



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 116478131 A

(43) 申请公布日 2023. 07. 25

(21) 申请号 202310268752.5	(51) Int.Cl.
(22) 申请日 2017.07.11	C07D 401/04 (2006.01)
(30) 优先权数据	C07D 401/14 (2006.01)
62/361,249 2016.07.12 US	C07D 403/04 (2006.01)
62/449,523 2017.01.23 US	C07D 471/08 (2006.01)
(62) 分案原申请数据	C07D 403/12 (2006.01)
201780050842.X 2017.07.11	C07D 241/20 (2006.01)
(71) 申请人 锐新医药公司	C07D 405/14 (2006.01)
地址 美国加利福尼亚州	C07D 487/04 (2006.01)
(72) 发明人 A·乔加列卡 W·元	C07D 491/048 (2006.01)
E·S·科尔顿 A·吉尔	C07D 519/00 (2006.01)
K·梅勒姆 N·艾伊 A·巴克尔	A61K 31/5377 (2006.01)
C·塞姆科 G·基斯	A61K 31/497 (2006.01)
(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494	A61K 31/55 (2006.01)
专利代理师 封新琴	A61K 31/551 (2006.01)
	A61P 35/00 (2006.01)
	A61P 35/02 (2006.01)

权利要求书7页 说明书302页

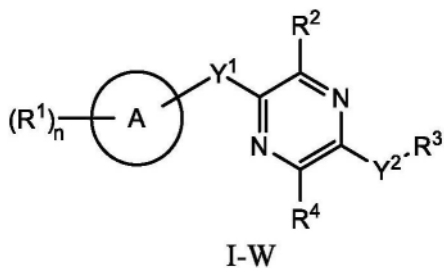
(54) 发明名称

作为变构SHP2抑制剂的2,5-双取代型及2,5,6-三取代型3-甲基吡嗪

(57) 摘要

本申请涉及SHP2抑制剂及其用于治疗疾病的用途。还公开的是包含其的药物组合物。

1. 一种式I-W的化合物:



或其药学上可接受的盐、前药、溶剂合物、水合物、互变异构体及异构体,其中:

A为环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基,其中环烷基、杂环烷基、芳基及杂芳基为5元至12元单环或5元至12元多环;

$Y^1$ 为-S-、直接键、-NH-、-S(O)<sub>2</sub>-、-S(O)<sub>2</sub>-NH-、-C(=CH<sub>2</sub>)-、-CH-或-S(O)-;  $Y^2$ 为-NR<sup>a</sup>-、-(CR<sup>a</sup>)<sub>m</sub>-、-C(O)-、-C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>NH-、-(CR<sup>a</sup>)<sub>m</sub>O-、-C(O)N(R<sup>a</sup>)-、-N(R<sup>a</sup>)C(O)-、-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)-、-N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>2</sub>-、-N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>a</sup>)-、-N(R<sup>a</sup>)C(S)N(R<sup>a</sup>)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-OC(O)N(R<sup>a</sup>)-、-N(R<sup>a</sup>)C(O)O-、-C(O)N(R<sup>a</sup>)O-、-N(R<sup>a</sup>)C(S)-、-C(S)N(R<sup>a</sup>)-或-OC(O)O-; 其中 $Y^2$ 左侧的键如图所示与吡嗪环结合且该 $Y^2$ 部分右侧的键如图所示与R<sup>3</sup>结合;

R<sup>1</sup>在每一次出现时独立地为-H、-D、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、-C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、-OH、-OR<sup>6</sup>、卤素、-NO<sub>2</sub>、-CN、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-SR<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>6</sup>、-C(O)R<sup>5</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>C(O)R<sup>6</sup>、单环或多环杂环基、螺杂环基、杂芳基或桥氧基,其中各烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基、杂环基、螺杂环基或杂芳基任选地经一或多个以下基团取代:-OH、卤素、-NO<sub>2</sub>、桥氧基、=O、-CN、-R<sup>5</sup>、-OR<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-SR<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>6</sup>、杂环、芳基或杂芳基;

R<sup>2</sup>独立地为-OH、-CN、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、-C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、F、Br、I、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、芳基、含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂环基或含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂芳基;其中各烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基、杂环基或杂芳基任选地经一或多个以下基团取代:-OH、卤素、-NO<sub>2</sub>、桥氧基、-CN、-R<sup>5</sup>、-OR<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-SR<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>6</sup>、杂环、芳基或杂芳基;且其中该杂环基或杂芳基并非经由氮原子连接;

R<sup>a</sup>在每一次出现时独立地为-H、-D、-OH、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、3元至12元杂环基或-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-芳基,其中各烷基或环烷基任选地经一或多个-NH<sub>2</sub>取代,或其中2个R<sup>a</sup>与其两者皆连接的碳原子一起可组合以形成3元至8元环烷基;

R<sup>b</sup>在每一次出现时独立地为-H、-D、-OH、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-芳基、含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂环基或含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂芳基;其中

各烷基、环烷基、烯基、杂环、杂芳基或-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-芳基任选地经一或多个以下基团取代:-OH、卤素、-NO<sub>2</sub>、桥氧基、-CN、-R<sup>5</sup>、-OR<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-SR<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>6</sup>、-C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>C(O)R<sup>6</sup>、杂环、芳基、杂芳基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>或-CH<sub>2</sub>F;

$R^3$ 独立地为-H、 $-C_1-C_6$ 烷基、3元至12元单环或多环杂环、5元至12元螺杂环、 $C_3-C_8$ 环烷基或 $-(CH_2)_n-R^b$ ，其中各烷基、螺杂环、杂环或环烷基任选地经一或多个 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-OR^b$ 、 $-NHR^b$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、杂环基或螺杂环基取代；或者

$R^3$ 可与 $R^a$ 组合以形成3元至12元单环或多环杂环或者5元至12元螺杂环，其中各杂环或螺杂环任选地经一或多个 $-C_1-C_6$ 烷基、卤素、 $-OH$ 、 $-OR^b$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^b$ 、杂芳基、杂环基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-COOR^b$ 、 $-CONHR^b$ 、 $-CONH(CH_2)_nCOOR^b$ 、 $-NHCOR^b$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 或 $=O$ 取代；

$R^4$ 独立地为-H、 $-D$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_6$ 卤烷基、 $-C_1-C_6$ 羟基烷基、 $-CF_2OH$ 、 $-CHFOH$ 、 $-NH-NHR^5$ 、 $-NH-OR^5$ 、 $-O-NR^5R^6$ 、 $-NHC(O)R^5$ 、 $-NHC(O)NHR^5$ 、 $-NHS(O)_2R^5$ 、 $-NHS(O)_2NHR^5$ 、 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(O)OR^5$ 、 $-NH(CH_2)_nOH$ 、 $-C(O)NH(CH_2)_nOH$ 、 $-C(O)NH(CH_2)_nR^b$ 、 $-C(O)R^b$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-S(O)_2NR^5R^6$ 、 $C_3-C_8$ 环烷基、芳基、含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂环基或含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂芳基，其中各烷基、环烷基或杂环基任选地经一或多个 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-OR^b$ 、卤素或桥氧基取代；其中各芳基或杂芳基任选地经一或多个 $-OH$ 、 $-NH_2$ 或卤素取代；或者

$R^a$ 及 $R^4$ 与其所连接的原子一起可组合以形成单环或多环 $C_3-C_{12}$ 环烷基或者单环或多环3元至12元杂环，其中该环烷基或杂环任选地经桥氧基取代；其中

该杂环任选地在该杂环中包含 $-S(O)_2-$ ；

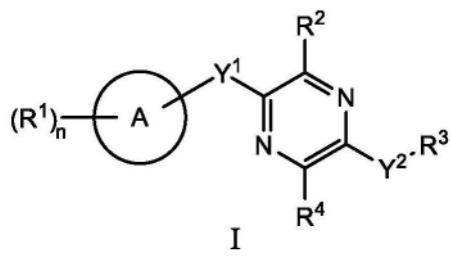
$R^5$ 及 $R^6$ 在每一次出现时独立地为-H、 $-D$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基、 $-C_4-C_8$ 环烯基、 $-C_2-C_6$ 炔基、 $-C_3-C_8$ 环烷基、单环或多环3元至12元杂环、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 、卤素、 $-NR^7R^8$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 或 $-CN$ ；

$R^7$ 及 $R^8$ 在每一次出现时独立地为-H、 $-D$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基、 $-C_4-C_8$ 环烯基、 $-C_2-C_6$ 炔基、 $-C_3-C_8$ 环烷基、 $-OR^b$ 或者单环或多环3元至12元杂环，其中各烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基或杂环任选地经一或多个 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$ 取代；

$m$ 在每一次出现时独立地为1、2、3、4、5或6；且

$n$ 在每一次出现时独立地为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

2. 权利要求1的化合物，其中该化合物为式I：



或其药学上可接受的盐、前药、溶剂合物、水合物、互变异构体或异构体，其中：

A为5元至12元单环或多环环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

$Y^1$ 为-S-或直接键；

$Y^2$ 为 $-NR^a-$ 、 $-(CR^a)_m-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(R^a)_2NH-$ 、 $-(CR^a)_mO-$ 、 $-C(O)N(R^a)-$ 、 $-N(R^a)C(O)-$ 、 $-S(O)_2N(R^a)-$ 、 $-N(R^a)S(O)_2-$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^a)-$ 、 $-N(R^a)C(S)N(R^a)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)N(R^a)-$ 、 $-N(R^a)C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^a)O-$ 、 $-N(R^a)C(S)-$ 、 $-C(S)N(R^a)-$ 或 $-OC(O)O-$ ；其中 $Y^2$ 左侧的键如图所示与吡嗪环结合且该 $Y^2$ 部分右侧的键与 $R^3$ 结合；

$R^1$ 在每一次出现时独立地为-H、 $-D$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基、 $-C_4-C_8$ 环烯基、 $-C_2-C_6$ 炔

基、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、-OH、卤素、-NO<sub>2</sub>、-CN、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-SR<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>6</sup>、-C(O)R<sup>5</sup>或-CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>,其中各烷基、烯基、环烯基、炔基或环烷基任选地经一或多个以下基团取代:-OH、卤素、-NO<sub>2</sub>、桥氧基、-CN、-R<sup>5</sup>、-OR<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-SR<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>6</sup>、杂环、芳基或杂芳基;

R<sup>2</sup>独立地为-OH、-CN、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、-C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、芳基、含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂环基或含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂芳基;其中各烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基、杂环基或杂芳基任选地经一或多个以下基团取代:-OH、卤素、-NO<sub>2</sub>、桥氧基、-CN、-R<sup>5</sup>、-OR<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-SR<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>6</sup>、杂环、芳基或杂芳基;且其中该杂环基或杂芳基并非经由氮原子连接;

R<sup>a</sup>在每一次出现时独立地为-H、-D、-OH、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基或-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基,其中各烷基或环烷基任选地经一或多个-NH<sub>2</sub>取代,其中2个R<sup>a</sup>与其两者皆连接的碳原子一起可组合以形成3元至8元环烷基;

R<sup>b</sup>在每一次出现时独立地为-H、-D、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基或含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂环基;其中

各烷基、环烷基、烯基或杂环任选地经一或多个以下基团取代:-OH、卤素、-NO<sub>2</sub>、桥氧基、-CN、-R<sup>5</sup>、-OR<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-SR<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>6</sup>、杂环、芳基或杂芳基;

R<sup>3</sup>独立地为-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或者3元至12元单环或多环杂环,其中各烷基或杂环任选地经一或多个-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-OH或-NH<sub>2</sub>取代;或者

R<sup>3</sup>可与R<sup>a</sup>组合以形成3元至12元单环或多环杂环或者5元至12元螺杂环,其中各杂环或螺杂环任选地经-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-OH或-NH<sub>2</sub>取代;

R<sup>4</sup>独立地为-H、-D或-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基,其中各烷基任选地经一或多个-OH、-NH<sub>2</sub>、卤素或桥氧基取代;或者

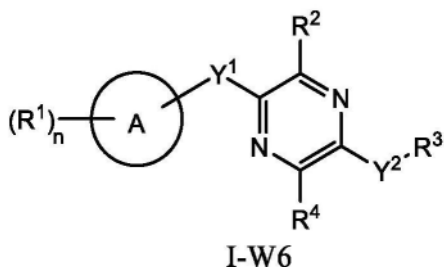
R<sup>a</sup>及R<sup>4</sup>与其所连接的原子一起可组合以形成单环或多环C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烷基或者单环或多环3元至12元杂环,其中该环烷基或杂环任选地经桥氧基取代;R<sup>5</sup>及R<sup>6</sup>在每一次出现时各自独立地为-H、-D、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、-C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、单环或多环3元至12元杂环、-OR<sup>7</sup>、-SR<sup>7</sup>、卤素、-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-NO<sub>2</sub>或-CN;

R<sup>7</sup>及R<sup>8</sup>在每一次出现时独立地为-H、-D、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、-C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基或者单环或多环3元至12元杂环,其中各烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基或杂环任选地经一或多个-OH、-SH、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>或-CN取代;

m在每一次出现时独立地为1、2、3、4、5或6;且

n在每一次出现时独立地为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

3. 权利要求1的化合物,其中该化合物为式I-W6:



或其药学上可接受的盐、前药、溶剂合物、水合物、互变异构体或异构体,其中:

A为5元至12元单环或多环杂芳基;

Y<sup>1</sup>为-S-;

Y<sup>2</sup>为-NR<sup>a</sup>-;其中Y<sup>2</sup>左侧的键如图所示与吡嗪环结合且该Y<sup>2</sup>部分右侧的键如图所示与R<sup>3</sup>结合;

R<sup>3</sup>与R<sup>a</sup>组合以形成3元至12元单环或多环杂环或者5元至12元螺杂环,其中各杂环或螺杂环任选地经一或多个以下基团取代:-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-OH、-NH<sub>2</sub>、杂芳基、杂环基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH<sub>2</sub>、-COOR<sup>b</sup>、-CONHR<sup>b</sup>、-CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOR<sup>b</sup>、-NHCOOR<sup>b</sup>、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>或-CH<sub>2</sub>F;

R<sup>1</sup>在每一次出现时独立地为-H、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-OH、卤素、-NO<sub>2</sub>、-CN、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-SR<sup>5</sup>、-C(O)R<sup>5</sup>或-CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>;

R<sup>2</sup>为-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基;

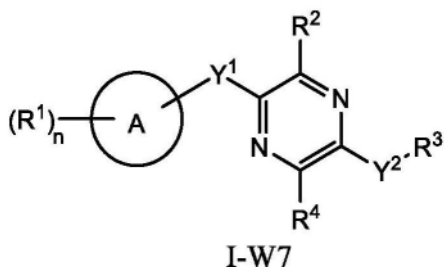
R<sup>b</sup>在每一次出现时独立地为-H或-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基;

R<sup>4</sup>为-H、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤烷基、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羟基烷基、-CF<sub>2</sub>OH、-CHFOH、-C(O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH、-C(O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>b</sup>、-C(O)R<sup>b</sup>、-C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-OH或-CN,其中烷基任选地经一或多个-OH、-NH<sub>2</sub>、卤素或桥氧基取代;或者

R<sup>5</sup>及R<sup>6</sup>在每一次出现时各自独立地为-H或-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基;且

n在每一次出现时独立地为1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

4. 权利要求1的化合物,其中该化合物为式I-W7:



或其药学上可接受的盐、前药、溶剂合物、水合物、互变异构体或异构体,其中:

A为5元至12元单环或多环杂芳基;

Y<sup>1</sup>为直接键;

Y<sup>2</sup>为-NR<sup>a</sup>-;其中Y<sup>2</sup>左侧的键如图所示与吡嗪环结合且该Y<sup>2</sup>部分右侧的键如图所示与R<sup>3</sup>结合;

R<sup>3</sup>与R<sup>a</sup>组合以形成3元至12元单环或多环杂环或者5元至12元螺杂环,其中各杂环或螺杂环任选地经一或多个以下基团取代:-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-OH、-NH<sub>2</sub>、杂芳基、杂环基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH<sub>2</sub>、-COOR<sup>b</sup>、-CONHR<sup>b</sup>、-CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOR<sup>b</sup>、-NHCOOR<sup>b</sup>、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>或-CH<sub>2</sub>F;

$R^1$ 在每一次出现时独立地为-H、 $-C_1-C_6$ 烷基、-OH、卤素、 $-NO_2$ 、-CN、 $-NR^5R^6$ 、 $-SR^5$ 、 $-C(O)R^5$ 或 $-CO_2R^5$ ;

$R^2$ 为 $-C_1-C_6$ 烷基;

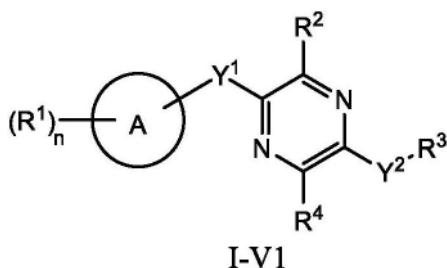
$R^b$ 在每一次出现时独立地为-H或 $-C_1-C_6$ 烷基;

$R^4$ 为-H、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_6$ 卤烷基、 $-C_1-C_6$ 羟基烷基、 $-CF_2OH$ 、 $-CHF_2OH$ 、 $-C(O)NH(CH_2)_nOH$ 、 $-C(O)NH(CH_2)_nR^b$ 、 $-C(O)R^b$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、-OH或-CN,其中烷基任选地经一或多个-OH、 $-NH_2$ 、卤素或桥氧基取代;或者

$R^5$ 及 $R^6$ 在每一次出现时各自独立地为-H或 $-C_1-C_6$ 烷基;且

$n$ 在每一次出现时独立地为1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

5. 一种式I-V1的化合物:



或其药学上可接受的盐、前药、溶剂合物、水合物、互变异构体或异构体,其中:

A为环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基,其中环烷基、杂环烷基、芳基及杂芳基为5元至12元单环或5元至12元多环;

$Y^1$ 为-S-、直接键、-NH-、 $-S(O)_2$ -、 $-S(O)_2NH$ -、 $-C(=CH_2)-$ 、-CH-或-S(O)-;  $Y^2$ 为 $-NR^a-$ ,其中 $Y^2$ 左侧的键如图所示与吡嗪环结合且该 $Y^2$ 部分右侧的键如图所示与 $R^3$ 结合;

$R^a$ 及 $R^4$ 与其所连接的原子一起组合以形成单环或多环 $C_3-C_{12}$ 环烷基或者单环或多环3元至12元杂环,其中该环烷基或杂环任选地经桥氧基取代;其中该杂环任选地在该杂环中包含 $-S(O)_2$ ;

$R^1$ 在每一次出现时独立地为-H、-D、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基、 $-C_4-C_8$ 环烯基、 $-C_2-C_6$ 炔基、 $-C_3-C_8$ 环烷基、-OH、 $-OR^6$ 、卤素、 $-NO_2$ 、-CN、 $-NR^5R^6$ 、 $-SR^5$ 、 $-S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-NR^5S(O)_2R^6$ 、 $-S(O)NR^5R^6$ 、 $-S(O)R^5$ 、 $-NR^5S(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5S(O)R^6$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-CO_2R^5$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5C(O)R^6$ 、单环或多环杂环基、螺杂环基、杂芳基或桥氧基,其中各烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基、杂环基、螺杂环基或杂芳基任选地经一或多个以下基团取代:-OH、卤素、 $-NO_2$ 、桥氧基、=O、-CN、 $-R^5$ 、 $-OR^5$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-SR^5$ 、 $-S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-NR^5S(O)_2R^6$ 、 $-S(O)NR^5R^6$ 、 $-S(O)R^5$ 、 $-NR^5S(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5S(O)R^6$ 、杂环、芳基或杂芳基;

$R^2$ 独立地为 $-NH_2$ 、-OH、-CN、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基、 $-C_4-C_8$ 环烯基、 $-C_2-C_6$ 炔基、F、Br、I、 $-C_3-C_8$ 环烷基、芳基、含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂环基或含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂芳基;其中各烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基、杂环基或杂芳基任选地经一或多个以下基团取代:-OH、卤素、 $-NO_2$ 、桥氧基、-CN、 $-R^5$ 、 $-OR^5$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-SR^5$ 、 $-S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-NR^5S(O)_2R^6$ 、 $-S(O)NR^5R^6$ 、 $-S(O)R^5$ 、 $-NR^5S(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5S(O)R^6$ 、杂环、芳基或杂芳基;且其中该杂环基或杂芳基并非经由氮原子连接;

$R^b$ 在每一次出现时独立地为-H、-D、-OH、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_3-C_8$ 环烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基、-

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-芳基、含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂环基或含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂芳基；其中

各烷基、环烷基、烯基、杂环、杂芳基或-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-芳基任选地经一或多个以下基团取代：-OH、卤素、-NO<sub>2</sub>、桥氧基、-CN、-R<sup>5</sup>、-OR<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-SR<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>6</sup>、-C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>C(O)R<sup>6</sup>、杂环、芳基、杂芳基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>或-CH<sub>2</sub>F；

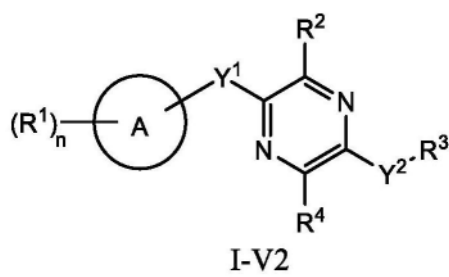
R<sup>3</sup>独立地为-H、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、3元至12元单环或多环杂环、5元至12元螺杂环、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基或-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sup>b</sup>，其中各烷基、螺杂环、杂环或环烷基任选地经一或多个-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-OH、-NH<sub>2</sub>、-OR<sup>b</sup>、-NHR<sup>b</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH、杂环基或螺杂环基取代；

R<sup>5</sup>及R<sup>6</sup>在每一次出现时独立地为-H、-D、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、-C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、单环或多环3元至12元杂环、-OR<sup>7</sup>、-SR<sup>7</sup>、卤素、-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-NO<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>或-CN；

R<sup>7</sup>及R<sup>8</sup>在每一次出现时独立地为-H、-D、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、-C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、-OR<sup>b</sup>或者单环或多环3元至12元杂环，其中各烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基或杂环任选地经一或多个-OH、-SH、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>或-CN取代；且

n在每一次出现时独立地为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

6. 一种式I-V2的化合物：



或其药学上可接受的盐、前药、溶剂合物、水合物、互变异构体及异构体，其中：

A为环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基，其中环烷基、杂环烷基、芳基及杂芳基为5元至12元单环或5元至12元多环；

Y<sup>1</sup>为-S-、直接键、-NH-、-S(O)<sub>2</sub>-、-S(O)<sub>2</sub>-NH-、-C(=CH<sub>2</sub>)-、-CH-或-S(O)-；Y<sup>2</sup>为-NR<sup>a</sup>-，其中Y<sup>2</sup>左侧的键如图所示与吡嗪环结合且该Y<sup>2</sup>部分右侧的键如图所示与R<sup>3</sup>结合；

R<sup>3</sup>与R<sup>a</sup>组合以形成3元至12元多环杂环或5元至12元螺杂环，其中各杂环或螺杂环任选地经一或多个-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、卤素、-OH、-OR<sup>b</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NHR<sup>b</sup>、杂芳基、杂环基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH、-COOR<sup>b</sup>、-CONHR<sup>b</sup>、-CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOR<sup>b</sup>、-NHCOR<sup>b</sup>、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>F或=O取代；

R<sup>1</sup>在每一次出现时独立地为-H、-D、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、-C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、-OH、-OR<sup>6</sup>、卤素、-NO<sub>2</sub>、-CN、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-SR<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>6</sup>、-C(O)R<sup>5</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>C(O)R<sup>6</sup>、单环或多环杂环基、螺杂环基、杂芳基或桥氧基，其中各烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基、杂环基、螺杂环基或杂芳基任选地经一或多个以下基团取代：-OH、卤素、-NO<sub>2</sub>、桥氧基、=O、-CN、-R<sup>5</sup>、-OR<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-SR<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>6</sup>、杂环、芳基或杂芳基；

R<sup>2</sup>独立地为-NH<sub>2</sub>、-OH、-CN、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、-C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、F、Br、I、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、芳基、含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂环基或含有1至5个

选自N、S、P及O组成的组的杂原子的杂芳基；其中各烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基、杂环基或杂芳基任选地经一或多个以下基团取代： $-\text{OH}$ 、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、桥氧基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{R}^5$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{SR}^5$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^6$ 、杂环、芳基或杂芳基；且其中该杂环基或杂芳基并非经由氮原子连接；

$\text{R}^b$ 在每一次出现时独立地为 $-\text{H}$ 、 $-\text{D}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基、 $-\text{C}_3-\text{C}_8$ 环烷基、 $-\text{C}_2-\text{C}_6$ 烯基、 $-(\text{CH}_2)_n$ -芳基、含有1至5个选自N、S、P及O组成的组的杂原子的杂环基或含有1至5个选自N、S、P及O组成的组的杂原子的杂芳基；其中

各烷基、环烷基、烯基、杂环、杂芳基或 $-(\text{CH}_2)_n$ -芳基任选地经一或多个以下基团取代： $-\text{OH}$ 、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、桥氧基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{R}^5$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{SR}^5$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 、杂环、芳基、杂芳基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ 、 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{F}$ ；

$\text{R}^4$ 独立地为 $-\text{H}$ 、 $-\text{D}$ 、 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基、 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 卤烷基、 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 羟基烷基、 $-\text{CF}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CHFOH}$ 、 $-\text{NH}-\text{NHR}^5$ 、 $-\text{NH}-\text{OR}^5$ 、 $-\text{O}-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^5$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^5$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NHR}^5$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{C}_3-\text{C}_8$ 环烷基、芳基、含有1至5个选自N、S、P及O组成的组的杂原子的杂环基或含有1至5个选自N、S、P及O组成的组的杂原子的杂芳基，其中各烷基、环烷基或杂环基任选地经一或多个 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OR}^b$ 、卤素或桥氧基取代；其中各芳基或杂芳基任选地经一或多个 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 或卤素取代；

$\text{R}^5$ 及 $\text{R}^6$ 在每一次出现时独立地为 $-\text{H}$ 、 $-\text{D}$ 、 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基、 $-\text{C}_2-\text{C}_6$ 烯基、 $-\text{C}_4-\text{C}_8$ 环烯基、 $-\text{C}_2-\text{C}_6$ 炔基、 $-\text{C}_3-\text{C}_8$ 环烷基、单环或多环3元至12元杂环、 $-\text{OR}^7$ 、 $-\text{SR}^7$ 、卤素、 $-\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 或 $-\text{CN}$ ；

$\text{R}^7$ 及 $\text{R}^8$ 在每一次出现时独立地为 $-\text{H}$ 、 $-\text{D}$ 、 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基、 $-\text{C}_2-\text{C}_6$ 烯基、 $-\text{C}_4-\text{C}_8$ 环烯基、 $-\text{C}_2-\text{C}_6$ 炔基、 $-\text{C}_3-\text{C}_8$ 环烷基、 $-\text{OR}^b$ 或者单环或多环3元至12元杂环，其中各烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基或杂环任选地经一或多个 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 或 $-\text{CN}$ 取代；且

$n$ 在每一次出现时独立地为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

7. 权利要求5或6的化合物，其中 $\text{R}^2$ 为 $-\text{NH}_2$ 。

8. 权利要求1-2和5-7中任一项的化合物，其中A为环烷基。

9. 权利要求1-2和5-7中任一项的化合物，其中A为杂环烷基。

10. 权利要求1-2和5-7中任一项的化合物，其中A为芳基。

## 作为变构SHP2抑制剂的2,5-双取代型及2,5,6-三取代型3-甲基吡嗪

[0001] 本申请是申请日为2017年7月11日、申请号为201780050842.X(国际申请号为PCT/US2017/041577)、名称为“作为变构SHP2抑制剂的2,5-双取代型3-甲基吡嗪及2,5,6-三取代型3-甲基吡嗪”的发明专利申请的分案申请。

[0002] 对相关申请的交叉引用

[0003] 本申请要求于2016年7月12日提交的美国临时申请号62/361,249和于2017年1月23日提交的美国临时申请号62/449,523的权益,其公开内容通过提述以其整体并入本文。

[0004] 公开的领域

[0005] 本公开涉及适用于治疗疾病或病症的蛋白质酪胺酸磷酸酶SHP2抑制剂。具体地,本公开涉及抑制SHP2的化合物及组合物、治疗与SHP2相关的疾病的方法及合成这些化合物的方法。

[0006] 公开的背景

[0007] 含SH2结构域的蛋白质酪胺酸磷酸酶2(SHP2)为由PTPN1 1基因编码的非受体蛋白质酪胺酸磷酸酶,其有助于多种细胞功能,包括增殖、分化、细胞周期维持及迁移。SHP2参与经由Ras-丝裂原活化蛋白激酶、JAK-STAT或磷酸肌醇3激酶-AKT途径的信号传导。

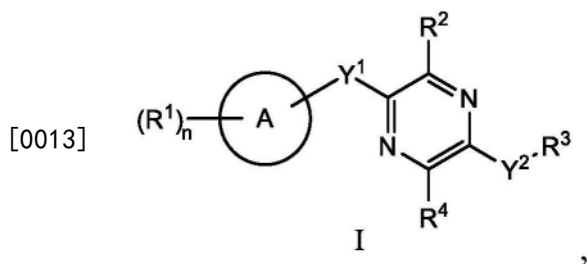
[0008] SHP2具有两个N末端Src同源性2结构域(N-SH2及C-SH2)、催化结构域(PTP)及C末端尾部。该两个SH2结构域控制SHP2的亚细胞定位及功能调控。该分子以由包括来自N-SH2及PTP结构域的残基的结合网状结构加以稳定的无活性自我抑制构形存在。举例而言,受到细胞因子或生长因子刺激导致催化位点暴露,从而引起SHP2的酶促活化。

[0009] 已确认在若干种人类疾病中存在PTPN1 1基因突变及后续SHP2突变,该疾病为诸如努南综合征(N Noonan Syndrome)、豹皮综合征(Leopard Syndrome)、青少年骨髓单核细胞性白血病、神经母细胞瘤、黑色素瘤、急性髓样白血病以及乳癌、肺癌及结肠癌。因此,SHP2代表对于开发用于治疗多种疾病的新颖疗法而言非常有吸引力的标靶。本公开的化合物满足对抑制SHP2活性的小分子的需要。

[0010] 公开的概述

[0011] 本公开涉及能够抑制SHP2活性的化合物。本公开进一步提供制备本文中所公开的化合物的方法、包含这样的化合物的药物制剂及使用这样的化合物及组合物管理与异常SHP2活性相关的疾病或病症的方法。

[0012] 本公开的一方面涉及式I化合物:



[0014] 及其药学上可接受的盐、前药、溶剂合物、水合物、互变异构体或异构体,其中:

[0015] A为5元至12元单环或多环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

[0016]  $Y^1$ 为-S-或直接键；

[0017]  $Y^2$ 为- $NR^a$ -、-( $CR^a_2$ )<sub>m</sub>-、-C(O)-、-C( $R^a$ )<sub>2</sub>NH-、-( $CR^a_2$ )<sub>m</sub>O-、-C(O)N( $R^a$ )-、-N( $R^a$ )C(O)-、-S(O)<sub>2</sub>N( $R^a$ )-、-N( $R^a$ )S(O)<sub>2</sub>-、-N( $R^a$ )C(O)N( $R^a$ )-、-N( $R^a$ )C(S)N( $R^a$ )-、-C(O)O-、-OC(O)-、-OC(O)N( $R^a$ )-、-N( $R^a$ )C(O)O-、-C(O)N( $R^a$ )O-、-N( $R^a$ )C(S)-、-C(S)N( $R^a$ )-或-OC(O)O-；其中 $Y^2$ 左侧的键如图所示与吡嗪环结合且该 $Y^2$ 部分右侧的键与 $R^3$ 结合；

[0018]  $R^1$ 在每一次出现时独立地为-H、-D、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、-C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、-OH、卤素、-NO<sub>2</sub>、-CN、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-SR<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>6</sup>、-C(O)R<sup>5</sup>或-CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>，其中各烷基、烯基、环烯基、炔基或环烷基任选地经一或多个以下基团取代：-OH、卤素、-NO<sub>2</sub>、桥氧基、-CN、-R<sup>5</sup>、-OR<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-SR<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>6</sup>、杂环、芳基或杂芳基；

[0019]  $R^2$ 独立地为-OR<sup>b</sup>、-CN、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、-C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、芳基、含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂环基或含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂芳基；其中各烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地经一或多个以下基团取代：-OH、卤素、-NO<sub>2</sub>、桥氧基、-CN、-R<sup>5</sup>、-OR<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-SR<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>6</sup>、杂环、芳基或杂芳基；且其中该杂环基或杂芳基并非经由氮原子连接；

[0020]  $R^a$ 在每一次出现时独立地为-H、-D、-OH、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基或-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基，其中各烷基或环烷基任选地经一或多个-NH<sub>2</sub>取代，其中2个 $R^a$ 与其两者皆连接的碳原子一起可组合以形成3元至8元环烷基；

[0021]  $R^b$ 在每一次出现时独立地为-H、-D、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基或含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂环基；其中各烷基、环烷基、烯基或杂环任选地经一或多个以下基团取代：-OH、卤素、-NO<sub>2</sub>、桥氧基、-CN、-R<sup>5</sup>、-OR<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-SR<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>6</sup>、杂环、芳基或杂芳基；

[0022]  $R^3$ 独立地为-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或者3元至12元单环或多环杂环，其中各烷基或杂环任选地经一或多个-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-OH或-NH<sub>2</sub>取代；或者

[0023]  $R^3$ 可与 $R^a$ 组合以形成3元至12元单环或多环杂环或者5元至12元螺杂环，其中各杂环或螺杂环任选地经一或多个-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-OH或-NH<sub>2</sub>取代；

[0024]  $R^4$ 独立地为-H、-D或-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基，其中各烷基任选地经一或多个-OH、-NH<sub>2</sub>、卤素或桥氧基取代；或者

[0025]  $R^a$ 及 $R^4$ 与其所连接的原子一起可组合以形成单环或多环C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烷基或者单环或多环3元至12元杂环，其中该环烷基或杂环任选地经桥氧基取代； $R^5$ 及 $R^6$ 在每一次出现时独立地为-H、-D、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、-C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、单环或多环3至12元杂环、-OR<sup>7</sup>、-SR<sup>7</sup>、卤素、-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-NO<sub>2</sub>或-CN；

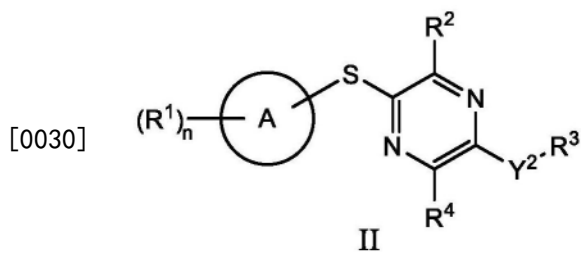
[0026]  $R^7$ 及 $R^8$ 在每一次出现时独立地为-H、-D、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、-C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基或者单环或多环3元至12元杂环，其中各烷基、烯基、环烯基、炔基、

环烷基或杂环任选地经一或多个-OH、-SH、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>或-CN取代；

[0027] m在每一次出现时独立地为1、2、3、4、5或6；且

[0028] n在每一次出现时独立地为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

[0029] 本公开的另一方面涉及式II化合物：



[0031] 及其药学上可接受的盐、前药、溶剂合物、水合物、互变异构体或异构体，其中：

[0032] A为5元至12元单环或多环环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

[0033] Y<sup>2</sup>为-NR<sup>a</sup>-、-(CR<sup>a</sup>)<sub>m</sub>-、-C(O)-、-C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>NH-、-(CR<sup>a</sup>)<sub>m</sub>O-、-C(O)N(R<sup>a</sup>)-、-N(R<sup>a</sup>)C(O)-、-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)-、-N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>2</sub>-、-N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>a</sup>)-、-N(R<sup>a</sup>)C(S)N(R<sup>a</sup>)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-OC(O)N(R<sup>a</sup>)-、-N(R<sup>a</sup>)C(O)O-、-C(O)N(R<sup>a</sup>)O-、-N(R<sup>a</sup>)C(S)-、-C(S)N(R<sup>a</sup>)-或-OC(O)O-；其中Y<sup>2</sup>左侧的键如图所示与吡嗪环结合且该Y<sup>2</sup>部分右侧的键与R<sup>3</sup>结合；

[0034] R<sup>1</sup>在每一次出现时独立地为-H、-D、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、-C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、-OH、卤素、-NO<sub>2</sub>、-CN、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-SR<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>6</sup>、-C(O)R<sup>5</sup>或-CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>，其中各烷基、烯基、环烯基、炔基或环烷基任选地经一或多个以下基团取代：-OH、卤素、-NO<sub>2</sub>、桥氧基、-CN、-R<sup>5</sup>、-OR<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-SR<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>6</sup>、杂环、芳基或杂芳基；

[0035] R<sup>2</sup>独立地为-OR<sup>b</sup>、-CN、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、-C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、芳基、含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂环基或含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂芳基；其中各烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地经一或多个以下基团取代：-OH、卤素、-NO<sub>2</sub>、桥氧基、-CN、-R<sup>5</sup>、-OR<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-SR<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>6</sup>、杂环、芳基或杂芳基；且其中该杂环基或杂芳基并非经由氮原子连接；

[0036] R<sup>a</sup>在每一次出现时独立地为-H、-D、-OH、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基或-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基，其中各烷基或环烷基任选地经一或多个-NH<sub>2</sub>取代，其中2个R<sup>a</sup>与其两者皆连接的碳原子一起可组合以形成3元至8元环烷基；

[0037] R<sup>b</sup>在每一次出现时独立地为-H、-D、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基或含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂环基；其中各烷基、环烷基、烯基或杂环任选地经一或多个以下基团取代：-OH、卤素、-NO<sub>2</sub>、桥氧基、-CN、-R<sup>5</sup>、-OR<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-SR<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>6</sup>、杂环、芳基或杂芳基；

[0038] R<sup>3</sup>独立地为-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或者3元至12元单环或多环杂环，其中各烷基或杂环任选地经一或多个-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-OH或-NH<sub>2</sub>取代；或者

[0039]  $R^3$ 可与 $R^a$ 组合以形成3元至12元单环或多环杂环或者5元至12元螺杂环,其中各杂环或螺杂环任选地经一或多个 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 或 $-NH_2$ 取代;

[0040]  $R^4$ 独立地为 $-H$ 、 $-D$ 或 $-C_1-C_6$ 烷基,其中各烷基任选地经一或多个 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、卤素或桥氧基取代;或者

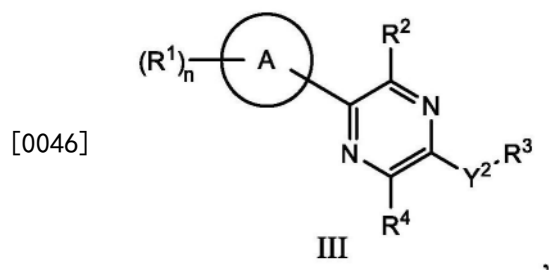
[0041]  $R^a$ 及 $R^4$ 与其所连接的原子一起可组合以形成单环或多环 $C_3-C_{12}$ 环烷基或者单环或多环3元至12元杂环,其中该环烷基或杂环任选地经桥氧基取代; $R^5$ 及 $R^6$ 在每一次出现时独立地为 $-H$ 、 $-D$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基、 $-C_4-C_8$ 环烯基、 $-C_2-C_6$ 炔基、 $-C_3-C_8$ 环烷基、单环或多环3至12元杂环、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 、卤素、 $-NR^7R^8$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$ ;

[0042]  $R^7$ 及 $R^8$ 在每一次出现时独立地为 $-H$ 、 $-D$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基、 $-C_4-C_8$ 环烯基、 $-C_2-C_6$ 炔基、 $-C_3-C_8$ 环烷基或者单环或多环3元至12元杂环,其中各烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基或杂环任选地经一或多个 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$ 取代;

[0043]  $m$ 在每一次出现时独立地为1、2、3、4、5或6;且

[0044]  $n$ 在每一次出现时独立地为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

[0045] 本公开的另一方面涉及式III化合物:



[0047] 及其药学上可接受的盐、前药、溶剂合物、水合物、互变异构体或异构体,其中:

[0048]  $A$ 为5元至12元单环或多环环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;

[0049]  $Y^2$ 为 $-NR^a$ 、 $-(CR^a)_m$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(R^a)_2NH-$ 、 $-(CR^a)_mO-$ 、 $-C(O)N(R^a)-$ 、 $-N(R^a)C(O)-$ 、 $-S(O)_2N(R^a)-$ 、 $-N(R^a)S(O)_2-$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^a)-$ 、 $-N(R^a)C(S)N(R^a)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)N(R^a)-$ 、 $-N(R^a)C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^a)O-$ 、 $-N(R^a)C(S)-$ 、 $-C(S)N(R^a)-$ 或 $-OC(O)O-$ ;其中 $Y^2$ 左侧的键如图所示与吡嗪环结合且该 $Y^2$ 部分右侧的键与 $R^3$ 结合;

[0050]  $R^1$ 在每一次出现时独立地为 $-H$ 、 $-D$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基、 $-C_4-C_8$ 环烯基、 $-C_2-C_6$ 炔基、 $-C_3-C_8$ 环烷基、 $-OH$ 、卤素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-SR^5$ 、 $-S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-NR^5S(O)_2R^6$ 、 $-S(O)NR^5R^6$ 、 $-S(O)R^5$ 、 $-NR^5S(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5S(O)R^6$ 、 $-C(O)R^5$ 或 $-CO_2R^5$ ,其中各烷基、烯基、环烯基、炔基或环烷基任选地经一或多个以下基团取代: $-OH$ 、卤素、 $-NO_2$ 、桥氧基、 $-CN$ 、 $-R^5$ 、 $-OR^5$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-SR^5$ 、 $-S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-NR^5S(O)_2R^6$ 、 $-S(O)NR^5R^6$ 、 $-S(O)R^5$ 、 $-NR^5S(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5S(O)R^6$ 、杂环、芳基或杂芳基;

[0051]  $R^2$ 独立地为 $-OR^b$ 、 $-CN$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基、 $-C_4-C_8$ 环烯基、 $-C_2-C_6$ 炔基、 $-C_3-C_8$ 环烷基、芳基、含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂环基或含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂芳基;其中各烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地经一或多个以下基团取代: $-OH$ 、卤素、 $-NO_2$ 、桥氧基、 $-CN$ 、 $-R^5$ 、 $-OR^5$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-SR^5$ 、 $-S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-NR^5S(O)_2R^6$ 、 $-S(O)NR^5R^6$ 、 $-S(O)R^5$ 、 $-NR^5S(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5S(O)R^6$ 、杂环、芳基或杂芳基;且其中该杂环基或杂芳基并非经由氮原子连接;

[0052]  $R^a$ 在每一次出现时独立地为-H、-D、-OH、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基或-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基,其中各烷基或环烷基任选地经一或多个-NH<sub>2</sub>取代,其中2个 $R^a$ 与其两者皆连接的碳原子一起可组合以形成3元至8元环烷基;

[0053]  $R^b$ 在每一次出现时独立地为-H、-D、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基或含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂环基;其中各烷基、环烷基、烯基或杂环任选地经一或多个以下基团取代:-OH、卤素、-NO<sub>2</sub>、桥氧基、-CN、-R<sup>5</sup>、-OR<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-SR<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>6</sup>、杂环、芳基或杂芳基;

[0054]  $R^3$ 独立地为-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或者3元至12元单环或多环杂环,其中各烷基或杂环任选地经一或多个-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-OH或-NH<sub>2</sub>取代;或者

[0055]  $R^3$ 可与 $R^a$ 组合以形成3元至12元单环或多环杂环或者5元至12元螺杂环,其中各杂环或螺杂环任选地经一或多个-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-OH或-NH<sub>2</sub>取代;

[0056]  $R^4$ 独立地为-H、-D或-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基,其中各烷基任选地经一或多个-OH、-NH<sub>2</sub>、卤素或桥氧基取代;或者

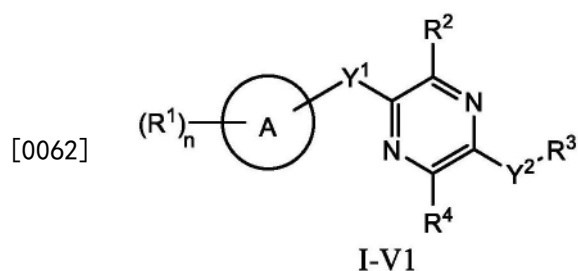
[0057]  $R^a$ 及 $R^4$ 与其所连接的原子一起可组合以形成单环或多环C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烷基或者单环或多环3元至12元杂环,其中该环烷基或杂环任选地经桥氧基取代; $R^5$ 及 $R^6$ 在每一次出现时独立地为-H、-D、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、-C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、单环或多环3至12元杂环、-OR<sup>7</sup>、-SR<sup>7</sup>、卤素、-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-NO<sub>2</sub>或-CN;

[0058]  $R^7$ 及 $R^8$ 在每一次出现时独立地为-H、-D、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、-C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基或者单环或多环3元至12元杂环,其中各烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基或杂环任选地经一或多个-OH、-SH、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>或-CN取代;

[0059]  $m$ 在每一次出现时独立地为1、2、3、4、5或6;且

[0060]  $n$ 在每一次出现时独立地为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

[0061] 本公开的一方面涉及式I-V1化合物:



[0063] 及其药学上可接受的盐、前药、溶剂合物、水合物、互变异构体或异构体,其中:

[0064] A为环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基,其中环烷基、杂环烷基、芳基及杂芳基为5元至12元单环或5元至12元多环;

[0065]  $Y^1$ 为-S-、直接键、-NH-、-S(O)<sub>2</sub>-、-S(O)<sub>2</sub>-NH-、-C(=CH<sub>2</sub>)-、-CH-或-S(O)-; $Y^2$ 为-NR<sup>a</sup>-,其中 $Y^2$ 左侧的键如图所示与吡嗪环结合且该 $Y^2$ 部分右侧的键如图所示与 $R^3$ 结合;

[0066]  $R^a$ 及 $R^4$ 与其所连接的原子一起组合以形成单环或多环C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烷基或者单环或多环3元至12元杂环,其中该环烷基或杂环任选地经桥氧基取代;其中该杂环任选地在该杂环中包含-S(O)<sub>2</sub>-;

[0067]  $R^1$ 在每一次出现时独立地为-H、-D、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、-C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>

炔基、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、-OH、-OR<sup>6</sup>、卤素、-NO<sub>2</sub>、-CN、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-SR<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>6</sup>、-C(O)R<sup>5</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>C(O)R<sup>6</sup>、单环或多环杂环基、螺杂环基、杂芳基或桥氧基，其中各烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基、杂环基、螺杂环基或杂芳基任选地经一或多个以下基团取代：-OH、卤素、-NO<sub>2</sub>、桥氧基、=O、-CN、-R<sup>5</sup>、-OR<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-SR<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>6</sup>、杂环、芳基或杂芳基；

[0068] R<sup>2</sup>独立地为-NH<sub>2</sub>、-OR<sup>b</sup>、-CN、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、-C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、卤素、-C(O)OR<sup>b</sup>、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、芳基、含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂环基或含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂芳基；其中各烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地经一或多个以下基团取代：-OH、卤素、-NO<sub>2</sub>、桥氧基、-CN、-R<sup>5</sup>、-OR<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-SR<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>6</sup>、杂环、芳基或杂芳基；且其中该杂环基或杂芳基并非经由氮原子连接；

[0069] R<sup>b</sup>在每一次出现时独立地为-H、-D、-OH、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-芳基、含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂环基或含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂芳基；其中各烷基、环烷基、烯基、杂环、杂芳基或-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-芳基任选地经一或多个以下基团取代：-OH、卤素、-NO<sub>2</sub>、桥氧基、-CN、-R<sup>5</sup>、-OR<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-SR<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>6</sup>、-C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>C(O)R<sup>6</sup>、杂环、芳基、杂芳基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>或-CHF；

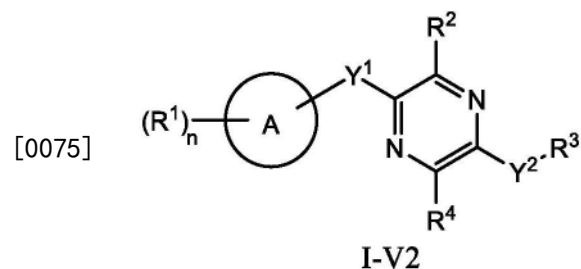
[0070] R<sup>3</sup>独立地为-H、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、3元至12元单环或多环杂环、5元至12元螺杂环、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基或-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sup>b</sup>，其中各烷基、螺杂环、杂环或环烷基任选地经一或多个-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-OH、-NH<sub>2</sub>、-OR<sup>b</sup>、-NHR<sup>b</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH、杂环基或螺杂环基取代；

[0071] R<sup>5</sup>及R<sup>6</sup>在每一次出现时独立地为-H、-D、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、-C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、单环或多环3元至12元杂环、-OR<sup>7</sup>、-SR<sup>7</sup>、卤素、-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-NO<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>或-CN；

[0072] R<sup>7</sup>及R<sup>8</sup>在每一次出现时独立地为-H、-D、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、-C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、-OR<sup>b</sup>或者单环或多环3元至12元杂环，其中各烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基或杂环任选地经一或多个-OH、-SH、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>或-CN取代；且

[0073] n在每一次出现时独立地为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

[0074] 本公开的一方面涉及式I-V2化合物：



[0076] 及其药学上可接受的盐、前药、溶剂合物、水合物、互变异构体及异构体，其中：

[0077] A为环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基，其中环烷基、杂环烷基、芳基及杂芳基为5元

至12元单环或5元至12元多环；

[0078]  $Y^1$ 为-S-、直接键、-NH-、-S(O)<sub>2</sub>-、-S(O)<sub>2</sub>-NH-、-C(=CH<sub>2</sub>)-、-CH-或-S(O)-； $Y^2$ 为-NR<sup>a</sup>-，其中 $Y^2$ 左侧的键如图所示与吡嗪环结合且该 $Y^2$ 部分右侧的键如图所示与R<sup>3</sup>结合；

[0079] R<sup>3</sup>与R<sup>a</sup>组合以形成3元至12元多环杂环或5元至12元螺杂环，其中各杂环或螺杂环任选地经一或多个以下基团取代：-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、卤素、-OH、-OR<sup>b</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NHR<sup>b</sup>、杂芳基、杂环基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH、-COOR<sup>b</sup>、-CONHR<sup>b</sup>、-CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOR<sup>b</sup>、-NHCOR<sup>b</sup>、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>F或=O；

[0080] R<sup>1</sup>在每一次出现时独立地为-H、-D、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、-C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、-OH、-OR<sup>6</sup>、卤素、-NO<sub>2</sub>、-CN、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-SR<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>6</sup>、-C(O)R<sup>5</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>C(O)R<sup>6</sup>、单环或多环杂环基、螺杂环基、杂芳基或桥氧基，其中各烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基、杂环基、螺杂环基或杂芳基任选地经一或多个以下基团取代：-OH、卤素、-NO<sub>2</sub>、桥氧基、=O、-CN、-R<sup>5</sup>、-OR<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-SR<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>6</sup>、杂环、芳基或杂芳基；

[0081] R<sup>2</sup>独立地为-NH<sub>2</sub>、-OR<sup>b</sup>、-CN、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、-C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、卤素、-C(O)OR<sup>b</sup>、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、芳基、含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂环基或含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂芳基；其中各烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地经一或多个以下基团取代：-OH、卤素、-NO<sub>2</sub>、桥氧基、-CN、-R<sup>5</sup>、-OR<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-SR<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>6</sup>、杂环、芳基或杂芳基；且其中该杂环基或杂芳基并非经由氮原子连接；

[0082] R<sup>b</sup>在每一次出现时独立地为-H、-D、-OH、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-芳基、含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂环基或含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂芳基；其中各烷基、环烷基、烯基、杂环、杂芳基或-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-芳基任选地经一或多个以下基团取代：-OH、卤素、-NO<sub>2</sub>、桥氧基、-CN、-R<sup>5</sup>、-OR<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-SR<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>6</sup>、-C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>C(O)R<sup>6</sup>、杂环、芳基、杂芳基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>或-CH<sub>2</sub>F；

[0083] R<sup>4</sup>独立地为-H、-D、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤烷基、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羟基烷基、-CF<sub>2</sub>OH、-CHFOH、-NH-NHR<sup>5</sup>、-NH-OR<sup>5</sup>、-O-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NHR<sup>5</sup>、-OR<sup>5</sup>、-NHC(O)R<sup>5</sup>、-NHC(O)NHR<sup>5</sup>、-NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-NHS(O)<sub>2</sub>NHR<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>OH、-C(O)OR<sup>5</sup>、-NH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH、-C(O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH、-C(O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>b</sup>、-C(O)R<sup>b</sup>、-NH<sub>2</sub>、-OH、-CN、-C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、芳基、含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂环基或含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂芳基，其中各烷基、环烷基或杂环基任选地经一或多个-OH、-NH<sub>2</sub>、-OR<sup>b</sup>、卤素或桥氧基取代；其中各芳基或杂芳基任选地经一或多个-OH、-NH<sub>2</sub>或卤素取代；

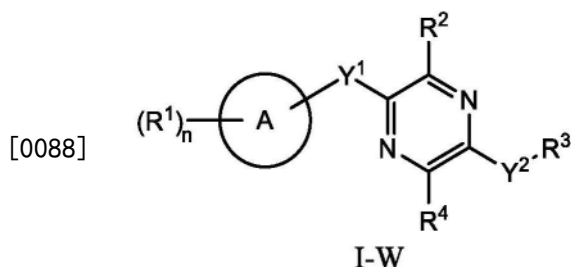
[0084] R<sup>5</sup>及R<sup>6</sup>在每一次出现时独立地为-H、-D、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、-C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、单环或多环3元至12元杂环、-OR<sup>7</sup>、-SR<sup>7</sup>、卤素、-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-NO<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>或-CN；

[0085] R<sup>7</sup>及R<sup>8</sup>在每一次出现时独立地为-H、-D、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、-C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、-

$C_2-C_6$ 炔基、 $-C_3-C_8$ 环烷基、 $-OR^b$ 或者单环或多环3元至12元杂环,其中各烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基或杂环任选地经一或多个 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$ 取代;且

[0086]  $n$ 在每一次出现时独立地为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

[0087] 本公开的一方面涉及式I-W化合物:



[0089] 及其药学上可接受的盐、前药、溶剂合物、水合物、互变异构体及异构体,其中:

[0090]  $A$ 为环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基,其中环烷基、杂环烷基、芳基及杂芳基为5元至12元单环或5元至12元多环;

[0091]  $Y^1$ 为 $-S-$ 、直接键、 $-NH-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2-NH-$ 、 $-C(=CH_2)-$ 、 $-CH-$ 或 $-S(O)-$ ;  $Y^2$ 为 $-NR^a-$ 、 $-(CR^a)_m-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(R^a)_2NH-$ 、 $-(CR^a)_mO-$ 、 $-C(O)N(R^a)-$ 、 $-N(R^a)C(O)-$ 、 $-S(O)_2N(R^a)-$ 、 $-N(R^a)S(O)_2-$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^a)-$ 、 $-N(R^a)C(S)N(R^a)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)N(R^a)-$ 、 $-N(R^a)C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^a)O-$ 、 $-N(R^a)C(S)-$ 、 $-C(S)N(R^a)-$ 或 $-OC(O)O-$ ;其中 $Y^2$ 左侧的键如图所示与吡嗪环结合且该 $Y^2$ 部分右侧的键如图所示与 $R^3$ 结合;

[0092]  $R^1$ 在每一次出现时独立地为 $-H$ 、 $-D$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基、 $-C_4-C_8$ 环烯基、 $-C_2-C_6$ 炔基、 $-C_3-C_8$ 环烷基、 $-OH$ 、 $-OR^6$ 、卤素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-SR^5$ 、 $-S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-NR^5S(O)_2R^6$ 、 $-S(O)NR^5R^6$ 、 $-S(O)R^5$ 、 $-NR^5S(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5S(O)R^6$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-CO_2R^5$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5C(O)R^6$ 、单环或多环杂环基、螺杂环基、杂芳基或桥氧基,其中各烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基、杂环基、螺杂环基或杂芳基任选地经一或多个以下基团取代: $-OH$ 、卤素、 $-NO_2$ 、桥氧基、 $=O$ 、 $-CN$ 、 $-R^5$ 、 $-OR^5$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-SR^5$ 、 $-S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-NR^5S(O)_2R^6$ 、 $-S(O)NR^5R^6$ 、 $-S(O)R^5$ 、 $-NR^5S(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5S(O)R^6$ 、杂环、芳基或杂芳基;

[0093]  $R^2$ 独立地为 $-OR^b$ 、 $-CN$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基、 $-C_4-C_8$ 环烯基、 $-C_2-C_6$ 炔基、卤素、 $-C(O)OR^b$ 、 $-C_3-C_8$ 环烷基、芳基、含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂环基或含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂芳基;其中各烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地经一或多个以下基团取代: $-OH$ 、卤素、 $-NO_2$ 、桥氧基、 $-CN$ 、 $-R^5$ 、 $-OR^5$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-SR^5$ 、 $-S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-NR^5S(O)_2R^6$ 、 $-S(O)NR^5R^6$ 、 $-S(O)R^5$ 、 $-NR^5S(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5S(O)R^6$ 、杂环、芳基或杂芳基;且其中该杂环基或杂芳基并非经由氮原子连接;

[0094]  $R^a$ 在每一次出现时独立地为 $-H$ 、 $-D$ 、 $-OH$ 、 $-C_3-C_8$ 环烷基、 $-C_1-C_6$ 烷基、3元至12元杂环基或 $-(CH_2)_n$ -芳基,其中各烷基或环烷基任选地经一或多个 $-NH_2$ 取代,或其中2个 $R^a$ 与其两者皆连接的碳原子一起可组合以形成3元至8元环烷基;

[0095]  $R^b$ 在每一次出现时独立地为 $-H$ 、 $-D$ 、 $-OH$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_3-C_8$ 环烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基、 $-(CH_2)_n$ -芳基、含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂环基或含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂芳基;其中各烷基、环烷基、烯基、杂环、杂芳基或 $-(CH_2)_n$ -芳基任选地经一或多个以下基团取代: $-OH$ 、卤素、 $-NO_2$ 、桥氧基、 $-CN$ 、 $-R^5$ 、 $-OR^5$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-$

$SR^5$ 、 $-S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-NR^5S(O)_2R^6$ 、 $-S(O)NR^5R^6$ 、 $-S(O)R^5$ 、 $-NR^5S(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5S(O)R^6$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5C(O)R^6$ 、杂环、芳基、杂芳基、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ ;

[0096]  $R^3$ 独立地为 $-H$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基、3元至12元单环或多环杂环、5元至12元螺杂环、 $C_3-C_8$ 环烷基或 $-(CH_2)_nR^b$ ，其中各烷基、螺杂环、杂环或环烷基任选地经一或多个 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-OR^b$ 、 $-NHR^b$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、杂环基或螺杂环基取代；或者

[0097]  $R^3$ 可与 $R^a$ 组合以形成3元至12元单环或多环杂环或者5元至12元螺杂环，其中各杂环或螺杂环任选地经一或多个以下基团取代： $-C_1-C_6$ 烷基、卤素、 $-OH$ 、 $-OR^b$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^b$ 、杂芳基、杂环基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-COOR^b$ 、 $-CONHR^b$ 、 $-CONH(CH_2)_nCOOR^b$ 、 $-NHCOR^b$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 或 $=O$ ； $R^4$ 独立地为 $-H$ 、 $-D$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_6$ 卤烷基、 $-C_1-C_6$ 羟基烷基、 $-CF_2OH$ 、 $-CHFOH$ 、 $-NH-NHR^5$ 、 $-NH-OR^5$ 、 $-O-NR^5R^6$ 、 $-NHR^5$ 、 $-OR^5$ 、 $-NHC(O)R^5$ 、 $-NHC(O)NHR^5$ 、 $-NHS(O)_2R^5$ 、 $-NHS(O)_2NHR^5$ 、 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(O)OR^5$ 、 $-NH(CH_2)_nOH$ 、 $-C(O)NH(CH_2)_nOH$ 、 $-C(O)NH(CH_2)_nR^b$ 、 $-C(O)R^b$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-S(O)_2NR^5R^6$ 、 $C_3-C_8$ 环烷基、芳基、含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂环基或含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂芳基，其中各烷基、环烷基或杂环基任选地经一或多个 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-OR^b$ 、卤素或桥氧基取代；其中各芳基或杂芳基任选地经一或多个 $-OH$ 、 $-NH_2$ 或卤素取代；或者

[0098]  $R^a$ 及 $R^4$ 与其所连接的原子一起可组合以形成单环或多环 $C_3-C_{12}$ 环烷基或者单环或多环3元至12元杂环，其中该环烷基或杂环任选地经桥氧基取代；其中该杂环任选地在该杂环中包含 $-S(O)_2-$ ；

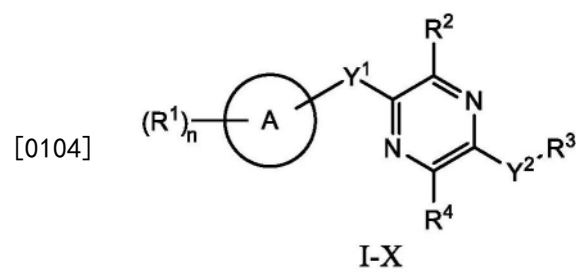
[0099]  $R^5$ 及 $R^6$ 在每一次出现时独立地为 $-H$ 、 $-D$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基、 $-C_4-C_8$ 环烯基、 $-C_2-C_6$ 炔基、 $-C_3-C_8$ 环烷基、单环或多环3元至12元杂环、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 、卤素、 $-NR^7R^8$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 或 $-CN$ ；

[0100]  $R^7$ 及 $R^8$ 在每一次出现时独立地为 $-H$ 、 $-D$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基、 $-C_4-C_8$ 环烯基、 $-C_2-C_6$ 炔基、 $-C_3-C_8$ 环烷基、 $-OR^b$ 或者单环或多环3元至12元杂环，其中各烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基或杂环任选地经一或多个 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$ 取代；

[0101]  $m$ 在每一次出现时独立地为1、2、3、4、5或6；且

[0102]  $n$ 在每一次出现时独立地为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

[0103] 本公开的一方面涉及式I-X化合物：



[0105] 及其药学上可接受的盐、前药、溶剂合物、水合物、互变异构体或异构体，其中：

[0106] A为5元至12元单环或多环环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

[0107]  $Y^1$ 为 $-S-$ 或直接键；

[0108]  $Y^2$ 为 $-NR^a-$ 、 $-(CR^a_2)_m-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(R^a)_2NH-$ 、 $-(CR^a_2)_mO-$ 、 $-C(O)N(R^a)-$ 、 $-N(R^a)C(O)-$ 、 $-S(O)_2N(R^a)-$ 、 $-N(R^a)S(O)_2-$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^a)-$ 、 $-N(R^a)C(S)N(R^a)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC$

(O)-、-OC(O)N(R<sup>a</sup>)-、-N(R<sup>a</sup>)C(O)O-、-C(O)N(R<sup>a</sup>)O-、-N(R<sup>a</sup>)C(S)-、-C(S)N(R<sup>a</sup>)-或-OC(O)O-；其中Y<sup>2</sup>左侧的键如图所示与吡嗪环结合且该Y<sup>2</sup>部分右侧的键如图所示与R<sup>3</sup>结合；

[0109] R<sup>1</sup>在每一次出现时独立地为-H、-D、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、-C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、-OH、卤素、-NO<sub>2</sub>、-CN、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-SR<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>6</sup>、-C(O)R<sup>5</sup>或-CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>，其中各烷基、烯基、环烯基、炔基或环烷基任选地经一或多个以下基团取代：-OH、卤素、-NO<sub>2</sub>、桥氧基、-CN、-R<sup>5</sup>、-OR<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-SR<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>6</sup>、杂环、芳基或杂芳基；

[0110] R<sup>2</sup>独立地为-OR<sup>b</sup>、-CN、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、-C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、芳基、含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂环基或含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂芳基；其中各烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地经一或多个以下基团取代：-OH、卤素、-NO<sub>2</sub>、桥氧基、-CN、-R<sup>5</sup>、-OR<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-SR<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>6</sup>、杂环、芳基或杂芳基；且其中该杂环基或杂芳基并非经由氮原子连接；

[0111] R<sup>a</sup>在每一次出现时独立地为-H、-D、-OH、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基或-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基，其中各烷基或环烷基任选地经一或多个-NH<sub>2</sub>取代，其中2个R<sup>a</sup>与其两者皆连接的碳原子一起可组合以形成3元至8元环烷基；

[0112] R<sup>b</sup>在每一次出现时独立地为-H、-D、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基或含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂环基；其中各烷基、环烷基、烯基或杂环任选地经一或多个以下基团取代：-OH、卤素、-NO<sub>2</sub>、桥氧基、-CN、-R<sup>5</sup>、-OR<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-SR<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>6</sup>、杂环、芳基或杂芳基；

[0113] R<sup>3</sup>独立地为-H、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或3元至12元单环或多环杂环，其中各烷基或杂环任选地经一或多个-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-OH或-NH<sub>2</sub>取代；或者R<sup>3</sup>可与R<sup>a</sup>组合以形成3元至12元单环或多环杂环或者5元至12元螺杂环，其中各杂环或螺杂环任选地经一或多个-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-OH或-NH<sub>2</sub>取代；

[0114] R<sup>4</sup>独立地为-H、-D、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-NH-NHR<sup>5</sup>、-NH-OR<sup>5</sup>、-O-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NHR<sup>5</sup>、-OR<sup>5</sup>、-NHC(O)R<sup>5</sup>、-NHC(O)NHR<sup>5</sup>、-NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-NHS(O)<sub>2</sub>NHR<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>OH、-C(O)OR<sup>5</sup>、-C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、芳基、含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂环基或含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂芳基，其中各烷基、环烷基或杂环基任选地经一或多个-OH、-NH<sub>2</sub>、卤素或桥氧基取代；其中各芳基或杂芳基任选地经一或多个-OH、-NH<sub>2</sub>或卤素取代；或者

[0115] R<sup>a</sup>及R<sup>4</sup>与其所连接的原子一起可组合以形成单环或多环C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烷基或者单环或多环3元至12元杂环，其中该环烷基或杂环任选地经桥氧基取代；其中该杂环任选地在该杂环中包含-S(O)<sub>2</sub>-；

[0116] R<sup>5</sup>及R<sup>6</sup>在每一次出现时独立地为-H、-D、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、-C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、单环或多环3至12元杂环、-OR<sup>7</sup>、-SR<sup>7</sup>、卤素、-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-NO<sub>2</sub>或-CN；

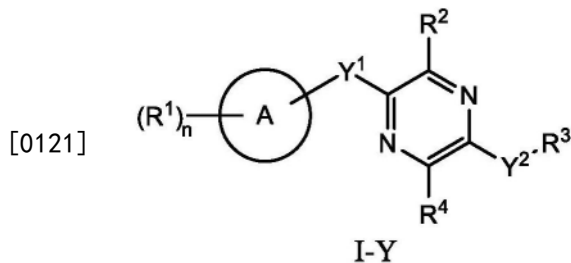
[0117] R<sup>7</sup>及R<sup>8</sup>在每一次出现时独立地为-H、-D、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、-C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、-

C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基或者单环或多环3元至12元杂环,其中各烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基或杂环任选地经一或多个-OH、-SH、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>或-CN取代;

[0118] m在每一次出现时独立地为1、2、3、4、5或6;且

[0119] n在每一次出现时独立地为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

[0120] 本公开的一方面涉及式I-Y化合物:



[0122] 及其药学上可接受的盐、前药、溶剂合物、水合物、互变异构体或异构体,其中:

[0123] A为5元至12元单环或多环环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;

[0124] Y<sup>1</sup>为-S-或直接键;

[0125] Y<sup>2</sup>为-NR<sup>a</sup>-、-(CR<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-、-C(O)-、-C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>NH-、-(CR<sup>a</sup>)<sub>2</sub>O-、-C(O)N(R<sup>a</sup>)-、-N(R<sup>a</sup>)C(O)-、-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)-、-N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>2</sub>-、-N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>a</sup>)-、-N(R<sup>a</sup>)C(S)N(R<sup>a</sup>)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-OC(O)N(R<sup>a</sup>)-、-N(R<sup>a</sup>)C(O)O-、-C(O)N(R<sup>a</sup>)O-、-N(R<sup>a</sup>)C(S)-、-C(S)N(R<sup>a</sup>)-或-OC(O)O-;其中Y<sup>2</sup>左侧的键如图所示与吡嗪环结合且该Y<sup>2</sup>部分右侧的键如图所示与R<sup>3</sup>结合;

[0126] R<sup>1</sup>在每一次出现时独立地为-H、-D、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、-C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、-OH、卤素、-NO<sub>2</sub>、-CN、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-SR<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>6</sup>、-C(O)R<sup>5</sup>或-CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>,其中各烷基、烯基、环烯基、炔基或环烷基任选地经一或多个以下基团取代:-OH、卤素、-NO<sub>2</sub>、桥氧基、-CN、-R<sup>5</sup>、-OR<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-SR<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>6</sup>、杂环、芳基或杂芳基;

[0127] R<sup>2</sup>独立地为-OR<sup>b</sup>、-CN、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、-C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、芳基、含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂环基或含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂芳基;其中各烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地经一或多个以下基团取代:-OH、卤素、-NO<sub>2</sub>、桥氧基、-CN、-R<sup>5</sup>、-OR<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-SR<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>6</sup>、杂环、芳基或杂芳基;且其中该杂环基或杂芳基并非经由氮原子连接;

[0128] R<sup>a</sup>在每一次出现时独立地为-H、-D、-OH、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基或-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基,其中各烷基或环烷基任选地经一或多个-NH<sub>2</sub>取代,其中2个R<sup>a</sup>与其两者皆连接的碳原子一起可组合以形成3元至8元环烷基;

[0129] R<sup>b</sup>在每一次出现时独立地为-H、-D、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基或含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂环基;其中各烷基、环烷基、烯基或杂环任选地经一或多个以下基团取代:-OH、卤素、-NO<sub>2</sub>、桥氧基、-CN、-R<sup>5</sup>、-OR<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-SR<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>6</sup>、杂环、芳基、杂芳基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>或-CH<sub>2</sub>F;

[0130]  $R^3$ 独立地为-H、 $-C_1-C_6$ 烷基、3元至12元单环或多环杂环、 $C_3-C_8$ 环烷基或 $-(CH_2)_n-R^b$ ，其中各烷基、杂环或环烷基任选地经一或多个 $-C_1-C_6$ 烷基、-OH、 $-NH_2$ 、 $-OR^b$ 、 $-NHR^b$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、杂环基或螺杂环基取代；或者 $R^3$ 可与 $R^a$ 组合以形成3元至12元单环或多环杂环或者5元至12元螺杂环，其中各杂环或螺杂环任选地经一或多个以下基团取代： $-C_1-C_6$ 烷基、-OH、 $-NH_2$ 、杂芳基、杂环基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-COOR^b$ 、 $-CONHR^b$ 、 $-CONH(CH_2)_nCOOR^b$ 、 $-NHCOOR^b$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ ；

[0131]  $R^4$ 独立地为-H、-D、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-NH-NHR^5$ 、 $-NH-OR^5$ 、 $-O-NR^5R^6$ 、 $-NHR^5$ 、 $-OR^5$ 、 $-NHC(O)R^5$ 、 $-NHC(O)NHR^5$ 、 $-NHS(O)_2R^5$ 、 $-NHS(O)_2NHR^5$ 、 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(O)OR^5$ 、 $-NH(CH_2)_nOH$ 、 $-C(O)NH(CH_2)_nOH$ 、 $-C(O)NH(CH_2)_nR^b$ 、 $-C(O)R^b$ 、 $-NH_2$ 、-OH、-CN、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-S(O)_2NR^5R^6$ 、 $C_3-C_8$ 环烷基、芳基、含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂环基或含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂芳基，其中各烷基、环烷基或杂环基任选地经一或多个-OH、 $-NH_2$ 、卤素或桥氧基取代；其中各芳基或杂芳基任选地经一或多个-OH、 $-NH_2$ 或卤素取代；或者

[0132]  $R^a$ 及 $R^4$ 与其所连接的原子一起可组合以形成单环或多环 $C_3-C_{12}$ 环烷基或者单环或多环3元至12元杂环，其中该环烷基或杂环任选地经桥氧基取代；其中该杂环任选地在该杂环中包含 $-S(O)_2-$ ；

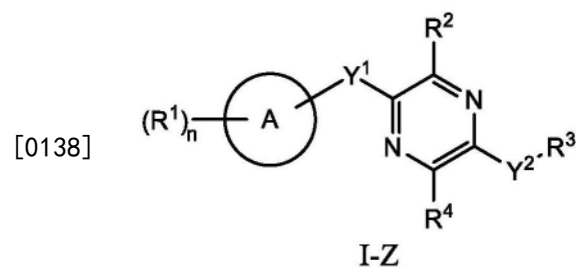
[0133]  $R^5$ 及 $R^6$ 在每一次出现时独立地为-H、-D、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基、 $-C_4-C_8$ 环烯基、 $-C_2-C_6$ 炔基、 $-C_3-C_8$ 环烷基、单环或多环3至12元杂环、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 、卤素、 $-NR^7R^8$ 、 $-NO_2$ 或-CN；

[0134]  $R^7$ 及 $R^8$ 在每一次出现时独立地为-H、-D、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基、 $-C_4-C_8$ 环烯基、 $-C_2-C_6$ 炔基、 $-C_3-C_8$ 环烷基或者单环或多环3元至12元杂环，其中各烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基或杂环任选地经一或多个-OH、-SH、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 或-CN取代；

[0135] m在每一次出现时独立地为1、2、3、4、5或6；且

[0136] n在每一次出现时独立地为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

[0137] 本公开的一方面涉及式I-Z化合物：



[0139] 及其药学上可接受的盐、前药、溶剂合物、水合物、互变异构体或异构体，其中：

[0140] A为5元至12元单环或多环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

[0141]  $Y^1$ 为-S-、直接键、 $-NH-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NH-$ 、 $-C(=CH_2)-$ 、 $-CH-$ 或 $-S(O)-$ ； $Y^2$ 为 $-NR^a-$ 、 $-(CR^a_2)_m-$ 、 $-C(R^a)_2NH-$ 、 $-(CR^a_2)_mO-$ 、 $-C(O)N(R^a)-$ 、 $-N(R^a)C(O)-$ 、 $-S(O)_2N(R^a)-$ 、 $-N(R^a)S(O)_2-$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^a)-$ 、 $-N(R^a)C(S)N(R^a)-$ 、 $-OC(O)N(R^a)-$ 、 $-N(R^a)C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^a)O-$ 、 $-N(R^a)C(S)-$ 或 $-C(S)N(R^a)-$ ；其中 $Y^2$ 左侧的键如图所示与吡嗪环结合且该 $Y^2$ 部分右侧的键如图所示与 $R^3$ 结合；

[0142]  $R^1$ 在每一次出现时独立地为-H、-D、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基、 $-C_4-C_8$ 环烯基、 $-C_2-C_6$ 炔基、 $-C_3-C_8$ 环烷基、-OH、卤素、 $-NO_2$ 、-CN、 $-NR^5R^6$ 、 $-SR^5$ 、 $-S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-NR^5S(O)_2R^6$ 、 $-S(O)NR^5R^6$ 、 $-S(O)R^5$ 、 $-NR^5S(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5S(O)R^6$ 、 $-C(O)R^5$ 或 $-CO_2R^5$ ，其中

各烷基、烯基、环烯基、炔基或环烷基任选地经一或多个以下基团取代： $-\text{OH}$ 、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、桥氧基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{R}^5$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{SR}^5$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^6$ 、杂环、芳基或杂芳基；

[0143]  $\text{R}^2$ 独立地为 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基、 $-\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ 烯基、 $-\text{C}_4$ - $\text{C}_8$ 环烯基、 $-\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ 炔基、卤素、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}_3$ - $\text{C}_8$ 环烷基、芳基、含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂环基或含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂芳基；其中各烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地经一或多个以下基团取代： $-\text{OH}$ 、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、桥氧基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{R}^5$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{SR}^5$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^6$ 、杂环、芳基或杂芳基；且其中该杂环基或杂芳基并非经由氮原子连接；

[0144]  $\text{R}^a$ 在每一次出现时独立地为 $-\text{OH}$ 、 $-\text{C}_3$ - $\text{C}_8$ 环烷基或 $-\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基，其中各烷基或环烷基任选地经一或多个 $-\text{NH}_2$ 取代，其中2个 $\text{R}^a$ 与其两者皆连接的碳原子一起可组合以形成3元至8元环烷基；

[0145]  $\text{R}^b$ 在每一次出现时独立地为 $-\text{H}$ 、 $-\text{D}$ 、 $-\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基、 $-\text{C}_3$ - $\text{C}_8$ 环烷基、 $-\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ 烯基或含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂环基；其中各烷基、环烷基、烯基或杂环任选地经一或多个以下基团取代： $-\text{OH}$ 、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、桥氧基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{R}^5$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{SR}^5$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^6$ 、杂环、芳基、杂芳基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ 、 $-\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{F}$ ；

[0146]  $\text{R}^3$ 独立地为 $-\text{H}$ 、 $-\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基、3元至12元单环或多环杂环、 $-\text{C}_3$ - $\text{C}_8$ 环烷基或 $-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^b$ ，其中各烷基、杂环或环烷基任选地经一或多个 $-\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{NHR}^b$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ 、杂环基或螺杂环基取代；或者 $\text{R}^3$ 可与 $\text{R}^a$ 组合以形成3元至12元单环或多环杂环或者5元至12元螺杂环，其中各杂环或螺杂环任选地经一或多个以下基团取代： $-\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、杂芳基、杂环基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOR}^b$ 、 $-\text{CONHR}^b$ 、 $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_n\text{COOR}^b$ 、 $-\text{NHCOOR}^b$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{F}$ ；

[0147]  $\text{R}^4$ 独立地为 $-\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基、 $-\text{NH}-\text{NHR}^5$ 、 $-\text{NH}-\text{OR}^5$ 、 $-\text{O}-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NHR}^5$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^5$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^5$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NHR}^5$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{C}_3$ - $\text{C}_8$ 环烷基、芳基、含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂环基或含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂芳基，其中各烷基、环烷基或杂环基任选地经一或多个 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、卤素或桥氧基取代；其中各芳基或杂芳基任选地经一或多个 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 或卤素取代；

[0148]  $\text{R}^a$ 及 $\text{R}^4$ 与其所连接的原子一起组合以形成单环或多环 $\text{C}_3$ - $\text{C}_{12}$ 环烷基或者单环或多环3元至12元杂环，其中该环烷基或杂环任选地经桥氧基取代；其中该杂环任选地在该杂环中包含 $-\text{S}(\text{O})_2-$ ；

[0149]  $\text{R}^5$ 及 $\text{R}^6$ 在每一次出现时独立地为 $-\text{H}$ 、 $-\text{D}$ 、 $-\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基、 $-\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ 烯基、 $-\text{C}_4$ - $\text{C}_8$ 环烯基、 $-\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ 炔基、 $-\text{C}_3$ - $\text{C}_8$ 环烷基、单环或多环3至12元杂环、 $-\text{OR}^7$ 、 $-\text{SR}^7$ 、卤素、 $-\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{NO}_2$ 或 $-\text{CN}$ ；

[0150]  $\text{R}^7$ 及 $\text{R}^8$ 在每一次出现时独立地为 $-\text{H}$ 、 $-\text{D}$ 、 $-\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基、 $-\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ 烯基、 $-\text{C}_4$ - $\text{C}_8$ 环烯基、 $-\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ 炔基、 $-\text{C}_3$ - $\text{C}_8$ 环烷基或者单环或多环3元至12元杂环，其中各烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基或杂环任选地经一或多个 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 或 $-\text{CN}$ 取代；

[0151]  $m$ 在每一次出现时独立地为1、2、3、4、5或6；且

[0152] n在每一次出现时独立地为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

[0153] 本公开的另一方面涉及治疗有需要的个体的与SHP2调节相关的疾病的方法,该方法包括向该个体施用有效量的一或多种本文中所公开的化合物(例如,式I、式II、式III、式I-V1、式I-V2、式I-W、式I-X、式I-Y或式I-Z化合物及其药学上可接受的盐、前药、溶剂合物、水合物、互变异构体或异构体)。

[0154] 本公开的另一方面涉及抑制SHP2的方法。该方法包括向有需要的患者施用有效量的一或多种本文中所公开的化合物(例如,式I、式II、式III、式I-V1、式I-V2、式I-W、式I-X、式I-Y或式I-Z化合物及其药学上可接受的盐、前药、溶剂合物、水合物、互变异构体或异构体)。

[0155] 本公开的另一方面涉及包含一或多种本文中所公开的化合物(例如,式I、式II、式III、式I-V1、式I-V2、式I-W、式I-X、式I-Y或式I-Z化合物及其药学上可接受的盐、前药、溶剂合物、水合物、互变异构体或异构体)及药学上可接受的载体的药物组合物。该药学上可接受的载体可进一步包含赋形剂、稀释剂或表面活性剂。该药物组合物可有效治疗有需要的个体的与SHP2调节相关的疾病。

[0156] 本公开的另一方面涉及治疗有需要的个体的与SHP2调节相关的疾病的方法,该方法包括向该个体施用有效量的包含一或多种本文中所公开的化合物(例如,式I、式II、式III、式I-V1、式I-V2、式I-W、式I-X、式I-Y或式I-Z化合物及其药学上可接受的盐、前药、溶剂合物、水合物、互变异构体或异构体)的药物组合物。

[0157] 本公开的另一方面涉及抑制SHP2的方法,该方法包括向有需要的患者施用有效量的包含一或多种本文中所公开的化合物(例如,式I、式II、式III、式I-V1、式I-V2、式I-W、式I-X、式I-Y或式I-Z化合物及其药学上可接受的盐、前药、溶剂合物、水合物、互变异构体或异构体)的药物组合物。

[0158] 本公开的另一方面涉及一或多种本文中所公开的化合物(例如,式I、式II、式III、式I-V1、式I-V2、式I-W、式I-X、式I-Y或式I-Z化合物及其药学上可接受的盐、前药、溶剂合物、水合物、互变异构体或异构体),其用于治疗或预防与SHP2调节相关的疾病。本公开的一方面涉及包含一或多种本文中所公开的化合物(例如,式I、式II、式III、式I-V1、式I-V2、式I-W、式I-X、式I-Y或式I-Z化合物及其药学上可接受的盐、前药、溶剂合物、水合物、互变异构体或异构体)及药学上可接受的载体的药物组合物,该药物组合物用于治疗或预防与SHP2调节相关的疾病。

[0159] 本公开的另一方面涉及一或多种本文中所公开的化合物(例如,式I、式II、式III、式I-V1、式I-V2、式I-W、式I-X、式I-Y或式I-Z化合物及其药学上可接受的盐、前药、溶剂合物、水合物、互变异构体或异构体)在制造用以治疗或预防与SHP2调节相关的疾病的药物中的用途。本公开的另一方面涉及包含一或多种本文中所公开的化合物(例如,式I、式II、式III、式I-V1、式I-V2、式I-W、式I-X、式I-Y或式I-Z化合物及其药学上可接受的盐、前药、溶剂合物、水合物、互变异构体或异构体)及药学上可接受的载体的药物组合物在制造用以治疗或预防与SHP2调节相关的疾病的药物中的用途。

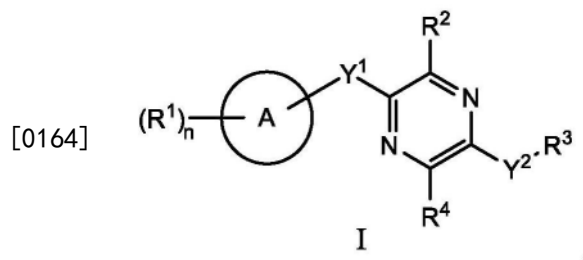
[0160] 本公开的另一方面涉及一或多种本文中所公开的化合物(例如,式I、式II、式III、式I-V1、式I-V2、式I-W、式I-X、式I-Y或式I-Z化合物及其药学上可接受的盐、前药、溶剂合物、水合物、互变异构体或异构体),其用作药物。本公开的另一方面涉及包含一或多种本文

中所公开的化合物(例如,式I、式II、式III、式I-V1、式I-V2、式I-W、式I-X、式I-Y或式I-Z化合物及其药学上可接受的盐、前药、溶剂合物、水合物、互变异构体或异构体)的药物组合物,其用作药物。在一些实施方案中,该药物用于治疗或预防与SHP2调节相关的疾病。

[0161] 本公开亦提供适用于抑制SHP2的化合物及药物组合物。

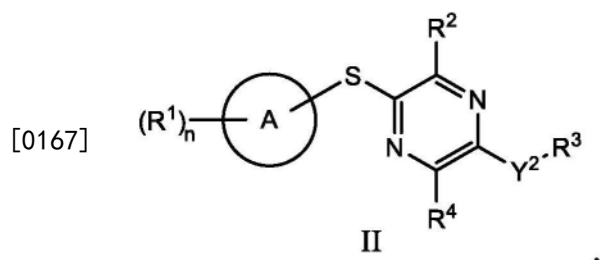
[0162] 公开的详述

[0163] 在第一方面中,描述式I化合物:



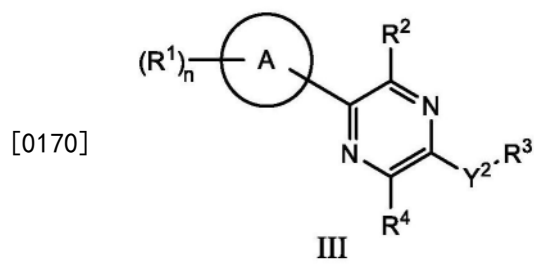
[0165] 其中A、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>及n如以上所描述。

[0166] 在另一方面中,描述式II化合物:



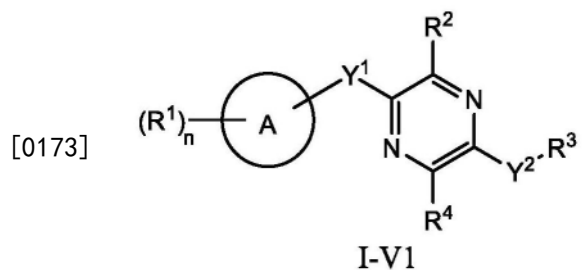
[0168] 其中A、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、Y<sup>2</sup>及n如以上所描述。

[0169] 在另一方面中,描述式III化合物:



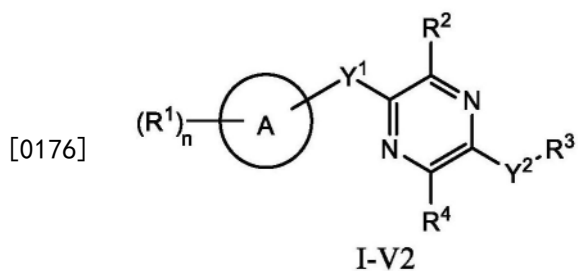
[0171] 其中A、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、Y<sup>2</sup>及n如以上所描述。

[0172] 本公开的一方面涉及式I-V1化合物:



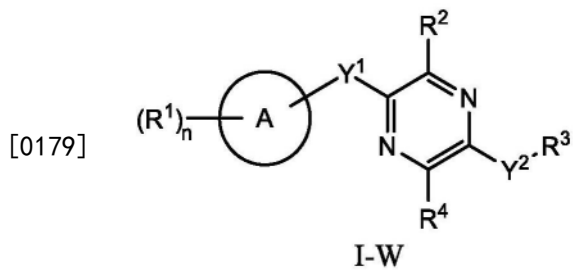
[0174] 其中A、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>及n如以上所描述。

[0175] 本公开的一方面涉及式I-V2化合物:



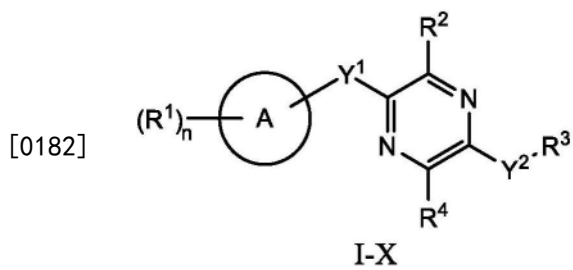
[0177] 其中A、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>及n如以上所描述。

[0178] 本公开的一方面涉及式I-W化合物：



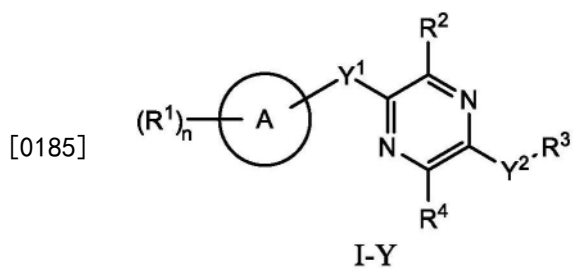
[0180] 其中A、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>及n如以上所描述。

[0181] 本公开的一方面涉及式I-X化合物：



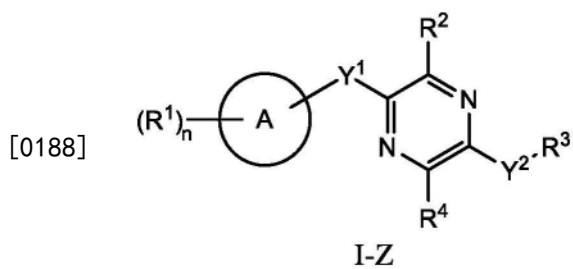
[0183] 其中A、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>及n如以上所描述。

[0184] 本公开的一方面涉及式I-Y化合物：



[0186] 其中A、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>及n如以上所描述。

[0187] 本公开的一方面涉及式I-Z化合物：



[0189] 其中A、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 及n如以上所描述。

[0190] 以下所附发明描述中阐述本公开的细节。尽管与本文中所描述的那些类似或等同的方法及材料可用于本公开的实践或测试中,但现描述说明性方法及材料。本公开的其他特征、目标及优势将由本说明书及权利要求中显而易见。除非上下文另外清楚指示,否则在本说明书及所附权利要求中,单数形式亦包括复数形式。除非另外定义,否则本文中所使用的所有技术及科学术语均具有与本公开所属领域普通技术人员通常所理解的含义相同的含义。本说明书中所引用的所有专利及出版物通过提述以其整体并入本文中。

[0191] 本文中所描述的各实施方案可单独或与任何一或多个其他实施方案组合进行。

[0192] 定义

[0193] 冠词“一”和“一个”在本公开中用于指该冠词的一个或多于一个(亦即,至少一个)语法对象。举例而言,“一个要素”意指一个要素或多于一个要素。

[0194] 除非另外指示,否则术语“及/或”在本公开中用于意指“及”或“或”。

[0195] “任选的”或“任选地”意指随后描述的事件或情形可能发生或可能不发生,且该描述包括该事件或情形发生的情况及其不发生的情况。举例而言,“任选地经取代的芳基”涵盖如本文中所定义的“芳基”及“经取代的芳基”两者。本领域技术人员本领域普通技术人员应理解,关于含有一或多个取代基的任何基团,这样的基团不意欲引入空间上不切实际、合成上不可行及/或固有地不稳定的任何取代或取代模式。

[0196] 术语「任选地经取代」应理解为意指指定化学部分(例如烷基)可(但无需)键结其他取代基(例如杂原子)。举例而言,任选地经取代的烷基可为完全饱和烷基链(亦即,纯烃)。替代地,该任选地经取代的烷基可具有与氢不同的取代基。举例而言,其可沿该链在任一点与卤素原子、羟基或本文中所描述的任何其他取代基键结。因而,术语“任选地经取代”意指指定化学部分有可能含有其他官能基,但未必具有任何其他官能基。

[0197] 术语“芳基”是指具有1至2个芳族环的环状芳族烃基,包括单环或双环基团,诸如苯基、联苯或萘基。在含有两个芳族环(双环等)时,该芳基的芳族环可在单一点处接合(例如联苯)或稠合(例如萘基)。芳基可任选地在任何连接点处由一或多个取代基,例如1至5个取代基取代。例示性取代基包括但不限于-H、卤素、-O- $C_1$ - $C_6$ 烷基、- $C_1$ - $C_6$ 烷基、-OC<sub>2</sub>- $C_6$ 烯基、-OC<sub>2</sub>- $C_6$ 炔基、-C<sub>2</sub>- $C_6$ 烯基、-C<sub>2</sub>- $C_6$ 炔基、-OH、-OP(O)(OH)<sub>2</sub>、-OC(O) $C_1$ - $C_6$ 烷基、-C(O) $C_1$ - $C_6$ 烷基、-OC(O)OC<sub>1</sub>- $C_6$ 烷基、-NH<sub>2</sub>、-NH( $C_1$ - $C_6$ 烷基)、-N( $C_1$ - $C_6$ 烷基)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>- $C_1$ - $C_6$ 烷基、-S(O)NHC<sub>1</sub>- $C_6$ 烷基及-S(O)N( $C_1$ - $C_6$ 烷基)<sub>2</sub>。取代基自身可任选地经取代。

[0198] 除非另外明确规定,否则“杂芳基”意指含有一或多个选自N、S、P及O的环杂原子、其余环原子为C的具有5至24个环原子的单价或多价单环芳族基团或多环芳族基团。如本文中所定义的杂芳基亦意指双环杂芳族基团,其中杂原子选自N、S、P及O。芳族基团任选地独立地经一或多个本文中所描述的取代基取代。实例包括但不限于呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、咪唑基、异噁唑基、噁唑基、噁二唑基、吡嗪基、吡啶基、噻吩-2-基、喹啉基、苯并吡喃基、异噻唑基、噻唑基、噻二唑基、苯并[d]咪唑基、噻吩并[3,2-b]噻吩、三唑基、三嗪基、咪唑并[1,2-b]吡啶基、呋喃并[2,3-c]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、吡啶基、1-甲基-1H-吡啶基、吡咯并[2,3-c]吡啶基、吡咯并[3,2-c]吡啶基、吡啶并[3,4-c]吡啶基、噻吩并[3,2-c]吡啶基、噻吩并[2,3-c]吡啶基、噻吩并[2,3-b]吡啶基、苯并噻唑基、吡啶基、吡啶基、吡啶基、二氢苯并噻吩基、二氢苯并呋喃基、苯并呋喃、苯并二氢吡喃

基、硫代苯并二氢吡喃基、四氢喹啉基、二氢苯并噻嗪、二氢苯并氧杂环己基(dihydrobenzoxanyl)、喹啉基、异喹啉基、1,6-萘啶基、苯并[de]异喹啉基、吡啶并[4,3-b][1,6]萘啶基、噻吩并[2,3-b]吡嗪基、喹唑啉基、四唑并[1,5-a]吡啶基、[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶基、异吲哚基、异吲哚啉-1-酮、吲哚啉-2-酮、吡咯并[2,3-b]吡啶基、吡咯并[3,4-b]吡啶基、吡咯并[3,2-b]吡啶基、咪唑并[5,4-b]吡啶基、咪唑并[1,2-a]嘧啶基、四氢吡咯并[1,2-a]嘧啶基、3,4-二氢-2H-1 $\lambda^2$ -吡咯并[2,1-b]嘧啶、二苯并[b,d]噻吩、吡啶-2-酮、呋喃并[3,2-c]吡啶基、呋喃并[2,3-c]吡啶基、1H-吡啶并[3,4-b][1,4]噻嗪基、2-甲基苯并[d]噻唑基、1,2,3,4-四氢吡咯并[1,2-a]嘧啶基、2,3-二氢苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并[d]异噁唑基、苯并[d]噁唑基、呋喃并[2,3-b]吡啶基、苯并噻吩基、1,5-萘啶基、呋喃并[3,2-b]吡啶基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶基、苯并[1,2,3]三唑基、1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑基、咪唑并[1,2-a]嘧啶基、[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪基、喹噁啉基、苯并[c][1,2,5]噁二唑基、苯并[c][1,2,5]噁二唑基、1,3-二氢-2H-苯并[d]咪唑-2-酮、3,4-二氢-2H-吡唑并[1,5-b][1,2]噁嗪基、3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪基、4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶基、噻唑并[5,4-d]噻唑基、咪唑并[2,1-b][1,3,4]噁二唑基、噻吩并[2,3-b]吡咯基、3H-吲哚基、苯并[d][1,3]二氧戊环基(benzo[d][1,3]dioxolyl)、吡唑并[1,5-a]吡啶基及它们的衍生物。

[0199] “烷基”指直链或支链饱和烃。 $C_1$ - $C_6$ 烷基含有1至6个碳原子。 $C_1$ - $C_6$ 烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、异丙基、异丁基、仲丁基及叔丁基、异戊基及新戊基。

[0200] 术语“烯基”意指含有碳-碳双键且可为链中具有约2至约6个碳原子的直链或支链的脂族烃基。某些烯基在链中具有2至约4个碳原子。支链意指一或多个诸如甲基、乙基或丙基的低级烷基连接至线性烯基链。例示性烯基包括乙烯基、丙烯基、正丁烯基及异丁烯基。 $C_2$ - $C_6$ 烯基为含有2个-6个碳原子的烯基。

[0201] 术语“炔基”意指含有碳-碳三键且可为链中具有约2至约6个碳原子的直链或支链的脂族烃基。某些炔基在链中具有2至约4个碳原子。支链意指一或多个诸如甲基、乙基或丙基的低级烷基连接至线性炔基链。例示性炔基包括乙炔基、丙炔基、正丁炔基、2-丁炔基、3-甲基丁炔基及正戊炔基。 $C_2$ - $C_6$ 炔基为含有2个-6个碳原子的炔基。

[0202] 术语“环烷基”意指含有3至18个碳原子的单环或多环饱和碳环。环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、降莰烷基、降莰烯基、双环[2.2.2]辛基或双环[2.2.2]辛烯基。 $C_3$ - $C_8$ 环烷基为含有3个-8个碳原子的环烷基。环烷基可稠合(例如十氢萘)或桥接(例如降莰烷)。

[0203] 术语“环烯基”意指含有4至18个碳原子的单环非芳族不饱和碳环。环烯基的实例包括但不限于环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、环辛烯基及降莰烯基。 $C_4$ - $C_8$ 环烯基为含有4个-8个碳原子的环烯基。

[0204] 在一些实施方案中,术语“杂环基”或“杂环烷基”或“杂环”是指含有碳以及选自氧、磷、氮及硫的杂原子且其中环碳或杂原子间不存在共享不定域 $\pi$ 电子(芳香度)的单环或多环3元至24元环。杂环基环包括但不限于氧杂环丁基、氮杂环丁基、四氢呋喃基、吡咯烷基、噁唑啉基、噁唑啶基、噻唑啉基、噻唑啶基、吡喃基、噻吡喃基、四氢吡喃基、二噁啉基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、硫代吗啉基S-氧化物、硫代吗啉基S-二氧化物、哌嗪基、氮杂环庚三烯基、氧杂环庚三烯基、二氮杂环庚三烯基、托烷基及升托烷基。杂环基或杂环烷基环

亦可稠合或桥接,例如,可为双环状环。

[0205] 在一些实施方案中,“杂环基”或“杂环烷基”或“杂环”为含有3至24个原子且其中至少一个原子选自氮、硫或氧的饱和、部分饱和或不饱和单环状或双环状环,除非另外规定,否则其可为碳或氮连接,其中-CH<sub>2</sub>-基团可任选地由-C(=O)-置换或环硫原子可任选地氧化以形成S-氧化物。“杂环基”可为含有5或6个原子且其中至少一个原子选自氮、硫或氧的饱和、部分饱和或不饱和单环状或双环状环,除非另外规定,否则其可为碳或氮连接,其中-CH<sub>2</sub>-基团可任选地由-C(=O)-置换或环硫原子可任选地氧化以形成S-氧化物。术语“杂环基”的非限制性实例及适合值为噻唑啉基、吡咯烷基、吡咯啉基、2-吡咯烷酮基、2,5-二桥氧基吡咯烷基、2-苯并噻唑啉酮基、1,1-二桥氧基四氢噻吩基、2,4-二桥氧基咪唑烷基、2-桥氧基-1,3,4-(4-三唑啉基)、2-噻唑烷酮基、5,6-二氢尿嘧啶基、1,3-苯并二氧戊环基、1,2,4-噁二唑基、2-氮杂双环[2.2.1]庚基、4-噻唑烷酮基、吗啉基、2-桥氧基四氢呋喃基、四氢呋喃基、2,3-二氢苯并呋喃基、苯并噻吩基、四氢吡喃基、哌啶基、1-桥氧基-1,3-二氢异吲哚基、哌嗪基、硫代吗啉基、1,1-二桥氧基硫代吗啉基、四氢吡喃基、1,3-二氧戊环基、升哌嗪基、噻吩基、异噻唑基、咪唑基、吡咯基、噻二唑基、异噻唑基、1,2,4-三唑基、1,3,4-三唑基、吡喃基、吲哚基、嘧啶基、噻唑基、吡嗪基、哒嗪基、吡啶基、4-吡啶酮基、喹啉基及1-异喹诺酮基。

[0206] 如本文中所使用,术语“卤基”或“卤素”意指氟基、氯基、溴基或碘基。

[0207] 术语“羰基”指包含与氧原子以双键键结的碳原子的官能基。其在本文中可缩写为“桥氧基”、C(=O)或C=O。

[0208] “螺环”或“螺环状”意指两个环由单一原子连接的碳双环状环是统。该环可在大小及性质方面不同,或在大小及性质方面相同。实例包括螺戊烷、螺己烷、螺庚烷、螺辛烷、螺壬烷或螺癸烷。螺环中的一个环或两个环可与另一碳环、杂环、芳族环或杂芳族环稠合。螺环中的一或多个碳原子可经杂原子(例如O、N、S或P)取代。C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>螺环为含有5个-12个碳原子的螺环。一或多个碳原子可经杂原子取代。

[0209] 术语“螺环状杂环”、“螺杂环基”或“螺杂环”应理解为意指其中至少一个环为杂环(例如,至少一个环为呋喃基、吗啉基或哌啶基)的螺环。螺环状杂环可含有5个-12个原子,其中至少一个为选自N、O、S及P的杂原子。

[0210] 本公开亦包括包含有效量的一或多种所公开化合物及药学上可接受的载体的药物组合物。如本文中所使用,“药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂”包括但不限于美国食品与药物管理局已批准为可接受用于人类或家畜的任何佐剂、载体、赋形剂、助流剂、甜味剂、稀释剂、防腐剂、染料/着色剂、风味增强剂、表面活性剂、润湿剂、分散剂、悬浮剂、稳定剂、等渗剂、溶剂、表面活性剂或乳化剂。

[0211] 本公开包括本文中所描述的化合物的药学上可接受的盐。代表性“药学上可接受的盐”包括但不限于例如水溶性及水不溶性盐,诸如乙酸盐、氨基磺酸盐(4,4-二氨基氨基-2,2-二磺酸盐)、苯磺酸盐、苯甲酸盐、碳酸氢盐、硫酸氢盐、酒石酸氢盐、硼酸盐、溴化物、丁酸盐、钙盐、钙依地酸盐、右旋樟脑磺酸盐、碳酸盐、氯化物、柠檬酸盐、克拉维酸盐、二盐酸盐、依地酸盐、乙二磺酸盐、丙酸酯月桂基硫酸盐、乙磺酸盐、延胡索酸盐、葡庚糖酸盐、葡萄糖酸盐、谷氨酸盐、对羟基乙酰氨基苯磺酸盐(glycollylarsanilate)、六氟磷酸盐、己基间苯二酚酸盐、海巴明(hydrabamine)、氢溴酸盐、盐酸盐、羟萘甲酸盐、碘化物、羟乙基磺酸盐、

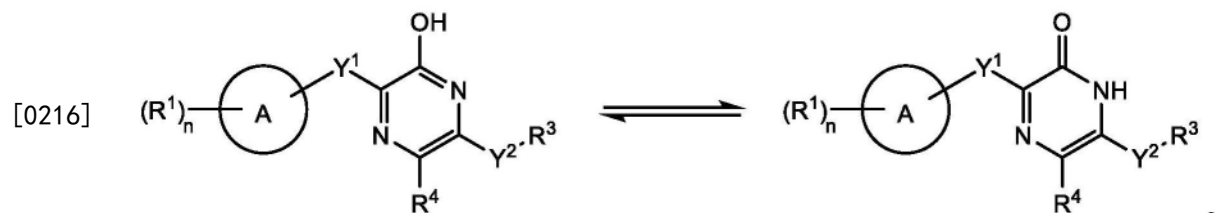
乳酸盐、乳糖醛酸盐、月桂酸盐、镁盐、苹果酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基溴化物、甲基硝酸盐、甲基磺酸盐、粘酸盐、萘磺酸盐、硝酸盐、N-甲基葡萄糖胺盐、3-羟基-2-萘甲酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐(1,1-亚甲基-双-2-羟基-3-萘甲酸盐,双羟萘酸盐)、泛酸盐、磷酸盐/二磷酸盐、苦味酸盐、聚半乳糖醛酸盐、丙酸盐、对甲苯磺酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、碱式乙酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、磺基水杨酸盐、苏拉明酸盐(suramate)、丹宁酸盐、酒石酸盐、8-氯茶碱盐、甲苯磺酸盐、三乙基碘及戊酸盐。

[0212] “药学上可接受的盐”亦包括酸加成盐及碱加成盐两者。“药学上可接受的酸加成盐”指保留游离碱的生物有效性及性质的那些盐,其在生物学上或其他方面不会不合需要且其是与无机酸及有机酸形成,无机酸为诸如但不限于盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等,有机酸为诸如但不限于乙酸、2,2-二氯乙酸、己二酸、海藻酸、抗坏血酸、天冬氨酸、苯磺酸、苯甲酸、4-乙酰氨基苯甲酸、樟脑酸、樟脑-10-磺酸、癸酸、己酸、辛酸、碳酸、肉桂酸、柠檬酸、环拉酸、十二烷基硫酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙磺酸、2-羟基乙磺酸、甲酸、富马酸、粘酸、龙胆酸、葡庚糖酸、葡萄糖酸、葡萄糖醛酸、谷氨酸、戊二酸、2-桥氧基-戊二酸、甘油磷酸、乙醇酸、马尿酸、异丁酸、乳酸、乳糖醛酸、月桂酸、马来酸、苹果酸、丙二酸、扁桃酸、甲磺酸、粘液酸、萘-1,5-二磺酸、萘-2-磺酸、1-羟基-2-萘甲酸、烟酸、油酸、乳清酸、草酸、棕榈酸、扑酸、丙酸、焦谷氨酸、丙酮酸、水杨酸、4-氨基水杨酸、癸二酸、硬脂酸、琥珀酸、酒石酸、硫氰酸、对甲苯磺酸、三氟乙酸、十一碳烯酸等。

[0213] “药学上可接受的碱加成盐”指保留游离酸的生物有效性及性质的那些盐,其在生物学上或其他方面不会不合需要。这些盐是由向游离酸中添加无机碱或有机碱来制备。来源于无机碱的盐包括但不限于钠盐、钾盐、锂盐、铵盐、钙盐、镁盐、铁盐、锌盐、铜盐、锰盐、铝盐等。举例而言,无机盐包括但不限于铵盐、钠盐、钾盐、钙盐及镁盐。来源于有机碱的盐包括但不限于以下各项的盐:伯胺、仲胺及三级胺、经取代胺(包括天然存在的经取代胺)、环状胺及碱性离子交换树脂,诸如氨、异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、二乙醇胺、乙醇胺、丹醇、2-二甲基氨基乙醇、2-二乙基氨基乙醇、二环己基胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡碱、普鲁卡因、海巴明、胆碱、甜菜碱、苯乙苄胺、苯乍生(benzathine)、乙二胺、葡萄糖胺、甲基葡萄糖胺、可可碱、三乙醇胺、氨丁三醇、嘌呤、嘧啶、N-乙基嘧啶、聚胺树脂等。

[0214] 术语“互变异构体”是指具有相同的原子数目及类型但在键连接方面不同且彼此平衡的化合物的集合。“互变异构体”为此化合物集合的单一成员。典型地绘出单一互变异构体,但应理解,此单一结构意在表示可能存在的所有可能互变异构体。实例包括烯醇-酮互变异构现象。当绘出酮时,应理解,烯醇及酮形式皆为本公开的一部分。

[0215] 举例而言,本公开的化合物可呈互变异构形式存在。在本文中所公开的化合物(例如式I、式II、式III、式I-V1、式I-V2、式I-W、式I-X、式I-Y或式I-Z化合物)的一些实施方案中, $R^2$ 可为氧且该化合物的互变异构体可平衡存在:



[0217] 本公开包括本文中所描述的化合物的前药。如本公开中所使用的术语“前药”意指

可藉由代谢手段(例如藉由水解)而在活体内转化成所公开的化合物的化合物。此外,如本文中所使用,前药为在体内无活性但典型地在自胃肠道吸收期间或在吸收之后在体内转化成活性化合物的药物。前药在体内转化成活性化合物可以化学方式或生物学方式(亦即,使用酶)来进行。

[0218] 本公开包括本文中所描述的化合物的溶剂合物。术语“溶剂合物”指由溶质及溶剂形成的具有可变化学计算量的复合物。出于本公开的目的该溶剂不能干扰溶质的生物学活性。适合溶剂的实例包括但不限于水、MeOH、EtOH及AcOH。水为溶剂分子的溶剂合物典型地称为水合物。水合物包括含有化学计算量的水的组合物以及含有可变量的水的组合物。

[0219] 本公开包括本文中所描述的化合物的异构体。术语“异构体”指具有相同的组成及分子量但在物理及/或化学性质方面不同的化合物。结构差异可能在结构方面(几何异构体)或在使偏振光平面旋转的能力方面(立体异构体)。关于立体异构体,本公开化合物可能具有一或多个不对称碳原子且可作为外消旋物、外消旋混合物及作为个别对映异构体或非对映异构体存在。

[0220] 术语“立体异构体”指具有相同的原子数目及类型且在那些原子之间共享同一键连接但在三维结构方面不同的化合物的集合。术语“立体异构体”指此化合物集合的任何成员。举例而言,立体异构体可为对映异构体或非对映异构体。本公开包括本文中所描述的化合物的立体异构体。

[0221] 另外,本公开涵盖所有几何及位置异构体。举例而言,若本公开化合物并入双键或稠合环,则顺式及反式形式以及混合物均涵盖在本公开的范畴内。若化合物含有双键,则取代基可呈E或Z构形。若化合物含有双取代型环烷基,则环烷基取代基可具有顺式或反式构形。

[0222] 术语“对映异构体”指互为不可重叠的镜像的对映立体异构体对。术语“对映异构体”指此立体异构体对的单一成员。术语“外消旋”是指对映异构体对的1:1混合物。本公开包括本文中所描述的化合物的对映异构体。本文中所公开的各化合物包括符合该化合物的通式结构的所有对映异构体。该化合物可呈外消旋或对映异构纯形式,或立体化学术语中的任何其他形式。在一些实施方案中,该化合物为(S)-对映异构体。在其他实施方案中,该化合物为(R)-对映异构体。在又其他实施方案中,该化合物为(+)或(-)对映异构体。

[0223] 在一些实施方案中,可对本公开的化合物及组合物进行富集以主要提供本文中所描述的化合物的一种对映异构体。经对映异构富集的混合物可包含例如至少60mol%的一种对映异构体,或更优选至少75mol%、80mol%、85mol%、90mol%、95mol%、96mol%、97mol%、98mol%、99mol%、99.5mol%或甚至100mol%。在一些实施方案中,一种对映异构体得以富集的本文中所描述的化合物实质上不含另一对映异构体,其中实质上不含意指例如在组合物或化合物混合物中,所论述的物质相较于另一对映异构体的量占少于10%或少于5%或少于4%或少于3%或少于2%或少于1%。举例而言,若组合物或化合物混合物含有98克第一对映异构体及2克第二对映异构体,则将称其含有98mol%的该第一对映异构体及仅2mol%的该第二对映异构体。

[0224] 术语“非立体异构体”指无法藉由围绕单键旋转而使其重叠的立体异构体的集合。举例而言,顺式及反式双键、双环状环系统上的内向及外向取代以及含有多个具有不同的相对构形的立体异构中心的化合物被视为非立体异构体。术语“非立体异构体”指此化合物

集合的任何成员。在所呈现的一些实例中,合成途径可产生单一非立体异构体或非立体异构体混合物。本公开包括本文中所描述的化合物的非立体异构体。

[0225] 在一些实施方案中,可对本公开的化合物及组合物进行富集以主要提供本文中所公开的化合物的一种非立体异构体。经非立体异构富集的混合物可包含例如至少60mol%的一种非立体异构体,或更优选至少75mol%、99mol%、95mol%、96mol%、97mol%、98mol%、99mol%或甚至100mol%。

[0226] 本文中所描述的化合物进一步包括所有药学上可接受的经同位素标记的化合物。“经同位素”或“经放射性标记”的化合物为一或多个原子由原子质量或质量数与自然界中通常发现(亦即,天然存在)的原子质量或质量数不同的原子置换或取代的化合物。举例而言,在一些实施方案中,在本文中所描述的化合物中,氢原子由一或多个氘或氚置换或取代。某些经同位素标记的本公开化合物,例如,并入放射性同位素的本公开化合物,适用于药物及/或基质组织分布研究。放射性同位素氚(亦即, $^3\text{H}$ )及碳14(亦即, $^{14}\text{C}$ )鉴于其易于并入性及实时检测手段而尤其适用于此目的。用较重同位素(诸如氘,亦即, $^2\text{H}$ )进行取代由于更大代谢稳定性而可提供某些治疗优势,例如,增加活体内半衰期或减少剂量需求,且因此在一些情况下可能较佳。可并入本文所述的化合物中的适合同位素包括但不限于 $^2\text{H}$ (氘,亦写作D)、 $^3\text{H}$ (氚,亦写作T)、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{13}\text{N}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{15}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{36}\text{Cl}$ 、 $^{82}\text{Br}$ 、 $^{75}\text{Br}$ 、 $^{76}\text{Br}$ 、 $^{77}\text{Br}$ 、 $^{123}\text{I}$ 、 $^{124}\text{I}$ 、 $^{125}\text{I}$ 及 $^{131}\text{I}$ 。用诸如 $^{11}\text{C}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{15}\text{O}$ 及 $^{13}\text{N}$ 的正电子发射同位素进行取代可适用于正电子发射地形(PET)研究。

[0227] “有效量”当结合化合物使用时为对于治疗或预防个体的如本文中所描述的疾病而言有效的量。

[0228] 如本公开中所使用的术语“载体”涵盖载体、赋形剂及稀释剂且意指参与将药剂自受试者的一个器官或身体部分运载或输送至另一器官或身体部分的材料、组合物或运载体,诸如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、溶剂或囊封封装材料。

[0229] 术语“治疗”在与个体有关时指改善该个体的病症的至少一种症状。治疗包括治愈、改善或至少部分缓和病症。

[0230] 术语“预防(prevent/preventing)”在与个体有关时指使该个体免受疾病或病症折磨。预防包括预防性治疗。举例而言,预防可包括在个体受疾病折磨的前向该个体施用一或多种本文中所公开的化合物且该施用将使该个体免受该疾病折磨。

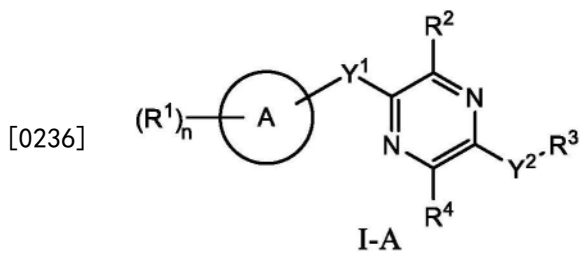
[0231] 除非另外指示,否则术语“病症”在本公开中用于意指术语疾病、病状或伤病且可与其互换使用。

[0232] 如本公开中所使用的术语“施用(administer/administering/administration)”指向个体直接施用一或多种所公开的化合物或者一或多种所公开的化合物的药学上可接受的盐或者包含一或多种所公开的化合物的组合物,或向该个体施用可在该个体的体内形成等效量的活性化合物的该化合物的前药衍生物或类似物或者该化合物的药学上可接受的盐或组合物。

[0233] “患者”或“个体”为哺乳动物,例如人类、小鼠、大鼠、豚鼠、狗、猫、马、奶牛、猪或非人类灵长类动物,诸如猴子、黑猩猩、狒狒或猕猴。

[0234] 本公开的化合物

[0235] 在式I化合物的一或多个实施方案中,该化合物是式I-A的化合物:



[0237] 及其药学上可接受的盐、前药、溶剂合物、水合物、互变异构体及异构体,其中:

[0238] A为芳基;

[0239] Y<sup>1</sup>为-S-或直接键;

[0240] Y<sup>2</sup>为-NR<sup>a</sup>-、-(CR<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-、-C(O)-、-C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>NH-、-(CR<sup>a</sup>)<sub>2</sub>O-、-C(O)N(R<sup>a</sup>)-、-N(R<sup>a</sup>)C(O)-、-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)-、-N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>2</sub>-、-N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>a</sup>)-、-N(R<sup>a</sup>)C(S)N(R<sup>a</sup>)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-OC(O)N(R<sup>a</sup>)-、-N(R<sup>a</sup>)C(O)O-、-C(O)N(R<sup>a</sup>)O-、-N(R<sup>a</sup>)C(S)-、-C(S)N(R<sup>a</sup>)-或-OC(O)O-;其中Y<sup>2</sup>左侧的键如图所示与吡嗪环结合且该Y<sup>2</sup>部分右侧的键与R<sup>3</sup>结合;

[0241] R<sup>1</sup>在每一次出现时独立地为-H、-D、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、-C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、-OH、卤素、-NO<sub>2</sub>、-CN、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-SR<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>6</sup>、-C(O)R<sup>5</sup>或-CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>,其中各烷基、烯基、环烯基、炔基或环烷基任选地经一或多个以下基团取代:-OH、卤素、-NO<sub>2</sub>、桥氧基、-CN、-R<sup>5</sup>、-OR<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-SR<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>6</sup>、杂环、芳基或杂芳基;

[0242] R<sup>2</sup>独立地为-OR<sup>b</sup>、-CN、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、-C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、芳基、含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂环基或含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂芳基;其中各烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地经一或多个以下基团取代:-OH、卤素、-NO<sub>2</sub>、桥氧基、-CN、-R<sup>5</sup>、-OR<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-SR<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>6</sup>、杂环、芳基或杂芳基;且其中该杂环基或杂芳基并非经由氮原子连接;

[0243] R<sup>a</sup>在每一次出现时独立地为-H、-D、-OH、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基或-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基,其中各烷基或环烷基任选地经一或多个-NH<sub>2</sub>取代,其中2个R<sup>a</sup>与其两者皆连接的碳原子一起可组合以形成3元至8元环烷基;

[0244] R<sup>b</sup>在每一次出现时独立地为-H、-D、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基或含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂环基;其中各烷基、环烷基、烯基或杂环基任选地经一或多个以下基团取代:-OH、卤素、-NO<sub>2</sub>、桥氧基、-CN、-R<sup>5</sup>、-OR<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-SR<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>6</sup>、杂环、芳基或杂芳基;

[0245] R<sup>3</sup>独立地为-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或者3元至12元单环或多环杂环,其中各烷基或杂环任选地经一或多个-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-OH或-NH<sub>2</sub>取代;或者

[0246] R<sup>3</sup>可与R<sup>a</sup>组合以形成3元至12元单环或多环杂环或者5元至12元螺杂环,其中各杂环或螺杂环任选地经一或多个-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-OH或-NH<sub>2</sub>取代;

[0247] R<sup>4</sup>独立地为-H、-D或-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基,其中各烷基任选地经一或多个-OH、-NH<sub>2</sub>、卤素或

桥氧基取代;或者

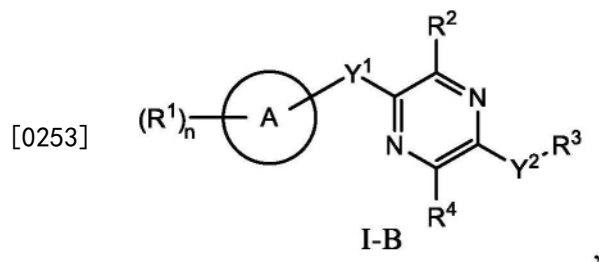
[0248]  $R^a$ 及 $R^4$ 与其所连接的原子一起可组合以形成单环或多环 $C_3$ - $C_{12}$ 环烷基或者单环或多环3元至12元杂环,其中该环烷基或杂环任选地经桥氧基取代; $R^5$ 及 $R^6$ 在每一次出现时独立地为-H、-D、- $C_1$ - $C_6$ 烷基、- $C_2$ - $C_6$ 烯基、- $C_4$ - $C_8$ 环烯基、- $C_2$ - $C_6$ 炔基、- $C_3$ - $C_8$ 环烷基、单环或多环3至12元杂环、-OR<sup>7</sup>、-SR<sup>7</sup>、卤素、-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-NO<sub>2</sub>或-CN;

[0249]  $R^7$ 及 $R^8$ 在每一次出现时独立地为-H、-D、- $C_1$ - $C_6$ 烷基、- $C_2$ - $C_6$ 烯基、- $C_4$ - $C_8$ 环烯基、- $C_2$ - $C_6$ 炔基、- $C_3$ - $C_8$ 环烷基或者单环或多环3元至12元杂环,其中各烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基或杂环任选地经一或多个-OH、-SH、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>或-CN取代;

[0250] m在每一次出现时独立地为1、2、3、4、5或6;且

[0251] n在每一次出现时独立地为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

[0252] 在式I化合物的一或多个实施方案中,该化合物是式I-B的化合物:



[0254] 及其药学上可接受的盐、前药、溶剂合物、水合物、互变异构体及异构体,其中:

[0255] A为杂芳基;

[0256] Y<sup>1</sup>为-S-或直接键;

[0257] Y<sup>2</sup>为-NR<sup>a</sup>-、-(CR<sup>a</sup>)<sub>m</sub>-、-C(O)-、-C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>NH-、-(CR<sup>a</sup>)<sub>2</sub>O-、-C(O)N(R<sup>a</sup>)-、-N(R<sup>a</sup>)C(O)-、-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)-、-N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>2</sub>-、-N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>a</sup>)-、-N(R<sup>a</sup>)C(S)N(R<sup>a</sup>)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-OC(O)N(R<sup>a</sup>)-、-N(R<sup>a</sup>)C(O)O-、-C(O)N(R<sup>a</sup>)O-、-N(R<sup>a</sup>)C(S)-、-C(S)N(R<sup>a</sup>)-或-OC(O)O-;其中Y<sup>2</sup>左侧的键如图所示与吡嗪环结合且该Y<sup>2</sup>部分右侧的键与R<sup>3</sup>结合;

[0258]  $R^1$ 在每一次出现时独立地为-H、-D、- $C_1$ - $C_6$ 烷基、- $C_2$ - $C_6$ 烯基、- $C_4$ - $C_8$ 环烯基、- $C_2$ - $C_6$ 炔基、- $C_3$ - $C_8$ 环烷基、-OH、卤素、-NO<sub>2</sub>、-CN、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-SR<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>6</sup>、-C(O)R<sup>5</sup>或-CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>,其中各烷基、烯基、环烯基、炔基或环烷基任选地经一或多个以下基团取代:-OH、卤素、-NO<sub>2</sub>、桥氧基、-CN、-R<sup>5</sup>、-OR<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-SR<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>6</sup>、杂环、芳基或杂芳基;

[0259]  $R^2$ 独立地为-OR<sup>b</sup>、-CN、- $C_1$ - $C_6$ 烷基、- $C_2$ - $C_6$ 烯基、- $C_4$ - $C_8$ 环烯基、- $C_2$ - $C_6$ 炔基、- $C_3$ - $C_8$ 环烷基、芳基、含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂环基或含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂芳基;其中各烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地经一或多个以下基团取代:-OH、卤素、-NO<sub>2</sub>、桥氧基、-CN、-R<sup>5</sup>、-OR<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-SR<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>6</sup>、杂环、芳基或杂芳基;且其中该杂环基或杂芳基并非经由氮原子连接;

[0260]  $R^a$ 在每一次出现时独立地为-H、-D、-OH、- $C_3$ - $C_8$ 环烷基或- $C_1$ - $C_6$ 烷基,其中各烷基或环烷基任选地经一或多个-NH<sub>2</sub>取代,其中2个 $R^a$ 与其两者皆连接的碳原子一起可组合以形成

3元至8元环烷基；

[0261]  $R^b$ 在每一次出现时独立地为-H、-D、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基或含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂环基；其中各烷基、环烷基、烯基或杂环任选地经一或多个以下基团取代：-OH、卤素、-NO<sub>2</sub>、桥氧基、-CN、-R<sup>5</sup>、-OR<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-SR<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>6</sup>、杂环、芳基或杂芳基；

[0262]  $R^3$ 独立地为-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或者3元至12元单环或多环杂环，其中各烷基或杂环任选地经一或多个-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-OH或-NH<sub>2</sub>取代；或者

[0263]  $R^3$ 可与 $R^a$ 组合以形成3元至12元单环或多环杂环或者5元至12元螺杂环，其中各杂环或螺杂环任选地经一或多个-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-OH或-NH<sub>2</sub>取代；

[0264]  $R^4$ 独立地为-H、-D或-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基，其中各烷基任选地经一或多个-OH、-NH<sub>2</sub>、卤素或桥氧基取代；或者

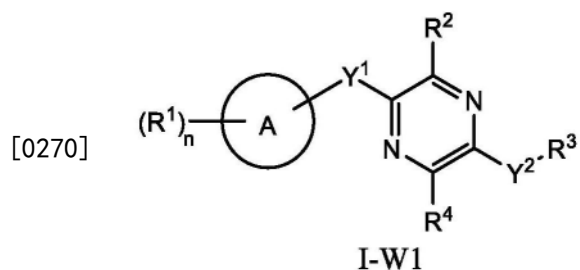
[0265]  $R^a$ 及 $R^4$ 与其所连接的原子一起可组合以形成单环或多环C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烷基或者单环或多环3元至12元杂环，其中该环烷基或杂环任选地经桥氧基取代； $R^5$ 及 $R^6$ 在每一次出现时独立地为-H、-D、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、-C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、单环或多环3至12元杂环、-OR<sup>7</sup>、-SR<sup>7</sup>、卤素、-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-NO<sub>2</sub>或-CN；

[0266]  $R^7$ 及 $R^8$ 在每一次出现时独立地为-H、-D、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、-C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基或者单环或多环3元至12元杂环，其中各烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基或杂环任选地经一或多个-OH、-SH、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>或-CN取代；

[0267]  $m$ 在每一次出现时独立地为1、2、3、4、5或6；且

[0268]  $n$ 在每一次出现时独立地为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

[0269] 在式I-W化合物的一或多个实施方案中，该化合物是式I-W1的化合物：



[0271] 及其药学上可接受的盐、前药、溶剂合物、水合物、互变异构体或异构体，其中：

[0272] A为杂环烷基、芳基或杂芳基，其中杂环烷基、芳基及杂芳基为5元至12元单环或5元至12元多环；

[0273]  $Y^1$ 为-S-或直接键；

[0274]  $Y^2$ 为-NR<sup>a</sup>-、-(CR<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-、-C(O)-、-C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>NH-或-(CR<sup>a</sup>)<sub>2</sub>O-；其中 $Y^2$ 左侧的键如图所示与吡嗪环结合且该 $Y^2$ 部分右侧的键如图所示与 $R^3$ 结合；

[0275]  $R^1$ 在每一次出现时独立地为-H、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-OH、-OR<sup>6</sup>、卤素、-CN、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>C(O)R<sup>6</sup>、单环或多环杂环基、螺杂环基、杂芳基或桥氧基，其中各烷基、杂环基、螺杂环基或杂芳基任选地经一或多个-OH、卤素、桥氧基、=O、-CN、-R<sup>5</sup>、-OR<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>或-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>取代；

[0276]  $R^2$ 独立地为-OR<sup>b</sup>、-CN、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、卤素、-C(O)OR<sup>b</sup>、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基或芳

基;其中各烷基、环烷基或芳基任选地经一或多个-OH、卤素、-OR<sup>5</sup>或-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>取代;

[0277] R<sup>a</sup>在每一次出现时独立地为-H或-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基,其中各烷基任选地经一或多个-NH<sub>2</sub>取代;或其中2个R<sup>a</sup>与其两者皆连接的碳原子一起可组合以形成3元至8元环烷基;

[0278] R<sup>b</sup>在每一次出现时独立地为-H、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-芳基、含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂环基或含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂芳基;其中各烷基、环烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-芳基、杂环基或杂芳基任选地经一或多个-OH、卤素、-R<sup>5</sup>、-OR<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>C(O)R<sup>6</sup>、杂环、芳基、杂芳基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>或-CH<sub>2</sub>F取代;R<sup>3</sup>独立地为-H、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、3元至12元单环或多环杂环、5元至12元螺杂环、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基或-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sup>b</sup>,其中各烷基、螺杂环、杂环或环烷基任选地经一或多个-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-OH、-NH<sub>2</sub>、-OR<sup>b</sup>、-NHR<sup>b</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH、杂环基或螺杂环基取代;或者

[0279] R<sup>3</sup>可与R<sup>a</sup>组合形成3元至12元单环或多环杂环或者5元至12元螺杂环,其中各杂环或螺杂环任选地经一或多个以下基团取代:-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、卤素、-OH、-OR<sup>b</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NHR<sup>b</sup>、杂芳基、杂环基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH、-COOR<sup>b</sup>、-CONHR<sup>b</sup>、-CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOR<sup>b</sup>、-NHCOR<sup>b</sup>、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>F或=O;R<sup>4</sup>独立地为-H、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤烷基、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羟基烷基、-CF<sub>2</sub>OH、-CHFOH、-NHR<sup>5</sup>、-OR<sup>5</sup>、-NHC(O)R<sup>5</sup>、-NHC(O)NHR<sup>5</sup>、-C(O)OR<sup>5</sup>、-NH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH、-C(O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH、-C(O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>b</sup>、-C(O)R<sup>b</sup>、NH<sub>2</sub>、-OH、-CN、-C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、芳基、含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂环基或含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂芳基,其中各烷基、环烷基或杂环基任选地经一或多个-OH、-NH<sub>2</sub>、-OR<sup>b</sup>、卤素或桥氧基取代;其中各芳基或杂芳基任选地经一或多个-OH、-NH<sub>2</sub>或卤素取代;或者

[0280] R<sup>a</sup>及R<sup>4</sup>与其所连接的原子一起可组合以形成单环或多环C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烷基或者单环或多环3元至12元杂环,其中该环烷基或杂环任选地经桥氧基取代;其中该杂环任选地在该杂环中包含-S(O)<sub>2</sub>-;

[0281] R<sup>5</sup>及R<sup>6</sup>在每一次出现时独立地为-H、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、单环或多环3元至12元杂环、-OR<sup>7</sup>、卤素、-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>或-CN;

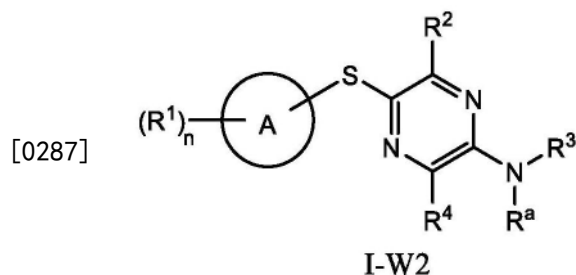
[0282] R<sup>7</sup>及R<sup>8</sup>在每一次出现时独立地为-H、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、-OR<sup>b</sup>或者单环或多环3元至12元杂环,其中各烷基、环烷基或杂环任选地经一或多个-OH、-NH<sub>2</sub>或-CN取代;

[0283] m在每一次出现时独立地为1、2、3、4、5或6;且

[0284] n在每一次出现时独立地为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

[0285] 在式I-W1化合物的一或多个实施方案中,Y<sup>2</sup>为-(CR<sup>a</sup>)<sub>m</sub>-。在式I-W1化合物的一或多个实施方案中,Y<sup>2</sup>为-NR<sup>a</sup>-。

[0286] 在式I-W或式I-W1化合物的一或多个实施方案中,该化合物是式I-W2的化合物:



[0288] 在式I-W2的一或多个实施方案中,A为杂环烷基。在式I-W2的一或多个实施方案中,A为芳基。在式I-W2的一或多个实施方案中,A为杂芳基。在式I-W2的一或多个实施方案中,A为杂芳基。

中,A为吡啶基。

[0289] 在式I-W2的一或多个实施方案中,n在每一次出现时独立地为0、1、2或3。

[0290] 在式I-W2的一或多个实施方案中, $R^1$ 在每一次出现时独立地为任选地经取代的- $C_1-C_6$ 烷基、卤素或- $NR^5R^6$ 。在某些这样的实施方案中, $R^5$ 及 $R^6$ 皆为-H。在式I-W2的一或多个实施方案中, $R^1$ 在每一次出现时独立地为甲基、氟基、氯基或- $NH_2$ 。

[0291] 在式I-W2的一或多个实施方案中, $R^2$ 为 $OR^b$ 。在某些这样的实施方案中, $R^b$ 为H或任选地经取代的- $C_1-C_6$ 烷基。在式I-W2的一或多个实施方案中, $R^2$ 为-CN。在式I-W2的一或多个实施方案中, $R^2$ 为任选地经取代的- $C_1-C_6$ 烷基。在某些这样的实施方案中, $R^2$ 为甲基。

[0292] 在式I-W2的一或多个实施方案中, $R^4$ 为- $C_1-C_6$ 烷基,该烷基任选地经一或多个-OH、- $NH_2$ 、卤素或桥氧基取代。在式I-W2的一或多个实施方案中, $R^4$ 为经一或多个-OH取代的- $C_1-C_6$ 烷基。在某些这样的实施方案中, $R^4$ 为- $CH_2-OH$ 。在式I-W2的一或多个实施方案中, $R^4$ 为-H。在式I-W2的一或多个实施方案中, $R^4$ 为-CN。在式I-W2的一或多个实施方案中, $R^4$ 为- $C_1-C_6$ 卤烷基或- $C_1-C_6$ 羟基烷基。在式I-W2的一或多个实施方案中, $R^4$ 为- $CF_2OH$ 或- $CHF_2OH$ 。

[0293] 在式I-W2的一或多个实施方案中, $R^3$ 为- $C_1-C_6$ 烷基,该烷基任选地经一或多个- $C_1-C_6$ 烷基、-OH、- $NH_2$ 、- $OR^b$ 、- $NHR^b$ 、- $(CH_2)_nOH$ 、杂环基或螺杂环基取代。在式I-W2的一或多个实施方案中, $R^3$ 为- $C_1-C_6$ 烷基,该烷基任选地经一或多个- $C_1-C_6$ 烷基、-OH、- $NH_2$ 、- $OR^b$ 、- $NHR^b$ 或- $(CH_2)_nOH$ 取代。

[0294] 在式I-W2的一或多个实施方案中, $R^3$ 为任选地经取代的3元至12元单环或多环杂环。在某些这样的实施方案中, $R^a$ 为-H。在式I-W2的一或多个实施方案中, $R^3$ 为任选地经取代的3元至12元单环杂环。在某些这样的实施方案中, $R^a$ 为-H。在式I-W2的一或多个实施方案中, $R^3$ 为任选地经取代的3元至12元多环杂环。在某些这样的实施方案中, $R^a$ 为-H。在式I-W2的一或多个实施方案中, $R^3$ 为任选地经取代的5元至12元多环螺杂环。在某些这样的实施方案中, $R^a$ 为-H。

[0295] 在式I-W2的一或多个实施方案中, $R^3$ 及 $R^a$ 连同其所连接的原子一起组合形成3元至12元单环杂环,该杂环任选地经一或多个以下基团取代:- $C_1-C_6$ 烷基、-OH、- $NH_2$ 、卤素、杂芳基、杂环基、- $(CH_2)_nNH_2$ 、- $COOR^b$ 、- $CONHR^b$ 、- $CONH(CH_2)_nCOOR^b$ 、- $NHCOOR^b$ 、- $CF_3$ 、- $CHF_2$ 或- $CH_2F$ 。

[0296] 在式I-W2的一或多个实施方案中, $R^3$ 及 $R^a$ 连同其所连接的原子一起组合形成3元至12元多环杂环,该杂环任选地经一或多个以下基团取代:- $C_1-C_6$ 烷基、-OH、- $NH_2$ 、卤素、杂芳基、杂环基、- $(CH_2)_nNH_2$ 、- $COOR^b$ 、- $CONHR^b$ 、- $CONH(CH_2)_nCOOR^b$ 、- $NHCOOR^b$ 、- $CF_3$ 、- $CHF_2$ 或- $CH_2F$ 。

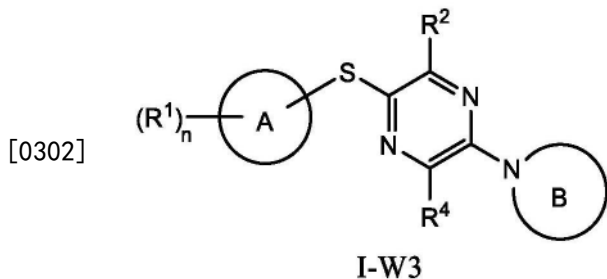
[0297] 在式I-W2的一或多个实施方案中, $R^3$ 及 $R^a$ 连同其所连接的原子一起组合形成5元至12元螺杂环,该螺杂环任选地经一或多个以下基团取代:- $C_1-C_6$ 烷基、-OH、- $NH_2$ 、卤素、杂芳基、杂环基、- $(CH_2)_nNH_2$ 、- $COOR^b$ 、- $CONHR^b$ 、- $CONH(CH_2)_nCOOR^b$ 、- $NHCOOR^b$ 、- $CF_3$ 、- $CHF_2$ 或- $CH_2F$ 。

[0298] 在式I-W2的一或多个实施方案中, $R^3$ 及 $R^a$ 连同其所连接的原子一起组合形成10元至12元螺杂环,该螺杂环任选地经一或多个以下基团取代:- $C_1-C_6$ 烷基、-OH、- $NH_2$ 、卤素、杂芳基、杂环基、- $(CH_2)_nNH_2$ 、- $COOR^b$ 、- $CONHR^b$ 、- $CONH(CH_2)_nCOOR^b$ 、- $NHCOOR^b$ 、- $CF_3$ 、- $CHF_2$ 或- $CH_2F$ 。

[0299] 在式I-W2的一或多个实施方案中, $R^a$ 及 $R^4$ 连同其所连接的原子一起组合形成任选地经取代的单环或多环3元至12元环烷基。在某些这样的实施方案中,该环烷基经桥氧基取代。

[0300] 在式I-W2的一或多个实施方案中,  $R^a$ 及 $R^4$ 连同其所连接的原子一起组合形成任选地经取代的单环或多环3元至12元杂环。在某些这样的实施方案中, 该杂环经桥氧基取代。

[0301] 在式I-W或式I-W1化合物的一或多个实施方案中, 该化合物为式I-W3的化合物:



[0303] 其中:

[0304] B与其所连接的氮原子一起形成3元至12元单环或多环杂环或者5元至12元螺杂环, 其中该杂环或螺杂环任选地经一或多个以下基团取代:  $-C_1-C_6$ 烷基、卤素、 $-OH$ 、 $-OR^b$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CONHR^b$ 、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-NHR^b$ 、杂芳基、杂环基、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $=O$ 或 $-NH_2$ 。在某些这样的实施方案中, 该杂环或螺杂环任选地经一或多个以下基团取代:  $-C_1-C_6$ 烷基、卤素、 $-OH$ 、 $-OR^b$ 、 $-CONHR^b$ 、杂芳基、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 或 $-NH_2$ 。

[0305] 在式I-W3的一或多个实施方案中, A为杂环烷基。在式I-W3的一或多个实施方案中, A为芳基。在式I-W3的一或多个实施方案中, A为杂芳基。在式I-W3的一或多个实施方案中, A为吡啶基。

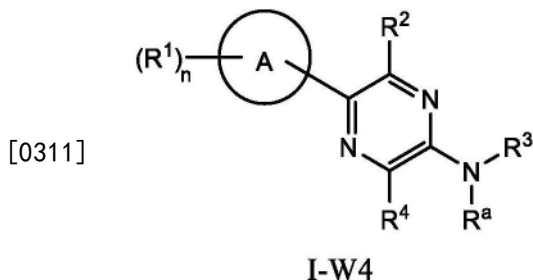
[0306] 在式I-W3的一或多个实施方案中, n在每一次出现时独立地为0、1、2或3。

[0307] 在式I-W3的一或多个实施方案中,  $R^1$ 在每一次出现时独立地为 $-C_1-C_6$ 烷基、卤素或 $-NR^5R^6$ 。在某些这样的实施方案中,  $R^5$ 及 $R^6$ 皆为-H。在式I-W3的一或多个实施方案中,  $R^1$ 在每一次出现时独立地为甲基、氟基、氯基或 $-NH_2$ 。

[0308] 在式I-W3的一或多个实施方案中,  $R^2$ 为 $OR^b$ 。在某些这样的实施方案中,  $R^b$ 为H或任选地经取代的 $-C_1-C_6$ 烷基。在式I-W3的一或多个实施方案中,  $R^2$ 为-CN。在式I-W3的一或多个实施方案中,  $R^2$ 为任选地经取代的 $-C_1-C_6$ 烷基。在某些这样的实施方案中,  $R^2$ 为甲基。

[0309] 在式I-W3的一或多个实施方案中,  $R^4$ 为 $-C_1-C_6$ 烷基, 该烷基任选地经一或多个 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、卤素或桥氧基取代。在式I-W3的一或多个实施方案中,  $R^4$ 为任选地经取代的 $-C_1-C_6$ 烷基, 该烷基经一或多个 $-OH$ 取代。在某些这样的实施方案中,  $R^4$ 为 $-CH_2-OH$ 。在式I-W3的一或多个实施方案中,  $R^4$ 为-H。在式I-W3的一或多个实施方案中,  $R^4$ 为-CN。在式I-W3的一或多个实施方案中,  $R^4$ 为 $-C_1-C_6$ 卤烷基或 $-C_1-C_6$ 羟基烷基。在式I-W3的一或多个实施方案中,  $R^4$ 为 $-CF_2OH$ 或 $-CHF_2OH$ 。

[0310] 在式I-W或式I-W1化合物的一或多个实施方案中, 该化合物具有式I-W4:



[0312] 在式I-W4的一或多个实施方案中,A为杂环烷基。在式I-W4的一或多个实施方案中,A为芳基。在式I-W4的一或多个实施方案中,A为杂芳基。在式I-W4的一或多个实施方案中,A为吡啶基。

[0313] 在式I-W4的一或多个实施方案中,n在每一次出现时独立地为0、1、2或3。

[0314] 在式I-W4的一或多个实施方案中, $R^1$ 在每一次出现时独立地为 $-C_1-C_6$ 烷基、卤素或 $-NR^5R^6$ 。在某些这样的实施方案中, $R^5$ 及 $R^6$ 皆为-H。在式I-W4的一或多个实施方案中, $R^1$ 在每一次出现时独立地为甲基、氟基、氯基或 $-NH_2$ 。

[0315] 在式I-W4的一或多个实施方案中, $R^2$ 为 $OR^b$ 。在某些这样的实施方案中, $R^b$ 为H或任选地经取代的 $-C_1-C_6$ 烷基。在式I-W4的一或多个实施方案中, $R^2$ 为-CN。在式I-W4的一或多个实施方案中, $R^2$ 为任选地经取代的 $-C_1-C_6$ 烷基。在某些这样的实施方案中, $R^2$ 为甲基。

[0316] 在式I-W4的一或多个实施方案中, $R^4$ 为 $-C_1-C_6$ 烷基,该烷基任选地经一或多个-OH、 $-NH_2$ 、卤素或桥氧基取代。在式I-W4的一或多个实施方案中, $R^4$ 为经一或多个-OH取代的 $-C_1-C_6$ 烷基。在某些这样的实施方案中, $R^4$ 为 $-CH_2-OH$ 。在式I-W4的一或多个实施方案中, $R^4$ 为-H。在式I-W4的一或多个实施方案中, $R^4$ 为-CN。在式I-W4的一或多个实施方案中, $R^4$ 为 $-C_1-C_6$ 卤烷基或 $-C_1-C_6$ 羟基烷基。在式I-W4的一或多个实施方案中, $R^4$ 为 $-CF_2OH$ 或 $-CHF_2OH$ 。

[0317] 在式I-W4的一或多个实施方案中, $R^3$ 为 $-C_1-C_6$ 烷基,该烷基任选地经一或多个 $-C_1-C_6$ 烷基、-OH、 $-NH_2$ 、 $-OR^b$ 、 $-NHR^b$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、杂环基或螺杂环基取代。在式I-W4的一或多个实施方案中, $R^3$ 为 $-C_1-C_6$ 烷基,该烷基任选地经一或多个 $-C_1-C_6$ 烷基、-OH、 $-NH_2$ 、 $-OR^b$ 、 $-NHR^b$ 或 $-(CH_2)_nOH$ 取代。

[0318] 在式I-W4的一或多个实施方案中, $R^3$ 为任选地经取代的3元至12元单环或多环杂环。在某些这样的实施方案中, $R^a$ 为-H。在式I-W4的一或多个实施方案中, $R^3$ 为任选地经取代的3元至12元单环杂环。在某些这样的实施方案中, $R^a$ 为-H。在式I-W4的一或多个实施方案中, $R^3$ 为任选地经取代的3元至12元多环杂环。在某些这样的实施方案中, $R^a$ 为-H。在式I-W4的一或多个实施方案中, $R^3$ 为任选地经取代的5元至12元多环螺杂环。在某些这样的实施方案中, $R^a$ 为-H。

[0319] 在式I-W4的一或多个实施方案中, $R^3$ 及 $R^a$ 连同其所连接的原子一起组合形成3元至12元单环杂环,该杂环任选地经一或多个以下基团取代: $-C_1-C_6$ 烷基、-OH、 $-NH_2$ 、卤素、杂芳基、杂环基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-COOR^b$ 、 $-CONHR^b$ 、 $-CONH(CH_2)_nCOOR^b$ 、 $-NHCOOR^b$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 。

[0320] 在式I-W4的一或多个实施方案中, $R^3$ 及 $R^a$ 连同其所连接的原子一起组合形成3元至12元多环杂环,该杂环任选地经一或多个以下基团取代: $-C_1-C_6$ 烷基、-OH、 $-NH_2$ 、卤素、杂芳基、杂环基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-COOR^b$ 、 $-CONHR^b$ 、 $-CONH(CH_2)_nCOOR^b$ 、 $-NHCOOR^b$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 。

[0321] 在式I-W4的一或多个实施方案中, $R^3$ 及 $R^a$ 连同其所连接的原子一起组合形成5元至12元螺杂环,该螺杂环任选地经一或多个以下基团取代: $-C_1-C_6$ 烷基、-OH、 $-NH_2$ 、卤素、杂芳基、杂环基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-COOR^b$ 、 $-CONHR^b$ 、 $-CONH(CH_2)_nCOOR^b$ 、 $-NHCOOR^b$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 。

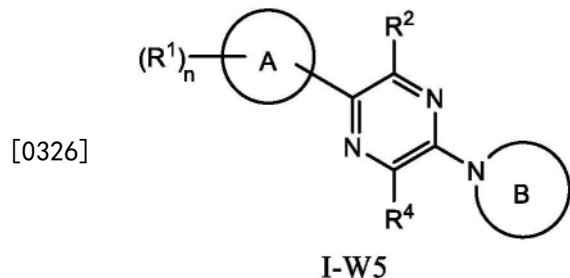
[0322] 在式I-W4的一或多个实施方案中, $R^3$ 及 $R^a$ 连同其所连接的原子一起组合形成10元至12元螺杂环,该螺杂环任选地经一或多个以下基团取代: $-C_1-C_6$ 烷基、-OH、 $-NH_2$ 、卤素、杂芳基、杂环基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-COOR^b$ 、 $-CONHR^b$ 、 $-CONH(CH_2)_nCOOR^b$ 、 $-NHCOOR^b$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 。

[0323] 在式I-W4的一或多个实施方案中, $R^a$ 及 $R^4$ 连同其所连接的原子一起组合形成任选

地经取代的单环或多环3元至12元环烷基。在某些这样的实施方案中,该环烷基经桥氧基取代。

[0324] 在式I-W4的一或多个实施方案中, $R^a$ 及 $R^4$ 连同其所连接的原子一起组合形成任选地经取代的单环或多环3元至12元杂环。在某些这样的实施方案中,该杂环经桥氧基取代。

[0325] 在式I-W或式I-W1化合物的一或多个实施方案中,该化合物是式I-W5的化合物:



[0327] 其中:

[0328] B与其所连接的氮原子一起形成3元至12元单环或多环杂环或者5元至12元螺杂环,其中该杂环或螺杂环任选地经一或多个以下基团取代: $-C_1-C_6$ 烷基、卤素、 $-OH$ 、 $-OR^b$ 、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CONHR^b$ 、 $-NHR^b$ 、杂芳基、杂环基、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $=O$ 或 $-NH_2$ 。在某些这样的实施方案中,该杂环或螺杂环任选地经一或多个以下基团取代: $-C_1-C_6$ 烷基、卤素、 $-OH$ 、 $-OR^b$ 、 $-CONHR^b$ 、杂芳基、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 或 $-NH_2$ 。

[0329] 在式I-W5的一或多个实施方案中,A为杂环烷基。在式I-W5的一或多个实施方案中,A为芳基。在式I-W5的一或多个实施方案中,A为杂芳基。在式I-W5的一或多个实施方案中,A为吡啶基。

[0330] 在式I-W5的一或多个实施方案中,n在每一次出现时独立地为0、1、2或3。

[0331] 在式I-W5的一或多个实施方案中, $R^1$ 在每一次出现时独立地为任选地经取代的 $-C_1-C_6$ 烷基、卤素或 $-NR^5R^6$ 。在某些这样的实施方案中, $R^5$ 及 $R^6$ 皆为-H。在式I-W5的一或多个实施方案中, $R^1$ 在每一次出现时独立地为甲基、氟基、氯基或 $-NH_2$ 。

[0332] 在式I-W5的一或多个实施方案中, $R^2$ 为 $OR^b$ 。在某些这样的实施方案中, $R^b$ 为H或任选地经取代的 $-C_1-C_6$ 烷基。在式I-W5的一或多个实施方案中, $R^2$ 为 $-CN$ 。在式I-W5的一或多个实施方案中, $R^2$ 为任选地经取代的 $-C_1-C_6$ 烷基。在某些这样的实施方案中, $R^2$ 为甲基。

[0333] 在式I-W5的一或多个实施方案中, $R^4$ 为 $-C_1-C_6$ 烷基,该烷基任选地经一或多个 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、卤素或桥氧基取代。在式I-W5的一或多个实施方案中, $R^4$ 为经一或多个 $-OH$ 取代的 $-C_1-C_6$ 烷基。在某些这样的实施方案中, $R^4$ 为 $-CH_2-OH$ 。在式I-W5的一或多个实施方案中, $R^4$ 为-H。在式I-W5的一或多个实施方案中, $R^4$ 为 $-CN$ 。在式I-W5的一或多个实施方案中, $R^4$ 为 $-C_1-C_6$ 卤烷基或 $-C_1-C_6$ 羟基烷基。在式I-W5的一或多个实施方案中, $R^4$ 为 $-CF_2OH$ 或 $-CHF_2OH$ 。

[0334] 本公开提供一种式I-W2或式I-W4化合物,其具有以下特征中的一种、两种、三种、四种或更多种:

[0335] a) A为杂环烷基;

[0336] b) n在每一次出现时独立地为1或2;

[0337] c)  $R^1$ 在每一次出现时独立地为任选地经取代的 $-C_1-C_6$ 烷基、卤素、 $-OCH_3$ 或 $-NH_2$ ;

[0338] d)  $R^2$ 为任选地经取代的 $-C_1-C_6$ 烷基,诸如甲基;

[0339] e)  $R^3$ 及 $R^a$ 连同其所连接的原子一起组合形成3元至12元单环或多环杂环,该杂环任选地经一或多个 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 或卤素取代;及

[0340] f)  $R^4$ 为 $-CH_2-OH$ 。

[0341] 本公开提供一种式I-W2或式I-W4化合物,其具有以下特征中的一种、两种、三种、四种或更多种:

[0342] a) A为芳基;

[0343] b) n在每一次出现时独立地为1或2;

[0344] c)  $R^1$ 在每一次出现时独立地为任选地经取代的 $-C_1-C_6$ 烷基、卤素、 $-OCH_3$ 或 $-NH_2$ ;

[0345] d)  $R^2$ 为任选地经取代的 $-C_1-C_6$ 烷基,诸如甲基;

[0346] e)  $R^3$ 及 $R^a$ 连同其所连接的原子一起组合形成3元至12元单环或多环杂环,该杂环任选地经一或多个 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 或卤素取代;及

[0347] f)  $R^4$ 为 $-CH_2-OH$ 。

[0348] 本公开提供一种式I-W2或式I-W4化合物,其具有以下特征中的一种、两种、三种、四种或更多种:

[0349] a) A为杂芳基;

[0350] b) n在每一次出现时独立地为1或2;

[0351] c)  $R^1$ 在每一次出现时独立地为任选地经取代的 $-C_1-C_6$ 烷基、卤素、 $-OCH_3$ 或 $-NH_2$ ;

[0352] d)  $R^2$ 为任选地经取代的 $-C_1-C_6$ 烷基,诸如甲基;

[0353] e)  $R^3$ 及 $R^a$ 连同其所连接的原子一起组合形成3元至12元单环或多环杂环,该杂环任选地经一或多个 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 或卤素取代;及

[0354] f)  $R^4$ 为 $-CH_2-OH$ 。

[0355] 本公开提供一种式I-W2或式I-W4化合物,其具有以下特征中的一种、两种、三种、四种或更多种:

[0356] a) A为吡啶基;

[0357] b) n在每一次出现时独立地为1或2;

[0358] c)  $R^1$ 在每一次出现时独立地为任选地经取代的 $-C_1-C_6$ 烷基、卤素、 $-OCH_3$ 或 $-NH_2$ ;

[0359] d)  $R^2$ 为任选地经取代的 $-C_1-C_6$ 烷基,诸如甲基;

[0360] e)  $R^3$ 及 $R^a$ 连同其所连接的原子一起组合形成3元至12元单环或多环杂环,该杂环任选地经一或多个 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 或卤素取代;及

[0361] f)  $R^4$ 为 $-CH_2-OH$ 。

[0362] 本公开提供一种式I-W2或式I-W4化合物,其具有以下特征中的一种、两种、三种、四种或更多种:

[0363] a) A为杂环烷基;

[0364] b) n在每一次出现时独立地为1或2;

[0365] c)  $R^1$ 在每一次出现时独立地为任选地经取代的 $-C_1-C_6$ 烷基、卤素、 $-OCH_3$ 或 $-NH_2$ ;

[0366] d)  $R^2$ 为任选地经取代的 $-C_1-C_6$ 烷基,诸如甲基;

[0367] e)  $R^3$ 及 $R^a$ 连同其所连接的原子一起组合形成5元至12元螺杂环,该螺杂环任选地经一或多个 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 或卤素取代;及

[0368] f)  $R^4$ 为 $-CH_2-OH$ 。

[0369] 本公开提供一种式I-W2或式I-W4化合物,其具有以下特征中的一种、两种、三种、四种或更多种:

[0370] a) A为芳基;

[0371] b) n在每一次出现时独立地为1或2;

[0372] c)  $R^1$ 在每一次出现时独立地为任选地经取代的 $-C_1-C_6$ 烷基、卤素、 $-OCH_3$ 或 $-NH_2$ ;

[0373] d)  $R^2$ 为任选地经取代的 $-C_1-C_6$ 烷基,诸如甲基;

[0374] e)  $R^3$ 及 $R^a$ 连同其所连接的原子一起组合形成5元至12元螺杂环,该螺杂环任选地经一或多个 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 或卤素取代;及

[0375] f)  $R^4$ 为 $-CH_2-OH$ 。

[0376] 本公开提供一种式I-W2或式I-W4化合物,其具有以下特征中的一种、两种、三种、四种或更多种:

[0377] a) A为杂芳基;

[0378] b) n在每一次出现时独立地为1或2;

[0379] c)  $R^1$ 在每一次出现时独立地为任选地经取代的 $-C_1-C_6$ 烷基、卤素、 $-OCH_3$ 或 $-NH_2$ ;

[0380] d)  $R^2$ 为任选地经取代的 $-C_1-C_6$ 烷基,诸如甲基;

[0381] e)  $R^3$ 及 $R^a$ 连同其所连接的原子一起组合形成5元至12元螺杂环,该螺杂环任选地经一或多个 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 或卤素取代;及

[0382] f)  $R^4$ 为 $-CH_2-OH$ 。

[0383] 本公开提供一种式I-W2或式I-W4化合物,其具有以下特征中的一种、两种、三种、四种或更多种:

[0384] a) A为吡啶基;

[0385] b) n在每一次出现时独立地为1或2;

[0386] c)  $R^1$ 在每一次出现时独立地为任选地经取代的 $-C_1-C_6$ 烷基、卤素、 $-OCH_3$ 或 $-NH_2$ ;

[0387] d)  $R^2$ 为任选地经取代的 $-C_1-C_6$ 烷基,诸如甲基;

[0388] e)  $R^3$ 及 $R^a$ 连同其所连接的原子一起组合形成5元至12元螺杂环,该螺杂环任选地经一或多个 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 或卤素取代;及

[0389] f)  $R^4$ 为 $-CH_2-OH$ 。

[0390] 本公开提供一种式I-W3或式I-W5化合物,其具有以下特征中的一种、两种、三种、四种或更多种:

[0391] a) A为杂环烷基;

[0392] b) n在每一次出现时独立地为1或2;

[0393] c)  $R^1$ 在每一次出现时独立地为任选地经取代的 $-C_1-C_6$ 烷基、卤素、 $-OCH_3$ 或 $-NH_2$ ;

[0394] d)  $R^2$ 为任选地经取代的 $-C_1-C_6$ 烷基,诸如甲基;

[0395] e) B为3元至12元单环或多环杂环,该杂环任选地经一或多个 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 或卤素取代;及

[0396] f)  $R^4$ 为 $-CH_2-OH$ 。

[0397] 本公开提供一种式I-W3或式I-W5化合物,其具有以下特征中的一种、两种、三种、四种或更多种:

[0398] a) A为芳基;

- [0399] b) n在每一次出现时独立地为1或2;
- [0400] c)  $R^1$ 在每一次出现时独立地为任选地经取代的 $-C_1-C_6$ 烷基、卤素、 $-OCH_3$ 或 $-NH_2$ ;
- [0401] d)  $R^2$ 为任选地经取代的 $-C_1-C_6$ 烷基, 诸如甲基;
- [0402] e) B为3元至12元单环或多环杂环, 该杂环任选地经一或多个 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 或卤素取代; 及
- [0403] f)  $R^4$ 为 $-CH_2-OH$ 。
- [0404] 本公开提供一种式I-W3或式I-W5化合物, 其具有以下特征中的一种、两种、三种、四种或更多种:
- [0405] a) A为杂芳基;
- [0406] b) n在每一次出现时独立地为1或2;
- [0407] c)  $R^1$ 在每一次出现时独立地为任选地经取代的 $-C_1-C_6$ 烷基、卤素、 $-OCH_3$ 或 $-NH_2$ ;
- [0408] d)  $R^2$ 为任选地经取代的 $-C_1-C_6$ 烷基, 诸如甲基;
- [0409] e) B为3元至12元单环或多环杂环, 该杂环任选地经一或多个 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 或卤素取代; 及
- [0410] f)  $R^4$ 为 $-CH_2-OH$ 。
- [0411] 本公开提供一种式I-W3或式I-W5化合物, 其具有以下特征中的一种、两种、三种、四种或更多种:
- [0412] a) A为吡啶基;
- [0413] b) n在每一次出现时独立地为1或2;
- [0414] c)  $R^1$ 在每一次出现时独立地为任选地经取代的 $-C_1-C_6$ 烷基、卤素、 $-OCH_3$ 或 $-NH_2$ ;
- [0415] d)  $R^2$ 为任选地经取代的 $-C_1-C_6$ 烷基, 诸如甲基;
- [0416] e) B为3元至12元单环或多环杂环, 该杂环任选地经一或多个 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 或卤素取代; 及
- [0417] f)  $R^4$ 为 $-CH_2-OH$ 。
- [0418] 本公开提供一种式I-W3或式I-W5化合物, 其具有以下特征中的一种、两种、三种、四种或更多种:
- [0419] a) A为杂环烷基;
- [0420] b) n在每一次出现时独立地为1或2;
- [0421] c)  $R^1$ 在每一次出现时独立地为任选地经取代的 $-C_1-C_6$ 烷基、卤素、 $-OCH_3$ 或 $-NH_2$ ;
- [0422] d)  $R^2$ 为任选地经取代的 $-C_1-C_6$ 烷基, 诸如甲基;
- [0423] e) B为5元至12元螺杂环, 该螺杂环任选地经一或多个 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 或卤素取代; 及
- [0424] f)  $R^4$ 为 $-CH_2-OH$ 。
- [0425] 本公开提供一种式I-W3或式I-W5化合物, 其具有以下特征中的一种、两种、三种、四种或更多种:
- [0426] a) A为芳基;
- [0427] b) n在每一次出现时独立地为1或2;
- [0428] c)  $R^1$ 在每一次出现时独立地为任选地经取代的 $-C_1-C_6$ 烷基、卤素、 $-OCH_3$ 或 $-NH_2$ ;
- [0429] d)  $R^2$ 为任选地经取代的 $-C_1-C_6$ 烷基, 诸如甲基;

[0430] e) B为5元至12元螺杂环,该螺杂环任选地经一或多个 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 或卤素取代;及

[0431] f)  $R^4$ 为 $-CH_2-OH$ 。

[0432] 本公开提供一种式I-W3或式I-W5化合物,其具有以下特征中的一种、两种、三种、四种或更多种:

[0433] a) A为杂芳基;

[0434] b) n在每一次出现时独立地为1或2;

[0435] c)  $R^1$ 在每一次出现时独立地为任选地经取代的 $-C_1-C_6$ 烷基、卤素、 $-OCH_3$ 或 $-NH_2$ ;

[0436] d)  $R^2$ 为任选地经取代的 $-C_1-C_6$ 烷基,诸如甲基;

[0437] e) B为5元至12元螺杂环,该螺杂环任选地经一或多个 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 或卤素取代;及

[0438] f)  $R^4$ 为 $-CH_2-OH$ 。

[0439] 本公开提供一种式I-W3或式I-W5化合物,其具有以下特征中的一种、两种、三种、四种或更多种:

[0440] a) A为吡啶基;

[0441] b) n在每一次出现时独立地为1或2;

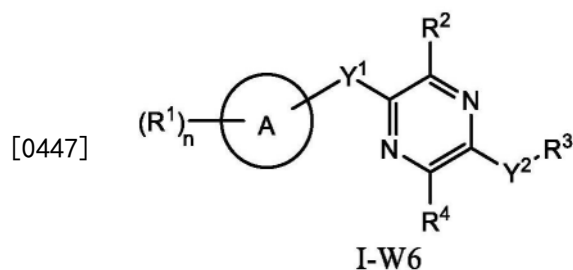
[0442] c)  $R^1$ 在每一次出现时独立地为任选地经取代的 $-C_1-C_6$ 烷基、卤素、 $-OCH_3$ 或 $-NH_2$ ;

[0443] d)  $R^2$ 为任选地经取代的 $-C_1-C_6$ 烷基,诸如甲基;

[0444] e) B为5元至12元螺杂环,该螺杂环任选地经一或多个 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 或卤素取代;及

[0445] f)  $R^4$ 为 $-CH_2-OH$ 。

[0446] 在式I-W化合物的一或多个实施方案中,该化合物具有式I-W6:



[0448] 及其药学上可接受的盐、前药、溶剂合物、水合物、互变异构体或异构体,其中:

[0449] A为5元至12元单环或多环杂芳基;

[0450]  $Y^1$ 为 $-S-$ ;

[0451]  $Y^2$ 为 $-NR^a-$ ;其中 $Y^2$ 左侧的键如图所示与吡嗪环结合且该 $Y^2$ 部分右侧的键如图所示与 $R^3$ 结合;

[0452]  $R^3$ 与 $R^a$ 组合以形成3元至12元单环或多环杂环或者5元至12元螺杂环,其中各杂环或螺杂环任选地经一或多个以下基团取代: $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、杂芳基、杂环基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-COOR^b$ 、 $-CONHR^b$ 、 $-CONH(CH_2)_nCOOR^b$ 、 $-NHCOR^b$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ ;

[0453]  $R^1$ 在每一次出现时独立地为 $-H$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、卤素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-SR^5$ 、 $-C(O)R^5$ 或 $-CO_2R^5$ ;

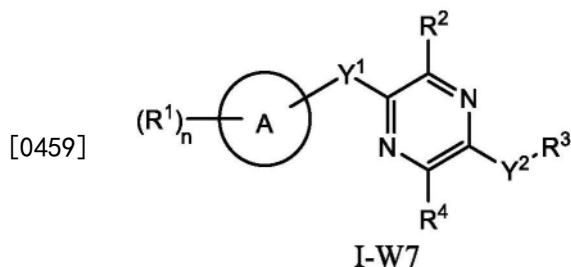
[0454]  $R^2$ 为 $-C_1-C_6$ 烷基;

[0455]  $R^b$ 在每一次出现时独立地为-H或- $C_1-C_6$ 烷基；

[0456]  $R^4$ 为-H、- $C_1-C_6$ 烷基、- $C_1-C_6$ 卤烷基、- $C_1-C_6$ 羟基烷基、- $CF_2OH$ 、- $CHF_2OH$ 、- $C(O)NH(CH_2)_nOH$ 、- $C(O)NH(CH_2)_nR^b$ 、- $C(O)R^b$ 、- $C(O)NR^5R^6$ 、-OH或-CN，其中烷基任选地经一或多个-OH、- $NH_2$ 、卤素或桥氧基取代；或者 $R^5$ 及 $R^6$ 在每一次出现时各自独立地为-H或- $C_1-C_6$ 烷基；且

[0457]  $n$ 在每一次出现时独立地为1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

[0458] 在式I-W化合物的一或多个实施方案中，该化合物具有式I-W7：



[0460] 及其药学上可接受的盐、前药、溶剂合物、水合物、互变异构体或异构体，其中：

[0461] A为5元至12元单环或多环杂芳基；

[0462]  $Y^1$ 为直接键；

[0463]  $Y^2$ 为- $NR^a$ -；其中 $Y^2$ 左侧的键如图所示与吡嗪环结合且该 $Y^2$ 部分右侧的键如图所示与 $R^3$ 结合；

[0464]  $R^3$ 与 $R^a$ 组合以形成3元至12元单环或多环杂环或者5元至12元螺杂环，其中各杂环或螺杂环任选地经一或多个以下基团取代：- $C_1-C_6$ 烷基、-OH、- $NH_2$ 、杂芳基、杂环基、- $(CH_2)_nNH_2$ 、- $COOR^b$ 、- $CONHR^b$ 、- $CONH(CH_2)_nCOOR^b$ 、- $NHCOOR^b$ 、- $CF_3$ 、- $CHF_2$ 或- $CH_2F$ ；

[0465]  $R^1$ 在每一次出现时独立地为-H、- $C_1-C_6$ 烷基、-OH、卤素、- $NO_2$ 、-CN、- $NR^5R^6$ 、- $SR^5$ 、- $C(O)R^5$ 或- $CO_2R^5$ ；

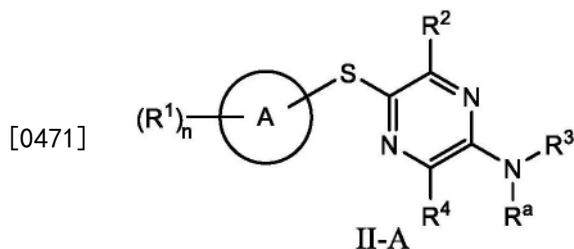
[0466]  $R^2$ 为- $C_1-C_6$ 烷基；

[0467]  $R^b$ 在每一次出现时独立地为-H或- $C_1-C_6$ 烷基；

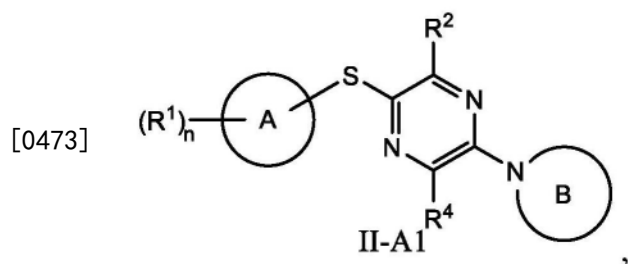
[0468]  $R^4$ 为-H、- $C_1-C_6$ 烷基、- $C_1-C_6$ 卤烷基、- $C_1-C_6$ 羟基烷基、- $CF_2OH$ 、- $CHF_2OH$ 、- $C(O)NH(CH_2)_nOH$ 、- $C(O)NH(CH_2)_nR^b$ 、- $C(O)R^b$ 、- $C(O)NR^5R^6$ 、-OH或-CN，其中烷基任选地经一或多个-OH、- $NH_2$ 、卤素或桥氧基取代；或者 $R^5$ 及 $R^6$ 在每一次出现时各自独立地为-H或- $C_1-C_6$ 烷基；且

[0469]  $n$ 在每一次出现时独立地为1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

[0470] 在式II化合物的一或多个实施方案中，该化合物是式II-A的化合物：



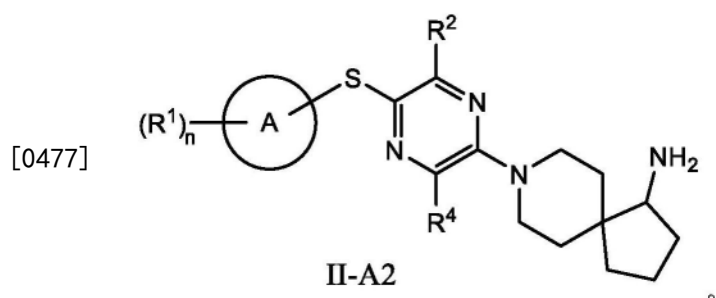
[0472] 在式II-A化合物的一或多个实施方案中，该化合物是式II-A1的化合物：



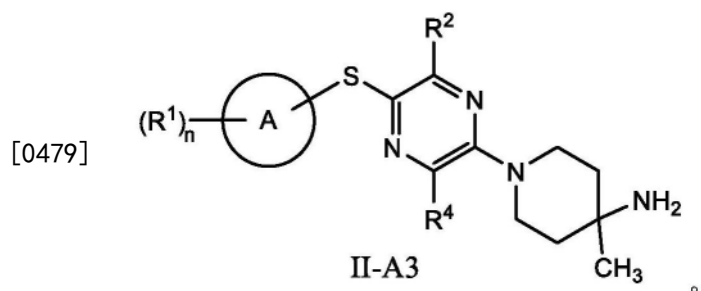
[0474] 其中:

[0475] B与其所连接的氮原子一起形成3元至12元单环或多环杂环或者5元至12元螺杂环,其中该杂环或螺杂环任选地经一或多个-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-OH或-NH<sub>2</sub>取代。

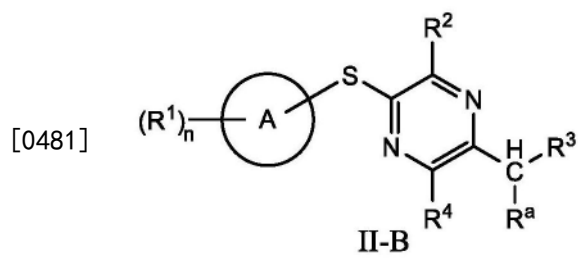
[0476] 在式II-A化合物的一或多个实施方案中,该化合物是式II-A2的化合物:



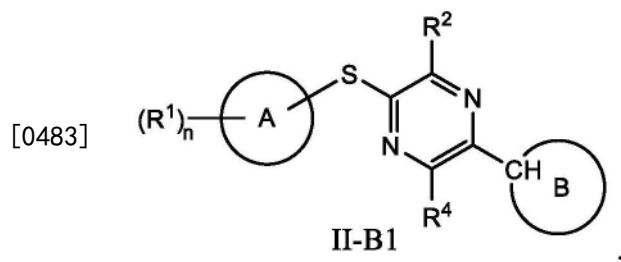
[0478] 在式II-A化合物的一或多个实施方案中,该化合物是式II-A3的化合物:



[0480] 在式II化合物的一或多个实施方案中,该化合物是式II-B的化合物:



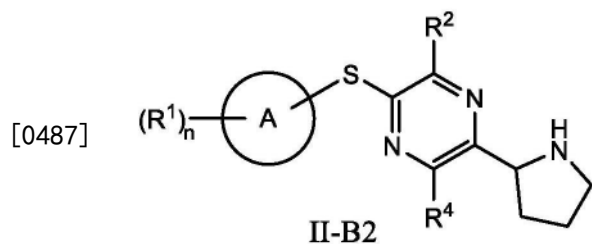
[0482] 在式II-B化合物的一或多个实施方案中,该化合物是式II-B1的化合物:



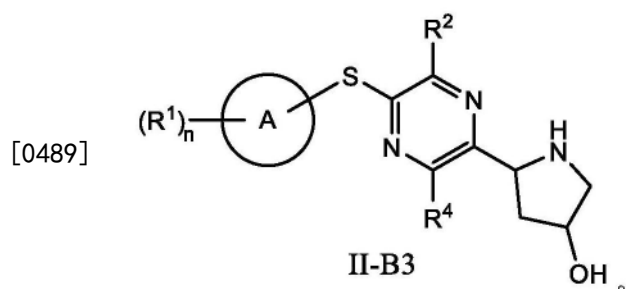
[0484] 其中:

[0485] B与其所连接的碳原子一起形成3元至12元单环或多环杂环或者5元至12元螺杂环,其中该杂环或螺杂环任选地经一或多个 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 或 $-NH_2$ 取代。

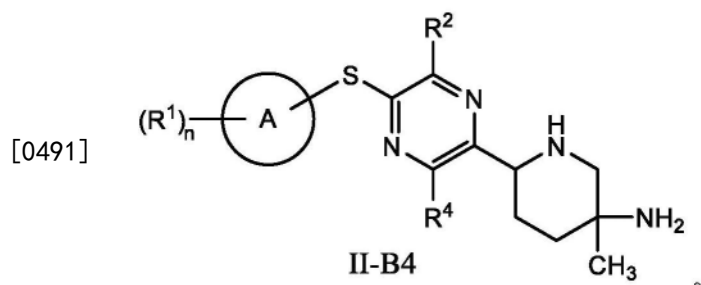
[0486] 在式II-B化合物的一或多个实施方案中,该化合物是式II-B2的化合物:



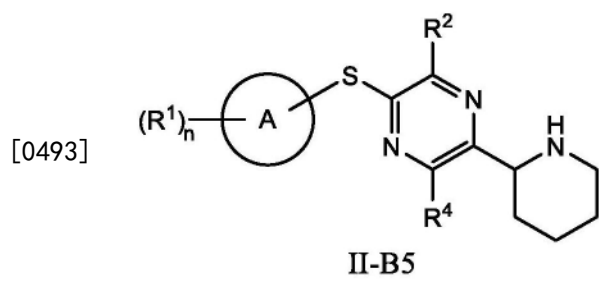
[0488] 在式II-B化合物的一或多个实施方案中,该化合物是式II-B3的化合物:



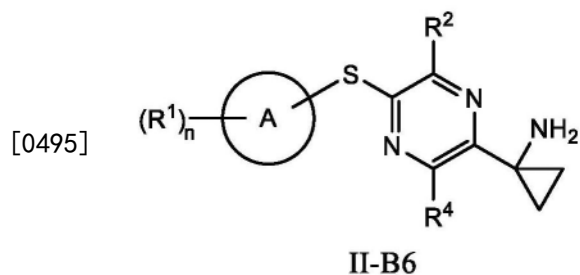
[0490] 在式II-B化合物的一或多个实施方案中,该化合物是式II-B4的化合物:



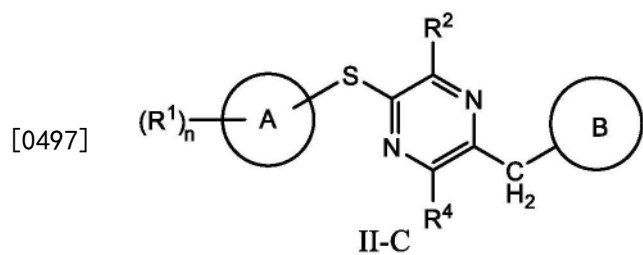
[0492] 在式II-B化合物的一或多个实施方案中,该化合物是式II-B5的化合物:



[0494] 在式II-B化合物的一或多个实施方案中,该化合物是式II-B6的化合物:



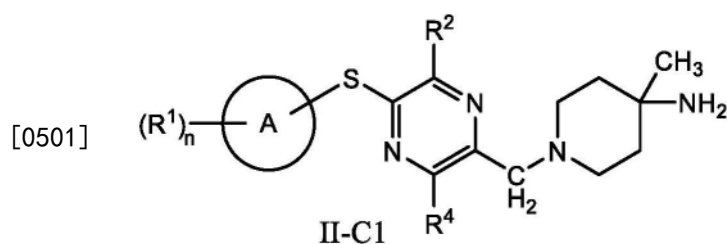
[0496] 在式II化合物的一或多个实施方案中,该化合物是式II-C的化合物:



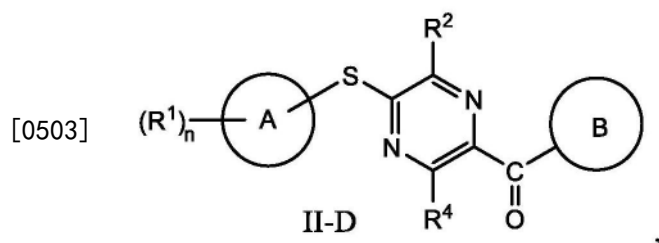
[0498] 其中：

[0499] B形成3元至12元单环或多环杂环，其中该杂环任选地经一或多个-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-OH或-NH<sub>2</sub>取代。

[0500] 在式II-C化合物的一或多个实施方案中，该化合物是式II-C1的化合物：



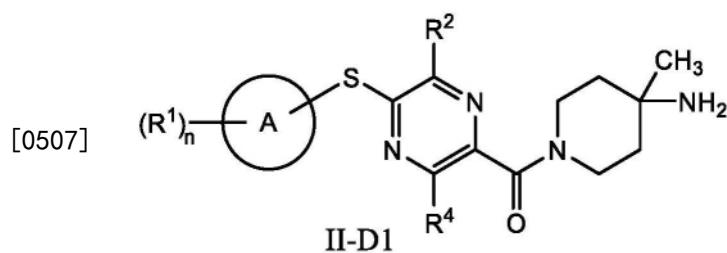
[0502] 在式II化合物的一或多个实施方案中，该化合物是式II-D的化合物：



[0504] 其中：

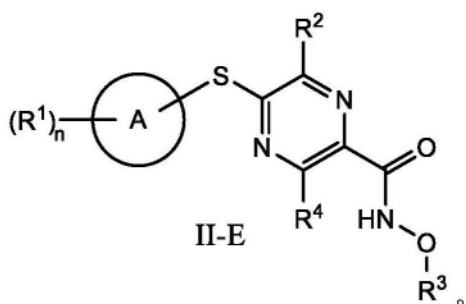
[0505] B形成3元至12元单环或多环杂环，其中该杂环任选地经一或多个-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-OH或-NH<sub>2</sub>取代。

[0506] 在式II-D化合物的一或多个实施方案中，该化合物是式II-D1的化合物：



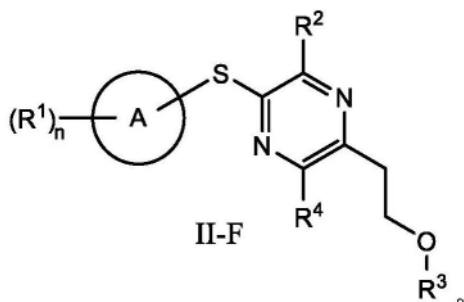
[0508] 在式II化合物的一或多个实施方案中，该化合物是式II-E的化合物：

[0509]



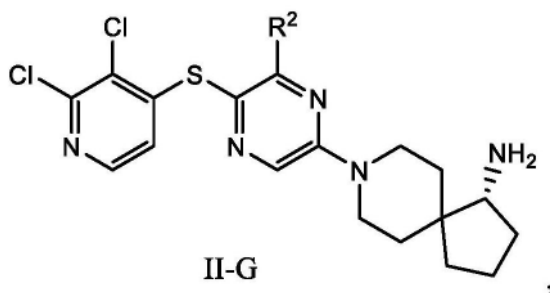
[0510] 在式II化合物的一或多个实施方案中,该化合物是式II-F的化合物:

[0511]



[0512] 在式II化合物的一或多个实施方案中,该化合物是式II-G的化合物:

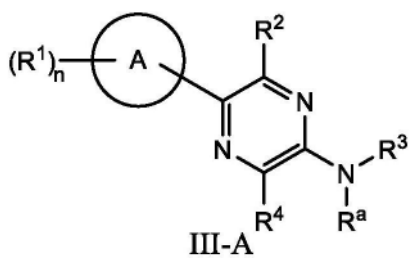
[0513]



[0514] 其中R²为芳基或杂芳基。

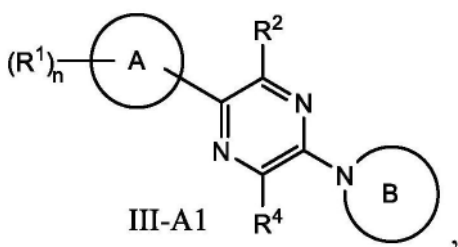
[0515] 在式III化合物的一或多个实施方案中,该化合物是式III-A的化合物:

[0516]



[0517] 在式III-A化合物的一或多个实施方案中,该化合物是式III-A1的化合物:

[0518]

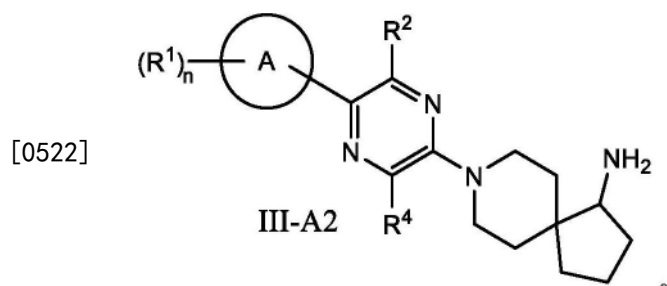


[0519] 其中

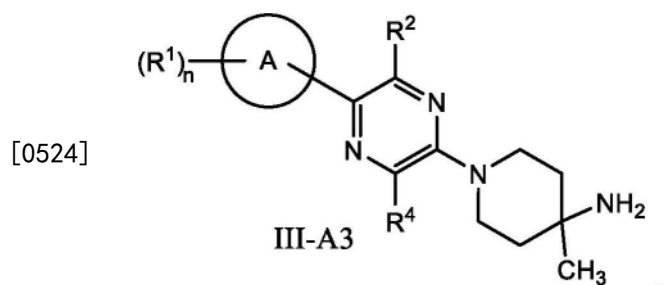
[0520] B与其所连接的氮原子一起形成3元至12元单环或多环杂环或者5元至12元螺杂

环,其中该杂环或螺杂环任选地经一或多个-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-OH或-NH<sub>2</sub>取代。

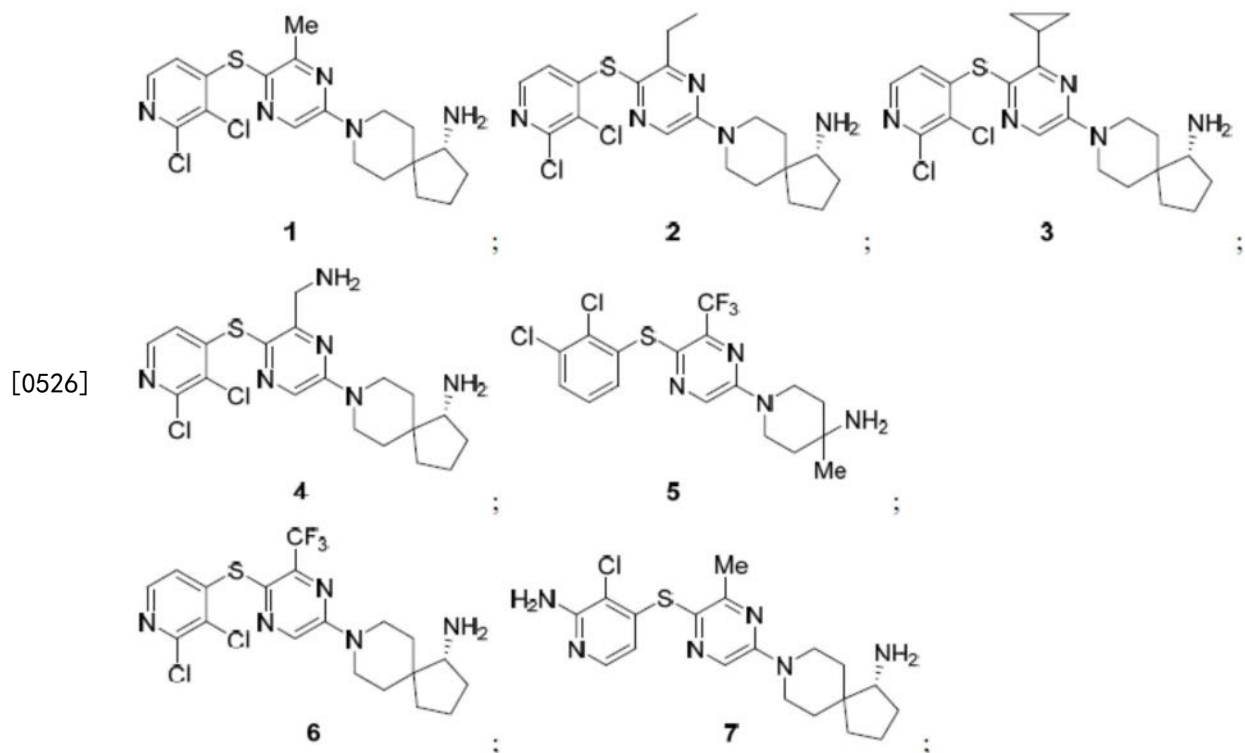
[0521] 在式III-A化合物的一或多个实施方案中,该化合物是式III-A2的化合物:

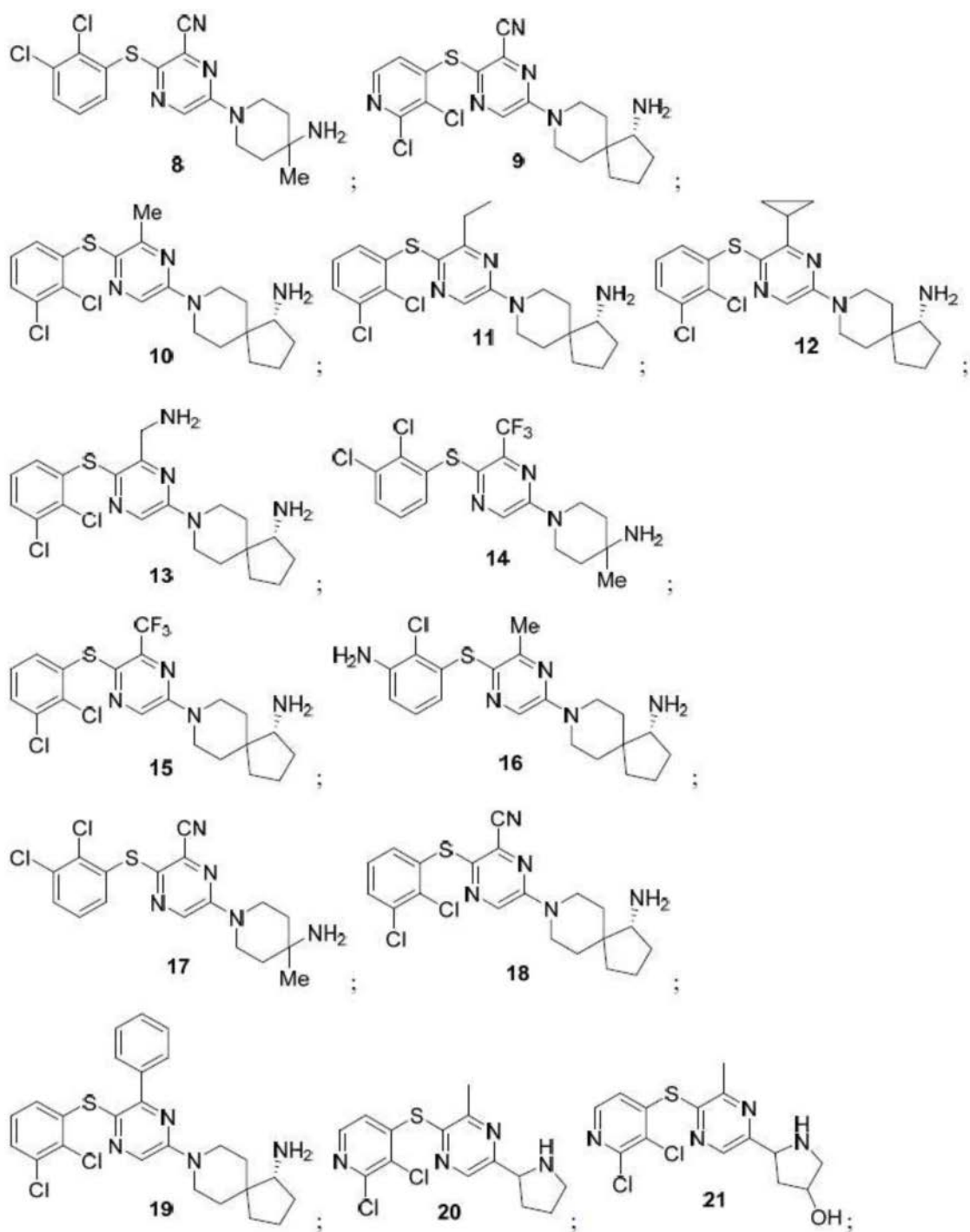


[0523] 在式III-A化合物的一或多个实施方案中,该化合物是式III-A3的化合物:



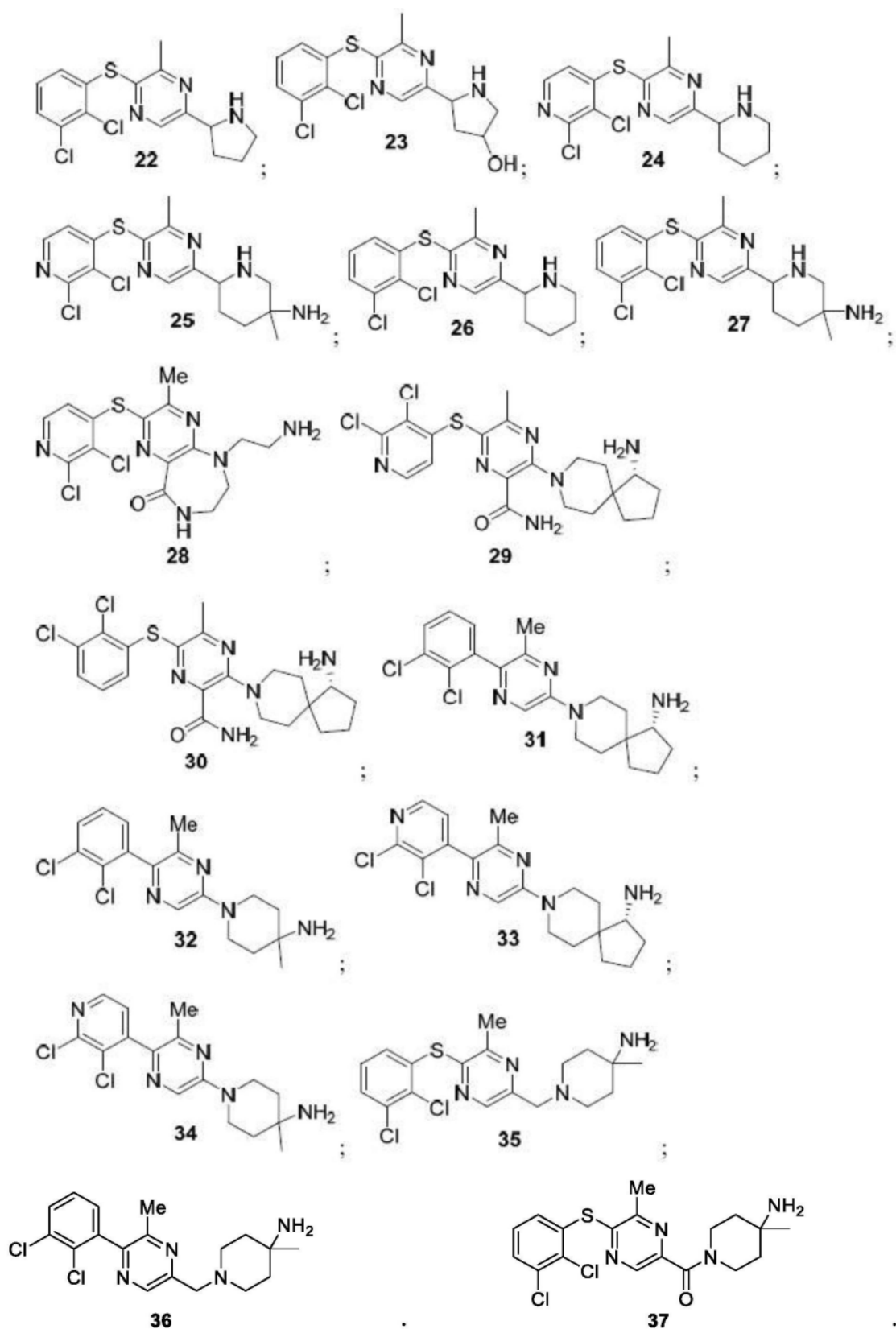
[0525] 在一或多个实施方案中,本公开化合物(例如式I、式II、式III、式I-V1、式I-V2、式I-W、式I-X、式I-Y或式I-Z的化合物)可选自:

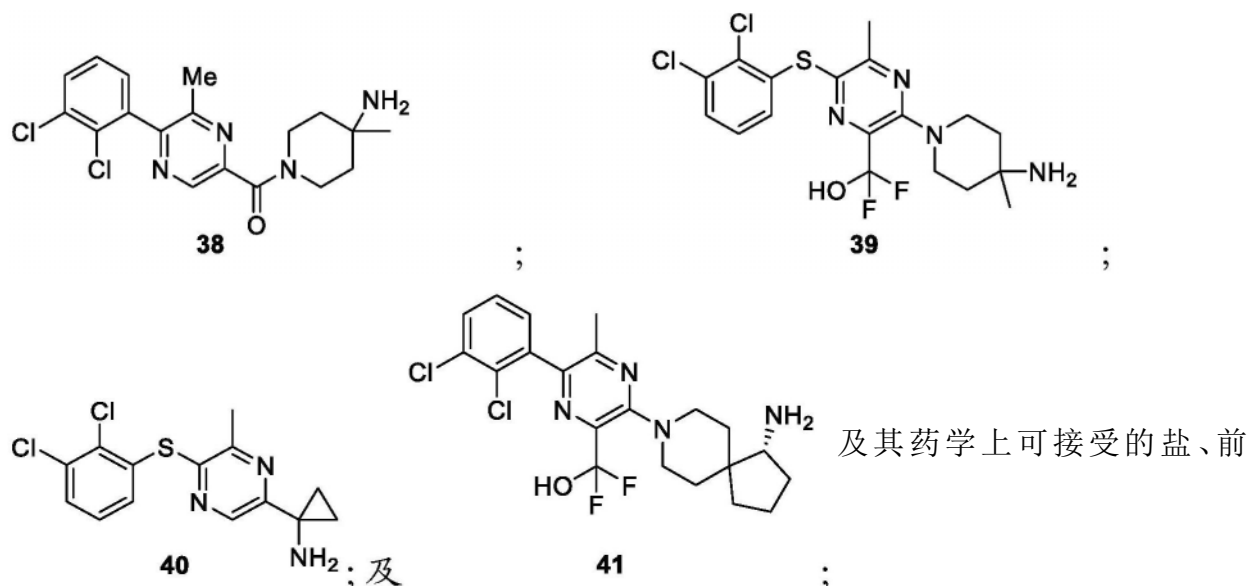




[0527]

[0528]





药、溶剂合物、水合物、互变异构体或异构体。

[0529] 在一或多个实施方案中,本公开化合物(例如式I、式II、式III、式I-V1、式I-V2、式I-W、式I-X、式I-Y或式I-Z的化合物)可选自:

[0530] 及其药学上可接受的盐、前药、溶剂合物、水合物、互变异构体或异构体。

[0531] 在一或多个实施方案中,本公开化合物(例如式I、式II、式III、式I-V1、式I-V2、式I-W、式I-X、式I-Y或式I-Z的化合物)可选自:

[0532] 及其药学上可接受的盐、前药、溶剂合物、水合物、互变异构体或异构体。

[0533] 在式I、式II、式III、式I-V1、式I-V2、式I-W、式I-X、式I-Y或式I-Z的一或多个实施方案中,A为5元至12元单环或多环烷基。在式I、式II、式III、式I-V1、式I-V2、式I-W、式I-X、式I-Y或式I-Z的一或多个实施方案中,A为杂环烷基。在式I、式II、式III、式I-V1、式I-V2、式I-W、式I-X、式I-Y或式I-Z的一或多个实施方案中,A为芳基。在式I、式II、式III、式I-V1、式I-V2、式I-W、式I-X、式I-Y或式I-Z的一或多个实施方案中,A为杂芳基。在式I、式II、式III、式I-V1、式I-V2、式I-W、式I-X、式I-Y或式I-Z的一或多个实施方案中,A为吡啶基。

[0534] 在式I、式I-V1、式I-V2、式I-W、式I-X、式I-Y或式I-Z的一或多个实施方案中, $Y^1$ 为-S-。在式I、式I-V1、式I-V2、式I-W、式I-X、式I-Y或式I-Z的一或多个实施方案中, $Y^1$ 为直接键。在式I-V1、式I-V2、式I-W或式I-Z的一或多个实施方案中, $Y^1$ 为-NH-。在式I-V1、式I-V2、式I-W或式I-Z的一或多个实施方案中, $Y^1$ 为-C(=CH<sub>2</sub>)-。在式I-V1、式I-V2、式I-W或式I-Z的一或多个实施方案中, $Y^1$ 为-S(O<sub>2</sub>)-。在式I-V1、式I-V2、式I-W或式I-Z的一或多个实施方案中, $Y^1$ 为-S(O<sub>2</sub>)-NH-。

[0535] 在式I、式II、式III、式I-W、式I-X、式I-Y或式I-Z的一或多个实施方案中, $Y^2$ 为-NR<sup>a</sup>-。在式I、式II、式III、式I-W、式I-X、式I-Y或式I-Z的一或多个实施方案中, $Y^2$ 为-(CR<sup>a</sup><sub>2</sub>)<sub>m</sub>-。在式I、式II、式III、式I-W、式I-X、式I-Y或式I-Z的一或多个实施方案中, $Y^2$ 为-C(O)-。在式I、式II、式III、式I-W、式I-X、式I-Y或式I-Z的一或多个实施方案中, $Y^2$ 为-C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>NH-或-(CR<sup>a</sup><sub>2</sub>)<sub>m</sub>O-。在式I、式II、式III、式I-W、式I-X、式I-Y或式I-Z的一或多个实施方案中, $Y^2$ 为-C(O)N(R<sup>a</sup>)-、-N(R<sup>a</sup>)C(O)-、-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)-、-N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>2</sub>-、-N(R<sup>a</sup>)C(S)-或-C(S)N(R<sup>a</sup>)-。在式I、式II、式III、式I-W、式I-X、式I-Y或式I-Z的一或多个实施方案中, $Y^2$ 为-N(R<sup>a</sup>)

C(O)N(R<sup>a</sup>)-、-N(R<sup>a</sup>)C(S)N(R<sup>a</sup>)-、-OC(O)N(R<sup>a</sup>)-、-N(R<sup>a</sup>)C(O)O-或-C(O)N(R<sup>a</sup>)O-。在式I、式II、式III、式I-W、式I-X或式I-Y的一或多个实施方案中，Y<sup>2</sup>为-C(O)O-、-OC(O)-或-OC(O)O-。

[0536] 在式I、式II、式III、式I-V1、式I-V2、式I-W、式I-X、式I-Y或式I-Z的一或多个实施方案中，R<sup>1</sup>在每一次出现时独立地选自-H、任选地经取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、卤素、-OH、-CN及-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>。在式I、式II、式III、式I-V1、式I-V2、式I-W、式I-X、式I-Y或式I-Z的一或多个实施方案中，R<sup>1</sup>在每一次出现时独立地选自-H、任选地经取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、卤素、-OH及-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>。在式I、式II、式III、式I-V1、式I-V2、式I-W、式I-X、式I-Y或式I-Z的一或多个实施方案中，R<sup>1</sup>在每一次出现时独立地选自-H、任选地经取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、卤素及-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>。在式I、式II、式III、式I-V1、式I-V2、式I-W、式I-X、式I-Y或式I-Z的一或多个实施方案中，R<sup>1</sup>在每一次出现时独立地选自-H、甲基、氟基、氯基、溴基及-NH<sub>2</sub>。在式I、式II、式III、式I-V1、式I-V2、式I-W、式I-X、式I-Y或式I-Z的一或多个实施方案中，R<sup>1</sup>在每一次出现时独立地选自-H、甲基、氟基、氯基及-NH<sub>2</sub>。在式I、式II、式III、式I-V1、式I-V2、式I-W、式I-X、式I-Y或式I-Z的一或多个实施方案中，R<sup>1</sup>为-H。在R<sup>1</sup>为-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基的一些实施方案中，该烷基经卤素取代。在某些这样的实施方案中，该卤素为氟基。

[0537] 在式I-V1、式I-V2或式I-W的一或多个实施方案中，R<sup>1</sup>为桥氧基。

[0538] 在式I、式II、式III、式I-V1、式I-V2、式I-W、式I-X、式I-Y或式I-Z的一或多个实施方案中，R<sup>1</sup>为-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>。在某些这样的实施方案中，R<sup>5</sup>为-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。

[0539] 在式I-V1、式I-V2或式I-W的一或多个实施方案中，R<sup>1</sup>为杂芳基。在R<sup>1</sup>为杂芳基的某些这样的实施方案中，该杂芳基经R<sup>5</sup>取代。在某些这样的实施方案中，R<sup>5</sup>为-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。

[0540] 在I-V1、I-V2或I-W的一或多个实施方案中，R<sup>1</sup>为-C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>。在某些这样的实施方案中，R<sup>5</sup>及R<sup>6</sup>皆为-H。

[0541] 在式I-V1、式I-V2或式I-W的一或多个实施方案中，R<sup>1</sup>为任选地经取代的杂环基。在式I-V1、式I-V2或式I-W的一或多个实施方案中，R<sup>1</sup>为任选地经取代的螺杂环基。

[0542] 在式I、式II、式III、式I-V1、式I-V2、式I-W、式I-X、式I-Y或式I-Z的一或多个实施方案中，R<sup>1</sup>为-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>。在某些这样的实施方案中，R<sup>5</sup>在每一次出现时独立地为-H或-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基，且R<sup>6</sup>在每一次出现时独立地为-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基或者单环或多环3元至12元杂环。

[0543] 在式I-V1、式I-V2或式I-W的一或多个实施方案中，R<sup>1</sup>为-OR<sup>6</sup>。在某些这样的实施方案中，R<sup>6</sup>在每一次出现时独立地为-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基或者单环或多环3元至12元杂环。在某些这样的实施方案中，R<sup>6</sup>为-CH<sub>3</sub>。

[0544] 在式I、式II、式III、式I-W、式I-V1、式I-V2、式I-X、式I-Y或式I-Z的一或多个实施方案中，R<sup>2</sup>为-OR<sup>b</sup>。在某些这样的实施方案中，当R<sup>2</sup>为-OR<sup>b</sup>时，R<sup>b</sup>为-H。在某些实施方案中，当R<sup>2</sup>为-OR<sup>b</sup>时，R<sup>b</sup>为任选地经取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。

[0545] 在式I、式II、式III、式I-V1、式I-V2、式I-W、式I-X、式I-Y或式I-Z的一或多个实施方案中，R<sup>2</sup>为任选地经取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。在式I、式II、式III、式I-V1、式I-V2、式I-W、式I-X、式I-Y或式I-Z的一或多个实施方案中，R<sup>2</sup>为-CN。在式I、式II、式III、式I-V1、式I-V2、式I-W、式I-X、式I-Y或式I-Z的一或多个实施方案中，R<sup>2</sup>为任选地经取代的-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基。在式I、式II、式III、式I-V1、式I-V2、式I-W、式I-X、式I-Y或式I-Z的一或多个实施方案中，R<sup>2</sup>为任选地经取代的-C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>环烯基。在式I、式II、式III、式I-W、式I-V1、式I-V2、式I-X、式I-Y或式

I-Z的一或多个实施方案中,  $R^2$ 为任选地经取代的 $-C_2-C_6$ 炔基。在式I、式II、式III、式I-V1、式I-V2、式I-W、式I-X、式I-Y或式I-Z的一或多个实施方案中,  $R^2$ 为任选地经取代的 $-C_3-C_8$ 环烷基。在式I、式II、式III、式I-V1、式I-V2、式I-W、式I-X、式I-Y或式I-Z的一或多个实施方案中,  $R^2$ 为任选地经取代的芳基。在式I、式II、式III、式I-V1、式I-V2、式I-W、式I-X、式I-Y或式I-Z的一或多个实施方案中,  $R^2$ 为任选地经取代的含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂环基。在式I、式II、式III、式I-V1、式I-V2、式I-W、式I-X、式I-Y或式I-Z的一或多个实施方案中,  $R^2$ 为任选地经取代的含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂芳基。在式I、式II、式III、式I-V1、式I-V2、式I-W、式I-X、式I-Y或式I-Z的一或多个实施方案中,  $R^2$ 为甲基。在式I-V1、式I-V2、式I-W或式I-Z的一或多个实施方案中,  $R^2$ 为卤素。在式I-V1或式I-V2的一或多个实施方案中,  $R^2$ 为 $-NH_2$ 。

[0546] 在式I-V1、式I-V2、式I-W或式I-Z的一或多个实施方案中,  $R^2$ 为 $-C(O)OR^b$ 。在某些这样的实施方案中,  $R^b$ 为任选地经取代的 $-C_1-C_6$ 烷基。

[0547] 在式I、式II、式III、式I-W、式I-X或式I-Y的一或多个实施方案中,  $R^a$ 为 $-H$ 。在式I、式II、式III、式I-W、式I-X或式I-Y的一或多个实施方案中,  $R^a$ 为 $-OH$ 。在式I、式II、式III、式I-W、式I-X或式I-Y的一或多个实施方案中,  $R^a$ 为任选地经取代的 $-C_3-C_8$ 环烷基。在式I、式II、式III、式I-W、式I-X或式I-Y的一或多个实施方案中,  $R^a$ 为任选地经取代的 $-C_1-C_6$ 烷基。

[0548] 在式I、式II、式III、式I-V1、式I-V2、式I-W、式I-X、式I-Y或式I-Z的一或多个实施方案中,  $R^b$ 为 $-H$ 。在式I、式II、式III、式I-V1、式I-V2、式I-W、式I-X、式I-Y或式I-Z的一或多个实施方案中,  $R^b$ 为任选地经取代的 $-C_1-C_6$ 烷基。在式I、式II、式III、式I-V1、式I-V2、式I-W、式I-X、式I-Y或式I-Z的一或多个实施方案中,  $R^b$ 为任选地经取代的 $-C_3-C_8$ 环烷基。在式I、式II、式III、式I-V1、式I-V2、式I-W、式I-X、式I-Y或式I-Z的一或多个实施方案中,  $R^b$ 为任选地经取代的 $-C_2-C_6$ 烯基。在式I、式II、式III、式I-V1、式I-V2、式I-W、式I-X、式I-Y或式I-Z的一或多个实施方案中,  $R^b$ 为任选地经取代的含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂环基。在I-V1、I-V2或I-W的一或多个实施方案中,  $R^b$ 为任选地经取代的含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂芳基。在I-V1、I-V2或I-W的一或多个实施方案中,  $R^b$ 为任选地经取代的 $-(CH_2)_n$ -芳基。

[0549] 在式I-V1、式I-V2或式I-W的一或多个实施方案中,  $R^b$ 在每一次出现时独立地为 $-H$ 、 $-D$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_3-C_8$ 环烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基或含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂环基;其中各烷基、环烷基、烯基或杂环任选地经一或多个以下基团取代: $-OH$ 、卤素、 $-NO_2$ 、桥氧基、 $-CN$ 、 $-R^5$ 、 $-OR^5$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-SR^5$ 、 $-S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-NR^5S(O)_2R^6$ 、 $-S(O)NR^5R^6$ 、 $-S(O)R^5$ 、 $-NR^5S(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5S(O)R^6$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5C(O)R^6$ 、杂环、芳基、杂芳基、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 。

[0550] 在式I-Y或式I-Z的一或多个实施方案中,  $R^b$ 在每一次出现时独立地为 $-H$ 、 $-D$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_3-C_8$ 环烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基或含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂环基;其中各烷基、环烷基、烯基或杂环任选地经一或多个以下基团取代: $-OH$ 、卤素、 $-NO_2$ 、桥氧基、 $-CN$ 、 $-R^5$ 、 $-OR^5$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-SR^5$ 、 $-S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-NR^5S(O)_2R^6$ 、 $-S(O)NR^5R^6$ 、 $-S(O)R^5$ 、 $-NR^5S(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5S(O)R^6$ 、杂环、芳基、杂芳基、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 。

[0551] 在式I、式II、式III、式I-V1、式I-W、式I-X、式I-Y或式I-Z的一或多个实施方案中,

$R^3$ 为任选地经取代的 $-C_1-C_6$ 烷基。在式I、式II、式III、式I-V1、式I-W、式I-X、式I-Y或式I-Z的一或多个实施方案中, $R^3$ 为任选地经取代的3元至12元单环或多环杂环。在式I、式II、式III、式I-V1、式I-W、式I-X、式I-Y或式I-Z的一或多个实施方案中, $R^3$ 为任选地经取代的3元至12元单环杂环。在式I、式II、式III、式I-V1、式I-W、式I-X、式I-Y或式I-Z的一或多个实施方案中, $R^3$ 为任选地经取代的3元至12元多环杂环。在式I-V1或式I-W的一或多个实施方案中, $R^3$ 为任选地经取代的5元至12元螺杂环。在式I-V1或式I-W的一或多个实施方案中, $R^3$ 为 $-C_1-C_6$ 烷基,该烷基任选地经一或多个 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-OR^b$ 、 $-NHR^b$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、杂环基或螺杂环基取代。

[0552] 在式I、式II、式III、式I-V2、式I-W、式I-X或式I-Y的一或多个实施方案中, $R^4$ 为-H。在式I、式II、式III、式I-V2、式I-W、式I-X或式I-Y的一或多个实施方案中, $R^4$ 为任选地经取代的 $-C_1-C_6$ 烷基。在式I-V2或式I-W的一或多个实施方案中, $R^4$ 为经一或多个 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-OR^b$ 、卤素或桥氧基取代的 $-C_1-C_6$ 烷基。在式I、式II、式III、式I-W、式I-X或式I-Y的一或多个实施方案中, $R^4$ 为经 $-OH$ 取代的 $-C_1-C_6$ 烷基。在式I、式II、式III、式I-V2、式I-W、式I-X或式I-Y的一或多个实施方案中, $R^4$ 为 $-CH_2-OH$ 。在式I-V2、式I-W或式I-Y的一或多个实施方案中, $R^4$ 为 $-CN$ 。在式I-V2、式I-W、式I-X或式I-Y的一或多个实施方案中, $R^4$ 为任选地经取代的杂芳基。在式I-V2或式I-W的一或多个实施方案中, $R^4$ 为 $-C_1-C_6$ 卤烷基或 $-C_1-C_6$ 羟基烷基。在式I-V2或式I-W的一或多个实施方案中, $R^4$ 为 $-CF_2OH$ 或 $-CHFOH$ 。

[0553] 在式I-V2、式I-W或式I-Y的一或多个实施方案中, $R^4$ 为 $-C(O)R^b$ 。在某些这样的实施方案中, $R^b$ 为任选地经取代的杂环基。

[0554] 在式I-V2、式I-W或式I-Y的一或多个实施方案中, $R^4$ 为 $-C(O)NH(CH_2)_nR^b$ 。在某些这样的实施方案中, $R^b$ 为任选地经取代的杂环基且 $n$ 为0。

[0555] 在式I-V2、式I-W或式I-Y的一或多个实施方案中, $R^4$ 为 $-C(O)NH(CH_2)_nOH$ 。在某些这样的实施方案中, $n$ 为0。

[0556] 在式I-V2、式I-W或式I-Y的一或多个实施方案中, $R^4$ 为 $-NH(CH_2)_nOH$ 。在某些这样的实施方案中, $n$ 为2。

[0557] 在式I-V2、式I-W、式I-X或式I-Y的一或多个实施方案中, $R^4$ 为 $-NHR^5$ 。在某些这样的实施方案中, $R^5$ 为-H。

[0558] 在式I-V2、式I-W、式I-X或式I-Y的一或多个实施方案中, $R^4$ 为 $-OR^5$ 。在某些这样的实施方案中, $R^5$ 为-H。

[0559] 在式I-V2、式I-W、式I-X或式I-Y的一或多个实施方案中, $R^4$ 为 $-C(O)OR^5$ 。在某些这样的实施方案中, $R^5$ 为 $-C_1-C_6$ 烷基。

[0560] 在式I-V2、式I-W、式I-X或式I-Y的一或多个实施方案中, $R^4$ 为 $-C(O)NR^5R^6$ 。在某些这样的实施方案中, $R^5$ 及 $R^6$ 皆为-H。

[0561] 在式I、式II、式III、式I-W、式I-X或式I-Y的一或多个实施方案中,当 $Y^2$ 为 $-NR^a$ -或 $-(CR^a_2)_m$ -时, $R^3$ 及 $R^a$ 连同其所连接的原子一起组合形成任选地经取代的3元至12元单环杂环。在式I、式II、式III、式I-W、式I-X或式I-Y的一或多个实施方案中,当 $Y^2$ 为 $-NR^a$ -或 $-(CR^a_2)_m$ -时, $R^3$ 及 $R^a$ 连同其所连接的原子一起组合形成任选地经取代的3元至12元多环杂环。在式I、式II、式III、式I-W、式I-X或式I-Y的一或多个实施方案中,当 $Y^2$ 为 $-NR^a$ -或 $-(CR^a_2)_m$ -时, $R^3$ 及 $R^a$ 连同其所连接的原子一起组合形成任选地经取代的5元至12元螺杂环。

[0562] 在式I-W的一或多个实施方案中,当 $Y^2$ 为 $-NR^a$ -或 $-(CR^a)_m$ -时, $R^3$ 及 $R^a$ 连同其所连接的原子一起组合形成3元至12元单环杂环,该杂环任选地经一或多个以下基团取代: $-C_1-C_6$ 烷基、卤素、 $-OH$ 、 $-OR^b$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^b$ 、杂芳基、杂环基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-COOR^b$ 、 $-CONHR^b$ 、 $-CONH(CH_2)_nCOOR^b$ 、 $-NHCOR^b$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 或 $=O$ 。在某些这样的实施方案中,该3元至12元单环杂环经 $-OR^b$ 取代, $R^b$ 为 $-H$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基或 $C_3-C_8$ 环烷基。

[0563] 在式I-W的一或多个实施方案中,当 $Y^2$ 为 $-NR^a$ -或 $-(CR^a)_m$ -时, $R^3$ 及 $R^a$ 连同其所连接的原子一起组合形成3元至12元多环杂环,该杂环任选地经一或多个以下基团取代: $-C_1-C_6$ 烷基、卤素、 $-OH$ 、 $-OR^b$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^b$ 、杂芳基、杂环基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-COOR^b$ 、 $-CONHR^b$ 、 $-CONH(CH_2)_nCOOR^b$ 、 $-NHCOR^b$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 或 $=O$ 。在某些这样的实施方案中,该3元至12元多环杂环经 $-OR^b$ 取代, $R^b$ 为 $-H$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基或 $C_3-C_8$ 环烷基。

[0564] 在式I-W的一或多个实施方案中,当 $Y^2$ 为 $-NR^a$ -或 $-(CR^a)_m$ -时, $R^3$ 及 $R^a$ 连同其所连接的原子一起组合形成5元至12元螺杂环,该螺杂环任选地经一或多个以下基团取代: $-C_1-C_6$ 烷基、卤素、 $-OH$ 、 $-OR^b$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^b$ 、杂芳基、杂环基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-COOR^b$ 、 $-CONHR^b$ 、 $-CONH(CH_2)_nCOOR^b$ 、 $-NHCOR^b$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 或 $=O$ 。在某些这样的实施方案中,该5元至12元螺杂环经 $-OR^b$ 取代, $R^b$ 为 $-H$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基或 $C_3-C_8$ 环烷基。

[0565] 在式I-W的一或多个实施方案中,当 $Y^2$ 为 $-NR^a$ -或 $-(CR^a)_m$ -时, $R^3$ 及 $R^a$ 连同其所连接的原子一起组合形成10元至12元螺杂环,该螺杂环任选地经一或多个以下基团取代: $-C_1-C_6$ 烷基、卤素、 $-OH$ 、 $-OR^b$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^b$ 、杂芳基、杂环基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-COOR^b$ 、 $-CONHR^b$ 、 $-CONH(CH_2)_nCOOR^b$ 、 $-NHCOR^b$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 或 $=O$ 。在某些这样的实施方案中,该10元至12元螺杂环经 $-OR^b$ 取代, $R^b$ 为 $-H$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基或 $C_3-C_8$ 环烷基。

[0566] 在式I、式II、式III、式I-W、式I-X或式I-Y的一或多个实施方案中,当 $Y^2$ 为 $-NR^a$ -或 $-(CR^a)_m$ -时, $R^a$ 及 $R^4$ 连同其所连接的原子一起组合形成任选地经取代的单环或多环3元至12元环烷基。在式I、式II、式III、式I-W、式I-X、式I-Y或式I-Z的一或多个实施方案中,当 $Y^2$ 为 $-NR^a$ -或 $-(CR^a)_m$ -时, $R^a$ 及 $R^4$ 连同其所连接的原子一起组合形成任选地经取代的单环或多环3元至12元杂环。

[0567] 在式I、式II、式III、式I-W、式I-X或式I-Y的一或多个实施方案中,当 $Y^2$ 为 $-C(O)-$ 时, $R^3$ 为任选地经取代的3元至12元单环或多环杂环。

[0568] 在式I-W、式I-X或式I-Y的一或多个实施方案中,当 $Y^2$ 为 $-C(R^a)_2NH-$ 时, $R^3$ 为 $-H$ ,且两个 $R^a$ 与其两者皆连接的碳原子一起形成3元至8元环烷基。

[0569] 在式I-W的一或多个实施方案中,当 $Y^2$ 为 $-NR^a$ -时, $R^a$ 为 $-H$ ,且 $R^3$ 为任选地经一或多个 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-OR^b$ 、 $-NHR^b$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、杂环基或螺杂环基取代的 $-C_1-C_6$ 烷基。在某些这样的实施方案中, $R^3$ 经 $-NH_2$ 、杂环基或螺杂环基取代。

[0570] 在式I-W的一或多个实施方案中,当 $Y^2$ 为 $-NR^a$ -时, $R^a$ 为 $-H$ ,且 $R^3$ 为3元至12元单环或多环杂环、5元至12元螺杂环或者 $C_3-C_8$ 环烷基,其中该杂环、螺杂环及 $C_3-C_8$ 环烷基任选地经一或多个 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-OR^b$ 、 $-NHR^b$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、杂环基或螺杂环基取代。

[0571] 在式I、式II、式III、式I-W、式I-X或式I-Y的一或多个实施方案中,当 $Y^2$ 为 $-(CR^a)_m$ -时, $R^a$ 为 $-H$ , $m$ 为1,且 $R^3$ 为任选地经取代的3元至12元单环或多环杂环。

[0572] 在式I、式II、式III、式I-V1、式I-V2、式I-W、式I-X、式I-Y或式I-Z的一或多个实施方案中, $n$ 在每一次出现时独立地为0、1、2或3。在式I、式II、式III、式I-V1、式I-V2、式I-W、

式I-X、式I-Y或式I-Z的一或多个实施方案中,n为1。在式I、式II、式III、式I-V1、式I-V2、式I-W、式I-X、式I-Y或式I-Z的一或多个实施方案中,n为2。在式I、式II、式III、式I-V1、式I-V2、式I-W、式I-X、式I-Y或式I-Z的一或多个实施方案中,n为0。在式I、式II、式III、式I-V1、式I-V2、式I-W、式I-X、式I-Y或式I-Z的一或多个实施方案中,n为3。

[0573] 在式I、式II、式III、式I-W、式I-X或式I-Y的一种变化形式中, $R^2$ 为 $-C_1-C_6$ 烷基且 $R^4$ 为-H。在式I、式II、式III、式I-W、式I-X或式I-Y的某些情况下, $R^2$ 为 $-C_1-C_6$ 烷基且 $R^4$ 为 $-C_1-C_6$ 烷基。在式I、式II、式III、式I-W、式I-X或式I-Y的某些情况下, $R^2$ 为 $-C_1-C_6$ 烷基且 $R^4$ 为经一或多个-OH、 $-NH_2$ 、卤素或桥氧基取代的 $-C_1-C_6$ 烷基。在式I、式II、式III、式I-W、式I-X或式I-Y的某些情况下, $R^2$ 为 $-C_1-C_6$ 烷基且 $R^4$ 为经-OH取代的 $-C_1-C_6$ 烷基。

[0574] 在式I、式II、式III、式I-W、式I-X或式I-Y的一种变化形式中, $R^2$ 为 $-OR^b$ 且 $R^4$ 为-H。在式I、式II、式III、式I-W、式I-X或式I-Y的某些情况下, $R^2$ 为 $-OR^b$ 且 $R^4$ 为 $-C_1-C_6$ 烷基。在式I、式II、式III、式I-W、式I-X或式I-Y的某些情况下, $R^2$ 为 $-OR^b$ 且 $R^4$ 为经一或多个-OH、 $-NH_2$ 、卤素或桥氧基取代的 $-C_1-C_6$ 烷基。在式I、式II、式III、式I-W、式I-X或式I-Y的某些情况下, $R^2$ 为 $-OR^b$ 且 $R^4$ 为经-OH取代的 $-C_1-C_6$ 烷基。

[0575] 在式I、式II、式III、式I-V1、式I-V2、式I-W、式I-X、式I-Y或式I-Z的一种变化形式中, $Y^1$ 为-S-且A为5元至12元单环或多环环烷基。在式I、式II、式III、式I-V1、式I-V2、式I-W、式I-X、式I-Y或式I-Z的某些情况下, $Y^1$ 为-S-且A为杂环烷基。在式I、式II、式III、式I-V1、式I-V2、式I-W、式I-X、式I-Y或式I-Z的某些情况下, $Y^1$ 为-S-且A为芳基。在式I、式II、式III、式I-V1、式I-V2、式I-W、式I-X、式I-Y或式I-Z的某些情况下, $Y^1$ 为-S-且A为杂芳基。

[0576] 在式I、式II、式III、式I-V1、式I-V2、式I-W、式I-X、式I-Y或式I-Z的一种变化形式中, $Y^1$ 为直接键且A为5元至12元单环或多环环烷基。在式I、式II、式III、式I-V1、式I-V2、式I-W、式I-X、式I-Y或式I-Z的某些情况下, $Y^1$ 为直接键且A为杂环烷基。在式I、式II、式III、式I-V1、式I-V2、式I-W、式I-X、式I-Y或式I-Z的某些情况下, $Y^1$ 为直接键且A为芳基。在式I、式II、式III、式I-V1、式I-V2、式I-W、式I-X、式I-Y或式I-Z的某些情况下, $Y^1$ 为直接键且A为杂芳基。

[0577] 合成所公开的化合物的方法

[0578] 本公开化合物可藉由包括标准化学反应在内的多种方法来制备。下文提供的流程中描绘了适合的合成途径。

[0579] 可藉由有机合成技术中已知的方法来制备具有本文中所描述的任何式的化合物,该方法部分如以下合成流程及实例所阐述。在以下所描述的流程中,应充分理解,在必要时根据一般原理或化学性质采用敏感性或反应性基团的保护基。根据标准有机合成方法(T.W.Greene及P.G.M.Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 第三版, Wiley, New York 1999)来操纵保护基。在化合物合成的适宜阶段使用本领域技术人员显而易见的方法来移除这些基团。选择方法以及其执行反应条件及顺序应符合本公开化合物的制备。

[0580] 本领域技术人员应认识到任何本公开化合物中是否存在立体中心。因此,本公开包括两种可能的立体异构体(除非在合成时指定),且不仅包括外消旋化合物而且亦包括个别对映异构体及/或非对映异构体。当需要呈单一对映异构体或非对映异构体形式的化合物时,可藉由立体特异性合成或藉由拆分最终产物或任何适宜中间物来获得。可藉由本领域

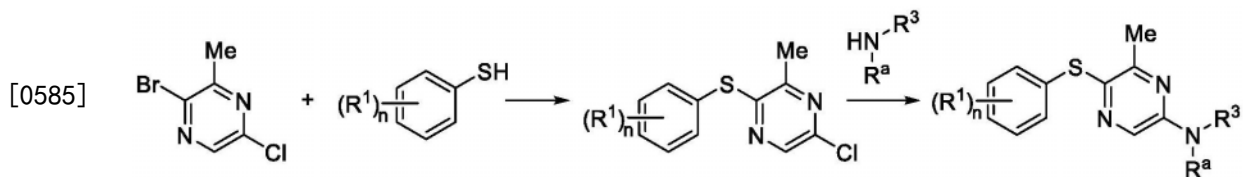
域中已知的任何适合的方法来实现最终产物、中间物或起始材料的拆分。参见例如“Stereochemistry of Organic Compounds”, E.L.Eliel, S.H.Wilen及L.N.Mander (Wiley-Interscience, 1994)。

[0581] 化合物的制备

[0582] 本文中所描述的化合物可由市售起始材料制造或使用已知的有机、无机及/或酶促方法合成。

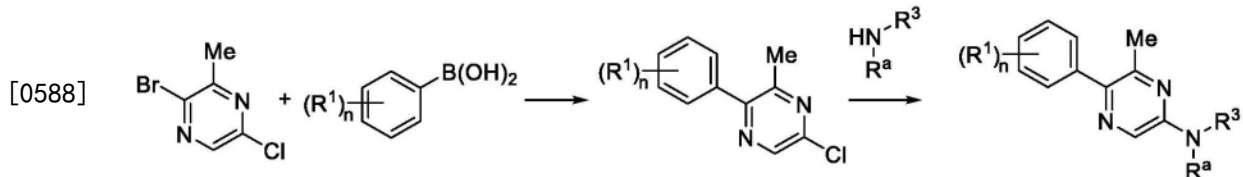
[0583] 可用有机合成的本领域技术人员公知的许多方式来制备本公开化合物。举例而言, 可使用以下所描述的方法连同合成有机化学技术中已知的合成方法或如本领域技术人员所了解的其变化方案来合成本公开化合物。这些方法包括但不限于以下所描述的那些方法。

[0584] 流程1. 2-氨基-5-硫代芳基-(或硫代杂芳基)-6-甲基吡嗪的一般合成



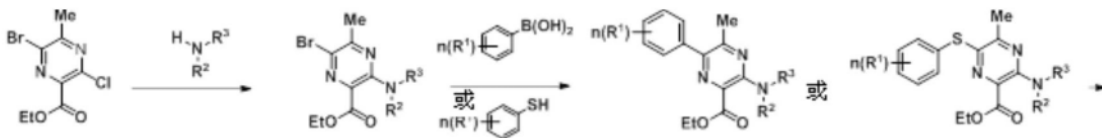
[0586] 流程1中概述2-氨基-5-硫代芳基-(或硫代杂芳基)-6-甲基吡嗪的一般合成。可在铜催化剂(例如CuI)存在下使2-溴-5-氯-3-甲基吡嗪与经取代的芳基-或杂芳基1-硫醇偶合。接着, 可使所得硫醚与经取代的伯胺或仲胺偶合, 得到2-氨基-5-硫代芳基-(或硫代杂芳基)-6-甲基吡嗪。可能需要额外去保护及/或官能化步骤以产生最终化合物。

[0587] 流程2. 2-氨基-5-芳基(或杂芳基)-6-甲基吡嗪的一般合成

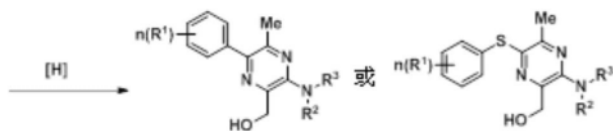


[0589] 流程2中概述2-氨基-5-芳基(或杂芳基)-6-甲基吡嗪的一般合成。可在钯催化剂(例如Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>)存在下使2-溴-5-氯-3-甲基吡嗪与经取代的芳基-或杂芳基硼酸偶合。接着, 可使所得联芳基中间物与经取代的伯胺或仲胺偶合, 得到2-氨基-5-芳基(或杂芳基)-6-甲基吡嗪。可能需要额外去保护及/或官能化步骤以产生最终化合物。

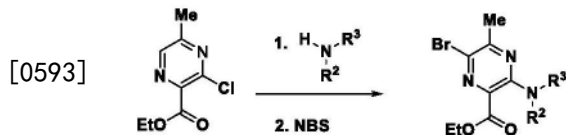
[0590] 流程3. 3-氨基-6-芳基-5-甲基吡嗪基-2-甲醇及3-氨基-5-甲基-6-芳基氢硫基吡嗪基-2-甲醇的一般合成



[0591]



[0592] 流程3中概述3-氨基-6-芳基-5-甲基吡嗪基-2-甲醇及3-氨基-5-甲基-6-芳基硫基吡嗪基-2-甲醇的一般合成。可使6-溴-3-氯-5-甲基吡嗪-2-羧酸乙酯与经取代的伯胺或仲胺偶合。可在钯催化剂(例如Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>)存在下使所得氨基吡嗪中间物与经取代的芳基或杂芳基硼酸或者经取代的芳基硫醇偶合,继而进行还原步骤。可能需要额外去保护及/或官能化步骤以产生最终化合物。



[0594] 替代地,可藉由与经取代的伯胺或仲胺偶合且随后用NBS或替代溴化剂进行溴化而由3-氯-5-甲基吡嗪-2-羧酸乙酯制备氨基吡嗪中间物。

[0595] 使用所公开的化合物及组合物的方法

[0596] 本公开的方法及用途

[0597] 本公开的另一方面涉及一种治疗有需要的个体的与SHP2调节相关的疾病的方法。该方法包括向需要治疗与SHP2调节相关的疾病或病症的患者施用有效量的一或多种本公开化合物(例如,式I、式II、式III、式I-V1、式I-V2、式I-W、式I-X、式I-Y或式I-Z化合物及其药学上可接受的盐、前药、溶剂合物、水合物、互变异构体或异构体)或者一或多种本公开药物组合物。在一些实施方案中,该疾病可为但不限于努南综合征、豹皮综合征、青少年骨髓单核细胞性白血病、神经母细胞瘤、黑色素瘤、急性髓样白血病以及乳腺癌、肺癌及结肠癌。SHP2为多种受体酪氨酸激酶,包括血小板衍生生长因子受体(PDGF-R)、纤维母细胞生长因子受体(FGF-R)及表皮生长因子受体(EGF-R)的重要下游信号传导分子。SHP2亦为丝裂原活化蛋白(MAP)激酶途径活化的重要下游信号传导分子,该途径可导致细胞转化,此为发展癌症的先决条件。敲低SHP2显著抑制具有SHP2突变或EML4/ALK易位的肺癌细胞系以及EGFR扩增型乳腺癌及食道癌的细胞生长。SHP2在胃癌、退行性大细胞淋巴瘤及神经胶质母细胞瘤中的致癌基因下游亦得以活化。

[0598] 另外,SHP2在转导起源于免疫检查点分子,包括但不限于程序化细胞死亡蛋白1(PD-1)及细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(CTLA-4)的信号方面起作用。在此情形下,SHP2功能调节可引起免疫活化,具体为,抗癌免疫反应。

[0599] 本公开的另一方面涉及一种抑制SHP2的方法。该方法包括向有需要的患者施用有效量的一或多种本公开化合物(例如,式I、式II、式III、式I-V1、式I-V2、式I-W、式I-X、式I-Y或式I-Z化合物及其药学上可接受的盐、前药、溶剂合物、水合物、互变异构体或异构体)或者一或多种本公开药物组合物。

[0600] 本公开涉及本文中所公开的能够调节(例如抑制)SHP2的活性的化合物或组合物。本公开亦涉及这样的化合物及组合物的治疗用途。

[0601] 一或多种所公开的化合物或组合物可以有效量施用以治疗或预防个体的病症及/或预防其发展。在一些实施方案中,在用少于1000nM本公开化合物进行治疗之后,SHP2受到抑制。在一些实施方案中,在用约10nM至约100nM本公开化合物进行治疗之后,SHP2受到抑制。在一些实施方案中,在用10nM至100nM本公开化合物进行治疗之后,SHP2受到抑制。在一些实施方案中,在用少于10nM本公开化合物进行治疗之后,SHP2受到抑制。

[0602] 本公开的另一方面涉及一或多种本公开化合物(例如,式I、式II、式III、式I-V1、

式I-V2、式I-W、式I-X、式I-Y或式I-Z化合物及其药学上可接受的盐、前药、溶剂合物、水合物、互变异构体或异构体)或者一或多种本公开组合物,其用于治疗或预防与SHP2调节相关的疾病。在一些实施方案中,该疾病为努南综合征、豹皮综合征、青少年骨髓单核细胞性白血病、神经母细胞瘤、黑色素瘤、急性髓样白血病以及乳癌、肺癌及结肠癌。SHP2为多种受体酪氨酸激酶,包括血小板衍生生长因子受体(PDGF-R)、纤维母细胞生长因子受体(FGF-R)及表皮生长因子受体(EGF-R)的重要下游信号传导分子。SHP2亦为丝裂原活化蛋白(MAP)激酶途径活化的重要下游信号传导分子,该途径可导致细胞转化,此为发展癌症的先决条件。敲低SHP2显著抑制具有SHP2突变或EML4/ALK易位的肺癌细胞系以及EGFR扩增型乳癌及食道癌的细胞生长。SHP2在胃癌、退行性大细胞淋巴瘤及神经胶质母细胞瘤中的致癌基因下游亦得以活化。

[0603] 在另一方面中,本公开涉及一或多种本公开化合物(例如,式I、式II、式III、式I-V1、式I-V2、式I-W、式I-X、式I-Y或式I-Z化合物及其药学上可接受的盐、前药、溶剂合物、水合物、互变异构体或异构体)在用于制造用以治疗或预防疾病的药物中的用途。在一些实施方案中,该疾病与SHP2调节相关。

[0604] 在另一方面中,本公开涉及一或多种本公开化合物(例如,式I、式II、式III、式I-V1、式I-V2、式I-W、式I-X、式I-Y或式I-Z化合物及其药学上可接受的盐、前药、溶剂合物、水合物、互变异构体或异构体)用作药物的用途。在一些实施方案中,该药物用于治疗或预防与SHP2调节相关的疾病。

[0605] 在一方面中,本公开涉及一或多种包含一或多种本公开化合物(例如,式I、式II、式III、式I-V1、式I-V2、式I-W、式I-X、式I-Y或式I-Z化合物及其药学上可接受的盐、前药、溶剂合物、水合物、互变异构体或异构体)的组合物,其用作药物。在一些实施方案中,该药物用于治疗或预防与SHP2调节相关的疾病。

[0606] 本公开的药物组合物及施用模式

[0607] 本公开的另一方面涉及包含一或多种本公开化合物及药学上可接受的载体的药物组合物。该药学上可接受的载体可进一步包括赋形剂、稀释剂或表面活性剂。

[0608] 可分别根据常规混合、粒化或涂布方法来制备组合物,且以重量或体积计,本公开药物组合物可含有约0.1%至约99%、约5%至约90%或约1%至约20%所公开的化合物。

[0609] 可经由用于治疗剂的任何施用模式来实现所公开的化合物及药物组合物的施用。这些模式包括全身性或局部施用,诸如口腔、鼻腔、肠胃外、静脉内、透皮、皮下、阴道、颊部、直肠或局部施用模式。

[0610] 视预定施用模式而定,所公开的化合物或药物组合物可呈固体、半固体或液体剂型,举例而言,诸如可注射剂、片剂、栓剂、丸剂、限时释放胶囊、酞剂、酞剂、乳液、糖浆、粉剂、液体、悬浮液等,有时呈单元剂量形式且符合常规医药实践。同样,其亦可呈静脉内(药团及输注)、腹膜内、皮下或肌肉内形式施用,且均使用医药技术领域技术人员公知的形式。

[0611] 说明性药物组合物为包含一或多种本公开化合物及药学上可接受的载体的片剂及明胶胶囊,该药学上可接受的载体为诸如但不限于:a) 稀释剂(例如纯化水)、三酸甘油酯油(诸如氢化或部分氢化植物油或其混合物)、玉米油、橄榄油、葵花油、红花油、鱼油(诸如EPA或DHA或其酯或甘油三酯或其混合物)、 $\omega$ -3脂肪酸或它们的衍生物、乳糖、葡萄糖、蔗糖、甘露醇、山梨醇、纤维素、钠、糖精、葡萄糖及/或甘氨酸;b) 润滑剂,例如二氧化硅、滑石、

硬脂酸、其镁或钙盐、油酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠及/或聚乙二醇;对于片剂,亦有:c)粘合剂(例如硅酸镁铝、淀粉糊、明胶、黄芪胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、碳酸镁)、天然糖(诸如葡萄糖或 $\beta$ -乳糖)、玉米甜味剂、天然及合成树胶(诸如阿拉伯胶、黄芪胶或海藻酸钠)、蜡及/或聚乙烯吡咯烷酮,若需要;d)崩解剂,例如淀粉、琼脂、甲基纤维素、膨润土、黄原胶、海藻酸或其钠盐或发泡性混合物;e)吸附剂、着色剂、调味剂及甜味剂;f)乳化剂或分散剂,诸如Tween 80、Labrasol、HPMC、DOSS、caproyl 909、labrafac、labrafil、peceol、transcutol、capmul MCM、capmul PG-12、captex 355、gelucire、维生素E TGPS或其他可接受的乳化剂;及/或g)增强化合物的吸收的试剂,诸如环糊精、羟丙基环糊精、PEG400、PEG200。

[0612] 举例而言,可藉由溶解、分散等来制备液体(尤其可注射)组合物。举例而言,将一或多种所公开的化合物溶解于药学上可接受的溶剂中或与其混合以藉此形成可注射等渗溶液或悬浮液,举例而言,该药学上可接受的溶剂为诸如水、生理食盐水、葡萄糖水溶液、甘油、乙醇等。可使用诸如白蛋白、乳糜微粒或血清蛋白的蛋白质来溶解所公开的化合物。

[0613] 一或多种所公开的化合物或组合物亦可配制为栓剂,该栓剂可使用聚烷二醇(诸如丙二醇)作为载体由脂肪乳液或悬浮液制备。

[0614] 一或多种所公开的化合物或组合物亦可呈脂质体递送系统(诸如小单层囊泡、大单层囊泡及多层囊泡)形式施用。脂质体可由多种含有胆固醇、硬脂胺或磷脂酰胆碱的磷脂形成。在一些实施方案中,使脂质组分的膜与药物的水溶液发生水合以形成囊封该药物的脂质层,举例而言,如美国专利第5,262,564号中所描述,该专利的内容通过提述由此并入。

[0615] 一或多种所公开的化合物或组合物亦可使用与所公开的化合物偶合的单克隆抗体作为个别载体进行递送。所公开的化合物亦可与作为可靶向药物载体的可溶性聚合物偶合。该聚合物可包括聚乙烯吡咯烷酮、吡喃共聚物、聚羟丙基甲基丙烯酸酯-苯酚、聚羟乙基天冬酰胺苯酚或经棕榈酰残基取代的聚氧化乙烯聚赖氨酸。此外,一或多种所公开的化合物可与一类适用于达成药物控制释放的生物可降解聚合物(例如,聚乳酸、聚 $\epsilon$ -己内酯、聚羟基丁酸、聚原酸酯(polyorthoester)、聚缩醛、聚二氢吡喃、聚氰基丙烯酸酯及水凝胶的交联或两性嵌段共聚物)偶合。在一些实施方案中,一或多种所公开的化合物未与聚合物(例如聚羧酸聚合物或聚丙烯酸酯)共价结合。

[0616] 可通过肠胃外施用来递送一或多种所公开的化合物或组合物。肠胃外可注射施用一般用于皮下、肌肉内或静脉内注射及输注。可注射剂可制备为常规形式,呈液体溶液或悬浮液或者适合在注射的前溶解于液体中的固体形式。

[0617] 本公开的给药方案

[0618] 根据多种因素来选择利用所公开的化合物的给药方案,包括患者的类型、物种、年龄、体重、性别及医学状况;欲治疗的病状的严重程度;施用途径;患者的肾或肝功能;及所采用的特定所公开化合物。本领域普通技术的医师或兽医可容易地确定并指定预防、对抗或延滞病状进展所需的药物有效量。

[0619] 治疗病状所需的所公开化合物的有效剂量的量当用于所指示效果时介于约0.5mg至约5000mg所公开化合物的范围内。供体内或体外使用的组合物可含有约0.5、5、20、50、75、100、150、250、500、750、1000、1250、2500、3500或5000mg所公开化合物,或介于自剂量清单中的一个量至另一量的范围内。在一些实施方案中,该组合物呈可能刻痕(scored)的片

剂形式。

[0620] 需要时,一或多种本公开化合物或组合物的有效日剂量可作为在一天内以适当间隔单独施用的一个、两个、三个、四个、五个、六个或更多个子剂量施用,任选地呈单元剂量形式。在本公开的一些实施方案中,一或多种本公开化合物或组合物或其混合物可每日施用两次或三次。在一些实施方案中,一或多种本公开化合物或组合物将每日施用一次。

[0621] 在一些实施方案中,本文中所描述的一或多种化合物或组合物可单独使用,或者与另一类型的治疗剂共同或联合施用或组合使用。联合施用或组合使用指两种或更多种不同的治疗化合物或组合物的在先前施用的治疗化合物或组合物在体内仍有效时施用第二化合物或组合物的任何施用形式。举例而言,不同的治疗化合物或组合物可于同一调配物中或于单独调配物中同时、依序或藉由单独给与个别治疗组分而施用。在一些实施方案中,不同的治疗化合物或组合物彼此可在1小时、12小时、24小时、36小时、48小时、72小时或一周内施用。因而,接受这样的治疗的个体可受益于不同的治疗化合物或组合物的组合效应。

[0622] 试剂盒

[0623] 在一些实施方案中,本公开亦提供一种医药包或试剂盒,其包括一或多个填充有至少一种本公开化合物或组合物的容器。任选地这样的容器可附带由管理医药或生物产品的制造、使用或销售的政府机构规定的表格形式的通知书,该通知书体现(a)该机构批准制造、使用或销售以用于人类施用;(b)使用指导;或两者。在一些实施方案中,该试剂盒包括至少两个容器,其中至少一个含有至少一种本公开化合物或组合物。在一些实施方案中,该试剂盒含有至少两个容器,且该至少两个容器各自含有至少一种本公开化合物或组合物。

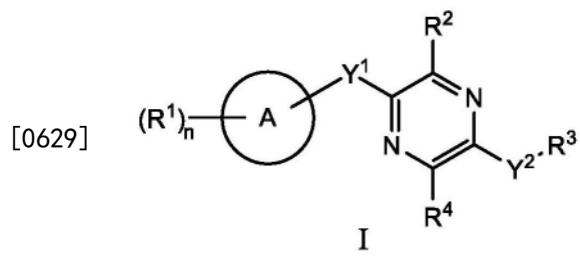
[0624] 在一些实施方案中,该试剂盒包括有助于递送主题化合物及组合物的其他材料。举例而言,该试剂盒可包括导管、管、输注袋、注射器及其类似物中之一或多者。在一些实施方案中,该化合物及组合物呈冻干形式包装,且该试剂盒包括至少两个容器:一容器包含冻干化合物或组合物,且一容器包含适量水、缓冲液或适于复原冻干材料的其他液体。

[0625] 上述适用于本文中所描述的任何化合物、组合物、方法及用途。本公开尤其涵盖这样的化合物、组合物、方法及用途的特征(单独或组合)与针对此部分中所描述的多种试剂盒加以描述的特征的任何组合。

[0626] 例示性实施方案

[0627] 本公开的一些实施方案为实施方案I,如下:

[0628] 实施方案I-1.一种式I的化合物:



[0630] 或其药学上可接受的盐、前药、溶剂合物、水合物、互变异构体或异构体,其中:

[0631] A为5元至12元单环或多环环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;

[0632] Y<sup>1</sup>为-S-或直接键;

[0633] Y<sup>2</sup>为-NR<sup>a</sup>-、-(CR<sup>a</sup><sub>2</sub>)<sub>m</sub>-、-C(O)-、-C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>NH-、-(CR<sup>a</sup><sub>2</sub>)<sub>m</sub>O-、-C(O)N(R<sup>a</sup>)-、-N(R<sup>a</sup>)C

(O) -、-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>) -、-N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>2</sub> -、-N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>a</sup>) -、-N(R<sup>a</sup>)C(S)N(R<sup>a</sup>) -、-C(O)O -、-OC(O) -、-OC(O)N(R<sup>a</sup>) -、-N(R<sup>a</sup>)C(O)O -、-C(O)N(R<sup>a</sup>)O -、-N(R<sup>a</sup>)C(S) -、-C(S)N(R<sup>a</sup>) -或-OC(O)O -；其中Y<sup>2</sup>左侧的键如图所示与吡嗪环结合且该Y<sup>2</sup>部分右侧的键与R<sup>3</sup>结合；

[0634] R<sup>1</sup>在每一次出现时独立地为-H、-D、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、-C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、-OH、卤素、-NO<sub>2</sub>、-CN、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-SR<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>6</sup>、-C(O)R<sup>5</sup>或-CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>，其中各烷基、烯基、环烯基、炔基或环烷基任选地经一或多个以下基团取代：-OH、卤素、-NO<sub>2</sub>、桥氧基、-CN、-R<sup>5</sup>、-OR<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-SR<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>6</sup>、杂环、芳基或杂芳基；

[0635] R<sup>2</sup>独立地为-OR<sup>b</sup>、-CN、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、-C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、芳基、含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂环基或含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂芳基；其中各烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地经一或多个以下基团取代：-OH、卤素、-NO<sub>2</sub>、桥氧基、-CN、-R<sup>5</sup>、-OR<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-SR<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>6</sup>、杂环、芳基或杂芳基；且其中该杂环基或杂芳基并非经由氮原子连接；

[0636] R<sup>a</sup>在每一次出现时独立地为-H、-D、-OH、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基或-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基，其中各烷基或环烷基任选地经一或多个-NH<sub>2</sub>取代，其中2个R<sup>a</sup>与其两者皆连接的碳原子一起可组合以形成3元至8元环烷基；

[0637] R<sup>b</sup>在每一次出现时独立地为-H、-D、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基或含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂环基；其中各烷基、环烷基、烯基或杂环任选地经一或多个以下基团取代：-OH、卤素、-NO<sub>2</sub>、桥氧基、-CN、-R<sup>5</sup>、-OR<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-SR<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>6</sup>、杂环、芳基或杂芳基；

[0638] R<sup>3</sup>独立地为-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或者3元至12元单环或多环杂环，其中各烷基或杂环任选地经一或多个-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-OH或-NH<sub>2</sub>取代；或者

[0639] R<sup>3</sup>可与R<sup>a</sup>组合以形成3元至12元单环或多环杂环或者5元至12元螺杂环，其中各杂环或螺杂环任选地经-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-OH或-NH<sub>2</sub>取代；

[0640] R<sup>4</sup>独立地为-H、-D或-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基，其中各烷基任选地经一或多个-OH、-NH<sub>2</sub>、卤素或桥氧基取代；或者

[0641] R<sup>a</sup>及R<sup>4</sup>与其所连接的原子一起可组合以形成单环或多环C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烷基或者单环或多环3元至12元杂环，其中该环烷基或杂环任选地经桥氧基取代；

[0642] R<sup>5</sup>及R<sup>6</sup>在每一次出现时独立地为-H、-D、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、-C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、单环或多环3至12元杂环、-OR<sup>7</sup>、-SR<sup>7</sup>、卤素、-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-NO<sub>2</sub>或-CN；

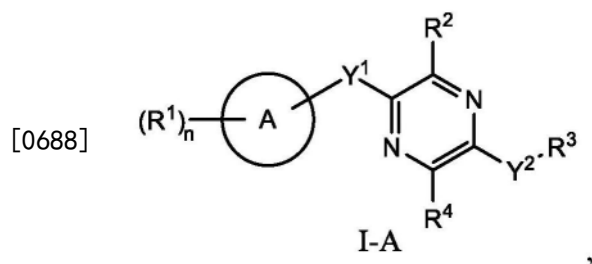
[0643] R<sup>7</sup>及R<sup>8</sup>在每一次出现时独立地为-H、-D、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、-C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基或者单环或多环3元至12元杂环，其中各烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基或杂环任选地经一或多个-OH、-SH、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>或-CN取代；

[0644] m在每一次出现时独立地为1、2、3、4、5或6；且

[0645] n在每一次出现时独立地为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

- [0646] 实施方案I-2.如实施方案I-1的化合物,其中A为5元至12元单环或多环烷基。
- [0647] 实施方案I-3.如实施方案I-1或实施方案I-2的化合物,其中A为杂环烷基。
- [0648] 实施方案I-4.如实施方案I-1至实施方案I-3中任一项的化合物,其中A为芳基。
- [0649] 实施方案I-5.如实施方案I-1至实施方案I-4中任一项的化合物,其中A为杂芳基。
- [0650] 实施方案I-6.如实施方案I-1至实施方案I-5中任一项的化合物,其中Y<sup>1</sup>为-S-。
- [0651] 实施方案I-7.如实施方案I-1至实施方案I-6中任一项的化合物,其中Y<sup>1</sup>为直接键。
- [0652] 实施方案I-8.如实施方案I-1至实施方案I-7中任一项的化合物,其中Y<sup>2</sup>为-NR<sup>a</sup>-。
- [0653] 实施方案I-9.如实施方案I-1至实施方案I-8中任一项的化合物,其中Y<sup>2</sup>为-(CR<sup>a</sup><sub>2</sub>)<sub>m</sub>-。
- [0654] 实施方案I-10.如实施方案I-1至实施方案I-9中任一项的化合物,其中Y<sup>2</sup>为-C(O)-。
- [0655] 实施方案I-11.如实施方案I-1至实施方案I-10中任一项的化合物,其中Y<sup>2</sup>为-C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>NH-或-(CR<sup>a</sup><sub>2</sub>)<sub>m</sub>O-。
- [0656] 实施方案I-12.如实施方案I-1至实施方案I-11中任一项的化合物,其中Y<sup>2</sup>为-C(O)N(R<sup>a</sup>)-、-N(R<sup>a</sup>)C(O)-、-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)-、-N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>2</sub>-、-N(R<sup>a</sup>)C(S)-或-C(S)N(R<sup>a</sup>)-。
- [0657] 实施方案I-13.如实施方案I-1至实施方案I-12中任一项的化合物,其中Y<sup>2</sup>为-N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>a</sup>)-、-N(R<sup>a</sup>)C(S)N(R<sup>a</sup>)-、-OC(O)N(R<sup>a</sup>)-、-N(R<sup>a</sup>)C(O)O-或-C(O)N(R<sup>a</sup>)O-。
- [0658] 实施方案I-14.如实施方案I-1至实施方案I-13中任一项的化合物,其中Y<sup>2</sup>为-C(O)O-、-OC(O)-或-OC(O)O-。
- [0659] 实施方案I-15.如实施方案I-1至实施方案I-14中任一项的化合物,其中R<sup>2</sup>为-OR<sup>b</sup>。
- [0660] 实施方案I-16.如实施方案I-1至实施方案I-15中任一项的化合物,其中R<sup>2</sup>为-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。
- [0661] 实施方案I-17.如实施方案I-1至实施方案I-16中任一项的化合物,其中R<sup>2</sup>为-CN。
- [0662] 实施方案I-18.如实施方案I-1至实施方案I-17中任一项的化合物,其中R<sup>2</sup>为-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基。
- [0663] 实施方案I-19.如实施方案I-1至实施方案I-18中任一项的化合物,其中R<sup>2</sup>为-C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>环烯基。
- [0664] 实施方案I-20.如实施方案I-1至实施方案I-19中任一项的化合物,其中R<sup>2</sup>为-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基。
- [0665] 实施方案I-21.如实施方案I-1至实施方案I-20中任一项的化合物,其中R<sup>2</sup>为-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基。
- [0666] 实施方案I-22.如实施方案I-1至实施方案I-21中任一项的化合物,其中R<sup>2</sup>为芳基。
- [0667] 实施方案I-23.如实施方案I-1至实施方案I-22中任一项的化合物,其中R<sup>2</sup>为含有1至5个选自N、S、P及O组成的组的杂原子的杂环基。
- [0668] 实施方案I-24.如实施方案I-1至实施方案I-23中任一项的化合物,其中R<sup>2</sup>为或含有1至5个选自N、S、P及O组成的组的杂原子的杂芳基。
- [0669] 实施方案I-25.如实施方案I-1至实施方案I-24中任一项的化合物,其中R<sup>a</sup>为-H。

- [0670] 实施方案I-26.如实施方案I-1至实施方案I-25中任一项的化合物,其中 $R^a$ 为-OH。
- [0671] 实施方案I-27.如实施方案I-1至实施方案I-26中任一项的化合物,其中 $R^a$ 为-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基。
- [0672] 实施方案I-28.如实施方案I-1至实施方案I-27中任一项的化合物,其中 $R^a$ 为-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。
- [0673] 实施方案I-29.如实施方案I-1至实施方案I-28中任一项的化合物,其中 $R^b$ 为-H。
- [0674] 实施方案I-30.如实施方案I-1至实施方案I-29中任一项的化合物,其中 $R^b$ 为-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。
- [0675] 实施方案I-31.如实施方案I-1至实施方案I-30中任一项的化合物,其中 $R^b$ 为-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基。
- [0676] 实施方案I-32.如实施方案I-1至实施方案I-31中任一项的化合物,其中 $R^b$ 为-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基。
- [0677] 实施方案I-33.如实施方案I-1至实施方案I-32中任一项的化合物,其中 $R^b$ 为含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂环基。
- [0678] 实施方案I-34.如实施方案I-1至实施方案I-33中任一项的化合物,其中 $R^3$ 为-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。
- [0679] 实施方案I-35.如实施方案I-1至实施方案I-34中任一项的化合物,其中 $R^3$ 为3元至12元单环或多环杂环。
- [0680] 实施方案I-36.如实施方案I-1至实施方案I-35中任一项的化合物,其中 $R^3$ 为3元至12元单环杂环。
- [0681] 实施方案I-37.如实施方案I-1至实施方案I-36中任一项的化合物,其中 $R^3$ 为3元至12元多环杂环。
- [0682] 实施方案I-38.如实施方案I-1至实施方案I-37中任一项的化合物,其中 $R^3$ 及 $R^a$ 连同其所连接的原子一起组合形成3元至12元单环杂环。
- [0683] 实施方案I-39.如实施方案I-1至实施方案I-38中任一项的化合物,其中 $R^3$ 及 $R^a$ 连同其所连接的原子一起组合形成3元至12元多环杂环。
- [0684] 实施方案I-40.如实施方案I-1至实施方案I-39中任一项的化合物,其中 $R^3$ 及 $R^a$ 连同其所连接的原子一起组合形成5元至12元螺杂环。
- [0685] 实施方案I-41.如实施方案I-1至实施方案I-40中任一项的化合物,其中 $R^a$ 及 $R^4$ 连同其所连接的原子一起组合形成单环或多环3元至12元环烷基。
- [0686] 实施方案I-42.如实施方案I-1至实施方案I-41中任一项的化合物,其中 $R^a$ 及 $R^4$ 连同其所连接的原子一起组合形成单环或多环3元至12元杂环。
- [0687] 实施方案I-43.一种式I-A的化合物:



[0689] 或其药理学上可接受的盐、前药、溶剂合物、水合物、互变异构体或异构体,其中:

[0690] A为芳基;

[0691]  $Y^1$ 为-S-或直接键;

[0692]  $Y^2$ 为 $-NR^a-$ 、 $-(CR^a_2)_m-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(R^a)_2NH-$ 、 $-(CR^a_2)_mO-$ 、 $-C(O)N(R^a)-$ 、 $-N(R^a)C(O)-$ 、 $-S(O)_2N(R^a)-$ 、 $-N(R^a)S(O)_2-$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^a)-$ 、 $-N(R^a)C(S)N(R^a)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)N(R^a)-$ 、 $-N(R^a)C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^a)O-$ 、 $-N(R^a)C(S)-$ 、 $-C(S)N(R^a)-$ 或 $-OC(O)O-$ ;其中 $Y^2$ 左侧的键如图所示与吡嗪环结合且该 $Y^2$ 部分右侧的键与 $R^3$ 结合;

[0693]  $R^1$ 在每一次出现时独立地为-H、-D、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基、 $-C_4-C_8$ 环烯基、 $-C_2-C_6$ 炔基、 $-C_3-C_8$ 环烷基、-OH、卤素、 $-NO_2$ 、-CN、 $-NR^5R^6$ 、 $-SR^5$ 、 $-S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-NR^5S(O)_2R^6$ 、 $-S(O)NR^5R^6$ 、 $-S(O)R^5$ 、 $-NR^5S(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5S(O)R^6$ 、 $-C(O)R^5$ 或 $-CO_2R^5$ ,其中各烷基、烯基、环烯基、炔基或环烷基任选地经一或多个以下基团取代:-OH、卤素、 $-NO_2$ 、桥氧基、-CN、 $-R^5$ 、 $-OR^5$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-SR^5$ 、 $-S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-NR^5S(O)_2R^6$ 、 $-S(O)NR^5R^6$ 、 $-S(O)R^5$ 、 $-NR^5S(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5S(O)R^6$ 、杂环、芳基或杂芳基;

[0694]  $R^2$ 独立地为 $-OR^b$ 、-CN、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基、 $-C_4-C_8$ 环烯基、 $-C_2-C_6$ 炔基、 $-C_3-C_8$ 环烷基、芳基、含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂环基或含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂芳基;其中各烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地经一或多个以下基团取代:-OH、卤素、 $-NO_2$ 、桥氧基、-CN、 $-R^5$ 、 $-OR^5$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-SR^5$ 、 $-S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-NR^5S(O)_2R^6$ 、 $-S(O)NR^5R^6$ 、 $-S(O)R^5$ 、 $-NR^5S(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5S(O)R^6$ 、杂环、芳基或杂芳基;且其中该杂环基或杂芳基并非经由氮原子连接;

[0695]  $R^a$ 在每一次出现时独立地为-H、-D、-OH、 $-C_3-C_8$ 环烷基或 $-C_1-C_6$ 烷基,其中各烷基或环烷基任选地经一或多个 $-NH_2$ 取代,其中2个 $R^a$ 与其两者皆连接的碳原子一起可组合以形成3元至8元环烷基;

[0696]  $R^b$ 在每一次出现时独立地为-H、-D、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_3-C_8$ 环烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基或含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂环基;其中各烷基、环烷基、烯基或杂环任选地经一或多个以下基团取代:-OH、卤素、 $-NO_2$ 、桥氧基、-CN、 $-R^5$ 、 $-OR^5$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-SR^5$ 、 $-S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-NR^5S(O)_2R^6$ 、 $-S(O)NR^5R^6$ 、 $-S(O)R^5$ 、 $-NR^5S(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5S(O)R^6$ 、杂环、芳基或杂芳基;

[0697]  $R^3$ 独立地为 $-C_1-C_6$ 烷基或者3元至12元单环或多环杂环,其中各烷基或杂环任选地经一或多个 $-C_1-C_6$ 烷基、-OH或 $-NH_2$ 取代;或者

[0698]  $R^3$ 可与 $R^a$ 组合以形成3元至12元单环或多环杂环或者5元至12元螺杂环,其中各杂环或螺杂环任选地经 $-C_1-C_6$ 烷基、-OH或 $-NH_2$ 取代;

[0699]  $R^4$ 独立地为-H、-D或 $-C_1-C_6$ 烷基,其中各烷基任选地经一或多个-OH、 $-NH_2$ 、卤素或桥氧基取代;或者

[0700]  $R^a$ 及 $R^4$ 与其所连接的原子一起可组合以形成单环或多环 $C_3-C_{12}$ 环烷基或者单环或多环3元至12元杂环,其中该环烷基或杂环任选地经桥氧基取代;

[0701]  $R^5$ 及 $R^6$ 在每一次出现时独立地为-H、-D、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基、 $-C_4-C_8$ 环烯基、 $-C_2-C_6$ 炔基、 $-C_3-C_8$ 环烷基、单环或多环3至12元杂环、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 、卤素、 $-NR^7R^8$ 、 $-NO_2$ 或-CN;

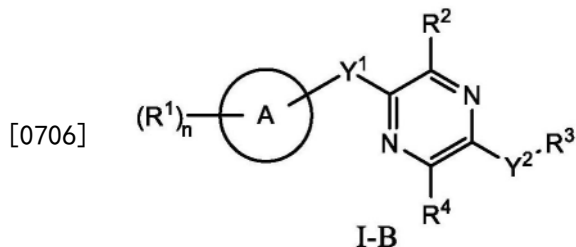
[0702]  $R^7$ 及 $R^8$ 在每一次出现时独立地为-H、-D、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基、 $-C_4-C_8$ 环烯基、-

C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基或者单环或多环3元至12元杂环,其中各烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基或杂环任选地经一或多个-OH、-SH、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>或-CN取代;

[0703] m在每一次出现时独立地为1、2、3、4、5或6;且

[0704] n在每一次出现时独立地为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

[0705] 实施方案I-44.一种式I-B的化合物:



[0707] 或其药学上可接受的盐、前药、溶剂合物、水合物、互变异构体或异构体,其中:

[0708] A为杂芳基;

[0709] Y<sup>1</sup>为-S-或直接键;

[0710] Y<sup>2</sup>为-NR<sup>a</sup>-、-(CR<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-、-C(O)-、-C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>NH-、-(CR<sup>a</sup>)<sub>2</sub>O-、-C(O)N(R<sup>a</sup>)-、-N(R<sup>a</sup>)C(O)-、-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)-、-N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>2</sub>-、-N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>a</sup>)-、-N(R<sup>a</sup>)C(S)N(R<sup>a</sup>)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-OC(O)N(R<sup>a</sup>)-、-N(R<sup>a</sup>)C(O)O-、-C(O)N(R<sup>a</sup>)O-、-N(R<sup>a</sup>)C(S)-、-C(S)N(R<sup>a</sup>)-或-OC(O)O-;其中Y<sup>2</sup>左侧的键如图所示与吡嗪环结合且该Y<sup>2</sup>部分右侧的键与R<sup>3</sup>结合;

[0711] R<sup>1</sup>在每一次出现时独立地为-H、-D、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、-C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、-OH、卤素、-NO<sub>2</sub>、-CN、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-SR<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>6</sup>、-C(O)R<sup>5</sup>或-CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>,其中各烷基、烯基、环烯基、炔基或环烷基任选地经一或多个以下基团取代:-OH、卤素、-NO<sub>2</sub>、桥氧基、-CN、-R<sup>5</sup>、-OR<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-SR<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>6</sup>、杂环、芳基或杂芳基;

[0712] R<sup>2</sup>独立地为-OR<sup>b</sup>、-CN、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、-C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、芳基、含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂环基或含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂芳基;其中各烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地经一或多个以下基团取代:-OH、卤素、-NO<sub>2</sub>、桥氧基、-CN、-R<sup>5</sup>、-OR<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-SR<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>6</sup>、杂环、芳基或杂芳基;且其中该杂环基或杂芳基并非经由氮原子连接;

[0713] R<sup>a</sup>在每一次出现时独立地为-H、-D、-OH、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基或-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基,其中各烷基或环烷基任选地经一或多个-NH<sub>2</sub>取代,其中2个R<sup>a</sup>与其两者皆连接的碳原子一起可组合以形成3元至8元环烷基;

[0714] R<sup>b</sup>在每一次出现时独立地为-H、-D、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基或含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂环基;其中各烷基、环烷基、烯基或杂环任选地经一或多个以下基团取代:-OH、卤素、-NO<sub>2</sub>、桥氧基、-CN、-R<sup>5</sup>、-OR<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-SR<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>6</sup>、杂环、芳基或杂芳基;

[0715]  $R^3$ 独立地为 $-C_1-C_6$ 烷基或者3元至12元单环或多环杂环,其中各烷基或杂环任选地经一或多个 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 或 $-NH_2$ 取代;或者

[0716]  $R^3$ 可与 $R^a$ 组合以形成3元至12元单环或多环杂环或者5元至12元螺杂环,其中各杂环或螺杂环任选地经 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 或 $-NH_2$ 取代;

[0717]  $R^4$ 独立地为 $-H$ 、 $-D$ 或 $-C_1-C_6$ 烷基,其中各烷基任选地经一或多个 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、卤素或桥氧基取代;或者

[0718]  $R^a$ 及 $R^4$ 连同其所连接的原子一起可组合形成单环或多环 $C_3-C_{12}$ 环烷基或者单环或多环3元至12元杂环,其中该环烷基或杂环任选地经桥氧基取代;

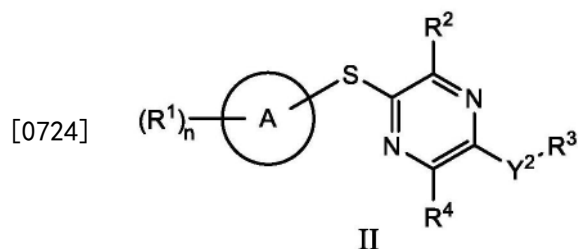
[0719]  $R^5$ 及 $R^6$ 在每一次出现时独立地为 $-H$ 、 $-D$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基、 $-C_4-C_8$ 环烯基、 $-C_2-C_6$ 炔基、 $-C_3-C_8$ 环烷基、单环或多环3至12元杂环、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 、卤素、 $-NR^7R^8$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$ ;

[0720]  $R^7$ 及 $R^8$ 在每一次出现时独立地为 $-H$ 、 $-D$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基、 $-C_4-C_8$ 环烯基、 $-C_2-C_6$ 炔基、 $-C_3-C_8$ 环烷基或者单环或多环3元至12元杂环,其中各烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基或杂环任选地经一或多个 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$ 取代;

[0721]  $m$ 在每一次出现时独立地为1、2、3、4、5或6;且

[0722]  $n$ 在每一次出现时独立地为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

[0723] 实施方案I-45.一种式II的化合物:



[0725] 或其药学上可接受的盐、前药、溶剂合物、水合物、互变异构体或异构体,其中:

[0726] A为5元至12元单环或多环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;

[0727]  $Y^2$ 为 $-NR^a$ 、 $-(CR^a)_m$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(R^a)_2NH-$ 、 $-(CR^a)_mO-$ 、 $-C(O)N(R^a)-$ 、 $-N(R^a)C(O)-$ 、 $-S(O)_2N(R^a)-$ 、 $-N(R^a)S(O)_2-$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^a)-$ 、 $-N(R^a)C(S)N(R^a)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)N(R^a)-$ 、 $-N(R^a)C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^a)O-$ 、 $-N(R^a)C(S)-$ 、 $-C(S)N(R^a)-$ 或 $-OC(O)O-$ ;其中 $Y^2$ 左侧的键如图所示与吡嗪环结合且该 $Y^2$ 部分右侧的键与 $R^3$ 结合;

[0728]  $R^1$ 在每一次出现时独立地为 $-H$ 、 $-D$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基、 $-C_4-C_8$ 环烯基、 $-C_2-C_6$ 炔基、 $-C_3-C_8$ 环烷基、 $-OH$ 、卤素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-SR^5$ 、 $-S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-NR^5S(O)_2R^6$ 、 $-S(O)NR^5R^6$ 、 $-S(O)R^5$ 、 $-NR^5S(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5S(O)R^6$ 、 $-C(O)R^5$ 或 $-CO_2R^5$ ,其中各烷基、烯基、环烯基、炔基或环烷基任选地经一或多个以下基团取代: $-OH$ 、卤素、 $-NO_2$ 、桥氧基、 $-CN$ 、 $-R^5$ 、 $-OR^5$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-SR^5$ 、 $-S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-NR^5S(O)_2R^6$ 、 $-S(O)NR^5R^6$ 、 $-S(O)R^5$ 、 $-NR^5S(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5S(O)R^6$ 、杂环、芳基或杂芳基;

[0729]  $R^2$ 独立地为 $-OR^b$ 、 $-CN$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基、 $-C_4-C_8$ 环烯基、 $-C_2-C_6$ 炔基、 $-C_3-C_8$ 环烷基、芳基、含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂环基或含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂芳基;其中各烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地经一或多个以下基团取代: $-OH$ 、卤素、 $-NO_2$ 、桥氧基、 $-CN$ 、 $-R^5$ 、 $-OR^5$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-SR^5$ 、 $-S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-NR^5S(O)_2R^6$ 、 $-S(O)NR^5R^6$ 、 $-S(O)R^5$ 、 $-NR^5S$

(O)  $\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}$  (O)  $\text{R}^6$ 、杂环、芳基或杂芳基；且其中该杂环基或杂芳基并非经由氮原子连接；

[0730]  $\text{R}^a$ 在每一次出现时独立地为-H、-D、-OH、 $-\text{C}_3-\text{C}_8$ 环烷基或 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基，其中各烷基或环烷基任选地经一或多个 $-\text{NH}_2$ 取代，其中2个 $\text{R}^a$ 与其两者皆连接的碳原子一起可组合以形成3元至8元环烷基；

[0731]  $\text{R}^b$ 在每一次出现时独立地为-H、-D、 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基、 $-\text{C}_3-\text{C}_8$ 环烷基、 $-\text{C}_2-\text{C}_6$ 烯基或含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂环基；其中各烷基、环烷基、烯基或杂环任选地经一或多个以下基团取代： $-\text{OH}$ 、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、桥氧基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{R}^5$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{SR}^5$ 、 $-\text{S}$  (O)  $\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{S}$  (O)  $\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}$  (O)  $\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}$  (O)  $\text{R}^6$ 、 $-\text{S}$  (O)  $\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{S}$  (O)  $\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}$  (O)  $\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}$  (O)  $\text{R}^6$ 、杂环、芳基或杂芳基；

[0732]  $\text{R}^3$ 独立地为 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基或者3元至12元单环或多环杂环，其中各烷基或杂环任选地经一或多个 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基、 $-\text{OH}$ 或 $-\text{NH}_2$ 取代；或者

[0733]  $\text{R}^3$ 可与 $\text{R}^a$ 组合以形成3元至12元单环或多环杂环或者5元至12元螺杂环，其中各杂环或螺杂环任选地经 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基、 $-\text{OH}$ 或 $-\text{NH}_2$ 取代；

[0734]  $\text{R}^4$ 独立地为-H、-D或 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基，其中各烷基任选地经一或多个 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、卤素或桥氧基取代；或者

[0735]  $\text{R}^a$ 及 $\text{R}^4$ 与其所连接的原子一起可组合以形成单环或多环 $\text{C}_3-\text{C}_{12}$ 环烷基或者单环或多环3元至12元杂环，其中该环烷基或杂环任选地经桥氧基取代；

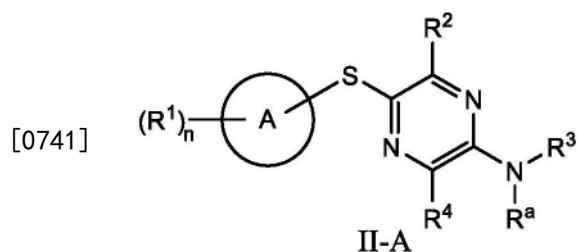
[0736]  $\text{R}^5$ 及 $\text{R}^6$ 在每一次出现时独立地为-H、-D、 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基、 $-\text{C}_2-\text{C}_6$ 烯基、 $-\text{C}_4-\text{C}_8$ 环烯基、 $-\text{C}_2-\text{C}_6$ 炔基、 $-\text{C}_3-\text{C}_8$ 环烷基、单环或多环3至12元杂环、 $-\text{OR}^7$ 、 $-\text{SR}^7$ 、卤素、 $-\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{NO}_2$ 或 $-\text{CN}$ ；

[0737]  $\text{R}^7$ 及 $\text{R}^8$ 在每一次出现时独立地为-H、-D、 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基、 $-\text{C}_2-\text{C}_6$ 烯基、 $-\text{C}_4-\text{C}_8$ 环烯基、 $-\text{C}_2-\text{C}_6$ 炔基、 $-\text{C}_3-\text{C}_8$ 环烷基或者单环或多环3元至12元杂环，其中各烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基或杂环任选地经一或多个 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 或 $-\text{CN}$ 取代；

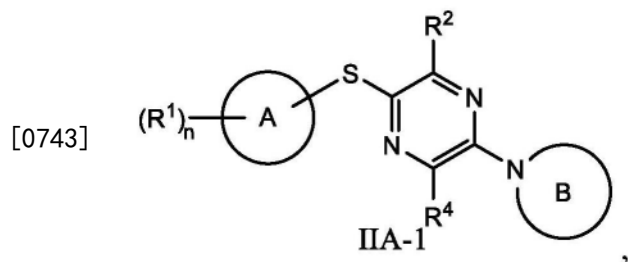
[0738]  $m$ 在每一次出现时独立地为1、2、3、4、5或6；且

[0739]  $n$ 在每一次出现时独立地为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

[0740] 实施方案I-46. 如实施方案I-45的化合物，其中该化合物是式II-A的化合物：



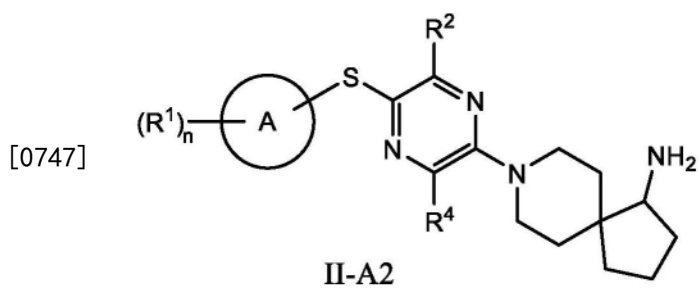
[0742] 实施方案I-47. 如实施方案I-46的化合物，其中该化合物是式II-A1的化合物：



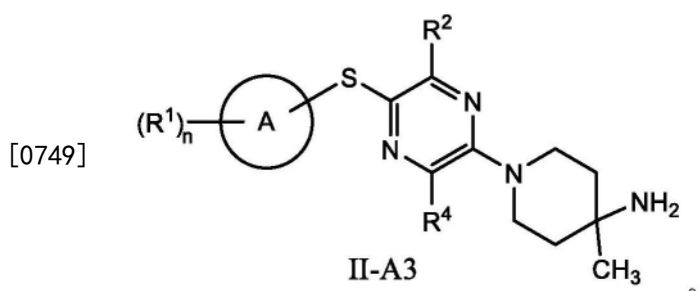
[0744] 其中:

[0745] B连同其所连接的氮原子一起形成3元至12元单环或多环杂环或者5元至12元螺杂环,其中该杂环或螺杂环任选地经-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-OH或-NH<sub>2</sub>取代。

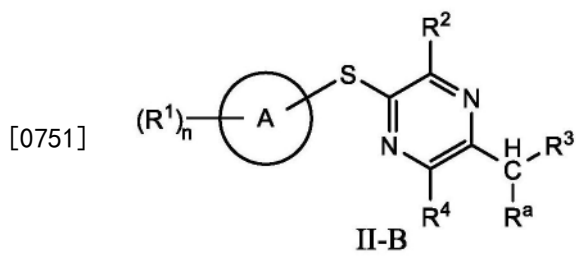
[0746] 实施方案I-48.如实施方案I-46的化合物,其中该化合物是式II-A2的化合物:



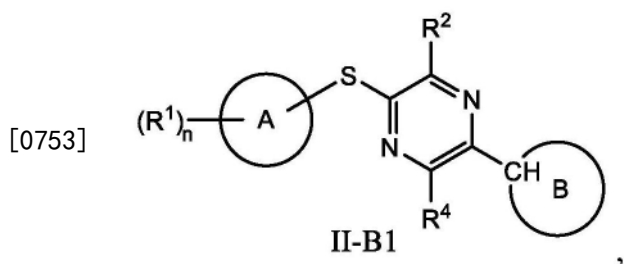
[0748] 实施方案I-49.如实施方案I-46的化合物,其中该化合物是式II-A3的化合物:



[0750] 实施方案I-50.如实施方案I-45的化合物,其中该化合物是式II-B的化合物:



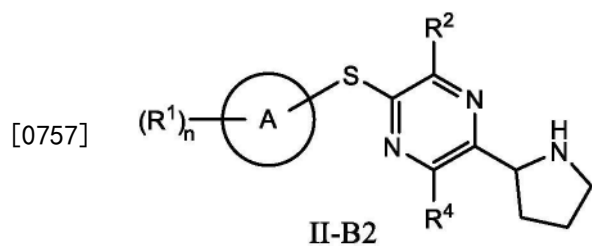
[0752] 实施方案I-51.如实施方案I-50的化合物,其中该化合物是式II-B1的化合物:



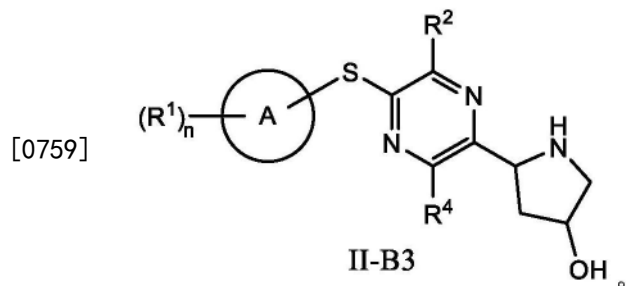
[0754] 其中:

[0755] B连同其所连接的碳原子一起形成3元至12元单环或多环杂环或者5元至12元螺杂环,其中该杂环或螺杂环任选地经-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-OH或-NH<sub>2</sub>取代。

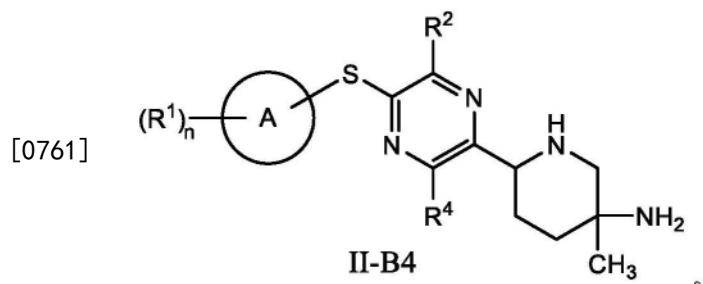
[0756] 实施方案I-52.如实施方案I-50的化合物,其中该化合物是式II-B2的化合物:



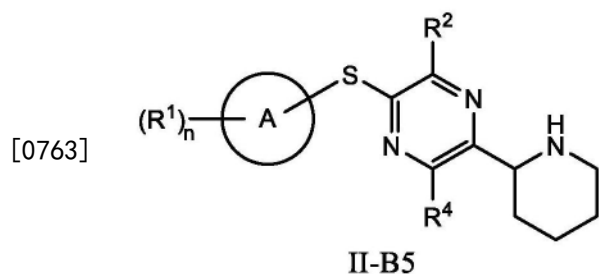
[0758] 实施方案I-53.如实施方案I-50的化合物,其中该化合物是式II-B3的化合物:



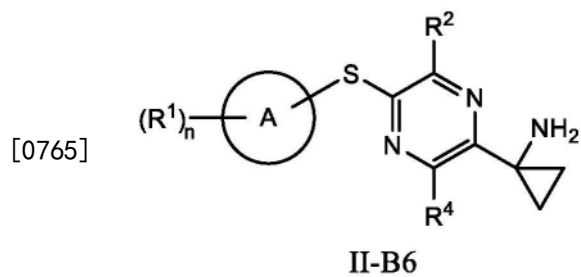
[0760] 实施方案I-54.如实施方案I-50的化合物,其中该化合物是式II-B4的化合物:



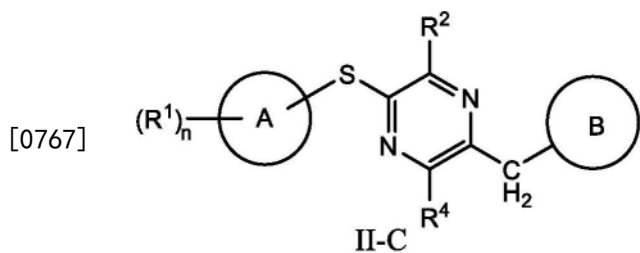
[0762] 实施方案I-55.如实施方案I-50的化合物,其中该化合物是式II-B5的化合物:



[0764] 实施方案I-56.如实施方案I-50的化合物,其中该化合物是式II-B6的化合物:



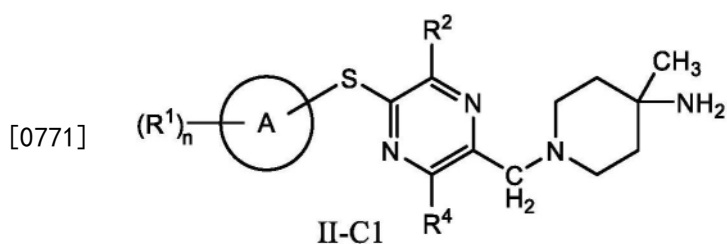
[0766] 实施方案I-57.如实施方案I-45的化合物,其中该化合物是式II-C的化合物:



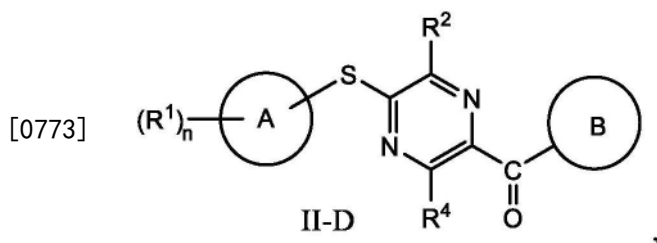
[0768] 其中:

[0769] B形成3元至12元单环或多环杂环,其中该杂环任选地经-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-OH或-NH<sub>2</sub>取代。

[0770] 实施方案I-58.如实施方案I-57的化合物,其中该化合物是式II-C1的化合物:



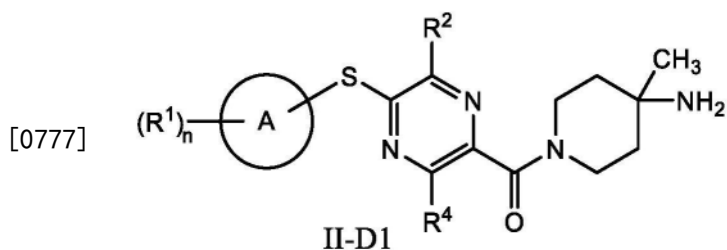
[0772] 实施方案I-59.如实施方案I-57的化合物,其中该化合物是式II-D的化合物:



[0774] 其中:

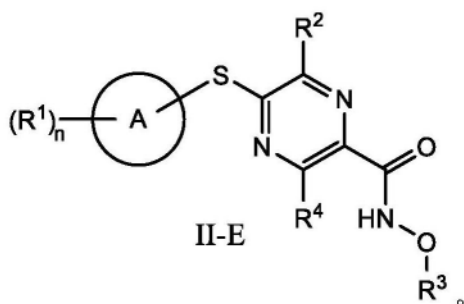
[0775] B形成3元至12元单环或多环杂环,其中该杂环任选地经-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-OH或-NH<sub>2</sub>取代。

[0776] 实施方案I-60.如实施方案I-57的化合物,其中该化合物是式II-D1的化合物:



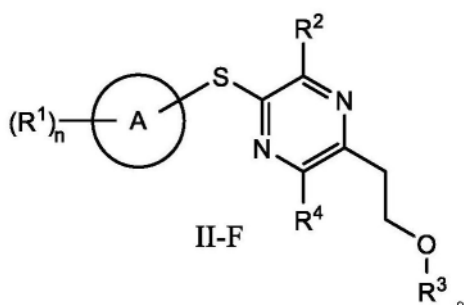
[0778] 实施方案I-61.如实施方案I-45的化合物,其中该化合物是式II-E的化合物:

[0779]



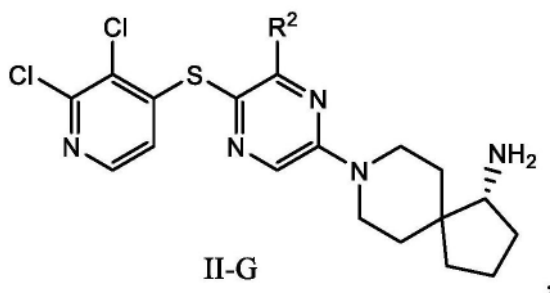
[0780] 实施方案I-62.如实施方案I-45的化合物,其中该化合物是式II-F的化合物:

[0781]



[0782] 实施方案I-63.如实施方案I-45的化合物,其中该化合物是式II-G的化合物:

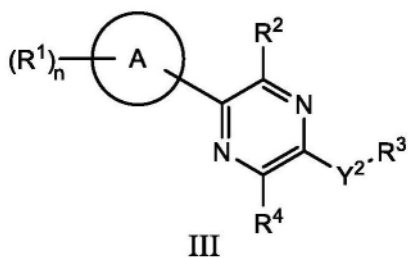
[0783]



[0784] 其中R²为芳基或杂芳基。

[0785] 实施方案I-64.一种式III化合物:

[0786]



[0787] 或其药学上可接受的盐、前药、溶剂合物、水合物、互变异构体或异构体,其中:

[0788] A为5元至12元单环或多环环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;

[0789] Y²为-NR<sup>a</sup>-、-(CR<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-、-C(O)-、-C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>NH-、-(CR<sup>a</sup>)<sub>2</sub>O-、-C(O)N(R<sup>a</sup>)-、-N(R<sup>a</sup>)C(O)-、-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)-、-N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>2</sub>-、-N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>a</sup>)-、-N(R<sup>a</sup>)C(S)N(R<sup>a</sup>)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-OC(O)N(R<sup>a</sup>)-、-N(R<sup>a</sup>)C(O)O-、-C(O)N(R<sup>a</sup>)O-、-N(R<sup>a</sup>)C(S)-、-C(S)N(R<sup>a</sup>)-及-OC(O)O-;

其中Y²左侧的键如图所示与吡嗪环结合且该Y²部分右侧的键与R³结合;

[0790] R¹在每一次出现时独立地为-H、-D、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、-C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、-OH、卤素、-NO<sub>2</sub>、-CN、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-SR<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>6</sup>、-C(O)R<sup>5</sup>或-CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>,其中

各烷基、烯基、环烯基、炔基或环烷基任选地经一或多个以下基团取代：-OH、卤素、-NO<sub>2</sub>、桥氧基、-CN、-R<sup>5</sup>、-OR<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-SR<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>6</sup>、杂环、芳基或杂芳基；

[0791] R<sup>2</sup>独立地为-OR<sup>b</sup>、-CN、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、-C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、芳基、含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂环基或含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂芳基；其中各烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地经一或多个以下基团取代：-OH、卤素、-NO<sub>2</sub>、桥氧基、-CN、-R<sup>5</sup>、-OR<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-SR<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>6</sup>、杂环、芳基或杂芳基；且其中该杂环基或杂芳基并非经由氮原子连接；

[0792] R<sup>a</sup>在每一次出现时独立地为-H、-D、-OH、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基或-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基，其中各烷基或环烷基任选地经一或多个-NH<sub>2</sub>取代，其中2个R<sup>a</sup>与其两者皆连接的碳原子一起可组合以形成3元至8元环烷基；

[0793] R<sup>b</sup>在每一次出现时独立地为-H、-D、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基或含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂环基；其中各烷基、环烷基、烯基或杂环任选地经一或多个以下基团取代：-OH、卤素、-NO<sub>2</sub>、桥氧基、-CN、-R<sup>5</sup>、-OR<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-SR<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>6</sup>、杂环、芳基或杂芳基；

[0794] R<sup>3</sup>在每一次出现时独立地选自由以下各项组成的组：-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或3元至12元单环或多环杂环，其中各烷基或杂环任选地经一或多个-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-OH或-NH<sub>2</sub>取代；或者

[0795] R<sup>3</sup>可与R<sup>a</sup>组合以形成3元至12元单环或多环杂环或者5元至12元螺杂环，其中各杂环或螺杂环任选地经-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-OH或-NH<sub>2</sub>取代；

[0796] R<sup>4</sup>独立地为-H、-D或-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基，其中各烷基任选地经一或多个-OH、-NH<sub>2</sub>、卤素或桥氧基取代；或者

[0797] R<sup>a</sup>及R<sup>4</sup>与其所连接的原子一起可组合以形成单环或多环C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烷基或者单环或多环3元至12元杂环，其中该环烷基或杂环任选地经桥氧基取代；

[0798] R<sup>5</sup>及R<sup>6</sup>在每一次出现时独立地为-H、-D、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、-C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、单环或多环3至12元杂环、-OR<sup>7</sup>、-SR<sup>7</sup>、卤素、-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-NO<sub>2</sub>或-CN；

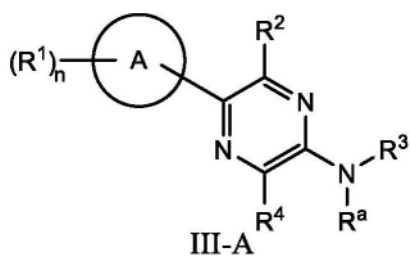
[0799] R<sup>7</sup>及R<sup>8</sup>在每一次出现时独立地为-H、-D、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、-C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基或者单环或多环3元至12元杂环，其中各烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基或杂环任选地经一或多个-OH、-SH、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>或-CN取代；

[0800] m在每一次出现时独立地为1、2、3、4、5或6；且

[0801] n在每一次出现时独立地为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

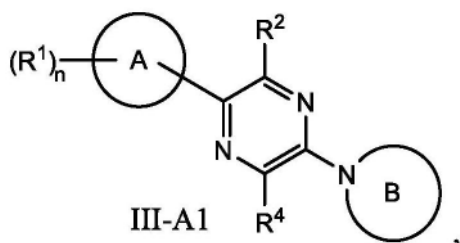
[0802] 实施方案I-65. 如实施方案I-64的化合物，其中该化合物是式III-A的化合物：

[0803]



[0804] 实施方案I-66. 如实施方案I-65的化合物, 其中该化合物是式III-A1的化合物:

[0805]

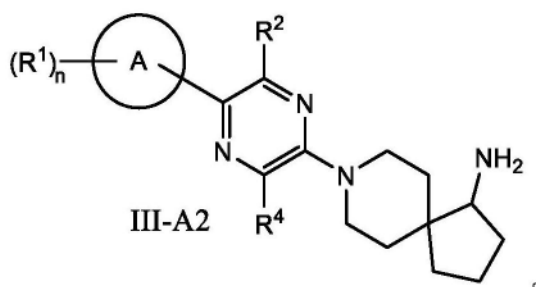


[0806] 其中

[0807] B连同其所连接的氮原子一起形成3元至12元单环或多环杂环或者5元至12元螺杂环, 其中该杂环或螺杂环任选地经-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-OH或-NH<sub>2</sub>取代。

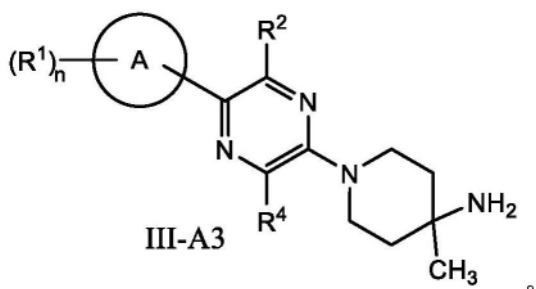
[0808] 实施方案I-67. 如实施方案I-65的化合物, 其中该化合物具有式III-A2:

[0809]



[0810] 实施方案I-68. 如实施方案I-65的化合物, 其中该化合物是式III-A3的化合物:

[0811]



[0812] 实施方案I-69. 一种化合物, 其是选自由化合物1至化合物41组成的组, 或其药学上可接受的盐、前药、溶剂合物、水合物、互变异构体或异构体。

[0813] 实施方案I-70. 一种药物组合物, 其包含如实施方案I-1至实施方案I-69中任一项的一或多种化合物及药学上可接受的载体。

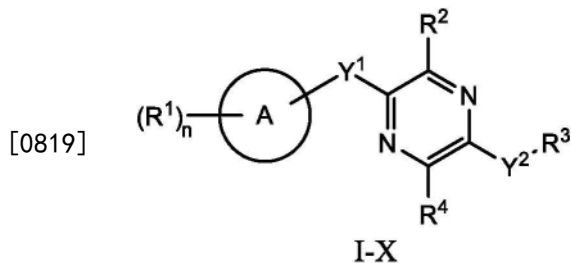
[0814] 实施方案I-71. 一种治疗有需要的个体的与SHP2调节相关的疾病的方法, 该方法包括向该个体施用有效量的如实施方案I-1至实施方案I-69中任一项的一或多种化合物。

[0815] 实施方案I-72. 如实施方案I-71的方法, 其中该疾病选自努南综合征、豹皮综合征、青少年骨髓单核细胞性白血病、神经母细胞瘤、黑色素瘤、急性髓样白血病以及乳腺癌、肺癌及结肠癌。

[0816] 实施方案I-73.如实施方案I-1至实施方案I-69中任一项的一或多种化合物,其用于治疗或预防与SHP2调节相关的疾病。

[0817] 实施方案I-74.一种如实施方案I-1至实施方案I-69中任一项的一或多种化合物用于制造用以治疗或预防与SHP2调节相关的疾病的药物中的用途。

[0818] 实施方案I-75.一种化合物,其具有式I-X:



[0820] 或其药学上可接受的盐、前药、溶剂合物、水合物、互变异构体或异构体,其中:

[0821] A为5元至12元单环或多环环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;

[0822] Y<sup>1</sup>为-S-或直接键;

[0823] Y<sup>2</sup>为-NR<sup>a</sup>-、-(CR<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-、-C(O)-、-C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>NH-、-(CR<sup>a</sup>)<sub>2</sub>O-、-C(O)N(R<sup>a</sup>)-、-N(R<sup>a</sup>)C(O)-、-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)-、-N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>2</sub>-、-N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>a</sup>)-、-N(R<sup>a</sup>)C(S)N(R<sup>a</sup>)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-OC(O)N(R<sup>a</sup>)-、-N(R<sup>a</sup>)C(O)O-、-C(O)N(R<sup>a</sup>)O-、-N(R<sup>a</sup>)C(S)-、-C(S)N(R<sup>a</sup>)-或-OC(O)O-;其中Y<sup>2</sup>左侧的键如图所示与吡嗪环结合且该Y<sup>2</sup>部分右侧的键如图所示与R<sup>3</sup>结合;

[0824] R<sup>1</sup>在每一次出现时独立地为-H、-D、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、-C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、-OH、卤素、-NO<sub>2</sub>、-CN、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-SR<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>6</sup>、-C(O)R<sup>5</sup>或-CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>,其中各烷基、烯基、环烯基、炔基或环烷基任选地经一或多个以下基团取代:-OH、卤素、-NO<sub>2</sub>、桥氧基、-CN、-R<sup>5</sup>、-OR<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-SR<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>6</sup>、杂环、芳基或杂芳基;

[0825] R<sup>2</sup>独立地为-OR<sup>b</sup>、-CN、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、-C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、芳基、含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂环基或含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂芳基;其中各烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地经一或多个以下基团取代:-OH、卤素、-NO<sub>2</sub>、桥氧基、-CN、-R<sup>5</sup>、-OR<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-SR<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>6</sup>、杂环、芳基或杂芳基;且其中该杂环基或杂芳基并非经由氮原子连接;

[0826] R<sup>a</sup>在每一次出现时独立地为-H、-D、-OH、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基或-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基,其中各烷基或环烷基任选地经一或多个-NH<sub>2</sub>取代,其中2个R<sup>a</sup>与其两者皆连接的碳原子一起可组合以形成3元至8元环烷基;

[0827] R<sup>b</sup>在每一次出现时独立地为-H、-D、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基或含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂环基;其中各烷基、环烷基、烯基或杂环任选地经一或多个以下基团取代:-OH、卤素、-NO<sub>2</sub>、桥氧基、-CN、-R<sup>5</sup>、-OR<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-SR<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>6</sup>、杂环、芳基或杂芳基;

[0828]  $R^3$ 独立地为-H、- $C_1$ - $C_6$ 烷基或3元至12元单环或多环杂环,其中各烷基或杂环任选地经一或多个- $C_1$ - $C_6$ 烷基、-OH或-NH<sub>2</sub>取代;或者

[0829]  $R^3$ 可与 $R^a$ 组合以形成3元至12元单环或多环杂环或者5元至12元螺杂环,其中各杂环或螺杂环任选地经- $C_1$ - $C_6$ 烷基、-OH或-NH<sub>2</sub>取代;

[0830]  $R^4$ 独立地为-H、-D、- $C_1$ - $C_6$ 烷基、-NH-NHR<sup>5</sup>、-NH-OR<sup>5</sup>、-O-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NHR<sup>5</sup>、-OR<sup>5</sup>、-NHC(O)R<sup>5</sup>、-NHC(O)NHR<sup>5</sup>、-NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-NHS(O)<sub>2</sub>NHR<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>OH、-C(O)OR<sup>5</sup>、-C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、 $C_3$ - $C_8$ 环烷基、芳基、含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂环基或含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂芳基,其中各烷基、环烷基或杂环基任选地经一或多个-OH、-NH<sub>2</sub>、卤素或桥氧基取代;其中各芳基或杂芳基任选地经一或多个-OH、-NH<sub>2</sub>或卤素取代;或者

[0831]  $R^a$ 及 $R^4$ 与其所连接的原子一起可组合以形成单环或多环 $C_3$ - $C_{12}$ 环烷基或者单环或多环3元至12元杂环,其中该环烷基或杂环任选地经桥氧基取代;其中该杂环任选地在该杂环中包含-S(O)<sub>2</sub>-;

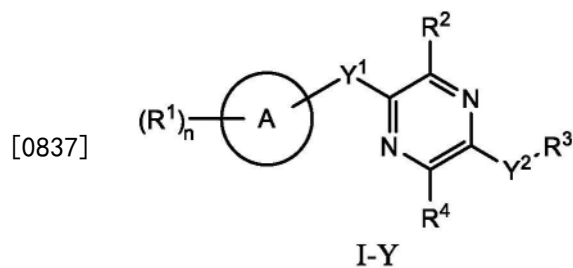
[0832]  $R^5$ 及 $R^6$ 在每一次出现时独立地为-H、-D、- $C_1$ - $C_6$ 烷基、- $C_2$ - $C_6$ 烯基、- $C_4$ - $C_8$ 环烯基、- $C_2$ - $C_6$ 炔基、- $C_3$ - $C_8$ 环烷基、单环或多环3至12元杂环、-OR<sup>7</sup>、-SR<sup>7</sup>、卤素、-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-NO<sub>2</sub>或-CN;

[0833]  $R^7$ 及 $R^8$ 在每一次出现时独立地为-H、-D、- $C_1$ - $C_6$ 烷基、- $C_2$ - $C_6$ 烯基、- $C_4$ - $C_8$ 环烯基、- $C_2$ - $C_6$ 炔基、- $C_3$ - $C_8$ 环烷基或者单环或多环3元至12元杂环,其中各烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基或杂环任选地经一或多个-OH、-SH、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>或-CN取代;

[0834] m在每一次出现时独立地为1、2、3、4、5或6;且

[0835] n在每一次出现时独立地为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

[0836] 实施方案I-76.一种式I-Y的化合物:



[0838] 或其药学上可接受的盐、前药、溶剂合物、水合物、互变异构体或异构体,其中:

[0839] A为5元至12元单环或多环环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;

[0840]  $Y^1$ 为-S-或直接键;

[0841]  $Y^2$ 为-NR<sup>a</sup>-、-(CR<sup>a</sup>)<sub>m</sub>-、-C(O)-、-C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>NH-、-(CR<sup>a</sup>)<sub>m</sub>O-、-C(O)N(R<sup>a</sup>)-、-N(R<sup>a</sup>)C(O)-、-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)-、-N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>2</sub>-、-N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>a</sup>)-、-N(R<sup>a</sup>)C(S)N(R<sup>a</sup>)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-OC(O)N(R<sup>a</sup>)-、-N(R<sup>a</sup>)C(O)O-、-C(O)N(R<sup>a</sup>)O-、-N(R<sup>a</sup>)C(S)-、-C(S)N(R<sup>a</sup>)-或-OC(O)O-;其中 $Y^2$ 左侧的键如图所示与吡嗪环结合且该 $Y^2$ 部分右侧的键如图所示与 $R^3$ 结合;

[0842]  $R^1$ 在每一次出现时独立地为-H、-D、- $C_1$ - $C_6$ 烷基、- $C_2$ - $C_6$ 烯基、- $C_4$ - $C_8$ 环烯基、- $C_2$ - $C_6$ 炔基、- $C_3$ - $C_8$ 环烷基、-OH、卤素、-NO<sub>2</sub>、-CN、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-SR<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>6</sup>、-C(O)R<sup>5</sup>或-CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>,其中各烷基、烯基、环烯基、炔基或环烷基任选地经一或多个以下基团取代:-OH、卤素、-NO<sub>2</sub>、桥氧基、-CN、-R<sup>5</sup>、-OR<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-SR<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-S(O)

$\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^6$ 、杂环、芳基或杂芳基；

[0843]  $\text{R}^2$ 独立地为 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基、 $-\text{C}_2-\text{C}_6$ 烯基、 $-\text{C}_4-\text{C}_8$ 环烯基、 $-\text{C}_2-\text{C}_6$ 炔基、 $-\text{C}_3-\text{C}_8$ 环烷基、芳基、含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂环基或含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂芳基；其中各烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地经一或多个以下基团取代： $-\text{OH}$ 、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、桥氧基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{R}^5$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{SR}^5$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^6$ 、杂环、芳基或杂芳基；且其中该杂环基或杂芳基并非经由氮原子连接；

[0844]  $\text{R}^a$ 在每一次出现时独立地为 $-\text{H}$ 、 $-\text{D}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{C}_3-\text{C}_8$ 环烷基或 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基，其中各烷基或环烷基任选地经一或多个 $-\text{NH}_2$ 取代，其中2个 $\text{R}^a$ 与其两者皆连接的碳原子一起可组合以形成3元至8元环烷基；

[0845]  $\text{R}^b$ 在每一次出现时独立地为 $-\text{H}$ 、 $-\text{D}$ 、 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基、 $-\text{C}_3-\text{C}_8$ 环烷基、 $-\text{C}_2-\text{C}_6$ 烯基或含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂环基；其中各烷基、环烷基、烯基或杂环任选地经一或多个以下基团取代： $-\text{OH}$ 、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、桥氧基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{R}^5$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{SR}^5$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^6$ 、杂环、芳基、杂芳基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ 、 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{F}$ ；

[0846]  $\text{R}^3$ 独立地为 $-\text{H}$ 、 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基、3元至12元单环或多环杂环、 $-\text{C}_3-\text{C}_8$ 环烷基或 $-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^b$ ，其中各烷基、杂环或环烷基任选地经一或多个 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NHR}^a$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ 、杂环基或螺杂环基取代；或者 $\text{R}^3$ 可与 $\text{R}^a$ 组合以形成3元至12元单环或多环杂环或者5元至12元螺杂环，其中各杂环或螺杂环任选地经以下基团取代： $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、杂芳基、杂环基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOR}^b$ 、 $-\text{CONHR}^b$ 、 $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_n\text{COOR}^b$ 、 $-\text{NHCOOR}^b$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{F}$ ；

[0847]  $\text{R}^4$ 独立地为 $-\text{H}$ 、 $-\text{D}$ 、 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基、 $-\text{NH}-\text{NHR}^5$ 、 $-\text{NH}-\text{OR}^5$ 、 $-\text{O}-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NHR}^5$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^5$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^5$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NHR}^5$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{C}_3-\text{C}_8$ 环烷基、芳基、含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂环基或含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂芳基，其中各烷基、环烷基或杂环基任选地经一或多个 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、卤素或桥氧基取代；其中各芳基或杂芳基任选地经一或多个 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 或卤素取代；或者

[0848]  $\text{R}^a$ 及 $\text{R}^4$ 与其所连接的原子一起可组合以形成单环或多环 $\text{C}_3-\text{C}_{12}$ 环烷基或者单环或多环3元至12元杂环，其中该环烷基或杂环任选地经桥氧基取代；其中该杂环任选地在该杂环中包含 $-\text{S}(\text{O})_2-$ ；

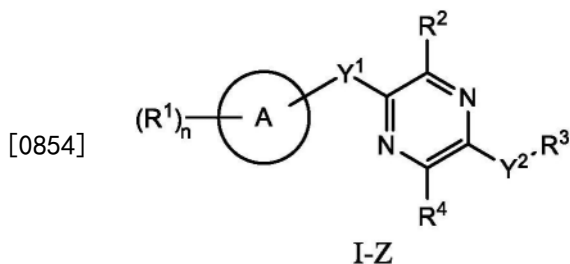
[0849]  $\text{R}^5$ 及 $\text{R}^6$ 在每一次出现时独立地为 $-\text{H}$ 、 $-\text{D}$ 、 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基、 $-\text{C}_2-\text{C}_6$ 烯基、 $-\text{C}_4-\text{C}_8$ 环烯基、 $-\text{C}_2-\text{C}_6$ 炔基、 $-\text{C}_3-\text{C}_8$ 环烷基、单环或多环3至12元杂环、 $-\text{OR}^7$ 、 $-\text{SR}^7$ 、卤素、 $-\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{NO}_2$ 或 $-\text{CN}$ ；

[0850]  $\text{R}^7$ 及 $\text{R}^8$ 在每一次出现时独立地为 $-\text{H}$ 、 $-\text{D}$ 、 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基、 $-\text{C}_2-\text{C}_6$ 烯基、 $-\text{C}_4-\text{C}_8$ 环烯基、 $-\text{C}_2-\text{C}_6$ 炔基、 $-\text{C}_3-\text{C}_8$ 环烷基或者单环或多环3元至12元杂环，其中各烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基或杂环任选地经一或多个 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 或 $-\text{CN}$ 取代；

[0851]  $m$ 在每一次出现时独立地为1、2、3、4、5或6；且

[0852]  $n$ 在每一次出现时独立地为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

[0853] 实施方案I-77.一种式I-Z的化合物：



[0855] 或其药学上可接受的盐、前药、溶剂合物、水合物、互变异构体或异构体,其中:

[0856] A为5元至12元单环或多环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;

[0857]  $Y^1$ 为-S-、直接键、-NH-、-S(O)<sub>2</sub>-、-S(O)<sub>2</sub>-NH-、-C(=CH<sub>2</sub>)-、-CH-或-S(O)-;  $Y^2$ 为-NR<sup>a</sup>-、-(CR<sup>a</sup>)<sub>m</sub>-、-C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>NH-、-(CR<sup>a</sup>)<sub>2</sub>O-、-C(O)N(R<sup>a</sup>)-、-N(R<sup>a</sup>)C(O)-、-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)-、-N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>2</sub>-、-N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>a</sup>)-、-N(R<sup>a</sup>)C(S)N(R<sup>a</sup>)-、-OC(O)N(R<sup>a</sup>)-、-N(R<sup>a</sup>)C(O)O-、-C(O)N(R<sup>a</sup>)O-、-N(R<sup>a</sup>)C(S)-或-C(S)N(R<sup>a</sup>)-;其中 $Y^2$ 左侧的键如图所示与吡嗪环结合且该 $Y^2$ 部分右侧的键如图所示与R<sup>3</sup>结合;

[0858] R<sup>1</sup>在每一次出现时独立地为-H、-D、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、-C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、-OH、卤素、-NO<sub>2</sub>、-CN、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-SR<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>6</sup>、-C(O)R<sup>5</sup>或-CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>,其中各烷基、烯基、环烯基、炔基或环烷基任选地经一或多个以下基团取代:-OH、卤素、-NO<sub>2</sub>、桥氧基、-CN、-R<sup>5</sup>、-OR<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-SR<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>6</sup>、杂环、芳基或杂芳基;

[0859] R<sup>2</sup>独立地为-OR<sup>b</sup>、-NH<sub>2</sub>、-CN、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、-C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、卤素、-C(O)OR<sup>b</sup>、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、芳基、含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂环基或含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂芳基;其中各烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地经一或多个以下基团取代:-OH、卤素、-NO<sub>2</sub>、桥氧基、-CN、-R<sup>5</sup>、-OR<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-SR<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>6</sup>、杂环、芳基或杂芳基;且其中该杂环基或杂芳基并非经由氮原子连接;

[0860] R<sup>a</sup>在每一次出现时独立地为-OH、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基或-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基,其中各烷基或环烷基任选地经一或多个-NH<sub>2</sub>取代,其中2个R<sup>a</sup>与其两者皆连接的碳原子一起可组合以形成3元至8元环烷基;

[0861] R<sup>b</sup>在每一次出现时独立地为-H、-D、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基或含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂环基;其中各烷基、环烷基、烯基或杂环任选地经一或多个以下基团取代:-OH、卤素、-NO<sub>2</sub>、桥氧基、-CN、-R<sup>5</sup>、-OR<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-SR<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>6</sup>、杂环、芳基、杂芳基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>或-CH<sub>2</sub>F;

[0862] R<sup>3</sup>在每一次出现时独立地为-H、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、3元至12元单环或多环杂环、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基或-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sup>b</sup>,其中各烷基、杂环或环烷基任选地经一或多个-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-OH、-NH<sub>2</sub>、-OR<sup>a</sup>、-NHR<sup>a</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH、杂环基或螺杂环基取代;或者

[0863] R<sup>3</sup>可与R<sup>a</sup>组合以形成3元至12元单环或多环杂环或者5元至12元螺杂环,其中各杂环或螺杂环任选地经以下基团取代:-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-OH、-NH<sub>2</sub>、杂芳基、杂环基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH<sub>2</sub>、-

$\text{COOR}^b$ 、 $-\text{CONHR}^b$ 、 $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_n\text{COOR}^b$ 、 $-\text{NHCOOR}^b$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{F}$ ;

[0864]  $\text{R}^4$ 独立地为 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基、 $-\text{NH}-\text{NHR}^5$ 、 $-\text{NH}-\text{OR}^5$ 、 $-\text{O}-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NHR}^5$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^5$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^5$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NHR}^5$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $\text{C}_3-\text{C}_8$ 环烷基、芳基、含有1至5个选自N、S、P及O组成的组的杂原子的杂环基或含有1至5个选自N、S、P及O组成的组的杂原子的杂芳基,其中各烷基、环烷基或杂环基任选地经一或多个 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、卤素或桥氧基取代;其中各芳基或杂芳基任选地经一或多个 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 或卤素取代;

[0865]  $\text{R}^a$ 及 $\text{R}^4$ 与其所连接的原子一起组合以形成单环或多环 $\text{C}_3-\text{C}_{12}$ 环烷基或者单环或多环3元至12元杂环,其中该环烷基或杂环任选地经桥氧基取代;其中该杂环任选地在该杂环中包含 $-\text{S}(\text{O})_2-$ ;

[0866]  $\text{R}^5$ 及 $\text{R}^6$ 在每一次出现时独立地为 $-\text{H}$ 、 $-\text{D}$ 、 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基、 $-\text{C}_2-\text{C}_6$ 烯基、 $-\text{C}_4-\text{C}_8$ 环烯基、 $-\text{C}_2-\text{C}_6$ 炔基、 $-\text{C}_3-\text{C}_8$ 环烷基、单环或多环3至12元杂环、 $-\text{OR}^7$ 、 $-\text{SR}^7$ 、卤素、 $-\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{NO}_2$ 或 $-\text{CN}$ ;

[0867]  $\text{R}^7$ 及 $\text{R}^8$ 在每一次出现时独立地为 $-\text{H}$ 、 $-\text{D}$ 、 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基、 $-\text{C}_2-\text{C}_6$ 烯基、 $-\text{C}_4-\text{C}_8$ 环烯基、 $-\text{C}_2-\text{C}_6$ 炔基、 $-\text{C}_3-\text{C}_8$ 环烷基或者单环或多环3元至12元杂环,其中各烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基或杂环任选地经一或多个 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 或 $-\text{CN}$ 取代;

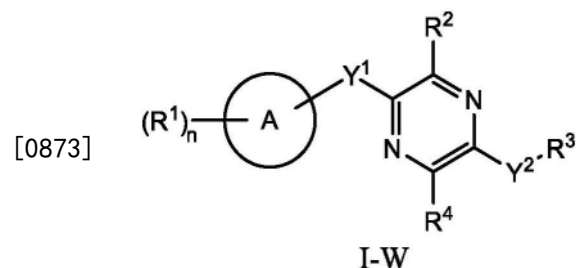
[0868]  $m$ 在每一次出现时独立地为1、2、3、4、5或6;且

[0869]  $n$ 在每一次出现时独立地为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

[0870] 实施方案I-78.一种化合物,其选自由化合物A-1至化合物A-141组成的组,或其药学上可接受的盐、前药、溶剂合物、水合物、互变异构体或异构体。

[0871] 本公开的一些实施方案为实施方案II,如下:

[0872] 实施方案II-1.一种化合物,其具有式I-W:



[0874] 或其药学上可接受的盐、前药、溶剂合物、水合物、互变异构体及异构体,其中:

[0875] A为环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基,其中环烷基、杂环烷基、芳基及杂芳基为5元至12元单环或5元至12元多环;

[0876]  $\text{Y}^1$ 为 $-\text{S}-$ 、直接键、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(=\text{CH}_2)-$ 、 $-\text{CH}-$ 或 $-\text{S}(\text{O})-$ ;  $\text{Y}^2$ 为 $-\text{NR}^a-$ 、 $-(\text{CR}^a)_m-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^a)_2\text{NH}-$ 、 $-(\text{CR}^a)_m\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^a)-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{S})-$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^a)-$ 或 $-\text{OC}(\text{O})\text{O}-$ ;其中 $\text{Y}^2$ 左侧的键如图所示与吡嗪环结合且该 $\text{Y}^2$ 部分右侧的键如图所示与 $\text{R}^3$ 结合;

[0877]  $\text{R}^1$ 在每一次出现时独立地为 $-\text{H}$ 、 $-\text{D}$ 、 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基、 $-\text{C}_2-\text{C}_6$ 烯基、 $-\text{C}_4-\text{C}_8$ 环烯基、 $-\text{C}_2-\text{C}_6$ 炔基、 $-\text{C}_3-\text{C}_8$ 环烷基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^6$ 、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{SR}^5$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 、单环或多环杂环基、螺杂环基、杂芳基或桥氧基,其中各烷基、烯基、

环烯基、炔基、环烷基、杂环基、螺杂环基或杂芳基任选地经一或多个以下基团取代：-OH、卤素、-NO<sub>2</sub>、桥氧基、=O、-CN、-R<sup>5</sup>、-OR<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-SR<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>6</sup>、杂环、芳基或杂芳基；

[0878] R<sup>2</sup>独立地为-OR<sup>b</sup>、-CN、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、-C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、卤素、-C(O)OR<sup>b</sup>、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、芳基、含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂环基或含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂芳基；其中各烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地经一或多个以下基团取代：-OH、卤素、-NO<sub>2</sub>、桥氧基、-CN、-R<sup>5</sup>、-OR<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-SR<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>6</sup>、杂环、芳基或杂芳基；且其中该杂环基或杂芳基并非经由氮原子连接；

[0879] R<sup>a</sup>在每一次出现时独立地为-H、-D、-OH、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、3元至12元杂环基或-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-芳基，其中各烷基或环烷基任选地经一或多个-NH<sub>2</sub>取代，或其中2个R<sup>a</sup>与其两者皆连接的碳原子一起可组合以形成3元至8元环烷基；

[0880] R<sup>b</sup>在每一次出现时独立地为-H、-D、-OH、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-芳基、含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂环基或含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂芳基；其中各烷基、环烷基、烯基、杂环、杂芳基或-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-芳基任选地经一或多个以下基团取代：-OH、卤素、-NO<sub>2</sub>、桥氧基、-CN、-R<sup>5</sup>、-OR<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-SR<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>6</sup>、-C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>C(O)R<sup>6</sup>、杂环、芳基、杂芳基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>或-CH<sub>2</sub>F；

[0881] R<sup>3</sup>独立地为-H、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、3元至12元单环或多环杂环、5元至12元螺杂环、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基或-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sup>b</sup>，其中各烷基、螺杂环、杂环或环烷基任选地经一或多个-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-OH、-NH<sub>2</sub>、-OR<sup>b</sup>、-NHR<sup>b</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH、杂环基或螺杂环基取代；或者

[0882] R<sup>3</sup>可与R<sup>a</sup>组合以形成3元至12元单环或多环杂环或者5元至12元螺杂环，其中各杂环或螺杂环任选地经一或多个以下基团取代：-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、卤素、-OH、-OR<sup>b</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NHR<sup>b</sup>、杂芳基、杂环基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH、-COOR<sup>b</sup>、-CONHR<sup>b</sup>、-CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOR<sup>b</sup>、-NHCOOR<sup>b</sup>、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>F或=O；R<sup>4</sup>独立地为-H、-D、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤烷基、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羟基烷基、-CF<sub>2</sub>OH、-CHFOH、-NH-NHR<sup>5</sup>、-NH-OR<sup>5</sup>、-O-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NHR<sup>5</sup>、-OR<sup>5</sup>、-NHC(O)R<sup>5</sup>、-NHC(O)NHR<sup>5</sup>、-NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-NHS(O)<sub>2</sub>NHR<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>OH、-C(O)OR<sup>5</sup>、-NH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH、-C(O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH、-C(O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>b</sup>、-C(O)R<sup>b</sup>、-NH<sub>2</sub>、-OH、-CN、-C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、芳基、含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂环基或含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂芳基，其中各烷基、环烷基或杂环基任选地经一或多个-OH、-NH<sub>2</sub>、-OR<sup>b</sup>、卤素或桥氧基取代；其中各芳基或杂芳基任选地经一或多个-OH、-NH<sub>2</sub>或卤素取代；或者

[0883] R<sup>a</sup>及R<sup>4</sup>与其所连接的原子一起可组合以形成单环或多环C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烷基或者单环或多环3元至12元杂环，其中该环烷基或杂环任选地经桥氧基取代；其中该杂环任选地在该杂环中包含-S(O)<sub>2</sub>-；

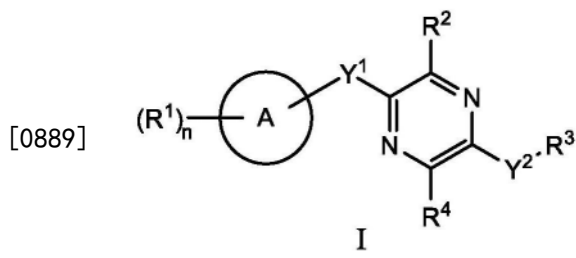
[0884] R<sup>5</sup>及R<sup>6</sup>在每一次出现时独立地为-H、-D、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、-C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、单环或多环3元至12元杂环、-OR<sup>7</sup>、-SR<sup>7</sup>、卤素、-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-NO<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>或-CN；

[0885]  $R^7$ 及 $R^8$ 在每一次出现时独立地为-H、-D、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、-C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、-OR<sup>b</sup>或者单环或多环3元至12元杂环,其中各烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基或杂环任选地经一或多个-OH、-SH、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>或-CN取代;

[0886] m在每一次出现时独立地为1、2、3、4、5或6;且

[0887] n在每一次出现时独立地为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

[0888] 实施方案II-2.如实施方案II-1的化合物,其中该化合物为式I:



[0890] 或其药学上可接受的盐、前药、溶剂合物、水合物、互变异构体或异构体,其中:

[0891] A为5元至12元单环或多环环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;

[0892] Y<sup>1</sup>为-S-或直接键;

[0893] Y<sup>2</sup>为-NR<sup>a</sup>-、-(CR<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-、-C(O)-、-C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>NH-、-(CR<sup>a</sup>)<sub>2</sub>O-、-C(O)N(R<sup>a</sup>)-、-N(R<sup>a</sup>)C(O)-、-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)-、-N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>2</sub>-、-N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>a</sup>)-、-N(R<sup>a</sup>)C(S)N(R<sup>a</sup>)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-OC(O)N(R<sup>a</sup>)-、-N(R<sup>a</sup>)C(O)O-、-C(O)N(R<sup>a</sup>)O-、-N(R<sup>a</sup>)C(S)-、-C(S)N(R<sup>a</sup>)-或-OC(O)O-;其中Y<sup>2</sup>左侧的键如图所示与吡嗪环结合且该Y<sup>2</sup>部分右侧的键与R<sup>3</sup>结合;

[0894] R<sup>1</sup>在每一次出现时独立地为-H、-D、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、-C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、-OH、卤素、-NO<sub>2</sub>、-CN、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-SR<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>6</sup>、-C(O)R<sup>5</sup>或-CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>,其中各烷基、烯基、环烯基、炔基或环烷基任选地经一或多个以下基团取代:-OH、卤素、-NO<sub>2</sub>、桥氧基、-CN、-R<sup>5</sup>、-OR<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-SR<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>6</sup>、杂环、芳基或杂芳基;

[0895] R<sup>2</sup>独立地为-OR<sup>b</sup>、-CN、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、-C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、芳基、含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂环基或含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂芳基;其中各烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地经一或多个以下基团取代:-OH、卤素、-NO<sub>2</sub>、桥氧基、-CN、-R<sup>5</sup>、-OR<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-SR<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>6</sup>、杂环、芳基或杂芳基;且其中该杂环基或杂芳基并非经由氮原子连接;

[0896] R<sup>a</sup>在每一次出现时独立地为-H、-D、-OH、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基或-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基,其中各烷基或环烷基任选地经一或多个-NH<sub>2</sub>取代,其中2个R<sup>a</sup>与其两者皆连接的碳原子一起可组合以形成3元至8元环烷基;

[0897] R<sup>b</sup>在每一次出现时独立地为-H、-D、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基或含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂环基;其中各烷基、环烷基、烯基或杂环任选地经一或多个以下基团取代:-OH、卤素、-NO<sub>2</sub>、桥氧基、-CN、-R<sup>5</sup>、-OR<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-SR<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S

(O)R<sup>6</sup>、杂环、芳基或杂芳基；

[0898] R<sup>3</sup>独立地为-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或者3元至12元单环或多环杂环，其中各烷基或杂环任选地经一或多个-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-OH或-NH<sub>2</sub>取代；或者

[0899] R<sup>3</sup>可与R<sup>a</sup>组合以形成3元至12元单环或多环杂环或者5元至12元螺杂环，其中各杂环或螺杂环任选地经-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-OH或-NH<sub>2</sub>取代；

[0900] R<sup>4</sup>独立地为-H、-D或-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基，其中各烷基任选地经一或多个-OH、-NH<sub>2</sub>、卤素或桥氧基取代；或者

[0901] R<sup>a</sup>及R<sup>4</sup>与其所连接的原子一起可组合以形成单环或多环C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烷基或者单环或多环3元至12元杂环，其中该环烷基或杂环任选地经桥氧基取代；

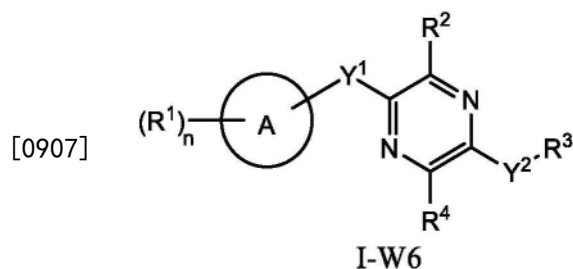
[0902] R<sup>5</sup>及R<sup>6</sup>在每一次出现时各自独立地为-H、-D、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、-C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、单环或多环3元至12元杂环、-OR<sup>7</sup>、-SR<sup>7</sup>、卤素、-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-NO<sub>2</sub>或-CN；

[0903] R<sup>7</sup>及R<sup>8</sup>在每一次出现时独立地为-H、-D、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、-C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基或者单环或多环3元至12元杂环，其中各烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基或杂环任选地经一或多个-OH、-SH、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>或-CN取代；

[0904] m在每一次出现时独立地为1、2、3、4、5或6；且

[0905] n在每一次出现时独立地为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

[0906] 实施方案II-3.如实施方案II-1的化合物，其中该化合物为式I-W6：



[0908] 或其药学上可接受的盐、前药、溶剂合物、水合物、互变异构体或异构体，其中：

[0909] A为5元至12元单环或多环杂芳基；

[0910] Y<sup>1</sup>为-S-；

[0911] Y<sup>2</sup>为-NR<sup>a</sup>-；其中Y<sup>2</sup>左侧的键如图所示与吡嗪环结合且该Y<sup>2</sup>部分右侧的键如图所示与R<sup>3</sup>结合；

[0912] R<sup>3</sup>与R<sup>a</sup>组合以形成3元至12元单环或多环杂环或者5元至12元螺杂环，其中各杂环或螺杂环任选地经一或多个以下基团取代：-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-OH、-NH<sub>2</sub>、杂芳基、杂环基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH<sub>2</sub>、-COOR<sup>b</sup>、-CONHR<sup>b</sup>、-CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOR<sup>b</sup>、-NHCOR<sup>b</sup>、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>或-CH<sub>2</sub>F；

[0913] R<sup>1</sup>在每一次出现时独立地为-H、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-OH、卤素、-NO<sub>2</sub>、-CN、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-SR<sup>5</sup>、-C(O)R<sup>5</sup>或-CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>；

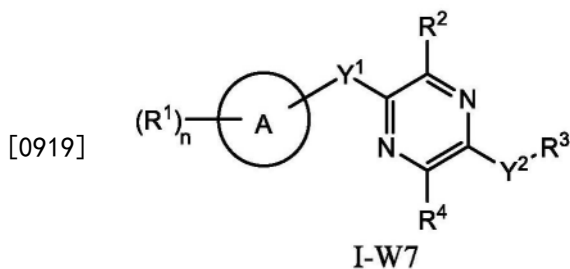
[0914] R<sup>2</sup>为-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基；

[0915] R<sup>b</sup>在每一次出现时独立地为-H或-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基；

[0916] R<sup>4</sup>为-H、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤烷基、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羟基烷基、-CF<sub>2</sub>OH、-CHF<sub>2</sub>OH、-C(O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH、-C(O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>b</sup>、-C(O)R<sup>b</sup>、-C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-OH或-CN，其中烷基任选地经一或多个-OH、-NH<sub>2</sub>、卤素或桥氧基取代；或者R<sup>5</sup>及R<sup>6</sup>在每一次出现时各自独立地为-H或-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基；且

[0917] n在每一次出现时独立地为1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

[0918] 实施方案II-4.如实施方案II-1的化合物,其中该化合物为式I-W7:



[0920] 或其药学上可接受的盐、前药、溶剂合物、水合物、互变异构体或异构体,其中:

[0921] A为5元至12元单环或多环杂芳基;

[0922] Y<sup>1</sup>为直接键;

[0923] Y<sup>2</sup>为-NR<sup>a</sup>-;其中Y<sup>2</sup>左侧的键如图所示与吡嗪环结合且该Y<sup>2</sup>部分右侧的键如图所示与R<sup>3</sup>结合;

[0924] R<sup>3</sup>与R<sup>a</sup>组合以形成3元至12元单环或多环杂环或者5元至12元螺杂环,其中各杂环或螺杂环任选地经一或多个以下基团取代:-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-OH、-NH<sub>2</sub>、杂芳基、杂环基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH<sub>2</sub>、-COOR<sup>b</sup>、-CONHR<sup>b</sup>、-CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOR<sup>b</sup>、-NHCOR<sup>b</sup>、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>或-CH<sub>2</sub>F;

[0925] R<sup>1</sup>在每一次出现时独立地为-H、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-OH、卤素、-NO<sub>2</sub>、-CN、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-SR<sup>5</sup>、-C(O)R<sup>5</sup>或-CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>;

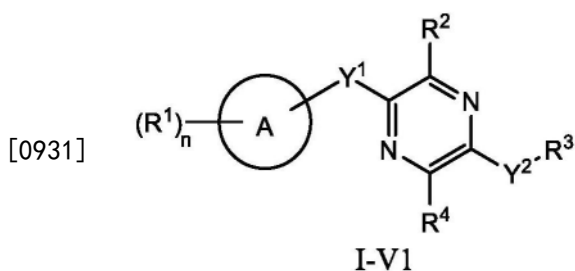
[0926] R<sup>2</sup>为-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基;

[0927] R<sup>b</sup>在每一次出现时独立地为-H或-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基;

[0928] R<sup>4</sup>为-H、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤烷基、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羟基烷基、-CF<sub>2</sub>OH、-CHFOH、-C(O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH、-C(O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>b</sup>、-C(O)R<sup>b</sup>、-C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-OH或-CN,其中烷基任选地经一或多个-OH、-NH<sub>2</sub>、卤素或桥氧基取代;或者R<sup>5</sup>及R<sup>6</sup>在每一次出现时各自独立地为-H或-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基;且

[0929] n在每一次出现时独立地为1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

[0930] 实施方案II-5.一种具有式I-V1的化合物:



[0932] 或其药学上可接受的盐、前药、溶剂合物、水合物、互变异构体或异构体,其中:

[0933] A为环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基,其中环烷基、杂环烷基、芳基及杂芳基为5元至12元单环或5元至12元多环;

[0934] Y<sup>1</sup>为-S-、直接键、-NH-、-S(O)<sub>2</sub>-、-S(O)<sub>2</sub>-NH-、-C(=CH<sub>2</sub>)-、-CH-或-S(O)-;Y<sup>2</sup>为-NR<sup>a</sup>-,其中Y<sup>2</sup>左侧的键如图所示与吡嗪环结合且该Y<sup>2</sup>部分右侧的键如图所示与R<sup>3</sup>结合;

[0935] R<sup>a</sup>及R<sup>4</sup>与其所连接的原子一起组合以形成单环或多环C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烷基或者单环或多环3元至12元杂环,其中该环烷基或杂环任选地经桥氧基取代;其中该杂环任选地在该杂环

中包含-S(O)<sub>2</sub>-;

[0936] R<sup>1</sup>在每一次出现时独立地为-H、-D、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、-C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、-OH、-OR<sup>6</sup>、卤素、-NO<sub>2</sub>、-CN、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-SR<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>6</sup>、-C(O)R<sup>5</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>C(O)R<sup>6</sup>、单环或多环杂环基、螺杂环基、杂芳基或桥氧基,其中各烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基、杂环基、螺杂环基或杂芳基任选地经一或多个以下基团取代:-OH、卤素、-NO<sub>2</sub>、桥氧基、=O、-CN、-R<sup>5</sup>、-OR<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-SR<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>6</sup>、杂环、芳基或杂芳基;

[0937] R<sup>2</sup>独立地为-NH<sub>2</sub>、-OR<sup>b</sup>、-CN、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、-C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、卤素、-C(O)OR<sup>b</sup>、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、芳基、含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂环基或含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂芳基;其中各烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地经一或多个以下基团取代:-OH、卤素、-NO<sub>2</sub>、桥氧基、-CN、-R<sup>5</sup>、-OR<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-SR<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>6</sup>、杂环、芳基或杂芳基;且其中该杂环基或杂芳基并非经由氮原子连接;

[0938] R<sup>b</sup>在每一次出现时独立地为-H、-D、-OH、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-芳基、含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂环基或含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂芳基;其中各烷基、环烷基、烯基、杂环、杂芳基或-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-芳基任选地经一或多个以下基团取代:-OH、卤素、-NO<sub>2</sub>、桥氧基、-CN、-R<sup>5</sup>、-OR<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-SR<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>6</sup>、-C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>C(O)R<sup>6</sup>、杂环、芳基、杂芳基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>或-CHF<sub>2</sub>;

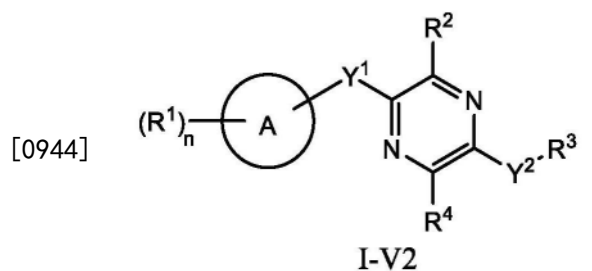
[0939] R<sup>3</sup>独立地为-H、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、3元至12元单环或多环杂环、5元至12元螺杂环、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基或-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sup>b</sup>,其中各烷基、螺杂环、杂环或环烷基任选地经一或多个-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-OH、-NH<sub>2</sub>、-OR<sup>b</sup>、-NHR<sup>b</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH、杂环基或螺杂环基取代;

[0940] R<sup>5</sup>及R<sup>6</sup>在每一次出现时独立地为-H、-D、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、-C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、单环或多环3元至12元杂环、-OR<sup>7</sup>、-SR<sup>7</sup>、卤素、-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-NO<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>或-CN;

[0941] R<sup>7</sup>及R<sup>8</sup>在每一次出现时独立地为-H、-D、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、-C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、-OR<sup>b</sup>或者单环或多环3元至12元杂环,其中各烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基或杂环任选地经一或多个-OH、-SH、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>或-CN取代;且

[0942] n在每一次出现时独立地为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

[0943] 实施方案II-6.一种式I-V2的化合物:



[0945] 或其药学上可接受的盐、前药、溶剂合物、水合物、互变异构体及异构体,其中:

[0946] A为环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基,其中环烷基、杂环烷基、芳基及杂芳基为5元至12元单环或5元至12元多环;

[0947]  $Y^1$ 为-S-、直接键、-NH-、-S(O)<sub>2</sub>-、-S(O)<sub>2</sub>-NH-、-C(=CH<sub>2</sub>)-、-CH-或-S(O)-;  $Y^2$ 为-NR<sup>a</sup>-,其中 $Y^2$ 左侧的键如图所示与吡嗪环结合且该 $Y^2$ 部分右侧的键如图所示与R<sup>3</sup>结合;

[0948] R<sup>3</sup>与R<sup>a</sup>组合以形成3元至12元多环杂环或5元至12元螺杂环,其中各杂环或螺杂环任选地经一或多个-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、卤素、-OH、-OR<sup>b</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NHR<sup>b</sup>、杂芳基、杂环基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH、-COOR<sup>b</sup>、-CONHR<sup>b</sup>、-CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOR<sup>b</sup>、-NHCOR<sup>b</sup>、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>F或=O取代;

[0949] R<sup>1</sup>在每一次出现时独立地为-H、-D、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、-C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、-OH、-OR<sup>6</sup>、卤素、-NO<sub>2</sub>、-CN、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-SR<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>6</sup>、-C(O)R<sup>5</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>C(O)R<sup>6</sup>、单环或多环杂环基、螺杂环基、杂芳基或桥氧基,其中各烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基、杂环基、螺杂环基或杂芳基任选地经一或多个以下基团取代:-OH、卤素、-NO<sub>2</sub>、桥氧基、=O、-CN、-R<sup>5</sup>、-OR<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-SR<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>6</sup>、杂环、芳基或杂芳基;

[0950] R<sup>2</sup>独立地为-NH<sub>2</sub>、-OR<sup>b</sup>、-CN、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、-C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、卤素、-C(O)OR<sup>b</sup>、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、芳基、含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂环基或含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂芳基;其中各烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地经一或多个以下基团取代:-OH、卤素、-NO<sub>2</sub>、桥氧基、-CN、-R<sup>5</sup>、-OR<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-SR<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>6</sup>、杂环、芳基或杂芳基;且其中该杂环基或杂芳基并非经由氮原子连接;

[0951] R<sup>b</sup>在每一次出现时独立地为-H、-D、-OH、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-芳基、含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂环基或含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂芳基;其中各烷基、环烷基、烯基、杂环、杂芳基或-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-芳基任选地经一或多个以下基团取代:-OH、卤素、-NO<sub>2</sub>、桥氧基、-CN、-R<sup>5</sup>、-OR<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-SR<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>6</sup>、-C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>C(O)R<sup>6</sup>、杂环、芳基、杂芳基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>或-CH<sub>2</sub>F;

[0952] R<sup>4</sup>独立地为-H、-D、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤烷基、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羟基烷基、-CF<sub>2</sub>OH、-CHFOH、-NH-NHR<sup>5</sup>、-NH-OR<sup>5</sup>、-O-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NHR<sup>5</sup>、-OR<sup>5</sup>、-NHC(O)R<sup>5</sup>、-NHC(O)NHR<sup>5</sup>、-NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-NHS(O)<sub>2</sub>NHR<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>OH、-C(O)OR<sup>5</sup>、-NH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH、-C(O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH、-C(O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>b</sup>、-C(O)R<sup>b</sup>、-NH<sub>2</sub>、-OH、-CN、-C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、芳基、含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂环基或含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂芳基,其中各烷基、环烷基或杂环基任选地经一或多个-OH、-NH<sub>2</sub>、-OR<sup>b</sup>、卤素或桥氧基取代;其中各芳基或杂芳基任选地经一或多个-OH、-NH<sub>2</sub>或卤素取代;

[0953] R<sup>5</sup>及R<sup>6</sup>在每一次出现时独立地为-H、-D、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、-C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、单环或多环3元至12元杂环、-OR<sup>7</sup>、-SR<sup>7</sup>、卤素、-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-NO<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>或-CN;

[0954]  $R^7$ 及 $R^8$ 在每一次出现时独立地为-H、-D、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、-C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、-OR<sup>b</sup>或者单环或多环3元至12元杂环,其中各烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基或杂环任选地经一或多个-OH、-SH、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>或-CN取代;且

[0955] n在每一次出现时独立地为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

[0956] 实施方案II-7.如实施方案II-5或实施方案II-6的化合物,其中 $R^2$ 为-NH<sub>2</sub>。

[0957] 实施方案II-8.如实施方案II-1至实施方案II-2及实施方案II-5至实施方案II-7中任一项的化合物,其中A为环烷基。

[0958] 实施方案II-9.如实施方案II-1至实施方案II-2及实施方案II-5至实施方案II-7中任一项的化合物,其中其中A为杂环烷基。

[0959] 实施方案II-10.如实施方案II-1至实施方案II-2及实施方案II-5至实施方案II-7中任一项的化合物,其中A为芳基。

[0960] 实施方案II-11.如实施方案II-1至实施方案II-2及实施方案II-5至实施方案II-7中任一项的化合物,其中其中A为杂芳基。

[0961] 实施方案II-12.如实施方案II-1至实施方案II-7中任一项的化合物,其中A为吡啶基。

[0962] 实施方案II-13.如实施方案II-1至实施方案II-12中任一项的化合物,其中n为1或2。

[0963] 实施方案II-14.如实施方案II-1至实施方案II-13中任一项的化合物,其中 $R^1$ 在每一次出现时独立地为-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、卤素或-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>。

[0964] 实施方案II-15.如实施方案II-1至实施方案II-13中任一项的化合物,其中 $R^1$ 是独立地选自甲基、氟基、氯基及-NH<sub>2</sub>。

[0965] 实施方案II-16.如实施方案II-1至实施方案II-2及实施方案II-5至实施方案II-15中任一项的化合物,其中Y<sup>1</sup>为-S-。

[0966] 实施方案II-17.如实施方案II-1至实施方案II-2及实施方案II-5至实施方案II-15中任一项的化合物,其中Y<sup>1</sup>为直接键。

[0967] 实施方案II-18.如实施方案II-1至实施方案II-6及实施方案II-8至实施方案II-17中任一项的化合物,其中 $R^2$ 为-OR<sup>b</sup>。

[0968] 实施方案II-19.如实施方案18的化合物,其中 $R^b$ 为-H。

[0969] 实施方案II-20.如实施方案18的化合物,其中 $R^b$ 为-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。

[0970] 实施方案II-21.如实施方案II-1至实施方案II-6及实施方案II-8至实施方案II-17中任一项的化合物,其中 $R^2$ 为-CN。

[0971] 实施方案II-22.如实施方案II-1至实施方案II-6及实施方案II-8至实施方案II-17中任一项的化合物,其中 $R^2$ 为-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。

[0972] 实施方案II-23.如实施方案II-22中任一项的化合物,其中 $R^2$ 为甲基。

[0973] 实施方案II-24.如实施方案II-1至实施方案II-6及实施方案II-8至实施方案II-17中任一项的化合物,其中 $R^2$ 为-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基。

[0974] 实施方案II-25.如实施方案II-1至实施方案II-6及实施方案II-8至实施方案II-17中任一项的化合物,其中 $R^2$ 为-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基。

[0975] 实施方案II-26.如实施方案II-1至实施方案II-4及实施方案II-6至实施方案II-

25中任一项的化合物,其中 $R^4$ 为 $-C_1-C_6$ 烷基,该烷基任选地经一或多个 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、卤素或桥氧基取代。

[0976] 实施方案II-27.如实施方案II-26的化合物,其中 $R^4$ 为经 $-OH$ 取代的 $-C_1-C_6$ 烷基。

[0977] 实施方案II-28.如实施方案II-26的化合物,其中 $R^4$ 为 $-CH_2-OH$ 。

[0978] 实施方案II-29.如实施方案II-1至实施方案II-4及实施方案II-6至实施方案II-25中任一项的化合物,其中 $R^4$ 为 $-H$ 。

[0979] 实施方案II-30.如实施方案II-1至实施方案II-4及实施方案II-6至实施方案II-25中任一项的化合物,其中 $R^4$ 为 $-CN$ 。

[0980] 实施方案II-31.如实施方案II-1至实施方案II-4及实施方案II-6至实施方案II-25中任一项的化合物,其中 $R^4$ 为 $-CF_2OH$ 或 $-CHF_2OH$ 。

[0981] 实施方案II-32.如实施方案II-1至实施方案II-2及实施方案II-7至实施方案II-31中任一项的化合物,其中 $Y^2$ 为 $-NR^a-$ 。

[0982] 实施方案II-33.如实施方案II-1至实施方案II-2及实施方案II-7至实施方案II-31中任一项的化合物,其中 $Y^2$ 为 $-(CR^a_2)_m-$ 。

[0983] 实施方案II-34.如实施方案II-1至实施方案II-2、实施方案II-5及实施方案II-7至实施方案II-33中任一项的化合物,其中 $R^3$ 为 $-C_1-C_6$ 烷基,该烷基任选地经一或多个 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-OR^b$ 、 $-NHR^b$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、杂环基或螺杂环基取代。

[0984] 实施方案II-35.如实施方案II-1至实施方案II-2、实施方案II-5及实施方案II-7至实施方案II-34中任一项的化合物,其中 $R^a$ 为 $-H$ 。

[0985] 实施方案II-36.如实施方案II-1至实施方案II-2、实施方案II-5、实施方案II-7至实施方案II-33及实施方案II-35中任一项的化合物,其中 $R^3$ 为3元至12元单环或多环杂环。

[0986] 实施方案II-37.如实施方案II-1至实施方案II-2、实施方案II-5、实施方案II-7至实施方案II-33及实施方案II-35中任一项的化合物,其中 $R^3$ 为3元至12元单环杂环。

[0987] 实施方案II-38.如实施方案II-1至实施方案II-2、实施方案II-5至实施方案II-33及实施方案II-35中任一项的化合物,其中 $R^3$ 为3元至12元多环杂环。

[0988] 实施方案II-39.如实施方案II-1至实施方案II-4及实施方案II-7至实施方案II-33中任一项的化合物,其中 $R^3$ 及 $R^a$ 连同其所连接的原子一起组合形成3元至12元单环杂环,该杂环任选地经 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、杂芳基、杂环基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-COOR^b$ 、 $-CONHR^b$ 、 $-CONH(CH_2)_nCOOR^b$ 、 $-NHCOR^b$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 取代。

[0989] 实施方案II-40.如实施方案II-1至实施方案II-4及实施方案II-6至实施方案II-33中任一项的化合物,其中 $R^3$ 及 $R^a$ 连同其所连接的原子一起组合形成3元至12元多环杂环,该杂环任选地经 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、杂芳基、杂环基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-COOR^b$ 、 $-CONHR^b$ 、 $-CONH(CH_2)_nCOOR^b$ 、 $-NHCOR^b$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 取代。

[0990] 实施方案II-41.如实施方案II-1至实施方案II-4及实施方案II-6至实施方案II-33中任一项的化合物,其中 $R^3$ 及 $R^a$ 连同其所连接的原子一起组合形成5元至12元螺杂环,该螺杂环任选地经 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、杂芳基、杂环基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-COOR^b$ 、 $-CONHR^b$ 、 $-CONH(CH_2)_nCOOR^b$ 、 $-NHCOR^b$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 取代。

[0991] 实施方案II-42.如实施方案II-41的化合物,其中 $R^3$ 及 $R^a$ 连同其所连接的原子一起

组合形成10元至12元螺杂环,该螺杂环任选地经-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-OH、-NH<sub>2</sub>、杂芳基、杂环基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH<sub>2</sub>、-COOR<sup>b</sup>、-CONHR<sup>b</sup>、-CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOR<sup>b</sup>、-NHCOOR<sup>b</sup>、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>或-CH<sub>2</sub>F取代。

[0992] 实施方案II-43.如实施方案II-1至实施方案II-2、实施方案II-7至实施方案II-25、实施方案II-32至实施方案II-34及实施方案II-36至实施方案II-38中任一项的化合物,其中R<sup>a</sup>及R<sup>4</sup>连同其所连接的原子一起组合形成单环或多环3元至12元环烷基。

[0993] 实施方案II-44.如实施方案II-1至实施方案II-2、实施方案II-7至实施方案II-25、实施方案II-32至实施方案II-34及实施方案II-36至实施方案II-38中任一项的化合物,其中R<sup>a</sup>及R<sup>4</sup>连同其所连接的原子一起组合形成单环或多环3元至12元杂环。

[0994] 实施方案II-45.一种化合物,其选自由化合物1至化合物41及化合物A-1至化合物A-309组成的组,或其药学上可接受的盐、前药、溶剂合物、水合物、互变异构体或异构体。

[0995] 实施方案II-46.一种药物组合物,其包含如实施方案II-1至实施方案II-45中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、前药、溶剂合物、水合物、互变异构体或异构体及药学上可接受的载体。

[0996] 实施方案II-47.一种治疗有需要的个体的与SHP2调节相关的疾病的方法,该方法包括向该个体施用有效量的如实施方案II-1至实施方案II-45中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、前药、溶剂合物、水合物、互变异构体或异构体。

[0997] 实施方案II-48.如实施方案II-47的方法,其中该疾病选自努南综合征、豹皮综合征、青少年骨髓单核细胞性白血病、神经母细胞瘤、黑色素瘤、急性髓样白血病以及乳腺癌、肺癌及结肠癌。

[0998] 实施方案II-49.如实施方案II-1至实施方案II-45中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、前药、溶剂合物、水合物、互变异构体或异构体,其用作药物。

[0999] 实施方案II-50.如实施方案II-1至实施方案II-45中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、前药、溶剂合物、水合物、互变异构体或异构体,其用于治疗或预防与SHP2调节相关的疾病。

[1000] 实施方案II-51.一种如实施方案II-1至实施方案II-45中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、前药、溶剂合物、水合物、互变异构体或异构体在用于制造用以治疗或预防与SHP2调节相关的疾病的药物中的用途。

[1001] 实施方案II-52.一种治疗有需要的个体的与SHP2调节相关的疾病的方法,其包括向该个体施用有效量的如实施方案II-48的药物组合物。

[1002] 实施方案II-53.如实施方案II-52的方法,其中该疾病选自努南综合征、豹皮综合征、青少年骨髓单核细胞性白血病、神经母细胞瘤、黑色素瘤、急性髓样白血病以及乳腺癌、肺癌及结肠癌。

[1003] 实施方案II-54.如实施方案II-48的药物组合物,其用作药物。

[1004] 实施方案II-55.如实施方案II-48的药物组合物,其用于治疗或预防与SHP2调节相关的疾病。

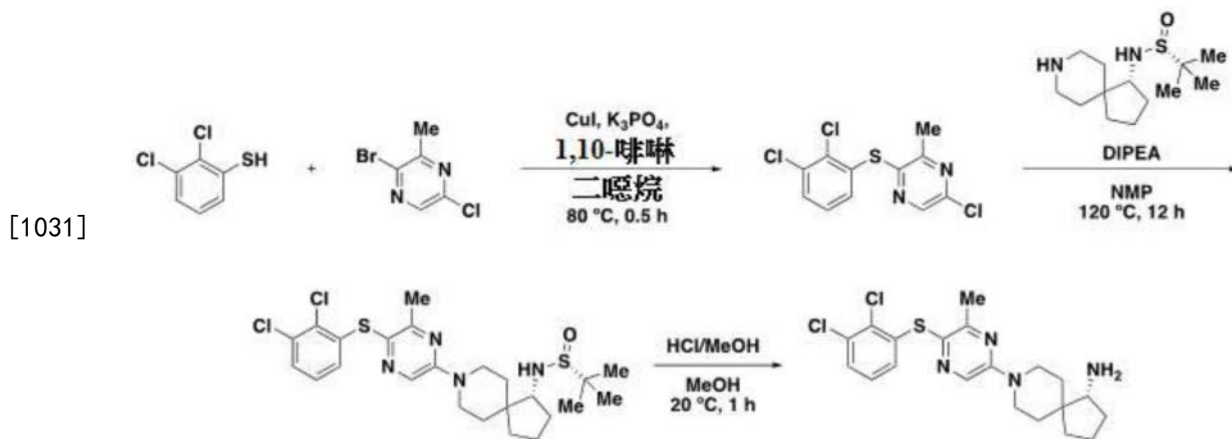
[1005] 实施方案II-56.一种如实施方案II-48的药物组合物在用于制造用以治疗或预防与SHP2调节相关的疾病的药物中的用途。

## 实施例

[1006] 藉由以下实施例及合成实施例进一步说明本公开,该实施例及合成实施例不应被视为将本公开的范围或精神限制于本文中所描述的特定程序。应理解,提供该实施例以示例说明某些实施方案而不意欲藉此限制本公开的范围。应进一步理解,本领域技术人员可在不偏离本公开的精神及/或所附权利要求的范围的情况下利用多种其他实施方案、其修改及等同物。

[1007] 以下实施例及本文中其他部分中所使用的定义为:

- |        |   |   |
|--------|---|---|
| [1008] | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , DCM                               | 二氯甲烷 (Methylene chloride/Dichloromethane) |
| [1009] | CH <sub>3</sub> CN, MeCN  | 乙腈  |
| [1010] | CuI   | 碘化铜 (I)                                   |
| [1011] | DIPEA   | 二异丙基乙胺                                    |
| [1012] | DMF   | N,N-二甲基甲酰胺                                |
| [1013] | equiv   | 当量  |
| [1014] | ESI   | 电喷雾电离                                     |
| [1015] | EtOAc   | 乙酸乙酯                                      |
| [1016] | hr  | 小时  |
| [1017] | H <sub>2</sub> O  | 水   |
| [1018] | HCl   | 盐酸  |
| [1019] | HPLC  | 高效液相色谱法                                   |
| [1020] | K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>                                      | 磷酸(三)钾                                    |
| [1021] | LC-MS   | 液相色谱-质谱                                   |
| [1022] | MeOH  | 甲醇  |
| [1023] | min   | 分钟  |
| [1024] | Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>                                     | 硫酸钠                                       |
| [1025] | NMP   | N-甲基吡咯烷酮                                  |
| [1026] | NMR   | 核磁共振                                      |
| [1027] | Pd(dppf)Cl <sub>2</sub>   | [1,1'-双(二苯膦基)二茂铁]二氯化钯(II)                 |
| [1028] | TLC   | 薄层色谱法                                     |
| [1029] | 实施例1至实施例93  |   |
| [1030] | 实施例1 - (R) -8- (5- ((2,3-二氯苯基) 硫代) -6-甲基吡嗪-2-基) -8-氮杂螺[4.5]癸-1-胺的合成 |   |



[1032] 步骤1. 5-氯-2-((2,3-二氯苯基)硫代)-3-甲基吡嗪的合成

[1033] 在20℃,在惰性气氛下,向2-溴-5-氯-3-甲基吡嗪(50mg,241.01μmol,1当量)于二噁烷(3mL)中的溶液中依序添加2,3-二氯苯硫醇(64.74mg,361.52μmol,1.5当量)、CuI(9.18mg,48.20μmol,0.2当量)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(102.32mg,482.02μmol,2当量)及1,10-菲啉(17.37mg,96.40μmol,0.4当量)。在80℃将所得混合物搅拌0.5小时。接着冷却反应混合物,且向溶液中添加H<sub>2</sub>O(20mL)。用乙酸乙酯(4×10mL)萃取所得水相,且用盐水(2×10mL)洗涤所合并的有机萃取物,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,并且在减压下浓缩。纯化粗残余物,得到淡黄色固体状5-氯-2-((2,3-二氯苯基)硫代)-3-甲基吡嗪(25.00mg,34%产率)。C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>S的LC-MS(ESI):m/z:[M+H]<sup>+</sup>计算值:304.94;实测值305.0。

[1034] 步骤2.N-((R)-8-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的合成

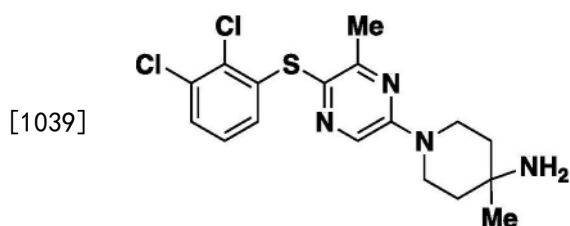
[1035] 在20℃,在惰性气氛下向5-氯-2-((2,3-二氯苯基)硫代)-3-甲基吡嗪(25mg,81.80μmol,1当量)及2-甲基-N-((R)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)丙烷-2-亚磺酰胺(42.28mg,163.61μmol,2当量)于NMP(1mL)中的溶液中添加DIPEA(84.58mg,654.43μmol,114.30μL,8当量)。接着在120℃将混合物搅拌12小时。接着冷却反应混合物,且向溶液中添加H<sub>2</sub>O(20mL)。接着用乙酸乙酯(4×10mL)萃取所得水相。用盐水(2×10mL)洗涤所合并的有机萃取物,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,并且在减压下浓缩,得到黑棕色固体状粗制N-((R)-8-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(30mg),不进行进一步纯化便直接用于下一步骤。C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>OS<sub>2</sub>的LC-MS(ESI):m/z:[M+H]<sup>+</sup>计算值:527.14;实测值527.1。

[1036] 步骤3.(R)-8-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-胺的合成

[1037] 在20℃,在惰性气氛下向N-((R)-8-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(30mg,56.86μmol,1当量)于MeOH(1mL)中的溶液中添加含HCl的MeOH(4M,3mL)。在20℃将所得混合物搅拌1小时。接着在减压下浓缩反应混合物,得到粗产物。藉由制备型HPLC纯化此粗残余物,得到固体状(R)-8-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-胺(7.01mg,29.12%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,甲醇-d<sub>4</sub>)δ8.12(br s,1H),7.34(d,J=7.72Hz,1H),7.12(t,J=7.94Hz,1H),6.69(d,J=7.72Hz,1H),4.45-4.27(m,2H),3.27-3.14(m,3H),2.44(s,3H),

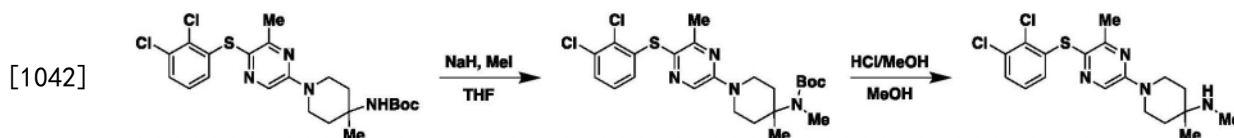
2.18-2.29(m, 1H), 1.94-1.72(m, 6H), 1.64-1.50(m, 3H)。C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>S的LC-MS (ESI): m/z: [M+H]<sup>+</sup>计算值: 423.11; 实测值423.1。

[1038] 实施例2-1- (5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)-4-甲基哌啶-4-胺的合成



[1040] 以类似于实施例1的方式合成1-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)-4-甲基哌啶-4-胺,但用(4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯取代2-甲基-N-((R)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)丙烷-2-亚磺酰胺。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.26(s, 4H), 7.48-7.46(m, 1H), 7.26-7.22(m, 1H), 6.75(d, J=8Hz, 1H), 4.09-4.06(m, 2H), 3.40(m, 2H), 2.38(s, 3H), 1.79-1.74(m, 4H), 1.37(s, 3H)。C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>S的LC-MS (ESI): m/z: [M+H]<sup>+</sup>计算值: 383.08; 实测值383.1。

[1041] 实施例3-1- (5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)-N,4-二甲基哌啶-4-胺的合成



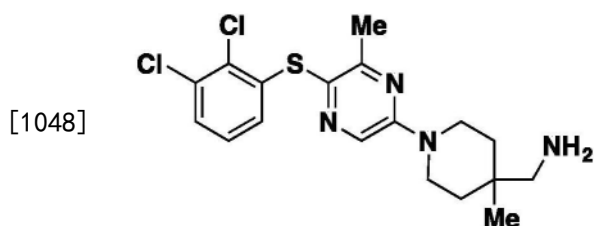
[1043] 步骤1. (1-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)-4-甲基哌啶-4-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1044] 在0℃,在惰性气氛下,向(1-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(150.00mg, 310.27μmol, 1.00当量)于THF(5.00mL)中的溶液中逐份添加氢化钠(12.41mg, 310.27μmol, 60%纯度, 1当量)。在0℃将混合物搅拌30分钟,接着在0℃逐滴添加碘化甲烷(44.04mg, 310.27μmol, 19.32μL, 1当量)。在0℃搅拌混合物且搅拌1.5小时,此后藉由添加水(50mL)来淬灭反应混合物且用EtOAc(3×20mL)萃取。用盐水(2×20mL)洗涤所合并的有机层,经硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩,得到黄色固体状甲基化产物(110.00mg, 粗物质)。C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S的LC-MS (ESI): m/z: [M+H]<sup>+</sup>计算值: 497.15; 实测值: 497.1; RT=1.12分钟。

[1045] 步骤2. 1-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)-N,4-二甲基哌啶-4-胺的合成

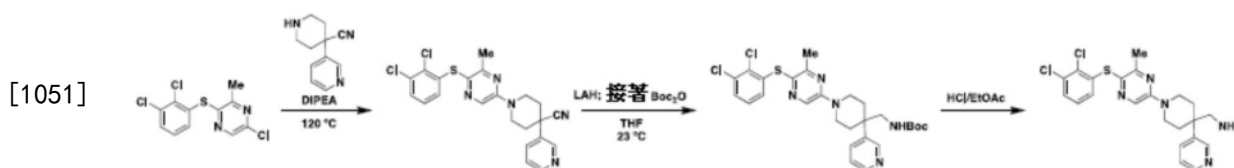
[1046] 以类似于实施例1的方式合成1-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)-N,4-二甲基哌啶-4-胺,但用(1-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)-4-甲基哌啶-4-基)(甲基)胺甲酸叔丁酯取代N-((R)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.38(s, 1H), 7.93(s, 1H), 3.87-3.84(m, 1H), 3.56-3.44(m, 1H), 2.40(s, 3H), 1.74(br d, J=4.15Hz, 1H), 1.35-1.29(m, 1H)。C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>S的LC-MS (ESI): m/z: [M+H]<sup>+</sup>计算值: 397.09; 实测值: 396.9。

[1047] 实施例4-1- (5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)-4-氨基甲基-4-甲基哌啶的合成

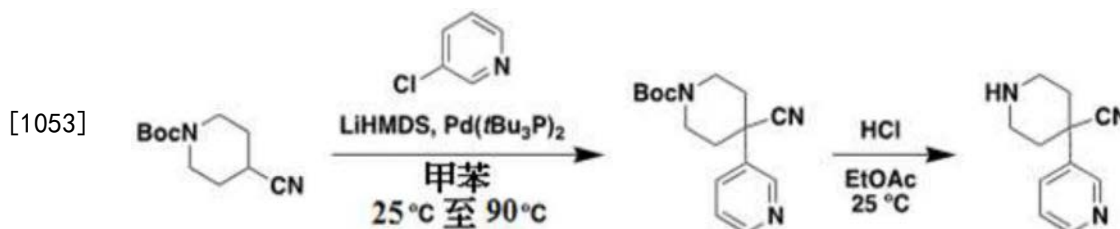


[1049] 以类似于实施例1的方式合成1-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)-4-氨基甲基-4-甲基哌啶,但用((4-甲基哌啶-4-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯取代2-甲基-N-((R)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)丙烷-2-亚磺酰胺。在进行HPLC纯化之后,将1-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)-4-氨基甲基-4-甲基哌啶分离为其甲酸盐。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.36(s, 1H), 8.22(d, J=0.7Hz, 1H), 7.46(dd, J=8.0, 1.4Hz, 1H), 7.23(t, J=8.0Hz, 1H), 6.72(dd, J=8.0, 1.4Hz, 1H), 3.89(dt, J=13.5, 5.0Hz, 2H), 3.40(ddd, J=13.3, 9.6, 3.5Hz, 2H), 2.57(s, 2H), 2.38(s, 3H), 1.49(ddd, J=13.7, 9.6, 4.1Hz, 2H), 1.36(dt, J=13.5, 4.5Hz, 2H), 1.00(s, 3H)。C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>S的LC-MS (ESI): m/z: [M+H]<sup>+</sup>计算值: 397.09;实测值397.39。

[1050] 实施例5- (1-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)-4-(吡啶-3-基)哌啶-4-基)甲胺的合成



[1052] 4-(吡啶-3-基)哌啶-4-甲腈的合成



[1054] 4-(吡啶-3-基)哌啶-4-甲腈的合成

[1055] 在25℃,在惰性气氛下向4-氰基哌啶-1-甲酸叔丁酯(500mg, 2.3mmol, 1当量)及3-氯吡啶(405mg, 3.5mmol, 340μL, 1.5当量)于甲苯(10mL)中的混合物中一次性添加LiHMDS (1M, 7.1mL, 3当量)及Pd(t-Bu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub> (243mg, 476μmol, 0.2当量)。在25℃将混合物搅拌2小时,接着升温至90℃后维持15小时。接着将反应混合物倾入H<sub>2</sub>O(5mL)中,且用乙酸乙酯(3×10mL)萃取水相。用盐水(2mL)洗涤所合并的有机相,用无水硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩。藉由柱色谱法纯化残余物,得到黄色油状4-氰基-4-(吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(180mg, 626μmol, 26%产率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ8.64(br s, 1H), 8.51(br d, J=3.53Hz, 1H), 7.69(br d, J=7.94Hz, 1H), 7.25(dd, J=7.94, 4.85Hz, 1H), 7.14(s, 1H), 4.32-4.11(m, 2H), 3.09(br s, 2H), 2.01(br d, J=12.8Hz, 2H), 1.91-1.79(m, 3H), 1.37(s, 9H), 1.36-1.32(m, 2H), 1.15-1.12(m, 1H), 1.09(s, 1H)。用HCl(4N, 二噁烷)进行去保护,产

生4-(吡啶-3-基)哌啶-4-甲腈盐酸盐,不进行进一步纯化便用于下一步骤。

[1056] 步骤1. 1-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)-4-(吡啶-3-基)哌啶-4-甲腈的合成

[1057] 在120℃,在惰性气氛下向4-(吡啶-3-基)哌啶-4-甲腈盐酸盐(108mg,356μmol,1当量)于DIEA(4mL)中的混合物中添加5-氯-2-((2,3-二氯苯基)硫代)-3-甲基吡嗪(80mg,427μmol,1.2当量)。在120℃将混合物搅拌15小时,随后将其倾入H<sub>2</sub>O(5mL)中,接着用乙酸乙酯(3×5mL)萃取水相。用盐水(1mL)洗涤所合并的有机萃取物,用无水硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩。藉由柱色谱法纯化残余物,得到白色固体状1-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)-4-(吡啶-3-基)哌啶-4-甲腈(60mg,131μmol,37%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,氯仿-d) δ8.80(d,J=2.19Hz,1H),8.65(d,J=4.82Hz,1H),8.07(s,1H),7.85(dd,J=8.11,1.53Hz,1H),7.40(dd,J=7.89,4.82Hz,1H),7.30(dd,J=8.33,1.32Hz,1H),7.06(t,J=8.11Hz,1H),6.83-6.78(m,1H),5.31(s,1H),4.62(br d,J=14.03Hz,2H),3.44(br t,J=13.15Hz,2H),2.53(s,3H),2.31(br d,J=12.28Hz,2H),2.19-2.09(m,2H)。

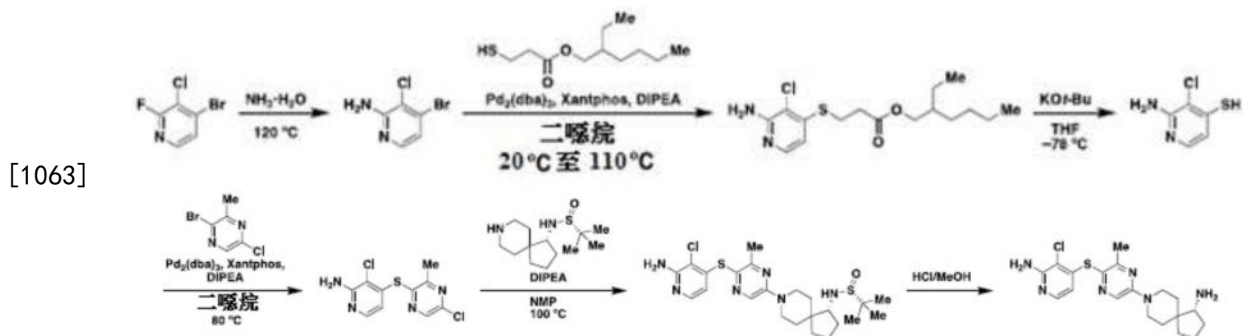
[1058] 步骤2. ((1-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)-4-(吡啶-3-基)哌啶-4-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1059] 在0℃,在惰性气氛下,向1-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)-4-(吡啶-3-基)哌啶-4-甲腈(60mg,131μmol,1当量)于THF(5mL)中的溶液中一次性添加氢化锂铝(30mg,788μmol,6当量)。在0℃将混合物搅拌2小时,随后将H<sub>2</sub>O(0.1mL)逐滴添加至反应混合物中,得到混浊液体。接着用THF(10mL)稀释此混合物,随后在25℃、在N<sub>2</sub>下添加Boc<sub>2</sub>O(85mg,391μmol,90μL,3当量)。在25℃将混合物搅拌2小时,随后过滤混合物且在真空中浓缩。藉由柱色谱法纯化残余物,得到白色固体状((1-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)-4-(吡啶-3-基)哌啶-4-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(27mg,51μmol,39%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,氯仿-d) δ8.73-8.46(m,2H),8.00(s,1H),7.71(br d,J=6.58Hz,1H),7.38(br s,1H),7.25(br d,J=8.33Hz,1H),7.01(t,J=7.89Hz,1H),6.67(d,J=7.89Hz,1H),4.31(br s,1H),3.97(br s,2H),3.41(br d,J=5.26Hz,3H),2.47(s,3H),2.25(br s,2H),2.00(br s,2H),1.40(s,9H),1.31-1.23(m,1H)。

[1060] 步骤3. (1-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)-4-(吡啶-3-基)哌啶-4-基)甲胺的合成

[1061] (1-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)-4-(吡啶-3-基)哌啶-4-基)甲胺的合成是以类似于实施例1的方式进行合成。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.72(s,1H),8.56(d,J=4.63Hz,1H),8.49(br s,1H),8.08(s,1H),8.03(br d,J=8.16Hz,1H),7.56(dd,J=7.94,4.85Hz,1H),7.34(d,J=7.94Hz,1H),7.11(t,J=8.05Hz,1H),6.67(d,J=7.72Hz,1H),4.16(br d,J=13.45Hz,2H),3.35-3.33(m,1H),3.28(br s,1H),3.23(s,2H),2.44(s,5H),2.01(br t,J=10.14Hz,2H)。C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>S的LC-MS(ESI):m/z:[M+H]<sup>+</sup>计算值:460.11;实测值459.9。

[1062] 实施例6-(R)-8-(5-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-胺的合成



[1064] 步骤1. 4-溴-3-氯吡啶-2-胺的合成

[1065] 在120℃将4-溴-3-氯-2-氟-吡啶(3×8.00g, 3×38.02mmol, 3×1当量)及NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O(3×60mL)的三份单独批料搅拌2小时, 此后合并该三份批料并浓缩以减少溶液体积。接着用二氯甲烷(3×50mL)萃取水相, 且用盐水(2×50mL)洗涤所合并的有机萃取物, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 得到白色固体状4-溴-3-氯吡啶-2-胺(22.06g, 106.33mmol, 93%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ7.76(d, J=5.26Hz, 1H), 6.91(d, J=5.26Hz, 1H), 5.06(br, 2H)。

[1066] 步骤2. 3-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)丙酸2-乙基己酯的合成

[1067] 在20℃向4-溴-3-氯吡啶-2-胺(5g, 24.1mmol, 1当量)于二噁烷(50mL)的溶液中添加3-氢硫基丙酸2-乙基己酯(5.2g, 24.1mmol, 1当量)、Xantphos(1.3g, 2.4mmol, 0.1当量)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(831mg, 1.4mmol, 0.06当量)、DIPEA(8.4mL, 48.2mmol, 2当量)。接着在惰性气氛下将混合物升温至110℃并且搅拌5小时。在此时间之后, 用H<sub>2</sub>O稀释反应物, 用二氯甲烷(3×50mL)萃取水相。用盐水(2×50mL)洗涤所合并的有机萃取物, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。击打反应混合物, 接着过滤, 得到淡绿色固体状3-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)丙酸2-乙基己酯(5g, 14.7mmol, 61%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 氯仿-d) δppm 7.85(d, J=5.51Hz, 1H), 6.50(d, J=5.51Hz, 1H), 4.84(br s, 1H), 4.03(dd, J=5.84, 1.21Hz, 2H), 3.20(t, J=7.50Hz, 2H), 2.71(t, J=7.39Hz, 2H), 1.66-1.51(m, 3H), 1.45-1.31(m, 2H), 1.27(br s, 5H), 0.87(t, J=7.39Hz, 6H)。

[1068] 步骤3. 2-氨基-3-氯吡啶-4-硫醇的合成

[1069] 在-78℃, 在惰性气氛下向3-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)丙酸2-乙基己酯(5g, 14.5mmol, 1当量)于THF(50mL)中的溶液中添加叔丁醇钾(1M THF溶液, 29mL, 29mmol, 2当量)。在-78℃将反应物搅拌1小时, 此后过滤反应混合物并浓缩。藉由硅胶柱纯化粗残余物, 得到黄色固体状2-氨基-3-氯吡啶-4-硫醇(1.9g, 11.8mmol, 81%产率)。

[1070] 步骤4. 3-氯-4-((5-氯-3-甲基吡嗪-2-基)硫代)吡啶-2-胺的合成

[1071] 在惰性气氛下向2-氨基-3-氯吡啶-4-硫醇(4.09g, 25.4mmol, 1.1当量)于二噁烷(25mL)中的溶液中添加DIEA(8.08mL, 46.2mmol, 2当量)、2-溴-5-氯-3-甲基吡嗪(4.80g, 23.1mmol, 1当量)、Xantphos(1.34g, 2.31mmol, 0.1当量)及Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(1.69g, 1.85mmol, 0.08当量)。在80℃将反应混合物搅拌1小时, 此后浓缩反应混合物。藉由硅胶柱纯化残余物, 得到黄色固体状3-氯-4-((5-氯-3-甲基吡嗪-2-基)硫代)吡啶-2-胺(3.20g, 11.1mmol, 48%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ8.23(s, 1H), 7.82(d, J=5.29Hz, 1H), 6.44(d, J=5.29Hz, 1H), 4.93(br s, 2H), 2.56(s, 3H)。

[1072] 步骤5. (R)-N-((R)-8-(5-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)-

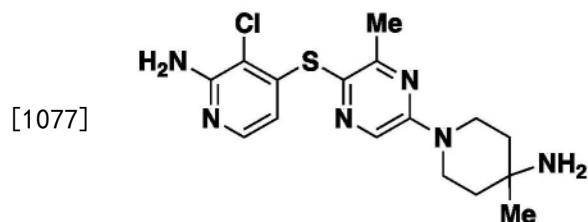
## 8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的合成

[1073] 向3-氯-4-((5-氯-3-甲基吡嗪-2-基)硫代)吡啶-2-胺(750mg, 2.61mmol, 1当量)于DIEA(9.00mL)及NMP(3.00mL)中的溶液中添加(R)-2-甲基-N-((R)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)丙烷-2-亚磺酰胺(1.01g, 3.92mmol, 1.5当量)。在100℃将反应物搅拌2小时, 此后在减压下浓缩反应混合物。藉由硅胶柱纯化粗残余物, 得到固体状(R)-N-((R)-8-(5-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(750mg, 1.47mmol, 56%产率)。

[1074] 步骤6. (R)-8-(5-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-胺的合成

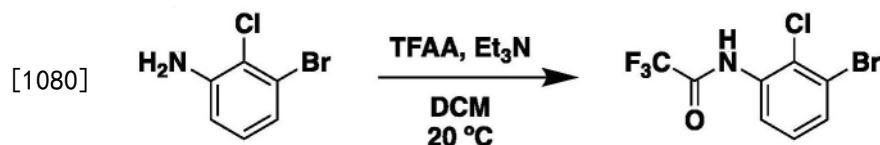
[1075] 在20℃将(R)-N-((R)-8-(5-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.00g, 1.96mmol, 1当量)于HCl/MeOH(10mL)中的混合物搅拌1小时, 此后在减压下浓缩反应混合物。藉由HPLC纯化残余物, 得到白色固体状(R)-8-(5-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-胺(350mg, 864μmol, 44%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 氯仿-d) $\delta$ 8.03(s, 1H), 7.62(d, J=5.51Hz, 1H), 5.88(d, J=5.51Hz, 1H), 5.14(br s, 2H), 4.24(br t, J=14.33Hz, 2H), 3.13(br s, 2H), 2.98(br s, 1H), 2.44(s, 3H), 1.26-1.92(m, 10H)。C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub>S的LC-MS(ESI): m/z: [M+H]<sup>+</sup>计算值: 405.15; 实测值405.0。

[1076] 实施例7-4-((5-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-3-甲基吡嗪-2-基)硫代)-3-氯吡啶-2-胺的合成



[1078] 以类似于实施例6的方式合成4-((5-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-3-甲基吡嗪-2-基)硫代)-3-氯吡啶-2-胺, 但用4-甲基哌啶-4-胺取代(R)-2-甲基-N-((R)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)丙烷-2-亚磺酰胺。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) $\delta$ 8.52(s, 1H), 8.18(s, 1H), 7.57(d, J=5.70Hz, 1H), 5.78(d, J=5.70Hz, 1H), 4.31-4.15(m, 2H), 3.60-3.40(m, 2H), 2.46(s, 3H), 1.97-1.79(m, 4H), 1.49(s, 3H)。C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>6</sub>S的LC-MS(ESI): m/z: [M+H]<sup>+</sup>计算值: 365.1; 实测值365.1。

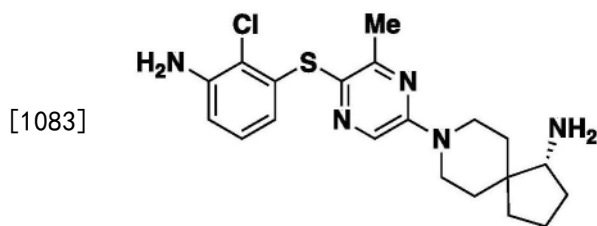
[1079] N-(3-溴-2-氯苯基)-2,2,2-三氟乙酰胺



[1081] 在0℃, 在惰性气氛下向3-溴-2-氯苯胺(8g, 39mmol, 1当量)于DCM(80mL)中的溶液中依序添加三乙胺(16.11mL, 116mmol, 3当量)及三氟乙酸酐(8.1mL, 58mmol, 1.5当量)。接着将所得混合物升温至20℃并且搅拌2小时。在此时间之后, 用H<sub>2</sub>O(100mL)淬灭反应物且用DCM萃取(3×150mL)。用盐水(140mL)洗涤所合并的有机萃取物, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤, 并且在减压下浓缩。藉由硅胶色谱法纯化粗残余物, 得到白色固体状N-(3-溴-2-氯苯基)-2,2,2-

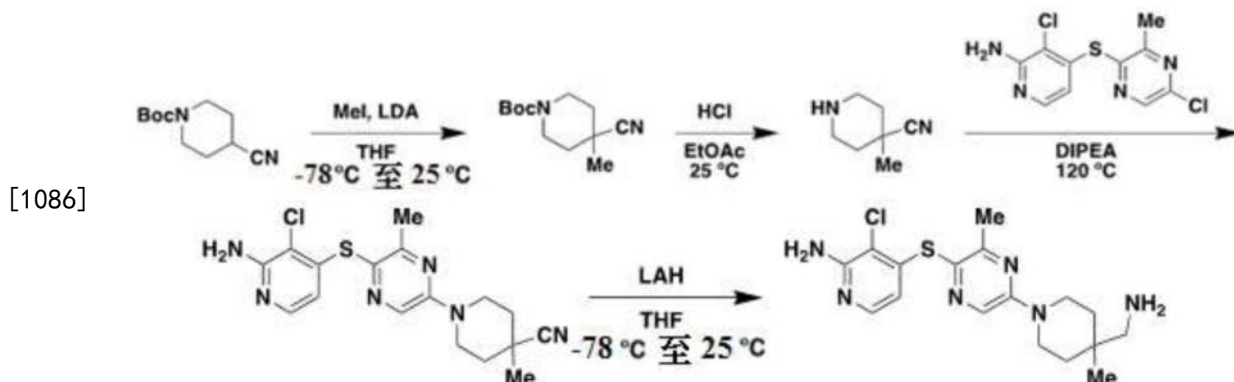
三氟乙酰胺(10g, 33mmol, 85%产率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$ 8.48 (s, 1H) 8.34-8.31 (m, 1H) 7.53-7.51 (m, 1H) 7.26-7.21 (m, 1H)。

[1082] 实施例8- (R)-8- (5- ((3-氨基-2-氯苯基) 硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-胺的合成



[1084] 以类似于实施例6的方式合成(R)-8- (5- ((3-氨基-2-氯苯基) 硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-胺, 但用N- (3-溴-2-氯苯基)-2,2,2-三氟乙酰胺取代4-溴-3-氯吡啶-2-胺。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$ 8.54 (s, 1H), 8.65-8.47 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 6.85 (t, J=7.94Hz, 1H), 6.64 (dd, J=8.05, 1.43Hz, 1H), 5.99 (dd, J=7.72, 1.32Hz, 1H), 4.42-4.19 (m, 2H), 3.20-3.04 (m, 2H), 2.41 (s, 2H), 2.22-2.13 (m, 1H), 2.04-2.34 (m, 8H)。C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>5</sub>S的LC-MS (ESI): m/z: [M+H]<sup>+</sup>计算值: 404.16; 实测值404.1。

[1085] 实施例9-4- ((5- (4- (氨基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-3-甲基吡嗪-2-基) 硫代)-3-氯吡啶-2-胺的合成



[1087] 步骤1. 4-氰基-4-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成

[1088] 在-78℃, 在惰性气氛下以逐滴方式经15分钟向4-氰基哌啶-1-甲酸叔丁酯(3.00g, 14.2mmol, 1当量)于THF (60mL) 中的溶液中添加LDA (2M THF溶液, 7.85mL, 1.1当量)。在-78℃将所得黄色溶液搅拌30分钟, 随后以逐滴方式添加碘甲烷(1.33mL, 21.4mmol, 1.5当量)。在-78℃将反应混合物搅拌30分钟, 随后将其升温至25℃并且搅拌1小时。在此时间之后, 小心地将反应混合物倾入100mL冰水中, 并且分离有机层。用乙酸乙酯(3×100mL)萃取水相。用盐水(5mL)洗涤所合并的有机萃取物, 用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤, 并且在减压下浓缩。藉由柱色谱法纯化粗残余物, 得到白色固体状4-氰基-4-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.82g, 8.11mmol, 56%产率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$ 4.22-3.93 (m, 2H), 3.00 (br s, 2H), 1.85 (br d, J=13.23Hz, 2H), 1.47-1.31 (m, 14H)。

[1089] 步骤2. 4-甲基哌啶-4-甲腈的合成

[1090] 在25℃, 在惰性气氛下向HCl/EtOAc溶液(4M, 20mL)中添加4-氰基-4-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.82g, 8.11mmol, 1当量)。在25℃将混合物搅拌3小时, 此后过滤反应混合物并

且在减压下浓缩,得到白色固体状4-甲基哌啶-4-甲腈(1.46g,粗产物,盐酸盐)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,甲醇-d<sub>4</sub>) δ3.45(br d, J=13.67Hz, 2H), 3.16(td, J=13.34, 2.65Hz, 2H), 2.19(br d, J=14.11Hz, 2H), 1.74-1.86(m, 2H), 1.46(s, 3H)。

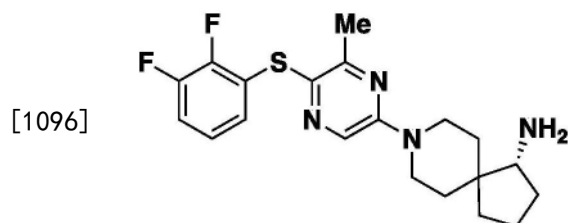
[1091] 步骤3. 1-(5-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)-4-甲基哌啶-4-甲腈的合成

[1092] 在120℃,在惰性气氛下将4-甲基哌啶-4-甲腈(200mg, 696μmol, 1当量)及3-氯-4-((5-氯-3-甲基吡嗪-2-基)硫代)吡啶-2-胺(112mg, 696μmol, 1当量)于DIPEA(2.00mL)中的混合物搅拌2小时。接着将反应混合物倾入H<sub>2</sub>O(5mL)中,且用EtOAc(3×5mL)萃取水相。用盐水(1mL)洗涤所合并的有机萃取物,用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,并且在减压下浓缩。接着藉由柱色谱法纯化粗残余物,得到白色固体状1-(5-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)-4-甲基哌啶-4-甲腈(100mg, 266μmol, 38%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ8.05(s, 1H), 7.67(d, J=5.29Hz, 1H), 5.87(d, J=5.51Hz, 1H), 4.84(br s, 2H), 4.43(br d, J=13.01Hz, 2H), 3.26(br t, J=12.24Hz, 2H), 2.47(s, 3H), 2.07(br s, 1H), 1.41-1.47(m, 4H)。

[1093] 步骤4. 4-((5-(4-(氨基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-3-甲基吡嗪-2-基)硫代)-3-氯吡啶-2-胺的合成

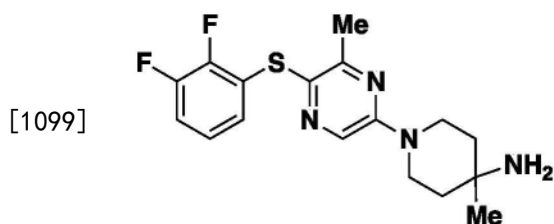
[1094] 在-78℃,在惰性气氛下向1-(5-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)-4-甲基哌啶-4-甲腈(100mg, 266μmol, 1.00当量)于THF(2.60mL)中的混合物中一次性添加LAH(60.7mg, 1.60mmol, 6当量)。在25℃将混合物搅拌2小时。在此时间之后,将H<sub>2</sub>O(0.1mL)逐滴添加至反应混合物中。过滤所得混合物,且在减压下浓缩滤液,得到粗产物。藉由HPLC纯化残余物,得到白色固体状4-((5-(4-(氨基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-3-甲基吡嗪-2-基)硫代)-3-氯吡啶-2-胺(500μg, 1.32μmol, 0.49%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.11(s, 1H), 7.56(d, J=5.51Hz, 1H), 5.77(d, J=5.73Hz, 1H), 4.58(s, 2H), 4.09(s, 2H), 3.47(br s, 3H), 2.87(s, 2H), 2.43(s, 3H), 1.57(br s, 4H), 1.27(s, 1H), 1.17(s, 3H)。C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>6</sub>S的LC-MS(ESI):m/z:[M+H]<sup>+</sup>计算值:379.1;实测值379.2。

[1095] 实施例10-(R)-8-(5-((2,3-二氟苯基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-胺的合成



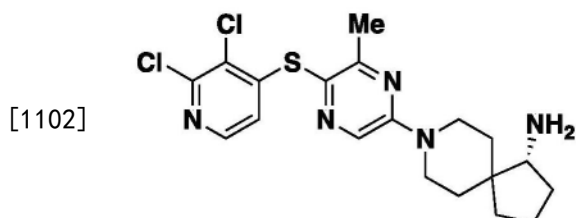
[1097] 以类似于实施例1的方式合成(R)-8-(5-((2,3-二氟苯基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-胺,但用2,3-二氟苯硫醇取代2,3-二氯苯硫醇。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.52-8.50(m, 2H), 7.98(s, 2H), 7.19-7.17(m, 1H), 7.15-7.13(m, 1H), 7.07-7.04(m, 1H), 4.32-4.24(m, 2H), 3.19-3.14(m, 2H), 2.46(s, 3H), 2.32-2.23(m, 1H), 1.88-1.32(m, 10H)。C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>S的LC-MS(ESI):m/z:[M+H]<sup>+</sup>计算值:391.17;实测值391.0。

[1098] 实施例11-1-(5-((2,3-二氟苯基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)-4-甲基哌啶-4-胺的合成



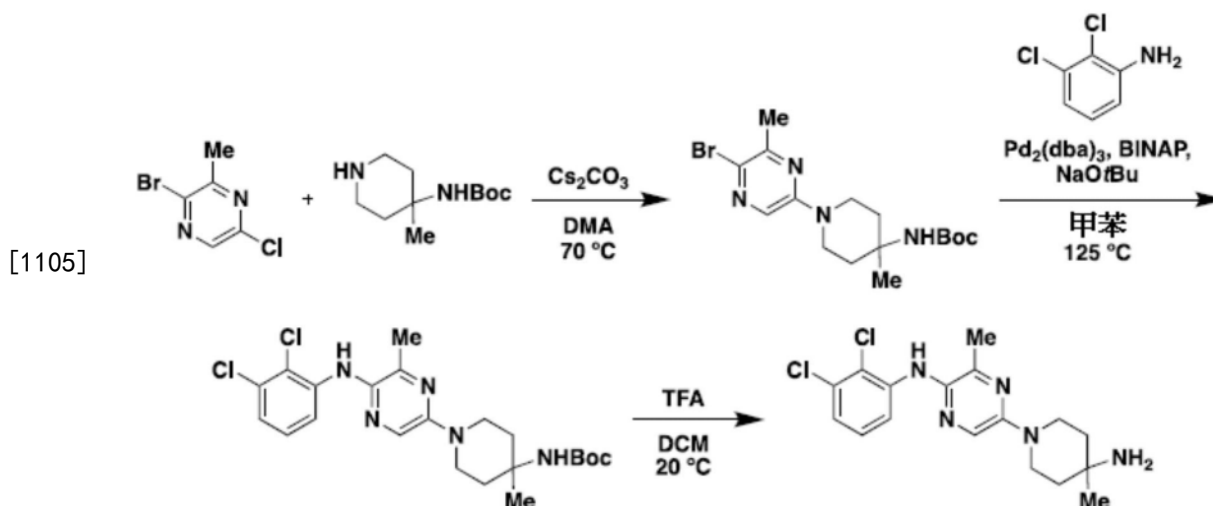
[1100] 以类似于实施例1的方式合成1-(5-((2,3-二氟苯基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)-4-甲基哌啶-4-胺,但分别用2,3-二氟苯硫醇及4-甲基哌啶-4-胺取代2,3-二氯苯硫醇及(R)-2-甲基-N-((R)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)丙烷-2-亚磺酰胺。<sup>1</sup>HNMR(400MHz,甲醇-d<sub>4</sub>) $\delta$  8.53(s,1H),8.01(s,1H),7.18-7.17(m,1H),7.16-7.08(m,1H),6.95-6.91(m,1H),4.12-4.09(m,2H),3.43-3.41(m,2H),2.47(s,3H),1.83-1.81(m,4H),1.45(s,3H)。C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>S的LC-MS(ESI):m/z:[M+H]<sup>+</sup>计算值:351.14;实测值351.2。

[1101] 实施例12-1-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)-4-甲基哌啶-4-胺的合成



[1103] 以类似于实施例6的方式合成1-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)-4-甲基哌啶-4-胺,但用2,3-二氯-4-碘吡啶取代4-溴-3-氯吡啶-2-胺。<sup>1</sup>HNMR(400MHz,甲醇-d<sub>4</sub>) $\delta$  8.53(s,1H),8.17(s,1H),7.98(d,J=5.26Hz,1H),6.54(d,J=5.26Hz,1H),4.46-4.31(m,2H),3.23-3.14(m,2H),2.44(s,3H),2.24-2.14(m,1H),1.91-1.53(m,9H),C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>S的LC-MS(ESI):m/z:[M+H]<sup>+</sup>计算值:424.11;实测值:424.1。

[1104] 实施例13-5-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-N-(2,3-二氯苯基)-3-甲基吡嗪-2-胺的合成



[1106] 步骤1. (1-(5-溴-6-甲基吡嗪-2-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1107] 在惰性气氛下向2-溴-5-氯-3-甲基吡嗪(300mg,1.5mmol,1当量)及(4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(373mg,1.7mmol,1.1当量)于DMA(4mL)中的混合物中添加Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>

(945mg, 2.9mmol, 1.9当量)。将所得混合物升温至70℃并且搅拌3小时, 随后冷却反应混合物并且在减压下浓缩。藉由制备型TLC纯化粗残余物, 得到(1-(5-溴-6-甲基吡嗪-2-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(90mg, 234μmol, 16%产率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.68(s, 1H), 4.39(br, s, 1H), 3.83-3.78(m, 2H), 3.31-3.25(m, 2H), 2.48(s, 3H), 2.10-2.07(m, 2H), 1.66-1.61(m, 2H), 1.43(s, 9H), 1.38(s, 3H)。

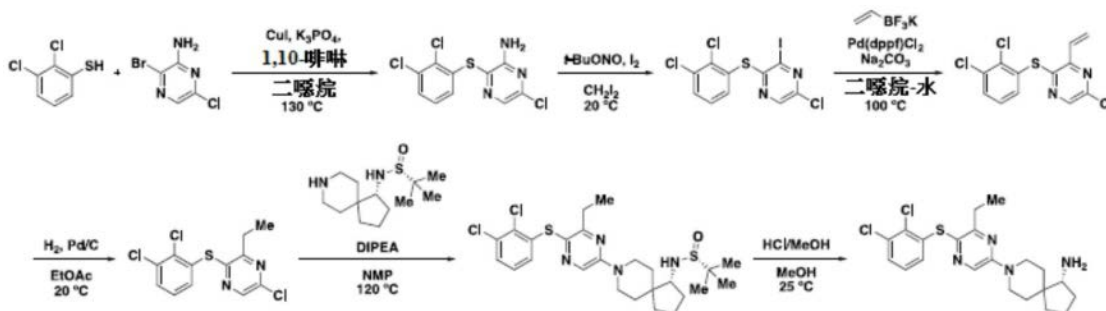
[1108] 步骤2. (1-(5-((2,3-二氯苯基)氨基)-6-甲基吡嗪-2-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1109] 在20℃, 在惰性气氛下向(1-(5-溴-6-甲基吡嗪-2-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(45mg, 117μmol, 1当量)于甲苯(1.5mL)中的溶液中依序添加2,3-二氯苯胺(21μL, 175μmol, 1.5当量)、叔丁醇钠(22.5mg, 234μmol, 2当量)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(10.7mg, 11.7μmol, 0.1当量)、BINAP(14.5mg, 23.4μmol, 0.2当量)。藉由微波将所得混合物升温至125℃后维持1.5小时。在此时间之后, 冷却混合物且在减压下浓缩, 并且藉由制备型TLC纯化粗残余物, 得到黄色油状(1-(5-((2,3-二氯苯基)氨基)-6-甲基吡嗪-2-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(50mg, 107μmol, 46%产率)。C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>的LC-MS (ESI): m/z: [M+H]<sup>+</sup>计算值: 466.17; 实测值466.2。

[1110] 步骤3. 5-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-N-(2,3-二氯苯基)-3-甲基吡嗪-2-胺的合成

[1111] 在20℃, 将(1-(5-((2,3-二氯苯基)氨基)-6-甲基吡嗪-2-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(50mg, 107μmol, 1当量)于TFA(1mL)及DCM(1mL)中的溶液搅拌2小时。在此时间之后, 用饱和NaHCO<sub>3</sub>将混合物的pH值调节至pH=8。用DCM(3×5mL)萃取所得混合物。用盐水(5mL)洗涤有机萃取物, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并浓缩。藉由制备型HPLC纯化所得粗残余物, 得到呈其甲酸盐形式的5-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-N-(2,3-二氯苯基)-3-甲基吡嗪-2-胺(6.5mg, 15.8μmol, 15%产率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.53(s, 1H, HCOOH), 7.82(s, 1H), 7.19-7.17(m, 1H), 7.11-7.07(m, 1H), 7.00-6.98(m, 1H), 4.03-3.99(m, 2H), 3.34-3.30(m, 2H), 2.39(s, 3H), 1.91-1.84(m, 4H), 1.46(s, 3H)。C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>的LC-MS (ESI): m/z: [M+H]<sup>+</sup>计算值: 366.12; 实测值366.0。

[1112] 实施例14-(R)-8-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-乙基吡嗪-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-胺的合成



[1114] 步骤1. 6-氯-3-((2,3-二氯苯基)硫代)吡嗪-2-胺的合成

[1115] 在20℃, 在惰性气氛下向2,3-二氯苯硫醇(1.3g, 7.2mmol, 1.5当量)及3-溴-6-氯吡嗪-2-胺(1g, 4.8mmol, 1当量)于二噁烷(10mL)中的溶液中添加K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(1.0g, 4.8mmol, 1当量)、1,10-啡啉(86mg, 480μmol, 0.1当量)及CuI(91mg, 480μmol, 0.1当量)。使用微波辐射将

所得混合物升温至130℃后维持1.5小时,此后在减压下浓缩反应混合物。藉由硅胶色谱法纯化粗残余物,得到黄色固体状6-氯-3-((2,3-二氯苯基)硫代)吡嗪-2-胺(400mg, 1.3mmol, 27%产率)。

[1116] 步骤2. 5-氯-2-((2,3-二氯苯基)硫代)-3-碘吡嗪的合成

[1117] 在20℃向6-氯-3-((2,3-二氯苯基)硫代)吡嗪-2-胺(800mg, 2.6mmol, 1当量)于CH<sub>2</sub>I<sub>2</sub>(15mL)中的溶液中依序添加I<sub>2</sub>(795mg, 3.1mmol, 1.2当量)及t-BuON(1.2mL, 10.4mmol, 4当量)。在20℃将所得混合物搅拌3小时。在此时间之后,用饱和Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>水溶液(15mL)淬灭反应物。用DCM(3×20mL)萃取所得混合物,且用盐水(20mL)洗涤所合并的有机萃取物,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,并且在减压下浓缩。藉由硅胶色谱法纯化粗残余物,得到白色固体状5-氯-2-((2,3-二氯苯基)硫代)-3-碘吡嗪(400mg, 958μmol, 37%产率)。

[1118] 步骤3. 5-氯-2-((2,3-二氯苯基)硫代)-3-乙基吡嗪的合成

[1119] 在20℃向5-氯-2-((2,3-二氯苯基)硫代)-3-碘吡嗪(150mg, 359.3μmol, 1当量)于二噁烷(3mL)与H<sub>2</sub>O(1mL)的混合物中的溶液中添加三氟(乙基)硼酸钾(48mg, 359.3μmol, 1当量)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(26.3mg, 36μmol, 0.1当量)及Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(76.2mg, 719μmol, 2当量)。将所得混合物升温至100℃后维持5小时,此后冷却混合物并且在减压下浓缩。藉由硅胶色谱法纯化粗残余物,得到黄色固体状5-氯-2-((2,3-二氯苯基)硫代)-3-乙基吡嗪(80mg, 252μmol, 70%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ8.17(s, H), 7.53-7.51(m, 1H), 7.45-7.43(m, 1H), 7.24-7.22(m, 1H), 7.02-6.56(m, 1H), 6.60-6.56(m, 1H), 5.77-5.70(m, 1H)。C<sub>12</sub>H<sub>7</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>S的LC-MS(ESI):m/z:[M+H]<sup>+</sup>计算值:316.94;实测值316.9。

[1120] 步骤4. 5-氯-2-((2,3-二氯苯基)硫代)-3-乙基吡嗪的合成

[1121] 向5-氯-2-((2,3-二氯苯基)硫代)-3-乙基吡嗪(95mg, 299μmol, 1当量)于乙酸乙酯(10mL)中的溶液中添加Pd/C(10mg),此后将所得混合物置于H<sub>2</sub>气氛(15psi)下。在20℃将混合物搅拌1小时,此后过滤混合物并浓缩,得到无色油状5-氯-2-((2,3-二氯苯基)硫代)-3-乙基吡嗪(95mg, 粗物质),不进行进一步纯化便使用。

[1122] 步骤5. (R)-N-((R)-8-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-乙基吡嗪-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的合成

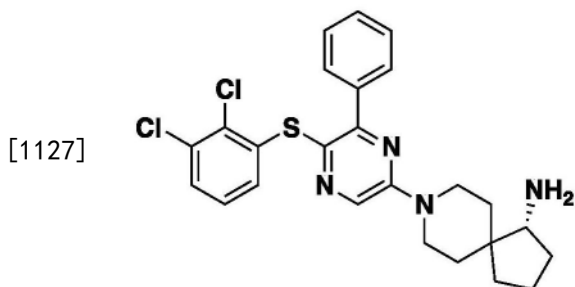
[1123] 在20℃向5-氯-2-((2,3-二氯苯基)硫代)-3-乙基吡嗪(100mg, 313μmol, 1当量)于DIPEA(3mL)及NMP(1mL)中的溶液中添加(R)-2-甲基-N-((R)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)丙烷-2-亚磺酰胺(121.3mg, 469μmol, 1.5当量)。接着将混合物升温至120℃后维持2小时。在此时间之后,冷却混合物且在减压下浓缩,得到棕色油状粗(R)-N-((R)-8-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-乙基吡嗪-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(150mg, 粗物质),不进行进一步纯化便使用。C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>的LC-MS(ESI):m/z:[M+H]<sup>+</sup>计算值:541.16;实测值541.1。

[1124] 步骤6. (R)-8-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-乙基吡嗪-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-胺的合成

[1125] 以类似于实施例1的方式合成(R)-8-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-乙基吡嗪-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-胺,但用(R)-N-((R)-8-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-乙基吡嗪-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺取代N-((R)-8-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-乙基吡嗪-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺。<sup>1</sup>H NMR

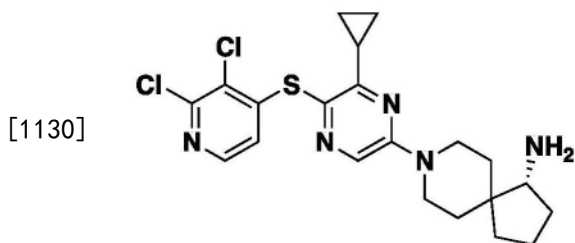
(400MHz, 氯仿-d)  $\delta$ 8.47 (s, 1H, HCOOH), 8.12 (s, 1H), 7.34-7.30 (m, 1H), 7.12-7.08 (m, 1H), 6.67-6.65 (m, 1H), 4.44-4.32 (m, 2H), 3.23-3.19 (m, 2H), 2.83-2.77 (m, 2H), 1.90-1.86 (m, 1H), 1.75-1.58 (m, 9H), 1.21-1.17 (m, 2H)。C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>S的LC-MS (ESI): m/z: [M+H]<sup>+</sup> 计算值: 437.13; 实测值437.1。

[1126] 实施例15- (R)-8- (5- ((2,3-二氯苯基) 硫代)-6-苯基吡嗪-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-胺的合成



[1128] 以类似于实施例14的方式合成(R)-8- (5- ((2,3-二氯苯基) 硫代)-6-苯基吡嗪-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-胺, 但用苯基硼酸置换三氟(乙烯基) 硼酸钾。将(R)-8- (5- ((2,3-二氯苯基) 硫代)-6-苯基吡嗪-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-胺分离为其甲酸盐。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$ 8.54 (s, 1H, HCOOH), 8.19 (s, 1H), 7.61-7.58 (m, 2H), 7.38-7.30 (m, 4H), 7.13-7.11 (m, 1H), 7.09-6.89 (m, 1H), 4.43-4.31 (m, 2H), 3.30-3.18 (m, 2H), 3.18-3.13 (m, 1H), 2.16-2.05 (m, 1H), 1.91-1.52 (m, 9H)。C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>S的LC-MS (ESI): m/z: [M+H]<sup>+</sup> 计算值: 485.13; 实测值485.2。

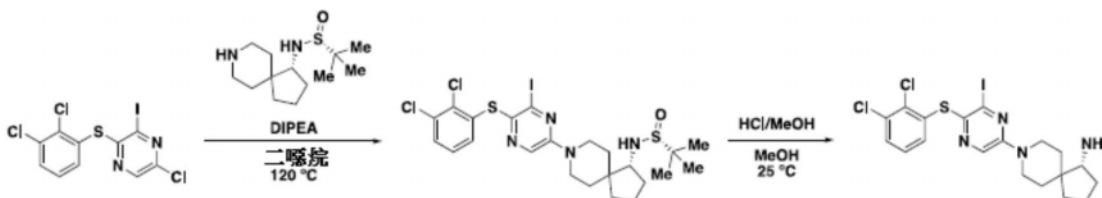
[1129] 实施例16- (R)-8- (6-环丙基-5- ((2,3-二氯吡啶-4-基) 硫代) 吡嗪-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-胺的合成



[1131] 以类似于实施例14的方式合成(R)-8- (6-环丙基-5- ((2,3-二氯吡啶-4-基) 硫代) 吡嗪-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-胺, 但分别用2,3-二氯吡啶-4-硫醇及环丙基硼酸置换2,3-二氯苯硫醇及三氟(乙烯基) 硼酸钾。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$ 8.27 (s, 1H), 8.01-7.29 (m, 2H), 6.52 (d, J=5.39Hz, 1H), 4.18 (d, J=9.03Hz, 2H), 3.16-3.05 (m, 2H), 3.00 (t, J=6.39Hz, 1H), 2.42-2.33 (m, 1H), 2.43-2.32 (m, 1H), 2.07 (s, 1H), 1.90-1.77 (m, 2H), 1.69 (d, J=8.40Hz, 2H), 1.75-1.59 (m, 3H), 1.55-1.48 (m, 1H), 1.51 (br d, J=13.30Hz, 1H), 1.38 (d, J=14.17Hz, 1H), 1.26-1.21 (m, 1H), 1.04-0.97 (m, 1H), 1.03-0.97 (m, 1H), 0.93-0.87 (m, 1H), 0.93-0.87 (m, 1H)。C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>S的LC-MS (ESI): m/z: [M+H]<sup>+</sup> 计算值: 450.12; 实测值: 450.2。

[1132] 实施例17- (R)-8- (5- ((2,3-二氯苯基) 硫代)-6-苯基吡嗪-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-胺的合成

[1133]



[1134] 步骤1. (R)-N-((R)-8-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-碘吡嗪-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的合成

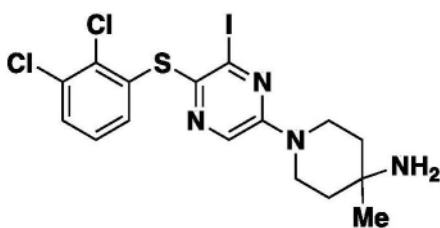
[1135] 在20℃向5-氯-2-((2,3-二氯苯基)硫代)-3-碘吡嗪(300mg, 719 $\mu$ mol, 1当量)于二噁烷(4mL)及DIPEA(4mL)中的溶液中添加(R)-2-甲基-N-((R)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)丙烷-2-亚磺酰胺(241mg, 934 $\mu$ mol, 1.3当量), 并且将所得混合物升温至120℃后维持3小时。在此时间之后, 冷却混合物并浓缩。藉由硅胶色谱法纯化粗残余物, 得到黄色固体状(R)-N-((R)-8-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-碘吡嗪-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(200mg, 313 $\mu$ mol, 44%产率)。

[1136] 步骤2. (R)-8-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-碘吡嗪-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-胺的合成

[1137] 以类似于实施例1的方式合成(R)-8-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-苯基吡嗪-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-胺, 但用(R)-N-((R)-8-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-碘吡嗪-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺取代N-((R)-8-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺。将(R)-8-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-苯基吡嗪-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-胺分离为其甲酸盐。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) $\delta$ 8.54(HCOOH s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.45-7.40(m, 1H), 7.23-7.16(m, 1H), 6.96(dd, J=7.94, 1.32Hz, 1H), 4.35-4.12(m, 2H), 3.24-3.10(m, 2H), 2.28-2.14(m, 1H), 1.96-1.41(m, 10H)。C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>2</sub>IN<sub>4</sub>S的LC-MS(ESI): m/z: [M+H]<sup>+</sup>计算值: 534.99; 实测值535.0。

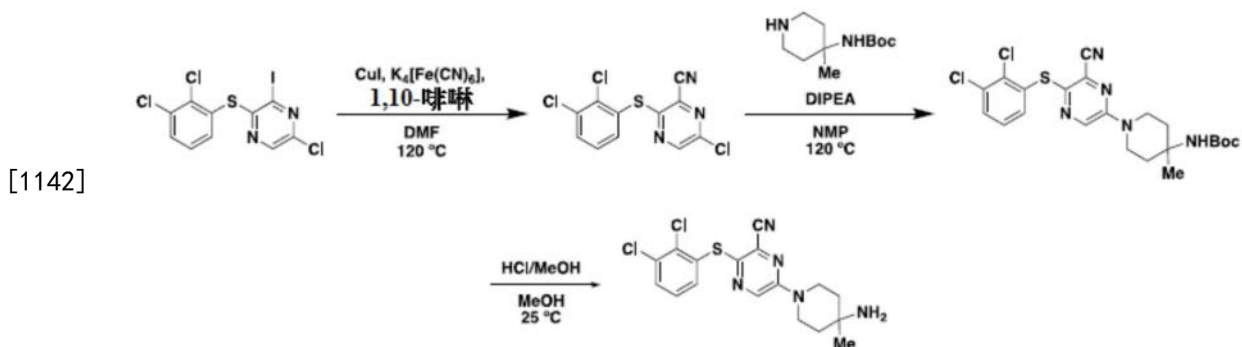
[1138] 实施例18-1-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-碘吡嗪-2-基)-4-甲基哌啶-4-胺的合成

[1139]



[1140] 以类似于实施例17的方式合成1-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-碘吡嗪-2-基)-4-甲基哌啶-4-胺, 但用(4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯置换(R)-2-甲基-N-((R)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)丙烷-2-亚磺酰胺。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) $\delta$ 8.13(s, 1H), 7.44(dd, J=8.05, 1.43Hz, 1H), 7.20(t, J=7.94Hz, 1H), 7.04(dd, J=7.94, 1.32Hz, 1H), 4.14-4.02(m, 2H), 3.50-3.36(m, 2H), 1.86-1.44(m, 2H), 1.94-1.76(m, 1H), 1.47(s, 3H)。C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>IN<sub>4</sub>S的LC-MS(ESI): m/z: [M+H]<sup>+</sup>计算值: 494.96; 实测值495.0。

[1141] 实施例19-6-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-3-((2,3-二氯苯基)硫代)吡嗪-2-甲腈的合成

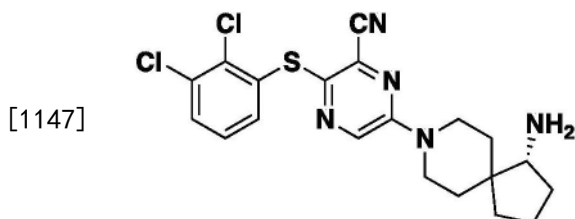


[1143] 6-氯-3-((2,3-二氯苯基)硫代)吡嗪-2-甲腈的合成

[1144] 在20℃向5-氯-2-((2,3-二氯苯基)硫代)-3-碘吡嗪(800mg, 1.9mmol, 1当量)于DMF(10mL)中的溶液中添加CuI(73mg, 384μmol)、1,10-菲啉(69.2mg, 384μmol, 202当量)、K<sub>4</sub>[Fe(CN)<sub>6</sub>](1.4g, 3.8mmol, 202当量)。将所得混合物升温至120℃后维持3小时。在此时间之后,冷却混合物并且倾入水(5mL)中。用EtOAc(3×5mL)萃取所得混合物。用水(5mL)及盐水(5mL)洗涤所合并的有机萃取物,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,并且在减压下浓缩。藉由硅胶色谱法纯化粗残余物,得到黄色固体状6-氯-3-((2,3-二氯苯基)硫代)吡嗪-2-甲腈(320mg, 1.0mmol, 52.6%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 氯仿-d) $\delta$ 8.40(s, 1H), 7.64-7.40(m, 2H), 7.32-7.26(m, 1H)。

[1145] 以类似于实施例1的方式合成6-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-3-((2,3-二氯苯基)硫代)吡嗪-2-甲腈,但用(1-(6-氰基-5-((2,3-二氯苯基)硫代)吡嗪-2-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯置换N-((R)-8-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) $\delta$ 8.47(s, 1H), 7.50-7.47(m, 1H), 7.26-7.20(m, 2H), 4.22-4.17(m, 2H), 1.92-1.86(m, 4H), 1.50(s, 3H)。C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>S的LC-MS(ESI):m/z:[M+H]<sup>+</sup>计算值:394.06;实测值394.1。

[1146] 实施例20-(R)-6-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-((2,3-二氯苯基)硫代)吡嗪-2-甲腈的合成



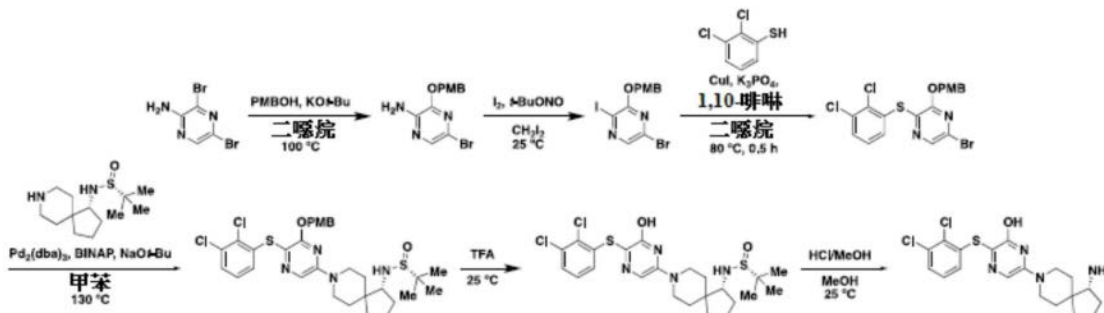
[1148] 以类似于实施例19的方式合成(R)-6-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-((2,3-二氯苯基)硫代)吡嗪-2-甲腈,但用(R)-2-甲基-N-((R)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)丙烷-2-亚磺酰胺置换(4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯。

[1149] 将(R)-6-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-((2,3-二氯苯基)硫代)吡嗪-2-甲腈分离为其甲酸盐。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) $\delta$ 8.5(s, 1H, HCOOH), 8.43(s, 1H), 7.49-7.46(m, 1H), 7.25-7.21(m, 1H), 7.17-7.16(m, 1H), 4.38-4.26(m, 2H), 3.25-3.20(m, 2H), 2.24-2.22(m, 1H), 1.89-1.57(m, 10H)。C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>S的LC-MS(ESI):m/z:[M+H]<sup>+</sup>计算值:434.09;实测值434.1。

[1150] 实施例21-(R)-6-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-((2,3-二氯苯基)硫代)吡

# 噻-2-醇的合成

[1151]



[1152] 步骤1. 5-溴-3-((4-甲氧基苯甲基)氧基)吡嗪-2-胺的合成

[1153] 在25℃向3,5-二溴吡嗪-2-胺(15.00g, 59.31mmol, 1.0当量)及(4-甲氧基苯基)甲醇(11.07mL, 88.97mmol, 1.5当量)于二噁烷(70mL)中的溶液中添加KOt-Bu(9.98g, 88.97mmol, 1.5当量)。在100℃将混合物搅拌2小时。在此时间之后,藉由添加水(20mL)来淬灭反应物,并且用EtOAc(3×20mL)萃取所得两相混合物。用盐水(50mL)洗涤所合并的有机层,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,并且在减压下浓缩。藉由硅胶色谱法纯化粗残余物,得到红色固体状5-溴-3-((4-甲氧基苯甲基)氧基)吡嗪-2-胺(12g, 38.69mmol, 65%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ7.67(s, 1H), 7.42-7.40(m, 2H), 7.33-7.28(m, 1H), 6.96-6.91(m, 3H), 5.34(s, 2H), 3.85(s, 3H)。

[1154] 步骤2. 5-溴-2-碘-3-((4-甲氧基苯甲基)氧基)吡嗪的合成

[1155] 向5-溴-3-((4-甲氧基苯甲基)氧基)吡嗪-2-胺(5.00g, 16.1mmol, 1当量)于CH<sub>2</sub>I<sub>2</sub>(20mL)中的溶液中添加t-BuONO(7.64mL, 64.5mmol, 4当量)及I<sub>2</sub>(4.91g, 19.3mmol, 1.2当量)。在25℃将混合物搅拌3小时。接着用饱和Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>水溶液(10mL)稀释反应混合物且用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3×10mL)萃取。用盐水(30mL)洗涤所合并的有机层,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,并且在减压下浓缩。藉由硅胶色谱法纯化粗残余物,得到白色固体状5-溴-2-碘-3-((4-甲氧基苯甲基)氧基)吡嗪(2.30g, 5.46mmol, 33.9%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ8.09(s, 1H), 7.46(d, J=8.31Hz, 2H), 7.30-7.28(m, 1H), 6.95(d, J=8.44Hz, 2H), 5.43-5.39(m, 2H), 3.85(s, 3H)。

[1156] 步骤3. 5-溴-2-((2,3-二氯苯基)硫代)-3-((4-甲氧基苯甲基)氧基)吡嗪的合成

[1157] 在25℃向5-溴-2-碘-3-((4-甲氧基苯甲基)氧基)吡嗪(2.30g, 5.46mmol, 1当量)及2,3-二氯苯硫醇(978mg, 5.46mmol, 1当量)于二噁烷(20mL)中的溶液中添加CuI(104mg, 546μmol, 0.10当量)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(1.39g, 6.55mmol, 1.2当量)及1,10-菲啉(98.4mg, 546μmol, 0.10当量)。接着将所得混合物升温至70℃并且搅拌3小时。在此时间之后,用H<sub>2</sub>O(10mL)稀释反应混合物,并且用EtOAc(3×10mL)萃取所得两相混合物。用盐水(30mL)洗涤所合并的有机萃取物,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,并且在减压下浓缩。藉由硅胶色谱法纯化粗残余物,得到白色固体状5-溴-2-((2,3-二氯苯基)硫代)-3-((4-甲氧基苯甲基)氧基)吡嗪(1.80g, 3.81mmol, 69.8%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ7.92(s, 1H), 7.52-7.47(m, 2H), 7.41-7.39(m, 2H), 7.21-7.17(m, 1H), 6.92-6.90(m, 2H), 5.39(s, 2H), 3.81(s, 3H)。

[1158] 步骤4. (R)-N-((R)-8-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-((4-甲氧基苯甲基)氧基)吡嗪-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的合成

[1159] 在25℃向5-溴-2-((2,3-二氯苯基)硫代)-3-((4-甲氧基苯甲基)氧基)吡嗪

(1.00g, 2.12mmol, 1当量)及N-((4R)-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基)-2-甲基-丙烷-2-亚磺酰胺(822mg, 3.18mmol, 1.5当量)于甲苯(10mL)中的溶液中添加NaOt-Bu(437mg, 4.24mmol, 2当量)、[1-(2-二苯基磷烷基-1-萘基)-2-萘基]-二苯基-磷烷(132mg, 212 $\mu$ mol, 0.10当量)及Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(97.1mg, 106 $\mu$ mol, 0.05当量)。在微波辐射下将所得混合物升温至130℃并且搅拌3小时。在此时间之后,冷却反应混合物并且在减压下浓缩。藉由硅胶色谱法纯化残余物,得到黄色固体状(R)-N-((R)-8-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-((4-甲氧基苯甲基)氧基)吡嗪-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(700mg, 1.08mmol, 50.8%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 氯仿-d)  $\delta$ 7.70(s, 1H), 7.24(dd, J=8.01, 1.16Hz, 1H), 7.18(d, J=8.56Hz, 2H), 6.97(t, J=8.01Hz, 1H), 6.84-6.79(m, 3H), 5.28(s, 2H), 4.22-4.19(m, 2H), 3.82(s, 3H), 3.41-3.36(m, 1H), 3.22-3.21(m, 1H), 3.15-3.04(m, 2H), 3.15-3.04(m, 2H), 2.19-2.11(m, 1H), 1.39-1.19(m, 10H), 1.30-1.26(m, 1H), 1.24(s, 9H)。

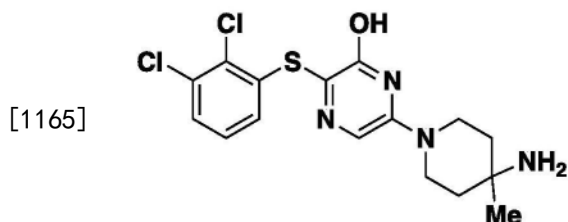
[1160] 步骤5. (R)-N-((R)-8-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-羟基吡嗪-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的合成

[1161] 在25℃将(R)-N-((R)-8-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-((4-甲氧基苯甲基)氧基)吡嗪-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(300mg, 462 $\mu$ mol, 1当量)于TFA(10mL)中的溶液搅拌1小时,随后在减压下对其进行浓缩。不进行进一步纯化便将如此获得的粗物质用于下一步骤。 $C_{23}H_{30}Cl_2N_4O_2S_2$ 的LC-MS(ESI):m/z:[M+H]<sup>+</sup>计算值:529.12;实测值529.0。

[1162] 步骤6. (R)-6-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-((2,3-二氯苯基)硫代)吡嗪-2-醇的合成

[1163] 在25℃将(R)-N-((R)-8-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-羟基吡嗪-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(300mg, 567 $\mu$ mol, 1当量)于HCl/MeOH(10mL)中的溶液搅拌0.5小时。在此时间之后,浓缩反应混合物。藉由制备型HPLC纯化如此获得的粗残余物,得到白色固体状(R)-6-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-((2,3-二氯苯基)硫代)吡嗪-2-醇(150mg, 353 $\mu$ mol, 62.2%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 氯仿-d)  $\delta$ 8.39(s, 1H), 7.58(s, 1H), 7.25-7.22(m, 1H), 7.05-7.01(m, 1H), 6.69-6.67(m, 1H), 4.23-4.141(m, 2H), 3.18-3.06(m, 3H), 1.84-1.83(m, 1H), 1.81-1.48(m, 9H)。

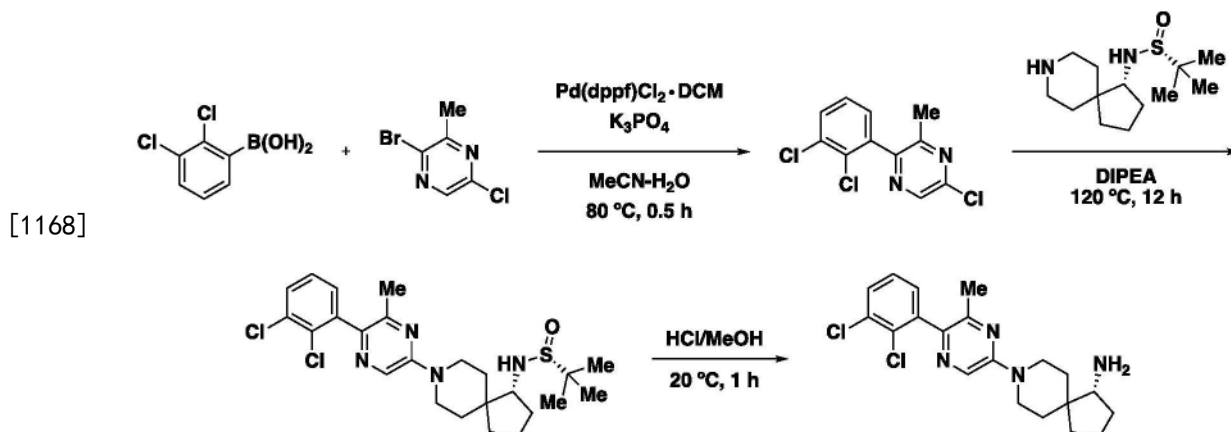
[1164] 实施例22-6-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-3-((2,3-二氯苯基)硫代)吡嗪-2-醇的合成



[1166] 以类似于实施例21的方式合成6-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-3-((2,3-二氯苯基)硫代)吡嗪-2-醇,但用(4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯取代(R)-2-甲基-N-((R)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)丙烷-2-亚磺酰胺。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 氯仿-d)  $\delta$ 7.79(s, 1H), 7.31-7.29(m, 1H), 7.11-7.07(m, 1H), 6.83-6.81(m, 1H), 4.12-4.08(m, 2H), 3.41-3.34(m, 2H), 1.84-1.81(m, 4H), 1.44(s, 3H)。 $C_{16}H_{18}Cl_2N_4OS$ 的LC-MS(ESI):m/z:[M+H]<sup>+</sup>计算值:385.06,实测值

385.0。

[1167] 实施例23- (R)-8-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-胺的合成



[1169] 步骤1. 5-氯-2-(2,3-二氯苯基)-3-甲基吡嗪的合成

[1170] 在惰性气氛下向2-溴-5-氯-3-甲基吡嗪(400mg, 1.93mmol, 1当量)及(2,3-二氯苯基)硼酸(367.92mg, 1.93mmol, 1当量)于MeCN(60mL)及H<sub>2</sub>O(6mL)中的脱气溶液中添加Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM(157.45mg, 192.81μmol, 0.1当量)。在微波中在120℃将反应混合物搅拌2小时。在此时间之后, TLC(2:1石油醚:乙酸乙酯, R<sub>f</sub>=0.49)指示溴吡嗪起始材料完全耗尽。接着将反应混合物倾入水(500mL)中, 且用乙酸乙酯(3×200mL)萃取所得水相。接着用盐水(500mL)洗涤所合并的有机萃取物, 经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并且在减压下浓缩, 得到粗残余物, 藉由硅胶色谱法进行纯化, 得到黄色固体状5-氯-2-(2,3-二氯苯基)-3-甲基吡嗪(800mg, 2.92mmol, 75.6%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 氯仿-d): δ8.53(s, 1H), 7.59-7.62(m, 1H), 7.35-7.39(m, 1H), 7.25-7.29(m, 1H), 2.44(s, 3H)。

[1171] 步骤2. N-((R)-8-(5-(2,3-二氯苯基)-6-甲基吡嗪-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的合成

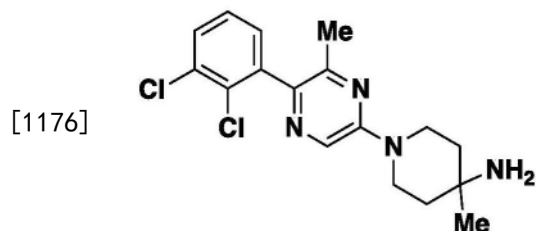
[1172] 在95℃, 在惰性气氛下将5-氯-2-(2,3-二氯苯基)-3-甲基吡嗪(250mg, 913.91μmol, 1当量)及2-甲基-N-((R)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)丙烷-2-亚磺酰胺(259.79mg, 1.01mmol, 1.1当量)于DIPEA(1.18g, 9.14mmol, 1.60mL, 10当量)中的混合物搅拌2小时。在此时间之后, LC-MS指示氯吡嗪起始材料完全耗尽且存在对应于所要产物的峰。接着将反应混合物冷却至20℃并且倾入水(10mL)中。用乙酸乙酯(2×5mL)萃取所得水相。用盐水(20mL)洗涤所合并的有机萃取物, 经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩, 得到黄色油状N-((R)-8-(5-(2,3-二氯苯基)-6-甲基吡嗪-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(250mg, 504.53μmol, 27.6%产率)。C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S的LC-MS(ESI): m/z: [M+H]<sup>+</sup>计算值: 495.17; 实测值495.1。

[1173] 步骤3. (R)-8-(5-(2,3-二氯苯基)-6-甲基吡嗪-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-胺的合成

[1174] 在20℃, 在惰性气氛下将N-((R)-8-(5-(2,3-二氯苯基)-6-甲基吡嗪-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(250mg, 504.53μmol, 1当量)于HCl-MeOH(4M, 25mL, 198.2当量)中的混合物搅拌1小时。接着在减压下浓缩混合物且藉由制备型HPLC进行

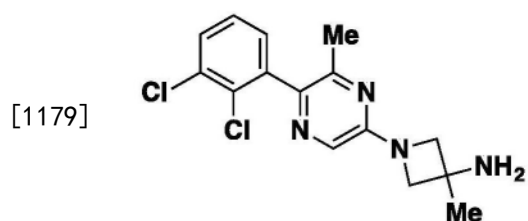
纯化,得到黄色油状(R)-8-(5-(2,3-二氯苯基)-6-甲基吡嗪-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-胺(150mg,383.30 $\mu$ mol,76%产率)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,甲醇- $d_4$ ): $\delta$ 8.07(s,1H),7.64(d,J=16Hz 1H),7.43(m,1H),7.33(d,J=16Hz 1H),4.41-4.33(m,2H),3.27-3.17(m,3H),2.23-2.21(m,1H),2.21(s,3H),1.93-1.59(m,9H)。C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>的LC-MS(ESI):m/z:[M+H]<sup>+</sup>计算值:391.14;实测值391.1。

[1175] 实施例24-1-(5-(2,3-二氯苯基)-6-甲基吡嗪-2-基)-4-甲基哌啶-4-胺的合成



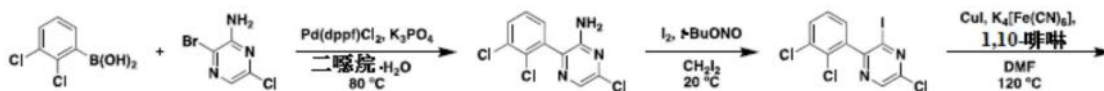
[1177] 以类似于实施例23的方式合成1-(5-(2,3-二氯苯基)-6-甲基吡嗪-2-基)-4-甲基哌啶-4-胺,但用(4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯取代2-甲基-N-((R)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)丙烷-2-亚磺酰胺。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,甲醇- $d_4$ ): $\delta$ 8.19(s,1H),7.67(m 1H),7.42-7.46(m,1H),7.35(d,J=12Hz 1H),4.27-4.23(m,2H),3.49-3.45(m,2H),2.25(s,3H),1.93-1.91(m,4H)1.52(s,3H)。C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>的LC-MS(ESI):m/z:[M+H]<sup>+</sup>计算值:351.11;实测值351.0。

[1178] 实施例25-1-(5-(2,3-二氯苯基)-6-甲基吡嗪-2-基)-3-甲基氮杂环丁基-3-胺的合成

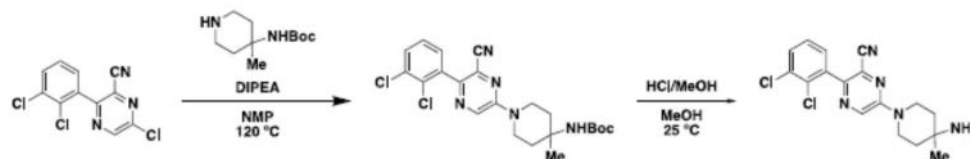


[1180] 以类似于实施例23的方式合成1-(5-(2,3-二氯苯基)-6-甲基吡嗪-2-基)-3-甲基氮杂环丁基-3-胺,但用(3-甲基氮杂环丁基-3-基)氨基甲酸叔丁酯取代2-甲基-N-((R)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)丙烷-2-亚磺酰胺。在进行HPLC纯化之后,将1-(5-(2,3-二氯苯基)-6-甲基吡嗪-2-基)-3-甲基氮杂环丁基-3-胺分离为其甲酸盐。 $^1\text{H}$  NMR(500MHz,DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.25(s,1H),7.76(s,1H),7.70(dd,J=8.0,1.6Hz,1H),7.47-7.43(m,1H),7.35(dd,J=7.6,1.6Hz,1H),3.93-3.88(m,2H),3.86(d,J=8.2Hz,2H),2.12(s,3H),1.44(s,3H)。C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>的LC-MS(ESI):m/z:[M+H]<sup>+</sup>计算值:323.08;实测值323.38。

[1181] 实施例26-6-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-甲腈的合成



[1182]



[1183] 步骤1. 6-氯-3-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-胺的合成

[1184] 向3-溴-6-氯吡嗪-2-胺(30g, 144mmol, 1当量)于二噁烷(360mL)中的溶液中添加(2,3-二氯苯基)硼酸(33g, 173mmol, 1.2当量)、 $K_3PO_4$ (92g, 432mmol, 3.0当量)于 $H_2O$ (36mL)中的溶液及Pd(dppf) $Cl_2$ (11g, 14.4mmol, 0.1当量)。将反应混合物升温至80℃并且搅拌16小时,此后在减压下浓缩溶液。藉由硅胶色谱法纯化残余物,得到黄色固体状6-氯-3-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-胺(25g, 91mmol, 63%产率)。 $^1H$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 7.87-7.82(m, 1H), 7.73(dd,  $J=7.94, 1.54$ Hz, 1H), 7.50-7.44(m, 1H), 7.41-7.36(m, 1H), 6.69(br s, 2H)。

[1185] 步骤2. 5-氯-2-(2,3-二氯苯基)-3-碘吡嗪的合成

[1186] 在25℃向6-氯-3-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-胺(15g, 54mmol, 1当量)于 $CH_2I_2$ (150mL)中的溶液中依序添加亚硝酸叔丁酯(26mL, 219mmol, 4当量)及 $I_2$ (13mL, 66mmol, 1.2当量)。将反应混合物搅拌16小时,随后藉由添加 $Na_2S_2O_3$ 水溶液(150mL)将其淬灭且用DCM( $2 \times 100$ mL)萃取。接着用盐水(100mL)洗涤所合并的有机萃取物,经 $Na_2SO_4$ 干燥,过滤,并且在减压下浓缩。接着藉由硅胶色谱法纯化残余物,得到黄色固体状6-氯-3-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-甲腈(9.0g, 23mmol, 43%产率)。 $C_{10}H_4Cl_3IN_2$ 的LC-MS(ESI):  $m/z$ : [M+H]<sup>+</sup>计算值: 384.85; 实测值384.8。

[1187] 步骤3. 6-氯-3-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-甲腈的合成

[1188] 在25℃向6-氯-3-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-甲腈(450mg, 1.2mmol, 1当量)于DMF(5mL)中的溶液中添加1,10-啡啉(42mg, 234 $\mu$ mol, 0.2当量)、CuI(45mg, 234 $\mu$ mol, 0.2当量)、亚铁氰化钾(862mg, 2.3mmol, 2当量)。接着将混合物升温至120℃并且搅拌4小时。在此时间之后,在减压下浓缩反应混合物,且藉由硅胶色谱法纯化如此获得的粗残余物,得到白色固体状6-氯-3-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-甲腈(170mg, 597 $\mu$ mol, 51%产率)。 $^1H$  NMR(400MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$ 9.04(s, 1H), 7.80-7.77(m, 1H), 7.55-7.49(m, 2H)。

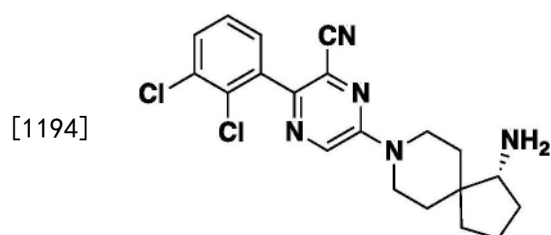
[1189] 步骤4. (1-(6-氰基-5-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1190] 将6-氯-3-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-甲腈(50mg, 176 $\mu$ mol, 1当量)及(4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(56.5mg, 264 $\mu$ mol, 1.5当量)于二噁烷(1mL)及DIPEA(1mL)中的混合物升温至120℃并且搅拌2小时。接着在减压下浓缩混合物,得到黄色油状(1-(6-氰基-5-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(80mg, 粗物质),不进行进一步纯化便直接用于下一步骤。 $C_{22}H_{25}Cl_2N_5O_2$ 的LC-MS(ESI):  $m/z$ : [M+H]<sup>+</sup>计算值: 462.14; 实测值462.0。

[1191] 步骤5. 6-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-甲腈的合成

[1192] 在20℃将(1-(6-氰基-5-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(80mg, 173 $\mu$ mol, 1当量)于HCl/MeOH(4M, 3mL)中的溶液搅拌1小时。在此时间之后,在减压下浓缩混合物,且藉由制备型HPLC纯化粗残余物,得到黄色固体状6-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-甲腈(9.1mg, 21 $\mu$ mol, 12%产率, 94%纯度)。 $C_{17}H_{18}Cl_2N_5$ 的LC-MS(ESI):  $m/z$ : [M+H]<sup>+</sup>计算值: 362.09; 实测值362.0; RT=0.992分钟。将6-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-甲腈分离为其甲酸盐。 $^1H$  NMR(400MHz, 氯仿- $d$ )  $\delta$ 8.59(s, 1H), 8.53(s, 1H, HCOOH), 7.71-7.68(m, 1H), 7.47-7.44(m, 2H), 4.23-4.19(m, 2H), 3.57-3.50(m, 2H), 1.92-1.83(m, 4H), 1.49(s, 3H)。 $C_{17}H_{17}Cl_2N_5$ 的LC-MS(ESI):  $m/z$ : [M+H]<sup>+</sup>计算值: 362.09; 实测值362.1。

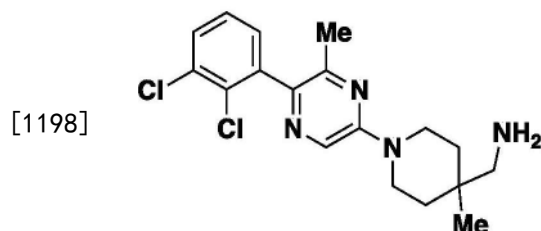
[1193] 实施例27- (R)-6-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-甲腈的合成



[1195] 以类似于实施例26的方式合成(R)-6-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-甲腈,但用(R)-2-甲基-N-((R)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)丙烷-2-亚磺酰胺置换(4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯。

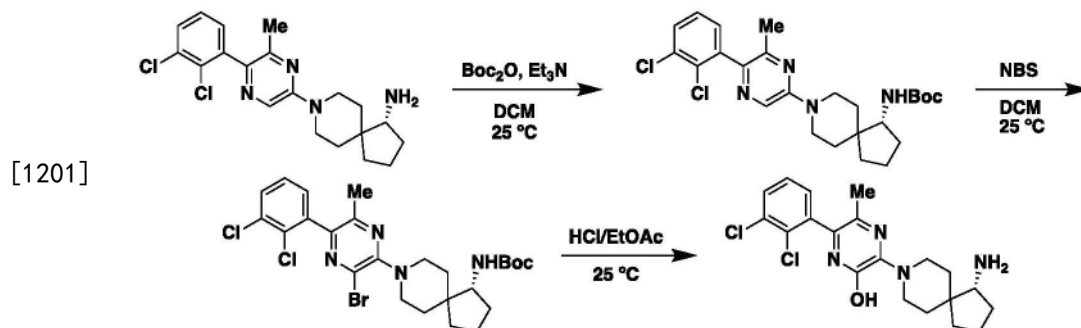
[1196] 将(R)-6-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-甲腈分离为其甲酸盐。 $C_{20}H_{21}Cl_2N_5$ 的LC-MS(ESI): $m/z$ : $[M+H]$ 计算值:402.12;实测值402.2。

[1197] 实施例28- (1-(5-(2,3-二氯苯基)-6-甲基吡嗪-2-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲胺的合成



[1199] 以类似于实施例23的方式合成(1-(5-(2,3-二氯苯基)-6-甲基吡嗪-2-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲胺,但用((4-甲基哌啶-4-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯取代2-甲基-N-((R)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)丙烷-2-亚磺酰胺。 $^1H$  NMR(500MHz,DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.28(s,1H),7.82(d, $J=0.7$ Hz,1H),7.51(d, $J=7.7$ Hz,1H),7.42(dd, $J=8.0,1.4$ Hz,1H),7.22(t, $J=8.0$ Hz,1H),6.65(dd, $J=8.1,1.4$ Hz,1H),4.11-4.00(m,1H),2.78-2.56(m,4H),2.35(d, $J=2.4$ Hz,6H),1.97(dddd, $J=21.8,10.9,7.7,5.0$ Hz,2H),1.80-1.69(m,2H),1.63(dt, $J=10.7,8.8$ Hz,2H)。 $C_{18}H_{22}Cl_2N_4$ 的LC-MS(ESI): $m/z$ : $[M+H]$ 计算值:365.12;实测值365.2。

[1200] 实施例29- (R)-3-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-醇的合成



[1202] 步骤1. (R)-8-(5-(2,3-二氯苯基)-6-甲基吡嗪-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1203] 在25°C向(R)-8-(5-(2,3-二氯苯基)-6-甲基吡嗪-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-胺

(4.0g, 10mmol, 1当量)于DCM(3mL)中的溶液中添加Boc<sub>2</sub>O(3.4g, 15mmol, 1.5当量)及Et<sub>3</sub>N(3.1g, 30mmol, 3当量)。将混合物搅拌2小时,随后在减压下对其进行浓缩。接着藉由硅胶色谱法纯化粗残余物,得到无色油状(R)-(8-(5-(2,3-二氯苯基)-6-甲基吡嗪-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)氨基甲酸叔丁酯(2.3g, 4.6mmol, 46%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 氯仿-d) $\delta$  7.99(s, 1H), 7.49(dd, J=7.72, 1.98Hz, 1H), 7.29-7.26(m, 1H), 7.25-7.21(m, 1H), 4.30-4.07(m, 2H), 3.20-3.03(m, 2H), 2.23(s, 3H), 2.15-2.05(m, 1H), 1.84-1.56(m, 10H), 1.43(s, 9H)。

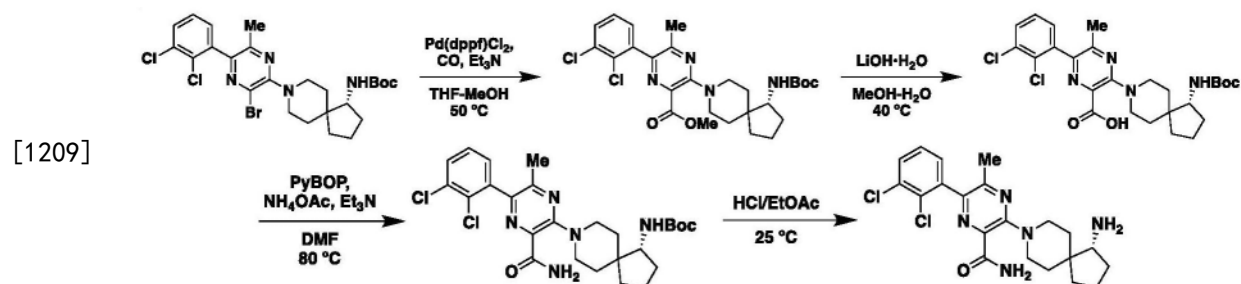
[1204] 步骤2. (R)-(8-(3-溴-5-(2,3-二氯苯基)-6-甲基吡嗪-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1205] 在0℃向(R)-(8-(5-(2,3-二氯苯基)-6-甲基吡嗪-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)氨基甲酸叔丁酯(2.3g, 4.7mmol, 1当量)于DCM(15mL)中的溶液中添加NBS(1.2g, 7.0mmol, 1.5当量)。接着将混合物升温至25℃并且搅拌2小时,此后在减压下浓缩反应混合物。接着藉由硅胶色谱法纯化粗残余物,得到白色固体状(R)-(8-(3-溴-5-(2,3-二氯苯基)-6-甲基吡嗪-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)氨基甲酸叔丁酯(1.3g, 2.3mmol, 48.7%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 氯仿-d) $\delta$  7.52(dd, J=7.39, 2.32Hz, 1H), 7.28-7.26(m, 2H), 4.45(m, 1H), 3.91-3.85(m, 3H), 3.12-3.05(m, 2H), 2.24(s, 3H), 2.16-2.01(m, 2H), 1.92(m, 1H), 1.82-1.63(m, 5H), 1.55(s, 9H)。

[1206] 步骤3. (R)-3-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-醇的合成

[1207] 在25℃将(R)-(8-(3-溴-5-(2,3-二氯苯基)-6-甲基吡嗪-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)氨基甲酸叔丁酯(50.0mg, 87.7 $\mu$ mol, 1当量)于HCl/EtOAc(4M, 3mL)中的溶液搅拌0.5小时,此后在减压下浓缩反应混合物。藉由制备型HPLC纯化残余物,得到白色固体状(R)-3-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-醇(20.00mg, 39.37 $\mu$ mol, 39.80%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$  7.73-7.71(m, 1H), 7.44-7.39(m, 2H), 4.55-4.51(m, 2H), 3.08-2.98(m, 1H), 1.82-1.71(m, 2H), 1.69(s, 3H), 1.65-1.35(m, 9H)。C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O的LC-MS(ESI):m/z:[M+H]<sup>+</sup>计算值:407.13;实测值407.9。

[1208] 实施例30- (R)-3-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-甲酰胺的合成



[1210] 步骤1. (R)-3-(1-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-甲酸甲酯的合成

[1211] 在25℃向(R)-(8-(3-溴-5-(2,3-二氯苯基)-6-甲基吡嗪-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)氨基甲酸叔丁酯(1.0g, 1.7mmol, 1当量)于THF(2.0mL)及MeOH(2.0mL)中的溶液中添加Et<sub>3</sub>N(729 $\mu$ L, 5.3mmol, 3.1当量)及Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(128mg, 0.17mmol, 0.1当量)。对悬浮液

进行脱气且用CO吹到三次,接着在CO气氛(50psi)下密封混合物,升温至50℃,并且搅拌2小时。在此时间之后,冷却反应混合物并且在减压下浓缩。藉由硅胶色谱法纯化粗残余物,得到绿色固体状化合物(R)-3-(1-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-甲酸甲酯(900.0mg,1.6mmol,93.6%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,氯仿-d)  $\delta$ 7.49(dd, J=6.84, 2.87Hz, 1H), 7.31-7.27(m, 2H), 3.93(s, 3H), 3.85-3.75(m, 2H), 3.20(m, 2H), 2.27(s, 3H), 2.14-2.04(m, 1H), 1.87-1.58(m, 8H), 1.44(s, 9H)。

[1212] 步骤2. (R)-3-(1-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-甲酸的合成

[1213] 在25℃向(R)-甲基-3-(1-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-甲酸甲酯(1.0g,1.8mmol,1当量)于THF(1mL)、MeOH(3mL)及H<sub>2</sub>O(1mL)的混合物中的溶液中添加LiOH·H<sub>2</sub>O(229mg,5.4mmol,3当量)。将所得混合物升温至40℃并且搅拌3小时,此后在减压下浓缩反应混合物。用H<sub>2</sub>O(10mL)稀释粗残余物且用MTBE(20mL)萃取。接着用HCl水溶液(1M)将水相调节至pH=4且用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。用盐水(30mL)洗涤所合并的乙酸乙酯萃取物,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,并且在减压下浓缩。藉由硅胶色谱法纯化粗残余物,得到黄色固体状(R)-3-(1-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-甲酸(900mg,1.6mmol,92%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,氯仿-d)  $\delta$ 7.57-7.55(m, 1H), 7.35-7.27(m, 2H), 4.05-3.91(m, 2H), 3.79-3.77(m, 1H), 3.36-3.27(m, 2H), 2.34(s, 3H), 2.09(m, 2H), 1.72-1.56(m, 9H), 1.44(s, 11H)。

[1214] 步骤3. (R)-(8-(3-胺甲酰基-5-(2,3-二氯苯基)-6-甲基吡嗪-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

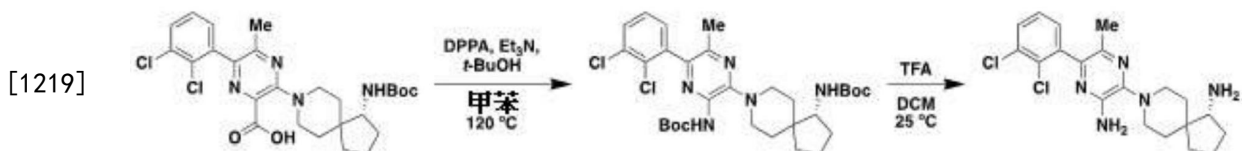
[1215] 在25℃向(R)-3-(1-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-甲酸(50mg,93μmol,1当量)于DMF(1.0mL)中的溶液中添加PyBOP(97mg,186μmol,2当量)、NH<sub>4</sub>OAc(18mg,233μmol,2.5当量)及Et<sub>3</sub>N(26μL,187μmol,2当量)。接着将混合物升温至80℃并且搅拌3小时。在此时间之后,用水(5mL)稀释反应混合物且用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。用盐水(20mL)洗涤所合并的有机萃取物,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并且在减压下浓缩,得到红色油状(R)-(8-(3-胺甲酰基-5-(2,3-二氯苯基)-6-甲基吡嗪-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)氨基甲酸叔丁酯(40mg,粗物质)。

[1216] 步骤4. (R)-3-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-甲酰胺的合成

[1217] 在25℃将(R)-(8-(3-胺甲酰基-5-(2,3-二氯苯基)-6-甲基吡嗪-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)氨基甲酸叔丁酯(40.00mg,74.84μmol,1当量)于HCl/乙酸乙酯(4M,5mL)中的混合物搅拌0.5小时,此后在减压下浓缩反应混合物。用饱和Na<sub>2</sub>HCO<sub>3</sub>水溶液(10mL)将粗残余物调节至pH=7,且用乙酸乙酯(3×10mL)萃取所得水溶液。用盐水(20mL)洗涤所合并的有机萃取物,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,并且在减压下浓缩。藉由制备型HPLC纯化粗残余物,得到黄色固体状(R)-3-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-甲酰胺(3.00mg,6.91μmol,9.23%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,氯仿-d)  $\delta$ 7.55-7.53(m, 1H), 7.33-7.29(m, 2H), 3.98-3.88(m, 2H), 3.17-3.06(m, 3H), 2.34(s, 3H), 1.83-1.78(m, 1H), 1.74-1.43(s, 9H)。C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O的LC-MS(ESI):m/z:[M+H]<sup>+</sup>计算值:434.14;实测值433.9。

[1218] 实施例31-(R)-8-(3-氨基-5-(2,3-二氯苯基)-6-甲基吡嗪-2-基)-8-氮杂螺

## [4.5]癸-1-胺的合成



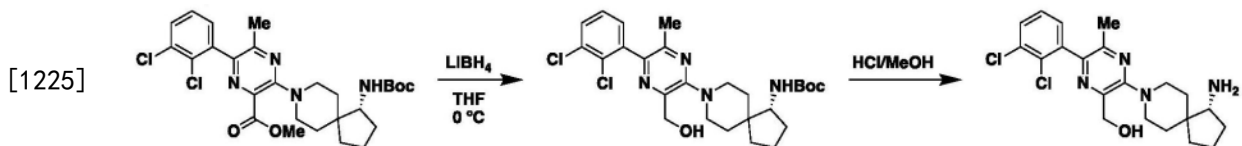
[1220] 步骤1. (R) - (8- (3- ((叔丁氧基羰基) 氨基) -5- (2,3-二氯苯基) -6-甲基吡嗪-2-基) -8-氮杂螺[4.5]癸-1-基) 氨基甲酸叔丁酯的合成

[1221] 在25℃向(R) -3- (1- ((叔丁氧基羰基) 氨基) -8-氮杂螺[4.5]癸-8-基) -6- (2,3-二氯苯基) -5-甲基吡嗪-2-甲酸(80mg, 149μmol, 1当量)于甲苯(3.0mL)中的溶液中依序添加DPPA(35μL, 164μmol, 1.1当量)、Et<sub>3</sub>N(41μL, 299μmol, 2当量)及t-BuOH(142μL, 1.5mmol, 10当量)。接着将混合物升温至120℃并且搅拌3小时。在此时间之后,冷却反应混合物并且在减压下浓缩。藉由硅胶色谱法纯化粗残余物,得到白色固体状(R) - (8- (3- ((叔丁氧基羰基) 氨基) -5- (2,3-二氯苯基) -6-甲基吡嗪-2-基) -8-氮杂螺[4.5]癸-1-基) 氨基甲酸叔丁酯(60mg, 98μmol, 66%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 氯仿-d) 7.49-7.47(m, 1H), 7.28-7.21(m, 3H), 4.51(s, 2H), 4.45-4.43(m, 1H), 3.77-3.75(m, 1H), 3.51-3.46(m, 2H), 2.92-2.87(m, 2H), 2.16(s, 3H), 2.07(m, 1H), 1.84-1.61(m, 9H), 1.46-1.40(s, 18H)。

[1222] 步骤2. (R) -8- (3-氨基-5- (2,3-二氯苯基) -6-甲基吡嗪-2-基) -8-氮杂螺[4.5]癸-1-胺的合成

[1223] 以类似于5- (4-氨基-4-甲基哌啶-1-基) -N- (2,3-二氯苯基) -3-甲基吡嗪-2-胺的方式合成(R) -8- (3-氨基-5- (2,3-二氯苯基) -6-甲基吡嗪-2-基) -8-氮杂螺[4.5]癸-1-胺。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ7.52-7.50(m, 1H), 7.29-7.27(m, 1H), 7.19-7.17(m, 1H), 3.44-3.39(m, 2H), 3.17-3.13(m, 1H), 2.90-2.87(m, 2H), 2.11(m, 1H), 2.00(s, 3H), 1.81-1.45(m, 10H)。C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>的LC-MS(ESI):m/z:[M+H]<sup>+</sup>计算值:406.15;实测值406.0。

[1224] 实施例32- (R) - (3- (1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基) -6- (2,3-二氯苯基) -5-甲基吡嗪-2-基) 甲醇的合成



[1226] 步骤1. (R) - (8- (5- (2,3-二氯苯基) -3- (羟基甲基) -6-甲基吡嗪-2-基) -8-氮杂螺[4.5]癸-1-基) 氨基甲酸叔丁酯的合成

[1227] 在0℃,在惰性气氛下向(R) -3- (1- ((叔丁氧基羰基) 氨基) -8-氮杂螺[4.5]癸-8-基) -6- (2,3-二氯苯基) -5-甲基吡嗪-2-甲酸甲酯(50mg, 90μmol, 1当量)于THF(3mL)中的溶液中添加LiBH<sub>4</sub>(2M, 91μL, 180μmol, 2当量)。在0℃将所得混合物搅拌1小时,随后藉由添加H<sub>2</sub>O(3mL)将其淬灭。用乙酸乙酯(3×5mL)萃取所得两相混合物。用盐水(10mL)洗涤所合并的有机层,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并且在减压下浓缩,得到黄色油状(R) - (8- (5- (2,3-二氯苯基) -3- (羟基甲基) -6-甲基吡嗪-2-基) -8-氮杂螺[4.5]癸-1-基) 氨基甲酸叔丁酯(50mg, 粗物质)。粗产物不进行进一步纯化便用于下一步骤。

[1228] 步骤2. (R) - (3- (1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基) -6- (2,3-二氯苯基) -5-甲基吡嗪-2-基) 甲醇的合成

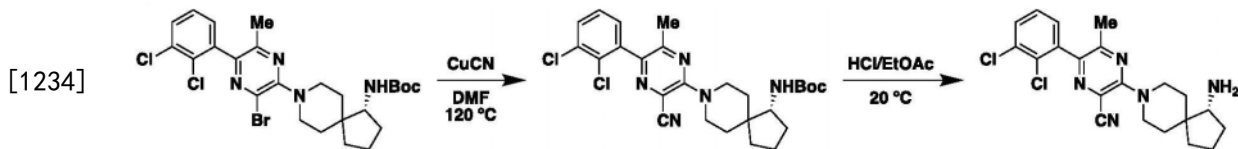
[1229] 在25℃将(R)-(8-(5-(2,3-二氯苯基)-3-(羟基甲基)-6-甲基吡嗪-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)氨基甲酸叔丁酯(50.0mg, 95.9 $\mu$ mol, 1当量)于HCl/EtOAc(4M, 3.0mL)中的溶液搅拌0.5小时。在此时间之后,在减压下浓缩反应混合物。藉由制备型HPLC纯化残余物,得到白色固体状(R)-(3-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇(18.0mg, 42.7 $\mu$ mol, 44.6%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) $\delta$ 7.61(dd, J=7.94, 1.32Hz, 1H), 7.44-7.36(m, 1H), 7.36-7.30(m, 1H), 4.67(s, 2H), 3.76-3.67(m, 2H), 3.23(m, 1H), 3.11(m, 2H), 2.25(s, 3H), 2.17(m, 1H), 1.93-1.49(m, 9H)。C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O的LC-MS(ESI):m/z:[M+H]<sup>+</sup>计算值:421.15;实测值421.2。

[1230] 实施例33-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇的合成



[1232] 以类似于实施例29、实施例30及实施例32的方式合成(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇,但用(1-(5-(2,3-二氯苯基)-6-甲基吡嗪-2-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯取代(R)-(8-(5-(2,3-二氯苯基)-6-甲基吡嗪-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)氨基甲酸叔丁酯。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) $\delta$ 7.66(dd, J=8.01, 1.65Hz, 1H), 7.47-7.41(m, 1H), 7.39-7.34(m, 1H), 4.70(s, 2H), 3.76(dt, J=13.94, 4.10Hz, 2H), 3.40-3.32(m, 2H), 2.31-2.24(m, 3H), 2.08-1.90(m, 4H), 1.50(s, 3H)。C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O的LC-MS(ESI):m/z:[M+H]<sup>+</sup>计算值:381.12;实测值381.1。

[1233] 实施例34-(R)-3-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-甲腈的合成



[1235] 步骤1.(R)-(8-(3-氰基-5-(2,3-二氯苯基)-6-甲基吡嗪-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

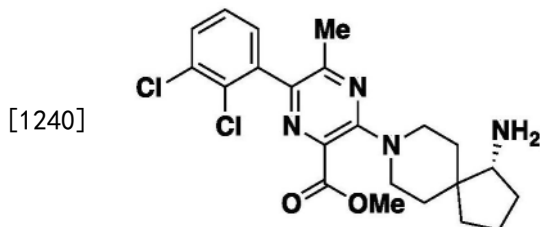
[1236] 在25℃向(R)-(8-(3-溴-5-(2,3-二氯苯基)-6-甲基吡嗪-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)氨基甲酸叔丁酯(30mg, 52 $\mu$ mol, 1当量)于DMF(1.0mL)中的溶液中添加CuCN(9.4mg, 105 $\mu$ mol, 2当量)。将混合物升温至120℃并且搅拌2小时,此后将反应物冷却至25℃并且用H<sub>2</sub>O(3mL)稀释。用乙酸乙酯(3 $\times$ 3mL)萃取所得两相混合物。用盐水(5mL)洗涤所合并的有机萃取物,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,并且在减压下浓缩。藉由制备型TLC纯化粗残余物,得到黄色油状(R)-(8-(3-氰基-5-(2,3-二氯苯基)-6-甲基吡嗪-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)氨基甲酸叔丁酯(20mg, 39 $\mu$ mol, 73%产率)。

[1237] 步骤2.(R)-3-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-甲腈的合成

[1238] 在25℃将(R)-(8-(3-氰基-5-(2,3-二氯苯基)-6-甲基吡嗪-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)氨基甲酸叔丁酯(30.0mg, 58.1 $\mu$ mol, 1当量)于HCl/EtOAc(4M, 3mL)中的溶液

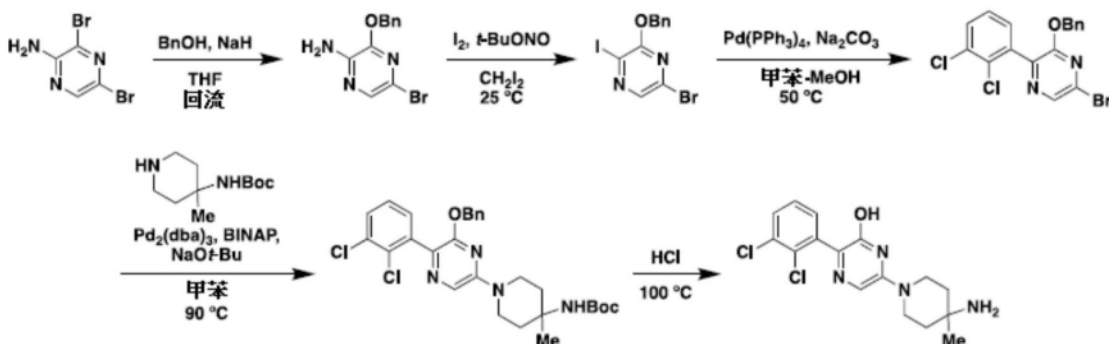
搅拌0.5小时,此后在减压下浓缩反应混合物。藉由制备型HPLC纯化粗残余物,得到黄色固体状(R)-3-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-甲腈(12.0mg,28.8 $\mu$ mol,49.6%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,甲醇-d<sub>4</sub>) $\delta$ 8.47(s,1H),7.36(m,1H),7.34(m,1H),7.28(m,1H),4.52-4.38(m,2H),3.31-3.23(m,2H),2.25(s,3H),2.20(m,1H),1.85-1.51(m,9H)。C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>的LC-MS(ESI):m/z:[M+H]<sup>+</sup>计算值:416.13;实测值416.2。

[1239] 实施例35-(R)-3-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-甲酸甲酯的合成



[1241] 以类似于实施例30的方式合成(R)-3-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-甲酸酯。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,氯仿-d) $\delta$ 7.56-7.59(m,1H),7.29-7.29(m,1H),7.27-7.29(m,1H),3.83-3.90(m,5H),3.11-3.17(m,4H),2.19(s,3H),2.13-2.18(m,1H),1.46-1.84(m,10H)。C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>的LC-MS(ESI):m/z:[M+H]<sup>+</sup>计算值:449.14;实测值449.2。

[1242] 实施例36-甲基-6-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-醇的合成



[1243]

[1244] 步骤1. 3-(苯甲氧基)-5-溴吡嗪-2-胺的合成

[1245] 在0℃,将NaH(427.1mg,17.79mmol,1.5当量)于无水THF(30mL)中的悬浮液搅拌10分钟,随后添加苯甲醇(1.85mL,17.79mmol,1.5当量)并且将混合物搅拌30分钟。在此时间之后,添加3,5-二溴吡嗪-2-胺(3.00g,11.86mmol,1当量),并且将反应物升温至回流并搅拌10小时。接着将混合物冷却至25℃,并且将残余物倾入冰水(50mL)中。接着用乙酸乙酯(3 $\times$ 20mL)萃取水相。用盐水(2 $\times$ 30mL)洗涤所合并的有机相,用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,并且在减压下浓缩。藉由硅胶色谱法纯化粗残余物,得到黄色油状3-(苯甲氧基)-5-溴吡嗪-2-胺(3.30g,11.78mmol,99.33%产率)。

[1246] 步骤2. 3-(苯甲氧基)-5-溴-2-碘吡嗪的合成

[1247] 向3-(苯甲氧基)-5-溴吡嗪-2-胺(3.30g,11.78mmol,1当量)于CH<sub>2</sub>I<sub>2</sub>(30mL)中的溶液中添加亚硝酸叔丁酯(5.59mL,47.12mmol,4当量)及I<sub>2</sub>(3.59g,14.14mmol,1.2当量)。接着在25℃将反应混合物搅拌16小时,此后藉由添加Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>水溶液(150mL)将反应混合物淬

灭,接着用DCM(2×100mL)萃取。用盐水(100mL)洗涤所合并的有机萃取物,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,并且在减压下浓缩。藉由硅胶色谱法纯化粗残余物,得到黄色固体状3-(苯甲氧基)-5-溴-2-碘吡嗪(1.90g,4.86mmol,41.25%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,氯仿-d) δ8.08(s,1H),7.51-7.32(m,6H),5.45(s,2H)。

[1248] 步骤3. 3-(苯甲氧基)-5-溴-2-(2,3-二氯苯基)吡嗪的合成

[1249] 在25℃向3-(苯甲氧基)-5-溴-2-(2,3-二氯苯基)吡嗪(1.90g,4.86mmol,1当量)于甲苯(40mL)中的溶液中添加(2,3-二氯苯基)硼酸(1.39g,7.29mmol,1.5当量)、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>于甲醇中的溶液(2M,7.29mL,3当量)及Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(786.1mg,680.4μmol,0.14当量)。接着将反应混合物升温至60℃并且搅拌16小时。过滤反应混合物并浓缩。藉由硅胶色谱法纯化残余物,得到黄色固体状3-(苯甲氧基)-5-溴-2-(2,3-二氯苯基)吡嗪(600mg,1.46mmol,15%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,氯仿-d) δ8.35(s,1H),7.54(dd,J=6.17,3.53Hz,1H),7.39-7.27(m,7H),5.43(s,2H)。

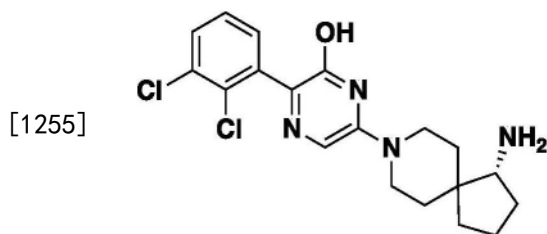
[1250] 步骤4. (1-(6-(苯甲氧基)-5-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1251] 向3-(苯甲氧基)-5-溴-2-(2,3-二氯苯基)吡嗪(90.0mg,220μmol,1当量)于甲苯(1mL)中的溶液中添加(4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(70.5mg,329μmol,1.5当量)、NaOt-Bu(42.2mg,439μmol,2当量)、[1-(2-二苯基磷烷基-1-萘基)-2-萘基]-二苯基-磷烷(137mg,219μmol,1当量)及Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(10.0mg,11.0μmol,0.05当量)。接着将反应混合物升温至90℃并且搅拌1小时。接着过滤反应混合物且在减压下浓缩。藉由硅胶色谱法纯化残余物,得到白色固体状(1-(6-(苯甲氧基)-5-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(100mg,184μmol,83.8%产率)。

[1252] 步骤5. 6-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-醇的合成

[1253] 将(1-(6-(苯甲氧基)-5-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(100mg,184μmol,1当量)于HCl(2mL)中的混合物升温至100℃并且搅拌2小时。在此时间之后,冷却反应混合物并且在减压下浓缩。藉由制备型HPLC纯化粗残余物,得到黄色固体状6-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-醇(23.00mg,65.11μmol,35.39%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ7.71(s,1H),7.58(dd,J=7.45,1.75Hz,1H),7.40-7.27(m,2H),3.83(br d,J=14.47Hz,2H),3.41(br d,J=8.77Hz,2H),1.62(br s,4H),1.26(s,3H)。C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O的LC-MS(ESI):m/z:[M+H]<sup>+</sup>计算值:353.09;实测值353.1。

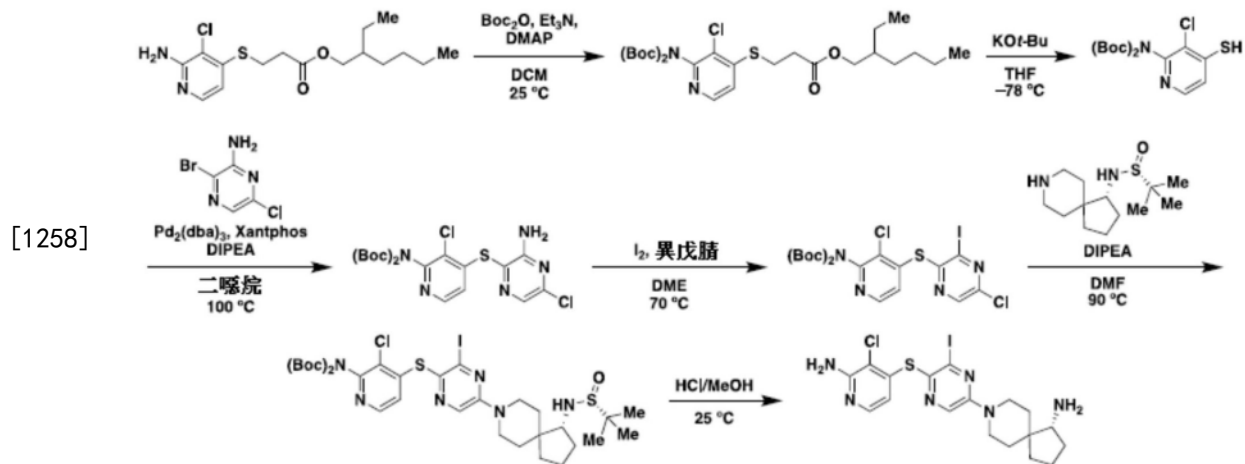
[1254] 实施例37-(R)-6-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-醇的合成



[1256] 以类似于实施例36的方式合成(R)-6-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-醇,但用(R)-2-甲基-N-((R)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)丙烷-2-亚磺酰胺取代(4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.34(s,1H),7.76(s,

1H), 7.60 (br dd,  $J=7.61, 1.87\text{Hz}$ , 1H), 7.46-7.28 (m, 2H), 4.24-4.04 (m, 2H), 3.12-3.02 (m, 2H), 2.93 (br s, 1H), 2.03-1.89 (m, 2H), 1.85-1.39 (m, 8H)。C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O的LC-MS (ESI):  $m/z$ : [M+H]<sup>+</sup>计算值: 393.12; 实测值 392.9。

[1257] 实施例38- (R)-8-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-6-碘吡嗪-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-胺的合成



[1259] 图片修改: 异戊腈

[1260] 步骤1. 3-[[2-[双(叔丁氧基羰基)氨基]-3-氯-4-吡啶基]氢硫基]丙酸2-乙基己酯的合成

[1261] 在25 °C, 在惰性气氛下向3-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)丙酸2-乙基己酯(4 × 2.8g, 4 × 8.2mmol, 1当量)及Boc<sub>2</sub>O(4 × 9.4mL, 4 × 41mmol, 5当量)于DCM(4 × 150mL)中的四份平行批料中依序添加DMAP(4 × 201mg, 1.6mmol, 0.2当量)及Et<sub>3</sub>N(4 × 3.4mL, 25mmol, 3当量)。将所得混合物搅拌12小时, 此后合并该四份批料。将所合并的混合物倾入水(500mL)中且用DCM(3 × 200mL)萃取。用盐水(500mL)洗涤所合并的有机萃取物, 用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤, 并且在减压下浓缩。藉由硅胶色谱法纯化残余物, 得到无色油状3-[[2-[双(叔丁氧基羰基)氨基]-3-氯-4-吡啶基]氢硫基]丙酸2-乙基己酯(11g, 25mmol, 74.7%产率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d<sub>3</sub>) δ 8.27-8.26 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1H), 7.08-7.06 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 4.07-4.05 (m, 2H), 3.29-3.25 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 2.77-2.73 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 1.56 (s, 3H), 1.40 (s, 18H), 1.40-1.29 (m, 6H), 0.91-0.87 (m, 6H)。

[1262] 步骤2. (3-氯-4-巯基吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1263] 在-78 °C, 在惰性气氛下向3-[[2-[双(叔丁氧基羰基)氨基]-3-氯-4-吡啶基]氢硫基]丙酸2-乙基己酯(2 × 5.9g, 2 × 13.1mmol, 1当量)于THF(2 × 100mL)中的两份平行溶液中添加KOt-Bu(1M THF溶液, 2 × 2.0mL, 2 × 19.6mmol, 1.5当量)。在-78 °C将混合物搅拌10分钟, 随后合并该两份批料。在减压下浓缩混合物。藉由硅胶色谱法纯化粗残余物, 得到黄色固体状(3-氯-4-巯基吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(4.0g, 15mmol, 58.3%产率)。

[1264] 步骤3. 双(4-((3-氨基-5-氯吡嗪-2-基)硫代)-3-氯吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1265] 在20 °C, 在惰性气氛下向双(3-氯-4-巯基吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(4.00g, 15mmol, 1当量)及3-溴-6-氯吡嗪-2-胺(3.20g, 15.3mmol, 1当量)于二噁烷(100mL)中的溶液中添加DIPEA(5.36mL, 30.6mmol, 2当量)。将混合物升温至60 °C并且搅拌2小时。在此时间

之后,将混合物冷却至20℃并且在减压下浓缩。藉由硅胶色谱法纯化粗残余物,得到黄色固体状双(4-((3-氨基-5-氯吡嗪-2-基)硫代)-3-氯吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(2.50g, 6.44mmol, 41%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ8.16-8.15(d, J=5.2Hz, 1H), 8.00(s, 1H), 6.43-6.42(d, J=5.2Hz, 1H), 5.23(s, 2H), 1.55(s, 9H)。

[1266] 步骤4. (3-氯-4-((5-氯-3-碘吡嗪-2-基)硫代)吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1267] 在25℃向双(4-((3-氨基-5-氯吡嗪-2-基)硫代)-3-氯吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(4×500mg, 4×1.3mmol, 1当量)及异戊腈(4×867μL, 4×6.4mmol, 5当量)于DME(4×5mL)中的四份平行批料中一次性添加I<sub>2</sub>(4×653mg, 4×2.6mmol, 2当量)。将混合物升温至70℃并且搅拌2小时。在此时间之后,合并该四份批料并且倾入水(100mL)中。接着用乙酸乙酯(3×100mL)萃取水相。用盐水(200mL)洗涤所合并的有机萃取物,用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,并且在减压下浓缩。藉由硅胶色谱法纯化粗残余物,得到黄色固体状双(3-氯-4-((5-氯-3-碘吡嗪-2-基)硫代)吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(1.2g, 2.4mmol, 46.5%产率)。

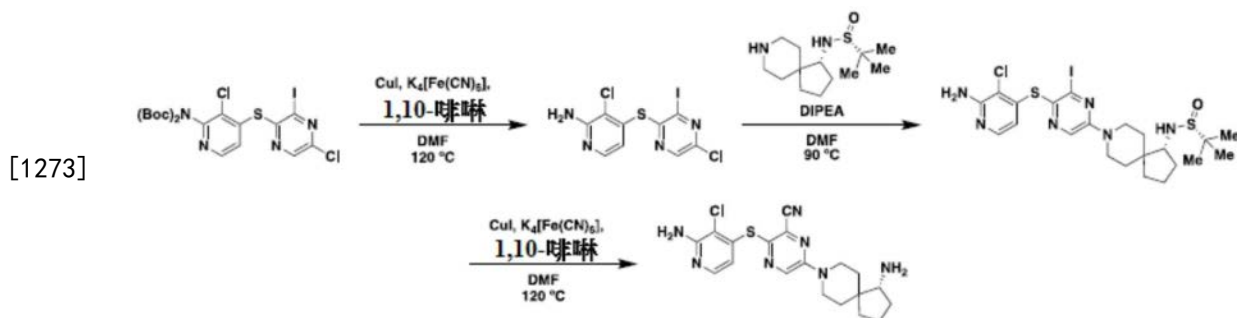
[1268] 步骤5. 双(4-((5-((R)-1-((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-碘吡嗪-2-基)硫代)-3-氯吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1269] 在25℃,在惰性气氛下向双(3-氯-4-((5-氯-3-碘吡嗪-2-基)硫代)吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(2×25.0mg, 2×62.6μmol, 1当量)及(R)-2-甲基-N-((R)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)丙烷-2-亚磺酰胺(2×16.1mg, 2×62.6μmol, 1当量)于DMF(2×2.00mL)中的两份平行批料中添加DIPEA(2×109μL, 2×626μmol, 10当量)。将混合物升温至90℃并且搅拌1小时。在此时间之后,合并该两份批料并且倾入水(5mL)中。接着用乙酸乙酯(3×20mL)萃取水相。用盐水(10mL)洗涤所合并的有机萃取物,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并且在减压下浓缩,得到黄色油状双(4-((5-((R)-1-((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-碘吡嗪-2-基)硫代)-3-氯吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(100mg, 粗物质),不进行进一步纯化便用于下一步骤。

[1270] 步骤6. (R)-8-(5-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-6-碘吡嗪-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-胺的合成

[1271] 在20℃,在惰性气氛下向双(4-((5-((R)-1-((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-碘吡嗪-2-基)硫代)-3-氯吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(150mg, 208μmol, 1当量)于MeOH(2mL)中的溶液中添加HCl/MeOH(4M, 520μL, 10当量)。接着在20℃将混合物搅拌2小时。接着在减压下浓缩混合物,且藉由制备型HPLC纯化粗残余物,得到黄色固体状(R)-8-(5-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-6-碘吡嗪-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-胺(14.0mg, 27.0μmol, 13.0%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>): δ8.29(s, 1H), 7.67-7.65(d, J=6.8Hz, 1H), 6.31-6.30(d, J=6.8Hz, 1H), 4.40-4.28(m, 2H), 3.29-3.26(m, 4H), 2.24-2.23(m, 1H), 1.90-1.59(m, 8H)。C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>ClIN<sub>6</sub>S的LC-MS(ESI): m/z: [M+H]<sup>+</sup>计算值: 517.04;实测值517.1。

[1272] 实施例39- (R)-3-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-6-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)吡嗪-2-甲腈的合成



[1274] 步骤1. 3-氯-4-((5-氯-3-碘吡嗪-2-基)硫代)吡啶-2-胺的合成

[1275] 在惰性气氛下向(3-氯-4-((5-氯-3-碘吡嗪-2-基)硫代)吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(1.10g, 2.20mmol, 1当量)于DMF(10mL)中的溶液中依序添加CuI(83.8mg, 440 $\mu$ mol, 0.2当量)、1,10-菲啉(79.2mg, 440 $\mu$ mol, 0.2当量)及 $K_4[Fe(CN)_6]$ (1.62g, 4.40mmol, 2当量)。将混合物升温至120 $^{\circ}$ C并且搅拌3小时。在此时间之后,将残余物倾入水(50mL)中且用乙酸乙酯(3 $\times$ 20mL)萃取。用盐水(50mL)洗涤所合并的有机萃取物,用无水 $Na_2SO_4$ 干燥,过滤,并且在减压下浓缩。藉由硅胶色谱法纯化残余物,得到3-氯-4-((5-氯-3-碘吡嗪-2-基)硫代)吡啶-2-胺(230mg, 576 $\mu$ mol, 26%产率)。

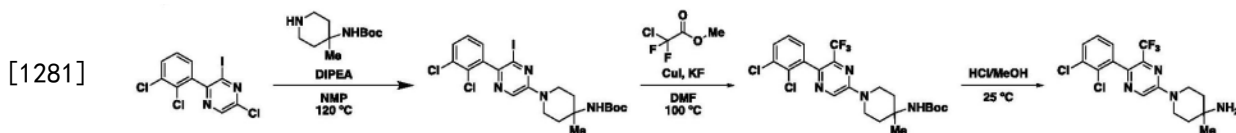
[1276] 步骤2. (R)-N-((R)-8-(5-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-6-碘吡嗪-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的合成

[1277] 在25 $^{\circ}$ C,在惰性气氛下向双(3-氯-4-((5-氯-3-碘吡嗪-2-基)硫代)吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(2 $\times$ 25.0mg, 2 $\times$ 62.6 $\mu$ mol, 1当量)及(R)-2-甲基-N-((R)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)丙烷-2-亚磺酰胺(2 $\times$ 16.1mg, 2 $\times$ 62.6 $\mu$ mol, 1当量)于DMF(2 $\times$ 2.00mL)中的两份平行批料中添加DIPEA(2 $\times$ 109 $\mu$ L, 2 $\times$ 626 $\mu$ mol, 10当量)。将混合物升温至90 $^{\circ}$ C并且搅拌1小时。在此时间之后,合并该两份批料并且倾入水(5mL)中。接着用乙酸乙酯(3 $\times$ 20mL)萃取水相。用盐水(10mL)洗涤所合并的有机萃取物,经无水 $Na_2SO_4$ 干燥,过滤并且在减压下浓缩,得到黄色油状(R)-N-((R)-8-(5-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-6-碘吡嗪-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(100mg, 粗物质)。

[1278] 步骤3. (R)-3-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-6-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)吡嗪-2-甲腈的合成

[1279] 在惰性气氛下向(R)-N-((R)-8-(5-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-6-碘吡嗪-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(100mg, 161 $\mu$ mol, 1当量)于DMF(1mL)中的溶液中依序添加CuI(6.13mg, 32.2 $\mu$ mol, 0.2当量)、1,10-菲啉(5.80mg, 32.2 $\mu$ mol, 0.2当量)及 $K_4[Fe(CN)_6]$ (118mg, 322 $\mu$ mol, 2当量)。将所得混合物升温至120 $^{\circ}$ C并且搅拌3小时。在此时间之后,将残余物倾入水(5mL)中且用乙酸乙酯(3 $\times$ 2mL)萃取。用盐水(5mL)洗涤所合并的有机萃取物,用无水 $Na_2SO_4$ 干燥,过滤,并且在减压下浓缩。藉由制备型HPLC纯化残余物,得到(R)-3-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-6-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)吡嗪-2-甲腈(4.00mg, 9.62 $\mu$ mol, 5.97%产率)。 $^1H$  NMR(400MHz, 甲醇- $d_4$ ): $\delta$ 8.52(s, 1H), 7.64(m, 1H), 6.00-6.01(m, 1H), 4.30-4.41(m, 3H), 3.19-3.23(m, 2H), 2.18(m, 1H), 1.58-1.90(m, 9H)。C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>7</sub>S的LC-MS(ESI):m/z:[M+H]<sup>+</sup>计算值:416.13;实测值416.1。

[1280] 实施例40-1-(5-(2,3-二氯苯基)-6-(三氟甲基)吡嗪-2-基)-4-甲基哌啶-4-胺的合成



[1282] 步骤1. (1-(5-(2,3-二氯苯基)-6-碘吡啶-2-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1283] 向5-氯-2-(2,3-二氯苯基)-3-碘吡啶(500mg, 1.3mmol, 1当量)于二噁烷(3mL)中的溶液中依序添加(4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(418mg, 2mmol, 1.5当量)及DIEA(5mL, 29mmol, 22当量)。接着将混合物升温至90℃并且搅拌2小时。在此时间之后,在减压下浓缩反应物,并且藉由硅胶色谱法纯化如此获得的粗残余物,得到黄色固体状(1-(5-(2,3-二氯苯基)-6-碘吡啶-2-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(500mg, 888μmol, 68%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.07(s, 1H), 7.53-7.51(m, 1H), 7.30-7.28(m, 2H), 3.92-3.89(m, 2H), 3.41-3.36(m, 2H), 2.17-2.14(m, 2H), 1.70-1.62(m, 2H), 1.45(s, 9H), 1.41(s, 3H)。

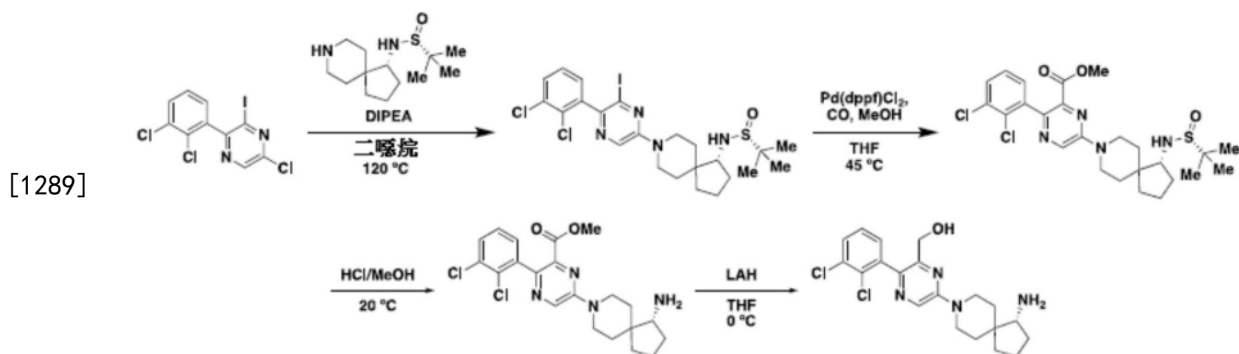
[1284] 步骤2. (1-(5-(2,3-二氯苯基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1285] 在20℃向(1-(5-(2,3-二氯苯基)-6-碘吡啶-2-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(350mg, 621μmol, 1当量)于DMF(4mL)中的溶液中添加2-氯-2,2-二氟-乙酸甲酯(898mg, 6.2mmol, 10当量)、CuI(118mg, 621μmol, 1当量)及KF(36mg, 621μmol, 1当量)。将所得混合物升温至100℃并且搅拌10小时。接着藉由制备型HPLC纯化混合物,得到白色固体状(1-(5-(2,3-二氯苯基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(10mg, 18μmol, 2.9%产率)。

[1286] 步骤3. 1-(5-(2,3-二氯苯基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-4-甲基哌啶-4-胺的合成

[1287] 在20℃将(1-(5-(2,3-二氯苯基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(10mg, 20μmol, 1当量)于HCl/MeOH(4M, 2mL)中的溶液搅拌1小时,此后在减压下浓缩混合物。藉由制备型HPLC纯化残余物,得到黄色固体状1-(5-(2,3-二氯苯基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-4-甲基哌啶-4-胺(7.8mg, 17.3μmol, 87%产率)。将1-(5-(2,3-二氯苯基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-4-甲基哌啶-4-胺分离为其甲酸盐。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.54(s, 1H), 7.64-7.62(m, 1H), 7.39-7.36(m, 1H), 7.28-7.26(m, 1H), 4.26-4.22(m, 2H), 3.58-3.51(m, 2H), 2.02-1.90(m, 4H), 1.50(s, 3H)。C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>的LC-MS(ESI): m/z: [M+H]<sup>+</sup>计算值: 405.08; 实测值405.0。

[1288] 实施例41-(R)-(6-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-(2,3-二氯苯基)吡啶-2-基)甲醇的合成



[1290] 步骤1. (R)-N-((R)-8-(5-(2,3-二氯苯基)-6-碘吡啶-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的合成

[1291] 将5-氯-2-(2,3-二氯苯基)-3-碘吡啶(1.5g, 3.8mmol, 1当量)、(R)-2-甲基-N-((R)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)丙烷-2-亚磺酰胺(1.3g, 5mmol, 1.3当量)于DIPEA(3mL)及二噁烷(3mL)中的混合物升温至110℃并且搅拌4小时。在此时间之后,在减压下浓缩混合物,并且藉由硅胶色谱法纯化所得粗残余物,得到黄色油状(R)-N-((R)-8-(5-(2,3-二氯苯基)-6-碘吡啶-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.8g, 粗物质)。

[1292] 步骤2. 6-((R)-1-((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-(2,3-二氯苯基)吡啶-2-甲酸甲酯的合成

[1293] 在20℃向(R)-N-((R)-8-(5-(2,3-二氯苯基)-6-碘吡啶-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(850mg, 1.4mmol, 1当量)于MeOH(10mL)及THF(15mL)中的溶液中依序添加Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(102.4mg, 139.9μmol, 0.1当量)及Et<sub>3</sub>N(582μL, 4.2mmol, 3当量)。将所得混合物置放在一氧化碳气氛(35psi)下,升温至45℃,并且搅拌4小时。在此时间之后,在减压下浓缩反应物。藉由硅胶色谱法纯化如此获得的粗残余物,得到棕色固体状3-(2,3-二氯苯基)-6-((R)-1-((R)-1,1-二甲基乙基亚磺酰氨基)-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)吡啶-2-甲酸甲酯(600mg, 粗物质)。

[1294] 步骤3. (R)-6-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-(2,3-二氯苯基)吡啶-2-甲酸甲酯的合成。

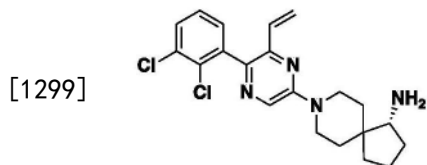
[1295] 在20℃,将3-(2,3-二氯苯基)-6-((R)-1-((R)-1,1-二甲基乙基亚磺酰氨基)-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)吡啶-2-甲酸甲酯(40mg, 74μmol, 1当量)于HCl/MeOH(4M, 2mL)中的混合物搅拌2小时。在此时间之后,在减压下浓缩混合物,并且藉由制备型HPLC纯化所得粗残余物,得到黄色固体状(R)-6-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-(2,3-二氯苯基)吡啶-2-甲酸甲酯(5.8mg, 12μmol, 16%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.41(s, 1H), 7.58-7.56(m, 1H), 7.38-7.36(m, 1H), 7.34-7.30(m, 1H), 4.48-4.35(m, 2H), 3.73-3.67(m, 1H), 3.65(s, 3H), 3.24-3.21(m, 2H), 2.26-2.21(m, 1H), 1.93-1.57(m, 9H)。C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>的LC-MS(ESI):m/z:[M+H]<sup>+</sup>计算值:435.13;实测值:435。

[1296] 步骤4. (R)-6-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-(2,3-二氯苯基)吡啶-2-基)甲醇的合成。

[1297] 在0℃向(R)-6-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-(2,3-二氯苯基)吡啶-2-甲酸甲酯(80mg, 184μmol, 1当量)于THF(2mL)中的溶液中添加LAH(20.9mg, 551.2μmol, 3当量)。在0℃将所得混合物搅拌2小时,随后用水(2mL)淬灭反应物并且用EtOAc(3×5mL)萃

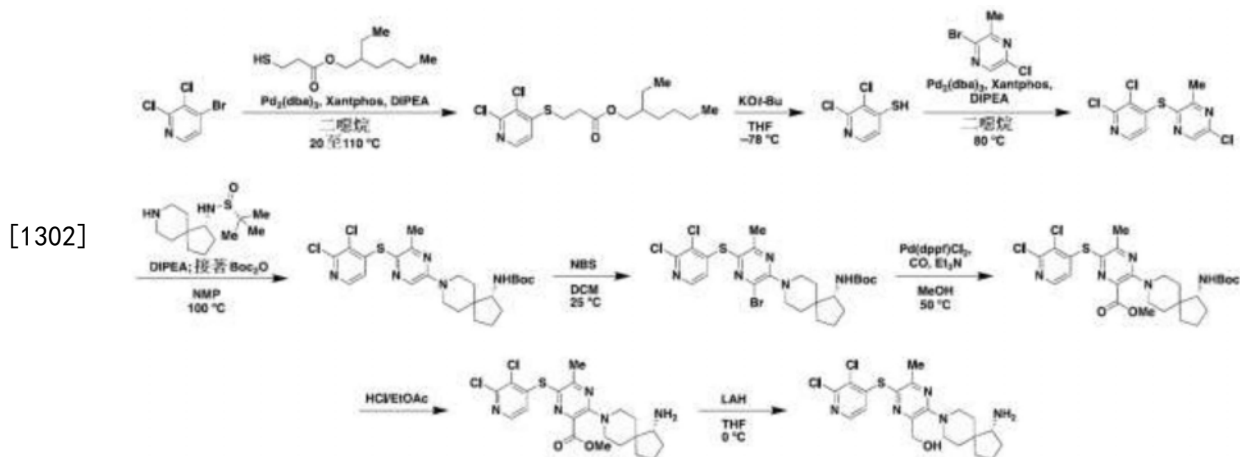
取。用盐水(5mL)洗涤所合并的有机萃取物,经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤,并且在减压下浓缩。藉由制备型HPLC纯化如此获得的粗残余物,得到黄色固体状(R)-6-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-基)甲醇(10mg, 22 $\mu\text{mol}$ , 12%产率)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ ppm 8.16(s, 1H), 7.64-7.60(m, 1H), 7.38(d,  $J=7.94\text{Hz}$ , 1H), 7.31(m,  $J=7.94\text{Hz}$ , 1H), 4.63-4.54(m, 2H), 4.45(m, 1H), 4.34(m, 2H), 3.27-3.18(m, 2H), 2.23(m,  $J=5.51\text{Hz}$ , 1H), 1.92-1.53(m, 10H)。C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>的LC-MS(ESI):  $m/z$ :  $[M+H]^+$ 计算值: 407.13; 实测值: 407.2。

[1298] 实施例42-(R)-8-(5-(2,3-二氯苯基)-6-乙烯基吡嗪-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-胺的合成



[1300] 以类似于实施例14的方式合成(R)-8-(5-(2,3-二氯苯基)-6-乙烯基吡嗪-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-胺,但用6-((R)-1-((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-甲酸甲酯取代5-氯-2-((2,3-二氯苯基)硫代)-3-碘吡嗪。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$ 8.51(s, 1H), 8.16(s, 1H), 7.64-7.61(m, 1H), 7.42-7.38(m, 1H), 7.36-7.27(m, 1H), 6.41-6.28(m, 2H), 5.42-5.39(m, 1H), 4.58-4.39(m, 2H), 3.25-3.20(m, 2H), 2.25-2.22(m, 1H), 1.92-1.44(m, 10H)。C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>的LC-MS(ESI):  $m/z$ :  $[M+H]^+$ 计算值: 403.14; 实测值: 403.1。

[1301] 实施例43-(R)-3-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇的合成



[1303] 步骤1. 3-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)丙酸2-乙基己酯的合成

[1304] 向2,3-二氯-4-碘吡啶(50g, 183mmol, 1当量)于二噁烷(500mL)中的溶液中添加3-氢硫基丙酸2-乙基己酯(52g, 237mmol, 1.3当量)、Xantphos(11g, 18mmol, 0.1当量)、DIPEA(71g, 547mmol, 96mL, 3当量)及 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (8.4g, 9.1mmol, 0.05当量)。接着将反应混合物升温至110 $^{\circ}\text{C}$ 并且搅拌2小时。在此时间之后,过滤反应混合物并且在减压下浓缩。藉由硅胶色谱法纯化如此获得的粗残余物,得到棕色油状3-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)丙酸2-乙基己酯(42g, 11mmol, 63%产率)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz, 氯仿- $d$ )  $\delta$ 8.15(d,  $J=5.26\text{Hz}$ , 1H), 7.02(d,  $J$

=5.26Hz, 1H), 4.05 (d, J=5.70Hz, 2H), 3.25 (t, J=7.45Hz, 2H), 2.75 (t, J=7.45Hz, 2H), 1.62-1.53 (m, 1H), 1.42-1.26 (m, 8H), 0.88 (t, J=7.45Hz, 6H)。

[1305] 步骤2.2, 3-二氯吡啶-4-硫醇的合成

[1306] 在-78℃, 在惰性气氛下向3-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)丙酸2-乙基己酯(6.0g, 16mmol, 1.0当量)于THF(60mL)中的溶液中添加KOt-Bu(1M THF溶液, 32mL, 32mmol, 2当量)。在-78℃将反应混合物搅拌1小时。接着允许反应混合物升温至25℃, 并且添加乙酸乙酯(20mL)及5% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(40mL)。接着用乙酸乙酯(10mL)萃取所得水层。接着用HCl水溶液(2M)将水相调节至pH=3, 用乙酸乙酯(2×40mL)萃取。用盐水(40mL)洗涤所合并的有机萃取物, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 并且过滤。向此滤液中添加二噁烷(100mL), 并且在减压下浓缩所得溶液, 余留2,3-二氯吡啶-4-硫醇(1.3g, 粗物质)于二噁烷(40mL)中的溶液, 不进行进一步纯化便于后续反应。

[1307] 步骤3. 5-氯-2-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)-3-甲基吡嗪的合成

[1308] 向2-溴-5-氯-3-甲基吡嗪(1.0g, 4.8mmol, 1当量)于二噁烷(10mL)中的溶液中添加DIPEA(1.7mL, 9.6mmol, 2当量)、2,3-二氯吡啶-4-硫醇(1.3g, 7.2mmol, 1.5当量)、Xantphos(279mg, 482μmol, 0.1当量)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(353mg, 385μmol, 0.08当量)。将反应混合物升温至90℃并且搅拌1小时。在此时间之后, 过滤反应混合物并且在减压下浓缩。藉由硅胶色谱法纯化粗残余物, 得到白色固体状5-氯-2-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)-3-甲基吡嗪(730mg, 2.5mmol, 53%产率)。

[1309] 步骤4. (R)-(8-(5-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1310] 向5-氯-2-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)-3-甲基吡嗪(730mg, 2.4mmol, 1当量)于DIPEA(6mL)中的溶液中添加(R)-2-甲基-N-((R)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)丙烷-2-亚磺酰胺(738mg, 2.8mmol, 1.2当量)及NMP(3mL)。接着在微波照射下将反应混合物升温至130℃并且搅拌2小时。在此时间之后, 将反应混合物冷却至25℃, 并且向反应物中添加Boc<sub>2</sub>O(1.3mL, 5.6mmol, 2当量)。在25℃将所得混合物搅拌16小时。在此时间之后, 过滤反应混合物并且在减压下浓缩。藉由硅胶色谱法纯化如此获得的粗残余物, 得到白色固体状(R)-(8-(5-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)氨基甲酸叔丁酯(535mg, 1.0mmol, 36%产率)。

[1311] 步骤5. (R)-8-(3-溴-5-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1312] 向(R)-(8-(5-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)氨基甲酸叔丁酯(535mg, 1.0mmol, 1当量)于DCM(5mL)中的溶液中添加NBS(363mg, 2.0mmol, 2当量)。接着在25℃将反应混合物搅拌5分钟, 随后在减压下浓缩反应混合物。藉由硅胶色谱法纯化如此获得的粗残余物, 得到白色固体状(R)-(8-(3-溴-5-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)氨基甲酸叔丁酯(360mg, 596μmol, 58%产率)。

[1313] 步骤6. (R)-3-(1-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)-5-甲基吡嗪-2-甲酸甲酯的合成

[1314] 向(R)-(8-(3-溴-5-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)-8-氮杂螺

[4.5]癸-1-基)氨基甲酸叔丁酯(360mg,596 $\mu$ mol,1当量)于MeOH(10mL)中的溶液中添加Et<sub>3</sub>N(165 $\mu$ L,1.2mmol,2当量)及Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(44mg,60 $\mu$ mol,0.1当量)。接着在CO气氛(50psi)下将反应混合物升温至50℃并且搅拌16小时。在此时间之后,过滤反应混合物并且在减压下浓缩。接着藉由硅胶色谱法纯化粗残余物,得到白色固体状(R)-3-(1-((叔丁氧羰基)氨基)-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)-5-甲基吡嗪-2-甲酸甲酯(200mg,343 $\mu$ mol,58%产率)。

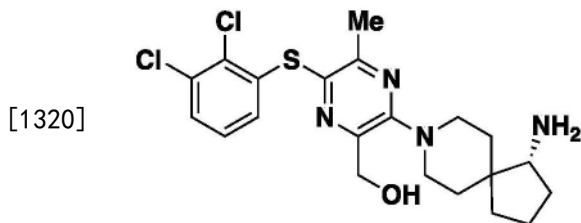
[1315] 步骤7. (R)-3-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)-5-甲基吡嗪-2-甲酸甲酯的合成

[1316] 在25℃将(R)-3-(1-((叔丁氧羰基)氨基)-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)-5-甲基吡嗪-2-甲酸甲酯(100mg,171 $\mu$ mol,1当量)于HCl/EtOAc(4M,1mL)中的混合物搅拌1小时。在此时间之后,过滤反应物并且在减压下浓缩。接着用MeOH(3mL)稀释混合物并且用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液调节至pH=7。接着用乙酸乙酯(3×3mL)萃取水溶液,并且用盐水洗涤所合并的有机萃取物,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩,得到黄色固体状(R)-3-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)-5-甲基吡嗪-2-甲酸甲酯(120mg,249 $\mu$ mol,72%产率),不进行进一步纯化便用于下一步骤。C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S的LC-MS(ESI):m/z:[M+H]<sup>+</sup>计算值:482.11;实测值482.1。

[1317] 步骤8. (R)-(3-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇的合成

[1318] 在0℃,在惰性气氛下向(R)-3-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)-5-甲基吡嗪-2-甲酸甲酯(60mg,124 $\mu$ mol,1当量)于THF(1.0mL)中的溶液中添加LAH(14mg,373 $\mu$ mol,3当量)。接着将反应混合物升温至25℃并且搅拌1小时。在此时间之后,藉由添加MeOH(5mL)来淬灭反应物,过滤,并且在减压下浓缩。藉由制备型HPLC纯化粗残余物,得到白色固体状(R)-(3-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇(13mg,28 $\mu$ mol,11%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,甲醇-d<sub>4</sub>) $\delta$  8.67-8.42(m,1H),7.99(d,J=5.26Hz,1H),6.65(d,J=5.26Hz,1H),4.63(s,2H),4.00-3.87(m,2H),3.23-3.14(m,2H),2.49(s,3H),2.21(s,1H),1.97-1.51(m,9H)。C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>OS的LC-MS(ESI):m/z:[M+H]<sup>+</sup>计算值:454.12;实测值454.1。

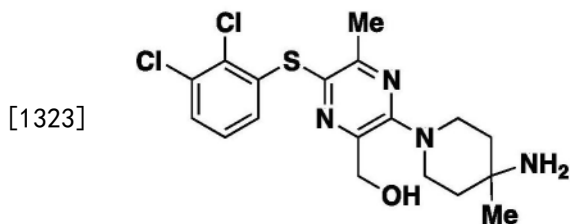
[1319] 实施例44-(R)-(3-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-((2,3-二氯苯基)硫代)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇的合成



[1321] 以类似于实施例43的方式合成(R)-(3-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-((2,3-二氯苯基)硫代)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇,但用2,3-二氯苯硫醇取代2,3-二氯吡啶-4-硫醇。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,甲醇-d<sub>4</sub>) $\delta$  8.54(s,1H),7.42(dd,J=8.00,1.40Hz,1H),7.18(t,J=8.06Hz,1H),6.94(dd,J=7.94,1.46Hz,1H),4.59(s,2H),3.87-3.72(m,2H),3.25(t,J=6.84Hz,1H),3.20-3.07(m,2H),2.50(s,3H),2.30-2.17(m,1H),1.96-1.68(m,8H),1.56(br

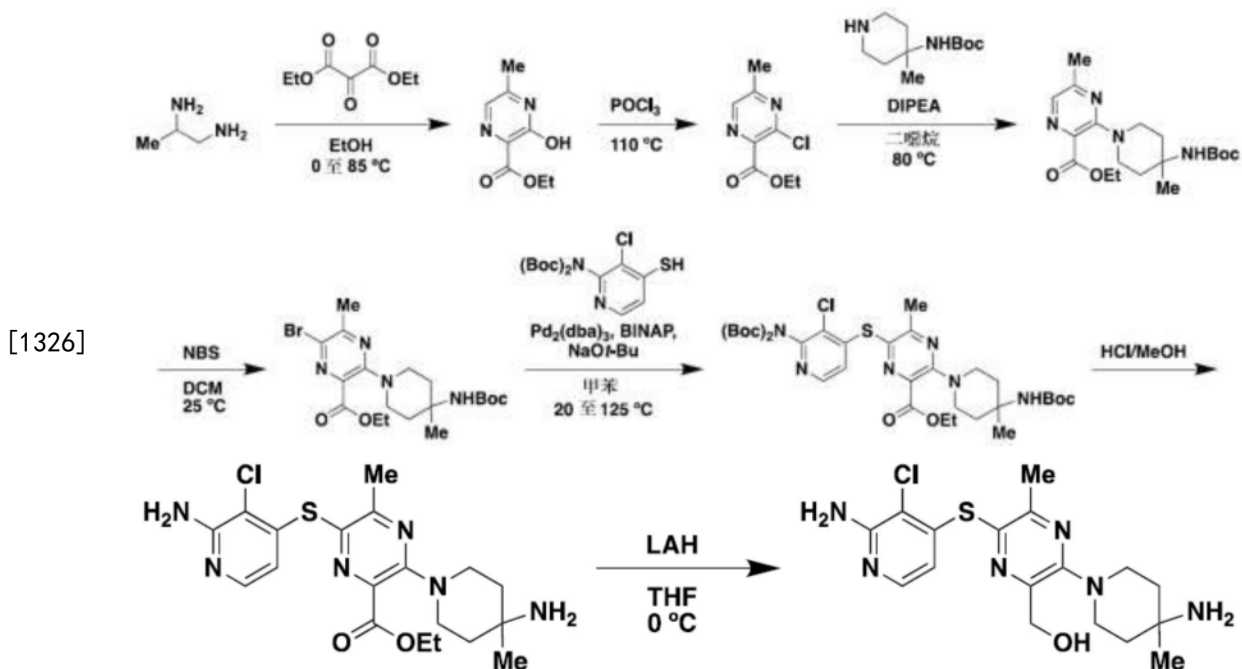
t, J=11.79Hz, 2H)。C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>OS的LC-MS (ESI): m/z: [M+H]<sup>+</sup>计算值: 453.12; 实测值: 453.1。

[1322] 实施例45- (3- (4-氨基-4-甲基哌啶-1-基) -6- ((2,3-二氯苯基) 硫代) -5-甲基吡嗪-2-基) 甲醇的合成



[1324] 以类似于实施例43的方式合成 (3- (4-氨基-4-甲基哌啶-1-基) -6- ((2,3-二氯苯基) 硫代) -5-甲基吡嗪-2-基) 甲醇, 但分别用2,3-二氯苯硫醇及(4-甲基哌啶-4-基) 氨基甲酸叔丁酯取代2,3-二氯吡啶-4-硫醇及(R)-2-甲基-N-((R)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基) 丙烷-2-亚磺酰胺。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.54 (s, 1H), 7.44 (dd, J=8.06, 1.34Hz, 1H), 7.19 (t, J=8.00Hz, 1H), 6.98 (dd, J=7.94, 1.34Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.76 (dt, J=13.93, 4.15Hz, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.02-1.94 (m, 2H), 1.93-1.84 (m, 2H), 1.49 (s, 3H)。C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>OS的LC-MS (ESI): m/z: [M+H]<sup>+</sup>计算值: 413.09; 实测值: 413.1。

[1325] 实施例46- (6- ((2-氨基-3-氯吡啶-4-基) 硫代) -3- (4-氨基-4-甲基哌啶-1-基) -5-甲基吡嗪-2-基) 甲醇的合成



[1327] 步骤1. 3-羟基-5-甲基吡嗪-2-甲酸乙酯的合成。

[1328] 在0℃以逐滴方式将2-桥氧基丙二酸二乙酯 (221.2mL, 1.4mol, 1当量) 添加至丙烷-1,2-二胺 (122.6mL, 1.4mol, 1当量) 于EtOH (1L) 中的悬浮液中, 并且在室温将混合物搅拌1.5小时。将所得乳白色悬浮液升温至85℃并且搅拌20小时。在此时间之后, 浓缩反应混合物并且藉由硅胶色谱法进行纯化, 得到黄色固体状3-羟基-5-甲基吡嗪-2-甲酸乙酯 (47g, 257.9mmol, 17.9% 产率)。步骤2. 3-氯-5-甲基吡嗪-2-甲酸乙酯的合成

[1329] 将3-羟基-5-甲基吡嗪-2-甲酸乙酯 (5.00g, 27.45mmol, 1当量) 于POCl<sub>3</sub> (50mL) 中的混合物升温至110℃并且搅拌3小时。在此时间之后, 在减压下浓缩反应混合物且藉由添

加饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(150mL)进行淬灭。用乙酸乙酯(3×80mL)萃取水性混合物,并且在减压下浓缩所合并的有机萃取物。藉由硅胶色谱法纯化粗残余物,得到浅黄色油状3-氯-5-甲基吡嗪-2-甲酸乙酯(1.10g, 5.48mmol, 19.96%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ8.33(s, 1H), 4.47(m, 2H), 2.59(s, 3H), 1.41(t, J=7.2Hz, 3H)。

[1330] 步骤3. 3-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-甲基哌啶-1-基)-5-甲基吡嗪-2-甲酸乙酯的合成

[1331] 向3-氯-5-甲基吡嗪-2-甲酸乙酯(3.00g, 14mmol, 1当量)于二噁烷(30mL)中的溶液中添加(4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(4.81g, 22.4mmol, 1.5当量)及DIPEA(13mL, 74.7mmol, 5当量)。接着将反应混合物升温至80℃并且搅拌16小时。在此时间之后,将反应混合物倾入水(150mL)中,并且用乙酸乙酯(3×50mL)萃取所得水性混合物。用盐水(100mL)洗涤所合并的有机萃取物,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,并且在减压下浓缩。藉由硅胶色谱法纯化粗残余物,得到黄色固体状3-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-甲基哌啶-1-基)-5-甲基吡嗪-2-甲酸乙酯(4.50g, 11.8mmol, 79%产率)。

[1332] 步骤4. 6-溴-3-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-甲基哌啶-1-基)-5-甲基吡嗪-2-甲酸乙酯的合成

[1333] 向3-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-甲基哌啶-1-基)-5-甲基吡嗪-2-甲酸乙酯(4×1.05g, 4×2.77mmol, 1当量)于DCM(4×10mL)中的四份平行批料中添加NBS(4×739mg, 4×4.16mmol, 1.5当量),并且在25℃将所得反应混合物搅拌1小时。在25℃合并四份批料,并且藉由添加饱和Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>水溶液(50mL)来淬灭所得混合物。接着用DCM(3×50mL)萃取水相。用盐水(100mL)洗涤所合并的有机萃取物,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并且在减压下浓缩,得到6-溴-3-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-甲基哌啶-1-基)-5-甲基吡嗪-2-甲酸酯(3.80g, 8.31mmol, 75%产率),不进行进一步纯化便用于下一步骤。

[1334] 步骤5. 6-((2-(双(叔丁氧基羰基)氨基)-3-氯吡啶-4-基)硫代)-3-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-甲基哌啶-1-基)-5-甲基吡嗪-2-甲酸乙酯的合成

[1335] 以类似于3-氯-4-((5-氯-3-甲基吡嗪-2-基)硫代)吡啶-2-胺的方式合成6-((2-(双(叔丁氧基羰基)氨基)-3-氯吡啶-4-基)硫代)-3-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-甲基哌啶-1-基)-5-甲基吡嗪-2-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ8.04-8.02(m, 1H) 6.51-6.50(m, 1H) 4.38-4.34(m, 2H) 3.70-3.65(m, 2H) 3.38-3.32(m, 2H) 2.36(s, 3H) 2.10-2.04(m, 2H) 1.65-1.59(m, 2H) 1.37-1.33(m, 34H)。

[1336] 步骤6. 6-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-5-甲基吡嗪-2-甲酸乙酯的合成。

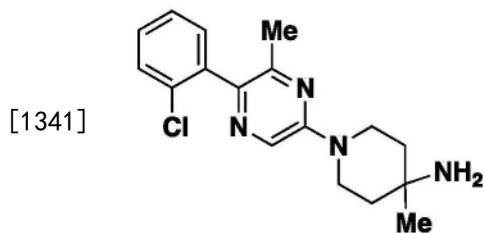
[1337] 以类似于(R)-8-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-胺的方式合成6-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-5-甲基吡嗪-2-甲酸酯。C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S的LC-MS(ESI):m/z:[M+H]<sup>+</sup>计算值:437.14;实测值437.1。

[1338] 步骤7. (6-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇的合成。

[1339] 在0℃,在惰性气氛下以逐份方式向6-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-5-甲基吡嗪-2-甲酸乙酯(1.70g, 3.89mmol, 1当量)于THF(20mL)中的混合物中添加LAH(369mg, 9.73mmol, 2.5当量)。接着将混合物升温至35℃并且搅拌12小

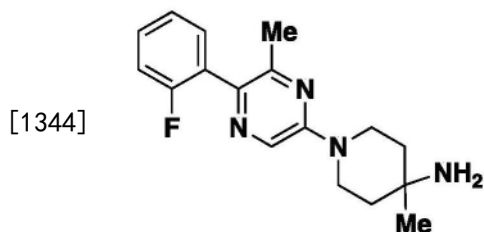
时。在此时间之后,藉由添加水(1mL)来淬灭反应物并且搅拌10分钟。接着用乙酸乙酯(3×50mL)萃取水相,且用盐水(50mL)洗涤所合并的有机萃取物,经无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤,并且在减压下浓缩。藉由制备型HPLC纯化粗残余物,得到(6-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇(200mg, 506 $\mu\text{mol}$ , 13%产率)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$ 8.51(s, 1H), 7.58-7.57(m, 1H), 5.89-5.87(m, 1H), 4.62(s, 2H), 3.86-3.83(m, 2H), 3.39-3.29(m, 2H), 2.48(s, 3H), 1.95-1.86(m, 4H), 1.48(s, 3H)。C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>6</sub>OS的LC-MS(ESI): m/z: [M+H]<sup>+</sup>计算值: 395.13; 实测值395.3。

[1340] 实施例47-1-(5-(2-氯苯基)-6-甲基吡嗪-2-基)-4-甲基哌啶-4-胺的合成



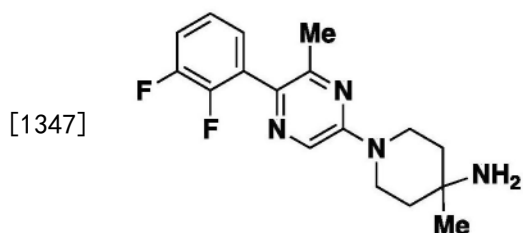
[1342] 以类似于实施例23的方式合成1-(5-(2-氯苯基)-6-甲基吡嗪-2-基)-4-甲基哌啶-4-胺,但用(2-氯苯基)硼酸取代(2,3-二氯苯基)硼酸。在进行HPLC纯化之后,将1-(5-(2-氯苯基)-6-甲基吡嗪-2-基)-4-甲基哌啶-4-胺分离为其甲酸盐。 $^1\text{H}$  NMR(500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.32(s, 1H, HCOOH), 8.22(d, J=0.8Hz, 1H), 7.58-7.55(m, 1H), 7.46-7.42(m, 2H), 7.39-7.35(m, 1H), 3.99(dt, J=13.8, 5.2Hz, 2H), 3.44(ddd, J=13.2, 8.6, 4.1Hz, 2H), 2.15(s, 3H), 1.72(dt, J=11.0, 5.1Hz, 4H), 1.34(s, 3H)。C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>4</sub>的LC-MS(ESI): m/z: [M+H]<sup>+</sup>计算值: 317.15; 实测值317.53。

[1343] 实施例48-1-(5-(2-氟苯基)-6-甲基吡嗪-2-基)-4-甲基哌啶-4-胺的合成



[1345] 以类似于实施例24的方式合成1-(5-(2-氟苯基)-6-甲基吡嗪-2-基)-4-甲基哌啶-4-胺,但用(2-氟苯基)硼酸取代(2,3-二氟苯基)硼酸。在进行HPLC纯化之后,将1-(5-(2-氟苯基)-6-甲基吡嗪-2-基)-4-甲基哌啶-4-胺分离为其甲酸盐。 $^1\text{H}$  NMR(500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.32(s, 1H, HCOOH), 8.22(d, J=0.8Hz, 1H), 7.58-7.55(m, 1H), 7.46-7.42(m, 2H), 7.39-7.35(m, 1H), 3.99(dt, J=13.8, 5.2Hz, 2H), 3.44(ddd, J=13.2, 8.6, 4.1Hz, 2H), 2.15(s, 3H), 1.72(dt, J=11.0, 5.1Hz, 4H), 1.34(s, 3H)。C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>4</sub>的LC-MS(ESI): m/z: [M+H]<sup>+</sup>计算值: 301.18; 实测值301.47。

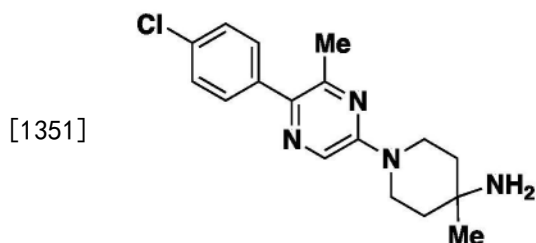
[1346] 实施例49-1-(5-(2,3-二氟苯基)-6-甲基吡嗪-2-基)-4-甲基哌啶-4-胺的合成



[1348] 1-(5-(2,3-二氟苯基)-6-甲基吡嗪-2-基)-4-甲基哌啶-4-胺

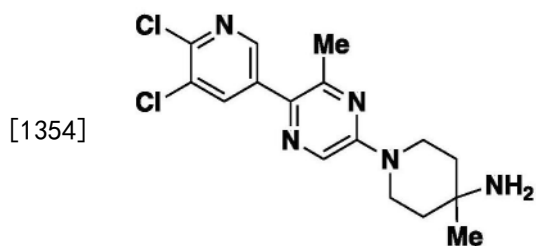
[1349] 以类似于实施例23的方式合成1-(5-(2,3-二氟苯基)-6-甲基吡嗪-2-基)-4-甲基哌啶-4-胺,但用(2,3-二氟苯基)硼酸取代(2,3-二氯苯基)硼酸。在进行HPLC纯化之后,将1-(5-(2,3-二氟苯基)-6-甲基吡嗪-2-基)-4-甲基哌啶-4-胺分离为其甲酸盐。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.28 (s, 1H), 7.49 (dtd, J=10.0, 7.9, 1.8Hz, 1H), 7.35-7.2 (m, 2H), 4.04-3.93 (m, 2H), 3.48 (dt, J=13.2, 6.3Hz, 2H), 2.25 (d, J=1.7Hz, 3H), 1.68 (t, J=5.8Hz, 4H), 1.32 (s, 3H)。C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>的LC-MS (ESI): m/z: [M+H]<sup>+</sup>计算值: 319.17; 实测值 319.46。

[1350] 实施例50-1-(5-(4-氯苯基)-6-甲基吡嗪-2-基)-4-甲基哌啶-4-胺的合成



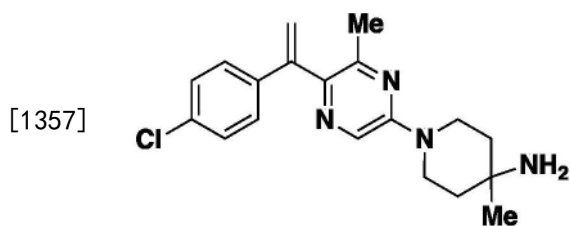
[1352] 以类似于实施例24的方式合成1-(5-(4-氯苯基)-6-甲基吡嗪-2-基)-4-甲基哌啶-4-胺,但用(4-氯苯基)硼酸取代(2,3-二氯苯基)硼酸。在进行HPLC纯化之后,将1-(5-(4-氯苯基)-6-甲基吡嗪-2-基)-4-甲基哌啶-4-胺分离为其甲酸盐。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.24 (s, 1H, HCOOH), 7.58 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.49 (d, J=8.5Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.58-3.48 (m, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.61 (s, 4H), 1.25 (s, 3H)。C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>4</sub>的LC-MS (ESI): m/z: [M+H]<sup>+</sup>计算值: 317.15; 实测值 317.46。

[1353] 实施例51-1-(5-(5,6-二氯吡啶-3-基)-6-甲基吡嗪-2-基)-4-甲基哌啶-4-胺的合成



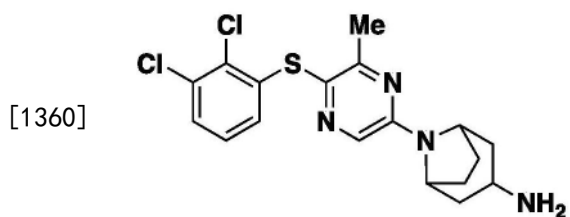
[1355] 以类似于实施例24的方式合成1-(5-(5,6-二氯吡啶-3-基)-6-甲基吡嗪-2-基)-4-甲基哌啶-4-胺,但用(5,6-二氯吡啶-3-基)硼酸取代(2,3-二氯苯基)硼酸。在进行HPLC纯化之后,将1-(5-(5,6-二氯吡啶-3-基)-6-甲基吡嗪-2-基)-4-甲基哌啶-4-胺分离为其甲酸盐。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.59 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.30-8.28 (m, 2H), 3.93-3.83 (m, 2H), 3.58 (t, J=7.4Hz, 2H), 2.46 (d, J=0.5Hz, 3H), 1.62 (d, J=5.6Hz, 4H), 1.26 (s, 3H)。C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>的LC-MS (ESI): m/z: [M+H]<sup>+</sup>计算值: 352.10; 实测值 352.39。

[1356] 实施例52-1- (5- (1- (4-氯苯基) 乙烯基) -6-甲基吡嗪-2-基) -4-甲基哌啶-4-胺的合成



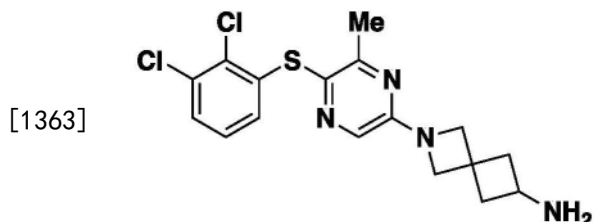
[1358] 以类似于实施例24的方式合成1- (5- (1- (4-氯苯基) 乙烯基) -6-甲基吡嗪-2-基) -4-甲基哌啶-4-胺,但用(1- (4-氯苯基) 乙烯基) 硼酸取代(2,3-二氯苯基) 硼酸。在进行HPLC纯化之后,将1- (5- (1- (4-氯苯基) 乙烯基) -6-甲基吡嗪-2-基) -4-甲基哌啶-4-胺分离为其甲酸盐。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.42 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.41-7.37 (m, 2H), 7.28-7.24 (m, 2H), 5.88 (d, J=1.0Hz, 1H), 5.34 (d, J=1.0Hz, 1H), 3.69 (dt, J=12.3, 5.9Hz, 2H), 3.60 (dt, J=12.7, 5.5Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.54 (t, J=5.8Hz, 4H), 1.18 (s, 3H)。C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>4</sub>的LC-MS (ESI): m/z: [M+H]<sup>+</sup> 计算值: 343.16; 实测值 343.51。

[1359] 实施例53-8- (5- ((2,3-二氯苯基) 硫代) -6-甲基吡嗪-2-基) -8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-胺的合成



[1361] 以类似于实施例1的方式合成8- (5- ((2,3-二氯苯基) 硫代) -6-甲基吡嗪-2-基) -8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-胺,但用(8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基) 氨基甲酸叔丁酯取代2-甲基-N- ((R)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基) 丙烷-2-亚磺酰胺。在进行HPLC纯化之后,将8- (5- ((2,3-二氯苯基) 硫代) -6-甲基吡嗪-2-基) -8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-胺分离为其甲酸盐。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.37 (s, 1H), 8.14 (d, J=0.7Hz, 1H), 7.47 (dd, J=8.0, 1.4Hz, 1H), 7.25 (t, J=8.0Hz, 1H), 6.79 (dd, J=8.0, 1.4Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.41 (tt, J=11.2, 5.6Hz, 1H), 2.40 (d, J=0.5Hz, 3H), 1.98 (dd, J=8.2, 4.2Hz, 2H), 1.80 (d, J=7.3Hz, 4H), 1.58-1.50 (m, 2H)。C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>S的LC-MS (ESI): m/z: [M+H]<sup>+</sup> 计算值: 395.08; 实测值 395.4。

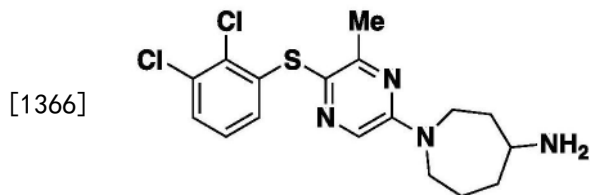
[1362] 实施例54-2- (5- ((2,3-二氯苯基) 硫代) -6-甲基吡嗪-2-基) -2-氮杂螺[3.3]庚-6-胺的合成



[1364] 以类似于实施例1的方式合成2- (5- ((2,3-二氯苯基) 硫代) -6-甲基吡嗪-2-基) -2-氮杂螺[3.3]庚-6-胺,但用(2-氮杂螺[3.3]庚-6-基) 氨基甲酸叔丁酯取代2-甲基-N- ((R)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基) 丙烷-2-亚磺酰胺。在进行HPLC纯化之后,将2- (5- ((2,3-二

氯苯基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)-2-氮杂螺[3.3]庚-6-胺分离为其甲酸盐。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.39 (s, 1H, HCOOH), 7.92 (d, J=0.7Hz, 1H), 7.56 (t, J=5.8Hz, 1H), 7.43 (dt, J=8.0, 1.1Hz, 1H), 7.22 (t, J=8.0Hz, 1H), 6.67 (dd, J=8.1, 1.4Hz, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.53 (d, J=5.8Hz, 2H), 3.52-3.43 (m, 1H), 2.37 (d, J=1.7Hz, 3H), 2.26-2.19 (m, 2H), 1.84-1.75 (m, 2H)。C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>S的LC-MS (ESI): m/z: [M+H]<sup>+</sup>计算值: 381.06; 实测值381.41。

[1365] 实施例55-1- (5- ((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)氮杂环庚-4-胺的合成



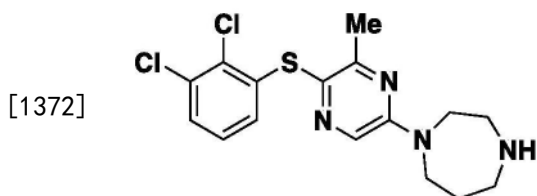
[1367] 以类似于实施例1的方式合成1- (5- ((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)氮杂环庚-4-胺,但用氮杂环庚-4-基氨基甲酸叔丁酯取代2-甲基-N- ((R)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)丙烷-2-亚磺酰胺。在进行HPLC纯化之后,将1- (5- ((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)氮杂环庚-4-胺分离为其甲酸盐。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.40 (s, 1H), 8.09 (d, J=0.7Hz, 1H), 7.45 (dd, J=8.0, 1.4Hz, 1H), 7.24 (t, J=8.0Hz, 1H), 6.70 (dd, J=8.1, 1.4Hz, 1H), 3.91-3.83 (m, 1H), 3.66 (q, J=4.9Hz, 2H), 3.52 (ddd, J=14.6, 9.7, 3.3Hz, 1H), 3.07 (td, J=9.8, 8.5, 5.1Hz, 1H), 2.39 (d, J=0.5Hz, 3H), 2.13-2.04 (m, 1H), 2.00-1.81 (m, 2H), 1.77-1.58 (m, 1H), 1.49-1.39 (m, 1H)。C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>C<sub>12</sub>N<sub>4</sub>S的LC-MS (ESI): m/z: [M+H]<sup>+</sup>计算值: 383.08; 实测值383.33。

[1368] 实施例56-N- (5- ((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)-2-氮杂螺[3.4]辛-6-胺的合成



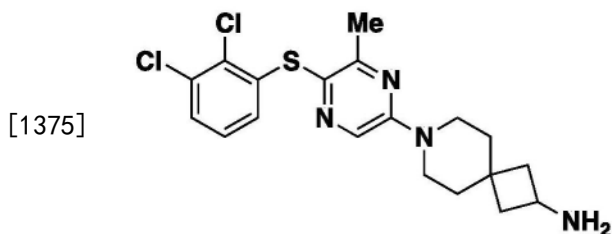
[1370] 以类似于实施例1的方式合成N- (5- ((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)-2-氮杂螺[3.4]辛-6-胺,但用6-氨基-2-氮杂螺[3.4]辛-2-甲酸叔丁酯取代2-甲基-N- ((R)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)丙烷-2-亚磺酰胺。在进行HPLC纯化之后,将N- (5- ((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)-2-氮杂螺[3.4]辛-6-胺分离为其甲酸盐。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.44 (s, 1H), 7.82 (d, J=0.7Hz, 1H), 7.59 (d, J=6.7Hz, 1H), 7.43 (dd, J=8.0, 1.4Hz, 1H), 7.23 (t, J=8.1Hz, 1H), 6.66 (dd, J=8.1, 1.4Hz, 1H), 4.14 (q, J=6.8Hz, 1H), 3.80-3.64 (m, 4H), 2.36 (d, J=0.6Hz, 3H), 2.30 (dd, J=13.4, 7.4Hz, 1H), 2.06-1.97 (m, 2H), 1.92-1.72 (m, 2H), 1.55-1.46 (m, 1H)。C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>C<sub>12</sub>N<sub>4</sub>S的LC-MS (ESI): m/z: [M+H]<sup>+</sup>计算值: 395.08; 实测值395.4。

[1371] 实施例57-1- (5- ((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)-1,4-二氮杂环庚烷的合成



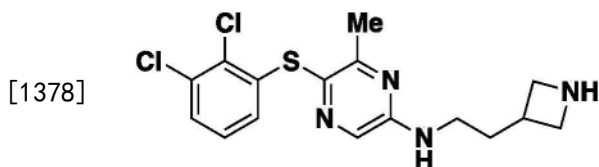
[1373] 以类似于实施例1的方式合成1-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)-1,4-二氮杂环庚烷,但用1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯取代2-甲基-N-((R)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)丙烷-2-亚磺酰胺。在进行HPLC纯化之后,将1-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)-1,4-二氮杂环庚烷分离为其甲酸盐。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.32 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.45 (dd, J=8.0, 1.4Hz, 1H), 7.2 (td, J=8.0, 1.3Hz, 1H), 6.70 (dd, J=8.0, 1.4Hz, 1H), 3.75 (dt, J=12.2, 5.5Hz, 4H), 2.99 (d, J=6.5Hz, 2H), 2.82 (d, J=5.8Hz, 2H), 2.38 (d, J=1.2Hz, 3H), 1.85 (d, J=7.9Hz, 2H)。C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>C<sub>12</sub>N<sub>4</sub>S的LC-MS (ESI): m/z: [M+H]<sup>+</sup>计算值:369.06;实测值369.34。

[1374] 实施例58-7-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-2-胺的合成



[1376] 以类似于实施例1的方式合成7-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-2-胺,但用(7-氮杂螺[3.5]壬-2-基)氨基甲酸叔丁酯取代2-甲基-N-((R)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)丙烷-2-亚磺酰胺。在进行HPLC纯化之后,将7-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-2-胺分离为其甲酸盐。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.40 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.46 (dd, J=8.0, 1.4Hz, 1H), 7.23 (t, J=8.1Hz, 1H), 6.72 (dd, J=8.0, 1.4Hz, 1H), 3.66-3.49 (m, 5H), 2.37 (s, 3H), 2.21-2.11 (m, 2H), 1.75 (dd, J=11.5, 8.7Hz, 2H), 1.59 (dt, J=14.2, 5.6Hz, 4H)。C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>C<sub>12</sub>N<sub>4</sub>S的LC-MS (ESI): m/z: [M+H]<sup>+</sup>计算值:409.09;实测值409.46。

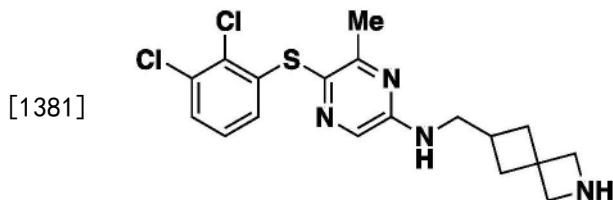
[1377] 实施例59-N-(2-(氮杂环丁-3-基)乙基)-5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-胺的合成



[1379] 以类似于实施例1的方式合成N-(2-(氮杂环丁-3-基)乙基)-5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-胺,但用3-(2-氨基乙基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯取代2-甲基-N-((R)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)丙烷-2-亚磺酰胺。在进行HPLC纯化之后,将N-(2-(氮杂环丁-3-基)乙基)-5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-胺分离为其甲酸盐。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.42 (s, 1H), 7.84 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.56 (t, J=5.7Hz, 1H), 7.43 (dd, J

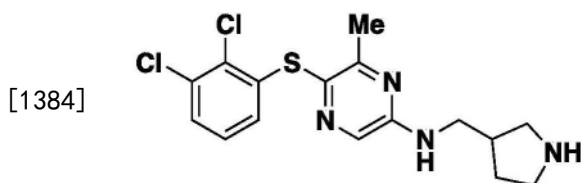
=8.0, 1.4Hz, 1H), 7.22 (t, J=8.0Hz, 1H), 6.65 (dd, J=8.1, 1.4Hz, 1H), 3.90-3.82 (m, 2H), 3.61-3.53 (m, 2H), 3.25 (q, J=6.5Hz, 2H), 2.80 (p, J=7.7Hz, 1H), 2.36 (d, J=0.6Hz, 3H), 1.85 (q, J=7.1Hz, 2H)。C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>C<sub>12</sub>N<sub>4</sub>S的LC-MS (ESI) :m/z: [M+H]<sup>+</sup>计算值:369.06;实测值369.34。

[1380] 实施例60-N-((2-氮杂螺[3.3]庚-6-基)甲基)-5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-胺的合成



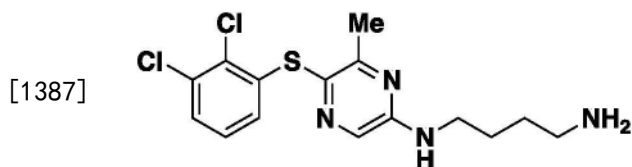
[1382] 以类似于实施例1的方式合成N-((2-氮杂螺[3.3]庚-6-基)甲基)-5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-胺,但用6-(氨基甲基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯取代2-甲基-N-((R)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)丙烷-2-亚磺酰胺。在进行HPLC纯化之后,将N-((2-氮杂螺[3.3]庚-6-基)甲基)-5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-胺分离为其甲酸盐。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ10.71 (s, 1H), 10.13 (d, J=0.7Hz, 1H), 9.83 (t, J=5.6Hz, 1H), 9.72 (dd, J=8.0, 1.4Hz, 1H), 9.51 (t, J=8.0Hz, 1H), 8.93 (dd, J=8.1, 1.4Hz, 1H), 6.05 (d, J=29.9Hz, 4H), 5.59-5.54 (m, 2H), 4.64 (d, J=0.6Hz, 3H), 4.58-4.52 (m, 2H), 4.20 (dd, J=12.3, 7.2Hz, 2H)。C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>S的LC-MS (ESI) :m/z: [M+H]<sup>+</sup>计算值:395.08;实测值395.4。

[1383] 实施例61-5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基-N-(吡咯烷-3-基甲基)吡嗪-2-胺的合成



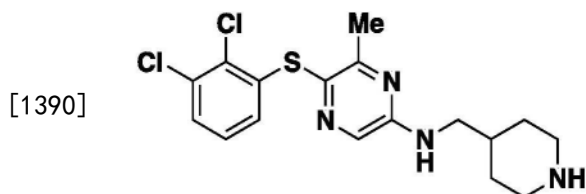
[1385] 以类似于实施例1的方式合成5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基-N-(吡咯烷-3-基甲基)吡嗪-2-胺,但用3-(氨基甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯取代2-甲基-N-((R)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)丙烷-2-亚磺酰胺。在进行HPLC纯化之后,将5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基-N-(吡咯烷-3-基甲基)吡嗪-2-胺分离为其甲酸盐。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.41 (s, 1H), 7.88 (d, J=0.7Hz, 1H), 7.71 (t, J=5.6Hz, 1H), 7.43 (dd, J=8.0, 1.4Hz, 1H), 7.22 (t, J=8.0Hz, 1H), 6.66 (dd, J=8.1, 1.4Hz, 1H), 3.40-3.27 (m, 2H), 3.23-3.09 (m, 2H), 3.02 (q, J=9.3, 8.7Hz, 1H), 2.81 (dd, J=11.3, 7.0Hz, 1H), 2.36 (d, J=0.6Hz, 3H), 1.99 (td, J=12.9, 7.4Hz, 1H), 1.65-1.54 (m, 1H)。C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>S的LC-MS (ESI) :m/z: [M+H]<sup>+</sup>计算值:369.06;实测值369.34。

[1386] 实施例62-N<sup>1</sup>-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)丁烷-1,4-二胺的合成



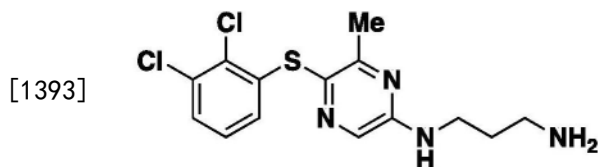
[1388] 以类似于实施例1的方式合成 $N^1$ -(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)丁烷-1,4-二胺,但用(4-氨基丁基)氨基甲酸叔丁酯取代2-甲基-N-((R)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)丙烷-2-亚磺酰胺。在进行HPLC纯化之后,将 $N^1$ -(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)丁烷-1,4-二胺分离为其甲酸盐。 $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.45 (s, 1H), 7.86 (d,  $J=0.8\text{Hz}$ , 1H), 7.64 (t,  $J=5.5\text{Hz}$ , 1H), 7.43 (dd,  $J=8.0, 1.4\text{Hz}$ , 1H), 7.22 (t,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 6.64 (dd,  $J=8.1, 1.4\text{Hz}$ , 1H), 3.35-3.26 (m, 2H), 2.75 (t,  $J=6.7\text{Hz}$ , 2H), 2.36 (d,  $J=0.6\text{Hz}$ , 3H), 1.58 (p,  $J=4.1, 3.4\text{Hz}$ , 4H)。 $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{S}$ 的LC-MS (ESI):  $m/z$ : [M+H]<sup>+</sup>计算值: 357.06; 实测值 357.43。

[1389] 实施例63-5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基-N-(哌啶-4-基甲基)吡嗪-2-胺的合成



[1391] 以类似于实施例1的方式合成5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基-N-(哌啶-4-基甲基)吡嗪-2-胺,但用4-(氨基甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯取代2-甲基-N-((R)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)丙烷-2-亚磺酰胺。在进行HPLC纯化之后,将5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基-N-(哌啶-4-基甲基)吡嗪-2-胺分离为其甲酸盐。 $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.41 (s, 1H), 7.87 (d,  $J=0.7\text{Hz}$ , 1H), 7.59 (t,  $J=5.7\text{Hz}$ , 1H), 7.43 (dd,  $J=8.0, 1.4\text{Hz}$ , 1H), 7.22 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 6.65 (dd,  $J=8.1, 1.4\text{Hz}$ , 1H), 3.20 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H), 3.10 (d,  $J=12.4\text{Hz}$ , 2H), 2.68-2.59 (m, 2H), 2.35 (d,  $J=0.6\text{Hz}$ , 3H), 1.75 (d,  $J=12.9\text{Hz}$ , 3H), 1.22 (q,  $J=12.7\text{Hz}$ , 2H)。 $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{S}$ 的LC-MS (ESI):  $m/z$ : [M+H]<sup>+</sup>计算值: 383.08; 实测值 383.41。

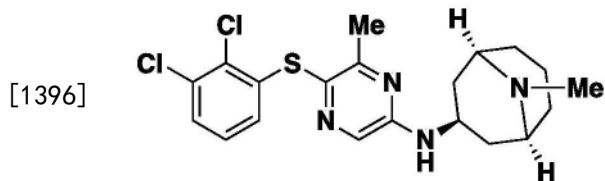
[1392] 实施例64- $N^1$ -(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)丙烷-1,3-二胺的合成



[1394] 以类似于实施例1的方式合成 $N^1$ -(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)丙烷-1,3-二胺,但用(3-氨基丙基)氨基甲酸叔丁酯取代2-甲基-N-((R)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)丙烷-2-亚磺酰胺。在进行HPLC纯化之后,将 $N^1$ -(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)丙烷-1,3-二胺分离为其甲酸盐。 $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.42 (s, 1H), 7.86 (d,  $J=0.7\text{Hz}$ , 1H), 7.70 (t,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 7.44 (dd,  $J=8.0, 1.4\text{Hz}$ , 1H), 7.22 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 6.65 (dd,  $J=8.1, 1.4\text{Hz}$ , 1H), 3.36 (q,  $J=6.5\text{Hz}$ , 2H), 2.81 (dd,  $J=8.2, 6.4\text{Hz}$ , 2H), 2.37 (d,  $J=0.6\text{Hz}$ , 3H), 1.80 (p,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H)。 $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{S}$ 的LC-MS (ESI):  $m/z$ : [M+H]<sup>+</sup>

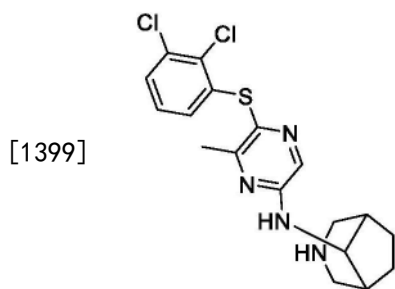
计算值:343.05;实测值343.37。

[1395] 实施例65-(1R,3R,5S)-N-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)-9-甲基-9-氮杂双环[3.3.1]壬-3-胺的合成



[1397] (1R,3R,5S)-N-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)-9-甲基-9-氮杂双环[3.3.1]壬-3-胺的合成是以类似于实施例1的方式合成,但用(1R,3R,5S)-9-甲基-9-氮杂双环[3.3.1]壬-3-胺取代2-甲基-N-((R)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)丙烷-2-亚磺酰胺。在进行HPLC纯化之后,将(1R,3R,5S)-N-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)-9-甲基-9-氮杂双环[3.3.1]壬-3-胺的合成分离为其甲酸盐。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.21 (s, 1H), 7.79 (d, J=0.7Hz, 1H), 7.42 (dd, J=8.0, 1.4Hz, 1H), 7.32 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.22 (t, J=8.1Hz, 1H), 6.65 (dd, J=8.1, 1.3Hz, 1H), 3.00 (d, J=11.2Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.36 (d, J=0.6Hz, 3H), 2.34-2.26 (m, 2H), 2.01-1.85 (m, 3H), 1.46 (d, J=11.3Hz, 1H), 1.35-1.26 (m, 2H), 0.93 (d, J=11.9Hz, 2H)。C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>S的LC-MS (ESI): m/z: [M+H]<sup>+</sup>计算值: 423.11;实测值423.45。

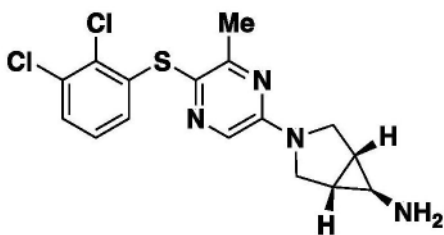
[1398] 实施例66-N-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-8-胺的合成



[1400] 以类似于实施例1的方式合成N-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-8-胺,但用8-氨基-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯取代2-甲基-N-((R)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)丙烷-2-亚磺酰胺。在进行HPLC纯化之后,将N-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-8-胺分离为其甲酸盐。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.36 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.72 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.44 (dd, J=8.0, 1.4Hz, 1H), 7.24 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.68 (dd, J=8.1, 1.4Hz, 1H), 3.92-3.85 (m, 1H), 3.13 (d, J=12.7Hz, 2H), 2.56 (d, J=14.3Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.18 (s, 2H), 1.85-1.71 (m, 4H)。C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>S的LC-MS (ESI): m/z: [M+H]<sup>+</sup>计算值: 395.08;实测值395.4。

[1401] 实施例67-(1R,5S,6S)-3-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-胺的合成

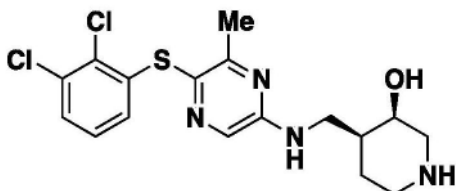
[1402]



[1403] 以类似于实施例1的方式合成 (1R,5S,6S)-3-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基吡啶-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-胺,但用外-6-(*boc*-氨基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷取代2-甲基-N-((R)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)丙烷-2-亚磺酰胺。在进行HPLC纯化之后,将 (1R,5S,6S)-3-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基吡啶-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-胺分离为其甲酸盐。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.20 (s, 1H, HCOOH), 7.85 (d, *J*=0.7Hz, 1H), 7.44 (dd, *J*=8.0, 1.4Hz, 1H), 7.22 (t, *J*=8.0Hz, 1H), 6.67 (dd, *J*=8.0, 1.4Hz, 1H), 3.67 (d, *J*=10.9Hz, 2H), 3.52-3.46 (m, 2H), 2.37 (d, *J*=0.5Hz, 3H), 2.06 (t, *J*=2.2Hz, 1H), 1.73-1.66 (m, 2H)。C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>S的LC-MS (ESI): *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> 计算值: 367.05; 实测值 367.35。

[1404] 实施例68-(3R,4S)-4-(((5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基吡啶-2-基)氨基)甲基)哌啶-3-醇的合成

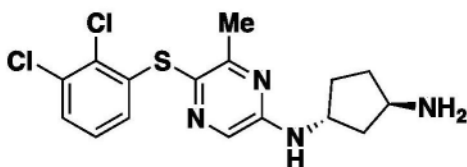
[1405]



[1406] 以类似于实施例1的方式合成 (3R,4S)-4-(((5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基吡啶-2-基)氨基)甲基)哌啶-3-醇,但用 (3R,4S)-4-(氨基甲基)-3-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯取代2-甲基-N-((R)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)丙烷-2-亚磺酰胺。在进行HPLC纯化之后,将 (3R,4S)-4-(((5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基吡啶-2-基)氨基)甲基)哌啶-3-醇分离为其甲酸盐。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.37 (s, 1H), 7.89 (d, *J*=0.7Hz, 1H), 7.66 (d, *J*=6.1Hz, 1H), 7.43 (dd, *J*=8.0, 1.4Hz, 1H), 7.22 (t, *J*=8.0Hz, 1H), 6.66 (dd, *J*=8.1, 1.4Hz, 1H), 3.84 (s, 1H), 3.34-3.19 (m, 2H), 3.11-2.99 (m, 2H), 2.84 (dd, *J*=12.9, 1.7Hz, 1H), 2.71 (td, *J*=12.6, 3.5Hz, 1H), 2.36 (d, *J*=0.6Hz, 3H), 1.84 (dt, *J*=11.8, 4.4Hz, 1H), 1.58 (dtd, *J*=37.2, 13.3, 3.8Hz, 2H)。C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>OS的LC-MS (ESI): *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> 计算值: 399.07; 实测值 399.39。

[1407] 实施例69-(1R,3R)-N<sup>1</sup>-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基吡啶-2-基)环戊烷-1,3-二胺的合成

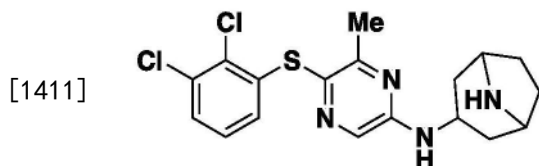
[1408]



[1409] 以类似于实施例1的方式合成 (1R,3R)-N<sup>1</sup>-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基吡啶-2-基)环戊烷-1,3-二胺,但用((1S,3S)-3-氨基环戊基)氨基甲酸叔丁酯取代2-甲基-N-((R)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)丙烷-2-亚磺酰胺。在进行HPLC纯化之后,将 (1R,3R)-N<sup>1</sup>-(5-

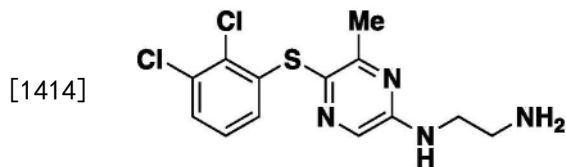
((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)环戊烷-1,3-二胺分离为其甲酸盐。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.44 (s, 1H), 7.83 (d, J=0.7Hz, 1H), 7.65 (d, J=6.9Hz, 1H), 7.43 (dd, J=8.0, 1.4Hz, 1H), 7.22 (t, J=8.0Hz, 1H), 6.66 (dd, J=8.1, 1.4Hz, 1H), 4.35 (h, J=6.6Hz, 1H), 3.59 (p, J=6.7Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.20-2.11 (m, 1H), 2.11-2.02 (m, 1H), 1.99-1.91 (m, 1H), 1.85 (ddd, J=13.6, 7.7, 5.8Hz, 1H), 1.53 (td, J=13.7, 7.0Hz, 2H)。C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>S的LC-MS (ESI): m/z: [M+H]<sup>+</sup>计算值: 369.06; 实测值 369.34。

[1410] 实施例70-N-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-胺的合成



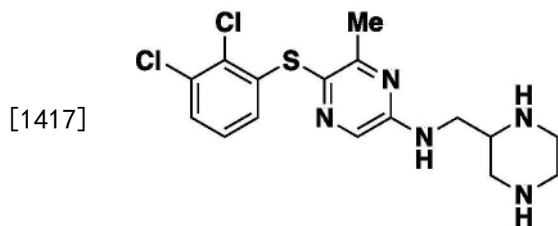
[1412] 以类似于实施例1的方式合成N-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-胺, 但用3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯取代2-甲基-N-((R)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)丙烷-2-亚磺酰胺。在进行HPLC纯化之后, 将N-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-胺分离为其甲酸盐。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.40 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.48 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.43 (ddd, J=8.0, 3.2, 1.3Hz, 1H), 7.22 (td, J=8.0, 2.9Hz, 1H), 6.66 (ddd, J=15.0, 8.1, 1.4Hz, 1H), 4.14 (d, J=12.4Hz, 1H), 3.75 (s, 2H), 2.36 (d, J=3.6Hz, 3H), 2.18 (t, J=10.7Hz, 2H), 2.01-1.76 (m, 6H), 1.60 (t, J=12.2Hz, 1H)。C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>S的LC-MS (ESI): m/z: [M+H]<sup>+</sup>计算值: 395.08; 实测值 395.4。

[1413] 实施例71-N<sup>1</sup>-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)乙烷-1,2-二胺的合成



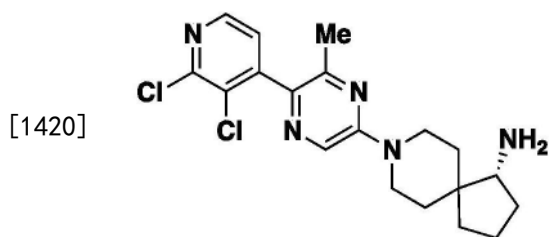
[1415] 以类似于实施例1的方式合成N<sup>1</sup>-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)乙烷-1,2-二胺, 但用(2-氨基乙基)氨基甲酸叔丁酯取代2-甲基-N-((R)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)丙烷-2-亚磺酰胺。在进行HPLC纯化之后, 将N<sup>1</sup>-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)乙烷-1,2-二胺分离为其甲酸盐。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.37 (s, 1H), 7.87 (d, J=0.7Hz, 1H), 7.85 (d, J=6.1Hz, 1H), 7.44 (dd, J=8.0, 1.4Hz, 1H), 7.22 (t, J=8.1Hz, 1H), 6.67 (dd, J=8.1, 1.4Hz, 1H), 3.46 (q, J=6.0Hz, 2H), 2.91 (t, J=6.2Hz, 2H), 2.37 (d, J=0.6Hz, 3H)。C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>S的LC-MS (ESI): m/z: [M+H]<sup>+</sup>计算值: 329.03; 实测值 329.3。

[1416] 实施例72-5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基-N-(哌嗪-2-基甲基)吡嗪-2-胺的合成



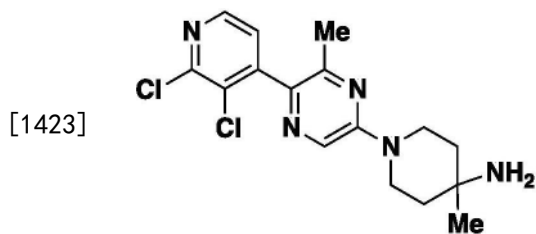
[1418] 以类似于实施例1的方式合成5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基-N-(哌嗪-2-基甲基)吡嗪-2-胺,但用2-(氨基甲基)哌嗪-1,4-二甲酸二叔丁酯取代2-甲基-N-((R)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)丙烷-2-亚磺酰胺。在进行HPLC纯化之后,将5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基-N-(哌嗪-2-基甲基)吡嗪-2-胺分离为其甲酸盐。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.34 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.44 (dd, J=8.0, 1.4Hz, 1H), 7.22 (t, J=8.0Hz, 1H), 6.67 (dd, J=8.1, 1.4Hz, 1H), 3.32 (td, J=6.1, 2.0Hz, 2H), 3.11-2.90 (m, 4H), 2.80-2.65 (m, 2H), 2.37 (s, 3H)。C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>S的LC-MS (ESI): m/z: [M+H]<sup>+</sup>计算值:384.07;实测值384.37。

[1419] 实施例73-(R)-8-(5-(2,3-二氯吡啶-4-基)-6-甲基吡嗪-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-胺的合成



[1421] 以类似于实施例23的方式合成(R)-8-(5-(2,3-二氯吡啶-4-基)-6-甲基吡嗪-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-胺,但用(2,3-二氯吡啶-4-基)硼酸取代(2,3-二氯苯基)硼酸。在进行HPLC纯化之后,将(R)-8-(5-(2,3-二氯吡啶-4-基)-6-甲基吡嗪-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-胺分离为其甲酸盐。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.45 (d, J=4.9Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.24 (d, J=0.7Hz, 1H), 7.52 (d, J=4.9Hz, 1H), 4.30-4.16 (m, 2H), 3.18-3.05 (m, 2H), 2.89 (t, J=7.2Hz, 1H), 2.17 (d, J=0.6Hz, 3H), 1.93 (dt, J=12.9, 6.6Hz, 1H), 1.85-1.77 (m, 1H), 1.73-1.41 (m, 5H), 1.40-1.25 (m, 2H), 1.10 (s, 2H)。C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>的LC-MS (ESI): m/z: [M+H]<sup>+</sup>计算值:392.13;实测值392.44。

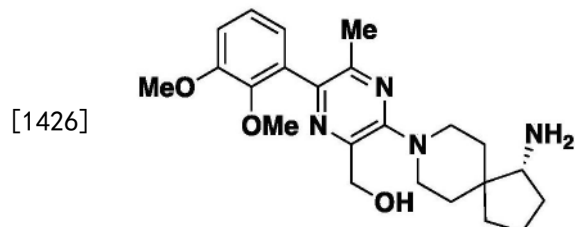
[1422] 实施例74-1-(5-(2,3-二氯吡啶-4-基)-6-甲基吡嗪-2-基)-4-甲基哌啶-4-胺的合成



[1424] 以类似于实施例24的方式合成1-(5-(2,3-二氯吡啶-4-基)-6-甲基吡嗪-2-基)-4-甲基哌啶-4-胺,但用(2,3-二氯吡啶-4-基)硼酸取代(2,3-二氯苯基)硼酸。在进行HPLC纯化之后,将1-(5-(2,3-二氯吡啶-4-基)-6-甲基吡嗪-2-基)-4-甲基哌啶-4-胺分离为其甲酸盐。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.46 (d, J=4.9Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.26 (d, J=0.8Hz,

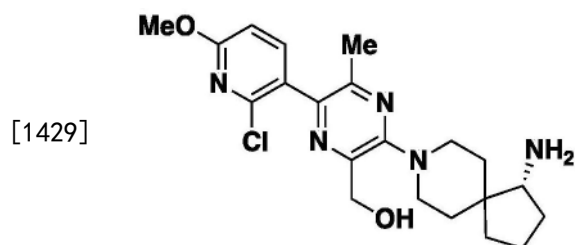
1H), 7.52 (d, J=4.9Hz, 1H), 3.95 (ddd, J=13.7, 6.2, 4.3Hz, 2H), 3.52 (ddd, J=13.0, 8.2, 4.2Hz, 2H), 2.18 (d, J=0.5Hz, 3H), 1.69 (qt, J=12.9, 6.4Hz, 4H), 1.31 (s, 3H)。C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>的LC-MS (ESI): m/z: [M+H]<sup>+</sup>计算值: 352.10; 实测值 352.39。

[1425] 实施例75- (R) - (3- (1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基) -6- (2,3-二甲氧基苯基) -5-甲基吡嗪-2-基) 甲醇的合成



[1427] 以类似于实施例29、实施例30及实施例32的方式合成 (R) - (3- (1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基) -6- (2,3-二甲氧基苯基) -5-甲基吡嗪-2-基) 甲醇, 但用 (2,3-二甲氧基苯基) 硼酸取代 (2,3-二氯苯基) 硼酸。在进行HPLC纯化之后, 将 (R) - (3- (1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基) -6- (2,3-二甲氧基苯基) -5-甲基吡嗪-2-基) 甲醇分离为其甲酸盐。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.57 (s, 1H), 7.19 (dd, J=8.2, 7.5Hz, 1H), 7.14 (dd, J=8.3, 1.7Hz, 1H), 6.90 (dd, J=7.5, 1.7Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.72-3.61 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.21 (t, J=6.8Hz, 1H), 3.13 (tdd, J=12.0, 2.9, 1.6Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.27-2.14 (m, 1H), 1.98-1.76 (m, 5H), 1.72 (dt, J=12.7, 6.5Hz, 1H), 1.63-1.52 (m, 2H)。C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>的LC-MS (ESI): m/z: [M+H]<sup>+</sup>计算值: 413.25; 实测值 413.60。

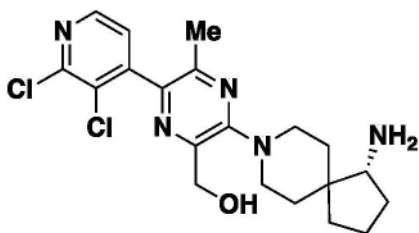
[1428] 实施例76- (R) - (3- (1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基) -6- (2-氯-6-甲氧基吡啶-3-基) -5-甲基吡嗪-2-基) 甲醇的合成



[1430] 以类似于实施例29、实施例30及实施例32的方式合成 (R) - (3- (1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基) -6- (2-氯-6-甲氧基吡啶-3-基) -5-甲基吡嗪-2-基) 甲醇, 但用 (2-氯-6-甲氧基吡啶-3-基) 硼酸取代 (2,3-二氯苯基) 硼酸。在进行HPLC纯化之后, 将 (R) - (3- (1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基) -6- (2-氯-6-甲氧基吡啶-3-基) -5-甲基吡嗪-2-基) 甲醇分离为其甲酸盐。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.57 (s, 1H), 7.73 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.90 (d, J=8.3Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.71 (dd, J=26.0, 13.2Hz, 2H), 3.18-3.08 (m, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.24-2.14 (m, 1H), 1.89 (ddq, J=17.3, 9.0, 4.5Hz, 3H), 1.84-1.72 (m, 3H), 1.71-1.61 (m, 1H), 1.54 (dd, J=24.8, 13.0Hz, 2H)。C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>的LC-MS (ESI): m/z: [M+H]<sup>+</sup>计算值: 418.19; 实测值 418.56。

[1431] 实施例77- (R) - (3- (1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基) -6- (2,3-二氯吡啶-4-基) -5-甲基吡嗪-2-基) 甲醇的合成

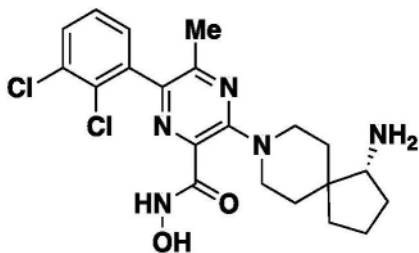
[1432]



[1433] 以类似于实施例29、实施例30及实施例32的方式合成(R)-3-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(2,3-二氯吡啶-4-基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇,但用(2,3-二氯吡啶-4-基)硼酸取代(2,3-二氯苯基)硼酸。在进行HPLC纯化之后,将(R)-3-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(2,3-二氯吡啶-4-基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇分离为其甲酸盐。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.57 (s, 1H), 8.43 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.47 (d, J=4.8Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.84 (t, J=6.8Hz, 1H), 3.78 (d, J=13.5Hz, 1H), 3.23 (t, J=6.9Hz, 1H), 3.20-3.12 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.27-2.19 (m, 1H), 1.96-1.68 (m, 7H), 1.65-1.51 (m, 2H), 1.20 (s, 1H)。C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O的LC-MS (ESI): m/z: [M+H]<sup>+</sup>计算值:422.14;实测值422.41。

[1434] 实施例78-(R)-3-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)-N-羟基-5-甲基吡嗪-2-甲酰胺的合成

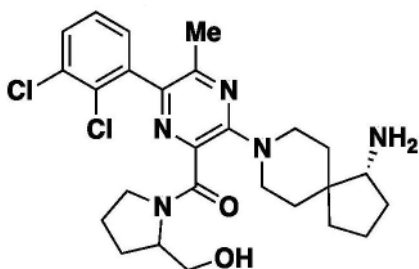
[1435]



[1436] 以类似于实施例30的方式合成(R)-3-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)-N-羟基-5-甲基吡嗪-2-甲酰胺,但用羟胺取代乙酸铵。在进行HPLC纯化之后,将(R)-3-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)-N-羟基-5-甲基吡嗪-2-甲酰胺分离为其甲酸盐。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.39 (s, 1H), 7.72 (dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.47 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.41 (dd, J=7.6, 1.6Hz, 1H), 4.01-3.86 (m, 2H), 3.17-3.06 (m, 2H), 2.91 (t, J=6.9Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.02-1.89 (m, 1H), 1.83-1.73 (m, 1H), 1.73-1.41 (m, 5H), 1.31 (dd, J=36.2, 13.3Hz, 3H)。C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>的LC-MS (ESI): m/z: [M+H]<sup>+</sup>计算值:450.14;实测值450.53。

[1437] 实施例79-(3-((R)-1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)(2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)甲酮的合成

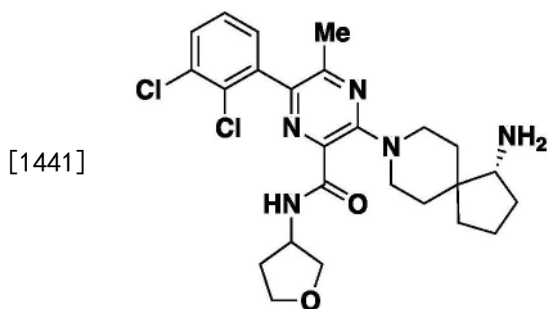
[1438]



[1439] 以类似于实施例30的方式合成(3-((R)-1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)(2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)甲酮,但用吡咯烷-2-基甲醇

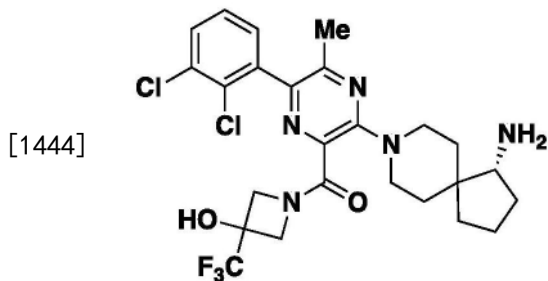
取代乙酸铵。在进行HPLC纯化之后,将3-((R)-1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)(2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)甲酮分离为其甲酸盐。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.37 (s, 1H), 7.72 (dt, J=7.9, 1.4Hz, 1H), 7.47 (td, J=7.8, 3.8Hz, 1H), 7.44-7.38 (m, 1H), 4.12-3.94 (m, 2H), 3.88 (dd, J=26.8, 13.4Hz, 1H), 3.67 (dd, J=10.3, 3.7Hz, 1H), 3.44-3.32 (m, 3H), 3.17-3.03 (m, 2H), 2.87 (q, J=6.6Hz, 1H), 2.18 (d, J=1.2Hz, 3H), 1.92 (dq, J=13.5, 5.5, 4.7Hz, 5H), 1.77 (dt, J=12.7, 8.6Hz, 2H), 1.71-1.52 (m, 1H), 1.52-1.38 (m, 1H), 1.30 (dd, J=32.6, 13.2Hz, 2H)。C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>的LC-MS (ESI): m/z: [M+H]<sup>+</sup>计算值:518.20;实测值518.55。

[1440] 实施例80-3-((R)-1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基-N-(四氢呋喃-3-基)吡嗪-2-甲酰胺的合成



[1442] 以类似于实施例30的方式合成3-((R)-1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基-N-(四氢呋喃-3-基)吡嗪-2-甲酰胺,但用四氢呋喃-3-醇取代乙酸铵。在进行HPLC纯化之后,将3-((R)-1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基-N-(四氢呋喃-3-基)吡嗪-2-甲酰胺分离为其甲酸盐。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.95 (d, J=6.6Hz, 1H), 10.66 (s, 1H), 10.01 (dd, J=7.9, 1.7Hz, 1H), 9.76 (t, J=7.8Hz, 1H), 9.72 (dd, J=7.6, 1.7Hz, 1H), 6.70-6.59 (m, 1H), 6.21-6.03 (m, 5H), 5.97 (td, J=8.1, 5.8Hz, 1H), 5.84 (ddd, J=8.9, 4.2, 1.7Hz, 1H), 5.39 (t, J=12.7Hz, 2H), 5.17 (t, J=7.0Hz, 1H), 4.47 (s, 3H), 4.41 (dq, J=12.6, 7.7Hz, 1H), 4.28-4.11 (m, 2H), 4.10-4.01 (m, 1H), 4.01-3.66 (m, 4H), 3.59 (dd, J=32.2, 13.4Hz, 2H)。C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>的LC-MS (ESI): m/z: [M+H]<sup>+</sup>计算值:504.19;实测值504.56。

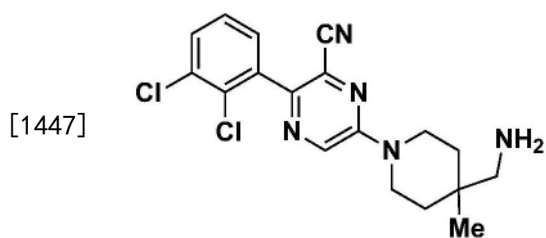
[1443] 实施例81-(R)-(3-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)(3-羟基-3-(三氟甲基)氮杂环丁-1-基)甲酮的合成



[1445] 以类似于实施例30的方式合成(R)-(3-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)(3-羟基-3-(三氟甲基)氮杂环丁-1-基)甲酮,但用3-(三氟甲基)氮杂环丁-3-醇取代乙酸铵。在进行HPLC纯化之后,将(R)-(3-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)(3-羟基-3-(三氟甲基)氮杂环丁-

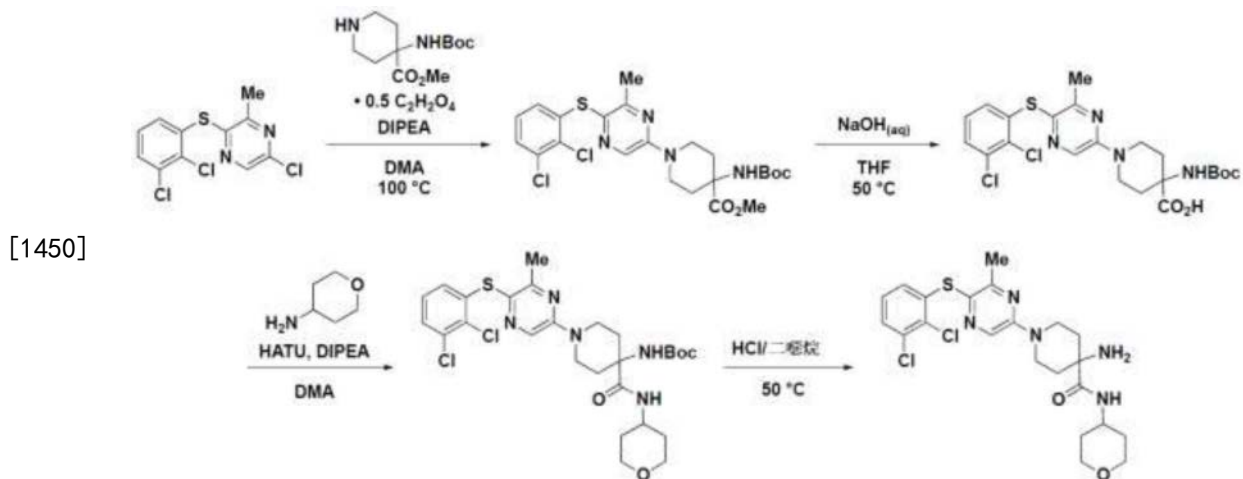
1-基)甲酮分离为其甲酸盐。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.38 (s, 1H), 7.73 (dd, J=7.3, 2.3Hz, 1H), 7.51-7.44 (m, 2H), 4.34 (dd, J=10.6, 6.0Hz, 1H), 4.27 (dt, J=11.2, 1.3Hz, 1H), 4.23 (d, J=10.7Hz, 1H), 4.04 (d, J=11.2Hz, 1H), 3.82 (dt, J=47.5, 15.2Hz, 2H), 3.19-3.04 (m, 2H), 2.91 (t, J=7.0Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.93 (dt, J=16.6, 6.7Hz, 1H), 1.83-1.40 (m, 5H), 1.40-1.25 (m, 2H)。C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>的LC-MS (ESI): m/z: [M+H]<sup>+</sup>计算值: 558.16; 实测值558.51。

[1446] 实施例82-6-(4-(氨基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-甲腈的合成



[1448] 以类似于实施例26的方式合成6-(4-(氨基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-甲腈,但用((4-甲基哌啶-4-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯盐酸盐取代(4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 8.37 (s, 1H), 7.60 (dd, J=7.6, 2.0Hz, 1H), 7.42-7.30 (m, 2H), 4.07-4.02 (m, 2H), 3.54-3.48 (m, 2H), 2.89 (s, 2H), 1.77-1.55 (m, 4H), 1.27 (s, 3H)。C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>的LC-MS (ESI): m/z: [M+H]<sup>+</sup>计算值: 376.10; 实测值376.38。

[1449] 实施例83-4-氨基-1-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-甲酰胺的合成



[1451] 步骤1. 4-((叔丁氧基羰基)氨基)-1-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)哌啶-4-甲酸甲酯的合成

[1452] 将小瓶装入5-氯-2-((2,3-二氯苯基)硫代)-3-甲基吡嗪(450mg, 1.47mmol, 1当量)、4-N-Boc-氨基哌啶-4-甲酸甲酯半草酸盐(667mg, 2.20mmol, 1.5当量)、二异丙基乙胺(894μL, 5.14mmol, 3.5当量)、DMA(7.35mL)及搅拌棒,以得到非均质混合物。将小瓶置放在100 °C加热块上并且搅拌16小时,此后将经冷却的反应混合物倾入乙酸乙酯(15mL)及水(15mL)中。用水(1×15mL)洗涤已分离的有机相,并且用乙酸乙酯(1×10mL)反萃取所合并

的水相。依序用柠檬酸(0.2N, 3×20mL)、水(1×20mL)及盐水(1×20mL)洗涤所合并的有机部分。使经洗涤的有机溶液经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并且在减压下浓缩, 得到黄色泡沫状4-((叔丁氧基羰基)氨基)-1-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)哌啶-4-甲酸甲酯(739mg, 95%), 不进行进一步纯化便直接用于下一步骤。C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S的LC-MS(ESI): m/z: [M+H] 计算值: 527.12; 实测值527.35。

[1453] 步骤2. 4-((叔丁氧基羰基)氨基)-1-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)哌啶-4-甲酸的合成

[1454] 向4-((叔丁氧基羰基)氨基)-1-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)哌啶-4-甲酸甲酯(737mg, 1.39mmol, 1当量)于四氢呋喃(7.2mL)中的溶液中添加氢氧化钠(2N, 2.08mL, 4.17mmol, 3当量)。在室温将所得溶液搅拌1小时, 随后将其升温至50℃并且搅拌3.5小时。在此时间之后, 藉由逐滴添加1N HCl将反应混合物的pH值小心地调节至pH=4, 接着添加水(25mL)及乙酸乙酯(25mL)。分离诸层, 并且依序用乙酸乙酯(2×15mL)及二氯甲烷(2×15mL)萃取水相。使所合并的有机萃取物经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并且在减压下浓缩, 得到淡褐色固体状4-((叔丁氧基羰基)氨基)-1-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)哌啶-4-甲酸(600mg, 84%), 不进行进一步纯化便用于下一步骤。C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S的LC-MS(ESI): m/z: [M+H] 计算值: 513.11; 实测值513.44。

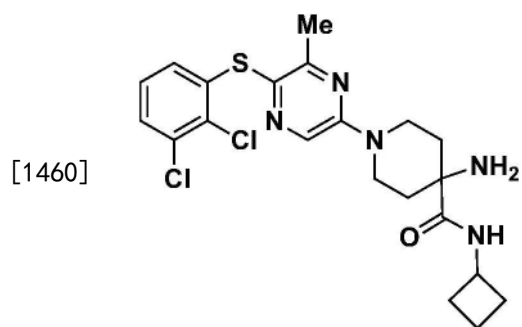
[1455] 步骤3. (1-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)胺甲酰基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1456] 将小瓶装入四氢-2H-吡喃-4-胺(14.4mg, 0.1427mmol, 1.2当量)、4-((叔丁氧基羰基)氨基)-1-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)哌啶-4-甲酸(61.1mg, 0.1190mmol, 1.0当量)、二异丙基乙胺(45.5μL, 0.2618mmol, 2.2当量)、DMA(1.19mL)及搅拌棒。向此溶液中添加HATU(54.2mg, 0.1427mmol, 1.2当量), 并且将所得混合物搅拌6小时。在此时间之后, 用水(15mL)及乙酸乙酯(15mL)稀释反应混合物。分离诸层, 并且依序用0.2N HCl(3×10mL)、水(1×10mL)及盐水(3×10mL)洗涤有机相。接着使经洗涤的溶液经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并浓缩, 得到透明膜状(1-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)胺甲酰基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(63mg, 88%), 不进行进一步纯化便直接用于下一步骤。C<sub>27</sub>H<sub>35</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S的LC-MS(ESI): m/z: [M+H] 计算值: 596.18; 实测值596.55。

[1457] 步骤4. 4-氨基-1-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-甲酰胺的合成

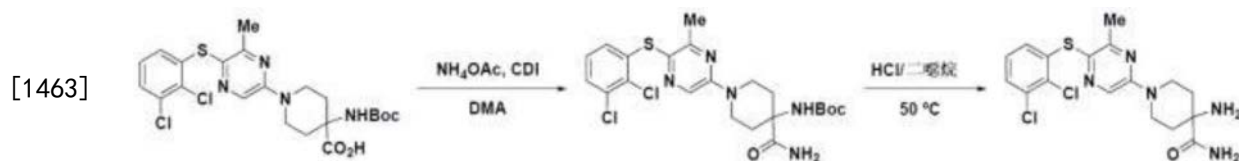
[1458] 向(1-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)胺甲酰基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(63mg, 0.1056mmol, 1当量)于二噁烷(1mL)中的溶液中添加HCl/二噁烷(4N, 2mL)。将所得溶液升温至50℃并且搅拌30分钟。接着在减压下浓缩混合物, 并且藉由制备型HPLC纯化粗产物, 得到4-氨基-1-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-甲酰胺(20mg, 38%)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.25(s, 1H), 7.89(d, J=8.0Hz, 1H), 7.47(dd, J=8.0, 1.4Hz, 1H), 7.25(t, J=8.0Hz, 1H), 6.74(dd, J=8.0, 1.4Hz, 1H), 4.15(dt, J=13.4, 4.0Hz, 2H), 3.83(m, 2H), 3.78-3.69(m, 1H), 3.43-3.35(m, 4H), 2.39(s, 3H), 1.93(m, 2H), 1.71-1.63(m, 2H), 1.53-1.33(m, 4H)。C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S的LC-MS(ESI): m/z: [M+H] 计算值: 496.13; 实测值496.56。

[1459] 实施例84-4-氨基-N-环丁基-1-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)哌啶-4-甲酰胺的合成



[1461] 以类似于实施例83的方式合成4-氨基-N-环丁基-1-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)哌啶-4-甲酰胺,但用环丁胺盐酸盐取代四氢-2H-吡喃-4-胺。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.24(s, 1H), 8.13(d, J=8.1Hz, 1H), 7.47(dd, J=8.0, 1.4Hz, 1H), 7.25(t, J=8.0Hz, 1H), 6.74(dd, J=8.0, 1.4Hz, 1H), 4.22-4.07(m, 3H), 3.37(m, 2H), 2.39(s, 3H), 2.15(m, 2H), 2.02-1.79(m, 4H), 1.69-1.55(m, 2H), 1.39(d, J=13.4Hz, 2H)。C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>OS的LC-MS (ESI): m/z: [M+H]<sup>+</sup>计算值:466.12;实测值466.52。

[1462] 实施例85-4-氨基-1-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)哌啶-4-甲酰胺的合成



[1464] 步骤1. (4-氨基甲酰基-1-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

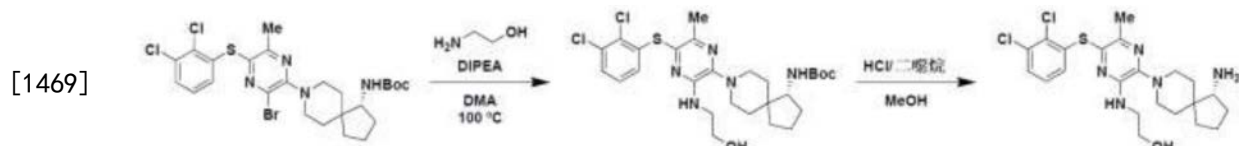
[1465] 将小瓶装入4-((叔丁氧基羰基)氨基)-1-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)哌啶-4-甲酸(100mg, 0.1947mmol, 1当量)、DMA(1.94mL)及搅拌棒。在冰浴中冷却所得溶液并且添加1,1'-羰基二咪唑(47.3mg, 0.2920mmol, 1.5当量)。在30分钟之后,添加乙酸铵(75.0mg, 0.9735mmol, 5当量)并且允许溶液升温至室温。在3.5小时之后,再添加CDI(31mg, 0.194mmol, 1当量)及乙酸铵(38mg, 0.4930mmol, 2.5当量)。在72小时之后,用水(15mL)及乙酸乙酯(15mL)稀释反应混合物。分离诸层,并且依序用0.2N HCl(3×10mL)、水(1×10mL)、饱和NaHCO<sub>3</sub>(1×10mL)及盐水(1×10mL)洗涤有机相。接着使经洗涤的有机溶液经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤,并且在减压下浓缩。接着藉由硅胶色谱法纯化粗残余物,得到白色固体状(4-氨基甲酰基-1-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(51mg, 51%)。C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S的LC-MS (ESI): m/z: [M+H]<sup>+</sup>计算值:512.12;实测值512.40。

[1466] 步骤2. 4-氨基-1-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)哌啶-4-甲酰胺的合成

[1467] 向(4-氨基甲酰基-1-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(51mg, 0.09952mmol, 1当量)于二噁烷(1mL)中的溶液中添加HCl/二噁烷(4N, 2mL)。接着将所得溶液升温至50℃并且搅拌30分钟。接着冷却混合物并且在减压下浓

缩。接着藉由制备型HPLC纯化粗残余物,得到呈其甲酸盐形式的4-氨基-1-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)哌啶-4-甲酰胺(26mg,64%)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.25(s,1H),8.20(s,1H),7.50-7.40(m,2H),7.25(t,J=8.0Hz,1H),7.02(s,1H),6.74(dd,J=8.0,1.4Hz,1H),4.16-4.03(m,2H),3.46-3.31(m,2H),2.39(s,3H),1.92(ddd,J=13.4,11.6,4.4Hz,2H),1.45(d,J=13.5Hz,2H)。C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>OS的LC-MS(ESI):m/z:[M+H]<sup>+</sup>计算值:412.07;实测值412.42。

[1468] 实施例86-(R)-2-((3-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-((2,3-二氯苯基)硫代)-5-甲基吡嗪-2-基)氨基)乙-1-醇的合成



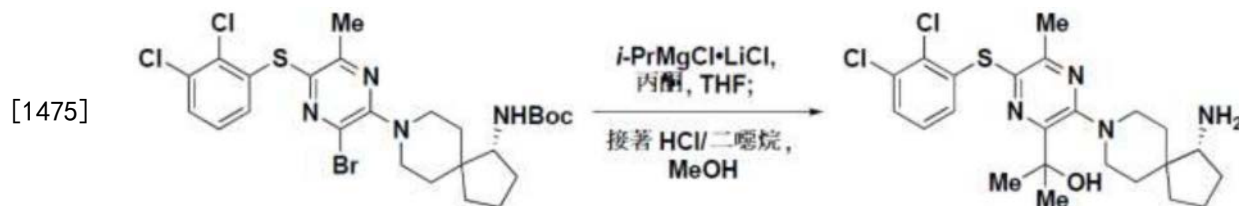
[1470] 步骤1.(R)-(8-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-3-((2-羟基乙基)氨基)-6-甲基吡嗪-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1471] 在20℃,在惰性气氛下向(R)-(8-(3-溴-5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)氨基甲酸叔丁酯(50mg,0.08299mmol,1当量)于N,N-二甲基乙酰胺(2mL)中的溶液中添加DIPEA(13.7μL,0.08299mmol,1当量)。接着将所得混合物升温至120℃并且搅拌12小时。在此时间之后,冷却反应物并且在减压下浓缩,得到淡黄色固体状(R)-(8-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-3-((2-羟基乙基)氨基)-6-甲基吡嗪-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)氨基甲酸叔丁酯(40mg,0.0687mmol),不进行进一步纯化便用于下一步骤。C<sub>27</sub>H<sub>37</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S的LC-MS(ESI):m/z:[M+H]<sup>+</sup>计算值:582.20;实测值582.63。

[1472] 步骤2.(R)-2-((3-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-((2,3-二氯苯基)硫代)-5-甲基吡嗪-2-基)氨基)乙-1-醇的合成

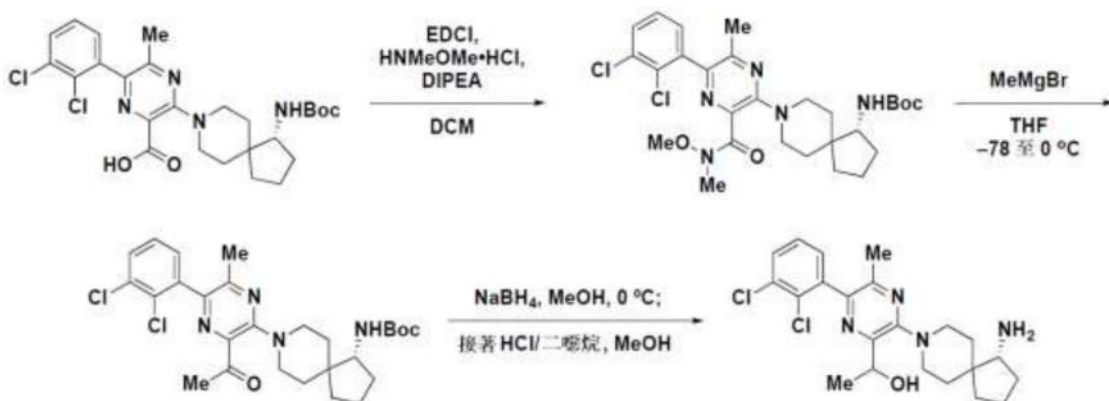
[1473] 向(R)-(8-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-3-((2-羟基乙基)氨基)-6-甲基吡嗪-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)氨基甲酸叔丁酯(40mg,0.0687mmol,1当量)于MeOH(2mL)中的溶液中添加HCl(4.0M二噁烷溶液,1mL)。在20℃将所得混合物搅拌1小时。接着在减压下浓缩反应混合物,并且藉由制备型HPLC纯化如此获得的粗残余物,得到固体状(R)-2-((3-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-((2,3-二氯苯基)硫代)-5-甲基吡嗪-2-基)氨基)乙-1-醇(3.0mg 7.5%产率)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.44(s,1H),7.82(d,J=0.7Hz,1H),7.59(d,J=6.7Hz,1H),7.43(dd,J=8.0,1.4Hz,1H),3.72-3.61(m,2H),3.61(m,2H),3.56(t,J=6.8Hz,1H),3.45(tdd,J=12.0,2.9,1.6Hz,2H),2.29(s,3H),2.27-2.14(m,1H),1.98-1.76(m,5H),1.72(dt,J=12.7,6.5Hz,1H),1.63-1.52(m,2H)。C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>OS的LC-MS(ESI):m/z:[M+H]<sup>+</sup>计算值:482.15;实测值482.53。

[1474] 实施例87-(R)-2-(3-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-((2,3-二氯苯基)硫代)-5-甲基吡嗪-2-基)丙-2-醇的合成



[1476] 将(8-(3-溴-5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)氨基甲酸叔丁酯(22mg, 36.5 $\mu$ mol, 1当量)的溶液溶解于THF(0.3mL)并冷却至-25℃, 并且逐滴添加异丙基氯化镁氯化锂复合物(1.3M THF溶液, 56.1 $\mu$ L, 73.0 $\mu$ mol, 2当量)。在此添加完毕后, 经2.5小时将反应物升温至0℃。在此时间之后, 将溶液冷却至-25℃, 并且添加另一份异丙基氯化镁氯化锂复合物(1.3M THF溶液, 56.1 $\mu$ L, 73.0 $\mu$ mol, 2当量)。经1小时将所得混合物升温至-15℃, 之后添加丙酮(26.7 $\mu$ L, 365 $\mu$ mol, 10当量)并且将反应物升温至0℃。在1小时之后, 将混合物倾入NaHCO<sub>3</sub>水溶液(5mL)中并且用EtOAc(5 $\times$ 2mL)萃取。使所合并的有机萃取物通过硅胶插塞(用EtOAc溶离), 并且在减压下浓缩滤液。将所得粗残余物溶解于MeOH(2mL)中, 并且添加HCl(4M二噁烷溶液, 1mL)。在室温将反应物搅拌2小时。在此时间之后, 在减压下移除溶剂, 并且藉由制备型HPLC纯化粗产物, 得到白色非晶固体状(R)-2-(3-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-((2,3-二氯苯基)硫代)-5-甲基吡嗪-2-基)丙-2-醇(3.9mg, 22%产率)。将(R)-2-(3-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-((2,3-二氯苯基)硫代)-5-甲基吡嗪-2-基)丙-2-醇分离为其甲酸盐。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) $\delta$ 8.60(s, 1H), 7.66(dd, J=8.1, 1.5Hz, 1H), 7.61(dd, J=7.8, 1.5Hz, 1H), 7.37(t, J=7.9Hz, 1H), 3.24-3.14(m, 3H), 3.05-2.96(m, 2H), 2.56(s, 3H), 2.23(t, J=7.5Hz, 1H), 2.10-2.02(m, 1H), 1.93-1.52(m, 8H), 1.26(d, J=1.2Hz, 6H)。C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>OS的LC-MS(ESI): m/z: [M+H]<sup>+</sup>计算值: 481.15; 实测值481.47。

[1477] 实施例88-1-(3-((R)-1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)乙-1-醇的合成



[1478]

[1479] 步骤1. (R)-(8-(5-(2,3-二氯苯基)-3-(甲氧基(甲基)胺甲酰基)-6-甲基吡嗪-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1480] 在23℃, 向(R)-3-(1-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-甲酸(66mg, 123 $\mu$ mol, 1当量)于DCM(0.5mL)中的溶液中依序添加N,N-二甲基羟胺盐酸盐(13.9mg, 143 $\mu$ mol, 1.2当量)、1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(54.3mg, 143 $\mu$ mol, 1.2当量)及二异丙基乙胺(64.3 $\mu$ L, 369 $\mu$ mol, 3当量)。将所得混合物搅拌40分钟, 随后添加水(3mL)及盐水(3mL), 并且用EtOAc(5 $\times$ 2mL)萃取水相。使所合并的有机萃取物通过硅胶插塞, 并且在减压下浓缩滤液。所得粗物质(75mg)未经过进一步纯化便用于下一步骤。C<sub>28</sub>H<sub>37</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>的LC-MS(ESI): m/z: [M+H]<sup>+</sup>计算值: 578.22; 实测值578.56。

[1481] 步骤2. (R)-(8-(3-乙酰基-5-(2,3-二氯苯基)-6-甲基吡嗪-2-基)-8-氮杂螺

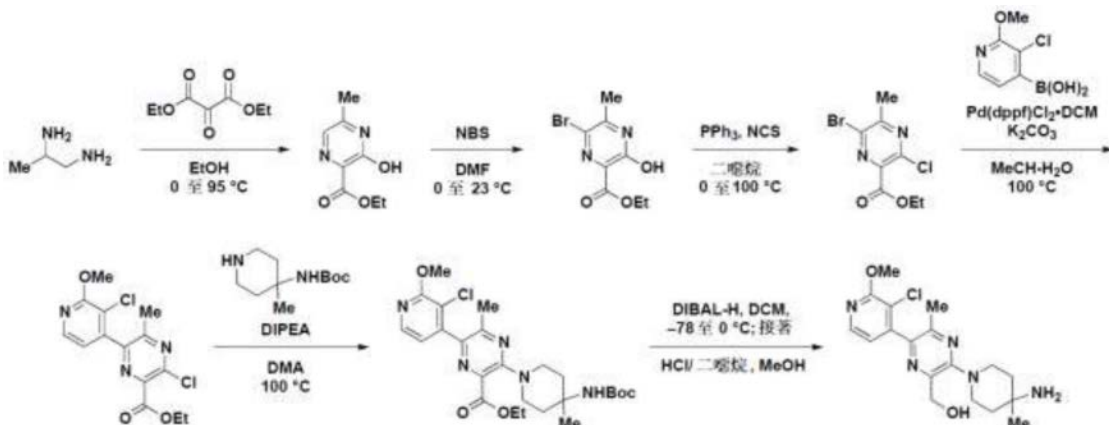
## [4.5]癸-1-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1482] 将粗(8-(5-(2,3-二氯苯基)-3-(甲氧基(甲基)胺甲酰基)-6-甲基吡嗪-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)氨基甲酸叔丁酯(75mg, 129 $\mu$ mol, 1当量)于四氢呋喃(2mL)中的溶液冷却至-78 $^{\circ}$ C。一旦冷却后,便逐滴添加甲基溴化镁(3M乙醚溶液, 215 $\mu$ L, 645 $\mu$ mol, 5当量),并且将反应物升温至0 $^{\circ}$ C。在搅拌45分钟之后,添加氯化铵水溶液(10mL),并且用EtOAc(5 $\times$ 3mL)萃取所得两相混合物。使所合并的有机部分通过硅胶插塞并且在减压下浓缩。如此获得的粗物质(13mg)未经过进一步纯化便用于下一步骤。 $C_{27}H_{34}Cl_2N_4O_3$ 的LC-MS (ESI): m/z: [M+H]<sup>+</sup>计算值: 533.20; 实测值533.57。

## [1483] 步骤3. 1-(3-((R)-1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)乙-1-醇的合成

[1484] 将(R)-(8-(3-乙酰基-5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)氨基甲酸叔丁酯(13mg, 22.9 $\mu$ mol, 1当量)于MeOH(0.45mL)中的溶液冷却至0 $^{\circ}$ C。一旦冷却后,便一次性添加硼氢化钠(2.59mg, 68.6 $\mu$ mol, 3当量),并且将所得混合物搅拌15分钟。在此时间之后,添加饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(5mL),并且用EtOAc(5 $\times$ 2mL)萃取所得两相混合物。使所合并的有机萃取物通过硅胶插塞(用EtOAc溶离),并且在减压下浓缩滤液。将所得残余物溶解于MeOH(2mL)中,并且添加HCl(4M二噁烷溶液, 1mL)。在室温将所得混合物搅拌2小时,此后在减压下移除溶剂。藉由制备型HPLC纯化如此获得的粗残余物,得到白色非晶固体状1-(3-((R)-1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)乙-1-醇(2.0mg, 经三个步骤的产率为4%)。将1-(3-((R)-1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)乙-1-醇分离为其甲酸盐。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8.58(s, 1H), 7.66(dd, J=7.9, 1.5Hz, 1H), 7.44(t, J=7.8Hz, 1H), 7.37(dd, J=7.6, 1.6Hz, 1H), 5.16(q, J=6.4Hz, 1H), 3.74(dd, J=24.3, 10.8Hz, 1H), 3.57-3.47(m, 1H), 3.29-3.25(m, 1H), 3.24-3.18(m, 1H), 3.11(s, 1H), 2.29(s, 3H), 2.28-2.20(m, 2H), 2.01-1.71(m, 6H), 1.61(q, J=14.8, 13.7Hz, 2H), 1.53(d, J=6.3Hz, 3H)。 $C_{22}H_{28}Cl_2N_4O$ 的LC-MS (ESI): m/z: [M+H]<sup>+</sup>计算值: 435.16; 实测值435.51。

## [1485] 实施例89-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-6-(3-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇的合成



## [1487] 步骤1. 5-甲基-3-桥氧基-3,4-二氢吡嗪-2-甲酸乙酯的合成

[1488] 将500mL烧瓶装入乙醇(216mL)及丙烷-1,2-二胺(11.1mL, 131mmol, 1.01当量),并且将所得透明无色溶液冷却至0 $^{\circ}$ C。一旦冷却后,便以逐滴方式向溶液中添加2-桥氧基丙二

酸二乙酯(20mL,130mmol,1.0当量),移除冷却浴,并且允许反应物升温至室温。在搅拌2小时之后,透明无色溶液已变成浓稠乳白色混合物。此时,对烧瓶装配回流冷凝器,并且将反应物升温至95℃。接着将反应混合物搅拌24小时,此后将溶液冷却至室温并且在减压下浓缩,得到暗橙色油。接着用最少量的DCM稀释此油并且通过硅胶插塞,并且在减压下浓缩含有所要产物的滤液,得到亮橙色固体。将此固体与MTBE一起湿磨,得到橙红色固体状5-甲基-3-桥氧基-3,4-二氢吡嗪-2-甲酸乙酯(4.27g,23.4mmol,18%)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ7.35(br s,1H),4.26(q,J=7.1Hz,2H),2.24(s,3H),1.27(t,J=7.1Hz,3H)。

[1489] 步骤2. 6-溴-5-甲基-3-桥氧基-3,4-二氢吡嗪-2-甲酸乙酯的合成

[1490] 在惰性气氛下将500mL烧瓶装入5-甲基-3-桥氧基-3,4-二氢吡嗪-2-甲酸乙酯(3g,16.4mmol,1当量)及DMF(65.6mL),并且将所得溶液冷却至0℃。一旦冷却后,便一次性添加NBS(3.06g,17.2mmol,1.05当量),并且移除冷却浴。在搅拌1小时之后,用水(150mL)及乙酸乙酯(200mL)稀释反应物。分离诸层,接着依序用水(150mL)、1/2饱和盐水(2×150mL)及盐水(2×150mL)洗涤所得有机溶液。接着使有机溶液经硫酸镁干燥,过滤并浓缩,得到浅黄色固体状6-溴-5-甲基-3-桥氧基-3,4-二氢吡嗪-2-甲酸乙酯(3.77g,14.4mmol,88.0%)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ4.30(q,J=7.1Hz,2H),2.49-2.41(br s,3H),1.29(t,J=7.1Hz,3H)。

[1491] 步骤3. 6-溴-3-氯-5-甲基吡嗪-2-甲酸乙酯的合成

[1492] 将500mL烧瓶装入三苯膦(18.0g,68.7mmol,3当量)及1,4-二噁烷(228mL),得到透明无色溶液。接着向此溶液中添加N-氯丁二酰亚胺(9.32g,69.8mmol,3.05当量),并且将所得混合物搅拌30分钟。在此时间之后,溶液已变成浓稠白色浆液。接着向此浆液中一次性添加6-溴-5-甲基-3-桥氧基-3,4-二氢吡嗪-2-甲酸乙酯(6g,22.9mmol,1当量),且将所得混合物升温至100℃并且搅拌1小时。在此时间之后,混合物已变成棕/黑色。接着将反应物冷却至室温,添加三乙胺(57mL),并且将所得混合物浓缩成浓稠黑色油。将此粗物质溶解于DCM中并且通过硅胶插塞,从而产生油性棕色固体。藉由硅胶色谱法进一步纯化此固体,得到橙色油状6-溴-3-氯-5-甲基吡嗪-2-甲酸乙酯(5.20g,18.6mmol,81.2%),其缓慢结晶而产生橙色固体。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,氯仿-d) δ4.50-4.45(m,2H),2.72(s,3H),1.43(t,J=7.1Hz,3H)。

[1493] 步骤4. 3-氯-6-(3-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-5-甲基吡嗪-2-甲酸乙酯的合成

[1494] 称取(3-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)硼酸(209mg,1.12mmol,1.5当量)、碳酸钾(415mg,3.01mmol,4当量)、[1,1'-双(二苯膦基)二茂铁]二氯化钯(II)与二氯甲烷的复合物(122mg,150μmol,0.2当量)及6-溴-3-氯-5-甲基吡嗪-2-甲酸甲酯(200mg,753μmol,1当量)至配备有搅拌棒及螺旋盖隔垫的40mL小瓶中。接着将反应容器置放在惰性气氛下,并且向小瓶中添加脱气MeCN(7.52mL)及水(50μL)。将混合物置放于在100℃预热的加热块中并且剧烈搅拌1小时。在此时间之后,使粗反应混合物通过硅胶插塞进行过滤(用EtOAc溶离)。在减压下浓缩滤液,得到粗3-氯-6-(3-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-5-甲基吡嗪-2-甲酸乙酯(555mg),不进行进一步纯化便直接用于下一步骤。 $C_{14}H_{13}Cl_2N_3O_3$ 的LC-MS(ESI):m/z:[M+H]<sup>+</sup>计算值:342.03;实测值342.22。

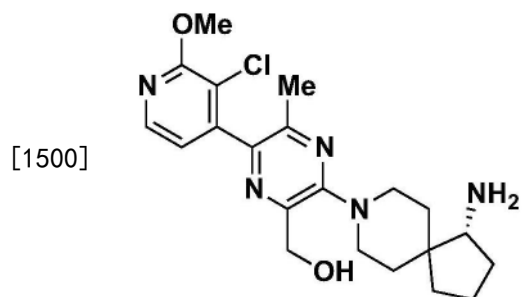
[1495] 步骤5. 3-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-甲基哌啶-1-基)-6-(3-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-5-甲基吡嗪-2-甲酸乙酯的合成

[1496] 向(4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(555mg, 2.59mmol, 5当量)于DMA(4mL)中的溶液中依序添加3-氯-6-(3-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-5-甲基吡嗪-2-甲酸乙酯(170mg, 518  $\mu$ mol, 1当量)及二异丙基乙胺(45.1 $\mu$ L, 259 $\mu$ mol, 0.5当量)。接着将混合物升温至100℃并且搅拌30分钟。在此时间之后,用EtOAc(10mL)稀释反应混合物并且依序用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(15mL)、水(10mL)及盐水(10mL)洗涤。用EtOAc(3 $\times$ 15mL)萃取所合并的洗涤水溶液。使所合并的有机萃取物通过二氧化硅插塞,并且在减压下浓缩滤液,得到粗3-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-甲基哌啶-1-基)-6-(3-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-5-甲基吡嗪-2-甲酸乙酯(411mg),不进行进一步纯化便用于下一步骤。 $C_{25}H_{34}ClN_5O_5$ 的LC-MS(ESI):m/z:[M+H]<sup>+</sup>计算值:520.22;实测值520.62。

[1497] 步骤6. (3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-6-(3-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇的合成

[1498] 将3-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-甲基哌啶-1-基)-6-(3-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-5-甲基吡嗪-2-甲酸乙酯(411mg, 790 $\mu$ mol, 1当量)于DCM(12mL)中的溶液冷却至-78℃。以逐滴方式向此经冷却的溶液中添加二异丁基氢化铝(2.37mL, 2.37mmol, 3当量)。在-78℃将所得混合物搅拌10分钟,随后将其升温至0℃并且搅拌20分钟。在此时间之后,将反应混合物冷却至-78℃并且倾入冷饱和罗谢尔盐水溶液(Rochelle's salt solution)(150mL)中。在室温将混合物剧烈搅拌1小时,接着用EtOAc(5 $\times$ 15mL)萃取。使所合并的萃取物通过硅胶插塞进行过滤,并且在减压下浓缩滤液。将如此获得的粗残余物溶解于MeOH(2mL)中,并且添加HCl(4M二噁烷溶液, 1mL)。在室温将反应物搅拌2小时,随后在减压下移除溶剂。接着藉由制备型HPLC纯化粗残余物,得到白色非晶固体状(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-6-(3-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇(30.0mg, 经三个步骤的产率为7%)。将(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-6-(3-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇分离为其甲酸盐。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ 8.39(s, 1H), 8.25(d, J=5.1Hz, 1H), 7.12(d, J=5.0Hz, 1H), 4.54(s, 2H), 4.04(s, 3H), 3.61(dd, J=12.8, 6.2Hz, 2H), 3.39-3.34(m, 2H), 2.24(s, 3H), 1.74(d, J=5.7Hz, 4H), 1.30(s, 3H)。 $C_{18}H_{24}ClN_5O_2$ 的LC-MS(ESI):m/z:[M+H]<sup>+</sup>计算值:378.16;实测值378.30。

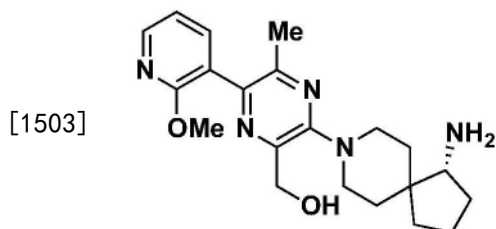
[1499] 实施例90-(R)-(3-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(3-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇的合成



[1501] 以类似于实施例89的方式合成(R)-(3-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(3-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇,但用(R)-2-甲基-N-((R)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)丙烷-2-亚磺酰胺取代(4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯。在进行HPLC纯化之后,将(R)-(3-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(3-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-5-甲

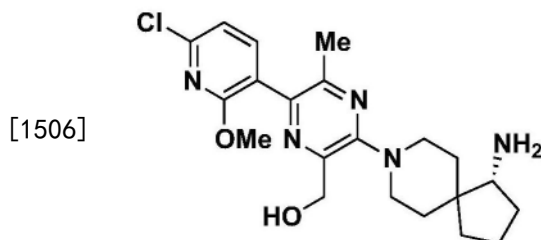
基吡嗪-2-基) 甲醇分离为其甲酸盐。 $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.40 (s, 1H), 8.25 (d,  $J=5.1\text{Hz}$ , 1H), 7.13 (d,  $J=5.1\text{Hz}$ , 1H), 4.54 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.81-3.72 (m, 2H), 3.10-3.03 (m, 2H), 2.93 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 1H), 2.23 (s, 3H), 2.03-1.27 (m, 10H)。C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>的LC-MS (ESI):  $m/z$ : [M+H]<sup>+</sup> 计算值: 418.19; 实测值 418.56。

[1502] 实施例91- (R) - (3- (1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基) -6- (2-甲氧基吡啶-3-基) -5-甲基吡嗪-2-基) 甲醇的合成



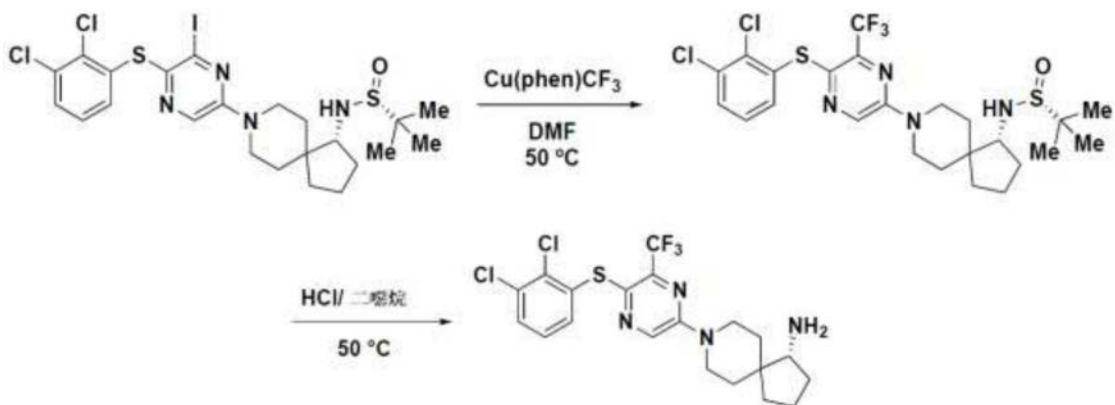
[1504] 以类似于实施例89的方式合成 (R) - (3- (1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基) -6- (2-甲氧基吡啶-3-基) -5-甲基吡嗪-2-基) 甲醇, 但分别用 (R) -2-甲基-N-((R)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基) 丙烷-2-亚磺酰胺及 (2-甲氧基吡啶-3-基) 硼酸取代 (4-甲基哌啶-4-基) 氨基甲酸叔丁酯及 (3-氯-2-甲氧基吡啶-4-基) 硼酸。 $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.29 (dd,  $J=5.0, 2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.78 (dd,  $J=7.3, 1.9\text{Hz}$ , 1H), 7.16 (dd,  $J=7.3, 5.0\text{Hz}$ , 1H), 4.54 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.67 (dd,  $J=21.2, 13.4\text{Hz}$ , 2H), 3.02 (t,  $J=12.6\text{Hz}$ , 2H), 2.93-2.89 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.94 (s, 1H), 1.84-1.30 (m, 9H)。C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>的LC-MS (ESI):  $m/z$ : [M+H]<sup>+</sup> 计算值: 384.24; 实测值 384.29。

[1505] 实施例92- (R) - (3- (1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基) -6- (6-氯-2-甲氧基吡啶-3-基) -5-甲基吡嗪-2-基) 甲醇的合成



[1507] 以类似于实施例89的方式合成 (R) - (3- (1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基) -6- (6-氯-2-甲氧基吡啶-3-基) -5-甲基吡嗪-2-基) 甲醇, 但分别用 (R) -2-甲基-N-((R)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基) 丙烷-2-亚磺酰胺及 (6-氯-2-甲氧基吡啶-3-基) 硼酸取代 (4-甲基哌啶-4-基) 氨基甲酸叔丁酯及 (3-氯-2-甲氧基吡啶-4-基) 硼酸。在进行HPLC纯化之后, 将 (R) - (3- (1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基) -6- (6-氯-2-甲氧基吡啶-3-基) -5-甲基吡嗪-2-基) 甲醇分离为其甲酸盐。 $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.37 (s, 1H), 7.82 (d,  $J=7.7\text{Hz}$ , 1H), 7.25 (d,  $J=7.7\text{Hz}$ , 1H), 4.50 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.66 (dd,  $J=24.2, 13.1\text{Hz}$ , 2H), 2.99 (t,  $J=12.5\text{Hz}$ , 3H), 2.95-2.90 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.93 (d,  $J=18.5\text{Hz}$ , 1H), 1.81-1.26 (m, 8H)。C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>的LC-MS (ESI):  $m/z$ : [M+H]<sup>+</sup> 计算值: 418.19; 实测值 418.49。

[1508] 实施例93- (R) -8- (5-((2,3-二氯苯基) 硫代) -6- (三氟甲基) 吡嗪-2-基) -8-氮杂螺[4.5]癸-1-胺的合成



[1509]

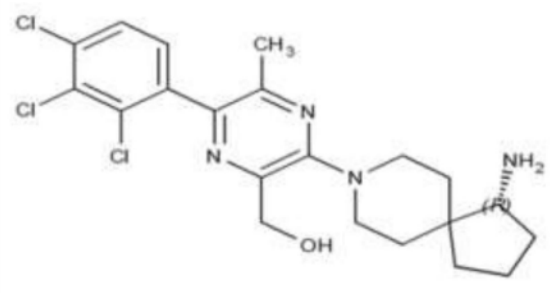
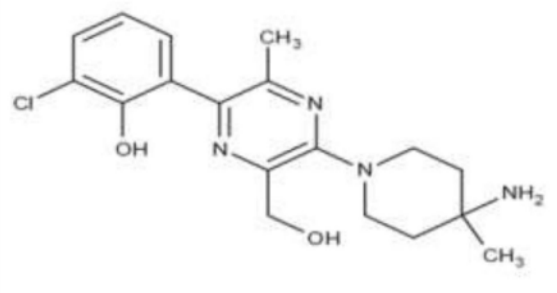
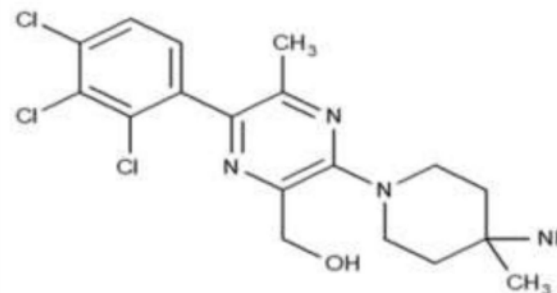
[1510] 步骤1. (R)-N-((R)-8-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的合成

[1511] 将小瓶装入(R)-N-((R)-8-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-碘吡啶-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(69.5mg, 0.1086mmol, 1当量)、(1,10-菲啉)(三氟甲基)铜(I)(67.9mg, 0.2172mmol, 2当量)及搅拌棒。添加DMF(543μL), 并且将小瓶置放于50℃油浴中过夜。接着用乙醚(10mL)稀释反应混合物并且通过硅藻土垫进行过滤。浓缩滤液, 并且将所得残余物再溶解于乙酸乙酯(15mL)中且用水(1×10mL)及盐水(1×10mL)洗涤, 经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤, 并且在减压下浓缩, 得到50mg (R)-N-((R)-8-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺, 直接用于下一步骤。C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>OS的LC-MS (ESI): m/z: [M+H]<sup>+</sup>计算值: 581.11; 实测值581.45。

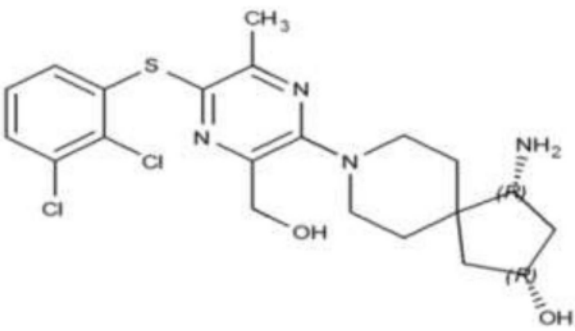
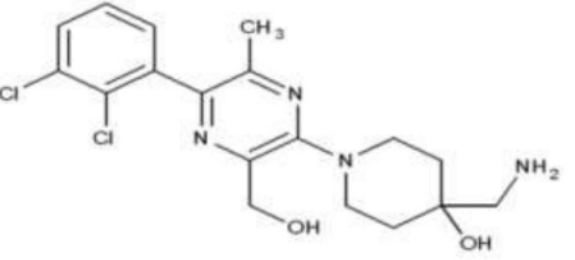
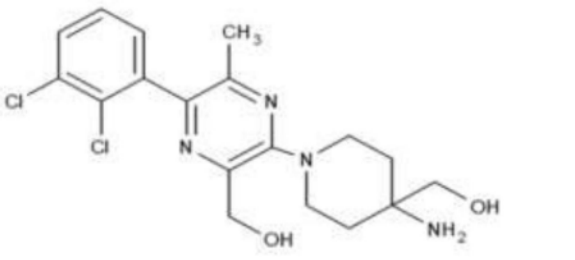
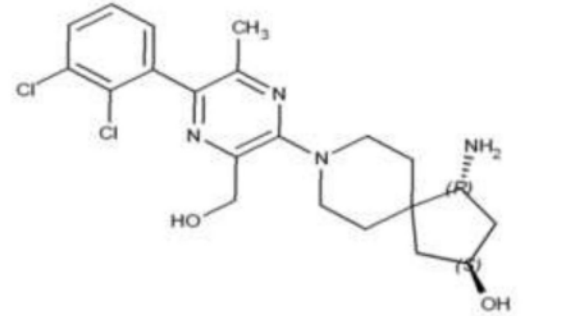
[1512] 步骤2. (R)-8-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-胺的合成

[1513] 向(R)-N-((R)-8-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺于二噁烷中的溶液(1mL)中添加HCl/二噁烷(4M, 3mL)。在50℃将所得溶液搅拌45分钟。接着在减压下浓缩混合物, 并且藉由制备型HPLC纯化粗产物, 得到呈其甲酸盐形式的(R)-8-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-胺(1.6mg, 经两个步骤的产率为3%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.57 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.45 (dd, J=8.0, 1.4Hz, 1H), 7.20 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.01 (dd, J=8.0, 1.4Hz, 1H), 4.37 (dd, J=34.8, 13.6Hz, 2H), 3.30-3.20 (m, 2H), 3.06 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 2.01-1.71 (m, 5H), 1.71-1.41 (m, 3H)。C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>S的LC-MS (ESI): m/z: [M+H]<sup>+</sup>计算值: 477.08; 实测值477.40。

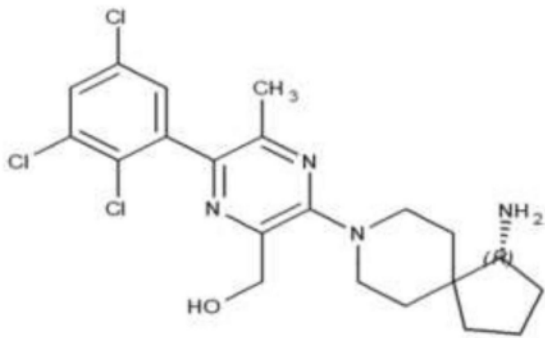
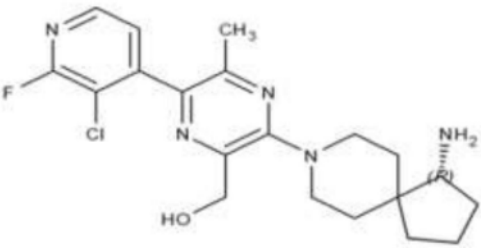
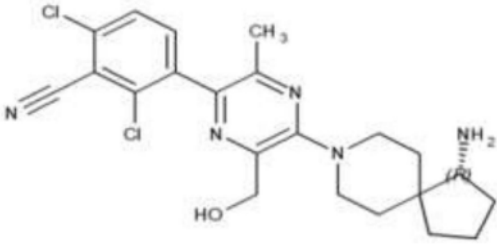
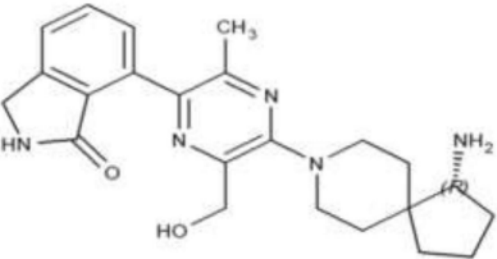
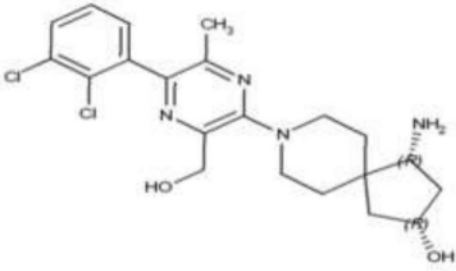
[1514] 表1: 实施例94至实施例141

实施例	结构	M+1 实测值
实施例94		457.1
实施例95		363.2
实施例96		417.04

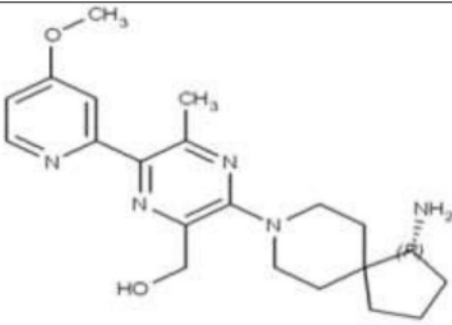
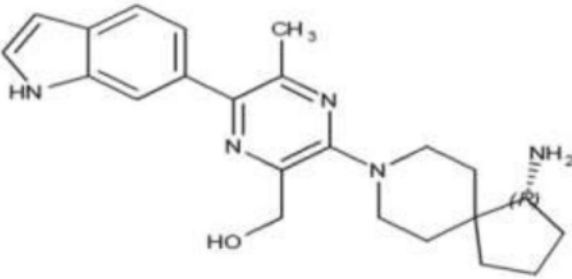
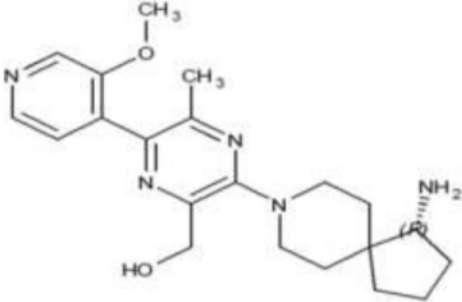
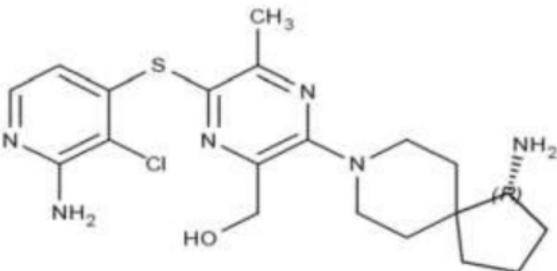
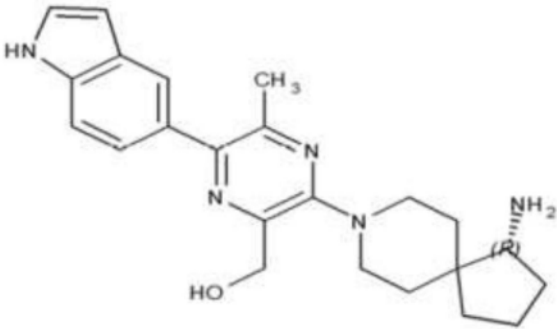
[1515]

实施例97		469.1
实施例98		397.4
实施例99		397.3
实施例100		437.1

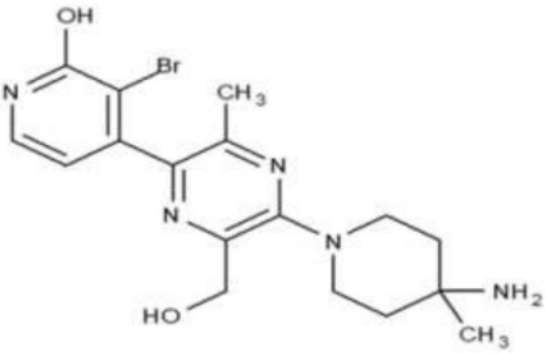
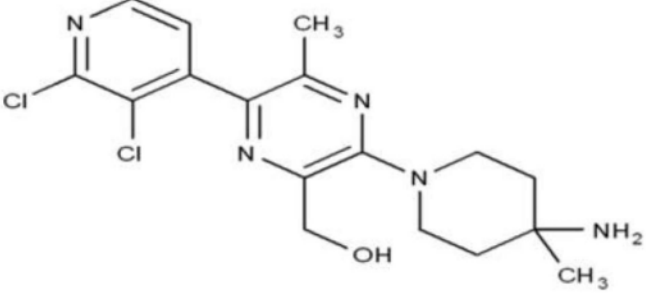
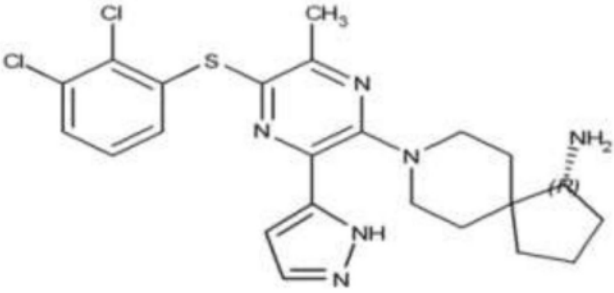
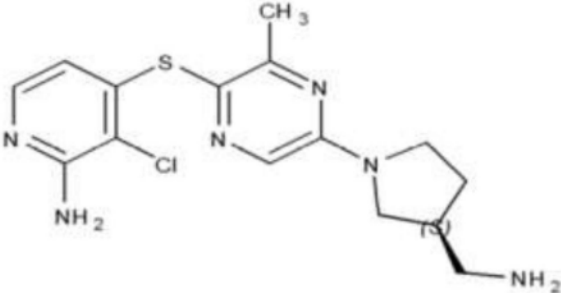
[1516]

实施例101		455.4
实施例102		406.3
实施例103		446.4
实施例104		408.5
实施例105		437.1

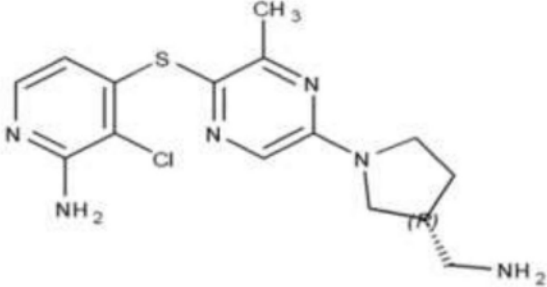
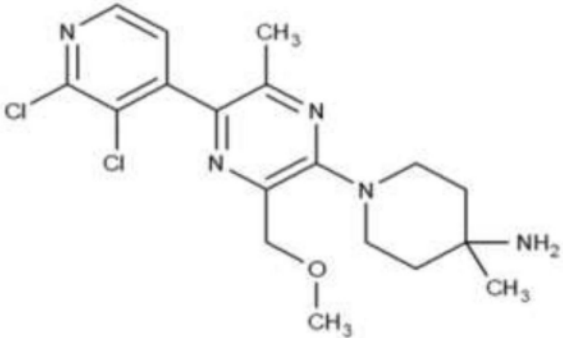
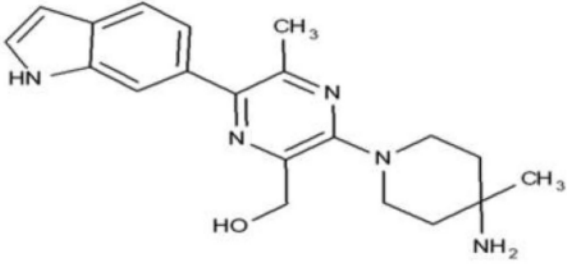
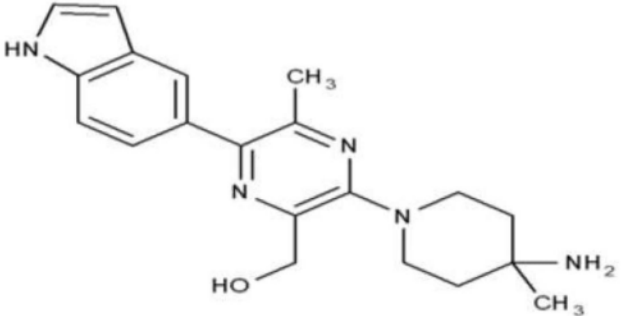
[1517]

实施例106		384.2
实施例107		392.2
实施例108		384.2
实施例109		435.4
实施例110		392.3

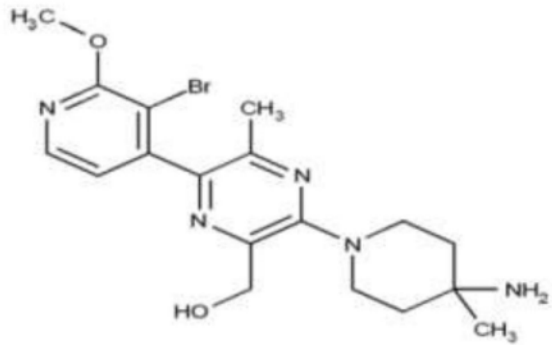
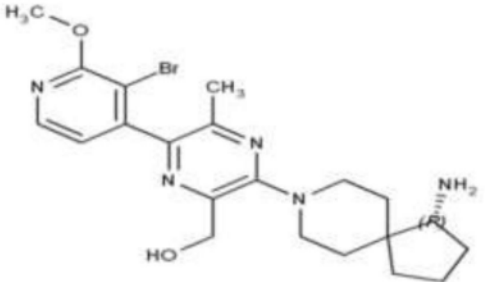
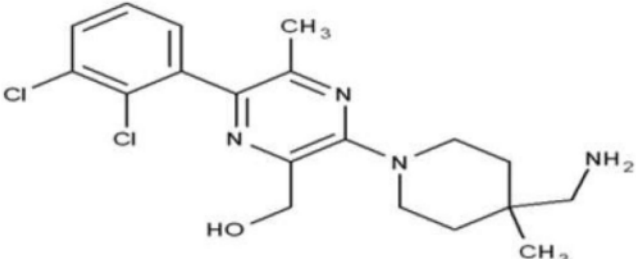
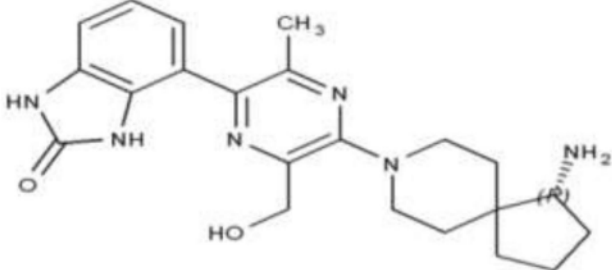
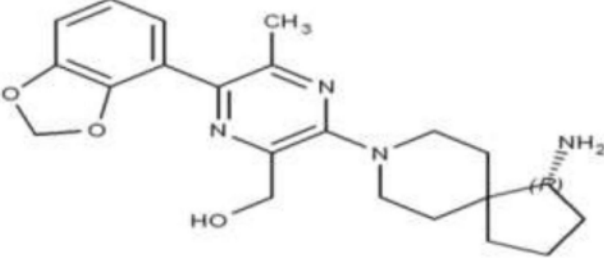
[1518]

实施例111		408.4
实施例112		382.3
实施例113		489.4
实施例114		351.4

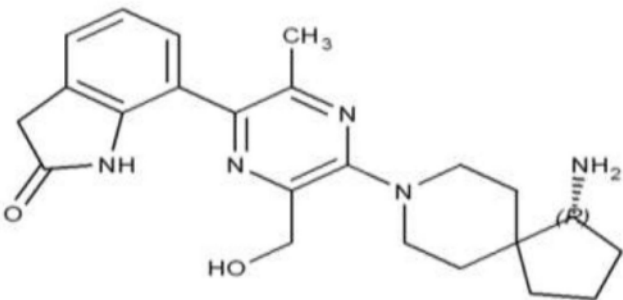
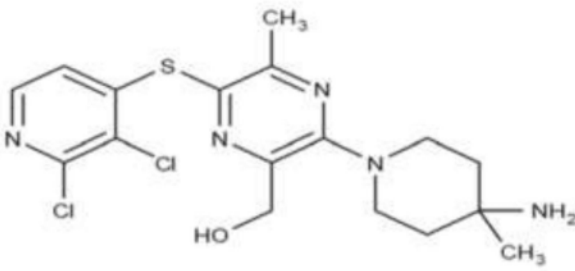
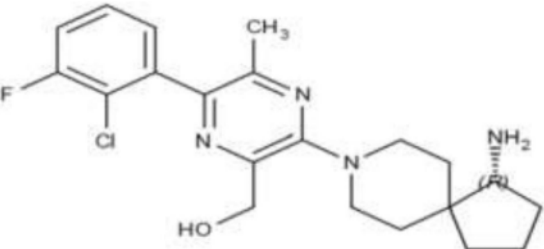
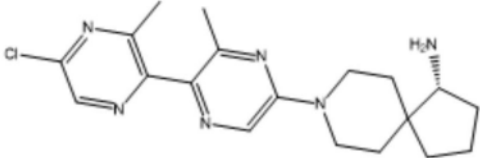
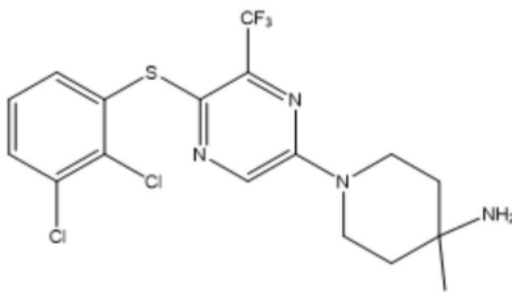
[1519]

实施例115		351.2
实施例116		396.4
实施例117		352.1
实施例118		352.1

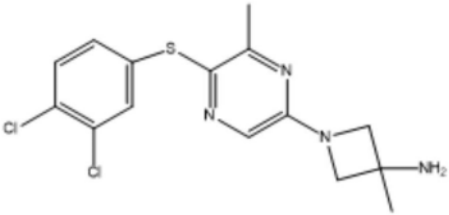
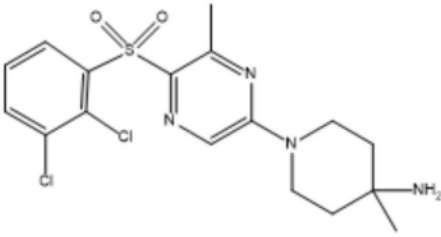
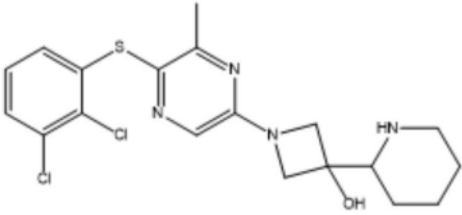
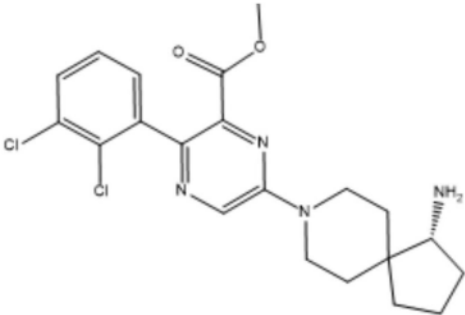
[1520]

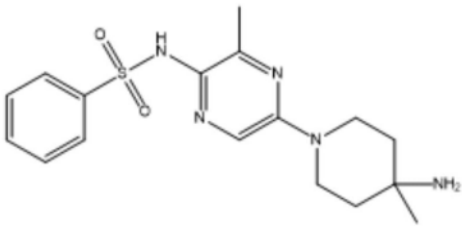
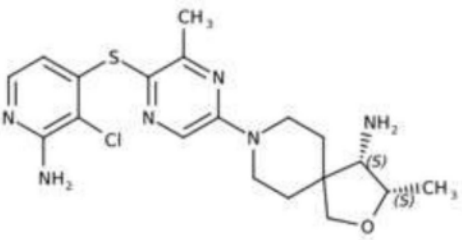
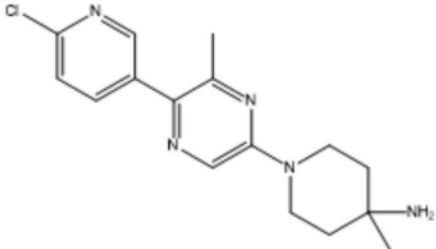
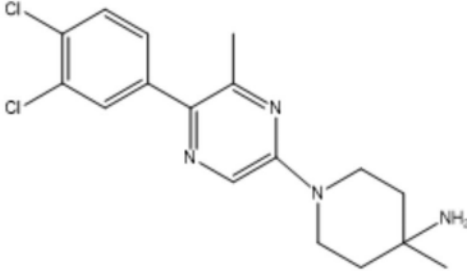
实施例119		422.1
实施例120		462.6
实施例121		397.2
实施例122		409.5
实施例123		397.5

[1521]

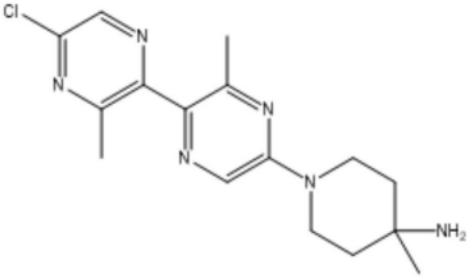
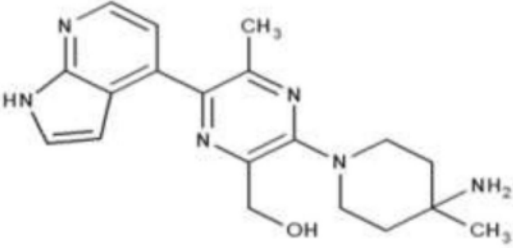
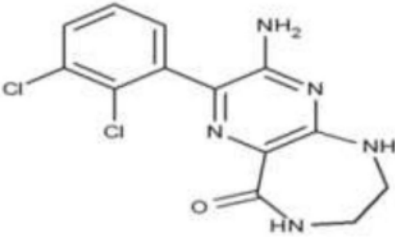
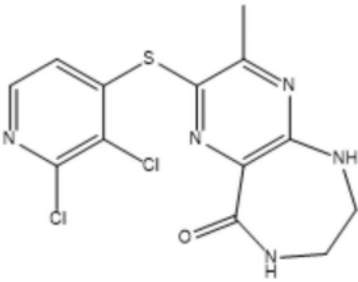
实施例124		408.4
实施例125		414.2
实施例126		405.4
实施例 127		333.1
实施例128		437.2

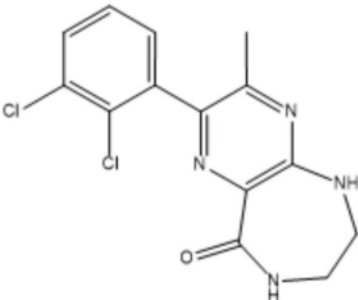
[1522]

实施例129		355.6
实施例130		415.1
[1523] 实施例131		425.4
实施例132		435.2

实施例133		362.1
实施例134		421.1
实施例135		318.5
实施例136		351.4

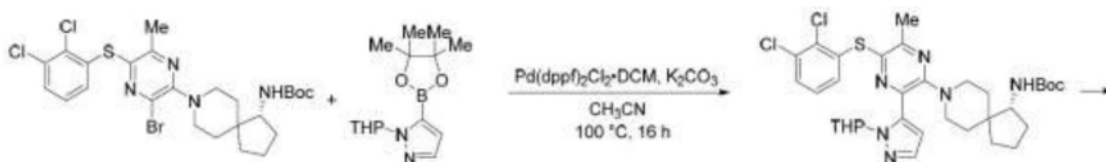
[1524]

实施例137		333.5
实施例138		353.5
[1525] 实施例139		324.1
实施例140		356.0

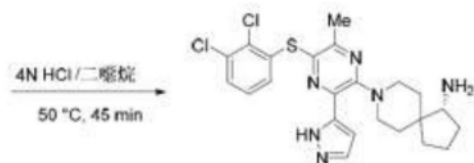
[1526]	<div data-bbox="317 188 480 226" data-label="Section-Header"> <b>实施例141</b> </div> 	322.9
--------	--	-------

[1527] 实施例113及实施例139至实施例141的合成

[1528] 实施例113- (R)-8-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基-3-(1H-吡唑-5-基)吡嗪-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-胺的合成



[1529]



[1530] 步骤1. ((1R)-8-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基-3-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)吡嗪-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)氨基甲酸叔丁酯的合成。

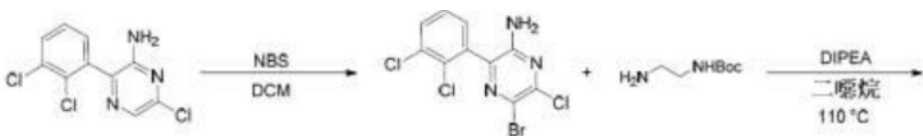
[1531] 将小瓶装入(R)-8-(3-溴-5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)氨基甲酸叔丁酯(55mg, 0.0913mmol) (以类似于实施例43的方式合成)、1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(51mg, 0.183mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM(14.9mg, 0.0183mmol, 0.2当量)、碳酸钾(50.4mg, 0.365mmol)及CH<sub>3</sub>CN(912μL)。对所得浆液进行脱气并且加热至100℃后过夜。过滤反应混合物并且在减压下浓缩。藉由柱色谱法纯化粗产物,得到18mg(29%) ((1R)-8-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基-3-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)吡嗪-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)氨基甲酸叔丁酯。C<sub>33</sub>H<sub>42</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S的LC-MS(ESI):m/z:[M+H]<sup>+</sup>计算值:673.2;实测值673.7。

[1532] 步骤2. (R)-8-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基-3-(1H-吡唑-5-基)吡嗪-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-胺的合成。

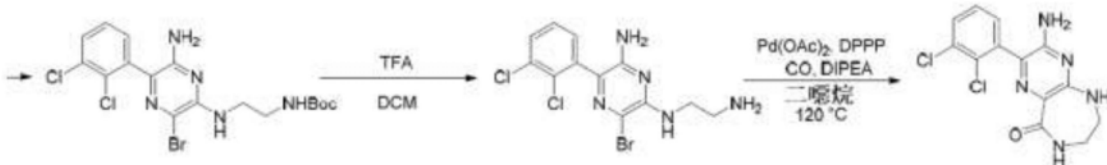
[1533] 向((1R)-8-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基-3-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)吡嗪-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)氨基甲酸叔丁酯(18mg, 0.0267mmol, 1当量)于二噁烷(1mL)中的溶液中添加HCl/二噁烷(4N, 3mL)。在50℃将所得溶液搅拌1.5小时并且在减压下浓缩。藉由制备型HPLC纯化粗产物,得到呈其甲酸盐形式的(R)-8-(5-((2,3-

二氯苯基) 硫代)-6-甲基-3-(1H-吡唑-5-基)吡嗪-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-胺(7.3mg, 56%)。 $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.40 (s, 1H), 7.70 (br s, 1H), 7.51 (dd,  $J=8.0, 1.4\text{Hz}$ , 1H), 7.27 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 6.91 (dd,  $J=8.0, 1.4\text{Hz}$ , 1H), 6.62 (br s, 1H), 3.00-2.78 (m, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.91 (m, 1H), 1.78-1.60 (m, 4H), 1.59-1.47 (m, 1H), 1.48-1.37 (m, 2H), 1.28 (d,  $J=13.0\text{Hz}$ , 1H), 1.21 (d,  $J=13.0\text{Hz}$ , 1H)。C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub>S的LC-MS (ESI) :  $m/z$ : [M+H]<sup>+</sup> 计算值: 489.1; 实测值 489.4。

[1534] 实施例139-化合物3-氨基-2-(2,3-二氯苯基)-5,6,7,8-四氢-9H-吡嗪并[2,3-e][1,4]二氮杂-9-酮的合成



[1535]



[1536] 步骤1. 5-溴-6-氯-3-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-胺的合成

[1537] 向6-氯-3-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-胺(6g, 21.8mmol, 1当量)于DCM(15mL)中的溶液中添加NBS(7.7g, 43.7mmol, 2当量)。在25℃将混合物搅拌1小时,此时TLC(石油醚:乙酸乙酯=1/1)显示反应完毕。浓缩反应混合物并且使残余物通过硅胶柱(石油醚/乙酸乙酯自5/1至1/1),得到棕色固体状不纯5-溴-6-氯-3-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-胺(9.00g, 粗物质),不进行进一步纯化便使用。 $^1\text{H}$ NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ 7.61 (m, 1H) 7.40-7.33 (m, 2H) 4.83 (br, 2H)。

[1538] 步骤2. (2-((6-氨基-3-溴-5-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-基)氨基)乙基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1539] 向化合物不纯5-溴-6-氯-3-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-胺(1g, 2.8mmol)于二噁烷(5.00mL)中的溶液中添加化合物(2-氨基乙基)氨基甲酸叔丁酯(1.3g, 8.4mmol, 1.3mL, 3当量)及DIPEA(1.4g, 11.3mmol, 1.9mL, 4当量)。在110℃将混合物搅拌4小时,此时LC-MS显示反应完毕。浓缩反应混合物并且藉由硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯, 5:1)纯化粗产物,得到棕色固体状(2-((6-氨基-3-溴-5-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-基)氨基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(600mg, 1.26mmol, 44%产率)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ 7.42 (dd,  $J=7.60\text{Hz}$ , 1H) 7.25-7.19 (m, 2H) 4.83 (br, 2H) 3.46-3.57 (m, 2H) 3.46-3.34 (m, 2H) 1.39 (s, 9H)。C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>BrCl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>的LC-MS (ESI) :  $m/z$ : [M+H]<sup>+</sup> 计算值: 476.0; 实测值 476.0。

[1540] 步骤3. N<sup>2</sup>-(2-氨基乙基)-3-溴-5-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2,6-二胺的合成

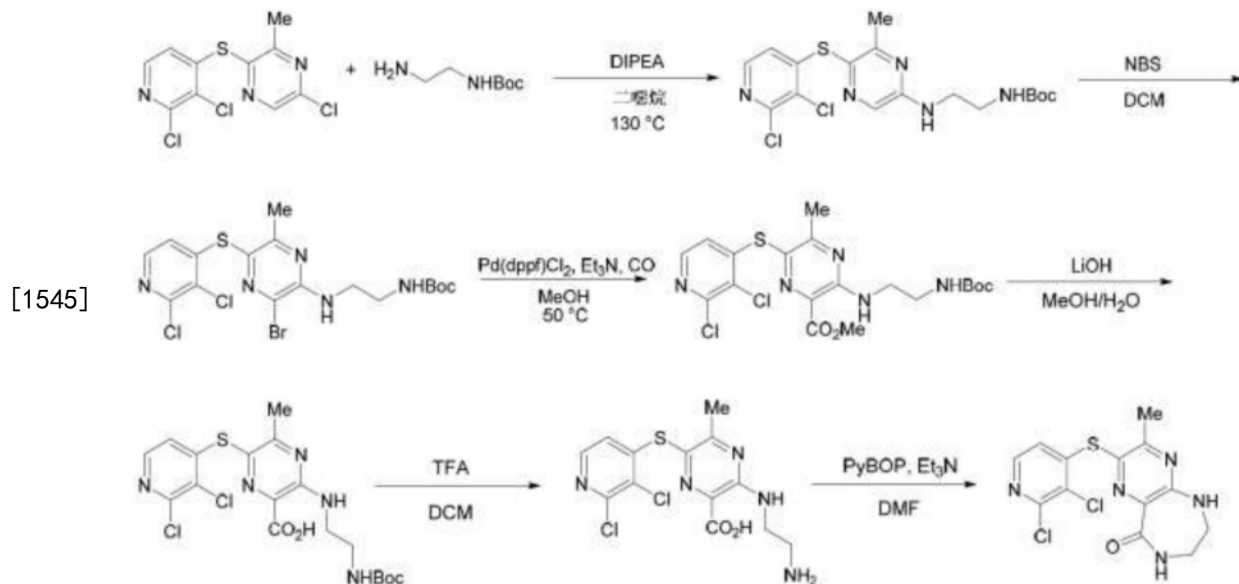
[1541] 向化合物(2-((6-氨基-3-溴-5-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-基)氨基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(600mg, 1.2mmol, 1当量)于DCM(6mL)中的溶液中添加TFA(3mL)。在25℃将混合物搅拌2小时,此时TLC(石油醚:乙酸乙酯=1/1)显示反应完毕。浓缩反应混合物,向残余物中添加MeOH(5mL),并且藉由添加饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(20mL)将pH值调节至7。用乙酸乙酯(3×5mL)萃取水相。用盐水(2×5mL)洗涤所合并的有机相,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>),过滤并浓缩,得到棕色

固体状N<sup>2</sup>-(2-氨基乙基)-3-溴-5-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2,6-二胺(200mg,0.530mmol,42%产率),直接用于下一反应。

[1542] 步骤4. 3-氨基-2-(2,3-二氯苯基)-5,6,7,8-四氢-9H-吡嗪并[2,3-e][1,4]二氮杂-9-酮的合成

[1543] 向化合物N<sup>2</sup>-(2-氨基乙基)-3-溴-5-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2,6-二胺(200mg,0.530mmol,1当量)于二噁烷(80mL)中的溶液中添加DIPEA(685mg,5.30mmol,926μL,10当量)、1,3-双(二苯膦基)丙烷(218mg,0.530mmol,1当量)及Pd(OAc)<sub>2</sub>(59.5mg,0.265mmol,0.5当量)。在120℃,在2MPa CO环境下将反应混合物搅拌5小时,此时LC-MS分析显示反应完毕。浓缩反应混合物,并且藉由制备型HPLC纯化粗产物,得到呈其甲酸盐形式的化合物3-氨基-2-(2,3-二氯苯基)-5,6,7,8-四氢-9H-吡嗪并[2,3-e][1,4]二氮杂-9-酮(2.3mg,0.007mmol,1.3%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ9.02(s,1H)7.54(d,J=7.50Hz,1H)7.38-7.30(m,2H)4.78(br s,1H)4.34(br s,1H)4.12(t,J=7.94Hz,2H)3.62(t,J=8.05Hz,2H)。C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O的LC-MS(ESI)m/z:[M+H]<sup>+</sup>计算值:324.0;实测值324.1。

[1544] 实施例140-2-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)-3-甲基-5,6,7,8-四氢-9H-吡嗪并[2,3-e][1,4]二氮杂-9-酮的合成



[1546] 步骤1. (2-((5-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)氨基)乙基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1547] 将5-氯-2-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)-3-甲基吡嗪(1.5g,4.9mmol,1当量)及(2-氨基乙基)氨基甲酸叔丁酯(4.7g,29.3mmol,4.6mL,6当量)于DIPEA(6.0mL,33.6mmol,7当量)及二噁烷(6.0mL)中的混合物加热至130℃后维持8小时。TLC(石油醚/EtOAc=1/1)显示反应完毕。浓缩混合物以得到残余物,藉由硅胶柱(DCM/MeOH,30:1)进行纯化,得到黄色油状(2-((5-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)氨基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(1.6g,76%产率)。步骤2. (2-((3-溴-5-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)氨基)乙基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1548] 向化合物(2-((5-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)氨基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(1.6g,3.7mmol,1当量)于DCM(20.0mL)中的溶液中添加NBS(1.3g,7.4mmol,2

当量),并且在室温将所得混合物搅拌1小时,此时TLC(石油醚/EtOAc=2/1)显示反应完毕。浓缩反应混合物以得到残余物,藉由硅胶柱(石油醚/EtOAc=8/1)纯化该残余物,得到黄色固体状2-((3-溴-5-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)氨基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(1.6g,3.1mmol,84%产率)。

[1549]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.99(d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 6.47(d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 6.34(br, s, 1H), 4.96(br s, 1H), 3.60-3.46(m, 4H), 2.45(s, 3H), 1.45(s, 9H)。步骤3. 3-((2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)氨基)-6-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)-5-甲基吡嗪-2-甲酸甲酯的合成

[1550] 向化合物2-((3-溴-5-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)氨基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(1.5g,3.0mmol,1当量)于THF(5.0mL)及MeOH(5.0mL)中的溶液中添加Pd(dppf) $\text{Cl}_2$ (109mg,0.147mmol,0.05当量)、三乙胺(894mg,8.8mmol,1.2mL,2.9当量)。在50℃,在C0环境(50psi)下将所得混合物搅拌15小时,此时TLC(石油醚/EtOAc=2/1)显示反应完毕。浓缩混合物以得到残余物,藉由硅胶柱色谱法(石油醚:乙酸乙酯=5:1)纯化该残余物,得到黄色固体状3-((2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)氨基)-6-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)-5-甲基吡嗪-2-甲酸甲酯(700mg,1.4mmol,48%产率)。

[1551] 步骤4. 3-((2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)氨基)-6-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)-5-甲基吡嗪-2-甲酸的合成

[1552] 向化合物3-((2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)氨基)-6-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)-5-甲基吡嗪-2-甲酸甲酯(700mg,1.4mmol)于MeOH(10.0mL)及水(2.0mL)中的溶液中添加LiOH $\cdot\text{H}_2\text{O}$ (180mg,4.3mmol,3当量)。在室温将混合物搅拌4小时,此时LC-MS分析显示反应完毕。用1N HCl将混合物的pH值调节至约4,并且用EtOAc(3 $\times$ 10mL)萃取。用盐水(1 $\times$ 10mL)洗涤所合并的有机萃取物,干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ),过滤并浓缩,得到黄色固体状3-((2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)氨基)-6-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)-5-甲基吡嗪-2-甲酸(500mg,1.1mmol,74%产率)。C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S的LC-MS(ESI):m/z:[M-56+H]<sup>+</sup>计算值:418.0;实测值417.9(M-56+H)。

[1553] 步骤5. 3-((2-氨基乙基)氨基)-6-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)-5-甲基吡嗪-2-甲酸的合成

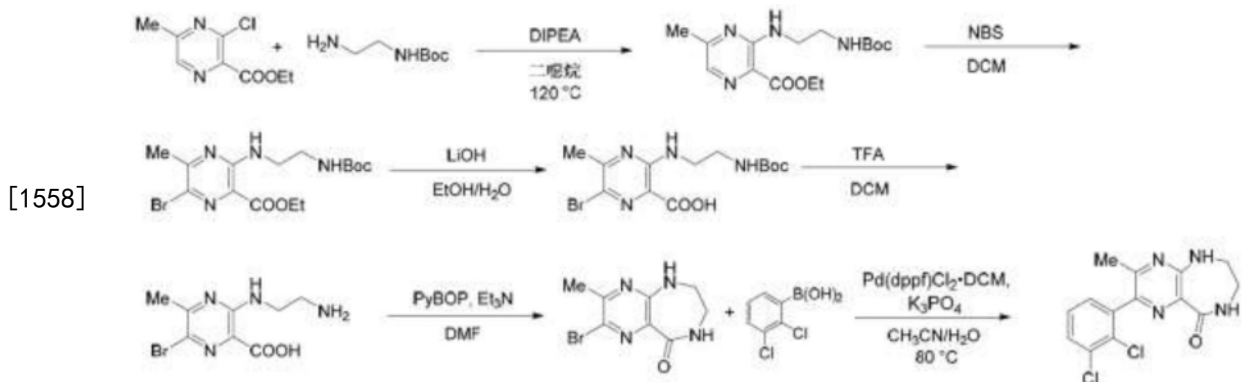
[1554] 在室温将化合物3-((2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)氨基)-6-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)-5-甲基吡嗪-2-甲酸(500mg,1.1mmol,1当量)于TFA(1.0mL)及DCM(2.0mL)中的混合物搅拌1小时,此时TLC(DCM/MeOH,10:1)显示反应完毕。浓缩混合物,得到黄色固体状3-((2-氨基乙基)氨基)-6-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)-5-甲基吡嗪-2-甲酸(500mg,1.0mmol,98%产率,TFA盐)。

[1555] 步骤6. 2-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)-3-甲基-5,6,7,8-四氢-9H-吡嗪并[2,3-e][1,4]二氮杂环庚三烯-9-酮的合成

[1556] 向化合物3-((2-氨基乙基)氨基)-6-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)-5-甲基吡嗪-2-甲酸(50mg,0.102mmol,1当量)于DMF(5.0mL)中的溶液中添加三甲胺(62.2mg,0.614mmol,85 $\mu\text{L}$ ,6当量)及PYBOP(107mg,0.205mmol,2当量)。在室温将所得混合物搅拌2小时,此时LC-MS分析显示反应完毕。将混合物倾入水(5mL)中,并且用EtOAc(3 $\times$ 5mL)萃取产物。用水(1 $\times$ 5mL)、盐水(1 $\times$ 5mL)洗涤所合并的有机萃取物,干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )并浓缩以得到粗

产物,藉由制备型HPLC加以纯化,得到呈其甲酸盐形式的2-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)-3-甲基-5,6,7,8-四氢-9H-吡嗪并[2,3-e][1,4]二氮杂-9-酮(1.7mg,0.0042mmol,4.1%产率,HCOOH)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ7.98(d,J=5.6Hz,1H),6.71(d,J=5.6Hz,1H),5.59-3.50(m,4H),2.44(s,3H)。C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>OS的LC-MS(ESI)m/z:[M+H]<sup>+</sup>计算值:356.01;实测值356.0。

[1557] 实施例141-2-(2,3-二氯苯基)-3-甲基-5,6,7,8-四氢-9H-吡嗪并[2,3-e][1,4]二氮杂-9-酮的合成



[1559] 步骤1. 3-((2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)氨基)-5-甲基吡嗪-2-甲酸乙酯的合成

[1560] 在20℃向3-氯-5-甲基吡嗪-2-甲酸乙酯(3.00g,14.95mmol,1.00当量)于二噁烷(30.00mL)中的溶液中添加(2-氨基乙基)氨基甲酸叔丁酯(5.99g,37.38mmol,5.87mL,2.50当量)及DIPEA(5.80g,44.85mmol,7.83mL,3.00当量)。在120℃将混合物搅拌1.5小时。TLC(石油醚/EtOAc=3/1)显示反应完毕。浓缩混合物以得到粗产物,藉由硅胶柱(石油醚/EtOAc=6/1)加以纯化,得到黄色固体状3-((2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)氨基)-5-甲基吡嗪-2-甲酸乙酯(2.20g,45%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ8.14(s,1H),7.79(s,1H),5.14(s,1H),4.40-4.45(m,2H),3.63-3.67(m,2H),3.37-3.39(m,2H),2.40(s,3H),1.41(s,12H)。C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>的LC-CMS(ESI)m/z:[M+H]<sup>+</sup>计算值:325.1;实测值325.1。

[1561] 步骤2. 6-溴-3-((2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)氨基)-5-甲基吡嗪-2-甲酸乙酯的合成

[1562] 在20℃,向3-((2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)氨基)-5-甲基吡嗪-2-甲酸乙酯(1.00g,3.08mmol,1.00当量)于DCM(10.00mL)中的溶液中添加NBS(822mg,4.62mmol,1.50当量),并且在35℃将混合物搅拌1小时。TLC(石油醚/EtOAc=3/1,R<sub>f</sub>=0.7)显示反应完毕。浓缩混合物,得到残余物。藉由硅胶柱(石油醚/EtOAc=10/1)纯化该残余物,得到黄色固体状6-溴-3-((2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)氨基)-5-甲基吡嗪-2-甲酸乙酯(1.10g,88%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ8.09(s,1H),4.94(s,1H),4.39-4.44(m,2H),3.62-3.63(s,1H),3.37-3.38(m,1H),2.56(s,3H),1.42(s,12H)。C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>的LC-MS(ESI):m/z:[M+H]<sup>+</sup>计算值:403.1;实测值403.1。

[1563] 步骤3. 6-溴-3-((2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)氨基)-5-甲基吡嗪-2-甲酸的合成

[1564] 在10℃,向6-溴-3-((2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)氨基)-5-甲基吡嗪-2-甲酸乙酯(600mg,1.49mmol,1.00当量)于乙醇(5.00mL)中的溶液中添加LiOH·H<sub>2</sub>O(187mg,

4.47mmol, 3.00当量)及H<sub>2</sub>O (1.50mL)。在35℃将混合物搅拌1小时。TLC (石油醚/EtOAc=3/1)显示反应完毕。用2M HCl将混合物的pH值调节至约4,并且用EtOAc (3×15mL)萃取。用盐水 (15mL)洗涤所合并的有机萃取物,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩,得到白色固体状6-溴-3-((2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)氨基)-5-甲基吡嗪-2-甲酸(400mg, 71%)。

[1565] 步骤4. 3-((2-氨基乙基)氨基)-6-溴-5-甲基吡嗪-2-甲酸的合成

[1566] 在20℃,将6-溴-3-((2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)氨基)-5-甲基吡嗪-2-甲酸(300mg, 0.799mmol, 1.00当量)于TFA (3.00mL)及DCM (3.00mL)中的溶液搅拌2小时。HPLC显示反应完毕。浓缩混合物,得到白色固体状3-((2-氨基乙基)氨基)-6-溴-5-甲基吡嗪-2-甲酸(300mg, 0.770mmol, 96%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ3.80-3.82 (m, 2H), 3.18-3.21 (m, 2H), 2.58 (s, 3H)。

[1567] 步骤5. 2-溴-3-甲基-5,6,7,8-四氢-9H-吡嗪并[2,3-e][1,4]二氮杂环庚三烯-9-酮的合成

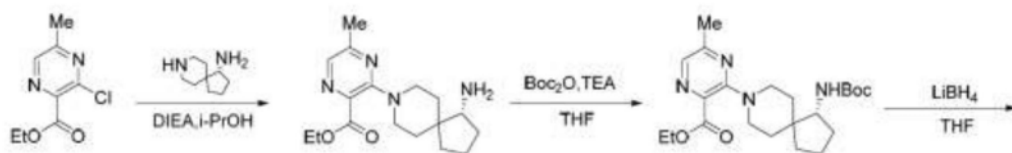
[1568] 在15℃,向3-((2-氨基乙基)氨基)-6-溴-5-甲基吡嗪-2-甲酸(2.00g, 7.27mmol, 1.00当量)于DMF (200mL)中的溶液中依序添加三乙胺(3.68g, 36.35mmol, 5.04mL, 5.00当量)及PVBOP (7.57g, 14.54mmol, 2.00当量),在35℃将混合物搅拌6小时。LC-MS显示反应完毕。浓缩混合物,并且藉由硅胶柱(DCM:MeOH=40:1)纯化残余物,得到黄色固体状2-溴-3-甲基-5,6,7,8-四氢-9H-吡嗪并[2,3-e][1,4]二氮杂-9-酮(450mg, 1.75mmol, 24%)。C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>BrN<sub>4</sub>O的LC-MS (ESI)m/z: [M+H]<sup>+</sup>计算值:257.0;实测值257.0。

[1569] 步骤6. 2-(2,3-二氯苯基)-3-甲基-5,6,7,8-四氢-9H-吡嗪并[2,3-e][1,4]二氮杂-9-酮的合成

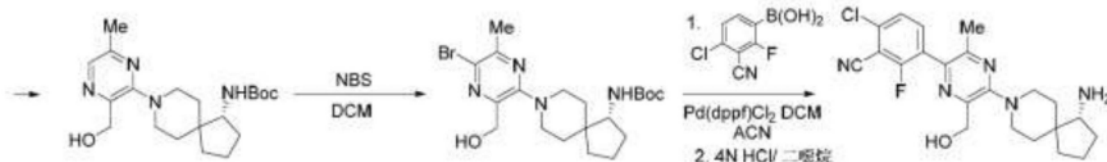
[1570] 在N<sub>2</sub>下,向2-溴-3-甲基-5,6,7,8-四氢-9H-吡嗪并[2,3-e][1,4]二氮杂-9-酮(150mg, 0.583mmol, 1.00当量)于乙腈(4.00mL)及水(1.00mL)中的溶液中添加2,3-二氯苯基硼酸(167mg, 0.875mmol, 1.50当量)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (47.65mg, 0.058mmol, 0.10当量)及K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (371mg, 1.75mmol, 3.00当量)。藉由微波将混合物加热至80℃后维持1.5小时,此时LC-MS分析显示反应完毕。用EtOAc (3×10mL)萃取混合物,用盐水(1×10mL)洗涤有机部分,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩,得到残余物。藉由制备型HPLC纯化残余物,得到作为母体的2-(2,3-二氯苯基)-3-甲基-5,6,7,8-四氢-9H-吡嗪并[2,3-e][1,4]二氮杂-9-酮(63mg, 0.195mmol, 33%产率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.62-7.59 (m, 1H), 7.39-7.38 (m, 1H), 3.60-3.55 (m, 4H), 2.21 (s, 3H)。C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O的LC-MS (ESI)m/z: [M+H]<sup>+</sup>计算值:323.04;实测值323.0。

[1571] 实施例142至实施例309

[1572] 实施例142-3-{5-[(1R)-1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基]-6-(羟基甲基)-3-甲基吡嗪-2-基}-6-氯-2-氟苯甲腈的合成



[1573]



[1574] 步骤1. (R)-3-(1-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-5-甲基吡啶-2-甲酸乙酯

[1575] 向化合物(R)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-胺单盐酸盐(31g, 200.9mmol)于i-PrOH(300mL)中的溶液中添加化合物3-氯-5-甲基吡啶-2-甲酸乙酯(40.3g, 200.9mmol)及DIPEA(181.8g, 1.4mol, 245.0mL)。在85℃将所得混合物搅拌16小时。在完毕后, 浓缩反应混合物, 得到黄色油状化合物(R)-3-(1-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-5-甲基吡啶-2-甲酸乙酯(64g, 粗物质)。所得产物未经进一步纯化便用于下一步骤。

[1576] 步骤2. (R)-3-(1-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-5-甲基吡啶-2-甲酸乙酯

[1577] 向化合物(R)-3-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-5-甲基吡啶-2-甲酸乙酯(64g, 201.0mmol)于THF(300mL)中的溶液中添加Boc<sub>2</sub>O(87.74g, 401.99mmol, 92.35mL)及TEA(20.3g, 201.0mmol, 27.9mL)。在25℃将所得混合物搅拌2小时, 并且在减压下浓缩。藉由柱色谱法纯化残余物, 得到黄色油状(R)-3-(1-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-5-甲基吡啶-2-甲酸乙酯(66g, 粗物质)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 7.89-7.69(m, 1H) 4.40(q, J=7.20Hz, 3H) 3.87-3.66(m, 4H) 3.18-3.04(m, 2H) 2.67-2.58(m, 1H) 2.39(s, 3H) 2.12-1.98(m, 2H) 1.81-1.58(m, 6H) 1.51(s, 9H) 1.40-1.36(m, 3H)。C<sub>22</sub>H<sub>35</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>的LC-MS(ESI)m/z: [M+H]<sup>+</sup>计算值: 419.26; 实测值419.4

[1578] 步骤3. (R)-(8-(3-(羟基甲基)-6-甲基吡啶-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[1579] 在0℃向(R)-3-(1-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-5-甲基吡啶-2-甲酸乙酯(48g, 114.6mmol)于THF(500mL)中的溶液中添加LiBH<sub>4</sub>(2M, 114.6mL), 在40℃将所得混合物搅拌2小时, 并且向反应混合物中添加30mL水及100mL MeOH, 继而在减压下浓缩。藉由柱色谱法纯化残余物, 得到黄色油状(R)-(8-(3-(羟基甲基)-6-甲基吡啶-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)氨基甲酸叔丁酯(25.8g, 68.5mmol, 59.7%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 8.01-7.79(m, 1H) 4.65-4.60(m, 2H) 4.46-4.39(m, 1H) 4.10(q, J=7.06Hz, 1H) 3.80-3.69(m, 1H) 3.46(s, 1H) 3.40-3.30(m, 2H) 3.01-2.87(m, 2H) 2.66-2.52(m, 1H) 2.46-2.29(m, 3H) 2.10-1.99(m, 2H) 1.86-1.61(m, 7H) 1.44-1.42(m, 9H)。C<sub>20</sub>H<sub>33</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>的LC-MS(ESI)m/z: [M+H]<sup>+</sup>计算值: 377.25; 实测值377.1。步骤4. (R)-(8-(5-溴-3-(羟基甲基)-6-甲基吡啶-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1580] 在0℃, 在5分钟的时段内向(R)-(8-(3-(羟基甲基)-6-甲基吡啶-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)氨基甲酸叔丁酯(9g, 23.9mmol)于DCM(120mL)中的溶液中添加NBS(5.11g,

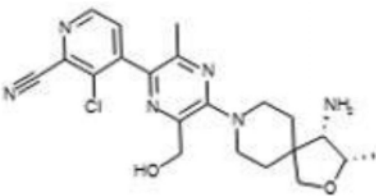
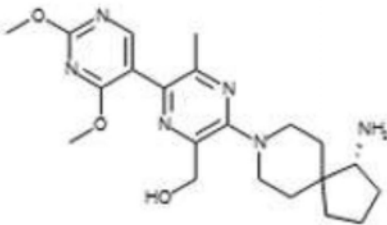
28.69mmol)。在完毕后,将反应混合物升温至室温,用饱和 $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (50mL) 淬灭,藉由EtOAc (100mL $\times$ 2) 进行萃取,并且在减压下浓缩。藉由硅胶色谱法纯化残余物,得到黄色油状(R) - (8- (5-溴-3- (羟基甲基) -6-甲基吡嗪-2-基) -8-氮杂螺[4.5]癸-1-基) 氨基甲酸叔丁酯 (6.8g, 62.9%)。 $^1\text{H}$ NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 4.62 (s, 2H) 4.40 (br d,  $J=8.82\text{Hz}$ , 1H) 3.76 (br d,  $J=8.38\text{Hz}$ , 1H) 3.59 (br s, 1H) 3.36 (br t,  $J=12.46\text{Hz}$ , 2H) 3.07-2.87 (m, 2H) 2.59-2.44 (m, 3H) 2.14-1.98 (m, 1H) 1.82 (td,  $J=12.57, 3.97\text{Hz}$ , 1H) 1.77-1.56 (m, 5H) 1.45 (s, 9H)。  $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{BrN}_4\text{O}_3$ 的LC-MS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]$  计算值: 455.16; 实测值455.1。

[1581] 步骤5. (R) - 3- (5- (1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基) -6- (羟基甲基) -3-甲基吡嗪-2-基) -6-氯-2-氟苯甲腈的合成

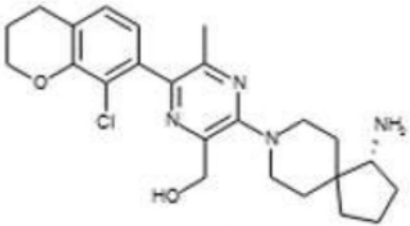
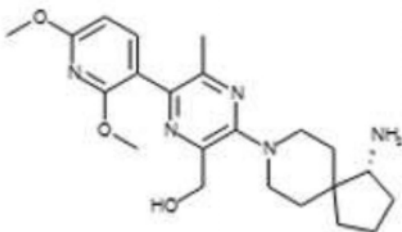
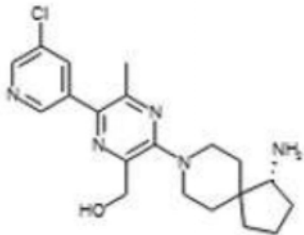
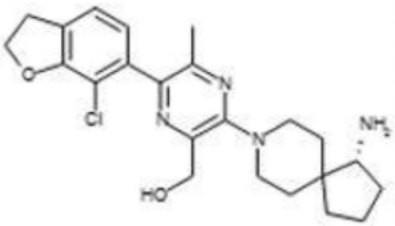
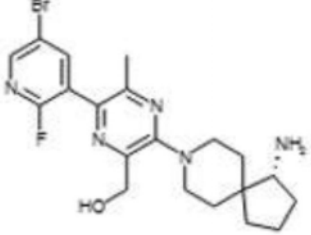
[1582] 对(R) - (8- (5-溴-3- (羟基甲基) -6-甲基吡嗪-2-基) -8-氮杂螺[4.5]癸-1-基) 氨基甲酸叔丁酯(11mg, 0.22mmol)、(4-氯-3-氰基-2-氟苯基) 硼酸(53mg, 0.26mmol) 及碳酸钾(121mg, 0.88mmol) 于乙腈(5mL) 中的混合物进行脱气, 并且添加Pd (dppf)  $\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$  (18mg, 0.021mmol)。在密封容器中, 在100 $^\circ\text{C}$  将反应混合物搅拌1小时, 过滤, 并且在减压下浓缩。将残余物溶解于5mL 4NHC1/二噁烷中, 加热至50 $^\circ\text{C}$  后维持1小时, 并且在减压下浓缩。藉由制备型HPLC进行纯化, 获得(R) - 3- (5- (1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基) -6- (羟基甲基) -3-甲基吡嗪-2-基) -6-氯-2-氟苯甲腈(12mg, 13%产率)。 $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{MeOH}-d_4$ )  $\delta$ 8.57 (s, 1H), 7.88 (t,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H), 7.64 (dd,  $J=8.4, 0.9\text{Hz}$ , 1H), 4.70 (s, 2H), 3.79 (dd,  $J=29.1, 13.5\text{Hz}$ , 2H), 3.16 (ddd,  $J=14.2, 12.0, 3.7\text{Hz}$ , 3H), 2.36 (d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 3H), 2.26-2.13 (m, 1H), 1.97-1.74 (m, 6H), 1.68 (dt,  $J=15.1, 7.9\text{Hz}$ , 1H), 1.54 (dd,  $J=24.1, 13.0\text{Hz}$ , 2H)。  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{ClFN}_5\text{O}$ 的LC-MS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]$  计算值: 430.9; 实测值430.4。

[1583] 以类似于实施例43及实施例142的方式合成以下实施例。

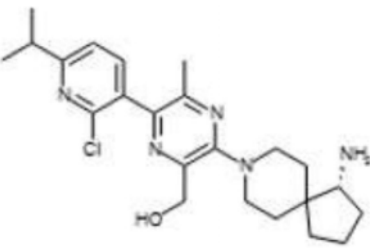
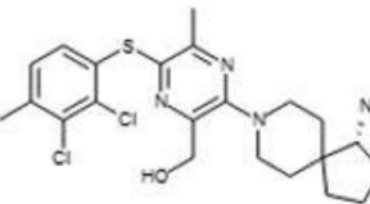
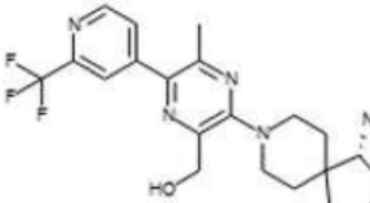
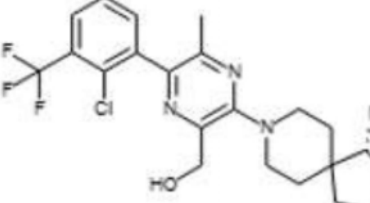
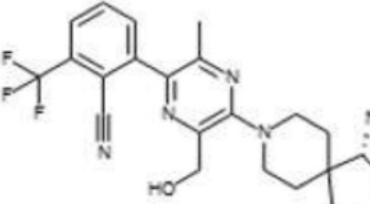
[1584] 表2: 实施例143至实施例190

实施例	结构	M+1 实测值
实施例143		429.17
实施例144		415.24

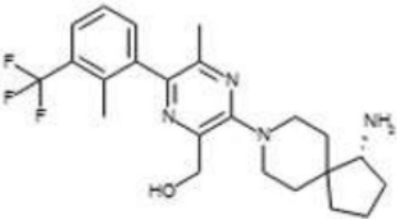
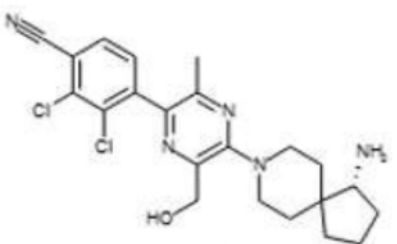
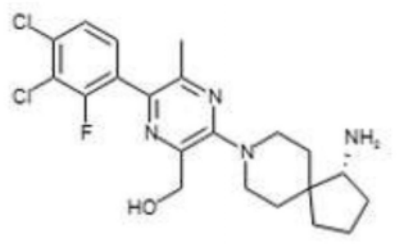
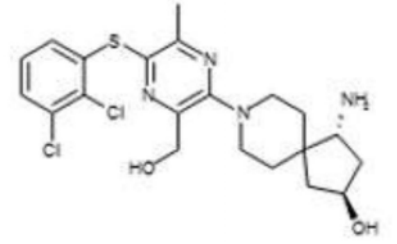
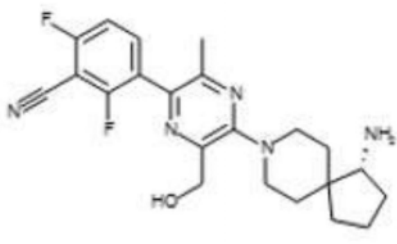
[1585]

实施例145		484.1
实施例146		414.24
实施例147		388.18
实施例148		429.2
实施例149		450.12

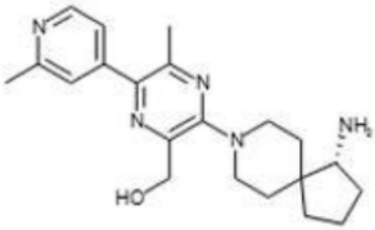
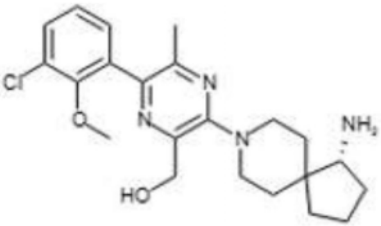
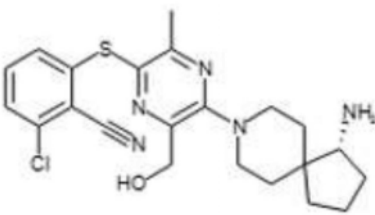
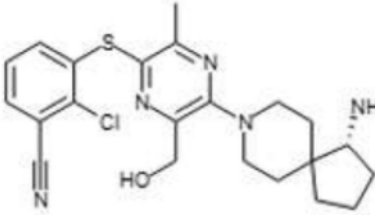
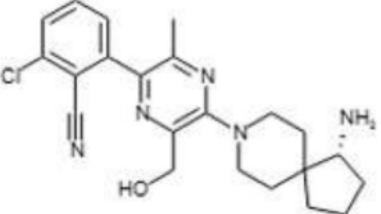
[1586]

实施例150		430.23
实施例151		467.14
实施例152		422.21
实施例153		455.17
实施例154		446.21

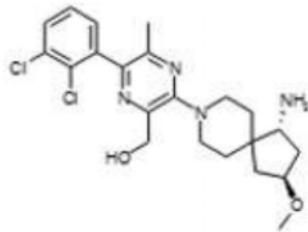
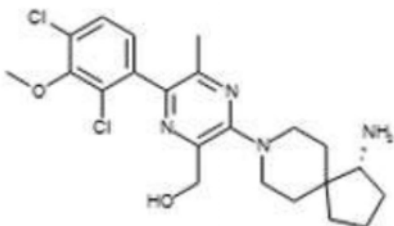
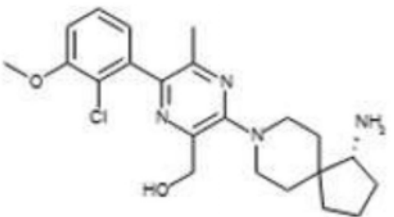
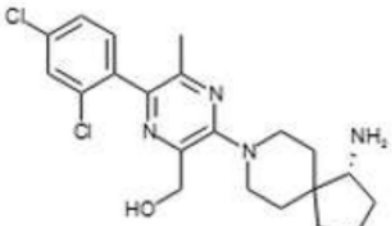
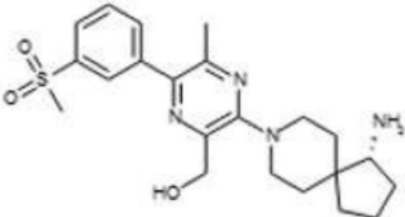
[1587]

实施例155		435.23
实施例156		446.15
实施例157		439.28
实施例158		469.12
实施例159		414.2

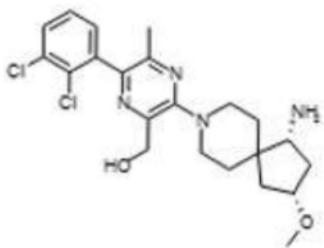
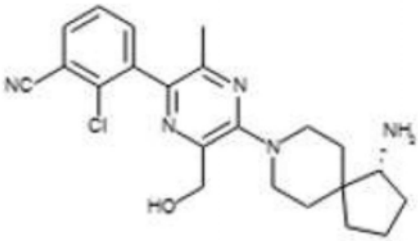
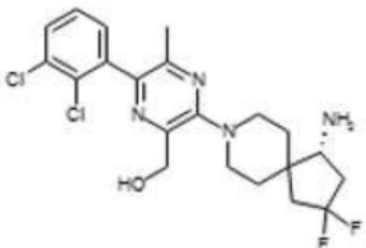
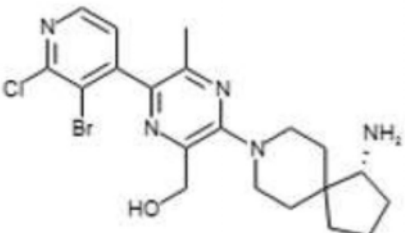
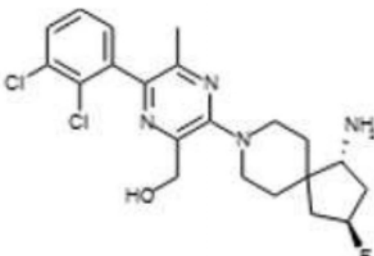
[1588]

实施例160		368.24
实施例161		417.2
实施例162		444.15
实施例163		444.15
实施例164		412.18

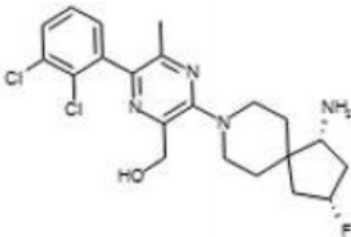
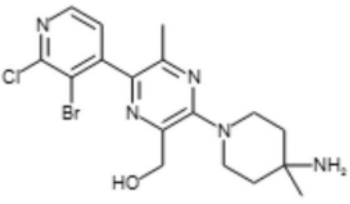
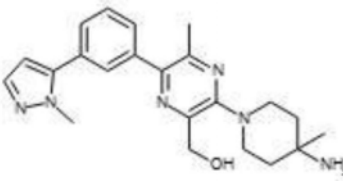
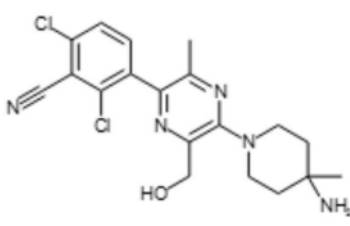
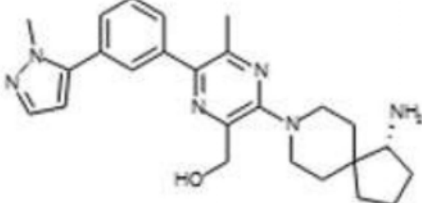
[1589]

实施例165		451.2
实施例166		451.16
实施例167		417.2
实施例168		421.15
实施例169		431.2

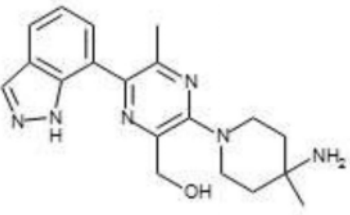
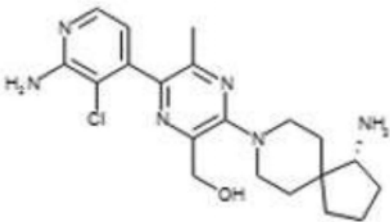
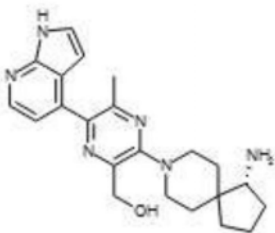
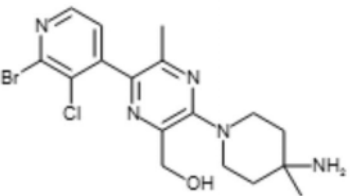
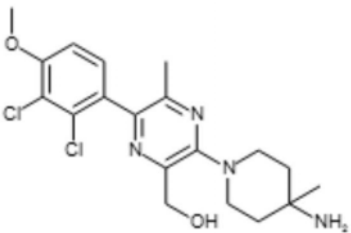
[1590]

实施例170		451.16
实施例171		412.18
实施例172		457.13
实施例173		466.09
实施例174		439.14

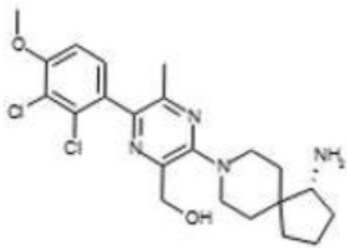
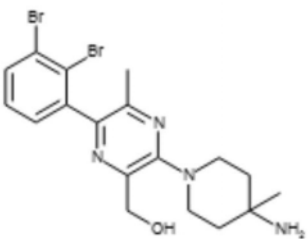
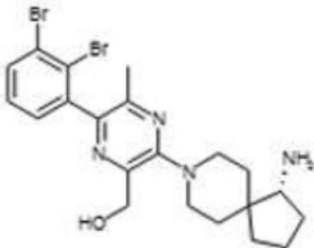
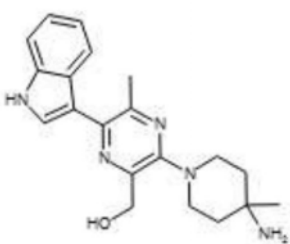
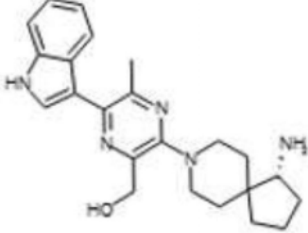
[1591]

实施例175		439.14
实施例176		426.06
实施例177		393.23
实施例178		406.11
实施例179		433.26

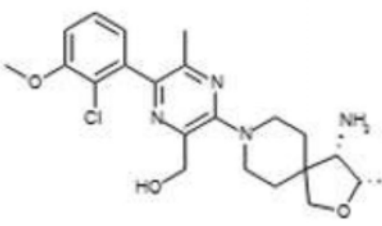
[1592]

实施例180		353.1
实施例181		403.19
实施例182		394.23
实施例183		426.06
实施例184		411.13

[1593]

实施例185		451.16
实施例186		469.02
实施例187		509.05
实施例188		351.454
实施例189		392.24

[1594]

[1595]		433.3
--------	---	-------

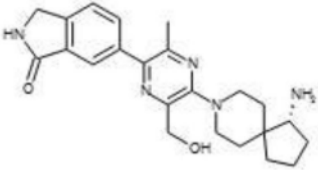
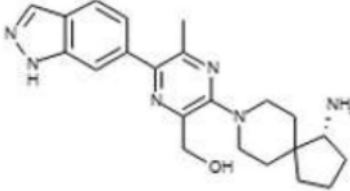
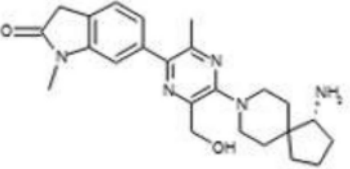
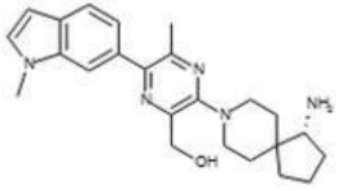
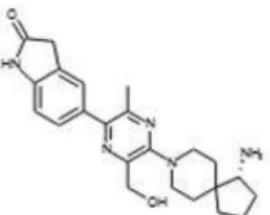
[1596] 实施例191- {3-[(1R)-1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基]-6-(2,3-二氯-4-甲基苯基)-5-甲基吡嗪-2-基} 甲醇的合成



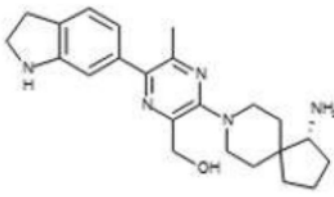
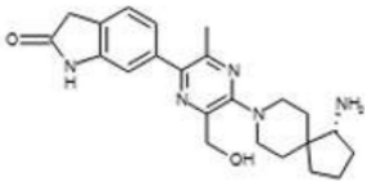
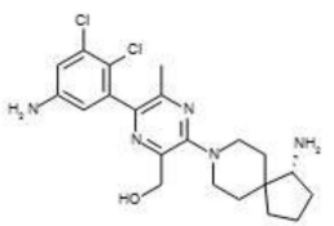
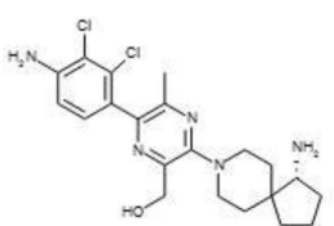
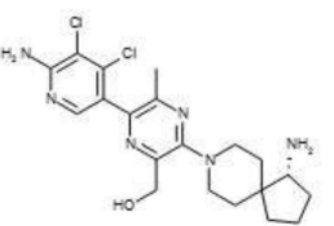
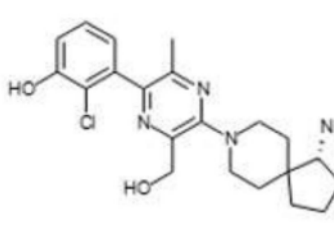
[1598] 对(R)-(8-(5-溴-3-(羟基甲基)-6-甲基吡嗪-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)氨基甲酸叔丁酯(50mg,0.11mmol)、(2,3-二氯-4-甲基苯基)硼酸(34mg,0.16mmol)及碳酸钾(45mg,0.33mmol)于乙醇(2mL)中的混合物进行脱气,并且添加Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(6.3mg,0.005mmol)。在密封容器中,在80℃将反应混合物搅拌4小时,过滤,并且在减压下浓缩。将残余物溶解于5mL 4N HCl/二噁烷中,加热至40℃后维持1小时,并且在减压下浓缩。藉由制备型HPLC进行纯化,获得{3-[(1R)-1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基]-6-(2,3-二氯-4-甲基苯基)-5-甲基吡嗪-2-基} 甲醇(12mg,24.5%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,MeOH-d<sub>4</sub>) δ8.57(s,1H), 7.40(dt,J=7.8,0.8Hz,1H), 7.26(d,J=7.7Hz,1H), 4.69(s,2H), 3.72(dd,J=26.3,13.3Hz,2H), 3.19-3.08(m,3H), 2.52(d,J=0.7Hz,3H), 2.26(d,J=1.3Hz,3H), 2.23-2.13(m,1H), 1.89(dt,J=12.2,3.9Hz,2H), 1.85-1.72(m,3H), 1.68(dt,J=15.1,7.7Hz,1H), 1.54(dd,J=24.1,13.0Hz,2H)。C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O的LC-MS(ESI):m/z:[M+H]<sup>+</sup>计算值:435.1;实测值435.4。

[1599] 以类似于实施例191的方式合成以下实施例。

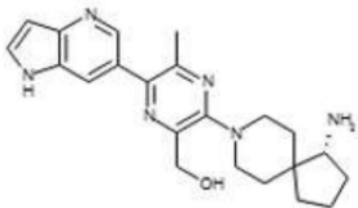
[1600] 表3:实施例192至实施例203

实施例	结构	M+1 实测值
实施例192		408.2
实施例193		393.3
实施例194		422.3
实施例195		406.2
实施例196		408.1

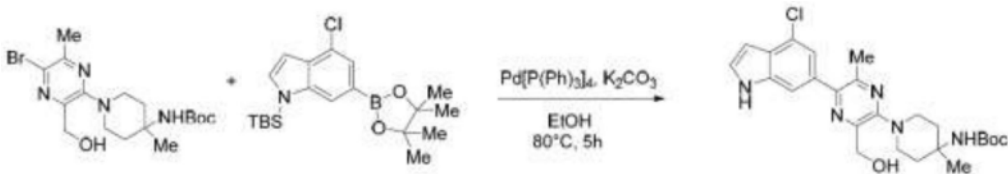
[1601]

实施例197		394.4
实施例198		408.1
实施例199		436.1
实施例200		436.3
实施例201		437.1
实施例202		437.4

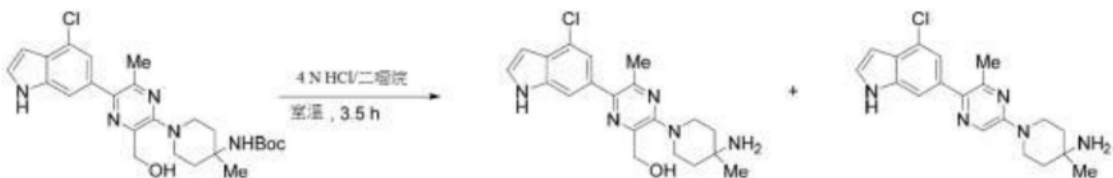
[1602]

[1603]		393.1
--------	---	-------

[1604] 实施例204及实施例205- (3- (4-氨基-4-甲基哌啶-1-基) -6- (4-氯-1H-吡啶-6-基) -5-甲基吡嗪-2-基) 甲醇及1- (5- (4-氯-1H-吡啶-6-基) -6-甲基吡嗪-2-基) -4-甲基哌啶-4-胺的合成



[1605]



[1606] 步骤1. (1- (5- (4-氯-1H-吡啶-6-基) -3- (羟基甲基) -6-甲基吡嗪-2-基) -4-甲基哌啶-4-基) 氨基甲酸叔丁酯的合成

[1607] 将小瓶装入(1- (5-溴-3- (羟基甲基) -6-甲基吡嗪-2-基) -4-甲基哌啶-4-基) 氨基甲酸叔丁酯(50mg, 0.120mmol, 1当量)、1- (叔丁基二甲基甲硅烷基) -4-氯-6- (4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基) -1H-吡啶(71mg, 0.180mmol, 1.5当量)、四(三苯膦)钯(7mg, 0.00602mmol, 0.05当量)、碳酸钾(50mg, 0.361mmol, 3当量)及搅拌棒。添加已脱气的乙醇(800μL), 盖上小瓶, 并且将顶部空间排空且用氮气填充三次。将小瓶置放在80℃油浴中5小时。使反应混合物通过硅藻土垫进行过滤, 并且浓缩滤液。藉由柱色谱法纯化粗产物, 得到50mg (86%) (1- (5- (4-氯-1H-吡啶-6-基) -3- (羟基甲基) -6-甲基吡嗪-2-基) -4-甲基哌啶-4-基) 氨基甲酸叔丁酯。 $C_{25}H_{32}ClN_5O_3$ 的LC-MS (ESI) : m/z: [M+H]<sup>+</sup> 计算值: 486.2; 实测值 486.2。

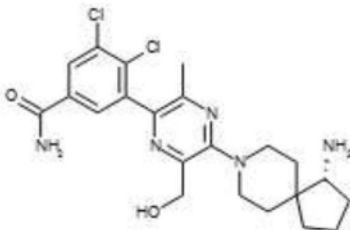
[1608] 步骤2. (3- (4-氨基-4-甲基哌啶-1-基) -6- (4-氯-1H-吡啶-6-基) -5-甲基吡嗪-2-基) 甲醇及1- (5- (4-氯-1H-吡啶-6-基) -6-甲基吡嗪-2-基) -4-甲基哌啶-4-胺的合成

[1609] 向(1- (5- (4-氯-1H-吡啶-6-基) -3- (羟基甲基) -6-甲基吡嗪-2-基) -4-甲基哌啶-4-基) 氨基甲酸叔丁酯(50mg, 0.103mmol, 1当量)于二噁烷(1mL)中的溶液中添加HCl/二噁烷(4N, 3mL)。在室温将所得溶液搅拌3.5小时并浓缩。藉由制备型HPLC纯化所得混合物, 得到两种产物。化合物1: 呈其甲酸盐形式的(3- (4-氨基-4-甲基哌啶-1-基) -6- (4-氯-1H-吡啶-6-基) -5-甲基吡嗪-2-基) 甲醇。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  8.58 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.41 (d, J=3.2Hz, 1H), 7.31 (d, J=1.3Hz, 1H), 6.59 (dd, J=3.2, 0.9Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.62 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.93 (m, 4H), 1.45 (s, 3H)。 $C_{20}H_{24}ClN_5O$ 的LC-MS (ESI) :

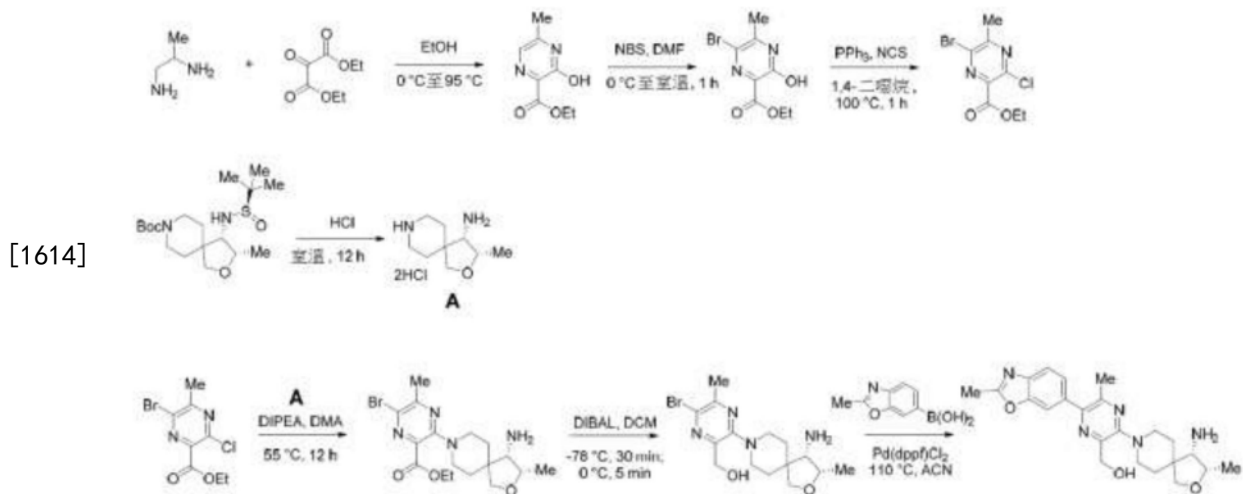
$m/z$ :  $[M+H]$  计算值: 386.2; 实测值 386.3。化合物 2: 呈其甲酸盐形式的 1-(5-(4-氯-1H-吡啶-6-基)-6-甲基吡嗪-2-基)-4-甲基哌啶-4-胺。 $^1H$  NMR (500MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  8.58 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.40 (d,  $J=3.2$ Hz, 1H), 7.19 (d,  $J=1.3$ Hz, 1H), 6.58 (dd,  $J=3.2$ , 0.9Hz, 1H), 4.03 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.79 (m, 4H), 1.41 (s, 3H)。C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>5</sub> 的 LC-MS (ESI):  $m/z$ :  $[M+H]$  计算值: 356.2; 实测值 356.3。

[1610] 以类似于实施例 204 及实施例 206 的方式合成以下实施例。

[1611] 表 4: 实施例 206

实施例	结构	M+1 实测值
[1612] 实施例 206		464.4

[1613] 实施例 207- {3-[(3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基]-5-甲基-6-(2-甲基-1,3-苯并噁唑-6-基)吡嗪-2-基} 甲醇的合成



[1615] 步骤 1. 3-羟基-5-甲基吡嗪-2-甲酸乙酯的合成

[1616] 将 500mL 烧瓶装入乙醇 (216mL) 及丙烷-1,2-二胺 (11.1mL, 131mmol, 1.01 当量), 并且将所得透明无色溶液冷却至 0℃。一旦冷却后, 便以逐滴方式向溶液中添加 2-桥氧基丙二酸二乙酯 (20mL, 130mmol, 1.0 当量), 移除冷却浴, 并且允许反应物升温至室温。在搅拌 2 小时之后, 将反应物升温至 95℃ 并且允许搅拌 24 小时。将所得混合物冷却至室温并且在减压下浓缩, 得到暗橙色油。藉由柱色谱法进行纯化并且与 MTBE 一起湿磨, 产生橙红色固体状 3-羟基-5-甲基吡嗪-2-甲酸乙酯 (4.27g, 23.4mmol, 18.0%)。  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.35 (br s, 1H), 4.26 (q,  $J=7.1$ Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.27 (t,  $J=7.1$ Hz, 3H)。

[1617] 步骤 2. 6-溴-3-羟基-5-甲基吡嗪-2-甲酸乙酯的合成

[1618] 在氮气气氛下将500mL烧瓶装入3-羟基-5-甲基吡嗪-2-甲酸乙酯(3g, 16.4mmol, 1当量)及DMF(65.6mL), 并且将所得溶液冷却至0℃, 继而添加NBS(3.06g, 17.2mmol, 1.05当量)。允许在室温将所得混合物搅拌1小时, 接着用水(150mL)及乙酸乙酯(200mL)稀释。分离诸层, 接着依序用水(150mL)、1/2饱和盐水(2×150mL)及盐水(2×150mL)洗涤所得有机溶液。接着使有机溶液经硫酸镁干燥, 过滤并且在减压下浓缩, 得到浅黄色固体状6-溴-3-羟基-5-甲基吡嗪-2-甲酸乙酯(3.77g, 14.4mmol, 88.0%)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ4.30(q, J=7.1Hz, 2H), 2.49-2.41(br s, 3H), 1.29(t, J=7.1Hz, 3H)。

[1619] 步骤3. 6-溴-3-氯-5-甲基吡嗪-2-甲酸乙酯的合成

[1620] 将500mL烧瓶装入三苯膦(18.0g, 68.7mmol, 3当量)及1,4-二噁烷(228mL)。接着向此溶液中添加N-氯丁二酰亚胺(9.32g, 69.8mmol, 3.05当量), 并且在室温将所得混合物搅拌30分钟。一次性添加6-溴-3-羟基-5-甲基吡嗪-2-甲酸乙酯(6g, 22.9mmol, 1当量), 并且将所得混合物升温至100℃且允许搅拌1小时。接着将反应物冷却至室温, 向反应混合物中添加三乙胺(57mL)。将此粗物质溶解于DCM中并且通过硅胶插塞(用5%至10% EtOAc-庚烷溶离)。藉由柱色谱法进一步纯化此固体, 得到橙色固体状6-溴-3-氯-5-甲基吡嗪-2-甲酸乙酯(5.20g, 18.6mmol, 81.2%)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, 氯仿-d) δ4.48(q, J=5.0, 10.0Hz, 2H), 2.72(s, 3H), 1.43(t, J=7.5Hz, 3H)。C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>BrClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>的LC-MS(ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup>计算值278.9, 实测值278.9。

[1621] 步骤4. (3S,4S)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺二盐酸盐的合成

[1622] 在室温, 向(3S,4S)-4-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-甲酸叔丁酯(1520mg, 4.05mmol, 1当量)于无水MeOH(20mL)中的搅拌溶液中添加HCl(4M 1,4-二噁烷溶液, 10.1mL, 40.4mmol, 10当量)。在室温将此搅拌过夜。在减压下浓缩反应物, 并且在高真空(~1托)下将所得材料干燥5小时, 得到(3S,4S)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺二盐酸盐(采用定量产率), 不进行进一步纯化便使用。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ4.29(qd, J=6.5, 4.1Hz, 1H), 3.95(d, J=9.4Hz, 1H), 3.83-3.78(m, 1H), 3.56(d, J=4.1Hz, 1H), 3.48-3.42(m, 1H), 3.41-3.36(m, 1H), 3.17-3.04(m, 2H), 2.08(tt, J=11.9, 3.8Hz, 2H), 2.03-1.97(m, 1H), 1.87-1.81(m, 1H), 1.32(d, J=6.6Hz, 3H)。

[1623] 步骤5. 3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-溴-5-甲基吡嗪-2-甲酸乙酯的合成

[1624] 向6-溴-3-氯-5-甲基吡嗪-2-甲酸叔丁酯(2.82g, 10.1mmol, 1当量)及(3S,4S)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺二盐酸盐(2.7g, 11.2mmol, 1.1当量)于DMA(50.4mL)中的溶液中添加DIPEA(8.85mL, 50.9mmol, 5当量)。搅拌反应物并且在55℃加热过夜。接着冷却反应物并且用乙酸乙酯(100mL)稀释, 且依序用10%氢氧化铵水溶液(2×100mL)及饱和氯化钠水溶液(2×50mL)洗涤此有机相。用乙酸乙酯(2×50mL)萃取氢氧化铵水溶液层。使所合并的有机相经无水硫酸镁干燥, 过滤并且在减压下浓缩, 得到呈粗物质形式的3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-溴-5-甲基吡嗪-2-甲酸乙酯, 不进行进一步纯化便使用。C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>的LC-MS(ESI): m/z: [M+H]<sup>+</sup>计算值413.1, 实测值412.8。

[1625] 步骤6. (3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-溴-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇的合成

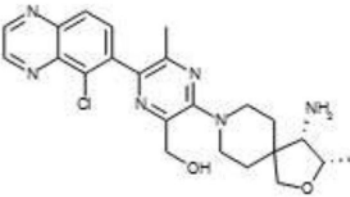
[1626] 在-78℃,向粗3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-溴-5-甲基吡嗪-2-甲酸乙酯(4.17g,10.0mmol,1当量)于DCM(100mL)中的溶液中逐滴添加DIBAL-H(1M DCM溶液,40.0mL,40.0mmol,4当量)。接着在-78℃将溶液搅拌30分钟。将溶液置放在冰浴中并且允许升温20分钟以完全还原中间物醛,随后冷却回到-78℃。将所得混合物倾入先前已冷却至0℃的饱和罗谢尔盐水溶液(250mL)中。接着允许此溶液升温至室温并且搅拌过夜。分离诸层,并且用DCM(3×50mL)萃取水层。使所合并的有机层经无水硫酸镁干燥,过滤,并且在真空中浓缩。藉由正相色谱法(0%至20%MeOH/DCM(v/v))纯化粗物质,得到黄色固体状3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-溴-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇(1.515g,4.07mmol,经两个步骤的产率为41%)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,MeOH-d<sub>4</sub>) δ4.59(d,J=0.6Hz,2H),4.22(qd,J=6.4,4.9Hz,1H),3.83(d,J=8.7Hz,1H),3.69(d,J=8.6Hz,1H),3.53-3.42(m,2H),3.10(ddd,J=13.3,10.1,3.1Hz,1H),3.05-2.97(m,2H),2.51(s,3H),1.88(ddd,J=29.7,13.9,10.2,3.8Hz,2H),1.74-1.64(m,2H),1.21(d,J=6.5Hz,3H)。C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>的LC-MS(ESI):m/z:[M+H]<sup>+</sup>计算值371.11,实测值371.33。

[1627] 步骤6. {3-[(3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基]-5-甲基-6-(2-甲基-1,3-苯并噁唑-6-基)吡嗪-2-基}甲醇的合成

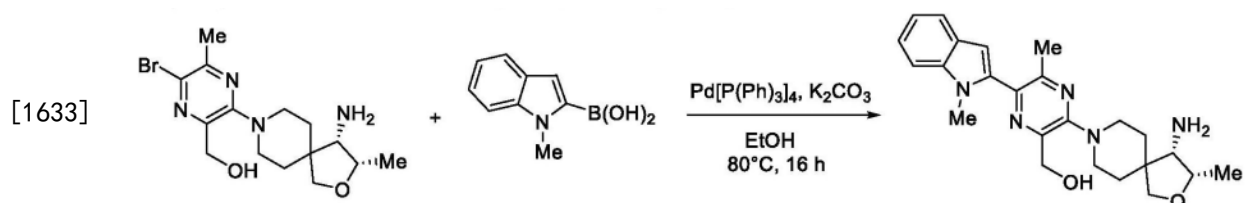
[1628] 称取(2-甲基苯并[d]噁唑-6-基)硼酸(30.7mg,174μmol)、[1,1'-双(二苯膦基)二茂铁]二氯化钯(II)与DCM的复合物(21.8mg,26.8μmol)、碳酸钾(73.9mg,536μmol)及3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-溴-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇(50mg,134μmol)至2打兰小瓶中。用N<sub>2</sub>将反应容器冲洗3次。针对N<sub>2</sub>添加MeCN(1.34mL,藉由用N<sub>2</sub>鼓泡1小时而得以脱气),并且用N<sub>2</sub>将反应容器的顶部空间冲洗3次。将混合物置放于预热至100℃的加热块中并且剧烈搅拌1.5小时。将反应混合物冷却至室温并且通过硅藻土堵塞进行过滤。将滤液蒸干并且藉由制备型HPLC进行纯化,得到15.8mg(19%)所要产物。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,MeOH-d<sub>4</sub>) δ7.84(dd,J=1.6,0.6Hz,1H),7.71(dd,J=8.2,0.6Hz,1H),7.62(dd,J=8.2,1.6Hz,1H),4.75-4.70(m,2H),4.31-4.23(m,1H),3.88(d,J=8.6Hz,1H),3.75(d,J=8.6Hz,1H),3.57(dd,J=8.6,4.4Hz,2H),3.20-3.13(m,1H),3.13-3.03(m,2H),2.70(s,4H),2.53(s,3H),2.02-1.88(m,2H),1.81-1.72(m,2H),1.25(d,J=6.5Hz,3H)。C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>的LC-MS(ESI)m/z:[M+H]<sup>+</sup>计算值:424.24;实测值424.1。

[1629] 以类似于实施例207的方式合成以下实施例。

[1630] 表5:实施例208

实施例	结构	M+1 实测值
[1631] 实施例208		455.4

[1632] 实施例209- {3-[(3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基]-5-甲基-6-(1-甲基-1H-吡啶-2-基)吡啶-2-基} 甲醇的合成

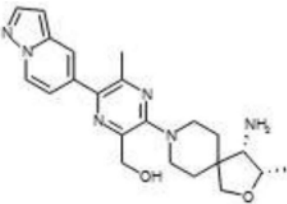
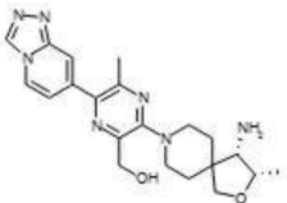
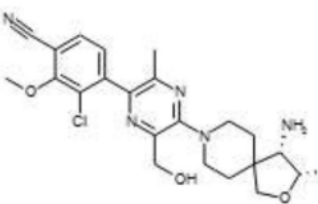
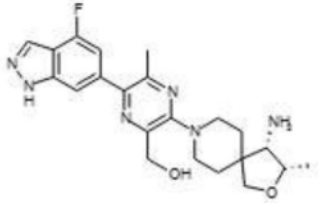
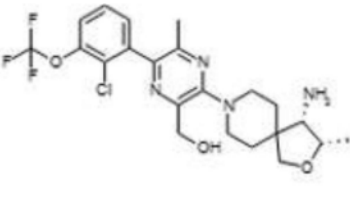
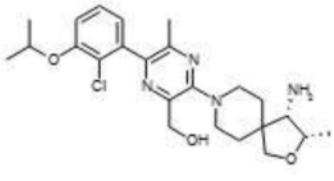


[1634] 将小瓶装入 (3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-溴-5-甲基吡啶-2-基) 甲醇 (96mg, 0.259mmol, 1当量)、(1-甲基-1H-吡啶-2-基) 硼酸 (68mg, 0.388mmol, 1.5当量)、四(三苯膦) 钯 (60mg, 0.0519mmol, 0.2当量)、碳酸钾 (107mg, 0.776mmol, 3当量) 及搅拌棒。添加已脱气的乙醇 (1.72mL), 盖上小瓶, 并且将顶部空间排空且用氮气填充三次。将小瓶置放在 80°C 油浴中过夜。使反应混合物通过硅藻土垫进行过滤, 并且浓缩滤液。藉由制备型 HPLC 纯化粗产物, 得到呈其甲酸盐形式的 (3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-5-甲基-6-(1-甲基-1H-吡啶-2-基) 吡啶-2-基) 甲醇 (26mg, 24%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 8.57 (s, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.38-4.18 (m, 1H), 3.94 (d, J=8.8Hz, 1H), 3.82 (d, J=8.8Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.71-3.64 (m, 2H), 3.26-2.96 (m, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.08-1.91 (m, 2H), 1.85 (d, J=13.4Hz, 1H), 1.76 (d, J=12.4Hz, 1H), 1.30 (d, J=6.5Hz, 3H)。C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> 的 LC-MS (ESI): m/z: [M+H]<sup>+</sup> 计算值: 422.3; 实测值: 422.5。

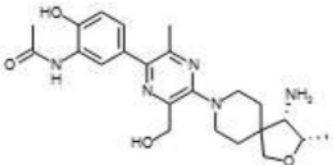
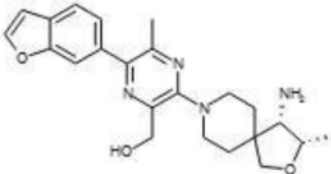
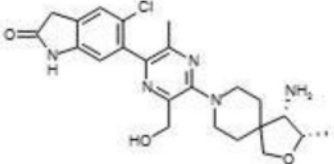
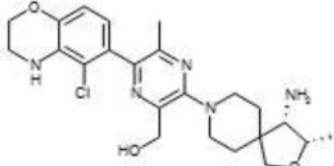
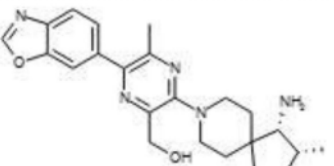
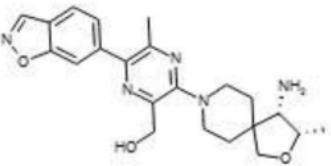
[1635] 以类似于实施例209的方式合成以下实施例。

[1636] 表6: 实施例210至实施例227


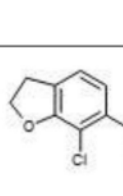

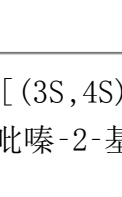

[1637]	实施例	结构	M+1 实测值

实施例210		409.5
实施例211		410.3
实施例212		458.5
实施例213		427.1
实施例214		487.4
实施例215		461.4

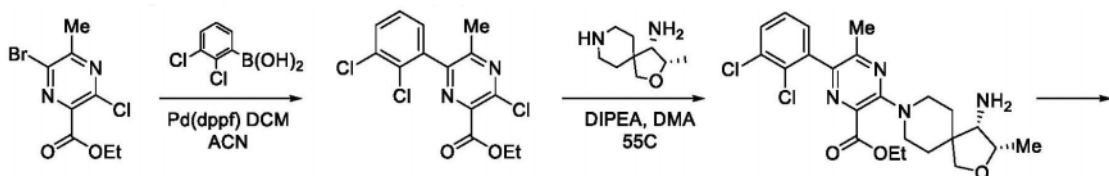
[1638]

实施例216		442.01
实施例217		409.1
实施例218		458.7
实施例219		460.1
实施例220		410.27
实施例221		410.35

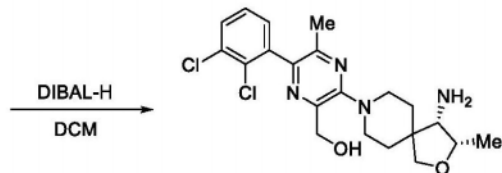
[1639]

实施例222		424.2
实施例223		459.34
实施例224		483.1
实施例225		445.35
实施例226		447.4
实施例227		453.01

[1641] 实施例228-{3-[ (3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基]-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基} 甲醇的合成



[1642]



[1643] 步骤1. 3-氯-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡啶-2-甲酸乙酯的合成

[1644] 对6-溴-3-氯-5-甲基吡啶-2-甲酸酯(5.0g, 17.8mmol)、(2,3-二氯苯基)硼酸(4.1g, 21.3mmol)及碳酸钾(9.8g, 71.2mmol)于乙腈(178mL)中的混合物进行脱气,并且添加Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM(2.9g, 3.56mmol)。在100℃将反应混合物搅拌1小时,过滤,并且在减压下浓缩。藉由柱色谱法进行纯化,获得3-氯-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡啶-2-甲酸乙酯(4.2g, 12.1mmol, 68.2%)。C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>的LC-MS(ESI):m/z:[M+H]<sup>+</sup>计算值344.9,实测值345.1。

[1645] 步骤2. 3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡啶-2-甲酸乙酯的合成

[1646] 向3-氯-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡啶-2-甲酸乙酯(1.2g, 3.47mmol)及(3S,4S)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺二盐酸盐(0.92g, 3.81mmol)于DMA(17mL)中的溶液中添加DIPEA(2.85mL, 17.2mmol)。将反应物加热至55℃过夜。接着冷却反应物且用乙酸乙酯(100mL)稀释,并且用10%氢氧化铵水溶液(50mL)洗涤此有机相,经无水硫酸镁干燥,过滤并浓缩,得到粗3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡啶-2-甲酸乙酯(2.0g)。所得材料未经进一步纯化便提交至下一步骤。C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>的LC-MS(ESI):m/z:[M+H]<sup>+</sup>计算值479.1,实测值479.3。

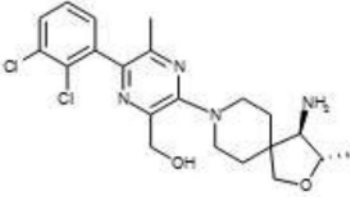
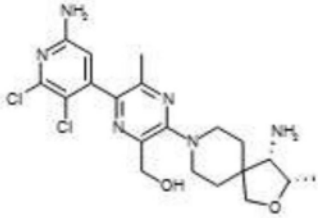
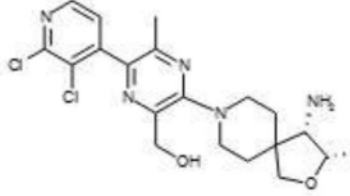
[1647] 步骤3. {3-[(3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基]-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡啶-2-基}甲醇的合成

[1648] 在-78℃,向3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡啶-2-甲酸乙酯(2g, 4.2mmol)于DCM(40mL)中的溶液中逐滴添加DIBAL-H(1M DCM溶液, 16.6mmol)。接着在-78℃将溶液搅拌30分钟。将溶液置放在冰浴中并且允许升温20分钟以完全还原中间物醛,随后冷却回到-78℃。将溶液倾入冷饱和罗谢尔盐水溶液(100mL)中。接着允许此溶液升温至室温并且再搅拌3小时。分离诸层,并且用DCM(2×40mL)萃取水层。使所合并的有机层经无水硫酸镁干燥,过滤,并且在减压下浓缩。藉由制备型HPLC进行纯化,得到{3-[(3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基]-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡啶-2-基}甲醇(0.83g, 45.8%)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 8.53(s, 1H), 7.66(dd, J=8.1, 1.6Hz, 1H), 7.44(t, J=7.8Hz, 1H), 7.37(dd, J=7.7, 1.6Hz, 1H), 4.70(s, 2H), 4.32(qd, J=6.5, 4.2Hz, 1H), 3.98(d, J=9.0Hz, 1H), 3.87(d, J=9.0Hz, 1H), 3.81-3.67(m, 2H), 3.41(d, J=4.2Hz, 1H), 3.11(dddd, J=35.0, 13.7, 11.1, 2.8Hz, 2H), 2.28(s, 3H), 2.06-1.95(m, 3H), 1.94-1.87(m, 1H), 1.76(ddd, J=10.5, 4.6, 2.3Hz,

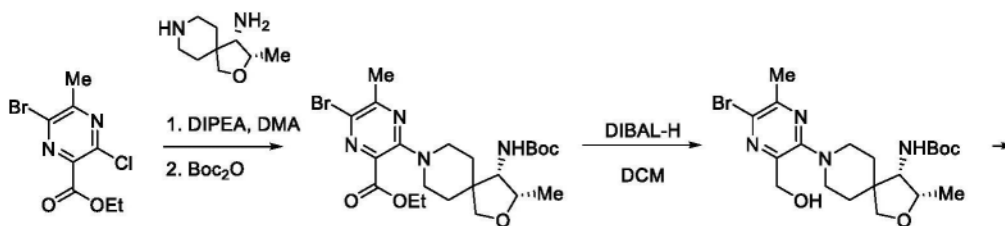
1H), 1.33 (d, J=6.5Hz, 3H)。C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>的LC-MS (ESI) :m/z: [M+H]<sup>+</sup> 计算值437.1, 实测值437.36。

[1649] 以类似于实施例228的方式合成以下实施例。

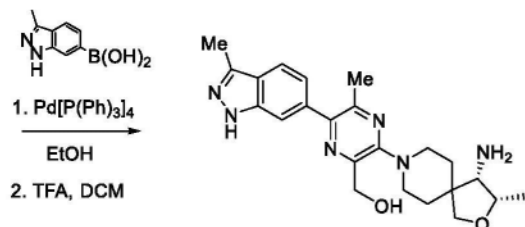
[1650] 表7:实施例229至实施例231

	实施例	结构	M+1 实测值
[1651]	实施例229		437.4
	实施例230		453.35
[1652]	实施例231		438.32

[1653] 实施例232- {3-[(3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基]-5-甲基-6-(3-甲基-2H-吡唑-6-基)吡嗪-2-基} 甲醇的合成



[1654]



[1655] 步骤1. 6-溴-3-((3S,4S)-4-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-5-甲基吡啶-2-甲酸乙酯的合成

[1656] 将200mL烧瓶装入6-溴-3-氯-5-甲基吡啶-2-甲酸乙酯(2.5g, 8.94mmol, 1当量)及(3S,4S)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺二盐酸盐(2.60g, 10.7mmol, 1.2当量), 并且用氮气冲洗烧瓶。接着向烧瓶中依序添加DMA (89.3mL) 及DIPEA (9.32mL, 53.6mmol, 6当量)。接着将所得橙色溶液升温至85℃。在搅拌23小时之后, 将反应物冷却至室温, 向反应溶液中添加Boc<sub>2</sub>O (7.76g, 35.6mmol, 4当量), 并且在23℃将所得橙色溶液搅拌1小时, 用EtOAc (200mL) 及水 (50mL) 稀释。分离诸层, 并且用水 (2×50mL) 及盐水 (50mL) 洗涤有机相。接着使经洗涤的有机相经硫酸钠干燥, 过滤, 并且在减压下浓缩成黄色残余物。藉由柱色谱法纯化粗残余物, 得到亮黄色固体状6-溴-3-((3S,4S)-4-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-5-甲基吡啶-2-甲酸乙酯(2.67g, 58%产率)。C<sub>22</sub>H<sub>33</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>的LC-MS (ESI): m/z: [M+Na] 计算值: 535.1; 实测值535.3。

[1657] 步骤2. ((3S,4S)-8-(5-溴-3-(羟基甲基)-6-甲基吡啶-2-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1658] 将干燥100mL烧瓶装入6-溴-3-((3S,4S)-4-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-5-甲基吡啶-2-甲酸乙酯(1.15g, 2.23mmol, 1当量)及DCM (22.3mL)。将所得黄色溶液冷却至-78℃, 随后逐滴添加DIBAL-H (11.5mL, 11.15mmol, 5当量)。在搅拌1小时之后, 将反应物升温至-40℃。在1小时之后, 将反应物冷却至-78℃, 并且藉由添加饱和罗谢尔盐水溶液 (20mL) 进行淬灭, 并且允许所得混合物升温至23℃。使两相混合物通过硅藻土垫进行过滤, 并且转移至分液漏斗。分离诸层, 并且用DCM (2×20mL) 萃取水相。接着使所合并的有机萃取物经硫酸钠干燥。过滤经干燥的溶液并且在减压下浓缩滤液。藉由柱色谱法纯化如此获得的粗残余物, 得到((3S,4S)-8-(5-溴-3-(羟基甲基)-6-甲基吡啶-2-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基)氨基甲酸叔丁酯(466mg, 44%产率)及((3S,4S)-8-(5-溴-3-甲酰基-6-甲基吡啶-2-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基)氨基甲酸叔丁酯(253mg, 24%产率)两者。C<sub>20</sub>H<sub>31</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>的LC-MS (ESI): m/z: [M+H] 计算值: 471.2; 实测值471.1。

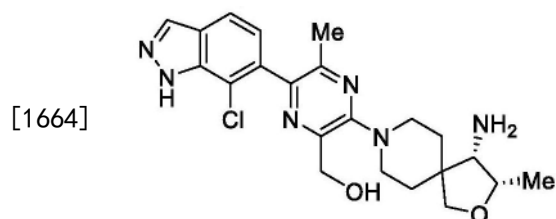
[1659] 步骤3. ((3S,4S)-8-(3-(羟基甲基)-6-甲基-5-(3-甲基-1H-吡唑-6-基)吡啶-2-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1660] 将小瓶装入((3S,4S)-8-(5-溴-3-(羟基甲基)-6-甲基吡嗪-2-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基)氨基甲酸叔丁酯(88mg,0.187mmol,1当量)、(3-甲基-1H-吡啶-6-基)硼酸(49mg,0.280mmol,1.5当量)、四(三苯膦)钯(43.1mg,0.0373mmol,0.2当量)、碳酸钾(77mg,0.560mmol,3当量)及搅拌棒。添加已脱气的乙醇(1.24mL),盖上小瓶,并且将顶部空间排空且用氮气填充三次。将小瓶置放在80℃油浴中过夜。用乙酸乙酯稀释反应混合物,通过硅藻土垫进行过滤,并且在减压下浓缩滤液。藉由柱色谱法进行纯化,得到((3S,4S)-8-(3-(羟基甲基)-6-甲基-5-(3-甲基-1H-吡啶-6-基)吡嗪-2-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基)氨基甲酸叔丁酯(65mg,66%)。 $C_{28}H_{38}N_6O_4$ 的LC-MS(ESI): $m/z$ : $[M+H]$ 计算值:523.3;实测值523.2。

[1661] 步骤4.(3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-5-甲基-6-(3-甲基-1H-吡啶-6-基)吡嗪-2-基)甲醇的合成

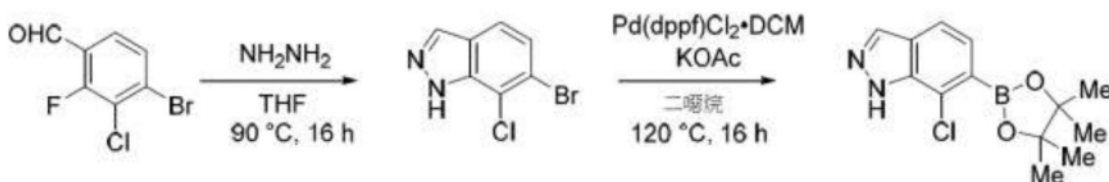
[1662] 向((3S,4S)-8-(3-(羟基甲基)-6-甲基-5-(3-甲基-1H-吡啶-6-基)吡嗪-2-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基)氨基甲酸叔丁酯(65mg,0.124mmol,1当量)于DCM(3mL)中的溶液中添加TFA(500 $\mu$ L)。允许在室温将所得溶液搅拌1小时并且在减压下浓缩。藉由制备型HPLC纯化粗产物,得到(3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-5-甲基-6-(3-甲基-1H-吡啶-6-基)吡嗪-2-基)甲醇(31.6mg,60%)。 $^1H$  NMR(500MHz,MeOH- $d_4$ ) $\delta$ 7.82(dd, $J$ =8.3,0.8Hz,1H),7.66(t, $J$ =1.1Hz,1H),7.37(dd, $J$ =8.3,1.4Hz,1H),4.74(s,2H),4.32(m,1H),3.99(d, $J$ =9.1Hz,1H),3.88(d, $J$ =9.1Hz,1H),3.80-3.63(m,2H),3.46(d, $J$ =4.2Hz,1H),3.08(m,2H),2.62(s,3H),2.53(s,3H),2.08-1.97(m,2H),1.93(d, $J$ =13.2Hz,1H),1.77(d, $J$ =13.2Hz,1H),1.35(d, $J$ =6.5Hz,3H)。 $C_{23}H_{30}N_6O_2$ 的LC-MS(ESI): $m/z$ : $[M+H]$ 计算值:423.2;实测值423.1。

[1663] 实施例233-{3-[(3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基]-6-(7-氯-2H-吡啶-6-基)-5-甲基吡嗪-2-基}甲醇的合成



[1665] {3-[(3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基]-6-(7-氯-2H-吡啶-6-基)-5-甲基吡嗪-2-基}甲醇的合成是以类似于实施例232的方式合成,但用呈其甲酸盐形式的7-氯-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡啶取代(3-甲基-1H-吡啶-6-基)硼酸。 $^1H$  NMR(500MHz,MeOH- $d_4$ ) $\delta$ 8.54(s,1H),8.22(s,1H),7.85(d, $J$ =8.2Hz,1H),7.19(d, $J$ =8.2Hz,1H),4.73(s,2H),4.32(m,1H),3.97(d, $J$ =8.9Hz,1H),3.86(d, $J$ =8.9Hz,1H),3.74(m,2H),3.23-3.00(m,2H),2.31(s,3H),2.01(m,2H),1.90(m,1H),1.77(m,1H),1.33(d, $J$ =6.5Hz,3H)。 $C_{22}H_{27}ClN_6O_2$ 的LC-MS(ESI): $m/z$ : $[M+H]$ 计算值:443.1;实测值443.1。

[1666] 7-氯-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡啶的合成



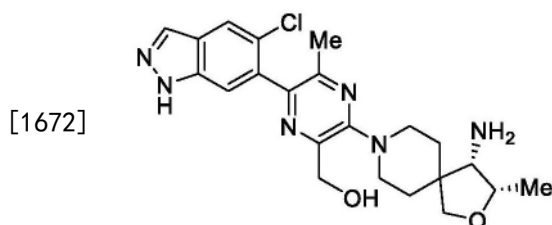
[1667] 步骤1. 6-溴-7-氯-1H-吡唑的合成。

[1668] 向4-溴-3-氯-2-氟苯甲醛(1.15g, 4.84mmol, 1当量)于THF(4.8mL)中的溶液中添加纯联胺(4.8mL)。在90℃将所得两相混合物剧烈搅拌16小时。将经冷却的反应混合物逐滴添加至搅拌水溶液(25mL)中以使固体沉淀。藉由过滤收集白色固体,用水洗涤并且在真空下干燥至恒定质量,得到6-溴-7-氯-1H-吡唑(1.0g, 89%)并且不进行进一步纯化便使用。 $C_7H_4BrClN_2$ 的LC-MS(ESI):  $m/z$ :  $[M+H]$  计算值: 230.9; 实测值: 230.6。

[1669] 步骤2. 7-氯-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑的合成。

[1670] 向含有6-溴-7-氯-1H-吡唑(346mg, 1.49mmol, 1当量)、双(频哪醇根基)二硼(566mg, 2.23, 1.5当量)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM(60.8mg, 0.0745mmol, 0.05当量)、乙酸钾(438mg, 4.47mmol, 3当量)及搅拌棒的小瓶中添加已脱气的二噁烷(14.9mL)。密封小瓶并且将顶部空间排空且用氮气填充三次。在反应组中在120℃将小瓶加热16小时。用乙酸乙酯稀释经冷却的反应混合物并且通过硅藻土垫进行过滤。在减压下浓缩滤液,得到粗产物,藉由柱色谱法进行纯化,得到白色固体状7-氯-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(186mg, 45%)。 $C_{13}H_{16}BClN_2O_2$ 的LC-MS(ESI):  $m/z$ :  $[M+H]$  计算值: 279.1; 实测值: 279.1。

[1671] 实施例234- {3-[(3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基]-6-(5-氯-2H-吡唑-6-基)-5-甲基吡嗪-2-基} 甲醇的合成

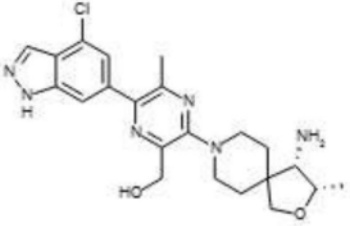


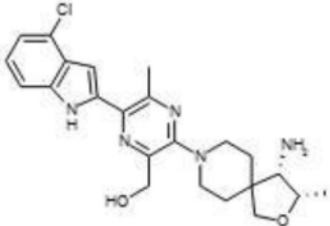
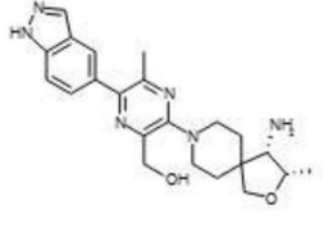
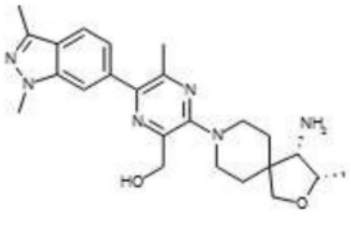
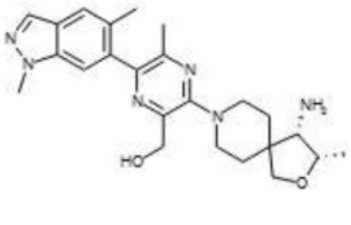
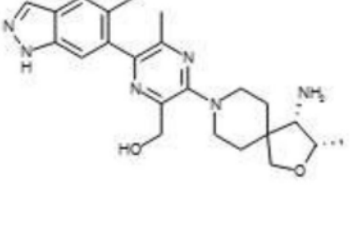
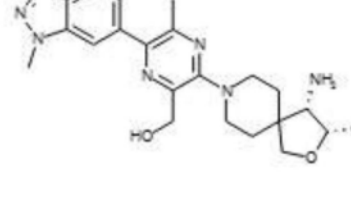
[1673] {3-[(3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基]-6-(5-氯-2H-吡唑-6-基)-5-甲基吡嗪-2-基} 甲醇的合成以类似于实施例233的方式合成,但用呈其甲酸盐形式的6-溴-5-氯-1H-吡唑取代6-溴-7-氯-1H-吡唑。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, MeOH-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8.50(s, 1H), 8.13(d,  $J=1.0$ Hz, 1H), 7.99(d,  $J=1.0$ Hz, 1H), 7.60(s, 1H), 4.73(s, 2H), 4.39-4.22(m, 1H), 3.99(d,  $J=9.1$ Hz, 1H), 3.89(d,  $J=9.1$ Hz, 1H), 3.75(m, 2H), 3.22-2.97(m, 2H), 2.31(m, 3H), 2.08-1.98(m, 2H), 1.93(d,  $J=12.5$ Hz, 1H), 1.78(d,  $J=12.5$ Hz, 1H), 1.34(d,  $J=6.5$ Hz, 3H)。 $C_{22}H_{27}ClN_6O_2$ 的LC-MS(ESI):  $m/z$ :  $[M+H]$  计算值: 443.1; 实测值443.4。

[1674] 以类似于实施例232的方式合成以下实施例。

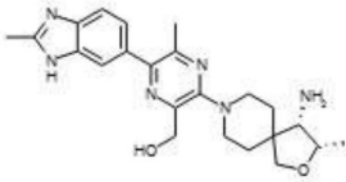
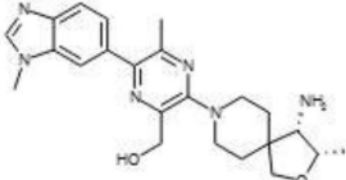
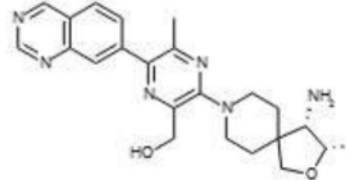
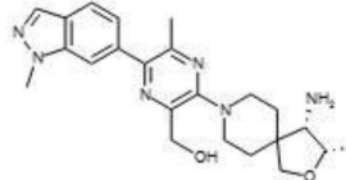
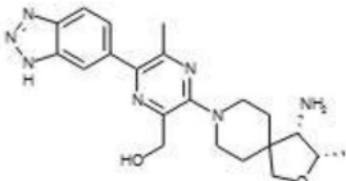
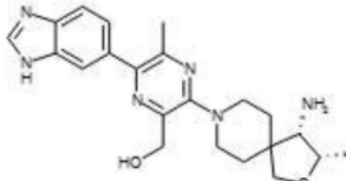
[1675] 表8: 实施例235至实施例253

[1676]

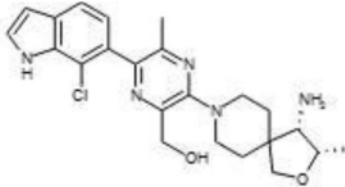
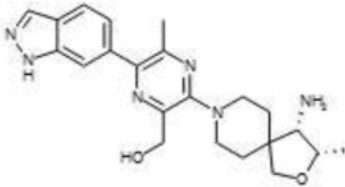
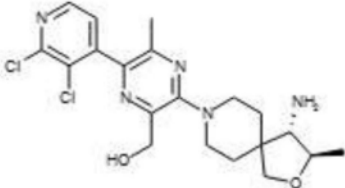
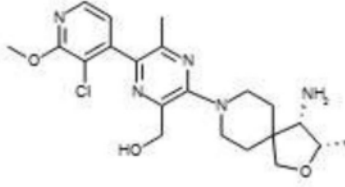
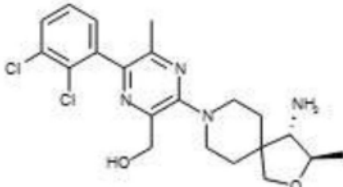
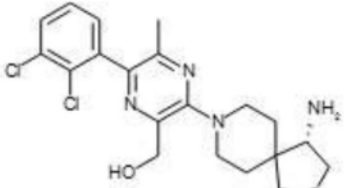
实施例	结构	M+1 实测值
实施例235		443.1

实施例236		442.2
实施例237		409.3
实施例238		437.3
实施例239		437.1
实施例240		423.4
实施例241		424.5

[1677]

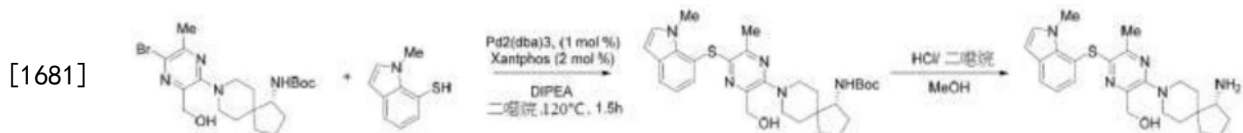
实施例242		423.3
实施例243		423.3
实施例244		421.4
实施例245		423.3
实施例246		410.2
实施例247		409.3

[1678]

实施例248		442.5
实施例249		409.2
实施例250		438.2
实施例251		434.4
实施例252		437.1
实施例253		423.13

[1679]

[1680] 实施例254- {3-[(1R)-1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基]-5-甲基-6-[(1-甲基-1H-吡啶-7-基)氢硫基]吡嗪-2-基} 甲醇的合成

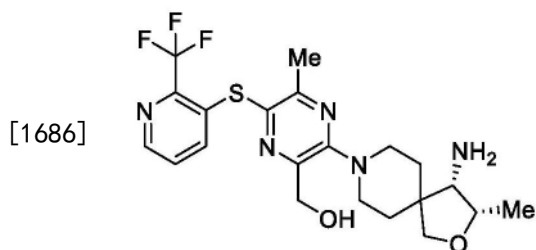


[1682] 步骤1. (R) - (8- (3- (羟基甲基) -6-甲基-5- ((1-甲基-1H-吡啶-7-基) 硫代) 吡嗪-2-基) -8-氮杂螺[4.5]癸-1-基) 氨基甲酸叔丁酯的合成

[1683] 向微波小瓶中添加 ((3S,4S) -8- (5-溴-3- (羟基甲基) -6-甲基吡嗪-2-基) -3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基) 氨基甲酸叔丁酯 (30mg, 65.8 $\mu$ mol)、1-甲基-1H-吡啶-7-硫醇 (22.4mg, 131 $\mu$ mol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (6.02mg, 6.58 $\mu$ mol)、Xantphos (7.57mg, 13.1 $\mu$ mol) 及 DIPEA (22.7 $\mu$ L, 131 $\mu$ mol)。在低真空下将小瓶排空10分钟。接着添加已脱气的1,4-二噁烷 (658 $\mu$ L)。用N<sub>2</sub>吹扫混合物并且排空三次。在微波条件下在120 $^{\circ}$ C将反应混合物搅拌2小时。过滤所得反应混合物并且在减压下浓缩。藉由柱色谱法纯化残余物,产生所要产物(R) - (8- (3- (羟基甲基) -6-甲基-5- ((1-甲基-1H-吡啶-7-基) 硫代) 吡嗪-2-基) -8-氮杂螺[4.5]癸-1-基) 氨基甲酸叔丁酯 (30.0mg, 55.7 $\mu$ mol, 84.9%)。C<sub>29</sub>H<sub>39</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S的LC-MS (ESI) m/z: [M+H]<sup>+</sup> 计算值: 538.28; 实测值 538.5。

[1684] 步骤2. {3- [(1R) -1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基] -5-甲基-6- [(1-甲基-1H-吡啶-7-基) 氢硫基] 吡嗪-2-基} 甲醇的合成

[1685] 向(R) - (8- (3- (羟基甲基) -6-甲基-5- ((1-甲基-1H-吡啶-7-基) 硫代) 吡嗪-2-基) -8-氮杂螺[4.5]癸-1-基) 氨基甲酸叔丁酯 (30mg, 55.7 $\mu$ mol) 于MeOH (2mL) 中的溶液中添加4M HCl/二噁烷 (1mL, 4.00mmol)。在已封盖小瓶中将混合物搅拌3小时。在减压下浓缩所得反应混合物。藉由制备型HPLC纯化残余物,产生呈甲酸盐形式的所要产物{3- [(1R) -1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基] -5-甲基-6- [(1-甲基-1H-吡啶-7-基) 氢硫基] 吡嗪-2-基} 甲醇 (19.0mg, 43.4 $\mu$ mol, 78.1%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, MeOH-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8.55 (s, 2H, 甲酸), 7.65 (dd, J = 7.9, 1.1Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 7.4, 1.2Hz, 1H), 7.12 (d, J = 3.2Hz, 1H), 7.06-6.97 (m, 1H), 6.51 (d, J = 3.2Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.53-3.36 (m, 3H), 3.29-3.17 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.93-1.64 (m, 6H), 1.51 (t, J = 14.3Hz, 2H)。C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>OS的LC-MS (ESI) m/z: [M+H]<sup>+</sup> 计算值: 438.22; 实测值 438.47。实施例255- {3- [(3S,4S) -4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基] -5-甲基-6- {[2- (三氟甲基) 吡啶-3-基] 氢硫基} 吡嗪-2-基} 甲醇

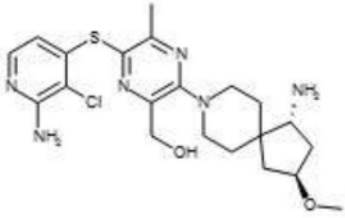


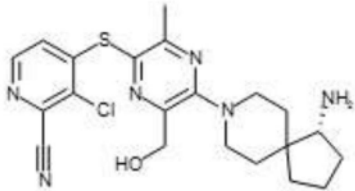
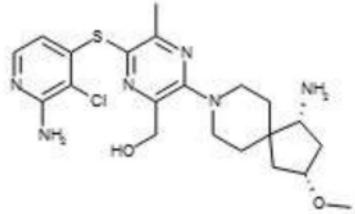
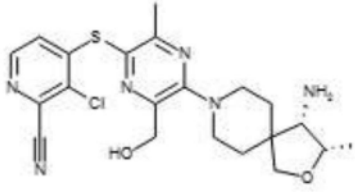
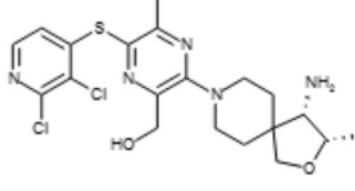
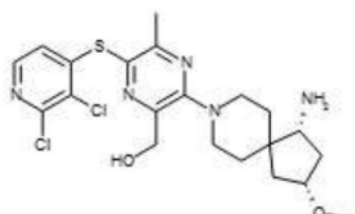
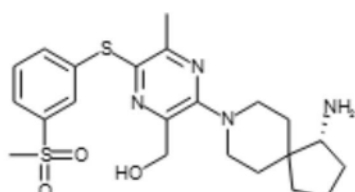
[1687] 以类似于实施例254的方式合成{3- [(3S,4S) -4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基] -5-甲基-6- {[2- (三氟甲基) 吡啶-3-基] 氢硫基} 吡嗪-2-基} 甲醇, 但用 ((3S,4S) -8- (5-溴-3- (羟基甲基) -6-甲基吡嗪-2-基) -3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基) 氨基甲酸叔丁酯置换(R) - (8- (5-溴-3- (羟基甲基) -6-甲基吡嗪-2-基) -8-氮杂螺[4.5]癸-1-基) 氨基甲酸叔丁酯并且用2- (三氟甲基) 吡啶-3-硫醇置换1-甲基-1H-吡啶-7-

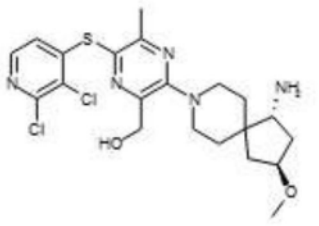
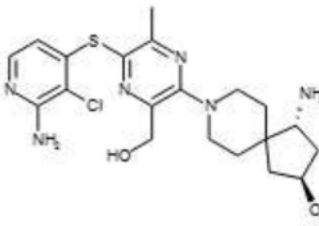
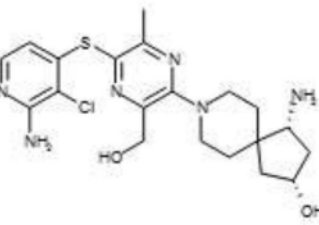
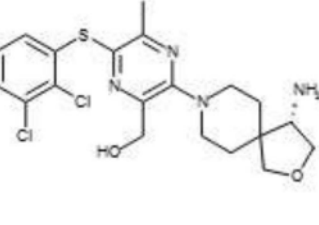
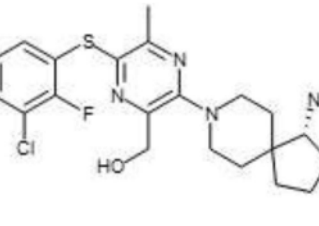
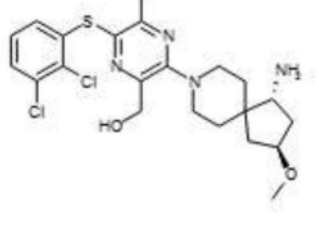
硫醇。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 8.60-8.48 (m, 2H), 7.76 (dd, J=8.3, 1.3Hz, 1H, 甲酸), 7.52 (dd, J=8.1, 4.6Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.34-4.21 (m, 1H), 3.92-3.63 (m, 5H), 3.11 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.10-1.63 (m, 4H), 1.29 (d, J=6.5Hz, 3H)。C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S的LC-MS (ESI) m/z: [M+H]<sup>+</sup>计算值: 470.18; 实测值 470.4。

[1688] 以类似于实施例254的方式合成以下实施例。

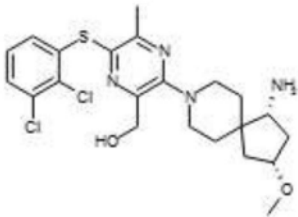
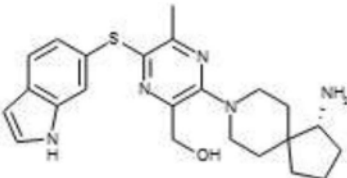
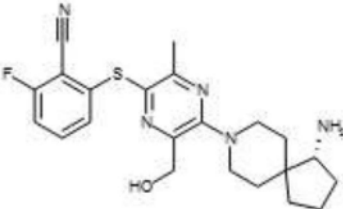
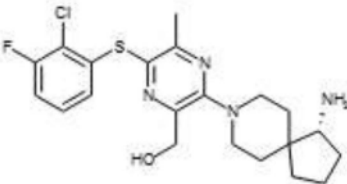
[1689] 表9: 实施例256至实施例272

实施例	结构	M+1 实测值
[1690] 实施例256		465.2

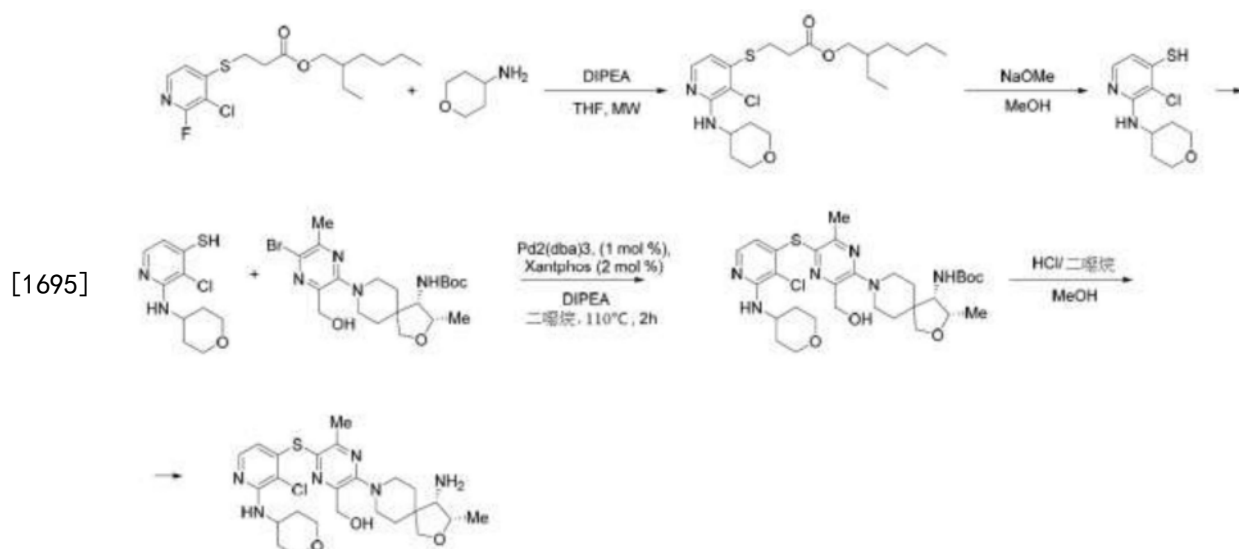
实施例257		445.15
实施例258		465.1
实施例259		461.1
[1691] 实施例260		470.1
实施例261		484.1
实施例262		463.1

实施例263		484.1
实施例264		451
实施例265		451.2
实施例266		469.1
实施例267		437.15
实施例268		483.1

[1692]

实施例269		483.1
实施例270		424.2
实施例271		428.1
实施例272		437.1

[1694] 实施例273- (3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-((3-氯-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)吡啶-4-基)硫代)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇的合成



[1696] 步骤1. 3-((3-氯-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)吡啶-4-基)硫代)丙酸2-乙基己酯的合成

[1697] 向3-((3-氯-2-氟吡啶-4-基)硫代)丙酸2-乙基己酯(200mg, 574 $\mu$ mol)于THF(2mL)中的溶液中添加四氢-2H-吡喃-4-胺(173mg, 1.72mmol)及DIPEA(497 $\mu$ L, 2.86mmol)。在微波条件下在140℃将反应混合物搅拌6小时。在减压下浓缩所得反应混合物,并且藉由柱色谱法纯化残余物,产生所要产物3-((3-氯-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)吡啶-4-基)硫代)丙酸2-乙基己酯(95.0mg, 221 $\mu$ mol, 38.6%)。C<sub>21</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S的LC-MS(ESI)m/z:[M+H]<sup>+</sup>计算值:429.19;实测值429.2。

[1698] 步骤2. 3-((3-氯-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)吡啶-4-基)硫代)丙酸2-乙基己酯的合成。

[1699] 向3-((3-氯-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)吡啶-4-基)硫代)丙酸2-乙基己酯(92mg, 214 $\mu$ mol)于MeOH(2.14mL)中的悬浮液中添加甲醇钠(23.1mg, 428 $\mu$ mol)。在室温,在已封盖小瓶中将反应混合物搅拌30分钟。在真空中浓缩所得反应物,并且藉由柱色谱法使用0-20% MeOH/DCM纯化残余物,产生所要产物3-氯-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)吡啶-4-硫醇(27.0mg, 110 $\mu$ mol, 51.6%)。C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S的LC-MS(ESI)m/z:[M+H]<sup>+</sup>计算值:245.04;实测值245.0。

[1700] 步骤3. ((3S,4S)-8-(5-((3-氯-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)吡啶-4-基)硫代)-3-(羟基甲基)-6-甲基吡嗪-2-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基)氨基甲酸叔丁酯。

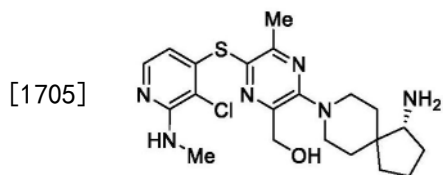
[1701] 向微波小瓶中添加((3S,4S)-8-(5-溴-3-(羟基甲基)-6-甲基吡嗪-2-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基)氨基甲酸叔丁酯(45mg, 95.4 $\mu$ mol)、3-氯-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)吡啶-4-硫醇(26.7mg, 104 $\mu$ mol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(8.73mg, 9.54 $\mu$ mol)、Xantphos(11.0mg, 19.0 $\mu$ mol)及DIPEA(33.0 $\mu$ L, 190 $\mu$ mol)。在低真空下将小瓶排空10分钟,接着添加已脱气的1,4-二噁烷(954 $\mu$ L)。用N<sub>2</sub>吹扫反应混合物并且排空三次,接着在微波条件下在120℃搅拌1.5小时。过滤所得反应混合物并且在真空中浓缩滤液。藉由柱色谱法纯化残余物,产生所要产物((3S,4S)-8-(5-((3-氯-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)吡啶-4-基)硫代)-3-(羟基甲基)-6-甲基吡嗪-2-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基)氨基甲酸叔丁酯(36.0mg, 56.6 $\mu$ mol, 59.5%)。C<sub>30</sub>H<sub>43</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S的LC-MS(ESI)m/z:[M+H]<sup>+</sup>计算值:635.27;实测值635.4。

[1702] 步骤4. (3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-((3-氯-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)吡啶-4-基)硫代)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇的合成

[1703] 向((3S,4S)-8-(5-((3-氯-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)吡啶-4-基)硫代)-3-(羟基甲基)-6-甲基吡嗪-2-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基)氨基甲酸叔丁酯(35mg, 55.0 $\mu$ mol)于MeOH(1mL)中的溶液中添加4M氯化氢的二噁烷(196 $\mu$ L, 785 $\mu$ mol)。在50℃将反应混合物搅拌30分钟。在真空中浓缩所得反应混合物。藉由制备型HPLC纯化残余物,产生呈甲酸盐形式的(3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-((3-氯-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)吡啶-4-基)硫代)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇(15.0mg, 28.0 $\mu$ mol, 51.0%)。<sup>1</sup>HNMR(500MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) $\delta$ 8.55(s, 1H)(甲酸), 7.68(d, J=5.5Hz, 1H), 5.86(d, J=5.5Hz, 1H), 4.65(s, 2H), 4.33-4.25(m, 1H), 4.13(m, 1H), 3.97(m, 4H), 3.90-3.77(m, 2H), 3.55(m, 2H), 3.27-3.11(m, 1H), 2.50(s, 3H), 2.03-1.84(m, 6H), 1.77-1.59(m, 2H), 1.29(d, J=6.5Hz, 3H)。C<sub>30</sub>H<sub>42</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S的LC-MS(ESI)m/z:[M+H]<sup>+</sup>计算值:

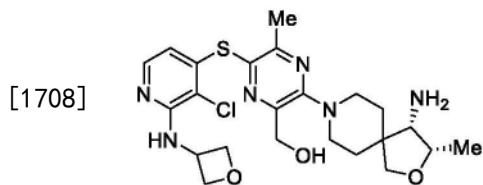
535.22;实测值535.4。

[1704] 实施例274- {3-[(1R)-1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基]-6-{[3-氯-2-(甲基氨基)吡啶-4-基]氢硫基}-5-甲基吡嗪-2-基} 甲醇



[1706] 以类似于实施例273的方式合成 {3-[(1R)-1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基]-6-{[3-氯-2-(甲基氨基)吡啶-4-基]氢硫基}-5-甲基吡嗪-2-基} 甲醇,但分别用甲胺及(R)-(8-(5-溴-3-(羟基甲基)-6-甲基吡嗪-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)氨基甲酸叔丁酯取代四氢-2H-吡喃-4-胺及((3S,4S)-8-(5-溴-3-(羟基甲基)-6-甲基吡嗪-2-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基)氨基甲酸叔丁酯。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ8.54 (s, 1H, 甲酸), 7.68 (d, J=5.6Hz, 1H), 5.84 (d, J=5.6Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.92 (m, 3H), 3.29-3.13 (m, 4H), 2.97 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 1.97-1.68 (m, 6H), 1.58 (t, J=13.1Hz, 2H)。C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>的LC-MS (ESI)m/z: [M+H]<sup>+</sup>计算值:449.18;实测值449.35。

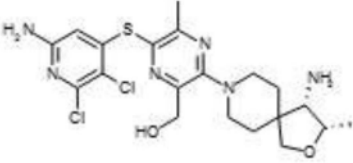
[1707] 实施例275- {3-[(3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基]-6-({3-氯-2-[(氧杂环丁-3-基)氨基]吡啶-4-基}氢硫基)-5-甲基吡嗪-2-基} 甲醇



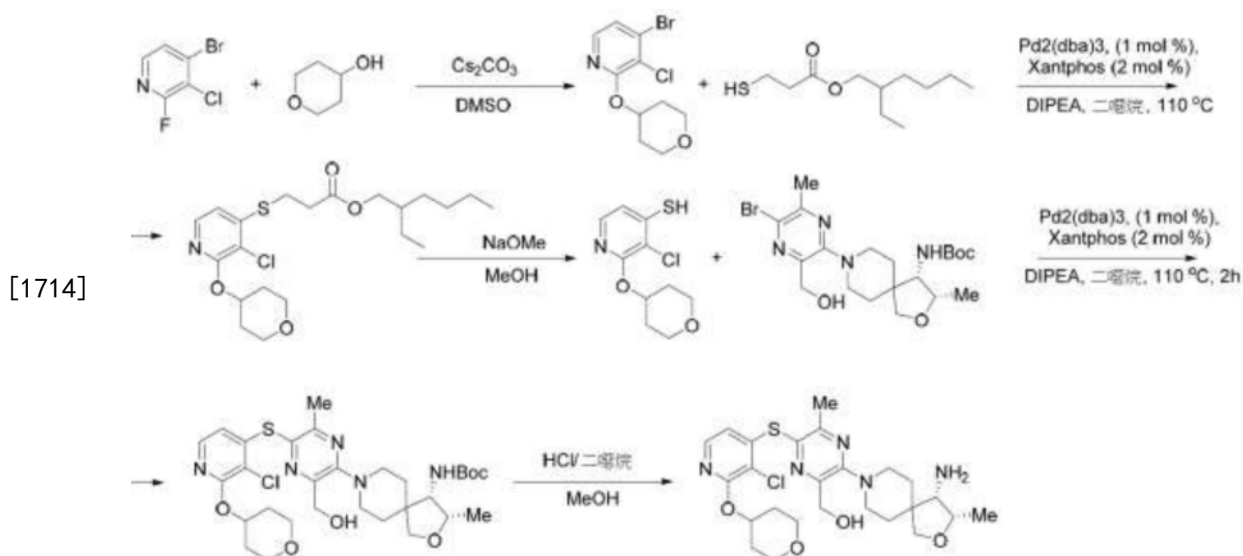
[1709] 以类似于实施例273的方式合成 {3-[(3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基]-6-({3-氯-2-[(氧杂环丁-3-基)氨基]吡啶-4-基}氢硫基)-5-甲基吡嗪-2-基} 甲醇,但用氧杂环丁-3-胺取代四氢-2H-吡喃-4-胺。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ8.53 (s, 4H, 甲酸), 7.79 (d, J=7.0Hz, 1H), 6.25 (d, J=7.0Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.82-4.71 (m, 1H), 4.62-4.54 (m, 2H), 4.49 (ddd, J=10.6, 6.5, 3.3Hz, 1H), 4.34-4.23 (m, 1H), 4.01-3.67 (m, 6H), 3.31-3.13 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.02-1.65 (m, 4H), 1.30 (d, J=6.5Hz, 3H)。C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S的LC-MS (ESI)m/z: [M+H]<sup>+</sup>计算值:507.19;实测值507.5。

[1710] 以类似于实施例273的方式合成以下实施例。

[1711] 表10:实施例276

实施例	结构	M+1 实测值
[1712] 实施例276		485

[1713] 实施例277- (3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-((3-氯-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)吡啶-4-基)硫代)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇的合成



[1715] 步骤1. 4-溴-3-氯-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)吡啶的合成

[1716] 向4-溴-3-氯-2-氟吡啶(200mg, 950 $\mu$ mol)于DMSO(2mL)中的悬浮液中添加四氢-2H-吡喃-4-醇(194mg, 1.90mmol)及碳酸铯(772mg, 2.37mmol)。在100 $^{\circ}$ C, 在已封盖小瓶中将反应混合物搅拌90分钟。用EtOAc及H<sub>2</sub>O稀释所得反应混合物。用EtOAc将水层萃取两次以上。使所合并的有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤, 并且在真空中浓缩。藉由柱色谱法纯化残余物, 产生所要产物4-溴-3-氯-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)吡啶(91.0mg, 344 $\mu$ mol, 36.2%)。C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>BrClNO<sub>2</sub>的LC-MS (ESI) m/z: [M+H]<sup>+</sup>计算值: 291.97; 实测值291.7。

[1717] 步骤2. 3-((3-氯-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)吡啶-4-基)硫代)丙酸2-乙基己酯的合成

[1718] 向4-溴-3-氯-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)吡啶(157mg, 536 $\mu$ mol)于1,4-二噁烷(5.36mL)中的溶液中添加3-巯基丙酸2-乙基己酯(130mg, 589 $\mu$ mol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(29.3mg, 32.1 $\mu$ mol)、Xantphos(31.0mg, 53.6 $\mu$ mol)及DIPEA(185 $\mu$ L, 1.07mmol)。在110 $^{\circ}$ C, 在N<sub>2</sub>气氛下将反应混合物搅拌5小时。用H<sub>2</sub>O及DCM稀释所得反应混合物。分离有机层, 经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤, 并且在真空中浓缩。藉由柱色谱法使用0-33% EtOAc/庚烷纯化残余物, 产生所要产物3-((3-氯-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)吡啶-4-基)硫代)丙酸2-乙基己酯(224mg, 520 $\mu$ mol)。

mol, 97.3%)。C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>ClNO<sub>4</sub>S的LC-MS (ESI) m/z: [M+H] 计算值: 430.17; 实测值 430.4。

[1719] 步骤3. 3-氯-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)吡啶-4-硫醇的合成

[1720] 向3-((3-氯-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)吡啶-4-基)硫代)丙酸2-乙基己酯(224mg, 520μmol)于MeOH(5.19mL)中的悬浮液中添加甲醇钠(55.6mg, 1.03mmol)。在室温, 在已封盖小瓶中将反应混合物搅拌30分钟。在真空中浓缩所得反应混合物, 并且藉由柱色谱法纯化残余物, 产生所要产物3-氯-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)吡啶-4-硫醇(95.0mg, 386μmol, 74.8%)。C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>ClNO<sub>2</sub>S的LC-MS (ESI) m/z: [M+H] 计算值: 246.03; 实测值 246.0。

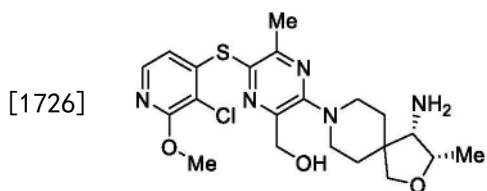
[1721] 步骤4. ((3S, 4S)-8-(5-((3-氯-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)吡啶-4-基)硫代)-3-(羟基甲基)-6-甲基吡嗪-2-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1722] 向微波小瓶中添加((3S, 4S)-8-(5-溴-3-(羟基甲基)-6-甲基吡嗪-2-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基)氨基甲酸叔丁酯(45mg, 95.4μmol)、3-氯-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)吡啶-4-硫醇(26.8mg, 104μmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(8.73mg, 9.54μmol)、Xantphos(11.0mg, 19.0μmol)及DIPEA(33.0μL, 190μmol)。在低真空下将小瓶排空10分钟, 接着添加1,4-二噁烷(954μL)。用N<sub>2</sub>吹扫混合物并且排空三次, 接着在微波条件下在120℃搅拌1.5小时。使所得反应混合物通过硅藻土垫进行过滤, 并且在真空中浓缩滤液。藉由柱色谱法使用0-100%EtOAc/庚烷纯化残余物。合并洁净级分并且在真空中浓缩, 产生所要产物((3S, 4S)-8-(5-((3-氯-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)吡啶-4-基)硫代)-3-(羟基甲基)-6-甲基吡嗪-2-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基)氨基甲酸叔丁酯(55.0mg, 86.4μmol, 90.7%)。C<sub>30</sub>H<sub>42</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S的LC-MS (ESI) m/z: [M+H] 计算值: 636.25; 实测值 636.5。

[1723] 步骤5. (3-((3S, 4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-((3-氯-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)吡啶-4-基)硫代)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇的合成

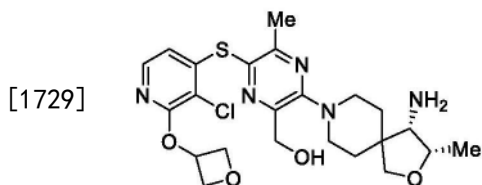
[1724] 向((3S, 4S)-8-(5-((3-氯-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)吡啶-4-基)硫代)-3-(羟基甲基)-6-甲基吡嗪-2-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基)氨基甲酸叔丁酯(50mg, 78.5μmol)于MeOH(1mL)中的溶液中添加氯化氢的二噁烷(196μL, 785μmol)。在50℃将反应混合物搅拌30分钟。在真空中浓缩所得反应混合物。藉由反向HPLC纯化残余物, 产生呈甲酸盐形式的所要产物(3-((3S, 4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-((3-氯-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)吡啶-4-基)硫代)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇(17.0mg, 31.7μmol, 40.4%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 8.55 (s, 1H, 甲酸), 7.68 (d, J = 5.5Hz, 1H), 5.86 (d, J = 5.5Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.33-4.24 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.97 (m, 4H), 3.91-3.76 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.23-3.09 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.02-1.80 (m, 6H), 1.78-1.59 (m, 2H), 1.29 (d, J = 6.5Hz, 3H)。C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S的LC-MS (ESI) m/z: [M+H] 计算值: 536.20; 实测值 536.4。

[1725] 实施例278- {3-[(3S, 4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基]-6-[(3-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)氢硫基]-5-甲基吡嗪-2-基} 甲醇



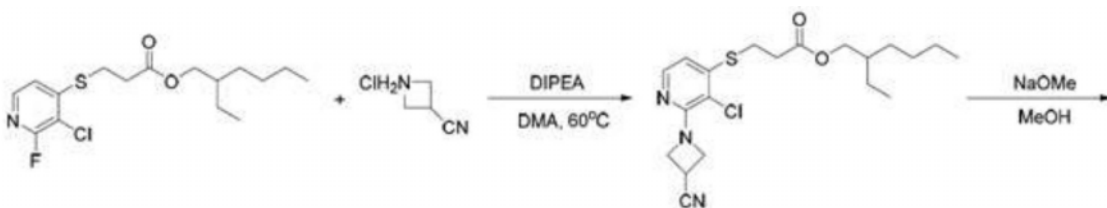
[1727] 以类似于实施例277的方式合成{3-[(3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基]-6-[(3-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)氢硫基]-5-甲基吡嗪-2-基}甲醇,但用MeOH取代四氢-2H-吡喃-4-醇。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ8.56 (s, 1H, 甲酸), 7.80 (d, J=5.5Hz, 1H), 6.25 (d, J=5.5Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.28 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.85 (m, 3H), 3.40-3.14 (m, 4H), 2.49 (s, 3H), 2.04-1.67 (m, 4H), 1.27 (d, J=6.5Hz, 3H)。C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S的LC-MS (ESI)m/z: [M+H]<sup>+</sup>计算值:466.16;实测值466.37。

[1728] 实施例279-{3-[(3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基]-6-[[3-氯-2-(氧杂环丁-3-基氧基)吡啶-4-基]氢硫基]-5-甲基吡嗪-2-基}甲醇

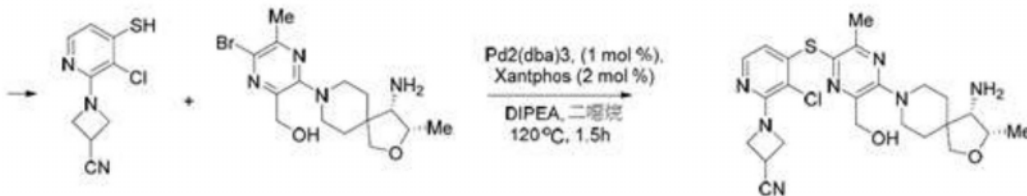


[1730] 以类似于实施例277的方式合成{3-[(3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基]-6-[[3-氯-2-(氧杂环丁-3-基氧基)吡啶-4-基]氢硫基]-5-甲基吡嗪-2-基}甲醇,但用氧杂环丁-3-醇取代四氢-2H-吡喃-4-醇。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ8.46 (s, 4H, 甲酸), 8.18 (d, J=7.0Hz, 1H), 6.83 (d, J=6.9Hz, 1H), 5.69-5.48 (m, 1H), 5.05-4.77 (m, 4H), 4.67 (s, 2H), 4.31 (dd, J=6.6, 4.3Hz, 1H), 4.17-3.83 (m, 5H), 3.45-3.34 (m, 2H), 3.29-3.12 (m, 1H), 2.52 (s, 2H), 2.01-1.72 (m, 4H), 1.33 (d, J=6.5Hz, 3H)。C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S的LC-MS (ESI)m/z: [M+H]<sup>+</sup>计算值:508.17;实测值508.4。

[1731] 实施例280-1-(4-((5-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(羟基甲基)-3-甲基吡嗪-2-基)硫代)-3-氯吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-甲腈



[1732]



[1733] 步骤1. 3-((3-氯-2-(3-氰基氮杂环丁-1-基)吡啶-4-基)硫代)丙酸辛-3-基酯的合成

[1734] 向3-((3-氯-2-氟吡啶-4-基)硫代)丙酸辛-3-基酯于DMA (862μL) 中的溶液中添加3-氮杂环丁烷甲腈盐酸盐(152mg, 1.29mmol)及DIPEA (298μL, 1.72mmol)。在60℃, 在已封盖

小瓶中将反应混合物搅拌6小时。在真空中浓缩所得反应混合物,并且残余物3-((3-氯-2-(3-氰基氮杂环丁-1-基)吡啶-4-基)硫代)丙酸辛-3-基酯未经任何进一步纯化便运送至下一步骤且采用定量产率。 $C_{20}H_{28}ClN_3O_2S$ 的LC-MS (ESI)  $m/z$ :  $[M+H]$  计算值:410.17;实测值409.9。

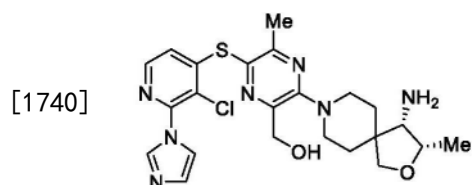
[1735] 步骤2. 1-(3-氯-4-巯基吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-甲腈的合成

[1736] 向3-((3-氯-2-(3-氰基氮杂环丁-1-基)吡啶-4-基)硫代)丙酸辛-3-基酯(176mg, 429 $\mu$ mol)于MeOH(4.28mL)中的悬浮液中添加甲醇钠(44.7mg, 828 $\mu$ mol)。在室温将混合物搅拌30分钟。在真空中浓缩所得反应物,并且藉由柱色谱法纯化残余物,产生所要产物1-(3-氯-4-巯基吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-甲腈(89.0mg, 394 $\mu$ mol, 91.9%)。 $C_9H_8ClN_3S$ 的LC-MS (ESI)  $m/z$ :  $[M+H]$  计算值:226.01;实测值225.7。

[1737] 步骤3. 1-(4-((5-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(羟基甲基)-3-甲基吡嗪-2-基)硫代)-3-氯吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-甲腈的合成

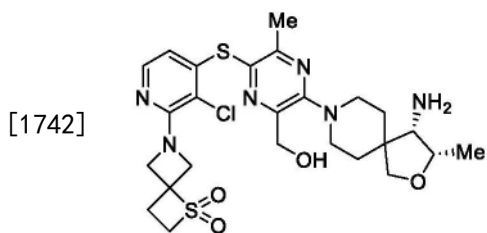
[1738] 称取1-(3-氯-4-巯基吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-甲腈(81.9mg, 363 $\mu$ mol)、3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-溴-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇(90mg, 242 $\mu$ mol)、Xantphos(28.0mg, 48.4 $\mu$ mol)及Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(22.1mg, 24.2 $\mu$ mol)至微波小瓶中。用N<sub>2</sub>将反应容器冲洗3次并且依序添加二噁烷(已脱气)(2.42mL)及DIPEA(84.0 $\mu$ L, 484 $\mu$ mol)。用N<sub>2</sub>将反应物的顶部空间冲洗3次以上,并且在微波中将混合物加热至120℃后维持2小时。在冷却至室温之后,使混合物经硅藻土过滤,将滤液蒸干并且藉由制备型HPLC纯化粗残余物,得到所要产物1-(4-((5-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(羟基甲基)-3-甲基吡嗪-2-基)硫代)-3-氯吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-甲腈(32.0mg, 62 $\mu$ mol, 25.8%)。 $C_{24}H_{30}ClN_7O_2S$ 的LC-MS (ESI)  $m/z$ :  $[M+H]$  计算值:516.20;实测值516.1。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, MeOH-d<sub>4</sub>)  $\delta$ 8.38(s, 1H), 7.79(d, J=5.4Hz, 1H), 6.09(d, J=5.4Hz, 1H), 4.66(s, 2H), 4.54(t, J=8.6Hz, 2H), 4.40-4.35(m, 3H), 4.35-4.29(m, 1H), 4.02-3.85(m, 3H), 3.72(tt, J=8.7, 6.0Hz, 1H), 3.47(d, J=4.1Hz, 1H), 3.22-3.15(m, 1H), 3.12(ddd, J=13.7, 11.2, 2.7Hz, 1H), 2.50(s, 3H), 2.03-1.94(m, 2H), 1.91(d, J=13.5Hz, 1H), 1.78-1.71(m, 1H), 1.34(d, J=6.5Hz, 3H)。

[1739] 实施例281-{3-[(3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基]-6-[[3-氯-2-(1H-咪唑-1-基)吡啶-4-基]氢硫基]-5-甲基吡嗪-2-基}甲醇



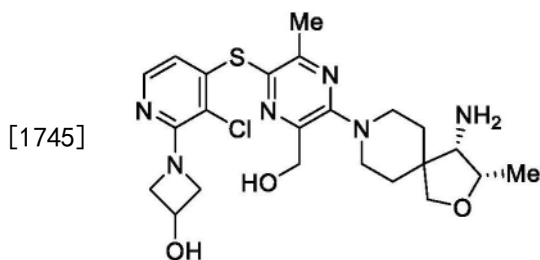
[1741] 以类似于实施例280的方式合成{3-[(3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基]-6-[[3-氯-2-(1H-咪唑-1-基)吡啶-4-基]氢硫基]-5-甲基吡嗪-2-基}甲醇,但用咪唑取代3-氮杂环丁烷甲腈。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, MeOH-d<sub>4</sub>)  $\delta$ 8.53(s, 1H, 甲酸), 8.29-8.09(m, 2H), 7.67(t, J=1.4Hz, 1H), 7.18(dd, J=1.5, 1.0Hz, 1H), 6.81(d, J=5.4Hz, 1H), 4.67(s, 2H), 4.36-4.24(m, 1H), 4.00-3.78(m, 4H), 3.28-3.11(m, 3H), 2.55(s, 3H), 2.02-1.83(m, 4H), 1.31(d, J=6.5Hz, 3H)。 $C_{21}H_{28}ClN_5O_3S$ 的LC-MS (ESI)  $m/z$ :  $[M+H]$  计算值:502.17;实测值502.3。实施例282-6-[4-((5-[(3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-

8-基]-6-(羟基甲基)-3-甲基吡嗪-2-基}氢硫基)-3-氯吡啶-2-基]-1 $\lambda^6$ -硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-1,1-二酮



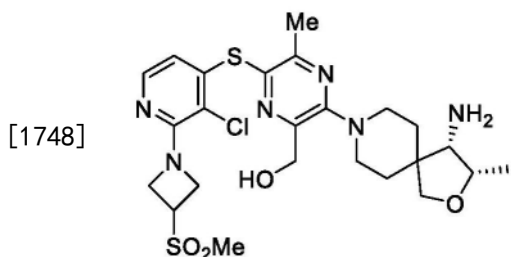
[1743] 以类似于实施例280的方式合成6-[4-({5-[ (3S,4S) -4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基]-6-(羟基甲基)-3-甲基吡嗪-2-基}氢硫基)-3-氯吡啶-2-基]-1 $\lambda^6$ -硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-1,1-二酮,但用1-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-鎗1,1-二氧化物取代3-氮杂环丁烷甲腈。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$ 8.53(s, 1H, 甲酸), 7.79(d, J=5.4Hz, 1H), 6.09(d, J=5.4Hz, 1H), 4.81-4.71(m, 2H), 4.65(s, 2H), 4.45-4.35(m, 2H), 4.35-4.25(m, 1H), 4.14-4.03(m, 3H), 4.00-3.77(m, 4H), 3.27-3.06(m, 2H), 2.49(s, 3H), 2.46-2.38(m, 2H), 2.02-1.68(m, 4H), 1.31(d, J=6.5Hz, 3H)。C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>的LC-MS(ESI)m/z: [M+H]<sup>+</sup>计算值:581.17;实测值581.4。

[1744] 实施例283-1-[4-({5-[ (3S,4S) -4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基]-6-(羟基甲基)-3-甲基吡嗪-2-基}氢硫基)-3-氯吡啶-2-基]氮杂环丁-3-醇的合成



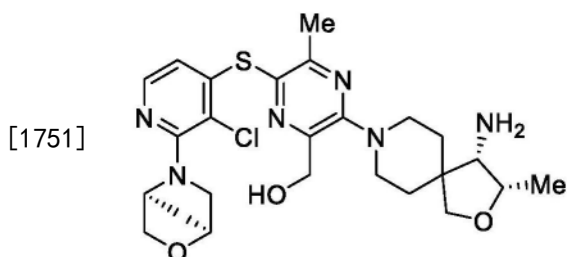
[1746] 以类似于实施例280的方式合成1-[4-({5-[ (3S,4S) -4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基]-6-(羟基甲基)-3-甲基吡嗪-2-基}氢硫基)-3-氯吡啶-2-基]氮杂环丁-3-醇,但用3-羟基氮杂环丁烷(盐酸盐)取代3-氮杂环丁烷甲腈。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$ 8.55(s, 1H), 7.73(d, J=5.5Hz, 1H), 5.98(d, J=5.4Hz, 1H), 4.65(s, 2H), 4.65-4.60(m, 1H), 4.52-4.46(m, 2H), 4.33-4.27(m, 1H), 4.02(ddd, J=9.1, 4.7, 1.2Hz, 2H), 3.95(d, J=8.9Hz, 1H), 3.91-3.79(m, 5H), 3.28(d, J=4.5Hz, 1H), 3.23(ddd, J=13.8, 10.7, 3.0Hz, 1H), 3.15(ddd, J=13.5, 10.8, 2.8Hz, 1H), 2.50(s, 3H), 2.00-1.90(m, 2H), 1.85(d, J=13.7Hz, 1H), 1.74(d, J=12.8Hz, 1H), 1.30(d, J=6.5Hz, 3H)。C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S的LC-MS(ESI)m/z: [M+H]<sup>+</sup>计算值:507.20;实测值507.1。

[1747] 实施例284-{3-[ (3S,4S) -4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基]-6-[3-氯-2-(3-甲磺酰基氮杂环丁-1-基)吡啶-4-基]氢硫基}-5-甲基吡嗪-2-基}甲醇的合成



[1749] 以类似于实施例280的方式合成{3-[(3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基]-6-[[3-氯-2-(3-甲磺酰基氮杂环丁-1-基)吡啶-4-基]氢硫基]-5-甲基吡嗪-2-基}甲醇,但用3-甲基磺酰基氮杂环丁烷(盐酸盐)取代3-氮杂环丁烷甲腈。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ8.55 (s, 1H), 7.79 (d, J=5.4Hz, 1H), 6.07 (d, J=5.4Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.59-4.49 (m, 4H), 4.35-4.27 (m, 2H), 3.95 (d, J=9.0Hz, 1H), 3.91-3.80 (m, 3H), 3.29 (d, J=4.4Hz, 1H), 3.23 (ddd, J=13.6, 10.7, 3.1Hz, 1H), 3.15 (ddd, J=13.6, 10.9, 2.9Hz, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.02-1.89 (m, 2H), 1.85 (d, J=13.4Hz, 1H), 1.77-1.69 (m, 1H), 1.30 (d, J=6.5Hz, 3H)。C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>的LC-MS (ESI) m/z: [M+H]<sup>+</sup>计算值:569.18;实测值569.1。

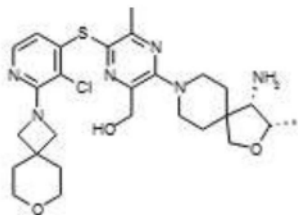
[1750] 实施例285-{3-[(3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基]-6-({3-氯-2-[(1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基]吡啶-4-基}氢硫基)-5-甲基吡嗪-2-基}甲醇



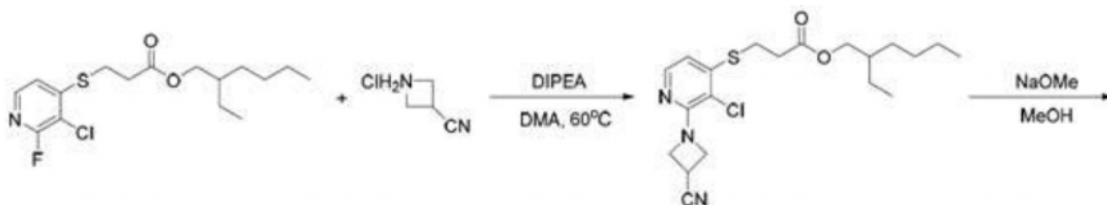
[1752] 以类似于实施例280的方式合成{3-[(3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基]-6-({3-氯-2-[(1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基]吡啶-4-基}氢硫基)-5-甲基吡嗪-2-基}甲醇,但用(1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷(盐酸盐)取代3-氮杂环丁烷甲腈。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ8.50 (s, 1H), 7.76 (d, J=5.4Hz, 1H), 6.03 (d, J=5.3Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.65-4.63 (m, 2H), 4.32 (qd, J=6.5, 4.2Hz, 1H), 4.08 (dd, J=7.6, 0.8Hz, 1H), 4.01-3.83 (m, 6H), 3.46-3.40 (m, 2H), 3.19 (ddd, J=13.8, 11.0, 3.0Hz, 1H), 3.12 (ddd, J=13.8, 11.2, 2.7Hz, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.03-1.86 (m, 5H), 1.79-1.71 (m, 1H), 1.34 (d, J=6.5Hz, 3H)。C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S的LC-MS (ESI) m/z: [M+H]<sup>+</sup>计算值:533.21;实测值533.3。

[1753] 以类似于实施例280的方式合成以下实施例。

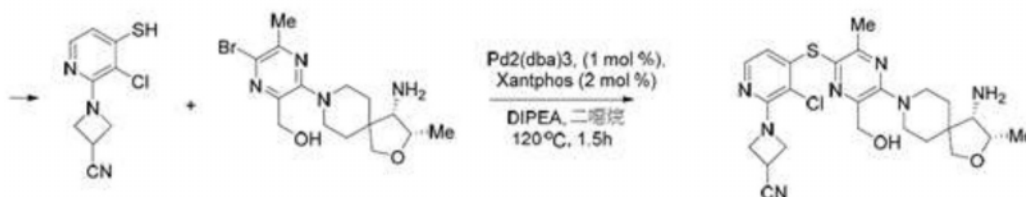
[1754] 表11:实施例286

实施例	结构	M+1 实测值
[1755] 实施例286		561.1

[1756] 实施例287- {3-[(3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基]-6-[[3-氯-2-(甲基氨基)吡啶-4-基]氢硫基]-5-甲基吡啶-2-基} 甲醇的合成



[1757]



[1758] 步骤1. 3-((3-氯-2-(甲基氨基)吡啶-4-基)硫代)丙酸2-乙基己酯的合成

[1759] 向3-((3-氯-2-氟吡啶-4-基)硫代)丙酸2-乙基己酯(230mg, 661 $\mu$ mol)于THF(6.60mL)中的溶液中添加甲胺(1mL, 2.00mmol)于THF中的2M溶液。在微波条件下在140℃将反应混合物搅拌8小时。在真空中浓缩所得反应物,并且藉由柱色谱法使用0-20% EtOAc/Hex纯化残余物,产生所要产物3-((3-氯-2-(甲基氨基)吡啶-4-基)硫代)丙酸2-乙基己酯(180mg, 501 $\mu$ mol, 75.9%)。C<sub>17</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S的LC-MS (ESI) m/z: [M+H]<sup>+</sup> 计算值: 359.15; 实测值 359.4。

[1760] 步骤2. 3-氯-2-(甲基氨基)吡啶-4-硫醇的合成

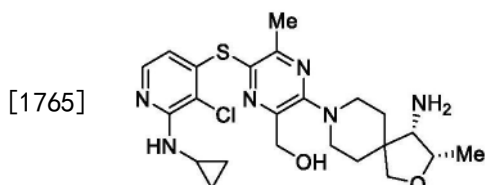
[1761] 向3-((3-氯-2-(甲基氨基)吡啶-4-基)硫代)丙酸2-乙基己酯(180mg, 501 $\mu$ mol)于MeOH(5.00mL)中的悬浮液中添加甲醇钠(85.2mg, 1.50mmol)。在室温,在密封小瓶中将反应混合物搅拌30分钟。在减压下浓缩所得混合物,并且藉由柱色谱法纯化残余物,产生3-氯-2-(甲基氨基)吡啶-4-硫醇(60.0mg, 343 $\mu$ mol, 68.7%)。C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>ClN<sub>2</sub>S的LC-MS (ESI) m/z: [M+H]<sup>+</sup> 计算值: 175.00; 实测值 174.9。

[1762] 步骤3. {3-[(3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基]-6-[[3-氯-2-(甲基氨基)吡啶-4-基]氢硫基]-5-甲基吡啶-2-基} 甲醇的合成

[1763] 向微波小瓶中添加(3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-溴-5-甲基吡啶-2-基) 甲醇(50mg, 134 $\mu$ mol)、3-氯-2-(甲基氨基)吡啶-4-硫醇

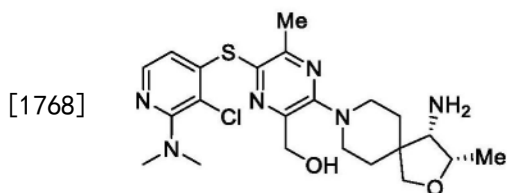
(35.1mg, 201 $\mu$ mol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (12.2mg, 13.4 $\mu$ mol)、Xantphos (15.5mg, 26.8 $\mu$ mol) 及DIPEA (69.9 $\mu$ L, 402 $\mu$ mol)。在低真空下将混合物排空10分钟,接着添加已脱气的1,4-二噁烷 (1.34mL)。对反应混合物进行脱气,并且在微波条件下在120℃搅拌2小时。使所得反应混合物通过硅藻土垫进行过滤,并且在减压下浓缩滤液。藉由制备型HPLC纯化残余物,产生呈甲酸盐形式的所要产物{3-[(3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基]-6-[[3-氯-2-(甲基氨基)吡啶-4-基]氢硫基]-5-甲基吡嗪-2-基}甲醇 (26.0mg, 55.9 $\mu$ mol, 41.7%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, MeOH-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8.42 (s, 2H, 甲酸), 7.68 (d, J=5.6Hz, 1H), 5.84 (d, J=5.6Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.35-4.26 (m, 1H), 4.02-3.78 (m, 4H), 3.44 (d, J=4.2Hz, 1H), 3.25-3.07 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.03-1.87 (m, 4H), 1.33 (d, J=6.5Hz, 3H)。C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S的LC-MS (ESI) m/z: [M+H]<sup>+</sup> 计算值: 465.18; 实测值 465.34。

[1764] 实施例288- {3-[(3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基]-6-[[3-氯-2-(环丙基氨基)吡啶-4-基]氢硫基]-5-甲基吡嗪-2-基} 甲醇



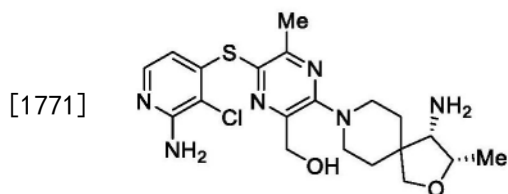
[1766] 以类似于实施例287的方式合成{3-[(3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基]-6-[[3-氯-2-(环丙基氨基)吡啶-4-基]氢硫基]-5-甲基吡嗪-2-基} 甲醇, 但用环丙胺取代甲胺。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, MeOH-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8.55 (s, 1H, 甲酸), 7.73 (d, J=5.6Hz, 1H), 5.92 (d, J=5.6Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.29 (m, 1H), 3.97-3.77 (m, 3H), 3.27-3.11 (m, 4H), 2.74-2.66 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.02-1.65 (m, 4H), 1.29 (d, J=6.5Hz, 3H), 0.82 (m, 2H), 0.63-0.54 (m, 2H)。C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S的LC-MS (ESI) m/z: [M+H]<sup>+</sup> 计算值: 491.19; 实测值 491.46。

[1767] 实施例289- {3-[(3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基]-6-[[3-氯-2-(二甲基氨基)吡啶-4-基]氢硫基]-5-甲基吡嗪-2-基} 甲醇

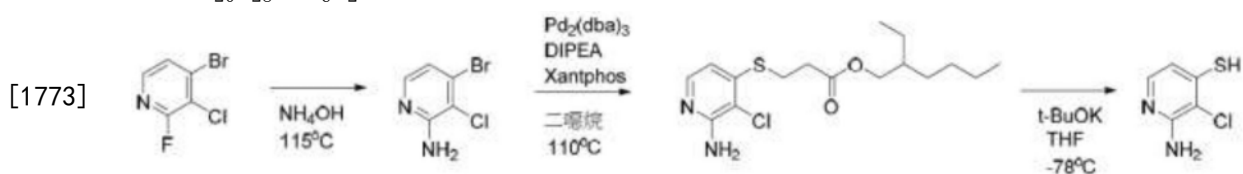


[1769] 以类似于实施例287的方式合成{3-[(3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基]-6-[[3-氯-2-(二甲基氨基)吡啶-4-基]氢硫基]-5-甲基吡嗪-2-基} 甲醇, 但用二甲胺取代甲胺。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, MeOH-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8.42 (s, 1H, 甲酸), 7.82 (d, J=5.4Hz, 1H), 6.16 (d, J=5.4Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.35-4.26 (m, 1H), 4.02-3.81 (m, 4H), 3.44 (d, J=4.2Hz, 1H), 3.15 (m, 2H), 2.97 (s, 6H), 2.49 (s, 3H), 2.03-1.86 (m, 4H), 1.33 (d, J=6.5Hz, 3H)。C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S的LC-MS (ESI) m/z: [M+H]<sup>+</sup> 计算值: 479.19; 实测值 479.40。

[1770] 实施例290- {6-[(2-氨基-3-氯吡啶-4-基)氢硫基]-3-[(3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基]-5-甲基吡嗪-2-基} 甲醇



[1772] 以类似于实施例287的方式合成{3-[(3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基]-6-[(3-氯-2-{2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基}吡啶-4-基)氢硫基]-5-甲基吡嗪-2-基}甲醇,但用2-氨基-3-氯吡啶-4-硫醇取代3-氯-2-(甲基氨基)吡啶-4-硫醇。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 87.59 (d, J=5.6Hz, 1H), 5.89 (d, J=5.5Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.30 (qd, J=6.5, 4.1Hz, 1H), 3.99-3.82 (m, 4H), 3.44 (d, J=4.1Hz, 1H), 3.13 (dddd, J=34.4, 13.8, 11.1, 2.9Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.00-1.84 (m, 3H), 1.76-1.69 (m, 1H), 1.32 (d, J=6.5Hz, 3H)。C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S的LC-MS (ESI) m/z: [M+H]<sup>+</sup>计算值:451.16;实测值451.35。



[1774] 2-氨基-3-氯吡啶-4-硫醇的合成

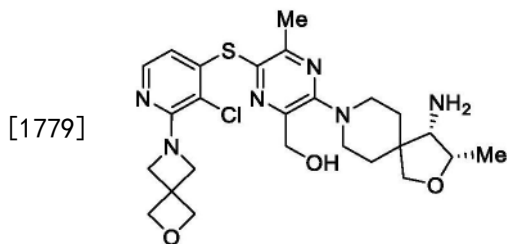
[1775] 步骤1.在密封容器中,使4-溴-3-氯-2-氟吡啶(2g,9.50mmol,1当量)悬浮于氢氧化铵(10.4mL,269mmol,28当量)中。在115℃将反应物加热6小时,冷却至室温,用乙酸乙酯稀释,用盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,并且在减压下浓缩,得到白色固体状产物(1.85g,8.91mmol,95%产率)。C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>BrClN<sub>2</sub>的LC-MS (ESI) m/z: [M+H]<sup>+</sup>计算值:206.92;实测值206.6。

[1776] 步骤2.将4-溴-3-氯吡啶-2-胺(1.83g,8.82mmol,1当量)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(1.04g,1.14mmol,0.13当量)及xantphos(1.52g,2.64mmol,0.3当量)置放于密封压力容器中并且悬浮于已脱气的1,4-二噁烷(44.0mL)中。接下来,添加3-巯基丙酸2-乙基己酯(5.00mL,22.0mmol,2.5当量)及DIPEA(6.11mL,35.2mmol,4当量)。将反应物脱气十分钟,接着密封。在100℃将反应物加热3小时,接着冷却并过滤。在减压下浓缩滤液,得到黄色固体。将该固体悬浮于庚烷(150mL)中并且搅拌15分钟。滤出固体并且悬浮于庚烷(150mL)中并搅拌15分钟。滤出固体并且在减压下干燥,得到黄色固体状产物(2.97g,8.61mmol,98%产率)。C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S的LC-MS (ESI) m/z: [M+H]<sup>+</sup>计算值:345.13;实测值345.2。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 7.84 (d, J=5.4Hz, 1H), 6.50 (d, J=5.5Hz, 1H), 5.06-4.80 (m, 2H), 4.02 (dd, J=5.8, 2.4Hz, 2H), 3.20 (t, J=7.4Hz, 2H), 2.71 (t, J=7.4Hz, 2H), 1.65-1.49 (m, 1H), 1.39-1.18 (m, 8H), 0.99-0.78 (m, 6H)。

[1777] 步骤3.将3-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)丙酸2-乙基己酯(3g,8.69mmol,1当量)溶解于THF(49.9mL)中。将反应物冷却至-78℃并且置放在氮气下。接下来添加叔丁醇钾(11.2mL,11.2mmol,1.3当量)。在-78℃将反应物搅拌2小时。反应物自澄清黄色变成粘稠浆液。冷过滤该浆液并且用THF洗涤固体,产生白色固体。藉由柱色谱法(0-20%梯度的MeOH/二氯甲烷)进行纯化,得到白色固体状产物(0.92g,5.72mmol,66%产率)。C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>ClN<sub>2</sub>S的LC-MS (ESI) m/z: [M+H]<sup>+</sup>计算值:160.99;实测值160.6。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.03 (d, J=5.3Hz, 1H), 6.47 (d, J=5.4Hz, 1H)。

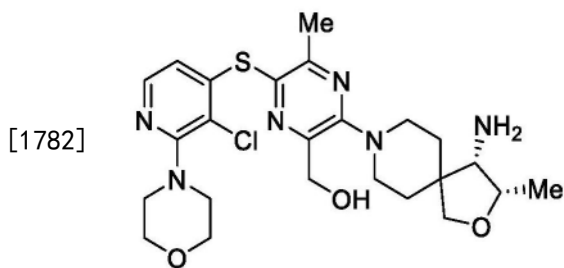
[1778] 实施例291-{3-[(3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基]-6-

[ (3-氯-2- {2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基} 吡啶-4-基) 氢硫基] -5-甲基吡嗪-2-基} 甲醇



[1780] 以类似于实施例287的方式合成 {3- [ (3S,4S) -4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺 [4.5] 癸-8-基] -6- [ (3-氯-2- {2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基} 吡啶-4-基) 氢硫基] -5-甲基吡嗪-2-基} 甲醇, 但用2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷取代甲胺。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 8.57 (s, 1H, 甲酸), 7.74 (d, J=5.4Hz, 1H), 6.01 (d, J=5.4Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.87 (s, 4H), 4.43 (s, 4H), 4.30 (m, 1H), 3.97-3.76 (m, 4H), 3.32-3.11 (m, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.03-1.65 (m, 4H), 1.30 (d, J=6.5Hz, 3H)。C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S的LC-MS (ESI) m/z: [M+H]<sup>+</sup> 计算值: 533.20; 实测值 533.42。

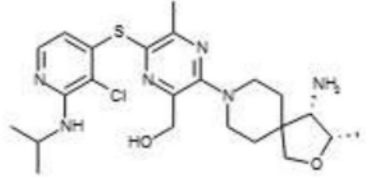
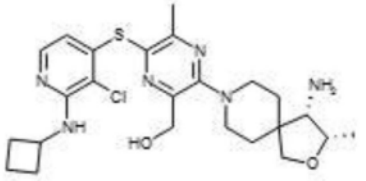
[1781] 实施例292- {3- [ (3S,4S) -4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺 [4.5] 癸-8-基] -6- [ (3-氯-2- (吗啉-4-基) 吡啶-4-基) 氢硫基] -5-甲基吡嗪-2-基} 甲醇



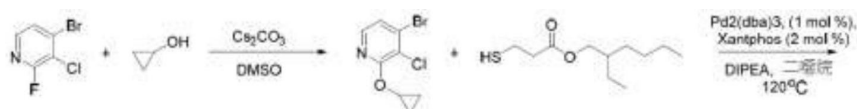
[1783] 以类似于实施例287的方式合成 {3- [ (3S,4S) -4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺 [4.5] 癸-8-基] -6- [ (3-氯-2- (吗啉-4-基) 吡啶-4-基) 氢硫基] -5-甲基吡嗪-2-基} 甲醇, 但用吗啉取代甲胺。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 7.90 (d, J=5.4Hz, 1H), 6.29 (d, J=5.4Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.39-4.23 (m, 1H), 4.02-3.74 (m, 10H), 3.48-3.41 (m, 1H), 3.36 (s, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.08-1.67 (m, 4H), 1.40-1.27 (m, 3H)。C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S的LC-MS (ESI) m/z: [M+H]<sup>+</sup> 计算值: 521.20; 实测值 521.1。

[1784] 以类似于实施例287的方式合成以下实施例。

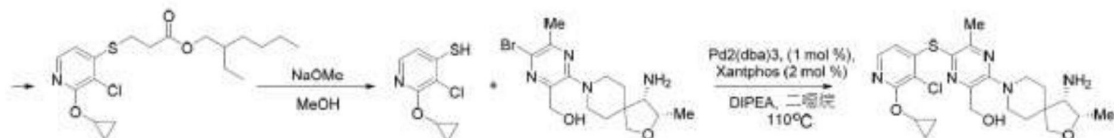
[1785] 表12: 实施例293至实施例294

实施例	结构	M+1 实测值
实施例293		493.5
实施例294		505.4

[1787] 实施例295- (3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-((3-氯-2-环丙氧基吡啶-4-基)硫代)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇的合成



[1788]



[1789] 步骤1. 4-溴-3-氯-2-环丙氧基吡啶的合成

[1790] 向4-溴-3-氯-2-氟吡啶 (200mg, 950 $\mu$ mol) 于DMSO (1mL) 中的悬浮液中添加环丙醇 (82.4mg, 1.42mmol) 及碳酸铯 (619mg, 1.90mmol)。在100℃, 在已封盖小瓶中将反应混合物搅拌90分钟。用EtOAc及H<sub>2</sub>O稀释所得反应混合物。用EtOAc将水层萃取两次以上。使所合并的有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤, 并且在真空中浓缩。藉由柱色谱法 (0-25% EtOAc/庚烷) 纯化残余物, 产生所要产物4-溴-3-氯-2-环丙氧基吡啶 (50.0mg, 201 $\mu$ mol, 21.1%)。C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>BrClNO的LC-MS (ESI) m/z: [M+H]<sup>+</sup> 计算值: 247.94; 实测值 249.0。

[1791] 步骤2. ((3S,4S)-8-(5-((3-氯-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)吡啶-4-基)硫代)-3-(羟基甲基)-6-甲基吡嗪-2-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1792] 向微波小瓶中添加4-溴-3-氯-2-环丙氧基吡啶 (50mg, 201 $\mu$ mol)、3-巯基丙酸2-乙基己酯 (49.1mg, 221 $\mu$ mol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (5.36mg, 12.0 $\mu$ mol)、Xantphos (11.6mg, 20.1 $\mu$ mol) 及DIPEA (51.9mg, 402 $\mu$ mol)。在低真空下将混合物排空10分钟, 接着添加已脱气的1,4-二噁烷 (2.01mL)。用N<sub>2</sub>吹扫反应混合物并且排空三次, 接着在微波条件下在120℃ 1.5小时。使所得反应混合物通过硅藻土垫进行过滤, 并且在真空中浓缩滤液。藉由柱色谱法使用0-100%

EtOAc/庚烷纯化残余物。合并洁净级分并且在真空中浓缩,产生所要产物((3S,4S)-8-(5-((3-氯-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)吡啶-4-基)硫代)-3-(羟基甲基)-6-甲基吡嗪-2-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基)氨基甲酸叔丁酯(55.0mg,86.4 $\mu$ mol,90.7%)。C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S的LC-MS(ESI)m/z:[M+H]<sup>+</sup>计算值:386.15;实测值386.30。

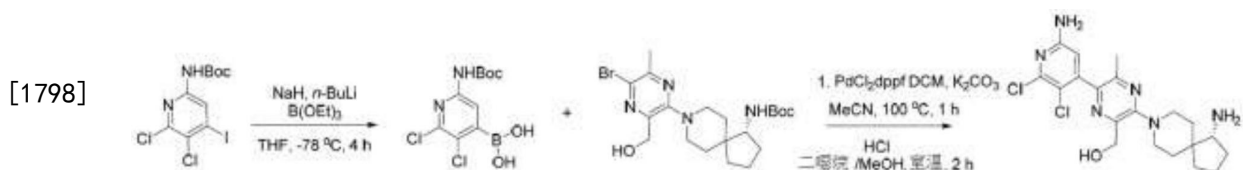
[1793] 步骤3. 3-氯-2-环丙氧基吡啶-4-硫醇的合成

[1794] 向3-((3-氯-2-环丙氧基吡啶-4-基)硫代)丙酸2-乙基己酯(40mg,103 $\mu$ mol)于MeOH(1.02mL)中的悬浮液中添加甲醇钠(11.1mg,206 $\mu$ mol)。在室温,在已封盖小瓶中将反应混合物搅拌1小时。在真空中浓缩所得反应混合物。藉由柱色谱法(使用0-10% MeOH/DCM)纯化残余物,产生所要产物3-氯-2-环丙氧基吡啶-4-硫醇(18.6mg,92.2 $\mu$ mol,89.8%)。C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>ClNOS的LC-MS(ESI)m/z:[M+H]<sup>+</sup>计算值:202.00;实测值202.1。

[1795] 步骤4. {3-[(3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基]-6-[(3-氯-2-环丙氧基吡啶-4-基)氢硫基]-5-甲基吡嗪-2-基}甲醇的合成

[1796] 向微波小瓶中添加(3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-溴-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇(25mg,67.6 $\mu$ mol)、3-氯-2-环丙氧基吡啶-4-硫醇(21.3mg,101 $\mu$ mol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(3.02mg,6.76 $\mu$ mol)、Xantphos(7.83mg,13.5 $\mu$ mol)及DIPEA(23.4 $\mu$ L,135 $\mu$ mol)。在低真空下将混合物排空10分钟,接着添加已脱气的1,4-二噁烷(675 $\mu$ L)。用N<sub>2</sub>吹扫反应混合物并且排空三次,接着在微波条件下在110℃搅拌2小时。根据LC-MS,反应完毕。过滤所得反应混合物,接着在真空中浓缩滤液。藉由制备型HPLC纯化残余物,产生呈甲酸盐形式的所要产物(3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-((3-氯-2-环丙氧基吡啶-4-基)硫代)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇(14.0mg,28.4 $\mu$ mol,42.1%)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,MeOH-d<sub>4</sub>) $\delta$ 8.55(s,1H)(甲酸),7.82(d,J=5.5Hz,1H),6.29(d,J=5.5Hz,1H),4.65(s,2H),4.38-4.26(m,2H),3.88(m,2H),3.30-3.10(m,4H),2.68(s,1H),2.49(s,3H),2.02-1.65(m,4H),1.29(d,J=6.5Hz,3H),0.86-0.70(m,4H)。C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S的LC-MS(ESI)m/z:[M+H]<sup>+</sup>计算值:492.18;实测值492.42。

[1797] 实施例296-(R)-(6-(6-氨基-2,3-二氯吡啶-4-基)-3-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇的合成



[1799] 步骤1. (6-((叔丁氧基羰基)氨基)-2,3-二氯吡啶-4-基)硼酸的合成

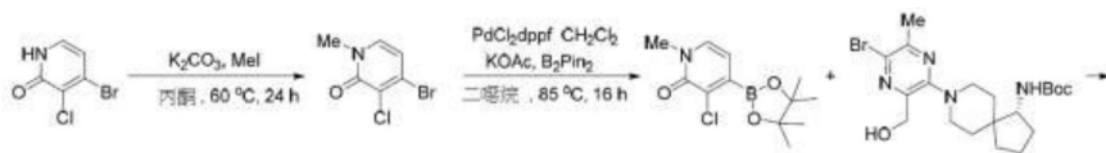
[1800] 在N<sub>2</sub>下将(5,6-二氯-4-碘吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(2g,5.14mmol)于THF(25.6mL)中的混合物冷却至0℃。分数份添加氢化钠(240mg,10.0mmol)。当氢气逸出停止时,在-78℃冷却反应混合物并且经5分钟的时段添加正丁基锂(4.28mL,10.7mmol)。添加硼酸三乙酯(1.91mL,11.3mmol)并且在-78℃将混合物再搅拌4小时。接着添加水并且允许混合物升温至0℃。添加EtOAc及饱和氯化铵并且分离诸相。用额外的饱和氯化铵及盐水洗涤有机相,并且经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并且蒸发溶剂。藉由柱色谱法进行纯化,得到890mg(56%)所要产物。C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>BCl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>的LC-MS(ESI)m/z:[M+H-Boc]<sup>+</sup>计算值:206.99,实测值206.9。

[1801] 步骤2. (R)-(6-(6-氨基-2,3-二氯吡啶-4-基)-3-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-

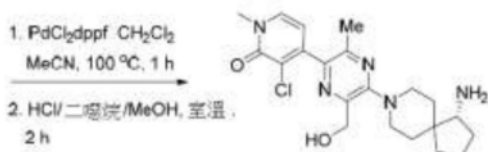
基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇的合成

[1802] 称取(6-((叔丁氧基羰基)氨基)-2,3-二氯吡啶-4-基)硼酸(90.5mg, 295 $\mu$ mol)、碳酸钾(108mg, 788 $\mu$ mol)、[1,1'-双(二苯膦基)二茂铁]二氯钯(II)与DCM的复合物(32.1mg, 39.4 $\mu$ mol)及(R)-(8-(5-溴-3-(羟基甲基)-6-甲基吡嗪-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)氨基甲酸叔丁酯(90mg, 197 $\mu$ mol)至配备有搅拌棒及隔垫螺旋盖的小瓶中。用N<sub>2</sub>将反应容器冲洗3次。针对N<sub>2</sub>添加MeCN(1.97mL, 藉由用N<sub>2</sub>鼓泡1小时而得以脱气), 并且用N<sub>2</sub>将反应容器的顶部空间冲洗3次。将混合物置放于预热至100℃的加热块中并且剧烈搅拌1小时。将反应混合物冷却至室温并且通过硅藻土插塞进行过滤。将滤液蒸干并且藉由柱色谱法(0%→99% EtOAc/庚烷)加以纯化。将经纯化的产物溶解于MeOH(2mL)中。在室温将该溶液用HCl(4M二噁烷溶液, 1mL)处理2小时。在减压下浓缩并且藉由制备型HPLC进行纯化, 得到32mg(37%)所要产物。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, MeOH-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8.56(s, 1H), 6.50(s, 1H), 4.68(s, 2H), 3.76(dd, J=30.5, 13.6Hz, 2H), 3.26(t, J=6.9Hz, 1H), 3.19-3.11(m, 2H), 2.32(s, 3H), 2.28-2.19(m, 1H), 1.94-1.69(m, 6H), 1.62-1.54(m, 3H)。C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O的LC-MS(ESI)m/z: [M+H]<sup>+</sup>计算值: 437.16; 实测值437.1。

[1803] 实施例297-(R)-4-(5-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(羟基甲基)-3-甲基吡嗪-2-基)-3-氯-1-甲基吡啶-2(1H)-酮的合成



[1804]



[1805] 步骤1. 4-溴-3-氯-1-甲基吡啶-2(1H)-酮的合成

[1806] 在40mL隔垫螺旋盖封盖小瓶中, 将4-溴-3-氯吡啶-2(1H)-酮(600mg, 2.87mmol)溶解于丙酮(2.87mL)中, 并且依序添加碳酸钾(1.57g, 11.4mmol)及碘甲烷(706 $\mu$ L, 11.4mmol)。将混合物加热至60℃后维持24小时。在冷却至室温并且经硅藻土过滤之后, 在减压下移除溶剂并且藉由柱色谱法(0-99% EtOAc/庚烷)纯化粗产物, 得到423mg(66%)所要产物。C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>BrClNO的LC-MS(ESI)m/z: [M+H]<sup>+</sup>计算值: 221.93, 实测值221.9。

[1807] 步骤2. 3-氯-1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮的合成

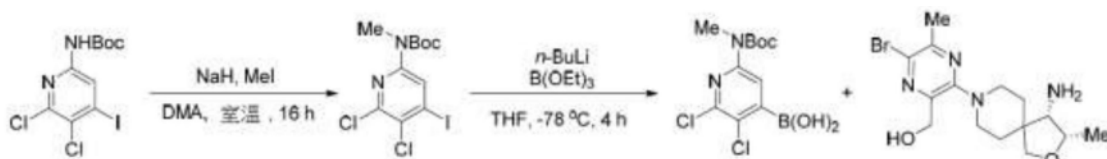
[1808] 称取4-溴-3-氯-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(250mg, 1.12mmol)、[1,1'-双(二苯膦基)二茂铁]二氯钯(II)与DCM的复合物(56.6mg, 69.4 $\mu$ mol)、双(频哪醇根基)二硼(426mg, 1.68mmol)及乙酸钾(340mg, 3.47mmol)至配备有隔垫螺旋盖及搅拌棒的40mL玻璃小瓶中。用N<sub>2</sub>将反应容器吹扫3次并且针对N<sub>2</sub>添加二噁烷(脱气)(7.46mL)。用N<sub>2</sub>对反应物的顶部空间鼓泡3次并且将混合物置放在预热的加热块(85℃)中。在搅拌过夜之后, 使混合物经硅藻土过滤, 接着蒸干。藉由柱色谱法(1%→15% MeOH/DCM)纯化粗产物, 接着与少量MeOH一起湿磨, 得到120mg(40%)灰白色固体状所要产物。C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>BClNO<sub>3</sub>的LC-MS(ESI)m/z: [M(硼酸)-1]

计算值:187.02,实测值187.6。

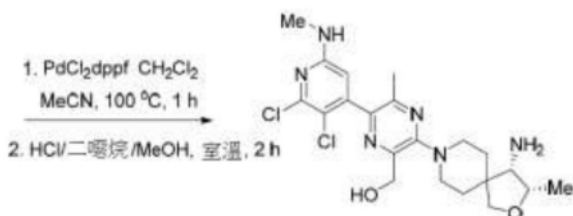
[1809] 步骤3. (R)-4-(5-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(羟基甲基)-3-甲基吡嗪-2-基)-3-氯-1-甲基吡啶-2(1H)-酮的合成

[1810] 称取(R)-(8-(5-溴-3-(羟基甲基)-6-甲基吡嗪-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)氨基甲酸叔丁酯(100mg,219 $\mu$ mol)、碳酸钾(121mg,876 $\mu$ mol)、[1,1'-双(二苯膦基)二茂铁]二氯钯(II)与DCM的复合物(35.7mg,43.8 $\mu$ mol)及6-氯-1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮(76.5mg,284 $\mu$ mol)至配备有搅拌棒及隔垫螺旋盖的2打兰小瓶中。用N<sub>2</sub>将反应容器冲洗3次。针对N<sub>2</sub>添加MeCN(2.57mL,藉由用N<sub>2</sub>鼓泡1小时而得以脱气),并且用N<sub>2</sub>将反应容器的顶部空间吹扫3次。将此混合物置放于预热至100℃的加热块中并且剧烈搅拌1小时。将反应混合物冷却至室温并且通过硅藻土插塞进行过滤,继而在减压下浓缩并且藉由柱色谱法(0%→99% EtOAc/庚烷)进行纯化。将经纯化的产物溶解于MeOH(2mL)中。在室温将该溶液用HCl(4M二噁烷溶液,1mL)处理2小时。在减压下移除溶剂之后,藉由制备型HPLC纯化已去保护的产物,得到17mg(14%)所要产物。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) $\delta$ 8.53(s,1H),7.74(dd,J=7.0,1.0Hz,1H),6.44(d,J=6.9Hz,1H),4.69(s,2H),3.86-3.74(m,2H),3.71(d,J=1.0Hz,3H),3.31-3.25(m,1H),3.17(ddt,J=13.4,11.5,2.4Hz,2H),2.34(s,3H),2.31-2.20(m,1H),1.95-1.71(m,6H),1.59(t,J=13.8Hz,2H)。C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>的LC-MS(ESI)m/z:[M+H]<sup>+</sup>计算值:418.20,实测值418.3。

[1811] 实施例298-{3-[(3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基]-6-[2,3-二氯-6-(甲基氨基)吡啶-4-基]-5-甲基吡嗪-2-基}甲醇的合成



[1812]



[1813] 步骤1. (5,6-二氯-4-碘吡啶-2-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1814] 使氢化钠(149mg,6.16mmol)悬浮于DMA(10.2mL)中,并且将混合物冷却至0℃。在0℃,经5分钟的时段添加(5,6-二氯-4-碘吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(2g,5.14mmol)于DMA(5.14mL)中的溶液。添加完毕之后,在0℃将反应混合物搅拌5分钟,接着在室温搅拌1小时。一次性添加碘甲烷(425 $\mu$ L,6.83mmol),并且在室温将反应混合物搅拌过夜。用EtOAc稀释反应混合物并且用碳酸氢钠及盐水洗涤。分离有机相,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并且在减压下移除溶剂。藉由柱色谱法纯化残余物。

[1815] 步骤2. (6-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)-2,3-二氯吡啶-4-基)硼酸的合成

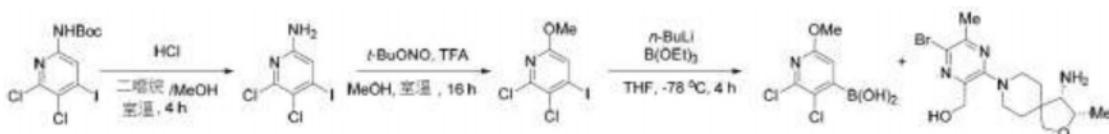
[1816] 在N<sub>2</sub>下将(5,6-二氯-4-碘吡啶-2-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(500mg,1.24mmol)于THF(6.19mL)中的混合物冷却至-78℃。经5分钟的时段添加正丁基锂(1.04mL,2.60mmol),并且在-78℃将混合物搅拌25分钟。接着添加硼酸三乙酯(462 $\mu$ L,2.72mmol)并

且在-78℃将混合物再搅拌4小时。添加水并且允许混合物升温至0℃。添加EtOAc及饱和氯化铵并且分离诸相。用额外的饱和氯化铵及盐水洗涤有机相,并且经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。过滤之后,蒸发溶剂并且藉由柱色谱法(0-10% MeOH/DCM)纯化粗产物,得到310mg (79%)所要产物。 $C_{11}H_{15}BCl_2N_2O_4$ 的LC-MS (ESI)m/z: [M+H]<sup>+</sup>计算值:321.06,实测值321.2。

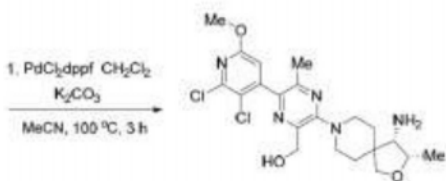
[1817] 步骤3. {3-[(3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基]-6-[2,3-二氯-6-(甲基氨基)吡啶-4-基]-5-甲基吡嗪-2-基}甲醇的合成

[1818] 称取(3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-溴-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇(100mg,269μmol)、[1,1'-双(二苯膦基)二茂铁]二氯化钯(II)与DCM的复合物(43.9mg,53.8μmol)、碳酸钾(147mg,1.07mmol)及(6-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)-2,3-二氯吡啶-4-基)硼酸(112mg,349μmol)至配备有搅拌棒的微波小瓶中。用N<sub>2</sub>将反应容器吹扫3次。针对N<sub>2</sub>添加MeCN(2.68mL,藉由用N<sub>2</sub>鼓泡1小时而得以脱气),并且用N<sub>2</sub>将反应容器的顶部空间冲洗3次。将混合物置放于预热至100℃的加热块中并且剧烈搅拌3小时。将反应混合物冷却至室温并且通过硅藻土插塞进行过滤,继而在减压下浓缩并且藉由柱色谱法(0%→99% EtOAc/庚烷)进行纯化。蒸发溶剂之后,将经纯化的偶合产物溶解于MeOH(2mL)中并且添加HCl/二噁烷(1.00mL,4.03mmol)。在室温搅拌4小时之后,在减压下移除溶剂并且藉由制备型HPLC纯化粗产物,得到17mg (14%)所要产物。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ8.56 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.34-4.27 (m, 1H), 3.93 (d, J=8.9Hz, 1H), 3.82 (d, J=8.8Hz, 1H), 3.73-3.64 (m, 2H), 3.27 (d, J=4.5Hz, 1H), 3.21-3.13 (m, 1H), 3.12-3.04 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.97 (dt, J=13.9, 9.9Hz, 2H), 1.85 (d, J=13.3Hz, 1H), 1.75 (d, J=12.9Hz, 1H), 1.30 (d, J=6.5Hz, 3H)。C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>C<sub>12</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>的LC-MS (ESI)m/z: [M+H]<sup>+</sup>计算值:467.18,实测值467.3。

[1819] 实施例299- {3-[(3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基]-6-(2,3-二氯-6-甲氧基吡啶-4-基)-5-甲基吡嗪-2-基}甲醇的合成



[1820]



[1821] 步骤1.5,6-二氯-4-碘吡啶-2-胺的合成

[1822] 将(5,6-二氯-4-碘吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(2g,5.14mmol)溶解于MeOH(20mL)中并且添加HCl(4M二噁烷溶液)(L)。在室温将混合物搅拌4小时。在减压下移除溶剂,得到所要产物,藉由NMR确定为纯产物(产量1.5g,定量)。C<sub>5</sub>H<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>IN<sub>2</sub>的LC-MS (ESI)m/z: [M+H]<sup>+</sup>计算值:288.88,实测值288.9。步骤2.2,3-二氯-4-碘-6-甲氧基吡啶的合成

[1823] 向5,6-二氯-4-碘吡啶-2-胺(550mg,1.90mmol)于MeOH(8.33mL)及TFA(435μL,5.70mmol)中的0℃溶液中添加亚硝酸叔丁酯(1.18mL,10.0mmol),以便维持温度低于5℃。在室温将所得混合物搅拌过夜。藉由小心添加水将反应物淬灭,接着浓缩至干燥。藉由柱色

谱法纯化粗混合物,得到381mg (67%) 所要产物。 $C_6H_4Cl_2INO$ 的LC-MS (ESI)  $m/z$ :  $[M+H]$  计算值:303.88,实测值304.0。

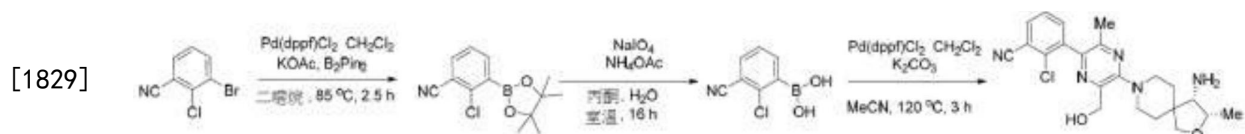
[1824] 步骤3. (2,3-二氯-6-甲氧基吡啶-4-基) 硼酸的合成

[1825] 在 $N_2$ 下将2,3-二氯-4-碘-6-甲氧基吡啶 (215mg, 707 $\mu$ mol) 于THF (3.53mL) 中的混合物冷却至-78 $^{\circ}C$ 。经5分钟的时段添加正丁基锂 (592 $\mu$ L, 1.48mmol), 并且在-78 $^{\circ}C$ 将混合物搅拌25分钟。接着添加硼酸三乙酯 (263 $\mu$ L, 1.55mmol) 并且在-78 $^{\circ}C$ 将混合物搅拌4小时。接着添加水并且允许混合物升温至0 $^{\circ}C$ 。添加EtOAc及饱和氯化铵并且分离诸相。用额外的饱和氯化铵及盐水洗涤有机相, 并且经 $Na_2SO_4$ 干燥, 并且蒸发溶剂。藉由柱色谱法纯化粗产物, 得到124mg (79%) 所要产物。 $C_6H_6BCl_2NO_3$ 的LC-MS (ESI)  $m/z$ :  $[M+H]$  计算值:220.98,实测值221.0。

[1826] 步骤4. {3-[(3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基]-6-(2,3-二氯-6-甲氧基吡啶-4-基)-5-甲基吡嗪-2-基} 甲醇的合成

[1827] 称取(2,3-二氯-6-甲氧基吡啶-4-基) 硼酸 (63.0mg, 284 $\mu$ mol)、碳酸钾 (121mg, 876 $\mu$ mol)、[1,1'-双(二苯膦基)二茂铁]二氯钯(II)与DCM的复合物 (35.7mg, 43.8 $\mu$ mol) 及(R)-(8-(5-溴-3-(羟基甲基)-6-甲基吡嗪-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基) 氨基甲酸叔丁酯 (100mg, 219 $\mu$ mol) 至配备有螺旋盖隔垫及搅拌棒的2打兰小瓶中。用 $N_2$ 将反应容器冲洗3次。针对 $N_2$ 添加MeCN (2.18mL, 藉由用 $N_2$ 鼓泡1小时而得以脱气), 并且用 $N_2$ 将反应容器的顶部空间冲洗3次。将混合物置放于预热至100 $^{\circ}C$ 的加热块中并且剧烈搅拌3小时。将反应混合物冷却至室温并且通过硅藻土插塞进行过滤。将滤液蒸干并且藉由制备型HPLC进行纯化, 得到15.8mg (17%) 所要产物。 $^1H$  NMR (500MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$ 8.57 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.32-4.25 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.91 (d,  $J=8.8$ Hz, 1H), 3.79 (d,  $J=8.7$ Hz, 1H), 3.69 (t,  $J=14.2$ Hz, 2H), 3.26-3.04 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.96 (dt,  $J=21.2, 10.2$ Hz, 2H), 1.81 (d,  $J=13.6$ Hz, 1H), 1.74 (d,  $J=12.8$ Hz, 1H), 1.28 (d,  $J=6.5$ Hz, 3H)。 $C_{21}H_{27}Cl_2N_5O_3$ 的LC-MS (ESI)  $m/z$ :  $[M+H]$  计算值:468.16,实测值468.4。

[1828] 实施例300-3- {5-[(3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基]-6-(羟基甲基)-3-甲基吡嗪-2-基}-2-氯苯甲腈的合成



[1830] 步骤1. 2-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基) 苯甲腈的合成

[1831] 称取3-溴-2-氯苯甲腈 (500mg, 2.30mmol)、双(频哪醇根基)二硼 (741mg, 2.92mmol)、[1,1'-双(二苯膦基)二茂铁]二氯钯(II)与DCM的复合物 (93.9mg, 115 $\mu$ mol) 及乙酸钾 (689mg, 7.03mmol) 至配备有特弗隆/橡胶螺旋盖及搅拌棒的40ml小瓶中。用 $N_2$ 将反应容器吹扫3次, 针对 $N_2$ 添加二噁烷 (脱气) (18.4mL) 并且用 $N_2$ 将反应物的顶部空间吹扫3次以上。将反应物置放于预热至85 $^{\circ}C$ 的加热块中并且在此温度下剧烈搅拌2.5小时。冷却至室温之后, 使混合物经硅藻土过滤, 将滤液蒸干并且藉由柱色谱法 (0-99% EtOAc/庚烷) 纯化粗产物, 得到370mg (61%) 所要产物。 $C_{13}H_{15}BClNO_2$ 的LC-MS (ESI)  $m/z$ :  $[M+H]$  计算值:264.10, 实测值263.8。

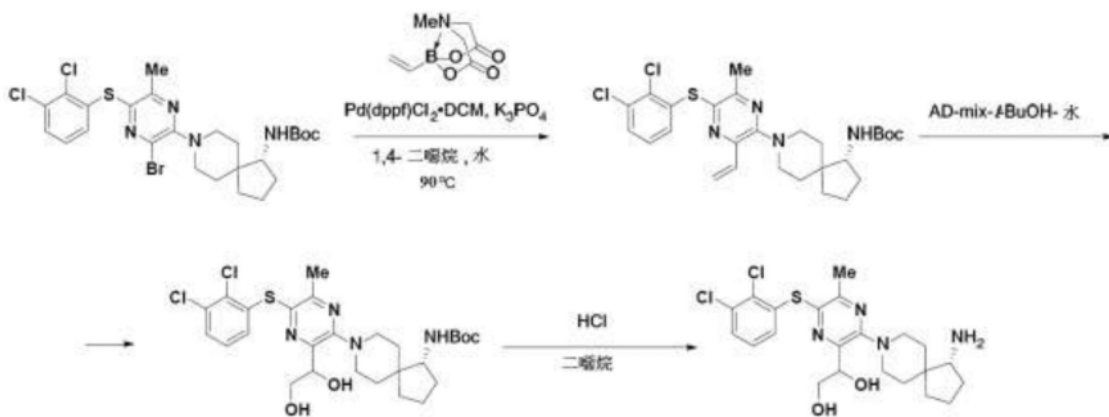
[1832] 步骤2. (2-氯-3-氰基苯基) 硼酸的合成

[1833] 将过碘酸钠(375mg, 1.76mmol)及乙酸铵(135mg, 1.76mmol)添加至2-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯甲腈(155mg, 588 $\mu$ mol)于丙酮(3.92mL)及水(1.96mL)中的搅拌溶液中。在室温将所得悬浮液搅拌过夜。用水稀释混合物并且用EtOAc彻底萃取。在减压下移除溶剂之后,藉由柱色谱法(0-25% MeOH/DCM)纯化粗产物,得到281mg (69%)所要产物。 $C_7H_5BClNO_2$ 的LC-MS (ESI)  $m/z$ : [M-H] 计算值: 180.00, 实测值180.2。

[1834] 步骤3. 3-{5-[(3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基]-6-(羟基甲基)-3-甲基吡嗪-2-基}-2-氯苯甲腈的合成

[1835] 称取(3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-溴-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇(100mg, 269 $\mu$ mol)、碳酸钾(147mg, 1.07mmol)、[1,1'-双(二苯膦基)二茂铁]二氯钯(II)与DCM的复合物(43.9mg, 53.8 $\mu$ mol)及(2-氯-3-氰基苯基)硼酸(63.3mg, 349 $\mu$ mol)至配备有螺旋盖隔垫及搅拌棒的2打兰小瓶中。用 $N_2$ 将反应容器鼓泡3次。针对 $N_2$ 添加MeCN(2.68mL, 藉由用 $N_2$ 鼓泡1小时而得以脱气), 并且用 $N_2$ 将反应容器的顶部空间冲洗3次。将混合物置放于在120 $^{\circ}C$ 预热的加热块中并且剧烈搅拌3小时。将反应混合物冷却至室温并且通过硅藻土插塞进行过滤。将滤液蒸干并且藉由制备型HPLC进行纯化, 得到33.7mg (29%)所要产物。 $^1H$  NMR(500MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  8.55(s, 1H), 7.93(dd,  $J=7.7, 1.6$ Hz, 1H), 7.75(dd,  $J=7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.64(t,  $J=7.7$ Hz, 1H), 4.70(s, 2H), 4.34-4.28(m, 1H), 3.95(d,  $J=8.9$ Hz, 1H), 3.84(d,  $J=9.0$ Hz, 1H), 3.78-3.68(m, 3H), 3.22-3.13(m, 1H), 3.10(t,  $J=10.9$ Hz, 1H), 2.28(d,  $J=7.7$ Hz, 3H), 2.03-1.95(m, 2H), 1.87(d,  $J=13.7$ Hz, 1H), 1.76(d,  $J=13.3$ Hz, 1H), 1.31(d,  $J=6.5$ Hz, 3H)。 $C_{22}H_{26}ClN_5O_2$ 的LC-MS (ESI)  $m/z$ : [M+H] 计算值: 428.19, 实测值428.1。

[1836] 实施例301-1-(3-((R)-1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-((2,3-二氯苯基)硫代)-5-甲基吡嗪-2-基)乙烷-1,2-二醇的合成



[1837] 步骤1. (R)-8-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基-3-乙烯基吡嗪-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1839] 将4mL小瓶装入(R)-8-(3-溴-5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基吡嗪-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)氨基甲酸叔丁酯(100mg, 0.1659mmol, 实施例43及实施例44)、乙烯基硼酸MIDA酯(45.5mg, 0.2488mmol)及[1,1'-双(二苯膦基)二茂铁]二氯钯(II)与DCM的复合物(13.5mg, 0.01658mmol)。接着用氮气冲洗小瓶, 随后向小瓶中添加已脱气的1,4-二噁烷(1.65mL), 并且在室温将所得混合物搅拌10分钟。在此时间之后, 将磷酸钾(211mg, 0.9954mmol, 6当量)于水(330 $\mu$ L)中的溶液添加至小瓶中, 接着置放于90 $^{\circ}C$ 加热浴中并且搅

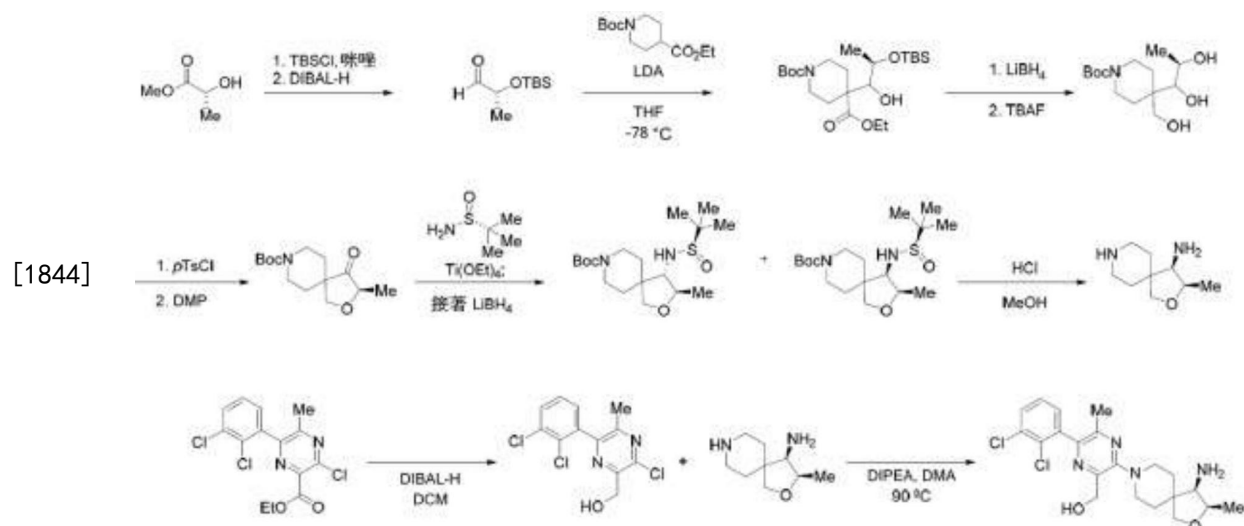
拌。2小时之后,将反应物冷却至室温并且用EtOAc (20mL) 及水 (5mL) 稀释。分离诸层,并且依序用水 (5mL) 及盐水 (5mL) 洗涤有机相。接着使经洗涤的有机相经硫酸钠干燥。接着过滤经干燥的溶液,并且浓缩滤液,得到橙色油。藉由柱色谱法纯化此油,得到亮黄色油状(R) - (8-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基-3-乙烯基吡嗪-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)氨基甲酸叔丁酯(46.5mg, 51%产率)。C<sub>27</sub>H<sub>34</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S的LC-MS (ESI): m/z: [M+H]<sup>+</sup> 计算值: 549.2; 实测值549.5。步骤2. ((1R)-8-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-3-(1,2-二羟基乙基)-6-甲基吡嗪-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1840] 将4mL小瓶装入AD-mix-β(118mg)、t-BuOH(0.5mL)及水(0.5mL)。将所得橙色溶液冷却至0℃,并且向小瓶中添加(R)-(8-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-6-甲基-3-乙烯基吡嗪-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)氨基甲酸叔丁酯(46.5mg,0.08461mmol,1当量)于t-BuOH(0.5mL)中的溶液。在4℃搅拌所得混合物。搅拌96小时之后,使反应物分配在EtOAc(10mL)与水(5mL)之间。分离诸层,并且依序用水(5mL)及盐水(5mL)洗涤有机相。使经洗涤的有机溶液经硫酸钠干燥,过滤,并且浓缩成橙棕色油。此粗物质未经进一步表征或纯化便运送至下一步骤。

[1841] 步骤3. 1-(3-((R)-1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-((2,3-二氯苯基)硫代)-5-甲基吡嗪-2-基)乙烷-1,2-二醇的合成

[1842] 将2mL小瓶装入((1R)-8-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)-3-(1,2-二羟基乙基)-6-甲基吡嗪-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)氨基甲酸叔丁酯(24.5mg, 0.042mmol, 1当量)、二噁烷(2mL)及HCl的二噁烷(4M, 2mL)。搅拌2小时之后,在减压下将反应混合物浓缩成黄橙色固体。藉由制备型HPLC纯化此粗残余物,得到1-(3-((R)-1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-((2,3-二氯苯基)硫代)-5-甲基吡嗪-2-基)乙烷-1,2-二醇(2.1mg, 11%产率)。C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S的LC-MS (ESI): m/z: [M+H]<sup>+</sup> 计算值: 483.1; 实测值 483.3。

[1843] 实施例302-(3-((3R,4R)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇的合成



[1845] 步骤1. (R)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙酸甲酯的合成

[1846] 将干燥500mL烧瓶装入咪唑 (6.53g, 96.0mmol, 2当量) 及DCM (240mL), 随后将其冷却至0℃。一旦冷却后, 便向溶液中依序添加 (R) -2-羟基丙酸甲酯 (5g, 48.0mmol, 1当量) 及TBSCl (9.40g, 62.4mmol, 1.3当量), 并且允许所得混合物升温至室温。搅拌21小时之后, 过

滤反应混合物,并且用DCM洗涤固体残余物。依序用1M HCl (100mL)、饱和碳酸氢钠水溶液(100mL)及盐水(100mL)洗涤所合并的滤液。接着使经洗涤的有机溶液经硫酸钠干燥,过滤,并且浓缩,得到澄清无色油状的(R)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙酸甲酯(10.4g, 100%产率)。此材料未经进一步表征或纯化便运送至下一步骤。

[1847] 步骤2. (R)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙醛的合成

[1848] 将干燥200mL烧瓶装入(R)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙酸甲酯(1g, 4.57mmol, 1当量)及DCM(45.6mL),并且将所得溶液冷却至-78℃。一旦冷却后,便向澄清溶液中逐滴添加二异丁基氢化铝(1M DCM溶液, 6.85mL, 6.85mmol, 1.5当量),接着在-78℃搅拌。搅拌3小时之后,藉由在-78℃添加饱和罗谢尔盐水溶液(40mL)来淬灭反应物,接着允许该溶液经1小时升温至室温。在此时间之后,将反应物转移至分液漏斗,并且分离诸层。接着用DCM(2×40mL)洗涤水相,并且用盐水洗涤所合并的有机萃取物。接着使经洗涤的有机溶液经硫酸钠干燥,过滤,并且浓缩成澄清无色油。此油未经进一步表征或纯化便运送至下一步骤。

[1849] 步骤3. 4-((2R)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-羟基丙基)哌啶-1,4-二甲酸1-叔丁酯4-乙酯的合成

[1850] 将干燥50mL烧瓶装入THF(15.2mL),并且冷却至0℃。一旦冷却后,便向烧瓶中添加LDA(6.84mL, 6.84mmol, 1.5当量),产生混浊黄色溶液。以逐滴方式向此溶液中添加哌啶-1,4-二甲酸1-叔丁酯4-乙酯(1.17mL, 4.78mmol, 1.05当量)。此添加完毕之后,在0℃将反应物搅拌30分钟。此时间之后,以逐滴方式向反应物中添加含(R)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙醛(860mg, 4.56mmol, 1当量)的THF(2mL+2mL冲洗),并且在0℃将所得混合物搅拌1小时。接着将反应混合物升温至23℃并且搅拌1小时。在此时间之后,藉由在23℃添加饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液:水(1:4, 10mL)来淬灭反应物。将所得两相混合物转移至分液漏斗,并且分离诸层。接着用EtOAc(3×10mL)萃取水相,且使所合并的有机萃取物经硫酸钠干燥,过滤并浓缩成黄色油。藉由柱色谱法纯化此油,得到4-((2R)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-羟基丙基)哌啶-1,4-二甲酸1-叔丁酯4-乙酯(1.17g, 经3个步骤的产率为58%)。C<sub>22</sub>H<sub>43</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Si的LC-MS(ESI):m/z: [M+Na] 计算值:468.3;实测值468.4。

[1851] 步骤4. 4-((2R)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-羟基丙基)-4-(羟基甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成

[1852] 将干燥50mL烧瓶装入4-((2R)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-羟基丙基)哌啶-1,4-二甲酸1-叔丁酯4-乙酯(1.17g, 2.62mmol, 1当量)及THF(13.1mL),得到澄清无色溶液。在室温向此溶液中添加硼氢化锂(2M THF溶液, 1.96mL, 3.93mmol, 1.5当量),并且搅拌所得澄清无色溶液。72小时之后,将反应混合物冷却至0℃,并且添加饱和碳酸氢钠水溶液:水(1:2, 3.25mL)以淬灭反应物。观察到气体逸出,并且继续搅拌直至气体逸出已停止。在此时间之后,用EtOAc(10mL)稀释反应物并且分离诸层。接着用EtOAc(3×10mL)萃取水相。使所合并的有机萃取物经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩成无色部分混浊油,不进行进一步纯化便直接用于下一步骤。

[1853] 步骤5. 4-((2R)-1,2-二羟基丙基)-4-(羟基甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成

[1854] 在室温将塑料20mL小瓶依序装入4-((2R)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-羟基丙基)-4-(羟基甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.05g, 2.60mmol, 1当量)、THF(8.66mL)及四

丁基氟化铵(3.90mL, 3.90mmol, 1.5当量)。搅拌3小时之后,藉由添加饱和碳酸氢钠水溶液:水(1:2, 2.5mL)来淬灭反应物。接着用EtOAc(10mL)稀释混合物并且分离诸层。接着用EtOAc(3×10mL)萃取水相,并且用盐水洗涤所合并的有机萃取物,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到粗物质油。藉由柱色谱法纯化此油,得到澄清粘性油状4-((2R)-1,2-二羟基丙基)-4-(羟基甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(625mg, 2.16mmol, 经2个步骤的产率为83%)。

[1855] 步骤6. (3R)-4-羟基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-甲酸叔丁酯的合成

[1856] 将干燥50mL烧瓶装入氢化钠(300mg, 7.52mmol, 3.5当量)并且用氮气冲洗。接着向烧瓶中添加THF(10mL),并且将所得浆液冷却至0℃。一旦冷却后,便向该浆液中逐滴添加4-((2R)-1,2-二羟基丙基)-4-(羟基甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(625.5mg, 2.15mmol, 1当量)于THF(4mL+2mL冲洗)中的溶液。此添加之后立即向该浆液中逐滴添加4-甲基苯-1-磺酰氯(409mg, 2.15mmol, 1当量)于THF(1mL+1mL冲洗)中的溶液。在0℃将所得混合物搅拌1小时,此后将反应混合物冷却至-20℃并且藉由添加饱和氯化铵水溶液(1mL)将其淬灭。将所得混合物剧烈搅拌10分钟,随后向烧瓶中添加额外的饱和氯化铵水溶液(5mL)及盐水(5mL)。用EtOAc(10mL)稀释所得混合物并且分离诸层。接着用EtOAc(3×10mL)萃取水相。接着使所合并的有机萃取物经硫酸钠干燥,过滤,并且浓缩成与白色固体混合的油。将此混合物溶解于DCM中并过滤,并且浓缩如此获得的油且不进行进一步纯化便直接用于下一步骤。

[1857] 步骤7. (R)-3-甲基-4-桥氧基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-甲酸叔丁酯的合成

[1858] 将干燥25mL烧瓶装入(3R)-4-羟基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-甲酸叔丁酯(570mg, 2.13mmol, 1当量)及DCM(5.32mL),并且将所得溶液冷却至0℃。一旦冷却后,便一次性添加呈固体形式的戴斯-马丁过碘烷(1.17g, 2.76mmol, 1.3当量),并且在0℃搅拌所得混合物。搅拌2小时之后,浓缩反应物,并且用DCM稀释粗物质。过滤所得混合物,并且浓缩滤液。藉由柱色谱法纯化粗残余物,得到澄清无色油状(R)-3-甲基-4-桥氧基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-甲酸叔丁酯(439mg, 1.63mmol, 经2个步骤的产率为77%)。 $C_{14}H_{23}NO_4$ 的LC-MS(ESI):m/z:[M+Na]计算值:292.2;实测值292.2。

[1859] 步骤8. (3R,4S)-4-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-甲酸叔丁酯及(3R,4R)-4-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-甲酸叔丁酯的合成

[1860] 将干燥15mL压力容器装入乙醇酸钛(IV)(1.35mL, 6.48mmol, 4当量),继而依序添加(R)-3-甲基-4-桥氧基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-甲酸叔丁酯(439mg, 1.62mmol, 1当量)于THF(5.40mL)中的溶液及(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(392mg, 3.24mmol, 2当量)。接着用螺旋盖密封该压力容器,并且将浅黄色溶液升温至90℃。搅拌23小时之后,将反应混合物冷却至-10℃,并且向该黄色溶液中逐滴添加MeOH(540μL)。接着以逐滴方式添加硼氢化锂(810μL, 1.62mmol, 1当量),并且在-10℃搅拌所得混浊黄色溶液。搅拌1小时之后,接着在-5℃藉由添加饱和氯化铵水溶液(~2mL)将反应物淬灭,继而用EtOAc(10mL)稀释。接着经30分钟伴随剧烈搅拌将经稀释的乳白色混合物升温至室温。在此时间之后,使混合物通过硅藻土垫进行过滤,并且将澄清无色滤液浓缩成存在一些固体的浅黄色油。藉由柱色谱法纯化此粗物质,得到分别呈白色固体及澄清油状的(3R,4S)-4-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-甲酸叔丁酯(235.8mg, 39%产率)及(3R,4R)-4-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-甲酸叔丁酯

(190.1mg, 31%产率)。C<sub>18</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S的LC-MS (ESI): m/z: [M+Na] 计算值: 397.2; 实测值 397.2。

[1861] 步骤9. (3R, 4R) - 3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺的合成

[1862] 将20mL小瓶装入(3R, 4R) - 4-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基) - 3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-甲酸酯(190.1mg, 0.5072mmol, 1当量)及MeOH(1.01mL)。向此溶液中添加HCl的二噁烷(4M, 1.26mL, 5.07mmol, 10当量), 接着密封该小瓶并且升温至50℃。搅拌2小时之后, 浓缩溶液并且不进行进一步纯化便直接用于下一反应。

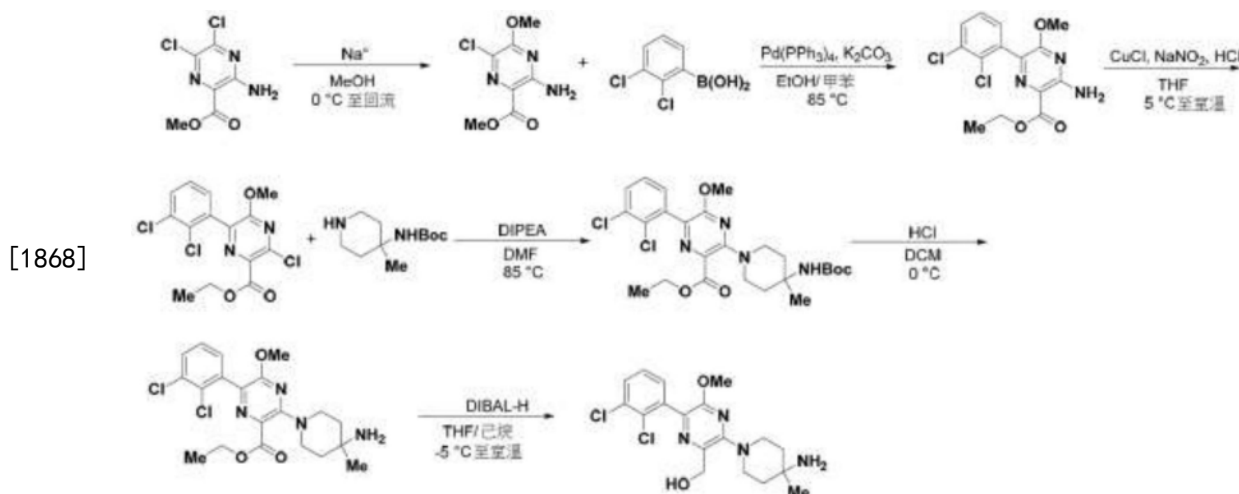
[1863] 步骤10. (3-氯-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇的合成

[1864] 将3-氯-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-甲酸乙酯(1.59g, 4.61mmol, 1当量)于THF(14mL)中的溶液冷却至0℃。一旦冷却后, 便逐滴添加DIBAL-H(1M己烷溶液, 13.8mL, 13.8mmol, 3当量), 并且允许反应混合物升温至室温。30分钟之后, 用乙醚稀释反应混合物并且冷却至0℃。接着藉由依序添加水(0.55mL)、15% NaOH水溶液(0.55mL)及水(1.4mL)将反应物淬灭。将所得混合物搅拌30分钟, 随后过滤混合物, 并且浓缩滤液。将如此获得的粗残余物溶解于DCM(30mL)中并且依序用水(20mL)及盐水(50mL)洗涤。用DCM反萃取水性洗涤液, 并且在减压下浓缩所合并的有机层。藉由柱色谱法纯化如此获得的粗残余物, 得到(3-氯-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇(0.99g, 71%产率)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.82 (dd, J=7.8, 1.8Hz, 1H), 7.55 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.49 (dd, J=7.6, 1.8Hz, 1H), 5.50 (t, J=6.0Hz, 1H), 4.69 (d, J=6.0Hz, 2H), 2.32 (s, 3H)。

[1865] 步骤11. (3-((3R, 4R) - 4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基) - 6-(2,3-二氯苯基) - 5-甲基吡嗪-2-基)甲醇的合成

[1866] 将20mL小瓶依序装入(3R, 4R) - 3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺(86.3mg, 0.5068mmol, 1.5当量)、(3-氯-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇(102mg, 0.3378mmol, 1当量)、DMA(3.37mL)及N,N-二异丙基乙胺(557μL, 3.37mmol, 10当量)。接着密封小瓶, 并且将反应混合物升温至90℃。搅拌36小时之后, 浓缩反应混合物, 并且藉由制备型HPLC纯化粗残余物, 得到(3-((3R, 4R) - 4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基) - 6-(2,3-二氯苯基) - 5-甲基吡嗪-2-基)甲醇(24mg, 经2个步骤的产率为16%)。将(3-((3R, 4R) - 4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基) - 6-(2,3-二氯苯基) - 5-甲基吡嗪-2-基)甲醇分离为其甲酸盐。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 8.53 (s, 1H), 7.64 (dd, J=8.1, 1.6, 0.7Hz, 1H), 7.42 (t, J=7.9, 0.6Hz, 1H), 7.34 (dd, J=7.6, 1.7, 0.7Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.29 (qd, J=6.5, 4.2Hz, 1H), 3.94 (d, J=9.0Hz, 1H), 3.83 (d, J=9.0Hz, 1H), 3.76-3.63 (m, 2H), 3.35 (d, J=4.3Hz, 1H), 3.12 (ddd, J=13.7, 10.9, 2.9Hz, 1H), 3.05 (ddd, J=13.6, 10.8, 2.7Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.02-1.92 (m, 2H), 1.90-1.83 (m, 1H), 1.77-1.71 (m, 1H), 1.30 (d, J=6.5Hz, 3H)。C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>的LC-MS (ESI): m/z: [M+H] 计算值: 437.1; 实测值 437.3。

[1867] 实施例303-[3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基) - 6-(2,3-二氯苯基) - 5-甲氧基吡嗪-2-基]甲醇的合成



[1869] 步骤1. 3-氨基-6-氯-5-甲氧基吡嗪-2-甲酸甲酯的合成

[1870] 将钠金属(0.31g, 13.5mmol, 1当量)小心地添加至0℃无水MeOH(300mL)中并且在室温搅拌,直至观察到完全溶解。添加3-氨基-5,6-二氯吡嗪-2-甲酸甲酯(3.00g, 13.5mmol, 1当量)并且在回流下将混合物搅拌3小时。将混合物冷却至室温并且过滤产物,获得3-氨基-6-氯-5-甲氧基吡嗪-2-甲酸甲酯(2.45g, 83%),不进行进一步纯化便使用。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ7.63(s, 2H), 3.97(s, 3H), 3.80(s, 3H)。

[1871] 步骤2. 3-氨基-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲酸乙酯的合成

[1872] 将反应管装入3-氨基-6-氯-5-甲氧基吡嗪-2-甲酸酯(1.06g, 4.87mmol, 1当量)、2,3-二氯苯基硼酸(1.39g, 7.26mmol, 1.5当量)及K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(3.34g, 24.2mmol, 4.96当量)。添加甲苯(26.5mL)及乙醇(35mL),用氩气吹扫混合物,并且添加Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(281mg, 0.24mmol, 0.05当量)。密封该管并且在85℃将反应物搅拌过夜。在减压下浓缩反应混合物并且用乙酸乙酯萃取粗物质。浓缩有机层并且经由柱色谱法(SiO<sub>2</sub>, 5-20%乙酸乙酯/己烷)纯化产物,得到3-氨基-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲酸乙酯(703mg, 42%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ7.71(m, 1H), 7.67(s, 1H), 7.48-7.39(m, 2H), 4.33-4.21(m, 2H), 3.88(s, 3H), 1.27(t, J=7.1Hz, 3H)。

[1873] 步骤3. 3-氯-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲酸乙酯的合成

[1874] 将3-氨基-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲酸乙酯(379mg, 1.11mmol, 1当量)溶解于THF(4.7mL)中,并且冷却至5℃。逐滴添加12M HCl(1.40mL),并且在5℃将所得溶液搅拌20分钟,继而添加NaNO<sub>2</sub>(305mg, 4.43mmol, 4当量)。在5℃将反应物搅拌1小时,接着逐份添加CuCl(219mg, 2.22mmol, 2当量)。添加THF(1mL),并且将反应物升温至室温并搅拌过夜。用乙酸乙酯萃取产物并且藉由柱色谱法(SiO<sub>2</sub>, 5%乙酸乙酯/己烷)加以纯化,得到3-氯-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲酸乙酯(158mg, 39%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ7.88-7.62(m, 1H), 7.54(s, 1H), 7.53(m, 1H), 4.37(q, J=7.1Hz, 2H), 3.99(s, 3H), 1.32(t, J=7.1Hz, 3H)。

[1875] 步骤4. 3-{4-[(叔丁氧基羰基)氨基]-4-甲基哌啶-1-基}-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲酸乙酯的合成。

[1876] 在密封玻璃反应器中,将3-氯-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲酸乙酯(158mg, 0.44mmol, 1当量)、(4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(141mg, 0.7mmol, 1.5当量)

及DIPEA(0.15mL,0.9mmol,2当量)溶解于DMF(3.16mL)中。在85℃将反应混合物搅拌过夜。冷却至室温之后,添加水并且经由柱色谱法( $\text{SiO}_2$ ,0-20%乙酸乙酯/己烷)纯化产物,得到3-{4-[(叔丁氧基羰基)氨基]-4-甲基哌啶-1-基}-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲酸乙酯(210mg,89%)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$ 7.70(dd, $J=6.9,2.7\text{Hz}$ ,1H),7.48-7.40(m,2H),6.65(s,1H),4.27(q, $J=7.0\text{Hz}$ ,2H),3.88(s,3H),3.61(m,2H),2.14(m,2H),1.57-1.48(m,2H),1.41(s,9H),1.32-1.25(m,6H)。

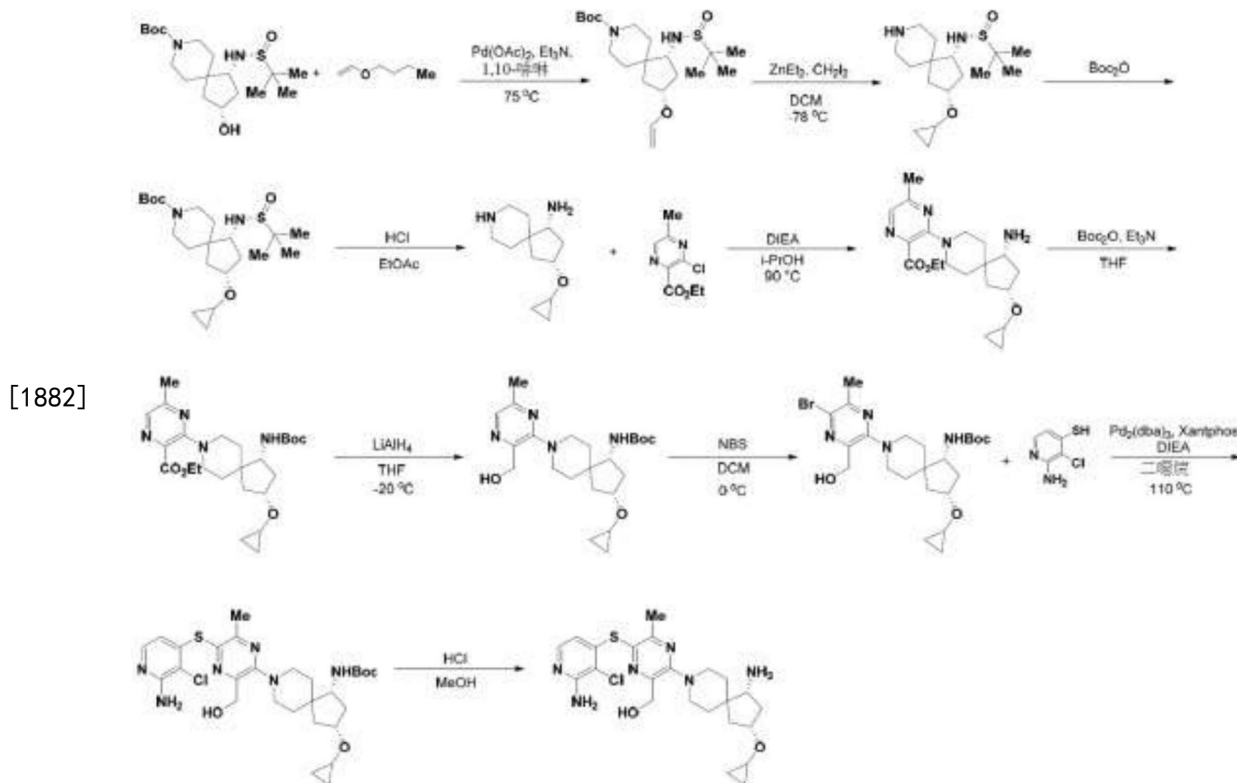
[1877] 步骤5. 3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲酸乙酯的合成

[1878] 将3-{4-[(叔丁氧基羰基)氨基]-4-甲基哌啶-1-基}-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲酸乙酯(214mg,0.40mmol,1当量)于DCM(4mL)中的溶液冷却至0℃,接着使HCl气体鼓泡通过该溶液。40分钟之后,将反应混合物升温至室温并且蒸发溶剂,得到粗产物。向残余物中添加水(10mL)并且冷却所得溶液。添加饱和 $\text{NaHCO}_3$ 溶液以便将pH值调节至约9。用乙酸乙酯萃取产物,并且在减压下浓缩所合并的有机萃取物,得到淡橙色油状3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲酸乙酯(178mg,100%),不进行进一步纯化便使用。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$ 7.70(m,1H),7.44-7.43(m,2H),4.27(q, $J=7.1\text{Hz}$ ,2H),3.88(s,3H),3.53(m,4H),1.63-1.42(m,4H),1.28(t, $J=7.1\text{Hz}$ ,3H),1.11(s,3H)。

[1879] 步骤6. [3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲氧基吡嗪-2-基]甲醇的合成

[1880] 将3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲酸乙酯(172mg,0.39mmol,1当量)于THF(3mL)中的溶液冷却至-5℃,并且逐滴添加DIBAL-H的1M溶液(1M己烷溶液,1.17mL,1.17mmol,3当量)。添加后,将反应混合物升温至室温。20分钟之后,用 $\text{Et}_2\text{O}$ (5mL)稀释反应物并且冷却。藉由依序添加 $\text{H}_2\text{O}$ (0.05mL)、15% NaOH溶液(0.05mL)及 $\text{H}_2\text{O}$ (0.12mL)将反应物淬灭。在室温将所得悬浮液搅拌20分钟,接着过滤并且用 $\text{Et}_2\text{O}$ 洗涤滤饼。在减压下浓缩滤液,得到粗产物,藉由柱色谱法加以纯化,得到[3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲氧基吡嗪-2-基]甲醇(76mg,49%)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$ 7.67(dd, $J=6.9,2.6\text{Hz}$ ,1H),7.46-7.42(m,2H),5.23(t, $J=5.5\text{Hz}$ ,1H),4.47(d, $J=5.2\text{Hz}$ ,2H),3.85(s,3H),3.60-3.45(m,4H),1.63-1.45(m,4H),1.12(s,3H)。 $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2$ 的LC-MS(ESI) $m/z$ : [M+H]<sup>+</sup>计算值:397.1;实测值397.6。

[1881] 实施例304- {6-[(2-氨基-3-氯吡啶-4-基)氢硫基]-3-[(1R,3R)-1-氨基-3-环丙氧基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基]-5-甲基吡嗪-2-基}甲醇的合成



[1883] 步骤1. (1R,3R)-1-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-3-(乙烯基氧基)-8-氮杂螺[4.5]癸-8-甲酸叔丁酯的合成

[1884] 在 $N_2$ 环境下,将1,10-啡啉(289mg,1.60mmol,0.12当量)及 $Pd(OAc)_2$ (299mg,1.33mmol,0.1当量)在1-乙烯基氧基丁烷(53g,534mmol,68.6mL,40当量)中搅拌10分钟。接着添加(1R,3R)-1-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-3-羟基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-甲酸叔丁酯(5g,13.3mmol,1当量)及三乙胺(1.35g,13.3mmol,1.86mL,1当量)。将所得反应混合物加热至75℃后维持20小时。在真空中浓缩反应物,得到粗产物。藉由急骤硅胶(flash silica gel)色谱柱(石油醚/乙酸乙酯1:0至0:1)纯化该粗产物,得到黄色油状(1R,3R)-1-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-3-(乙烯基氧基)-8-氮杂螺[4.5]癸-8-甲酸叔丁酯(4g,9.99mmol,75%产率)。C<sub>20</sub>H<sub>37</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S的LC-MS(ESI):m/z:[M+H]<sup>+</sup>计算值:401.2;实测值401.1。

[1885] 步骤2. (1R,3R)-1-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-3-环丙氧基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-甲酸叔丁酯的合成

[1886] 平行设立两份等效批料。在0℃经10分钟向二乙基锌(1M,14.98mL,3当量)于无水DCM(20mL)中的溶液中添加含二碘甲烷(8.02g,29.96mmol,2.42mL,6当量)的无水DCM(5mL),接着继而在0℃在 $N_2$ 下添加含(1R,3R)-1-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-3-(乙烯基氧基)-8-氮杂螺[4.5]癸-8-甲酸叔丁酯(2g,4.99mmol,1当量)的无水DCM(5mL),接着在20℃搅拌14小时。向反应混合物中添加饱和NH<sub>4</sub>Cl(20mL),并且用DCM(2×10mL)萃取产物。向水相中添加二碳酸二叔丁酯(1.09g,4.99mmol,1.15mL,1当量)及NaHCO<sub>3</sub>(629mg,7.49mmol,291μL,1.5当量),接着允许在20℃将所得混合物搅拌15小时。合并两份平行批料。用乙酸乙酯(20mL×3)萃取混合物,合并全部有机相,用盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,接着过滤,在减压下浓缩滤液,得到粗产物。藉由柱色谱法(石油醚:乙酸乙酯=1:0至0:1)纯化该产物,得到无色油状(1R,3R)-1-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-3-环丙氧基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-甲酸

叔丁酯(1.6g, 3.27mmol, 33%产率, 84%纯度)。C<sub>16</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S的LC-MS (ESI) :m/z: [M+H]<sup>+</sup>计算值: 315.2; 实测值315.1。

[1887] 步骤3. (1R, 3R)-3-环丙氧基-8-氮杂螺[4.5]癸-1-胺盐酸盐的合成

[1888] 向(1R, 3R)-1-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-3-环丙氧基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-甲酸叔丁酯(1.5g, 3.62mmol, 1当量)于EtOAc(20mL)中的溶液中添加HCl/EtOAc(20mL), 并且在25℃将所得反应混合物搅拌2小时。在减压下浓缩反应物, 得到白色固体状(1R, 3R)-3-环丙氧基-8-氮杂螺[4.5]癸-1-胺盐酸盐(0.892g, 2.49mmol, 100%产率, HCl)并且不进行进一步纯化便直接用于下一步骤。C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O的LC-MS (ESI) m/z: [M+H]<sup>+</sup>计算值: 211.2; 实测值: 211.2。步骤4. 3-((1R, 3R)-1-氨基-3-环丙氧基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-5-甲基吡嗪-2-甲酸乙酯的合成

[1889] 向(1R, 3R)-3-环丙氧基-8-氮杂螺[4.5]癸-1-胺盐酸盐(0.89g, 3.61mmol, 1当量)于异丙醇(10mL)中的溶液中添加3-氯-5-甲基-吡嗪-2-甲酸乙酯(725mg, 3.61mmol, 1当量)及DIPEA(3.27g, 25.3mmol, 4.41mL, 7当量)。在90℃将反应混合物搅拌16小时, 在减压下浓缩, 得到黄色油状3-((1R, 3R)-1-氨基-3-环丙氧基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-5-甲基吡嗪-2-甲酸乙酯(1.36g, 粗物质)。C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>的LC-MS (ESI) :m/z: [M+H]<sup>+</sup>计算值: 375.2; 实测值: 375.1。

[1890] 步骤5. 3-((1R, 3R)-1-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-环丙氧基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-5-甲基吡嗪-2-甲酸乙酯的合成

[1891] 向3-((1R, 3R)-1-氨基-3-环丙氧基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-5-甲基吡嗪-2-甲酸乙酯(1.35g, 3.61mmol, 1当量)于THF(20mL)中的溶液中添加二碳酸二叔丁酯(1.57g, 7.21mmol, 1.66mL, 2当量)及三乙胺(368mg, 3.61mmol, 501μL, 1当量)。在25℃将所得混合物搅拌2小时。在减压下浓缩反应混合物并且藉由柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=1:0至0:1)纯化产物, 得到黄色油状3-((1R, 3R)-1-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-环丙氧基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-5-甲基吡嗪-2-甲酸乙酯(0.6g, 1.26mmol, 35%产率)。C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>的LC-MS (ESI) m/z: [M+H]<sup>+</sup>计算值: 475.3; 实测值: 475.2。

[1892] 步骤6. ((1R, 3R)-3-环丙氧基-8-(3-(羟基甲基)-6-甲基吡嗪-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1893] 在-20℃向3-((1R, 3R)-1-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-环丙氧基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-5-甲基吡嗪-2-甲酸乙酯(0.6g, 1.26mmol, 1当量)于THF(10mL)中的溶液中添加LiAlH<sub>4</sub>(2.5M, 5.06mL, 10当量)。在-20℃将反应溶液搅拌2小时。用水(10mL)淬灭反应物, 并且用1M HCl将反应物pH值调节至3。用EtOAc(3×30mL)萃取产物, 且用盐水(1×20mL)洗涤所合并的有机萃取物并且经硫酸钠干燥。过滤并且在减压下浓缩, 继而藉由柱色谱法进行纯化, 得到黄色油状((1R, 3R)-3-环丙氧基-8-(3-(羟基甲基)-6-甲基吡嗪-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)氨基甲酸酯(0.435g, 1.01mmol, 79%产率)。

[1894] 步骤7. ((1R, 3R)-8-(5-溴-3-(羟基甲基)-6-甲基吡嗪-2-基)-3-环丙氧基-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1895] 在0℃向((1R, 3R)-3-环丙氧基-8-(3-(羟基甲基)-6-甲基吡嗪-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)氨基甲酸叔丁酯(435mg, 1.01mmol, 1当量)于DCM(5mL)中的溶液中添加NBS(197mg, 1.11mmol, 1.1当量)。在0℃将反应混合物搅拌5分钟, 并且藉由在25℃添加Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>

(10mL) 将其淬灭。在减压下浓缩反应混合物,并且藉由柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯,1:0至0:1)进行纯化,得到黄色固体状((1R,3R)-8-(5-溴-3-(羟基甲基)-6-甲基吡嗪-2-基)-3-环丙氧基-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)氨基甲酸叔丁酯(0.4g,0.782mmol,77%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$ 4.91 (d, J=9.48Hz, 1H) 4.61 (s, 2H) 4.10-4.04 (m, 1H) 3.90-3.81 (m, 1H) 3.54 (br s, 1H) 3.43-3.30 (m, 2H) 3.24 (d, J=3.09Hz, 1H) 3.04-2.89 (m, 2H) 2.53 (s, 3H) 2.30-2.16 (m, 1H) 1.89-1.68 (m, 6H) 1.60 (d, J=14.33Hz, 1H) 1.44 (s, 9H) 0.56 (s, 2H) 0.47 (d, J=5.73Hz, 2H)。

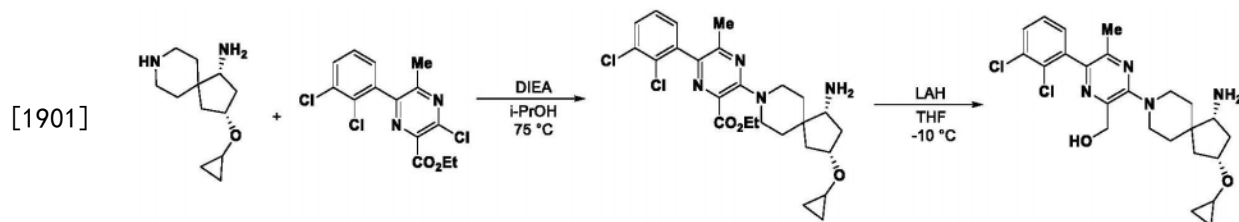
[1896] 步骤8. ((1R,3R)-8-(5-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-3-(羟基甲基)-6-甲基吡嗪-2-基)-3-环丙氧基-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1897] 在N<sub>2</sub>下向((1R,3R)-8-(5-溴-3-(羟基甲基)-6-甲基吡嗪-2-基)-3-环丙氧基-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)氨基甲酸叔丁酯(0.3g,0.586mmol,1当量)于二噁烷(6mL)中的溶液中添加2-氨基-3-氯-吡啶-4-硫醇(188mg,1.17mmol,2当量)、Xantphos(67.9mg,0.117mmol,0.2当量)、DIPEA(152mg,1.17mmol,204mL,2当量)及Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(53.7mg,0.0586mmol,0.1当量)。在110℃在惰性气氛下将反应物搅拌1小时,用水(6mL)稀释并且用(3×20mL)萃取。用盐水(1×10mL)洗涤所合并的有机萃取物,经硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩,得到粗产物。藉由柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯,1:0至0:1)进行纯化,获得黄色固体状((1R,3R)-8-(5-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-3-(羟基甲基)-6-甲基吡嗪-2-基)-3-环丙氧基-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)氨基甲酸叔丁酯(0.3g,0.507mmol,86%)。C<sub>28</sub>H<sub>39</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S的LC-MS(ESI):m/z:[M+H]<sup>+</sup>计算值:591.2;实测值591.1。

[1898] 步骤9. (6-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-3-((1R,3R)-1-氨基-3-环丙氧基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇的合成

[1899] 在25℃将((1R,3R)-8-(5-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-3-(羟基甲基)-6-甲基吡嗪-2-基)-3-环丙氧基-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)氨基甲酸叔丁酯(0.34g,0.575mmol,1当量)于HCl/MeOH(10mL)中的溶液搅拌30分钟。在减压下浓缩反应混合物,并且藉由制备型HPLC进行纯化,得到呈甲酸盐形式的{6-[(2-氨基-3-氯吡啶-4-基)氢硫基]-3-[(1R,3R)-1-氨基-3-环丙氧基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基]-5-甲基吡嗪-2-基}甲醇(0.127g,0.247mmol,43%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, MeOH-d<sub>4</sub>)  $\delta$ 8.53 (s, 1H), 7.61 (d, J=5.62Hz, 1H), 5.90 (d, J=5.50Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.24-4.21 (m, 1H), 4.04-3.85 (m, 2H), 3.39 (m, 1H), 3.17-3.14 (m, 2H), 2.48-2.44 (m, 4H), 2.08-2.07 (m, 2H), 1.82-1.76 (m, 4H), 1.56 (d, J=11.98Hz, 1H), 0.57-0.49 (m, 4H)。C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S的LC-MS(ESI):m/z:[M+H]<sup>+</sup>计算值:491.2;实测值491.1。

[1900] 实施例305- {3-[(1R,3R)-1-氨基-3-环丙氧基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基]-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基}甲醇的合成



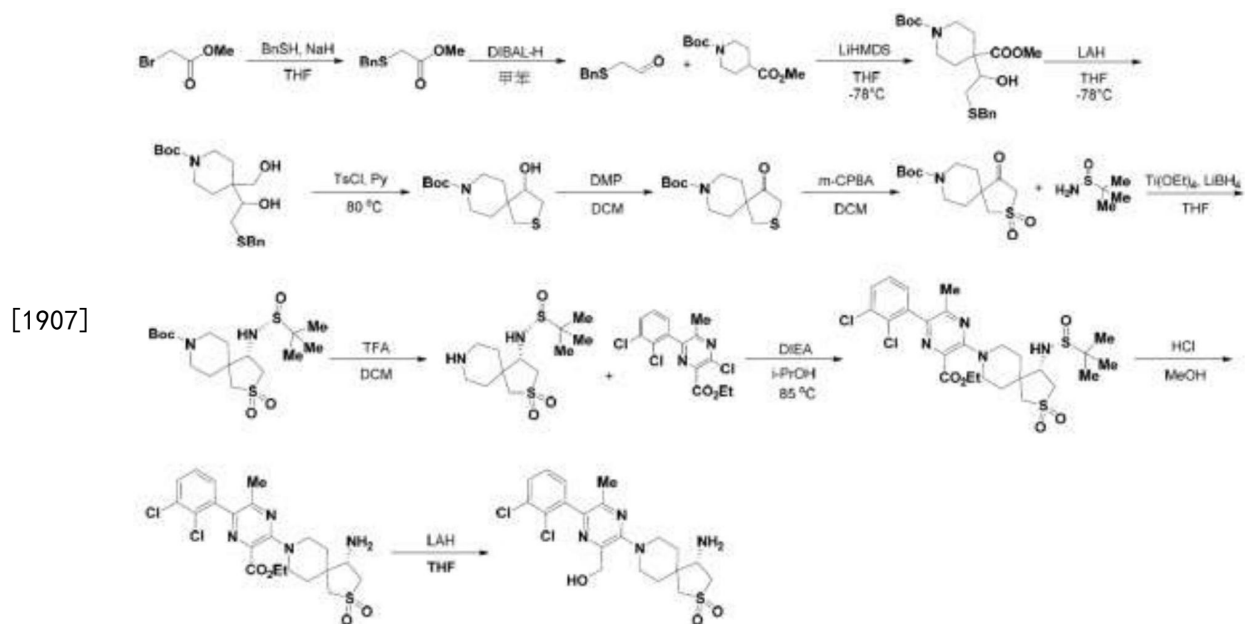
[1902] 步骤1. 3-((1R,3R)-1-氨基-3-环丙氧基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-甲酸乙酯的合成

[1903] 将3-氯-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-甲酸乙酯(83.4mg, 0.241mmol, 1当量)及(1R,3R)-3-环丙氧基-8-氮杂螺[4.5]癸-1-胺(59.5mg, 0.241mmol, 1当量)及DIPEA(93.51mg, 0.723mmol, 126.03μL, 3.0当量)于异丙醇(3mL)中的混合物加热至75℃后维持10小时。用EtOAc(20mL)稀释反应混合物并且用饱和NH<sub>4</sub>Cl(3×10mL)洗涤。用EtOAc(3×20mL)反萃取所合并的水相,并且用盐水洗涤所合并的有机萃取物,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>),过滤并且在真空中浓缩,得到粗物质。藉由柱色谱法(石油醚/EtOAc, 1:0至0:1)纯化粗产物,得到黄色油状3-((1R,3R)-1-氨基-3-环丙氧基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-甲酸乙酯(60mg, 41%)。C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>的LC-MS(ESI)m/z: [M+H]<sup>+</sup>计算值:519.2;实测值519.1。

[1904] 步骤2. {3-[(1R,3R)-1-氨基-3-环丙氧基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基]-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基}甲醇的合成

[1905] 平行设立两份等效批料。在-10℃向3-((1R,3R)-1-氨基-3-环丙氧基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-甲酸乙酯(30mg, 0.058mmol, 1当量)于THF(1mL)中的溶液中添加LiAlH<sub>4</sub>(2.5M THF溶液, 231μL, 10当量)。在5分钟内,利用缓慢添加水(2mL)来淬灭反应物。合并两份平行批料,过滤,并且用MeOH(2mL)洗涤固体饼,得到溶液。依序藉由制备型HPLC及SFC纯化该溶液,得到作为母体的{3-[(1R,3R)-1-氨基-3-环丙氧基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基]-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基}甲醇(9.9mg, 17%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ7.62(d, J=7.94Hz, 1H), 7.38-7.44(m, 1H), 7.32-7.35(m, 1H), 4.66(s, 2H), 4.17(m, 1H), 3.62-3.79(m, 2H), 2.99-3.15(m, 3H), 2.42(m, 1H), 2.25(s, 3H), 2.01(m, 2H), 1.75-1.91(m, 3H), 1.70(d, J=13.2Hz, 1H), 1.46(d, J=12.1Hz, 1H), 0.40-0.61(m, 4H)。C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>的LC-MS(ESI):m/z: [M+H]<sup>+</sup>计算值:477.2;实测值477.1。

[1906] 实施例306-(4S)-4-氨基-8-[5-(2,3-二氯苯基)-3-(羟基甲基)-6-甲基吡嗪-2-基]-2λ<sup>6</sup>-硫杂-8-氮杂螺[4.5]癸-2,2-二酮的合成



[1908] 步骤1. 2-(苯甲基硫)乙酸甲酯的合成

[1909] 在0℃,在N<sub>2</sub>下向苯基甲硫醇(33.85g, 272.4mmol, 31.9mL, 1当量)及NaH(32.7g, 817.15mmol, 60%纯度, 3当量)于THF(1000mL)中的溶液中一次性添加2-溴乙酸甲酯(50g,

326.85mmol, 30.85mL, 1.2当量)。在20℃将混合物搅拌2小时。利用逐滴添加水(400mL)来淬灭反应物。用乙酸乙酯(2×800mL)萃取产物。用盐水(1×50mL)洗涤所合并的有机相,干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ),过滤并浓缩。藉由柱色谱法( $\text{SiO}_2$ ,石油醚/乙酸乙酯,10:1至1:1)纯化残余物,得到无色油状2-(苯甲基硫)乙酸甲酯(38g, 193.62mmol, 71%)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$  7.33-7.26(m, 4H) 7.25-7.20(m, 1H) 3.80(s, 2H) 3.69(s, 3H) 3.06(s, 2H)。

[1910] 步骤2. 2-(苯甲基硫)乙醛的合成

[1911] 在-78℃,在 $\text{N}_2$ 下向2-(苯甲基硫)乙酸甲酯(38g, 193.62mmol, 1当量)于甲苯(1000mL)中的溶液中一次性添加DIBAL-H(1M, 232.32mL, 1.2当量)。在-78℃将混合物搅拌30分钟。用饱和罗谢尔盐水溶液(20mL)淬灭反应物,用乙酸乙酯(50mL)稀释,并且在20℃搅拌3小时。使已淬灭的反应混合物通过硅藻土进行过滤,经 $\text{MgSO}_4$ 干燥,第二次通过硅藻土进行过滤并浓缩,得到无色油状2-(苯甲基硫)乙醛(32g, 粗物质)。

[1912] 步骤3. 4-(2-(苯甲基硫)-1-羟基乙基)哌啶-1,4-二甲酸1-叔丁酯4-甲酯的合成

[1913] 在-78℃向哌啶-1,4-二甲酸1-叔丁酯4-甲酯(29.14g, 113.23mmol, 1.00当量)的溶液中添加含LiHMDS(1M, 169.85mL, 1.5当量)的THF(500mL),并且在20℃将所得溶液搅拌1小时。接着,在-78℃,在 $\text{N}_2$ 下一次性添加2-(苯甲基硫)乙醛(32g, 192.49mmol, 10.87mL, 1.7当量)。在20℃将混合物搅拌15小时。将反应混合物倾入水(400mL)中,并且用乙酸乙酯(3×300mL)萃取水相。用盐水(40mL)洗涤所合并的有机相,干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ),过滤并浓缩。藉由柱色谱法( $\text{SiO}_2$ ,石油醚/乙酸乙酯,10:1至3:1)纯化残余物,得到淡黄色油状4-(2-(苯甲基硫)-1-羟基乙基)哌啶-1,4-二甲酸1-叔丁酯4-甲酯(27g, 64mmol, 56%)。

[1914] 步骤4. 4-(2-(苯甲基硫)-1-羟基乙基)-4-(羟基甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成

[1915] 在0℃,在 $\text{N}_2$ 下向4-(2-(苯甲基硫)-1-羟基乙基)哌啶-1,4-二甲酸1-叔丁酯4-甲酯(27g, 64mmol, 1.00当量)于THF(750mL)中的溶液中一次性添加 $\text{LiAlH}_4$ (3.75g, 98.9mmol, 1.5当量)。在0℃将混合物搅拌3小时。将反应混合物倾入300mL 1M HCl(300mL)中,并且用乙酸乙酯(3×500mL)萃取水相。用盐水(3×10mL)洗涤所合并的有机相,干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )并过滤。藉由柱色谱法( $\text{SiO}_2$ ,石油醚/乙酸乙酯,5:1至0:1)纯化残余物,得到无色油状4-(2-(苯甲基硫)-1-羟基乙基)-4-(羟基甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(4.33g, 11.35mmol, 17%)。步骤5. 4-羟基-2-硫杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-甲酸叔丁酯的合成

[1916] 在20℃,在 $\text{N}_2$ 下向4-(2-(苯甲基硫)-1-羟基乙基)-4-(羟基甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.8g, 7.34mmol, 1当量)于吡啶(80mL)中的溶液中一次性添加甲苯磺酰氯(3.50g, 18.35mmol, 2.5当量)。接着在80℃将混合物搅拌15小时。在真空中浓缩反应物。藉由柱色谱法( $\text{SiO}_2$ ,石油醚/乙酸乙酯,6:1至1:1)纯化残余物,得到淡黄色油状4-羟基-2-硫杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-甲酸叔丁酯(0.91g, 3.33mmol, 45%产率)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$  3.98(m, 1H), 3.84(m, 2H), 3.12-2.92(m, 3H), 2.81-2.73(m, 3H), 1.81-1.60(m, 3H), 1.46(s, 9H)。

[1917] 步骤6. 4-桥氧基-2-硫杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-甲酸叔丁酯的合成

[1918] 在20℃,在 $\text{N}_2$ 下向4-羟基-2-硫杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-甲酸叔丁酯(0.9g, 3.29mmol, 1.00当量)及戴斯-马丁过碘烷(1.95g, 4.61mmol, 1.43mL, 1.4当量)于DCM(40mL)中的溶液中一次性添加 $\text{NaHCO}_3$ (940.26mg, 11.19mmol, 435.31 $\mu\text{L}$ , 3.4当量)。在20℃将混合物搅拌2小时。将残余物倾入饱和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (50mL)中并且搅拌10分钟。用DCM(2×100mL)萃取

水相。用盐水(10mL)洗涤所合并的有机相,干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )并浓缩。藉由柱色谱法( $\text{SiO}_2$ ,石油醚/乙酸乙酯,5/1)纯化残余物,得到无色油状4-桥氧基-2-硫杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-甲酸叔丁酯(0.39g,1.44mmol,44%)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,氯仿-d) $\delta$ 3.91(m,2H),3.34(s,2H),3.09-3.00(m,2H),2.98(s,2H),1.82-1.73(m,2H),1.63-1.54(m,2H),1.46(s,9H)。

[1919] 步骤7. 4-桥氧基-2-硫杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-甲酸叔丁酯2,2-二氧化物的合成

[1920] 在0℃,在 $\text{N}_2$ 下向4-桥氧基-2-硫杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-甲酸叔丁酯(0.39g,1.44mmol,1当量)于DCM(30mL)中的溶液中一次性添加mCPBA(1.42g,5.75mmol,70%纯度,4当量)。在20℃将混合物搅拌2小时。将残余物倾入饱和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (30mL)中并且搅拌10分钟。用DCM(2×50mL)萃取水相。用盐水(10mL)洗涤所合并的有机相,干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ),过滤并浓缩。藉由柱色谱法( $\text{SiO}_2$ ,石油醚/乙酸乙酯,5:1至1:1)纯化残余物,得到白色固体状4-桥氧基-2-硫杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-甲酸叔丁酯2,2-二氧化物(0.27g,0.889mmol,61%)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,氯仿-d) $\delta$ 3.95(m,2H),3.87(s,2H),3.50(s,2H),3.04(m,2H),2.07-1.97(m,2H),1.78(m,2H),1.47(s,9H)。

[1921] 步骤8. (S)-4-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-2-硫杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-甲酸叔丁酯2,2-二氧化物的合成

[1922] 在80℃将4-桥氧基-2-硫杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-甲酸叔丁酯2,2-二氧化物(0.27g,0.890mmol,1.00当量)、(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(215.73mg,1.78mmol,2.00当量)及乙醇钛(812mg,3.56mmol,4当量)于THF(65mL)中的溶液搅拌15小时。冷却至-4℃之后,添加MeOH(4.5mL),继而逐滴添加 $\text{LiBH}_4$ (2M,445 $\mu\text{L}$ ,1当量),并且在-4℃将所得混合物搅拌1小时。将反应混合物倾入饱和 $\text{NaHCO}_3$ (30mL)中,并且用乙酸乙酯(3×100mL)萃取水相。用盐水(3×10mL)洗涤所合并的有机相,干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ),过滤并浓缩。藉由柱色谱法( $\text{SiO}_2$ ,石油醚/乙酸乙酯,5/1至0:1)纯化残余物,得到白色固体状(S)-4-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-2-硫杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-甲酸叔丁酯2,2-二氧化物(0.18g,0.440mmol,49%)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,氯仿-d) $\delta$ 4.06(m,1H),3.95(m,1H),3.75-3.58(m,1H),3.52(m,1H),3.33(m,1H),3.27-3.02(m,2H),2.94-2.78(m,2H),1.83-1.69(m,4H),1.47(s,9H),1.28-1.24(m,9H)。

[1923] 步骤9. (R)-N-((S)-2,2-二氧负离子基-2-硫杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的合成

[1924] 向(S)-4-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-2-硫杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-甲酸叔丁酯2,2-二氧化物(0.18g,0.440mmol,1当量)于DCM(3mL)中的溶液中一次性添加三氟乙酸(2.51g,22.03mmol,1.63mL,50当量),并且在20℃将所得溶液搅拌1小时。浓缩反应溶液,得到淡黄色油状(R)-N-((S)-2,2-二氧负离子基-2-硫杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(0.2g,0.372mmol,84%,2TFA)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,MeOH- $d_4$ ) $\delta$ 4.15-4.07(m,1H),3.73-3.66(m,1H),3.64-3.52(m,1H),3.49-3.36(m,3H),3.28-3.12(m,3H),3.10-2.96(m,1H),2.30(m,1H),2.18-1.74(m,4H),1.32-1.24(m,9H)。

[1925] 步骤10. 3-((S)-4-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-2,2-二氧负离子基-2-硫杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-甲酸乙酯的合成

[1926] 在85℃,在 $\text{N}_2$ 下,向(R)-N-((S)-2,2-二氧负离子基-2-硫杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(0.2g,0.648mmol,1当量)及3-氯-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基

吡嗪-2-甲酸乙酯(224mg, 0.648mmol, 1当量)于异丙醇(3mL)中的溶液中一次性添加DIPEA(419mg, 3.24mmol, 564mL, 5当量)。在真空中浓缩混合物。藉由柱色谱法( $\text{SiO}_2$ , 石油醚/乙酸乙酯, 5/1至0:1)纯化残余物, 得到白色固体状3-((S)-4-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-2,2-二氧负离子基-2-硫杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-甲酸乙酯(0.14g, 0.226mmol, 35%)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz, 氯仿-d)  $\delta$ 7.55-7.49(m, 1H), 7.32-7.28(m, 2H), 4.43(q,  $J=7.06\text{Hz}$ , 2H), 4.09-3.90(m, 3H), 3.71-3.63(m, 1H), 3.56(m, 1H), 3.38(m, 1H), 3.34-3.23(m, 2H), 3.23-3.08(m, 2H), 2.30(s, 3H), 2.03-1.85(m, 4H), 1.40(t,  $J=7.06\text{Hz}$ , 3H), 1.27(s, 9H)。

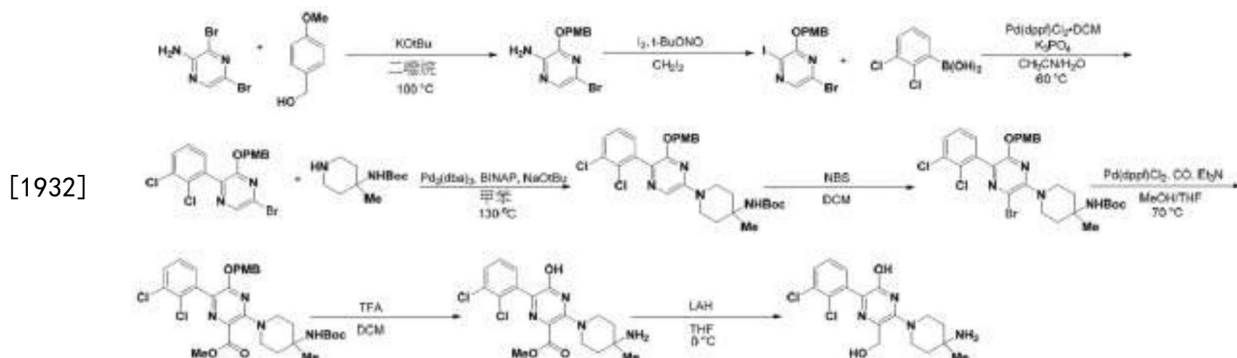
[1927] 步骤11. (S)-3-(4-氨基-2,2-二氧负离子基-2-硫杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-甲酸乙酯的合成

[1928] 在20℃将3-((S)-4-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-2,2-二氧负离子基-2-硫杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-甲酸乙酯(0.14g, 0.226mmol, 1当量)于HCl/MeOH(10mL)中的混合物搅拌1小时。浓缩反应混合物, 得到白色固体状粗(S)-3-(4-氨基-2,2-二氧负离子基-2-硫杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-甲酸乙酯(0.12g), 直接用于下一反应。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$ 7.65(m, 1H), 7.46-7.40(m, 1H), 7.38-7.33(m, 1H), 4.40(q,  $J=7.06\text{Hz}$ , 2H), 4.13-3.98(m, 3H), 3.85-3.77(m, 2H), 3.67-3.60(m, 1H), 3.56-3.50(m, 1H), 3.42(m, 1H), 3.24(m, 2H), 2.28(s, 3H), 2.06-1.85(m, 4H), 1.41-1.34(m, 3H)。C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S的LC-MS(ESI): m/z: [M+H]<sup>+</sup>计算值: 513.1; 实测值513.0。

[1929] 步骤12. (S)-4-氨基-8-(5-(2,3-二氯苯基)-3-(羟基甲基)-6-甲基吡嗪-2-基)-2-硫杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷2,2-二氧化物的合成

[1930] 在0℃, 在N<sub>2</sub>下向(S)-3-(4-氨基-2,2-二氧负离子基-2-硫杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-甲酸乙酯(0.08g, 0.155mmol, 1当量)于THF(2mL)中的溶液中一次性添加LiAlH<sub>4</sub>(2M, 779.06μL, 10当量)。在0℃将混合物搅拌0.1小时。向反应混合物中逐滴添加MeOH(0.5mL), 且过滤所得溶液并且浓缩。藉由制备型HPLC纯化残余物, 得到作为母体的(S)-4-氨基-8-(5-(2,3-二氯苯基)-3-(羟基甲基)-6-甲基吡嗪-2-基)-2-硫杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷2,2-二氧化物(4.7mg, 0.01mmol, 6.4%)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$ 7.63(m, 1H), 7.44-7.38(m, 1H), 7.36-7.31(m, 1H), 4.67(s, 2H), 3.83-3.71(m, 2H), 3.58-3.45(m, 3H), 3.22-3.03(m, 4H), 2.25(s, 3H), 2.15-2.05(m, 1H), 2.02-1.93(m, 1H), 1.91-1.83(m, 1H), 1.75(m, 1H)。C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S的LC-MS(ESI): m/z: [M+H]<sup>+</sup>计算值: 471.1; 实测值471.1。

[1931] 实施例307-6-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯基)-5-(羟基甲基)-1,2-二氢吡嗪-2-酮



[1933] 步骤1. 5-溴-3-((4-甲氧基苯甲基)氧基)吡嗪-2-胺的合成

[1934] 在25℃向3,5-二溴吡嗪-2-胺(10g, 39.54mmol, 1当量)及(4-甲氧基苯基)甲醇(8.19g, 59.31mmol, 7.38mL, 1.50当量)于二噁烷(100mL)中的溶液中添加KOt-Bu(6.66g, 59.31mmol, 1.50当量)。在100℃将混合物搅拌2小时,此时进行冷却并且藉由添加水(30mL)将其淬灭。用EtOAc(3×30mL)萃取产物。用盐水(50mL)洗涤所合并的有机层,干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ),过滤并且在减压下浓缩,得到残余物。藉由柱色谱法纯化残余物,得到黄色固体状5-溴-3-((4-甲氧基苯甲基)氧基)吡嗪-2-胺(10g, 32.24mmol, 81%)。

[1935] 步骤2. 5-溴-2-碘-3-((4-甲氧基苯甲基)氧基)吡嗪的合成

[1936] 向5-溴-3-((4-甲氧基苯甲基)氧基)吡嗪-2-胺(10g, 32.24mmol, 1.00当量)于 $\text{CH}_2\text{I}_2$ (20.00mL)中的溶液中添加t-BuONO(13.30g, 128.97mmol, 15.29mL, 4.00当量)及 $\text{I}_2$ (9.82g, 38.69mmol, 7.79mL, 1.20当量),并且在25℃将混合物搅拌3小时。用 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液(50mL)稀释反应混合物并且用DCM(3×50mL)萃取。用盐水(30mL)洗涤所合并的有机层,经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并且在减压下浓缩,得到残余物。藉由柱色谱法纯化残余物,得到白色固体状5-溴-2-碘-3-((4-甲氧基苯甲基)氧基)吡嗪(8g, 19.00mmol, 58%产率)。 $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{BrIN}_2\text{O}_2$ 的LC-MS(ESI):m/z[M+H]<sup>+</sup>计算值:420.9;实测值420.7。

[1937] 步骤3. 5-溴-2-(2,3-二氯苯基)-3-((4-甲氧基苯甲基)氧基)吡嗪的合成

[1938] 在20℃向5-溴-2-碘-3-((4-甲氧基苯甲基)氧基)吡嗪(8g, 19.00mmol, 1.00当量)及(2,3-二氯苯基)硼酸(3.63g, 19.00mmol, 1当量)于 $\text{CH}_3\text{CN}$ (30.00mL)及 $\text{H}_2\text{O}$ (3.00mL)中的溶液中添加 $\text{K}_3\text{PO}_4$ (8.07g, 38.00mmol, 2.00当量)及 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ (155.17mg, 0.190mmol, 0.01当量)。在60℃,在 $\text{N}_2$ 下将混合物搅拌2小时。用 $\text{H}_2\text{O}$ (10mL)稀释经冷却的反应混合物并且用EtOAc(3×10mL)萃取。用盐水(30mL)洗涤所合并的有机层,干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ),过滤并且在减压下浓缩,得到残余物。藉由柱色谱法纯化残余物,得到无色油状5-溴-2-(2,3-二氯苯基)-3-((4-甲氧基苯甲基)氧基)吡嗪(3g, 6.82mmol, 35%产率)。

[1939] 步骤4. (1-(5-(2,3-二氯苯基)-6-((4-甲氧基苯甲基)氧基)吡嗪-2-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1940] 平行设立两份等效批料:在20℃向5-溴-2-(2,3-二氯苯基)-3-((4-甲氧基苯甲基)氧基)吡嗪(1g, 2.27mmol, 1.00当量)及N-(4-甲基-4-哌啶基)氨基甲酸叔丁酯(633.00mg, 2.95mmol, 1.30当量)于甲苯(15.00mL)中的溶液中添加NaOt-Bu(436.70mg, 4.54mmol, 2.00当量)、BINAP(141.48mg, 0.227mmol, 0.10当量)及 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (104.03mg, 0.113mmol, 0.05当量)。在 $\text{N}_2$ 下,藉由微波加热在130℃将混合物搅拌3小时。冷却两份反应物,合并,并且浓缩。藉由柱色谱法纯化残余物,得到黄色油状(1-(5-(2,3-二氯苯基)-6-

((4-甲氧基苯甲基)氧基)吡嗪-2-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(1.2g, 2.09mmol, 46%)。步骤5. (1-(3-溴-5-(2,3-二氯苯基)-6-((4-甲氧基苯甲基)氧基)吡嗪-2-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1941] 在0℃向(1-(5-(2,3-二氯苯基)-6-((4-甲氧基苯甲基)氧基)吡嗪-2-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(1g, 1.74mmol, 1当量)于DCM(10.00mL)中的溶液中添加NBS(465.50mg, 2.62mmol, 1.50当量)。在0℃将混合物搅拌1小时,此时藉由添加饱和NaHSO<sub>3</sub>(3mL)将反应混合物淬灭,用H<sub>2</sub>O(5mL)稀释并且用DCM(3×10mL)萃取。用盐水(30mL)洗涤所合并的有机层,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>),过滤并且在减压下浓缩,得到残余物。藉由柱色谱法纯化残余物,得到黄色油状(1-(3-溴-5-(2,3-二氯苯基)-6-((4-甲氧基苯甲基)氧基)吡嗪-2-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(0.5g, 0.766mmol, 44%)。

[1942] 步骤6. 3-[4-(叔丁氧基羰基氨基)-4-甲基-1-哌啶基]-6-(2,3-二氯苯基)-5-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]吡嗪-2-甲酸甲酯的合成

[1943] 在20℃向N-[1-[3-溴-5-(2,3-二氯苯基)-6-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]吡嗪-2-基]-4-甲基-4-哌啶基]氨基甲酸叔丁酯(0.5g, 0.766mmol, 1.00当量)于THF(5.00mL)及MeOH(10.00mL)中的溶液中添加Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(56.08mg, 0.076mmol, 0.10当量)及三乙胺(232.65mg, 2.30mmol, 319μL, 3.00当量)。在80℃,在CO(50psi)下将混合物搅拌2小时,此时浓缩反应混合物。藉由柱色谱法纯化残余物,得到黄色油状3-[4-(叔丁氧基羰基氨基)-4-甲基-1-哌啶基]-6-(2,3-二氯苯基)-5-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]吡嗪-2-甲酸甲酯(0.32g, 0.506mmol, 66%)。

[1944] 步骤7. 3-(4-氨基-4-甲基-1-哌啶基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-羟基-吡嗪-2-甲酸甲酯的合成

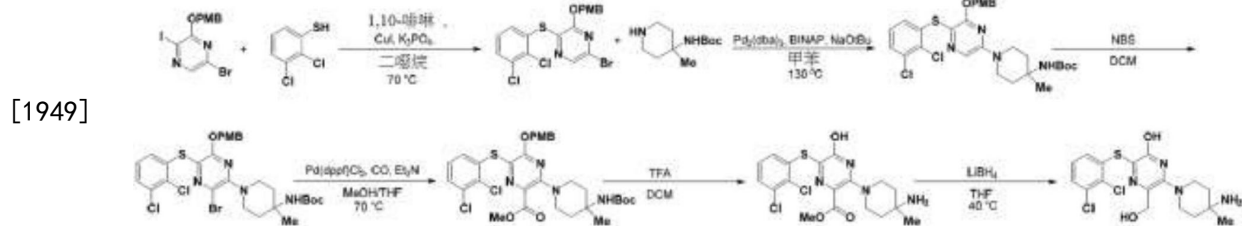
[1945] 向3-[4-(叔丁氧基羰基氨基)-4-甲基-1-哌啶基]-6-(2,3-二氯苯基)-5-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]吡嗪-2-甲酸甲酯(0.32g, 0.506mmol, 1.00当量)于DCM(5.00mL)中的溶液中添加TFA(123.19g, 1.08mol, 80.00mL, 2132.37当量)。在25℃将混合物搅拌30分钟,此时藉由在0℃添加饱和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1mL)将反应物淬灭。在减压下浓缩残余物,用DCM/MeOH(10mL, 10:1)处理并过滤。浓缩滤液,得到黄色油状3-(4-氨基-4-甲基-1-哌啶基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-羟基-吡嗪-2-甲酸甲酯(0.3g, 粗物质)。残余物未经进一步纯化便用于下一步骤。  
C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>的LC-MS(ESI):m/z[M+H]<sup>+</sup>计算值:411.1;实测值411.0。

[1946] 步骤8. 6-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯基)-5-(羟基甲基)-1,2-二氢吡嗪-2-酮的合成

[1947] 在0℃向3-(4-氨基-4-甲基-1-哌啶基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-羟基-吡嗪-2-甲酸甲酯(0.1g, 0.243mmol, 1当量)于THF(5mL)中的溶液中添加LAH(18.46mg, 0.486mmol, 2当量)。在0℃将混合物搅拌10分钟,此时藉由在0℃添加H<sub>2</sub>O(1mL)将反应混合物淬灭。过滤所得溶液并且在减压下浓缩,得到残余物。藉由制备型HPLC纯化残余物,得到白色固体状6-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯基)-5-(羟基甲基)-1,2-二氢吡嗪-2-酮(5mg, 0.0131mmol, 5.4%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ7.40-7.42(d, J=7.45Hz, 1H) 7.21-7.24(m, 2H) 4.47(s, 2H) 3.43-3.46(m, 2H) 3.13-3.21(m, 2H) 1.75-1.87(m, 4H) 1.33(s, 3H)。  
C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>的LC-MS(ESI):m/z[M+H]<sup>+</sup>计算值:383.1;实测值383.1。

[1948] 实施例308-6-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-3-[(2,3-二氯苯基)氢硫基]-5-(羟基

甲基)-1,2-二氢吡嗪-2-酮



[1950] 步骤1. 5-溴-2-(2,3-二氯苯基)氢硫基-3-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]吡嗪的合成

[1951] 向5-溴-2-碘-3-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]吡嗪 (2.68g, 6.37mmol, 1.00当量, 实施例307) 及2,3-二氯苯硫醇 (1.14g, 6.37mmol, 1.00当量) 于二噁烷 (20.00mL) 中的溶液中添加CuI (121.23mg, 0.636mmol, 0.10当量)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1.62g, 7.64mmol, 1.20当量) 及1,10-菲啉 (114.7mg, 0.636mmol, 0.10当量)。在70℃将所得混合物搅拌3小时。接着用H<sub>2</sub>O (10mL) 稀释经冷却的反应混合物并且用EtOAc (3×10mL) 萃取。用盐水 (30mL) 洗涤所合并的有机层, 干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 过滤并且在减压下浓缩, 得到残余物。藉由柱色谱法纯化残余物, 得到白色固体状5-溴-2-(2,3-二氯苯基)氢硫基-3-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]吡嗪 (2.20g, 4.66mmol, 73%)。

[1952] 步骤2.N-[1-[5-(2,3-二氯苯基)氢硫基-6-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]吡嗪-2-基]-4-甲基-4-哌啶基]氨基甲酸叔丁酯的合成

[1953] 在20℃向5-溴-2-(2,3-二氯苯基)氢硫基-3-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]吡嗪 (1.40g, 2.96mmol, 1.00当量) 及N-(4-甲基-4-哌啶基)氨基甲酸叔丁酯 (824.66mg, 3.85mmol, 1.30当量) 于甲苯 (10.00mL) 中的溶液中添加NaOt-Bu (568.91mg, 5.92mmol, 2.00当量)、BINAP (184.3mg, 0.296.00mmol, 0.10当量) 及Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (135.53mg, 0.148mmol, 0.05当量)。在N<sub>2</sub>下, 藉由微波加热在130℃将混合物搅拌3小时。藉由柱色谱法纯化残余物, 得到黄色油状N-[1-[5-(2,3-二氯苯基)氢硫基-6-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]吡嗪-2-基]-4-甲基-4-哌啶基]氨基甲酸叔丁酯 (500mg, 0.825mmol, 27%)。

[1954] 步骤3.N-[1-[3-溴-5-(2,3-二氯苯基)氢硫基-6-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]吡嗪-2-基]-4-甲基-4-哌啶基]氨基甲酸叔丁酯的合成

[1955] 在0℃向N-[1-[5-(2,3-二氯苯基)氢硫基-6-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]吡嗪-2-基]-4-甲基-4-哌啶基]氨基甲酸叔丁酯 (500.00mg, 0.825mmol, 1.00当量) 于DCM (10.00mL) 中的溶液中添加NBS (220.4mg, 1.24mmol, 1.50当量)。在0℃将反应混合物搅拌10分钟, 接着藉由在0℃添加NaHSO<sub>3</sub>水溶液 (5mL) 将其淬灭。用H<sub>2</sub>O (10mL) 稀释溶液并且用DCM (3×10mL) 萃取产物。用盐水 (20mL) 洗涤所合并的有机层, 干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 过滤并且在减压下浓缩, 得到残余物。藉由柱色谱法纯化残余物, 得到黄色油状N-[1-[3-溴-5-(2,3-二氯苯基)氢硫基-6-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]吡嗪-2-基]-4-甲基-4-哌啶基]氨基甲酸叔丁酯 (500mg, 0.730mmol, 88%)。

[1956] 步骤4. 3-[4-(叔丁氧基羰基氨基)-4-甲基-1-哌啶基]-6-(2,3-二氯苯基)氢硫基-5-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]吡嗪-2-甲酸甲酯的合成

[1957] 在20℃向N-[1-[3-溴-5-(2,3-二氯苯基)氢硫基-6-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]吡嗪-2-基]-4-甲基-4-哌啶基]氨基甲酸叔丁酯 (500mg, 0.730mmol, 1.00当量) 于MeOH (10.00mL) 及THF (10.00mL) 中的溶液中添加Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (53.45mg, 0.073mmol, 0.10当量)

及三乙胺(221.76mg, 2.19mmol, 304 $\mu$ L, 3.00当量)。在70℃, 在CO(50psi)下将混合物搅拌2小时, 接着浓缩已冷却的反应混合物。藉由柱色谱法纯化残余物, 得到黄色油状3-[4-(叔丁氧基羰基氨基)-4-甲基-1-哌啶基]-6-(2,3-二氯苯基)氢硫基-5-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]吡嗪-2-甲酸甲酯(350mg, 0.527mmol, 72%)。

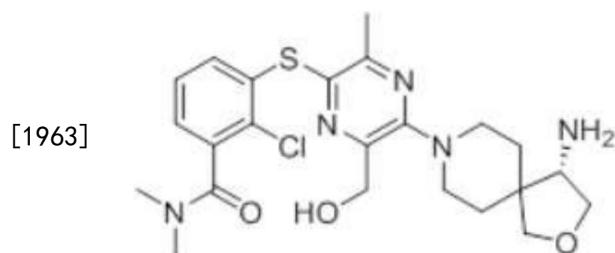
[1958] 步骤5. 3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-6-((2,3-二氯苯基)硫代)-5-羟基吡嗪-2-甲酸甲酯的合成。

[1959] 向3-[4-(叔丁氧基羰基氨基)-4-甲基-1-哌啶基]-6-(2,3-二氯苯基)氢硫基-5-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]吡嗪-2-甲酸甲酯(0.1g, 0.151mmol, 1.00当量)于DCM(3.00mL)中的溶液中添加TFA(23.10g, 202.58mmol, 15.00mL)。在25℃将混合物搅拌0.5小时。在减压下浓缩反应混合物, 并且用饱和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>溶液调节至pH=7, 接着浓缩混合物, 得到黄色固体状3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-6-((2,3-二氯苯基)硫代)-5-羟基吡嗪-2-甲酸甲酯(0.1g, 粗物质)。C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S的LC-MS(ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup>计算值: 443.1; 实测值442.9。

[1960] 步骤6. 6-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-3-[(2,3-二氯苯基)氢硫基]-5-(羟基甲基)-1,2-二氢吡嗪-2-酮的合成。

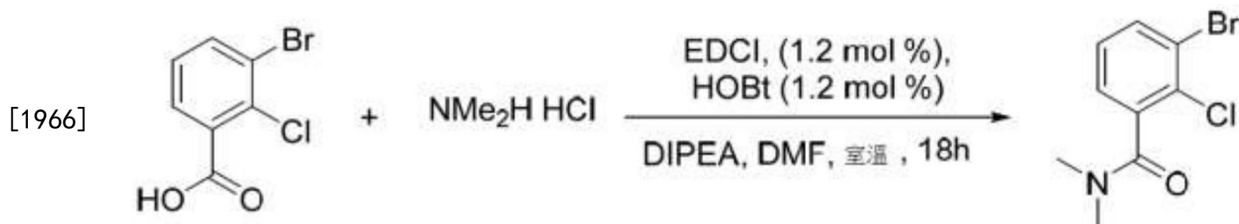
[1961] 在0℃向3-(4-氨基-4-甲基-1-哌啶基)-6-(2,3-二氯苯基)氢硫基-5-羟基-吡嗪-2-甲酸甲酯(0.1g, 0.225mmol, 1.00当量)于THF(5.00mL)中的溶液中添加LiBH<sub>4</sub>(9.83mg, 0.451mmol, 2.00当量)。在40℃将混合物搅拌1小时, 接着藉由在0℃添加H<sub>2</sub>O(1mL)将其淬灭。过滤溶液并浓缩, 得到残余物。藉由制备型HPLC纯化残余物, 得到作为母体的6-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-3-[(2,3-二氯苯基)氢硫基]-5-(羟基甲基)-1,2-二氢吡嗪-2-酮(2.5mg, 0.006mmol, 2.7%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  7.27(d, J=7.09Hz, 1H) 7.05(t, J=7.95Hz, 1H) 6.94(d, J=8.19Hz, 1H) 4.41(s, 2H) 3.52-3.55(m, 2H), 1.75-1.95(m, 4H), 1.39(s, 3H)。C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S的LC-MS(ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup>计算值: 415.1; 实测值415.0。

[1962] 实施例309-3-({5-[(3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基]-6-(羟基甲基)-3-甲基吡嗪-2-基}氢硫基)-2-氯-N,N-二甲基苯甲酰胺的合成



[1964] 以类似于实施例277的方式合成3-({5-[(3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基]-6-(羟基甲基)-3-甲基吡嗪-2-基}氢硫基)-2-氯-N,N-二甲基苯甲酰胺, 但用3-溴-2-氯-N,N-二甲基苯甲酰胺取代4-溴-3-氯-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)吡啶。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8.47(s, 2H), 7.33(t, J=7.7Hz, 1H), 7.25(dd, J=7.6, 1.6Hz, 1H), 7.21(dd, J=7.8, 1.6Hz, 1H), 4.57(d, J=1.7Hz, 2H), 4.30(d, J=6.7Hz, 1H), 3.96(d, J=9.1Hz, 1H), 3.85(d, J=9.1Hz, 1H), 3.74(dd, J=32.2, 13.1Hz, 3H), 3.41(d, J=4.1Hz, 1H), 3.13(s, 3H), 2.91(s, 3H), 2.50(s, 3H), 2.01-1.84(m, 4H), 1.72(d, J=12.9Hz, 1H), 1.32(d, J=6.5Hz, 3H)。LC-MS(ESI) m/z: C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S的[M+H]<sup>+</sup>计算值: 506.19; 实测值506.4。

[1965] 3-溴-2-氯-N,N-二甲基苯甲酰胺的合成。



[1967] 向3-溴-2-二氯苯甲酸(200mg, 849 $\mu$ mol)于DMF(8.48mL)中的溶液中添加二甲胺盐酸盐(76.0mg, 933 $\mu$ mol)、EDCI(193mg, 1.01mmol)、HOBt(136mg, 1.01mmol)及DIPEA(367 $\mu$ L, 2.12mmol)。允许在室温在密封小瓶中将混合物搅拌过夜。用EtOAc及H<sub>2</sub>O稀释所得混合物。分离有机层,接着用H<sub>2</sub>O洗涤三次。使有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤,并且在减压下浓缩。藉由急骤色谱法纯化残余物,产生3-溴-2-氯-N,N-二甲基苯甲酰胺(280mg, 1.06mmol, 63.2%)。C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>BrClNO的LCMS (ESI): m/z: [M+H]<sup>+</sup>计算值: 261.96; 实测值261.8。

[1968] 生物学实施例-SHP2变构抑制分析

[1969] 不希望受理论束缚,经由双酪胺酰基磷酸化肽与其Src同源性2(SH2)结构域的结合使SHP变构活化。后一活化步骤引起SHP2的自抑制界面释放,由此又致使SHP2蛋白质酪氨酸磷酸酶(PTP)具有活性且可用于底物识别及反应催化。在瞬发荧光分析格式下使用替代底物DiFMUP来监测SHP2的催化活性。

[1970] 在室温在平底无结合表面型96孔黑色聚苯乙烯盘(Corning, 目录号3650)中使用100 $\mu$ L最终反应体积及以下分析缓冲液条件进行磷酸酶反应: 50mM HEPES pH 7.2、100mM NaCl、0.5mM EDTA、0.05% P-20、1mM DTT。

[1971] 使用以下分析法来监测由本公开化合物(浓度自0.00005至10 $\mu$ M变化)所致的SHP2抑制: 将0.2nM SHP2与0.5 $\mu$ M活化肽1(序列: H<sub>2</sub>N-LN(pY)IDLDLV(dPEG8)LST(pY)ASINFQK-酰胺)或活化肽2(序列: H<sub>2</sub>N-LN(pY)AQLWHA(dPEG8)LTI(pY)ATIRRF-酰胺)一起温育。在25 $^{\circ}$ C培育30至60分钟之后,向反应物中添加替代底物DiFMUP(Invitrogen, 目录号D6567),且藉由使用酶标仪(Envision、Perkin-Elmer或Spectramax M5, Molecular Devices)进行动力学读取来测定活性。激发及发射波长分别为340nm及450nm。由数据的线性拟合来确定初始速率,且使用标准化IC<sub>50</sub>回归曲线拟合与基于对照物的标准化来分析抑制剂剂量反应曲线。

[1972] 使用以上方案,由某些化合物所致的SHP2抑制示于表13中。

[1973] 表13: 测试化合物的SHP2抑制

[1974]

化合物	SHP2 IC <sub>50</sub> , nM
化合物10(实施例1)	83
化合物31(实施例23)	43
化合物32(实施例24)	104
化合物A-228(实施例228)	1.6

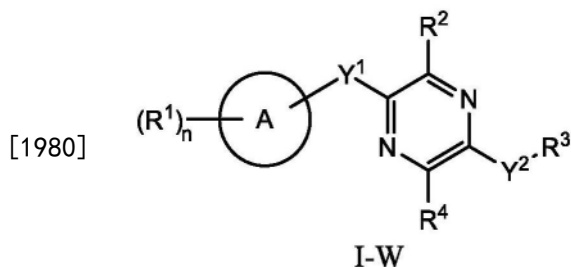
[1975] 在一些实施方案中,以上所描述的分析法中所测试的本公开化合物显示低于1000nM的活性。在一些实施方案中,以上所描述的分析法中所测试的本公开化合物显示约10nM至约100nM的活性。在一些实施方案中,以上所描述的分析法中所测试的本公开化合物显示10nM至100nM的活性。在一些实施方案中,以上所描述的分析法中所测试的本公开化合物显示低于10nM的活性。

[1976] 等同物

[1977] 尽管已结合以上所阐述的特定实施方案描述本公开,但许多其替代方案、修改及其他变化形式对本领域普通技术人员将显而易见。所有此类替代方案、修改及变化形式均意欲属于本公开的精神及范畴内。

[1978] 本发明还涉及以下各项的实施方案:

[1979] 项1.一种式I-W的化合物:



[1981] 或其药学上可接受的盐、前药、溶剂合物、水合物、互变异构体及异构体,其中:

[1982] A为环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基,其中环烷基、杂环烷基、芳基及杂芳基为5元至12元单环或5元至12元多环;

[1983] Y<sup>1</sup>为-S-、直接键、-NH-、-S(O)<sub>2</sub>-、-S(O)<sub>2</sub>-NH-、-C(=CH<sub>2</sub>)-、-CH-或-S(O)-;

[1984] Y<sup>2</sup>为-NR<sup>a</sup>-、-(CR<sup>a</sup>)<sub>m</sub>-、-C(O)-、-C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>NH-、-(CR<sup>a</sup>)<sub>m</sub>O-、-C(O)N(R<sup>a</sup>)-、-N(R<sup>a</sup>)C(O)-、-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)-、-N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>2</sub>-、-N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>a</sup>)-、-N(R<sup>a</sup>)C(S)N(R<sup>a</sup>)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-OC(O)N(R<sup>a</sup>)-、-N(R<sup>a</sup>)C(O)O-、-C(O)N(R<sup>a</sup>)O-、-N(R<sup>a</sup>)C(S)-、-C(S)N(R<sup>a</sup>)-或-OC(O)O-;其中Y<sup>2</sup>左侧的键如图所示与吡嗪环结合且该Y<sup>2</sup>部分右侧的键如图所示与R<sup>3</sup>结合;

[1985] R<sup>1</sup>在每一次出现时独立地为-H、-D、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、-C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、-OH、-OR<sup>6</sup>、卤素、-NO<sub>2</sub>、-CN、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-SR<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>6</sup>、-C(O)R<sup>5</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>C(O)R<sup>6</sup>、单环或多环杂环基、螺杂环基、杂芳基或桥氧基,其中各烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基、杂环基、螺杂环基或杂芳基任选地经一或多个以下基团取代:-OH、卤素、-NO<sub>2</sub>、桥氧基、=O、-CN、-R<sup>5</sup>、-OR<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-SR<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>6</sup>、杂环、芳基或杂芳基;

[1986] R<sup>2</sup>独立地为-OH、-CN、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、-C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、F、Br、I、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、芳基、含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂环基或含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂芳基;其中各烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基、杂环基或杂芳基任选地经一或多个以下基团取代:-OH、卤素、-NO<sub>2</sub>、桥氧基、-CN、-R<sup>5</sup>、-OR<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-SR<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>6</sup>、杂环、芳基或杂芳基;且其中该杂环基或杂芳基并非经由氮原子连接;

[1987] R<sup>a</sup>在每一次出现时独立地为-H、-D、-OH、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、3元至12元杂环基或-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-芳基,其中各烷基或环烷基任选地经一或多个-NH<sub>2</sub>取代,或其中2个R<sup>a</sup>与其两者皆连接的碳原子一起可组合以形成3元至8元环烷基;

[1988] R<sup>b</sup>在每一次出现时独立地为-H、-D、-OH、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-芳基、含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂环基或含有1至5个选自由

N、S、P及O组成的组的杂原子的杂芳基；其中各烷基、环烷基、烯基、杂环、杂芳基或 $-(CH_2)_n-$ 芳基任选地经一或多个以下基团取代： $-OH$ 、卤素、 $-NO_2$ 、桥氧基、 $-CN$ 、 $-R^5$ 、 $-OR^5$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-SR^5$ 、 $-S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-NR^5S(O)_2R^6$ 、 $-S(O)NR^5R^6$ 、 $-S(O)R^5$ 、 $-NR^5S(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5S(O)R^6$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5C(O)R^6$ 、杂环、芳基、杂芳基、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ ；

[1989]  $R^3$ 独立地为 $-H$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基、3元至12元单环或多环杂环、5元至12元螺杂环、 $C_3-C_8$ 环烷基或 $-(CH_2)_n-R^b$ ，其中各烷基、螺杂环、杂环或环烷基任选地经一或多个 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-OR^b$ 、 $-NHR^b$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、杂环基或螺杂环基取代；或者

[1990]  $R^3$ 可与 $R^a$ 组合以形成3元至12元单环或多环杂环或者5元至12元螺杂环，其中各杂环或螺杂环任选地经一或多个 $-C_1-C_6$ 烷基、卤素、 $-OH$ 、 $-OR^b$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^b$ 、杂芳基、杂环基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-COOR^b$ 、 $-CONHR^b$ 、 $-CONH(CH_2)_nCOOR^b$ 、 $-NHCOOR^b$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 或 $=O$ 取代；

[1991]  $R^4$ 独立地为 $-H$ 、 $-D$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_6$ 卤烷基、 $-C_1-C_6$ 羟基烷基、 $-CF_2OH$ 、 $-CHFOH$ 、 $-NH-NHR^5$ 、 $-NH-OR^5$ 、 $-O-NR^5R^6$ 、 $-NHC(O)R^5$ 、 $-NHC(O)NHR^5$ 、 $-NHS(O)_2R^5$ 、 $-NHS(O)_2NHR^5$ 、 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(O)OR^5$ 、 $-NH(CH_2)_nOH$ 、 $-C(O)NH(CH_2)_nOH$ 、 $-C(O)NH(CH_2)_nR^b$ 、 $-C(O)R^b$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-S(O)_2NR^5R^6$ 、 $C_3-C_8$ 环烷基、芳基、含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂环基或含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂芳基，其中各烷基、环烷基或杂环基任选地经一或多个 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-OR^b$ 、卤素或桥氧基取代；其中各芳基或杂芳基任选地经一或多个 $-OH$ 、 $-NH_2$ 或卤素取代；或者

[1992]  $R^a$ 及 $R^4$ 与其所连接的原子一起可组合以形成单环或多环 $C_3-C_{12}$ 环烷基或者单环或多环3元至12元杂环，其中该环烷基或杂环任选地经桥氧基取代；其中该杂环任选地在该杂环中包含 $-S(O)_2-$ ；

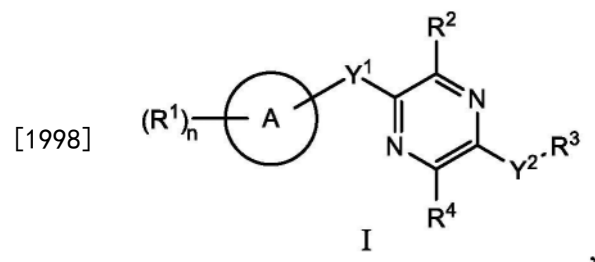
[1993]  $R^5$ 及 $R^6$ 在每一次出现时独立地为 $-H$ 、 $-D$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基、 $-C_4-C_8$ 环烯基、 $-C_2-C_6$ 炔基、 $-C_3-C_8$ 环烷基、单环或多环3元至12元杂环、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 、卤素、 $-NR^7R^8$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 或 $-CN$ ；

[1994]  $R^7$ 及 $R^8$ 在每一次出现时独立地为 $-H$ 、 $-D$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基、 $-C_4-C_8$ 环烯基、 $-C_2-C_6$ 炔基、 $-C_3-C_8$ 环烷基、 $-OR^b$ 或者单环或多环3元至12元杂环，其中各烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基或杂环任选地经一或多个 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$ 取代；

[1995]  $m$ 在每一次出现时独立地为1、2、3、4、5或6；且

[1996]  $n$ 在每一次出现时独立地为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

[1997] 项2. 项1的化合物，其中该化合物为式I：



[1999] 或其药学上可接受的盐、前药、溶剂合物、水合物、互变异构体或异构体，其中：

[2000] A为5元至12元单环或多环环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

[2001]  $Y^1$ 为-S-或直接键；

[2002]  $Y^2$ 为 $-NR^a-$ 、 $-(CR^a)_m-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(R^a)_2NH-$ 、 $-(CR^a)_mO-$ 、 $-C(O)N(R^a)-$ 、 $-N(R^a)C(O)-$ 、 $-S(O)_2N(R^a)-$ 、 $-N(R^a)S(O)_2-$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^a)-$ 、 $-N(R^a)C(S)N(R^a)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)N(R^a)-$ 、 $-N(R^a)C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^a)O-$ 、 $-N(R^a)C(S)-$ 、 $-C(S)N(R^a)-$ 或 $-OC(O)O-$ ；其中 $Y^2$ 左侧的键如图所示与吡嗪环结合且该 $Y^2$ 部分右侧的键与 $R^3$ 结合；

[2003]  $R^1$ 在每一次出现时独立地为-H、-D、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基、 $-C_4-C_8$ 环烯基、 $-C_2-C_6$ 炔基、 $-C_3-C_8$ 环烷基、-OH、卤素、 $-NO_2$ 、-CN、 $-NR^5R^6$ 、 $-SR^5$ 、 $-S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-NR^5S(O)_2R^6$ 、 $-S(O)NR^5R^6$ 、 $-S(O)R^5$ 、 $-NR^5S(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5S(O)R^6$ 、 $-C(O)R^5$ 或 $-CO_2R^5$ ，其中各烷基、烯基、环烯基、炔基或环烷基任选地经一或多个以下基团取代：-OH、卤素、 $-NO_2$ 、桥氧基、-CN、 $-R^5$ 、 $-OR^5$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-SR^5$ 、 $-S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-NR^5S(O)_2R^6$ 、 $-S(O)NR^5R^6$ 、 $-S(O)R^5$ 、 $-NR^5S(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5S(O)R^6$ 、杂环、芳基或杂芳基；

[2004]  $R^2$ 独立地为-OH、-CN、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基、 $-C_4-C_8$ 环烯基、 $-C_2-C_6$ 炔基、 $-C_3-C_8$ 环烷基、芳基、含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂环基或含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂芳基；其中各烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基、杂环基或杂芳基任选地经一或多个以下基团取代：-OH、卤素、 $-NO_2$ 、桥氧基、-CN、 $-R^5$ 、 $-OR^5$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-SR^5$ 、 $-S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-NR^5S(O)_2R^6$ 、 $-S(O)NR^5R^6$ 、 $-S(O)R^5$ 、 $-NR^5S(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5S(O)R^6$ 、杂环、芳基或杂芳基；且其中该杂环基或杂芳基并非经由氮原子连接；

[2005]  $R^a$ 在每一次出现时独立地为-H、-D、-OH、 $-C_3-C_8$ 环烷基或 $-C_1-C_6$ 烷基，其中各烷基或环烷基任选地经一或多个 $-NH_2$ 取代，其中2个 $R^a$ 与其两者皆连接的碳原子一起可组合以形成3元至8元环烷基；

[2006]  $R^b$ 在每一次出现时独立地为-H、-D、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_3-C_8$ 环烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基或含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂环基；其中各烷基、环烷基、烯基或杂环任选地经一或多个以下基团取代：-OH、卤素、 $-NO_2$ 、桥氧基、-CN、 $-R^5$ 、 $-OR^5$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-SR^5$ 、 $-S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-NR^5S(O)_2R^6$ 、 $-S(O)NR^5R^6$ 、 $-S(O)R^5$ 、 $-NR^5S(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5S(O)R^6$ 、杂环、芳基或杂芳基；

[2007]  $R^3$ 独立地为 $-C_1-C_6$ 烷基或者3元至12元单环或多环杂环，其中各烷基或杂环任选地经一或多个 $-C_1-C_6$ 烷基、-OH或 $-NH_2$ 取代；或者

[2008]  $R^3$ 可与 $R^a$ 组合以形成3元至12元单环或多环杂环或者5元至12元螺杂环，其中各杂环或螺杂环任选地经 $-C_1-C_6$ 烷基、-OH或 $-NH_2$ 取代；

[2009]  $R^4$ 独立地为-H、-D或 $-C_1-C_6$ 烷基，其中各烷基任选地经一或多个-OH、 $-NH_2$ 、卤素或桥氧基取代；或者

[2010]  $R^a$ 及 $R^4$ 与其所连接的原子一起可组合以形成单环或多环 $C_3-C_{12}$ 环烷基或者单环或多环3元至12元杂环，其中该环烷基或杂环任选地经桥氧基取代；

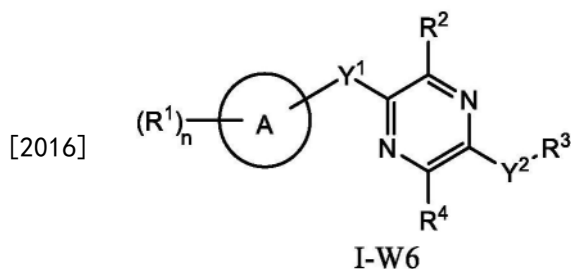
[2011]  $R^5$ 及 $R^6$ 在每一次出现时各自独立地为-H、-D、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基、 $-C_4-C_8$ 环烯基、 $-C_2-C_6$ 炔基、 $-C_3-C_8$ 环烷基、单环或多环3元至12元杂环、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 、卤素、 $-NR^7R^8$ 、 $-NO_2$ 或-CN；

[2012]  $R^7$ 及 $R^8$ 在每一次出现时独立地为-H、-D、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基、 $-C_4-C_8$ 环烯基、 $-C_2-C_6$ 炔基、 $-C_3-C_8$ 环烷基或者单环或多环3元至12元杂环，其中各烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基或杂环任选地经一或多个-OH、-SH、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 或-CN取代；

[2013] m在每一次出现时独立地为1、2、3、4、5或6；且

[2014] n在每一次出现时独立地为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

[2015] 项3. 项1的化合物, 其中该化合物为式I-W6:



[2017] 或其药学上可接受的盐、前药、溶剂合物、水合物、互变异构体或异构体, 其中:

[2018] A为5元至12元单环或多环杂芳基;

[2019] Y<sup>1</sup>为-S-;

[2020] Y<sup>2</sup>为-NR<sup>a</sup>-; 其中Y<sup>2</sup>左侧的键如图所示与吡嗪环结合且该Y<sup>2</sup>部分右侧的键如图所示与R<sup>3</sup>结合;

[2021] R<sup>3</sup>与R<sup>a</sup>组合以形成3元至12元单环或多环杂环或者5元至12元螺杂环, 其中各杂环或螺杂环任选地经一或多个以下基团取代: -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-OH、-NH<sub>2</sub>、杂芳基、杂环基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH<sub>2</sub>、-COOR<sup>b</sup>、-CONHR<sup>b</sup>、-CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOR<sup>b</sup>、-NHCOOR<sup>b</sup>、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>或-CH<sub>2</sub>F;

[2022] R<sup>1</sup>在每一次出现时独立地为-H、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-OH、卤素、-NO<sub>2</sub>、-CN、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-SR<sup>5</sup>、-C(O)R<sup>5</sup>或-CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>;

[2023] R<sup>2</sup>为-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基;

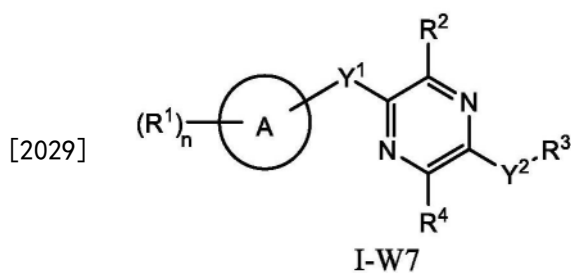
[2024] R<sup>b</sup>在每一次出现时独立地为-H或-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基;

[2025] R<sup>4</sup>为-H、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤烷基、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羟基烷基、-CF<sub>2</sub>OH、-CHFOH、-C(O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH、-C(O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>b</sup>、-C(O)R<sup>b</sup>、-C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-OH或-CN, 其中烷基任选地经一或多个-OH、-NH<sub>2</sub>、卤素或桥氧基取代; 或者

[2026] R<sup>5</sup>及R<sup>6</sup>在每一次出现时各自独立地为-H或-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基; 且

[2027] n在每一次出现时独立地为1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

[2028] 项4. 项1的化合物, 其中该化合物为式I-W7:



[2030] 或其药学上可接受的盐、前药、溶剂合物、水合物、互变异构体或异构体, 其中:

[2031] A为5元至12元单环或多环杂芳基;

[2032] Y<sup>1</sup>为直接键;

[2033] Y<sup>2</sup>为-NR<sup>a</sup>-; 其中Y<sup>2</sup>左侧的键如图所示与吡嗪环结合且该Y<sup>2</sup>部分右侧的键如图所示与R<sup>3</sup>结合;

[2034]  $R^3$ 与 $R^a$ 组合以形成3元至12元单环或多环杂环或者5元至12元螺杂环,其中各杂环或螺杂环任选地经一或多个以下基团取代: $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、杂芳基、杂环基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-COOR^b$ 、 $-CONHR^b$ 、 $-CONH(CH_2)_nCOOR^b$ 、 $-NHCOOR^b$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ ;

[2035]  $R^1$ 在每一次出现时独立地为 $-H$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、卤素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-SR^5$ 、 $-C(O)R^5$ 或 $-CO_2R^5$ ;

[2036]  $R^2$ 为 $-C_1-C_6$ 烷基;

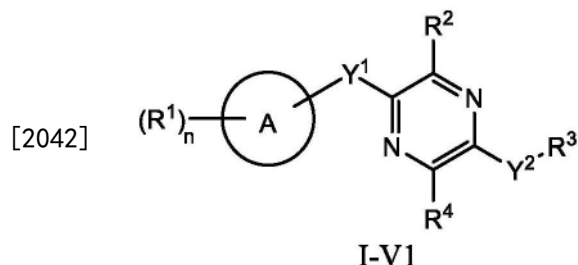
[2037]  $R^b$ 在每一次出现时独立地为 $-H$ 或 $-C_1-C_6$ 烷基;

[2038]  $R^4$ 为 $-H$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_6$ 卤烷基、 $-C_1-C_6$ 羟基烷基、 $-CF_2OH$ 、 $-CHFOH$ 、 $-C(O)NH(CH_2)_nOH$ 、 $-C(O)NH(CH_2)_nR^b$ 、 $-C(O)R^b$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-OH$ 或 $-CN$ ,其中烷基任选地经一或多个 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、卤素或桥氧基取代;或者

[2039]  $R^5$ 及 $R^6$ 在每一次出现时各自独立地为 $-H$ 或 $-C_1-C_6$ 烷基;且

[2040]  $n$ 在每一次出现时独立地为1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

[2041] 项5.一种式I-V1的化合物:



[2043] 或其药学上可接受的盐、前药、溶剂合物、水合物、互变异构体或异构体,其中:

[2044]  $A$ 为环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基,其中环烷基、杂环烷基、芳基及杂芳基为5元至12元单环或5元至12元多环;

[2045]  $Y^1$ 为 $-S-$ 、直接键、 $-NH-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NH-$ 、 $-C(=CH_2)-$ 、 $-CH-$ 或 $-S(O)-$ ;

[2046]  $Y^2$ 为 $-NR^a-$ ,其中 $Y^2$ 左侧的键如图所示与吡嗪环结合且该 $Y^2$ 部分右侧的键如图所示与 $R^3$ 结合;

[2047]  $R^a$ 及 $R^4$ 与其所连接的原子一起组合以形成单环或多环 $C_3-C_{12}$ 环烷基或者单环或多环3元至12元杂环,其中该环烷基或杂环任选地经桥氧基取代;其中该杂环任选地在该杂环中包含 $-S(O)_2-$ ;

[2048]  $R^1$ 在每一次出现时独立地为 $-H$ 、 $-D$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基、 $-C_4-C_8$ 环烯基、 $-C_2-C_6$ 炔基、 $-C_3-C_8$ 环烷基、 $-OH$ 、 $-OR^6$ 、卤素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-SR^5$ 、 $-S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-NR^5S(O)_2R^6$ 、 $-S(O)NR^5R^6$ 、 $-S(O)R^5$ 、 $-NR^5S(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5S(O)R^6$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-CO_2R^5$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5C(O)R^6$ 、单环或多环杂环基、螺杂环基、杂芳基或桥氧基,其中各烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基、杂环基、螺杂环基或杂芳基任选地经一或多个以下基团取代: $-OH$ 、卤素、 $-NO_2$ 、桥氧基、 $=O$ 、 $-CN$ 、 $-R^5$ 、 $-OR^5$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-SR^5$ 、 $-S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-NR^5S(O)_2R^6$ 、 $-S(O)NR^5R^6$ 、 $-S(O)R^5$ 、 $-NR^5S(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5S(O)R^6$ 、杂环、芳基或杂芳基;

[2049]  $R^2$ 独立地为 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基、 $-C_4-C_8$ 环烯基、 $-C_2-C_6$ 炔基、 $F$ 、 $Br$ 、 $I$ 、 $-C_3-C_8$ 环烷基、芳基、含有1至5个选自 $N$ 、 $S$ 、 $P$ 及 $O$ 组成的组的杂原子的杂环基或含有1至5个选自 $N$ 、 $S$ 、 $P$ 及 $O$ 组成的组的杂原子的杂芳基;其中各烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基、杂环基或杂芳基任选地经一或多个以下基团取代: $-OH$ 、卤素、 $-NO_2$ 、桥氧基、 $-CN$ 、 $-R^5$ 、

$\text{OR}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{SR}^5$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^6$ 、杂环、芳基或杂芳基；且其中该杂环基或杂芳基并非经由氮原子连接；

[2050]  $\text{R}^b$ 在每一次出现时独立地为-H、-D、-OH、 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基、 $-\text{C}_3-\text{C}_8$ 环烷基、 $-\text{C}_2-\text{C}_6$ 烯基、 $-(\text{CH}_2)_n$ -芳基、含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂环基或含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂芳基；其中各烷基、环烷基、烯基、杂环、杂芳基或 $-(\text{CH}_2)_n$ -芳基任选地经一或多个以下基团取代： $-\text{OH}$ 、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、桥氧基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{R}^5$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{SR}^5$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 、杂环、芳基、杂芳基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ 、 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{F}$ ；

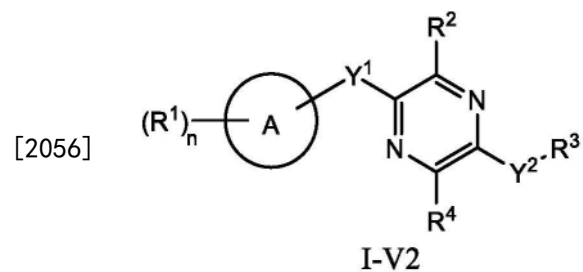
[2051]  $\text{R}^3$ 独立地为-H、 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基、3元至12元单环或多环杂环、5元至12元螺杂环、 $\text{C}_3-\text{C}_8$ 环烷基或 $-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^b$ ，其中各烷基、螺杂环、杂环或环烷基任选地经一或多个 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{NHR}^b$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ 、杂环基或螺杂环基取代；

[2052]  $\text{R}^5$ 及 $\text{R}^6$ 在每一次出现时独立地为-H、-D、 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基、 $-\text{C}_2-\text{C}_6$ 烯基、 $-\text{C}_4-\text{C}_8$ 环烯基、 $-\text{C}_2-\text{C}_6$ 炔基、 $-\text{C}_3-\text{C}_8$ 环烷基、单环或多环3元至12元杂环、 $-\text{OR}^7$ 、 $-\text{SR}^7$ 、卤素、 $-\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 或 $-\text{CN}$ ；

[2053]  $\text{R}^7$ 及 $\text{R}^8$ 在每一次出现时独立地为-H、-D、 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基、 $-\text{C}_2-\text{C}_6$ 烯基、 $-\text{C}_4-\text{C}_8$ 环烯基、 $-\text{C}_2-\text{C}_6$ 炔基、 $-\text{C}_3-\text{C}_8$ 环烷基、 $-\text{OR}^b$ 或者单环或多环3元至12元杂环，其中各烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基或杂环任选地经一或多个 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 或 $-\text{CN}$ 取代；且

[2054]  $n$ 在每一次出现时独立地为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

[2055] 项6.一种式I-V2的化合物：



[2057] 或其药学上可接受的盐、前药、溶剂合物、水合物、互变异构体及异构体，其中：

[2058] A为环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基，其中环烷基、杂环烷基、芳基及杂芳基为5元至12元单环或5元至12元多环；

[2059]  $\text{Y}^1$ 为-S-、直接键、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(=\text{CH}_2)-$ 、 $-\text{CH}-$ 或 $-\text{S}(\text{O})-$ ；

[2060]  $\text{Y}^2$ 为 $-\text{NR}^a-$ ，其中 $\text{Y}^2$ 左侧的键如图所示与吡嗪环结合且该 $\text{Y}^2$ 部分右侧的键如图所示与 $\text{R}^3$ 结合；

[2061]  $\text{R}^3$ 与 $\text{R}^a$ 组合以形成3元至12元多环杂环或5元至12元螺杂环，其中各杂环或螺杂环任选地经一或多个 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基、卤素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^b$ 、杂芳基、杂环基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ 、 $-\text{COOR}^b$ 、 $-\text{CONHR}^b$ 、 $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_n\text{COOR}^b$ 、 $-\text{NHCOR}^b$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 或 $=\text{O}$ 取代；

[2062]  $\text{R}^1$ 在每一次出现时独立地为-H、-D、 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基、 $-\text{C}_2-\text{C}_6$ 烯基、 $-\text{C}_4-\text{C}_8$ 环烯基、 $-\text{C}_2-\text{C}_6$ 炔基、 $-\text{C}_3-\text{C}_8$ 环烷基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^6$ 、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{SR}^5$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{C}$

(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>C(O)R<sup>6</sup>、单环或多环杂环基、螺杂环基、杂芳基或桥氧基,其中各烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基、杂环基、螺杂环基或杂芳基任选地经一或多个以下基团取代:-OH、卤素、-NO<sub>2</sub>、桥氧基、=O、-CN、-R<sup>5</sup>、-OR<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-SR<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>6</sup>、杂环、芳基或杂芳基;

[2063] R<sup>2</sup>独立地为-NH<sub>2</sub>、-OH、-CN、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、-C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、F、Br、I、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、芳基、含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂环基或含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂芳基;其中各烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基、杂环基或杂芳基任选地经一或多个以下基团取代:-OH、卤素、-NO<sub>2</sub>、桥氧基、-CN、-R<sup>5</sup>、-OR<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-SR<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>6</sup>、杂环、芳基或杂芳基;且其中该杂环基或杂芳基并非经由氮原子连接;

[2064] R<sup>b</sup>在每一次出现时独立地为-H、-D、-OH、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-芳基、含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂环基或含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂芳基;其中各烷基、环烷基、烯基、杂环、杂芳基或-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-芳基任选地经一或多个以下基团取代:-OH、卤素、-NO<sub>2</sub>、桥氧基、-CN、-R<sup>5</sup>、-OR<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-SR<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>6</sup>、-C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>C(O)R<sup>6</sup>、杂环、芳基、杂芳基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>或-CHF<sub>2</sub>;

[2065] R<sup>4</sup>独立地为-H、-D、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤烷基、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羟基烷基、-CF<sub>2</sub>OH、-CHFOH、-NH-NHR<sup>5</sup>、-NH-OR<sup>5</sup>、-O-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NHC(O)R<sup>5</sup>、-NHC(O)NHR<sup>5</sup>、-NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-NHS(O)<sub>2</sub>NHR<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>OH、-C(O)OR<sup>5</sup>、-NH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH、-C(O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH、-C(O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>b</sup>、-C(O)R<sup>b</sup>、-NH<sub>2</sub>、-OH、-CN、-C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、芳基、含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂环基或含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂芳基,其中各烷基、环烷基或杂环基任选地经一或多个-OH、-NH<sub>2</sub>、-OR<sup>b</sup>、卤素或桥氧基取代;其中各芳基或杂芳基任选地经一或多个-OH、-NH<sub>2</sub>或卤素取代;

[2066] R<sup>5</sup>及R<sup>6</sup>在每一次出现时独立地为-H、-D、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、-C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、单环或多环3元至12元杂环、-OR<sup>7</sup>、-SR<sup>7</sup>、卤素、-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-NO<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>或-CN;

[2067] R<sup>7</sup>及R<sup>8</sup>在每一次出现时独立地为-H、-D、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、-C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、-OR<sup>b</sup>或者单环或多环3元至12元杂环,其中各烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基或杂环任选地经一或多个-OH、-SH、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>或-CN取代;且

[2068] n在每一次出现时独立地为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

[2069] 项7. 项5或6的化合物,其中R<sup>2</sup>为-NH<sub>2</sub>。

[2070] 项8. 项1-2和5-7中任一项的化合物,其中A为环烷基。

[2071] 项9. 项1-2和5-7中任一项的化合物,其中A为杂环烷基。

[2072] 项10. 项1-2和5-7中任一项的化合物,其中A为芳基。

[2073] 项11. 项1-2和5-7中任一项的化合物,其中A为杂芳基。

[2074] 项12. 项1-7中任一项的化合物,其中A为吡啶基。

[2075] 项13. 项1-12中任一项的化合物,其中n为1或2。

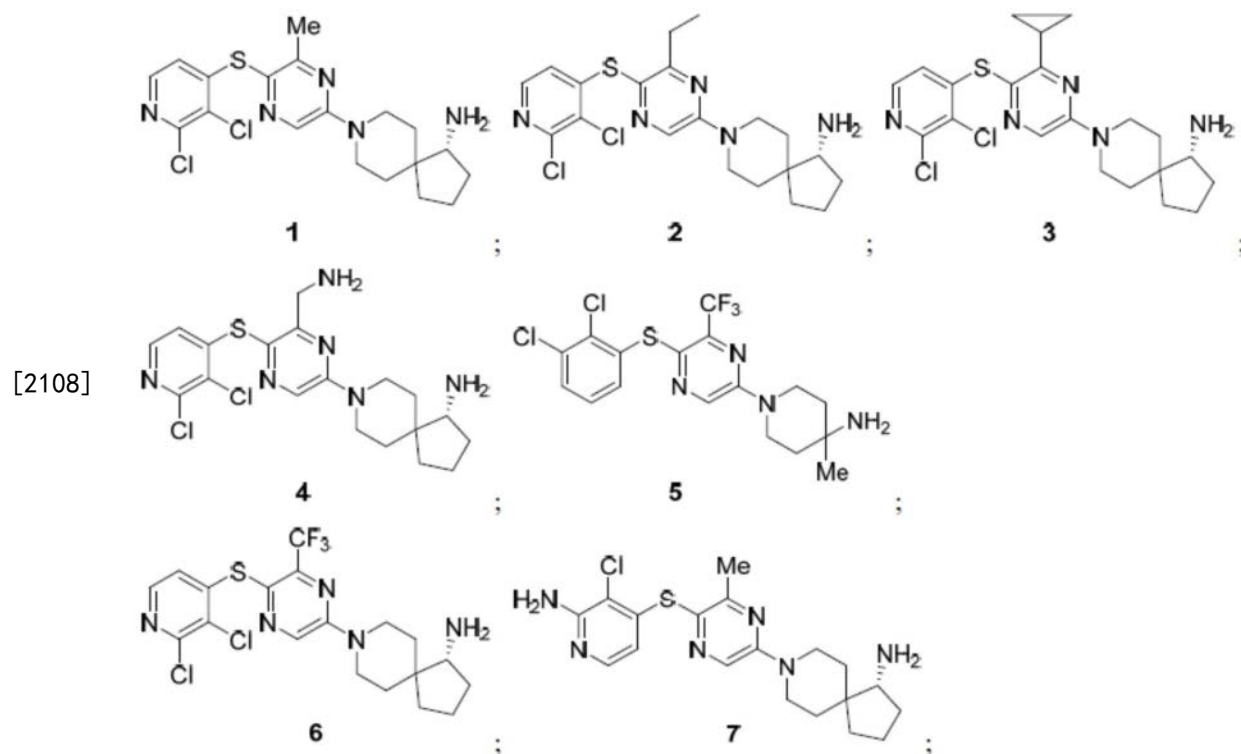
- [2076] 项14. 项1-13中任一项的化合物, 其中 $R^1$ 在每一次出现时独立地为 $-C_1-C_6$ 烷基、卤素或 $-NR^5R^6$ 。
- [2077] 项15. 项1-13中任一项的化合物, 其中 $R^1$ 是独立地选自甲基、氟基、氯基及 $-NH_2$ 。
- [2078] 项16. 项1-2和5-15中任一项的化合物, 其中 $Y^1$ 为 $-S-$ 。
- [2079] 项17. 项1-2和5-15中任一项的化合物, 其中 $Y^1$ 为直接键。
- [2080] 项18. 项1-6和8-17中任一项的化合物, 其中 $R^2$ 为 $-OH$ 。
- [2081] 项19. 项18的化合物, 其中 $R^b$ 为 $-H$ 。
- [2082] 项20. 项18的化合物, 其中 $R^b$ 为 $-C_1-C_6$ 烷基。
- [2083] 项21. 项1-6和8-17中任一项的化合物, 其中 $R^2$ 为 $-CN$ 。
- [2084] 项22. 项1-6和8-17中任一项的化合物, 其中 $R^2$ 为 $-C_1-C_6$ 烷基。
- [2085] 项23. 项22中任一项的化合物, 其中 $R^2$ 为甲基。
- [2086] 项24. 项1-6和8-17中任一项的化合物, 其中 $R^2$ 为 $-C_2-C_6$ 烯基。
- [2087] 项25. 项1-6和8-17中任一项的化合物, 其中 $R^2$ 为 $-C_2-C_6$ 炔基。
- [2088] 项26. 项1-4和6-25中任一项的化合物, 其中 $R^4$ 为 $-C_1-C_6$ 烷基, 该烷基任选地经一或多个 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、卤素或桥氧基取代。
- [2089] 项27. 项26的化合物, 其中 $R^4$ 为 $-C_1-C_6$ 烷基, 其经 $-OH$ 取代。
- [2090] 项28. 项26的化合物, 其中 $R^4$ 为 $-CH_2-OH$ 。
- [2091] 项29. 项1-4和6-25中任一项的化合物, 其中 $R^4$ 为 $-H$ 。
- [2092] 项30. 项1-4和6-25中任一项的化合物, 其中 $R^4$ 为 $-CN$ 。
- [2093] 项31. 项1-4和6-25中任一项的化合物, 其中 $R^4$ 为 $-CF_2OH$ 或 $-CHF_2OH$ 。
- [2094] 项32. 项1-2和7-31中任一项的化合物, 其中 $Y^2$ 为 $-NR^a-$ 。
- [2095] 项33. 项1-2和7-31中任一项的化合物, 其中 $Y^2$ 为 $-(CR^a_2)_m-$ 。
- [2096] 项34. 项1-2、5和7-33中任一项的化合物, 其中 $R^3$ 为 $-C_1-C_6$ 烷基, 该烷基任选地经一或多个 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-OR^b$ 、 $-NHR^b$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、杂环基或螺杂环基取代。
- [2097] 项35. 项1-34中任一项的化合物, 其中 $R^a$ 为 $-H$ 。
- [2098] 项36. 项1-2、5、7-33和35中任一项的化合物, 其中 $R^3$ 为3元至12元单环或多环杂环。
- [2099] 项37. 项1-2、5、7-33和35中任一项的化合物, 其中 $R^3$ 为3元至12元单环杂环。
- [2100] 项38. 项1-2、5-33和35中任一项的化合物, 其中 $R^3$ 为3元至12元多环杂环。
- [2101] 项39. 项1-4和7-33中任一项的化合物, 其中 $R^3$ 及 $R^a$ 连同其所连接的原子一起组合形成3元至12元单环杂环, 该杂环任选地经 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、杂芳基、杂环基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-COOR^b$ 、 $-CONHR^b$ 、 $-CONH(CH_2)_nCOOR^b$ 、 $-NHCOR^b$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 取代。
- [2102] 项40. 项1-4和6-33中任一项的化合物, 其中 $R^3$ 及 $R^a$ 连同其所连接的原子一起组合形成3元至12元多环杂环, 该杂环任选地经 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、杂芳基、杂环基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-COOR^b$ 、 $-CONHR^b$ 、 $-CONH(CH_2)_nCOOR^b$ 、 $-NHCOR^b$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 取代。
- [2103] 项41. 项1-4和6-33中任一项的化合物, 其中 $R^3$ 及 $R^a$ 连同其所连接的原子一起组合形成5元至12元螺杂环, 该螺杂环任选地经 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、杂芳基、杂环基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-COOR^b$ 、 $-CONHR^b$ 、 $-CONH(CH_2)_nCOOR^b$ 、 $-NHCOR^b$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 取代。
- [2104] 项42. 项41的化合物, 其中 $R^3$ 及 $R^a$ 连同其所连接的原子一起组合形成10元至12元螺

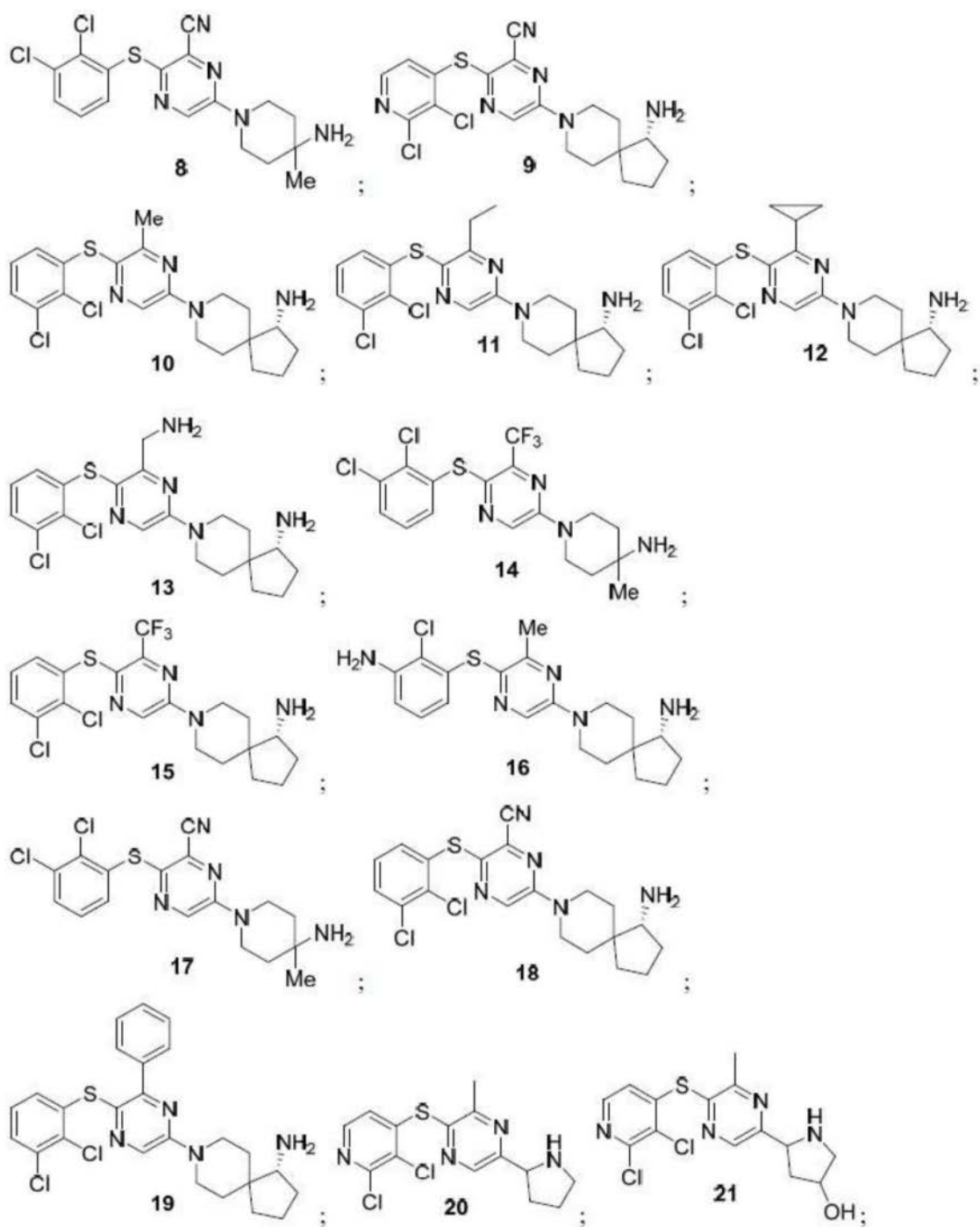
杂环, 该螺杂环任选地经  $-C_1-C_6$  烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、杂芳基、杂环基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-COOR^b$ 、 $-CONHR^b$ 、 $-CONH(CH_2)_nCOOR^b$ 、 $-NHCOOR^b$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$  或  $-CH_2F$  取代。

[2105] 项43. 项1-2、7-25、32-34和36-38中任一项的化合物, 其中 $R^a$ 及 $R^4$ 连同其所连接的原子一起组合形成单环或多环3元至12元环烷基。

[2106] 项44. 项1-2、7-25、32-34和36-38中任一项的化合物, 其中 $R^a$ 及 $R^4$ 连同其所连接的原子一起组合形成单环或多环3元至12元杂环。

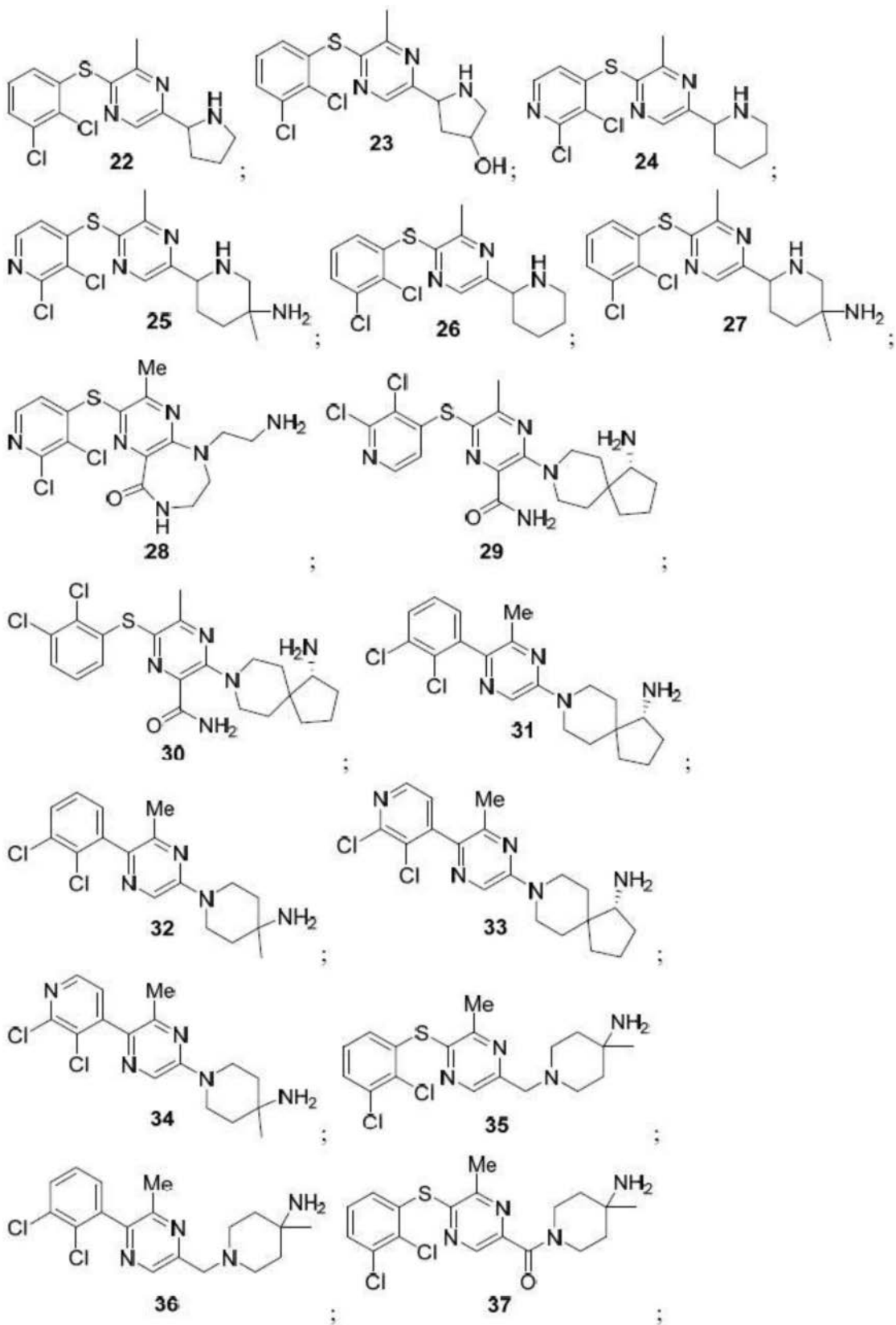
[2107] 项45. 一种化合物或其药学上可接受的盐、前药、溶剂合物、水合物、互变异构体或异构体, 其是选自由以下各项组成的组:

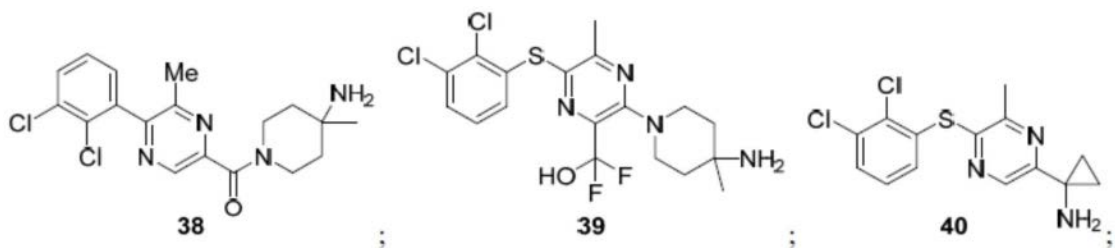




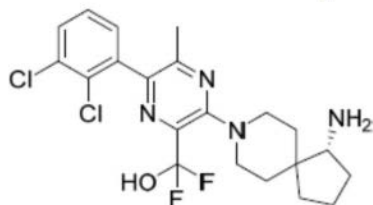
[2109]

[2110]





[2111]



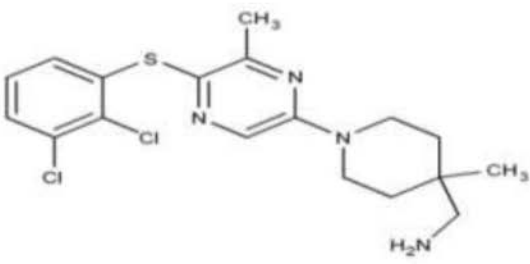
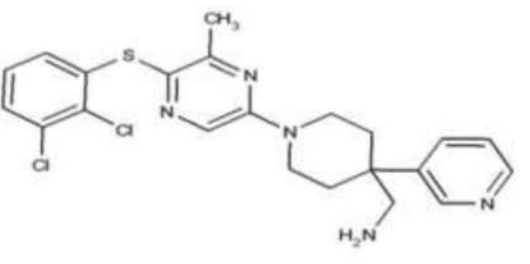
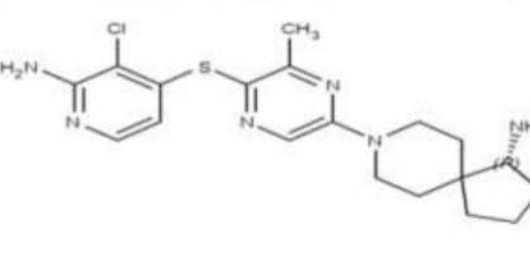
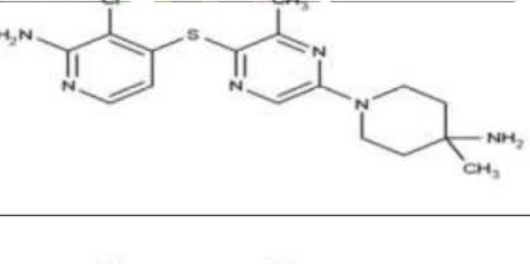
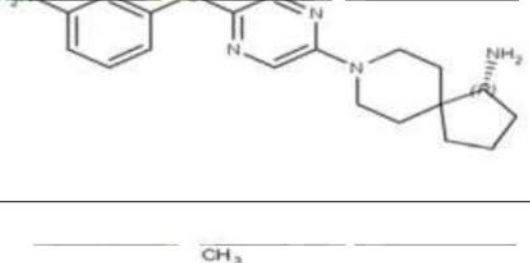
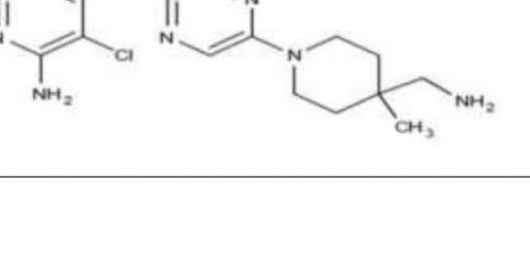
及

41

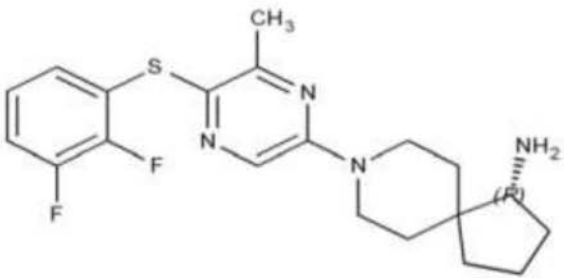
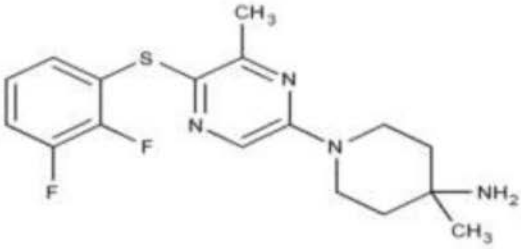
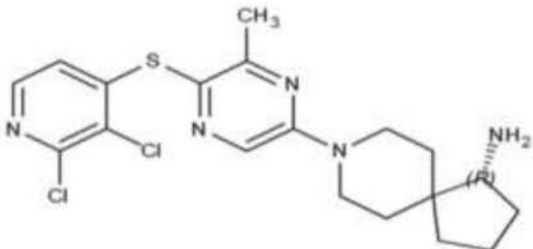
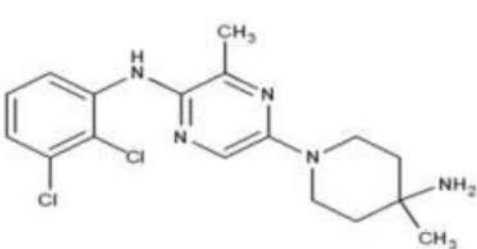
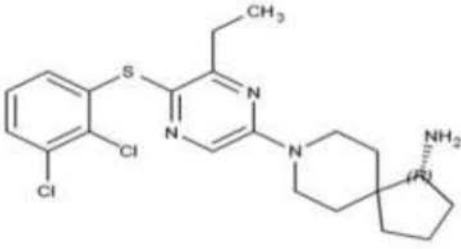
[2112] 项46. 一种化合物或其药学上可接受的盐、前药、溶剂合物、水合物、互变异构体或异构体, 其是选自由以下各项组成的组:

化合物编号	结构
A-1	
A-2	
A-3	

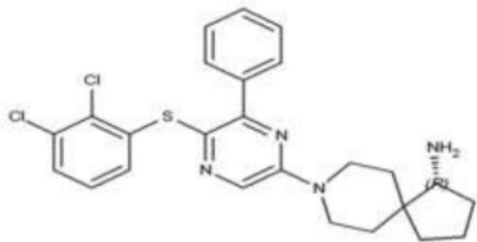
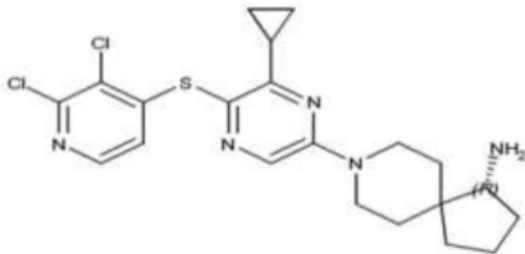
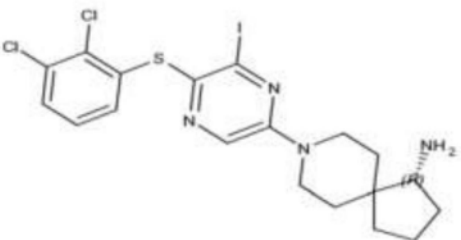
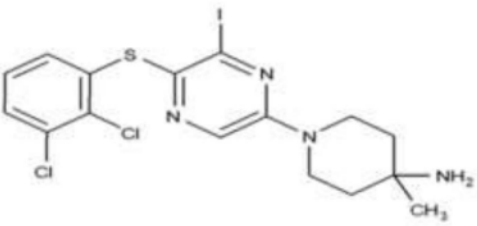
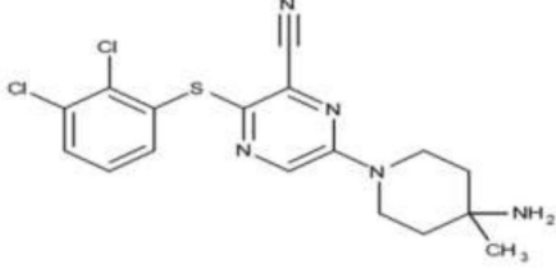
[2113]

A-4		;
A-5		;
A-6		;
A-7		;
A-8		;
A-9		;

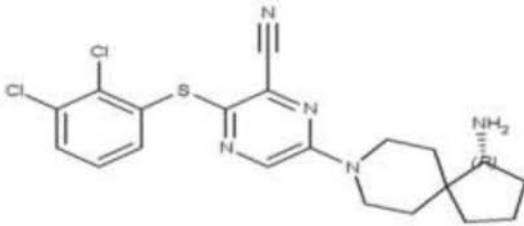
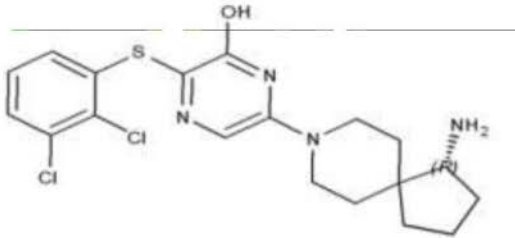
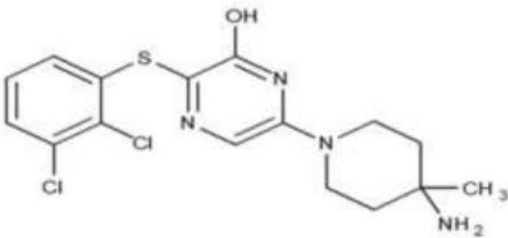
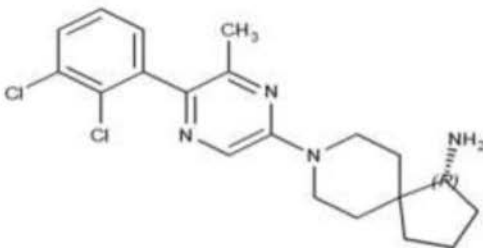
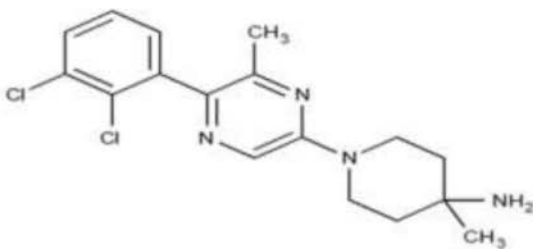
[2114]

A-10		;
A-11		;
[2115] A-12		;
A-13		;
A-14		;

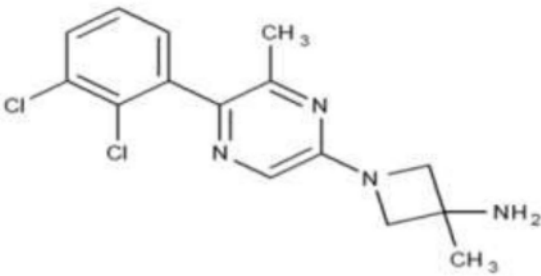
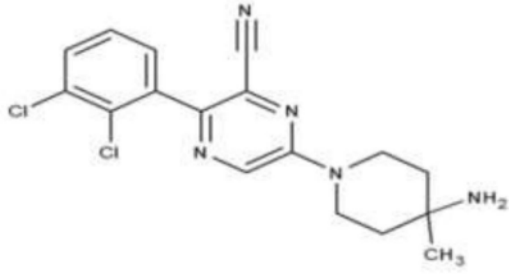
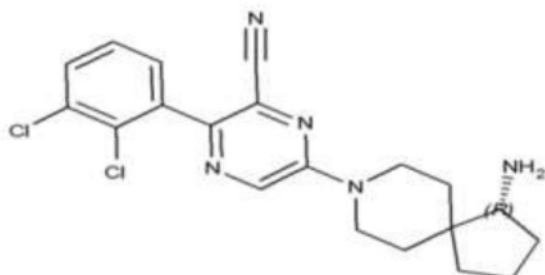
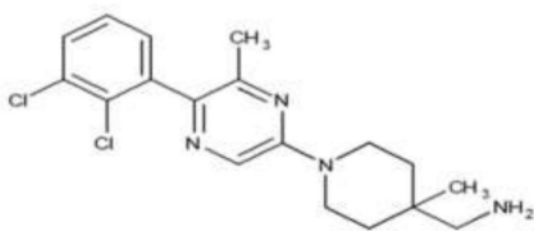
[2116]

A-15		;
A-16		;
A-17		;
A-18		;
A-19		;

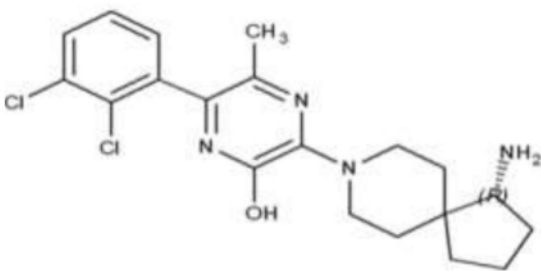
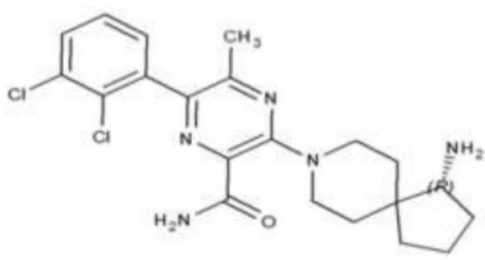
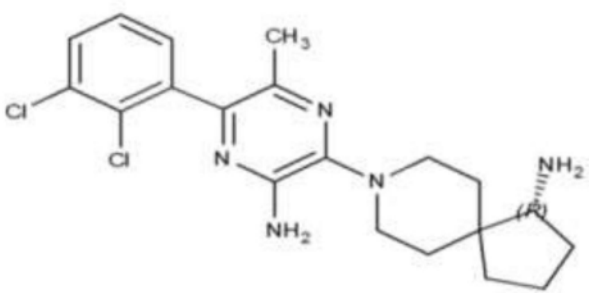
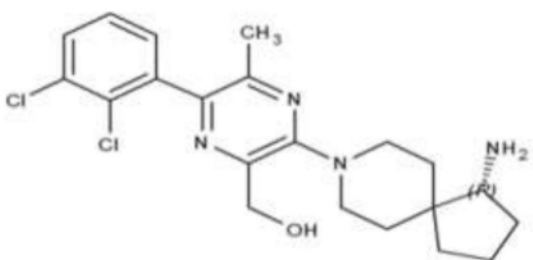
[2117]

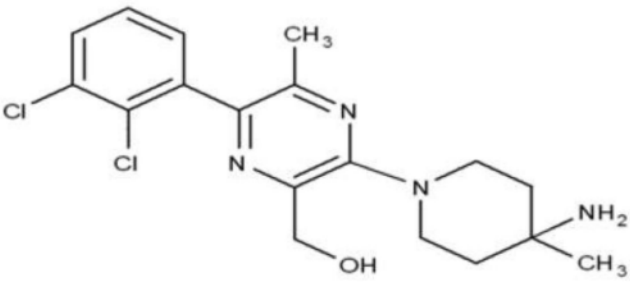
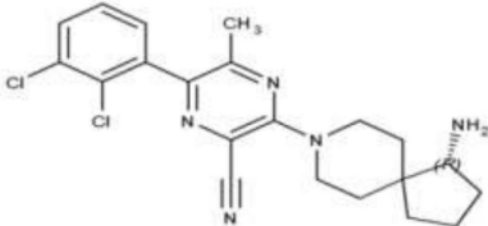
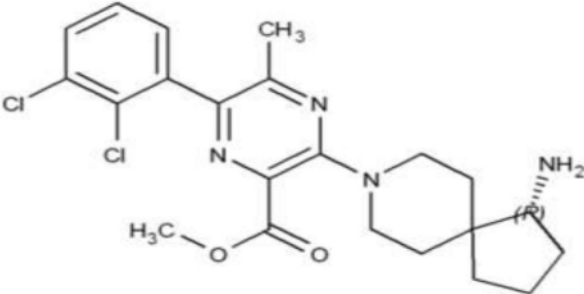
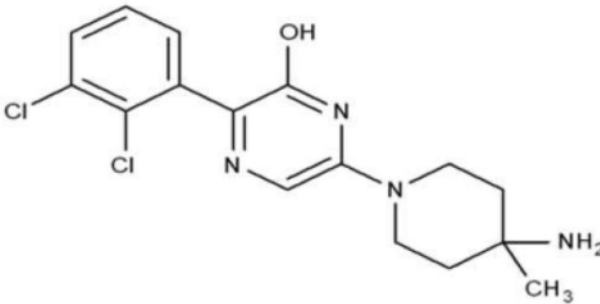
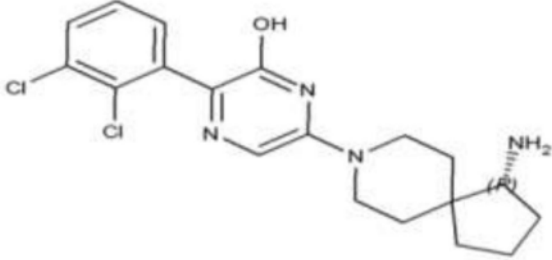
A-20		;
A-21		;
A-22		;
A-23		;
A-24		;

[2118]

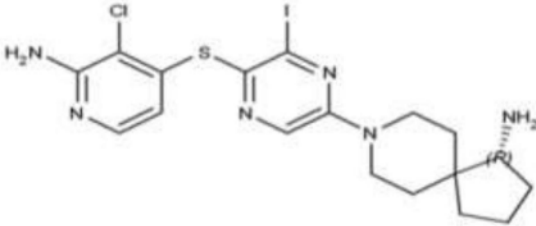
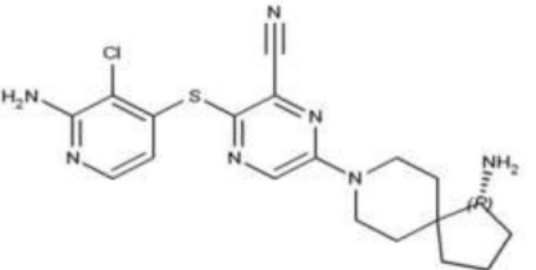
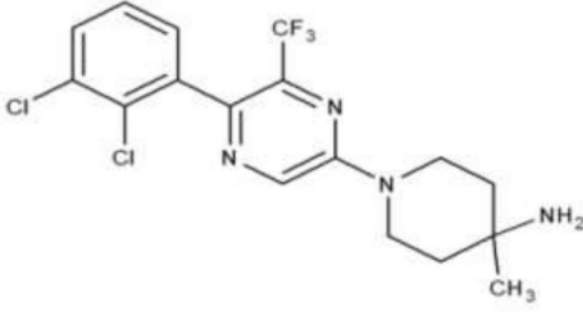
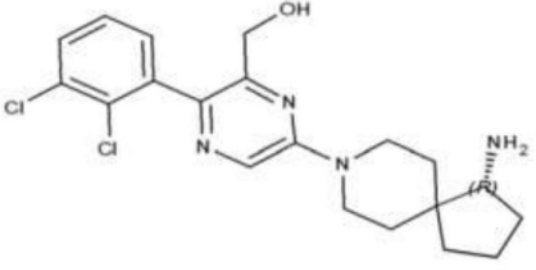
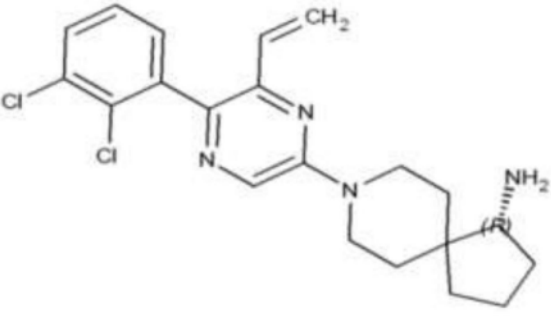
A-25		;
A-26		;
A-27		;
A-28		;

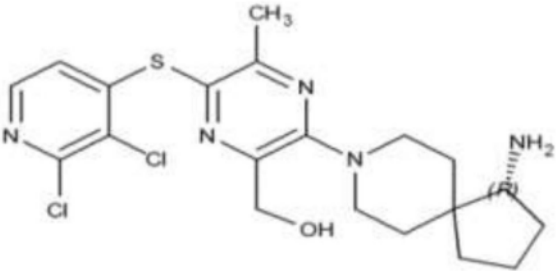
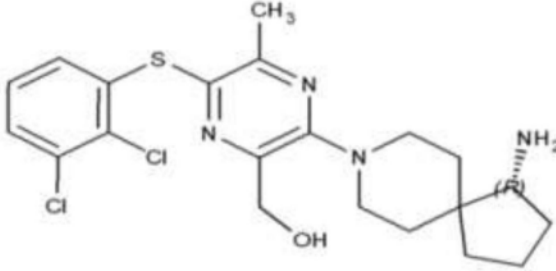
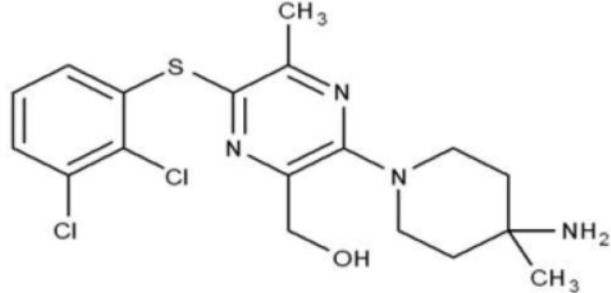
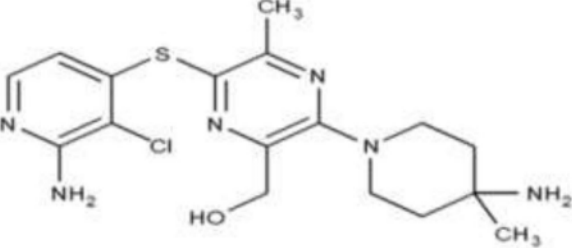
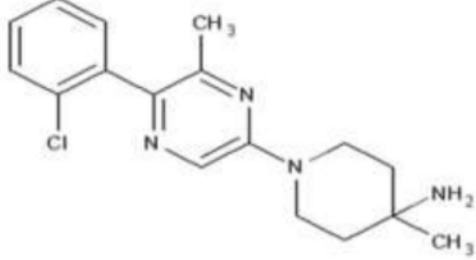
[2119]

A-29		;
A-30		;
A-31		;
A-32		;

A-33		;
A-34		;
[2120] A-35		;
A-36		;
A-37		;

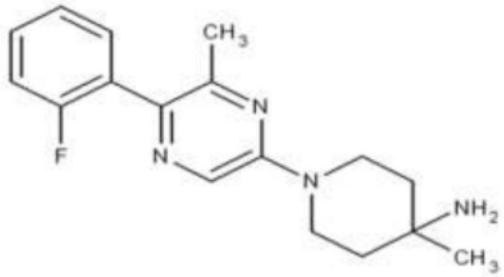
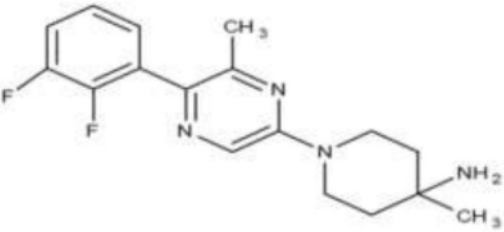
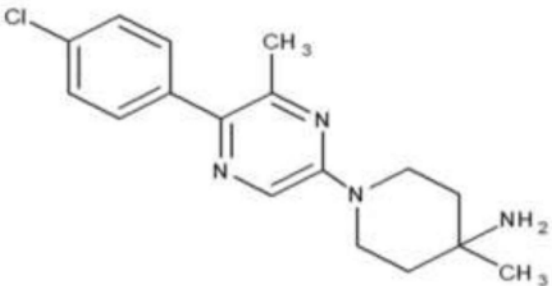
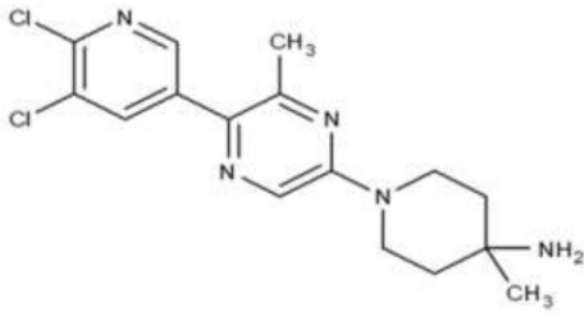
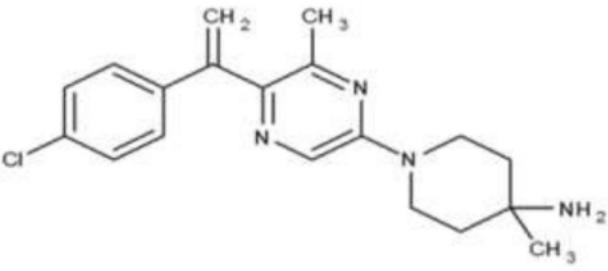
[2121]

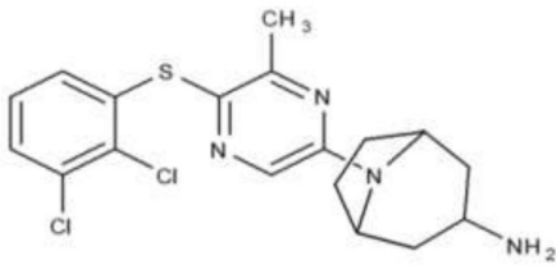
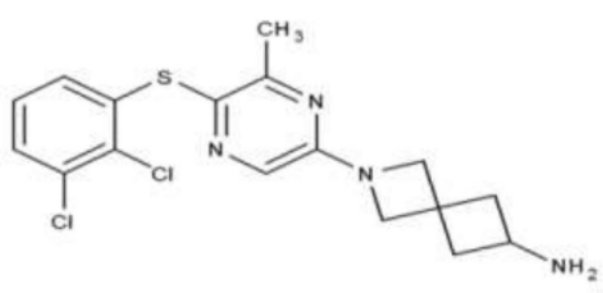
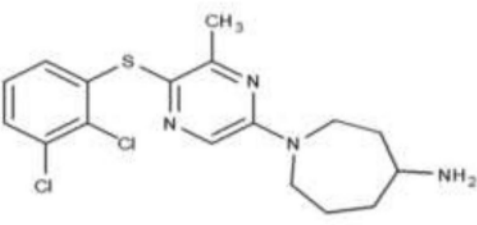
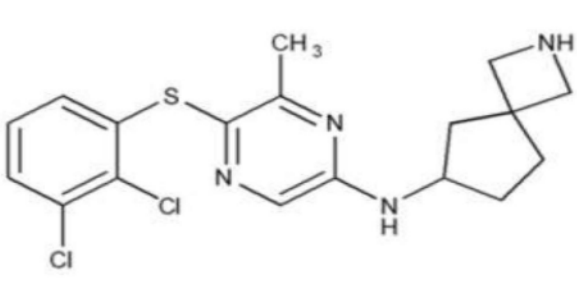
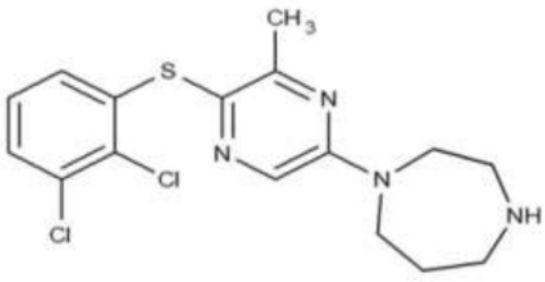
A-38		;
A-39		;
A-40		;
A-41		;
A-42		;

A-43		;
A-44		;
A-45		;
A-46		;
A-47		;

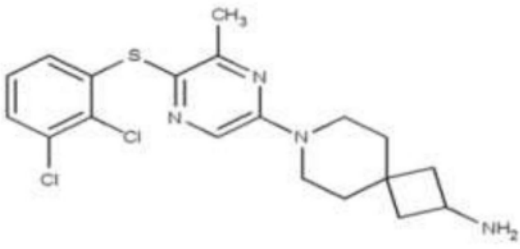
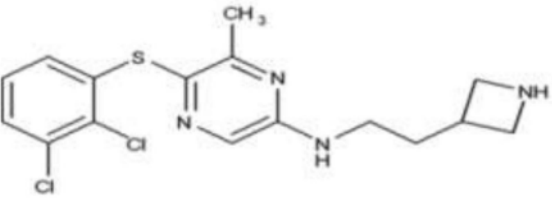
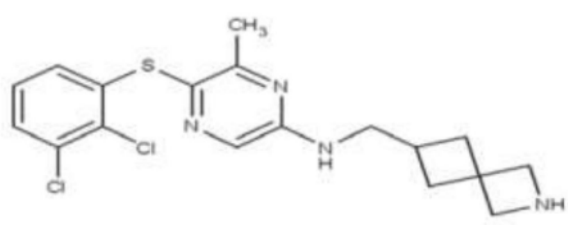
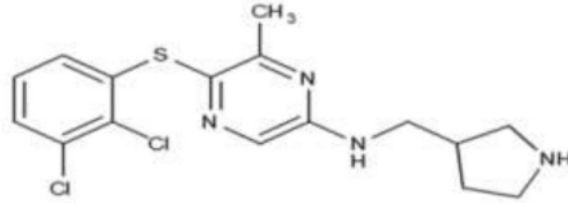
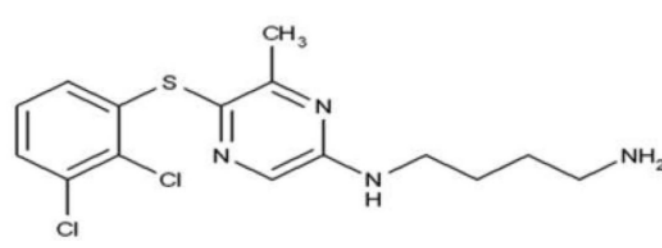
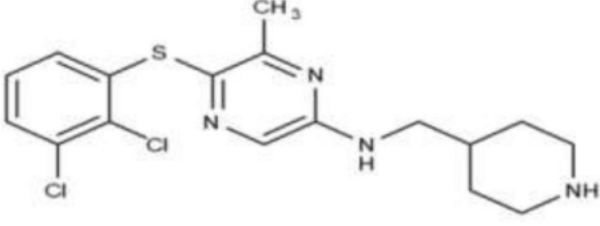
[2122]

[2123]

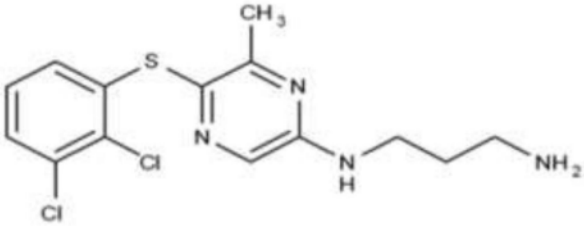
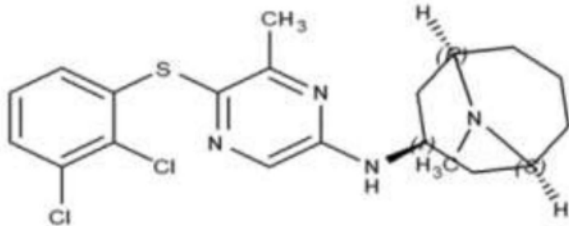
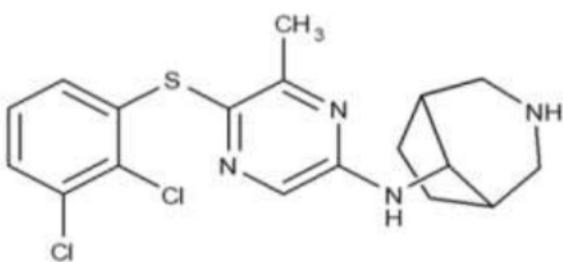
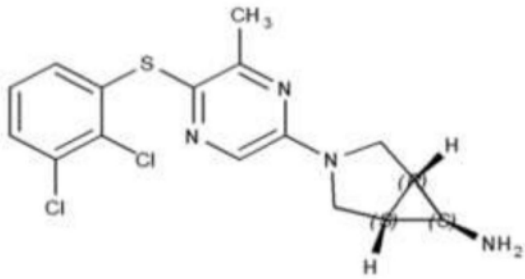
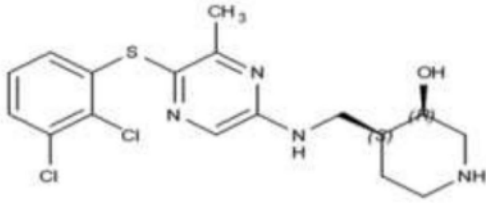
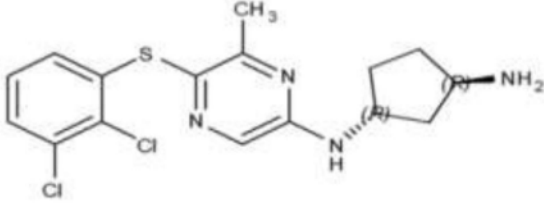
A-48		;
A-49		;
A-50		;
A-51		;
A-52		;

A-53		;
A-54		;
[2124] A-55		;
A-56		;
A-57		;

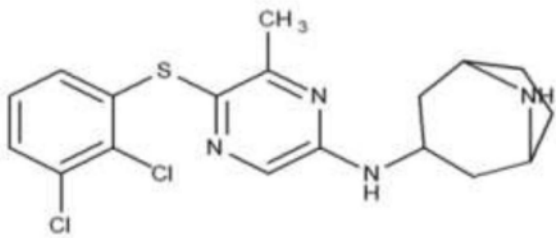
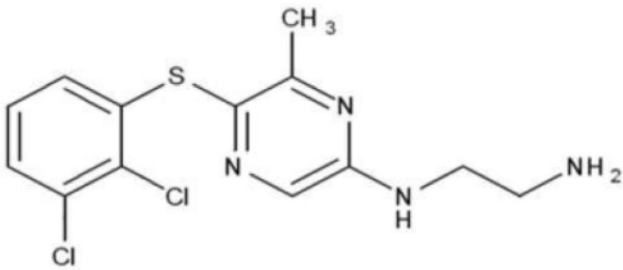
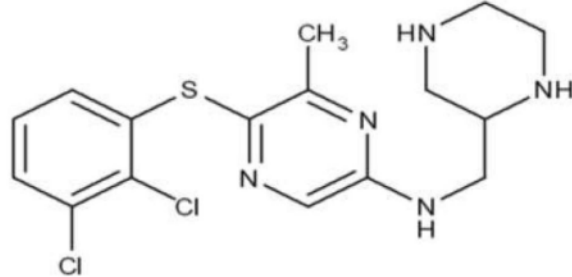
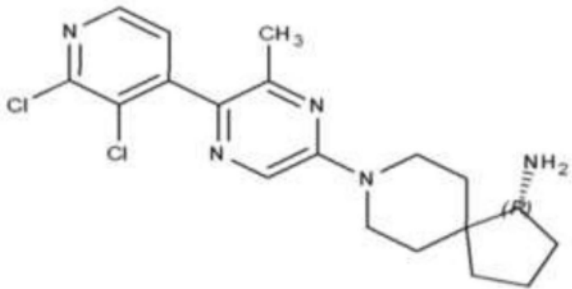
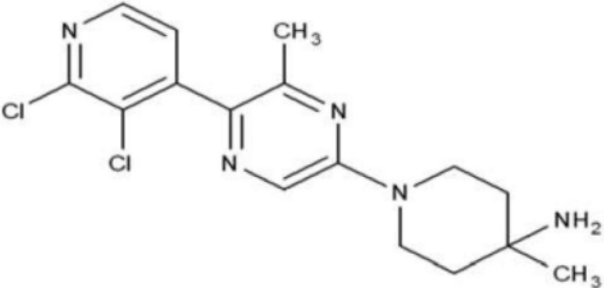
[2125]

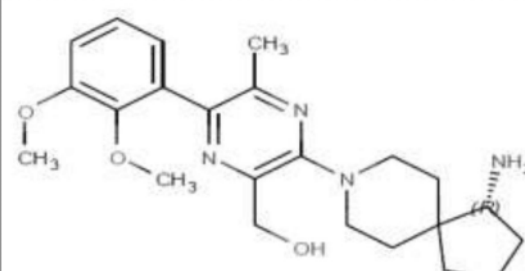
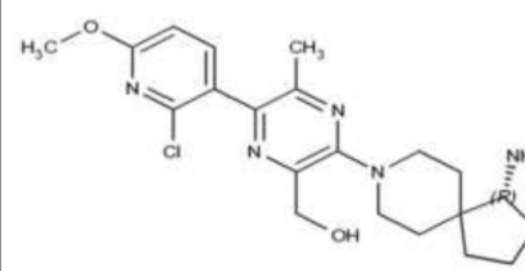
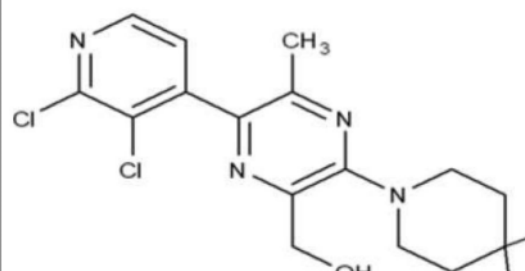
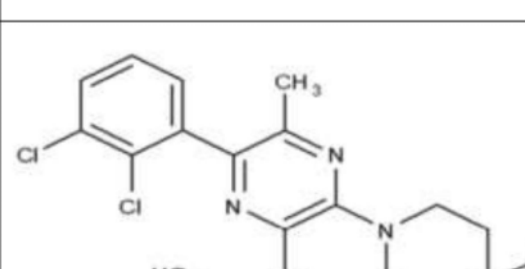
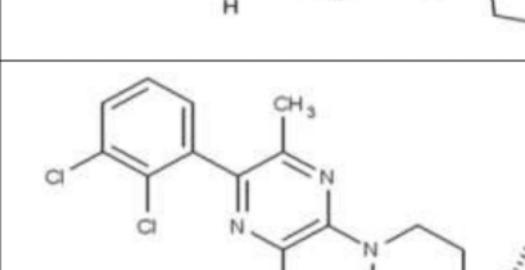
A-58		;
A-59		;
A-60		;
A-61		;
A-62		;
A-63		;

[2126]

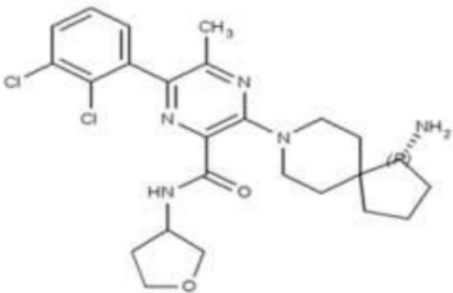
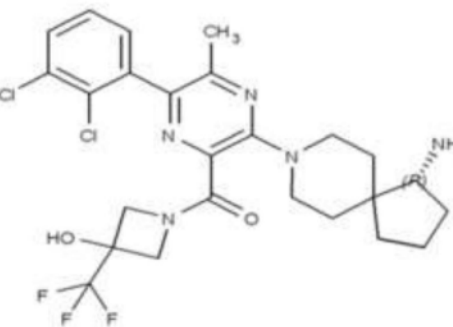
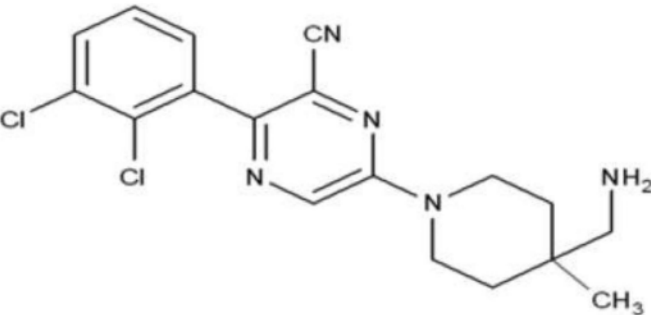
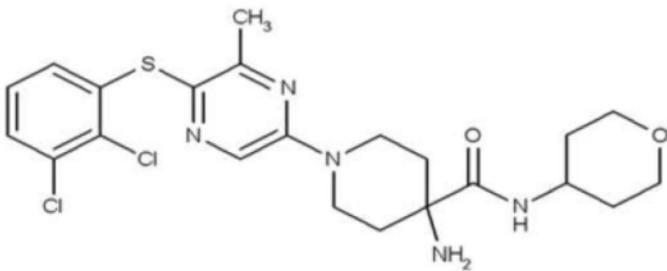
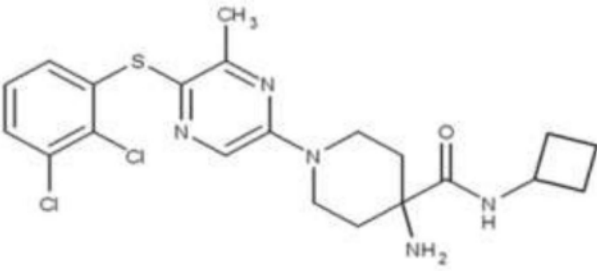
A-64		;
A-65		;
A-66		;
A-67		;
A-68		;
A-69		;

[2127]

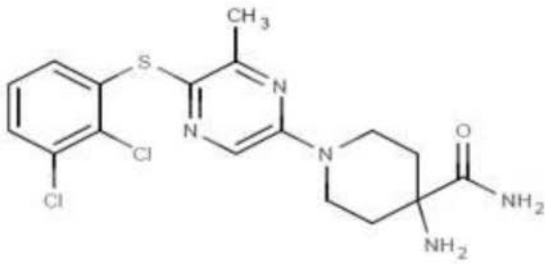
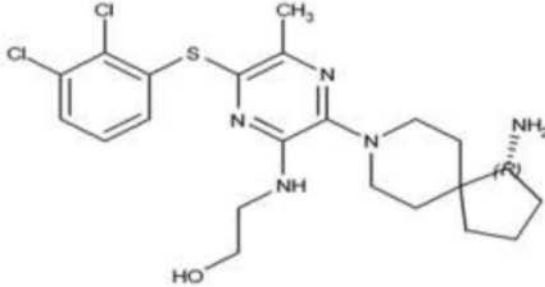
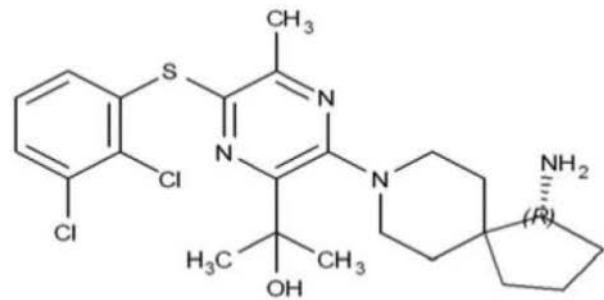
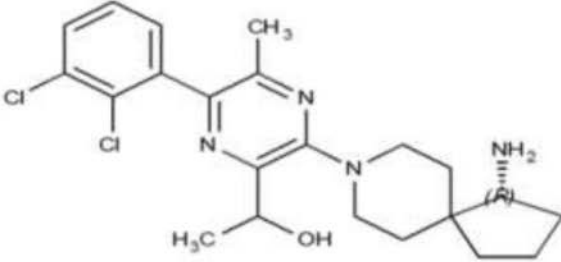
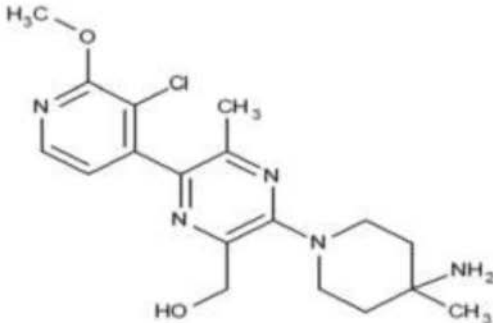
A-70		;
A-71		;
A-72		;
A-73		;
A-74		;

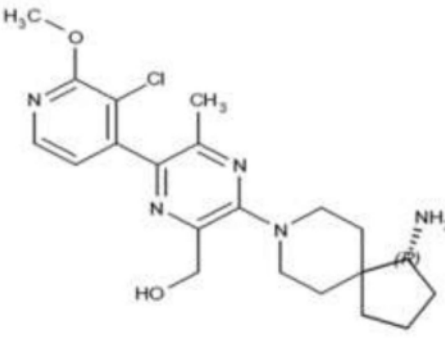
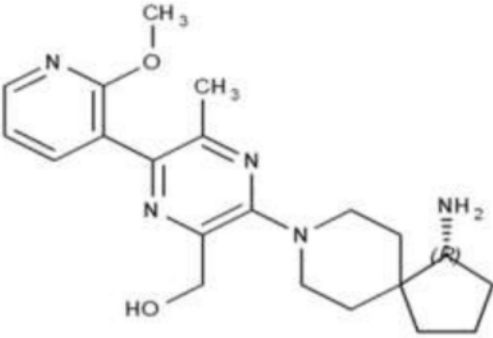
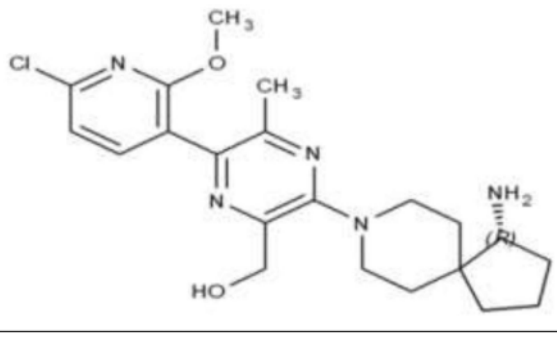
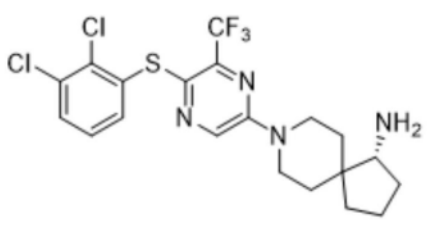
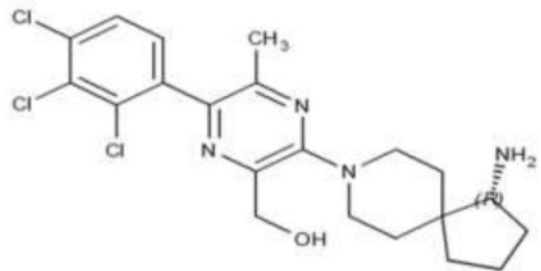
A-75		;
A-76		;
A-77		;
A-78		;
A-79		;

[2128]

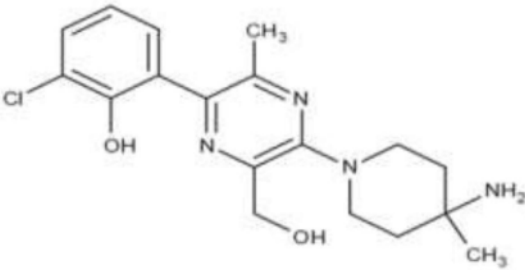
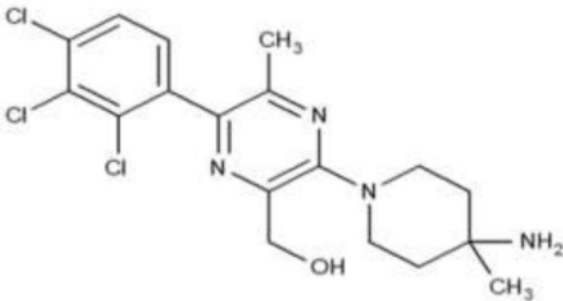
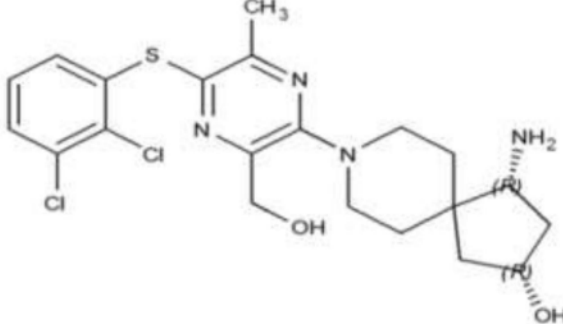
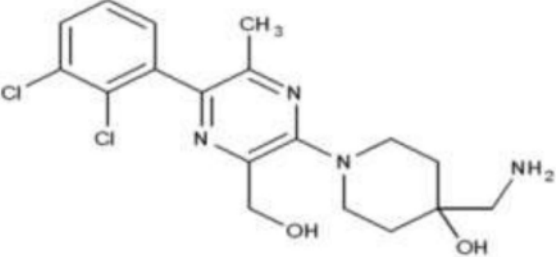
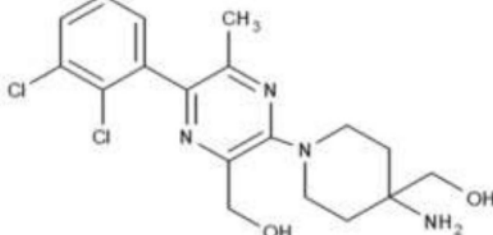
A-80		;
A-81		;
A-82		;
A-83		;
A-84		;

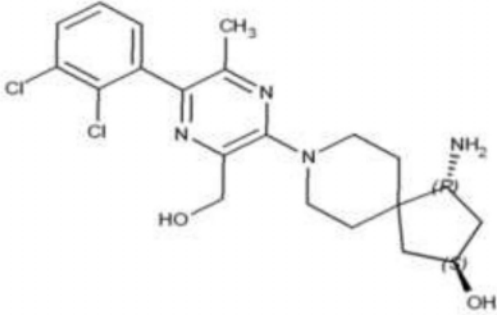
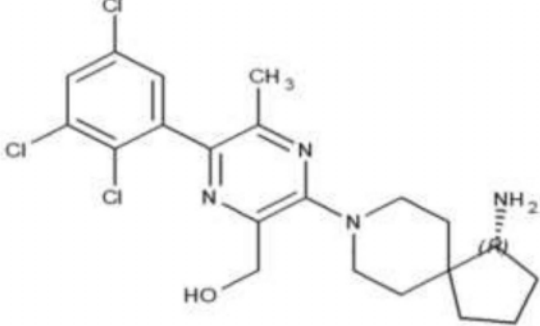
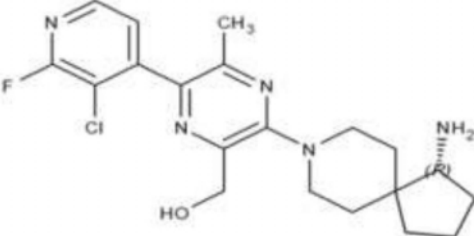
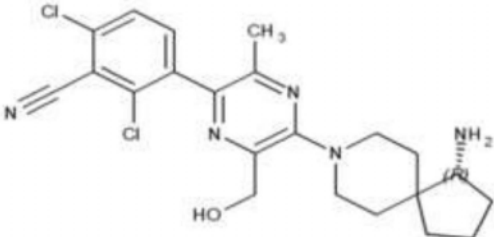
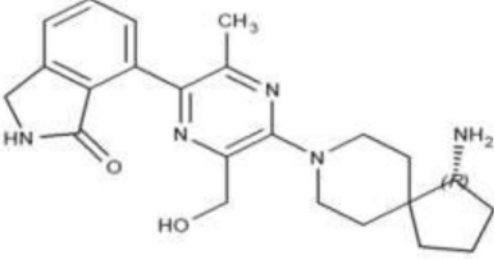
[2129]

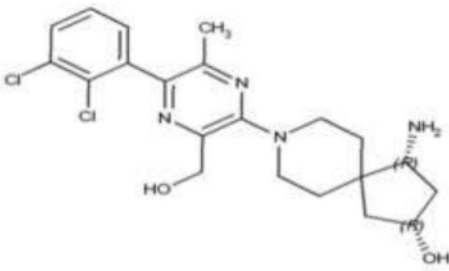
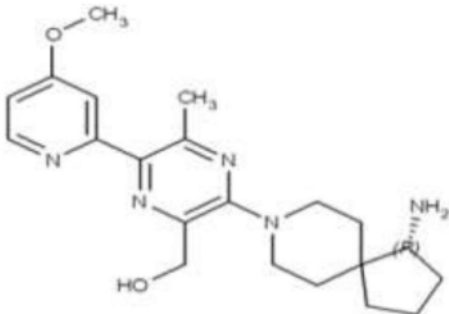
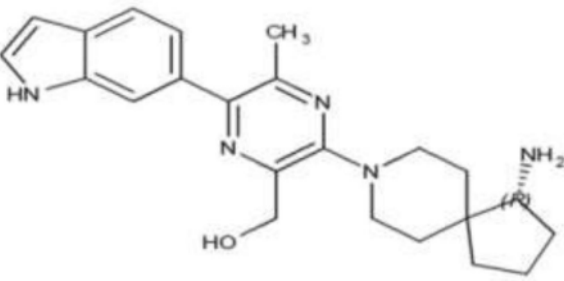
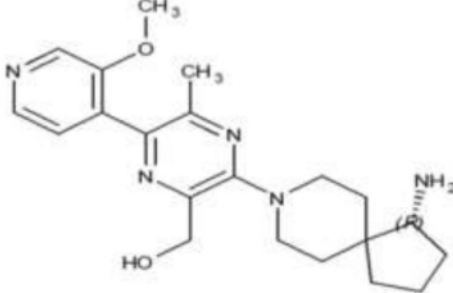
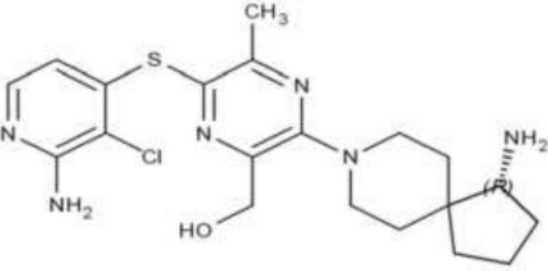
A-85		;
A-86		;
[2130] A-87		;
A-88		;
A-89		;

A-90		;
A-91		;
[2131] A-92		;
A-93		;
A-94		;

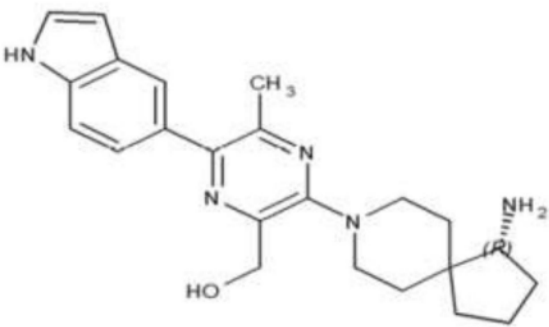
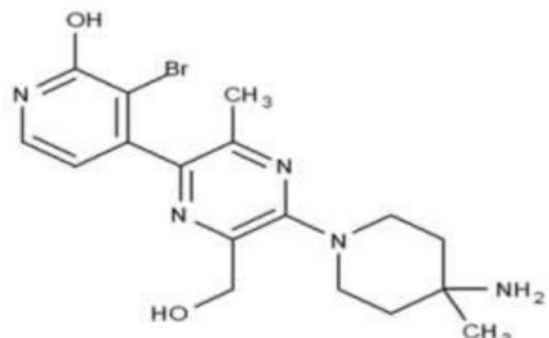
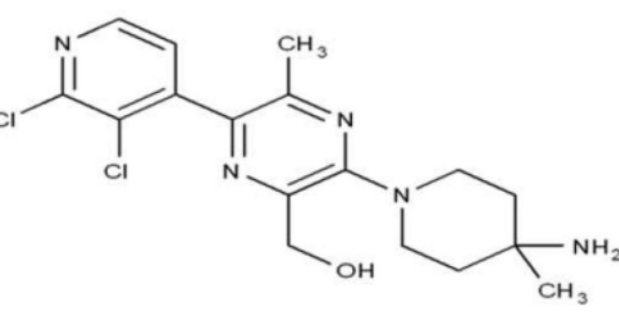
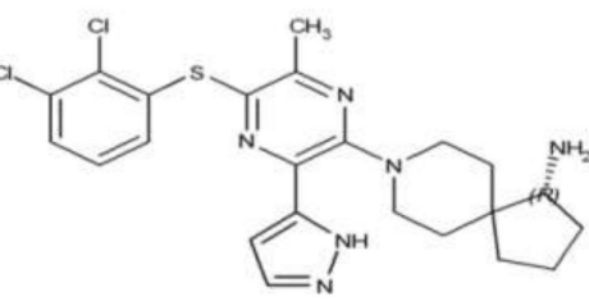
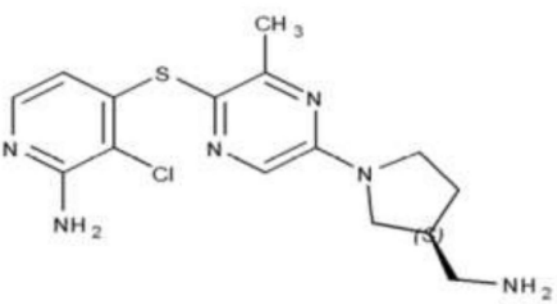
[2132]

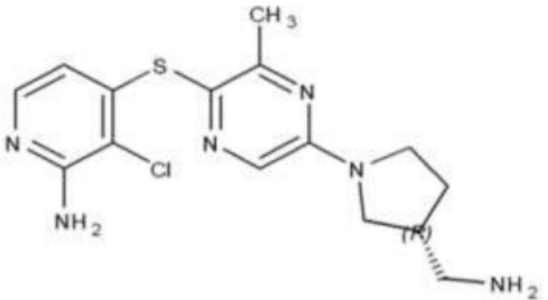
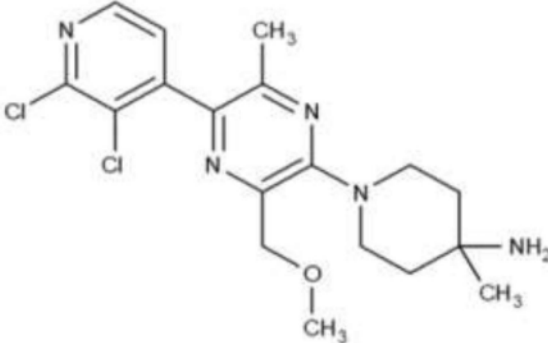
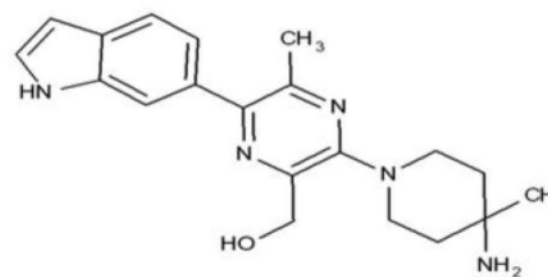
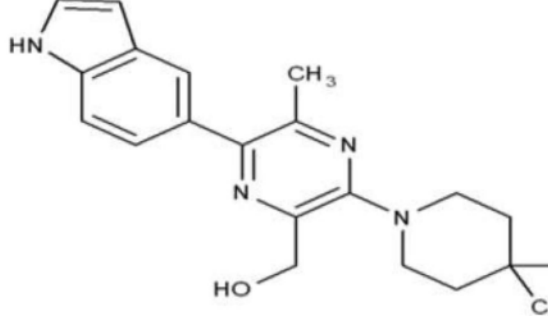
A-95		;
A-96		;
A-97		;
A-98		;
A-99		;

A-100		;
A-101		;
[2133] A-102		;
A-103		;
A-104		;

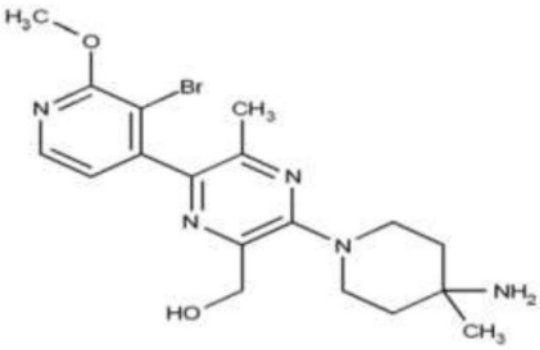
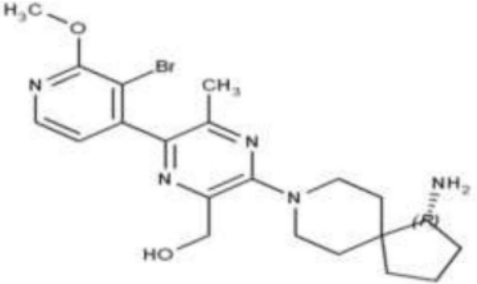
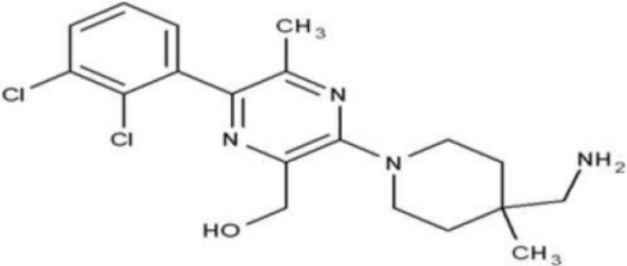
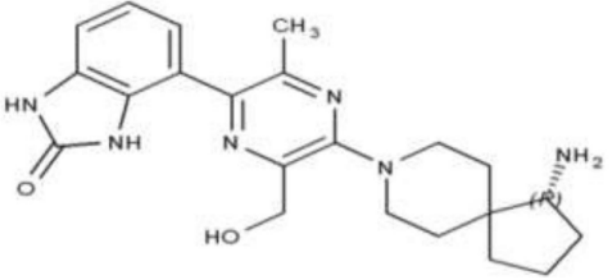
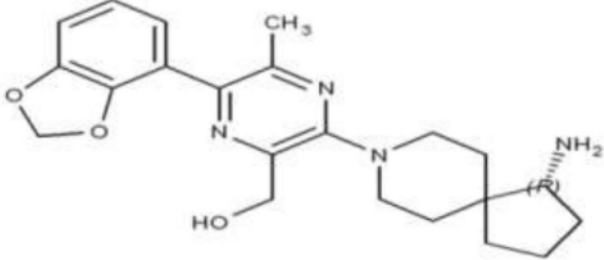
A-105		;
A-106		;
A-107		;
A-108		;
A-109		;

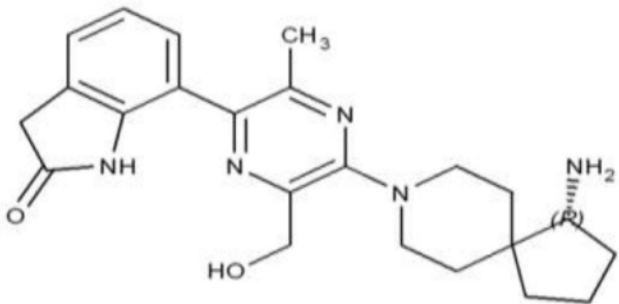
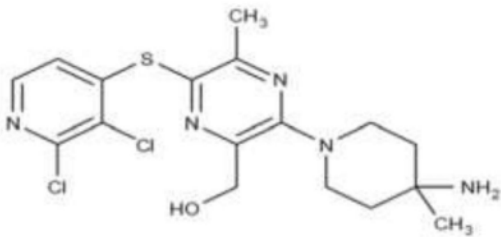
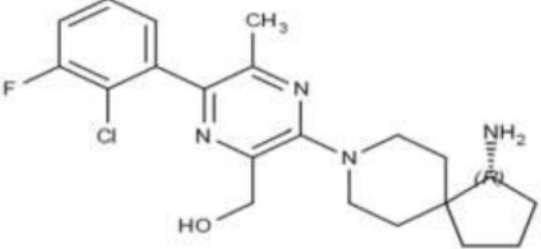
[2135]

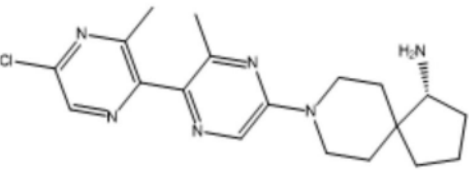
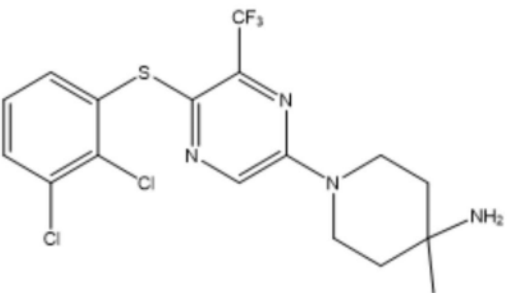
A-110		;
A-111		;
A-112		;
A-113		;
A-114		;

A-115		;
A-116		;
A-117		;
A-118		;

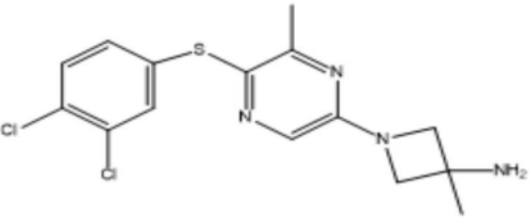
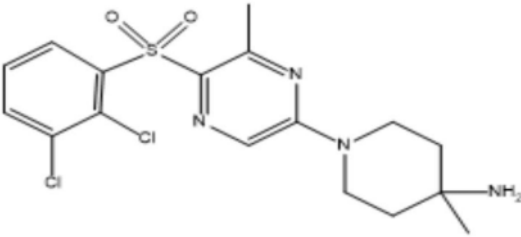
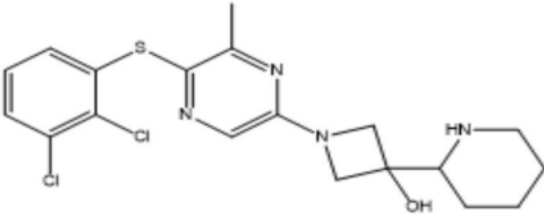
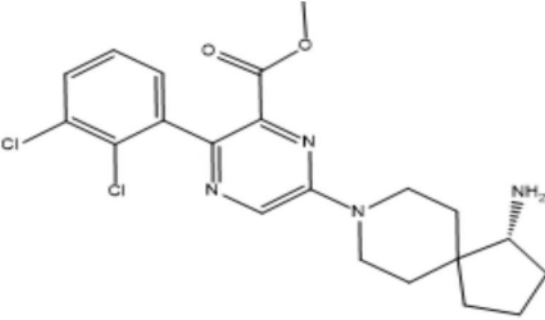
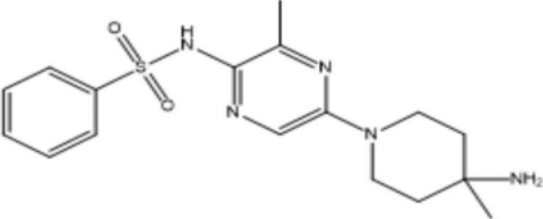
[2136]

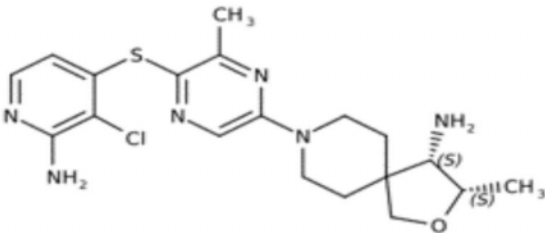
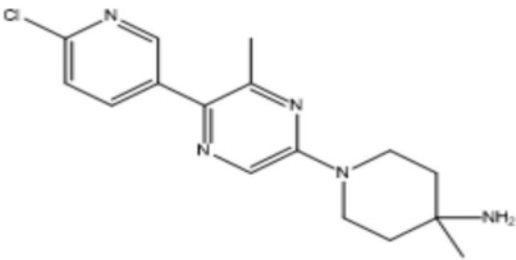
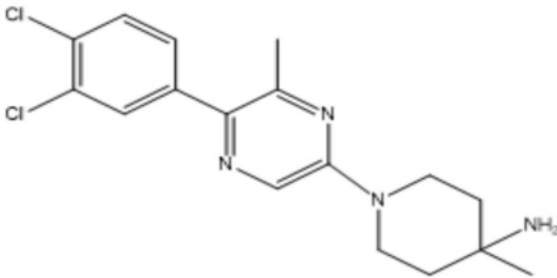
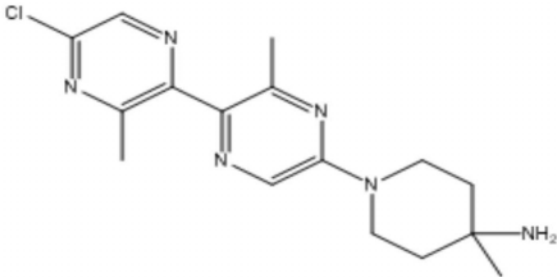
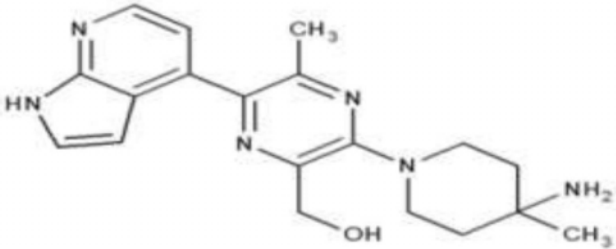
A-119		;
A-120		;
[2137] A-121		;
A-122		;
A-123		;

A-124		;
A-125		;
[2138] A-126		;

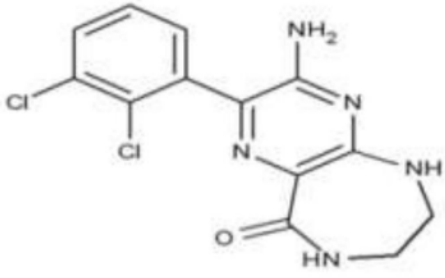
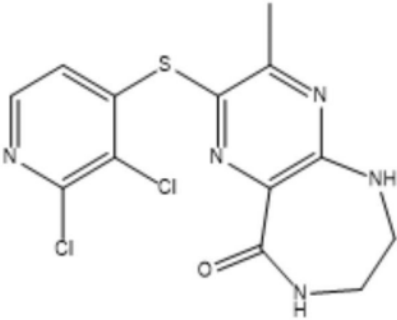
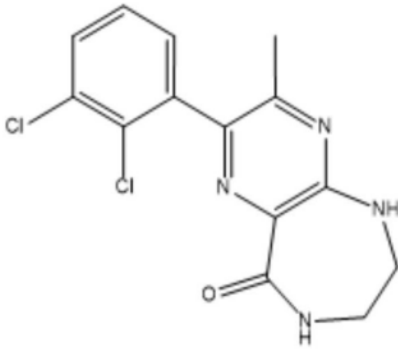
A-127		;
A-128		;

[2139]

A-129		;
A-130		;
A-131		;
A-132		;
A-133		;

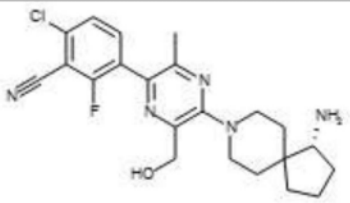
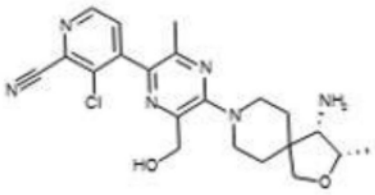
A-134		;
A-135		;
A-136		;
A-137		;
A-138		;

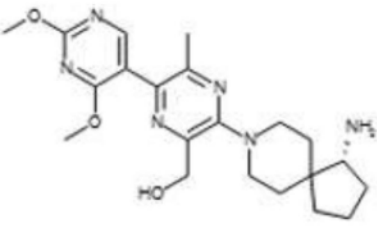
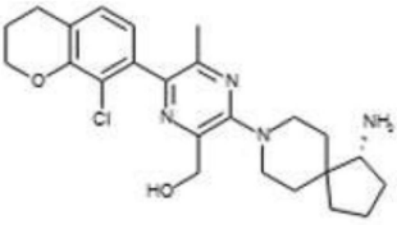
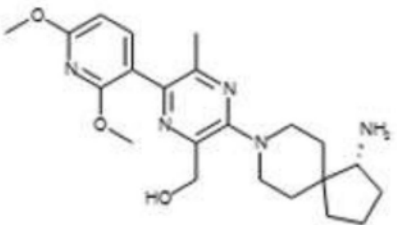
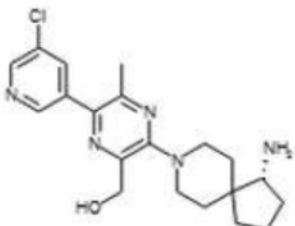
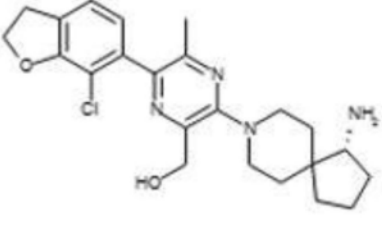
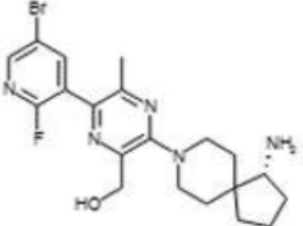
[2140]

A-139		;
[2141] A-140		; 及
A-141		。

[2142] 项47. 一种化合物或其药学上可接受的盐、前药、溶剂合物、水合物、互变异构体或异构体,其是选自由以下各项组成的组:

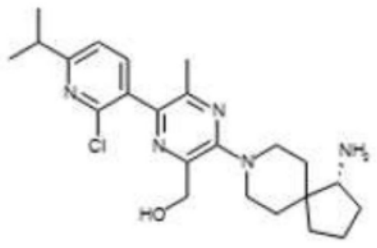
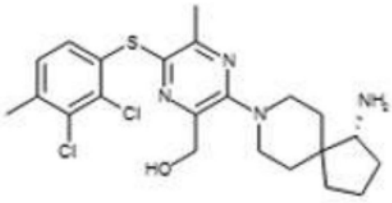
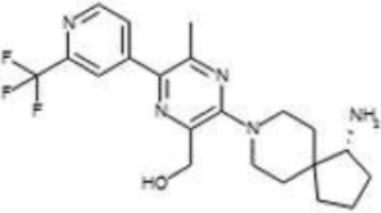
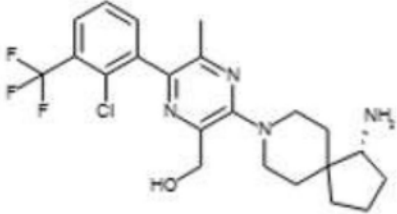
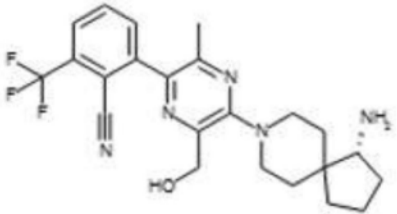
[2143]

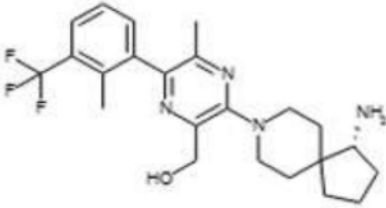
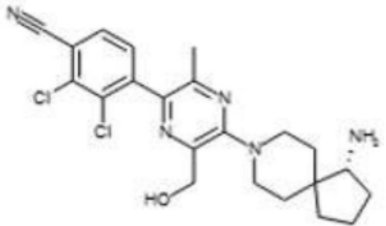
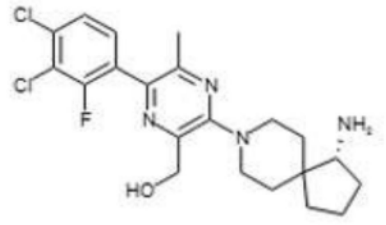
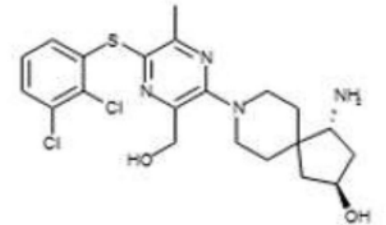
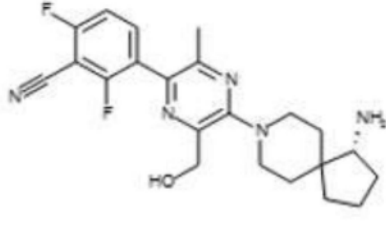
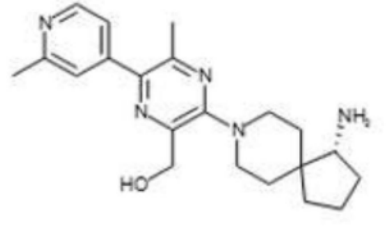
化合物编号	结构
A-142	
A-143	

<b>A-144</b>		;
<b>A-145</b>		;
<b>A-146</b>		;
<b>A-147</b>		;
<b>A-148</b>		;
<b>A-149</b>		;

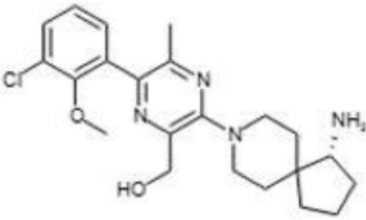
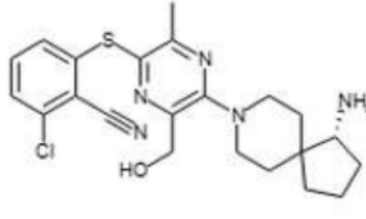
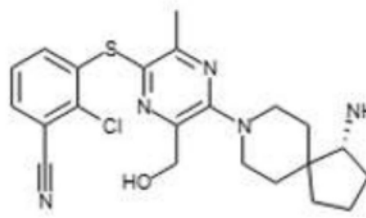
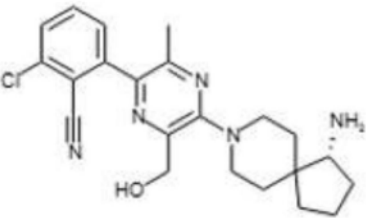
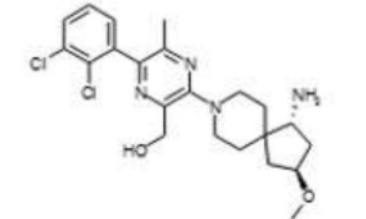
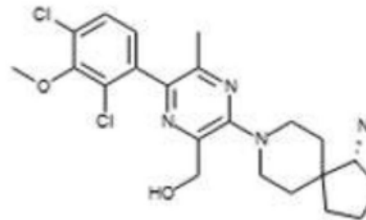
[2144]

[2145]

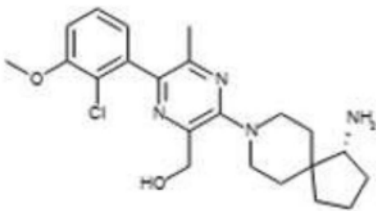
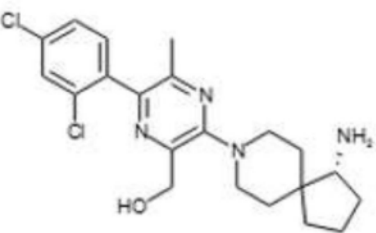
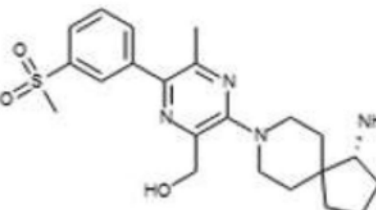
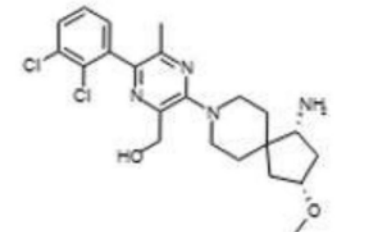
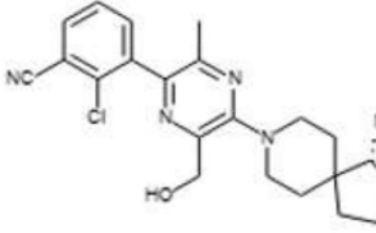
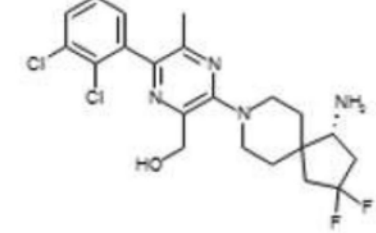
<b>A-150</b>		;
<b>A-151</b>		;
<b>A-152</b>		;
<b>A-153</b>		;
<b>A-154</b>		;

<b>A-155</b>		;
<b>A-156</b>		;
<b>A-157</b>		;
<b>A-158</b>		;
<b>A-159</b>		;
<b>A-160</b>		;

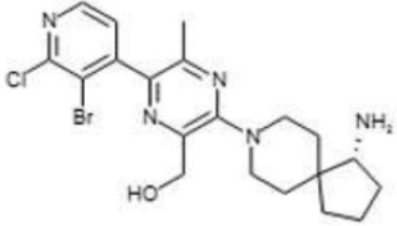
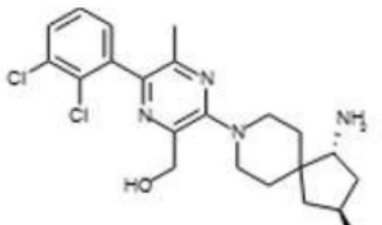
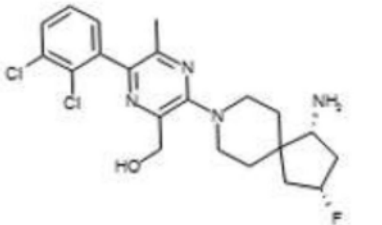
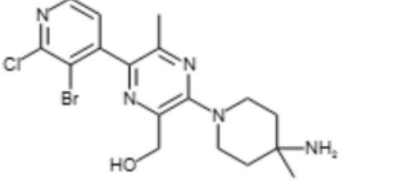
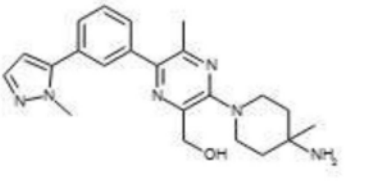
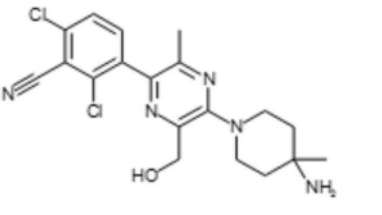
[2146]

<b>A-161</b>		;
<b>A-162</b>		;
<b>A-163</b>		;
<b>A-164</b>		;
<b>A-165</b>		;
<b>A-166</b>		;

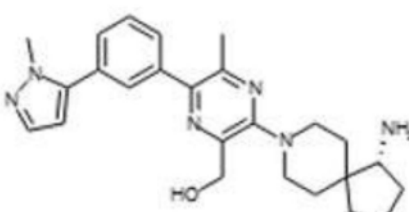
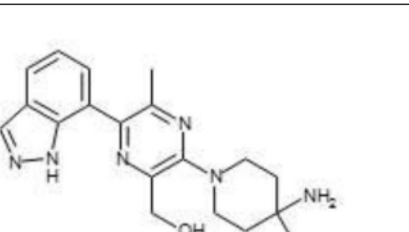
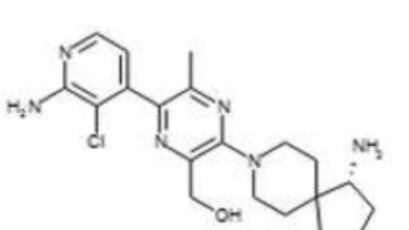
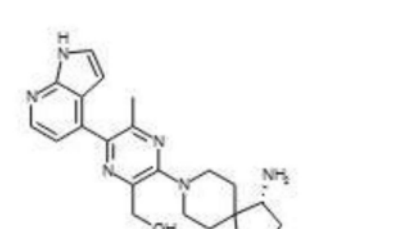
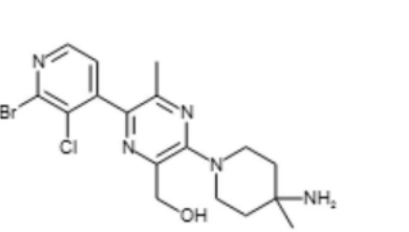
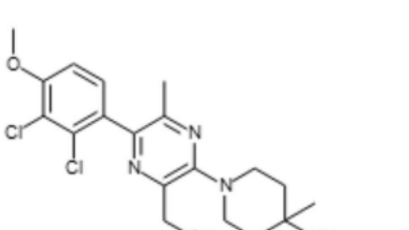
[2147]

<b>A-167</b>		;
<b>A-168</b>		;
<b>A-169</b>		;
<b>A-170</b>		;
<b>A-171</b>		;
<b>A-172</b>		;

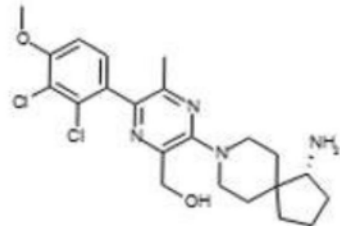
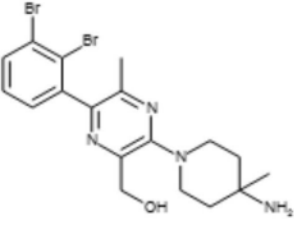
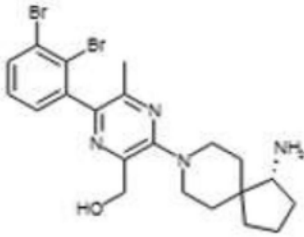
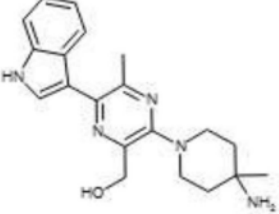
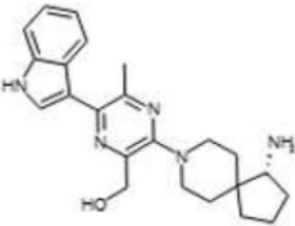
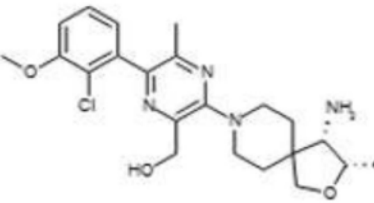
[2148]

<b>A-173</b>		;
<b>A-174</b>		;
<b>A-175</b>		;
<b>A-176</b>		;
<b>A-177</b>		;
<b>A-178</b>		;

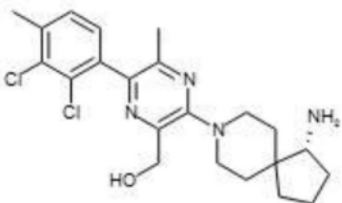
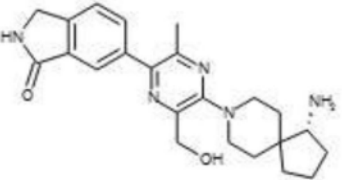
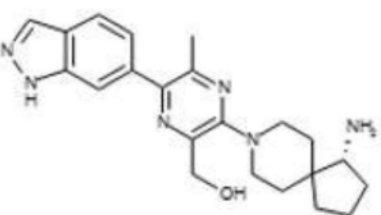
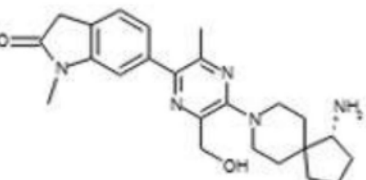
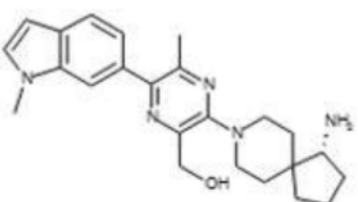
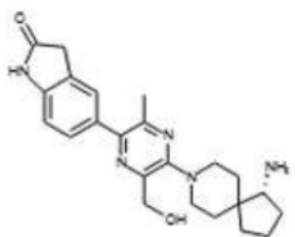
[2149]

<p><b>A-179</b></p>	
<p><b>A-180</b></p>	
<p><b>A-181</b></p>	
<p><b>A-182</b></p>	
<p><b>A-183</b></p>	
<p><b>A-184</b></p>	

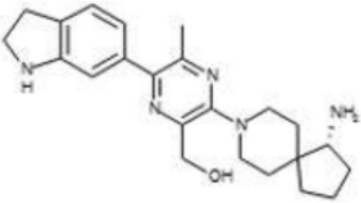
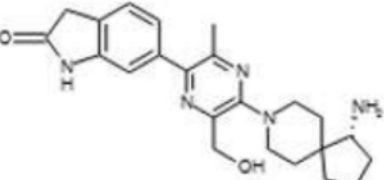
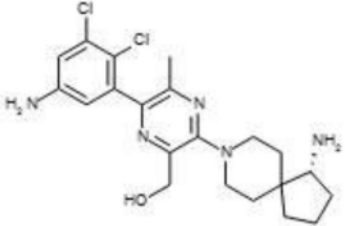
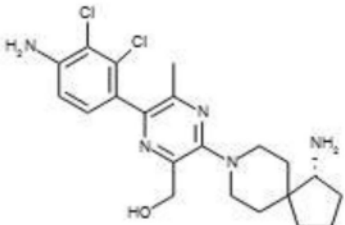
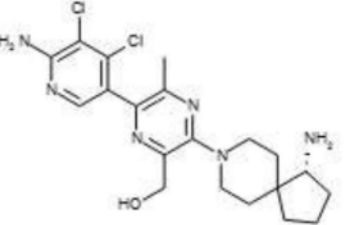
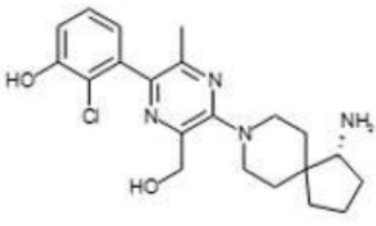
[2150]

<b>A-185</b>		;
<b>A-186</b>		;
<b>A-187</b>		;
<b>A-188</b>		;
<b>A-189</b>		;
<b>A-190</b>		;

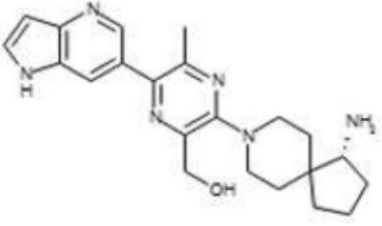
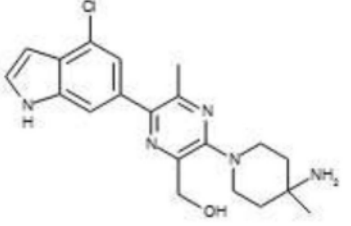
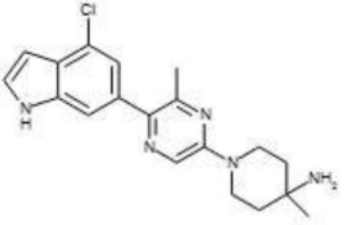
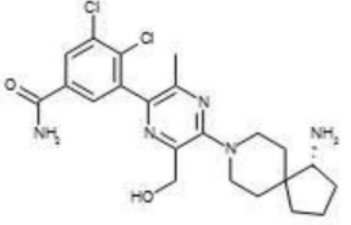
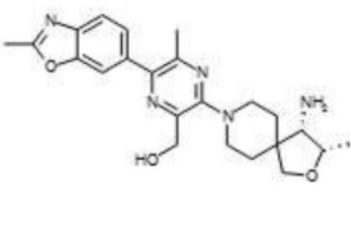
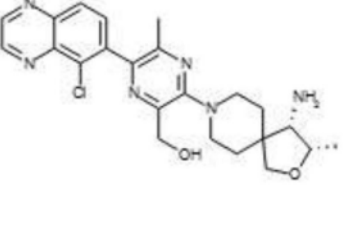
[2151]

<b>A-191</b>		;
<b>A-192</b>		;
<b>A-193</b>		;
<b>A-194</b>		;
<b>A-195</b>		;
<b>A-196</b>		;

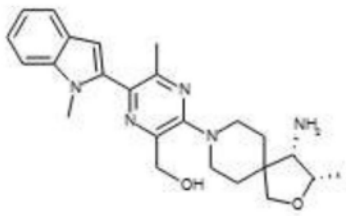
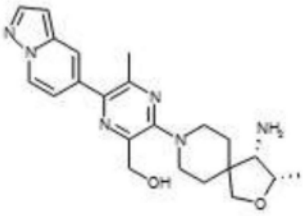
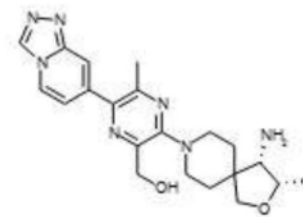
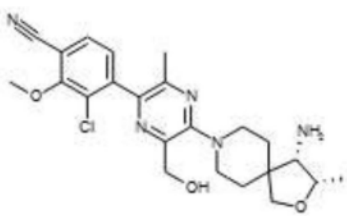
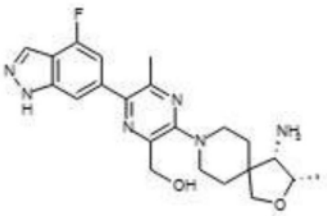
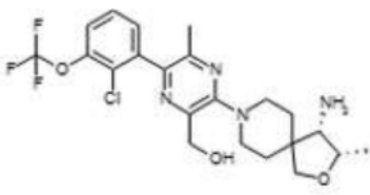
[2152]

<b>A-197</b>		;
<b>A-198</b>		;
<b>A-199</b>		;
<b>A-200</b>		;
<b>A-201</b>		;
<b>A-202</b>		;

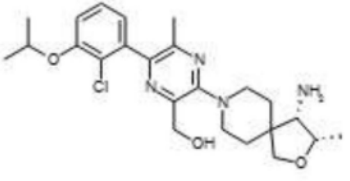
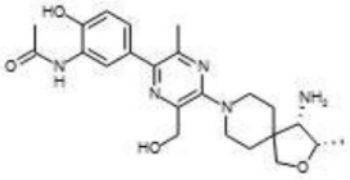
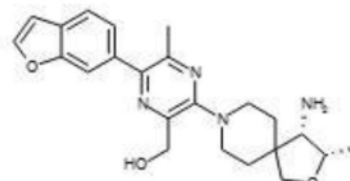
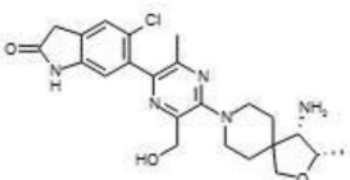
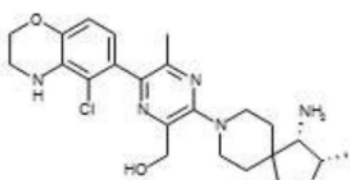
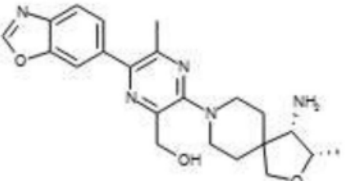
[2153]

<b>A-203</b>		;
<b>A-204</b>		;
<b>A-205</b>		;
<b>A-206</b>		;
<b>A-207</b>		;
<b>A-208</b>		;

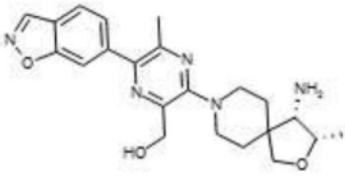
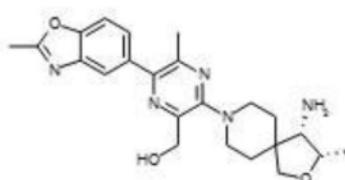
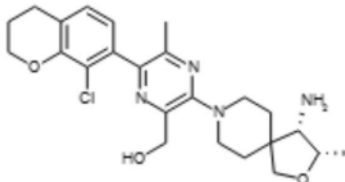
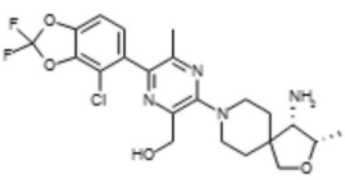
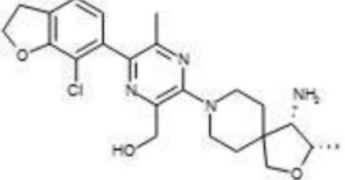
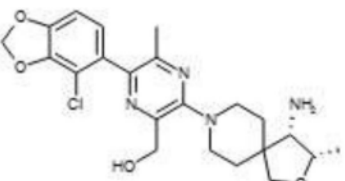
[2154]

<b>A-209</b>		;
<b>A-210</b>		;
<b>A-211</b>		;
<b>A-212</b>		;
<b>A-213</b>		;
<b>A-214</b>		;

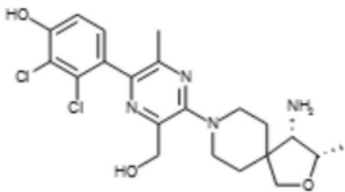
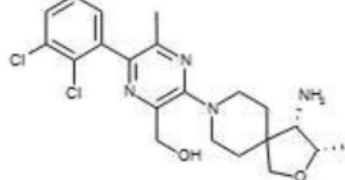
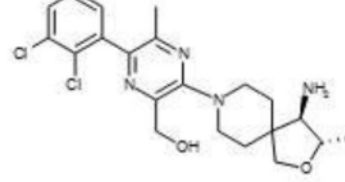
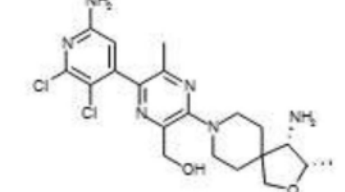
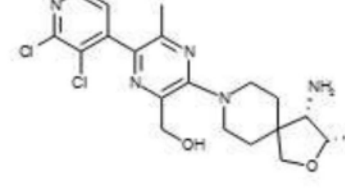
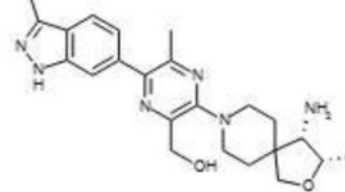
[2155]

<b>A-215</b>		;
<b>A-216</b>		;
<b>A-217</b>		;
<b>A-218</b>		;
<b>A-219</b>		;
<b>A-220</b>		;

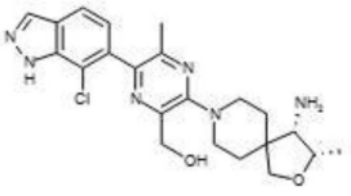
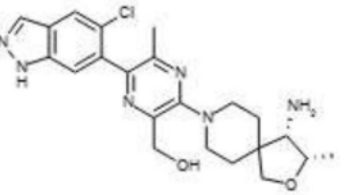
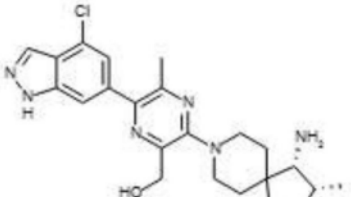
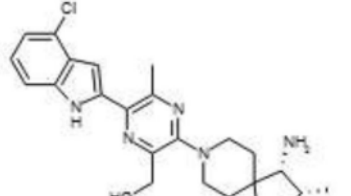
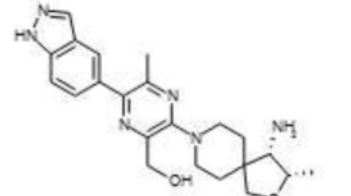
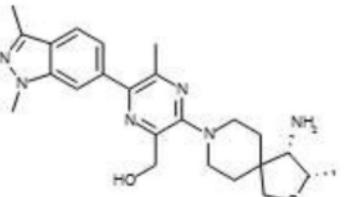
[2156]

<b>A-221</b>		;
<b>A-222</b>		;
<b>A-223</b>		;
<b>A-224</b>		;
<b>A-225</b>		;
<b>A-226</b>		;

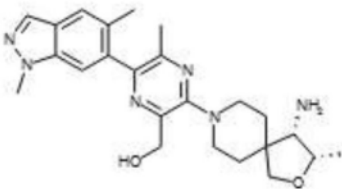
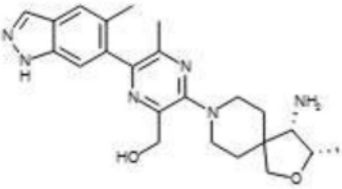
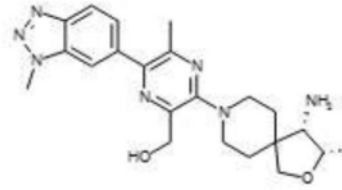
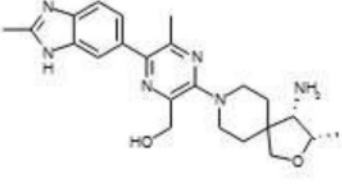
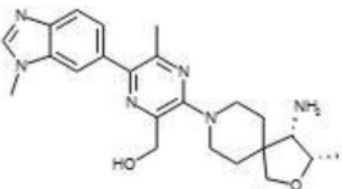
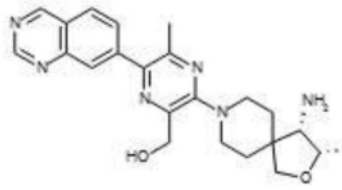
[2157]

<b>A-227</b>		;
<b>A-228</b>		;
<b>A-229</b>		;
<b>A-230</b>		;
<b>A-231</b>		;
<b>A-232</b>		;

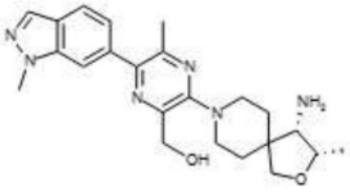
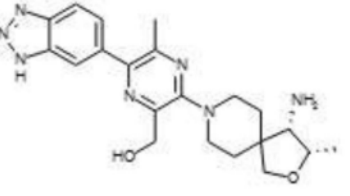
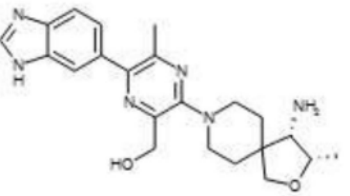
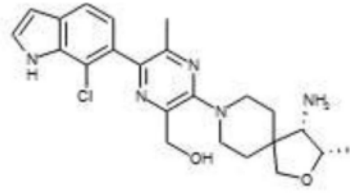
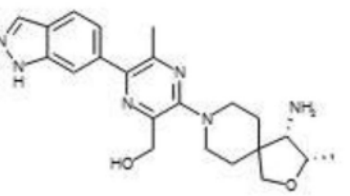
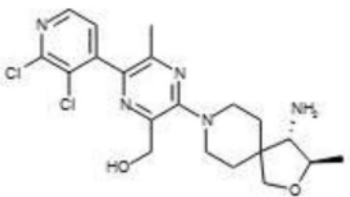
[2158]

<b>A-233</b>		;
<b>A-234</b>		;
<b>A-235</b>		;
<b>A-236</b>		;
<b>A-237</b>		;
<b>A-238</b>		;

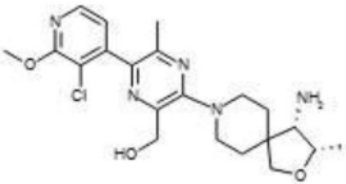
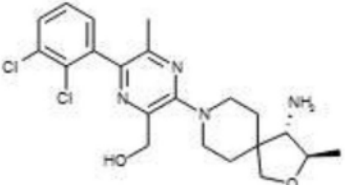
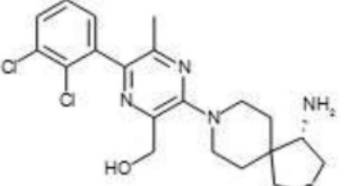
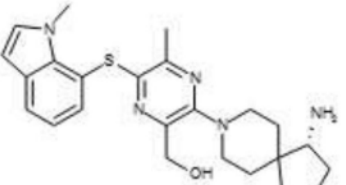
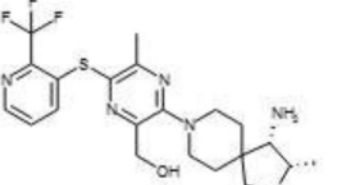
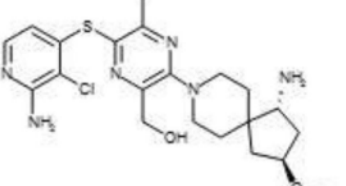
[2159]

<b>A-239</b>		;
<b>A-240</b>		;
<b>A-241</b>		;
<b>A-242</b>		;
<b>A-243</b>		;
<b>A-244</b>		;

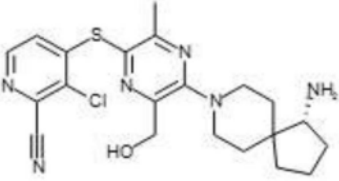
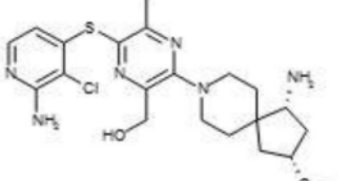
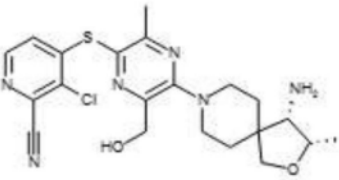
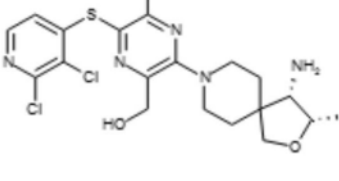
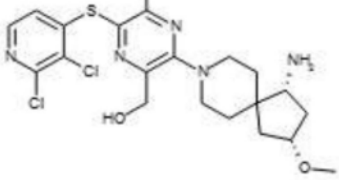
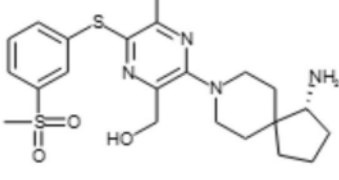
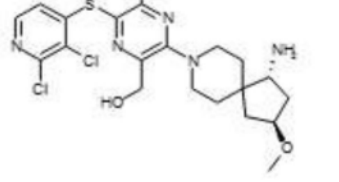
[2160]

<b>A-245</b>		;
<b>A-246</b>		;
<b>A-247</b>		;
<b>A-248</b>		;
<b>A-249</b>		;
<b>A-250</b>		;

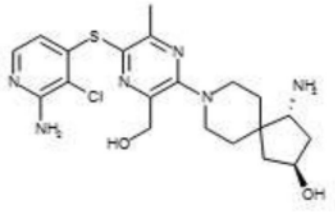
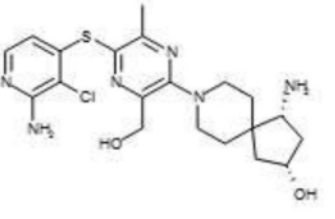
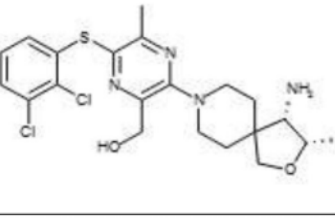
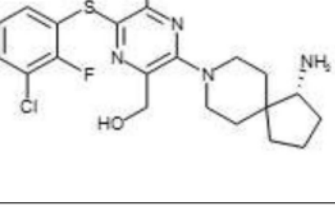
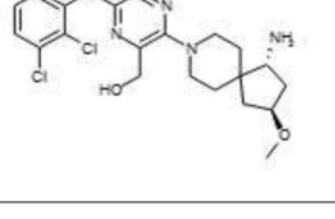
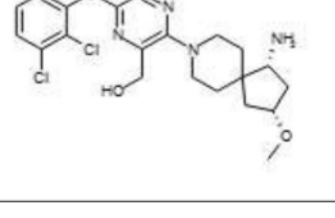
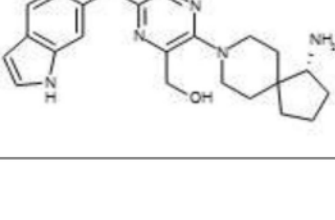
[2161]

<b>A-251</b>		;
<b>A-252</b>		;
<b>A-253</b>		;
<b>A-254</b>		;
<b>A-255</b>		;
<b>A-256</b>		;

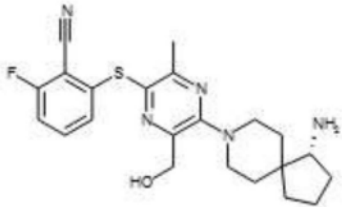
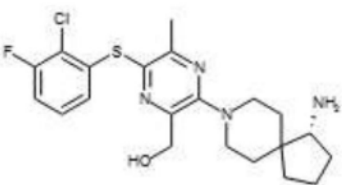
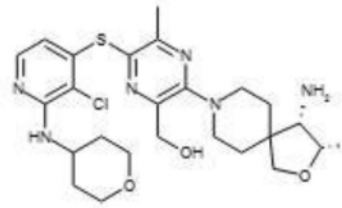
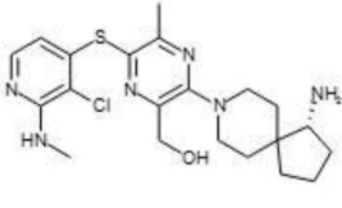
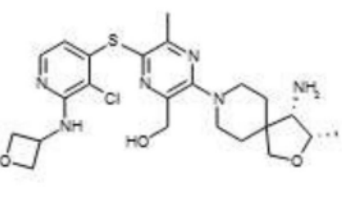
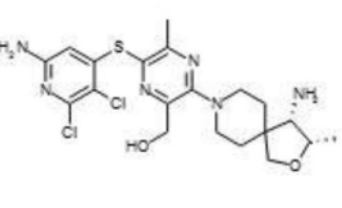
[2162]

<b>A-257</b>		;
<b>A-258</b>		;
<b>A-259</b>		;
<b>A-260</b>		;
<b>A-261</b>		;
<b>A-262</b>		;
<b>A-263</b>		;

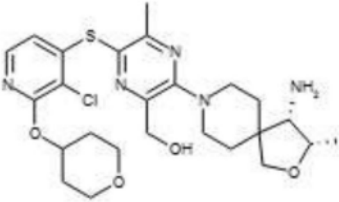
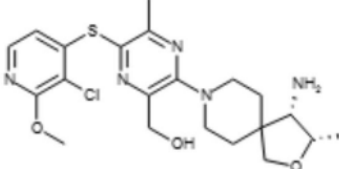
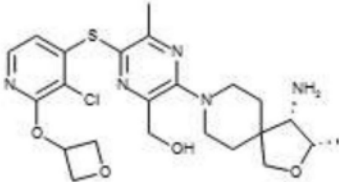
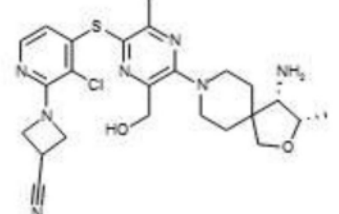
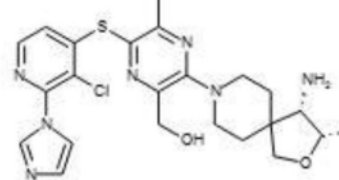
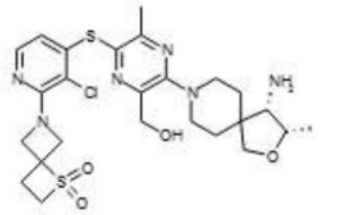
[2163]

<b>A-264</b>		;
<b>A-265</b>		;
<b>A-266</b>		;
<b>A-267</b>		;
<b>A-268</b>		;
<b>A-269</b>		;
<b>A-270</b>		;

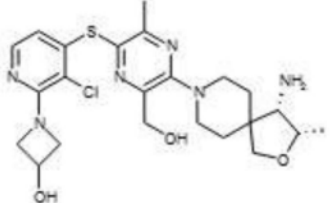
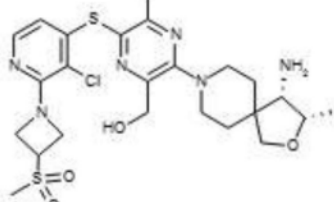
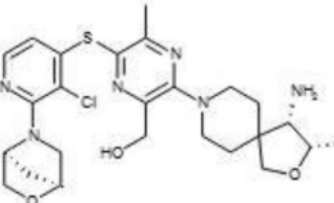
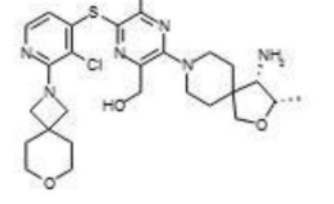
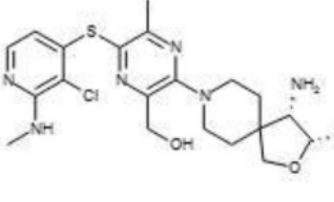
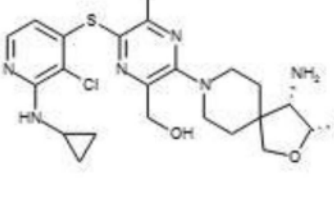
[2164]

<b>A-271</b>		;
<b>A-272</b>		;
<b>A-273</b>		;
<b>A-274</b>		;
<b>A-275</b>		;
<b>A-276</b>		;

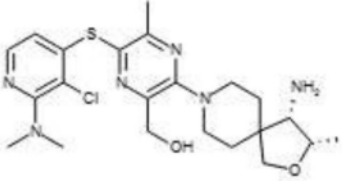
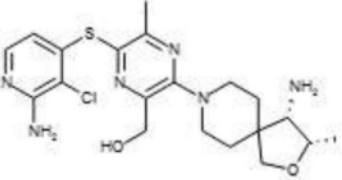
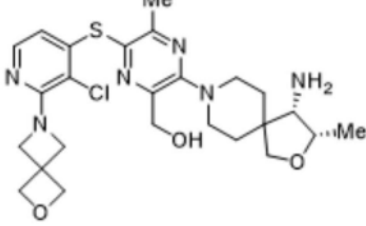
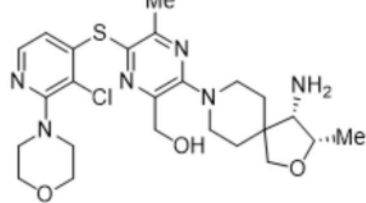
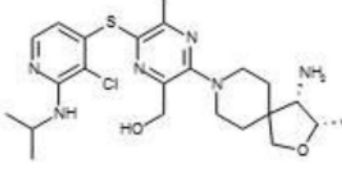
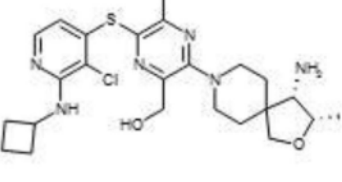
[2165]

<b>A-277</b>		;
<b>A-278</b>		;
<b>A-279</b>		;
<b>A-280</b>		;
<b>A-281</b>		;
<b>A-282</b>		;

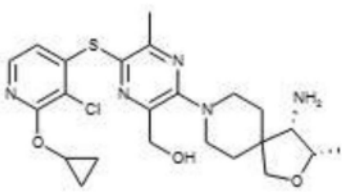
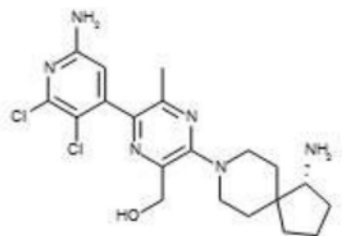
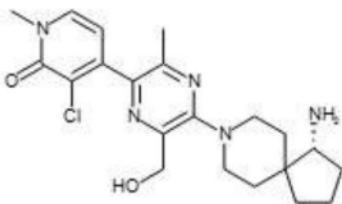
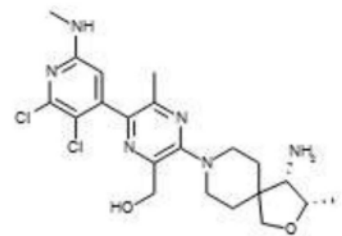
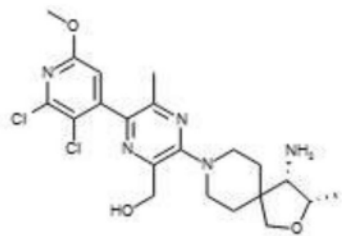
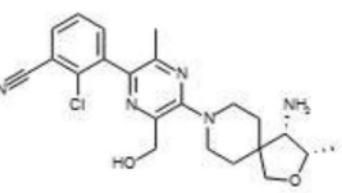
[2166]

<b>A-283</b>		;
<b>A-284</b>		;
<b>A-285</b>		;
<b>A-286</b>		;
<b>A-287</b>		;
<b>A-288</b>		;

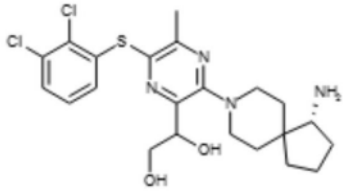
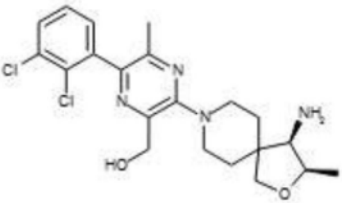
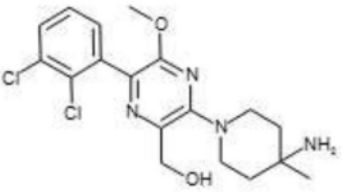
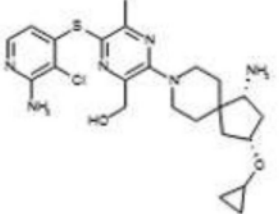
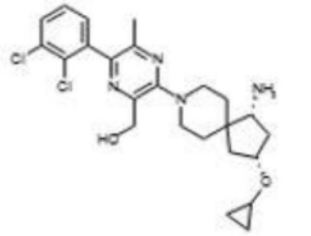
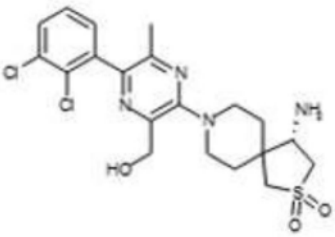
[2167]

<b>A-289</b>		;
<b>A-290</b>		;
<b>A-291</b>		;
<b>A-292</b>		;
<b>A-293</b>		;
<b>A-294</b>		;

[2168]

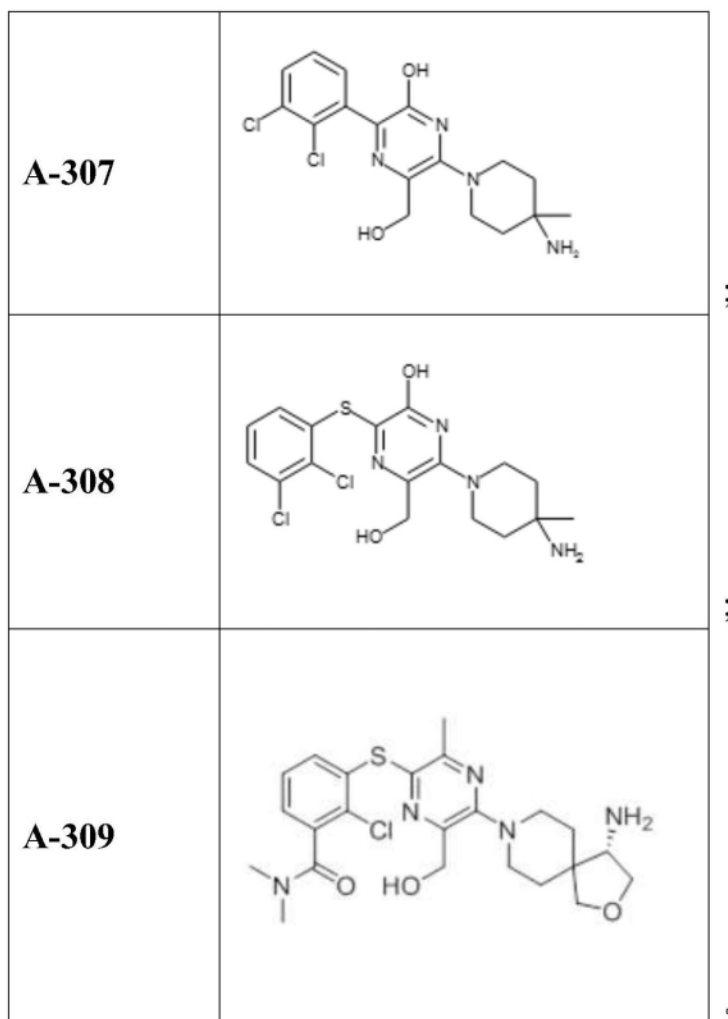
<b>A-295</b>		;
<b>A-296</b>		;
<b>A-297</b>		;
<b>A-298</b>		;
<b>A-299</b>		;
<b>A-300</b>		;

[2169]

<b>A-301</b>		;
<b>A-302</b>		;
<b>A-303</b>		;
<b>A-304</b>		;
<b>A-305</b>		;
<b>A-306</b>		;

[2170]

[2171]



;

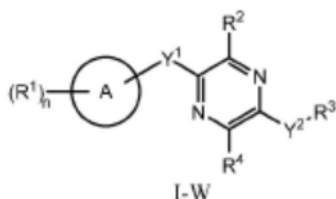
及

;

。

[2172] 项48. 一种式I-W的化合物:

[2173]



[2174] 或其药学上可接受的盐、前药、溶剂合物、水合物、互变异构体及异构体, 其中:

[2175] A为环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基, 其中环烷基、杂环烷基、芳基及杂芳基为5元至12元单环或5元至12元多环;

[2176]  $Y^1$ 为-S-、直接键、-NH-、-S(O)<sub>2</sub>-、-S(O)<sub>2</sub>-NH-、-C(=CH<sub>2</sub>)-、-CH-或-S(O)-;[2177]  $Y^2$ 为-NR<sup>a</sup>-、-(CR<sup>a</sup>)<sub>m</sub>-、-C(O)-、-C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>NH-、-(CR<sup>a</sup>)<sub>m</sub>O-、-C(O)N(R<sup>a</sup>)-、-N(R<sup>a</sup>)C(O)-、-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)-、-N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>2</sub>-、-N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>a</sup>)-、-N(R<sup>a</sup>)C(S)N(R<sup>a</sup>)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-OC(O)N(R<sup>a</sup>)-、-N(R<sup>a</sup>)C(O)O-、-C(O)N(R<sup>a</sup>)O-、-N(R<sup>a</sup>)C(S)-、-C(S)N(R<sup>a</sup>)-或-OC(O)O-; 其中 $Y^2$ 左侧的键如图所示与吡嗪环结合且该 $Y^2$ 部分右侧的键如图所示与R<sup>3</sup>结合;[2178] R<sup>1</sup>在每一次出现时独立地为-H、-D、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、-C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、-OH、-OR<sup>6</sup>、卤素、-NO<sub>2</sub>、-CN、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-SR<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>6</sup>、-C(O)R<sup>5</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-C

(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>C(O)R<sup>6</sup>、单环或多环杂环基、螺杂环基、杂芳基或桥氧基,其中各烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基、杂环基、螺杂环基或杂芳基任选地经一或多个以下基团取代:-OH、卤素、-NO<sub>2</sub>、桥氧基、=O、-CN、-R<sup>5</sup>、-OR<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-SR<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>6</sup>、杂环、芳基或杂芳基;

[2179] R<sup>2</sup>独立地为-OH、-CN、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、-C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、F、Br、I、-C(O)OR<sup>b</sup>、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、芳基、含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂环基或含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂芳基;其中各烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基、杂环基或杂芳基任选地经一或多个以下基团取代:-OH、卤素、-NO<sub>2</sub>、桥氧基、-CN、-R<sup>5</sup>、-OR<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-SR<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>6</sup>、杂环、芳基或杂芳基;且其中该杂环基或杂芳基并非经由氮原子连接;

[2180] R<sup>a</sup>在每一次出现时独立地为-H、-D、-OH、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、3元至12元杂环基或-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-芳基,其中各烷基或环烷基任选地经一或多个-NH<sub>2</sub>取代,或其中2个R<sup>a</sup>与两者皆连接的碳原子一起可组合以形成3元至8元环烷基;

[2181] R<sup>b</sup>在每一次出现时独立地为-H、-D、-OH、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-芳基、含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂环基或含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂芳基;其中各烷基、环烷基、烯基、杂环、杂芳基或-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-芳基任选地经一或多个以下基团取代:-OH、卤素、-NO<sub>2</sub>、桥氧基、-CN、-R<sup>5</sup>、-OR<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-SR<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>6</sup>、-C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>C(O)R<sup>6</sup>、杂环、芳基、杂芳基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>或-CH<sub>2</sub>F;

[2182] R<sup>3</sup>可与R<sup>a</sup>组合以形成3元至12元多环杂环或者5元至12元螺杂环,其中各杂环或螺杂环任选地经一或多个-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、卤素、-OH、-OR<sup>b</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NHR<sup>b</sup>、杂芳基、杂环基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH、-COOR<sup>b</sup>、-CONHR<sup>b</sup>、-CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOR<sup>b</sup>、-NHCOOR<sup>b</sup>、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>F或=O取代;

[2183] R<sup>4</sup>独立地为-H、-D、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤烷基、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羟基烷基、-CF<sub>2</sub>OH、-CHFOH、-NH-NHR<sup>5</sup>、-NH-OR<sup>5</sup>、-O-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NHC(O)R<sup>5</sup>、-NHC(O)NHR<sup>5</sup>、-NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-NHS(O)<sub>2</sub>NHR<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>OH、-C(O)OR<sup>5</sup>、-NH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH、-C(O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH、-C(O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>b</sup>、-C(O)R<sup>b</sup>、-NH<sub>2</sub>、-OH、-CN、-C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、芳基、含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂环基或含有1至5个选自由N、S、P及O组成的组的杂原子的杂芳基,其中各烷基、环烷基或杂环基任选地经一或多个-OH、-NH<sub>2</sub>、-OR<sup>b</sup>、卤素或桥氧基取代;其中各芳基或杂芳基任选地经一或多个-OH、-NH<sub>2</sub>或卤素取代;或者

[2184] R<sup>a</sup>及R<sup>4</sup>与其所连接的原子一起可组合以形成单环或多环C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烷基或者单环或多环3元至12元杂环,其中该环烷基或杂环任选地经桥氧基取代;其中该杂环任选地在该杂环中包含-S(O)<sub>2</sub>-;

[2185] R<sup>5</sup>及R<sup>6</sup>在每一次出现时独立地为-H、-D、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、-C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、单环或多环3元至12元杂环、-OR<sup>7</sup>、-SR<sup>7</sup>、卤素、-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-NO<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>或-CN;

[2186] R<sup>7</sup>及R<sup>8</sup>在每一次出现时独立地为-H、-D、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、-C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、-

C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、-OR<sup>b</sup>或者单环或多环3元至12元杂环,其中各烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基或杂环任选地经一或多个-OH、-SH、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>或-CN取代;

[2187] m在每一次出现时独立地为1、2、3、4、5或6;且

[2188] n在每一次出现时独立地为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

[2189] 项49.一种药物组合物,其包含项1-48中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、前药、溶剂合物、水合物、互变异构体或异构体及药学上可接受的载体。

[2190] 项50.一种治疗有需要的个体的与SHP2调节相关的疾病的方法,其包括向该个体施用有效量的项1-48中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、前药、溶剂合物、水合物、互变异构体或异构体。

[2191] 项51.项50的方法,其中该疾病选自努南综合征(N Noonan Syndrome)、豹皮综合征(Leopard Syndrome)、青少年骨髓单核细胞性白血病、神经母细胞瘤、黑色素瘤、急性髓样白血病以及乳癌、肺癌及结肠癌。

[2192] 项52.项1-48中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、前药、溶剂合物、水合物、互变异构体或异构体,其用作药物。

[2193] 项53.项1-48中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、前药、溶剂合物、水合物、互变异构体或异构体,其用于治疗或预防与SHP2调节相关的疾病。

[2194] 项54.项1-48中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、前药、溶剂合物、水合物、互变异构体或异构体在制造用以治疗或预防与SHP2调节相关的疾病的药物中的用途。

[2195] 项55.一种治疗有需要的个体的与SHP2调节相关的疾病的方法,其包括向该个体施用有效量的项49的药物组合物。

[2196] 项56.项55的方法,其中该疾病选自努南综合征、豹皮综合征、青少年骨髓单核细胞性白血病、神经母细胞瘤、黑色素瘤、急性髓样白血病以及乳癌、肺癌及结肠癌。

[2197] 项57.项49的药物组合物,其用作药物。

[2198] 项58.项49的药物组合物,其用于治疗或预防与SHP2调节相关的疾病。

[2199] 项59.项49的药物组合物在制造用以治疗或预防与SHP2调节相关的疾病的药物中的用途。