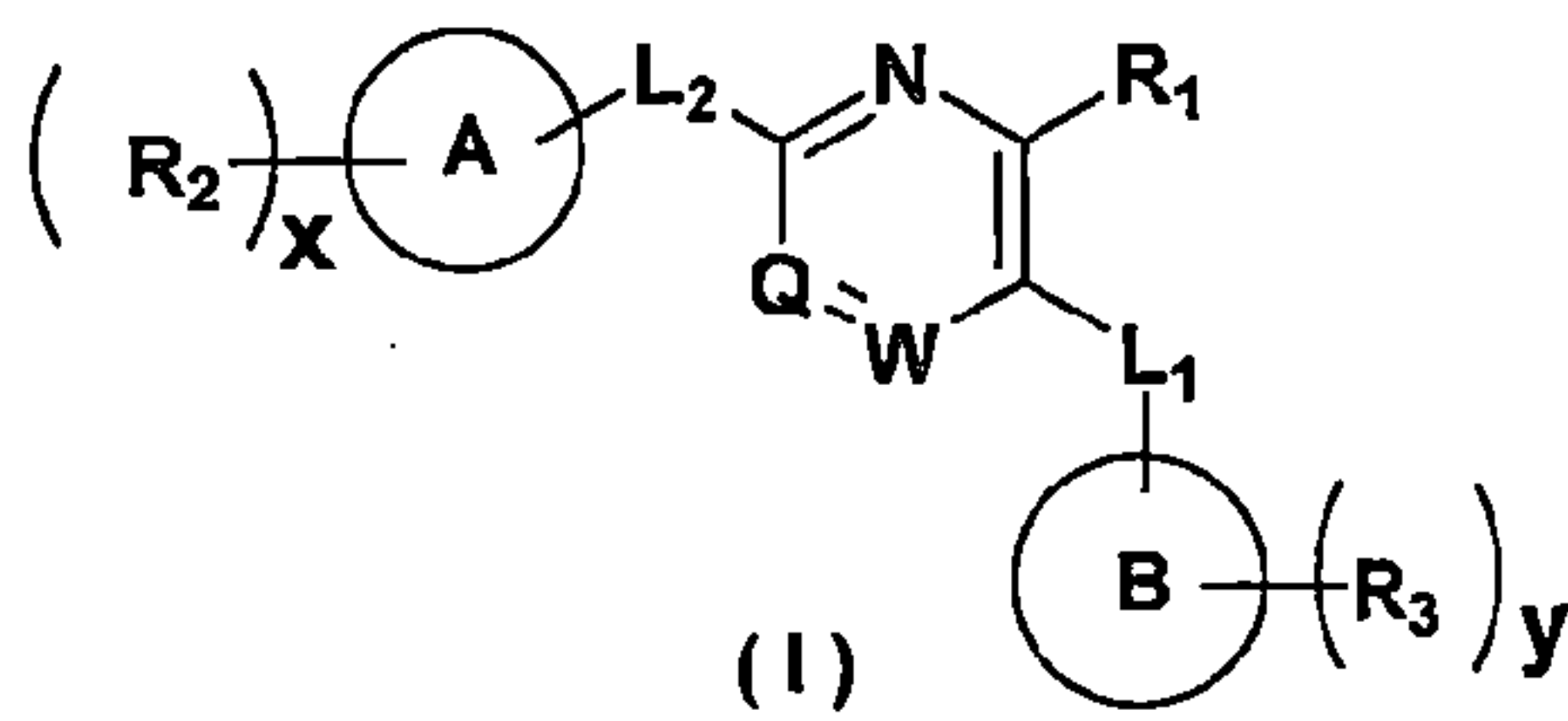
【0007】 SHP-2 的突變位點多發生在 N-SH2、PTP 活性區域，解除了 N-SH2/PTP 結構域的相互抑制，產生高活性的 SHP-2，如 Cys459Ser mutant、E76K mutant 等突變均會影響 SHP-2 活性。有研究表明，高活性的 SHP-2 與炎症、肝硬化、幽門螺旋桿菌所分泌的毒素 CagA 等密切相關，能夠導致腫瘤的再生與發展，相當於原癌基因。隨著對 SHP-2 認識的不斷深入，SHP-2 已經作為腫瘤治療靶點進行藥物的開發。

【0008】 目前已有多個 SHP-2 的變構抑制劑進入臨床研究階段，如 Novartis 公司開發的 TNO-155，Revolution Medicine 公司開發的 RMC-4630，以及北京加科思的 JAB-3068 都已經進入臨床 I 期研究階段。但還沒有一款開發上

市的 SHP-2 抑制劑用於製備治療努南氏症候群、豹皮症候群、白血病、神經母細胞瘤、黑色素瘤、乳腺癌、食道癌、頭頸部腫瘤、肺癌及其結腸癌。因此迫切需要開發一類成藥性好的 SHP-2 抑制劑藥物。

【發明內容】

【0009】 本發明的目的在於提供一種通式(I)所示的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中通式(I)所示的化合物結構如下：



其中：

- W 選自 CR₄ 或 N；
- Q 選自 CR₅ 或 N；
- L₁ 選自鍵、氧、硫、亞烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基或-NR_{aa}-；
- L₂ 選自鍵、氧或硫；
- 環 A 選自環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，其中該環烷基、雜環基、芳基和雜芳基，視需要進一步被選自氬、烷基、鹵烷基、鹵素、胺基、側氧基、硝基、氰基、羥基、烯基、炔基、烷氧基、鹵烷氧基、羥烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、-(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} 中的一個或多個取代基所取代；

環 B 選自環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，其中該環烷基、雜環基、芳基和雜芳基，視需要進一步被選自氫、烷基、鹵烷基、鹵素、胺基、側氧基、硝基、氰基、羥基、烯基、炔基、烷氧基、鹵烷氧基、羥烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-(CH_2)_{n1}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}OR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}SR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)OR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)_{m1}R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{aa}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}C(O)R_{bb}$ 和 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}S(O)_{m1}R_{bb}$ 中的一個或多個取代基所取代；

R_1 選自氫、氖、烷基、氖代烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、羥烷基、鹵素、胺基、硝基、羥基、氰基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、側氧雜環基、硫代雜環基、芳基、雜芳基、 $-(CH_2)_{n1}R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}OR_{aa}$ 、 $-NR_{aa}C(O)(CH_2)_{n1}OR_{aa}$ 、 $-NR_{aa}C(=S)(CH_2)_{n1}OR_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}SR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)OR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)_{m1}R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{aa}R_{bb}$ 、 $-N=S=O(R_{aa}R_{bb})$ 、 $-P(O)R_{aa}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}C(O)R_{bb}$ 或 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}S(O)_{m1}R_{bb}$ ，其中該烷基、氖代烷基、鹵烷基、羥烷基、烷氧基、鹵烷氧基、側氧基、胺基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基，視需要進一步被氫、氖、烷基、氖代烷基、鹵烷基、烷氧基、羥烷基、鹵烷氧基、鹵素、胺基、硝基、羥基、氰基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

R_2 選自氫、氖、烷基、氖代烷基、鹵烷基、烷氧基、羥烷基、鹵烷氧基、鹵素、胺基、硝基、羥基、氰基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-(CH_2)_{n1}R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}OR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}SR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)OR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)_{m1}R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}R_{bb}$ 、 $-(CR_{aa}R_{bb})_{n1}NR_{cc}R_{dd}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{aa}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NHR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}C(O)R_{bb}$ 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兩個 R_2 鏈接形成一個環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，其中該環烷基、雜環基、芳基和雜芳基，視需要進一步被選自氫、取代或未取代的烷基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的鹵烷基、鹵素、取代或未取代的胺基、側氧基、硫代基、硝基、氰基、羥基、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、取代或未取代的鹵烷氧基、取代或未取代的羥烷基、取代或未取代的雜環基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的雜芳基、 $-(CH_2)_{n1}R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}OR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}SR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)OR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)_{m1}R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}R_{bb}$ 、 $-(CR_{aa}R_{bb})_{n1}NR_{cc}R_{dd}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{aa}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NHR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}C(O)R_{bb}$ 和 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}S(O)_{m1}R_{bb}$ 中的一個或多個取代基所取代；

R_3 選自氫、氫、烷基、氫代烷基、鹵烷基、烷氧基、羥烷基、鹵烷氧基、鹵素、胺基、硝基、羥基、氰基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-(CH_2)_{n1}R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}OR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}SR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)OR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)_{m1}R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}R_{bb}$ 、 $-(CR_{aa}R_{bb})_{n1}NR_{cc}R_{dd}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{aa}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NHR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}C(O)R_{bb}$ 或 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}S(O)_{m1}R_{bb}$ ，其中該烷基、氫代烷基、鹵烷基、烷氧基、羥烷基、鹵烷氧基、胺基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基，視需要進一步被氫、氫、烷基、氫代烷基、鹵烷基、烷氧基、羥烷基、鹵烷氧基、鹵素、胺基、硝基、羥基、氰基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

或，相同碳原子或者不相同碳原子上的兩個 R_3 鏈接形成一個環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，其中該環烷基、雜環基、芳基和雜芳基，視需要進一步被選自氫、取代或未取代的烷基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的鹵烷基、

鹵素、取代或未取代的胺基、側氧基、硫代基、硝基、氰基、羥基、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、取代或未取代的鹵烷氧基、取代或未取代的羥烷基、取代或未取代的雜環基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的雜芳基、 $-(CH_2)_{n1}R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}OR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}SR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)OR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)_{m1}R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}R_{bb}$ 、 $-(CR_{aa}R_{bb})_{n1}NR_{cc}R_{dd}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{aa}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NHR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}C(O)R_{bb}$ 和 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}S(O)_{m1}R_{bb}$ 中的一個或多個取代基所取代；

R_4 和 R_5 相同或不同，各自獨立的選自氫、氖、烷基、氖代烷基、鹵烷基、烷氧基、羥烷基、鹵烷氧基、鹵素、胺基、硝基、羥基、氰基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-(CH_2)_{n1}R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}OR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}SR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)OR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)_{m1}R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{aa}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NHR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}C(O)R_{bb}$ 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，且各自獨立地選自氫、氖、烷基、氖代烷基、鹵烷基、烷氧基、羥烷基、鹵烷氧基、鹵素、氰基、硝基、羥基、胺基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基，其中該烷基、氖代烷基、鹵烷基、烷氧基、羥烷基、鹵烷氧基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基，視需要進一步被選自氖、取代或未取代的烷基、鹵素、羥基、取代或未取代的胺基、側氧基、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、取代或未取代的羥烷基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的雜環基、取代或未取代的芳基和取代或未取代的雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

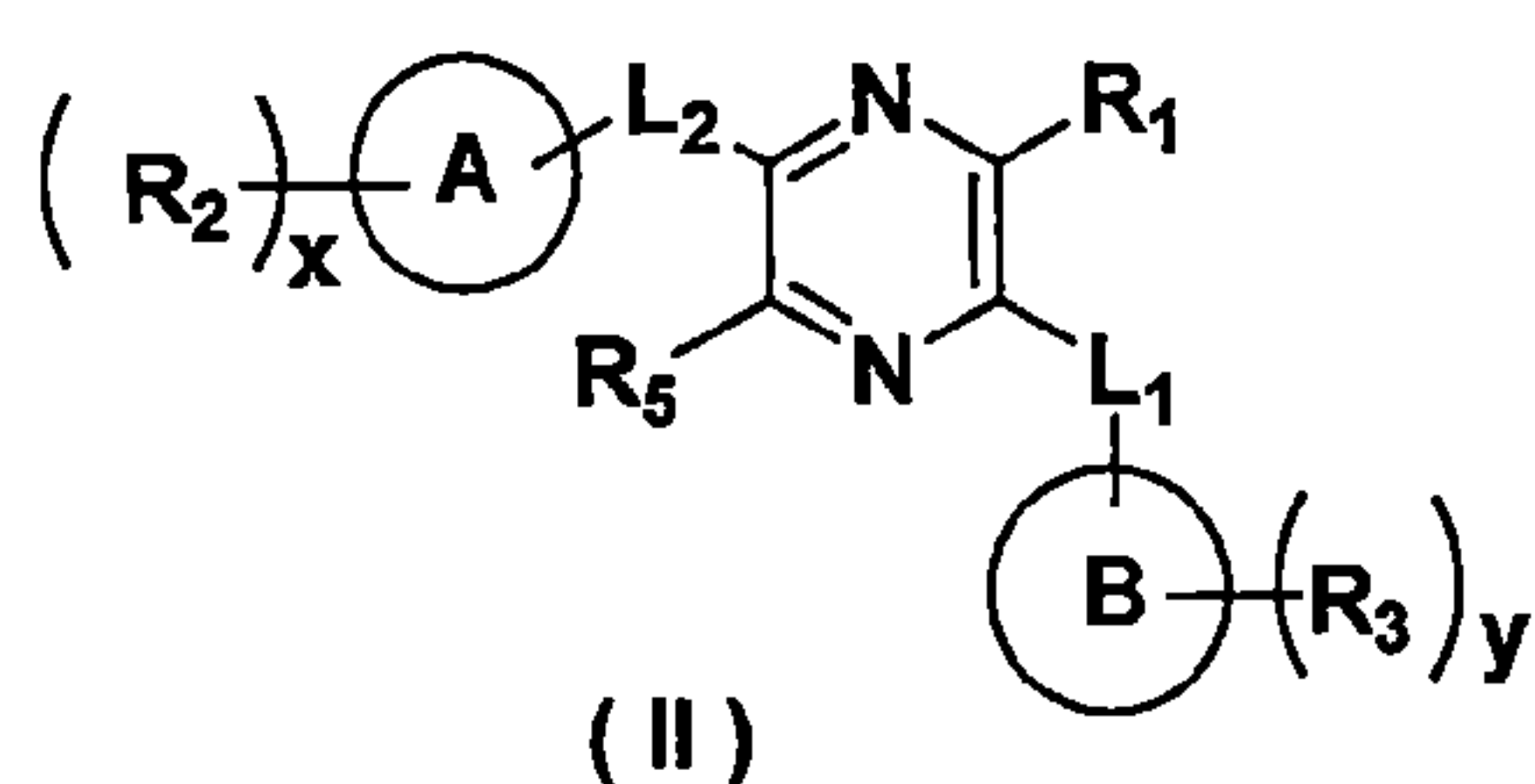
x 為 0、1、2、3、4 或 5；

y 為 0、1、2、3、4 或 5；

m₁ 為 0、1 或 2；且

n₁ 為 0、1、2、3、4 或 5。

【0010】 在本發明的一個較佳實施例方案中，該通式(I)所示的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其為通式(II)所示的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽：



其中：

L₁ 選自鍵、氧、烯基、炔基、雜環基或-NR_{aa}-；

L₂ 選自鍵或硫；

環 A 選自芳基或雜芳基；

環 B 選自環烷基、雜環基、芳基或雜芳基；

R₁ 選自氫、鹵素、烷基、羥烷基、雜環基、雜芳基、羥烷基或-(CH₂)_{n1}OR_{aa}，

其中該烷基、羥烷基、雜環基和雜芳基，視需要進一步被氫、氘、烷基、氘代烷基、鹵烷基、烷氧基、羥烷基、鹵烷氧基、鹵素、胺基、硝基、羥基、氰基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

R₂ 選自氫、鹵素、羥烷基、胺基、氰基、烷基、環烷基、雜環基、-(CH₂)_{n1}C(O)OR_{aa} 或-(CH₂)_{n1}C(O)NR_{aa}R_{bb}；

R_3 選自氫、胺基、烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}R_{bb}$ 或 $-(CR_{aa}R_{bb})_{n1}NR_{cc}R_{dd}$ ，其中該胺基、烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基，視需要進一步被氫、鹵素、羥基、烷基和胺基中的一個或多個取代基所取代；

R_5 選自氫、氖、烷基、氖代烷基、鹵烷基、烷氧基、羥烷基、鹵烷氧基、鹵素、胺基、硝基、羥基、氰基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基；

R_{aa} 、 R_{bb} 、 R_{cc} 和 R_{dd} 相同或不同，且各自獨立地選自氫、氖、烷基、氖代烷基、鹵烷基、烷氧基、羥烷基、鹵烷氧基、鹵素、氰基、硝基、羥基、胺基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基；

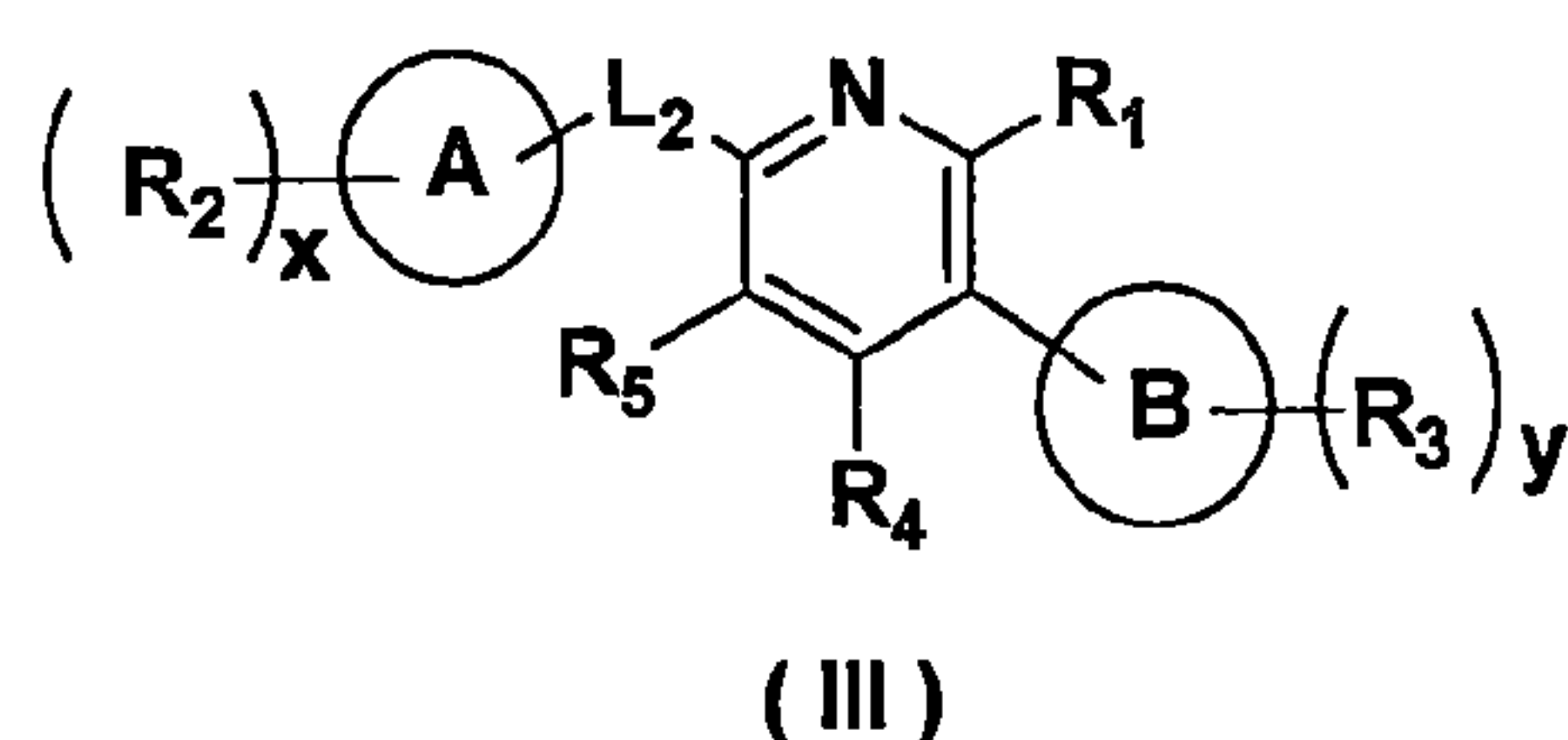
x 為 0、1、2、3、4 或 5；

y 為 0、1、2、3、4 或 5；

m_1 為 0、1 或 2；且

n_1 為 0、1、2、3、4 或 5。

【0011】 在本發明的一個較佳實施例方案中，通式(I)所示的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其為通式(III)所示的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽：



其中：

L_2 選自鍵或硫；

環 A 選自芳基或雜芳基；

環 B 選自雜環基、芳基或雜芳基；

R_1 選自氫、烷基、羥烷基、雜環基、雜芳基或 $-(CH_2)_{n1}OR_{aa}$ ；

R_2 選自氫、鹵素、羥烷基、胺基、氰基、烷基、環烷基、雜環基、 $-(CH_2)_{n1}C(O)OR_{aa}$ 或 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{aa}R_{bb}$ ；

R_3 選自氫、胺基、烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}R_{bb}$ 或 $-(CR_{aa}R_{bb})_{n1}NR_{cc}R_{dd}$ ，其中該胺基、烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基，視需要進一步氫、鹵素、羥基、烷基和胺基中的一個或多個取代基所取代；

R_4 選自氫、氖、烷基、氖代烷基、鹵烷基、烷氧基、羥烷基、鹵烷氧基、鹵素、胺基、硝基、羥基、氰基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基；

R_5 選自氫、氖、烷基、氖代烷基、鹵烷基、烷氧基、羥烷基、鹵烷氧基、鹵素、胺基、硝基、羥基、氰基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基；

R_{aa} 、 R_{bb} 、 R_{cc} 和 R_{dd} 相同或不同，且各自獨立地選自氫、氖、烷基、氖代烷基、鹵烷基、烷氧基、羥烷基、鹵烷氧基、鹵素、氰基、硝基、羥基、胺基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基；

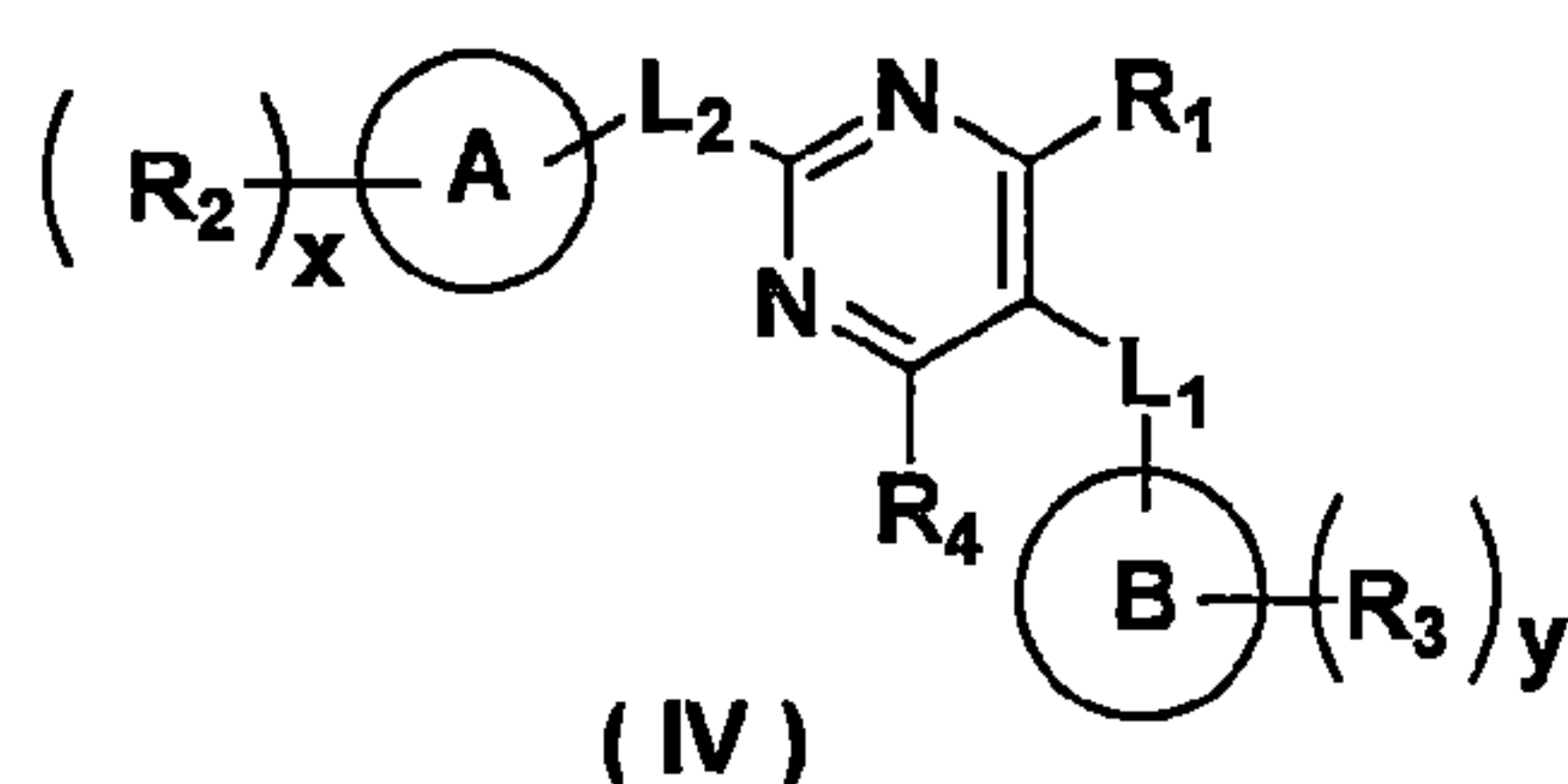
x 為 0、1、2、3、4 或 5；

y 為 0、1、2、3、4 或 5；

m_1 為 0、1 或 2；且

n_1 為 0、1、2、3、4 或 5。

【0012】 在本發明的一個較佳實施例方案中，通式(I)所示的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其為通式(IV)所示的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽：



其中：

L_1 選自鍵、氧、烯基、炔基、雜環基或 $-NR_{aa}-$ ；

L_2 選自鍵或硫；

環 A 選自芳基或雜芳基；

環 B 選自環烷基、雜環基、芳基或雜芳基；

R_1 選自氫、烷基、羥烷基、雜環基、雜芳基或 $-(CH_2)_{n1}OR_{aa}$ ；

R_2 選自氫、鹵素、羥烷基、胺基、氰基、烷基、環烷基、雜環基、 $-(CH_2)_{n1}C(O)OR_{aa}$ 或 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{aa}R_{bb}$ ；

R_3 選自氫、胺基、烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}R_{bb}$ 或 $-(CR_{aa}R_{bb})_{n1}NR_{cc}R_{dd}$ ，其中該胺基、烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基，視需要進一步氫、鹵素、羥基、烷基和胺基中的一個或多個取代基所取代；

R_4 選自氫、氖、烷基、氖代烷基、鹵烷基、烷氧基、羥烷基、鹵烷氧基、鹵素、胺基、硝基、羥基、氰基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基；

R_{aa} 、 R_{bb} 、 R_{cc} 和 R_{dd} 相同或不同，且各自獨立地選自氫、氖、烷基、氖代烷基、鹵烷基、烷氧基、羥烷基、鹵烷氧基、鹵素、氰基、硝基、羥基、胺基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基；

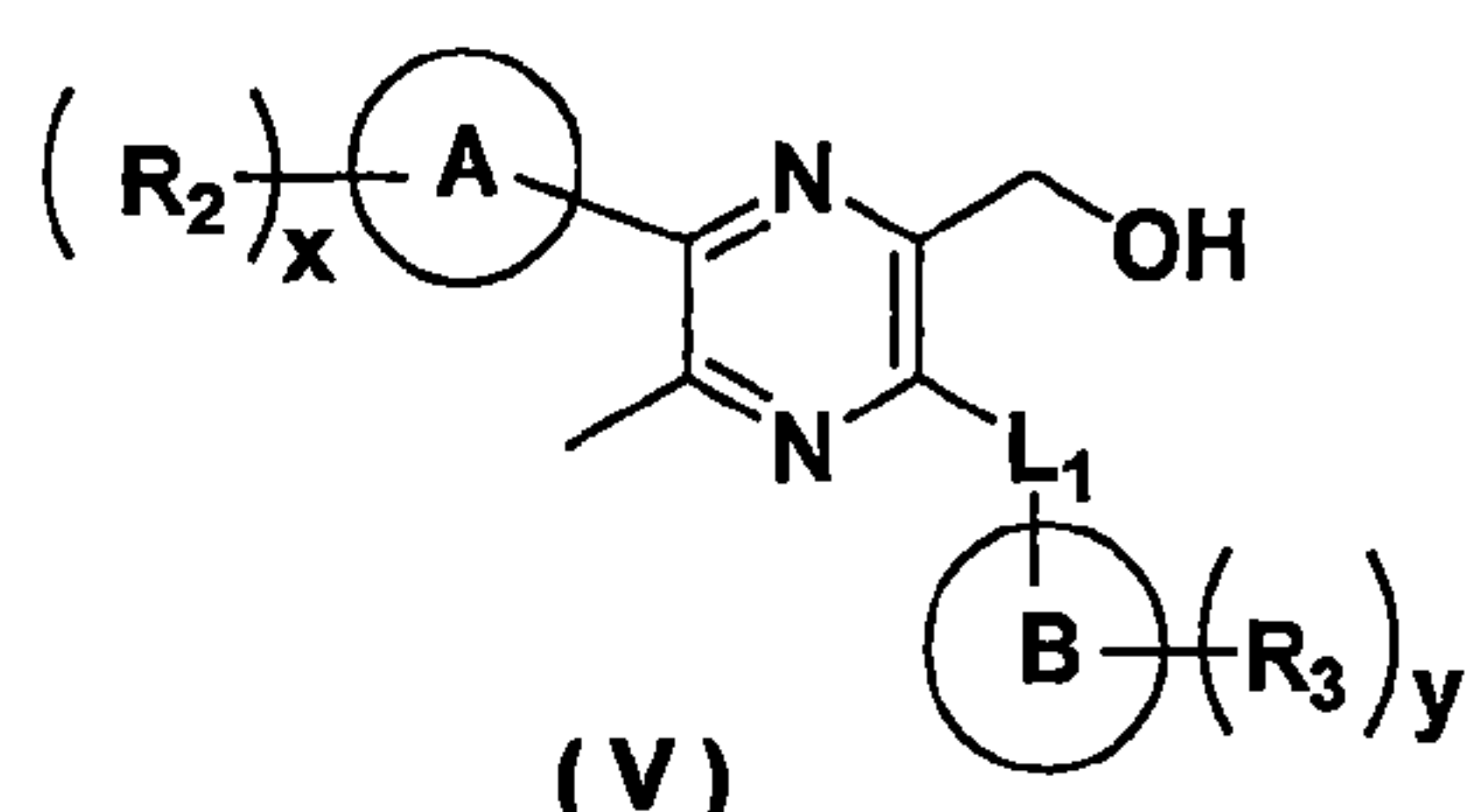
x 為 0、1、2、3、4 或 5；

y 為 0、1、2、3、4 或 5；

m_1 為 0、1 或 2；且

n_1 為 0、1、2、3、4 或 5。

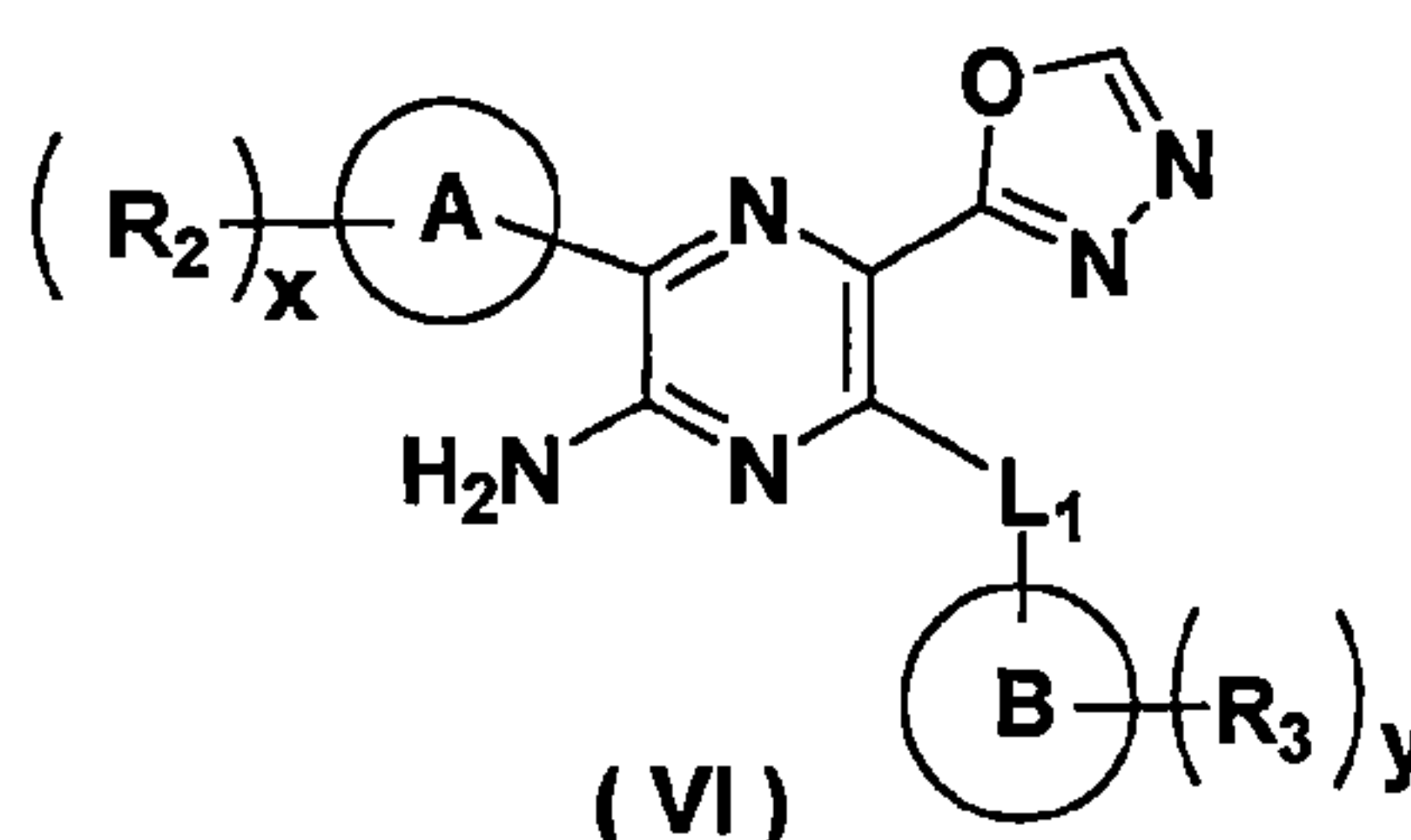
【0013】 在本發明的一個較佳實施例方案中，該通式(I)所示的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其為通式(V)所示的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽：



其中：

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

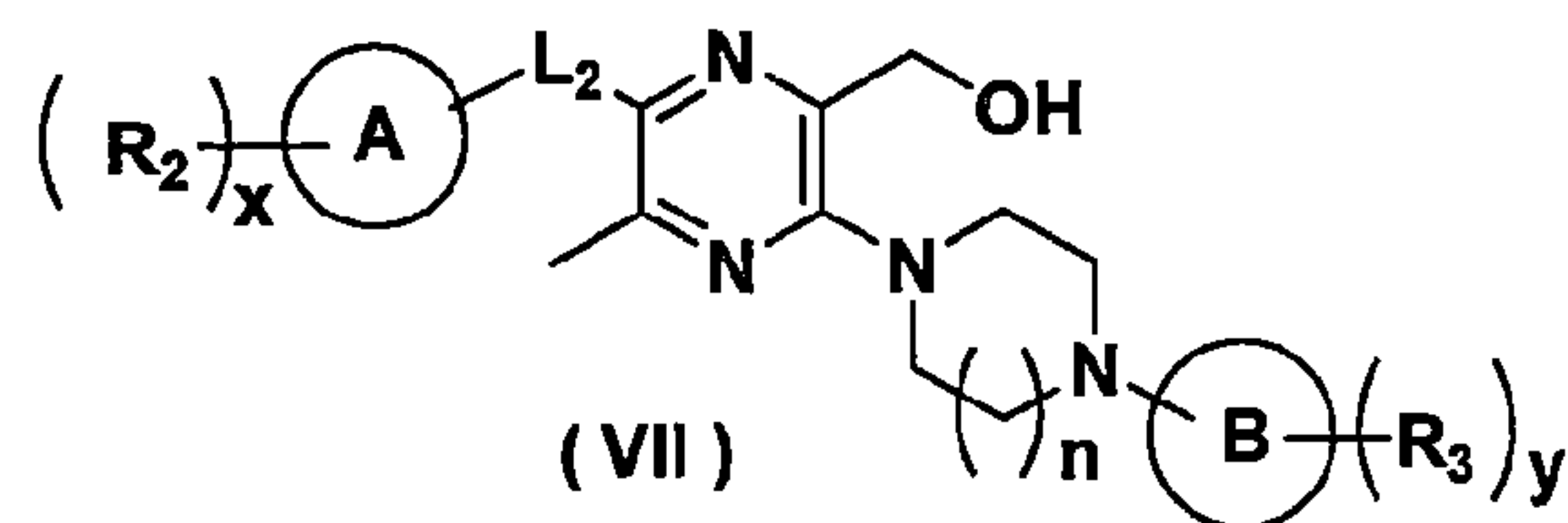
【0014】 在本發明的一個較佳實施例方案中，該通式(I)所示的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其為通式(VI)所示的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽：



其中：

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

【0015】 在本發明的一個較佳實施例方案中，該通式(I)所示的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其為通式(VII)所示的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽：

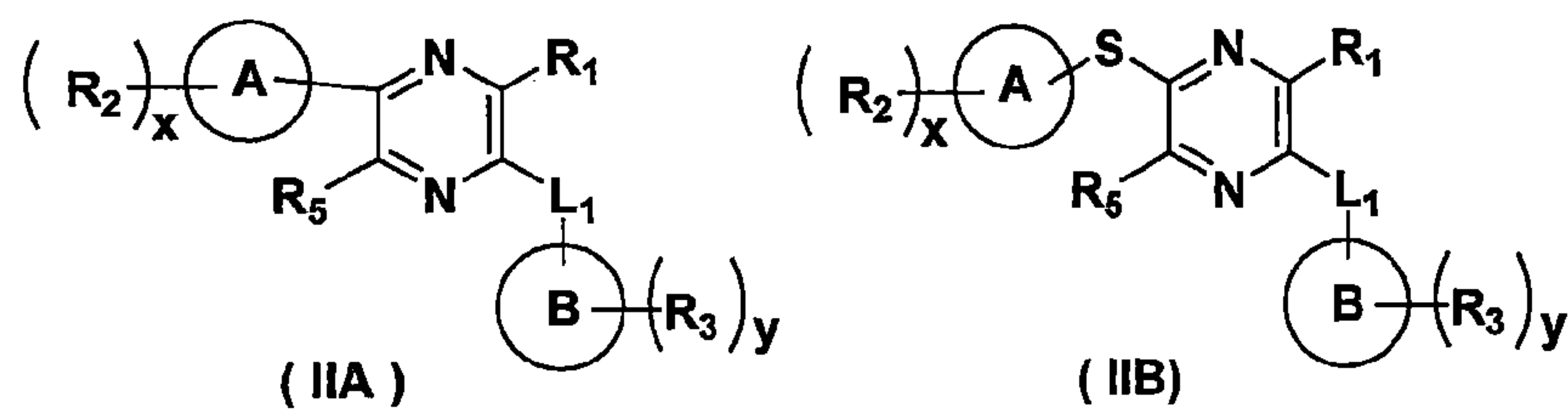


其中：

n 為 0、1、2 或 3 的整數；

環 A、環 B、L₂、R₂、R₃、x 和 y 如通式(II)所述。

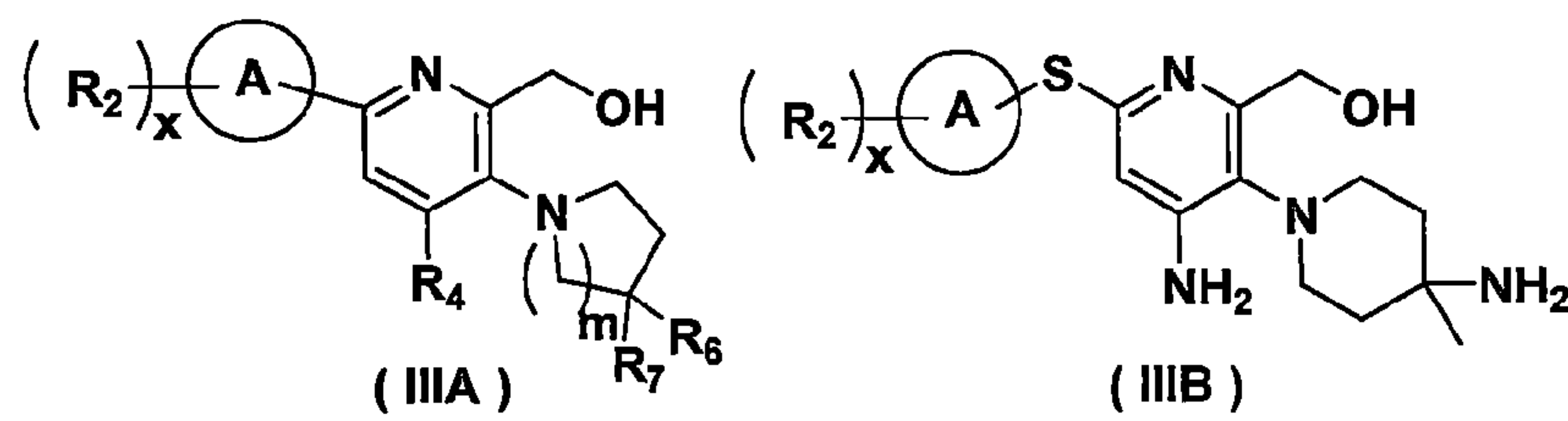
【0016】 在本發明的一個較佳實施例方案中，該通式(I)所示的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其為通式(IIA)和(IIIB)所示的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽：



其中：

環 A、環 B、L₁、R₁~R₃、R₅、x 和 y 如通式(II)所述。

【0017】 在本發明的一個較佳實施例方案中，該通式(I)所示的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其為通式(IIIA)和(IIIB)所示的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽：



其中：

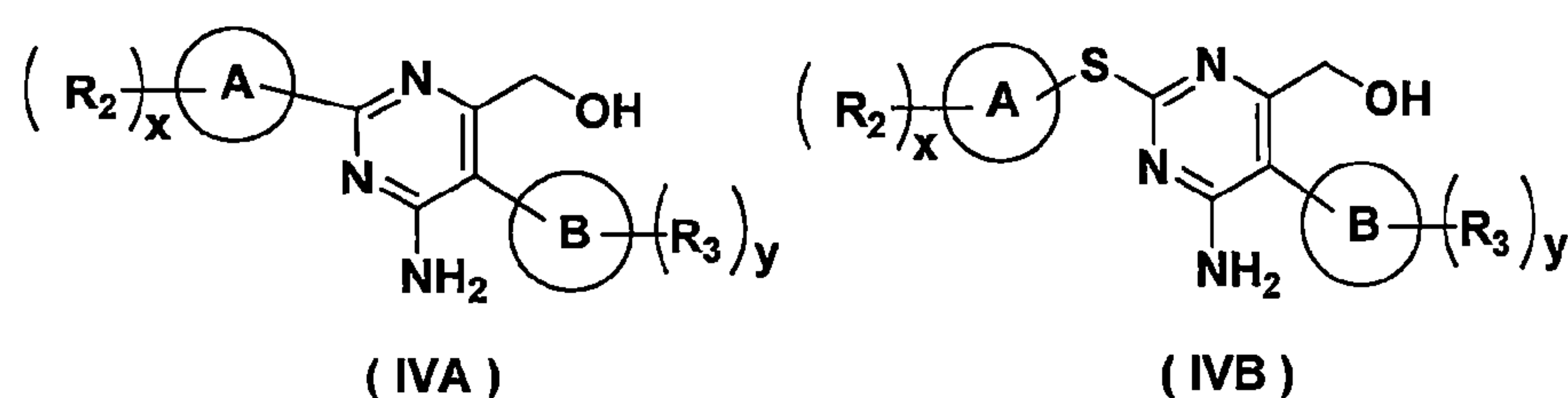
m 為 0、1、2 或 3 的整數；

R_6 和 R_7 相同或不同，各自獨立的選自氫、氖、烷基、氖代烷基、鹵烷基、烷氧基、經烷基、鹵烷氧基、鹵素、胺基、硝基、羥基、氰基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-(CH_2)_{n1}R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}OR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}SR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)OR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}R_{bb}$ 、 $-(CR_{aa}R_{bb})_{n1}NR_{cc}R_{dd}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{aa}R_{bb}$ 和 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}C(O)R_{bb}$ ；

或者， R_6 和 R_7 鏈接形成一個環烷基、雜環基、芳基或雜芳基；其中該環烷基、雜環基、芳基或雜芳基進一步被自氖、烷基、環烷基、鹵烷基、鹵素、胺基、側氧基、硫代基、硝基、氰基、羥基、烯基、炔基、烷氧基、鹵烷氧基、經烷基、雜環基、芳基或雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

環 A、 R_2 、 R_4 、 R_{aa} 、 R_{bb} 、 R_{cc} 、 R_{dd} 和 x 如通式(III)所述。

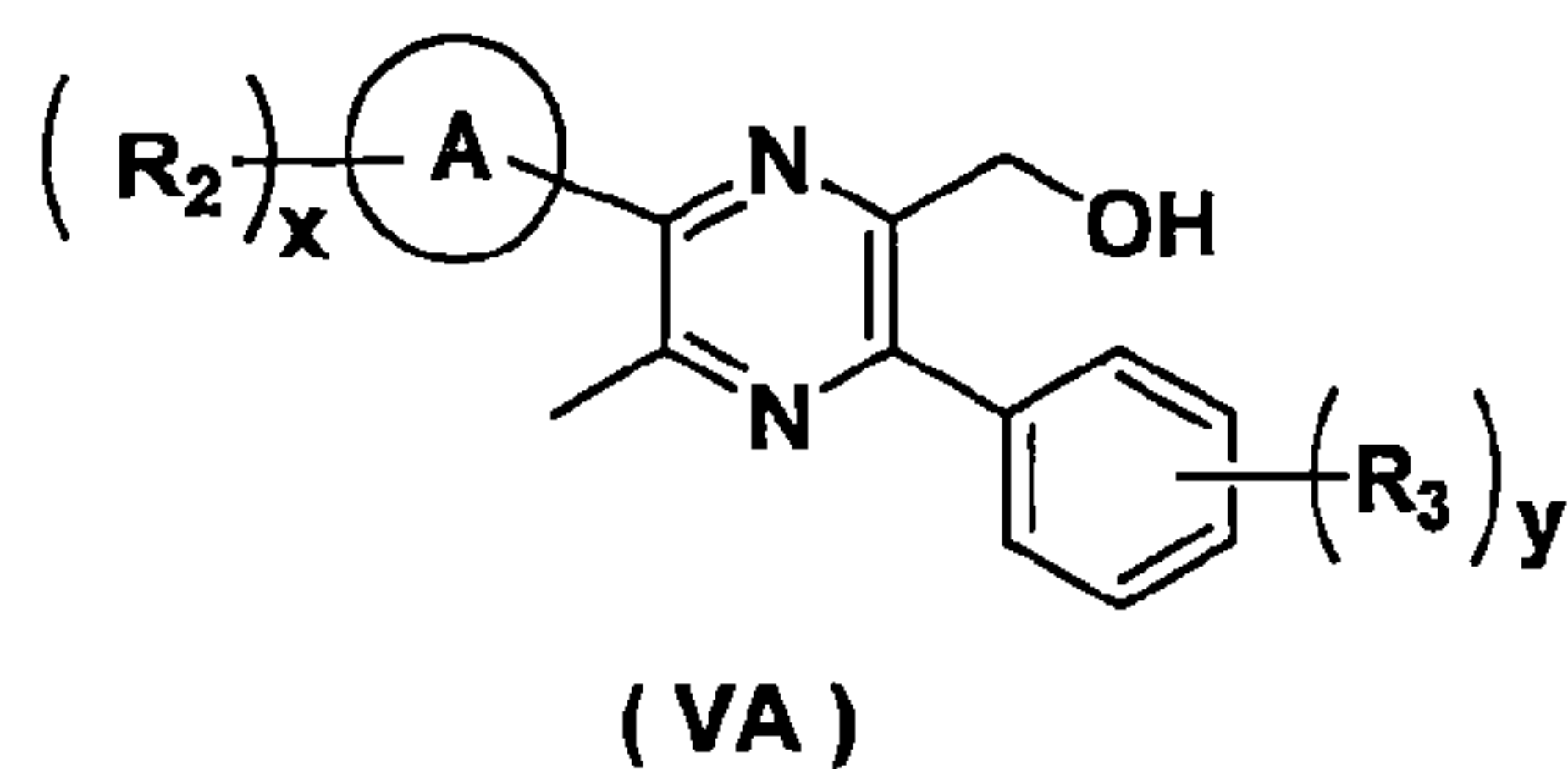
【0018】 在本發明的一個較佳實施例方案中，該通式(I)所示的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其為通式(IVA)和(IVB)所示的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽：



其中：

環 A、環 B、 R_2 、 R_3 、x 和 y 如通式(IV)所述。

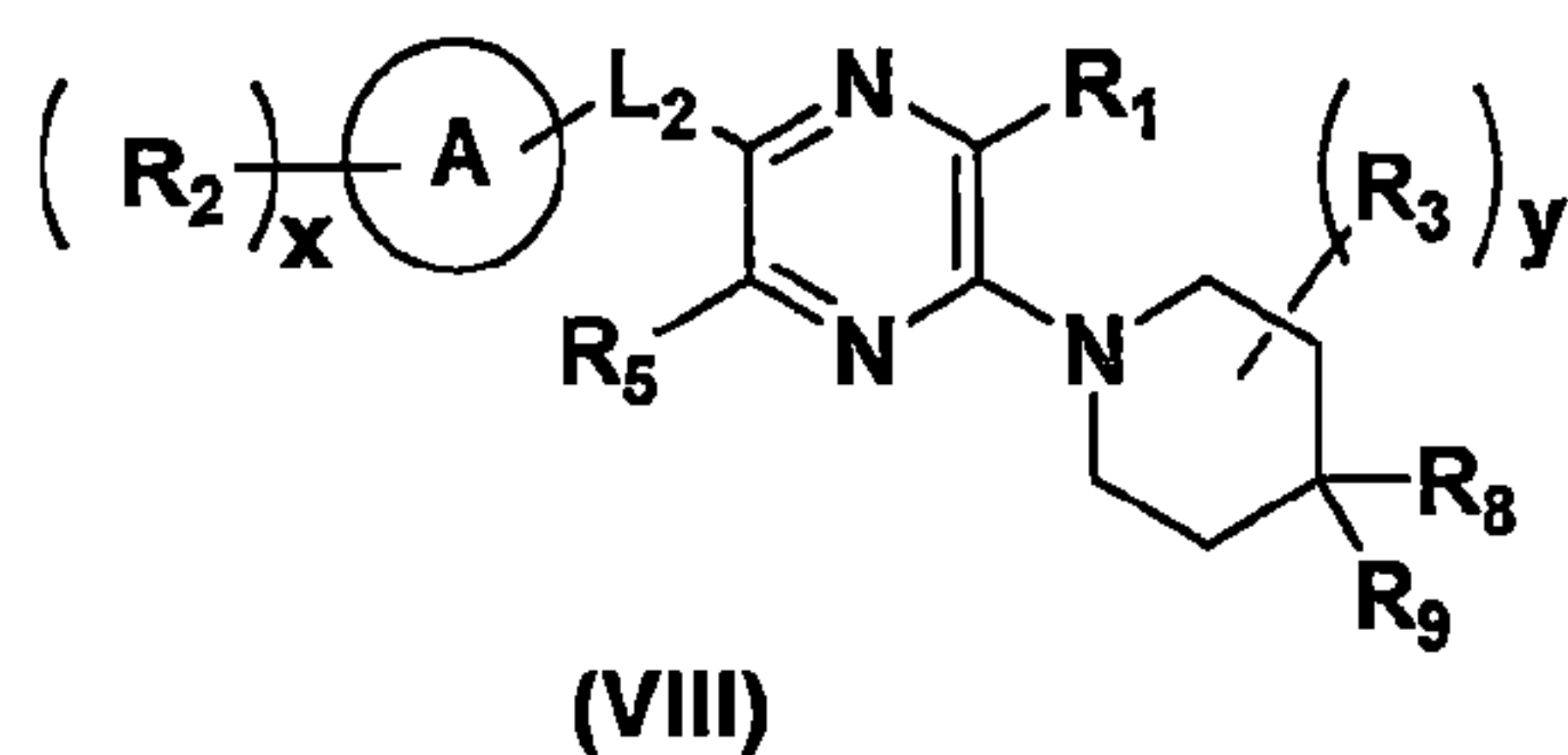
【0019】 在本發明的一個較佳實施例方案中，該通式(I)所示的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其為通式(VA)所示的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽：



其中：

環 A、 R_2 、 R_3 、 x 和 y 如通式(II)所述。

【0020】 在本發明的一個較佳實施例方案中，該通式(I)所示的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其為通式(VIII)所示的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽：



其中：

L_2 選自鍵或硫；

環 A 選自 C_{6-12} 芳基或 5-12 員雜芳基；

R_1 選自氫、鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羥烷基、3-12 員雜環基或 5-12 員雜芳基，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羥烷基、3-12 員雜環基或 5-12 員雜芳基，視需要進一步被氫、氘、鹵素、胺基、硝基、羥基、氰基、側氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羥烷基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 環烷基、3-12 員雜環基、 C_{6-12} 芳基和 5-12 員雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

R_2 選自氫、鹵素、胺基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羥烷基、3-12 員雜環基、 $-(CH_2)_{n1}C(O)OR_{aa}$ 或 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{aa}R_{bb}$ ，其中該 C_{1-6} 烷

基、C₃₋₈環烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆羥烷基和 3-12 員雜環基，視需要進一步被氫、
氘、鹵素、胺基、硝基、羥基、氰基、側氧基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆鹵
烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆羥烷基、C₁₋₆鹵烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₈環烷基、
3-12 員雜環基、C₆₋₁₂芳基和 5-12 員雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

R₃選自氫、胺基、鹵素、側氧基、羥基、C₁₋₆烷基或 C₃₋₈環烷基；

R₅選自氫、氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆鹵
烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆羥烷基、C₁₋₆鹵烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基或 C₃₋₈環烷
基；

R₈和 R₉相同或不同，各自獨立的選自氫、氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、
C₁₋₆烷基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆羥烷基、C₁₋₆鹵烷氧基、
C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₈環烷基、3-12 員雜環基或 5-12 員雜芳基；

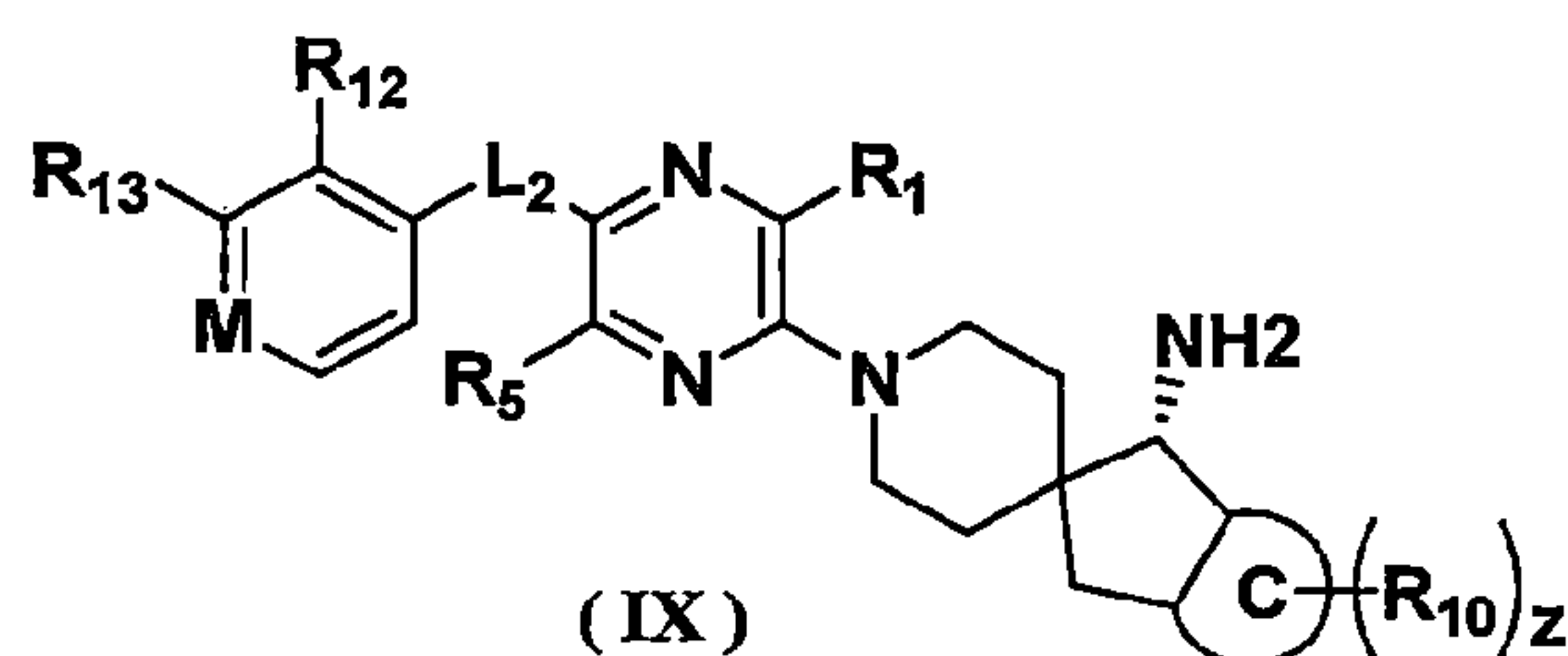
或，R₈和 R₉連接形成一個 C₃₋₁₂環烷基或 3-12 員雜環基，其中該 C₃₋₁₂環烷
基和 3-12 員雜環基，視需要進一步被氫、氘、鹵素、胺基、硝基、羥基、氰基、
側氧基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆羥烷基、C₁₋₆鹵
烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₈環烷基、3-12 員雜環基、C₆₋₁₂芳基和 5-12 員
雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

n₁ 為 0、1、2、3、4 或 5 的整數；

x 為 0、1、2、3、4 或 5 的整數；且

y 為 0、1、2、3、4 或 5 的整數。

【0021】 在本發明的一個較佳實施例方案中，該通式(I)所示的化合物、其
立體異構體或其藥學上可接受鹽，其為通式(IX)所示的化合物、其立體異構體
或其藥學上可接受鹽：



其中：

M 選自 CR₁₁ 或 N；

L₂ 選自鍵或硫；

環 C 選自 C₃₋₈ 環烷基、3-12 員雜環基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-12 員雜芳基；

R₁ 選自氫、鹵素、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 環烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 羥烷基、3-12 員雜環基或 5-12 員雜芳基，其中該 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 環烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 羥烷基、3-12 員雜環基或 5-12 員雜芳基，視需要進一步被氫、氘、鹵素、胺基、硝基、羥基、氰基、側氧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 羥烷基、C₁₋₆ 鹵烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₈ 環烷基、3-12 員雜環基、C₆₋₁₂ 芳基和 5-12 員雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

R₅ 選自氫、胺基或 C₁₋₆ 烷基；

R₁₀ 選自氫、氘、鹵素、胺基、硝基、羥基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 羥烷基、C₁₋₆ 鹵烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₈ 環烷基、3-12 員雜環基、C₆₋₁₂ 芳基或 5-12 員雜芳基；

R₁₁ 選自氫、氘、鹵素、胺基、硝基、羥基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 羥烷基、C₁₋₆ 鹵烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₈ 環烷基、3-12 員雜環基、C₆₋₁₂ 芳基或 5-12 員雜芳基；

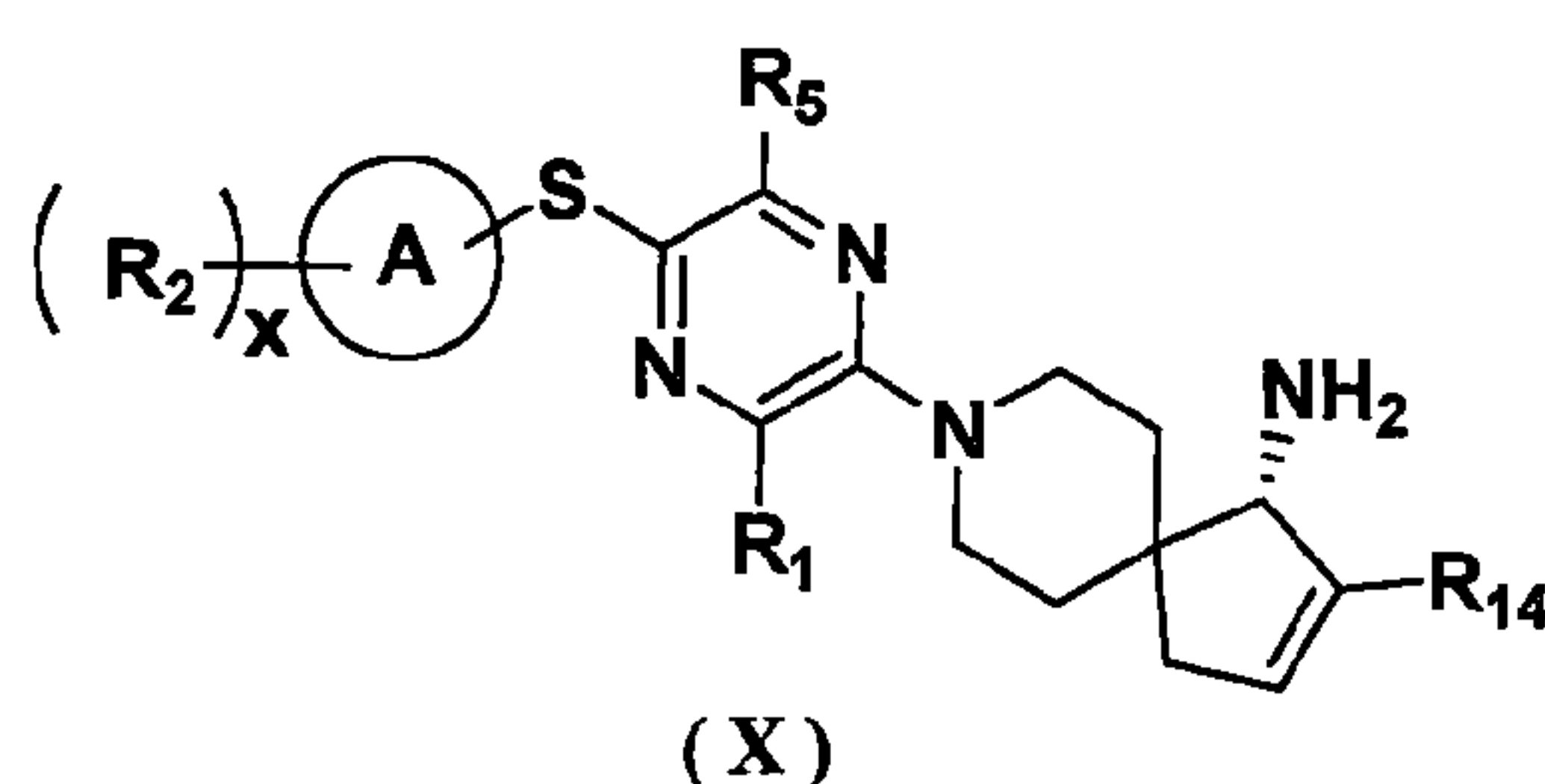
R₁₂ 選自氫、鹵素、胺基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 環烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 羥烷基或 3-12 員雜環基，其中該 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 環烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 羥烷基

和 3-12 員雜環基，視需要進一步被氫、氘、鹵素、胺基、硝基、羥基、氰基、側氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羥烷基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 環烷基、3-12 員雜環基、 C_{6-12} 芳基和 5-12 員雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

R_{13} 選自氫、鹵素、胺基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羥烷基或 3-12 員雜環基，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羥烷基和 3-12 員雜環基，視需要進一步被氫、氘、鹵素、胺基、硝基、羥基、氰基、側氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羥烷基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 環烷基、3-12 員雜環基、 C_{6-12} 芳基和 5-12 員雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

z 為 0、1、2 或 3 的整數。

【0022】 在本發明的一個較佳實施例方案中，該通式(I)所示的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其為通式(X)所示的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽：



其中：

環 A 選自 C_{6-10} 芳基或 5-12 員雜芳基；

R_1 選自氫、鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羥烷基、3-12 員雜環基或 5-12 員雜芳基，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羥烷基、3-12 員雜環基或 5-12 員雜芳基，視需要進一步被氫、氘、鹵素、胺基、硝

基、羥基、氰基、側氧基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆氈代烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆羥烷基、C₁₋₆鹵烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₈環烷基、3-12 員雜環基、C₆₋₁₂芳基和 5-12 員雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

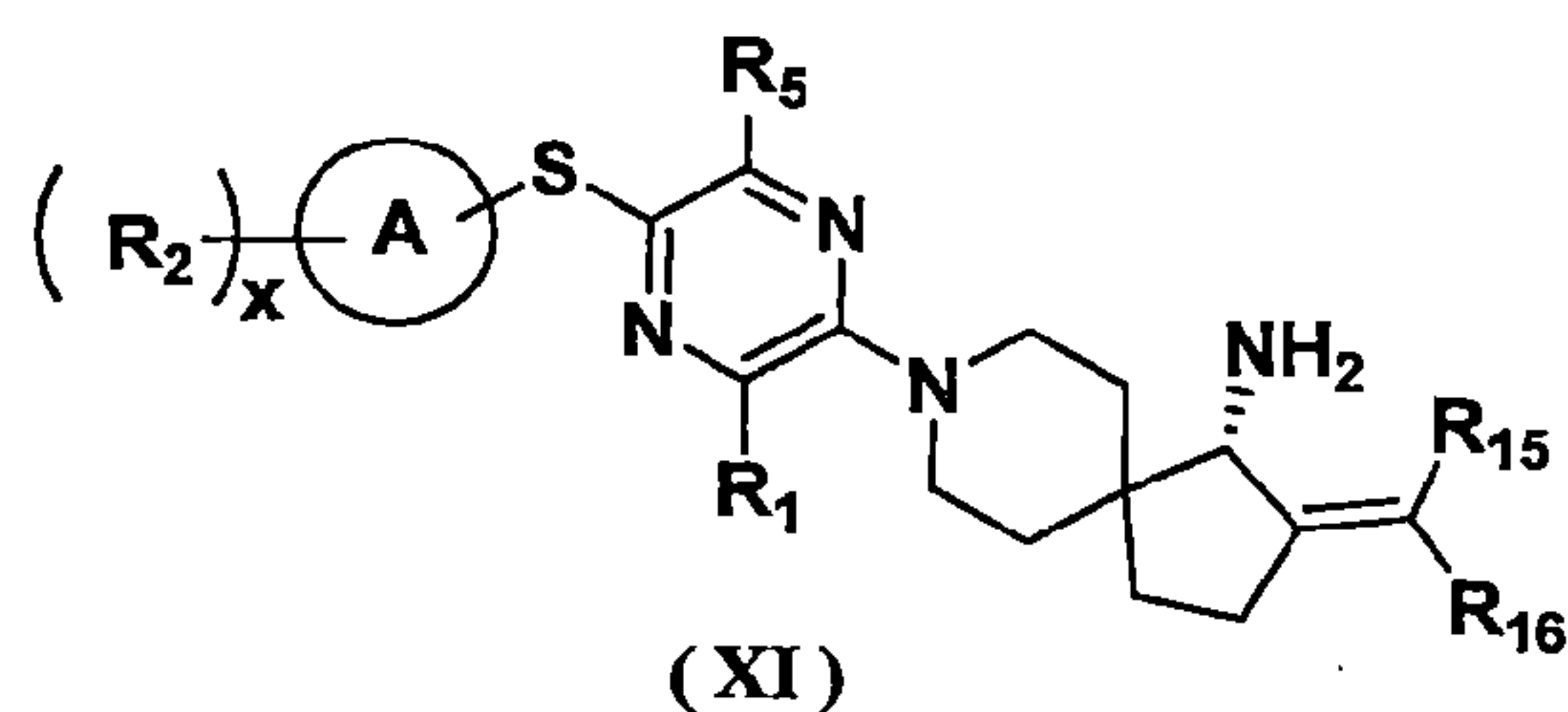
R₂選自氫、鹵素、胺基、氰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₈環烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆羥烷基、3-12 員雜環基、-(CH₂)_{n1}C(O)OR_{aa}或-(CH₂)_{n1}C(O)NR_{aa}R_{bb}，其中該 C₁₋₆烷基、C₃₋₈環烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆羥烷基和 3-12 員雜環基，視需要進一步被氫、氈、鹵素、胺基、硝基、羥基、氰基、側氧基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆氈代烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆羥烷基、C₁₋₆鹵烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₈環烷基、3-12 員雜環基、C₆₋₁₂芳基和 5-12 員雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

R₅選自氫、胺基或 C₁₋₆烷基；

R₁₄選自氫、鹵素、胺基、氰基、C₁₋₆烷基、C₃₋₈環烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆羥烷基或 3-12 員雜環基，其中該 C₁₋₆烷基、C₃₋₈環烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆羥烷基和 3-12 員雜環基，視需要進一步被氫、氈、鹵素、胺基、硝基、羥基、氰基、側氧基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆氈代烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆羥烷基、C₁₋₆鹵烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₈環烷基、3-12 員雜環基、C₆₋₁₂芳基和 5-12 員雜芳基中的一個或多個取代基所取代；且

x 為 0、1、2、3、4 或 5 的整數。

【0023】 在本發明的一個較佳實施例方案中，該通式(I)所示的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其為通式(XI)所示的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽：



其中：

環 A 選自 C₆₋₁₀ 芳基或 5-12 員雜芳基；

R₁ 選自氫、鹵素、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 環烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 羥烷基、3-12 員雜環基或 5-12 員雜芳基，其中該 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 環烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 羥烷基、3-12 員雜環基或 5-12 員雜芳基，視需要進一步被氫、氘、鹵素、胺基、硝基、羥基、氰基、側氧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 羥烷基、C₁₋₆ 鹵烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₈ 環烷基、3-12 員雜環基、C₆₋₁₂ 芳基和 5-12 員雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

R₂ 選自氫、鹵素、胺基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₃₋₈ 環烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 羥烷基、3-12 員雜環基、-(CH₂)_{n1}C(O)OR_{aa} 或 -(CH₂)_{n1}C(O)NR_{aa}R_{bb}，其中該 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 環烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 羥烷基和 3-12 員雜環基，視需要進一步被氫、氘、鹵素、胺基、硝基、羥基、氰基、側氧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 羥烷基、C₁₋₆ 鹵烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₈ 環烷基、3-12 員雜環基、C₆₋₁₂ 芳基和 5-12 員雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

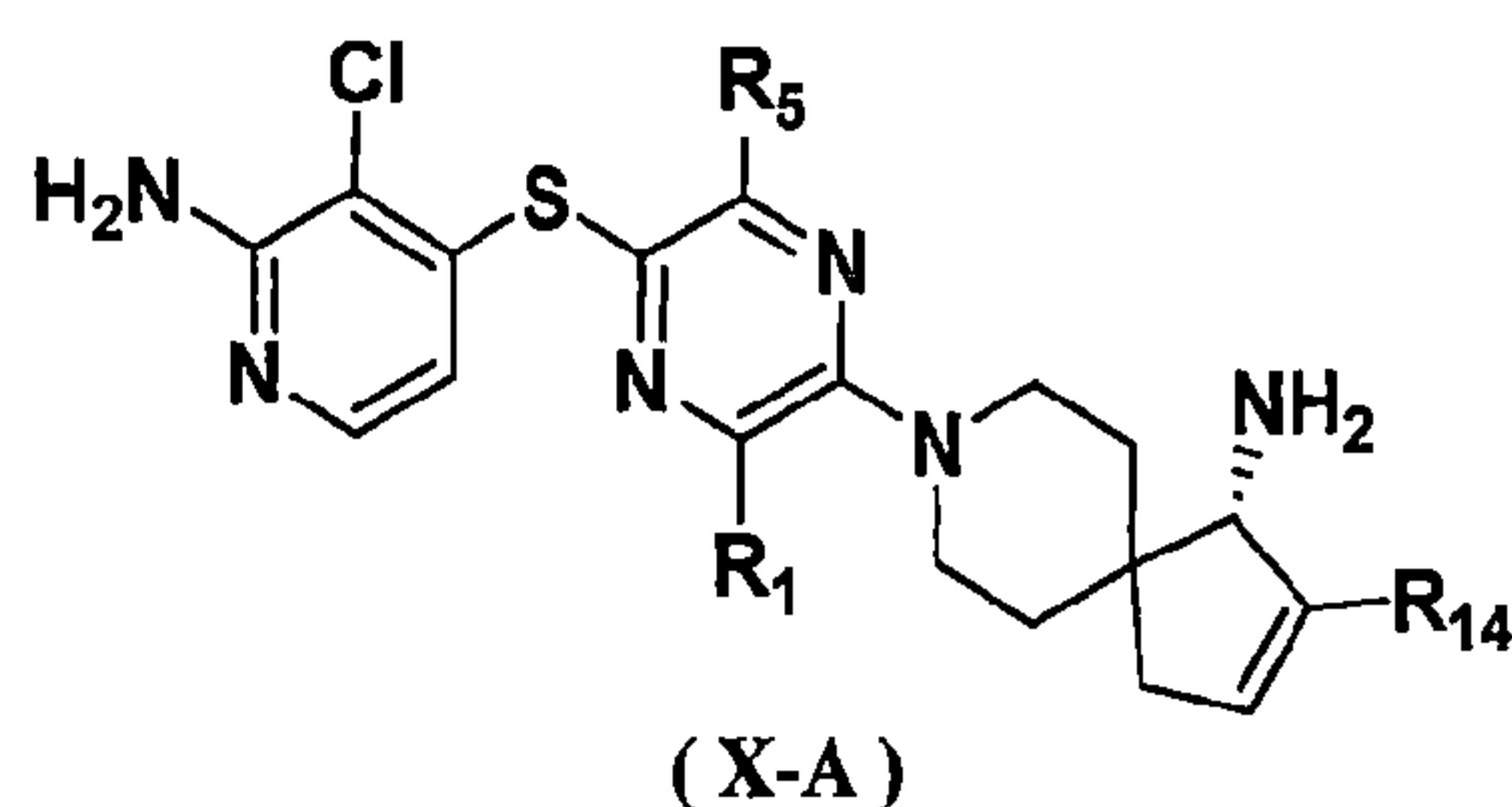
R₅ 選自胺基或 C₁₋₆ 烷基；

R₁₅ 和 R₁₆ 相同或不同，各自獨立的選自氫、鹵素、胺基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 環烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 羥烷基或 3-12 員雜環基，其中該 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 環烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 羥烷基和 3-12 員雜環基，視需要進一步被氫、氘、鹵素、

胺基、硝基、羥基、氰基、側氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羥烷基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 環烷基、3-12 員雜環基、 C_{6-12} 芳基和 5-12 員雜芳基中的一個或多個取代基所取代；且

x 為 0、1、2、3、4 或 5 的整數。

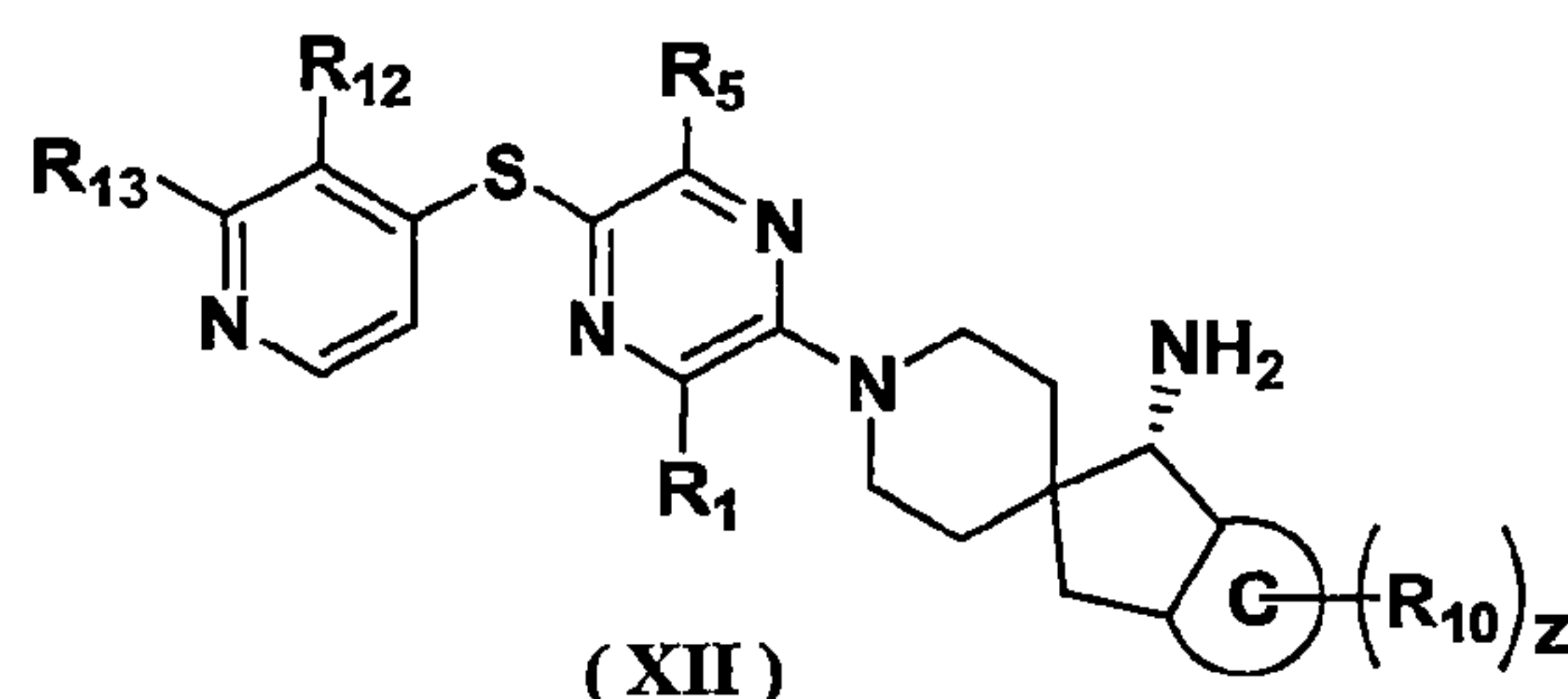
【0024】 在本發明的一個較佳實施例方案中，該通式(I)所示的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其特徵在於，其具體結構如通式(X-A)所示：



其中：

R_1 、 R_5 和 R_{14} 如通式(X)所述。

【0025】 在本發明的一個較佳實施例方案中，該通式(I)所示的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其特徵在於，其具體結構如通式(XII)所示：



其中：

環 C 選自 C_{3-8} 環烷基、3-12 員雜環基、 C_{6-10} 芳基或 5-12 員雜芳基，較佳環丙基、苯基、吡啶基、吡唑基、咪唑基、噁唑基和噻唑基；

R_1 選自氫、鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羥烷基、3-12 員雜環基或 5-12 員雜芳基，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羥烷

基、3-12 員雜環基或 5-12 員雜芳基，視需要進一步被氫、氖、鹵素、胺基、硝基、羥基、氰基、側氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氖代烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羥烷基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 環烷基、3-12 員雜環基、 C_{6-12} 芳基和 5-12 員雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

較佳氫、鹵素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 羥烷基或 C_{3-6} 環烷基，其中該 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 羥烷基或 C_{3-6} 環烷基，視需要的進一步被氫、鹵素或羥基中的一個或多個所取代；

更佳氫、氟、氯、溴、甲基、羥乙基、羥基取代的環丙基；

R_5 選自氫、胺基或 C_{1-6} 烷基，較佳氫、胺基或甲基；

R_{10} 選自氫、氖、鹵素、胺基、硝基、羥基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氖代烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羥烷基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 環烷基、3-12 員雜環基、 C_{6-12} 芳基或 5-12 員雜芳基；

較佳氫、鹵素、 C_{1-3} 烷基或 C_{3-6} 環烷基；

更佳氫、氯或甲基；

R_{12} 選自氫、鹵素、胺基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羥烷基或 3-12 員雜環基，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羥烷基和 3-12 員雜環基，視需要進一步被氫、氖、鹵素、胺基、硝基、羥基、氰基、側氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氖代烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羥烷基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 環烷基、3-12 員雜環基、 C_{6-12} 芳基和 5-12 員雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

較佳鹵素、 C_{1-3} 烷基或 C_{3-6} 環烷基；

更佳氟、氯、環丙基或甲基；

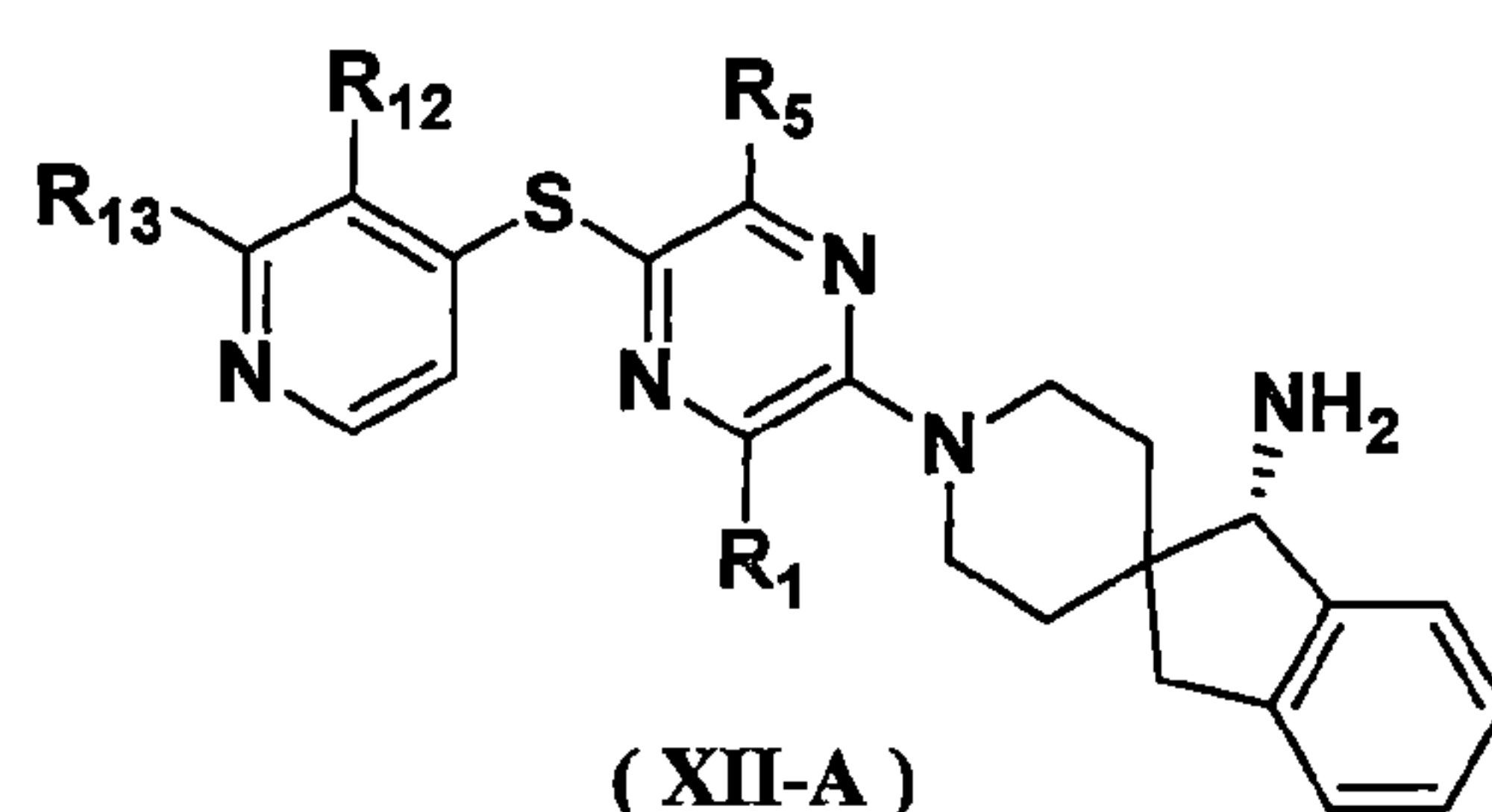
R_{13} 選自氫、鹵素、胺基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羥烷基或 3-12 員雜環基，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羥烷基和 3-12 員雜環基，視需要進一步被氫、氘、鹵素、胺基、硝基、羥基、氰基、側氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羥烷基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 環烷基、3-12 員雜環基、 C_{6-12} 芳基和 5-12 員雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

較佳氫、氘、氫、胺基、甲基、環丙基、吡咯烷基、氮雜環丁烷基、氟取代的氮雜環丁烷基、氮雜環丁烷酮基、嗎啡啉基或吡咯烷酮基；

z 為 0、1、2 或 3；

當 R_5 為胺基或氫， R_{12} 為氫， R_{13} 為胺基、二甲胺基、氟或氫時， R_1 不為氫。

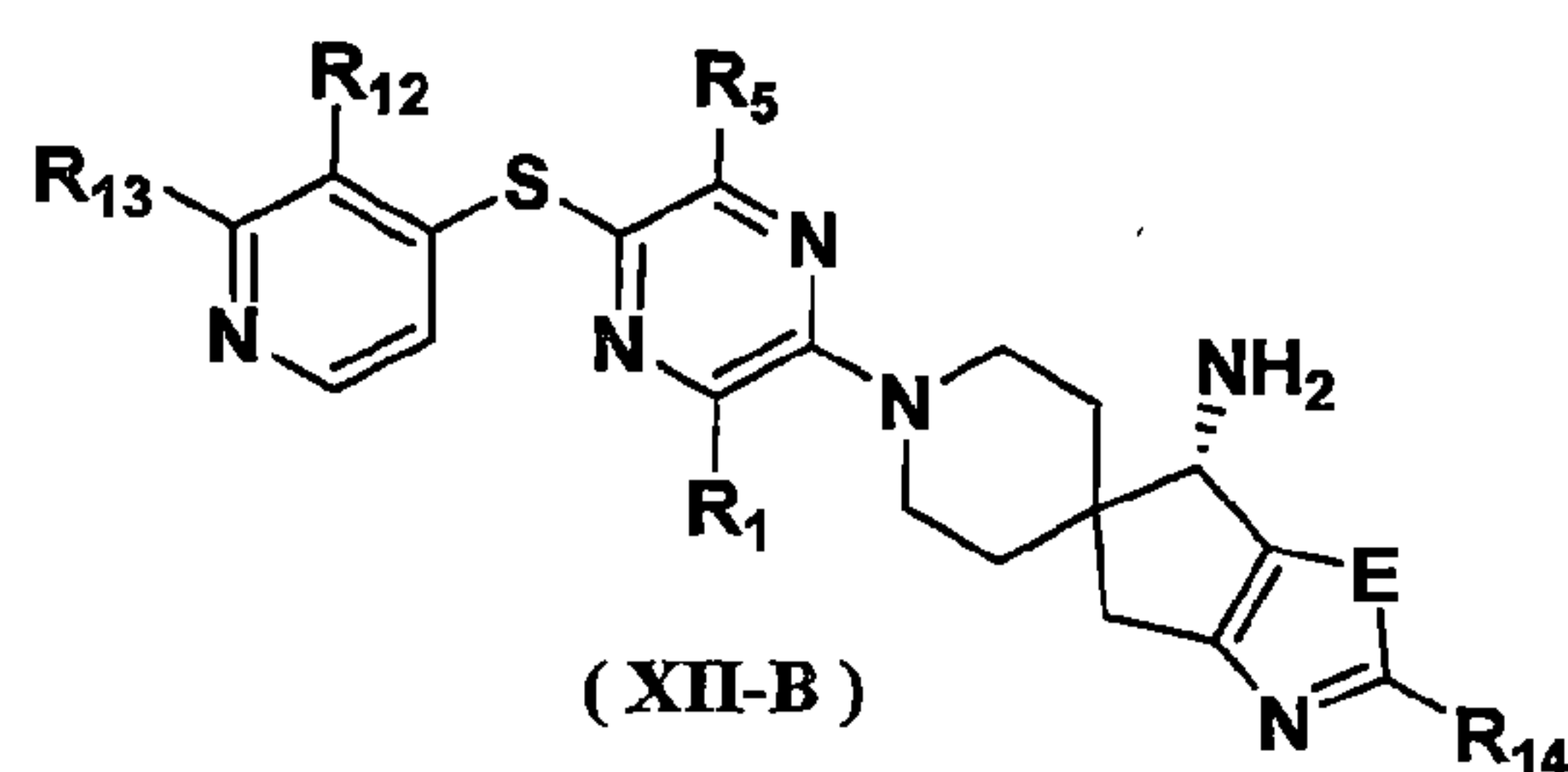
【0026】 在本發明的一個較佳實施例方案中，該通式(I)所示的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其特徵在於，其具體結構如通式(XII-A)所示：



其中：

R_1 、 R_5 和 $R_{12} \sim R_{13}$ 如通式(XII)所述。

【0027】 在本發明的一個較佳實施例方案中，該通式(I)所示的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其特徵在於，其具體結構如通式(XII-B)所示：



其中：

E 選自 O、S 或 NR_{15} ；

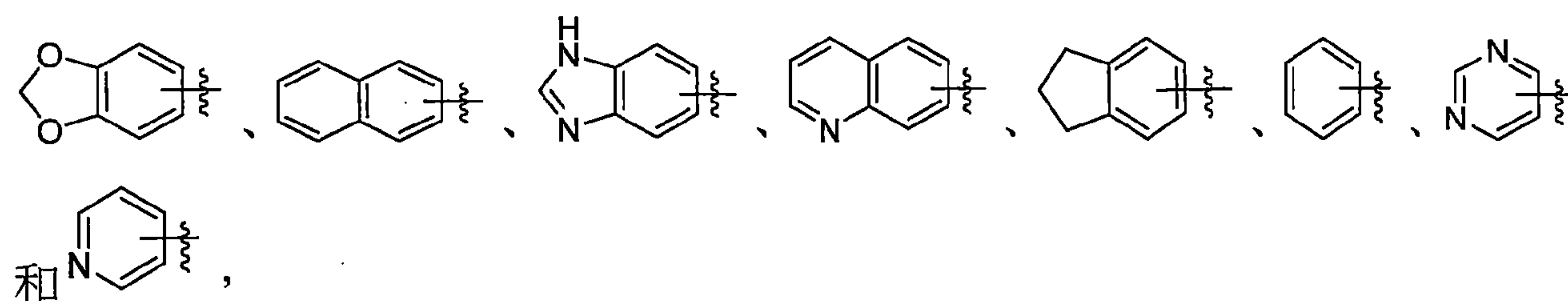
R_{14} 選自氫、鹵素或 C_{1-6} 烷基；

R_{15} 選自氫或 C_{1-6} 烷基；

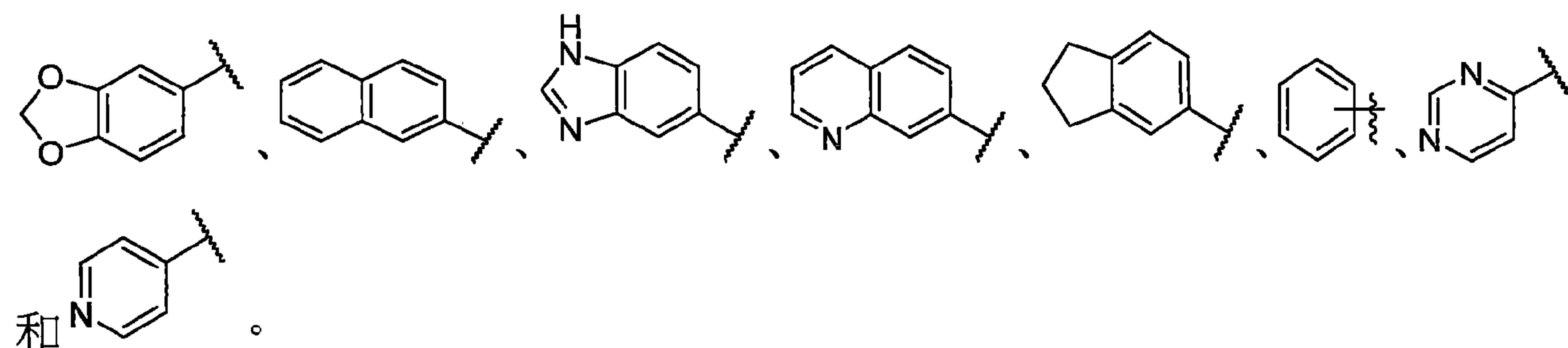
R_1 、 R_5 和 $\text{R}_{12}\sim\text{R}_{13}$ 如通式(XII)所述。

【0028】 在本發明的一個較佳實施例方案中，任意所述的通式所示的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其特徵在於：

【0029】 環 A 選自如下基團：

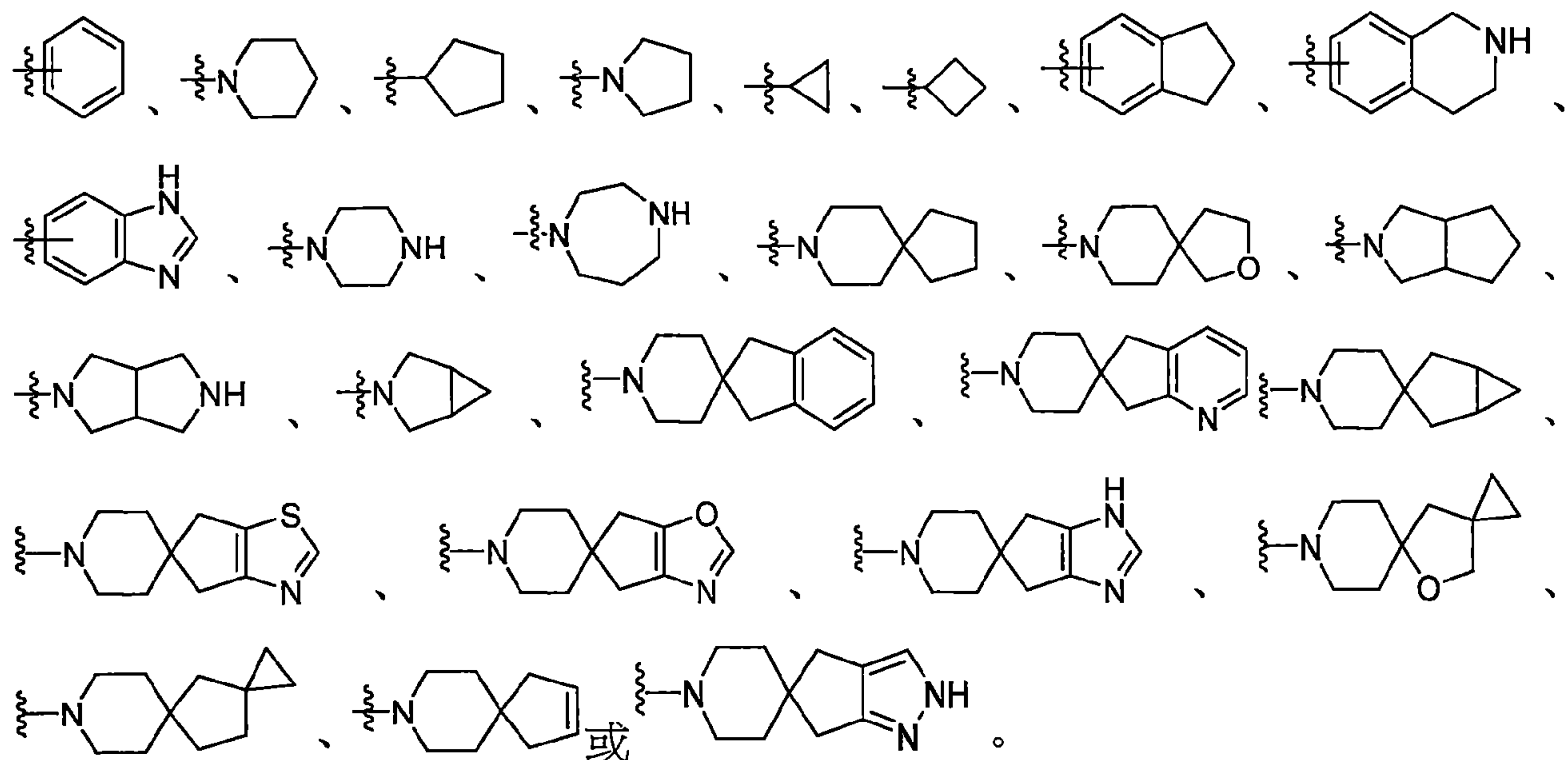


【0030】 更佳以下基團：



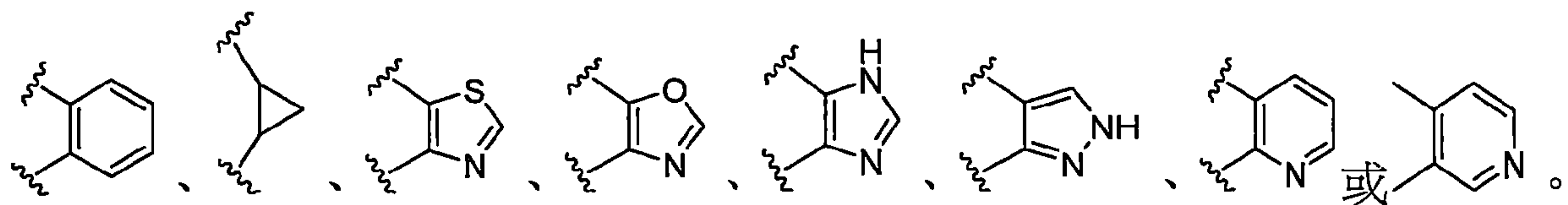
【0031】 在本發明的一個較佳實施例方案中，任意所述的通式所示的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其特徵在於：

【0032】 環 B 選自如下基團：



【0033】 在本發明的一個較佳實施例方案中，任意所述的通式所示的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其特徵在於：

【0034】環 C 選自如下基團：



【0035】 在本發明的一個較佳實施例方案中，任意所述的通式、其立體異構體或其藥學上可接受的鹽，其特徵在於，

R_1 選自氫、鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{1-6} 經烷基、3-8 員雜環基、5-8 員雜芳基或 $-(CH_2)_{n1}OR_{aa}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{1-6} 經烷基、3-8 員雜環基和 5-8 員雜芳基，視需要進一步被氫、氘、鹵素、胺基、經基、氰基、側氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 經烷基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 環烷基、3-12 員雜環基、 C_{6-12} 芳基和 5-12 員雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

R_2 選自氫、鹵素、胺基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、3-8 員雜環基、 $-(CH_2)_{n1}C(O)OR_{aa}$ 或 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{aa}R_{bb}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基和 3-8 員雜環基，視需要進一步被氫、氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、側氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羥烷基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 環烷基、3-12 員雜環基、 C_{6-12} 芳基和 5-12 員雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

R_3 選自氫、胺基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、3-8 員雜環基、5-12 員雜芳基、 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}R_{bb}$ 或 $-(CR_{aa}R_{bb})_{n1}NR_{cc}R_{dd}$ ；

R_4 選自氫、鹵素、胺基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 羥烷基；

R_5 選自氫、 C_{1-6} 烷基或胺基；

R_{14} 選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、3-8 員雜環基或 5-12 員雜芳基；

R_{15} 和 R_{16} 相同或不同，且各自獨立地選自氫或 C_{1-6} 烷基；

R_{aa} 和 R_{bb} 相同或不同，且各自獨立地選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{1-6} 鹵烷基或 C_{1-6} 烷氧基；

R_{cc} 和 R_{dd} 相同或不同，且各自獨立地選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{1-6} 鹵烷基或 C_{1-6} 烷氧基。

【0036】 在本發明的一個較佳實施例方案中，任意所述的通式、其立體異構體或其藥學上可接受的鹽，其特徵在於，

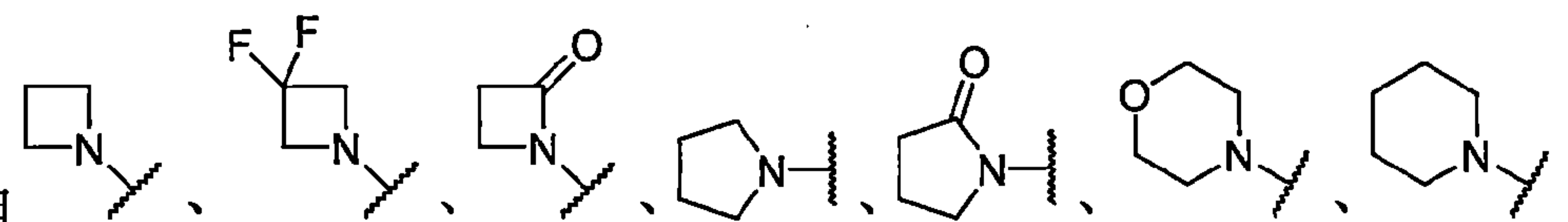
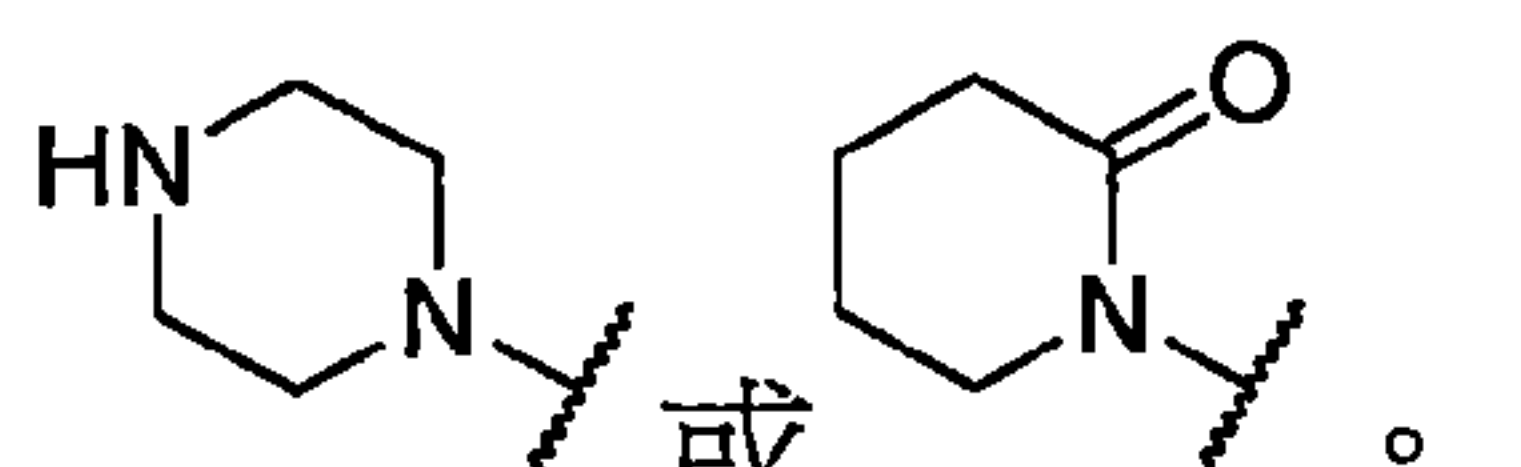
【0037】 R_1 選自氫、鹵素、 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{1-3} 羥烷基、 C_{1-3} 烷氧基、3-6 員雜環基或 5-6 員雜芳基，其中該 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 羥烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-6} 環烷基、3-6 員雜環基和 5-6 員雜芳基，視需要進一步被氫、氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、側氧基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 鹵烷基、 C_{1-3} 烷氧基、

C₁₋₃ 經烷基、C₁₋₃ 鹵烷氧基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₃₋₆ 環烷基、3-16 員雜環基、C₆₋₁₂ 芳基和 5-12 員雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

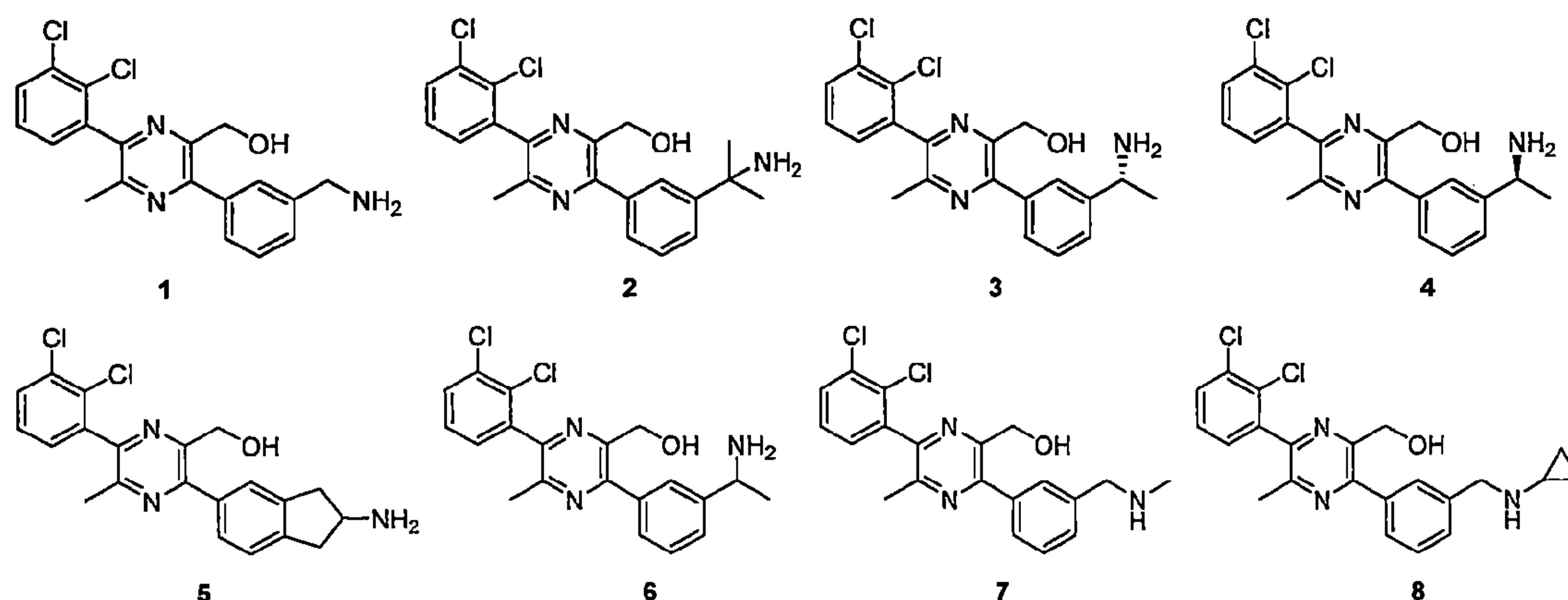
R₅ 選自氫、胺基或 C₁₋₃ 烷基；

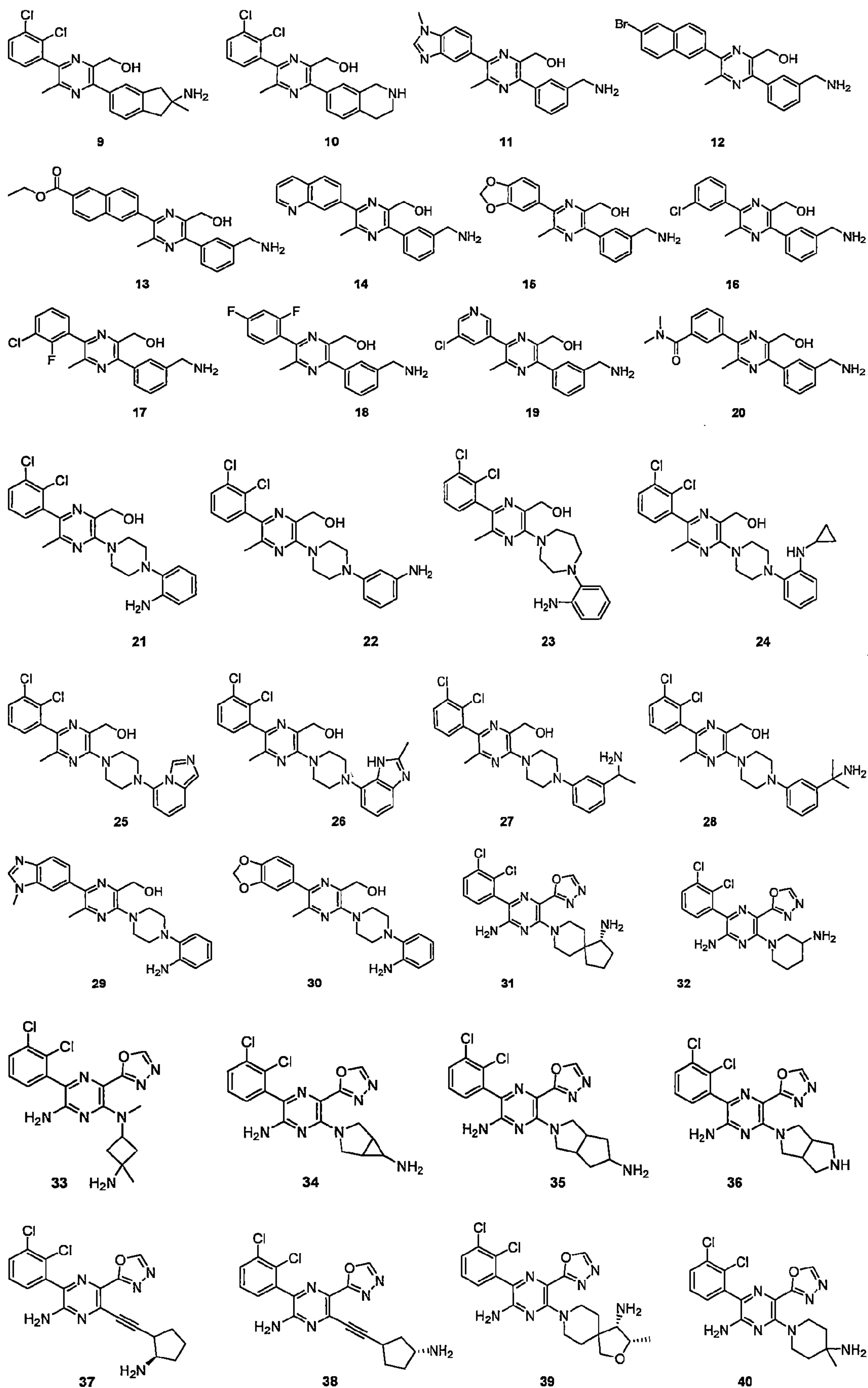
較佳地，R₁ 和 R₅ 均不為氫；

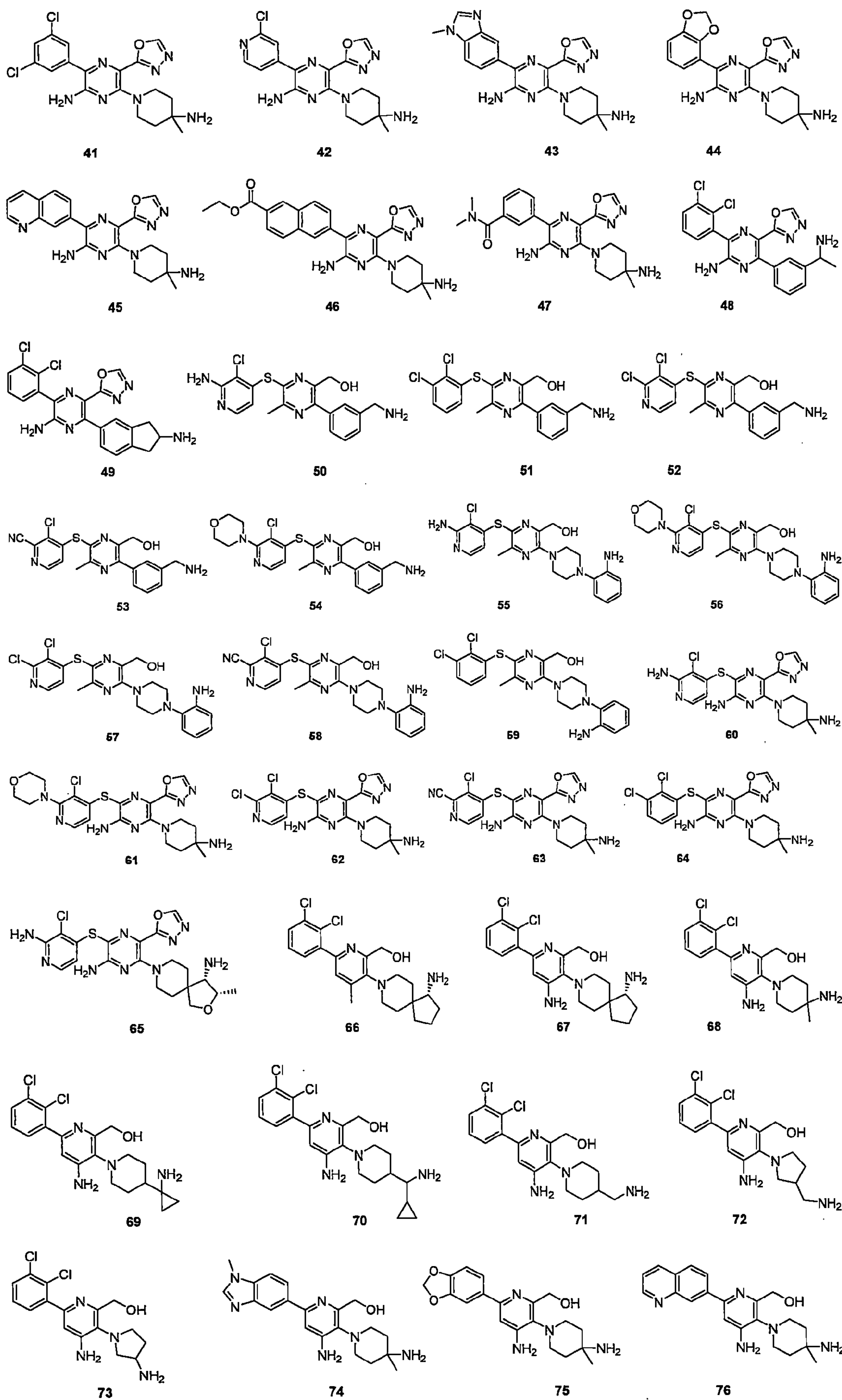
R₁₂ 或 R₁₃ 獨立地選自氫、鹵素、胺基、C₃₋₆ 環烷基胺基、氰基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 鹵烷基、C₃₋₆ 環烷基或含 1-2 個氮原子或氧原子的 3-6 員雜環基，視需要進一步被氬、鹵素、胺基、經基、氰基、側氧基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 氬代烷基、C₁₋₃ 鹵烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 經烷基、C₁₋₃ 鹵烷氧基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₃₋₆ 環烷基、3-6 員雜環基、C₆₋₁₂ 芳基和 5-12 員雜芳基中的一個或多個取代基所取代；較佳

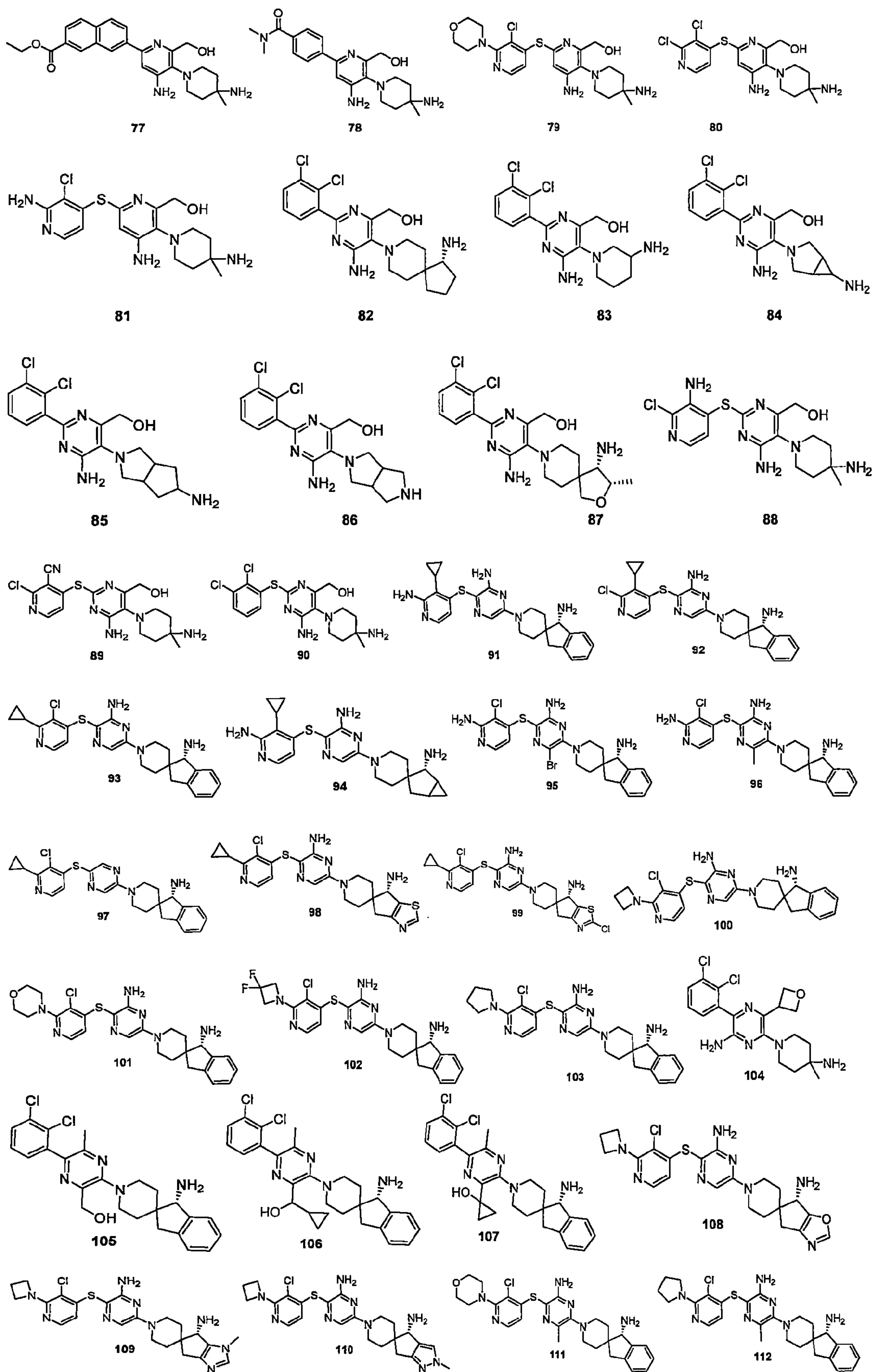
地，該雜環基選自  或 。

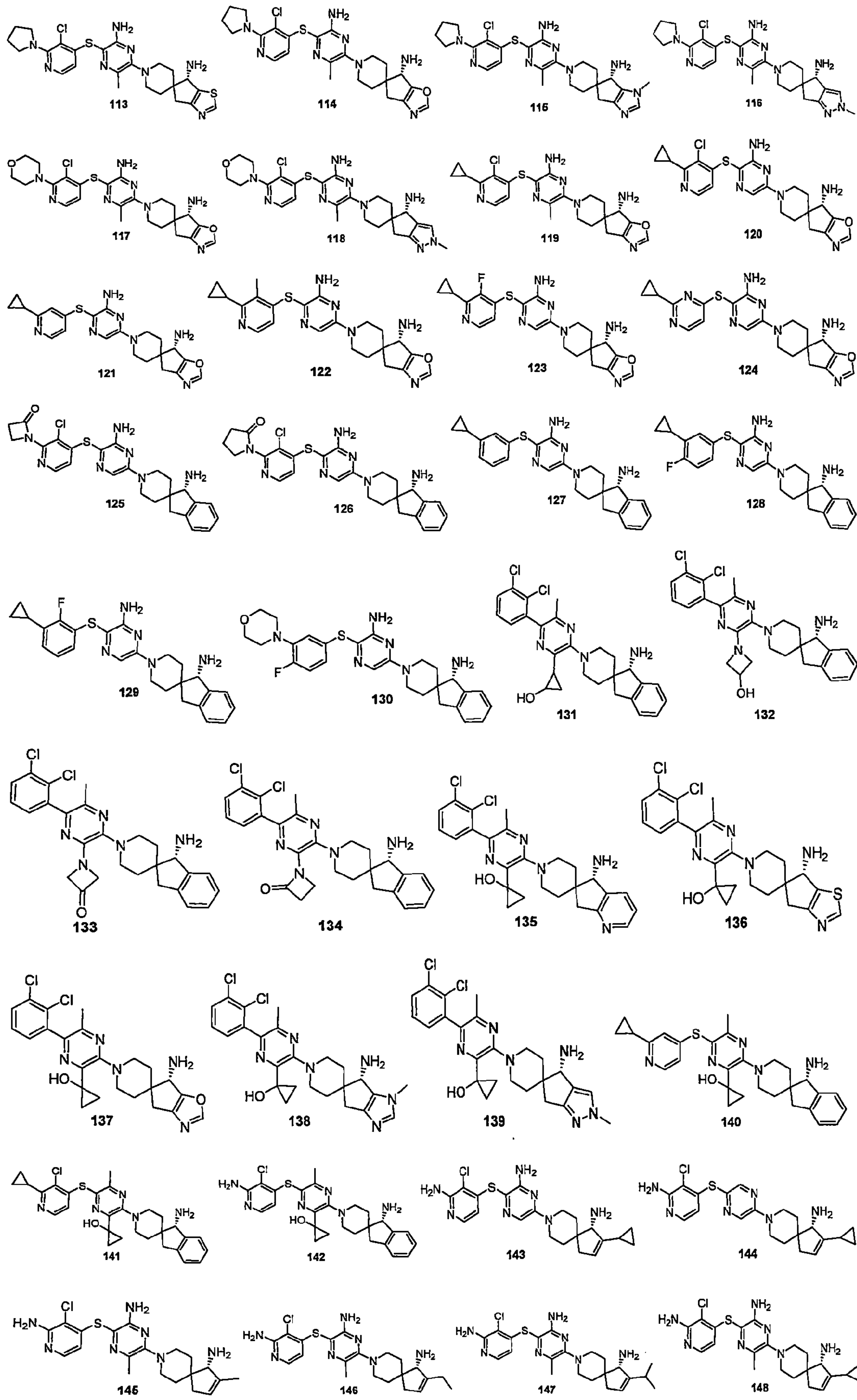
【0038】 在本發明的一個較佳實施例方案中，任意所述的通式(I)化合物、其立體異構體或其藥學上可接受的鹽，其特徵在於，選自如下化合物：

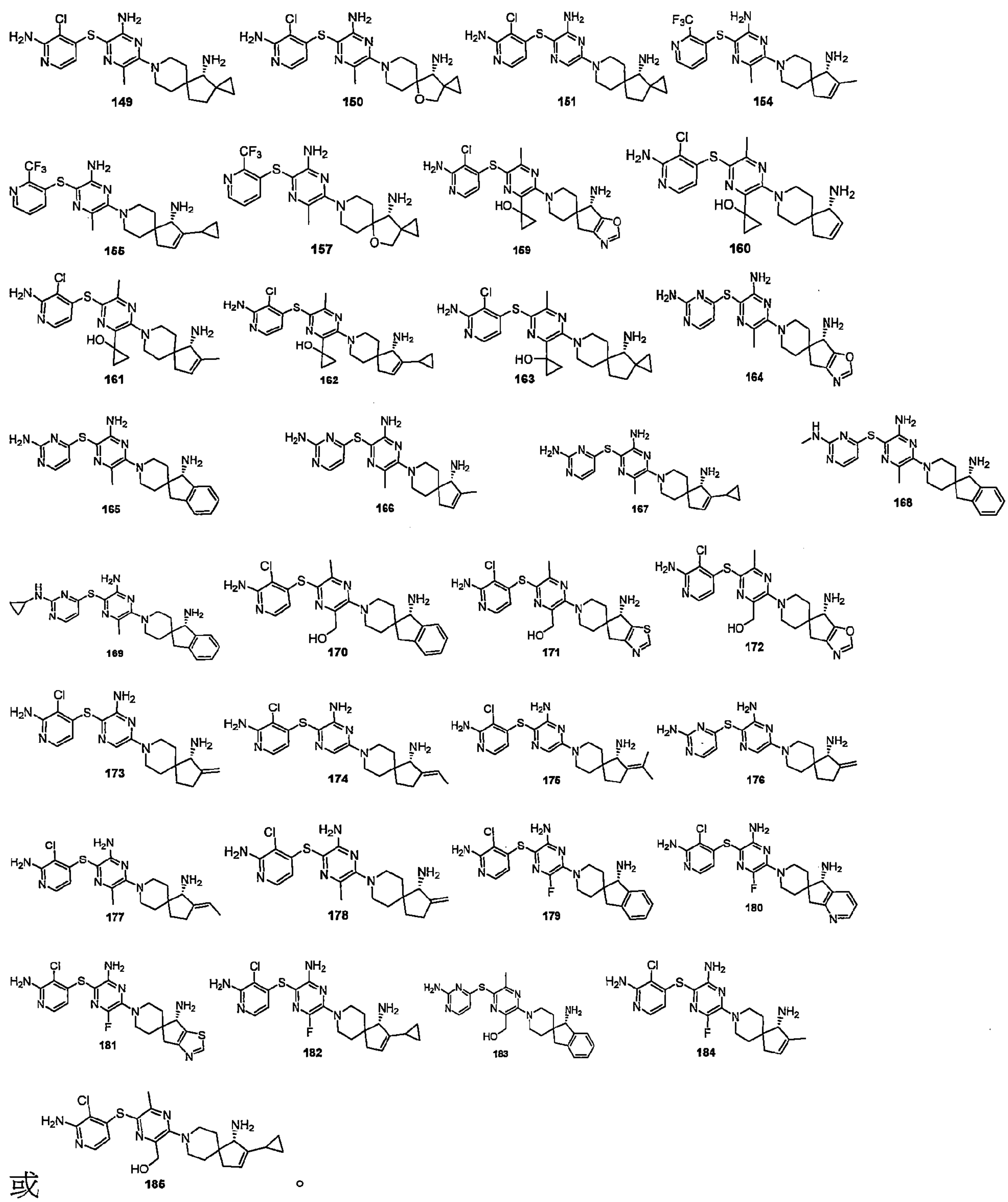




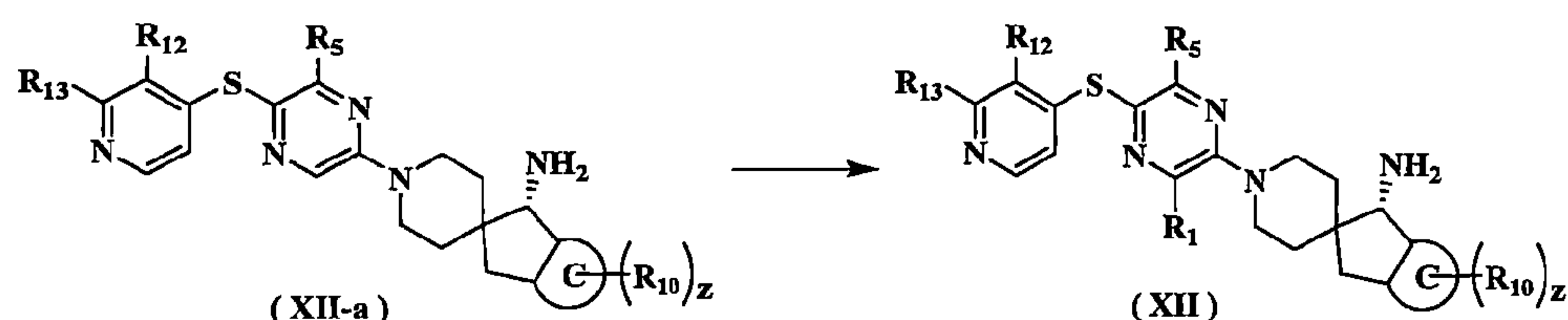






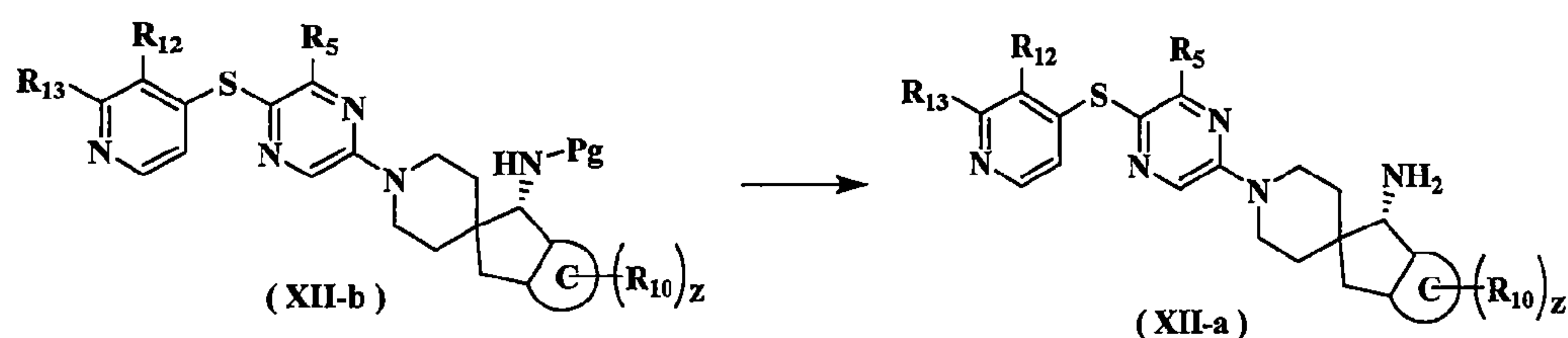


【0039】 本發明還涉及一種製備該通式(XII)所示的化合物或其立體異構體及其藥學上可接受鹽的方法，包含以下步驟：



【0040】 通式(XII-a)發生取代反應，得到通式(XII)所示化合物或其立體異構體及其藥學上可接受鹽。

【0041】 進一步地，包含以下步驟：

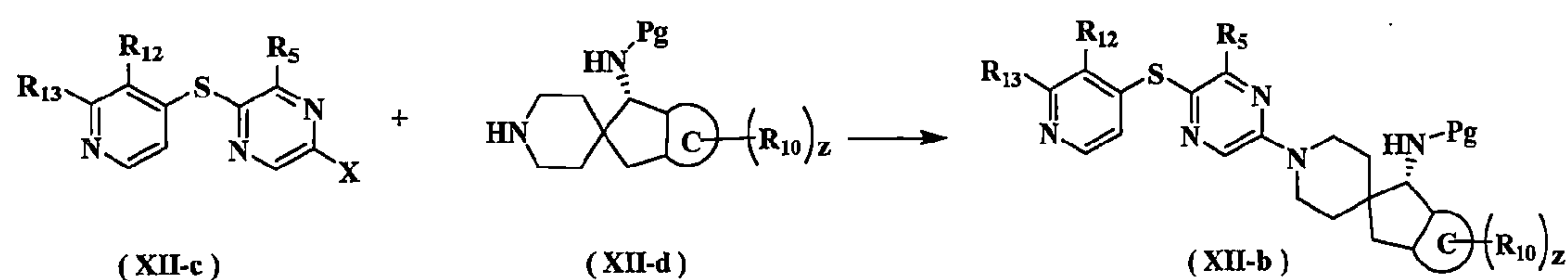


【0042】 通式(XII-b)脫保護，得到通式(XII-a)所示化合物或其立體異構體及其藥學上可接受鹽；

其中：

Pg為胺基保護基，選自第三丁基亞磺醯基、苄氧羰基、第三丁氧羰基、9-芴甲氧羰基、苄基、對甲氧基苄基、烯丙氧羰基、三苯甲基或鄰苯二甲醯基；較佳第三丁基亞磺醯基。

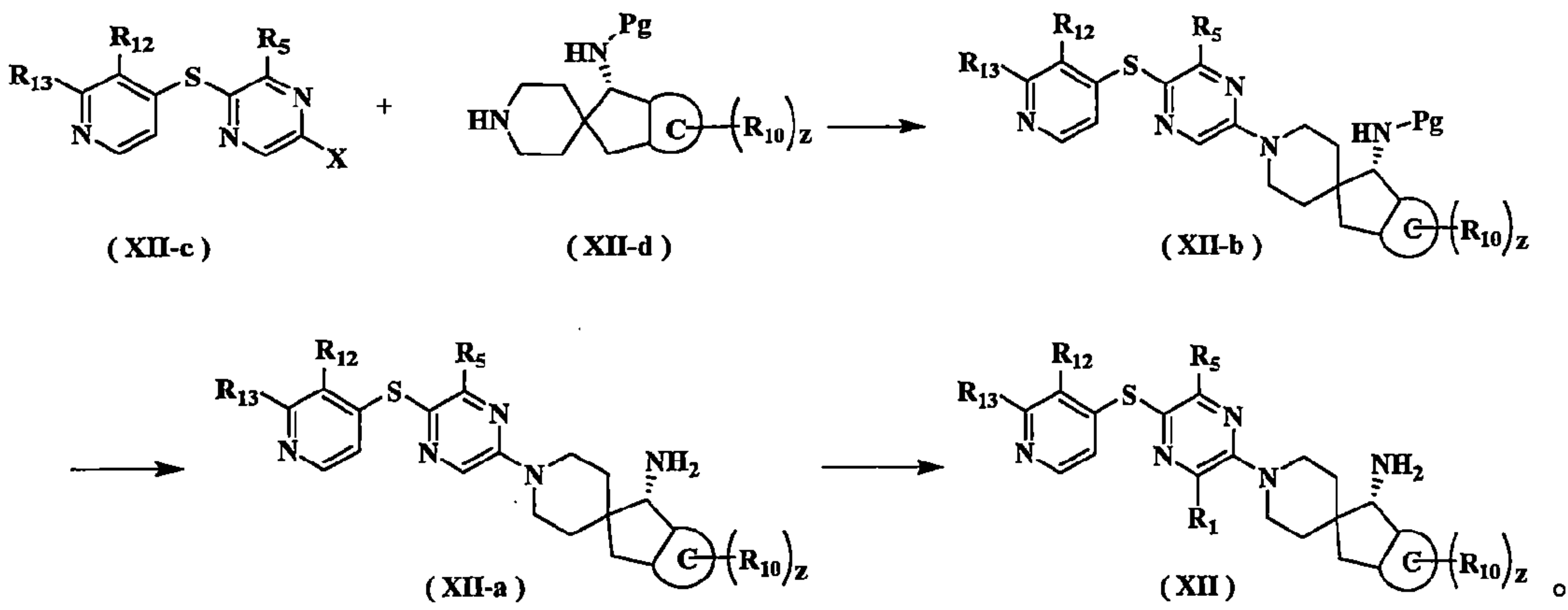
【0043】 進一步地，包含以下步驟：



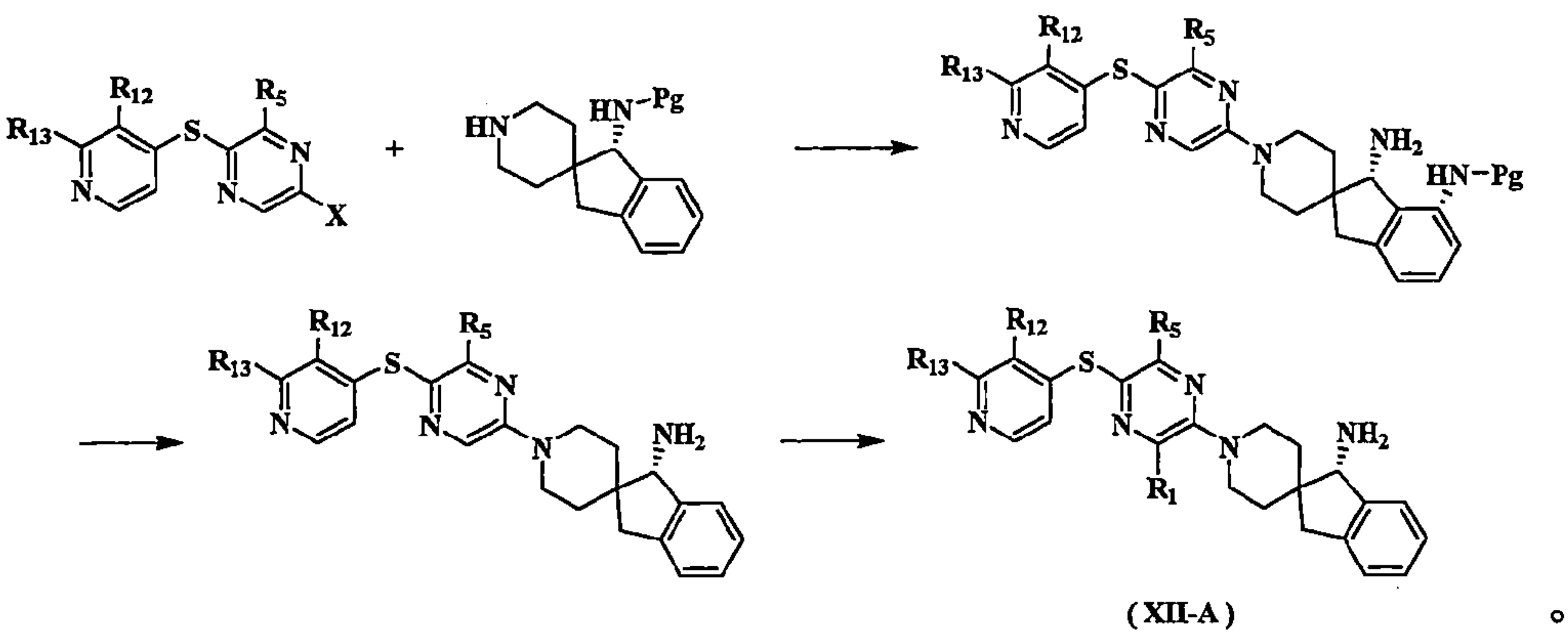
【0044】 通式(XII-c)與通式(XII-d)反應，得到通式(XII-b)所示化合物或其立體異構體及其藥學上可接受鹽；

其中：X選自鹵素；較佳氟、氯、溴或碘；更佳氯。

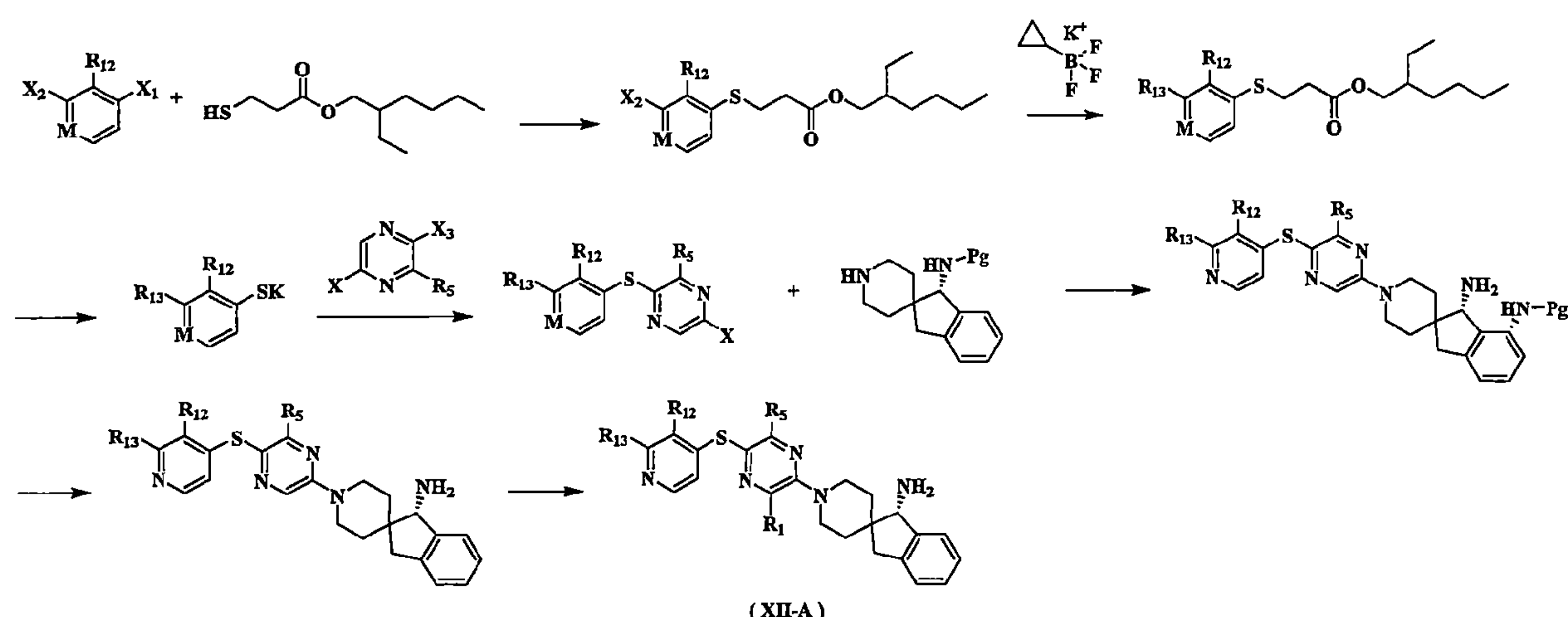
【0045】 本發明還涉及一種製備通式(XII)所示的化合物或其立體異構體及其藥學上可接受鹽的方法，包含以下步驟：



【0046】 本發明還涉及一種製備通式(XII-A)所示的化合物或其立體異構體及其藥學上可接受鹽的方法，包含以下步驟：



【0047】 本發明還涉及一種製備通式(XII-A)所示的化合物或其立體異構體及其藥學上可接受鹽的方法，進一步包含以下步驟：



其中：

X_1 選自鹵素；較佳氟、氯、溴或碘；更佳碘；

X_2 選自鹵素；較佳氟、氯、溴或碘；更佳氯；

X_3 選自鹵素；較佳氟、氯、溴或碘；更佳溴。

【0048】 本發明進一步涉及任一所示的通式(I)化合物、其立體異構體或其藥學上可接受的鹽，或所述的醫藥組成物在製備 SHP-2 抑制劑藥物中的應用。

【0049】 本發明還涉及一種治療預防和/或治療預製備治療由 SHP-2 抑制劑介導的病症的方法，其包括向患者施用治療有效劑量的通式(I)所示的化合物其立體異構體或其藥學上可接受的鹽，或其醫藥組成物。

【0050】 在一些實施例中，本發明的化合物和組成物可用於治療在製備治療努南氏症候群、豹皮症候群、白血病、神經母細胞瘤、黑色素瘤、乳腺癌、食道癌、頭頸部腫瘤、胃癌、肺癌及其結腸癌等疾病或病症中的用途。

【0051】 本發明的化合物和組成物可用於治療在製備治療努南氏症候群、豹皮症候群、白血病、神經母細胞瘤、黑色素瘤、乳腺癌、食道癌、頭頸部腫瘤、肺癌及其結腸癌等疾病或病症中的方法。

【0052】 在一些實施例中，本發明提供一種治療癌症病症的方法，其包含將本發明的化合物或組成物給予患有癌症病症的患者。

【0053】 在一些實施例中，由本發明的化合物或組成物治療的癌症為努南氏症候群、豹皮症候群、白血病、神經母細胞瘤、黑色素瘤、乳腺癌、食道癌、頭頸部腫瘤、胃癌、肺癌及其結腸癌；較佳非小細胞肺癌、食管癌和頭頸部腫瘤，更進一步較佳方案為：白血病較佳 AML，肺癌較佳 NSCLC。

【圖式簡單說明】

【0054】

第 1 圖為雄性小鼠在給藥後 16 天內的體重變化率

第 2 圖為雄性小鼠在給藥後 16 天內的體重變化

第 3 圖為雌性小鼠在給藥後 16 天內的體重變化率

第 4 圖為雌性小鼠在給藥後 16 天內的體重變化

發明的詳細說明

【0055】 除非有相反陳述，在說明書和權利要求書中使用的術語具有下述含義。

【0056】 術語“烷基”指飽和脂肪族烴基團，其為包含 1 至 20 個碳原子的直鏈或支鏈基團，較佳含有 1 至 8 個碳原子的烷基，更佳 1 至 6 個碳原子的烷基，最更佳 1 至 3 個碳原子的烷基。非限制性實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、第二丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙

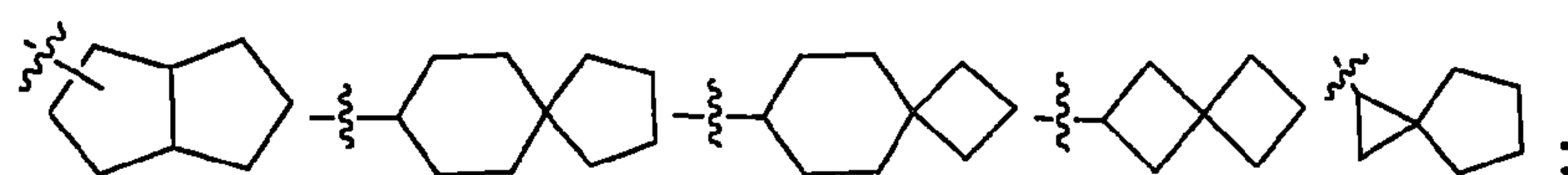
基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、2,2-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、正辛基、2,3-二甲基己基、2,4-二甲基己基、2,5-二甲基己基、2,2-二甲基己基、3,3-二甲基己基、4,4-二甲基己基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基、正壬基、2-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，及其各種支鏈異構體等。更佳的是含有 1 至 6 個碳原子的低級烷基，非限制性實施例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、第二丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、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，當被取代時，取代基可以在任何可使用的連接點上被取代，該取代基較佳為一個或多個以下基團，其獨立地選自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、巰基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基、側氧基、羧基或羧酸酯基，本發明較佳甲基、乙基、異丙基、第三丁基、鹵烷基、氘代烷基、烷氧基取代的烷基和羥基取代的烷基。

【0057】術語“伸烷基”是指烷基的一個氫原子進一步被取代，例如：“亞甲基”指-CH₂-、“申乙基”指-(CH₂)₂-、“伸丙基”指-(CH₂)₃-、“伸丁基”指-(CH₂)₄-等。

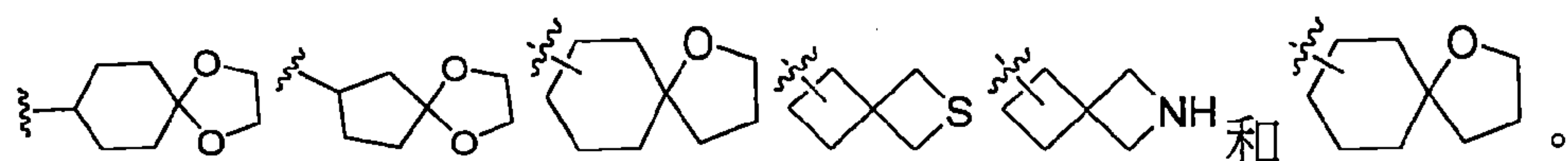
術語“烯基”指由至少由兩個碳原子和至少一個碳-碳雙鍵組成的如上定義的烷基，例如乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-、2-或3-丁烯基等。烯基可以是取代的或非取代的，當被取代時，取代基較佳為一個或多個以下基團，其獨立地選自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、巯基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基。

【0058】術語“環烷基”指飽和或部分不飽和單環或多環環狀烴取代基，環烷基環包含3至20個碳原子，較佳包含3至12個碳原子，更佳包含3至8個碳原子，最佳包含3至6個碳原子。單環環烷基的非限制性實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環戊烯基、環己基、環己烯基、環己二烯基、環庚基、環庚三烯基、環辛基等；多環環烷基包括螺環、稠環和橋環的環烷基，較佳環丙基、環丁基、環己基、環戊基和環庚基，更佳環丙基、環丁基和環戊基。

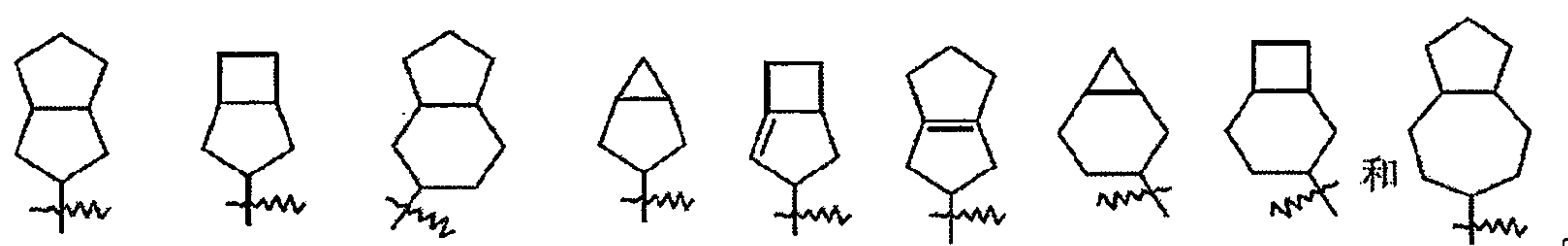
【0059】術語“螺環烷基”指5至20員的單環之間共用一個碳原子(稱螺原子)的多環基團，其可以含有一個或多個雙鍵，但沒有一個環具有完全共軛的 π 電子系統。較佳為6至14員，更佳為7至10員。根據環與環之間共用螺原子的數目將螺環烷基分為單螺環烷基、雙螺環烷基或多螺環烷基，較佳為單螺環烷基和雙螺環烷基。更佳為4員/4員、4員/5員、4員/6員、5員/5員或5員/6員單螺環烷基。螺環烷基的非限制性實例包括：



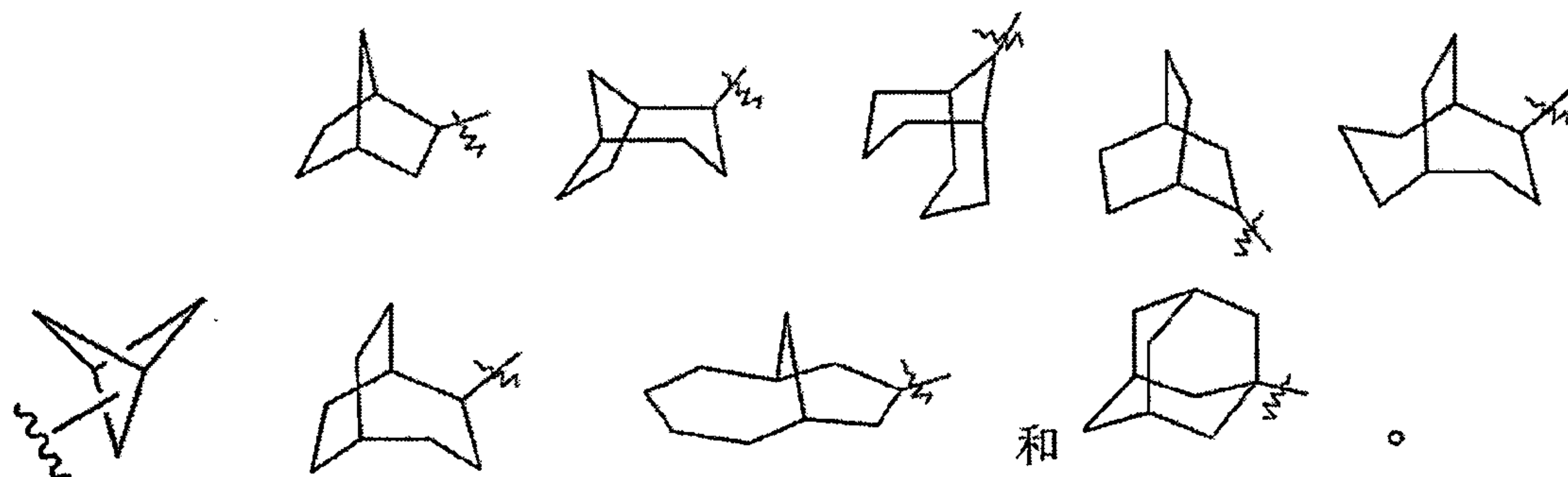
【0060】也包含單螺環烷基與雜環烷基共用螺原子的螺環烷基，非限制性實例包括：



【0061】術語“稠環烷基”指 5 至 20 員，系統中的每個環與體系中的其他環共享毗鄰的一對碳原子的全碳多環基團，其中一個或多個環可以含有一個或多個雙鍵，但沒有一個環具有完全共軛的 π 電子系統。較佳為 6 至 14 員，更佳為 7 至 10 員。根據組成環的數目可以分為雙環、三環、四環或多環稠環烷基，較佳為雙環或三環，更佳為 4 員/4 員、5 員/5 員或 5 員/6 員雙環烷基。稠環烷基的非限制性實例包括：



【0062】術語“橋環烷基”指 5 至 20 員，任意兩個環共用兩個不直接連接的碳原子的全碳多環基團，其可以含有一個或多個雙鍵，但沒有一個環具有完全共軛的 π 電子系統。較佳為 6 至 14 員，更佳為 7 至 10 員。根據組成環的數目可以分為雙環、三環、四環或多環橋環烷基，較佳為雙環、三環或四環，更有選為雙環或三環。橋環烷基的非限制性實例包括：



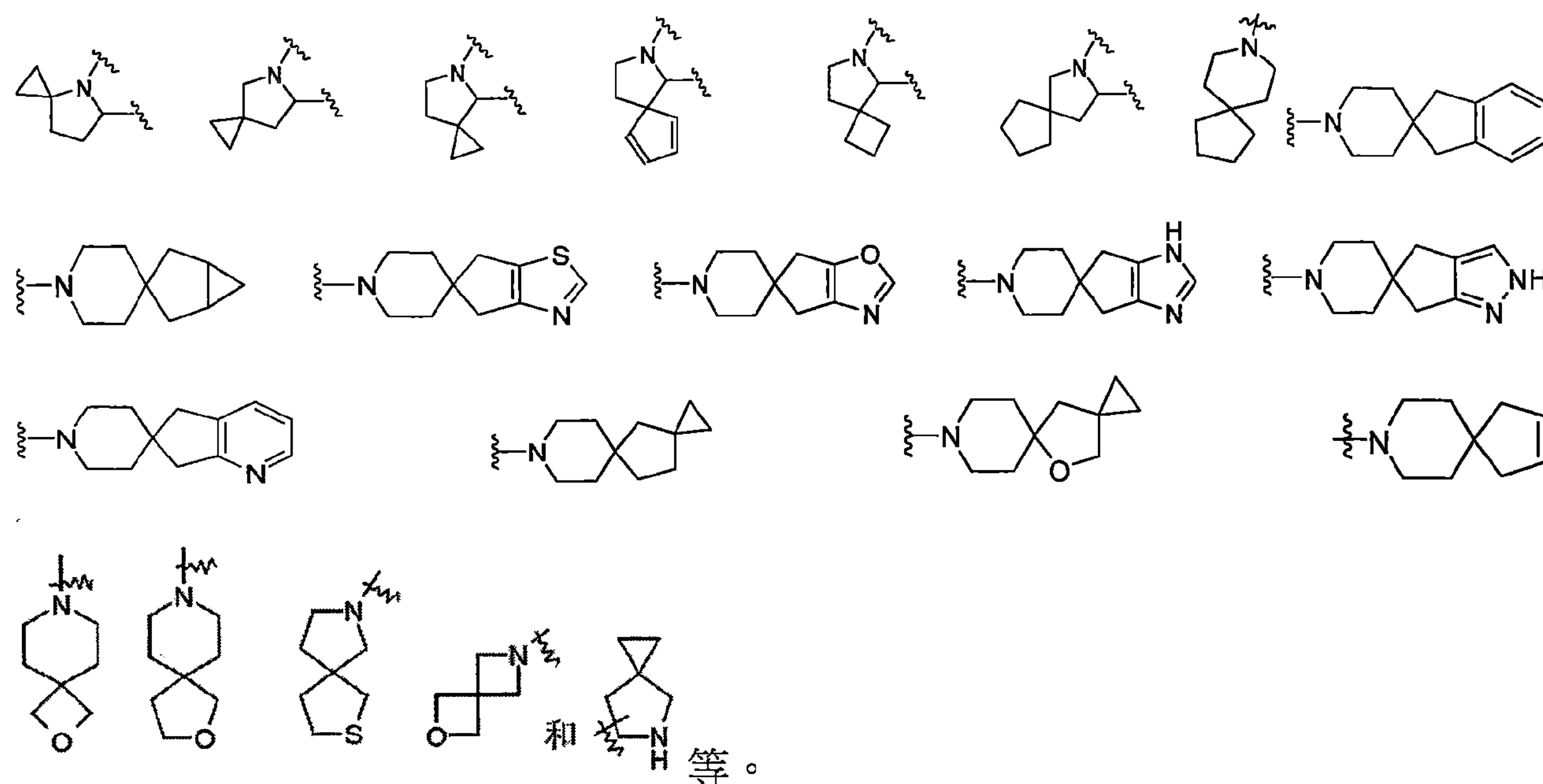
【0063】該環烷基環可以稠合於芳基、雜芳基或雜環烷基環上，其中與母體結構連接在一起的環為環烷基，非限制性實例包括茛滿基、四氫萘基、苯並環庚烷基等。環烷基可以是視需要取代的或非取代的，當被取代時，取代基較佳為

一個或多個以下基團，其獨立地選自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、巯基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基、側氧基、羧基或羧酸酯基。

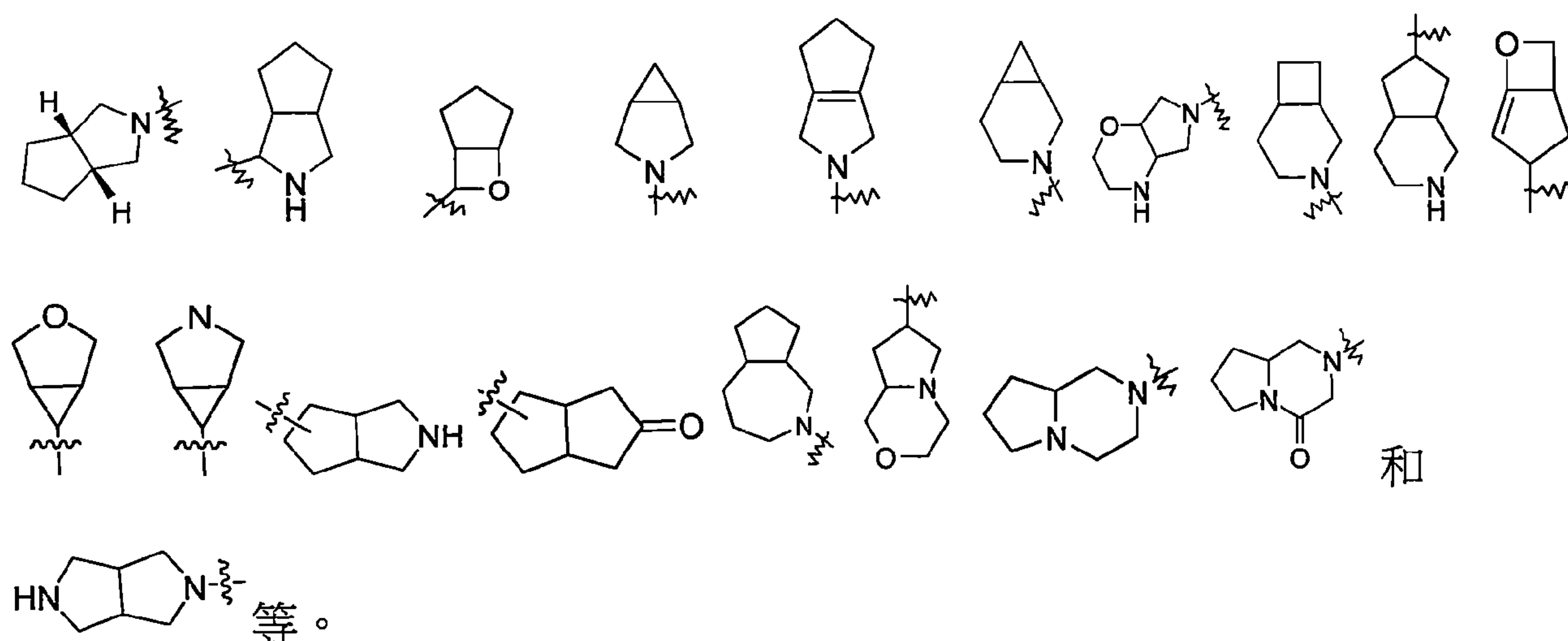
【0064】術語“雜環基”指飽和或部分不飽和單環或多環環狀烴取代基，其包含 3 至 20 個環原子，其中一個或多個環原子為選自氮、氧、硼、磷、 $S(O)_m$ (其中 m 是整數 0 至 2) 或 $P(O)_n$ (其中 n 是整數 0 至 2) 的雜原子，但不包括 -O-O-、-O-S- 或 -S-S- 的環部分，其餘環原子為碳。較佳包含 3 至 12 個環原子，其中 1~4 個是雜原子；更佳包含 3 至 8 個環原子；最佳包含 3 至 8 個環原子。單環雜環基的非限制性實例包括氧雜環丁基、氮雜環庚烷基、吡咯烷基、咪唑烷基、四氫呋喃基、四氫噻吩基、二氫咪唑基、二氫呋喃基、二氫吡唑基、二氫吡咯基、哌啶基、哌嗪基、嗎啉基、硫嗎啉基、高哌嗪基、吡喃基等，較佳氧雜環丁基、氮雜環庚烷基、四氫呋喃基、吡唑烷基、嗎啉基、哌嗪基和吡喃基。更佳氮雜環庚烷基、哌嗪基、四氫哌啶和吡咯烷基。多環雜環基包括螺環、稠環和橋環的雜環基；其中涉及到的螺環、稠環和橋環的雜環基視需要與其他基團藉由單鍵相連接，或者藉由環上的任意兩個或者兩個以上的原子與其他環烷基、雜環基、芳基和雜芳基進一步並環連接。

【0065】術語“螺雜環基”指 3 至 20 員的單環之間共用一個原子(稱螺原子)的多環雜環基團，其中一個或多個環原子為氮、氧、硼、磷、 $S(O)_m$ (其中 m 是整數 0 至 2) 或 $P(O)_n$ (其中 n 是整數 0 至 2) 的雜原子，其餘環原子為碳。其可以含有一個或多個雙鍵，但沒有一個環具有完全共軛的 π 電子系統。較佳為 6 至 14 員，更較佳為 7 至 10 員。根據環與環之間共用螺原子的數目將螺雜環基分為單螺雜環基、雙螺雜環基或多螺雜環基，較佳為單螺雜環基和雙螺雜環基。更佳為 3 員

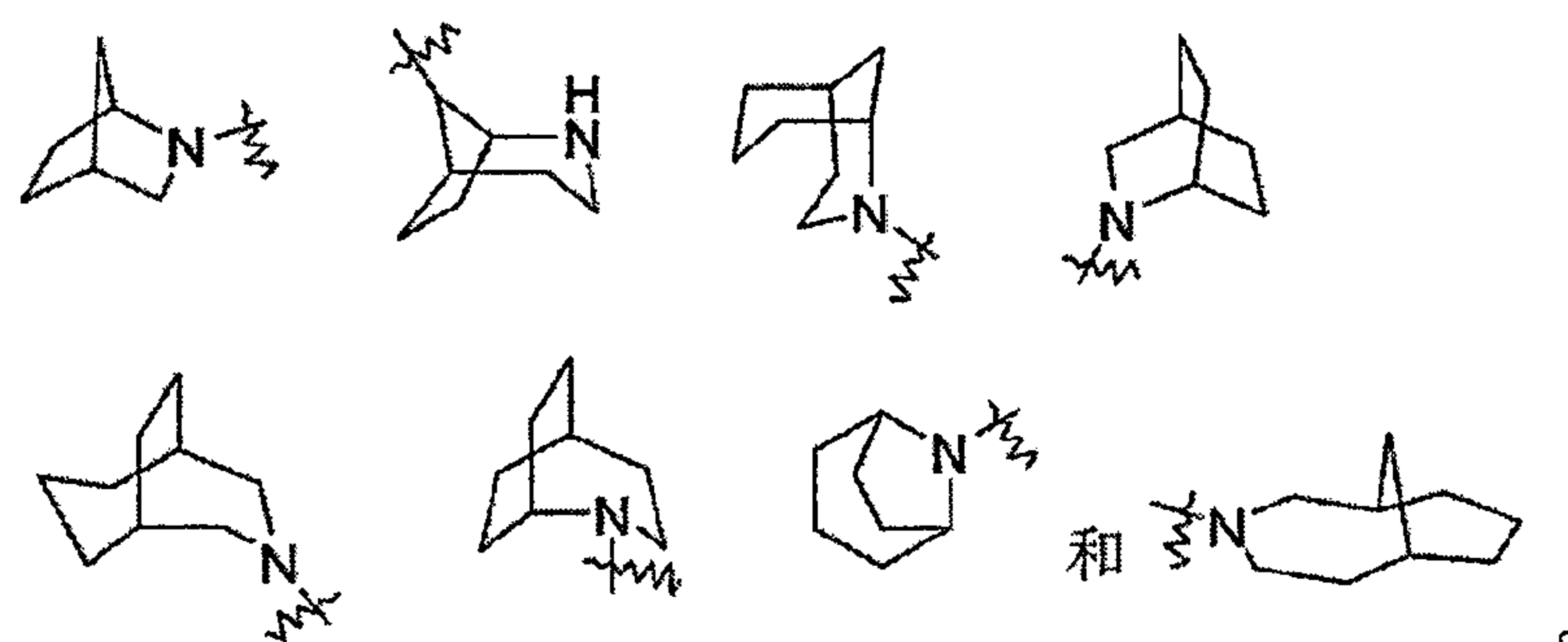
/5 員、4 員/5 員、4 員/6 員、5 員/5 員或 5 員/6 員單螺雜環基。螺雜環基的非限制性實例包括：



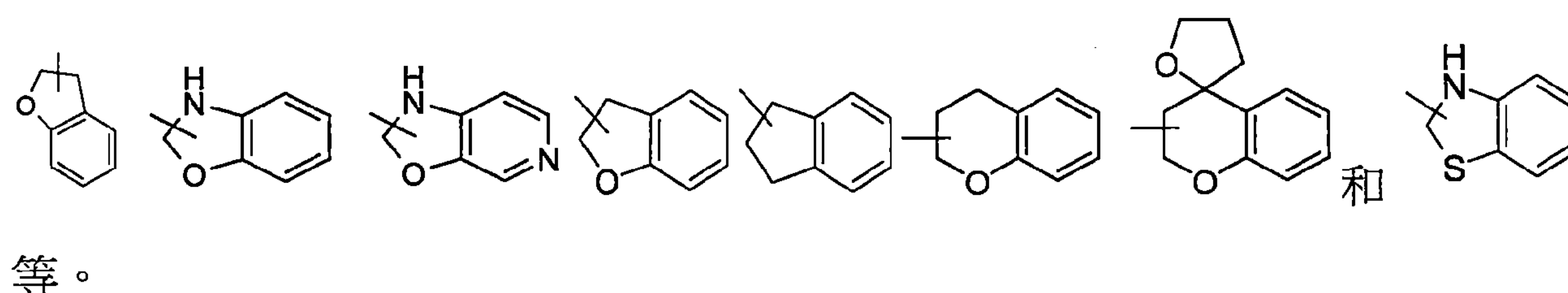
【0066】術語“稠雜環基”指 5 至 20 員，系統中的每個環與體系中的其他環共享毗鄰的一對原子的多環雜環基團，一個或多個環可以含有一個或多個雙鍵，但沒有一個環具有完全共軛的 π 電子系統，其中一個或多個環原子為選自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 m 是整數 0 至 2) 的雜原子，其餘環原子為碳。較佳為 6 至 14 員，更較佳為 7 至 10 員。根據組成環的數目可以分為雙環、三環、四環或多環稠雜環基，較佳為雙環或三環，更佳為 3 員/5 員、4 員/5 員或 5 員/6 員雙環稠雜環基。稠雜環基的非限制性實例包括：



【0067】術語“橋雜環基”指 5 至 14 員，任意兩個環共用兩個不直接連接的原子，其可以含有一個或多個雙鍵，但沒有一個環具有完全共軛的 π 電子系統，其中一個或多個環原子為選自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 m 是整數 0 至 2) 的雜原子，其餘環原子為碳。較佳為 6 至 14 員，更佳為 7 至 10 員。根據組成環的數目可以分為雙環、三環、四環或多環橋雜環基，較佳為雙環、三環或四環，更有選為雙環或三環。橋雜環基的非限制性實例包括：

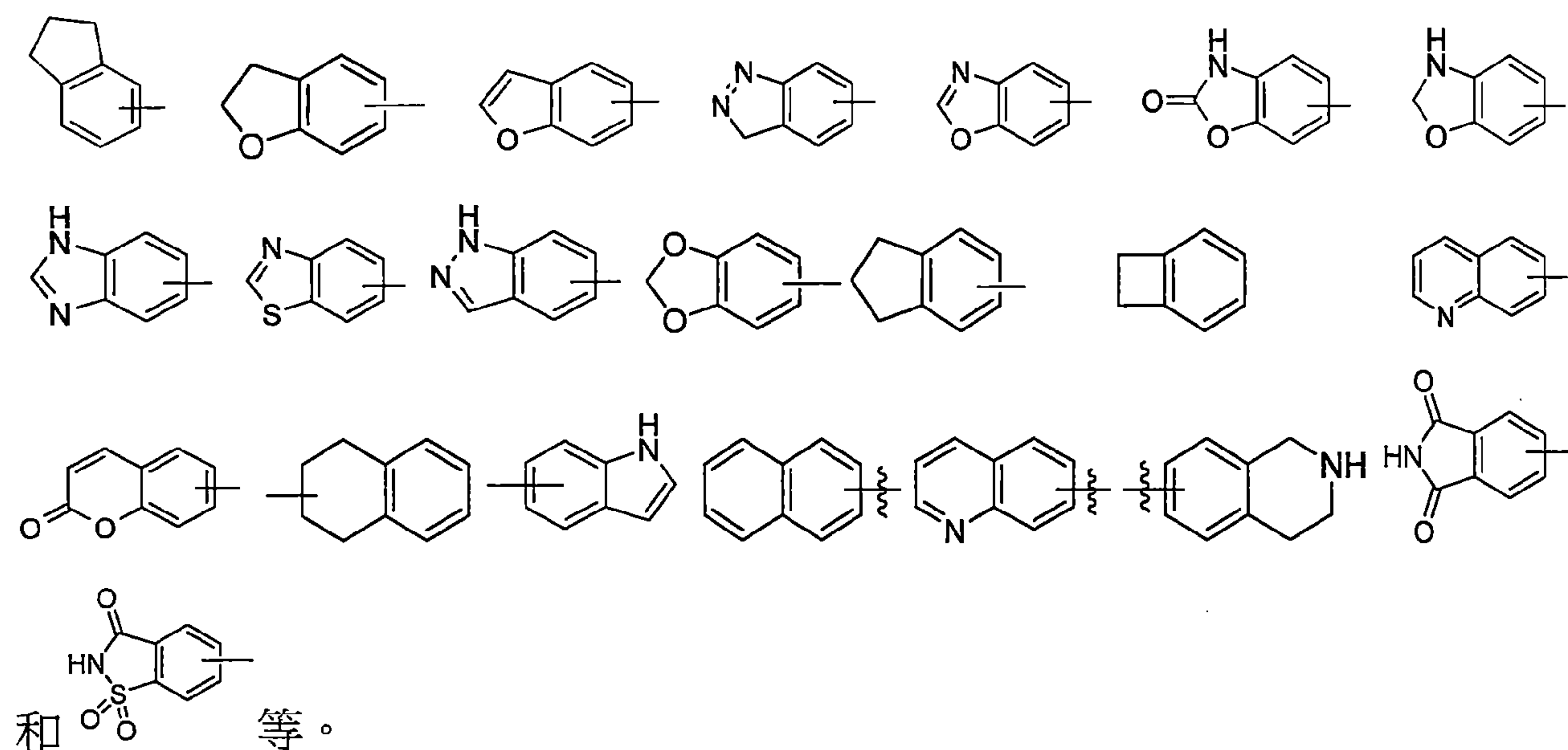


【0068】該雜環基環可以稠合於芳基、雜芳基或環烷基環上，其中與母體結構連接在一起的環為雜環基，其非限制性實例包括：



【0069】 雜環基可以是視需要取代的或非取代的，當被取代時，取代基較佳為一個或多個以下基團，其獨立地選自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、巰基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基、側氧基、羧基或羧酸酯基。

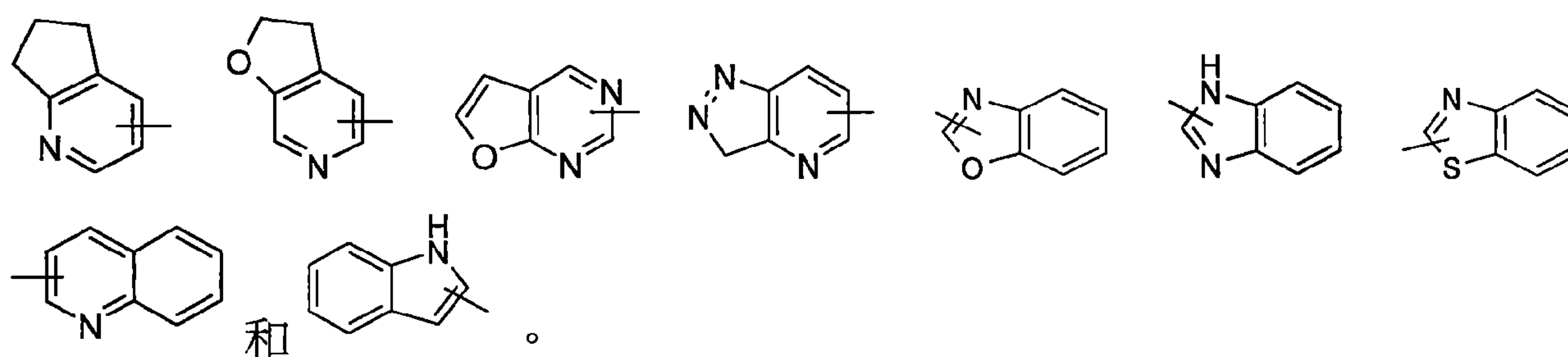
【0070】 術語“芳基”指具有共軛的 π 電子體系的 6 至 14 員全碳單環或稠合多環(也就是共享毗鄰碳原子對的環)基團，較佳為 6 至 10 員，例如苯基和萘基。更佳苯基。該芳基環可以稠合於雜芳基、雜環基或環烷基環上，其中與母體結構連接在一起的環為芳基環，其非限制性實例包括：



【0071】 芳基可以是取代的或非取代的，當被取代時，取代基較佳為一個或多個以下基團，其獨立地選自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、巰基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基、羧基或羧酸酯基。

【0072】 術語“雜芳基”指包含 1 至 4 個雜原子、5 至 14 個環原子的雜芳族體系，其中雜原子選自氧、硫和氮。雜芳基較佳為 5 至 10 員，更佳為 5 員或 6

員，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，較佳為噁唑基、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；更佳噁唑基、噁二唑、四氮唑、三氮唑基、噻吩基、吡啶基、噻唑基和嘧啶基。該雜芳基環可以稠合於芳基、雜環基或環烷基環上，其中與母體結構連接在一起的環為雜芳基環，其非限制性實例包括：



【0073】 雜芳基可以是視需要取代的或非取代的，當被取代時，取代基較佳為一個或多個以下基團，其獨立地選自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、巰基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基、羧基或羧酸酯基。

【0074】 術語“烷氧基”指-O-(烷基)和-O-(非取代的環烷基)，其中烷基的定義如上所述。烷氧基的非限制性實例包括：甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、環丙氧基、環丁氧基、環戊氧基、環己氧基。烷氧基可以是視需要取代的或非取代的，當被取代時，取代基較佳為一個或多個以下基團，其獨立地選自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、巰基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基、羧基或羧酸酯基。

【0075】 “鹵烷基”指被一個或多個鹵素取代的烷基，其中烷基如上所定義。

【0076】“鹵烷基”指被一個或多個鹵素取代的烷基，其中烷基如上所定義。

【0077】“經烷基”指被經基取代的烷基，其中烷基如上所定義。

【0078】“烯基”指鏈烯基，又稱烯烴基，其中該烯基可以進一步被其他相關基團取代，例如：烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、巰基、經基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基、羧基或羧酸酯基。

【0079】“炔基”指($\text{CH}\equiv\text{C}$ -或 $-\text{C}\equiv\text{C}$ -)，其中該炔基可以進一步被其他相關基團取代，例如：烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、巰基、經基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基、羧基或羧酸酯基。

【0080】“經基”指-OH 基團。

【0081】“鹵素”指氟、氯、溴或碘。

【0082】“胺基”指- NH_2 。

【0083】“氰基”指-CN。

【0084】“硝基”指- NO_2 。

【0085】“羧基”指- $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 。

【0086】“THF”指四氫呋喃。

【0087】“EtOAc”指乙酸乙酯。

【0088】“MeOH”指甲醇。

【0089】“DMF”指 N、N-二甲基甲醯胺。

【0090】“DIPEA”指二異丙基乙胺。

【0091】“TFA”指三氟乙酸。

【0092】“MeCN”指乙腈。

【0093】“DMA”指 N,N-二甲基乙醯胺。

【0094】“Et₂O”指乙醚。

【0095】“DCE”指 1,2 二氯乙烷。

【0096】“DIPEA”指 N，N-二異丙基乙胺。

【0097】“NBS”指 N-溴琥珀醯亞胺。

【0098】“NIS”指 N-碘丁二醯亞胺。

【0099】“Cbz-Cl”指氯甲酸苄酯。

【0100】“Pd₂(dba)₃”指三(二亞苄基丙酮)二鈀。

【0101】“Dppf”指 1,1'-雙二苯基膦二茂鐵。

【0102】“HATU”指 2-(7-氧化苯並三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸鹽。

【0103】“KHMDS”指六甲基二矽基胺基鉀。

【0104】“LiHMDS”指雙三甲基矽基胺基鋰。

【0105】“MeLi”指甲基鋰。

【0106】“n-BuLi”指正丁基鋰。

【0107】“NaBH(OAc)₃”指三乙醯氧基硼氫化鈉。

【0108】“X 選自 A、B、或 C”、“X 選自 A、B 和 C”、“X 為 A、B 或 C”、“X 為 A、B 和 C”等不同用語均表達了相同的意義，即表示 X 可以是 A、B、C 中的任意一種或幾種。

【0109】 本發明該氫原子均可被其同位素氘所取代，本發明涉及的實施例化合物中的任一氫原子也均可被氘原子取代。

【0110】 “視需要”或“視需要地”意味著隨後所描述的事件或環境可以但不必發生，該說明包括該事件或環境發生或不發生的場合。例如，“視需要被烷基取代的雜環基團”意味著烷基可以但不必須存在，該說明包括雜環基團被烷基取代的情形和雜環基團不被烷基取代的情形。

【0111】 “取代的”指基團中的一個或多個氫原子，較佳為最多 5 個，更佳為 1~3 個氫原子彼此獨立地被相應數目的取代基取代。不言而喻，取代基僅處在它們的可能的化學位置，本領域技術人員能夠在不付出過多努力的情況下確定(藉由實驗或理論)可能或不可能的取代。例如，具有游離氫的胺基或羥基與具有不飽和(如烯屬)鍵的碳原子結合時可能是不穩定的。

【0112】 “醫藥組成物”表示含有一種或多種本文所述化合物或其生理學上/可藥用的鹽或前體藥物與其他化學組分的混合物，以及其他組分例如生理學/可藥用的載體和賦形劑。醫藥組成物的目的是促進對生物體的給藥，利於活性成分的吸收進而發揮生物活性。

【0113】 “可藥用鹽”是指本發明化合物的鹽，這類鹽用於哺乳動物體內時具有安全性和有效性，且具有應有的生物活性。

【實施方式】

【0114】 以下結合實施例進一步描述本發明，但這些實施例並非限制著本發明的範圍。

[實施例]

【0115】 本發明的化合物結構是藉由核磁共振(NMR)或/和液質聯用色譜(LC-MS)來確定的。NMR 化學位移(δ)以百萬分之一(ppm)的單位給出。NMR 的測定是用 Bruker AVANCE-400 核磁儀，測定溶劑為氘代二甲基亞砜(DMSO- d_6)，氘代甲醇(CD_3OD)和氘代氯仿($CDCl_3$)，內標為四甲基矽烷(TMS)。

【0116】 液質聯用色譜 LC-MS 的測定用 Agilent 1200 Infinity Series 質譜儀。HPLC 的測定使用安捷倫 1200DAD 高壓液相色譜儀(Sunfire C18 150 × 4.6 mm 色譜管柱)和 Waters 2695-2996 高壓液相色譜儀(Gemini C₁₈ 150 × 4.6 mm 色譜管柱)。

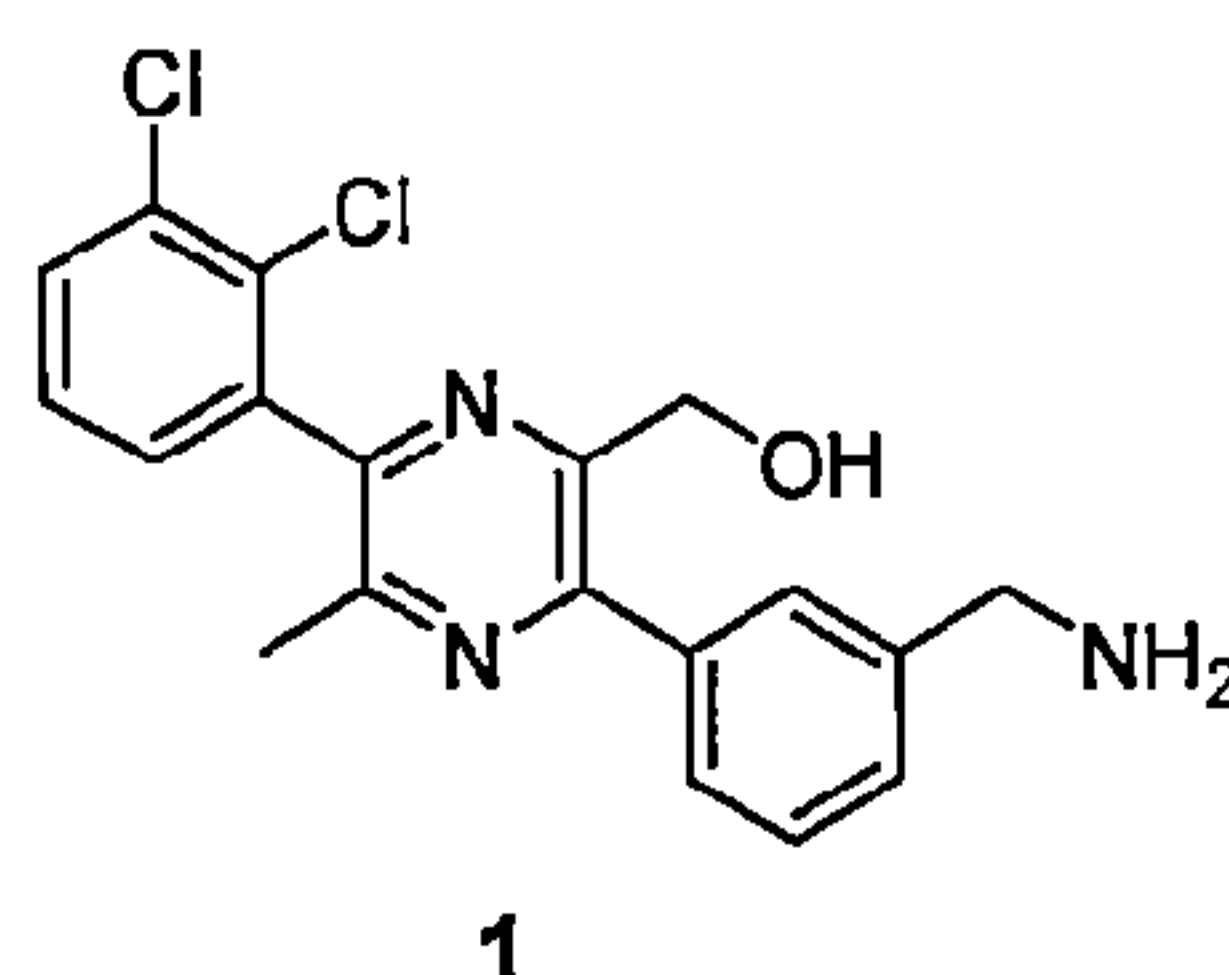
【0117】 薄層層析矽膠板使用煙臺黃海 HSGF254 或青島 GF254 矽膠板，TLC 採用的規格是 0.15 mm~0.20 mm，薄層層析分離純化產品採用的規格是 0.4 mm~0.5 mm。管柱層析一般使用煙臺黃海矽膠 200~300 目矽膠為載體。

【0118】 本發明實施例中的起始原料是已知的並且可以在市場上買到，或者可以採用或按照本領域已知的方法來合成。

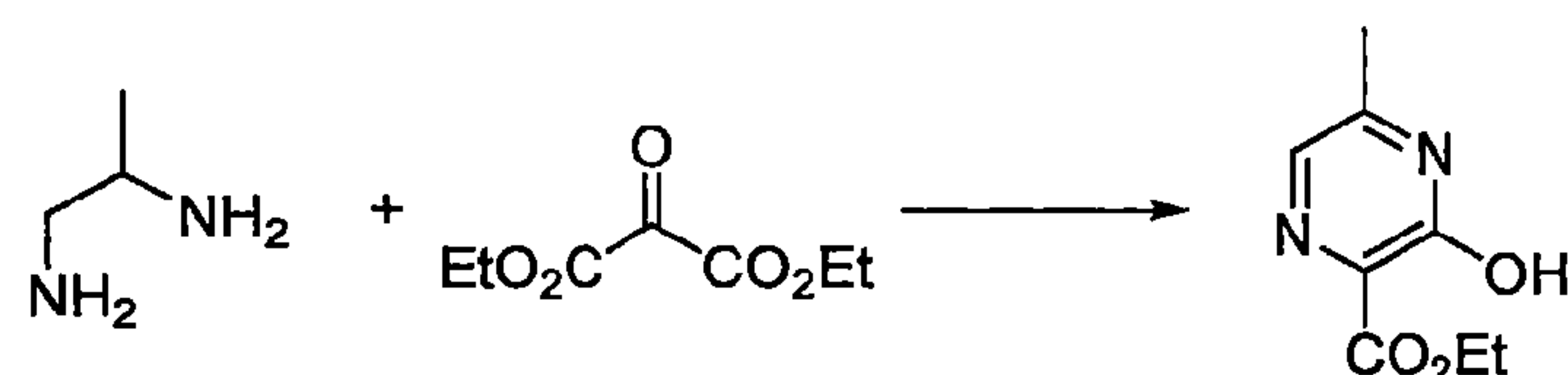
在無特殊說明的情況下，本發明的所有反應均在連續的磁力攪拌下，在乾燥氮氣或氬氣氛下進行，溶劑為乾燥溶劑，反應溫度單位為攝氏度。

【0119】 實施例 1

(3-(4-(胺基甲基)苯基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇的製備



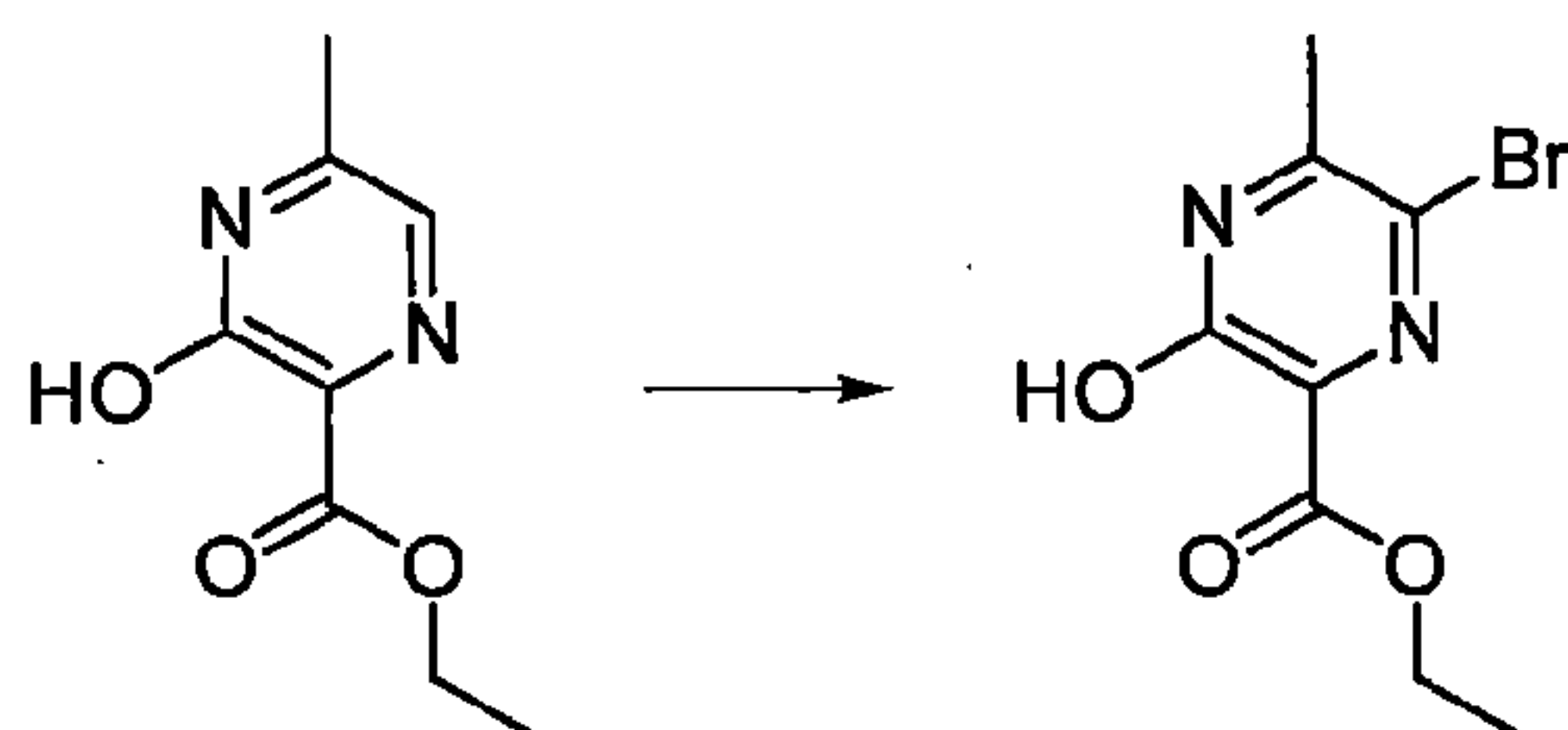
第一步：3-羥基-5-甲基吡嗪-2-羧酸乙酯的製備



【0120】 將 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)於 150 mL 乙醇中回流攪拌 24 h,濃縮至乾,管柱層析($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=10:1$)純化得到目標產物 3-羥基-5-甲基吡嗪-2-羧酸乙酯(5.3 g, 產率 29%)。

MS m/z (ESI): 183.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

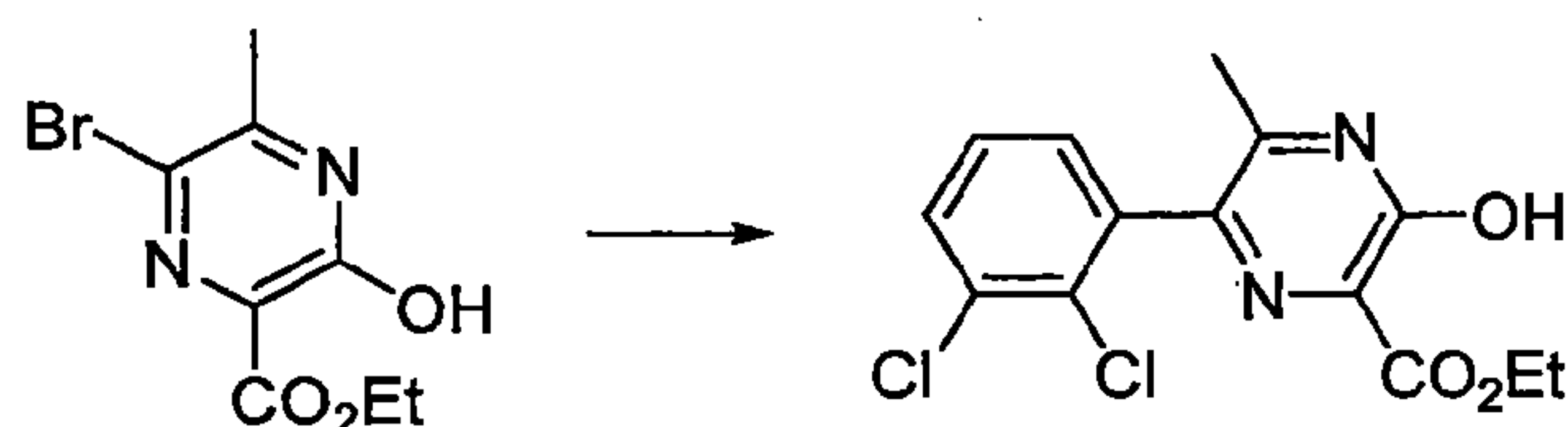
第二步：6-溴-3-羥基-5-甲基吡嗪-2-羧酸乙酯的製備



【0121】 將 3-羥基-5-甲基吡嗪-2-羧酸乙酯(5.3 g, 29.09 mmol)溶於 100 mL DMF 中,冰水浴冷卻,加入 NBS(5.4 g, 30.56 mmol),攪拌 30 min,升至室溫攪拌 2 h。加水,乙酸乙酯提取,鹽水洗,無水硫酸鈉乾燥,濃縮得到產物 6-溴-3-羥基-5-甲基吡嗪-2-羧酸乙酯(5.5 g, 產率 72%)。

MS m/z (ESI): 261.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 262.9 $[\text{M}+2+\text{H}]^+$.

第三步：6-(2,3-二氯苯基)-3-羥基-5-甲基吡嗪-2-羧酸乙酯的製備

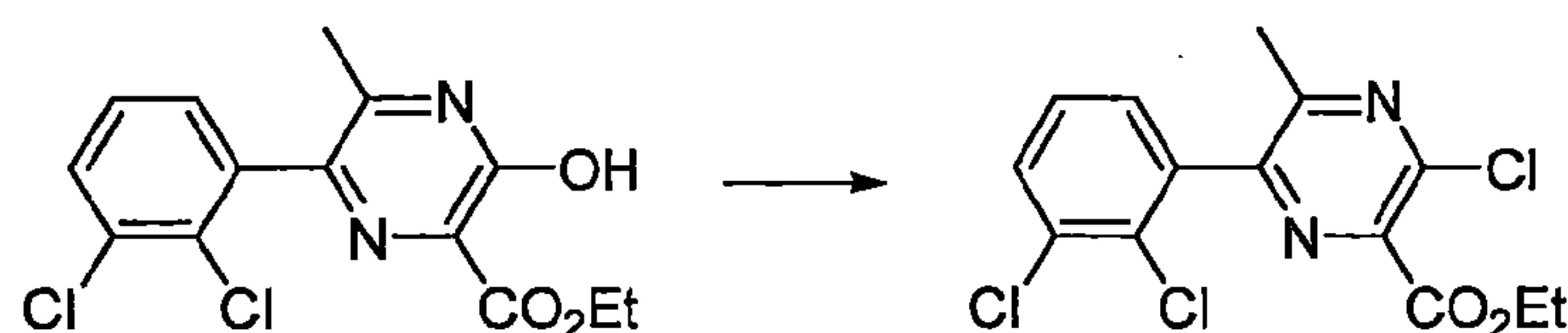


【0122】 6-溴-3-羥基-5-甲基吡嗪-2-羧酸乙酯(2.5 g, 9.58 mmol), 2,3-二氯苯硼酸(2.7 g, 14.15 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (690 mg, 0.94 mmol)和碳酸鉀(2.6 g, 18.81 mmol)溶於無水二噁烷(50 mL)/水(10mL)中,氮氣置換,加熱到 80°C 攪拌過夜。冷卻至室溫,加水,用二氯甲烷提取,有機相用無水硫酸鈉乾燥,過濾,濃縮有

機相得到粗品，管柱層析純化得到產物 6-(2,3-二氯苯基)-3-羥基-5-甲基吡嗪-2-羧酸乙酯(2.0 g，產率 64%)。

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

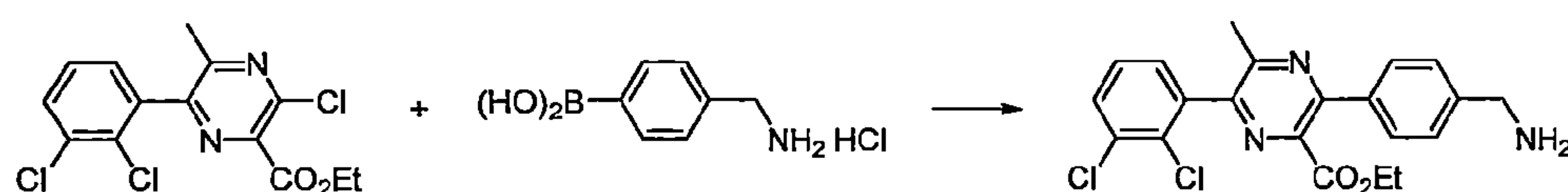
第四步：3-氯-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-羧酸乙酯的製備



【0123】 將 6-(2,3-二氯苯基)-3-羥基-5-甲基吡嗪-2-羧酸乙酯(2.0 g，6.11 mmol)和三氯氧磷(10 mL)於 120℃攪拌過夜。冷至室溫，滴加冰水，二氯甲烷提取。無水硫酸鈉乾燥，濃縮至乾得到粗品，管柱層析純化得到產物 3-氯-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-羧酸乙酯(1.2 g, 產率 57%)。

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

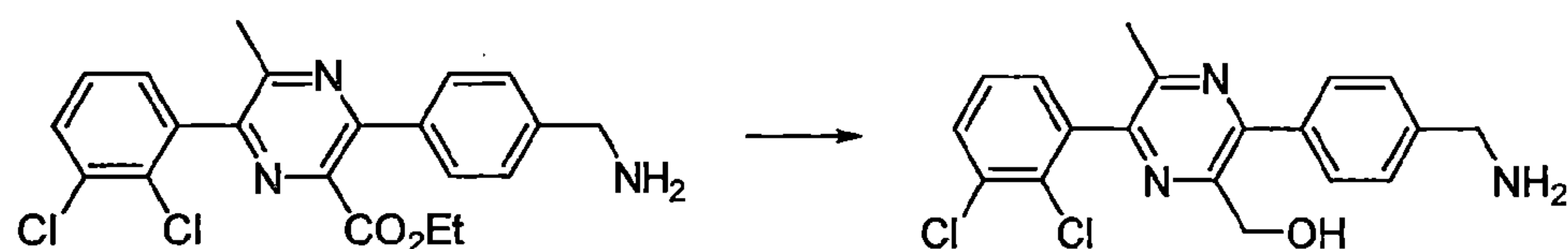
第五步：3-(4-(胺基甲基)苯基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-羧酸乙酯的製備



【0124】 將 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-(胺基甲基)苯基硼酸鹽酸鹽(54 mg，0.29 mmol)、Pd(dppf)Cl₂(42 mg，0.057 mmol)和碳酸鉀(80 mg，0.58 mmol)溶於無水二噁烷(10 mL)/水(2 mL)中，氮氣置換，加熱到 100℃攪拌過夜。冷至室溫，加水，二氯甲烷提取。無水硫酸鈉乾燥，濃縮至乾得到粗品，管柱層析純化得到產物 3-(4-(胺基甲基)苯基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-羧酸乙酯(57 mg, 產率 47%)。

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

第六步：(3-(4-(胺基甲基)苯基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇的製備



【0125】 將 3-(4-(胺基甲基)苯基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-羧酸乙酯 (57 mg, 0.13 mmol) 溶於 THF (5 mL)，冰水浴冷卻，滴加 2M 的硼氫化鋰 THF 溶液 (0.14 mL, 0.28 mmol)，攪拌 1 h，加水，用二氯甲烷萃取。合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，濃縮至乾得到粗品，管柱層析得到產物 3-(4-(胺基甲基)苯基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇 (20 mg, 產率 39%)。

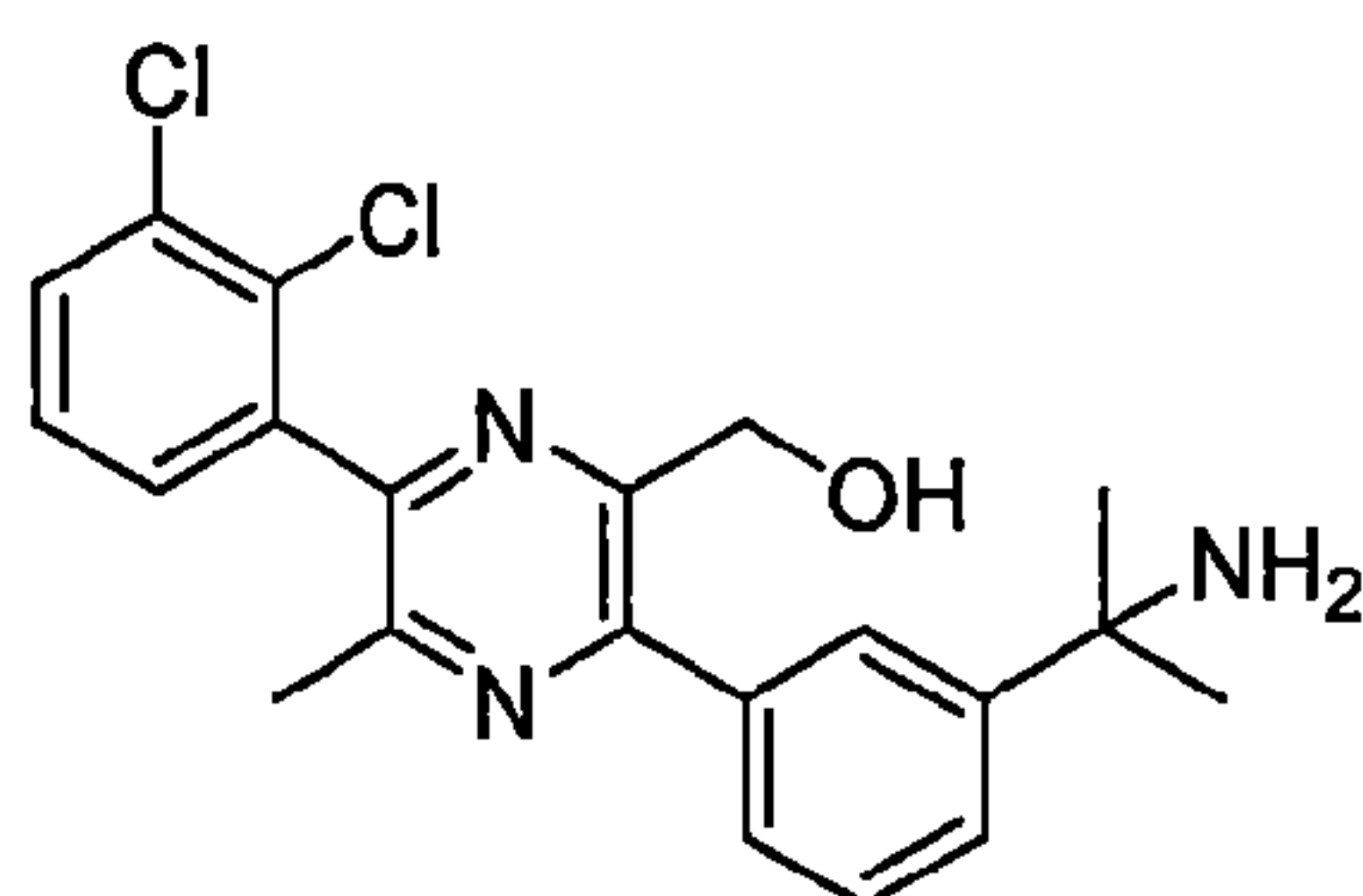
^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ : 7.76(d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.70(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.54(d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.47(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.43(d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.70(s, 2H), 3.95(s, 2H), 2.43(s, 3H).

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

【0126】 實施例 2-20，50-54 參考實施例 1 實驗方案製備。

【0127】 實施例 2

(3-(3-(2-胺基丙烷-2-基)苯基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇的製備

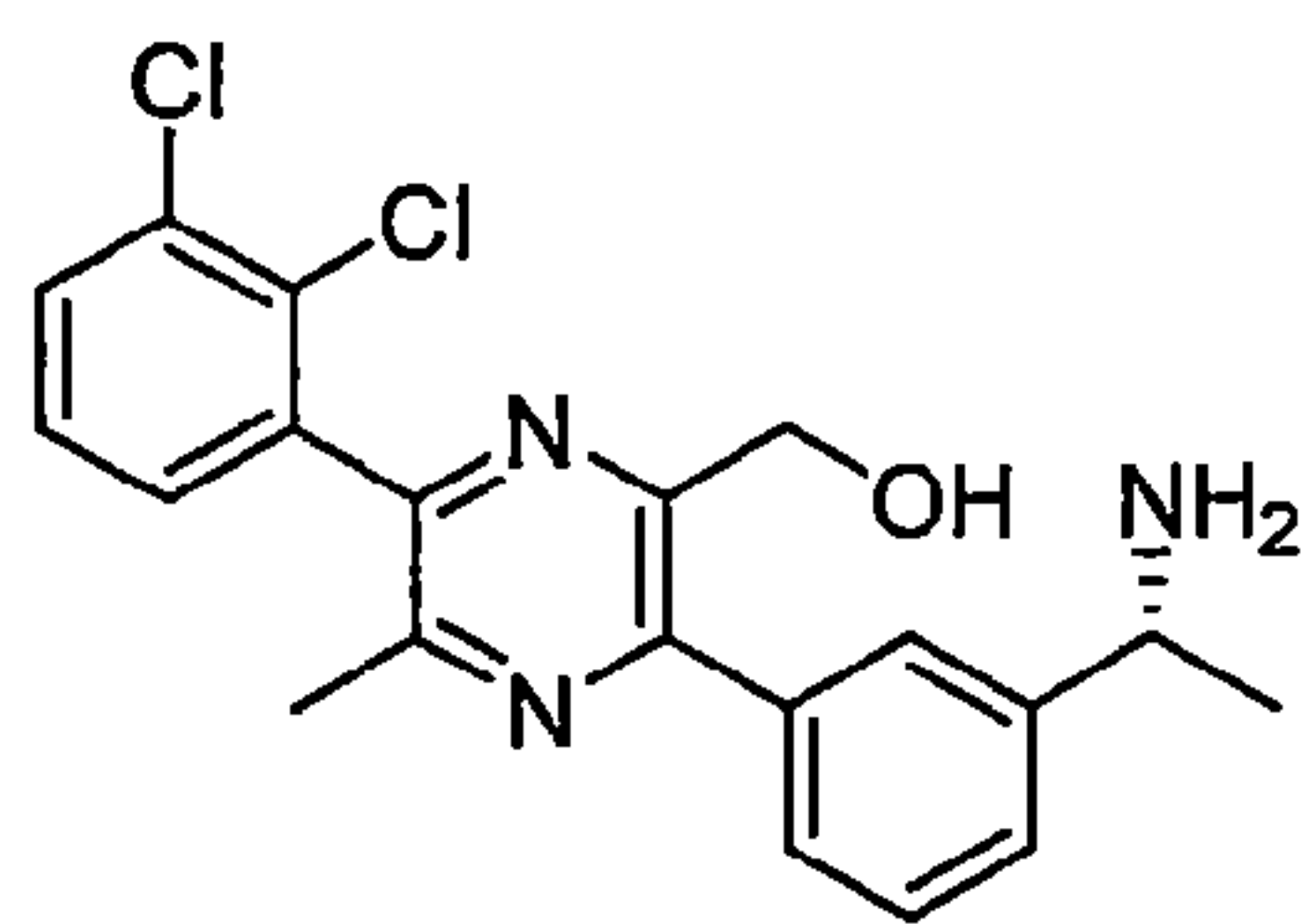


【0128】 實施例 2 的製備方法參考實施例 1 實驗方案。

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

【0129】 實施例 3

(R)-(3-(3-(1-胺基乙基)苯基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇的製備

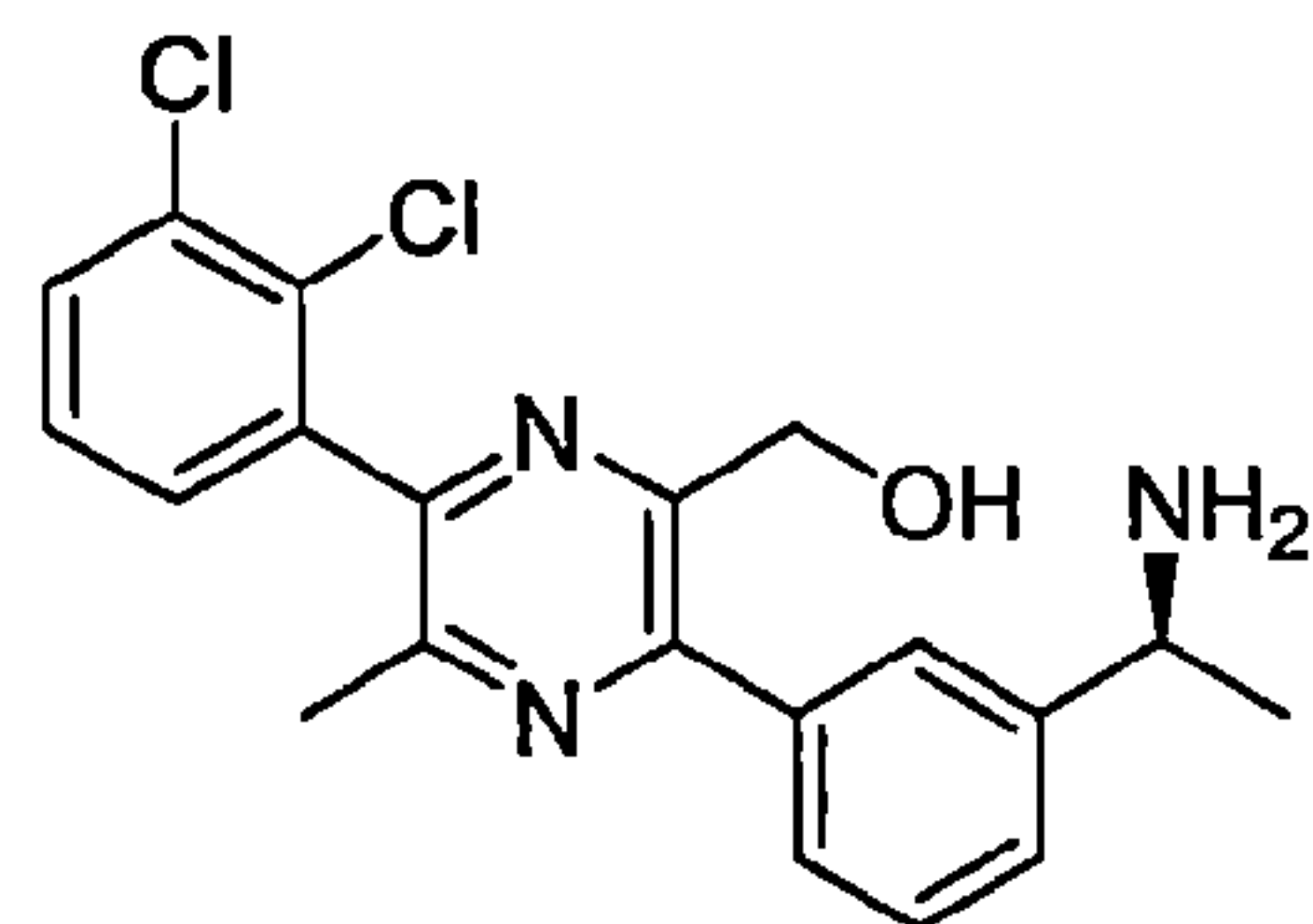


【0130】 實施例 3 的製備方法參考實施例 1 實驗方案。

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

【0131】 實施例 4

(S)-3-(3-(1-胺基乙基)苯基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇的製備

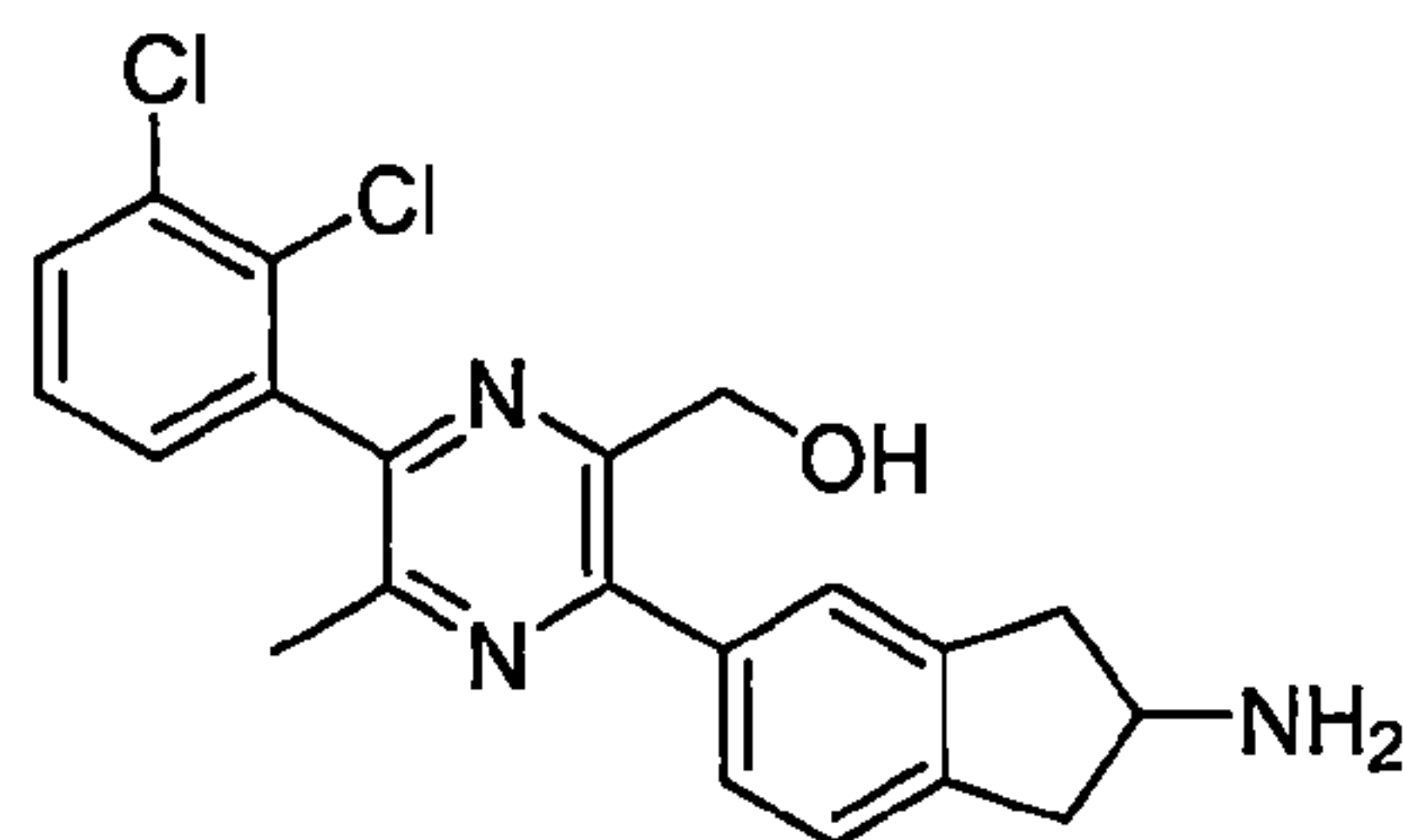


【0132】 實施例 4 的製備方法參考實施例 1 實驗方案。

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

【0133】 實施例 5

(3-(2-胺基-2,3-二氫-1H-茚-5-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇的製備

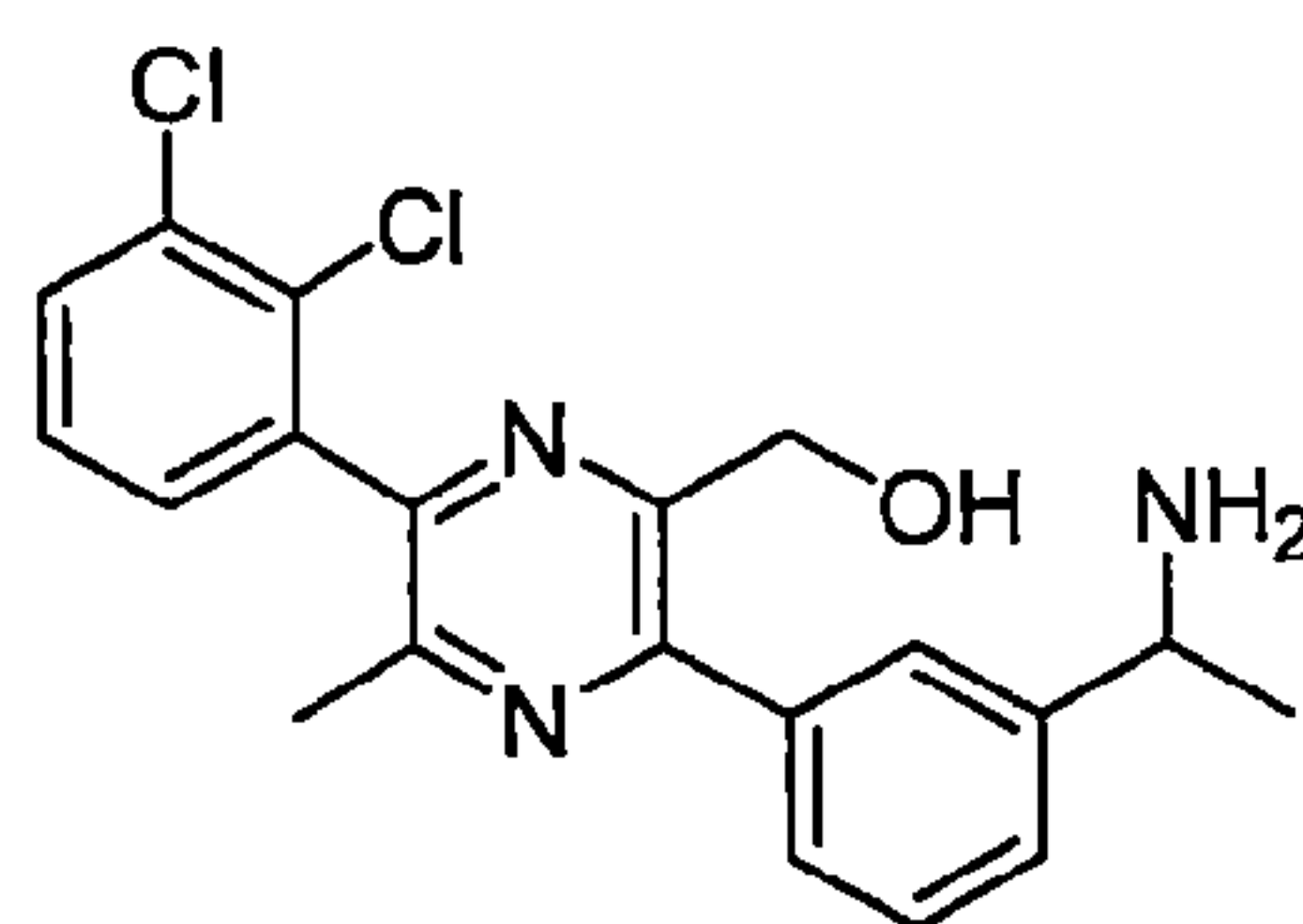


【0134】 實施例 5 的製備方法參考實施例 1 實驗方案。

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

【0135】 實施例 6

(3-(3-(1-胺基乙基)苯基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇的製備

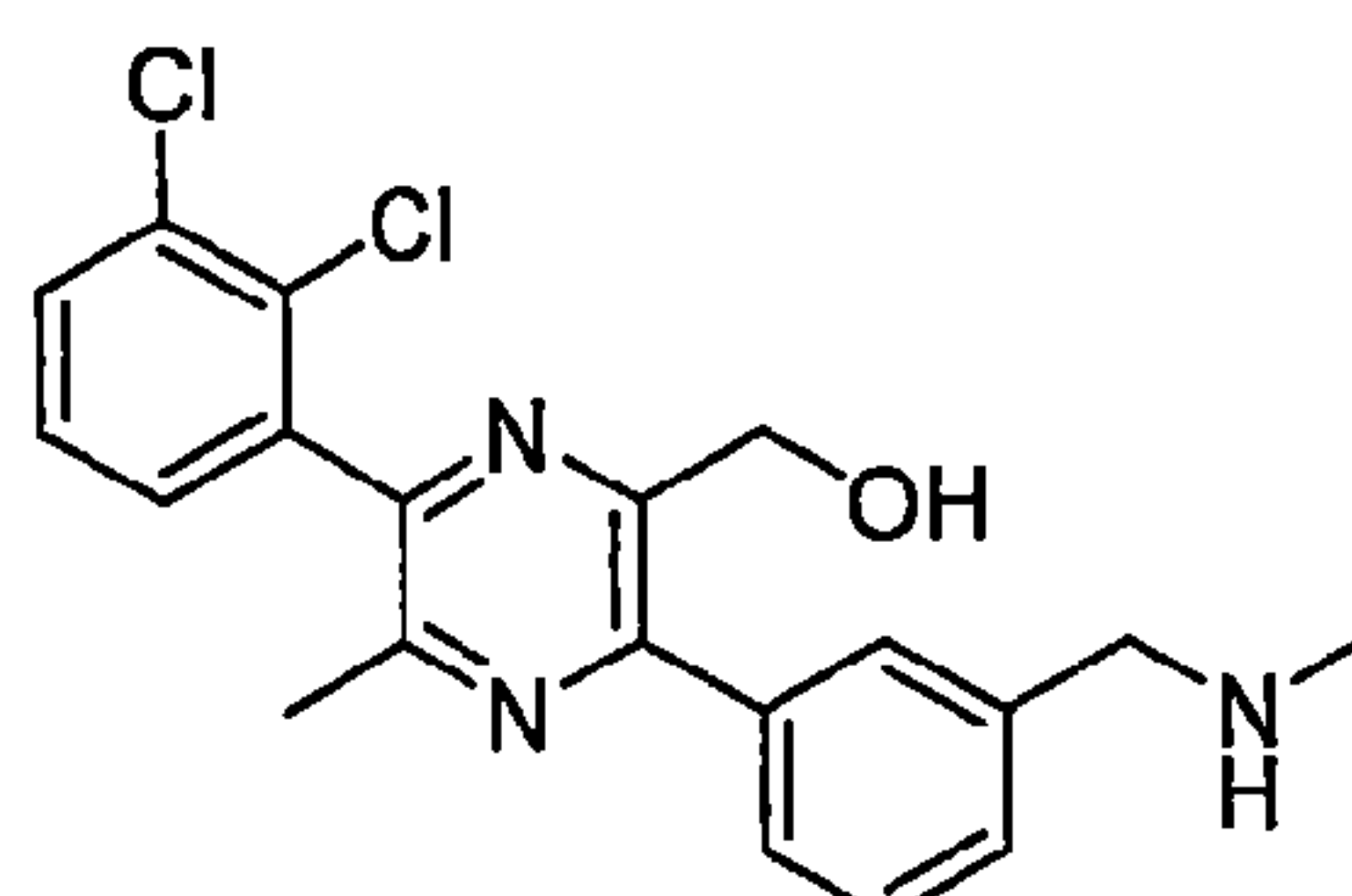


【0136】 實施例 6 的製備方法參考實施例 1 實驗方案。

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

【0137】 實施例 7

(6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基-3-(3-((甲基胺基)甲基)苯基)吡嗪-2-基)甲醇的製備

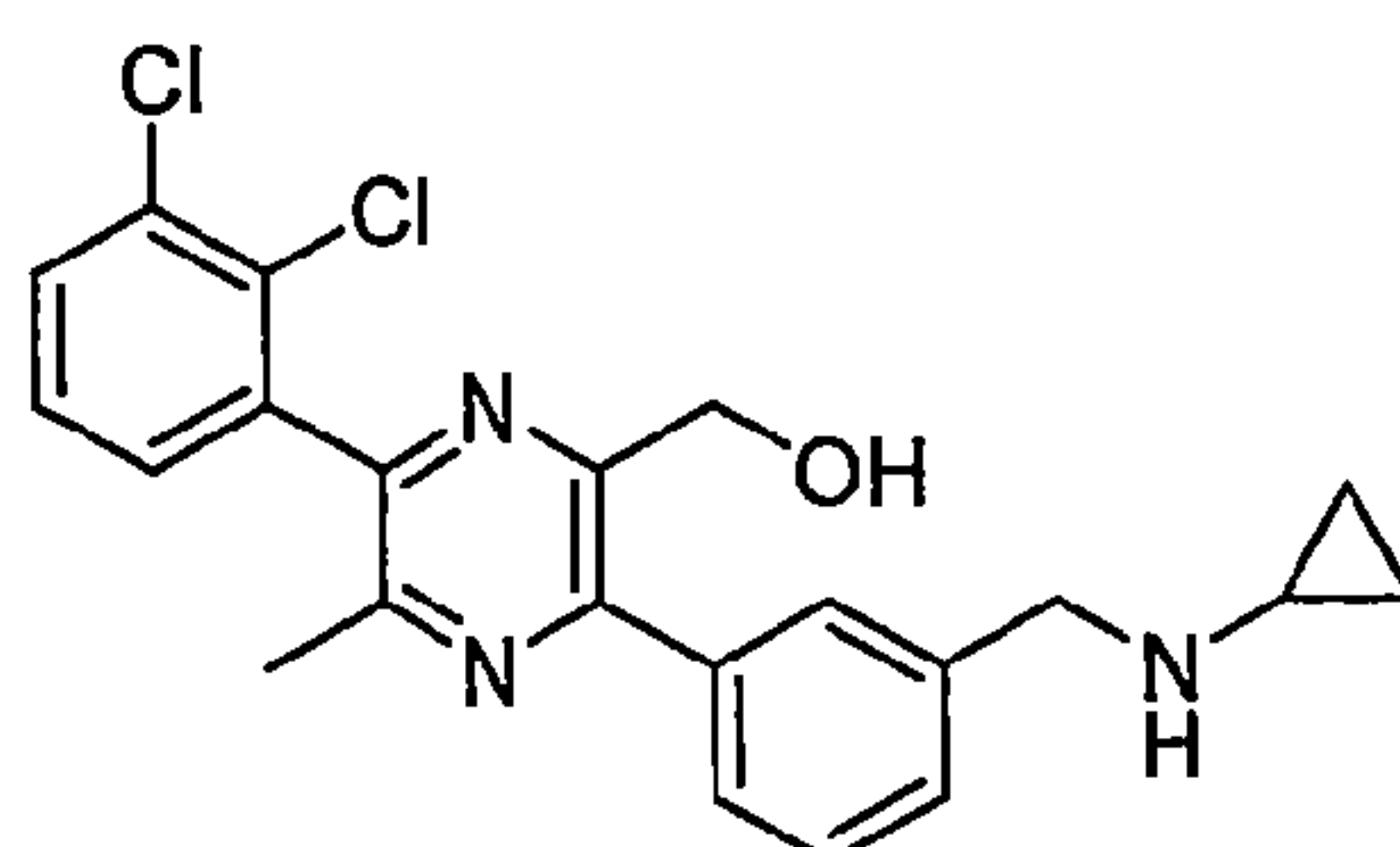


【0138】 實施例 7 的製備方法參考實施例 1 實驗方案。

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

【0139】 實施例 8

(3-(3-((環丙基胺基)甲基)苯基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇的製備

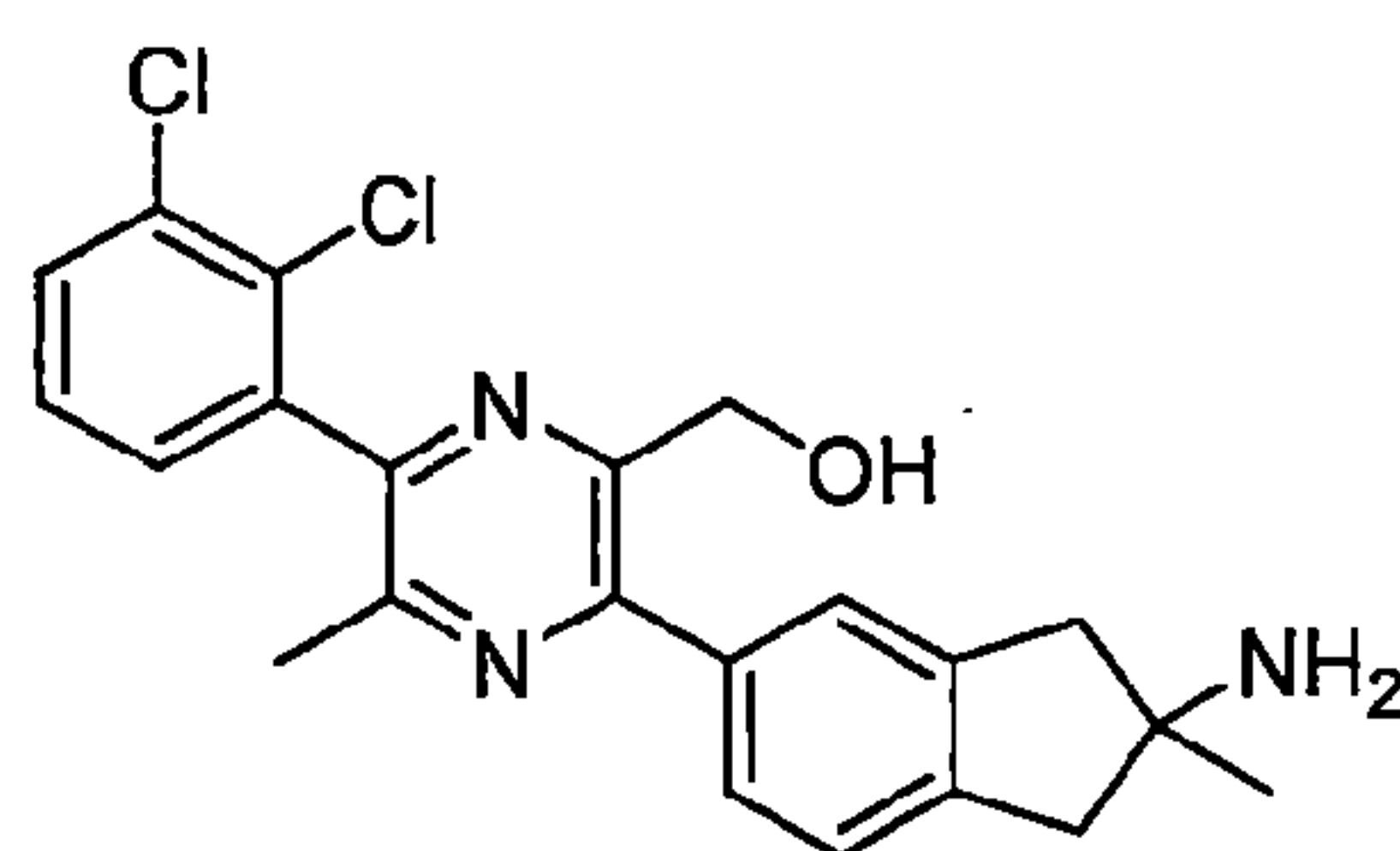


【0140】 實施例 8 的製備方法參考實施例 1 實驗方案。

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

【0141】 實施例 9

(3-(2-胺基-2-甲基-2,3-二氫-1H-茚-5-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇的製備

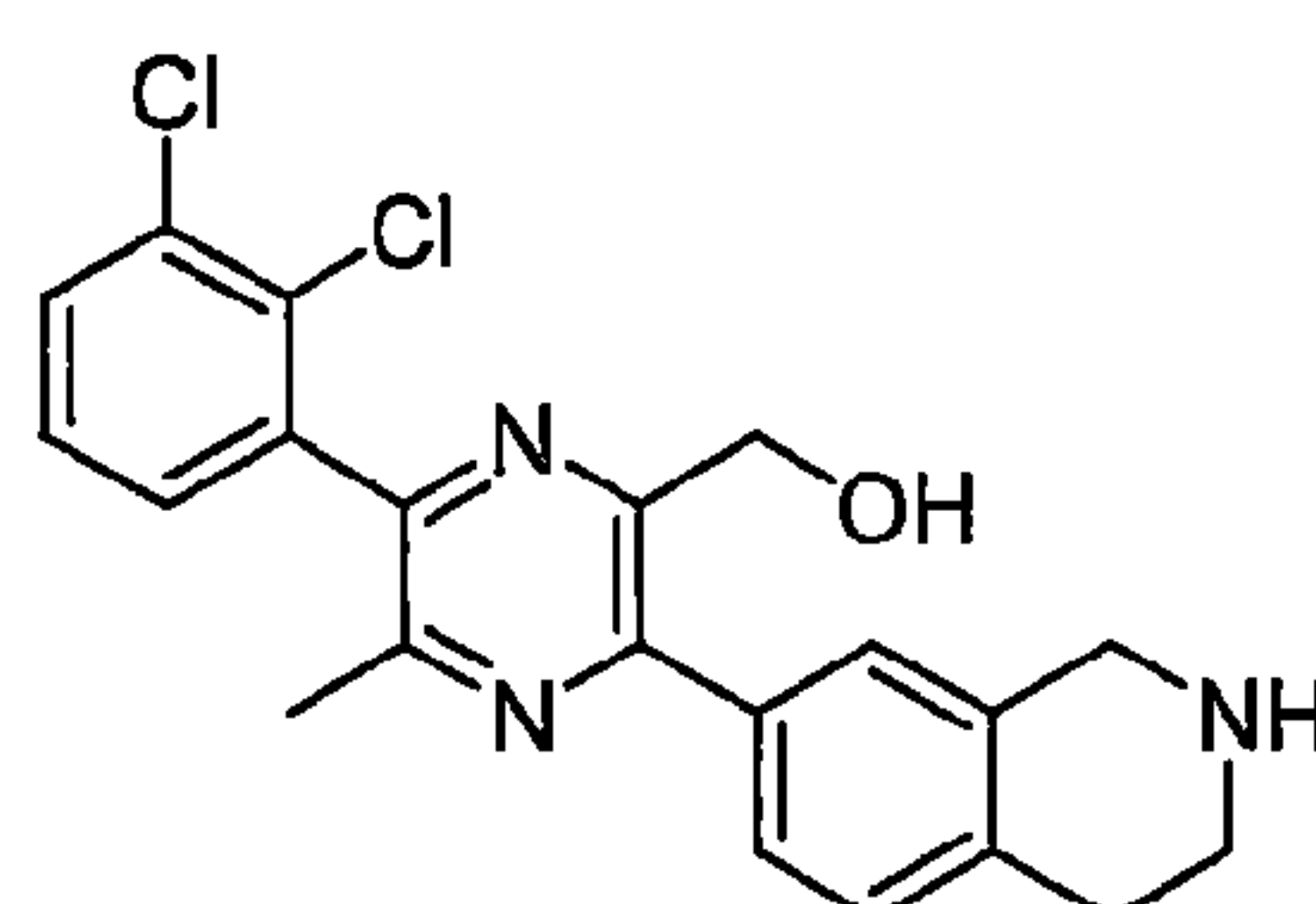


【0142】 實施例 9 的製備方法參考實施例 1 實驗方案。

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

【0143】 實施例 10

(6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基-3-(1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)吡嗪-2-基)甲醇的製備

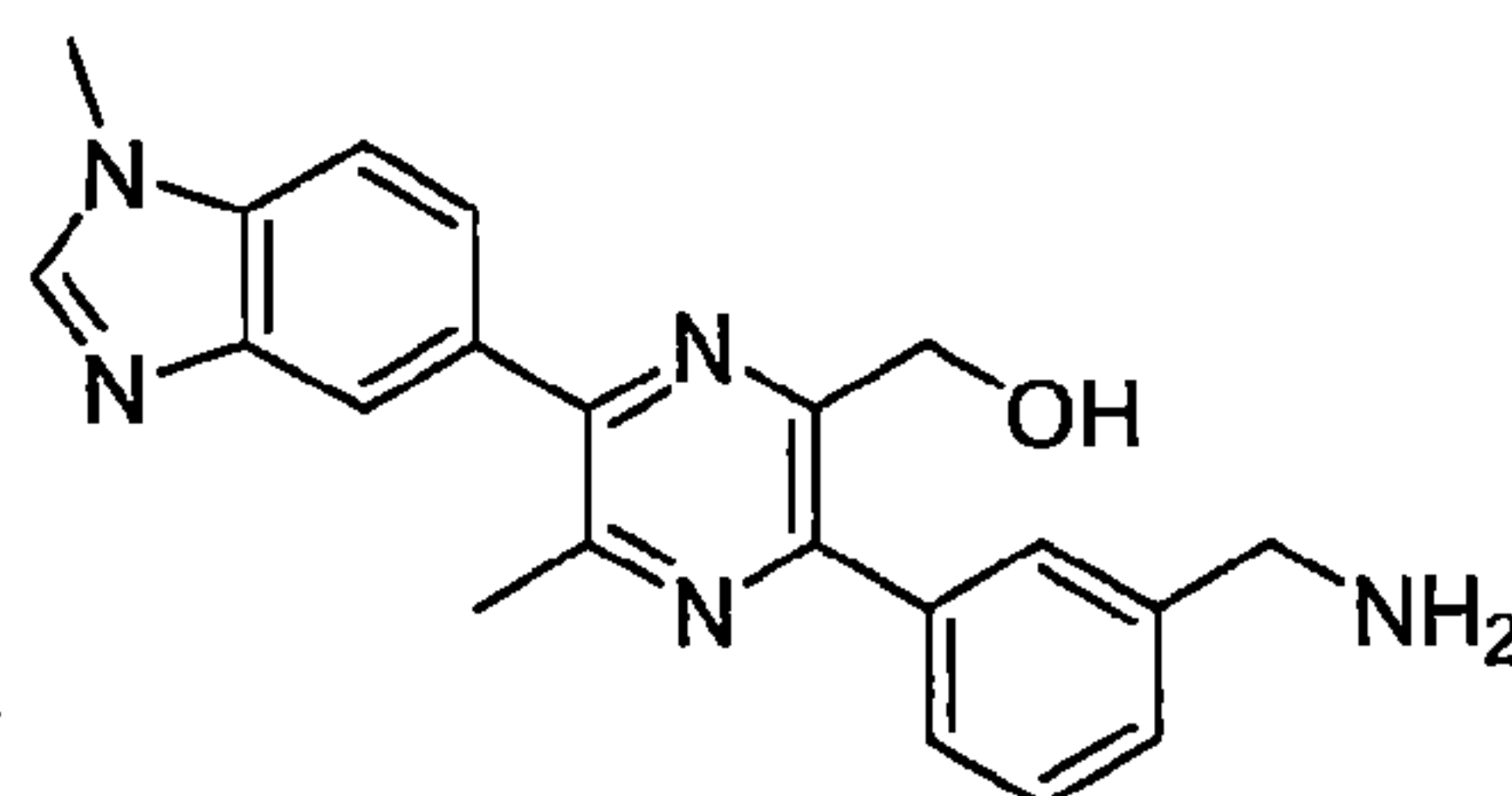


【0144】 實施例 10 的製備方法參考實施例 1 實驗方案。

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

【0145】 實施例 11

(3-(3-(胺基甲基)苯基)-5-甲基-6-(1-甲基-1H-苯並[d]咪唑-5-基)吡嗪-2-基)甲醇的製備

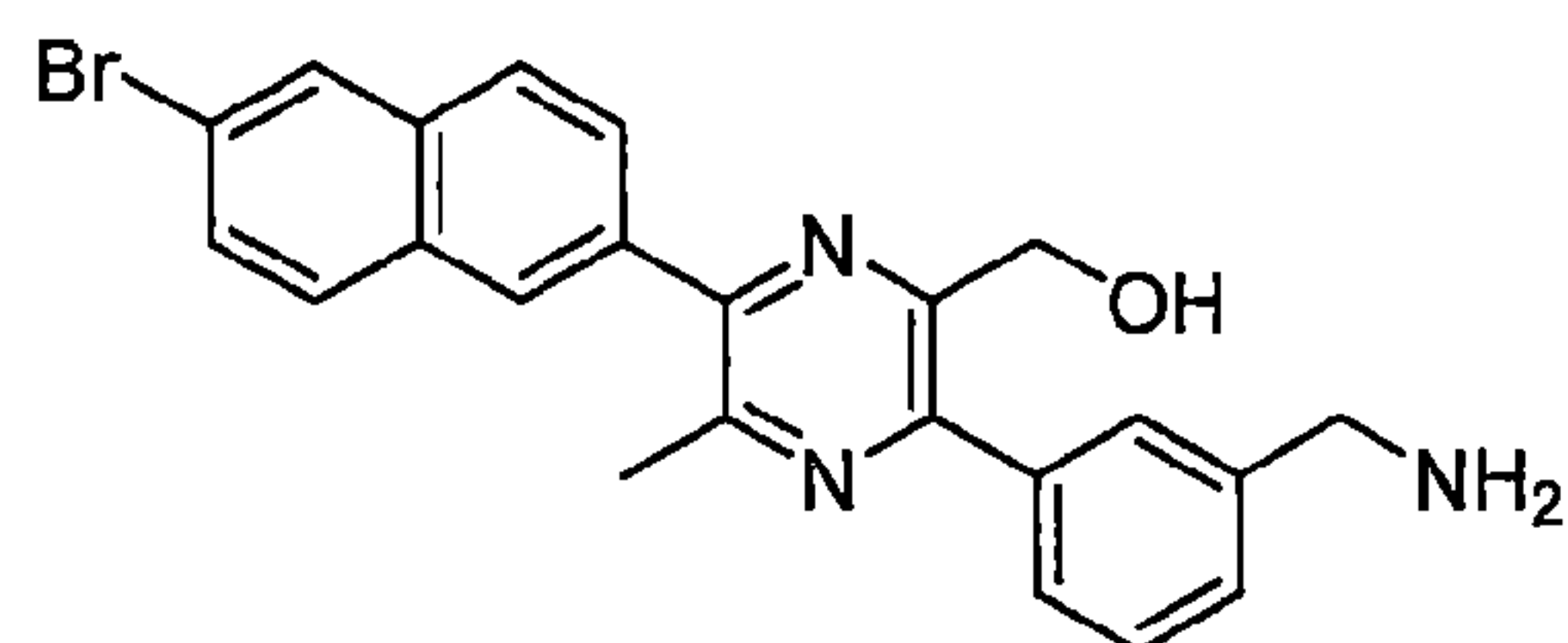


【0146】 實施例 11 的製備方法參考實施例 1 實驗方案。

MS m/z(ESI): 360.1 [M+H]⁺.

【0147】 實施例 12

(3-(3-(胺基甲基)苯基)-6-(6-溴萘-2-基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇的製備

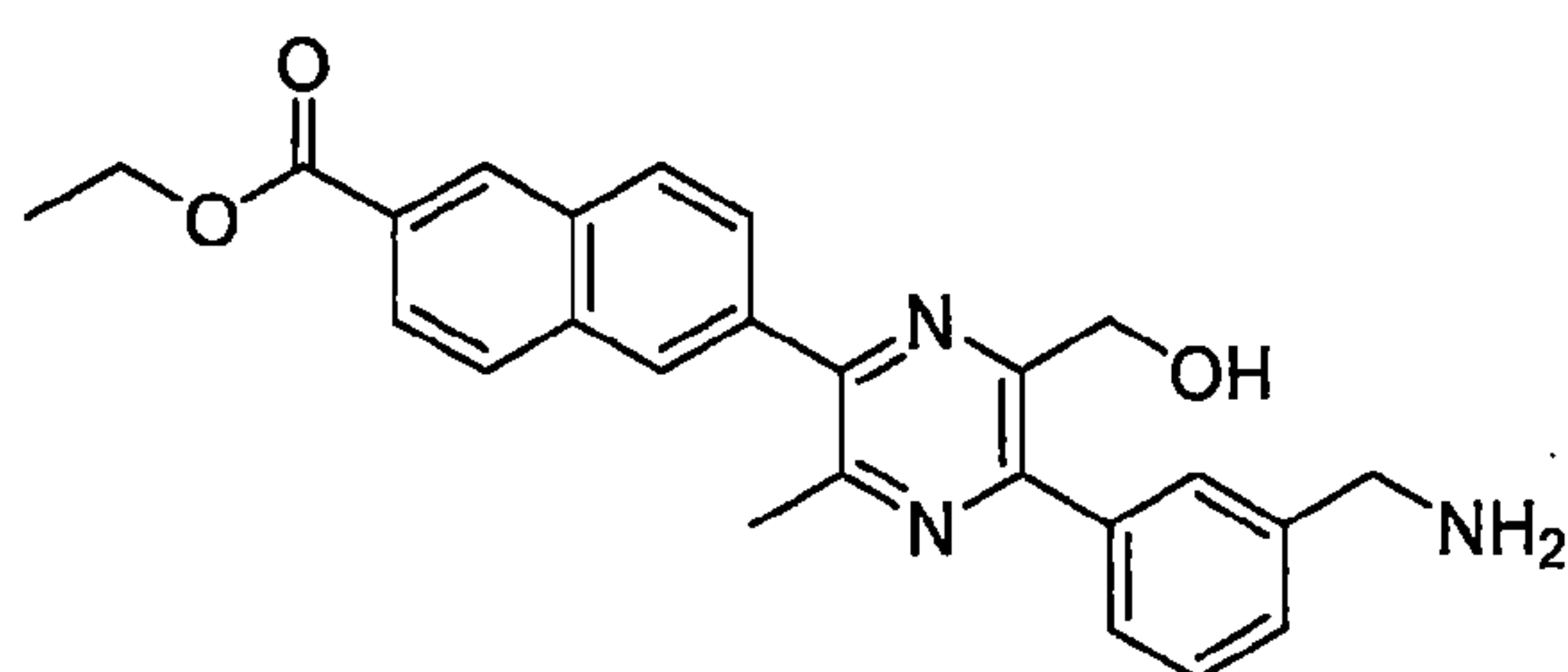


【0148】 實施例 12 的製備方法參考實施例 1 實驗方案。

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

【0149】 實施例 13

6-(5-(3-(胺基甲基)苯基)-6-(羥甲基)-3-甲基吡嗪-2-基)-2-萘酸乙酯的製備

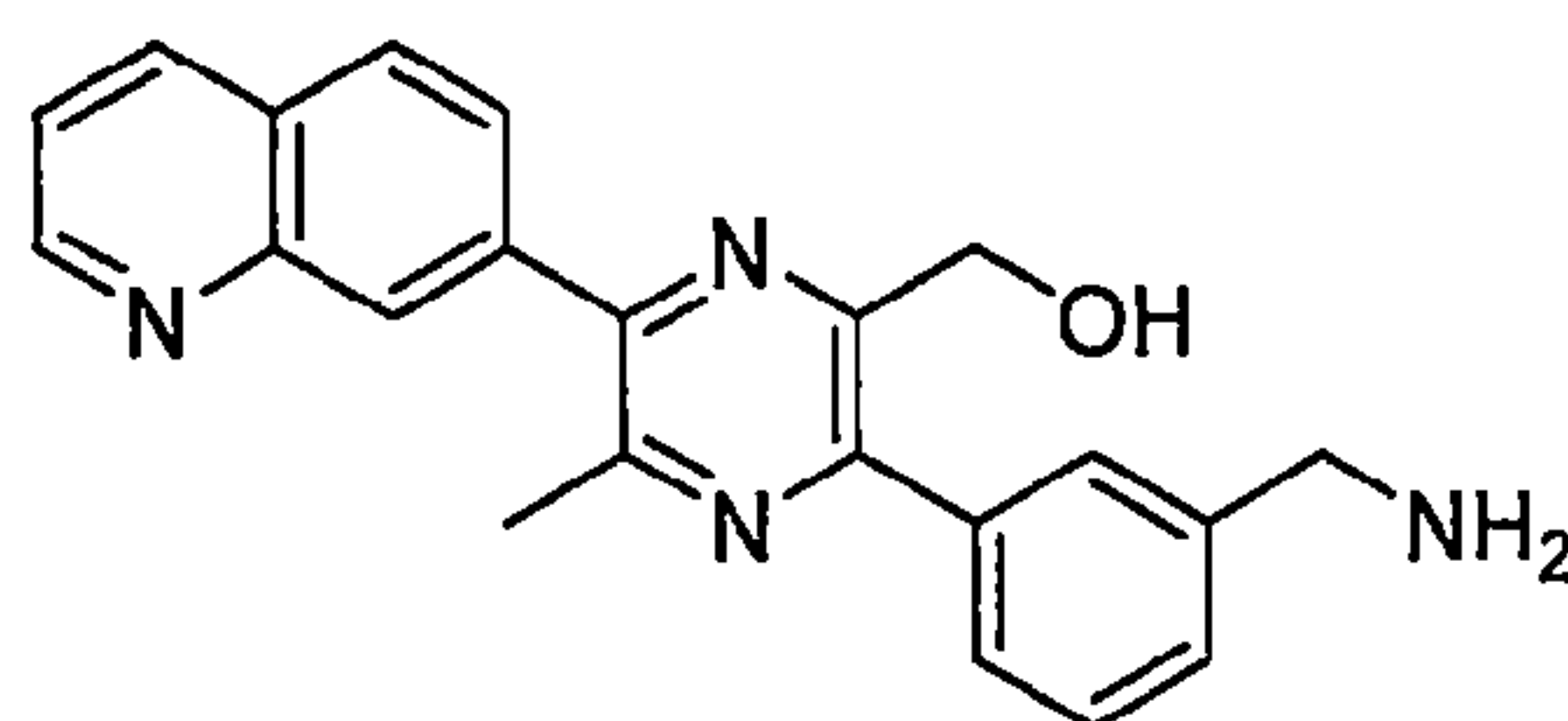


【0150】 實施例 13 的製備方法參考實施例 1 實驗方案。

MS m/z(ESI): 428.1 [M+H]⁺.

【0151】 實施例 14

(3-(3-(胺基甲基)苯基)-5-甲基-6-(喹啉-7-基)吡嗪-2-基)甲醇的製備

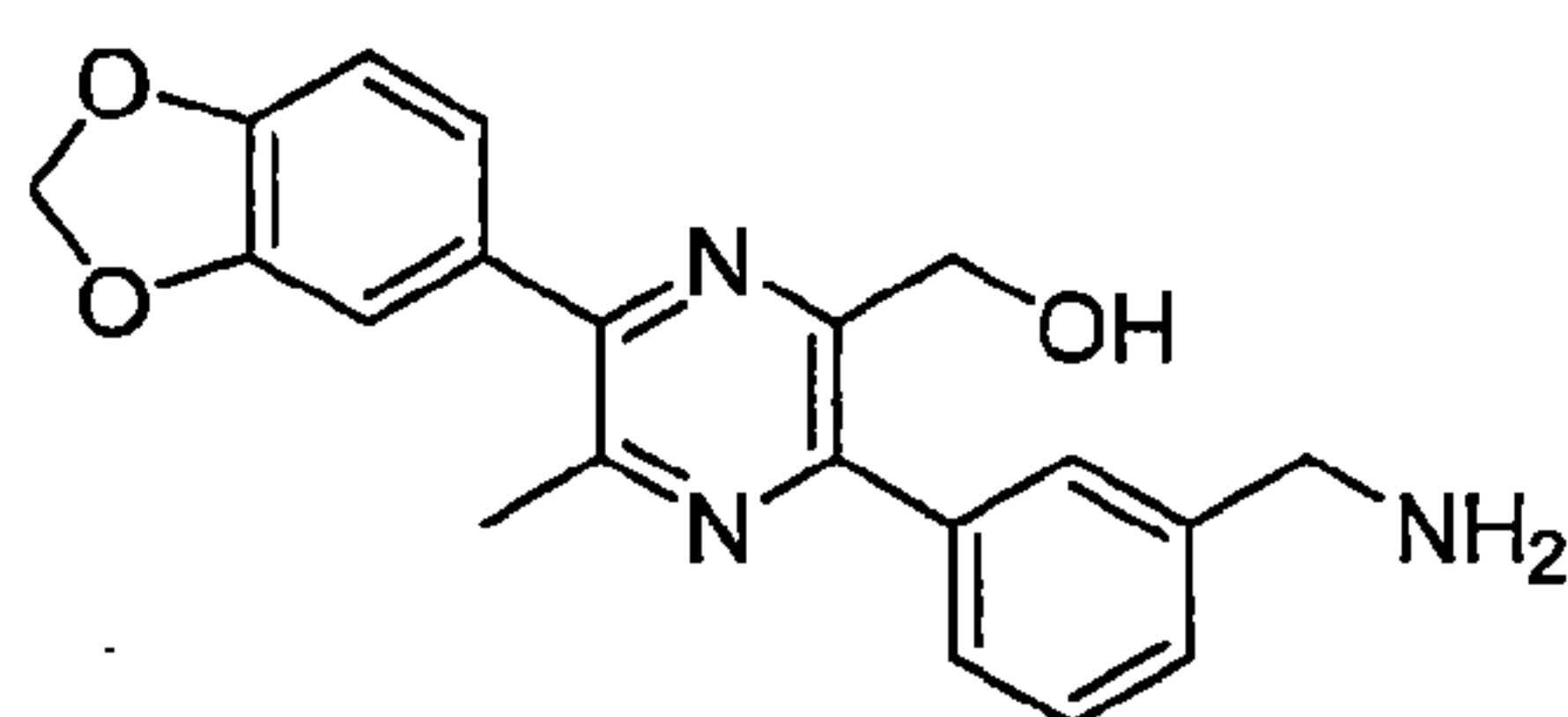


【0152】 實施例 14 的製備方法參考實施例 1 實驗方案。

MS m/z(ESI): 357.1 [M+H]⁺.

【0153】 實施例 15

(3-(3-(胺基甲基)苯基)-6-(苯並[d][1,3]二噁唑-5-基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇的製備

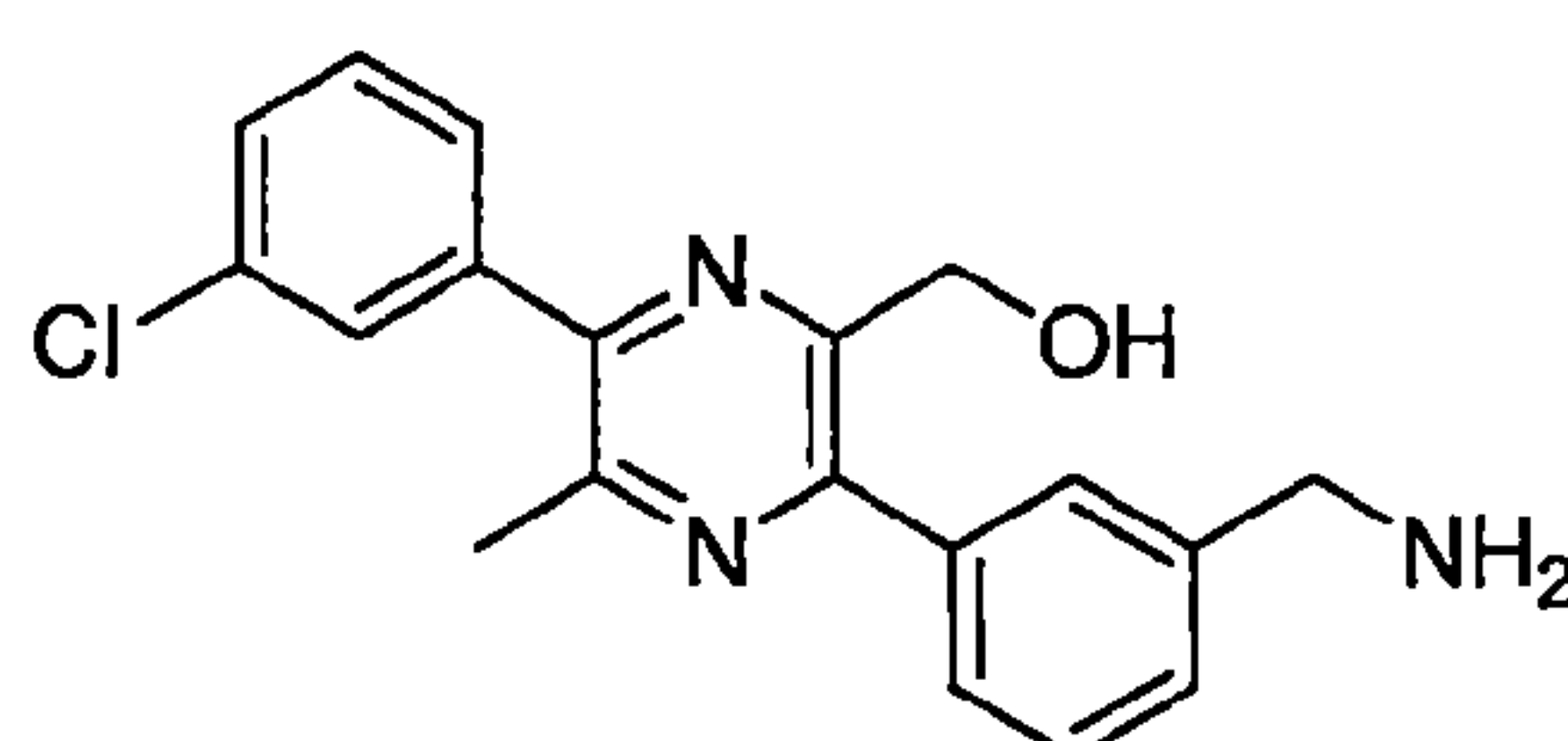


【0154】 實施例 15 的製備方法參考實施例 1 實驗方案。

MS m/z(ESI): 350.1 [M+H]⁺.

【0155】 實施例 16

(3-(3-(胺基甲基)苯基)-6-(3-氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇的製備

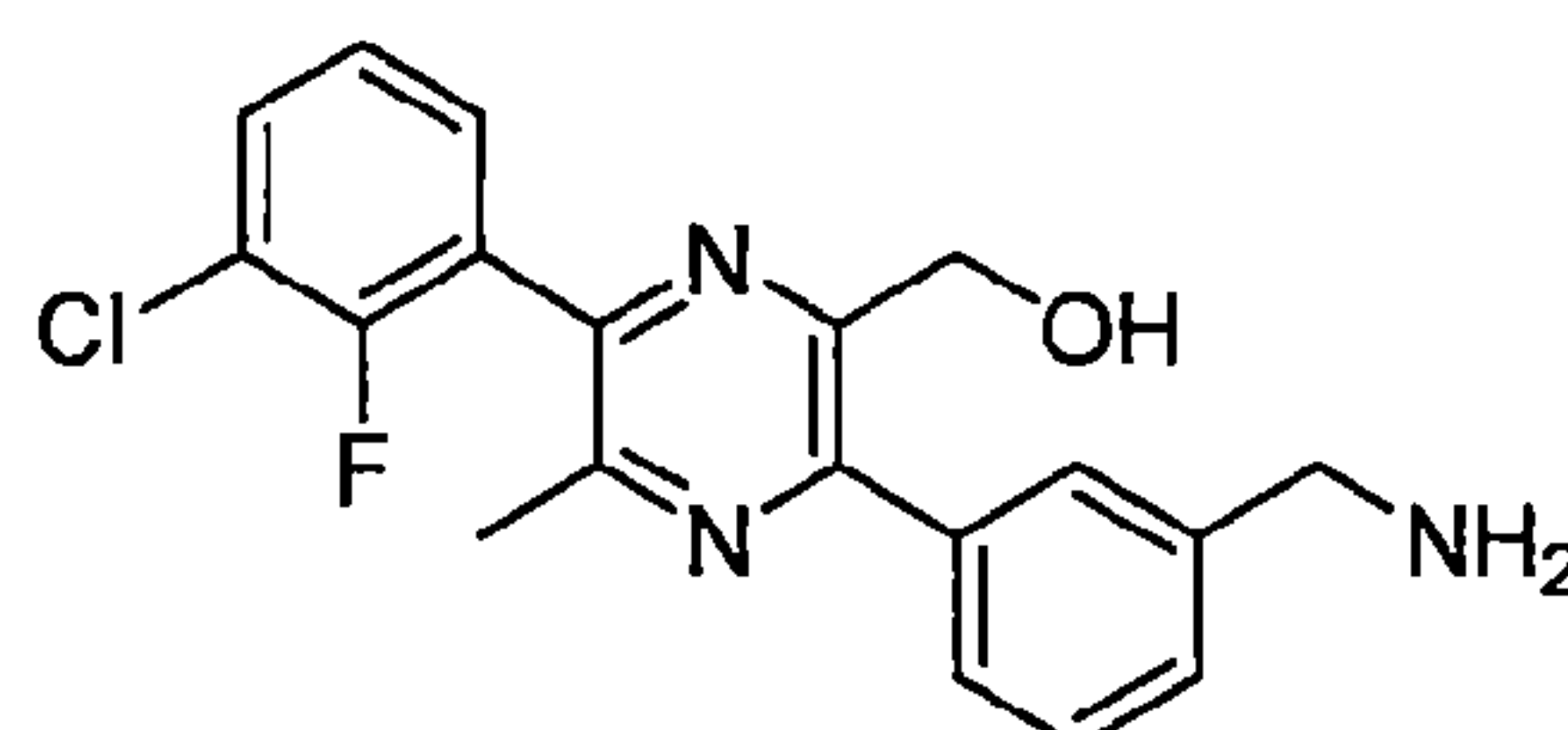


【0156】 實施例 16 的製備方法參考實施例 1 實驗方案。

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

【0157】 實施例 17

(3-(3-(胺基甲基)苯基)-6-(3-氯-2-氟苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇的製備

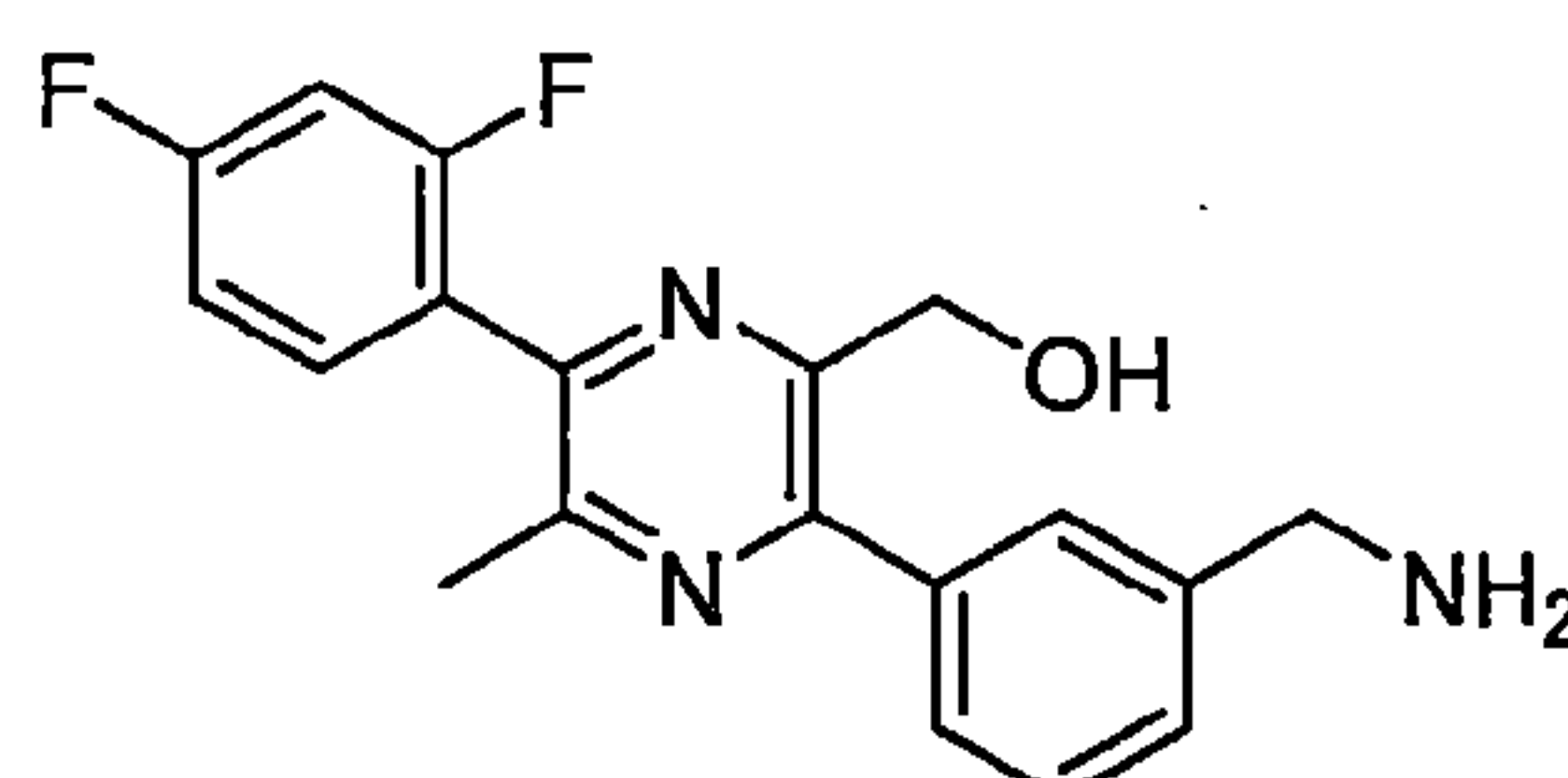


【0158】 實施例 17 的製備方法參考實施例 1 實驗方案。

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

【0159】 實施例 18

(3-(3-(胺基甲基)苯基)-6-(2,4-二氟苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇的製備

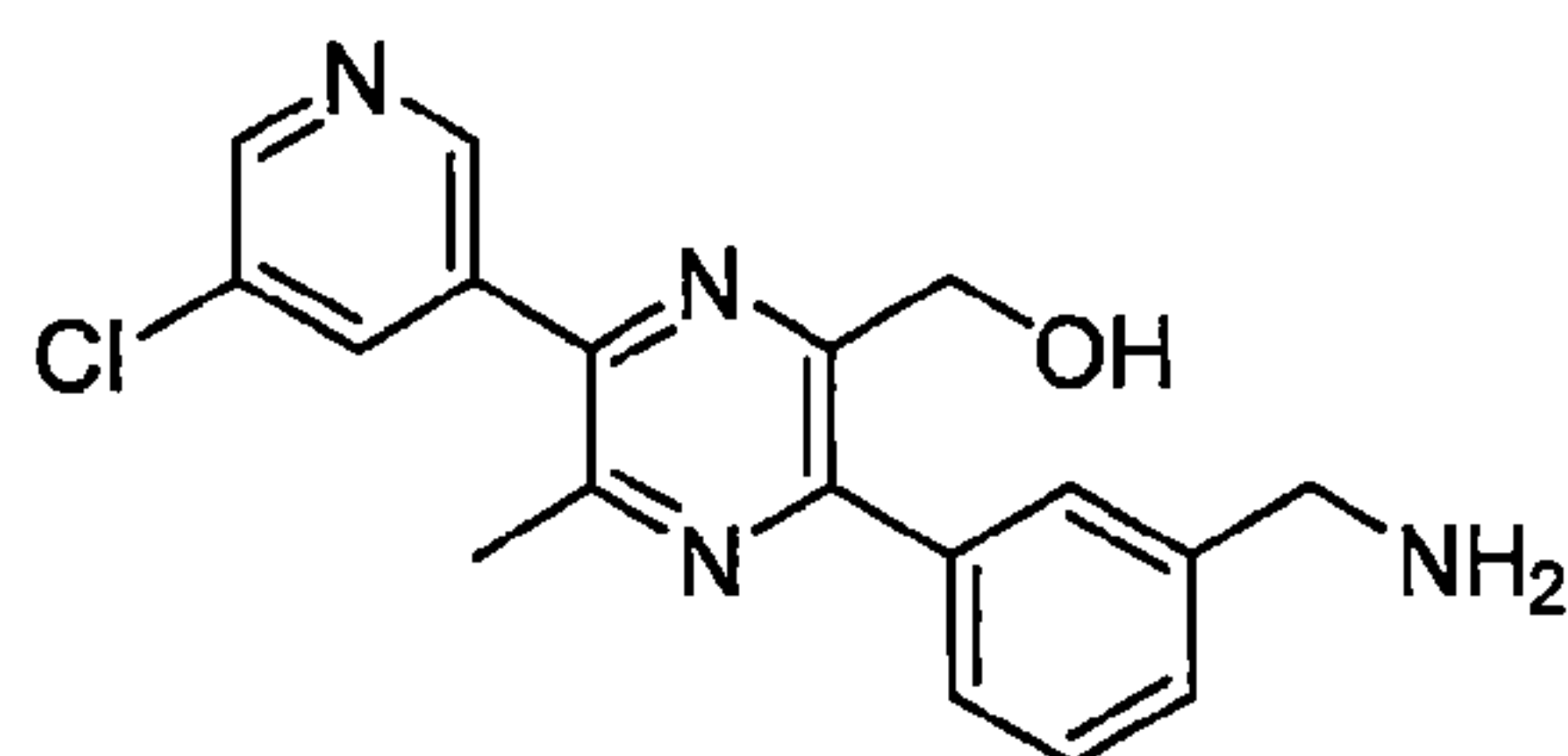


【0160】 實施例 18 的製備方法參考實施例 1 實驗方案。

MS m/z(ESI): 342.1 [M+H]⁺.

【0161】 實施例 19

(3-(3-(胺基甲基)苯基)-6-(5-氯吡啶-3-基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇的製備

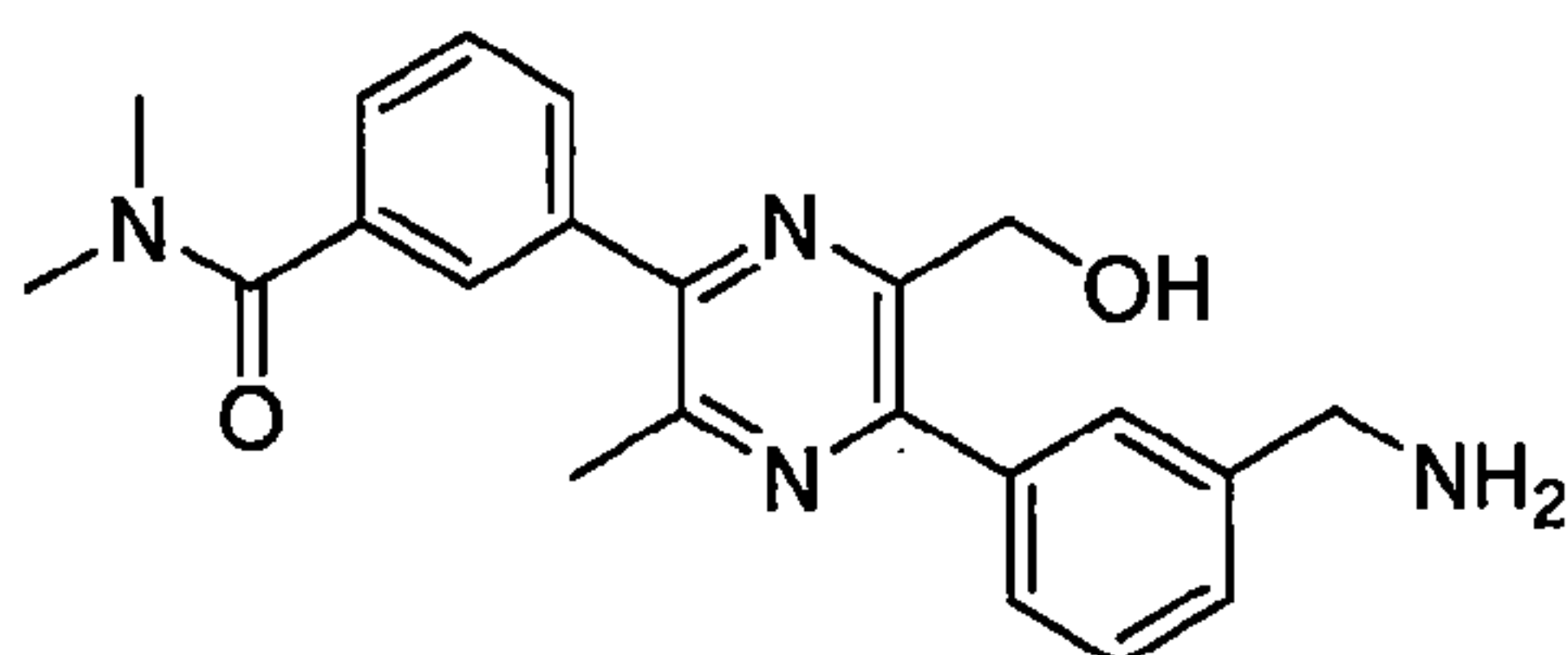


【0162】 實施例 19 的製備方法參考實施例 1 實驗方案。

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

【0163】 實施例 20

3-(5-(3-(胺基甲基)苯基)-6-(羥甲基)-3-甲基吡嗪-2-基)-N,N-二甲基苯醯胺的製備

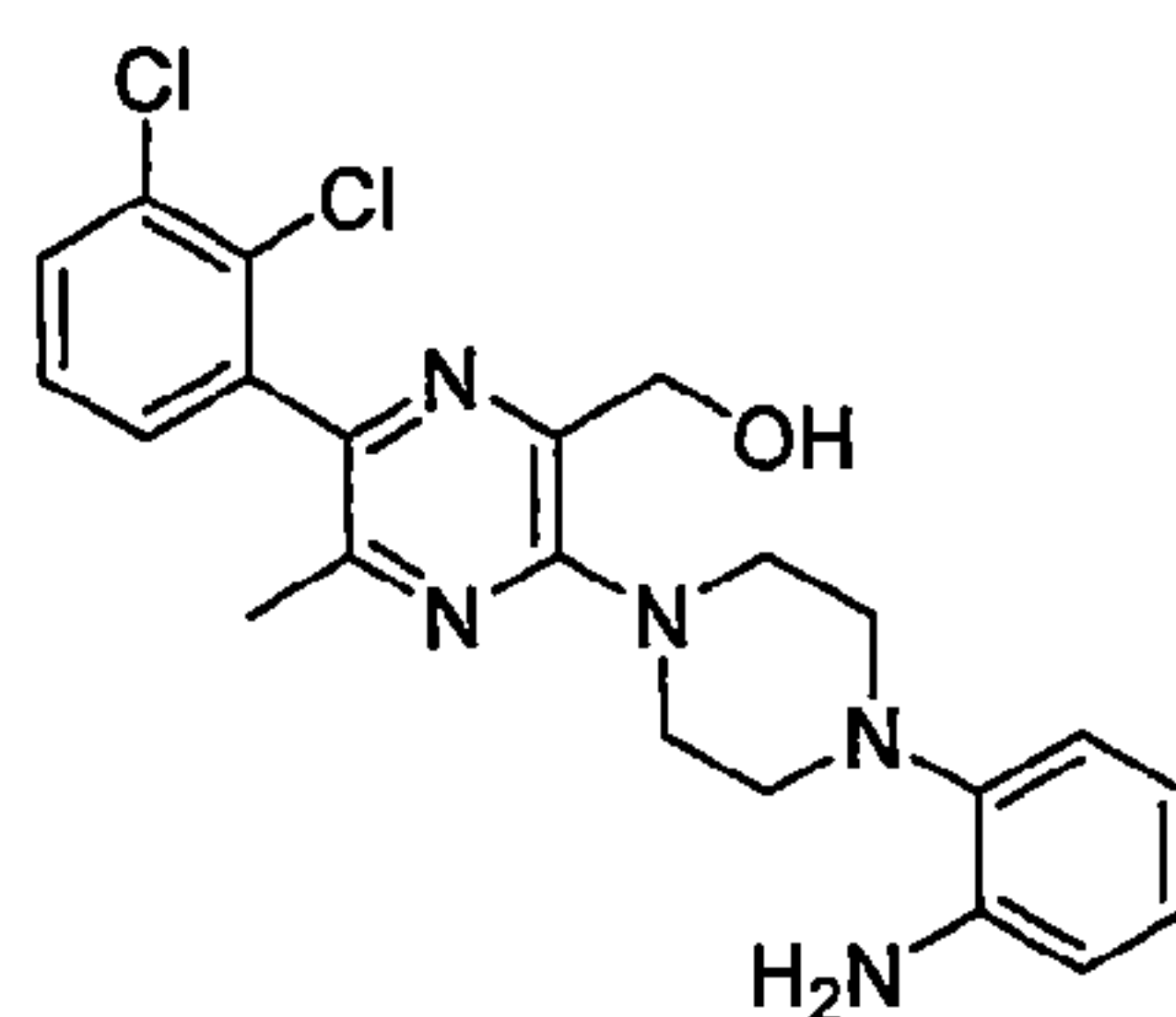


【0164】 實施例 20 的製備方法參考實施例 1 實驗方案。

MS m/z(ESI): 377.1 [M+H]⁺.

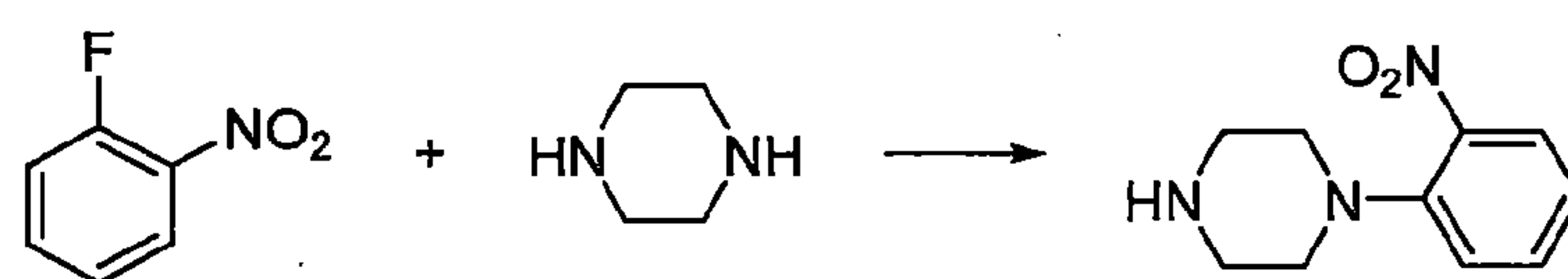
【0165】 實施例 21

(3-(4-(2-胺基苯基)哌嗪-1-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇的製備



21

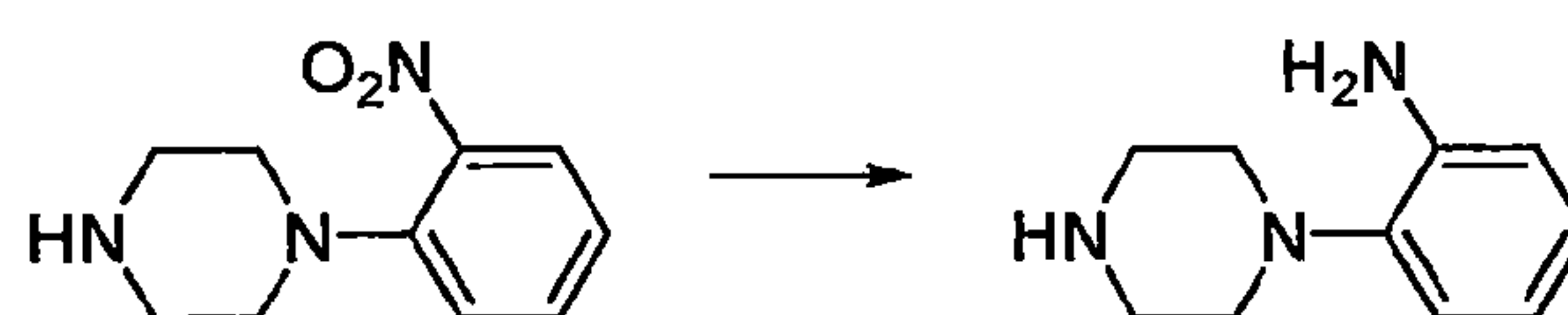
【0166】 第一步：1-(2-硝基苯基)哌嗪的製備



【0167】 將鄰氟硝基苯(5.0 g, 35.44 mmol)和無水哌嗪(12.2 g, 0.14 mol)溶於 30 mL 乙醇中室溫攪拌 2h, 濃縮至乾, 加入二氯甲烷(80 mL)溶解, 水洗, 乾燥, 濃縮至乾得油狀物, 直接用於下步反應。

MS m/z(ESI): 208.1 [M+H]⁺.

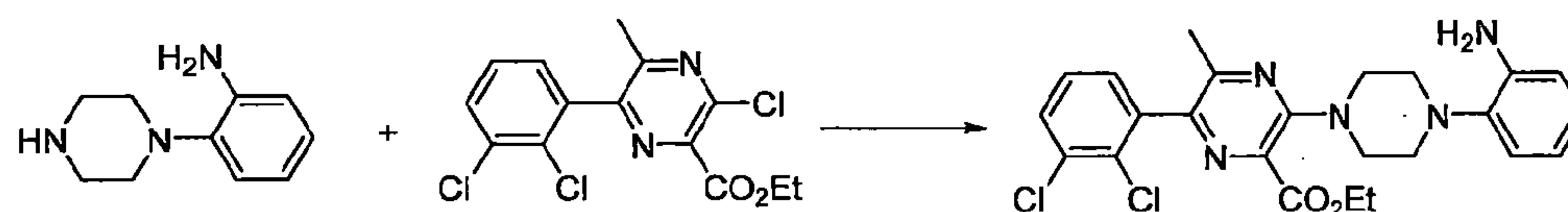
【0168】 第二步: 2-(哌嗪-1-基)苯胺的製備



【0169】 將上一步的油狀物 1-(2-硝基苯基)哌嗪溶於 50 mL 乙醇中, 加入 10%的 Pd/C(200 mg), 氫氣置換, 氫氣球下室溫反應 12h。過濾, 乙醇洗滌, 濃縮至乾得到棕色油狀物粗品(7.1 g)。

MS m/z(ESI): 178.2 [M+H]⁺.

【0170】 第三步: 3-(4-(2-胺基苯基)哌嗪-1-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-羧酸乙酯的製備

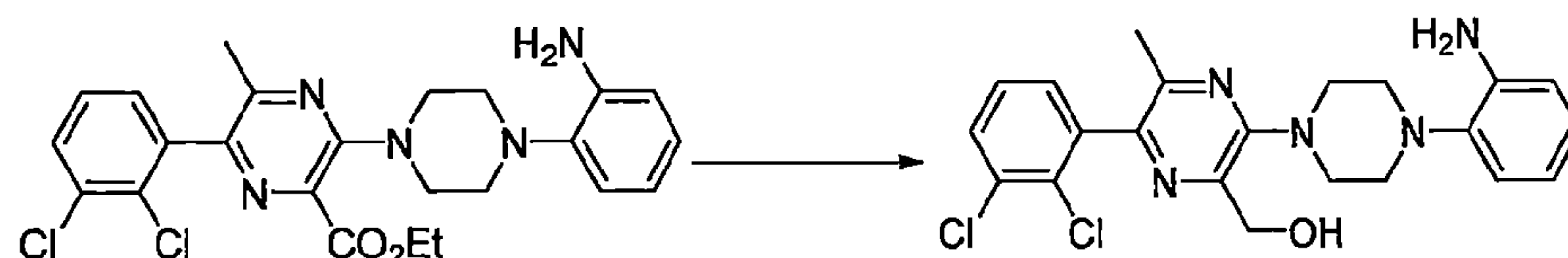


【0171】 將 3-氯-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-羧酸乙酯(100 mg, 0.29 mmol)、2-(哌嗪-1-基)苯胺(103 mg, 0.58 mmol)和二異丙基乙胺(1 mL)溶於 DMF(5 mL)中, 氫氣置換, 加熱到 80°C 攪拌過夜。冷卻至室溫, 加水, 用二氯甲烷提取, 有機相用無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 濃縮有機相得到粗品, 管柱層析純化得到產物

3-(4-(2-胺基苯基)哌嗪-1-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-羧酸乙酯(100 mg , 產率 71%)。

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

【0172】 第四步：(3-(4-(2-胺基苯基)哌嗪-1-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇的製備



【0173】 將 3-(4-(2-胺基苯基)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)溶於 THF(5 mL)，冰水浴冷卻，滴加 2 M 的硼氫化鋰 THF 溶液(0.6 mL , 1.2 mmol)，攪拌 1h，加水，二氯甲烷提取。無水硫酸鈉乾燥，濃縮至乾得到粗品，管柱層析純化得到產物(3-(4-(2-胺基苯基)哌嗪-1-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇(60 mg, 產率 66%)。

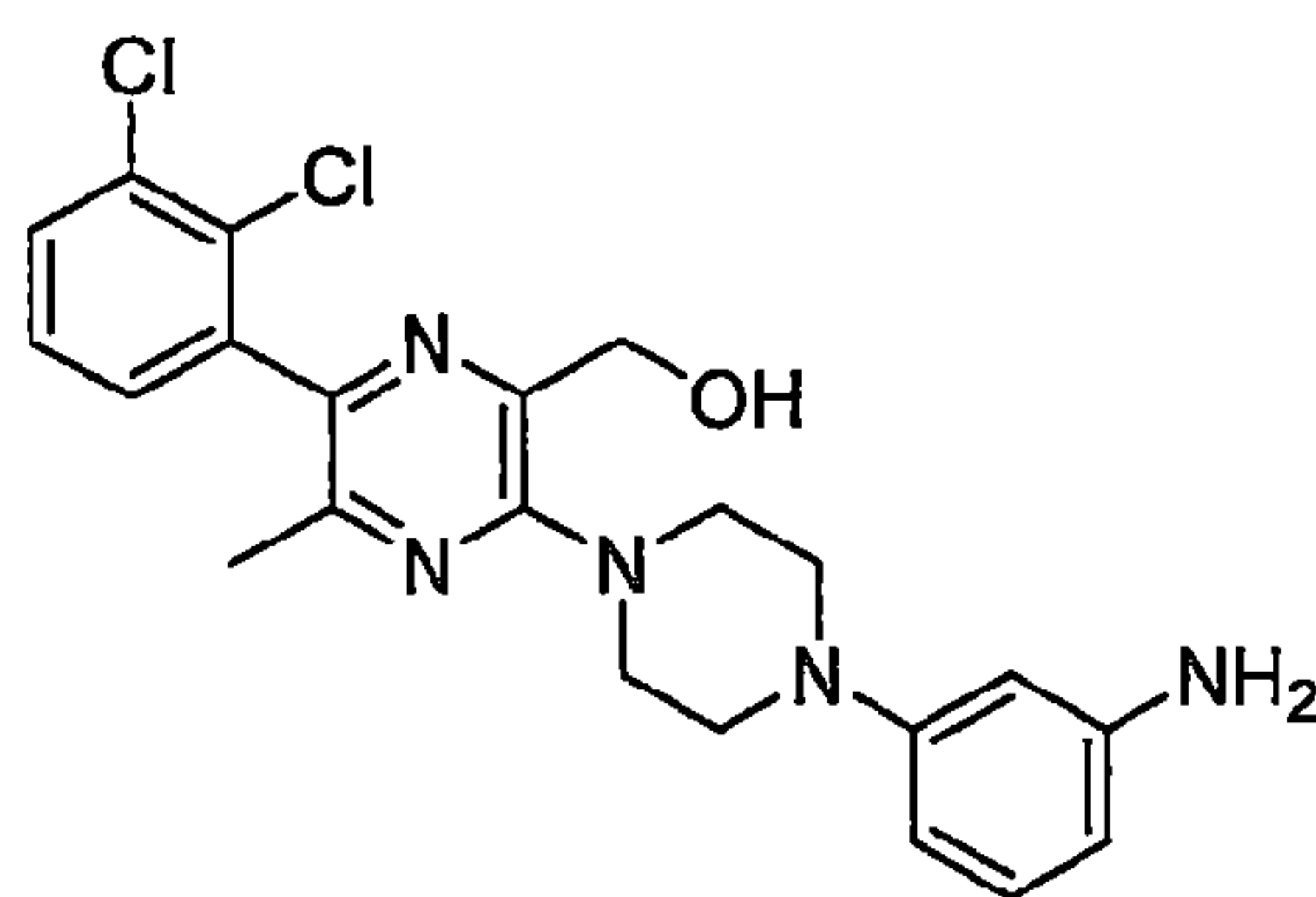
^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 7.55(dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H), 7.31(t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.28 – 7.23(m, 1H), 7.07(d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.02 – 6.93(m, 1H), 6.78(t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.75(s, 2H), 4.40 – 3.68(m, 3H), 3.47(s, 4H), 3.22 – 2.99(m, 4H), 2.33(s, 3H).

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

【0174】 實施例 22-30、55-59 參考實施例 21 實驗方案製備。

【0175】 實施例 22

(3-(4-(3-胺基苯基)哌嗪-1-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇的製備

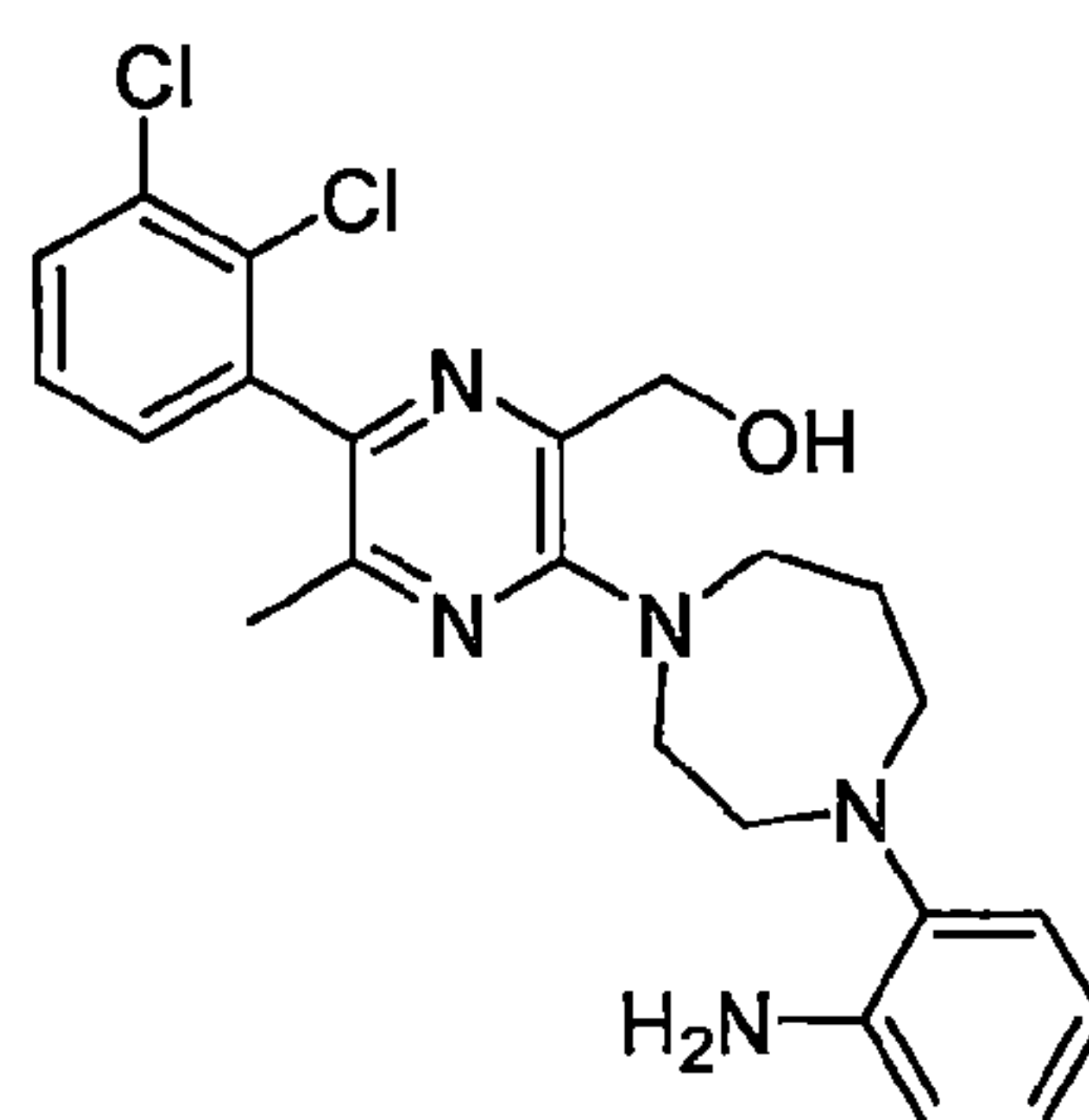


【0176】 實施例 22 的製備方法參考實施例 21 實驗方案。

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

【0177】 實施例 23

(3-(4-(2-胺基苯基)-1,4-重氮基庚環-1-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇的製備

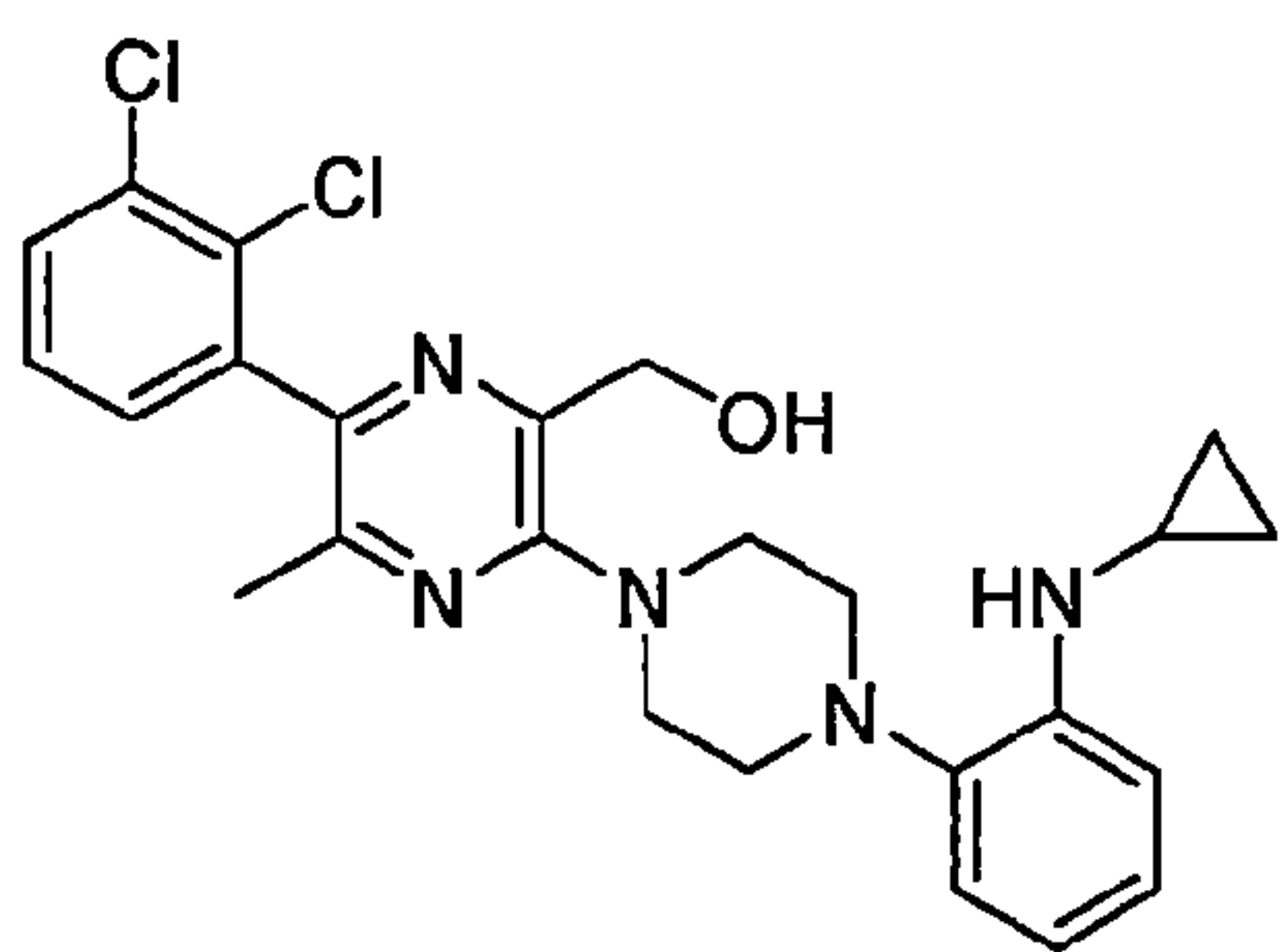


【0178】 實施例 23 的製備方法參考實施例 21 實驗方案。

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

【0179】 實施例 24

(3-(4-(2-(環丙基胺基)苯基)哌嗪-1-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇的製備

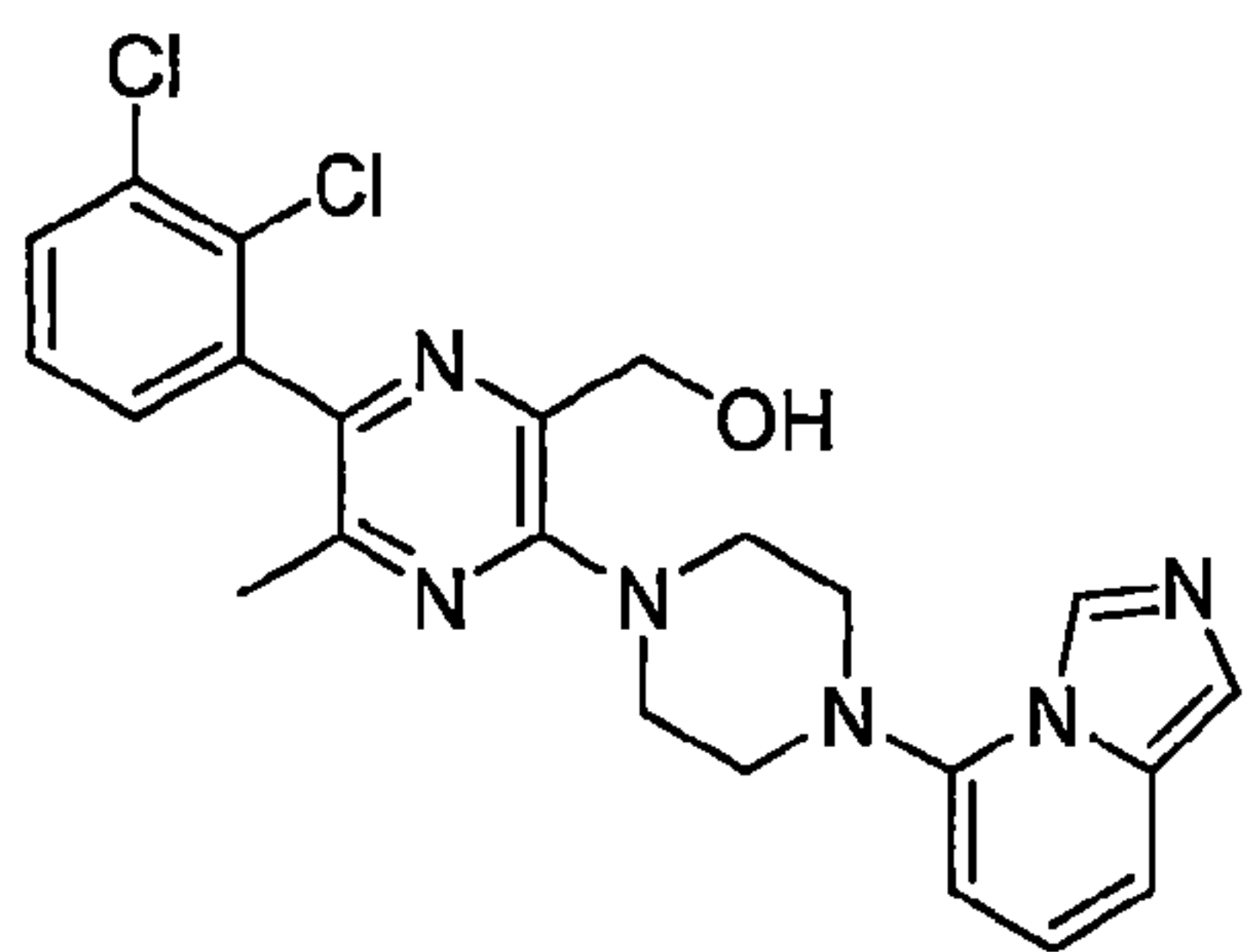


【0180】 實施例 24 的製備方法參考實施例 21 實驗方案。

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

【0181】 實施例 25

(6-(2,3-二氯苯基)-3-(4-(咪唑並[1,5-a]吡啶-5-基)哌嗪-1-基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲
醇的製備

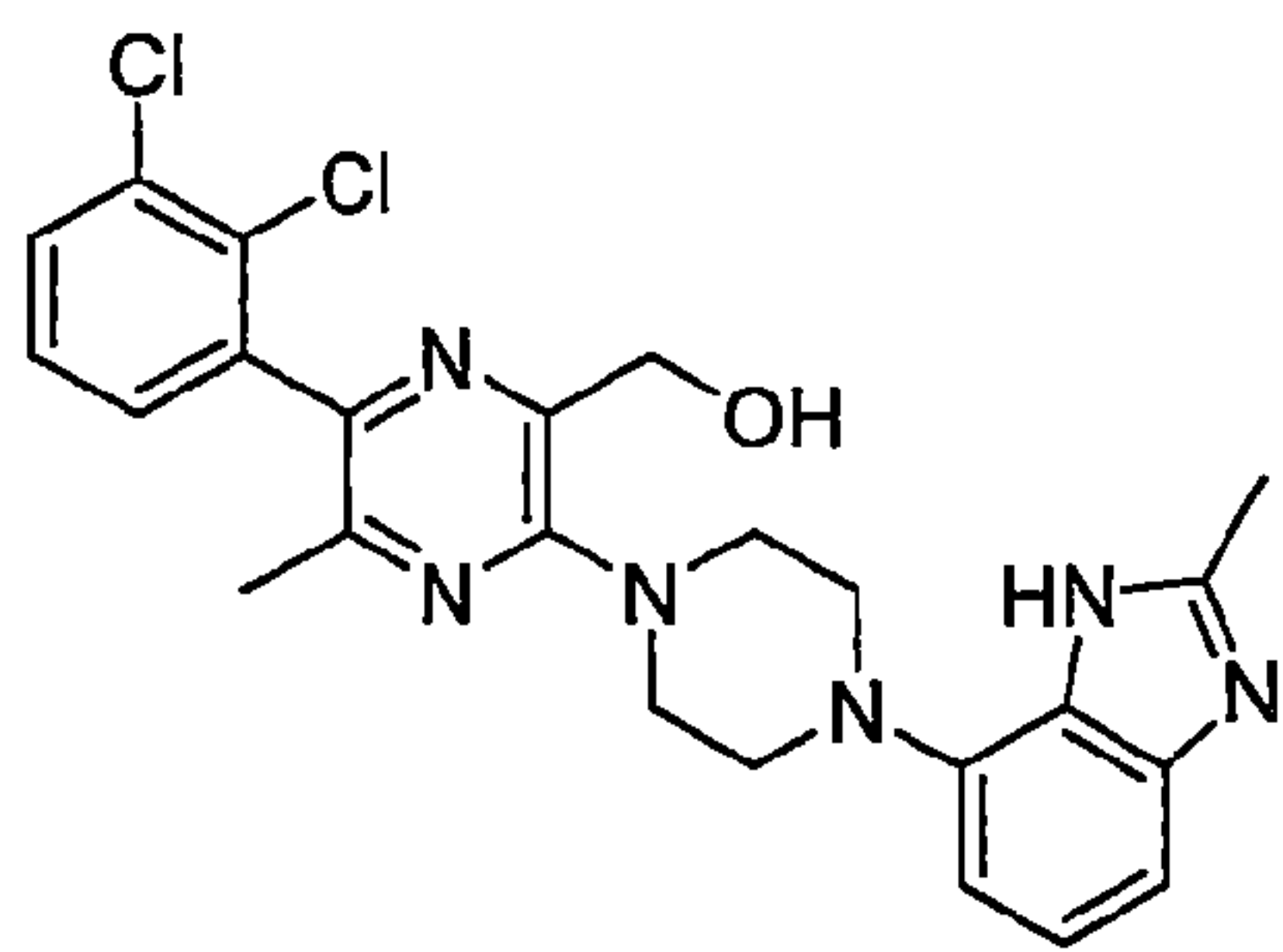


【0182】 實施例 25 的製備方法參考實施例 21 實驗方案。

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

【0183】 實施例 26

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

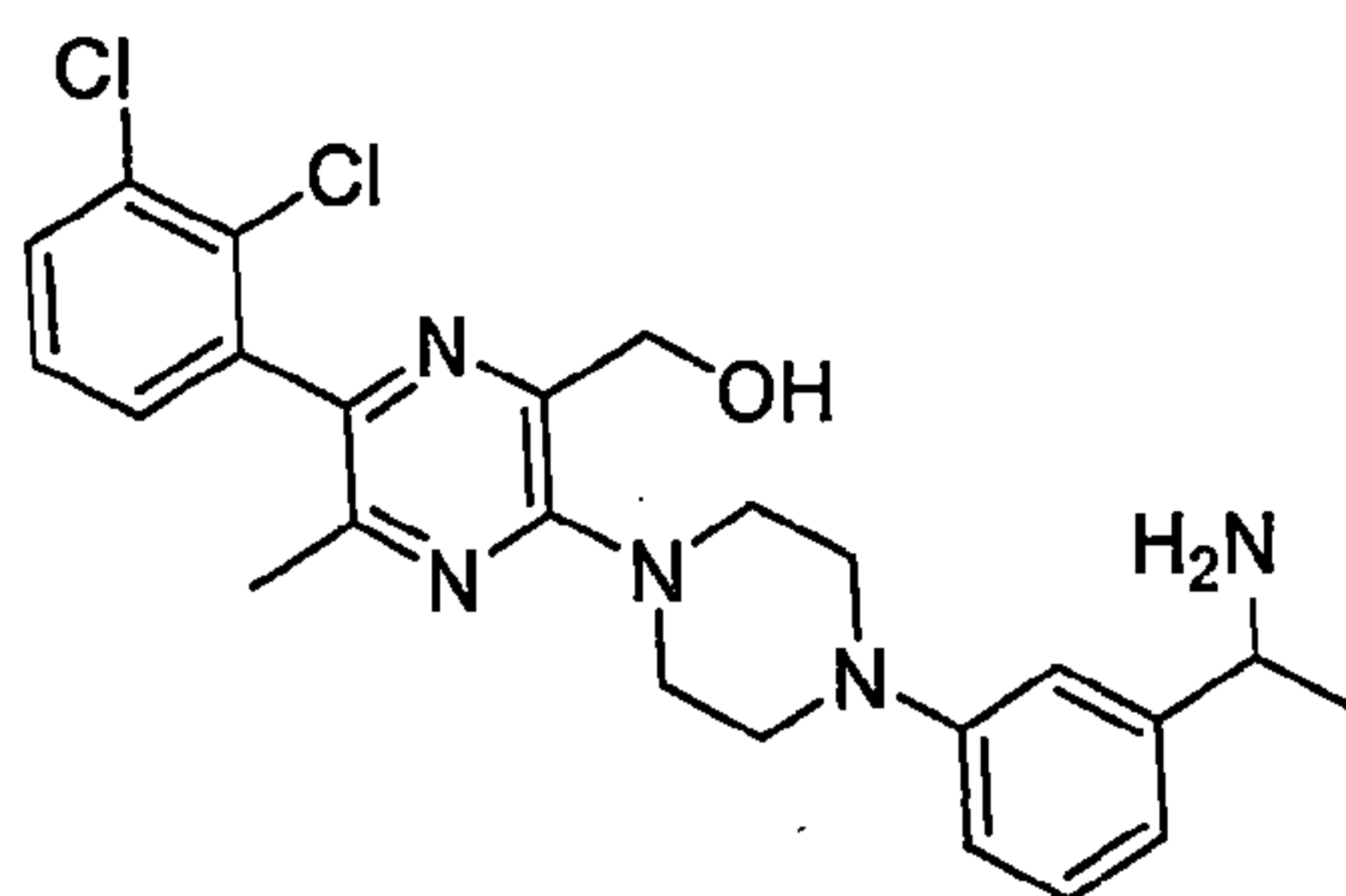


【0184】 實施例 26 的製備方法參考實施例 21 實驗方案。

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

【0185】 實施例 27

(3-(4-(3-(1-胺基乙基)苯基)哌嗪-1-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇的製備

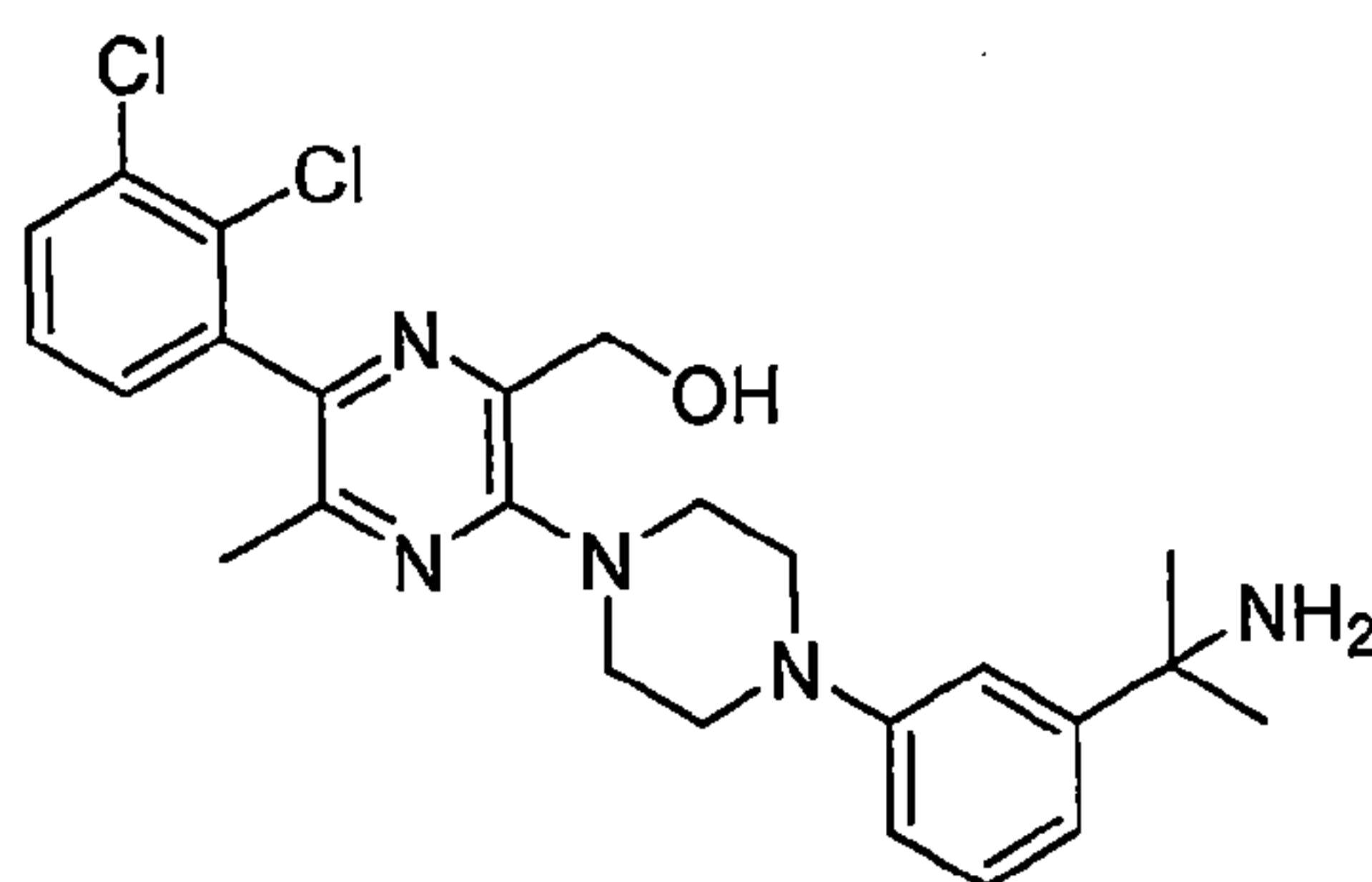


【0186】 實施例 27 的製備方法參考實施例 21 實驗方案。

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

【0187】 實施例 28

(3-(4-(3-(2-胺基丙烷-2-基)苯基)哌嗪-1-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇的製備



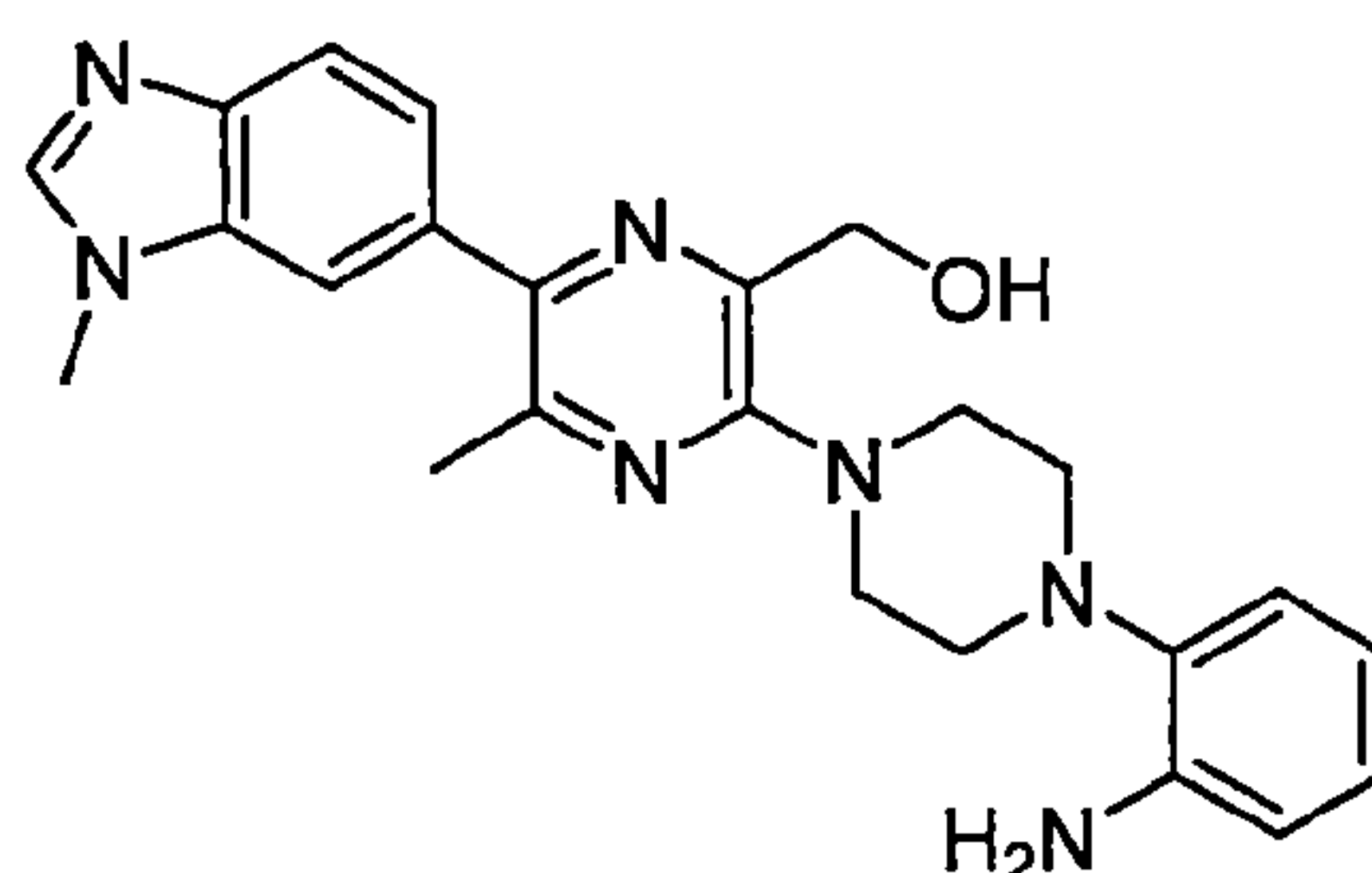
【0188】 實施例 28 的製備方法參考實施例 21 實驗方案。

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

【0189】 實施例 29

(3-(4-(2-胺基苯基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-(1-甲基-1H-苯並[d]咪唑-6-基)吡嗪-2-基)

甲醇的製備

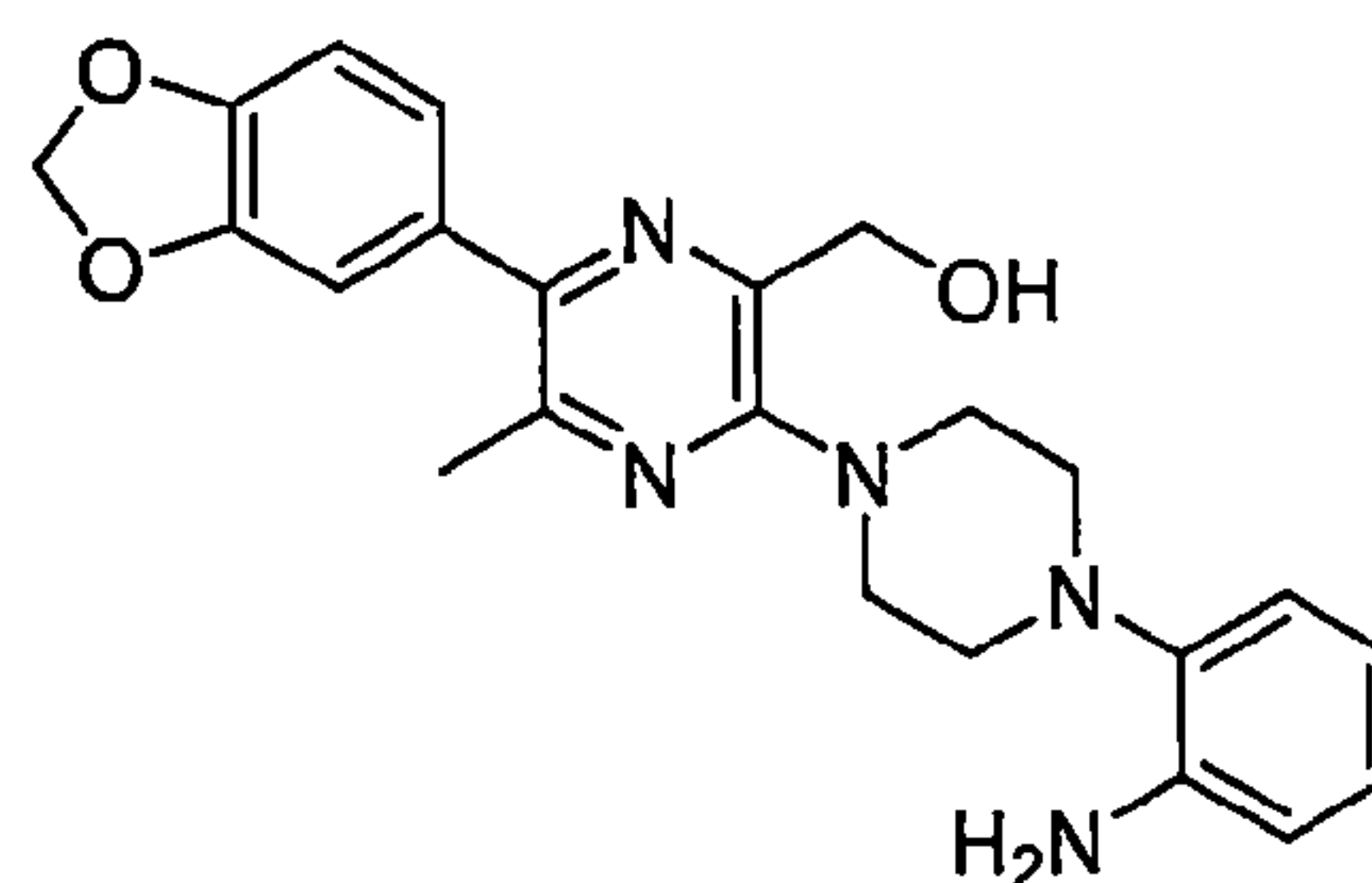


【0190】 實施例 29 的製備方法參考實施例 21 實驗方案。

MS m/z (ESI): 430.1 $[M+H]^+$.

【0191】 實施例 30

(3-(4-(2-胺基苯基)哌嗪-1-基)-6-(苯並[d][1,3]二噁唑-5-基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇
的製備

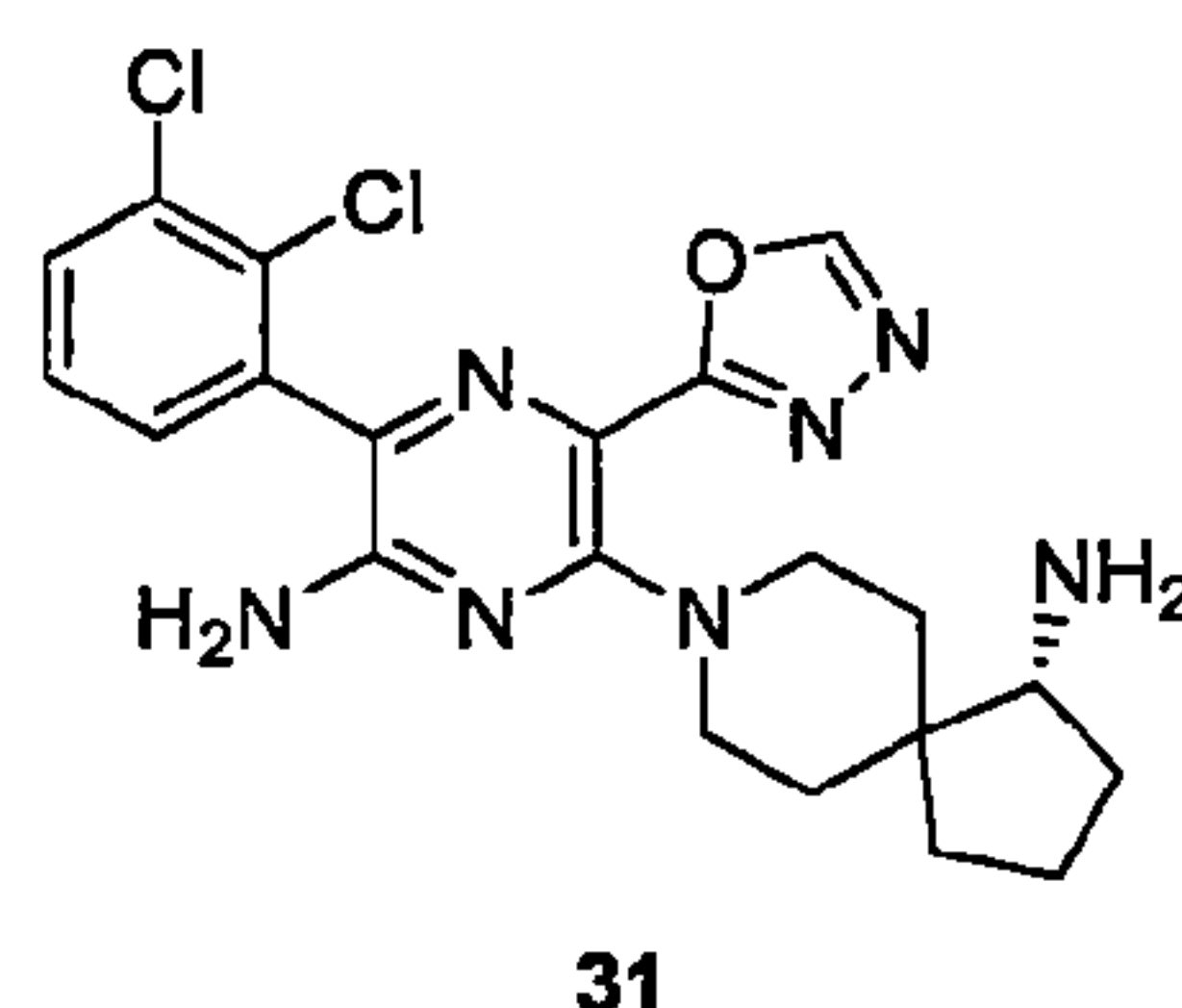


【0192】 實施例 30 的製備方法參考實施例 21 實驗方案。

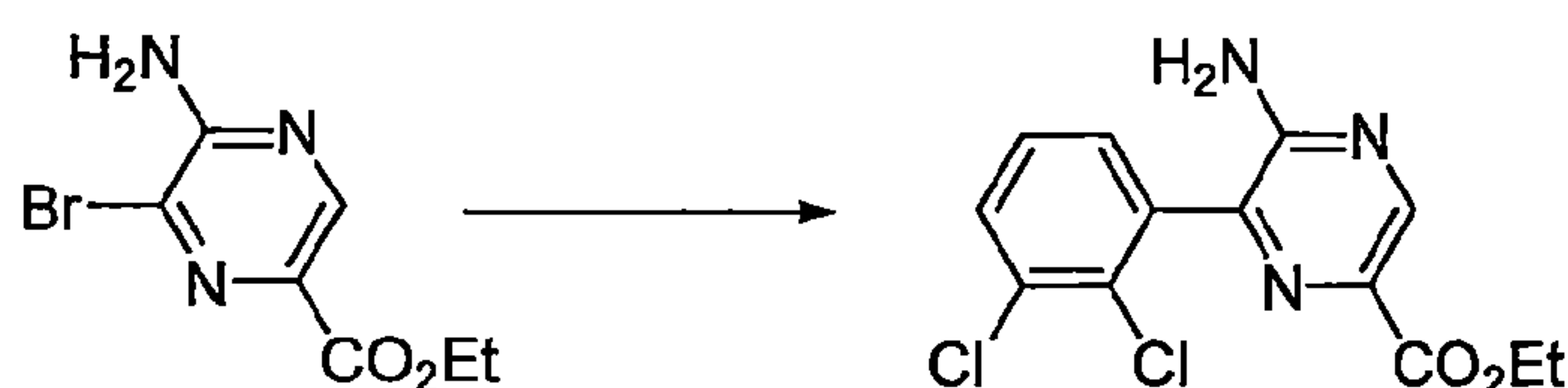
MS m/z (ESI): 420.1 $[M+H]^+$.

【0193】 實施例 31

(R)-8-(6-胺基-5-(2,3-二氯苯基)-3-(1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基)-8-氮雜螺[4.5]癸-
1-胺的製備



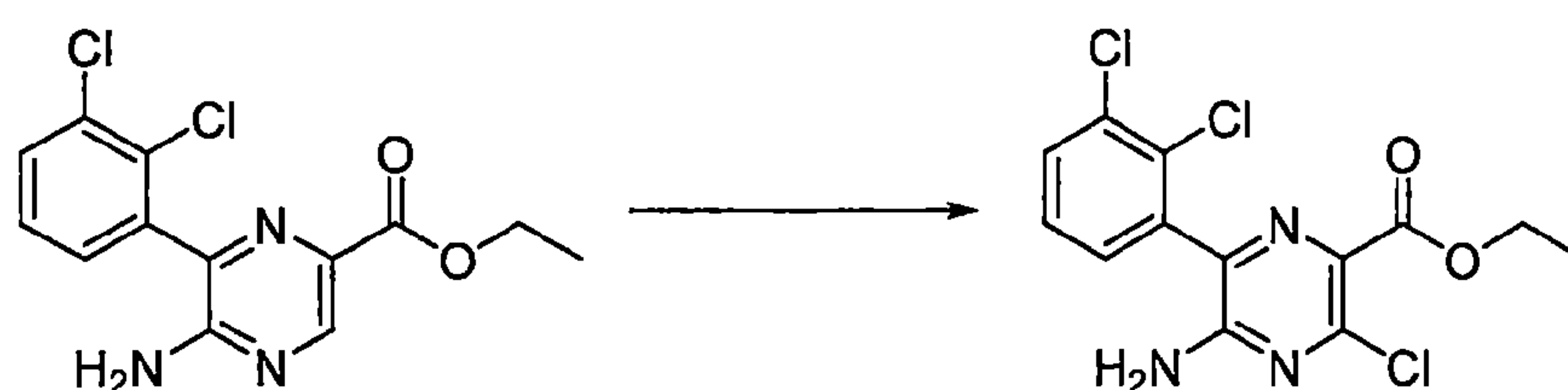
【0194】 第一步：5-胺基-6-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-羧酸乙酯的製備



【0195】 將 5-胺基-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)和碳酸鉀(1.7 g, 12.24 mmol)溶於 50 ml 四氫呋喃和 5 mL 水中, 加入 Pd(dppf)Cl₂(599 mg, 0.82 mmol), 氮氣置換。90°C 微波反應 3h。濃縮除去溶劑, 乙酸乙酯萃取, 有機相用無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 濃縮有機相得粗品, 管柱層析純化得到目標產物 5-胺基-6-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-羧酸乙酯(680 mg, 產率 54%)。

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

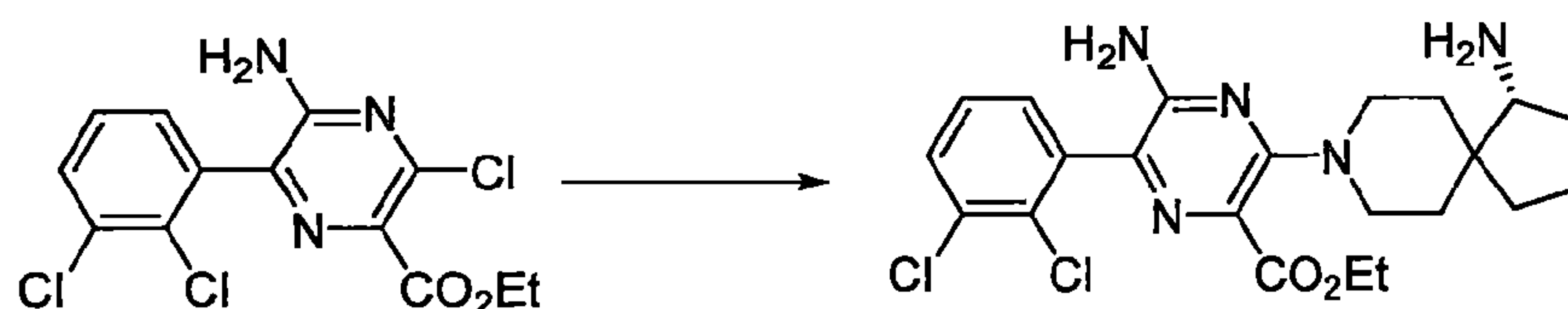
【0196】 第二步：5-胺基-3-氯-6-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-羧酸乙酯的製備



【0197】 將 5-胺基-6-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-羧酸乙酯(650 mg, 2.09 mmol)溶於 50 mL DMF 中, 加入 NCS(335 mg, 2.51 mmol), 然後加入 KOH(234 mg, 4.18 mmol), 室溫攪拌 3h。加 200 mL 水, 攪拌 30 min, 過濾, 水洗, 烘乾得固體粗品。濾液用二氯甲烷提取, 無水硫酸鈉乾燥, 濃縮得粗品, 一起用管柱層析純化得到產物 5-胺基-3-氯-6-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-羧酸乙酯(650 mg, 產率 90%)。

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

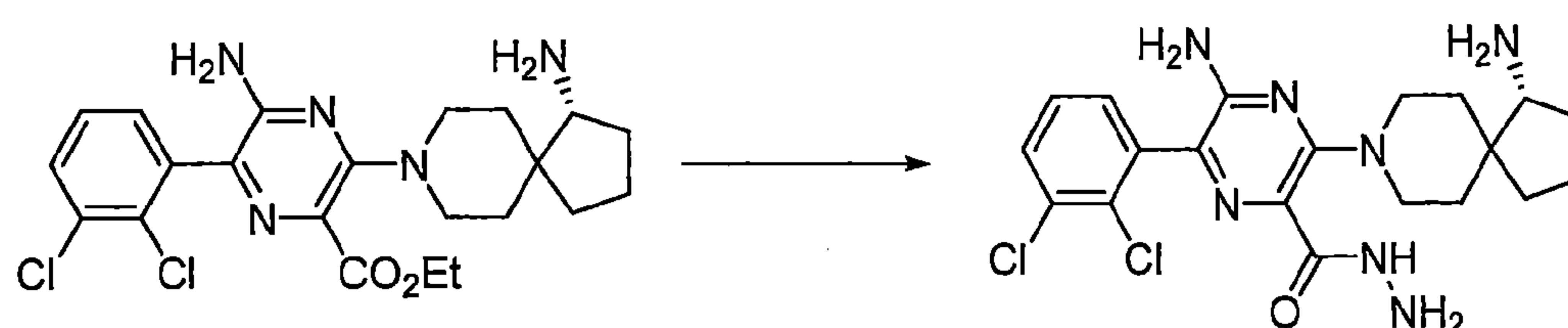
【0198】 第三步：(R)-5-胺基-3-(1-胺基-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-羧酸乙酯的製備



【0199】 將 5-胺基-3-氯-6-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-羧酸乙酯(600 mg, 1.74 mmol), (R)-8-氮雜螺[4.5]癸烷-1-胺(402 mg, 2.61 mmol)和 DIPEA(673 mg, 5.22 mmol), 溶解於 DMF(20 mL)中, 加熱到 80°C 反應過夜。冷卻至室溫, 加入水(50 mL), 用乙酸乙酯(30 mL)萃取三次, 有機相用無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 濃縮有機相得到粗品, 管柱層析純化得到產物(R)-5-胺基-3-(1-胺基-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-羧酸乙酯(640 mg, 產率 79%)。

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

【0200】 第四步：(R)-5-胺基-3-(1-胺基-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-甲醯肼的製備

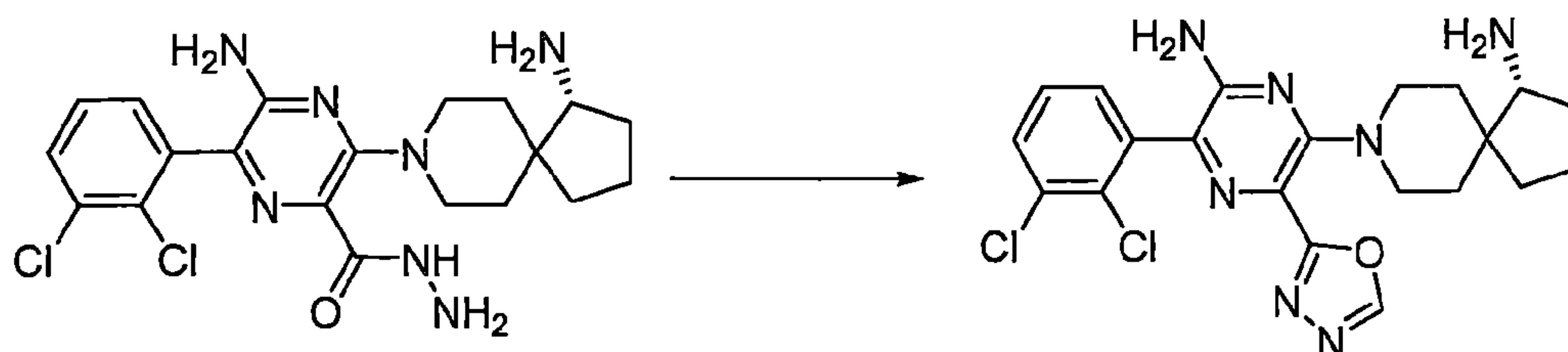


【0201】 將(R)-5-胺基-3-(1-胺基-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-羧酸乙酯(200 mg, 0.43 mmol)溶於甲醇(30 mL)中, 室溫下滴加水合肼(215 mg, 4.3 mmol), 滴完室溫攪拌過夜, 加入乙酸乙酯(100 mL), 有機相用水和飽和食鹽水洗滌, 無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 濃縮濾液得到產物(R)-5-胺基-3-(1-

胺基-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-甲醯肼(183 mg, 產率 95%)。

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

【0202】 第五步:(R)-8-(6-胺基-5-(2,3-二氯苯基)-3-(1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基)-8-氮雜螺[4.5]癸-1-胺的製備



【0203】 將(R)-5-胺基-3-(1-胺基-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-甲醯肼(180 mg, 0.4 mmol)加入原甲酸三乙酯(20 mL)中，加熱回流 24 小時，降至室溫，加入乙酸乙酯(100 mL)，有機相用水和飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮濾液，粗品管柱層析純化得到產物(R)-8-(6-胺基-5-(2,3-二氯苯基)-3-(1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基)-8-氮雜螺[4.5]癸-1-胺的製備(35 mg, 產率 19%)。

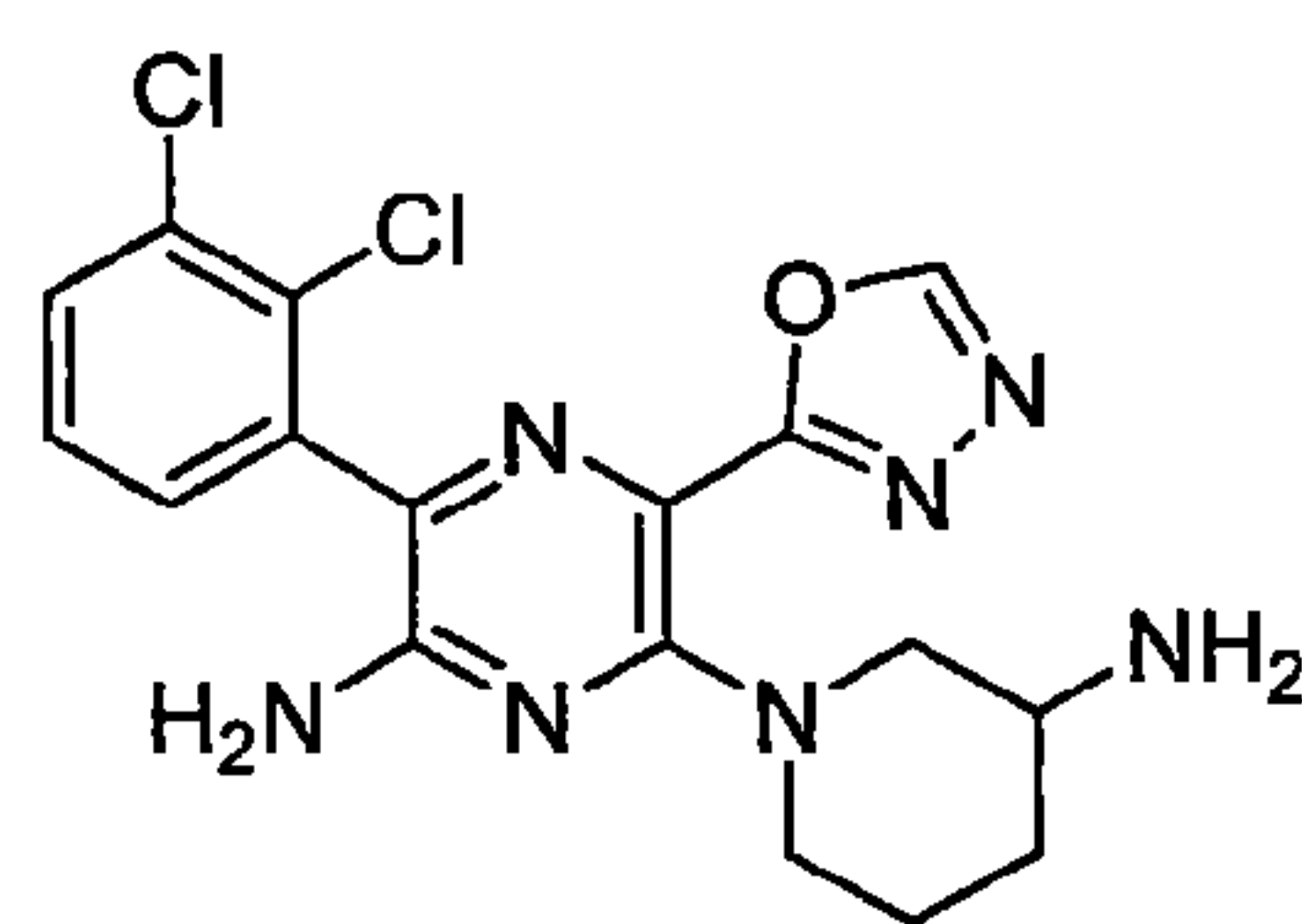
^1H NMR(400 MHz, MeOD) δ : 8.05(d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.88(d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.54(t, $J=7.2$ Hz, 1H), 5.54(s, 1H), 3.24(m, 4H), 2.55(m, 1H), 1.78-1.54(m, 2H), 1.51-1.34(m, 6H), 1.28-1.14(m, 2H).

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

【0204】 實施例 32-49、60-65 參考實施例 31 實驗方案製備。

【0205】 實施例 32

6-(3-胺基哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯基)-5-(1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-胺的製備

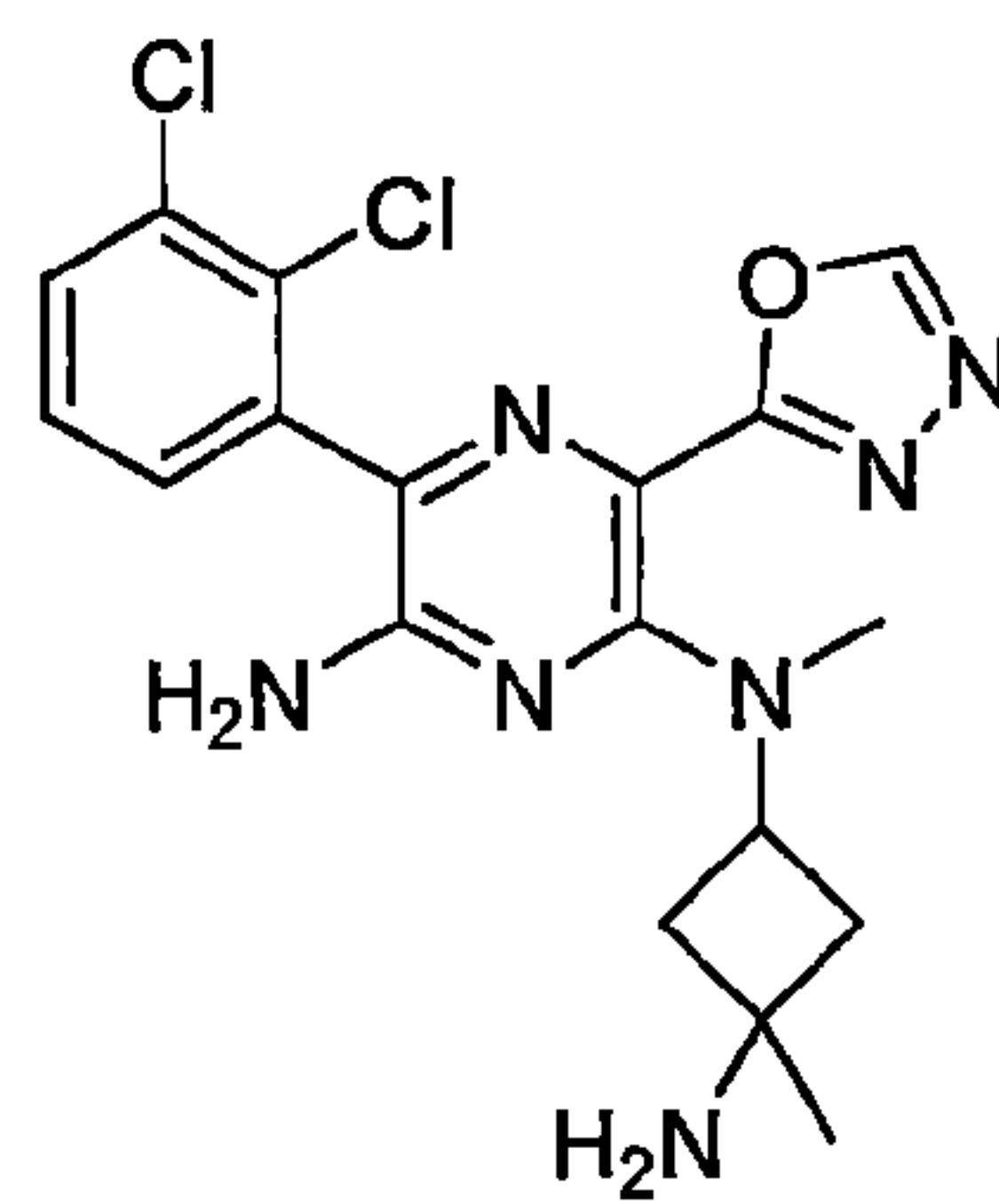


【0206】 實施例 32 的製備方法參考實施例 31 實驗方案。

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

【0207】 實施例 33

N2-(3-胺基-3-甲基環丁基)-5-(2,3-二氯苯基)-N2-甲基-3-(1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2,6-二胺的製備

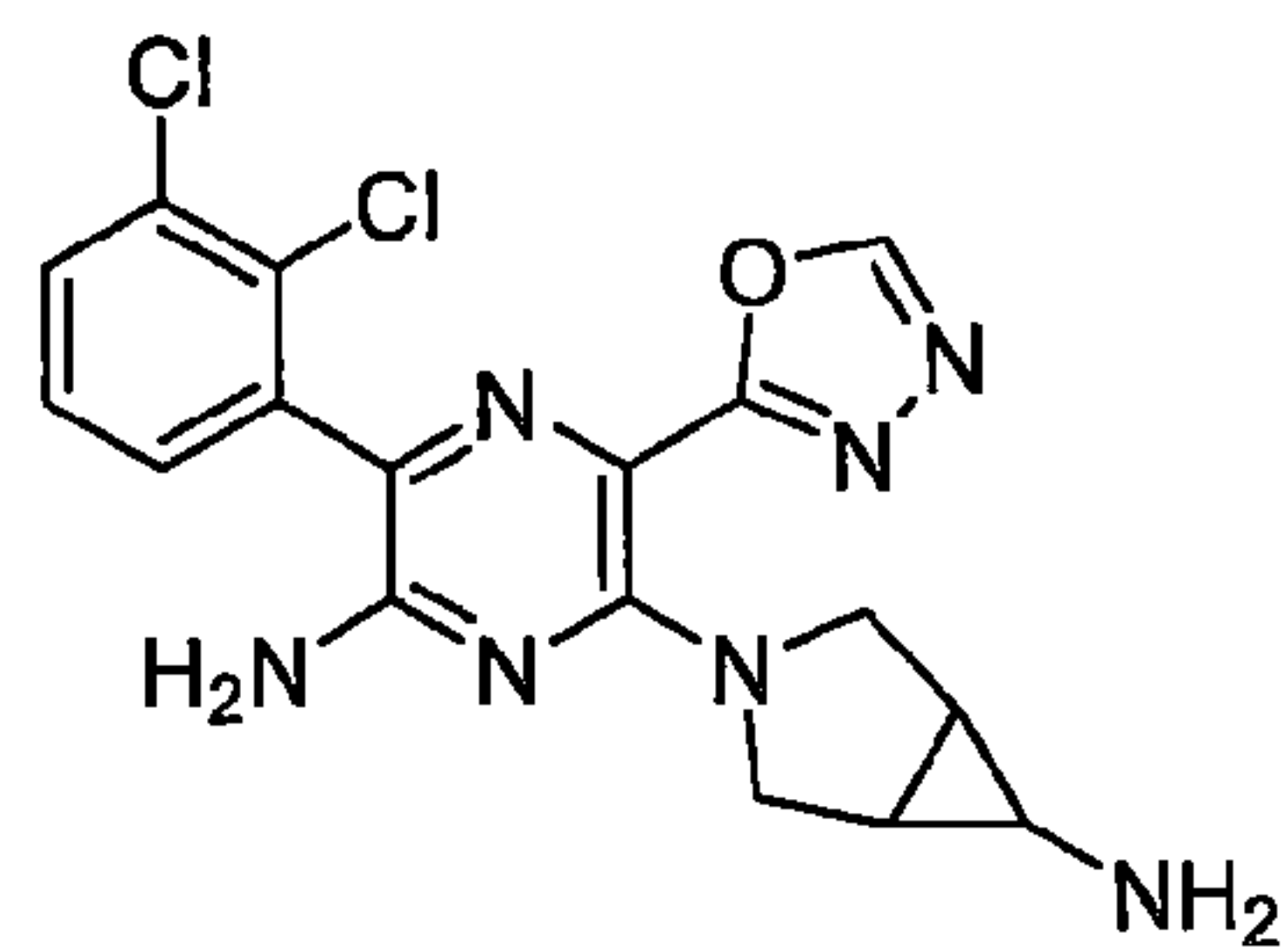


【0208】 實施例 33 的製備方法參考實施例 31 實驗方案。

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

【0209】 實施例 34

3-(6-胺基-5-(2,3-二氯苯基)-3-(1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基)-3-氮雜二環[3.1.0]己烷-6-胺的製備

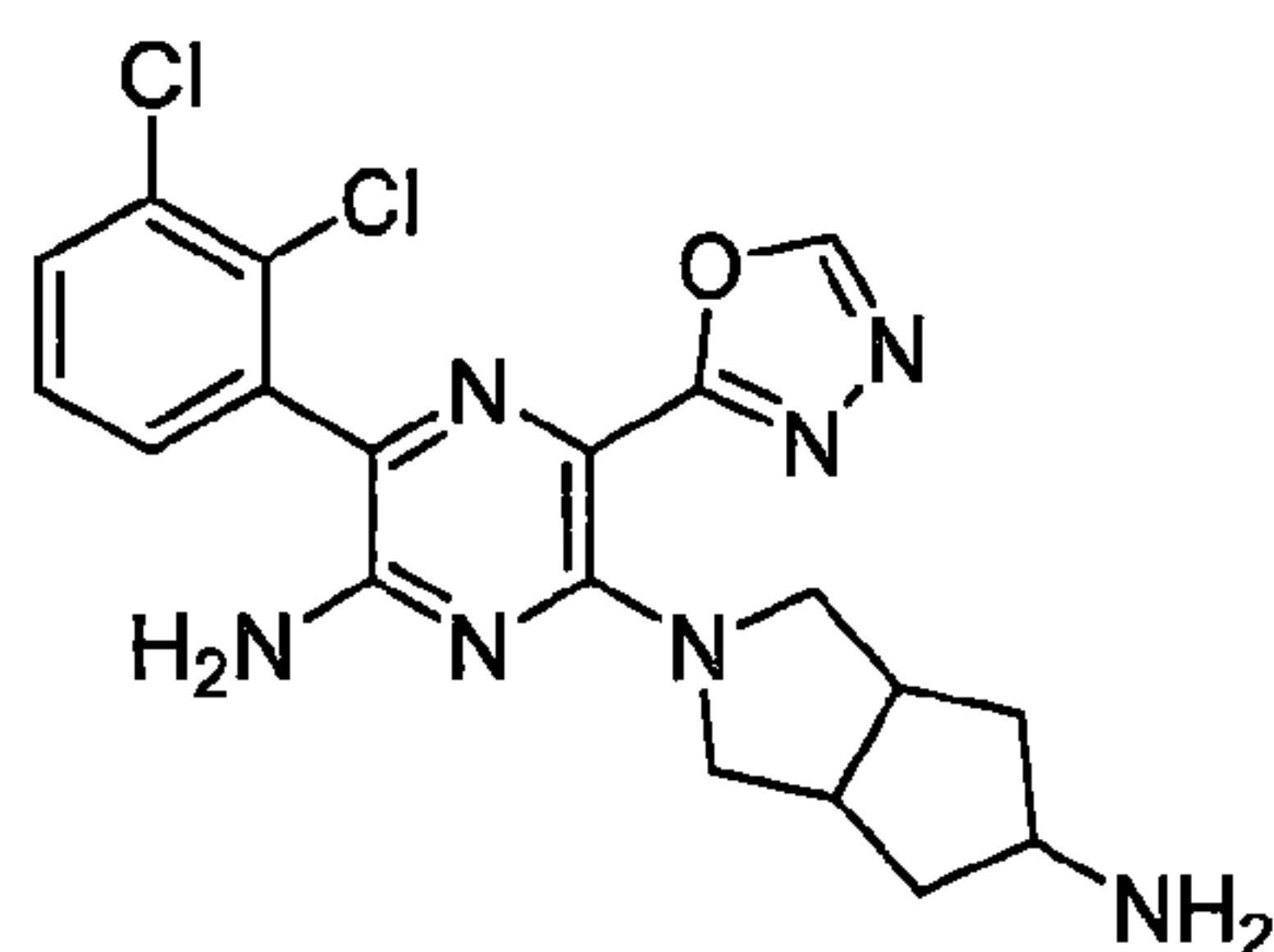


【0210】 實施例 34 的製備方法參考實施例 31 實驗方案。

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

【0211】 實施例 35

2-(6-胺基-5-(2,3-二氯苯基)-3-(1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基)八氫環戊二烯並[c]吡咯-5-胺的製備

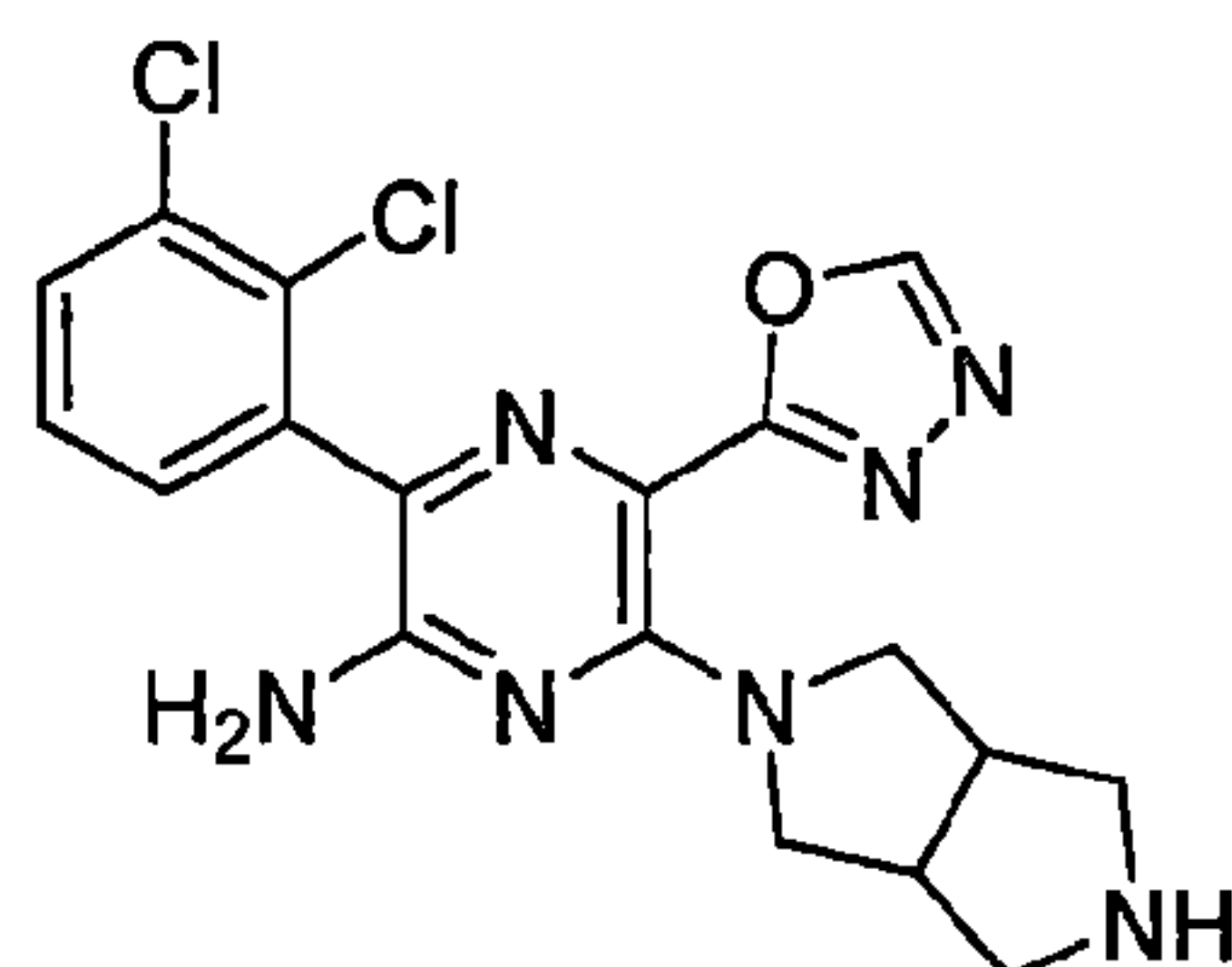


【0212】 實施例 35 的製備方法參考實施例 31 實驗方案。

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

【0213】 實施例 36

3-(2,3-二氯苯基)-6-(六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-5-(1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-胺的製備

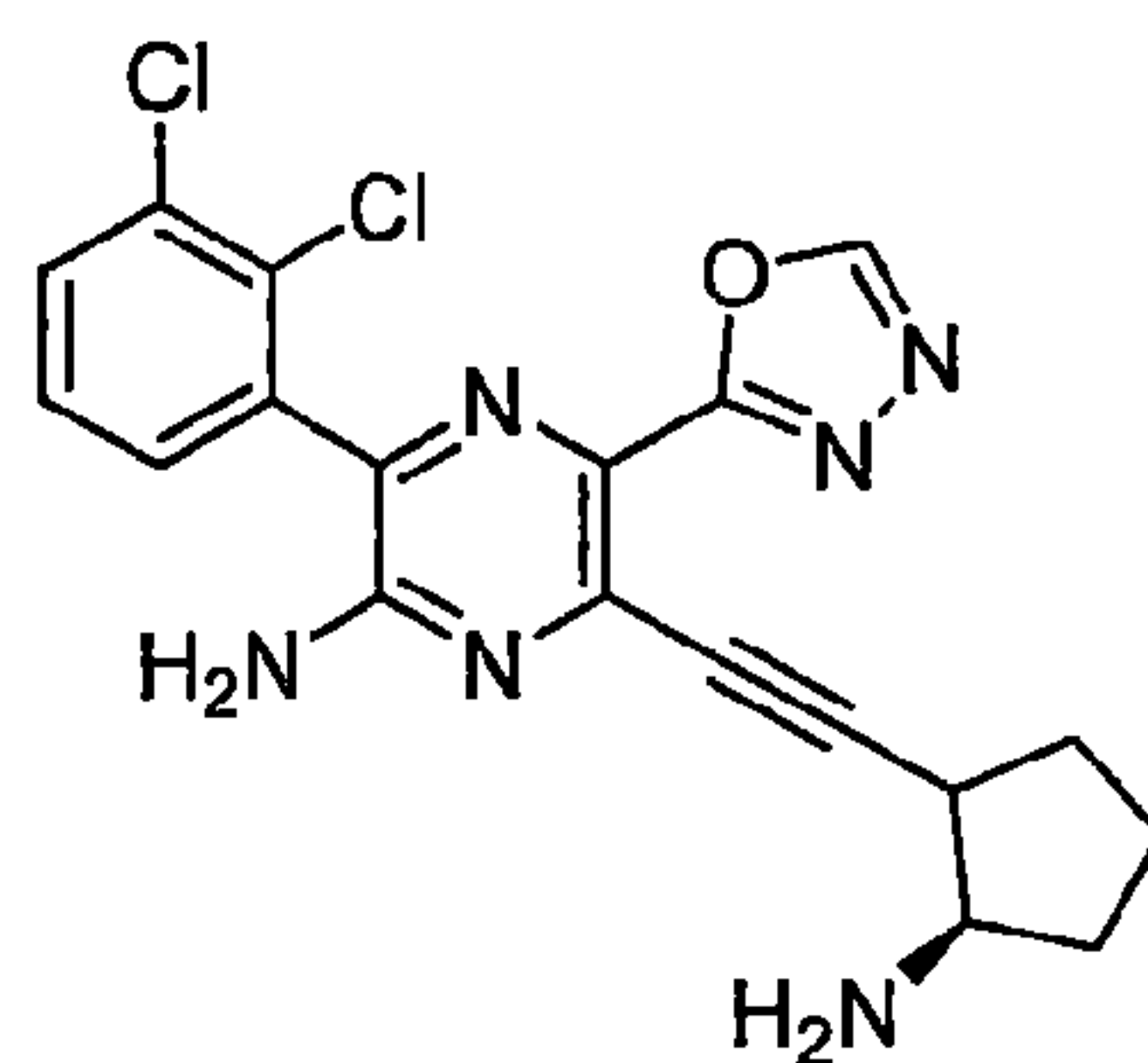


【0214】 實施例 36 的製備方法參考實施例 31 實驗方案。

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

【0215】 實施例 37

6-(((2R)-2-胺基環戊基)乙炔基)-3-(2,3-二氯苯基)-5-(1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-胺的製備

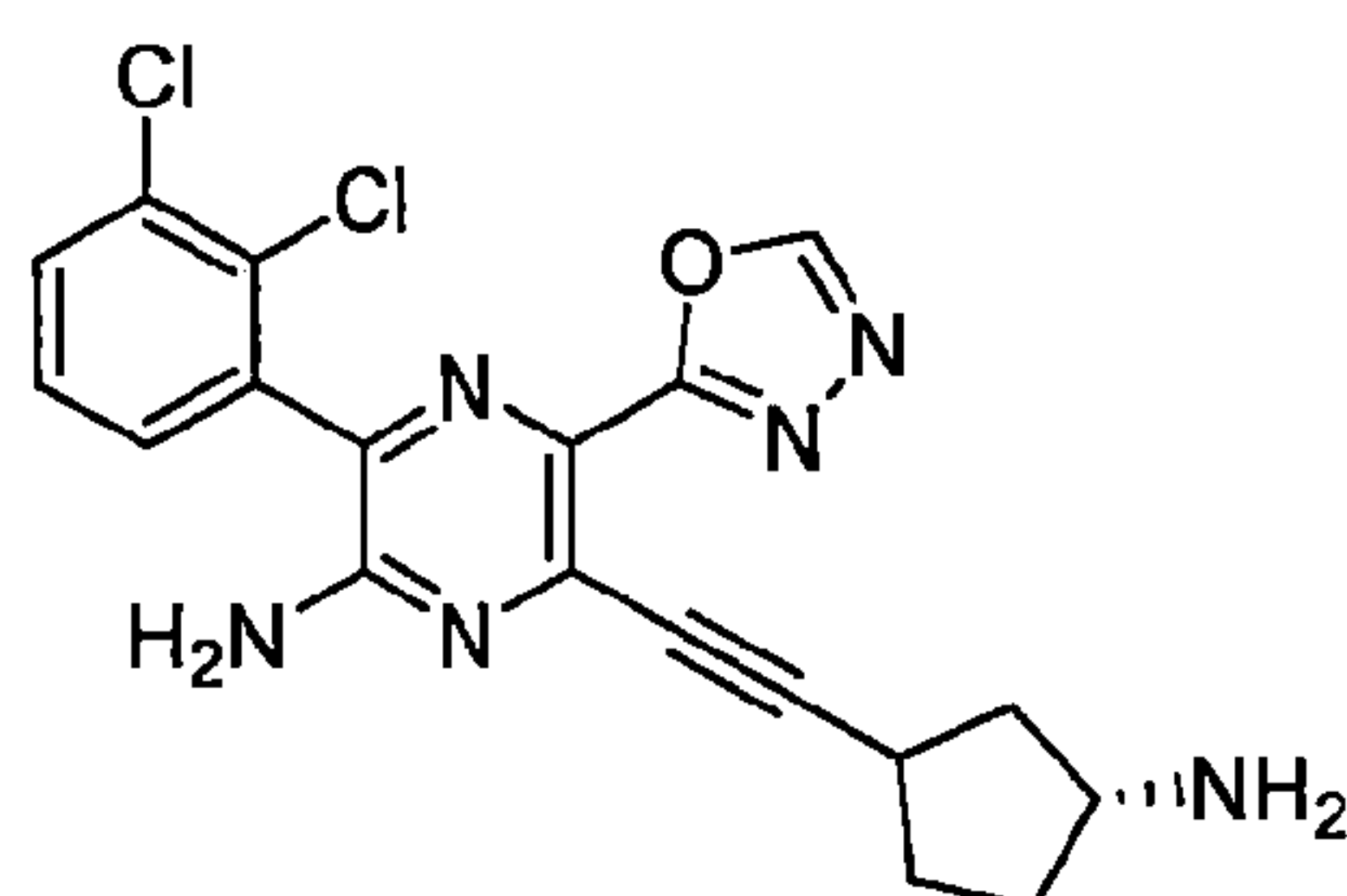


【0216】 實施例 37 的製備方法參考實施例 31 實驗方案。

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

【0217】 實施例 38

6-(((3R)-3-胺基環戊基)乙炔基)-3-(2,3-二氯苯基)-5-(1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-胺
的製備

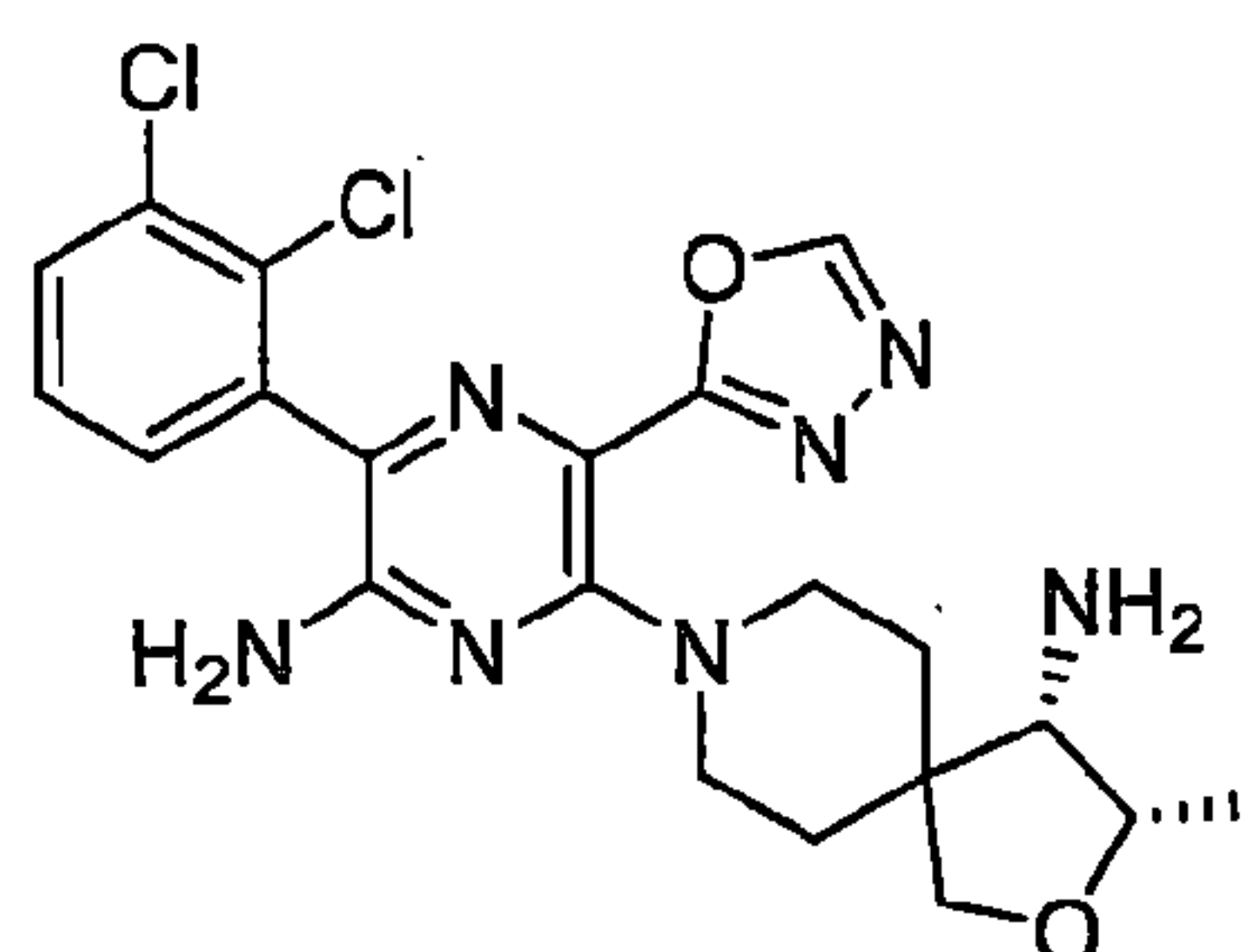


【0218】 實施例 38 的製備方法參考實施例 31 實驗方案。

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

【0219】 實施例 39

(3S,4S)-8-(6-胺基-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
雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-4-胺的製備

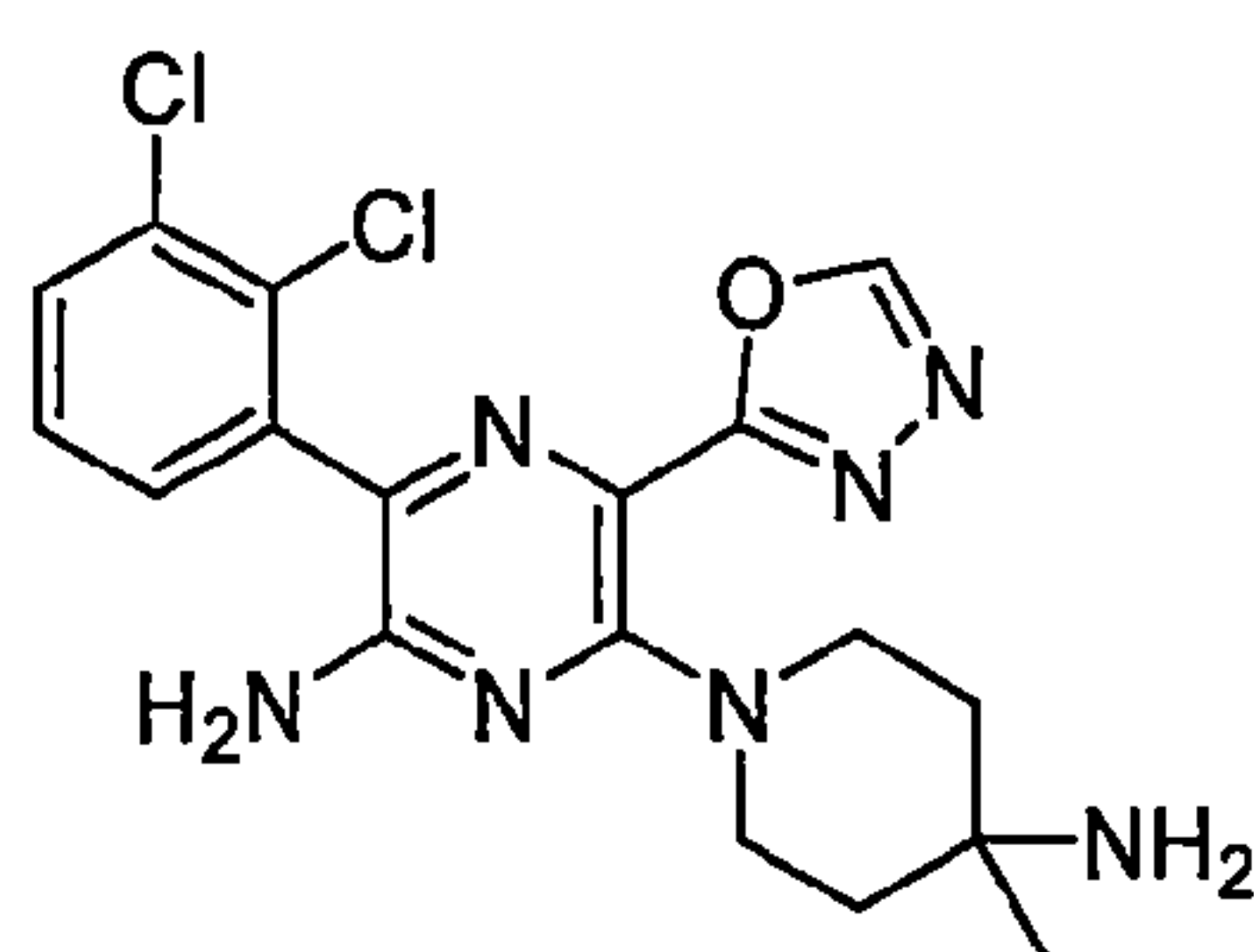


【0220】 實施例 39 的製備方法參考實施例 31 實驗方案。

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

【0221】 實施例 40

6-(4-胺基-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
製備

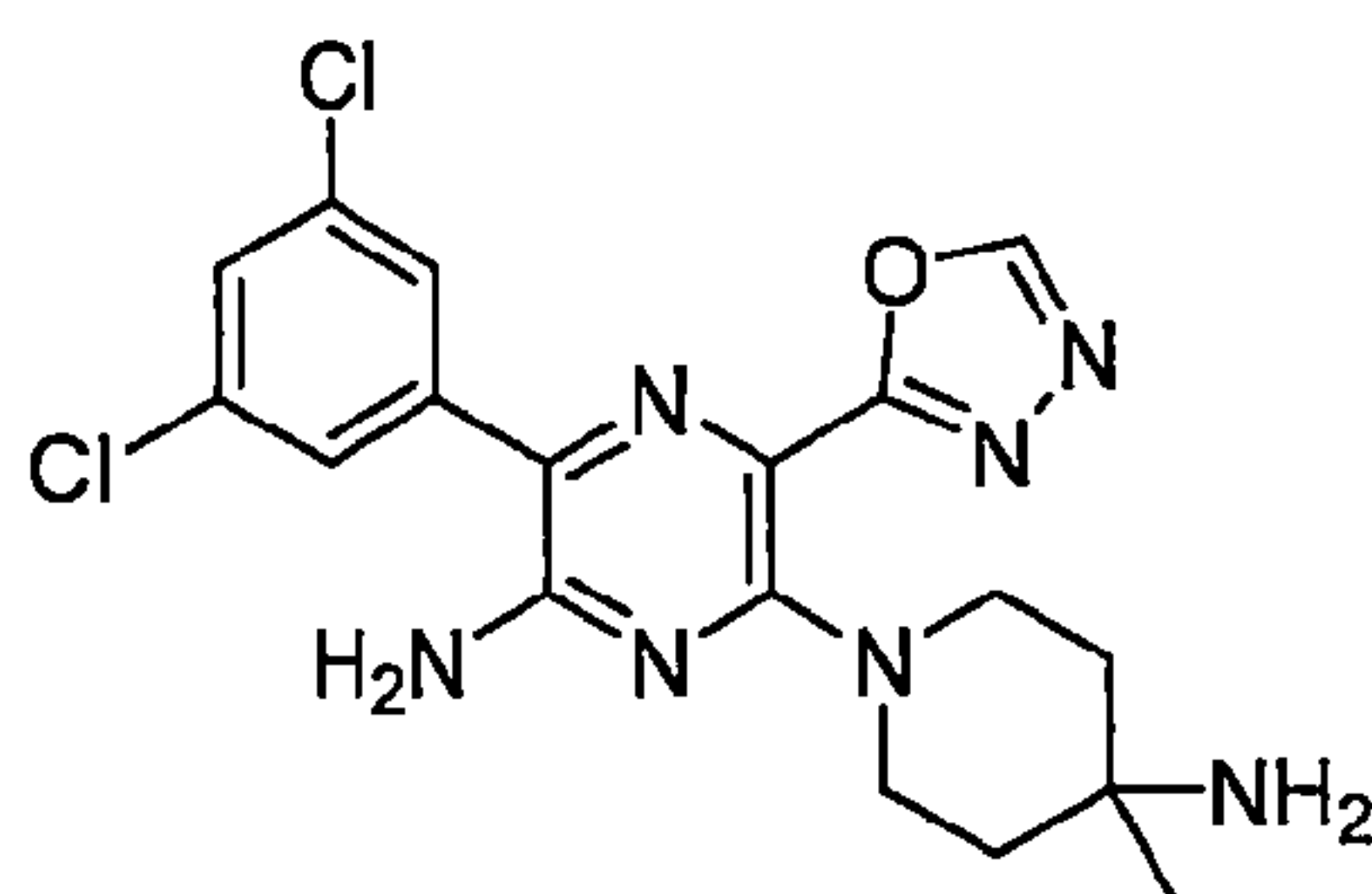


【0222】 實施例 40 的製備方法參考實施例 31 實驗方案。

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

【0223】 實施例 41

6-(4-胺基-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
製備

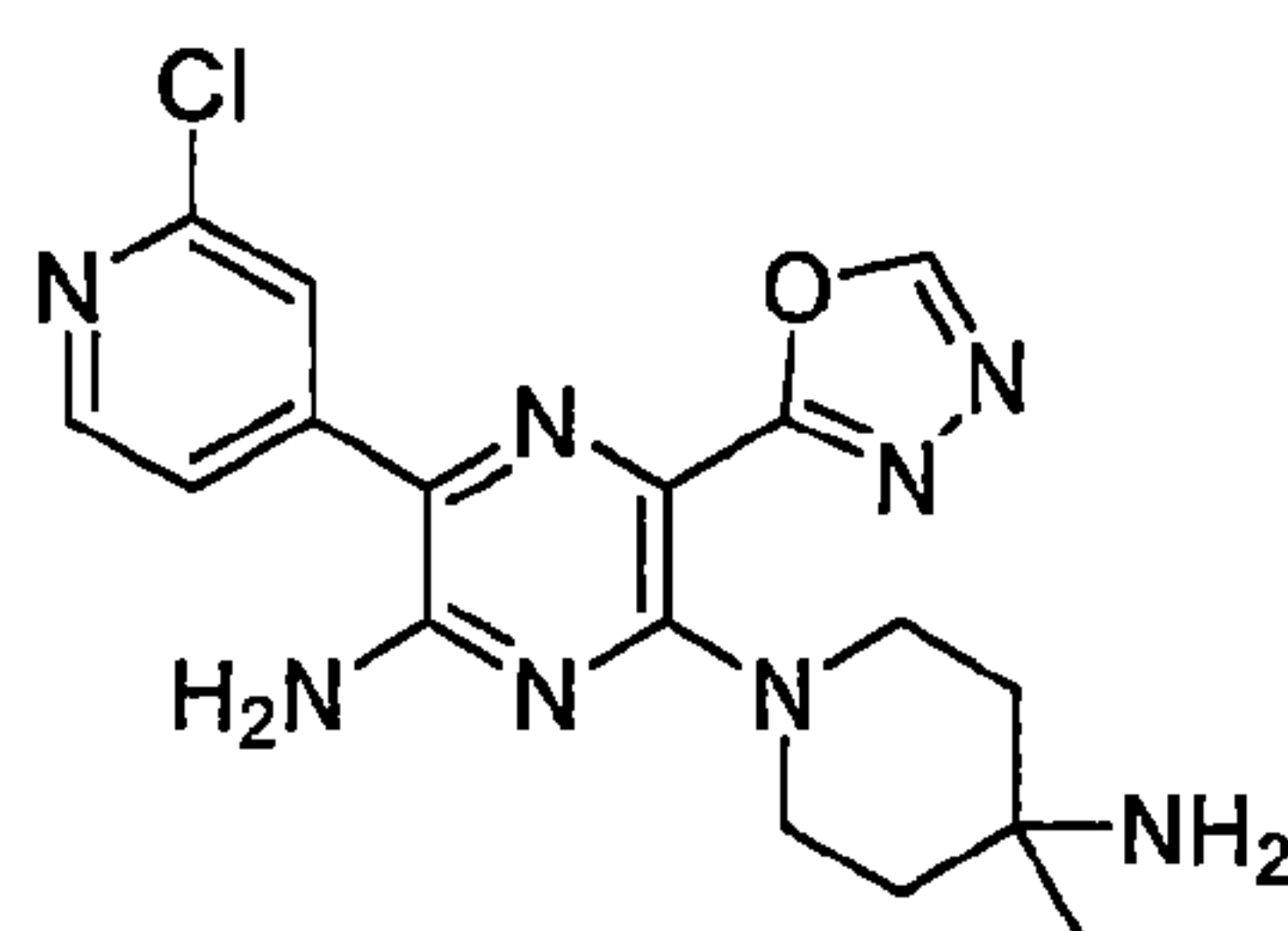


【0224】 實施例 41 的製備方法參考實施例 31 實驗方案。

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

【0225】 實施例 42

6-(4-胺基-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
製備

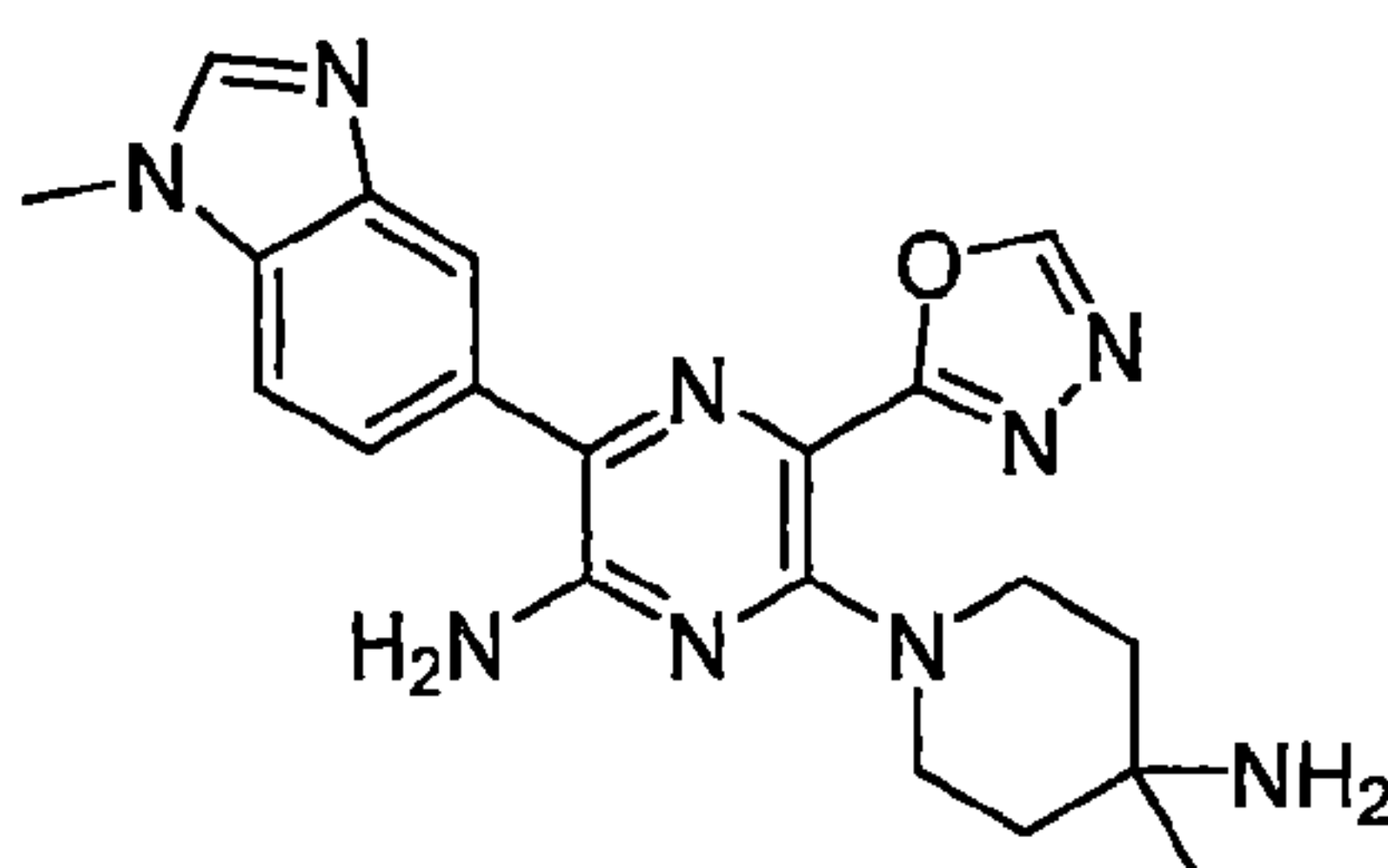


【0226】 實施例 42 的製備方法參考實施例 31 實驗方案。

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

【0227】 實施例 43

6-(4-胺基-4-甲基哌啶-1-基)-3-(1-甲基-1H-苯並[d]咪唑-5-基)-5-(1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-胺的製備

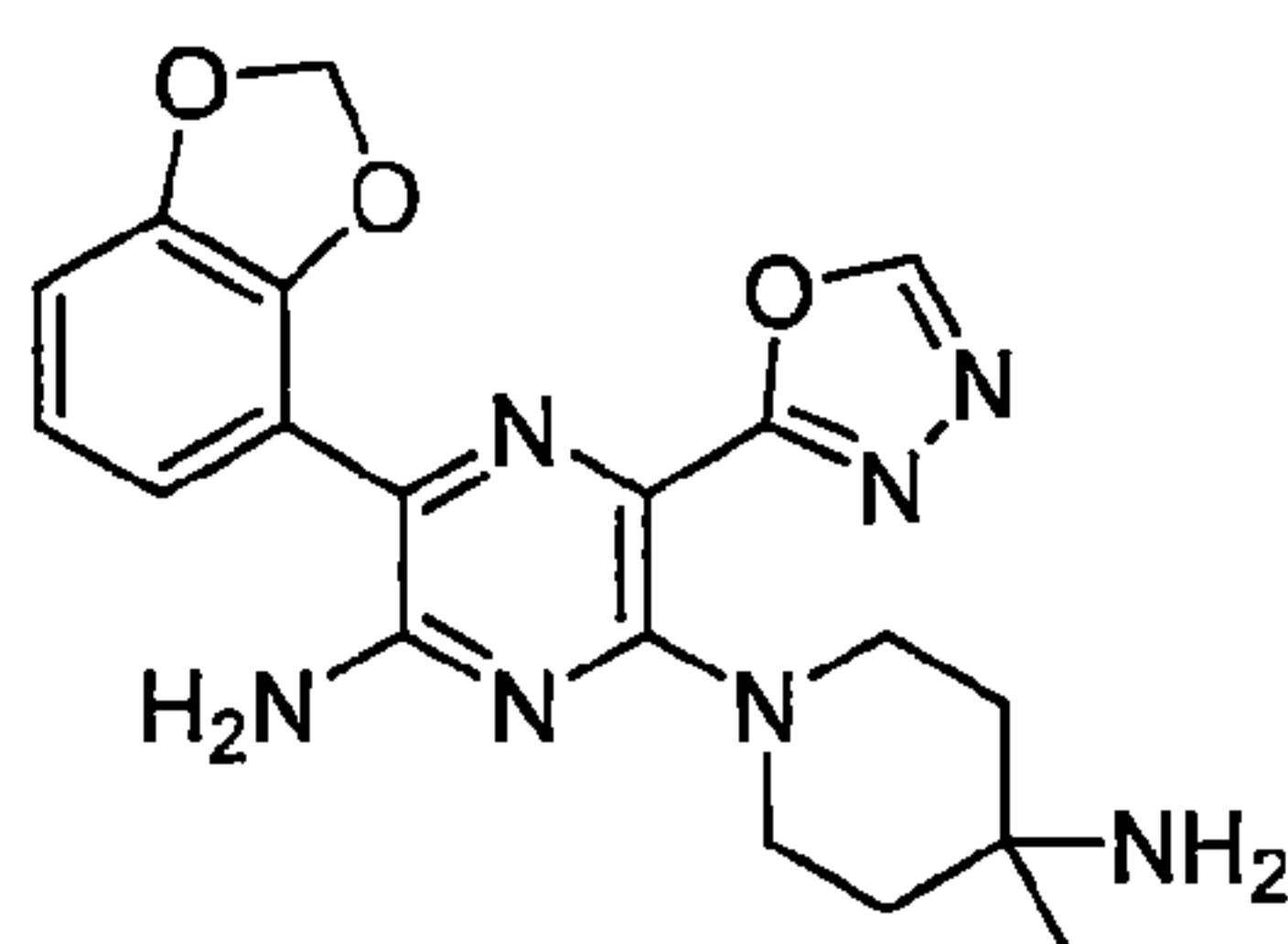


【0228】 實施例 43 的製備方法參考實施例 31 實驗方案。

MS m/z (ESI): 406.1 $[M+H]^+$.

【0229】 實施例 44

6-(4-胺基-4-甲基哌啶-1-基)-3-(苯並[d][1,3]二噁唑-4-基)-5-(1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-胺的製備

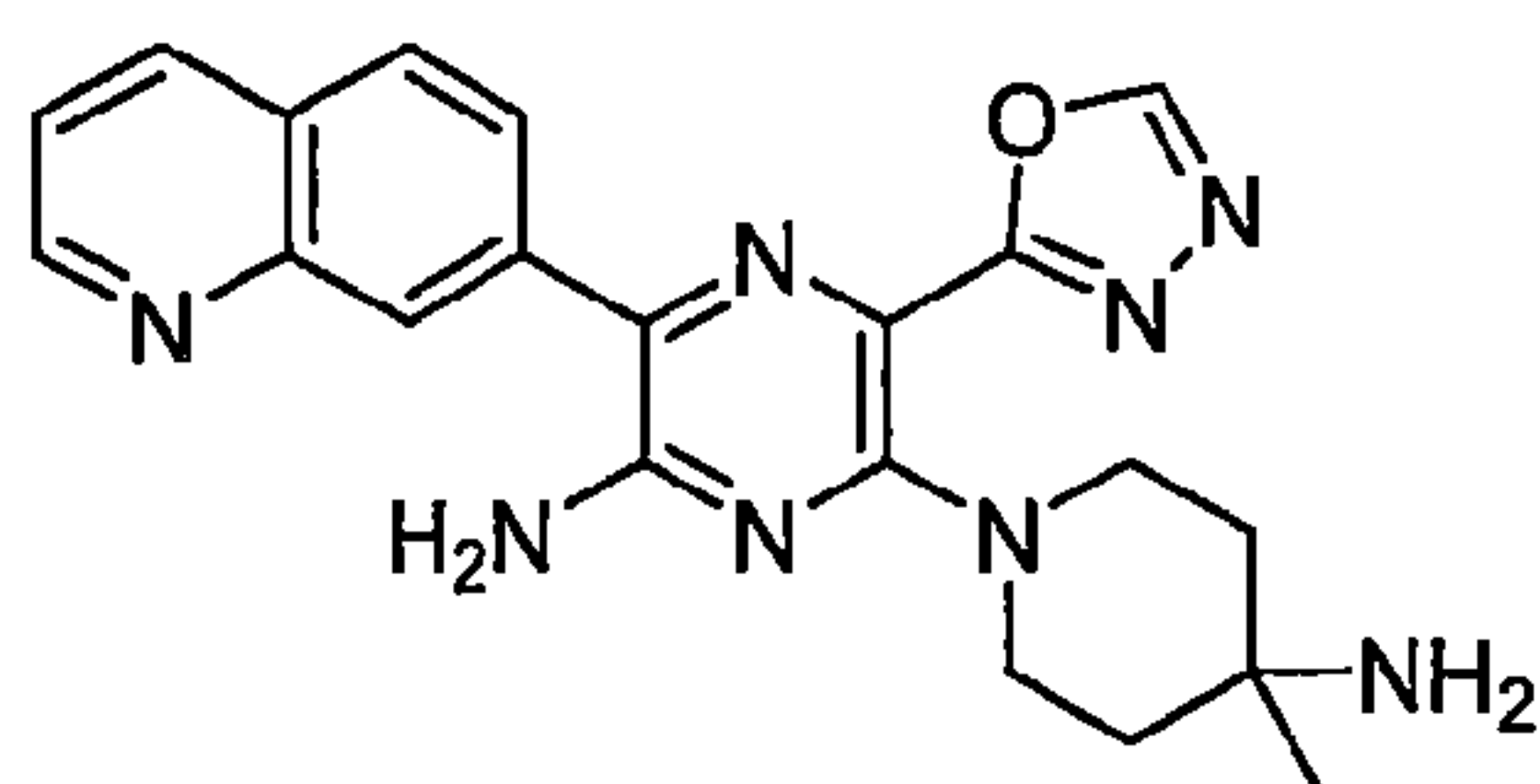


【0230】 實施例 44 的製備方法參考實施例 31 實驗方案。

MS m/z (ESI): 396.1 $[M+H]^+$.

【0231】 實施例 45

6-(4-胺基-4-甲基哌啶-1-基)-5-(1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(喹啉-7-基)吡嗪-2-胺的製備

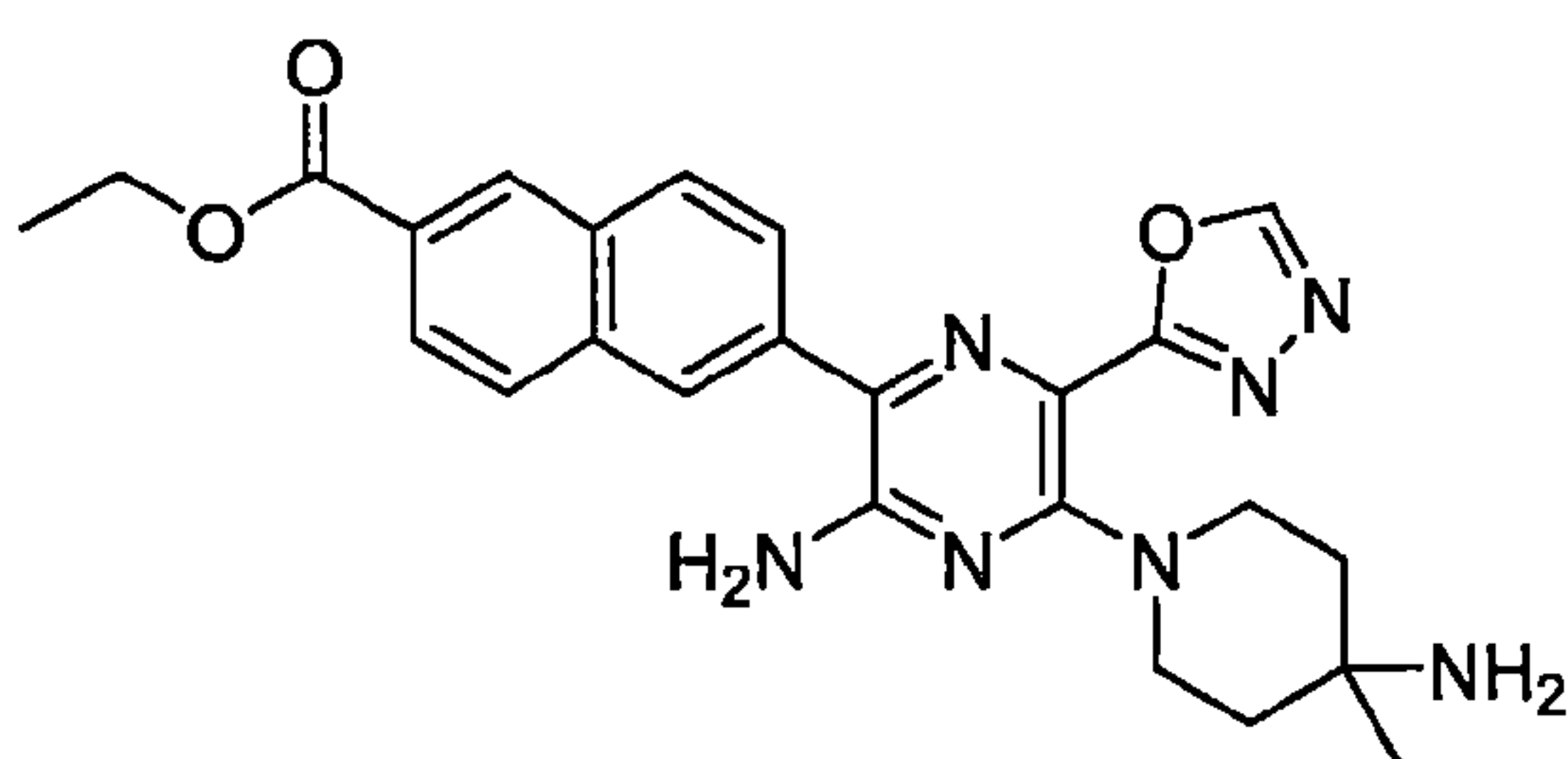


【0232】 實施例 45 的製備方法參考實施例 31 實驗方案。

MS m/z(ESI): 403.1 [M+H]⁺.

【0233】 實施例 46

6-(3-胺基-5-(4-胺基-4-甲基哌啶-1-基)-6-(1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基)-2-萘酸乙酯的製備

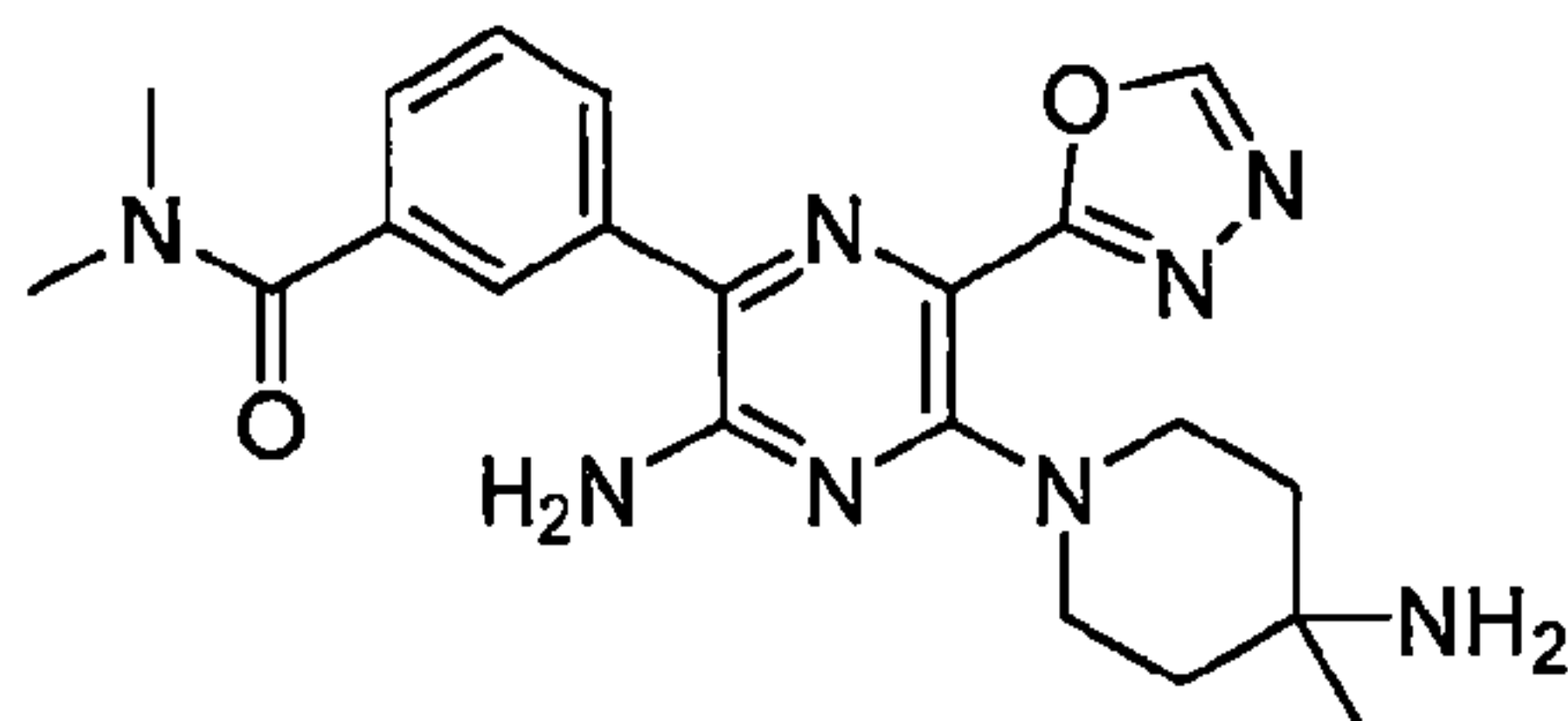


【0234】 實施例 46 的製備方法參考實施例 31 實驗方案。

MS m/z(ESI): 474.1 [M+H]⁺.

【0235】 實施例 47

3-(3-胺基-5-(4-胺基-4-甲基哌啶-1-基)-6-(1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基)-N,N-二甲基苯醯胺的製備

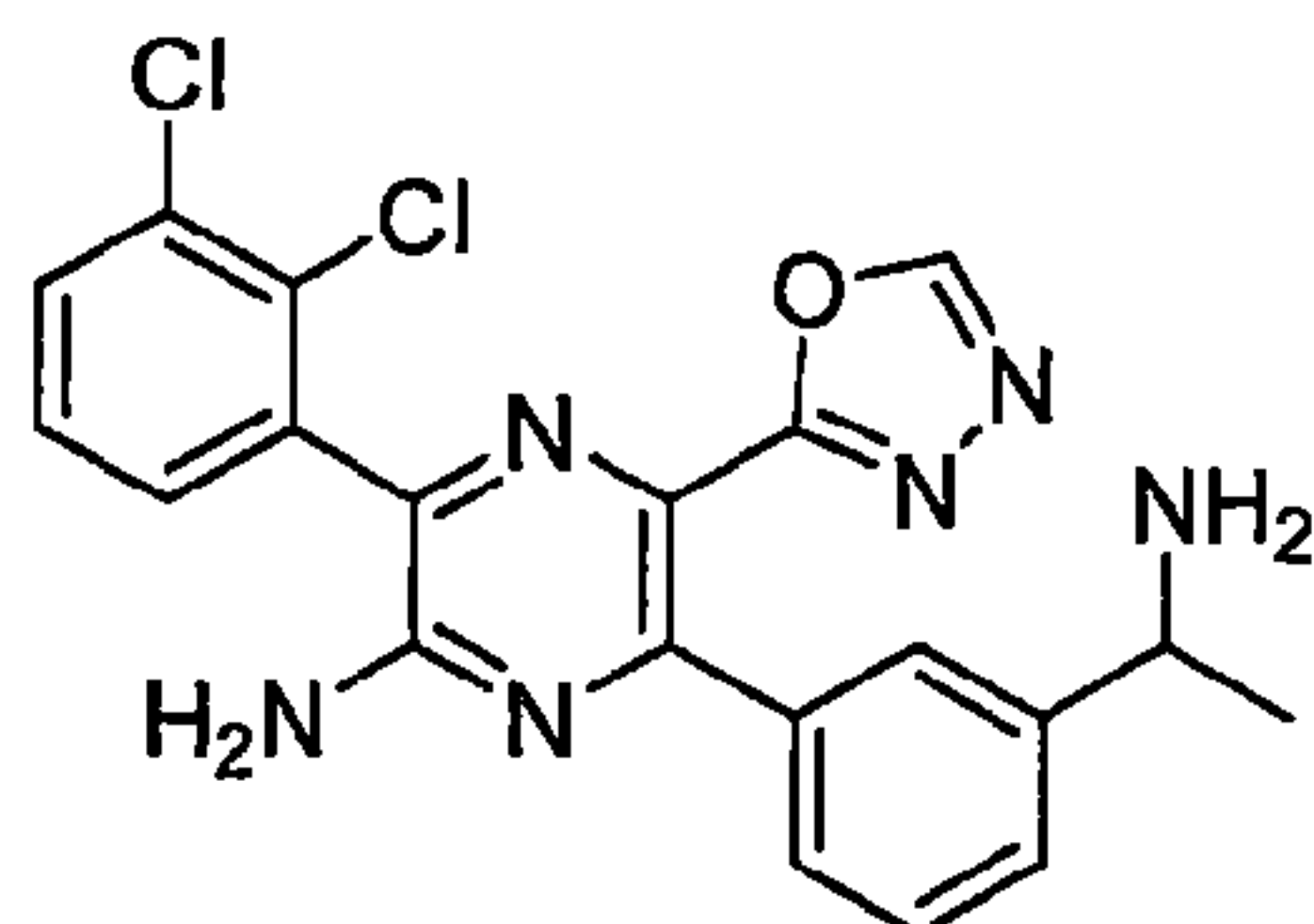


【0236】 實施例 47 的製備方法參考實施例 31 實驗方案。

MS m/z(ESI): 423.1 [M+H]⁺.

【0237】 實施例 48

6-(3-(1-胺基乙基)苯基)-3-(2,3-二氯苯基)-5-(1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-胺的製備

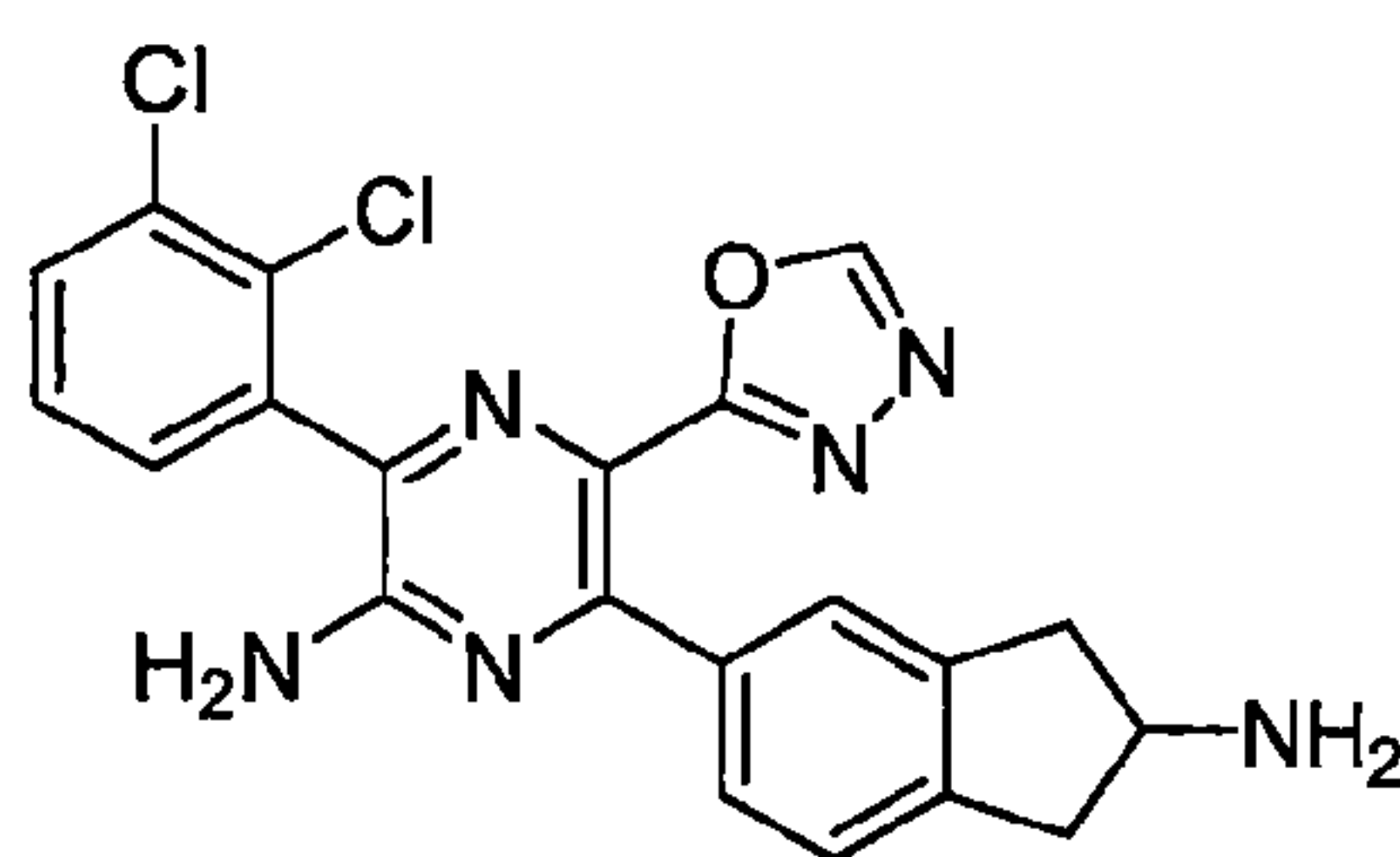


【0238】 實施例 48 的製備方法參考實施例 31 實驗方案。

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

【0239】 實施例 49

6-(2-胺基-2,3-二氫-1H-茚-5-基)-3-(2,3-二氯苯基)-5-(1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-胺的製備

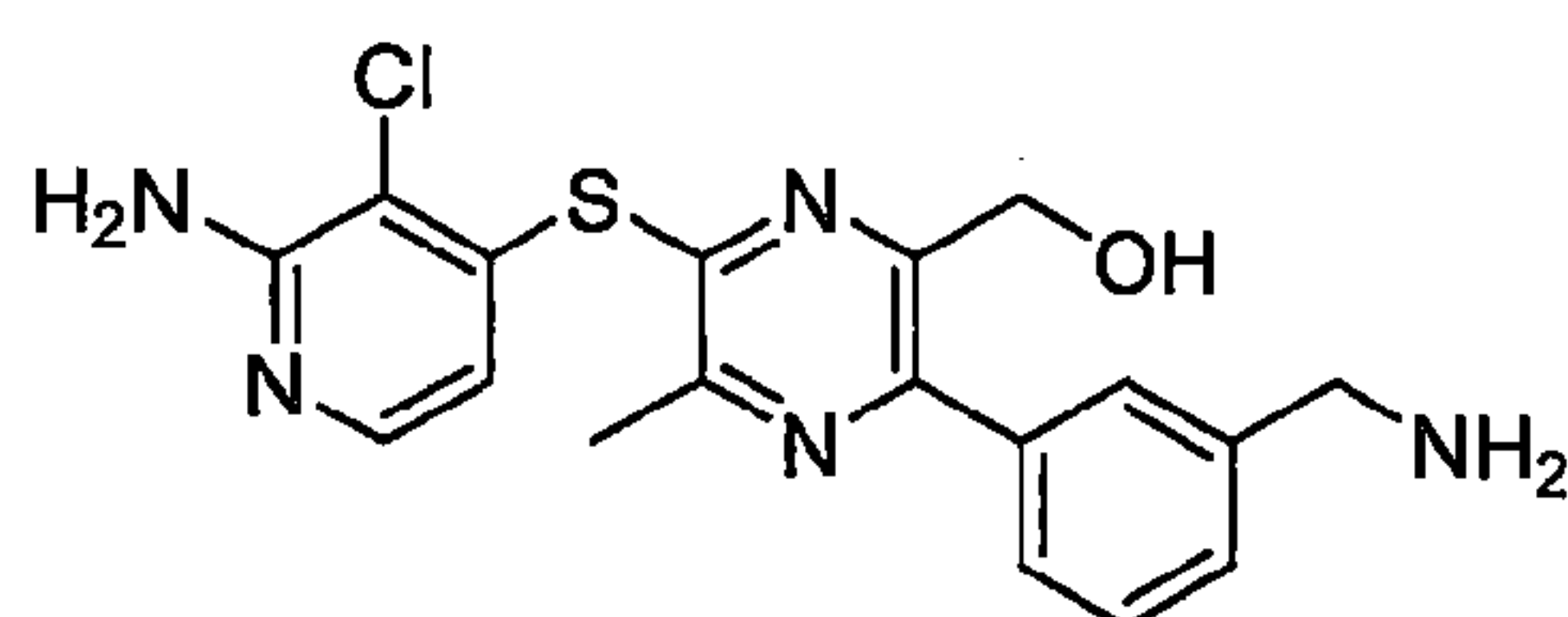


【0240】 實施例 49 的製備方法參考實施例 31 實驗方案。

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

【0241】 實施例 50

(6-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-3-(3-(胺基甲基)苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇的製備

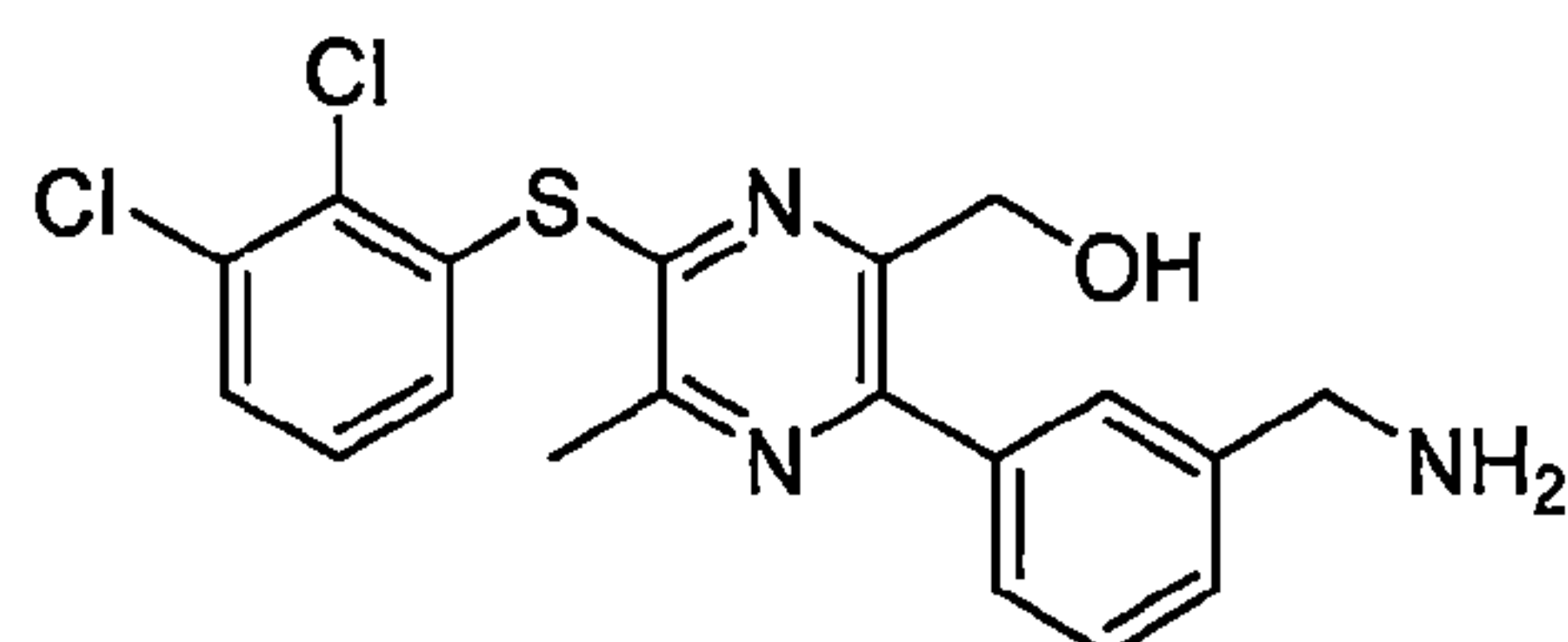


【0242】 實施例 50 的製備方法參考實施例 1 實驗方案。

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

【0243】 實施例 51

(3-(3-(胺基甲基)苯基)-6-((2,3-二氯苯基)硫基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇的製備

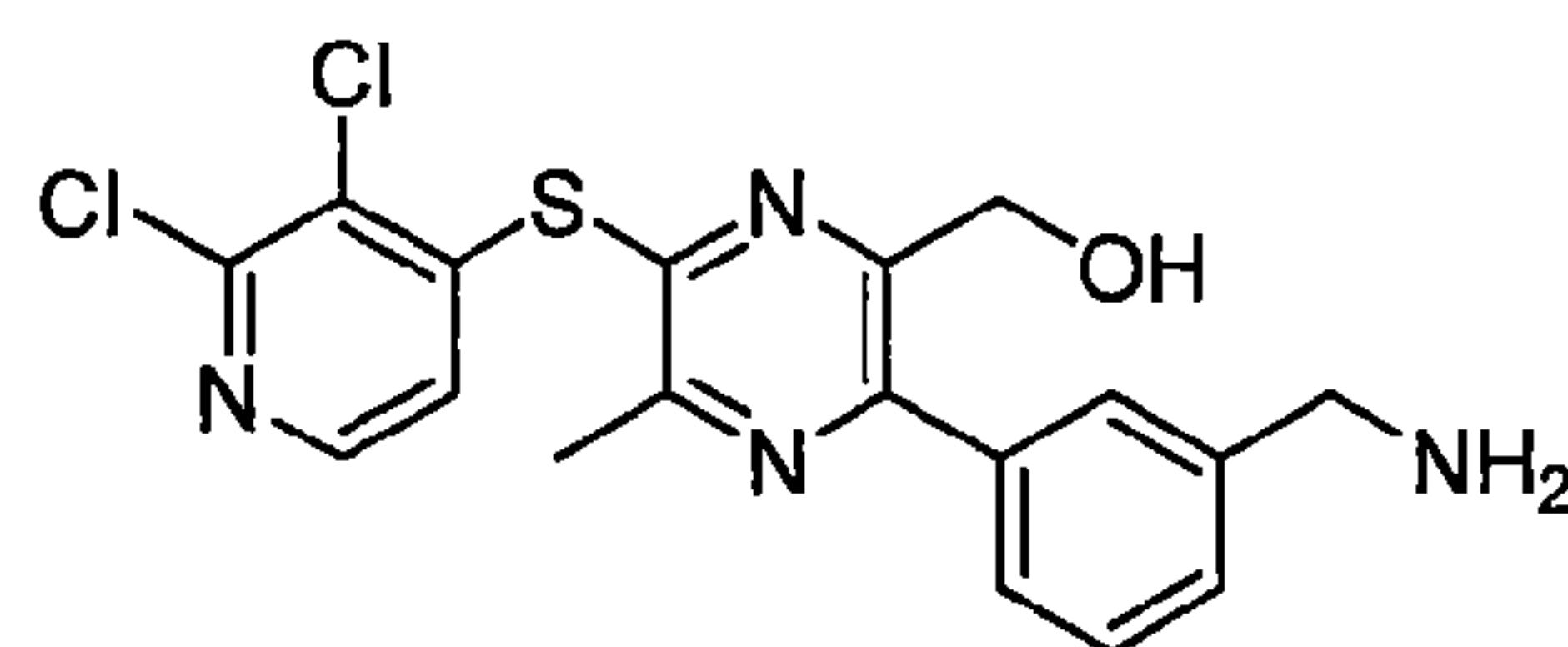


【0244】 實施例 51 的製備方法參考實施例 1 實驗方案。

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

【0245】 實施例 52

(3-(3-(胺基甲基)苯基)-6-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇的製備

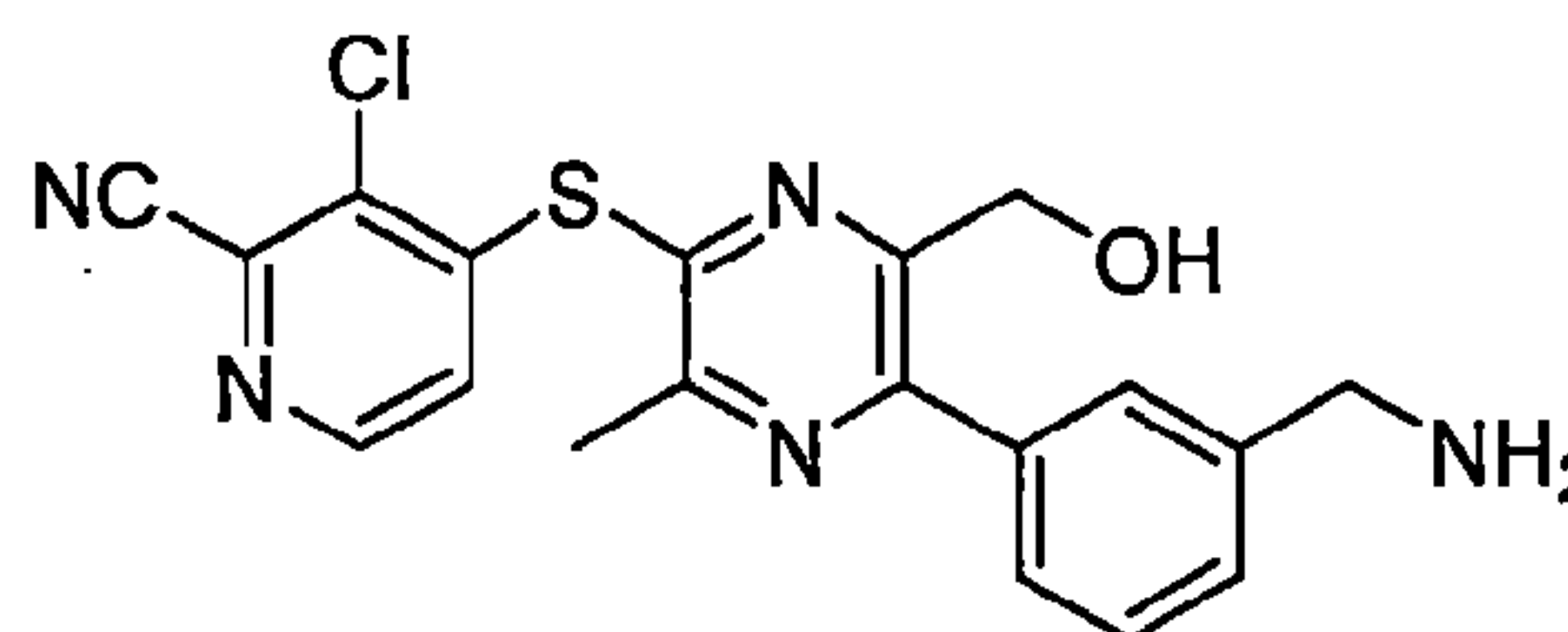


【0246】 實施例 52 的製備方法參考實施例 1 實驗方案。

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

【0247】 實施例 53

4-((5-(3-(胺基甲基)苯基)-6-(羥甲基)-3-甲基吡嗪-2-基)硫基)-3-氯氰基吡啶的製備

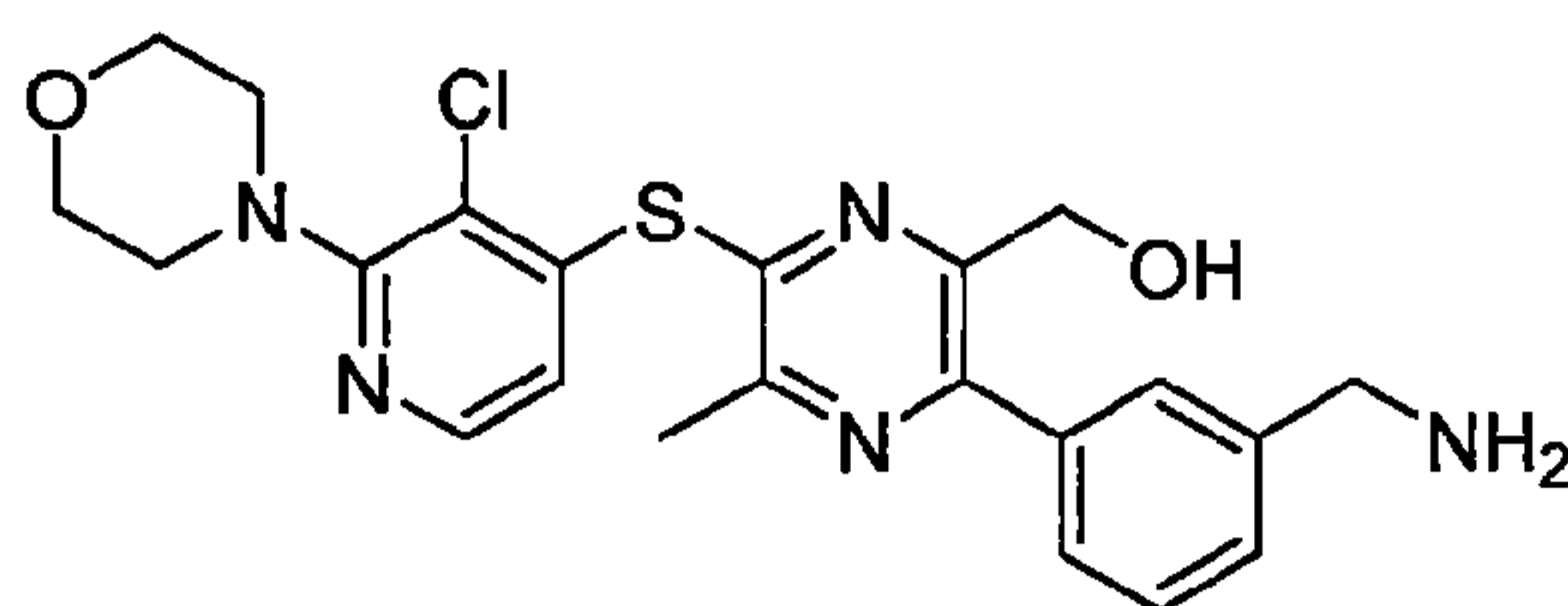


【0248】 實施例 53 的製備方法參考實施例 1 實驗方案。

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

【0249】 實施例 54

(3-(3-(胺基甲基)苯基)-6-((3-氯-2-(N-嗎啉基)吡啶-4-基)硫基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇的製備

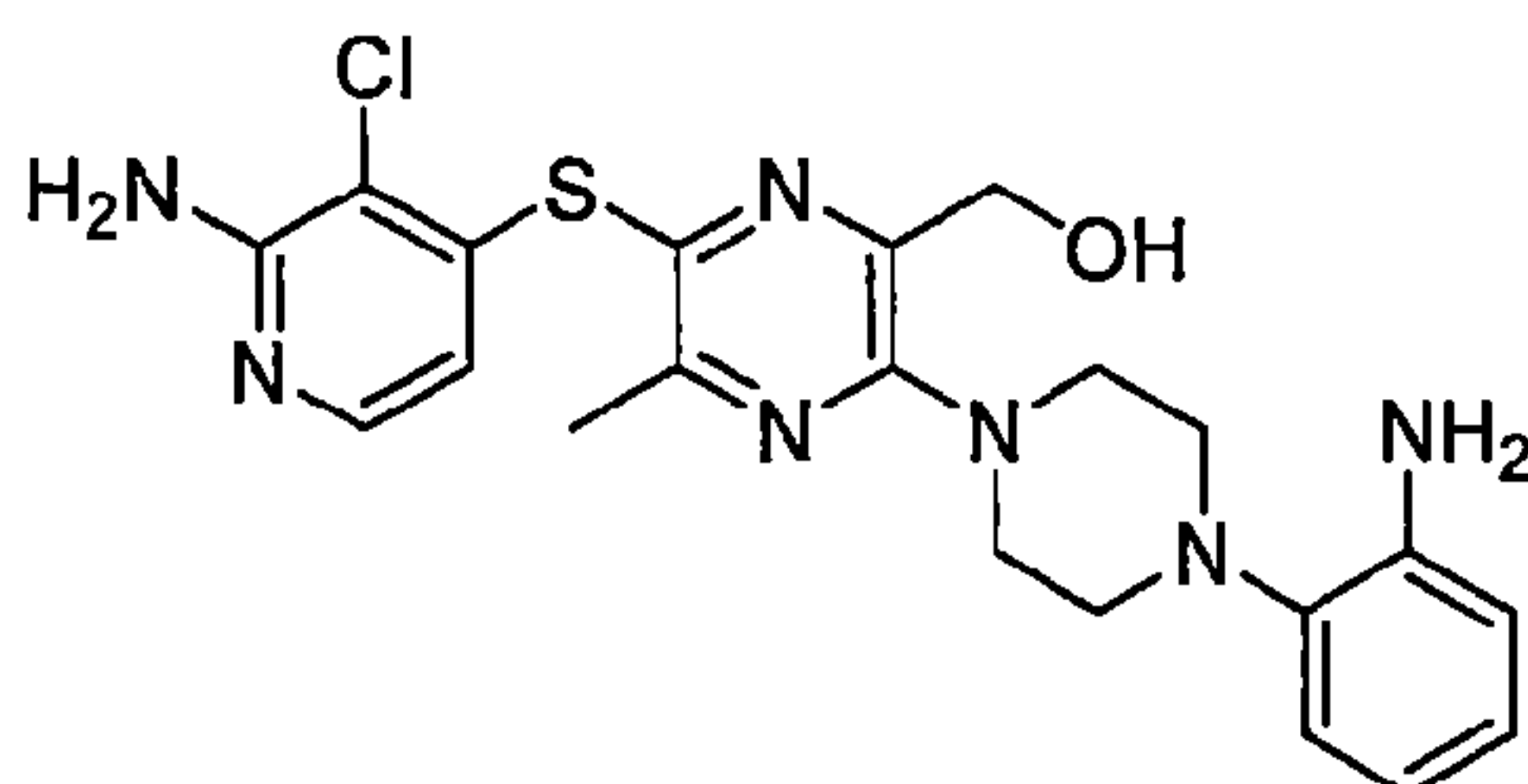


【0250】 實施例 54 的製備方法參考實施例 1 實驗方案。

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

【0251】 實施例 55

(6-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-3-(4-(2-胺基苯基)哌嗪-1-基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇的製備

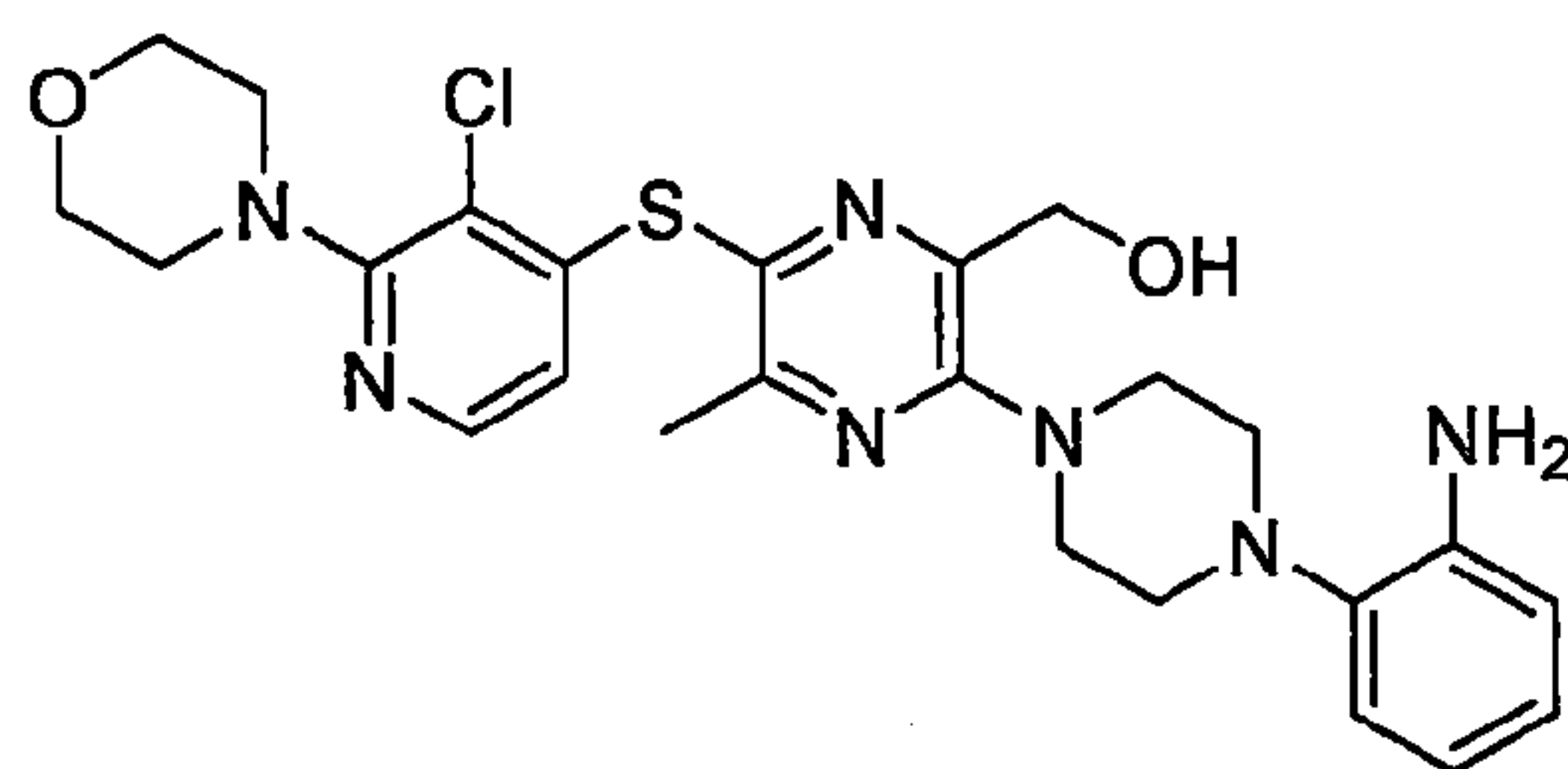


【0252】 實施例 55 的製備方法參考實施例 21 實驗方案。

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

【0253】 實施例 56

(3-(4-(2-胺基苯基)哌嗪-1-基)-6-((3-氯-2-(N-嗎啉基)吡啶-4-基)硫基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇的製備

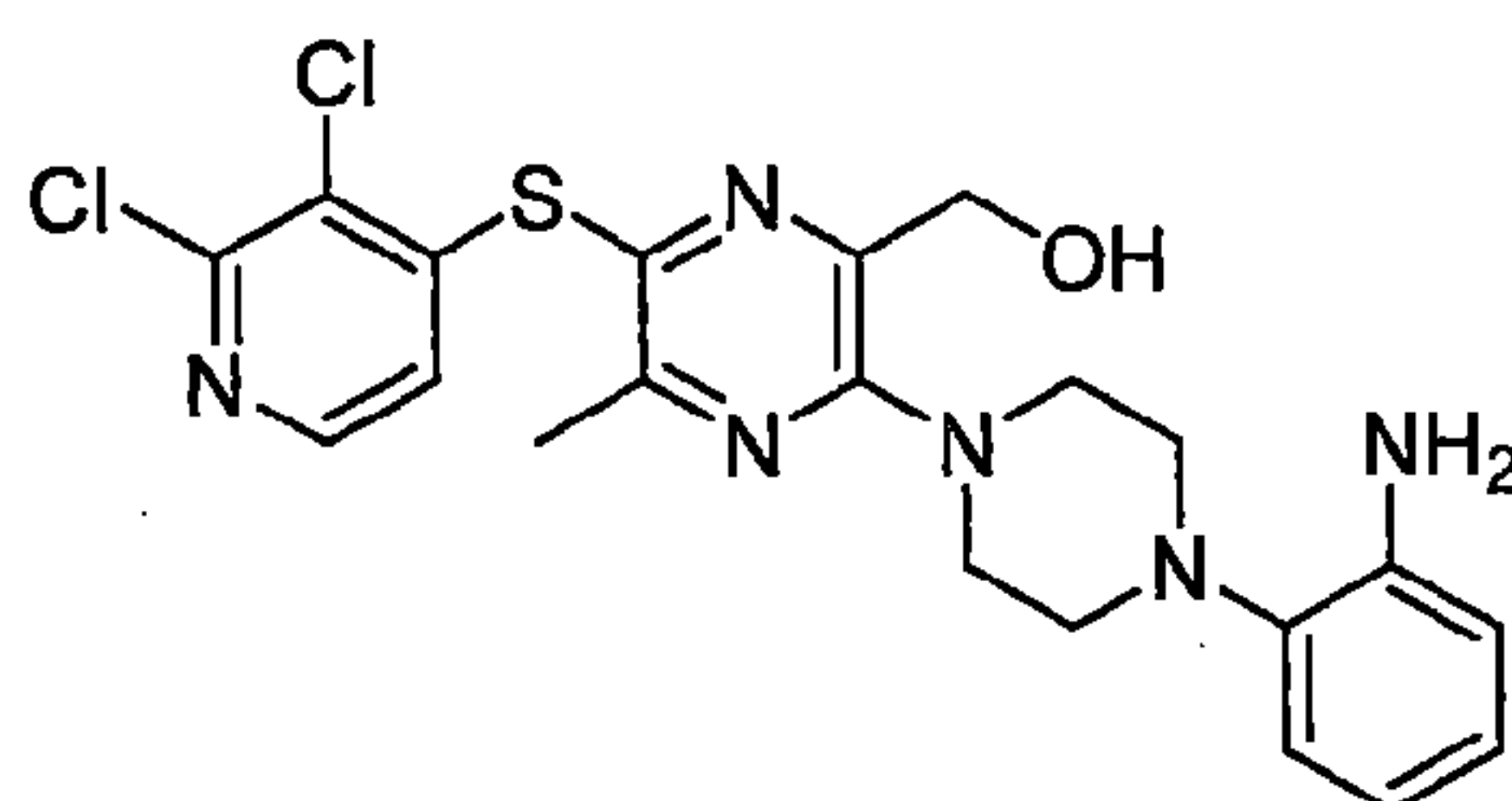


【0254】 實施例 56 的製備方法參考實施例 21 實驗方案。

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

【0255】 實施例 57

(3-(4-(2-胺基苯基)哌嗪-1-基)-6-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇
的製備

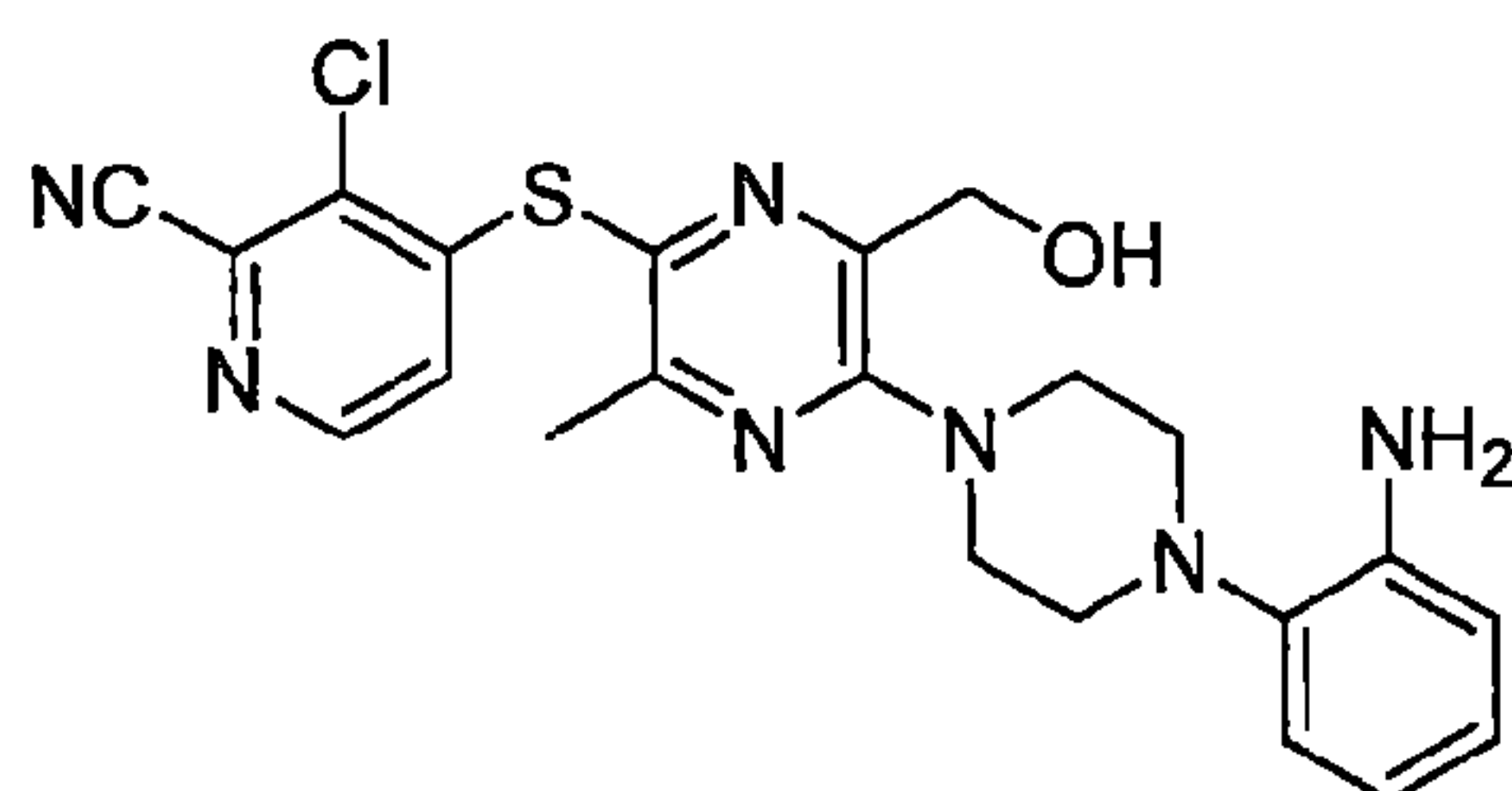


【0256】 實施例 57 的製備方法參考實施例 21 實驗方案。

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

【0257】 實施例 58

4-((5-(4-(2-胺基苯基)哌嗪-1-基)-6-(羥甲基)-3-甲基吡嗪-2-基)硫基)-3-氯氰基吡
啶的製備

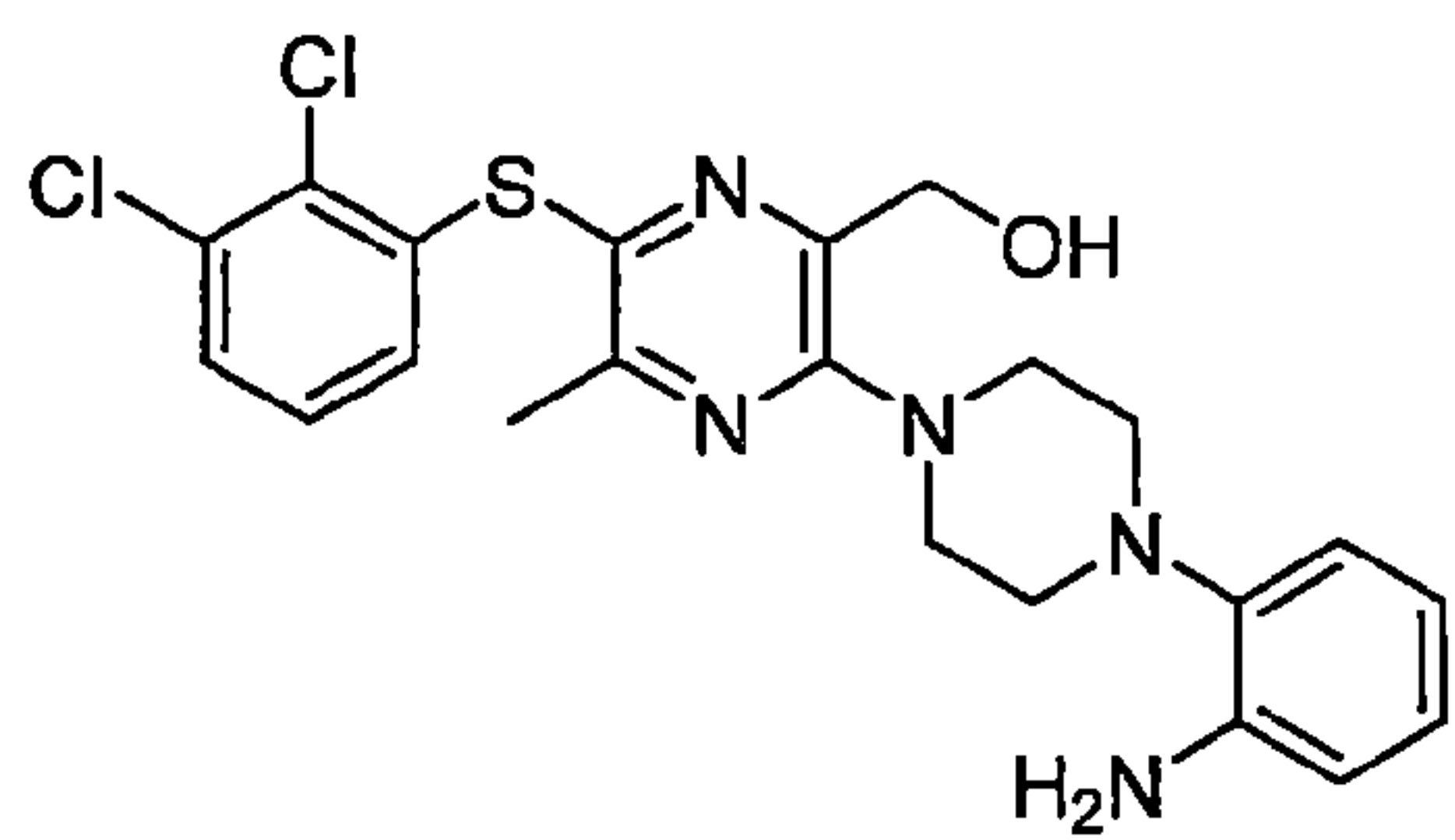


【0258】 實施例 58 的製備方法參考實施例 21 實驗方案。

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

【0259】 實施例 59

(3-(4-(2-胺基苯基)哌嗪-1-基)-6-((2,3-二氯苯基)硫基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇的製備

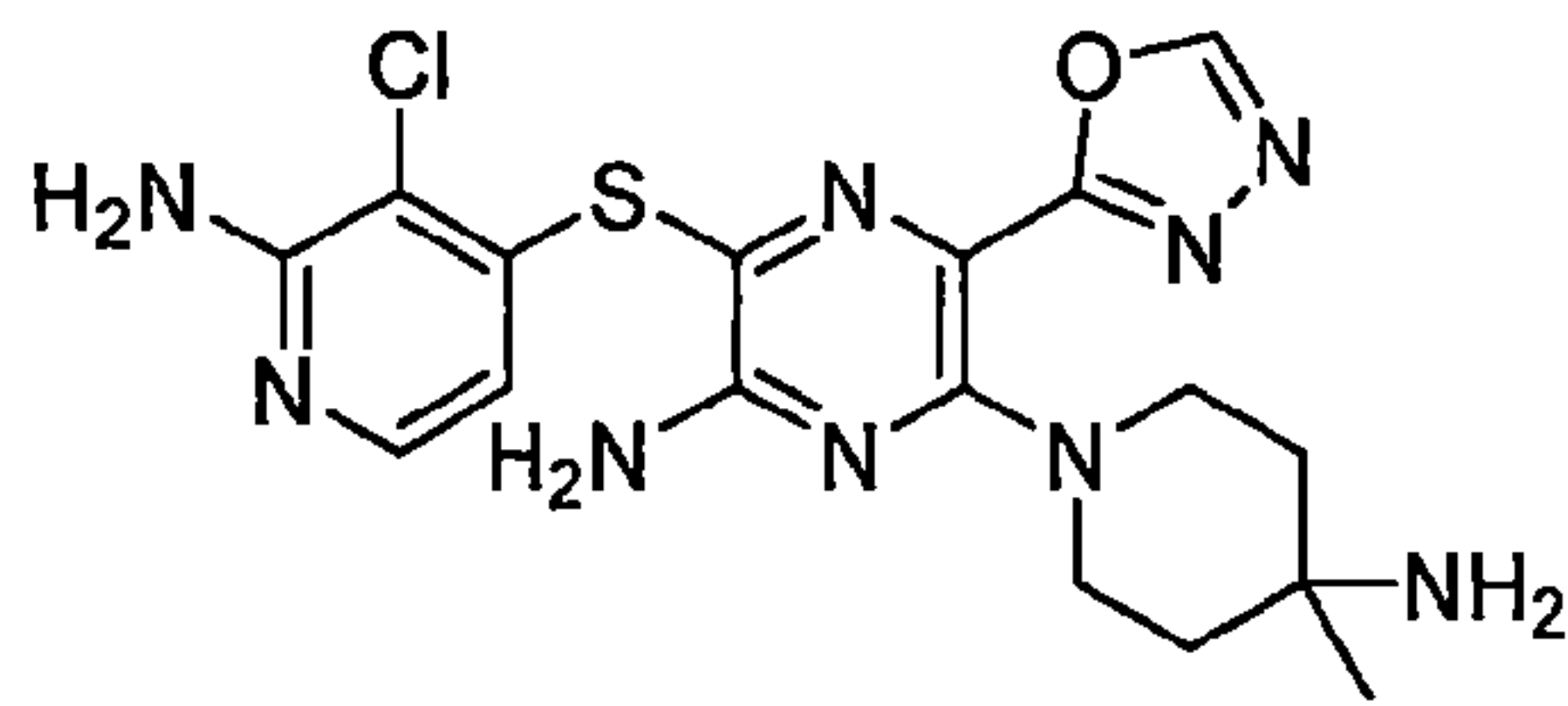


【0260】 實施例 59 的製備方法參考實施例 21 實驗方案。

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

【0261】 實施例 60

3-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-6-(4-胺基-4-甲基哌啶-1-基)-5-(1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-胺的製備

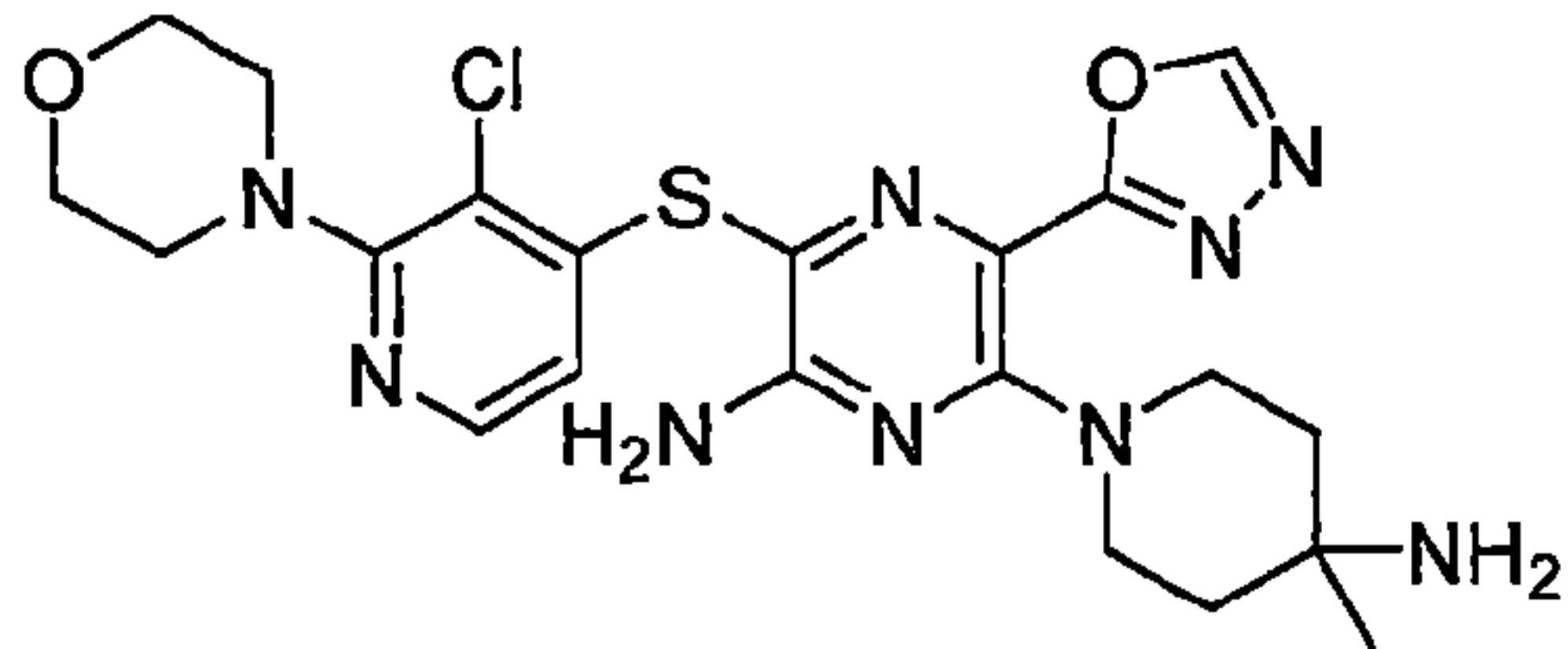


【0262】 實施例 60 的製備方法參考實施例 31 實驗方案。

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

【0263】 實施例 61

6-(4-胺基-4-甲基哌啶-1-基)-3-((3-氯-2-(N-嗎啉基)吡啶-4-基)硫基)-5-(1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-胺的製備

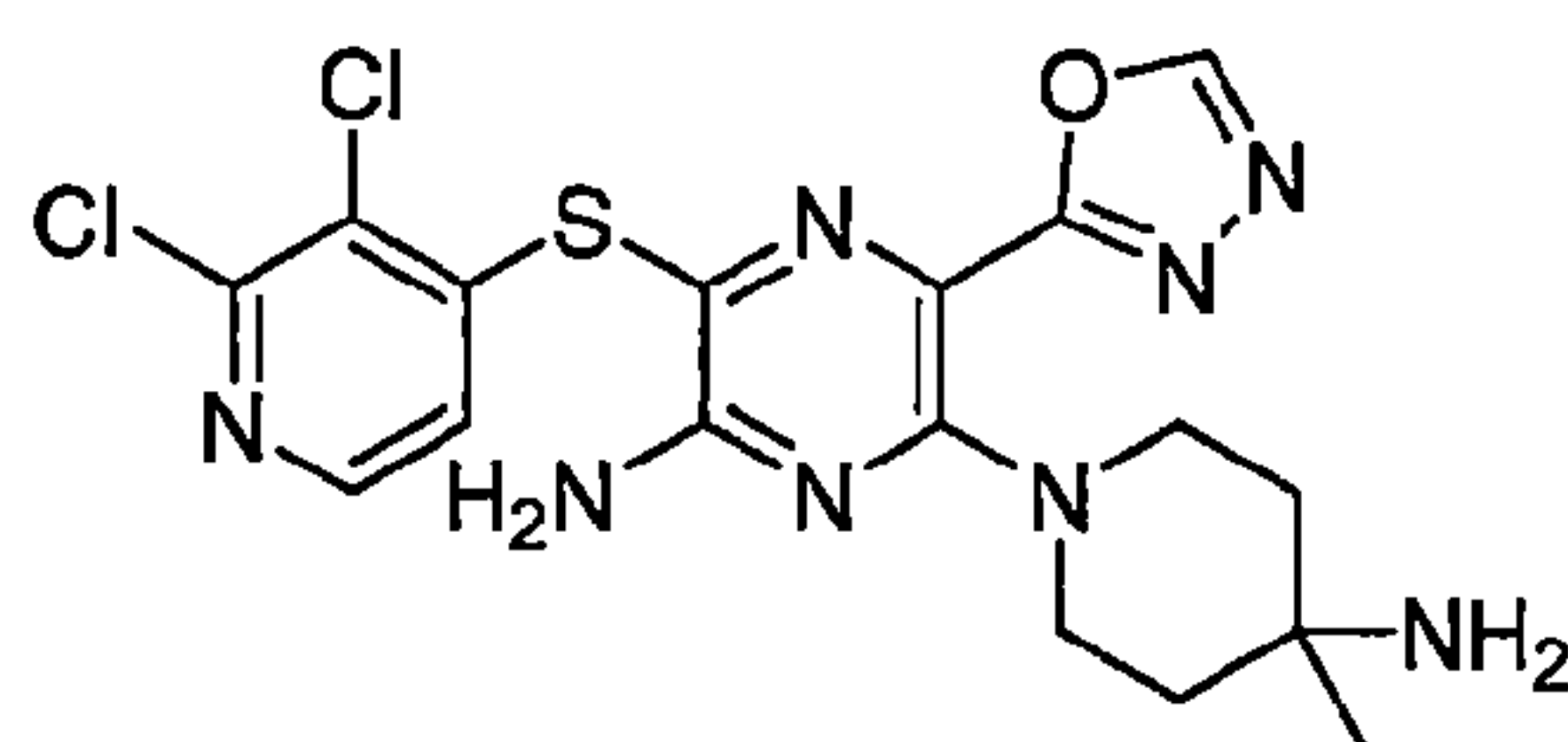


【0264】 實施例 61 的製備方法參考實施例 31 實驗方案。

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

【0265】 實施例 62

6-(4-胺基-4-甲基哌啶-1-基)-3-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫基)-5-(1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-胺的製備

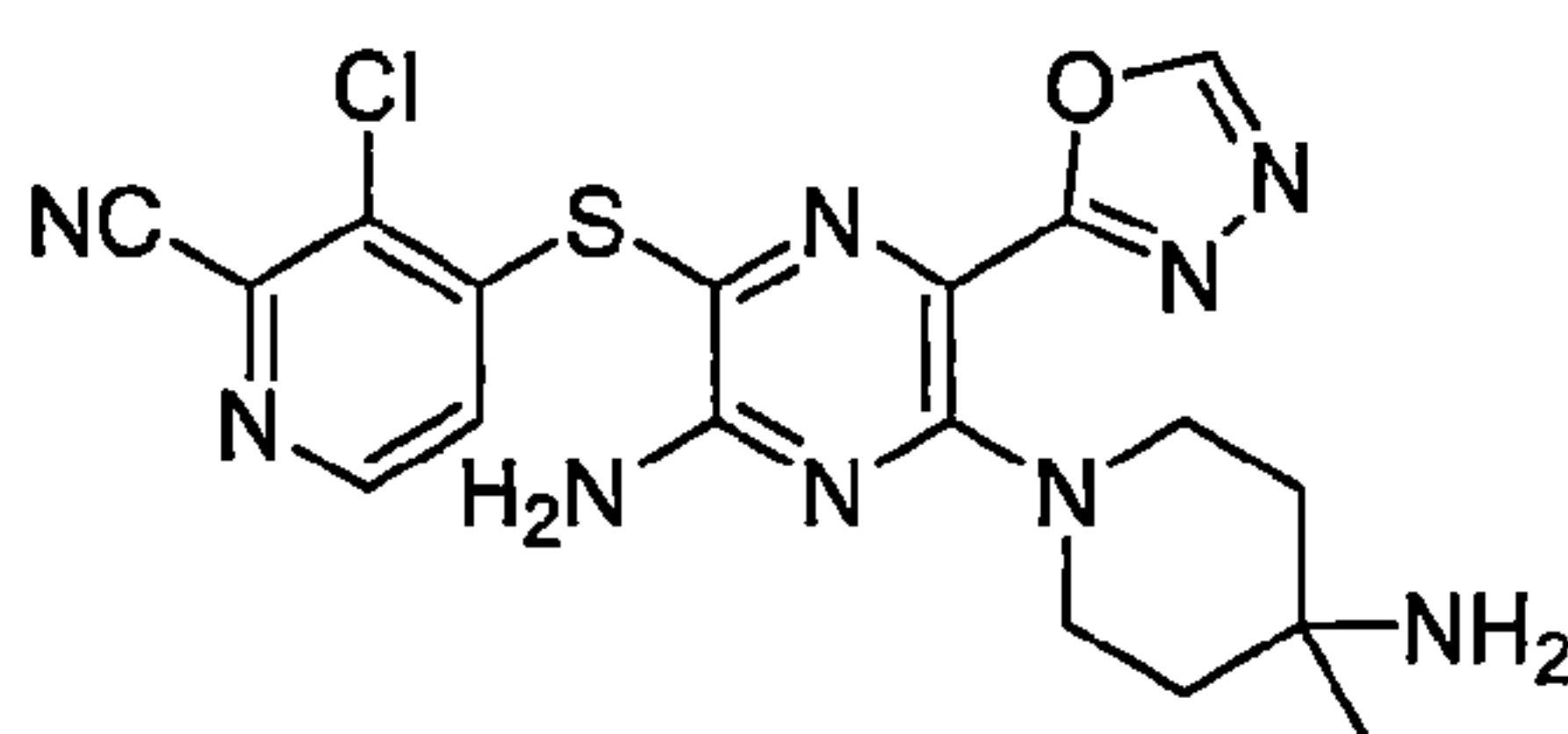


【0266】 實施例 62 的製備方法參考實施例 31 實驗方案。

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

【0267】 實施例 63

4-((3-胺基-5-(4-胺基-4-甲基哌啶-1-基)-6-(1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基)硫基)-3-氰基吡啶的製備

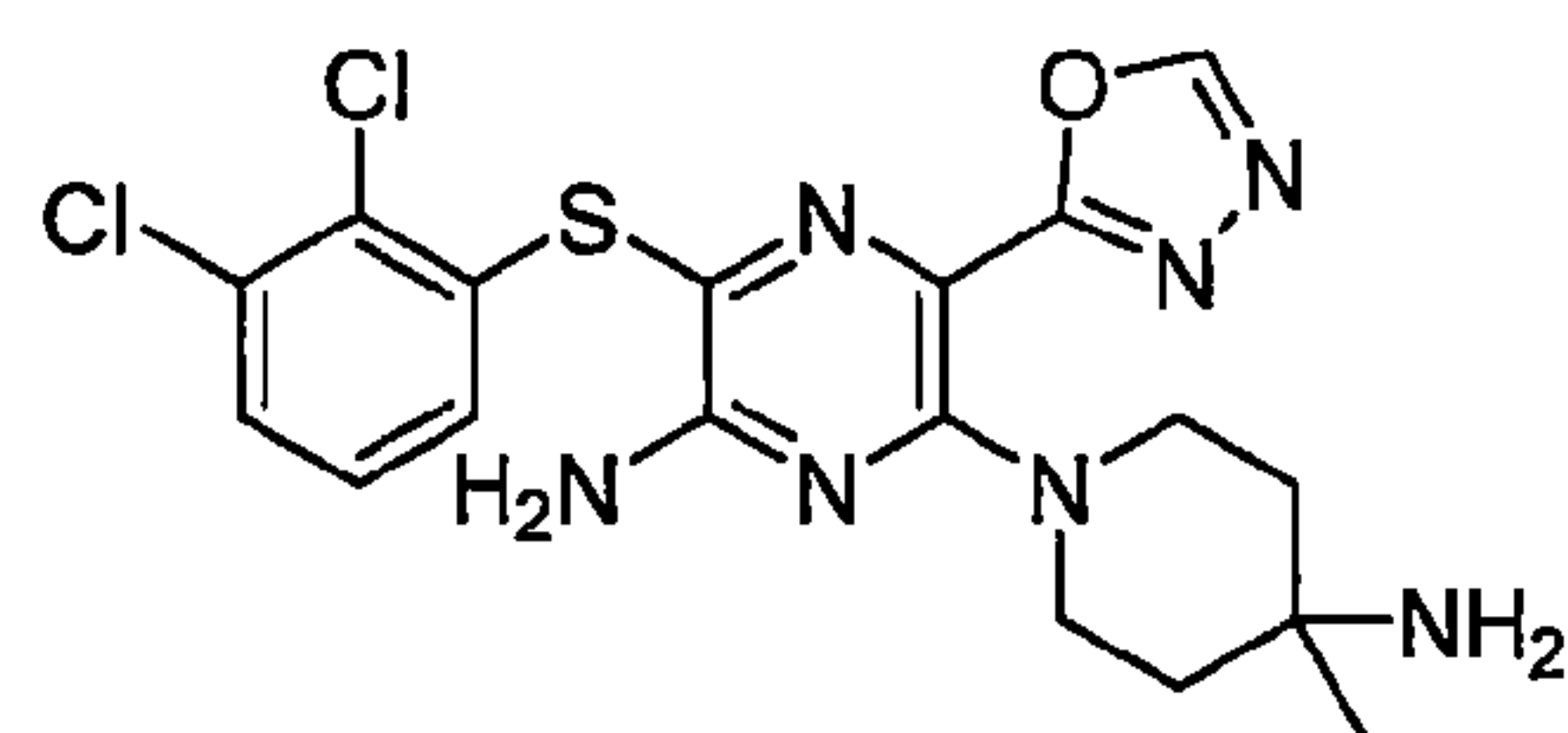


【0268】 實施例 63 的製備方法參考實施例 31 實驗方案。

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

【0269】 實施例 64

6-(4-胺基-4-甲基哌啶-1-基)-3-((2,3-二氯苯基)硫基)-5-(1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-胺的製備

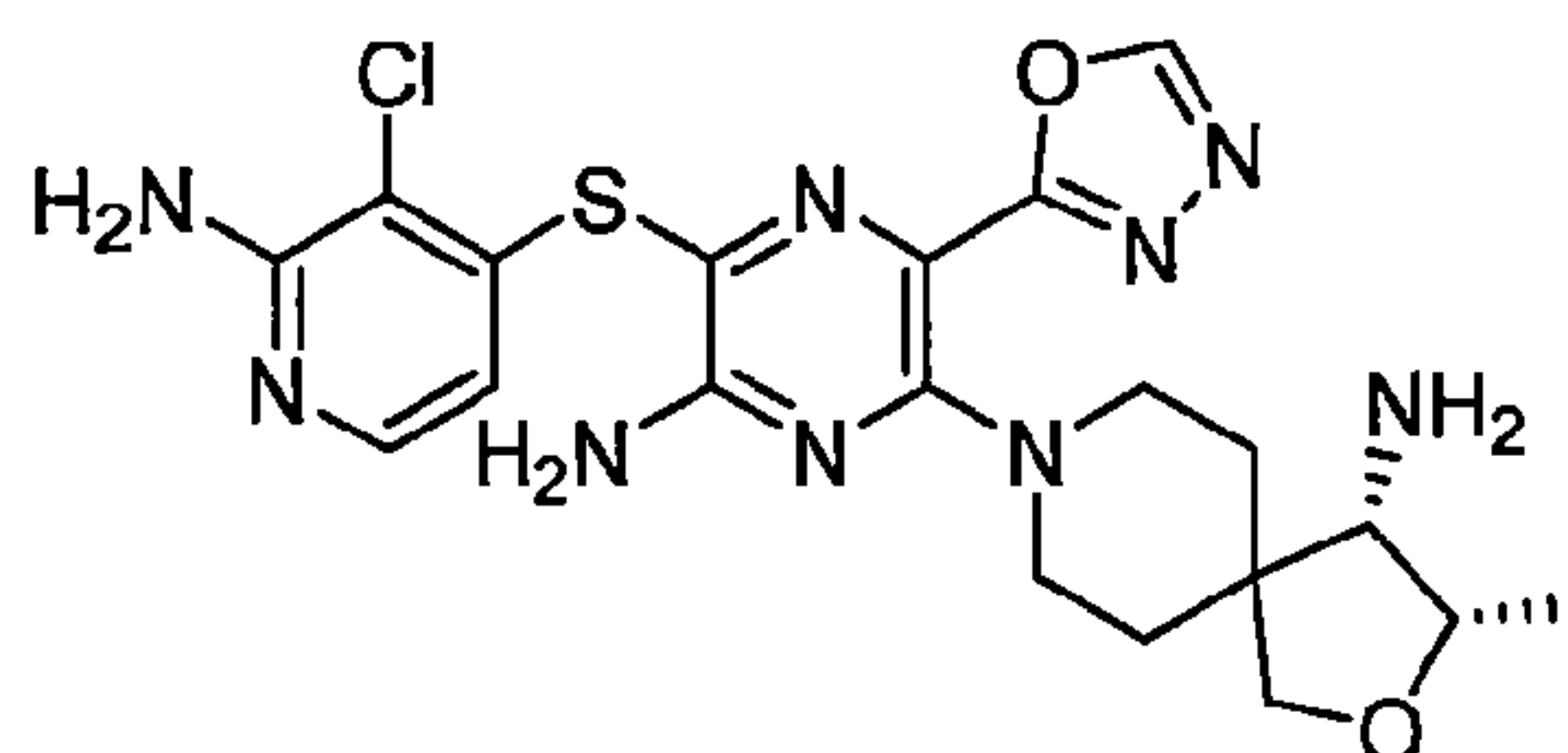


【0270】 實施例 64 的製備方法參考實施例 31 實驗方案。

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

【0271】 實施例 65

(3S,4S)-8-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-3-(1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-4-胺的製備

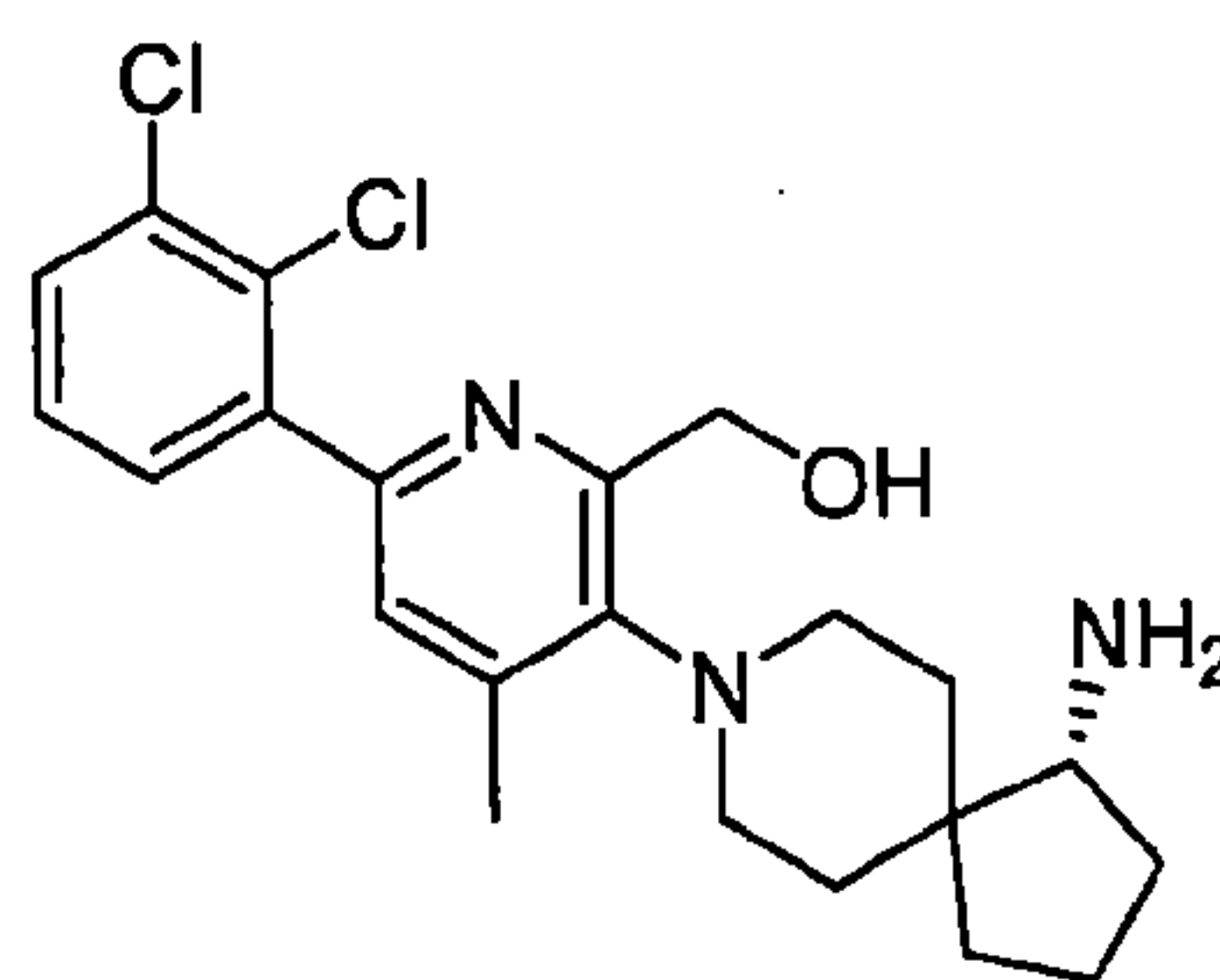


【0272】 實施例 65 的製備方法參考實施例 31 實驗方案。

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

【0273】 實施例 66

(R)-(3-(1-胺基-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)-4-甲基吡啶-2-基)甲醇的製備

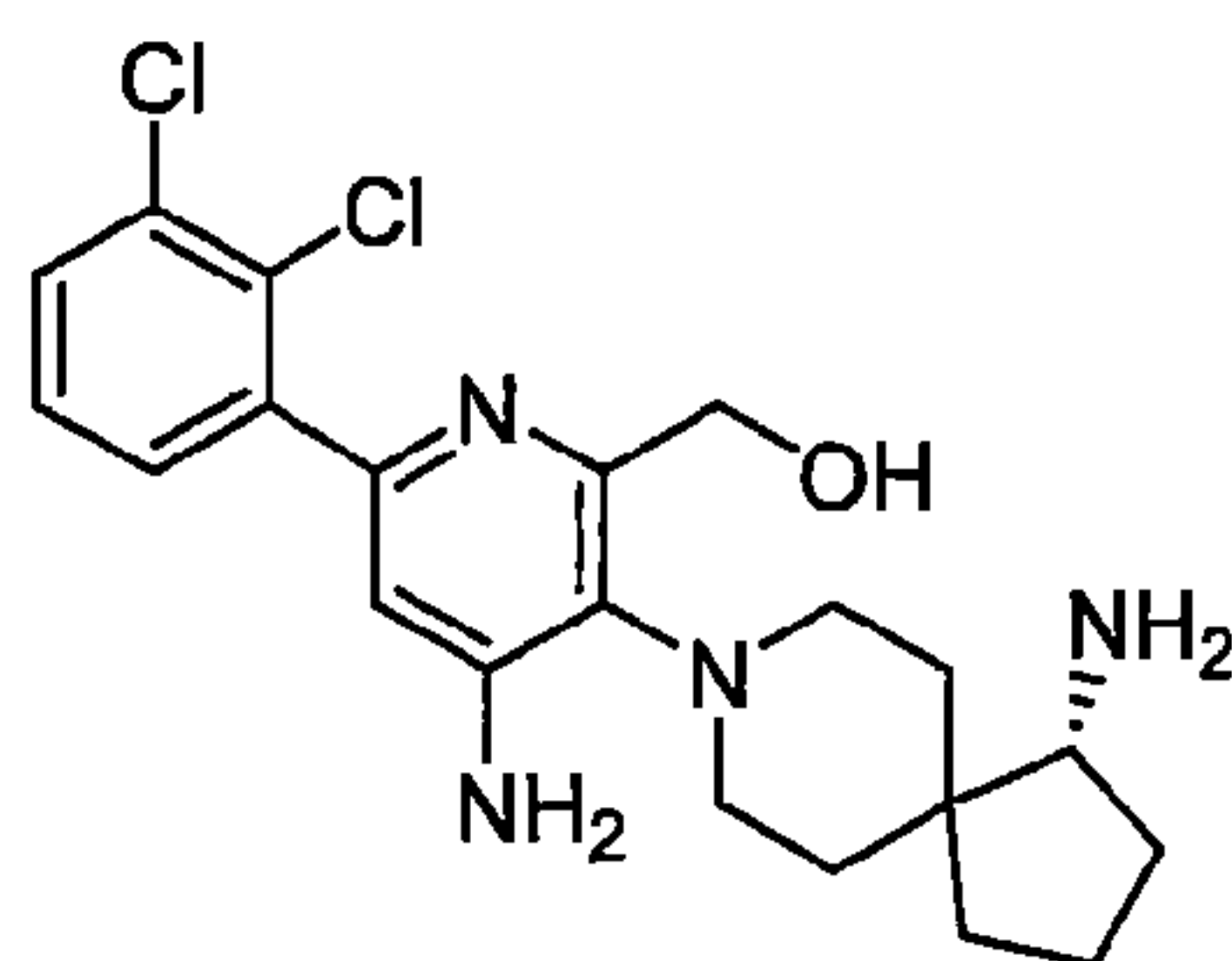


【0274】 實施例 66 的製備方法參考實施例 1 實驗方案。

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

【0275】 實施例 67

(R)-(4-胺基-3-(1-胺基-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)吡啶-2-基)甲醇的製備

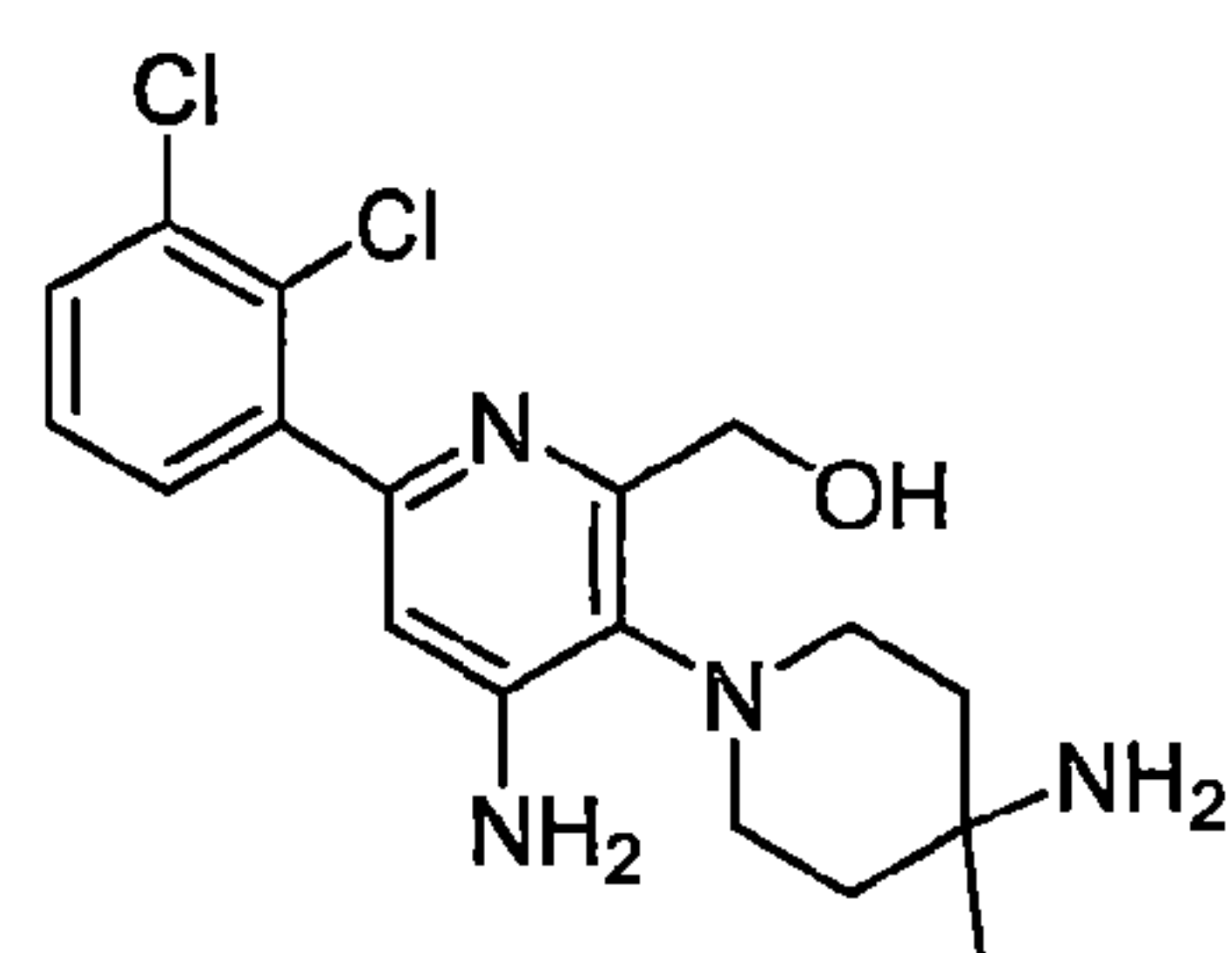


【0276】 實施例 67 的製備方法參考實施例 1 實驗方案。

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

【0277】 實施例 68

(4-胺基-3-(4-胺基-4-甲基哌啶-1-基)-6-(2,3-二氯苯基)吡啶-2-基)甲醇的製備

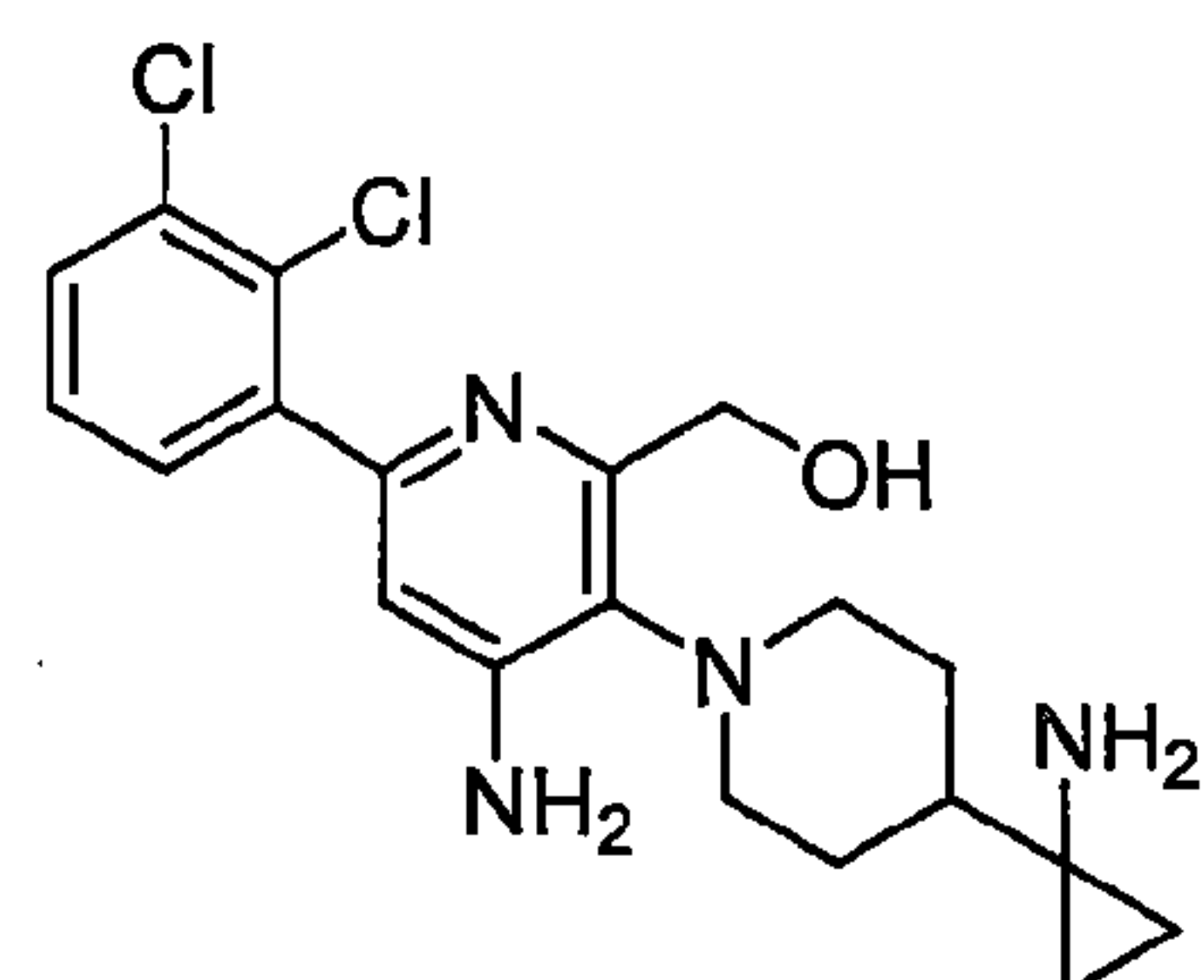


【0278】 實施例 68 的製備方法參考實施例 1 實驗方案。

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

【0279】 實施例 69

(4-胺基-3-(4-(1-胺基環丙基)哌啶-1-基)-6-(2,3-二氯苯基)吡啶-2-基)甲醇的製備

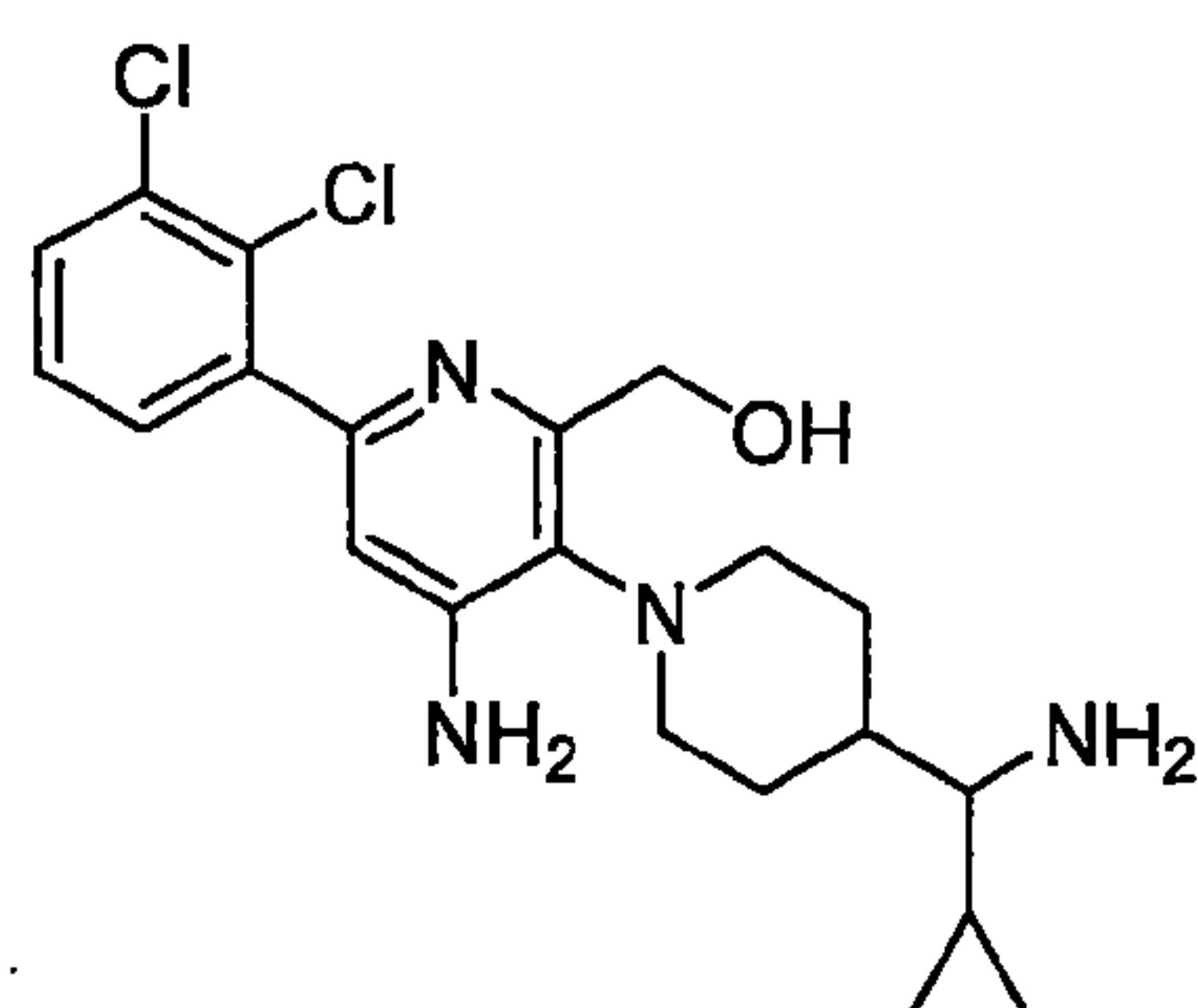


【0280】 實施例 69 的製備方法參考實施例 1 實驗方案。

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

【0281】 實施例 70

(4-胺基-3-(4-(胺基(環丙基)甲基)哌啶-1-基)-6-(2,3-二氯苯基)吡啶-2-基)甲醇的製備

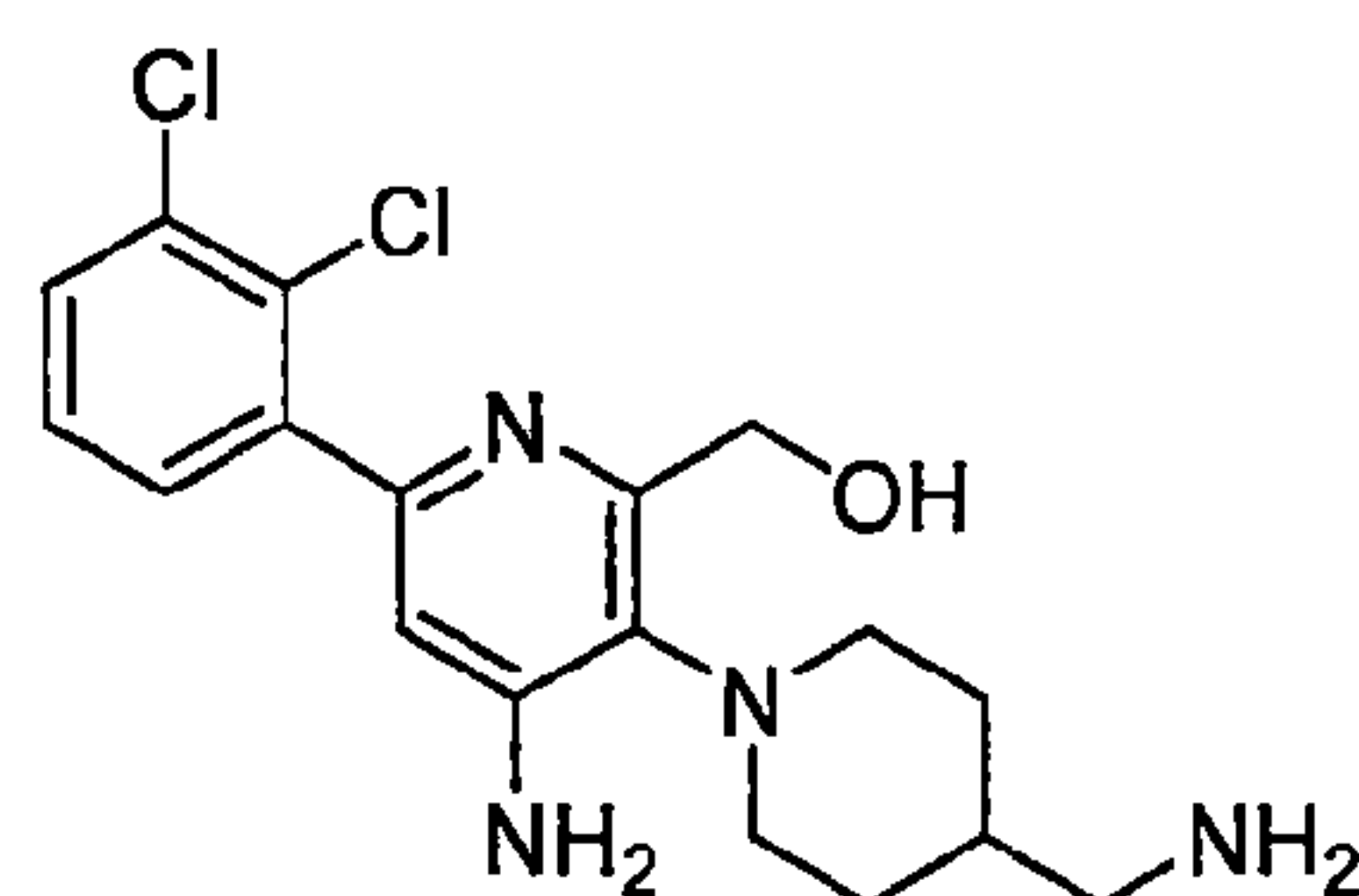


【0282】 實施例 70 的製備方法參考實施例 1 實驗方案。

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

【0283】 實施例 71

(4-胺基-3-(4-(胺基甲基)哌啶-1-基)-6-(2,3-二氯苯基)吡啶-2-基)甲醇的製備

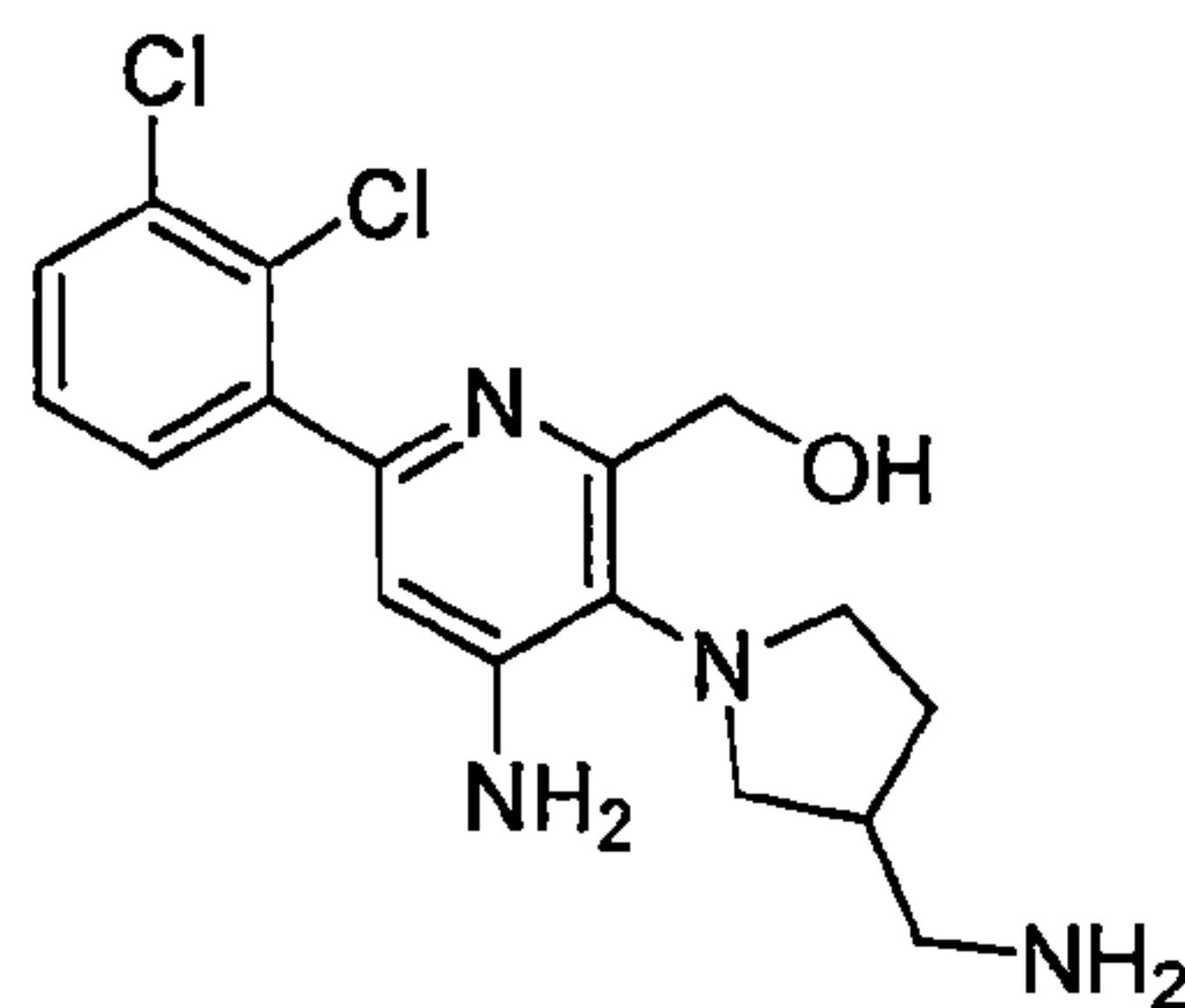


【0284】 實施例 71 的製備方法參考實施例 1 實驗方案。

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

【0285】 實施例 72

(4-胺基-3-(3-(胺基甲基)吡咯烷-1-基)-6-(2,3-二氯苯基)吡啶-2-基)甲醇的製備

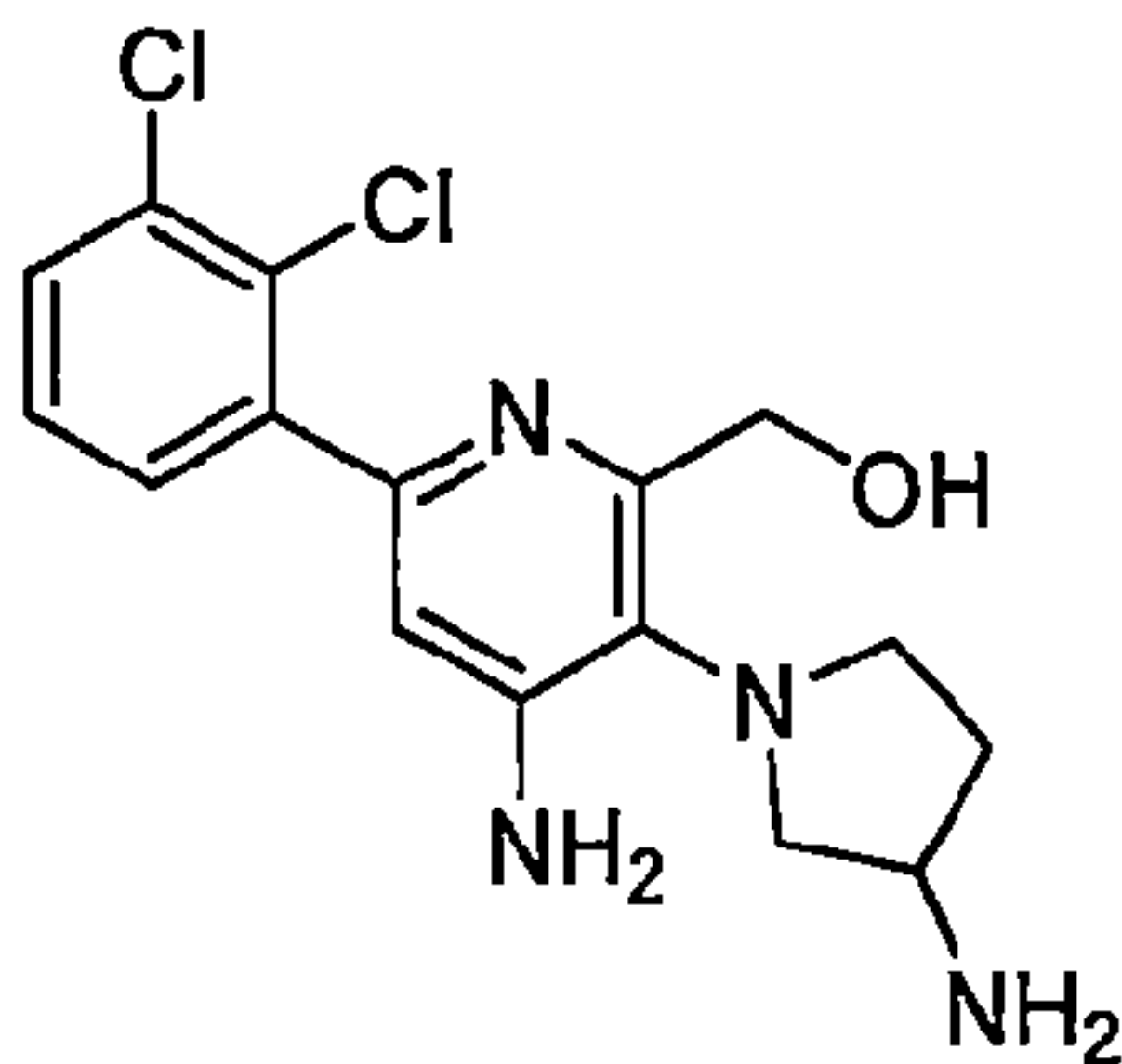


【0286】 實施例 72 的製備方法參考實施例 1 實驗方案。

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

【0287】 實施例 73

(4-胺基-3-(3-胺基吡咯烷-1-基)-6-(2,3-二氯苯基)吡啶-2-基)甲醇的製備

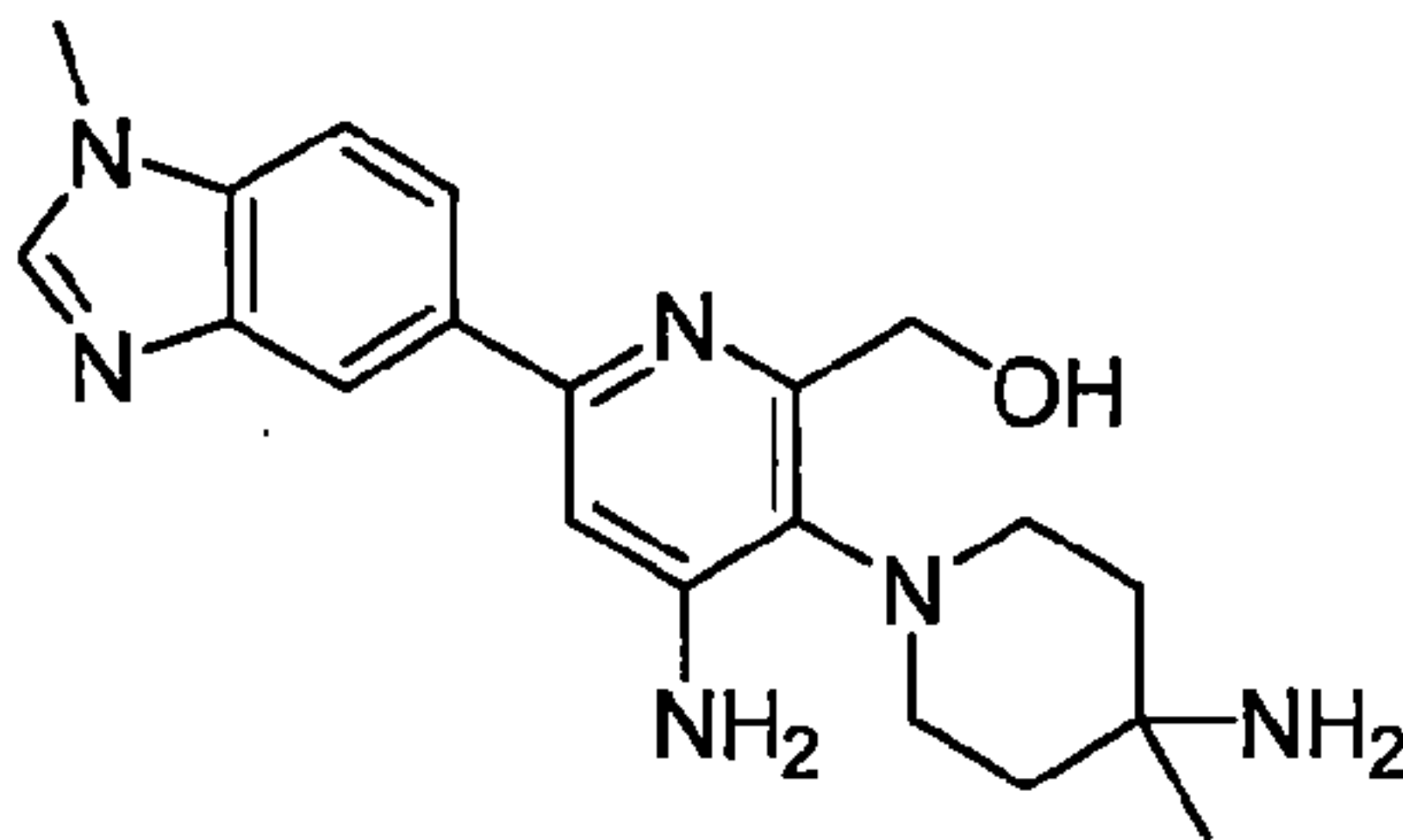


【0288】 實施例 73 的製備方法參考實施例 1 實驗方案。

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

【0289】 實施例 74

(4-胺基-3-(4-胺基-4-甲基哌啶-1-基)-6-(1-甲基-1H-苯並[d]咪唑-5-基)吡啶-2-基) 甲醇的製備

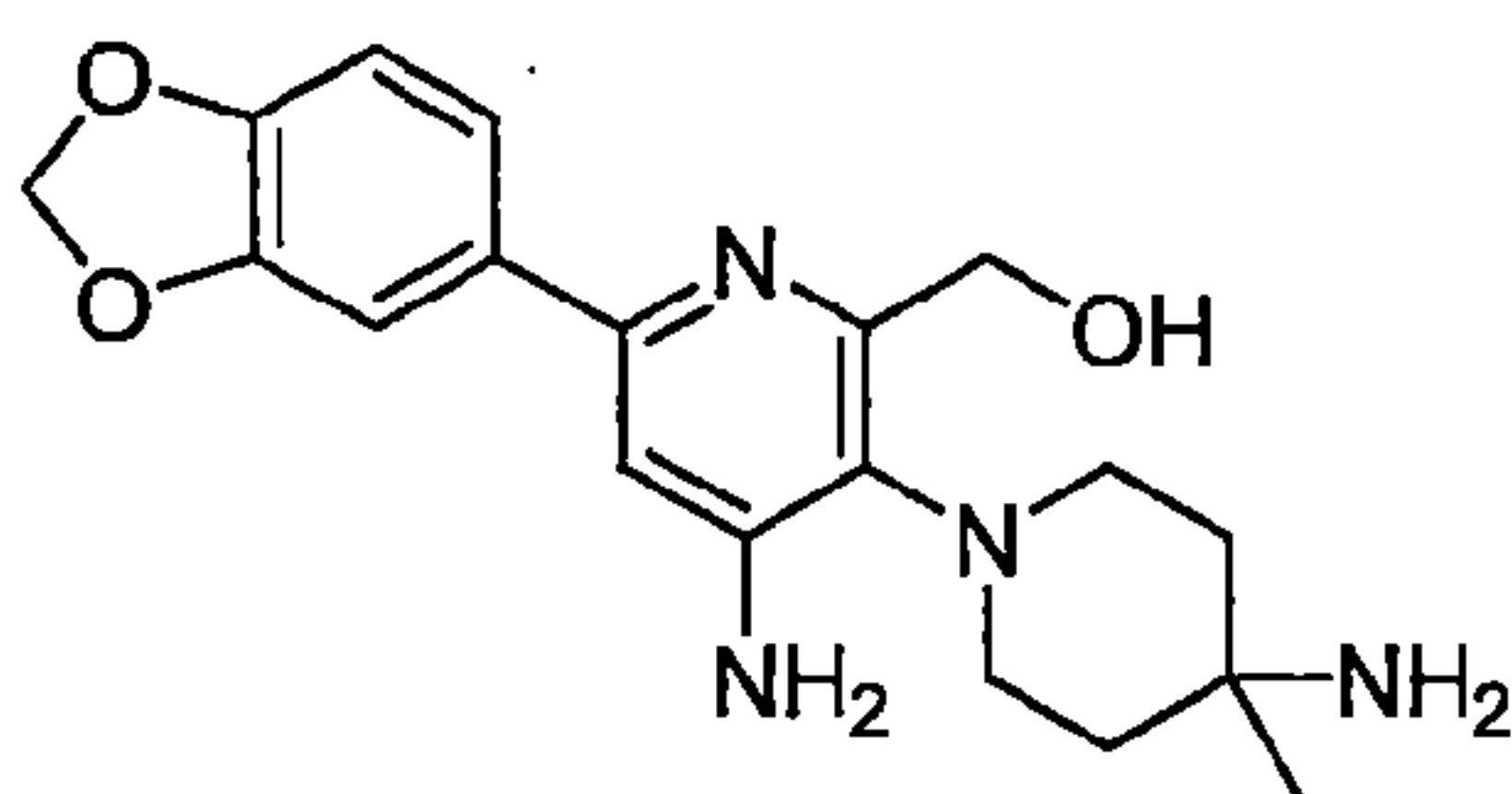


【0290】 實施例 74 的製備方法參考實施例 1 實驗方案。

MS m/z(ESI): 367.1 [M+H]⁺.

【0291】 實施例 75

(4-胺基-3-(4-胺基-4-甲基哌啶-1-基)-6-(苯並[d][1,3]二噁唑-5-基)吡啶-2-基)甲醇 的製備

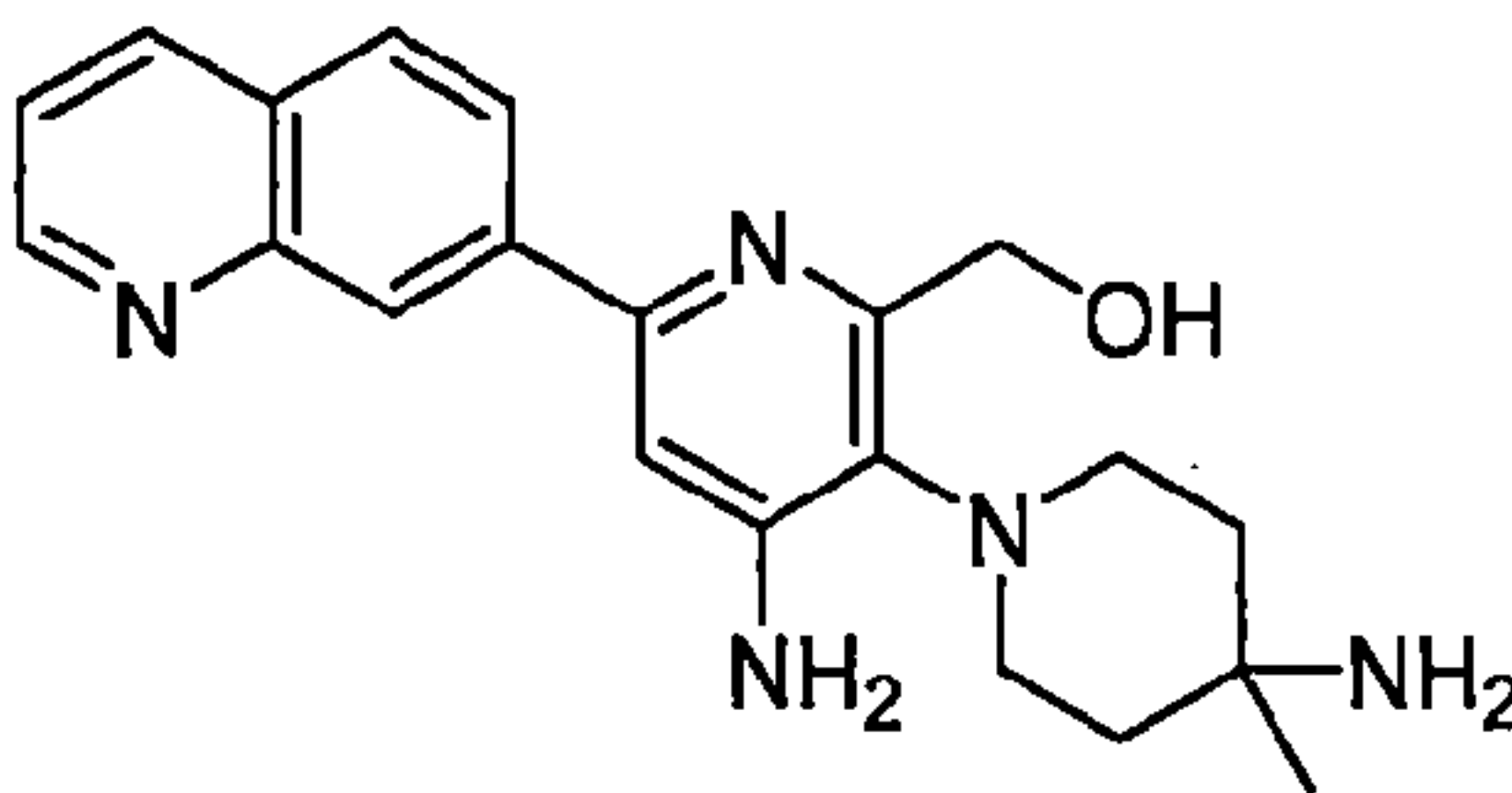


【0292】 實施例 75 的製備方法參考實施例 1 實驗方案。

MS m/z(ESI): 357.1 [M+H]⁺.

【0293】 實施例 76

(4-胺基-3-(4-胺基-4-甲基哌啶-1-基)-6-(喹啉-7-基)吡啶-2-基)甲醇的製備

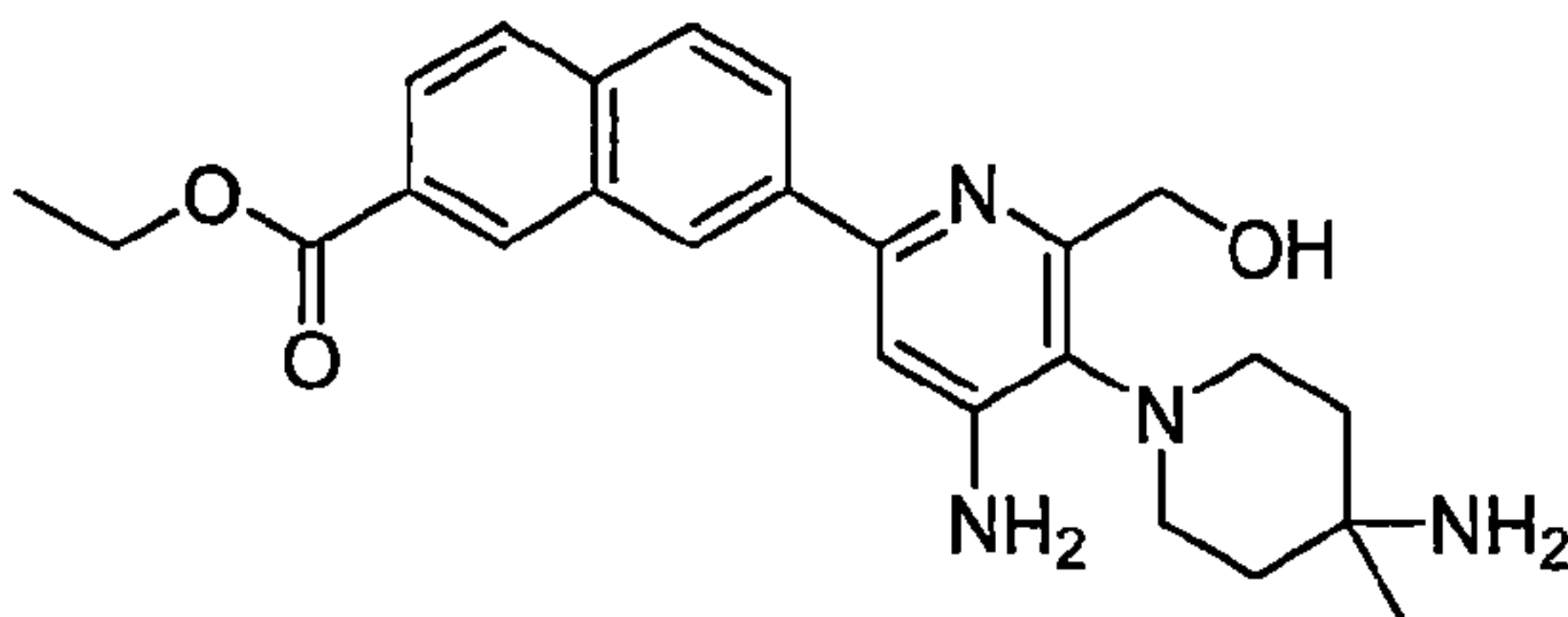


【0294】 實施例 76 的製備方法參考實施例 1 實驗方案。

MS m/z(ESI): 364.1 [M+H]⁺.

【0295】 實施例 77

乙基 7-(4-胺基-5-(4-胺基-4-甲基哌啶-1-基)-6-(羥甲基)吡啶-2-基)-2-萘酸酯的製備

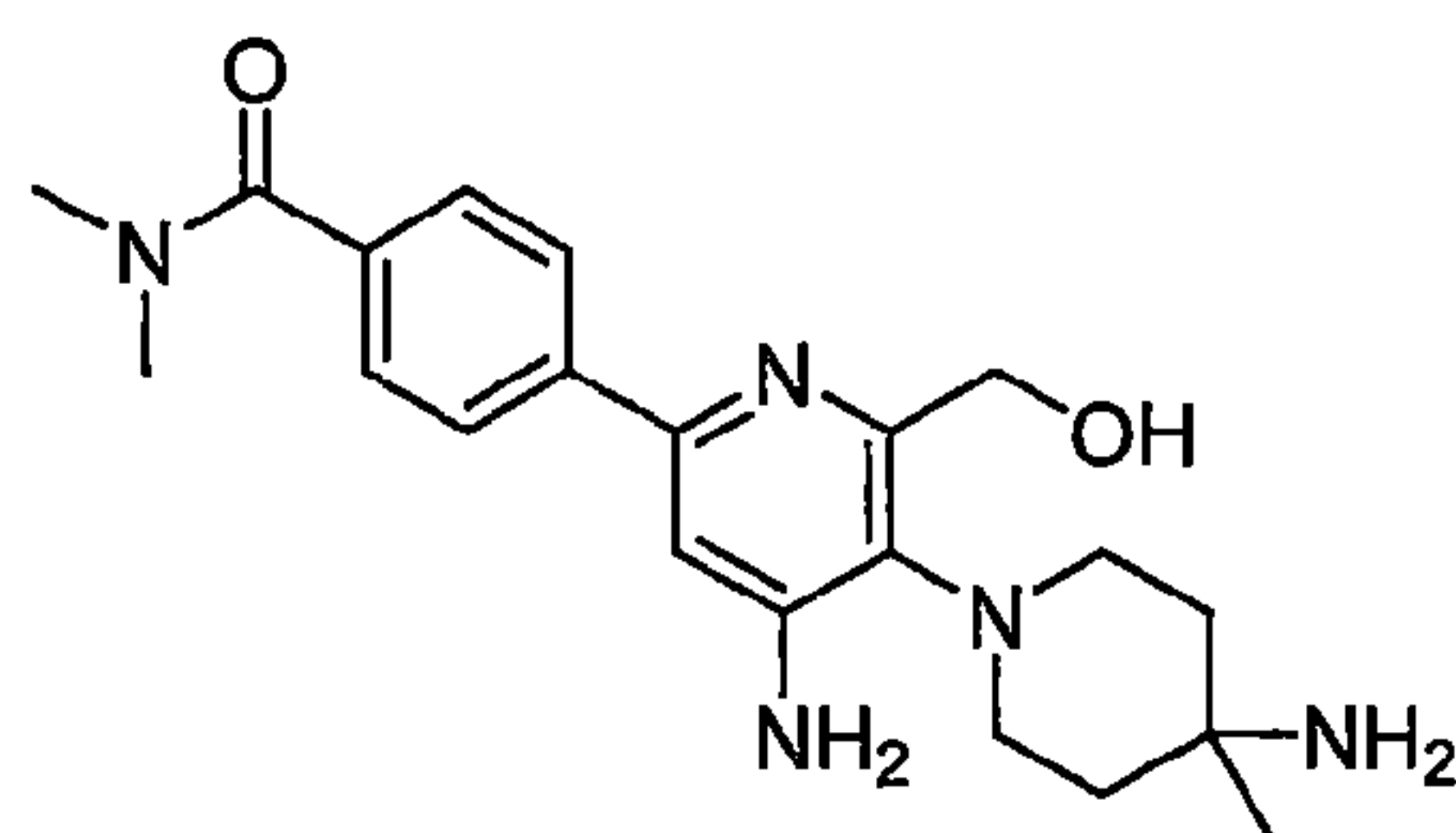


【0296】 實施例 77 的製備方法參考實施例 1 實驗方案。

MS m/z(ESI): 435.1 [M+H]⁺.

【0297】 實施例 78

4-(4-胺基-5-(4-胺基-4-甲基哌啶-1-基)-6-(羥甲基)吡啶-2-基)-N,N-二甲基苯醯胺的製備

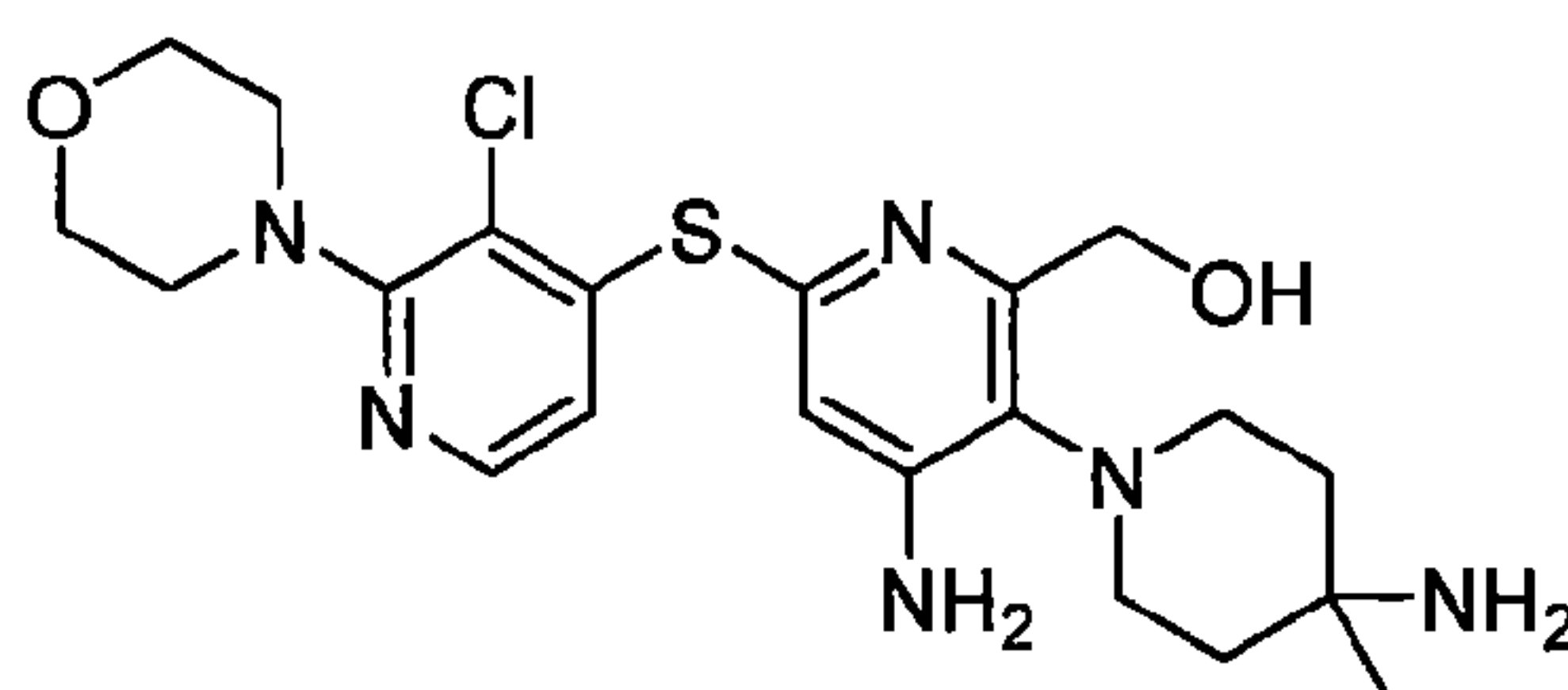


【0298】 實施例 78 的製備方法參考實施例 1 實驗方案。

MS m/z (ESI): 384.1 $[M+H]^+$.

【0299】 實施例 79

(4-胺基-3-(4-胺基-4-甲基哌啶-1-基)-6-((3-氯-2-(N-嗎啉基)吡啶-4-基)硫基)吡啶-2-基)甲醇的製備

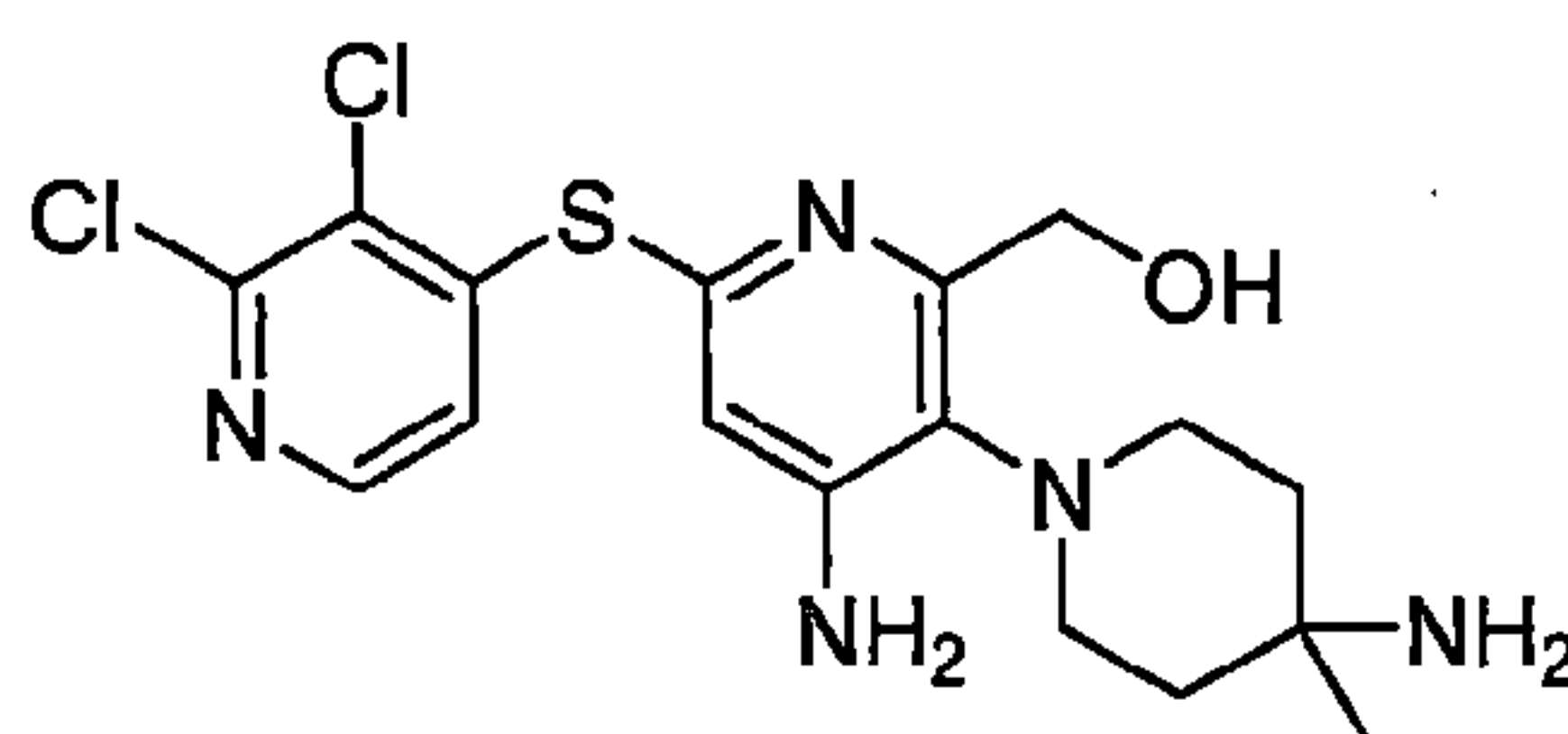


【0300】 實施例 79 的製備方法參考實施例 1 實驗方案。

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

【0301】 實施例 80

(4-胺基-3-(4-胺基-4-甲基哌啶-1-基)-6-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫基)吡啶-2-基)甲醇的製備

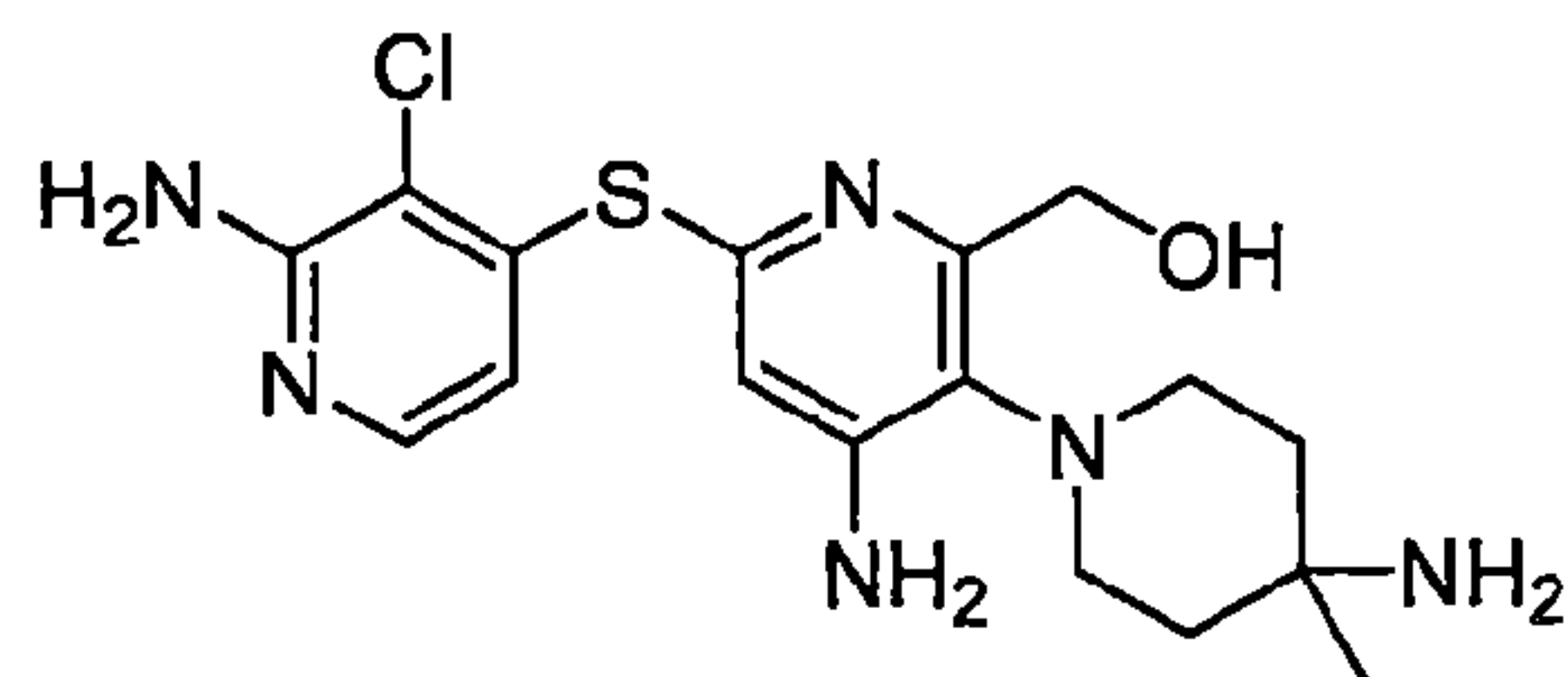


【0302】 實施例 80 的製備方法參考實施例 1 實驗方案。

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

【0303】 實施例 81

(4-胺基-6-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-3-(4-胺基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)甲醇的製備

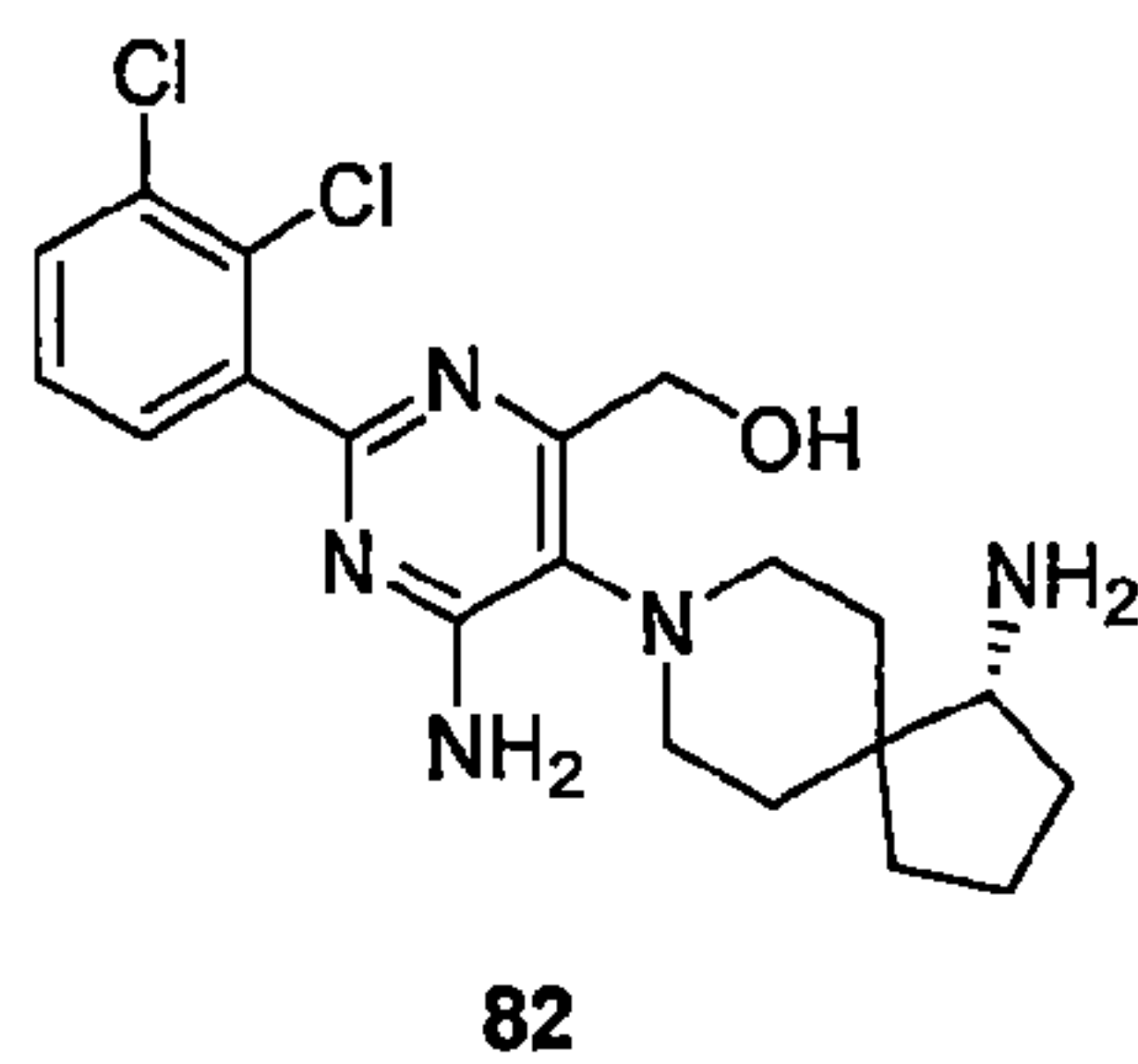


【0304】 實施例 81 的製備方法參考實施例 1 實驗方案。

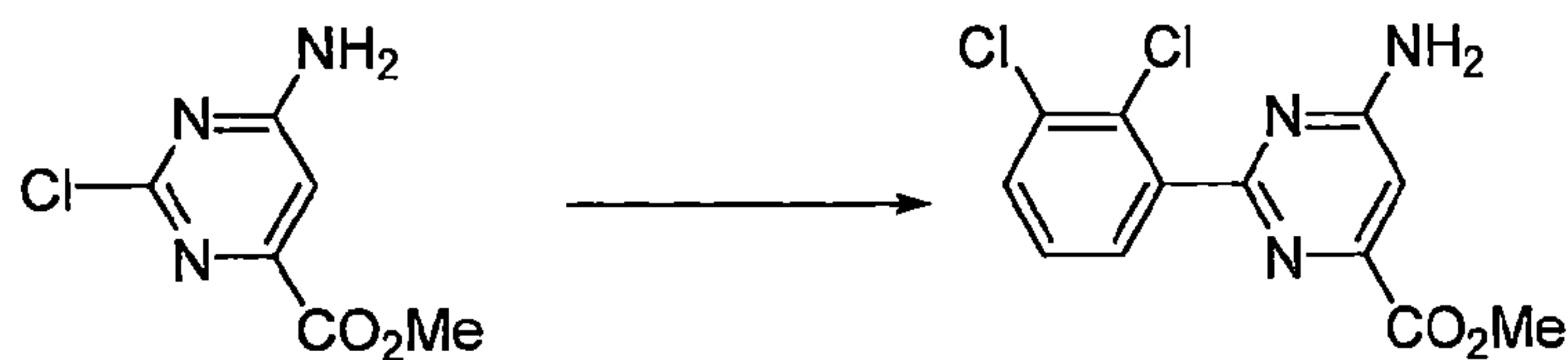
MS m/z(ESI): 395.1 [M+H]⁺, 397.1[M+2+H]⁺.

【0305】 實施例 82

(R)-(6-胺基-5-(1-胺基-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基)-2-(2,3-二氯苯基)嘧啶-4-基)甲醇的製備



【0306】 第一步：6-胺基-2-(2,3-二氯苯基)嘧啶-4-羧酸甲酯的製備



【0307】 將 6-胺基-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)和碳酸鉀(2.2 g, 16.05 mmol)溶於 30 ml 四氫呋喃和 5 mL 水中，加入 Pd(dppf)Cl₂(782 mg，1.07 mmol)，在氮氣條件下，將反應中的空氣排出。微波條件 90℃反應 120 分鐘。濃縮除去溶劑，乙酸乙酯萃取，有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮有機相得粗品，管柱層析純化得到目標產物 6-胺基-2-(2,3-二氯苯基)嘧啶-4-羧酸甲酯(1.1 g，產率 69%)。

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

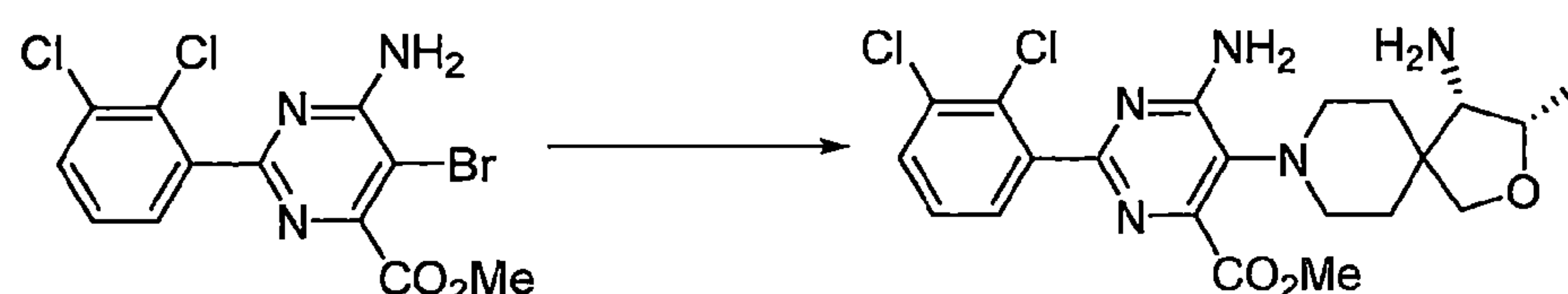
【0308】 第二步：6-胺基-5-溴-2-(2,3-二氯苯基)嘧啶-4-羧酸甲酯的製備



【0309】 將 6-胺基-2-(2,3-二氯苯基)嘧啶-4-羧酸酯(1.0 g, 3.37 mmol)溶於 50 mL DMF 中，加入 NBS(719 mg, 4.04 mmol)，然後加入 KOH(377 mg, 6.74 mmol)，室溫攪拌 3 h。加 200 mL 水，攪拌 30 min，過濾，水洗，烘乾得固體粗品。濾液用二氯甲烷提取，無水硫酸鈉乾燥，濃縮所得固體和烘乾的固體一起用乙酸乙酯(30 mL)萃取三次，有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮有機相得到粗品，管柱層析純化得到產物甲基 6-胺基-5-溴-2-(2,3-二氯苯基)嘧啶-4-羧酸甲酯(890 mg, 產率 70%)。

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

【0310】 第三步：6-胺基-5-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基)-2-(2,3-二氯苯基)嘧啶-4-羧酸甲酯的製備

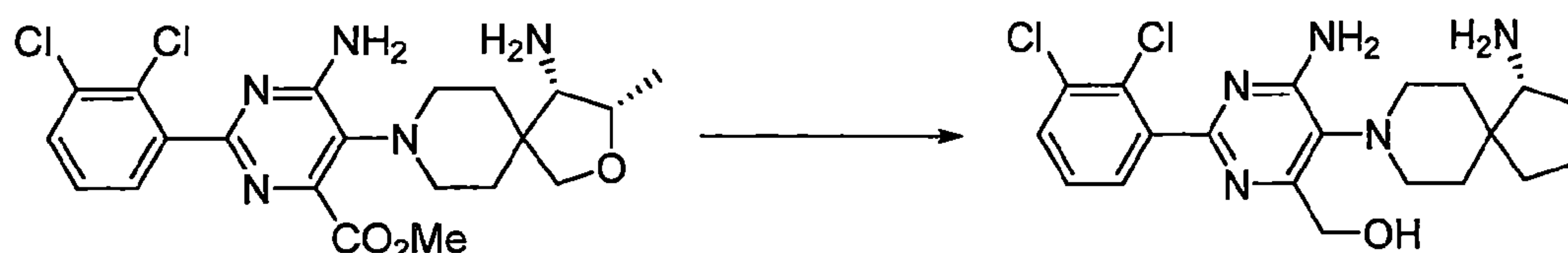


【0311】 將 6-胺基-5-溴-2-(2,3-二氯苯基)嘧啶-4-羧酸甲酯(800 mg, 2.13 mmol)，(3S,4S)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-4-胺(400 mg, 2.35 mmol)， $Pd_2(dba)_3$ (394 mg, 0.43 mmol)，XantPhos(295 mg, 0.51 mmol)和碳酸鉀(2.1 g, 6.39 mmol)溶解於無水二噁烷(40 mL)中，氮氣置換，加熱到 100°C 反應過夜。冷卻至室溫，濃縮除去溶劑，用乙酸乙酯(30 mL)萃取三次，有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮有機相得到粗品，管柱層析得到產物 6-胺基-5-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基

-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基)-2-(2,3-二氯苯基)嘧啶-4-羧酸甲酯(340 mg, 產率 34%)。

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

【0312】 第四步：(R)-(6-胺基-5-(1-胺基-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基)-2-(2,3-二氯苯基)嘧啶-4-基)甲醇的製備



【0313】 將 6-胺基-5-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[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)和濕鈹碳(50 mg)加入四氫呋喃(30 mL)中，氫氣球下室溫攪拌 2 小時，過濾反應液，濃縮濾液得到產物(R)-(6-胺基-5-(1-胺基-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基)-2-(2,3-二氯苯基)嘧啶-4-基)甲醇(130 mg, 產率 90%)。

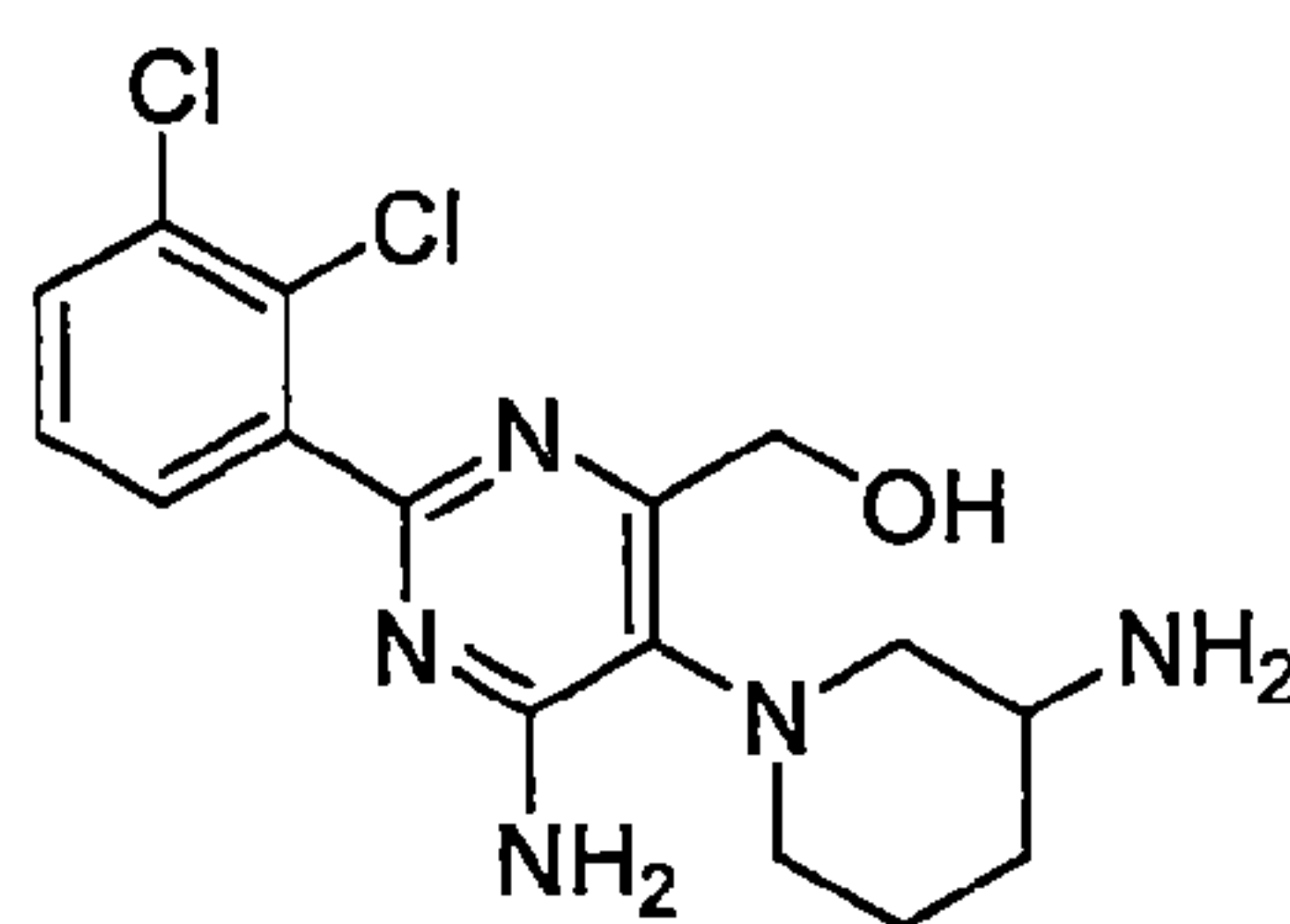
^1H NMR(400 MHz, MeOD) δ : 8.13(d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.89(d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.45(t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.24(m, 2H), 3.54(m, 4H), 2.48(m, 1H), 1.87-1.65(m, 2H), 1.55-1.33(m, 6H), 1.27-1.20(m, 2H).

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

【0314】 實施例 83-90 參考實施例 82 實驗方案製備。

【0315】 實施例 83

(6-胺基-5-(3-胺基哌啶-1-基)-2-(2,3-二氯苯基)嘧啶-4-基)甲醇的製備

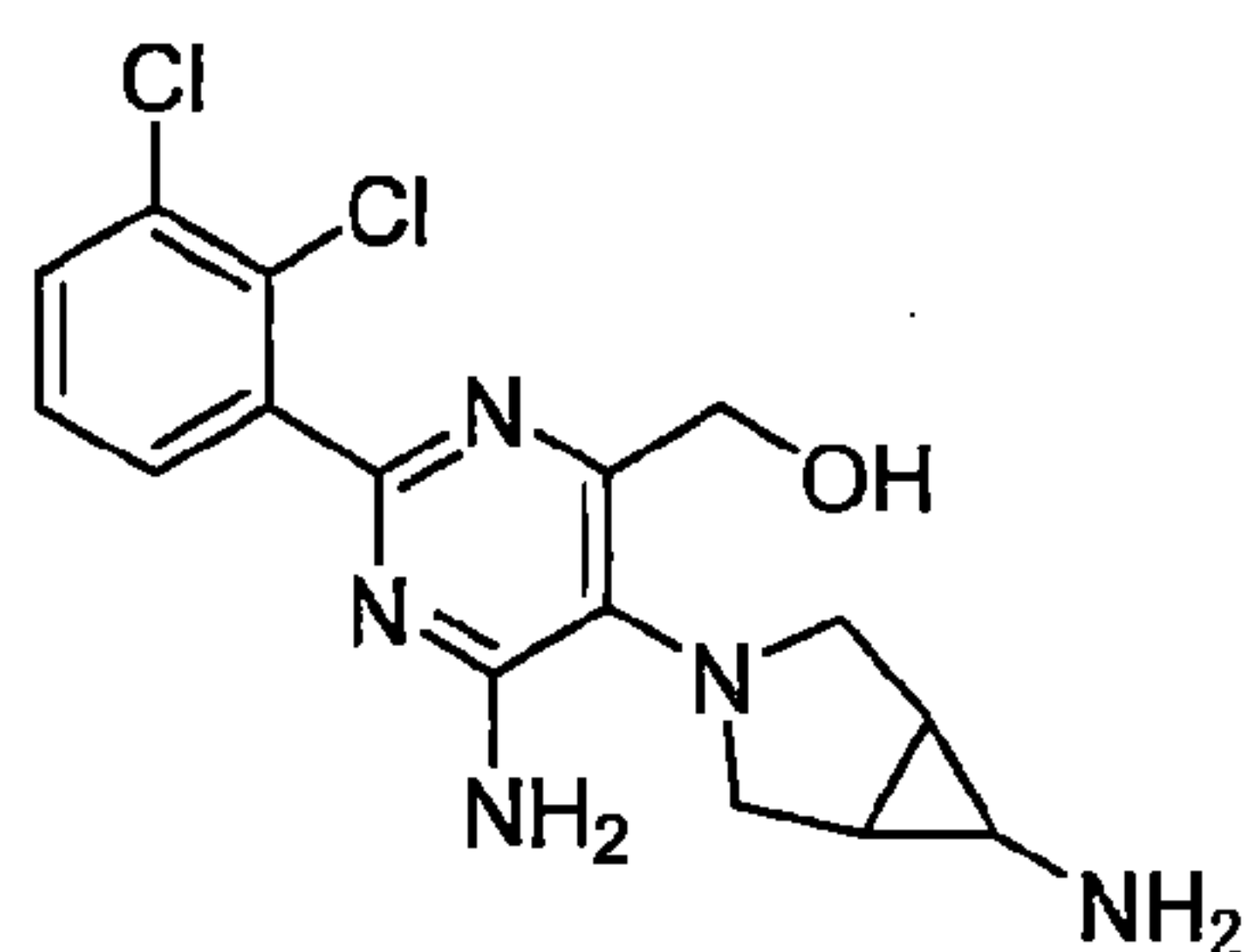


【0316】 實施例 83 的製備方法參考實施例 82 實驗方案。

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

【0317】 實施例 84

(6-胺基-5-(6-胺基-3-氮雜二環[3.1.0]己烷-3-基)-2-(2,3-二氯苯基)嘧啶-4-基)甲醇
的製備

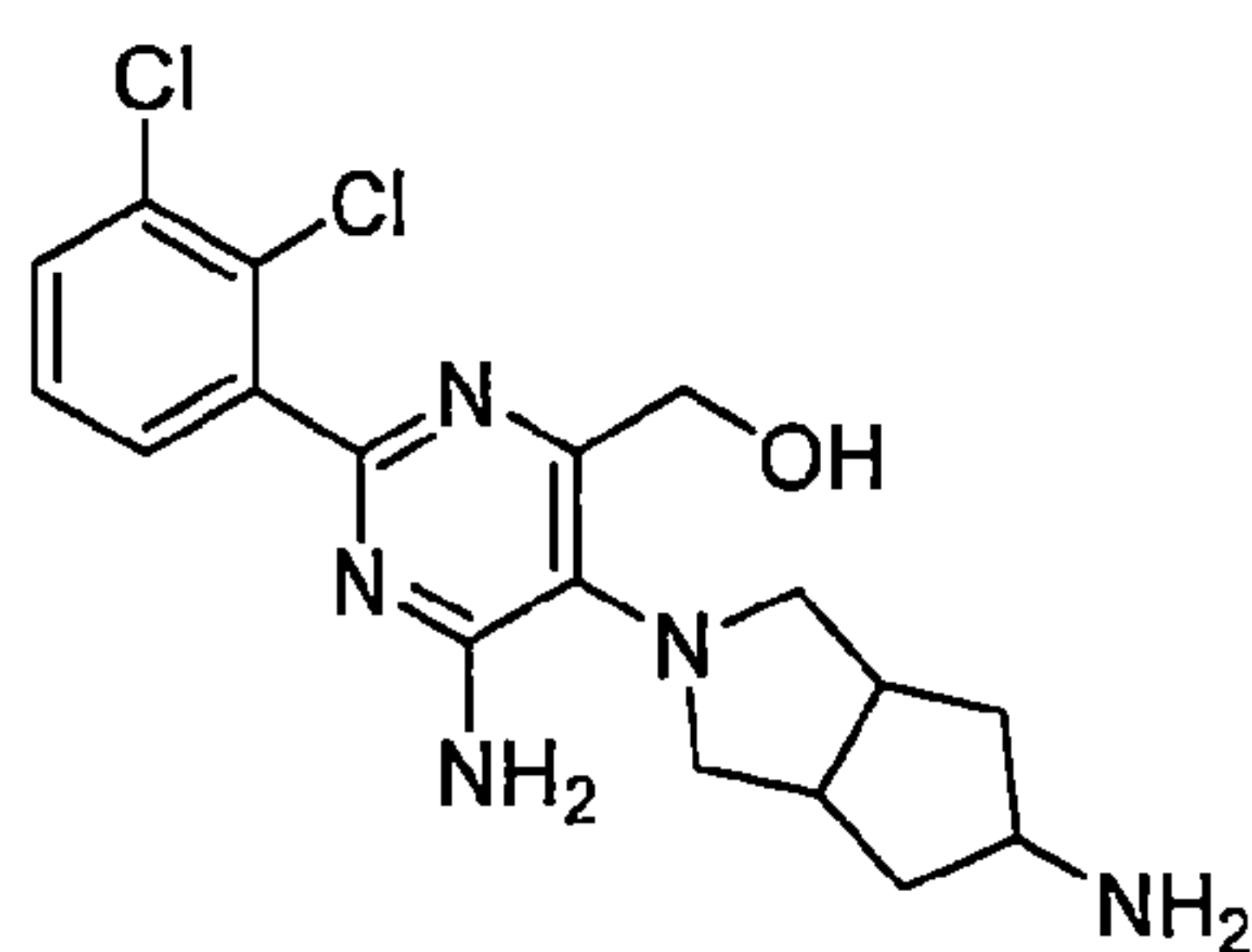


【0318】 實施例 84 的製備方法參考實施例 82 實驗方案。

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

【0319】 實施例 85

(6-胺基-5-(5-胺基六氫環戊二烯並[c]吡咯-2(1H)-基)-2-(2,3-二氯苯基)嘧啶-4-基)
甲醇的製備

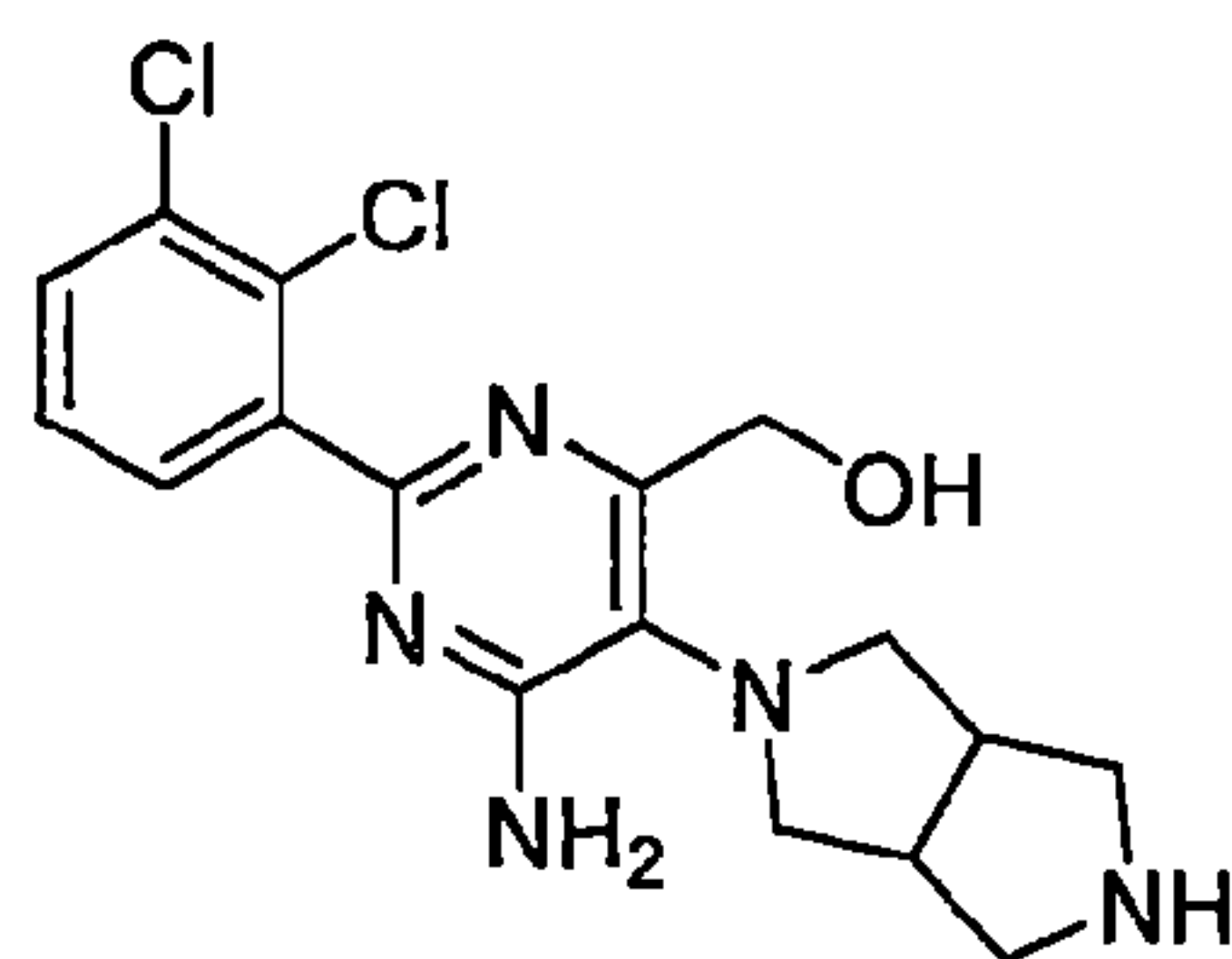


【0320】 實施例 85 的製備方法參考實施例 82 實驗方案。

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

【0321】 實施例 86

(6-胺基-2-(2,3-二氯苯基)-5-(六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)嘧啶-4-基)甲醇的
製備

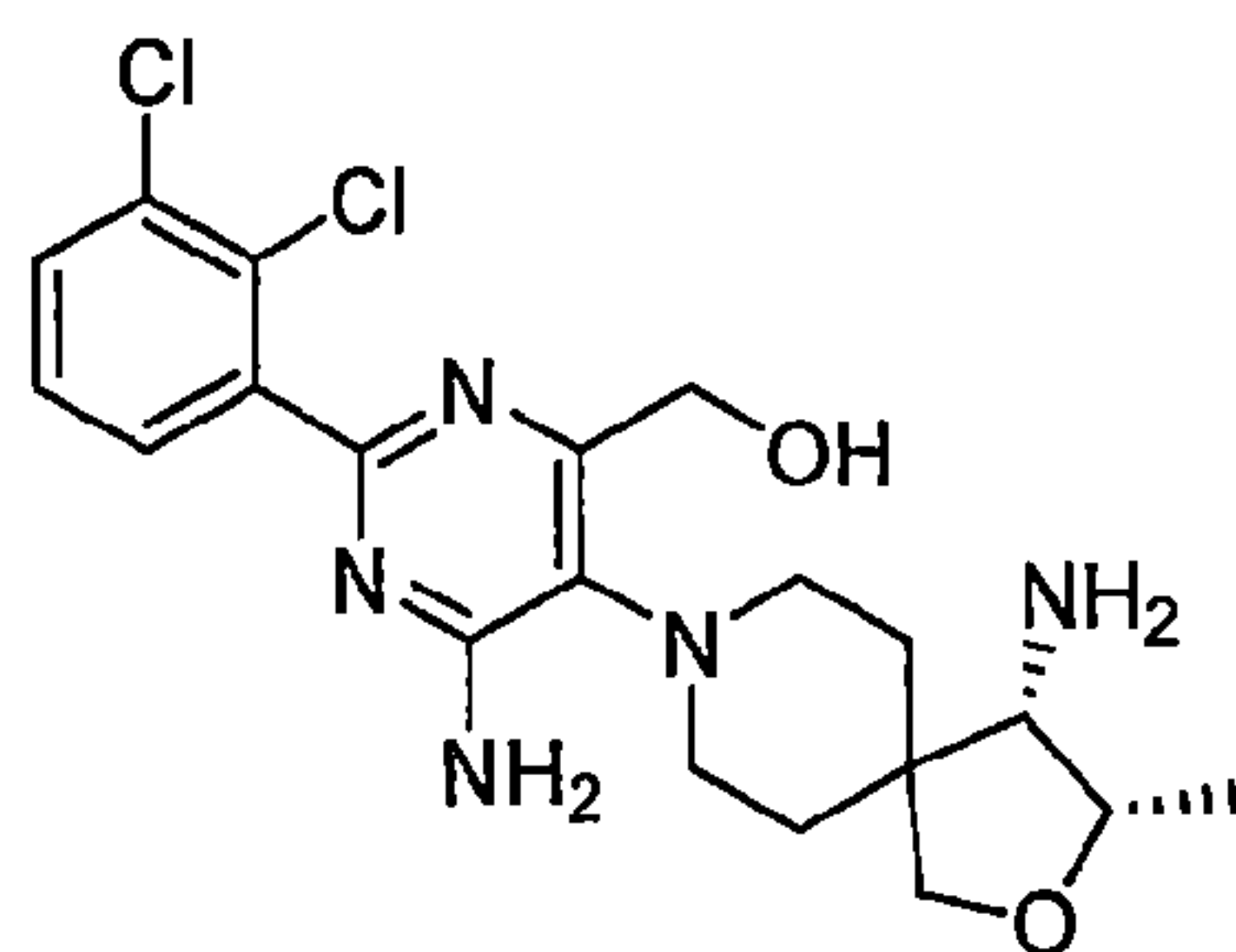


【0322】 實施例 86 的製備方法參考實施例 82 實驗方案。

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

【0323】 實施例 87

(6-胺基-5-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基)-2-(2,3-二氯苯基)嘧啶-4-基)甲醇的製備

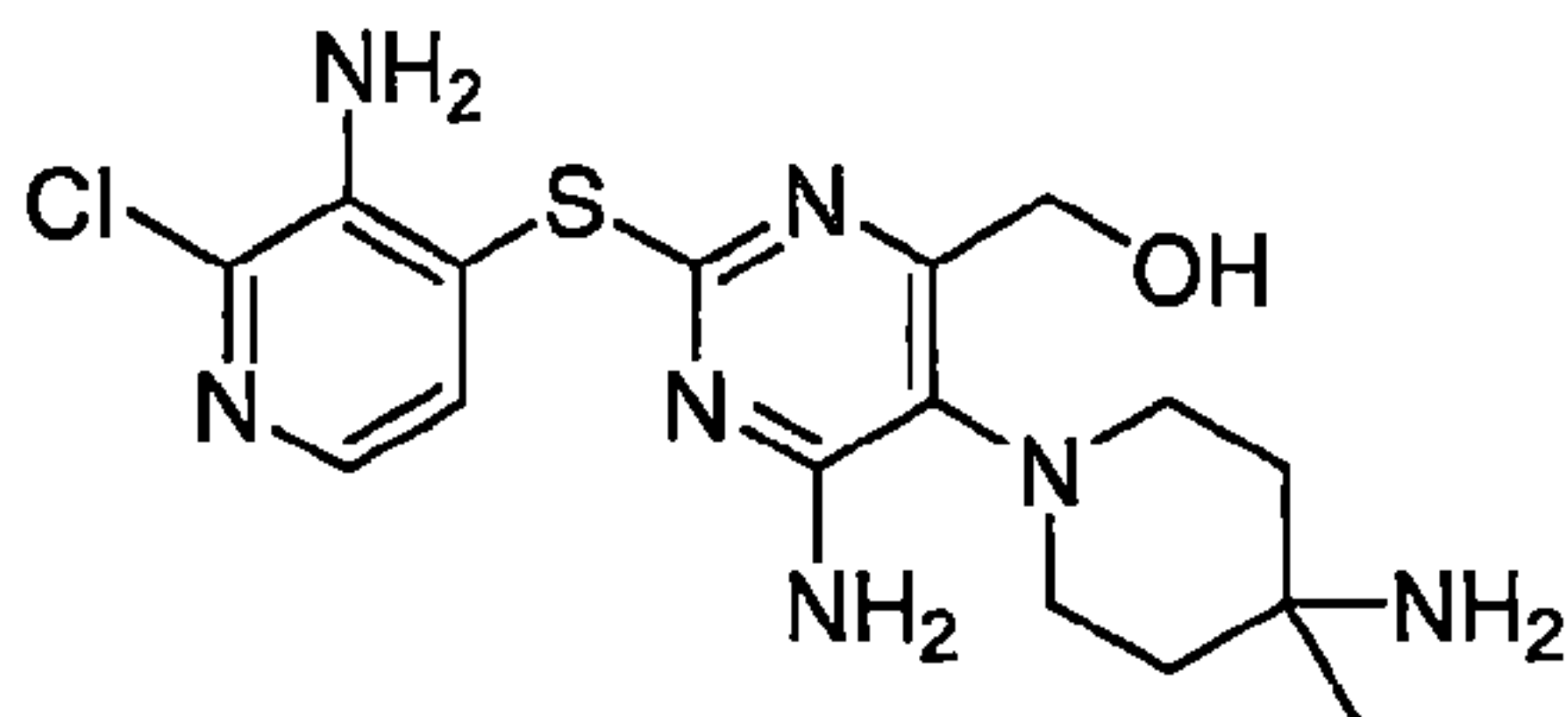


【0324】 實施例 87 的製備方法參考實施例 82 實驗方案。

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

【0325】 實施例 88

(6-胺基-2-((3-胺基-2-氯吡啶-4-基)硫基)-5-(4-胺基-4-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)甲醇的製備

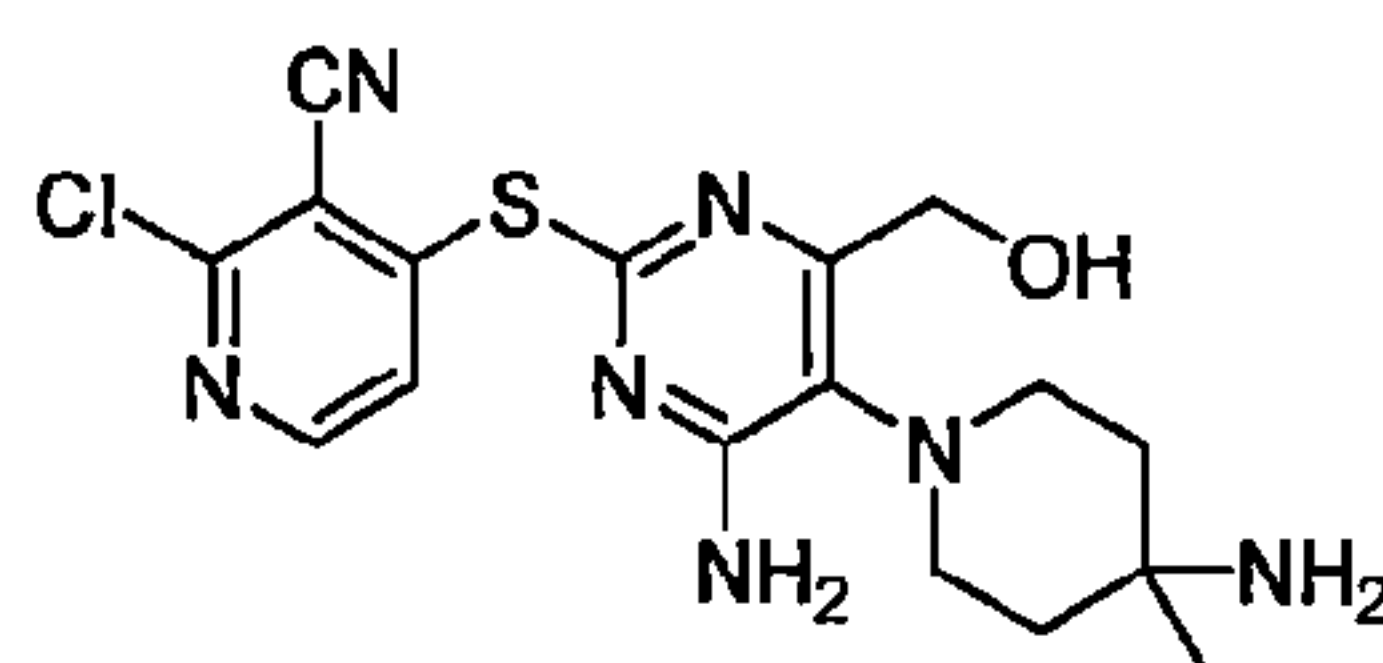


【0326】 實施例 88 的製備方法參考實施例 82 實驗方案。

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

【0327】 實施例 89

4-((4-胺基-5-(4-胺基-4-甲基哌啶-1-基)-6-(羥甲基)嘧啶-2-基)硫基)-2-氯尼古丁腈的製備

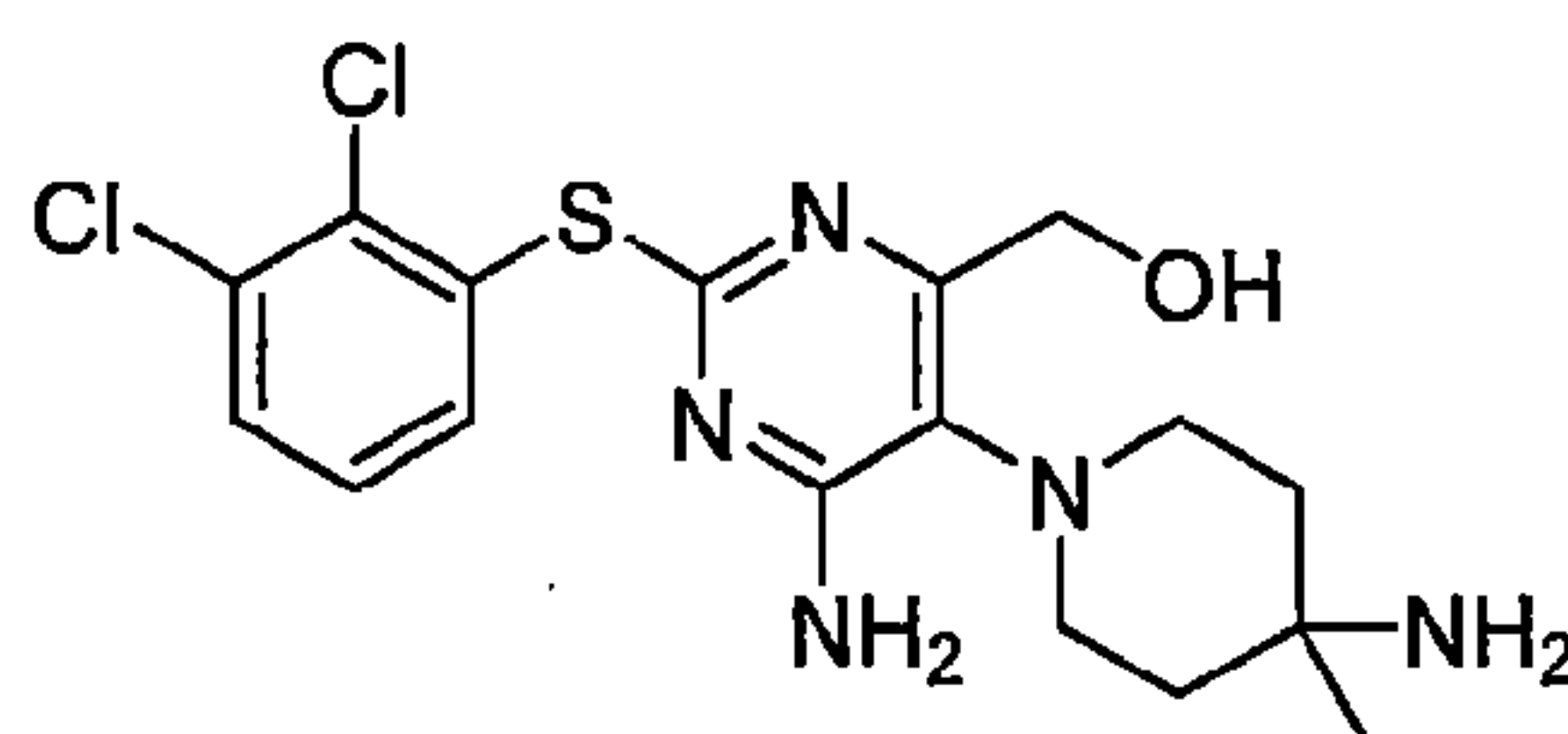


【0328】 實施例 89 的製備方法參考實施例 82 實驗方案。

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

【0329】 實施例 90

【0330】 (6-胺基-5-(4-胺基-4-甲基哌啶-1-基)-2-((2,3-二氯苯基)硫基)嘧啶-4-基)甲醇的製備

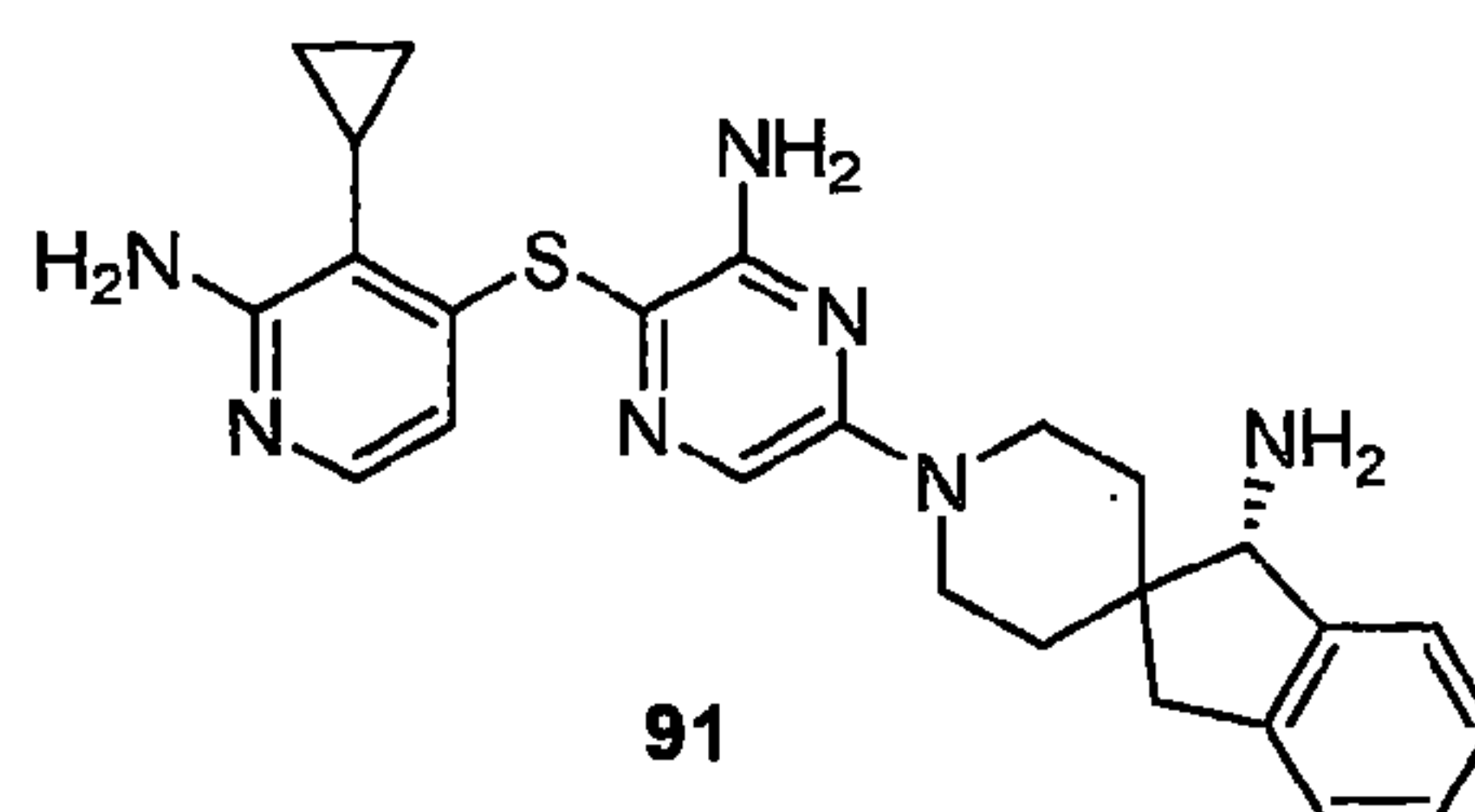


【0331】 實施例 90 的製備方法參考實施例 82 實驗方案。

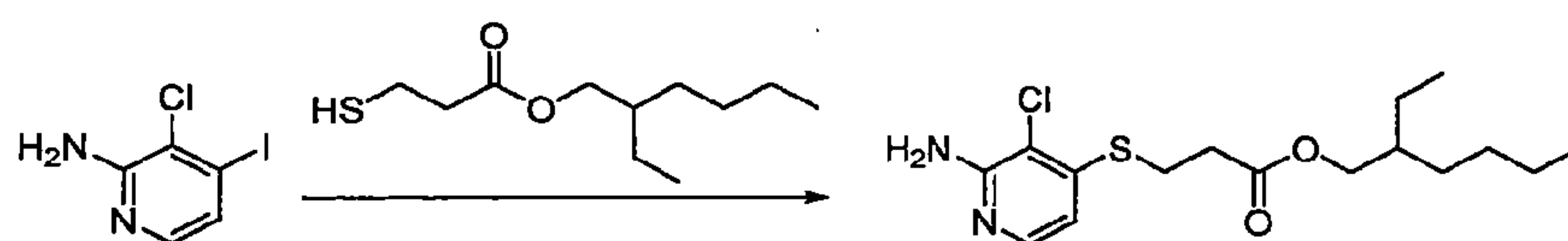
MS m/z(ESI): 414.1 [M+H]⁺, 416.1[M+2+H]⁺.

【0332】 實施例 91

(S)-1'-((6-胺基-5-((2-胺基-3-環丙基吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2-基)-1,3-二氫螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺)的製備



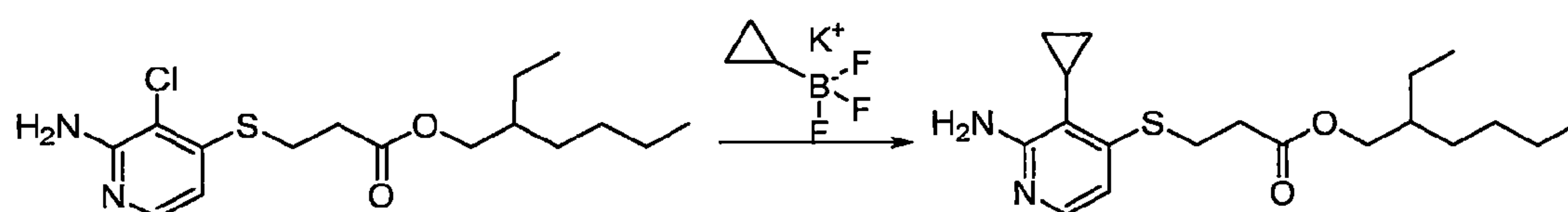
【0333】 第一步：3-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)丙酸(2-乙基)己酯的製備



【0334】 將 3-氯-4-碘吡啶-2-胺(800 mg, 3.15 mmol), 3-巰基丙酸-2-乙基己酯(687 mg, 3.15 mmol)溶於 1,4-二噁烷(7 mL), 置於微波反應管中, 加入 DIPEA(813 mg, 6.3 mmol)、醋酸鉍(35 mg, 0.16 mmol)以及 Xantphos(109 mg, 0.19 mmol), 氮氣鼓泡 3 分鐘後, 微波加熱至 100°C 反應 1 小時。待反應液冷卻後, 將反應液用 20 mL 乙酸乙酯稀釋, 用矽藻土過濾除去不溶物, 濾液旋乾後管柱層析純化(15~25% 乙酸乙酯/石油醚), 得棕色固體產物(1.03 g, 產率 95%)。

MS m/z (ESI): 345.1 $[M+H]^+$.

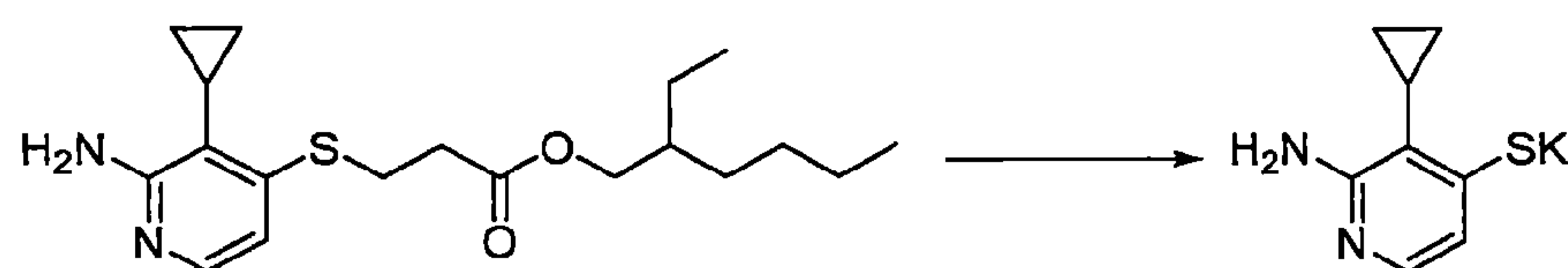
【0335】 第二步: 3-((2-氨基-3-環丙基吡啶-4-基)硫基)丙酸(2-乙基)己酯的製備



【0336】 將 3-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫基)丙酸(2-乙基)己酯(500 mg, 1.45 mmol)溶於甲苯和水的(甲苯/水= 10 mL/1 mL)混合溶劑, 置於封管中, 加入環丙基三氟硼酸鉀(280 mg, 1.89 mmol)、正丁基二(1-金剛烷基)膦(52 mg, 0.145 mmol)、醋酸鉍(16 mg, 0.073 mmol)以及碳酸鉍(1.41 g, 4.35 mmol), 氮氣鼓泡 3 分鐘後, 加熱至 100°C 反應 5 小時。待反應液冷卻至室溫, 向反應液中加入 20 mL 飽和 NH_4Cl 溶液, 用乙酸乙酯萃取(20 mL $\times$ 3); 乙酸乙酯層用飽和氯化鈉溶液洗滌後, 用無水硫酸鈉乾燥, 管柱層析(50% 乙酸乙酯/石油醚)純化, 得棕色油狀產物(220 mg, 產率 43%)。

MS m/z (ESI): 350.1 $[M+H]^+$.

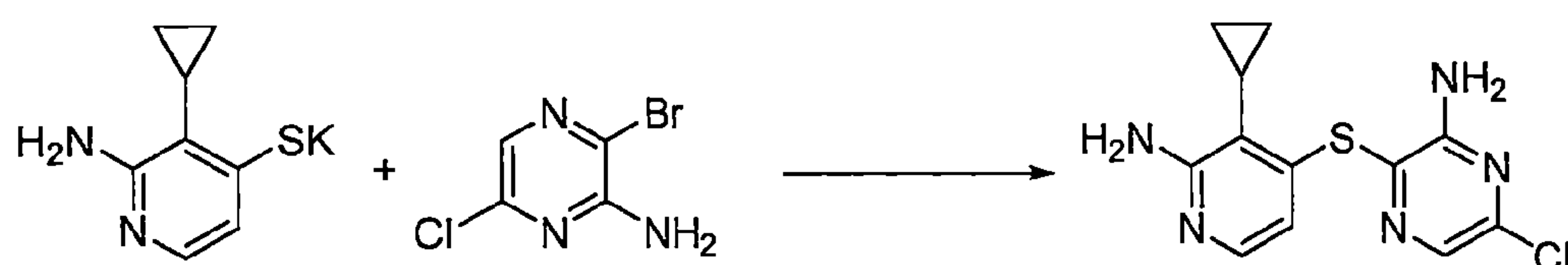
【0337】 第三步：2-胺基-3-環丙基吡啶-4-硫醇酸鉀的製備



【0338】 將 3-((2-胺基-3-環丙基吡啶-4-基)硫基)丙酸(2-乙基)己酯(220 mg, 0.63 mmol)溶於 10 mL 乙醇中，加入第三丁醇鉀(74 mg, 0.66 mmol)，室溫攪拌 1 小時。將反應液濃縮至乾，直接用於下一步反應。

MS m/z (ESI): 165.1 $[M-H]^-$.

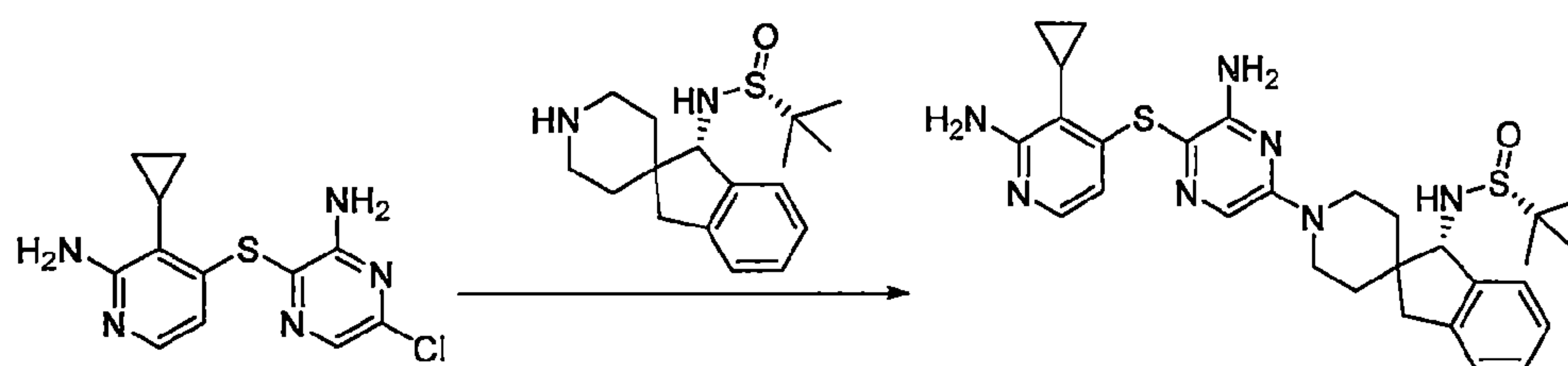
【0339】 第四步：3-((2-胺基-3-環丙基吡啶-4-基)硫基)-6-氯吡嗪-2-胺的製備



【0340】 將 2-胺基-3-環丙基吡啶-4-硫醇酸鉀(128 mg, 0.63 mmol)、2-胺基-3-溴-6-氯吡嗪(149 mg, 0.72 mmol)溶於 7 mL 1,4-二噁烷，置於微波反應管中，加入三(二亞苄基丙酮)二鈾(33 mg, 0.036 mmol)、Xantphos(42 mg, 0.072 mmol)以及 DIPEA(279 mg, 2.16 mmol)，氮氣鼓泡 3 分鐘。將反應液微波加熱至 110°C 反應 1 小時；待反應液冷卻至室溫後，用 20 mL 乙酸乙酯稀釋，用矽藻土過濾後，濾液旋乾，管柱層析(50 ~ 70% 乙酸乙酯/石油醚)純化，得棕色固體產物(50 mg, 產率 24%)。

MS m/z (ESI): 294.1 $[M+H]^+$.

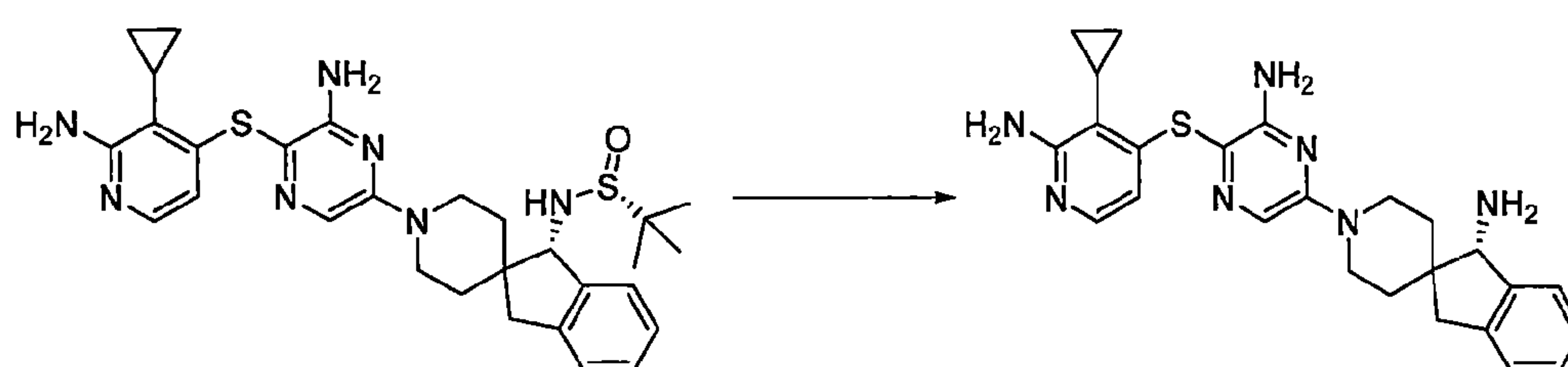
【0341】 第五步：(R)-N-((S)-1'-(6-胺基-5-((2-胺基-3-環丙基吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺的製備



【0342】 取(S)-1-(((R)-第三丁基亞磺基)胺基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-吡啶]-1'-羧酸第三丁酯(69 mg, 0.17 mmol)溶於 3 mL 二氯甲烷，加入 1 mL 三氟乙酸，室溫下反應 1 小時。將此反應液濃縮至乾，用 5 mL DMF 溶解後，加入碳酸鉀(352 mg, 2.55 mmol)、3-((2-胺基-3-環丙基吡啶-4-基)硫基)-6-氯吡嗪-2-胺(50 mg, 0.17 mmol)，氮氣保護下加熱至 100℃反應 12 小時。待反應液冷卻後，加入 20 mL 水，用乙酸乙酯萃取(20 mL×3)；乙酸乙酯層用飽和氯化鈉溶液洗滌(20 mL×3)，無水硫酸鈉乾燥後管柱層析(75~80% 乙酸乙酯/石油醚)純化，得油狀產物(20 mg，產率 21%)。

MS m/z (ESI): 564.1 $[M+H]^+$.

【0343】 第六步：(S)-1'-(6-胺基-5-((2-胺基-3-環丙基吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-吡啶]-1-胺的製備



【0344】 將(R)-N-((S)-1'-(6-胺基-5-((2-胺基-3-環丙基吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-吡啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺基胺(20 mg, 0.035 mmol)溶於 5 mL 二氯甲烷，加入 1 mL 4M HCl 的二噁烷溶液，於室溫反應 1 小時。將反應液濃縮至乾，用 5 mL 甲醇溶解後，用 7M NH₃ 的甲醇溶液調節 pH 至鹼性，

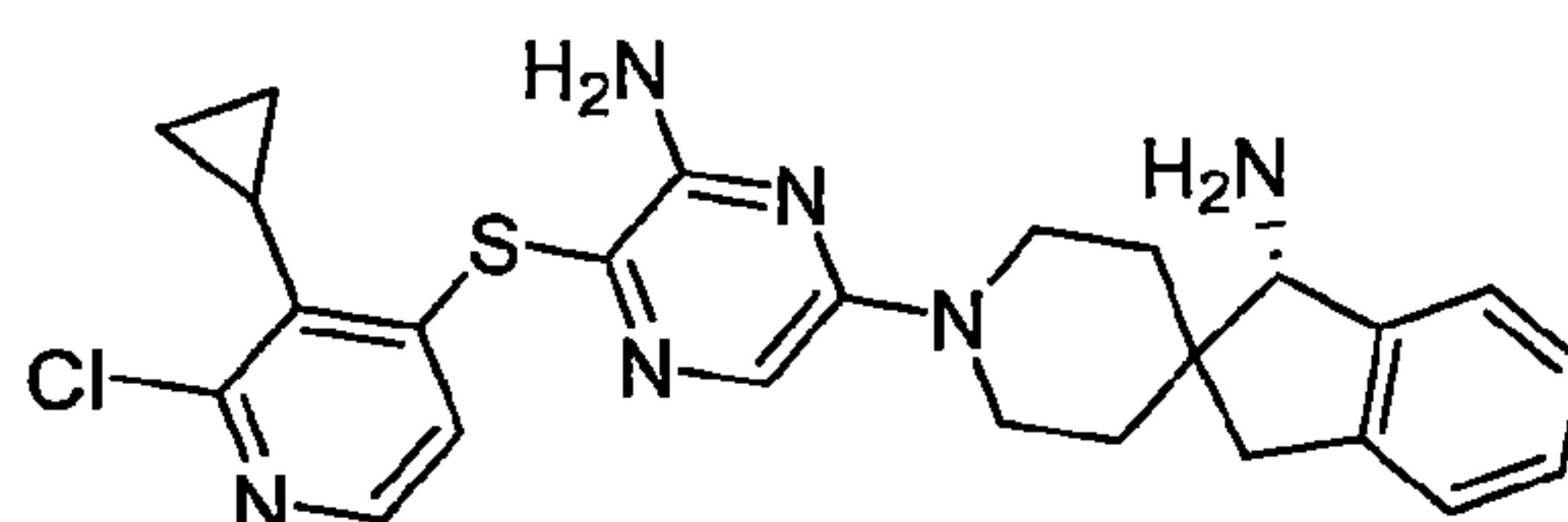
將此反應液旋乾後管柱層析(0~10% MeOH in DCM)，所得粗品用薄層層析純化(二氯甲烷：甲醇 = 10：1)得棕色固體產物(9.0 mg，產率 56%)。

^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), 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0345】 實施例 92

(S)-1'-(6-胺基-5-((2-氯-3-環丙基吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-吡啶]-1-胺的製備



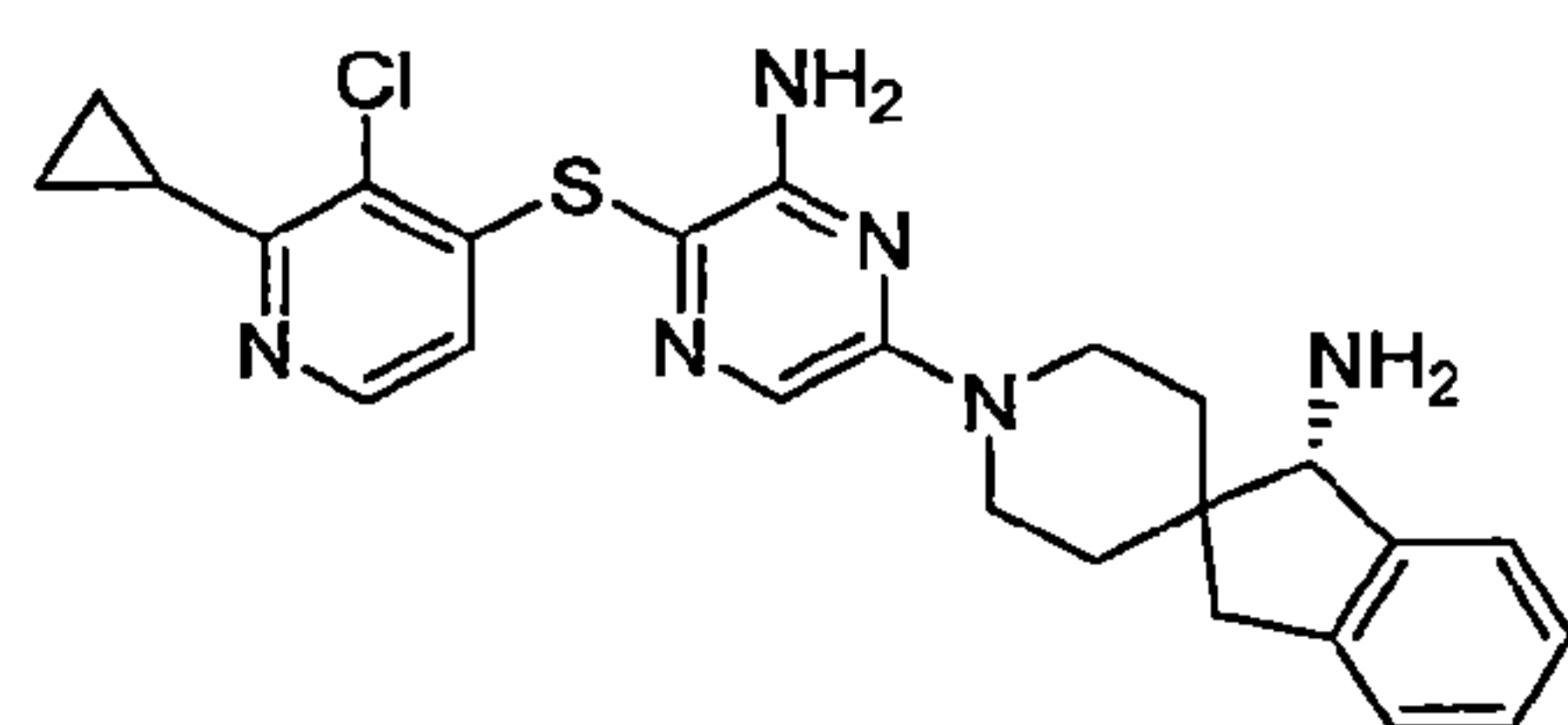
^1H NMR(400 MHz, Methanol- d_4) δ 7.88(d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.60(s, 1H), 7.38 – 7.30(m, 1H), 7.25 – 7.15(m, 3H), 6.54(d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.26(d, J = 13.7 Hz, 2H), 3.95(s, 1H), 3.28 – 3.17(m, 2H), 3.13(d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.79(d, J = 15.6 Hz, 1H), 1.88 – 1.74(m, 2H), 1.80 – 1.70(m, 1H), 1.56(d, J = 13.7 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 481.1 $[\text{M}+2+\text{H}]^+$.

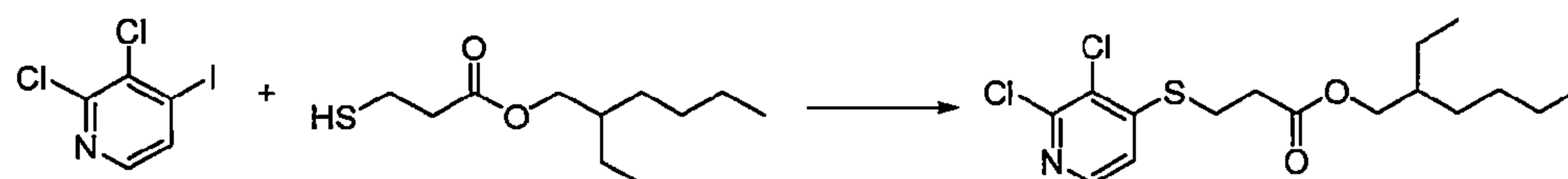
【0346】 實施例 92 參考實施例 93 實驗方案製備。

【0347】 實施例 93

(S)-1'-(6-胺基-5-((3-氯-2-環丙基吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-吡啶]-1-胺的製備



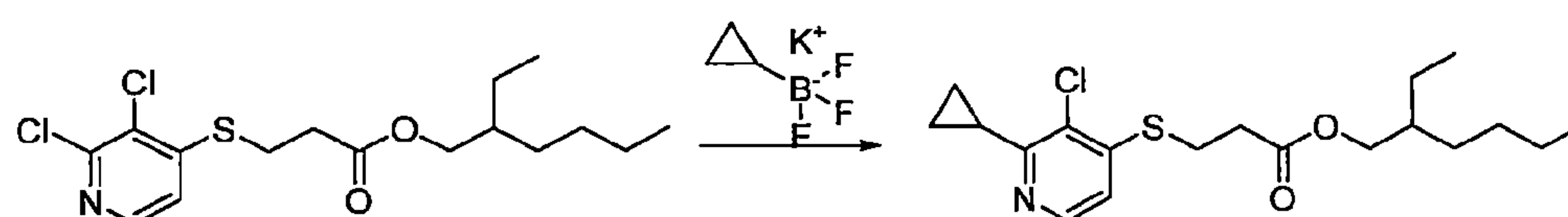
【0348】 第一步：3-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫基)丙酸(2-乙基)己酯的製備



【0349】 將 2,3-二氯-4-碘吡啶(1.0 g, 3.65 mmol), 3-巰基丙酸-2-乙基己酯(0.88 g, 4.03 mmol)溶於 7 mL 1,4-二噁烷, 置於微波反應管中, 加入 DIPEA(0.95 g, 7.34 mmol)、醋酸鈹(41 mg, 0.18 mmol)以及 Xantphos(127 mg, 0.22 mmol), 氮氣鼓泡 3 分鐘後, 微波加熱至 100°C 反應 1 小時。待反應液冷卻後, 將反應液用 20 mL 乙酸乙酯稀釋, 用矽藻土過濾除去不溶物, 濾液旋乾後管柱層析(10~15% 乙酸乙酯/石油醚), 得棕色油狀物(1.29 g, 產率 97%)。

MS m/z (ESI): 364.1 $[M+H]^+$.

【0350】 第二步：3-((3-氯-2-環丙基吡啶-4-基)硫基)丙酸(2-乙基)己酯的製備

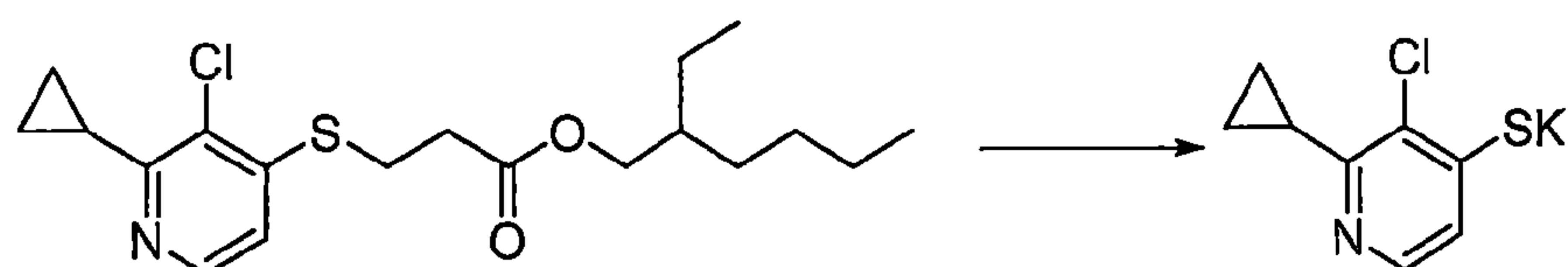


【0351】 將 3-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫基)丙酸(2-乙基)己酯(1.29 g, 3.54 mmol)溶於甲苯和水的(甲苯/水 = 20 mL/2 mL)混合溶劑, 置於封管中, 加入環丙基三氟硼酸鉀(624 mg, 4.25 mmol)、正丁基二(1-金剛烷基)膦(95 mg, 0.267 mmol)、醋酸鈹(40 mg, 0.178 mmol)以及碳酸鉀(3.43 g, 3.54 mmol), 氮氣鼓泡 3 分鐘後, 加熱至 100°C 反應 5 小時。待反應液冷卻至室溫, 向反應液中加入 20 mL 飽和 NH_4Cl 溶液, 用乙酸乙酯萃取(20 mL $\times$ 3); 乙酸乙酯層用飽和氯化鈉溶液洗滌後,

用無水硫酸鈉乾燥，管柱層析(5~8% 乙酸乙酯/石油醚)，得黃色油狀物(600 mg，產率 45%)。

MS m/z (ESI): 370.1 $[M+H]^+$.

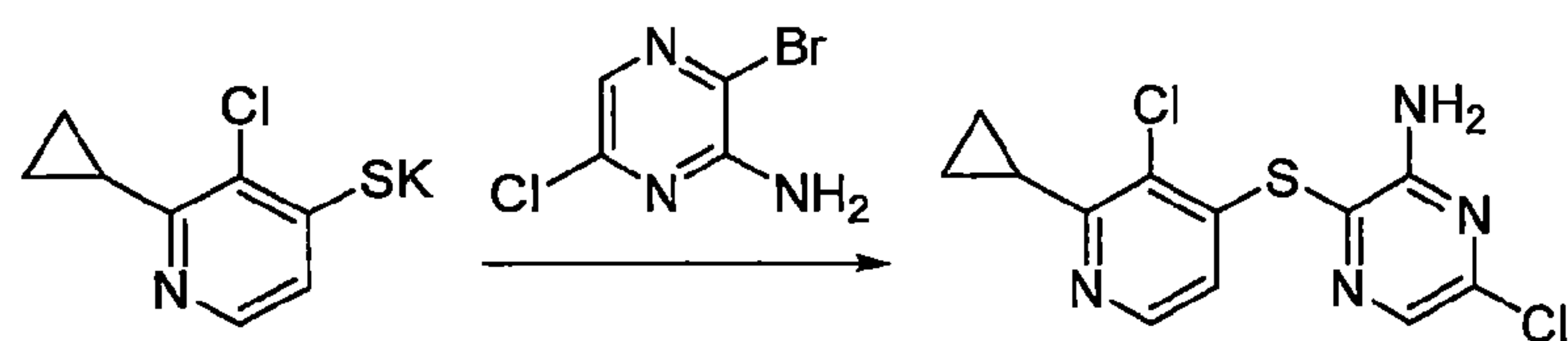
【0352】 第三步：3-氯-2-環丙基吡啶-4-硫醇酸鉀的製備



【0353】 將 2-乙基己基 3-((3-氯-2-環丙基吡啶-4-基)硫基)丙酸酯(600 mg，1.62 mmol)溶於 15 mL 乙醇中，加入第三丁醇鉀(190 mg，1.70 mmol)，室溫攪拌 1 小時。將反應液濃縮至乾，直接用於下一步反應。

MS m/z (ESI): 186.1 $[M+H]^+$ 。

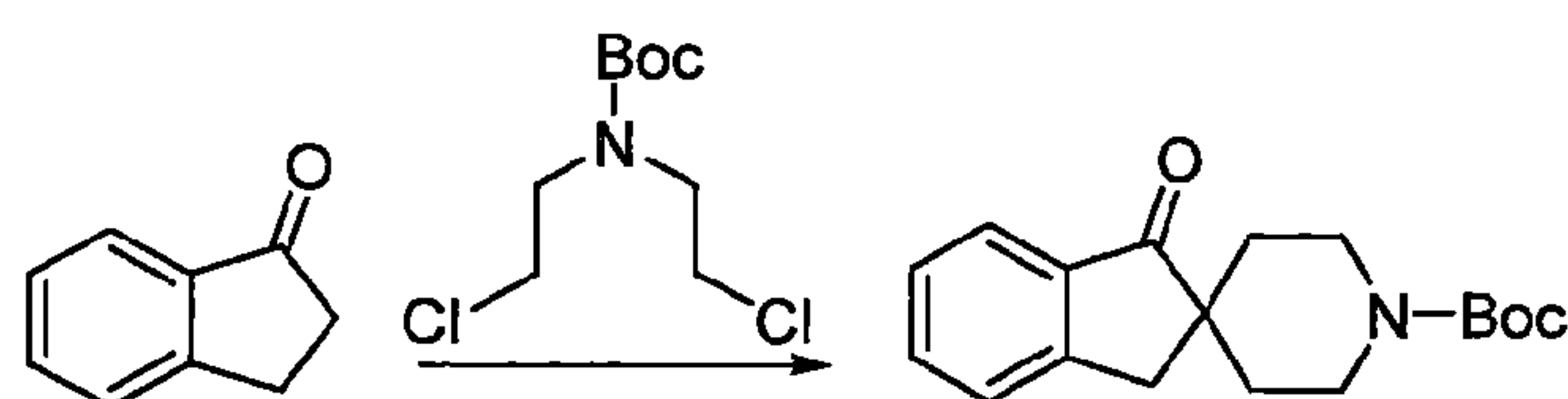
【0354】 第四步：6-氯-3-((3-氯-2-環丙基吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2-胺的製備



【0355】 將 3-氯-2-環丙基吡啶-4-硫醇酸鉀(120 mg，0.54 mmol)、2-胺基-3-溴-6-氯吡嗪(112 mg，0.54 mmol)溶於 5 mL 1,4-二噁烷，置於微波反應管中，加入三(二亞苄基丙酮)二鈣(25 mg，0.027 mmol)、Xantphos(31 mg，0.054 mmol)以及 DIPEA(209 mg，1.62 mmol)，氮氣鼓泡 3 分鐘。將反應液微波加熱至 110℃ 反應 1 小時；待反應液冷卻至室溫後，用 20 mL 乙酸乙酯稀釋，用矽藻土過濾後，濾液旋乾管柱層析(10~20% 乙酸乙酯/石油醚)，得灰白色固體產物(135 mg，產率 80%)。

MS m/z (ESI): 313.1 $[M+H]^+$.

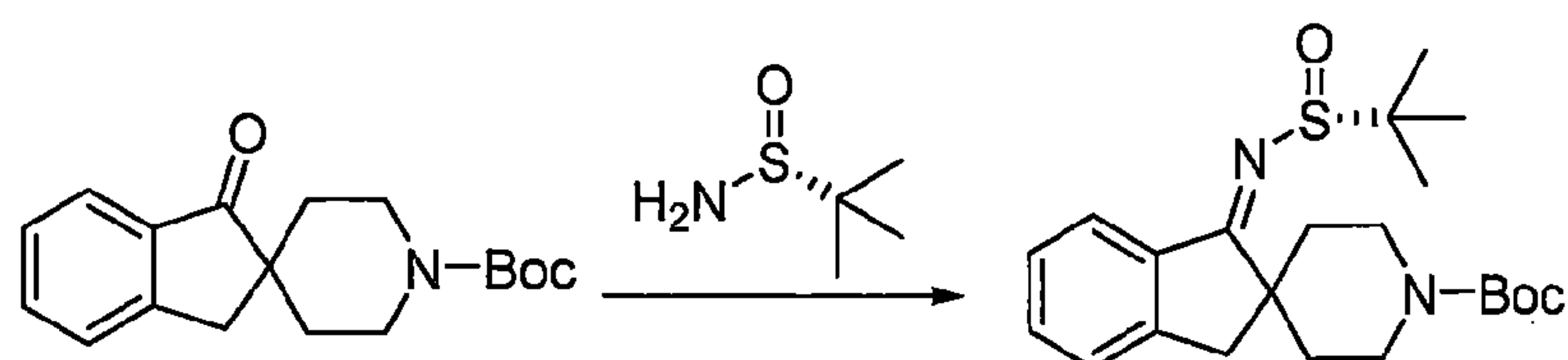
【0356】 第五步：第三丁基 1-羰基-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-羧酸酯的製備



【0357】 將 1-茛酮(5.14 g, 38.9 mmol)、N,N-雙(2-氯乙基)胺基甲酸第三丁酯(9.42 g, 38.9 mmol)溶於 100 mL DMF 中，冰浴下分批加入 60%氫化鈉(3.89 g, 97.3 mmol)。將反應液轉至油浴，氮氣保護下加熱至 60°C 反應過夜。待反應液冷卻後，向反應液中加入 250 mL 飽和氯化鈉溶液，用乙酸乙酯萃取(150 mL×2)；乙酸乙酯層用飽和氯化鈉溶液洗滌(100 mL×3)，無水 MgSO₄ 乾燥後，管柱層析(10 ~ 20% 乙酸乙酯/石油醚)，得棕色油狀物粗品(2.80 g, 產率 23%)。

MS m/z(ESI): 202.1 [M-Boc+H]⁺.

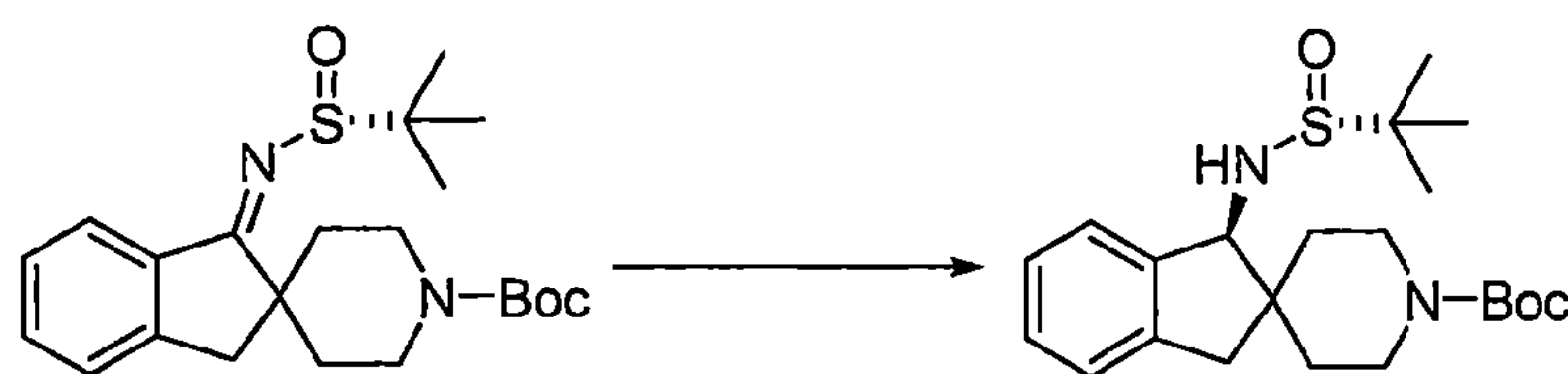
【0358】 第六步：(R,E)-1-((第三丁基亞硫鹽基)亞胺基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-羧酸第三丁酯的製備



【0359】 將鈦酸四乙酯(40 mL)加熱至 90°C，加入 1-羰基-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-羧酸第三丁酯(2.80 g, 9.27 mmol)、(R)-(+)-第三丁基亞磺鹽胺(3.36 g, 27.8 mmol)；氮氣保護下 90°C 反應 24 小時。待反應完畢後將反應液倒入 400 mL 乙酸乙酯中，攪拌下緩慢加入 400 mL 飽和氯化鈉溶液，並於室溫攪拌 20 分鐘。用矽藻土將析出的固體過濾，所得濾液分層後將乙酸乙酯層用無水硫酸鎂乾燥，管柱層析(20 ~ 30% 乙酸乙酯/石油醚)，得棕色油狀產物(2.20 g, 產率 59%)。

MS m/z (ESI): 405.1 $[M+H]^+$.

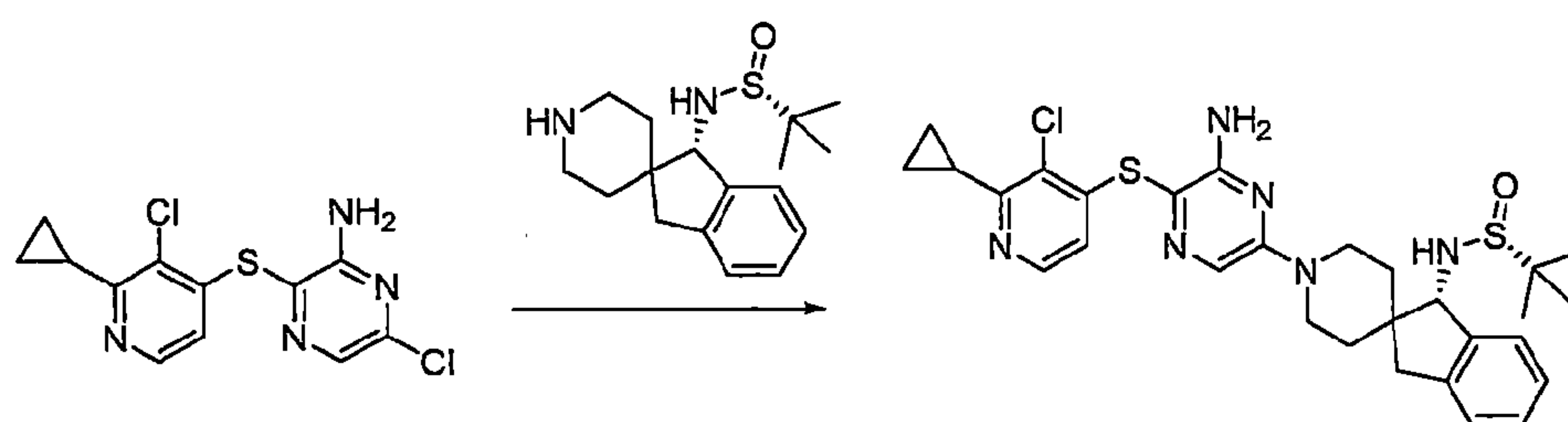
【0360】 第七步：(S)-1-(((R)-第三丁基亞硫鹽基)胺基)-1,3-二氫螺[茚-2,4'-吡啶]-1'-羧酸第三丁酯的製備



【0361】 將(R,E)-1-(((R)-第三丁基亞硫鹽基)亞胺基)-1,3-二氫螺[茚-2,4'-吡啶]-1'-羧酸第三丁酯(2.20 g, 5.44 mmol)溶於 30 mL 四氫呋喃，置於 -78°C ，於此溫度下分批加入硼氫化鈉(308 mg, 8.16 mmol)，氮氣保護下令反應液逐漸升溫至室溫並攪拌過夜。向反應液中加入 200 mL 飽和氯化鈉溶液，用乙酸乙酯萃取(100 mL $\times$ 2)，乙酸乙酯層用飽和氯化鈉溶液洗滌(100 mL)，無水硫酸鈉乾燥後，管柱層析(20 ~35% 乙酸乙酯/石油醚)，得棕色泡沫狀固體(1.21 g，產率 54%)。

MS m/z (ESI): 407.1 $[M+H]^+$.

【0362】 第八步：(R)-N-((S)-1'-(6-胺基-5-((3-氯-2-環丙基吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2-基)-1,3-二氫螺[茚-2,4'-吡啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亞硫鹽基胺的製備

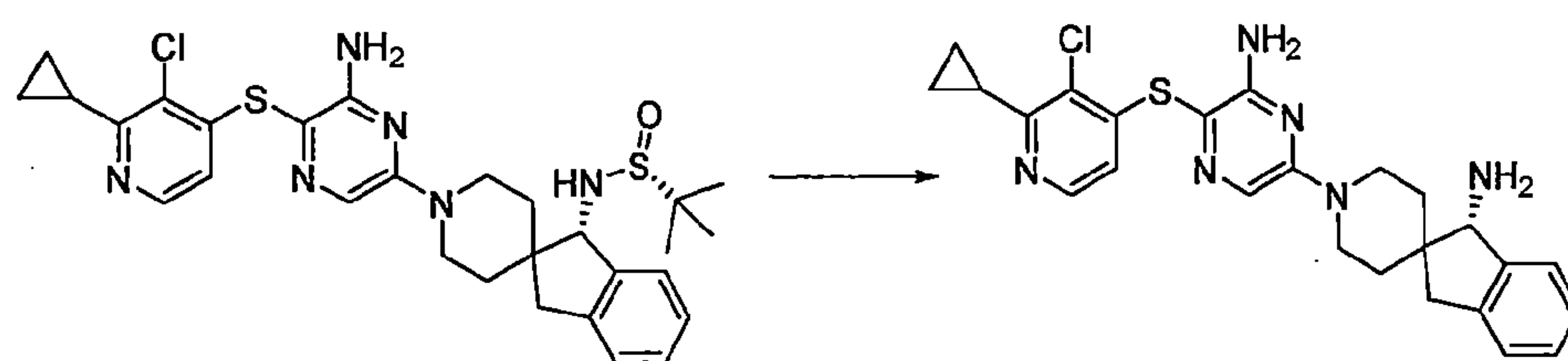


【0363】 取(S)-1-(((R)-第三丁基亞硫鹽基)胺基)-1,3-二氫螺[茚-2,4'-吡啶]-1'-羧酸第三丁酯(100 mg, 0.25 mmol)溶於 3 mL 二氯甲烷，加入 1 mL 三氟乙酸，室溫下反應 1 小時。將此反應液濃縮至乾，用 5 mL DMF 溶解後，加入碳酸鉀(517 mg, 3.75 mmol)、6-氯-3-((3-氯-2-環丙基吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2-胺(78 mg，

0.25 mmol), 氮氣保護下加熱至 100°C 反應 12 小時。待反應液冷卻後, 加入 20 mL 水, 用乙酸乙酯萃取(20 mL×3); 乙酸乙酯層用飽和氯化鈉溶液洗滌(20 mL×3), 無水硫酸鈉乾燥後管柱層析(50% 乙酸乙酯/石油醚), 得油狀產物(26 mg, 產率 18%)。

MS m/z (ESI): 583.1 $[M+H]^+$.

【0364】 第九步: (S)-1'-((6-氨基-5-((3-氯-2-環丙基吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺)的製備



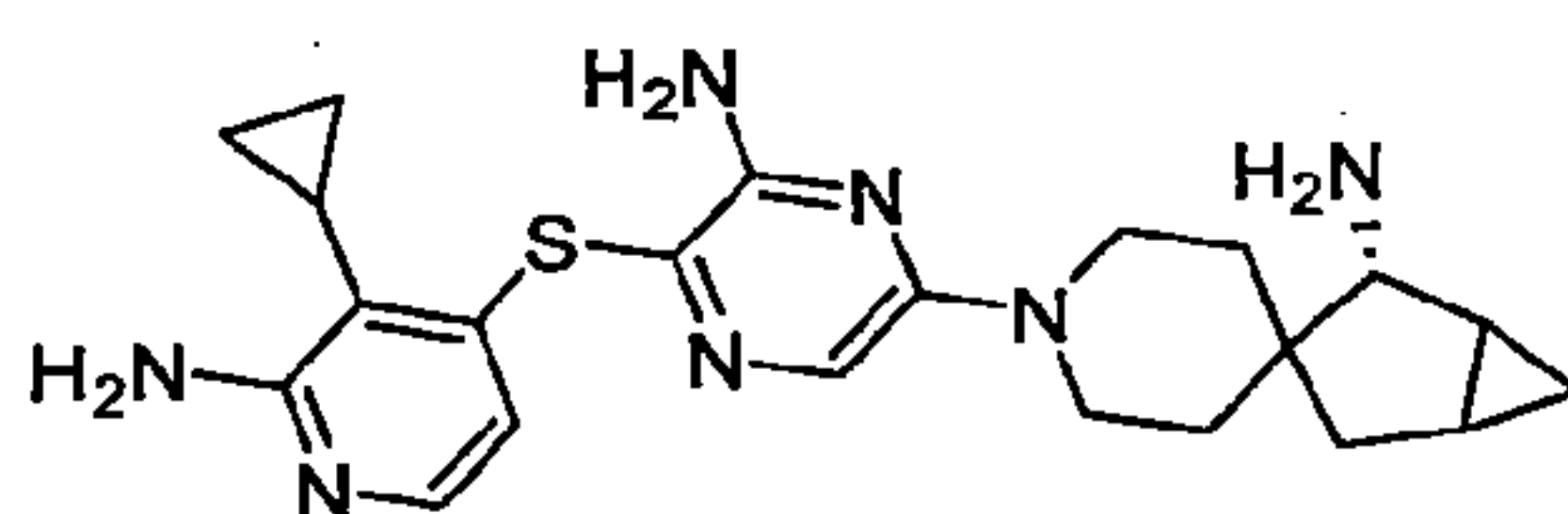
【0365】 將(R)-N-((S)-1'-((6-氨基-5-((3-氯-2-環丙基吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(26 mg, 0.044 mmol) 溶於 5 mL 二氯甲烷, 加入 1 mL 4M HCl 的二噁烷溶液, 於室溫反應 1 小時。將反應液濃縮至乾, 用 5 mL 甲醇溶解後, 用 7M NH₃ 的甲醇溶液調節 pH 至鹼性, 將此反應液旋乾後管柱層析(5 ~ 8 % MeOH in DCM), 得淡黃色固體產物(12 mg, 產率 57%)。

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 $[M+H]^+$.

【0366】 實施例 94

(2R)-1'-(6-胺基-5-((2-胺基-3-環丙基吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2-基)螺[二環[3.1.0]己烷-3,4'-哌啶]-2-胺的製備



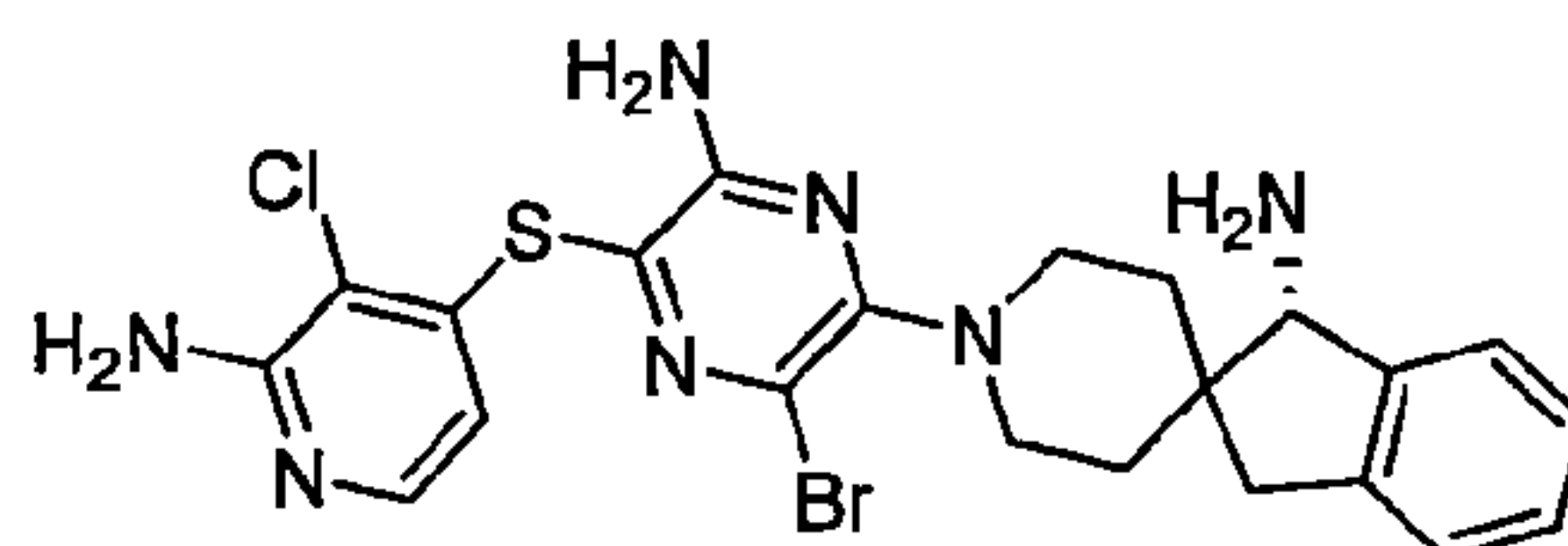
^1H NMR(400 MHz, Methanol- d_4) δ 7.73 – 7.67(m, 1H), 7.65 – 7.60(m, 1H), 6.08 – 6.01(m, 1H), 4.53 – 4.41(m, 2H), 3.63 – 3.51(m, 2H), 3.14(p, J = 9.6 Hz, 1H), 2.41 – 2.33(m, 1H), 1.56 – 1.40(m, 3H), 1.44 – 1.35(m, 1H), 1.39 – 1.19(m, 4H), 0.89 – 0.81(m, 2H), 0.76 – 0.60(m, 2H), 0.44 – 0.28(m, 2H).

MS m/z (ESI): 424.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

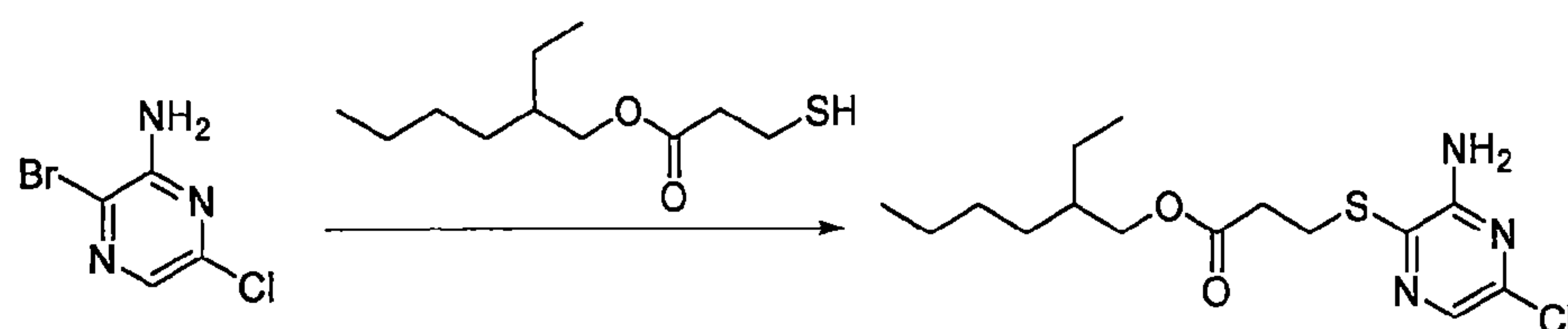
【0367】 實施例 94 參考實施例 91 實驗方案製備。

【0368】 實施例 95

(S)-1'-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-3-溴吡嗪-2-基)-1,3-二氫螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺製備



【0369】 第一步：3-((3-胺基-5-氯吡嗪-2-基)硫基)丙酸(2-乙基)己酯的製備

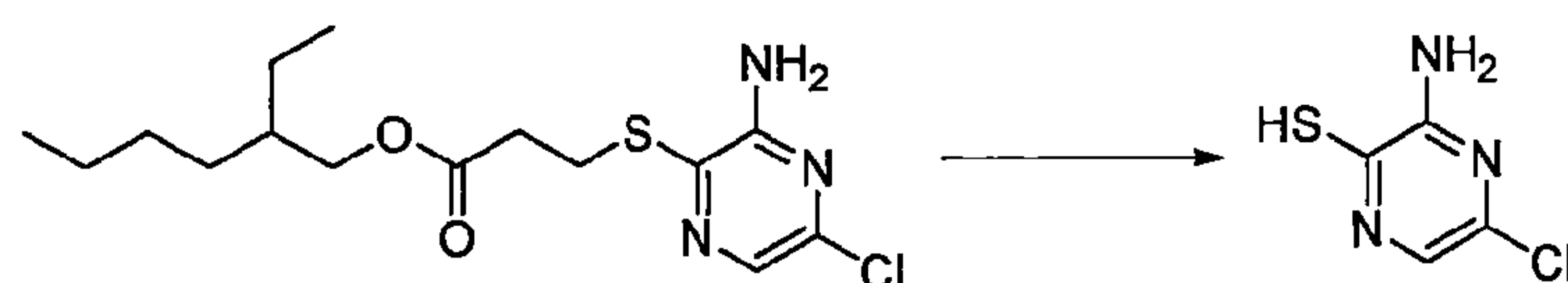


【0370】 3-溴-6-氯吡嗪-2-胺(4 g, 20 mmol)，3-巯基丙酸(2-乙基)己酯(5.2 g, 24 mmol)，三(二亞苄基丙酮)二鈣(916 mg, 1 mmol)，4,5-雙(二苯基膦)-9,9-二甲基氧雜蒽(1.16 g, 2 mmol)和 N，N-二異丙基乙胺(5.12 g, 40 mmol)在二噁烷(35 mL)中 100°C 攪拌 18 小時。過濾反應液，濾餅用乙酸乙酯(30 mL)洗兩次，濃縮濾液

後管柱層析[沖提劑: 石油醚 ~ 石油醚/乙酸乙酯(90:10)]純化得到 3-((3-胺基-5-氯吡嗪-2-基)硫基)丙酸(2-乙基)己酯(5.5 g, 產率 82%)棕色油狀物。

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

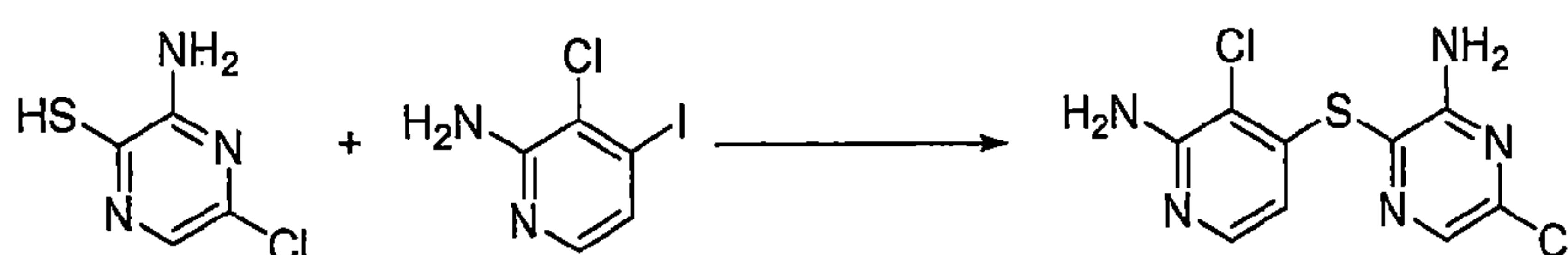
【0371】 第二步：3-胺基-5-氯吡嗪-2-硫醇的製備



【0372】 往 2-乙基己基 3-((3-胺基-5-氯吡嗪-2-基)硫基)丙酸酯(5.5 g, 15.9 mmol)的乙醇(100 mL)溶液中加第三丁醇鉀(2.7 g, 23.9 mmol)，加完室溫攪拌 3 小時。旋掉大約 50 mL 乙醇，再把剩下的反應液倒入氯化銨水溶液(100 mL)，用乙酸乙酯(100 mL)萃取兩遍，二氯甲烷(100 mL)萃取兩遍，濃縮有機相，然後管柱層析[沖提劑: 二氯甲烷 ~ 二氯甲烷/甲醇(95:5)]純化得到 3-胺基-5-氯吡嗪-2-硫醇(1.8 g, 產率 70%)墨綠色固體。

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

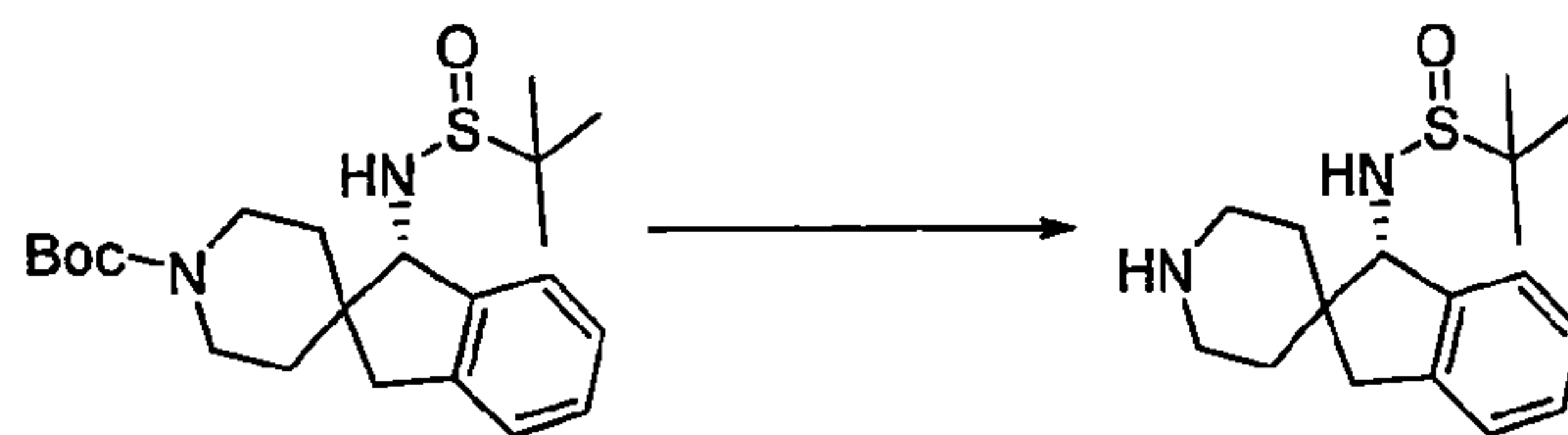
【0373】 第三步：3-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-6-氯吡嗪-2-胺的製備



【0374】 3-胺基-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(二亞苄基丙酮)二鈣(142 mg, 0.16 mmol)，4,5-雙(二苯基膦)-9,9-二甲基氧雜蒽(179 mg, 0.31 mmol)和 N，N-二異丙基乙胺(1.2 g, 9.3 mmol)在二噁烷(10 mL)中 130°C 微波攪拌 1 小時。濃縮反應液，管柱層析[沖提劑: 二氯甲烷 ~ 二氯甲烷/甲醇(99:1)]純化得到粗品 1 g。用乙醇(5 mL)打漿，過濾得到 3-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-6-氯吡嗪-2-胺(580 mg, 產率 65%)灰色固體。

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

【0375】 第四步：N-((S)-1,3-二氫螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺的製備

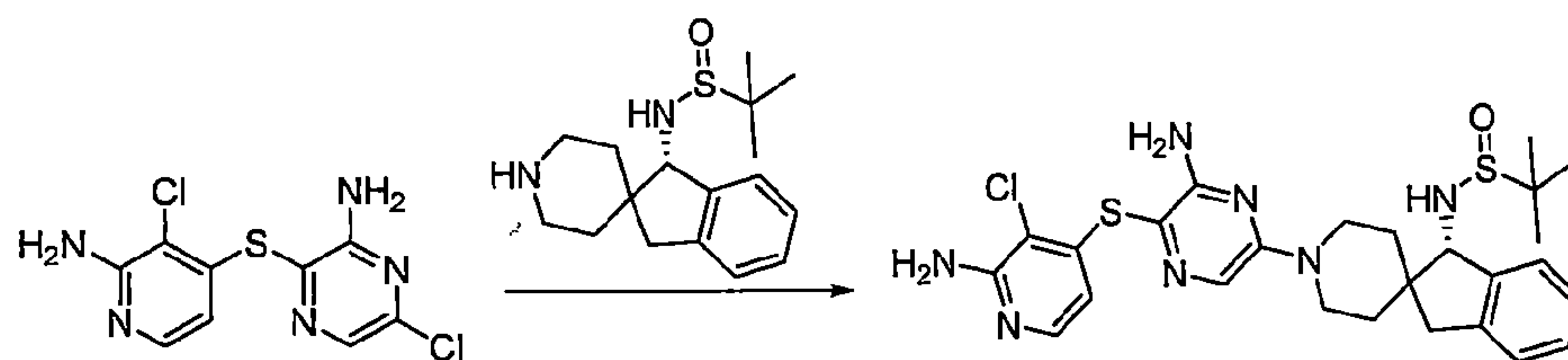


【0376】 往第三-丁基(1S)-1-((第三-丁基亞磺醯基<亞磺醯>)胺基)-1,3-二氫螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-羧酸酯(150 mg, 0.37 mmol)的二氯甲烷(3 mL)溶液裡加三氟乙酸(1 mL)，加完室溫攪拌 2 小時。濃縮反應液得到 N-((S)-1,3-二氫螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺鹽酸鹽(150 mg, 產率 100%)淡黃色固體。

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

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

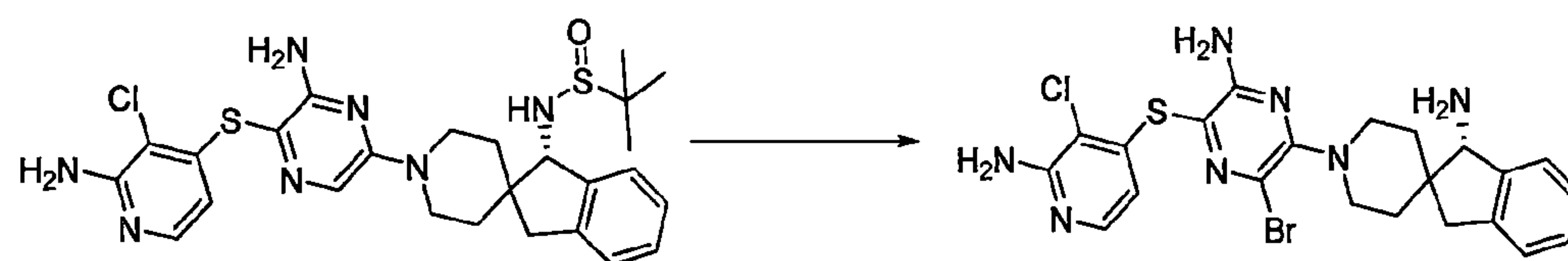
【0377】 第五步：N-((S)-1'-((6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2-基)-1,3-二氫螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺的製備



【0378】 N-((S)-1,3-二氫螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺鹽酸鹽(150 mg, 0.37 mmol)，3-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-6-氯吡嗪-2-胺(100 mg, 0.35 mmol)和碳酸鉀(335 mg, 2.43 mmol)在 N,N-二甲基甲醯胺(4 mL)中 100°C 攪拌 18 小時。濃縮反應液，管柱層析[沖提劑: 二氯甲烷 ~ 二氯甲烷/甲醇(97:3)]純化得到 N-((S)-1'-((6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2-基)-1,3-二氫螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(100 mg, 產率 52%)紫色固體。

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

第六步：(S)-1'-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-3-溴吡嗪-2-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺的製備



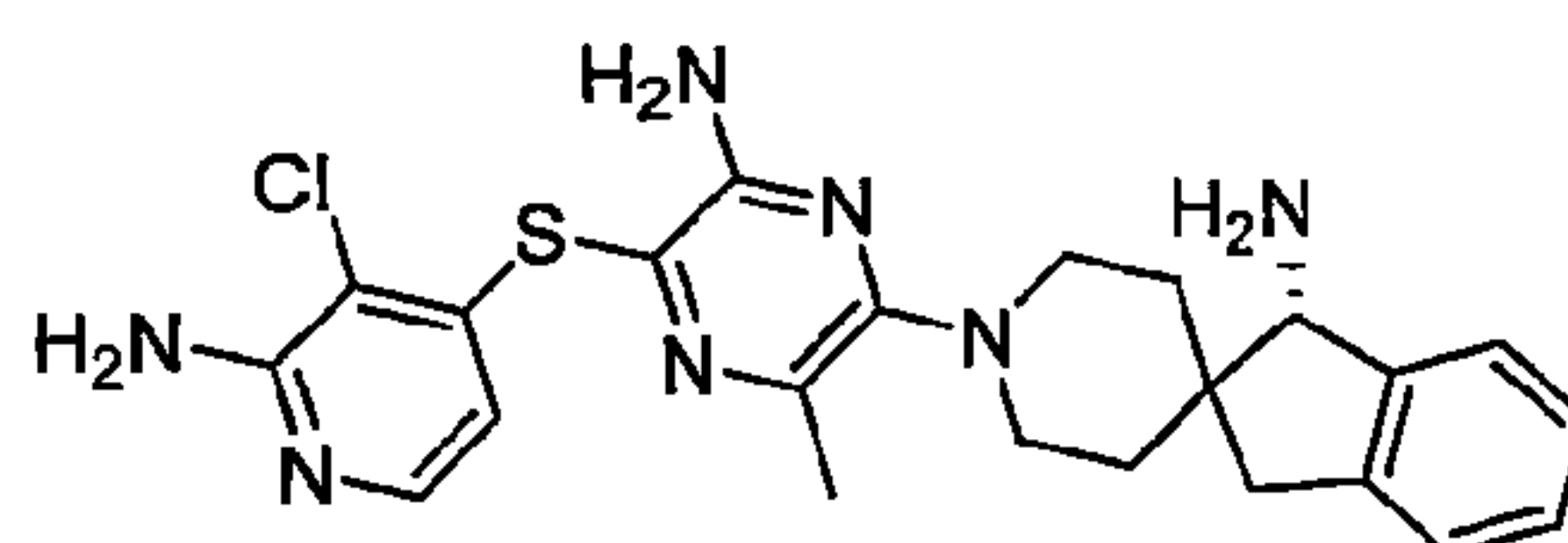
【0379】 N-((S)-1'-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(100 mg, 0.18 mmol), N-溴基琥珀醯亞胺(64 mg, 0.36 mmol)在 N,N-二甲基甲醯胺(1 mL)中室溫攪拌 18 小時後，將反應液濃縮得粗品，管柱層析[沖提劑: 二氯甲烷~二氯甲烷/甲醇(95:5)]純化得到(S)-1'-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-3-溴吡嗪-2-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺(80 mg, 產率 84%)土黃色固體。

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆)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).

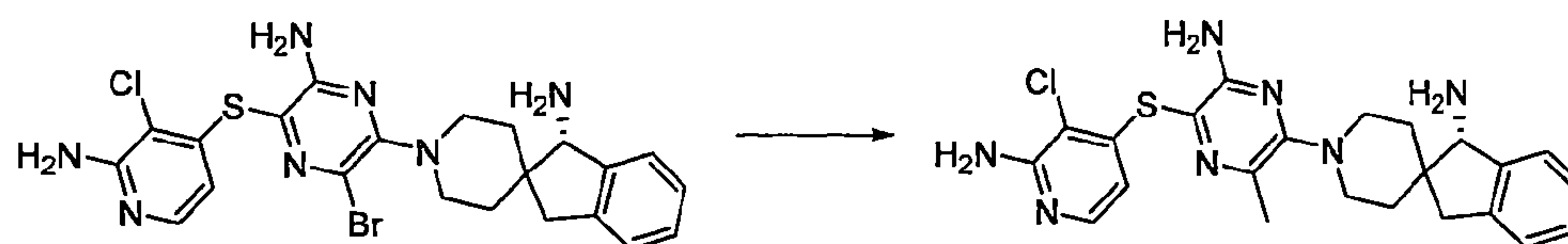
MS m/z(ESI): 532.0 [M+H]⁺, 534.0 [M+2+H]⁺.

【0380】 實施例 96

(S)-1'-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-3-甲基吡嗪-2-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺製備



【0381】 第一步：(S)-1'-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-3-甲基吡嗪-2-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺的製備



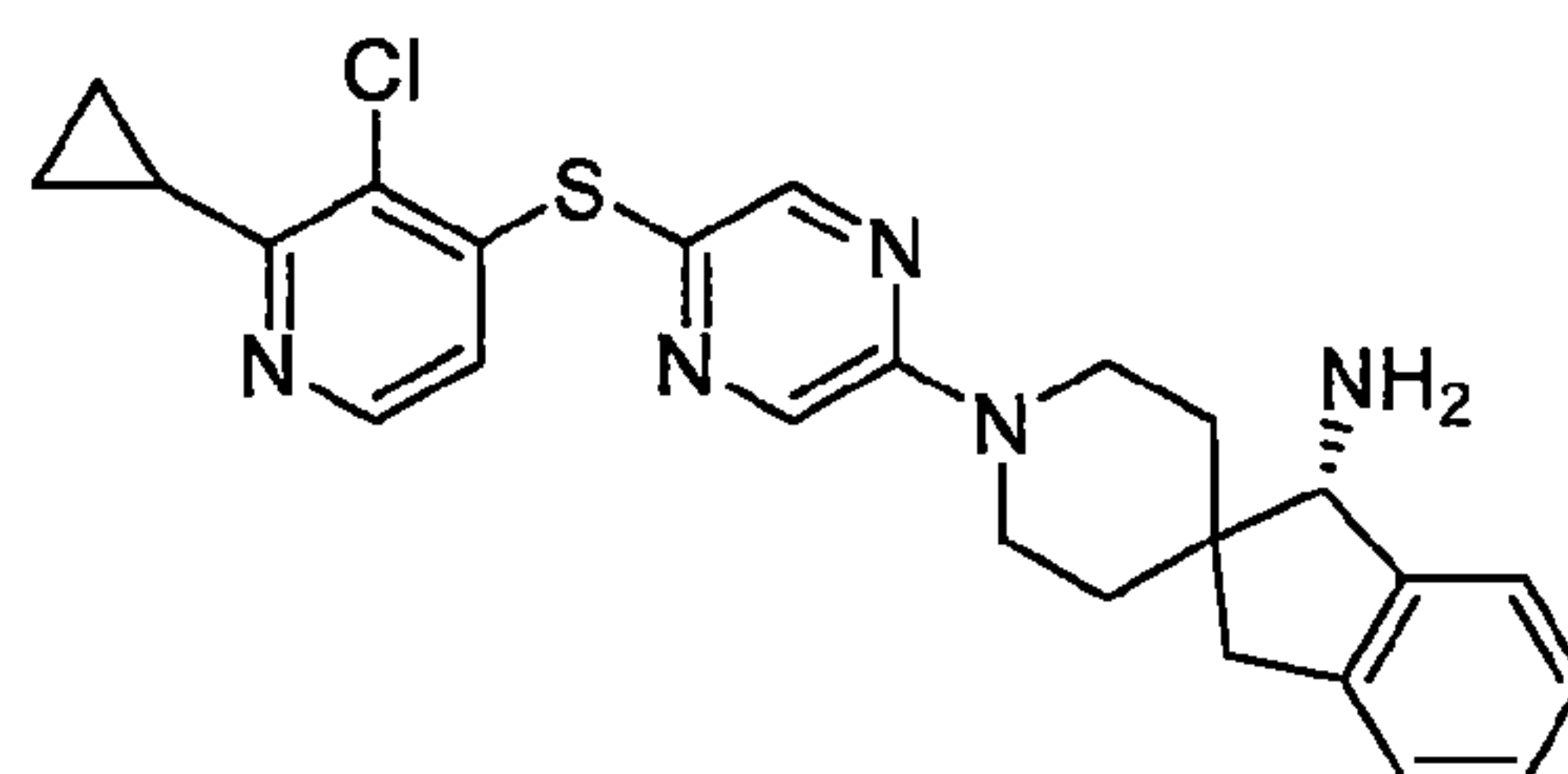
【0382】 (S)-1'-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-3-溴吡嗪-2-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺(30 mg, 0.056 mmol)，三甲基環三硼氧烷(789 mg, 3.1 mmol)，[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈣(4 mg, 0.0056 mmol)，和碳酸鉀(15 mg, 0.11 mmol)在 N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中 130°C 微波攪拌 1 小時。濃縮反應液，高效液相色譜分離純化得到(S)-1'-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-3-甲基吡嗪-2-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺(0.7 mg, 產率 3%)灰色固體。

^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).

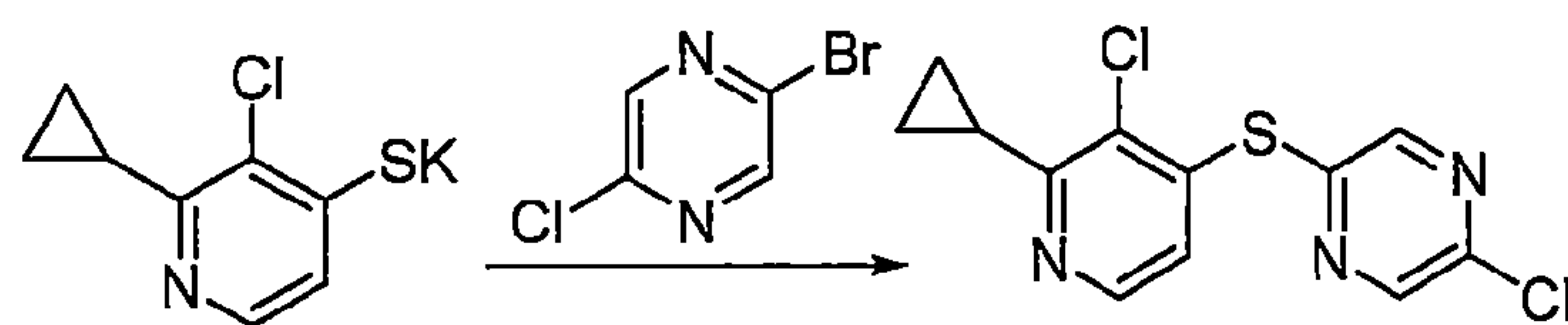
MS m/z (ESI): 468.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ，470.1 $[\text{M}+2+\text{H}]^+$.

【0383】 實施例 97

(S)-1'-(5-((3-氯-2-環丙基吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺的製備



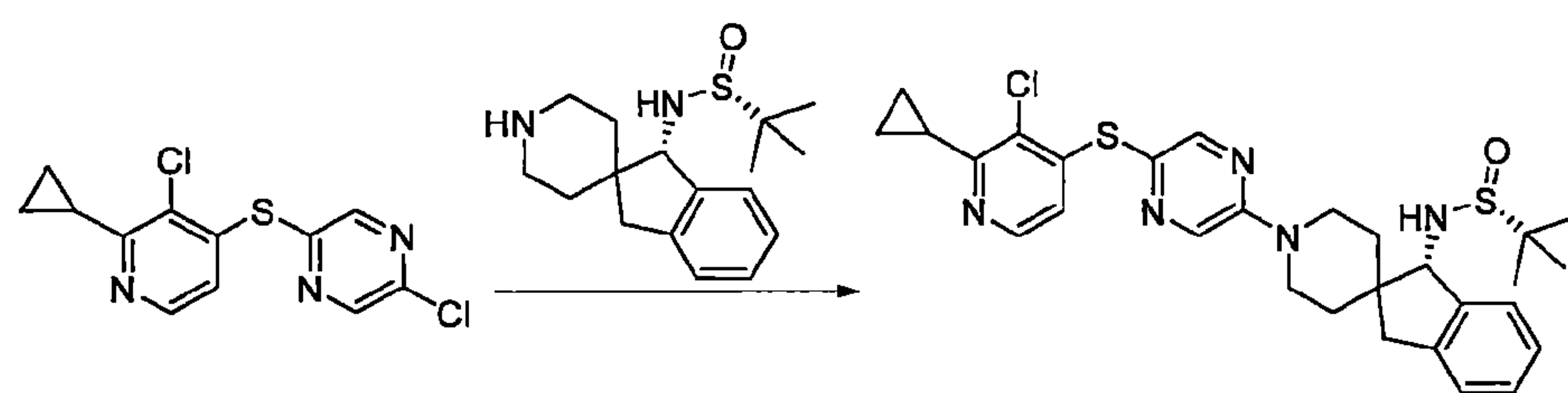
【0384】 第一步：2-氯-5-((3-氯-2-環丙基吡啶-4-基)硫基)吡嗪的製備



【0385】 將 3-氯-2-環丙基吡啶-4-硫醇酸鉀(120 mg, 0.54 mmol)、2-溴-5-氯吡嗪(104 mg, 0.54 mmol)溶於 5 mL 二噁烷，置於微波反應管中，加入三(二亞苄基丙酮)二鈣(25 mg, 0.027 mmol)、Xantphos(31 mg, 0.054 mmol)以及 DIPEA(209 mg, 1.62 mmol)，氮氣鼓泡 3 分鐘。將反應液微波加熱至 110℃ 反應 1 小時；待反應液冷卻至室溫後，用 20 mL 乙酸乙酯稀釋，用矽藻土過濾後，濾液旋乾管柱層析(10 ~ 20% 乙酸乙酯/石油醚)，得淡黃色油狀物(120 mg, 產率 74%)。

MS m/z (ESI): 298.0 $[M+H]^+$.

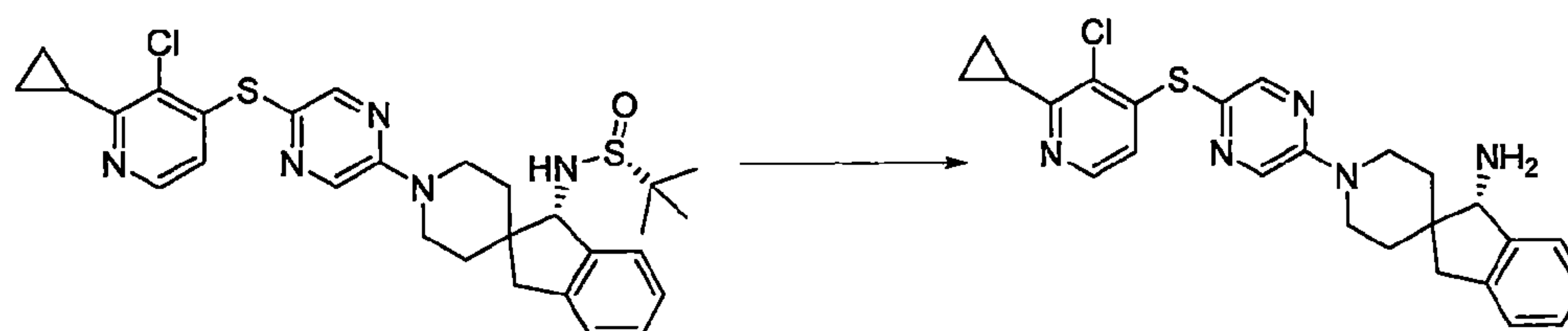
【0386】 第二步：(R)-N-((S)-1'-(5-((3-氯-2-環丙基吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺的製備



【0387】 取第三丁基(S)-1-(((R)-第三丁基亞硫醯基)胺基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-羧酸酯(81 mg, 0.20 mmol)溶於 3 mL 二氯甲烷，加入 1 mL 三氟乙酸，室溫下反應 1 小時。將此反應液濃縮至乾，用 5 mL DMF 溶解後，加入碳酸鉀(373 mg, 2.70 mmol)、2-氯-5-((3-氯-2-環丙基吡啶-4-基)硫基)吡嗪(55 mg, 0.18 mmol)，氮氣保護下加熱至 100℃ 反應 12 小時。待反應液冷卻後，加入 20 mL 水，用乙酸乙酯萃取(20 mL×3)；乙酸乙酯層用飽和氯化鈉溶液洗滌(20 mL×3)，無水硫酸鈉乾燥後管柱層析(50% 乙酸乙酯/石油醚)，得油狀產物(48 mg, 產率 47%)。

MS m/z (ESI): 568.1 $[M+H]^+$.

【0388】 第三步：(S)-1'-((5-((3-氯-2-環丙基吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺)的製備



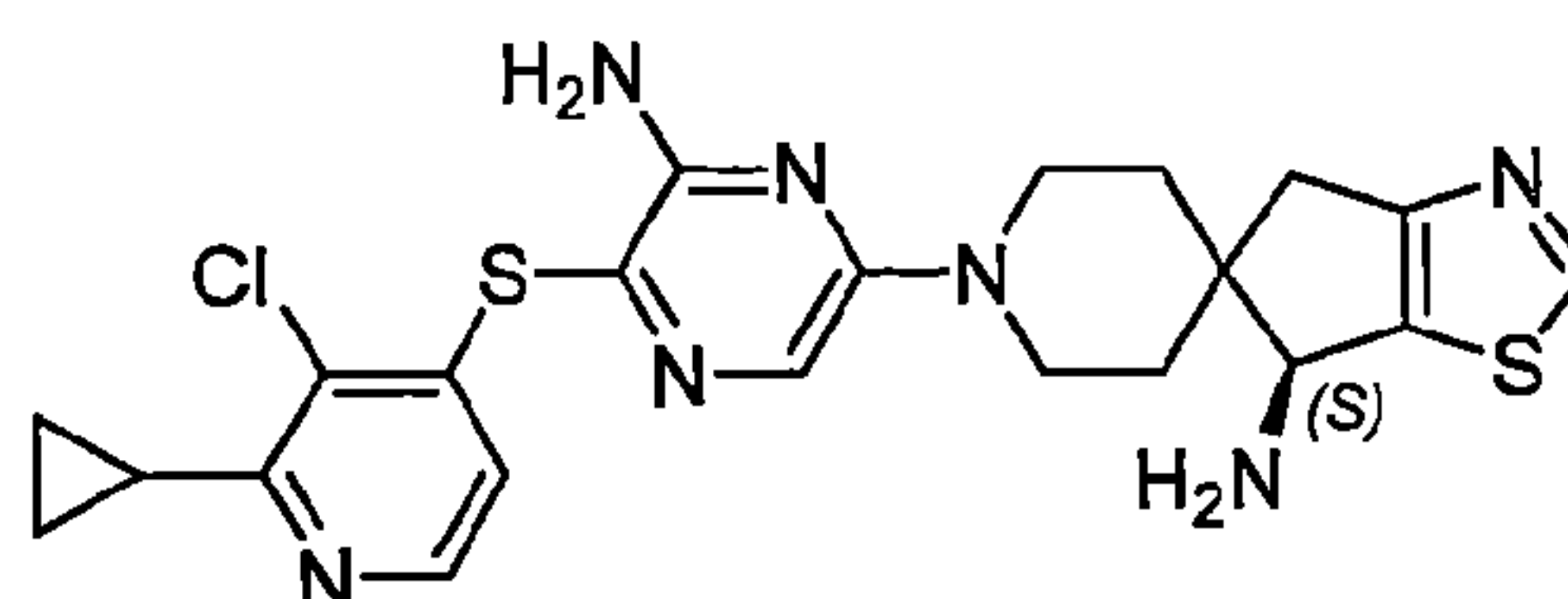
【0389】 將(R)-N-((S)-1'-((5-((3-氯-2-環丙基吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(48 mg, 0.085 mmol)溶於 5 mL 二氯甲烷，加入 1 mL 4M HCl 的二噁烷溶液，於室溫反應 1 小時。將反應液濃縮至乾，用 5 mL 甲醇溶解後，用 7M NH_3 的甲醇溶液調節 pH 至鹼性，將此反應液旋乾後管柱層析(0 ~ 10 % MeOH in DCM)，得淡黃色固體產物(23 mg，產率 58%)。

^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).

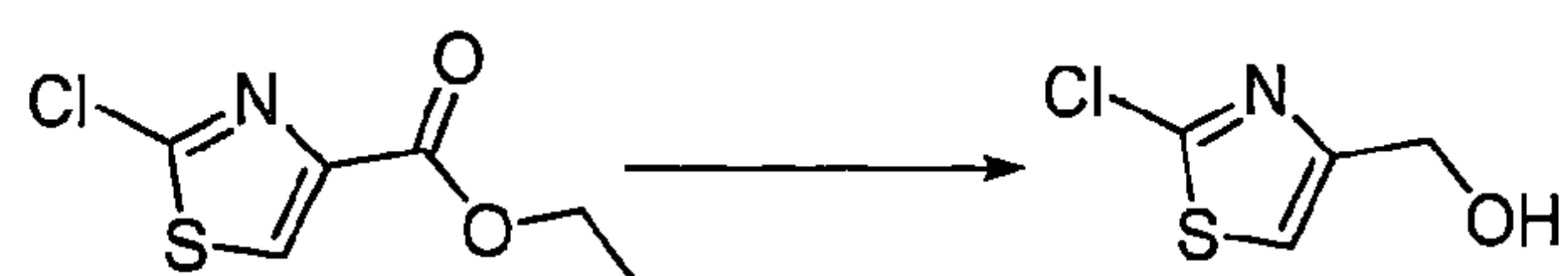
MS m/z (ESI): 464.1 $[M+H]^+$.

【0390】 實施例 98

(S)-1'-((6-胺基-5-((3-氯-2-環丙基吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2-基)-4,6-二氫螺[環戊二烯並[d]噻唑-5,4'-哌啶]-6-胺)的製備



【0391】 第一步：第三-丁基(5-溴-1,3,4-噻二唑-2-基)胺基甲酸酯的製備

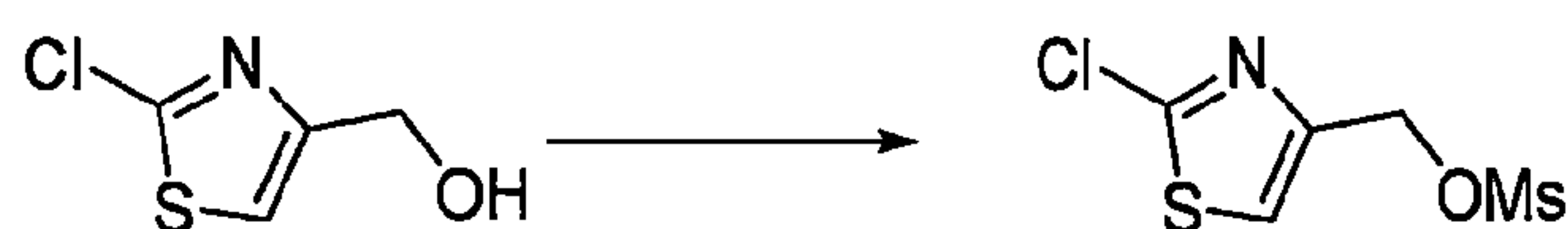


【0392】 將乙基 2-氯噻唑-4-羧酸酯(9.0 g, 46.97 mmol)溶於 150 mL 甲醇中，室溫攪拌，加入 NaBH_4 (7.1g, 分三批加入)，攪拌直至原料消失。然後，將反應液緩慢加入攪動的食鹽水中，淬滅反應液，將其中的溶劑蒸出，乙酸乙酯萃取(200 mL)萃取三次，合併有機層，無水硫酸鈉乾燥，濃縮得到粗品，管柱層析(乙酸乙酯/石油醚=3:1)純化得到無色油狀液體目標產物(2-氯噻唑-4-基)甲醇(4.2 g, 產率 60%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.11(s, 1H), 4.71(s, 2H), 2.22(s, 1H).

MS m/z (ESI): 150.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 152.0 $[\text{M}+2+\text{H}]^+$.

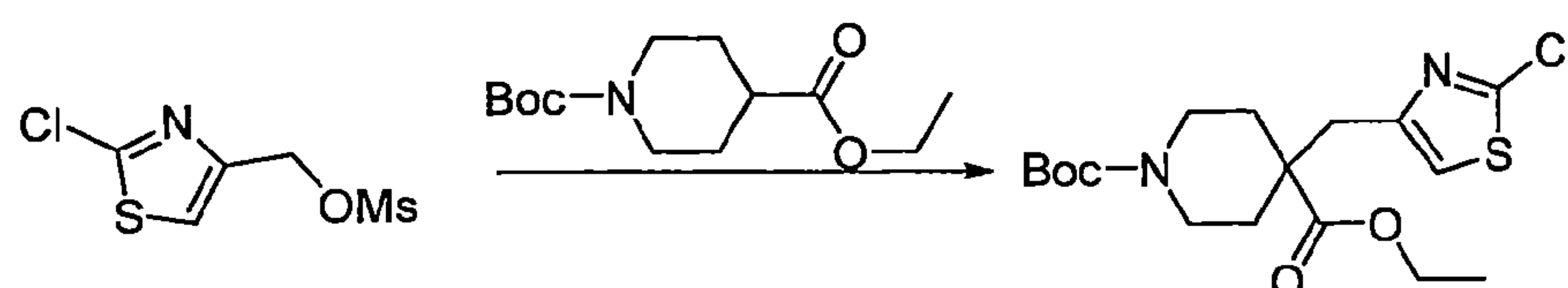
【0393】 第二步：(2-氯噻唑-4-基)甲基甲磺酸酯的製備



【0394】 將(2-氯噻唑-4-基)甲醇(2.6 g, 17.4 mmol)溶於 40mL 二氯甲烷中，氮氣保護下，冰水浴條件下，滴加甲磺醯氯(1.6 mL, 20.88 mmol, $d=1.48\text{g/mL}$)，冰水浴條件下攪拌 30 min。反應結束，將反應液滴加到飽和氯化鈉(100 mL)中，二氯甲烷(100 mL)萃取三次，合併有機層，無水硫酸鈉乾燥，濃縮得到白色固體目標產物(2-氯噻唑-4-基)甲基甲磺酸酯(3.9 g, 產率 97%)。

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

【0395】 第三步：4-((2-氯噻唑-4-基)甲基)哌啶-1,4-二羧酸 1-(第三-丁基)-4-乙酯的製備

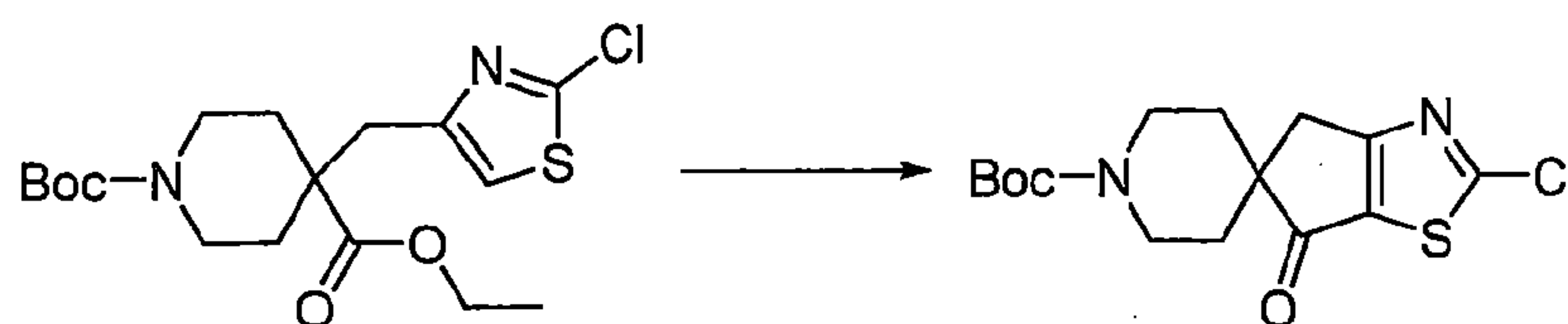


【0396】 將哌啶-1,4-二羧酸 1-(第三-丁基)-4-乙酯(4.8 g, 18.59 mmol)溶於 THF(40 mL)中，氮氣保護下，冷卻到-60℃，滴加二異丙基胺基鋰(12.7 mL, 25.35 mmol),滴加完畢，反應液在-60℃到-50℃條件下，攪拌 30 min。然後滴加(2-氯噻唑-4-基)甲基甲磺酸酯的 THF(15 mL)溶液。滴加完畢，在-60℃條件下攪拌 30 min，然後緩慢升溫到室溫攪拌 2 小時。反應結束，將反應液滴加到飽和食鹽水(150 mL)中。乙酸乙酯(100 mL)萃取三次。合併有機層，無水硫酸鈉乾燥，濃縮濃縮得到粗品，管柱層析(乙酸乙酯/石油醚=3:1)純化得到黃色液體目標產物 4-((2-氯噻唑-4-基)甲基)哌啶-1,4-二羧酸 1-(第三-丁基)-4-乙酯(3.7 g, 產率 56%)。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)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).

MS *m/z*(ESI): 289 [M-100+H]⁺.

【0397】 第四步：2-氯-6-羰基-4,6-二氫螺[環戊二烯並[d]噻唑-5,4'-哌啶]-1'-羧酸第三丁酯的製備



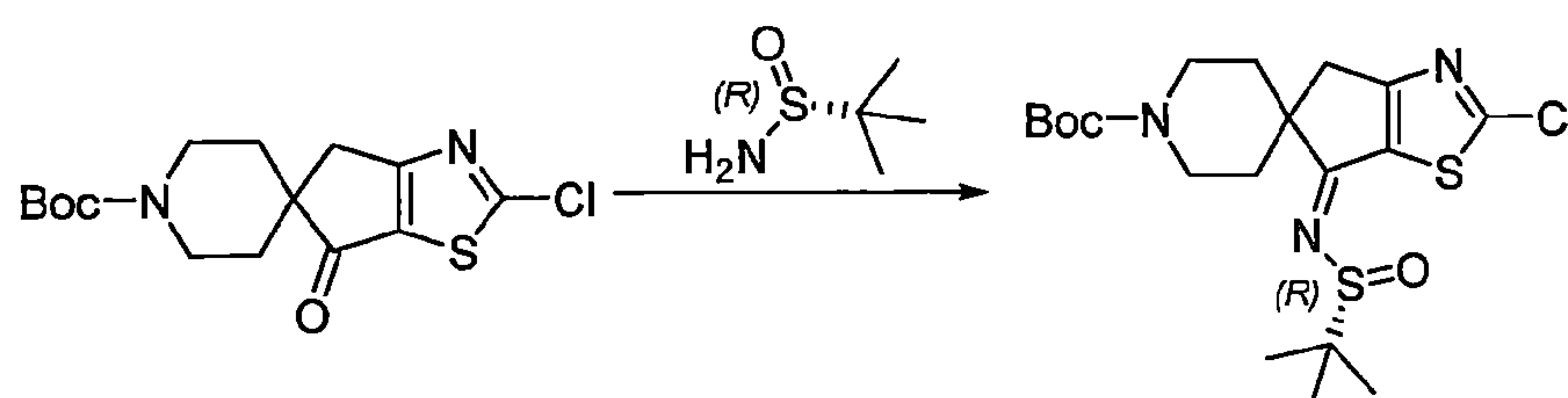
【0398】 將 4-乙基 4-((2-氯噻唑-4-基)甲基)哌啶-1,4-二羧酸 1-(第三-丁基)-4-乙酯(4.1 g, 10.6 mmol)溶於 THF(40 mL)中，氮氣保護下，冷卻到-70℃，滴加二異丙基胺基鋰(13.4 mL, 26.5 mmol),滴加完畢，反應液在-70℃條件下，攪拌 30 min。反應結束，將反應液滴加到飽和食鹽水(150 mL)中，乙酸乙酯(100 mL)

萃取三次。合併有機層，無水硫酸鈉乾燥，濃縮得到粗品，管柱層析(乙酸乙酯/石油醚 = 3 : 1)純化得到黃色固體目標產物第三-丁基 2-氯-6-羰基-4,6-二氫螺[環戊二烯並[d]噻唑-5,4'-吡啶]-1'-羧酸酯(1.2 g，產率 33%)。

^1H 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 $[\text{M}-100+\text{H}]^+$.

【0399】 第五步：(R,Z)-6-((第三-丁基亞硫鹽基<亞磺鹽>)亞胺基)-2-氯-4,6-二氫螺[環戊二烯並[d]噻唑-5,4'-吡啶]-1'-羧酸第三丁酯的製備

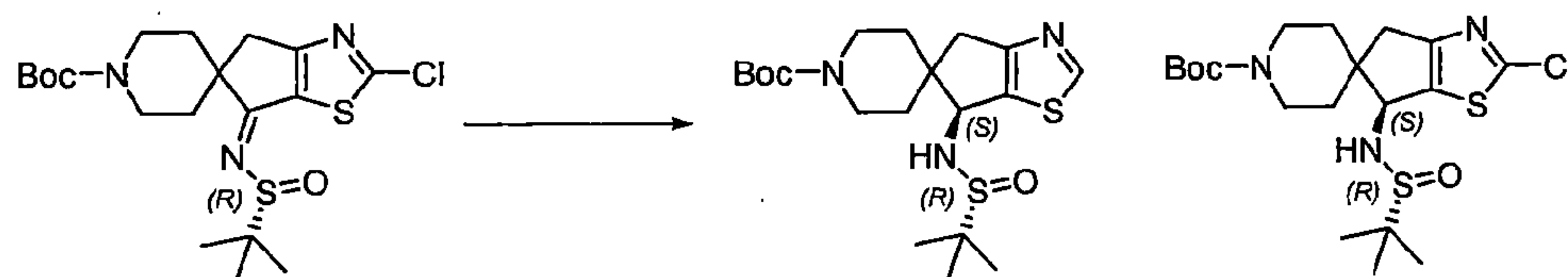


【0400】 將第三-丁基 2-氯-6-羰基-4,6-二氫螺[環戊二烯並[d]噻唑-5,4'-吡啶]-1'-羧酸酯(1.2 g，3.5 mmol)溶於 THF(10 mL)中，加入 $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (10 mL)，氮氣保護下，加熱到 95°C 條件下，攪拌 10 小時。冷卻到室溫，用乙酸乙酯(200 mL)稀釋反應液，攪拌條件下，加入水(20 mL)，繼續攪拌至渾濁，往其中加入無水硫酸鈉，至混合物中固體呈沙狀。過濾，濾液濃縮得到粗品，管柱層析(PE/EA=5 : 1)純化得到黃色固體目標產物(R,Z)-6-((第三-丁基亞硫鹽基<亞磺鹽>)亞胺基)-2-氯-4,6-二氫螺[環戊二烯並[d]噻唑-5,4'-吡啶]-1'-羧酸第三丁酯(1.1 g，產率 75%)。

^1H 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 $[\text{M}-100+\text{H}]^+$.

【0401】 第六步：(S)-6-(((R)-第三-丁基亞硫鹽基<亞磺鹽>)胺基)-4,6-二氫螺[環戊二烯並[d]噻唑-5,4'-吡啶]-1'-羧酸酯和第三-丁基(S)-6-(((R)-第三-丁基亞硫鹽基<亞磺鹽>)胺基)-2-氯-4,6-二氫螺[環戊二烯並[d]噻唑-5,4'-吡啶]-1'-羧酸第三丁酯的製備

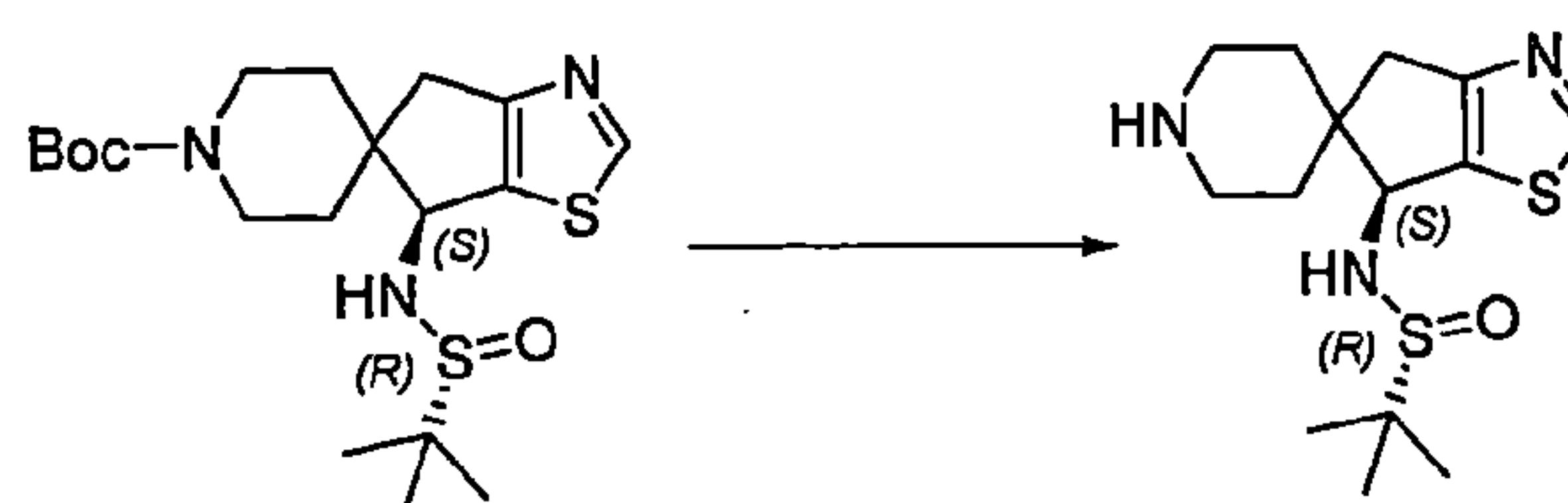


【0402】 將(R,Z)-6-((第三-丁基亞硫鹽基<亞磺鹽>)亞胺基)-2-氯-4,6-二氫螺[環戊二烯並[d]噻唑-5,4'-吡啶]-1'-羧酸第三丁酯(600 mg, 1.35 mmol)溶於無水THF(10 mL)中，置於 50 mL 三口瓶中，氮氣保護下，冷卻到-70°C，滴加BH₃/THF(4.0 mL, D=1 M)，滴加完畢，緩慢升溫至室溫，攪拌 10 小時。將反應液滴加到水中，用碳酸氫鈉飽和溶液條件至 pH=9, 乙酸乙酯(100 mL)萃取三次。合併有機層，無水硫酸鈉乾燥，濃縮得到粗品，管柱層析(PE/EA=1:1)純化得到黃色液體目標產物第三-丁基(S)-6-(((R)-第三-丁基亞硫鹽基<亞磺鹽>)胺基)-4,6-二氫螺[環戊二烯並[d]噻唑-5,4'-吡啶]-1'-羧酸酯(112 mg, 產率 20%)和黃色液體(S)-6-(((R)-第三-丁基亞硫鹽基<亞磺鹽>)胺基)-2-氯-4,6-二氫螺[環戊二烯並[d]噻唑-5,4'-吡啶]-1'-羧酸第三丁酯(56 mg, 產率 9%)。

MS m/z(ESI): 414.0 [M+H]⁺;

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

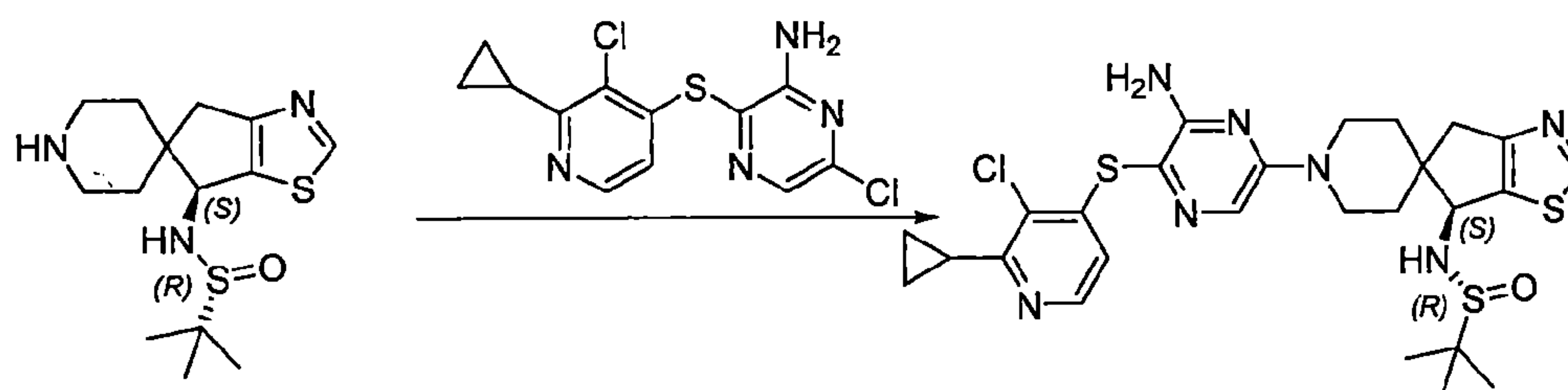
【0403】 第七步：(R)-N-((S)-4,6-二氫螺[環戊二烯並[d]噻唑-5,4'-吡啶]-6-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺鹽胺的製備



【0404】 將(S)-6-(((R)-第三-丁基亞硫醯基<亞磺醯>)胺基)-4,6-二氫螺[環戊二烯並[d]噻唑-5,4'-吡啶]-1'-羧酸第三丁酯(112 mg, 0.27 mmol)溶於無水CH₂Cl₂(5 mL)中，加入三氟乙酸(1.0 mL)，室溫攪拌 2 小時，濃縮反應液得到黃色液體粗品(R)-N-((S)-4,6-二氫螺[環戊二烯並[d]噻唑-5,4'-吡啶]-6-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(67 mg, 產率 76 %)。

MS m/z(ESI): 314.0 [M+H]⁺.

【0405】 第八步：(R)-N-((S)-1'-(6-胺基-5-((3-氯-2-環丙基吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2-基)-4,6-二氫螺[環戊二烯並[d]噻唑-5,4'-吡啶]-6-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺的製備

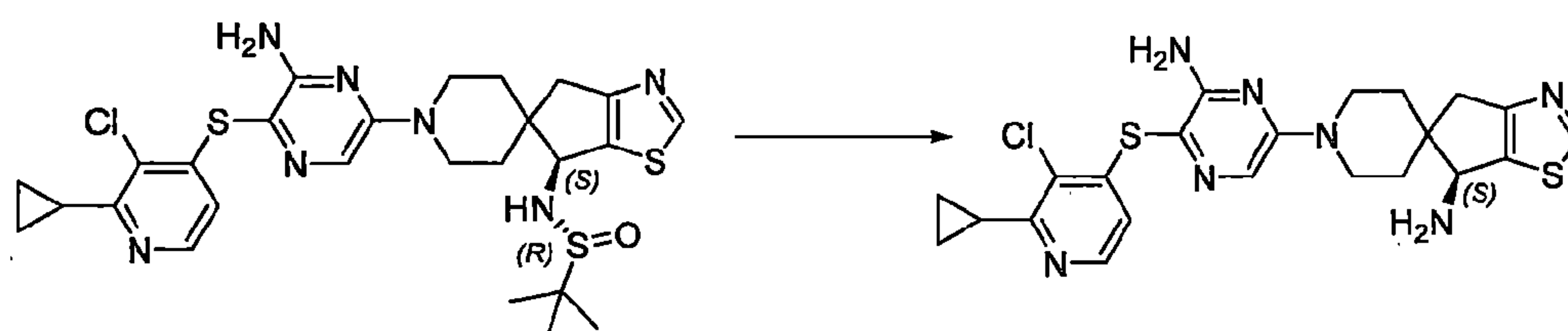


【0406】 將(R)-N-((S)-4,6-二氫螺[環戊二烯並[d]噻唑-5,4'-吡啶]-6-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(67 mg, 0.21 mmol)，6-氯-3-((3-氯-2-環丙基吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2-胺(78 mg, 0.25 mmol)和 DIPEA(0.4 mL)溶於 DMF(2.0 mL), 加熱到 110℃，攪拌 10 小時。將反應液溶於乙酸乙酯(100 mL)，水洗(50 mL)兩次，飽和食鹽水(50 mL)洗三次。合併有機層，無水硫酸鈉乾燥，濃縮得到粗品，管柱層析(EtOAc)純化得到黃色液體目標產物(R)-N-((S)-1'-(6-胺基-5-((3-氯-2-環丙基吡啶-4-基)硫

基)吡嗪-2-基)-4,6-二氫螺[環戊二烯並[d]噻唑-5,4'-吡啶]-6-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(30 mg, 產率 19%)。

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

【0407】 第九步：(S)-1'-(6-胺基-5-((3-氯-2-環丙基吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2-基)-4,6-二氫螺[環戊二烯並[d]噻唑-5,4'-吡啶]-6-胺的製備



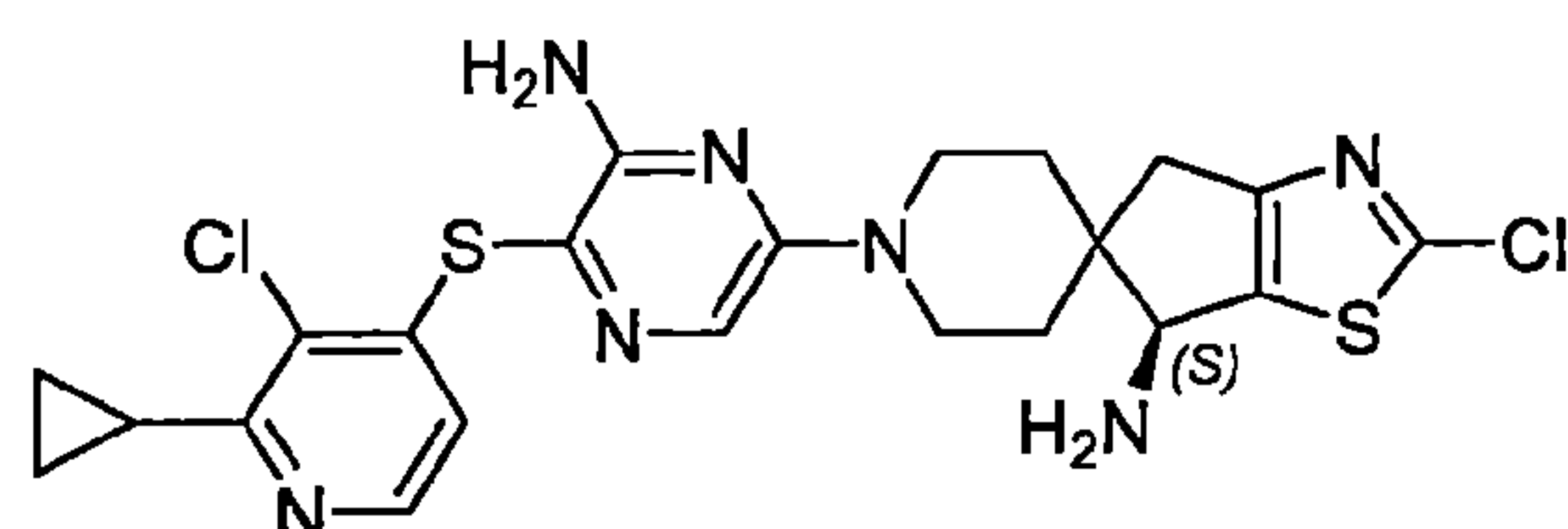
【0408】 將(R)-N-((S)-1'-(6-胺基-5-((3-氯-2-環丙基吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2-基)-4,6-二氫螺[環戊二烯並[d]噻唑-5,4'-吡啶]-6-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(30 mg, 0.05 mmol)溶於無水甲醇(3.0 mL)中，加入鹽酸/1,4-二噁烷(1.0 mL)，室溫攪拌 0.5 小時，濃縮反應液得到粗品，溶於水中，用碳酸氫鈉飽和溶液調節 pH=10，二氯甲烷(50 mL)萃取兩次。合併有機層，無水硫酸鈉乾燥，濃縮得到粗品，製備 HPLC 純化得到黃色固體目標產物(S)-1'-(6-胺基-5-((3-氯-2-環丙基吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2-基)-4,6-二氫螺[環戊二烯並[d]噻唑-5,4'-吡啶]-6-胺(3.4 mg, 產率 49%)。

^1H 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).

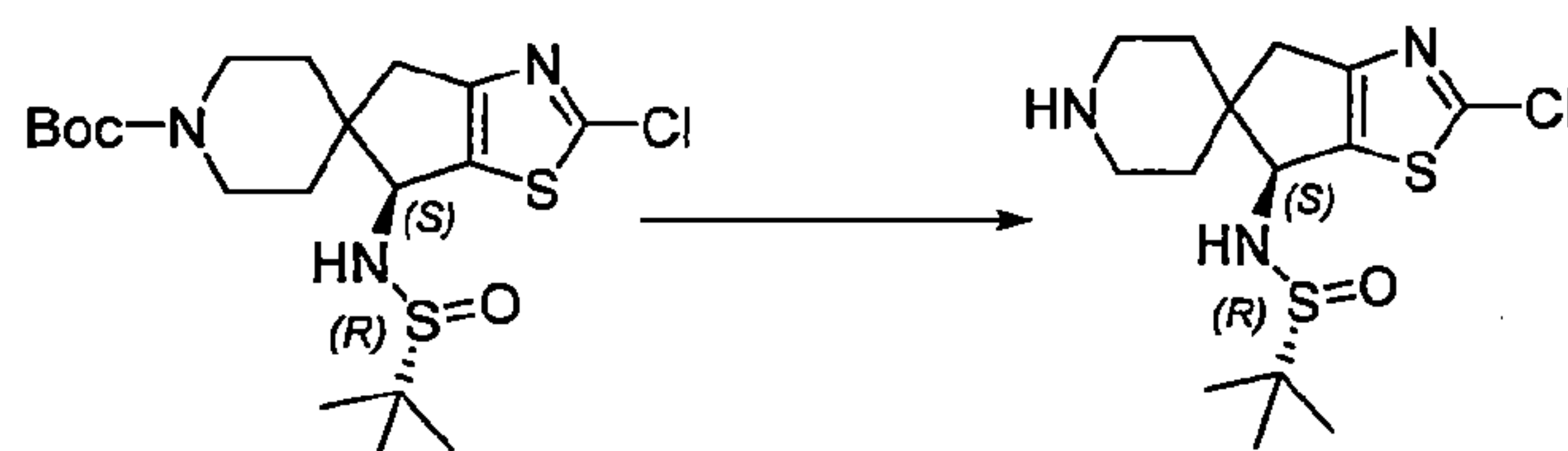
MS m/z (ESI): 486 $[M+H]^+$.

【0409】 實施例 99

【0410】 (S)-1'-(6-胺基-5-((3-氯-2-環丙基吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2-基)-2-氯-4,6-二氫螺[環戊二烯並[d]噻唑-5,4'-吡啶]-6-胺的製備



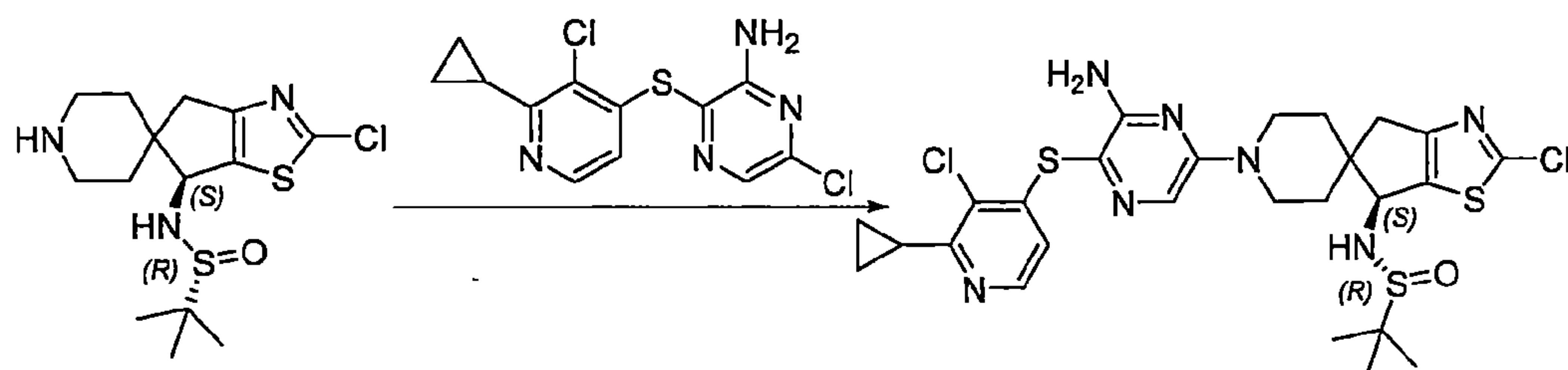
【0411】 第一步：(R)-N-((S)-2-氯-4,6-二氫螺[環戊二烯並[d]噻唑-5,4'-吡啶]-6-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺的製備



【0412】 將(S)-6-(((R)-第三-丁基亞硫醯基<亞磺醯>)胺基)-2-氯-4,6-二氫螺[環戊二烯並[d]噻唑-5,4'-吡啶]-1'-羧酸第三丁酯(56 mg, 0.13 mmol)溶於無水 CH_2Cl_2 (5 mL)中，加入三氟乙酸(1.0 mL)，室溫攪拌 2 小時，濃縮反應液得到黃色液體粗品(R)-N-((S)-2-氯-4,6-二氫螺[環戊二烯並[d]噻唑-5,4'-吡啶]-6-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(40 mg, 產率 100%)。

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

【0413】 第二步：(R)-N-((S)-1'-(6-胺基-5-((3-氯-2-環丙基吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2-基)-2-氯-4,6-二氫螺[環戊二烯並[d]噻唑-5,4'-吡啶]-6-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺的製備

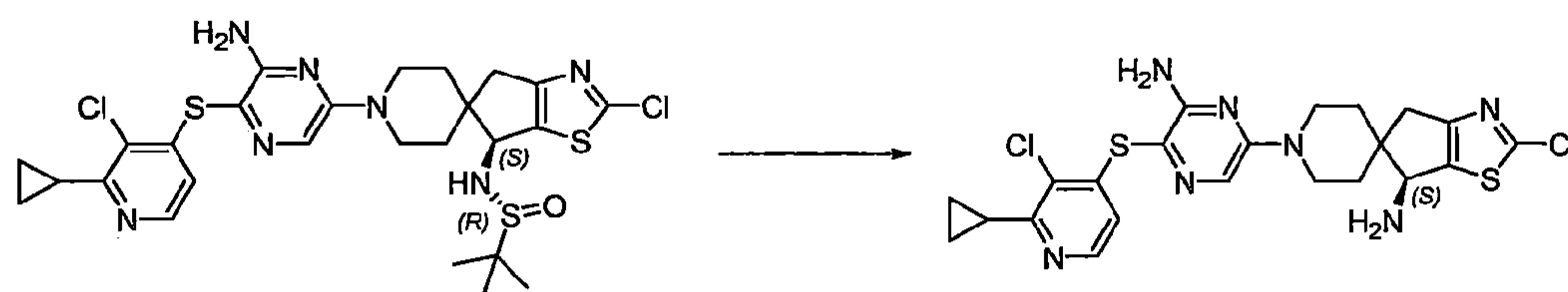


【0414】 將(R)-N-((S)-2-氯-4,6-二氫螺[環戊二烯並[d]噻唑-5,4'-吡啶]-6-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(40 mg, 0.1 mmol)，6-氯-3-((3-氯-2-環丙基吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2-胺(15 mg, 0.05 mmol)和 DIPEA(0.1 mL)溶於 DMF(0.8 mL)，加熱到

110°C，攪拌 10 小時。將反應液溶於乙酸乙酯(100 mL)，水洗(50 mL)兩次，飽和食鹽水(50 mL)三次。合併有機層，無水硫酸鈉乾燥，濃縮得到粗品，管柱層析(EtOAc)純化得到黃色液體目標產物(R)-N-((S)-1'-(6-胺基-5-((3-氯-2-環丙基吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2-基)-4,6-二氫螺[環戊二烯並[d]噻唑-5,4'-吡啶]-6-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(8.2mg，產率 26 %)。

MS m/z(ESI): 624.1 [M+H]⁺.

【0415】 第三步：(S)-1'-(6-胺基-5-((3-氯-2-環丙基吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2-基)-2-氯-4,6-二氫螺[環戊二烯並[d]噻唑-5,4'-吡啶]-6-胺的製備



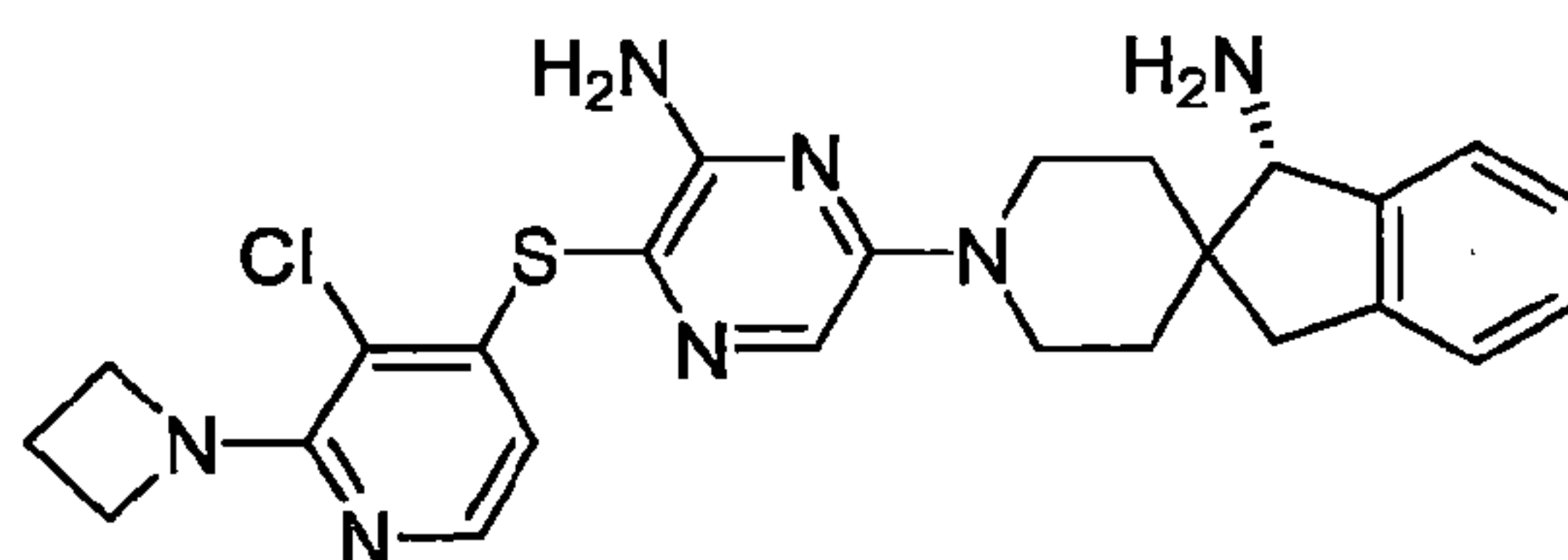
【0416】 將(R)-N-((S)-1'-(6-胺基-5-((3-氯-2-環丙基吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2-基)-4,6-二氫螺[環戊二烯並[d]噻唑-5,4'-吡啶]-6-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(8.2 mg，0.01 mmol)溶於無水甲醇(2.0 mL)中，加入鹽酸/二噁烷(0.5 mL)，室溫攪拌 0.5 小時，濃縮反應液得到粗品，溶於水中，用碳酸氫鈉飽和溶液調節 pH=10，二氯甲烷(50 mL)萃取兩次，合併有機層，無水硫酸鈉乾燥，濃縮得到粗品，製備 HPLC 純化得到黃色固體目標產物(S)-1'-(6-胺基-5-((3-氯-2-環丙基吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2-基)-2-氯-4,6-二氫螺[環戊二烯並[d]噻唑-5,4'-吡啶]-6-胺(1.5 mg，產率 22 %)。

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).

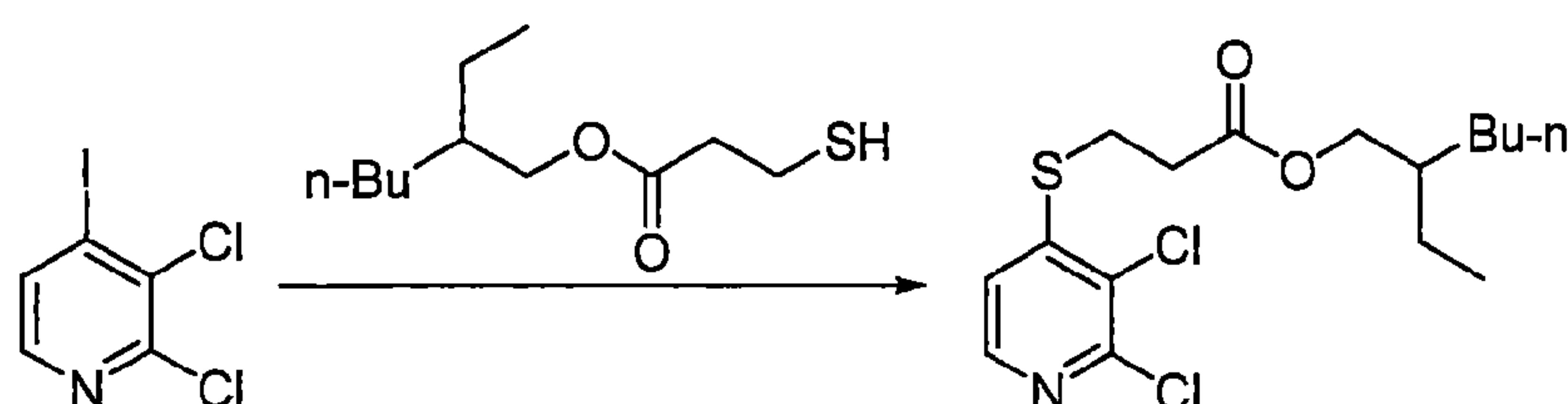
MS m/z(ESI): 520.1 [M+H]⁺.

【0417】 實施例 100

(S)-1'-(6-胺基-5-((2-(吡啶丁-1-基)-3-氯吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2-基)-1,3-二氫螺[茚-2,4'-吡啶]-1-胺的製備



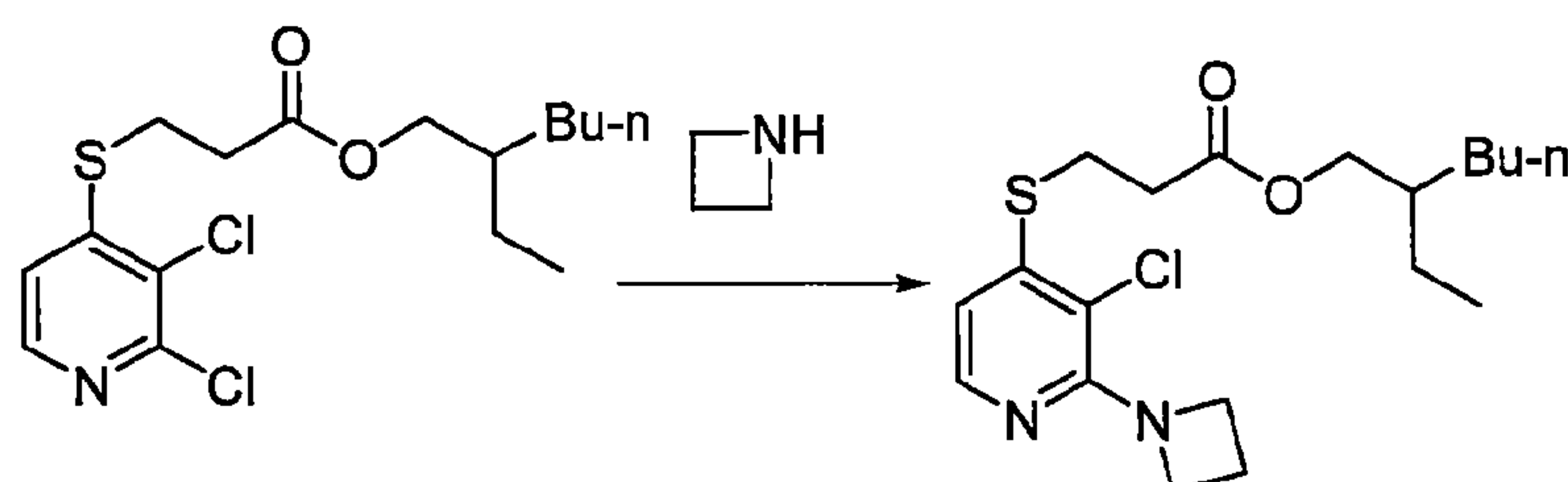
【0418】 第一步：2-乙基己基 3-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫基)丙酸酯的製備



【0419】 將 2,3-二氯-4-碘吡啶(2.0 g, 7.31 mmol), 2-乙基己基 3-巰基丙酸酯(1.8 g, 8.24 mmol), 醋酸鉀(82 mg, 0.37 mmol), Xantphos(254 mg, 0.44 mmol), 二異丙基乙胺(1.9 g, 14.70 mmol)於 15mL 二噁烷, 氮氣下 100°C 攪拌 5h, 冷至室溫, 加乙酸乙酯, 過濾, 濃縮至乾, 管柱層析(石油醚/乙酸乙酯=3:1)純化得到目標產物 2-乙基己基 3-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫基)丙酸酯(910 mg, 產率 34%)。

MS m/z(ESI): 364.1 [M+H]⁺

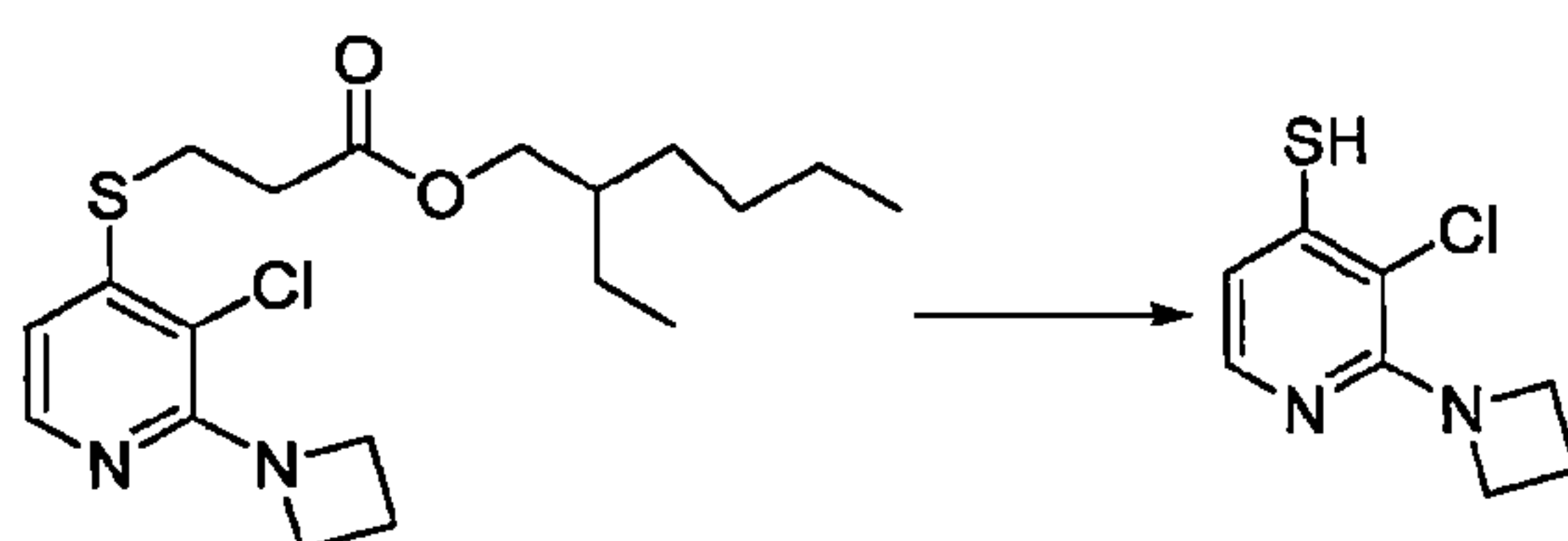
【0420】 第二步：2-乙基己基 3-((2-(吡啶丁-1-基)-3-氯吡啶-4-基)硫基)丙酸酯的製備



【0421】 2-乙基己基 3-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫基)丙酸酯(200 mg, 0.55 mmol), 氮雜環丁烷(63 mg, 1.10 mmol), 1,4-二噁烷(5 mL), 於 120°C 下微波攪拌 3h。濃縮至乾, 加水, 二氯甲烷提取, 濃縮至乾, 管柱層析(石油醚/乙酸乙酯=3:1)得到產物(130mg, 產率 62%)。

MS m/z(ESI): 385.1 [M+H]⁺.

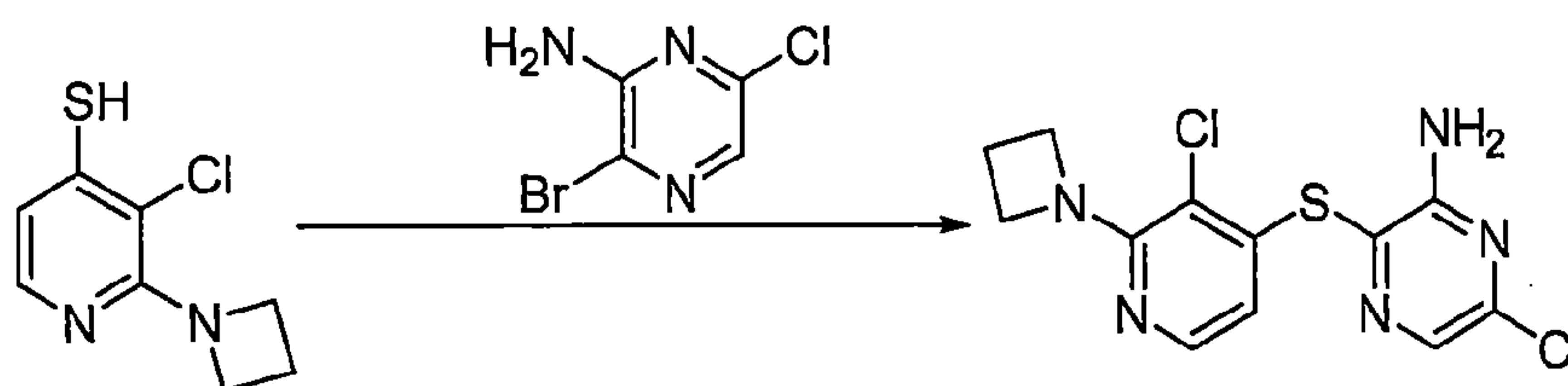
【0422】 第三步：2-(吡丁啉-1-基)-3-氯吡啶-4-硫醇的製備



【0423】 3-((2-(吡丁啉-1-基)-3-氯吡啶-4-基)硫基)丙酸(2-乙基己)酯(130 mg, 0.34 mmol), 第三丁醇鉀(38 mg, 0.34 mmol)於無水乙醇(5 mL)中, 室溫攪拌 1h, 濃縮至乾得到產物, 直接用於下一步反應。

MS m/z(ESI): 201.0 [M+H]⁺.

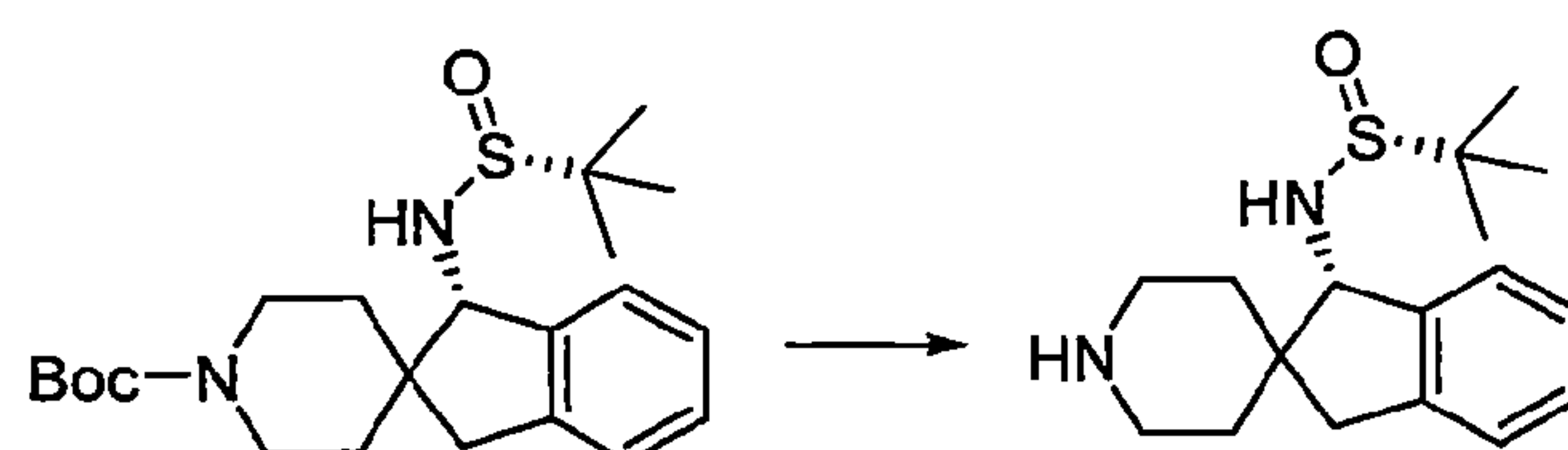
【0424】 第四步：3-((2-(吡丁啉-1-基)-3-氯吡啶-4-基)硫基)-6-氯吡嗪-2-胺的製備



【0425】 2-(吡丁啉-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)、Pd₂(dba)₃(15 mg, 0.016 mmol)、Xantphos(20 mg, 0.035 mmol), 二異丙基乙胺(87 mg, 0.67 mmol)加於 5 mL 1,4-二噁烷中, 氮氣下 100°C 攪拌過夜, 冷至室溫, 濃縮至乾, 管柱層析(石油醚/乙酸乙酯=1:1)純化得到淺黃色固體(71 mg, 產率 64%)。

MS m/z (ESI): 328.0 $[M+H]^+$.

【0426】 第五步：(R)-N-((S)-1,3-二氫螺[茚-2,4'-吡啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺的製備

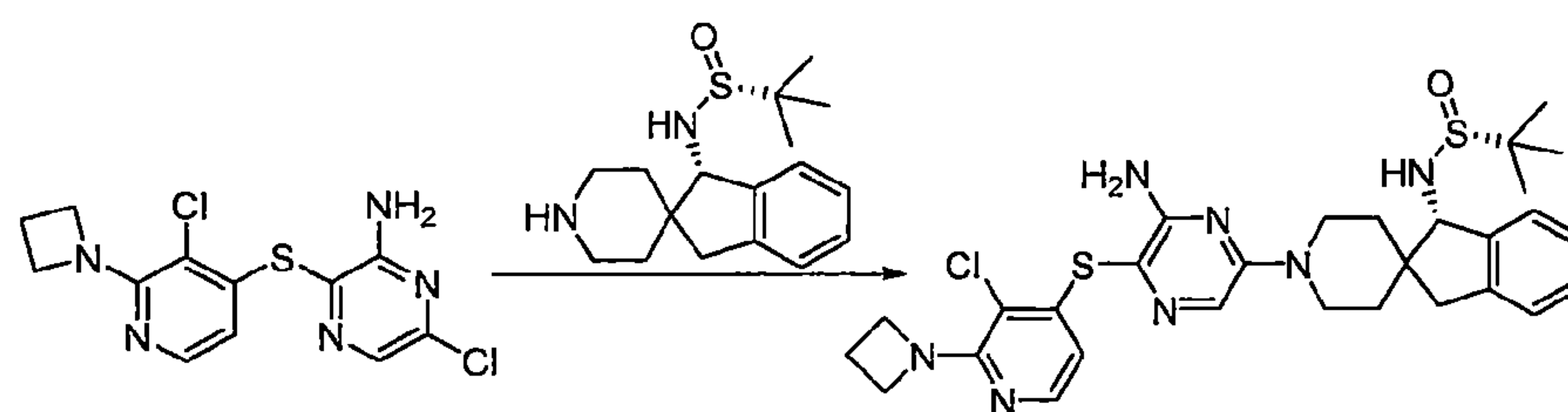


【0427】 (S)-1-(((R)-第三-丁基亞磺醯基<亞磺醯>)胺基)-1,3-二氫螺[茚-2,4'-吡啶]-1'-羧酸第三丁酯(100 mg, 0.25 mmol)溶於二氯甲烷(1 mL)，加 1mL 三氟乙酸，室溫攪拌 1h，濃縮至乾得到油狀物，直接用於下一步反應。

MS m/z (ESI): 307.1 $[M+H]^+$.

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

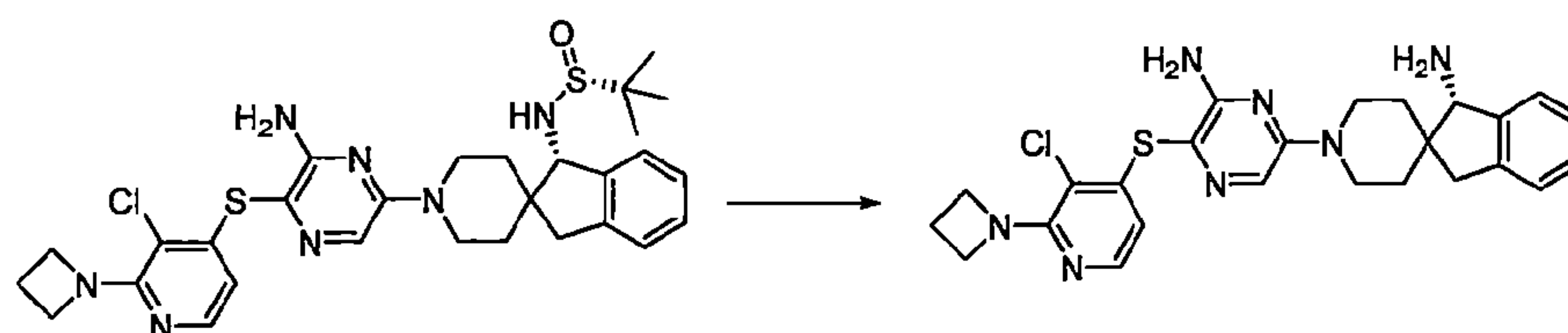
【0428】 第六步：(R)-N-((S)-1'-(6-胺基-5-((2-(吡啶-1-基)-3-氯吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2-基)-1,3-二氫螺[茚-2,4'-吡啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺的製備



【0429】 3-((2-(吡啶-1-基)-3-氯吡啶-4-基)硫基)-6-氯吡嗪-2-胺(71 mg, 0.22 mmol)、(R)-N-((S)-1,3-二氫螺[茚-2,4'-吡啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(上一步反應所得)、碳酸鉀(299 mg, 2.16 mmol)於 DMF(5 mL)中，氮氣下 100℃ 微波攪拌 2h，加水，乙酸乙酯提取。無水硫酸鈉乾燥，濃縮至乾得到油狀物，直接用於下一步反應。

MS m/z (ESI): 598.2 $[M+H]^+$.

【0430】 第七步：(S)-1'-(6-胺基-5-((2-(吡啶-1-基)-3-氯吡啶-4-基)硫基)吡啶-2-基)-1,3-二氫螺[茚-2,4'-吡啶]-1-胺的製備



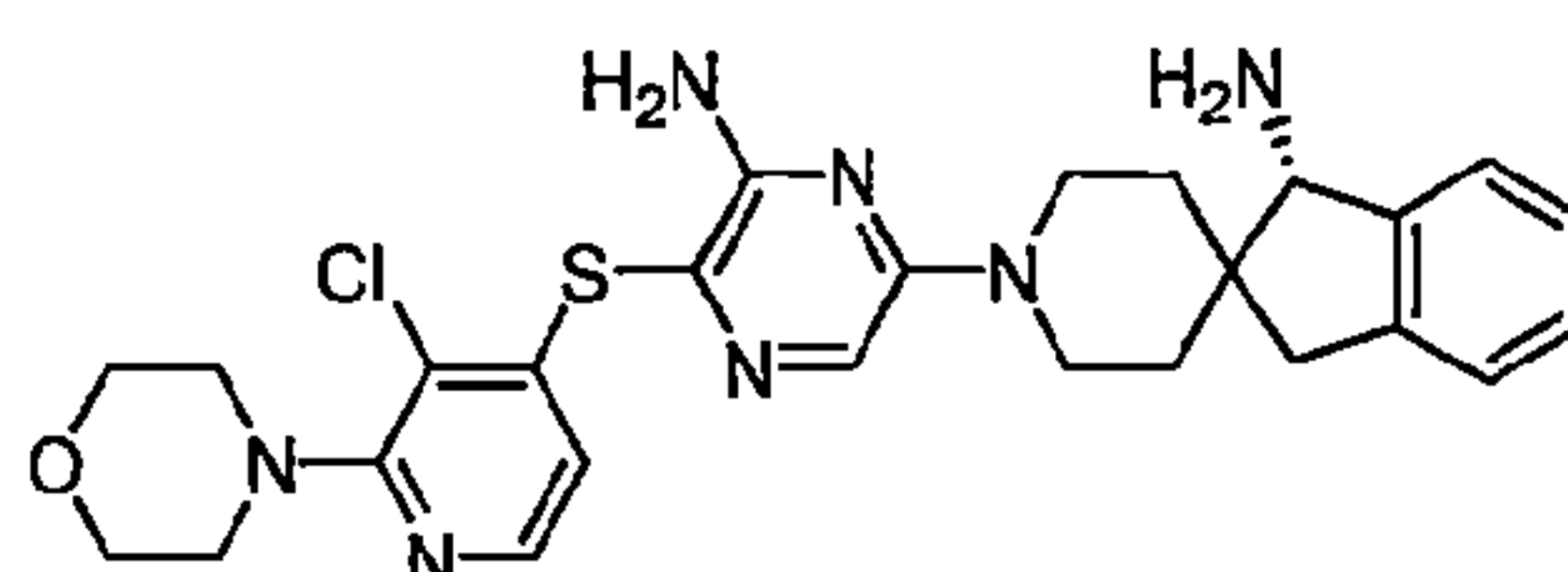
【0431】 (R)-N-((S)-1'-(6-胺基-5-((2-(吡啶-1-基)-3-氯吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2-基)-1,3-二氫螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(上一步反應所得)溶於甲醇(5 mL)，加 4MHCl/1,4-二噁烷(5 mL)室溫攪拌 1h，濃縮至乾，管柱層析純化得到目標產物(S)-1'-(6-胺基-5-((2-(吡啶-1-基)-3-氯吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2-基)-1,3-二氫螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺(8.7 mg，收率 8%)。

¹H NMR(400 MHz, Methanol-d₄) 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).

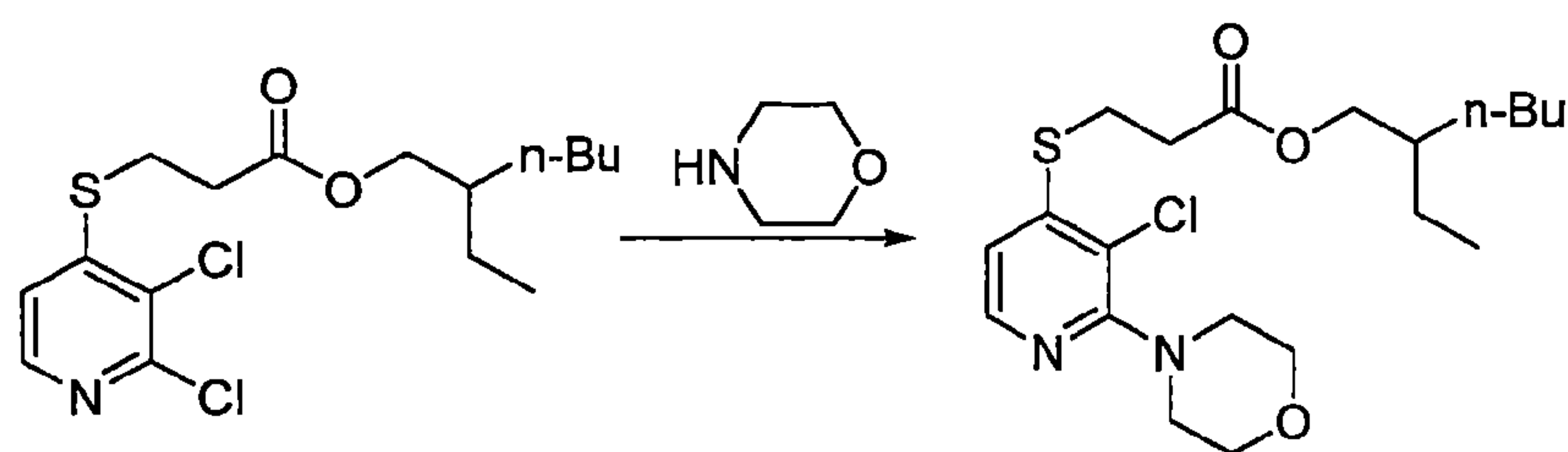
MS m/z(ESI): 494.1 $[M+H]^+$.

【0432】 實施例 101

(S)-1'-(6-胺基-5-((3-氯-2-(N-嗎啉基)吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2-基)-1,3-二氫螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺的製備



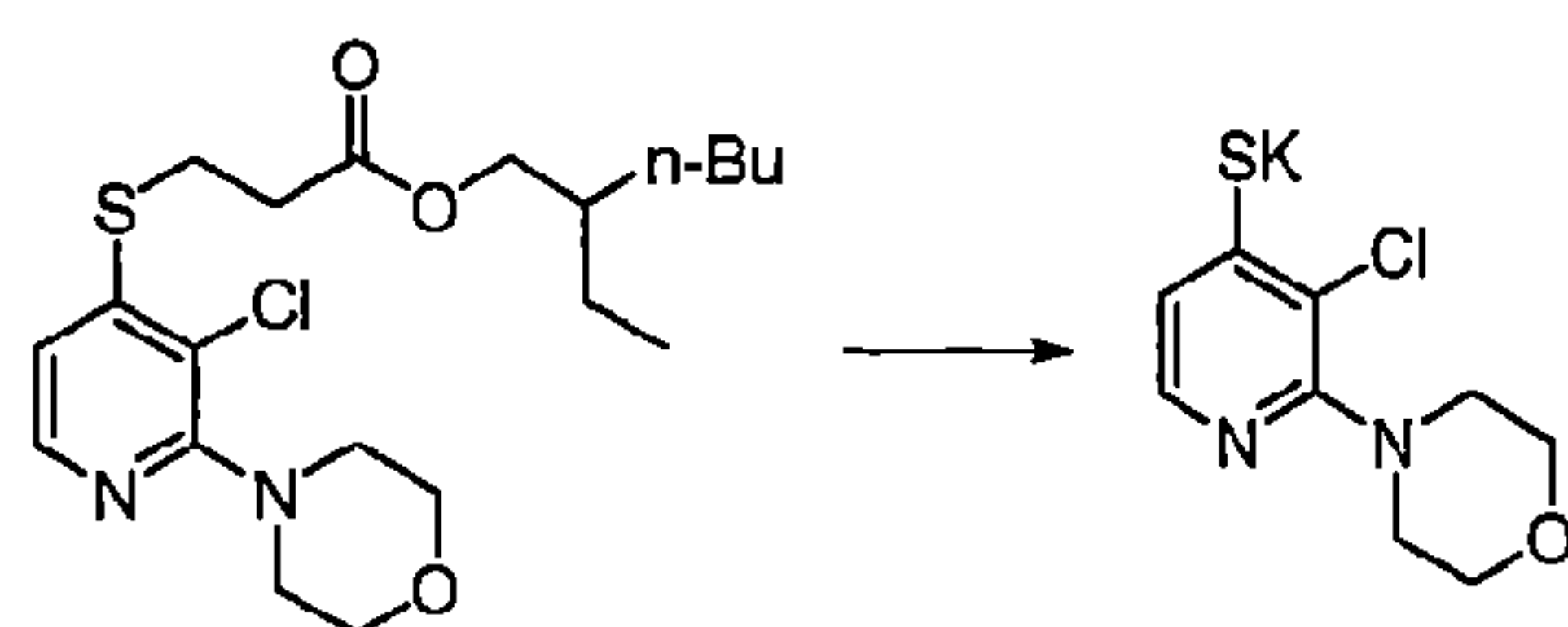
【0433】 第一步：3-((3-氯-2-(N-嗎啉基)吡啶-4-基)硫基)丙酸(2-乙基)己酯
的製備



【0434】 將 3-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫基)丙酸(2-乙基)己酯(200 mg, 0.55 mmol), 嗎啉(96 mg, 1.10 mmol)和 1,4-二噁烷(5 mL)於 120°C 下微波攪拌 8h。濃縮至乾, 加水, 二氯甲烷提取。濃縮至乾, 管柱層析(石油醚/乙酸乙酯=3:1)得到產物(152 mg, 產率 67%)。

MS m/z(ESI): 415.2 [M+H]⁺.

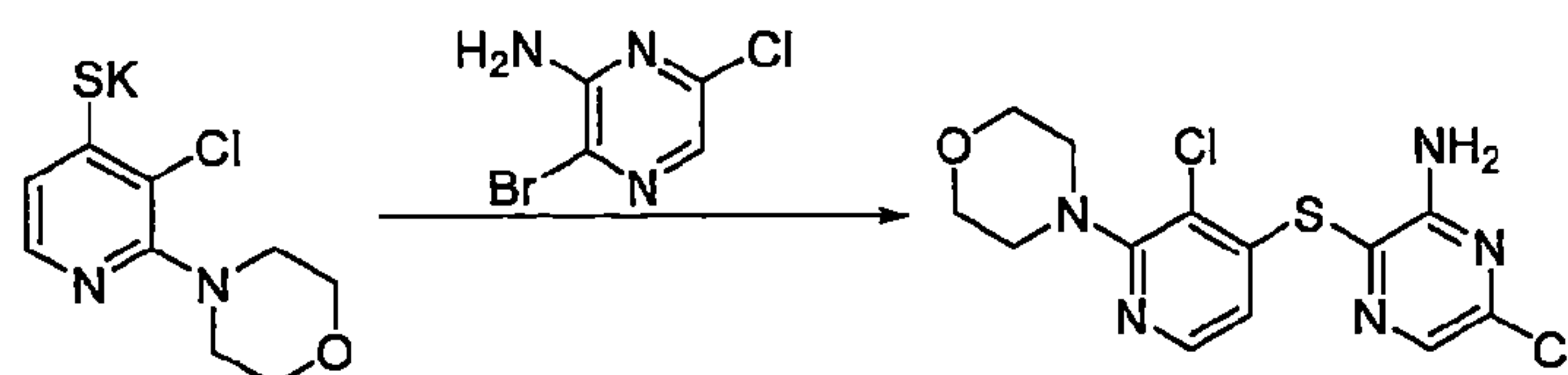
【0435】 第二步: 3-氯-2-(N-嗎啉基)吡啶-4-硫醇鉀的製備



【0436】 3-((3-氯-2-(N-嗎啉基)吡啶-4-基)硫基)丙酸(2-乙基)己酯(100 mg, 0.24 mmol), 第三丁醇鉀(27 mg, 0.24 mmol)於無水乙醇(5 mL)中室溫攪拌 1h。濃縮至乾得到產物, 直接用於下一步反應。

MS m/z(ESI): 231.0 [M+H]⁺.

【0437】 第三步: 6-氯-3-((3-氯-2-(N-嗎啉基)吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2-胺的製備

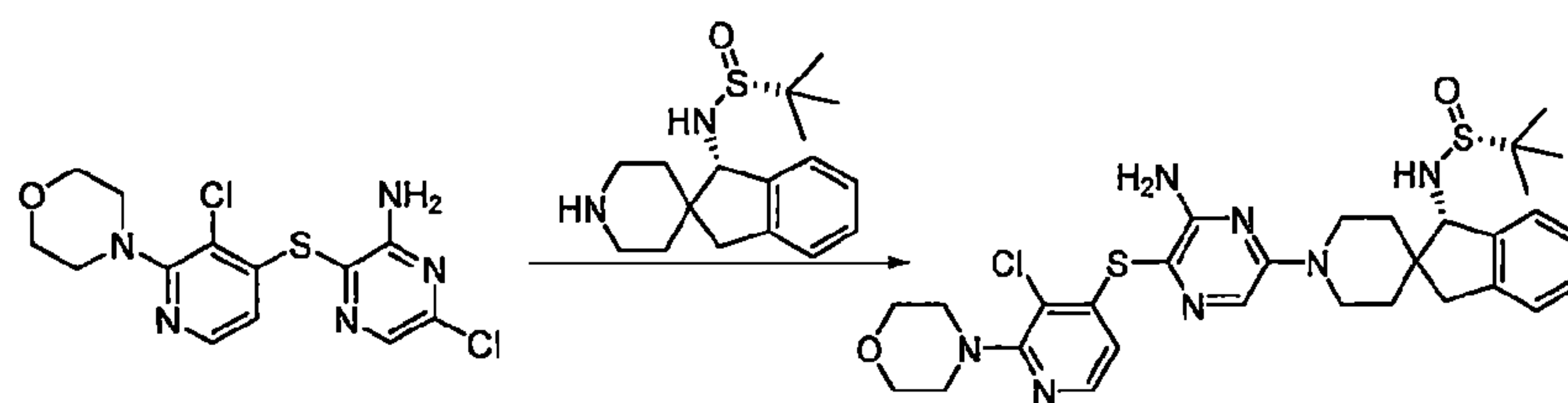


【0438】 將 3-氯-2-(N-嗎啉基)吡啶-4-硫醇鉀(上一步所得)、3-溴-6-氯吡嗪-2-胺(60 mg, 0.29 mmol)、Pd₂(dba)₃(11 mg, 0.012 mmol)、Xantphos(14 mg, 0.024

mmol)和二異丙基乙胺(62 mg, 0.48 mmol)於 5 mL 二噁烷中，氮氣下 100℃ 攪拌過夜。冷至室溫，濃縮至乾，管柱層析(石油醚/乙酸乙酯=1:1)純化得到淺黃色固體(60 mg, 產率 70%)。

MS m/z (ESI): 358.0 $[M+H]^+$.

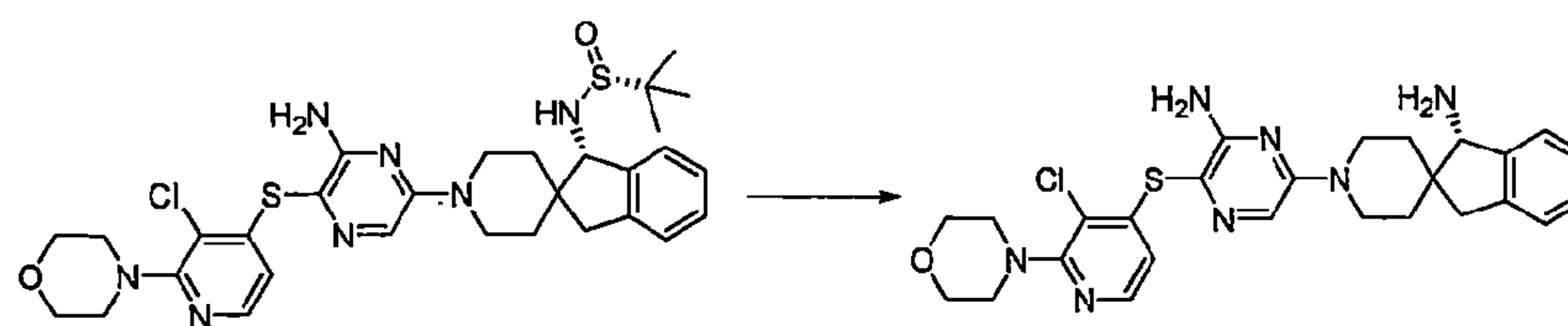
【0439】 第四步：(R)-N-((S)-1'-(6-氨基-5-((3-氯-2-(N-嗎啉基)吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2-基)-1,3-二氫螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺的製備



【0440】 將 6-氯-3-((3-氯-2-(N-嗎啉基)吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2-胺(60 mg, 0.22 mmol)、(R)-N-((S)-1,3-二氫螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(76 mg, 0.25 mmol)、碳酸鉀(231 mg, 1.67 mmol)溶於 DMF(5 mL)中，氮氣下 100℃ 微波攪拌 2h，加水，乙酸乙酯提取。無水硫酸鈉乾燥，濃縮至乾得到油狀物，直接用於下一步反應。

MS m/z (ESI): 628.2 $[M+H]^+$.

【0441】 第五步：(S)-1'-(6-氨基-5-((3-氯-2-(N-嗎啉基)吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2-基)-1,3-二氫螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺的製備



【0442】 (R)-N-((S)-1'-(6-氨基-5-((3-氯-2-(N-嗎啉基)吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2-基)-1,3-二氫螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(上一步反應所得)溶於甲醇(5 mL)，加 4M HCl/1,4-二噁烷(5 mL)，室溫攪拌 1h，濃縮至乾，管柱層

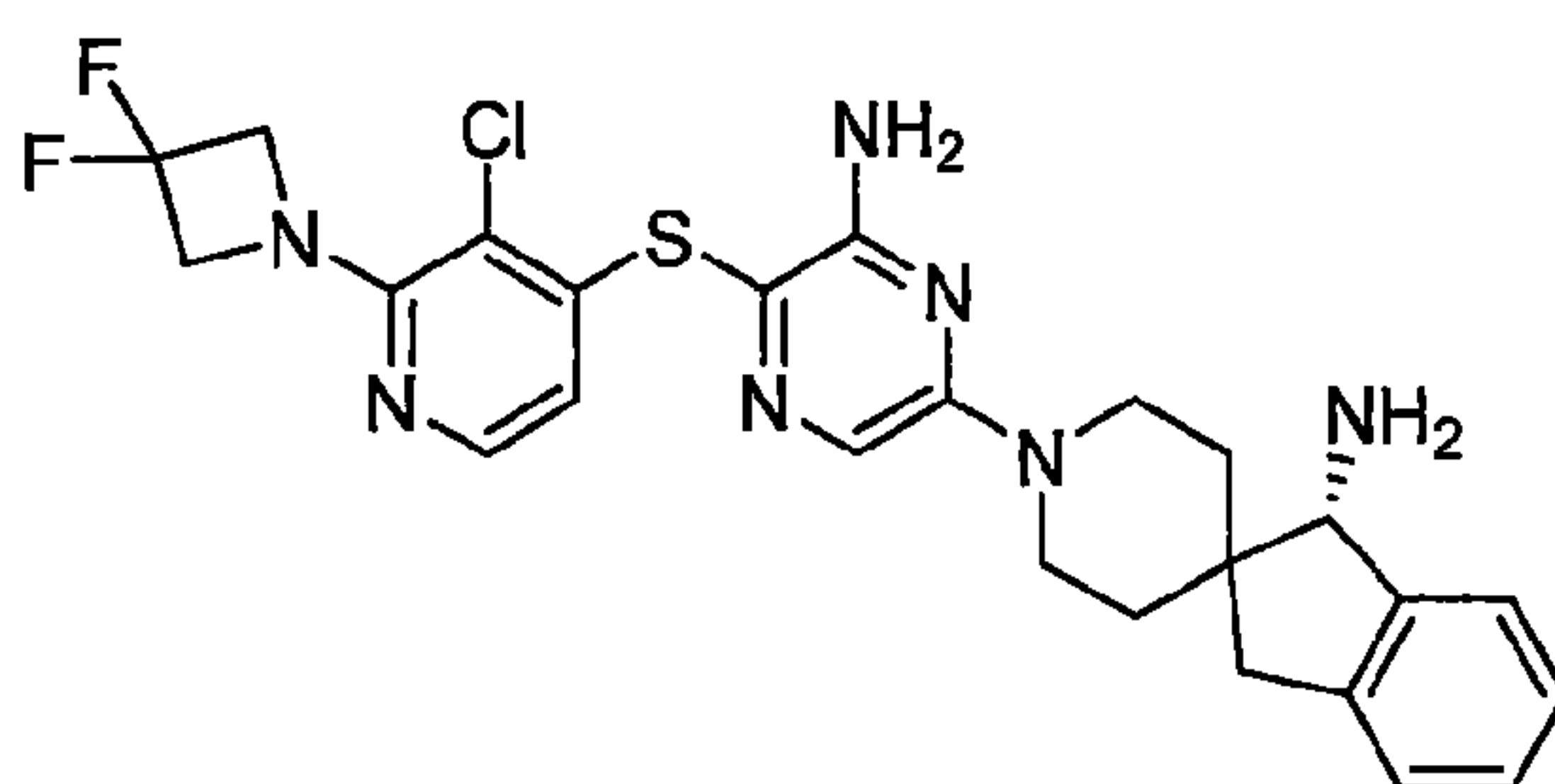
析純化得到目標產物(S)-1'-(6-胺基-5-((3-氯-2-(N-嗎啉基)吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺(6 mg, 2步收率 5%)。

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

【0443】 實施例 102-103, 108-110, 120-130 參考實施例 101 實驗方案製備。

【0444】 實施例 102

(S)-1'-(6-胺基-5-((3-氯-2-(3,3-二氟吡丁啶-1-基)吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺的製備

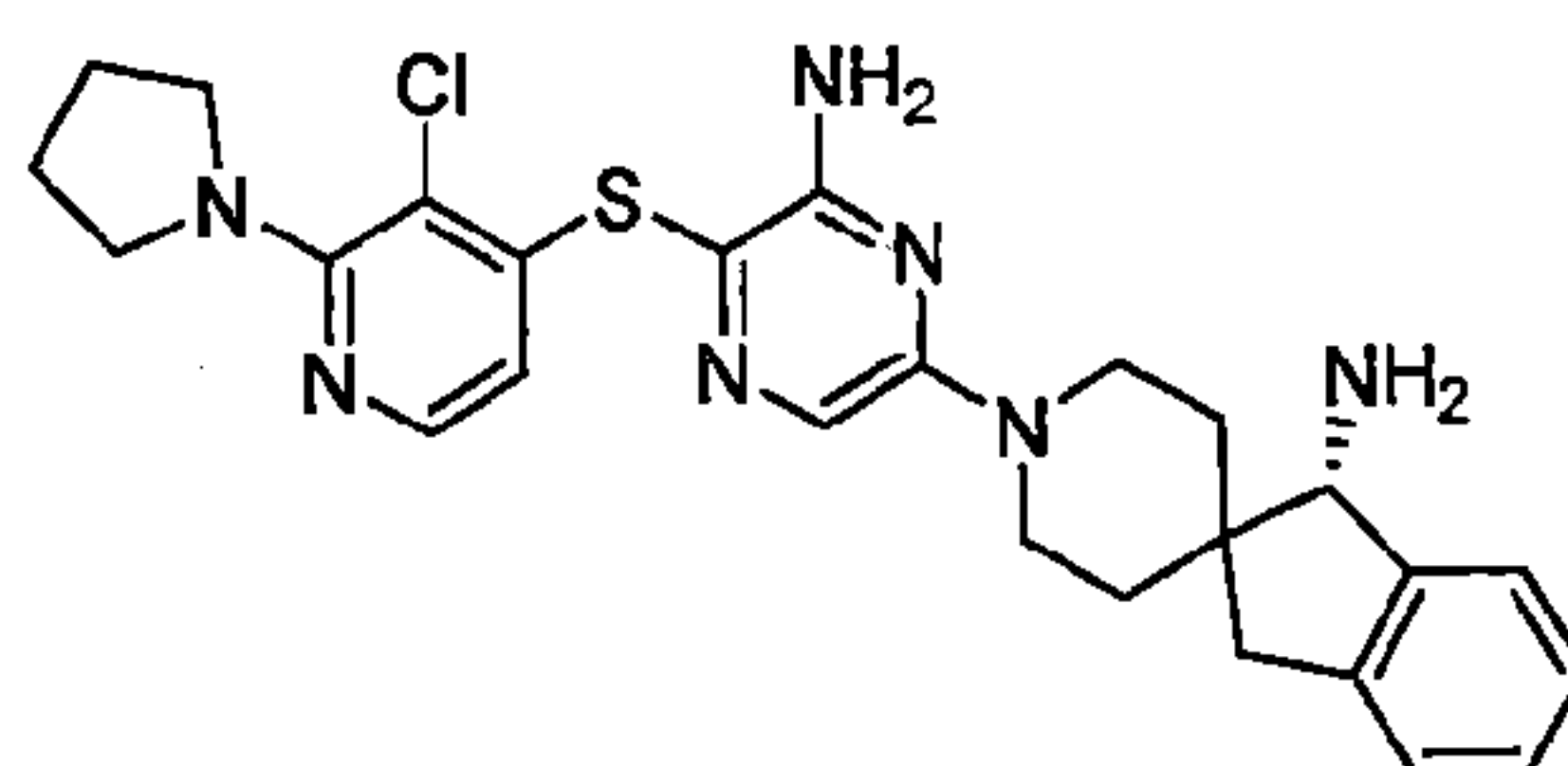


【0445】 實施例 102 的製備方法參考實施例 101 實驗方案。

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

【0446】 實施例 103

(S)-1'-(6-胺基-5-((3-氯-2-(吡咯烷-1-基)吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺的製備

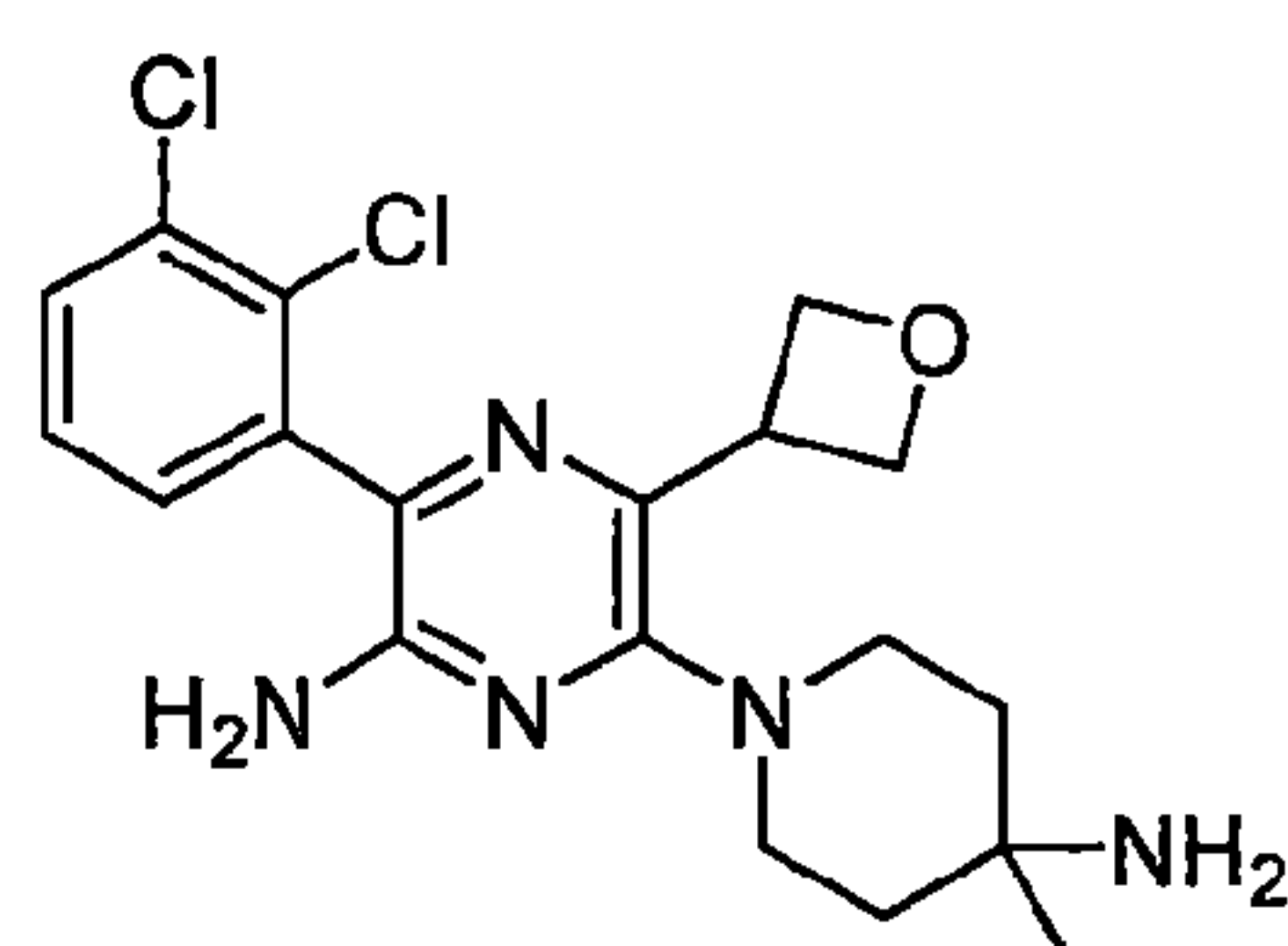


【0447】 實施例 103 的製備方法參考實施例 101 實驗方案。

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

【0448】 實施例 104

6-(4-胺基-4-甲基哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯基)-5-(噁丁環-3-基)吡嗪-2-胺的製備



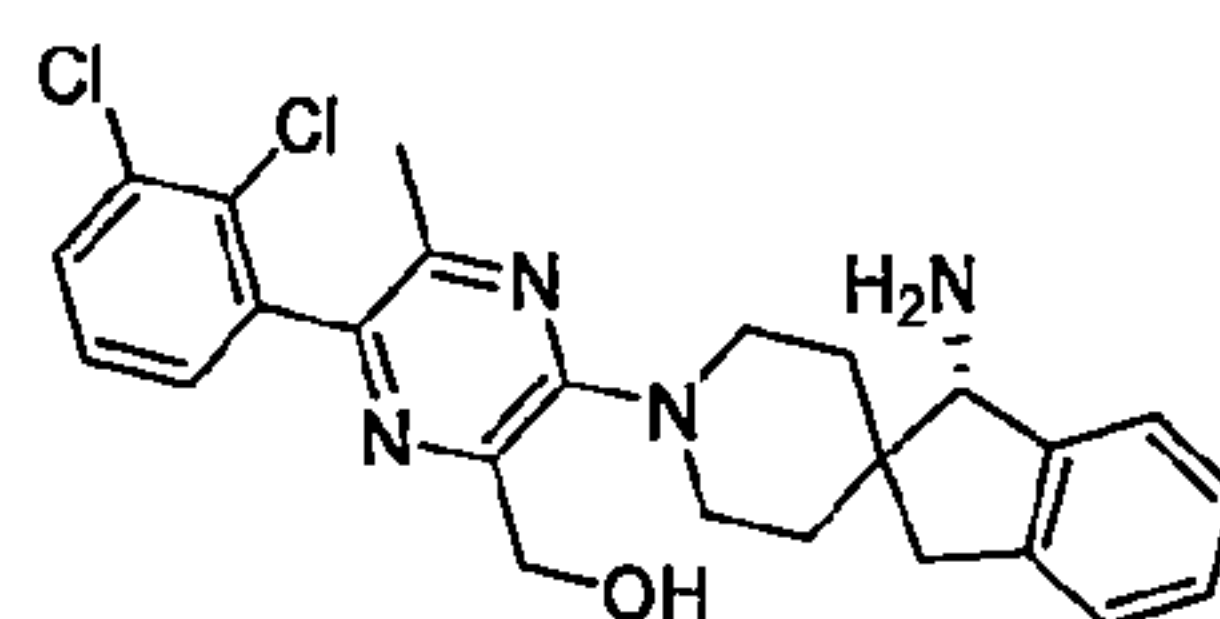
【0449】 實施例 104 的製備方法參考實施例 31 實驗方案。

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

【0450】 實施例 105

(S)-(3-(1-胺基-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)

甲醇製備



【0451】 第一步：(S)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺的製備

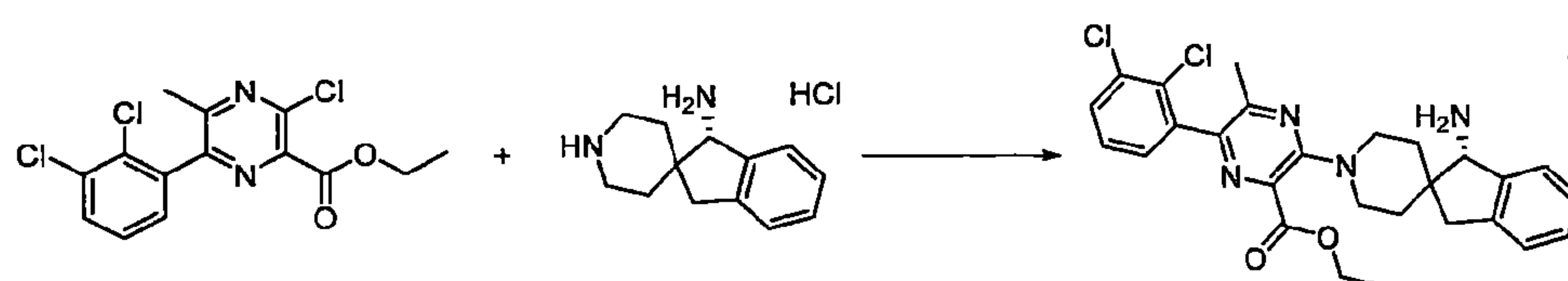


【0452】 往(1S)-1-((第三-丁基亞硫基(亞磺基)胺基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-羧酸第三丁酯(100 mg, 0.25 mmol)的甲醇(3 mL)溶液中加鹽酸乙酸乙酯(4.0 M, 3 mL)，室溫攪拌 3 小時。濃縮反應液得到(S)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺鹽酸鹽(100 mg，產率 100%)白色固體。

MS m/z (ESI): 203.1 $[M+H]^+$ ，

$[\alpha]^{20}_D=1.773$ 。

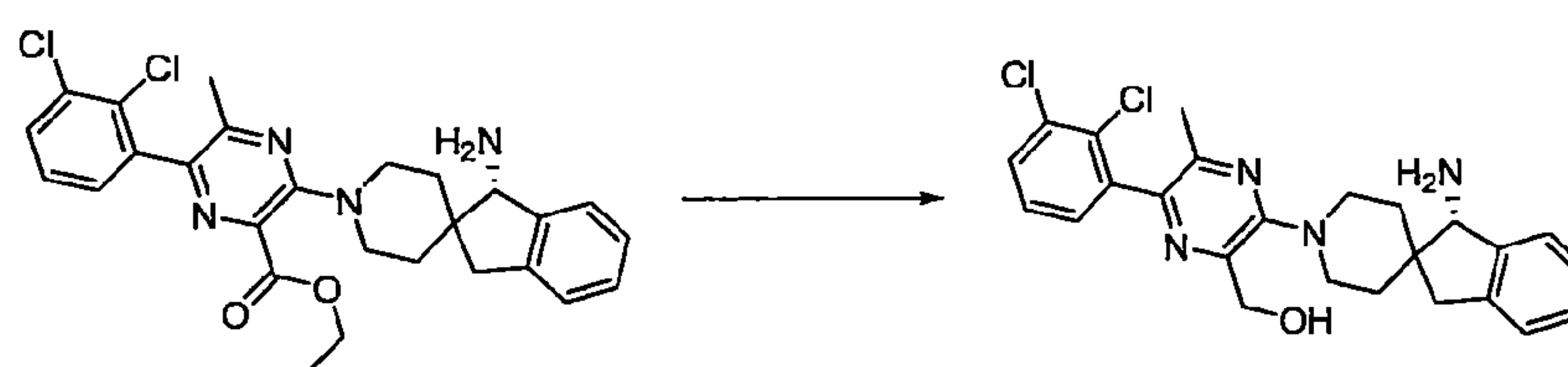
【0453】 第二步：乙基(S)-3-(1-胺基-1,3-二氫螺[茛-2,4'-吡啶]-1'-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-羧酸酯的製備



【0454】 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)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-吡啶]-1-胺鹽酸鹽(100 mg, 0.25 mmol)和碳酸鉀(20 mg, 0.73 mmol)在 N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)中 100°C 攪拌 18 小時。濃縮反應液，管柱層析[沖提劑：二氯甲烷~二氯甲烷/甲醇(97:3)]純化得到(S)-3-(1-胺基-1,3-二氫螺[茛-2,4'-吡啶]-1'-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-羧酸乙酯(60 mg, 產率 81%)黃色油狀物。

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

【0455】 第三步：(S)-3-(1-胺基-1,3-二氫螺[茛-2,4'-吡啶]-1'-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇的製備



【0456】 -78°C 下，往(S)-3-(1-胺基-1,3-二氫螺[茛-2,4'-吡啶]-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)溶液裡滴加二異丁基氫化鋁(0.47 mL, 1.0 M), -78°C 攪拌 30 分鐘, 0°C 攪拌 30 分鐘, 再室溫攪拌 2 小時。用酒石酸鈉鉀鹽萃滅反應, 攪拌過夜。用二氯甲烷(50 mL)萃取, 濃縮有機相, 薄層層析(二氯甲烷/甲醇=10/1)純化得到(S)-3-(1-胺基-1,3-二氫

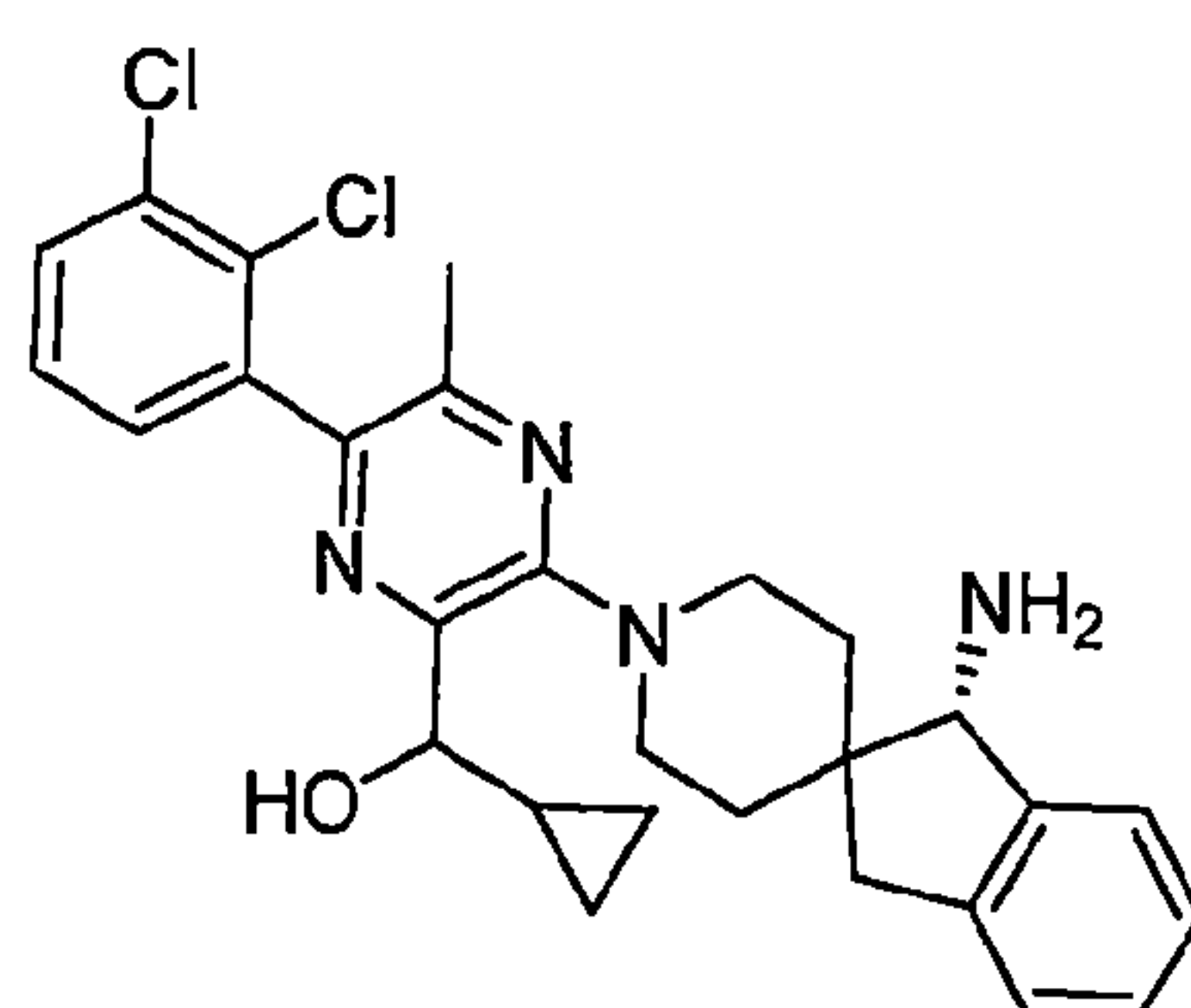
螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇(14 mg, 25%)白色固體。

^1H 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).

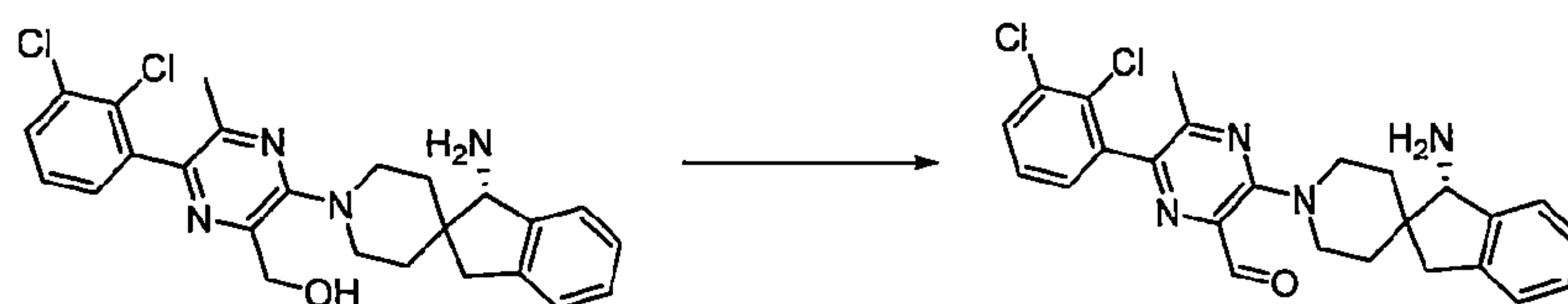
MS m/z (ESI): 469.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 471.1 $[\text{M}+2+\text{H}]^+$.

【0457】 實施例 106

(3-((S)-1-胺基-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)(環丙基)甲醇的製備



【0458】 第一步：(S)-3-(1-胺基-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-甲醛的製備

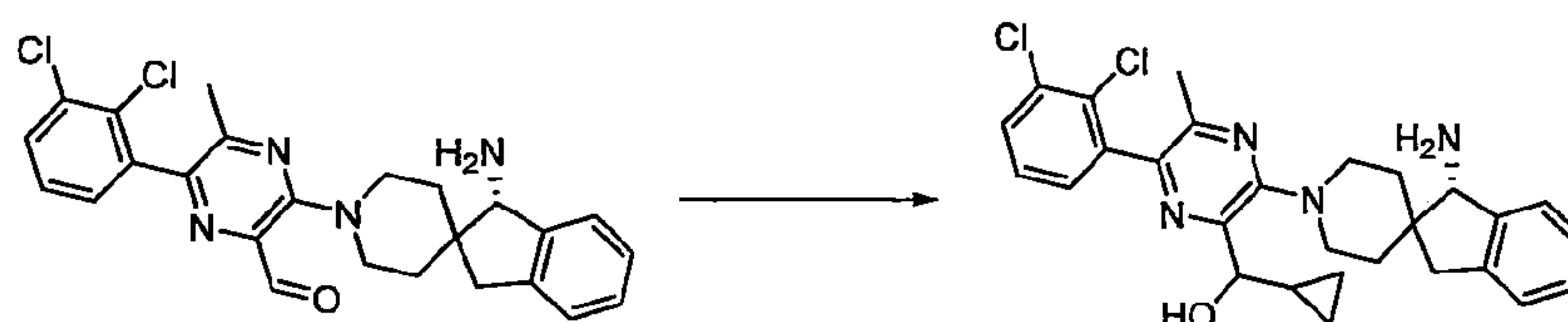


【0459】 (S)-3-(1-胺基-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇(100 mg, 0.21 mmol)溶於二氯甲烷(20 mL)中，加入 Dess-Martin 試劑(130 mg, 0.31 mmol)，室溫攪拌 30 分鐘，加水淬滅反應，用二氯甲烷(50 mL)萃取，有機相用飽和 NaHCO_3 水溶液洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃

縮有機相，得到粗品(S)-3-(1-胺基-1,3-二氫螺[茛-2,4'-吡啶]-1'-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-甲醛(120 mg)。直接用於下一步反應。

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

【0460】 第二步：(3-((S)-1-胺基-1,3-二氫螺[茛-2,4'-吡啶]-1'-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)(環丙基)甲醇的製備



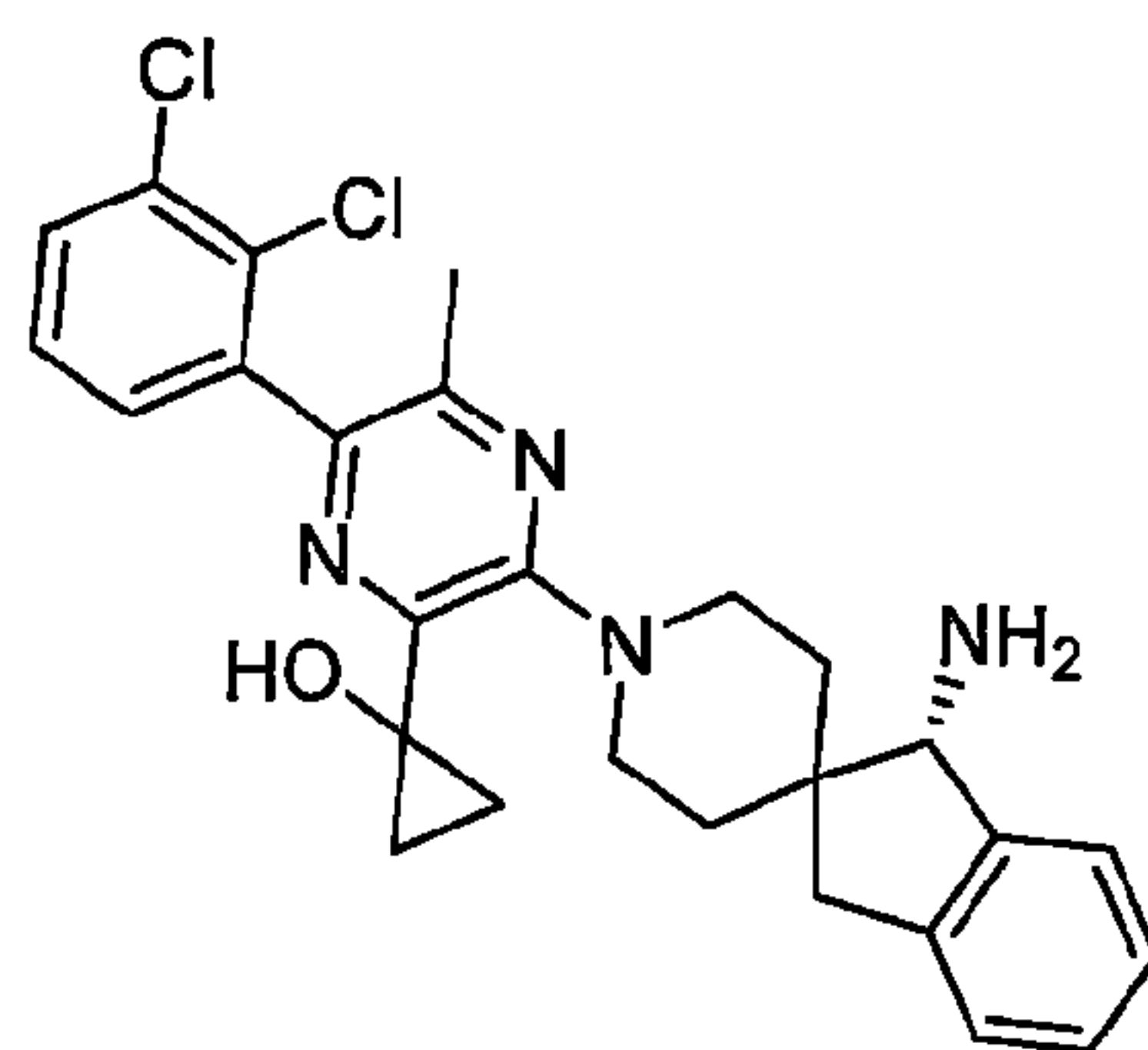
【0461】 -20°C下，往(S)-3-(1-胺基-1,3-二氫螺[茛-2,4'-吡啶]-1'-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-甲醛(120 mg 粗, 0.21 mmol)的 THF(20 mL)溶液裡滴加異丙基溴化鎂(0.3 mL, 1.0 M)，滴完攪拌 30 分鐘，升至室溫攪拌 1 小時。加水淬滅反應，用二氯甲烷(3*20 mL)萃取，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮有機相，製備 HPLC 純化得到(3-((S)-1-胺基-1,3-二氫螺[茛-2,4'-吡啶]-1'-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)(環丙基)甲醇(6 mg, 兩步產率 5%)白色固體。

^1H NMR(500 MHz, CDCl_3) 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).

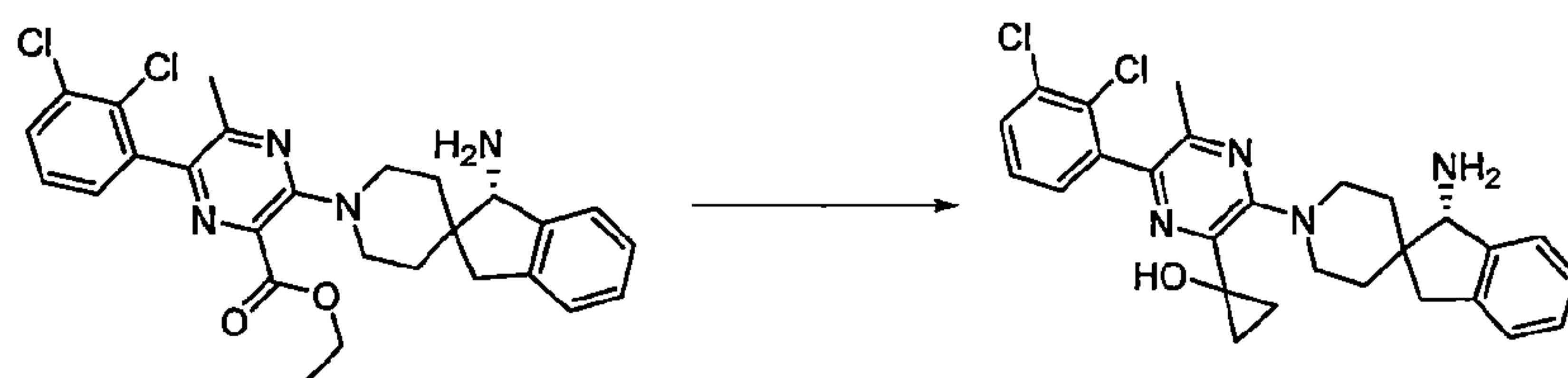
MS m/z (ESI): 509.1 $[M+H]^+$, 511.1 $[M+2+H]^+$.

【0462】 實施例 107

(S)-1-(3-(1-胺基-1,3-二氫螺[茛-2,4'-吡啶]-1'-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)環丙烷-1-醇的製備



【0463】 第一步：(S)-1-(3-(1-胺基-1,3-二氫螺[茚-2,4'-吡啶]-1'-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)環丙烷-1-醇的製備



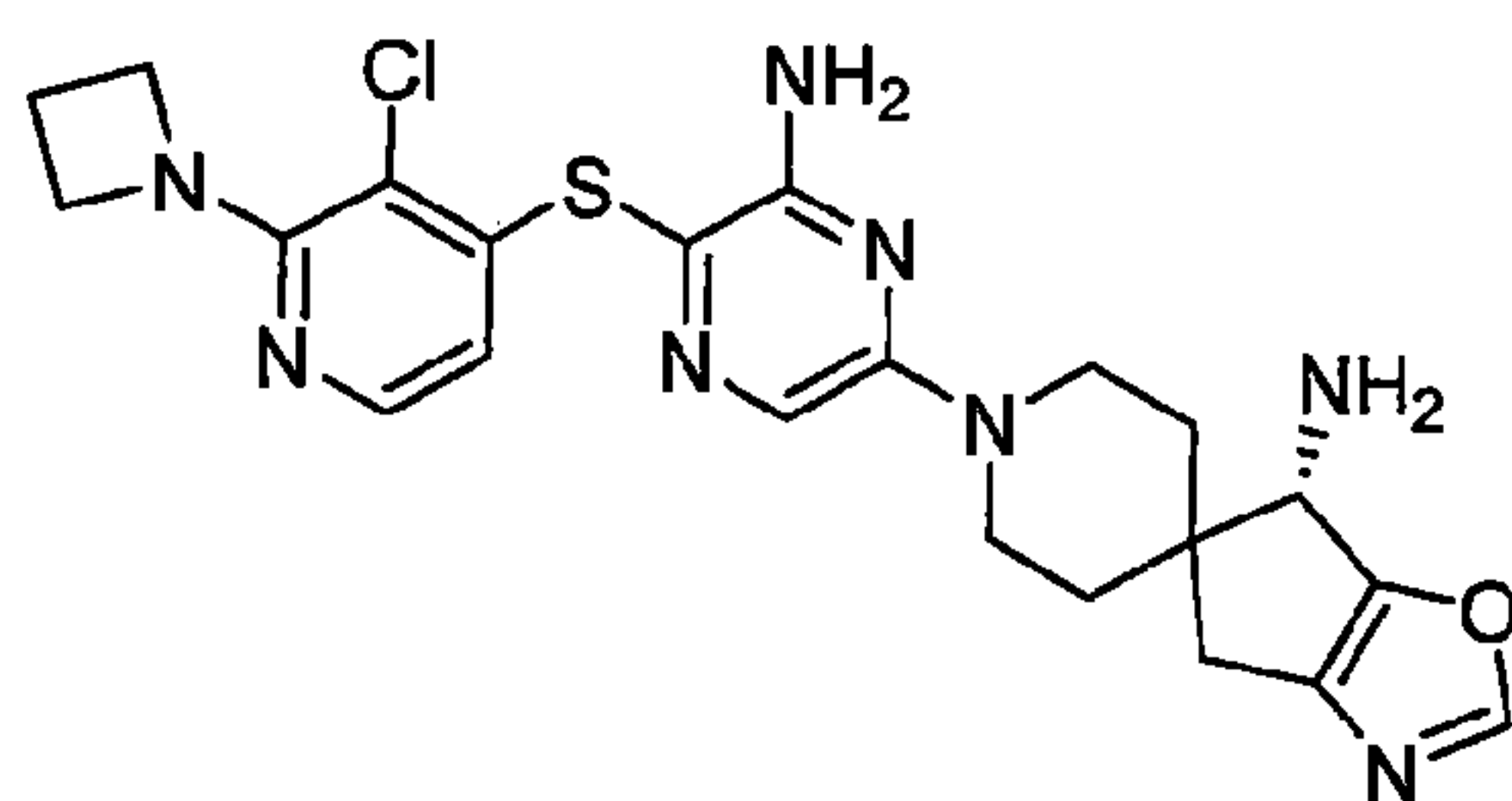
【0464】 0°C 下，往(S)-3-(1-胺基-1,3-二氫螺[茚-2,4'-吡啶]-1'-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-羧酸乙酯(50 mg, 0.10 mmol)的 THF(10 mL)溶液裡滴加乙基溴化鎂(0.1 mL, 0.30 mmol, 3M)和鈦酸四異丙酯(43 mg, 0.15 mmol)，升至室溫攪拌 5 小時。用飽和 NH₄Cl 水溶液淬滅反應，用二氯甲烷(3*20 mL)萃取，無水硫酸鈉乾燥，濃縮有機相，製備 HPLC 純化得到(S)-1-(3-(1-胺基-1,3-二氫螺[茚-2,4'-吡啶]-1'-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)環丙烷-1-醇(5 mg, 產率 10%) 白色固體。

¹H NMR(500 MHz, CDCl₃)δ 8.15(s, 22H), 7.88(s, 22H), 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 [M+H]⁺, 497.1[M+2+H]⁺.

【0465】 實施例 108

(S)-1'-(6-胺基-5-((2-(吡丁啉-1-基)-3-氯吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2-基)-4,6-二氫螺[環戊二烯並[d]噁唑-5,4'-吡啶]-6-胺的製備

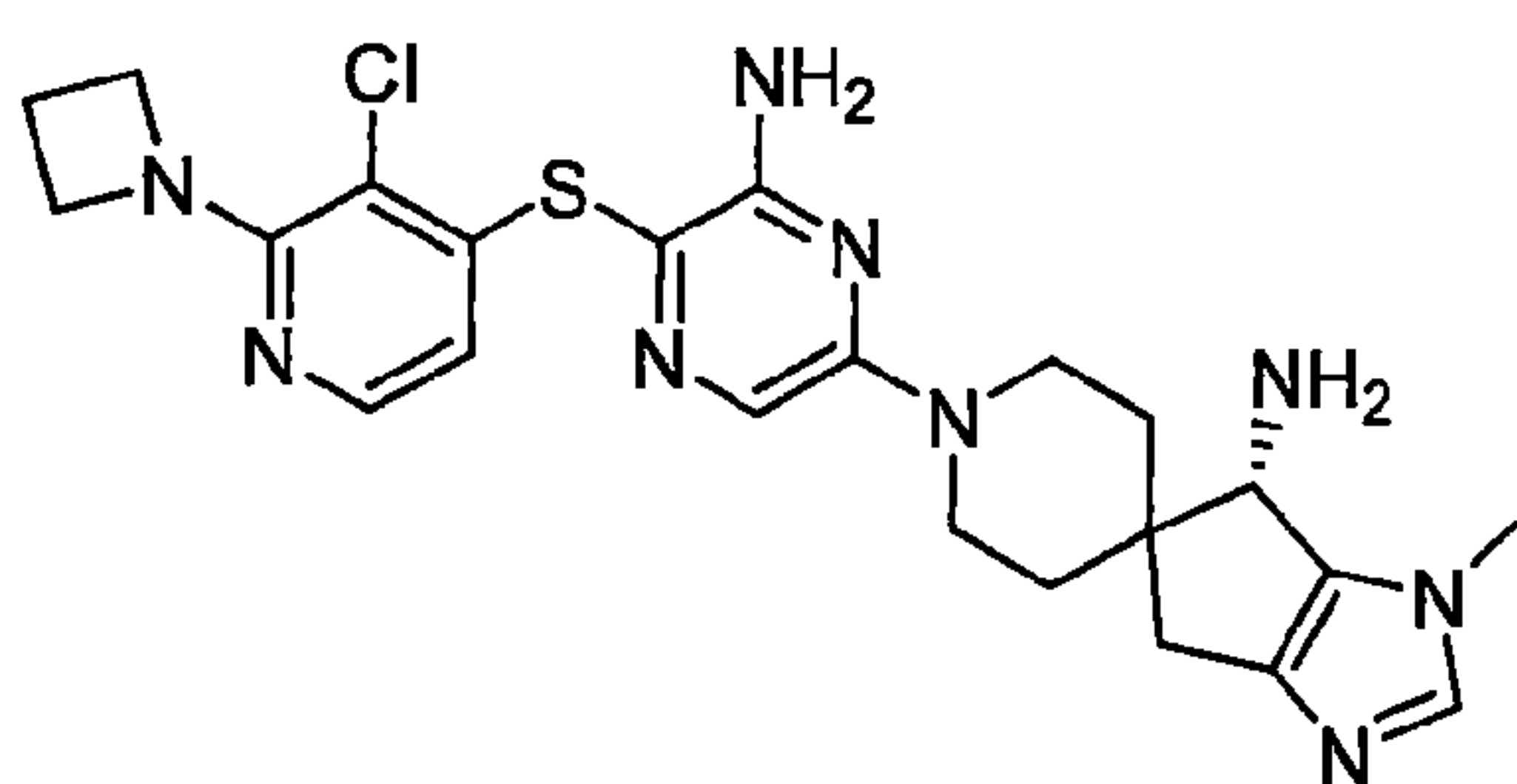


【0466】 實施例 108 的製備方法參考實施例 101 實驗方案。

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

【0467】 實施例 109

(S)-1'-(6-胺基-5-((2-(吡丁啉-1-基)-3-氯吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2-基)-1-甲基-4,6-二氫-1H-螺[環戊二烯並[d]咪唑-5,4'-吡啶]-6-胺的製備

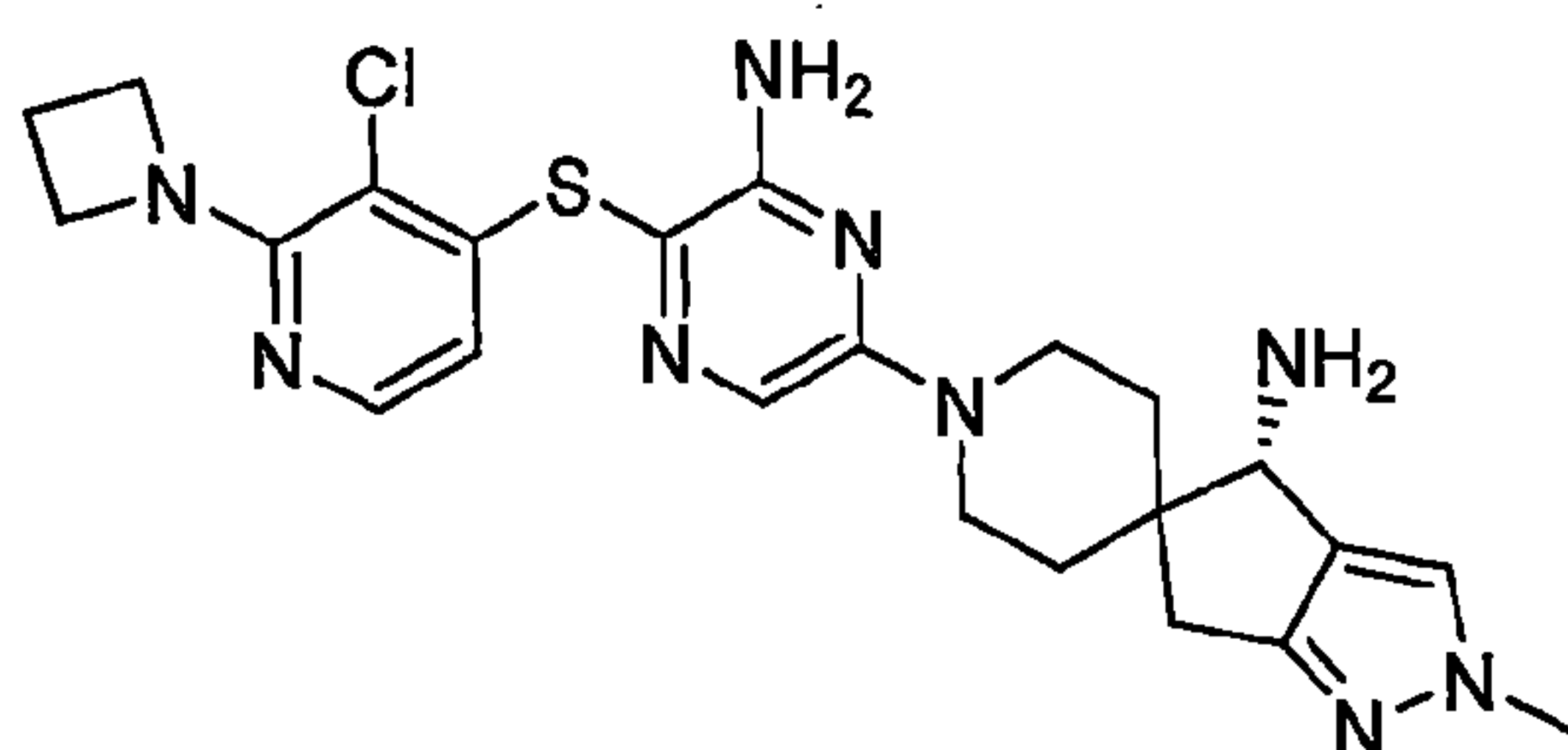


【0468】 實施例 109 的製備方法參考實施例 101 實驗方案。

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

【0469】 實施例 110

(S)-1'-(6-胺基-5-((2-(吡丁啉-1-基)-3-氯吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2-基)-2-甲基-2,6-二氫-4H-螺[環戊二烯並[c]吡唑-5,4'-吡啶]-4-胺的製備

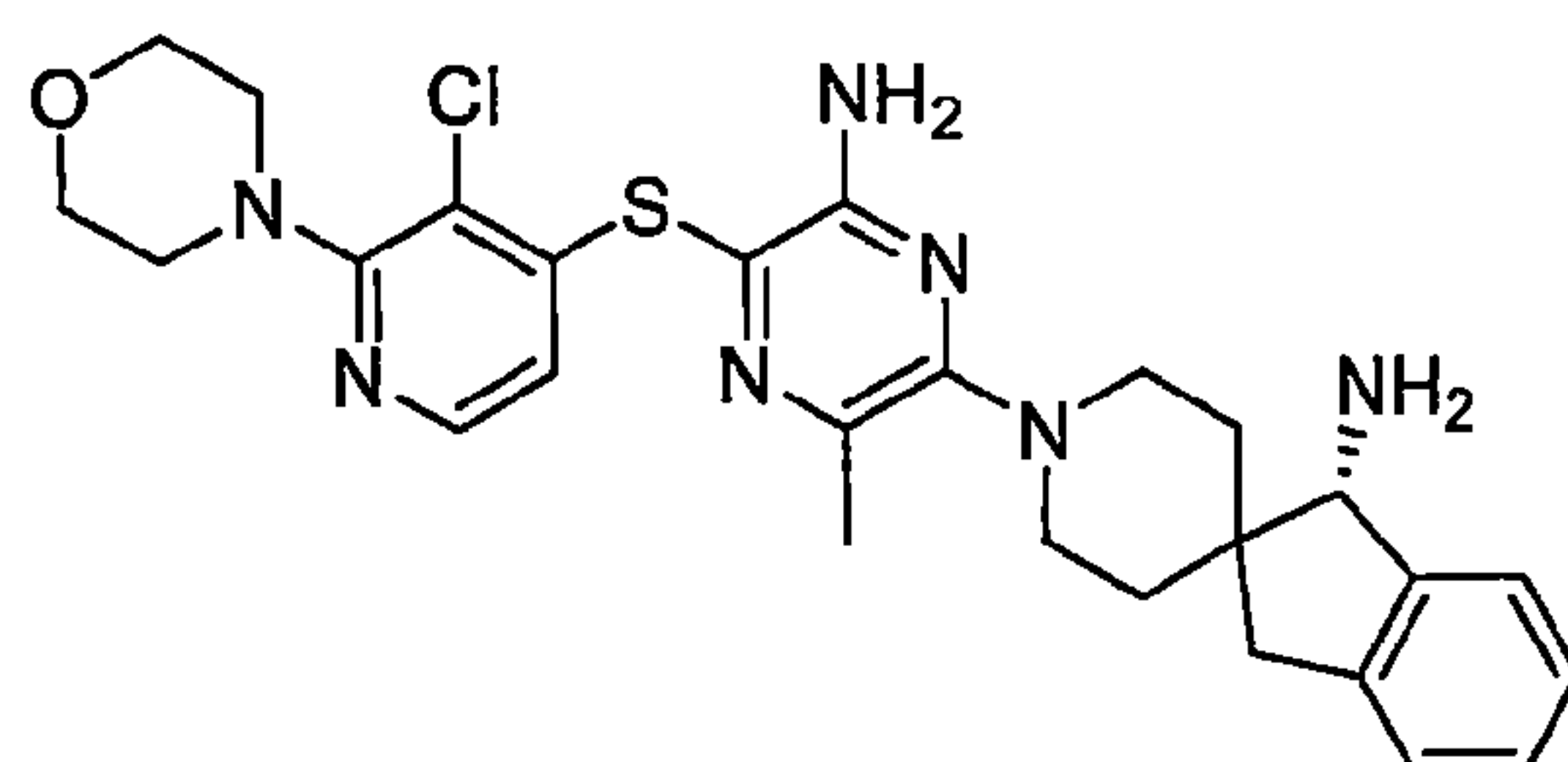


【0470】 實施例 110 的製備方法參考實施例 101 實驗方案。

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

【0471】 實施例 111

(S)-1'-(6-胺基-5-((3-氯-2-(N-嗎啉基)吡啶-4-基)硫基)-3-甲基吡嗪-2-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺的製備

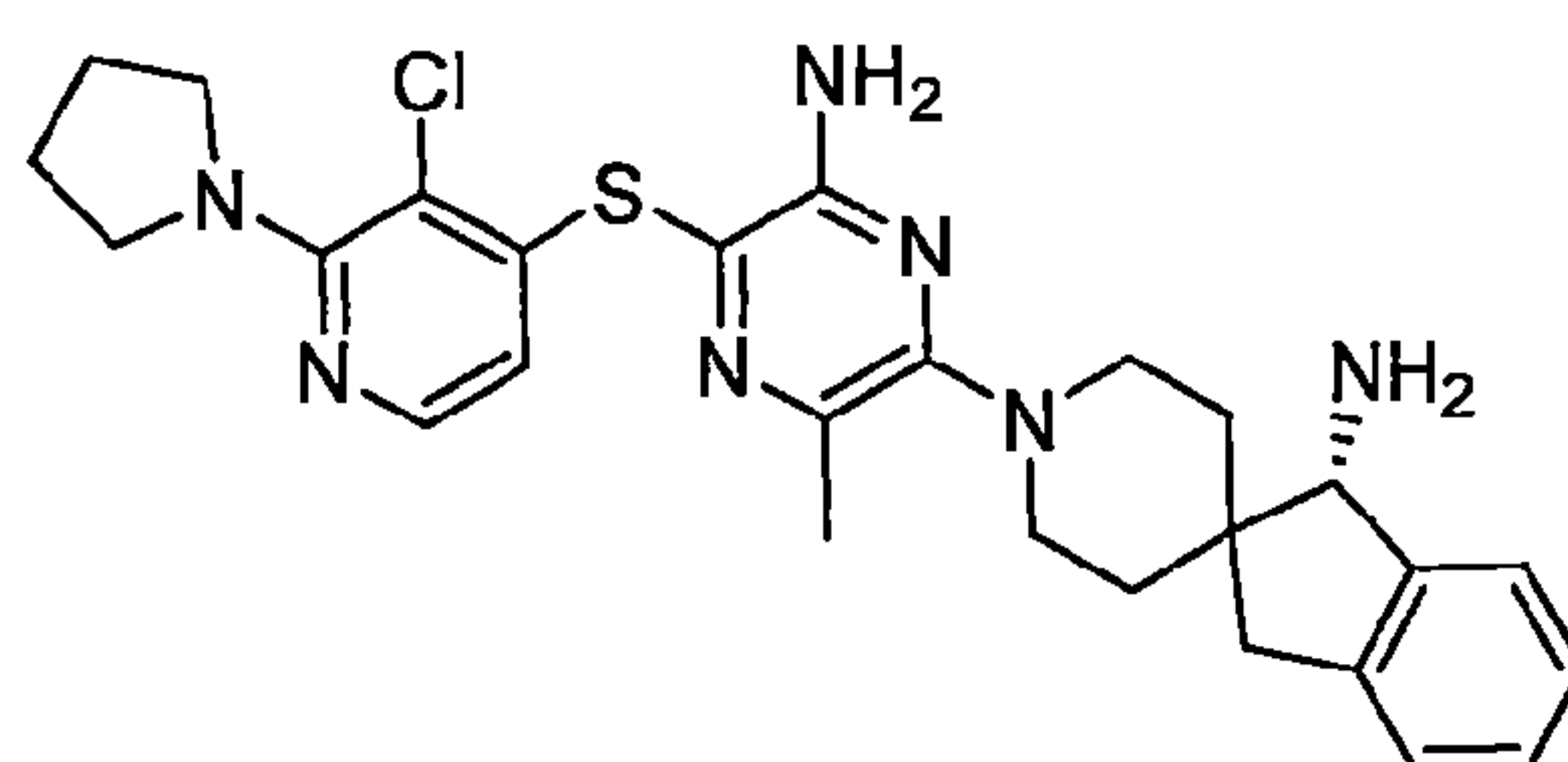


【0472】 實施例 111 的製備方法參考實施例 96 實驗方案。

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

【0473】 實施例 112

(S)-1'-(6-胺基-5-((3-氯-2-(吡咯烷-1-基)吡啶-4-基)硫基)-3-甲基吡嗪-2-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺的製備

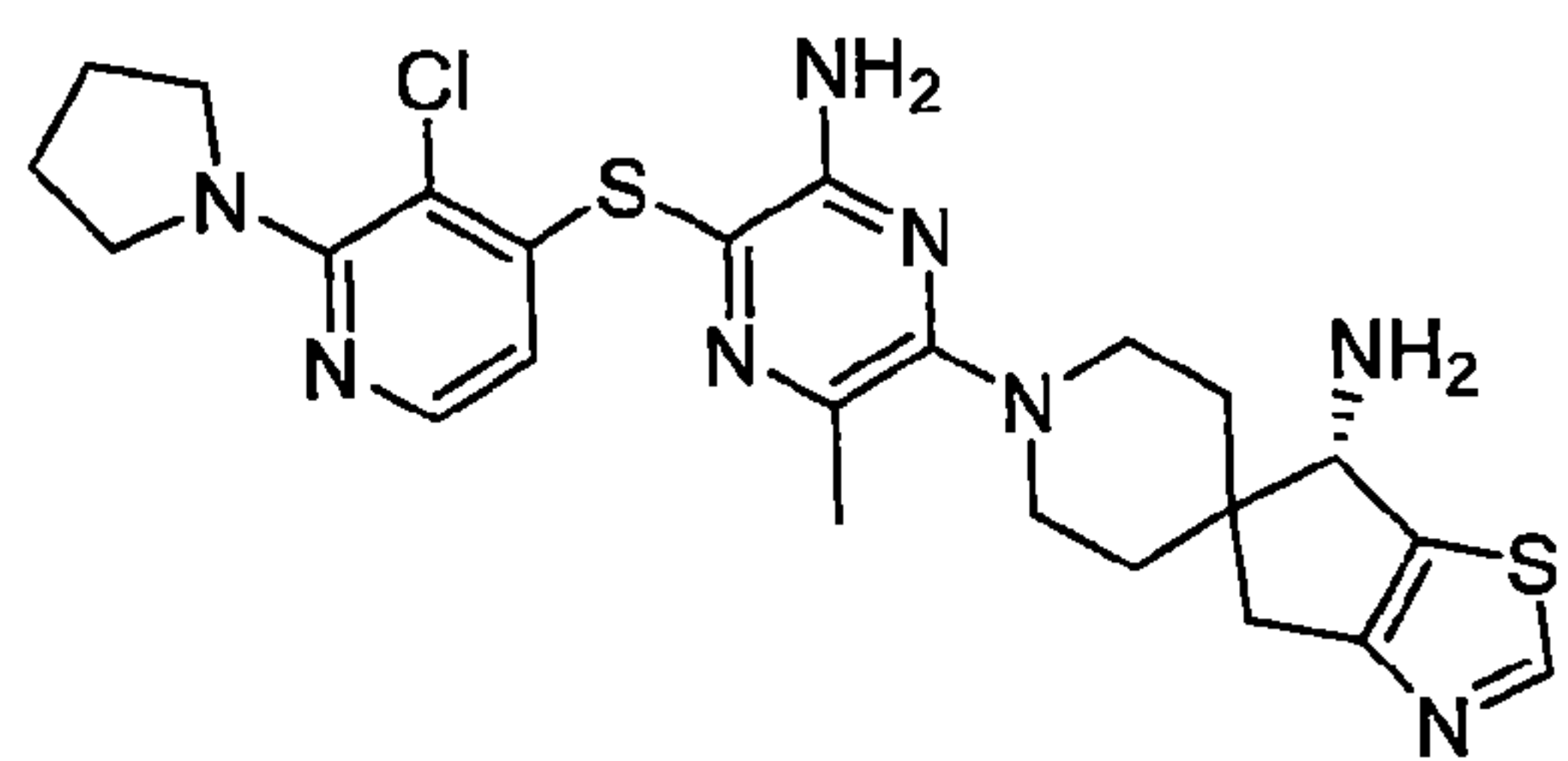


【0474】 實施例 112 的製備方法參考實施例 96 實驗方案。

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

【0475】 實施例 113

(S)-1'-(6-胺基-5-((3-氯-2-(吡咯烷-1-基)吡啶-4-基)硫基)-3-甲基吡嗪-2-基)-4,6-二氫螺[環戊二烯並[d]噻唑-5,4'-哌啶]-6-胺的製備

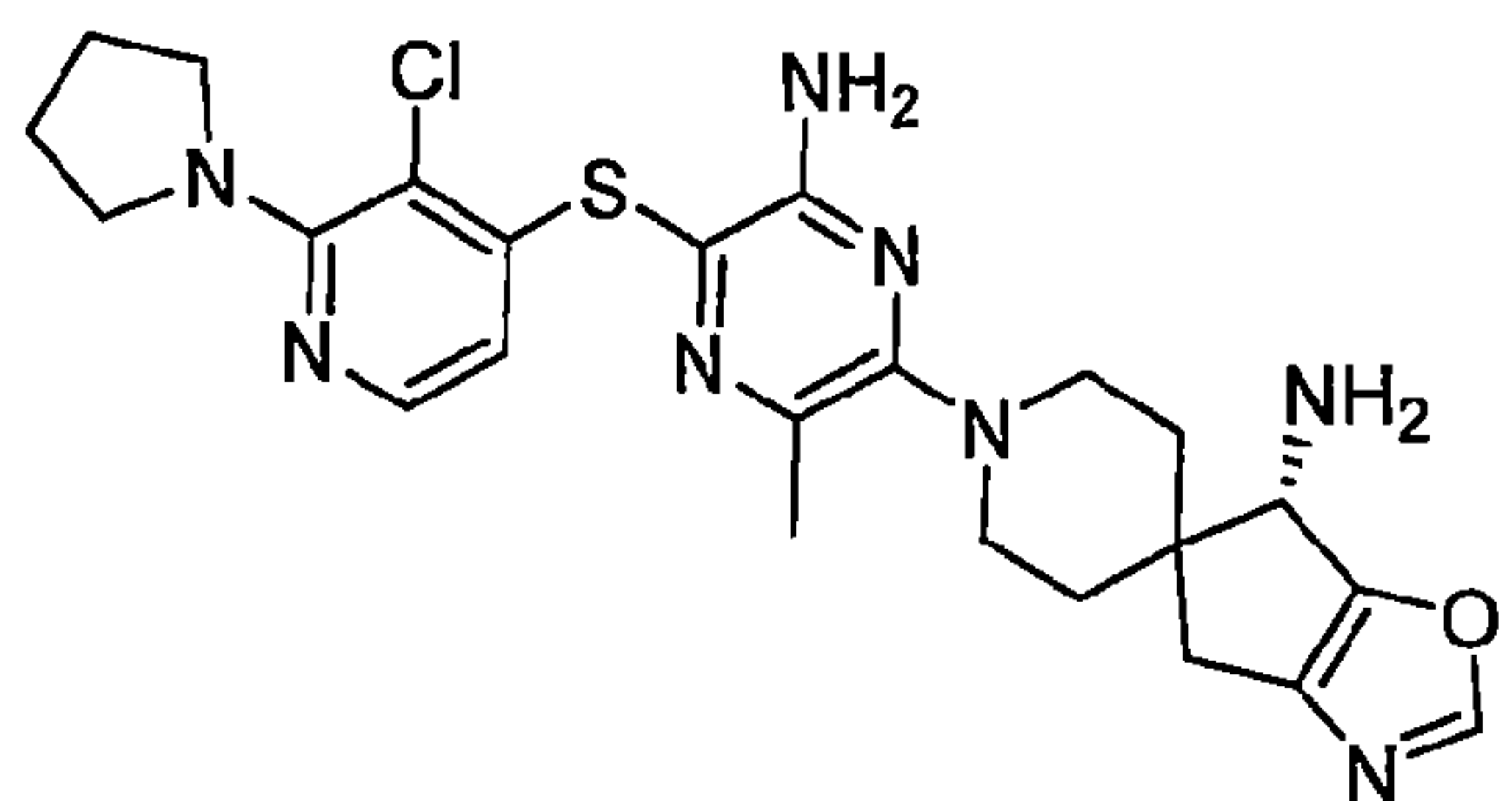


【0476】 實施例 113 的製備方法參考實施例 96 實驗方案。

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

【0477】 實施例 114

(S)-1'-((6-氨基-5-((3-氯-2-(吡咯烷-1-基)吡啶-4-基)硫基)-3-甲基吡嗪-2-基)-4,6-二
氫螺[環戊二烯並[d]噁唑-5,4'-吡啶]-6-胺的製備

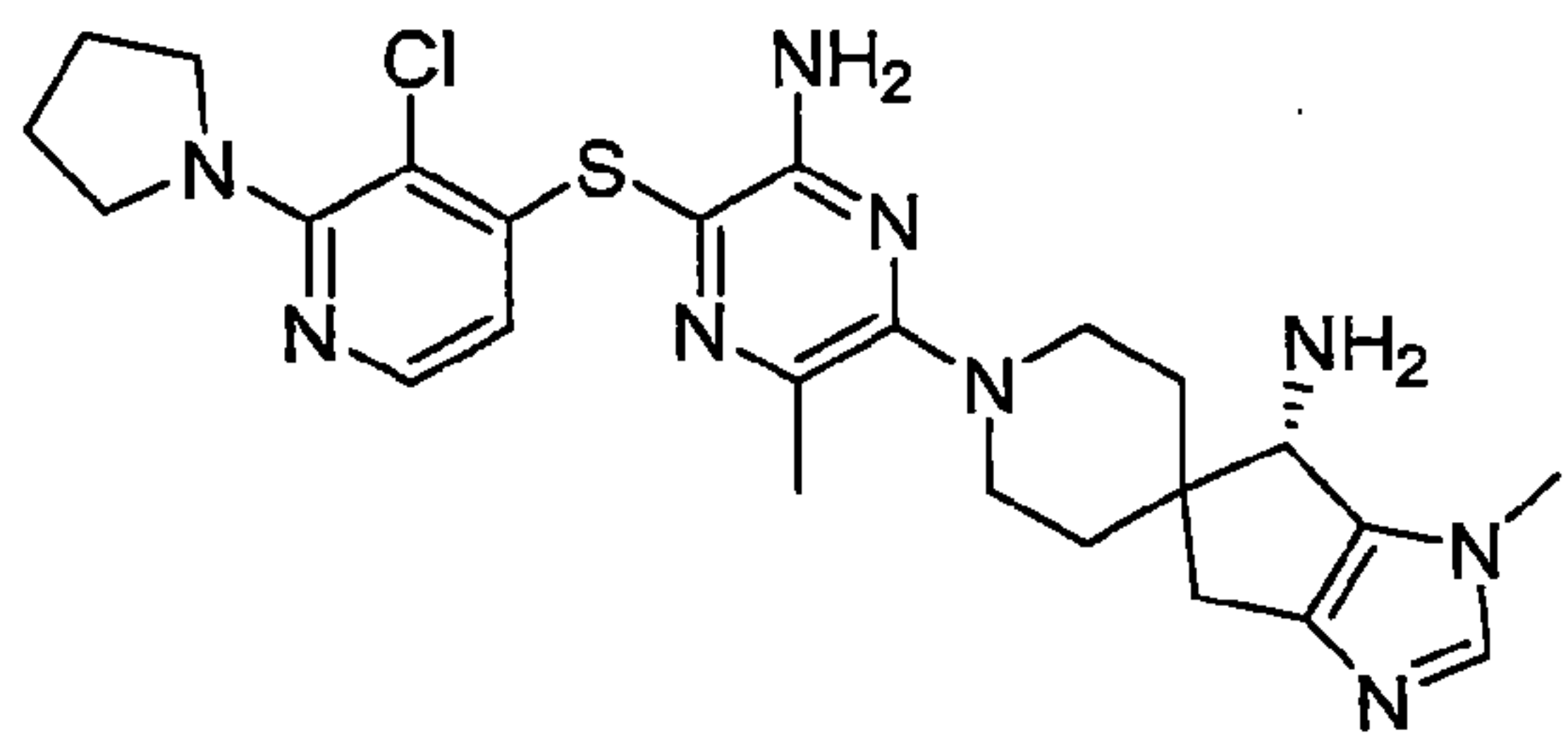


【0478】 實施例 114 的製備方法參考實施例 96 實驗方案。

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

【0479】 實施例 115

(S)-1'-((6-氨基-5-((3-氯-2-(吡咯烷-1-基)吡啶-4-基)硫基)-3-甲基吡嗪-2-基)-1-甲基-
4,6-二氫-1H-螺[環戊二烯並[d]咪唑-5,4'-吡啶]-6-胺的製備

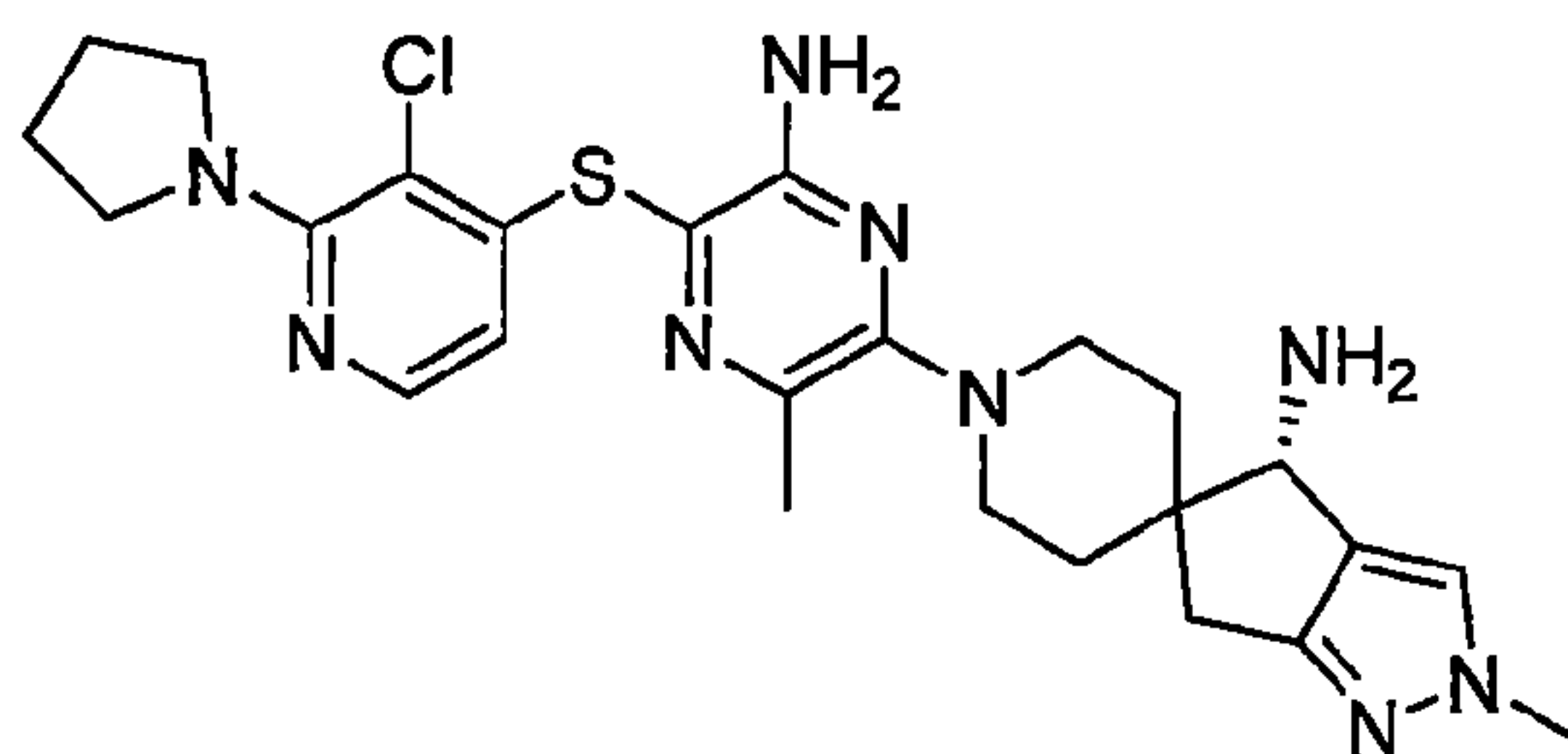


【0480】 實施例 115 的製備方法參考實施例 96 實驗方案。

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

【0481】 實施例 116

(S)-1'-(6-胺基-5-((3-氯-2-(吡咯烷-1-基)吡啶-4-基)硫基)-3-甲基吡嗪-2-基)-2-甲基-2,6-二氫-4H-螺[環戊二烯並[c]吡啶-5,4'-哌啶]-4-胺的製備

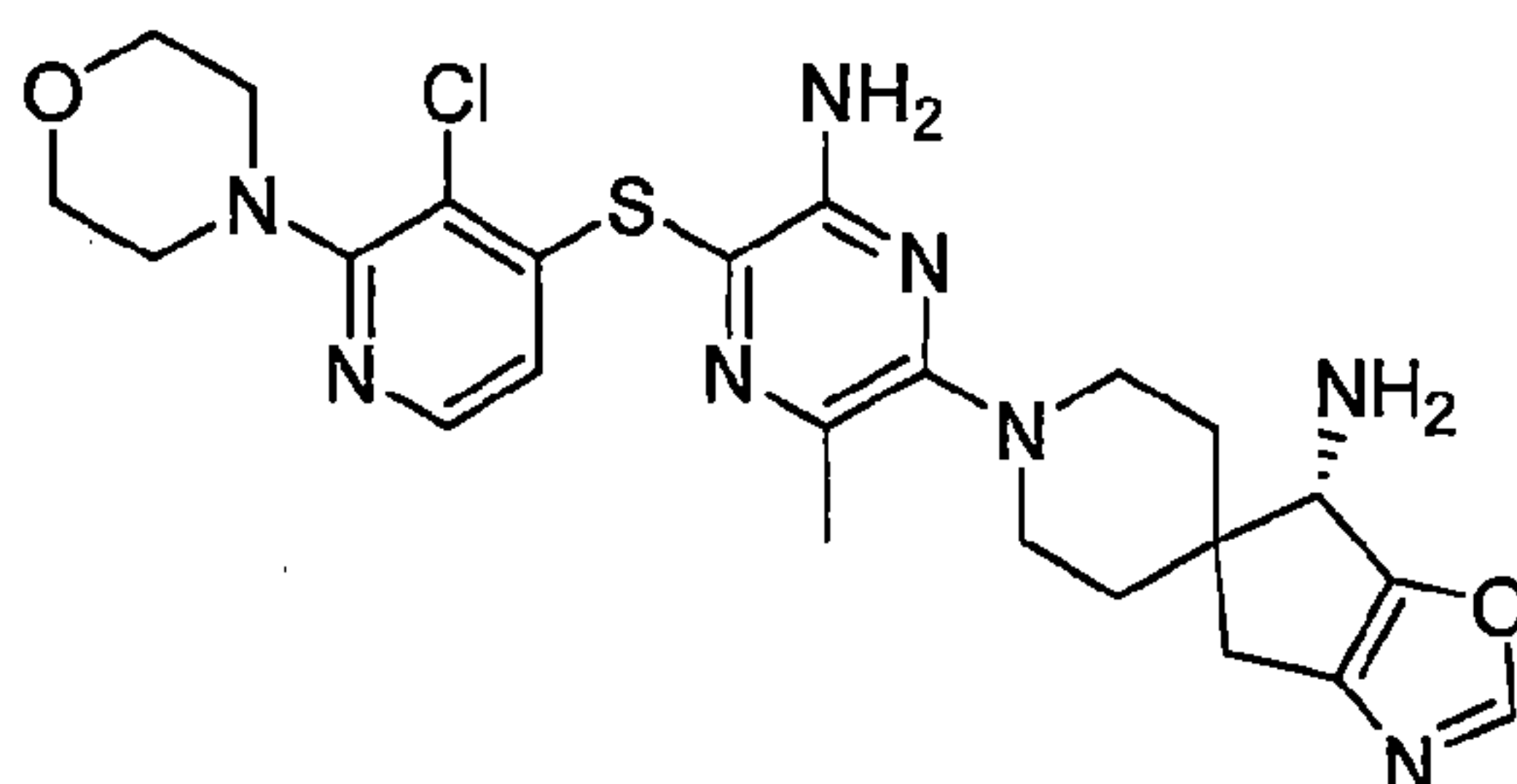


【0482】 實施例 116 的製備方法參考實施例 96 實驗方案。

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

【0483】 實施例 117

(S)-1'-(6-胺基-5-((3-氯-2-(N-嗎啉基)吡啶-4-基)硫基)-3-甲基吡嗪-2-基)-4,6-二氫螺[環戊二烯並[d]噁唑-5,4'-哌啶]-6-胺的製備

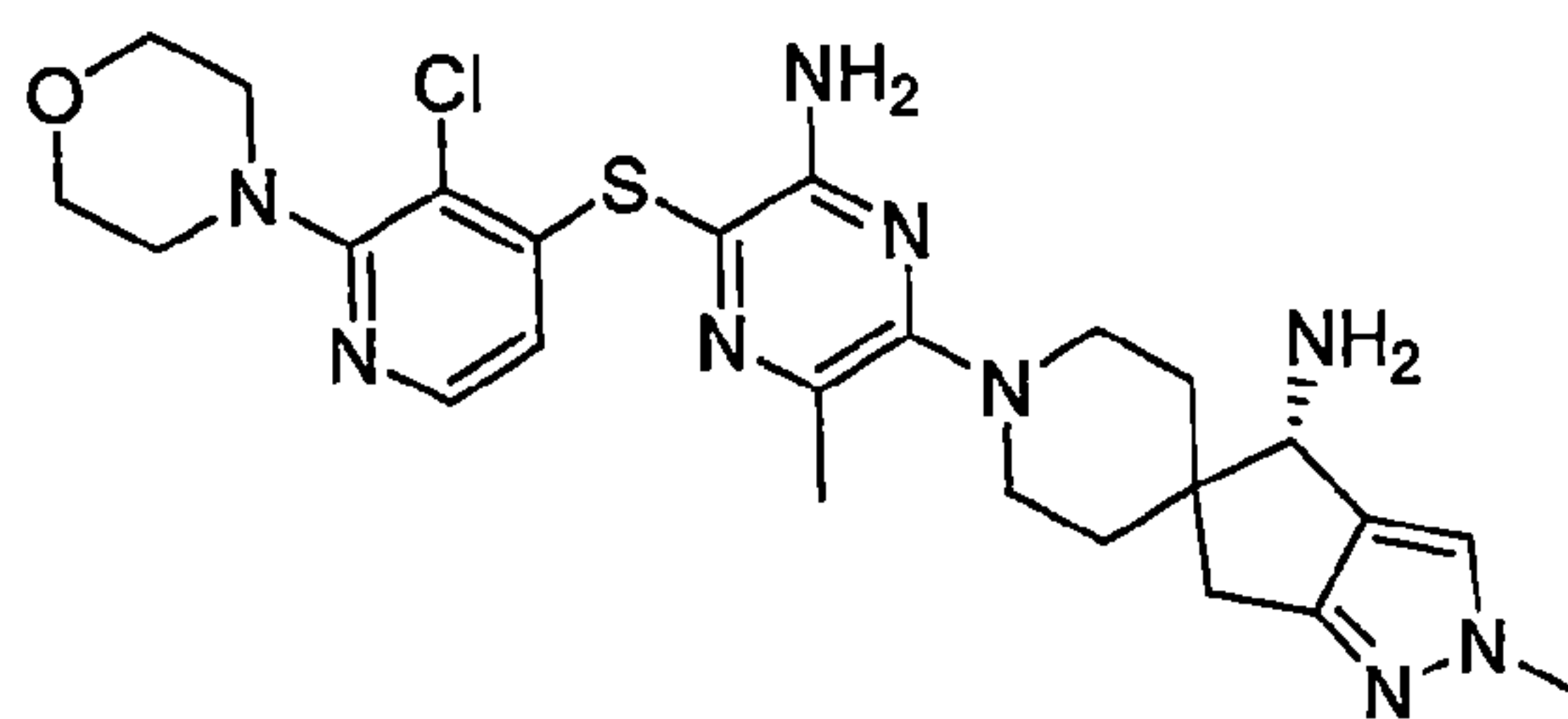


【0484】 實施例 117 的製備方法參考實施例 96 實驗方案。

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

【0485】 實施例 118

(S)-1'-(6-胺基-5-((3-氯-2-(N-嗎啉基)吡啶-4-基)硫基)-3-甲基吡嗪-2-基)-2-甲基-2,6-二氫-4H-螺[環戊二烯並[c]吡啶-5,4'-哌啶]-4-胺的製備

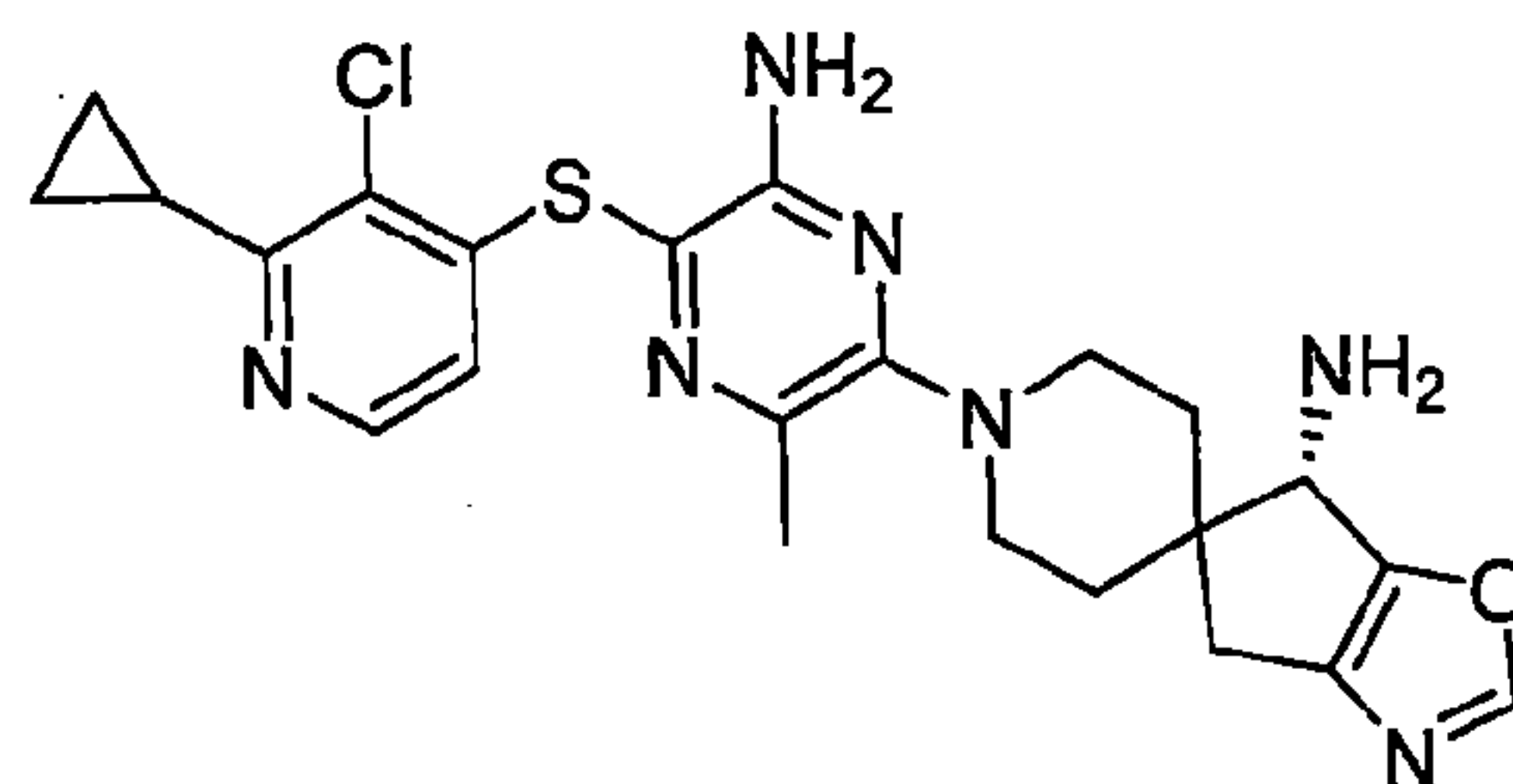


【0486】 實施例 118 的製備方法參考實施例 96 實驗方案。

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

【0487】 實施例 119

(S)-1'-((6-氨基-5-((3-氯-2-環丙基吡啶-4-基)硫基)-3-甲基吡嗪-2-基)-4,6-二氫螺[環戊二烯並[d]噁唑-5,4'-吡啶]-6-胺的製備

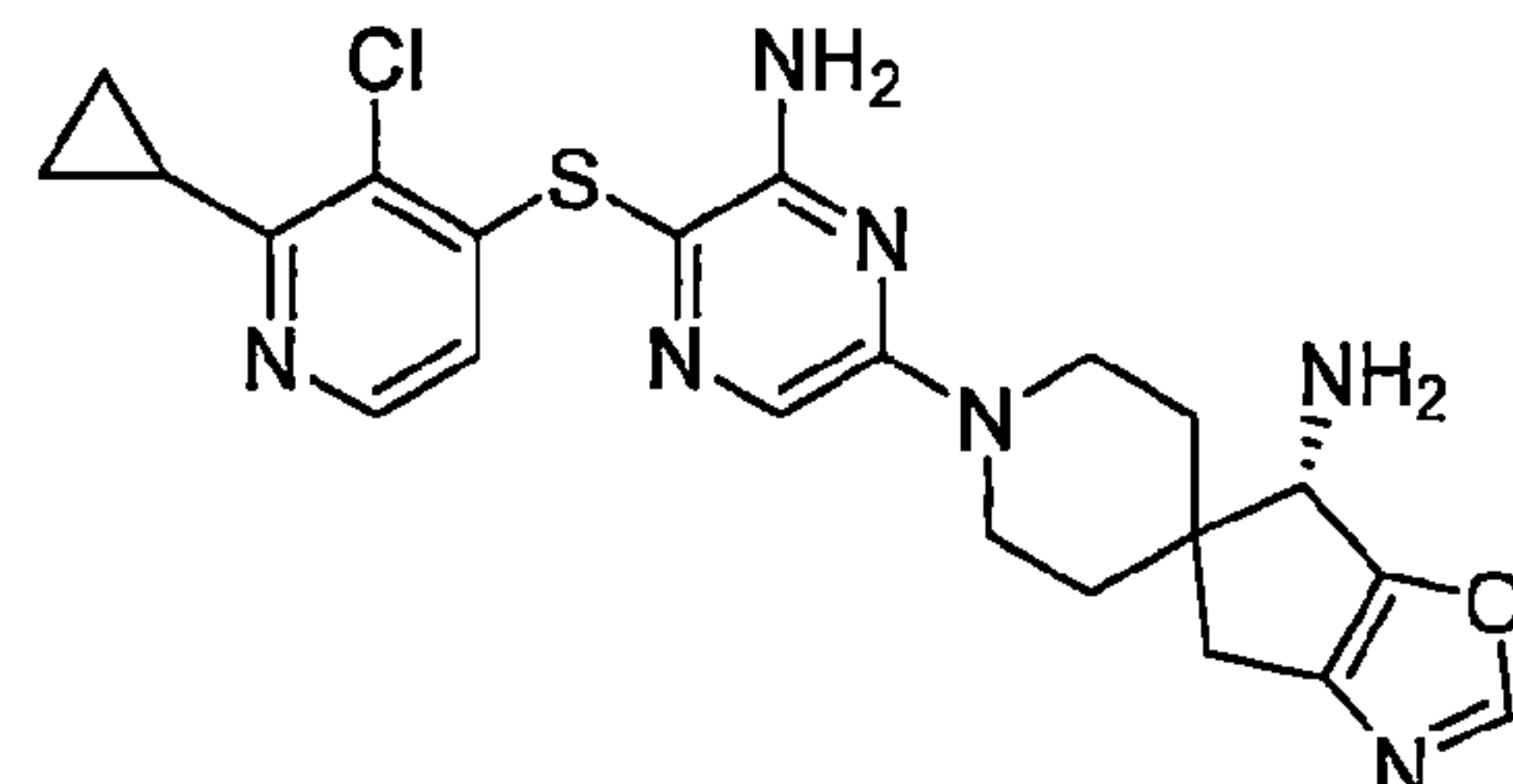


【0488】 實施例 119 的製備方法參考實施例 96 實驗方案。

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

【0489】 實施例 120

(S)-1'-((6-氨基-5-((3-氯-2-環丙基吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2-基)-4,6-二氫螺[環戊二烯並[d]噁唑-5,4'-吡啶]-6-胺的製備

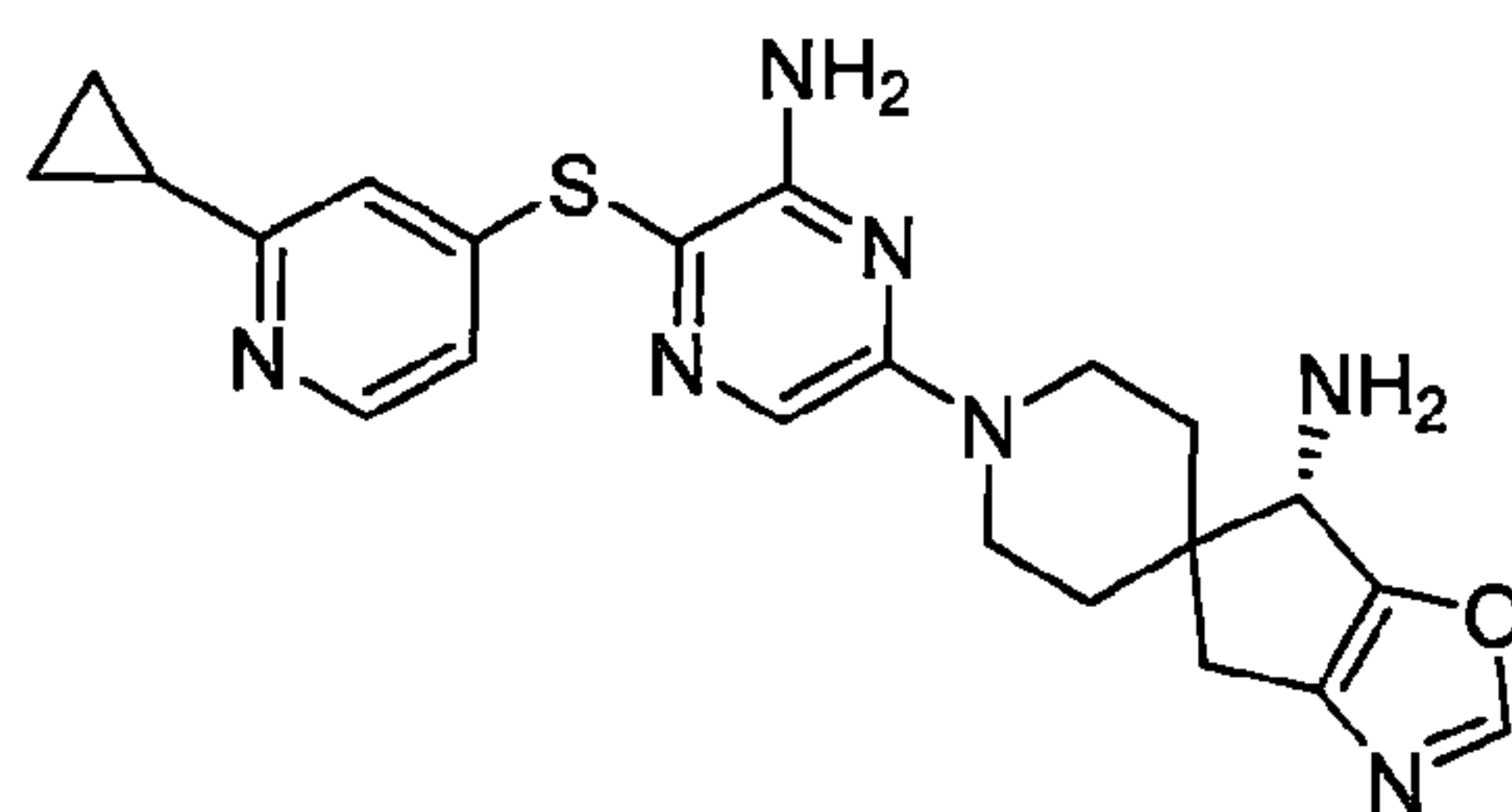


【0490】 實施例 120 的製備方法參考實施例 91 實驗方案。

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

【0491】 實施例 121

(S)-1'-(6-胺基-5-((2-環丙基吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2-基)-4,6-二氫螺[環戊二烯並[d]噁唑-5,4'-吡啶]-6-胺的製備

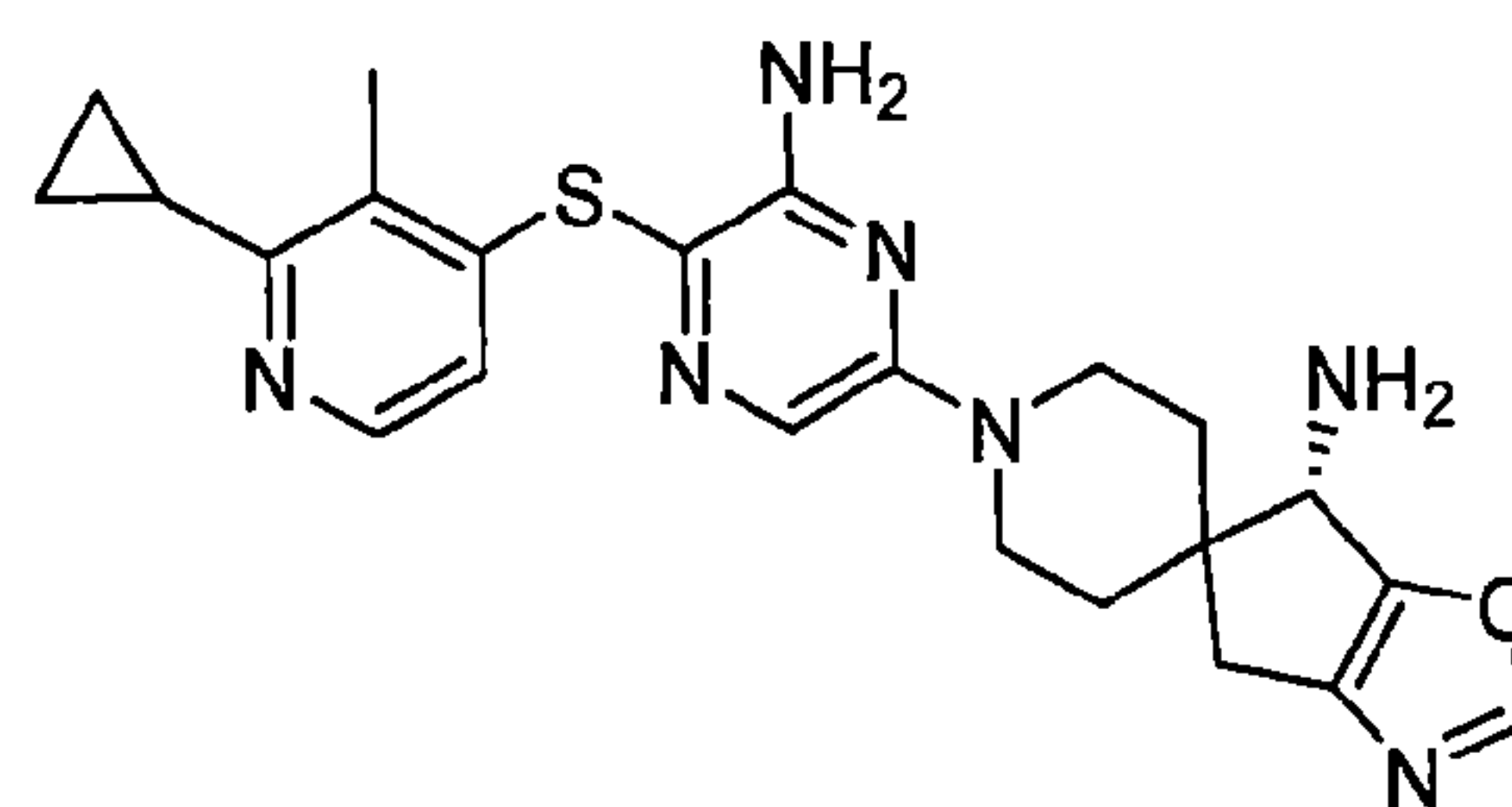


【0492】 實施例 121 的製備方法參考實施例 91 實驗方案。

MS m/z(ESI): 436.1 [M+H]⁺.

【0493】 實施例 122

(S)-1'-(6-胺基-5-((2-環丙基-3-甲基吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2-基)-4,6-二氫螺[環戊二烯並[d]噁唑-5,4'-吡啶]-6-胺的製備

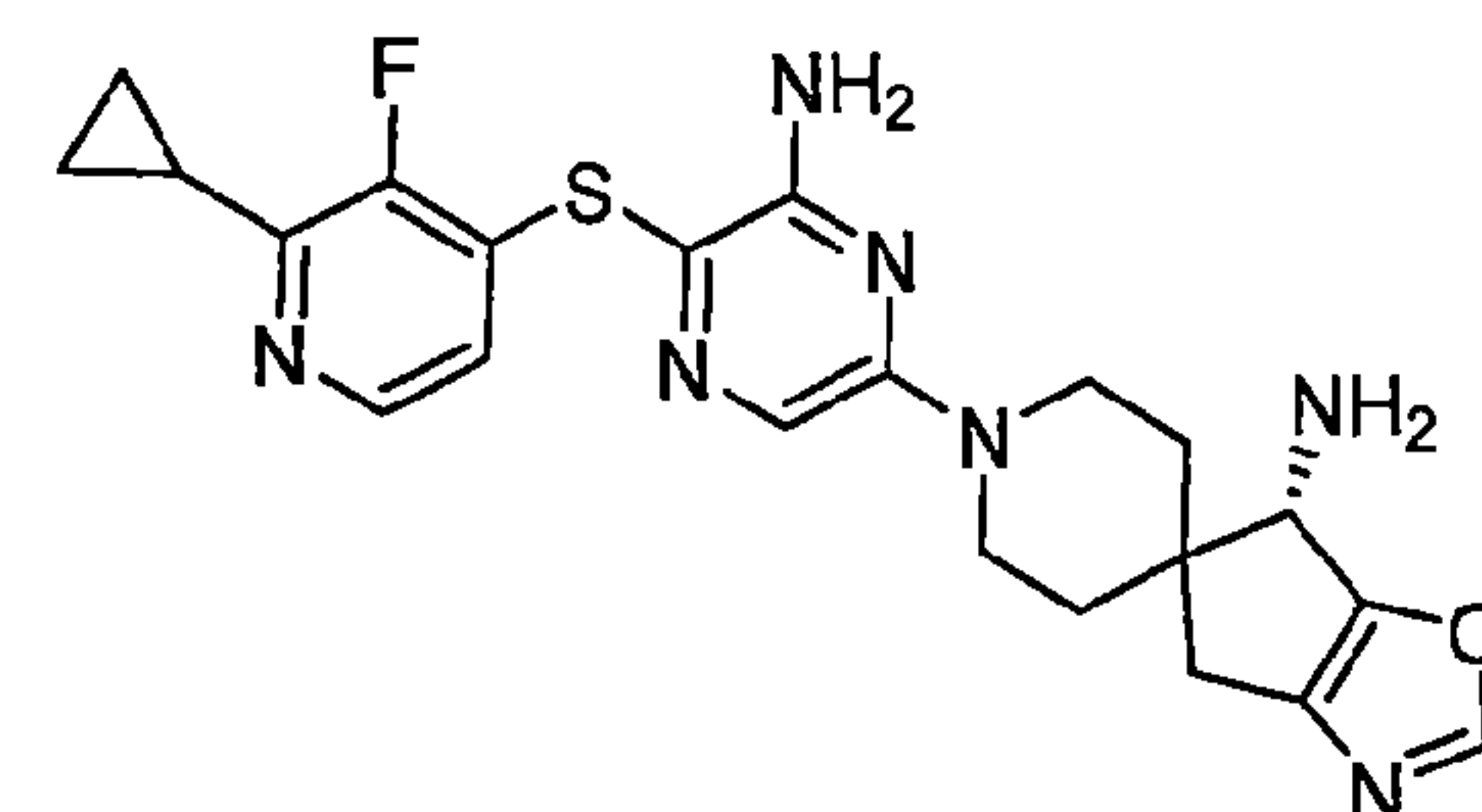


【0494】 實施例 122 的製備方法參考實施例 91 實驗方案。

MS m/z(ESI): 450.1 [M+H]⁺.

【0495】 實施例 123

(S)-1'-(6-胺基-5-((2-環丙基-3-氟吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2-基)-4,6-二氫螺[環戊二烯並[d]噁唑-5,4'-吡啶]-6-胺的製備

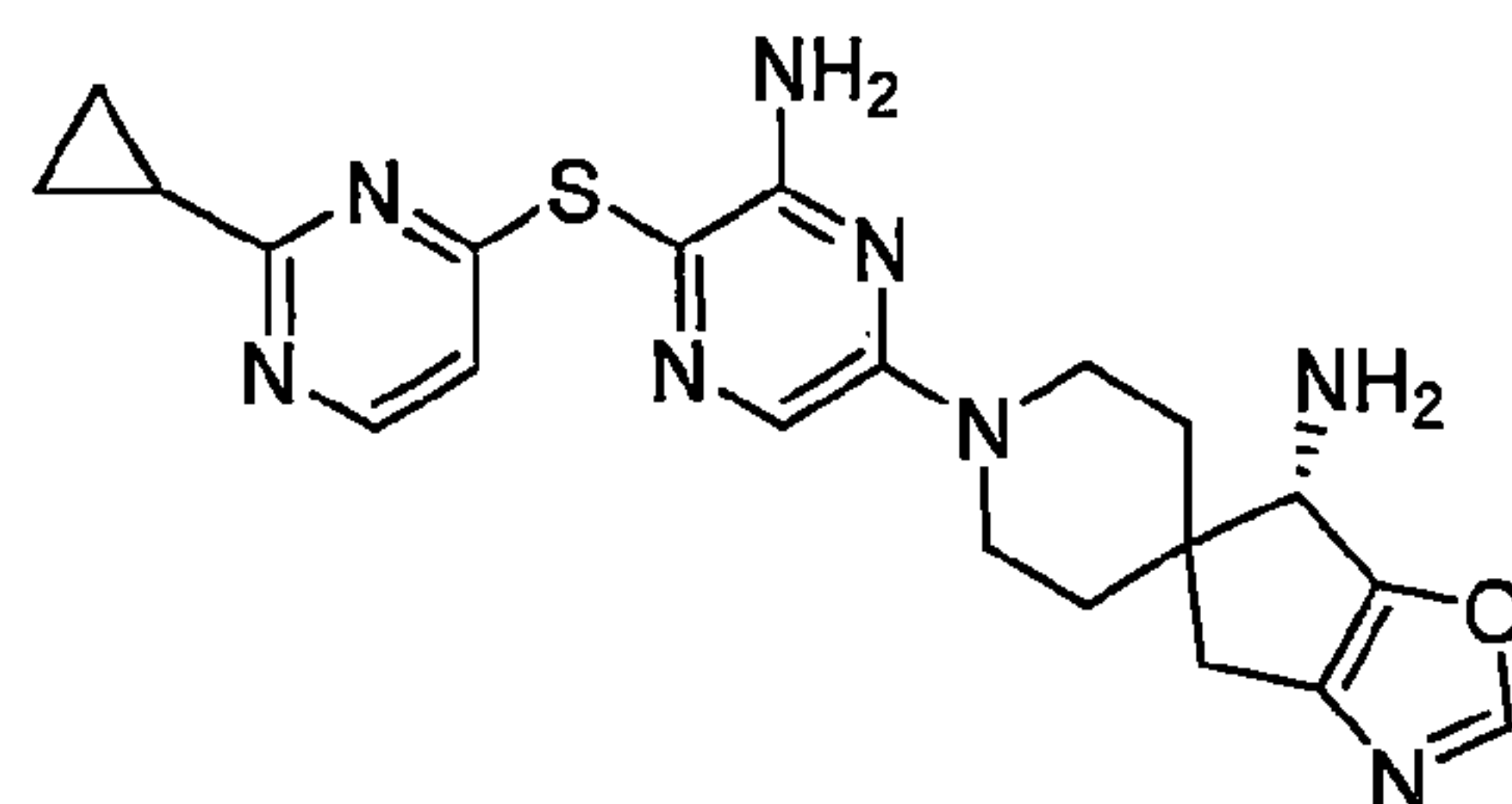


【0496】 實施例 123 的製備方法參考實施例 91 實驗方案。

MS m/z(ESI): 454.1 [M+H]⁺.

【0497】 實施例 124

(S)-1'-(6-胺基-5-((2-環丙基嘧啶-4-基)硫基)吡嗪-2-基)-4,6-二氫螺[環戊二烯並[d]噁唑-5,4'-吡啶]-6-胺的製備

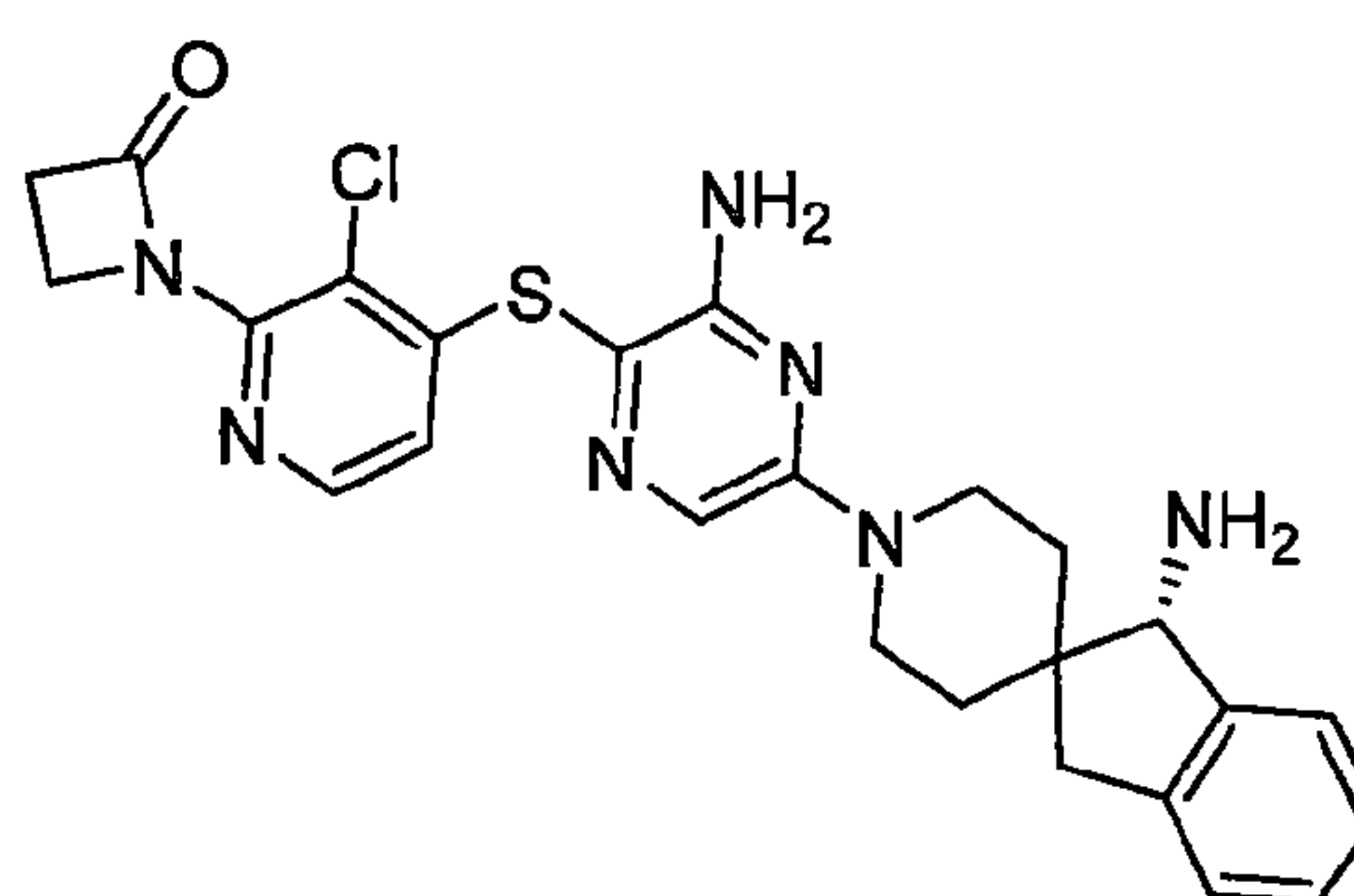


【0498】 實施例 124 的製備方法參考實施例 91 實驗方案。

MS m/z(ESI): 437.1 [M+H]⁺.

【0499】 實施例 125

(S)-1-(4-((3-胺基-5-(1-胺基-1,3-二氫螺[茚-2,4'-吡啶]-1'-基)吡嗪-2-基)硫基)-3-氯吡啶-2-基)吡咯烷-2-酮的製備

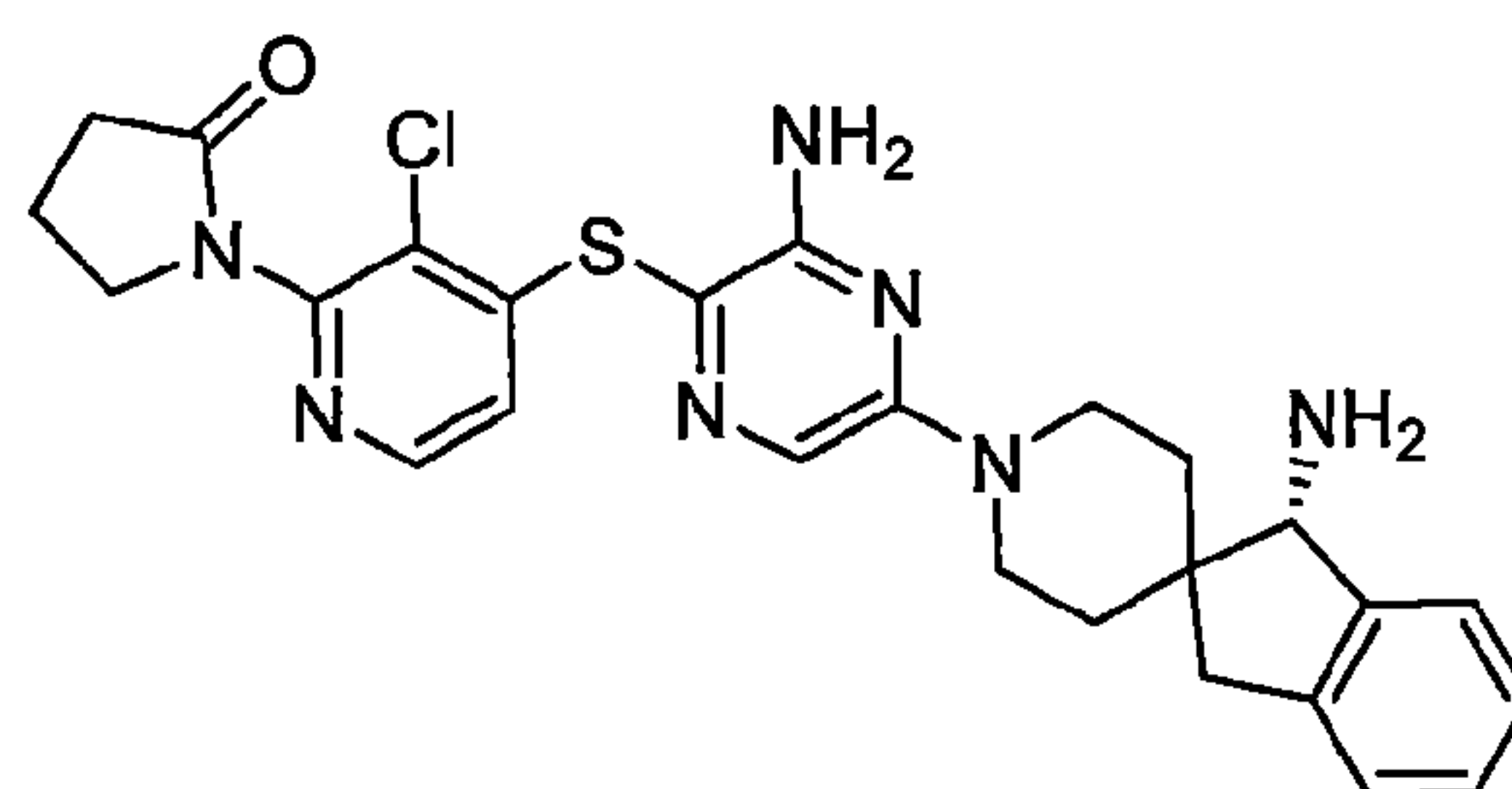


【0500】 實施例 125 的製備方法參考實施例 91 實驗方案。

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

【0501】 實施例 126

(S)-1-(4-((3-胺基-5-(1-胺基-1,3-二氫螺[茚-2,4'-吡啶]-1'-基)吡嗪-2-基)硫基)-3-氯吡啶-2-基)吡咯烷-2-酮的製備

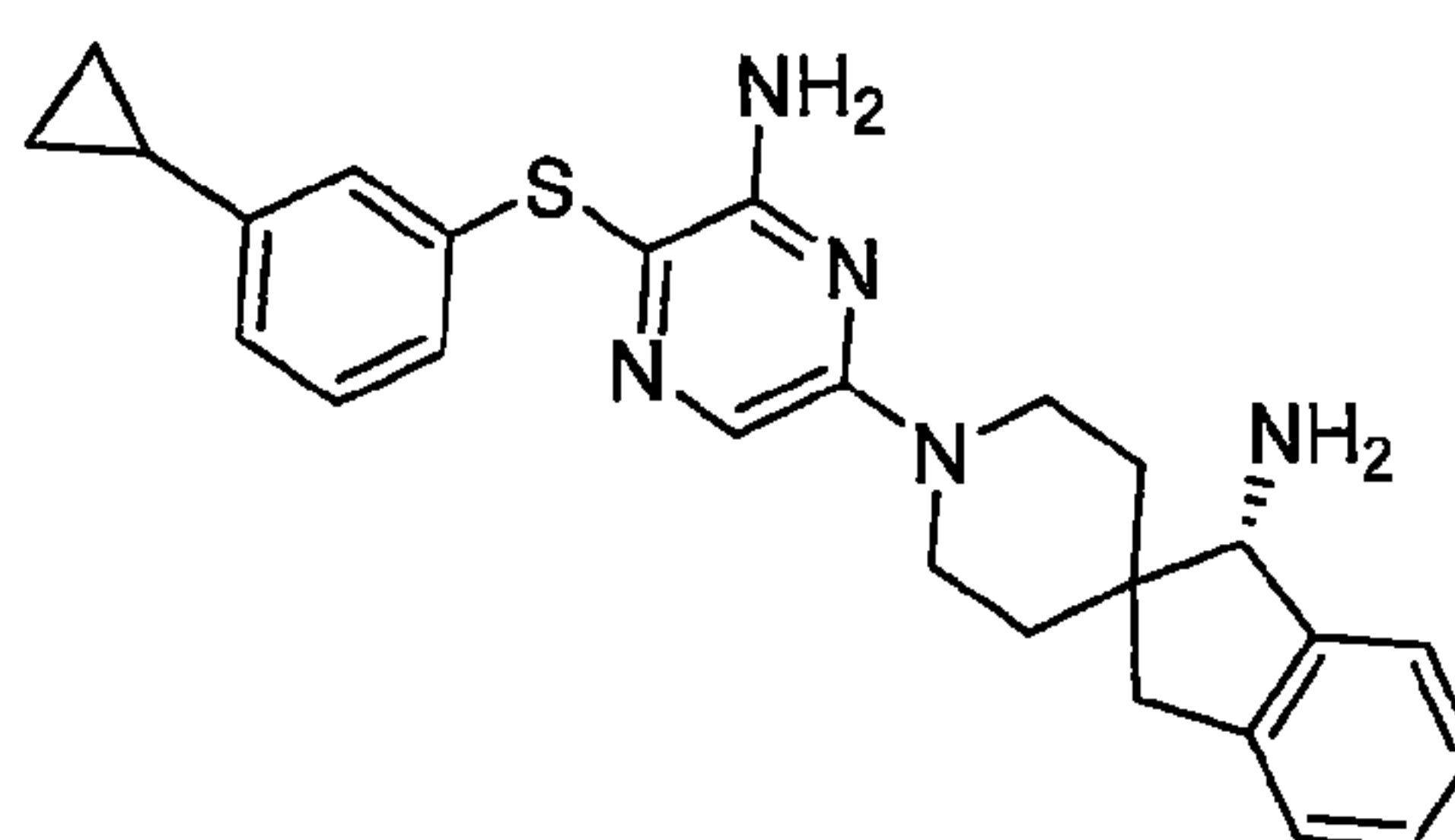


【0502】 實施例 126 的製備方法參考實施例 91 實驗方案。

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

【0503】 實施例 127

(S)-1'-((6-氨基-5-((3-環丙基苯基)硫基)吡嗪-2-基)-1,3-二氫螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺的製備

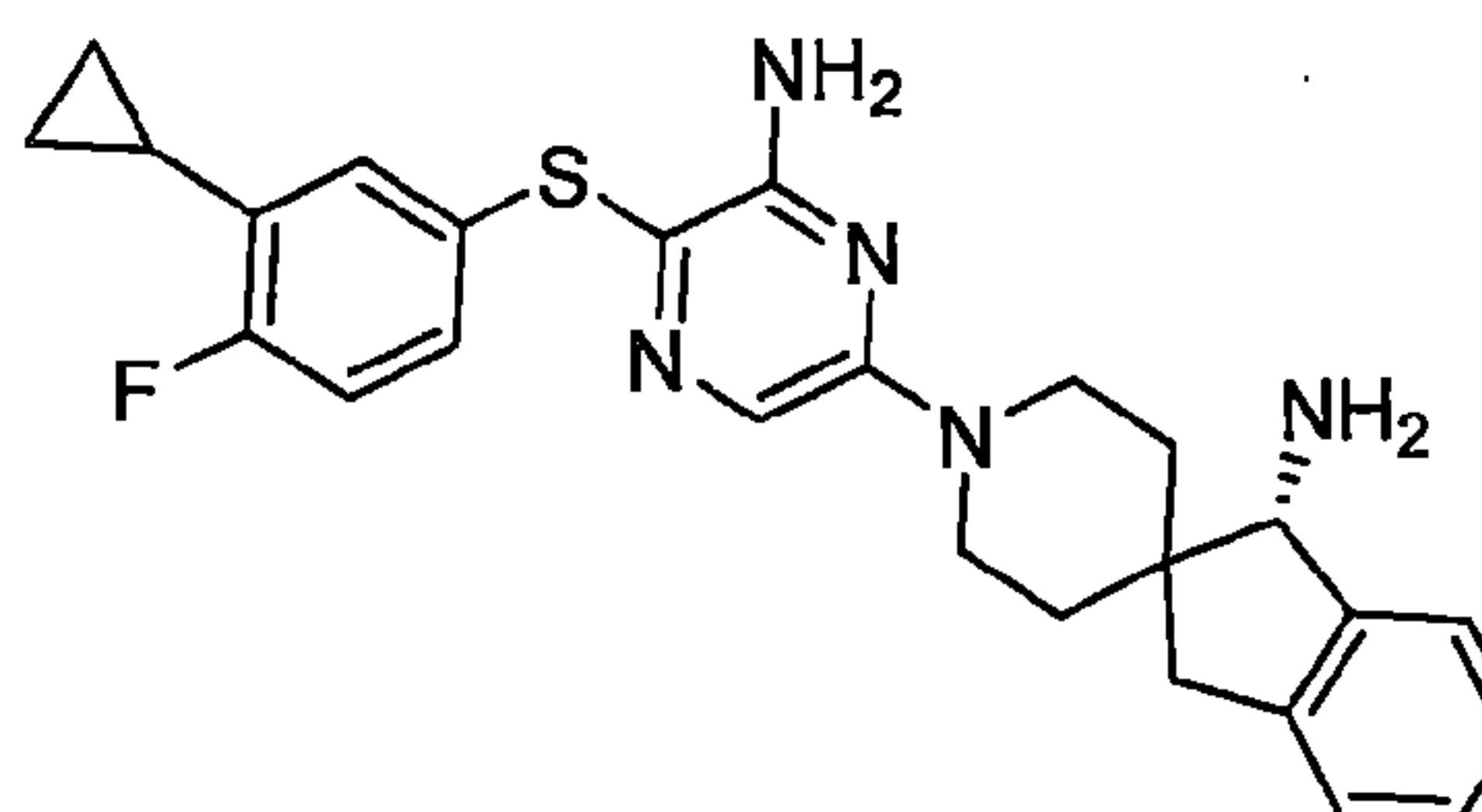


【0504】 實施例 127 的製備方法參考實施例 91 實驗方案。

MS m/z (ESI): 444.1 $[M+H]^+$.

【0505】 實施例 128

(S)-1'-((6-氨基-5-((3-環丙基-4-氟苯基)硫基)吡嗪-2-基)-1,3-二氫螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺的製備

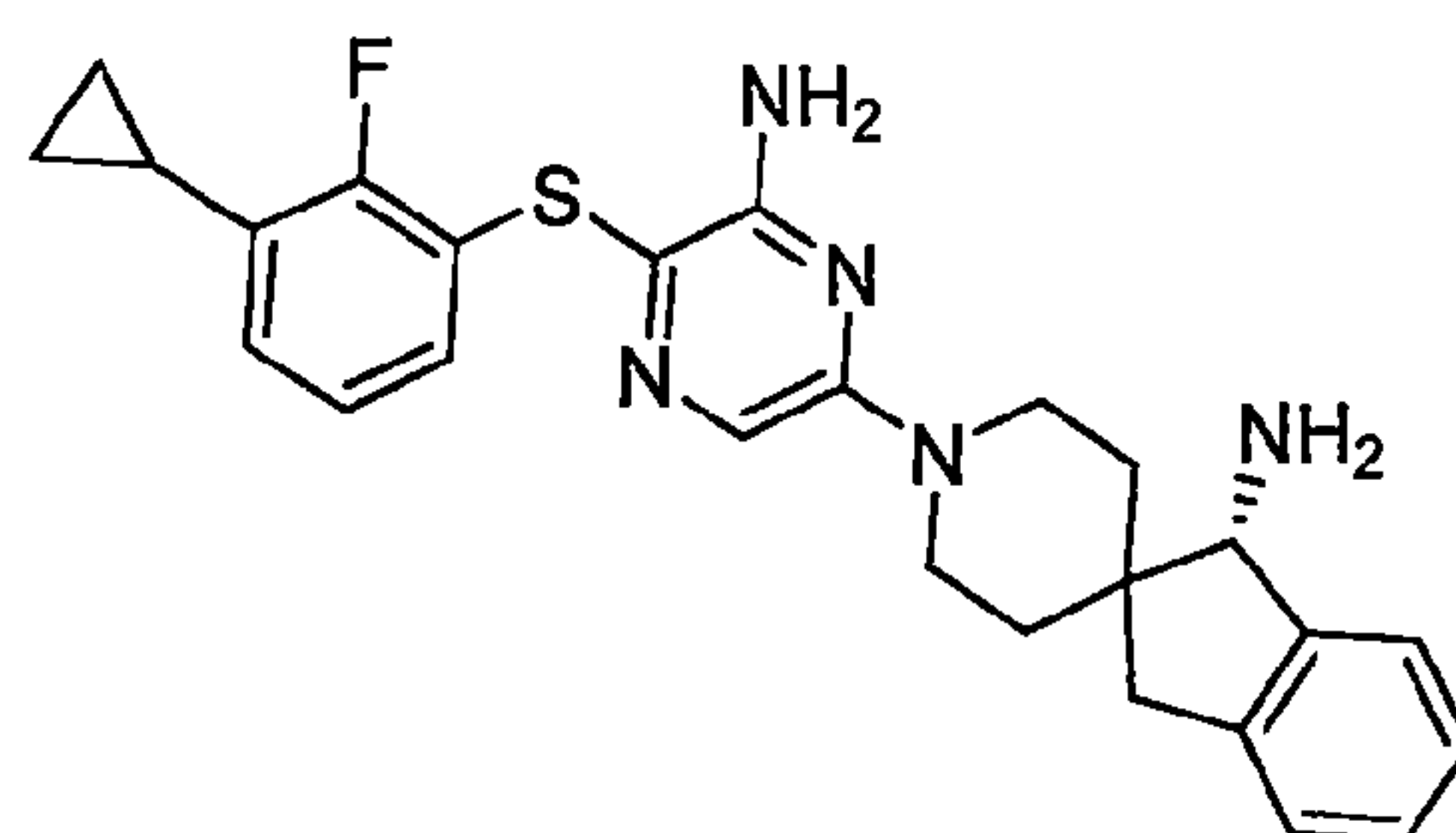


【0506】 實施例 128 的製備方法參考實施例 91 實驗方案。

MS m/z(ESI): 462.1 [M+H]⁺.

【0507】 實施例 129

(S)-1'-(6-胺基-5-((3-環丙基-2-氟苯基)硫基)吡嗪-2-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺的製備

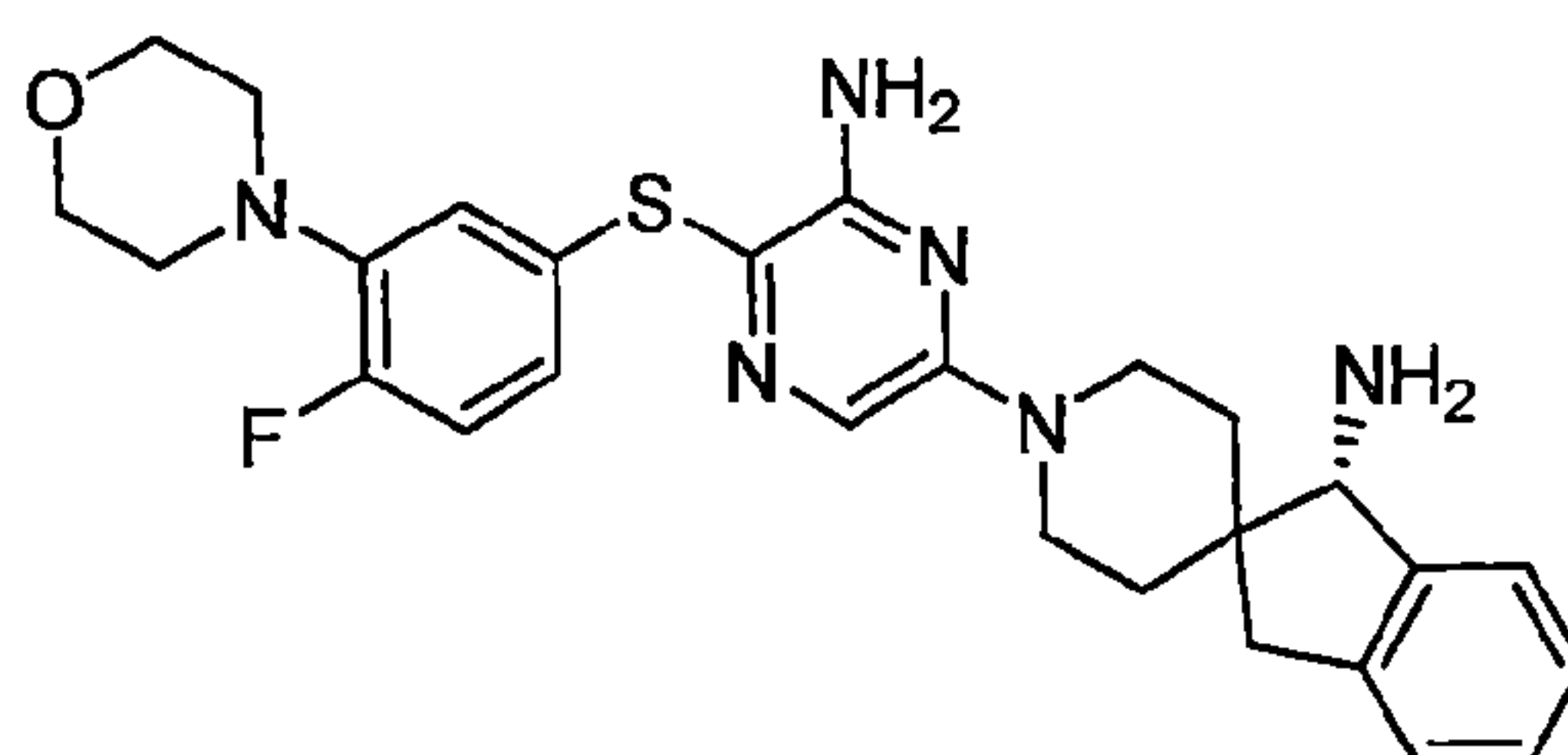


【0508】 實施例 129 的製備方法參考實施例 91 實驗方案。

MS m/z(ESI): 462.1 [M+H]⁺.

【0509】 實施例 130

(S)-1'-(6-胺基-5-((4-氟-3-(N-嗎啉基)苯基)硫基)吡嗪-2-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺的製備

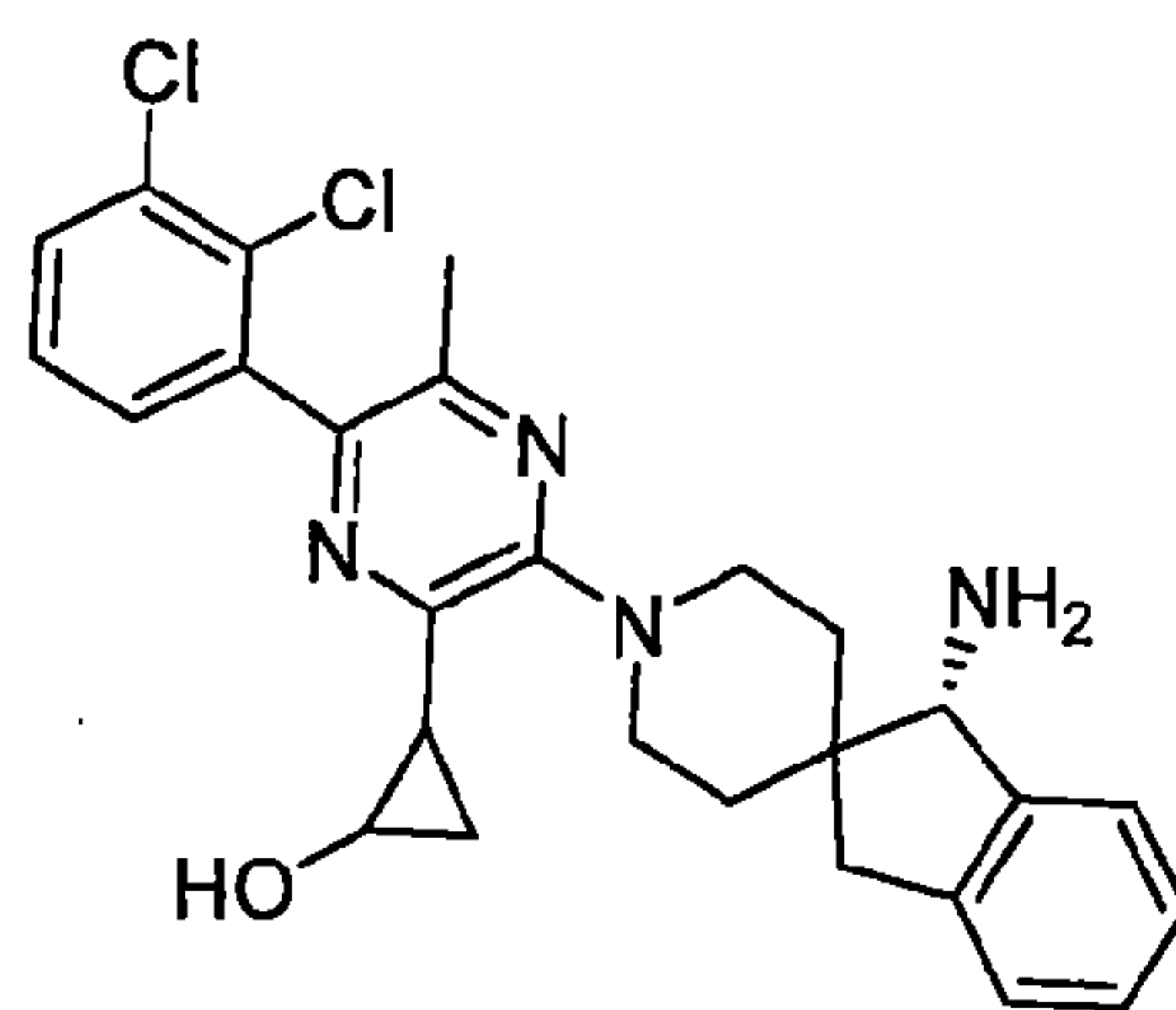


【0510】 實施例 130 的製備方法參考實施例 101 實驗方案。

MS m/z(ESI): 507.1 [M+H]⁺.

【0511】 實施例 131

2-(3-((S)-1-胺基-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)環丙烷-1-醇的製備

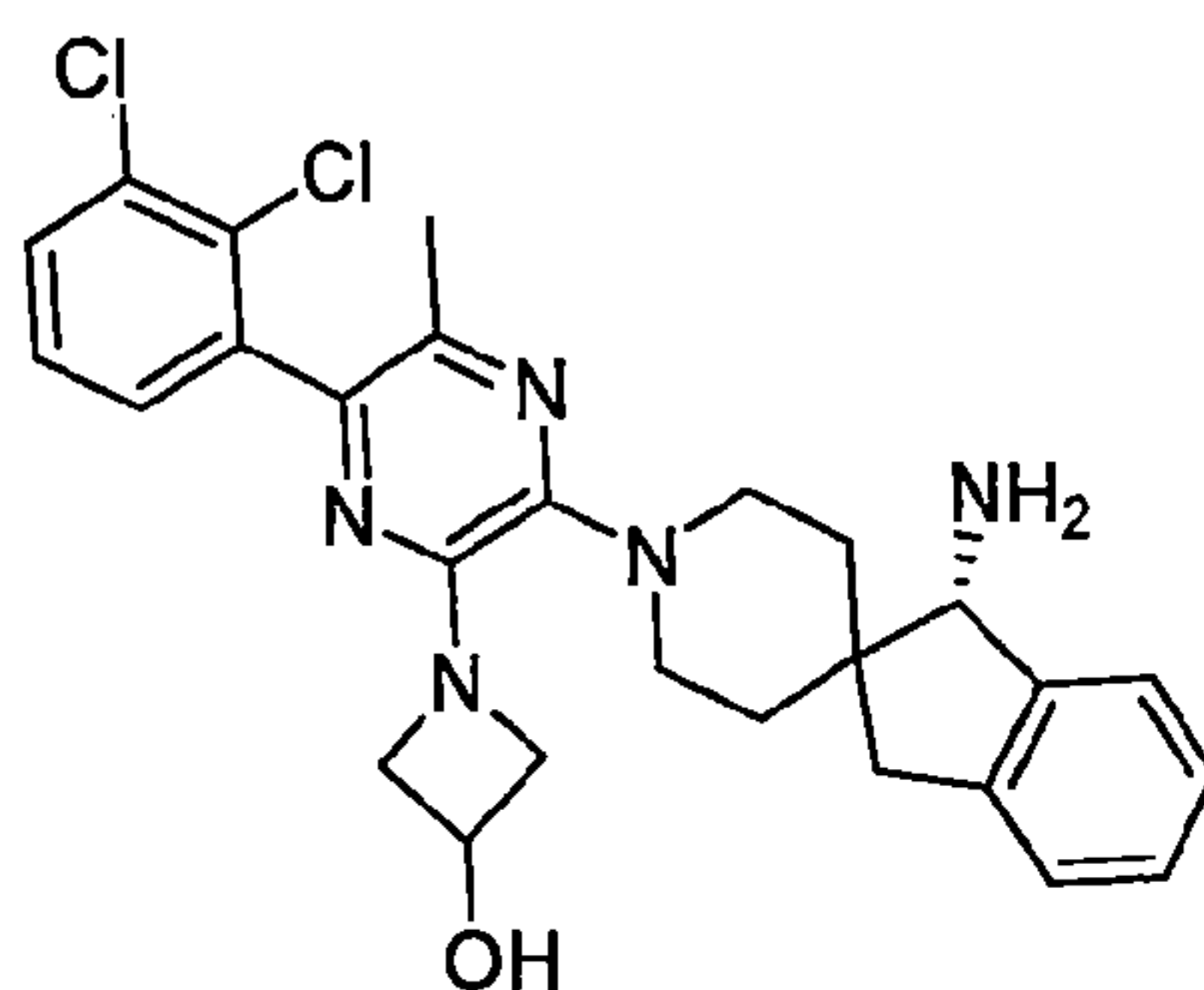


【0512】 實施例 131 的製備方法參考實施例 106 實驗方案。

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

【0513】 實施例 132

(S)-1-(3-(1-胺基-1,3-二氫螺[茚-2,4'-吡啶]-1'-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)吡啶-3-醇的製備

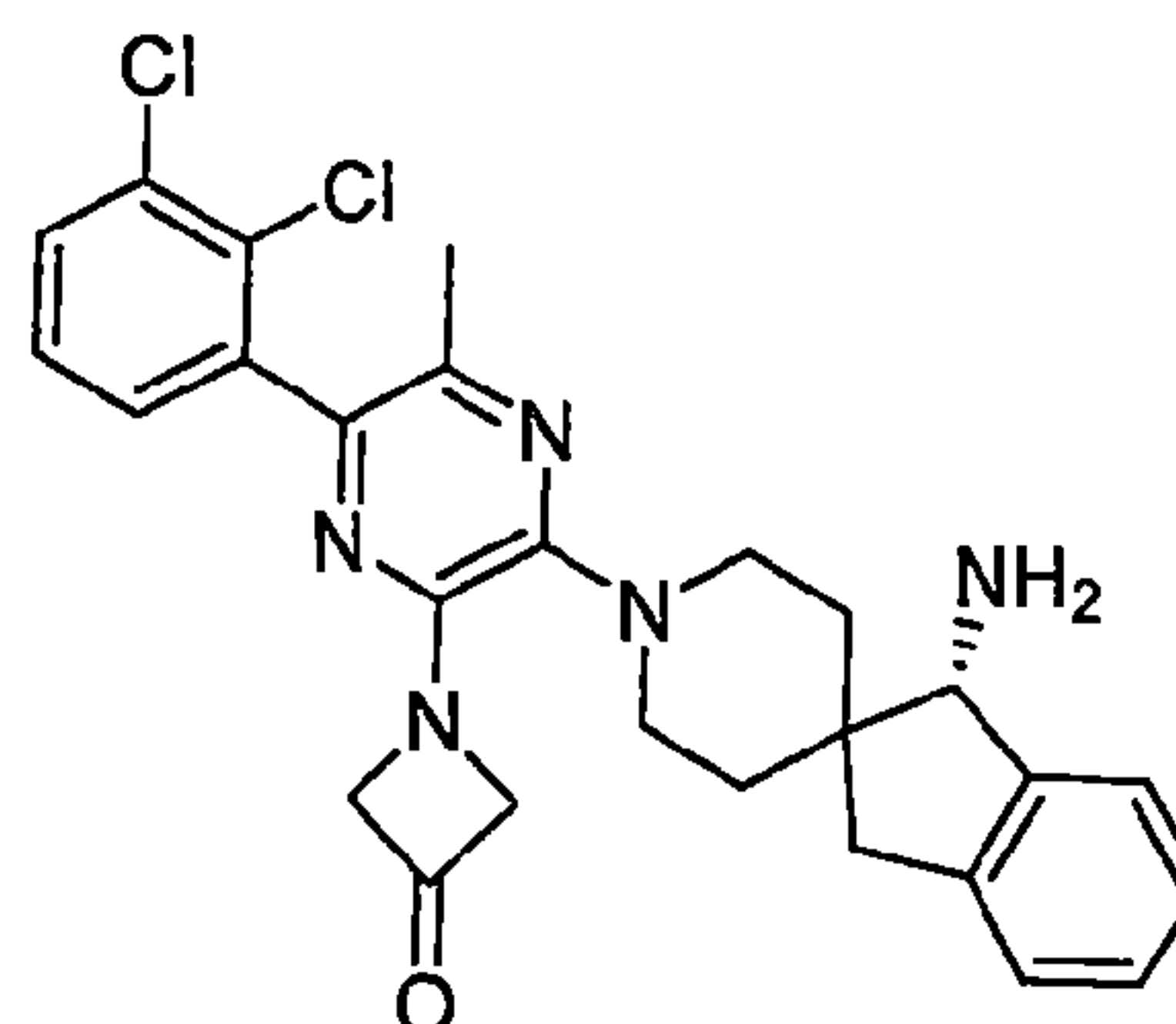


【0514】 實施例 132 的製備方法參考實施例 96 實驗方案。

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

【0515】 實施例 133

(S)-1-(3-(1-胺基-1,3-二氫螺[茚-2,4'-吡啶]-1'-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)吡啶-3-酮的製備

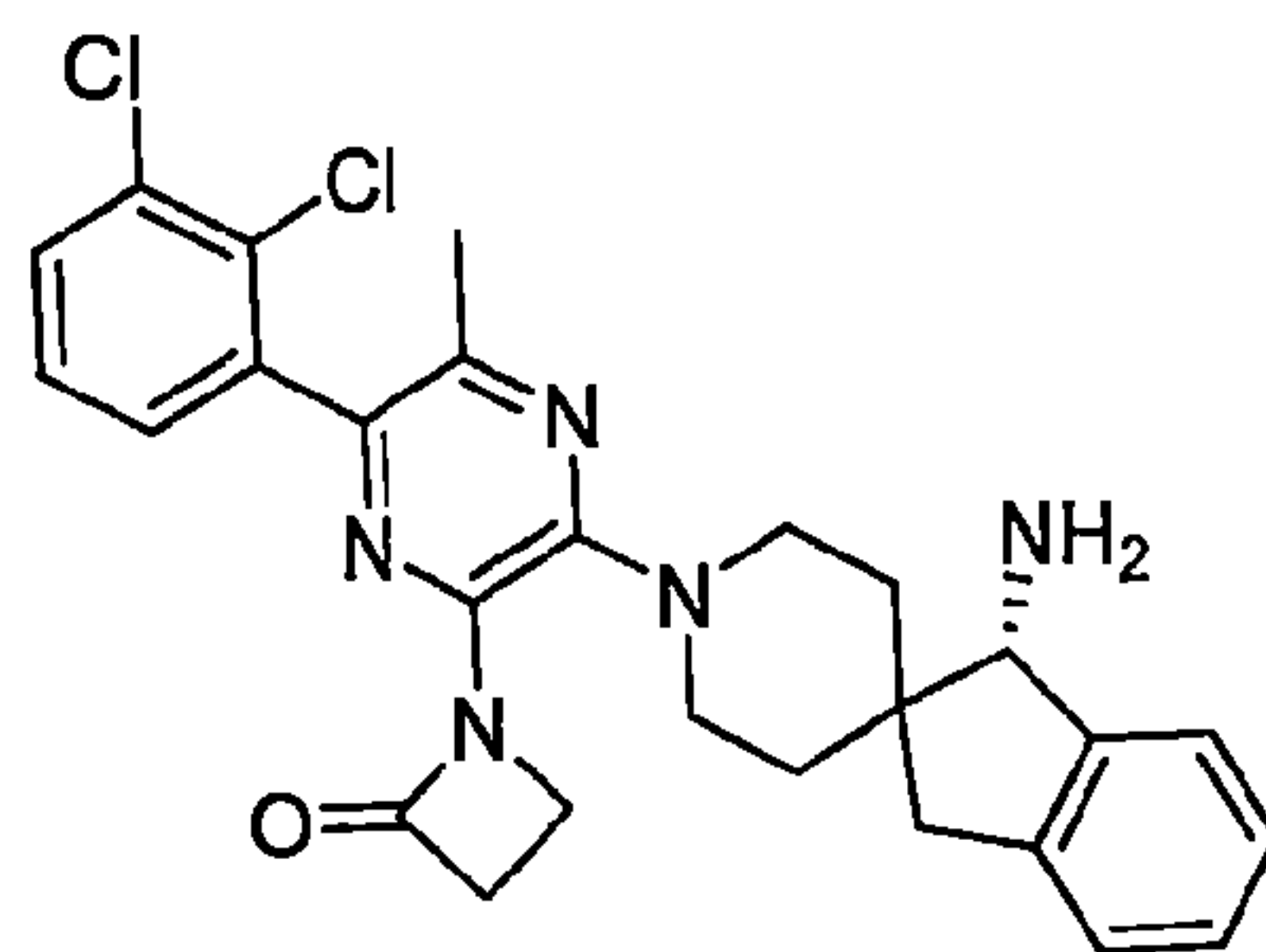


【0516】 實施例 133 的製備方法參考實施例 96 實驗方案。

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

【0517】 實施例 134

(S)-1-(3-(1-胺基-1,3-二氫螺[茛-2,4'-吡啶]-1'-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)吡啶-2-酮的製備

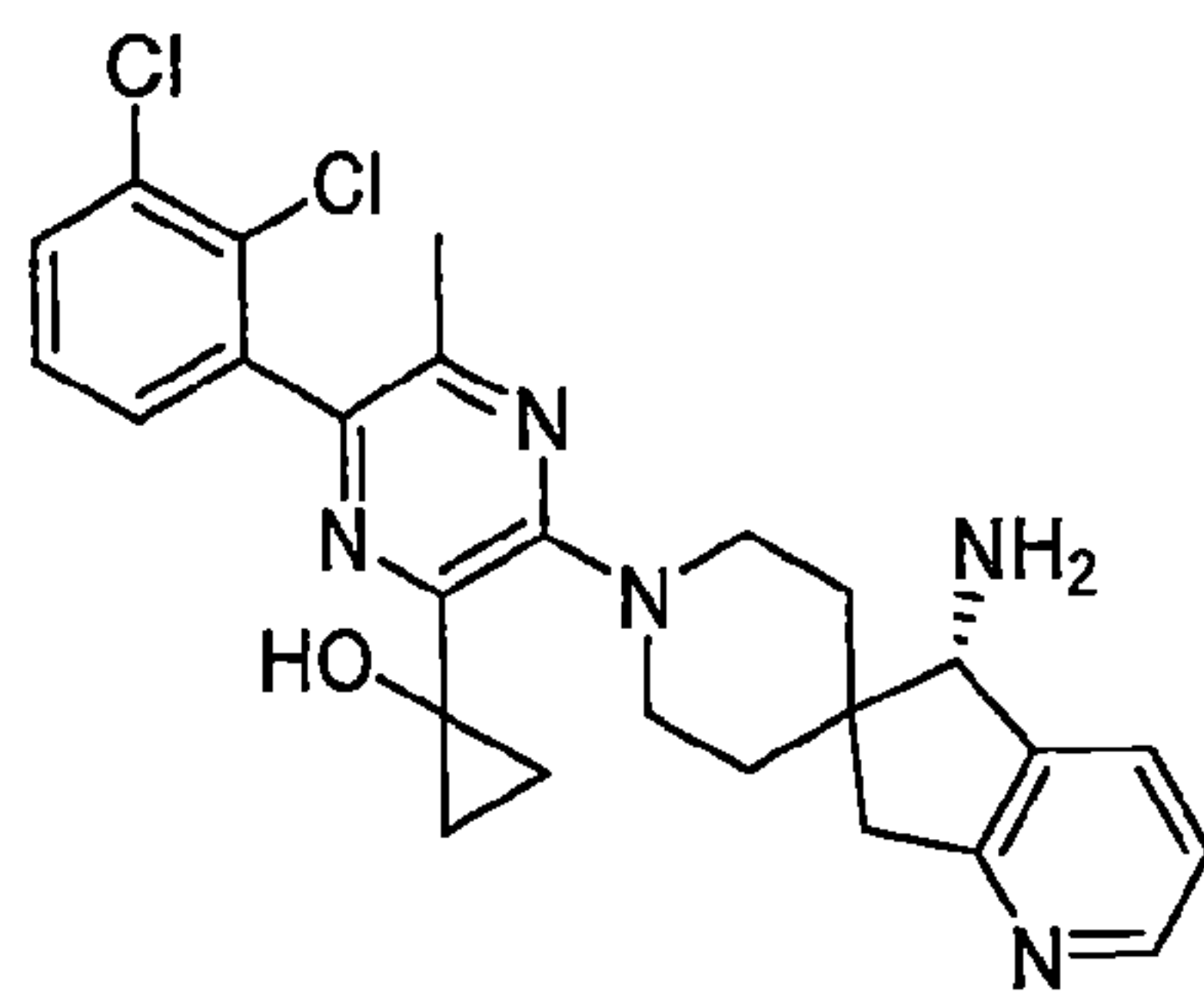


【0518】 實施例 134 的製備方法參考實施例 96 實驗方案。

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

【0519】 實施例 135

(S)-1-(3-(5-胺基-5,7-二氫螺[環戊二烯並[b]吡啶-6,4'-吡啶]-1'-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)環丙烷-1-醇的製備

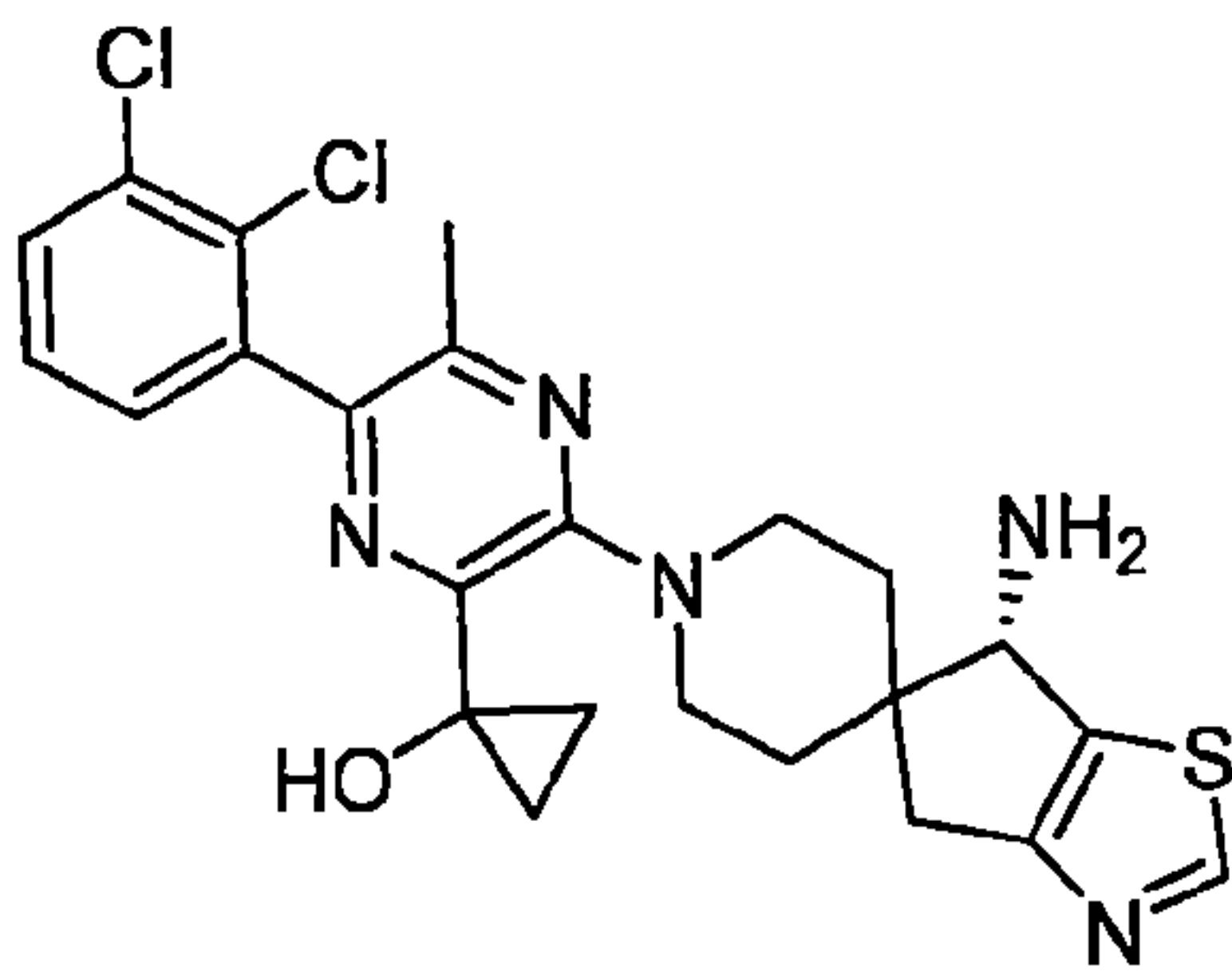


【0520】 實施例 135 的製備方法參考實施例 107 實驗方案。

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

【0521】 實施例 136

(S)-1-(3-(6-胺基-4,6-二氫螺[環戊二烯並[d]噻唑-5,4'-吡啶]-1'-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)環丙烷-1-醇的製備

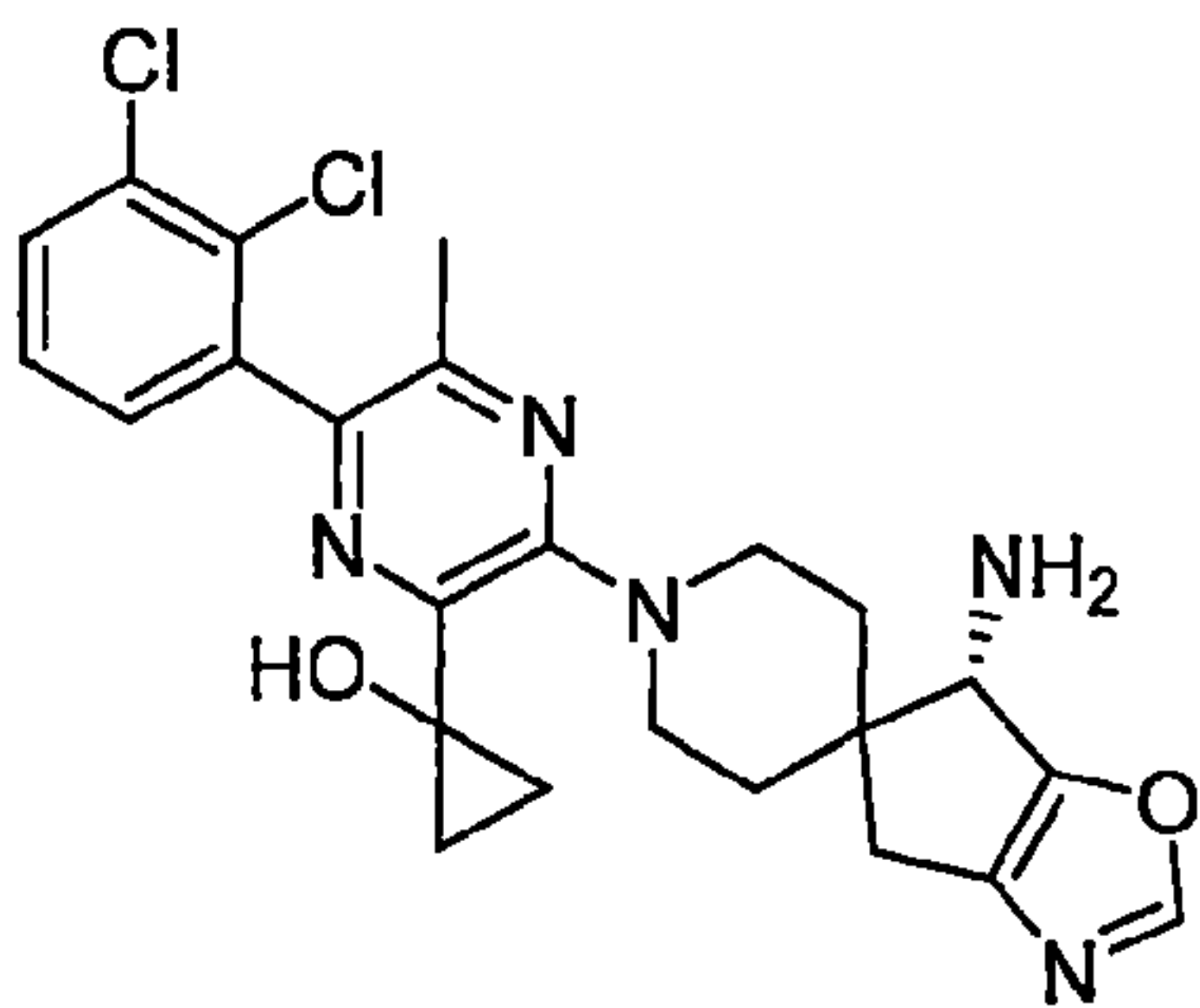


【0522】 實施例 136 的製備方法參考實施例 107 實驗方案。

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

【0523】 實施例 137

(S)-1-(3-(6-胺基-4,6-二氫螺[環戊二烯並[d]噻唑-5,4'-吡啶]-1'-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)環丙烷-1-醇的製備

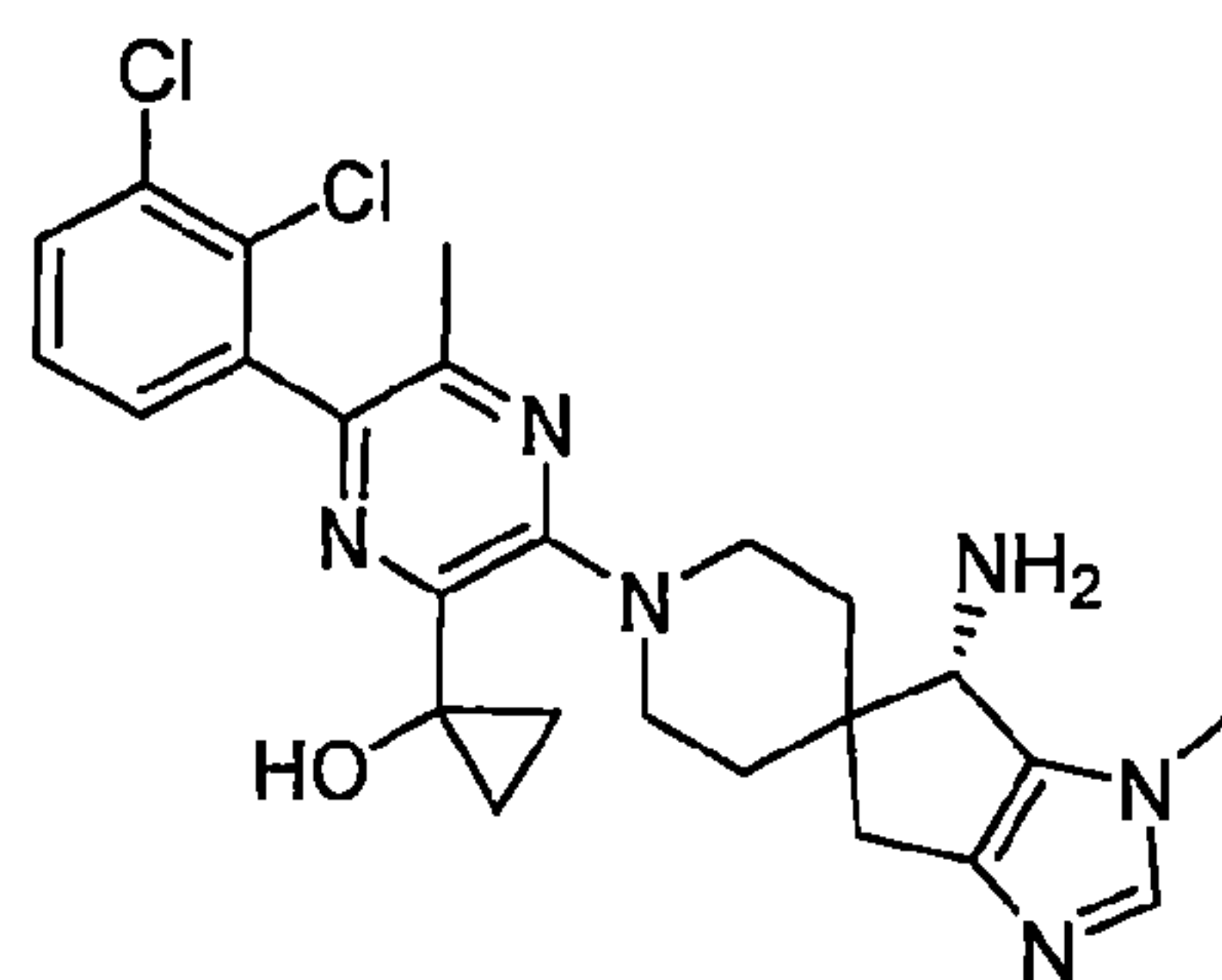


【0524】 實施例 137 的製備方法參考實施例 107 實驗方案。

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

【0525】 實施例 138

(S)-1-(3-(6-胺基-1-甲基-4,6-二氫-1H-螺[環戊二烯並[d]咪唑-5,4'-吡啶]-1'-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)環丙烷-1-醇的製備

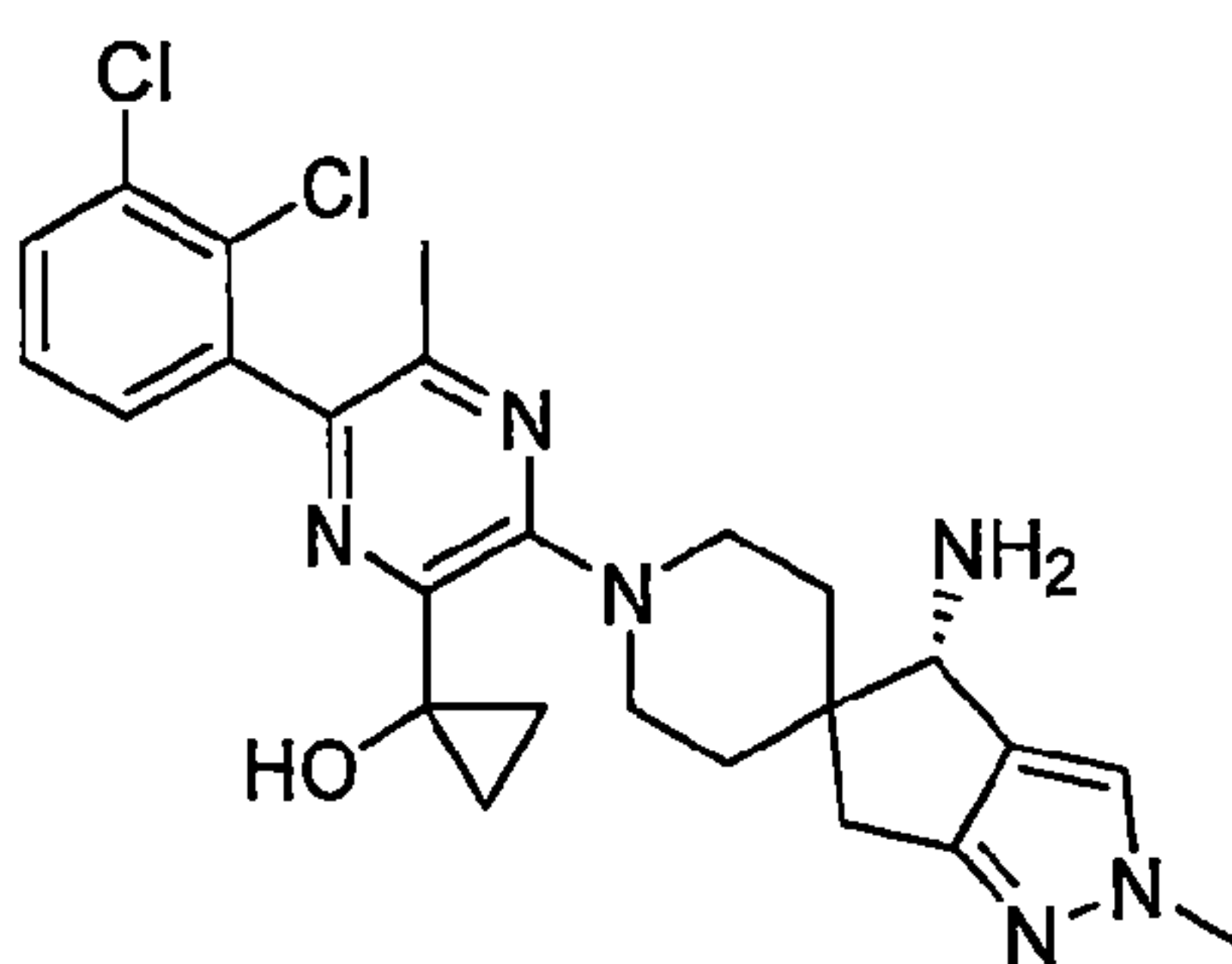


【0526】 實施例 138 的製備方法參考實施例 107 實驗方案。

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

【0527】 實施例 139

(S)-1-(3-(4-胺基-2-甲基-2,6-二氫-4H-螺[環戊二烯並[c]吡啶-5,4'-哌啶]-1'-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)環丙烷-1-醇的製備

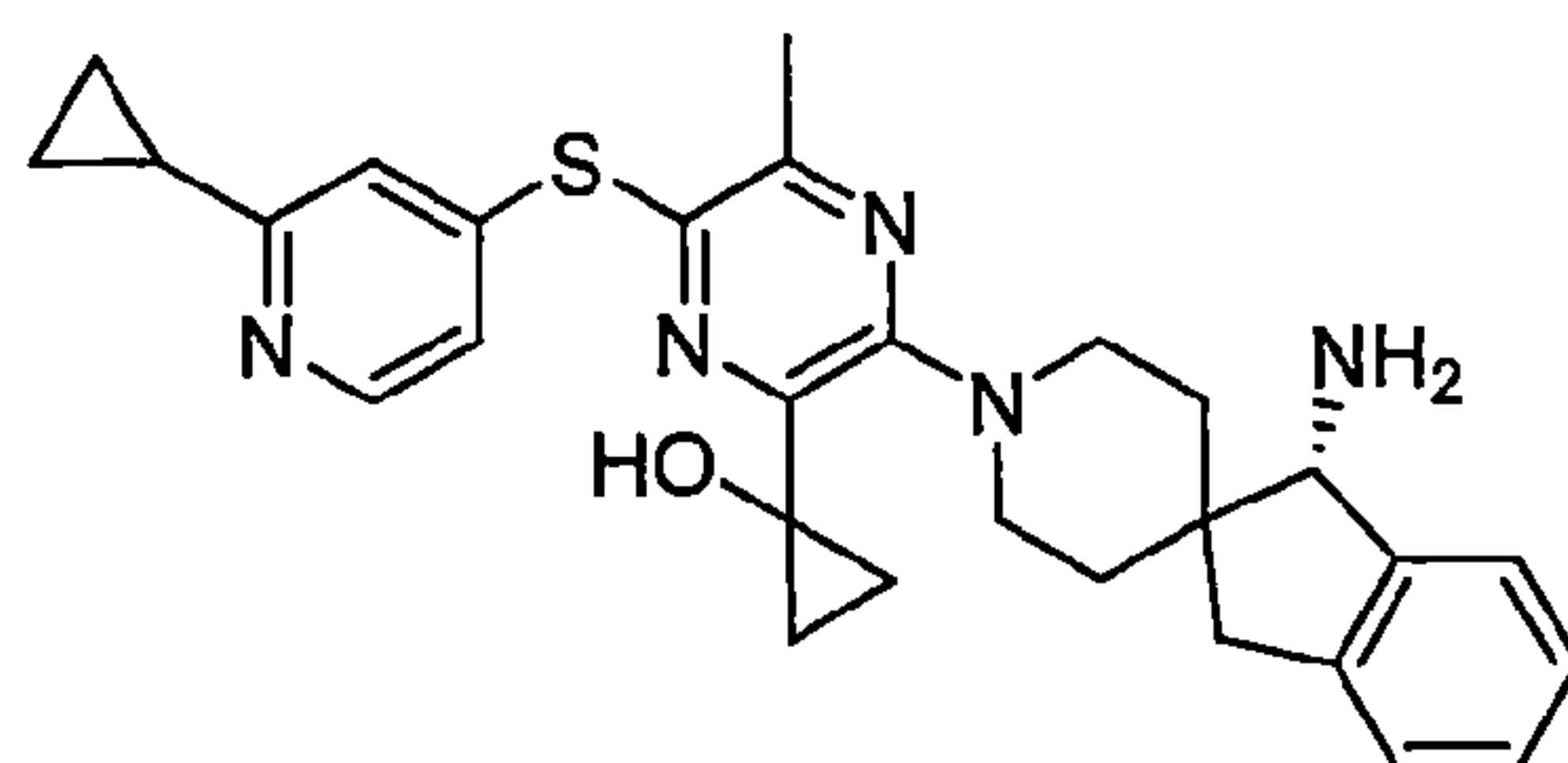


【0528】 實施例 139 的製備方法參考實施例 107 實驗方案。

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

【0529】 實施例 140

(S)-1-(3-(1-胺基-1,3-二氫螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基)-6-((2-環丙基吡啶-4-基)硫基)-5-甲基吡嗪-2-基)環丙烷-1-醇的製備

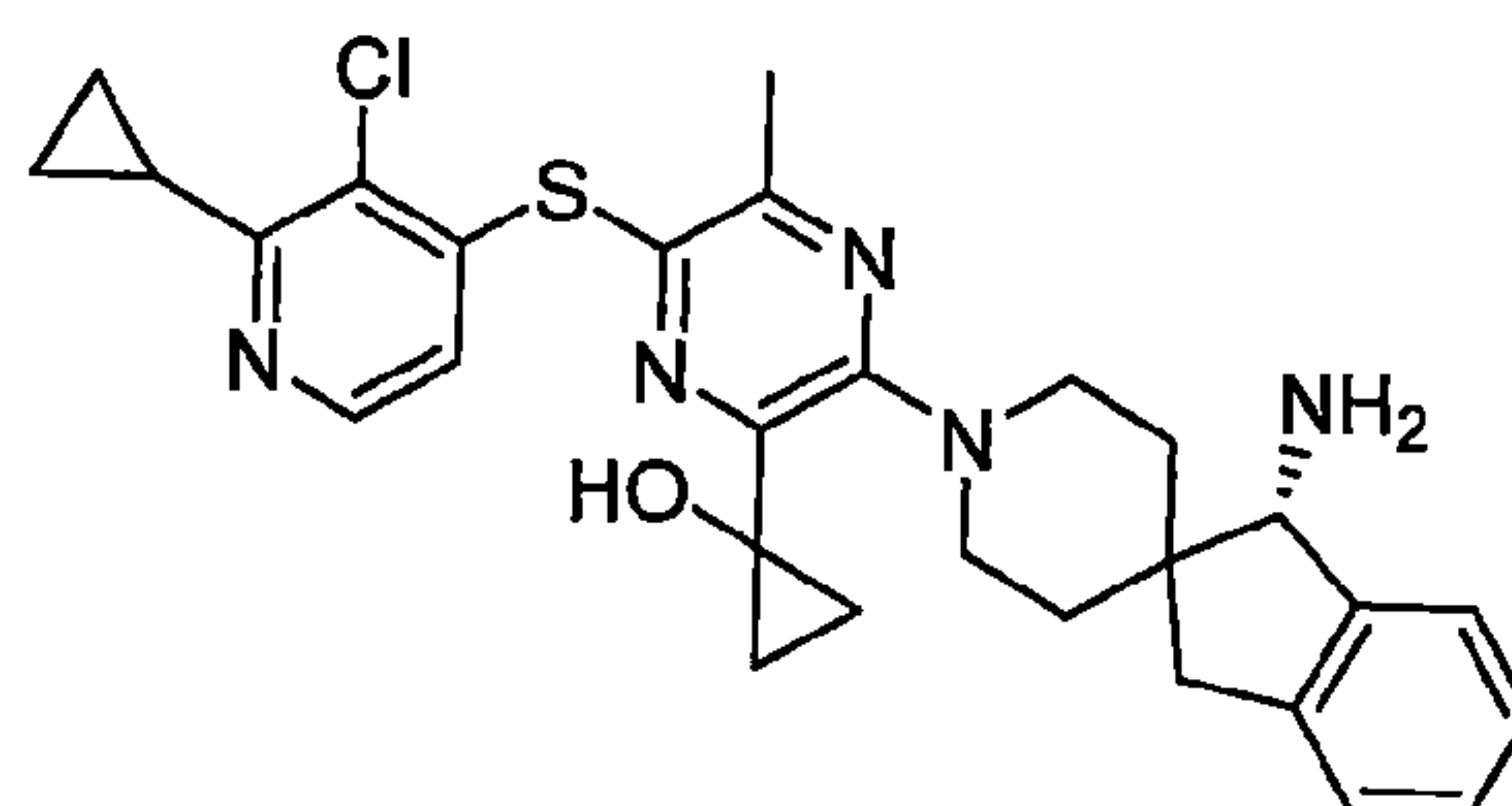


【0530】 實施例 140 的製備方法參考實施例 107 實驗方案。

MS m/z(ESI): 500.1 [M+H]⁺.

【0531】 實施例 141

(S)-1-(3-(1-胺基-1,3-二氫螺[茛-2,4'-吡啶]-1'-基)-6-((3-氯-2-環丙基吡啶-4-基)硫基)-5-甲基吡嗪-2-基)環丙烷-1-醇的製備

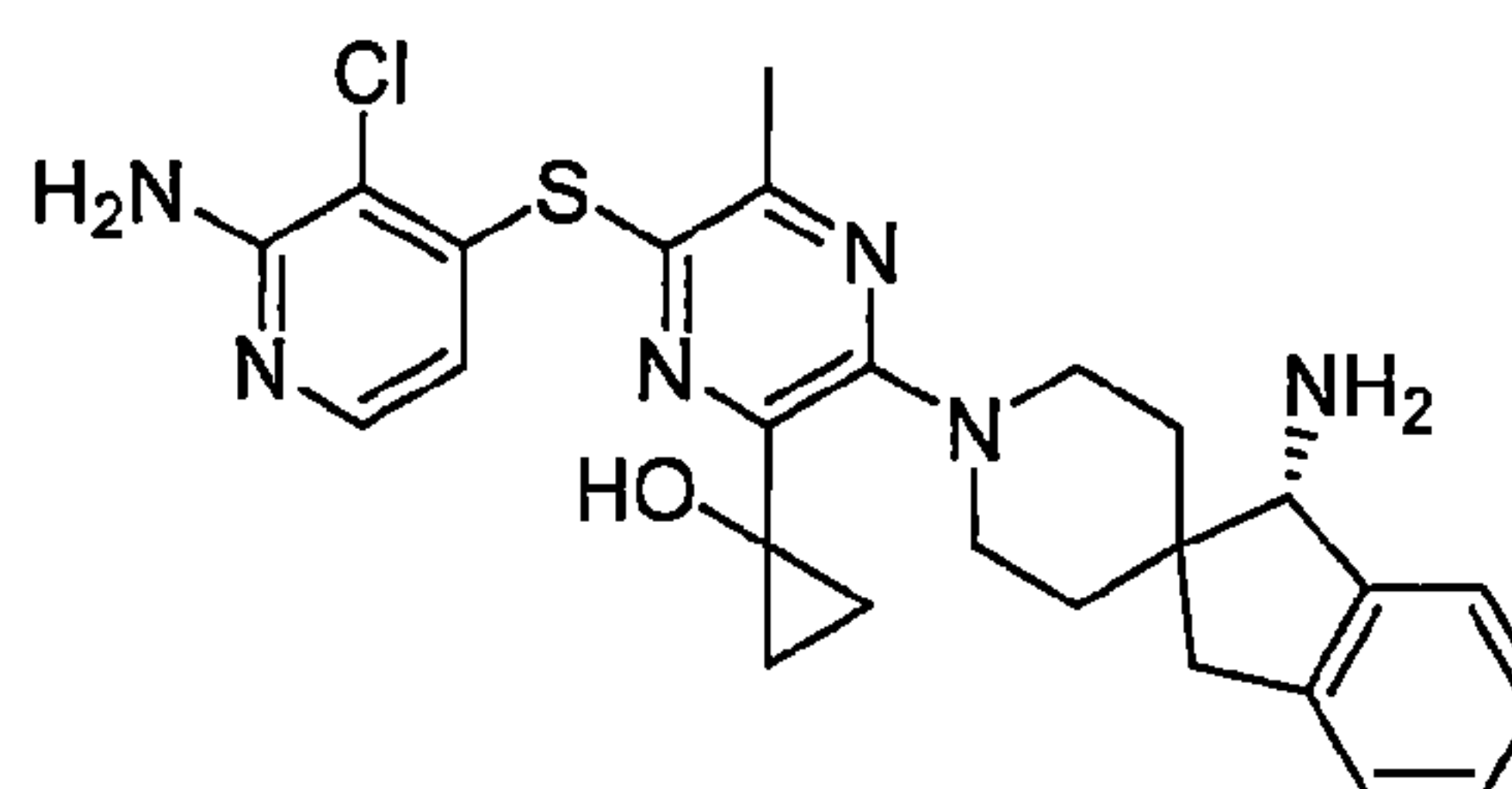


【0532】 實施例 141 的製備方法參考實施例 107 實驗方案。

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

【0533】 實施例 142

(S)-1-(3-(1-胺基-1,3-二氫螺[茛-2,4'-吡啶]-1'-基)-6-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-5-甲基吡嗪-2-基)環丙烷-1-醇的製備

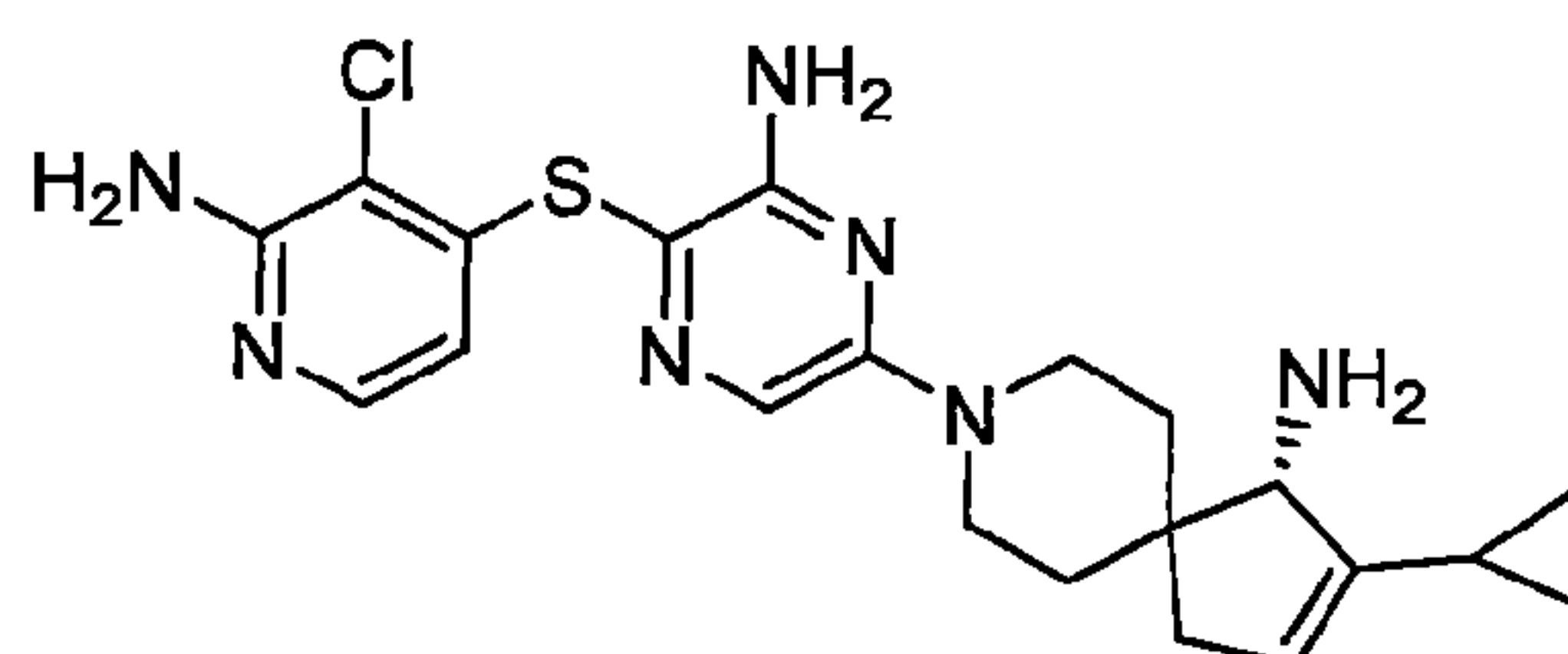


【0534】 實施例 142 的製備方法參考實施例 107 實驗方案。

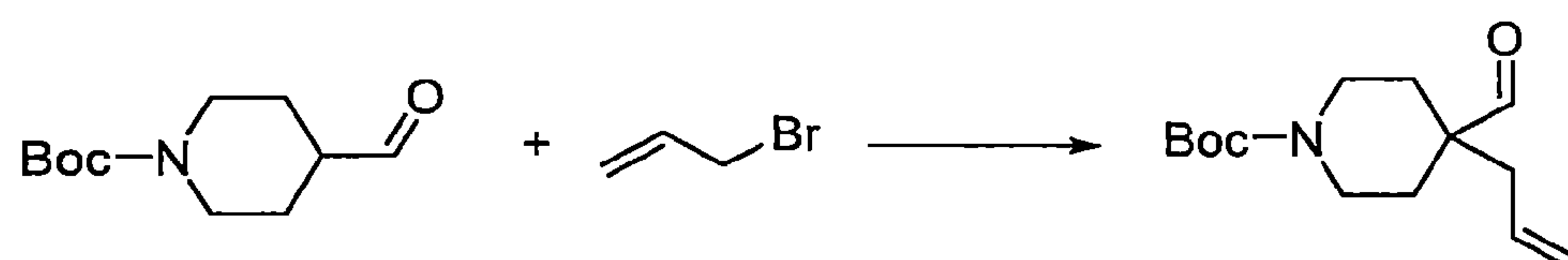
MS m/z(ESI): 509.1 [M+H]⁺, 511.1[M+2+H]⁺.

【0535】 實施例 143

(S)-8-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2-基)-2-環丙基-8-氮雜螺[4.5]癸-2-烯-1-胺製備

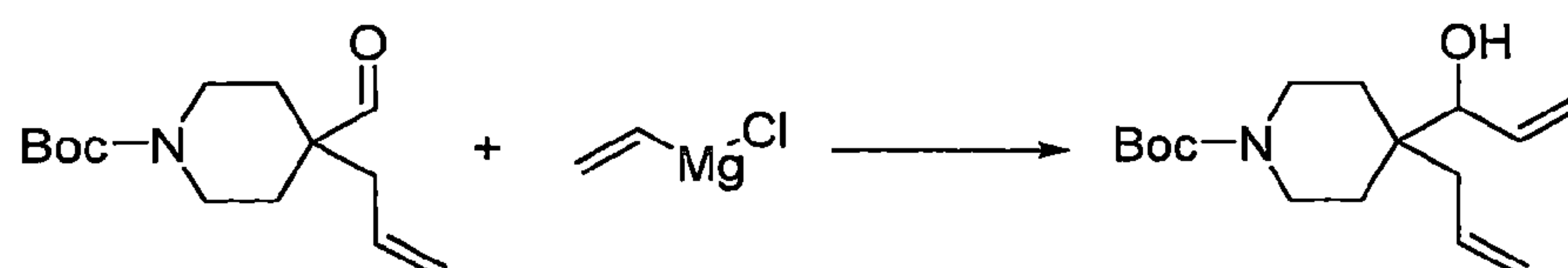


【0536】 第一步：第三-丁基 4-烯丙基-4-甲醯基哌啶-1-羧酸酯的製備



【0537】 在 0℃ 下，往第三-丁基 4-甲醯基哌啶-1-羧酸酯(30 g, 14.1 mmol) 的 N,N-二甲基甲醯胺(300 mL)中加第三丁醇鋰(13.5 g, 16.9 mmol)，加完攪拌 30 分鐘，再加烯丙基溴(19 g, 16.2 mmol)，加完 0℃ 攪拌 2 小時。把反應液倒入氯化銨水溶液(1 L)裡，用乙酸乙酯萃取(1 L×2)，乙酸乙酯層用飽和氯化鈉水溶液(500 mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥後管柱層析[沖提劑：石油醚 ~ 乙酸乙酯/石油醚從 0% 到 2%]純化得到無色油狀產物第三-丁基 4-烯丙基-4-甲醯基哌啶-1-羧酸酯(15 g, 產率 42%)。

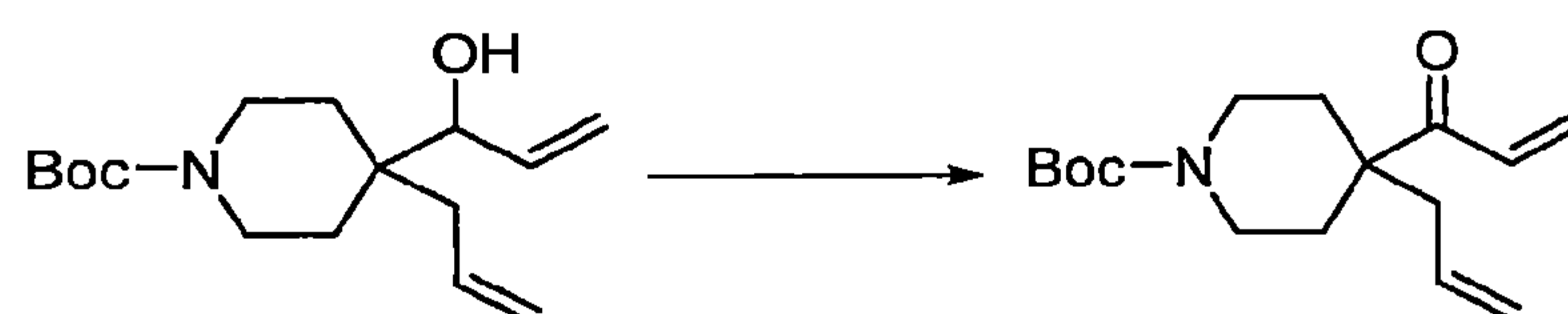
【0538】 第二步：第三-丁基 4-烯丙基-4-(1-羟基烯丙基)哌啶-1-羧酸酯的製備



【0539】 在 -78℃ 下，往第三-丁基 4-烯丙基-4-甲醯基哌啶-1-羧酸酯(25 g, 99 mmol)的四氫呋喃(300 mL)溶液中滴加乙烯基氯化鎂(65 mL, 123.5 mmol)，加完慢慢升至室溫攪拌 30 分鐘。把反應液倒入氯化銨水溶液(1 L)裡，用乙酸乙酯萃取(1 L×2)，乙酸乙酯層用飽和氯化鈉水溶液(500 mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥後

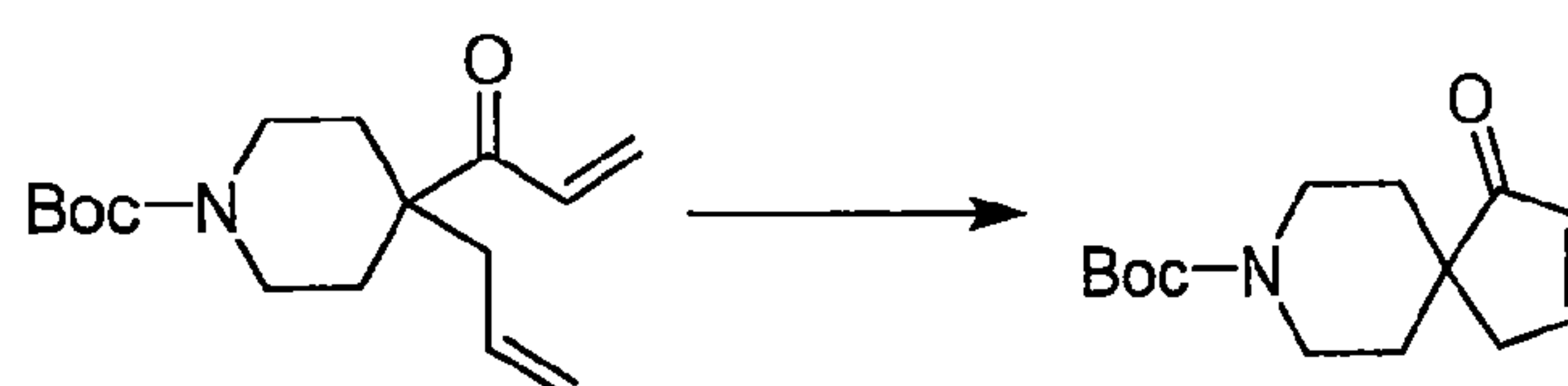
管柱層析[沖提劑: 石油醚~乙酸乙酯/石油醚從 0%到 5%]純化得到無色油狀產物第三-丁基 4-烯丙基-4-(1-羥基烯丙基)哌啶-1-羧酸酯(25 g, 產率 90%)。

【0540】 第三步：第三-丁基 4-丙烯醯-4-烯丙基哌啶-1-羧酸酯的製備



【0541】 在 0℃ 下往第三-丁基 4-烯丙基-4-(1-羥基烯丙基)哌啶-1-羧酸酯(25 g, 89 mmol)的二氯甲烷(400 mL)溶液裡加戴斯馬丁試劑(41.5 g, 98 mmol)，加完 40℃ 攪拌 1 小時。把反應液慢慢倒入碳酸氫鈉/亞硫酸鈉水溶液(1/1, 1 L)裡，用二氯甲烷萃取(1 L×2)，二氯甲烷層用飽和氯化鈉水溶液(500 mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥後旋乾，再加正庚烷(200 mL)，攪拌 5 分鐘，過濾掉不溶物，濃縮濾液得到無色油狀產物第三-丁基 4-丙烯醯-4-烯丙基哌啶-1-羧酸酯(24.8 g, 產率 100%)，快速投下一步。

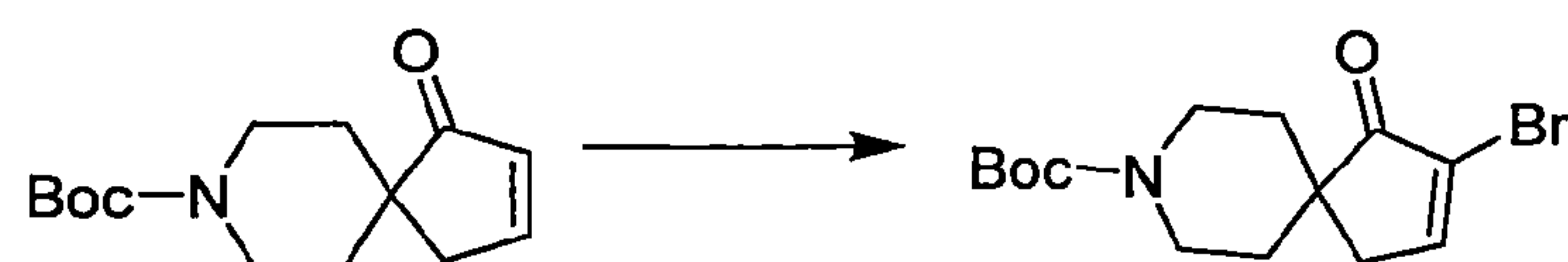
【0542】 第四步：第三-丁基 1-羰基-8-氮雜螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酸酯的製備



【0543】 第三-丁基 4-丙烯醯-4-烯丙基哌啶-1-羧酸酯(24.8 g, 89 mmol)和二氯(鄰異丙氧基苯基亞甲基)(三環己基膦)鈦(II)(1.2 g, 1.4 mmol)在甲苯(700 mL)中 90℃ 攪拌 2 小時。待反應液冷卻後，濃縮反應液，管柱層析[沖提劑: 石油醚~乙酸乙酯/石油醚從 0%到 20%]純化得到紅黑色固體產物第三-丁基 1-羰基-8-氮雜螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酸酯(13 g, 產率 58%)。

MS m/z (ESI): 252.1 $[M+H]^+$ 。

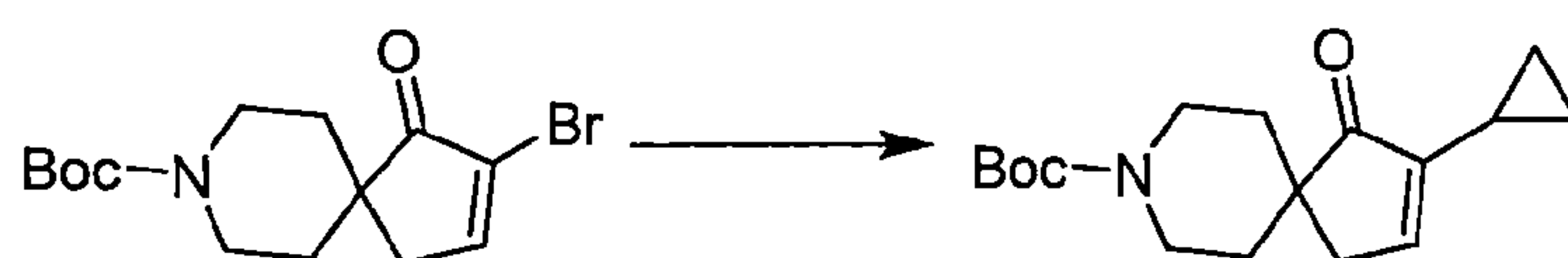
【0544】 第五步：第三-丁基 2-溴-1-羰基-8-氮雜螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酸酯的製備



【0545】 往第三-丁基 1-羰基-8-氮雜螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酸酯(13 g, 51.8 mmol)的乙腈(300 mL)溶液裡加吡啶氮氧化物(11 g, 116 mmol)，再加 N-溴丁二醯亞胺(28 g, 157 mmol)，加完 80°C 攪拌 18 小時。待反應液冷卻後，濃縮反應液，管柱層析[沖提劑：石油醚 ~ 乙酸乙酯/石油醚從 0%到 20%]純化得到黃色固體產物第三-丁基 2-溴-1-羰基-8-氮雜螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酸酯(4.2 g, 產率 25%)。

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

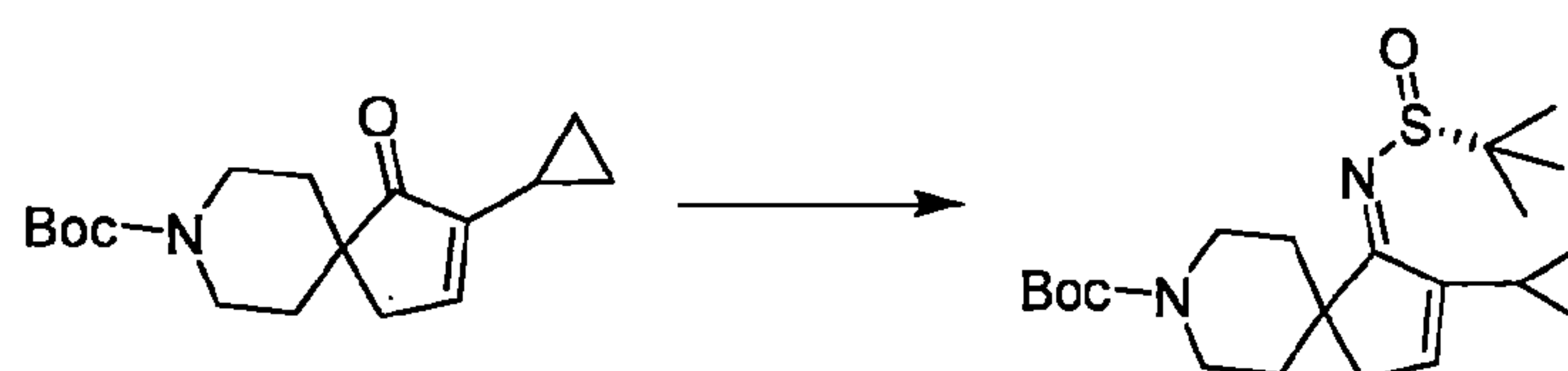
【0546】 第六步：第三-丁基 2-環丙基-1-羰基-8-氮雜螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酸酯的製備



【0547】 第三-丁基 2-溴-1-羰基-8-氮雜螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酸酯(4.2 g, 12.8 mmol)，環丙基三氟硼酸鉀(3.79 g, 25.6 mmol)，碳酸銨(12.5 g, 38.4 mmol)和[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯化鈮二氯甲烷絡合物(731 mg, 0.9 mmol)在二噁烷(100 mL)和水(10 mL)中 100°C 攪拌 18 小時。往反應液裡加水淬滅(150 mL)，用乙酸乙酯(150 mL×2)萃取，乙酸乙酯層用飽和氯化鈉水溶液(50 mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥後管柱層析[沖提劑：石油醚 ~ 乙酸乙酯/石油醚從 0%到 12%]純化得到黃色油狀產物第三-丁基 2-環丙基-1-羰基-8-氮雜螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酸酯(1 g, 產率 27%)。

MS m/z (ESI): 292.2 $[M+H]^+$

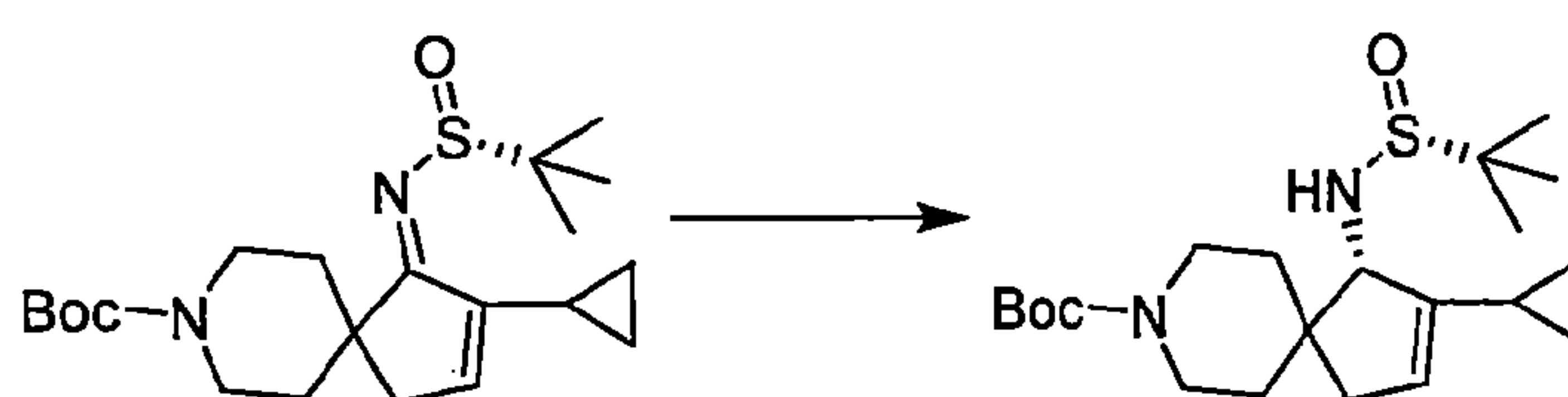
【0548】 第七步：第三-丁基(R,Z)-1-((第三-丁基亞硫鹽基<亞磺鹽>)亞胺基)-2-環丙基-8-氮雜螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酸酯的製備



【0549】 第三-丁基 2-環丙基-1-羰基-8-氮雜螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酸酯(1 g, 3.4 mmol)和(R)-(+)-第三-丁基亞磺鹽胺(2 g, 17.2 mmol)在鈦酸四乙酯(30 mL)中 100°C 攪拌 18 小時。冷卻後，往反應液裡加乙酸乙酯(100 mL)，再倒入水(150 mL)中，有大量白色固體析出，藉由矽藻土過濾，分液，有機相旋乾，管柱層析[沖提劑：石油醚 ~ 乙酸乙酯/石油醚從 0%到 50%]純化得到黃色油狀產物第三-丁基(R,Z)-1-((第三-丁基亞硫鹽基<亞磺鹽>)亞胺基)-2-環丙基-8-氮雜螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酸酯(190 mg, 產率 14%)。

MS m/z(ESI): 395.2 [M+H]⁺。

【0550】 第八步：第三-丁基(S)-1-(((R)-第三-丁基亞硫鹽基<亞磺鹽>)胺基)-2-環丙基-8-氮雜螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酸酯的製備

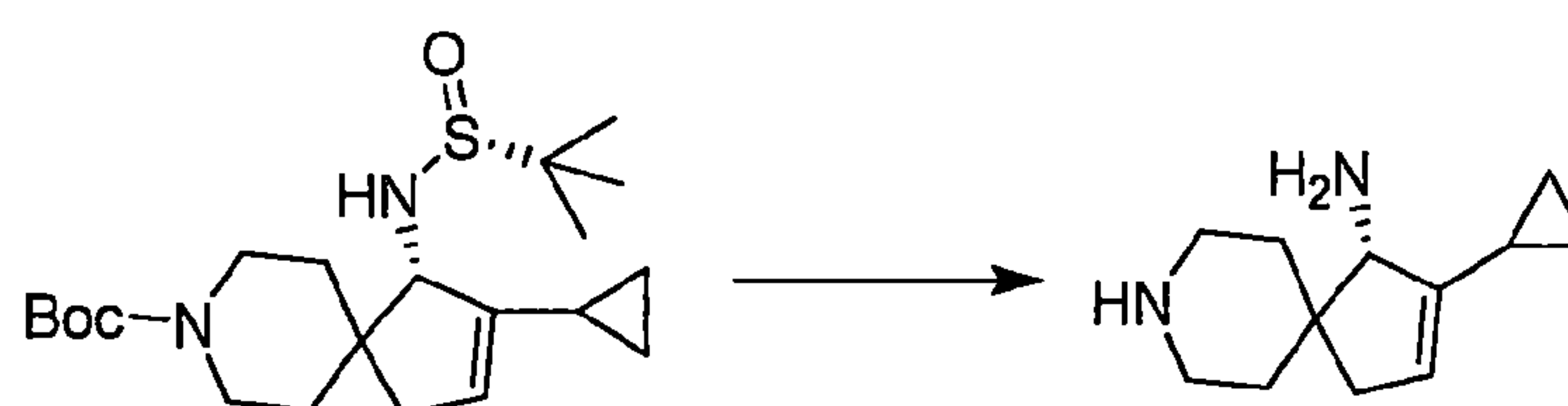


【0551】 -78°C 往第三-丁基(R,Z)-1-((第三-丁基亞硫鹽基<亞磺鹽>)亞胺基)-2-環丙基-8-氮雜螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酸酯(210 mg, 0.53 mmol)的四氫呋喃(10 mL)滴加二異丁基氫化鋁(0.9 mL, 1 mmol)，加完攪拌 15 分鐘。在-78°C用十水硫酸鈉淬滅反應，攪拌 10 分鐘，過濾反應液，把濾液濃縮後管柱層析[沖提劑：石油醚 ~ 乙酸乙酯/石油醚從 0%到 5%]純化得到無色油狀產物第三-丁基(S)-1-

(((R)-第三-丁基亞硫醯基<亞磺醯>)胺基)-2-環丙基-8-氮雜螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酸酯(105 mg, 產率 50%)。

MS m/z(ESI): 397.2 [M+H]⁺。

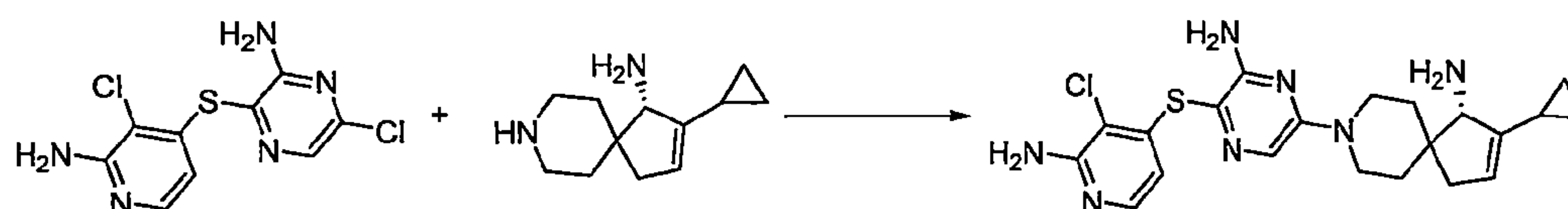
【0552】 第九步：(S)-2-環丙基-8-氮雜螺[4.5]癸-2-烯-1-胺的製備



【0553】 往第三-丁基(S)-1-(((R)-第三-丁基亞硫醯基<亞磺醯>)胺基)-2-環丙基-8-氮雜螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酸酯(105 mg, 0.27 mmol)的甲醇(3 mL)溶液裡加鹽酸二噁烷(15 mL, 60 mmol)，加完室溫攪拌 1 小時。旋乾反應液得到白色固體產物(S)-2-環丙基-8-氮雜螺[4.5]癸-2-烯-1-胺(105 mg, 產率 100%)。

MS m/z(ESI): 193.2 [M+H]⁺。

【0554】 第十步：(S)-8-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2-基)-2-環丙基-8-氮雜螺[4.5]癸-2-烯-1-胺的製備



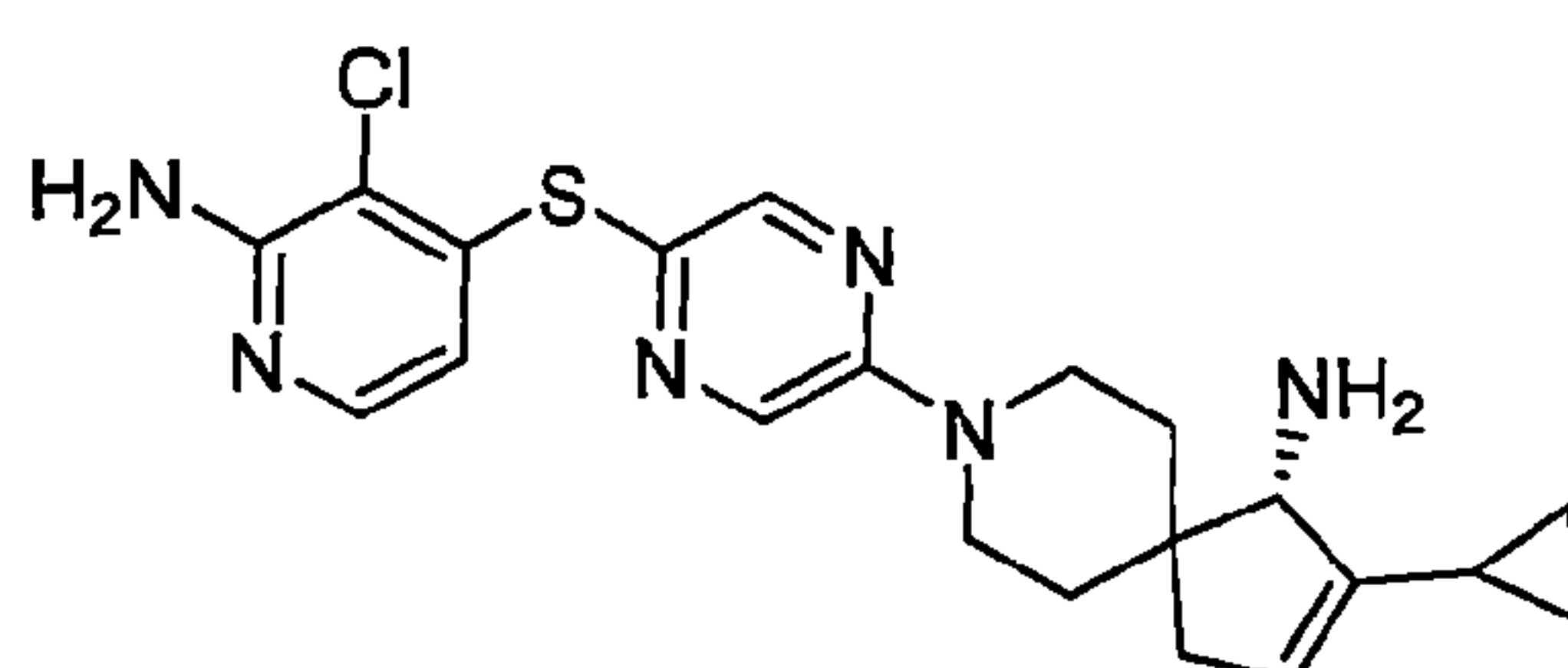
【0555】 3-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-6-氯吡嗪-2-胺(76 mg, 0.26 mmol)，(S)-2-環丙基-8-氮雜螺[4.5]癸-2-烯-1-胺(80 mg, 0.2 mmol)和碳酸鉀(167 mg, 1.2 mmol)在 N,N-二甲基甲醯胺(8 mL)中 100°C 攪拌 7 小時。往反應液裡加水(60 mL)，用乙酸乙酯(50 mL×2)萃取，乙酸乙酯層用飽和氯化鈉水溶液(20 mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥後爬板[沖提劑: 二氯甲烷/甲醇=7/1]純化得到黃色油狀產物

(S)-8-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2-基)-2-環丙基-8-氮雜螺[4.5]癸-2-烯-1-胺(37 mg, 產率 41%)。

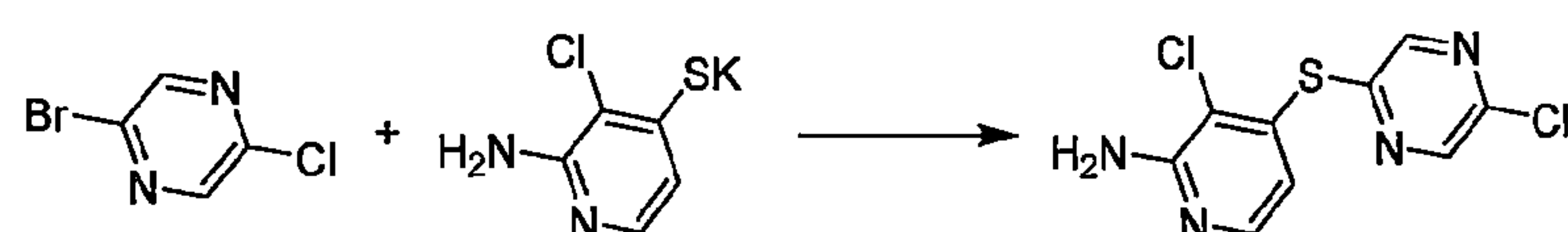
^1H NMR(400 MHz, MeOD) δ 7.67 – 7.51(m, 2H), 5.92(d, J = 8 Hz, 1H), 5.27(s, 1H), 4.26 – 4.04(m, 2H), 3.33(s, 1H), 3.27 – 3.08(m, 2H), 2.44 – 2.18(m, 2H), 1.81 – 1.69(m, 1H), 1.68 – 1.47(m, 2H), 1.42 – 1.24(m, 2H), 0.81 – 0.60(m, 2H), 0.57 – 0.28(m, 2H).
MS m/z (ESI): 444.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 446.1 $[\text{M}+2+\text{H}]^+$

【0556】 實施例 144

(S)-8-(5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2-基)-2-環丙基-8-氮雜螺[4.5]癸-2-烯-1-胺的製備



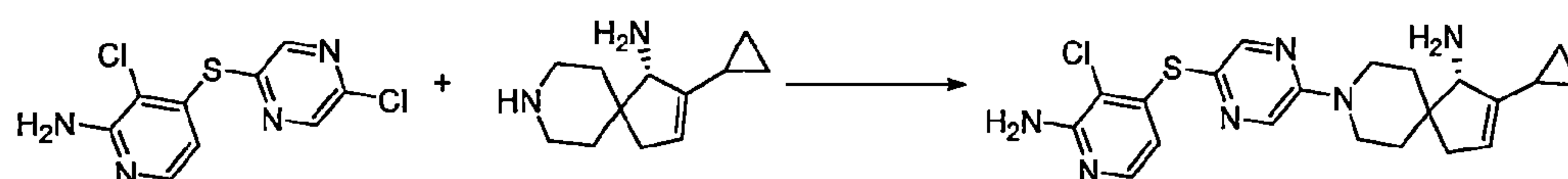
【0557】 第一步：3-氯-4-((5-氯吡嗪-2-基)硫基)吡啶-2-胺的製備



【0558】 2-胺基-3-氯吡啶-4-硫醇酸鉀(1 g, 2.64 mmol), 2-溴-5-氯吡嗪(597 mg, 3.11 mmol), 三(二亞苄基丙酮)二鈣(284 mg, 0.311 mmol)、氯[(4,5-雙(二苯基磷)-9,9-二甲基氧雜蒽)-2-(2-胺基聯苯)]鈣(II)(360 mg, 0.622 mmol)以及 N,N-二異丙基乙胺(1.2 g, 9.33 mmol)在 N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中 90°C 微波攪拌 1 小時，旋乾後管柱層析[沖提劑: 石油醚 ~ 乙酸乙酯/石油醚從 0%到 30%]純化得到白色固體產物 3-氯-4-((5-氯吡嗪-2-基)硫基)吡啶-2-胺(250 mg, 產率 35%)。

MS m/z (ESI): 273.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 275.0 $[\text{M}+2+\text{H}]^+$ 。

【0559】 第二步：(S)-8-(5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2-基)-2-環丙基-8-氮雜螺[4.5]癸-2-烯-1-胺的製備



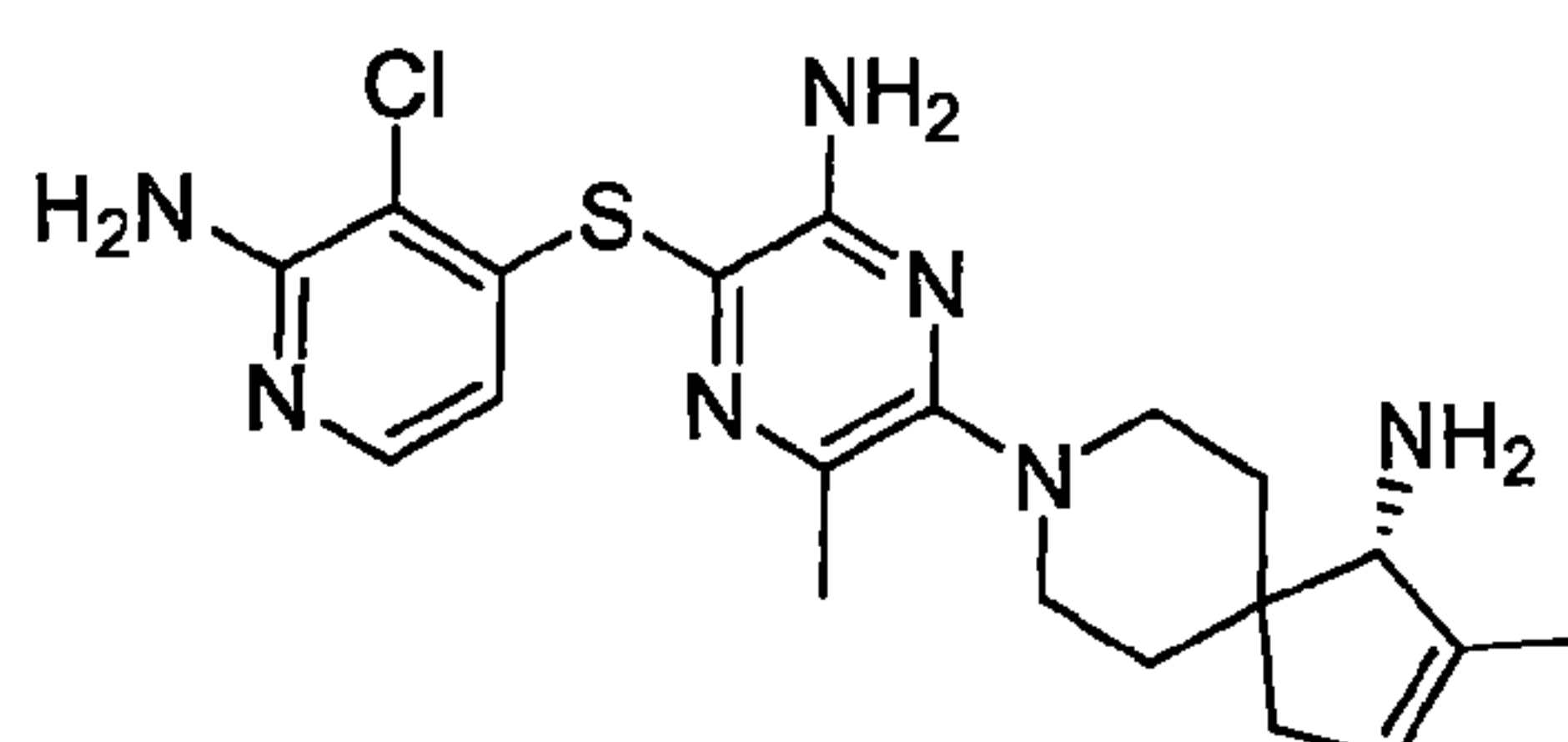
【0560】 3-氯-4-((5-氯吡嗪-2-基)硫基)吡啶-2-胺(100 mg, 0.368 mmol)，(S)-2-環丙基-8-氮雜螺[4.5]癸-2-烯-1-胺鹽酸鹽(105 mg, 0.265 mmol)和碳酸鉀(254 mg, 1.84 mmol)在 N,N-二甲基甲醯胺(8 mL)中 100°C 攪拌 6 小時。往反應液加水(40 mL)，用乙酸乙酯(40 mL*2)萃取，濃縮有機相，薄層層析純化(二氯甲烷/甲醇=10/1)得到黃色固體產物(S)-8-(5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2-基)-2-環丙基-8-氮雜螺[4.5]癸-2-烯-1-胺(40 mg，產率 35%)。

^1H 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 $[\text{M}+2+\text{H}]^+$ 。

【0561】 實施例 145

(S)-8-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-3-甲基吡嗪-2-基)-2-甲基-8-氮雜螺[4.5]癸-2-烯-1-胺的製備

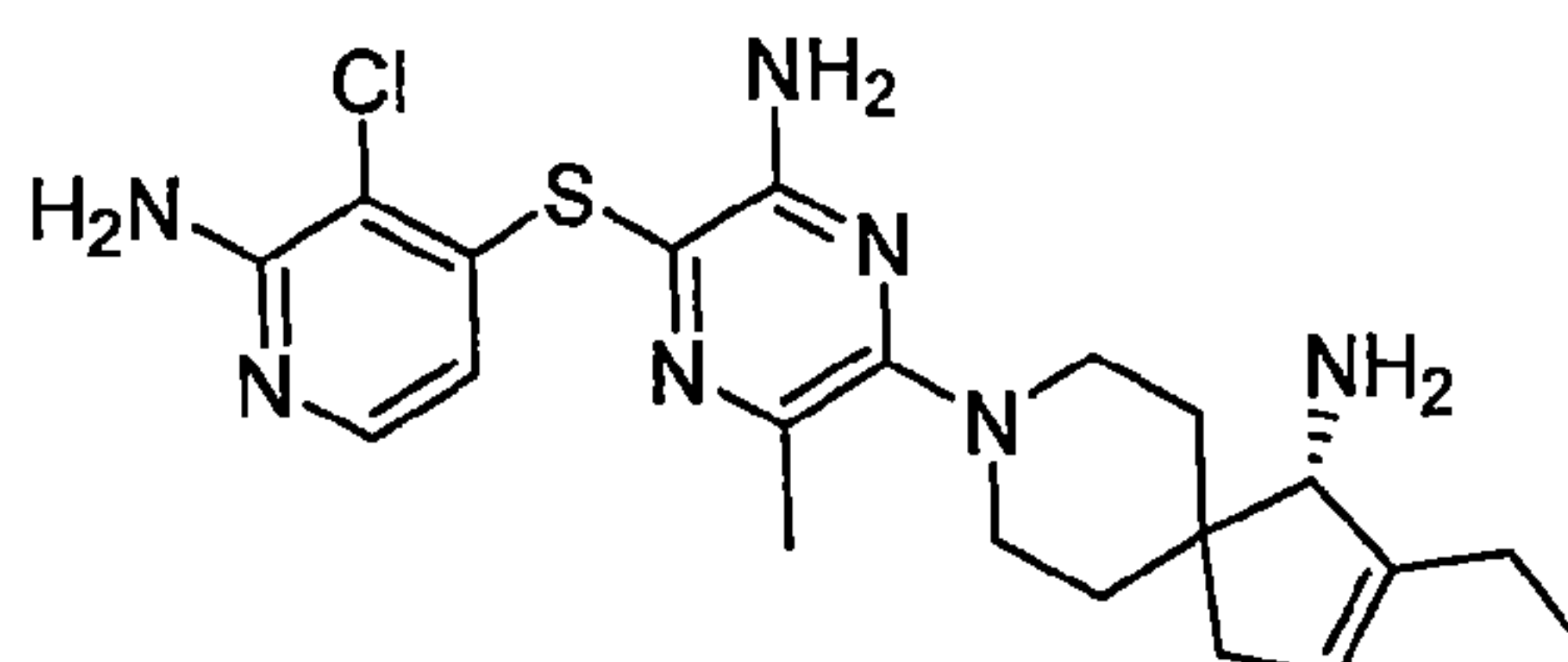


【0562】 實施例 145 的製備方法參考實施例 96 實驗方案。

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

【0563】 實施例 146

(S)-8-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-3-甲基吡嗪-2-基)-2-乙基-8-氮雜螺[4.5]癸-2-烯-1-胺的製備

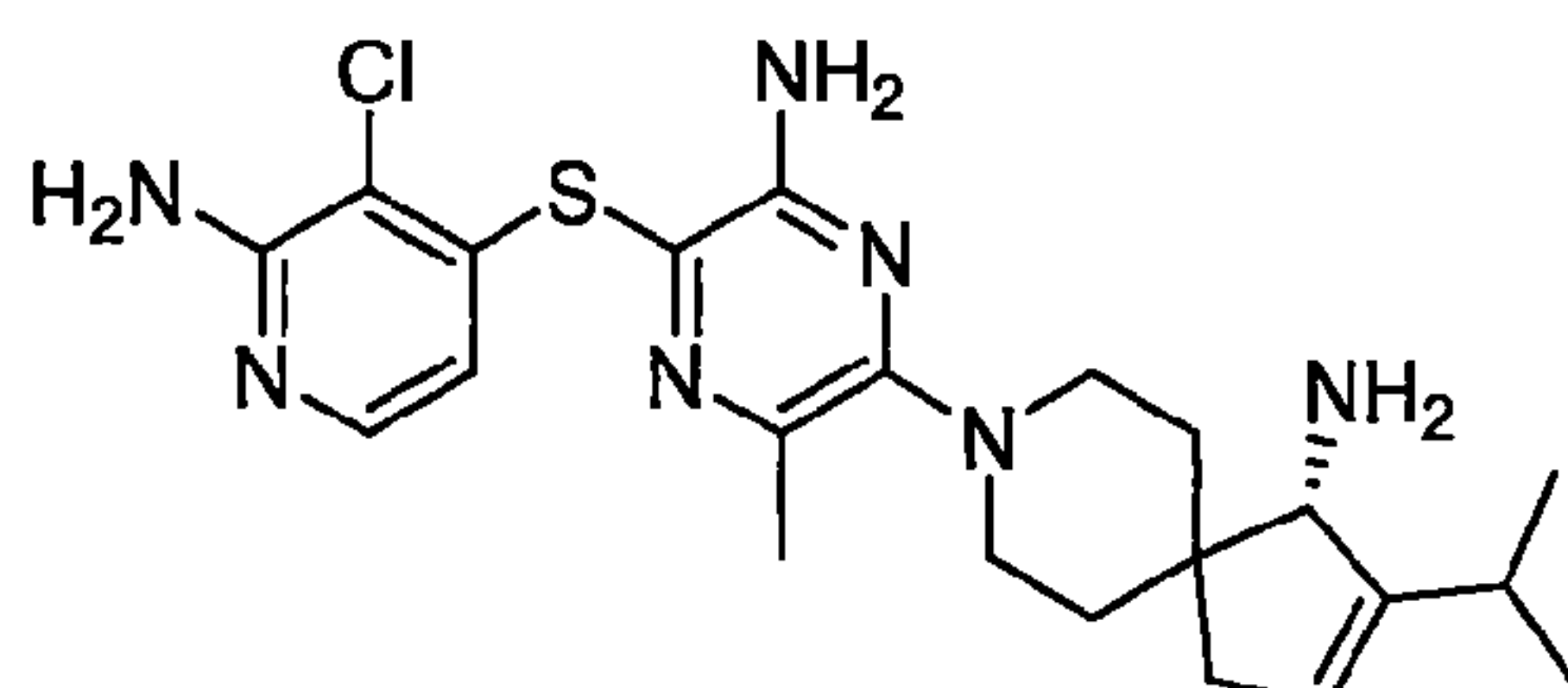


【0564】 實施例 146 的製備方法參考實施例 96 實驗方案。

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

【0565】 實施例 147

(S)-8-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-3-甲基吡嗪-2-基)-2-異丙基-8-氮雜螺[4.5]癸-2-烯-1-胺的製備

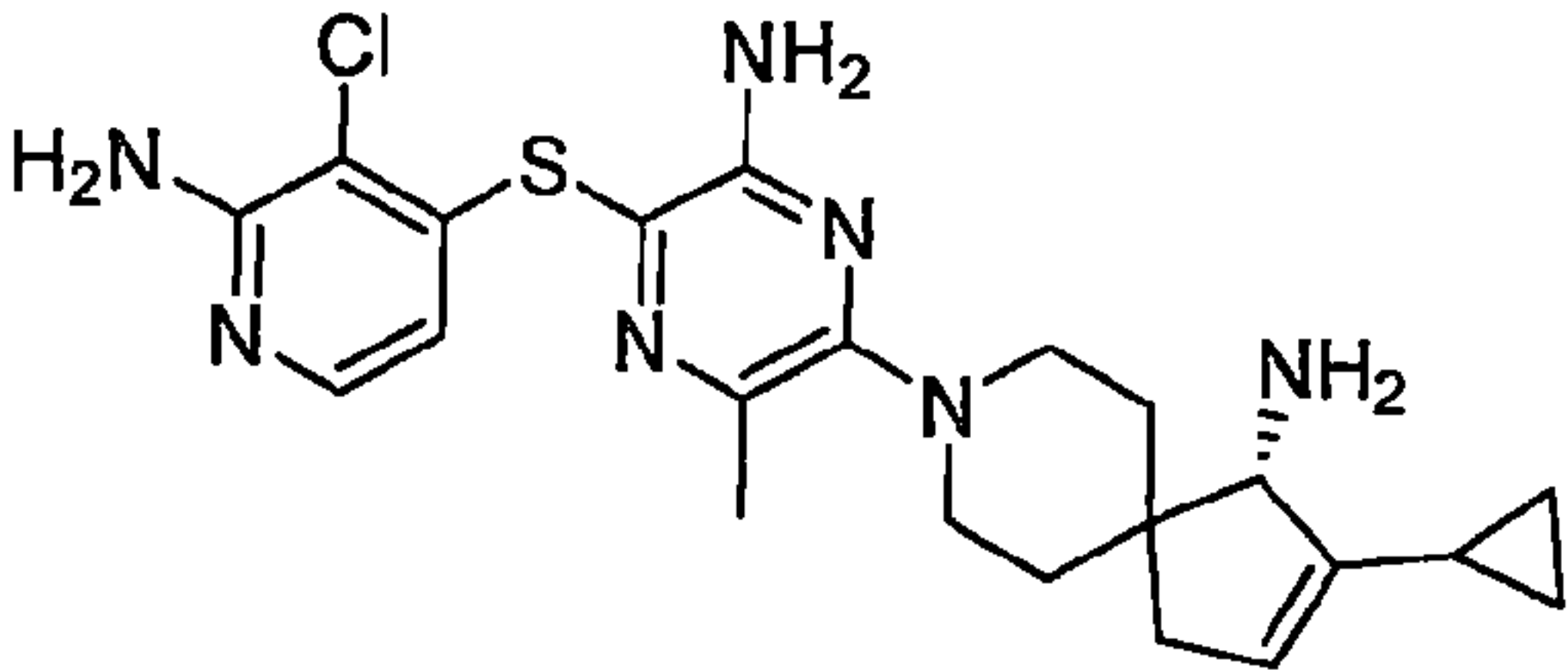


【0566】 實施例 147 的製備方法參考實施例 96 實驗方案。

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

【0567】 實施例 148

(S)-8-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-3-甲基吡嗪-2-基)-2-環丙基-8-氮雜螺[4.5]癸-2-烯-1-胺的製備

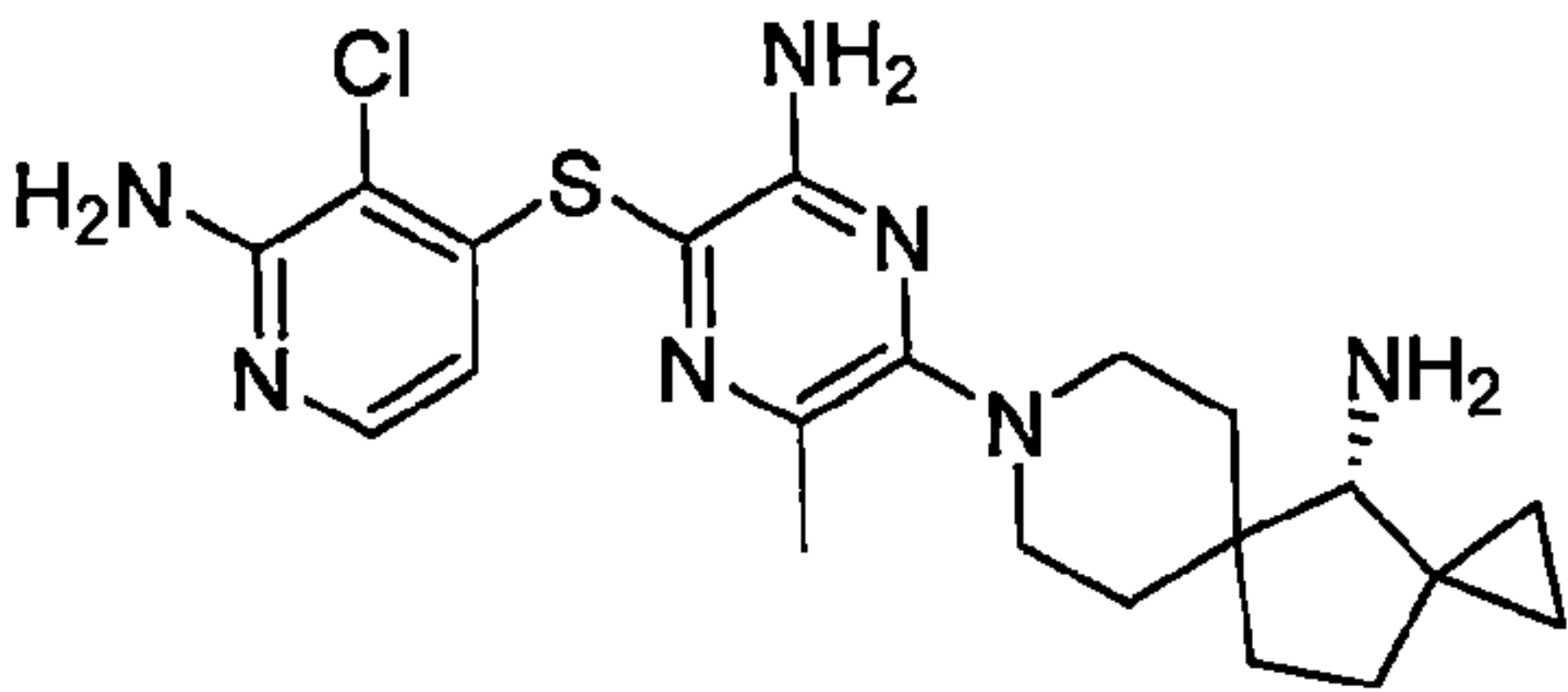


【0568】 實施例 148 的製備方法參考實施例 96 實驗方案。

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

【0569】 實施例 149

(R)-8-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-3-甲基吡嗪-2-基)-8-氮雜二螺
[2.1.55.23]十二烷-4-胺的製備

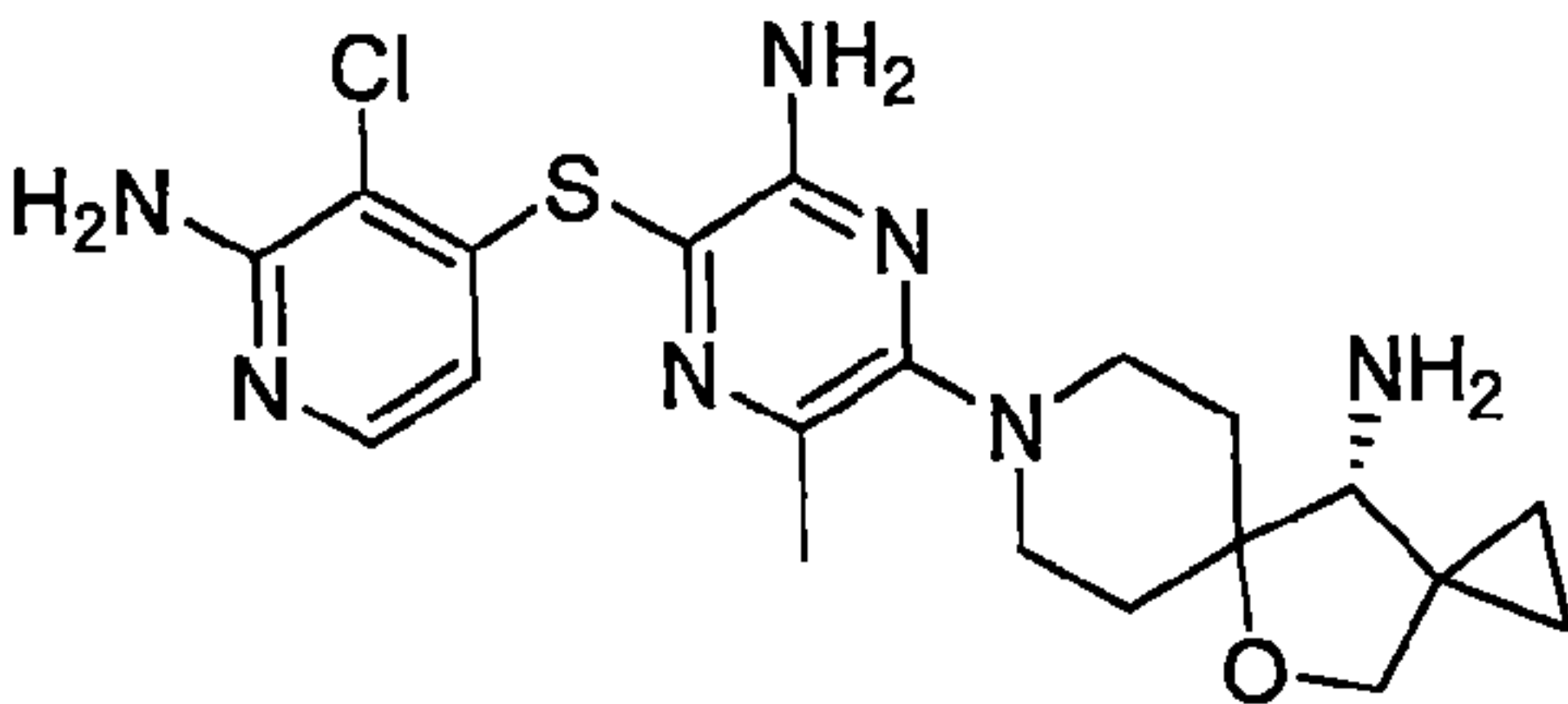


【0570】 實施例 149 的製備方法參考實施例 96 實驗方案。

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

【0571】 實施例 150

(R)-8-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-3-甲基吡嗪-2-基)-11-氧雜-8-氮雜
二螺[2.1.55.23]十二烷-4-胺的製備

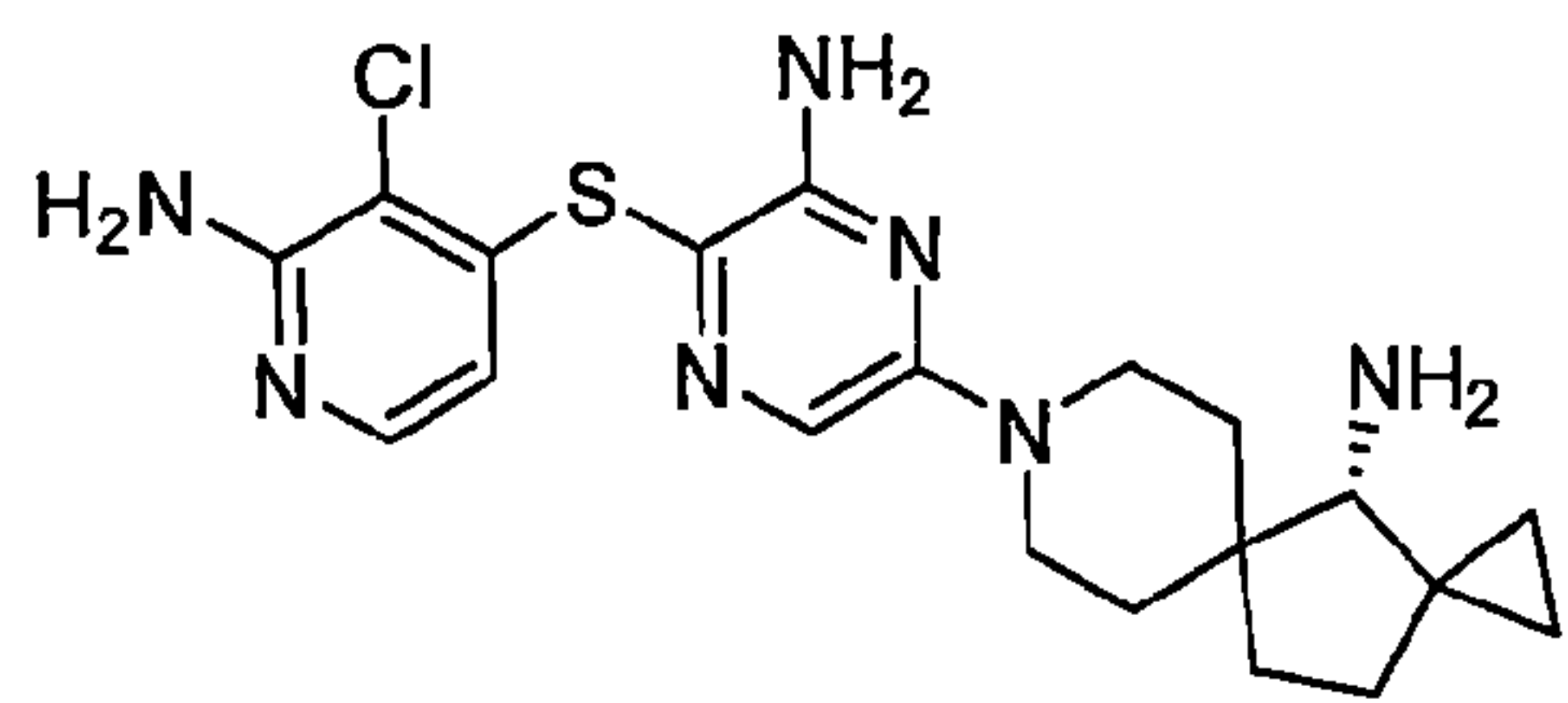


【0572】 實施例 150 的製備方法參考實施例 96 實驗方案。

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

【0573】 實施例 151

(R)-8-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2-基)-8-氮雜二螺[2.1.55.23]十二烷-4-胺的製備

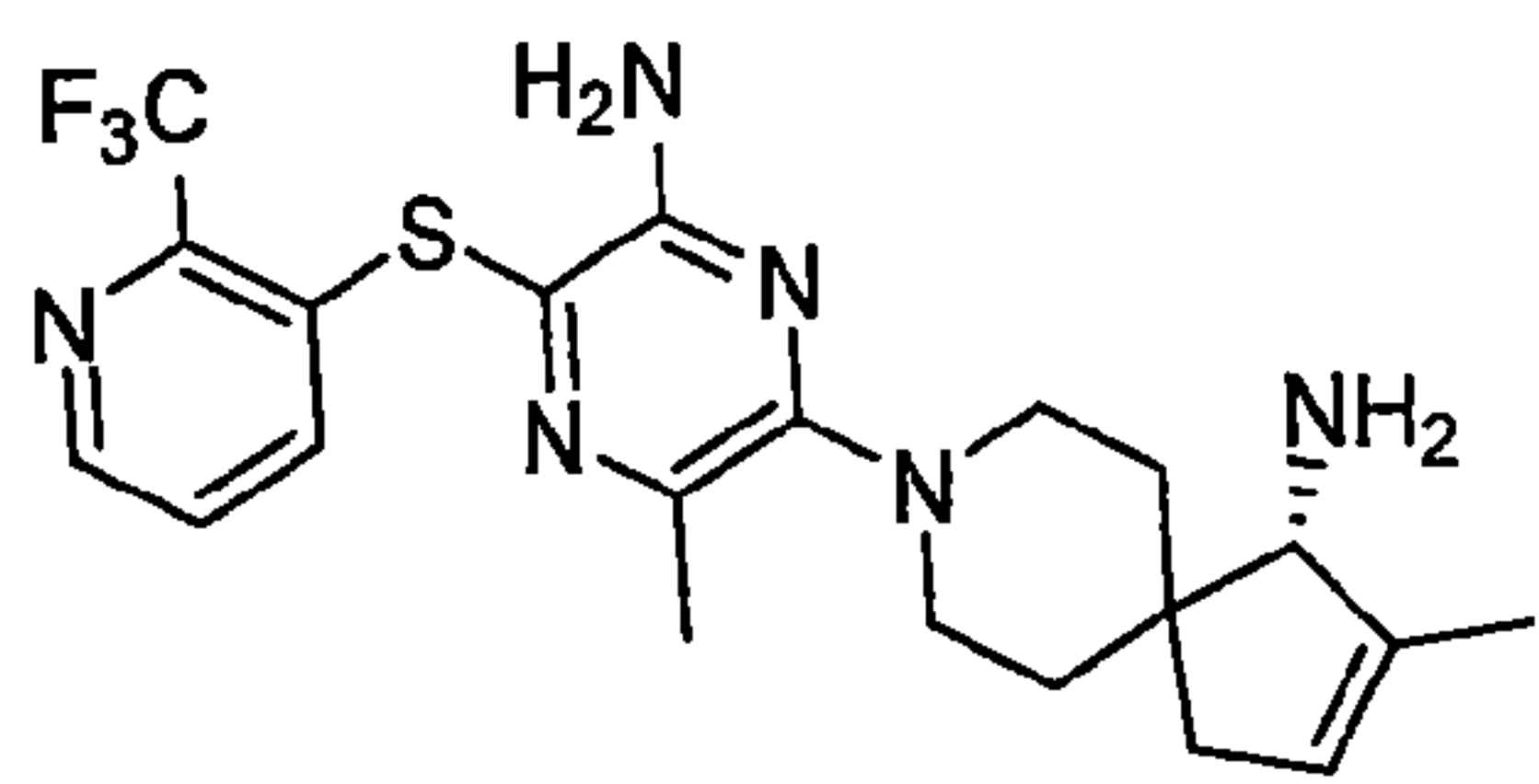


【0574】 實施例 151 的製備方法參考實施例 91 實驗方案。

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

【0575】 實施例 154

(S)-8-(6-胺基-3-甲基-5-((2-(三氟甲基)吡啶-3-基)硫基)吡嗪-2-基)-2-甲基-8-氮雜螺[4.5]癸-2-烯-1-胺的製備

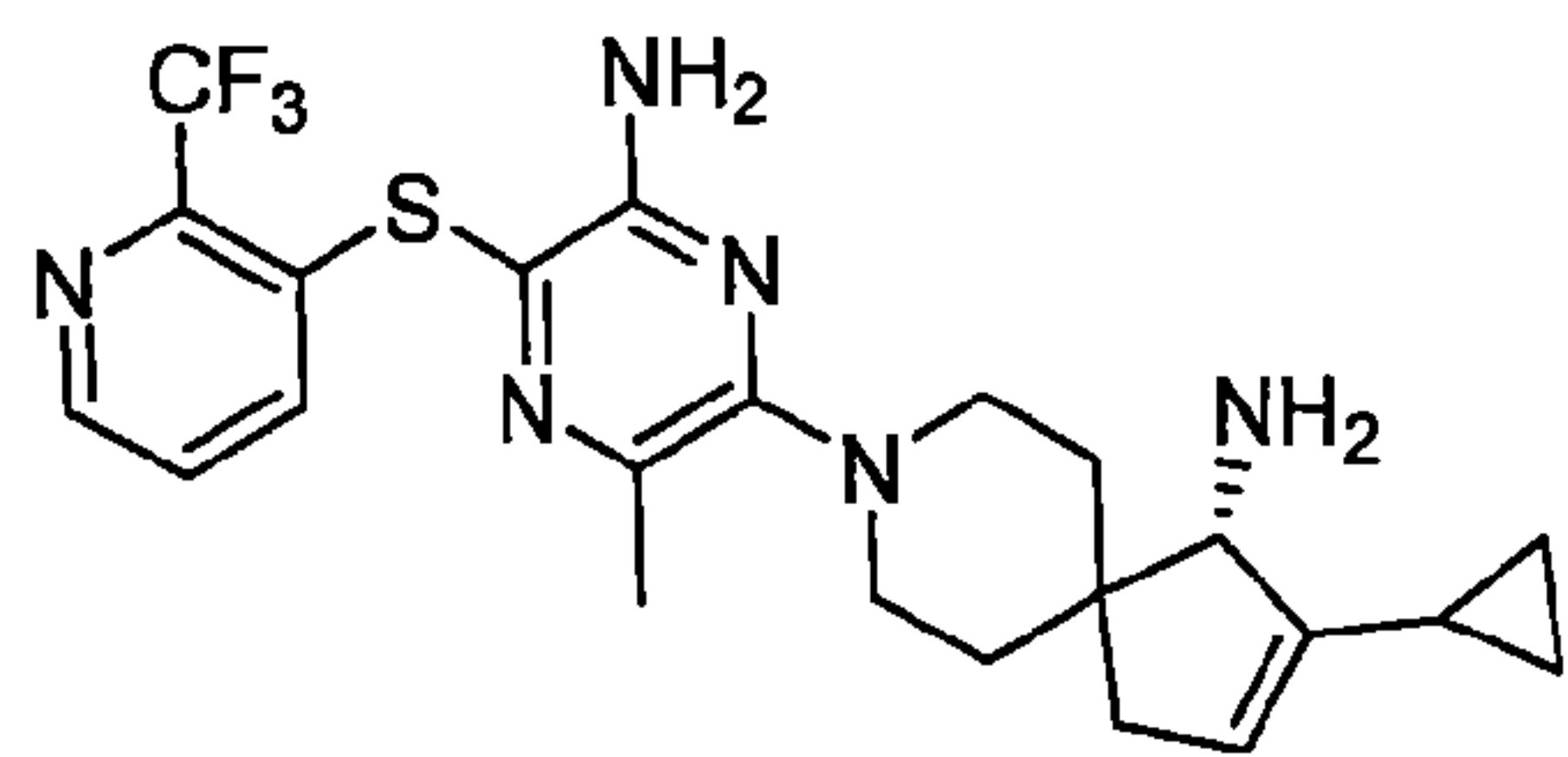


【0576】 實施例 154 的製備方法參考實施例 96 實驗方案。

MS m/z(ESI): 451.1 [M+H]⁺.

【0577】 實施例 155

(S)-8-(6-胺基-3-甲基-5-((2-(三氟甲基)吡啶-3-基)硫基)吡嗪-2-基)-2-環丙基-8-氮雜螺[4.5]癸-2-烯-1-胺的製備

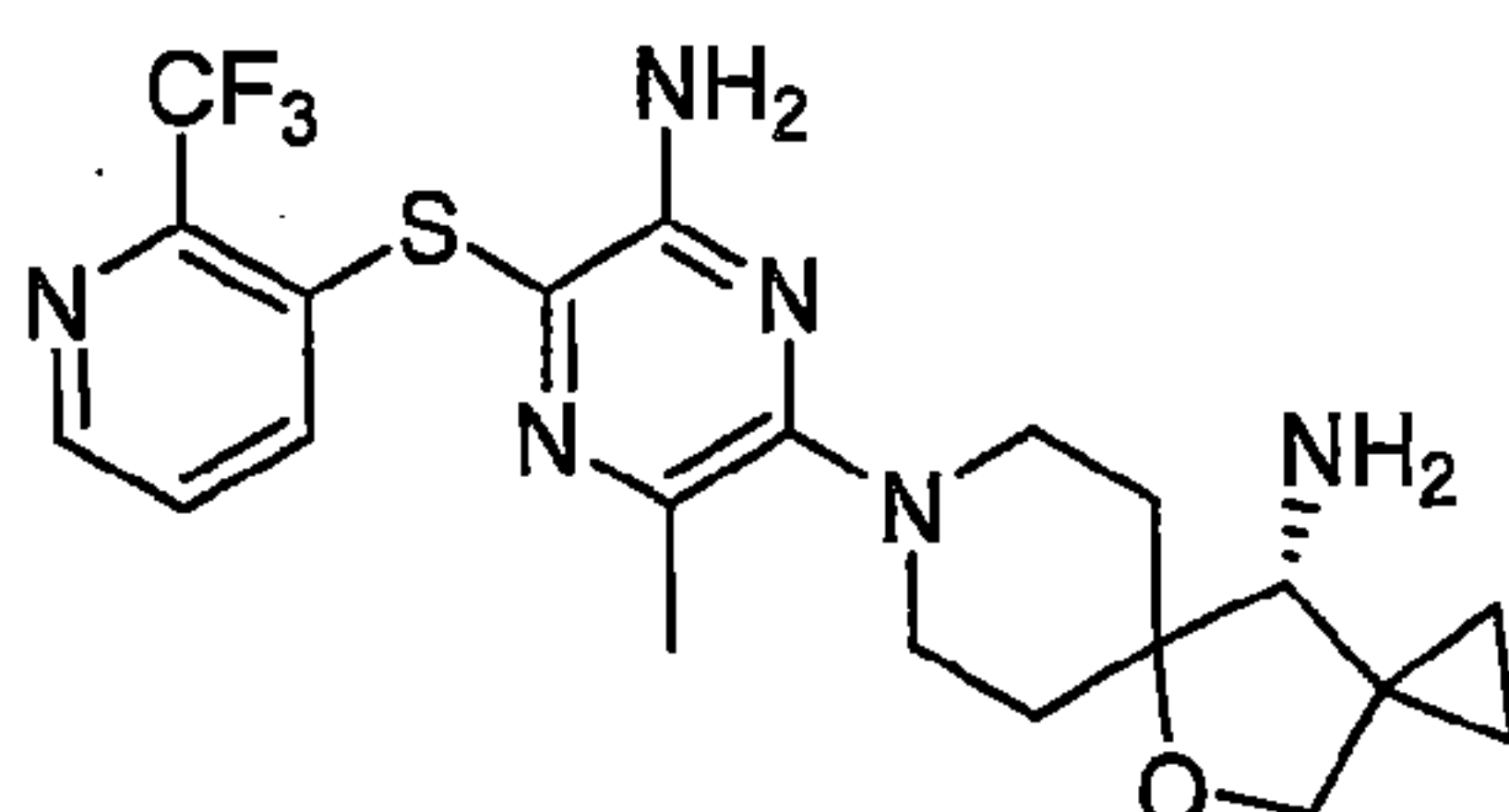


【0578】 實施例 155 的製備方法參考實施例 96 實驗方案。

MS m/z(ESI): 477.1 [M+H]⁺.

【0579】 實施例 157

(R)-8-(6-胺基-3-甲基-5-((2-(三氟甲基)吡啶-3-基)硫基)吡嗪-2-基)-11-氧雜-8-氮雜二螺[2.1.55.23]十二烷-4-胺的製備

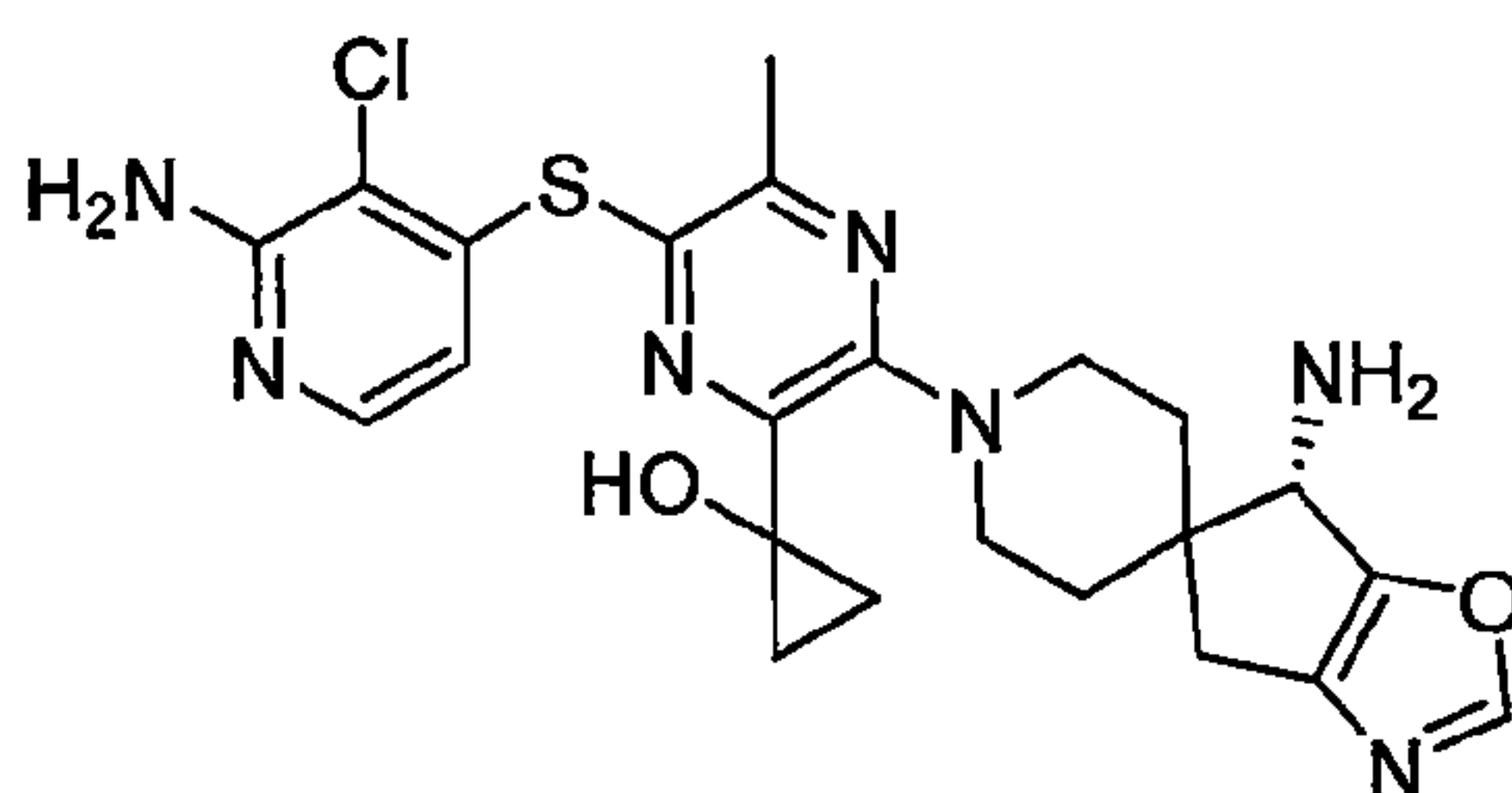


【0580】 實施例 157 的製備方法參考實施例 96 實驗方案。

MS m/z(ESI): 467.1 [M+H]⁺.

【0581】 實施例 159

(S)-1-(6-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-3-(6-胺基-4,6-二氫螺[環戊二烯並[d]噁唑-5,4'-呷啶]-1'-基)-5-甲基吡嗪-2-基)環丙烷-1-醇的製備

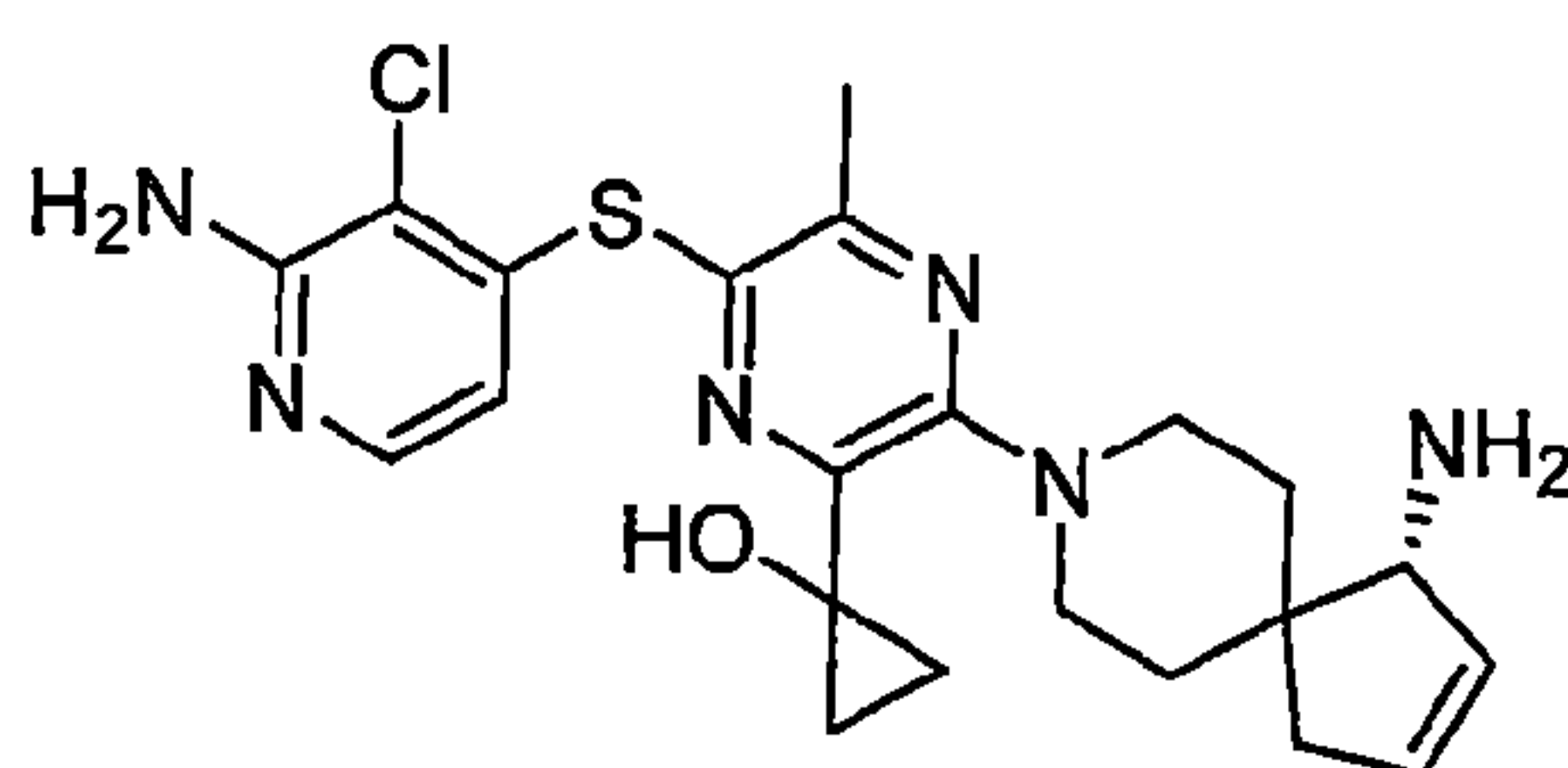


【0582】 實施例 159 的製備方法參考實施例 107 實驗方案。

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

【0583】 實施例 160

(R)-1-(6-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-3-(1-胺基-8-氮雜螺[4.5]癸-2-烯-8-基)-5-甲基吡嗪-2-基)環丙烷-1-醇的製備

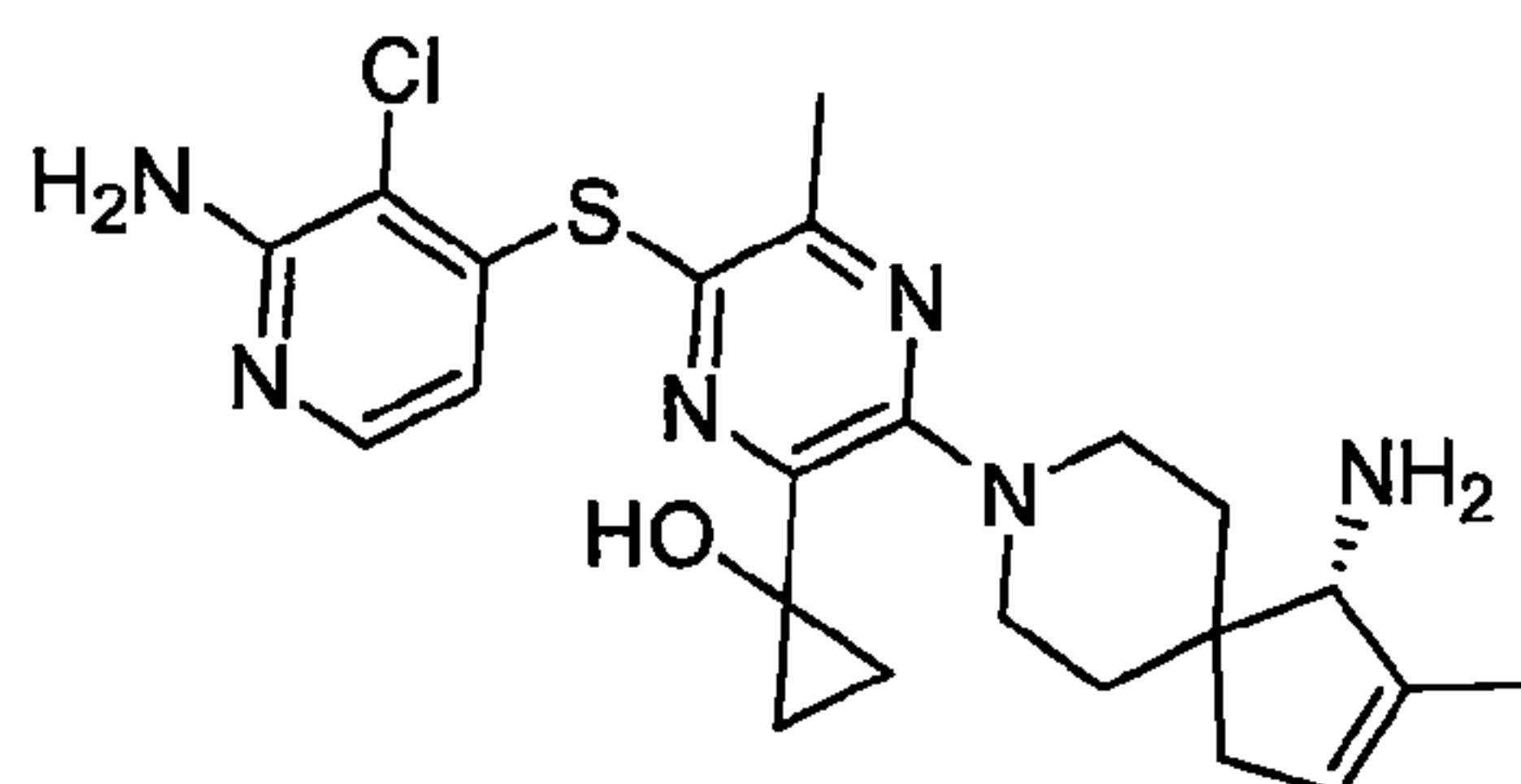


【0584】 實施例 160 的製備方法參考實施例 107 實驗方案。

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

【0585】 實施例 161

(S)-1-(3-(1-胺基-2-甲基-8-氮雜螺[4.5]癸-2-烯-8-基)-6-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-5-甲基吡嗪-2-基)環丙烷-1-醇的製備

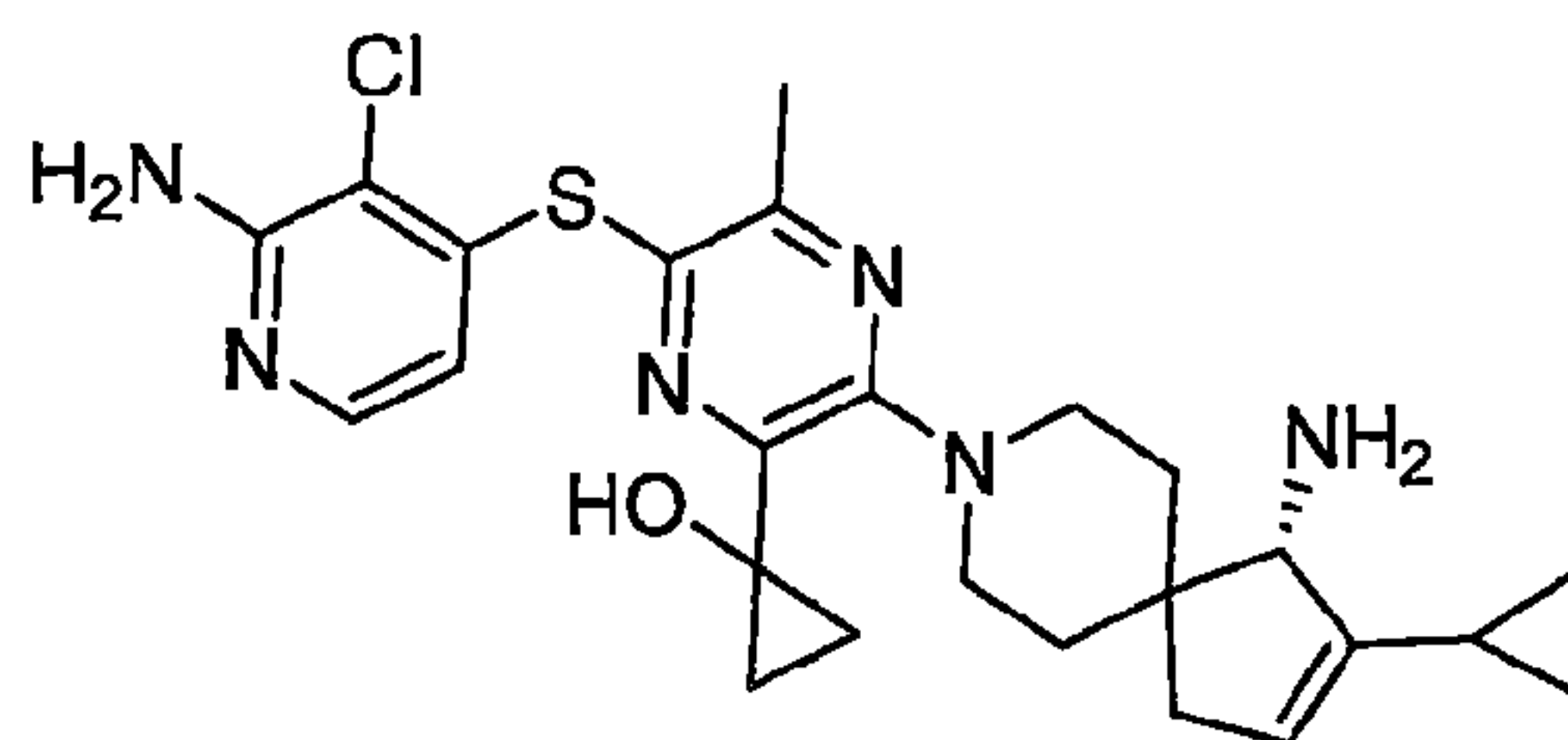


【0586】 實施例 161 的製備方法參考實施例 107 實驗方案。

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

【0587】 實施例 162

(S)-1-(3-(1-胺基-2-環丙基-8-氮雜螺[4.5]癸-2-烯-8-基)-6-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-5-甲基吡嗪-2-基)環丙烷-1-醇的製備

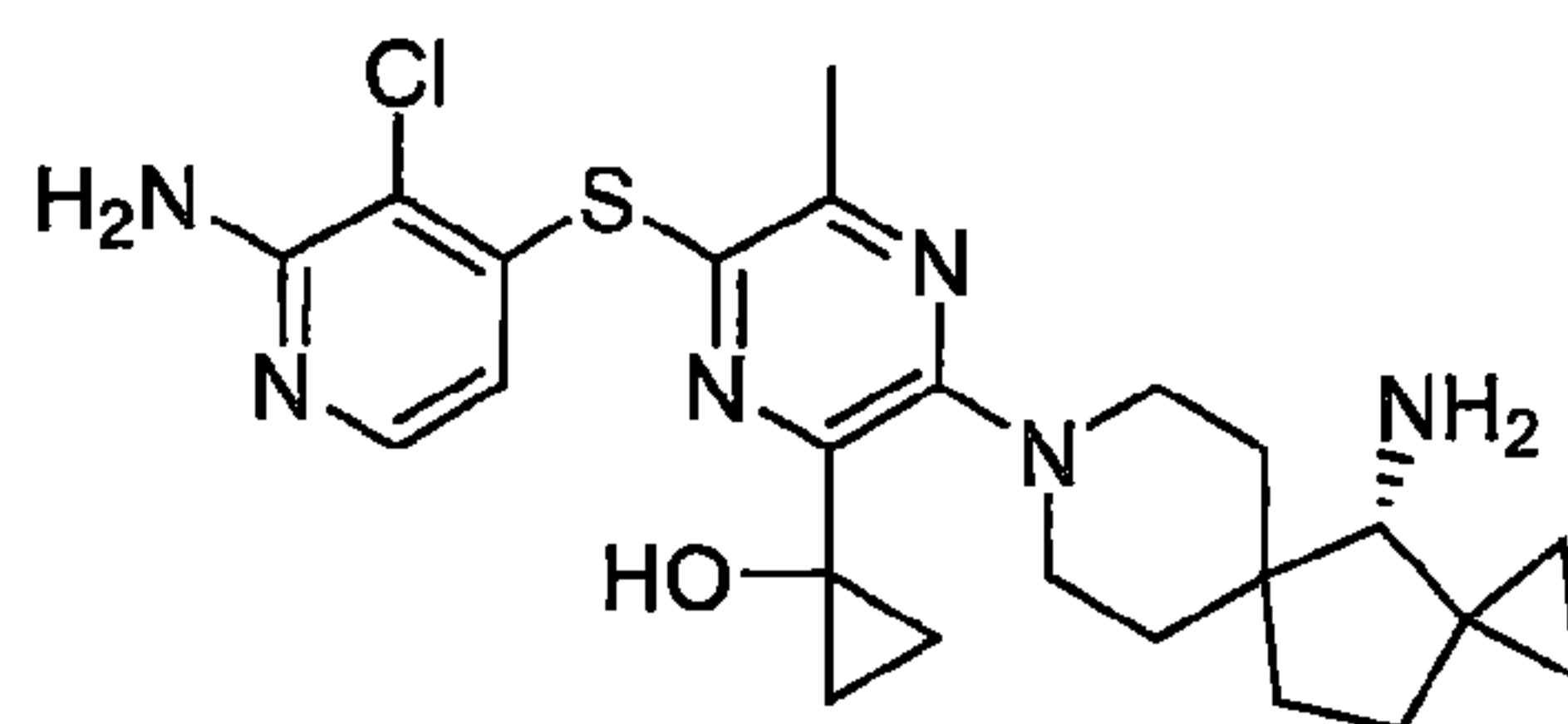


【0588】 實施例 162 的製備方法參考實施例 107 實驗方案。

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

【0589】 實施例 163

(R)-1-(6-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-3-(4-胺基-8-氮雜二螺[2.1.55.23]十二烷-8-基)-5-甲基吡嗪-2-基)環丙烷-1-醇的製備

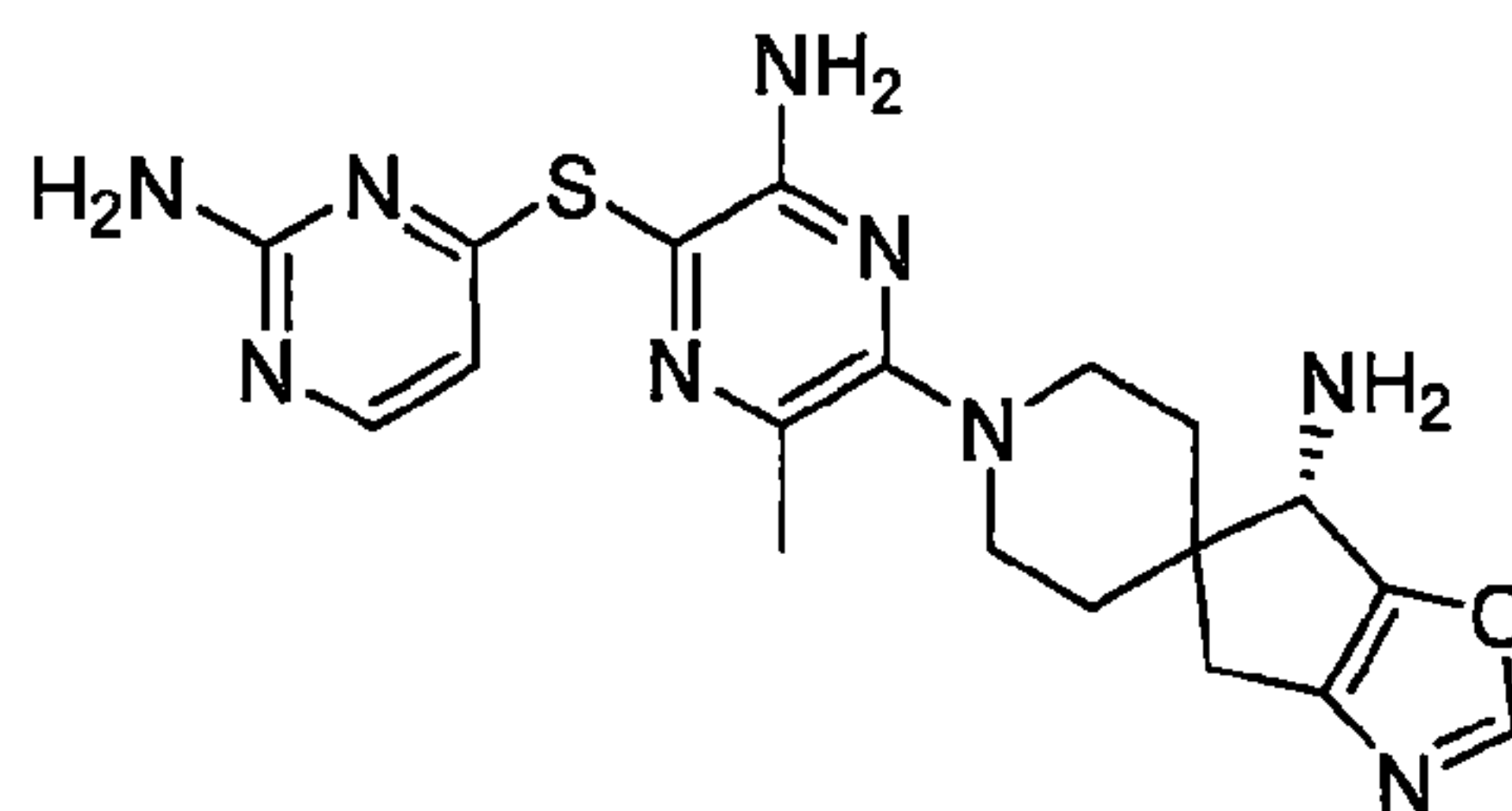


【0590】 實施例 163 的製備方法參考實施例 107 實驗方案。

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

【0591】 實施例 164

(S)-1'-((6-胺基-5-((2-胺基嘧啶-4-基)硫基)-3-甲基吡嗪-2-基)-4,6-二氫螺[環戊二烯並[d]噁唑-5,4'-吡啶]-6-胺的製備

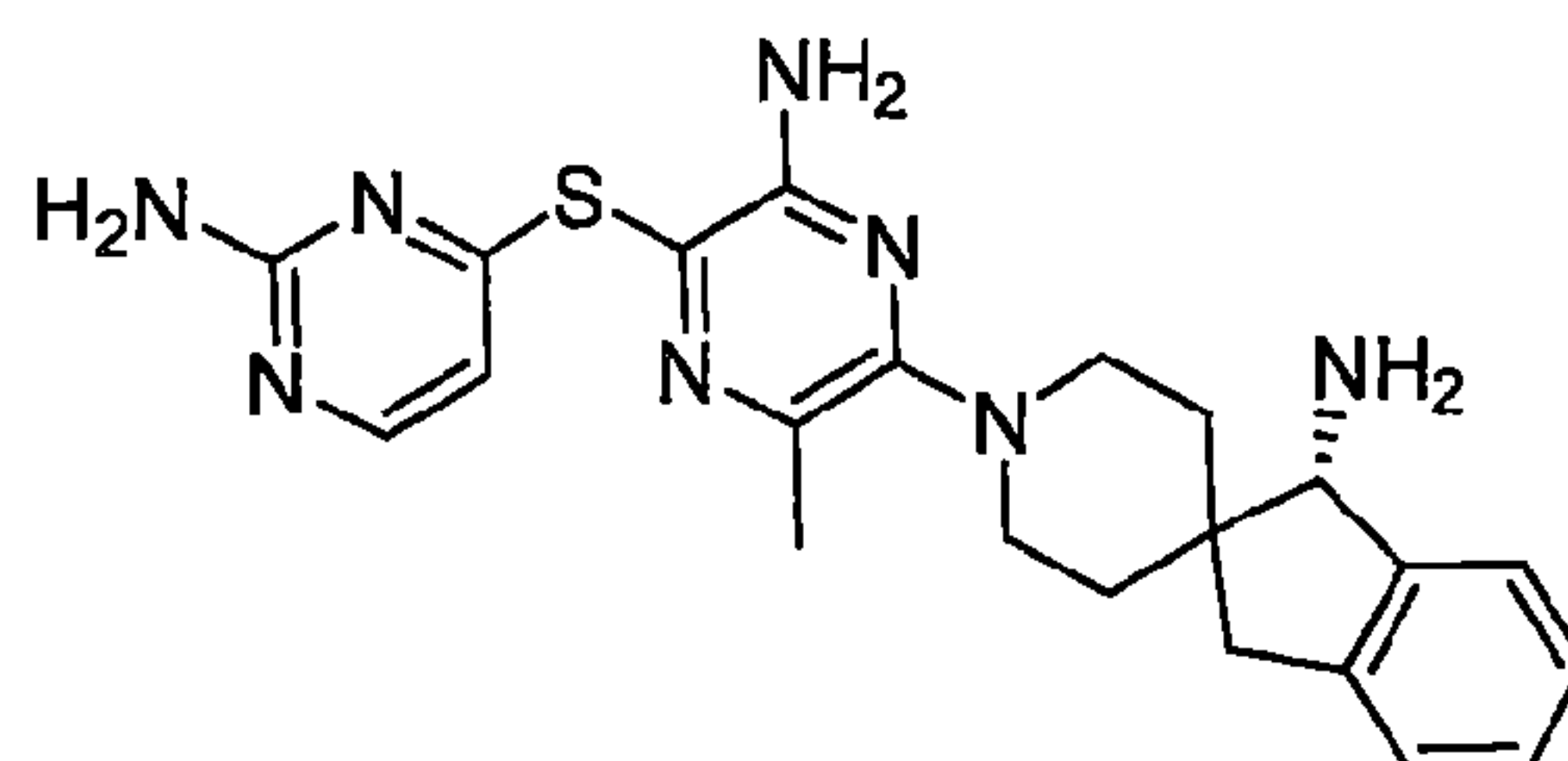


【0592】 實施例 164 的製備方法參考實施例 96 實驗方案。

MS m/z(ESI): 426.1 [M+H]⁺.

【0593】 實施例 165

(S)-1'-((6-胺基-5-((2-胺基嘧啶-4-基)硫基)-3-甲基吡嗪-2-基)-1,3-二氫螺[茚-2,4'-吡啶]-1-胺的製備



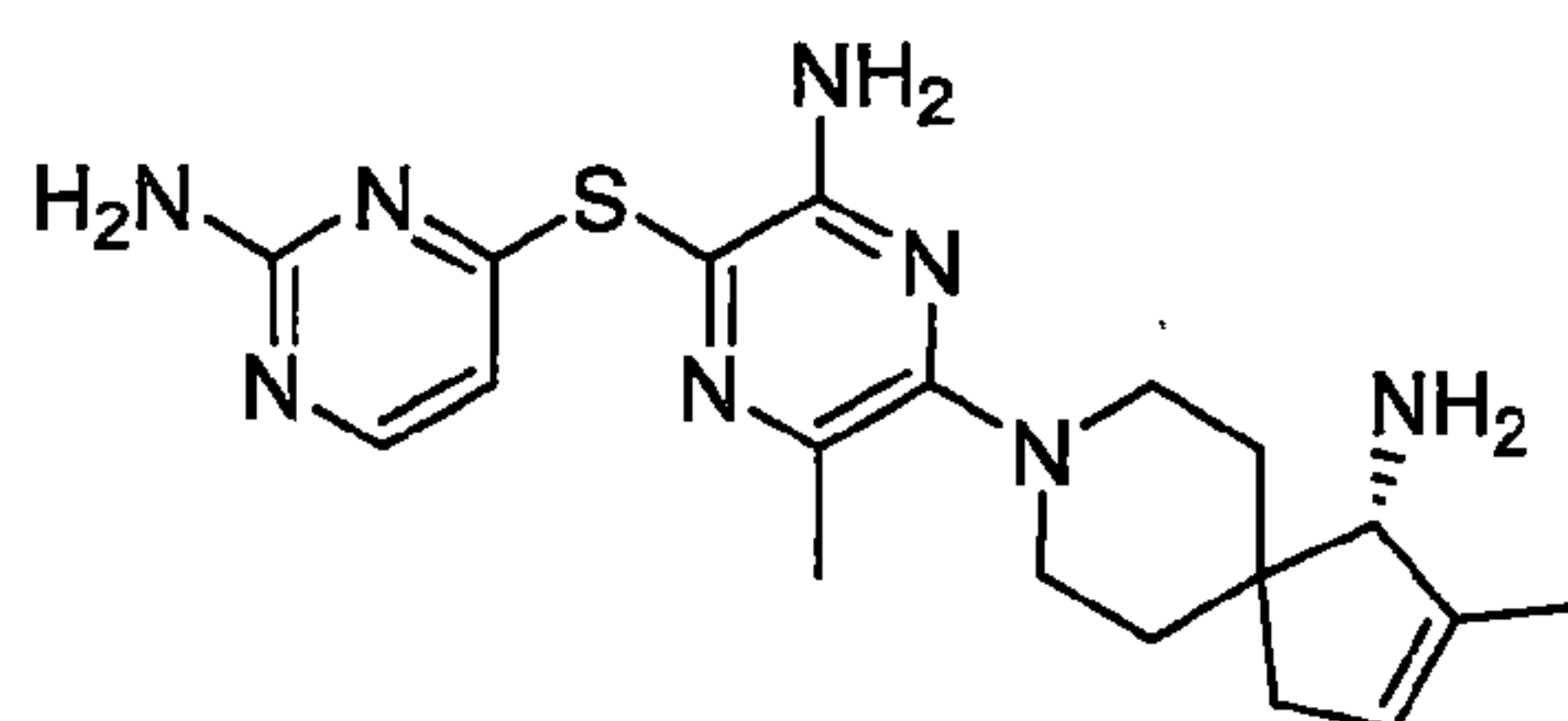
【0594】 實施例 165 的製備方法參考實施例 96 實驗方案。

MS m/z(ESI): 435.1 [M+H]⁺.

【0595】 實施例 166

(S)-8-(6-胺基-5-((2-胺基嘧啶-4-基)硫基)-3-甲基吡嗪-2-基)-2-甲基-8-氮雜螺[4.5]

癸-2-烯-1-胺的製備



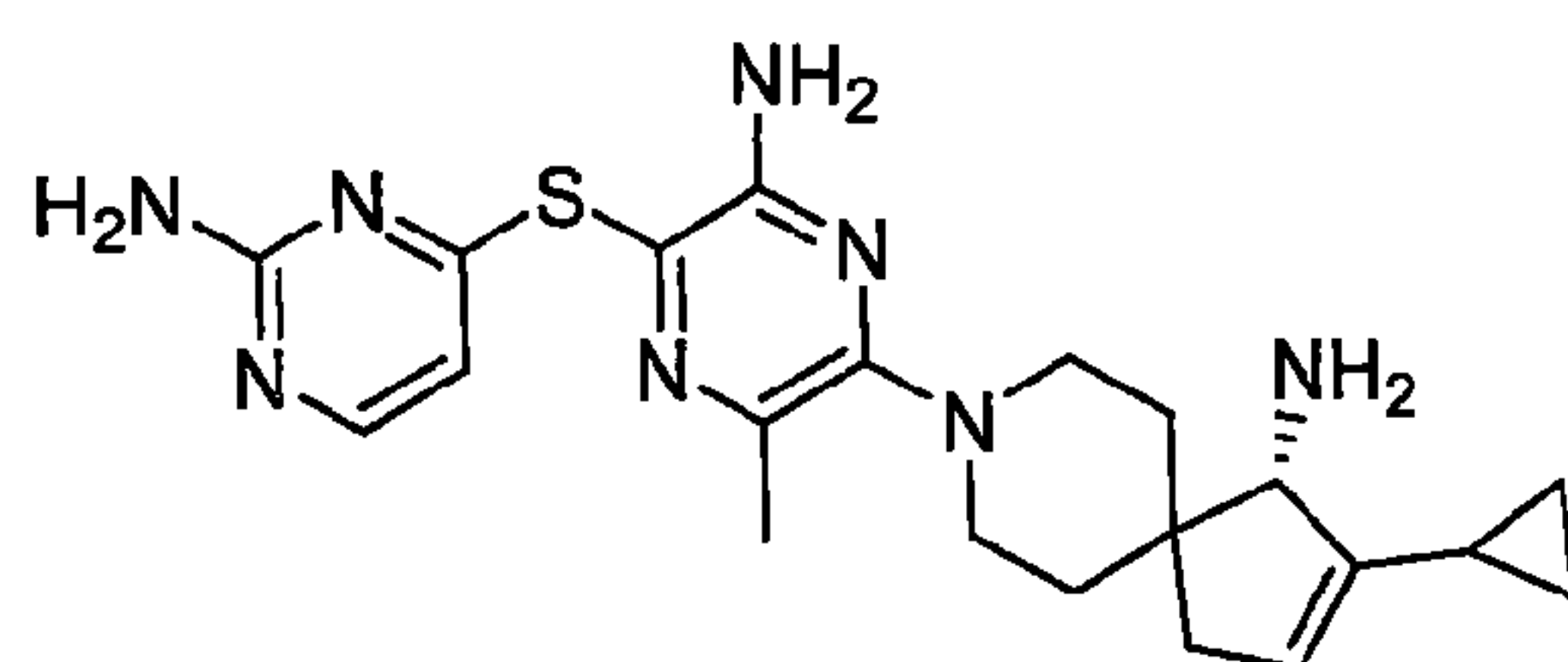
【0596】 實施例 166 的製備方法參考實施例 96 實驗方案。

MS m/z(ESI): 399.1 [M+H]⁺.

【0597】 實施例 167

(S)-8-(6-胺基-5-((2-胺基嘧啶-4-基)硫基)-3-甲基吡嗪-2-基)-2-環丙基-8-氮雜螺

[4.5]癸-2-烯-1-胺的製備



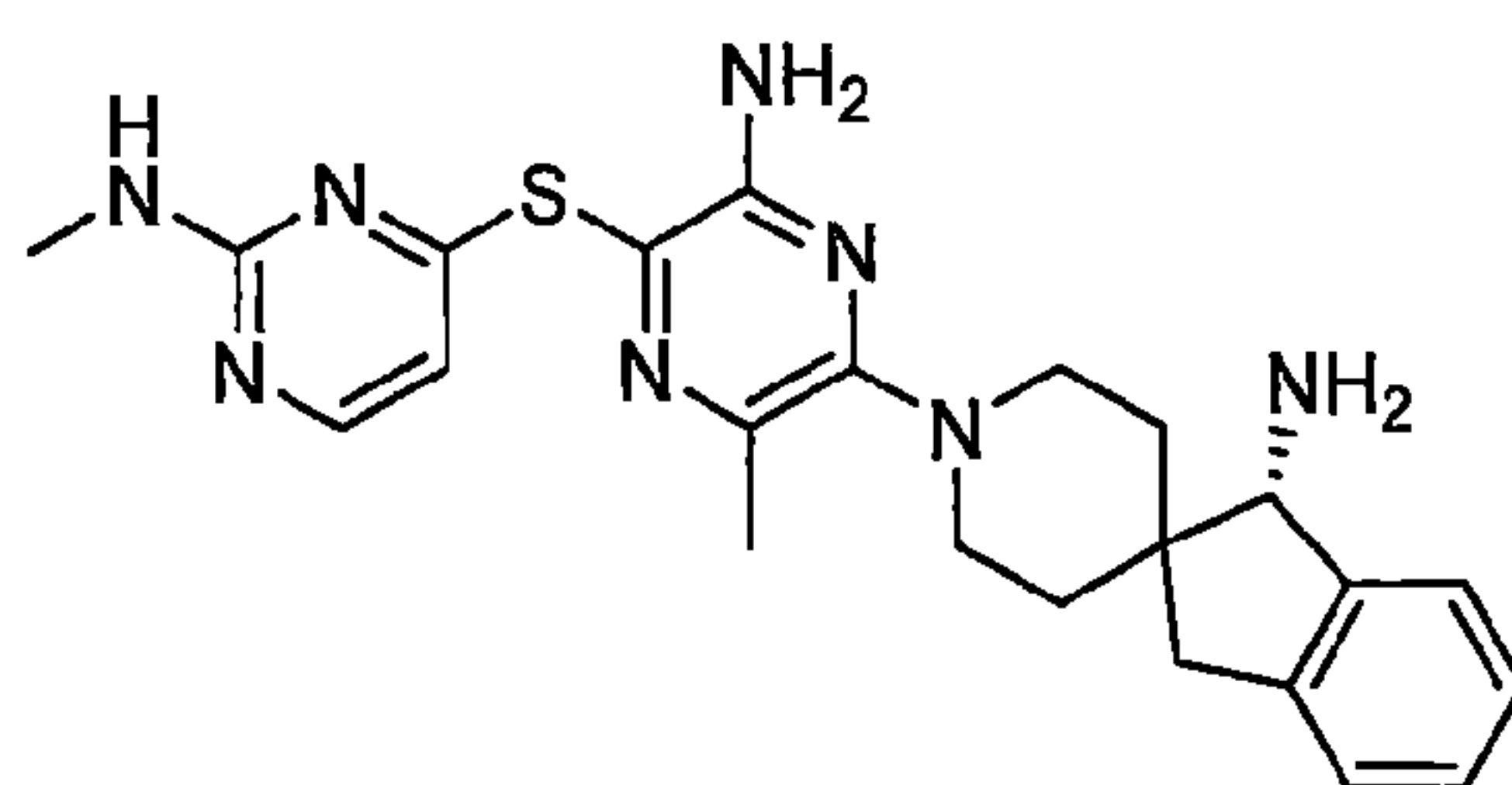
【0598】 實施例 167 的製備方法參考實施例 96 實驗方案。

MS m/z(ESI): 425.1 [M+H]⁺.

【0599】 實施例 168

(S)-1'-(6-胺基-3-甲基-5-((2-(甲基胺基)嘧啶-4-基)硫基)吡嗪-2-基)-1,3-二氫螺[茛

2,4'-哌啶]-1-胺的製備

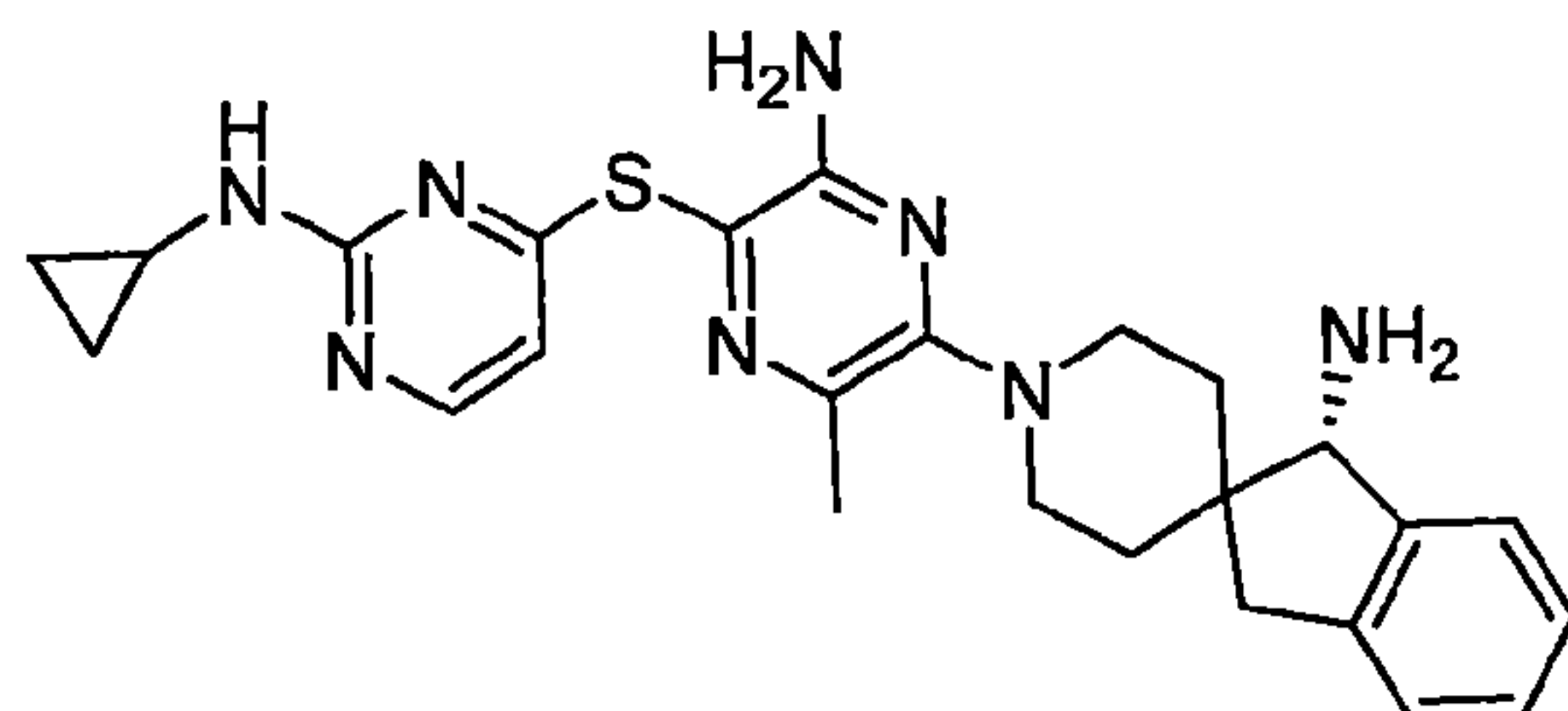


【0600】 實施例 168 的製備方法參考實施例 96 實驗方案。

MS m/z(ESI): 449.1 [M+H]⁺.

【0601】 實施例 169

(S)-1'-(6-胺基-5-((2-(環丙基胺基)嘧啶-4-基)硫基)-3-甲基吡嗪-2-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺的製備

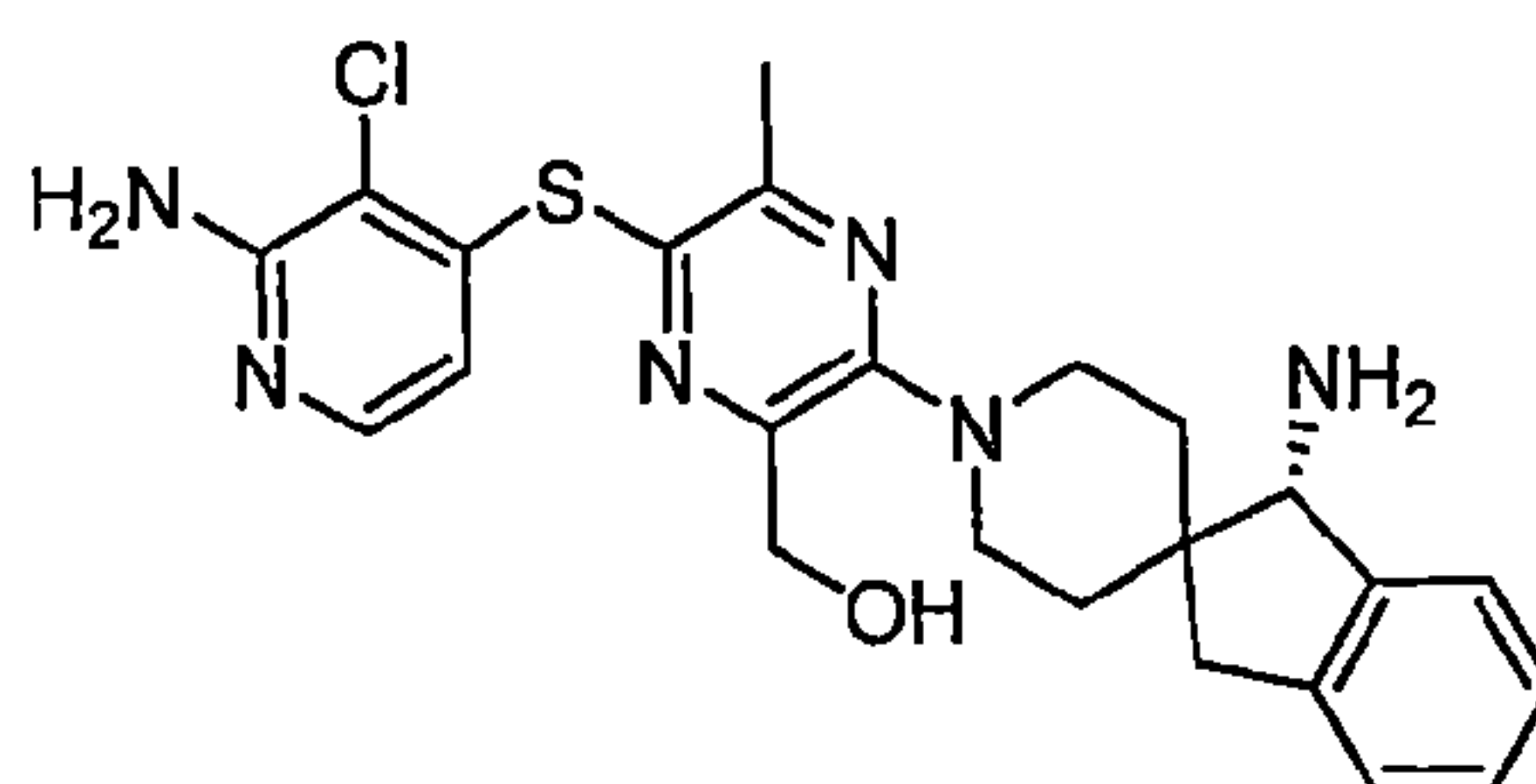


【0602】 實施例 169 的製備方法參考實施例 96 實驗方案。

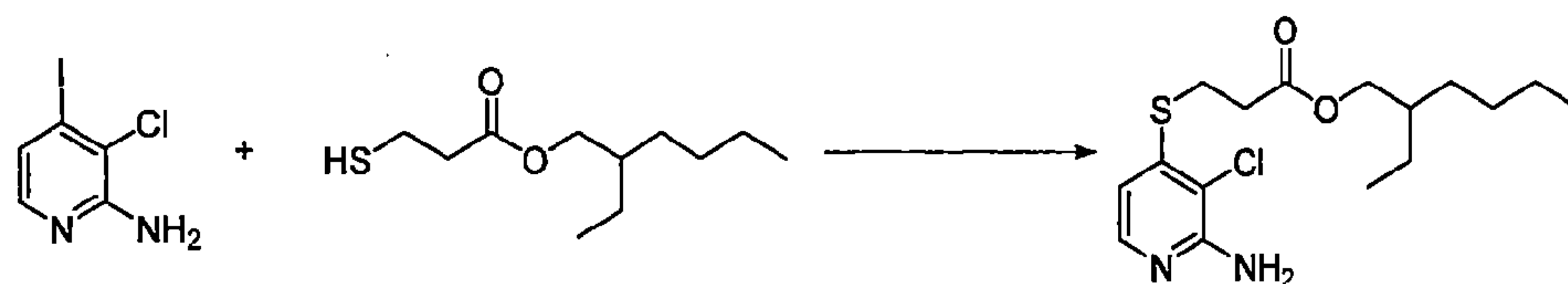
MS m/z(ESI): 475.1 [M+H]⁺.

【0603】 實施例 170

(S)-3-(1-胺基-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-基)-6-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇製備



【0604】 第一步：2-乙基己基 3-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)丙酸酯的製備

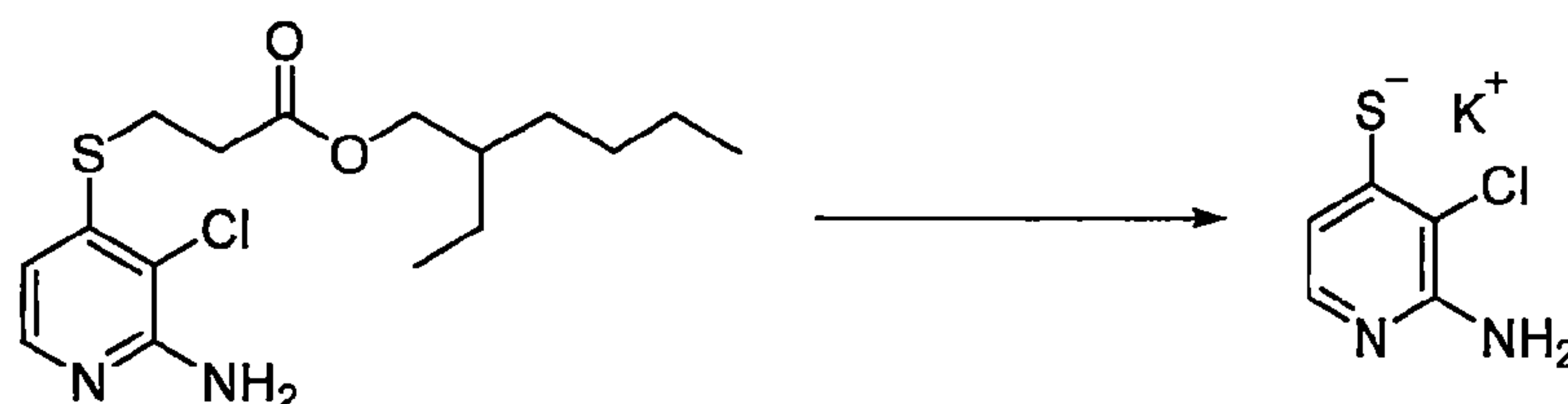


【0605】 3-氯-4-碘吡啶-2-胺(3 g, 11.8 mmol), 2-乙基己基 3-巯基丙酸酯(2.9 g, 14.2 mmol), 醋酸鈣(132 mg, 0.59 mmol), 4,5-雙(二苯基膦)-9,9-二甲基氧雜蒽(683 mg, 1.18 mmol)和 N, N-二異丙基乙胺(561 mg, 4.3 mmol)在二噁烷(80 mL)中 100℃攪拌 18 小時。過濾反應液，濃縮濾液後管柱層析[沖提劑: 石油醚 ~ 石

油醚/乙酸乙酯 60:40)]純化得到 2-乙基己基 3-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)丙酸酯淡黃色固體(3.8 g, 產率 94%)。

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

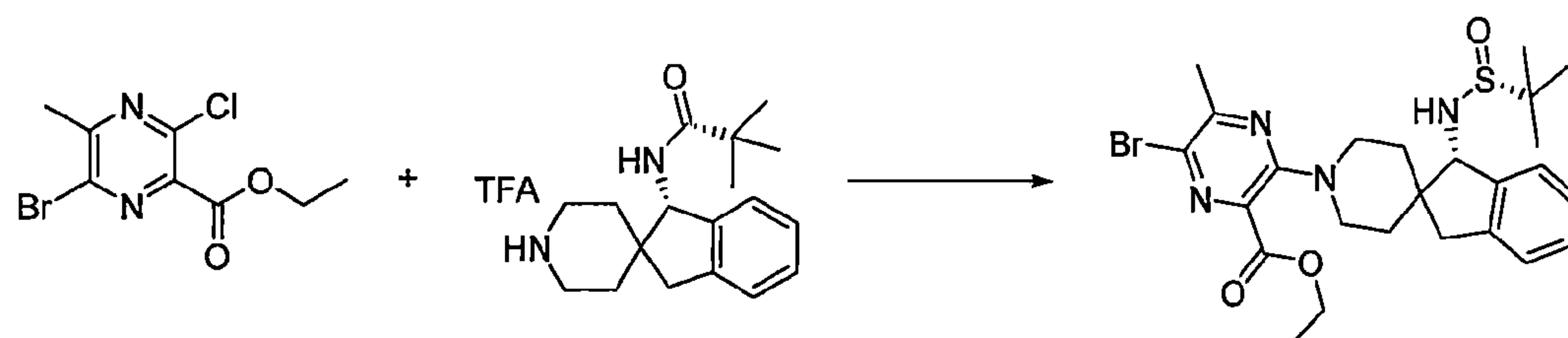
【0606】 第二步：2-胺基-3-氯吡啶-4-硫醇鉀的製備



【0607】 往 2-乙基己基 3-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)丙酸酯(500 mg, 1.5 mmol)的乙醇(30 mL)溶液中加第三丁醇鉀(174 mg, 1.53 mmol)，加完 40℃ 攪拌 2 小時。濃縮反應液得到 2-胺基-3-氯吡啶-4-硫醇鉀(500 mg)黃色固體，粗品直接投下一步。

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

【0608】 第三步：乙基 6-溴-3-((S)-1-(((R)-第三-丁基亞硫鹽基<亞磺鹽>)胺基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-吡啶]-1'-基)-5-甲基吡嗪-2-羧酸酯的製備

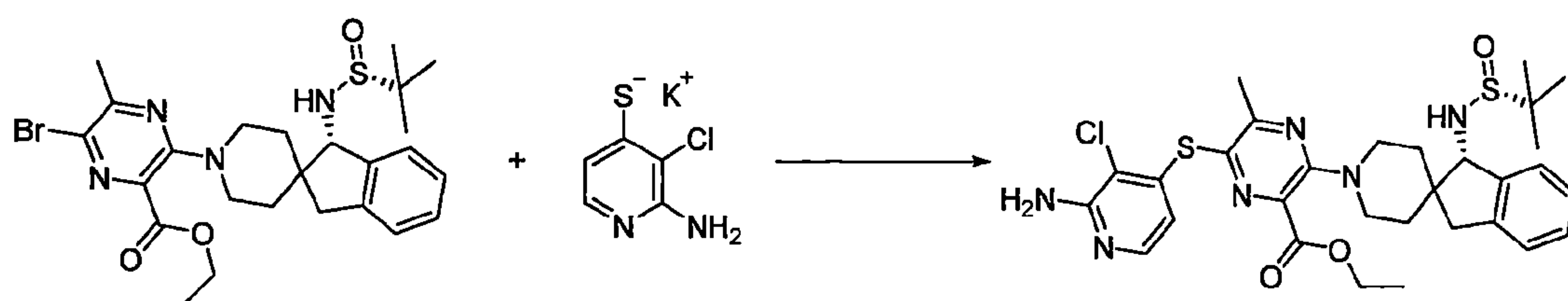


【0609】 6-溴-3-氯-5-甲基吡嗪-2-羧酸乙酯(840 mg, 3 mmol)，(S)-N-(1,3-二氫螺[茛-2,4'-吡啶]-1'-基)特戊鹽茛二酮鹽胺三氟乙酸鹽(1.5 g, 3.6 mmol)和碳酸鉀(1.7 g, 12 mmol)在乙腈(40 mL)中 55℃ 攪拌 18 小時。過濾反應液，濃縮濾液後管柱層析[沖提劑: 石油醚~石油醚/乙酸乙酯 60:40)]純化得到 6-溴-3-((S)-1-(((R)-第

三-丁基亞硫鹽基<亞磺鹽>)胺基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-吡啶]-1'-基)-5-甲基吡嗪-2-羧酸乙酯黃色固體(1.5 g, 產率 91%)。

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

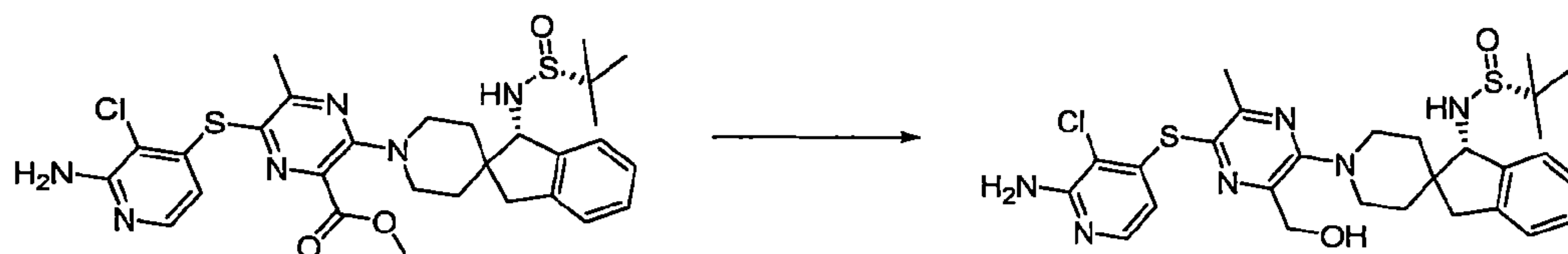
【0610】 第四步：6-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-3-((S)-1-(((R)-第三-丁基亞硫鹽基<亞磺鹽>)胺基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-吡啶]-1'-基)-5-甲基吡嗪-2-羧酸乙酯的製備



【0611】 6-溴-3-((S)-1-(((R)-第三-丁基亞硫鹽基<亞磺鹽>)胺基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-吡啶]-1'-基)-5-甲基吡嗪-2-羧酸乙酯(798 mg, 1.45 mmol)，2-胺基-3-氯吡啶-4-硫醇鉀(500 mg, 1.45 mmol，粗品)，三(二亞苳基丙酮)二鉀(66 mg, 0.073 mmol)，4,5-雙(二苯基膦)-9,9-二甲基氧雜蒽(84 mg, 0.145 mmol)和 N，N-二異丙基乙胺(561 mg, 4.35 mmol)在 N,N-二甲基甲醯胺(15 mL)中 100℃微波攪拌 1.5 小時。過濾反應液，濾液濃縮後管柱層析[沖提劑：二氯甲烷 ~ 二氯甲烷/甲醇 (98.5:1.5)]純化得到 6-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-3-((S)-1-(((R)-第三-丁基亞硫鹽基<亞磺鹽>)胺基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-吡啶]-1'-基)-5-甲基吡嗪-2-羧酸乙酯黃色固體(500 mg, 產率 55%)。

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

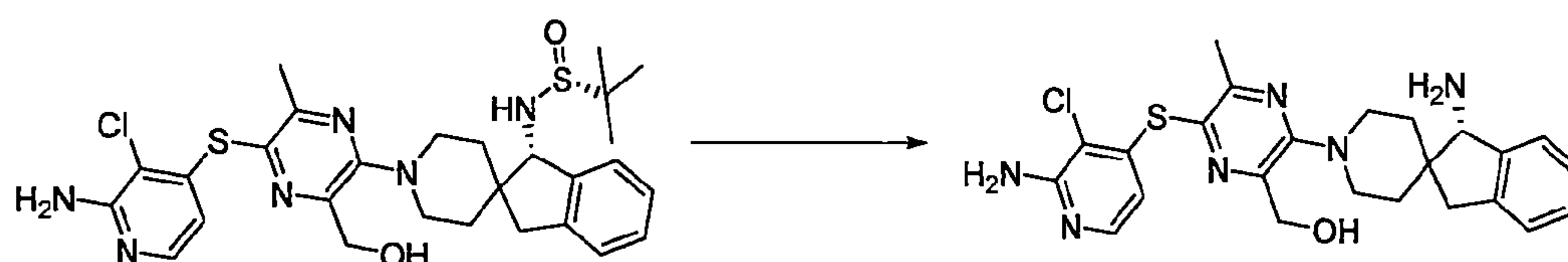
【0612】 第五步：(R)-N-((S)-1'-(5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-3-(羥甲基)-6-甲基吡嗪-2-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-吡啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺鹽胺的製備



【0613】 0°C 往 6-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-3-((S)-1-(((R)-第三-丁基亞硫醯基<亞磺醯>)胺基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-吡啶]-1'-基)-5-甲基吡嗪-2-羧酸乙酯 (500 mg, 0.795 mmol) 的四氫呋喃(30 mL)溶液裡滴加四氫鋰鋁(0.7 mL, 2.5 M), 0°C 攪拌 30 分鐘。用十水硫酸鈉淬滅反應, 攪拌 10 分鐘。藉由矽藻土過濾, 濾餅用四氫呋喃(50 mL)洗兩遍, 濃縮濾液, 管柱層析[沖提劑: 二氯甲烷~二氯甲烷/甲醇(95:5)]純化得到(R)-N-((S)-1'-(5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-3-(羥甲基)-6-甲基吡嗪-2-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-吡啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺黃色固體(220 mg, 產率 47%)。

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

【0614】 第六步：(S)-3-(1-胺基-1,3-二氫螺[茚-2,4'-吡啶]-1'-基)-6-((2-胺基-3-氮吡啶-4-基)硫基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇的製備



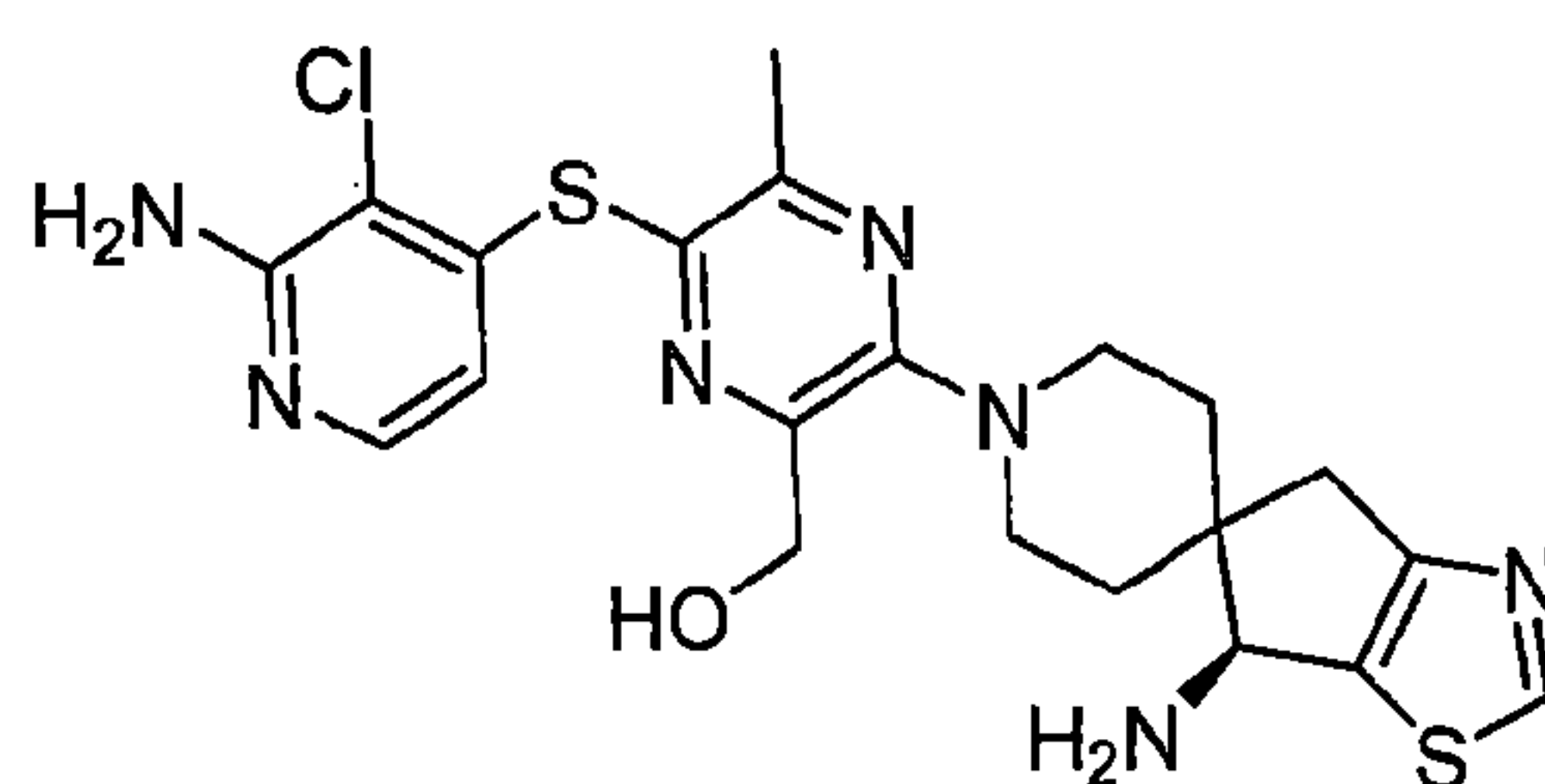
【0615】 往(R)-N-((S)-1'-(5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-3-(羥甲基)-6-甲基吡嗪-2-基)-1,3-二氫螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(220 mg, 0.375 mmol)的甲醇(3 mL)溶液裡加鹽酸二噁烷(20 mL, 4.0 M), 室溫攪拌 30 分鐘。濃縮反應液, 再加甲醇(10 mL)溶解, 胺水調鹼, 旋乾後管柱層析[沖提劑: 二氯甲烷 ~ 二氯甲烷/甲醇(1%NH₃-H₂O)(95:5)]純化得到(S)-(3-(1-胺基-1,3-二氫螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基)-6-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇(115 mg, 產率 63%)白色固體。

^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).

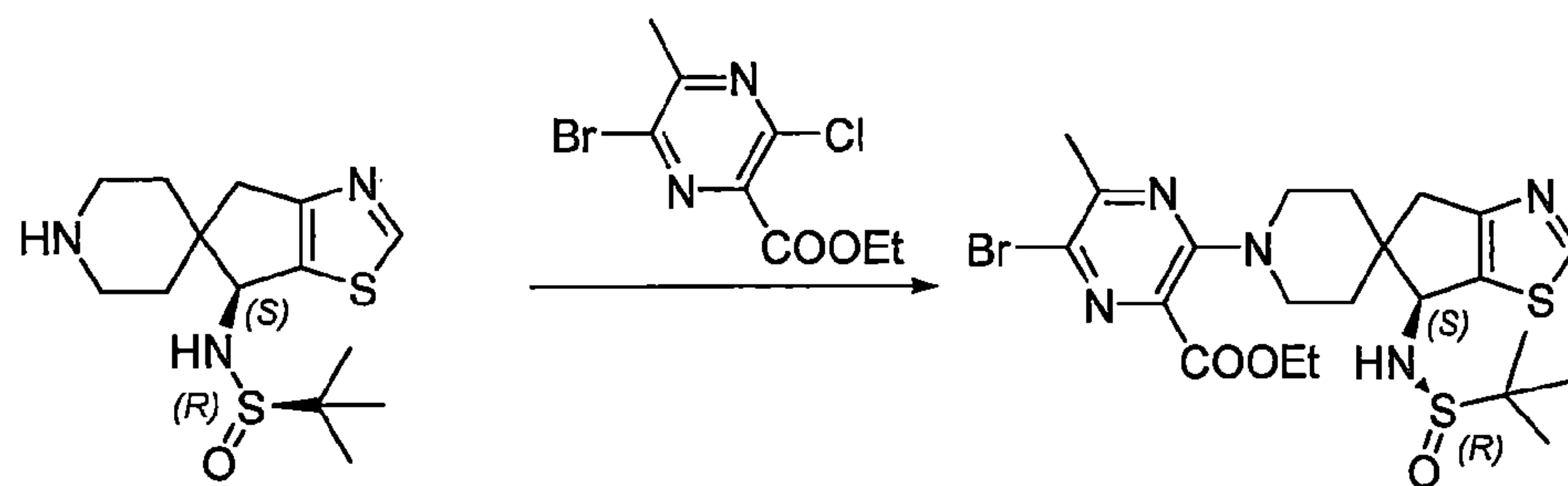
MS m/z (ESI): 483.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 485.2 $[\text{M}+2+\text{H}]^+$

【0616】 實施例 171

(S)-(6-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-3-(6-胺基-4,6-二氫螺[環戊二烯並[d]噻唑-5,4'-吡啶]-1'-基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇的製備



【0617】 第一步：乙基 6-溴-3-((S)-6-(((R)-第三-丁基亞磺基<亞磺基>)胺基)-4,6-二氫螺[環戊二烯並[d]噻唑-5,4'-吡啶]-1'-基)-5-甲基吡嗪-2-羧酸酯的製備

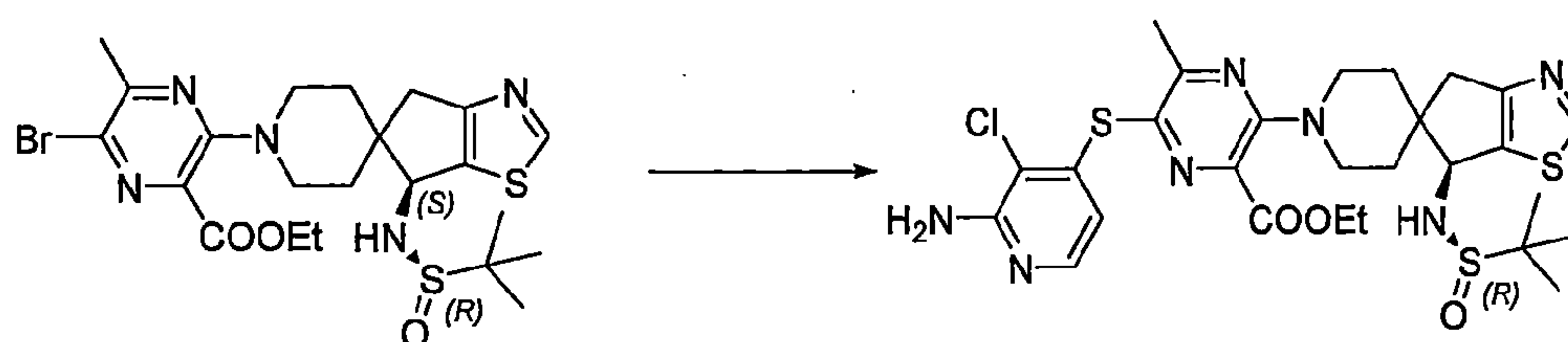


【0618】 將(R)-N-((S)-4,6-二氫螺[環戊二烯並[d]噻唑-5,4'-吡啶]-6-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺基胺(470 mg, 1.5 mmol, 1.0 eq), 乙基 6-溴-3-氯-5-甲基吡嗪-2-羧酸酯(398 mg, 1.43 mmol, 0.95 eq)和碳酸鉀(1.04 g, 7.5 mmol, 5.0 eq)溶於 DMF(4.0 mL)中。氮氣保護下,加熱到 60°C,攪拌反應 3 小時。反應結束,濃縮除去 DMF,粗品管柱層析純化(100% EtOAc in Petro ether),得到黃色固體產物乙基 6-溴-3-

((S)-6-(((R)-第三-丁基亞硫鹽基<亞磺鹽>)胺基)-4,6-二氫螺[環戊二烯並[d]噻唑-5,4'-吡啶]-1'-基)-5-甲基吡嗪-2-羧酸酯(600 mg, 產率 72%)。

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

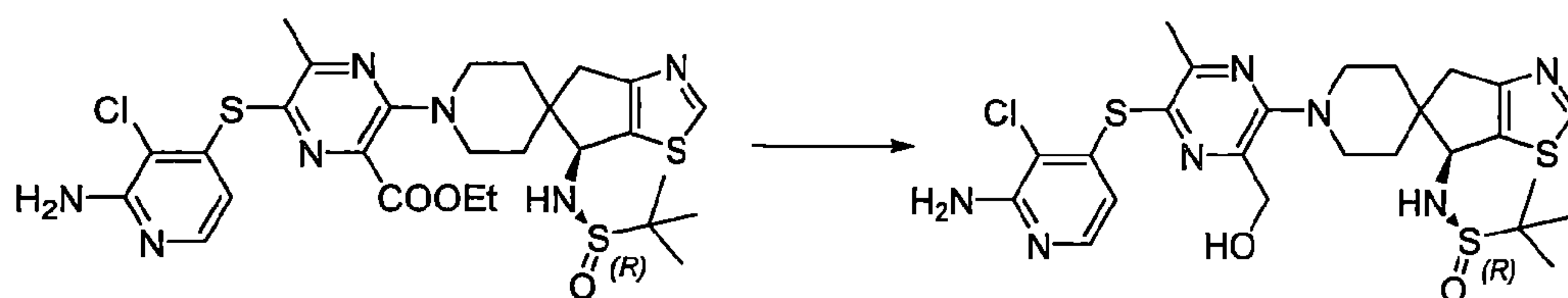
【0619】 第二步：乙基 6-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-3-((S)-6-(((R)-第三-丁基亞硫鹽基<亞磺鹽>)胺基)-4,6-二氫螺[環戊二烯並[d]噻唑-5,4'-吡啶]-1'-基)-5-甲基吡嗪-2-羧酸酯的製備



【0620】 將乙基 6-溴-3-((S)-6-(((R)-第三-丁基亞硫鹽基<亞磺鹽>)胺基)-4,6-二氫螺[環戊二烯並[d]噻唑-5,4'-吡啶]-1'-基)-5-甲基吡嗪-2-羧酸酯(600 mg, 1.08 mmol, 1.0 eq), 2-胺基-3-氯吡啶-4-硫醇酸鉀(536 mg, 2.70 mmol, 2.5 eq)溶於 10 mL DMF, 置於微波反應管中, 加入三(二亞苺基丙酮)二鉀(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), 氮氣鼓泡 3 分鐘。將反應液微波加熱至 105°C 反應 75 min; 待反應液冷卻至室溫後, 用 20 mL 乙酸乙酯稀釋, 用矽藻土過濾後, 濃縮, 粗品管柱層析純化(10 % MeOH in CH₂Cl₂), 得黃色固體產物乙基 6-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-3-((S)-6-(((R)-第三-丁基亞硫鹽基<亞磺鹽>)胺基)-4,6-二氫螺[環戊二烯並[d]噻唑-5,4'-吡啶]-1'-基)-5-甲基吡嗪-2-羧酸酯(360 mg, 產率 52%)。

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

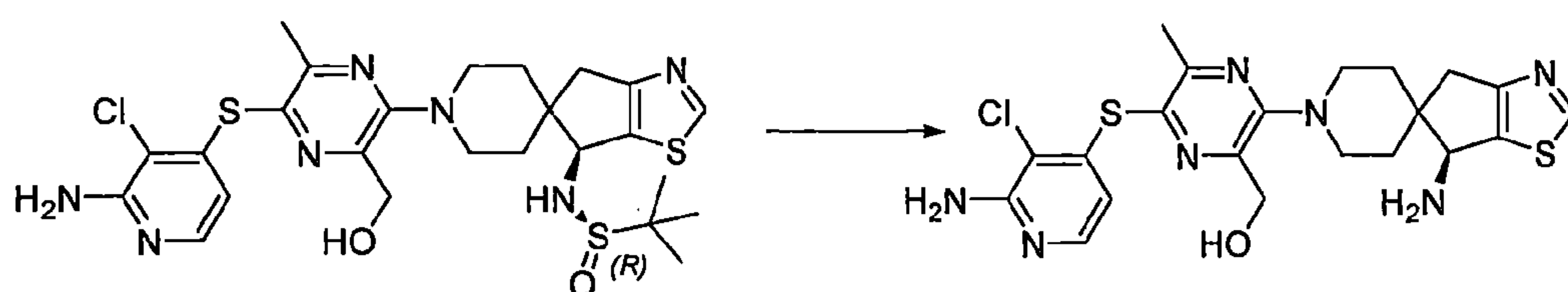
【0621】 第三步：乙基 6-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-3-((S)-6-(((R)-第三-丁基亞硫鹽基<亞磺鹽>)胺基)-4,6-二氫螺[環戊二烯並[d]噻唑-5,4'-吡啶]-1'-基)-5-甲基吡嗪-2-羧酸酯的製備



【0622】 將乙基 6-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-3-((S)-6-(((R)-第三-丁基亞硫鹽基<亞磺鹽>)胺基)-4,6-二氫螺[環戊二烯並[d]噻唑-5,4'-吡啶]-1'-基)-5-甲基吡嗪-2-羧酸酯(360 mg, 0.57 mmol, 1.0 eq)溶於 40 mL 無水 THF, 氮氣置換保護下。冷卻到 0°C, 滴加 LiAlH_4 的四氫呋喃溶液(0.6 mL, 1.14 mmol, 2.0 eq., $D=2M$)。滴加完畢, 緩慢升到室溫攪拌 3 小時。反應結束, 將反應液用乙酸乙酯(100 mL)稀釋, 冷卻到 0°C, 滴加 2 mL 水, 加入 4 mL 15% 氫氧化鈉水溶液, 然後再加入 6 mL 水, 升到室溫攪拌 30 分鐘, 加入適量無水硫酸鈉, 攪拌 15 分鐘, 過濾除去固體, 濾液濃縮, 粗品管柱層析純化(10 % MeOH in CH_2Cl_2), 得到黃色固體產物乙基 6-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-3-((S)-6-(((R)-第三-丁基亞硫鹽基<亞磺鹽>)胺基)-4,6-二氫螺[環戊二烯並[d]噻唑-5,4'-吡啶]-1'-基)-5-甲基吡嗪-2-羧酸酯(150 mg, 產率 44%)。

MS m/z (ESI): 594.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 596.1 $[\text{M}+\text{H}+2]^+$ 。

【0623】 第四步：(S)-6-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-3-(6-胺基-4,6-二氫螺[環戊二烯並[d]噻唑-5,4'-吡啶]-1'-基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇的製備



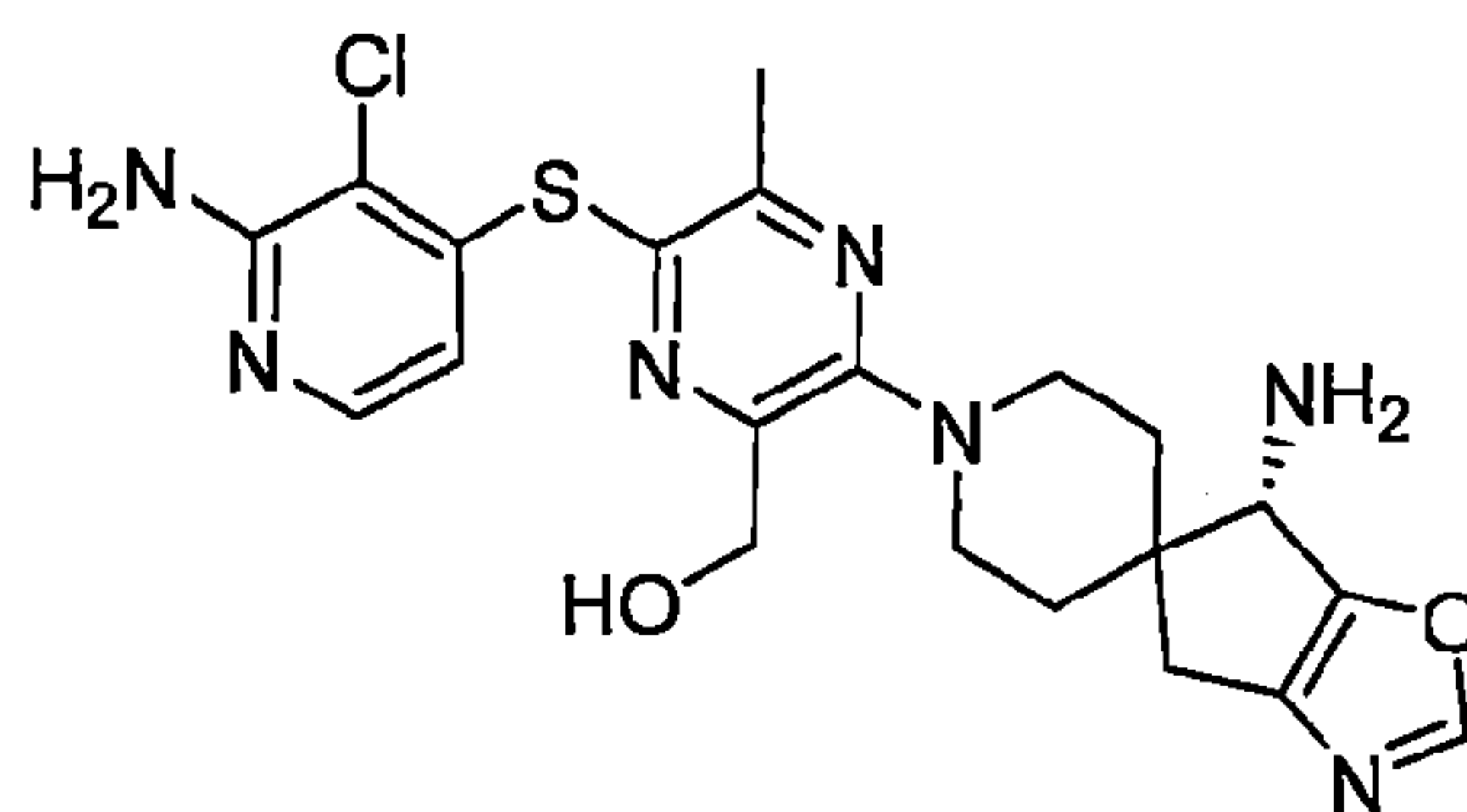
【0624】 將乙基 6-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-3-((S)-6-(((R)-第三-丁基亞硫鹽基<亞磺鹽>)胺基)-4,6-二氫螺[環戊二烯並[d]噻唑-5,4'-吡啶]-1'-基)-5-甲基吡嗪-2-羧酸酯(150 mg, 0.25 mmol, 1.0 eq)溶於 MeOH(5 mL), 加入鹽酸的二噁烷溶液(1.0 mL, 4M), 於室溫反應 1 小時。將反應液濃縮至乾, 用 5 mL 甲醇溶解後, 用 7M NH₃ 的甲醇溶液調節 pH 至鹼性, 濃縮反應液, 先用正相管柱純化(10 % MeOH in CH₂Cl₂), 然後用反相管柱純化(30 % MeCN in H₂O(0.1 % NH₃.H₂O)), 得灰色固體目標化合物(S)-6-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-3-(6-胺基-4,6-二氫螺[環戊二烯並[d]噻唑-5,4'-吡啶]-1'-基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇(52 mg, 產率 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]⁺。

【0625】 實施例 172

(S)-6-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-3-(6-胺基-4,6-二氫螺[環戊二烯並[d]噻唑-5,4'-吡啶]-1'-基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇的製備

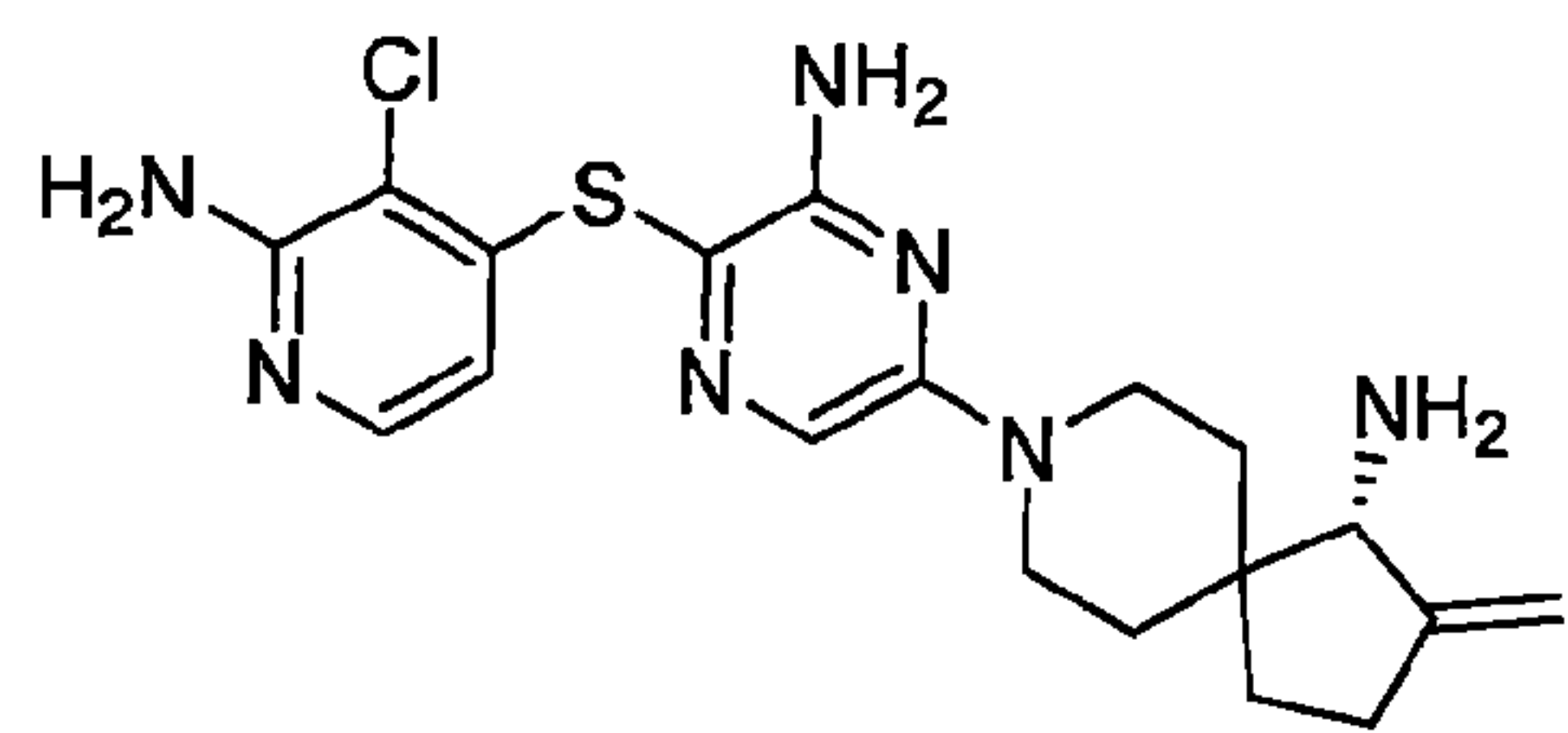


【0626】 實施例 172 的製備方法參考實施例 171 實驗方案。

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

【0627】 實施例 173

(R)-8-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2-基)-2-亞甲基-8-氮雜螺[4.5]
癸烷-1-胺的製備

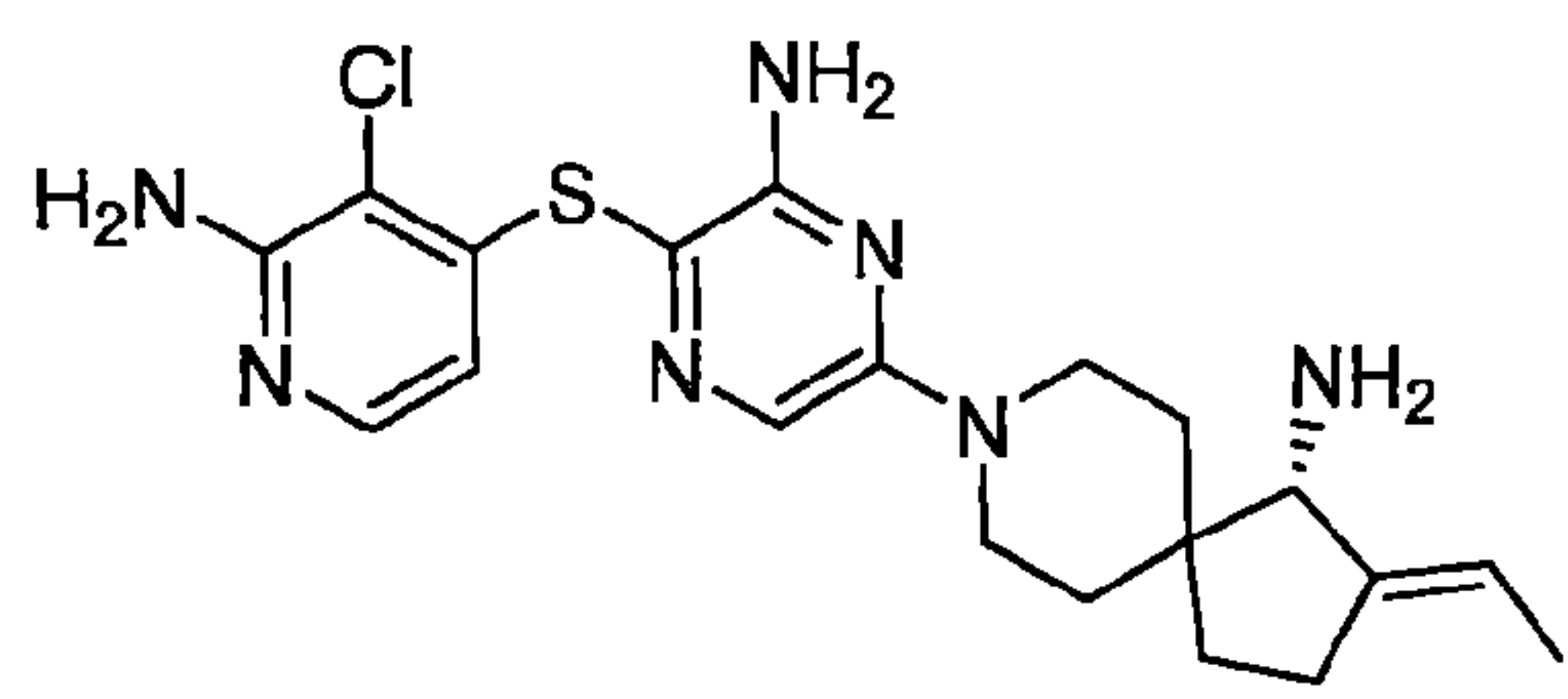


【0628】 實施例 173 的製備方法參考實施例 91 實驗方案。

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

【0629】 實施例 174

(S,E)-8-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2-基)-2-亞乙基-8-氮雜螺
[4.5]癸烷-1-胺的製備

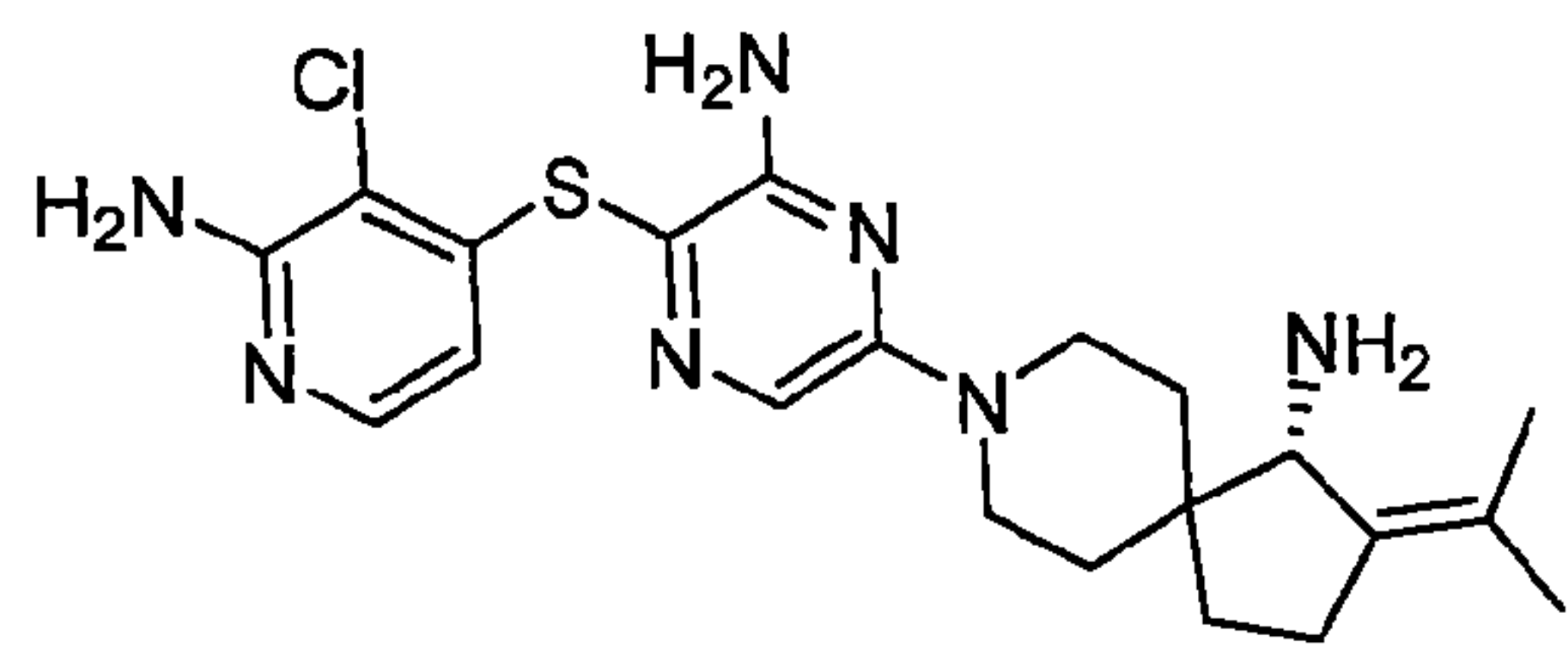


【0630】 實施例 174 的製備方法參考實施例 91 實驗方案。

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

【0631】 實施例 175

(S)-8-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2-基)-2-(丙烷-2-亞基)-8-氮雜
螺[4.5]癸烷-1-胺的製備

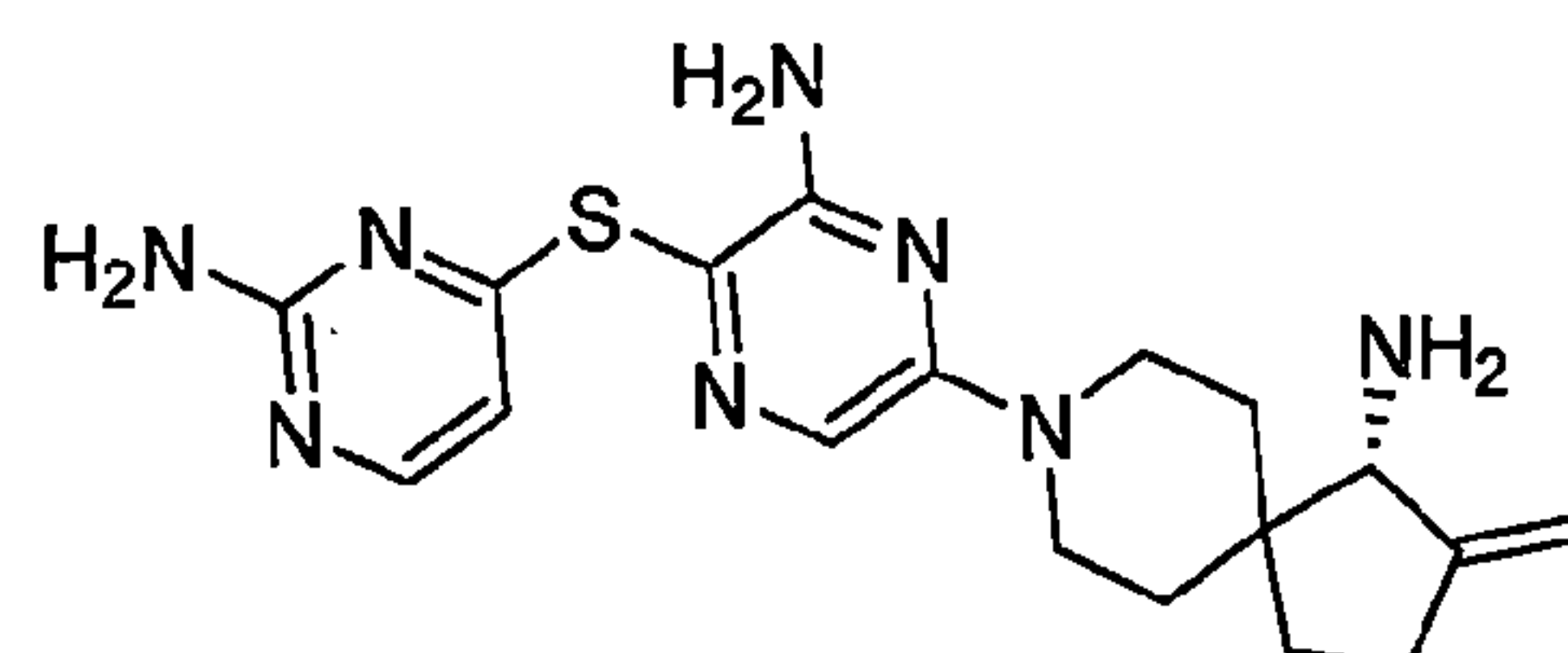


【0632】 實施例 175 的製備方法參考實施例 91 實驗方案。

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

【0633】 實施例 176

(R)-8-(6-胺基-5-((2-胺基嘧啶-4-基)硫基)吡嗪-2-基)-2-亞甲基-8-氮雜螺[4.5]癸烷-1-胺的製備

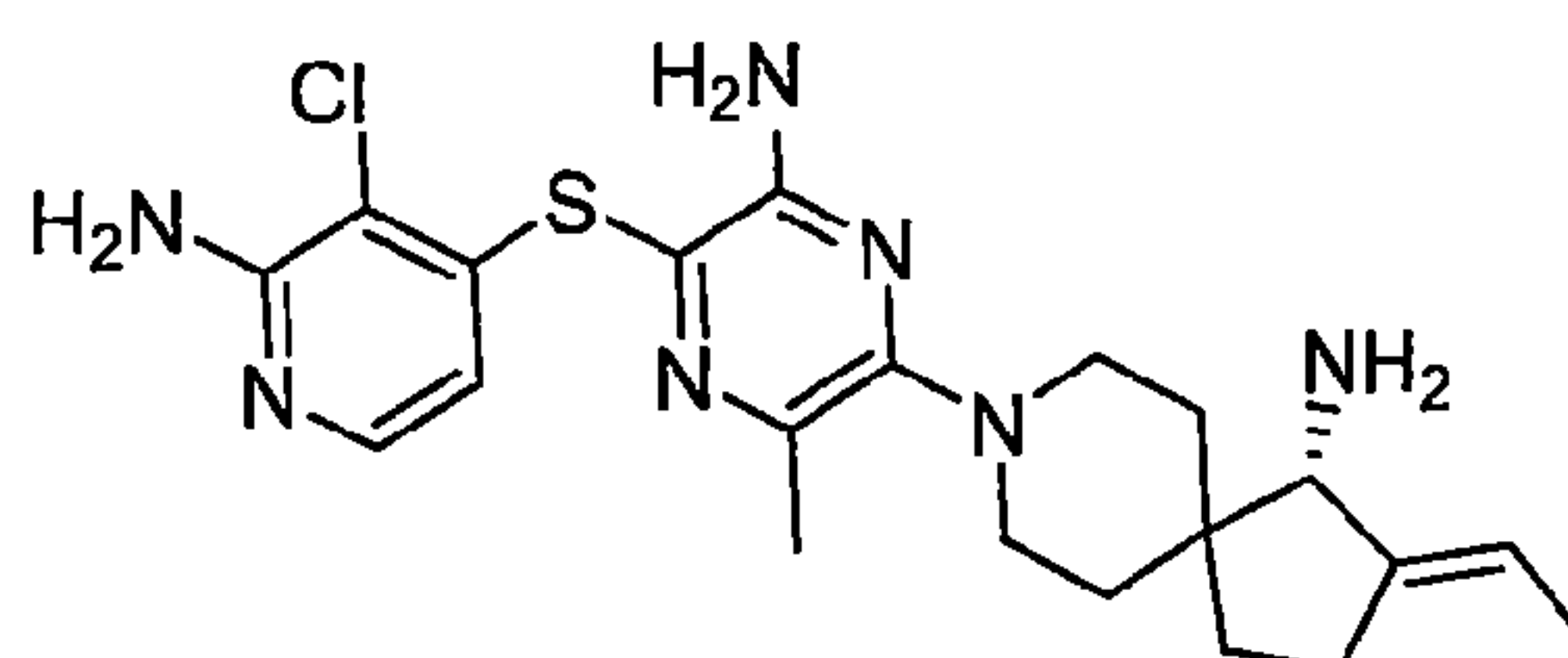


【0634】 實施例 176 的製備方法參考實施例 91 實驗方案。

MS m/z(ESI): 385.1 [M+H]⁺.

【0635】 實施例 177

(S,E)-8-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-3-甲基吡嗪-2-基)-2-亞乙基-8-氮雜螺[4.5]癸烷-1-胺的製備

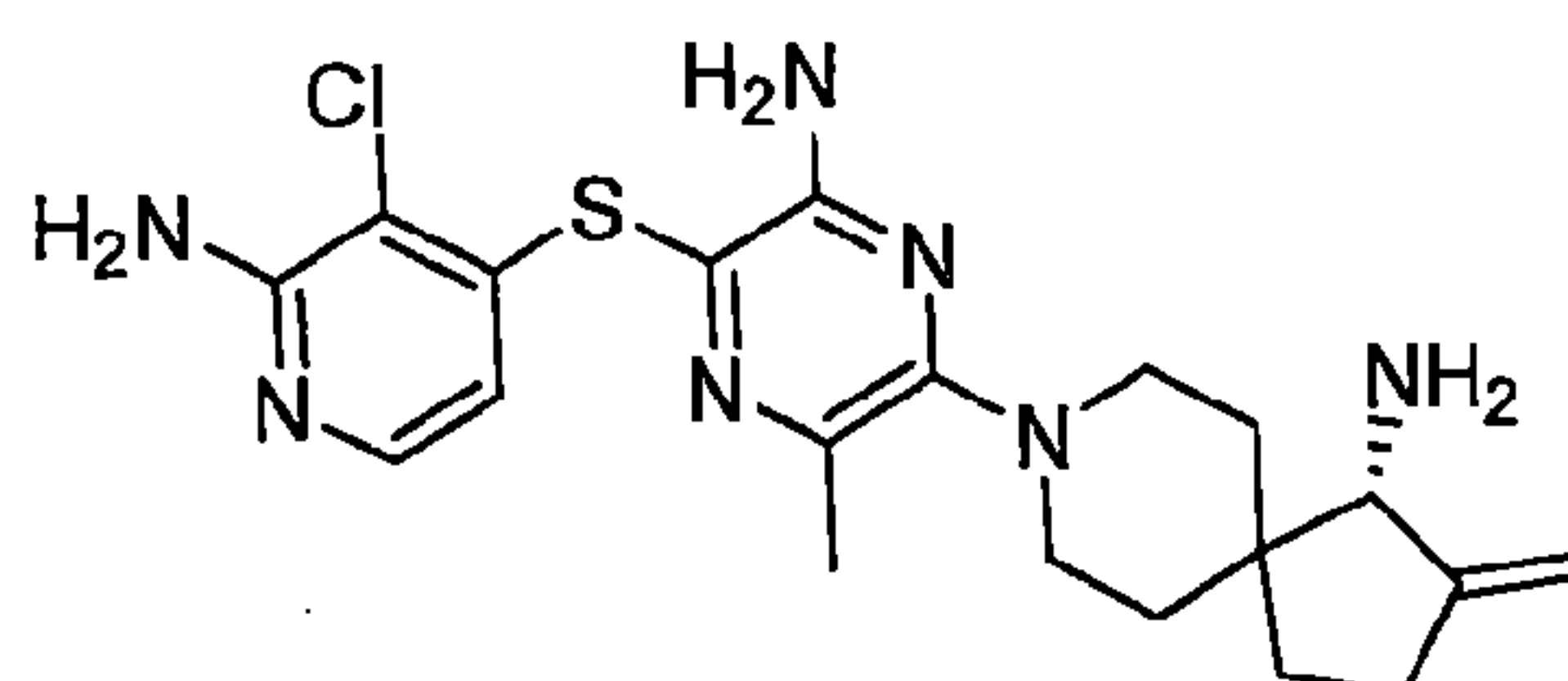


【0636】 實施例 177 的製備方法參考實施例 96 實驗方案。

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

【0637】 實施例 178

(R)-8-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-3-甲基吡嗪-2-基)-2-亞甲基-8-氮雜螺[4.5]癸烷-1-胺的製備

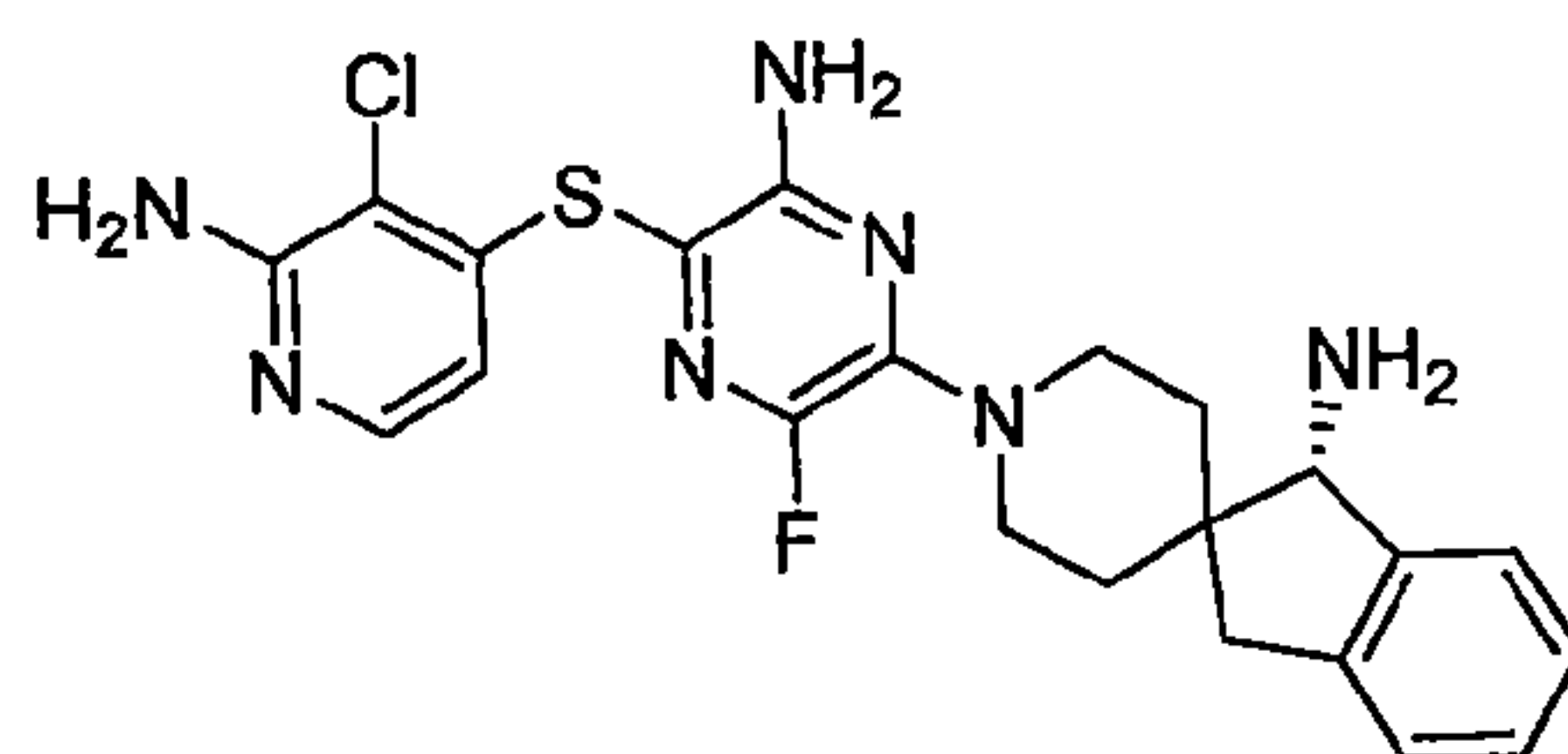


【0638】 實施例 178 的製備方法參考實施例 96 實驗方案。

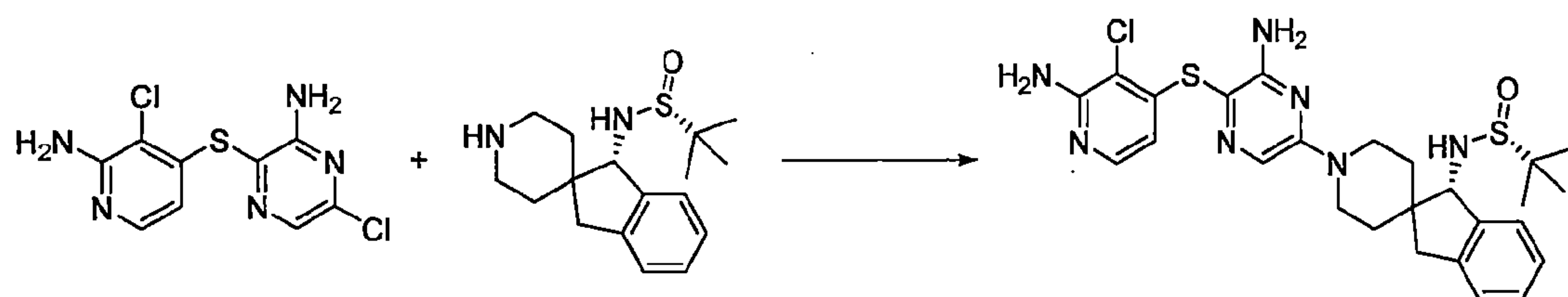
MS m/z (ESI): 432.1 $[M+H]^+$, 434.1 $[M+2+H]^+$.

【0639】 實施例 179

(S)-1'-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-3-氟吡嗪-2-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-吡啶]-1-胺的製備



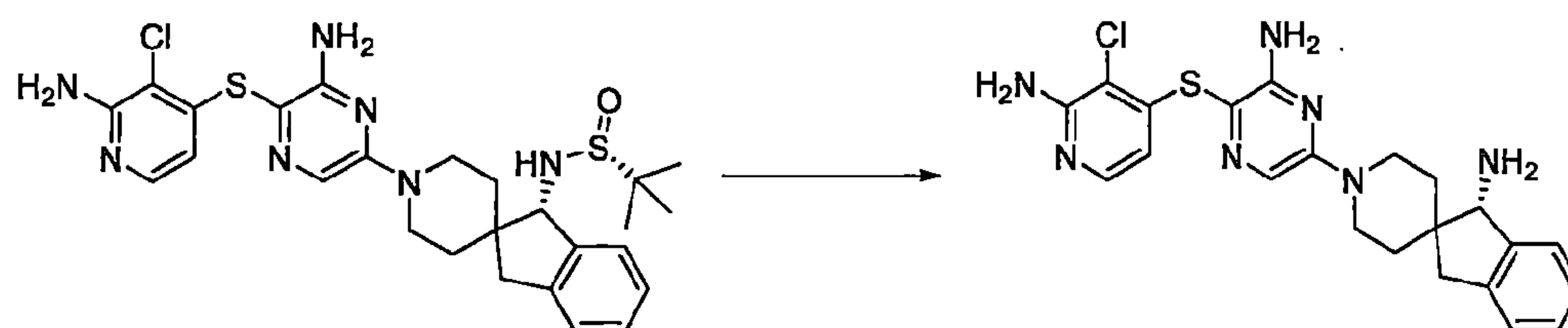
【0640】 第一步：(R)-N-((S)-1'-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-吡啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺的製備



【0641】 3-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-6-氯吡嗪-2-胺(200 mg, 0.694 mmol)，(R)-N-((S)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-吡啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(350 mg, 0.833 mmol， $[\alpha]_D^{20}=1.773$)和碳酸鉀(479 mg, 3.47 mmol)在 N,N-二甲基甲醯胺(7 mL)中 100°C 攪拌 8 小時。待反應液冷卻後，加入 40 mL 水，用乙酸乙酯萃取(40 mL×2)；乙酸乙酯層用飽和氯化鈉水溶液(20 mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥後管柱層析[沖提劑: 二氯甲烷~二氯甲烷/甲醇從 0%到 3%]純化得到橘黃色固體產物 (R)-N-((S)-1'-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-吡啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(200 mg, 產率 52%)。

MS m/z (ESI): 558.2 $[M+H]^+$ 。

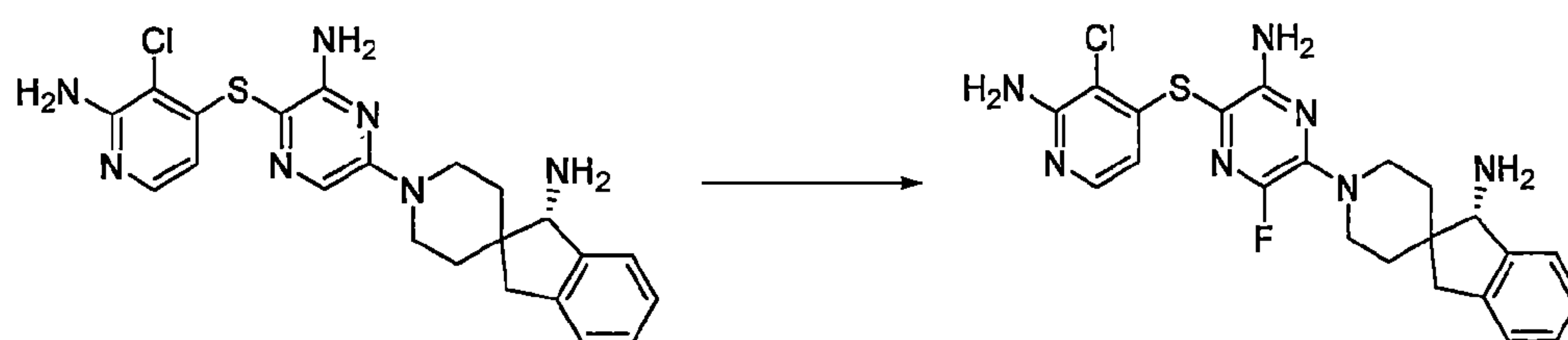
【0642】 第二步：(S)-1'-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺的製備



【0643】 往(R)-N-((S)-1'-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(188 mg, 0.337 mmol)的甲醇(5 mL)溶液裡加鹽酸二噁烷溶液(20 mL, 80 mmol)，室溫攪拌 1 小時。將反應液濃縮至乾，用 5 mL 甲醇溶解後，胺水調節 pH 至鹼性，濃縮後管柱層析[沖提劑：二氯甲烷 ~ 二氯甲烷/甲醇從 0%到 7.5%]純化得到白色固體產物(S)-1'-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺(130 mg, 產率 85%)。

MS m/z(ESI): 454.2 [M+H]⁺。

【0644】 第三步：(S)-1'-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-3-氟吡嗪-2-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺的製備



【0645】 在-10°C 下往(S)-1'-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺(100 mg, 0.22 mmol)的乙腈(10 mL)溶液裡加 N-氟基雙苯磺醯胺(69 mg, 0.22 mmol)，加完慢慢升至室溫，攪拌 7 小時。旋乾反應液，薄層層析(二氯甲烷/甲醇=10/1)純化得到土黃色固體產物(S)-1'-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-3-氟吡嗪-2-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺。

胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-3-氟吡嗪-2-基)-1,3-二氫螺[茚-2,4'-吡啶]-1-胺(28 mg, 產率 27%)。

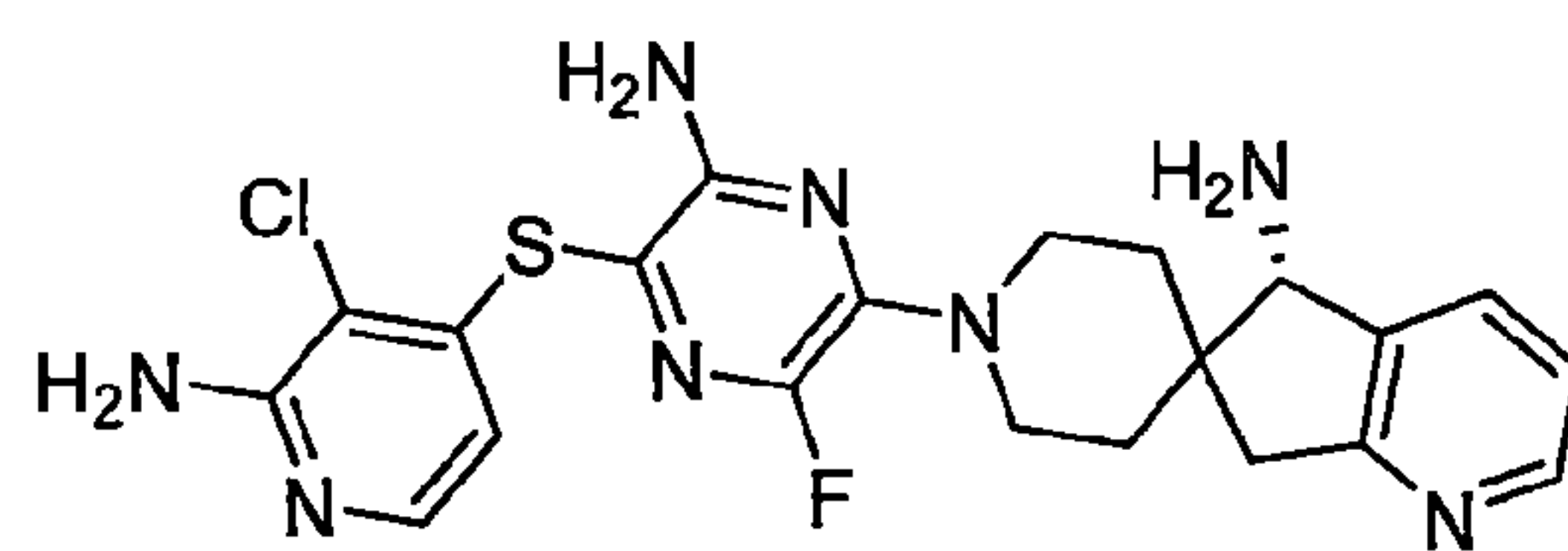
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 7.62(d, $J = 4$ Hz, 1H), 7.42 – 7.33(m, 1H), 7.26 – 7.15(m, 3H), 6.00(d, $J = 4$ Hz, 1H), 4.67 – 4.54(m, 2H), 4.30(d, $J = 16$ Hz, 2H), 3.97(s, 1H), 3.16(d, $J = 16$ Hz, 1H), 2.82(d, $J = 16$ Hz, 1H), 1.95 – 1.78(m, 2H), 1.65 – 1.53(m, 1H), 1.48 – 1.38(m, 1H).

MS m/z (ESI): 472.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 474.1 $[\text{M}+2+\text{H}]^+$ 。

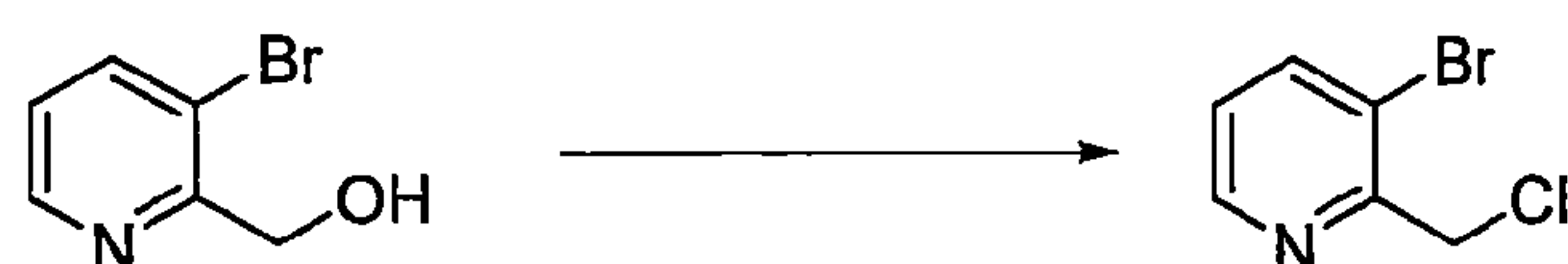
$[\alpha]_D^{20} = -36.893$ 。

【0646】 實施例 180

(S)-1'-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-3-氟吡嗪-2-基)-5,7-二氫螺[環戊二烯並[b]吡啶-6,4'-吡啶]-5-胺



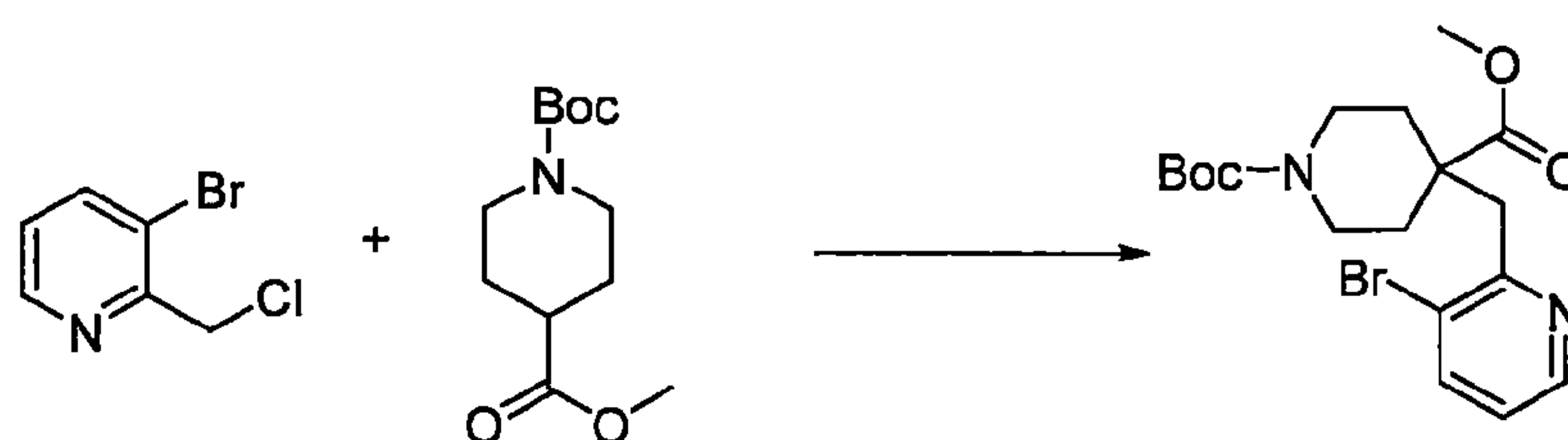
【0647】 第一步：3-溴-2-(氯甲基)吡啶的製備



【0648】 將(3-溴吡啶-2-基)甲醇(7.5 g, 40 mmol)溶於二氯甲烷(20 mL)中，反應液均勻混合後，在冰浴條件下滴加 SOCl_2 (9.5 g, 80 mmol)，攪拌 1 小時。反應液減壓濃縮，所得粗品用快速矽膠管柱層析分離純化得到無色液體目標化合物 3-溴-2-(氯甲基)吡啶(5 g，產率：61%)。

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

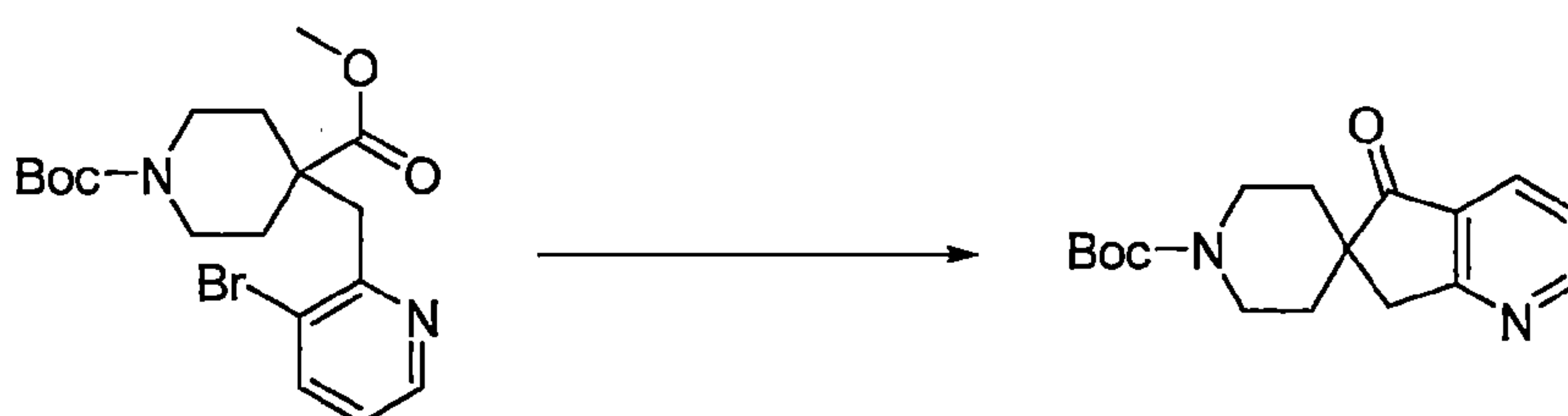
【0649】 第二步：1-(第三-丁基)4-甲基 4-((3-溴吡啶-2-基)甲基)哌啶-1,4-二羧酸酯的製備



【0650】 將 1-(第三-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，反應液在 -60°C 條件下反應 1 小時，3-溴-2-(氯甲基)吡啶(5 g, 24.4 mmol)加入反應液中，溫度不變條件下繼續反應 2 小時，減壓濃縮，所得粗品用快速矽膠管柱層析分離純化得到淡黃色固體目標化合物 1-(第三-丁基)4-甲基 4-((3-溴吡啶-2-基)甲基)哌啶-1,4-二羧酸酯(9 g, 產率：89%)。

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

【0651】 第三步：第三-丁基 5-羰基-5,7-二氫螺[環戊二烯並[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-羧酸酯的製備

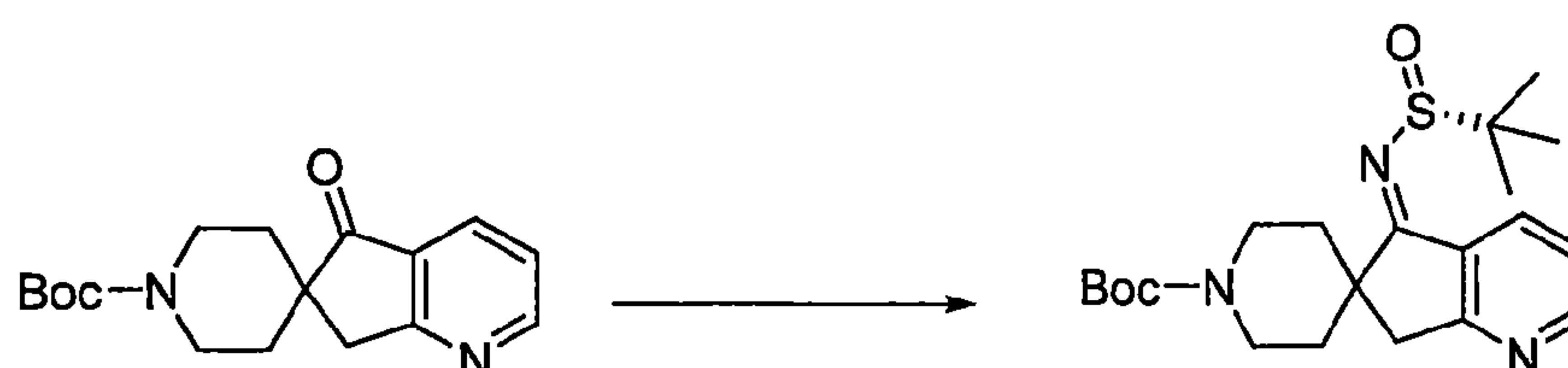


【0652】 向 1-(第三-丁基)4-甲基 4-((3-溴吡啶-2-基)甲基)哌啶-1,4-二羧酸酯(9 g, 21.84 mmol)中加入 THF(100 mL)，反應液溫度降至 -78°C 後，緩慢將正丁基鋰溶液(1.6 N, 17 mL)滴入反應液中，在 -78°C 下繼續反應 1 小時，加入氯化銨水溶液淬滅，乙酸乙酯萃取，有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮。所得

粗品用快速矽膠管柱層析分離純化得到淡黃色固體目標化合物第三-丁基 5-羰基-5,7-二氫螺[環戊二烯並[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-羧酸酯(3 g, 產率：45%)。

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

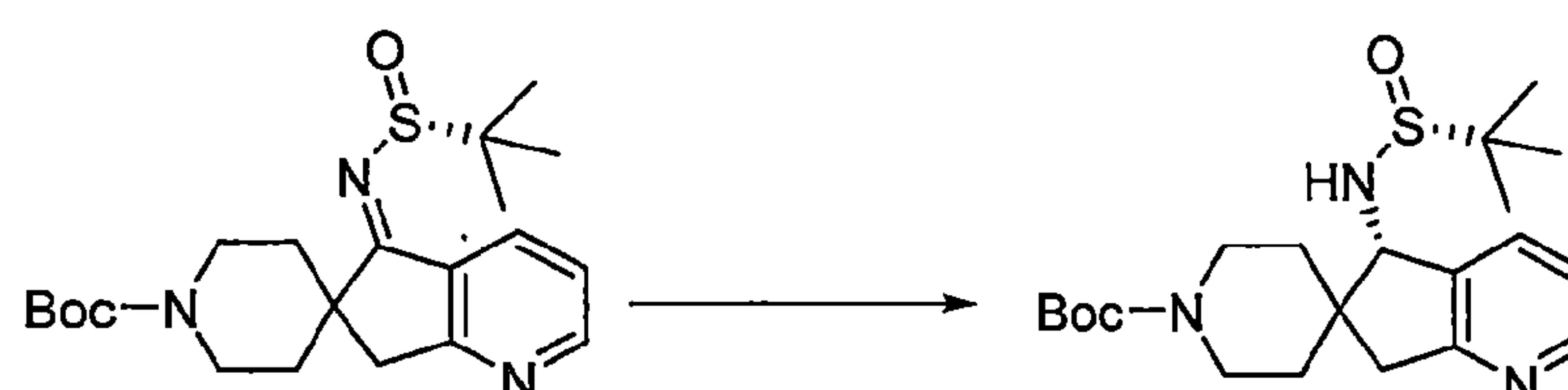
【0653】 第四步：第三-丁基(R,Z)-5-((第三-丁基亞硫鹽基<亞磺鹽>)亞胺基)-5,7-二氫螺[環戊二烯並[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-羧酸酯的製備



【0654】 將第三-丁基 5-羰基-5,7-二氫螺[環戊二烯並[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-羧酸酯(3 g, 9.93 mmol),(R)-2-甲基丙烷-2-亞磺鹽胺(3.6 g, 29.8 mmol)加入鈦酸乙酯(50 mL)中，反應液攪拌均勻，在 110℃ 條件下反應 13 小時，反應溫度降至常溫，緩慢滴加水(100 mL),有固體產生，再加入乙酸乙酯(200 mL)，過濾，有機相減壓濃縮，所得目標化合物第三-丁基(R,Z)-5-((第三-丁基亞硫鹽基<亞磺鹽>)亞胺基)-5,7-二氫螺[環戊二烯並[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-羧酸酯(3 g, 產率：75%)，直接用於下一步反應。

MS m/z (ESI):406.1 $[M+H]^+$.

【0655】 第五步：第三-丁基(S)-5-(((R)-第三-丁基亞硫鹽基<亞磺鹽>)胺基)-5,7-二氫螺[戊二烯並[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-羧酸酯的製備

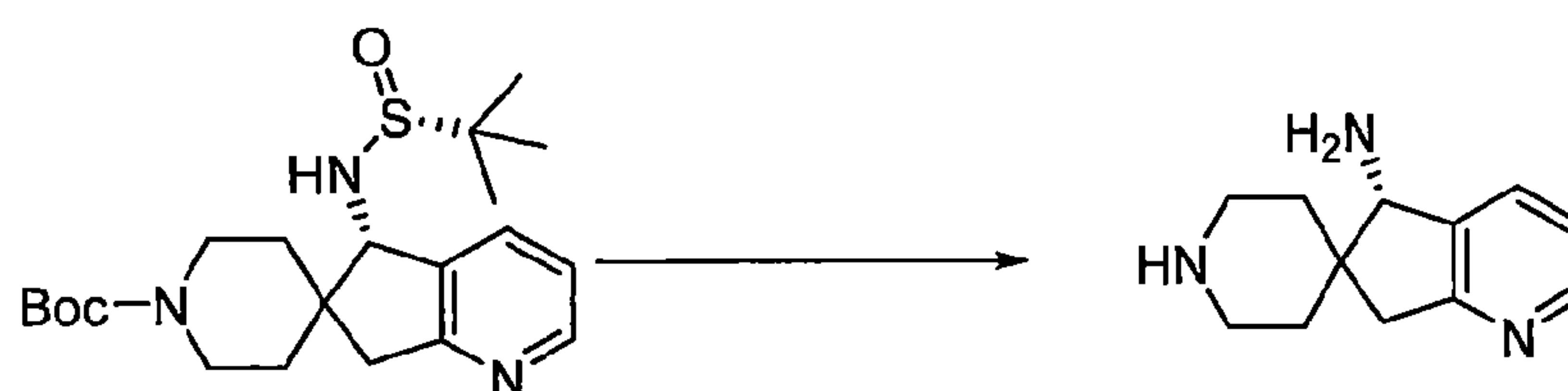


【0656】 將第三-丁基(R,Z)-5-((第三-丁基亞硫鹽基<亞磺鹽>)亞胺基)-5,7-二氫螺[環戊二烯並[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-羧酸酯(3 g, 7.41 mmol)加入 THF(40 mL)

中，在溫度降至 0°C 條件下，向反應液中緩慢滴加 BH_3 (7.5 mL, 2N in THF)，滴加完畢後，保持溫度，反應 2 小時。向反應液滴加甲醇 (10 mL)。減壓濃縮，所得粗品用快速矽膠管柱層析分離純化得到淡黃色固體目標化合物第三-丁基(S)-5-(((R)-第三-丁基亞硫鹽基<亞磺鹽>)胺基)-5,7-二氫螺[戊二烯並[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-羧酸酯 (2.5 g，產率 83%)。

MS m/z (ESI): 408.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

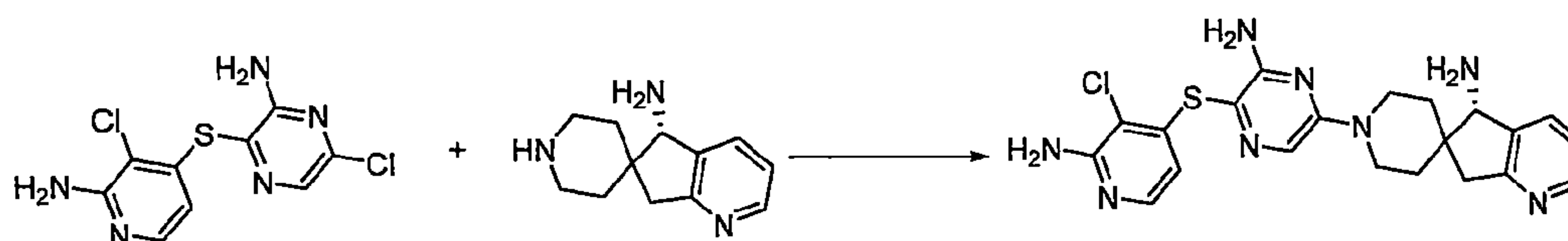
【0657】 第六步：(S)-5,7-二氫螺[環戊二烯並[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺的製備



【0658】 將第三-丁基(S)-5-(((R)-第三-丁基亞硫鹽基<亞磺鹽>)胺基)-5,7-二氫螺[環戊二烯並[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-羧酸酯 (2.5 g, 6.14 mmol)、鹽酸二噁烷 (10 mL, 4N) 加入 CH_2Cl_2 (40 mL) 中，反應液在室溫下，攪拌 3 小時，減壓濃縮，所得目標化合物 (S)-5,7-二氫螺[環戊二烯並[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺 (1.5 g)，直接用於下一步反應。

MS m/z (ESI): 204.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0659】 第七步：(S)-1'-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2-基)-5,7-二氫螺[環戊二烯並[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺的製備



【0660】 將 (S)-5,7-二氫螺[環戊二烯並[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺 (1.5 g, 7.39 mmol)、3-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-6-溴吡嗪-2-胺 (3.7 g, 11.09 mmol)、碳酸

鉍(7.2 g, 22.17mmol)加入 DMF(50 mL)中，在 90℃ 條件下，反應 13 小時。反應液減壓濃縮，所得粗品用快速矽膠管柱層析分離純化得到淡黃色固體目標化合物(S)-1'-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2-基)-5,7-二氫螺[環戊二烯並[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺(1 g，產率 29%)。

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

【0661】 第八步：(S)-1'-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-3-氟吡嗪-2-基)-5,7-二氫螺[環戊二烯並[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺的製備



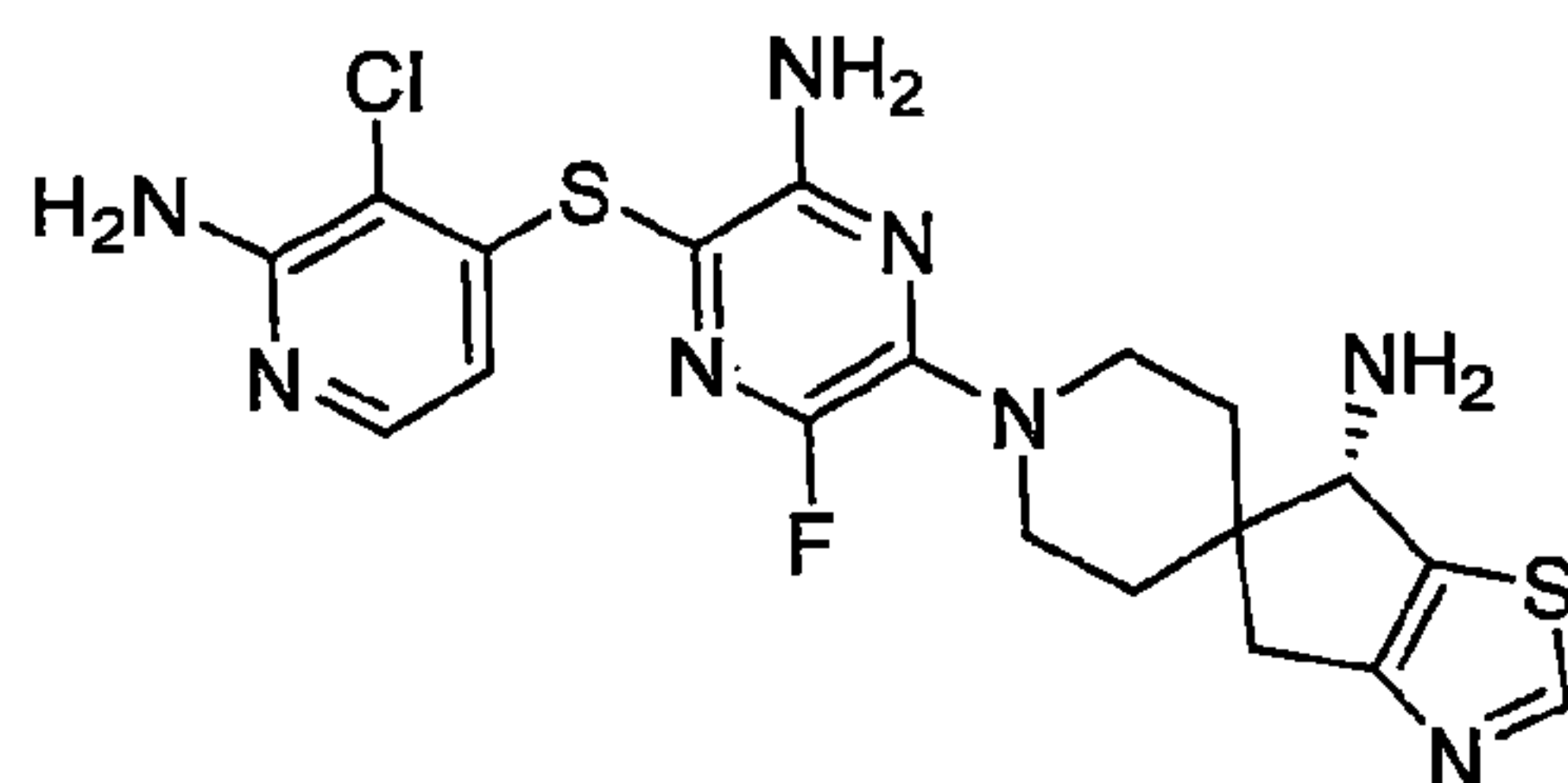
【0662】 將(S)-1'-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2-基)-5,7-二氫螺[環戊二烯並[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺(600 mg, 1.32 mmol)、NFSI(830 mg, 2.64 mmol)加入 THF(10 mL)中。反應液在室溫反應 3 小時，減壓濃縮，所得粗品用快速矽膠管柱層析分離純化得到白色固體目標化合物(S)-1'-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-3-氟吡嗪-2-基)-5,7-二氫螺[環戊二烯並[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺(90 mg，產率 14%)。

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

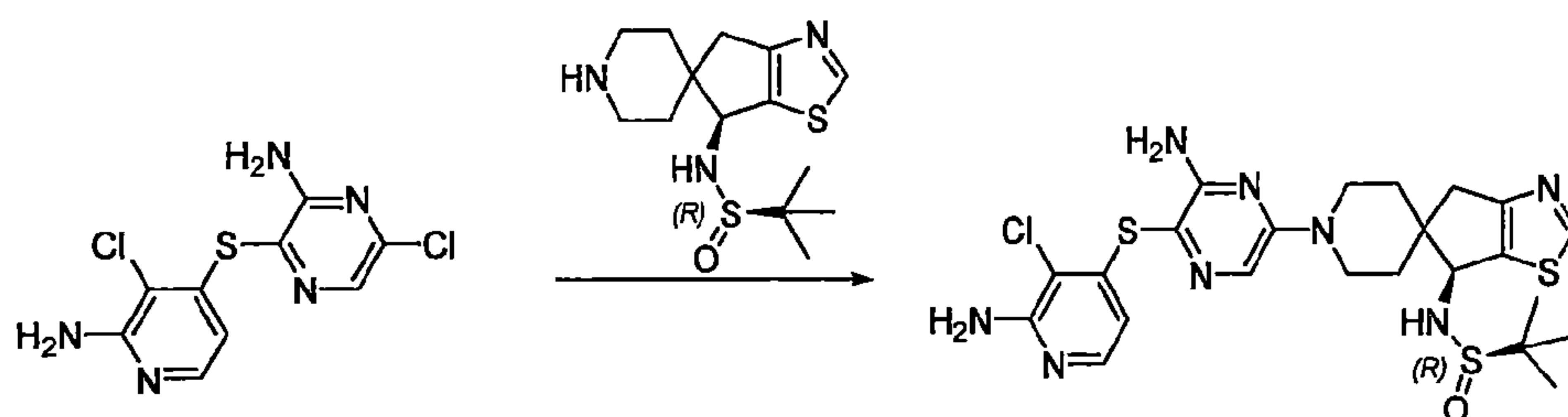
^1H NMR(400 MHz, MeOH- d_4) δ 8.33(d, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.82(d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.62(d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.28-7.25(m, 1 H), 6.01(d, $J=5.6$ Hz, 1H), 4.35-4.31(m, 2 H), 4.03(s, 1 H), 3.36-3.31(m, 2 H), 3.25-3.21(m, 1H), 2.92(d, $J=16.8$ Hz, 1H), 1.98-1.84(m, 2 H), 1.64-1.60(m, 1 H), 1.42-1.39(m, 1 H).

【0663】 實施例 181

(S)-1'-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-3-氟吡嗪-2-基)-4,6-二氫螺[環戊二烯並[d]噻唑-5,4'-吡啶]-6-胺的製備



【0664】 第一步：(R)-N-((S)-1'-(6-胺基-5-((3-氯-2-環丙基吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-吡啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺的製備



【0665】 將(R)-N-((S)-4,6-二氫螺[環戊二烯並[d]噻唑-5,4'-吡啶]-6-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(260 mg, 0.83 mmol, 1.0 eq), 3-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-6-氯吡嗪-2-胺(227 mg, 0.79 mmol, 0.95 eq)和碳酸鉀(574 mg, 4.15 mmol, 5.0 eq)溶於 DMF(2 mL)中。氮氣保護下，加熱到 105℃，攪拌反應 10 小時。反應結束，濃縮除去 DMF，粗品管柱層析(8% MeOH in CH₂Cl₂)，得到黃色固體產物(R)-N-((S)-1'-(6-胺基-5-((3-氯-2-環丙基吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-吡啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(340 mg, 產率 76%)。

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

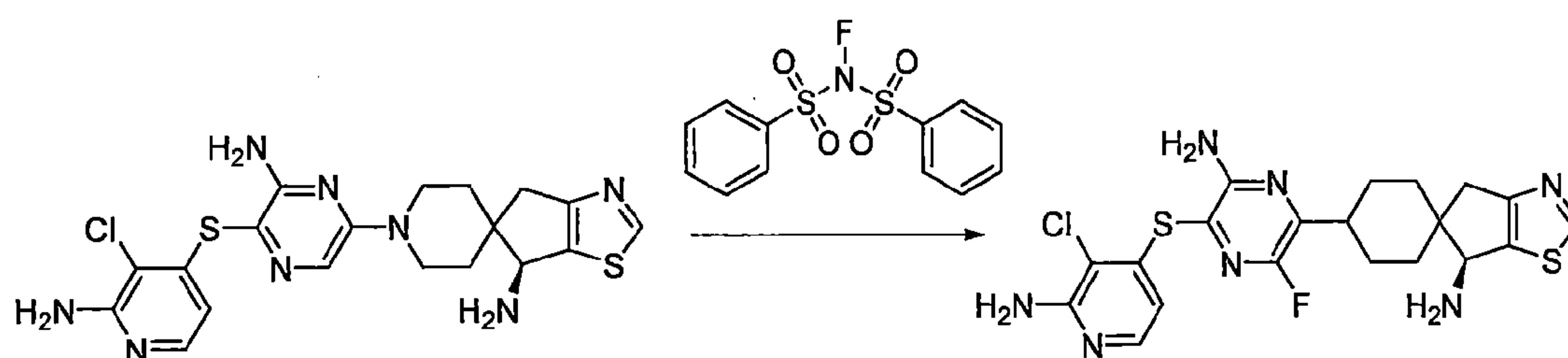
【0666】 第二步：((S)-1'-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2-基)-4,6-二氫螺[環戊二烯並[d]噻唑-5,4'-吡啶]-6-胺的製備



【0667】 將(R)-N-((S)-1'-(6-氨基-5-((3-氯-2-環丙基吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(340 mg, 0.60 mmol, 1.0 eq)溶於 MeOH(5 mL)，加入 HCl 的二噁烷溶液(1.0 mL, 4M)，於室溫反應 1 小時。將反應液濃縮至乾，用 5 mL 甲醇溶解後，用 7M NH₃ 的甲醇溶液調節 pH 至鹼性，濃縮反應液，先用正相管柱純化(10 % MeOH in CH₂Cl₂)，然後用反相管柱純化(40 % MeCN in H₂O(0.1 % NH₃.H₂O))，得到灰色固體目標化合物((S)-1'-(6-氨基-5-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2-基)-4,6-二氫螺[環戊二烯並[d]噻唑-5,4'-哌啶]-6-胺(220 mg, 產率 80 %)。

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

【0668】 第三步：(S)-1'-(6-氨基-5-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-3-氟吡嗪-2-基)-4,6-二氫螺[環戊二烯並[d]噻唑-5,4'-哌啶]-6-胺的製備



【0669】 將((S)-1'-(6-氨基-5-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2-基)-4,6-二氫螺[環戊二烯並[d]噻唑-5,4'-哌啶]-6-胺(220 mg, 0.48 mmol, 1.0 eq)溶於無水 DMF(2 mL)和無水 MeCN(10 mL)中，氮氣置換三次，氮氣保護下分批加入試劑 N-氟-N-(苯磺醯)苯磺醯胺(159 mg, 0.5 mmol, 1.05 eq.)。加料完畢，室溫攪拌 3 小時，反應液滴加到攪拌的 MeOH(50 mL)中，後加入 1 mL 水。將反應液濃縮，得到粗品，用製備 HPLC 純化得到灰色固體產物(S)-1'-(6-氨基-5-((2-氨基-3-氯吡啶

-4-基)硫基)-3-氟吡嗪-2-基)-4,6-二氫螺[環戊二烯並[d]噻唑-5,4'-吡啶]-6-胺
(40mg, 產率 17%)。

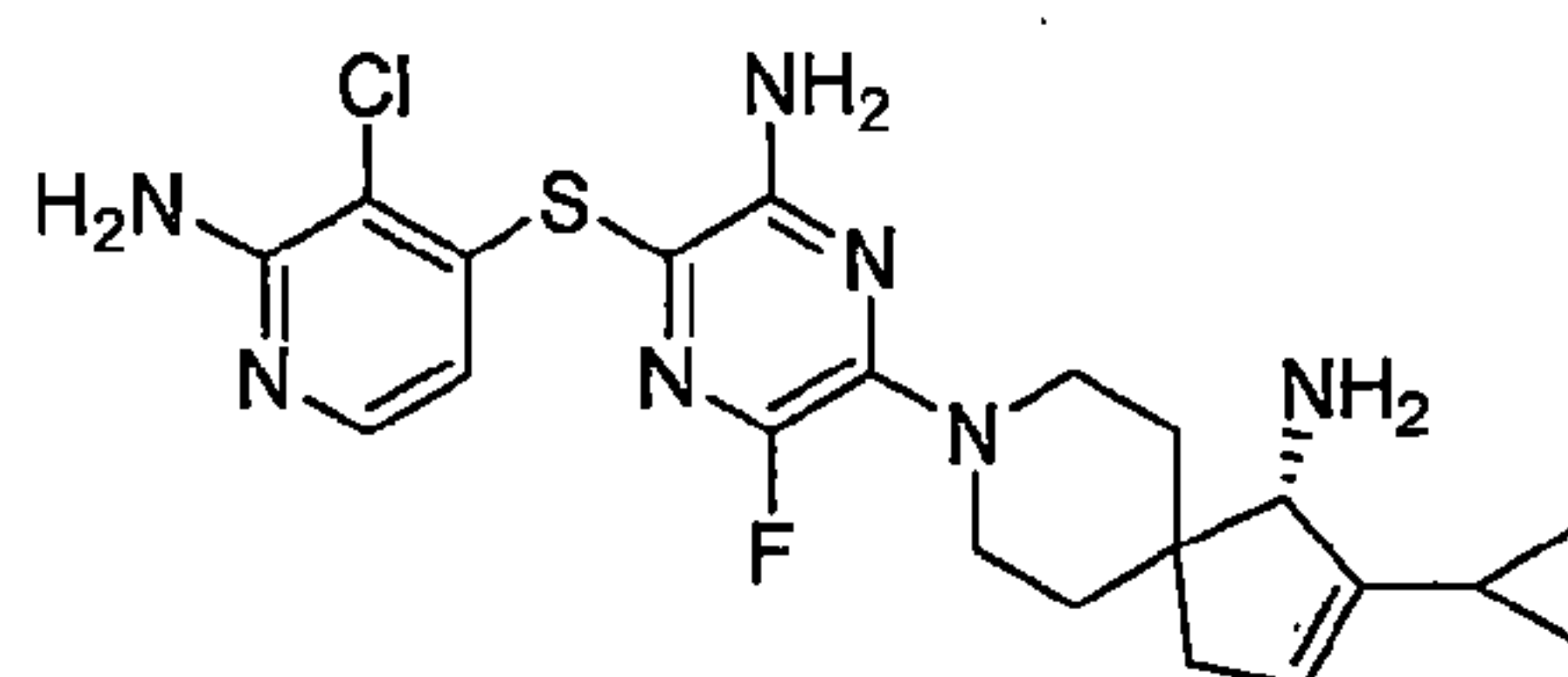
^1H NMR(400 MHz, DMSO) δ 8.96(s, 1H), 7.67(d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.28(s, 2H), 6.17(s, 2H), 5.86(d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.10(s, 2H), 3.98(s, 1H), 2.81(dd, J = 52.7, 15.2 Hz, 4H), 1.88(s, 2H), 1.75 – 1.52(m, 4H).

^{19}F NMR(376 MHz, DMSO) δ -88.17(s).

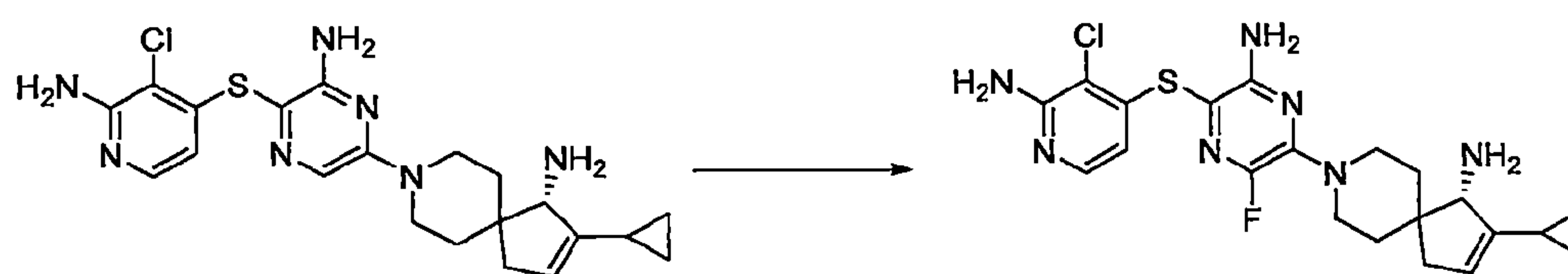
MS m/z (ESI): 479.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 481.0 $[\text{M}+\text{H}+2]^+$ 。

【0670】 實施例 182

(S)-8-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-3-氟吡嗪-2-基)-2-環丙基-8-氮雜螺[4.5]癸-2-烯-1-胺的製備



【0671】 第一步：(S)-8-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-3-氟吡嗪-2-基)-2-環丙基-8-氮雜螺[4.5]癸-2-烯-1-胺的製備



【0672】 在 25°C 下，往(S)-8-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2-基)-2-環丙基-8-氮雜螺[4.5]癸-2-烯-1-胺(35 mg, 0.085 mmol)的四氫呋喃(18 mL)溶液裡加 N-氟雙苯磺醯胺(40 mg, 0.128 mmol)，加完攪拌 1 小時。TLC 顯示沒反應完，補加 N-氟雙苯磺醯胺(27 mg, 0.085 mmol)，加完繼續攪拌 1 小時。TLC 顯示沒反應完，再補加 N-氟雙苯磺醯胺(27 mg, 0.085 mmol)，攪拌 1 小時。TLC 顯示有雜質出現，反應液用鹽酸(40 mL, 0.5 N)萃滅，用乙酸乙酯(20 mL*2)

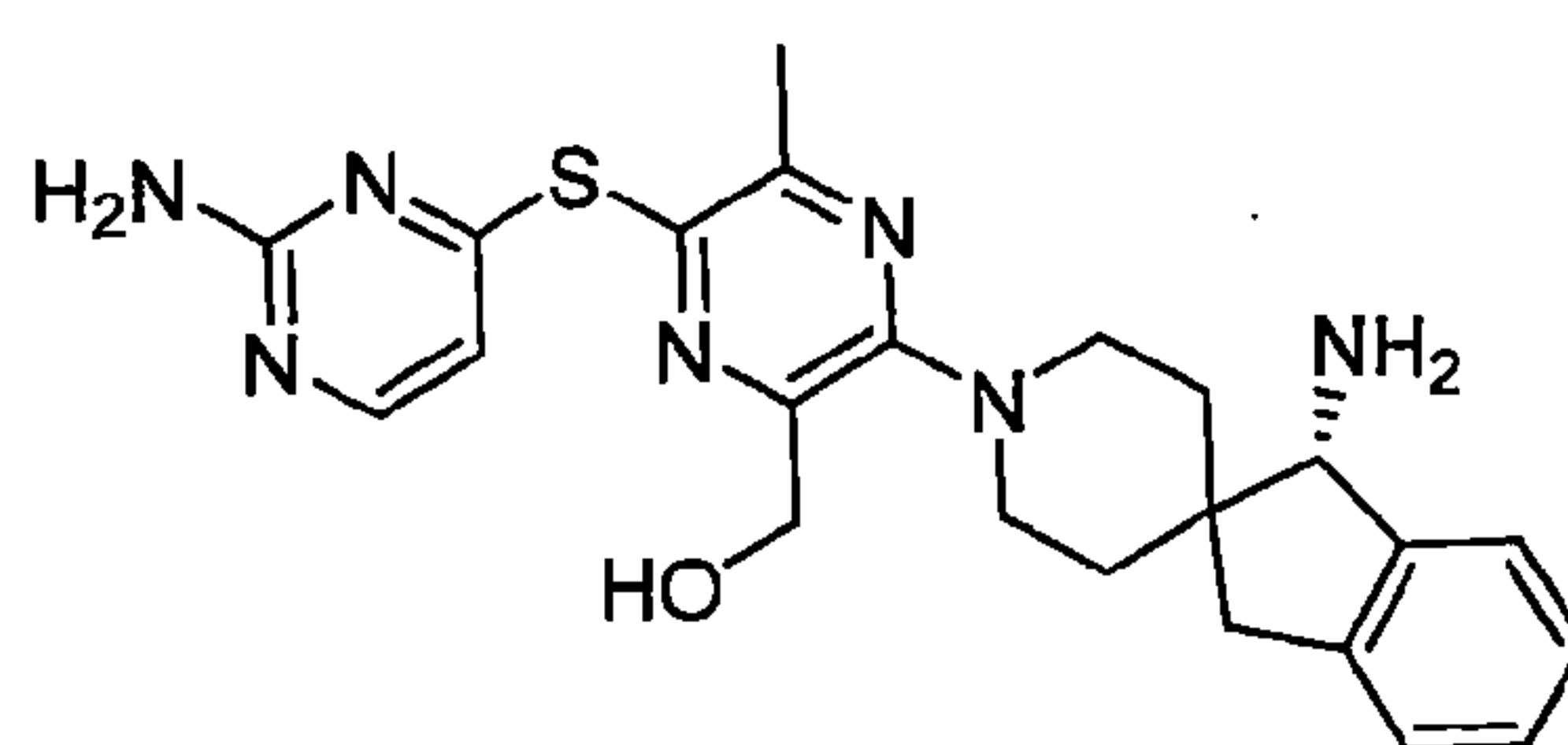
洗滌，水相用碳酸鈉調節至 pH 約為 8，乙酸乙酯(30 mL*2)萃取，旋乾有機相，製備色譜(二氯甲烷/甲醇=10/1)純化得到淺黃色固體(S)-8-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-3-氟吡嗪-2-基)-2-環丙基-8-氮雜螺[4.5]癸-2-烯-1-胺(28 mg, 產率：27%)。

^1H 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).

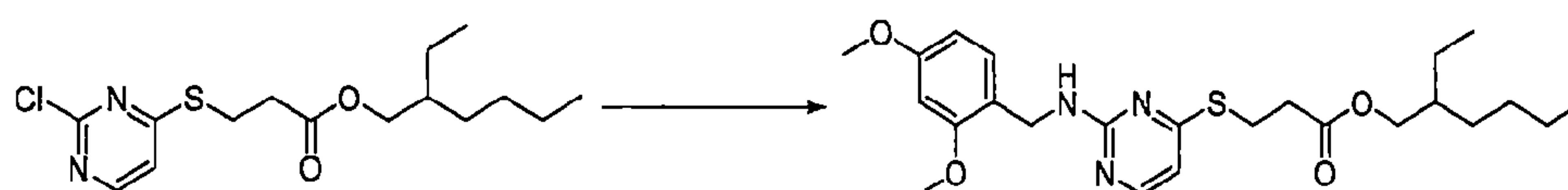
MS m/z (ESI): 462.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 474.1 $[\text{M}+2+\text{H}]^+$ 。

【0673】 實施例 183

(S)-3-(1-胺基-1,3-二氫螺[茛-2,4'-吡啶]-1'-基)-6-((2-胺基嘧啶-4-基)硫基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇的製備



【0674】 第一步：2-乙基己基 3-((2-((2,4-二甲氧苄基)胺基)嘧啶-4-基)硫基)丙酸酯的製備

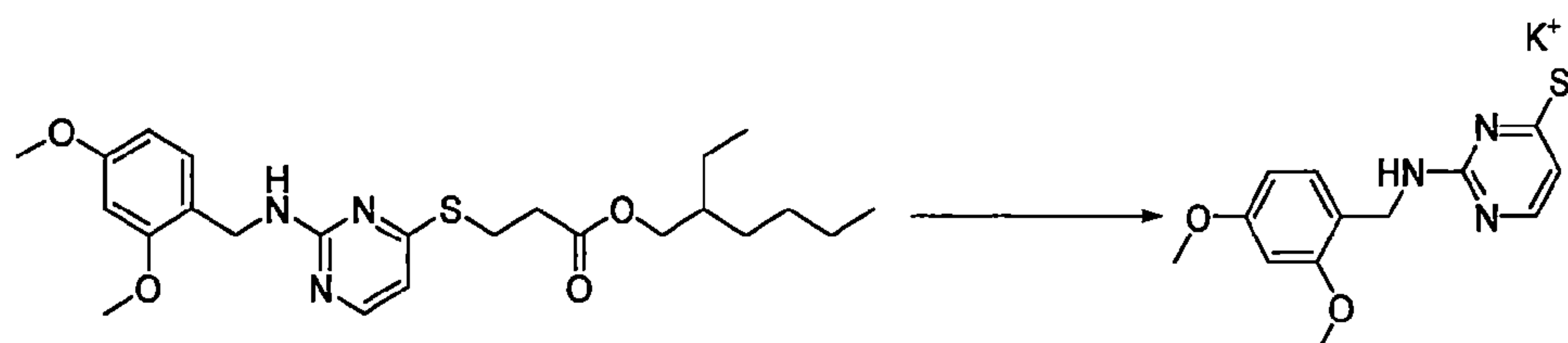


【0675】 將 2-乙基己基 3-((2-氯嘧啶-4-基)硫基)丙酸酯(2.0 g, 6.06 mmol, 1.0 eq), (2,4-二甲氧苄基)甲胺(1.02 g, 6.06 mmol, 1.0 eq)溶於 20 mL 乙腈，加入碳酸鉀(1.0 g, 7.24 mmol, 1.2 eq)，加熱至 100°C 反應 18 小時。待反應液冷卻後，將反應液用 20 mL 乙酸乙酯稀釋，用矽藻土過濾除去不溶物，濾液旋乾後管柱

層析(10~25% 乙酸乙酯/石油醚)，得無色油狀物 2-乙基己基 3-((2-((2,4-二甲氧苄基)胺基)嘧啶-4-基)硫基)丙酸酯(1.5 g，產率 54%)。

MS m/z (ESI): 462.1 $[M+H]^+$ 。

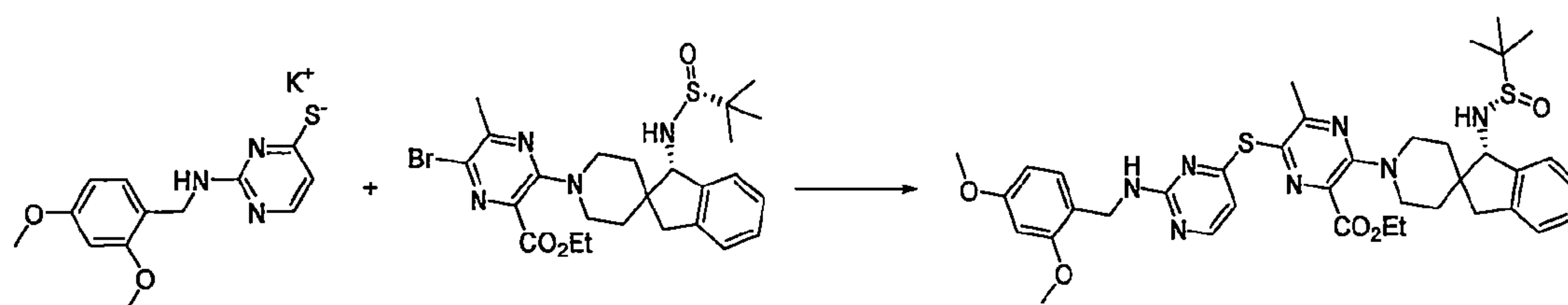
【0676】 第二步：2-((2,4-二甲氧苄基)胺基)嘧啶-4-硫醇酸鉀的製備



【0677】 將 2-乙基己基 3-((2-((2,4-二甲氧苄基)胺基)嘧啶-4-基)硫基)丙酸酯(1.0 g，2.17 mmol，1.0 eq)溶於 30 mL 乙醇中，加入第三丁醇鉀(272 mg，2.39 mmol，1.1 eq)，40℃攪拌 1 小時。將反應液濃縮至乾，直接用於下一步反應。

MS m/z (ESI): 278.1 $[M+H]^+$ 。

【0678】 第三步：3-((S)-1-(((S)-第三-丁基亞硫鹽基<亞磺鹽>)胺基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-吡啶]-1'-基)-6-((2-((2,4-二甲氧苄基)胺基)嘧啶-4-基)硫基)-5-甲基吡嗪-2-羧酸乙酯的製備

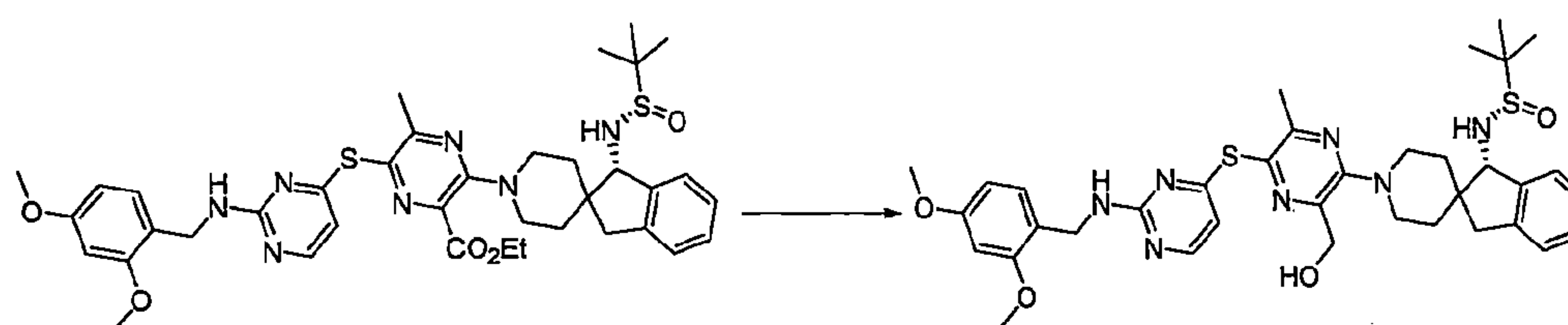


【0679】 將 2-((2,4-二甲氧苄基)胺基)嘧啶-4-硫醇酸鉀(260 mg，0.82 mmol，1.0 eq)、乙基 6-溴-3-((S)-1-(((R)-第三-丁基亞硫鹽基<亞磺鹽>)胺基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-吡啶]-1'-基)-5-甲基吡嗪-2-羧酸酯(450 mg，0.82 mmol，1.0 eq)溶於 5 mL DMF 中，置於微波反應管中，加入三(二亞苄基丙酮)二鈣(73 mg，0.08 mmol，0.1 eq)、Xantphos(100 mg，0.16 mmol，0.2 eq)以及 DIPEA(320 mg，2.5 mmol，3.0 eq)，氮氣鼓泡 3 分鐘。將反應液微波加熱至 90℃ 反應 1 小時；待反應液冷卻

至室溫後，用 20 mL 乙酸乙酯稀釋，用矽藻土過濾後，濾液旋乾管柱層析(10 ~ 80% 乙酸乙酯/石油醚)，得黃色固體產物 3-((S)-1-(((S)-第三-丁基亞硫鹽基<亞磺鹽>)胺基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-吡啶]-1'-基)-6-((2-((2,4-二甲氧苯基)胺基)嘧啶-4-基)硫基)-5-甲基吡嗪-2-羧酸乙酯(270 mg，產率 44%)。

MS m/z(ESI): 746.1 [M+H]⁺。

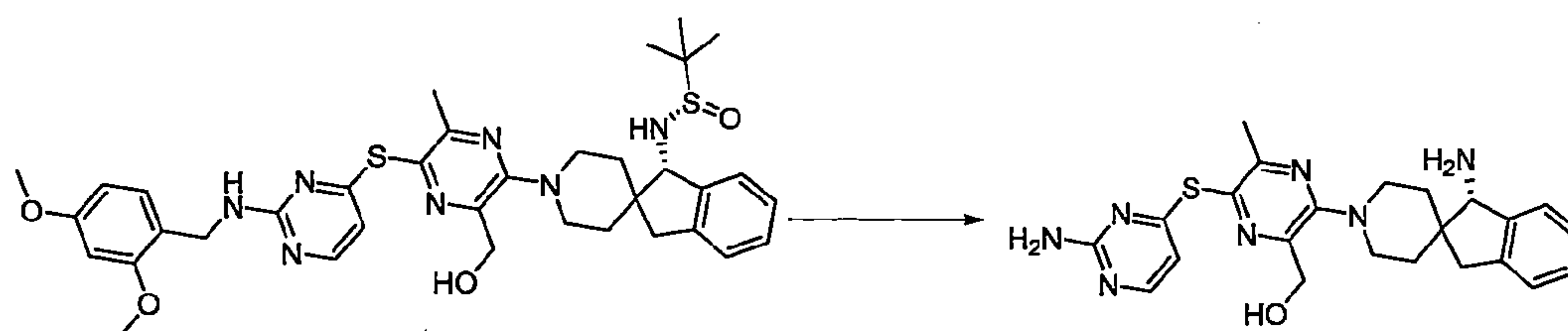
【0680】 第四步：(S)-N-((S)-1'-(5-((2-((2,4-二甲氧苯基)胺基)嘧啶-4-基)硫基)-3-(羥甲基)-6-甲基吡嗪-2-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-吡啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺鹽胺的製備



【0681】 將 3-((S)-1-(((S)-第三-丁基亞硫鹽基<亞磺鹽>)胺基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-吡啶]-1'-基)-6-((2-((2,4-二甲氧苯基)胺基)嘧啶-4-基)硫基)-5-甲基吡嗪-2-羧酸乙酯(270 mg，0.36 mmol，1.0 eq)溶於 20 mL THF 中，冰浴下滴加四氫鋁鋰的 THF 溶液(0.34 mL，0.8 mmol，2.2 eq)。氮氣保護下 0℃攪拌 1 小時。向反應液中加入 Na₂SO₄·10H₂O 淬滅反應，攪拌 10 分鐘，用 20 mL 乙酸乙酯稀釋，用矽藻土過濾後，濾液旋乾管柱層析管柱層析(1 ~ 10% MeOH in CH₂Cl₂)，得黃色固體(S)-N-((S)-1'-(5-((2-((2,4-二甲氧苯基)胺基)嘧啶-4-基)硫基)-3-(羥甲基)-6-甲基吡嗪-2-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-吡啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺鹽胺(160 mg，產率 64%)。

MS m/z(ESI): 704.1 [M+H]⁺。

【0682】 第五步：(S)-(3-(1-胺基-1,3-二氫螺[茚-2,4'-吡啶]-1'-基)-6-((2-胺基嘧啶-4-基)硫基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇的製備

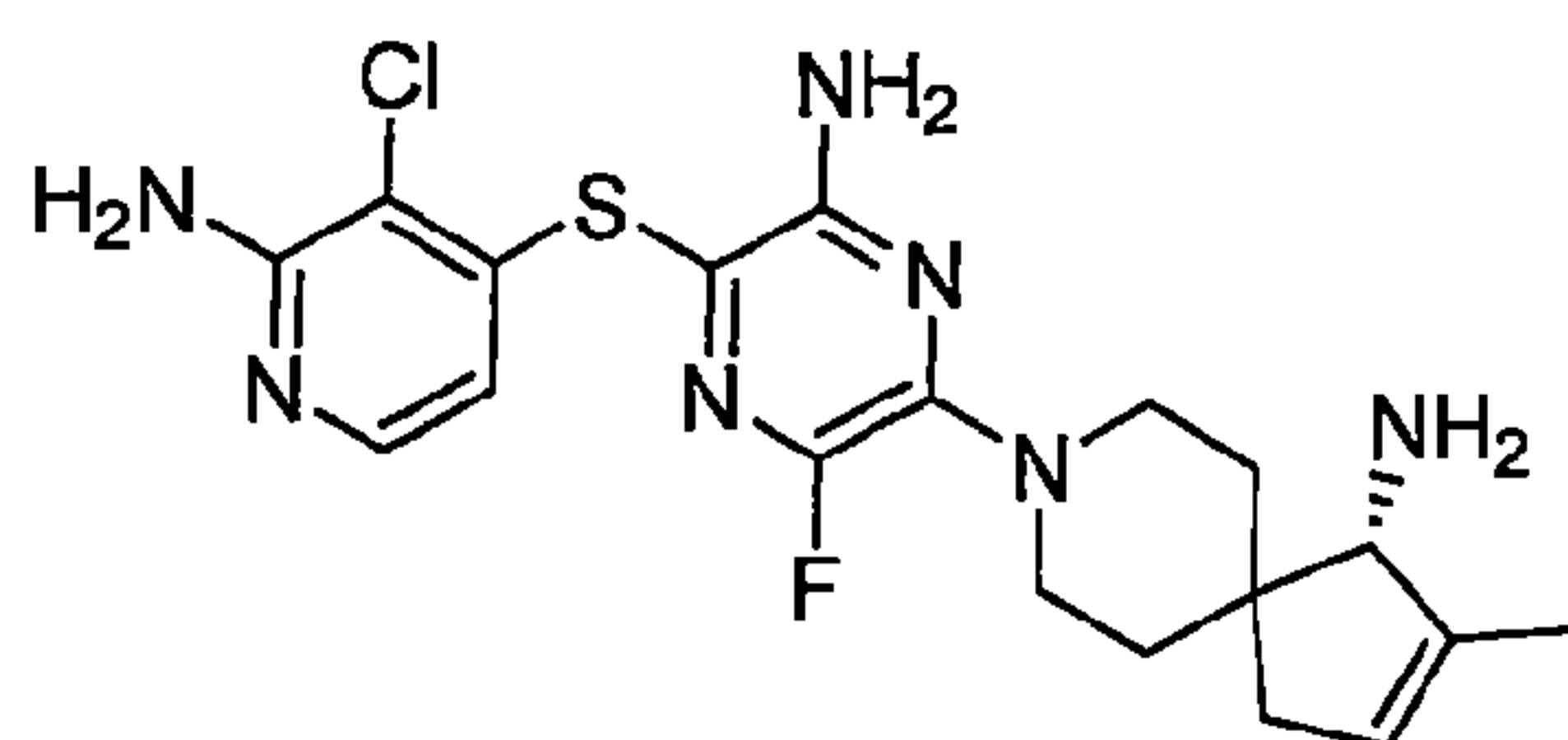


【0683】 將(S)-N-((S)-1'-(5-((2-((2,4-二甲氧苯基)胺基)嘧啶-4-基)硫基)-3-(羥甲基)-6-甲基吡嗪-2-基)-1,3-二氫螺[茚-2,4'-吡啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(100 mg, 0.15 mmol, 1.0 eq)溶於 5 mL 三氟乙酸中，60°C 攪拌 6 小時。將反應液濃縮至乾，用 5 mL 甲醇溶解後，用 7M 的 NH₃ 的甲醇溶液調節 pH 至鹼性，將此反應液旋乾後管柱層析(5~10% MeOH in CH₂Cl₂)，得白色固體目標產物(S)-(3-(1-胺基-1,3-二氫螺[茚-2,4'-吡啶]-1'-基)-6-((2-胺基嘧啶-4-基)硫基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇(3mg, 產率 5%)。

MS m/z(ESI): 450.1 [M+H]⁺。

【0684】 實施例 184

(S)-8-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-3-氟吡嗪-2-基)-2-甲基-8-氮雜螺[4.5]癸-2-烯-1-胺的製備

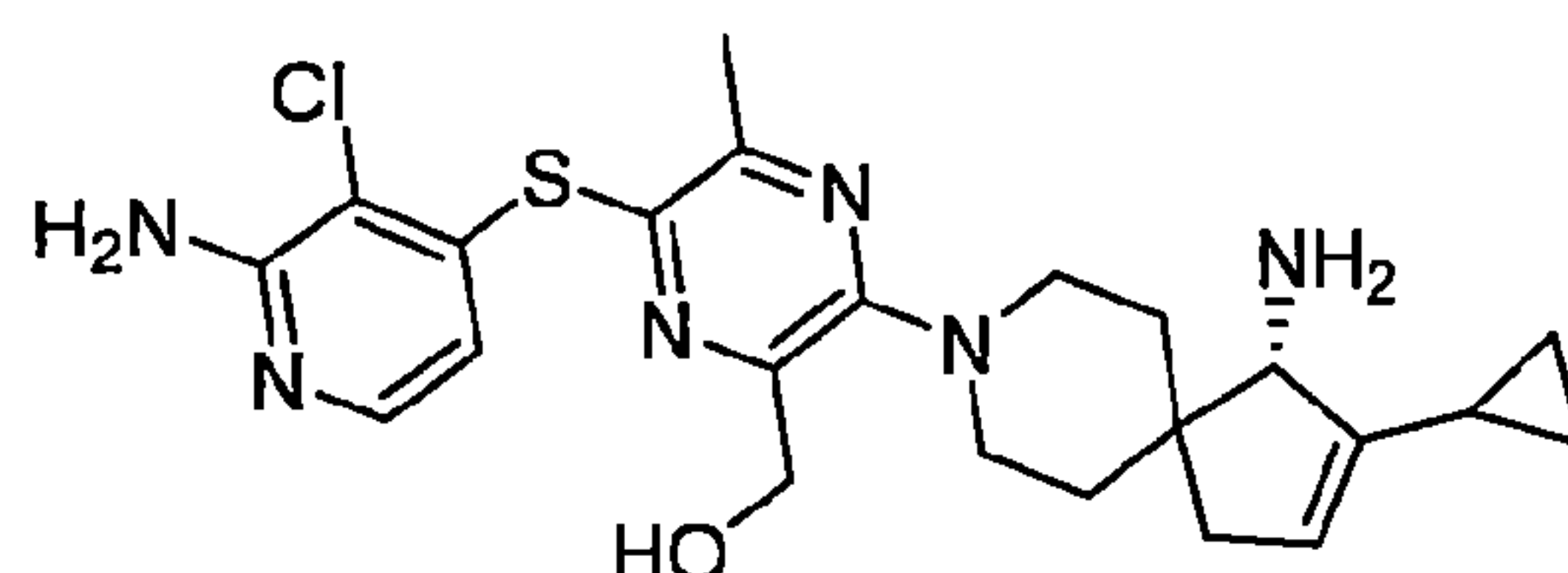


【0685】 實施例 184 的製備方法參考實施例 179 實驗方案。

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

【0686】 實施例 185

(S)-(3-(1-胺基-2-環丙基-8-氮雜螺[4.5]癸-2-烯-8-基)-6-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇的製備

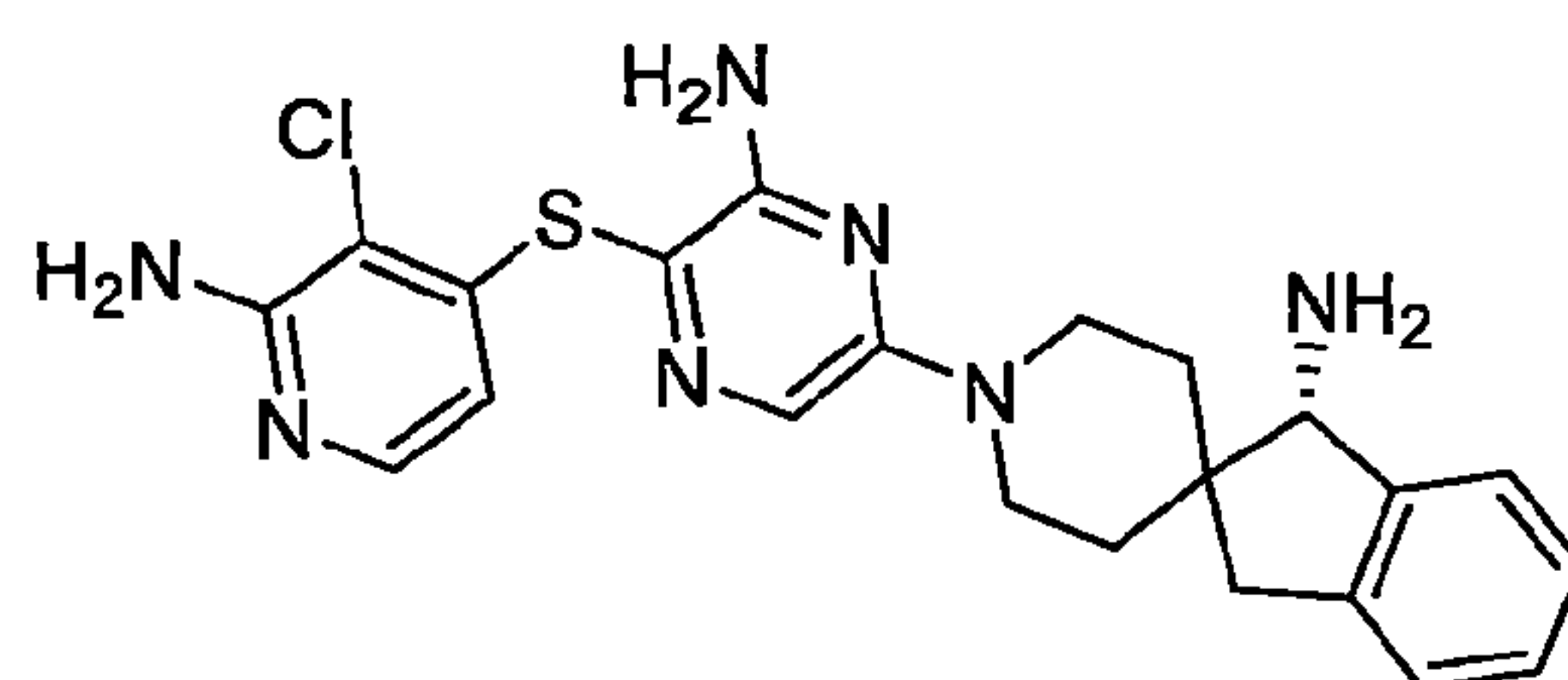


【0687】 實施例 184 的製備方法參考實施例 183 實驗方案。

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

【0688】 實施例 186

(S)-1'-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2-基)-1,3-二氫螺[茚-2,4'-吡啶]-1-胺的製備



【0689】 實施例 186 的製備方法參考實施例 179 實驗方案。

¹H 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 [M+H]⁺, 456.1[M+2+H]⁺.

生物學測試評價

【0690】 以下結合測試例進一步描述解釋本發明，但這些實施例並非意味著限制本發明的範圍。

【0691】 測試例 1、本發明化合物對 SHP-2 激酶活性抑制作用的測定

實驗目的：

本測試的目的是測量化合物對SHP-2全長蛋白變構活性的抑制能力。

實驗儀器：離心機(5810R)購自Eppendorf公司，移液器購自Eppendorf或Rainin公司，酶標儀購自美國BioTek公司，型號為SynergyH1全功能酶標儀。

實驗方法：使用Homogeneous Full Length SHP-2 Assay Kit(BPS Bioscience, #79330)進行體外SHP-2活性檢測。首先在96孔低吸附微孔板(NUNC, #267342)中加入18 μ L的Master Mix，即在終濃度為1×的反應緩衝液中包含0.5 μ M的SHP-2 activating Peptide和5 mM的DTT，離心後再加入每孔5 μ L的待測化合物/DMSO(終DMSO含量為1%，V/V，將待測化合物在DMSO中溶解成1mM，進行三倍系列稀釋，10個濃度，反應體系終濃度範圍從1 μ M至0.05 nM)，將SHP-2在1×的反應緩衝液中稀釋至終濃度為0.06 nM後，加入反應微孔板中，每孔2 μ L，在反應板上設置全活性對照(化合物只加DMSO)和全抑制對照(不加SHP-2)離心後在室溫下孵育該反應混合物60分鐘。

【0692】 孵育結束後，加入每孔25 μ L的Substrate solution，包含終濃度為10 μ M的Substrate和5 mM的DTT，離心後室溫繼續孵育30分鐘。反應結束後，在Synergy H1 全功能酶標儀(Biotek) 酶標儀上設置激發波長340 nm，發射波長455 nm，增益值75進行讀數。

【0693】 實驗數據處理方法：

根據全活性對照和全抑制對照作為Max和Min的數值，藉由反應板上陽性對照孔(DMSO對照孔)和陰性對照孔(不添加激酶)計算使用化合物處理的孔的百分比抑制比率數據{ %抑制率=100- [(測試化合物-Min平均值) / (Max平均值-Min平

均值)] $\times 100$ }。使用GraphPad prism 擬合百分比抑制率和十點濃度數據至4參數非線性邏輯公式計算出測試化合物的IC₅₀值。

【0694】 實驗結論：

藉由以上方案得出本發明所示的實施例化合物在SHP-2激酶活性試驗中顯示出如下表1的生物活性，

表 1：化合物對 SHP-2 激酶活性抑制相對 IC₅₀ 值

實施例編號	SHP-2 IC ₅₀ (nM)
實施例 91	17.8
實施例 92	4.17
實施例 93	4.33
實施例 94	11.7
實施例 95	6.27
實施例 96	9.28
實施例 97	13.2
實施例 98	3.93
實施例 99	29.6
實施例 100	0.98
實施例 101	5.22
實施例 102	3.75
實施例 103	0.66
實施例 105	1.56
實施例 143	3.80
實施例 144	1.48
實施例 151	7.71
實施例 170	6.81
實施例 171	1.73
實施例 179	1.75

實施例 180	9.29
實施例 181	3.07
實施例 182	3.78
實施例 183	6.70
實施例 184	4.25

【0695】 以上數據顯示，本發明所示的實施例化合物在SHP-2激酶活性抑制方面具有良好的活性。

【0696】 測試例 2、本發明化合物對 KYSE520 細胞增殖抑制活性的測定
該測試例的目的是為了測定本發明中的化合物對腫瘤細胞增殖活性的抑制作用。化合物對腫瘤細胞增殖抑制活性藉由 CellTiter-Glo 的方法進行測定，並得出化合物抑制細胞增殖活性的半數抑制濃度 IC₅₀。在 96 孔細胞培養板(Corning，#3610)中每孔接種 2000 個細胞，90 μL 的細胞懸液，將培養板於培養箱培養過夜(37℃，5% CO₂)。次日向培養板細胞中加入梯度稀釋的待測化合物溶液(終 DMSO 含量為 0.1%，V/V，反應體系終濃度範圍從 100 μM 至 45 nM)，每孔 10 μL。同時在反應板上設置全活性對照(化合物只加 DMSO)和全抑制對照(不加細胞)，將培養板在培養箱孵育 3 天(37℃，5% CO₂)。

【0697】 孵育結束後在細胞培養板中每孔加入50 μL CellTiter-Glo試劑，室溫靜置10分鐘。於Synergy H1全功能酶標儀(Biotek) 酶標儀上讀取化學發光信號值。根據全活性對照和全抑制對照作為Max和Min的數值，計算使用化合物處理的孔的百分比抑制比率數據{ %抑制率=100- [(測試化合物-Min平均值) / (Max平

均值-Min平均值)] $\times 100$ }。使用GraphPad prism 擬合百分比抑制率和8點濃度數據至4參數非線性邏輯公式計算出測試化合物的IC₅₀值。

【0698】藉由以上方案得出：本發明所示的化合物在KYSE520細胞增殖抑制活性試驗中顯示出約0.1nM至200nM (IC₅₀)的生物活性。

【0699】在一些實施方案中，本發明的化合物對於KYSE520細胞增殖抑制活性的IC₅₀小於約200nM、較佳化合物小於約100nM、進一步較佳小於約10nM、更佳小於約1nM，本發明所列示的化合物中最佳小於1nM。

【0700】測試例 3、本發明化合物對 NCI-H358 細胞增殖抑制活性的測定
實驗目的：該測試例的目的是為了測定本發明中的化合物對腫瘤細胞增殖活性的抑制作用。

實驗儀器：離心機(5810R)購自 Eppendorf 公司，二氧化碳培養箱購自 Thermo 公司，生物安全櫃購自上海博訊公司，移液器購自 Eppendorf 或 Rainin 公司，酶標儀購自美國 BioTek 公司，型號為 SynergyH1 全功能酶標儀。

實驗方法：在 96 孔細胞培養板(Corning, #3610)中每孔接種 3000 個細胞，90 μ L 的細胞懸液，將培養板於培養箱培養過夜(37°C, 5% CO₂)。次日向培養板細胞中加入梯度稀釋的待測化合物溶液(終 DMSO 含量為 0.2%，V/V，反應體系終濃度範圍從 10 μ M 至 4.5 nM)，每孔 10 μ L。同時在反應板上設置全活性對照(化合物只加 DMSO)和全抑制對照(不加細胞)，將培養板在培養箱孵育 3 天(37°C, 5% CO₂)。

【0701】孵育結束後在細胞培養板中每孔加入50 μ L CellTiter-Glo試劑，室溫靜置10分鐘。於Synergy H1全功能酶標儀(Biotek) 酶標儀上讀取化學發光信號值。根據全活性對照和全抑制對照作為Max和Min的數值，計算使用化合物處理

的孔的百分比抑制比率數據 $\{\%抑制率=100-[(測試化合物-Min平均值)/(Max平均值-Min平均值)] \times 100\}$ 。使用GraphPad prism 擬合百分比抑制率和8點濃度數據至4參數非線性邏輯公式計算出測試化合物的IC₅₀值。

【0702】 實驗數據處理方法：

藉由於板上溶媒對照孔計算使用實施例化合物處理的孔的百分比抑制數據 $\{\%抑制率=100-(測試化合物值/溶媒對照值) \times 100\}$ 。使用GraphPad prism擬合不同濃度和相應百分比抑制率數據至4參數非線性邏輯公式計算出IC₅₀值。

【0703】 實驗結論：

藉由以上方案得出本發明所示的實施例化合物對NCI-H358細胞的增殖抑制的活性試驗中顯示出如下表2的生物活性。

表 2：化合物對 NCI-H358 細胞增殖抑制活性的 IC₅₀ 值

實施例編號	NCI-H358 IC ₅₀ (nM)
實施例 91	37.0
實施例 92	10.5
實施例 93	31.1
實施例 94	184
實施例 95	6.39
實施例 96	13.4
實施例 97	41.87
實施例 98	18.5
實施例 99	32.8
實施例 100	24.5
實施例 101	37.7
實施例 102	42.6
實施例 103	47.0
實施例 105	10.9
實施例 143	23.3
實施例 144	9.19
實施例 151	136.7
實施例 170	25.9
實施例 171	11.9
實施例 179	20.9

實施例 180	79.9
實施例 181	46.5
實施例 182	78.5
實施例 183	105.2
實施例 184	56.5

【0704】 以上數據顯示，本發明所示的實施例化合物在NCI-H358細胞增殖抑制活性方面具有良好的活性。

【0705】 測試例 4、小鼠藥物代謝動力學測定

4.1. 研究目的：

以 Balb/c 小鼠為受試動物，研究化合物實施例 144、實施例 171、實施例 179、實施例 180 和實施例 181，口服給藥在小鼠體內(血漿)的藥物代謝動力學行為。

4.2. 試驗方案

4.2.1 試驗藥品：

本發明實施例 144、實施例 171、實施例 179、實施例 180 和實施例 181，自製；

4.2.2 試驗動物：

Balb/c 小鼠，雄性，購自上海傑思捷實驗動物有限公司，動物生產許可證號(SCXK(滬)2013-0006 N0.311620400001794)。

4.2.3 藥物配製：

稱取 5 g 羥乙基纖維素(HEC，CMC-Na，粘度：800-1200Cps)，溶於 1000 mL 純淨水，加入 10 g Tween80。混合均勻成澄清溶液。

稱取 1.2 mg 實施例 144，實施例 171，實施例 179，實施例 180 和實施例 181，分別加入 4-mL 玻璃瓶，加入 2.4 mL 該溶液，超聲 10 分鐘，得到無色澄清溶液，濃度為 0.5 mg/mL。

4.2.4 給藥：

Balb/c 小鼠，雄性；禁食一夜後分別口服給藥，劑量為 5 mg/kg，給藥體積 10mL/kg。

4.2.5 樣品採集：

於給藥前和給藥後 0.25 h、0.5 h、1 h、2 h、4 h、6 h、8 h、24 h 採血，血液置於 EDTA-2K 試管中，4℃ 6000 rpm 離心 6 min 分離血漿，於負 80℃ 保存；給藥後 4 h 進食。

4.2.6 測定結果：

應用 LCMS/MS 方法得到最後測定結果見表 3

【0706】表 3：化合物的小鼠藥物代謝動力學參數

實施例編號	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng/mL*hr)	T _{1/2} (hr)	MRT (hr)
實施例 144	1.0	436.0	5390.0	NA	9.08
實施例 171	0.5	474.7	2214.7	3.07	4.34
實施例 179	0.5	179.0	2441.8	5.23	7.92
實施例 180	0.5	996.3	5976.9	3.92	5.15
實施例 181	0.5	1383.3	8156.7	4.63	5.07

【0707】 以上數據顯示：5 mg/kg 劑量下，本發明實施例化合物顯示出良好的代謝活性。

【0708】 測試例 5、大鼠藥物代謝動力學測定

【0709】 5.1. 研究目的：

以 SD 大鼠為受試動物，研究實施例 144、實施例 171、實施例 180、實施例 179、實施例 181 和實施例 186，口服給藥在大鼠體內(血漿)的藥物代謝動力學行為。

【0710】 5.2. 試驗方案

【0711】 5.2.1 試驗藥品：

本發明實施例 144、實施例 171、實施例 179、實施例 180、實施例 181 和實施例 186，自製。

【0712】 5.2.2 試驗動物：

SD 大鼠每組 3 隻，雄性。上海傑思捷實驗動物有限公司，動物生產許可證號(SCXK(滬)2013-0006 N0.311620400001794)。

【0713】 5.2.3 藥物配製：

稱取 5 g 羥乙基纖維素(HEC，CMC-Na，粘度：800-1200Cps)，溶於 1000 mL 純淨水，加入 10 g Tween80。混合均勻成澄清溶液。

稱取 3.9 mg 實施例 144，實施例 171，實施例 179，實施例 180，實施例 181 和實施例 186，分別溶於該溶液中，搖勻，超聲 15 分鐘，得到無色澄清溶液，濃度為 0.5 mg/mL。

【0714】 5.2.4 給藥：

SD 大鼠每組 3 隻，雄性，禁食一夜後分別口服給藥，劑量為 5 mg/kg，給藥體積 10 mL/kg。

【0715】 5.2.5 樣品採集：

於給藥前和給藥後 0.5 h, 1.0 h, 2.0 h, 4.0 h, 6.0 h, 8.0 h, 24.0 h 頸靜脈採血 0.2 mL，置於 EDTA-2K 試管中，4℃ 6000 rpm 離心 6min 分離血漿，於-80℃ 保存；給藥後 4 h 進食。

【0716】 5.3 實驗結果：應用 LCMS/MS 方法得到最後測定結果，見表 4

表 4：本發明化合物的大鼠藥物代謝動力學參數

實施例編號	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng/mL*hr)	T _{1/2} (hr)	MRT (hr)
實施例 144	1.0	247.3	3305.3	6.49	9.24
實施例 171	1.0	189.0	1783.0	3.69	5.78
實施例 179	2.0	201.0	3842.0	10.51	15.15
實施例 180	1.0	666.3	6252.6	4.12	5.67
實施例 181	2.0	614.3	5891.6	3.55	5.84
實施例 186	2.0	113.8	1537.4	5.11	7.52

【0717】 **實驗結論：**表中數據顯示，在口服給藥劑量為5 mg/kg時，本發明的實施例化合物在大鼠血漿中都達到相對較高的暴露量；另外，實施例186在大鼠藥物代謝動力學實驗中觀察到肛周污染，說明實施例186有胃腸道毒性。

【0718】 測試例 6、MiaPaca 2 移植瘤模型上對腫瘤的抑制實驗

【0719】 6.1 實驗目的：

以 BALB/c 裸小鼠為受試動物，採用人胰腺癌細胞 MiaPaca 2 異種移植瘤 (CDX)模型進行體內藥效實驗，評價受試化合物抗腫瘤作用。

【0720】 6.2 實驗儀器與試劑：

【0721】 6.2.1儀器：

超淨工作臺(BSC-1300II A2，上海博訊實業有限公司醫療設備廠)

CO₂培養箱(Thermo-311，Thermo)

離心機(Centrifuge 5720R，Eppendorf)

全自動細胞計數儀(Countess II，Life Technologies)

移液器(10-20 μL，Eppendorf)

顯微鏡(Ts 2，尼康)

遊標卡尺(CD-6"AX，日本三豐)

細胞培養瓶(T25/T75/T225，Corning)

恆溫水槽(HWS12，上海一恆科學)

【0722】 6.2.2試劑：

DMEM(11995-065，Gibco)

胎牛血清(FBS)(10091-148，Gibco)

0.25%胰蛋白酶(25200-056，Gibco)

青鏈黴素雙抗(P/S)(SV30010，GE)

磷酸鹽緩衝液(PBS)(10010-023，Gibco)

Matrigel (356234，Corning)

Gln (25030-081，Gibco)

【0723】 6.3 實驗操作：

從細胞庫中取出 MiaPaca 2 細胞，復蘇後加入 DMEM 培養基(含 10%FBS、1%Glu、1% P/S)置於 CO₂ 培養箱中培養(培養箱溫度為 37°C，CO₂ 濃度為 5%)。待細胞鋪滿培養瓶底部 80-90%後繼代，繼代後細胞繼續置於 CO₂ 培養箱中培養。重複該過程直到細胞數滿足體內藥效接種需求量，開始收集對數生長期的細胞，用全自動細胞計數儀計數，根據計數結果用 PBS 和 Matrigel (體積比為 1：1)重新懸浮細胞，製成細胞懸液(密度 $8 \times 10^7/\text{ml}$)，置於冰盒中待用。

使用動物為 BALB/c 裸小鼠，雌性，6-8 週齡，體重約為 18-22 克。將小鼠保持在一個無特殊病原體的環境中，且在單個通風籠中，每籠 5 隻小鼠。所有的籠子、墊料和水在使用前進行消毒，所有動物可以自由獲取標準認證的商業實驗室飲食。實驗開始前用一次性大小鼠通用耳標標記裸鼠，接種前用 75%醫用酒精消毒接種部位皮膚，每隻小鼠在右後背皮下接種 0.1ml (含 8×10^6 個細胞)MiaPaca 2 腫瘤細胞。當平均腫瘤體積達到 100-200 mm³時開始分組給藥。受試化合物每日經口灌胃給藥，給藥劑量、給藥頻次及實驗結束時各組藥效情況見表 5。每週兩次用遊標卡尺測量腫瘤體積(mm³)，計算公式為： $V=0.5 \times D \times d \times d$ ，其中 D 和 d 分別是腫瘤的長徑和短徑。抗腫瘤藥效是藉由化合物處理過的動物的平均腫瘤增加體積除以未處理過動物的平均腫瘤增加體積來確定。抑瘤率計算公式為： $\text{TGI}(\%)=1-[(V_t-V_0)_{\text{給藥組}}/(V_t-V_0)_{\text{溶劑對照組}}] \times 100\%$ 。實驗結束後將所有動物安樂死。

【0724】 6.4 實驗結果：

表 5：化合物的移植瘤小鼠藥效參數

分組	腫瘤體積 (mm ³ , Mean ± SD)		ΔT/ΔC (%)	TGI(%)
	Day 0	Day 21	Day 21	Day 21
實施例 96 6 mg/kg QD x 3w	170±28(171±25)	183±70(780±248)	2.24	97.76
實施例 143 6 mg/kg QD x 3w	166±27(168±32)	196±62(847±287)	4.36	95.64
實施例 144 3 mg/kg QD x 3w	172±26(173±28)	216±66(1064±236)	4.93	95.07
實施例 171 6 mg/kg QD x 3w	167±26(168±32)	198±70(847±287)	4.57	95.43
實施例 179 6 mg/kg QD x 3w	166±28(168±32)	227±37(847±287)	9.00	91.00
實施例 181 10 mg/kg QD x 3w	176±36(176±39)	240±86(1078±395)	7.06	92.94

【0725】 註：括號中的數據表示，該實施例對應 Vehicle QD x 3w 組(即對照組)在相應時間(即分別為 0 天和 21 天)的腫瘤體積

實驗結論：以上數據顯示，口服連續給藥 21 天後，本發明實施例化合物在 3-10 mg/kg QD 給藥條件下都能顯著抑制 MiaPaca 2 裸小鼠移植瘤生長。

【0726】 測試例 7、荷瘤小鼠藥物代謝動力學測定

【0727】 7.1. 研究目的:

以 MiaPaca 2 荷瘤小鼠為受試動物，研究化合物實施例化合物 179 在 6 mg/kg 劑量下口服給藥在小鼠體內(血漿，腫瘤組織和腸道)的藥物代謝動力學行為。

【0728】 7.2. 試驗方案

【0729】 7.2.1 試驗藥品：

本發明實施例化合物 179，自製。

【0730】 7.2.2 試驗動物：

MiaPaca 2 荷瘤小鼠 24 隻，雌性。每個時間點 3 隻(0h、1h、2h、4h、6h、8h、16h、24h)。上海西普爾-必凱實驗動物有限公司，動物生產許可證號(SCXK(滬)2018-0006)。

【0731】 7.2.3 藥物配製：

稱取 5 g 羥甲基纖維素，溶於 1000 mL 純淨水，加入 10 g Tween80。混合均勻成澄清溶液。

稱取 4.57 mg 實施例化合物 179，22.6 mg 溶於該溶液中，搖勻，超聲 15 分鐘，得到均勻混懸液，濃度為 0.6 mg/mL。

【0732】 7.2.4 給藥：

MiaPaca 2 荷瘤小鼠禁食後分別按體重 p.o.(0h 點動物不給藥)，劑量為 6 mg/kg，給藥體積 10mL/kg。

【0733】 7.2.5 樣品採集：

小鼠給藥前和給藥後，CO₂處死，心臟採血 0.5 ml，置於 EDTA-2K 試管中，4°C 6000 rpm 離心 6 min 分離血漿，於-80°C 保存；腫瘤組織稱重後，置於 2 mL 離心管中，於-80°C 保存。十二指腸、回腸、結腸組織取適量長度用剪刀剪開，

去除內容物並用 PBS 清洗 2 遍，用吸水紙吸乾水分後稱重，置於 2 mL 離心管中，於-80℃保存。

【0734】 7.3 實驗結果：應用 LCMS/MS 方法得到最後測定結果，見表 6：

表 6：本發明化合物的小鼠藥物代謝動力學參數

化合物編號		Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng/mL*hr)	T _{1/2} (hr)	MRT (hr)
實施例 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

【0735】 實驗結論：如表中數據所顯示，6 mg/kg 劑量下，本發明實施例化合物在小鼠腫瘤裡的暴露量達到很高的水平，在腫瘤裡的暴露量明顯高於血液裡。而從 Tmax 和 MRT 可以看出來，化合物在腫瘤裡的濃度是一個逐漸增加的過程，而且 T1/2 更長，說明化合物會逐漸蓄積在腫瘤裡，並一直在腫瘤裡保持較高的濃度，從而保證更好的抑瘤效果。

【0736】 測試例 8、hERG 鉀離子通道抑制活性測試

【0737】 8.1 細胞準備

【0738】 8.1.1 CHO-hERG細胞培養於175 cm²培養瓶中，待細胞密度生長到60~80%，移走培養液，用7 mL PBS洗一遍，然後加入3 mL Detachin消化。

【0739】 8.1.2 待消化完全後加入7 mL培養液中和，然後離心，吸走上清液，

再加入5 mL培養液重新懸浮，以確保細胞密度為 $2\sim5\times10^6/\text{mL}$ 。

【0740】 8.2 溶液配製

表7：細胞內液和外液的組成成分

試劑	細胞外液(mM)	細胞內液(mM)
CaCl ₂	2	5.374
MgCl ₂	1	1.75
KCl	4	120
NaCl	145	-
葡萄糖	10	-
HEPES	10	10
EGTA	-	5
N-ATP	-	4
pH	7.40(以NaOH調整)， 滲透壓~305 mOsm	7.25(以KOH調整)， 滲透壓~290 mOsm

【0741】 8.3 電生理記錄過程

單細胞高阻抗封接和全細胞模式形成過程全部由Qpatch儀器自動完成，在獲得全細胞記錄模式後，細胞鉗制在-80毫伏，在給予一個5秒的+40毫伏去極化刺激前，先給予一個50毫秒的-50毫伏前置電壓，然後複極化到-50毫伏維持5秒，再回到-80毫伏。每15秒施加此電壓刺激，記錄2分鐘後給予細胞外液記錄5分鐘，然後開始給藥過程，化合物濃度從最低測試濃度開始，每個測試濃度給予2.5分鐘，連續給完所有濃度後，給予陽性對照化合物3 M Cisapride。每個濃度至少測試3個細胞($n \geq 3$)。

【0742】 8.4 化合物準備

【0743】 8.4.1 將20 mM的化合物母液用細胞外液進行稀釋，取5 μL 20 mM的化合物母液加入2495 μL 細胞外液，500倍稀釋至40 μM ，然後在含0.2% DMSO的細胞外液中依次進行3倍連續稀釋得到需要測試的最終濃度。

【0744】 8.4.2 最高測試濃度為40 μM ，依次分別為40、13.33、4.44、1.48、0.49、0.16 μM 共6個濃度。

【0745】 8.4.3 最終測試濃度中的DMSO含量不超過0.2%，此濃度的DMSO對hERG鉀通道沒有影響。

【0746】 8.5 數據分析

實驗數據由XLFit軟件進行分析。

【0747】 8.6 質量控制

環境：濕度 20~50%，溫度 22~25°C

試劑：所用實驗試劑購買於 Sigma 公司，純度>98%

報告中的實驗數據必須滿足以下標準：

全細胞封接阻抗 > 100 M Ω

尾電流幅度 > 400 pA

藥理學參數：

多濃度 Cisapride 對 hERG 通道的抑制效應設為陽性對照。

【0748】 8.7 實驗結果

實施例化合物在多濃度對 hERG 電流的抑制結果：

表 8：實施例在多濃度對 hERG 電流的抑制結果

實施例編號	hERG (uM)
實施例 96	5.24
實施例 143	6.17
實施例 144	2.34
實施例 171	18.78
實施例 179	4.51
實施例 181	21.91

【0749】 實驗結論：藥物對於心臟 hERG 鉀離子通道的抑制是藥物導致 QT 延長綜合症的主要原因。從實驗結果可以看出，本發明實施例化合物對於心臟 hERG 鉀離子通道沒有明顯抑制作用，可以避免高劑量時的心臟毒副作用。

【0750】 測試例 9、小鼠藥物代謝動力學測定

【0751】 9.1. 研究目的：

以 Balb/c Mouse 為受試動物，研究化合物實施例 179 和實施例 186，單次靜脈注射給藥在 Mouse 體內(血漿)的藥物代謝動力學行為。

【0752】 9.2. 試驗方案

【0753】 9.2.1 試驗藥品：

本發明實施例 179 和實施例 186，自製；

【0754】 9.2.2 試驗動物：

Balb/c 小鼠，雄性，購自上海傑思捷實驗動物有限公司，動物生產許可證號 (SCXK(滬)2013-0006 N0.311620400001794)。

【0755】 9.2.3 藥物配製：

含 10% Solutol HS15 水溶液：取 Solutol HS15 10 g，加入注射用純化水，攪拌使溶解後，用注射用純化水稀釋至 100 mL，搖勻，即得；

含 20%HP- β -CD 水溶液：取 HP- β -CD 20g，加入注射用純化水，攪拌使溶解後，用注射用純化水稀釋至 100 mL，搖勻，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，搖勻，得澄清溶液。

稱取 0.234 mg 實施例 179 和實施例 186，加入 1.17 mL 的該溶液，超聲使溶解，得澄清溶液，用 0.22 μ m 的水系濾器過濾，取濾液為 iv 給藥製劑。濃度為 0.2 mg/mL。

【0756】 9.2.4 給藥：

Balb/c Mouse，雄性；禁食一夜後分別靜脈注射給藥，劑量為 1 mg/kg，給藥體積 5 mL/kg。

【0757】 9.2.5 樣品採集：

於給藥前和給藥後 0 min、5 min、15 min、0.5 h、1.0 h、2.0 h、4.0 h、8.0 h、24.0 h 採血，血液置於 EDTA-2K 試管中，4°C 6000 rpm 離心 6min 分離血漿，於負 80°C 保存；給藥後 4 h 進食。

【0758】 9.3 實驗結果：應用 LCMS/MS 方法得到最後測定結果見表 9

表 9：化合物的小鼠藥物代謝動力學參數

實施例編號	C ₀ (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng/mL*hr)	T _{1/2} (hr)	MRT (hr)	CL (mL/min/kg)	V _{ss} (L/kg)	F (%)
實施例 179	264.5	736.0	7.74	9.04	22.6	12.3	71
實施例 186	257.4	404.0	5.81	5.96	41.3	14.7	150

【0759】 實驗結論：1 mg/kg 劑量下，本發明實施例化合物在小鼠體內顯示出良好的代謝特徵。

【0760】 測試例 10、大鼠藥物代謝動力學測定

【0761】 10.1. 研究目的：

以 SD 大鼠為受試動物，研究實施例 179 和實施例 186，單次靜脈注射給藥在大鼠體內(血漿)的藥物代謝動力學行為。

【0762】 10.2. 試驗方案

【0763】 10.2.1 試驗藥品：

本發明實施例 179 和實施例 186，自製。

【0764】 10.2.2 試驗動物：

SD 大鼠每組 3 隻，雄性。上海傑思捷實驗動物有限公司，動物生產許可證號(SCXK(滬)2013-0006 N0.311620400001794)。

【0765】 10.2.3 藥物配製：

含 10% Solutol HS15 水溶液：取 Solutol HS15 10 g，加入注射用純化水，攪拌使溶解後，用注射用純化水稀釋至 100 mL，搖勻，即得；

含 20%HP-β-CD 水溶液：取 HP-β-CD 20 g，加入注射用純化水，攪拌使溶解後，用注射用純化水稀釋至 100 mL，搖勻，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，搖勻，得澄清溶液。

稱取 0.78 mg 實施例 179 和實施例 186，加入 3.9 mL 的該溶液，超聲使溶解，得澄清溶液，用 0.22 μm 的水系濾器過濾，取濾液為 iv 給藥製劑。濃度為 0.2 mg/mL。

【0766】 10.2.4 給藥：

SD 大鼠每組 3 隻，雄性，禁食一夜後分別靜脈注射給藥，劑量為 1 mg/kg，給藥體積 5 mL/kg。

【0767】 10.2.5 樣品採集：

於給藥前和給藥後 0 min、5 min、15 min、0.5 h、1.0 h、2.0 h、4.0 h、8.0 h、24.0 h 頸靜脈採血 0.2 mL，置於 EDTA-2K 試管中，4°C 6000 rpm 離心 6min 分離血漿，於-80°C 保存；給藥後 4 h 進食。

【0768】 10.3 實驗結果：應用 LCMS/MS 方法得到最後測定結果，見表 10

表 10：本發明化合物的大鼠藥物代謝動力學參數

實施例編號	C ₀ (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng/mL*hr)	T _{1/2} (hr)	MRT (hr)	CL (mL/min/kg)	V _{ss} (L/kg)	F (%)
實施例 179	311.1	612.6	3.35	4.26	27.2	7.0	118
實施例 186	516.5	427.6	1.83	1.79	39.0	4.2	72

【0769】 實驗結論：1 mg/kg 劑量下，本發明實施例化合物在大鼠體內顯示出良好的代謝特徵。

【0770】 測試例 11、小鼠耐受性測定

【0771】 11.1. 研究目的：

以 Balb/c 小鼠為受試動物，研究化合物實施例 179 和實施例 186，口服給藥在雌雄小鼠中的耐受性。

【0772】 11.2. 試驗方案

【0773】 11.2.1 試驗藥品：

本發明實施例 179 和實施例 186，自製；

【0774】 11.2.2 試驗動物：

Balb/c 小鼠，雄性 9 隻，雌性 9 隻，購自上海傑思捷實驗動物有限公司，動物生產許可證號 (SCXK(滬)2013-0006 N0.311620400001794)。

【0775】 11.2.3 藥物配製：

稱取 5 g 羥乙基纖維素(HEC，CMC-Na，黏度：800-1200Cps)，溶於 1000 mL 純淨水，加入 10 g Tween80。混合均勻成澄清溶液。

稱取 41.0 mg 實施例 179 和 25.9 mg 實施例 186，分別加入 100-mL 玻璃瓶，加入 41.0 mL 和 25.9 mL 該溶液，超聲 10 分鐘，得到無色澄清溶液，濃度為 1 mg/mL。

【0776】 11.2.4 給藥：

Balb/c 小鼠，雄性 3 隻，雌性 3 隻；禁食一夜後分別口服給藥，劑量為 10 mg/kg，給藥體積 10 mL/kg。

【0777】 11.2.5 數據收集：

於給藥前和給藥後每天稱量小鼠體重，觀察異常反應；給藥後 4 h 進食。

【0778】 11.2.6 測定結果：

應用天平稱量得到最後結果見表 11。

表 11：小鼠體重變化對比

分組	體重 (g, Mean)		體重變化 $\Delta W/W1$ (%, Mean)
	Day 1	Day 16	Day 16
對照組 QD 雄性	22.99	27.34	18.98
實施例 179 10 mg/kg QD 雄性	23.01	28.30	23.25
實施例 186 10 mg/kg QD 雄性	23.03	21.57	-8.02
對照組 QD 雌性	22.00	23.77	7.99
實施例 179 10 mg/kg QD 雌性	22.07	25.09	13.80
實施例 186 10 mg/kg QD 雌性	22.10	18.74	-15.32

【0779】 實驗結論：以上數據顯示，10 mg/kg 劑量下，本發明實施例化合物顯示出良好的小鼠耐受性，而實施例 186 表現出稀便，便血，體重明顯下降等特徵，耐受性較差。

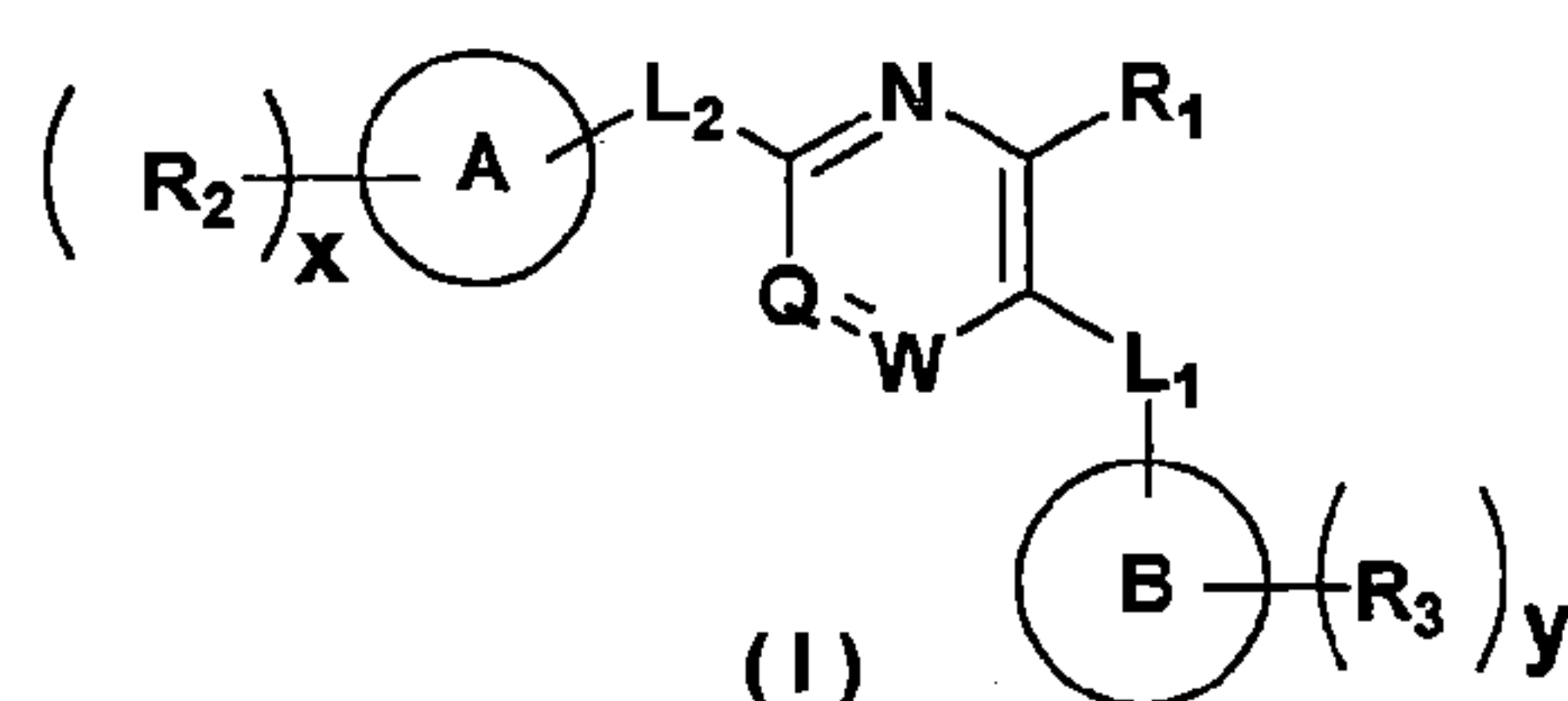
【0780】 總之，本發明提供了一系列具有新穎結構的高活性，高選擇性 SHP2 激酶抑制劑；在大鼠和小鼠上都顯示出很好的藥物代謝動力學性質，在 Miapaca2 荷瘤小鼠模型上也體現出了良好的藥效；有很大的潛力被開發成針對腫瘤類疾病的單藥或聯合用藥類藥物。

【符號說明】

無

【發明申請專利範圍】

【第1項】 一種通式(I)所示的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，



其中：

W 選自 CR₄ 或 N；

Q 選自 CR₅ 或 N；

L₁ 選自鍵、氧、硫、亞烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基或-NR_{aa}-；

L₂ 選自鍵、氧或硫；

環 A 選自環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，其中該環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，視需要進一步被選自氬、烷基、鹵烷基、鹵素、胺基、側氧基、硝基、氰基、羥基、烯基、炔基、烷氧基、鹵烷氧基、羧烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、-(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} 中的一個或多個取代基所取代；

環 B 選自環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，其中該環烷基、雜環基、芳基和雜芳基，視需要進一步被選自氬、烷基、鹵烷基、鹵素、胺基、側氧基、硝基、氰基、羥基、烯基、炔基、烷氧基、鹵烷氧基、羧烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、-(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} 中的一個或多個取代基所取代；

R_1 選自氫、氖、烷基、氖代烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、羧烷基、鹵素、胺基、硝基、羧基、氰基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、側氧雜環基、硫代雜環基、芳基、雜芳基、 $-(CH_2)_{n1}R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}OR_{aa}$ 、 $-NR_{aa}C(O)(CH_2)_{n1}OR_{aa}$ 、 $-NR_{aa}C(=S)(CH_2)_{n1}OR_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}SR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)OR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)_{m1}R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{aa}R_{bb}$ 、 $-N=S=O(R_{aa}R_{bb})$ 、 $-P(O)R_{aa}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}C(O)R_{bb}$ 或 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}S(O)_{m1}R_{bb}$ ，其中該烷基、氖代烷基、鹵烷基、羧烷基、烷氧基、鹵烷氧基、胺基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基，視需要進一步被氫、氖、烷基、氖代烷基、鹵烷基、烷氧基、羧烷基、鹵烷氧基、鹵素、胺基、硝基、羧基、氰基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

R_2 選自氫、氖、烷基、氖代烷基、鹵烷基、烷氧基、羧烷基、鹵烷氧基、鹵素、胺基、硝基、羧基、氰基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-(CH_2)_{n1}R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}OR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}SR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)OR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)_{m1}R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}R_{bb}$ 、 $-(CR_{aa}R_{bb})_{n1}NR_{cc}R_{dd}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{aa}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NHR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}C(O)R_{bb}$ 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兩個 R_2 鏈接形成一個環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，其中該環烷基、雜環基、芳基和雜芳基，視需要進一步被選自氖、取代或未取代的烷基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的鹵烷基、鹵素、取代或未取代的胺基、側氧基、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、取代或未取代的鹵烷氧基、取代或未取代的羧烷基、取代或未取代的雜環基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的雜芳基、 $-(CH_2)_{n1}R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}OR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}SR_{aa}$ 、-

$(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})\text{R}_{aa}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})\text{OR}_{aa}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{S}(\text{O})_{m1}\text{R}_{aa}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{NR}_{aa}\text{R}_{bb}$ 、 $-(\text{CR}_{aa}\text{R}_{bb})_{n1}\text{NR}_{cc}\text{R}_{dd}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{aa}\text{R}_{bb}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})\text{NHR}_{aa}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{NR}_{aa}\text{C}(\text{O})\text{R}_{bb}$ 和 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{NR}_{aa}\text{S}(\text{O})_{m1}\text{R}_{bb}$ 中的一個或多個取代基所取代；

R_3 選自氫、氖、烷基、氖代烷基、鹵烷基、烷氧基、羧烷基、鹵烷氧基、鹵素、胺基、硝基、羧基、氰基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{R}_{aa}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{OR}_{aa}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{SR}_{aa}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})\text{R}_{aa}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})\text{OR}_{aa}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{S}(\text{O})_{m1}\text{R}_{aa}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{NR}_{aa}\text{R}_{bb}$ 、 $-(\text{CR}_{aa}\text{R}_{bb})_{n1}\text{NR}_{cc}\text{R}_{dd}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{aa}\text{R}_{bb}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})\text{NHR}_{aa}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{NR}_{aa}\text{C}(\text{O})\text{R}_{bb}$ 或 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{NR}_{aa}\text{S}(\text{O})_{m1}\text{R}_{bb}$ ，其中該烷基、氖代烷基、鹵烷基、烷氧基、羧烷基、鹵烷氧基、胺基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基，視需要進一步被氫、氖、烷基、氖代烷基、鹵烷基、烷氧基、羧烷基、鹵烷氧基、鹵素、胺基、硝基、羧基、氰基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

或，相同碳原子或者不相同碳原子上的兩個 R_3 鏈接形成一個環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，其中該環烷基、雜環基、芳基和雜芳基，視需要進一步被選自氖、取代或未取代的烷基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的鹵烷基、鹵素、取代或未取代的胺基、側氧基、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、取代或未取代的鹵烷氧基、取代或未取代的羧烷基、取代或未取代的雜環基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的雜芳基、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{R}_{aa}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{OR}_{aa}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{SR}_{aa}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})\text{R}_{aa}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})\text{OR}_{aa}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{S}(\text{O})_{m1}\text{R}_{aa}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{NR}_{aa}\text{R}_{bb}$ 、 $-(\text{CR}_{aa}\text{R}_{bb})_{n1}\text{NR}_{cc}\text{R}_{dd}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{aa}\text{R}_{bb}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})\text{NHR}_{aa}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{NR}_{aa}\text{C}(\text{O})\text{R}_{bb}$ 和 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{NR}_{aa}\text{S}(\text{O})_{m1}\text{R}_{bb}$ 中的一個或多個取代基所取代；

R_4 和 R_5 各自獨立的選自氫、氖、烷基、氖代烷基、鹵烷基、烷氧基、羧烷基、鹵烷氧基、鹵素、胺基、硝基、羧基、氰基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-(CH_2)_{n1}R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}OR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}SR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)OR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)_{m1}R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{aa}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NHR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}C(O)R_{bb}$ 或 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}S(O)_{m1}R_{bb}$ ；

R_{aa} 、 R_{bb} 、 R_{cc} 和 R_{dd} 且各自獨立地選自氫、氖、烷基、氖代烷基、鹵烷基、烷氧基、羧烷基、鹵烷氧基、鹵素、氰基、硝基、羧基、胺基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，其中所述的烷基、氖代烷基、鹵烷基、烷氧基、羧烷基、鹵烷氧基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基，視需要進一步被選自氖、取代或未取代的烷基、鹵素、羧基、取代或未取代的胺基、側氧基、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、取代或未取代的羧烷基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的雜環基、取代或未取代的芳基和取代或未取代的雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

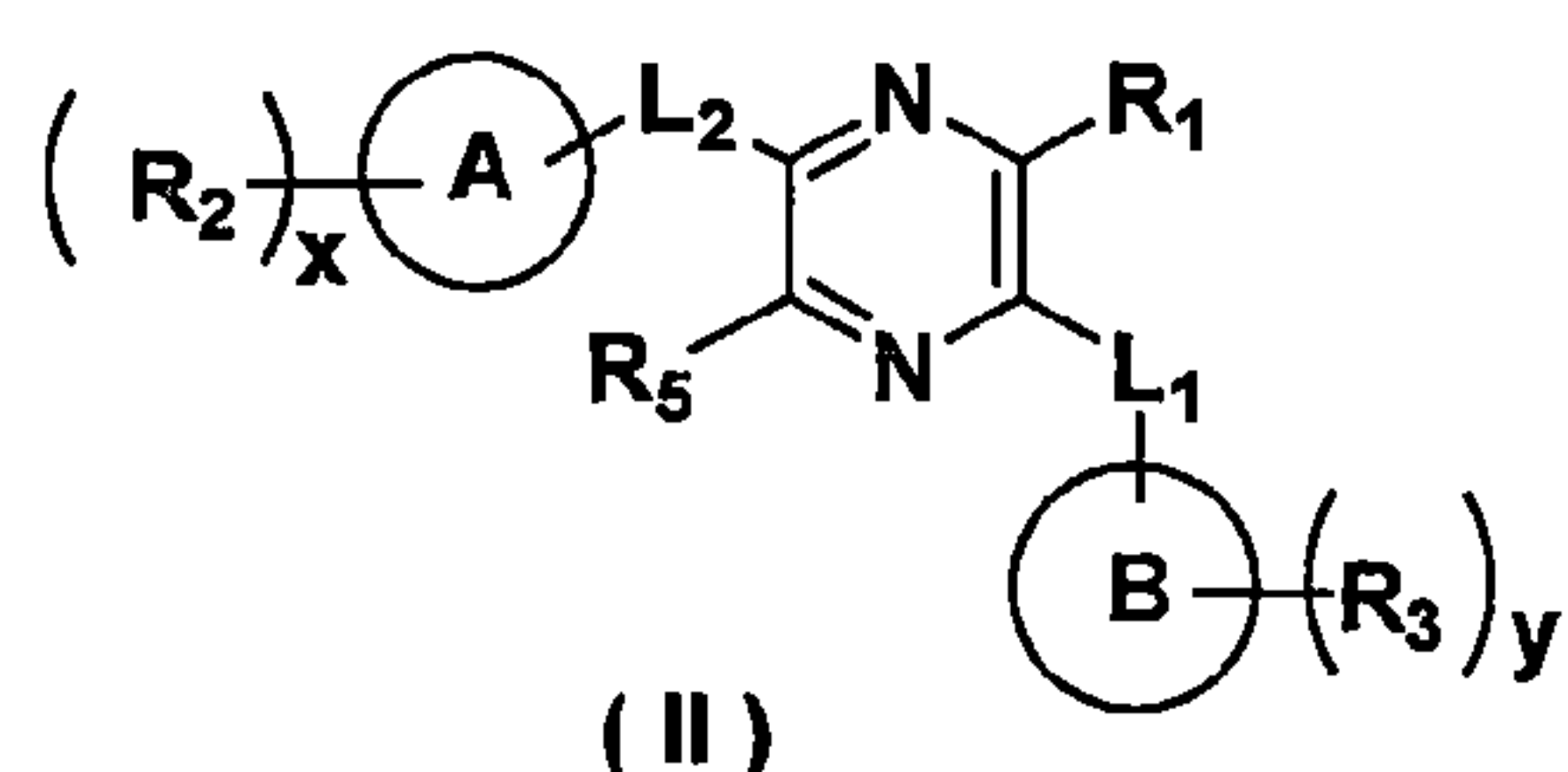
x 為 0、1、2、3、4 或 5；

y 為 0、1、2、3、4 或 5；

m_1 為 0、1 或 2；且

n_1 為 0、1、2、3、4 或 5。

【第2項】如申請專利範圍第 1 項所述的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中，該通式(I)進一步如通式(II)所示：



其中：

L_1 選自鍵、氧、烯基、炔基、雜環基或 $-NR_{aa}-$ ；

L_2 選自鍵或硫；

環 A 選自芳基或雜芳基；

環 B 選自環烷基、雜環基、芳基或雜芳基；

R_1 選自氫、鹵素、烷基、羥烷基、雜環基、雜芳基、羥烷基或 $-(CH_2)_{n1}OR_{aa}$ ，其中該烷基、羥烷基、雜環基和雜芳基，視需要進一步被氫、氘、烷基、氘代烷基、鹵烷基、烷氧基、羥烷基、鹵烷氧基、側氧基、鹵素、胺基、硝基、羥基、氰基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

R_2 選自氫、鹵素、羥烷基、胺基、氰基、烷基、環烷基、雜環基、 $-(CH_2)_{n1}C(O)OR_{aa}$ 或 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{aa}R_{bb}$ ；

R_3 選自氫、胺基、烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}R_{bb}$ 或 $-(CR_{aa}R_{bb})_{n1}NR_{cc}R_{dd}$ ，其中該胺基、烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基，視需要進一步被氫、鹵素、羥基、烷基和胺基中的一個或多個取代基所取代；

R_5 選自氫、氘、烷基、氘代烷基、鹵烷基、烷氧基、羥烷基、鹵烷氧基、鹵素、胺基、硝基、羥基、氰基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基；

R_{aa} 、 R_{bb} 、 R_{cc} 和 R_{dd} 各自獨立地選自氫、氘、烷基、氘代烷基、鹵烷基、烷氧基、羥烷基、鹵烷氧基、鹵素、氰基、硝基、羥基、胺基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基；

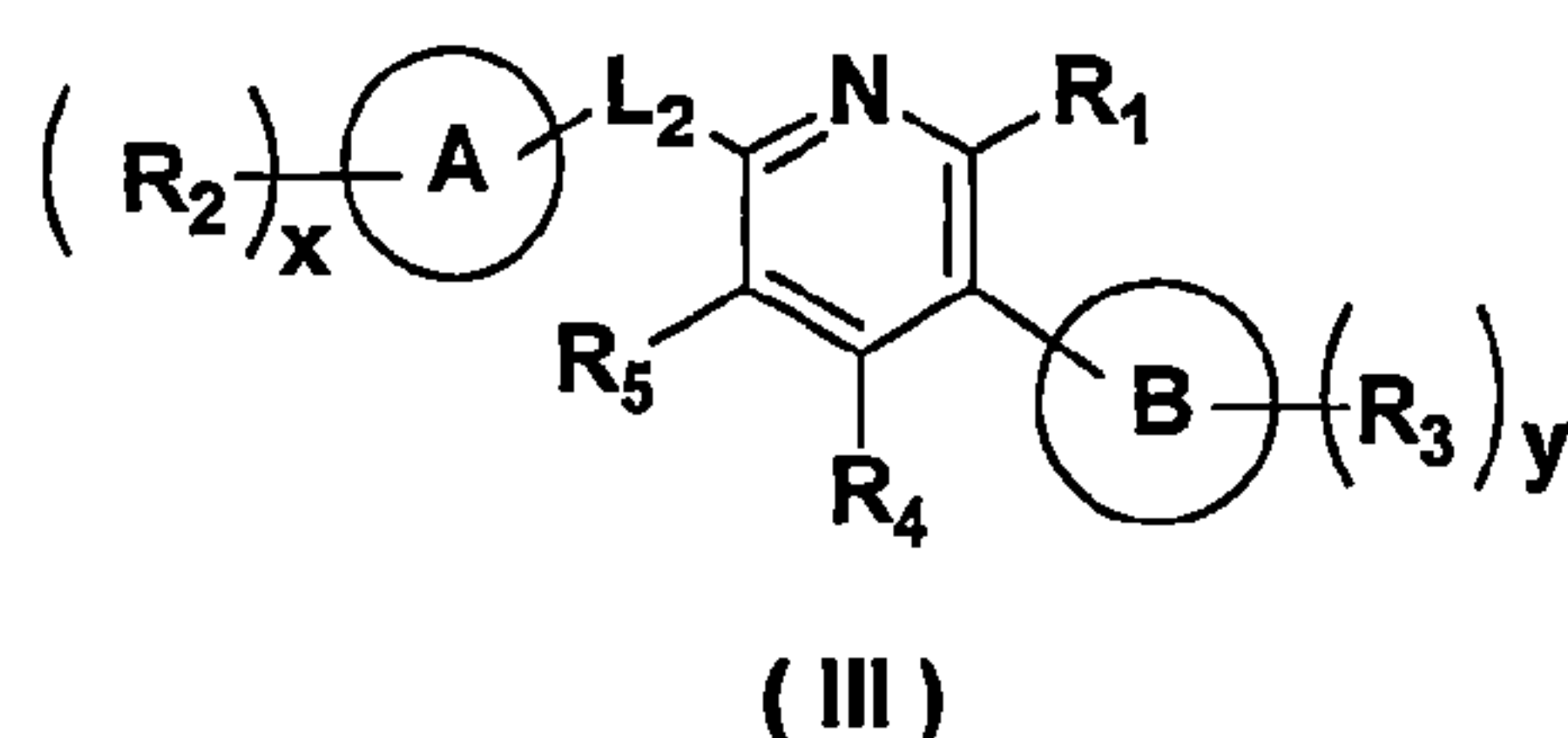
x 為 0、1、2、3、4 或 5；

y 為 0、1、2、3、4 或 5；

m_1 為 0、1 或 2；且

n_1 為 0、1、2、3、4 或 5。

【第3項】 如申請專利範圍第 1 項所述的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中，該通式(I)進一步如通式(III)所示：



其中：

L_2 選自鍵或硫；

環 A 選自芳基或雜芳基；

環 B 選自雜環基、芳基或雜芳基；

R_1 選自氫、烷基、羥烷基、雜環基、雜芳基或 $-(CH_2)_{n1}OR_{aa}$ ；

R_2 選自氫、鹵素、羥烷基、胺基、氰基、烷基、環烷基、雜環基、 $-(CH_2)_{n1}C(O)OR_{aa}$ 或 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{aa}R_{bb}$ ；

R_3 選自氫、胺基、烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}R_{bb}$ 或 $-(CR_{aa}R_{bb})_{n1}NR_{cc}R_{dd}$ ，其中該胺基、烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基，視需要進一步氫、鹵素、羥基、烷基和胺基中的一個或多個取代基所取代；

R_4 選自氫、氖、烷基、氖代烷基、鹵烷基、烷氧基、羥烷基、鹵烷氧基、鹵素、胺基、硝基、羥基、氰基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基；

R_5 選自氫、氖、烷基、氖代烷基、鹵烷基、烷氧基、羥烷基、鹵烷氧基、鹵素、胺基、硝基、羥基、氰基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基；

R_{aa} 、 R_{bb} 、 R_{cc} 和 R_{dd} 且各自獨立地選自氫、氖、烷基、氖代烷基、鹵烷基、烷氧基、羥烷基、鹵烷氧基、鹵素、氰基、硝基、羥基、胺基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基；

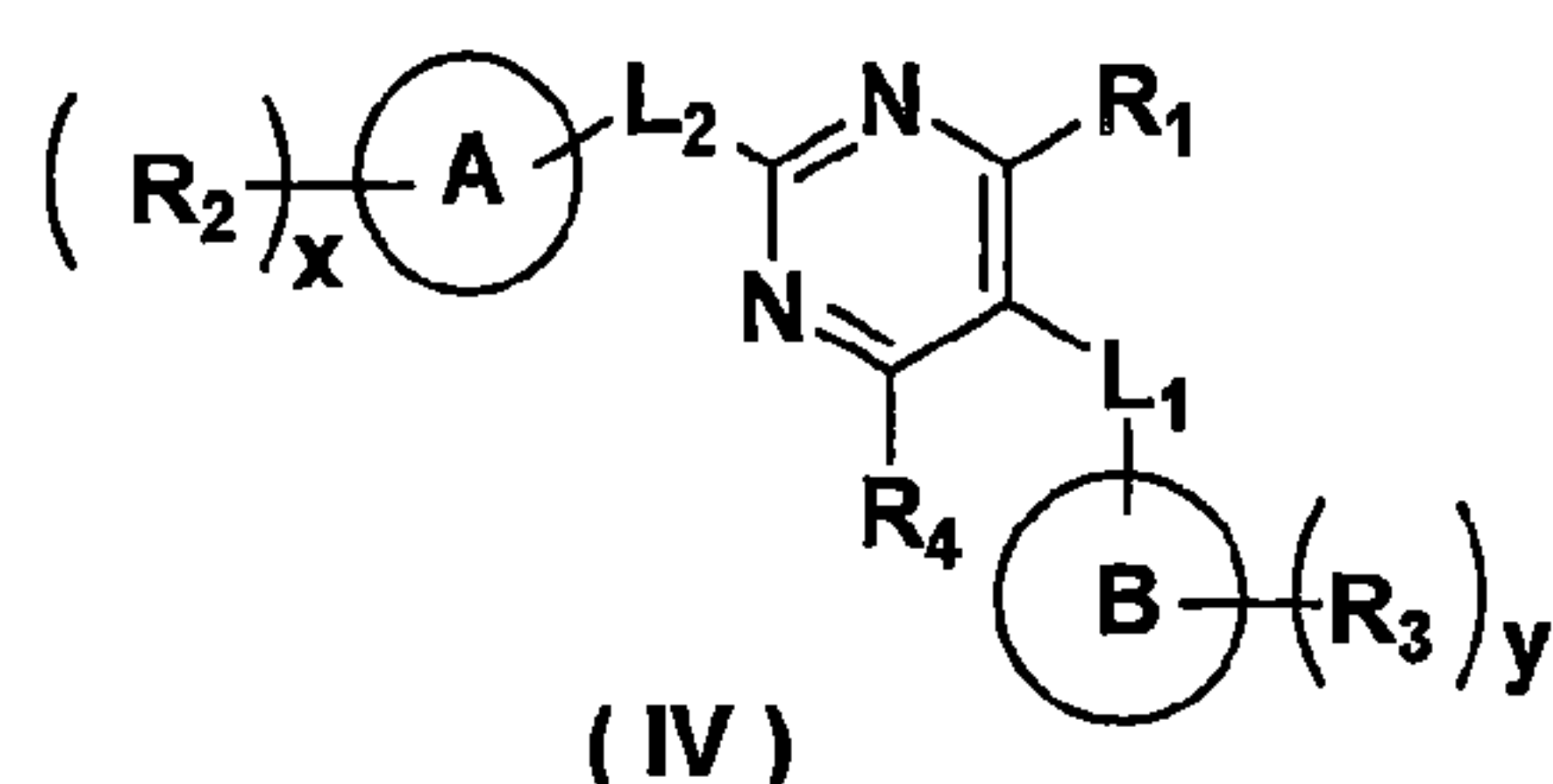
x 為 0、1、2、3、4 或 5；

y 為 0、1、2、3、4 或 5；

m_1 為 0、1 或 2；且

n_1 為 0、1、2、3、4 或 5。

【第4項】如申請專利範圍第 1 項所述的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中，該通式(I)進一步如通式(IV)所示：



其中：

L_1 選自鍵、氧、烯基、炔基、雜環基或 $-NR_{aa}-$ ；

L_2 選自鍵或硫；

環 A 選自芳基或雜芳基；

環 B 選自環烷基、雜環基、芳基或雜芳基；

R_1 選自氫、烷基、羥烷基、雜環基、雜芳基或 $-(CH_2)_{n1}OR_{aa}$ ；

R_2 選自氫、鹵素、羥烷基、胺基、氰基、烷基、環烷基、雜環基、 $-(CH_2)_{n1}C(O)OR_{aa}$ 或 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{aa}R_{bb}$ ；

R_3 選自氫、胺基、烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}R_{bb}$ 或 $-(CR_{aa}R_{bb})_{n1}NR_{cc}R_{dd}$ ，其中該胺基、烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基，視需要進一步氫、鹵素、羥基、烷基和胺基中的一個或多個取代基所取代；

R_4 選自氫、氖、烷基、氖代烷基、鹵烷基、烷氧基、羥烷基、鹵烷氧基、鹵素、胺基、硝基、羥基、氰基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基；

R_{aa} 、 R_{bb} 、 R_{cc} 和 R_{dd} 且各自獨立地選自氫、氖、烷基、氖代烷基、鹵烷基、烷氧基、羥烷基、鹵烷氧基、鹵素、氰基、硝基、羥基、胺基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基；

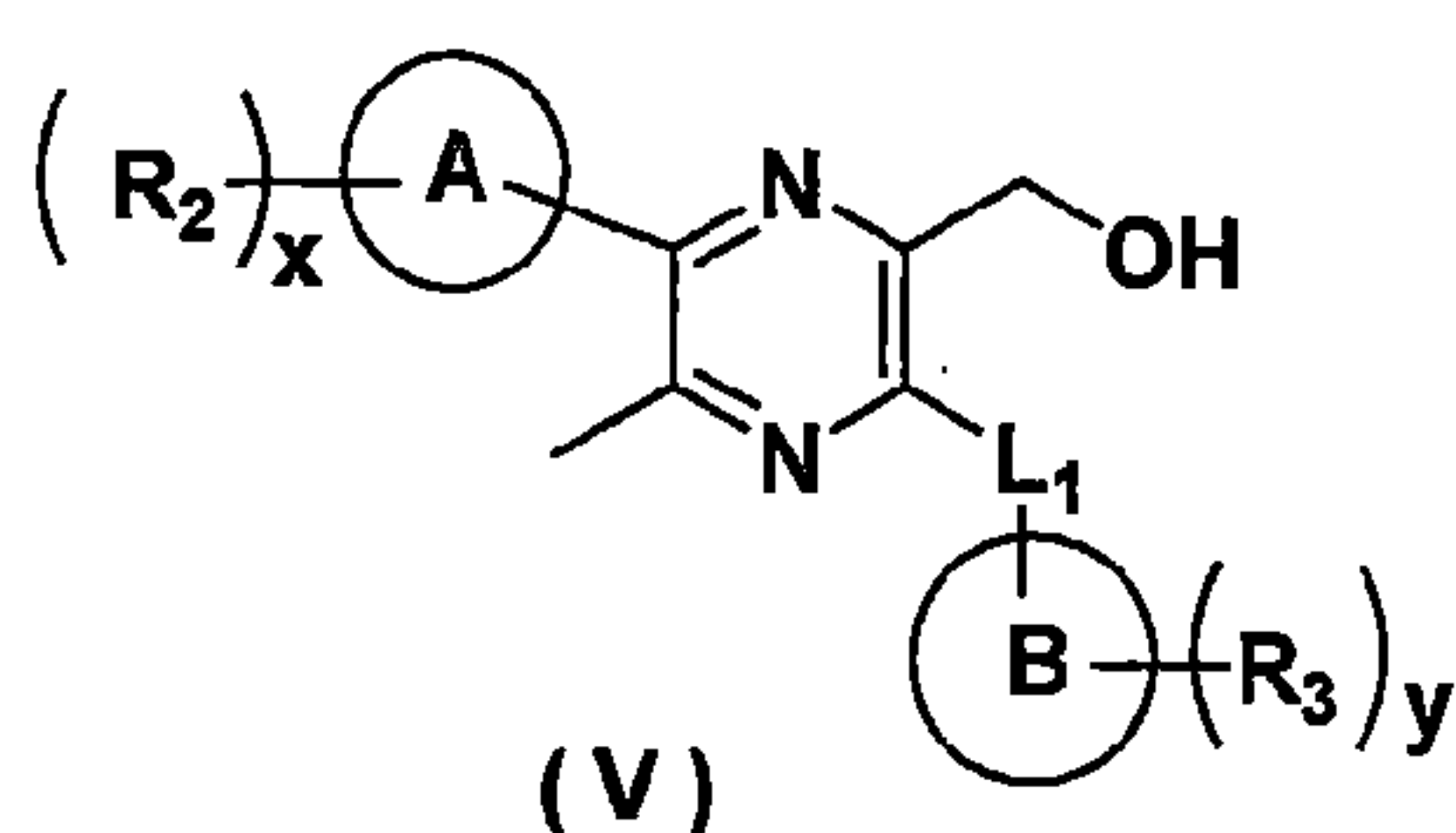
x 為 0、1、2、3、4 或 5；

y 為 0、1、2、3、4 或 5；

m_1 為 0、1 或 2；且

n_1 為 0、1、2、3、4 或 5。

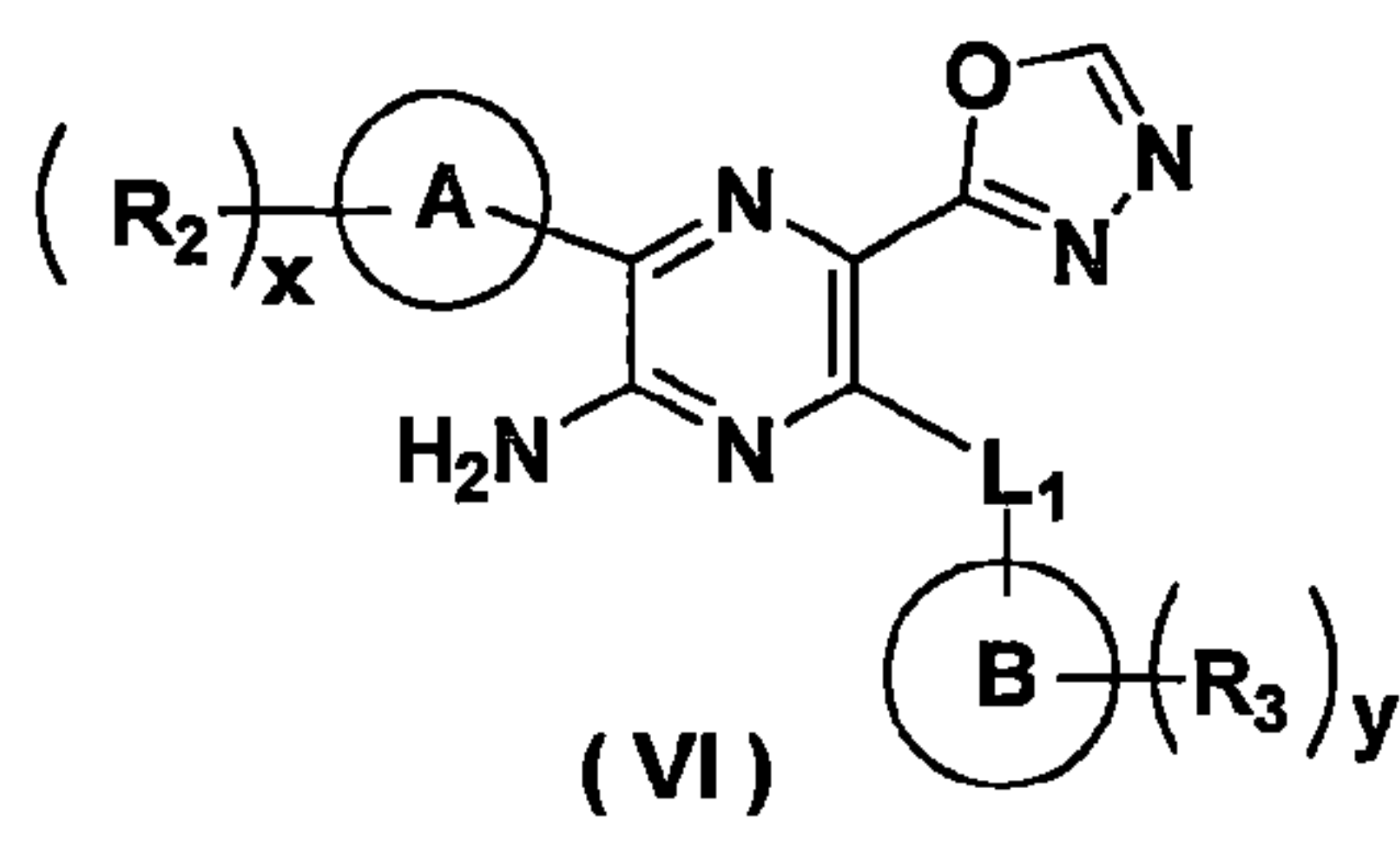
【第5項】如申請專利範圍第 1 項所述的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中，該通式(I)進一步如通式(V)所示：



其中：

環 A、環 B、 L_1 、 R_2 、 R_3 、 x 和 y 如申請專利範圍第 2 項所述。

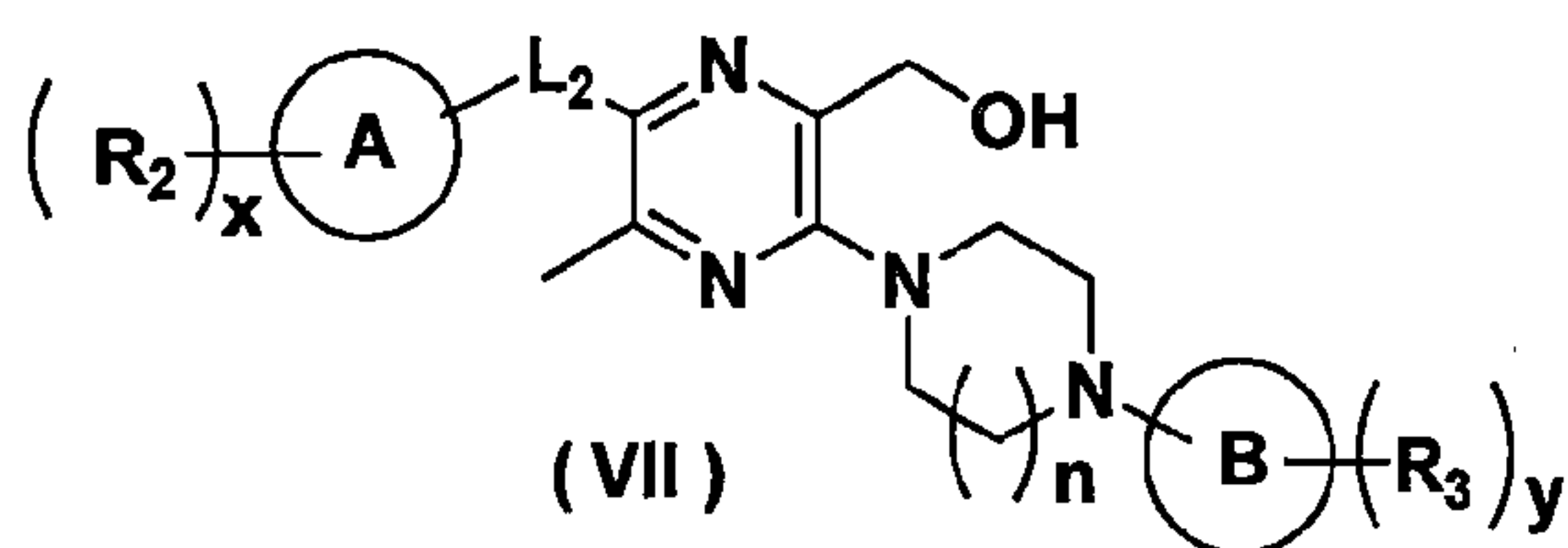
【第6項】如申請專利範圍第 1 項所述的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中，該通式(I)進一步如通式(VI)所示：



其中：

環 A、環 B、L₁、R₂、R₃、x 和 y 如申請專利範圍第 2 項所述。

【第7項】 如申請專利範圍第 1 項所述的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中，該通式(I)進一步如通式(VII)所示：

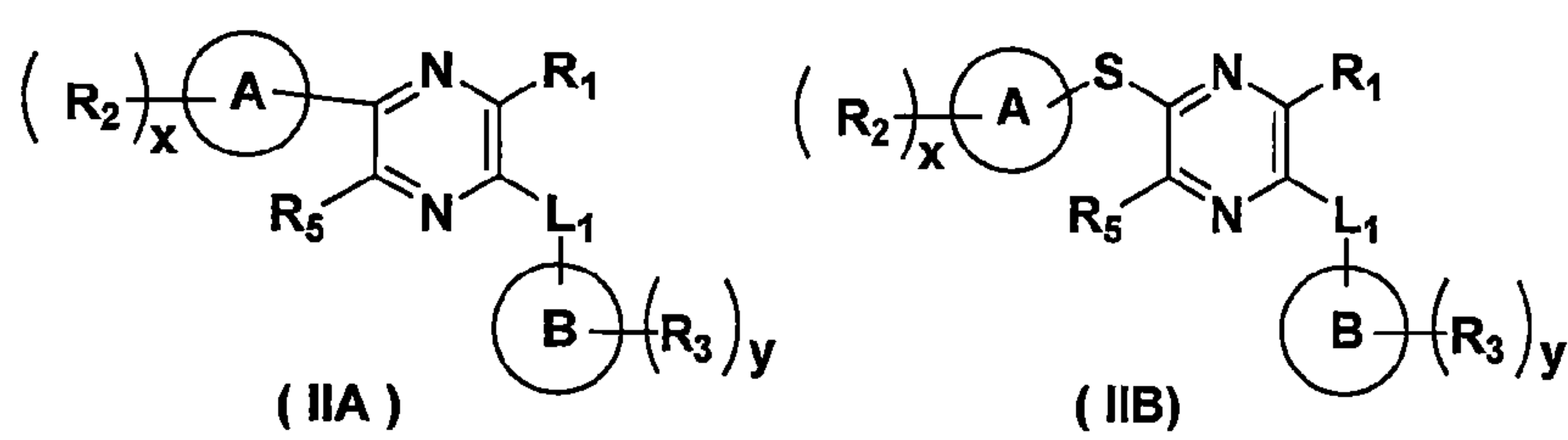


其中：

n 為 0、1、2 或 3；

環 A、環 B、L₂、R₂、R₃、x 和 y 如申請專利範圍第 2 項所述。

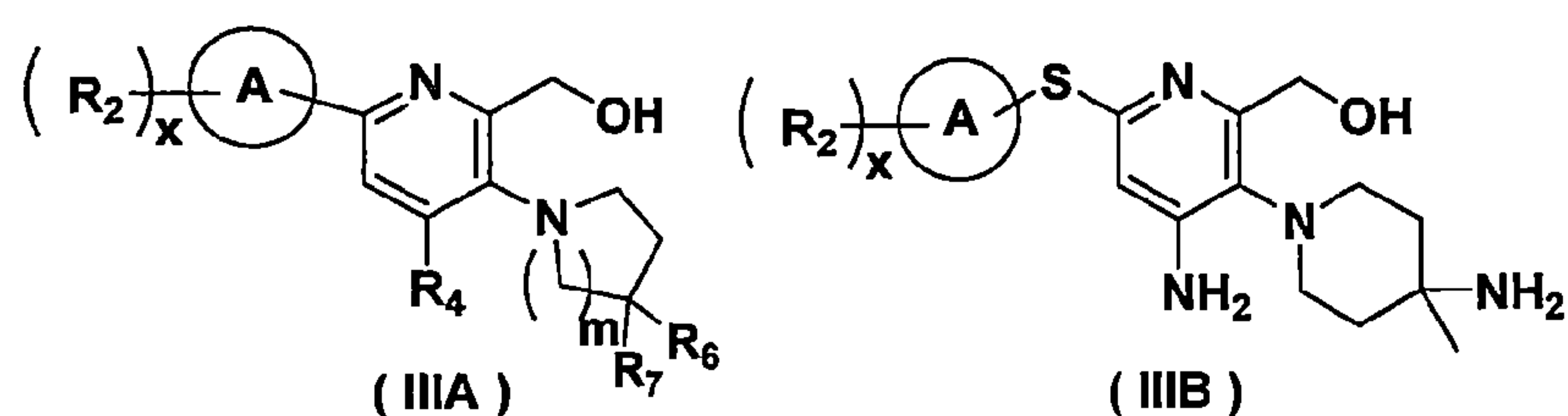
【第8項】 如申請專利範圍第 1 項所述的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中，該通式(I)進一步如通式(IIA)和(IIB)所示：



其中：

環 A、環 B、L₁、R₁~R₃、R₅、x 和 y 如申請專利範圍第 2 項所述。

【第9項】 如申請專利範圍第 1 項所述的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中，該通式(I)進一步如通式(IIIA)和(IIIB)所示：



其中：

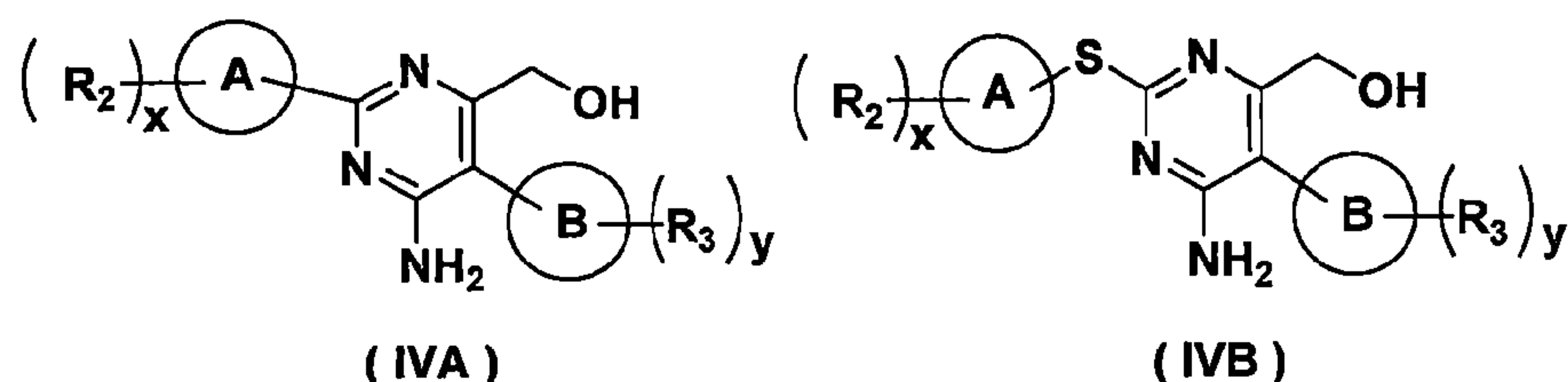
m 為 0、1、2 或 3；

R_6 和 R_7 相同或不同，各自獨立的選自氫、氖、烷基、氖代烷基、鹵烷基、烷氧基、羥烷基、鹵烷氧基、鹵素、胺基、硝基、羥基、氰基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-(CH_2)_{n1}R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}OR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}SR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)OR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}R_{bb}$ 、 $-(CR_{aa}R_{bb})_{n1}NR_{cc}R_{dd}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{aa}R_{bb}$ 或 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}C(O)R_{bb}$ ；

或者， R_6 和 R_7 鏈接形成一個環烷基、雜環基、芳基或雜芳基；其中該環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，進一步被自氖、烷基、環烷基、鹵烷基、鹵素、胺基、側氧基、硫代基、硝基、氰基、羥基、烯基、炔基、烷氧基、鹵烷氧基、羥烷基、雜環基、芳基或雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

環 A、 R_2 、 R_4 、 R_{aa} 、 R_{bb} 、 R_{cc} 、 R_{dd} 和 x 如申請專利範圍第 3 項所述。

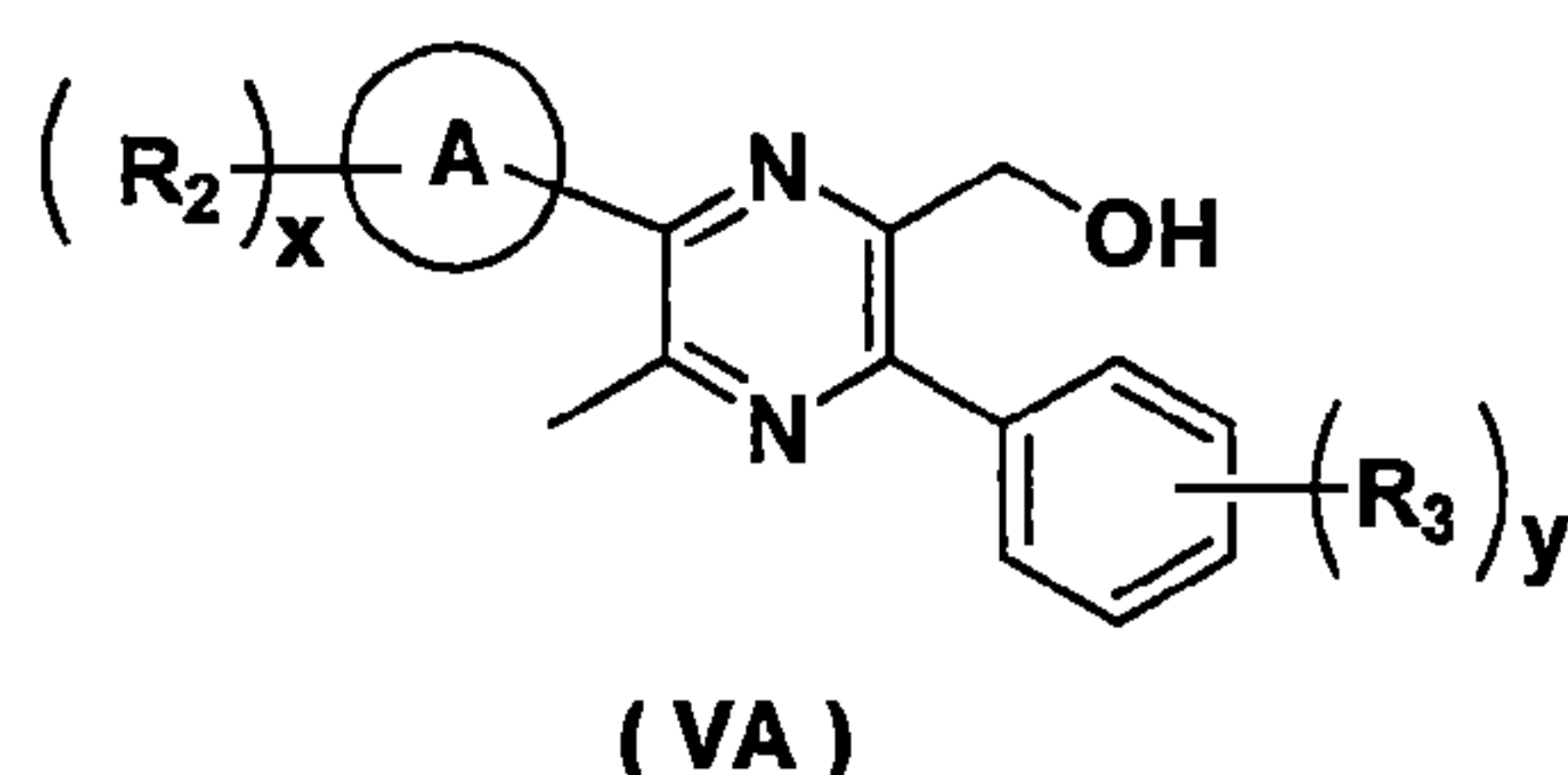
【第10項】 如申請專利範圍第 1 項所述的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中，該通式(I)進一步如通式(IVA)和(IVB)所示：



其中：

環 A、環 B、 R_2 、 R_3 、 x 和 y 如申請專利範圍第 4 項所述。

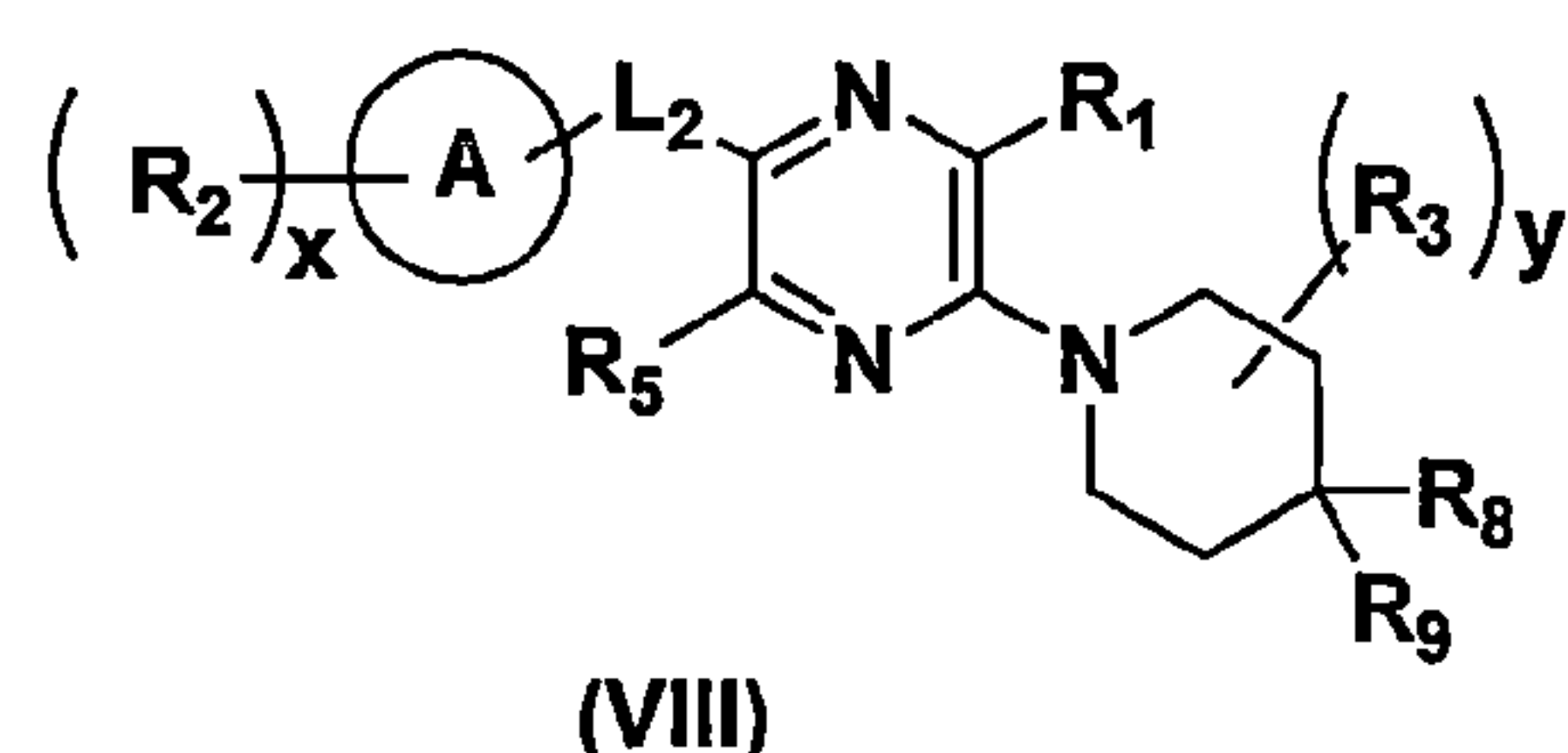
【第11項】 如申請專利範圍第 1 項所述的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中，該通式(I)進一步如通式(VA)所示：



其中：

環 A、R₂、R₃、x 和 y 如申請專利範圍第 2 項所述。

【第12項】 如申請專利範圍第 1 項所述的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中，該通式(I)進一步如通式(VIII)所示：



其中：

L₂ 選自鍵或硫；

環 A 選自 C₆₋₁₂ 芳基或 5-12 員雜芳基；

R₁ 選自氫、鹵素、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 環烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 羥烷基、3-12 員雜環基或 5-12 員雜芳基，其中該 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 環烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 羥烷基、3-12 員雜環基或 5-12 員雜芳基，視需要進一步被氫、氘、鹵素、胺基、硝基、羥基、氰基、側氧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 羥烷基、C₁₋₆ 鹵烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₈ 環烷基、3-12 員雜環基、C₆₋₁₂ 芳基和 5-12 員雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

R_2 選自氫、鹵素、胺基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羥烷基、3-12 員雜環基、 $-(CH_2)_{n1}C(O)OR_{aa}$ 或 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{aa}R_{bb}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羥烷基和 3-12 員雜環基，視需要進一步被氫、氖、鹵素、胺基、硝基、羥基、氰基、側氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氖代烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羥烷基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 環烷基、3-12 員雜環基、 C_{6-12} 芳基和 5-12 員雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

R_3 選自氫、胺基、鹵素、側氧基、羥基、 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 環烷基；

R_5 選自氫、氖、鹵素、胺基、羥基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氖代烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羥烷基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基或 C_{3-8} 環烷基；

R_8 和 R_9 相同或不同，各自獨立的選自氫、氖、鹵素、胺基、羥基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氖代烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羥烷基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 環烷基、3-12 員雜環基或 5-12 員雜芳基；

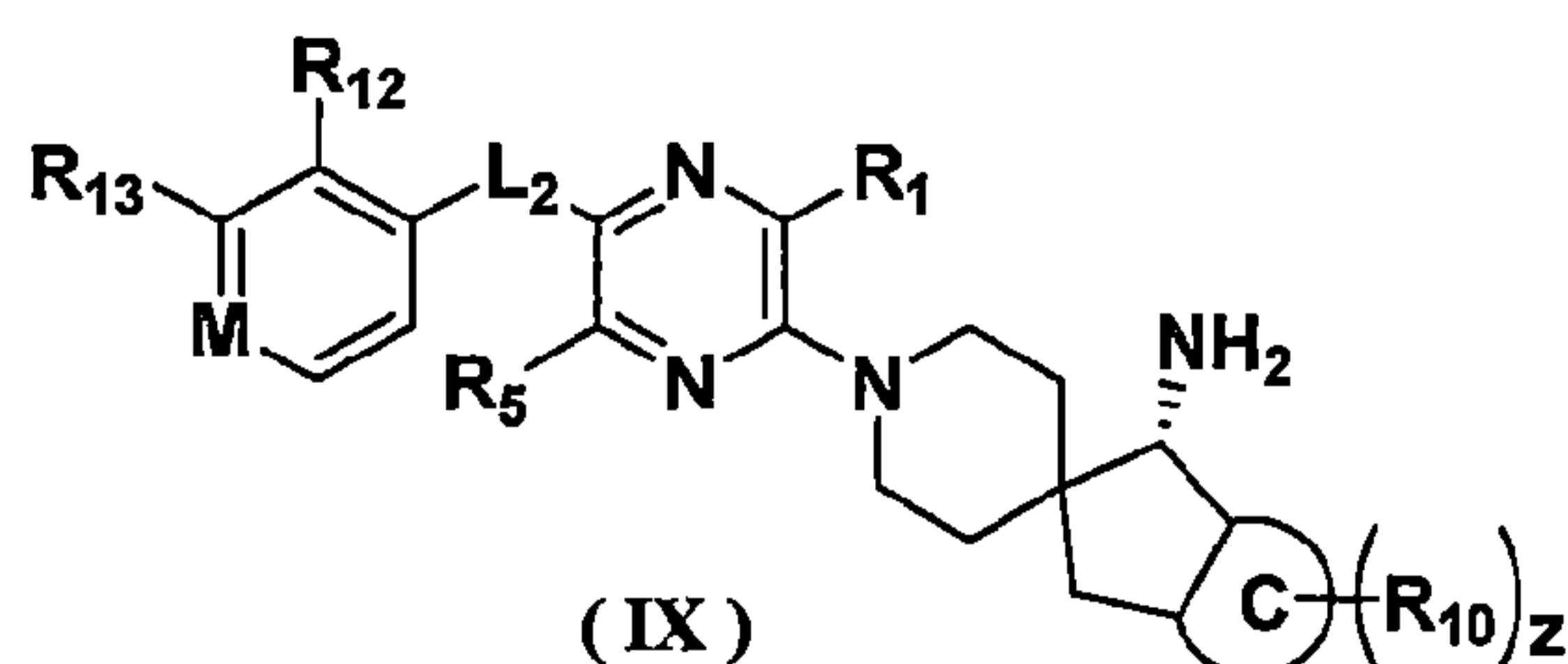
或， R_8 和 R_9 連接形成一個 C_{3-12} 環烷基或 3-12 員雜環基，其中該 C_{3-12} 環烷基和 3-12 員雜環基，視需要進一步被氫、氖、鹵素、胺基、硝基、羥基、氰基、側氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氖代烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羥烷基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 環烷基、3-12 員雜環基、 C_{6-12} 芳基和 5-12 員雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

n_1 為 0、1、2、3、4 或 5；

x 為 0、1、2、3、4 或 5；且

y 為 0、1、2、3、4 或 5。

【第13項】 如申請專利範圍第 1 項所述的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中，該通式(I)進一步如通式(IX)所示：



其中：

M 選自 CR₁₁ 或 N；

L₂ 選自鍵或硫；

環 C 選自 C₃₋₈環烷基、3-12 員雜環基、C₆₋₁₀芳基或 5-12 員雜芳基；

R₁ 選自氫、鹵素、C₁₋₆烷基、C₃₋₈環烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆羥烷基、3-12 員雜環基或 5-12 員雜芳基，其中該 C₁₋₆烷基、C₃₋₈環烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆羥烷基、3-12 員雜環基或 5-12 員雜芳基，視需要進一步被氫、氘、鹵素、胺基、硝基、羥基、氰基、側氧基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆羥烷基、C₁₋₆鹵烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₈環烷基、3-12 員雜環基、C₆₋₁₂芳基和 5-12 員雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

R₅ 選自氫、胺基或 C₁₋₆烷基；

R₁₀ 選自氫、氘、鹵素、胺基、硝基、羥基、氰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆羥烷基、C₁₋₆鹵烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₈環烷基、3-12 員雜環基、C₆₋₁₂芳基或 5-12 員雜芳基；

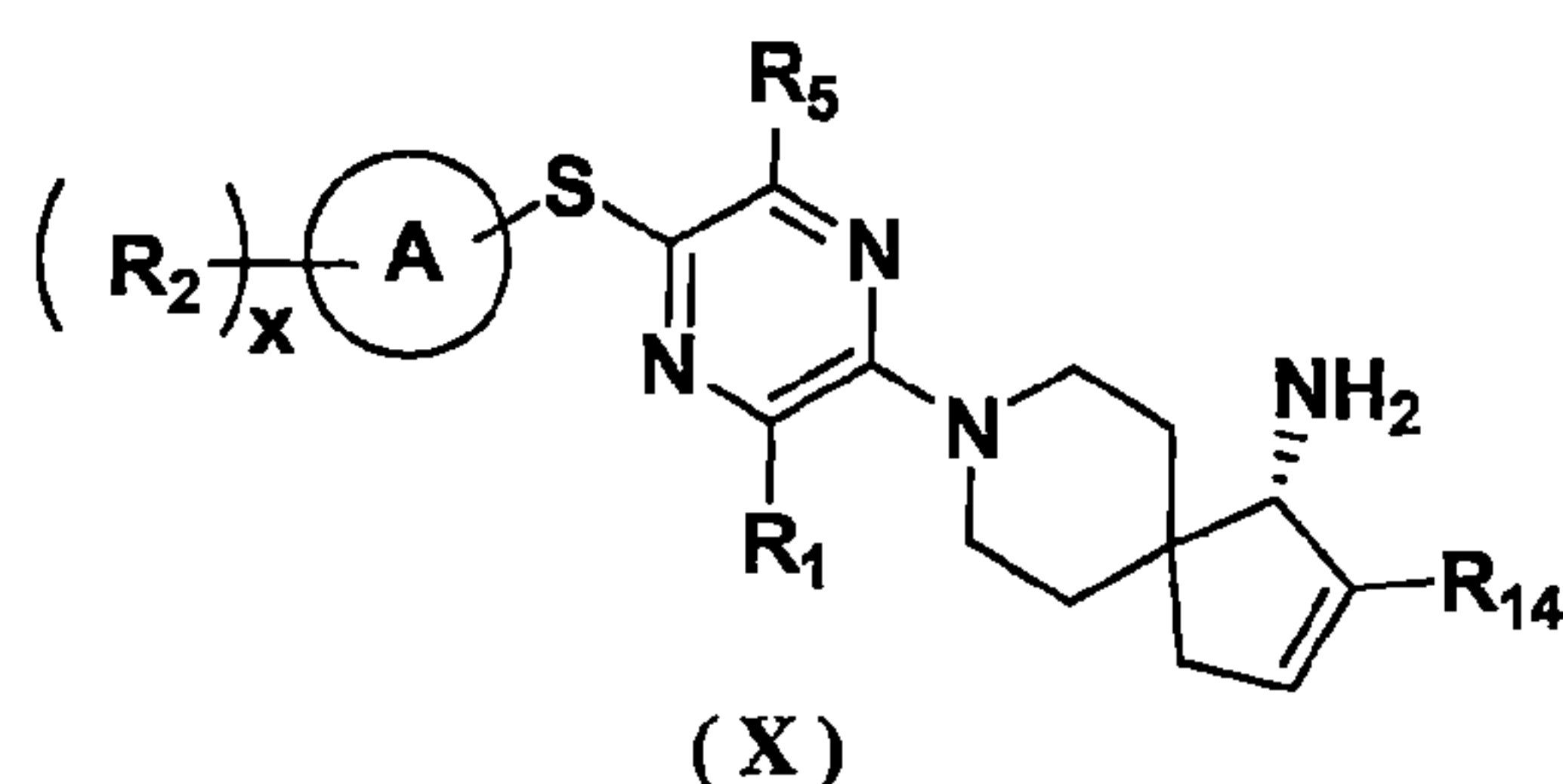
R₁₁ 選自氫、氘、鹵素、胺基、硝基、羥基、氰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆羥烷基、C₁₋₆鹵烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₈環烷基、3-12 員雜環基、C₆₋₁₂芳基或 5-12 員雜芳基；

R_{12} 選自氫、鹵素、胺基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羥烷基或 3-12 員雜環基，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羥烷基和 3-12 員雜環基，視需要進一步被氫、氘、鹵素、胺基、硝基、羥基、氰基、側氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羥烷基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 環烷基、3-12 員雜環基、 C_{6-12} 芳基和 5-12 員雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

R_{13} 選自氫、鹵素、胺基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羥烷基或 3-12 員雜環基，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羥烷基和 3-12 員雜環基，視需要進一步被氫、氘、鹵素、胺基、硝基、羥基、氰基、側氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羥烷基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 環烷基、3-12 員雜環基、 C_{6-12} 芳基和 5-12 員雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

z 為 0、1、2 或 3。

【第14項】 如申請專利範圍第 1 項所述的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中，該通式(I)進一步如通式(X)所示：



其中：

環 A 選自 C_{6-10} 芳基或 5-12 員雜芳基；

R_1 選自氫、鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羥烷基、3-12 員雜環基或 5-12 員雜芳基，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羥烷

基、3-12 員雜環基或 5-12 員雜芳基，視需要進一步被氫、氖、鹵素、胺基、硝基、羥基、氰基、側氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氖代烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羥烷基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 環烷基、3-12 員雜環基、 C_{6-12} 芳基和 5-12 員雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

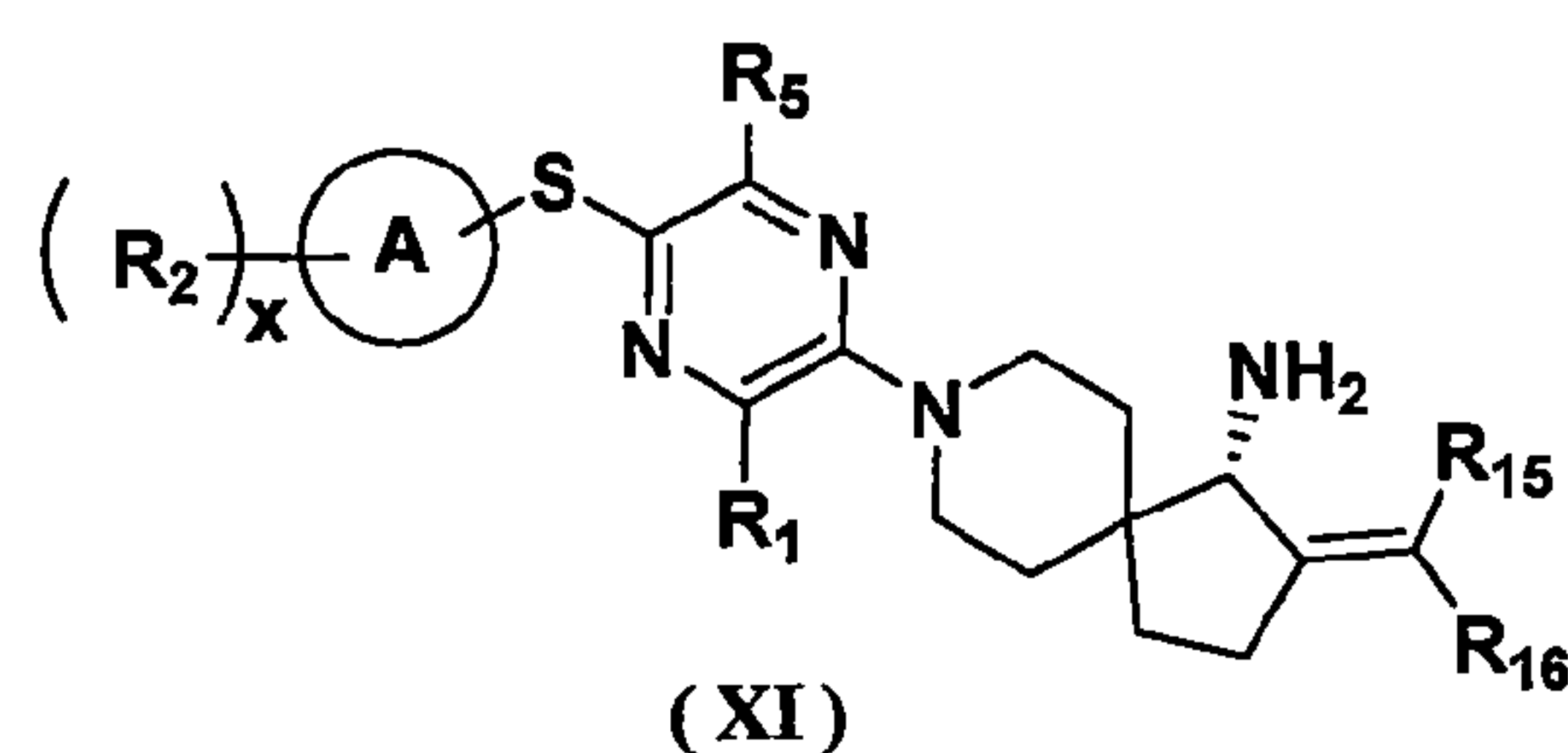
R_2 選自氫、鹵素、胺基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羥烷基、3-12 員雜環基、 $-(CH_2)_{n1}C(O)OR_{aa}$ 或 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{aa}R_{bb}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羥烷基和 3-12 員雜環基，視需要進一步被氫、氖、鹵素、胺基、硝基、羥基、氰基、側氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氖代烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羥烷基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 環烷基、3-12 員雜環基、 C_{6-12} 芳基和 5-12 員雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

R_5 選自氫、胺基或 C_{1-6} 烷基；

R_{14} 選自氫、鹵素、胺基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羥烷基或 3-12 員雜環基，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羥烷基和 3-12 員雜環基，視需要進一步被氫、氖、鹵素、胺基、硝基、羥基、氰基、側氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氖代烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羥烷基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 環烷基、3-12 員雜環基、 C_{6-12} 芳基和 5-12 員雜芳基中的一個或多個取代基所取代；且

x 為 0、1、2、3、4 或 5。

【第15項】如申請專利範圍第 1 項所述的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中，該通式(I)進一步如通式(XI)所示：



其中：

環 A 選自 C₆₋₁₀ 芳基或 5-12 員雜芳基；

R₁ 選自氫、鹵素、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 環烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 羥烷基、3-12 員雜環基或 5-12 員雜芳基，其中該 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 環烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 羥烷基、3-12 員雜環基或 5-12 員雜芳基，視需要進一步被氫、氘、鹵素、胺基、硝基、羥基、氰基、側氧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 羥烷基、C₁₋₆ 鹵烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₈ 環烷基、3-12 員雜環基、C₆₋₁₂ 芳基和 5-12 員雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

R₂ 選自氫、鹵素、胺基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₃₋₈ 環烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 羥烷基、3-12 員雜環基、-(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 環烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 羥烷基和 3-12 員雜環基，視需要進一步被氫、氘、鹵素、胺基、硝基、羥基、氰基、側氧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 羥烷基、C₁₋₆ 鹵烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₈ 環烷基、3-12 員雜環基、C₆₋₁₂ 芳基和 5-12 員雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

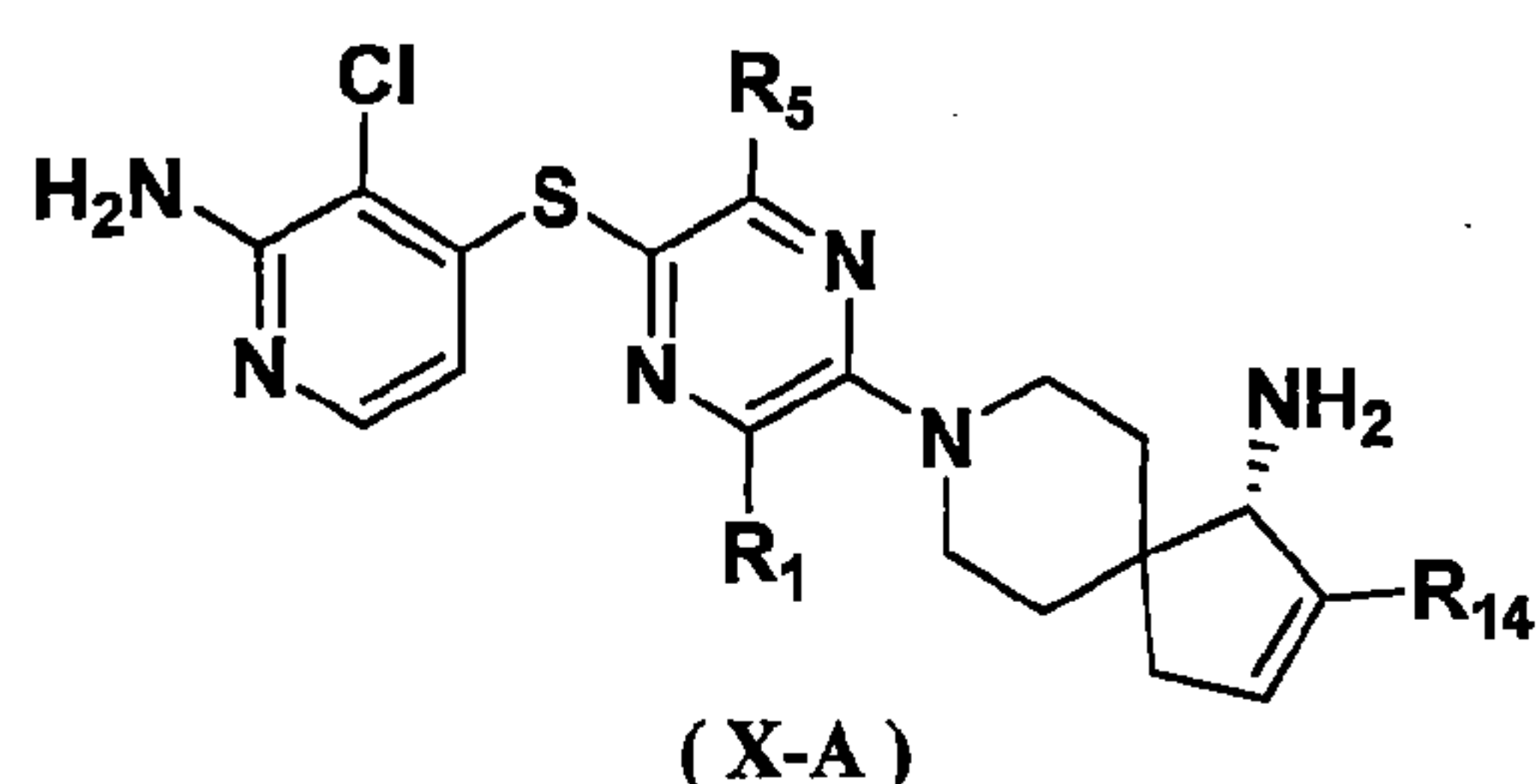
R₅ 選自胺基或 C₁₋₆ 烷基；

R₁₅ 和 R₁₆ 相同或不同，各自獨立的選自氫、鹵素、胺基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 環烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 羥烷基或 3-12 員雜環基，其中該 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 環烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 羥烷基和 3-12 員雜環基，視需要進一步被氫、氘、鹵素、

胺基、硝基、羥基、氰基、側氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氈代烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羥烷基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 環烷基、3-12 員雜環基、 C_{6-12} 芳基和 5-12 員雜芳基中的一個或多個取代基所取代；且

x 為 0、1、2、3、4 或 5。

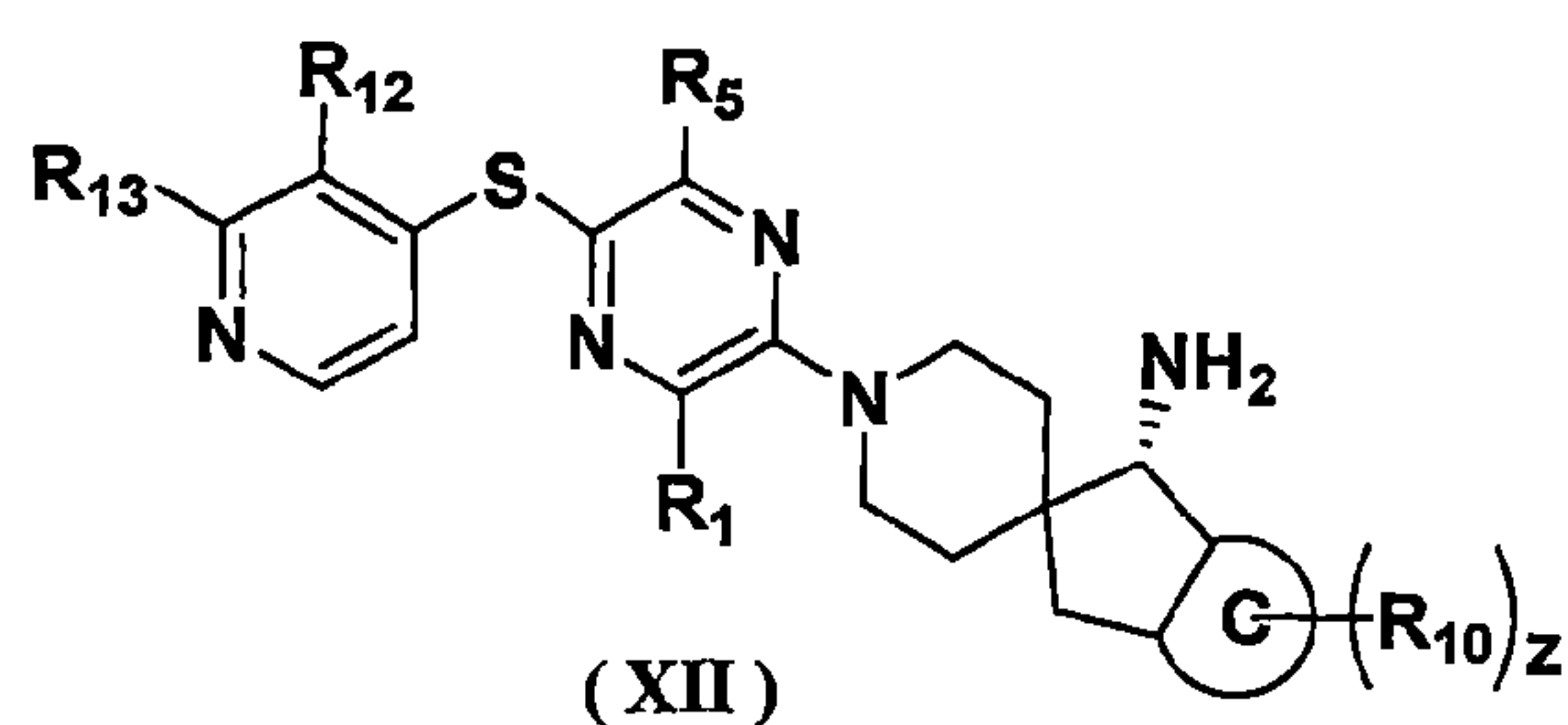
【第16項】 如申請專利範圍第 14 項所述的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中，該通式(I)進一步如通式(X-A)所示：



其中：

R_1 、 R_5 和 R_{14} 如申請專利範圍第 14 項所述。

【第17項】 如申請專利範圍第 1 項所述的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中，該通式(I)進一步如通式(XII)所示：



其中：

環 C 選自 C_{3-8} 環烷基、3-12 員雜環基、 C_{6-10} 芳基或 5-12 員雜芳基；

R_1 選自氫、鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羥烷基、3-12 員雜環基或 5-12 員雜芳基，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羥烷基、3-12 員雜環基或 5-12 員雜芳基，視需要進一步被氫、氈、鹵素、胺基、硝基、羥基、氰基、側氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氈代烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷氧基、

C₁₋₆ 經烷基、C₁₋₆ 鹵烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₈ 環烷基、3-12 員雜環基、C₆₋₁₂ 芳基和 5-12 員雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

R₅ 選自氫、胺基或 C₁₋₆ 烷基；

R₁₀ 選自氫、氖、鹵素、胺基、硝基、羥基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氖代烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 經烷基、C₁₋₆ 鹵烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₈ 環烷基、3-12 員雜環基、C₆₋₁₂ 芳基或 5-12 員雜芳基；

R₁₂ 選自氫、鹵素、胺基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 環烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 經烷基或 3-12 員雜環基，其中該 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 環烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 經烷基和 3-12 員雜環基，視需要進一步被氫、氖、鹵素、胺基、硝基、羥基、氰基、側氧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氖代烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 經烷基、C₁₋₆ 鹵烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₈ 環烷基、3-12 員雜環基、C₆₋₁₂ 芳基和 5-12 員雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

R₁₃ 選自氫、鹵素、胺基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 環烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 經烷基或 3-12 員雜環基，其中該 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 環烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 經烷基和 3-12 員雜環基，視需要進一步被氫、氖、鹵素、胺基、硝基、羥基、氰基、側氧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氖代烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 經烷基、C₁₋₆ 鹵烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₈ 環烷基、3-12 員雜環基、C₆₋₁₂ 芳基和 5-12 員雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

z 為 0、1、2 或 3；

當 R₁₂ 為氫，R₁₃ 為胺基時，R₁ 不為氫。

【第18項】如申請專利範圍第 17 項所述的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中，該環 C 選自環丙基、苯基、吡啶基、吡唑基、咪唑基、噁唑基和噻唑基。

【第19項】如申請專利範圍第 17 項所述的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中，該 R_1 選自氫、鹵素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 經烷基或 C_{3-6} 環烷基，其中該 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 經烷基或 C_{3-6} 環烷基，視需要的進一步被氫、鹵素或經基中的一個或多個所取代。

【第20項】如申請專利範圍第 18 項所述的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中，該 R_1 選自氫、氟、氯、溴、甲基、經乙基、經基取代的環丙基。

【第21項】如申請專利範圍第 17 項所述的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中，該 R_5 選自氫、胺基或甲基。

【第22項】如申請專利範圍第 17 項所述的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中，該 R_{10} 選自氫、鹵素、 C_{1-3} 烷基或 C_{3-6} 環烷基。

【第23項】如申請專利範圍第 22 項所述的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中，該 R_{10} 選自氫、氯或甲基。

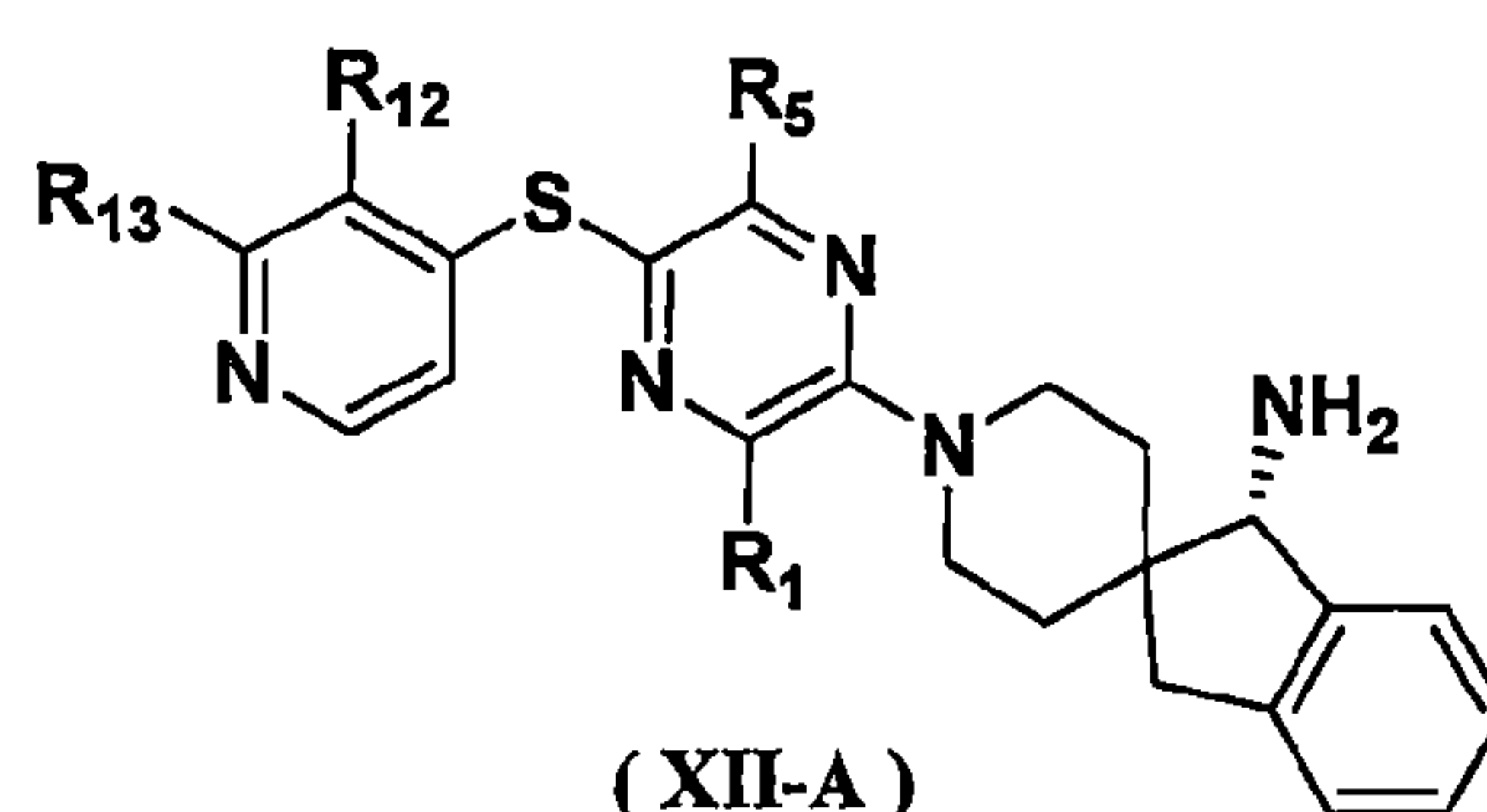
【第24項】如申請專利範圍第 17 項所述的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中，該 R_{12} 選自選鹵素、 C_{1-3} 烷基或 C_{3-6} 環烷基。

【第25項】如申請專利範圍第 24 項所述的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中，該 R_{12} 選自氟、氯、環丙基或甲基。

【第26項】如申請專利範圍第 17 項所述的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中，該 R_{13} 選自氫、氟、氯、胺基、甲基、環丙基、吡咯烷基、

氮雜環丁烷基、氟取代的氮雜環丁烷基、氮雜環丁烷酮基、嗎啡啉基或吡咯烷酮基。

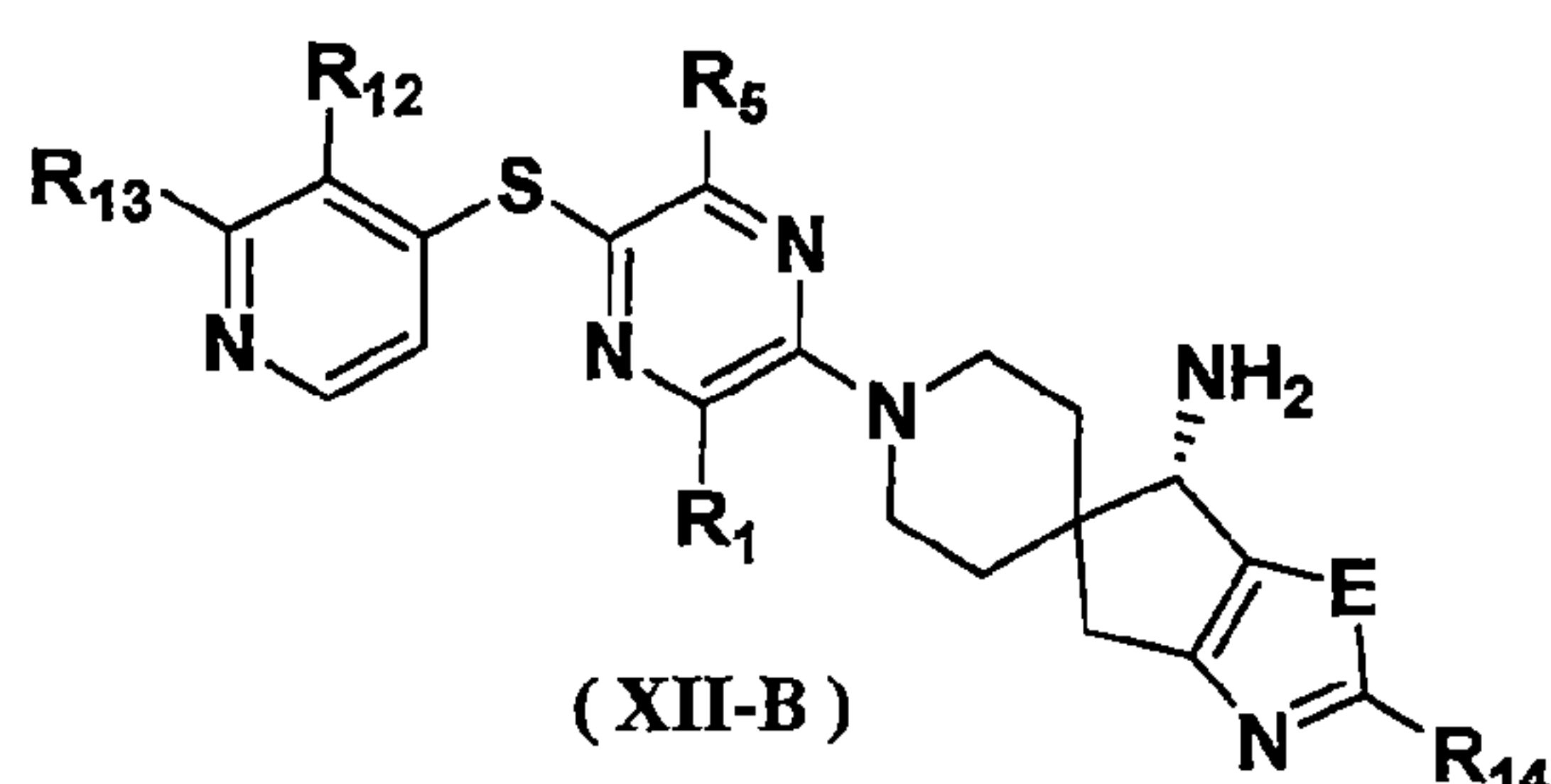
【第27項】 如申請專利範圍第 17 項所述的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中，該通式(I)進一步如通式(XII-A)所示：



其中：

R_1 、 R_5 和 $R_{12}\sim R_{13}$ 如申請專利範圍第 17 項所述。

【第28項】 如申請專利範圍第 17 項所述的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中，該通式(I)進一步如通式(XII-B)所示：



其中：

E 選自 O、S 或 NR_{15} ；

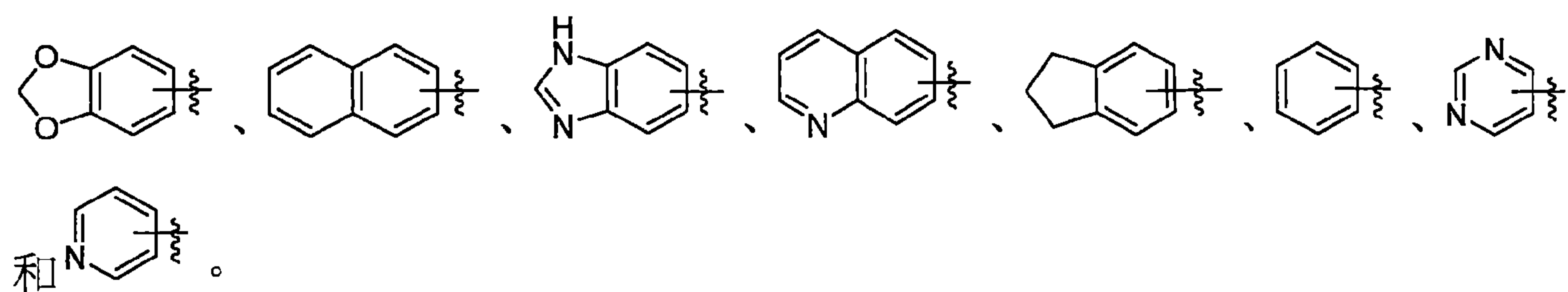
R_{14} 選自氫、鹵素或 C_{1-6} 烷基；

R_{15} 選自氫或 C_{1-6} 烷基；

R_1 、 R_5 和 $R_{12}\sim R_{13}$ 如申請專利範圍第 17 項所述。

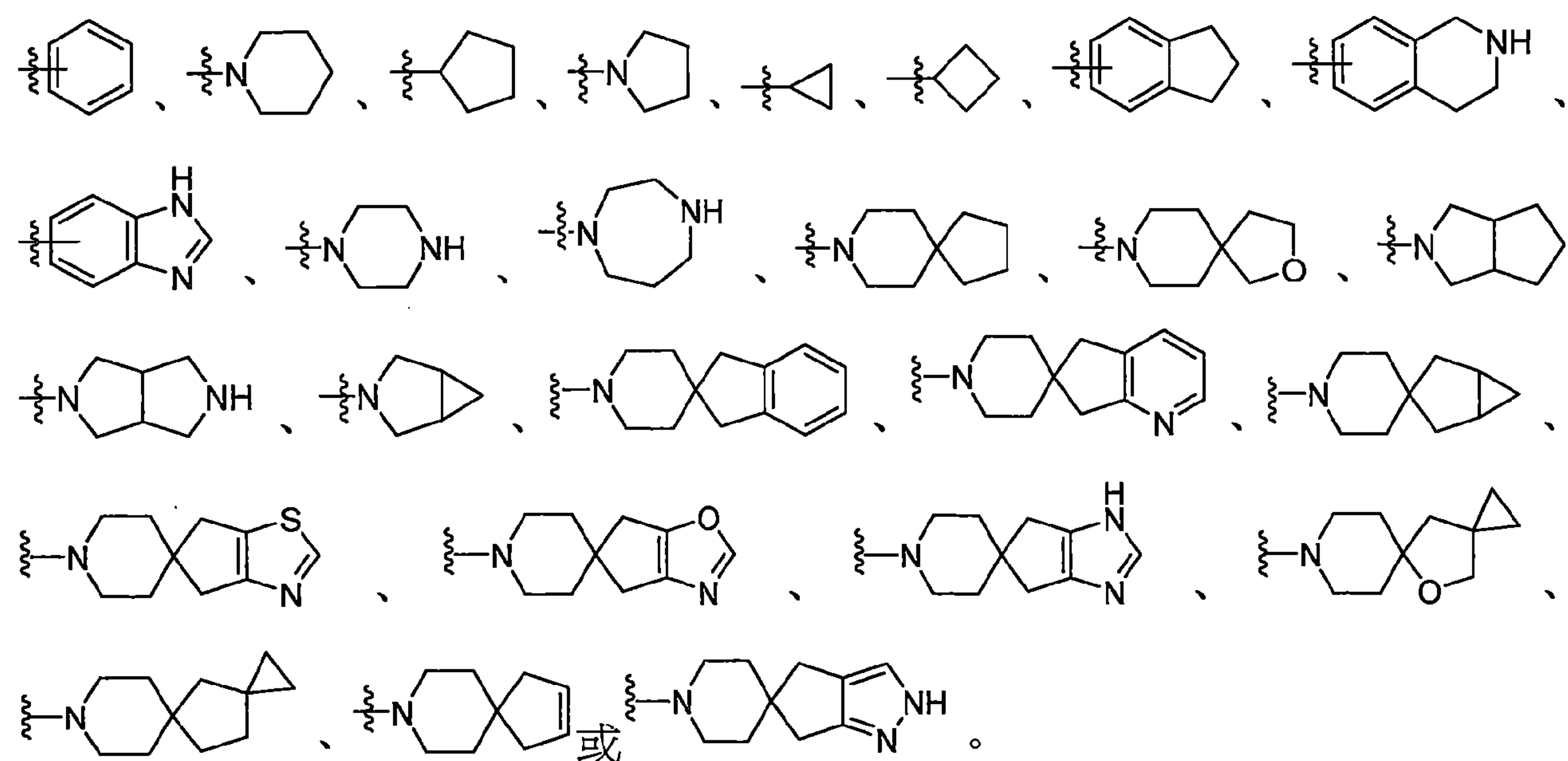
【第29項】 如申請專利範圍第 1 至 14 項中任一項所述的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中：

環 A 選自如下基團：



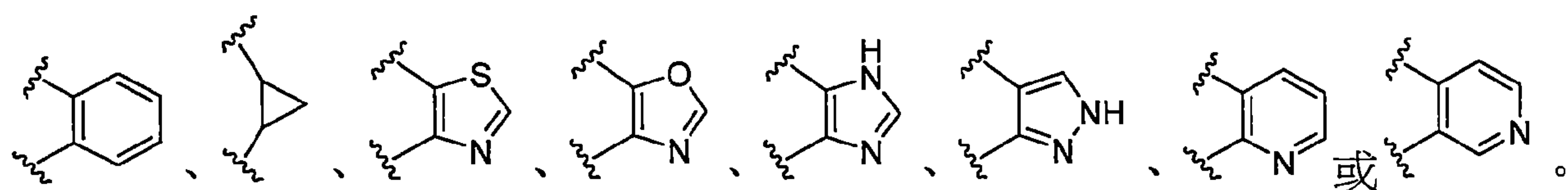
【第30項】 如申請專利範圍第 1 至 10 項中任一項所述的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中，

環 B 選自如下基團：



【第31項】 如申請專利範圍第 13 或 17 項中所述的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中：

環 C 選自如下基團：



【第32項】 如申請專利範圍第 1 至 31 項中任一項所述的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受的鹽，其中，

R_1 選自氫、鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{1-6} 經烷基、3-8 員雜環基、5-8 員雜芳基或 $-(CH_2)_{n1}OR_{aa}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{1-6} 經烷基、3-8 員雜環基和 5-8 員雜芳基，視需要進一步被氫、氘、鹵素、胺基、經基、氰基、側氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 經烷基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 環烷基、3-12 員雜環基、 C_{6-12} 芳基和 5-12 員雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

R_2 選自氫、鹵素、胺基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、3-8 員雜環基、 $-(CH_2)_{n1}C(O)OR_{aa}$ 或 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{aa}R_{bb}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基和 3-8 員雜環基，視需要進一步被氫、氘、鹵素、胺基、經基、氰基、側氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 經烷基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 環烷基、3-12 員雜環基、 C_{6-12} 芳基和 5-12 員雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

R_3 選自氫、胺基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、3-8 員雜環基、5-12 員雜芳基、 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}R_{bb}$ 或 $-(CR_{aa}R_{bb})_{n1}NR_{cc}R_{dd}$ ；

R_4 選自氫、鹵素、胺基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 經烷基；

R_5 選自氫、 C_{1-6} 烷基或胺基；

R_{14} 選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、3-8 員雜環基或 5-12 員雜芳基；

R_{15} 和 R_{16} 各自獨立地選自氫或 C_{1-6} 烷基；

R_{aa} 和 R_{bb} 各自獨立地選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{1-6} 鹵烷基或 C_{1-6} 烷氧基；

R_{cc} 和 R_{dd} 各自獨立地選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{1-6} 鹵烷基或 C_{1-6} 烷氧基。

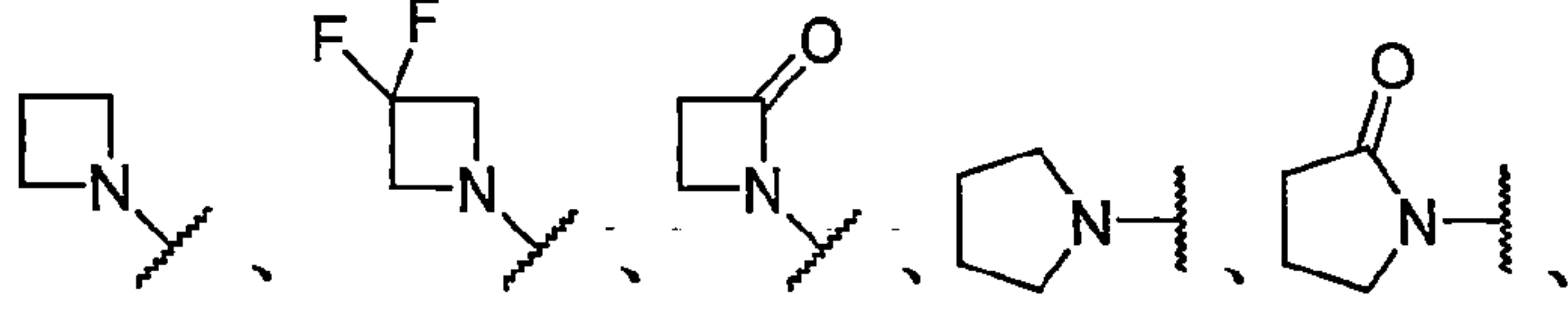
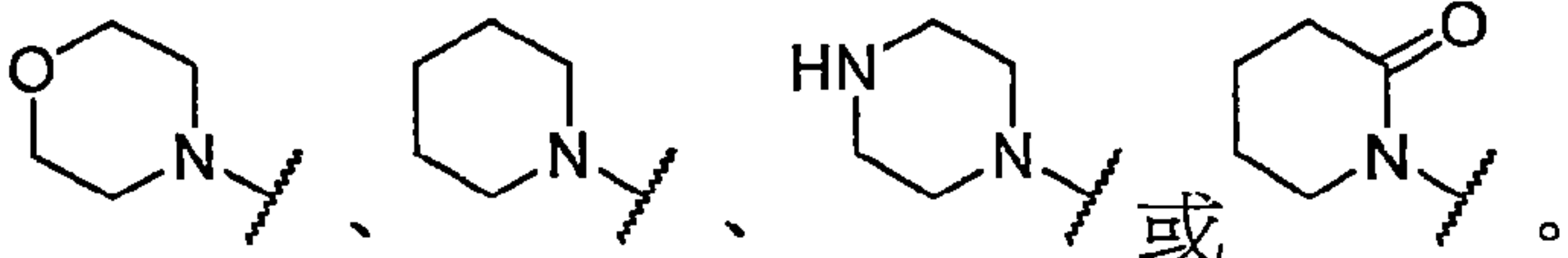
【第33項】 如申請專利範圍第 13 項所述的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受的鹽，其中，

R_1 選自氫、鹵素、 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{1-3} 羥烷基、 C_{1-3} 烷氧基、3-6 員雜環基或 5-6 員雜芳基，其中該 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 羥烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-6} 環烷基、3-6 員雜環基和 5-6 員雜芳基，視需要進一步被氫、氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、側氧基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 鹵烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 羥烷基、 C_{1-3} 鹵烷氧基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、3-16 員雜環基、 C_{6-12} 芳基和 5-12 員雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

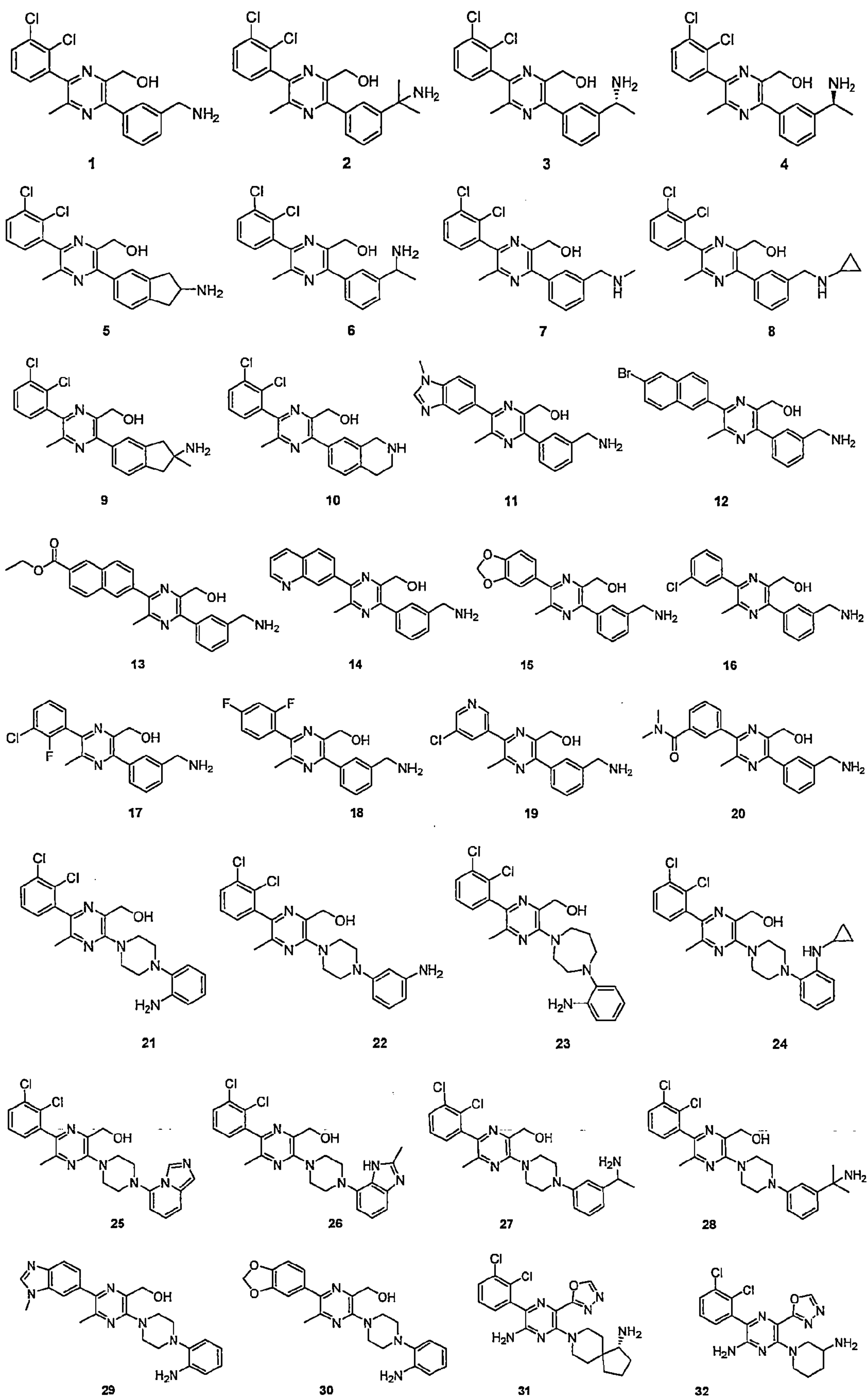
R_5 選自氫、胺基、 C_{1-3} 烷基；

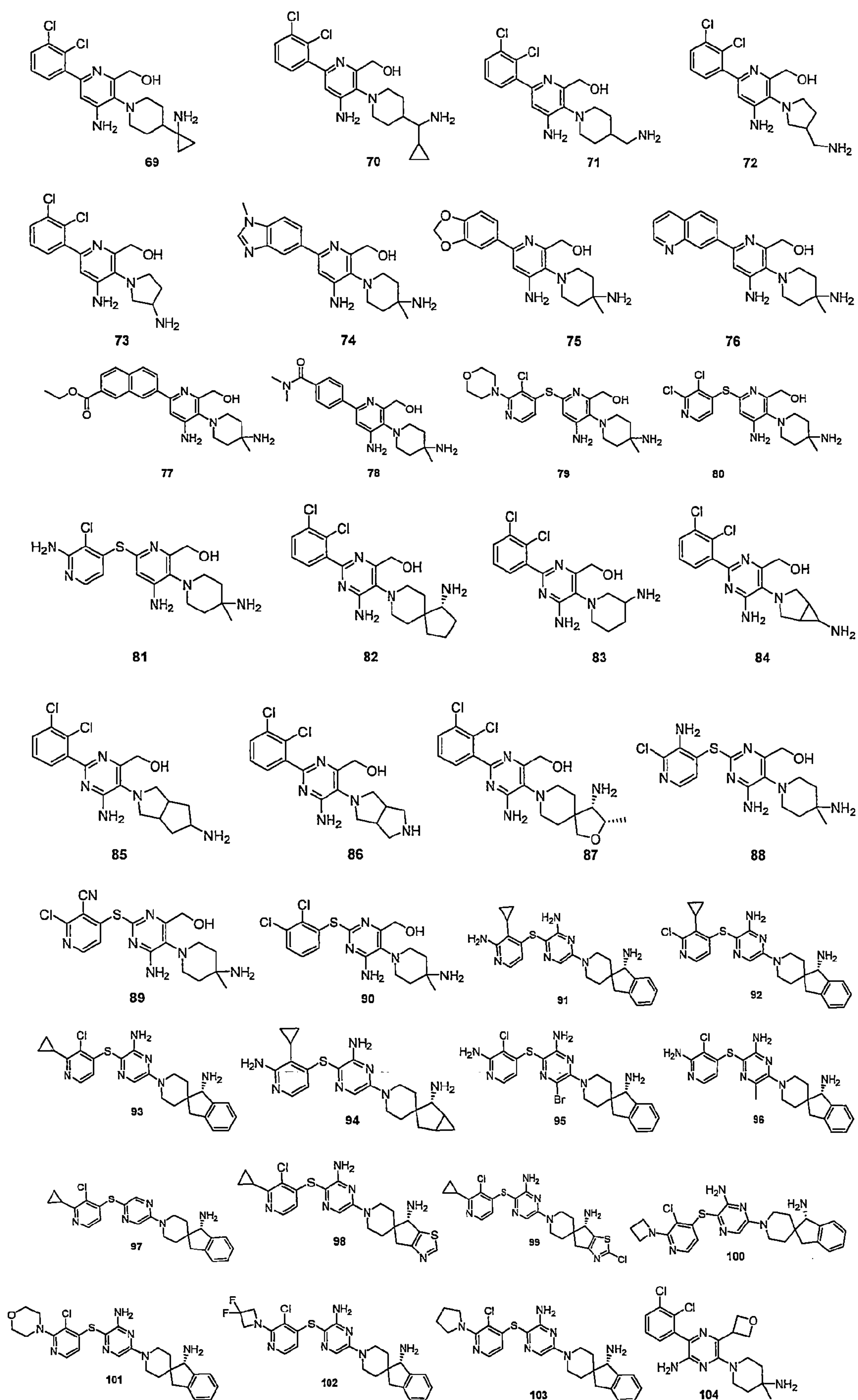
R_{12} 或 R_{13} 獨立地選自氫、鹵素、胺基、 C_{3-6} 環烷基胺基、氰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 鹵烷基、 C_{3-6} 環烷基或含 1-2 個氮或氧原子的 3-6 員雜環基，視需要進一步被氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、側氧基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 鹵烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 羥烷基、 C_{1-3} 鹵烷氧基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、3-6 員雜環基、 C_{6-12} 芳基和 5-12 員雜芳基中的一個或多個取代基所取代。

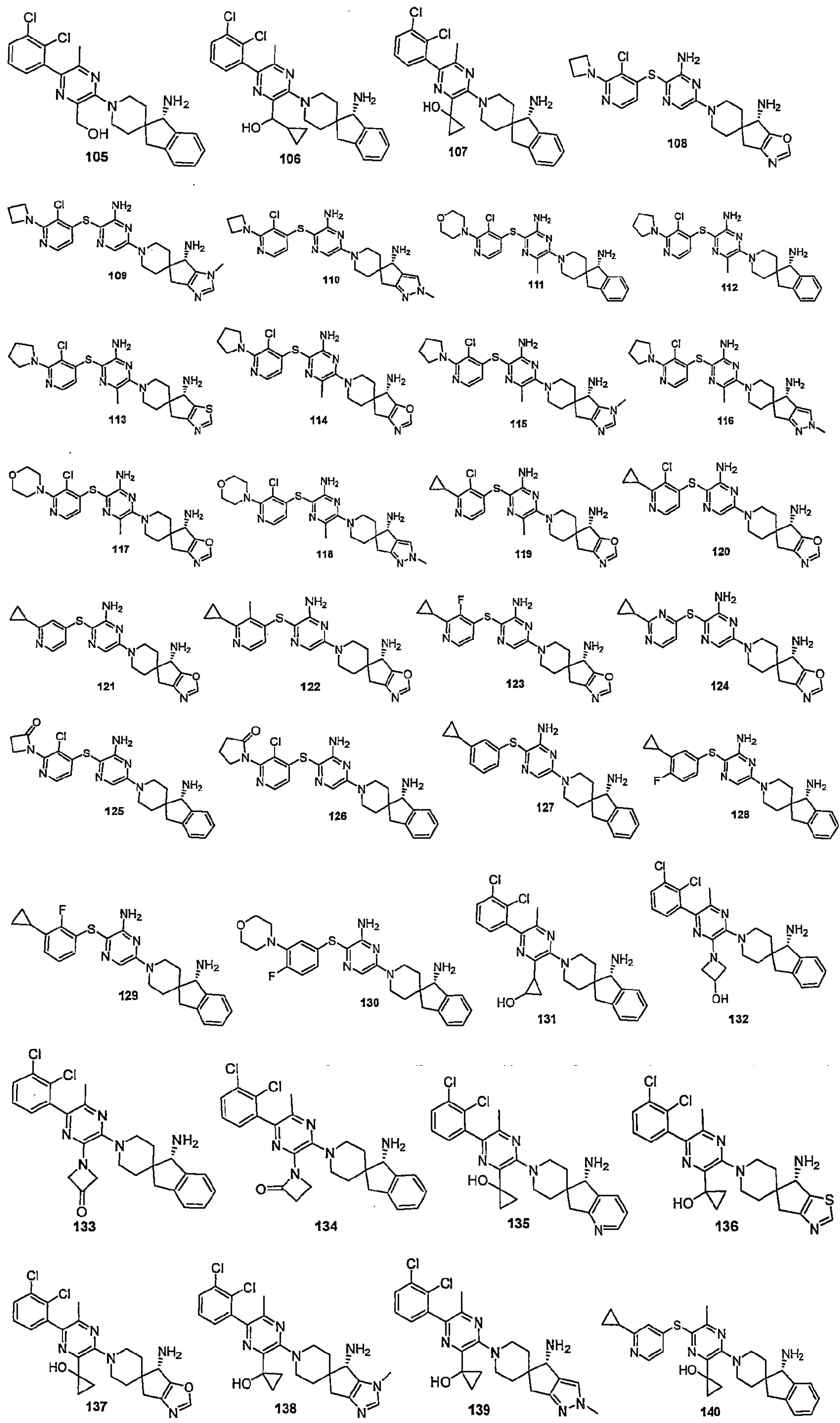
【第34項】 如申請專利範圍第 33 項所述的化合物、其立體異構體或其藥學

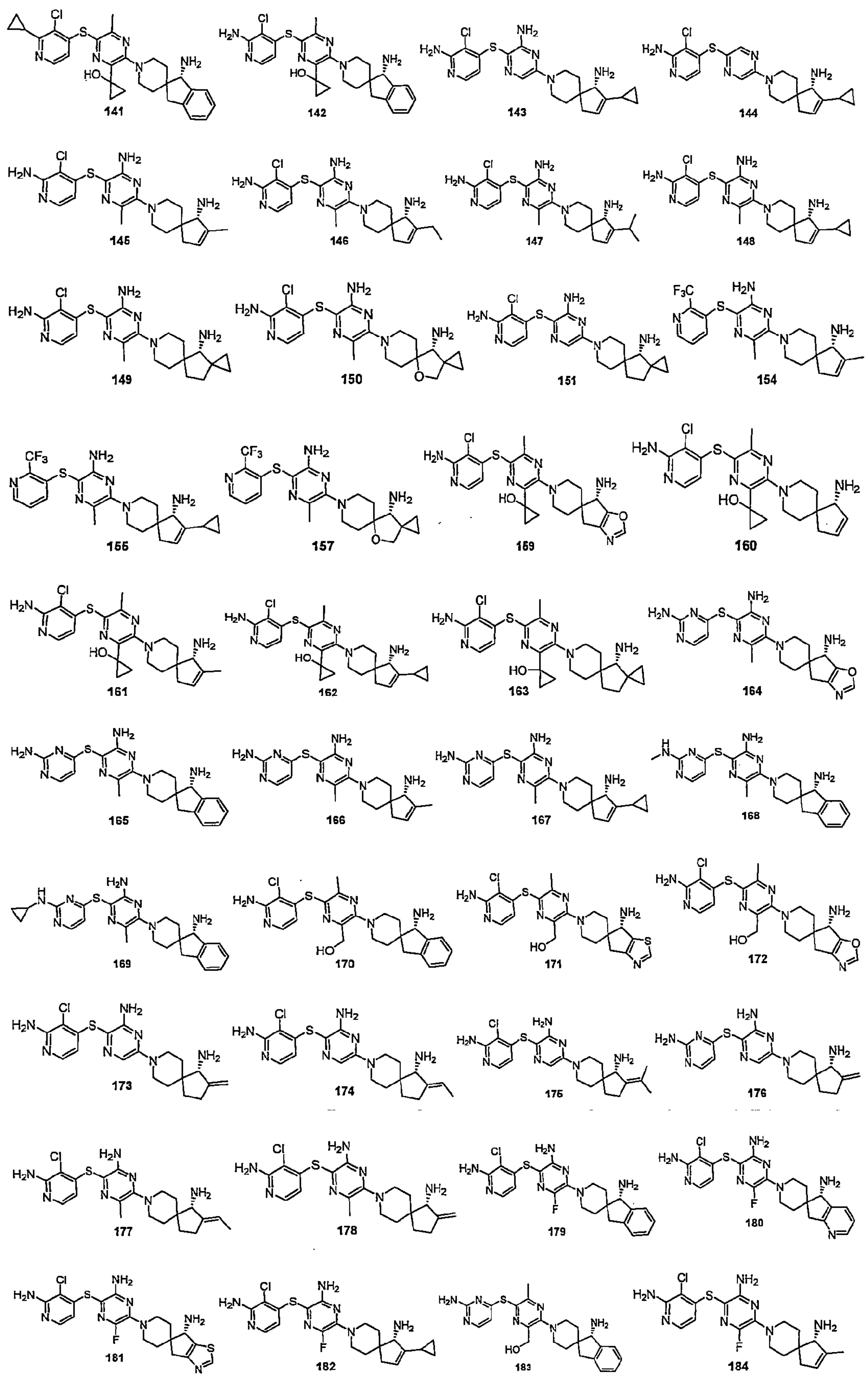
上可接受的鹽，其中，該雜環基選自 、
。

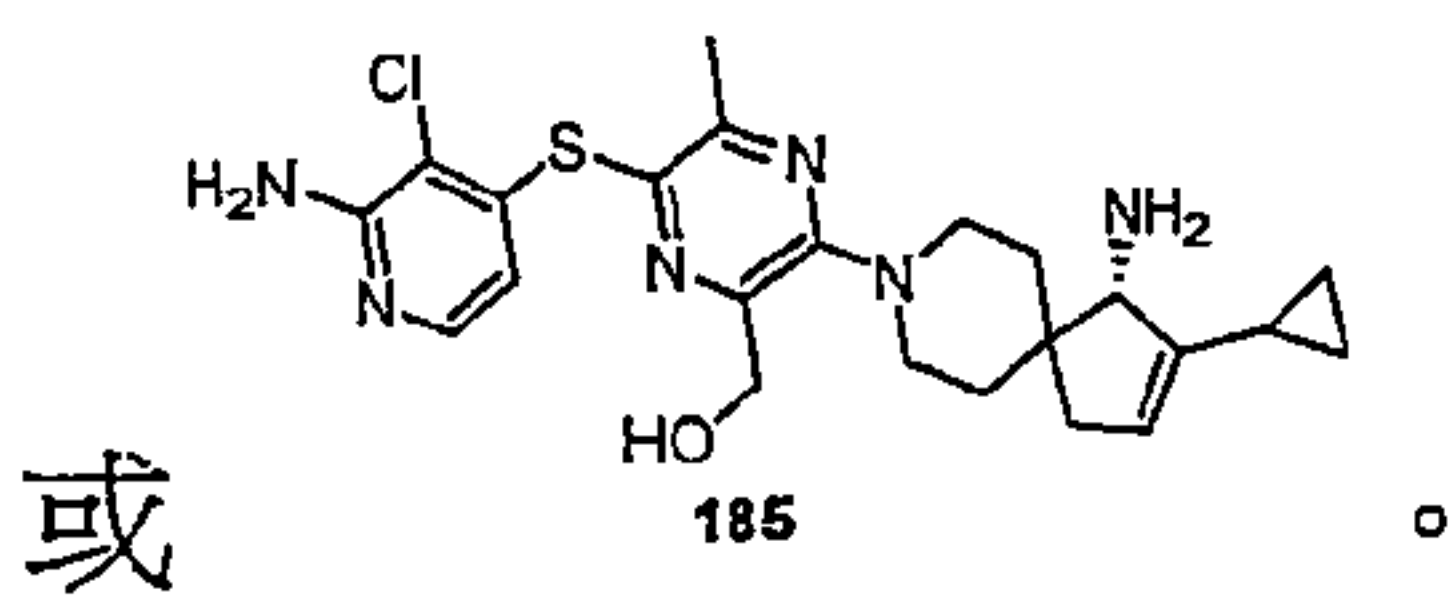
【第35項】 如申請專利範圍第 1 至 34 項中任一項所述的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受的鹽，其中，該化合物選自如下化合物：



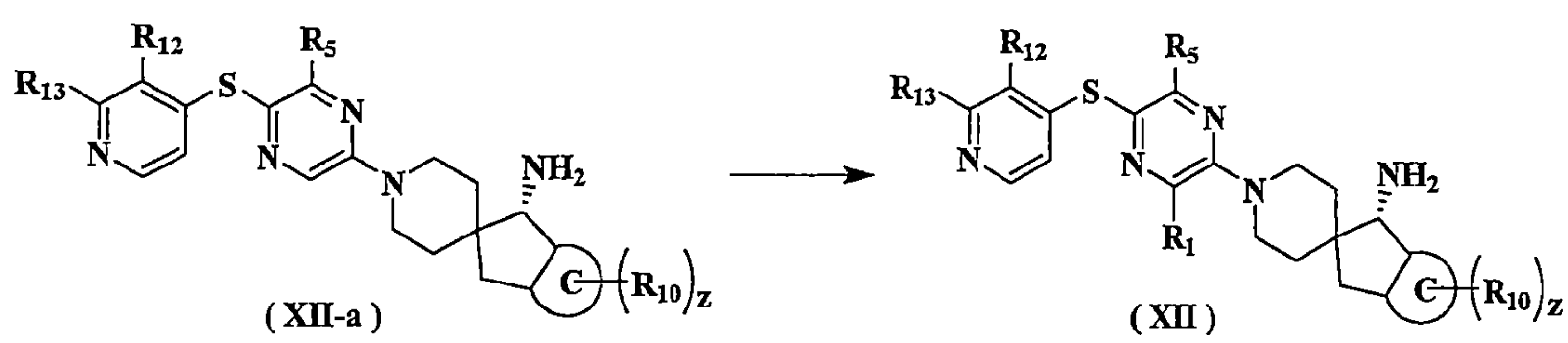








【第36項】 一種製備申請專利範圍第 17 項所述的化合物或其立體異構體及其藥學上可接受鹽的方法，其特徵在於，包含以下步驟：

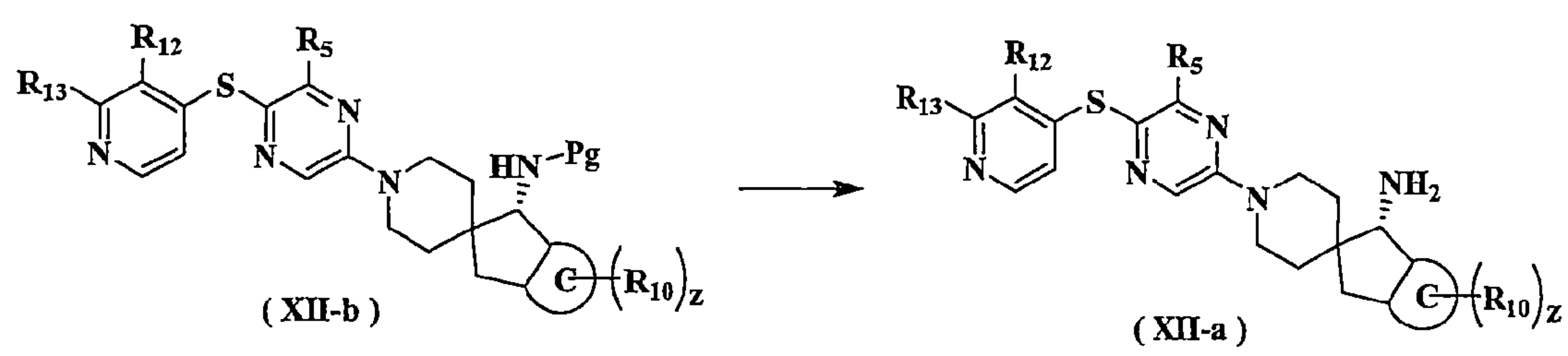


通式(XII-a)發生取代反應，得到通式(XII)所示化合物或其立體異構體及其藥學上可接受鹽；

其中：

環 C、R₁、R₅、R₁₀、R₁₂、R₁₃ 和 z 如申請專利範圍第 17 項所述。

【第37項】 如申請專利範圍第 36 項所述的製備方法，其中，還包含以下步驟：



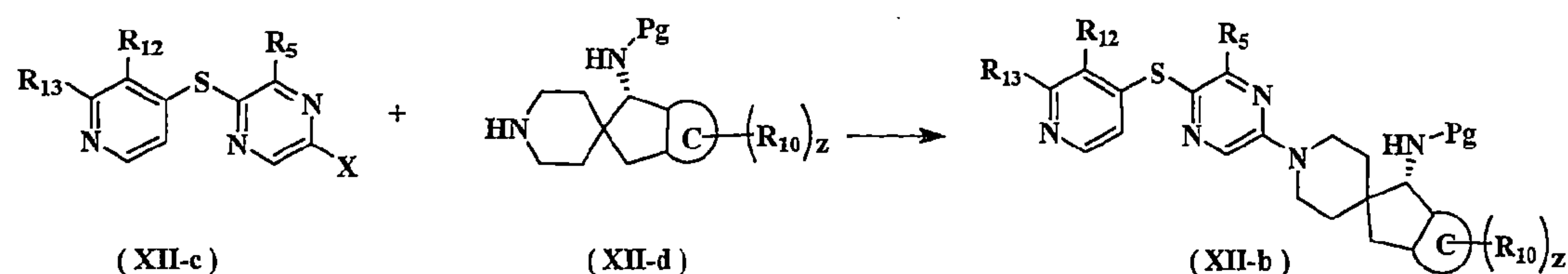
通式(XII -b)脫保護，得到通式(XII-a)所示化合物或其立體異構體及其藥學上可接受鹽；

其中：

Pg 為胺基保護基，選自第三丁基亞磺醯基、苄氧羰基、第三丁氧羰基、9-芴甲氧羰基、苄基、對甲氧基苄基、烯丙氧羰基、三苯甲基或鄰苯二甲醯基。

【第38項】 如申請專利範圍第 36 項所述的製備方法，其中，Pg 為第三丁基亞磺醯基

【第39項】 如申請專利範圍第 37 或 38 項所述的製備方法，其中，還包含以下步驟：



通式(XII-c)與通式(XII-d)反應，得到通式(XII-b)所示化合物或其立體異構體及其藥學上可接受鹽；

其中：

X 選自鹵素。

【第40項】 如申請專利範圍第 39 項所述的製備方法，其中，X 選自氟、氯、溴或碘。

【第41項】 如申請專利範圍第 39 項所述的製備方法，其中，X 選自氯。

【第42項】 一種醫藥組成物，其包括治療有效劑量的申請專利範圍第 1 至 35 項中任一項所示的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受的鹽以及一種或多種藥學上可接受的載體、稀釋劑或賦形劑。

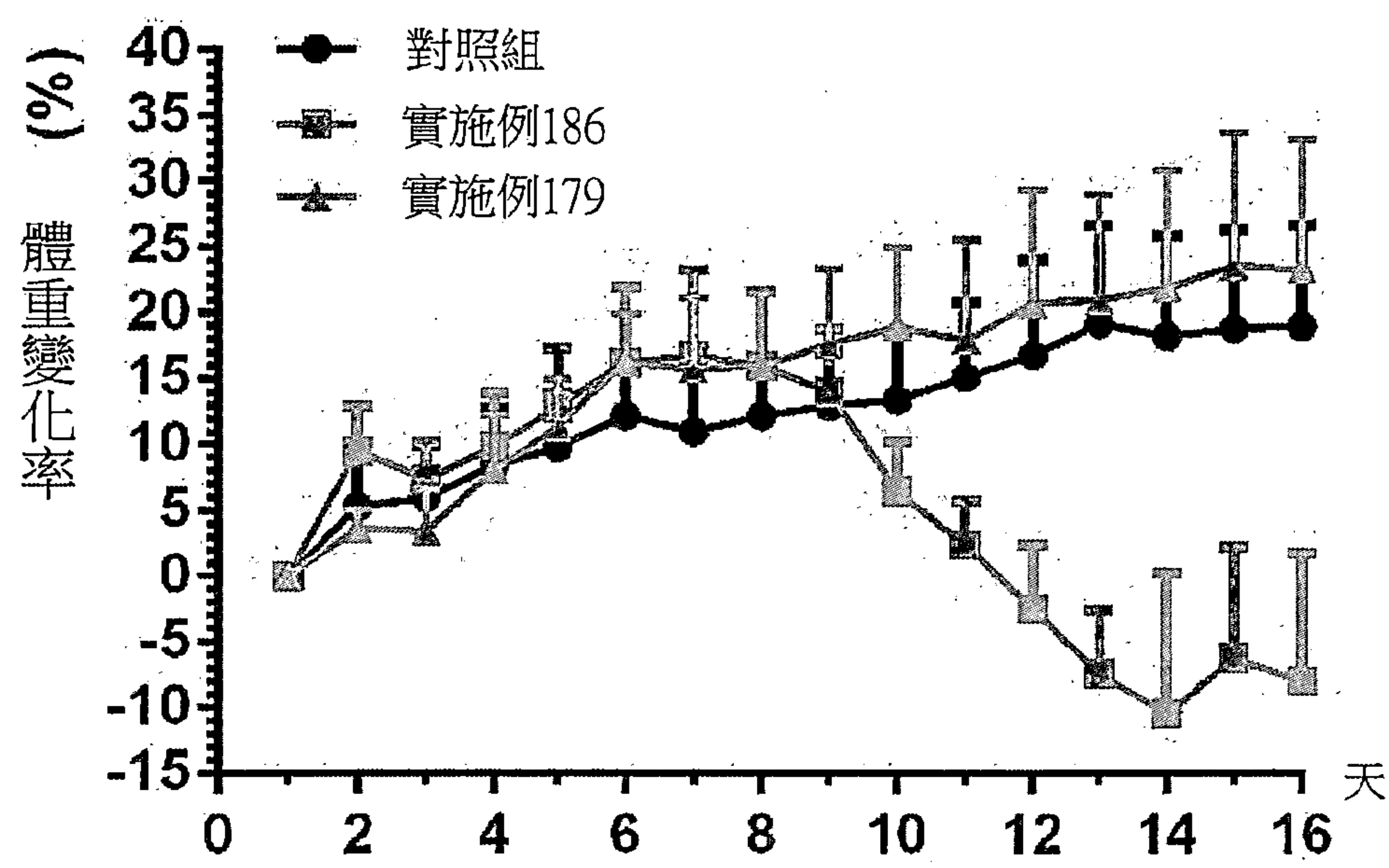
【第43項】 一種申請專利範圍第 1 至 35 項中任一項所述的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受的鹽，或如申請專利範圍第 42 項所述的醫藥組成物的用途，其用在製備 SHP-2 抑制劑藥物。

【第44項】 一種申請專利範圍第 1 至 35 項中任一項所述的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受的鹽，或如申請專利範圍第 42 項所述的醫藥組成物的

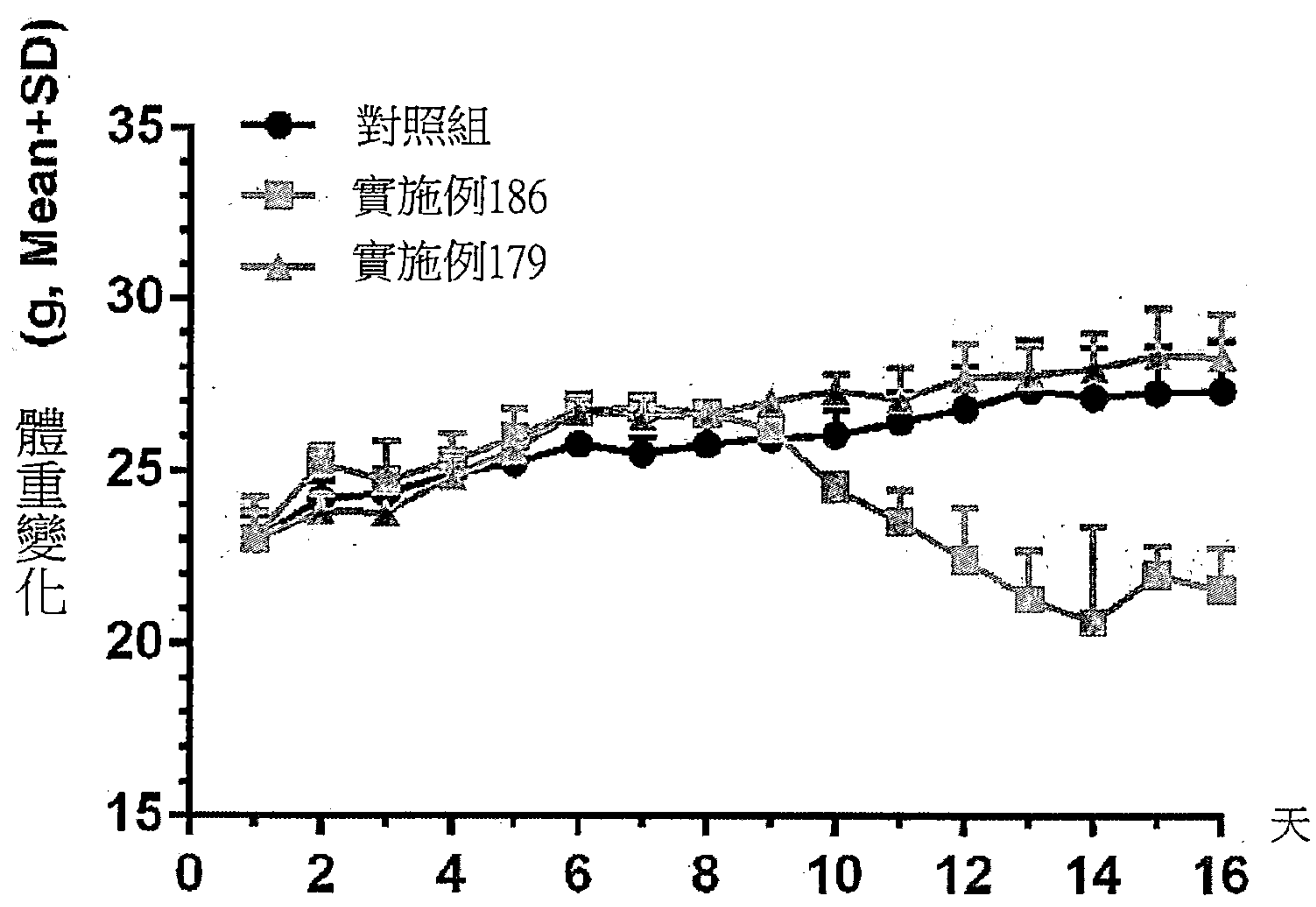
用途，其用在製備藥物用以治療努南氏症候群、豹皮症候群、白血病、神經母細胞瘤、黑色素瘤、食管癌、頭頸部腫瘤、乳腺癌、肺癌及其結腸癌等疾病或病症。

【第45項】 如申請專利範圍第 44 項所述的用途，其中，該藥物用以治療非小細胞肺癌、食管癌和頭頸部腫瘤。

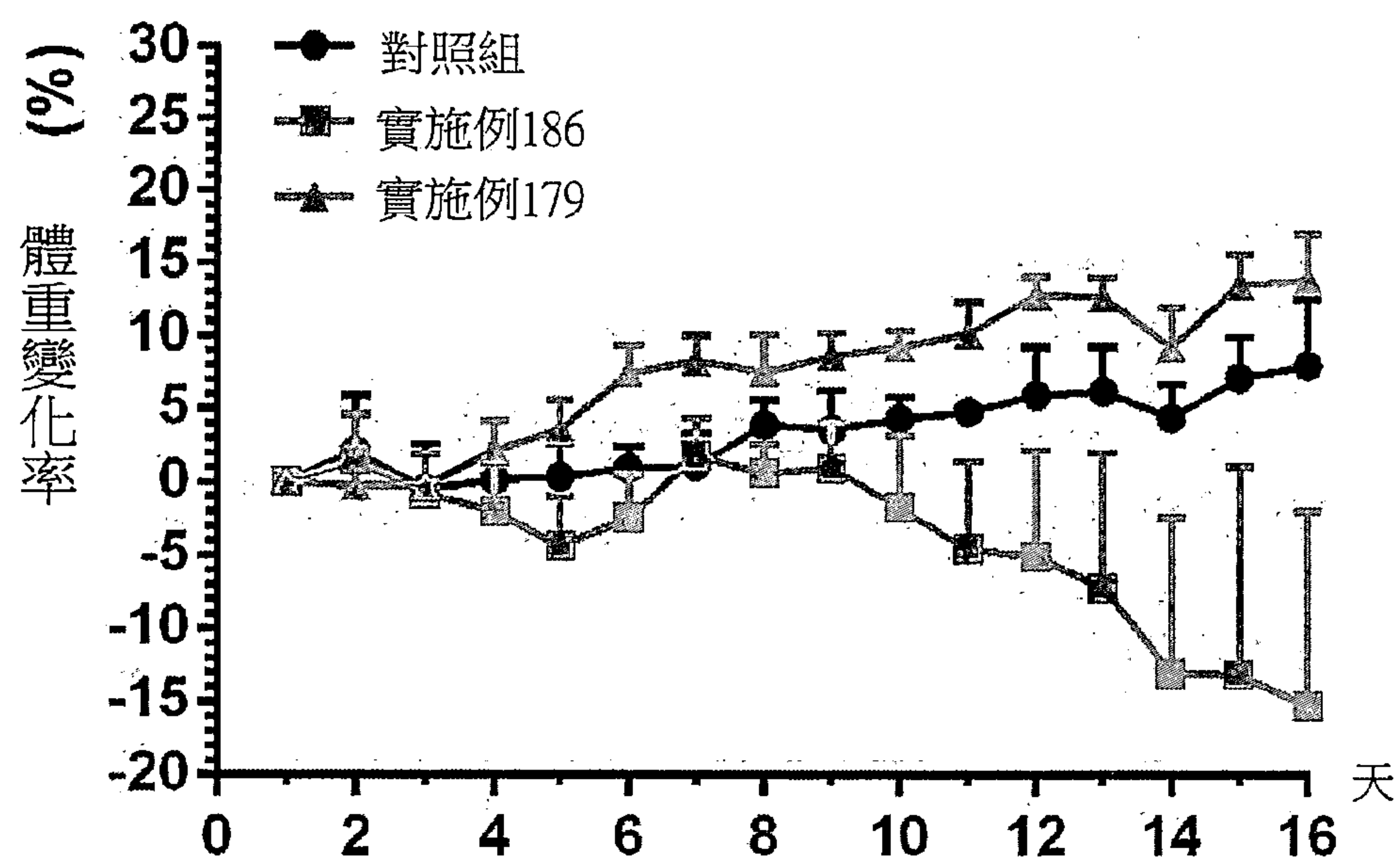
【發明圖式】



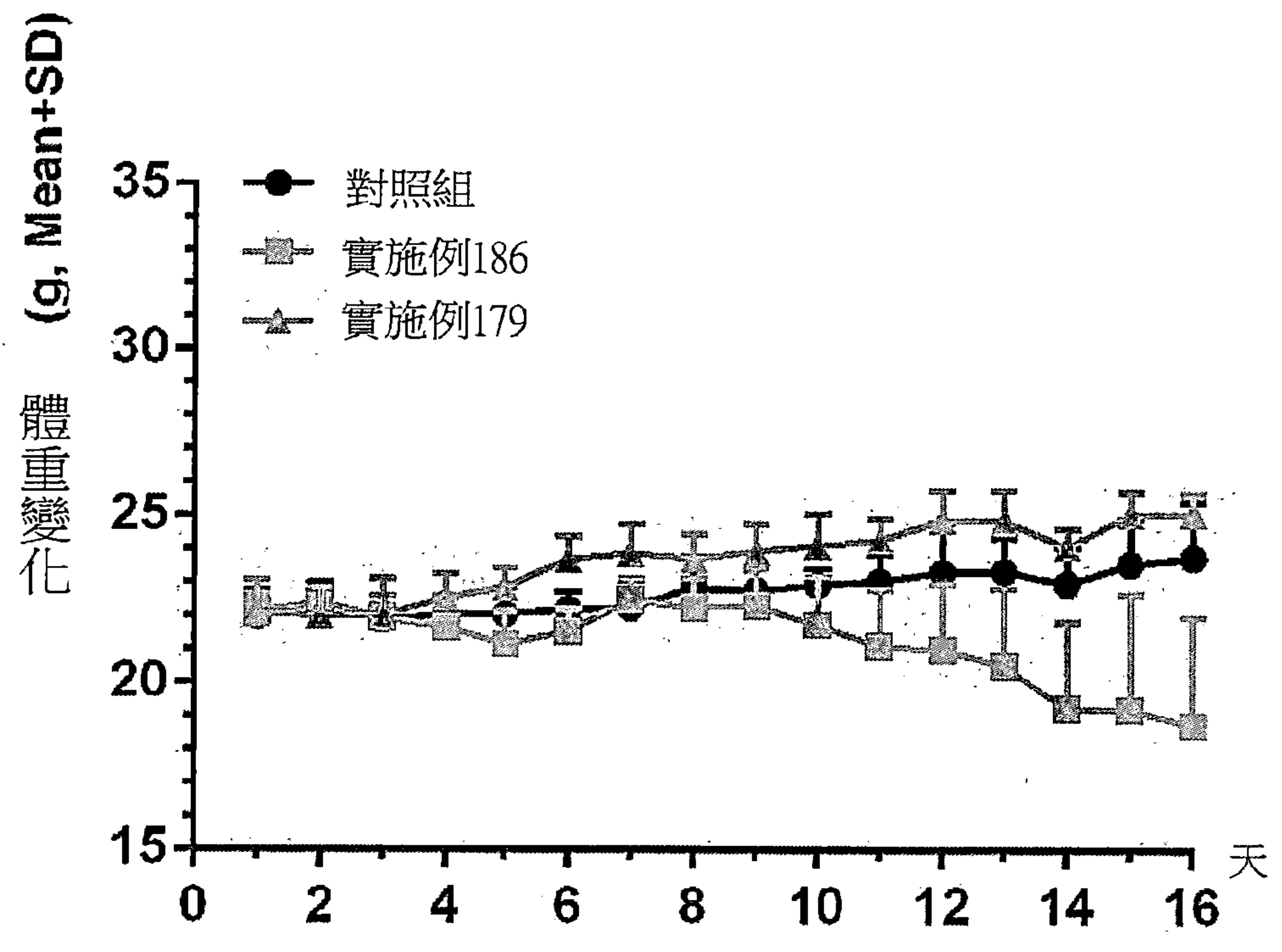
【第1圖】



【第2圖】



【第3圖】



【第4圖】