

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2023 年 4 月 6 日 (06.04.2023)



(10) 国际公布号
WO 2023/051648 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 487/16 (2006.01) *A61K 31/4985* (2006.01)
C07D 498/16 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)

根据细则4.17的声明:

- 关于发明人身份(细则4.17(i))
- 关于申请人有权申请并被授予专利(细则4.17(ii))
- 发明人资格(细则4.17(iv))

(21) 国际申请号:

PCT/CN2022/122329

(22) 国际申请日:

2022 年 9 月 28 日 (28.09.2022)

(25) 申请语言:

中文

(26) 公布语言:

中文

(30) 优先权:

202111146653.7 2021年9月28日 (28.09.2021) CN

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(71) 申请人: 甘李药业股份有限公司 (GAN & LEE PHARMACEUTICALS CO., LTD.) [CN/CN]; 中国北京市通州区潮县镇南凤西一路8号知识产权部牛江红, Beijing 101109 (CN)。

(72) 发明人: 白进红 (BAI, Jinhong); 中国北京市通州区潮县镇南凤西一路8号知识产权部牛江红, Beijing 101109 (CN)。尹磊 (YIN, Lei); 中国北京市通州区潮县镇南凤西一路8号知识产权部牛江红, Beijing 101109 (CN)。

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

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

(54) **Title:** COMPOUND AS SHP2 INHIBITOR, AND PREPARATION METHOD THEREFOR AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 可用作SHP2抑制剂的化合物及其制备方法和用途

(57) **Abstract:** Provided are a compound as an SHP2 inhibitor, a pharmaceutical composition thereof, and the use thereof in the prevention or treatment of SHP2 activity-mediated diseases.

(57) 摘要: 提供了一种用作 SHP2 抑制剂的化合物、其药物组合物及其在预防或治疗 SHP2 活性介导的疾病中的用途。

WO 2023/051648 A1

可用作 SHP2 抑制剂的化合物及其制备方法和用途

技术领域

本发明涉及药物化学领域，并且具体地涉及一种用作 SHP2 抑制剂的化合物、其药物组合物及其在治疗 SHP2 活性介导的疾病中的用途。

背景技术

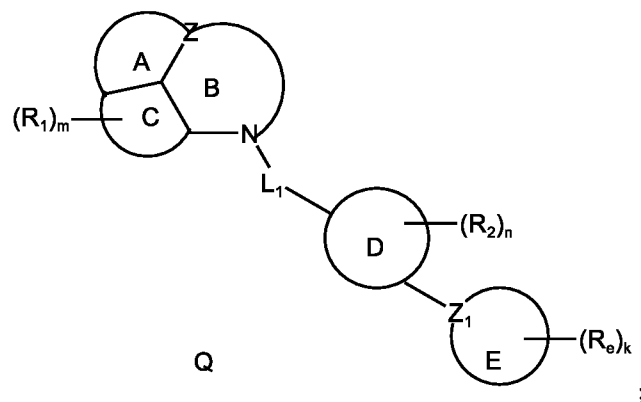
SHP2(src homology 2 domain containing phosphotyrosine phosphatase 2)是一种由基因 PTPN11 编码的非受体型蛋白酪氨酸磷酸酶，结构上含有两个 N 末端的 SH2(Srchomology 2)结构域、一个蛋白酪氨酸磷酸酶(PTP)催化功能域和一个富含脯氨酸基团和酪氨酸磷酸化位点的 C-末端尾巴。SHP2 蛋白调节 Ras/ERK、JAK-STAT3、NF- κ B、PI3K/Akt、RHO 和 NFAT 等多条信号通路，参与多种生长因子、细胞因子和整联蛋白受体下游信号的信号传导，促进增殖、分化、细胞周期维持和迁移等细胞功能。

研究表明，SHP2 的激活突变与努南综合征、豹综合征、幼年型粒单核细胞白血病(JMML)、黑色素瘤和实体瘤等发病有密切的关系。SHP2 的过表达会增加慢性粒细胞白血病、肥大细胞增多症、恶性胶质瘤、肺癌和乳腺癌等癌症的风险，提示 SHP2 在不同类型癌症及癌症的不同发展阶段中有广泛的作用(Higuchi M et al. Cancer Sci, 2004, 95:442-447; Bentires-Al j M et al. Cancer Res, 2004, 64:8816-8820; Martinelli S et al. Cancer Genet Cytogenet, 2006, 166:124-129)。因此，人类肿瘤中或其它疾病中活化的 SHP2 或者上调的 SHP2 蛋白成为新的治疗靶点。本发明中的化合物满足了对 SHP2 小分子抑制剂的需求。

发明内容

本发明提供了一种用作 SHP2 抑制剂的化合物、其药物组合物及其在预防或治疗 SHP2 活性介导的疾病中的用途。

本发明提供了式 Q 所示的化合物或其药学上可接受的盐，



其中，Z 是 CH 或 N；Z₁ 是 CR₀、N、O 或 S；

R₀ 选自 H、卤素、-OH、-CN、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、-S(=O)₀₋₂-C₁₋₆ 烷基、3-10 元杂环基、6-10 元芳基、5-10 元杂芳基、-OC₁₋₆ 烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₆ 烷基)、-N(C₁₋₆ 烷基)₂、C₃₋₆ 环烷基、-C(O)NH₂、-COOH、-C(O)OC₁₋₆ 烷基和 -C(O)N(C₁₋₆ 烷基)₂，其中所述烷基、烯基、杂环基、芳基、杂芳基和环烷基各自任选地被一个或多个选自卤素、-OH、=O、-OC₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 炔基、-CN、-NH₂、-NH(C₁₋₆ 烷基)、C₃₋₆ 环烷基、-N(C₁₋₆ 烷基)₂、-C(O)NH₂、-COOH、-C(O)OC₁₋₆ 烷基和 -C(O)N(C₁₋₆ 烷基)₂ 的取代基取代；

环 A 选自 5-8 元的烃环、5-8 元杂环、5-8 元杂芳环和 5-8 元芳环，且所述烃环、杂环、杂芳环和芳环各自任选地被一个或多个选自卤素、-OH、=O、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、-S(=O)₀₋₂-C₁₋₆ 烷基、3-10 元杂环基、6-10 元芳基、5-10 元杂芳基、-OC₁₋₆ 烷基、-CN、-NH₂、-NO₂、-NH(C₁₋₆ 烷基)、-N(C₁₋₆ 烷基)₂、-C(O)NH₂、-COOH、-C(O)OC₁₋₆ 烷基、C₃₋₆

环烷基和-C(O)N(C₁₋₆烷基)₂的取代基取代,所述烷基、烯基、杂环基、芳基、杂芳基和环烷基各自任选进一步地被一个或多个选自卤素、-OH、=O、-OC₁₋₆烷基、-CN、-NH₂、-NO₂、-NH(C₁₋₆烷基)、C₃₋₆环烷基、-N(C₁₋₆烷基)₂、-C(O)NH₂、-COOH、-C(O)OC₁₋₆烷基和-C(O)N(C₁₋₆烷基)₂的取代基取代;

环B是包含N原子的5-8元杂环或5-8元杂芳环,且所述杂环和杂芳环各自任选地被一个或多个选自卤素、-OH、=O、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、-S(=O)₀₋₂-C₁₋₆烷基、3-10元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、-OC₁₋₆烷基、-CN、-NH₂、-NH(C₁₋₆烷基)、C₃₋₆环烷基、-N(C₁₋₆烷基)₂、-C(O)NH₂、-COOH、-C(O)OC₁₋₆烷基和-C(O)N(C₁₋₆烷基)₂的取代基取代,所述烷基、烯基、杂环基、芳基、杂芳基和环烷基各自任选进一步地被一个或多个选自卤素、-OH、=O、-OC₁₋₆烷基、-CN、-NH₂、-NH(C₁₋₆烷基)、C₃₋₆环烷基、-N(C₁₋₆烷基)₂、-C(O)NH₂、-COOH、-C(O)OC₁₋₆烷基和-C(O)N(C₁₋₆烷基)₂的取代基取代;

环C选自5-8元芳环或含有各自独立选自N、O、和S的1-3个杂原子的5-8元杂芳环,且所述芳环或杂芳环各自任选地被一个或多个选自卤素、-OH、=O、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、-S(=O)₀₋₂-C₁₋₆烷基、3-10元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、-OC₁₋₆烷基、-CN、-NH₂、-NH(C₁₋₆烷基)、C₃₋₆环烷基、-N(C₁₋₆烷基)₂、-C(O)NH₂、-COOH、-C(O)OC₁₋₆烷基和-C(O)N(C₁₋₆烷基)₂的取代基取代,所述烷基、烯基、杂环基、芳基、杂芳基和环烷基各自任选进一步地被一个或多个选自卤素、-OH、=O、-OC₁₋₆烷基、-CN、-NH₂、-NH(C₁₋₆烷基)、C₃₋₆环烷基、-N(C₁₋₆烷基)₂、-C(O)NH₂、-COOH、-C(O)OC₁₋₆烷基和-C(O)N(C₁₋₆烷基)₂的取代基取代;

环D为5-6元的单环芳基、具有1-4个各自独立选自N、O、S的杂原子的5-6元的单环杂芳基,具有1-5个各自独立选自N、O、S的杂原子的8-10元双环杂芳基,或具有1-5个各自独立选自N、O、S的杂原子的杂炔环与杂芳环形成的8-10元稠合环基;

环E为C₄₋₈环烷基,或含有1-3个各自独立选自N、O和S的杂原子的4-8元杂环基;

R₁在每次出现时各自独立地选自H、卤素、-OH、-CN、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、-S(=O)₀₋₂-C₁₋₆烷基、3-10元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、-OC₁₋₆烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₆烷基)、-N(C₁₋₆烷基)₂、C₃₋₆环烷基、-C(O)NH₂、-COOH、-C(O)OC₁₋₆烷基和-C(O)N(C₁₋₆烷基)₂,其中所述烷基、烯基、杂环基、芳基、杂芳基和环烷基各自任选地被一个或多个选自卤素、-OH、=O、-OC₁₋₆烷基、-CN、-NH₂、-NH(C₁₋₆烷基)、C₃₋₆环烷基、-N(C₁₋₆烷基)₂、-C(O)NH₂、-COOH、-C(O)OC₁₋₆烷基和-C(O)N(C₁₋₆烷基)₂的取代基取代;

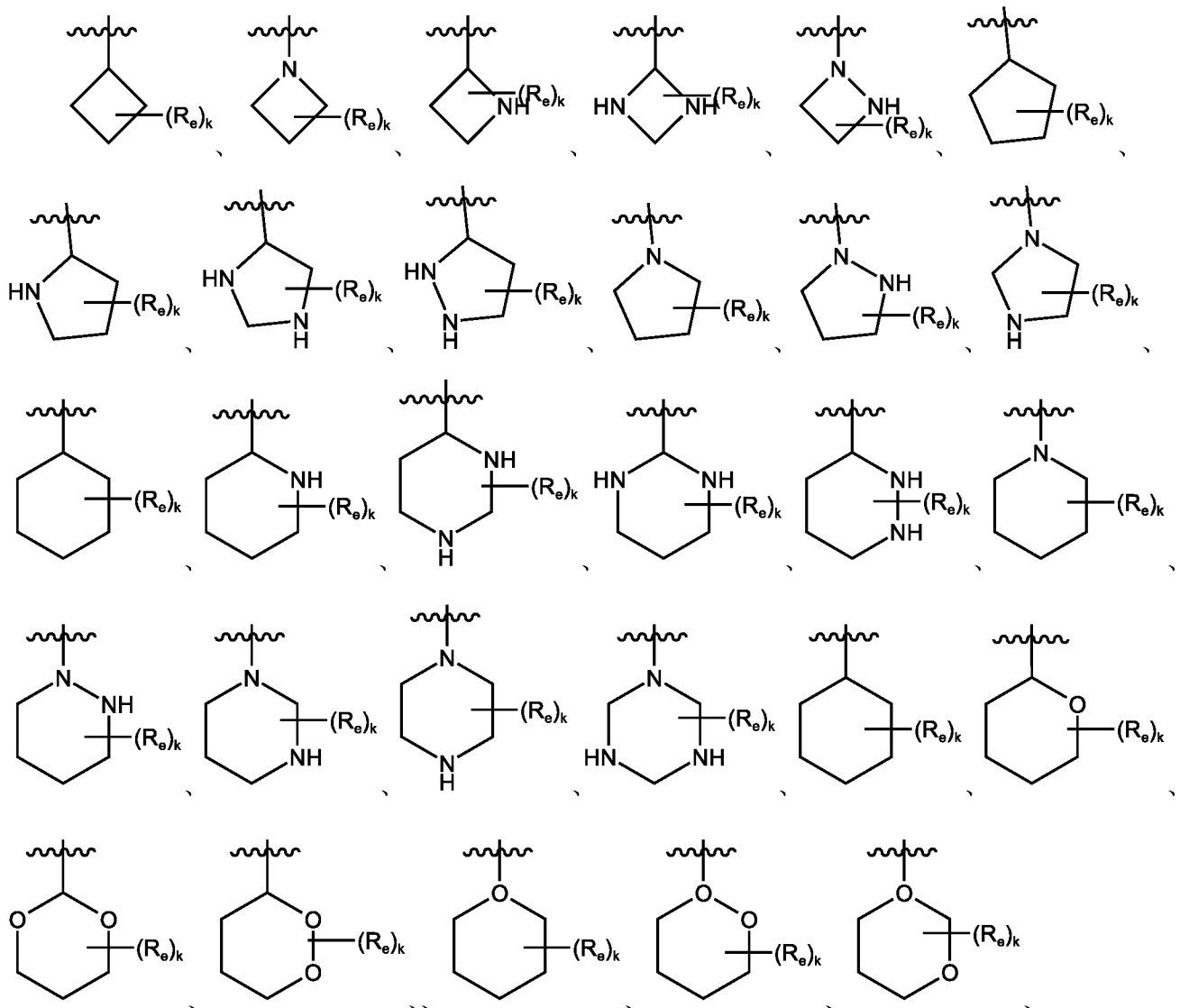
R₂在每次出现时各自独立地选自H、卤素、-OH、-CN、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、-S(=O)₀₋₂-C₁₋₆烷基、3-10元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、-OC₁₋₆烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₆烷基)、-N(C₁₋₆烷基)₂、C₃₋₆环烷基、-C(O)NH₂、-COOH、-C(O)OC₁₋₆烷基和-C(O)N(C₁₋₆烷基)₂,其中所述烷基、烯基、杂环基、芳基、杂芳基和环烷基各自任选地被一个或多个选自卤素、-OH、=O、-OC₁₋₆烷基、-CN、-NH₂、-NH(C₁₋₆烷基)、C₃₋₆环烷基、-N(C₁₋₆烷基)₂、-C(O)NH₂、-COOH、-C(O)OC₁₋₆烷基和-C(O)N(C₁₋₆烷基)₂的取代基取代;

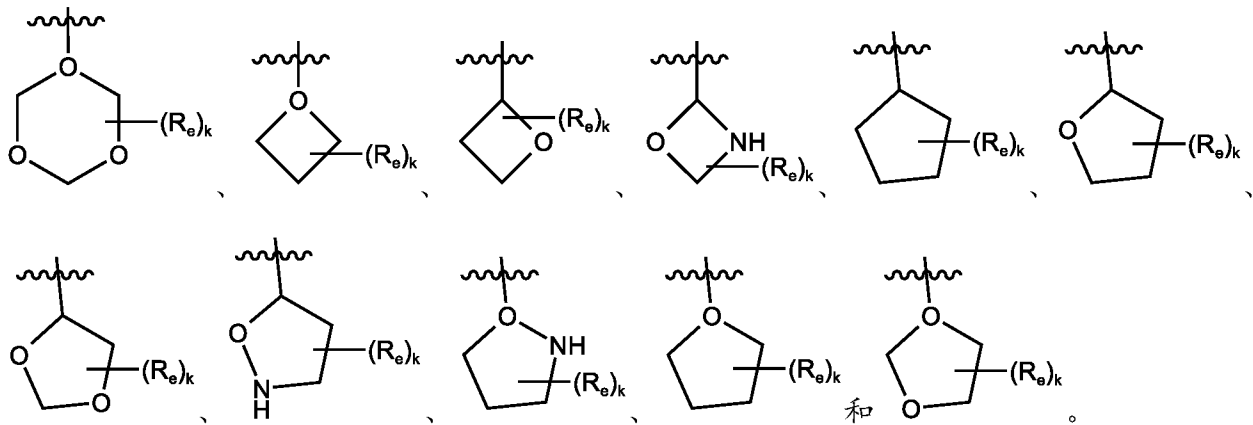
R_e每次出现时各自独立地选自H、卤素、-OH、-CN、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、-S(=O)₀₋₂-C₁₋₆烷基、3-10元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、-OC₁₋₆烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₆烷基)、-N(C₁₋₆烷基)₂、C₃₋₆环烷基、-C(O)NH₂、-COOH、-C(O)OC₁₋₆烷基和-C(O)N(C₁₋₆烷基)₂,其中所述烷基、烯基、杂环基、芳基、杂芳基和环烷基各自任选地被一个或多个选自卤素、-OH、=O、-OC₁₋₆烷基、-CN、-NH₂、-NH(C₁₋₆烷基)、C₃₋₆环烷基、-N(C₁₋₆烷基)₂、-C(O)NH₂、-COOH、-C(O)OC₁₋₆烷基和-C(O)N(C₁₋₆烷基)₂的取代基取代;或者,两个独立地R_e与环E上与它们连接的原子一起形成3-12元的单环或多环炔环、3-12

元的单环或多环杂环、3-12元的烃环和杂环形成的多环环系、3-6元的烃环与5-8元的杂芳环稠合形成的多环环系、3-6元的烃环与5-8元的芳环稠合形成的多环环系、3-6元的杂环与5-8元的杂芳环稠合形成的多环环系、或3-6元的杂环与5-8元的芳环稠合形成的多环环系，且所述每个环各自任选地被一个或多个选自卤素、-OH、=O、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、-S(=O)₀₋₂-C₁₋₆烷基、3-10元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、-OC₁₋₆烷基、-CN、-NH₂、-NO₂、-NH(C₁₋₆烷基)、-N(C₁₋₆烷基)₂、-C(O)NH₂、-COOH、-C(O)OC₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基和-C(O)N(C₁₋₆烷基)₂的取代基取代，所述烷基、烯基、杂环基、芳基、杂芳基和环烷基各自任选地进一步地被一个或多个选自卤素、-OH、=O、-OC₁₋₆烷基、-CN、-NH₂、-NO₂、-NH(C₁₋₆烷基)、C₃₋₆环烷基、-N(C₁₋₆烷基)₂、-C(O)NH₂、-COOH、-C(O)OC₁₋₆烷基和-C(O)N(C₁₋₆烷基)₂的取代基取代；

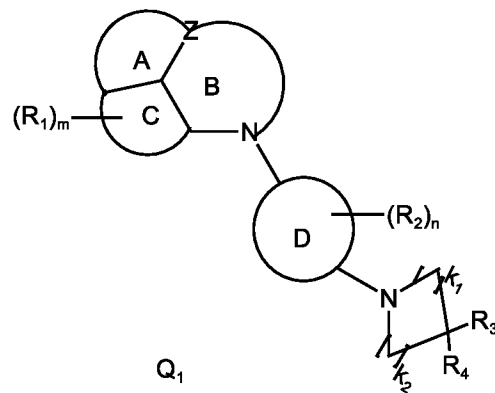
L₁为共价键，或者，是C1-4的二价饱和或不饱和的直链或支链烃基，或者，将所述C1-4的二价饱和或不饱和的直链或支链烃基中的一个或两个亚甲基以独立地被选自-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-S(O)-和-S(O)₂-的基团替换后形成的基团；k为0、1、2、3、4、5、6、7、8或9；m为0、1、2、3、4或5；和n为0、1、2、3、4、5、6或7。

在根据本发明的一个实施方案中，环E选自：



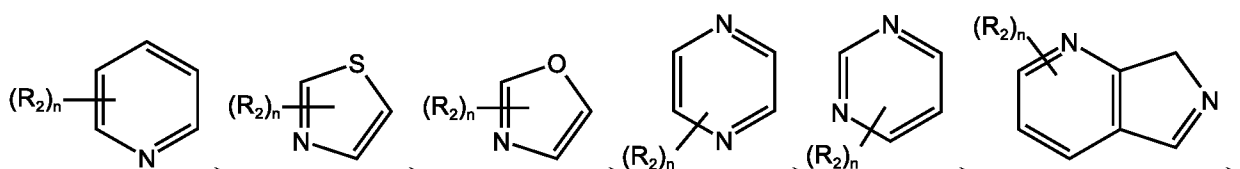


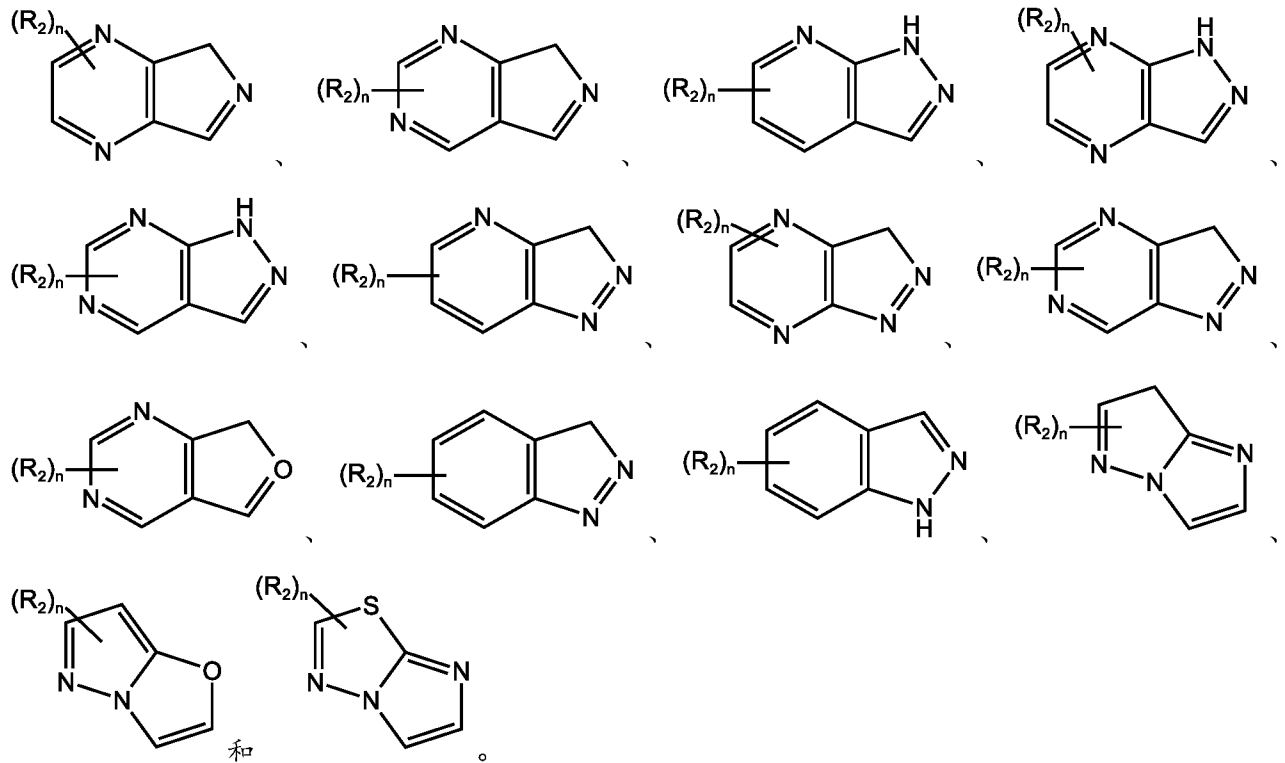
本发明进一步提供了一种化合物或其药学上可接受的盐，其具有结构式 Q₁：



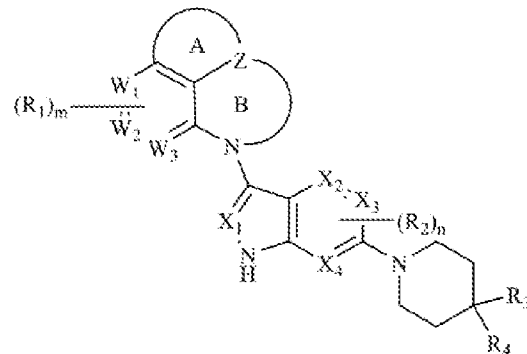
其中，R₃ 和 R₄ 各自独立地选自 H、卤素、-OH、-CN、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、-S(=O)₀₋₂-C₁₋₆ 烷基、3-10 元杂环基、6-10 元芳基、5-10 元杂芳基、-OC₁₋₆ 烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₆ 烷基)、-N(C₁₋₆ 烷基)₂、C₃₋₆ 环烷基、-C(O)NH₂、-COOH、-C(O)OC₁₋₆ 烷基和 -C(O)N(C₁₋₆ 烷基)₂，其中所述烷基、烯基、杂环基、芳基、杂芳基和环烷基各自任选地被一个或多个选自卤素、-OH、=O、-OC₁₋₆ 烷基、-CN、-NH₂、-NH(C₁₋₆ 烷基)、C₃₋₆ 环烷基、-N(C₁₋₆ 烷基)₂、-C(O)NH₂、-COOH、-C(O)OC₁₋₆ 烷基和 -C(O)N(C₁₋₆ 烷基)₂ 的取代基取代；或者 R₃ 和 R₄ 与它们连接的原子一起形成 3-12 元的单环或多环烃环、3-12 元的单环或多环杂环、3-12 元的烃环和杂环形成的多环环系、3-6 元的烃环与 5-8 元的杂芳环稠合形成的多环环系、3-6 元的烃环与 5-8 元的芳环稠合形成的多环环系、3-6 元的杂环与 5-8 元的杂芳环稠合形成的多环环系、或 3-6 元的杂环与 5-8 元的芳环稠合形成的多环环系，且所述每个环各自任选地被一个或多个选自卤素、-OH、=O、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、-S(=O)₀₋₂-C₁₋₆ 烷基、3-10 元杂环基、6-10 元芳基、5-10 元杂芳基、-OC₁₋₆ 烷基、-CN、-NH₂、-NO₂、-NH(C₁₋₆ 烷基)、-N(C₁₋₆ 烷基)₂、-C(O)NH₂、-COOH、-C(O)OC₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基和 -C(O)N(C₁₋₆ 烷基)₂ 的取代基取代，所述烷基、烯基、杂环基、芳基、杂芳基和环烷基各自任选地进一步地被一个或多个选自卤素、-OH、=O、-OC₁₋₆ 烷基、-CN、-NH₂、-NO₂、-NH(C₁₋₆ 烷基)、C₃₋₆ 环烷基、-N(C₁₋₆ 烷基)₂、-C(O)NH₂、-COOH、-C(O)OC₁₋₆ 烷基和 -C(O)N(C₁₋₆ 烷基)₂ 的取代基取代；k₁ 为 1、2 或 3；k₂ 为 1、2 或 3。

在根据本发明的一个实施方案中，环 D 选自





在另一个方面，本发明提供了具有如式 I 所示的通式结构或其药学上可接受的盐：



I

其中， W_1 ， W_2 ，和 W_3 各自独立地选自 CR_1 和 N；

X_2 ， X_3 ，和 X_4 各自独立地选自 CR_2 和 N；

Z 是 CH 或 N；

X_1 是 CR_8 或 N；

R_8 独立地选自 H、卤素、-OH、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 $-S(=O)_{0-2}-C_{1-6}$ 烷基、3-10 元杂环基、6-10 元芳基、5-10 元杂芳基、 $-OC_{1-6}$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH(C_{1-6}$ 烷基)、 $-N(C_{1-6}$ 烷基)₂、 C_{3-6} 环烷基、 $-C(O)NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-C(O)OC_{1-6}$ 烷基和 $-C(O)N(C_{1-6}$ 烷基)₂，所述烷基、烯基、杂环基、芳基、杂芳基、和环烷基各自任选被一个或多个选自卤素、-OH、=O、 $-OC_{1-6}$ 烷基、-CN、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH(C_{1-6}$ 烷基)、 C_{3-6} 环烷基、 $-N(C_{1-6}$ 烷基)₂、 $-C(O)NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-C(O)OC_{1-6}$ 烷基和 $-C(O)N(C_{1-6}$ 烷基)₂ 的取代基取代；

环 A 是 5-8 元的烃环、5-8 元杂环、5-8 元杂芳环或 5-8 元芳环，且所述烃环、杂环、杂芳环和芳环各自任选地被一个或多个选自卤素、-OH、=O、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 $-S(=O)_{0-2}-C_{1-6}$ 烷基、3-10 元杂环基、6-10 元芳基、5-10 元杂芳基、 $-OC_{1-6}$ 烷基、-CN、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH(C_{1-6}$ 烷基)、 $-N(C_{1-6}$ 烷基)₂、 $-C(O)NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-C(O)OC_{1-6}$ 烷基、 C_{3-6} 环烷基、和 $-C(O)N(C_{1-6}$ 烷基)₂ 的取代基取代，所述烷基、烯基、杂环基、芳基、杂芳基和环

烷基各自任选进一步地被一个或多个选自卤素、-OH、=O、-OC₁₋₆ 烷基、-CN、-NH₂、-NO₂、-NH(C₁₋₆ 烷基)、C₃₋₆ 环烷基、-N(C₁₋₆ 烷基)₂、-C(O)NH₂、-COOH、-C(O)OC₁₋₆ 烷基和 -C(O)N(C₁₋₆ 烷基)₂ 的取代基取代；

环 B 是包含 N 原子的 5-8 元杂环或 5-8 元杂芳环，且所述杂环和杂芳环各自任选地被一个或多个选自卤素、-OH、=O、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 烯基、-S(=O)₀₋₂-C₁₋₆ 烷基、3-10 元杂环基、6-10 元芳基、5-10 元杂芳基、-OC₁₋₆ 烷基、-CN、-NH₂、-NH(C₁₋₆ 烷基)、C₃₋₆

环烷基、-N(C₁₋₆ 烷基)₂、-C(O)NH₂、-COOH、-C(O)OC₁₋₆ 烷基和 -C(O)N(C₁₋₆ 烷基)₂ 的取

代基取代，所述烷基、烯基、杂环基、芳基、杂芳基、和环烷基各自任选进一步地被一个或多个选自卤素、-OH、=O、-OC₁₋₆ 烷基、-CN、-NH₂、-NH(C₁₋₆ 烷基)、C₃₋₆ 环烷基、-N(C₁₋₆ 烷基)₂、-C(O)NH₂、-COOH、-C(O)OC₁₋₆ 烷基和 -C(O)N(C₁₋₆ 烷基)₂ 的取代基取代；

R₁ 在每次出现时各自独立地选自 H、卤素、-OH、-CN、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、-S(=O)₀₋₂-C₁₋₆ 烷基、3-10 元杂环基、6-10 元芳基、5-10 元杂芳基、-OC₁₋₆ 烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₆ 烷基)、-N(C₁₋₆ 烷基)₂、C₃₋₆ 环烷基、-C(O)NH₂、-COOH、-C(O)OC₁₋₆ 烷基和 -C(O)N(C₁₋₆ 烷基)₂，其中所述烷基、烯基、杂环基、芳基、杂芳基和环烷基各自任选地被一个或多个选自卤素、-OH、=O、-OC₁₋₆ 烷基、-CN、-NH₂、-NH(C₁₋₆ 烷基)、C₃₋₆ 环烷基、-N(C₁₋₆ 烷基)₂、-C(O)NH₂、-COOH、-C(O)OC₁₋₆ 烷基和 -C(O)N(C₁₋₆ 烷基)₂ 的取代基取代；

R₂ 在每次出现时各自独立地选自 H、卤素、-OH、-CN、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、-S(=O)₀₋₂-C₁₋₆ 烷基、3-10 元杂环基、6-10 元芳基、5-10 元杂芳基、-OC₁₋₆ 烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₆ 烷基)、-N(C₁₋₆ 烷基)₂、C₃₋₆ 环烷基、-C(O)NH₂、-COOH、-C(O)OC₁₋₆ 烷基和 -C(O)N(C₁₋₆ 烷基)₂，其中所述烷基、烯基、杂环基、芳基、杂芳基和环烷基各自任选地被一个或多个选自卤素、-OH、=O、-OC₁₋₆ 烷基、-CN、-NH₂、-NH(C₁₋₆ 烷基)、C₃₋₆ 环烷基、-N(C₁₋₆ 烷基)₂、-C(O)NH₂、-COOH、-C(O)OC₁₋₆ 烷基和 -C(O)N(C₁₋₆ 烷基)₂ 的取代基取代；

R₃ 和 R₄ 各自独立地选自 H、卤素、-OH、-CN、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、-S(=O)₀₋₂-C₁₋₆ 烷基、3-10 元杂环基、6-10 元芳基、5-10 元杂芳基、-OC₁₋₆ 烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₆ 烷基)、-N(C₁₋₆ 烷基)₂、C₃₋₆ 环烷基、-C(O)NH₂、-COOH、-C(O)OC₁₋₆ 烷基和 -C(O)N(C₁₋₆ 烷基)₂，其中所述烷基、烯基、杂环基、芳基、杂芳基、和环烷基各自任选地被一个或多个选自卤素、-OH、=O、-OC₁₋₆ 烷基、-CN、-NH₂、-NH(C₁₋₆ 烷基)、C₃₋₆ 环烷基、-N(C₁₋₆ 烷基)₂、-C(O)NH₂、-COOH、-C(O)OC₁₋₆ 烷基和 -C(O)N(C₁₋₆ 烷基)₂ 的取代基取代；或者 R₃ 和 R₄ 与它们连接的原子一起形成 3-12 元的单环或多环烃环、3-12 元的单环或多环杂环、3-12 元的杂环和杂环形成的多环环系、3-6 元的杂环与 5-8 元的杂芳环稠合形成的多环环系、3-6 元的杂环与 5-8 元的芳环稠合形成的多环环系、3-6 元的杂环与 5-8 元的杂芳环稠合形成的多环环系或 3-6 元的杂环与 5-8 元的芳环稠合形成的多环环系，且所述每个环各自任选地被一个或多个选自卤素、-OH、=O、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、-S(=O)₀₋₂-C₁₋₆ 烷基、3-10 元杂环基、6-10 元芳基、5-10 元杂芳基、-OC₁₋₆ 烷基、-CN、-NH₂、-NO₂、-NH(C₁₋₆ 烷基)、-N(C₁₋₆ 烷基)₂、-C(O)NH₂、-COOH、-C(O)OC₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基和 -C(O)N(C₁₋₆ 烷基)₂ 的取代基取代，所述烷基、烯基、杂环基、芳基、杂芳基、和环烷基各自任选进一步地被一个或多个选自卤素、-OH、=O、-OC₁₋₆ 烷基、-CN、-NH₂、-NO₂、-NH(C₁₋₆ 烷基)、C₃₋₆ 环烷基、-N(C₁₋₆ 烷基)₂、-C(O)NH₂、-COOH、-C(O)OC₁₋₆ 烷基和 -C(O)N(C₁₋₆ 烷基)₂ 的取代基取代；m 为 0、1、2 或 3；和 n 为 0、1、2 或 3。

在一些实施方案中，R₈ 独立地选自 H、卤素、-OH、-CN、C₁₋₆ 烷基、-OC₁₋₆ 烷基、-NH₂、-NO₂、-NH(C₁₋₆ 烷基)、-N(C₁₋₆ 烷基)₂、C₃₋₆ 环烷基、-C(O)NH₂、-COOH、-C(O)OC₁₋₆ 烷基和 -C(O)N(C₁₋₆ 烷基)₂，所述烷基和环烷基任选被一个或多个选自卤素、-OH、=O、-OC₁₋₆ 烷基、-CN、-NH₂、-NO₂、-NH(C₁₋₆ 烷基)、C₃₋₆ 环烷基、-N(C₁₋₆ 烷基)₂、-C(O)NH₂、-COOH、

-C(O)OC₁₋₆ 烷基和 -C(O)N(C₁₋₆ 烷基)₂ 的取代基取代；和/或

所述环 A 选自 5-8 元的杂环、5-8 元杂芳环或 5-8 元芳环，且所述杂环、杂芳环和芳环各自任选地被一个或多个选自卤素、-OH、=O、C₁₋₆ 烷基、-OC₁₋₆ 烷基、-CN、-NH₂、-NH(C₁₋₆ 烷基)、-N(C₁₋₆ 烷基)₂、-C(O)NH₂、-COOH、-C(O)OC₁₋₆ 烷基和 -C(O)N(C₁₋₆ 烷基)₂ 的取代基取代，所述 C₁₋₆ 烷基任选进一步地被一个或多个选自卤素、-OH、=O、-OC₁₋₆ 烷基、-CN、-NH₂ 和 -NH(C₁₋₆ 烷基)的取代基取代；和/或

所述环 B 选自包含 N 原子的 5-8 元杂环或 5-8 元杂芳环，且所述杂环和杂芳环各自任选地被一个或多个选自卤素、-OH、=O、C₁₋₆ 烷基、-OC₁₋₆ 烷基、-CN、-NH₂ 和 -NH(C₁₋₆ 烷基)的取代基取代；和/或

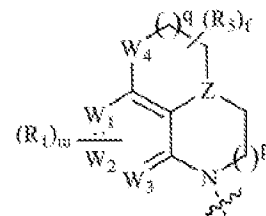
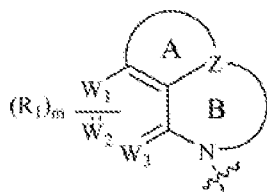
R₁ 在每次出现时各自独立地选自 H、卤素、-OH、-CN、C₁₋₆ 烷基、-OC₁₋₆ 烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₆ 烷基)、-N(C₁₋₆ 烷基)₂ 和 C₃₋₆ 环烷基，其中所述 C₁₋₆ 烷基、和 C₃₋₆ 环烷基各自任选地被一个或多个选自卤素、-OH、=O、-OC₁₋₆ 烷基、-CN、-NH₂ 和 -NH(C₁₋₆ 烷基)的取代基取代；和/或，R₂ 在每次出现时各自独立地选自 H、卤素、-OH、-CN、C₁₋₆ 烷基、-OC₁₋₆ 烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₆ 烷基)、-N(C₁₋₆ 烷基)₂、-C(O)NH₂、-COOH 和 -C(O)OC₁₋₆ 烷基，其中所述 C₁₋₆ 烷基任选地被一个或多个选自卤素、-OH、=O、-OC₁₋₆ 烷基、-CN、-NH₂ 和 -NH(C₁₋₆ 烷基)的取代基取代；和/或

R₃ 和 R₄ 各自独立地选自 H、卤素、-OH、-CN、C₁₋₆ 烷基、-OC₁₋₆ 烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₆ 烷基)和 -N(C₁₋₆ 烷基)₂，其中所述 C₁₋₆ 烷基各自任选地被一个或多个选自卤素、-OH、=O、-OC₁₋₆ 烷基、-CN、-NH₂ 和 -NH(C₁₋₆ 烷基)的取代基取代；或者 R₃ 和 R₄ 与它们连接的原子一起形成 3-6 元的单环或多环杂环、3-6 元的单环或多环芳环、3-6 元的杂环和杂芳环形成的多环体系、3-6 元的杂环与 5-6 元的杂芳环稠合形成的双环或更多环系、3-6 元的杂环与 5-6 元的芳环稠合形成的双环或更多环系、3-6 元的杂环与 5-6 元的杂芳环稠合形成的双环或更多环系、或 3-6 元的杂环与 5-6 元的芳环稠合形成的双环或更多环系。

在一些实施方案中，环 A 是 5-8 元的杂环、5-8 元杂芳环、或 5-8 元芳环，优选地，环 A 是具有 1、2、3 或 4 个独立地选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-6 元杂环或杂芳环，优选地，环 A 是具有 1 或 2 个独立地选自 N 和 O 的杂原子的 5-6 元杂环或杂芳环，优选地，环 A 是具有 1、2、3 或 4 个独立地选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-6 元杂环，进一步优选，环 A 选自部分饱和的咪唑啉环、部分饱和的吡唑啉环、部分饱和的哌啶环、部分饱和的哌嗪环、部分饱和的六氢嘧啶环、部分饱和的吡咯烷环、吡唑啉环、吡咯环、咪唑啉环和部分饱和的咪唑啉环；

在一些实施方案中，环 A 任选地被一个或多个选自卤素、-OH、=O、C₁₋₆ 烷基、-OC₁₋₆ 烷基、-CN、-NH₂、-C(O)NH₂、-COOH、-C(O)N(C₁₋₆ 烷基)₂、-C₁₋₆ 亚烷基-OH 和卤代 C₁₋₆ 烷基的取代基取代，在优选的实施方案中，环 A 任选地被一个或多个选自 F、Cl、Br、-OH、=O、C₁₋₃ 烷基、-OC₁₋₃ 烷基、-CN、-NH₂、-C(O)NH₂、-COOH、-C(O)N(C₁₋₃ 烷基)₂、-C₁₋₃ 亚烷基-OH 和卤代 C₁₋₃ 烷基的取代基取代，在更优选的实施方案中，环 A 任选地被一个或多个选自 F、=O、-CH₃、-C(O)NH₂、-COOH、-C(O)N(CH₃)₂ 和 -CH₂-OH 的取代基取代。

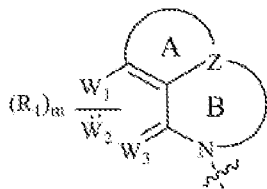
在一些实施方案中，环 B 选自包含 N 原子的 5、6、7 或 8 元杂环，优选地，环 B 是部分饱和的哌啶环、部分饱和的哌嗪环、部分饱和的二氮杂环庚烷环、部分饱和的咪唑啉环、部分饱和的咪唑啉环或部分饱和的吡唑啉环，且所述环 B 任选地被一个或多个选自卤素、-OH、=O、C₁₋₃ 烷基、-OC₁₋₃ 烷基、-CN、-NH₂、和 -NH(C₁₋₃ 烷基)的取代基取代。



在一些实施方案中，

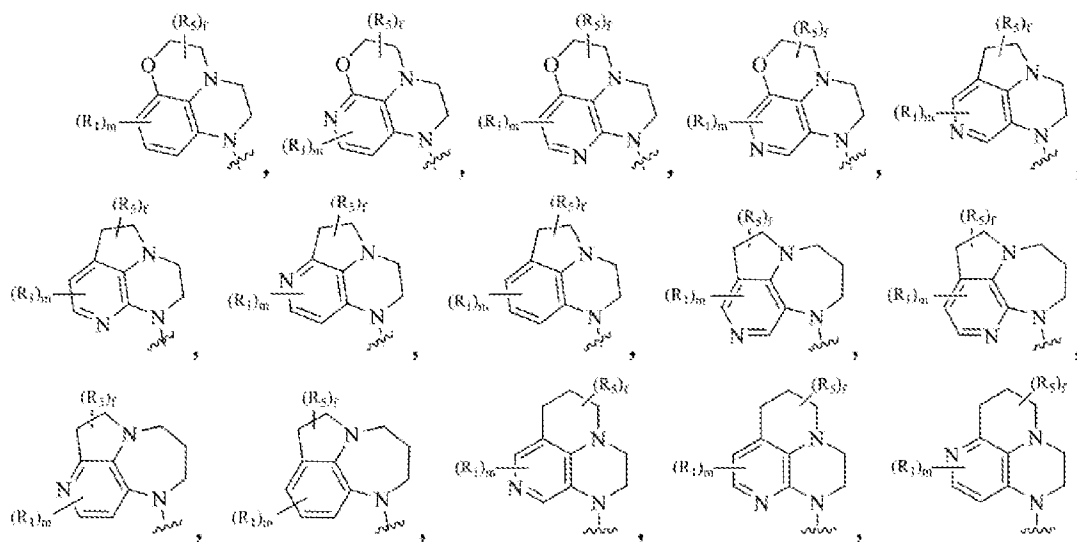
部分是如下的化学结构：

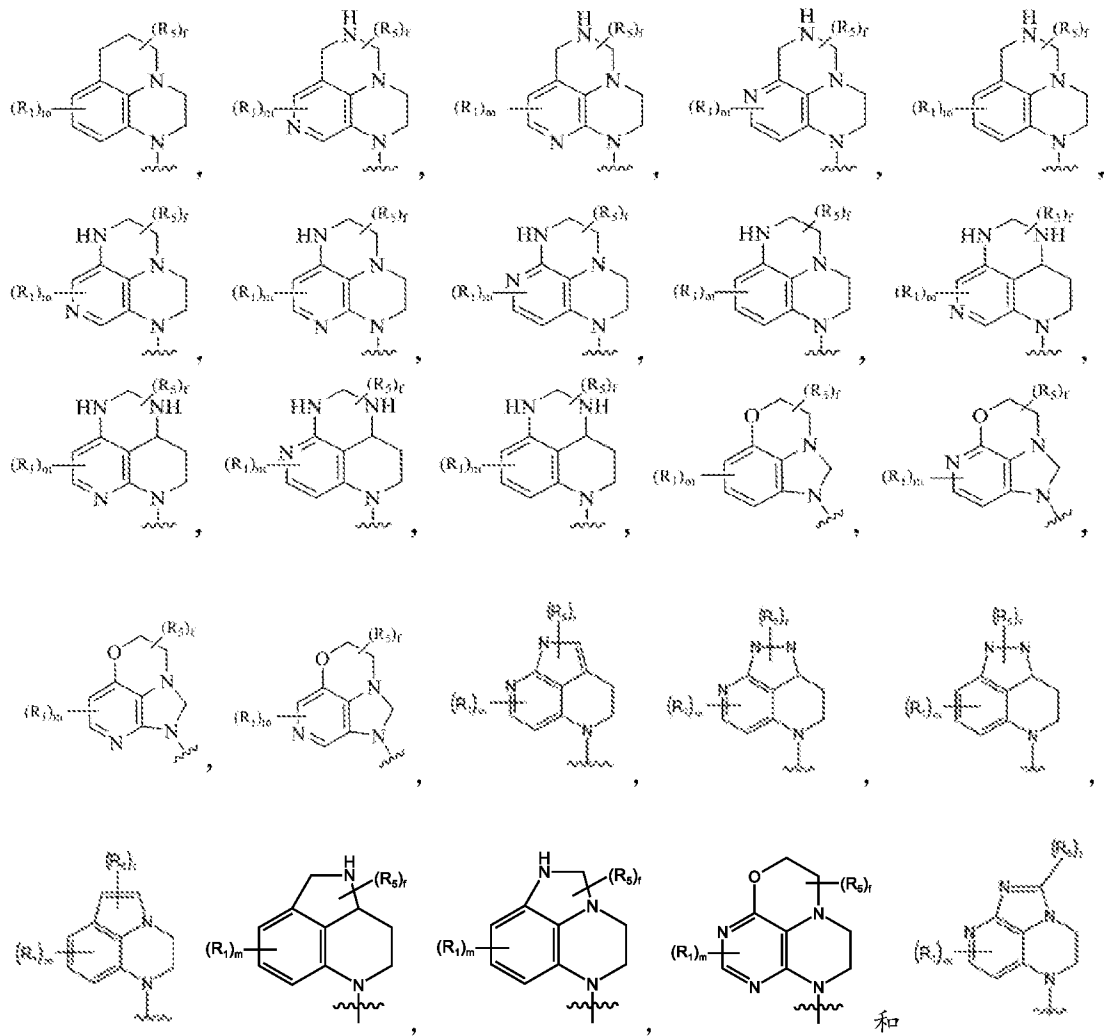
其中， W_4 选自 $C(R_5)_2$ 、O、和 NR_5 ； p 为 0、1 或 2； q 为 0 或 1； R_5 在每次出现时各自独立地选自 H、卤素、-OH、=O、 C_{1-6} 烷基、-OC $_{1-6}$ 烷基、-CN、-NH $_2$ 、-C(O)NH $_2$ 、-COOH、-C(O)N(C_{1-6} 烷基) $_2$ 、-C $_{1-6}$ 亚烷基-OH、和卤代 C_{1-6} 烷基；在优选的实施方案中， R_5 在每次出现时各自独立地选自 H、F、Cl、Br、-OH、=O、 C_{1-3} 烷基、-OC $_{1-3}$ 烷基、-CN、-NH $_2$ 、-C(O)NH $_2$ 、-COOH、-C(O)N(C_{1-3} 烷基) $_2$ 、-C $_{1-3}$ 亚烷基-OH、和卤代 C_{1-3} 烷基；在更优选的实施方案中， R_5 在每次出现时各自独立地选自 H、-F、=O、-CH $_3$ 、-C(O)NH $_2$ 、-COOH、-C(O)N(CH $_3$) $_2$ 、-CH $_2$ -OH；和 f 为 0、1、2、3、4 或 5。



在一些实施方案中，

部分选自如下的化学结构：





其中， R_5 和 f 如上文所义。

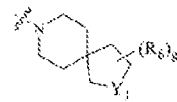
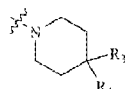
在一些实施方案中， R_1 在每次出现时各自独立地选自 H、卤素、-OH、-CN、 C_{1-3} 烷基、-OC $_{1-3}$ 烷基、-NH $_2$ 、卤代 C_{1-3} 烷基和 C_{3-4} 环烷基；在优选的实施方案中， R_1 在每次出现时各自独立地选自 H、-CN、-CH $_3$ 和环丙基。

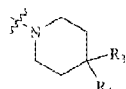
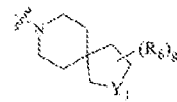
在一些实施方案中， R_2 在每次出现时各自独立地选自 H、卤素、-OH、-CN、 C_{1-3} 烷基、-OC $_{1-3}$ 烷基、-NH $_2$ 、-C(O)NH $_2$ 、-COOH、-C(O)OC $_{1-3}$ 烷基、- C_{1-3} 亚烷基-OH 和卤代 C_{1-3} 烷基；在优选的实施方案中， R_2 在每次出现时各自独立地选自 H、卤素、-OH、-CN、 C_{1-3} 烷基、-C(O)NH $_2$ 和 - C_{1-3} 亚烷基-OH；在更优选的实施方案中， R_2 在每次出现时各自独立地选自 H、F、-OH、-CN、-CH $_3$ 、-C(O)NH $_2$ 和 -CH $_2$ -OH。

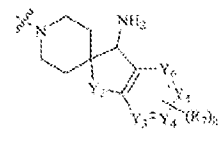
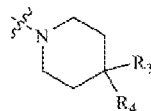
在一些实施方案中， R_3 和 R_4 各自独立地选自 H、卤素、-OH、-CN、 C_{1-3} 烷基、-OC $_{1-3}$ 烷基、- C_{1-3} 亚烷基-NH $_2$ 、-NH $_2$ 、-NH(C_{1-3} 烷基)和 -N(C_{1-3} 烷基) $_2$ ；在优选的实施方案中， R_3 和 R_4 各自独立地选自 H、卤素、-OH、-CN、 C_{1-3} 烷基、- C_{1-3} 亚烷基-NH $_2$ 和 -NH $_2$ ；在优选的实施方案中， R_3 和 R_4 各自独立地选自 H、-F、-OH、-CH $_2$ -NH $_2$ 和 -NH $_2$ ；或

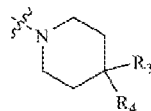
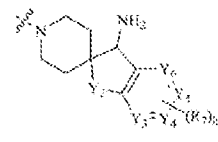
R_3 和 R_4 与它们连接的原子一起形成 3、4、5 或 6 元的单环烃环、或 3、4、5 或 6 元的单环杂环，在优选的实施方案中， R_3 和 R_4 与它们连接的原子一起形成具有 1、2、3 或 4 个选自 N、O 或 S 杂原子的 5-6 元的单环杂环，其中所述烃环和杂环各自任选地被一个或多个选自卤素、-OH、-CN、 C_{1-6} 烷基、-OC $_{1-6}$ 烷基、-NH $_2$ 、-C(O)N(C_{1-6} 烷基) $_2$ 、- C_{1-6} 亚烷基-OH 和卤代 C_{1-6} 烷基的取代基取代，优选地被一个或多个选自 F、Cl、Br、-OH、-CN、 C_{1-3} 烷基、-OC $_{1-3}$ 烷基、-NH $_2$ 、- C_{1-3} 亚烷基-OH、-C(O)N(C_{1-3} 烷基) $_2$ 和卤代 C_{1-3} 烷基的取代基取代，优选地被一个或多个选自 F、Cl、Br、-OH、-CN、-CH $_3$ 、-OCH $_3$ 、-NH $_2$ 、-CH $_2$ -OH、-C(O)N(CH $_3$) $_2$

和-CF₃的取代基取代；

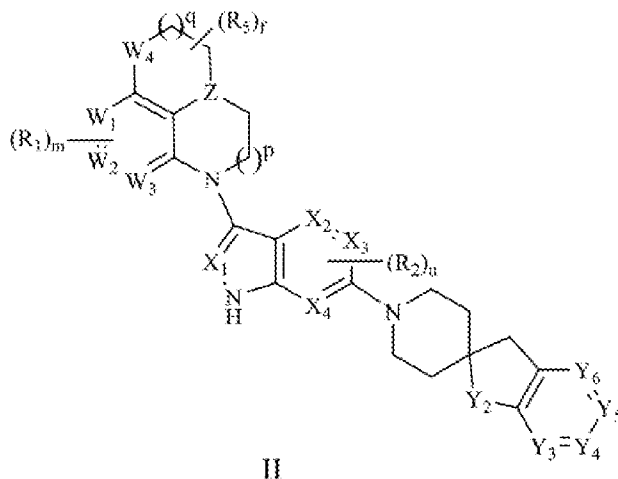


在更优选的实施方案中，部分是如下的化学结构：，其中，Y1选自O、S、C(R₆)₂、或NR₆，R₆在每次出现时各自独立地选自H、卤素、-OH、-CN、C₁₋₃烷基、-OC₁₋₃烷基、-NH₂和卤代C₁₋₃烷基，在优选的实施方案中，R₆在每次出现时各自独立地选自H、卤素、-OH、-CN、-CH₃、-OCH₃、-NH₂、-CH₂-OH、-C(O)N(CH₃)₂和-CF₃，g为0、1、2、3、4、5或6；或R₃和R₄与它们连接的原子一起形成5-6元的烃环与5-6元的杂芳环稠合形成的双环系、5-6元的烃环与5-6元的芳环稠合形成的双环系、5-6元的杂环与5-6元的杂芳环稠合形成的双环系、或5-6元的杂环与5-6元的芳环稠合形成的双环系，其中所述烃环、杂环、杂芳环和芳环各自任选地被一个或多个选自卤素、-OH、=O、C₁₋₆烷基、-OC₁₋₆烷基、-CN、-NH₂、-C(O)NH₂、-COOH、-C(O)N(C₁₋₆烷基)₂、-C₁₋₆亚烷基-OH、卤代C₁₋₆烷基的取代基取代，优选地被一个或多个选自卤素、-OH、C₁₋₃烷基、-OC₁₋₃烷基、-CN、-NH₂、-C(O)NH₂、-C₁₋₃亚烷基-OH、-C(O)N(C₁₋₃烷基)₂、和卤代C₁₋₃烷基的取代基取代，优选地被一个或多个选自F、Cl、Br、-OH、-CN、-CH₃、-OCH₃、-NH₂、-CH₂-OH、-C(O)N(CH₃)₂和



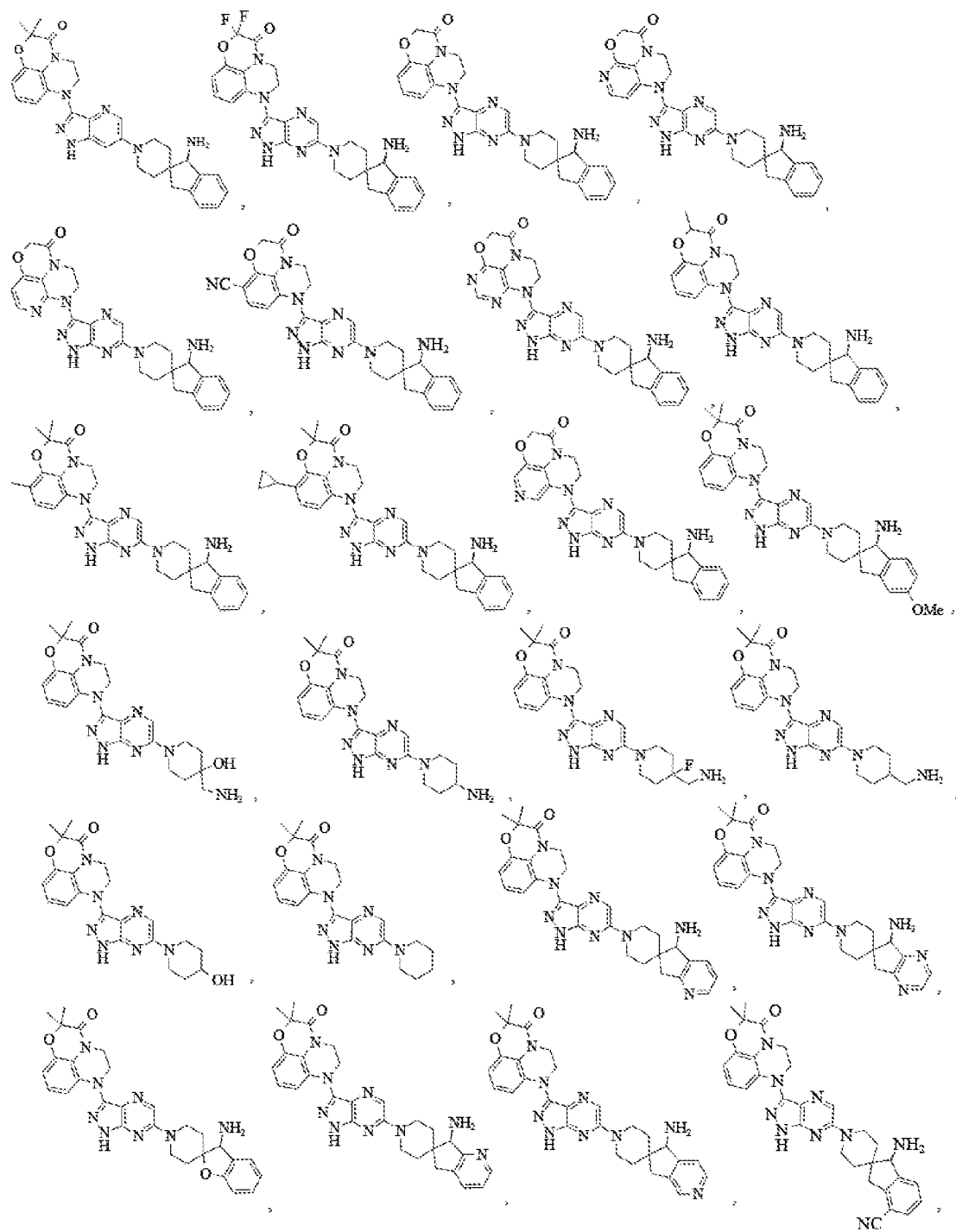
-CF₃的取代基取代；还优选地，部分是如下的化学结构：，其中，Y₂选自O、S、CH₂、和NH，优选选自O、和CH₂；Y₃、Y₄、Y₅、和Y₆各自独立地选自CR₇和N，在优选的实施方案中，Y₃、Y₄、Y₅、和Y₆各自独立地选自CH和N；R₇在每次出现时各自独立地选自H、卤素、-OH、C₁₋₃烷基、-OC₁₋₃烷基、-CN、-NH₂、-C(O)NH₂、-C₁₋₃亚烷基-OH、-C(O)N(C₁₋₃烷基)₂、和卤代C₁₋₃烷基，在优选的实施方案中，R₇在每次出现时各自独立地选自H、F、Cl、Br、-OH、-CN、-CH₃、-OCH₃、-NH₂、-CH₂-OH、-C(O)N(CH₃)₂和-CF₃；且h为0、1、2、3或4。

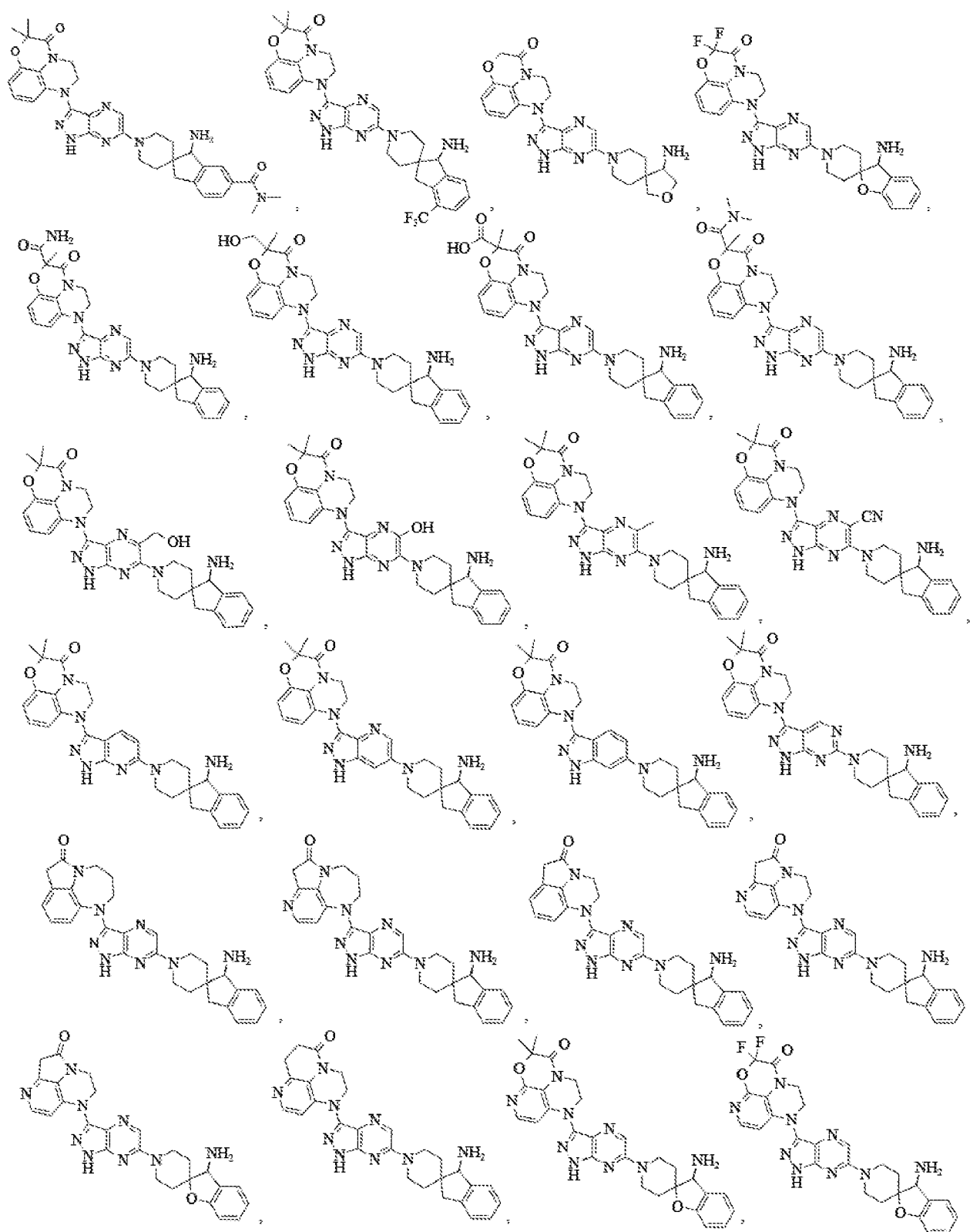
在一些实施方案中，式I化合物具有式II的结构：

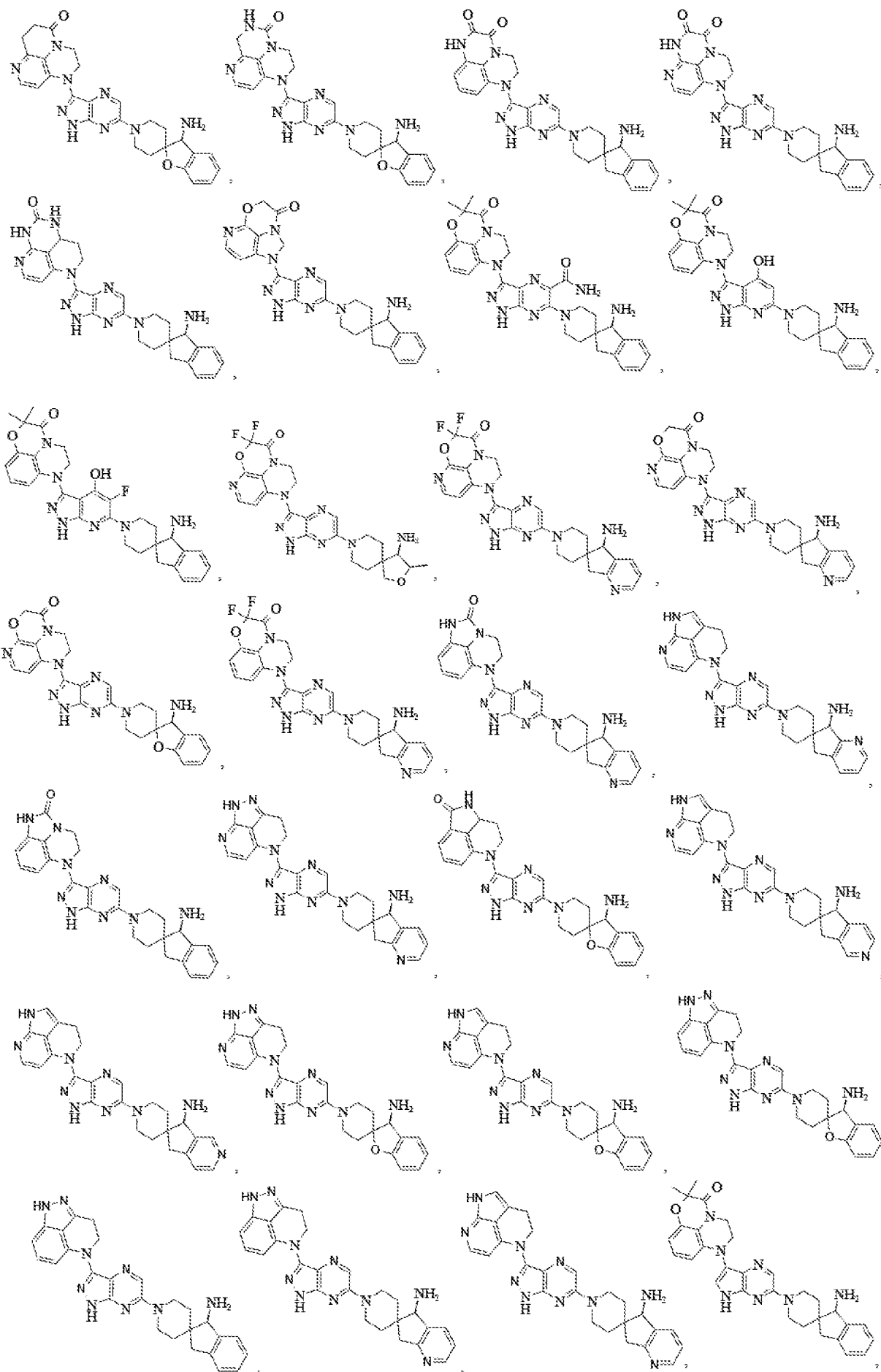


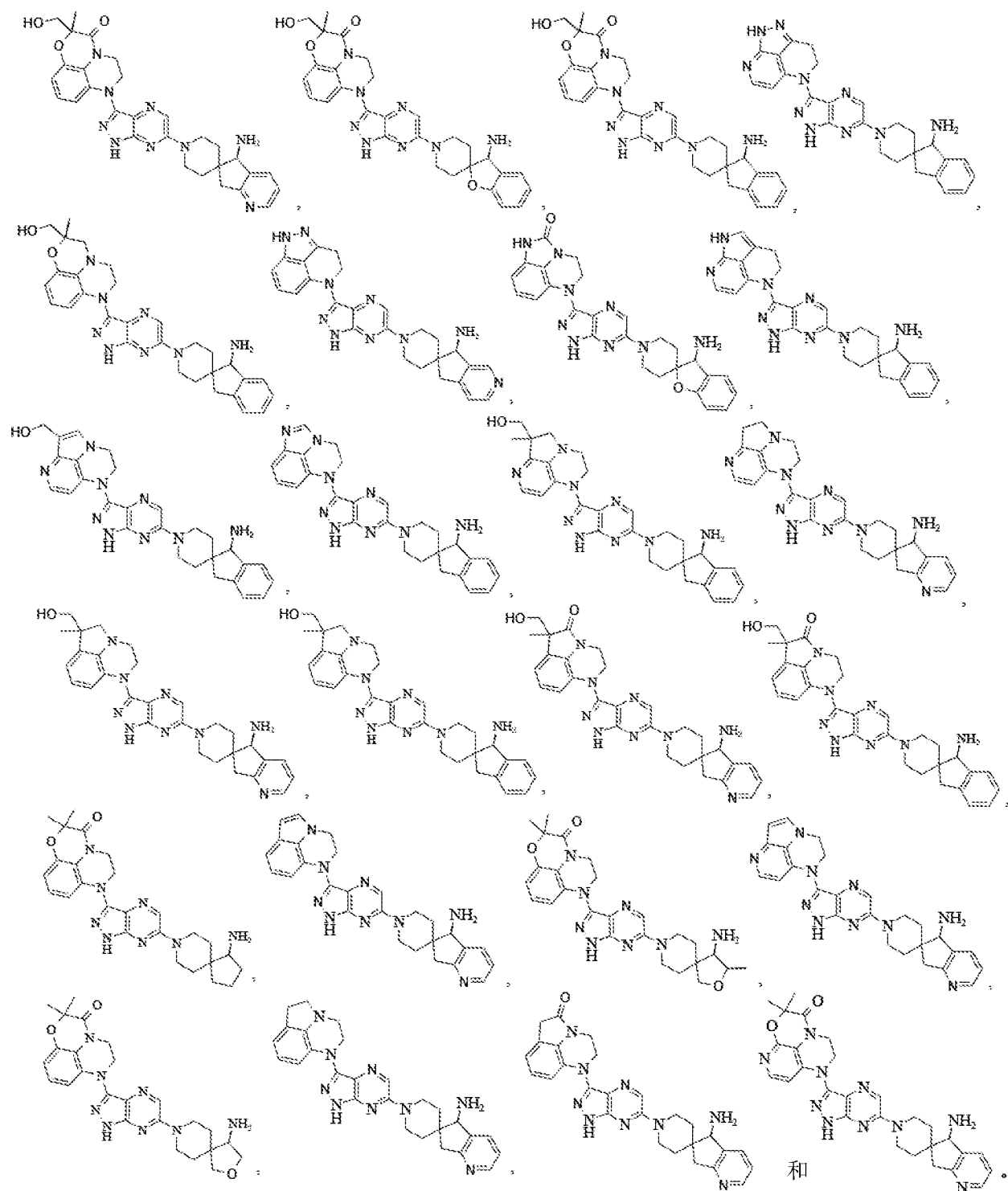
其中，W₁，W₂，W₃，X₁，X₂，X₃，X₄，Z，m和n如上文所定义，R₁和R₂如上文所定义，W₄、R₅、p、q和f如上文所定义，Y₂，Y₃，Y₄，Y₅和Y₆如上文所定义；优选地，X₁和X₂均为N，和/或p为1或2，q为0或1。

在一优选的实施方案中，本发明提供化合物或其药学上可接受的盐，所述化合物选自：

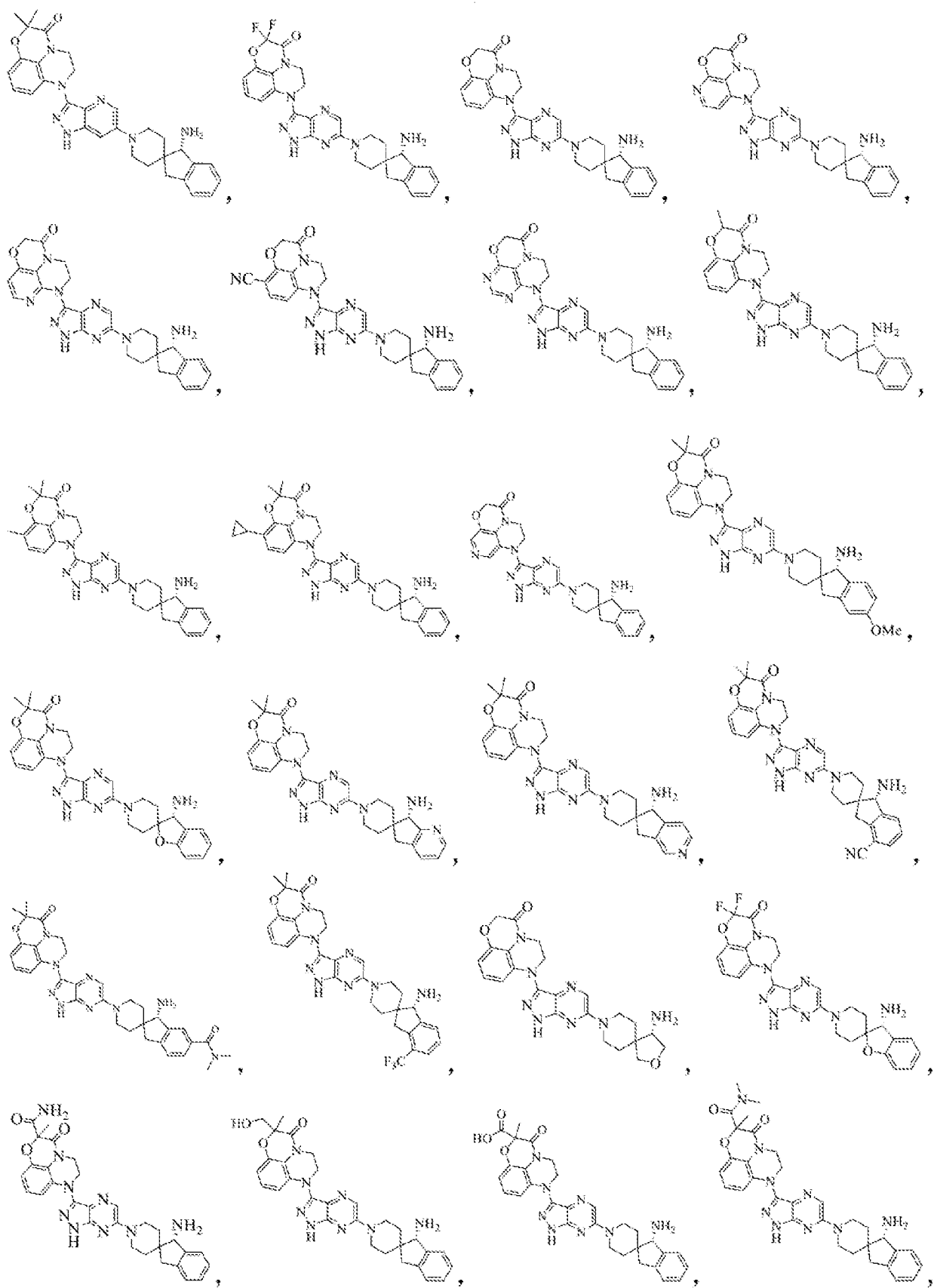


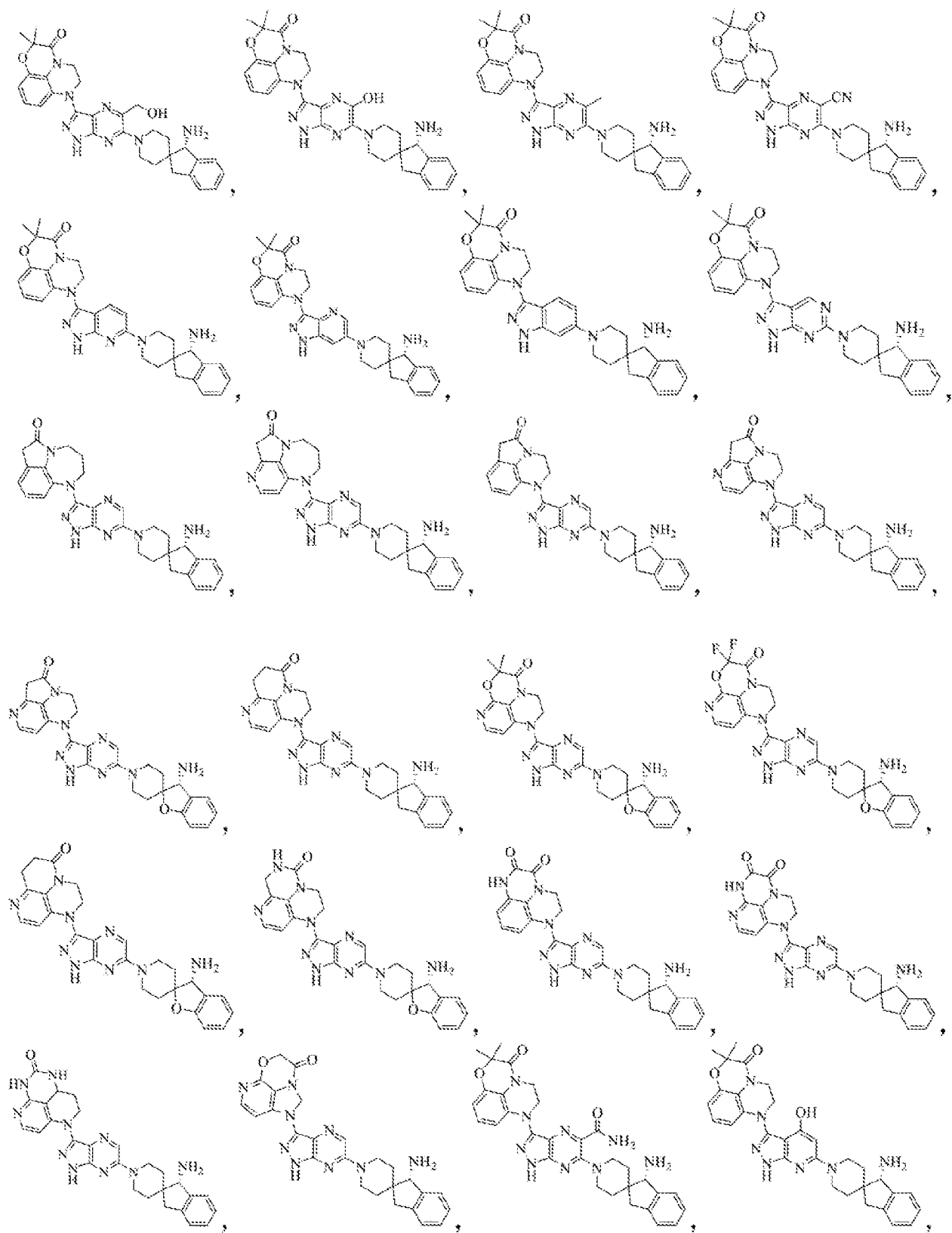


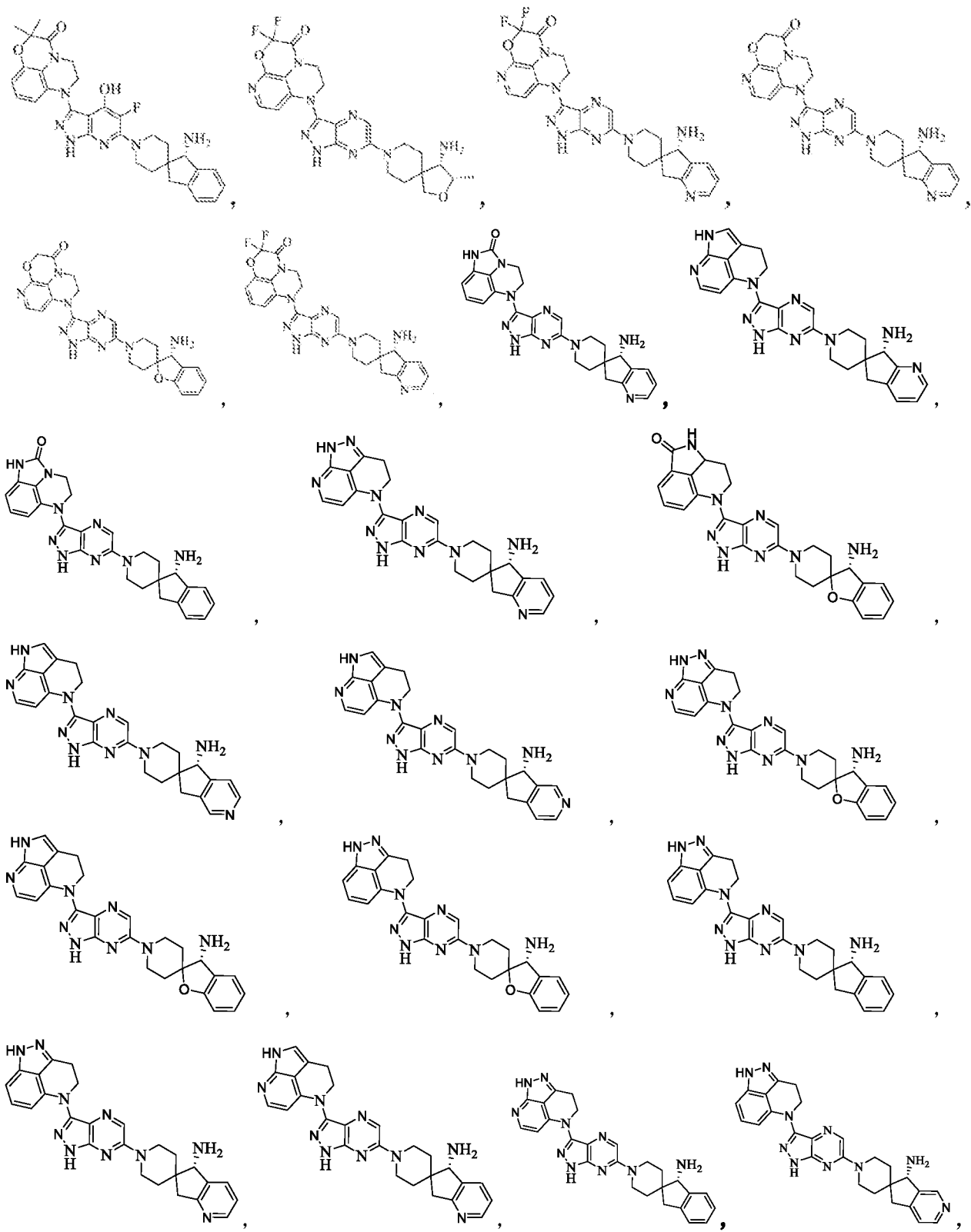


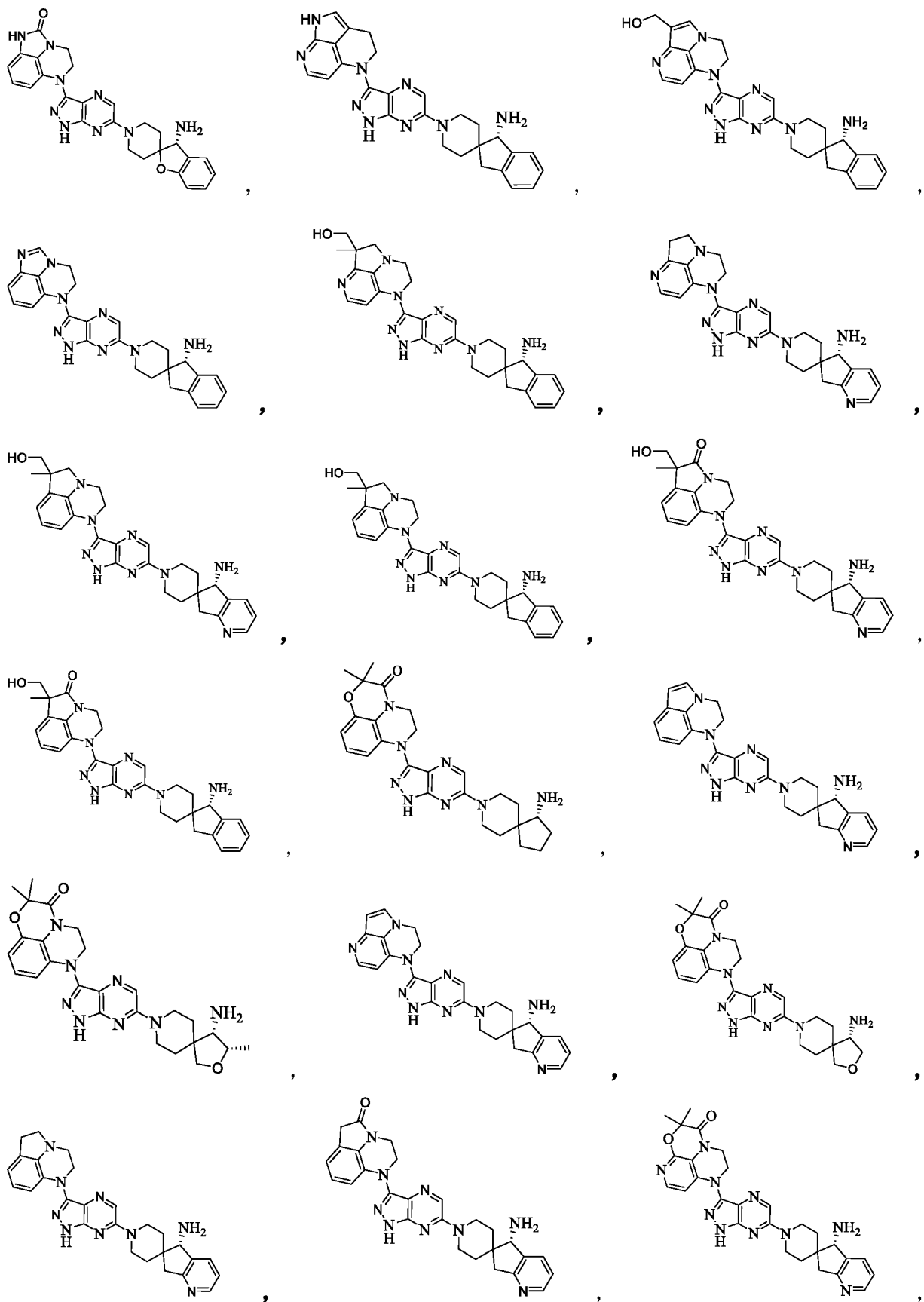


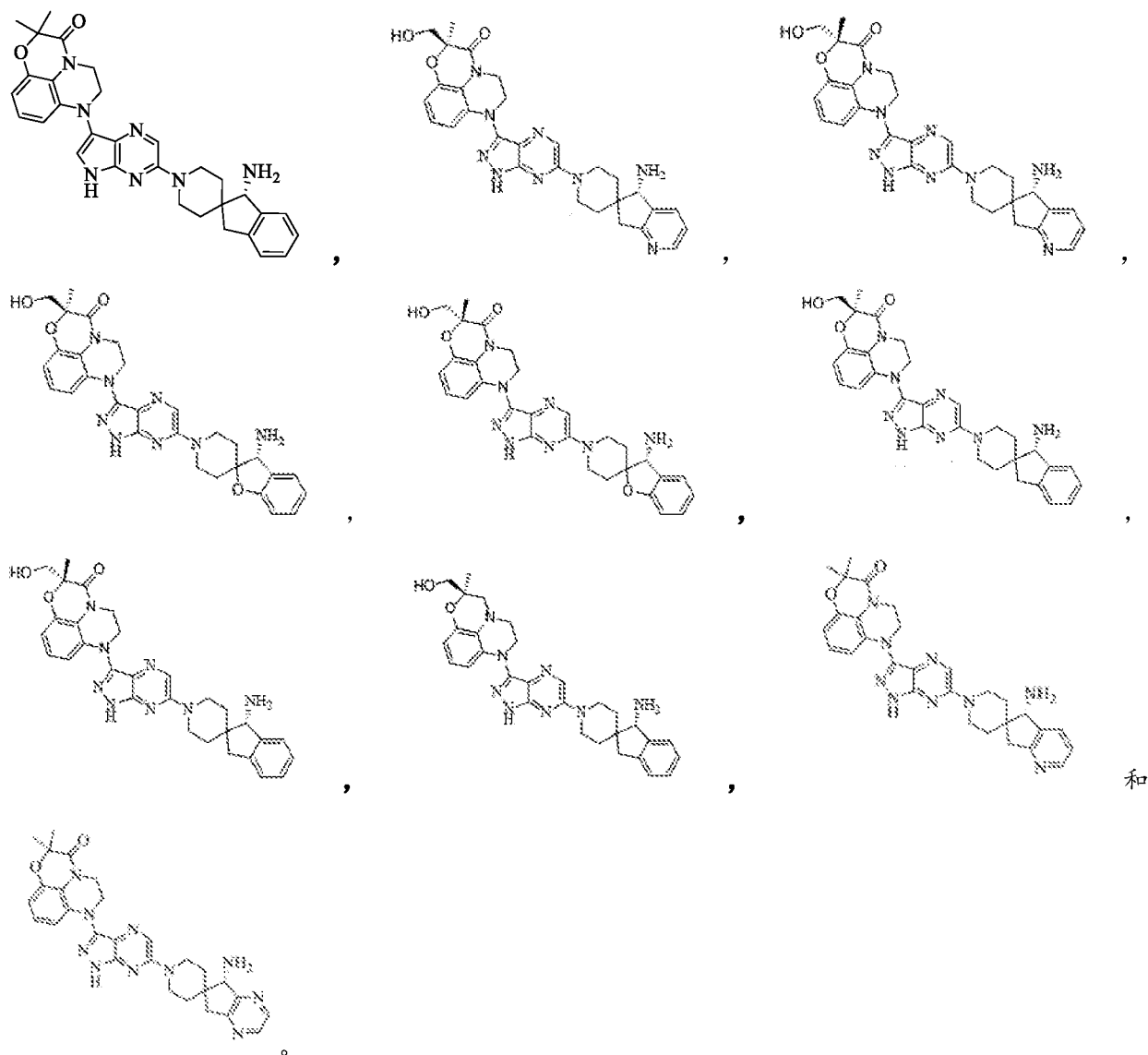
进一步地，本发明提供优选地化合物或其药学上可接受的盐，所述化合物选自：



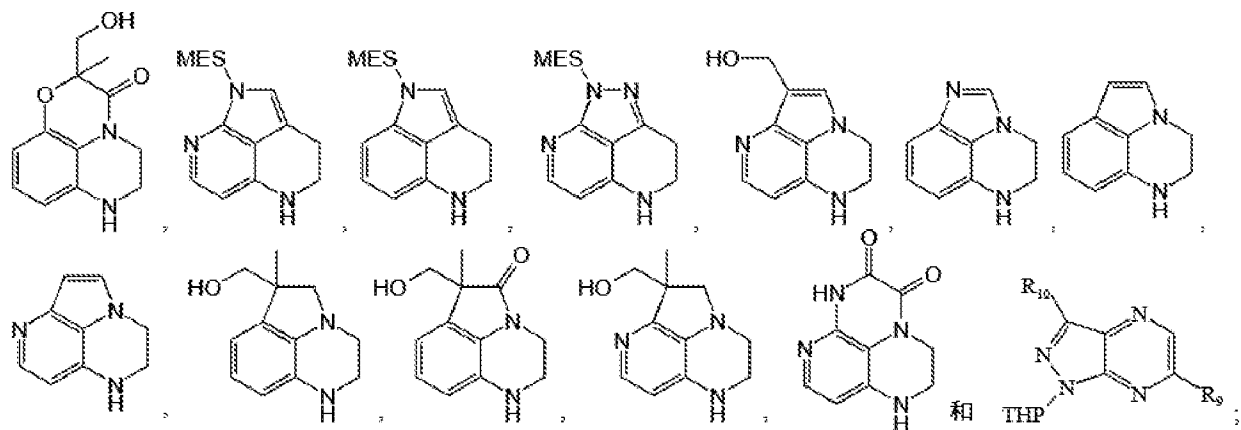








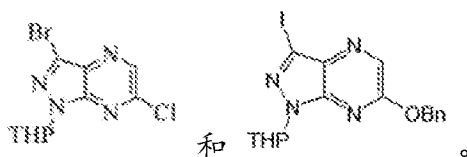
本发明还提供用于制备上述化合物的中间体，或其盐，所述中间体选自：



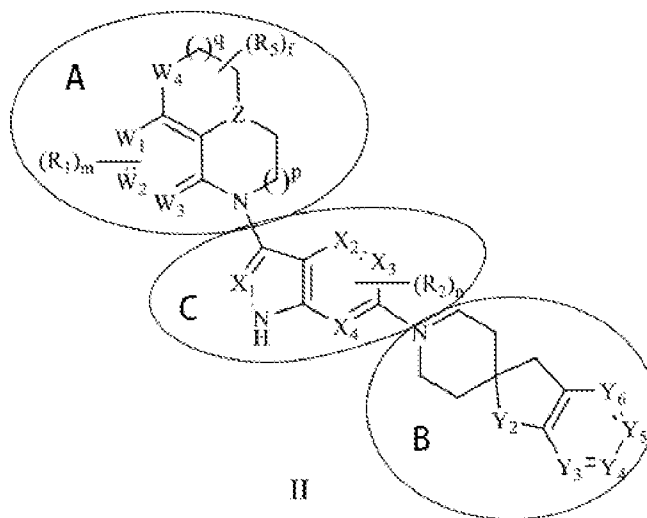
其中， R_9 和 R_{10} 各自独立地选自 H、卤素、-OH、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 $-S(=O)_{0-2}-C_{1-6}$ 烷基、3-10 元杂环基、6-10 元芳基、5-10 元杂芳基、 $-OC_{1-6}$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 C_{3-6} 环烷基、 $-C(O)NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-C(O)OC_{1-6}$ 烷基和 $-C(O)N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ ，

其中所述烷基、烯基、杂环基、芳基、杂芳基和环烷基各自任选地被一个或多个选自卤素、-OH、=O、-OC₁₋₆ 烷基、-CN、-NH₂、-NH(C₁₋₆ 烷基)、C₃₋₆ 环烷基、-N(C₁₋₆ 烷基)₂、-C(O)NH₂、-COOH、-C(O)OC₁₋₆ 烷基和-C(O)N(C₁₋₆ 烷基)₂ 的取代基取代。

在优选地实施方案中，上述中间体选自：

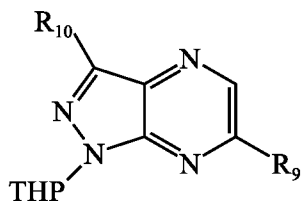


本发明还提供了结构式如式 II 所示的化合物或其药学上可接受的盐的制备方法：



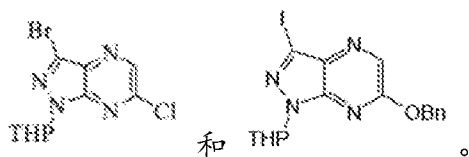
其中，W₁, W₂, W₃, Z, m 和 n 如上文所定义，R₁ 和 R₂ 如权利要求 5、6、11、或 15 中所定义，W₄, R₅, p, q 和 f 如上文中所定义，Y₂, Y₃, Y₄, Y₅ 和 Y₆ 如上文所定义，X₁, X₂, X₃, X₄ 均为 N, n 为 0, 包括：利用对应于 A 部分结构的第一关键中间体、对应于 B 部分结构的第二关键中间体、对应于 C 部分结构的第三关键中间体进行取代反应制备得到式 II 所示的化合物。

在优选地实施方案中，其中所述 C 部分对应的第三关键中间体结构式如式 III 所示：

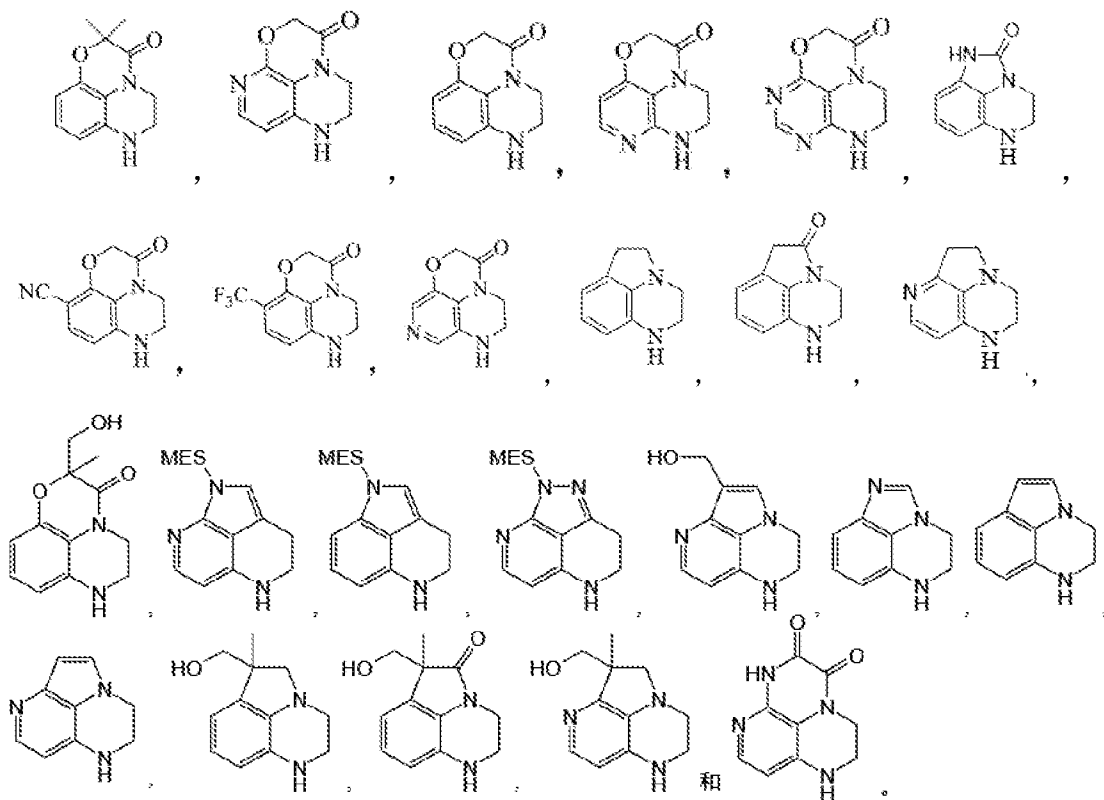


III, 其中，R₉ 和 R₁₀ 如上文所定义。

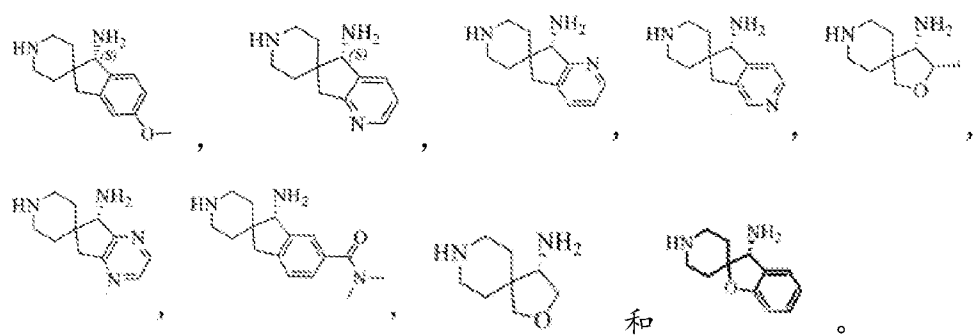
进一步地，其中所述第三关键中间体选自：



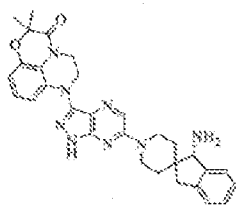
优选地，其中 A 部分对应的所述第一关键中间体选自：



优选地，其中所述 B 部分对应的第二关键中间体选自：

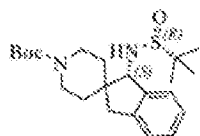


在一些优选地实施方案中，(A) 当化合物或其药学上可接受的盐具有结构式



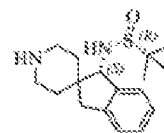
时，通过包括下述步骤的方法制备：

(a1) 将化合物

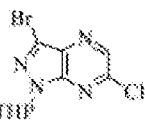


溶解于 DCM 中，加入三氟乙酸，搅拌 2 小时，用饱和

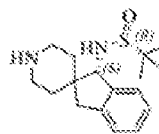
碳酸氢钠中和反应液，二氯甲烷萃取，合并有机相，减压浓缩，纯化得化合物



(a2) 将

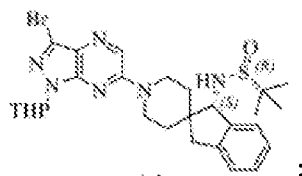


溶于 DMF，加入三乙胺和化合物

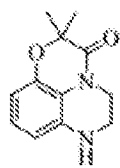


，50℃下搅拌，反

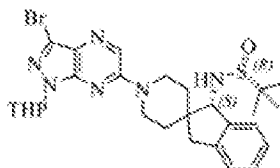
应混合物用饱和食盐水稀释，萃取，有机层用无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得化合物



(a3) 将化合物



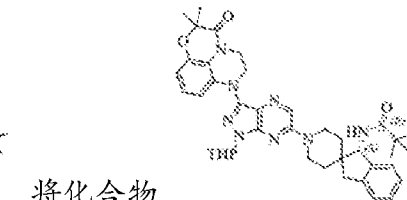
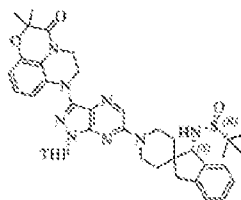
和化合物



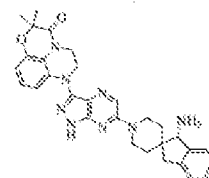
溶于甲苯，氮气保护下加入

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ，RuPhos 和 Cs_2CO_3 ，100℃搅拌 16 小时，冷却至 RT 并减压浓缩，通过制备 TLC

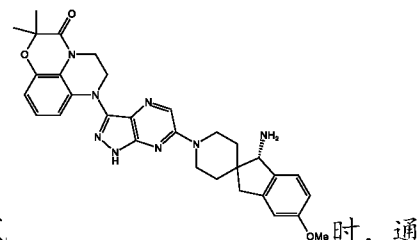
(DCM: MeOH = 10: 1) 纯化残余物得化合物

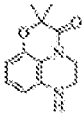
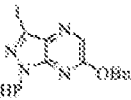


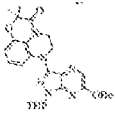
溶于 HCl/Dioxane 和甲醇中，搅拌 1 小时，减压浓缩，纯化得

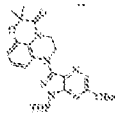
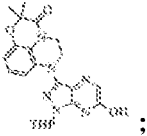


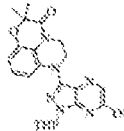
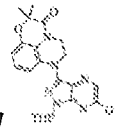
和/或，(B) 当化合物或其药学上可接受的盐具有结构式
过包括下述步骤的方法制备：

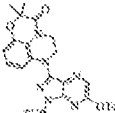
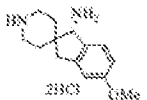


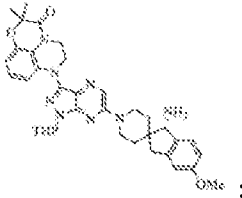
(b1) 将化合物  溶于二氧六环中，氮气保护下加入化合物 ，
Pd₂(dba)₃，Xantphos 和 Cs₂CO₃，100°C下搅拌过夜，EA 稀释，过滤，浓缩滤液，纯化得

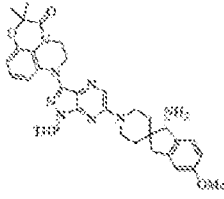
化合物 ；

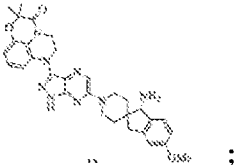
(b2) 将化合物  溶于 THF/H₂O/MeOH 中，加入钨/碳和甲酸铵，50°C搅拌过夜，
反应液用 EA 稀释，过滤，滤液浓缩，纯化得化合物 ；

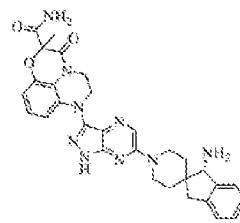
(b3) 将化合物  溶于 DCM 中，加入对甲苯磺酰氯和 DIEA，RT 搅拌 1.5 小时，
浓缩，纯化得化合物 ；

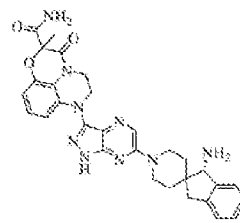
(b4) 将化合物  溶于 DMF 中，加入 TEA 和化合物 ，50°C搅拌过夜，
反应液用 EA 稀释，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，纯化得化合物

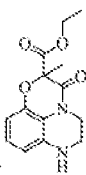
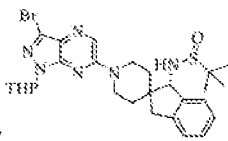
；

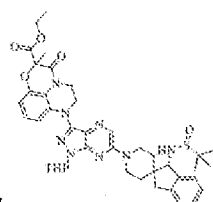
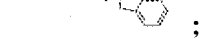
(b5) 化合物  溶于 HCl/dioxane 中，RT 搅拌 1 小时，减压浓缩，纯

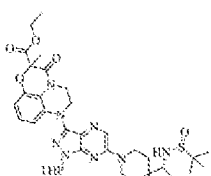
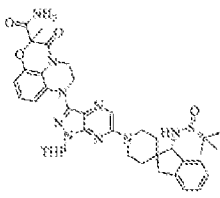
化得 ；

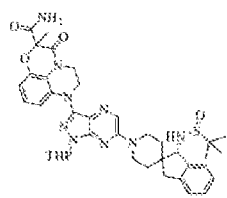
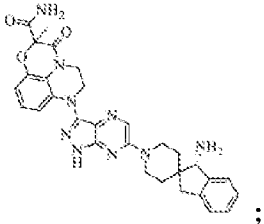


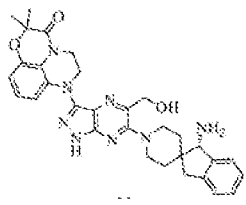
和/或, (C)当化合物或其药学上可接受的盐, 具有结构式  时, 通过包括下述步骤的方法制备:

(c1) 化合物  和化合物  溶于甲苯中, 氮气保护下, 加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$,

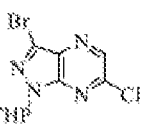
 Ruphos 和 Cs_2CO_3 , 110°C 搅拌, 反应液减压浓缩, 纯化得化合物  ;

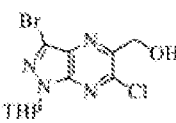
(c2) 将化合物  溶于 NH_3/MeOH 中, 70°C 搅拌 4 个小时, 浓缩得化合物  ;

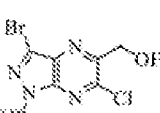
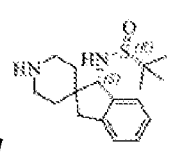
(c3) 将化合物  溶于 $\text{HCl}/\text{dioxane}$ 中, RT 搅拌 1 小时, 减压浓缩, 纯化得  ;

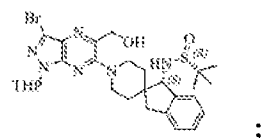
和/或, (D)当化合物或其药学上可接受的盐具有结构式  时, 通过包

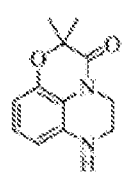
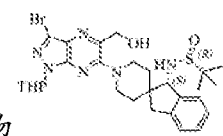
括下述步骤的方法制备：

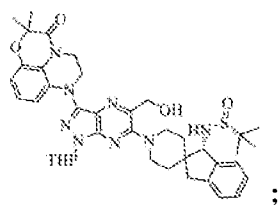
(d1) 将中间体  溶于 MeOH/DMSO，加入硝酸银和三氟乙酸，70 °C 搅拌 1 小时，加入 $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ 和 H_2O ，70 °C 搅拌 2 小时，反应液用 EA 稀释，NaOH 水溶液洗涤，

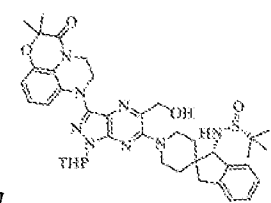
有机相无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，纯化得化合物  ；

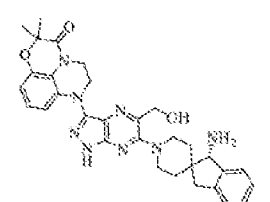
(d2) 将化合物  溶于 DMF 中，加入三乙胺和化合物 ，50 °C 搅拌，反应液用 EA 稀释，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，纯化得化合物

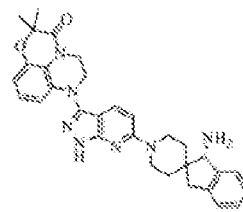


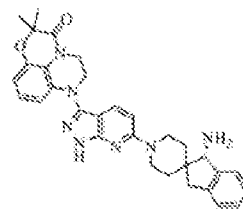
(d3) 将化合物  和化合物  溶于甲苯中，氮气保护下加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ，RuPhos 和 Cs_2CO_3 ，100 °C 搅拌 16 小时，冷却至 RT 并减压浓缩，纯化得化合物



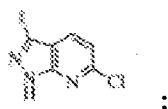
(d4) 将化合物  溶于 HCl/Dioxane 和甲醇中，RT 搅拌 1 小时，减压浓

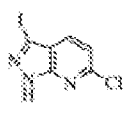
缩，纯化得  ；

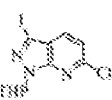


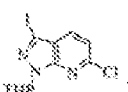
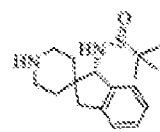
和/或, (E)当化合物或其药学上可接受的盐具有结构式  时, 通过包括下述步骤的方法制备:

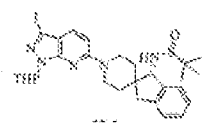
(e1) 将 6-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶溶于 DMF 中, 加入 NIS, 80°C 搅拌 4 小时, 反应液用水稀释, EA 萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得化合物

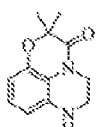
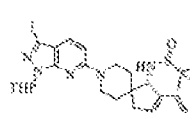


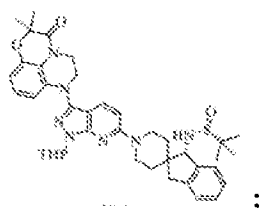
(e2) 将化合物  溶于 DCM 中, 加入 DHP 和对甲苯磺酸, RT 搅拌 3 小时, 减

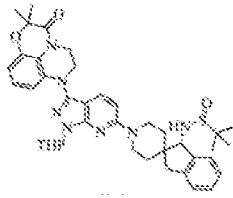
压浓缩, 纯化得化合物  ;

(e3) 将化合物  溶于 DMF 中, 加入化合物  和三乙胺, 50 °C 搅拌 12 小时, 水稀释, EA 萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 纯

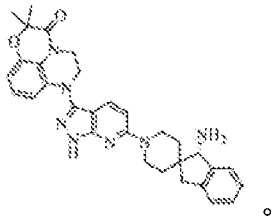
化得化合物  ;

(e4) 将化合物  和化合物  溶于甲苯中, 氮气保护下加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, RuPhos 和 Cs_2CO_3 , 100 °C 搅拌 16 小时, 冷却至 RT 并减压浓缩, 纯化得化合物





(e5) 将化合物溶于 HCl/Dioxane 和甲醇中, RT 搅拌 1 小时, 减压浓



缩, 纯化得

药物组合物、制剂和试剂盒

本发明还提供一种药物组合物, 其包含式 I 的化合物或其药学上可接受的盐以及一种或多种药学上可接受的载体。

在本发明的药物组合物中可使用的药学上可接受的载体包括但不限于无菌液体, 例如水和油, 包括那些石油、动物、植物或合成来源的油, 例如花生油、大豆油、矿物油、芝麻油等。当所述药物组合物通过静脉内给药时, 水是示例性载体。还可以使用生理盐水和葡萄糖及甘油水溶液作为液体载体, 特别是用于注射液。药学上可接受的载体包括药物赋形剂。适合的药物赋形剂包括但不限于淀粉、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明胶、麦芽糖、白垩、硅胶、硬脂酸钠、单硬脂酸甘油酯、滑石、氯化钠、脱脂奶粉、甘油、丙二醇、水、乙醇等。所述组合物还可以视需要包含少量的湿润剂、乳化剂、润滑剂、稳定剂或 pH 缓冲剂等。口服制剂可以包含标准载体, 如药物级的甘露醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、糖精钠、纤维素、碳酸镁等。适合的药学上可接受的载体的实例如在 Remington's Pharmaceutical Sciences(2005)中所述。

本发明的另一方面还涉及一种药物制剂, 其包含式 I 化合物或其药学上可接受的盐作为活性成分, 或者本发明的药物组合物。在一些实施方案中, 所述制剂的形式为固体制剂、半固体制剂、液体制剂或气态制剂。

可通过多种途径给予本发明的药物组合物, 这取决于是否需要局部或全身治疗和所治疗的区域。可局部(例如, 透皮、皮肤、眼和粘膜包括鼻内、阴道和直肠递药)、肺(例如, 通过吸入或吹入粉末或气雾剂, 包括通过喷雾器; 气管内、鼻内)、口服或肠胃外给药。肠胃外给药包括静脉内、动脉内、皮下、腹膜内或肌肉注射或输注; 或颅内例如鞘内或脑室内给药。

本发明的进一步的目的在于提供一种制品, 例如以试剂盒形式提供。本文所用的制品意图包括但不限于药盒和包装。所述试剂盒还可包括使用说明书。

治疗方法和用途

本发明的另一目的在于提供一种式 I 的化合物或其药学上可接受的盐或者本发明的药物组合物在制备用于预防或治疗 SHP2 活性介导的疾病的药物中的用途。

在另一方面, 本发明提供一种用于预防或治疗 SHP2 活性介导的疾病的方法, 所述方法包括向有此需要的个体给药式 I 的化合物或其药学上可接受的盐或者本发明的药物组合物。

在又一方面, 本发明提供式 I 的化合物或其药学上可接受的盐或者本发明的药物组合物, 用于预防或治疗 SHP2 活性介导的疾病。

根据本发明的一个实施方案, 可使用本发明的化合物进行预防或治疗的 SHP2 活性介导的疾病为对 SHP2 酶抑制敏感或有响应的疾病。在进一步的实施方案中, 所述 SHP2 活性介导的疾病为非小细胞肺癌。

有益效果

本发明提供一类新型的高活性 SHP2 抑制剂, 能够实现下述至少一种技术效果:

- (1)对 SHP2 酶的高抑制活性。
- (2)优异的肿瘤细胞抑制活性。
- (3)优异的药物代谢动力学性质(例如良好的生物利用度、合适的半衰期和作用持续时间)。

一般术语和定义

除非在下文中另有定义，本文中所用的所有技术术语和科学术语的含义意图与本领域技术人员通常所理解的相同。

本发明的某些化合物可以游离形式存在，或适当时，以其药学上可接受的衍生物形式存在。在本发明中，药学上可接受的衍生物包括但不限于，药学上可接受的盐、前药、立体异构体(包括但不限于非对映异构体和对映异构体)、互变异构体、溶剂化物、多晶型物 and 同位素化合物，在将它们向需要其的患者给药后，能够直接或间接提供式 I 化合物或其代谢物。因此，当在本文中提及“本发明的化合物”时，也意在涵盖化合物的上述各种衍生物形式。

术语“药学上可接受的盐”指保留了特定化合物的游离酸和碱的生物学效力而没有生物学不良作用的盐。药学上可接受的盐的例子包括但不限于：(1) 酸加成盐，和无机酸例如盐酸、硫酸、氢溴酸、硝酸、磷酸等形成的盐；或和有机酸例如苹果酸、富马酸、马来酸、苯甲酸、苯乙酸、琥珀酸、酒石酸、柠檬酸、甲磺酸、乙磺酸、羟基乙酸、肉桂酸、丙酮酸、甲酸、乙酸、丙酸、草酸、丙二酸、丙烯酸、扁桃酸等形成的盐；或者(2)碱加成盐，和碱金属例如锂、钠、钾等形成的盐；和碱土金属例如钙、镁等形成的盐；和有机碱例如铵、胆碱、二乙醇胺、赖氨酸、乙二胺、叔丁胺、叔辛胺、三(羟甲基)氨基甲烷、N-甲基葡萄糖胺、三乙醇胺、脱氢松香胺等形成的盐。对于本领域的技术人员而言，其他的药学上可接受的盐是已知的。

本发明化合物的药物前体包含在本发明的保护范围内。通常，所述药物前体是指很容易在体内转化成所需要的化合物的功能性衍生物。因此，本发明提供的治疗方法中的术语“给药”包括施用本发明公开的化合物，或虽未明确公开但对受试者给药后能够在体内转化为本发明公开的化合物治疗所述的各种疾病。有关选择和制备合适药物前体衍生物的常规方法，已记载在例如《药物前体设计》(Design of Prodrugs, H. Bundgaard, Elsevier, 1985)这类书中。

本发明所述化合物可能含有一个或多个不对称中心，并可能由此产生非对映异构体和光学异构体。本发明包括所有可能的非对映异构体及其外消旋混合物、其基本上纯的拆分对映异构体、所有可能的几何异构体及其药学上可接受的盐。

上述式 I 没有确切定义该化合物某一位置的立体结构。本发明包括式 I 所示化合物的所有立体异构体及其药学上可接受的盐。而且，立体异构体的混合物及分离出的特定的立体异构体也包括在本发明中。制备此类化合物的合成过程中，或使用本领域普通技术人员公知的外消旋化或差向异构化方法的过程中，制得的产品可以是立体异构体的混合物。

当式 I 所示化合物存在互变异构体时，除非特别声明，本发明包括任何可能的互变异构体和其药学上可接受的盐，及它们的混合物。

当式 I 所示化合物及其药学上可接受的盐以溶剂化物或多晶型的形式存在时，本发明包括任何可能的溶剂化物和多晶型形式。形成溶剂化物的溶剂类型没有特别的限定，只要该溶剂是药理学上可以接受的。例如，水、乙醇、丙醇、丙酮等类似的溶剂都可以采用。

本发明还包括所有药学上可接受的同位素化合物，其与本发明的化合物相同，除了一个或多个原子被具有相同原子序数但原子质量或质量数不同于在自然界中占优势的原子质量或质量数的原子替代。适合包含入本发明的化合物中的同位素的实例包括(但不限于)氢的同位素(例如氘(^2H)、氚(^3H))；碳的同位素(例如 ^{13}C 及 ^{14}C)；氯的同位素(例如 ^{37}Cl)；碘的同位素(例如 ^{125}I)；氮的同位素(例如 ^{13}N 及 ^{15}N)；氧的同位素(例如 ^{17}O 及 ^{18}O)；磷的同位素(例如 ^{32}P)；及硫的同位素(例如 ^{34}S)。

例如，表述“ $\text{C}_1\text{-C}_6$ ”应理解为涵盖其中的任意亚范围以及每个点值，例如 $\text{C}_2\text{-C}_5$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_4$ 、

C₁-C₂、C₁-C₃、C₁-C₄、C₁-C₅等,以及C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆等。又例如,表述“5-10元”也应当以类似的方式理解,例如可以涵盖包含于其中的任意亚范围和点值,例如5-6元、5-7元、5-8元、5-9元、5-10元、6-7元、6-8元、6-9元、6-10元、7-8元等以及5、6、7、8、9、10元等。

术语“烷基”,在本文中单独或与其他基团组合使用时,指饱和的直链或支链烃基。如本文中所使用,术语“C₁₋₆烷基”指具有1-6个碳原子(例如1、2、3、4、5或6个碳原子)的饱和直链或支链烃基。例如“C₁₋₆烷基”可以是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基或正己基等。

术语“亚烷基”指饱和的直链或支链的二价烃基。例如,如本文中所使用,术语“C₁₋₆亚烷基”指具有1-6个碳原子饱和的直链或支链的二价烃基。例如亚甲基、亚乙基、亚丙基或亚丁基等。

术语“环烷基”,在本文中单独或与其他基团组合使用时,指饱和的非芳族单环或多环(诸如双环)烃环(例如单环,如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基;或双环,包括螺环、稠合或桥连系统(诸如双环[1.1.1]戊基、双环[2.2.1]庚基、双环[3.2.1]辛基或双环[5.2.0]壬基、十氢化萘基等)。环烷基包括C₃₋₁₀环烷基,优选C₃₋₆环烷基,更优选C₅₋₆环烷基。

例如,术语“C₃₋₁₀环烷基”指具有3-10个环碳原子(如3、4、5、6、7、8、9或10个)的环烷基。

术语“烃环”,在本文中单独或与其他基团组合使用时,指具有例如3-16个(例如4-10个、5-10个、6-10个,优选5-8个,更优选5-6个)环碳原子的饱和或部分不饱和的(即在环内具有一个或多个双键和/或三键,但未形成芳香环体系)单环或多环烃环,其中单环包括但不限于环丙基环、环丁基环、环戊基环、环己基环、环庚基环、环辛基环、环壬基环、环己烯基环等,多环烃环包括联环、螺环、并环或桥环,其具有6~16个碳原子。

术语“卤代”或“卤素”基团,在本文中单独或与其他基团组合使用时,表示F、Cl、Br或I。

术语“卤代烷基”,在本文中单独或与其他基团组合使用时,指上文所述的烷基,其中一个或多个氢原子被卤素代替。例如,术语“卤代C₁₋₆烷基”指任选地被一个或多个(如1-3个)卤素取代的C₁₋₆烷基。本领域技术人员应当理解,当卤素取代基多于一个时,卤素可以相同也可以不同,并且可以位于相同或不同的C原子上。卤代烷基的实例有例如-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CCl₃、-C₂F₅、-C₂Cl₅、-CH₂CF₃、-CH₂Cl或-CH₂CH₂CF₃等。

术语“杂环”,在本文中单独或与其他基团组合使用时,指具有例如3-16个(例如4-10个、5-10个、6-10个、3-8个,优选3-6个,更优选5-6个)环原子的单环或多环的非芳香环体系(例如3-10元、4-10元、5-10元、6-10元、3-8元、3-6元或5-6元杂环),其中至少一个环原子(例如1、2或3个)是选自N、O和S的杂原子,且其余环原子是C。该环体系可以是饱和(也可以理解为相应的“饱和杂环烷”)或不饱和的(即在环内具有一个或多个双键和/或三键)。该术语还涵盖这样的情况,其中的C原子可以被(=O)取代和/或环上的S原子可以被1个或2个(=O)取代。杂环基是通过去除一个氢原子由杂环衍生的基团,其实例包括但不限于:环氧乙烷基、环硫乙烷基、环氮乙烷基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、硫杂环丁基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、二氧杂环戊烯基、吡咯烷基、吡咯烷酮基、咪唑烷基、吡唑烷基、吡啶基、四氢吡喃基、哌啶基、吗啉基、1,4-噻唑烷基、1,4-二氧六环基、二噻烷基、四氢吡啶基、硫吗啉基、哌嗪基或三噻烷基等。

术语“芳环”,在本文中单独或与其他基团组合使用时,指具有共轭 π 电子系统的全碳单环或稠合环多环(如双环)芳族环。芳基是通过去除一个氢原子由芳环衍生的基团。如本文中所使用,术语“C₆₋₁₀芳基”指从含有6-10个碳原子的芳环衍生的芳族基团。芳基的实例包括但不限于苯基和萘基等。

术语“杂芳环”，在本文中单独或与其他基团组合使用时，指这样的芳族环，其中一个或多个(如1、2或3个)环原子是选自N、O和S的杂原子，其余的环原子为C。杂芳基是通过去除一个氢原子由杂芳环衍生的基团。杂芳基或杂芳环可以用环原子的数目表征。例如，5-10元杂芳基可以含有5-10个环原子(例如5、6、7、8、9或10个)环原子，特别是含有5、6、9、10个环原子，5-6元杂芳基可以含有例如5或6个环原子。并且在每一种情况下，杂芳基或杂芳环可任选为进一步苯并稠合的。例如，杂芳基的实例有噻吩基、呋喃基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、吡嗪基、异噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、三唑基、噻二唑基等，以及它们的苯并衍生物；或吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、喹啉基、异喹啉基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基、异吲哚基等，以及它们的苯并衍生物。

术语“取代”和“取代的”指所指定的原子上的一個或多个(例如一个、两个、三个或四个)氢被从所指出的基团的选择代替，条件是未超过所指定的原子在当前情况下的正常原子价并且所述取代形成稳定的化合物。取代基和/或变量的组合仅仅当这种组合形成稳定的化合物时才是允许的。

如果取代基被描述为“任选地...被取代”，则取代基可(1)未被取代，或(2)被取代。如果某个原子或基团被描述为任选地被取代基列表中的一个或多个取代，则该原子或基团上的一个或多个氢可被独立地选择的、任选的取代基替代。如果取代基被描述为“独立地选自”或“各自独立地为”，则各取代基互相独立地加以选择。因此，各取代基可与另一(其他)取代基相同或不同。例如，某个取代基或取代位置或者不同的取代基或取代位置具有可能相同或不同符号指代的R基团(例如但不限于 R^2 、 R^3 、 R^h 、 R^i 、 R^x 和/或 R^y)的选择时，各个R之间独立地加以选择，即可以相同也可以不同。关于数值如d、g、m、n的选择也是如此。

除非指明，否则如本文中所使用，取代基的连接点可来自取代基的任意适宜位置。

当取代基的键显示为穿过环中连接两个原子的键时，则这样的取代基可键连至该可取代的环中的任一成环原子。

术语“包括”、“包含”、“具有”、“含有”或“涉及”及其在本文中的其它变体形式为包含性的或开放式的，且不排除其它未列举的元素或方法步骤。本领域技术人员应当理解，上述术语如“包括”涵盖“由...组成”的含义。

本发明中“药学上可接受的载体”是指与活性成分一同给药的稀释剂、辅剂、赋形剂或媒介物，并且其在合理的医学判断的范围内适于接触人类和/或其它动物的组织而没有过度的毒性、刺激、过敏反应或与合理的益处/风险比相应的其它问题或并发症。术语“活性成分”、“治疗剂”，“活性物质”或“活性剂”是指一种化学实体，它可以有效地治疗目标病症或病况的一种或多种症状。

如本文中所使用的术语“有效量”(例如“治疗有效量”或“预防有效量”)指给药后会在一定程度上实现预期效果的活性成分的量，例如缓解所治疗病症的一种或多种症状或预防病症或其症状的出现。

除非另外说明，否则如本文中所使用，术语“治疗”意指逆转、减轻、抑制该术语所应用的病症或病况或者所述病症或病况的一种或多种症状的进展，或预防所述病症或病况或者所述病症或病况的一种或多种症状。

具体实施方式

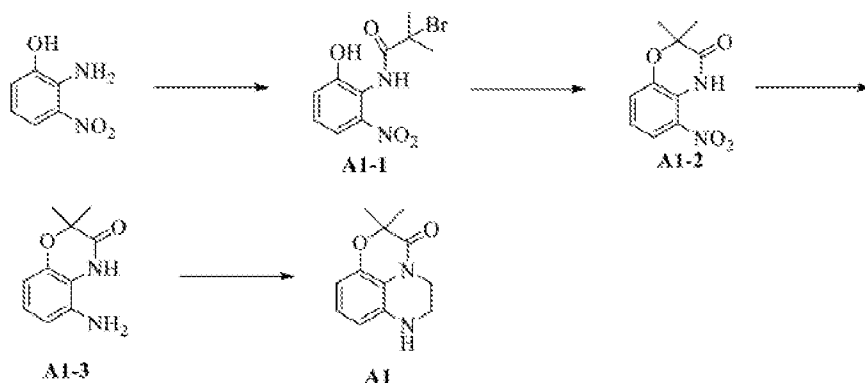
下述实施例中的实验方法，如无特殊说明，均为常规方法。下述实施例中所用的化学原料、试剂等，如无特殊说明，均为市售购买产品。

本文中出现的缩略语及其含义如下所示：

缩写	含义	缩写	含义
DMF	N, N-二甲基甲酰胺	NBS	N-溴代丁二酰亚胺
THF	四氢呋喃	NIS	N-碘代丁二酰亚胺

MeCN	乙腈	TFA	三氟乙酸
Dioxane	二氧六环	NaOEt	乙醇钠
TEA	三乙胺	Na ₂ S ₂ O ₃	硫代硫酸钠
PE	石油醚	NaH	氢化钠
EA	乙酸乙酯	PPh ₃	三苯基膦
DCM	二氯甲烷	XantPhos	4, 5-双(二苯基膦)-9, 9-二甲基氧杂蒽
DMSO	二甲基亚砷	RuPhos	2-二环己基膦-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯
MeOH	甲醇	Pd(PPh ₃) ₄	四(三苯基膦)钯
EtOH	乙醇	Pd ₂ (dba) ₃	三(二亚苄基丙酮)二钯
Ti(OEt) ₄	钛酸乙酯	Pd(OAc) ₂	醋酸钯
NMP	1-甲基-2-吡咯烷酮	LDA	二异丙基氨基锂
RT	室温	DIBAL-H	二异丁基氢化铝
TLC	薄层色谱法	PPA	多聚磷酸
(NH ₄) ₂ S ₂ O ₈	过硫酸铵	HEPES	4-羟乙基哌嗪乙磺酸
DTT	二硫苏糖醇	BSA	牛血清白蛋白
DiFMUP	6,8-二氟-4-甲基伞形酮磷酸盐	Triton X-100	聚乙二醇对异辛基苯基醚
PBS	磷酸盐缓冲液	FBS	胎牛血清

中间体 A1



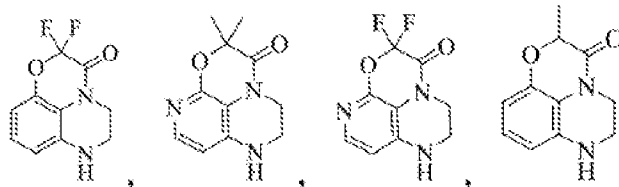
将 2-氨基-3-硝基苯酚 (5.0 g, 32.5 mmol) 溶于 50 mL 四氢呋喃中, 加入三乙胺 (9.85 g, 97.5 mmol), 冷至 0 °C 加入 2-溴-2-甲基丙基溴 (7.4 g, 32.5 mmol), 室温搅拌 16 小时。反应液用 100 mL 饱和氯化铵淬灭, 用乙酸乙酯萃取 3 次, 每次 100 mL。合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 真空浓缩, 粗品用硅胶柱色谱法 (石油醚: 乙酸乙酯 = 2: 1) 纯化, 得化合物 A1-1 (3.6 g 白色固体, 收率 36%)。MS (ESI): 303.0 [M+H]⁺。

将化合物 A1-1 (3.6 g, 11.9 mmol) 溶于 40 mL DMF 中, 加入碳酸铯 (11.6 g, 35.7 mmol), 75 °C 搅拌 1.5 小时。反应混合物用 100 mL 饱和氯化铵水溶液稀释, 乙酸乙酯萃取 3 次, 每次 100 mL。合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 真空浓缩, 粗品用硅胶柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 2: 1) 纯化, 得化合物 A1-2 (2.5 g 黄色固体, 收率 96%)。MS (ESI): 223.0 [M+H]⁺。

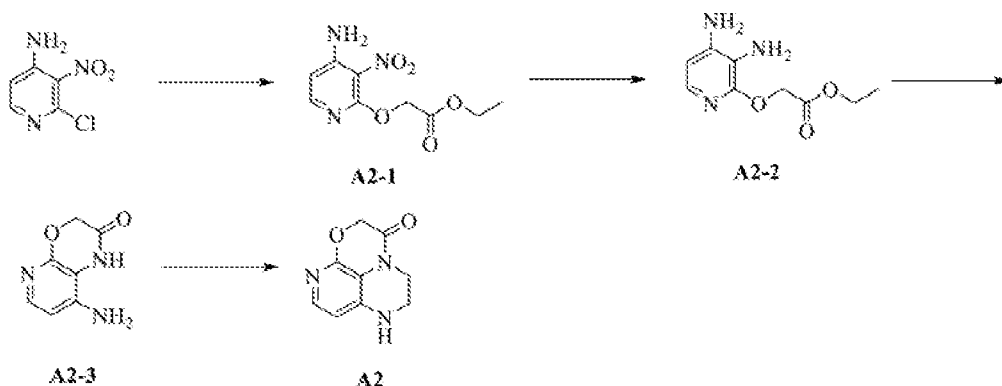
在 H₂ 气氛下向化合物 A1-2 (2.5 g, 11.3 mmol) 的甲醇 (20 mL) 溶液中加入 200 mg Pd/C, 室温搅拌 3 小时。过滤, 减压浓缩得化合物 A1-3 (2.0 g 黄色固体, 收率 93%)。MS (ESI): 193.1 [M+H]⁺。

将化合物 A1-3 (2.0 g, 10.4 mmol) 溶于 20 mL DMF 中, 加入 1,2-二溴乙烷 (2.95 g, 15.6 mmol) 和碳酸铯 (10 g, 31.2 mmol)。80 °C 搅拌 5 小时, 用 100 mL 饱和氯化铵稀释, 乙酸乙酯萃取 3 次, 每次 100 mL。合并有机相, 用 100 mL 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩, 粗品用硅胶柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 2: 1) 纯化, 得中间体 A1 (700 mg 黄色固体, 收率 31%)。MS (ESI): 219.1 [M+H]⁺。

使用上述合成方法或改进的方法, 用相应的起始原料合成以下中间体。



中间体 A2



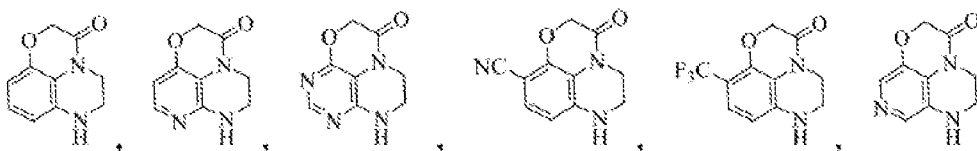
将 2-羟基乙酸乙酯 (3.6 g, 34.68 mmol) 溶于 THF (100 mL) 中, 冷却至 0 °C, 分批加入 NaH (11.39 g, 0.624 mmol, 分散于矿物油中, 含量 60%), 室温反应 2 h。之后加入 2-氯-3-硝基吡啶-4-胺 (5 g, 28.9 mmol)。所得混合物在 80 °C 搅拌反应 6 h, 冷却至室温, 倒入冰水中淬灭, 然后用 EA (100 mL x 3) 萃取。用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。通过反相柱色谱 (H₂O/ACN) 纯化得到化合物 A2-1 (2.9 g 黄色固体, 收率 42%)。MS (ESI): 242.1 [M+H]⁺。

将化合物 A2-1 (2.7 g, 11.2 mmol) 溶于 MeOH (50 mL) 中, 加入 Pd/C (270 mg), 用氢气置换 3 次, 并在氢气气氛下室温反应 7 小时。混合物过滤, 浓缩滤液得化合物 A2-2 (2.2 g 黄色固体, 收率 99%)。MS (ESI): 212.1 [M+H]⁺。

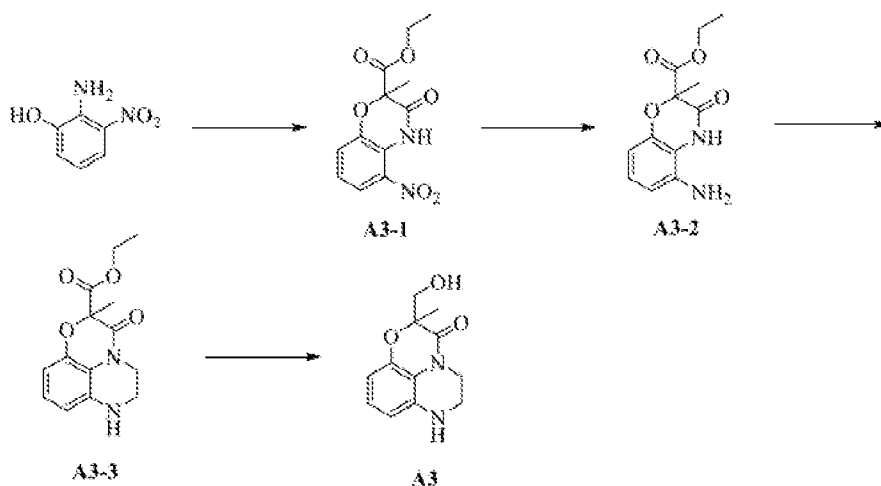
将化合物 A2-2 (2.7 g, 12.8 mmol) 溶于 AcOH (30 mL) 中, 搅拌 10 min, 浓缩得固体, 用石油醚/乙酸乙酯 (20: 1) 打浆。过滤得到化合物 A2-3 (1.6 g 灰白色固体, 76%)。MS (ESI): 166.1 [M+H]⁺。

将化合物 A2-3 (500 mg, 3 mmol) 溶于 DMF (15 mL) 中, 加入 1,2-二溴乙烷 (1.7 g, 9 mmol) 和碳酸铯 (1.96 g, 6 mmol), 混合物在 80 °C 反应 18 小时。用四氢呋喃 (20 mL) 稀释, 饱和食盐水洗涤 3 次, 每次 10 mL。合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。粗品用反相柱层析 (水/乙腈) 和制备 TLC (DCM: MeOH = 15: 1) 纯化得到中间体 A2 (53 mg 白色固体, 收率 9%)。MS (ESI): 192.2 [M+H]⁺。

使用上述合成方法或改进的方法, 用相应的起始原料合成以下中间体。



中间体 A3



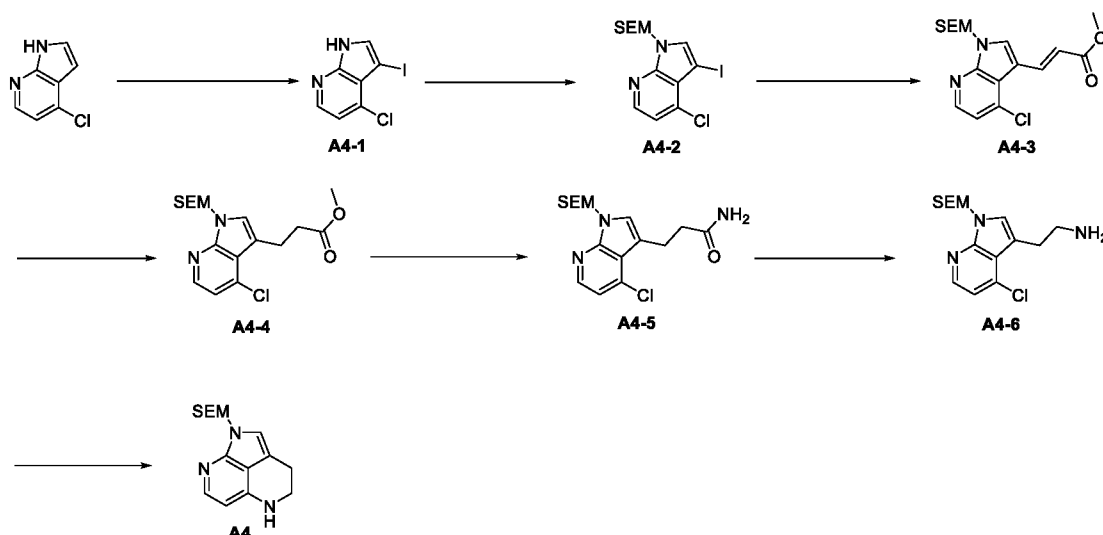
将 2-氨基-3-硝基苯酚 (20 g, 130 mmol) 溶于 DMF (200 mL) 中, 加入氟化钾 (22 g, 390 mmol) 和 2-溴-2-甲基丙二酸二乙酯 (40 g, 156 mmol)。将所得反应物室温搅拌 30 分钟, 60 °C 搅拌过夜。反应液用 EA 稀释, 饱和食盐水洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 粗品用硅胶柱层析纯化 (EA: PE=1: 4) 得化合物 A3-1 (19 g 黄色固体, 收率 52%)。MS (ESI): 281.1 $[M+H]^+$ 。

将化合物 A3-1 (3g, 10.67 mmol) 溶于甲醇 (80 ml) 中, 加入 Pd/C (300mg), 氢气置换 3 次。氢气氛下 40 °C 搅拌 2 小时。过滤, 甲醇洗涤, 滤液浓缩得化合物 A3-2 (2.2 g 黄色固体, 收率 84%)。MS (ESI): 251.1 $[M+H]^+$ 。

将化合物 A3-2 (2.5 g, 9.9 mmol) 溶于 DMF (20 mL) 中, 加入碳酸钾 (4.1 g, 29.7 mmol) 和 1,2-二溴乙烷 (2.4 g, 12.87 mmol), 80 °C 搅拌过夜。反应液用 EA 稀释, 饱和食盐水洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。粗品用反相柱色谱 (乙腈/水) 纯化得化合物 A3-3 (1.1 g 棕色固体, 收率 40%)。MS (ESI): 277.1 $[M+H]^+$ 。

将化合物 A3-3 (600 mg, 2.16 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL) 中, 降温至 0 °C, 加入三乙基硼氢化锂 (1N 的 THF 溶液, 5.4 mL)。升至室温搅拌反应 2 小时。饱和氯化铵水溶液淬灭, 乙酸乙酯萃取。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。所得粗品用过硅胶柱层析纯化 (EA: PE = 1: 2) 得中间体 A3 (200 mg 白色固体, 收率 39%)。MS (ESI): 235.1 $[M+H]^+$ 。

中间体 A4



将 4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (5 g, 32.9 mmol) 溶于乙腈 (100 ml) 中, 加入 N-碘代丁二酰亚胺 (11.1 g, 49.4 mmol), 反应液升温至 50 °C 搅拌 2 小时。减压除去溶剂, 所得粗品用硅胶柱层析法 (PE: EA = 1: 1) 纯化得到化合物 A4-1 (8.7 g 浅棕色固体, 收率 95%)。MS (ESI): 279.0 [M+H]⁺。

将化合物 A4-1 (8.3 g, 29.8 mmol) 溶于四氢呋喃 (50 mL) 中, 加入氢化钠 (2.4 g, 59.7 mmol, 60% 的矿物油混合物), 室温搅拌 1 小时后, 加入 2-(三甲硅烷基)乙氧甲基氯 (7.5 g, 44.7 mmol)。室温搅拌 1 小时, 加入饱和氯化铵水溶液 (1 ml) 淬灭。减压除去溶剂, 所得粗品用硅胶柱色谱法 (PE: EA = 7: 1) 纯化得化合物 A4-2 (5.4 克黄色油状物, 收率 44%)。MS (ESI): 409.2 [M+H]⁺。

将化合物 A4-2 (5.4 g, 13.2 mmol) 溶于二氧六环 (50 mL) 中, 加入丙烯酸甲酯 (1.7g, 19.8 mmol), 三苯基膦 (346 mg, 1.32 mmol), 醋酸钯 (148 mg, 0.66 mmol) 和三乙胺 (2.7 g, 26.4 mmol)。氮气保护下, 将混合物于 100 °C 下搅拌 18 小时。过滤并浓缩, 残余物用硅胶柱色谱法 (PE: EA = 9: 1) 纯化, 得到化合物 A4-3 (3.16 g 黄色油状物, 收率 65%)。MS (ESI): 367.1 [M+H]⁺。

将化合物 A4-3 (3.16 g, 8.6 mmol) 溶于乙酸乙酯 (80 mL) 中, 加入雷尼镍 (3 g)。体系用氢气置换 3 次, 并在氢气氛围下 (氢气球) 搅拌 3 小时。过滤并浓缩滤液, 粗品用硅胶柱色谱法 (PE: EA = 10: 1) 纯化, 得到化合物 A4-4 (2.7 g 黄色油状物, 收率 85%)。MS (ESI): 368.2 [M+H]⁺。

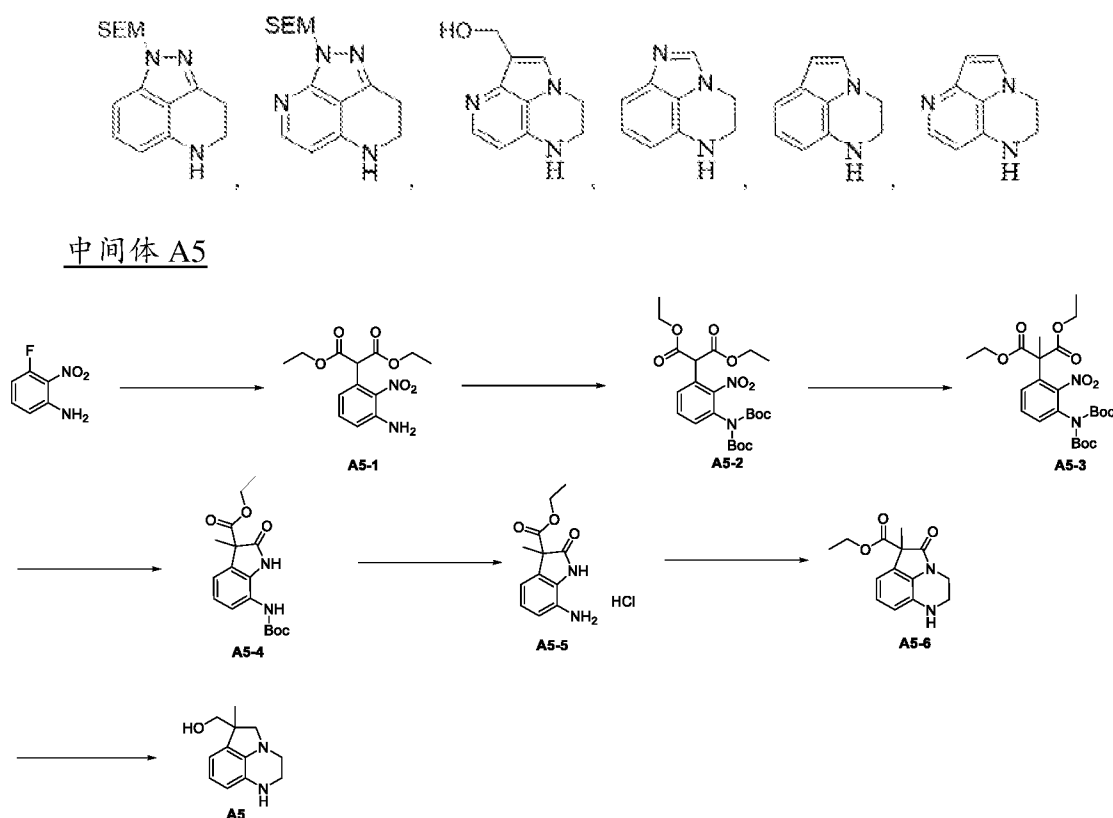
将化合物 A4-4 (2.0 g, 5.4 mmol) 溶于氨的甲醇溶液中 (7N, 40 ml), 130 °C 下搅拌 18 小时。除去溶剂, 粗品用硅胶柱色谱法 (100% EA) 纯化得到化合物 A4-5 (1.7 g 淡黄色固体, 收率 89%)。MS (ESI): 354.2 [M+H]⁺。

将化合物 A4-5 (580 mg, 1.6 mmol) 溶于乙腈 (6 ml) 和水 (6 mL) 中, 加入醋酸碘苯

(1.6 g, 4.9 mmol)。反应液于室温搅拌 2 小时。过滤得粗品溶液，用反相 Flash 快速色谱纯化得到化合物 A4-6 (440 mg 淡黄色固体，收率 82%)。MS (ESI): 326.1 $[M+H]^+$ 。

将化合物 A4-6 (100 mg, 0.3 mmol) 溶于二甲基亚砜 (3 ml) 中，加入碳酸铯 (196 mg, 0.6 mmol)，碘化亚铜 (57 mg, 0.3 mmol) 和 L-脯氨酸 (52 mg, 0.45 mmol)。氮气保护下，将所得混合物在 80 °C 下搅拌 1 小时。过滤，所得粗品溶液用反相 Flash 快速色谱纯化得到中间 A4 (60 mg 黄色油状物，收率 69%)。MS (ESI): 290.2 $[M+H]^+$ 。

使用上述合成方法或改进的方法，用相应的起始原料合成以下中间体。



将 3-氟-2-硝基苯胺 (20 g, 128.2 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (40 mL) 中，加入碳酸铯 (84 g, 256.4 mmol) 和丙二酸二乙酯 (41g, 256.4 mmol)，100 °C 回流 6 小时。冷却至室温，用乙酸乙酯 (100 mL) 稀释，饱和食盐水 (100 ml x 3) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，所得粗品用反相快速色谱 Flash 纯化得到化合物 A5-1 (19 g 红色固体，收率 50%)。MS (ESI): 297.0 $[M+H]^+$ 。

将化合物 A5-1 (4 g, 13.5 mmol) 溶于四氢呋喃 (30 mL) 中，加入 4-二甲氨基吡啶 (4.1 g, 33.75 mmol) 和二碳酸二叔丁酯 (7.4 g, 33.75 mmol)。40 °C 下搅拌过夜，减压除去溶剂，所得粗品用柱层析色谱法纯化 (EA: PE = 1: 2)，得化合物 A5-2 (1.8 g 棕色固体，收率 27%)。MS (ESI): 497.2 $[M+H]^+$ 。

将化合物 A5-2 (1.8 g, 3.6 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中，加入碘甲烷 (2 g, 14.4 mmol) 和碳酸铯 (2.3 g, 7.2 mmol)，室温搅拌 3 小时，用乙酸乙酯 (100 mL) 稀释，饱和食盐水洗涤。有机相干燥，减压浓缩，所得粗品用柱色谱法 (PE: EA = 3: 1) 纯化得化合物 A5-3 (1.8 g 黄色油状物，收率 99%)。MS (ESI): 511.2 $[M+H]^+$ 。

将化合物 A5-3 (7.5 g, 14.67 mmol) 溶于乙醇/水 (100 mL/ 10 mL) 中，加入铁粉 (8.2 g,

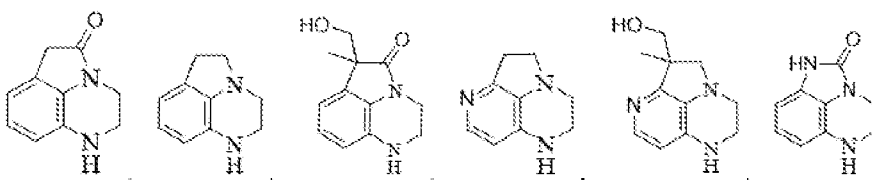
146.7 mmol) 和氯化铵 (3.8 g, 73.35 mmol)。反应液于 100 °C 下搅拌 4 小时。滤除固体, 浓缩, 用乙酸乙酯稀释, 饱和食盐水洗涤。有机相浓缩得到化合物 A5-4 (4.5 g 棕色固体, 收率 95%)。MS (ESI): 335.2 [M+H]⁺。

将化合物 A5-4 (4.9 g, 14.6 mmol) 溶于盐酸的二氧六环溶液中 (4 N, 10 mL), 室温搅拌 2 小时。浓缩得到化合物 A5-5 (3.9 g 黄色固体)。MS (ESI): 235.1 [M+H]⁺。

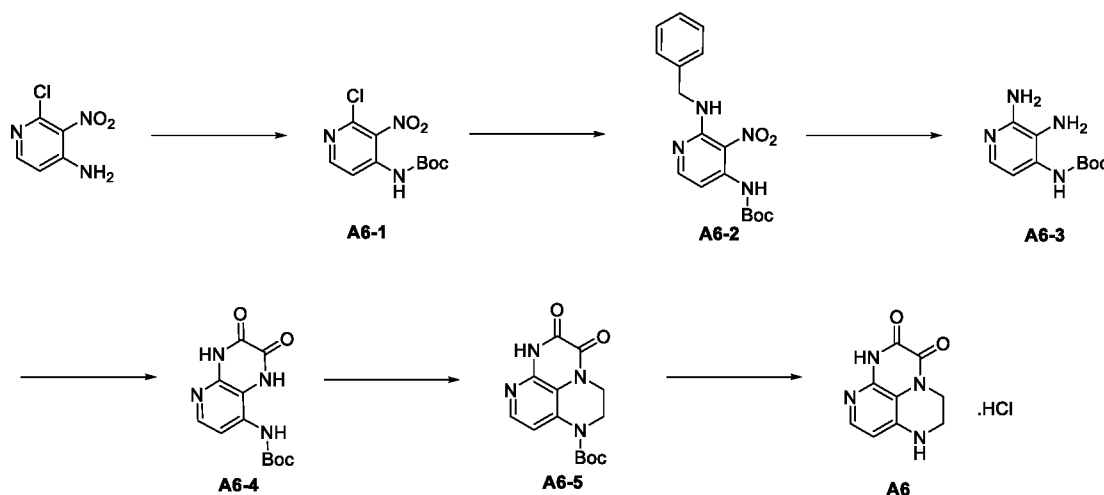
将化合物 A5-5 (2 g, 7.38 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (20 ml) 中, 加入 1,2-二溴乙烷 (2.4 g, 12.75 mmol) 和碳酸钾 (5.8 g, 42.5 mmol)。反应液于 85 °C 搅拌过夜。乙酸乙酯稀释, 饱和食盐水洗涤。浓缩有机相, 所得粗品用硅胶柱色谱法 (EA: PE = 1: 1) 纯化得到化合物 A5-6 (600 mg 黄色固体, 收率 27%)。MS (ESI): 261.1 [M+H]⁺。

将化合物 A5-6 (200 mg, 0.76 mmol) 溶于四氢呋喃 (3 ml) 中, 冷却至 0 °C, 加入硼烷-二甲硫醚溶液 (10 N, 3 ml)。反应液于 70 °C 下搅拌 3 小时, 甲醇猝灭, 浓缩, 所得粗品用制备 TLC 纯化 (DCM: MeOH = 10: 1) 得化合物 A5 (120 mg, 76%)。MS (ESI): 205.1 [M+H]⁺。

使用上述合成方法或改进的方法, 用相应的起始原料合成以下中间体。



中间体 A6



将 2-氯-3-硝基吡啶-4-胺 (5.0 g, 28.8 mmol) 溶于二氯甲烷 (100 ml) 中, 加入二碳酸二叔丁酯 (7.5 g, 34.5 mmol) 和三乙胺 (8.6 g, 86.1 mmol) 和 4-二甲氨基吡啶 (400 mg, 2.9 mmol)。反应液室温搅拌 5 小时。减压浓缩, 残余物用硅胶柱层析色谱法 (PE: EA = 10: 1) 纯化, 得到化合物 A6-1 (7.8 g 黄色固体, 收率 99%)。MS (ESI): 274.1 [M+H]⁺。

将化合物 A6-1 (7.8 g, 28.6 mmol) 和苯甲胺 (3.7 g, 34.3 mmol) 溶于乙醇 (100 ml) 中, 加入醋酸钾 (7.2 g, 85.8 mmol)。反应液于 80 °C 下搅拌 5 小时。浓缩, 所得粗品用硅胶柱色谱法 (PE: EA = 1: 1) 纯化得化合物 A6-2 (6.3 g 黄色固体, 收率 64%)。MS (ESI): 345.2 [M+H]⁺。

将化合物 A6-2 (4.0 g, 11.6 mmol) 溶于乙酸乙酯 (200 ml) 和冰醋酸 (20 ml) 中, 加入钯碳 (800 mg)。氢气氛 (氢气球) 下, 反应液室温搅拌 20 小时。过滤, 浓缩, 所得粗品用硅胶柱色谱法 (DCM: MeOH = 10: 1) 纯化得到化合物 A6-3 (600 mg 黄色固体, 收率 23%)。MS (ESI): 225.0 [M+H]⁺。

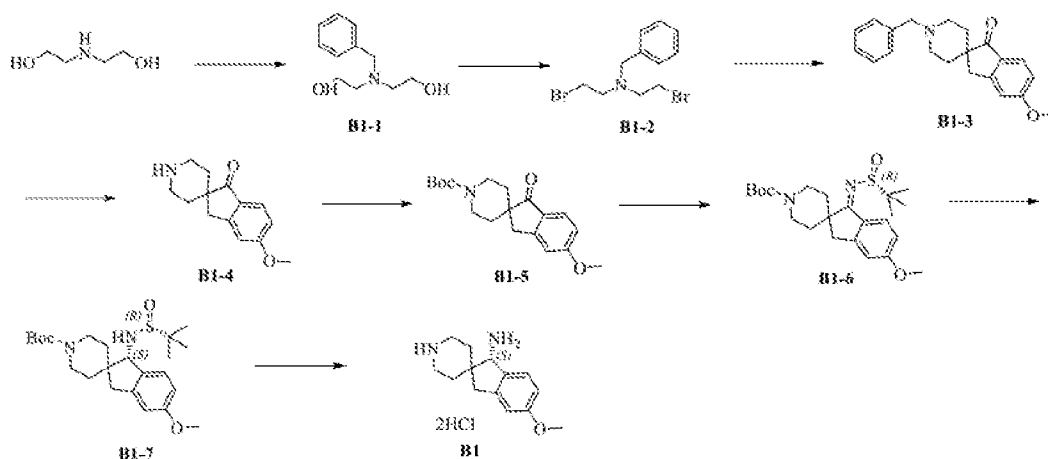
将化合物 A6-3 (600 mg, 2.7 mmol) 溶于草酸二乙酯 (3 ml) 中, 80 °C 下搅拌 8 小时。

减压浓缩，残余物用硅胶柱色谱法（PE: EA = 1: 1）纯化得化合物 A6-4（400 mg 黄色固体，收率 54%）。MS (ESI): 279.1 [M+H]⁺。

将化合物 A6-4（400 mg, 1.4 mmol）和 1,2-二溴乙烷（404 mg, 2.2 mmol）溶于 DMF（5ml）中，加入碳酸铯（1.3 g, 4.2 mmol）。反应液于 80 °C 下搅拌 8 小时。乙酸乙酯稀释，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥后过滤，减压浓缩，残余物用硅胶柱色谱法（PE: EA = 1: 1）纯化，得到化合物 A6-5（80 mg 黄色固体，收率 18%）。MS (ESI): 305.3 [M+H]⁺。

将化合物 A6-5（80 mg, 0.26 mmol）溶于甲醇（2 ml）中，加入盐酸二氧六环（4 N, 1.0 ml）溶液，室温下搅拌 4 小时。反应液减压浓缩得中间体 A6（50 mg 黄色固体，收率 80 %）。MS (ESI): 205.2 [M+H]⁺。

中间体 B1



将（溴甲基）苯（5.0 g, 47.6 mmol）溶于 DMF（50 mL）中，加入二乙醇胺（8.0 g, 47.6 mmol）和三乙胺（9.6 g, 95.2 mmol），室温搅拌 2 小时。反应液用水（500 ml）稀释，DCM 萃取三次，每次 100 mL。合并有机相，用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，得化合物 B1-1（13 g 棕色油物）。MS (ESI): 196.2 [M+H]⁺。

将化合物 B1-1（13 g, 66.7 mmol）溶于甲苯（50 mL）中，加入三溴化磷（27.1 g, 100 mmol），100 °C 搅拌反应过夜。降温至 0 °C，用氢氧化钠水溶液淬灭，减压浓缩，二氯甲烷萃取 3 次，每次 100 mL，合并有机相，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩滤液得化合物 B1-2（10.7 g 棕色油状物）。MS (ESI): 320.0 [M+H]⁺。

将化合物 B1-2（4.0 g, 31 mmol）溶于 DMF（100 mL）中，冷至 -20 °C，分批加入氢化钠（3.1 g, 77.5 mmol），继续搅拌 30 分钟，加入 N, N-双（2-溴乙基）-3-（溴甲基）苯胺（10.6 g, 31 mmol），升至 0 °C 搅拌过夜。用水淬灭反应，反应液用乙酸乙酯萃取 3 次，每次 100 mL。合并有机相，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩滤液，粗品用硅胶层析（EA: PE = 1: 1）纯化得化合物 B1-3（4.9 g 土黄色固体，收率 49%）。MS (ESI): 322.2 [M+H]⁺。

将化合物 B1-3（4.9 g, 15.2 mmol）溶于二氯乙烷（50 mL）中，加入 1- 氯乙基羰基氯酸盐（4.36 g, 30.5 mmol），80 °C 搅拌 6 小时，浓缩反应液，甲醇（40 mL）稀释，80 °C 搅拌 1 小时，冷却至室温，浓缩得化合物 B1-4（5.1 g 黄色固体）。MS (ESI): 232.2 [M+H]⁺。

将化合物 B1-4（5.2 g, 22.5 mmol）溶于 DCM（40 mL）中，加入 (Boc)₂O（7.36 g, 33.7 mmol）和三乙胺（6.8 g, 67.5 mmol），室温搅拌 2 小时。浓缩反应液，粗品用硅胶层析（EA: PE = 1: 3）纯化得化合物 B1-5（5.0 g 黄色固体，67%）。MS (ESI): 276.2 [M+H-56]⁺。

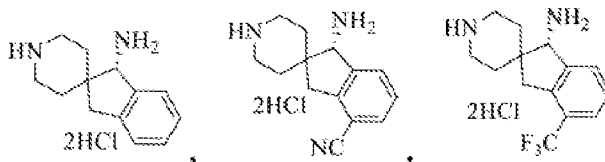
将化合物 B1-5（5.0 g, 15.1 mmol）溶于钛酸乙酯（100 mL）中，加入 (R)-2-甲基丙烷-2-亚硫酸胺（2.2 g, 18.1 mmol），室温搅拌过夜。将反应液倒入 EA 和盐水混合物中，室

温搅拌 15 分钟。滤出固体并分液，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，粗品用硅胶层析 (EA: PE = 1: 3) 纯化得化合物 B1-6 (3.5 g 黄色固体，收率 53%)。MS (ESI): 435.2 [M+H]⁺。

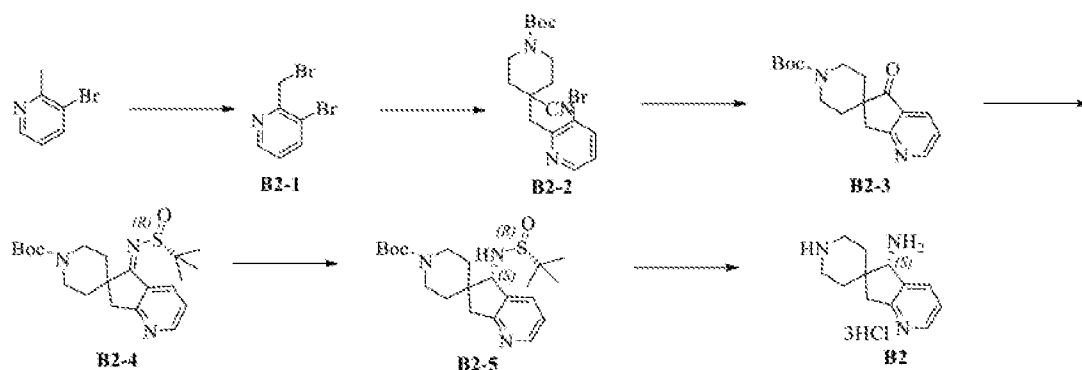
将化合物 B1-6 (2.4 g, 5.5 mmol) 溶于 THF (15 mL) 中，-70 °C 分批加入硼氢化钠 (419 mg, 11 mmol)，搅拌 70 h，升至室温，反应液用 EA 稀释，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩滤液，粗品用硅胶层析 (EA: PE = 1: 1) 纯化得化合物 B1-7 (1.0 g 白色固体，收率 43%)。MS (ESI): 337.2 [M+H-100]⁺。

将化合物 B1-7 (1.0 g, 2.3 mmol) 的 HCl/Dioxane (4 N, 10.0 mL) 溶液于 RT 搅拌 2 小时，加入乙酸乙酯 (5 mL)，抽滤，滤饼用乙酸乙酯洗涤，真空干燥得中间体 B1 (600 mg 白色固体)。MS (ESI): 233.2 [M+H]⁺。

使用上述合成方法或改进的方法，用相应的起始原料合成以下中间体。



中间体 B2



将 3-溴-2-甲基吡啶 (10 g, 58 mmol) 溶解于四氯化碳 (50 mL) 中，加入过氧化苯甲酰 (844 mg, 3.48 mmol) 和 N-溴代丁二酰亚胺 (11.35 g, 63.8 mmol)，90 °C 搅拌过夜。反应液用水稀释，二氯甲烷萃取 3 次，每次 50 mL。合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩滤液，所得粗品用硅胶柱色谱 (EA: PE = 1: 15) 纯化得化合物 B2-1 (10g 黄色液体，收率 71%)。MS (ESI): 249.8 [M+H]⁺。

将化合物 B2-1 (8.4 g, 39.8 mmol) 溶于 THF (300 mL) 中，氮气保护，-50 °C 滴加 LDA (2 N 的 THF 溶液, 39.8 mL, 79.6 mmol)，搅拌 2 小时，降温至 -78 °C，滴加 3-溴-2-甲基吡啶 (10 g, 39.8 mmol) 反应液搅拌过夜。饱和氯化铵水溶液猝灭，反应液用 EA 萃取 3 次。有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩。所得粗品用硅胶层析 (EA: PE = 1: 8) 纯化得化合物 B2-2 (3.8 g 黄色液体，收率 25%)。MS (ESI): 324.0 [M+H-56]⁺。

在二甲基乙酰胺和水 (10:1, 50 mL) 的混合溶剂中，加入化合物 B2-2 (3.8 g, 10 mmol)、二氯二叔丁基-(4-二甲基氨基苯基)磷钼(II) (710 mg, 1 mmol) 和三乙胺 (4 g, 40.1 mmol)，130 °C 搅拌过夜。反应液用 EA 稀释，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩滤液，所得粗品用硅胶层析 (EA: PE = 1: 1) 纯化，得化合物 B2-3 (2.5 g 棕色固体，收率 83%)。MS (ESI): 303.2 [M+H]⁺。

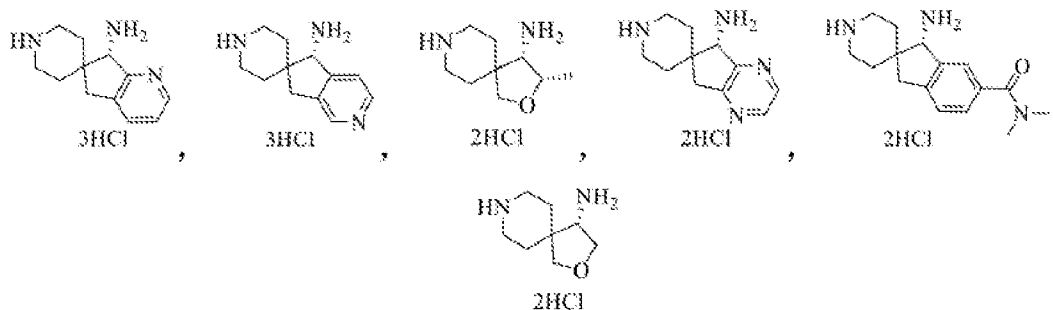
向钛酸乙酯 (50 mL) 中加入化合物 B2-3 (2.5 g, 8.27 mmol) 和 (R)-2-甲基丙烷-2-亚硫酸胺 (1.3 g, 10.76 mmol)，110 °C 搅拌过夜。冷却至室温，将反应液倒入乙酸乙酯/饱和

食盐水中，室温搅拌 15 分钟，滤出固体，分出有机相，用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，所得粗品用硅胶柱层析（EA: PE = 1: 2）纯化得化合物 B2-4（3.2 g 黄色固体，收率 95%）。MS (ESI): 406.2 [M+H]⁺。

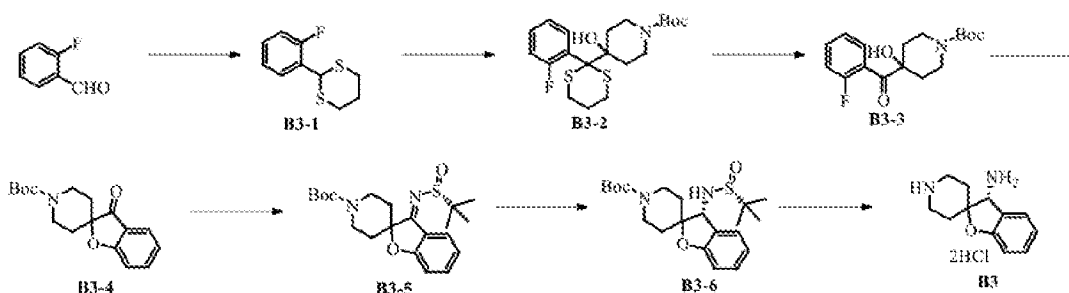
将化合物 B2-4（3.7 g, 9.13 mmol）溶于 THF（15 mL）中，降温至 -70 °C，分批加入硼氢化钠（694 mg, 18.27 mmol），搅拌 8 小时，自热升至室温。用 EA 稀释反应液，饱和食盐水洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，所得粗品用硅胶柱层析（EA: PE = 1: 2）纯化得化合物 B2-5（600 mg 黄色固体，收率 16%）。MS (ESI): 408.2 [M+H]⁺。

将化合物 B2-5（500mg, 1.2 mmol）的 HCl/Dioxane（4 N, 6.0 mL）溶液于 RT 搅拌 2 小时，加入乙酸乙酯（3 mL），抽滤，滤饼用乙酸乙酯洗涤，真空干燥得中间体 B2（350 mg 白色固体）。MS (ESI): 204.2[M+H]⁺。

使用上述合成方法或改进的方法，用相应的起始原料合成以下中间体。



中间体 B3



将 2-氟苯甲醛（5.0 g, 40 mmol）溶于 DCM（30 mL）中，缓慢加入丙烷-1,3-二硫醇（4.35 g, 40 mmol）和 I₂（307 mg, 1.2 mmol）。所得溶液室温搅拌过夜。将反应液倒入 Na₂S₂O₃（aq）和 NaOH（aq）中，用 DCM 萃取。合并有机相，饱和食盐水洗涤，干燥，过滤，浓缩得化合物 B3-1（7.0 g 白色固体，收率 81%）。MS (ESI): 215.0 [M+H]⁺。

将化合物 B3-1（6.2 g, 28.8 mmol）溶于 THF（50 mL）中，降温至 -78 °C，滴加 LDA（2N, 28.8 mL, 57.6 mmol），滴完后在 -20 °C 搅拌 30 分钟，然后在 -78 °C 加入 4-氧哌啶-1-羧酸叔丁酯（5.7 g, 28.8 mmol）的 THF（50 mL）溶液。反应液在 -78 °C 下搅拌 2 小时。反应混合物用 NH₄Cl 饱和水溶液淬灭，EA 萃取。有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。所得粗品用硅胶柱层析法（EA: PE = 1: 4）纯化得化合物 B3-2（6.2 g 白色固体，收率 52%）。MS (ESI): 414.1 [M+H]⁺。

将化合物 B3-2（6.2 g, 14.97 mmol）溶于 DCM（100 mL）/H₂O（25 mL）中，加入吡啶（2.36 g, 29.94 mmol）、三溴化吡啶（5.75 g, 17.96 mmol）和四丁基溴化铵（482 mg, 1.49 mmol），反应液室温搅拌过夜。将反应混合物倒入饱和氯化铵水溶液中，用 EA 萃取。有机层用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。所得粗品用硅胶柱层析法（EA: PE = 1: 4）纯化，得化合物 B3-3（2.6 g 黄色油状物，54%）。MS (ESI): 324.2 [M+H]⁺。

将化合物 B3-3（2.6 g, 8 mmol）溶于 THF（20 mL）中，加入叔丁醇钾（1.35 g, 12 mmol）。所得溶液在 70 °C 搅拌 2 小时。反应液用 EA 稀释，饱和食盐水洗涤。有机层用无水硫酸钠干

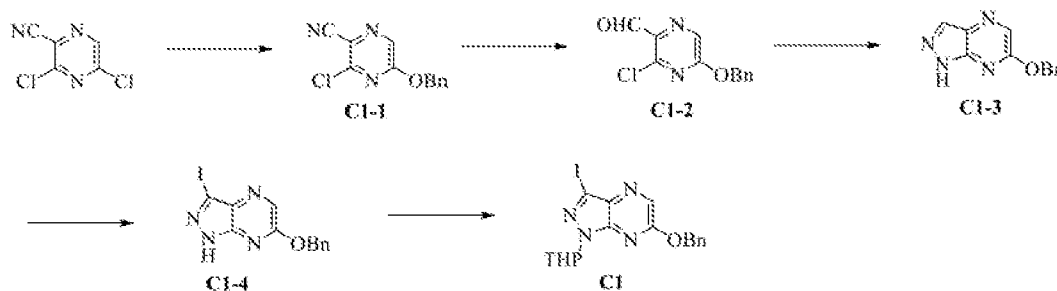
干燥，过滤，浓缩，所得粗品用硅胶柱层析法（EA: PE = 1: 4）纯化得化合物 B3-4（1.2 g 白色固体，收率 50%）。MS (ESI): 304.1 [M+H]⁺。

将化合物 B3-4（1.2 g, 3.9 mmol）溶于 Ti(OEt)₄（30 mL）和 THF（5 mL）中，加入（R）-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺（1.6 g, 13.65 mmol）。反应液 90 °C 下搅拌过夜。将混合物倒入冷水中。滤出固体，用 EA 洗涤。分出有机相，用无水硫酸钠干燥，浓缩。残余物用硅胶柱层析法（PE: EA = 5: 1）纯化，得化合物 B3-5（1.5 g 黄色油状物，收率 93%）。MS (ESI): 407.2 [M+H]⁺。

将化合物 B3-5（1.5 g, 3.68 mmol）溶于 THF（20 mL）中，降温至 -20 °C，加入硼氢化钠（420 mg, 11.04 mmol）。反应液升至室温并搅拌过夜。反应混合物用饱和氯化铵水溶液淬灭，EA 萃取。有机层用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，所得粗品用硅胶柱层析法（PE: EA = 4: 1）纯化得化合物 B3-6（550 mg 白色固体，收率 33%）。MS (ESI): 409.2 [M+H]⁺。

将化合物 B3-6（200 mg, 0.488 mmol）溶于 HCl/Dioxane（4N, 5 mL）中，RT 搅拌 1 小时。将反应混合物浓缩，所得固体用 EA 洗涤，得中间体 B3（100 mg 白色固体）。MS (ESI): 205.2 [M+H]⁺。

中间体 C1



将苄醇（17.0 g, 157.96 mmol）溶于 THF（300 mL）中，降温至 0 °C，分批加入 NaH（6.89 g, 172.32 mmol），所得混合物在 0 °C 下搅拌 1 小时。然后在 -78 °C 将该混合物加入到 3,5-二氯吡嗪-2-腈（25.0 g, 143.6 mmol）的 THF（200 mL）溶液中。所得溶液在 -78 °C 下搅拌 2 小时，加入饱和氯化铵淬灭反应。反应混合物用 EA 稀释并用饱和食盐水洗涤。有机层用无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩。所得粗品用硅胶柱层析法（EA: PE = 1: 15）纯化得到化合物 C1-1（25.0 g 白色固体，收率 71%）。MS (ESI): 246.1 [M+H]⁺。

将化合物 C1-1（25.0 g, 101.6 mmol）溶于 THF（500 mL）中，降温至 -78 °C，氮气保护下，滴加 DIBAL-H（1 N 己烷溶液，305 mL, 304.8 mmol）。

反应液在 -78 °C 下搅拌 2 小时。用 HOAc（10% 水溶液）猝灭，EA 萃取。依次用碳酸钠水溶液和饱和食盐水洗涤有机层，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得化合物 C1-2（26.0 g, 99%），无需进一步纯化。MS (ESI): 249.0 [M+H]⁺。

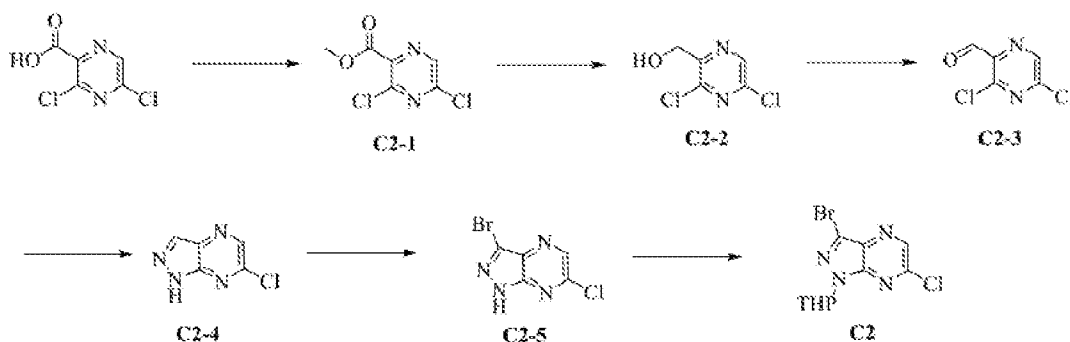
将三乙胺（52 g, 57 mmol）和一水合肼（15.6 g, 342 mmol）加到化合物 C1-2（26.0 g, 104 mmol）的乙醇（400 mL）溶液中。所得溶液在 80 °C 下搅拌过夜。真空下除去溶剂，剩余物用 EA 稀释，饱和氯化铵洗涤。有机层用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得化合物 C1-3（22.0 g 棕色油状物，95%），无需进一步纯化。MS (ESI): 227.1 [M+H]⁺。

将化合物 C1-3（16.0 g, 70.48 mmol）溶于 DMF（200 mL）中，加入 N-碘代丁二酰亚胺（20.6 g, 91.6 mmol）。所得溶液在 85 °C 下搅拌 3 小时。EA 稀释，依次用饱和亚硫酸钠溶液和饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得化合物 C1-4（22.0 g, 91%），无需进一步纯化。MS (ESI): 353.0 [M+H]⁺。

将化合物 C1-4（22 g, 62.3 mmol）溶于 DCM（200 mL）中，加入 3,4-二氢吡喃（15.7 g, 186.9 mmol）和对甲苯磺酸（3.5 mg, 18.69 mmol）。所得溶液在室温下搅拌 2 小时。减压蒸

除溶剂，所得粗品用硅胶柱层析法（EA: PE = 1: 1）纯化得中间体 C1（14.0 g 白色固体，52%）。MS (ESI): 437.1 [M+H]⁺。

中间体 C2



将 3,5-二氯吡嗪-2-羧酸（25.0 g, 130 mmol）溶于 DMF（200 mL）中，降温至 0°C，加入碳酸氢钠（13.1 g, 156 mmol）和碘甲烷（133 g, 937 mmol），所得混合物在 RT 搅拌 6 小时。用水稀释，EA 萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，所得粗品用硅胶柱层析法（EA: PE = 1: 10）纯化得化合物 C2-1（26.0 g 白色固体，收率 96%）。MS (ESI): 207.1 [M+H]⁺。

将化合物 C2-1（26 g, 126 mmol）溶于四氢呋喃（250 mL）和甲醇（28 mL）中，降温至 -20°C，滴加硼氢化锂（2N 的 THF 溶液，76 mL, 151.4 mmol）溶液。所得混合物在 -20°C 下搅拌 2 小时，用 HCl（1N, aq.）淬灭反应。混合物用 EA 稀释，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，所得粗品用硅胶柱层析法（EA: PE = 1: 1）纯化得化合物 C2-2（15 g 白色固体，收率 68%）。MS (ESI): 179.1 [M+H]⁺。

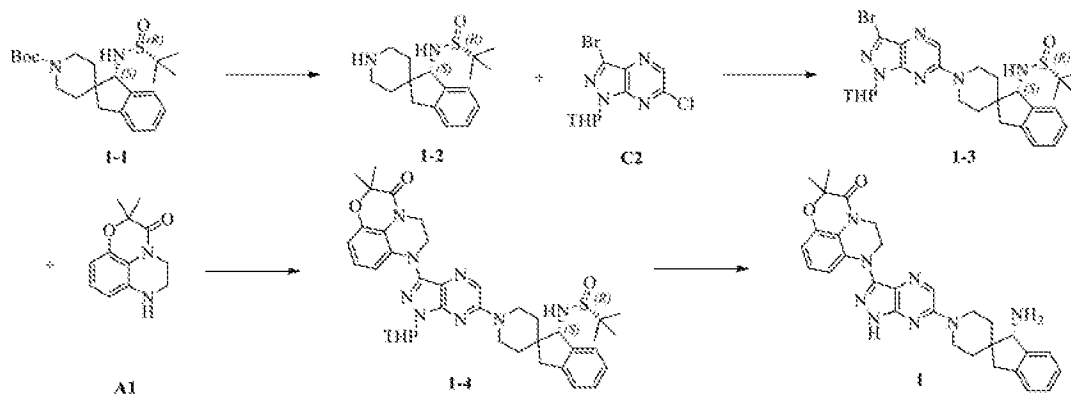
将化合物 C2-2（22.6 g, 128 mmol）溶于 DCM（400 mL）中，加入活性二氧化锰（161 g, 1.92 mol），RT 搅拌 24 小时。过滤，滤饼用 DCM 洗涤。滤液减压下浓缩，所得粗品用硅胶柱层析法（EA: PE = 1: 5）纯化得化合物 C2-3（16.5 g 黄色油状物，收率 72%）。MS (ESI): 177.0 [M+H]⁺。

将化合物 C2-3（8 g, 45.4 mmol）溶于 NMP（20 mL）中，降温至 0°C，加入一水合肼（6.8 g, 136.3 mmol），RT 搅拌过夜。加入 HCl（1N, aq.）淬灭反应，用 EA 稀释，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，所得粗品用硅胶柱层析法（DCM: MeOH = 20: 1）纯化得化合物 C2-4（3.4 g 黄色固体，收率 48%）。MS (ESI): 155.1 [M+H]⁺。

将 N-溴代丁二酰亚胺（13.8 g, 77.9 mmol）分批加入化合物 C2-4（8 g, 51.9 mmol）的乙腈（150 mL）溶液中，RT 搅拌 3 小时。减压蒸去溶剂得化合物 C2-5（12 g 棕色固体），无需进一步纯化。MS (ESI): 233.0 [M+H]⁺。

将化合物 C2-5（12 g, 51.9 mmol）溶于 DCM（300 mL）中，加入 3,4-二氢吡喃（13 g, 155.7 mmol）和对甲苯磺酸（2.96 g, 15.5 mmol），RT 搅拌 2 小时。减压浓缩，所得粗品用硅胶柱层析法（EA: PE = 1: 1）纯化得中间体 C2（9.5 g 白色固体，收率 59%）。MS (ESI): 317.1 [M+H]⁺。

实施例 1



将化合物 1-1 (12 g, 29.5 mmol) 溶解于 DCM (90 mL) 中, 加入三氟乙酸 (30 mL), RT 搅拌 2 小时。用饱和碳酸氢钠 (200 mL) 中和反应液 (pH 调节至 8), 用二氯甲烷萃取 3 次, 每次 100 mL。合并有机相, 减压浓缩, 残余物用 C18 柱色谱 (水/乙腈) 纯化得化合物 1-2 (9 g 白色固体, 收率 99%)。MS (ESI): 307.2 [M+H]⁺。

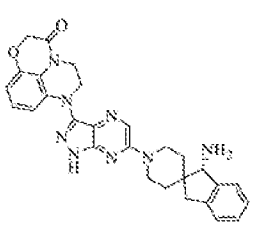
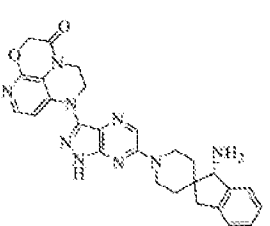
将中间体 C2 (3.0 g, 9.4 mmol) 溶于 DMF (20 mL) 中, 加入三乙胺 (2.8 g, 28.2 mmol) 和化合物 1-2 (2.9 g, 9.4 mmol), 50°C 下搅拌过夜。反应混合物用饱和食盐水稀释, 用 EA 萃取, 有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得化合物 1-3 (4.0 g 黄色固体, 收率 73%)。MS (ESI): 587.2 [M+H]⁺。

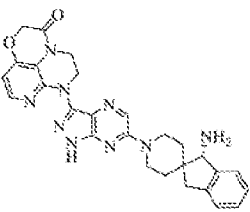
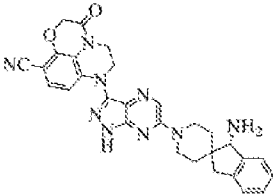
将化合物 A1 (37 mg, 0.17 mmol) 和化合物 1-3 (100 mg, 0.17 mmol) 溶于甲苯 (2 mL) 中, 氮气保护下加入 Pd₂(dba)₃ (16 mg, 0.017 mmol), RuPhos (16 mg, 0.034 mmol) 和 Cs₂CO₃ (111 mg, 0.34 mmol), 100 °C 搅拌 16 小时。冷却至 RT 并减压浓缩, 通过制备 TLC (DCM: MeOH = 10: 1) 纯化残余物得化合物 1-4 (100 mg 黄色固体, 收率 81%)。MS (ESI): 725.3 [M+H]⁺。

将化合物 1-4 (100mg, 0.14 mmol) 溶于 HCl/Dioxane (4N, 3 mL) 和甲醇 (1 mL) 中, RT 搅拌 1 小时, 减压浓缩, 所得粗品用 Pre-HPLC 纯化得实施例 1 (20 mg 黄色固体, 收率 26%)。MS (ESI): mass calcd. for C₃₀H₃₂N₈O₂ 536.3, m/z found 537.2 [M+H]⁺。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm 12.63 (brs, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.31 - 7.15 (m, 4H), 6.94 - 6.91 (m, 1H), 6.81 - 6.76 (m, 1H), 6.51 - 6.48 (m, 1H), 4.33 - 4.28 (m, 2H), 4.06 - 4.03 (m, 2H), 3.95 - 3.93 (m, 2H), 3.88 (s, 1H), 3.34 - 3.27 (m, 2H), 3.11 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.68 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 1.89 - 1.52 (m, 3H), 1.46 (s, 6H), 1.13 - 1.05 (m, 1H)。

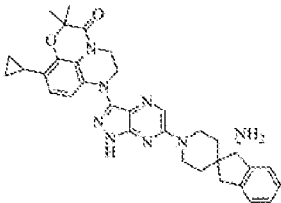
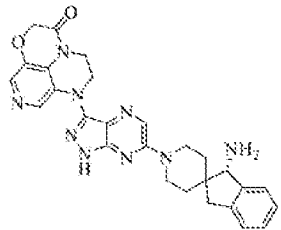
使用上述方法或改进的方法, 用相应的起始原料合成下列实施例。

实 施 例	化学名称	结构式	MS[M +H] ⁺	¹ H-NMR
2	(S)-7-(6-(1-氨基-1,3-二氢螺环[茛-2,4'-吡啶]-1'-基)-1H-吡唑[3,4-b]吡嗪-3-基)-2,2-		545.2	¹ H-NMR(400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 12.74 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.31 - 7.10 (m, 5H), 7.02 - 6.97 (m, 1H), 6.83 - 6.81 (m, 1H), 4.35 - 4.24 (m, 2H),

	二 氟-6,7-二氢-5H-[1,4]恶嗪[4,3,2-de]喹恶啉-3 (2H) -酮			4.15 - 4.07 (m, 4H), 3.98 (s, 1H), 3.34 - 3.26 (m, 2H), 3.10 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 2.75 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 1.89 - 1.56 (m, 3H), 1.13 - 1.08 (m, 1H).
3	(S) -7-(6-(1-氨基-1,3-二氢螺环[茛-2,4'-哌啶]-1'-基)-1H-吡唑 [3,4-b]吡嗪-3-基)-6,7-二氢-5H-[1,4]恶嗪[4,3,2-脱]喹恶啉-3 (2H) -酮		509.2	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 8.35 (s, 1H), 7.30 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.19 - 7.16 (m, 3H), 6.92 - 6.89 (m, 1H), 6.80 - 6.76 (m, 1H), 6.53 - 6.51 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.38 - 4.22 (m, 2H), 4.04 - 4.02 (m, 2H), 3.99 - 3.91 (m, 2H), 3.84 (s, 1H), 3.34 - 3.12 (m, 2H), 3.10 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 1.73 - 1.55 (m, 1H), 1.14 - 1.10 (m, 1H)。
4	(S) -6-(6-(1-氨基-1,3-二氢螺环[茛-2,4'-哌啶]-1'-基)-1H-吡唑 [3,4-b]吡嗪-3-基)-5,6-二氢-4H-1-氧杂-3a,6,9-三氮杂菲-3 (2H)		510.2	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 12.88 (brs, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.54 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.22 - 7.19 (m, 3H), 6.90 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.37 - 4.34 (m, 2H), 4.07 - 3.91 (m, 5H), 3.58 - 3.23 (m, 4H), 3.13 (d, $J = 15.6$, 1H), 2.74 (d, J

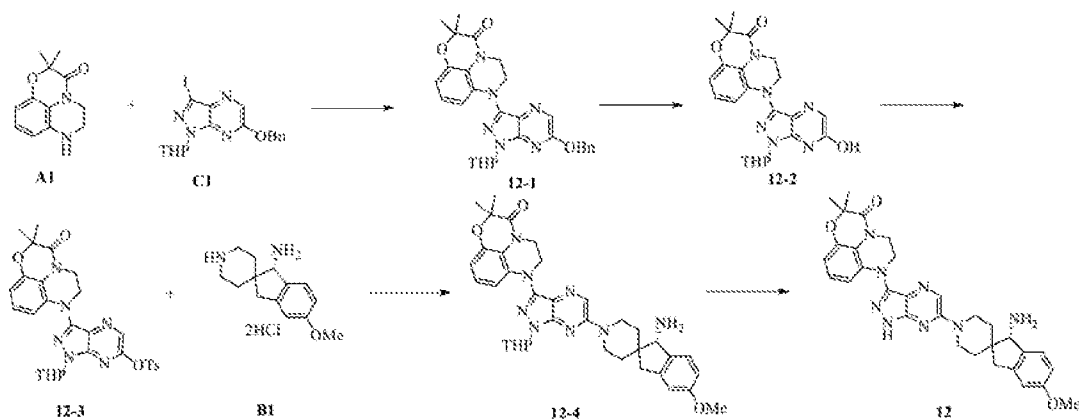
	-酮			= 15.6 Hz, 4H), 1.82 - 1.53 (m, 3H), 1.29 - 1.15 (m, 1H).
5	(S) -6-(6- (1-氨基-1,3- 二氢螺环[茛- 2,4'-吡啶]-1'- 基) -1H-吡唑 [3,4-b]吡嗪-3-基) -5,6-二氢-4H-1-氧杂 -3a,6,7-三氮杂菲-3 (2H) -酮		510.2	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 12.72 (s, 1H), δ 8.31 (s, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.30 - 7.16 (m, 4H), 6.52 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.31 (t, <i>J</i> = 14.0 Hz, 2H), 3.96 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.92 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 3.83 (s, 1H), 3.28 - 3.12 (m, 2H), 3.10 (d, <i>J</i> = 15.6 Hz, 1H), 2.64 (d, <i>J</i> = 15.6 Hz, 1H), 1.83 - 1.68 (m, 2H), 1.53 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 1H), 1.11 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 1H).
6	(S) -7-(6- (1-氨基-1,3- 二氢螺环[茛- 2,4'-吡啶]-1'- 基) -1H-吡唑 [3,4-b]吡嗪-3-基) -3-氧代 -2,3,6,7-四氢-5H-[1,4]恶嗪 [4,3,2-de]喹啉-10-腈		534.2	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 12.90 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.28 - 7.16 (m, 4H), 6.90 - 6.89 (m, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.34 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 2H), 4.04 - 3.95 (m, 5H), 3.38 - 3.22 (m, 2H), 3.14 - 3.10 (m, 1H), 2.74 - 2.70 (m, 1H), 1.88 - 1.67 (m, 2H), 1.56 - 1.53 (m, 1H), 1.22 - 1.19 (m, 1H).

7	(S)-10-(6-(1-氨基-1,3-二氢螺环[茛-2,4'-吡啶]-1'-基)-1H-吡唑[3,4-b]吡嗪-3-基)-9,10-二氢-8H-[1,4]恶嗪[2,3,4-de]蝶呤-6(5H)-酮		511.2	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 12.90 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.31 - 7.15 (m, 4H), 4.96 (s, 2H), 4.33 (t, <i>J</i> = 14.0 Hz, 2H), 3.97 - 3.84 (m, 5H), 3.34 - 3.22 (m, 2H), 3.10 (d, <i>J</i> = 15.6 Hz, 1H), 2.65 (m, <i>J</i> = 15.6 Hz, 1H), 1.97 - 1.66 (m, 3H), 1.24 - 1.10 (m, 1H).
8	7-(6-((S) - 1-氨基-1,3-二氢螺环[茛-2,4'-吡啶]-1'-基)-1H-吡唑[3,4-b]吡嗪-3-基)-2-甲基-6,7-二氢-5H-[1,4]恶嗪[4,3,2-de]喹啉-3(2H)-酮		523.2	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 12.63 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.35-7.10 (m, 4H), 6.92 (dd, <i>J</i> = 1.2, 8.4 Hz, 1H), 6.78 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.52 (dd, 1H, <i>J</i> = 1.2, 8.0 Hz), 4.77 - 4.75 (m, 1H), 4.35 - 4.20 (m, 2H), 4.19 - 3.24 (m, 7H), 3.12 (d, <i>J</i> = 15.6, 1H), 2.70 (d, <i>J</i> = 15.6 Hz, 1H), 1.91 - 1.10 (m, 2H), 1.60 - 1.51 (m, 1H), 1.48 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.22 - 1.10 (m, 1H).
9	(S) - 7-(6-(1-氨基-1,3-二氢螺环[茛-2,4'-吡啶]-1'-基)-1H-吡唑[3,4-b]吡		551.2	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12.55 (brs, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.32 - 7.30 (m, 1H), 7.21 - 7.14 (m, 3H), 6.90 - 6.88 (m, 1H), 6.69 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz,

	嗪-3-基) -2,2,10- 三甲基 -6,7- 二氢-5H- [1,4]恶嗪 [4,3,2-de]喹 恶 啉-3 (2H) -酮			1H), 4.35 - 4.29 (m, 2H), 4.05 - 4.02 (m, 2H), 3.93 - 3.85(m, 3H), 3.45 - 3.23 (m, 2H), 3.10 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 2.66 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.83 - 1.50 (m, 3H), 1.46 (s, 6H), 1.19 - 1.08 (m, 1H).
10	(S) -7-(6- (1- 氨基-1,3- 二氢 螺环[茛- 2,4'-哌 啶]-1'- 基) -1H- 吡唑 [3,4-b]吡 嗪-3-基) -10- 环 丙基-2,2-二 甲基-6,7-二 氢 -5H-[1,4] 恶嗪 [4,3,2- de]喹恶 啉-3 (2H) -酮		577.2	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 12.55 (brs, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.32 - 7.30 (m, 1H), 7.21 - 7.14 (m, 3H), 6.90 - 6.88(m, 1H), 6.69 (d, $J =$ 8.8 Hz, 1H), 4.35 - 4.29 (m, 2H), 4.05 - 4.02 (m, 2H), 3.93 - 3.85 (m, 3H), 3.45 - 3.23 (m, 2H), 3.10 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 2.66 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.83 - 1.50 (m, 3H), 1.46 (s, 6H), 1.19 - 1.08 (m, 1H), 0.860 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 0.839 (d, $J =$ 1.6 Hz, 2H), 0.582 - 0.564 (m, 2H).
11	(S) -6-(6- (1- 氨基-1,3- 二氢 螺环[茛- 2,4'-哌 啶]-1'- 基) -1H- 吡唑 [3,4-b]吡 嗪-3-基) -10- 环 丙基-2,2-二 甲基-6,7-二 氢 -5H-[1,4] 恶嗪 [4,3,2- de]喹恶 啉-3 (2H) -酮		510.2	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 12.75 (brs, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.31 - 7.15 (m, 4

吡唑 [3,4-b]吡 嗪-3-基)-5,6- 二氢-4H-1-氧杂 -3a,6,8-三氮杂 菲-3(2H)-酮			H), 4.79 (s, 2H), 4.33 - 3.94 (m, 6H), 3.84 (s, 1H), 3.34 -3.24 (m, 2H), 3.08 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 2.65 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 1.85 - 1.56 (m, 3H), 1.14 - 1.09 (m, 1H).
--	--	--	---

实施例 12



将化合物 A1 (300 mg, 0.77 mmol) 溶于二氧六环 (2 mL) 中, 氮气保护下加入化合物 C1 (111 mg, 0.51 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (47 mg, 0.051 mmol), Xantphos (59 mg, 0.102 mmol) 和 Cs_2CO_3 (499 mg, 1.53 mmol)。100°C 下搅拌过夜, EA 稀释, 过滤, 浓缩滤液。残余物用硅胶柱色谱法 (EA: PE = 1: 10) 纯化得化合物 12-1 (400 mg 棕色油状物, 收率 50%)。MS (ESI): 527.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

将化合物 12-1 (390 mg, 0.74 mmol) 溶于 THF/ H_2O /MeOH (2: 1: 0.5, 共 7 mL) 中, 加入钯/碳 (100 mg) 和甲酸铵 (933 mg, 14.8 mmol), 50°C 搅拌过夜, 反应液用 EA 稀释, 过滤, 滤液浓缩, 残余物用硅胶柱色谱法 (DCM: MeOH = 10: 1) 纯化得化合物 12-2 (300 mg 棕色固体, 收率 93%)。MS (ESI): 437.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

将化合物 12-2 (300 mg, 0.68 mmol) 溶于 DCM (10 mL) 中, 加入对甲苯磺酰氯 (143.8 mg, 0.75 mmol) 和 DIEA (105 mg, 0.816 mmol), RT 搅拌 1.5 小时。浓缩, 残余物用硅胶柱层析法 (EA: PE = 1: 5) 纯化得化合物 12-3 (230 mg 棕色固体, 56%)。MS (ESI): 591.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

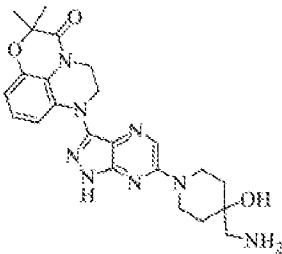
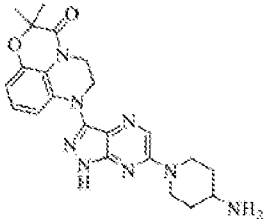
将化合物 12-3 (200 mg, 0.338 mmol) 溶于 DMF (5 mL) 中, 加入 TEA (171 mg, 1.695 mmol) 和化合物 B1 (103 mg, 0.338 mmol), 50°C 搅拌过夜。

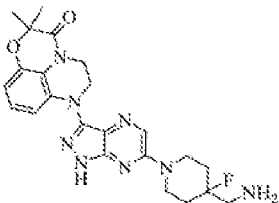
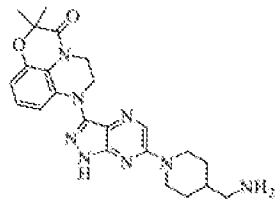
反应液用 EA 稀释, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残余物用 C18 反相柱色谱法 (乙腈/水) 纯化得化合物 12-4 (110 mg 黄色固体, 收率 50%)。MS (ESI): 651.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

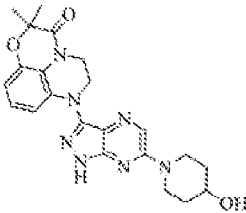
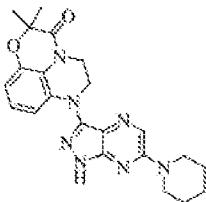
化合物 12-4 (100 mg, 0.154 mmol) 溶于 HCl/dioxane (4 N, 2 mL) 中, RT 搅拌 1 小时, 减压浓缩, 残余物用 prep-HPLC 纯化得实施例 12 (21 mg 黄色固体, 收率 24%)。MS (ESI): mass calcd. for $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{N}_8\text{O}_3$ 566.3, m/z found 567.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。1H-NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 12.61 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.22 - 7.20 (m, 1H), 6.94 - 6.91 (m, 1H), 6.80 - 6.76 (m, 3H), 6.51

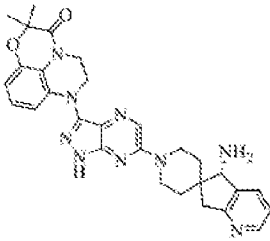
- 6.48 (m, 1H), 4.32 - 4.29 (m, 2H), 4.05 - 3.86 (m, 5H), 3.72 (s, 3H), 3.45 - 3.38 (m, 2H), 3.05 - 3.11 (m, 1H), 2.62 - 2.71 (m, 1H), 1.82 - 1.60 (m, 2H), 1.55 - 1.46 (m, 1H), 1.45 (s, 6H), 1.30 - 1.25 (m, 1H).

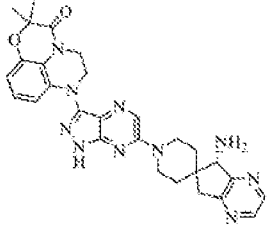
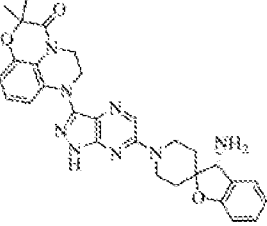
使用上述方法或改进的方法，用相应的起始原料合成下列实施例。

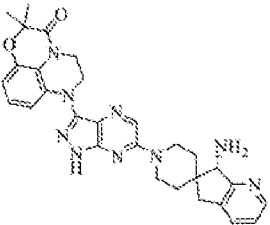
实施例	化学名称	结构式	MS[M+H] ⁺	¹ H-NMR
13	7-(6-(4-(氨基甲基)-4-羟基哌啶-1-基)-1H-吡唑[3,4-b]吡嗪-3-基)-2,2-二甲基-6,7-二氢-5H-[1,4]恶嗪[4,3,2-de]喹恶啉-3(2H)-酮		465.2	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 12.67 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 6.92 - 6.76 (m, 2H), 6.50 - 6.48 (m, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.18 - 4.02 (m, 4H), 3.94 - 3.92 (m, 2H), 3.44 - 3.35 (m, 2H), 2.78 - 2.50 (m, 2H), 1.66 - 1.56 (m, 4H), 1.45 (s, 6H).
14	7-(6-(4-氨基哌啶-1-基)-1H-吡唑[3,4-b]吡嗪-3-基)-2,2-二甲基-6,7-二氢-5H-[1,4]恶嗪[4,3,2-de]喹恶啉-3(2H)-酮		435.2	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 8.32 (s, 1H), 6.92 - 6.48 (m, 3H), 4.33 - 4.30 (m, 2H), 4.04 - 4.02 (m, 2H), 3.94 - 3.92 (m, 2H), 3.16 - 2.84 (m, 4H),

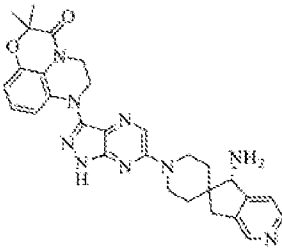
				1.81 - 1.78 (m, 2H), 1.45 (s, 6H), 1.28 - 1.19 (m, 2H).
15	7- (6- (4- (氨基 基甲基) -4-氟 哌啶-1-基) - 1H-吡唑[3,4- b]吡嗪-3-基) -2,2-二甲基- 6,7-二氢-5H- [1,4]恶嗪 [4,3,2-de]喹 恶啉-3 (2H) - 酮		467.2	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 12.72 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 6.92 - 6.76 (m, 2H), 6.51 - 6.49 (m, 1H), 4.37 - 4.33 (m, 2H), 4.05 - 3.92 (m, 4H), 3.35 - 3.06 (m, 4H), 1.95 - 1.75 (m, 4H), 1.46 (s, 6H).
16	7- (6- (4- (氨基 基甲基) 哌啶 -1-基) -1H-吡 唑[3,4-b]吡嗪 -3-基) -2,2-二 甲基-6,7-二 氢-5H-[1,4] 恶嗪[4,3,2- de] 喹恶啉-3 (2H) -酮		449.2	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 8.34 (s, 1H), 6.92 - 6.76 (m, 2H), 6.50 - 6.48 (m, 1H), 4.05 - 3.92 (m, 4H), 3.01 - 2.95 (m, 2H), 2.64 - 2.62 (m, 2H), 1.83 - 1.80 (m, 3H), 1.45

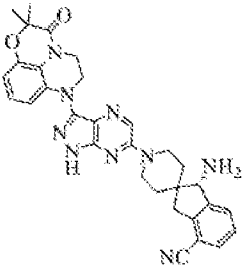
				(s, 6H), 1.21 - 1.15 (m, 2H).
17	7-(6-(4-羟基哌啶-1-基)-1H-吡唑[3,4-b]吡嗪-3-基)-2,2-二甲基-6,7-二氢-5H-[1,4]恶嗪[4,3,2-de]喹恶啉-3(2H)-酮		436.2	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 12.63 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 6.91 (dd, <i>J</i> = 1.2, 8.4 Hz, 1H), 6.80 - 6.76 (m, 1H), 6.51 - 6.48 (m, 1H), 4.79 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 4.13 - 4.02 (m, 4H), 3.95 - 3.93 (m, 2H), 3.80 - 3.74 (m, 1H), 1.84 - 1.81 (m, 2H), 1.45 (s, 6H), 1.42 - 1.39 (m, 2H).
18	2,2-二甲基-7-(6-(哌啶-1-基)-1H-吡唑[3,4-b]吡嗪-3-基)-6,7-二氢-5H-[1,4]恶嗪[4,3,2-脱]喹恶啉-3(2H)-酮		420.2	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 12.61 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.80 - 6.75 (m, 1H), 6.50 - 6.48 (m, 1H),

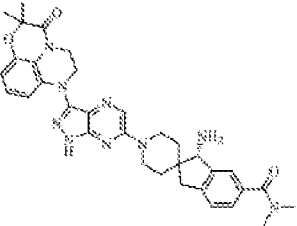
				4.05 - 4.02 (m, 2H), 3.95 - 3.93 (m, 2H), 3.71 - 3.70 (m, 4H), 1.66 - 1.58 (m, 6H), 1.45 (s, 6H).
19	(S) -7- (6-(5-氨基-5,7-二氢螺环[b]吡啶-6,4'-吡啶)-1'-基) -1H-吡唑[3,4-b]吡嗪-3-基) -2,2-二甲基-6,7-二氢-5H-[1,4]恶嗪[4,3,2-de]喹啉-3 (2H) -酮		538.2	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 12.63 (s, 1H), 8.35 - 8.31 (m, 2H), 7.65 - 7.63 (m, 1H), 7.19 - 7.15 (m, 1H), 6.93 - 6.76 (m, 2H), 6.50 - 6.48 (m, 1H), 4.34 - 4.33 (m, 2H), 4.05 - 3.88 (m, 5H), 3.29 - 3.26 (m, 2H), 3.13 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 2.77 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 1.93 - 1.46 (m, 3H), 1.45 (s, 6H), 1.18 - 1.06 (m, 1H).

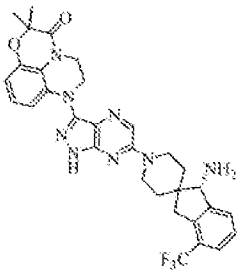
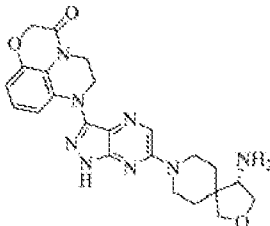
20	(S) -7- (6-(5-氨基-5,7-二氢螺环[b]吡嗪-6,4'-吡啶)-1'-基) -1H-吡唑[3,4-b]吡嗪-3-基) -2,2-二甲基-6,7-二氢-5H-[1,4]恶嗪[4,3,2-de]喹啉-3 (2H) -酮		539.2	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 12.68 (brs, 1H), 8.60 - 8.46 (m, 2H), 8.35 (s, 1H), 6.94 - 6.77 (m, 2H), 6.52-6.49 (m, 1H), 4.52 (s, 1H), 4.46 - 4.44 (m, 2H), 4.07 - 3.91 (m, 4H), 3.58 - 3.10 (m, 4H), 2.05 - 1.73 (m, 2H), 1.47 (s, 6H), 1.46 - 1.20 (m, 2H).
21	(R) -7- (6-(3-氨基-3H-螺环[苯并呋喃-2,4'-吡啶]-1'-基) -1H-吡唑基[3,4-b]吡嗪-3-基) -2,2-二甲基-6,7-二氢-5H-[1,4]恶嗪[4,3,2-de]喹啉-3 (2H) -		539.2	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 12.68 (brs, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.34 - 7.16 (m, 2H), 6.95 - 6.77 (m, 3H), 6.52 - 6.49 (dd, J = 1.2, 8.0 Hz, 1H), 4.39 - 4.25 (m, 2H), 4.12 (s, 1H),

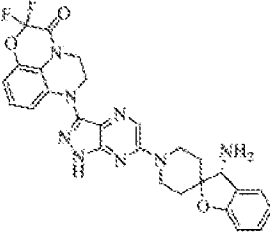
	酮			4.07 - 3.93 (m, 4H), 3.52 - 3.42 (m, 2H), 1.98 - 1.76 (m, 4H), 1.46 (s, 6H).
22	(S) -7- (6- (7-氨基-5,7- 二氢螺环[b] 吡啶-6,4'-吡 啶]-1'-基) - 1H-吡唑[3,4- b]吡嗪-3-基) -2,2-二甲基- 6,7-二氢-5H- [1,4]恶嗪 [4,3,2-de]喹 啉-3 (2H) - 酮		538.2	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 12.62 (brs, 1H), 8.36 - 8.32 (m, 2H), 7.63 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.19 - 7.10 (m, 1H), 6.93 (dd, <i>J</i> = 1.2, 8.4 Hz, 1H), 6.81 - 6.77 (m, 1H), 6.50 (dd, <i>J</i> = 1.2, 8.0 Hz, 1H), 4.27 - 4.25 (m, 2H), 4.06 - 4.03 (m, 2H), 3.96 - 3.94 (m, 3H), 3.39 - 3.35 (m, 2H), 3.11 (d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 1H), 3.71 (d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 1H), 1.88 - 1.82 (m, 2H),

				1.66 - 1.62 (m, 1H), 1.46 (s, 6H), 1.18 - 1.10 (m, 1H).
23	(S) -7- (6-(5-氨基-5,7-二氢螺环[c]吡啶-6,4'-吡啶)-1'-基) -1H-吡唑[3,4-b]吡嗪-3-基)-2,2-二甲基-6,7-二氢-5H-[1,4]恶嗪[4,3,2-de]喹啉-3 (2H) -酮		538.2	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 12.60 (brs, 1H), 8.41 - 8.35 (m, 3H), 7.32 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 6.93 (dd, <i>J</i> = 0.8, 8.4 Hz, 1H), 6.81 - 6.76 (m, 1H), 6.50 (dd, <i>J</i> = 1.2, 8.0 Hz, 1H), 4.35 - 4.30 (m, 2H), 4.06 - 4.03 (m, 2H), 3.95 - 3.92 (m, 2H), 3.88 (s, 1H), 3.34 - 3.20 (m, 2H), 3.17 (d, <i>J</i> = 15.6 Hz, 1H), 2.68 (d, <i>J</i> = 15.6 Hz, 1H), 1.99 - 1.50 (m, 3H), 1.46 (s, 6H), 1.10 - 1.02 (m, 1H).

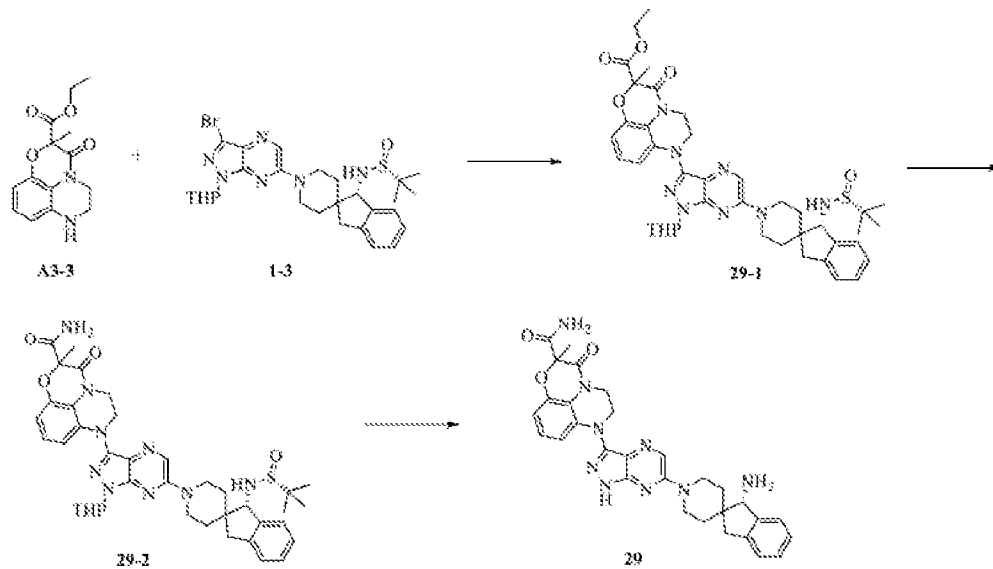
24	(S) -1-氨基 -1'- (3- (2,2- 二甲基-3-氧 代-2,3,5,6-四 氢-7H-[1,4] 恶嗪[4,3,2- de] 喹恶啉-7- 基) -1H-吡唑 [3,4-b]吡嗪- 6- 基) -1,3-二 氢 螺环[茛- 2,4'- 哌啶]-4- 碳腈		562.2	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 12.63 (brs, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.64 - 7.62 (m, 2H), 7.42 - 7.38 (m, 1H), 6.93 (dd, <i>J</i> = 0.8, 8.4 Hz, 1H), 6.81 - 6.77 (m, 1H), 6.50 (dd, <i>J</i> = 1.2, 8.0 Hz, 1H), 4.35 - 4.31 (m, 2H), 4.06 - 4.93 (m, 4H), 3.91 (s, 1H), 3.34 - 3.30 (m, 2H), 3.25 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 2.84 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 1.82 - 1.50 (m, 3H), 1.46 (s, 6H), 1.12 - 1.08 (m, 1H).
----	---	--	-------	--

25	(S) -1-氨基 -1'- (3- (2,2- 二甲基-3-氧 代-2,3,5,6-四 氢-7H-[1,4] 恶嗪[4,3,2- de] 喹啉-7-基) -1H-吡唑 基 [3,4-b]吡嗪 -6-基) -N, N- 二甲基-1,3- 二氢螺环[茛 2,4'-哌啶]-6- 甲酰胺		608.2	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 12.62 (brs, 1H) , 8.36 (s, 1H), 7.33 - 7.18 (m, 3H), 6.92 (dd, <i>J</i> = 1.2, 8.4 Hz, 1H), 6.81 - 6.77 (m, 1H), 6.55 (dd, <i>J</i> = 0.8, 7.6 Hz, 1H), 4.39 - 4.22 (m, 2H), 4.06 - 4.03 (m, 2H), 3.95 - 3.93 (m, 2H), 3.87 (s, 1H), 3.35 - 3.17 (m, 2H), 3.12 (d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 1H), 2.95 (s, 6H), 2.67 (d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 1H), 1.84 - 1.55 (m, 3H), 1.46 (s, 6H), 1.14 - 1.10 (m, 1H).
----	--	--	-------	--

26	(S) -7- (6-(1-氨基-4-(三氟甲基)-1,3-二氢螺环[茛-2,4'-吡啶]-1'-基) -1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-3-基) -2,2-二甲基-6,7-二氢-5H-[1,4]恶嗪[4,3,2-de]喹恶啉-3 (2H)-酮		605.3	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 12.63 (brs, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.62 - 7.41 (m, 3H), 6.94 - 6.76 (m, 2H), 6.51 - 6.48 (m, 1H), 4.31 - 4.25 (m, 2H), 4.06 - 4.03 (m, 2H), 3.95 - 3.91 (m, 3H), 3.34 - 3.28 (m, 2H), 3.24 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 2.79 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 1.81 - 1.60 (m, 3H), 1.46 (s, 6H), 1.15 - 1.11 (m, 1H).
27	(S) -7- (6-(4-氨基-2-氧杂-8-氮杂螺环[4.5]癸烷-8-基) -1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-3-基) -6,7-二氢-5H-[1,4]恶嗪		463.2	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 12.68 (brs, 1H), 8.33 (s, 1H), 6.91 - 6.88 (m, 1H), 6.80 - 6.75 (m, 1H), 6.51(d, <i>J</i> =

	[4,3,2-de]喹 恶啉-3 (2H) - 酮			8.0 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.13 - 3.93 (m, 6H), 3.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.34 - 3.27 (m, 4H), 3.05 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 1.78 - 1.44 (m, 4H).
28	(R) -7- (6- (3-氨基-3H- 螺环[苯并呋 喃-2,4'-吡啶]- 1'-基) -1H-吡 唑基[3,4-b]吡 嗪-3-基) -2,2- 二氟-6,7-二 氢-5H-[1,4] 恶嗪[4,3,2- de] 喹恶啉-3 (2H) -酮		547.3	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 12.78 (brs, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.32 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.17 - 7.11 (m, 2H), 7.02 - 6.78 (m, 4H), 4.36 - 4.29 (m, 2H), 4.15 - 4.08 (m, 5H), 3.50 - 3.43 (m, 2H), 1.99 - 1.76 (m, 4H).

实施例 29



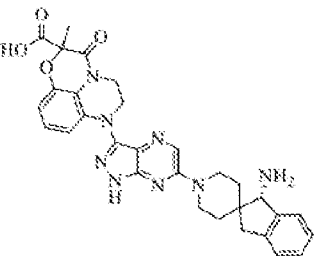
中间体 A3-3 (60 mg, 0.216 mmol) 和化合物 1-3 (127 mg, 0.216 mmol) 溶于甲苯 (3 mL) 中, 氮气保护下, 加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (20 mg, 0.0216 mmol), Ruphos (20 mg, 0.0432 mmol) 和 Cs_2CO_3 (212 mg, 0.648 mmol), 110°C 搅拌过夜。反应液减压浓缩, 残余物用硅胶柱层析法 (PE: EA = 4: 1) 纯化得化合物 29-1 (90 mg 棕色固体, 收率 53%)。MS (ESI): 783.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

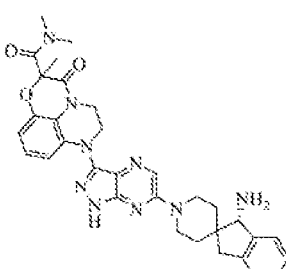
将化合物 29-1 (70 mg, 0.089 mmol) 溶于 NH_3/MeOH (7 N, 3 mL) 中, 70°C 搅拌 4 个小时, 浓缩得化合物 29-2 (67 mg 棕黄固体)。MS (ESI): 754.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

将化合物 29-2 (67 mg, 0.089 mmol) 溶于 $\text{HCl}/\text{dioxane}$ (4N, 2 mL) 中, RT 搅拌 1 小时, 减压浓缩, 残余物用 Prep-HPLC (水/乙腈) 纯化得实施例 29 (10 mg 黄色固体)。MS (ESI): mass calcd. for $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{N}_9\text{O}_3$ 565.3, m/z found 566.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ ppm 12.64 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.29 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.18 - 7.16 (m, 3H), 6.93 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.82 - 6.77 (m, 1H), 6.63 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.35 - 4.23 (m, 3H), 4.15 - 4.11 (m, 1H), 3.86 - 3.83 (m, 2H), 3.67 - 3.63 (m, 1H), 3.34 - 3.23 (m, 2H), 3.12 - 3.08 (m, 1H), 2.66 - 2.62 (m, 1H), 1.81 - 1.69 (m, 1H), 1.65 - 1.55 (m, 4H), 1.52 - 1.43 (m, 1H), 1.13 - 1.09 (m, 1H)。

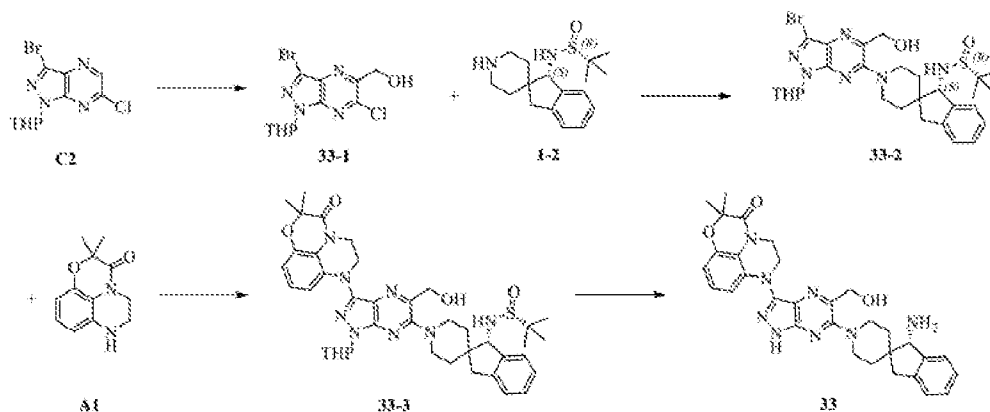
使用上述方法或改进的方法, 用相应的起始原料合成下列实施例。

实施例	化学名称	结构式	MS[M+ H] ⁺	¹ H-NMR
30	7- (6- (S)-1-氨基-1,3-二氢螺环[茛-2,4'-吡啶]-1'-基)-1H-吡唑[3,4-b]吡嗪-		553.2	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 12.60 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.29 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.19 - 7.16 (m, 3H), 6.87 - 6.85 (m, 1H), 6.78 - 6.74 (m, 1H), 6.49 -

	3-基)-2-(羟 甲基)-2-甲 基-6,7-二氢 -5H-[1,4]恶 嗪 [4,3,2-de] 喹啉-3(2H) -酮			6.47 (m, 1H), 5.22 - 5.13 (m, 1H), 4.38 - 4.25 (m, 2H), 4.03 - 3.80 (m, 6H), 3.56 - 3.53 (m, 1H), 3.34 - 3.17 (m, 2H), 3.12 - 3.08 (m, 1H), 2.66 - 2.62 (m, 1H), 1.92 - 1.78 (m, 2H), 1.72 - 1.62 (m, 1H), 1.58 - 1.52 (m, 1H), 1.36 (s, 3H).
31	7-(6-(S) -1-氨基-1,3- 二氢螺环 [茛-2,4'-哌 啶]-1'-基) -1H-吡唑 [3,4-b]吡嗪- 3-基)-2-甲基 -3-氧代- 2,3,6,7-四氢- 5H-[1,4]恶嗪 [4,3,2-de]喹 啉-2-羧酸		567. 2	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 12.51 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1H), 8.20 (d, <i>J</i> = 17.6 Hz, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.26 - 7.18 (m, 3H), 6.88 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.66 - 6.64 (m, 1H), 6.43 - 6.41 (m, 1H), 4.26 - 4.08 (m, 4H), 3.81 - 3.71 (m, 1H), 3.48 - 3.09 (m, 4H), 3.83 (d, <i>J</i> = 15.6 Hz, 1H), 1.70 - 1.68 (m, 2H), 1.55 (s, 3H), 1.54 - 1.32 (m, 2H).

32	7- (6- ((S)-1-氨基-1,3-二氢螺环[茛-2,4'-吡啶]-1'-基)-1H-吡唑[3,4-b]吡嗪-3-基)-N, N, 2-三甲基-3-氧代-2,3,6,7-四氢-5H-[1,4]恶嗪[4,3,2-de]喹啉-2-甲酰胺		594.2	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 12.65 (brs, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.20 - 7.14 (m, 3H), 6.98 (dd, <i>J</i> = 0.8, 8.4 Hz, 1H), 6.83 - 6.79 (m, 1H), 6.63 - 6.60 (m, 1H), 4.32 - 4.28 (m, 2H), 4.09 - 4.02 (m, 2H), 3.95 - 3.83 (m, 3H), 3.36-3.34 (m, 2H), 3.33 - 3.04 (m, 6H), 3.09 (d, <i>J</i> = 15.6 Hz, 1H), 2.64 (d, <i>J</i> = 15.6 Hz, 1H), 1.81 - 1.78 (m, 1H), 1.69 - 1.61 (m, 4H), 1.55 - 1.49 (m, 1H), 1.15 - 1.08 (m, 1H).
----	--	---	-------	--

实施例 33



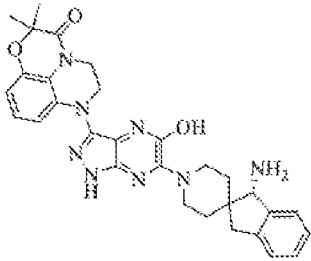
将中间体 C2 (810 mg, 2.5 mmol) 溶于 MeOH/DMSO (1 mL/10 mL), 加入硝酸银 (174

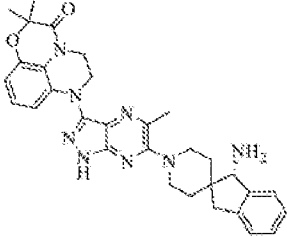
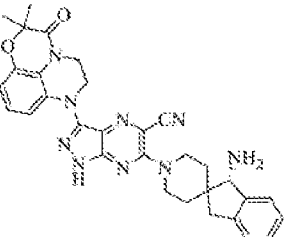
mg, 1.0 mmol) 和三氟乙酸 (0.19 mL), 70 °C 搅拌 1 小时, 加入 $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ (1.45 g, 6.4 mmol) 和 H_2O (3 mL), 70 °C 搅拌 2 小时, 反应液用 EA 稀释, NaOH 水溶液洗涤, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残余物用硅胶柱色谱法 (EA: PE = 1: 5) 纯化得化合物 33-1 (340 mg 白色固体, 收率 39%)。MS (ESI): 347.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

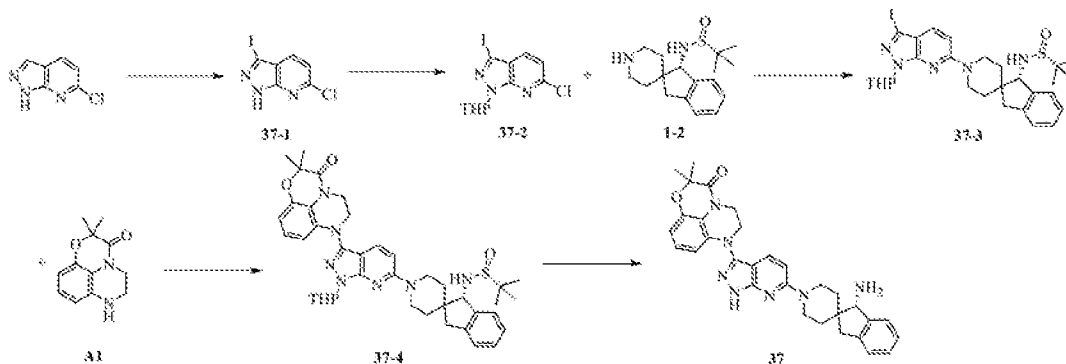
将化合物 33-1 (300 mg, 0.8 mmol) 溶于 DMF (5 mL) 中, 加入三乙胺 (0.6 mL, 4.3 mmol) 和化合物 1-2 (265 mg, 0.8 mmol), 50 °C 搅拌过夜。反应液用 EA 稀释, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 所得粗品用硅胶柱色谱法 (EA: PE = 2: 1) 纯化得化合物 33-2 (260 mg 黄色固体, 收率 48%)。MS (ESI): 617.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

用化合物 33-2 代替实施例 1 中的化合物 1-3, 可以用类似实施例 1 的方式合成实施例 33。MS (ESI): mass calcd. for $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{N}_8\text{O}_3$ 566.3, m/z found 567.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。1H-NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12.95 (brs, 1H), 7.32 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 6.91 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.81 - 6.79 (m, 1H), 6.52 - 6.50 (m, 1H), 5.29 (m, 1H), 4.58 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.10 - 4.08 (m, 2H), 3.97 - 3.94 (m, 2H), 3.87 (s, 1H), 3.76 - 3.72 (m, 2H), 3.08 - 3.04 (m, 1H), 2.64 (s, 1H), 1.85 - 1.82 (m, 2H), 1.56 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 1.46 (s, 6H), 1.18 - 1.14 (m, 1H)。

使用上述方法或改进的方法, 用相应的起始原料合成下列实施例。

实施例	化学名称	结构式	MS[M + H] ⁺	¹ H-NMR
34	(S) -7-(6-(1-氨基-1,3-二氢螺环[茛-2,4'-吡啶]-1'-基)-5-羟基-1H-吡唑啉[3,4-b]吡嗪-3-基)-2,2-二甲基-6,7-二氢-5H-[1,4]恶嗪[4,3,2-de]喹恶啉-3(2H)-酮		553.2	¹ H-NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 12.89 (brs, 1H), 7.31 - 7.14 (m, 4H), 6.76 - 6.71 (m, 1H), 6.40 - 6.38 (m, 1H), 6.07 - 6.04 (m, 1H), 4.68 - 4.60 (m, 2H), 3.96 - 3.93 (m, 2H), 3.83 (s, 1H), 3.68 - 3.65 (m, 2H), 3.34 - 3.11 (m, 2H), 3.06 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 2.62 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 1.89 - 1.47 (m, 3H), 1.12 - 1.08 (m, 1H)。

35	(S) -7- (6- (1-氨基 -1,3- 二氢螺 环[茛- 2,4'-哌 啉]-1'- 基) -5-甲基- 1H- 吡唑[3,4- b] 吡嗪-3-基) -2,2-二甲基- 6,7-二氢-5H- [1,4]恶嗪 [4,3,2-de]喹 恶啉-3 (2H) -酮		551.2	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 12.95 (brs, 1H), 7.34 - 7.17 (m, 4H), 6.80 - 6.75 (m, 2H), 6.50 - 6.48 (m, 1H), 4.03 - 3.90 (m, 4H), 3.89 (s, 1H), 3.61 - 3.54 (m, 2H), 3.08 - 3.04 (m, 3H), 2.65 - 2.61 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.99 - 1.60 (m, 3H), 1.57 (s, 6H), 1.30 - 1.23 (m, 1H).
36	(S) -6- (1- 氨基-1,3-二 氢螺环[茛- 2,4'-哌啉]-1'- 基) -3- (2,2- 二甲基-3-氧 代-2,3,5,6-四 氢-7H-[1,4] 恶嗪[4,3,2- de]喹啉-7- 基) -1H-吡唑 基[3,4-b]吡 嗪 -5-腈		562.2	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 12.87 (brs, 1H), 7.33 - 7.08 (m, 5H), 6.87 - 6.83 (m, 1H), 6.58 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.14 - 4.10 (m, 4H), 3.96 - 3.90 (m, 3H), 3.35 - 3.32 (m, 2H), 3.09 (d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 1H), 2.67 (d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 1H), 1.96 - 1.59 (m, 3H), 1.47 (s, 6H), 1.24 - 1.20 (m, 1H).



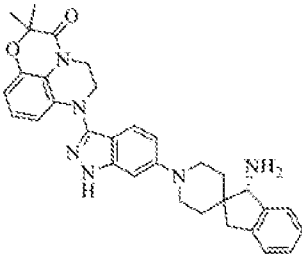
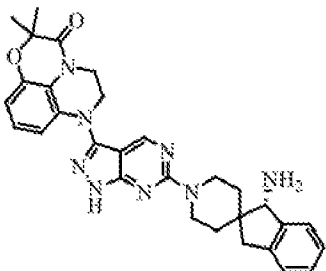
将 6-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶 (100 mg, 0.65 mmol) 溶于 DMF (2 ml) 中, 加入 NIS (189 mg, 0.84 mmol), 80°C 搅拌 4 小时。反应液用水稀释, EA 萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得化合物 37-1 (160 mg 黄色固体, 88%)。MS (ESI): 280.0 $[M+H]^+$ 。

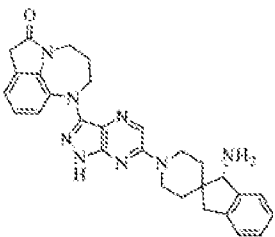
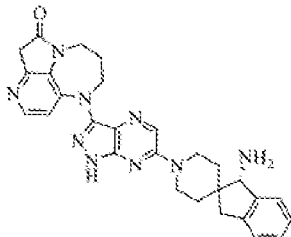
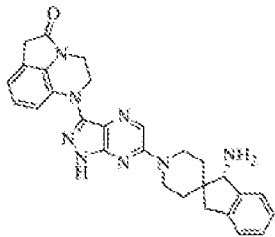
将化合物 37-1 溶于 DCM (4 mL) 中, 加入 DHP (144 mg, 1.71 mmol) 和对甲苯磺酸 (11.4 mg, 0.057 mmol), RT 搅拌 3 小时, 减压浓缩, 残余物用硅胶柱色谱法 (PE: EA = 10: 1) 纯化得化合物 37-2 (130 mg 白色固体, 收率 63%)。MS (ESI): 364.0 $[M+H]^+$ 。

将化合物 37-2 (130 mg, 0.36 mmol) 溶于 DMF (2 mL) 中, 加入化合物 1-2 (109 mg, 0.36 mmol) 和三乙胺 (181 mg, 1.80 mmol), 50 °C 搅拌 12 小时。水稀释, EA 萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残余物用硅胶柱层析法 (PE: EA = 1: 1) 纯化得化合物 37-3 (70 mg 白色固体, 收率 31%)。MS (ESI): 634.2 $[M+H]^+$ 。

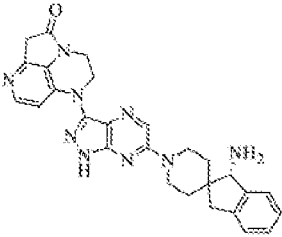
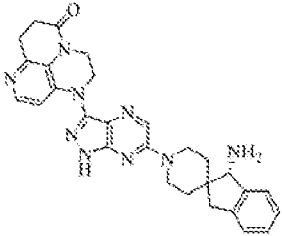
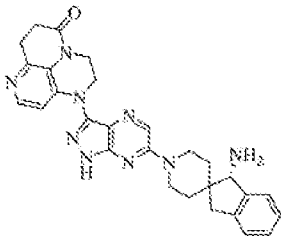
用化合物 37-3 代替实施例 1 中的化合物 1-3, 用类似实施例 1 的方式合成实施例 37。MS (ESI): mass calcd. for $C_{31}H_{33}N_7O_2$ 535.3, m/z found 536.2 $[M+H]^+$ 。¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 12.47 (s, 1H), 7.54 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.19 - 7.16 (m, 3H), 6.80 - 6.73 (m, 2H), 6.53 - 6.46 (m, 2H), 4.26 - 4.25 (m, 2H), 3.94 - 3.92 (m, 2H), 3.85 - 3.81 (m, 3H), 3.11 - 2.97 (m, 3H), 2.65 - 2.61 (m, 1H), 1.85 - 1.50 (m, 3H), 1.46 (s, 6H), 1.19 - 1.10 (m, 1H)。使用上述方法或改进的方法, 用相应的起始原料合成下列实施例。

实 施 例	化学名称	结构式	MS $[M+H]^+$	¹ H-NMR
38	(S) -7-(6-(1-氨基-1,3-二氢螺环[茛-2,4'-吡啶]-1'-基)-1H-吡唑[4,3-b]吡啶-3-基)-2,2-二甲基-6,7-二氢-5H-[1,4]恶嗪[4,3,2-de]喹恶啉-3(2H)-酮		536.2	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 12.43 (s, 1H), 8.39 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.32 - 7.11 (m, 5H), 6.76 - 6.74 (m, 2H), 6.48 - 6.45 (m, 1H), 4.05 - 4.03 (m, 2H), 3.97 - 3.94 (m, 2H), 3.86 (s, 1H), 3.68 - 3.66 (m, 2H), 3.05 - 2.96 (m, 3H), 2.62 - 2.58 (m,

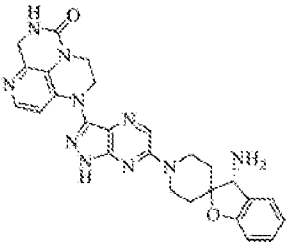
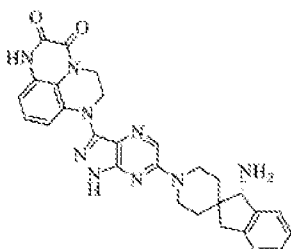
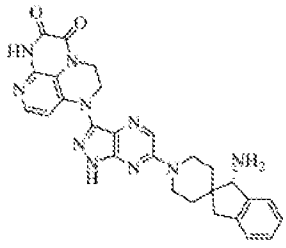
				1H), 2.09 - 1.89 (m, 1H), 1.88 - 1.75 (m, 1H), 1.58 - 1.53 (m, 1H), 1.46 (s, 6H), 1.21 - 1.08 (m, 1H).
39	(S) -7-(6-(1-氨基-1,3-二氢螺环[茛-2,4'-吡啶]-1'-基)-1H-吡唑-3-基)-2,2-二甲基-6,7-二氢-5H-[1,4]恶嗪[4,3,2-de]喹恶啉-3(2H)-酮		535.2	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 12.30 (brs, 1H), 7.32-7.16 (m, 5H), 6.90 - 6.87 (m, 1H), 6.77 - 6.72 (m, 2H), 6.45 - 6.35 (m, 2H), 3.97 - 3.94 (m, 2H), 3.85 (s, 1H), 3.84 - 3.82 (m, 2H), 3.62 - 3.55 (m, 2H), 3.02 (d, <i>J</i> = 15.6 Hz, 1H), 3.00 - 2.83 (m, 2H), 2.59 (d, <i>J</i> = 15.6 Hz, 1H), 1.95 - 1.71 (m, 2H), 1.58 - 1.50 (m, 1H), 1.47 (s, 6H), 1.18 - 1.10 (m, 1H).
40	(S) -7-(6-(1-氨基-1,3-二氢螺环[茛-2,4'-吡啶]-1'-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-3-基)-2,2-二甲基-6,7-二氢-5H-[1,4]恶嗪[4,3,2-de]喹恶啉-3(2H)-酮		537.2	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 12.58 (brs, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.30 - 7.15 (m, 4H), 6.89 - 6.83 (m, 2H), 6.57 - 6.54 (m, 1H), 4.55 - 4.51 (m, 1H), 3.91 - 3.90 (m, 4H), 3.89 (s, 1H), 3.35 - 3.16 (m, 4H), 3.09 (d, <i>J</i> = 15.6 Hz, 1H), 2.63 (d, <i>J</i> = 15.6 Hz, 1H), 1.77 - 1.51 (m, 3H), 1.46 (s, 6H), 1.09 - 1.06 (m, 1H).

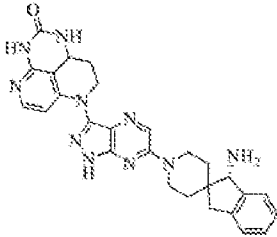
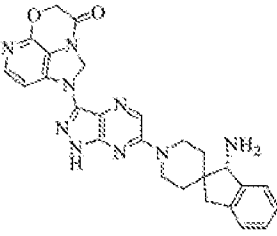
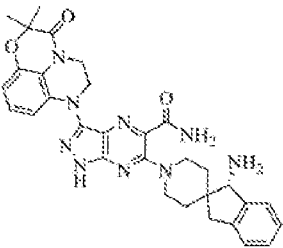
41	(S) -1- (6- (1-氨基-1,3-二氢螺环[茛-2,4'-哌啶]-1'-基) - 1H-吡唑[3,4-b]吡嗪-3-基) -1,2,3,4-四氢-[1,4]二氮卓[3,2,1-hi]吲哚-6(7H)-酮		507.2	-
42	(S) -6- (6- (1-氨基-1,3-二氢螺环[茛-2,4'-哌啶]-1'-基) - 1H-吡唑[3,4-b]吡嗪-3-基) -6,7,8,9-四氢-3,6,9a-三氮杂苯并[cd]萘-1(2H)-酮		508.2	-
43	(S) -1- (6- (1-氨基-1,3-二氢螺环[茛-2,4'-哌啶]-1'-基) - 1H-吡唑[3,4-b]吡嗪-3-基) -2,3-二氢-1H-吡咯[1,2,3-de]喹啉-5(6H)-酮		493.2	-

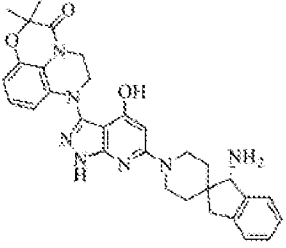
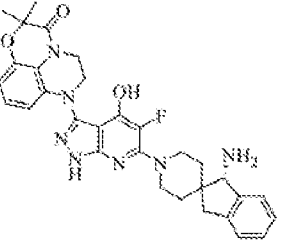
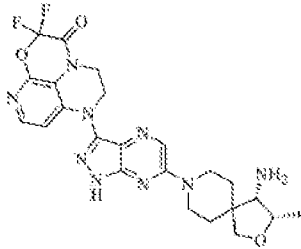
说明书

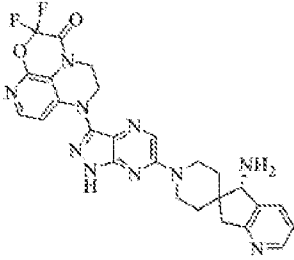
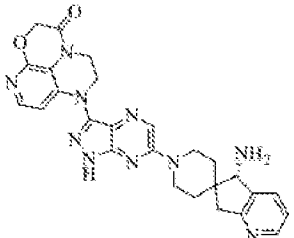
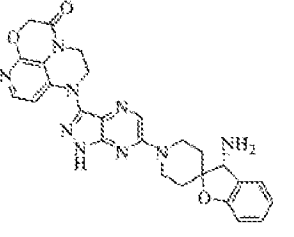
44	(S) -5- (6- (1-氨基-1,3-二氢螺环[茛-2,4'-哌啶]-1'-基) - 1H-吡唑[3,4-b]吡嗪-3-基) -4,5-二氢-3H-2a, 5,8-三氮杂萘-2 (1H) -酮		494.2	-
45	(R) -5- (6- (3-氨基-3H-螺环[茛-2,4'-哌啶]-1'-基) - 1H-吡唑[3,4-b]吡嗪-3-基) -4,5-二氢-3H-2a, 5,8-三氮杂萘-2 (1H) -酮		496.2	-
46	(S) -4- (6- (1-氨基-1,3-二氢螺环[茛-2,4'-哌啶]-1'-基) - 1H-吡唑[3,4-b]吡嗪-3-基) -5,6,9,10-四氢-4H, 8H-吡嗪[3,2,1-de][1,5]萘啶-8-酮		508.2	-

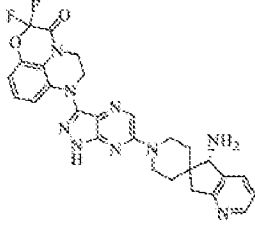
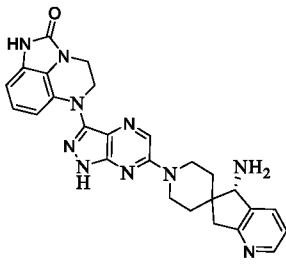
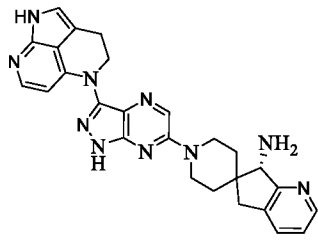
47	(R) -6-(6-(3-氨基-3H-螺环[苯并呋喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-1H-吡唑并[3,4-b] 吡嗪-3-基)-2,2-二甲基-5,6-二氢-4H-1-氧杂-3a, 6,9-三氮杂菲-3(2H)-酮		540.2	
48	(R) -6-(6-(3-氨基-3H-螺环[苯并呋喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-1H-吡唑并[3,4-b] 吡嗪-3-基)-2,2-二氟-5,6-二氢-4H-1-氧杂-3a, 6,9-三氮杂菲-3(2H)-酮		mass calcd. for C ₂₇ H ₂₇ N ₉ O 547.2, m/z found 548.2 [M+H] ⁺	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 13.08 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.30 - 7.25 (m, 1H), 7.13 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 6.98 - 6.89 (m, 2H), 4.53 - 4.09 (m, 7H), 3.45 - 3.34 (m, 2H), 2.04 - 1.80 (m, 4H).
49	(R) -4-(6-(3-氨基-3H-螺环[苯并呋喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-3-基)-5,6,9,10-四氢-4H, 8H-吡嗪[3,2,1-de][1,5]萘-8-酮		510.2	

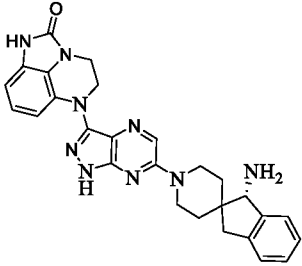
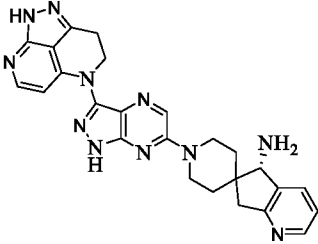
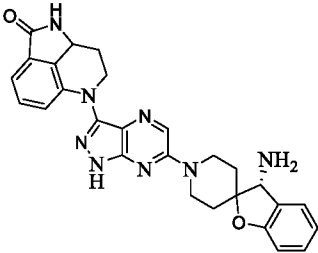
50	(R) -1- (6- (3-氨基-3H-螺环[苯并呋喃-2,4'-吡啶]-1'-基) -1H-吡唑[3,4-b]吡嗪-3-基) -2,3,5,6-四氢呋喃-1H, 4H-1,3a, 5,7-四氮杂菲-4-酮		511.2	-
51	(S) -7- (6- (1-氨基-1,3-二氢螺环[茛-2,4'-吡啶]-1'-基) -1H-吡唑基[3,4-b]吡嗪-3-基) -6,7-二氢-1H, 5H-吡嗪基[1,2,3-脱]喹啉-2,3-二酮		522.2	-
52	(S) -1- (6- (1-氨基-1,3-二氢螺环[茛-2,4'-吡啶]-1'-基) -1H-吡唑[3,4-b]吡嗪-3-基) -2,3-二氢-1H, 4H-1,3a, 6,7-四氮杂菲-4,5(6H) -二酮		mass calcd. for $C_{27}H_{26}N_{10}O_2$ 522.2, m/z found 523.2 [M+H] ⁺	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 12.68 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.58 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.31 - 7.15 (m, 4H), 4.68 - 4.66 (m, 4H), 4.38 - 4.32 (m, 2H), 3.80 (s, 1H), 3.35 - 3.32 (m, 2H), 3.09 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 2.61 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 1.80 - 1.15 (m, 4H).

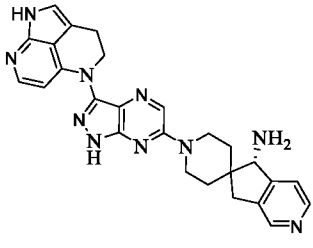
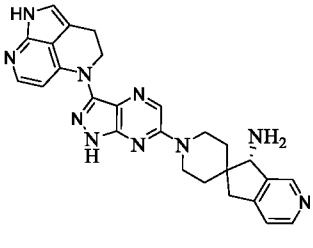
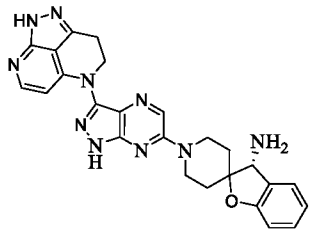
53	7- (6- ((S) -1-氨基-1,3-二氢螺环[茛-2,4'-哌啶]-1'-基) -1H-吡唑[3,4-b]吡嗪-3-基) -7,8,9,9a-四氢-1H-嘧啶[4,5,6- de][1,6]萘啶-2 (3H) -酮		509.2	-
54	(S) -1- (6- (1-氨基-1,3-二氢螺环[茛-2,4'-哌啶]-1'-基) -1H-吡唑[3,4-b]吡嗪-3-基) -1,2-二氢-5-氧代-1,2a, 6-三氮杂萘-3 (4H) -酮		496.2	-
55	(S) -6- (1-氨基-1,3-二氢螺环[茛-2,4'-哌啶]-1'-基) -3- (2,2-二甲基-3-氧代-2,3,5,6-四氢-7H-[1,4]恶嗪[4,3,2-脱]喹恶啉-7-基) -1H-吡唑基[3,4-b]吡嗪-5-甲酰胺		580.2	-

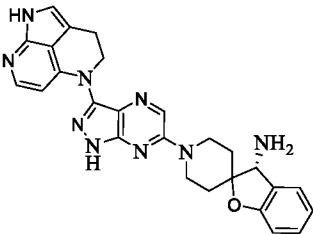
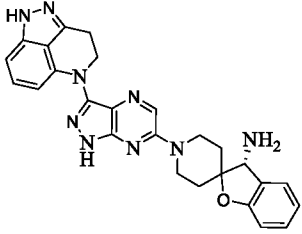
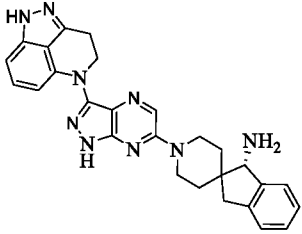
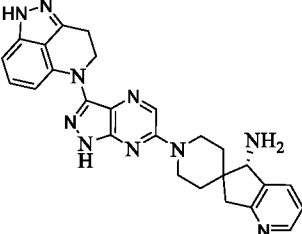
56	(S) -7-(6-(1-氨基-1,3-二氢螺环[2.4'-哌啶]-1'-基)-4-羟基-1H-吡唑[3,4-b]吡啶-3-基)-2,2-二甲基-6,7-二氢-5H-[1,4]恶嗪[4,3,2-de]喹恶啉-3(2H)-酮		552.2	-
57	(S) -7-(6-(1-氨基-1,3-二氢螺环[2.4'-哌啶]-1'-基)-5-氟-4-羟基-1H-吡唑[3,4-b]吡啶-3-基)-2,2-二甲基-6,7-二氢-5H-[1,4]恶嗪[4,3,2-de]喹恶啉-3(2H)-酮		570.2	-
58	6-(6-((3S, 4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)-1H-吡唑[3,4-b]吡啶-3-基)-2,2-二氟-5,6-二氢-4H-1-氧杂-3a,6,9-三氮杂菲-3(2H)-酮		514.2	-

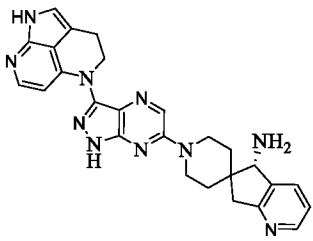
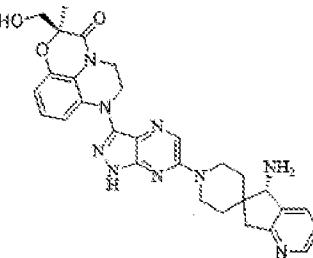
59	(S) -6- (6- (5-氨基-5,7-二氢螺环[b]吡啶-6,4'-吡啶)-1'-基) -1H-吡唑[3,4-b] 吡嗪-3-基) -2,2-二氟-5,6-二氢-4H-1-氧杂-3a, 6,9-三氮杂菲-3 (2H) -酮		mass calcd. for $C_{26}H_{24}F_2N_{10}O_2$ 546.2, m/z found 547.2 $[M+H]^+$	1H -NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 12.99 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.33 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.75 - 7.65 (m, 2H), 7.21 - 7.12 (m, 2H), 4.39 - 4.08 (m, 6H), 3.93 (s, 1H), 3.35 - 3.28 (m, 2H), 3.15 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 2.80 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 1.82 - 1.16 (m, 4H).
60	(S) -6- (6- (5-氨基-5,7-二氢螺环[b] 吡啶-6,4'-吡啶)-1'-基) -1H-吡唑[3,4-b] 吡嗪-3-基) -5,6-二氢 -4H-1-氧代-3a, 6,9-三氮杂菲-3 (2H) -酮		mass calcd. for $C_{26}H_{26}N_{10}O_2$ 510.2, m/z found 511.2 $[M+H]^+$	1H -NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 12.89 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.32 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.19 - 7.16 (m, 1H), 6.90 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.38 - 4.32 (m, 2H), 4.08 - 3.97 (m, 4H), 3.89 (s, 1H), 3.34 - 3.28 (m, 2H), 3.14 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 2.77 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 1.82 - 1.13 (m, 4H).
61	(R) -6- (6- (3-氨基-3H-螺环[苯并呋喃-2,4'-吡啶]-1'-基) -1H-吡唑并[3,4-b] 吡嗪-3-基) -5,6-二氢-4H-1-氧杂-3a, 6,9-三氮杂菲-3 (2H) -酮		mass calcd. for $C_{26}H_{25}N_9O_3$ 511.2, m/z found 512.2 $[M+H]^+$	1H -NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 12.89 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.54 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.17 - 7.13 (m, 1H), 6.90 - 6.78 (m, 3H), 4.83 (s, 2H), 4.40 - 4.30 (m, 2H), 4.08 - 3.99 (m, 5H), 3.39 - 3.31 (m, 2H), 1.99 - 1.70 (m, 4H).

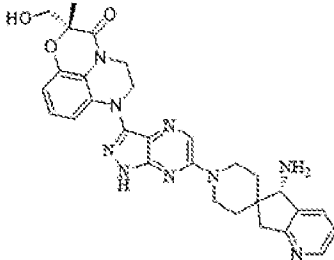
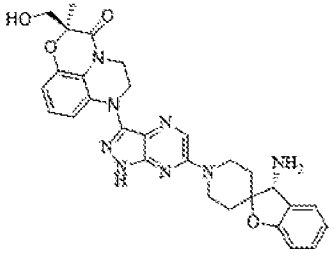
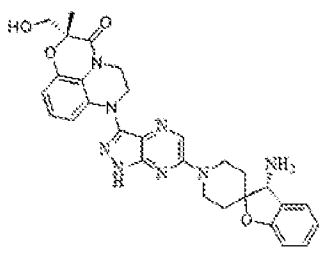
62	(S) -7- (6- (5-氨基-5,7-二氢螺环[b]吡啶-6,4'-哌啶)-1'-基) -1H-吡唑[3,4-b] 吡嗪-3-基) -2,2-二氟-6,7-二氢-5H-[1,4] 恶嗪[4,3,2-de]喹恶啉-3 (2H) -酮		546.2	-
63	(S) -6- (6- (5-氨基-5,7-二氢螺环[b]吡啶-6,4'-哌啶)-1'-基) -1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-3-基) -5,6-二氢-4H-咪唑并[1,5,4-de]喹啉-2 (1H) -酮		mass calcd. for $C_{26}H_{26}N_{10}O$ 494.2, m/z found 495.2[M+H] ⁺ .	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 12.46 (s, 1H), 10.71 (s, 1H), 8.34 - 8.30 (m, 2H), 7.65(d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 6.84 -6.80 (m, 1H), 6.56 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 4.38 - 4.30 (m, 4H), 3.98 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 3.89 (s, 1H), 3.32 - 3.26 (m, 2H), 3.13 (d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 1H), 2.76 (d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 1H), 1.85 - 1.35 (m, 4H).
64	(S) -1' - (3- (6,8-二氢吡咯并[4,3,2-de][1,6] 萘啶-4 (5H) -基) -1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基) -5,7-二氢螺环[b]吡啶-6,4'-哌啶]-7-胺		mass calcd. for $C_{26}H_{26}N_{10}$ 478.2, m/z found 479.2 [M+H] ⁺ .	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 12.64 (s, 1H), 11.04 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.34 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.16 (dd, <i>J</i> = 4.8, 7.2 Hz, 1H), 7.00 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.35 - 4.21 (m, 4H), 3.89 (s, 1H), 3.42 - 3.39 (m, 2H), 3.14 - 3.07 (m, 3H), 2.68 (d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 1H), 1.88 - 1.15 (m, 4H).

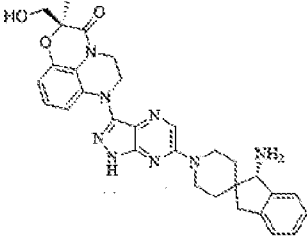
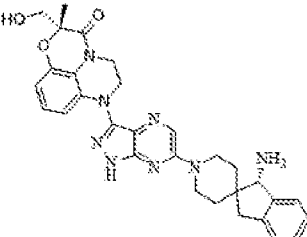
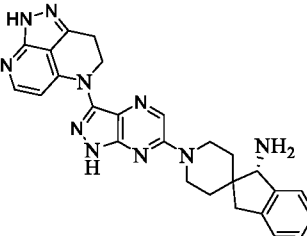
65	(S) -6- (6- (1-氨基-1,3-二氢螺[茛-2,4'-吡啶]-1'-基) -1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-3-基) -5,6-二氢-4H-咪唑并[1,5,4-de]喹啉-2 (1H) -酮		mass calcd. for $C_{27}H_{27}N_9O$ 493.2, m/z found 494.2 $[M+H]^+$	1H -NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 12.41 (s, 1H), 10.72 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.31-7.14 (m, 5H), 6.84 - 6.80 (m, 1H), 6.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.38 - 4.31 (m, 4H), 3.99 - 3.96 (m, 2H), 3.84 (s, 1H), 3.40 - 3.30 (m, 2H), 3.16 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 2.87 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 1.83-1.36 (m, 4H).
66	(S) -1' - (3- (7,8-二氢吡唑并[3,4,5-de][1,6]萘啶-6 (2H) -基) -1H吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基) -5,7-二氢螺并[环戊[b]吡啶-6,4'-吡啶]-5-胺		mass calcd. for $C_{25}H_{25}N_{11}$ 479.2, m/z found 479.2 $[M+H]^+$	1H -NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 12.89 (s, 1H), 12.77 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.31 (dd, J = 1.6, 4.8 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.18 - 7.15 (m, 1H), 7.05 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.56 - 4.53 (m, 2H), 4.38 - 4.31 (m, 2H), 3.90 (s, 1H), 3.34 - 3.25 (m, 4H), 3.20 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 3.14 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 1.86 - 1.14 (m, 4H).
67	1- (6-((R)-3-氨基-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-吡啶]-1'-基) -1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-3-基)-2,3,3a, 4-四氢吡咯并[2,3, 4-de]喹啉-5 (1H) -酮		mass calcd. for $C_{27}H_{26}N_8O_2$ 494.2, m/z found 495.2 $[M+H]^+$	1H -NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 12.62 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.78 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.33-7.05 (m, 4H), 6.89 - 6.79 (m, 2H), 4.79 - 4.24 (m, 4H), 4.10 (s, 1H), 3.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.60 - 3.32 (m, 2H), 2.01 - 1.95 (m, 2H), 1.79 - 1.34 (m, 4H).

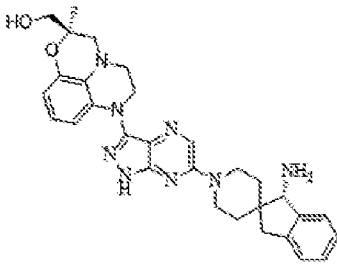
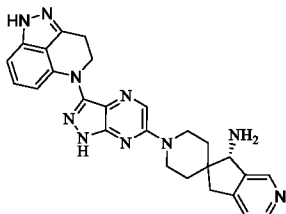
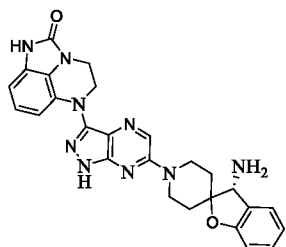
68	(S) -1' - (3- (6,8-二氢吡咯 并[4,3,2-de][1,6] 萘啶-4 (5H) -基) -1H-吡唑并 [3,4-b]吡嗪-6-基) -5,7-二氢螺环[c] 吡啶-6,4'-哌 啶]-5-胺		mass calcd. for $C_{26}H_{26}N_{10}$ 478.2, m/z found 479.2 [M+H] ⁺	¹ H-NMR (600 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 12.63 (s, 1H), 11.03 (s, 1H), 8.41-8.38(m, 3H), 7.92 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 6.99 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 6.92 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 4.39 - 4.32 (m, 4H), 3.89 (s, 1H), 3.36 - 3.11 (m, 5H), 2.68(d, <i>J</i> = 16.2 Hz, 1H), 1.88-1.05 (m, 4H).
69	(S) -1' - (3- (6,8-二氢吡咯 并[4,3,2-de][1,6] 萘啶-4 (5H) -基) -1H-吡唑并 [3,4-b]吡嗪-6-基) -5,7-二氢螺环[c] 吡啶-6,4'-哌 啶]-7-胺		mass calcd. for $C_{26}H_{26}N_{10}$ 478.2, m/z found 479.2 [M+H] ⁺	¹ H-NMR (600 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 12.65(s, 1H), 11.05 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.36 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.00 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.35 - 4.29 (m, 4H), 3.96 (s, 1H), 3.14-3.11(m, 5H), 2.72 (d, <i>J</i> = 16.2 Hz, 1H), 1.81-1.17 (m, 4H).
70	(R) -1' - (3- (7,8-二氢吡唑 并[3,4,5-de][1,6] 萘啶-6 (2H) -基) -1H吡唑并[3,4-b] 吡嗪-6-基) -3H- 螺[苯并呋喃-2,4'- 哌啶]-3-胺		mass calcd. for $C_{25}H_{24}N_{10}O$ 480.2, m/z found 481.2 [M+H] ⁺	¹ H-NMR (600 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 12.90 (s, 1H), 12.88 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.16 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.06 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 6.89 - 6.79 (m, 2H), 4.58 - 4.31 (m, 4H), 4.09 (s, 1H), 3.52 - 3.28 (m, 4H), 1.98 - 1.75 (m, 4H).

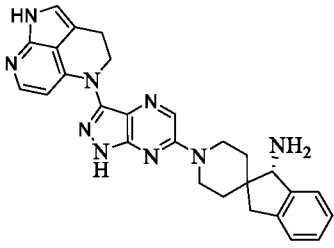
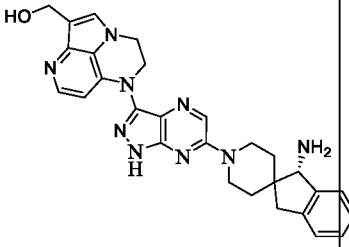
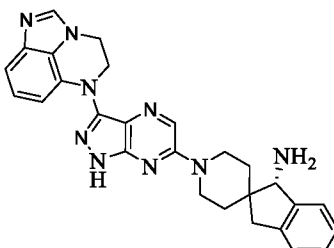
71	(R)-1'-(3-(6,8-二氢吡咯并[4,3,2-de][1,6]萘啶-4(5H)-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-吡啶]-3-胺		mass calcd. for $C_{26}H_{25}N_9O$ 479.2, m/z found 480.2 $[M+H]^+$	1H -NMR (600 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 12.75 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.33 - 7.30 (m, 1H), 7.00 - 6.94 (m, 4H), 4.55 - 4.36 (m, 4H), 4.34 (s, 1H), 3.44 - 3.34 (m, 4H), 2.06 - 1.79 (m, 4H).
72	(R)-1'-(3-(3,4-二氢吡唑并[3,4,5-de]喹啉-5(1H)-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-吡啶]-3-胺		mass calcd. for $C_{26}H_{25}N_9O$ 479.2, m/z found 480.2 $[M+H]^+$	1H -NMR (600 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 12.61 (s, 1H), 12.50 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.35 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.19 - 7.09 (m, 3H), 6.91 - 6.81 (m, 3H), 4.50 - 4.32 (m, 4H), 4.15 (s, 1H), 3.51 - 3.23 (m, 4H), 1.98 - 1.75 (m, 4H).
73	(S)-1'-(3-(3,4-二氢吡唑并[3,4,5-de]喹啉-5(1H)-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-1,3-二氢螺环[茛-2,4'-吡啶]-1-胺		mass calcd. for $C_{27}H_{27}N_9$ 477.2, m/z found 478.2 $[M+H]^+$	1H -NMR (600 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 12.56 (s, 1H), 12.50 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.33-7.08 (m, 6H), 6.86 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.49 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.35 (t, $J = 13.2$ Hz, 2H), 3.90 (s, 1H), 3.35 - 3.22 (m, 4H), 3.12 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 2.69 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 1.85 - 1.16 (m, 4H).
74	(S)-1'-(3-(3,4-二氢吡唑并[3,4,5-de]喹啉-5(1H)-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡		mass calcd. for $C_{26}H_{26}N_{10}$ 478.2,	1H -NMR (600 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 12.56 (s, 1H), 12.50 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.32 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.19 - 7.13 (m, 2H), 7.09 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J =$

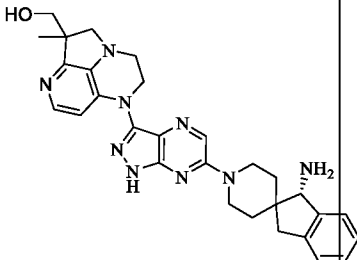
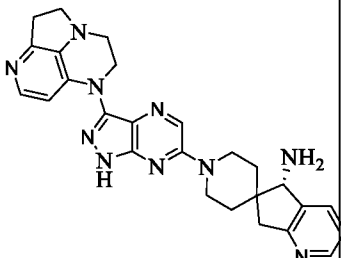
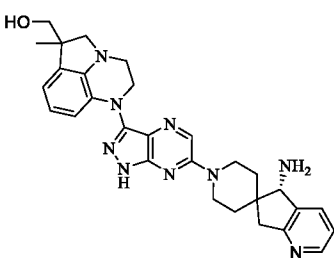
	嗪-6-基) -5,7-二 氢螺环[环戊[b]吡 啶-6,4'-哌啶]-5- 胺		m/z found 479.2 $[M+H]^+$	7.8 Hz, 1H), 4.48 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.35 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.90 (s, 1H), 3.35 - 3.22 (m, 4H), 3.15 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 2.78 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 1.83 - 1.14 (m, 4H).
75	(S) -1' - (3- (6,8-二氢吡咯 并[4,3,2-de][1,6] 萘啶-4 (5H) -基) -1H-吡唑并 [3,4-b]吡嗪-6-基) -5,7-二氢螺环[b] 吡啶-6,4'-哌 啶]-5-胺		mass calcd. for $C_{26}H_{26}N_{10}$ 478.2, m/z found 479.2 $[M+H]^+$	1H -NMR (600 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 12.67 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.32(d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.66(d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.18 (dd, $J = 5.4, 7.2$ Hz, 1H), 6.99 - 6.93 (m, 2H), 4.38 - 4.33 (m, 4H), 3.91(s, 1H), 3.36-3.11(m, 5H), 2.79 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 1.83 - 1.17 (m, 4H).
76	(S) -7-(6-((S) -5-氨基-5,7-二氢 螺环[b]吡啶-6,4'- 哌啶]-1'-基) -1H- 吡唑并[3,4-b]吡 嗪-3-基) -2- (羟 甲基) -2-甲基 -6,7-双氢 -5H-[1,4]恶嗪并 [4,3,2-去]喹啉 -3 (2H) -酮		mass calcd. for $C_{29}H_{31}N_9O_3$ 553.2, m/z found 554.2 $[M+H]^+$	1H -NMR (600 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 12.61 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.32 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.65 (d, $J =$ 7.2 Hz, 1H), 7.18(dd, $J =$ 4.8, 7.2 Hz, 1H), 6.87 (dd, $J = 0.6, 8.4$ Hz, 1H), 6.78 - 6.75 (m, 1H), 6.49 (dd, $J =$ 0.6, 7.8 Hz, 1H), 5.17 (t, $J =$ 6.0 Hz, 1H), 4.34 - 4.32 (m, 2H), 4.04 - 3.89 (m, 5H), 3.82 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.55 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.35 - 3.26 (m, 2H), 3.14 (d, $J =$ 16.2 Hz, 1H), 2.78 (d, $J =$ 16.2 Hz, 1H), 1.82 - 1.52 (m, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.12 - 1.10 (m, 1H).

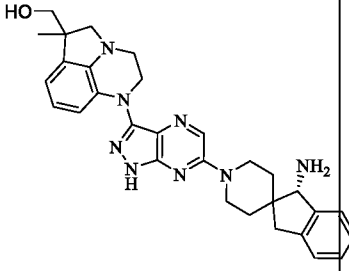
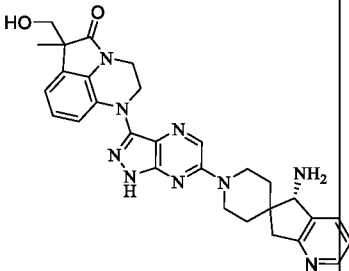
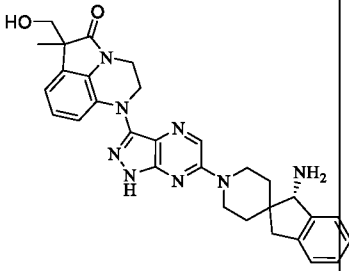
77	(R) -7-(6-((S)-5-氨基-5,7-二氢螺环[b]吡啶-6,4'-吡啶)-1'-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-3-基)-2-(羟甲基)-2-甲基-6,7-双氢-5H-[1,4]恶嗪并[4,3,2-去]喹啉-3(2H)-酮		mass calcd. for $C_{29}H_{31}N_9O_3$ 553.2, m/z found 554.2 $[M+H]^+$	1H -NMR (600 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 12.61 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.32 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 4.8, 7.2 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 0.6, 8.4 Hz, 1H), 6.78 - 6.75 (m, 1H), 6.49 (dd, J = 0.6, 7.8 Hz, 1H), 5.17 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.34 - 4.32 (m, 2H), 4.04 - 3.89 (m, 5H), 3.82 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.55 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.35 - 3.26 (m, 2H), 3.14 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 2.78 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 1.82 - 1.52 (m, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.12 - 1.10 (m, 1H).
78	(S) -7-(6-(R)-3-氨基-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-3-基)-2-(羟甲基)-2-甲基-6,7-二氢-5H-[1,4]恶嗪并[4,3,2-去]喹啉-3(2H)-酮		mass calcd. for $C_{29}H_{30}N_8O_4$ 554.2, m/z found 555.2 $[M+H]^+$	1H -NMR (600 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 12.66 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.32 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.89 - 6.80 (m, 2H), 6.79 - 6.75 (m, 2H), 6.50 - 6.48 (m, 1H), 5.18 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.42 - 4.23 (m, 2H), 4.08 - 4.02 (m, 3H), 3.98 - 3.81 (m, 3H), 3.56 - 3.35 (m, 3H), 2.08 - 1.75 (m, 4H), 1.37 (s, 3H).
79	(R) -7-(6-(R)-3-氨基-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-3-基)-2-(羟甲基)-2-甲基-6,7-		mass calcd. for $C_{29}H_{30}N_8O_4$ 554.2, m/z found	1H -NMR (600 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 12.66 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.32 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.89 - 6.80 (m, 2H), 6.79 - 6.75 (m, 2H), 6.50 - 6.48 (m, 1H), 5.18 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.42 - 4.23 (m, 2H), 4.08 - 4.02 (m, 3H), 3.98 - 3.81 (m, 3H), 3.56 - 3.35 (m, 3H), 2.08 - 1.75

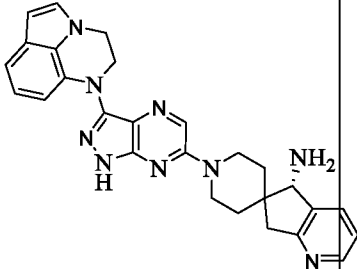
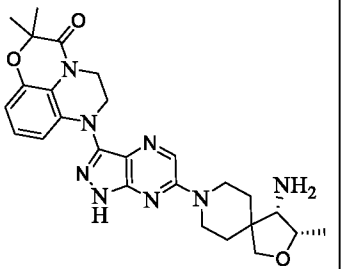
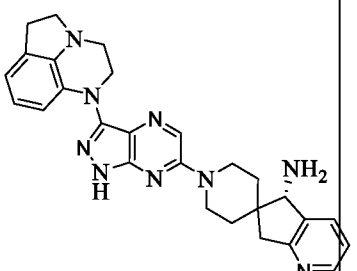
	二氢-5H-[1,4]恶 嗪并[4,3,2-去]喹 啉-3 (2H) -酮		555.2 [M+H] ⁺	(m,4H), 1.37(s, 3H).
80	(S) -7-(6-(S) -1-氨基-1,3-二氢 螺[茛-2,4'-哌 啶]-1'-基) -1H-吡 唑并[3,4-b]吡嗪 -3-基) -2-(羟甲 基) -2-甲基-6,7- 二氢-5H-[1,4]恶 嗪并[4,3,2-去]喹 啉-3 (2H) -酮		mass calcd. for C ₃₀ H ₃₂ N ₈ O ₃ 552.2, m/z found 553.2 [M+H] ⁺	¹ H-NMR (600 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 12.60 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 7.21 - 7.16 (m, 3H), 6.87 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.78 - 6.74 (m, 1H), 6.48 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 5.16 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 4.33 - 4.32 (m, 2H), 4.04-3.81(m, 6H), 3.57 - 3.53 (m, 1H), 3.33 - 3.20 (m, 2H), 3.11 (d, <i>J</i> = 15.6 Hz, 1H), 2.65 (d, <i>J</i> = 15.6 Hz, 1H), 1.82 - 1.55 (m, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.09 - 1.08 (m, 1H).
81	(R) -7-(6-(S) -1-氨基-1,3-二氢 螺[茛-2,4'-哌 啶]-1'-基) -1H-吡 唑并[3,4-b]吡嗪 -3-基) -2-(羟甲 基) -2-甲基-6,7- 二氢-5H-[1,4]恶 嗪并[4,3,2-去]喹 啉-3 (2H) -酮		mass calcd. for C ₃₀ H ₃₂ N ₈ O ₃ 552.2, m/z found 553.2 [M+H] ⁺	¹ H-NMR (600 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 12.60 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 7.21 - 7.16 (m, 3H), 6.87 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.78 - 6.74 (m, 1H), 6.48 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 5.16 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 4.33 - 4.32 (m, 2H), 4.04-3.81(m, 6H), 3.57 - 3.53 (m, 1H), 3.33 - 3.20 (m, 2H), 3.11 (d, <i>J</i> = 15.6 Hz, 1H), 2.65 (d, <i>J</i> = 15.6 Hz, 1H), 1.82 - 1.55 (m, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.09 - 1.08 (m, 1H).
82	(S) -1' - (3- (7,8-二氢吡唑 并[3,4,5-de][1,6] 萘啶-6 (2H) -基)		mass calcd. for C ₂₆ H ₂₆ N ₁₀ 478.2,	¹ H-NMR (600 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 12.91 (s, 1H), 12.78 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.18 (d, <i>J</i> = 5.4Hz, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 6.6Hz, 1H), 7.21 - 7.16 (m, 3H), 7.06 (d, <i>J</i> = 5.4Hz, 1H), 4.55 (t, <i>J</i> = 6.0

	-1H吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-吡啶]-1-胺		m/z found 479.2 [M+H] ⁺	Hz, 1H), 4.37 - 4.32 (m, 2H), 3.86 (s, 1H), 3.33 - 3.25 (m, 4H), 3.11 (d, <i>J</i> = 15.6Hz, 1H), 2.66 (d, <i>J</i> = 15.6 Hz, 1H), 1.85 - 1.54 (m, 3H), 1.16 - 1.13 (m, 1H).
83	((R)-7-(6-((S)-1-氨基-1,3-二氢螺[茛-2,4'-吡啶]-1'-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-3-基)-2-甲基-2,3,6,7-四氢-5H-[1,4]恶嗪并[4,3,2-去]喹啉-2-基) 甲醇		mass calcd. for C ₃₀ H ₃₄ N ₈ O ₂ 538.3, m/z found 539.2 [M+H] ⁺	¹ H-NMR (600 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 12.52 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.50 - 7.48 (m, 1H), 7.37 - 7.31 (m, 3H), 6.70 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.39 - 6.36 (m, 1H), 6.23 - 6.21 (m, 1H), 4.99 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 4.35 - 4.28 (m, 3H), 4.12 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H), 3.50 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 3.40 - 3.01 (m, 8H), 2.89 (d, <i>J</i> = 11.4 Hz, 1H), 1.79 - 1.48 (m, 4H), 1.24 (s, 3H).
84	(S)-1'-(3-(3,4-二氢吡唑并[3,4,5-de]喹啉-5(1H)-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-5,7-二氢螺环[环戊基[c]吡啶-6,4'-吡啶]-7-胺		mass calcd. for C ₂₆ H ₂₆ N ₁₀ 478.2, m/z found 479.2 [M+H] ⁺	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 12.50 (s, 1H), 12.49 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.36 - 8.34 (m, 2H), 7.26 - 7.07 (m, 2H), 6.86 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.49 - 4.46 (m, 2H), 4.33 - 4.28 (m, 2H), 3.96 (s, 1H), 3.34 - 3.22 (m, 4H), 3.13 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 2.70 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 1.79 - 1.74 (m, 2H), 1.56 - 1.47 (m, 2H).
85	(R)-6-(6-(3-氨基-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-1H-吡		mass calcd. for C ₂₆ H ₂₅ N ₉ O ₂	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 12.52 (s, 1H), 10.70 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.33 - 7.27 (m, 2H), 7.17 - 7.13 (m, 1H), 6.89 - 6.78 (m, 3H), 6.57 (d, <i>J</i> = 7.6Hz, 1H), 4.39 - 4.29 (m,

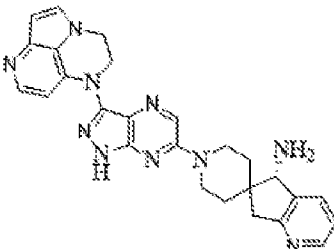
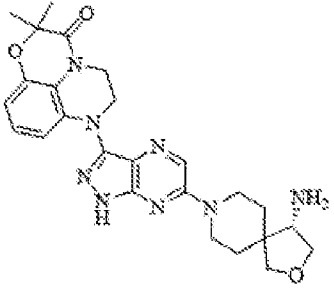
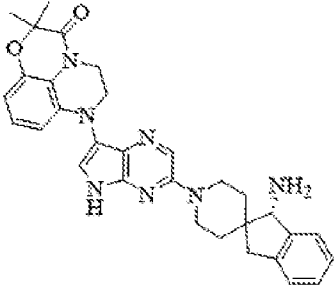
	唑并[3,4-b]吡嗪 -3-基)-5,6-二氢 -4H-咪唑并 [1,5,4-脱]喹喔啉 -2 (1H)-酮		495.2, m/z found 496.3 [M+H] ⁺	4H), 4.09 (s, 1H), 3.98 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 3.51 - 3.43 (m, 2H), 2.00 - 1.76 (m, 4H).
86	(S) -1' - (3- (6,8-二氢吡咯 并[4,3,2-de][1,6] 萘啶-4 (5H) -基) -1H-吡唑并 [3,4-b]吡嗪-6-基) -1,3-二氢螺[茛 -2,4'-哌啶]-1-胺		mass calcd. for C ₂₇ H ₂₇ N ₉ 477.2, m/z found 478.3 [M+H] ⁺	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 12.64(s, 1H), 11.05 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.92 - 7.90 (m, 1H), 7.31 - 6.92 (m, 3H), 4.36 - 4.31(m, 4H), 3.84 (s, 1H), 3.33 - 3.09(m, 3H), 2.65 (d, <i>J</i> = 15.6 Hz, 1H), 1.84 - 1.12 (m, 4H).
87	(S) -(5-(6-(1- 氨基-1,3-二氢螺 [茛-2,4'-哌啶]-1'- 基)-1H-吡唑并 [3,4-b]吡嗪-3- 基)-4,5-二氢-3H- 茛-1-基)甲醇		mass calcd. for C ₂₈ H ₂₉ N ₉ O 507.2, m/z found 508.3 [M+H] ⁺	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 12.71 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.08 - 8.07 (m, 1H), 7.43 - 7.17 (m, 6H), 4.87 - 4.32 (m, 8H), 3.88 (s, 1H), 3.33 - 3.28 (m, 2H), 3.12 (d, <i>J</i> = 15.6 Hz, 1H), 2.69 (d, <i>J</i> = 15.6 Hz, 1H), 1.82 - 1.18 (m, 4H).
88	(S) -1' - (3- (4,5-二氢-6H-咪 唑并[1,5,4-去]喹 喔啉-6-基) -1H- 吡唑并[3,4-b]吡 嗪-6-基) -1,3-二 氢螺[indene-2,4'- 哌啶]-1-胺		mass calcd. for C ₂₇ H ₂₇ N ₉ 477.2, m/z found 478.2 [M+H] ⁺	¹ H-NMR (600 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 12.56 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.19 - 8.18 (m, 1H), 7.46 - 7.03 (m, 7H), 4.56 - 4.52 (m, 4H), 4.36 - 4.31(m, 2H), 3.84 (s, 1H), 3.33-3.23(m, 2H), 3.10 (d, <i>J</i> = 15.6, 1H), 2.65 (d, <i>J</i> = 15.6 Hz, 1H), 1.84 - 1.11 (m, 4H).

89	(5- (6- ((S)-1-氨基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-吡啶]-1'-基) -1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-3-基) -1-甲基-1,2,4,5-四氢-3H-乙酰萘-1-基) 甲醇		mass calcd. for $C_{29}H_{33}N_9O$ 523.3, m/z found 524.3 $[M+H]^+$	1H -NMR (600 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 12.74 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.66 - 7.30 (m, 6H), 4.92 (s, 1H), 4.45 - 4.33 (m, 5H), 3.56 - 2.97 (m, 10H), 1.76 - 1.53 (m, 4H), 1.27 (s, 3H).
90	(S)-1'- (3- (1,2,3,4-四氢-5H-2a, 5,8-三氮杂萘-5-基) -1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基) -5,7-二氢螺环[b]吡啶-6,4'-吡啶]-5-胺		mass calcd. for $C_{26}H_{28}N_{10}$ 480.2, m/z found 481.3 $[M+H]^+$	1H -NMR (600 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 12.66 (s, 1H), 8.38 - 8.37 (m, 2H), 7.72-7.20(m, 4H), 4.42 - 4.34 (m, 4H), 4.04 (s, 1H), 3.38 - 2.85 (m, 10H), 1.81 - 1.23 (m, 4H).
91	(1- (6- ((S)-5-氨基-5,7-二氢螺环[b]吡啶-6,4'-吡啶]-1'-基) -1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-3-基) -6-甲基-2,3,5,6-四氢-1H-吡咯并[1,2,3-脱]喹喔啉-6-基) 甲醇		mass calcd. for $C_{29}H_{33}N_9$ 523.3, m/z found 524.3 $[M+H]^+$	1H -NMR (600 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 12.40 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.66 - 7.17 (m, 3H), 6.56 - 6.52 (m, 2H), 4.87 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.49 - 4.47 (m, 1H), 4.35 - 4.26 (m, 4H), 3.89 (s, 1H), 3.45 - 3.08 (m, 8H), 2.84 - 2.76 (m, 2H), 1.82 - 1.55 (m, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.15 - 1.13 (m, 1H).

92	1- (6- ((S)-1-氨基-1,3-二氢螺[茛-2,4'-吡啶]-1'-基) -1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-3-基) -6-甲基-2,3,5,6-四氢-1H-吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉-6-基) 甲醇		mass calcd. for $C_{30}H_{34}N_8O$ 522.3, m/z found 523.3 $[M+H]^+$	1H -NMR (600 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 12.39 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.53 - 7.15 (m, 5H), 6.55 - 6.52 (m, 2H), 4.86 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.49 - 4.24 (m, 4H), 3.83 (s, 1H), 3.45 - 3.07 (m, 8H), 2.83 - 2.82 (m, 1H), 2.64 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 1.81 - 1.52 (m, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.12 - 1.10 (m, 1H).
93	1- (6- ((S)-5-氨基-5,7-二氢螺环[b]吡啶-6,4'-吡啶]-1'-基) -1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-3-基) -6- (羟甲基) -6-甲基-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉-5 (6H) -酮		mass calcd. for $C_{29}H_{31}N_9O_2$ 537.3, m/z found 538.2 $[M+H]^+$	1H -NMR (600 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 12.46 (s, 1H), 8.33 - 8.31 (m, 2H), 7.65 - 7.16 (m, 3H), 6.89 - 6.85 (m, 2H), 4.89 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.36 - 4.19 (m, 4H), 3.89 - 3.62 (m, 5H), 3.33 - 3.12 (m, 3H), 2.76 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 1.84 - 1.56 (m, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.15 - 1.13 (m, 1H).
94	1- (6- ((S)-1-氨基-1,3-二氢螺[茛-2,4'-吡啶]-1'-基) -1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-3-基) -6- (羟甲基) -6-甲基-2,3-双氢-1H-吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉-5 (6H) -酮		mass calcd. for $C_{30}H_{32}N_8O_2$ 536.3, m/z found 537.3 $[M+H]^+$	1H -NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 12.46 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.44 - 7.16 (m, 5H), 6.89 - 6.86 (m, 2H), 4.90 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.33 - 4.20 (m, 4H), 3.86 - 3.34 (m, 5H), 3.29 - 3.24 (m, 2H), 3.10 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.64 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 1.82-1.56 (m, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.14 - 1.12 (m, 1H).

95	(S) -1' - (3-(2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2,3-de]喹啉-1-基) -1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基) -5,7-二氢螺环[b]吡啶-6,4'-吡啶]-5-胺		mass calcd. for $C_{27}H_{27}N_9$ 477.2, m/z found 478.2 $[M+H]^+$	1H -NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 12.49 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.32-8.31(m, 1H), 7.65 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.33 - 7.05 (m, 4H), 6.87 - 6.83 (m, 1H), 6.40 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 4.48 - 4.32 (m, 6H), 3.89 (s, 1H), 3.33 - 3.27 (m, 2H), 3.14 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 2.77 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 1.86 - 1.13 (m, 4H).
96	7- (6- ((3S, 4S) -4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基) -1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-3-基) -2,2-二甲基-6,7-二氢-5H-[1,4]恶嗪并[4,3,2-脱]喹啉-3 (2H) -酮		mass calcd. for $C_{26}H_{32}N_8O_3$ 504.2, m/z found 505.2 $[M+H]^+$	1H -NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 12.62 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 6.93 - 6.77 (m, 2H), 6.49 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.08 - 3.93 (m, 7H), 3.69 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.54 - 3.34 (m, 3H), 2.91 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 1.78 - 1.48 (m, 4H), 1.46 (s, 6H), 1.09 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H).
97	(S) -1' - (3-(2,3,5,6-四氢-1H-吡咯并[1,2,3-脱]喹啉-1-基) -1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基) -5,7-二氢螺环[b]吡啶-6,4'-吡啶]-5-胺		mass calcd. for $C_{27}H_{29}N_9$ 479.2, m/z found 480.2 $[M+H]^+$	1H -NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 12.39 (s, 1H), 8.32 - 8.31 (m, 2H), 7.65 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J = 5.2, 7.2$ Hz, 1H), 6.63-6.51(m, 2H), 4.39 - 4.30 (m, 4H), 3.89 (s, 1H), 3.33 - 3.11 (m, 7H), 2.91 - 2.87 (m, 2H), 2.77 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 1.85 - 1.58 (m, 3H), 1.17 - 1.14 (m, 1H).

98	(S) -1- (6- (5-氨基-5,7-二氢螺环[b]吡啶-6,4'-吡啶)-1'-基) -1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-3-基) -2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉-5 (6H) -酮		mass calcd. for $C_{27}H_{27}N_9O$ 493.2, m/z found 494.2 $[M+H]^+$	1H -NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 12.47 (s, 1H), 8.34 - 8.31 (m, 2H), 7.66 - 7.16 (m, 3H), 6.88 - 6.83 (m, 2H), 4.36 - 4.21 (m, 4H), 3.89 (s, 1H), 3.85 - 3.60 (m, 4H), 3.34 - 3.23 (m, 2H), 3.14 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.77 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 1.84 - 1.13 (m, 4H).
99	(S) -6- (6- (5-氨基-5,7-二氢螺环[b]吡啶-6,4'-吡啶)-1'-基) -1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-3-基) -2,2-二甲基-5,6-二氢-4H-1-氧杂-3a,6,9-三氮杂菲-3 (2H) -酮		mass calcd. for $C_{28}H_{30}N_{10}O_2$ 538.2, m/z found 539.2 $[M+H]^+$	1H -NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 12.89 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.32 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 5.2, 6.8 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.38 - 4.32 (m, 2H), 4.12 - 3.97 (m, 4H), 3.90 (s, 1H), 3.35-3.24 (m, 2H), 3.14 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.77 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 1.82 - 1.55 (m, 3H), 1.51 (s, 6H), 1.17 - 1.14 (m, 1H).
100	(R) -7- (6- (1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基) -1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-3-基) -2,2-二甲基-6,7-二氢-5H-[1,4]恶嗪并[4,3,2-脱]喹喔啉-3 (2H) -酮		mass calcd. for $C_{26}H_{32}N_8O_2$ 488.3, m/z found 489.3 $[M+H]^+$	1H -NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 12.60 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 6.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 3.6, 8.4 Hz, 1H), 6.50 - 6.47 (m, 1H), 4.05 - 3.91 (m, 6H), 3.34 - 2.50 (m, 3H), 1.62 - 1.28 (m, 16 H).

101	(S) -1' - (3- (3,4-二氢 -5H-2a, 5,8-三氮 杂萘-5-基) -1H- 吡唑并[3,4-b]吡 嗪-6-基) -5,7-二 氢螺环[b]吡啶 -6,4'-哌啶]-5-胺		mass calcd. for C ₂₆ H ₂₆ N ₁₀ 478.2, m/z found 479.2 [M+H] ⁺	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 12.73 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.32 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.23 - 7.16 (m, 2H), 6.48 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 4.57 - 4.34 (m, 6H), 3.91 (s, 1H), 3.34 - 3.32 (m, 2H), 3.11 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 2.78 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 1.99 - 1.14 (m, 4H).
102	(S) -7- (6- (4- 氨基-2-氧杂-8-氮 杂螺[4.5]癸烷-8- 基) -1H-吡唑并 [3,4-b]吡嗪-3-基) -2,2-二甲基-6,7- 二氢-5H-[1,4]恶 嗪并[4,3,2-脱]喹 啉-3 (2H) -酮		mass calcd. for C ₂₅ H ₃₀ N ₈ O ₃ 490.2, m/z found 491.2 [M+H] ⁺	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 12.63 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 6.92 (dd, <i>J</i> = 1.2, 8.4 Hz, 1H), 6.81 - 6.76 (m, 1H), 6.49 (dd, <i>J</i> = 0.8, 8.0 Hz, 1H), 4.13 - 3.92 (m, 7H), 3.73 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 3.61 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 3.34 - 3.27 (m, 3H), 3.06 - 3.03 (m, 1H), 1.71 - 1.60 (m, 2H), 1.46 (s, 6H), 1.45 - 1.42 (m, 2H).
103	(S) -7- (3- (1- 氨基-1,3-二氢螺 [茛-2,4'-哌啶]-1'- 基) -5H吡咯并 [2,3-b]吡嗪-7-基) -2,2-二甲基-6,7- 二氢-5H-[1,4]恶 嗪并[4,3,2-脱]喹 啉-3 (2H) -酮		mass calcd. for C ₃₁ H ₃₃ N ₇ O ₂ 535.2, m/z found 536.2 [M+H] ⁺	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 11.30 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.30 - 7.08 (m, 5H), 6.74 - 6.69 (m, 1H), 6.37 - 6.35 (m, 1H), 6.23 - 6.20 (m, 1H), 4.51 - 4.50 (m, 2H), 3.97-3.94 (m, 2H), 3.80 (s, 1H), 3.68 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 3.35 - 3.17 (m, 2H), 3.09 (d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 1H), 2.62 (d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 1H), 1.74 - 1.47 (m, 3H), 1.46 (s, 6H), 1.07 - 1.05 (m, 1H).

试验例 1: SHP2(蛋白酪氨酸磷酸酶)体外酶学活性抑制试验

1.1 试验材料和仪器

试验材料和仪器	厂家	货号
SHP099	Selleck	S8278
DMSO	Sigma	D2650
SHP2 蛋白(PTPN11)	ORIGENE	TP320029
SHP2 Activating Peptide	Bioscience	79319-2
DiFMUP	Thermo	2113294
NaCl	Sigma	S9888
BSA	Sigma	V900933
HEPES	gibco	15630-080
DTT	Sigma	43816
EDTA	SCR	10009717
Triton X-100	Sigma	T9284
多功能酶联免疫仪 Spark M1000 pro	TECAN	--
96 孔 U 底黑板	Thermo	237108

1.2 试验系统

SHP2 蛋白溶液浓度：0.5nM；酶缓冲液：55mM HEPES, 100mM NaCl, 0.2% BSA, 1mM EDTA, 1mM DTT, 0.1% Triton X-100；SHP2 Activating Peptide 溶液浓度：0.5μM；DiFMUP 溶液浓度：120μM；阳性药 SHP099 的 DMSO 溶液浓度：10000nM, 2500 nM, 625 nM, 156.25 nM, 39.06 nM, 9.77 nM, 2.44 nM, 0.61 nM, 0.15 nM, 0 nM，其中化合物浓度为 0 nM 组为空白组；供试化合物的 DMSO 溶液浓度：10000nM, 2500 nM, 625 nM, 156.25 nM, 39.06 nM, 9.77 nM, 2.44 nM, 0.61 nM, 0.15 nM, 0 nM，其中化合物浓度为 0 nM 组为空白组。

1.3 试验步骤

取 96 孔 U 底黑板，每孔依次加入 30 μL 酶缓冲液、5 μL SHP2 蛋白溶液以及 5 μL SHP2 Activating Peptide，室温 25℃摇板机孵育 30 min；每孔加入 5μL 阳性药或供试化合物溶液，室温 25℃摇板机孵育 30 min；每孔加入 5 μL DiFMUP 作为反应底物启动反应(体系总体积为 50μL)，室温 25℃摇板机孵育 30 min 后，使用多功能酶联免疫仪检测检测反应液的荧光强度(激发光 340 nm，发射光 450 nm)。

1.4 数据处理

按如下公式计算各化合物在各浓度点的抑制率，并通过软件 Graphpad Prism 8.0 进行曲线拟合得到 IC₅₀ 值。

$$\text{各浓度点抑制率(Inh\%)} = \frac{\text{空白孔斜率值} - \text{各浓度点斜率值}}{\text{空白孔斜率值}} \times 100\%$$

1.5 试验结果

按照上述方法测定化合物对 SHP2 活性的抑制活性，结果如下表中所示。

化合物	IC50 (nM)
SHP099	107.81
实施例 1	5.46
实施例 4	2.19
实施例 5	35.50
实施例 6	22.21
实施例 7	32.80
实施例 8	4.15
实施例 9	17.73
实施例 12	7.28
实施例 19	8.27
实施例 20	26.18
实施例 21	3.56
实施例 22	12.29
实施例 23	4.99
实施例 29	8.44
实施例 30	3.33
实施例 31	2.68
实施例 32	7.36
实施例 33	6.85
实施例 52	7.17
实施例 59	65.59
实施例 60	13.28
实施例 61	9.81
实施例 63	4.7
实施例 64	5.72
实施例 65	11.26
实施例 66	3.84
实施例 67	8.79
实施例 68	9.84
实施例 69	6.54
实施例 70	4.36
实施例 71	18.42
实施例 72	6.72
实施例 73	4.17
实施例 74	4.65
实施例 75	2.51
实施例 76	5.78
实施例 77	5.73
实施例 78	7.89
实施例 79	13.9
实施例 80	3.24

实施例 81	3.09
实施例 83	8.45
实施例 84	1.7
实施例 85	11.61
实施例 86	6.87
实施例 87	46.5
实施例 88	7.19
实施例 89	13.02
实施例 90	22.95
实施例 91	11.5
实施例 92	6.14
实施例 93	15.13
实施例 94	9.24
实施例 95	10.56
实施例 96	70.16
实施例 97	7.82
实施例 98	7.06
实施例 99	8.86
实施例 100	336.83
实施例 101	277.66
实施例 102	520.61
实施例 103	205.46

结论：在 SHP2 酶活抑制试验中，与阳性药 SHP099 相比，本发明的化合物表现出了更优的抑制活性。

试验例 2 本发明化合物对非小细胞肺癌 H358 细胞增殖活性抑制试验

2.1 试验材料和仪器

试验材料和仪器	厂家或机构	货号
SHP099	Selleck	S8278
H358 细胞	ATCC	--
DMSO	Sigma	D2650
PBS	Gibco	20012-17
1640 高糖培养基	American Tissue Cell ollection	30-2001
FBS	Gibco	10099141
青霉素/链霉素	Thermo Fisher	15140122
CellTiter-Glo [®] 3D Cell Viability Assay Kit	Promega	G9683
多功能酶联免疫仪 Spark M1000 pro	TECAN	--
细胞计数仪	Countstar	Altair
二氧化碳培养箱	Nuaire	NU- 5820E
96 孔底部透明黑板	Corning	4520

2.2 试验系统

培养基：1640 高糖培养基+10% FBS+1%（青霉素/链霉素）；阳性药 SHP099 的 DMSO 溶液浓度：80000 nM、20000 nM、5000 nM、1250 nM、312.5 nM、78.13 nM、19.53 nM、4.88 nM、1.22 nM 和 0 nM，其中化合物浓度为 0 nM 组为空白组；供试化合物的 DMSO 溶液浓度：80000 nM、20000 nM、5000 nM、1250 nM、312.5 nM、78.13 nM、19.53 nM、4.88 nM、1.22 nM 和 0 nM，其中化合物浓度为 0 nM 组为空白组。

2.3 试验步骤

将 H358 细胞培养在培养基中，放置在 37°C，5%CO₂ 培养条件下进行培养。取处于对数生长期的 H358 细胞，消化重悬细胞后计数，调整细胞密度后接种到 96 孔底部透明黑板中，每孔接种 2500 个细胞，置于 37°C、5% CO₂ 的培养箱中培养 72h。72h 后，每孔加入 20μL 阳性药或供试化合物溶液，恒温 37°C，5% CO₂ 和 90%相对湿度下培养 120h。120h 后，每孔加入 60μL 的检测试剂 CellTiter-Glo[®] 3D Cell Viability 溶液，置于摇板机上室温孵育 30min，之后使用多功能酶联免疫仪读取各孔的数值。

2.4 数据处理

按如下公式计算各化合物在各浓度点的抑制率，并通过软件 Graphpad Prism 8.0 进行曲线拟合得到 IC₅₀ 值。

$$\text{各浓度点抑制率 (in\%)} = \frac{\text{零点浓度细胞数值} - \text{各浓度点细胞数值}}{\text{零点浓度细胞数值}} \times 100\%$$

2.5 试验结果

按照上述方法测定化合物对 H358 细胞增殖的抑制活性，结果如下表中所示。

化合物	IC ₅₀ (nM)
SHP099	631.22
实施例 1	6.70
实施例 2	22.10
实施例 3	25.75
实施例 4	5.14
实施例 6	14.92
实施例 8	7.17
实施例 9	38.36
实施例 12	25.96
实施例 19	39.63
实施例 21	54.11
实施例 23	45.66
实施例 25	76.52
实施例 29	5.35
实施例 30	3.90
实施例 32	14.82
实施例 33	4.7
实施例 34	50.22
实施例 35	16.46
实施例 52	39.24
实施例 59	470.24

实施例 60	224.3
实施例 61	72.89
实施例 63	216.9
实施例 64	22.81
实施例 65	29.1
实施例 66	54.09
实施例 67	159.5
实施例 68	28.43
实施例 69	13.18
实施例 70	16.2
实施例 71	8.51
实施例 72	5.21
实施例 73	1.98
实施例 74	6.9
实施例 75	11.32
实施例 76	55.6
实施例 77	42.71
实施例 78	45.52
实施例 79	40.51
实施例 80	10.18
实施例 81	8.31
实施例 83	3.15
实施例 84	13.33
实施例 85	27.26
实施例 86	8.23
实施例 87	732.7
实施例 88	30.38
实施例 89	48.42
实施例 90	32.85
实施例 91	32.21
实施例 92	30.26
实施例 93	159.36
实施例 94	54.04
实施例 95	63.93
实施例 96	578.5
实施例 97	30.31
实施例 98	27.25
实施例 99	39.76
实施例 100	1698
实施例 101	752.2
实施例 102	1265
实施例 103	2851

结论：在非小细胞肺癌 H358 细胞增殖活性抑制试验中，与阳性药 SHP099 相比，本发明的化合物表现出了更优的抑制活性。

试验例 3 本发明化合物对 hERG 钾离子通道抑制试验

3.1 试验材料和仪器

试验材料和仪器	厂家或机构	货号
CHO 细胞	B'SYS GmbH	--

其他试验材料和仪器来源参照上述试验例。未注明具体来源的试剂，为市场购买的常规试剂。

3.2 试验系统

F-12(HAM)培养基：10%FBS 缓冲液、100U/mL 青霉素/链霉素、100 μ g/mL Hygronycin 和 100 μ g/mL G418；NMDG 60 标准外液：(使用 HCl 将 pH 调至 7.4，渗透压为 289mOsm/kg) 80mM 氯化钠、60mM NMDG、4mM 氯化钾、2mM 氯化钙、1mM 氯化镁、5mM 多聚葡萄糖、10mM HEPES；NMDG 60 细胞封接液：(使用 HCl 将 pH 调至 7.4，渗透压为 313mOsm/kg) 80mM 氯化钠、60mM NMDG、4mM 氯化钾、10mM 氯化钙、1mM 氯化镁、5mM 多聚葡萄糖、10mM HEPES；芯片填充液：(使用 NaOH 将 pH 调至 7.4，渗透压为 289mOsm/kg) 140mM 氯化钠、4mM 氯化钾、5mM 多聚葡萄糖、10mM HEPES；Standard 标准外液：(使用 NaOH 将 pH 调至 7.4，渗透压为 298mOsm/kg) 140mM 氯化钠、4mM 氯化钾、2mM 氯化钙、1mM 氯化镁、5mM 多聚葡萄糖、10mM HEPES；KF110 细胞内液：(使用 KOH 调节 pH 至 7.2，渗透压大于 280mOsm/kg) 10mM EGTA、10mM HEPES、10mM 氯化钾、10mM 氯化钠、110mM 氟化钾。

3.3 试验步骤

在试验之前，首先用 DMSO 以梯度稀释的方式稀释成 3.33，1.11 和 0.37 mM 的贮备液，再用细胞外液稀释成最终的将化合物稀释成下列浓度(30，10，3.33，1.11 和 0.37 μ M)来作测试。各浓度测试溶液中 DMSO 的最终浓度为 0.1%。所有的贮备液和测试溶液都经过 5-10 分钟的超声和振荡以保证化合物完全溶解。

CHO 细胞生长于含上述细胞培养液的培养皿中，并在 37°C、含 5%CO₂ 的培养箱中进行培养。电生理实验之前 24 到 48 小时，CHO 细胞被转移到放置于培养皿中的圆形玻璃片上，并在以上相同的培养液及培养条件下生长。每个圆形玻片上 CHO 细胞的密度需要达到绝大多数细胞是独立、单个的要求。

本实验采用手动膜片钳系统作全细胞电流的记录。表面生长有 CHO 细胞的圆形玻片被放置于倒置显微镜下的电生理记录槽中。记录槽内以细胞外液作持续灌流(大约每分钟 1 毫升)。实验过程采用常规全细胞膜片钳电流记录技术。如无特殊说明，实验都是在常规室温下进行($\sim$ 25°C)。细胞钳制在 -90mV 的电压下。细胞钳制电压去极化到 +30mV 以激活 hERG 钾通道，5 秒后再钳制到 -50mV 以消除失活并产生尾电流。尾电流峰值用作 hERG 电流大小的数值。上述步骤所记录的 hERG 钾电流在记录槽内持续的细胞外液灌流下达到稳定后则可以叠加灌流待测试的药物，直到药物对 hERG 电流的抑制作用达到稳定状态。一般以最近的连续 3 个电流记录线重合作为判断是否稳定状态的标准。达到稳定态势以后以细胞外液灌流冲洗直到 hERG 电流回复到加药物之前的大小。一个细胞上可以测试一个或多个药物，或者同一种药物的多个浓度，但是在不同药物之间需要以细胞外液冲洗。

3.4 数据处理

参照试验例 2 的公式计算结果。

3.5 试验结果

按照上述方法测定化合物的 hERG 钾离子通道抑制活性，结果如下表中所示。

化合物	IC ₅₀ (nM)
-----	-----------------------

实施例 5	9.2
实施例 29	>30
实施例 64	>30
实施例 66	>30
实施例 68	6.83
实施例 69	19.12
实施例 70	4.23
实施例 71	4.55
实施例 75	4.28
实施例 76	7.02
实施例 77	16.49
实施例 78	6.13
实施例 79	7.64
实施例 94	4.65

试验例 4 本发明化合物在 BALB/C 小鼠体内的药代动力学试验

取 BALB/C 雄性小鼠 45 只（购自北京维通利华实验动物技术有限公司）进行药代动力学试验，药品配置（溶剂）为 5% DMSO+40% PEG400+55% NS，药品有效成分分别为实施例 80 和 81 中的化合物，给药频率和给药体积为单次，口服给药（*p.o.*）10 mg/kg；静脉注射（*i.v.*）2 mg/kg，分组和给药如下表。

组别	化合物	给药途径	剂量	给药体积	动物号
1	实施例 81	<i>p.o.</i>	10 mg/kg	10 mL/kg	1-1、1-2、1-3
2					1-4、1-5、1-6
3					1-7、1-8、1-9
4		<i>i.v.</i>	2 mg/kg	5 mL/kg	2-1、2-2、2-3
5					2-4、2-5、2-6
6					2-7、2-8、2-9
7	实施例 80	<i>p.o.</i>	10 mg/kg	10 mL/kg	3-1、3-2、3-3
8					3-4、3-5、3-6
9					3-7、3-8、3-9
10		<i>i.v.</i>	2 mg/kg	5 mL/kg	4-1、4-2、4-3
11					4-4、4-5、4-6
12					4-7、4-8、4-9
13	空白组	--	--	--	5-1、5-2、5-3、5-4、 5-5、5-6、5-7、5-8

给药后进行样品采集，样品采集时间点：15 min，30 min，1 h，2 h，4 h，8 h，12 h，24 h；

样品采点分布见下表。

组/时间	15 min	30 min	1 h	2 h	4 h	8 h	12h	24 h
1	√			√		√		
2		√			√		√	

3			✓			✓		✓
4	✓			✓		✓		
5		✓			✓		✓	
6			✓			✓		✓
7	✓			✓		✓		
8		✓			✓		✓	
9			✓			✓		✓
10	✓			✓		✓		
11		✓			✓		✓	
12			✓			✓		✓

各给药组眼眶采集全血，3只/时间点，采血体积为0.2 ml/时间点，EDTA抗凝全血，全血采集完成后离心取上清，离心速度4000 rpm，离心时间10 min。用LCMS/MS方法检测实施例的小鼠药代动力学参数结果如下。

化合物 80

IV Dose	2	mg/kg	PO Dose	10	mg/kg
PK parameters	Unit	Mean	PK parameters	Unit	Mean
Cl _{obs}	mL/min/kg	8.34	T _{1/2}	h	2.40
T _{1/2}	h	1.66	T _{max}	h	1.00
C _p	ng/mL	2204	C _{max}	ng/mL	3923
AUC _{last}	h*ng/mL	3971	AUC _{last}	h*ng/mL	20126
AUC _{inf}	h*ng/mL	3997	AUC _{inf}	h*ng/mL	20147
AUC _{%Extrap_obs}	%	0.661	AUC _{%Extrap_obs}	%	0.0962
MRT _{inf_obs}	h	2.28	MRT _{inf_obs}	h	3.68
AUC _{last/D}	h*mg/mL	1985	AUC _{last/D}	h*mg/mL	2013
V _{ss_obs}	L/kg	1.14	F	%	101

化合物 81

IV Dose	2	mg/kg	PO Dose	10	mg/kg
PK parameters	Unit	Mean	PK parameters	Unit	Mean
Cl _{obs}	mL/min/kg	14.5	T _{1/2}	h	2.92
T _{1/2}	h	1.57	T _{max}	h	2.00
C _p	ng/mL	1536	C _{max}	ng/mL	2030
AUC _{last}	h*ng/mL	2286	AUC _{last}	h*ng/mL	10328
AUC _{inf}	h*ng/mL	2296	AUC _{inf}	h*ng/mL	10349
AUC _{%Extrap_obs}	%	0.430	AUC _{%Extrap_obs}	%	0.203
MRT _{inf_obs}	h	1.92	MRT _{inf_obs}	h	3.52
AUC _{last/D}	h*mg/mL	1143	AUC _{last/D}	h*mg/mL	1033
V _{ss_obs}	L/kg	1.67	F	%	90.2

试验例 5 本发明化合物在 NCI-H1975 皮下移植瘤模型的体内药效学试验

NCI-H1975 人非小细胞肺癌细胞体外单层培养，培养条件为 1640 培养基中加 10% 胎牛血清，37℃、5%CO₂ 培养。一周两次用胰酶-EDTA 进行常规消化处理传代。当细胞呈指数生长期时，收取细胞，计数，接种。

取 BALB/c 雌性，6 周，体重约 15-18g 的裸小鼠 54 只（购自北京维通利华实验动物技术有限公司）。每只小鼠后肩胛部位皮下接种(2 × 10⁶) NCI-H1975 细胞，细胞悬液混有 50% 介质胶的无血清培养基构成。肿瘤平均体积达到合适大小后开始给药治疗。

动物饲养 3-7 天后开始实验。笼具、饲料及饮水每周更换两次。温度：20~26℃，湿度：40~70%，光照周期：12 小时光照，12 小时无光照。饲料符合实验动物食物鉴定标准。污染物最高含量在可控范围内并由生产厂家负责例检。饮水采用高压灭菌的饮用水。

给药前称重动物，测量瘤体积。根据瘤体积随机分组（见下表）。

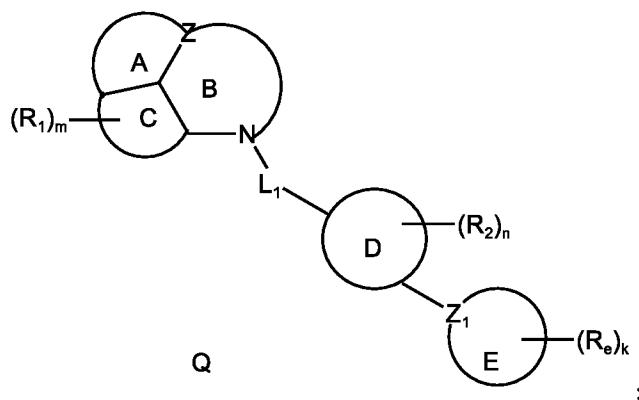
组别	小鼠数目	化合物	剂量(mg/kg)	给药体积	给药途径	给药频次
1	6	溶媒对照组	--	10 μ L/g	<i>p.o.</i>	QD,14days
2	6	实施例 81	15	10 μ L/g	<i>p.o.</i>	QD,14days
3	6	实施例 80	15	10 μ L/g	<i>p.o.</i>	QD,14days

用 GraphPad Prism 8 进行数据分析。p< 0.05 认为有显著性差异。肿瘤生长抑制率用下列公式计算: $TGI(\%) = [1 - (T_i - T_0) / (V_i - V_0)] \times 100$, 其中 T_i 为某一天某给药组的平均肿瘤体积, T_0 为此给药组在开始给药时的平均肿瘤体积; V_i 为某一天(与 T_i 同一天)溶媒对照组的平均肿瘤体积, V_0 为溶媒对照组在开始给药时的平均肿瘤体积。TGI (%)<40%,认为此药无效, $\geq 40\%$ 且 $P < 0.05$, 认为此药有效。在实验结束后将检测肿瘤重量, 并计算 T/C 百分比, T 和 C 分别表示给药组和溶媒对照组的瘤重。结果如下表所示, 本发明实施例 80 和 81 的化合物均对肿瘤生长产生了显著地抑制效果:

化合物	TGI	P
实施例 81	90%	<0.0001
实施例 80	91%	<0.0001

本发明已经通过上述实施例进行了说明, 但应当理解的是, 上述实施例只是用于举例和说明的目的, 而非意在将本发明限制于所描述的实施例范围内。此外本领域技术人员可以理解的是, 本发明并不局限于上述实施例, 根据本发明的教导还可以做出更多种的变型和修改, 这些变型和修改均落在本发明所要求保护的范围以内。本发明的保护范围由附属的权利要求书及其等效范围所界定。

1. 式 Q 所示的化合物或其药学上可接受的盐,



其中, Z 是 CH 或 N;

Z₁ 是 CR₀、N、O 或 S;

R₀ 选自 H、卤素、-OH、-CN、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、-S(=O)₀₋₂-C₁₋₆ 烷基、3-10 元杂环基、6-10 元芳基、5-10 元杂芳基、-OC₁₋₆ 烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₆ 烷基)、-N(C₁₋₆ 烷基)₂、C₃₋₆ 环烷基、-C(O)NH₂、-COOH、-C(O)OC₁₋₆ 烷基和 -C(O)N(C₁₋₆ 烷基)₂, 其中所述烷基、烯基、杂环基、芳基、杂芳基和环烷基各自任选地被一个或多个选自卤素、-OH、=O、-OC₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 炔基、-CN、-NH₂、-NH(C₁₋₆ 烷基)、C₃₋₆ 环烷基、-N(C₁₋₆ 烷基)₂、-C(O)NH₂、-COOH、-C(O)OC₁₋₆ 烷基和 -C(O)N(C₁₋₆ 烷基)₂ 的取代基取代;

环 A 选自 5-8 元的烃环、5-8 元杂环、5-8 元杂芳环和 5-8 元芳环, 且所述烃环、杂环、杂芳环和芳环各自任选地被一个或多个选自卤素、-OH、=O、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、-S(=O)₀₋₂-C₁₋₆ 烷基、3-10 元杂环基、6-10 元芳基、5-10 元杂芳基、-OC₁₋₆ 烷基、-CN、-NH₂、-NO₂、-NH(C₁₋₆ 烷基)、-N(C₁₋₆ 烷基)₂、-C(O)NH₂、-COOH、-C(O)OC₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基和 -C(O)N(C₁₋₆ 烷基)₂ 的取代基取代, 所述烷基、烯基、杂环基、芳基、杂芳基和环烷基各自任选地进一步地被一个或多个选自卤素、-OH、=O、-OC₁₋₆ 烷基、-CN、-NH₂、-NO₂、-NH(C₁₋₆ 烷基)、C₃₋₆ 环烷基、-N(C₁₋₆ 烷基)₂、-C(O)NH₂、-COOH、-C(O)OC₁₋₆ 烷基和 -C(O)N(C₁₋₆ 烷基)₂ 的取代基取代;

环 B 是包含 N 原子的 5-8 元杂环或 5-8 元杂芳环, 且所述杂环和杂芳环各自任选地被一个或多个选自卤素、-OH、=O、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、-S(=O)₀₋₂-C₁₋₆ 烷基、3-10 元杂环基、6-10 元芳基、5-10 元杂芳基、-OC₁₋₆ 烷基、-CN、-NH₂、-NH(C₁₋₆ 烷基)、C₃₋₆ 环烷基、-N(C₁₋₆ 烷基)₂、-C(O)NH₂、-COOH、-C(O)OC₁₋₆ 烷基和 -C(O)N(C₁₋₆ 烷基)₂ 的取代基取代, 所述烷基、烯基、杂环基、芳基、杂芳基和环烷基各自任选地进一步地被一个或多个选自卤素、-OH、=O、-OC₁₋₆ 烷基、-CN、-NH₂、-NH(C₁₋₆ 烷基)、C₃₋₆ 环

烷基、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-6}\text{烷基}$ 和 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 的取代基取代；

环 C 选自 5-8 元芳环或含有各自独立选自 N、O、和 S 的 1-3 个杂原子的 5-8 元杂芳环，且所述芳环或杂芳环各自任选地被一个或多个选自卤素、 $-\text{OH}$ 、 $=\text{O}$ 、 $\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $\text{C}_{2-6}\text{烯基}$ 、 $\text{C}_{2-6}\text{炔基}$ 、 $\text{C}_{2-6}\text{烯基}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_{0-2}\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、3-10 元杂环基、6-10 元芳基、5-10 元杂芳基、 $-\text{OC}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $\text{C}_{3-6}\text{环烷基}$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-6}\text{烷基}$ 和 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 的取代基取代，所述烷基、烯基、杂环基、芳基、杂芳基和环烷基各自任选地进一步地被一个或多个选自卤素、 $-\text{OH}$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OC}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $\text{C}_{3-6}\text{环烷基}$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-6}\text{烷基}$ 和 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 的取代基取代；

环 D 为 5-6 元的单环芳基、具有 1-4 个各自独立选自 N、O、S 的杂原子的 5-6 元的单环杂芳基，具有 1-5 个各自独立选自 N、O、S 的杂原子的 8-10 元双环杂芳基，或具有 1-5 个各自独立选自 N、O、S 的杂原子的杂炔环与杂芳环形成的 8-10 元稠合环基；

环 E 为 C_{4-8} 环烷基，或含有 1-3 个各自独立选自 N、O 和 S 的杂原子的 4-8 元杂环烷基；

R_1 在每次出现时各自独立地选自 H、卤素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $\text{C}_{2-6}\text{烯基}$ 、 $\text{C}_{2-6}\text{炔基}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_{0-2}\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、3-10 元杂环基、6-10 元芳基、5-10 元杂芳基、 $-\text{OC}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $\text{C}_{3-6}\text{环烷基}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-6}\text{烷基}$ 和 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ ，其中所述烷基、烯基、杂环基、芳基、杂芳基和环烷基各自任选地被一个或多个选自卤素、 $-\text{OH}$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OC}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $\text{C}_{3-6}\text{环烷基}$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-6}\text{烷基}$ 和 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 的取代基取代；

R_2 在每次出现时各自独立地选自 H、卤素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $\text{C}_{2-6}\text{烯基}$ 、 $\text{C}_{2-6}\text{炔基}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_{0-2}\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、3-10 元杂环基、6-10 元芳基、5-10 元杂芳基、 $-\text{OC}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $\text{C}_{3-6}\text{环烷基}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-6}\text{烷基}$ 和 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ ，其中所述烷基、烯基、杂环基、芳基、杂芳基和环烷基各自任选地被一个或多个选自卤素、 $-\text{OH}$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OC}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $\text{C}_{3-6}\text{环烷基}$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-6}\text{烷基}$ 和 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 的取代基取代；

R_c 每次出现时各自独立地选自 H、卤素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $\text{C}_{2-6}\text{烯基}$ 、 $\text{C}_{2-6}\text{炔基}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_{0-2}\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、3-10 元杂环基、6-10 元芳基、5-10 元杂芳基、 $-\text{OC}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、

-NH(C₁₋₆ 烷基)、-N(C₁₋₆ 烷基)₂、C₃₋₆ 环烷基、-C(O)NH₂、-COOH、-C(O)OC₁₋₆ 烷基和 -C(O)N(C₁₋₆ 烷基)₂，其中所述烷基、烯基、杂环基、芳基、杂芳基和环烷基各自任选地被一个或多个选自卤素、-OH、=O、-OC₁₋₆ 烷基、-CN、-NH₂、-NH(C₁₋₆ 烷基)、C₃₋₆ 环烷基、-N(C₁₋₆ 烷基)₂、-C(O)NH₂、-COOH、-C(O)OC₁₋₆ 烷基和 -C(O)N(C₁₋₆ 烷基)₂ 的取代基取代；或者，两个独立地 R_e 与环 E 上与它们连接的原子一起形成 3-12 元的单环或多环烃环、3-12 元的单环或多环杂环、3-12 元的烃环和杂环形成的多环环系、3-6 元的烃环与 5-8 元的杂芳环稠合形成的多环环系、3-6 元的烃环与 5-8 元的芳环稠合形成的多环环系、3-6 元的杂环与 5-8 元的杂芳环稠合形成的多环环系、或 3-6 元的杂环与 5-8 元的芳环稠合形成的多环环系，且所述每个环各自任选地被一个或多个选自卤素、-OH、=O、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、-S(=O)₀₋₂-C₁₋₆ 烷基、3-10 元杂环基、6-10 元芳基、5-10 元杂芳基、-OC₁₋₆ 烷基、-CN、-NH₂、-NO₂、-NH(C₁₋₆ 烷基)、-N(C₁₋₆ 烷基)₂、-C(O)NH₂、-COOH、-C(O)OC₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基和 -C(O)N(C₁₋₆ 烷基)₂ 的取代基取代，所述烷基、烯基、杂环基、芳基、杂芳基和环烷基各自任选地进一步地被一个或多个选自卤素、-OH、=O、-OC₁₋₆ 烷基、-CN、-NH₂、-NO₂、-NH(C₁₋₆ 烷基)、C₃₋₆ 环烷基、-N(C₁₋₆ 烷基)₂、-C(O)NH₂、-COOH、-C(O)OC₁₋₆ 烷基和 -C(O)N(C₁₋₆ 烷基)₂ 的取代基取代；

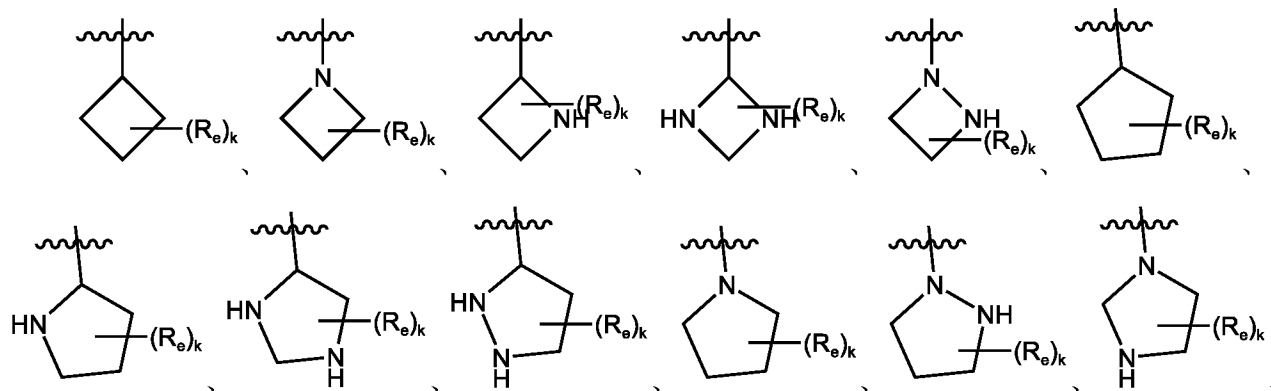
L₁ 为共价键，或者，是 C1-4 的二价饱和或不饱和的直链或支链烃基，或者，将所述 C1-4 的二价饱和或不饱和的直链或支链烃基中的一个或两个亚甲基以独立地被选自 -O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-S(O)-和 -S(O)₂- 的基团替换后形成的基团；

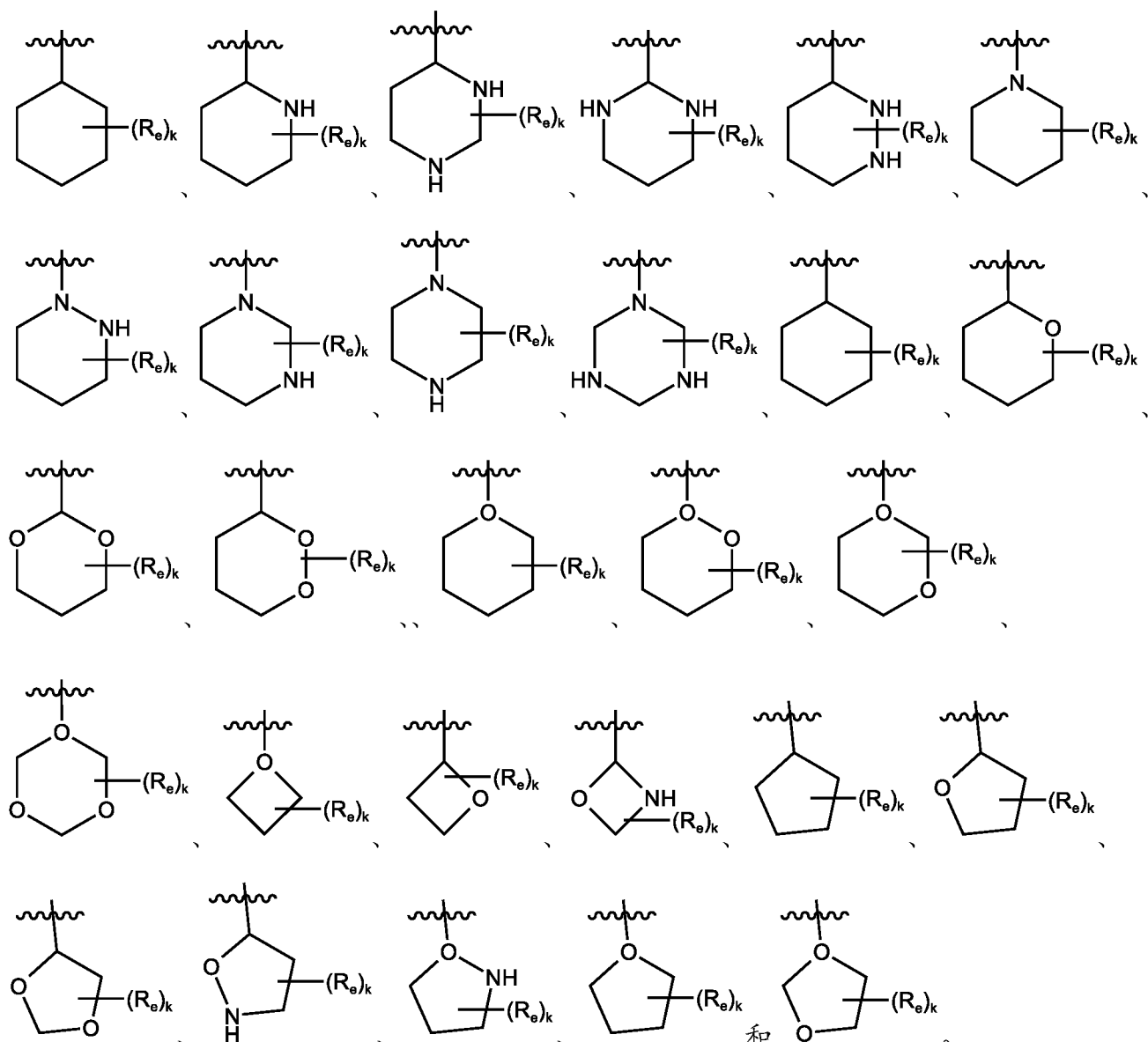
k 为 0、1、2、3、4、5、6、7、8 或 9；

m 为 0、1、2、3、4 或 5；和

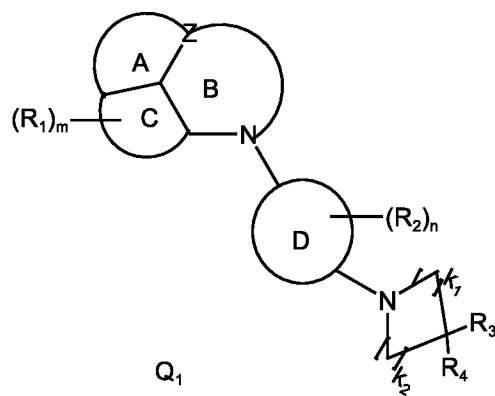
n 为 0、1、2、3、4、5、6 或 7。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中，环 E 选自：





3. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其具有结构式 Q_1 :



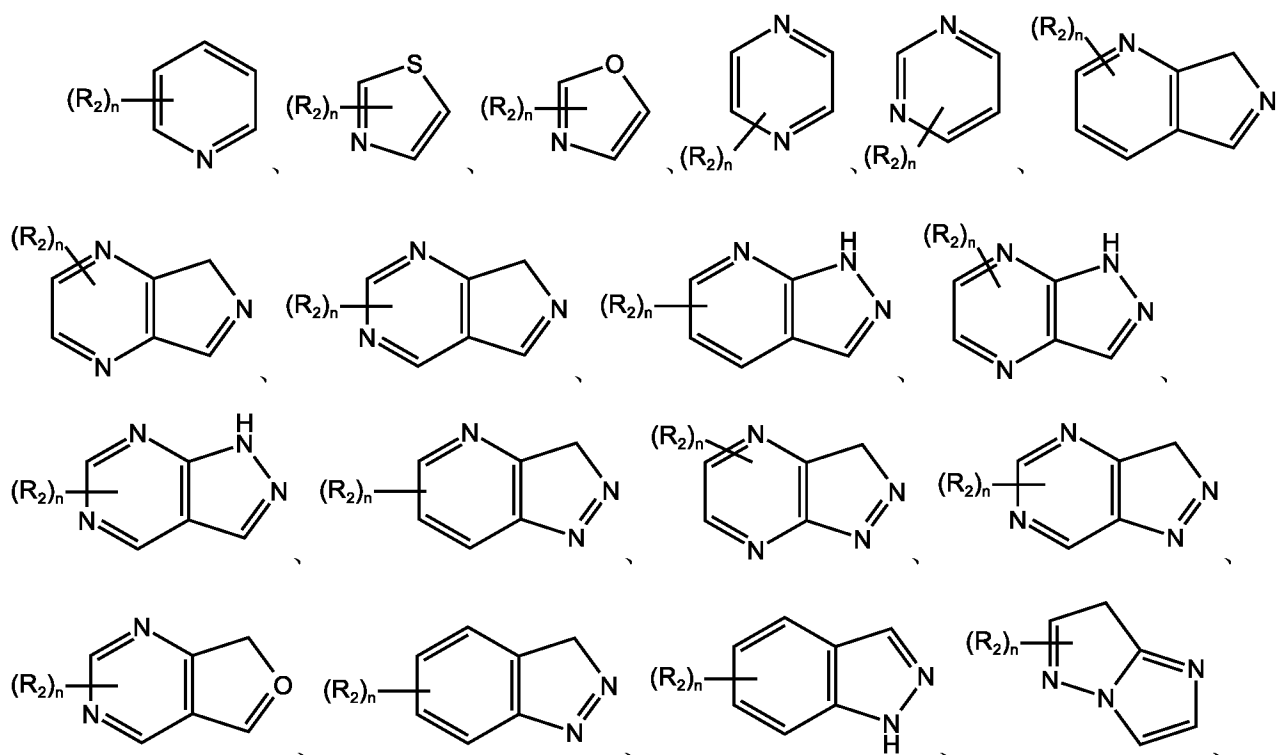
其中, R_3 和 R_4 各自独立地选自 H、卤素、-OH、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 $-S(=O)_{0-2}-C_{1-6}$ 烷基、3-10 元杂环基、6-10 元芳基、5-10 元杂芳基、 $-OC_{1-6}$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 C_{3-6} 环烷基、 $-C(O)NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-C(O)OC_{1-6}$ 烷基和 $-C(O)N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$,

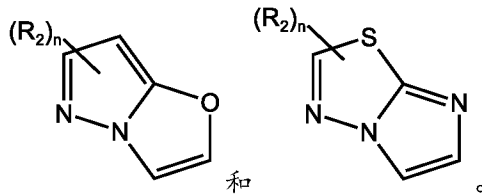
其中所述烷基、烯基、杂环基、芳基、杂芳基和环烷基各自任选地被一个或多个选自卤素、-OH、=O、-OC₁₋₆ 烷基、-CN、-NH₂、-NH(C₁₋₆ 烷基)、C₃₋₆ 环烷基、-N(C₁₋₆ 烷基)₂、-C(O)NH₂、-COOH、-C(O)OC₁₋₆ 烷基和-C(O)N(C₁₋₆ 烷基)₂ 的取代基取代；或者 R₃ 和 R₄ 与它们连接的原子一起形成 3-12 元的单环或多环烃环、3-12 元的单环或多环杂环、3-12 元的烃环和杂环形成的多环环系、3-6 元的烃环与 5-8 元的杂芳环稠合形成的多环环系、3-6 元的烃环与 5-8 元的芳环稠合形成的多环环系、3-6 元的杂环与 5-8 元的杂芳环稠合形成的多环环系、或 3-6 元的杂环与 5-8 元的芳环稠合形成的多环环系，且所述每个环各自任选地被一个或多个选自卤素、-OH、=O、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、-S(=O)₀₋₂-C₁₋₆ 烷基、3-10 元杂环基、6-10 元芳基、5-10 元杂芳基、-OC₁₋₆ 烷基、-CN、-NH₂、-NO₂、-NH(C₁₋₆ 烷基)、-N(C₁₋₆ 烷基)₂、-C(O)NH₂、-COOH、-C(O)OC₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基和-C(O)N(C₁₋₆ 烷基)₂ 的取代基取代，所述烷基、烯基、杂环基、芳基、杂芳基和环烷基各自任选地进一步地被一个或多个选自卤素、-OH、=O、-OC₁₋₆ 烷基、-CN、-NH₂、-NO₂、-NH(C₁₋₆ 烷基)、C₃₋₆ 环烷基、-N(C₁₋₆ 烷基)₂、-C(O)NH₂、-COOH、-C(O)OC₁₋₆ 烷基和-C(O)N(C₁₋₆ 烷基)₂ 的取代基取代；

k₁ 为 1、2 或 3；

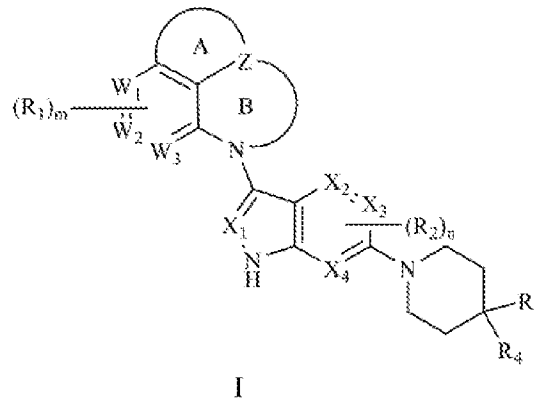
k₂ 为 1、2 或 3。

4. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中，环 D 选自





5. 式 I 所示的化合物或其药学上可接受的盐:



其中, W_1 , W_2 , 和 W_3 各自独立地选自 CR_1 和 N;

X_2 , X_3 , 和 X_4 各自独立地选自 CR_2 和 N;

Z 是 CH 或 N;

X_1 是 CR_8 或 N;

R_8 独立地选自 H、卤素、-OH、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 $-S(=O)_{0-2}-C_{1-6}$ 烷基、3-10 元杂环基、6-10 元芳基、5-10 元杂芳基、 $-OC_{1-6}$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH(C_{1-6}$ 烷基)、 $-N(C_{1-6}$ 烷基) $_2$ 、 C_{3-6} 环烷基、 $-C(O)NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-C(O)OC_{1-6}$ 烷基和 $-C(O)N(C_{1-6}$ 烷基) $_2$, 所述烷基、烯基、杂环基、芳基、杂芳基和环烷基各自任选被一个或多个选自卤素、-OH、=O、 $-OC_{1-6}$ 烷基、-CN、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH(C_{1-6}$ 烷基)、 C_{3-6} 环烷基、 $-N(C_{1-6}$ 烷基) $_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-C(O)OC_{1-6}$ 烷基和 $-C(O)N(C_{1-6}$ 烷基) $_2$ 的取代基取代;

环 A 是 5-8 元的烃环、5-8 元杂环、5-8 元杂芳环或 5-8 元芳环, 且所述烃环、杂环、杂芳环和芳环各自任选地被一个或多个选自卤素、-OH、=O、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 $-S(=O)_{0-2}-C_{1-6}$ 烷基、3-10 元杂环基、6-10 元芳基、5-10 元杂芳基、 $-OC_{1-6}$ 烷基、-CN、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH(C_{1-6}$ 烷基)、 $-N(C_{1-6}$ 烷基) $_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-C(O)OC_{1-6}$ 烷基、 C_{3-6} 环烷基和 $-C(O)N(C_{1-6}$ 烷基) $_2$ 的取代基取代, 所述烷基、烯基、杂环基、芳基、杂芳基和环烷基各自任选地进一步地被一个或多个选自卤素、-OH、=O、 $-OC_{1-6}$ 烷基、-CN、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH(C_{1-6}$ 烷基)、 C_{3-6} 环烷基、 $-N(C_{1-6}$ 烷基) $_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-C(O)OC_{1-6}$ 烷基和 $-C(O)N(C_{1-6}$ 烷基) $_2$ 的取代基取代;

环 B 是包含 N 原子的 5-8 元杂环或 5-8 元杂芳环, 且所述杂环和杂芳环各自任选地被

一个或多个选自卤素、-OH、=O、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、-S(=O)₀₋₂-C₁₋₆烷基、3-10元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、-OC₁₋₆烷基、-CN、-NH₂、-NH(C₁₋₆烷基)、C₃₋₆环烷基、-N(C₁₋₆烷基)₂、-C(O)NH₂、-COOH、-C(O)OC₁₋₆烷基和-C(O)N(C₁₋₆烷基)₂的取代基取代，所述烷基、烯基、杂环基、芳基、杂芳基和环烷基各自任选进一步地被一个或多个选自卤素、-OH、=O、-OC₁₋₆烷基、-CN、-NH₂、-NH(C₁₋₆烷基)、C₃₋₆环烷基、-N(C₁₋₆烷基)₂、-C(O)NH₂、-COOH、-C(O)OC₁₋₆烷基和-C(O)N(C₁₋₆烷基)₂的取代基取代；

R₁在每次出现时各自独立地选自H、卤素、-OH、-CN、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、-S(=O)₀₋₂-C₁₋₆烷基、3-10元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、-OC₁₋₆烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₆烷基)、-N(C₁₋₆烷基)₂、C₃₋₆环烷基、-C(O)NH₂、-COOH、-C(O)OC₁₋₆烷基和-C(O)N(C₁₋₆烷基)₂，其中所述烷基、烯基、杂环基、芳基、杂芳基和环烷基各自任选地被一个或多个选自卤素、-OH、=O、-OC₁₋₆烷基、-CN、-NH₂、-NH(C₁₋₆烷基)、C₃₋₆环烷基、-N(C₁₋₆烷基)₂、-C(O)NH₂、-COOH、-C(O)OC₁₋₆烷基和-C(O)N(C₁₋₆烷基)₂的取代基取代；

R₂在每次出现时各自独立地选自H、卤素、-OH、-CN、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、-S(=O)₀₋₂-C₁₋₆烷基、3-10元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、-OC₁₋₆烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₆烷基)、-N(C₁₋₆烷基)₂、C₃₋₆环烷基、-C(O)NH₂、-COOH、-C(O)OC₁₋₆烷基和-C(O)N(C₁₋₆烷基)₂，其中所述烷基、烯基、杂环基、芳基、杂芳基和环烷基各自任选地被一个或多个选自卤素、-OH、=O、-OC₁₋₆烷基、-CN、-NH₂、-NH(C₁₋₆烷基)、C₃₋₆环烷基、-N(C₁₋₆烷基)₂、-C(O)NH₂、-COOH、-C(O)OC₁₋₆烷基和-C(O)N(C₁₋₆烷基)₂的取代基取代；

R₃和R₄各自独立地选自H、卤素、-OH、-CN、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、-S(=O)₀₋₂-C₁₋₆烷基、3-10元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、-OC₁₋₆烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₆烷基)、-N(C₁₋₆烷基)₂、C₃₋₆环烷基、-C(O)NH₂、-COOH、-C(O)OC₁₋₆烷基和-C(O)N(C₁₋₆烷基)₂，其中所述烷基、烯基、杂环基、芳基、杂芳基和环烷基各自任选地被一个或多个选自卤素、-OH、=O、-OC₁₋₆烷基、-CN、-NH₂、-NH(C₁₋₆烷基)、C₃₋₆环烷基、-N(C₁₋₆烷基)₂、-C(O)NH₂、-COOH、-C(O)OC₁₋₆烷基和-C(O)N(C₁₋₆烷基)₂的取代基取代；或者R₃和R₄与它们连接的原子一起形成3-12元的单环或多环烃环、3-12元的单环或多环杂环、3-12元的烃环和杂环形成的多环环系、3-6元的烃环与5-8元的杂芳环稠合形成的多环环系、3-6元的烃环与5-8元的芳环稠合形成的多环环系、3-6元的杂环与5-8元的杂芳环稠合形成的多环环系、或3-6元的杂环与5-8元的芳环稠合形成的多环环系，且所述每个环各自任选地被一个或多个选自卤素、-OH、=O、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、-S(=O)₀₋₂-C₁₋₆烷基、3-10元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、-OC₁₋₆烷基、-CN、-NH₂、-NO₂、-NH(C₁₋₆烷基)、-N(C₁₋₆烷基)₂、

-C(O)NH₂、-COOH、-C(O)OC₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基和-C(O)N(C₁₋₆ 烷基)₂ 的取代基取代, 所述烷基、烯基、杂环基、芳基、杂芳基和环烷基各自任选进一步地被一个或多个选自卤素、-OH、=O、-OC₁₋₆ 烷基、-CN、-NH₂、-NO₂、-NH(C₁₋₆ 烷基)、C₃₋₆ 环烷基、-N(C₁₋₆ 烷基)₂、-C(O)NH₂、-COOH、-C(O)OC₁₋₆ 烷基和-C(O)N(C₁₋₆ 烷基)₂ 的取代基取代;

m 为 0、1、2 或 3; 和

n 为 0、1、2 或 3。

6. 根据权利要求 5 所述的式 I 化合物或其药学上可接受的盐, 其中

R₈ 独立地选自 H、卤素、-OH、-CN、C₁₋₆ 烷基、-OC₁₋₆ 烷基、-NH₂、-NO₂、-NH(C₁₋₆ 烷基)、-N(C₁₋₆ 烷基)₂、C₃₋₆ 环烷基、-C(O)NH₂、-COOH、-C(O)OC₁₋₆ 烷基和-C(O)N(C₁₋₆ 烷基)₂, 所述烷基和环烷基任选被一个或多个选自卤素、-OH、=O、-OC₁₋₆ 烷基、-CN、-NH₂、-NO₂、-NH(C₁₋₆ 烷基)、C₃₋₆ 环烷基、-N(C₁₋₆ 烷基)₂、-C(O)NH₂、-COOH、-C(O)OC₁₋₆ 烷基和-C(O)N(C₁₋₆ 烷基)₂ 的取代基取代; 和/或

所述环 A 是 5-8 元的烃环、5-8 元杂环、5-8 元杂芳环或 5-8 元芳环, 且所述烃环、杂环、杂芳环和芳环各自任选地被一个或多个选自卤素、-OH、=O、C₁₋₆ 烷基、-OC₁₋₆ 烷基、-CN、-NH₂、-NH(C₁₋₆ 烷基)、-N(C₁₋₆ 烷基)₂、-C(O)NH₂、-COOH、-C(O)OC₁₋₆ 烷基和-C(O)N(C₁₋₆ 烷基)₂ 的取代基取代, 所述 C₁₋₆ 烷基任选进一步地被一个或多个选自卤素、-OH、=O、-OC₁₋₆ 烷基、-CN、-NH₂ 和-NH(C₁₋₆ 烷基)的取代基取代; 和/或

所述环 B 是包含 N 原子的 5-8 元杂环或 5-8 元杂芳环, 且所述杂环和杂芳环各自任选地被一个或多个选自卤素、-OH、=O、C₁₋₆ 烷基、-OC₁₋₆ 烷基、-CN、-NH₂ 和-NH(C₁₋₆ 烷基)的取代基取代; 和/或

R₁ 在每次出现时各自独立地选自 H、卤素、-OH、-CN、C₁₋₆ 烷基、-OC₁₋₆ 烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₆ 烷基)、-N(C₁₋₆ 烷基)₂ 和 C₃₋₆ 环烷基, 其中所述 C₁₋₆ 烷基、和 C₃₋₆ 环烷基各自任选地被一个或多个选自卤素、-OH、=O、-OC₁₋₆ 烷基、-CN、-NH₂ 和-NH(C₁₋₆ 烷基)的取代基取代; 和/或

R₂ 在每次出现时各自独立地选自 H、卤素、-OH、-CN、C₁₋₆ 烷基、-OC₁₋₆ 烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₆ 烷基)、-N(C₁₋₆ 烷基)₂、-C(O)NH₂、-COOH 和-C(O)OC₁₋₆ 烷基, 其中所述 C₁₋₆ 烷基任选地被一个或多个选自卤素、-OH、=O、-OC₁₋₆ 烷基、-CN、-NH₂ 和-NH(C₁₋₆ 烷基)的取代基取代; 和/或

R₃ 和 R₄ 各自独立地选自 H、卤素、-OH、-CN、C₁₋₆ 烷基、-OC₁₋₆ 烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₆ 烷基)和-N(C₁₋₆ 烷基)₂, 其中所述 C₁₋₆ 烷基各自任选地被一个或多个选自卤素、-OH、=O、

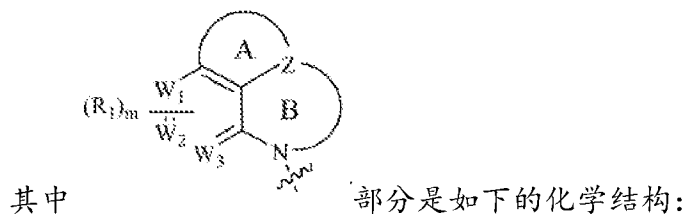
-OC₁₋₆ 烷基、-CN、-NH₂ 和 -NH(C₁₋₆ 烷基) 的取代基取代；或者 R₃ 和 R₄ 与它们连接的原子一起形成 3-6 元的单环或多环烃环、3-6 元的单环或多环杂环、3-6 元的烃环和杂环形成的多环环系、3-6 元的烃环与 5-6 元的杂芳环稠合形成的双环或更多环系、3-6 元的烃环与 5-6 元的芳环稠合形成的双环或更多环系、3-6 元的杂环与 5-6 元的杂芳环稠合形成的双环或更多环系、或 3-6 元的杂环与 5-6 元的芳环稠合形成的双环或更多环系。

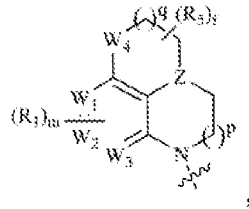
7. 根据权利要求 5 或 6 所述的式 I 化合物或其药学上可接受的盐，其中环 A 是 5-8 元的烃环、5-8 元杂环、或 5-8 元杂芳环，优选地，环 A 是具有 1、2、3 或 4 个独立地选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-6 元杂环或杂芳环，优选地，环 A 是具有 1 或 2 个独立地选自 N 和 O 的杂原子的 5-6 元杂环或杂芳环，优选环 A 是 5-8 元的烃环或 5-8 元杂环，优选地，环 A 是具有 1、2、3 或 4 个独立地选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-6 元杂环，进一步优选，环 A 选自部分不饱和的吗啉环、咪唑环、吡唑环、吡咯环、部分不饱和的吡唑烷环、部分不饱和的哌啶环、部分不饱和的哌嗪环、部分不饱和的六氢嘧啶环、部分不饱和的吡咯烷环和部分不饱和的咪唑烷环；和/或

环 A 任选地被一个或多个选自卤素、-OH、=O、C₁₋₆ 烷基、-OC₁₋₆ 烷基、-CN、-NH₂、-C(O)NH₂、-COOH、-C(O)N(C₁₋₆ 烷基)₂、-C₁₋₆ 亚烷基-OH 和卤代 C₁₋₆ 烷基的取代基取代，优选地，环 A 任选地被一个或多个选自 F、Cl、Br、-OH、=O、C₁₋₃ 烷基、-OC₁₋₃ 烷基、-CN、-NH₂、-C(O)NH₂、-COOH、-C(O)N(C₁₋₃ 烷基)₂、-C₁₋₃ 亚烷基-OH 和卤代 C₁₋₃ 烷基的取代基取代，更优选地环 A 任选地被一个或多个选自 F、=O、-CH₃、-C(O)NH₂、-COOH、-C(O)N(CH₃)₂ 和 -CH₂-OH 的取代基取代。

8. 根据权利要求 5-7 任一项所述的式 I 化合物或其药学上可接受的盐，其中环 B 选自包含 N 原子的 5、6、7 或 8 元杂环，优选地，环 B 是部分不饱和的哌啶环、部分不饱和的哌嗪环、部分不饱和的二氮杂环庚烷环、部分不饱和的咪唑啉环、部分不饱和的吗啉环或部分不饱和的吡唑烷环，且所述环 B 任选地被一个或多个选自卤素、-OH、=O、C₁₋₃ 烷基、-OC₁₋₃ 烷基、-CN、-NH₂、和 -NH(C₁₋₃ 烷基) 的取代基取代。

9. 根据权利要求 5-8 任一项所述的式 I 化合物或其药学上可接受的盐，





其中, W_4 选自 $C(R_5)_2$ 、O、和 NR_5 ;

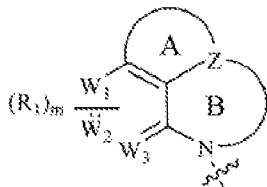
p 为 0、1 或 2;

q 为 0 或 1;

R_5 在每次出现时各自独立地选自 H、卤素、-OH、=O、 C_{1-6} 烷基、-OC $_{1-6}$ 烷基、-CN、-NH $_2$ 、-C(O)NH $_2$ 、-COOH、-C(O)N(C_{1-6} 烷基) $_2$ 、-C $_{1-6}$ 亚烷基-OH、和卤代 C_{1-6} 烷基; 优选地, R_5 在每次出现时各自独立地选自 H、F、Cl、Br、-OH、=O、 C_{1-3} 烷基、-OC $_{1-3}$ 烷基、-CN、-NH $_2$ 、-C(O)NH $_2$ 、-COOH、-C(O)N(C_{1-3} 烷基) $_2$ 、-C $_{1-3}$ 亚烷基-OH、和卤代 C_{1-3} 烷基; 更优选地, R_5 在每次出现时各自独立地选自 H、-F、=O、-CH $_3$ 、-C(O)NH $_2$ 、-COOH、-C(O)N(CH $_3$) $_2$ 、和-CH $_2$ -OH; 和

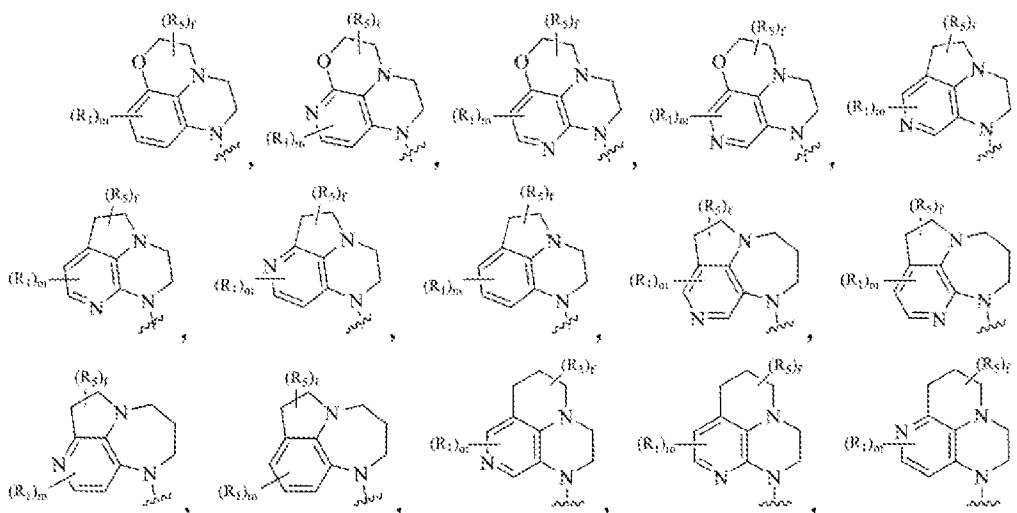
f 为 0、1、2、3、4 或 5。

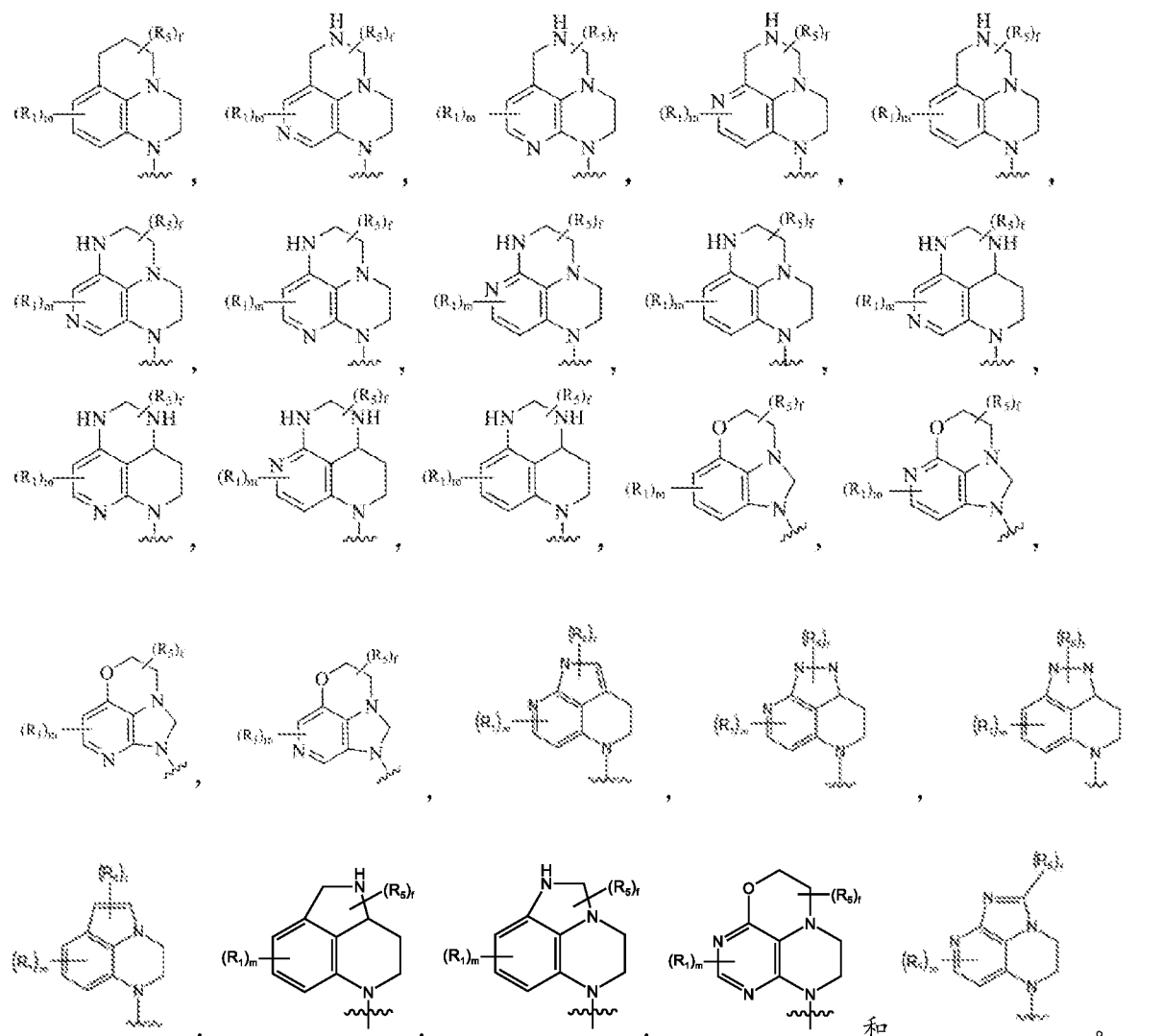
10. 根据权利要求 9 所述的式 I 化合物或其药学上可接受的盐,



其中,

部分选自如下的化学结构:





其中, R_5 和 f 如权利要求 9 中所定义。

11. 根据权利要求 5-10 中任一项所述的式 I 化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R_1 在每次出现时各自独立地选自 H、卤素、-OH、-CN、 C_{1-3} 烷基、-OC $_{1-3}$ 烷基、-NH $_2$ 、卤代 C_{1-3} 烷基和 C_{3-4} 环烷基; 优选地, R_1 在每次出现时各自独立地选自 H、-CN、-CH $_3$ 和环丙基。

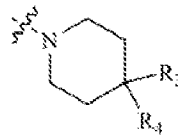
12. 根据权利要求 5-11 任一项所述的式 I 化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R_2 在每次出现时各自独立地选自 H、卤素、-OH、-CN、 C_{1-3} 烷基、-OC $_{1-3}$ 烷基、-NH $_2$ 、-C(O)NH $_2$ 、-COOH、-C(O)OC $_{1-3}$ 烷基、-C $_{1-3}$ 亚烷基-OH 和卤代 C_{1-3} 烷基; 优选地, R_2 在每次出现时各自独立地选自 H、卤素、-OH、-CN、 C_{1-3} 烷基、-C(O)NH $_2$ 和 -C $_{1-3}$ 亚烷基-OH; 还优选地, R_2 在每次出现时各自独立地选自 H、F、-OH、-CN、-CH $_3$ 、-C(O)NH $_2$ 和 -CH $_2$ -OH。

13. 根据权利要求 5-12 任一项所述的式 I 化合物或其药学上可接受的盐, 其中:

R_3 和 R_4 各自独立地选自 H、卤素、-OH、-CN、 C_{1-3} 烷基、-OC $_{1-3}$ 烷基、-C $_{1-3}$ 亚烷基

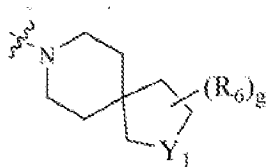
基-NH₂、-NH₂、-NH(C₁₋₃ 烷基)和-N(C₁₋₃ 烷基)₂；优选地，R₃ 和 R₄ 各自独立地选自 H、卤素、-OH、-CN、C₁₋₃ 烷基、-C₁₋₃ 亚烷基-NH₂ 和-NH₂；还优选地，R₃ 和 R₄ 各自独立地选自 H、-F、-OH、-CH₂-NH₂ 和-NH₂；或

R₃ 和 R₄ 与它们连接的原子一起形成 3、4、5 或 6 元的单环烃环、或 3、4、5 或 6 元的单环杂环，优选地，R₃ 和 R₄ 与它们连接的原子一起形成具有 1、2、3 或 4 个选自 N、O 或 S 杂原子的 5-6 元的单环杂环，其中所述烃环和杂环各自任选地被一个或多个选自卤素、-OH、-CN、C₁₋₆ 烷基、-OC₁₋₆ 烷基、-NH₂、-C(O)N(C₁₋₆ 烷基)₂、-C₁₋₆ 亚烷基-OH 和卤代 C₁₋₆ 烷基的取代基取代，优选地被一个或多个选自 F、Cl、Br、-OH、-CN、C₁₋₃ 烷基、-OC₁₋₃ 烷基、-NH₂、-C₁₋₃ 亚烷基-OH、-C(O)N(C₁₋₃ 烷基)₂ 和卤代 C₁₋₃ 烷基的取代基取代，优选地被一个或多个选自 F、Cl、Br、-OH、-CN、-CH₃、-OCH₃、-NH₂、-CH₂-OH、-C(O)N(CH₃)₂



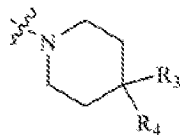
和 -CF₃ 的取代基取代；更优选地，

部分是如下的化学结构：



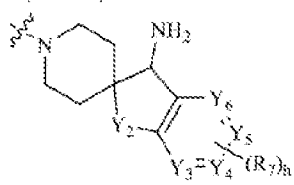
，其中，Y₁ 选自 O、S、C(R₆)₂、或 NR₆，R₆ 在每次出现时各自独立地选自 H、卤素、-OH、-CN、C₁₋₃ 烷基、-OC₁₋₃ 烷基、-NH₂ 和卤代 C₁₋₃ 烷基，优选，R₆ 在每次出现时各自独立地选自 H、卤素、-OH、-CN、-CH₃、-OCH₃、-NH₂、-CH₂-OH、-C(O)N(CH₃)₂ 和 -CF₃，g 为 0、1、2、3、4、5 或 6；或

R₃ 和 R₄ 与它们连接的原子一起形成 5-6 元的烃环与 5-6 元的杂芳环稠合形成的双环系、5-6 元的烃环与 5-6 元的芳环稠合形成的双环系、5-6 元的杂环与 5-6 元的杂芳环稠合形成的双环系、或 5-6 元的杂环与 5-6 元的芳环稠合形成的双环系，其中所述烃环、杂环、杂芳环和芳环各自任选地被一个或多个选自卤素、-OH、=O、C₁₋₆ 烷基、-OC₁₋₆ 烷基、-CN、-NH₂、-C(O)NH₂、-COOH、-C(O)N(C₁₋₆ 烷基)₂、-C₁₋₆ 亚烷基-OH、和卤代 C₁₋₆ 烷基的取代基取代，优选地被一个或多个选自卤素、-OH、C₁₋₃ 烷基、-OC₁₋₃ 烷基、-CN、-NH₂、-C(O)NH₂、-C₁₋₃ 亚烷基-OH、-C(O)N(C₁₋₃ 烷基)₂、和卤代 C₁₋₃ 烷基的取代基取代，优选地被一个或多个选自 F、Cl、Br、-OH、-CN、-CH₃、-OCH₃、-NH₂、-CH₂-OH、-C(O)N(CH₃)₂ 和 -CF₃



的取代基取代；还优选地，

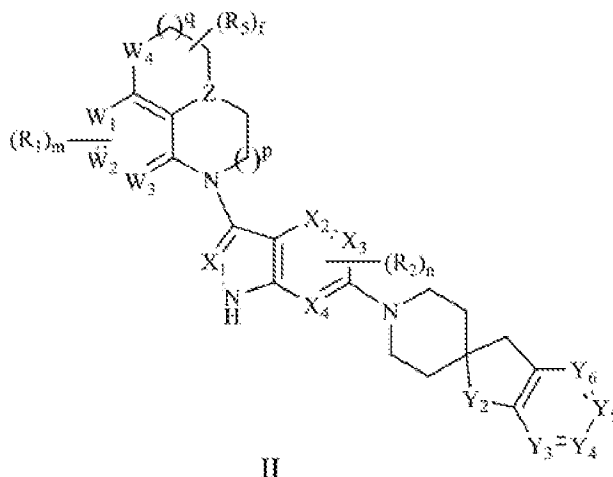
部分是如下的



化学结构：

，其中， Y_2 选自 O、S、 CH_2 、和 NH，优选地，选自 O、和 CH_2 ； Y_3 、 Y_4 、 Y_5 、和 Y_6 各自独立地选自 CR_7 和 N，优选 Y_3 、 Y_4 、 Y_5 、和 Y_6 各自独立地选自 CH 和 N； R_7 在每次出现时各自独立地选自 H、卤素、-OH、 C_{1-3} 烷基、-OC $_{1-3}$ 烷基、-CN、-NH $_2$ 、-C(O)NH $_2$ 、-C $_{1-3}$ 亚烷基-OH、-C(O)N(C $_{1-3}$ 烷基) $_2$ 、和卤代 C_{1-3} 烷基，优选 R_7 在每次出现时各自独立地选自 H、F、Cl、Br、-OH、-CN、-CH $_3$ 、-OCH $_3$ 、-NH $_2$ 、-CH $_2$ -OH、-C(O)N(CH $_3$) $_2$ 和 -CF $_3$ ；且 h 为 0、1、2、3 或 4。

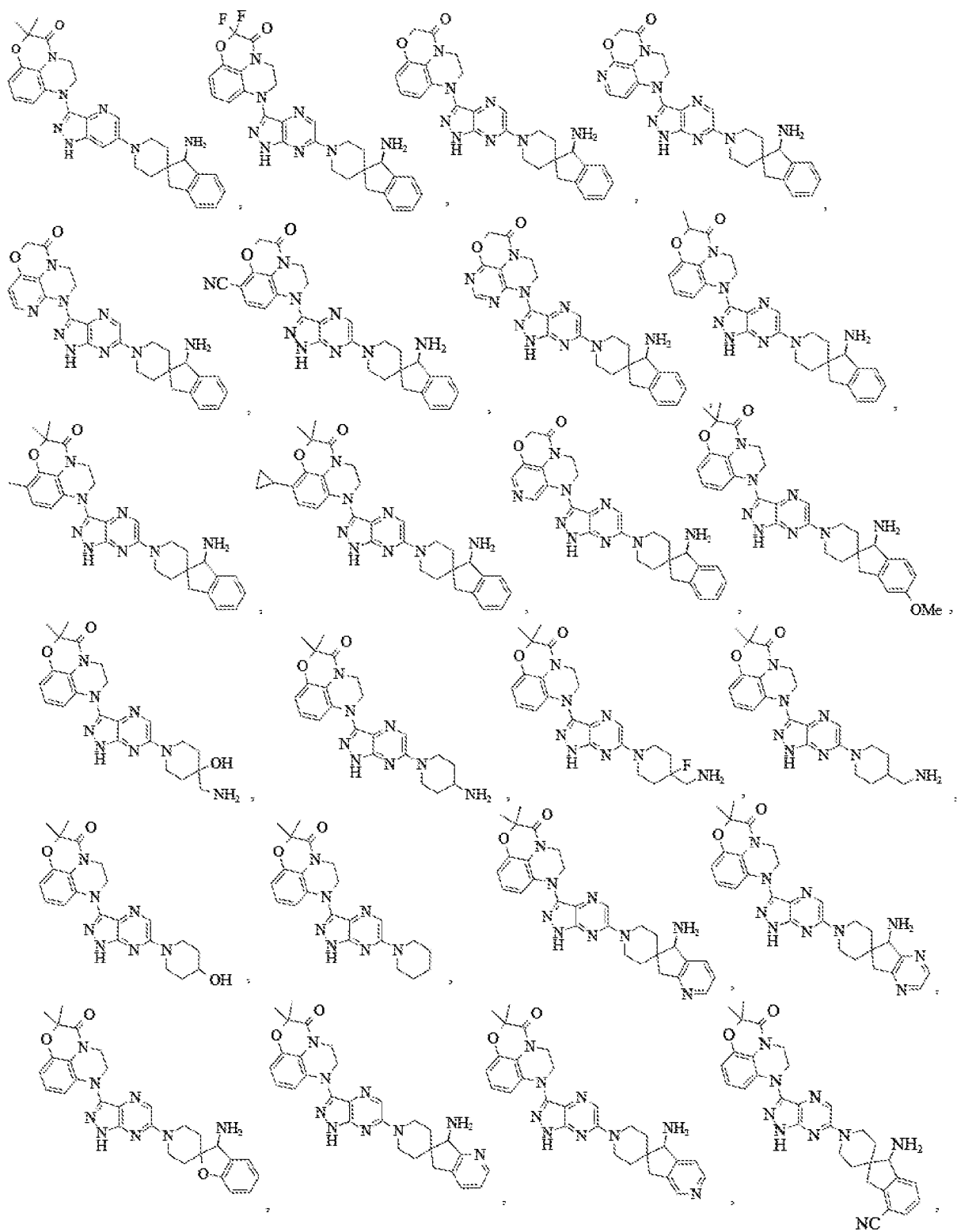
14. 根据权利要求 5-13 任一项所述的式 I 化合物或其药学上可接受的盐，其中式 I 化合物具有式 II 的结构：

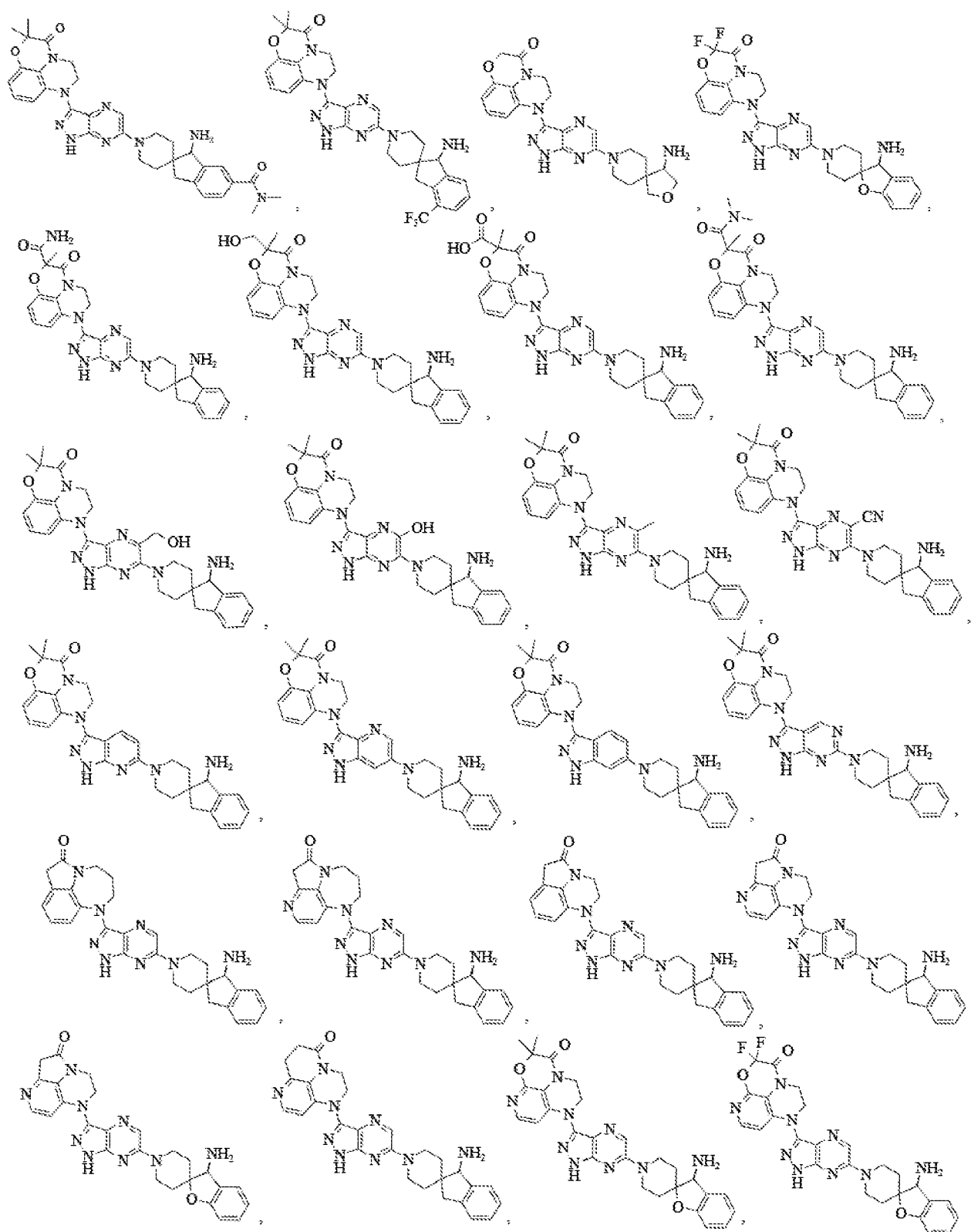


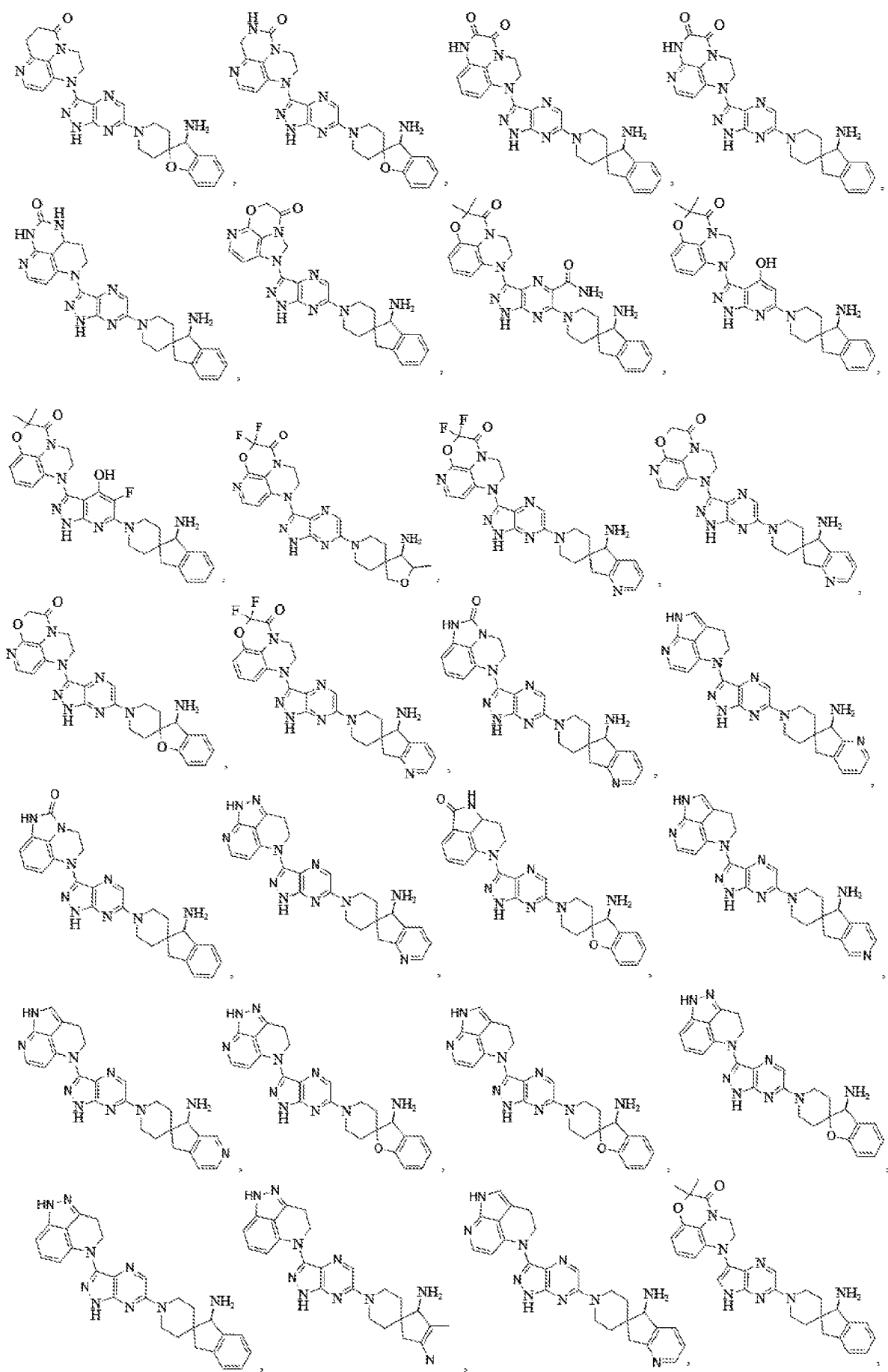
其中， W_1 、 W_2 、 W_3 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、Z、m 和 n 如权利要求 5 中所定义， R_1 和 R_2 如权利要求 5、6、11、或 12 中所定义， W_4 、 R_5 、p、q 和 f 如权利要求 9 中所定义， Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、 Y_5 和 Y_6 如权利要求 13 中所定义；

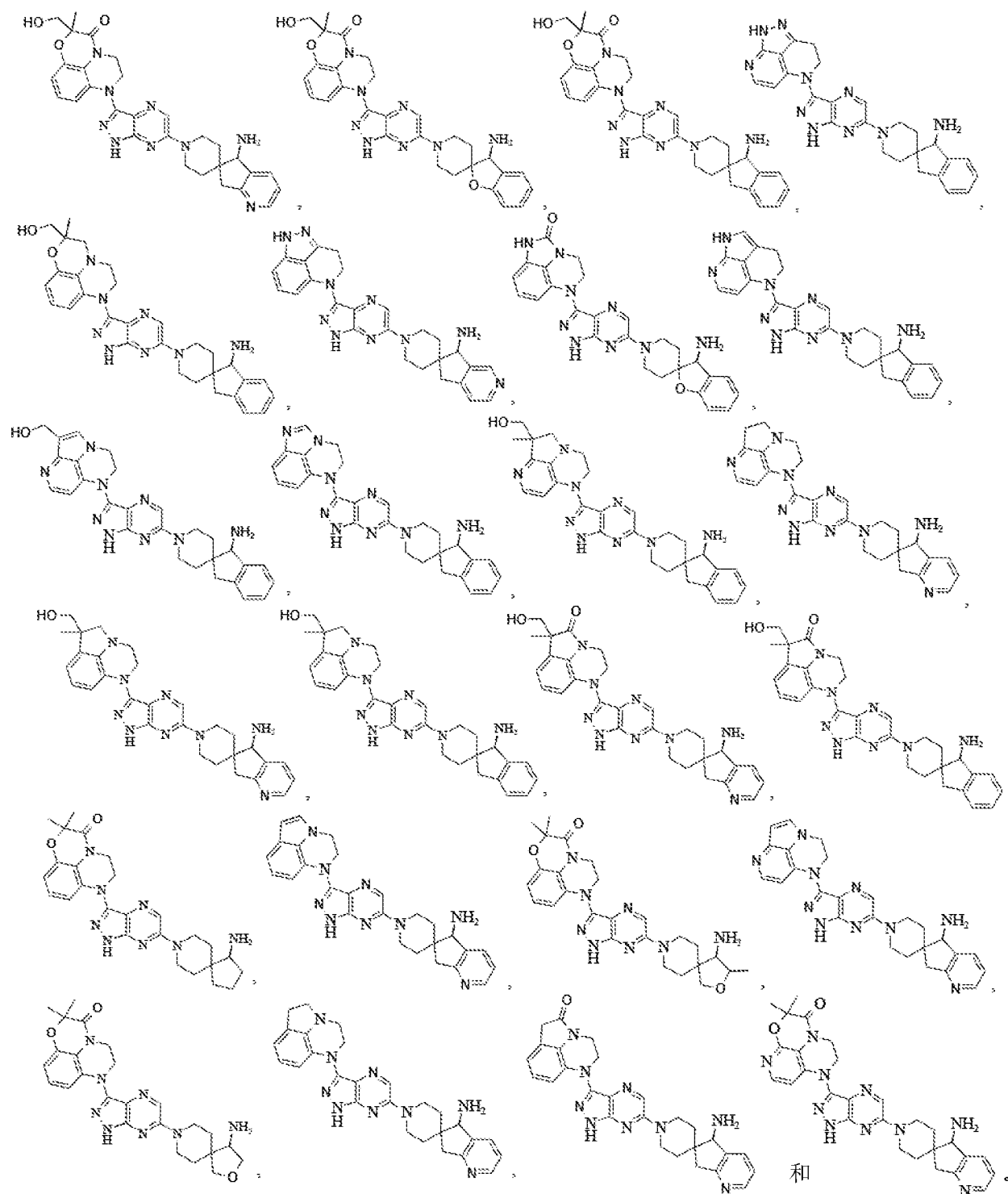
优选地， X_1 和 X_2 均为 N，和/或 p 为 1 或 2，q 为 0 或 1。

15. 化合物或其药学上可接受的盐，所述化合物选自：

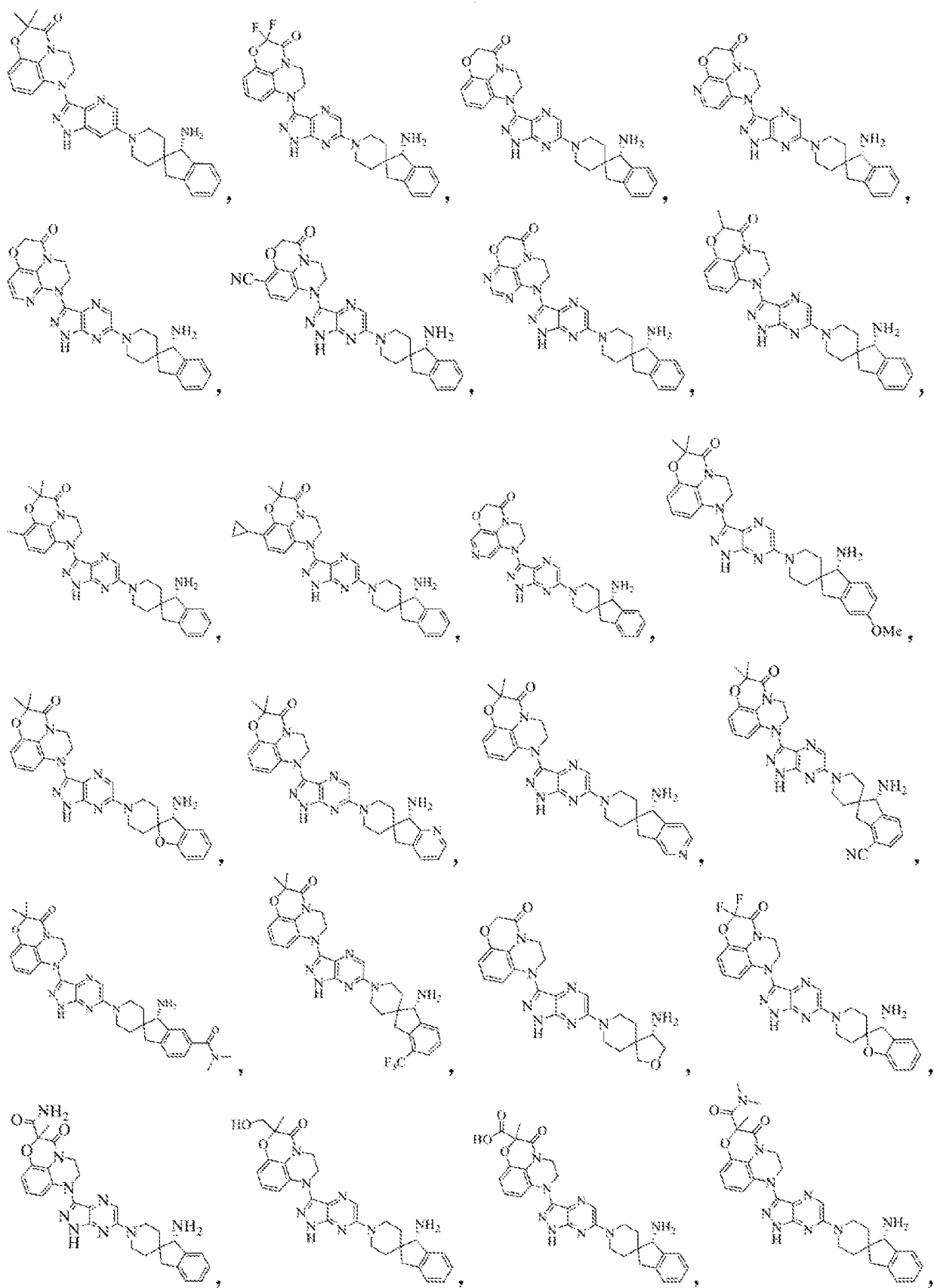


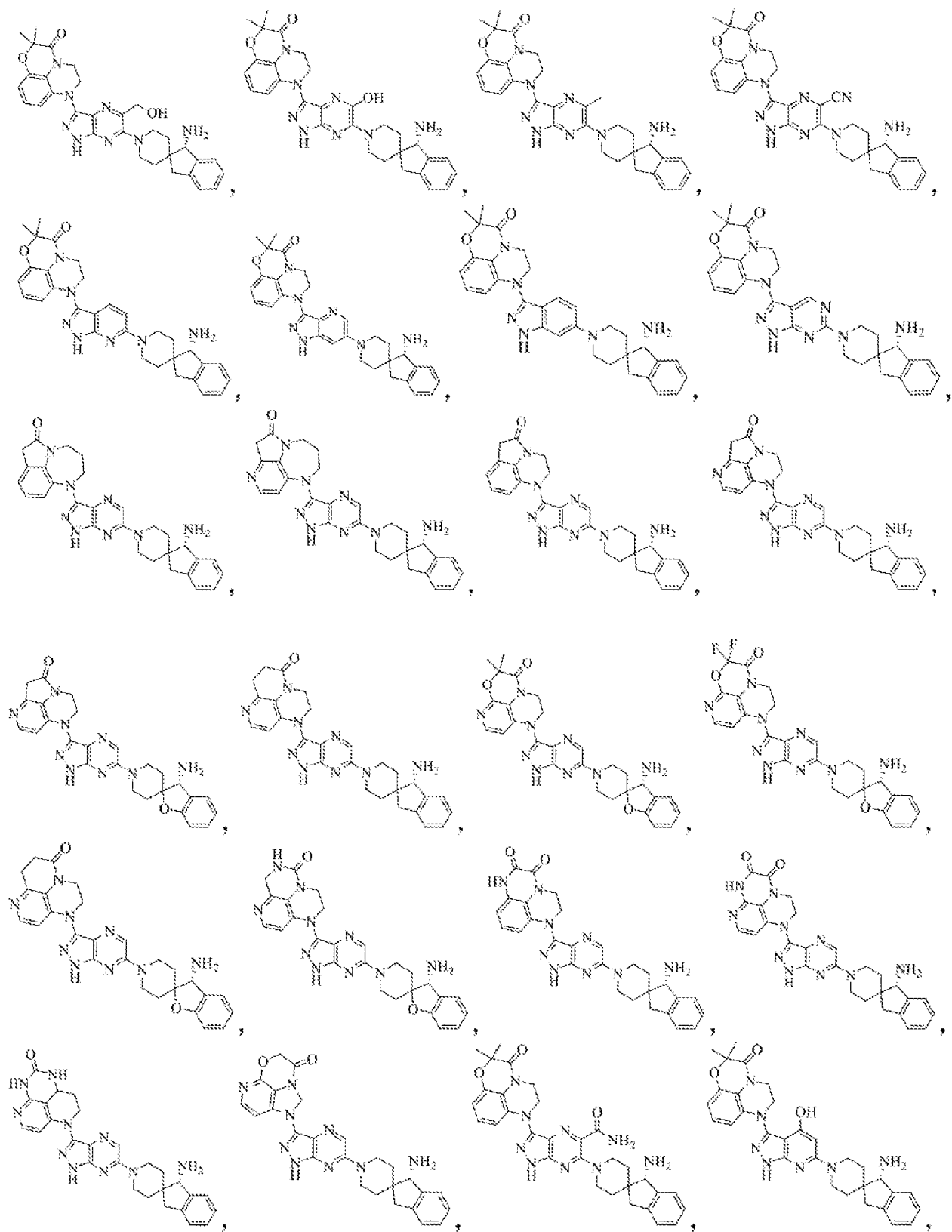


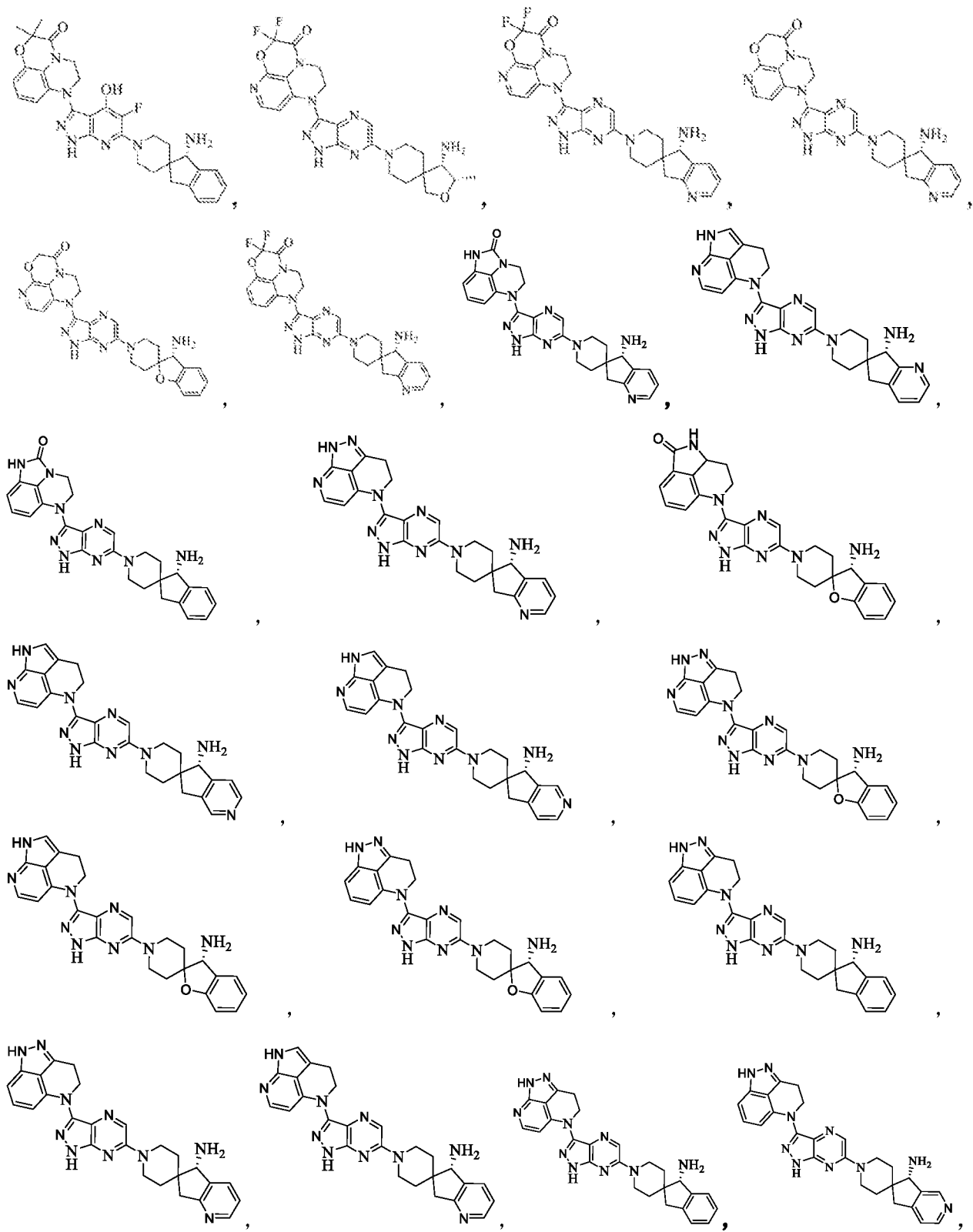


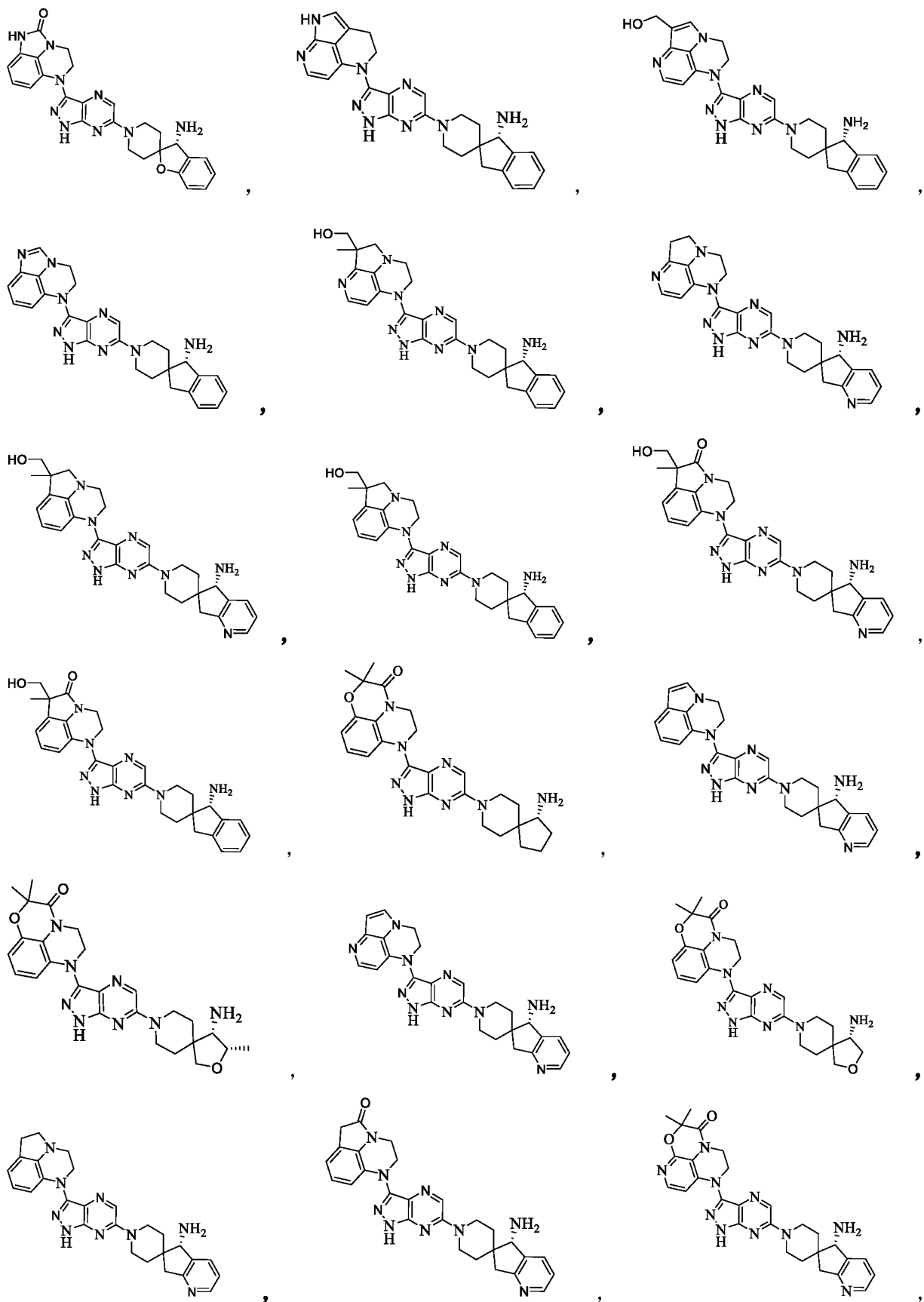


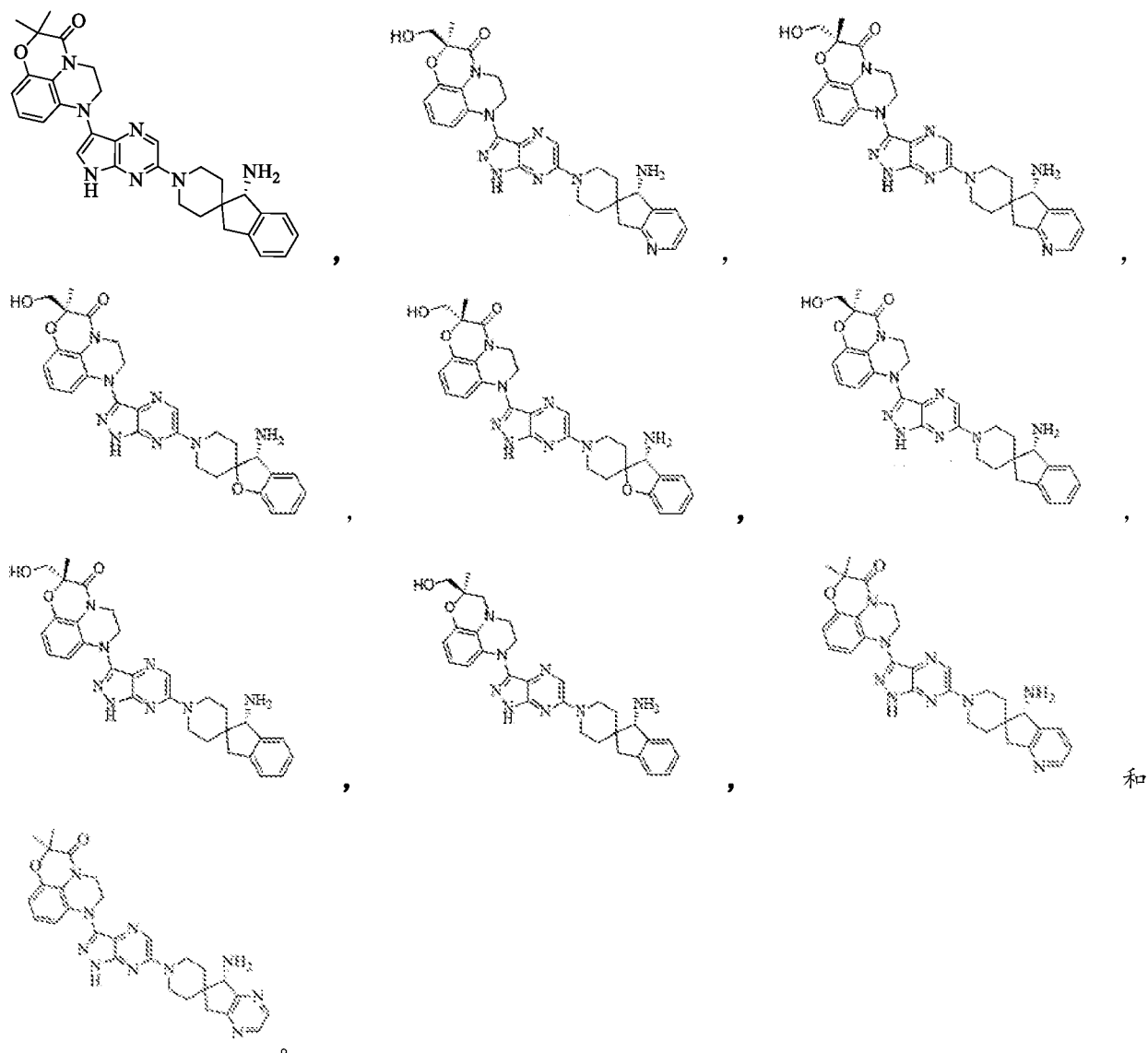
16. 如权利要求 15 所述的化合物或其药学上可接受的盐，所述化合物选自：



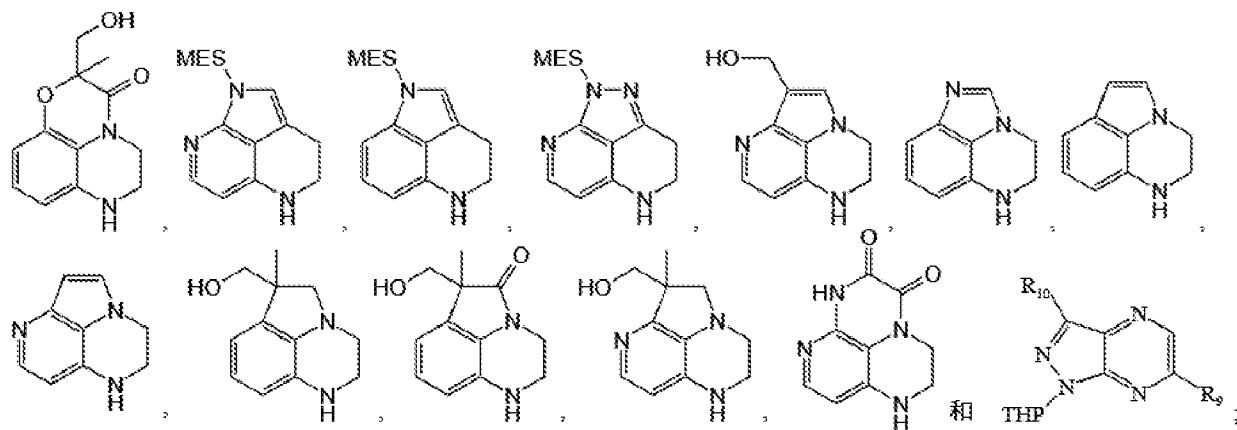








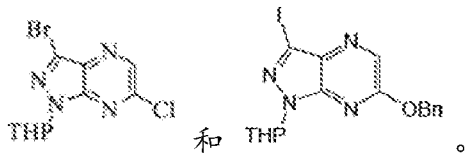
17. 用于制备如权利要求 1-16 中任一项所述化合物的中间体, 或其盐, 选自:



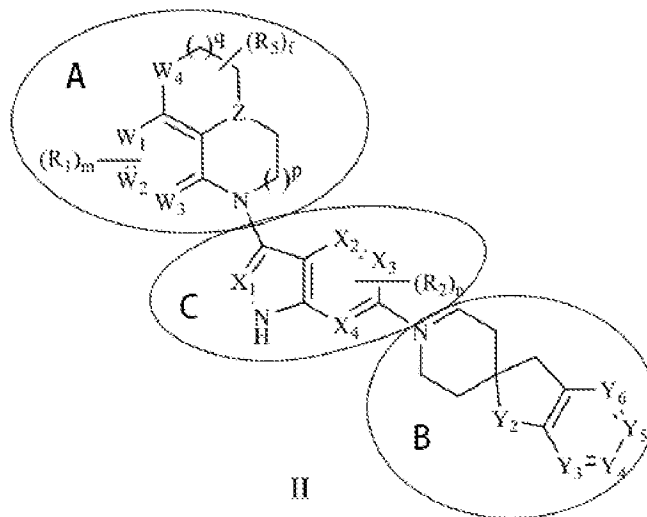
其中, R_9 和 R_{10} 各自独立地选自 H、卤素、-OH、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 $-S(=O)_{0-2}-C_{1-6}$ 烷基、3-10 元杂环基、6-10 元芳基、5-10 元杂芳基、 $-OC_{1-6}$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 C_{3-6} 环烷基、 $-C(O)NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-C(O)OC_{1-6}$ 烷基和 $-C(O)N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$,

其中所述烷基、烯基、杂环基、芳基、杂芳基和环烷基各自任选地被一个或多个选自卤素、-OH、=O、-OC₁₋₆ 烷基、-CN、-NH₂、-NH(C₁₋₆ 烷基)、C₃₋₆ 环烷基、-N(C₁₋₆ 烷基)₂、-C(O)NH₂、-COOH、-C(O)OC₁₋₆ 烷基和-C(O)N(C₁₋₆ 烷基)₂ 的取代基取代。

18. 如权利要求 17 中所述的中间体, 或其盐, 选自:



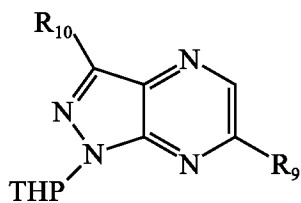
19. 结构式如式 II 所示的化合物或其药学上可接受的盐的制备方法:



其中, W_1 , W_2 , W_3 , Z , m 和 n 如权利要求 1 中所定义, R_1 和 R_2 如权利要求 5、6、11、或 15 中所定义, W_4 、 R_5 、 p 、 q 和 f 如权利要求 5 中所定义, Y_2 , Y_3 , Y_4 , Y_5 和 Y_6 如权利要求 13 中所定义, X_1 , X_2 , X_3 , X_4 均为 N, n 为 0,

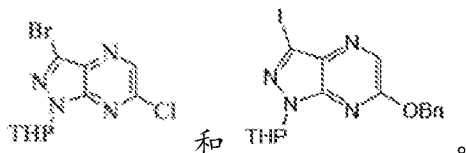
其特征在于, 包括, 利用对应于 A 部分结构的第一关键中间体、对应于 B 部分结构的第二关键中间体、对应于 C 部分结构的第三关键中间体进行取代反应制备得到式 II 所示的化合物。

20. 如权利要求 19 所述的制备方法, 其中所述第三关键中间体结构式如式 III 所示:

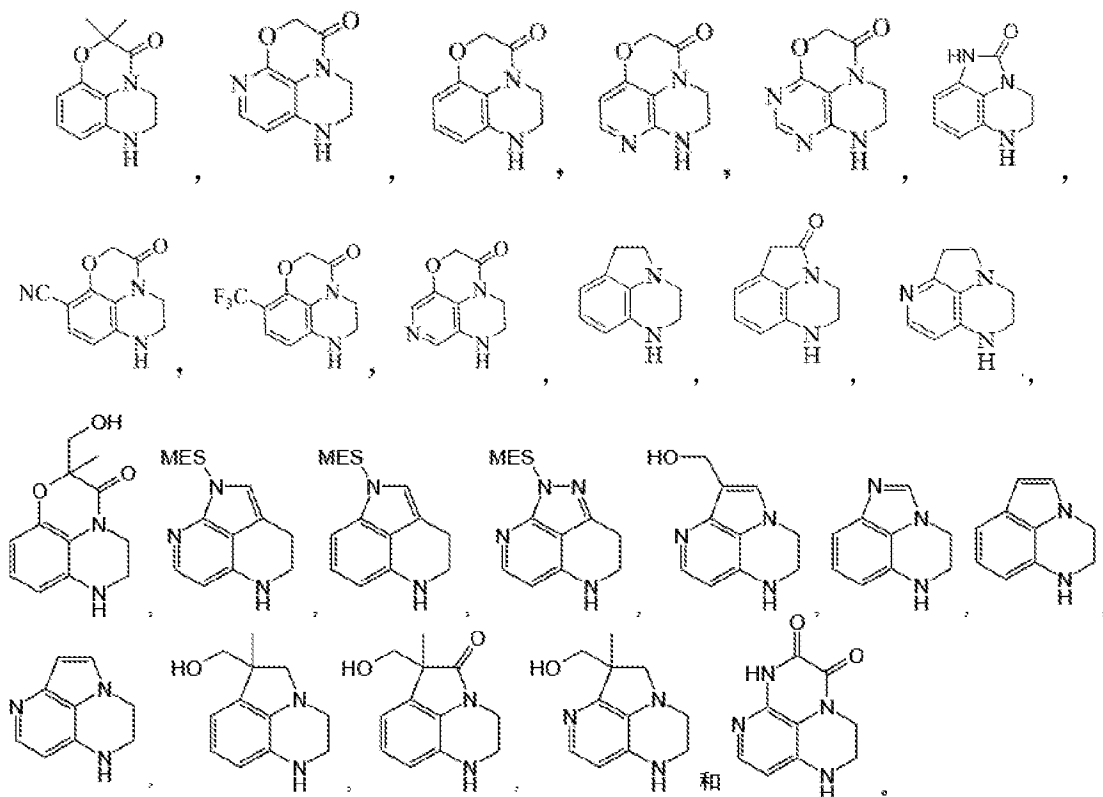


III, 其中, R_9 和 R_{10} 如权利要求 17 中所定义。

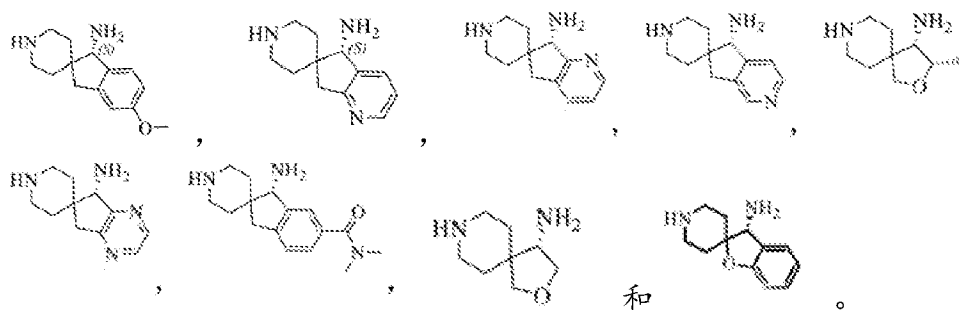
21. 如权利要求 20 所述的制备方法, 其中所述第三关键中间体选自:



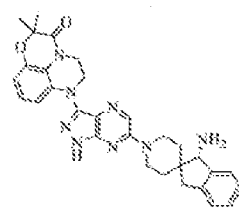
22. 如权利要求 19-21 中任一项所述的制备方法, 其中所述第一关键中间体选自:

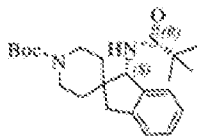


23. 如权利要求 19-21 所述的制备方法, 其中所述第二关键中间体选自:



24. 如权利要求 19-23 所述的制备方法, 其特征在于, 包括:

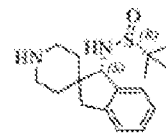
(A) 当化合物或其药学上可接受的盐具有结构式  时, 通过包括下述步骤的方法制备:



(a1) 将化合物

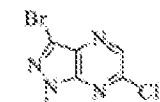
溶解于 DCM 中，加入三氟乙酸，搅拌 2 小时，用饱和

碳酸氢钠中和反应液，二氯甲烷萃取，合并有机相，减压浓缩，纯化得化合物

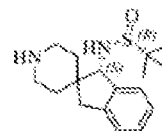


；

(a2) 将

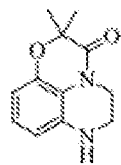
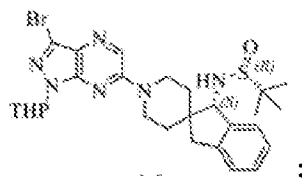


溶于 DMF，加入三乙胺和化合物



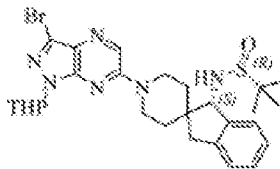
，50°C 下搅拌，反

应混合物用饱和食盐水稀释，萃取，有机层用无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得化合物



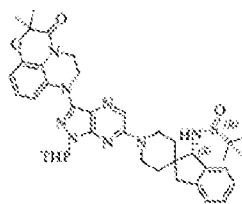
(a3) 将化合物

和化合物

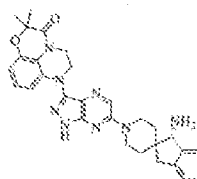
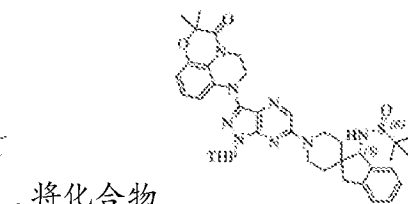


溶于甲苯，氮气保护下加入

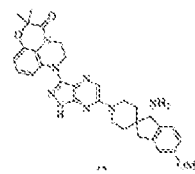
$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ，RuPhos 和 Cs_2CO_3 ，100 °C 搅拌 16 小时，冷却至室温并减压浓缩，通过制备 TLC



(DCM: MeOH = 10: 1) 纯化残余物得化合物



溶于 HCl/Dioxane 和甲醇中，搅拌 1 小时，减压浓缩，纯化得

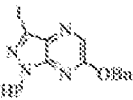
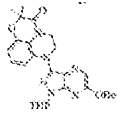


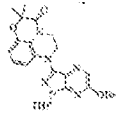
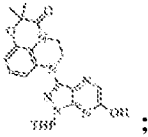
和/或，(B) 当化合物或其药学上可接受的盐具有结构式

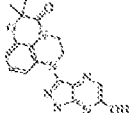
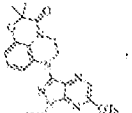


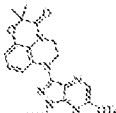
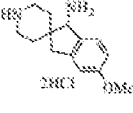
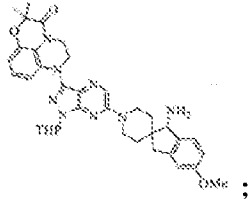
时，通过包

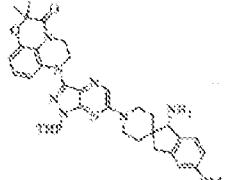
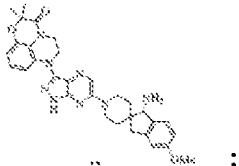
括下述步骤的方法制备：

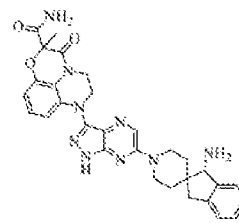
(b1) 将化合物  溶于二氧六环中，氮气保护下加入化合物 , Pd₂(dba)₃, Xantphos 和 Cs₂CO₃, 100°C下搅拌过夜, EA 稀释, 过滤, 浓缩滤液, 纯化得化合物  ;

(b2) 将化合物  溶于 THF/H₂O/McOH 中, 加入钨/碳和甲酸铵, 50°C搅拌过夜, 反应液用 EA 稀释, 过滤, 滤液浓缩, 纯化得化合物  ;

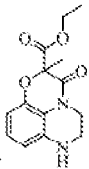
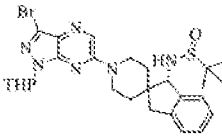
(b3) 将化合物  溶于二氯甲烷 (DCM) 中, 加入对甲苯磺酰氯和 N,N-二异丙基乙胺 (DIEA), 室温搅拌 1.5 小时, 浓缩, 纯化得化合物  ;

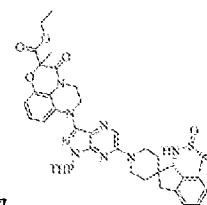
(b4) 将化合物  溶于 DMF 中, 加入三乙胺 (TEA) 和化合物 , 50°C 搅拌过夜, 反应液用 EA 稀释, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 纯化得化合物  ;

(b5) 化合物  溶于 HCl/dioxane 中, 室温 搅拌 1 小时, 减压浓缩, 纯化得  ;

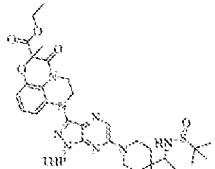
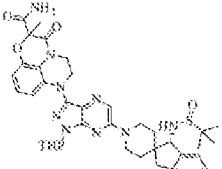


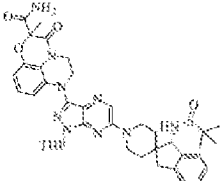
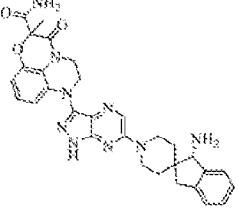
和/或, (C)当化合物或其药学上可接受的盐, 具有结构式
包括下述步骤的方法制备:

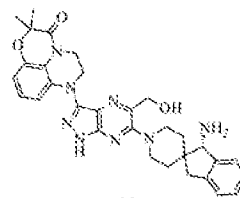
(c1) 化合物  和化合物  溶于甲苯中, 氮气保护下, 加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$,
Ruphos 和 Cs_2CO_3 , 110°C 搅拌, 反应液减压浓缩, 纯化得化合物



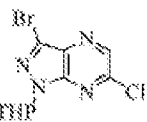
;

(c2) 将化合物  溶于 NH_3/MeOH 中, 70°C 搅拌 4 个小时, 浓缩得化合物
物  ;

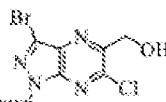
(c3) 将化合物  溶于 $\text{HCl}/\text{dioxane}$ 中, 室温搅拌 1 小时, 减压浓缩,
纯化得  ;



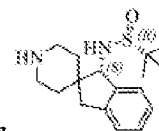
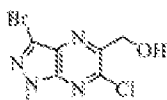
和/或, (D)当化合物或其药学上可接受的盐具有结构式  时, 通过包括下述步骤的方法制备:

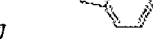


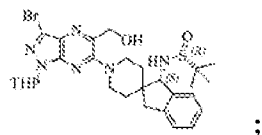
(d1) 将中间体  溶于 MeOH/DMSO, 加入硝酸银和三氟乙酸, 70 °C 搅拌 1 小时, 加入 $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ 和 H_2O , 70 °C 搅拌 2 小时, 反应液用 EA 稀释, NaOH 水溶液洗涤,



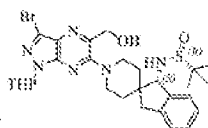
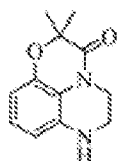
有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 纯化得化合物  ;



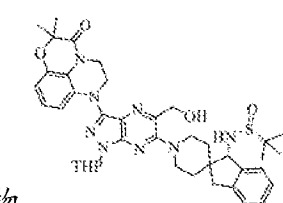
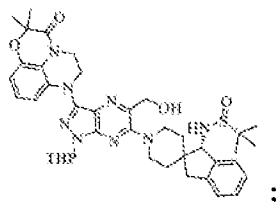
(d2) 将化合物  溶于 DMF 中, 加入三乙胺和化合物 , 50 °C 搅拌, 反应液用 EA 稀释, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 纯化得化合物



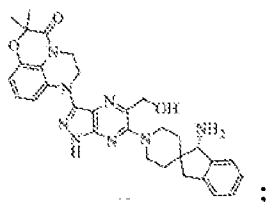
;



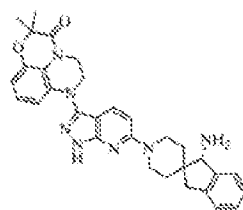
(d3) 将化合物  和化合物  溶于甲苯中, 氮气保护下加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, RuPhos 和 Cs_2CO_3 , 100 °C 搅拌 16 小时, 冷却至室温并减压浓缩, 纯化得化合物

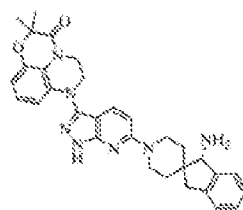


(d4) 将化合物  溶于 HCl/Dioxane 和甲醇中, 室温搅拌 1 小时, 减压

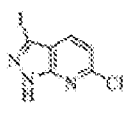


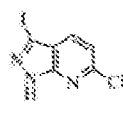
浓缩，纯化得

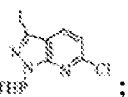


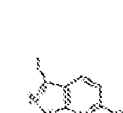
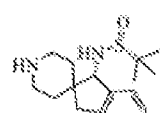
和/或，(E)当化合物或其药学上可接受的盐具有结构式  时，通过包括下述步骤的方法制备：

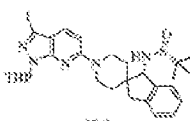
(e1) 将 6-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶溶于二甲基甲酰胺 (DMF) 中，加入 (N-碘代丁二酰亚胺) NIS，80℃搅拌 4 小时，反应液用水稀释，EA 萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无

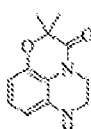
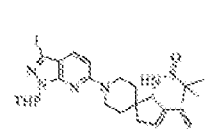
水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得化合物  ；

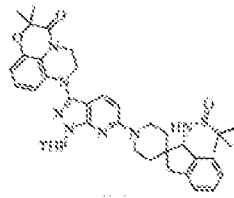
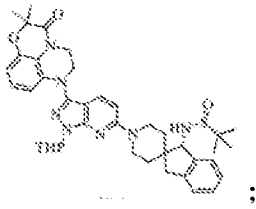
(e2) 将化合物  溶于 DCM 中，加入邻苯二甲酸二乙酯 (DHP) 和对甲苯磺酸，

室温搅拌 3 小时，减压浓缩，纯化得化合物  ；

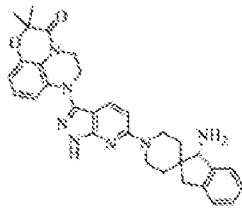
(e3) 将化合物  溶于 DMF 中，加入化合物  和三乙胺，50℃搅拌 12 小时，水稀释，EA 萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，纯

化得化合物  ；

(e4) 将化合物  和化合物  溶于甲苯中，氮气保护下加入 Pd₂(dba)₃，RuPhos 和 Cs₂CO₃，100℃搅拌 16 小时，冷却至室温并减压浓缩，纯化得化合物



(e5) 将化合物  溶于 HCl/二氧六环 (Dioxane) 和甲醇中, 室温搅拌 1



小时, 减压浓缩, 纯化得 。

25. 一种药物组合物, 其包含权利要求 1-16 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐以及一种或多种药学上可接受的载体。

226. 权利要求 1-16 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或者权利要求 25 所述的药物组合物在制备用于预防或治疗 SHP2 活性介导的疾病的药物中的用途;

优选地, 所述 SHP2 活性介导的疾病为对 SHP2 抑制敏感或有响应的疾病;

还优选地, 所述 SHP2 活性介导的疾病为非小细胞肺癌。

27. 一种预防或治疗 SHP2 活性介导的疾病的方法, 包括对有需要的受试者给予有效量的权利要求 1-16 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 或权利要求 25 所述的药物组合物;

优选地, 所述 SHP2 活性介导的疾病为对 SHP2 抑制敏感或有响应的疾病;

还优选地, 所述 SHP2 活性介导的疾病为非小细胞肺癌。

28. 权利要求 1-16 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或权利要求 25 所述的药物组合物, 其用于预防或治疗 SHP2 活性介导的疾病;

优选地, 所述 SHP2 活性介导的疾病为对 SHP2 抑制敏感或有响应的疾病;

还优选地, 所述 SHP2 活性介导的疾病为非小细胞肺癌。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/122329

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 487/16(2006.01)i; C07D 498/16(2006.01)i; C07D 519/00(2006.01)i; A61K 31/4985(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D, A61K, A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI, CNPAT, REGISTRY(STN), MARPAT(STN), CAPLUS(STN), CNKI, 万方, WANFANG: SHP2, 抑制剂, 杂环, 杂芳环, 稠合, 三环, 癌, 肿瘤, inhibitor?, fused, heterocycle, heterocyclic, tricycle, tricyclic, cancer?, tumor?, structural formula search

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2018218133 A1 (RELAY THERAPEUTICS, INC. et al.) 29 November 2018 (2018-11-29) claims 1 and 49-65, and description, pages 74, 272, 495-688, and 701-707	1-13, 15-18, 25-28
Y	WO 2018218133 A1 (RELAY THERAPEUTICS, INC. et al.) 29 November 2018 (2018-11-29) claims 1 and 49-65, and description, pages 74, 272, 495-688, and 701-707	14-16, 19-24
X	WO 2019183364 A1 (RELAY THERAPEUTICS, INC. et al.) 26 September 2019 (2019-09-26) claims 1, 149, and 193-209, and description, pages 112 and 121	17
Y	WO 2019183364 A1 (RELAY THERAPEUTICS, INC. et al.) 26 September 2019 (2019-09-26) claims 1, 149, and 193-209, and description, pages 112 and 121	14-16, 19-24
X	CN 112166110 A (RELAY THERAPEUTICS INC. et al.) 01 January 2021 (2021-01-01) claims 13 and 50-65, and description, table 1, and pages 118 and 125	17-18
Y	CN 112166110 A (RELAY THERAPEUTICS INC. et al.) 01 January 2021 (2021-01-01) claims 13 and 50-65, and description, table 1, and pages 118 and 125	14-16, 19-24



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 November 2022

Date of mailing of the international search report

15 December 2022

Name and mailing address of the ISA/CN

China National Intellectual Property Administration (ISA/
CN)No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing
100088, China

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/122329

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 112839935 A (BEIJING JACOBIO PHARMACEUTICALS CO., LTD.) 25 May 2021 (2021-05-25) claims 232 and 345-358, and description, pages 69-73, and embodiments 39 and 50	1-28
A	WO 2016203404 A1 (NOVARTIS AG et al.) 22 December 2016 (2016-12-22) claims 1, 4, 6, 8 and 10-11, and abstract	1-28
A	WO 2021033153 A1 (OTSUKA PHARMACEUTICAL CO. et al.) 25 February 2021 (2021-02-25) claim 1, and abstract	1-28
A	WO 2018081091 A1 (RELAY THERAPEUTICS, INC. et al.) 03 May 2018 (2018-05-03) claim 1, and abstract	1-28

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: **27**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
 - [1] The subject matter of claim 27 belongs to the disease treatment method defined in PCT Rule 39.1(IV). The present search was performed on the basis of a use of the compound or pharmaceutical composition in the preparation of a drug for treating a corresponding disease.
2. ☒ Claims Nos.: **1-14,19-28**
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
 - [1] The structure scope defined in claims 1-14 is broad, and the related compounds cover a large number of known compounds in the prior art. Claims 19-28 substantially refer to claims 1-14. It is difficult for the examiner to exhaust searches of the prior art for the current claim scope. Regarding claims 1-14 and 19-28, the present search report was made on the basis of the technical solution mainly involved in embodiments of the present application and relating to compounds of formula (I) and formula (II) as defined in claims 5 and 14, the compounds having a structure in which a fused ring composed of rings A, B and C is as defined in claim 10, $X1=X2=X4=N$, and $X3=CR2$.
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/122329

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2018218133	A1	29 November 2018	US	2020172546	A1	04 June 2020
				EP	3630770	A1	08 April 2020
WO	2019183364	A1	26 September 2019	EP	3768680	A1	27 January 2021
				US	2021069188	A1	11 March 2021
CN	112166110	A	01 January 2021	KR	20210015758	A	10 February 2021
				SG	11202009245 T	A	29 October 2020
				TW	202003471	A	16 January 2020
				RU	2020134302	A	22 April 2022
				US	10934302	B1	02 March 2021
				US	2022315586	A1	06 October 2022
				BR	112020019385	A2	30 March 2021
				CL	2020002419	A1	10 September 2021
				AU	2019240299	A1	15 October 2020
				CA	3094690	A1	26 September 2019
				WO	2019183367	A1	26 September 2019
				US	2022340576	A1	27 October 2022
				JP	2021518441	A	02 August 2021
				IL	277434	A	30 November 2020
				EP	3768668	A1	27 January 2021
CN	112839935	A	25 May 2021	US	2021393623	A1	23 December 2021
				WO	2020063760	A1	02 April 2020
WO	2016203404	A1	22 December 2016	US	2019185475	A1	20 June 2019
				EP	3310779	A1	25 April 2018
				ES	2741746	T3	12 February 2020
				US	2022089597	A1	24 March 2022
				US	2021309663	A1	07 October 2021
WO	2021033153	A1	25 February 2021	BR	112022003184	A2	17 May 2022
				CL	2022000271	A1	28 October 2022
				AU	2020333251	A1	17 February 2022
				JP	2022546213	A	04 November 2022
				CR	20220062	A	20 April 2022
				CA	3148312	A1	25 February 2021
				TW	202124383	A	01 July 2021
				CN	114206885	A	18 March 2022
				GB	201911928	D0	02 October 2019
				EC	SP22011086	A	31 March 2022
				KR	20220049518	A	21 April 2022
				EP	4017855	A1	29 June 2022
				CO	2022001357	A2	18 March 2022
				PE	20220931	A1	31 May 2022
				IL	289462	A	01 February 2022
WO	2018081091	A1	03 May 2018	US	2020062760	A1	27 February 2020
				TW	201819386	A	01 June 2018

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2022/122329

A. 主题的分类

C07D 487/16(2006.01)i; C07D 498/16(2006.01)i; C07D 519/00(2006.01)i; A61K 31/4985(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07D, A61K, A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

WPI, CNPAT, REGISTRY(STN), MARPAT(STN), CAPLUS(STN), CNKI, 万方: SHP2, 抑制剂, 杂环, 杂芳环, 稠合, 三环, 癌, 肿瘤, inhibitor?, fused, heterocycle, heterocyclic, tricycle, tricyclic, cancer?, tumor?, 结构式检索

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	WO 2018218133 A1 (RELAY THERAPEUTICS, INC. 等) 2018年11月29日 (2018 - 11 - 29) 权利要求1、49-65, 说明书第74、272、495-688、701-707页	1-13, 15-18, 25-28
Y	WO 2018218133 A1 (RELAY THERAPEUTICS, INC. 等) 2018年11月29日 (2018 - 11 - 29) 权利要求1、49-65, 说明书第74、272、495-688、701-707页	14-16、19-24
X	WO 2019183364 A1 (RELAY THERAPEUTICS, INC. 等) 2019年9月26日 (2019 - 09 - 26) 权利要求1, 149, 193-209, 说明书第112和121页	17
Y	WO 2019183364 A1 (RELAY THERAPEUTICS, INC. 等) 2019年9月26日 (2019 - 09 - 26) 权利要求1, 149, 193-209, 说明书第112和121页	14-16、19-24
X	CN 112166110 A (传达治疗有限公司等) 2021年1月1日 (2021 - 01 - 01) 权利要求13、50-65, 说明书表1, 第118和125页	17-18
Y	CN 112166110 A (传达治疗有限公司等) 2021年1月1日 (2021 - 01 - 01) 权利要求13、50-65, 说明书表1, 第118和125页	14-16、19-24
A	CN 112839935 A (北京加科思新药研发有限公司) 2021年5月25日 (2021 - 05 - 25) 权利要求232、345-358, 说明书第69-73页, 实施例39、50	1-28

☒ 其余文件在C栏的续页中列出。☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2022年11月24日

国际检索报告邮寄日期

2022年12月15日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中国国家知识产权局(ISA/CN)

中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

传真号 (86-10)62019451

授权官员

王一婷

电话号码 86-(010)-53962245

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
A	W0 2016203404 A1 (NOVARTIS AG等) 2016年12月22日 (2016 - 12 - 22) 权利要求1、4、6、8、10-11，摘要	1-28
A	W0 2021033153 A1 (OTSUKA PHARMACEUTICAL CO. 等) 2021年2月25日 (2021 - 02 - 25) 权利要求1，摘要	1-28
A	W0 2018081091 A1 (RELAY THERAPEUTICS, INC. 等) 2018年5月3日 (2018 - 05 - 03) 权利要求1，摘要	1-28

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. ☒ 权利要求： 27
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
[1] 权利要求27的主题属于PCT实施细则39.1(IV)所述的疾病的治疗方法。本检索是基于所述化合物或药物组合物在制备治疗相应疾病的药物中的用途进行的。
2. ☒ 权利要求： 1-14, 19-28
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索， 具体地说：
[1] 权利要求1-14定义的结构范围十分宽泛，涉及的化合物涵盖了现有技术中大量的已知化合物，权利要求19-28实质上引用了上述权利要求，审查员难以针对目前的权利要求范围穷尽现有技术的检索。针对上述权利要求，本检索报告基于本申请实施例主要涉及的如权利要求5和14所定义的式(I)和式(II)，其中，由环A、B和C构成的稠环如权利要求10所定义、且 $X1=X2=X4=N$ ， $X3=CR2$ 的结构的化合物的技术方案。
3. ☐ 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/122329

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2018218133	A1	2018年11月29日	US	2020172546	A1	2020年6月4日
				EP	3630770	A1	2020年4月8日
WO	2019183364	A1	2019年9月26日	EP	3768680	A1	2021年1月27日
				US	2021069188	A1	2021年3月11日
CN	112166110	A	2021年1月1日	KR	20210015758	A	2021年2月10日
				SG	11202009245T	A	2020年10月29日
				TW	202003471	A	2020年1月16日
				RU	2020134302	A	2022年4月22日
				US	10934302	B1	2021年3月2日
				US	2022315586	A1	2022年10月6日
				BR	112020019385	A2	2021年3月30日
				CL	2020002419	A1	2021年9月10日
				AU	2019240299	A1	2020年10月15日
				CA	3094690	A1	2019年9月26日
				WO	2019183367	A1	2019年9月26日
				US	2022340576	A1	2022年10月27日
				JP	2021518441	A	2021年8月2日
				IL	277434	A	2020年11月30日
				EP	3768668	A1	2021年1月27日
CN	112839935	A	2021年5月25日	US	2021393623	A1	2021年12月23日
				WO	2020063760	A1	2020年4月2日
WO	2016203404	A1	2016年12月22日	US	2019185475	A1	2019年6月20日
				EP	3310779	A1	2018年4月25日
				ES	2741746	T3	2020年2月12日
				US	2022089597	A1	2022年3月24日
				US	2021309663	A1	2021年10月7日
WO	2021033153	A1	2021年2月25日	BR	112022003184	A2	2022年5月17日
				CL	2022000271	A1	2022年10月28日
				AU	2020333251	A1	2022年2月17日
				JP	2022546213	A	2022年11月4日
				CR	20220062	A	2022年4月20日
				CA	3148312	A1	2021年2月25日
				TW	202124383	A	2021年7月1日
				CN	114206885	A	2022年3月18日
				GB	201911928	D0	2019年10月2日
				EC	SP22011086	A	2022年3月31日
				KR	20220049518	A	2022年4月21日
				EP	4017855	A1	2022年6月29日
				CO	2022001357	A2	2022年3月18日
				PE	20220931	A1	2022年5月31日
				IL	289462	A	2022年2月1日
WO	2018081091	A1	2018年5月3日	US	2020062760	A1	2020年2月27日
				TW	201819386	A	2018年6月1日