



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 201940167 A

(43) 公開日：中華民國 108 (2019) 年 10 月 16 日

(21) 申請案號：108109165

(22) 申請日：中華民國 108 (2019) 年 03 月 18 日

(51) Int. Cl.：

A61K31/435 (2006.01)

A61K31/496 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61K31/517 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

(30) 優先權：2018/03/21

美國

62/646,107

(71) 申請人：美商新標利亞治療藥物公司 (美國) SYNBLIA THERAPEUTICS, INC. (US)

美國

(72) 發明人：謝 益農 XIE, YINONG (US)；巴比斯 李 BABISS, LEE E. (US)

(74) 代理人：楊長峯

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：23 項 圖式數：0 共 152 頁

(54) 名稱

SHP2 抑制劑及其用途

(57) 摘要

本發明提供一種可作為蛋白酪胺酸磷酸酶 SHP2 之抑制劑的式 1 化合物，以及包含式 1 化合物的醫藥組合物。本發明亦提供一種製備本發明化合物的方法，以及使用本發明化合物或含有該些化合物的組合物來治療 SHP2 活性異常之相關疾病(例如，癌症)的方法。

Compounds of Formula 1 as inhibitors of protein tyrosine phosphatase SHP2 are disclosed. The pharmaceutical compositions comprising compounds of Formula 1, methods of synthesis of these compounds, methods of treatment for diseases associated with the aberrant activity of SHP2 such as cancer using these compounds or compositions containing these compounds are also disclosed.

【發明說明書】

【中文發明名稱】 SHP2抑制劑及其用途

【英文發明名稱】 SHP2 INHIBITORS AND USES THEREOF

【技術領域】

【0001】 相關申請案之交互參照

【0002】 本申請案主張於2018年3月21日向美國智慧財產局提出之美國臨時申請案案號62/646,107之效益，其全部內容於此併入作為參考。

【0003】 本發明係關於蛋白酪胺酸磷酸酶SHP2(Src 同源-2 磷酸酶，Src Homolgy-2 phosphatase)的抑制劑，及其用於治療SHP2所介導之疾病。具體而言，本發明係關於抑制SHP2的化合物與包括該些化合物之組合物，以及治療SHP2活性異常之相關疾病的方法與合成該些化合物的方法。

【先前技術】

【0004】 酪胺酸磷酸化(Tyrosyl phosphorylation)調控人體細胞從分化到生長與凋亡等過程。酪胺酸磷酸化是由蛋白酪胺酸激酶(protein-tyrosine kinases, PTK)與蛋白酪胺酸磷酸酶(protein-tyrosine phosphatases, PTP)所調控。由PTK與PTP之活性支配之調控失去平衡將導致各種疾病。

【0005】 SHP2是一種非受體型蛋白酪胺酸磷酸酶(PTP)，其是由蛋白酪胺酸磷酸酶非受體 11 型基因(Protein-tyrosine phosphatase non-receptor type 11, PTPN11)所編碼。SHP2 含有兩個 N 端 Src 同源 2 結構域(Src homology 2 domains)(N-SH2與C-SH2)、一個催化結構域(catalytic domain)以及一個C末端。

此蛋白質以無活性的、阻斷活性位點(active site)之自體抑制基礎的結構之形式存在。所述自體抑制狀態是透過參與來自N-SH2與催化結構域之殘基(residues)的結合網路來保持穩定。透過例如細胞激素(cytokines)或生長因子(growth factors)的刺激使SHP2酵素活化，且使SHP2的活性位點可利用在對於PTPN11受質的去磷酸化(dephosphorylation)。

【0006】 SHP2在多數組織中廣泛表現，並有助於各種細胞的功能，包括增殖、分化、細胞週期維持與遷移。SHP2透過Ras-絲裂原-活化蛋白激酶(Ras-mitogen-activated protein kinase)、JAK-STAT、表皮生長因子受體(EGFR)或磷脂酰肌醇3-激酶-AKT(phosphoinositol 3-kinase-AKT)途徑所參與之訊號傳遞。

【0007】 PTPN11基因突變使SHP2突變導致SHP2之催化活性過度活化，並已在數種人類疾病中被識別，諸如努南氏症候群(N Noonan Syndrome)、美洲豹症候群(Leopard Syndrome)、幼年型骨髓單核球性白血病(juvenile myelomonocytic leukemias)、神經母細胞瘤(neuroblastoma)、黑色素瘤(melanoma)、急性骨髓性白血病(acute myeloid leukemia)及乳癌、肺癌、惡性黑色素瘤、惡性神經母細胞瘤、肝癌與大腸癌。這些突變破壞N-SH2結構域與催化位點之間的自動抑制(auto-inhibition)，使其構型可接受受質，以使受體可到酵素的催化位點。

【0008】 除此之外，有愈來愈多證據顯示PTPN11/SHP2可能涉及腫瘤形成過程中的免疫逃避(immune evasion)，且因此，SHP2抑制劑可以刺激癌症患者的免疫反應。

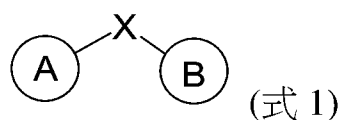
【0009】 再者，SHP2在JAK/STAT3途徑(JAK/STAT3 pathway)扮演重要的角色，其磷酸酶活性與系統性自體免疫(systemic autoimmunity)之間有明顯的關

聯性且因此，SHP2抑制劑可用於治療自體免疫疾病，諸如狼瘡(Lupus)與類風濕性關節炎(Rheumatoid Arthritis)。

【0010】 因此，在發展用來治療SHP2活性異常之各種相關疾病的新療法中，SHP2代表一個具有高度吸引力之標的。能夠抑制SHP2的活性之本揭露的化合物具有相當大的潛力，做為用於上述各種疾病的治療之小分子療法。

【發明內容】

【0011】 本揭露係關於一種由式1代表的化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽類；其中X為S、O、NR^A、CHR^A、SO、SO₂、CO或一鍵結；環A為選擇性經取代的芳基(aryl)、雜芳基(heteroaryl)或雙環系統(bicyclic ring system)；環B為選擇性經取代的包含非芳香環系統(non-aromatic ring system)與雜芳基的雜環系統(heterocyclic ring system)，其包括單環系統(mono-cyclic ring)、雙環系統(bicyclic ring system)、三環系統(tricyclic ring system)或四環系統(tetracyclic ring system)，其中雜環系統含有至少二個環氮原子(ring nitrogen atoms)；以及R^A為H或C₁₋₆烴基(hydrocarbyl)。

【0012】 在一些實施例中，包含一種治療與SHP2活性異常之相關疾病、異常或症狀的方法，所述疾病、異常或症狀諸如但不限制於癌症以及自體免疫異常，所述方法包括給予有需要之患者治療上有效劑量的本文所述之化合物、

或下表I代表的任何選擇性經取代的化合物或者其醫藥學上可接受之鹽類(在本文中統稱為標的化合物)。

【0013】 在一些實施例中，包含本文所述之化合物的用途，其諸如式1的化合物、本文所述之標的化合物在製備用來治療哺乳動物的癌症、自體免疫疾病、發炎性疾病以及其他由SHP2所介導之疾病的藥物。

【0014】 在一些實施例中，包括與至少一種醫藥學上可接受的媒劑(vehicle)、稀釋劑或載體(carrier)組合之醫藥學上有效劑量的本文所述之標的化合物之醫藥組合物、或者其醫藥學上可接受的鹽類。

【0015】 在一些實施例中，包含製備醫藥組合物的程序，其包括組合本文所述之標的化合物與至少一種醫藥學上可接受之載體。

【0016】 在一些實施例中，包含藥物，所述藥物包括治療上有效劑量的標的化合物之組合物。

【0017】 在一些實施例中，包含套件(kit)，所述套件包括上述之藥物以及指示用以治療與SHP2活性異常相關的疾病、異常或症狀之藥物的標籤。

【圖式簡單說明】

【0018】 無。

【實施方式】

【0019】 除非另有說明，否則任何本文中以結構、命名或任何其他形式提及的化合物包含其醫藥學上可接受之鹽類(諸如鈉鹽、鉀鹽與銨鹽，或是鹽酸鹽、硫酸鹽、甲酸鹽與三氟乙酸鹽)、前驅藥(prodrugs)(諸如酯類前驅藥)、替代固體

形式(alternate solid forms)(諸如同質異晶物(polymorphs)、溶劑合物(solvates)、水合物(hydrates)等)、互變異構物(tautomers)或者可以在如本文所述之使用化合物的條件下快速轉換為本文所述之化合物的任何其他化學物質。

【0020】 如未說明是否為立體化學(stereochemistry),則所述命名或結構描述(depiction)包含任何立體異構物(stereoisomer)或任何立體異構物之混合物。

【0021】 除非另有說明,否則當化合物或諸如芳基(aryl)的化學結構特徵被描述為「選擇性經取代的」時,所述化合物包含不具有取代基(即未經取代的(unsubstituted))之特徵,或者意思為具有一個或多個取代基(substituent)的「經取代的(substituted)」之特徵。術語「取代基」是廣義的,且包含通常由與母體化合物或結構特徵附接的一或多個氫原子佔據的位置之基團(moiety)。在一些實施例中,取代基可以是本領域習知的普通有機基團,其可具有15克/莫耳(g/mol)至50克/莫耳、15克/莫耳至100克/莫耳、15克/莫耳至150克/莫耳、15克/莫耳至200克/莫耳、15克/莫耳至300克/莫耳或者15克/莫耳至500克/莫耳的分子量(譬如,取代基原子的原子質量之總和)。在一些實施例中,取代基可以是本領域習知的普通有機基團,其可具有15克/莫耳至200克/莫耳的分子量。在一些實施例中,取代基包括或由0-30、0-20、0-10或0-5個碳原子,以及0-30、0-20、0-10或0-5個異質原子(heteroatoms)組成,其中每一個異質原子可獨立的為氮(N)、氧(O)、硫(S)、磷(P)、矽(Si)、氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)或碘(I),條件是取代基包含一個碳、氮、氧、硫、磷、矽、氟、氯、溴或碘原子。取代基的實例包括但不限制為烷基(alkyl)、烯基(alkenyl)、炔基(alkynyl)、雜烷基(heteroalkyl)、雜烯基(heteroalkenyl)、雜炔基(heteroalkynyl)、芳基(aryl)、雜芳基(heteroaryl)、羥基(hydroxy)、烷氧基

(alkoxy)、芳氧基(aryloxy)、醯基(acyl)、醯氧基(acyloxy)、烷基羧酸鹽(alkylcarboxylate)、硫醇基(thiol)、烷硫基(alkylthio)、腈基(cyano)、鹵素(halo)、硫羰基(thiocarbonyl)、氧-胺甲醯基(O-carbamyl)、氮-胺甲醯基(N-carbamyl)、氧-胺硫甲醯基(O-thiocarbamyl)、氮-胺硫甲醯基(N-thiocarbamyl)、碳-醯胺基(C-amido)、氮-醯胺基(N-amido)、硫-磺醯胺基(S-sulfonamido)、氮-磺醯胺基(N-sulfonamido)、異氰酸基(isocyanato)、氰硫基(thiocyanato)、異氰硫基(isothiocyanato)、硝基(nitro)、矽基(silyl)、次磺醯基(sulfenyl)、亞磺醯基(sulfinyl)、磺醯基(sulfonyl)、鹵烷基(haloalkyl)、鹵烷氧基(haloalkoxyl)、三鹵甲烷磺醯基(trihalomethanesulfonyl)、三鹵甲烷磺醯胺基(trihalomethanesulfonamido)、胺基(amino)、膦酸(phosphonic acid)等。

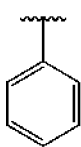
【0022】 方便起見，術語「分子量」就分子的基團或部份而言，說明分子的基團或部份中的原子之原子質量的總和，即使其可能非為一個完整的分子。

【0023】 術語「治療(treating)」或「治療(treatment)」包含對人類或其他動物之疾病的診斷、治癒(cure)、緩解、治療或預防，或是任何會影響人類或其他動物之身體的結構或任何功能的行為。

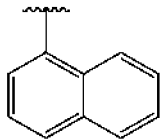
【0024】 式1化合物的任何位置之氫原子可以被氘(deuterium)置換。在一些實施例中，式1化合物含有一個或多個氘原子。

【0025】 關於式1，在一些實施例中，環A為：選擇性經取代的苯基(phenyl)、選擇性經取代的萘-1-基(naphthalen-1-yl)、選擇性經取代的吡啶-3-基(pyridin-3-yl)、選擇性經取代的吡啶-4-基(pyridin-4-yl)、選擇性經取代的2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基(2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)、選擇性經取代的1H-吡啶-4-

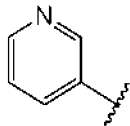
基(1H-indol-4-yl)、選擇性經取代的2-側氧基吲哚啉-4-基(2-oxoindolin-4-yl)、選擇性經取代的吲哚啉-4-基(indolin-4-yl)、選擇性經取代的3-(2-側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-甲醯胺基)苯基(3-(2-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrole-3-carboxamido)phenyl)、選擇性經取代的3-(4-側氧基-4H-吡啶並[1,2-a]嘧啶-3-甲醯胺基)苯基(3-(4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidine-3-carboxamido)phenyl)、選擇性經取代的3-(4-側氧基-4H-吡嗪[1,2-a]嘧啶-3-甲醯胺基)苯基(3-(4-oxo-4H-pyrazino[1,2-a]pyrimidine-3-carboxamido)phenyl)、選擇性經取代的3-(5-側氧基-5H-噻唑並[3,2-a]嘧啶-6-甲醯胺基)苯基(3-(5-oxo-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidine-6-carboxamido)phenyl)、選擇性經取代的3-(5-側氧基-1,5-二氫咪唑並[1,2-a]嘧啶-6-甲醯胺基)苯基(3-(5-oxo-1,5-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidine-6-carboxamido)phenyl)、或者選擇性經取代的3-(4-側氧基-6,7,8,9-四氫-4H-吡啶並[1,2-a]嘧啶-3-甲醯胺基)苯基(3-(4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidine-3-carboxamido)phenyl)。舉例而言，環A可為2,3-二氯苯基(2,3-dichlorophenyl)、2,3-二氯吡啶-4-基(2,3-dichloropyridin-4-yl)或者2-胺基-3-氯吡啶-4-基(2-amino-3-chloropyridin-4-yl)。



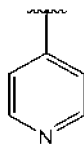
苯基



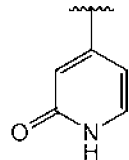
萘-1-基



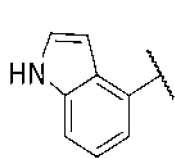
吡啶-3-基



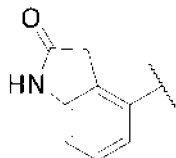
吡啶-4-基



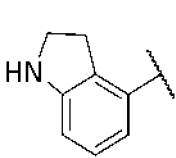
、2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基、



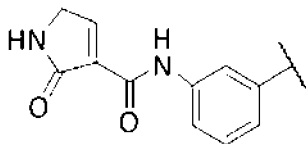
1H-吡啶-4-基



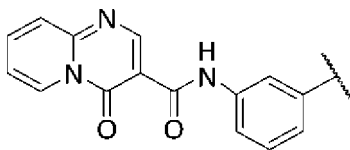
2-側氧基吡啶-4-基



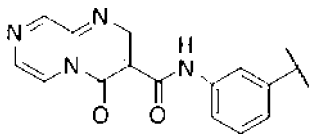
吡啶-4-基



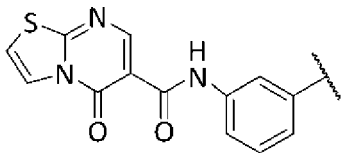
3-(2-側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-甲醯胺基)苯基



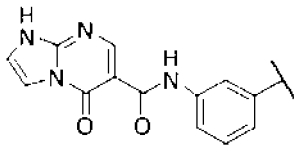
3-(4-側氧基-4H-吡啶並[1,2-a]嘧啶-3-甲醯胺基)苯基



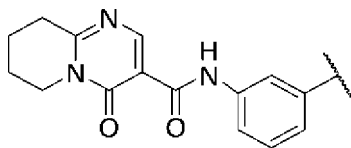
3-(4-側氧基-4H-吡嗪[1,2-a]嘧啶-3-甲醯胺基)苯基



3-(5-側氧基-5H-噻唑並[3,2-a]嘧啶-6-甲醯胺基)苯基



3-(5-側氧基-1,5-二氫咪唑並[1,2-a]嘧啶-6-甲醯胺基)苯基



3-(4-側氧基-6,7,8,9-四氫-4H-吡啶並[1,2-a]嘧啶-3-甲醯胺基)苯基

【0026】 在一些實施例中，環A為未取代的。

【0027】 在一些實施例中，環A具有一個氯取代基。

【0028】 在一些實施例中，環A具有兩個氯取代基。

【0029】 在一些實施例中，環A具有在2-與3-位置5之兩個氯取代基。舉例而言，環A為2,3-二氯苯基。

【0030】 在一些實施例中，環A具有一個 CF_3 取代基。

【0031】 在一些實施例中，環A具有在2-位置的 CF_3 取代基。

【0032】 在一些實施例中，環A具有一個 NH_2 取代基。

【0033】 在一些實施例中，環A具有一個 NH_2 取代基與一個氯取代基。

【0034】 在一些實施例中，環A具有一個 NH_2 取代基與一個氯取代基，所述氯取代基在2-位置以及所述 NH_2 取代基在5-位置。

【0035】 在一些實施例中，環A具有一個 NH_2 取代基與一個氯取代基，所述氯取代基在2-位置以及所述 NH_2 取代基在3-位置。

【0036】 在一些實施例中，環A具有一個 NH_2 取代基與一個氯取代基，所述氯取代基在3-位置以及所述 NH_2 取代基在2-位置。

【0037】 在一些實施例中，環A具有一個 $-\text{OCH}_3$ 取代基。

【0038】 在一些實施例中，環A具有一個 $-\text{OCH}_3$ 取代基與一個氯取代基。

【0039】 在一些實施例中，環A具有一個 $-\text{OCH}_3$ 取代基與一個氯取代基，所述氯取代基在2-位置以及所述 $-\text{OCH}_3$ 取代基在3-位置。

【0040】 在一些實施例中，環A具有一個氟取代基。

【0041】 在一些實施例中，環A具有兩個氟取代基。

【0042】 在一些實施例中，環A具有在相同的位置之兩個氟取代基。

【0043】 在一些實施例中，環A具有在2-以及3-位置的兩個氟取代基。

【0044】 在一些實施例中，環A具有一個氟取代基與一個氯取代基。

【0045】 在一些實施例中，環A具有一個氟取代基與一個氯取代基，所述氯取代基在2-位置以及所述氟取代基在3-位置。

【0046】 在一些實施例中，環A具有一個乙醯基(acetyl)取代基。

【0047】 在一些實施例中，環A具有一個 CH_3 取代基。

【0048】 在一些實施例中，環A具有在相同的位置的兩個 CH_3 取代基。

【0049】 在一些實施例中，環A具有一個 CH_3 取代基與一個氯取代基。

【0050】 在一些實施例中，環A具有一個 CH_3 取代基與一個氯取代基，所述氯取代基在2-位置以及所述 CH_3 取代基在4-位置。

【0051】 在一些實施例中，環A具有一個 CH_3 取代基與一個氯取代基，所述氯取代基在2-位置以及所述 CH_3 取代基在3-位置。

【0052】 在一些實施例中，環A具有一個 CH_3 取代基與兩個氟取代基。

【0053】 在一些實施例中，環A具有一個 CH_3 取代基與兩個氟取代基，所述兩個氟取代基在相同的位置。

【0054】 在一些實施例中，環A具有一個 OH 取代基。

【0055】 在一些實施例中，環A具有一個 OH 取代基與一個氯取代基。

【0056】 在一些實施例中，環A具有多個取代基，所述多個取代基為上述取代基之任何組合。

【0057】 關於式1，在一些實施例中，環B為：選擇性經取代的6-側氧基-5-(哌啶-1-基)-1,6-二氫吡嗪-2-基(6-oxo-5-(piperidin-1-yl)-1,6-dihydropyrazin-2-yl)、選擇性經取代的6-側氧基-5-(吡咯啉-1-基)-1,6-二氫吡嗪-2-基(6-oxo-5-(pyrrolidin-1-yl)-1,6-dihydropyrazin-2-yl)、選擇性經取代的5-(六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基(5-(hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrazin-2-yl)取代、選擇性經取代的5-(3,6-二氮雜雙環[3.2.0]庚-6-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基(5-(3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrazin-2-yl)、選擇性經取代的6-側氧基-5-(2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-1,6-二氫吡嗪-2-基(6-oxo-5-(2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-1,6-dihydropyrazin-2-yl)、選擇性經取代的6-側氧基-5-(哌啶-4-基胺基)-1,6-二氫吡嗪-2-基(6-oxo-5-(piperidin-4-ylamino)-1,6-dihydropyrazin-2-yl)、選擇性經取代的6-側氧基-5-(螺環[雙環[3.1.0]己烷-3,4'-哌啶]-1'-基)-1,6-二氫吡嗪-2-基(6-oxo-5-(spiro[bicyclo[3.1.0]hexane-3,4'-piperidin]-1'-yl)-1,6-dihydropyrazin-2-yl)、選擇性經取代的6-側氧基-5-(8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-1,6-二氫吡嗪-2-基(6-oxo-5-(8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-1,6-dihydropyrazin-2-yl)、選擇性經取代的4-側氧基-6-(哌啶-1-基)-4,5-二氫-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-3-基(4-oxo-6-(piperidin-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl)、選擇性經取代的4-側氧基-6-(吡咯啉-1-基)-4,5-二氫-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-3-基(4-oxo-6-(pyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl)、選擇性經取代的4-側氧基-2-(哌啶-1-基)-3,4-二氫喹唑啉-5-基

(4-oxo-2-(piperidin-1-yl)-3,4-dihydroquinazolin-5-yl)、選擇性經取代的4-側氧基-2-(哌啶-1-基)-3,4-二氫吡啶並[3,4-d]嘧啶-5-基

(4-oxo-2-(piperidin-1-yl)-3,4-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-5-yl)、選擇性經取代的7-側氧基-2-(哌啶-1-基)-7,8-二氫吡啶並[2,3-d]嘧啶-5-基

(7-oxo-2-(piperidin-1-yl)-7,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-5-yl)、選擇性經取代的5-(哌啶-1-基)-1H-吡唑並[4,3-d]噻唑-3-基

(5-(piperidin-1-yl)-1H-pyrazolo[4,3-d]thiazol-3-yl)、選擇性經取代的7-側氧基-6-(哌啶-4-基)-6,7-二氫-1H-吡唑並[4,3-d]嘧啶-3-基

(7-oxo-6-(piperidin-4-yl)-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-3-yl)、選擇性經取代的6-側氧基-8-(哌啶-1-基)-6,7-二氫-1H-嘌呤-2-基

(6-oxo-8-(piperidin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-yl)、選擇性經取代的8-(哌啶-1-基)-7H-嘌呤-2-基(8-(piperidin-1-yl)-7H-purin-2-yl)、選擇性經取代的6-側氧基-2-(吡咯啶-1-基)-1,6-二氫嘧啶-5-基

(6-oxo-2-(pyrrolidin-1-yl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)、選擇性經取代的6-側氧基-2-(哌啶-1-基)-1,6-二氫嘧啶-5-基

(6-oxo-2-(piperidin-1-yl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)、選擇性經取代的6-側氧基-2-(2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-1,6-二氫嘧啶-5-基

(6-oxo-2-(2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)、選擇性經取代的2-(3,6-二氮雜雙環[3.2.0]庚-6-基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基

(2-(3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)、選擇性經取代的2-(六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基

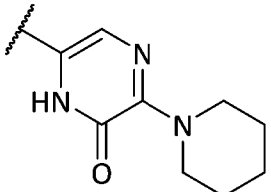
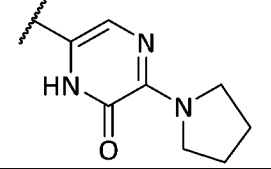
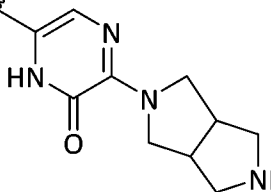
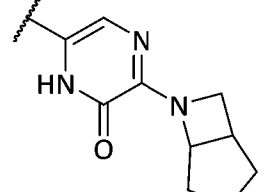
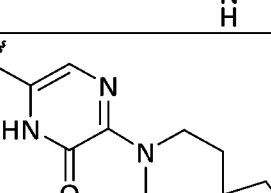
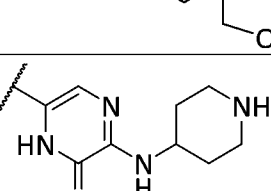
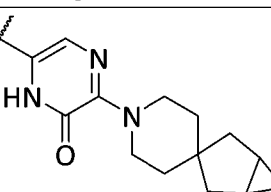
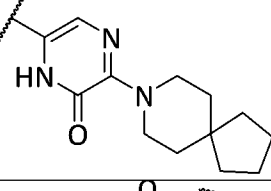
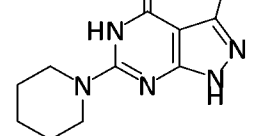
(2-(hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)、選擇性經取代的2-(3-氮雜雙環[3.2.0]庚-3-基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基(2-(3-azabicyclo[3.2.0]heptan-3-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)、選擇性經取代的6-側氧基-2-(2-氮雜螺環[3.4]辛-2-基)-1,6-二氫嘧啶-5-基(6-oxo-2-(2-azaspiro[3.4]octan-2-yl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)、選擇性經取代的2-(3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基(2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)、選擇性經取代的6-側氧基-2-(2-氮雜螺環[3.4]辛-2-基)-1,6-二氫嘧啶-5-基(6-oxo-2-(2-azaspiro[3.4]octan-2-yl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)、選擇性經取代的5-側氧基-6-(2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-4,5-二氫-1H-吡唑並[3,4-b]吡嗪-3-基

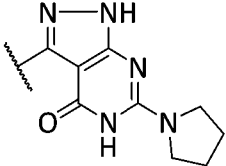
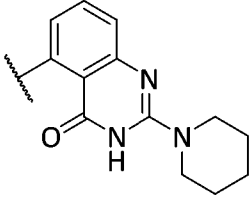
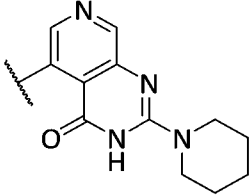
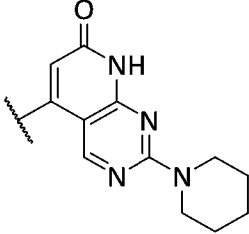
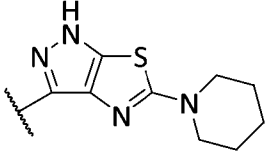
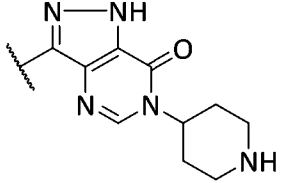
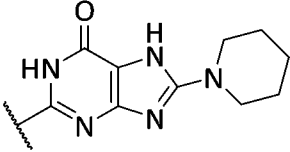
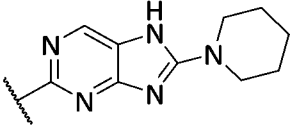
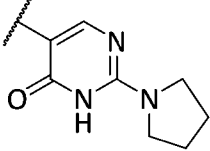
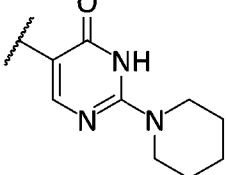
(5-oxo-6-(2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazolo[3,4-b]pyrazin-3-yl)取代、選擇性經取代的5-側氧基-6-(哌啶-1-基)-4,5-二氫-1H-吡唑並[3,4-b]吡嗪-3-基(5-oxo-6-(piperidin-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazolo[3,4-b]pyrazin-3-yl)、選擇性經取代的6-(哌啶-1-基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-3-基(6-(piperidin-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl)、選擇性經取代的6-側氧基-5-(2-氮雜螺環[3.4]辛-2-基)-1,6-二氫吡嗪-2-基(6-oxo-5-(2-azaspiro[3.4]octan-2-yl)-1,6-dihydropyrazin-2-yl)、選擇性經取代的1-環己基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基(1-cyclohexyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)取代、選擇性經取代的5-(3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基(5-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrazin-2-yl)、選擇性經取代的

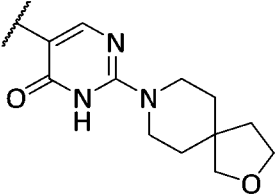
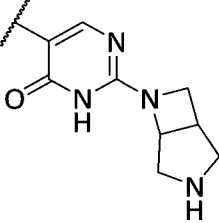
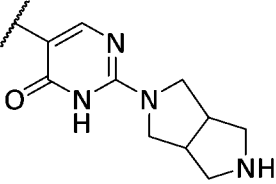
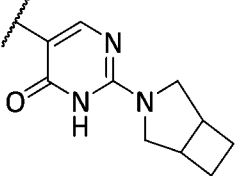
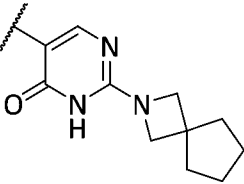
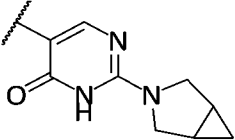
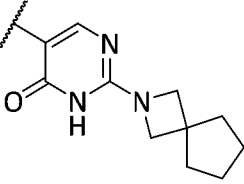
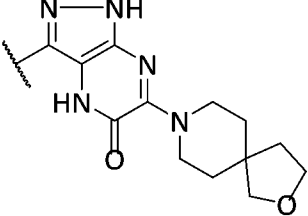
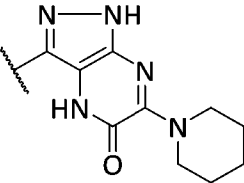
6-側氧基-5-(3H-螺環[苯並呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-1,6-二氫吡嗪-2-基
(6-oxo-5-(3H-spiro[benzofuran-2,4'-piperidin]-1'-yl)-1,6-dihydropyrazin-2-yl)、選擇
性經取代的4-側氧基-2-(2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-4,7-二氫-3H-吡咯並
[2,3-d] 噻 啉 -5- 基
(4-oxo-2-(2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-4,7-dihydro-3H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-
5-yl)、選擇性經取代的5-(5,7-二氫螺環[環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-基)-6-側氧基
-1,6- 二 氫 吡 嗪 -2- 基
(5-(5,7-dihydrospiro[cyclopenta[b]pyridine-6,4'-piperidin]-1'-yl)-6-oxo-1,6-dihydro-
pyrazin-2-yl)、選擇性經取代的5-(1,3-二氫螺環[茚-2,4'-哌啶]-1'-基)-6-側氧基-1,6-
二 氫 吡 嗪 -2- 基
(5-(1,3-dihydrospiro[indene-2,4'-piperidin]-1'-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrazin-2-yl)、選
擇性經取代的5-(4,6-二氫螺環[環戊[d]噻唑-5,4'-哌啶]-1'-基)-6-側氧基-1,6-二氫
吡 嗪 -2- 基
(5-(4,6-dihydrospiro[cyclopenta[d]thiazole-5,4'-piperidin]-1'-yl)-6-oxo-1,6-dihydro-
pyrazin-2-yl)、或者選擇性經取代的6-側氧基-5-(螺環[吲哚啉-2,4'-哌啶]-1'-基)-1,6-
二 氫 吡 嗪 -2- 基
(6-oxo-5-(spiro[indoline-2,4'-piperidin]-1'-yl)-1,6-dihydropyrazin-2-yl)。一些適合的
環B基團(groups)之核心結構列於下表1A中。

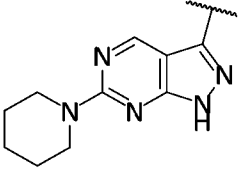
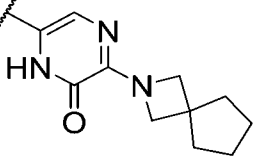
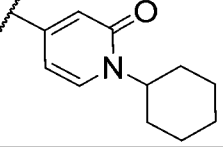
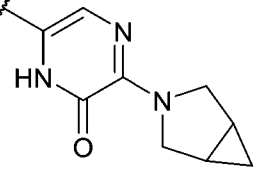
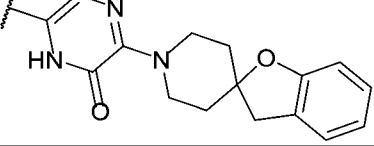
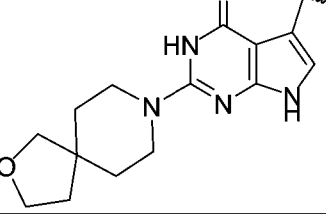
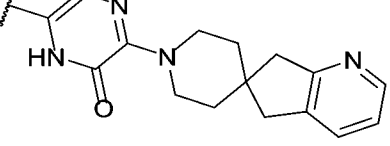
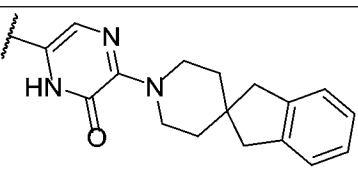
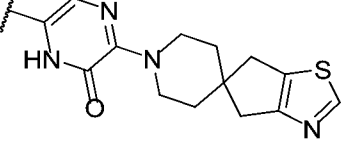
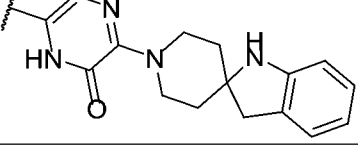
表1A

結構	命名
----	----

	6-側氧基-5-(哌啶-1-基)-1,6-二氫吡嗪-2-基
	6-側氧基-5-(吡咯啶-1-基)-1,6-二氫吡嗪-2-基
	5-(六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基
	5-(3,6-二氫雜雙環[3.2.0]庚-6-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基
	6-側氧基-5-(2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-1,6-二氫吡嗪-2-基
	6-側氧基-5-(哌啶-4-基胺基)-1,6-二氫吡嗪-2-基
	6-側氧基-5-(螺環[雙環[3.1.0]己烷-3,4'-哌啶]-1'-基)-1,6-二氫吡嗪-2-基
	6-側氧基-5-(8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-1,6-二氫吡嗪-2-基
	4-側氧基-6-(哌啶-1-基)-4,5-二氫-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-3-基

	4-側氧基-6-(吡咯啉-1-基)-4,5-二氫-1H-吡嗪並[3,4-d]嘧啶-3-基
	4-側氧基-2-(哌啶-1-基)-3,4-二氫喹唑啉-5-基
	4-側氧基-2-(哌啶-1-基)-3,4-二氫吡啶並[3,4-d]嘧啶-5-基
	7-側氧基-2-(哌啶-1-基)-7,8-二氫吡啶並[2,3-d]嘧啶-5-基
	5-(哌啶-1-基)-1H-吡嗪並[4,3-d]噻唑-3-基
	7-側氧基-6-(哌啶-4-基)-6,7-二氫-1H-吡嗪並[4,3-d]嘧啶-3-基
	6-側氧基-8-(哌啶-1-基)-6,7-二氫-1H-嘌呤-2-基
	8-(哌啶-1-基)-7H-嘌呤-2-基
	6-側氧基-2-(吡咯啉-1-基)-1,6-二氫嘧啶-5-基
	6-側氧基-2-(哌啶-1-基)-1,6-二氫嘧啶-5-基

	6-側氧基-2-(2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-1,6-二 氫嘧啶-5-基
	2-(3,6-二氮雜雙環[3.2.0]庚-6-基)-6-側氧基-1,6-二氫 嘧啶-5-基
	2-(六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-6-側氧基-1,6-二 氫嘧啶-5-基
	2-(3-氮雜雙環[3.2.0]庚-3-基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶 -5-基
	6-側氧基-2-(2-氮雜螺環[3.4]辛-2-基)-1,6-二氫嘧啶 -5-基
	2-(3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶 -5-基
	6-側氧基-2-(2-氮雜螺環[3.4]辛-2-基)-1,6-二氫嘧啶 -5-基
	5-側氧基-6-(2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-4,5-二 氫-1H-吡唑並[3,4-b]吡嗪-3-基
	5-側氧基-6-(哌啶-1-基)-4,5-二氫-1H-吡唑並[3,4-b]吡 嗪-3-基

	6-(哌啶-1-基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-3-基
	6-側氧基-5-(2-氮雜螺環[3.4]辛-2-基)-1,6-二氫吡嗪-2-基
	1-環己基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基
	5-(3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基
	6-側氧基-5-(3H-螺環[苯並呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-1,6-二氫吡嗪-2-基
	4-側氧基-2-(2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-4,7-二氫-3H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-5-基
	5-(5,7-二氫螺環[環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基
	5-(1,3-二氫螺環[茛-2,4'-哌啶]-1'-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基
	5-(4,6-二氫螺環[環戊[d]噻唑-5,4'-哌啶]-1'-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基
	6-側氧基-5-(螺環[吲哚啉-2,4'-哌啶]-1'-基)-1,6-二氫吡嗪-2-基

【0058】 在一些實施例中，環B為未取代的。

【0059】 在一些實施例中，環B具有一個 $-\text{CH}_3$ 取代基。

【0060】 在一些實施例中，環B具有一個 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 取代基。

【0061】 在一些實施例中，環B具有一個 $-\text{NH}_2$ 取代基。

【0062】 在一些實施例中，環B具有一個 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 取代基。

【0063】 在一些實施例中，環B具有一個 1-胺基丙-2-基 (1-aminopropan-2-yl) 取代基。

【0064】 在一些實施例中，環B具有一個 $-\text{CN}$ 取代基。

【0065】 在一些實施例中，環B具有一個 $-\text{F}$ 取代基。

【0066】 在一些實施例中，環B具有一個 $-\text{Cl}$ 取代基。

【0067】 在一些實施例中，環B具有一個 $-\text{CH}_2\text{F}$ 取代基。

【0068】 在一些實施例中，環B具有一個 $-\text{OH}$ 取代基。

【0069】 在一些實施例中，環B具有一個 $-\text{OCH}_3$ 取代基。

【0070】 在一些實施例中，環B具有多個取代基，所述多個取代基為上述取代基之任何組合。

【0071】 關於式1，在一些實施例中，X為：硫、氧、 NR^A 、 CHR^A 、 SO 、 SO_2 、 CO 或一鍵結。在一些實施例中，X為硫。在一些實施例中，X為一鍵結。在一些實施例中，X為氧。在一些實施例中，X為 NH 。在一些實施例中，X為 $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ 。在一些實施例中，X為 CH_2 。

【0072】 關於式1，在一些實施例中， R^A 為氫或 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中， R^A 為氫。在一些實施例中， R^A 為 CH_3 。

【0073】 於下列附錄A中，說明環A之多種可能性。環A可以是所述多種可能性中的任何核心結構，其中所述核心結構為選擇性經取代的。

附錄A：

苯基、

2,3-二氯苯基、

萘-1-基、

2-(三氟甲基)苯基(2-(trifluoromethyl)phenyl)、

2-(三氟甲基)吡啶-3-基(2-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)、

5-胺基-2-氯苯基(5-amino-2-chlorophenyl)、

5-胺基-2-氯吡啶-3-基(5-amino-2-chloropyridin-3-yl)、

3-胺基-2-氯苯基(3-amino-2-chlorophenyl)、

2-胺基-3-氯吡啶-4-基(2-amino-3-chloropyridin-4-yl)、

2-氯-3-甲氧基苯基(2-chloro-3-methoxyphenyl)、

3-氯-2-甲氧基吡啶-4-基(3-chloro-2-methoxypyridin-4-yl)、

3-氟-1H-吡咯-4-基(3-fluoro-1H-indol-4-yl)、

3,3-二氟-2-側氧基吡咯-4-基(3,3-difluoro-2-oxoindolin-4-yl)、

1-乙醯基-3,3-二氟吡咯-4-基(1-acetyl-3,3-difluoroindolin-4-yl)、

2-氯-3-(4-羥基-1,5,5-三甲基-2-側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-甲醯胺基)苯基
(2-chloro-3-(4-hydroxy-1,5,5-trimethyl-2-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrole-3-carbox
amido)phenyl)、

2-氯-3-(2-羥基-4-側氧基-4H-吡啶並[1,2-a]嘧啶-3-甲醯胺基)苯基
(2-chloro-3-(2-hydroxy-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidine-3-carboxamido)phenyl)、

2-氯-3-(2-羥基-4-側氧基-4H-吡嗪[1,2-a]嘧啶-3-甲醯胺基)苯基
(2-chloro-3-(2-hydroxy-4-oxo-4H-pyrazino[1,2-a]pyrimidine-3-carboxamido)phenyl)、

2-氯-3-(7-羥基-5-側氧基-5H-噻唑並[3,2-a]嘧啶-6-甲醯胺基)苯基
(2-chloro-3-(7-hydroxy-5-oxo-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidine-6-carboxamido)phenyl)、

2-氯-3-(7-羥基-5-側氧基-1,5-二氫咪唑並[1,2-a]嘧啶-6-甲醯胺基)苯基
(2-chloro-3-(7-hydroxy-5-oxo-1,5-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidine-6-carboxamido)phenyl)、

2-氯-3-(2-羥基-4-側氧基-6,7,8,9-四氫-4H-吡啶並[1,2-a]嘧啶-3-甲醯胺基)苯基
(2-chloro-3-(2-hydroxy-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidine-3-carboxamido)phenyl)、

2,3-二氯吡啶-4-基、

2,3-二氟苯基(2,3-difluorophenyl)、

3-氯-2-氟吡啶-4-基(3-chloro-2-fluoropyridin-4-yl)、

2,3-二氯吡啶-4-基(2,3-difluoropyridin-4-yl)、

2-氯-3-甲基苯基(2-chloro-3-methylphenyl)、

3-氯-2-甲基吡啶-4-基(3-chloro-2-methylpyridin-4-yl)、

3,3- 二 氯 -1- 甲 基 -2- 側 氧 基 吲 哚 啉 -4- 基
(3,3-difluoro-1-methyl-2-oxoindolin-4-yl) 、

3- 氯 -1- 甲 基 -2- 側 氧 基 -1,2- 二 氫 吡 啶 -4- 基
(3-chloro-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl) ， 或 者

2-氯-3-氟苯基(2-chloro-3-fluorophenyl) 。

【0074】 於下列附錄B中，說明環B之多種可能性。環B可以是所述多種可能性中的任何核心結構，其中所述核心結構為選擇性經取代的。

附錄B：

5-(4- 胺 基 甲 基)-4- 甲 基 哌 啶 -1- 基)-6- 側 氧 基 -1,6- 二 氫 吡 嗪 -2- 基
(5-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrazin-2-yl) 、

5-(3- 胺 基 甲 基)-3- 甲 基 吡 咯 啶 -1- 基)-6- 側 氧 基 -1,6- 二 氫 吡 嗪 -2- 基
(5-(3-(aminomethyl)-3-methylpyrrolidin-1-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrazin-2-yl) 、

5-(六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基、

5-(3,6-二氮雜雙環[3.2.0]庚-6-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基、

(S)-5-(4-胺基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基

((S)-5-(4-amino-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrazin-2-yl) 、

6-側氧基-5-(哌啶-4-基胺基)-1,6-二氫吡嗪-2-基、

5-(2-胺基螺環[雙環[3.1.0]己烷-3,4'-哌啶]-1'-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基

(5-(2-aminospiro[bicyclo[3.1.0]hexane-3,4'-piperidin]-1'-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrazin-2-yl) 、

5-((1R,3R)-1-胺基-3-甲基-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基

(5-((1R,3R)-1-amino-3-methyl-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrazin-2-yl) 、

(6-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-4-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-3-基) 胺基

((6-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)-4-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl)amino) 、

6-(3-(胺基甲基)-3-甲基吡咯啶-1-基))-4-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-3-基

(6-(3-(aminomethyl)-3-methylpyrrolidin-1-yl)-4-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl) 、

7-胺基-2-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-4-側氧基-3,4-二氫喹啉-5-基

(7-amino-2-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-5-yl) 、

2-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-4-側氧基-3,4-二氫吡啶並[3,4-d]嘧啶-5-基

(2-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)-4-oxo-3,4-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-5-yl) 、

2-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-7-側氧基-7,8-二氫吡啶並[2,3-d]嘧啶-5-基

(2-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-5-yl) 、

5-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-1H-吡唑並[4,3-d]噻唑-3-基
(5-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)-1H-pyrazolo[4,3-d]thiazol-3-yl) 、
6-(1-(1-胺基丙-2-基)哌啶-4-基)-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑並[4,3-d]嘧啶-3-基

(6-(1-(1-aminopropan-2-yl)piperidin-4-yl)-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-3-yl) 、

8-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-6-側氧基-6,7-二氫-1H-嘌呤-2-基
(8-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-2-yl) 、

6-胺基-8-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-7H-嘌呤-2-基
(6-amino-8-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)-7H-purin-2-yl) 、

4-胺基-2-(3-(胺基甲基)-3-甲基吡咯啶-1-基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基
(4-amino-2-(3-(aminomethyl)-3-methylpyrrolidin-1-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl) 、

2-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-4-氰基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基

(2-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)-4-cyano-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl) 、

4-胺基-2-(4-胺基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基

(4-amino-2-(4-amino-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl) 、

4-胺基-2-(3,6-二氮雜雙環[3.2.0]庚-6-基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基

(4-amino-2-(3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl) 、

4-胺基-2-(六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基

(4-amino-2-(hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl) 、

4-胺基-2-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基

(4-amino-2-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl) 、

4-胺基-2-(6-胺基-3-氮雜雙環[3.2.0]庚-3-基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基

(4-amino-2-(6-amino-3-azabicyclo[3.2.0]heptan-3-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl) 、

4-胺基-2-(6-胺基-2-氮雜螺環[3.4]辛-2-基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基

(4-amino-2-(6-amino-2-azaspiro[3.4]octan-2-yl)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl) 、

4-胺基-2-(6-胺基-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基

(4-amino-2-(6-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl) 、

4-胺基-2-(6-胺基-2-氮雜螺環[3.4]辛-2-基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基
(4-amino-2-(6-amino-2-azaspiro[3.4]octan-2-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl) 、
5-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基
(5-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyrazin-2-yl) 、
5-(4-胺基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基
(5-(4-amino-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrazin-2-yl) 、
(S)-5-(4-胺基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡
嗪 -2- 基
((S)-5-(4-amino-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydrop
yrazin-2-yl) 、
5-(2-胺基螺環[雙環[3.1.0]己烷-3,4'-哌啶]-1'-基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫
吡 嗪 -2- 基
(5-(2-aminospiro[bicyclo[3.1.0]hexane-3,4'-piperidin]-1'-yl)-1-methyl-6-oxo-1,
6-dihydropyrazin-2-yl) 、
5-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-6-側氧基-1,6-二
氫 吡 嗪 -2- 基
(5-((3S,4S)-4-amino-3-methyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-oxo-1,6-dihy
dropyrazin-2-yl) 、
5-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-1-甲基-6-側氧基
-1,6- 二 氫 吡 嗪 -2- 基

(5-((3S,4S)-4-amino-3-methyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyrazin-2-yl) 、

5-((1R,3R)-1-胺基-3-甲基-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二
 氫 吡 嗪 -2- 基

(5-((1R,3R)-1-amino-3-methyl-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyrazin-2-yl) 、

5-(4-胺基甲基)-4-甲基嘧啶-1-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基、

6-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-4-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-3-基

(6-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)-4-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl) 、

6-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-4-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡啶並
[3,4-b] 吡 嗪 -3- 基

(6-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)-4-methyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazolo[3,4-b]pyrazin-3-yl) 、

6-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑並[3,4-b]吡嗪-3-基

(6-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazolo[3,4-b]pyrazin-3-yl) 、

6-(3-(胺基甲基)-3-甲基吡咯啉-1-基)-5-甲基-4-側氧基-4,5-二氫-1H-吡啶並
[3,4-d] 噻 啉 -3- 基

(6-(3-(aminomethyl)-3-methylpyrrolidin-1-yl)-5-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl) 、

6-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-5-甲基-4-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑並 [3,4-d] 嘧啶 -3- 基

(6-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)-5-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl) 、

6-(4-(胺基甲基)-4- 甲基哌啶 -1- 基)-1H- 吡唑 並 [3,4-d] 嘧啶 -3- 基

(6-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl) 、

4-胺基-2-(六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶 -5- 基

(4-amino-2-(hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl) 、

4-胺基-2-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-6-側氧基 -1,6- 二 氫 嘧 啶 -5- 基

(4-amino-2-((3S,4S)-4-amino-3-methyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl) 、

4-胺基-2-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-1-甲基-6-側 氧 基 -1,6- 二 氫 嘧 啶 -5- 基

(4-amino-2-((3S,4S)-4-amino-3-methyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl) 、

4-胺基-2-(6-胺基-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶
-5- 基

(4-amino-2-(6-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl) 、

4-胺基-2-(6-胺基-3-氮雜雙環[3.2.0]庚-3-基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶
-5- 基

(4-amino-2-(6-amino-3-azabicyclo[3.2.0]heptan-3-yl)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl) 、

5-(4-(胺基甲基)-4-氟哌啶-1-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基
(5-(4-(aminomethyl)-4-fluoropiperidin-1-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrazin-2-yl) 、

5-(4-(胺基甲基)-4-羥基哌啶-1-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基
(5-(4-(aminomethyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrazin-2-yl) 、

(R)-5-(6-胺基-2-氮雜螺環[3.4]辛-2-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基
((R)-5-(6-amino-2-azaspiro[3.4]octan-2-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrazin-2-yl) 、

(S)-5-(6-胺基-2-氮雜螺環[3.4]辛-2-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基
((S)-5-(6-amino-2-azaspiro[3.4]octan-2-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrazin-2-yl) 、

1-(3-胺基環己基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基
(1-(3-aminocyclohexyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl) 、

(R)-5-(4-胺基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基
((R)-5-(4-amino-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrazin-2-yl) 、

5-(4-胺基-4-(氟甲基)哌啶-1-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基
 (5-(4-amino-4-(fluoromethyl)piperidin-1-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrazin-2-yl)、
 5-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-6-側氧基-1,6-二
 氫吡嗪-2-基、
 (R)-5-(1-胺基-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基
 ((R)-5-(1-amino-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrazin-2-yl)、
 5-(6-胺基-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基
 (5-(6-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrazin-2-yl)、
 (R)-5-(3-胺基-3H-螺環[苯並呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪
 -2-基
 ((R)-5-(3-amino-3H-spiro[benzofuran-2,4'-piperidin]-1'-yl)-6-oxo-1,6-dihydro
 pyrazin-2-yl)、
 2-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-3-甲基-4-側氧基
 -4,7-二氫-3H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-5-基
 (2-((3S,4S)-4-amino-3-methyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-3-methyl-4-ox
 o-4,7-dihydro-3H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)、
 2-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-4-側氧基-4,7-二
 氫-3H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-5-基
 (2-((3S,4S)-4-amino-3-methyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-4-oxo-4,7-dihy
 dro-3H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)、
 (R)-5-(1-胺基-3,3-二氟-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-
 基

((R)-5-(1-amino-3,3-difluoro-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrazin-2-yl) 、

5-(((1R)-1-胺基-3-氟-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基(5-(((1R)-1-amino-3-fluoro-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrazin-2-yl) 、

(S)-5-(5-胺基-5,7-二氫螺環[環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基

((S)-5-(5-amino-5,7-dihydrospiro[cyclopenta[b]pyridine-6,4'-piperidin]-1'-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrazin-2-yl) 、

(S)-5-(1-胺基-1,3-二氫螺環[茛-2,4'-哌啶]-1'-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基((S)-5-(1-amino-1,3-dihydrospiro[indene-2,4'-piperidin]-1'-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrazin-2-yl) 、

(S)-5-(4-胺基-2-氯-4,6-二氫螺環[環戊[d]噻唑-5,4'-哌啶]-1'-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基

((S)-5-(4-amino-2-chloro-4,6-dihydrospiro[cyclopenta[d]thiazole-5,4'-piperidin]-1'-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrazin-2-yl) 、

(R)-5-(3-胺基螺環[吲哚啉-2,4'-哌啶]-1'-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基((R)-5-(3-aminospiro[indoline-2,4'-piperidin]-1'-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrazin-2-yl) ，或者

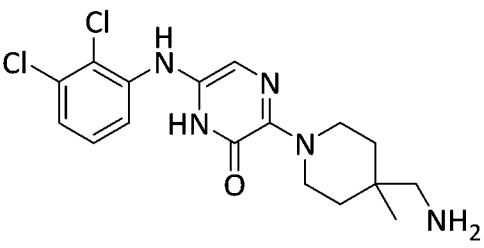
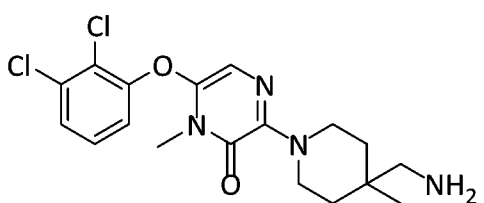
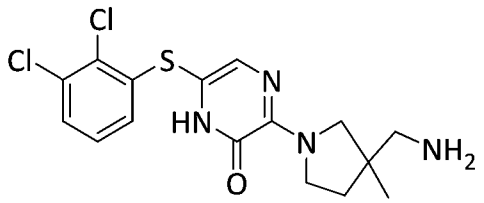
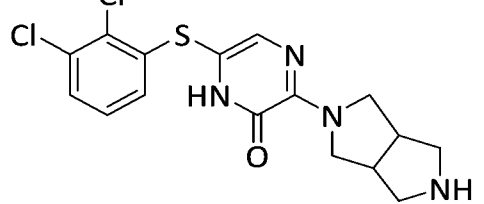
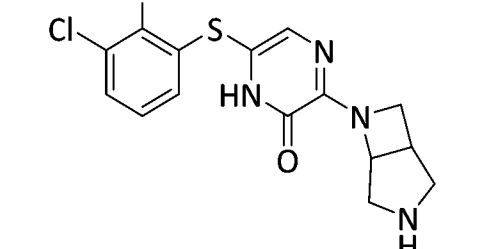
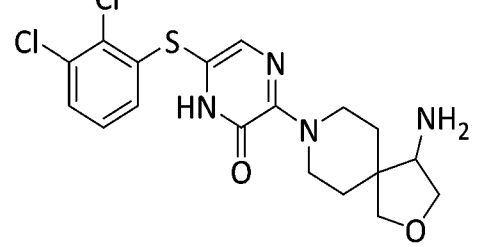
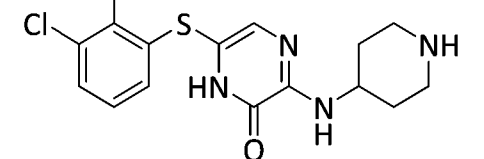
(S)-5-(1-胺基-4-甲氧基-1,3-二氫螺環[茛-2,4'-哌啶]-1'-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基

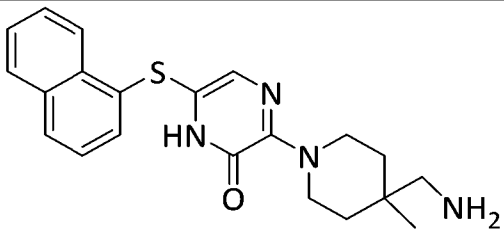
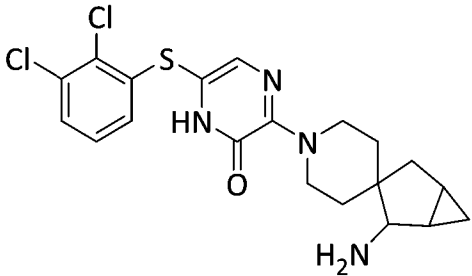
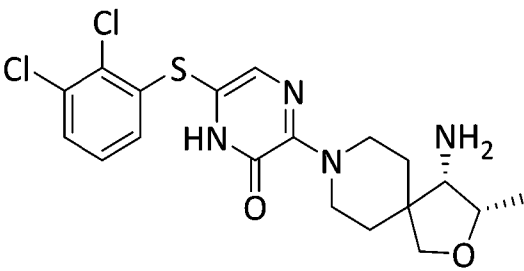
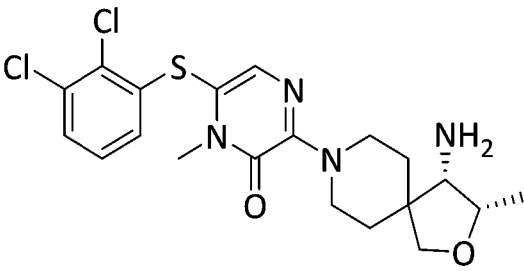
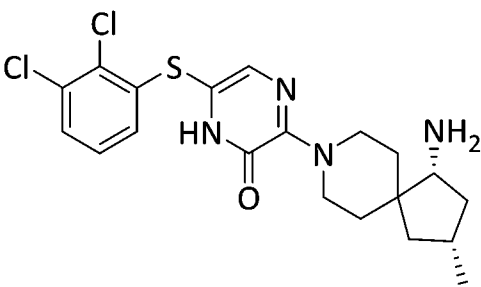
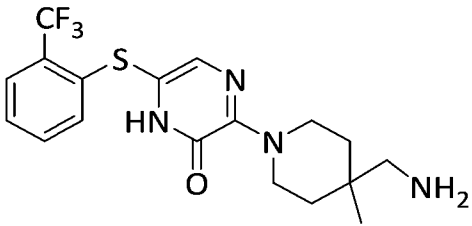
((S)-5-(1-amino-4-methoxy-1,3-dihydrospiro[indene-2,4'-piperidin]-1'-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrazin-2-yl)。

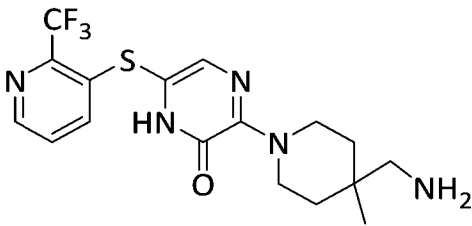
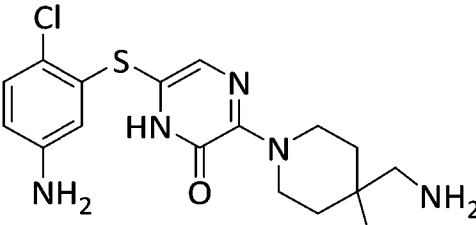
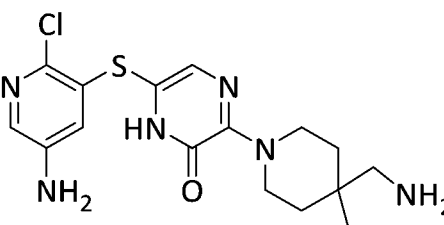
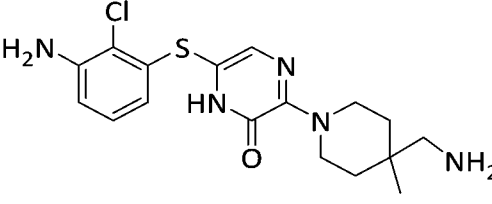
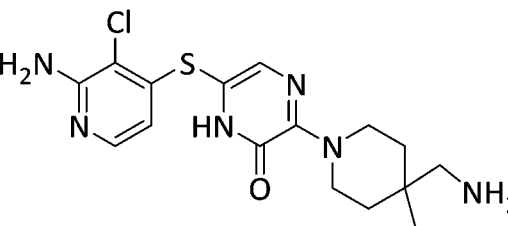
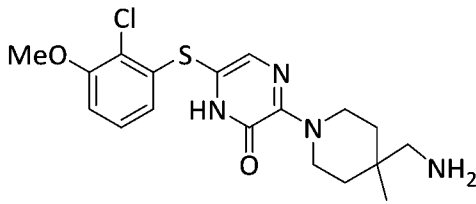
【0075】 一些實施例包括表1中的一個化合物，其中在下表1的任何一個化合物可為選擇性經取代的。

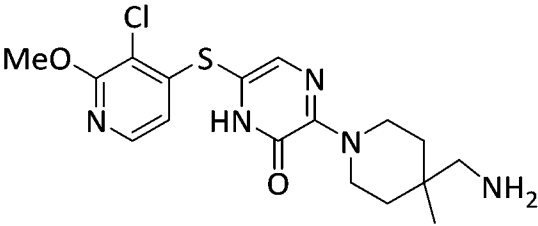
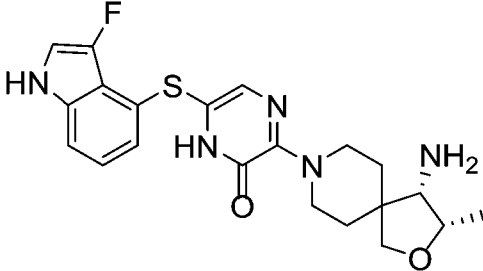
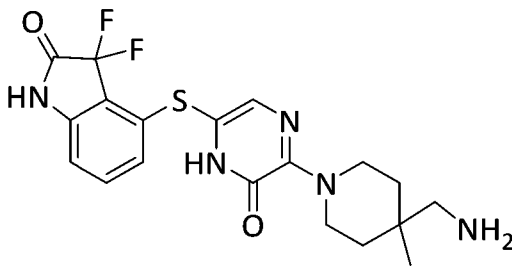
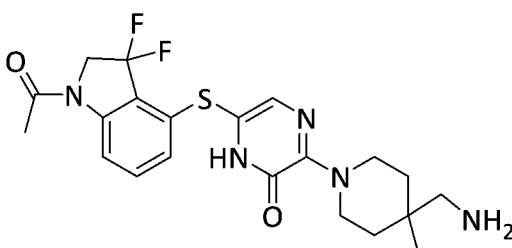
表1

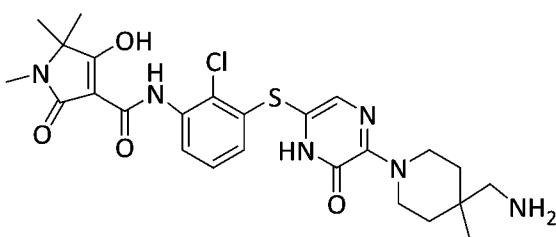
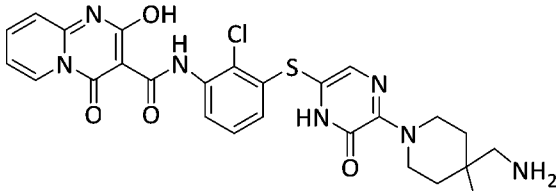
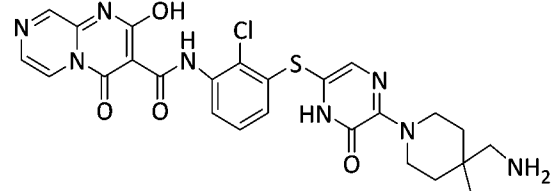
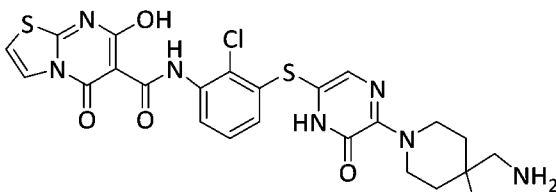
化合物編號	結構	化合物命名
1		3-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-6-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2(1H)-酮 (3-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)-6-(2,3-dichlorophenyl)pyrazin-2(1H)-one)
2		3-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-6-((2,3-二氯苯基)硫基)吡嗪-2(1H)-酮 (3-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)-6-((2,3-dichlorophenyl)thio)pyrazin-2(1H)-one)
3		3-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-6-((2,3-二氯苯基)硫基)-1-甲基吡嗪-2(1H)-酮 (3-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)-6-((2,3-dichlorophenyl)thio)-1-methylpyrazin-2(1H)-one)
4		3-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-6-(2,3-二氯苯氧基)吡嗪-2(1H)-酮 (3-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)-6-(2,3-dichlorophenoxy)pyrazin-2(1H)-one)

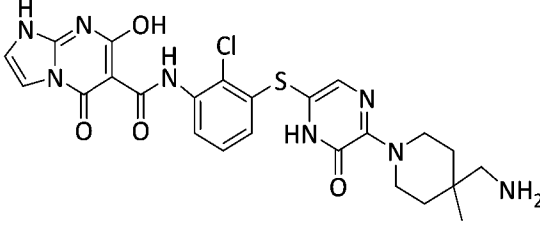
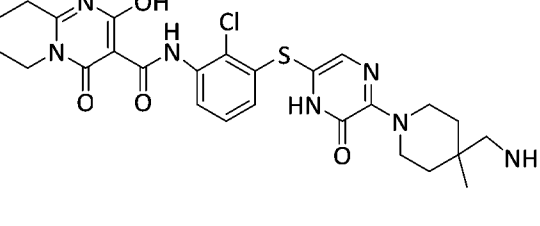
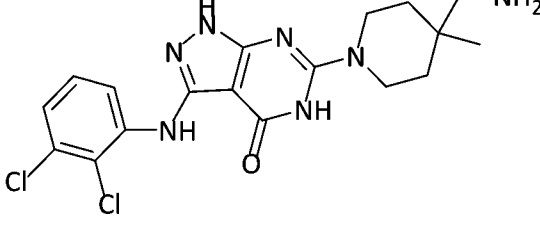
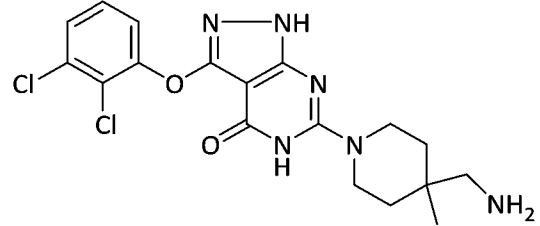
5		3-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-6-((2,3-二氯苯基)胺基)吡嗪-2(1H)-酮 (3-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)-6-((2,3-dichlorophenyl)amino)pyrazin-2(1H)-one)
6		3-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-6-(2,3-二氯苯氧基)-1-甲基吡嗪-2(1H)-酮 (3-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)-6-(2,3-dichlorophenoxy)-1-methylpyrazin-2(1H)-one)
7		3-(3-(胺基甲基)-3-甲基吡咯啶-1-基)-6-((2,3-二氯苯基)硫基)吡嗪-2(1H)-酮 (3-(3-(aminomethyl)-3-methylpyrrolidin-1-yl)-6-((2,3-dichlorophenyl)thio)pyrazin-2(1H)-one)
8		6-((2,3-二氯苯基)硫基)-3-(六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)吡嗪-2(1H)-酮 (6-((2,3-dichlorophenyl)thio)-3-(hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)pyrazin-2(1H)-one)
9		3-(3,6-二氮雜雙環[3.2.0]庚-6-基)-6-((2,3-二氯苯基)硫基)吡嗪-2(1H)-酮 (3-(3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-yl)-6-((2,3-dichlorophenyl)thio)pyrazin-2(1H)-one)
10		3-(4-胺基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-6-((2,3-二氯苯基)硫基)吡嗪-2(1H)-酮 (3-(4-amino-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-((2,3-dichlorophenyl)thio)pyrazin-2(1H)-one)
11		6-((2,3-二氯苯基)硫基)-3-(哌啶-4-基胺基)吡嗪-2(1H)-酮 (6-((2,3-dichlorophenyl)thio)-3-(piperidin-4-ylamino)pyrazin-2(1H)-one)

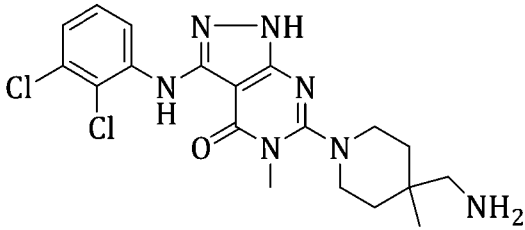
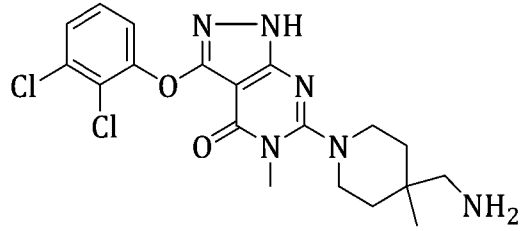
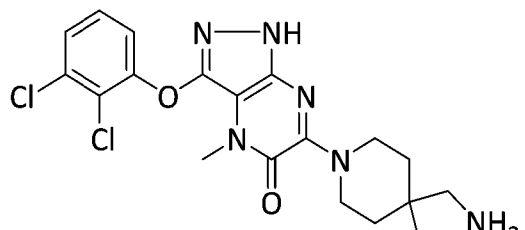
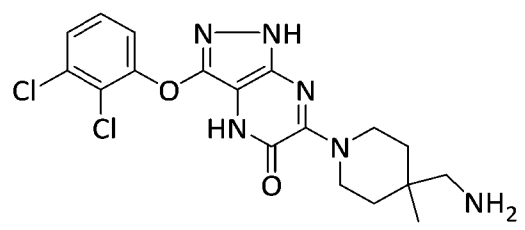
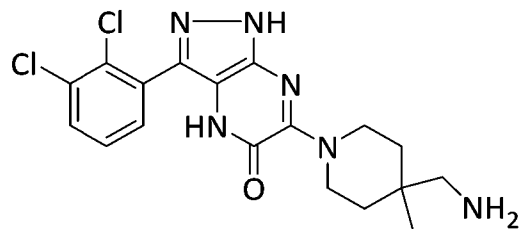
12		3-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-6-(萘-1-基硫基)吡嗪-2(1H)-酮 (3-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)-6-(naphthalen-1-ylthio)pyrazin-2(1H)-one)
13		3-(2-胺基螺環[雙環[3.1.0]己烷-3,4'-哌啶]-1'-基)-6-((2,3-二氯苯基)硫基)吡嗪-2(1H)-酮 (3-(2-aminospiro[bicyclo[3.1.0]hexane-3,4'-piperidin]-1'-yl)-6-((2,3-dichlorophenyl)thio)pyrazin-2(1H)-one)
14		3-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-6-((2,3-二氯苯基)硫基)吡嗪-2(1H)-酮 (3-((3S,4S)-4-amino-3-methyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-((2,3-dichlorophenyl)thio)pyrazin-2(1H)-one)
15		3-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-6-((2,3-二氯苯基)硫基)-1-甲基吡嗪-2(1H)-酮 (3-((3S,4S)-4-amino-3-methyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-((2,3-dichlorophenyl)thio)-1-methylpyrazin-2(1H)-one)
16		3-((1R,3R)-1-胺基-3-甲基-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-6-((2,3-二氯苯基)硫基)吡嗪-2(1H)-酮 (3-((1R,3R)-1-amino-3-methyl-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-((2,3-dichlorophenyl)thio)pyrazin-2(1H)-one)
17		3-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-6-((2-(三氟甲基)苯基)硫基)吡嗪-2(1H)-酮 (3-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)-6-((2-(trifluoromethyl)phenyl)thio)pyrazin-2(1H)-one)

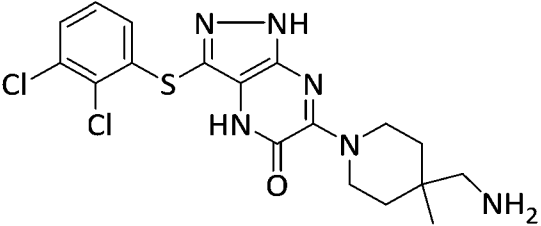
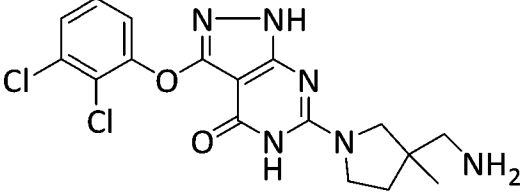
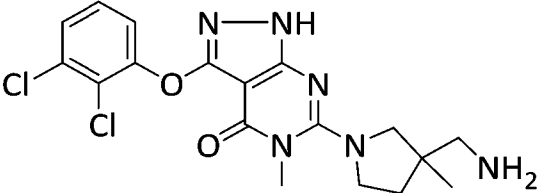
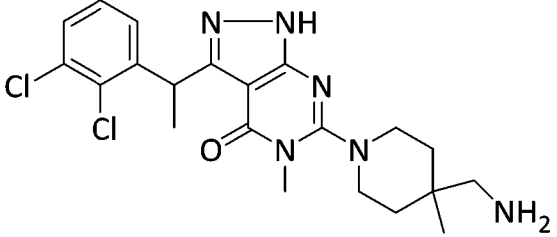
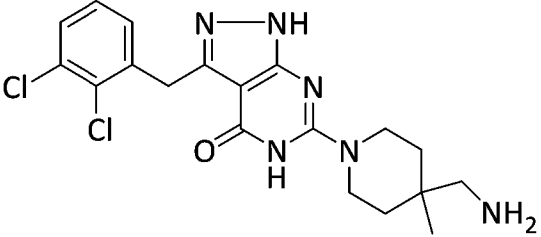
18		3-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-6-((2-(三氟甲基)吡啶-3-基)硫基)吡嗪-2(1H)-酮 (3-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)-6-((2-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)thio)pyrazin-2(1H)-one)
19		6-((5-胺基-2-氯苯基)硫基)-3-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡嗪-2(1H)-酮 (6-((5-amino-2-chlorophenyl)thio)-3-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)pyrazin-2(1H)-one)
20		6-((5-胺基-2-氯吡啶-3-基)硫基)-3-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡嗪-2(1H)-酮 (6-((5-amino-2-chloropyridin-3-yl)thio)-3-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)pyrazin-2(1H)-one)
21		6-((3-胺基-2-氯苯基)硫基)-3-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡嗪-2(1H)-酮 (6-((3-amino-2-chlorophenyl)thio)-3-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)pyrazin-2(1H)-one)
22		6-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-3-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡嗪-2(1H)-酮 (6-((2-amino-3-chloropyridin-4-yl)thio)-3-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)pyrazin-2(1H)-one)
23		3-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-6-((2-氯-3-甲氧基苯基)硫基)吡嗪-2(1H)-酮 (3-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)-6-((2-chloro-3-methoxyphenyl)thio)pyrazin-2(1H)-one)

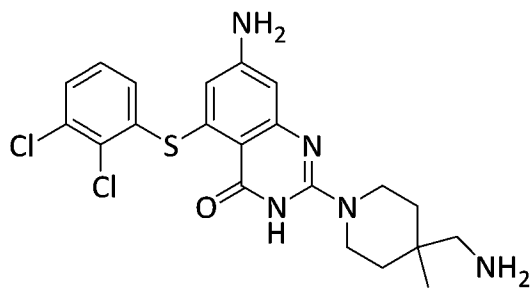
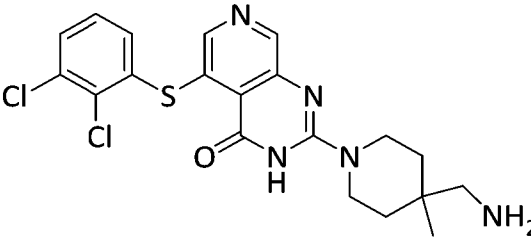
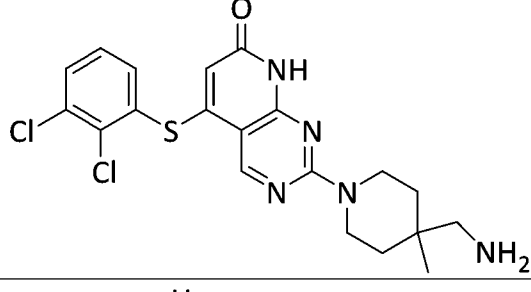
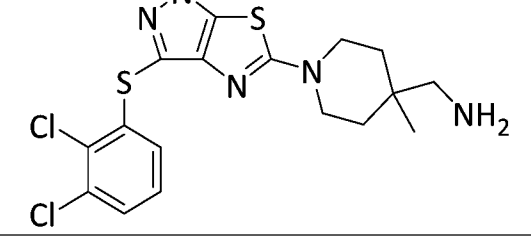
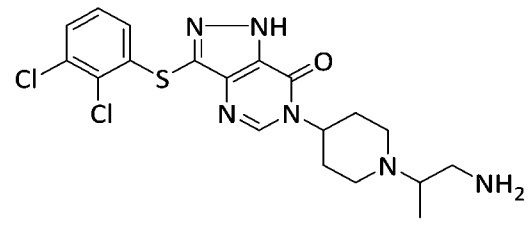
24		3-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-6-((3-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2(1H)-酮 (3-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)-6-((3-chloro-2-methoxypyridin-4-yl)thio)pyrazin-2(1H)-one)
25		3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-6-((3-氟-1H-吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2(1H)-酮 (3-((3S,4S)-4-amino-3-methyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-((3-fluoro-1H-indol-4-yl)thio)pyrazin-2(1H)-one)
26		4-((5-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基)硫基)-3,3-二氟吡啶啉-2-酮 (4-((5-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrazin-2-yl)thio)-3,3-difluoroindolin-2-one)
27		6-((1-乙醯基-3,3-二氟吡啶啉-4-基)硫基)-3-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡嗪-2(1H)-酮 (6-((1-acetyl-3,3-difluoroindolin-4-yl)thio)-3-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)pyrazin-2(1H)-one)

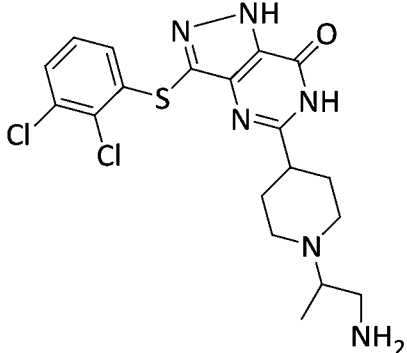
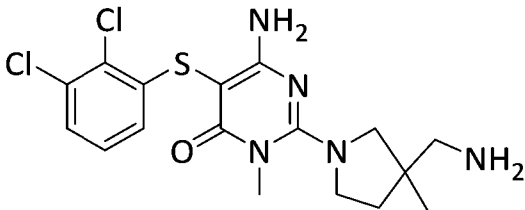
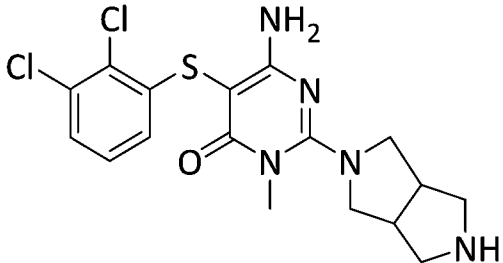
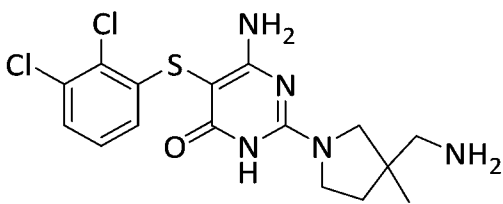
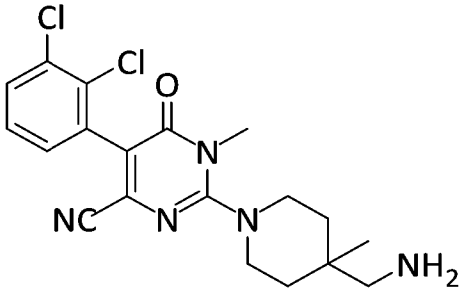
28		N-(3-((5-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基)硫基)-2-氯苯基)-4-羥基-1,5,5-三甲基-2-側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-甲醯胺 (N-(3-((5-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrazin-2-yl)thio)-2-chlorophenyl)-4-hydroxy-1,5,5-trimethyl-2-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrole-3-carboxamide)
29		N-(3-((5-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基)硫基)-2-氯苯基)-2-羥基-4-側氧基-4H-吡啶並[1,2-a]嘧啶-3-甲醯胺 (N-(3-((5-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrazin-2-yl)thio)-2-chlorophenyl)-2-hydroxy-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidine-3-carboxamide)
30		N-(3-((5-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基)硫基)-2-氯苯基)-2-羥基-4-側氧基-4H-吡嗪[1,2-a]嘧啶-3-甲醯胺 (N-(3-((5-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrazin-2-yl)thio)-2-chlorophenyl)-2-hydroxy-4-oxo-4H-pyrazino[1,2-a]pyrimidine-3-carboxamide)
31		N-(3-((5-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基)硫基)-2-氯苯基)-7-羥基-5-側氧基-5H-噻唑並[3,2-a]嘧啶-6-甲醯胺 (N-(3-((5-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrazin-2-yl)thio)-2-chlorophenyl)-7-hydroxy-5-oxo-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidine-6-carboxamide)

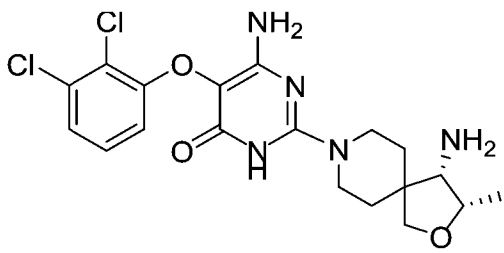
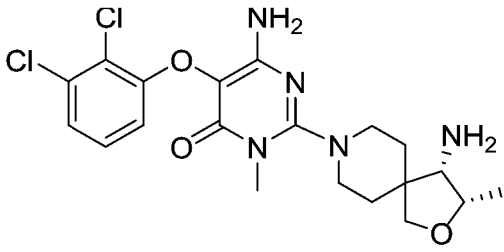
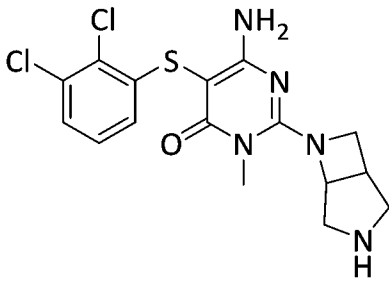
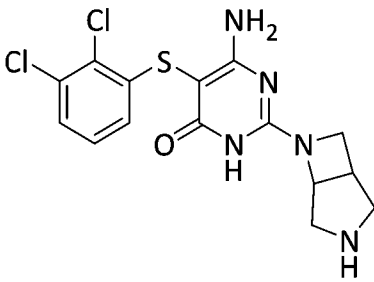
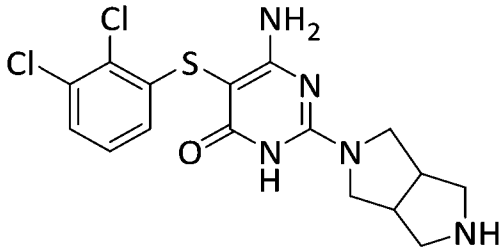
32		<p>N-(3-((5-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基)硫基)-2-氯苯基)-7-羥基-5-側氧基-1,5-二氫咪唑並[1,2-a]嘧啶-6-甲醯胺</p> <p>(N-(3-((5-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrazin-2-yl)thio)-2-chlorophenyl)-7-hydroxy-5-oxo-1,5-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidine-6-carboxamide)</p>
33		<p>N-(3-((5-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基)硫基)-2-氯苯基)-2-羥基-4-側氧基-6,7,8,9-四氫-4H-吡啶並[1,2-a]嘧啶-3-甲醯胺</p> <p>(N-(3-((5-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrazin-2-yl)thio)-2-chlorophenyl)-2-hydroxy-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidine-3-carboxamide)</p>
34		<p>6-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-3-((2,3-二氯苯基)胺基)-1,5-二氫-4H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-酮</p> <p>(6-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)-3-((2,3-dichlorophenyl)amino)-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-one)</p>
35		<p>6-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯氧基)-1,5-二氫-4H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-酮</p> <p>(6-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)-3-(2,3-dichlorophenoxy)-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-one)</p>

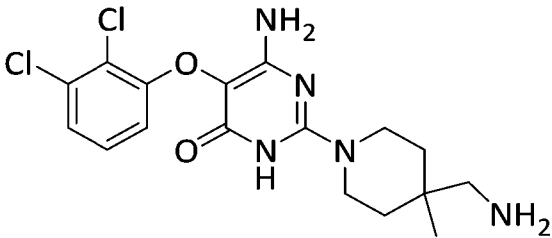
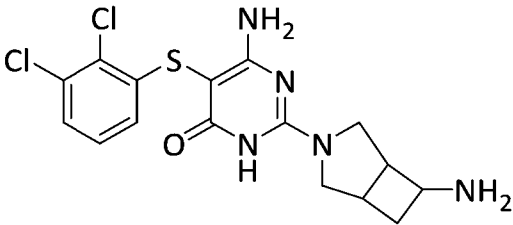
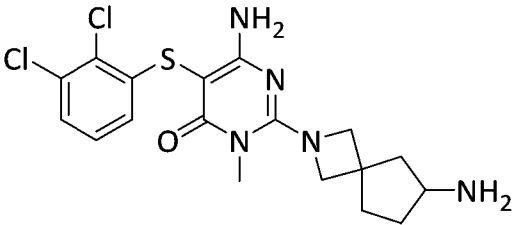
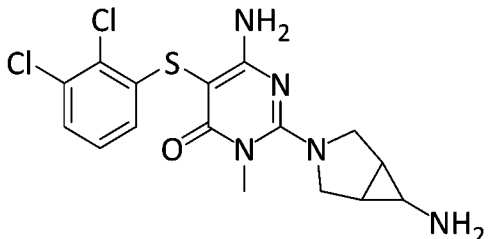
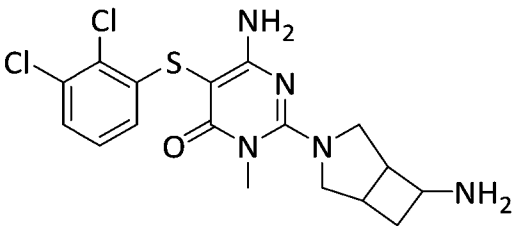
36		6-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-3-((2,3-二氯苯基)胺基)-5-甲基-1,5-二氫-4H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-酮 (6-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)-3-((2,3-dichlorophenyl)amino)-5-methyl-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-one)
37		6-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯氧基)-5-甲基-1,5-二氫-4H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-酮 (6-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)-3-(2,3-dichlorophenoxy)-5-methyl-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-one)
38		6-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯氧基)-4-甲基-1,4-二氫-5H-吡唑並[3,4-b]吡嗪-5-酮 (6-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)-3-(2,3-dichlorophenoxy)-4-methyl-1,4-dihydro-5H-pyrazolo[3,4-b]pyrazin-5-one)
39		6-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯氧基)-1,4-二氫-5H-吡唑並[3,4-b]吡嗪-5-酮 (6-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)-3-(2,3-dichlorophenoxy)-1,4-dihydro-5H-pyrazolo[3,4-b]pyrazin-5-one)
40		6-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯基)-1,4-二氫-5H-吡唑並[3,4-b]吡嗪-5-酮 (6-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)-3-(2,3-dichlorophenyl)-1,4-dihydro-5H-pyrazolo[3,4-b]pyrazin-5-one)

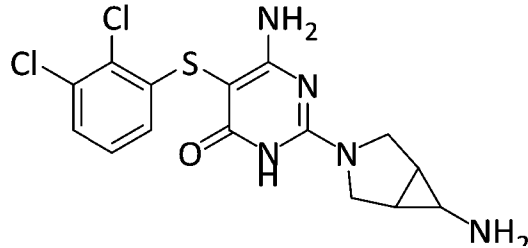
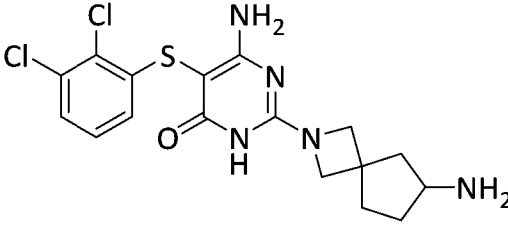
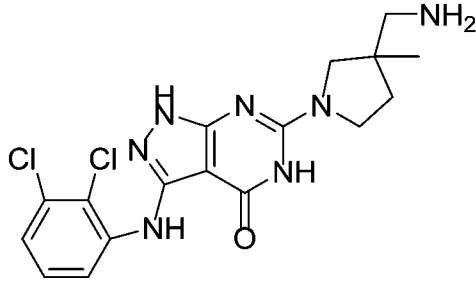
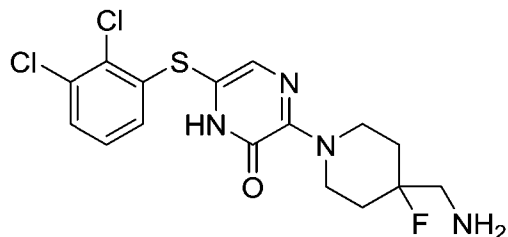
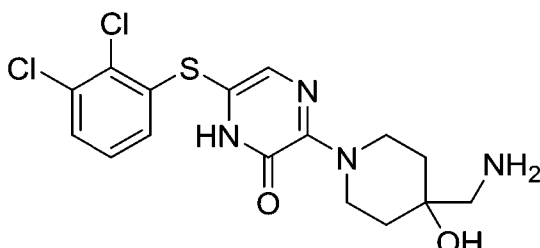
41		6-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-3-((2,3-二氯苯基)硫基)-1,4-二氫-5H-吡唑並[3,4-b]吡嗪-5-酮 (6-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)-3-((2,3-dichlorophenyl)thio)-1,4-dihydro-5H-pyrazolo[3,4-b]pyrazin-5-one)
42		6-(3-(胺基甲基)-3-甲基吡咯啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯氧基)-1,5-二氫-4H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-酮 (6-(3-(aminomethyl)-3-methylpyrrolidin-1-yl)-3-(2,3-dichlorophenoxy)-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-one)
43		6-(3-(胺基甲基)-3-甲基吡咯啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯氧基)-5-甲基-1,5-二氫-4H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-酮 (6-(3-(aminomethyl)-3-methylpyrrolidin-1-yl)-3-(2,3-dichlorophenoxy)-5-methyl-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-one)
44		6-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-3-(1-(2,3-二氯苯基)乙基)-5-甲基-1,5-二氫-4H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-酮 (6-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)-3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-5-methyl-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-one)
45		6-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯基)-1,5-二氫-4H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-酮 (6-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)-3-(2,3-dichlorobenzyl)-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-one)

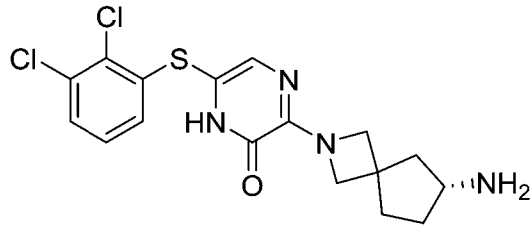
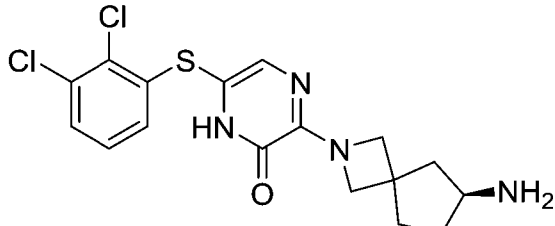
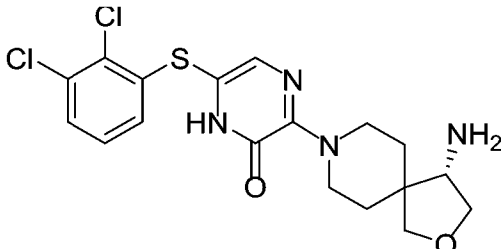
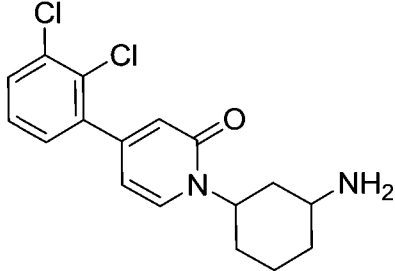
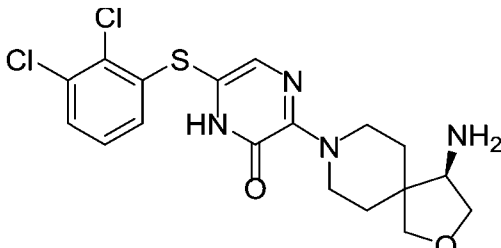
46		7-胺基-2-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-5-((2,3-二氯苯基)硫基)喹啉-4(3H)-酮 (7-amino-2-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)-5-((2,3-dichlorophenyl)thio)quinazolin-4(3H)-one)
47		2-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-5-((2,3-二氯苯基)硫基)吡啶並[3,4-d]嘧啶-4(3H)-酮 (2-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)-5-((2,3-dichlorophenyl)thio)pyrido[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one)
48		2-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-5-((2,3-二氯苯基)硫基)吡啶並[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮 (2-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)-5-((2,3-dichlorophenyl)thio)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-one)
49		(1-(3-((2,3-二氯苯基)硫基)-1H-吡唑並[4,3-d]噻唑-5-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲胺 ((1-(3-((2,3-dichlorophenyl)thio)-1H-pyrazolo[4,3-d]thiazol-5-yl)-4-methylpiperidin-4-yl)methanamine)
50		6-(1-(1-胺基丙-2-基)哌啶-4-基)-3-((2,3-二氯苯基)硫基)-1,6-二氫-7H-吡唑並[4,3-d]嘧啶-7-酮 (6-(1-(1-aminopropan-2-yl)piperidin-4-yl)-3-((2,3-dichlorophenyl)thio)-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one)

51		5-(1-(1-胺基丙-2-基)哌啶-4-基)-3-((2,3-二氯苯基)硫基)-1,6-二氫-7H-吡唑並[4,3-d]嘧啶-7-酮 (5-(1-(1-aminopropan-2-yl)piperidin-4-yl)-3-((2,3-dichlorophenyl)thio)-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one)
52		6-胺基-2-(3-(胺基甲基)-3-甲基吡咯啉-1-基)-5-((2,3-二氯苯基)硫基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮 (6-amino-2-(3-(aminomethyl)-3-methylpyrrolidin-1-yl)-5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-3-methylpyrimidin-4(3H)-one)
53		6-胺基-5-((2,3-二氯苯基)硫基)-2-(六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮 (6-amino-5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-2-(hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)-3-methylpyrimidin-4(3H)-one)
54		6-胺基-2-(3-(胺基甲基)-3-甲基吡咯啉-1-基)-5-((2,3-二氯苯基)硫基)嘧啶-4(3H)-酮 (6-amino-2-(3-(aminomethyl)-3-methylpyrrolidin-1-yl)-5-((2,3-dichlorophenyl)thio)pyrimidin-4(3H)-one)
55		2-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-5-(2,3-二氯苯基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-腈 (2-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)-5-(2,3-dichlorophenyl)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-4-carbonitrile)

56		6-胺基-2-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-5-(2,3-二氯苯氧基)嘧啶-4(3H)-酮 (6-amino-2-((3S,4S)-4-amino-3-methyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-5-(2,3-dichlorophenoxy)pyrimidin-4(3H)-one)
57		6-胺基-2-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-5-(2,3-二氯苯氧基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮 (6-amino-2-((3S,4S)-4-amino-3-methyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-5-(2,3-dichlorophenoxy)-3-methylpyrimidin-4(3H)-one)
58		6-胺基-2-(3,6-二氮雜雙環[3.2.0]庚-6-基)-5-((2,3-二氯苯基)硫基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮 (6-amino-2-(3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-yl)-5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-3-methylpyrimidin-4(3H)-one)
59		6-胺基-2-(3,6-二氮雜雙環[3.2.0]庚-6-基)-5-((2,3-二氯苯基)硫基)嘧啶-4(3H)-酮 (6-amino-2-(3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-yl)-5-((2,3-dichlorophenyl)thio)pyrimidin-4(3H)-one)
60		6-胺基-5-((2,3-二氯苯基)硫基)-2-(六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)嘧啶-4(3H)-酮 (6-amino-5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-2-(hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)pyrimidin-4(3H)-one)

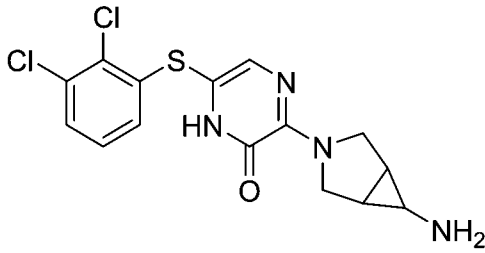
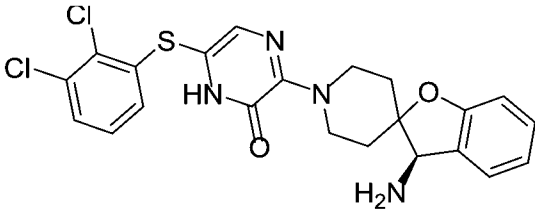
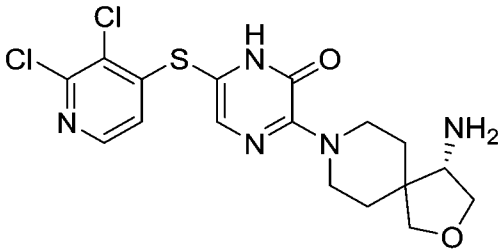
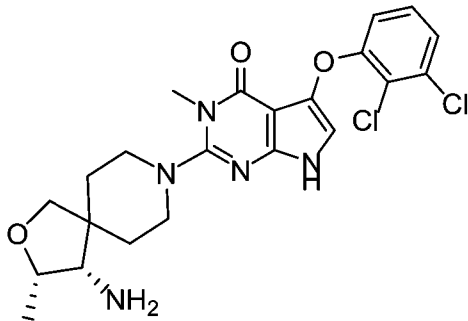
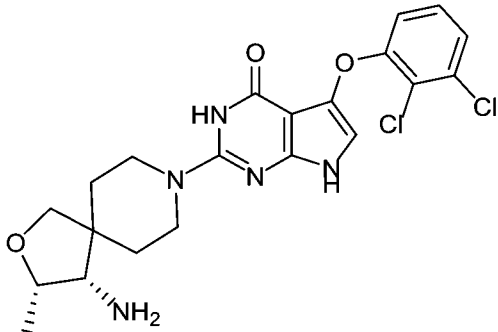
61		6-胺基-2-4-胺基甲基)-4-甲基 哌啶-1-基)-5-(2,3-二氯苯氧基)嘧啶 -4(3H)-酮 (6-amino-2-(4-(aminomethyl)-4- methylpiperidin-1-yl)-5-(2,3-dichlor ophenoxy)pyrimidin-4(3H)-one)
62		6-胺基-2-(6-胺基-3-氮雜雙環[3.2.0] 庚-3-基)-5-((2,3-二氯苯基)硫基)嘧 啶-4(3H)-酮 (6-amino-2-(6-amino-3-azabicyclo[3. 2.0]heptan-3-yl)-5-((2,3-dichlorophe nyl)thio)pyrimidin-4(3H)-one)
63		6-胺基-2-(6-胺基-2-氮雜螺環[3.4]辛 -2-基)-5-((2,3-二氯苯基)硫基)-3-甲 基嘧啶-4(3H)-酮 (6-amino-2-(6-amino-2-azaspiro[3.4] octan-2-yl)-5-((2,3-dichlorophenyl)th io)-3-methylpyrimidin-4(3H)-one)
64		6-胺基-2-(6-胺基-3-氮雜雙環[3.1.0] 己-3-基)-5-((2,3-二氯苯基)硫基)-3- 甲基嘧啶-4(3H)-酮 (6-amino-2-(6-amino-3-azabicyclo[3. 1.0]hexan-3-yl)-5-((2,3-dichlorophen yl)thio)-3-methylpyrimidin-4(3H)-on e)
65		6-胺基-2-(6-胺基-3-氮雜雙環[3.2.0] 庚-3-基)-5-((2,3-二氯苯基)硫基)-3- 甲基嘧啶-4(3H)-酮 (6-amino-2-(6-amino-3-azabicyclo[3. 2.0]heptan-3-yl)-5-((2,3-dichlorophe nyl)thio)-3-methylpyrimidin-4(3H)-o ne)

66		6-胺基-2-(6-胺基-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)-5-((2,3-二氯苯基)硫基)嘧啶-4(3H)-酮 (6-amino-2-(6-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-5-((2,3-dichlorophenyl)thio)pyrimidin-4(3H)-one)
67		6-胺基-2-(6-胺基-2-氮雜螺環[3.4]辛-2-基)-5-((2,3-二氯苯基)硫基)嘧啶-4(3H)-酮 (6-amino-2-(6-amino-2-azaspiro[3.4]octan-2-yl)-5-((2,3-dichlorophenyl)thio)pyrimidin-4(3H)-one)
68		6-(3-(胺基甲基)-3-甲基吡咯啉-1-基)-3-((2,3-二氯苯基)胺基)-1,5-二氫-4H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-酮 (6-(3-(aminomethyl)-3-methylpyrrolidin-1-yl)-3-((2,3-dichlorophenyl)amino)-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-one)
69		3-(4-(胺基甲基)-4-氟哌啶-1-基)-6-((2,3-二氯苯基)硫基)吡嗪-2(1H)-酮 (3-(4-(aminomethyl)-4-fluoropiperidin-1-yl)-6-((2,3-dichlorophenyl)thio)pyrazin-2(1H)-one)
70		3-(4-(胺基甲基)-4-羥基哌啶-1-基)-6-((2,3-二氯苯基)硫基)吡嗪-2(1H)-酮 (3-(4-(aminomethyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl)-6-((2,3-dichlorophenyl)thio)pyrazin-2(1H)-one)

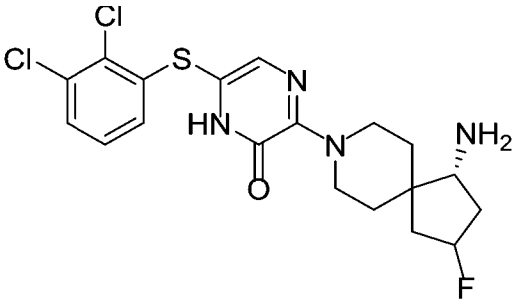
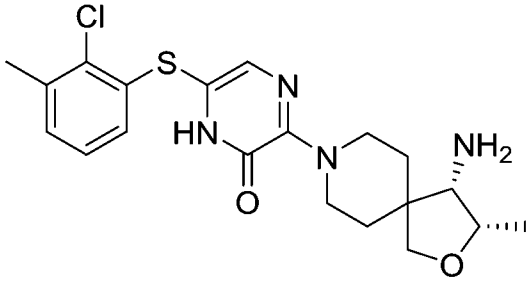
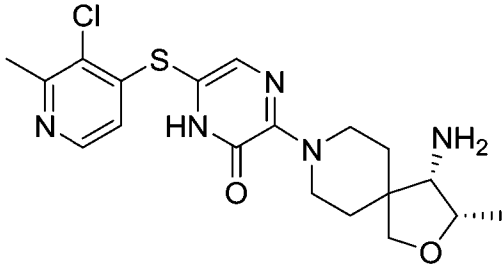
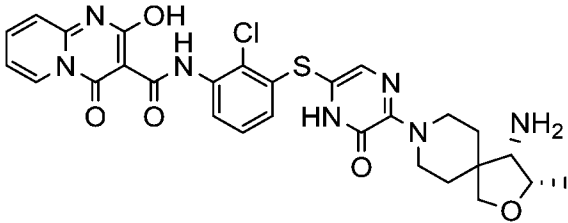
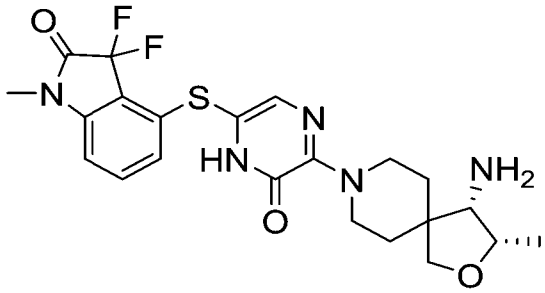
71		(R)-3-(6-胺基-2-(6-胺基-2-氮雜螺環[3.4]辛-2-基)-6-((2,3-二氯苯基)硫基)吡嗪-2(1H)-酮 ((R)-3-(6-amino-2-azaspiro[3.4]octan-2-yl)-6-((2,3-dichlorophenyl)thio)pyrazin-2(1H)-one)
72		(S)-3-(6-胺基-2-(6-胺基-2-氮雜螺環[3.4]辛-2-基)-6-((2,3-二氯苯基)硫基)吡嗪-2(1H)-酮 ((S)-3-(6-amino-2-azaspiro[3.4]octan-2-yl)-6-((2,3-dichlorophenyl)thio)pyrazin-2(1H)-one)
73		(S)-3-(4-胺基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-6-((2,3-二氯苯基)硫基)吡嗪-2(1H)-酮 ((S)-3-(4-amino-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-((2,3-dichlorophenyl)thio)pyrazin-2(1H)-one)
74		1-(3-胺基環己基)-4-(2,3-二氯苯基)吡啶-2(1H)-酮 (1-(3-aminocyclohexyl)-4-(2,3-dichlorophenyl)pyridin-2(1H)-one)
75		(R)-3-(4-胺基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-6-((2,3-二氯苯基)硫基)吡嗪-2(1H)-酮 ((R)-3-(4-amino-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-((2,3-dichlorophenyl)thio)pyrazin-2(1H)-one)

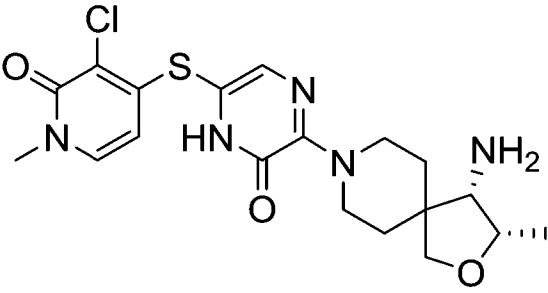
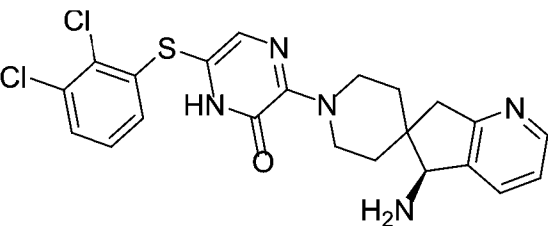
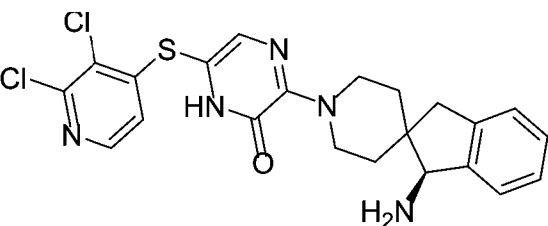
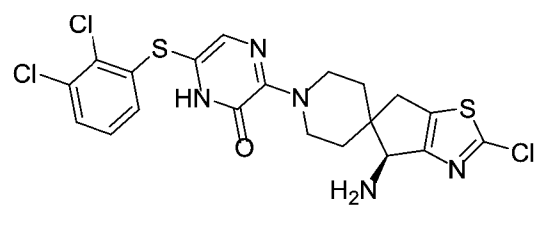
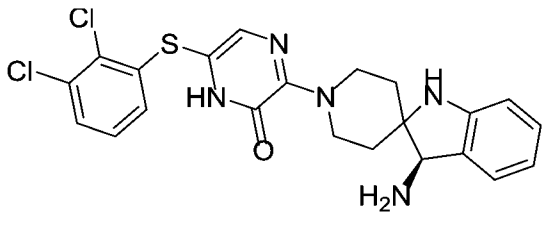
76		3-(4-胺基-4-(氟甲基)哌啶-1-基)-6-((2,3-二氯苯基)硫基)吡嗪-2(1H)-酮 (3-(4-amino-4-(fluoromethyl)piperidin-1-yl)-6-((2,3-dichlorophenyl)thio)pyrazin-2(1H)-one)
77		6-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-3-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)吡嗪-2(1H)-酮 (6-((2-amino-3-chloropyridin-4-yl)thio)-3-((3S,4S)-4-amino-3-methyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)pyrazin-2(1H)-one)
78		(R)-3-(1-胺基-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-6-((2,3-二氯苯基)硫基)吡嗪-2(1H)-酮 ((R)-3-(1-amino-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-((2,3-dichlorophenyl)thio)pyrazin-2(1H)-one)
79		3-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-6-((2-氯-3-甲氧基苯基)硫基)吡嗪-2(1H)-酮 (3-((3S,4S)-4-amino-3-methyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-((2-chloro-3-methoxyphenyl)thio)pyrazin-2(1H)-one)
80		3-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-6-((3-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2(1H)-酮 (3-((3S,4S)-4-amino-3-methyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-((3-chloro-2-methoxypyridin-4-yl)thio)pyrazin-2(1H)-one)

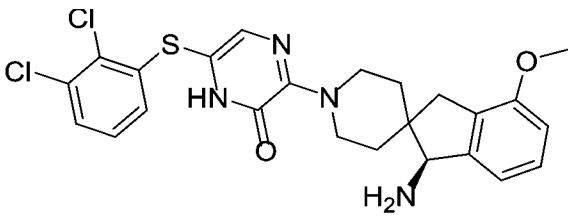
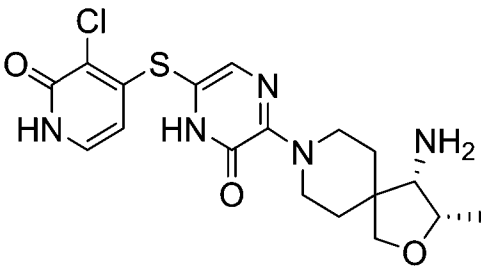
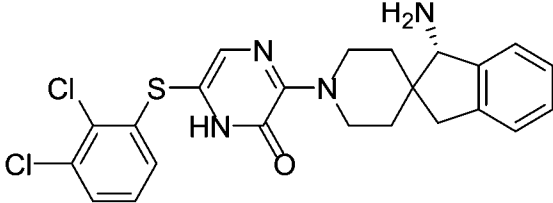
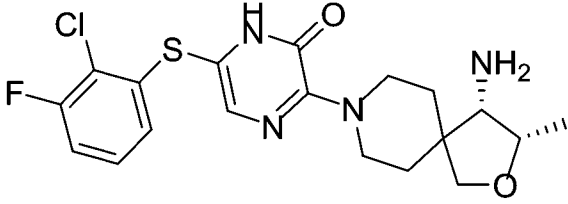
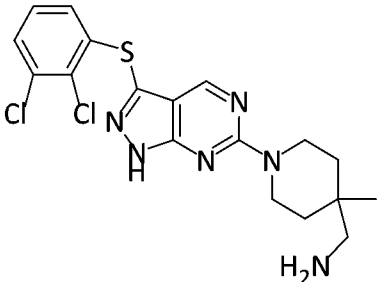
81		3-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-6-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2(1H)-酮 (3-((3S,4S)-4-amino-3-methyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-((2,3-dichloropyridin-4-yl)thio)pyrazin-2(1H)-one)
82		3-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-6-((2,3-二氟苯基)硫基)吡嗪-2(1H)-酮 (3-((3S,4S)-4-amino-3-methyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-((2,3-difluorophenyl)thio)pyrazin-2(1H)-one)
83		3-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-6-((3-氯-2-氟吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2(1H)-酮 (3-((3S,4S)-4-amino-3-methyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-((3-chloro-2-fluoropyridin-4-yl)thio)pyrazin-2(1H)-one)
84		4-((5-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基)硫基)-3,3-二氟吲哚啉-2-酮 (4-((5-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrazin-2-yl)thio)-3,3-difluoroindolin-2-one)
85		3-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-6-((2,3-二氯苯基)硫基)吡啶-2(1H)-酮 (3-((3S,4S)-4-amino-3-methyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-((2,3-dichlorophenyl)thio)pyridin-2(1H)-one)

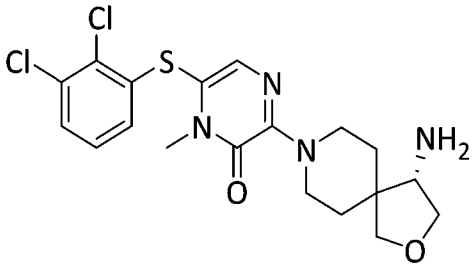
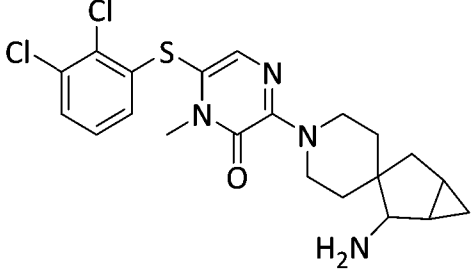
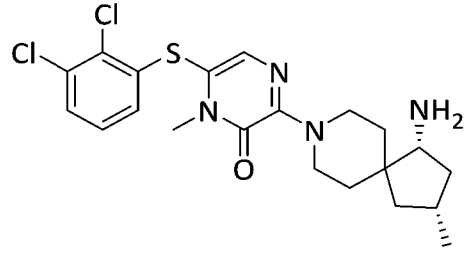
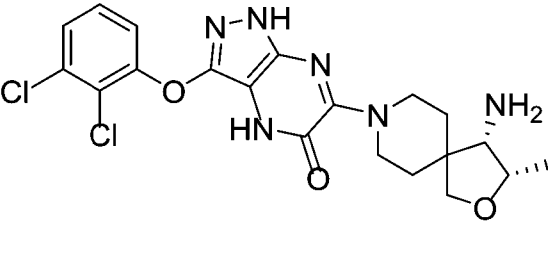
86		3-(6-胺基-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)-6-((2,3-二氯苯基)硫基)吡嗪-2(1H)-酮 (3-(6-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-6-((2,3-dichlorophenyl)thio)pyrazin-2(1H)-one)
87		(R)-3-(3-胺基-3H-螺環[苯並呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-6-((2,3-二氯苯基)硫基)吡嗪-2(1H)-酮 ((R)-3-(3-amino-3H-spiro[benzofuran-2,4'-piperidin]-1'-yl)-6-((2,3-dichlorophenyl)thio)pyrazin-2(1H)-one)
88		(S)-3-(4-胺基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-6-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2(1H)-酮 ((S)-3-(4-amino-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-((2,3-dichloropyridin-4-yl)thio)pyrazin-2(1H)-one)
89		2-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-5-(2,3-二氯苯氧基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-酮 (2-((3S,4S)-4-amino-3-methyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-5-(2,3-dichlorophenoxy)-3-methyl-3,7-dihydro-4H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-one)
90		2-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-5-(2,3-二氯苯氧基)-3,7-二氫-4H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-酮 (2-((3S,4S)-4-amino-3-methyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-5-(2,3-dichlorophenoxy)-3,7-dihydro-4H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-one)

91		6-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-3-((2,3-二氯苯基)胺基)-1,4-二氫-5H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-5-酮 (6-((3S,4S)-4-amino-3-methyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-3-((2,3-dichlorophenyl)amino)-1,4-dihydro-5H-pyrazolo[3,4-b]pyrazin-5-one)
92		6-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-3-((2,3-二氯苯基)胺基)-4-甲基-1,4-二氫-5H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-5-酮 (6-((3S,4S)-4-amino-3-methyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-3-((2,3-dichlorophenyl)amino)-4-methyl-1,4-dihydro-5H-pyrazolo[3,4-b]pyrazin-5-one)
93		2-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-5-((2,3-二氯苯基)胺基)-3,7-二氫-4H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-酮 (2-((3S,4S)-4-amino-3-methyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-5-((2,3-dichlorophenyl)amino)-3,7-dihydro-4H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-one)
94		2-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-5-((2,3-二氯苯基)胺基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-酮 (2-((3S,4S)-4-amino-3-methyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-5-((2,3-dichlorophenyl)amino)-3-methyl-3,7-dihydro-4H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-one)
95		(R)-3-(1-胺基-3,3-二氟-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-6-((2,3-二氯苯基)硫基)吡嗪-2(1H)-酮 ((R)-3-(1-amino-3,3-difluoro-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-((2,3-dichlorophenyl)thio)pyrazin-2(1H)-one)

96		3-((1R)-1-胺基-3-氟-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-6-((2,3-二氯苯基)硫基)吡嗪-2(1H)-酮 (3-((1R)-1-amino-3-fluoro-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-((2,3-dichlorophenyl)thio)pyrazin-2(1H)-one)
97		3-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-6-((2-氯-3-甲基苯基)硫基)吡嗪-2(1H)-酮 (3-((3S,4S)-4-amino-3-methyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-((2-chloro-3-methylphenyl)thio)pyrazin-2(1H)-one)
98		3-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-6-((3-氯-2-甲基吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2(1H)-酮 (3-((3S,4S)-4-amino-3-methyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-((3-chloro-2-methylpyridin-4-yl)thio)pyrazin-2(1H)-one)
99		N-(3-((5-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基)硫基)-2-氯苯基)-2-羥基-4-側氧基-4H-吡啶並[1,2-a]嘧啶-3-甲醯胺 (N-(3-((5-((3S,4S)-4-amino-3-methyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrazin-2-yl)thio)-2-chlorophenyl)-2-hydroxy-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidine-3-carboxamide)
100		4-((5-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基)硫基)-3,3-二氟-1-甲基吲哚啉-2-酮 (4-((5-((3S,4S)-4-amino-3-methyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrazin-2-yl)thio)-3,3-difluoro-1-methylindolin-2-one)

101		3-((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-6-((3-氯-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2(1 <i>H</i>)-酮 (3-((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-amino-3-methyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-((3-chloro-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)thio)pyrazin-2(1 <i>H</i>)-one)
102		(<i>S</i>)-3-(5-胺基-5,7-二氫螺環[環戊[<i>b</i>]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-基)-6-((2,3-二氯苯基)硫基)吡嗪-2(1 <i>H</i>)-酮 ((<i>S</i>)-3-(5-amino-5,7-dihydrospiro[cyclopenta[<i>b</i>]pyridine-6,4'-piperidin]-1'-yl)-6-((2,3-dichlorophenyl)thio)pyrazin-2(1 <i>H</i>)-one)
103		(<i>S</i>)-3-(1-胺基-1,3-二氫螺環[茛-2,4'-哌啶]-1'-基)-6-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2(1 <i>H</i>)-酮 ((<i>S</i>)-3-(1-amino-1,3-dihydrospiro[indene-2,4'-piperidin]-1'-yl)-6-((2,3-dichloropyridin-4-yl)thio)pyrazin-2(1 <i>H</i>)-one)
104		(<i>S</i>)-3-(4-胺基-2-氯-4,6-二氫螺環[環戊[<i>d</i>]噻唑-5,4'-哌啶]-1'-基)-6-((2,3-二氯苯基)硫基)吡嗪-2(1 <i>H</i>)-酮 ((<i>S</i>)-3-(4-amino-2-chloro-4,6-dihydrospiro[cyclopenta[<i>d</i>]thiazole-5,4'-piperidin]-1'-yl)-6-((2,3-dichlorophenyl)thio)pyrazin-2(1 <i>H</i>)-one)
105		(<i>R</i>)-3-(3-胺基螺環[吲哚啉-2,4'-哌啶]-1'-基)-6-((2,3-二氯苯基)硫基)吡嗪-2(1 <i>H</i>)-酮 ((<i>R</i>)-3-(3-aminospiro[indoline-2,4'-piperidin]-1'-yl)-6-((2,3-dichlorophenyl)thio)pyrazin-2(1 <i>H</i>)-one)

106		(S)-3-(1-胺基-4-甲氧基-1,3-二氫螺環[茛-2,4'-哌啶]-1'-基)-6-((2,3-二氯苯基)硫基)吡嗪-2(1H)-酮 ((S)-3-(1-amino-4-methoxy-1,3-dihydrospiro[indene-2,4'-piperidin]-1'-yl)-6-((2,3-dichlorophenyl)thio)pyrazin-2(1H)-one)
107		3-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-6-((3-氯-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2(1H)-酮 (3-((3S,4S)-4-amino-3-methyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-((3-chloro-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)thio)pyrazin-2(1H)-one)
108		(S)-3-(1-胺基-1,3-二氫螺環[茛-2,4'-哌啶]-1'-基)-6-((2,3-二氯苯基)硫基)吡嗪-2(1H)-酮 ((S)-3-(1-amino-1,3-dihydrospiro[indene-2,4'-piperidin]-1'-yl)-6-((2,3-dichlorophenyl)thio)pyrazin-2(1H)-one)
109		3-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-6-((2-氯-3-氟苯基)硫基)吡嗪-2(1H)-酮 (3-((3S,4S)-4-amino-3-methyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-((2-chloro-3-fluorophenyl)thio)pyrazin-2(1H)-one)
110		(1-(3-((2,3-二氯苯基)硫基-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-6-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲胺 ((1-(3-((2,3-dichlorophenyl)thio)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6-yl)-4-methylpiperidin-4-yl)methanamine)

111		3-(4-胺基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5] 癸-8-基)-6-((2,3-二氯苯基)硫基)-1- 甲基吡嗪-2(1H)-酮 (3-(4-amino-2-oxa-8-azaspiro[4.5]de can-8-yl)-6-((2,3-dichlorophenyl)thio)-1-methylpyrazin-2(1H)-one)
112		3-(2-胺基螺環[雙環[3.1.0]己烷 -3,4'-哌啶]-1'-基)-6-((2,3-二氯苯基) 硫基)-1-甲基吡嗪-2(1H)-酮 (3-(2-aminospiro[bicyclo[3.1.0]hexa ne-3,4'-piperidin]-1'-yl)-6-((2,3-dichl orophenyl)thio)-1-methylpyrazin-2(1 H)-one)
113		3-((1R,3R)-1-胺基-3-甲基-8-氮雜螺 環[4.5]癸-8-基)-6-((2,3-二氯苯基) 硫基)-1-甲基吡嗪-2(1H)-酮 (3-((1R,3R)-1-amino-3-methyl-8-aza spiro[4.5]decan-8-yl)-6-((2,3-dichlor ophenyl)thio)-1-methylpyrazin-2(1H)-one)
114		6-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8- 氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-3-(2,3-二氯 苯氧基)-1,4-二氫-5H-吡唑並[3,4-b] 吡嗪-5-酮 (6-((3S,4S)-4-amino-3-methyl-2-oxa -8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-3-(2,3-di chlorophenoxy)-1,4-dihydro-5H-pyra zolo[3,4-b]pyrazin-5-one)

【0076】 舉例而言(但並非用以限制本揭露)，下**表1B**顯示一個實用的組合物，其是含有約10-1000 毫克(mg)之化合物83的劑型：

表 1B 化合物 **83** 之劑型之例

組成	量 (重量/重量)(wt/wt)
化合物 83	30-70%
潤滑劑(lubricant)	1-10%

稀釋劑(diluent)	20-70%
崩解劑(disintegrant)	1-10%

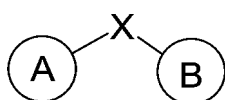
【0077】 包括式1化合物的醫藥組合物可適用於口服或非消化道給藥(諸如靜脈、肌肉、局部、腹腔、鼻腔、口頰、舌下或皮下注射給藥)，或者透過呼吸道給藥(例如氣膠(aerosol)或空氣懸浮粉末(air-suspended fine powder))。式1化合物的劑量可根據給藥途徑、體重、年齡、疾病的類型與狀況而變化。本文提供之醫藥組合物可選擇性包括兩種或多種式1化合物，而沒有額外的治療劑，或者可包括額外的治療劑(即本文提供之化合物以外的治療劑)。舉例而言，標的化合物可與至少一種其他治療劑組合且同時、依序或分開給藥。其他治療劑可以是小分子(small molecule)、抗體藥物複合體(antibody-drug conjugate)或生物製劑(biologic)。適合與標的化合物組合的治療劑包含但不限制為本領域習知的抗生素、止吐劑、抗憂鬱藥、抗黴菌劑、消炎劑、抗病毒劑與抗癌劑。在一些實施例中，舉例而言，其他的治療劑為化療劑，諸如紫杉醇(taxane)、長春花生物鹼(vinca alkaloid)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)之有絲分裂抑制劑(mitotic inhibitors)或例如得舒緩(Erlotinib)之酪胺酸激酶抑制劑(tyrosine kinase inhibitors)、諸如截剋瘤(Crizotinib)之ALK抑制劑、諸如日沛樂(Vemurafanib)之BRAF抑制劑、諸如曲美替尼(trametinib)之MEK抑制劑或是其他抗癌劑，即順鉑(cisplatin)、護腺寧錠(flutamide)、健擇(gemcitabine)、CTLA-4抑制劑、PD-1抑制劑與PDL-1抑制劑。於治療中此組合可提供顯著的優點，包括協同活性(synergistic activity)。所述醫藥組合物可用於治療患者的癌症、自體免疫疾病、發炎性疾病、自體發炎的症狀(autoinflammatory condition)以及其他由SHP2所介導之異常。術語「患者」於本文中是指哺乳動物(例如人類或動物)。在一些實施例中，所述患者患有癌症。

【0078】 將式1化合物與基於挑選的給藥途徑及所述之標準醫藥法規來選擇的至少一種醫藥學上可接受的惰性成分(如載體、賦形劑(excipient)、填充劑(filler)、潤滑劑、矯味劑(flavoring agent)、緩衝液(buffer)等)組合可製備本文所述之醫藥組合物，例如在2005年的Remington's Pharmaceutical Sciences中，其完整的揭露內容從而併入本文做為參考。有效成分(active ingredient)與載體的相對比例可被決定，例如透過化合物的溶解度與化學性質、所選的給藥途徑以及標準醫藥法規。

【0079】 在一些實施例中，包括治療SHP2所介導之疾病及異常之方法，該方法包括給予有需要之患者治療上有效劑量的式1化合物、或本文所述之任何化合物、或其醫藥學上可接受之鹽類(「標的化合物」)，或者包括標的化合物之醫藥組合物。本文中術語「有效治療劑量(therapeutically effective amount)」是指標的化合物或是含有標的化合物之醫藥組合物的量，該量足以有效抑制SHP2，並因此提供治療患者的癌症、自體免疫疾病、發炎性疾病、自體發炎症狀以及其他SHP2所介導的異常之益處，例如延遲或最小化與癌症、自體免疫疾病、發炎性疾病、及自體發炎症狀(autoinflammatory)相關的症狀、或改善疾病或感染或其原因、或者預防異常的進一步發展，或是降低在沒有治療之下另外預期發展之症狀的嚴重性。

【0080】 參照以下實施例：

【0081】 **實施例1**：一種由下式表示的化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽類；

其中X為S、O、NR^A、CHR^A、SO、SO₂、CO或鍵結；

環A為選擇性經取代的芳基、雜芳基或雙環系統；

環B為選擇性經取代的雜環系統，包括單環系統、雙環系統、三環系統或四環系統，其中雜環系統包括雜芳基以及至少二個環氮原子；以及

R^A為H或C₁₋₆烷基。

【0082】 實施例2：實施例1之化合物，其中環A為選擇性經取代的苯基取代。

【0083】 實施例3：實施例1之化合物，其中環A為選擇性經取代的萘-1-基。

【0084】 實施例4：實施例1之化合物，其中環A為選擇性經取代的吡啶-3-基。

【0085】 實施例5：實施例1之化合物，其中環A為選擇性經取代的吡啶-4-基。

【0086】 實施例6：實施例1之化合物，其中環A為選擇性經取代的2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基。

【0087】 實施例7：實施例1之化合物，其中環A為選擇性經取代的1H-吡啶-4-基。

【0088】 實施例8：實施例1之化合物，其中環A為選擇性經取代的2-側氧基吡啶-4-基。

【0089】 實施例9：實施例1之化合物，其中環A為選擇性經取代的吡啶-4-基。

【0090】 **實施例10**：實施例1之化合物，其中環A為選擇性經取代的3-(2-側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-甲醯胺基)苯基。

【0091】 **實施例11**：實施例1之化合物，其中環A為選擇性經取代的3-(4-側氧基-4H-吡啶並[1,2-]嘧啶-3-甲醯胺基)苯基。

【0092】 **實施例12**：實施例1之化合物，其中環A為選擇性經取代的3-(4-側氧基-4H-吡啶[1,2-]嘧啶-3-甲醯胺基)苯基。

【0093】 **實施例13**：實施例1之化合物，其中環A為選擇性經取代的3-(5-側氧基-5H-噻唑並[3,2-]嘧啶-6-甲醯胺基)苯基。

【0094】 **實施例14**：實施例1之化合物，其中環A為選擇性經取代的3-(5-側氧基-1,5-二氫咪唑並[1,2-]嘧啶-6-甲醯胺基)苯基。

【0095】 **實施例15**：實施例1之化合物，其中環A為選擇性經取代的3-(4-側氧基-6,7,8,9-四氫-4H-吡啶並[1,2-]嘧啶-3-甲醯胺基)苯基。

【0096】 **實施例16**：實施例1之化合物，其中環A為選擇性經取代的2,3-二氯苯基。

【0097】 **實施例17**：實施例1之化合物，其中環A為選擇性經取代的2,3-二氯-吡啶-4-基。

【0098】 **實施例18**：實施例1之化合物，其中環A為選擇性經取代的2-胺基-3-氯吡啶-4-基。

【0099】 **實施例19**：實施例1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17或18之化合物，其中環A為未取代的。

【0100】 實施例20：實施例1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17或18之化合物，其中環A具有一個氯取代基。

【0101】 實施例21：實施例1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17或18之化合物，其中環A具有兩個氯取代基。

【0102】 實施例22：實施例1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17或18之化合物，其中環A具有一個 CF_3 取代基。

【0103】 實施例23：實施例1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17或18之化合物，其中環A具有一個 NH_2 取代基。

【0104】 實施例24：實施例1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17或18之化合物，其中環A具有一個 $-\text{OCH}_3$ 取代基。

【0105】 實施例25：實施例1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17或18之化合物，其中環A具有一個氟取代基。

【0106】 實施例26：實施例1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17或18之化合物，其中環A具有一個乙醯基 取代基。

【0107】 實施例27：實施例1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17或18之化合物，其中環A具有一個 CH_3 取代基。

【0108】 實施例28：實施例1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17或18之化合物，其中環A具有一個 OH 取代基。

【0109】 實施例29：實施例1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17或18之化合物，其中環A具有多個取代基，所述多個取代基

為在化學上允許的任意位置具有實施例20、21、22、23、24、25、26、27或28之取代基的任何組合。

【0110】 實施例30：實施例1之化合物，其中環A為以下任一者：苯基、2,3-二氯苯基、萘-1-基、2-(三氟甲基)苯基、2-(三氟甲基)吡啶-3-基、5-胺基-2-氯苯基、5-胺基-2-氯吡啶-3-基、3-胺基-2-氯苯基、2-胺基-3-氯吡啶-4-基、2-氯-3-甲氧基苯基、3-氯-2-甲氧基吡啶-4-基、3-氟-1H-吡啶-4-基、3,3-二氟-2-側氧基吡啶-4-基、1-乙醯基-3,3-二氟吡啶-4-基、2-氯-3-(4-羥基-1,5,5-三甲基-2-側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-甲醯胺基)苯基、2-氯-3-(2-羥基-4-側氧基-4H-吡啶並[1,2-a]嘧啶-3-甲醯胺基)苯基、2-氯-3-(2-羥基-4-側氧基-4H-吡啶並[1,2-a]嘧啶-3-甲醯胺基)苯基、2-氯-3-(7-羥基-5-側氧基-5H-噻唑並[3,2-a]嘧啶-6-甲醯胺基)苯基、2-氯-3-(7-羥基-5-側氧基-1,5-二氫咪唑並[1,2-a]嘧啶-6-甲醯胺基)苯基、2-氯-3-(2-羥基-4-側氧基-6,7,8,9-四氫-4H-吡啶並[1,2-a]嘧啶-3-甲醯胺基)苯基、2,3-二氯吡啶-4-基、2,3-二氯苯基、3-氯-2-氟吡啶-4-基、2,3-二氯吡啶-4-基、2-氯-3-甲基苯基、3-氯-2-甲基吡啶-4-基、3,3-二氟-1-甲基-2-側氧基吡啶-4-基、3-氯-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基，或者2-氯-3-氟苯基。

【0111】 實施例31：實施例1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30之化合物，其中環B為選擇性經取代的6-側氧基-5-(吡啶-1-基)-1,6-二氫吡啶-2-基。

【0112】 實施例32：實施例1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或

30之化合物，其中環B為選擇性經取代的6-側氧基-5-(吡咯啉-1-基)-1,6-二氫吡嗪-2-基。

【0113】 實施例33：實施例1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30之化合物，其中環B為選擇性經取代的5-(六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基。

【0114】 實施例34：實施例1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30之化合物，其中環B為選擇性經取代的5-(3,6-二氮雜雙環[3.2.0]庚-6-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基。

【0115】 實施例35：實施例1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30之化合物，其中環B為選擇性經取代的6-側氧基-5-(2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-1,6-二氫吡嗪-2-基。

【0116】 實施例36：實施例1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30之化合物，其中環B為選擇性經取代的6-側氧基-5-(哌啶-4-基胺基)-1,6-二氫吡嗪-2-基。

【0117】 實施例37：實施例1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或

30之化合物，其中環B為選擇性經取代的6-側氧基-5-(螺環[雙環[3.1.0]己烷-3,4'-吡啶]-1'-基)-1,6-二氫吡嗪-2-基。

【0118】 實施例38：實施例1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30之化合物，其中環B為選擇性經取代的6-側氧基-5-(8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-1,6-二氫吡嗪-2-基。

【0119】 實施例39：實施例1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30之化合物，其中環B為選擇性經取代的4-側氧基-6-(吡啶-1-基)-4,5-二氫-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-3-基。

【0120】 實施例40：實施例1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30之化合物，其中環B為選擇性經取代的4-側氧基-6-(吡咯啶-1-基)-4,5-二氫-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-3-基。

【0121】 實施例41：實施例1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30之化合物，其中環B為選擇性經取代的4-側氧基-2-(吡啶-1-基)-3,4-二氫喹唑啉-5-基。

【0122】 實施例42：實施例1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或

30之化合物，其中環B為選擇性經取代的4-側氧基-2-(哌啶-1-基)-3,4-二氫吡啶並[3,4-d]嘧啶-5-基。

【0123】 **實施例43**：實施例1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30之化合物，其中環B為選擇性經取代的7-側氧基-2-(哌啶-1-基)-7,8-二氫吡啶並[2,3-d]嘧啶-5-基。

【0124】 **實施例44**：實施例1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30之化合物，其中環B為選擇性經取代的5-(哌啶-1-基)-1H-吡唑並[4,3-d]噻唑-3-基。

【0125】 **實施例45**：實施例1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30之化合物，其中環B為選擇性經取代的7-側氧基-6-(哌啶-4-基)-6,7-二氫-1H-吡唑並[4,3-d]嘧啶-3-基。

【0126】 **實施例46**：實施例1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30之化合物，其中環B為選擇性經取代的6-側氧基-8-(哌啶-1-基)-6,7-二氫-1H-嘌呤-2-基。

【0127】 **實施例47**：實施例1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30之化合物，其中環B為選擇性經取代的8-(哌啶-1-基)-7H-嘌呤-2-基。

【0128】 **實施例48**：實施例1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30之化合物，其中環B為選擇性經取代的6-側氧基-2-(吡咯啉-1-基)-1,6-二氫嘧啶-5-基。

【0129】 **實施例49**：實施例1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30之化合物，其中環B為選擇性經取代的6-側氧基-2-(哌啶-1-基)-1,6-二氫嘧啶-5-基。

【0130】 **實施例50**：實施例1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30之化合物，其中環B為選擇性經取代的6-側氧基-2-(2-側氧基-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-1,6-二氫嘧啶-5-基。

【0131】 **實施例51**：實施例1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30之化合物，其中環B為選擇性經取代的2-(3,6-二氮雜雙環[3.2.0]庚-6-基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基。

【0132】 **實施例52**：實施例1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30之化合物，其中環B為選擇性經取代的2-(六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基。

【0133】 **實施例53**：實施例1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30之化合物，其中環B為選擇性經取代的2-(3-氮雜雙環[3.2.0]庚-3-基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基。

【0134】 **實施例54**：實施例1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30之化合物，其中環B為選擇性經取代的6-側氧基-2-(2-氮雜螺環[3.4]辛-2-基)-1,6-二氫嘧啶-5-基。

【0135】 **實施例55**：實施例1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30之化合物，其中環B為選擇性經取代的2-(3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基。

【0136】 **實施例56**：實施例1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30之化合物，其中環B為選擇性經取代的6-側氧基-2-(2-氮雜螺環[3.4]辛-2-基)-1,6-二氫嘧啶-5-基。

【0137】 **實施例57**：實施例1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30之化合物，其中環B為選擇性經取代的5-側氧基-6-(2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-4,5-二氫-1H-吡啶並[3,4-b]吡嗪-3-基。

【0138】 實施例58：實施例1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30之化合物，其中環B為選擇性經取代的5-側氧基-6-(哌啶-1-基)-4,5-二氫-1H-吡唑並[3,4-b]吡嗪-3-基。

【0139】 實施例59：實施例1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30之化合物，其中環B為選擇性經取代的6-(哌啶-1-基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-3-基。

【0140】 實施例60：實施例1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30之化合物，其中環B為選擇性經取代的6-側氧基-5-(2-氮雜螺環[3.4]辛-2-基)-1,6-二氫吡嗪-2-基。

【0141】 實施例61：實施例1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30之化合物，其中環B為選擇性經取代的1-環己基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基。

【0142】 實施例62：實施例1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30所述之化合物，其中環B為選擇性經取代的5-(3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基。

【0143】 實施例63：實施例1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或

30之化合物，其中環B為選擇性經取代的6-側氧基-5-(3H-螺環[苯並呋喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-1,6-二氫吡嗪-2-基。

【0144】 **實施例64**：實施例1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30之化合物，其中環B為選擇性經取代的4-側氧基-2-(2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-4,7-二氫-3H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-5-基。

【0145】 **實施例65**：實施例1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30之化合物，其中環B為選擇性經取代的5-(5,7-二氫螺環[環戊[b]吡啶-6,4'-吡啶]-1'-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基。

【0146】 **實施例66**：實施例1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30之化合物，其中環B為選擇性經取代的5-(1,3-二氫螺環[茚-2,4'-吡啶]-1'-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基。

【0147】 **實施例67**：實施例1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30之化合物，其中環B為選擇性經取代的5-(4,6-二氫螺環[環戊[d]噻唑-5,4'-吡啶]-1'-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基。

【0148】 **實施例68**：實施例1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或

30之化合物，其中環B為選擇性經取代的6-側氧基-5-(螺環[呋]啉-2,4'-吡啶)-1'-基)-1,6-二氫吡嗪-2-基。

【0149】 實施例69：實施例1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30之化合物，其中環B為選擇性經取代的5-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基。

【0150】 實施例70：實施例1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68或69之化合物，其中環B為未取代的。

【0151】 實施例71：實施例1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68或69之化合物，其中環B具有一個 -CH₃ 取代基。

【0152】 實施例72：實施例1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68或69之化合物，其中環B具有一個 -CH₂NH₂ 取代基。

【0153】 實施例73：實施例1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68或69之化合物，其中環B具有一個 $-\text{NH}_2$ 取代基。

【0154】 實施例74：實施例1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68或69之化合物，其中環B具有一個 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 取代基。

【0155】 實施例75：實施例1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68或69之化合物，其中環B具有一個 1-胺基丙-2-基 取代基。

【0156】 實施例76：實施例1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68或69之化合物，其中環B具有一個 $-\text{CN}$ 取代基。

【0157】 實施例77：實施例1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68或69之化合物，其中環B具有一個 -F 取代基。

【0158】 實施例78：實施例1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68或69之化合物，其中環B具有一個 -Cl 取代基。

【0159】 實施例79：實施例1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68或69之化合物，其中環B具有一個 -CH₂F 取代基。

【0160】 實施例80：實施例1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68或69之化合物，其中環B具有一個 -OH 取代基。

【0161】 實施例81：實施例1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68或69之化合物，其中環B具有一個 -OCH₃ 取代基。

【0162】 實施例82：實施例1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68或69之化合物，其中環B具有多個取代基，所述多個取代基為在化學上允許的任意位置具有實施例72、73、74、75、76、77、78、79、80或81之取代基的任何組合。

【0163】 實施例83：實施例1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30之化合物，其中環B為以下任一者：5-(4-胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基、5-(3-胺基甲基)-3-甲基吡咯啶-1-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基、5-(六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基、5-(3,6-二氫雜雙環[3.2.0]庚-6-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基、(S)-5-(4-胺基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基、6-側氧基-5-(哌啶-4-基胺基)-1,6-二氫吡嗪-2-基、5-(2-胺基螺環[雙環[3.1.0]己烷-3,4'-哌啶]-1'-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基、5-((1R,3R)-1-胺基-3-甲基-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-6-側氧基

-1,6-二氫吡嗪-2-基、(6-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-4-側氧基-4,5-二氫-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-3-基)胺基、6-(3-(胺基甲基)-3-甲基吡咯啶-1-基))-4-側氧基-4,5-二氫-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-3-基、7-胺基-2-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-4-側氧基-3,4-二氫喹啉-5-基、2-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-4-側氧基-3,4-二氫吡啶並[3,4-d]嘧啶-5-基、2-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-7-側氧基-7,8-二氫吡啶並[2,3-d]嘧啶-5-基、5-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-1H-吡啶並[4,3-d]噻唑-3-基、6-(1-(1-胺基丙-2-基)哌啶-4-基)-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡啶並[4,3-d]嘧啶-3-基、8-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-6-側氧基-6,7-二氫-1H-嘌呤-2-基、6-胺基-8-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-7H-嘌呤-2-基、4-胺基-2-(3-(胺基甲基)-3-甲基吡咯啶-1-基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基、2-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-4-氰基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基、4-胺基-2-(4-胺基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基、4-胺基-2-(3,6-二氮雜雙環[3.2.0]庚-6-基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基、4-胺基-2-(六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基、4-胺基-2-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基、4-胺基-2-(6-胺基-3-氮雜雙環[3.2.0]庚-3-基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基、4-胺基-2-(6-胺基-2-氮雜螺環[3.4]辛-2-基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基、4-胺基-2-(6-胺基-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基、4-胺基-2-(6-胺基-2-氮雜螺環[3.4]辛-2-基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基、5-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基、5-(4-胺基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基、(S)-5-(4-胺基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-

基、5-(2-胺基螺環[雙環[3.1.0]己烷-3,4'-吡啶]-1'-基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡
 嗪-2-基、5-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-6-側氧基-1,6-
 二氫吡嗪-2-基、5-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-1-甲基
 -6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基、5-((1R,3R)-1-胺基-3-甲基-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-
 基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基、5-(4-胺基甲基)-4-甲基吡啶-1-基)-6-側氧
 基-1,6-二氫吡嗪-2-基、6-(4-(胺基甲基)-4-甲基吡啶-1-基)-4-側氧基-4,5-二氫-1H-
 吡啶並[3,4-d]嘧啶-3-基、6-(4-(胺基甲基)-4-甲基吡啶-1-基)-4-甲基-5-側氧基-4,5-
 二氫-1H-吡啶並[3,4-b]吡嗪-3-基、6-(4-(胺基甲基)-4-甲基吡啶-1-基)-5-側氧基
 -4,5-二氫-1H-吡啶並[3,4-b]吡嗪-3-基、6-(3-(胺基甲基)-3-甲基吡咯啶-1-基)-5-甲
 基-4-側氧基-4,5-二氫-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-3-基、6-(4-(胺基甲基)-4-甲基吡啶-1-
 基)-5-甲基-4-側氧基-4,5-二氫-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-3-基、6-(4-(胺基甲基)-4-甲
 基吡啶-1-基)-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-3-基、4-胺基-2-(六氫吡咯並[3,4-c]吡咯
 -2(1H)-基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基、4-胺基-2-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基
 -2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基、4-胺基
 -2-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-
 二氫嘧啶-5-基、4-胺基-2-(6-胺基-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-
 二氫嘧啶-5-基、4-胺基-2-(6-胺基-3-氮雜雙環[3.2.0]庚-3-基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-
 二氫嘧啶-5-基、5-(4-(胺基甲基)-4-氟吡啶-1-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基、
 5-(4-(胺基甲基)-4-羥基吡啶-1-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基、(R)-5-(6-胺基-2-
 氮雜螺環[3.4]辛-2-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基、(S)-5-(6-胺基-2-氮雜螺環
 [3.4]辛-2-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基、1-(3-胺基環己基)-2-側氧基-1,2-二氫

吡啶-4-基、(R)-5-(4-胺基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基、5-(4-胺基-4-(氟甲基)哌啶-1-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基、5-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基、(R)-5-(1-胺基-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基、5-(6-胺基-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基、(R)-5-(3-胺基-3H-螺環[苯並呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基、2-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-3-甲基-4-側氧基-4,7-二氫-3H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-5-基、2-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-4-側氧基-4,7-二氫-3H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-5-基、(R)-5-(1-胺基-3,3-二氟-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基、5-((1R)-1-胺基-3-氟-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基、(S)-5-(5-胺基-5,7-二氫螺環[環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基、(S)-5-(1-胺基-1,3-二氫螺環[茛-2,4'-哌啶]-1'-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基、(S)-5-(4-胺基-2-氯-4,6-二氫螺環[環戊[d]噻唑-5,4'-哌啶]-1'-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基、(R)-5-(3-胺基螺環[呋啉-2,4'-哌啶]-1'-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基，或者 (S)-5-(1-胺基-4-甲氧基-1,3-二氫螺環[茛-2,4'-哌啶]-1'-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基。

【0164】 實施例84：實施例1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、

64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82或83之化合物，其中X為硫。

【0165】 實施例85：實施例1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82或83之化合物，其中X為一鍵結。

【0166】 實施例86：實施例1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82或83之化合物，其中X為氧。

【0167】 實施例87：實施例1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82或83之化合物，其中X為NH。

【0168】 **實施例88**：實施例1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82或83之化合物，其中X為 $\text{CH}(\text{CH}_3)$ 。

【0169】 **實施例89**：實施例1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82或83之化合物，其中X為 CH_2 。

【0170】 **實施例90**：任何前述實施例之化合物，其中 R^{A} 為氫。

【0171】 **實施例91**：任何前述實施例之化合物，其中 R^{A} 為 CH_3 。

【0172】 **實施例92**：一種於任何前述實施例之化合物或其醫藥學上可接受之鹽類，其中所述化合物在化學上允許的任意位置為選擇性經取代的。

【0173】 **實施例93**：任一前述之實施例的化合物，其中所述化合物為R-鏡像異構物(R-enantiomer)。

【0174】 **實施例94**：任一前述之實施例的化合物，其中所述化合物為S-鏡像異構物(S-enantiomer)。

【0175】 **實施例95**：任一前述之實施例的化合物，其中所述化合物為氘化 (deuterated)的。

【0176】 **實施例96**：一種化合物，或其醫藥學上可接受之鹽類，其中所述化合物為以下選擇性經取代的任一化合物：3-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-6-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2(1H)-酮、3-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-6-((2,3-二氯苯基)硫基)吡嗪-2(1H)-酮、3-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-6-((2,3-二氯苯基)硫基)-1-甲基吡嗪-2(1H)-酮、3-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-6-(2,3-二氯苯氧基)吡嗪-2(1H)-酮、3-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-6-((2,3-二氯苯基)胺基)吡嗪-2(1H)-酮、3-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-6-(2,3-二氯苯氧基)-1-甲基吡嗪-2(1H)-酮、3-(3-(胺基甲基)-3-甲基吡咯啶-1-基)-6-((2,3-二氯苯基)硫基)吡嗪-2(1H)-酮、6-((2,3-二氯苯基)硫基)-3-六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)吡嗪-2(1H)-酮、3-(3,6-二氮雜雙環[3.2.0]庚-6-基)-6-((2,3-二氯苯基)硫基)吡嗪-2(1H)-酮、3-(4-胺基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-6-((2,3-二氯苯基)硫基)吡嗪-2(1H)-酮、6-((2,3-二氯苯基)硫基)-3-(哌啶-4-基胺基)吡嗪-2(1H)-酮、3-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-6-(萘-1-基硫基)吡嗪-2(1H)-酮、3-(2-胺基螺環[雙環[3.1.0]己烷-3,4'-哌啶]-1'-基)-6-((2,3-二氯苯基)硫基)吡嗪-2(1H)-酮、3-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-6-((2,3-二氯苯基)硫基)吡嗪-2(1H)-酮、3-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-6-((2,3-二氯苯基)硫基)-1-甲基吡嗪-2(1H)-酮、3-((1R,3R)-1-胺基-3-甲基-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-6-((2,3-二氯苯基)硫基)吡嗪-2(1H)-酮、3-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-6-((2-(三氟甲基)苯基)硫基)吡嗪-2(1H)-酮、3-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-

基)-6-((2-(三氟甲基)吡啶-3-基)硫基)吡嗪-2(1H)-酮、6-((5-胺基-2-氯苯基)硫基)-3-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡嗪-2(1H)-酮、6-((5-胺基-2-氯吡啶-3-基)硫基))-3-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡嗪-2(1H)-酮、6-((3-胺基-2-氯苯基)硫基)-3-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡嗪-2(1H)-酮、6-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-3-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡嗪-2(1H)-酮、3-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-6-((2-氯-3-甲氧基苯基)硫基)吡嗪-2(1H)-酮、3-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-6-((3-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2(1H)-酮、3-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-6-((3-氟-1H-吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2(1H)-酮、4-((5-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基)硫基)-3,3-二氟吡啶-2-酮、6-((1-乙醯基-3,3-二氟吡啶-4-基)硫基)-3-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡嗪-2(1H)-酮、N-(3-((5-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基)硫基)-2-氯苯基)-4-羥基-1,5,5-三甲基-2-側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-甲醯胺、N-(3-((5-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基)硫基)-2-氯苯基)-2-羥基-4-側氧基-4H-吡啶並[1,2-a]嘧啶-3-甲醯胺、N-(3-((5-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基)硫基)-2-氯苯基)-2-羥基-4-側氧基-4H-吡嗪[1,2-a]嘧啶-3-甲醯胺、N-(3-((5-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基)硫基)-2-氯苯基)-7-羥基-5-側氧基-5H-噁唑並[3,2-a]嘧啶-6-甲醯胺、N-(3-((5-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基)硫基)-2-氯苯基)-7-羥基-5-側氧基-1,5-二氫咪唑並[1,2-a]嘧啶-6-甲醯胺、N-(3-((5-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基)硫基)-2-氯苯基)-2-羥基-4-側氧基-6,7,8,9-四氫-4H-吡啶並[1,2-a]嘧啶-3-甲

醯胺、6-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-3-((2,3-二氯苯基)胺基)-1,5-二氫-4H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-酮、6-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯氧基)-1,5-二氫-4H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-酮、6-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-3-((2,3-二氯苯基)胺基)-5-甲基-1,5-二氫-4H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-酮、6-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯氧基)-5-甲基-1,5-二氫-4H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-酮、6-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯氧基)-4-甲基-1,4-二氫-5H-吡唑並[3,4-b]吡嗪-5-酮、6-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯氧基)-1,4-二氫-5H-吡唑並[3,4-b]吡嗪-5-酮、6-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯基)-1,4-二氫-5H-吡唑並[3,4-b]吡嗪-5-酮、6-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-3-((2,3-二氯苯基)硫基)-1,4-二氫-5H-吡唑並[3,4-b]吡嗪-5-酮、6-(3-(胺基甲基)-3-甲基吡咯啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯氧基)-1,5-二氫-4H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-酮、6-(3-(胺基甲基)-3-甲基吡咯啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯氧基)-5-甲基-1,5-二氫-4H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-酮、6-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-3-(1-(2,3-二氯苯基)乙基)-5-甲基-1,5-二氫-4H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-酮、6-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯基)-1,5-二氫-4H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-酮、7-胺基-2-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-5-((2,3-二氯苯基)硫基)喹啉-4(3H)-酮、2-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-5-((2,3-二氯苯基)硫基)吡啶並[3,4-d]嘧啶-4(3H)-酮、2-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-5-((2,3-二氯苯基)硫基)吡啶並[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮、(1-(3-((2,3-二氯苯基)硫基)-1H-吡唑並[4,3-d]噻唑-5-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲胺、6-(1-(1-胺基丙-2-基)哌啶-4-基)-3-((2,3-二氯苯基)硫基)-1,6-二氫-7H-吡唑並[4,3-d]嘧啶-7-酮、5-(1-(1-胺基丙-2-基)哌啶-4-基)-3-((2,3-二氯苯基)硫

基)-1,6-二氫-7H-吡唑並[4,3-d]嘧啶-7-酮、6-胺基-2-(3-(胺基甲基)-3-甲基吡咯啉-1-基)-5-((2,3-二氯苯基)硫基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮、6-胺基-5-((2,3-二氯苯基)硫基)-2-(六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮、6-胺基-2-(3-(胺基甲基)-3-甲基吡咯啉-1-基)-5-((2,3-二氯苯基)硫基)嘧啶-4(3H)-酮、2-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-5-(2,3-二氯苯基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-腓、6-胺基-2-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-5-(2,3-二氯苯氧基)嘧啶-4(3H)-酮、6-胺基-2-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-5-(2,3-二氯苯氧基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮、6-胺基-2-(3,6-二氮雜雙環[3.2.0]庚-6-基)-5-((2,3-二氯苯基)硫基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮、6-胺基-2-(3,6-二氮雜雙環[3.2.0]庚-6-基)-5-((2,3-二氯苯基)硫基)嘧啶-4(3H)-酮、6-胺基-5-((2,3-二氯苯基)硫基)-2-(六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)嘧啶-4(3H)-酮、6-胺基-2-4-胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-5-(2,3-二氯苯氧基)嘧啶-4(3H)-酮、6-胺基-2-(6-胺基-3-氮雜雙環[3.2.0]庚-3-基)-5-((2,3-二氯苯基)硫基)嘧啶-4(3H)-酮、6-胺基-2-(6-胺基-2氮雜螺環[3.4]辛-2-基)-5-((2,3-二氯苯基)硫基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮、6-胺基-2-(6-胺基-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)-5-((2,3-二氯苯基)硫基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮、6-胺基-2-(6-胺基-3-氮雜雙環[3.2.0]庚-3-基)-5-((2,3-二氯苯基)硫基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮、6-胺基-2-(6-胺基-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)-5-((2,3-二氯苯基)硫基)嘧啶-4(3H)-酮、6-胺基-2-(6-胺基-2氮雜螺環[3.4]辛-2-基)-5-((2,3-二氯苯基)硫基)嘧啶-4(3H)-酮、6-(3-(胺基甲基)-3-甲基吡咯啉-1-基)-3-((2,3-二氯苯基)胺基)-1,5-二氫-4H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-酮、3-(4-(胺基甲基)-4-氟哌啶-1-基)-6-((2,3-二氯苯基)硫基)吡嗪-2(1H)-酮、3-(4-(胺基甲基)-4-羥基哌啶-1-基)-6-((2,3-二氯苯基)硫

基)吡嗪-2(1H)-酮、(R)-3-(6-胺基-2-氮雜螺環[3.4]辛-2-基)-6-((2,3-二氯苯基)硫基)吡嗪-2(1H)-酮、(S)-3-(6-胺基-2-氮雜螺環[3.4]辛-2-基)-6-((2,3-二氯苯基)硫基)吡嗪-2(1H)-酮、(S)-3-(4-胺基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-6-((2,3-二氯苯基)硫基)吡嗪-2(1H)-酮、1-(3-胺基環己基)-4-(2,3-二氯苯基)吡啶-2(1H)-酮、(R)-3-(4-胺基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-6-((2,3-二氯苯基)硫基)吡嗪-2(1H)-酮、3-(4-胺基-4-(氟甲基)哌啶-1-基)-6-((2,3-二氯苯基)硫基)吡嗪-2(1H)-酮、6-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-3-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)吡嗪-2(1H)-酮、(R)-3-(1-胺基-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-6-((2,3-二氯苯基)硫基)吡嗪-2(1H)-酮、3-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-6-((2-氯-3-甲氧基苯基)硫基)吡嗪-2(1H)-酮、3-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-6-((3-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2(1H)-酮、3-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-6-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2(1H)-酮、3-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-6-((2,3-二氟苯基)硫基)吡嗪-2(1H)-酮、3-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-6-((3-氯-2-氟吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2(1H)-酮、4-((5-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基)硫基)-3,3-二氟吡啶-2-酮、3-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-6-((2,3-二氯苯基)硫基)吡啶-2(1H)-酮、3-(6-胺基-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)-6-((2,3-二氯苯基)硫基)吡嗪-2(1H)-酮、(R)-3-(3-胺基-3H-螺環[苯並呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-6-((2,3-二氯苯基)硫基)吡嗪-2(1H)-酮、(S)-3-(4-胺基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-6-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2(1H)-酮、2-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-

基)-5-(2,3-二氯苯氧基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-酮、
 2-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-5-(2,3-二氯苯氧
 基)-3,7-二氫-4H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-酮、6-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜
 螺環[4.5]癸-8-基)-3-((2,3-二氯苯基)胺基)-1,4-二氫-5H-吡唑並[3,4-b]吡嗪-5-酮、
 6-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-3-((2,3-二氯苯基)胺
 基)-4-甲基-1,4-二氫-5H-吡唑並[3,4-b]吡嗪-5-酮、2-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜
 -8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-5-((2,3-二氯苯基)胺基)-3,7-二氫-4H-吡咯並[2,3-d]嘧啶
 -4-酮、2-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-5-((2,3-二氯苯
 基)胺基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-酮、(R)-3-(1-胺基-3,3-二氟-8-
 氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-6-((2,3-二氯苯基)硫基)吡嗪-2(1H)-酮、3-((1R)-1-胺基-3-
 氟-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-6-((2,3-二氯苯基)硫基)吡嗪-2(1H)-酮、3-((3S,4S)-4-
 胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-6-((2-氯-3-甲基苯基)硫基)吡嗪
 -2(1H)-酮、3-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-6-((3-氯-2-
 甲基吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2(1H)-酮、N-(3-((5-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-
 氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基)硫基)-2-氯苯基)-2-羥基-4-側
 氧基-4H-吡啶並[1,2-a]嘧啶-3-甲醯胺、4-((5-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮
 雜螺環[4.5]癸-8-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基)硫基)-3,3-二氟-1-甲基吡啶
 -2-酮、3-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-6-((3-氯-1-甲基
 -2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2(1H)-酮、(S)-3-(5-胺基-5,7-二氫螺環[環
 戊[b]吡啶-6,4'-吡啶]-1'-基)-6-((2,3-二氯苯基)硫基)吡嗪-2(1H)-酮、(S)-3-(1-胺基
 -1,3-二氫螺環[茛-2,4'-吡啶]-1'-基)-6-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2(1H)-酮、

(S)-3-(4-胺基-2-氯-4,6-二氫螺環[環戊[d]噻唑-5,4'-吡啶]-1'-基)-6-((2,3-二氯苯基)硫基)吡嗪-2(1H)-酮、(R)-3-(3-胺基螺環[吡啶啉-2,4'-吡啶]-1'-基)-6-((2,3-二氯苯基)硫基)吡嗪-2(1H)-酮、(S)-3-(1-胺基-4-甲氧基-1,3-二氫螺環[茚-2,4'-吡啶]-1'-基)-6-((2,3-二氯苯基)硫基)吡嗪-2(1H)-酮、3-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-6-((3-氯-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2(1H)-酮、(S)-3-(1-胺基-1,3-二氫螺環[茚-2,4'-吡啶]-1'-基)-6-((2,3-二氯苯基)硫基)吡嗪-2(1H)-酮、3-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-6-((2-氯-3-氟苯基)硫基)吡嗪-2(1H)-酮、(1-(3-((2,3-二氯苯基)硫基)-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-6-基)-4-甲基吡啶-4-基)甲胺、3-(4-胺基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-6-((2,3-二氯苯基)硫基)-1-甲基吡嗪-2(1H)-酮、3-(2-胺基螺環[雙環[3.1.0]己烷-3,4'-吡啶]-1'-基)-6-((2,3-二氯苯基)硫基)-1-甲基吡嗪-2(1H)-酮、3-((1R,3R)-1-胺基-3-甲基-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-6-((2,3-二氯苯基)硫基)-1-甲基吡嗪-2(1H)-酮，或者6-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-3-(2,3-二氯苯氧基)-1,4-二氫-5H-吡啶並[3,4-d]吡嗪-5-酮。

【0177】 實施例97：實施例1之化合物的任何取代基具有約15克/莫耳至約200克/莫耳的分子量。

【0178】 實施例98：醫藥組合物包括任何前述實施例之化合物或其醫藥學上可接受之鹽類，以及醫藥學上可接受之媒劑(vehicle)、稀釋劑(diluent)或載體。

【0179】 實施例99：治療包括人類的哺乳動物的方法，其中該哺乳動物患有包括癌症與自體免疫異常的與SHP2活性異常相關的疾病、異常或症狀，該方法包括給予有需要的哺乳動物治療上有效劑量的任何前述之實施例的化合物。

【0180】 **實施例100**：藥物包括：包括治療上有效劑量的任何前述實施例的化合物之組合物。

【0181】 **實施例101**：套件包括實施例100之化合物以及指示用以治療與SHP2活性異常相關的疾病、異常或症狀之藥物的標籤。

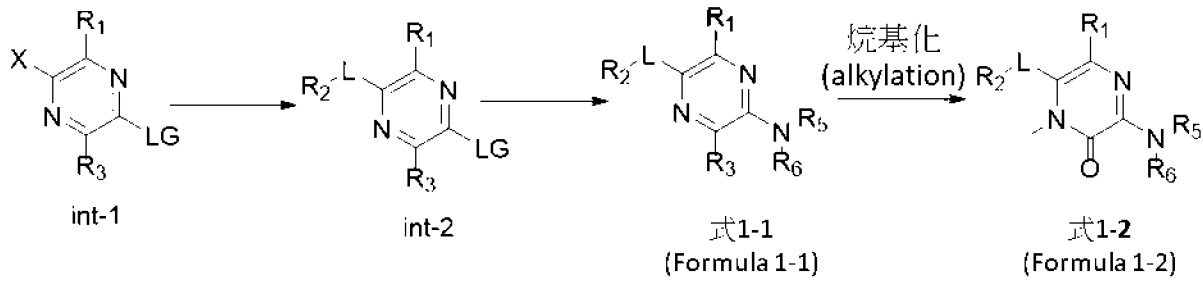
【0182】 **實驗**：

【0183】 **一般合成方法**：

本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽類可使用下述之反應流程圖1-6之方法合成。將理解的是，所有被提出的反應條件(包括溶劑、反應大氣壓、反應溫度、實驗持續時間與後處理之程序的選擇)被選作為反應的標準條件，應可被本領域具有通常知識者容易認知。有機合成領域具有通常知識者應可理解最佳的反應條件可隨著使用的特定反應物或溶劑而變化，但所述反應條件可由本領域具有通常知識者使用常規優化流程決定。此外，本領域具有通常知識者將認知，在多種情況下，這些化合物為立體異構物之混合物，在合成流程的各種階段使用傳統技術可將其分離以獲得單一的鏡像異構物(enantiomers)，所述傳統技術例如但不限制於結晶(crystallization)、正相層析(normal-phase chromatography)、逆相層析(reversed phase chromatography)與掌性層析法(chiral chromatography)。所有保護與去保護的方法請參見Philip J. Kocienski, in "Protecting Groups", Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994 及 Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts in "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley Interscience, 3rd Edition

1999。反應流程圖1-6代表可用於合成本發明之化合物的方法，但並非以任何方式限制本發明的範圍。

【0184】 反應流程圖1

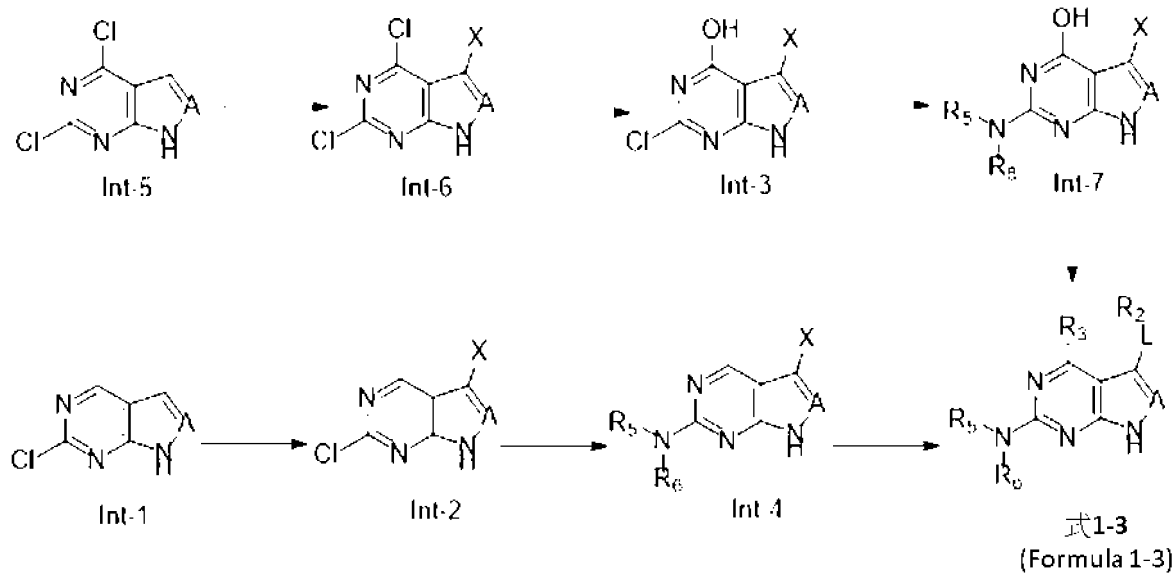


【0185】 反應流程圖1說明製備式1的化合物的方法。於反應流程圖1中，L為硫、氧、氮或鍵結；R₁為氫、C₁-C₆烷基、NH₂或CN；R₂為芳基、雜環烷基(heterocycloalkyl)或雜芳基；R₃為C₁-C₆烷基、OR₁；R₅為烷基、氫；R₆為烷基、氫；R₅與R₆共同與和它們連接之原子組合以形成單環(monocyclic)或多環(polycyclic) C₃-C₁₂環烷基(cycloalkyl)或雜環(heterocycle)。

【0186】 化合物int-1在適合的金屬催化劑(如Pd₂(dba)₃或其類似物)、適合的配位基(ligands)(如dppf或其類似物)、適合的鹼(bases)(如Cs₂CO₃或其類似物)、適合的溶劑(如DMF或其類似物)下，以芳基或烷基硼酸(alkyl boronic acids)或酯類(estere)s)或鹽(salts)處理(其中L為鍵結)，以提供int-2的產物。在其他情況下，當式1的L為氧、氮或硫時，化合物int-1在適合的金屬催化劑(如CuI、Pd₂(dba)₃)、適合的配位基(如TMEDA、XPHOS、4,5-雙二苯基膦-9,9-二甲基氧雜蒽(Xantphos)或其類似物)、適合的鹽或鹼(如Cs₂CO₃、K₃PO₄或其類似物)、適合的溶劑(如DMF、二氧六環(dioxane)或其類似物)下，以相應的酚(phenols)、苯硫酚(thiophenols)、硫醇(thioalcohols)或胺(amines)反應，以提供int-2的產物。反應溫度分佈從 80°C 至 140°C，並且反應需耗時1-24小時方可完成。化合物int-2在適

合的溶劑(如DMF、NMP或其類似物)且溫度範圍從 80°C 至 140°C，與胺以及鹼(如DIPEA)(或者沒有鹼)反應，以產生式1的化合物。如有需要，可進一步進行轉化以提供式1-2(Formula 1-2)的產物。舉例而言， $R_3 = OH$ 的式1-1(Formula 1-1)的化合物可進行烷基化(alkylation)反應以提供式1-2的化合物。

【0187】 反應流程圖2

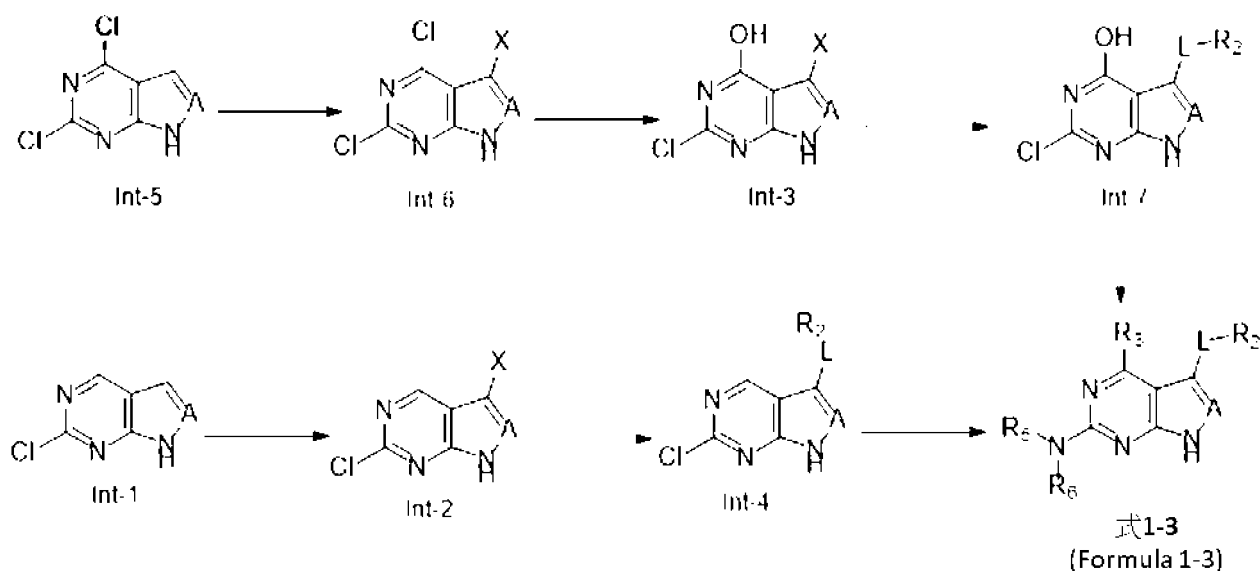


【0188】 反應流程圖2說明製備式1-3(Formula 1-3)化合物的方法。首先，將化合物Int-1鹵化(halogenate)以提供中間產物Int-2。Int-2中活化的氯被胺置換以獲得Int-4。Int-4與芳胺(aryl amine)或酚反應以提供式1-3($R_3 = H$)的目標化合物。

【0189】 對於 R_3 為OH的式1-3之化合物而言，Int-6做區域選擇性(regioselectively)水解以提供Int-3，且接著藉由取代與耦合(couplings)以產生目標化合物。

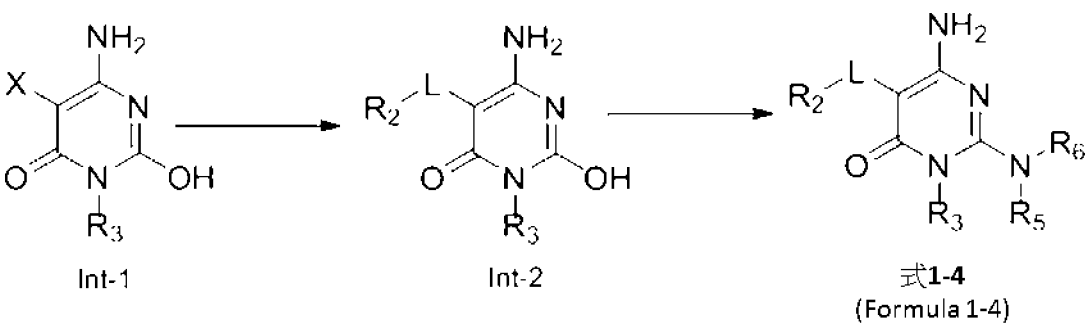
【0190】 去保護的步驟可以在耦合反應之前或之後併入。

【0191】 反應流程圖3



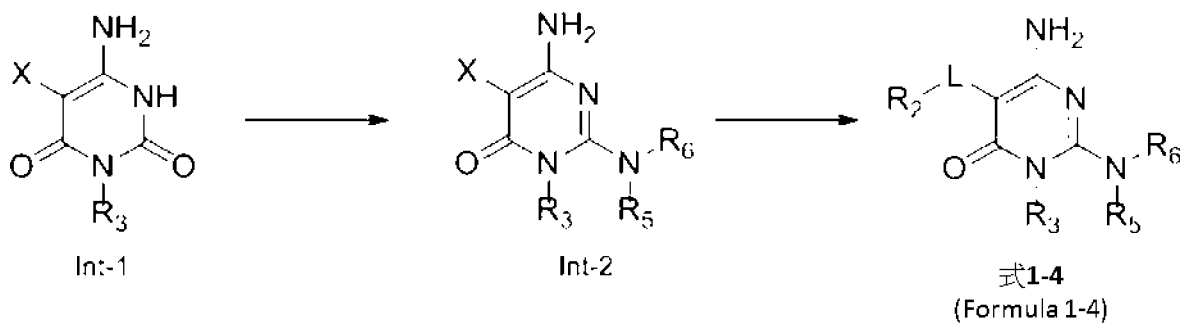
【0192】 此外，如反應流程圖3所說明的，式1-3的化合物可使用替代方法合成。反應步驟之順序可以調整。耦合反應可以在胺置換之前發生。

【0193】 反應流程圖4



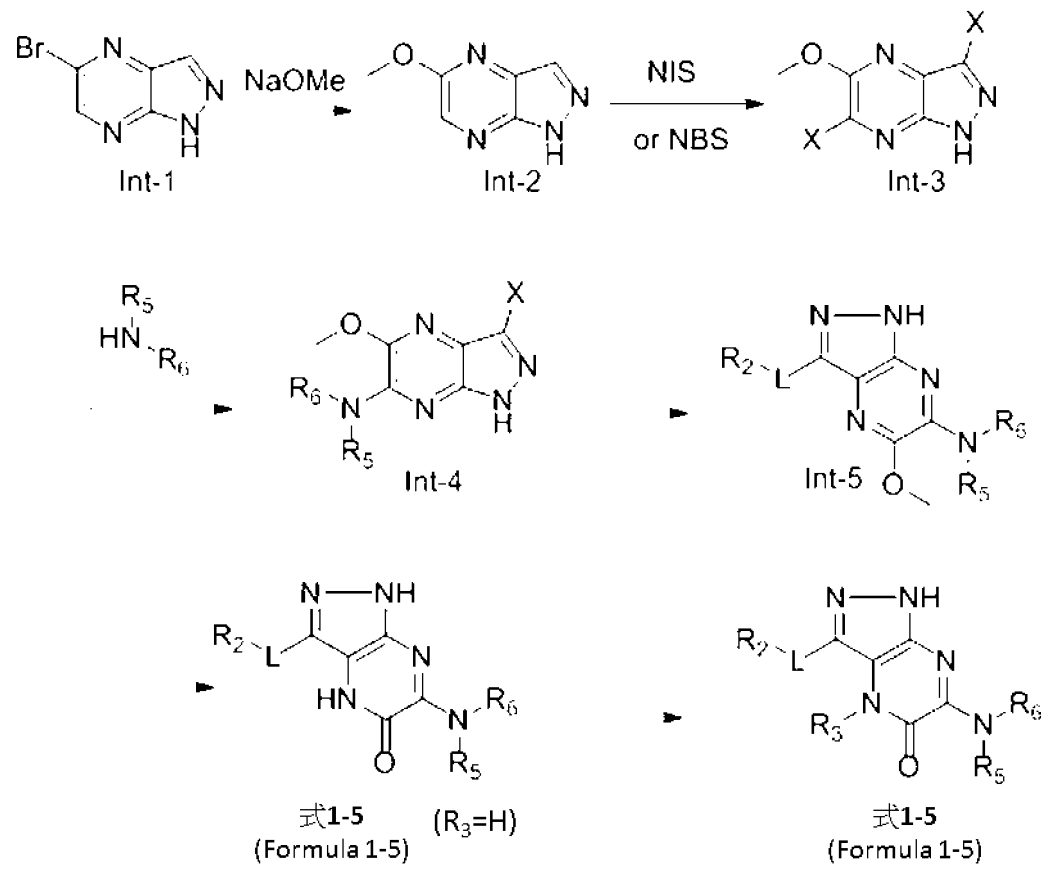
【0194】 反應流程圖4說明製備式1-4(Formula 1-4)化合物的方法。**Int-1**在適合的金屬催化劑(如CuI或其類似物)、適合的配位基(如TMEDA、TMHD或其類似物)、適合的鹽(如K₃PO₄或其類似物)及適合的溶劑(如二氧六環或其類似物)存在之下，與芳胺或酚反應。反應在分布從80°C 至 140°C之溫度下且在從1-24小時的反應時間下進行。**Int-2**在適合的耦合試劑(如BOP-Cl或其類似物)、適合的鹼(如DIPEA、DBU或其類似物)、適合的溶劑(如DMF、THF或其類似物)存在之下，與胺反應。反應於 80°C 至 130°C之溫度進行且在1-24小時完成。

【0195】 反應流程圖5



【0196】 或者，如反應流程圖5所說明，反應的順序可被修改以改變總體的合成，以使製備過程之製備的不同階段中之分子的不同位置有所變化。舉例而言，在反應流程圖5中，式Int-1化合物先被活化並與胺反應以提供Int-2，接著進行耦合反應，以提供式1-4的化合物。

【0197】 反應流程圖6



【0198】 反應流程圖6說明製備式1-5(Formula 1-5)化合物的方法。

【0199】 以甲氧基(methoxy group)置換**Int-1**的溴(bromine)以獲得**Int-2**，接著以NBS或NIS將**Int-2**鹵化以獲得**Int-3**。由**Int-3**經取代後，合成耦合與去保護的式**1-5**化合物($R_3=H$)。其中 $R_3=H$ 的式**1-5**化合物可進行烷基化反應以提供式**1-5**的另一系列的化合物。

【0200】 實驗流程與範例

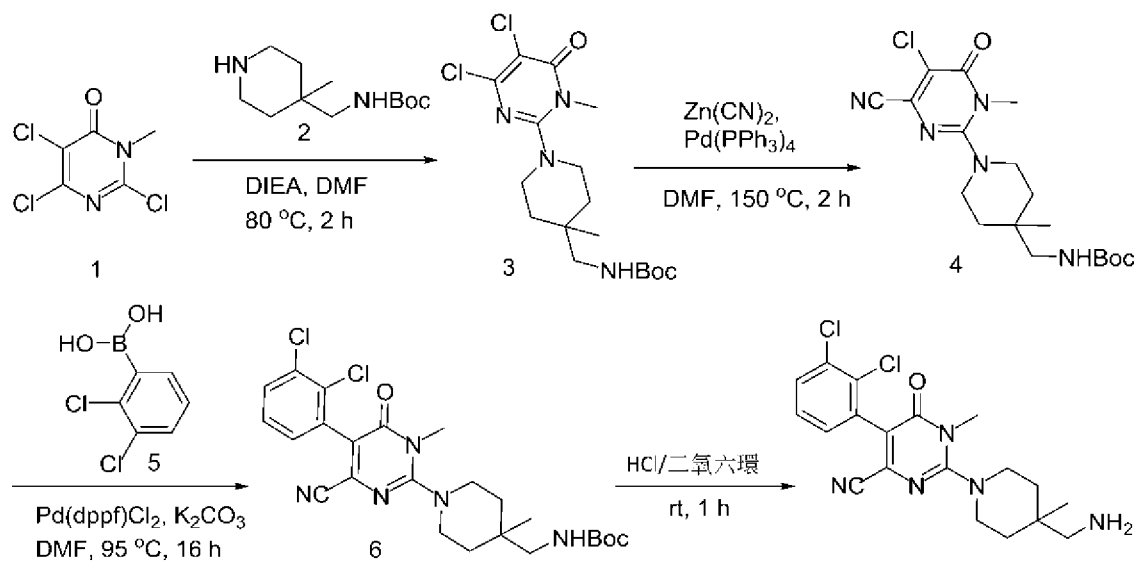
實驗通常於惰性氣體(氮氣(nitrogen)或氬氣(argon))下進行，尤其在採用氧氣、濕度敏感試劑或中間產物的情況下。購買來的溶劑與試劑一般不須進一步純化而使用，適時地包含無水溶劑。產物在進一步反應或進行生物測試之前，通常會先於真空下乾燥。質譜(Mass spectrometry)數據是由液相層析質譜法(liquid chromatography-mass spectrometry, LCMS)之儀器獲得。利用電灑游離法(electrospray ionization, ESI)或大氣壓力化學游離法(atmospheric pressure chemical ionization, APCI)以記錄質譜圖(Mass spectra, MS)(m/z)。相關及除非另有說明，否則提供的 m/z 數據為同位素 ^{19}F 、 ^{35}Cl 、 ^{79}Br 與 ^{127}I 。核磁共振(nuclear magnetic resonance, NMR)數據之化學位移以百萬分之一(parts per million, ppm, δ)表示，並以氘代溶劑(deuterated solvents)之殘基峰值(residual peaks)為參考，並且以常規的縮寫來表示主峰：如s為單峰(singlet)；d為二重峰(doublet)；t為三重峰(triplet)；q為四重峰(quartet)；m為多重峰(multiplet)；br為寬峰(broad)。以下所述為常用溶劑的縮寫： $CDCl_3$ 為氘代氯仿(deuteriochloroform)； d_6 -DMSO為氘代二甲基亞砜(derterodimethylsulphoxide)，以及 CD_3OD 為氘代甲醇(deuteromethanol)。

【0201】 一般而言，反應會以薄層層析分析(thin layer chromatography, TLC) 與/或 液相層析質譜法(LCMS) 於適當的時候進行後處理之程序。透過層析

(chromatographic) 與/或 HPLC 進行純化。除非另有說明，否則所有反應物皆係購買而得。

【0202】 範例1：

2-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-5-(2,3-二氯苯基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-腈的製備



【0203】 步驟1：第三丁基((1-(4,5-二氯-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-2-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲基)胺甲酸鹽 (3)((tert-butyl ((1-(4,5-dichloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl)-4-methylpiperidin-4-yl)methyl)carbamate (3))的製備

於在DMF(25毫升)中的化合物1(1.4克, 1.0當量)與化合物2(1.5克, 1.0當量)的混合物中，加入DIEA(3.2毫升, 2.0當量)。將混合物脫氣(degassed)並以氮氣保護。將反應於80 °C 下攪拌2小時。於室溫之下，將EtOAc(150毫升)加到混合物中。在標準後處理之程序後，殘渣經管柱層析(column chromatography)純化以獲得白色固體的化合物3(1.9克, 71%)。

【0204】 步驟2：第三丁基((1-(5-氯-4-氰基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-2-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲基)胺甲酸鹽 (4)(tert-butyl ((1-(5-chloro-4-cyano-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl)-4-methylpiperidin-4-yl)methyl)carbamate (4))的製備

於DMF中的化合物3(200毫克, 1.0當量)、Zn(CN)₂ (57.9克, 1.0當量)與Pd(PPh₃)₄ (56毫克, 0.1當量)之混合物於150 °C下攪拌2小時, 接著將混合物冷卻至室溫。在標準後處理之程序後, 殘渣經prep-TLC純化以獲得白色固體的化合物4(60毫克, 31%)。

【0205】 步驟3：第三丁基((1-(4-氰基-5-(2,3-二氯苯基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-2-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲基)胺甲酸鹽 (6)(tert-butyl ((1-(4-cyano-5-(2,3-dichlorophenyl)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl)-4-methylpiperidin-4-yl)methyl)carbamate (6)) 的製備

於DMF(10毫升)中的化合物4 (60毫克, 1.0 eq)、K₂CO₃(42毫克, 2當量)與化合物5 (86毫克, 3.0當量)的混合物中, 加入Pd(dppf)Cl₂(11毫克, 0.1當量)。將所獲得的混合物於95 °C下攪拌過夜(overnight)。將混合物以EtOAc稀釋。在標準後處理之程序後, 殘渣經prep-TLC純化以獲得白色固體的化合物6(20毫克, 26%)。

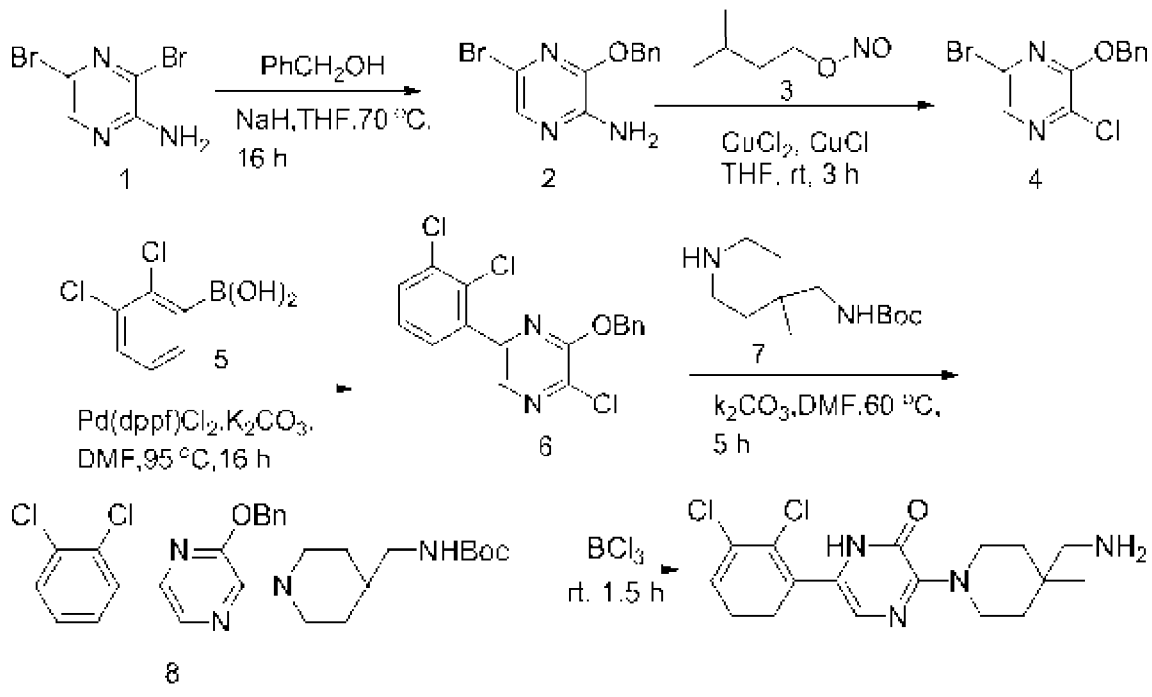
【0206】 步驟4：2-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-5-(2,3-二氯苯基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-腈的製備

【0207】 將HCl/二氧六環(0.5毫升, 10.0當量)加入在DCM(5.0毫升)中的化合物6 (19毫克, 1.0 當量)的溶液, 接著將反應於室溫下攪拌1小時。混合物經濃縮並以氫氧化銨(ammonium hydroxide)中和, 經prep-HPLC純化以獲得白色固體的所需化合物(2.5毫克, 17%)。LC-MS: [M+H]⁺: 406.1. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD)
第 91 頁, 共 119 頁(發明說明書)

δ 7.65 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 3.55 - 3.48 (m, 4H), 3.34 - 3.31 (m, 2H), 2.66 (s, 1H), 1.71 - 1.66 (m, 2H), 1.55 - 1.52 (m, 2H), 1.10 (s, 3H)。

【0208】 範例2：

3-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-6-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2(1H)-酮的製備



【0209】 步驟 1： 3-(苯 甲 氧 基)-5- 溴 吡 嗪 -2- 胺 (2)(3-(benzyloxy)-5-bromopyrazin-2-amine (2))的製備

【0210】 在室溫下，於在THF(300毫升)中之苯甲醇(benzyl alcohol)的溶液中，加入NaH(60%，5.7克，1.2當量)。將混合物在室溫下攪拌30分鐘。將化合物 1(30.0克，118 毫莫耳，1.0當量)加到混合物中。將混合物加熱至70 °C並攪拌過夜。透過水將反應終止(quench)，並於標準操作下後處理以獲得黃色固體的化合物 2(25.0克，75%)。

【0211】 步驟 2： 3-(苯 甲 氧 基)-5- 溴 -2- 氯 吡 嗪 (4) (3-(benzyloxy)-5-bromo-2-chloropyrazine (4))的製備

【0212】 在室溫下，於THF(30毫升)中的化合物**2**(9.0克, 1.0當量)的溶液中，加入CuCl₂(12.96克, 3.0當量)與CuCl(5.75克, 2.0當量)。10分鐘後，將化合物**3**(12.9毫升, 3.0當量)以滴加的方式加到混合物。在標準操作下反應後處理以獲得黃色油狀物的化合物**4** (4.0克, 41%)。

【0213】 步驟3：3-(苯甲氧基)-2-氯-5-(2,3-二氯苯基)吡嗪 (**6**) (3-(benzyloxy)-2-chloro-5-(2,3-dichlorophenyl)pyrazine (**6**))的製備

【0214】 於在DMF(30毫升)中的化合物**4**(3.0克, 1.0當量)的溶液中，加入K₂CO₃(4.14克, 3.0當量)、化合物**5**(1.9克, 1.0當量)與Pd(dppf)Cl₂(0.73克, 0.1當量)。在N₂氣下，將所獲得的混合物於95 °C下攪拌過夜。透過水將反應終止，並於標準操作下後處理以獲得黃色固體的化合物**6**(1.5克, 40%)。

【0215】 步驟4：第三丁基((1-(3-(苯甲氧基)-5-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲基)胺甲酸鹽 (**8**)(tert-butyl ((1-(3-(benzyloxy)-5-(2,3-dichlorophenyl)pyrazin-2-yl)-4-methylpiperidin-4-yl)methyl)carbamate (**8**))的製備

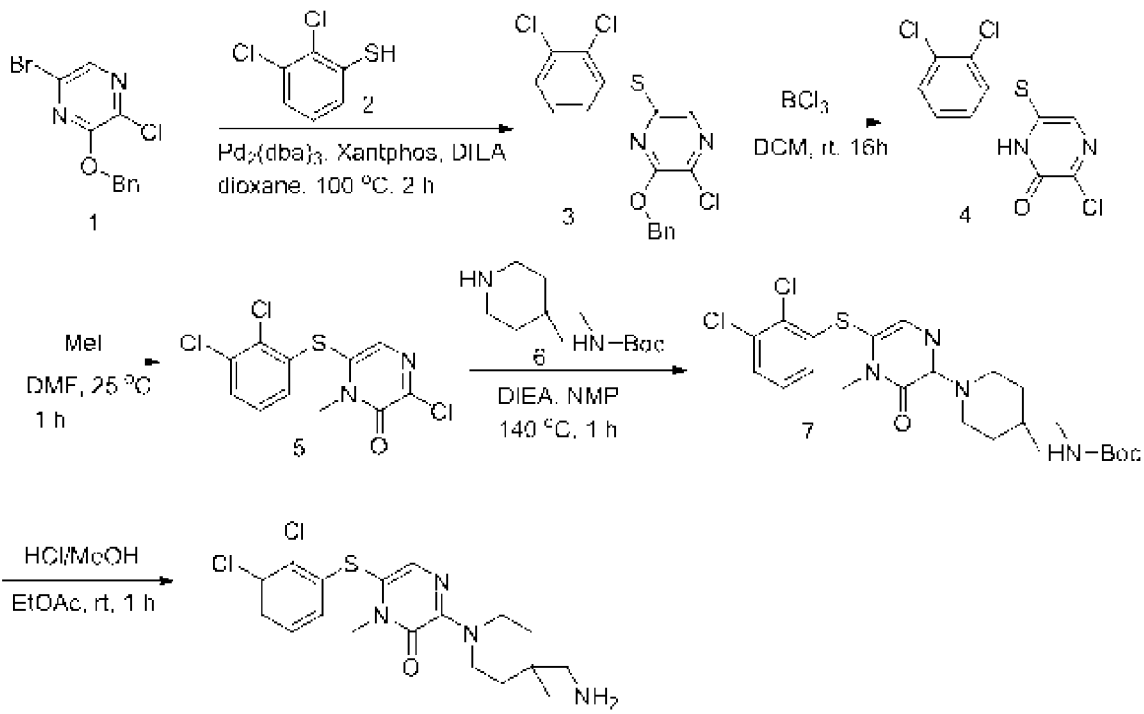
【0216】 於在DMF(5毫升)中的化合物**6**(500毫克, 1.0當量)的溶液中，加入化合物**7**(342毫克, 1.1當量)與K₂CO₃(660毫克, 3.5當量)。在N₂氣下，將混合物於60 °C攪拌5小時。透過水將反應終止，並於標準操作下後處理以獲得白色固體的化合物**8**(400毫克, 53%)。

【0217】 步驟5：3-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-6-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2(1H)-酮的製備

【0218】 於在DCM(5毫升)中的化合物8(100毫克, 1.0當量)的溶液中, 加入BCl₃(在DCM中1M, 5.0當量)。將混合物於室溫下攪拌1.5小時。透過MeOH(5毫升)將反應終止, 並將混合物濃縮, 且經prep-HPLC純化以獲得白色固體的目標化合物(7毫克, 10%)。LC-MS: [M+H]⁺ = 367. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.67 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.52 - 7.34 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 4.10 - 4.03 (m, 2H), 3.45 - 3.32 (m, 2H), 2.88 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 2.39 (s, 1H), 1.50 - 1.41 (m, 2H), 1.26 - 1.24 (m, 2H), 0.90 (d, J = 9.2 Hz, 3H)。

【0219】 範例3：

3-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-6-((2,3-二氯苯基)硫基)-1-甲基吡嗪-2(1H)-酮的製備



【0220】 步驟1：3-(苯甲氧基)-2-氯-5-((2,3-二氯苯基)硫基)吡嗪(3)
(3-(benzyloxy)-2-chloro-5-((2,3-dichlorophenyl)thio)pyrazine (3))的製備

【0221】 於二氧六環(50毫升)中的化合物1(3.0克, 1.0當量)、化合物2(1.79克, 1.0當量)、Pd₂(dba)₃(300毫克)與Xantphos(300毫克)的混合物中, 加入DIEA(3.0毫升, 1.8當量), 且接著將混合物脫氣並以氮氣保護。2小時後, 將EtOAc(150毫升)加入混合物。在標準後處理之程序後, 殘渣經管柱層析純化以獲得無色油狀物的化合物3(2.9克, 73%)。

【0222】 步驟2: 3-氯-6-((2,3-二氯苯基)硫基)吡嗪-2(1H)-酮(4)(3-chloro-6-((2,3-dichlorophenyl)thio)pyrazin-2(1H)-one (4))的製備

【0223】 在室溫下, 將BCl₃(10.0毫升, 在DCM中1M, 1.99當量)加到於DCM中的化合物3(2.0克, 1.0當量)之溶液中, 並將反應攪拌過夜。透過飽和NaHCO₃將反應終止, 並攪拌1小時。接著將懸浮液過濾, 並用DCM與水清洗固體。將固體乾燥以獲得黃色固體的粗產物4(3.0克, 78%)。

【0224】 步驟3: 製備3-氯-6-((2,3-二氯苯基)硫基)-1-甲基吡嗪-2(1H)-酮(5)(3-chloro-6-((2,3-dichlorophenyl)thio)-1-methylpyrazin-2(1H)-one (5))的製備

【0225】 將MeI(1毫升)加入在DMF(10毫升)中的粗製物4(2.0克, 1.0當量)與K₂CO₃(2.0克, 5.6當量)之混合物中, 並將所得混合物於25°C下攪拌1小時。將混合物以EtOAc稀釋後以鹽水(brine)清洗。有機溶劑以Na₂SO₄乾燥並濃縮。透過管柱層析純化殘渣以獲得白色固體的化合物5(505毫克, 60%)。

【0226】 步驟4: 第三丁基((1-(5-((2,3-二氯苯基)硫基)-4-甲基-3-側氧基-3,4-二氫吡嗪-2-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲基)胺甲酸鹽(7)(tert-butyl((1-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-4-methyl-3-oxo-3,4-dihydropyrazin-2-yl)-4-methylpiperidin-4-yl)methyl)carbamate (7))的製備

【0227】 於NMP(2毫升)中的化合物**5**(96毫克, 1.0當量)、化合物**6**(73毫克, 1.07當量)與DIEA(0.7毫升, 1.8當量)之混合物於140 °C下攪拌1小時。將混合物以EtOAc稀釋並然後以鹽水清洗。有機溶劑以Na₂SO₄乾燥並濃縮。透過管柱層析純化殘渣以獲得灰白色固體的化合物**7**(140毫克, 91%)。

【0228】 步驟5：3-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-6-((2,3-二氯苯基)硫基)-1-甲基吡嗪-2(1H)-酮的製備

【0229】 將HCl/MeOH (1.0 mL, 10.0 eq)加入於EtOAc (2.0 mL)中的化合物**7** (51 mg, 1.0 eq)溶液，並接著將反應於室溫下攪拌1小時。將反應溶液維持2天且過濾所獲得的懸浮液。以EtOAc清洗固體，並將固體乾燥以獲得HCl鹽之白色固體狀的所需化合物(24毫克, 53%)。LC-MS: [M+H]⁺ : 413.1. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30-7.25 (m, 2H), 7.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.48-4.43 (m, 2H), 3.88-3.81 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 2.96 (s, 2H), 1.81-1.67 (m, 4H), 1.23 (s, 3H)。

【0230】 下表A之化合物係使用適當的試劑與條件，以類似的方式合成。下表A所列之化合物僅為非限制之範例。其他標的化合物也可以使用類似的方法製備。

表A

化合物 編號	¹ H-NMR & MS [M+1] ⁺
7	LC-MS: [M+H] ⁺ : 385.1 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.93 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.00 - 3.90(m, 2H), 3.80 - 3.66 (m, 2H), 2.72 (s, 2H), 1.96 -1.85 (m, 1H), 1.77 - 1.72 (m, 1H), 1.15 (s, 3H).
2	LC-MS: [M+H] ⁺ : 399.1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.11 (br s, 1H), 7.97 (br s, 3H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.27-4.24 (m, 2H), 3.58-3.53 (m, 2H), 2.76 (s, 2H), 1.58-1.41 (m, 4H), 1.08 (s, 3H).

4	LC-MS: [M+H] ⁺ : 383 ¹H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.57 (s, 1H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 3.67 (br s, 2H), 3.15 (br s, 2H), 2.86 (br s, 2H), 1.66 (s, 2H), 1.53-1.50 (m, 2H), 1.12 (s, 3H).
6	LC-MS: [M+H] ⁺ : 397 ¹H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 3.94-3.91 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.28-3.25 (m, 2H), 2.86 (br s, 2H), 1.68-1.61 (m, 2H), 1.54-1.51 (m, 2H), 1.13 (s, 3H).
5	LC-MS: [M+H] ⁺ : 382.2 ¹H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.14 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.95 - 6.90 (m, 2H), 4.03 - 3.96 (m, 2H), 3.40 - 3.31 (m, 2H), 2.90 (s, 2H), 1.70 - 1.64 (m, 2H), 1.69 - 1.63 (m, 2H), 1.16 (s, 3H).
12	LC-MS: [M+H] ⁺ : 381.2 ¹H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.53 (s, 1H), 8.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64 - 7.51 (m, 2H), 7.51 - 7.37 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 4.29 - 4.24 (m, 2H), 3.48 - 3.42 (m, 2H), 2.85 (s, 2H), 1.67 - 1.55 (m, 2H), 1.52 - 1.48 (m, 2H), 1.15 (s, 3H).
8	LC-MS: [M+H] ⁺ : 383 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.99-3.97 (m, 2H), 3.68 - 3.65 (m, 2H), 2.95 - 2.91 (m, 2H), 2.76 - 2.74 (m, 2H), 2.66 - 2.63 (m, 2H).
9	LC-MS: [M+H] ⁺ : 369.1 ¹H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.35 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.93 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 5.27 - 5.22 (m, 1H), 4.42 - 4.38 (m, 1H), 3.95 - 3.91 (m, 1H), 3.63 - 3.60 (m, 1H), 3.29 - 3.25 (m, 1H), 3.24 - 3.20 (m, 1H), 2.88 - 2.85 (m, 1H), 2.79 - 2.77 (m, 1H).
11	LC-MS: [M+H] ⁺ : 371 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.32 (s, 1H), 7.53 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.48 - 7.46 (m, 1H), 7.31 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.96 - 6.93 (m, 1H), 3.96 - 3.94 (m, 1H), 3.11 - 3.08 (m, 2H), 2.74 - 2.67 (m, 2H), 1.88 - 1.85 (m, 2H), 1.65 - 1.56 (m, 2H).
17	LC-MS: [M+H] ⁺ : 399.2 ¹H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.53 (s, 1H), 7.71 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 4.39 - 4.34 (m, 2H), 3.57 - 3.50 (m, 2H), 2.86 (s, 2H), 1.65 - 1.59 (m, 2H), 1.55 - 1.51 (m, 2H), 1.17 (s, 3H).
19	LC-MS: [M+H] ⁺ : 380.2 ¹H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.20 (s, 1H), 7.07 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.53 (dd, J = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.35-4.32 (m, 2H), 3.54-3.48 (m, 2H), 2.89 (s, 4H), 1.70-1.45 (m, 4H), 1.17 (s, 3H).
21	LC-MS: [M+H] ⁺ : 380 ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.53 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.94 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 6.26 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 4.42 - 4.24 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 2.86 (s, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 1.16 (s, 3H).
10	LC-MS: [M+H] ⁺ : 427 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.26 (s, 1H), 7.48 (dd, J = 6.8 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.95 (dd, J = 6.8 Hz, 1.2 Hz, 1H), 4.47-4.43 (m, 2H), 3.95 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.30-3.28 (m, 3 H), 3.09-3.07 (m, 1H), 1.70-1.61 (m, 2H), 1.44-1.43 (m, 2H).
18	LC-MS: [M+H] ⁺ : 400

	¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.52 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.39-7.62 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 4.24-4.21 (m, 2H), 3.57-3.48 (m, 2H), 2.58 (s, 2H), 1.53-1.47 (m, 2H), 1.36-1.33 (m, 2H), 0.99 (s, 3H).
20	LC-MS: [M+H] ⁺ : 381.2 ¹H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.52 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.71 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.28-4.23 (m, 2H), 3.53- 3.47 (m, 2H), 2.61 (s, 2H), 1.62-1.55 (m, 2H), 1.47-1.43 (m, 2H), 1.07 (s, 3H).
24	LC-MS: [M+H] ⁺ : 396 ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.51 (s, 1H), 7.88 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.50 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 13.9 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.56 (m, 2H), 2.88 (s, 2H), 1.61 (m, 4H), 1.18 (s, 3H).
69	LC-MS: [M+H] ⁺ : 403.2 ¹H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.50 (s, 1H), 7.37 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.21 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 4.82-4.79 (m, 2H), 3.37-3.34 (m, 2H), 3.14 (d, J = 19.8 Hz, 2H), 2.06-1.75 (m, 4H).
70	LC-MS: [M+H] ⁺ : 437 ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.50 (s, 1H), 7.63 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.36-4.24 (m, 1H), 4.05-3.92 (m, 1H), 3.85 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.78-3.62 (m, 2H), 3.44 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 3.08 (dt, J = 24.9, 6.9 Hz, 2H), 2.05-1.82 (m, 3H), 1.75 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 1.32 (d, J = 6.5 Hz, 3H).1
71	LC-MS: [M+H] ⁺ : 397 ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.54 (s, 1H), 7.35 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.25 -7.18 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.93 (dd, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 3.30 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 3.26 (s, 2H), 1.91 (s, 2H), 1.75 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 1.62 (d, J = 9.2 Hz, 2H).
72	LC-MS: [M+H] ⁺ : 397 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.36 (s, 1H), 7.47 (dd, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.67 (s, 1H), 3.53 (dd, J = 167.4, 77.9 Hz, 7H), 1.66 (dd, J = 37.8, 25.8 Hz, 4H), 1.44 (s, 2H).
14	LC-MS: [M+H] ⁺ : 441.2 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.53 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 15.9, 7.8 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.65-4.39 (m, 2H), 4.35-4.14 (m, 1H), 3.92 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.79 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.31-3.21 (m, 3H), 2.01-1.57 (m, 4H), 1.27 (d, J = 6.4 Hz, 3H).
15	LC-MS: [M+H] ⁺ : 441.2 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.53 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 15.9, 7.8 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.65-4.39 (m, 2H), 4.35-4.14 (m, 4H), 3.92 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.79 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.31-3.21 (m, 3H), 2.01-1.57 (m, 4H), 1.27 (d, J = 6.4 Hz, 3H).
22	LC-MS: [M+H] ⁺ : 381.2 ¹H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.50 (s, 1H), 7.69 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.17 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.41 (d, J = 14.0 Hz, 2H), 3.64-3.48 (m, 2H), 2.89 (s, 2H), 1.63-1.58 (m, 4H), 1.18 (s, 3H).
73	LC-MS: [M+H] ⁺ : 427 ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.49 (s, 1H), 7.37 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 16.3, 8.3 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.69-4.52 (m, 2H), 4.15 (dd, J = 10.1, 5.8 Hz, 1H), 3.90 (dd, J = 18.7, 9.1 Hz, 2H), 3.73 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 1.83 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 1.71 (d, J = 13.8 Hz, 2H).

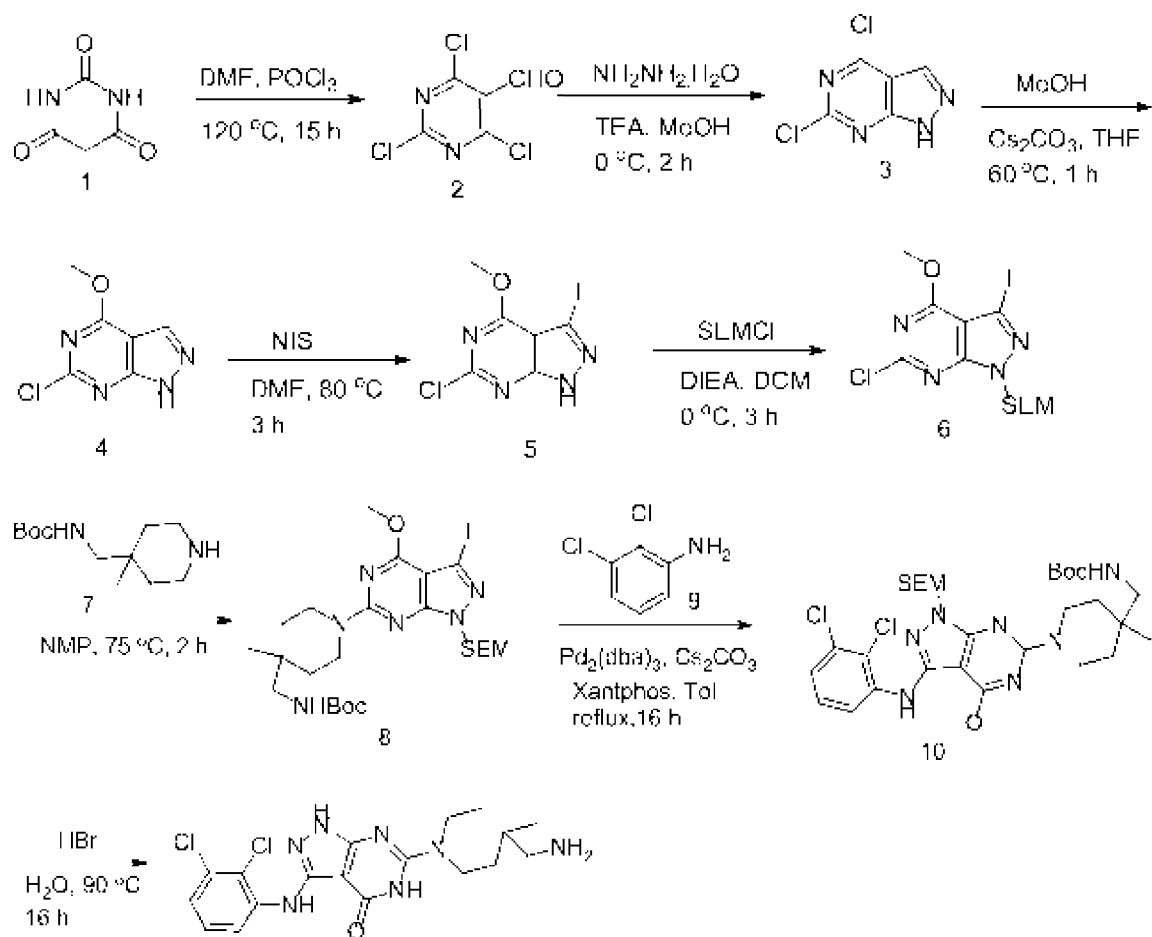
75	LC-MS: [M+H] ⁺ : 427 ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.53 (s, 1H), 7.36 (dd, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 15.0, 7.0 Hz, 2H), 6.92 (dd, J = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 4.71-4.50 (m, 2H), 4.13 (dd, J = 9.7, 6.1 Hz, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.63 (dd, J = 9.7, 4.1 Hz, 1H), 3.35 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 3.24-3.15 (m, 1H), 1.81 (td, J = 15.0, 4.0 Hz, 2H), 1.65 (d, J = 14.4 Hz, 2H).
76	LC-MS: [M+H] ⁺ : 403 ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.49 (s, 1H), 7.37 (dd, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 7.30-7.17 (m, 2H), 6.94 (dd, J = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 3.36-3.31 (m, 2H), 3.30-3.24 (m, 2H), 3.16 (d, J = 19.9 Hz, 2H), 2.04-1.72 (m, 4H).
77	LC-MS: [M+H] ⁺ : 423.2 ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.69 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.17 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.65-4.55 (m, 4H), 4.35-4.22 (m, 1H), 3.94 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.31-3.21 (m, 1H), 1.93-1.49 (m, 4H), 1.28 (d, J = 6.5 Hz, 3H).
78	LC-MS: [M+H] ⁺ : 425 ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.36-7.34 (m, 1H), 7.22-7.18 (m, 2H), 6.92-6.90 (m, 1H), 4.38-4.34 (m, 1H).3.27-.325 (m, 2H), 3.10-3.03(m, 2H), 2.16-2.13 (m, 1H), 1.97-1.87 (m, 1H), 1.87-1.66 (m, 8H),
79	LC-MS: [M+H] ⁺ : 437.2 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.22 (s, 1H), 7.18 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.70-4.60 (m, 4H), 4.30-4.27 (m, 1H), 3.97 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.41 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 3.26-3.08 (m, 2H), 1.94-1.61 (m, 4H), 1.31 (d, J = 6.5 Hz, 3H).
80	LC-MS: [M+H] ⁺ : 438 ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.49 (s, 1H), 7.88 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.50 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.75-4.58 (m, 2H), 4.27 (dd, J = 6.5, 4.4 Hz, 1H), 4.06-3.90 (m, 4H), 3.84 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.36 (s, 1H), 3.28-3.11 (m, 2H), 1.86 (dd, J = 17.1, 7.3 Hz, 3H), 1.67 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 1.29 (d, J = 6.5 Hz, 3H).
81	LC-MS: [M+H] ⁺ : 442 ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.56-8.32 (m, 1H), 8.10 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.40-7.19 (m, 1H), 6.95 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.77-4.62 (m, 2H), 4.33-4.20 (m, 1H), 3.97 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.43 (t, J = 16.6 Hz, 1H), 3.23 (m, 2H), 1.96-1.79 (m, 3H), 1.69 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.31 (d, J = 6.5 Hz, 3H).
84	LC-MS: [M+H] ⁺ : 410.3 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.32 (s, 2H), 7.91 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.05 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.32-4.28 (m, 2H), 4.13-4.01 (m, 2H), 3.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.51 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 2.97 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 1.79-1.65 (m, 2H), 1.59-1.42 (m, 2H), 1.10 (d, J = 6.4 Hz, 3H).
107	LC-MS: [M+H] ⁺ : 424 ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.52 (s, 1H), 7.35-7.18 (m, 2H), 5.98 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.60 (m, 2H), 4.34-4.19 (m, 1H), 3.92 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.37 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 3.28- 3.18 (m, 2H), 1.84 (m, 3H), 1.66 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 1.27 (d, J = 6.5 Hz, 3H).
109	LC-MS: [M+H] ⁺ : 425 ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.32 (m, 1H), 7.21m7.08 (m, 3H), 4.83m4.76 (m, 1H), 4.69 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 4.32 (m, 1H), 4.01 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.70-3.46 (m, 3H), 2.09 (t, J = 10.7 Hz, 2H), 2.03-1.94 (m, 1H), 1.83 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.33 (d, J = 6.5 Hz, 3H).
82	LC-MS: [M+H] ⁺ : 409 ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.49 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.14 (m, 2H), 6.99 (m,

	1H), 4.64-4.46 (m, 2H), 4.34-4.20 (m, 1H), 3.93 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.82 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.29-3.06 (m, 3H), 1.91-1.73 (m, 3H), 1.65 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.28 (d, J = 6.5 Hz, 3H).
83	LC-MS: [M+H] ⁺ : 426.3 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.26 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.45-4.31 (m, 2H), 4.15-4.09 (m, 1H), 3.75 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.58 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.20-3.10 (m, 3H), 1.86-1.41 (m, 4H), 1.13 (d, J = 6.5 Hz, 3H).
26	LC-MS: [M+H] ⁺ : 422 ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.36 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.77 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 4.43-4.29 (m, 2H), 3.54 (m, 2H), 2.89 (s, 2H), 1.70-1.59 (m, 2H), 1.54 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 1.18 (s, 3H).
85	LC-MS: [M+H] ⁺ : 439 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.53-7.48 (m, 1H), 7.33 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.31-4.06 (m, 1H), 3.79 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.70-3.47 (m, 3H), 3.28 (s, 1H), 2.73-2.58 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.62 (dm, 2H), 1.21 (t, J = 10.4 Hz, 3H).
13	LC-MS: [M+H] ⁺ : 437.1 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.48 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.94 (m, 1H), 4.79-4.45 (m, 2H), 3.38 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.21-2.81 (m, 3H), 2.09-1.71 (m, 2H), 1.70-1.32 (m, 6H), 0.75- 0.33 (m, 2H)
86	LC-MS: [M+H] ⁺ : 369.0 ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.42 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.33-7.12 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 4.72-4.16 (m, 2H), 4.21-3.92 (m, 2H), 2.60 (s, 1H), 2.33 (s, 2H).
108	LC-MS: [M+H] ⁺ : 473.1 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.16 (s, 1H), 8.47 (s, 3H), 7.58 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 7.39-7.17 (m, 5H), 6.98 (m, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.35 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.33-3.13 (m, 3H), 3.00 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 1.88-1.74 (m, 2H), 1.52 (t, J = 15.3 Hz, 2H).
87	LC-MS: [M+H] ⁺ : 475.1 ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.54 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.24 (d, J = 16.0 Hz, 2H), 7.12-7.04 (m, 2H), 7.00 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.11 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.83-4.76 (m, 1H), 4.68 (s, 1H), 3.70-3.41 (m, 2H), 2.28 (td, J = 12.9, 4.6 Hz, 1H), 2.10 (m, 1H), 2.03-1.87 (m, 2H).
88	LC-MS: [M+H] ⁺ : 428.1 ¹H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.17 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.27-7.20 (m, 2H), 4.68-4.63 (m, 1H), 4.22-4.18 (m, 1H), 4.00-3.83 (m, 3H), 3.73-3.57 (m, 4H), 2.09-2.01 (m, 2H), 1.92-1.84 (m, 2H)
27	LC-MS: [M+H] ⁺ : 492.2 ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.18 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.03 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.68-4.45 (m, 3H), 4.30 (m, 1H), 3.99 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.57-3.42 (m, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.09-1.92 (m, 3H), 1.79 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 1.32 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

【0231】 範例4：

【0232】 6-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-3-((2,3-二氯苯基)胺基)-1,5-二

氫-4H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-酮的製備



【0233】 步驟 1：2,4,6-三氯嘧啶-5-甲醛 (2) (2, 4, 6-trichloropyrimidine-5-carbaldehyde (2))的製備

【0234】 將化合物1(25.6克, 1.0當量)與 POCl_3 (100毫升)之混合物以及 DMF (30毫升)於 120°C 加熱15小時，且接著將 DMF 蒸發。加入冰水於殘渣中，並收集且乾燥形成之固體以獲得化合物2(9.2克, 21%)。

【0235】 步驟 2：4,6-二氯-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶 (3) (4, 6-dichloro-1H-pyrazolo [3, 4-d] pyrimidine (3))的製備

【0236】 在 0°C 下，於在甲醇(methanol) (80毫升)中的化合物2(16.0克, 1.0當量)的溶液中，滴加在甲醇中的聯氨水合物(hydrazine monohydrate)(4.55克, 1.2當量)的溶液，並接著於 0°C 下，滴加在甲醇中的三乙胺(triethylamine)(15.28克, 2.0

當量)的溶液。混合物於0 °C下攪拌2小時，然後於真空下蒸發。將殘渣懸浮於熱的異丙醇(isopropyl alcohol)並藉由過濾去除不溶物。將組合的濾液真空濃縮以獲得黃色固體的標題化合物**3**(9.0克, 62%)。

【0237】 步驟 3 : 6- 氯 -4- 甲 氧 基 -1H- 吡 唑 並 [3,4-d] 嘧 啶 (4**)**
(6-chloro-4-methoxy-1H-pyrazolo [3, 4-d] pyrimidine (**4**))的製備

於在THF中的化合物**3**(480毫克, 2.54毫莫耳, 1.0當量)的溶液中，加入碳酸銫(cesium carbonate)(1.65克, 2.0當量)與甲醇(3.0毫升)，並將混合物加熱至60 °C。透過水(10毫升)將反應終止，並於標準操作下經後處理以獲得棕色固體的化合物**4**(468毫克, 99%)。

【0238】 步驟 4 : 6- 氯 -3- 碘 -4- 甲 氧 基 -1H- 吡 唑 並 [3,4-d] 嘧 啶 (5**)**
(6-chloro-3-iodo-4-methoxy-1H-pyrazolo [3, 4-d] pyrimidine (**5**))的製備

【0239】 於在無水DMF(12毫升)中的化合物**4**(468毫克, 1.0當量)的溶液中，加入N-碘代丁二醯亞胺(N-iodosuccinimide)(857毫克, 1.5當量)，並接著將反應之混合物在攪拌下加熱至80 °C持續3小時。透過水(10毫升)將反應終止，並於標準程序下後處理以獲得棕色固體的化合物**5**(522毫克, 66%)。

【0240】 步驟5 : 6-氯-3-碘-4-甲氧基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑並 [3,4-d] 嘧啶 (6**)** (6-chloro-3-iodo-4-methoxy-1-((2-(trimethylsilyl) ethoxy) methyl)-1H-pyrazolo [3, 4-d] pyrimidine (**6**))的製備

【0241】 在0 °C下，於在DCM(20毫升)中的化合物**5**(2.6克, 1.0當量)的溶液中，加入DIEA(2.37克, 2.2當量)，並接著滴加SEMCl(1.67克, 1.2當量)。透過水(10

毫升)將反應終止，並於標準程序下後處理以獲得棕色固體的化合物**6**(1.55克, 42%)。

【0242】 步驟6：第三丁基((1-3-碘-4-甲氧基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-6-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲基)胺甲酸鹽(**8**)(tert-butyl ((1-(3-iodo-4-methoxy-1-((2-(trimethylsilyl) ethoxy) methyl)-1H-pyrazolo [3, 4-d] pyrimidin-6-yl)-4-methylpiperidin-4-yl) methyl) carbamate (**8**))的製備

【0243】 在室溫下，於在NMP(10毫升)中的化合物**6**(520毫克, 1.0當量)的溶液中，加入化合物**7** (296 mg, 1.1 eq)，並接著將混合物於75 °C下攪拌2小時。透過水(10毫升)將反應終止，並於標準程序下經後處理以獲得白色固體的化合物**8**(450毫克, 60%)。

【0244】 步驟7：第三丁基((1-3-((2,3-二氯苯基)胺基)-4-甲氧基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-6-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲基)胺甲酸鹽
(**10**) (tert-butyl ((1-(3-((2,3-dichlorophenyl)amino)-4-methoxy-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6-yl)-4-methylpiperidin-4-yl)methyl)carbamate (**10**))的製備

【0245】 於在甲苯(toluene)中的化合物**8**(200毫克, 1.0當量)的溶液中，加入化合物**9**(61.5毫克, 1.2當量)、碳酸鉍(123.7毫克, 1.2當量)與xantphos(183.1毫克, 1.0當量)。之後，於氬氣下加入Pd₂(dba)₃(5.0毫克)。將混合物於120 °C下攪拌16小時。透過水(10毫升)將反應終止，並於標準程序下經處理以獲得白色固體的化合物**10**(42毫克, 20%)。

【0246】 步驟8：6-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-3-((2,3-二氯苯基)胺基)-1,5-二氫-4H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-酮的製備

【0247】 於化合物**10**(97.0毫克, 1.0當量)之水(4毫升)的混合物中,加入HBr (40%, 2毫升), 並接著將混合物於90 °C下攪拌16小時。透過水將反應終止, 接著標準後處理之程序。粗產物透過prep-HPLC純化以獲得HCOOH鹽之所需化合物 (白色固體, 9.79毫克, 16%)。LC-MS: [M+H]⁺ = 422.2. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.53 (brs, 1H), 8.37 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.03 - 3.98 (m, 2H), 3.50-3.43 (m, 2H), 2.87 (s, 2H), 1.64 - 1.56 (m, 4H), 1.17 (s, 3H)。

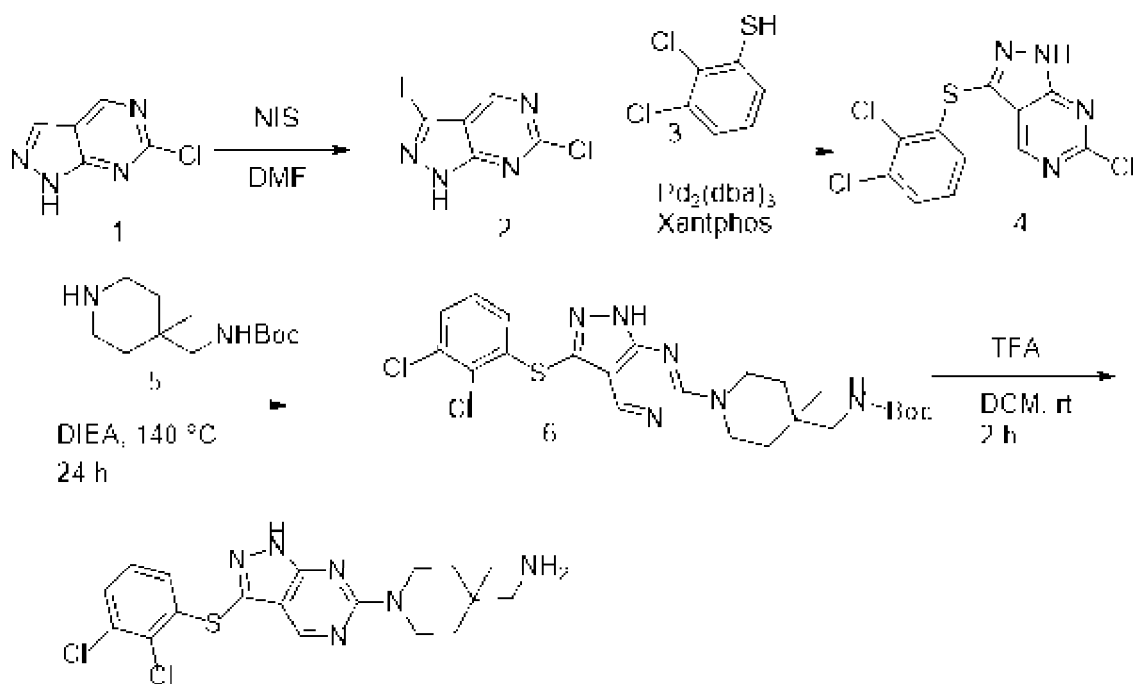
【0248】 下表B之化合物係使用適當的試劑與條件, 以類似的方式合成。下表B所列之化合物僅為非限制之範例。其他標的化合物也可以使用類似的方法製備。

表B

化合物編號	¹ H-NMR & MS [M+1] ⁺
35	LC-MS: [M+H] ⁺ : 423.1 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.52 (br s, 3H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.08-3.99 (m, 2H), 3.60-3.43 (m, 2H), 2.88 (s, 2H), 1.62-1.56 (m, 4H), 1.18 (s, 3H).
68	LC-MS: [M+H] ⁺ : 408 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.21 (s, 1H), 8.67-8.21 (m, 3H), 7.96 (s, 1H), 7.34 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.44 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.20 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.58 (s, 2H), 1.89 (s, 1H), 1.66 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 1.05 (s, 3H).

【0249】 範例5：

【0250】 (1-(3-((2,3-二氯苯基)硫基-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-6-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲胺的製備



【0251】 步驟 1：6-氯-3-碘-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶 (2)

(6-chloro-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine (2))的製備

【0252】 在室溫下，於在DMF中的化合物1(780毫克, 1.0當量)的溶液中，分批加入NIS (1300毫克, 1.2當量)。將混合物加熱至80 °C並攪拌4小時。透過水將反應終止，並於標準操作下後處理以獲得黃色固體的化合物2(560毫克, 68%)。

【0253】 步驟2：6-氯-3-((2,3-二氯苯基)硫基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶 (4)(6-chloro-3-((2,3-dichlorophenyl)thio)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine (4))的製備

【0254】 在室溫下，於在二氧六環中的化合物2(280毫克, 1.0當量)的溶液中，加入Pd₂(dba)₃ (46毫克, 0.05當量)、XantPhos (58毫克, 0.1當量)與DIEA (200毫克, 1.5當量)。將混合物加熱至90 °C並攪拌14小時。透過水將反應終止，並於標準操作下後處理以獲得黃色固體的化合物4(140毫克, 48%)。

【0255】 步驟3:第三丁基((1-3-((2,3-二氯苯基)硫基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-6-基)-4-甲基哌啶-4-基)胺甲酸鹽 (6) 的製備 (tert-butyl

((1-(3-((2,3-dichlorophenyl)thio)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6-yl)-4-methylpiperidin-4-yl)methyl)carbamate (**6**))

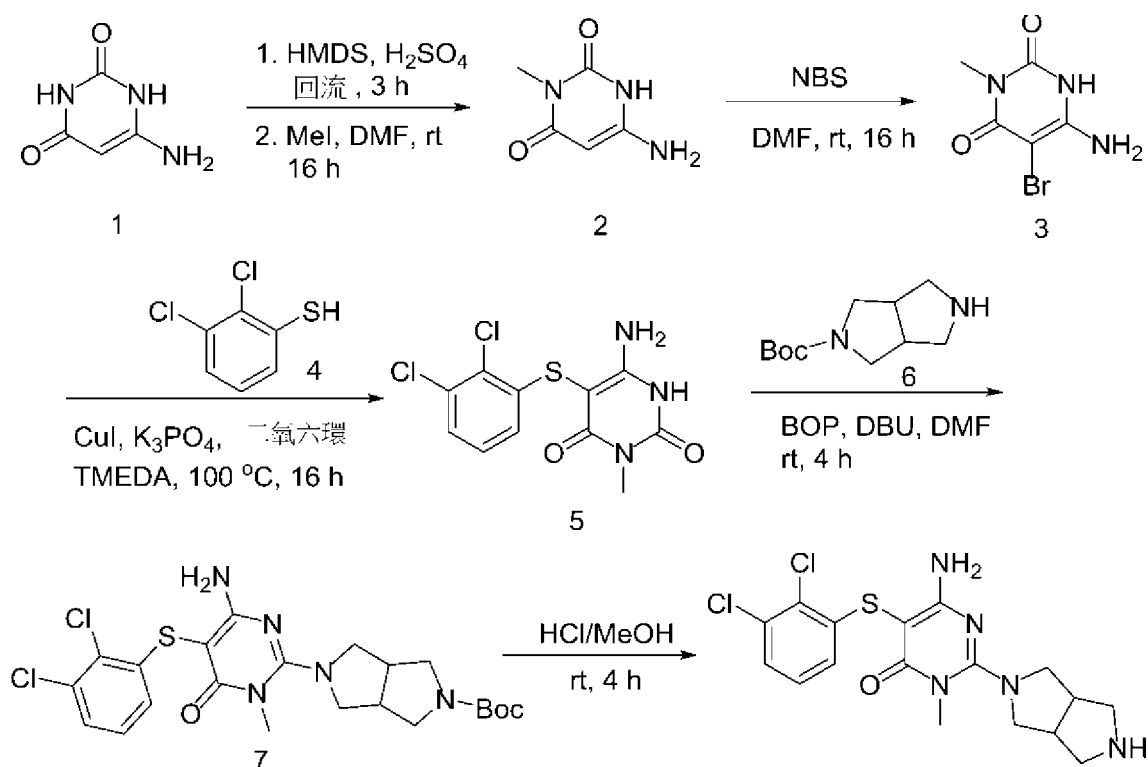
【0256】 在室溫下，於在DIEA中的化合物**4**(145毫克, 1.0當量)的溶液中，加入化合物**5** (300毫克, 3.0當量)。將混合物在140 °C下加熱24小時。透過水將反應終止，並於標準操作下後處理以獲得黃色油狀物的化合物**6**(110毫克, 48%)。

【0257】 步驟4：(1-(3-((2,3-二氯苯基)硫基-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-6-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲胺的製備

【0258】 於在DCM中的化合物**6**(110毫克, 1.0當量)的溶液中，加入TFA(1毫升)。將混合物於室溫下攪拌2小時。混合物經濃縮並以氫氧化銨(PH = 7-8)中和後，經prep-HPLC純化以獲得白色固體的所需目標化合物(HCOOH 鹽, 6毫克, 7%)。LC-MS: $[M+H]^+ = 423.2$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.54 (s, 1H), 7.41 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.14 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.92 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H), 4.62 (br, 1H), 4.42 - 4.36 (m, 2H), 3.61 - 3.54 (m, 2H), 2.89 (s, 2H), 1.60 - 1.50 (m, 4H), 1.20 (s, 3H)。

【0259】 範例6：

【0260】 6-胺基-5-((2,3-二氯苯基)硫基)-2-(六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮的製備



【0261】 步驟 1：6-胺基-3-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (2)(6-amino-3-methylpyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (2))的製備

【0262】 在室溫下，於在HMDS(150毫升)中的化合物1(31.08克, 1.0當量)的溶液中，加入濃H₂SO₄(0.6毫升)。將混合物加熱以回流(reflux)3小時。接著，將混合物真空濃縮。將殘渣溶解於DMF(150毫升)，並在室溫下加入MeI(115.8克, 3.4當量)。將混合物於室溫攪拌16小時。透過水將反應終止，並於標準操作下後處理以獲得白色固體的化合物2(16克, 47%)。

【0263】 步驟 2：6-胺基-5-溴-3-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (3)(6-amino-5-bromo-3-methylpyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (3))的製備

【0264】 在室溫下，於在DMF(50毫升)中的化合物2(5.0克, 1.0當量)的溶液中，加入NBS(7.9克, 1.25當量)，並將混合物於室溫下攪拌過夜。透過水將反應終止，並於標準操作下後處理以獲得白色固體的化合物3(4.7克, 60%)。

【0265】 步驟3：6-胺基-5-((2,3-二氯苯基)硫基)-3-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(**5**)(6-amino-5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-3-methylpyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (**5**))的製備

【0266】 於在二氧六環(10毫升)中的化合物**3**(500毫克, 1.0 e當量)的溶液中，加入化合物**4**(813毫克, 2.0當量)、K₃PO₄(1445毫克, 3.0當量)、TMEDA(105毫克, 0.4當量)與CuI(86毫克, 0.2當量)。在氮氣環境下，將獲得之混合物於100 °C下攪拌2小時。透過水將反應終止，並於標準操作下後處理以獲得棕色固體的化合物**5**(210毫克, 29%)。

【0267】 步驟4：第三丁基 5-(4-胺基-5-((2,3-二氯苯基)硫基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-2-基)六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸(**7**)(tert-butyl 5-(4-amino-5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole-2(1H)-carboxylate (**7**))的製備

【0268】 於化合物**5** (60毫克, 1.0當量)之DMF (2毫升)的溶液中，加入化合物**6** (60毫克, 1.5當量)、BOP (250毫克, 3.0當量)與DBU (143毫克, 5.0當量)。透過水將反應終止，並於標準下獲得白色固體的化合物**7**(55毫克, 57%)。

【0269】 步驟5：6-胺基-5-((2,3-二氯苯基)硫基)-2-(六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮的製備

【0270】 將在HCl/MeOH (3 M, 3 mL)中的化合物**7** (50 mg, 1.0 eq)的溶液，於室溫下攪拌4小時。混合物經濃縮並以prep-HPLC純化以獲得HCOOH鹽之所需化合物 (白色固體, 21毫克, 53%)。LC-MS: [M+H]⁺ = 412. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.52 (br s, 1H), 7.24 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.75

(dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 3.74-3.61 (m, 4H), 3.60-3.50 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.30-3.13 (m, 4H)。

【0271】 下表C之化合物係使用適當的試劑與條件，以類似的方式合成。
下表C所列之化合物僅為非限制之範例。其他標的化合物也可以使用類似的方法製備。

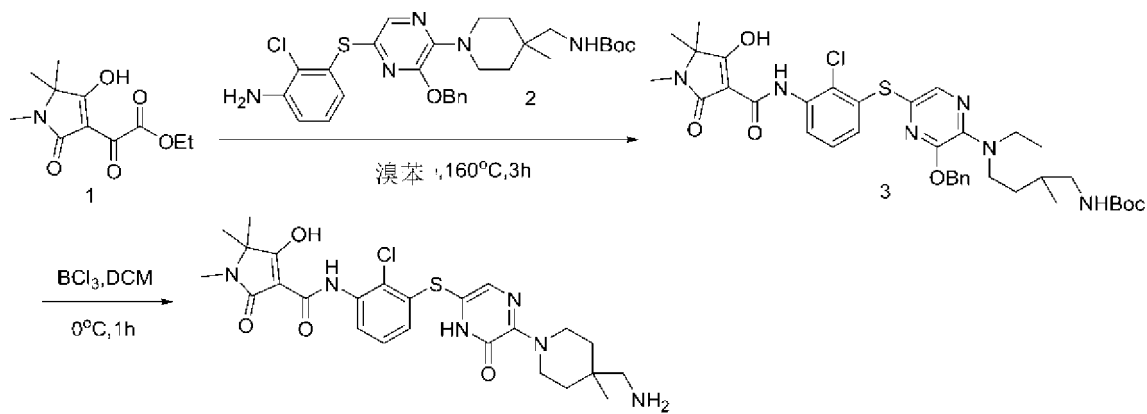
表C

化合物編號	¹ H-NMR & MS [M+1] ⁺
52	LC-MS: [M+H] ⁺ : 414.2 ¹H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.23 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 3.77-3.70 (m, 2H), 3.56 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.34-3.24 (m, 1H), 2.69 (s, 2H), 1.95-1.84 (m, 1H), 1.82-1.70 (m, 1H), 1.15 (s, 3H).
60	LC-MS: [M+H] ⁺ : 398.1 ¹H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.23 (dd, J = 8.0 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.0 Hz, 1.2 Hz, 1H), 3.77-3.72 (m, 2H), 3.49 -3.46 (m, 2H), 3.17-3.12 (m, 2H), 3.00 (br s, 2H), 2.82-2.80 (m, 2H).
54	LC-MS: [M+H] ⁺ : 400.1 ¹H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.61 (br s, 2H), 3.42-3.39 (m, 1H), 3.25-3.23 (m, 1H), 2.67 (s, 2H), 1.96-1.93 (m, 1H), 1.79-1.76 (m, 1H), 1.14 (s, 3H).
63	LC-MS: [M+H] ⁺ : 426.1 ¹H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.22 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.25-4.19 (m, 2H), 4.16-4.10 (m, 2H), 3.39-3.31 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.32-2.27 (m, 1H), 2.10-1.92 (m, 3H), 1.71-1.66 (m, 1H), 1.49-1.45 (m, 1H).
64	LC-MS: [M+H] ⁺ : 398.1 ¹H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.25 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.94 (br s, 3H), 3.45-3.33 (m, 5H), 1.93 (br s, 2H).
66	LC-MS: [M+H] ⁺ : 384 ¹H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.76-3.72 (m, 2H), 3.66-3.63 (m, 2H), 2.52 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 1.83-1.82 (m, 2H).
67	LC-MS: [M+H] ⁺ : 412.1 ¹H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.23 (dd, J = 8.0 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 8.0 Hz, 2.0 Hz, 1H), 4.06-4.04 (m, 2H), 3.96-3.95 (m, 2H), 3.43-3.39 (m, 1H), 2.33-2.27 (m, 1H), 2.07-2.02 (m, 2H), 1.96-1.92 (m, 1H), 1.74-1.68 (m, 1H), 1.52-1.49 (m, 1H).
58	LC-MS: [M+H] ⁺ : 398.1 ¹H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.22 (d, J = 8.0, 1H), 7.08 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.0, 1H), 5.17-5.15 (m, 1H), 4.42 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.09-4.05 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.31-3.27 (m, 1H), 3.18 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.08-3.05 (m, 1H), 2.77-2.72 (m, 1H), 2.62-2.61 (m, 1H), 2.59-2.58 (m, 1H).

59	LC-MS: [M+H] ⁺ : 384.1 ¹H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.94-4.91 (m, 1H), 4.17 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.71-3.68 (m, 1H), 3.45 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.15-3.11 (m, 2H), 2.74-2.70 (m, 1H), 2.58-2.54 (m, 1H).
----	--

【0272】 範例7：

【0273】 製備N-(3-((5-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基)硫基)-2-氯苯基)-4-羥基-1,5,5-三甲基-2-側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-甲醯胺



【0274】 步驟1：((1-(3-(苯甲氧基)-5-((2-氯-3-(4-羥基-1,5,5-三甲基-2-側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-甲醯胺基)苯基)硫基)吡嗪-2-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲基)胺 甲 酸 鹽 (3)

(((1-(3-(benzyloxy)-5-((2-chloro-3-(4-hydroxy-1,5,5-trimethyl-2-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrole-3-carboxamido)phenyl)thio)pyrazin-2-yl)-4-methylpiperidin-4-yl)methyl)carbamate (3))的製備

【0275】 在室溫下，於在溴苯(bromobenzene)(5毫升)中的化合物1(80毫克, 1.0當量)的混合物中，加入化合物2(107毫克, 0.5當量)，並將混合物脫氣且以氮

氣保護。將反應於160 °C攪拌3小時。將溶劑移除以獲得油狀物的粗產物**3**(140毫克, 100%)。

【0276】 步驟2：N-(3-((5-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基)硫基)-2-氯苯基)-4-羥基-1,5,5-三甲基-2-側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-甲醯胺的製備

【0277】 在室溫下，於在DCM(3毫升)中的化合物**3**(140毫克, 1.0當量)的溶液中，加入BCl₃(1.9毫升, 在DCM中1.0 莫耳/公升, 10.0當量)。將反應物於室溫下攪拌1小時。將混合物以MeOH(3毫升)終止反應，並接著標準後處理之程序。在prep-HPLC後獲得淺紅色固體的所需化合物(25毫克, 12%)。LC-MS: [M+H]⁺ = 547. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.37 (br s, 1 H), 8.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.49 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.24-4.21 (m, 2H), 3.55-3.48 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.65 (s, 2H), 1.55-1.50 (m, 2H), 1.38-1.33 (m, 2H), 1.12 (s, 6H), 1.02 (s, 3H).

【0278】 下表D之化合物係使用適當的試劑與條件，以類似的方式合成。下表D所列之化合物僅為非限制之範例。其他標的化合物也可以使用類似的方法製備。

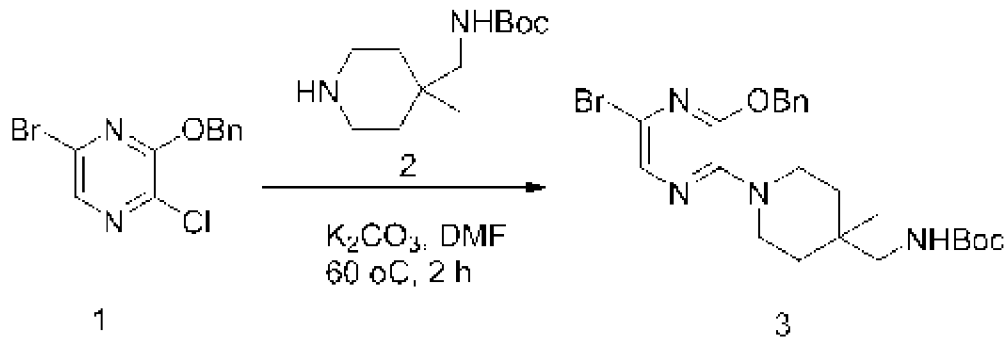
表D

化合物 編號	¹ H-NMR & MS [M+1] ⁺
31	LC-MS: [M+H] ⁺ : 574 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.28 (br s, 1 H), 8.42 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.68 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.21-7.17 (m, 2H), 7.01-6.98 (m, 1H), 6.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.27-4.21 (m, 2H), 3.59-3.50 (m, 2H), 2.79 (s, 2H), 1.58-1.54 (m, 2H), 1.43-1.40 (m, 2H), 1.07 (s, 3H).
29	LC-MS: [M+H] ⁺ : 568.3 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.15 (brs, 1H), 9.06 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.30-8.17 (m, 1H), 7.72 (brs, 1H), 7.58 (brs, 2H), 7.46 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.34(brs, 2H), 7.22(s, 1H), 6.76(brs, 1H), 4.30-4.24 (m, 2H), 3.57-3.51(m, 2H),

	2.81-2.75 (m, 2H), 1.59-1.51 (m, 2H), 1.43-1.40 (m, 2H), 1.07 (s, 3H).
32	LC-MS: $[M+H]^+$: 557 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.74 (br s, 1 H), 8.42-8.35 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.21 (s, 2H), 6.97-6.92 (m, 1H), 6.61-6.57 (m, 1H), 4.28-4.21 (m, 2H), 3.58-3.48 (m, 2H), 2.75 (s, 2H), 1.58-1.52 (m, 2H), 1.42-1.36 (m, 2H), 1.06 (s, 3H).
30	LC-MS: $[M+H]^+$: 568.3 ¹H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.15 (brs, 1H), 9.06 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 8.30-8.17 (m, 1H), 7.72 (brs, 1H), 7.58 (brs, 2H), 7.46 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.34(brs, 2H), 7.22(s, 1H), 6.76(brs, 1H), 4.30-4.24 (m, 2H), 3.57-3.51(m, 2H), 2.81-2.75 (m, 2H), 1.59-1.51 (m, 2H), 1.43-1.40 (m, 2H), 1.07 (s, 3H).
33	LC-MS: $[M+H]^+$: 572.2 ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.31 (s, 1H), 7.25 (s, 2H), 6.81 (s, 1H), 4.39 (d, <i>J</i> = 13.3 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.76-3.43 (m, 2H), 2.96-2.87 (m, 4H), 2.01-1.92 (m, 4H), 1.76-1.37 (m, 4H), 1.18 (s, 3H).

【0279】 範例8：

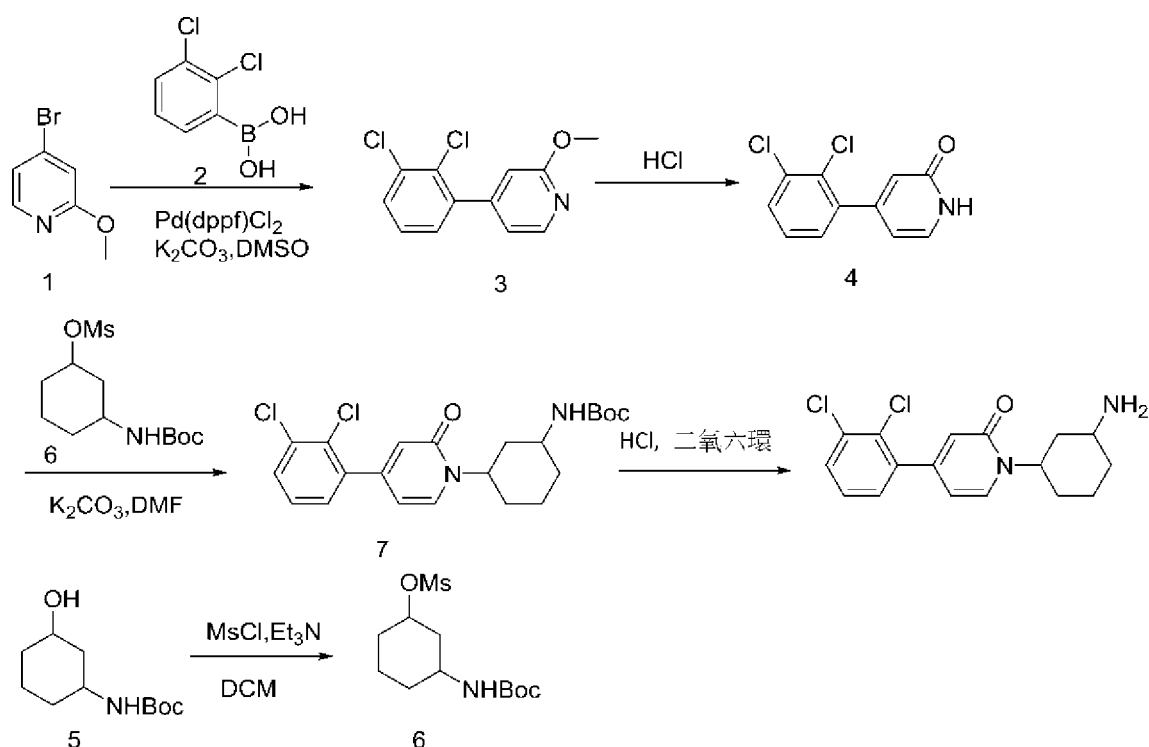
【0280】 中間產物 第三丁基((1-(3-(苯甲氧基)-5-溴吡嗪-2-基)-4-甲基哌啶-4-基)) 甲 基) 胺 甲 酸 鹽 (tert-butyl ((1-(3-(benzyloxy)-5-bromopyrazin-2-yl)-4-methylpiperidin-4-yl)methyl)carbamate) 的製備



【0281】 在室溫下，於化合物**1**(320毫克, 1.0當量)之DMF(5毫升)的溶液中，加入化合物**2**(292毫克, 1.2當量)與K₂CO₃(441毫克, 3.0當量)。在以水終止反應之前，在氬氣下，反應混合物於60 °C攪拌2小時。在標準後處理程序後，獲得白色固體的所需化合物(140毫克, 26%)。

【0282】 範例9：

【0283】 1-(3-胺基環己基)-4-(2,3-二氯苯基)吡啶-2(1H)-酮的製備



【0284】 步驟 1：4-(2,3-二氯苯基)-2-甲氧基吡啶 (3) (4-(2,3-dichlorophenyl)-2-methoxypyridine (3)) 的製備

【0285】 於在 DMSO 中的化合物 1 (2.0 克, 1 當量) 的溶液中，加入化合物 2 (1 克, 1 當量)、PdCl₂(dppf) (0.77 克, 0.1 當量) 與 K₂CO₃ (2.9 克, 2 當量)。將混合物於 95 °C 攪拌過夜。將混合物以水終止反應，並於標程序下後處理。藉由快速管柱層析 (flash column chromatography) 純化殘渣以獲得標題化合物 (2.1 克, 產率: 78.9%)。

【0286】 步驟 2：4-(2,3-二氯苯基)吡啶-2(1H)-酮 (4) (4-(2,3-dichlorophenyl)pyridin-2(1H)-one (4)) 的製備

【0287】 將在濃 HCl (20 毫升) 中的化合物 3 (1.0 克, 1 當量) 的混合物於 150 °C 下攪拌過夜。將冰水加入混合物，並將 PH 值調至 7。在標準後處理程序後，獲得標題化合物 (0.94 克, 產率: 100%)。

【0288】 步驟3：3-((第三丁基氧羰基)胺基)環己基甲磺酸(6)(3-((tert-butoxycarbonyl)amino)cyclohexyl methanesulfonate (6))的製備

【0289】 於在DCM(20毫升)中的化合物5 (1.0克, 1.0當量)、Et₃N(1毫升, 1.5當量)的溶液中，加入MsCl。2小時後，將混合物以水(30 mL)終止反應。在標準後處理程序後，藉由快速管柱層析純化殘渣以獲得標題化合物(1.0克, 產率: 73.5%)。

【0290】 步驟4：第三丁基(3-(4-(2,3-二氯苯基)-2-側氧基-吡啶-1(2H)-基)環己基)胺甲磺酸鹽(7)(tert-butyl (3-(4-(2,3-dichlorophenyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)cyclohexyl)carbamate (7))的製備

【0291】 於在DMF(10毫升)中的化合物4 (1.0克, 1.0當量)的溶液中，加入K₂CO₃(1.7克, 3.0當量)與化合物6 (1.7克, 1.2當量)，並將混合物於110 °C攪拌過夜。將反應以水(30毫升)終止，接著標準後處理程序。藉由快速管柱層析純化殘渣以獲得標題化合物(170毫克, 產率: 9.34%)。

【0292】 步驟5：1-(3-胺基環己基)-4-(2,3-二氯苯基)吡啶-2(1H)-酮的合成

【0293】 將在4M HCl/二氧六環(5毫升)中的化合物7 (170毫克, 1.0當量)的溶液於室溫下攪拌30分鐘。於0 °C下，將NaOH溶液加入混合物，並以EA(3 x 30 毫升)萃取混合物。有機層以Na₂SO₄乾燥、過濾並濃縮。在Pre-HPLC後獲得HCOOH鹽之終產物(100毫克, 產率: 76.3%)。 LC-MS: [M+H]⁺ = 338.2. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.22-8.21 (d, J = 4.8 Hz 1H), 7.63-7.61(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.4-(m, 1H), 7.33-7.31 (m, 2H), 6.85(s, 1H), 5.54(s, 1H), 3.53 (m, 1H), 2.48-2.44 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 2.082-2.01(m, 2H), 1.79 (m, 3H), 1.66 (m 3H)。

【0294】 藥理試驗

第 114 頁，共 119 頁(發明說明書)

【0295】 評估本文揭露之一些化合物之選擇性抑制SHP2活性的能力，本文所述之化合物的抑制性性質可經由以下檢測證明。

【0296】 SHP2磷酸酶檢測(SHP2 Phosphatase Assays)

【0297】 IC₅₀數值係於室溫之下，在黑色聚苯乙烯384孔盤(384-well black polystyrene plate)中測得，使用15μL的最終反應體積以及以下的測定緩衝液條件：60 mM Hepes (pH = 7.2)、75 mM NaCl、75 mM KCl及 1 mM EDTA、0.05% P-20、5 mM二硫蘇糖醇(dithiothreitol，DTT)。將全長SHP2酶(SHP2 enzyme)(於反應緩衝液中稀釋至0.1 nM)與1 uM IRS-1 胜肽(IRS-1 peptide)及0.01 nM to 10 μM的本揭露之化合物共同培養60分鐘。加入替代受質(surrogate substrate) DiFMUP(5微升，100 μM)並於室溫培養60分鐘。接著加入5微升 40 μM的bpV(Phen)溶液以終止反應。利用微量盤偵測系統(microplate reader)(Envision, Perkin-Elmer)並分別使用360nm激發波長與450nm發射波長監測螢光訊號。使用適配基於控制的歸一化之歸一化的IC₅₀回歸曲線分析抑制劑劑量-反應曲線(inhibitor dose-response curves)。本揭露之化合物的抑制活性結果如表2所示。

表 2：IC₅₀: +++: ≤ 50 nM; ++: ≤ 100 nM; +: ≤ 1 ;

化合物編號	IC ₅₀
2	+++
35	+++
52	+++
34	+++
77	+++
31	+++
29	+++
32	+++
28	+++
30	+++
14	+++

73	+++
74	+++
33	+++
79	+++
80	+++
81	+++
84	+++
107	+++
109	+++
82	+++
83	+++
13	+++
86	+++
108	+++
87	+++
88	+++
73	+++

【0298】 p-ERK/總 ERK 細胞檢測(p-ERK/total ERK Cellular Assay)

【0299】 細胞接種於384孔細胞培養盤中孵育(incubate)過夜。將待測化合物加到細胞培養盤中且培養盤孵育2-6小時。細胞培養盤利用AlphaLISA SureFire Ultra p-ERK套件(kit)以偵測p-ERK；細胞培養盤用於總ERK HTRF套件以偵測總ERK。細胞培養盤在酶標儀(Envision)上被讀出。本揭露之化合物的抑制活性結果顯示於**表3**。

表 3： IC₅₀: +++: ≤ 0.1 M; ++: ≤ 0.5 M; +: ≤ 1 M;

化合物編號	IC ₅₀
2	++
35	++
34	++
10	+++
31	+++
29	+++
30	+++
14	+++
73	+++

33	+++
79	+++
80	+++
81	+++
84	+++
109	+++
82	+++
83	+++

【0300】 細胞增殖檢測(Cell Proliferation Assay)

【0301】 首先，將細胞接種於384孔細胞培養盤並孵育過夜。將待測化合物加到細胞培養盤中孵育3-5天。接著，細胞培養盤使用CellTiter Glo試劑偵測。本揭露之化合物的抑制活性結果顯示於表4。

表 4. IC₅₀: +++: ≤ 1 M; ++: ≤ 5 M; +: ≤ 1 M

化合物編號	IC ₅₀
2	++
10	++
31	++
29	++
14	+++
73	++
81	+++
84	+++
109	++
82	++
83	+++

【0302】 KYSE-520異種移植

【0303】 將KYSE-520細胞於培養中擴增，收取細胞並皮下注射到6-8週齡的雌性BALB/c 裸鼠(nude mice)(5 x 10⁶細胞/每隻小鼠，補充Matrigel (1:1)以使腫瘤發展，每一群組中n = 9)。當平均的腫瘤大小到達約150-200 立方毫米(mm³)時，隨後開始藉由口服強飼施予化合物。於治療期間(每天一次，持續四週)，使

用測徑器(caliper)測量腫瘤體積。利用單因子變異數分析(one-way ANOVA)評估群組中的腫瘤體積差異之統計分析。單獨媒劑(Vehicle alone)為負對照組。

【0304】 本文所述的多個化合物之效果顯著並具有選擇性，其酶的IC₅₀小於10 nM。測試的化合物於體內動物模型中也顯示優異的抗腫瘤活性。在一些實施例中，每天的劑量落在3-100 毫克/公斤(mg/kg)的範圍以達到腫瘤消退(tumor regression)或者>80%腫瘤生長抑制。

【0305】 除非另有說明，否則應可理解本文中用以表示成分的數量、性質(如分子量)、反應條件等所有數字在所有情況之下以「約」做修飾。每個數值參數應至少根據記載的有效數字之數目並應用普通的四捨五入技術來解釋。因此，除非有相反的指示，否則可根據實現的所需性質配合修改數值參數，因此，應將其視為本揭露之一部分。無論如何，本文所舉之實例僅用於描繪揭露，而不意圖限制本揭露之範圍。

【0306】 本揭露實施例的內文中使用的術語「一(a)」、「一(an)」、「該(the)」與類似用語(尤其指所附的申請專利範圍的文中)應被解釋為涵蓋單數與複數，除非本文中另有說明或是內文互相明顯矛盾。除非本文另有說明或是內文中有明顯矛盾，否則本文中所述的所有方法可以以任何適合之順序進行。本文提供的任何及所有實例或者例示性用語(例如，「諸如(such as)」)的使用僅意旨更好地描繪本揭露之實施例，而不限制任何的申請專利範圍之範圍。說明書中的語言不應被解讀為本揭露的實施例實踐時必需的任何未主張之元素。

【0307】 本文中揭露的替代元素或實施例之組別並不解釋為限制。每一種群組成員可以單獨地或與該群組中的其他成員或者在本文中發現的其他元件任

意組合來提及及主張。可預期的是，基於方便及/或可專利性的理由，群組中的一或多個成員可以被包含在群組中或從群組中刪除。

【0308】 本文所述的某些實施例，包含發明人已知的用於實施實施例的最佳模式。當然，在閱讀前面的描述後，對於本領域中具有通常知識者而言，這些所述的實施例的變化將變得顯而易見。發明人期望熟練的具有通常知識者在適當時採用這些變化，並且發明人意欲以不同於本文具體描述地來實踐本揭露的實施例。據此，申請專利範圍包含由適用的法律允許的申請專利範圍中所述標的的所有修改及等同物。再者，除非本文另外表明或與內文明顯矛盾，否則可預想上述元件在其所有可能變化中的任何組合。

【0309】 最後，應理解的是，本文揭露的實施例為申請專利範圍的原理之說明性。在申請專利範圍之範疇內，可以採用的其他修改。因此，藉由實例之方式而非限制，可以根據本文的教示利用替代性實施例。據此，申請專利範圍不限於精確地如所示及所述的實施例。

【符號說明】：無。



201940167

申請日：

IPC 分類：

【發明摘要】**【中文發明名稱】** SHP2抑制劑及其用途**【英文發明名稱】** SHP2 INHIBITORS AND USES THEREOF**【中文】**

本發明提供一種可作為蛋白酪胺酸磷酸酶SHP2之抑制劑的式1化合物，以及包含式1化合物的醫藥組合物。本發明亦提供一種製備本發明化合物的方法，以及使用本發明化合物或含有該些化合物的組合物來治療SHP2活性異常之相關疾病(例如，癌症)的方法。

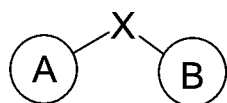
【英文】

Compounds of Formula 1 as inhibitors of protein tyrosine phosphatase SHP2 are disclosed. The pharmaceutical compositions comprising compounds of Formula 1, methods of synthesis of these compounds, methods of treatment for diseases associated with the aberrant activity of SHP2 such as cancer using these compounds or compositions containing these compounds are also disclosed.

【指定代表圖】：無**【代表圖之符號簡單說明】**：無**【特徵化學式】**：無

【發明申請專利範圍】

【第1項】 一種由以下化學通式表示的化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽類；

其中X為硫(S)、氧(O)、NR^A、CHR^A、SO、SO₂、CO或一鍵結；

環A選擇性由芳基(aryl)、雜芳基(heteroaryl)或雙環系統(bicyclic ring system)取代；

環B選擇性由雜環系統(heterocyclic ring system)取代，包括單環系統(mono-cyclic ring)、雙環系統(bicyclic ring system)、三環系統(tricyclic ring system)或四環系統(tetracyclic ring system)，其中雜環系統包括雜芳基以及至少二個環氮原子(ring nitrogen atoms)；以及R^A為H或C₁₋₆烴基(hydrocarbyl)。

【第2項】 如請求項第1項所述之化合物，其中環A選擇性由苯基(phenyl)取代。

【第3項】 如請求項第1項所述之化合物，其中環A選擇性由吡啶基(pyridinyl)取代。

【第4項】 如請求項第1項所述之化合物，其中環A選擇性由吡啶-4-基(pyridin-4-yl)取代。

【第5項】 如請求項第1項所述之化合物，其中環A選擇性由2,3-二氯苯基(2,3-dichlorophenyl)取代。

【第6項】如請求項第1項所述之化合物，其中環A選擇性由2,3-二氯-吡啶-4-基(2,3-dichloro-pyridin-4-yl)取代。

【第7項】如請求項第1項所述之化合物，其中環A選擇性由2-胺基-3-氯吡啶-4-基(2-amino-3-chloropyridin-4-yl)取代。

【第8項】如請求項第1項所述之化合物，其中環A為以下任一者：
 苯基(phenyl)、2,3-二氯苯基(2,3-dichlorophenyl)、萘-1-基(naphthalen-1-yl)、2-(三氟甲基)苯基(2-(trifluoromethyl)phenyl)、
 2-(三氟甲基)吡啶-3-基(2-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)、
 5-胺基-2-氯苯基(5-amino-2-chlorophenyl)、5-胺基-2-氯吡啶-3-基(5-amino-2-chloropyridin-3-yl)、
 3-胺基-2-氯苯基(3-amino-2-chlorophenyl)、2-胺基-3-氯吡啶-4-基(2-amino-3-chloropyridin-4-yl)、
 2-氯-3-甲氧基苯基(2-chloro-3-methoxyphenyl)、3-氯-2-甲氧基吡啶-4-基(3-chloro-2-methoxypyridin-4-yl)、
 3-氟-1H-吲哚-4-基(3-fluoro-1H-indol-4-yl)、3,3-二氟-2-側氧基吲哚啉-4-基(3,3-difluoro-2-oxoindolin-4-yl)、
 1-乙醯基-3,3-二氟吲哚啉-4-基(1-acetyl-3,3-difluoroindolin-4-yl)、2-氯-3-(4-羥基-1,5,5-三甲基-2-側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-甲醯胺基)苯基(2-chloro-3-(4-hydroxy-1,5,5-trimethyl-2-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrole-3-carboxamido)phenyl)、
 2-氯-3-(2-羥基-4-側氧基-4H-吡啶並[1,2-a]嘧啶-3-甲醯胺基)苯基(2-chloro-3-(2-hydroxy-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidine-3-carboxa

第2頁，共32頁(發明申請專利範圍)

mido)phenyl)、2-氯-3-(2-羥基-4-側氧基-4H-吡嗪[1,2-a]嘧啶-3-甲醯胺基) 苯基

(2-chloro-3-(2-hydroxy-4-oxo-4H-pyrazino[1,2-a]pyrimidine-3-carboxamido)phenyl)、2-氯-3-(7-羥基-5-側氧基-5H-噻唑並[3,2-a]嘧啶-6-甲醯胺基) 苯基

(2-chloro-3-(7-hydroxy-5-oxo-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidine-6-carboxamido)phenyl)、2-氯-3-(7-羥基-5-側氧基-1,5-二氫咪唑並[1,2-a]嘧啶-6-甲醯胺基) 苯基

(2-chloro-3-(7-hydroxy-5-oxo-1,5-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidine-6-carboxamido)phenyl)、2-氯-3-(2-羥基-4-側氧基-6,7,8,9-四氫-4H-吡啶並[1,2-a]嘧啶-3-甲醯胺基) 苯基

(2-chloro-3-(2-hydroxy-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidine-3-carboxamido)phenyl)、2,3-二氯吡啶-4-基(2,3-dichloropyridin-4-yl)、2,3-二氟苯基(2,3-difluorophenyl)、3-氯-2-氟吡啶-4-基(3-chloro-2-fluoropyridin-4-yl)、2,3-二氯吡啶-4-基(2,3-difluoropyridin-4-yl)、2-氯-3-甲基苯基(2-chloro-3-methylphenyl)、3-氯-2-甲基吡啶-4-基(3-chloro-2-methylpyridin-4-yl)、3,3-二氯-1-甲基-2-側氧基吲哚啉-4-基(3,3-difluoro-1-methyl-2-oxoindolin-4-yl)、3-氯-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基(3-chloro-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)或2-氯-3-氟苯基(2-chloro-3-fluorophenyl)。

【第9項】如請求項第1項所述之化合物，其中環B包括雜芳基。

【第10項】如請求項第1項所述之化合物，其中環B選擇性由

5-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基
(5-((3S,4S)-4-amino-3-methyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrazin-2-yl) 取代。

【第11項】如請求項第1項所述之化合物，其中環B為以下任一者：

5-(4-胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基
(5-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrazin-2-yl)、5-(3-胺基甲基)-3-甲基吡咯啉-1-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基

(5-(3-(aminomethyl)-3-methylpyrrolidin-1-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrazin-2-yl)、5-(六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基

(5-(hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrazin-2-yl)、5-(3,6-二氮雜雙環[3.2.0]庚-6-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基

(5-(3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrazin-2-yl)、(S)-5-(4-胺基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基

((S)-5-(4-amino-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrazin-2-yl)、6-側氧基-5-(哌啶-4-基胺基)-1,6-二氫吡嗪-2-基

(6-oxo-5-(piperidin-4-ylamino)-1,6-dihydropyrazin-2-yl)-5-(2-胺基螺環[雙環[3.1.0]己烷-3,4'-哌啶]-1'-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基

(5-(2-aminospiro[bicyclo[3.1.0]hexane-3,4'-piperidin]-1'-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrazin-2-yl)、5-((1R,3R)-1-胺基-3-甲基-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基

(5-((1R,3R)-1-amino-3-methyl-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrazin-2-yl)、(6-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-4-側氧基-4,5-二氫-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-3-基)胺基

((6-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)-4-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl)amino)、6-(3-(胺基甲基)-3-甲基吡咯啉-1-基))-4-側氧基-4,5-二氫-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-3-基

(6-(3-(aminomethyl)-3-methylpyrrolidin-1-yl)-4-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl)、7-胺基-2-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-4-側氧基-3,4-二氫喹啉-5-基

(7-amino-2-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-5-yl)、2-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-4-側氧基-3,4-二氫吡啶並[3,4-d]嘧啶-5-基

(2-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)-4-oxo-3,4-dihydropyridin-5-yl)、2-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-7-側氧基-7,8-二氫吡啶並[2,3-d]嘧啶-5-基

(2-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)-7-oxo-7,8-dihydropyridin-5-yl)、5-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-1H-吡啶

並 [4,3-d] 噻 唑 -3- 基
(5-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)-1H-pyrazolo[4,3-d]thiaz
ol-3-yl)、6-(1-(1-胺基丙-2-基)哌啶-4-基)-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡
唑 並 [4,3-d] 嘧 啶 -3- 基
(6-(1-(1-aminopropan-2-yl)piperidin-4-yl)-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyra
zolo[4,3-d]pyrimidin-3-yl)、8-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-6-側
氧 基 -6,7- 二 氫 -1H- 嘌 呤 -2- 基
(8-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)-6-oxo-6,7-dihydro-1H-p
urin-2-yl)、6-胺基-8-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-7H-嘌呤-2-基
(6-amino-8-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)-7H-purin-2-yl)
、4-胺基-2-(3-(胺基甲基)-3-甲基吡咯啶-1-基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧
啶 -5- 基
(4-amino-2-(3-(aminomethyl)-3-methylpyrrolidin-1-yl)-6-oxo-1,6-dih
ydropyrimidin-5-yl)、2-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-4-氰基-1-
甲 基 -6- 側 氧 基 -1,6- 二 氫 嘧 啶 -5- 基
(2-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)-4-cyano-1-methyl-6-oxo
-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)、4-胺基-2-(4-胺基-2-氧雜-8-氮雜螺環
[4.5] 癸 -8- 基)-6- 側 氧 基 -1,6- 二 氫 嘧 啶 -5- 基
(4-amino-2-(4-amino-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-oxo-1,6-dih
ydropyrimidin-5-yl)、4-胺基-2-(3,6-二氮雜雙環[3.2.0]庚-6-基)-6-側
氧 基 -1,6- 二 氫 嘧 啶 -5- 基
(4-amino-2-(3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-yl)-6-oxo-1,6-dihydropy

rimidin-5-yl)、4-胺基-2-(六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-6-側氧基
-1,6- 二 氫 嘧 啶 -5- 基
(4-amino-2-(hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)-6-oxo-1,6-dihy
dropyrimidin-5-yl)、4-胺基-2-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-6-側
氧 基 -1,6- 二 氫 嘧 啶 -5- 基
(4-amino-2-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)-6-oxo-1,6-dihy
dropyrimidin-5-yl)、4-胺基-2-(6-胺基-3-氮雜雙環[3.2.0]庚-3-基)-6-
側 氧 基 -1,6- 二 氫 嘧 啶 -5- 基
(4-amino-2-(6-amino-3-azabicyclo[3.2.0]heptan-3-yl)-6-oxo-1,6-dihy
dropyrimidin-5-yl)、4-胺基-2-(6-胺基-2-氮雜螺環[3.4]辛-2-基)-1-甲
基 -6- 側 氧 基 -1,6- 二 氫 嘧 啶 -5- 基
(4-amino-2-(6-amino-2-azaspiro[3.4]octan-2-yl)-1-methyl-6-oxo-1,6-
dihydropyrimidin-5-yl)、4-胺基-2-(6-胺基-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-
基)-6- 側 氧 基 -1,6- 二 氫 嘧 啶 -5- 基
(4-amino-2-(6-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-6-oxo-1,6-dihyd
ropyrimidin-5-yl)、4-胺基-2-(6-胺基-2-氮雜螺環[3.4]辛-2-基)-6-側
氧 基 -1,6- 二 氫 嘧 啶 -5- 基
(4-amino-2-(6-amino-2-azaspiro[3.4]octan-2-yl)-6-oxo-1,6-dihydropy
rimidin-5-yl)、5-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-1-甲基-6-側氧基
-1,6- 二 氫 吡 嗪 -2- 基
(5-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)-1-methyl-6-oxo-1,6-dih
ydropyrazin-2-yl)、5-(4-胺基-2-側氧基-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-6-

側 氧 基 -1,6- 二 氫 吡 嗪 -2- 基

(5-(4-amino-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrazin-2-yl)、(S)-5-(4-胺基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-1-甲基-6-

側 氧 基 -1,6- 二 氫 吡 嗪 -2- 基

((S)-5-(4-amino-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyrazin-2-yl)、5-(2-胺基螺環[雙環[3.1.0]己烷-3,4'-哌啶]-1'-

基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基

(5-(2-aminospiro[bicyclo[3.1.0]hexane-3,4'-piperidin]-1'-yl)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyrazin-2-yl)、5-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-

氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基

(5-((3S,4S)-4-amino-3-methyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrazin-2-yl)、5-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜

螺環[4.5]癸-8-基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基

(5-((3S,4S)-4-amino-3-methyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyrazin-2-yl)、5-((1R,3R)-1-胺基-3-甲基-8-氮

雜螺環[4.5]癸-8-基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基

(5-((1R,3R)-1-amino-3-methyl-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyrazin-2-yl)、5-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-6-

側 氧 基 -1,6- 二 氫 吡 嗪 -2- 基

(5-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrazin-2-yl)、6-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-4-側氧基-4,5-二氫-1H-

吡 唑 並 [3,4-d] 嘧 啶 -3- 基

(6-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)-4-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl)、6-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-4-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑並[3,4-b]吡嗪-3-基

(6-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)-4-methyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazolo[3,4-b]pyrazin-3-yl)、6-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑並[3,4-b]吡嗪-3-基

(6-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazolo[3,4-b]pyrazin-3-yl)、6-(3-(胺基甲基)-3-甲基吡咯啶-1-基)-5-甲基-4-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-3-基

(6-(3-(aminomethyl)-3-methylpyrrolidin-1-yl)-5-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl)、6-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-5-甲基-4-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-3-基

(6-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)-5-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl)、6-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-3-基

(6-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl)、4-胺基-2-(六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基

(4-amino-2-(hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)、4-胺基-2-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基

(4-amino-2-((3S,4S)-4-amino-3-methyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-

yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)、4-胺基-2-((3S,4S)-4-胺基-3-
甲基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧
啉-5-基
(4-amino-2-((3S,4S)-4-amino-3-methyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-
yl)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)、
4-胺基-2-(6-胺基-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-
二氫嘧啉-5-基
(4-amino-2-(6-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-1-methyl-6-oxo-
1,6-dihydropyrimidin-5-yl)、4-胺基-2-(6-胺基-3-氮雜雙環[3.2.0]庚
-3-基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啉-5-基
(4-amino-2-(6-amino-3-azabicyclo[3.2.0]heptan-3-yl)-1-methyl-6-oxo-
1,6-dihydropyrimidin-5-yl)、5-(4-(胺基甲基)-4-氟吡啶-1-基)-6-側氧
基-1,6-二氫吡嗪-2-基
(5-(4-(aminomethyl)-4-fluoropiperidin-1-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrazi
n-2-yl)、5-(4-(胺基甲基)-4-羥基吡啶-1-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪
-2-基
(5-(4-(aminomethyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyra
zin-2-yl)、(R)-5-(6-胺基-2-氮雜螺環[3.4]辛-2-基)-6-側氧基-1,6-二氫
吡嗪-2-基
((R)-5-(6-amino-2-azaspiro[3.4]octan-2-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrazin
-2-yl)、(S)-5-(6-胺基-2-氮雜螺環[3.4]辛-2-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡
嗪-2-基

((S)-5-(6-amino-2-azaspiro[3.4]octan-2-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrazin-2-yl) 、 1-(3- 胺 基 環 己 基)-2- 側 氧 基 -1,2- 二 氫 吡 啶 -4- 基
(1-(3-aminocyclohexyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl) 、 (R)-5-(4-胺
基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基

((R)-5-(4-amino-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-oxo-1,6-dihydrop
yrazin-2-yl) 、 5-(4-胺基-4-(氟甲基)哌啶-1-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡
嗪 -2- 基

(5-(4-amino-4-(fluoromethyl)piperidin-1-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrazi
n-2-yl) 、 5-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-
基)-6- 側 氧 基 -1,6- 二 氫 吡 嗪 -2- 基

(5-((3S,4S)-4-amino-3-methyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-ox
o-1,6-dihydropyrazin-2-yl) 、 (R)-5-(1-胺基-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-
基)-6- 側 氧 基 -1,6- 二 氫 吡 嗪 -2- 基

((R)-5-(1-amino-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrazin
-2-yl) 、 5-(6-胺基-3-二氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡
嗪 -2- 基

(5-(6-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrazin
-2-yl) 、 (R)-5-(3-胺基-3H-螺環[苯並呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-6-側氧基
-1,6- 二 氫 吡 嗪 -2- 基

((R)-5-(3-amino-3H-spiro[benzofuran-2,4'-piperidin]-1'-yl)-6-oxo-1,6-
dihydropyrazin-2-yl) 、 2-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺環
[4.5]癸-8-基)-3-甲基-4-側氧基-4,7-二氫-3H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-5-

基

(2-((3S,4S)-4-amino-3-methyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-3-methyl-4-oxo-4,7-dihydro-3H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl) 、

2-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-4-側氧基-4,7-二氫-3H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-5-基

(2-((3S,4S)-4-amino-3-methyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-4-oxo-4,7-dihydro-3H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl) 、(R)-5-(1-胺基-3,3-二氟-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基

((R)-5-(1-amino-3,3-difluoro-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrazin-2-yl) 、5-((1R)-1-胺基-3-氟-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基

(5-((1R)-1-amino-3-fluoro-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrazin-2-yl) 、(S)-5-(5-胺基-5,7-二氫螺環[環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基

((S)-5-(5-amino-5,7-dihydrospiro[cyclopenta[b]pyridine-6,4'-piperidin]-1'-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrazin-2-yl) 、(S)-5-(1-胺基-1,3-二氫螺環[茛-2,4'-哌啶]-1'-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基

((S)-5-(1-amino-1,3-dihydrospiro[indene-2,4'-piperidin]-1'-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrazin-2-yl) 、(S)-5-(4-胺基-2-氯-4,6-二氫螺環[環戊[d]噻唑-5,4'-哌啶]-1'-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基

((S)-5-(4-amino-2-chloro-4,6-dihydrospiro[cyclopenta[d]thiazole-5,4'-piperidin]-1'-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrazin-2-yl) 、(R)-5-(3-胺基螺環

[吲哚啉 -2,4'- 哌啶]-1'- 基)-6- 側氧基 -1,6- 二氫吡嗪 -2- 基
 ((R)-5-(3-aminospiro[indoline-2,4'-piperidin]-1'-yl)-6-oxo-1,6-dihydro
 pyrazin-2-yl) 或 (S)-5-(5-胺基 -4- 甲氧基 -1,3- 二氫螺環 [茛 -2,4'- 哌
 啶]-1'- 基)-6- 側氧基 -1,6- 二氫吡嗪 -2- 基
 ((S)-5-(1-amino-4-methoxy-1,3-dihydrospiro[indene-2,4'-piperidin]-1'
 -yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrazin-2-yl) 。

【第12項】 如請求項第1項所述之化合物，其中X為硫(S)。

【第13項】 如請求項第1項所述之化合物，其中X為一鍵結。

【第14項】 如請求項第1項所述之化合物，其中X為氧(O)。

【第15項】 如請求項第1項所述之化合物，其中X為 NH。

【第16項】 如請求項第1項所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽類，其中
 該化合物在化學允許的任意位置選擇性由取代。

【第17項】 如請求項第1項所述之化合物，其中該化合物為R-鏡像異構物
 (R-enantiomer)。

【第18項】 如請求項第1項所述之化合物，其中該化合物為S-鏡像異構物(S
 -enantiomer)。

【第19項】 如請求項第1項所述之化合物，其中該化合物為氘化(deuterated)
 的。

【第20項】 如請求項第1項所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽類，其中
 該化合物選擇性由以下任一者取代：3-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶
 -1- 基)-6-(2,3- 二氯苯基) 吡嗪 -2(1H)- 酮
 (3-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)-6-(2,3-dichlorophenyl)p

pyrazin-2(1H)-one)、3-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-6-((2,3-二氯
 苯 基) 硫 基) 吡 嗪 -2(1H)- 酮
 (3-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)-6-((2,3-dichlorophenyl)t
 hio)pyrazin-2(1H)-one)、3-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-6-(2,3-
 二 氯 苯 基) 硫 基 -1- 甲 基 吡 嗪 -2(1H)- 酮
 (3-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)-6-((2,3-dichlorophenyl)t
 hio)-1-methylpyrazin-2(1H)-one)、3-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-
 基)-6-(2,3- 二 氯 苯 氧 基) 吡 嗪 -2(1H)- 酮
 (3-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)-6-(2,3-dichlorophenoxy)
 pyrazin-2(1H)-one)、3-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-6-((2,3-二氯
 苯 基) 胺 基) 吡 嗪 -2(1H)- 酮
 (3-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)-6-((2,3-dichlorophenyl)a
 mino)pyrazin-2(1H)-one)、3-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-6-(2,3-
 二 氯 苯 氧 基)-1- 甲 基 吡 嗪 -2(1H)- 酮
 (3-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)-6-(2,3-dichlorophenoxy)
 -1-methylpyrazin-2(1H)-one)、3-(3-(胺基甲基)-3-甲基吡咯啶-1-
 基)-6-((2,3- 二 氯 苯 基) 硫 基) 吡 嗪 -2(1H)- 酮
 (3-(3-(aminomethyl)-3-methylpyrrolidin-1-yl)-6-((2,3-dichlorophenyl)
 thio)pyrazin-2(1H)-one)、6-((2,3-二氯苯基)硫基)-3-(六氫吡咯並
 [3,4-c] 吡 咯 -2(1H)- 基) 吡 嗪 -2(1H)- 酮
 (6-((2,3-dichlorophenyl)thio)-3-(hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)
 -yl)pyrazin-2(1H)-one)、3-(3,6-二氮雜雙環[3.2.0]庚-6-基)-6-((2,3-

二 氯 苯 基) 硫 基) 吡 嗪 -2(1H)- 酮

(3-(3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-yl)-6-((2,3-dichlorophenyl)thio)pyrazin-2(1H)-one) 、 3-(4- 胺 基 -2- 氧 雜 -8- 氮 雜 螺 環 [4.5] 癸 -8- 基)-6-((2,3- 二 氯 苯 基) 硫 基) 吡 嗪 -2(1H)- 酮

(3-(4-amino-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-((2,3-dichlorophenyl)thio)pyrazin-2(1H)-one) 、 6-((2,3-二氯苯基)硫基)-3-(哌啶-4-基胺基)吡 嗪 -2(1H)- 酮

(6-((2,3-dichlorophenyl)thio)-3-(piperidin-4-ylamino)pyrazin-2(1H)-one) 、 3-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-6-(萘-1-基硫基)吡嗪-2(1H)- 酮

(3-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)-6-(naphthalen-1-ylthio)pyrazin-2(1H)-one) 、 3-(2-胺基螺環[雙環[3.1.0]己烷-3,4'-哌啶]-1'-基)-6-((2,3- 二 氯 苯 基) 硫 基) 吡 嗪 -2(1H)- 酮

(3-(2-aminospiro[bicyclo[3.1.0]hexane-3,4'-piperidin]-1'-yl)-6-((2,3-dichlorophenyl)thio)pyrazin-2(1H)-one) 、 3-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-6-((2,3-二氯苯基)硫基)吡嗪-2(1H)- 酮

(3-((3S,4S)-4-amino-3-methyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-((2,3-dichlorophenyl)thio)pyrazin-2(1H)-one) 、 3-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-6-((2,3-二氯苯基)硫基)-1-甲基吡 嗪 -2(1H)- 酮

(3-((3S,4S)-4-amino-3-methyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-((2,

3-dichlorophenylthio)-1-methylpyrazin-2(1H)-one)、3-((1R,3R)-1-胺基-3-甲基-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-6-((2,3-二氯苯基)硫基)吡嗪-2(1H)- 酮

(3-((1R,3R)-1-amino-3-methyl-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-((2,3-dichlorophenyl)thio)pyrazin-2(1H)-one)、3-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-6-((2-(三氟甲基)苯基)硫基)吡嗪-2(1H)- 酮

(3-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)-6-((2-(trifluoromethyl)phenyl)thio)pyrazin-2(1H)-one)、3-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-6-((2-(三氟甲基)吡啶-3-基)硫基)吡嗪-2(1H)- 酮

(3-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)-6-((2-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)thio)pyrazin-2(1H)-one)、6-((5-胺基-2-氯苯基)硫基)-3-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡嗪-2(1H)- 酮

(6-((5-amino-2-chlorophenyl)thio)-3-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)pyrazin-2(1H)-one)、6-((5-胺基-2-氯吡啶-3-基)硫基))-3-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡嗪-2(1H)- 酮

(6-((5-amino-2-chloropyridin-3-yl)thio)-3-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)pyrazin-2(1H)-one)、6-((3-胺基-2-氯苯基)硫基)-3-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡嗪-2(1H)- 酮

(6-((3-amino-2-chlorophenyl)thio)-3-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)pyrazin-2(1H)-one)、6-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-3-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡嗪-2(1H)- 酮

(6-((2-amino-3-chloropyridin-4-yl)thio)-3-(4-(aminomethyl)-4-methyl

piperidin-1-yl)pyrazin-2(1H)-one)、3-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-6-((2-氯-3-甲氧基苯基)硫基)吡嗪-2(1H)-酮
(3-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)-6-((2-chloro-3-methoxy phenyl)thio)pyrazin-2(1H)-one)、3-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-6-((3-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2(1H)-酮
(3-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)-6-((3-chloro-2-methoxy pyridin-4-yl)thio)pyrazin-2(1H)-one)、3-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-6-((3-氟-1H-吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2(1H)-
吡嗪-2(1H)-
(3-((3S,4S)-4-amino-3-methyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-((3-fluoro-1H-indol-4-yl)thio)pyrazin-2(1H)-one)、4-((5-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基)硫基)-3,3-二氟吡啶-2-
(4-((5-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrazin-2-yl)thio)-3,3-difluoroindolin-2-one)、6-((1-乙醯基-3,3-二氟吡啶-4-基)硫基)-3-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡嗪-2(1H)-酮
(6-((1-acetyl-3,3-difluoroindolin-4-yl)thio)-3-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)pyrazin-2(1H)-one)、N-(3-((5-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基)硫基)-2-氯苯基)-4-羥基-1,5,5-三甲基-2-側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-甲醯胺
(N-(3-((5-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrazin-2-yl)thio)-2-chlorophenyl)-4-hydroxy-1,5,5-trimethyl-2-oxo-

2,5-dihydro-1H-pyrrole-3-carboxamide) 、N-(3-((5-(4-(胺基甲基)-4-
 甲基哌啶-1-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基)硫基)-2-氯苯基)-2-羥
 基 -4- 側 氧 基 -4H- 吡 啶 並 [1,2-a] 嘧 啶 -3- 甲 醯 胺
 (N-(3-((5-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)-6-oxo-1,6-dihydr
 opyrazin-2-yl)thio)-2-chlorophenyl)-2-hydroxy-4-oxo-4H-pyrido[1,2-
 a]pyrimidine-3-carboxamide) 、N-(3-((5-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-
 基)-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基)硫基)-2-氯苯基)-2-羥基-4-側氧基
 -4H- 吡 嗪 [1,2-a] 嘧 啶 -3- 甲 醯 胺
 (N-(3-((5-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)-6-oxo-1,6-dihydr
 opyrazin-2-yl)thio)-2-chlorophenyl)-2-hydroxy-4-oxo-4H-pyrazino[1,
 2-a]pyrimidine-3-carboxamide) 、N-(3-((5-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶
 -1-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基)硫基)-2-氯苯基)-7-羥基-5-側氧
 基 -5H- 噻 唑 並 [3,2-a] 嘧 啶 -6- 甲 醯 胺
 (N-(3-((5-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)-6-oxo-1,6-dihydr
 opyrazin-2-yl)thio)-2-chlorophenyl)-7-hydroxy-5-oxo-5H-thiazolo[3,2
 -a]pyrimidine-6-carboxamide) 、N-(3-((5-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶
 -1-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基)硫基)-2-氯苯基)-7-羥基-5-側氧
 基 -1,5- 二 氫 咪 唑 並 [1,2-a] 嘧 啶 -6- 甲 醯 胺
 (N-(3-((5-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)-6-oxo-1,6-dihydr
 opyrazin-2-yl)thio)-2-chlorophenyl)-7-hydroxy-5-oxo-1,5-dihydroimi
 dazo[1,2-a]pyrimidine-6-carboxamide) 、N-(3-((5-(4-(胺基甲基)-4-甲
 基哌啶-1-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基)硫基)-2-氯苯基)-2-羥基

-4- 側 氧 基 -6,7,8,9- 四 氫 -4H- 吡 啶 並 [1,2-a] 嘧 啶 -3- 甲 醯 胺
(N-(3-((5-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)-6-oxo-1,6-dihydr
opyrazin-2-yl)thio)-2-chlorophenyl)-2-hydroxy-4-oxo-6,7,8,9-tetrahyd
ro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidine-3-carboxamide) 、 6-(4-(胺基甲基)-4-
甲基哌啶-1-基)-3-((2,3-二氯苯基)胺基)-1,5-二氫-4H-吡啶並[3,4-d]
嘧 啶 -4- 酮
(6-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)-3-((2,3-dichlorophenyl)a
mino)-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-one) 、 6-(4-(胺基甲
基)-4-甲基哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯氧基)-1,5-二氫-4H-吡啶並
[3,4-d] 嘧 啶 -4- 酮
(6-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)-3-(2,3-dichlorophenoxy)
-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-one) 、 6-(4-(胺 基 甲
基)-4-甲基哌啶-1-基)-3-((2,3-二氯苯基)胺基)-5-甲基-1,5-二氫-4H-
吡 啶 並 [3,4-d] 嘧 啶 -4- 酮
(6-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)-3-((2,3-dichlorophenyl)a
mino)-5-methyl-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-one) 、
6-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯氧基)-5-甲基-1,5-
二 氫 -4H- 吡 啶 並 [3,4-d] 嘧 啶 -4- 酮
(6-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)-3-(2,3-dichlorophenoxy)
-5-methyl-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-one) 、 6-(4-(胺
基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯氧基)-4-甲基-1,4-二氫
-5H- 吡 啶 並 [3,4-b] 嘧 啶 -5- 酮

(6-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)-3-(2,3-dichlorophenoxy)-4-methyl-1,4-dihydro-5H-pyrazolo[3,4-b]pyrazin-5-one) 、 6-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯氧基)-1,4-二氫-5H-吡唑並[3,4-b] 嘧 啶 -5- 酮

(6-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)-3-(2,3-dichlorophenoxy)-1,4-dihydro-5H-pyrazolo[3,4-b]pyrazin-5-one) 、 6-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯基)-1,4-二氫-5H-吡唑並[3,4-b]嘧啶-5- 酮

(6-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)-3-(2,3-dichlorophenyl)-1,4-dihydro-5H-pyrazolo[3,4-b]pyrazin-5-one) 、 6-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-3-((2,3-二氯苯基)硫基)-1,4-二氫-5H-吡唑並[3,4-b] 嘧 啶 -5- 酮

(6-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)-3-((2,3-dichlorophenyl)thio)-1,4-dihydro-5H-pyrazolo[3,4-b]pyrazin-5-one) 、 6-(3-(胺基甲基)-3-甲基吡咯啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯氧基)-1,5-二氫-4H-吡唑並[3,4-d] 嘧 啶 -4- 酮

(6-(3-(aminomethyl)-3-methylpyrrolidin-1-yl)-3-(2,3-dichlorophenoxy)-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-one) 、 6-(3-(胺基甲基)-3-甲基吡咯啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯氧基)-5-甲基-1,5-二氫-4H-吡 唑 並 [3,4-d] 嘧 啶 -4- 酮

(6-(3-(aminomethyl)-3-methylpyrrolidin-1-yl)-3-(2,3-dichlorophenoxy)-5-methyl-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-one) 、 6-(4-(胺

基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-3-(1-(2,3-二氯苯基)乙基)-5-甲基-1,5-二
氫 -4H- 吡 啶 並 [3,4-d] 嘧 啶 -4- 酮
(6-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)-3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-5-methyl-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-one) 、
6-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯基)-1,5-二氫
-4H- 吡 啶 並 [3,4-d] 嘧 啶 -4- 酮
(6-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)-3-(2,3-dichlorobenzyl)-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-one) 、 7-胺基-2-(4-(胺基甲
基)-4-甲基哌啶-1-基)-5-((2,3-二氯苯基)硫基)喹啉-4(3H)-酮
(7-amino-2-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)-5-((2,3-dichlorophenyl)thio)quinazolin-4(3H)-one) 、 2-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-
基)-5-((2,3-二氯苯基)硫基)吡啶並 [3,4-d] 嘧 啶 -4(3H)- 酮
(2-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)-5-((2,3-dichlorophenyl)thio)pyrido[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one) 、 2-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶
-1-基)-5-((2,3-二氯苯基)硫基)吡啶並 [2,3-d] 嘧 啶 -7(8H)- 酮
(2-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)-5-((2,3-dichlorophenyl)thio)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-one) 、 (1-(3-((2,3-二氯苯基)硫
基)-1H-吡啶並 [4,3-d] 噻 唑 -5-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲胺
((1-(3-((2,3-dichlorophenyl)thio)-1H-pyrazolo[4,3-d]thiazol-5-yl)-4-methylpiperidin-4-yl)methanamine) 、 6-(1-(1-胺基丙-2-基)哌啶-4-
基)-3-((2,3-二氯苯基)硫基)-1,6-二氫-7H-吡啶並 [4,3-d] 嘧 啶 -7-酮
(6-(1-(1-aminopropan-2-yl)piperidin-4-yl)-3-((2,3-dichlorophenyl)thio

)-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one)、5-(1-(1-胺基丙-2-基)哌啶-4-基)-3-((2,3-二氯苯基)硫基)-1,6-二氫-7H-吡唑並[4,3-d]嘧啶-7-酮

(5-(1-(1-aminopropan-2-yl)piperidin-4-yl)-3-((2,3-dichlorophenyl)thio)-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one)、6-胺基-2-(3-(胺基甲基)-3-甲基吡咯啶-1-基)-5-((2,3-二氯苯基)硫基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮

(6-amino-2-(3-(aminomethyl)-3-methylpyrrolidin-1-yl)-5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-3-methylpyrimidin-4(3H)-one)、6-胺基-5-((2,3-二氯苯基)硫基)-2-(六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮

(6-amino-5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-2-(hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)-3-methylpyrimidin-4(3H)-one)、6-胺基-2-(3-(胺基甲基)-3-甲基吡咯啶-1-基)-5-((2,3-二氯苯基)硫基)嘧啶-4(3H)-酮

(6-amino-2-(3-(aminomethyl)-3-methylpyrrolidin-1-yl)-5-((2,3-dichlorophenyl)thio)pyrimidin-4(3H)-one)、2-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-5-(2,3-二氯苯基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-腈

(2-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)-5-(2,3-dichlorophenyl)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyrimidine-4-carbonitrile)、6-胺基-2-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-5-(2,3-二氯苯氧基)嘧啶-4(3H)-酮

(6-amino-2-((3S,4S)-4-amino-3-methyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-

yl)-5-(2,3-dichlorophenoxy)pyrimidin-4(3H)-one) 、 6- 胺 基
 -2-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-5-(2,3-
 二 氯 苯 氧 基)-3- 甲 基 嘓 啶 -4(3H)- 酮
 (6-amino-2-((3S,4S)-4-amino-3-methyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-
 yl)-5-(2,3-dichlorophenoxy)-3-methylpyrimidin-4(3H)-one) 、 6-胺基
 -2-(3,6-二氮雜雙環[3.2.0]庚-6-基)-5-((2,3-二氯苯基)硫基)-3-甲基
 嘓 啶 -4(3H)- 酮
 (6-amino-2-(3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-yl)-5-((2,3-dichlorophen
 yl)thio)-3-methylpyrimidin-4(3H)-one) 、 6-胺基-2-(3,6-二氮雜雙環
 [3.2.0] 庚 -6- 基)-5-((2,3- 二 氯 苯 基) 硫 基) 嘓 啶 -4(3H)- 酮
 (6-amino-2-(3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-yl)-5-((2,3-dichlorophen
 yl)thio)pyrimidin-4(3H)-one) 、 6-胺基-5-((2,3-二氯苯基)硫基)-2-(六
 氫 吡 咯 並 [3,4-c] 吡 咯 -2(1H)- 基) 嘓 啶 -4(3H)- 酮
 (6-amino-5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-2-(hexahydropyrrolo[3,4-c]pyr
 rol-2(1H)-yl)pyrimidin-4(3H)-one) 、 6-胺基-2-4-胺基甲基)-4-甲基哌
 啶 -1- 基)-5-(2,3- 二 氯 苯 氧 基) 嘓 啶 -4(3H)- 酮
 (6-amino-2-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)-5-(2,3-dichloro
 phenoxy)pyrimidin-4(3H)-one) 、 6-胺基-2-(6-胺基-3-氮雜雙環[3.2.0]
 庚 -3- 基)-5-((2,3- 二 氯 苯 基) 硫 基) 嘓 啶 -4(3H)- 酮
 (6-amino-2-(6-amino-3-azabicyclo[3.2.0]heptan-3-yl)-5-((2,3-dichloro
 phenyl)thio)pyrimidin-4(3H)-one) 、 6-胺基-2-(6-胺基-2氮雜螺環[3.4]
 辛 -2- 基)-5-((2,3- 二 氯 苯 基) 硫 基)-3- 甲 基 嘓 啶 -4(3H)- 酮

(6-amino-2-(6-amino-2-azaspiro[3.4]octan-2-yl)-5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-3-methylpyrimidin-4(3H)-one)、6-胺基-2-(6-胺基-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)-5-((2,3-二氯苯基)硫基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮

(6-amino-2-(6-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-3-methylpyrimidin-4(3H)-one)、6-胺基-2-(6-胺基-3-氮雜雙環[3.2.0]庚-3-基)-5-((2,3-二氯苯基)硫基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮

(6-amino-2-(6-amino-3-azabicyclo[3.2.0]heptan-3-yl)-5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-3-methylpyrimidin-4(3H)-one)、6-胺基-2-(6-胺基-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)-5-((2,3-二氯苯基)硫基)嘧啶-4(3H)-酮

(6-amino-2-(6-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-5-((2,3-dichlorophenyl)thio)pyrimidin-4(3H)-one)、6-胺基-2-(6-胺基-2氮雜螺環[3.4]辛-2-基)-5-((2,3-二氯苯基)硫基)嘧啶-4(3H)-酮

(6-amino-2-(6-amino-2-azaspiro[3.4]octan-2-yl)-5-((2,3-dichlorophenyl)thio)pyrimidin-4(3H)-one)、6-(3-(胺基甲基)-3-甲基吡咯啉-1-基)-3-((2,3-二氯苯基)胺基)-1,5-二氫-4H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-酮

(6-(3-(aminomethyl)-3-methylpyrrolidin-1-yl)-3-((2,3-dichlorophenyl)amino)-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-one)、3-(4-(胺基甲基)-4-氟吡啶-1-基)-6-((2,3-二氯苯基)硫基)吡嗪-2(1H)-酮

(3-(4-(aminomethyl)-4-fluoropiperidin-1-yl)-6-((2,3-dichlorophenyl)thio)pyrazin-2(1H)-one)、3-(4-(胺基甲基)-4-羥基吡啶-1-基)-6-((2,3-二氯苯基)硫基)吡嗪-2(1H)-酮

(3-(4-(aminomethyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl)-6-((2,3-dichlorophenyl)thio)pyrazin-2(1H)-one)、(R)-3-(6-胺基-2-(6-胺基-2-氮雜螺環[3.4]辛-2-基)-6-((2,3-二氯苯基)硫基)吡嗪-2(1H)-酮

((R)-3-(6-amino-2-azaspiro[3.4]octan-2-yl)-6-((2,3-dichlorophenyl)thio)pyrazin-2(1H)-one)、(S)-3-(6-胺基-2-(6-胺基-2-氮雜螺環[3.4]辛-2-基)-6-((2,3-二氯苯基)硫基)吡嗪-2(1H)-酮

((S)-3-(6-amino-2-azaspiro[3.4]octan-2-yl)-6-((2,3-dichlorophenyl)thio)pyrazin-2(1H)-one)、(S)-3-(4-胺基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-6-((2,3-二氯苯基)硫基)吡嗪-2(1H)-酮

((S)-3-(4-amino-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-((2,3-dichlorophenyl)thio)pyrazin-2(1H)-one)、1-(3-胺基環己基)-4-(2,3-二氯苯基)吡啶-2(1H)-酮

(1-(3-aminocyclohexyl)-4-(2,3-dichlorophenyl)pyridin-2(1H)-one)、(R)-3-(4-胺基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-6-((2,3-二氯苯基)硫基)吡嗪-2(1H)-酮

((R)-3-(4-amino-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-((2,3-dichlorophenyl)thio)pyrazin-2(1H)-one)、3-(4-胺基-4-(氟甲基)哌啶-1-基)-6-((2,3-二氯苯基)硫基)吡嗪-2(1H)-酮

(3-(4-amino-4-(fluoromethyl)piperidin-1-yl)-6-((2,3-dichlorophenyl)thio)pyrazin-2(1H)-one)、6-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-3-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)吡嗪-2(1H)-酮

(6-((2-amino-3-chloropyridin-4-yl)thio)-3-((3S,4S)-4-amino-3-methyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)pyrazin-2(1H)-one)、(R)-3-(1-胺基-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-6-((2,3-二氯苯基)硫基)吡嗪-2(1H)-酮

((R)-3-(1-amino-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-((2,3-dichlorophenyl)thio)pyrazin-2(1H)-one)、3-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-6-((2-氯-3-甲氧基苯基)硫基)吡嗪-2(1H)-酮

(3-((3S,4S)-4-amino-3-methyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-((2-chloro-3-methoxyphenyl)thio)pyrazin-2(1H)-one)、3-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-6-((3-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2(1H)-酮

(3-((3S,4S)-4-amino-3-methyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-((3-chloro-2-methoxypyridin-4-yl)thio)pyrazin-2(1H)-one)、3-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-6-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2(1H)-酮

(3-((3S,4S)-4-amino-3-methyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-((2,3-dichloropyridin-4-yl)thio)pyrazin-2(1H)-one)、3-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-6-((2,3-二氟苯基)硫基)吡嗪-2(1H)-酮

(3-((3S,4S)-4-amino-3-methyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-((2,3-difluorophenyl)thio)pyrazin-2(1H)-one)、3-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-6-((3-氯-2-氟吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2(1H)-酮

(3-((3S,4S)-4-amino-3-methyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-((3-chloro-2-fluoropyridin-4-yl)thio)pyrazin-2(1H)-one)、4-((5-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基)硫基)-3,3-二
氟 吲 哚 啉 -2- 酮

(4-((5-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrazin-2-yl)thio)-3,3-difluoroindolin-2-one)、3-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-6-((2,3-二氯苯基)硫基)吡啶-2(1H)- 酮

(3-((3S,4S)-4-amino-3-methyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-((2,3-dichlorophenyl)thio)pyridin-2(1H)-one)、3-(6-胺基-3-二氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)-6-((2,3-二氯苯基)硫基)吡嗪-2(1H)- 酮

(3-(6-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-6-((2,3-dichlorophenyl)thio)pyrazin-2(1H)-one)、(R)-3-(3-胺基-3H-螺環[苯並呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-6-((2,3-二氯苯基)硫基)吡嗪-2(1H)- 酮

((R)-3-(3-amino-3H-spiro[benzofuran-2,4'-piperidin]-1'-yl)-6-((2,3-dichlorophenyl)thio)pyrazin-2(1H)-one)、(S)-3-(4-胺基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-6-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2(1H)- 酮

((S)-3-(4-amino-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-((2,3-dichloropyridin-4-yl)thio)pyrazin-2(1H)-one)、2-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-5-(2,3-二氯苯氧基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯並[2,3-d] 嘧 啶 -4- 酮

(2-((3S,4S)-4-amino-3-methyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-5-(2,

3-dichlorophenoxy)-3-methyl-3,7-dihydro-4H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-one)、2-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-5-(2,3-二氯苯氧基)-3,7-二氫-4H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-酮

(2-((3S,4S)-4-amino-3-methyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-5-(2,3-dichlorophenoxy)-3,7-dihydro-4H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-one)、6-((3S,4S)-4-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-3-((2,3-二氯苯基)胺基)-1,4-二氫-5H-吡唑並[3,4-b]嘧啶-5-酮

(6-((3S,4S)-4-amino-3-methyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-3-((2,3-dichlorophenyl)amino)-1,4-dihydro-5H-pyrazolo[3,4-b]pyrazin-5-one)、6-((3S,4S)-4-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-3-((2,3-二氯苯基)胺基)-4-甲基-1,4-二氫-5H-吡唑並[3,4-b]嘧啶-5-酮

(6-((3S,4S)-4-amino-3-methyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-3-((2,3-dichlorophenyl)amino)-4-methyl-1,4-dihydro-5H-pyrazolo[3,4-b]pyrazin-5-one)、2-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-5-((2,3-二氯苯基)胺基)-3,7-二氫-4H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-酮

(2-((3S,4S)-4-amino-3-methyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-5-((2,3-dichlorophenyl)amino)-3,7-dihydro-4H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-one)、2-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-5-((2,3-二氯苯基)胺基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-酮

(2-((3S,4S)-4-amino-3-methyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-5-((2,3-dichlorophenyl)amino)-3-methyl-3,7-dihydro-4H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-one)、(R)-3-(1-胺基-3,3-二氟-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-

基)-6-((2,3-二氯苯基)硫基)吡嗪-2(1H)-酮
 ((R)-3-(1-amino-3,3-difluoro-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-((2,3-dichlorophenyl)thio)pyrazin-2(1H)-one)、3-((1R)-1-胺基-3-氟-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-6-((2,3-二氯苯基)硫基)吡嗪-2(1H)-酮
 (3-((1R)-1-amino-3-fluoro-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-((2,3-dichlorophenyl)thio)pyrazin-2(1H)-one)、3-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-6-((2-氯-3-甲基苯基)硫基)吡嗪-2(1H)-酮
 (3-((3S,4S)-4-amino-3-methyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-((2-chloro-3-methylphenyl)thio)pyrazin-2(1H)-one)、3-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-6-((3-氯-2-甲基吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2(1H)-酮
 (3-((3S,4S)-4-amino-3-methyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-((3-chloro-2-methylpyridin-4-yl)thio)pyrazin-2(1H)-one)、
 N-(3-((5-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基)硫基)-2-氯苯基)-2-羥基-4-側氧基-4H-吡啶並[1,2-a]嘧啶-3-甲醯胺
 (N-(3-((5-((3S,4S)-4-amino-3-methyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrazin-2-yl)thio)-2-chlorophenyl)-2-hydroxy-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidine-3-carboxamide)、4-((5-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-6-側氧基-1,6-二氫吡嗪-2-基)硫基)-3,3-二氟-1-甲基吡啶-2-酮
 (4-((5-((3S,4S)-4-amino-3-methyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6

-oxo-1,6-dihydropyrazin-2-yl)thio)-3,3-difluoro-1-methylindolin-2-one)、3-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-6-((3-氯-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2(1H)-酮

(3-((3S,4S)-4-amino-3-methyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-((3-chloro-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)thio)pyrazin-2(1H)-one)、(S)-3-(5-胺基-5,7-二氫螺環[環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-基)-6-((2,3-二氯苯基)硫基)吡嗪-2(1H)-酮

((S)-3-(5-amino-5,7-dihydrospiro[cyclopenta[b]pyridine-6,4'-piperidin]-1'-yl)-6-((2,3-dichlorophenyl)thio)pyrazin-2(1H)-one)、(S)-3-(1-胺基-1,3-二氫螺環[茛-2,4'-哌啶]-1'-基)-6-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2(1H)-酮

((S)-3-(1-amino-1,3-dihydrospiro[indene-2,4'-piperidin]-1'-yl)-6-((2,3-dichloropyridin-4-yl)thio)pyrazin-2(1H)-one)、(S)-3-(4-胺基-2-氯-4,6-二氫螺環[環戊[d]噻唑-5,4'-哌啶]-1'-基)-6-((2,3-二氯苯基)硫基)吡嗪-2(1H)-酮

((S)-3-(4-amino-2-chloro-4,6-dihydrospiro[cyclopenta[d]thiazole-5,4'-piperidin]-1'-yl)-6-((2,3-dichlorophenyl)thio)pyrazin-2(1H)-one)、(R)-3-(3-胺基螺環[吲哚啉-2,4'-哌啶]-1'-基)-6-((2,3-二氯苯基)硫基)吡嗪-2(1H)-酮

((R)-3-(3-aminospiro[indoline-2,4'-piperidin]-1'-yl)-6-((2,3-dichlorophenyl)thio)pyrazin-2(1H)-one)、(S)-3-(1-胺基-4-甲氧基-1,3-二氫螺環[茛-2,4'-哌啶]-1'-基)-6-((2,3-二氯苯基)硫基)吡嗪-2(1H)-酮

((S)-3-(1-amino-4-methoxy-1,3-dihydrospiro[indene-2,4'-piperidin]-1'-yl)-6-((2,3-dichlorophenyl)thio)pyrazin-2(1H)-one)、3-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-6-((3-氯-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2(1H)-酮

(3-((3S,4S)-4-amino-3-methyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-((3-chloro-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)thio)pyrazin-2(1H)-one)、

(S)-3-(1-胺基-1,3-二氫螺環[茛-2,4'-哌啶]-1'-基)-6-((2,3-二氯苯基)硫基)吡嗪-2(1H)-酮

((S)-3-(1-amino-1,3-dihydrospiro[indene-2,4'-piperidin]-1'-yl)-6-((2,3-dichlorophenyl)thio)pyrazin-2(1H)-one)、3-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-6-((2-氯-3-氟苯基)硫基)吡嗪-2(1H)-酮

(3-((3S,4S)-4-amino-3-methyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-((2-chloro-3-fluorophenyl)thio)pyrazin-2(1H)-one)、(1-(3-((2,3-二氯苯基)硫基)-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-6-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲胺

((1-(3-((2,3-dichlorophenyl)thio)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6-yl)-4-methylpiperidin-4-yl)methanamine)、3-(4-胺基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-6-((2,3-二氯苯基)硫基)-1-甲基吡嗪-2(1H)-酮

(3-(4-amino-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-((2,3-dichlorophenyl)thio)-1-methylpyrazin-2(1H)-one)、3-(2-胺基螺環[雙環[3.1.0]己烷-3,4'-哌啶]-1'-基)-6-((2,3-二氯苯基)硫基)-1-甲基吡嗪-2(1H)-酮

(3-(2-aminospiro[bicyclo[3.1.0]hexane-3,4'-piperidin]-1'-yl)-6-((2,3-di

chlorophenyl)thio)-1-methylpyrazin-2(1H)-one)、3-((1R,3R)-1-胺基-3-甲基-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-6-((2,3-二氯苯基)硫基)-1-甲基吡嗪-2(1H)-酮

(3-((1R,3R)-1-amino-3-methyl-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-((2,3-dichlorophenyl)thio)-1-methylpyrazin-2(1H)-one)或6-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺環[4.5]癸-8-基)-3-(2,3-二氯苯氧基)-1,4-二氫-5H-吡啶並[3,4-b]嘧啶-5-酮

(6-((3S,4S)-4-amino-3-methyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-3-(2,3-dichlorophenoxy)-1,4-dihydro-5H-pyrazolo[3,4-b]pyrazin-5-one)。

【第21項】如請求項第1項所述之化合物，其中該化合物的任何取代基之分子量介於15克/莫耳(g/mol)至200克/莫耳。

【第22項】一種醫藥組合物，包括如請求項第1項所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽類，以及一醫藥學上可接受之媒劑(vehicle)、稀釋劑(diluent)或載體(carrier)。

【第23項】一種治療包括人類的哺乳動物的方法，包括給予有需要的該哺乳動物一有效治療劑量的如請求項第1項所述之化合物，其中該哺乳動物具有與SHP2活性異常相關的疾病、異常或症狀，包括癌症與自體免疫疾病。