



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112724145 A

(43) 申请公布日 2021.04.30

(21) 申请号 201910975401.1	C07D 405/14 (2006.01)
(22) 申请日 2019.10.14	C07D 213/64 (2006.01)
(71) 申请人 杭州雷索药业有限公司	A61P 35/00 (2006.01)
地址 311202 浙江省杭州市萧山区金城路	A61P 35/02 (2006.01)
1038号817室	A61K 31/497 (2006.01)
(72) 发明人 王永辉 吴耀东 李春启	A61K 31/538 (2006.01)
(51) Int. Cl.	A61K 31/454 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)	A61K 31/4545 (2006.01)
C07D 213/73 (2006.01)	A61K 31/4418 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)	A61K 31/4985 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)	
C07D 413/04 (2006.01)	
C07D 491/107 (2006.01)	
C07D 471/08 (2006.01)	
C07D 401/14 (2006.01)	
C07D 413/14 (2006.01)	

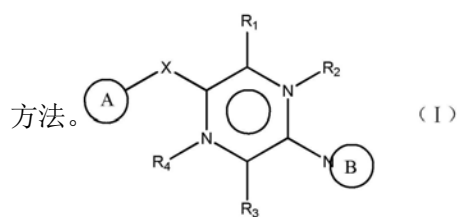
权利要求书18页 说明书46页 附图1页

(54) 发明名称

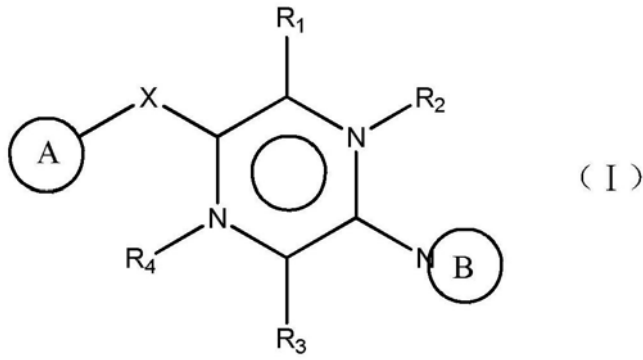
用于抑制SHP2活性的吡嗪衍生物

(57) 摘要

本发明涉及一种如式 (I) 所示的吡嗪衍生物,用于预防或治疗与SHP2活性异常相关的疾病或病症,同时本发明还提供了该类化合物的制备



1. 式 (I) 所示的化合物或其药学上可接受的盐:



其中, X选自不存在、S或O;

环A选自5-12元取代或未取代的芳环、杂芳环, 其中芳环、杂芳环被如下基团取代: 卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、卤代C<sub>1-6</sub>烷基、卤代C<sub>1-6</sub>烷氧基、-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>、-OR<sub>7</sub>、-COOR<sub>7</sub>、-SR<sub>7</sub>、-SOR<sub>7</sub>、-CONH<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CN或=O;

环B选自6-12元取代或未取代的杂环, 且杂环与母核通过N原子连接, 其中杂环被如下基团取代: 卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、卤代C<sub>1-6</sub>烷基、卤代C<sub>1-6</sub>烷氧基、-OR<sub>7</sub>、-COOR<sub>7</sub>、-SR<sub>7</sub>、-SOR<sub>7</sub>、-CONH<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CN或=O;

R<sub>1</sub>选自H、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、卤代C<sub>1-6</sub>烷基、卤代C<sub>1-6</sub>烷氧基、-OH、-NH<sub>2</sub>、-CR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>或-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>;

R<sub>2</sub>选自不存在或C<sub>1-6</sub>烷基;

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>各自被母核取代, 或, R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>相互连接形成5-6元饱和或非饱和的碳环或杂环, 且与母核构成并环;

R<sub>3</sub>选自H、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、卤代C<sub>1-6</sub>烷基、卤代C<sub>1-6</sub>烷氧基、-OH、-NH<sub>2</sub>、=O、-COR<sub>5</sub>、-COOR<sub>5</sub>、-CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sub>5</sub>、-CR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>或-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>;

R<sub>4</sub>选自不存在或C<sub>1-6</sub>烷基;

R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>各自被母核取代, 或, R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>相互连接形成5-6元饱和或非饱和的碳环或杂环, 且与母核构成并环;

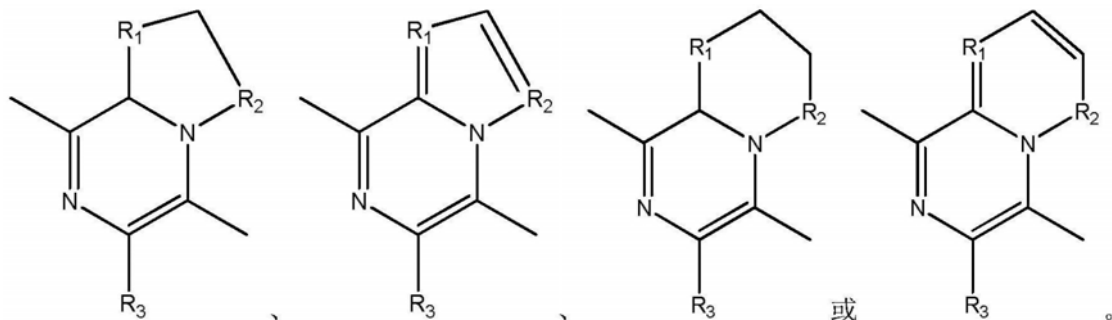
R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>各自独立地选自H、C<sub>1-6</sub>烷基、=O、-OH、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CN、3-6元碳环或3-6元杂环;

R<sub>7</sub>选自H、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、卤代C<sub>1-6</sub>烷基、卤代C<sub>1-6</sub>烷氧基;

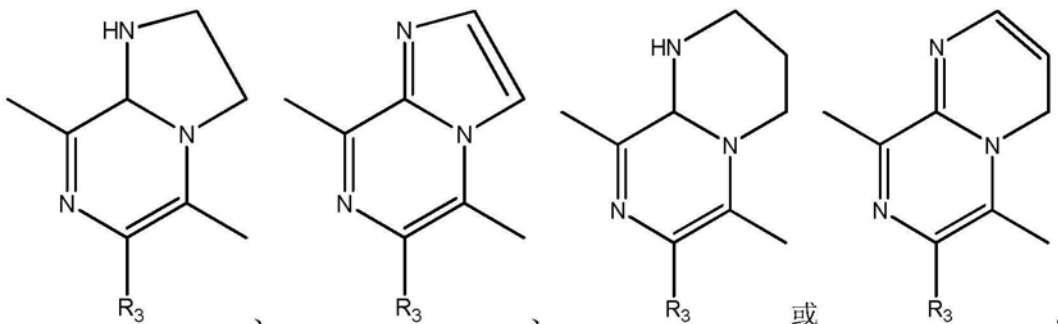
n选自1、2、3、4、5或6;

所述杂芳环、杂环含有1-2个杂原子, 所述杂原子为N、O中的一种或几种。

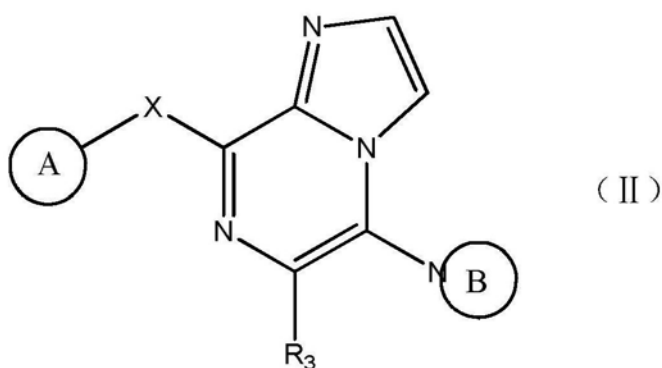
2. 根据权利要求1所述的化合物, 其特征在于: 当R<sub>2</sub>为C<sub>1-6</sub>烷基, R<sub>4</sub>为不存在时, R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>相互连接成5-6元碳环或杂环, 且与母核构成如下结构形式的并环:



3. 根据权利要求1所述的化合物,其特征在于:当 $R_1$ 为 $-NR_5R_6$ , $R_2$ 为 $-CH_2$ , $R_4$ 为不存在, $R_5$ 、 $R_6$ 各自独立地选自H或 $C_{1-6}$ 烷基时, $R_1$ 、 $R_2$ 相互连接成5-6杂环,且与母核构成如下结构形式的并环:



4. 根据权利要求3所述的化合物,其特征在于:为式(II)所示的化合物或其药学上可接受的盐:



其中,X选自不存在、S或O;

环A选自5-12元取代或未取代的芳环、杂芳环,其中芳环、杂芳环被如下基团取代:卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、卤代 $C_{1-6}$ 烷基、卤代 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $-NR_5R_6$ 、 $-OR_7$ 、 $-COOR_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-SOR_7$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 或 $=O$ ;

环B选自6-12元取代或未取代的杂环,且杂环与母核通过N原子连接,其中杂环被如下基团取代:卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、卤代 $C_{1-6}$ 烷基、卤代 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $-OR_7$ 、 $-COOR_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-SOR_7$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 或 $=O$ ;

$R_3$ 选自H、卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、卤代 $C_{1-6}$ 烷基、卤代 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $=O$ 、 $-COR_5$ 、 $-COOR_5$ 、 $-CONR_5R_6$ 、 $-(CH_2)_nOR_5$ 、 $-CR_5R_6$ 或 $-NR_5R_6$ ;

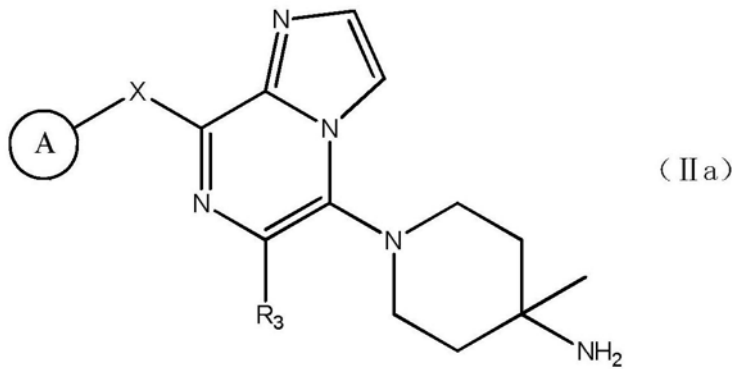
$R_5$ 、 $R_6$ 各自独立地选自H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $=O$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、3-6元碳环或3-6元杂环;

$R_7$ 选自H、卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、卤代 $C_{1-6}$ 烷基、卤代 $C_{1-6}$ 烷氧基;

n选自1、2、3、4、5或6;

所述杂芳环、杂环含有1-2个杂原子,所述杂原子为N、O中的一种或几种。

5. 根据权利要求2~4中任一项所述的化合物,其特征在于:为式(IIa)所示的化合物或其药学上可接受的盐:



其中, X选自不存在或S;

环A选自6元取代或未取代的芳环、杂芳环, 其中芳环、杂芳环被如下基团取代: 卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{3-6}$ 环烷基、卤代 $C_{1-6}$ 烷基、卤代 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $-NR_5R_6$ 、 $-OR_7$ 、 $-COOR_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-SOR_7$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 或 $=O$ ;

$R_3$ 选自H、卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、卤代 $C_{1-6}$ 烷基、 $-OH$ 、 $-(CH_2)_nOR_5$ ;

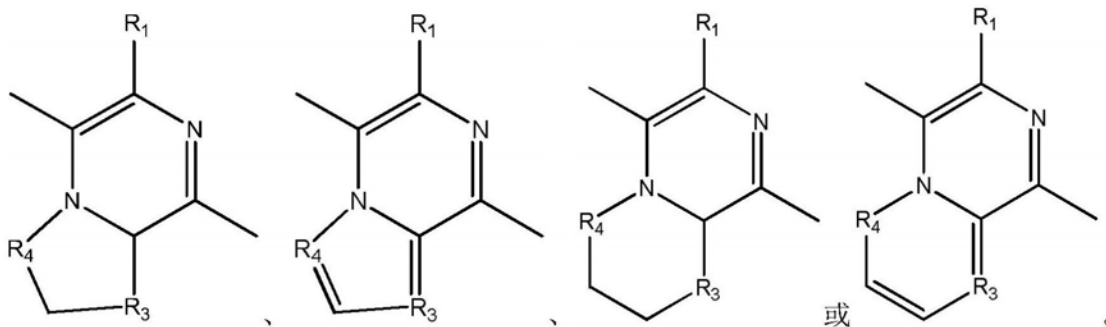
$R_5$ 选自H、 $C_{1-6}$ 烷基;

$R_7$ 选自H、卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、卤代 $C_{1-6}$ 烷基、卤代 $C_{1-6}$ 烷氧基;

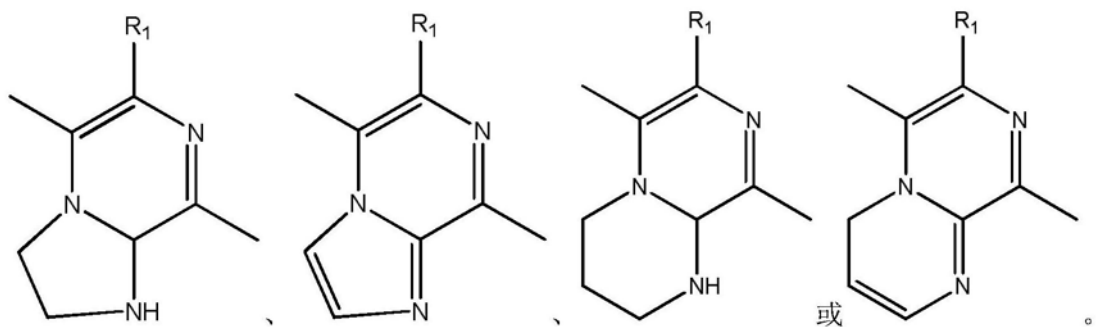
n选自1;

所述杂芳环、杂环含有1-2个杂原子, 所述杂原子为N、O中的一种或几种。

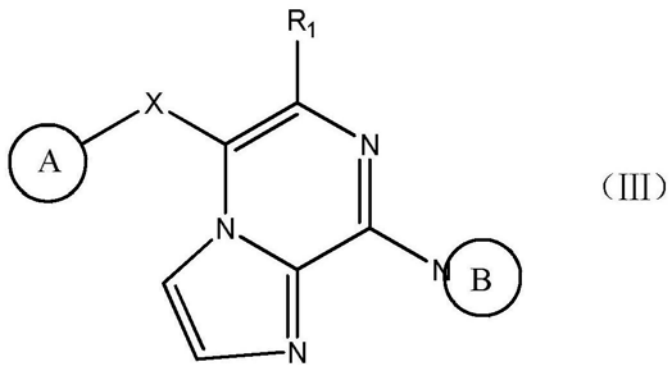
6. 根据权利要求1所述的化合物, 其特征在于: 当 $R_4$ 为 $C_{1-6}$ 烷基,  $R_2$ 为不存在时,  $R_3$ 、 $R_4$ 相互连接成5-6元碳环或杂环, 且与母核构成如下结构形式的并环:



7. 根据权利要求1所述的化合物, 其特征在于: 当 $R_3$ 为 $-NR_5R_6$ ,  $R_4$ 为 $-CH_2$ ,  $R_2$ 为不存在,  $R_5$ 、 $R_6$ 各自独立地选自H或 $C_{1-6}$ 烷基时,  $R_3$ 、 $R_4$ 相互连接成5-6杂环, 且与母核构成如下结构形式的并环:



8. 根据权利要求7所述的化合物, 其特征在于: 为式(III)所示的化合物或其药学上可接受的盐:



其中,X选自不存在、S或O;

环A选自5-12元取代或未取代的芳环、杂芳环,其中芳环、杂芳环被如下基团取代:卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、卤代C<sub>1-6</sub>烷基、卤代C<sub>1-6</sub>烷氧基、-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>、-OR<sub>7</sub>、-COOR<sub>7</sub>、-SR<sub>7</sub>、-SOR<sub>7</sub>、-CONH<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CN或=O;

环B选自6-12元取代或未取代的杂环,且杂环与母核通过N原子连接,其中杂环被如下基团取代:卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、卤代C<sub>1-6</sub>烷基、卤代C<sub>1-6</sub>烷氧基、-OR<sub>7</sub>、-COOR<sub>7</sub>、-SR<sub>7</sub>、-SOR<sub>7</sub>、-CONH<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CN或=O;

R<sub>1</sub>选自H、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、卤代C<sub>1-6</sub>烷基、卤代C<sub>1-6</sub>烷氧基、-OH、-NH<sub>2</sub>、-CR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>或-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>;

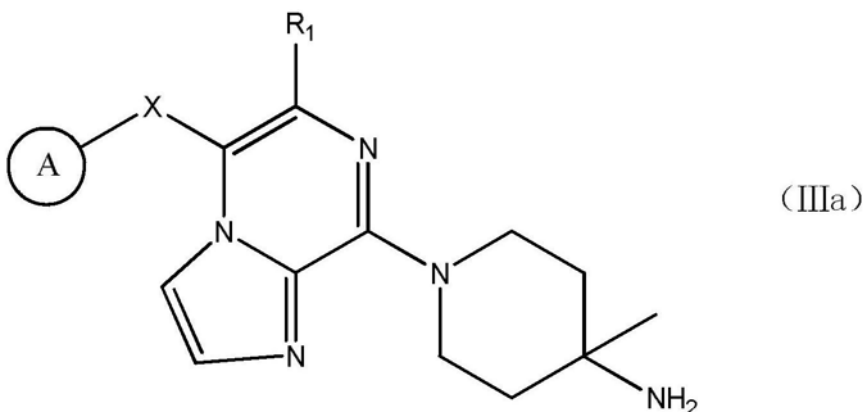
R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>各自独立地选自H、C<sub>1-6</sub>烷基、=O、-OH、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CN、3-6元碳环或3-6元杂环;

R<sub>7</sub>选自H、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、卤代C<sub>1-6</sub>烷基、卤代C<sub>1-6</sub>烷氧基;

n选自1、2、3、4、5或6;

所述杂芳环、杂环含有1-2个杂原子,所述杂原子为N、O中的一种或几种。

9. 根据权利要求6~8中任一项所述的化合物,其特征在于:为式(IIIa)所示的化合物或其药学上可接受的盐:



其中,X选自不存在或S;

环A选自6元取代或未取代的芳环、杂芳环,其中芳环、杂芳环被如下基团取代:卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>3-6</sub>环烷基、卤代C<sub>1-6</sub>烷基、卤代C<sub>1-6</sub>烷氧基、-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>、-OR<sub>7</sub>、-COOR<sub>7</sub>、-SR<sub>7</sub>、-SOR<sub>7</sub>、-CONH<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CN或=O;

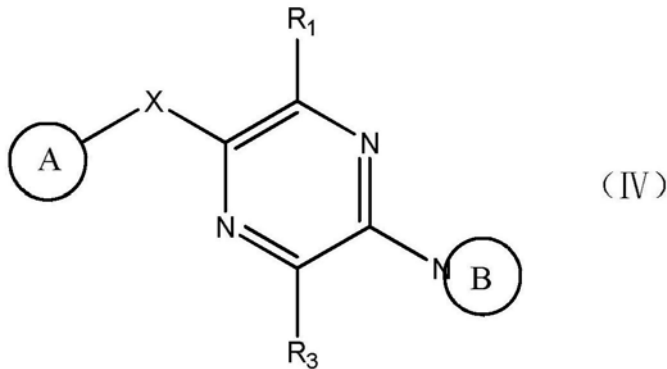
R<sub>1</sub>选自H、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、卤代C<sub>1-6</sub>烷基、-OH、-NH<sub>2</sub>;

R<sub>5</sub>选自H、C<sub>1-6</sub>烷基;

R<sub>7</sub>选自H、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、卤代C<sub>1-6</sub>烷基、卤代C<sub>1-6</sub>烷氧基;

所述杂芳环、杂环含有1-2个杂原子,所述杂原子为N、O中的一种或几种。

10. 根据权利要求1所述的化合物,其特征在于:当 $R_2$ 为不存在, $R_4$ 为不存在时, $R_1$ 和 $R_3$ 各自独立地被母核取代,为式(IV)所示的化合物或其药学上可接受的盐:



其中,X选自不存在、S或O;

环A选自5-12元取代或未取代的芳环、杂芳环,其中芳环、杂芳环被如下基团取代:卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、卤代 $C_{1-6}$ 烷基、卤代 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $-NR_5R_6$ 、 $-OR_7$ 、 $-COOR_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-SOR_7$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 或 $=O$ ;

环B选自6-12元取代或未取代的杂环,且杂环与母核通过N原子连接,其中杂环被如下基团取代:卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、卤代 $C_{1-6}$ 烷基、卤代 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $-OR_7$ 、 $-COOR_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-SOR_7$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 或 $=O$ ;

所述的6-12元取代或未取代的杂环,为单环、桥环、螺环或并环;

$R_1$ 选自H、卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、卤代 $C_{1-6}$ 烷基、卤代 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CR_5R_6$ 或 $-NR_5R_6$ ;

$R_3$ 选自H、卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、卤代 $C_{1-6}$ 烷基、卤代 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $=O$ 、 $-COR_5$ 、 $-COOR_5$ 、 $-CONR_5R_6$ 、 $-(CH_2)_nOR_5$ 、 $-CR_5R_6$ 或 $-NR_5R_6$ ;

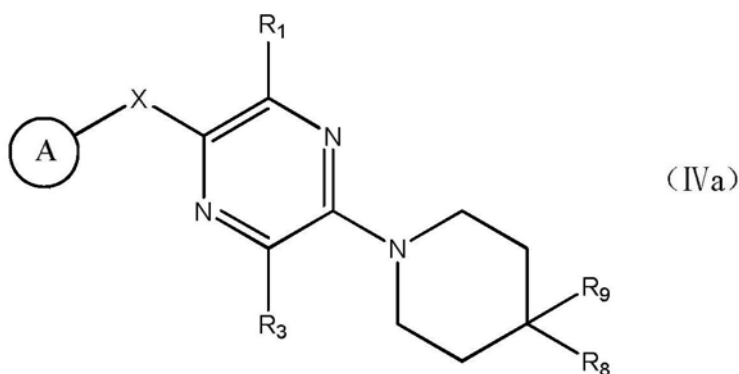
$R_5$ 、 $R_6$ 各自独立地选自H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $=O$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、3-6元碳环或3-6元杂环;

$R_7$ 选自H、卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、卤代 $C_{1-6}$ 烷基、卤代 $C_{1-6}$ 烷氧基;

n选自1、2、3、4、5或6;

所述杂芳环、杂环含有1-2个杂原子,所述杂原子为N、O中的一种或几种。

11. 根据权利要求10所述的化合物,其特征在于:为式(IVa)所示的化合物或其药学上可接受的盐:



其中,X选自不存在、S或O;

环A选自5-10元取代或未取代的芳环、杂芳环,其中芳环、杂芳环被如下基团取代:卤

素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>3-6</sub>环烷基、卤代C<sub>1-6</sub>烷基、卤代C<sub>1-6</sub>烷氧基、-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>、-OR<sub>7</sub>、-COOR<sub>7</sub>、-SR<sub>7</sub>、-SOR<sub>7</sub>、-CONH<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CN或=O；

R<sub>1</sub>选自H、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、卤代C<sub>1-6</sub>烷基、卤代C<sub>1-6</sub>烷氧基、-OH、-NH<sub>2</sub>、-CR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>或-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>；

R<sub>3</sub>选自H、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、卤代C<sub>1-6</sub>烷基、卤代C<sub>1-6</sub>烷氧基、-OH、-NH<sub>2</sub>、=O、-COR<sub>5</sub>、-COOR<sub>5</sub>、-CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sub>5</sub>、-CR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>或-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>；

R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>各自独立地选自H、C<sub>1-6</sub>烷基、=O、-OH、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CN、3-6元碳环或3-6元杂环；

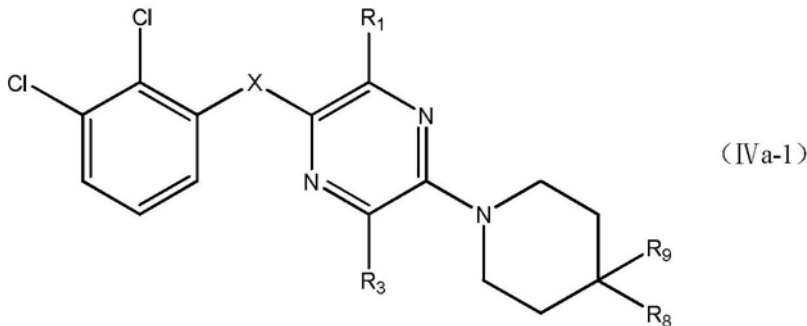
R<sub>7</sub>选自H、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、卤代C<sub>1-6</sub>烷基、卤代C<sub>1-6</sub>烷氧基；

R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>各自独立地选自C<sub>1-6</sub>烷基、-NH<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH<sub>2</sub>、-OH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH；

n选自1、2、3、4、5或6；

所述杂芳环、杂环含有1-2个杂原子，所述杂原子为N、O中的一种或几种。

12. 根据权利要求10或11所述的化合物，其特征在于：为式(IVa-1)所示的化合物或其药学上可接受的盐：



其中，X选自不存在、S或O；

R<sub>1</sub>选自H、C<sub>1-6</sub>烷基或-NH<sub>2</sub>；

R<sub>3</sub>选自H、C<sub>1-6</sub>烷基、-COR<sub>5</sub>、-COOR<sub>5</sub>、-CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sub>5</sub>、-CR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>或-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>；

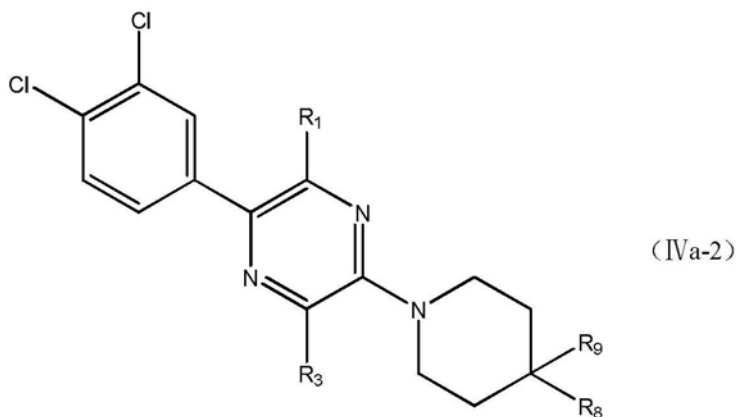
R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>各自独立地选自H、C<sub>1-6</sub>烷基、-OH、-NH<sub>2</sub>、3-6元碳环或3-6元杂环；

R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>各自独立地选自C<sub>1-6</sub>烷基、-NH<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH<sub>2</sub>；

n选自1；

所述杂环含有1-2个杂原子，所述杂原子为N、O中的一种或几种。

13. 根据权利要求12所述的化合物，其特征在于：为式(IVa-2)所示的化合物或其药学上可接受的盐：



其中，R<sub>1</sub>选自H、C<sub>1-6</sub>烷基或-NH<sub>2</sub>；

R<sub>3</sub>选自-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sub>5</sub>或-CR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>;

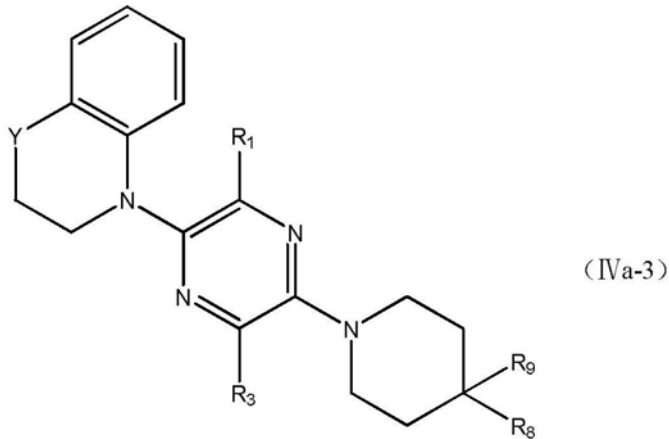
R<sub>5</sub>选自H、3-4元碳环或3-4元含1个O原子的杂环;

R<sub>6</sub>选自-OH或-NH<sub>2</sub>;

R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>中任一为-NH<sub>2</sub>, 另一则为C<sub>1-6</sub>烷基;

n选自1。

14. 根据权利要求10或11所述的化合物, 其特征在于: 为式(IVa-3)所示的化合物或其药学上可接受的盐:



其中, Y为C或O;

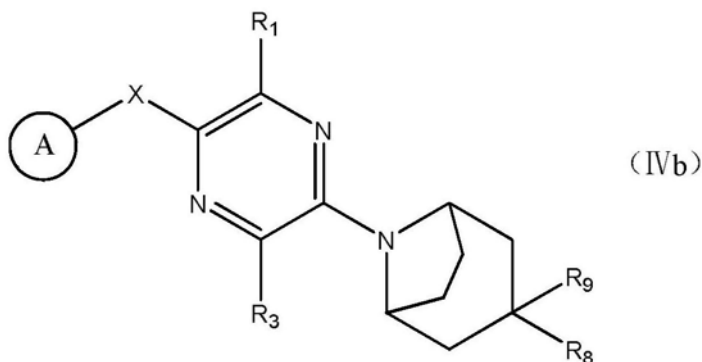
R<sub>1</sub>选自C<sub>1-6</sub>烷基或-NH<sub>2</sub>;

R<sub>3</sub>选自H;

R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>各自独立地选自C<sub>1-6</sub>烷基、-NH<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH<sub>2</sub>;

n选自1。

15. 根据权利要求10所述的化合物, 其特征在于: 为式(IVb)所示的化合物或其药学上可接受的盐:



其中, X选自不存在、S或O;

环A选自5-12元取代或未取代的芳环, 其中芳环被如下基团取代: 卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>3-6</sub>环烷基、卤代C<sub>1-6</sub>烷基、卤代C<sub>1-6</sub>烷氧基、-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>、-OR<sub>7</sub>、-COOR<sub>7</sub>、-SR<sub>7</sub>、-SOR<sub>7</sub>、-CONH<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CN或=O;

R<sub>1</sub>选自H、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、卤代C<sub>1-6</sub>烷基、卤代C<sub>1-6</sub>烷氧基、-OH、-NH<sub>2</sub>、-CR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>或-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>;

R<sub>3</sub>选自H、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、卤代C<sub>1-6</sub>烷基、卤代C<sub>1-6</sub>烷氧基、-OH、-NH<sub>2</sub>、=O、-



$\text{COR}_5$ 、 $-\text{COOR}_5$ 、 $-\text{CONR}_5\text{R}_6$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}_5$ 、 $-\text{CR}_5\text{R}_6$ 或 $-\text{NR}_5\text{R}_6$ ;

$\text{R}_5$ 、 $\text{R}_6$ 各自独立地选自H、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、3-6元碳环或3-6元杂环;

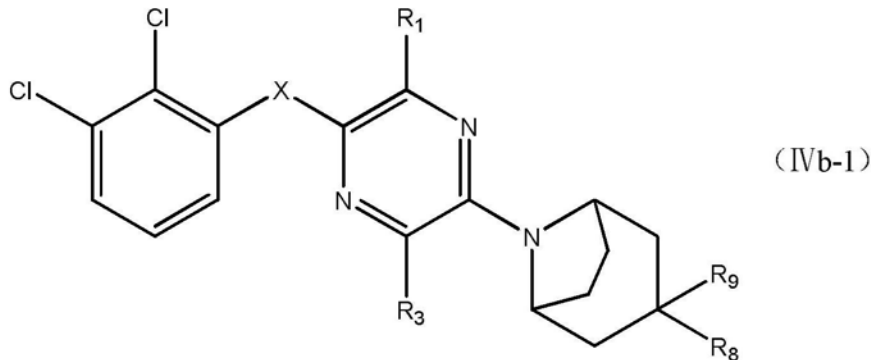
$\text{R}_7$ 选自H、卤素、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{1-6}$ 烷氧基、卤代 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、卤代 $\text{C}_{1-6}$ 烷氧基;

$\text{R}_8$ 、 $\text{R}_9$ 各自独立地选自 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ ;

$n$ 选自1、2、3、4、5或6;

所述杂芳环、杂环含有1-2个杂原子,所述杂原子为N、O中的一种或几种。

16. 根据权利要求10或15所述的化合物,其特征在于:为式(IVb-1)所示的化合物或其药学上可接受的盐:



其中,X选自不存在、S或O;

$\text{R}_1$ 选自 $\text{C}_{1-6}$ 烷基或 $-\text{NH}_2$ ;

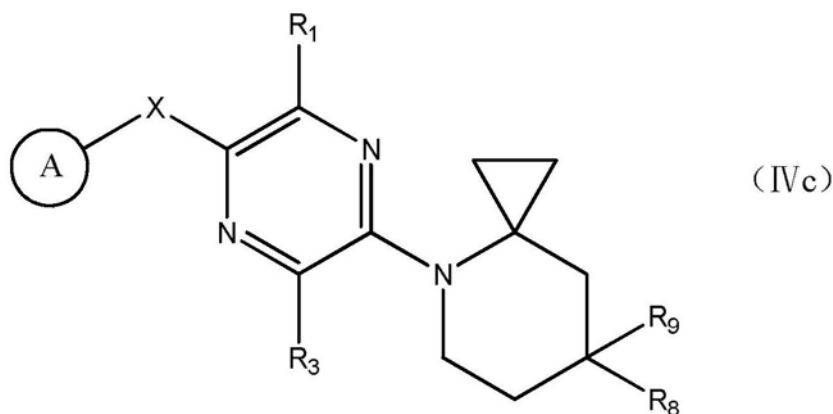
$\text{R}_3$ 选自H、 $-\text{COOR}_5$ 或 $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}_5$ ;

$\text{R}_5$ 选自H;

$\text{R}_8$ 、 $\text{R}_9$ 中任一为 $-\text{NH}_2$ ,另一则为 $\text{C}_{1-6}$ 烷基;

$n$ 选自1。

17. 根据权利要求10所述的化合物,其特征在于:为式(IVc)所示的化合物或其药学上可接受的盐:



其中,X选自不存在、S或O;

环A选自5-12元取代或未取代的芳环,其中芳环被如下基团取代:卤素、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{1-6}$ 烷氧基、 $\text{C}_{3-6}$ 环烷基、卤代 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、卤代 $\text{C}_{1-6}$ 烷氧基、 $-\text{NR}_5\text{R}_6$ 、 $-\text{OR}_7$ 、 $-\text{COOR}_7$ 、 $-\text{SR}_7$ 、 $-\text{SOR}_7$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 或 $=\text{O}$ ;

$\text{R}_1$ 选自H、卤素、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{1-6}$ 烷氧基、卤代 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、卤代 $\text{C}_{1-6}$ 烷氧基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CR}_5\text{R}_6$ 或 $-\text{NR}_5\text{R}_6$ ;

R<sub>3</sub>选自H、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、卤代C<sub>1-6</sub>烷基、卤代C<sub>1-6</sub>烷氧基、-OH、-NH<sub>2</sub>、=O、-COR<sub>5</sub>、-COOR<sub>5</sub>、-CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sub>5</sub>、-CR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>或-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>;

R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>各自独立地选自H、C<sub>1-6</sub>烷基、=O、-OH、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CN、3-6元碳环或3-6元杂环;

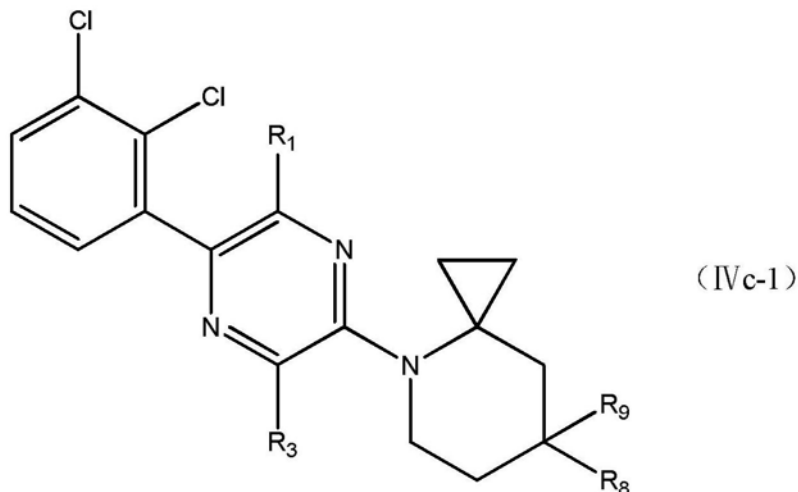
R<sub>7</sub>选自H、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、卤代C<sub>1-6</sub>烷基、卤代C<sub>1-6</sub>烷氧基;

R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>各自独立地选自C<sub>1-6</sub>烷基、-NH<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH<sub>2</sub>、-OH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH;

n选自1、2、3、4、5或6;

所述杂芳环、杂环含有1-2个杂原子,所述杂原子为N、O中的一种或几种。

18. 根据权利要求10或17所述的化合物,其特征在于:为式(IVc-1)所示的化合物或其药学上可接受的盐:



其中,R<sub>1</sub>选自C<sub>1-6</sub>烷基或-NH<sub>2</sub>;

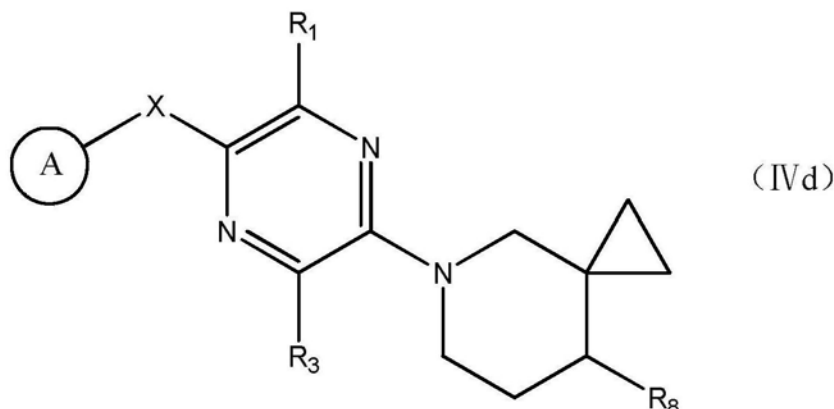
R<sub>3</sub>选自H或-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sub>5</sub>;

R<sub>5</sub>选自H;

R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>各自独立地选自C<sub>1-6</sub>烷基、-NH<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH<sub>2</sub>;

n选自1。

19. 根据权利要求10所述的化合物,其特征在于:为式(IVd)所示的化合物或其药学上可接受的盐:



其中,X选自不存在、S或O;

环A选自5-12元取代或未取代的芳环,其中芳环被如下基团取代:卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>3-6</sub>环烷基、卤代C<sub>1-6</sub>烷基、卤代C<sub>1-6</sub>烷氧基、-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>、-OR<sub>7</sub>、-COOR<sub>7</sub>、-SR<sub>7</sub>、-SOR<sub>7</sub>、-CONH<sub>2</sub>、-

NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CN或=O;

R<sub>1</sub>选自H、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、卤代C<sub>1-6</sub>烷基、卤代C<sub>1-6</sub>烷氧基、-OH、-NH<sub>2</sub>、-CR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>或-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>;

R<sub>3</sub>选自H、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、卤代C<sub>1-6</sub>烷基、卤代C<sub>1-6</sub>烷氧基、-OH、-NH<sub>2</sub>、=O、-COR<sub>5</sub>、-COOR<sub>5</sub>、-CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sub>5</sub>、-CR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>或-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>;

R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>各自独立地选自H、C<sub>1-6</sub>烷基、=O、-OH、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CN、3-6元碳环或3-6元杂环;

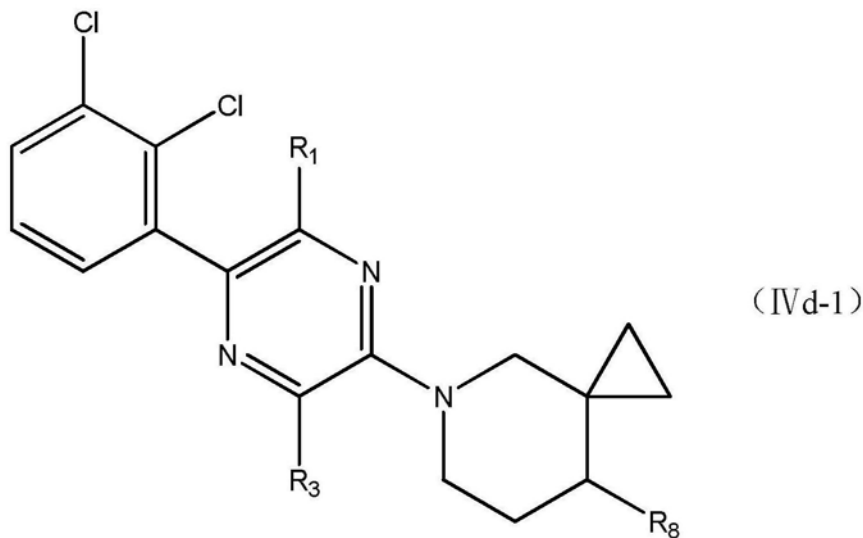
R<sub>7</sub>选自H、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、卤代C<sub>1-6</sub>烷基、卤代C<sub>1-6</sub>烷氧基;

R<sub>8</sub>选自C<sub>1-6</sub>烷基、-NH<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH<sub>2</sub>、-OH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH;

n选自1、2、3、4、5或6;

所述杂芳环、杂环含有1-2个杂原子,所述杂原子为N、O中的一种或几种。

20. 根据权利要求10或19所述的化合物,其特征在于:为式(IVd-1)所示的化合物或其药学上可接受的盐:



其中,R<sub>1</sub>选自C<sub>1-6</sub>烷基或-NH<sub>2</sub>;

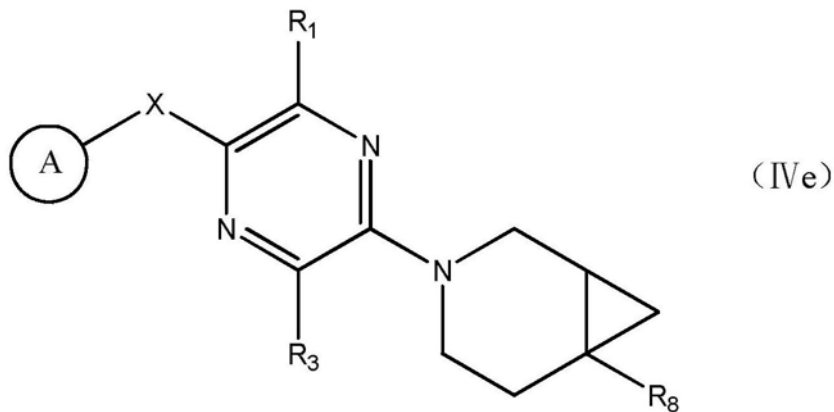
R<sub>3</sub>选自H或-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sub>5</sub>;

R<sub>5</sub>选自H;

R<sub>8</sub>选自-NH<sub>2</sub>;

n选自1。

21. 根据权利要求10所述的化合物,其特征在于:为式(IVe)所示的化合物或其药学上可接受的盐:



其中, X选自不存在、S或O;

环A选自5-12元取代或未取代的芳环, 其中芳环被如下基团取代: 卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>3-6</sub>环烷基、卤代C<sub>1-6</sub>烷基、卤代C<sub>1-6</sub>烷氧基、-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>、-OR<sub>7</sub>、-COOR<sub>7</sub>、-SR<sub>7</sub>、-SOR<sub>7</sub>、-CONH<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CN或=O;

R<sub>1</sub>选自H、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、卤代C<sub>1-6</sub>烷基、卤代C<sub>1-6</sub>烷氧基、-OH、-NH<sub>2</sub>、-CR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>或-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>;

R<sub>3</sub>选自H、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、卤代C<sub>1-6</sub>烷基、卤代C<sub>1-6</sub>烷氧基、-OH、-NH<sub>2</sub>、=O、-COR<sub>5</sub>、-COOR<sub>5</sub>、-CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sub>5</sub>、-CR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>或-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>;

R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>各自独立地选自H、C<sub>1-6</sub>烷基、=O、-OH、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CN、3-6元碳环或3-6元杂环;

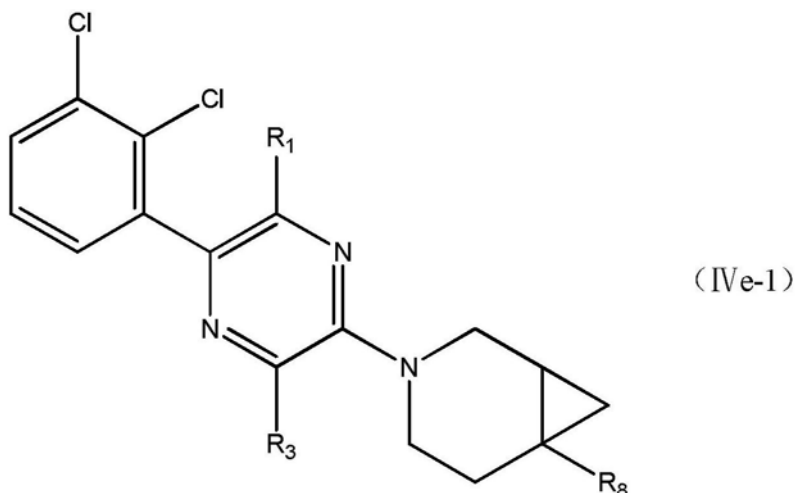
R<sub>7</sub>选自H、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、卤代C<sub>1-6</sub>烷基、卤代C<sub>1-6</sub>烷氧基;

R<sub>8</sub>选自C<sub>1-6</sub>烷基、-NH<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH<sub>2</sub>、-OH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH;

n选自1、2、3、4、5或6;

所述杂芳环、杂环含有1-2个杂原子, 所述杂原子为N、O中的一种或几种。

22. 根据权利要求10或21所述的化合物, 其特征在于: 为式(IVe-1)所示的化合物或其药学上可接受的盐:



其中, R<sub>1</sub>选自C<sub>1-6</sub>烷基或-NH<sub>2</sub>;

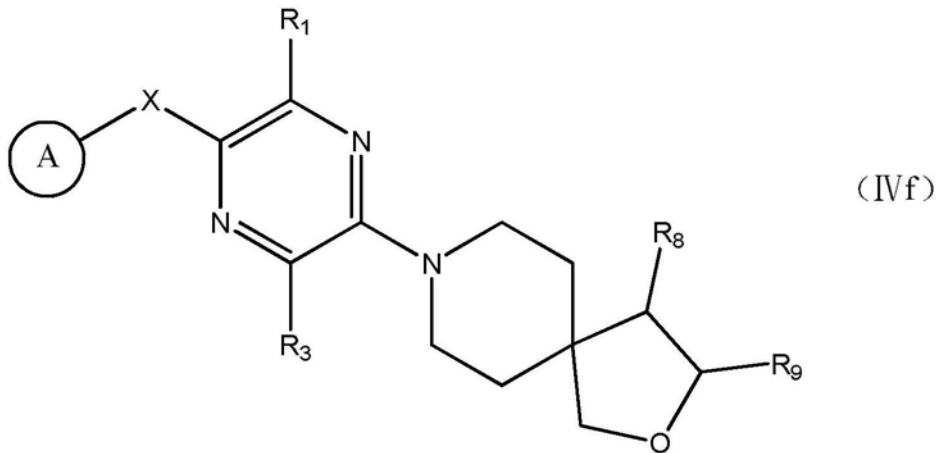
R<sub>3</sub>选自H或-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sub>5</sub>;

R<sub>5</sub>选自H;

R<sub>8</sub>选自-NH<sub>2</sub>或-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH;

n选自1。

23. 根据权利要求10所述的化合物,其特征在于:为式(IVf)所示的化合物或其药学上可接受的盐:



其中,X选自不存在、S或O;

环A选自5-10元取代或未取代的芳环,其中芳环被如下基团取代:卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>3-6</sub>环烷基、卤代C<sub>1-6</sub>烷基、卤代C<sub>1-6</sub>烷氧基、-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>、-OR<sub>7</sub>、-COOR<sub>7</sub>、-SR<sub>7</sub>、-SOR<sub>7</sub>、-CONH<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CN或=O;

R<sub>1</sub>选自H、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、卤代C<sub>1-6</sub>烷基、卤代C<sub>1-6</sub>烷氧基、-OH、-NH<sub>2</sub>、-CR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>或-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>;

R<sub>3</sub>选自H、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、卤代C<sub>1-6</sub>烷基、卤代C<sub>1-6</sub>烷氧基、-OH、-NH<sub>2</sub>、=O、-COR<sub>5</sub>、-COOR<sub>5</sub>、-CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sub>5</sub>、-CR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>或-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>;

R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>各自独立地选自H、C<sub>1-6</sub>烷基、=O、-OH、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CN、3-6元碳环或3-6元杂环;

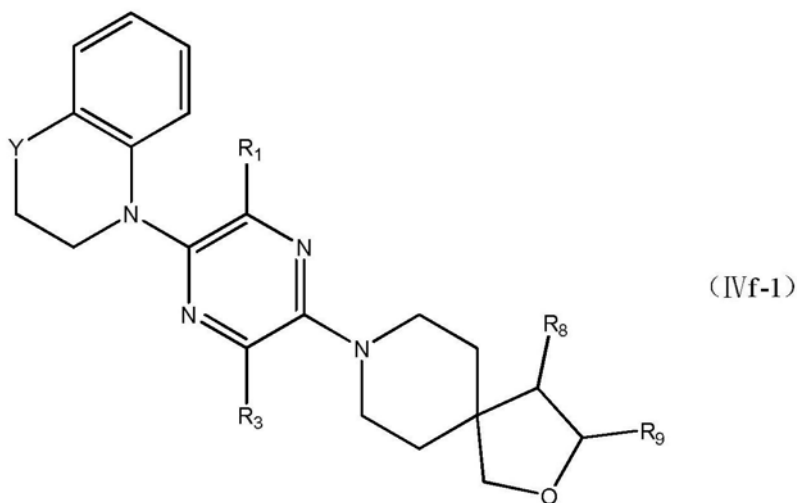
R<sub>7</sub>选自H、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、卤代C<sub>1-6</sub>烷基、卤代C<sub>1-6</sub>烷氧基;

R<sub>8</sub>选自C<sub>1-6</sub>烷基、-NH<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH<sub>2</sub>、-OH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH;

n选自1、2、3、4、5或6;

所述杂芳环、杂环含有1-2个杂原子,所述杂原子为N、O中的一种或几种。

24. 根据权利要求10或23所述的化合物,其特征在于:为式(IVf-1)所示的化合物或其药学上可接受的盐:



其中, Y为C或O;

R<sub>1</sub>选自C<sub>1-6</sub>烷基或-NH<sub>2</sub>;

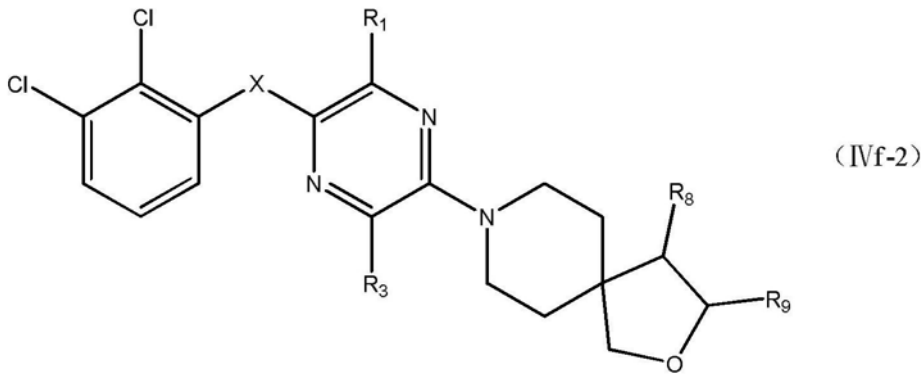
R<sub>3</sub>选自-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sub>5</sub>;

R<sub>5</sub>选自H;

R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>各自独立地选自C<sub>1-6</sub>烷基、-NH<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH<sub>2</sub>;

n选自1。

25. 根据权利要求10或23所述的化合物, 其特征在于: 为式(IVf-2)所示的化合物或其药学上可接受的盐:



其中, X选自不存在、S或O;

R<sub>1</sub>选自C<sub>1-6</sub>烷基、-NH<sub>2</sub>或-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>;

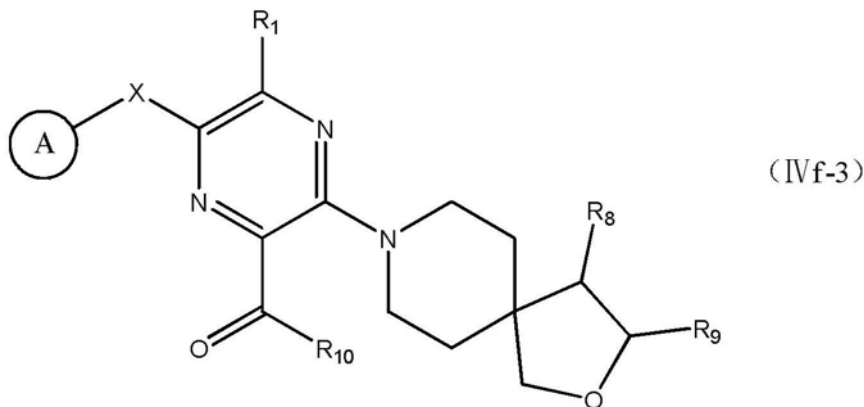
R<sub>3</sub>选自-COOR<sub>5</sub>、-CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sub>5</sub>、-CR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>或-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>;

R<sub>5</sub>选自H、3-4元碳环或3-4元含1个O原子的杂环;

R<sub>6</sub>选自H、C<sub>1-6</sub>烷基、-OH或-NH<sub>2</sub>;

n选自1。

26. 根据权利要求10或23所述的化合物, 其特征在于: 为式(IVf-3)所示的化合物或其药学上可接受的盐:



其中, X选自不存在或S;

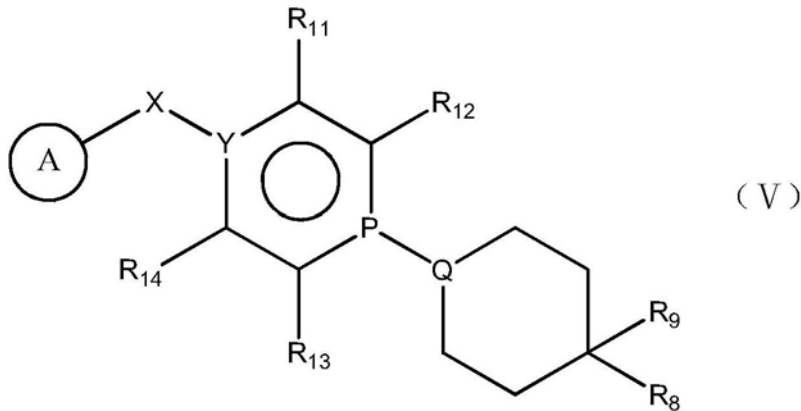
环A选自6元取代或未取代的芳环, 其中芳环被如下基团取代: 卤素、C<sub>1-6</sub>烷基;

R<sub>1</sub>选自C<sub>1-6</sub>烷基、-NH<sub>2</sub>;

R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>各自独立地选自C<sub>1-6</sub>烷基或-NH<sub>2</sub>;

R<sub>10</sub>选自-OH或-NH<sub>2</sub>。

27. 式(V)所示的化合物或其药学上可接受的盐:



其中,X选自不存在、S或O;

Y、P、Q各自独立地选自C或N,且Y和P中任一为N,另一则为C;

环A选自5-12元取代或未取代的芳环、杂芳环,其中芳环、杂芳环被如下基团取代:卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、卤代C<sub>1-6</sub>烷基、卤代C<sub>1-6</sub>烷氧基、-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>、-OR<sub>7</sub>、-COOR<sub>7</sub>、-SR<sub>7</sub>、-SOR<sub>7</sub>、-CONH<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CN或=O;

R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>各自独立地选自H、C<sub>1-6</sub>烷基、=O、-OH、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CN、3-6元碳环或3-6元杂环;

R<sub>7</sub>选自H、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、卤代C<sub>1-6</sub>烷基、卤代C<sub>1-6</sub>烷氧基;

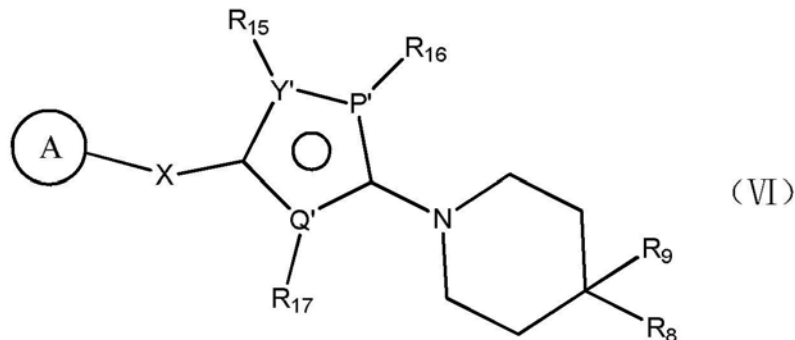
R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>各自独立地选自C<sub>1-6</sub>烷基、-NH<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> NH<sub>2</sub>、-OH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> OH;

R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>、R<sub>13</sub>、R<sub>14</sub>各自独立地选自H、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、卤代C<sub>1-6</sub>烷基、卤代C<sub>1-6</sub>烷氧基、=O、-OH、-NH<sub>2</sub>中的一种或几种;

n选自1、2、3、4、5或6;

所述杂芳环、杂环含有1-2个杂原子,所述杂原子为N、O中的一种或几种。

28. 式(VI)所示的化合物或其药学上可接受的盐:



其中,X选自不存在、S或O;

Y'、P'、Q'各自独立地选自C、O、N或S,且S和O不同时存在;

环A选自5-12元取代或未取代的芳环、杂芳环,其中芳环、杂芳环被如下基团取代:卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、卤代C<sub>1-6</sub>烷基、卤代C<sub>1-6</sub>烷氧基、-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>、-OR<sub>7</sub>、-COOR<sub>7</sub>、-SR<sub>7</sub>、-SOR<sub>7</sub>、-CONH<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CN或=O;

R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>各自独立地选自H、C<sub>1-6</sub>烷基、=O、-OH、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CN、3-6元碳环或3-6元杂环;

R<sub>7</sub>选自H、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、卤代C<sub>1-6</sub>烷基、卤代C<sub>1-6</sub>烷氧基;

R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>各自独立地选自C<sub>1-6</sub>烷基、-NH<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> NH<sub>2</sub>、-OH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> OH;

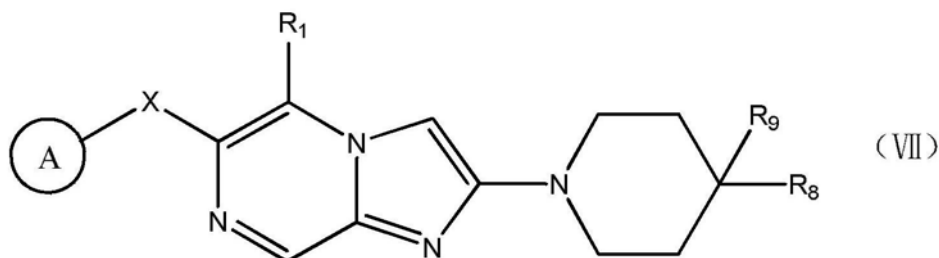
R<sub>15</sub>、R<sub>16</sub>、R<sub>17</sub>各自独立地选自不存在、H、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、卤代C<sub>1-6</sub>烷基、卤代

C<sub>1-6</sub>烷氧基、=O、-OH、-NH<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> OH中的一种或几种；

n选自1、2、3、4、5或6；

所述杂芳环、杂环含有1-2个杂原子,所述杂原子为N、O中的一种或几种。

29. 式 (VII) 所示的化合物或其药学上可接受的盐:



其中,X选自不存在、S或O；

环A选自5-12元取代或未取代的芳环、杂芳环,其中芳环、杂芳环被如下基团取代:卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、卤代C<sub>1-6</sub>烷基、卤代C<sub>1-6</sub>烷氧基、-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>、-OR<sub>7</sub>、-COOR<sub>7</sub>、-SR<sub>7</sub>、-SOR<sub>7</sub>、-CONH<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CN或=O；

R<sub>1</sub>选自H、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、卤代C<sub>1-6</sub>烷基、卤代C<sub>1-6</sub>烷氧基、=O、-OH、-NH<sub>2</sub>中的一种或几种；

R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>各自独立地选自H、C<sub>1-6</sub>烷基、=O、-OH、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CN、3-6元碳环或3-6元杂环；

R<sub>7</sub>选自H、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、卤代C<sub>1-6</sub>烷基、卤代C<sub>1-6</sub>烷氧基；

R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>各自独立地选自C<sub>1-6</sub>烷基、-NH<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> NH<sub>2</sub>、-OH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> OH；

n选自1、2、3、4、5或6；

所述杂芳环、杂环含有1-2个杂原子,所述杂原子为N、O中的一种或几种。

30. 根据权利要求1~30中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其特征在于,化合物选自如下:

REX-S001: 8-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-5-(2,3-二氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-胺；

REX-S002: (5-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-8-(2,3-二氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基) 甲醇；

REX-S003: 1-(8-(2,3-二氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-5-基)-4-甲基哌啶-4-胺；

REX-S004: 1-(5-(2,3-二氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-4-甲基哌啶-4-胺；

REX-S005: 2-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-6-(2,3-二氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-5-胺；

REX-S006: 5-氨基-1-(4-氨基-4-甲基哌啶基)-4-(2,3-二氯苯基)吡啶-2(1H)-酮；

REX-S007: 6-氨基-4-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-1-(2,3-二氯苯基)吡啶-2(1H)-酮；

REX-S008: 3-氨基-1-(4-氨基-4-甲基哌啶基)-4-(2,3-二氯苯基)吡啶-2(1H)-酮；

REX-S009: 4-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-1-(2,3-二氯苯基)吡啶-2(1H)-酮；

REX-S010: 1-(4-氨基-4-甲基哌啶基)-4-(2,3-二氯苯基)吡啶-2(1H)-酮；

REX-S011: 2-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-5-(2,3-二氯苯基)噻唑-4-胺；

REX-S012: (5-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-2-(2,3-二氯苯基)噻唑-4-基) 甲醇；



REX-S013: 1-(4-氨基-5-(2,3-二氯苯基)-1-甲基-1氢-咪唑基-2-基)-4-甲基哌啶-4-胺;

REX-S014: 2-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-5-(2,3-二氯苯基)恶唑-4-胺;

REX-S015: (5-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-2-(2,3-二氯苯基)-1-甲基-1氢-咪唑-4-基)甲醇;

REX-S016: (3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-6-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-基)甲醇;

REX-S017: (3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇;

REX-S018: (5-氨基-3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧-8-氮杂螺环[4.5]癸烷-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-基)甲醇;

REX-S019: (5-氨基-3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-6-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-基)甲醇;

REX-S020: (3-(3-氨基-3-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇;

REX-S021: (3-(7-氨基-7-甲基-4-氮杂螺环[2.5]辛烷-4-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇;

REX-S022: (3-(8-氨基-5-氮杂螺环[2.5]辛烷-5-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇;

REX-S023: (3-(6-(氨甲基)-3-氮杂螺环[4.1.0]庚烷-3-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇;

REX-S024: (3-(6-氨基-3-氮杂螺环[4.1.0]庚烷-3-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇;

REX-S025: (5-氨基-3-(3-氨基-3-甲基-8-氮杂螺环[3.2.1]辛烷-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-基)甲醇;

REX-S026: (5-氨基-3-(7-氨基-7-甲基-4-氮杂螺环[2.5]辛烷-4-基)-6-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-基)甲醇;

REX-S027: (5-氨基-3-(8-氨基-5-氮杂螺环[2.5]辛烷-5-基)-6-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-基)甲醇;

REX-S028: (5-氨基-3-(6-(氨甲基)-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-3-基)-6-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-基)甲醇;

REX-S029: (5-氨基-3-(6-氨基-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-3-基)-6-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-基)甲醇;

REX-S030: 8-(6-氨基-5-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-基)-3-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-胺;

REX-S031: 4-(6-氨基-5-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-基)-7-甲基-4-氮杂螺环[2.5]辛烷-7-胺;

REX-S032: 5-(6-氨基-5-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-基)-5-氮杂螺环[2.5]辛烷-8-胺;

REX-S033: 6-(6-(氨甲基)-3-氮杂螺环[4.1.0]庚烷-3-基)-3-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-胺;

- REX-S034: 3-(6-氨基-5-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-基)-3-氮杂螺环[4.1.0]庚烷-6-胺;
- REX-S035: 6-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-3-(3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)吡嗪-2-胺;
- REX-S036: 6-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-3-(2-氢-苯并[b][1,4]恶嗪-4(3H)-基)吡嗪-2-胺;
- REX-S037: (3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧代-8-氮杂螺环[4.5]癸烷-8-基)-6-(3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇;
- REX-S038: (3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧代-8-氮杂螺环[4.5]癸烷-8-基)-6-(2-氢-苯并[b][1,4]恶嗪-4(3H)-基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇;
- REX-S039: 1-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)环丙醇;
- REX-S040: 1-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)环丁醇;
- REX-S041: 3-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)氧杂环丁醇;
- REX-S042: 1-(3-(3-氨基环丁烷-3-基)-5-(2,3-二氯苯基)-6-甲基吡嗪-2-基)-4-甲基哌啶-4-胺;
- REX-S043: 3-(3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧代-8-氮杂螺环[4.5]癸烷-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)氧杂环丁醇;
- REX-S044: 1-(3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧代-8-氮杂螺环[4.5]癸烷-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)环丙醇;
- REX-S045: (3-(3-氨基-3-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇;
- REX-S046: (3-(3-氨基-3-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-6-((2,3-二氯苯基)硫代)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇;
- REX-S047: 5-氨基-3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧代-8-氮杂螺环[4.5]癸烷-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-羧酸;
- REX-S048: 5-氨基-3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧代-8-氮杂螺环[4.5]癸烷-8-基)-6-((2,3-二氯苯基)硫代)吡嗪-2-羧酸;
- REX-S049: 3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧代-8-氮杂螺环[4.5]癸烷-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-(甲氨基)吡嗪-2-羧酸;
- REX-S050: (3S,4S)-8-(6-氨基-3-(甲氨基)-5-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-基)-3-甲基-2-氧代-8-氮杂螺环[4.5]癸烷-4-胺;
- REX-S051: 5-氨基-3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧代-8-氮杂螺环[4.5]癸烷-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-甲酰胺;
- REX-S052: 5-氨基-3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧代-8-氮杂螺环[4.5]癸烷-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)-N-甲基吡嗪-2-甲酰胺;
- REX-S053: 5-氨基-3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧代-8-氮杂螺环[4.5]癸烷-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-羧酸;
- REX-S054: 5-氨基-3-(3-氨基-3-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-6-(2,3-二氯

苯基)吡嗪-2-羧酸;

REX-S055:5-氨基-3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧代-8-氮杂螺环[4.5]癸烷-8-基)-6-((2,3-二氯苯基)硫代)吡嗪-2-甲酰胺;

REX-S056:3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧代-8-氮杂螺环[4.5]癸烷-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-(甲氨基)吡嗪-2-甲酰胺;

REX-S057:3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧代-8-氮杂螺环[4.5]癸烷-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-(二甲氨基)吡嗪-2-甲酰胺。

31. 一种药物组合物,包含如权利要求1~30中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐作为活性成份,以及一种或多种药学上可接受的载体。

32. 一种如权利要求1~30中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备药物中的应用。

33. 根据权利要求32所述的应用,其特征在于,用作SHP2抑制剂。

34. 根据权利要求32所述的应用,其特征在于,所述的药物用于治疗或预防与SHP2活性异常相关的疾病。

35. 根据权利要求32所述的应用,其特征在于,所述的疾病是癌症。

36. 根据权利要求34所述的应用,其特征在于,所述的疾病选自努南综合征、豹皮综合征、青少年骨髓单核细胞白血病、成神经细胞瘤、黑色素瘤、急性骨髓性白血病、乳腺癌、食道癌、肺癌、结肠癌、头癌、神经母细胞瘤、头和颈鳞状细胞癌、胃癌、间变性大细胞淋巴瘤或成胶质细胞瘤。

37. 一种治疗方法,包括对需要治疗SHP2活性介导的疾病的个体给予治疗有效量的如权利要求1~30中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,特别是对癌症患者给予治疗有效量的如权利要求1~30中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

## 用于抑制SHP2活性的吡嗪衍生物

### 技术领域

[0001] 本发明涉及能够抑制SHP2活性的化合物。具体而言,本发明涉及一种吡嗪衍生物,用于预防或治疗与SHP2活性异常相关的疾病或病症,同时本发明还提供了该类化合物的制备方法。

### 背景技术

[0002] 恶性肿瘤(亦称癌症)是一大类严重威胁人类健康的恶性疾病,以细胞的失控生长、异常增殖、凋亡受阻、分化障碍、侵袭与转移等为主要特征,可造成人体消瘦、无力、贫血、食欲不振、发热以及严重的脏器功能受损等,并最终造成患者死亡。

[0003] 根据世界卫生组织2014年世界癌症统计报告,2012年全世界大约有1400万新发癌症病例,相关死亡为820万例。而且呈快速增长趋势,预计在20年内新发病例和死亡病例将增加到每年2200万和1300万,是导致人类死亡的主要疾病之一。中国癌症发病率接近世界水平,但死亡率高于世界水平。2012年中国癌症发病人数为306.5万,约占全球发病的五分之一;癌症死亡人数为220.5万,约占全球死亡人数的四分之一。在全球184个国家和地区中,中国的恶性肿瘤发病总体而言位居中等偏上水平,约占全球恶性肿瘤发病的21.8%。其中肺癌、胃癌、肝癌、食管癌、结肠癌等癌症为高发恶性肿瘤。而且,由于环境污染、生活方式的变化和社会老龄化,中国癌症患者的数量正以惊人的速度增长,形势极为严峻,亟待提高治疗水平。

[0004] 基于现代肿瘤生物学理念,癌症不是一种疾病,而是由至少数百种不同分子机理引起的肿瘤疾病;人体细胞内存在多种信号转导方式和途径,构成庞大和复杂的信号转导网络系统,调控生理和癌变的生物学过程。癌症的病因尚未完全阐明,可能涉及环境等外界因素及遗传/免疫等机体内在因素。

[0005] 蛋白酪氨酸磷酸酶SHP2由PTPN11基因编码,是第一个被报道的含有SH2domain的磷酸酶。SHP2构象存在两种状态(如图1所示),失活或自抑制状态(SH2domain结合在PTP domain上,闭口构象)和激活状态(SH2domain与PTP domain解离,暴露PTP domain上的活性位点,开口构象)。

[0006] 近年来,SHP2信号通路与肿瘤的关系成为研究热点,SHP2信号通路与胚胎发育密切相关,调节体内代谢,是血液系统和淋巴系统发育所必需;而且SHP2可介导激活RAS-ERK信号通路促进癌细胞的存活和增殖;还介导了MEK等激酶被抑制之后的代偿性激活途径,从而促进肿瘤耐药的发生;作为PD-1受体的下游分子,SHP2还参与T细胞抑制性信号的传导。已有研究表明,SHP2是PD-1信号传导的下游分子,它不仅抑制T细胞活化而且促进T细胞的失能。靶向SHP2可恢复或增强T细胞介导的抗肿瘤免疫功能。

[0007] PTPN11基因的突变及随后的SHP2的突变已经在多种人类疾病中获得识别,例如努南综合征(N Noonan Syndrome)、豹皮综合征(Leopard Syndrome)、青少年骨髓单核细胞白血病(Juvenile myelomonocytic leukemia)、黑色素瘤、神经母细胞瘤、急性骨髓性白血病、乳腺癌、食道癌、肺癌、结肠癌和胃癌等。因此,对于治疗各种疾病的新疗法的发展而言,

SHP2代表了具有高吸引力的靶点。

[0008] 然而,已有众多学者针对SHP2开口构象时的活性位点研发了多个酶活抑制剂来实现肿瘤的抑制,但一直未获成功。最大的问题在于,他们所用的抑制SHP2极性活性位点的带负电荷的化合物,口服用药时很难有效地跨越细胞膜或进入血液循环,因此这些SHP2抑制剂的疗效都不好,甚至没有一例能够进入临床试验阶段。这一僵局最近被研究者打破,他们使用了一种变构抑制的策略巧妙地避开了从PTP domain活性位点入手抑制SHP2酶活的传统方法,设计的化合物,可结合于SHP2的三个结构域(N-SH2domain,C-SH2domain,PTP domain)的交界处,使得SHP2保持闭口构象,维持自抑制状态,从而抑制SHP2的活性(如图1所示),如诺华公司(Novartis)的SHP099。但,目前仍未有上市的SHP2抑制剂药物。

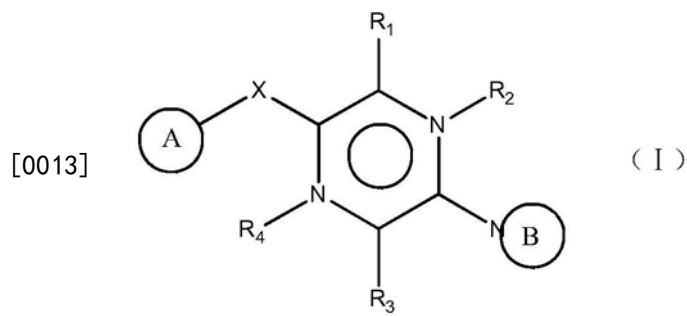
[0009] 有鉴于此,研制具有良好SHP2抑制活性及安全性的新化合物并将其开发上市以应对上述问题具有重要的社会效益和价值。

### 发明内容

[0010] 本发明目的在于提供一种结构新颖的吡嗪类SHP2抑制剂,通过基团的取代修饰,合成并筛选出一系列具有抗肿瘤活性的化合物;并发现该类化合物具有预防或治疗由SHP2调控的疾病的效果。

[0011] 为实现上述发明目的,本发明采取了以下技术方案:

[0012] 本发明所述的化合物,具有式(I)所示的通式结构或其药学上可接受的盐:



[0014] 其中,X选自不存在、S或O;

[0015] 环A选自5-12元取代或未取代的芳环、杂芳环,其中芳环、杂芳环被如下基团取代:卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、卤代C<sub>1-6</sub>烷基、卤代C<sub>1-6</sub>烷氧基、-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>、-OR<sub>7</sub>、-COOR<sub>7</sub>、-SR<sub>7</sub>、-SOR<sub>7</sub>、-CONH<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CN或=O;

[0016] 环B选自6-12元取代或未取代的杂环,且杂环与母核通过N原子连接,其中杂环被如下基团取代:卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、卤代C<sub>1-6</sub>烷基、卤代C<sub>1-6</sub>烷氧基、-OR<sub>7</sub>、-COOR<sub>7</sub>、-SR<sub>7</sub>、-SOR<sub>7</sub>、-CONH<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CN或=O;

[0017] R<sub>1</sub>选自H、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、卤代C<sub>1-6</sub>烷基、卤代C<sub>1-6</sub>烷氧基、-OH、-NH<sub>2</sub>、-CR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>或-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>;

[0018] R<sub>2</sub>选自不存在或C<sub>1-6</sub>烷基;

[0019] R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>各自被母核取代,或,R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>相互连接形成5-6元饱和或非饱和的碳环或杂环,且与母核构成并环;

[0020] R<sub>3</sub>选自H、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、卤代C<sub>1-6</sub>烷基、卤代C<sub>1-6</sub>烷氧基、-OH、-NH<sub>2</sub>、=O、-COR<sub>5</sub>、-COOR<sub>5</sub>、-CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sub>5</sub>、-CR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>或-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>;

[0021]  $R_4$ 选自不存在或 $C_{1-6}$ 烷基；

[0022]  $R_3$ 、 $R_4$ 各自被母核取代，或， $R_3$ 、 $R_4$ 相互连接形成5-6元饱和或非饱和的碳环或杂环，且与母核构成并环；

[0023]  $R_5$ 、 $R_6$ 各自独立地选自H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $=O$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、3-6元碳环或3-6元杂环；

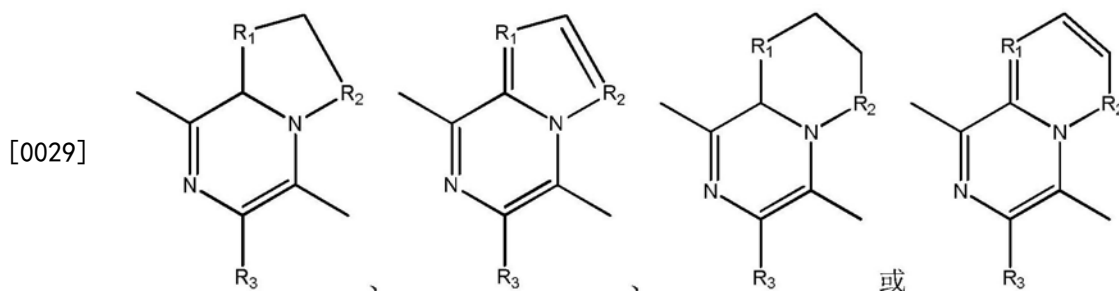
[0024]  $R_7$ 选自H、卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、卤代 $C_{1-6}$ 烷基、卤代 $C_{1-6}$ 烷氧基；

[0025]  $n$ 选自1、2、3、4、5或6；

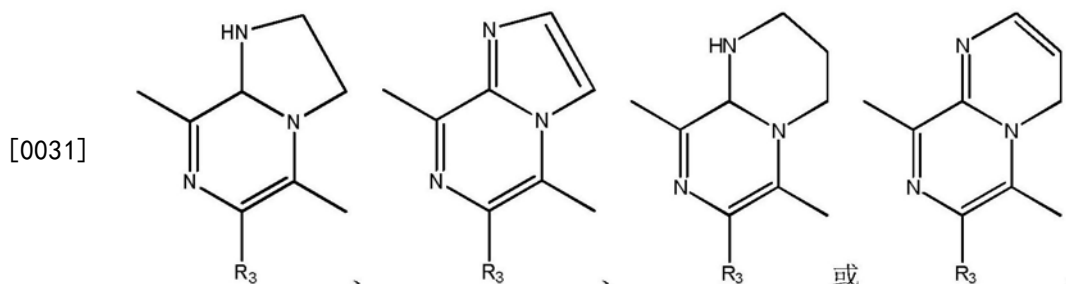
[0026] 所述杂芳环、杂环含有1-2个杂原子，所述杂原子为N、O中的一种或几种。

[0027] 本发明进一步提供了式(I)所示的化合物的一些优选的技术方案。

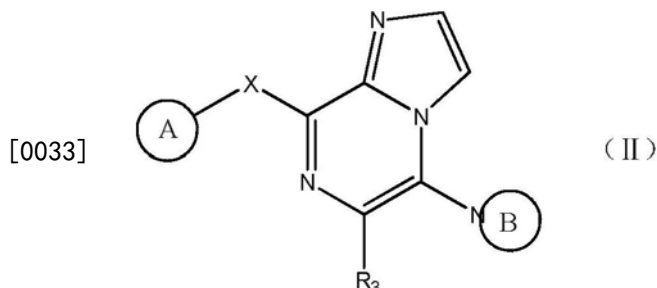
[0028] 优选的，当 $R_2$ 为 $C_{1-6}$ 烷基， $R_4$ 为不存在时， $R_1$ 、 $R_2$ 相互连接成5-6元碳环或杂环，且与母核构成如下结构形式的并环：



[0030] 优选的，当 $R_1$ 为 $-NR_5R_6$ ， $R_2$ 为 $-CH_2$ ， $R_4$ 为不存在， $R_5$ 、 $R_6$ 各自独立地选自H或 $C_{1-6}$ 烷基时， $R_1$ 、 $R_2$ 相互连接成5-6杂环，且与母核构成如下结构形式的并环：



[0032] 更优选的，为式(II)所示的化合物或其药学上可接受的盐：



[0034] 其中，X选自不存在、S或O；

[0035] 环A选自5-12元取代或未取代的芳环、杂芳环，其中芳环、杂芳环被如下基团取代：卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、卤代 $C_{1-6}$ 烷基、卤代 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $-NR_5R_6$ 、 $-OR_7$ 、 $-COOR_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-SOR_7$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 或 $=O$ ；

[0036] 环B选自6-12元取代或未取代的杂环，且杂环与母核通过N原子连接，其中杂环被如下基团取代：卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、卤代 $C_{1-6}$ 烷基、卤

代C<sub>1-6</sub>烷基氧基、-OR<sub>7</sub>、-COOR<sub>7</sub>、-SR<sub>7</sub>、-SOR<sub>7</sub>、-CONH<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CN或=O；

[0037] R<sub>3</sub>选自H、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、卤代C<sub>1-6</sub>烷基、卤代C<sub>1-6</sub>烷氧基、-OH、-NH<sub>2</sub>、=O、-COR<sub>5</sub>、-COOR<sub>5</sub>、-CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sub>5</sub>、-CR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>或-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>；

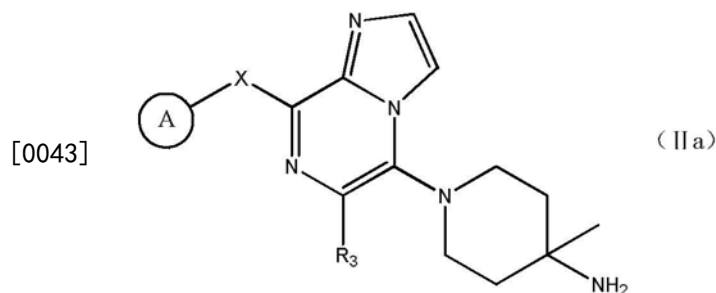
[0038] R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>各自独立地选自H、C<sub>1-6</sub>烷基、=O、-OH、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CN、3-6元碳环或3-6元杂环；

[0039] R<sub>7</sub>选自H、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、卤代C<sub>1-6</sub>烷基、卤代C<sub>1-6</sub>烷氧基；

[0040] n选自1、2、3、4、5或6；

[0041] 所述杂芳环、杂环含有1-2个杂原子，所述杂原子为N、O中的一种或几种。

[0042] 更优选的，为式(II a)所示的化合物或其药学上可接受的盐：



[0044] 其中，X选自不存在或S；

[0045] 环A选自6元取代或未取代的芳环、杂芳环，其中芳环、杂芳环被如下基团取代：卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>3-6</sub>环烷基、卤代C<sub>1-6</sub>烷基、卤代C<sub>1-6</sub>烷氧基、-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>、-OR<sub>7</sub>、-COOR<sub>7</sub>、-SR<sub>7</sub>、-SOR<sub>7</sub>、-CONH<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CN或=O；

[0046] R<sub>3</sub>选自H、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、卤代C<sub>1-6</sub>烷基、-OH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sub>5</sub>；

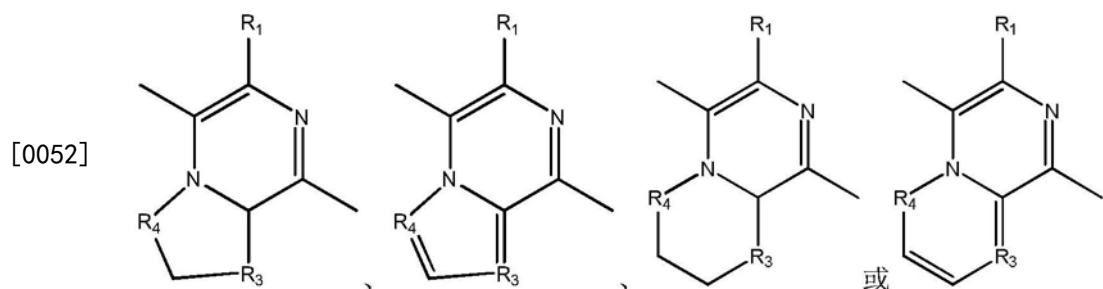
[0047] R<sub>5</sub>选自H、C<sub>1-6</sub>烷基；

[0048] R<sub>7</sub>选自H、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、卤代C<sub>1-6</sub>烷基、卤代C<sub>1-6</sub>烷氧基；

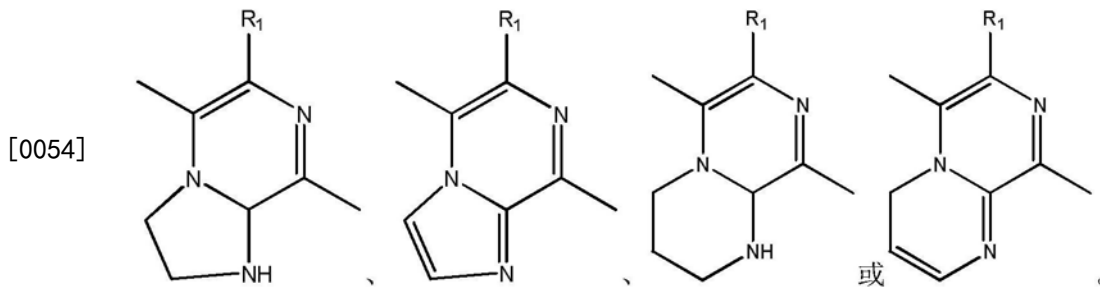
[0049] n选自1；

[0050] 所述杂芳环、杂环含有1-2个杂原子，所述杂原子为N、O中的一种或几种。

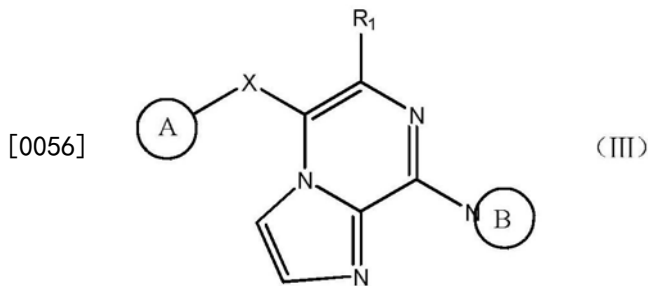
[0051] 优选的，当R<sub>4</sub>为C<sub>1-6</sub>烷基，R<sub>2</sub>为不存在时，R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>相互连接成5-6元碳环或杂环，且与母核构成如下结构形式的并环：



[0053] 优选的，当R<sub>3</sub>为-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>，R<sub>4</sub>为-CH<sub>2</sub>，R<sub>2</sub>为不存在，R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>各自独立地选自H或C<sub>1-6</sub>烷基时，R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>相互连接成5-6杂环，且与母核构成如下结构形式的并环：



[0055] 更优选的,为式(III)所示的化合物或其药学上可接受的盐:



[0057] 其中,X选自不存在、S或O;

[0058] 环A选自5-12元取代或未取代的芳环、杂芳环,其中芳环、杂芳环被如下基团取代:卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、卤代C<sub>1-6</sub>烷基、卤代C<sub>1-6</sub>烷氧基、-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>、-OR<sub>7</sub>、-COOR<sub>7</sub>、-SR<sub>7</sub>、-SOR<sub>7</sub>、-CONH<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CN或=O;

[0059] 环B选自6-12元取代或未取代的杂环,且杂环与母核通过N原子连接,其中杂环被如下基团取代:卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、卤代C<sub>1-6</sub>烷基、卤代C<sub>1-6</sub>烷氧基、-OR<sub>7</sub>、-COOR<sub>7</sub>、-SR<sub>7</sub>、-SOR<sub>7</sub>、-CONH<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CN或=O;

[0060] R<sub>1</sub>选自H、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、卤代C<sub>1-6</sub>烷基、卤代C<sub>1-6</sub>烷氧基、-OH、-NH<sub>2</sub>、-CR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>或-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>;

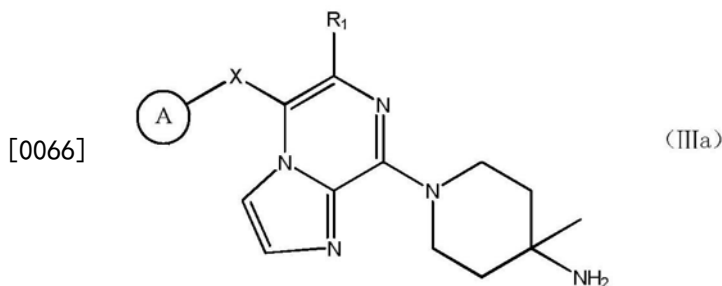
[0061] R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>各自独立地选自H、C<sub>1-6</sub>烷基、=O、-OH、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CN、3-6元碳环或3-6元杂环;

[0062] R<sub>7</sub>选自H、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、卤代C<sub>1-6</sub>烷基、卤代C<sub>1-6</sub>烷氧基;

[0063] n选自1、2、3、4、5或6;

[0064] 所述杂芳环、杂环含有1-2个杂原子,所述杂原子为N、O中的一种或几种。

[0065] 更优选的,为式(IIIa)所示的化合物或其药学上可接受的盐:



[0067] 其中,X选自不存在或S;

[0068] 环A选自6元取代或未取代的芳环、杂芳环,其中芳环、杂芳环被如下基团取代:卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>3-6</sub>环烷基、卤代C<sub>1-6</sub>烷基、卤代C<sub>1-6</sub>烷氧基、-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>、-OR<sub>7</sub>、-COOR<sub>7</sub>、-SR<sub>7</sub>、-SOR<sub>7</sub>、-CONH<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CN或=O;



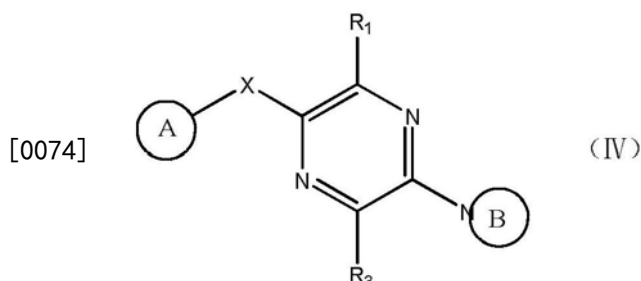
[0069] R<sub>1</sub>选自H、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、卤代C<sub>1-6</sub>烷基、-OH、-NH<sub>2</sub>；

[0070] R<sub>5</sub>选自H、C<sub>1-6</sub>烷基；

[0071] R<sub>7</sub>选自H、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、卤代C<sub>1-6</sub>烷基、卤代C<sub>1-6</sub>烷氧基；

[0072] 所述杂芳环、杂环含有1-2个杂原子，所述杂原子为N、O中的一种或几种。

[0073] 优选的，当R<sub>2</sub>为不存在，R<sub>4</sub>为不存在时，R<sub>1</sub>和R<sub>3</sub>各自独立地被母核取代，为式(IV)所示的化合物或其药学上可接受的盐：



[0075] 其中，X选自不存在、S或O；

[0076] 环A选自5-12元取代或未取代的芳环、杂芳环，其中芳环、杂芳环被如下基团取代：卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、卤代C<sub>1-6</sub>烷基、卤代C<sub>1-6</sub>烷氧基、-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>、-OR<sub>7</sub>、-COOR<sub>7</sub>、-SR<sub>7</sub>、-SOR<sub>7</sub>、-CONH<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CN或=O；

[0077] 环B选自6-12元取代或未取代的杂环，且杂环与母核通过N原子连接，其中杂环被如下基团取代：卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、卤代C<sub>1-6</sub>烷基、卤代C<sub>1-6</sub>烷氧基、-OR<sub>7</sub>、-COOR<sub>7</sub>、-SR<sub>7</sub>、-SOR<sub>7</sub>、-CONH<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CN或=O；

[0078] 所述的6-12元取代或未取代的杂环，为单环、桥环、螺环或并环；

[0079] R<sub>1</sub>选自H、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、卤代C<sub>1-6</sub>烷基、卤代C<sub>1-6</sub>烷氧基、-OH、-NH<sub>2</sub>、-CR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>或-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>；

[0080] R<sub>3</sub>选自H、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、卤代C<sub>1-6</sub>烷基、卤代C<sub>1-6</sub>烷氧基、-OH、-NH<sub>2</sub>、=O、-COR<sub>5</sub>、-COOR<sub>5</sub>、-CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sub>5</sub>、-CR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>或-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>；

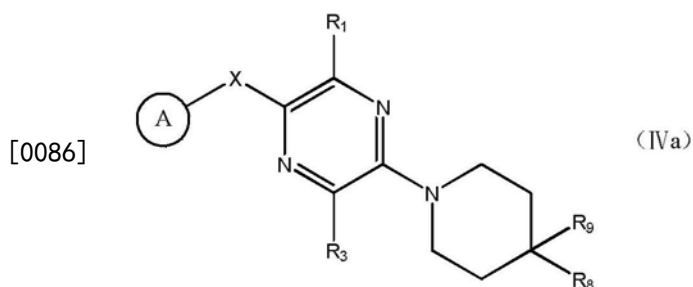
[0081] R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>各自独立地选自H、C<sub>1-6</sub>烷基、=O、-OH、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CN、3-6元碳环或3-6元杂环；

[0082] R<sub>7</sub>选自H、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、卤代C<sub>1-6</sub>烷基、卤代C<sub>1-6</sub>烷氧基；

[0083] n选自1、2、3、4、5或6；

[0084] 所述杂芳环、杂环含有1-2个杂原子，所述杂原子为N、O中的一种或几种。

[0085] 更优选的，为式(IVa)所示的化合物或其药学上可接受的盐：



[0087] 其中，X选自不存在、S或O；

[0088] 环A选自5-10元取代或未取代的芳环、杂芳环，其中芳环、杂芳环被如下基团取代：

卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>3-6</sub>环烷基、卤代C<sub>1-6</sub>烷基、卤代C<sub>1-6</sub>烷氧基、-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>、-OR<sub>7</sub>、-COOR<sub>7</sub>、-SR<sub>7</sub>、-SOR<sub>7</sub>、-CONH<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CN或=O；

[0089] R<sub>1</sub>选自H、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、卤代C<sub>1-6</sub>烷基、卤代C<sub>1-6</sub>烷氧基、-OH、-NH<sub>2</sub>、-CR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>或-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>；

[0090] R<sub>3</sub>选自H、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、卤代C<sub>1-6</sub>烷基、卤代C<sub>1-6</sub>烷氧基、-OH、-NH<sub>2</sub>、=O、-COR<sub>5</sub>、-COOR<sub>5</sub>、-CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sub>5</sub>、-CR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>或-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>；

[0091] R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>各自独立地选自H、C<sub>1-6</sub>烷基、=O、-OH、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CN、3-6元碳环或3-6元杂环；

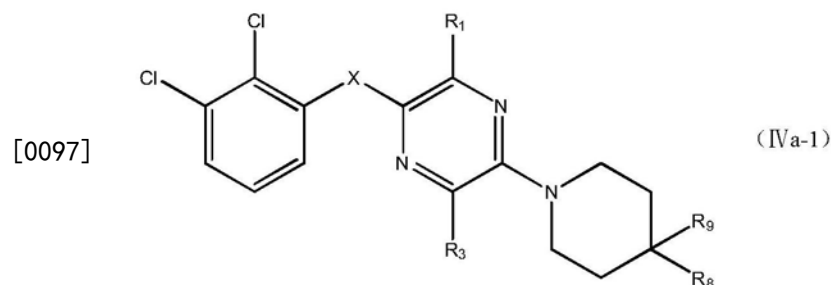
[0092] R<sub>7</sub>选自H、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、卤代C<sub>1-6</sub>烷基、卤代C<sub>1-6</sub>烷氧基；

[0093] R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>各自独立地选自C<sub>1-6</sub>烷基、-NH<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH<sub>2</sub>、-OH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH；

[0094] n选自1、2、3、4、5或6；

[0095] 所述杂芳环、杂环含有1-2个杂原子，所述杂原子为N、O中的一种或几种。

[0096] 更优选的，为式(IVa-1)所示的化合物或其药学上可接受的盐：



[0098] 其中，X选自不存在、S或O；

[0099] R<sub>1</sub>选自H、C<sub>1-6</sub>烷基或-NH<sub>2</sub>；

[0100] R<sub>3</sub>选自H、C<sub>1-6</sub>烷基、-COR<sub>5</sub>、-COOR<sub>5</sub>、-CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sub>5</sub>、-CR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>或-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>；

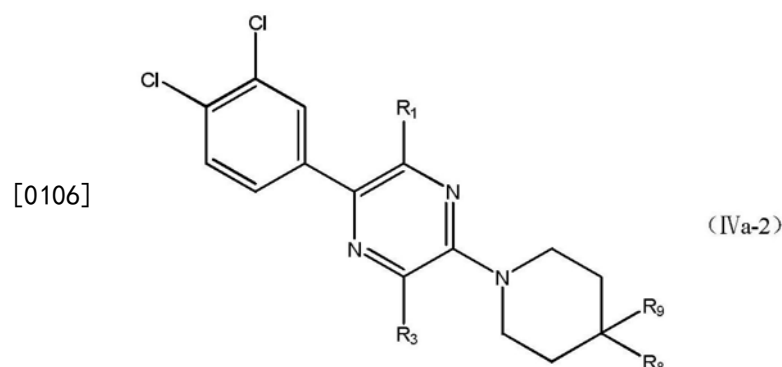
[0101] R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>各自独立地选自H、C<sub>1-6</sub>烷基、-OH、-NH<sub>2</sub>、3-6元碳环或3-6元杂环；

[0102] R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>各自独立地选自C<sub>1-6</sub>烷基、-NH<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH<sub>2</sub>；

[0103] n选自1；

[0104] 所述杂环含有1-2个杂原子，所述杂原子为N、O中的一种或几种。

[0105] 更优选的，为式(IVa-2)所示的化合物或其药学上可接受的盐：



[0107] 其中，R<sub>1</sub>选自H、C<sub>1-6</sub>烷基或-NH<sub>2</sub>；

[0108] R<sub>3</sub>选自-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sub>5</sub>或-CR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>；

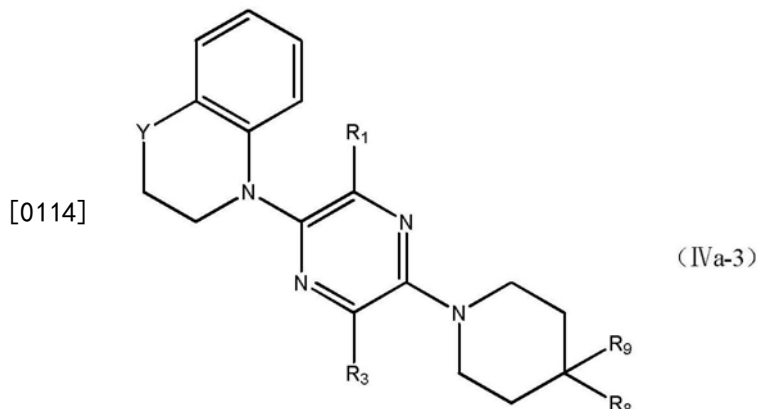
[0109] R<sub>5</sub>选自H、3-4元碳环或3-4元含1个O原子的杂环；

[0110] R<sub>6</sub>选自-OH或-NH<sub>2</sub>；

[0111]  $R_8$ 、 $R_9$ 中任一为 $-NH_2$ ，另一则为 $C_{1-6}$ 烷基；

[0112]  $n$ 选自1。

[0113] 更优选的，为式 (IVa-3) 所示的化合物或其药学上可接受的盐：



[0115] 其中， $Y$ 为 $C$ 或 $O$ ；

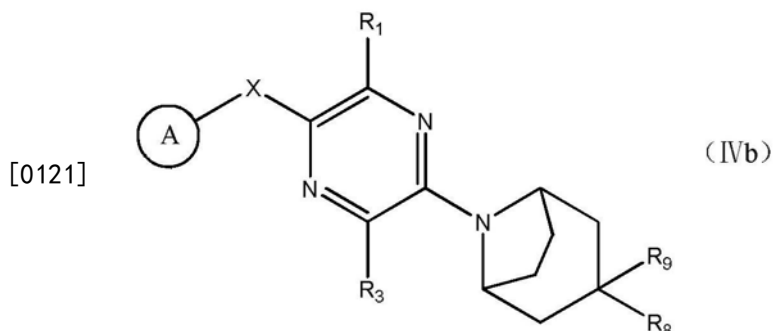
[0116]  $R_1$ 选自 $C_{1-6}$ 烷基或 $-NH_2$ ；

[0117]  $R_3$ 选自 $H$ ；

[0118]  $R_8$ 、 $R_9$ 各自独立地选自 $C_{1-6}$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-(CH_2)_nNH_2$ ；

[0119]  $n$ 选自1。

[0120] 更优选的，为式 (IVb) 所示的化合物或其药学上可接受的盐：



[0122] 其中， $X$ 选自不存在、 $S$ 或 $O$ ；

[0123] 环A选自5-12元取代或未取代的芳环，其中芳环被如下基团取代：卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{3-6}$ 环烷基、卤代 $C_{1-6}$ 烷基、卤代 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $-NR_5R_6$ 、 $-OR_7$ 、 $-COOR_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-SOR_7$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 或 $=O$ ；

[0124]  $R_1$ 选自 $H$ 、卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、卤代 $C_{1-6}$ 烷基、卤代 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CR_5R_6$ 或 $-NR_5R_6$ ；

[0125]  $R_3$ 选自 $H$ 、卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、卤代 $C_{1-6}$ 烷基、卤代 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $=O$ 、 $-COR_5$ 、 $-COOR_5$ 、 $-CONR_5R_6$ 、 $-(CH_2)_nOR_5$ 、 $-CR_5R_6$ 或 $-NR_5R_6$ ；

[0126]  $R_5$ 、 $R_6$ 各自独立地选自 $H$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $=O$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、3-6元碳环或3-6元杂环；

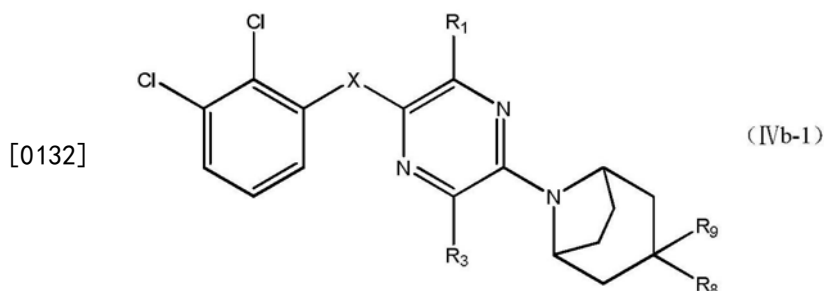
[0127]  $R_7$ 选自 $H$ 、卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、卤代 $C_{1-6}$ 烷基、卤代 $C_{1-6}$ 烷氧基；

[0128]  $R_8$ 、 $R_9$ 各自独立地选自 $C_{1-6}$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-OH$ 、 $-(CH_2)_nOH$ ；

[0129]  $n$ 选自1、2、3、4、5或6；

[0130] 所述杂芳环、杂环含有1-2个杂原子,所述杂原子为N、O中的一种或几种。

[0131] 更优选的,为式(IVb-1)所示的化合物或其药学上可接受的盐:



[0133] 其中,X选自不存在、S或O;

[0134] R<sub>1</sub>选自C<sub>1-6</sub>烷基或-NH<sub>2</sub>;

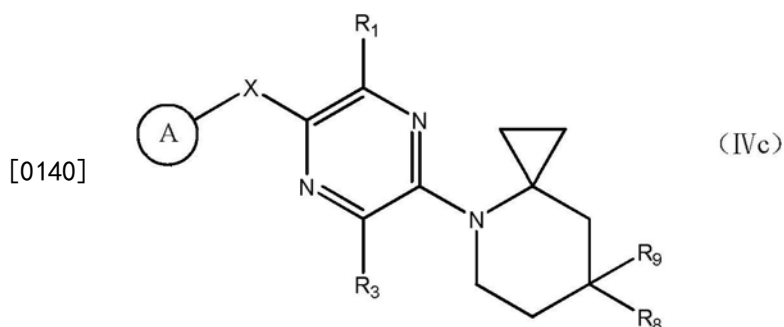
[0135] R<sub>3</sub>选自H、-COOR<sub>5</sub>或-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sub>5</sub>;

[0136] R<sub>5</sub>选自H;

[0137] R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>中任一为-NH<sub>2</sub>,另一则为C<sub>1-6</sub>烷基;

[0138] n选自1。

[0139] 更优选的,为式(IVc)所示的化合物或其药学上可接受的盐:



[0141] 其中,X选自不存在、S或O;

[0142] 环A选自5-12元取代或未取代的芳环,其中芳环被如下基团取代:卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>3-6</sub>环烷基、卤代C<sub>1-6</sub>烷基、卤代C<sub>1-6</sub>烷氧基、-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>、-OR<sub>7</sub>、-COOR<sub>7</sub>、-SR<sub>7</sub>、-SOR<sub>7</sub>、-CONH<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CN或=O;

[0143] R<sub>1</sub>选自H、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、卤代C<sub>1-6</sub>烷基、卤代C<sub>1-6</sub>烷氧基、-OH、-NH<sub>2</sub>、-CR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>或-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>;

[0144] R<sub>3</sub>选自H、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、卤代C<sub>1-6</sub>烷基、卤代C<sub>1-6</sub>烷氧基、-OH、-NH<sub>2</sub>、=O、-COR<sub>5</sub>、-COOR<sub>5</sub>、-CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sub>5</sub>、-CR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>或-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>;

[0145] R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>各自独立地选自H、C<sub>1-6</sub>烷基、=O、-OH、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CN、3-6元碳环或3-6元杂环;

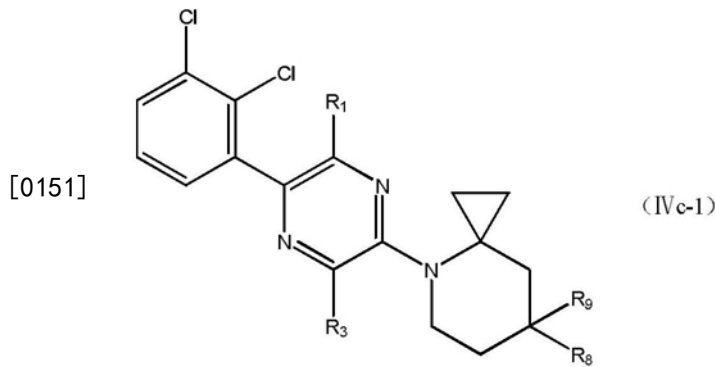
[0146] R<sub>7</sub>选自H、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、卤代C<sub>1-6</sub>烷基、卤代C<sub>1-6</sub>烷氧基;

[0147] R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>各自独立地选自C<sub>1-6</sub>烷基、-NH<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH<sub>2</sub>、-OH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH;

[0148] n选自1、2、3、4、5或6;

[0149] 所述杂芳环、杂环含有1-2个杂原子,所述杂原子为N、O中的一种或几种。

[0150] 更优选的,为式(IVc-1)所示的化合物或其药学上可接受的盐:



[0152] 其中, R<sub>1</sub>选自C<sub>1-6</sub>烷基或-NH<sub>2</sub>;

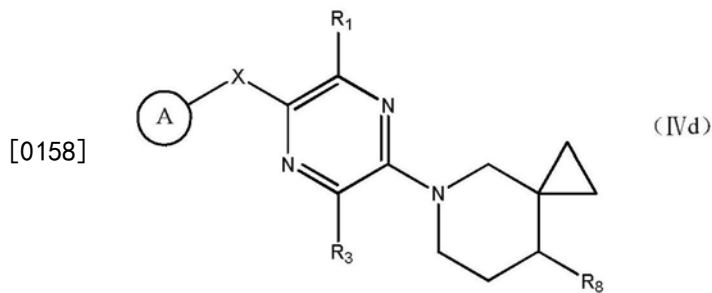
[0153] R<sub>3</sub>选自H或-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sub>5</sub>;

[0154] R<sub>5</sub>选自H;

[0155] R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>各自独立地选自C<sub>1-6</sub>烷基、-NH<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH<sub>2</sub>;

[0156] n选自1。

[0157] 更优选的,为式(IVd)所示的化合物或其药学上可接受的盐:



[0159] 其中, X选自不存在、S或O;

[0160] 环A选自5-12元取代或未取代的芳环,其中芳环被如下基团取代:卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>3-6</sub>环烷基、卤代C<sub>1-6</sub>烷基、卤代C<sub>1-6</sub>烷氧基、-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>、-OR<sub>7</sub>、-COOR<sub>7</sub>、-SR<sub>7</sub>、-SOR<sub>7</sub>、-CONH<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CN或=O;

[0161] R<sub>1</sub>选自H、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、卤代C<sub>1-6</sub>烷基、卤代C<sub>1-6</sub>烷氧基、-OH、-NH<sub>2</sub>、-CR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>或-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>;

[0162] R<sub>3</sub>选自H、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、卤代C<sub>1-6</sub>烷基、卤代C<sub>1-6</sub>烷氧基、-OH、-NH<sub>2</sub>、=O、-COR<sub>5</sub>、-COOR<sub>5</sub>、-CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sub>5</sub>、-CR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>或-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>;

[0163] R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>各自独立地选自H、C<sub>1-6</sub>烷基、=O、-OH、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CN、3-6元碳环或3-6元杂环;

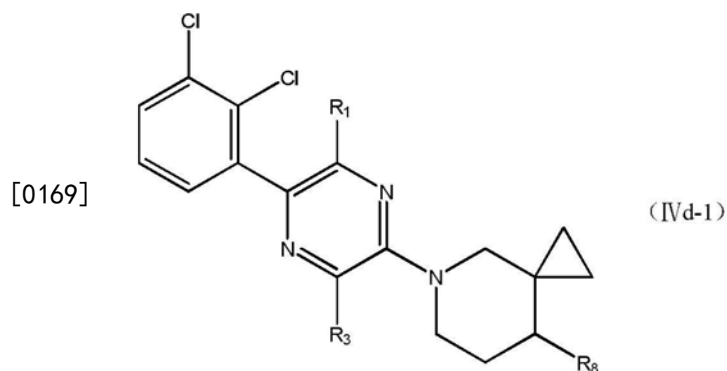
[0164] R<sub>7</sub>选自H、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、卤代C<sub>1-6</sub>烷基、卤代C<sub>1-6</sub>烷氧基;

[0165] R<sub>8</sub>选自C<sub>1-6</sub>烷基、-NH<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH<sub>2</sub>、-OH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH;

[0166] n选自1、2、3、4、5或6;

[0167] 所述杂芳环、杂环含有1-2个杂原子,所述杂原子为N、O中的一种或几种。

[0168] 更优选的,为式(IVd-1)所示的化合物或其药学上可接受的盐:



[0170] 其中, R<sub>1</sub>选自C<sub>1-6</sub>烷基或-NH<sub>2</sub>;

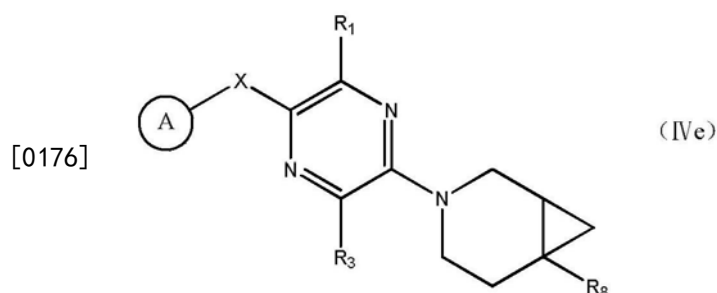
[0171] R<sub>3</sub>选自H或-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sub>5</sub>;

[0172] R<sub>5</sub>选自H;

[0173] R<sub>8</sub>选自-NH<sub>2</sub>;

[0174] n选自1。

[0175] 更优选的,为式(IVe)所示的化合物或其药学上可接受的盐:



[0177] 其中, X选自不存在、S或O;

[0178] 环A选自5-12元取代或未取代的芳环,其中芳环被如下基团取代:卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>3-6</sub>环烷基、卤代C<sub>1-6</sub>烷基、卤代C<sub>1-6</sub>烷氧基、-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>、-OR<sub>7</sub>、-COOR<sub>7</sub>、-SR<sub>7</sub>、-SOR<sub>7</sub>、-CONH<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CN或=O;

[0179] R<sub>1</sub>选自H、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、卤代C<sub>1-6</sub>烷基、卤代C<sub>1-6</sub>烷氧基、-OH、-NH<sub>2</sub>、-CR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>或-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>;

[0180] R<sub>3</sub>选自H、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、卤代C<sub>1-6</sub>烷基、卤代C<sub>1-6</sub>烷氧基、-OH、-NH<sub>2</sub>、=O、-COR<sub>5</sub>、-COOR<sub>5</sub>、-CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sub>5</sub>、-CR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>或-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>;

[0181] R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>各自独立地选自H、C<sub>1-6</sub>烷基、=O、-OH、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CN、3-6元碳环或3-6元杂环;

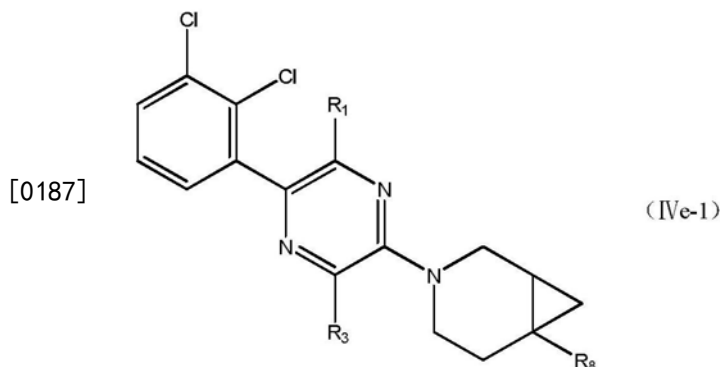
[0182] R<sub>7</sub>选自H、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、卤代C<sub>1-6</sub>烷基、卤代C<sub>1-6</sub>烷氧基;

[0183] R<sub>8</sub>选自C<sub>1-6</sub>烷基、-NH<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH<sub>2</sub>、-OH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH;

[0184] n选自1、2、3、4、5或6;

[0185] 所述杂芳环、杂环含有1-2个杂原子,所述杂原子为N、O中的一种或几种。

[0186] 更优选的,为式(IVe-1)所示的化合物或其药学上可接受的盐:



[0188] 其中, R<sub>1</sub>选自C<sub>1-6</sub>烷基或-NH<sub>2</sub>;

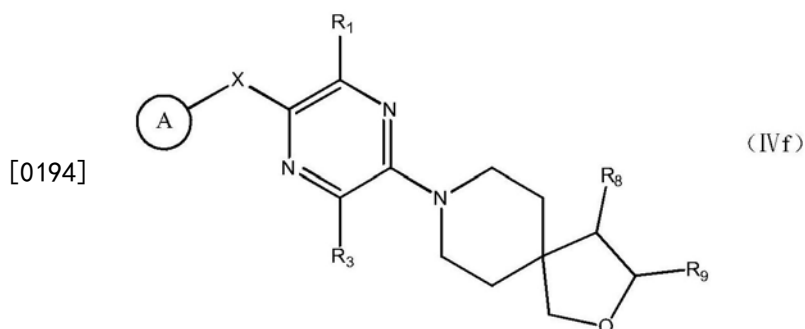
[0189] R<sub>3</sub>选自H或-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sub>5</sub>;

[0190] R<sub>5</sub>选自H;

[0191] R<sub>8</sub>选自-NH<sub>2</sub>或-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH;

[0192] n选自1。

[0193] 更优选的, 为式(IVf)所示的化合物或其药学上可接受的盐:



[0195] 其中, X选自不存在、S或O;

[0196] 环A选自5-10元取代或未取代的芳环, 其中芳环被如下基团取代: 卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>3-6</sub>环烷基、卤代C<sub>1-6</sub>烷基、卤代C<sub>1-6</sub>烷氧基、-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>、-OR<sub>7</sub>、-COOR<sub>7</sub>、-SR<sub>7</sub>、-SOR<sub>7</sub>、-CONH<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CN或=O;

[0197] R<sub>1</sub>选自H、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、卤代C<sub>1-6</sub>烷基、卤代C<sub>1-6</sub>烷氧基、-OH、-NH<sub>2</sub>、-CR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>或-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>;

[0198] R<sub>3</sub>选自H、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、卤代C<sub>1-6</sub>烷基、卤代C<sub>1-6</sub>烷氧基、-OH、-NH<sub>2</sub>、=O、-COR<sub>5</sub>、-COOR<sub>5</sub>、-CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sub>5</sub>、-CR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>或-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>;

[0199] R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>各自独立地选自H、C<sub>1-6</sub>烷基、=O、-OH、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CN、3-6元碳环或3-6元杂环;

[0200] R<sub>7</sub>选自H、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、卤代C<sub>1-6</sub>烷基、卤代C<sub>1-6</sub>烷氧基;

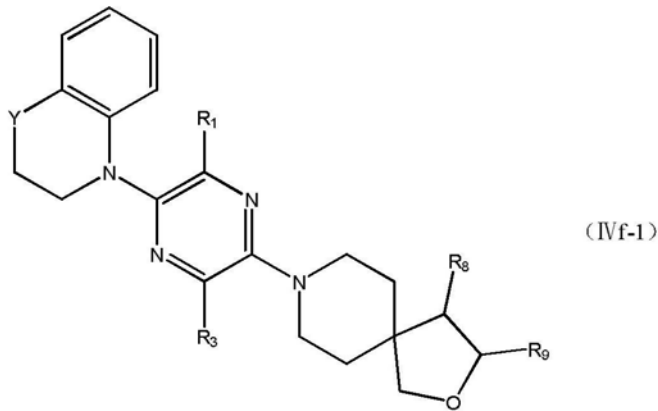
[0201] R<sub>8</sub>选自C<sub>1-6</sub>烷基、-NH<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH<sub>2</sub>、-OH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH;

[0202] n选自1、2、3、4、5或6;

[0203] 所述杂芳环、杂环含有1-2个杂原子, 所述杂原子为N、O中的一种或几种。

[0204] 更优选的, 为式(IVf-1)所示的化合物或其药学上可接受的盐:

[0205]



[0206]

其中, Y为C或O;

[0207]

R<sub>1</sub>选自C<sub>1-6</sub>烷基或-NH<sub>2</sub>;

[0208]

R<sub>3</sub>选自-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sub>5</sub>;

[0209]

R<sub>5</sub>选自H;

[0210]

R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>各自独立地选自C<sub>1-6</sub>烷基、-NH<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH<sub>2</sub>;

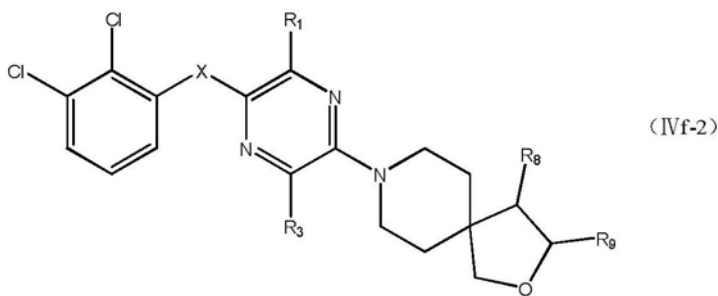
[0211]

n选自1。

[0212]

更优选的, 为式(IVf-2)所示的化合物或其药学上可接受的盐:

[0213]



[0214]

其中, X选自不存在、S或O;

[0215]

R<sub>1</sub>选自C<sub>1-6</sub>烷基、-NH<sub>2</sub>或-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>;

[0216]

R<sub>3</sub>选自-COOR<sub>5</sub>、-CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sub>5</sub>、-CR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>或-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>;

[0217]

R<sub>5</sub>选自H、3-4元碳环或3-4元含1个O原子的杂环;

[0218]

R<sub>6</sub>选自H、C<sub>1-6</sub>烷基、-OH或-NH<sub>2</sub>;

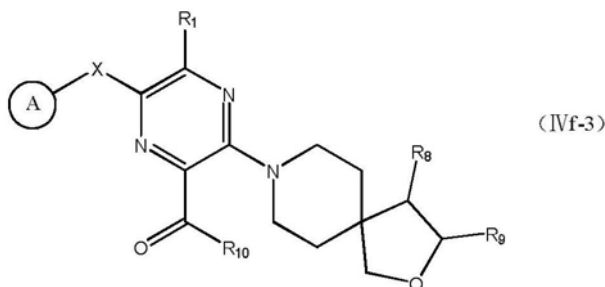
[0219]

n选自1。

[0220]

更优选的, 为式(IVf-3)所示的化合物或其药学上可接受的盐:

[0221]



[0222]

其中, X选自不存在或S;

[0223]

环A选自6元取代或未取代的芳环, 其中芳环被如下基团取代: 卤素、C<sub>1-6</sub>烷基;

[0224]

R<sub>1</sub>选自C<sub>1-6</sub>烷基、-NH<sub>2</sub>;

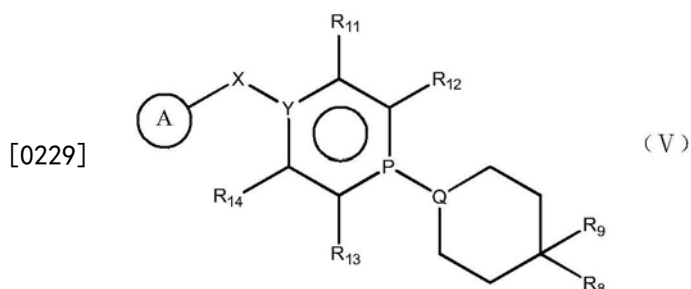


[0225]  $R_8$ 、 $R_9$ 各自独立地选自 $C_{1-6}$ 烷基或 $-NH_2$ ；

[0226]  $R_{10}$ 选自 $-OH$ 或 $-NH_2$ 。

[0227] 本发明还提供了其他一些类似式(I)结构的吡嗪衍生物,具体如下。

[0228] 一些实施方式中,为式(V)所示的化合物或其药学上可接受的盐:



[0230] 其中, $X$ 选自不存在、 $S$ 或 $O$ ；

[0231]  $Y$ 、 $P$ 、 $Q$ 各自独立地选自 $C$ 或 $N$ ,且 $Y$ 和 $P$ 中任一为 $N$ ,另一则为 $C$ ；

[0232] 环 $A$ 选自5-12元取代或未取代的芳环、杂芳环,其中芳环、杂芳环被如下基团取代:卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、卤代 $C_{1-6}$ 烷基、卤代 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $-NR_5R_6$ 、 $-OR_7$ 、 $-COOR_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-SOR_7$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 或 $=O$ ；

[0233]  $R_5$ 、 $R_6$ 各自独立地选自 $H$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $=O$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、3-6元碳环或3-6元杂环；

[0234]  $R_7$ 选自 $H$ 、卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、卤代 $C_{1-6}$ 烷基、卤代 $C_{1-6}$ 烷氧基；

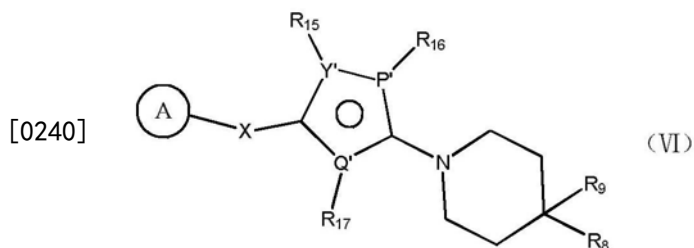
[0235]  $R_8$ 、 $R_9$ 各自独立地选自 $C_{1-6}$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-OH$ 、 $-(CH_2)_nOH$ ；

[0236]  $R_{11}$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$ 、 $R_{14}$ 各自独立地选自 $H$ 、卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、卤代 $C_{1-6}$ 烷基、卤代 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $=O$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 中的一种或几种；

[0237]  $n$ 选自1、2、3、4、5或6；

[0238] 所述杂芳环、杂环含有1-2个杂原子,所述杂原子为 $N$ 、 $O$ 中的一种或几种。

[0239] 一些实施方式中,为式(VI)所示的化合物或其药学上可接受的盐:



[0241] 其中, $X$ 选自不存在、 $S$ 或 $O$ ；

[0242]  $Y'$ 、 $P'$ 、 $Q'$ 各自独立地选自 $C$ 、 $O$ 、 $N$ 或 $S$ ,且 $S$ 和 $O$ 不同时存在；

[0243] 环 $A$ 选自5-12元取代或未取代的芳环、杂芳环,其中芳环、杂芳环被如下基团取代:卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、卤代 $C_{1-6}$ 烷基、卤代 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $-NR_5R_6$ 、 $-OR_7$ 、 $-COOR_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-SOR_7$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 或 $=O$ ；

[0244]  $R_5$ 、 $R_6$ 各自独立地选自 $H$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $=O$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、3-6元碳环或3-6元杂环；

[0245]  $R_7$ 选自 $H$ 、卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、卤代 $C_{1-6}$ 烷基、卤代 $C_{1-6}$ 烷氧基；

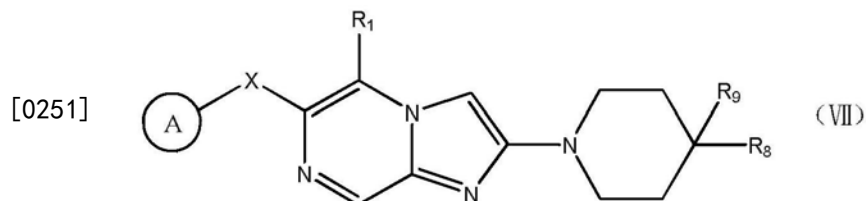
[0246]  $R_8$ 、 $R_9$ 各自独立地选自 $C_{1-6}$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-OH$ 、 $-(CH_2)_nOH$ ；

[0247]  $R_{15}$ 、 $R_{16}$ 、 $R_{17}$ 各自独立地选自不存在、H、卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、卤代 $C_{1-6}$ 烷基、卤代 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $=O$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 中的一种或几种；

[0248]  $n$ 选自1、2、3、4、5或6；

[0249] 所述杂芳环、杂环含有1-2个杂原子，所述杂原子为N、O中的一种或几种。

[0250] 一些实施方式中，为式(VII)所示的化合物或其药学上可接受的盐：



[0252] 其中，X选自不存在、S或O；

[0253] 环A选自5-12元取代或未取代的芳环、杂芳环，其中芳环、杂芳环被如下基团取代：卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、卤代 $C_{1-6}$ 烷基、卤代 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $-NR_5R_6$ 、 $-OR_7$ 、 $-COOR_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-SOR_7$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 或 $=O$ ；

[0254]  $R_1$ 选自H、卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、卤代 $C_{1-6}$ 烷基、卤代 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $=O$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 中的一种或几种；

[0255]  $R_5$ 、 $R_6$ 各自独立地选自H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $=O$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、3-6元碳环或3-6元杂环；

[0256]  $R_7$ 选自H、卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、卤代 $C_{1-6}$ 烷基、卤代 $C_{1-6}$ 烷氧基；

[0257]  $R_8$ 、 $R_9$ 各自独立地选自 $C_{1-6}$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-OH$ 、 $-(CH_2)_nOH$ ；

[0258]  $n$ 选自1、2、3、4、5或6；

[0259] 所述杂芳环、杂环含有1-2个杂原子，所述杂原子为N、O中的一种或几种。

[0260] 进一步的，本发明还提供了前述全部通式结构所示的化合物或其药学上可接受的盐之特别优选的技术方案，所述化合物是指：

[0261] REX-S001: 8-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-5-(2,3-二氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-胺；

[0262] REX-S002: (5-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-8-(2,3-二氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲醇；

[0263] REX-S003: 1-(8-(2,3-二氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-5-基)-4-甲基哌啶-4-胺；

[0264] REX-S004: 1-(5-(2,3-二氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-4-甲基哌啶-4-胺；

[0265] REX-S005: 2-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-6-(2,3-二氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-5-胺；

[0266] REX-S006: 5-氨基-1-(4-氨基-4-甲基哌啶基)-4-(2,3-二氯苯基)吡啶-2(1氢)-酮；

[0267] REX-S007: 6-氨基-4-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-1-(2,3-二氯苯基)吡啶-2(1氢)-酮；

[0268] REX-S008: 3-氨基-1-(4-氨基-4-甲基哌啶基)-4-(2,3-二氯苯基)吡啶-2(1氢)-酮；

[0269] REX-S009: 4-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-1-(2,3-二氯苯基)吡啶-2(1氢)-酮；

- [0270] REX-S010:1-(4-氨基-4-甲基哌啶基)-4-(2,3-二氯苯基)吡啶-2(1H)-酮;
- [0271] REX-S011:2-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-5-(2,3-二氯苯基)噻唑-4-胺;
- [0272] REX-S012:(5-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-2-(2,3-二氯苯基)噻唑-4-基)甲醇;
- [0273] REX-S013:1-(4-氨基-5-(2,3-二氯苯基)-1-甲基-1H-咪唑基-2-基)-4-甲基哌啶-4-胺;
- [0274] REX-S014:2-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-5-(2,3-二氯苯基)恶唑-4-胺;
- [0275] REX-S015:(5-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-2-(2,3-二氯苯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲醇;
- [0276] REX-S016:(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-6-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-基)甲醇;
- [0277] REX-S017:(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇;
- [0278] REX-S018:(5-氨基-3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧-8-氮杂螺环[4.5]癸烷-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-基)甲醇;
- [0279] REX-S019:(5-氨基-3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-6-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-基)甲醇;
- [0280] REX-S020:(3-(3-氨基-3-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇;
- [0281] REX-S021:(3-(7-氨基-7-甲基-4-氮杂螺环[2.5]辛烷-4-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇;
- [0282] REX-S022:(3-(8-氨基-5-氮杂螺环[2.5]辛烷-5-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇;
- [0283] REX-S023:(3-(6-(氨甲基)-3-氮杂螺环[4.1.0]庚烷-3-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇;
- [0284] REX-S024:(3-(6-氨基-3-氮杂螺环[4.1.0]庚烷-3-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇;
- [0285] REX-S025:(5-氨基-3-(3-氨基-3-甲基-8-氮杂螺环[3.2.1]辛烷-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-基)甲醇;
- [0286] REX-S026:(5-氨基-3-(7-氨基-7-甲基-4-氮杂螺环[2.5]辛烷-4-基)-6-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-基)甲醇;
- [0287] REX-S027:(5-氨基-3-(8-氨基-5-氮杂螺环[2.5]辛烷-5-基)-6-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-基)甲醇;
- [0288] REX-S028:(5-氨基-3-(6-(氨甲基)-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-3-基)-6-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-基)甲醇;
- [0289] REX-S029:(5-氨基-3-(6-氨基-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-3-基)-6-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-基)甲醇;
- [0290] REX-S030:8-(6-氨基-5-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-基)-3-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-胺;
- [0291] REX-S031:4-(6-氨基-5-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-基)-7-甲基-4-氮杂螺环[2.5]辛烷-7-胺;

- [0292] REX-S032:5-(6-氨基-5-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-基)-5-氮杂螺环[2.5]辛烷-8-胺;
- [0293] REX-S033:6-(6-(氨基甲基)-3-氮杂螺环[4.1.0]庚烷-3-基)-3-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-胺;
- [0294] REX-S034:3-(6-氨基-5-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-基)-3-氮杂螺环[4.1.0]庚烷-6-胺;
- [0295] REX-S035:6-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-3-(3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)吡嗪-2-胺;
- [0296] REX-S036:6-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-3-(2H-苯并[b][1,4]恶嗪-4(3H)-基)吡嗪-2-胺;
- [0297] REX-S037:(3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧代-8-氮杂螺环[4.5]癸烷-8-基)-6-(3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇;
- [0298] REX-S038:(3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧代-8-氮杂螺环[4.5]癸烷-8-基)-6-(2H-苯并[b][1,4]恶嗪-4(3H)-基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇;
- [0299] REX-S039:1-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)环丙醇;
- [0300] REX-S040:1-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)环丁醇;
- [0301] REX-S041:3-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)氧杂环丁醇;
- [0302] REX-S042:1-(3-(3-氨基环丁烷-3-基)-5-(2,3-二氯苯基)-6-甲基吡嗪-2-基)-4-甲基哌啶-4-胺;
- [0303] REX-S043:3-(3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧代-8-氮杂螺环[4.5]癸烷-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)氧杂环丁醇;
- [0304] REX-S044:1-(3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧代-8-氮杂螺环[4.5]癸烷-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)环丙醇;
- [0305] REX-S045:(3-(3-氨基-3-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇;
- [0306] REX-S046:(3-(3-氨基-3-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-6-((2,3-二氯苯基)硫代)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇;
- [0307] REX-S047:5-氨基-3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧代-8-氮杂螺环[4.5]癸烷-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-羧酸;
- [0308] REX-S048:5-氨基-3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧代-8-氮杂螺环[4.5]癸烷-8-基)-6-((2,3-二氯苯基)硫代)吡嗪-2-羧酸;
- [0309] REX-S049:3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧代-8-氮杂螺环[4.5]癸烷-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-(甲氨基)吡嗪-2-羧酸;
- [0310] REX-S050:(3S,4S)-8-(6-氨基-3-(甲氨基)-5-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-基)-3-甲基-2-氧代-8-氮杂螺环[4.5]癸烷-4-胺;
- [0311] REX-S051:5-氨基-3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧代-8-氮杂螺环[4.5]癸烷-

8-基)-6-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0312] REX-S052:5-氨基-3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧代-8-氮杂螺环[4.5]癸烷-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)-N-甲基吡嗪-2-甲酰胺;

[0313] REX-S053:5-氨基-3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧代-8-氮杂螺环[4.5]癸烷-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-羟甲酸;

[0314] REX-S054:5-氨基-3-(3-氨基-3-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-羟甲酸;

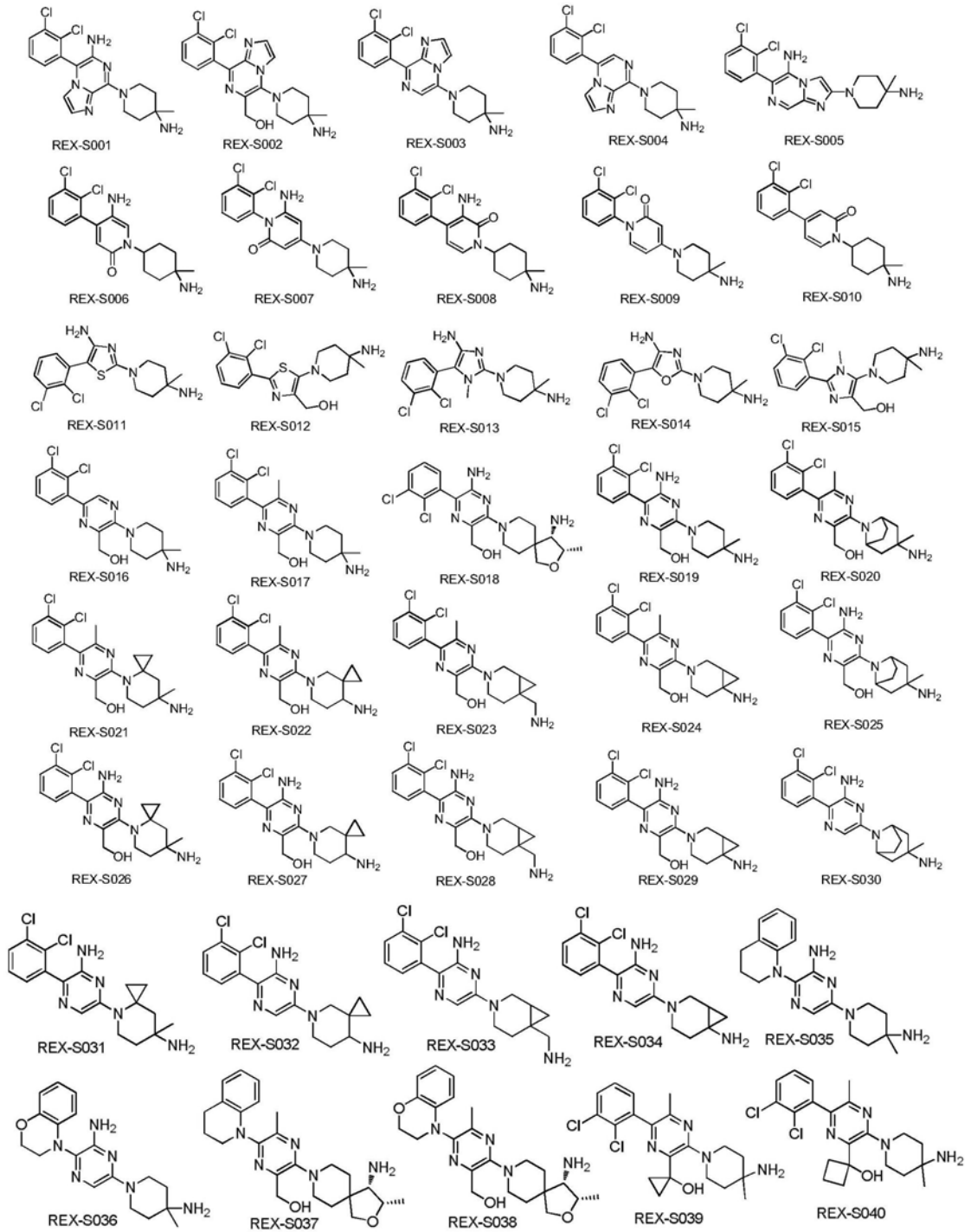
[0315] REX-S055:5-氨基-3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧代-8-氮杂螺环[4.5]癸烷-8-基)-6-((2,3-二氯苯基)硫代)吡嗪-2-甲酰胺;

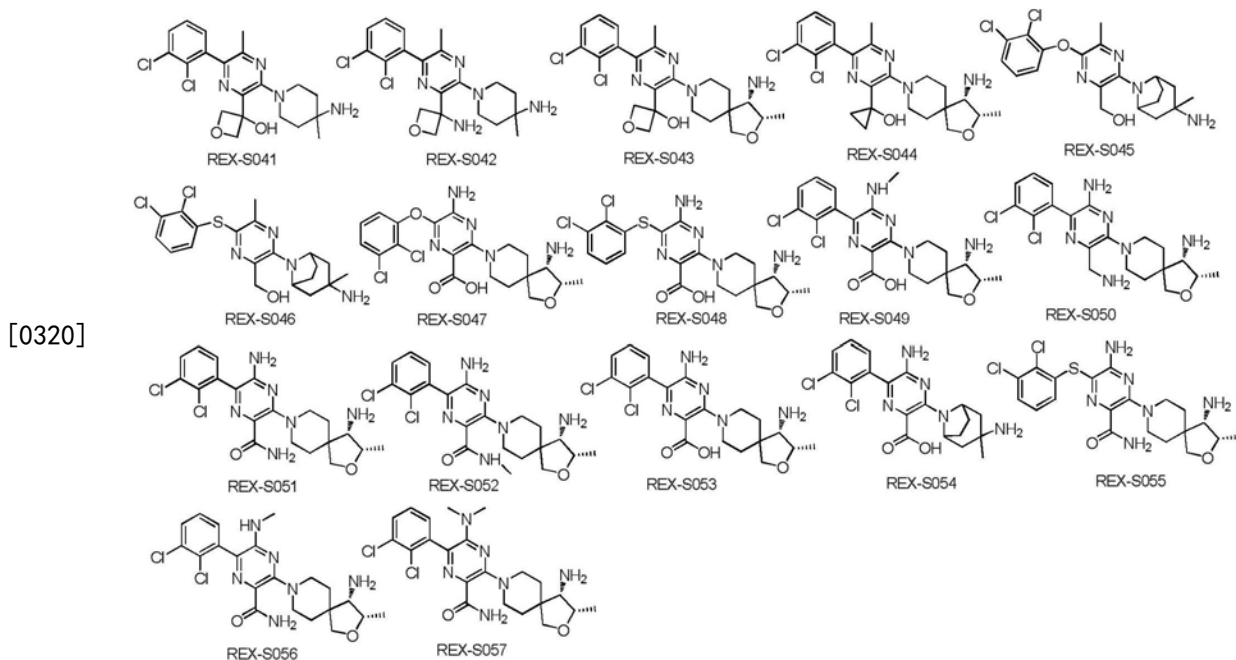
[0316] REX-S056:3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧代-8-氮杂螺环[4.5]癸烷-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-(甲氨基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0317] REX-S057:3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧代-8-氮杂螺环[4.5]癸烷-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-(二甲氨基)吡嗪-2-甲酰胺。

[0318] 前述编号为REX-S001~REX-S0057的化合物,结构式见下:

[0319]





[0321] 本发明所述的“化合物”，包括所有立体异构体、几何异构体、互变异构体和同位素。

[0322] 本发明所述的“化合物”，可以是不对称的，例如，具有一个或多个立体异构体。除非另有说明，所有立体异构体都包括，如对映异构体和非对映异构体。本发明中含有不对称碳原子的化合物，可以光学活性纯的形式或外消旋形式被分离出来。光学活性纯的形式可以从外消旋混合物拆分，或通过使用手性原料或手性试剂合成。

[0323] 本发明所述的“化合物”，还包括互变异构体形式。互变异构体形式来源于一个单键与相邻的双键交换并一起伴随一个质子的迁移。

[0324] 本发明还包括所有同位素的原子，无论是在中间体或最后的化合物。同位素的原子包括具有相同的原子数、但不同质量数的。例如，氢的同位素包括氕和氘。

[0325] 含有前述通式结构的化合物，本文中所述的术语具有如下含义：

[0326] 术语“卤素”，指氟、氯、溴或碘，优选氟、氯或溴。

[0327] 术语“卤代 $C_{1-6}$ 烷基”、“卤代 $C_{1-6}$ 烷氧基”，指其中一个或多个（尤其是1至3个）氢原子被卤素原子取代，特别是氟或氯原子。

[0328] 术语“烷基”，指由碳原子和氢原子组成的直链或支链的饱和烃基团，如 $C_{1-20}$ 烷基，优选为 $C_{1-6}$ 烷基，例如甲基、乙基、丙基（包括正丙基和异丙基）、丁基（包括正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基）、戊基（包括正戊基、异戊基、新戊基）、正己基、2-甲基己基等。所述烷基可以是非取代的、或是被一个或多个取代基所取代，取代基包括但不限于烷基、烷氧基、氰基、羟基、羰基、羧基、芳基、杂芳基、氨基、卤素、磺酰基、亚磺酰基、磷酰基。

[0329] 术语“烯基”和“炔基”，指由碳原子和氢原子组成的直链或支链的烯烃和炔烃。

[0330] 术语“烷氧基”，指由前述直链或支链烷基所形成的氧醚。

[0331] 术语“芳基”，指具有完全共轭的 $\pi$ 电子体系的全碳单环或稠合环，通常具有6-14个碳原子，优选具有6-12个碳原子，最优选具有6个碳原子。芳基可以是非取代的、或被一个或多个取代基所取代，取代基包括但不限于烷基、烷氧基、氰基、羟基、羰基、羧基、芳基、芳烷基、氨基、卤素、磺酰基、亚磺酰基、磷酰基。非取代的芳基的实例包括但不限于苯基、萘基和

葱基。

[0332] 术语“杂环基”，指具有3-12个(整数)环原子的单环或稠合环，其中有1、2或3个环原子选自N、O中的一个或多个，其余环原子为C，且具有完全共轭的 $\pi$ -电子体系。杂环基可以是非取代的、或被一个或多个取代基所取代，取代基包括但不限于烷基、烷氧基、氰基、羟基、羰基、羧基、芳基、芳烷基、氨基、卤素、磺酰基、亚磺酰基、磷酰基。非取代的杂环基的实例包括但不限于吡咯基、吡啶基、吡咯烷基、咪唑基、吡唑基、四唑基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、哌啶基、嘧啶基、吡嗪基、哌嗪基、呋喃基、吡喃基、吗啉基。

[0333] 术语“杂芳基”，指含有碳和至少一个杂原子的芳香族环系。杂芳基可以是单环或多环、取代或未取代的。单环杂芳基可以在环中含有1~4个杂原子，多环杂芳基可以在环中含有1~10个杂原子。

[0334] 术语“环烷基”，指取代或未取代的单环、双环或多环非芳香族的饱和环。

[0335] 本发明还提供了一种药物组合物，包含如前所述的化合物或其药学上可接受的盐作为活性成份，以及一种或多种药学上可接受的载体。

[0336] 本发明所述的“药物组合物”，指一种或多种本发明的化合物或其盐与在本领域中通常接受的用于将生物活性化合物输送至有机体(例如人)的载体的制剂。药物组合物的目的是有利于对有机体给药输送。

[0337] 术语“药学上可接受的载体”，指与活性成份共同给药的、且有利于活性成份给药的物质，包括但不限于国家食品药品监督管理局许可的可接受的用于人或动物(例如家畜)的任何助流剂、增甜剂、稀释剂、防腐剂、染料/着色剂、矫味增强剂、表面活性剂、润湿剂、分散剂、崩解剂、助悬剂、稳定剂、等渗剂、溶剂或乳化剂。例如包括但不限于碳酸钙、磷酸钙、各种糖和各类淀粉、纤维素衍生物、明胶、植物油和聚乙二醇。

[0338] 本发明所述的药物组合物，可配制成固态、半固态、液态或气态制剂，如片剂、丸剂、胶囊剂、粉剂、颗粒剂、膏剂、乳剂、悬浮剂、溶液剂、栓剂、注射剂、吸入剂、凝胶剂、微球及气溶胶等等。

[0339] 本发明所述的药物组合物，可以采用本领域熟知的方法制造，如常规的混合法、溶解法、制粒法、制糖衣药丸法、磨细法、乳化法、冷冻干燥法等。

[0340] 本发明所述的化合物或其药学上可接受的盐或其药物组合物的给药途径，包括但不限于口服、直肠、透黏膜、经肠给药，或者局部、经皮、吸入、肠胃外、舌下、阴道内、鼻内、眼内、腹膜内、肌内、皮下、静脉内给药。优选的给药途径是口服给药。

[0341] 对于口服给药，可以通过将活性化合物与本领域熟知的药学上可接受的载体混合，来配制该药物组合物。这些载体能使本发明的化合物被配制成片剂、丸剂、锭剂、糖衣剂、胶囊剂、液体、凝胶剂、浆剂、悬浮剂等，以用于对患者的口服给药。例如，用于口服给药的药物组合物，可采用如下方式获得片剂：将活性成分与一种或多种固体载体合并，如果需要将所得混合物制粒，并且如果需要加入少量的赋形剂加工成混合物或颗粒，以形成片剂或片芯。片芯可与任选适合肠溶的包衣材料结合，加工成更有利于有机体(例如人)吸收的包衣制剂形式。

[0342] 本发明还提供了一种前述全部通式结构所示的化合物或其药学上可接受的盐在制备药物中的应用。

[0343] 优选的，前述药物用作SHP2抑制剂。



[0344] 优选的,前述药物用于治疗或预防与SHP2活性异常相关的疾病。

[0345] 优选的,前述疾病特指肿瘤。

[0346] 优选的,前述疾病选自努南综合征、豹皮综合征、青少年骨髓单核细胞白血病、成神经细胞瘤、黑色素瘤、急性骨髓性白血病、乳腺癌、食道癌、肺癌、结肠癌、头癌、神经母细胞瘤、头和颈鳞状细胞癌、胃癌、间变性大细胞淋巴瘤或成胶质细胞瘤。

[0347] 本发明还提供了一种治疗方法,包括对需要治疗SHP2活性介导的疾病的个体给予治疗有效量的前述全部通式结构所示的化合物或其药学上可接受的盐,特别是对癌症患者给予治疗有效量的前述药物。

[0348] 但是,应理解的是,任何特定患者的具体剂量水平将取决于多种因素,包括年龄、体重、综合健康状况、性别、饮食、给药时间、给药途径、排泄率、药物联用的情况和接受治疗的特定疾病的严重程度。

[0349] 与现有技术相比,本发明提供的吡嗪类化合物,基于靶标的合理药物设计,通过基团的取代修饰,获得了一系列结构新颖的化合物;并结合酶学活性实验、细胞增殖实验等体外或体内评价实验,优化筛选出一系列具有抑制SHP2活性的化合物。因此,可用于开发成新的SHP2抑制剂,对靶向治疗或预防与SHP2活性异常相关的疾病具有极大的临床应用价值,市场潜力可观。

## 附图说明

[0350] 图1为SHP2类抑制剂的结构原理图。

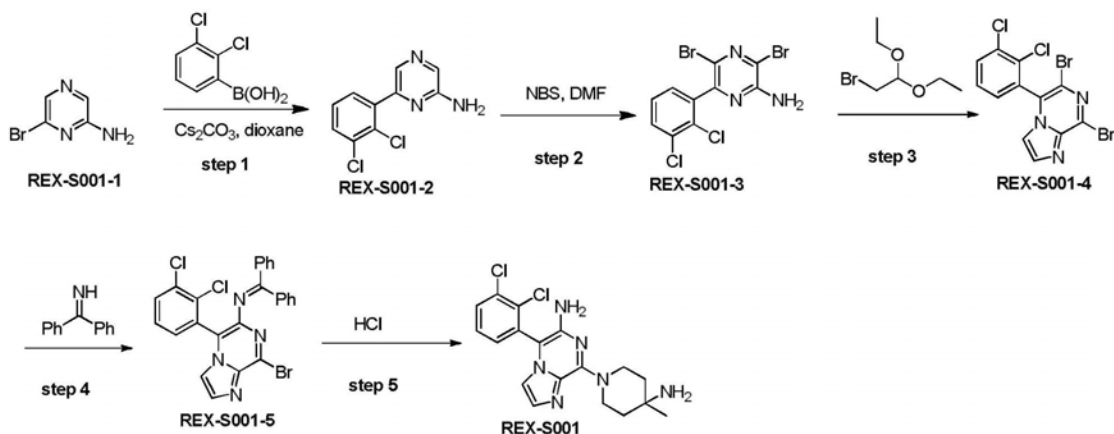
## 具体实施方式

[0351] 以下是本发明的具体实施例,对本发明的技术方案做进一步的描述,但是本发明的保护范围并不限于这些实施例。凡是不背离本发明构思的改变或等同替代均包括在本发明的保护范围之内。

[0352] 本发明提供的目标化合物制备方法中,液相色谱采用WatersSymmetry C18色谱柱。薄层色谱采用GF254(0.25毫米)。核磁共振色谱(NMR)使用Bruker-400核磁共振仪测定;液质连用(LC/MS)使用Waters ZQ质谱检测器(柱子:WatersSymmetryC18,毫米,5微米,35℃),采用ESI(+)离子模式。

[0353] 此外,凡涉及易氧化或易水解的原料的所有操作都在氮气保护下进行。除非另有说明,本发明使用的原料都是市售原料、无需进一步纯化可以直接使用。

[0354] 实施例1、【编号为REX-S001】8-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-5-(2,3-二氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-胺的制备



[0355]

[0356] 步骤1:6-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-胺(即化合物REX-S001-2)的制备

[0357] 将原料6-溴吡嗪-2-胺(即化合物REX-S001-1, 8g, 46.5mmol), 2,3-二氯苯硼酸(8.8g, 46.5mmol)溶解在二氧六环(100mL)中,同时加入碳酸铯(30.2g, 93mmol)和四三苯基铷(0.5g)缓慢加入到反应体系中,加完后氮气置换,于95℃反应18小时;反应结束后倾入到500mL水中,用乙酸乙酯萃取,干燥、浓缩、硅胶柱色谱分离,得到化合物REX-S001-2(5.0g),收率:35%。

[0358]  $\text{MSm/z [ESI]}: 241.0 [\text{M}+1]$ 。

[0359] 步骤2:3,5-二溴-6-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-胺(即化合物REX-S001-3)的制备

[0360] 将化合物REX-S001-2(5.0g, 20.8mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(50mL),于0~5℃缓慢加入N-溴代丁二酰亚胺(3.7g, 20.8mmol),保持温度在0~5℃反应60分钟;反应结束后回温到室温,冷却后倾入50mL水中,用乙酸乙酯萃取,干燥、浓缩、硅胶柱色谱分离,得到REX-S001-3(3g),收率:36%。

[0361]  $\text{MSm/z [ESI]}: 398.88 [\text{M}+1]$ 。

[0362] 步骤3:6,8-二溴-5-(2,3-二氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪(即化合物REX-S001-4)的制备

[0363] 将化合物REX-S001-3(3.0g, 7.5mmol),溴代乙醛缩二乙醇(2.9g, 15mmol)溶于四氢呋喃(50mL),氮气置换,于120℃反应12小时。反应结束后回温到室温,冷却后倾入50mL水中,用乙酸乙酯萃取,干燥、浓缩、硅胶柱色谱分离,得到REX-S001-4(1.1g),收率:35%。

[0364]  $\text{MSm/z [ESI]}: 422.9 [\text{M}+1]$ 。

[0365] 步骤4:6,8-二溴-5-(2,3-二氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪(即化合物REX-S001-4)的制备

[0366] 将化合物REX-S001-4(1.1g, 2.6mmol),二苯甲酮亚胺(2.9g, 15mmol)溶于四氢呋喃(50mL),氮气置换,于80℃反应12小时。反应结束后回温到室温,冷却后倾入50mL水中,用乙酸乙酯萃取,干燥、浓缩、硅胶柱色谱分离,得到REX-S001-5(0.3g),收率:22%。

[0367]  $\text{MSm/z [ESI]}: 523.2 [\text{M}+1]$ 。

[0368]  $^1\text{H-NMR (400MHz, CDCl}_3\text{)}: \delta = 7.472-7.491 (\text{m}, 2\text{H}), 7.385-7.401 (\text{m}, 1\text{H}), 7.310-7.345 (\text{m}, 2\text{H}), 7.174-7.249 (\text{m}, 7\text{H}), 6.929-6.947 (\text{m}, 2\text{H}), 3.865 (\text{s}, 1\text{H}), 4.527-4.584 (\text{m}, 2\text{H}), 4.383 (\text{m}, 1\text{H}), 3.520-3.580 (\text{m}, 2\text{H}), 1.940-1.974 (\text{m}, 2\text{H}), 1.545-1.605 (\text{m}, 2\text{H}), 1.385 (\text{s}, 9\text{H}), 1.941 (\text{s}, 3\text{H}), 1.325 (\text{s}, 3\text{H})$ 。

[0369] 步骤5:8-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-5-(2,3-二氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-

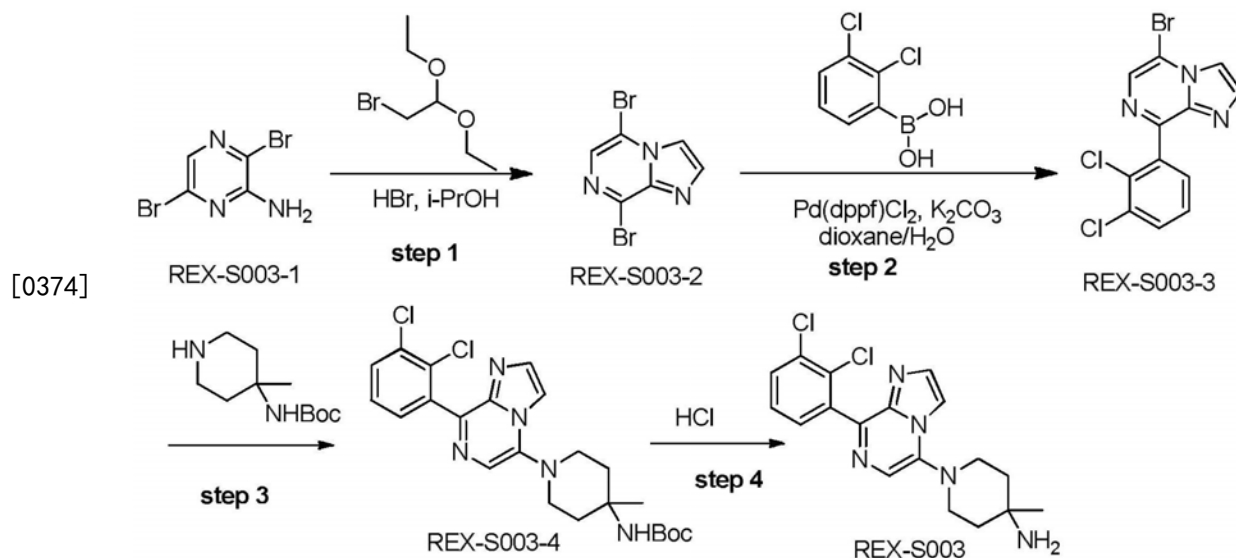
胺(即化合物REX-S001)的制备

[0370] 搅拌条件下,将化合物REX-S001-4 (0.3g, 0.57mmol) 加入二氯甲烷 (5mL) 中,滴加盐酸甲醇 (2mL), 室温下搅拌过夜。先用5%碳酸氢钠水溶液调至pH>10, 再用乙酸乙酯萃取、干燥、旋干, 硅胶柱色谱分离, 得到REX-S001 (0.1g)。

[0371] MS<sub>m/z</sub>[ESI]: 392.2[M+1]。

[0372] <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=7.774-7.798 (m, 2H), 7.479-7.549 (m, 3H), 7.093 (s, 1H), 4.774-4.780 (m, 2H), 3.679-3.704 (m, 1H), 1.955-1.992 (m, 2H), 1.557 (s, 3H)。

[0373] 实施例2、【编号为REX-S003】1-(5-(2,3-二氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-4-甲基哌啶-4-胺的制备



[0375] 步骤1: 5,8-二溴咪唑并[1,2-a]吡嗪(即化合物REX-S003-2)的制备

[0376] 将原料溴代乙醛缩乙二醇 (9.34g, 47.4mmol) 溶解在48% HBr (1.2mL) 中, 于135℃反应2. 小时。反应结束后加入到异丙醇 (48mL) 和NaHCO<sub>3</sub> (9.6g, 114mmol) 中, 析出过滤得到固体。固体和原料3,6-二溴吡嗪-2-胺(即化合物REX-S003-1, 4.0g, 15.8mmol), 氮气置换, 于100℃反应16小时。反应结束后回温到室温, 冷却后倾入50mL水中, 用乙酸乙酯萃取, 干燥、浓缩、硅胶柱色谱分离, 得到REX-S003-2 (2.1g), 收率: 50%。

[0377] MS<sub>m/z</sub>[ESI]: 277.9[M+1]。

[0378] 步骤2: 5-溴-8-(2,3-二氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪(即化合物REX-S003-2)的制备

[0379] 将化合物REX-S003-2 (2.02g, 7.32mmo)、2,3-二氯苯硼酸 (1.40g, 7.32mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (267mg, 0.366mmol) 和碳酸钾 (1.51g, 10.98mmol) 溶解于二氧六环 (55mL) 和H<sub>2</sub>O (7.0mL), 并加入封管中, 氮气置换, 于95℃反应18小时。反应结束后, 旋干溶剂, 加入乙酸乙酯和水, 萃取、有机相干燥、过硅胶柱色谱纯化, 得到化合物3-1 (0.12g), 收率: 18%。

[0380] MS<sub>m/z</sub>[ESI]: 344.0[M+1]。

[0381] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ=7.95 (dd, J=8.0, 2.0Hz, 1H), 7.91 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.88 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.70 (dd, J=7.6, 1.6Hz, 1H), 7.62 (t, J=8.0Hz, 1H)。

[0382] 步骤3: (1-(8-(2,3-二氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-5-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(即化合物REX-S003-3)的制备

[0383] 将化合物REX-S003-3 (0.12g, 0.349mmol)、(4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯 (74.8mg, 0.349mmol) 和N,N-二异丙基乙胺 (90mg, 0.698mmol) 溶于四氢呋喃 (50mL), 氮气置换, 于80℃反应12小时。反应结束后回温到室温, 冷却后倾入50mL水中, 用乙酸乙酯萃取, 干燥、浓缩、硅胶柱色谱分离, 得到REX-S003- (0.1g), 收率: 60%。

[0384] MSm/z [ESI]: 476.4 [M+1]。

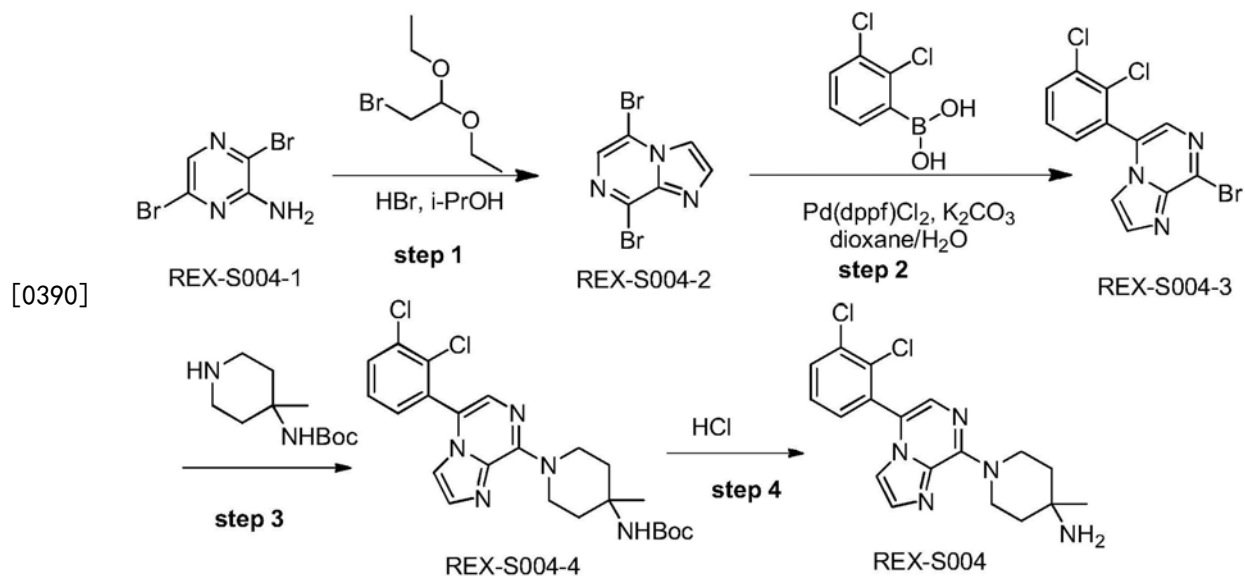
[0385] 步骤4: 1-(8-(2,3-二氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-5-基)-4-甲基哌啶-4-胺(即化合物REX-S003)的制备

[0386] 搅拌条件下, 将化合物REX-S003-3 (0.1g, 0.21mmol) 加入二氯甲烷 (5mL) 中, 滴加盐酸甲醇 (2mL), 室温下搅拌过夜。先用5%碳酸氢钠水溶液调至pH>10, 再用乙酸乙酯萃取、干燥、旋干, 硅胶柱色谱分离, 得到REX-S003 (50mg)。

[0387] MSm/z [ESI]: 377.2 [M+1]。

[0388]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 8.46-8.48 (m, 3H), 7.78 (s, 1H), 7.54-7.59 (m, 3H), 7.39 (s, 1H), 4.88-4.89 (m, 2H), 4.05-4.07 (m, 2H), 1.88-1.90 (m, 4H), 1.43 (s, 3H)。

[0389] 实施例3、【编号为REX-S004】1-(5-(2,3-二氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-4-甲基哌啶-4-胺的制备

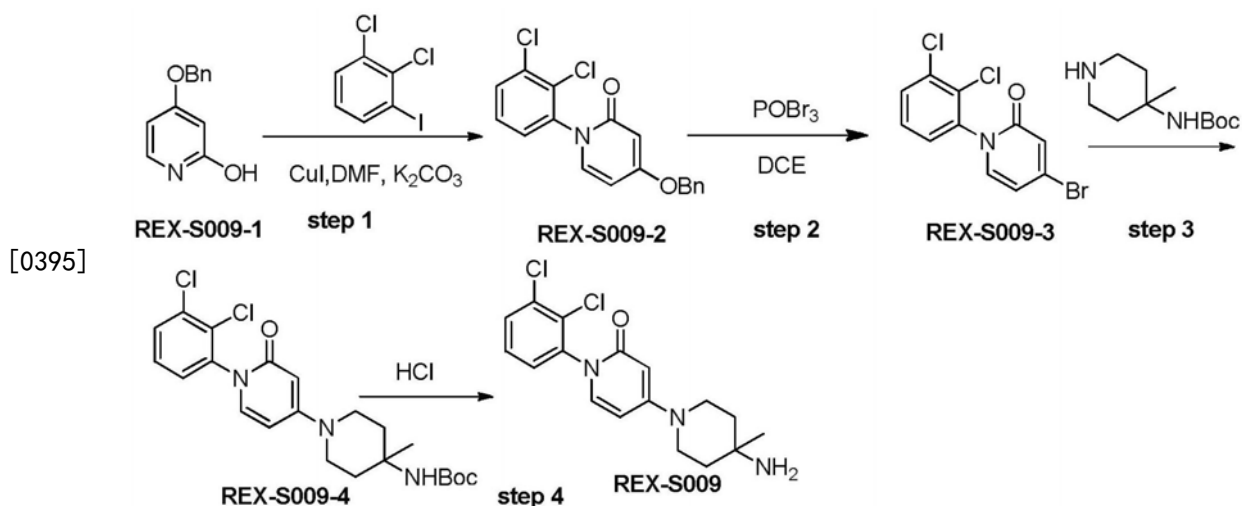


[0391] 如本实施例提供的合成路线所述, 参照实施例2的方法, 于步骤2反应后得到化合物REX-S003-3的异构体REX-S004-3, 其余步骤同实施例2, 最终反应得到化合物REX-S004, 收率: 18.0%。

[0392] MSm/z [ESI]: 377.2 [M+1]。

[0393]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.60-7.63 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.29-7.37 (m, 3H), 7.09 (s, 1H), 4.56-4.57 (m, 2H), 4.36-4.37 (m, 2H), 1.98-2.12 (m, 4H), 1.26 (s, 3H)。

[0394] 实施例4、【编号为REX-S009】4-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-1-(2,3-二氯苯基)吡啶-2(1H)-酮的制备



[0396] 步骤1: 4-(苄氧基)-1-(2,3-二氯苯基)吡啶-2(1H)-酮(即化合物REX-S009-2)的制备

[0397] 将化合物4-苄氧基-2(1H)-吡啶酮(50g, 0.249mol)、2,3-二氯碘苯(102g, 0.374mol)、碘化亚铜(9.5g, 0.05mol)、3,4,7,8-四甲基-1,10-菲罗啉(11.8g, 0.05mol)和碳酸钾(51.6g, 0.374mol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(500mL), 氮气置换, 于130℃反应36小时。反应结束后回温到室温, 冷却后倾入50mL水中, 用乙酸乙酯萃取, 干燥、浓缩、硅胶柱色谱分离, 得到REX-S003-2(930g), 收率: 1%。

[0398] MS<sub>m/z</sub>[ESI]: 346.0[M+1]。

[0399] 步骤2: 4-溴-1-(2,3-二氯苯基)吡啶-2(1H)-酮(即化合物REX-S009-3)的制备

[0400] 将化合物REX-S009-2(930mg, 2.69mmol)和三溴氧磷(53.10g, 10.8mmol)溶于1,2-二氯乙烷(12mL), 氮气置换, 于150℃反应6小时。反应结束后回温到室温, 冷却后倾入50mL水中, 用乙酸乙酯萃取, 干燥、浓缩、硅胶柱色谱分离, 得到REX-S009-3(250mg), 收率: 29%。

[0401] MS<sub>m/z</sub>[ESI]: 319.9[M+1]。

[0402] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=7.95(d, J=5.2Hz, 1H), 7.37(dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.26(d, J=8.0Hz, 1H), 7.21(d, J=1.6Hz, 1H), 7.18(dd, J=5.2, 1.6Hz, 1H), 7.13(dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H)。

[0403] 步骤3: (1-(1-(2,3-二氯苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(即化合物REX-S009-4)的制备

[0404] 如本实施例提供的合成路线所述, 将本实施例步骤2制得的化合物REX-S009-3和化合物(4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯, 参照实施例2的步骤3制备, 即得目标化合物REX-S009-4, 收率: 28%。

[0405] MS<sub>m/z</sub>[ESI]: 453.3[M+1]。

[0406] 步骤4: 4-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-1-(2,3-二氯苯基)吡啶-2(1H)-酮(即化合物REX-S009)的制备

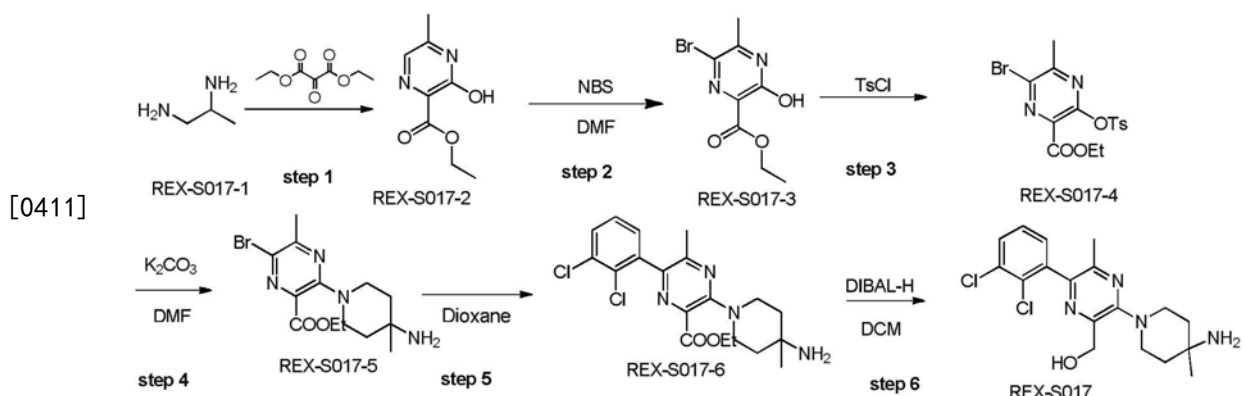
[0407] 如本实施例提供的合成路线所述, 将本实施例步骤3制得的化合物REX-S009-4和化合物盐酸甲醇, 参照实施例2的步骤4制备, 即得目标化合物REX-S009, 收率: 88%。

[0408] MS<sub>m/z</sub>[ESI]: 353.3[M+1]。

[0409] <sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ=7.64-7.69(m, 1H), 7.46-7.50(m, 1H), 7.34-7.39(m,

3H), 7.17-7.21 (m, 1H), 7.63-7.361 (m, 1H), 6.47 (m, 1H), 1.47-1.48 (m, 4H), 1.28-1.33 (m, 4H), 1.11 (s, 3H)。

[0410] 实施例5、【编号为REX-S017】(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基) 甲醇的制备



[0412] 步骤1:3-羟基-5-甲基吡嗪-2-羧甲酸乙酯(即化合物REX-S0017-2)的制备

[0413] 将化合物1,2-丙二胺(5.00g,67.45mmol)和酮基丙二酸二乙酯(11.75g,67.45mmol)溶于乙醇(50mL),氧气鼓泡,于80℃反应12小时。反应结束后回温到室温,冷却后倾入50mL水中,用乙酸乙酯萃取,干燥、浓缩、硅胶柱色谱分离,得到REX-S017-2(3.3g粗品)。

[0414] 步骤2:6-溴-羟基-5-甲基吡嗪-2-羧甲酸乙酯(即化合物REX-S0017-3)的制备

[0415] 将化合物REX-S017-2(3.3g粗品)溶于四氢呋喃(100mL),于0℃缓慢加入N-溴代丁二酰亚胺(1.95g,10.98mmol),保持温度在20~25℃反应2小时。反应结束后倾入250mL水中,用乙酸乙酯萃取,干燥、浓缩、硅胶柱色谱分离,得到REX-S017-3(1.6g)。

[0416] 步骤3:6-溴-5-甲基-3-(甲苯磺酰基)吡嗪-2-羧甲酸乙酯(即化合物REX-S0017-4)的制备

[0417] 将化合物REX-S017-3(1.6g,6.1mmol)和三乙胺(2.5mL,18.3mmol)溶于二氯甲烷(10mL),于0℃缓慢加入对甲苯磺酰氯(1.4g,7.3mmol),保持温度在20~25℃反应2小时。反应结束后倾入250mL水中,用乙酸乙酯萃取,干燥、浓缩、硅胶柱色谱分离,得到REX-S017-4(1.5g),收率:60%。

[0418] 步骤4:3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-6-溴-5-甲基吡嗪-2-羧甲酸乙酯(即化合物REX-S0017-5)的制备

[0419] 将化合物REX-S017-4(400mg,0.96mmol),4-甲基哌啶-4-胺(242mg,1.44mmol)和碳酸钾(400mg,2.8mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(10mL),保持温度在50~55℃反应12小时。反应结束后倾入50mL水中,用乙酸乙酯萃取,干燥、浓缩、硅胶柱色谱分离,得到REX-S017-4(300mg),收率:84%。

[0420] 步骤5:3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-羧甲酸乙酯(即化合物REX-S0017-6)的制备

[0421] 将化合物REX-S017-5(310mg,0.8mmol),2,3-二氯苯硼酸(182mg,0.9mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(50mg,0.05mol)和碳酸钾(335mg,2.4mmol)溶解于二氧六环(55mL)和H<sub>2</sub>O(7.0mL),并加入封管中,氮气置换,于95℃反应18小时。反应结束后,旋

干溶剂,加入乙酸乙酯和水,萃取、有机相干燥、过硅胶柱色谱纯化,得到化合物REX-S017-6 (260mg),收率:73%。

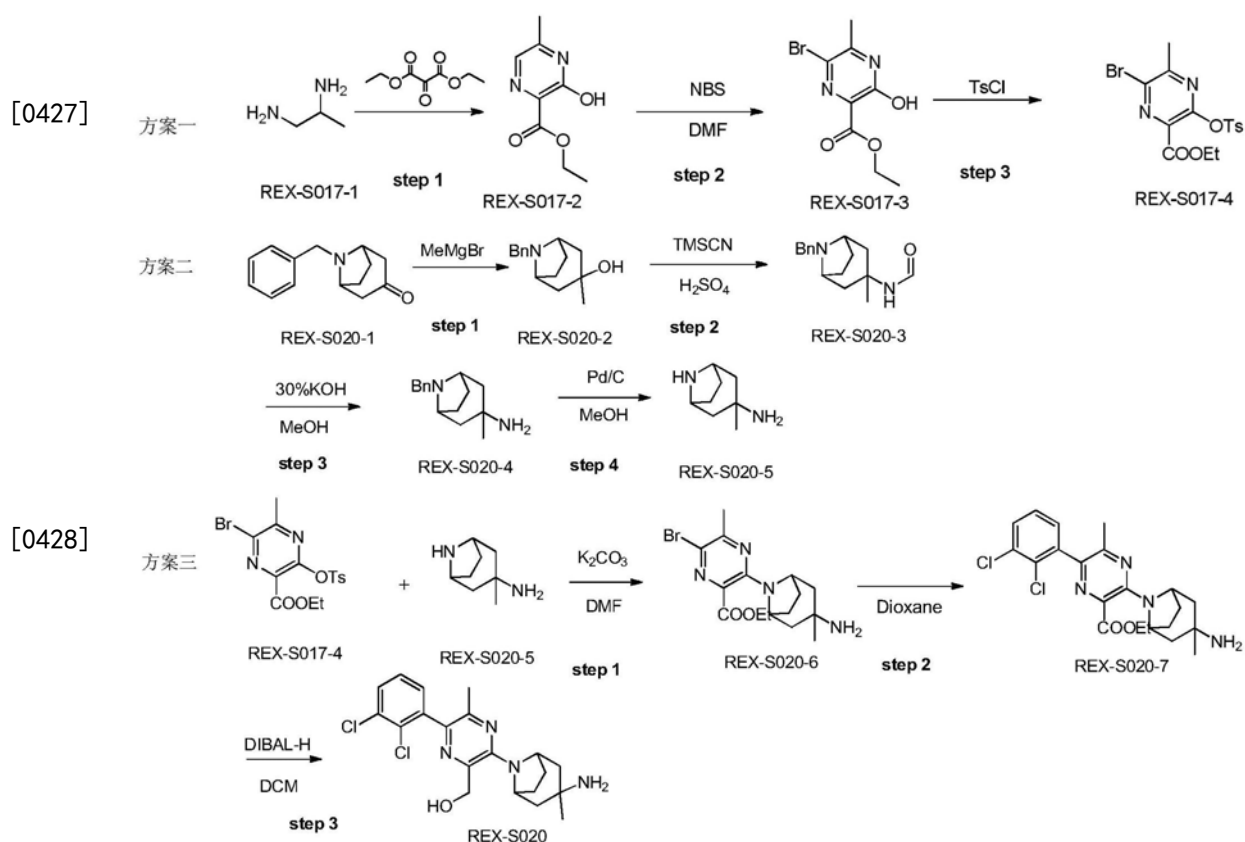
[0422] 步骤6: (3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基) 甲醇(即化合物REX-S0017)的制备

[0423] 将化合物REX-S017-6 (260mg, 0.6mmol) 和二异丁基氢化铝(1.5M, 1.9mL) 溶于二氯甲烷(10mL), 保持温度在20~25℃反应1小时。反应结束后倾入10mL水中, 用二氯甲烷萃取, 干燥、浓缩、硅胶柱色谱分离, 得到REX-S017 (53g), 收率:21%。

[0424] MS<sub>m/z</sub> [ESI]: 382.2 [M+1]。

[0425] <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ=7.70-7.72 (m, 1H), 7.39-7.78 (m, 2H), 5.29 (m, 1H), 4.47 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.16-2.23 (m, 4H), 1.57-1.61 (m, 4H), 1.15 (s, 3H)。

[0426] 实施例6、【编号为REX-S020】(3-(3-氨基-3-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基) 甲醇的制备



[0429] 合成方案1: 6-溴-5-甲基-3-(甲苯磺酰基)吡嗪-2-羧甲酸乙酯(即化合物REX-S017-4)的制备

[0430] 如本实施例提供的合成路线所述, 参照实施例5的步骤1、步骤2和步骤3制备, 即得中间体REX-S017-4, 收率:60%。

[0431] 合成方案2: 3-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-胺(即化合物REX-S020-5)的制备

[0432] 步骤1: 8-苄基-3-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-酮(即化合物REX-S020-2)的制备

[0433] 将化合物REX-S020-1 (10g, 46.5mmol) 溶于四氢呋喃(100mL), 于-20℃缓慢加入异丙基氯化镁(77ml, 232mmol), 保持温度在-20~-25℃反应1小时, 然后加热到20~25℃反应

16小时。反应结束后倾入250mL水中,用乙酸乙酯萃取,干燥、浓缩、硅胶柱色谱分离,得到 REX-S020-2 (5.3g), 收率:50%。

[0434] 步骤2:N-(8-苄基-3-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)甲酰胺(即化合物REX-S020-3)的制备

[0435] 将化合物REX-S020-2 (5.3g, 22.9mmol) 溶于三甲基硅腈 (15mL), 于0℃缓慢加入浓硫酸 (2ml), 保持温度在0~5℃反应6小时。反应结束后倾入250mL水中, 调节pH=10, 用乙酸乙酯萃取, 干燥、浓缩、硅胶柱色谱分离, 得到 REX-S020-3 (1.8g), 收率:31%。

[0436] 步骤3:8-苄基-3-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-胺(即化合物REX-S020-4)的制备

[0437] 将化合物REX-S020-3 (500mg, 1.9mmol) 和30%氢氧化钾 (15ml) 溶于甲醇 (15mL), 氮气置换, 于135℃反应18小时。反应结束后, 旋干溶剂, 加入乙酸乙酯和水, 萃取、有机相干燥、过硅胶柱色谱纯化, 得到化合物EX-S020-4 (400mg), 收率:91%。

[0438] 步骤4:3-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-胺(即化合物REX-S020-5)的制备

[0439] 将化合物REX-S020-4 (400mg, 1.7mmol) 和钯碳 (150mg) 溶于甲醇 (15mL), 氢气置换, 于25℃反应18小时。反应结束后, 旋干溶剂, 加入乙酸乙酯和水, 萃取、有机相干燥、过硅胶柱色谱纯化, 得到化合物EX-S020-5 (150mg), 收率:63%。

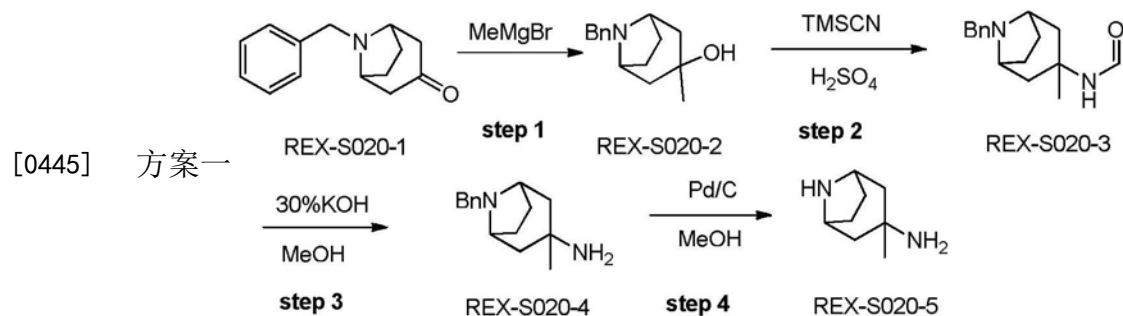
[0440] 合成方案3:(3-(3-氨基-3-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇(即化合物REX-S020)的制备

[0441] 如本实施例提供的合成路线所述, 将本实施例制得的化合物REX-S017-4和化合物 REX-S020-5, 参照实施例5的步骤4、步骤5和步骤6制备, 即得目标化合物REX-S020, 收率:12%。

[0442] MS<sub>m/z</sub> [ESI]: 407.3 [M+1]。

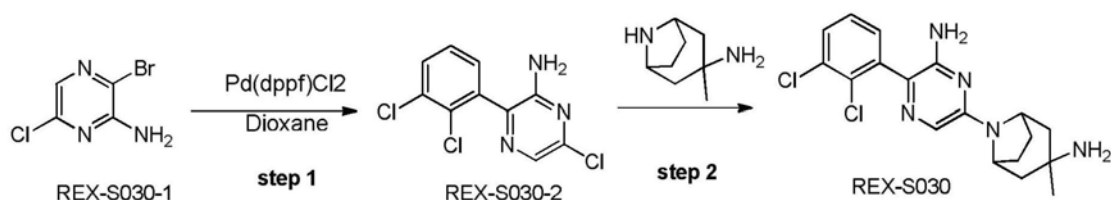
[0443] <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 8.09 (s, 2H), 7.72 (d, J = 7.9Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.8Hz, 1H), 7.40 (d, J = 7.4Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.11-1.92 (m, 8H), 1.26 (s, 3H)。

[0444] 实施例7、【编号为REX-S030】8-(6-氨基-5-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-基)-3-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-胺的制备



[0446] 方案二





[0447] 合成方案1:3-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-胺(即化合物REX-S020-5)的制备

[0448] 如本实施例提供的合成路线所述,参照实施例6之合成方案2的方法,反应得到化合物REX-S020-5,收率:20%。

[0449] 合成方案2:8-(6-氨基-5-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-基)-3-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-胺(即化合物REX-S030)的制备

[0450] 步骤1:6-氯-3-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-胺(即化合物REX-S030-2)的制备

[0451] 将化合物REX-S030-1 (10.0g, 48.1mmol), 2,3-二氯苯硼酸 (13.1g, 48.1mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (3.5g, 4.8mmol) 和碳酸钾 (19.9g, 144.3mmol) 溶解于二氧六环 (300mL) 和H<sub>2</sub>O (30mL), 并加入封管中, 氮气置换, 于95℃反应18小时。反应结束后, 旋干溶剂, 加入乙酸乙酯和水, 萃取、有机相干燥、过硅胶柱色谱纯化, 得到化合物REX-S030-2 (10.0g, 36.4mmol), 收率:75.7%。

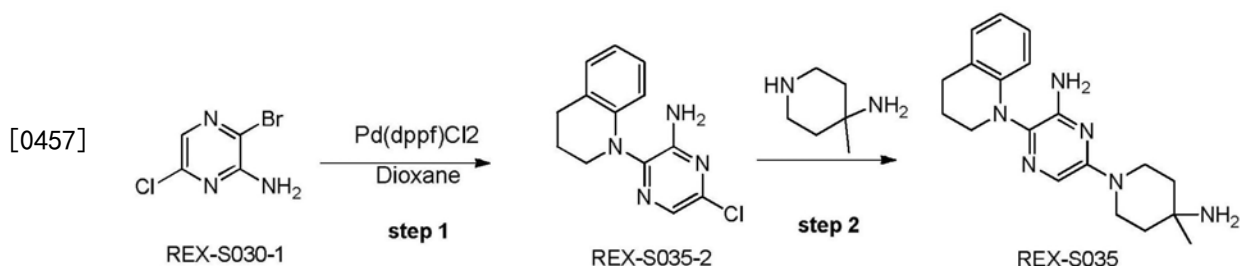
[0452] 步骤2:8-(6-氨基-5-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-基)-3-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-胺(即化合物REX-S030)的制备

[0453] 将化合物REX-S030-2 (300mg, 1.1mmol), REX-S020-5 (210mg, 1.5mmol) 和二异丙基乙胺 (426mg, 3.3mmol) 溶解于N-甲基吡咯烷酮 (5mL), 并加入封管中, 氮气置换, 于160℃反应6小时。反应结束后, 旋干溶剂, 加入乙酸乙酯和水, 萃取、有机相干燥、过硅胶柱色谱纯化, 得到化合物REX-S030 (103mg), 收率:30.1%。

[0454] MS<sub>m/z</sub> [ESI]: 378.3 [M+1]。

[0455] <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ=7.62-7.60 (m, 1H), 7.41-7.32 (m, 3H), 5.55 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.36-2.34 (m, 2H), 1.82-1.73 (m, 4H), 1.49-1.41 (m, 4H), 0.94 (s, 3H)。

[0456] 实施例8、【编号为REX-S035】6-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-3-(3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)吡嗪-2-胺的制备

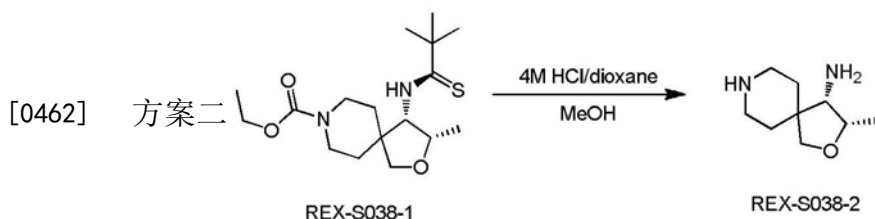
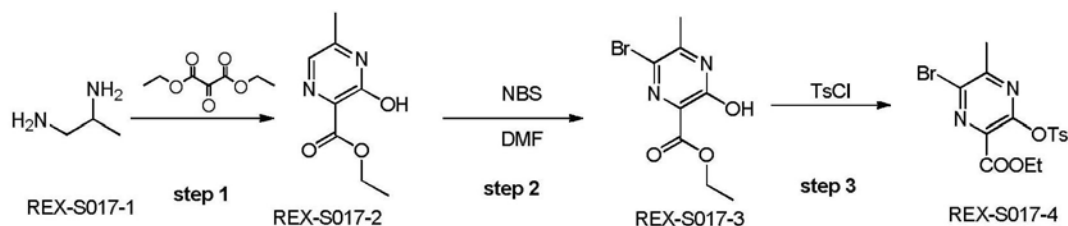


[0458] 如本实施例提供的合成路线所述,参照实施例7之合成方案2的方法,并将实施例7之合成方案2步骤1中的2,3-二氯苯硼酸替换成本实施例的1,2,3,4-四氢喹啉,其余步骤同实施例7之合成方案2步骤1,得到中间体REX-S035-2;再将实施例7之合成方案2步骤2中的化合物REX-S020-5替换成4-氨基-1-甲基哌啶,其余步骤同实施例7之合成方案2步骤2,得到目标化合物REX-S035 (53mg)。

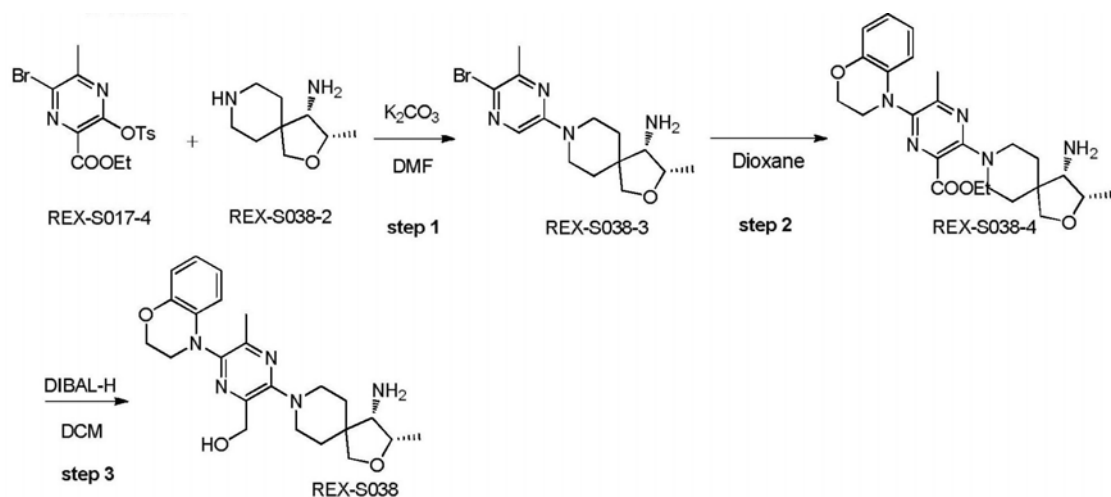
[0459] MS<sub>m/z</sub> [ESI]: 339.4 [M+1]。

[0460] 实施例9、【编号为REX-S038】(3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧代-8-氮杂螺环[4.5]癸烷-8-基)-6-(2-氢-苯并[b][1,4]恶嗪-4(3-氢)-基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇的制备

[0461] 方案一



[0463] 方案三



[0464] 合成方案1: 6-溴-5-甲基-3-(甲苯磺酰基)吡嗪-2-羧甲酸乙酯(即化合物REX-S017-4)的制备

[0465] 如本实施例提供的合成路线所述,参照实施例5的步骤1、步骤2和步骤3制备,即得中间体REX-S017-4,收率:60%。

[0466] 合成方案2: (3S,4S)-3-甲基-2-氧代-8-氮杂螺环[4.5]癸烷-4-胺(即化合物REX-S038-2)的制备

[0467] 将化合物REX-S038-1 (2g, 5.34mmol) 溶解于盐酸/二氧六环(4M, 3.0mL) 并加入封管中,氮气置换,于25℃反应3小时。反应结束后,旋干溶剂,加入乙酸乙酯和水,萃取、有机相干燥、得到化合物REX-S038-2 (1.29g),收率:99%。

[0468] 合成方案3: (3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧代-8-氮杂螺环[4.5]癸烷-8-基)-6-(2-氢-苯并[b][1,4]恶嗪-4(3-氢)-基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇(即化合物REX-S038)的制备

[0469] 如本实施例提供的合成路线所述,将本实施例制得的化合物REX-S017-4和REX-S038-2参照实施例6之合成方案3步骤1、步骤2和步骤3的方法制备,仅将实施例6之合成方

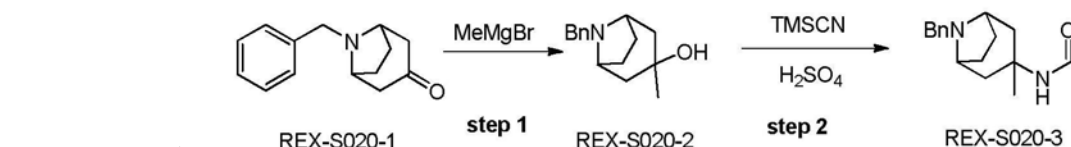
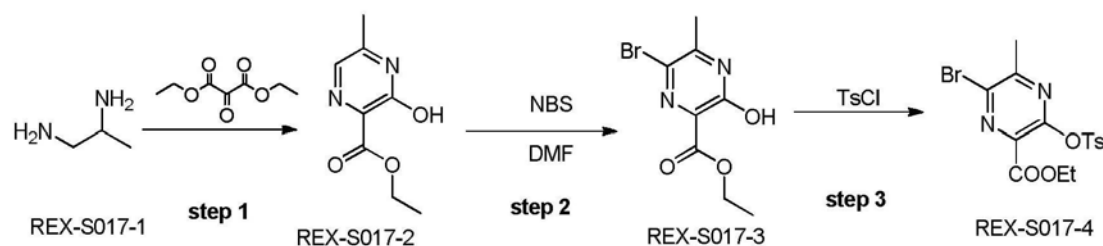
案3步骤2中的2,3-二氯苯硼酸替换成本实施例的3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪,其余不变,即得化合物REX-S038,收率:15%。

[0470] MS<sub>m/z</sub>[ESI]:426.5[M+1]。

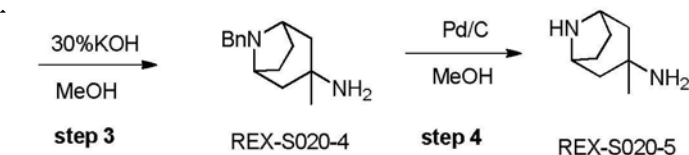
[0471] <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ=6.83-6.76 (m, 1H), 6.66 (dd, J=5.7, 3.8Hz, 2H), 6.17-6.06 (m, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.45 (d, J=4.8Hz, 2H), 4.37-4.27 (m, 2H), 4.15-4.05 (m, 1H), 3.74-3.62 (m, 3H), 3.54 (d, J=8.5Hz, 1H), 3.49-3.38 (m, 3H), 3.07-2.89 (m, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.82 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.12 (d, J=6.4Hz, 3H)。

[0472] 实施例10、【编号为REX-S045】(3-(3-氨基-3-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇的制备

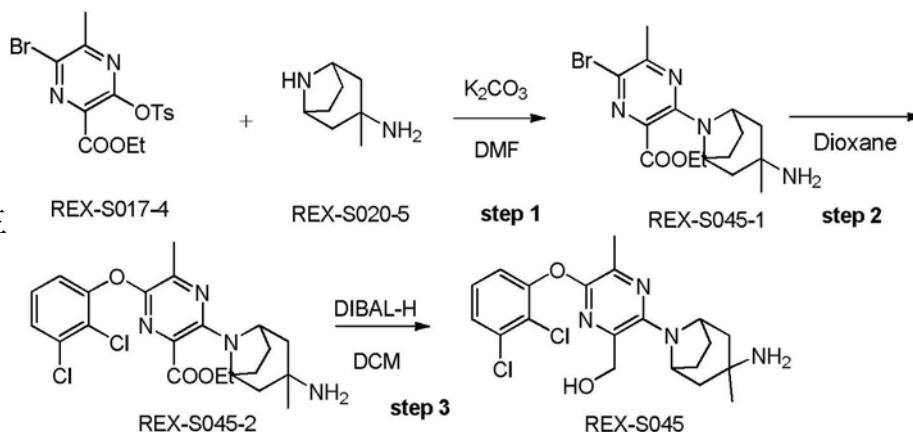
[0473] 方案一



[0474] 方案二



[0475] 方案三



[0476] 合成方案1:6-溴-5-甲基-3-(甲苯磺酰基)吡嗪-2-羧甲酸乙酯(即化合物REX-S017-4)的制备

[0477] 如本实施例提供的合成路线所述,参照实施例5的步骤1、步骤2和步骤3制备,即得中间体REX-S017-4,收率:60%。

[0478] 合成方案2:3-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-胺(即化合物REX-S020-5)的制备

[0479] 如本实施例提供的合成路线所述,参照实施例6之合成方案2的步骤1、步骤2、步骤3和步骤4制备,即得化合物REX-S020-5,收率:20%。

[0480] 合成方案3: (3-(3-氨基-3-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基) 甲醇(即化合物REX-S045)的制备

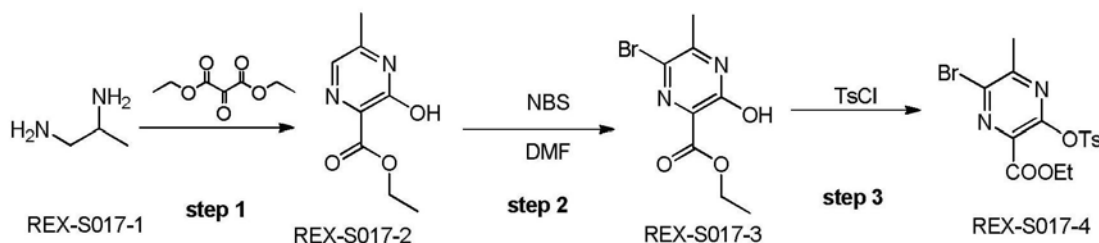
[0481] 如本实施例提供的合成路线所述,将本实施例制得的化合物REX-S017-4和REX-S020-5参照实施例6之合成方案3步骤1、步骤2和步骤3的方法制备,仅将实施例6之合成方案3步骤2中的2,3-二氯苯硼酸替换成本实施例的2,3-二氯苯酚,[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯替换成碘化亚铜,其余不变,即得目标化合物REX-S045,收率:25%。

[0482] MS<sub>m/z</sub>[ESI]:424.3[M<sup>+</sup>1]。

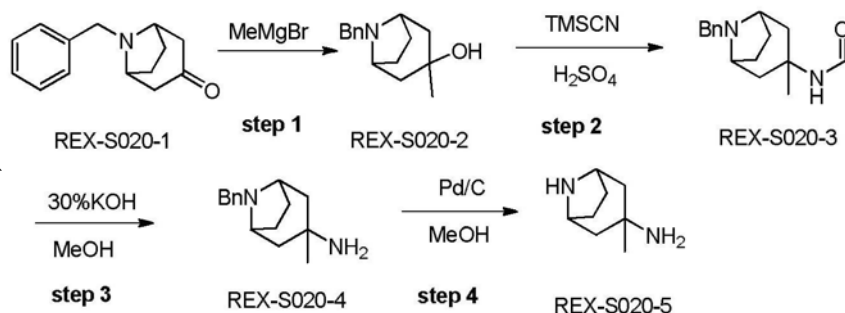
[0483] <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 7.59 (s, 2H), 7.47 (d, J = 8.1Hz, 1H), 7.37 (t, J = 8.2Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.3Hz, 1H), 5.18 (t, J = 5.4Hz, 1H), 4.34 (d, J = 5.3Hz, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.13-2.03 (m, 2H), 1.92 (dd, J = 23.8, 9.1Hz, 6H), 1.25 (s, 3H)。

[0484] 实施例11、【编号为REX-S046】(3-(3-氨基-3-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)硫代)-5-甲基吡嗪-2-基) 甲醇的制备

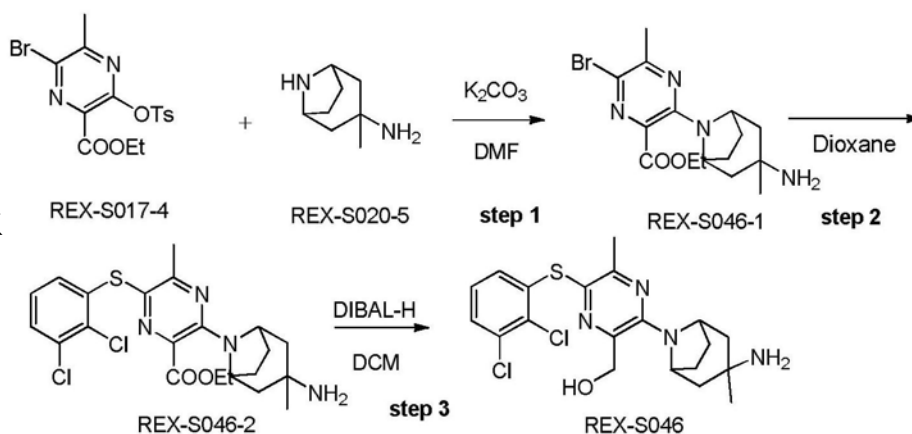
[0485] 方案一



[0486] 方案二



[0487] 方案三



[0488] 合成方案1: 6-溴-5-甲基-3-(甲苯磺酰基)吡嗪-2-羧甲酸乙酯(即化合物REX-S017-4)的制备

[0489] 如本实施例提供的合成路线所述,参照实施例5的步骤1、步骤2和步骤3制备,即得中间体REX-S017-4,收率:60%。

[0490] 合成方案2:3-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-胺(即化合物REX-S020-5)的制备

[0491] 如本实施例提供的合成路线所述,参照实施例6之合成方案2的步骤1、步骤2、步骤3和步骤4制备,即得化合物REX-S020-5,收率:20%。

[0492] 合成方案3:(3-(3-氨基-3-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-6-((2,3-二氯苯基)硫代)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇(即化合物REX-S046)的制备

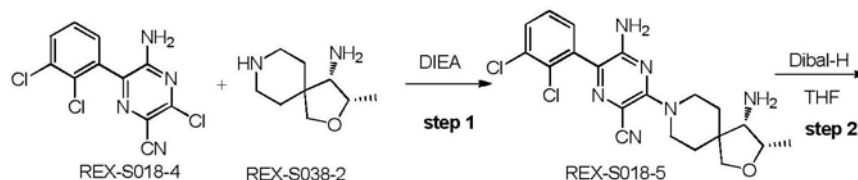
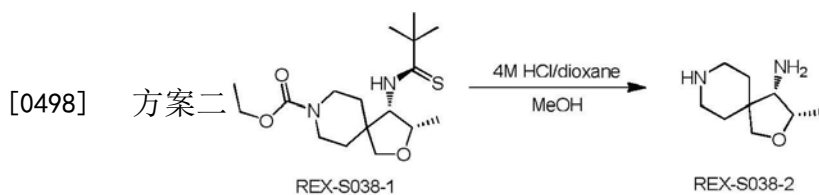
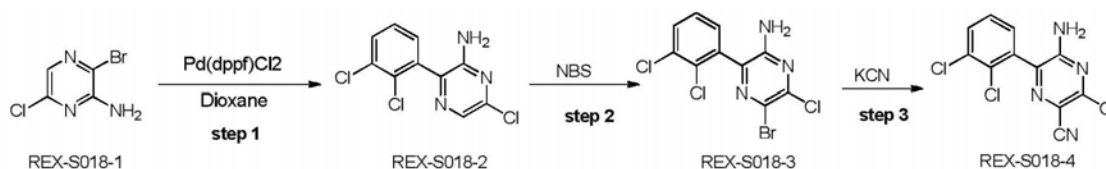
[0493] 如本实施例提供的合成路线所述,将本实施例制得的化合物REX-S017-4和REX-S020-5参照实施例6之合成方案3步骤1、步骤2和步骤3的方法制备,仅将实施例6之合成方案3步骤2中的2,3-二氯苯硼酸替换成本实施例的2,3-二氯苯硫酚,[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]氯化钯替换成碘化亚铜,其余不变,即得目标化合物REX-S046,收率:50%。

[0494] MS<sub>m/z</sub>[ESI]:440.3[M+1]。

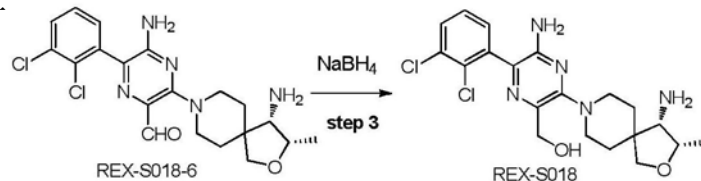
[0495] <sup>1</sup>H-NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):δ=7.46(dd,J=8.0,1.3Hz,1H),7.23(t,J=8.0Hz,1H),6.72(dd,J=8.0,1.3Hz,1H),5.36(t,J=5.6Hz,1H),4.68(s,2H),4.48(d,J=5.4Hz,2H),2.38(s,3H),2.13-1.79(m,9H),1.23(s,1H),1.13(s,3H)。

[0496] 实施例12、【编号为REX-S018】(5-氨基-3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧-8-氮杂螺环[4.5]癸烷-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-基)甲醇的制备

[0497] 方案一



[0499] 方案三



[0500] 合成方案1:5-氨基-3-氯-6-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-甲腈(即化合物REX-S018-4)的制备

[0501] 步骤1:6-氯-3-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-胺(即化合物REX-S018-2)的制备

[0502] 将原料3-溴-6-氯吡嗪-2-胺(即化合物REX-S018-1,10.0g,48.1mmol),2,3-二氯苯硼酸(13.1g,48.1mmol)溶解在二氧六环(100mL)中,同时将碳酸钾(9.9g,144.3mmol)和Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(3.5g,4.8mmol)缓慢加入到反应体系中,加完后氮气置换,于95℃反应18小时;反应结束后倾入到500mL水中,用乙酸乙酯萃取,干燥、浓缩、硅胶柱色谱分离,得到化合

物REX-S018-2 (10.0g, 36.4mmol), 收率: 75.5%。

[0503] 步骤2: 5-溴-6-氯-3-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-胺(即化合物REX-S018-3)的制备

[0504] 将原料REX-S018-2 (5.0g, 18.2mmol) 和溴代丁二酰亚胺 (4.9g, 27.3mmol) 溶解在N,N-二甲基甲酰胺(100mL)中, 氮气置换, 于25℃反应1小时; 反应结束后倾入到100mL水中, 用乙酸乙酯萃取, 干燥、浓缩、硅胶柱色谱分离, 得到化合物REX-S018-3 (4.0g, 11.3mmol), 收率: 62.1%。

[0505] 步骤3: 5-氨基-3-氯-6-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-甲腈(即化合物REX-S018-4)的制备

[0506] 将原料REX-S018-3 (3.0g, 7.6mmol) 和氰化亚铜 (3.4g, 38.0mmol) 溶解在N,N-二甲基甲酰胺(100mL)中, 氮气置换, 于100℃反应2小时; 反应结束后倾入到200mL水中, 用乙酸乙酯萃取, 干燥、浓缩、硅胶柱色谱分离, 得到化合物REX-S018-4 (1.8g, 6.0mmol), 收率: 78.9%。

[0507] 合成方案2: (3S,4S)-3-甲基-2-氧代-8-氮杂螺环[4.5]癸烷-4-胺(即化合物REX-S038-2)的制备

[0508] 如本实施例提供的合成路线所述, 参照实施例9之合成方案2的方法制备, 得到化合物REX-S038-2, 收率: 99%。

[0509] 合成方案3: (5-氨基-3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧-8-氮杂螺环[4.5]癸烷-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-基)甲醇的制备

[0510] 步骤1: 5-氨基-3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧-8-氮杂螺环[4.5]癸烷-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-甲腈(即化合物REX-S018-5)的制备

[0511] 将原料REX-S018-4 (300mg, 1.0mmol), REX-S038-2 (241mg, 1.0mmol), 二异丙基乙胺 (645mg, 5.0mmol) 和二甲氨基吡啶 (122mg, 1.0mmol) 溶解在二氧六环(100mL)中, 氮气置换, 于100℃反应18小时; 反应结束后倾入到50mL水中, 用乙酸乙酯萃取, 干燥、浓缩、硅胶柱色谱分离, 得到化合物REX-S018-5 (280mg, 0.65mmol), 收率: 64.7%。

[0512] 步骤2: 5-氨基-3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧-8-氮杂螺环[4.5]癸烷-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-甲腈(即化合物REX-S018-6)的制备

[0513] 将原料REX-S018-5 (500mg, 1.15mmol), 二异丁基氢化铝 (1.5M, 3.8mL, 5.75mmol) 溶解在四氢呋喃(50mL)中, 氮气置换, 于25℃反应4小时; 反应结束后倾入到50mL水中, 用乙酸乙酯萃取, 干燥、浓缩、硅胶柱色谱分离, 得到化合物REX-S018-6 (130mg), 收率: 25.9%。

[0514] 步骤3: (5-氨基-3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧-8-氮杂螺环[4.5]癸烷-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-基)甲醇(即化合物REX-S018)的制备

[0515] 将原料REX-S018-6 (130mg, 0.30mmol), 硼氢化钠 (57mg, 1.5mmol) 溶解在四氢呋喃(10mL)中, 氮气置换, 于25℃反应4小时; 反应结束后倾入到10mL水中, 用乙酸乙酯萃取, 干燥、浓缩、硅胶柱色谱分离, 得到化合物REX-S018 (2mg), 收率: 15%。

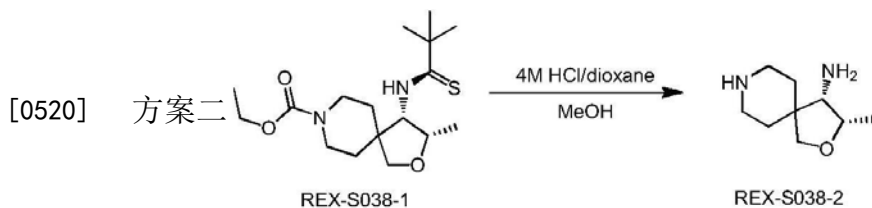
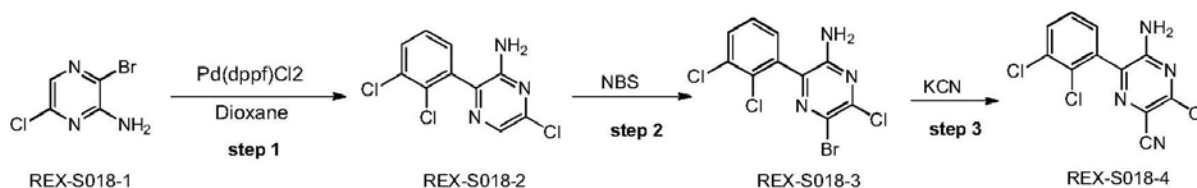
[0516] MS<sub>m/z</sub>[ESI]: 439.3[M+1]。

[0517] <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, MeOD): δ = 7.60 (dd, J = 7.8, 1.8Hz, 1H), 7.43-7.27 (m, 2H), 5.37-5.25 (m, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.27-4.15 (m, 1H), 3.85 (d, J = 8.7Hz, 1H), 3.72 (d, J = 8.5Hz, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.18-3.08 (m, 1H), 3.03 (d, J = 4.9Hz, 1H), 2.18 (dd, J = 14.7, 7.0Hz, 1H), 2.03 (d, J = 5.7Hz, 1H), 1.97-1.82 (m, 2H), 1.73 (d, J = 13.2Hz, 2H), 1.60 (s, 1H), 1.22 (d, J

=6.5Hz, 3H)。

[0518] 实施例13、【编号为REX-S050】(3S,4S)-8-(6-氨基-3-(甲氨基)-5-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-基)-3-甲基-2-氧代-8-氮杂螺环[4.5]癸烷-4-胺的制备

[0519] 方案一



[0521] 方案三



[0522] 合成方案1:5-氨基-3-氯-6-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-甲腈(即化合物REX-S018-4)的制备

[0523] 如本实施例提供的合成路线所述,参照实施例12之合成方案1的方法制备,得到化合物REX-S018-4,收率:14%。

[0524] 合成方案2:(3S,4S)-3-甲基-2-氧代-8-氮杂螺环[4.5]癸烷-4-胺(即化合物REX-S038-2)的制备

[0525] 如本实施例提供的合成路线所述,参照实施例9之合成方案2的方法制备,得到化合物REX-S038-2,收率:99%。

[0526] 合成方案3:(3S,4S)-8-(6-氨基-3-(甲氨基)-5-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-基)-3-甲基-2-氧代-8-氮杂螺环[4.5]癸烷-4-胺(即化合物REX-S050)的制备

[0527] 步骤1:5-氨基-3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧代-8-氮杂螺环[4.5]癸烷-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-甲腈(即化合物REX-S018-5)的制备

[0528] 将原料REX-S018-4(300mg,1.0mmol),REX-S038-2(241mg,1.0mmol),二异丙基乙胺(645mg,5.0mmol)和二甲氨基吡啶(122mg,1.0mmol)溶解在二氧六环(100mL)中,氮气置换,于100℃反应18小时;反应结束后倾入到50mL水中,用乙酸乙酯萃取,干燥、浓缩、硅胶柱色谱分离,得到化合物REX-S018-5(280mg,0.65mmol),收率:64.7%。

[0529] 步骤2:(3S,4S)-8-(6-氨基-3-(甲氨基)-5-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-基)-3-甲基-2-氧代-8-氮杂螺环[4.5]癸烷-4-胺(即化合物REX-S050)的制备

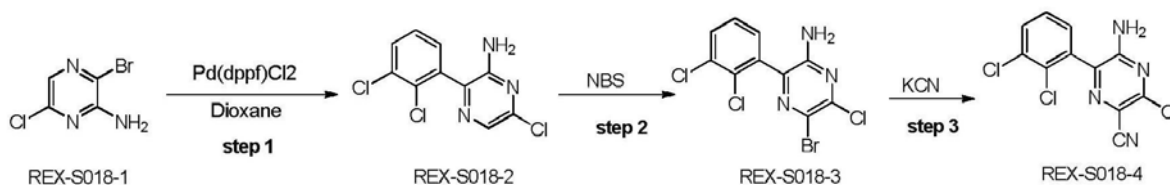
[0530] 将原料REX-S018-5(500mg,1.15mmol),二异丁基氢化铝(1.5M,3.8mL,5.75mmol)溶解在四氢呋喃(50mL)中,氮气置换,于25℃反应4小时;反应结束后倾入到50mL水中,用乙酸乙酯萃取,干燥、浓缩、硅胶柱色谱分离,得到化合物REX-S050(26mg),收率:5.2%。

[0531] MS<sub>m/z</sub>[ESI]:438.3[M+1]。

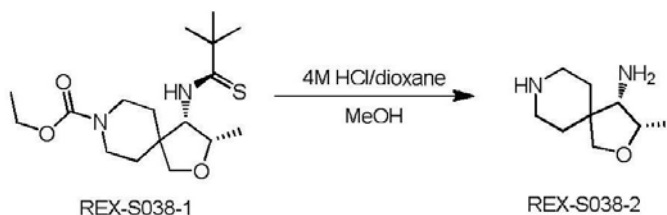
[0532] <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ=7.65 (dd, J=7.9, 1.7Hz, 1H), 7.50-7.28 (m, 2H), 5.62 (s, 2H), 4.07 (dd, J=11.7, 6.3Hz, 1H), 3.71-3.54 (m, 3H), 3.50 (t, J=9.3Hz, 1H), 3.02-2.93 (m, 1H), 2.90 (t, J=7.1Hz, 2H), 1.93-1.64 (m, 3H), 1.58 (d, J=15.2Hz, 2H), 1.23 (s, 1H), 1.06 (dd, J=16.7, 6.4Hz, 3H)。

[0533] 实施例14、【编号为REX-S053】5-氨基-3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧代-8-氮杂螺环[4.5]癸烷-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-羧酸的制备

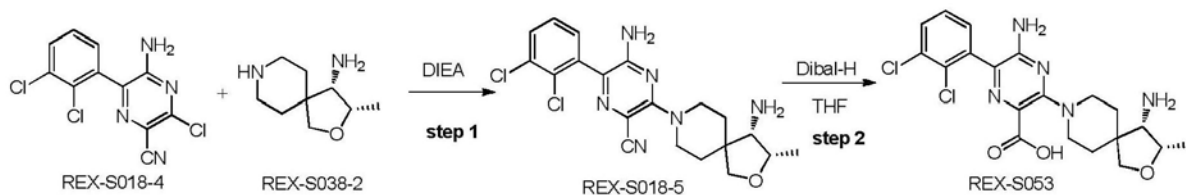
[0534] 方案一



[0535] 方案二



[0536] 方案三



[0537] 合成方案1:5-氨基-3-氯-6-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-甲腈(即化合物REX-S018-4)的制备

[0538] 如本实施例提供的合成路线所述,参照实施例12之合成方案1的方法制备,得到化合物REX-S018-4,收率:14%。

[0539] 合成方案2:(3S,4S)-3-甲基-2-氧代-8-氮杂螺环[4.5]癸烷-4-胺(即化合物REX-S038-2)的制备

[0540] 如本实施例提供的合成路线所述,参照实施例9之合成方案2的方法制备,得到化合物REX-S038-2,收率:99%。

[0541] 合成方案3:5-氨基-3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧代-8-氮杂螺环[4.5]癸烷-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-羧酸(即化合物REX-S053)的制备

[0542] 步骤1:5-氨基-3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧代-8-氮杂螺环[4.5]癸烷-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-甲腈(即化合物REX-S018-5)的制备

[0543] 将原料REX-S018-4 (300mg, 1.0mmol), REX-S038-2 (241mg, 1.0mmol), 二异丙基乙胺 (645mg, 5.0mmol) 和二甲氨基吡啶 (122mg, 1.0mmol) 溶解在二氧六环 (100mL) 中,氮气置换,于100℃反应18小时;反应结束后倾入到50mL水中,用乙酸乙酯萃取,干燥、浓缩、硅胶柱色谱分离,得到化合物REX-S018-5 (280mg, 0.65mmol),收率:64.7%。



[0544] 步骤2:5-氨基-3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧代-8-氮杂螺环[4.5]癸烷-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-羧酸(即化合物REX-S053)的制备

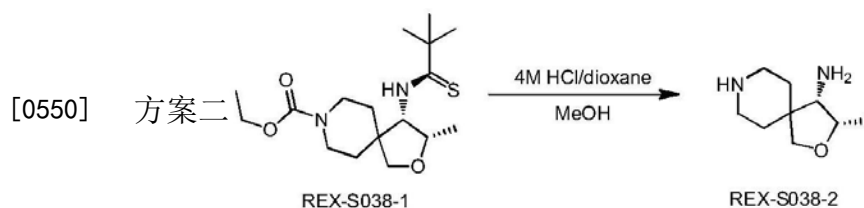
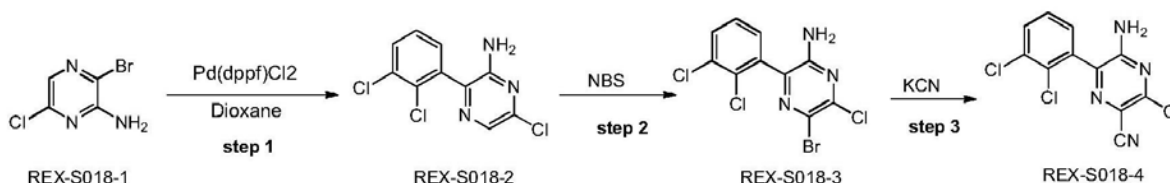
[0545] 将原料REX-S018-5(100mg,0.23mmol),5N氢氧化钠(1mL,5.75mmol)溶解在甲醇(5mL)中,氮气置换,于100℃反应10小时;反应结束后倾入到50mL水中,调节pH=4-5,用乙酸乙酯萃取,干燥、浓缩、硅胶柱色谱分离,得到化合物REX-S053(20mg),收率:17.4%。

[0546] MS<sub>m/z</sub>[ESI]:453.3[M+1]。

[0547] <sup>1</sup>H-NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):δ=8.18(s,2H),7.73-7.62(m,1H),7.48-7.36(m,2H),4.22-4.17(m,1H),3.92-3.61(m,4H),3.40(d,J=5.0Hz,1H),3.10-2.92(m,2H),1.88(dd,J=24.1,10.7Hz,2H),1.77-1.51(m,2H),1.21(t,J=20.5Hz,3H)。

[0548] 实施例15、【编号为REX-S051】5-氨基-3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧代-8-氮杂螺环[4.5]癸烷-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-甲酰胺的制备

[0549] 方案一



[0551] 方案三



[0552] 合成方案1:5-氨基-3-氯-6-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-甲腈(即化合物REX-S018-4)的制备如本实施例提供的合成路线所述,参照实施例12之合成方案1的方法制备,得到化合物REX-S018-4,收率:14%。

[0553] 合成方案2:(3S,4S)-3-甲基-2-氧代-8-氮杂螺环[4.5]癸烷-4-胺(即化合物REX-S038-2)的制备

[0554] 如本实施例提供的合成路线所述,参照实施例9之合成方案2的方法制备,得到化合物REX-S038-2,收率:99%。

[0555] 合成方案3:5-氨基-3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧代-8-氮杂螺环[4.5]癸烷-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-甲酰胺(即化合物REX-S051)的制备

[0556] 步骤1:5-氨基-3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧代-8-氮杂螺环[4.5]癸烷-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-甲腈(即化合物REX-S018-5)的制备

[0557] 将原料REX-S018-4(300mg,1.0mmol),REX-S038-2(241mg,1.0mmol),二异丙基乙胺(645mg,5.0mmol)和二甲氨基吡啶(122mg,1.0mmol)溶解在二氧六环(100mL)中,氮气置

换,于100℃反应18小时;反应结束后倾入到50mL水中,用乙酸乙酯萃取,干燥、浓缩、硅胶柱色谱分离,得到化合物REX-S018-5 (280mg, 0.65mmol), 收率:64.7%。

[0558] 步骤2:5-氨基-3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧代-8-氮杂螺环[4.5]癸烷-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-甲酰胺(即化合物REX-S051)的制备

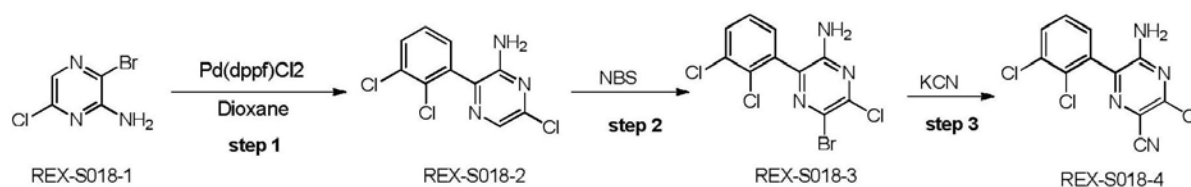
[0559] 将原料REX-S018-5 (200mg, 0.46mmol), 碳酸钾(127mg, 0.92mmol) 溶解在二甲基亚砜(5mL)中,于0~5℃缓慢加入30%双氧水(3.8mL),保持温度在0~5℃反应60分钟;反应结束后回温到室温,倾入到50mL水中,用乙酸乙酯萃取,干燥、浓缩、硅胶柱色谱分离,得到化合物REX-S051 (38mg), 收率:18.3%。

[0560] MS<sub>m/z</sub>[ESI]:452.3[M+1]。

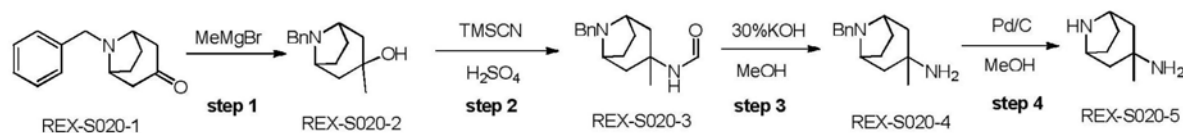
[0561] <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ=7.66 (dd, J=7.2, 2.2Hz, 1H), 7.42 (q, J=7.5Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.24 (s, 2H), 4.07 (dt, J=12.1, 6.1Hz, 1H), 3.72-3.45 (m, 4H), 3.27-3.07 (m, 2H), 2.91 (d, J=4.9Hz, 1H), 1.84-1.73 (m, 1H), 1.73-1.62 (m, 1H), 1.53 (d, J=18.6Hz, 2H), 1.07 (dd, J=16.8, 6.3Hz, 3H)。

[0562] 实施例16、【编号为REX-S054】5-氨基-3-(3-氨基-3-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-羧酸的制备

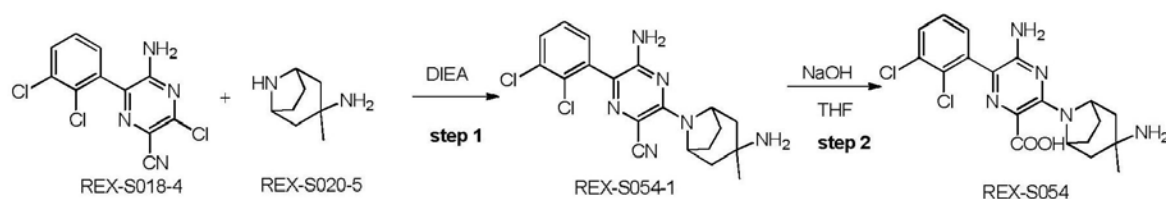
[0563] 方案一



[0564] 方案二



[0565] 方案三



[0566] 合成方案1:5-氨基-3-氯-6-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-甲腈(即化合物REX-S018-4)的制备如本实施例提供的合成路线所述,参照实施例12之合成方案1的方法制备,得到化合物REX-S018-4,收率:14%。

[0567] 合成方案2:3-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-胺(即化合物REX-S020-5)的制备

[0568] 如本实施例提供的合成路线所述,参照实施例6之合成方案2的方法,反应得到化合物REX-S020-5,收率:20%。

[0569] 合成方案3:5-氨基-3-(3-氨基-3-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-羧酸(即化合物REX-S054)的制备

[0570] 步骤1:5-氨基-3-(3-氨基-3-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-6-(2,3-二氯

苯基)吡嗪-2-甲腈(即化合物REX-S054-1)的制备

[0571] 将原料REX-S018-4 (300mg, 1.0mmol), REX-S020-5 (140mg, 1.0mmol), 二异丙基乙胺 (645mg, 5.0mmol) 和二甲氨基吡啶 (122mg, 1.0mmol). 溶解在二氧六环 (100mL) 中, 氮气置换, 于100℃反应18小时; 反应结束后倾入到50mL水中, 用乙酸乙酯萃取, 干燥、浓缩、硅胶柱色谱分离, 得到化合物REX-S054-1 (260mg, 0.64mmol), 收率: 64.0%。

[0572] 步骤2: 5-氨基-3-(3-氨基-3-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-羧酸(即化合物REX-S054)的制备

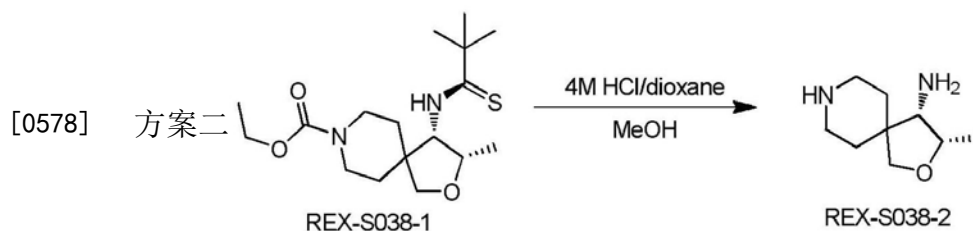
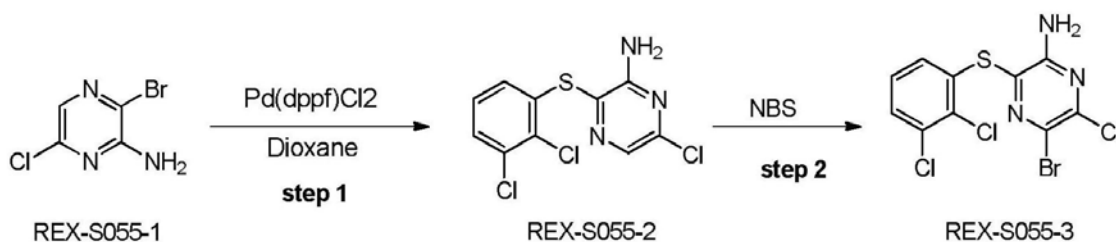
[0573] 将原料REX-S054-1 (100mg, 0.25mmol), 5N氢氧化钠 (1mL, 5.75mmol) 溶解在甲醇 (5mL) 中, 氮气置换, 于100℃反应10小时; 反应结束后倾入到50mL水中, 调节pH=4-5, 用乙酸乙酯萃取, 干燥、浓缩、硅胶柱色谱分离, 得到化合物REX-S054 (20mg), 收率: 26.5%。

[0574] MS<sub>m/z</sub> [ESI]: 423.3 [M+1]。

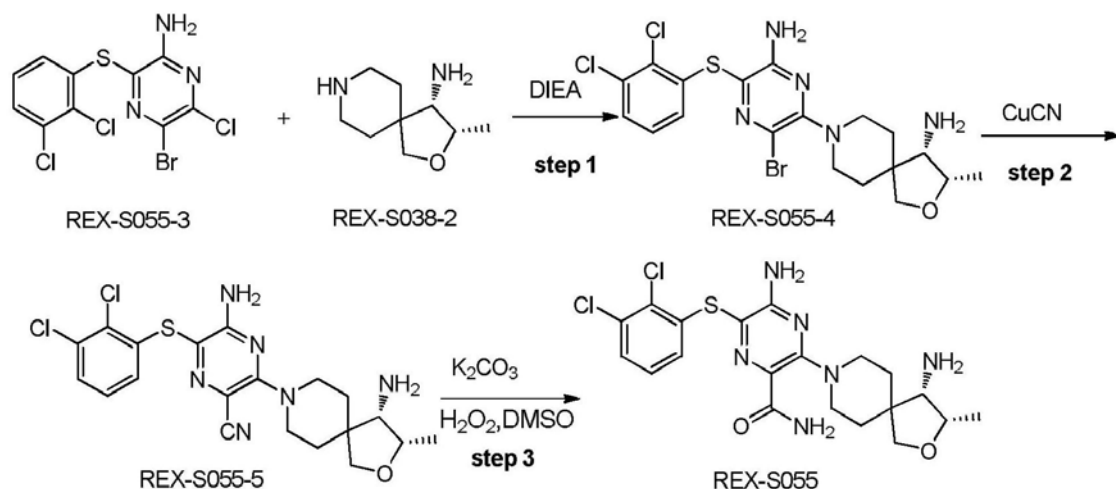
[0575] <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ=8.00 (s, 2H), 7.68-7.66 (m, 1H), 7.43-7.41 (m, 2H), 4.51 (s, 2H), 2.21-2.13 (m, 2H), 1.94-1.91 (m, 6H), 1.25 (s, 3H)。

[0576] 实施例17、【编号为REX-S055】5-氨基-3-((3S, 4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧代-8-氮杂螺环[4.5]癸烷-8-基)-6-((2,3-二氯苯基)硫代)吡嗪-2-甲酰胺的制备

[0577] 方案一



[0579] 方案三



[0580] 合成方案1: 5-溴-6-氯-3-((2,3-二氯苯基)硫代)吡嗪-2-胺(即化合物REX-S055-

## 3) 的制备

[0581] 步骤1:6-氯-3-((2,3-二氯苯基)硫代)吡嗪-2-胺(即化合物REX-S055-2)的制备

[0582] 将原料3-溴-6-氯吡嗪-2-胺(即化合物REX-S055-2, 2.0g, 9.6mmol), 2,3-二氯苯硫酚(2.6g, 14.5mmol)溶解在二氧六环(100mL)中,同时将磷酸钾(6.1g, 28.8mmol), 1,10-邻菲咯啉(180mg, 1.0mmol)和碘化亚铜(190mg, 1.0mmol)缓慢加入到反应体系中,加完后氮气置换,于80℃反应18小时;反应结束后倾入到100mL水中,用乙酸乙酯萃取,干燥、浓缩、硅胶柱色谱分离,得到化合物REX-S055-2(1.6g, 5.2mmol),收率:54%。

[0583] 步骤2:5-溴-6-氯-3-((2,3-二氯苯基)硫代)吡嗪-2-胺(即化合物REX-S055-3)的制备

[0584] 将原料REX-S055-2(1.5g, 4.9mmol)和溴代丁二酰亚胺(1.3g, 7.3mmol)溶解在N,N-二甲基甲酰胺(50mL)中,氮气置换,于25℃反应1小时;反应结束后倾入到100mL水中,用乙酸乙酯萃取,干燥、浓缩、硅胶柱色谱分离,得到化合物REX-S055-3(1.6g, 4.2mmol),收率:85%。

[0585] 合成方案2:(3S,4S)-3-甲基-2-氧代-8-氮杂螺环[4.5]癸烷-4-胺(即化合物REX-S038-2)的制备

[0586] 如本实施例提供的合成路线所述,参照实施例9之合成方案2的方法制备,得到化合物REX-S038-2,收率:99%。

[0587] 合成方案3:5-氨基-3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧代-8-氮杂螺环[4.5]癸烷-8-基)-6-((2,3-二氯苯基)硫代)吡嗪-2-甲酰胺(即化合物REX-S055)的制备

[0588] 步骤1:(3S,4S)-8-(6-氨基-3-溴-5-((2,3-二氯苯基)硫代)吡嗪-2-基)-3-甲基-2-氧代-8-氮杂螺环[4.5]癸烷-4-胺(即化合物REX-S055-4)的制备

[0589] 将原料REX-S055-3(500mg, 1.3mmol), REX-S038-2(312mg, 1.3mmol), 二异丙基乙胺(503mg, 3.9mmol)和二甲氨基吡啶(73mg, 0.6mmol)溶解在二氧六环(100mL)中,氮气置换,于100℃反应18小时;反应结束后倾入到50mL水中,用乙酸乙酯萃取,干燥、浓缩、硅胶柱色谱分离,得到化合物REX-S055-4(650mg, 1.25mmol),收率:96.9%。

[0590] 步骤2:5-氨基-3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧代-8-氮杂螺环[4.5]癸烷-8-基)-6-((2,3-二氯苯基)硫代)吡嗪-2-甲腈(即化合物REX-S055-5)的制备

[0591] 将原料REX-S055-4(650mg, 1.25mmol)和氰化亚铜(225mg, 2.5mmol)溶解在N,N-二甲基甲酰胺(50mL)中,氮气置换,于100℃反应2小时;反应结束后倾入到200mL水中,用乙酸乙酯萃取,干燥、浓缩、硅胶柱色谱分离,得到化合物REX-S055-5(130mg, 0.28mmol),收率:22.4%。

[0592] 步骤3:5-氨基-3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧代-8-氮杂螺环[4.5]癸烷-8-基)-6-((2,3-二氯苯基)硫代)吡嗪-2-甲酰胺(即化合物REX-S055)的制备

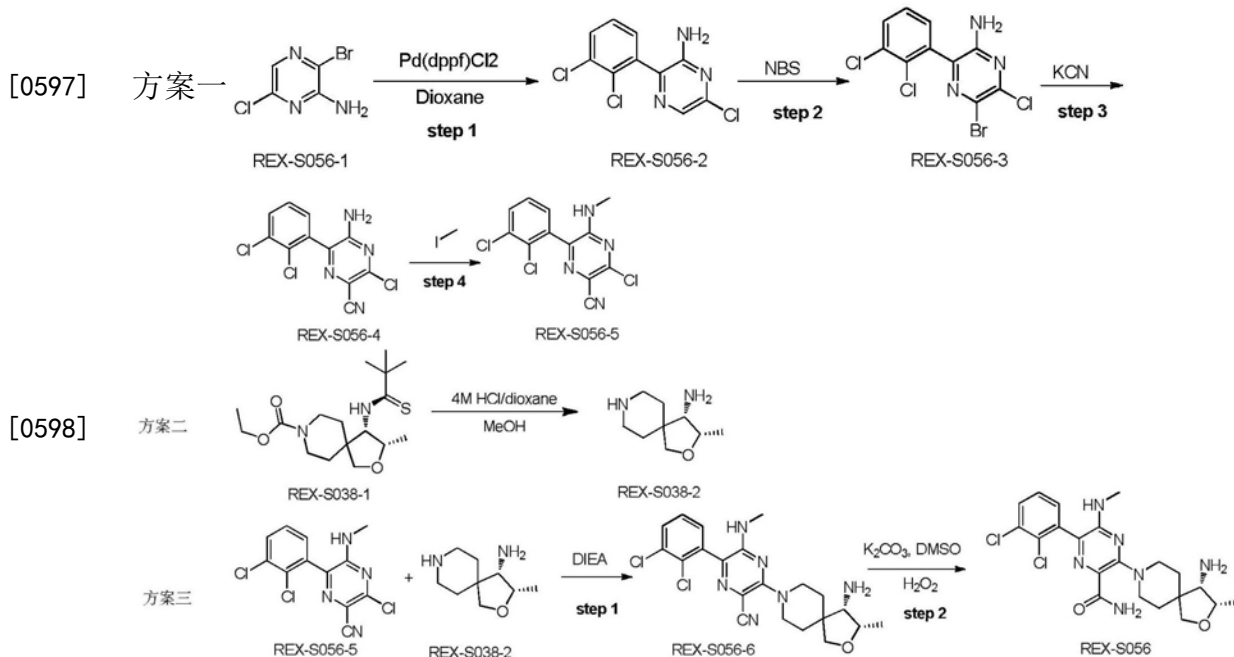
[0593] 将原料REX-S055-5(130mg, 0.28mmol), 碳酸钾(77mg, 0.56mmol)溶解在二甲基亚砜(3mL)中,于0~5℃缓慢加入30%双氧水(3mL),保持温度在0~5℃反应60分钟;反应结束后回温到室温,倾入到50mL水中,用乙酸乙酯萃取,干燥、浓缩、硅胶柱色谱分离,得到化合物REX-S055(21mg, 0.04mmol),收率:15.2%。

[0594] MS<sub>m/z</sub>[ESI]:484.4[M+1]。

[0595] <sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):δ=7.36(dd, J=8.0, 1.4Hz, 1H), 7.14(t, J=8.0Hz,

1H), 6.80 (dd, J=8.0, 1.4Hz, 1H), 4.33-4.18 (m, 1H), 3.89 (dt, J=29.5, 9.1Hz, 4H), 3.42 (d, J=4.1Hz, 1H), 3.14-2.88 (m, 2H), 2.02-1.79 (m, 3H), 1.64 (d, J=12.5Hz, 1H), 1.30 (s, 3H)。

[0596] 实施例18、【编号为REX-S056】3-((3S, 4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧代-8-氮杂螺环[4.5]癸烷-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-(甲氨基)吡嗪-2-甲酰胺的制备



[0599] 合成方案1: 3-氯-6-(2,3-二氯苯基)-5-(甲氨基)吡嗪-2-甲腈(即化合物REX-S056-5)的制备

[0600] 步骤1: 6-氯-3-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-胺(即化合物REX-S056-2)的制备

[0601] 将原料3-溴-6-氯吡嗪-2-胺(即化合物REX-S056-1, 10.0g, 48.1mmol), 2,3-二氯苯硼酸(13.1g, 48.1mmol)溶解在二氧六环(100mL)中, 同时将碳酸钾(9.9g, 144.3mmol)和Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(3.5g, 4.8mmol)缓慢加入到反应体系中, 加完后氮气置换, 于95℃反应18小时; 反应结束后倾入到500mL水中, 用乙酸乙酯萃取, 干燥、浓缩、硅胶柱色谱分离, 得到化合物REX-S056-2(10.0g, 36.4mmol), 收率: 75.5%。

[0602] 步骤2: 5-溴-6-氯-3-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-胺(即化合物REX-S056-3)的制备

[0603] 将原料REX-S056-2(5.0g, 18.2mmol)和溴代丁二酰亚胺(4.9g, 27.3mmol)溶解在N,N-二甲基甲酰胺(100mL)中, 氮气置换, 于25℃反应1小时; 反应结束后倾入到100mL水中, 用乙酸乙酯萃取, 干燥、浓缩、硅胶柱色谱分离, 得到化合物REX-S056-3(4.0g, 11.3mmol), 收率: 62.1%。

[0604] 步骤3: 5-氨基-3-氯-6-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-甲腈(即化合物REX-S056-4)的制备

[0605] 将原料REX-S056-3(3.0g, 7.6mmol)和氰化亚铜(3.4g, 38.0mmol)溶解在N,N-二甲基甲酰胺(100mL)中, 氮气置换, 于100℃反应2小时; 反应结束后倾入到200mL水中, 用乙酸乙酯萃取, 干燥、浓缩、硅胶柱色谱分离, 得到化合物REX-S056-4(1.8g, 6.0mmol), 收率: 78.9%。

[0606] 步骤4: 3-氯-6-(2,3-二氯苯基)-5-(甲氨基)吡嗪-2-甲腈(即化合物REX-S056-5)

的制备

[0607] 将原料REX-S056-4 (300mg, 1.0mmol) 溶解在四氢呋喃 (200mL) 中, 于0~5℃缓慢加入氢氧化钠 (48mg, 1.2mmol, 60% in oil), 保持温度在0~5℃反应30分钟; 然后缓慢加入碘甲烷 (426mg, 3.0mmol), 保持温度在0~5℃反应2小时; 反应结束后回温到室温, 冷却后倾入200mL水中, 用乙酸乙酯萃取, 干燥、浓缩、硅胶柱色谱分离, 得到REX-S056-5 (120mg, 0.385mmol), 收率: 38.5%。

[0608] 合成方案2: (3S, 4S)-3-甲基-2-氧代-8-氮杂螺环[4.5]癸烷-4-胺 (即化合物REX-S038-2) 的制备

[0609] 如本实施例提供的合成路线所述, 参照实施例9之合成方案2的方法制备, 得到化合物REX-S038-2, 收率: 99%。

[0610] 合成方案3: 3-((3S, 4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧代-8-氮杂螺环[4.5]癸烷-8-基)-6-(2, 3-二氯苯基)-5-(甲氨基)吡嗪-2-甲酰胺 (即化合物REX-S056) 的制备

[0611] 步骤1: 3-((3S, 4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧代-8-氮杂螺环[4.5]癸烷-8-基)-6-(2, 3-二氯苯基)-5-(甲氨基)吡嗪-2-甲腈 (即化合物REX-S056-6) 的制备

[0612] 将原料REX-S056-5 (120mg, 0.385mmol), REX-S038-2 (65.5mg, 0.385mmol), 二异丙基乙胺 (149mg, 1.12mmol) 和二甲氨基吡啶 (24.4mg, 0.2mmol) 溶解在二氧六环 (10mL) 中, 氮气置换, 于100℃反应18小时; 反应结束后倾入到50mL水中, 用乙酸乙酯萃取, 干燥、浓缩、硅胶柱色谱分离, 得到化合物REX-S056-6 (110mg, 0.247mmol), 收率: 64.2%。

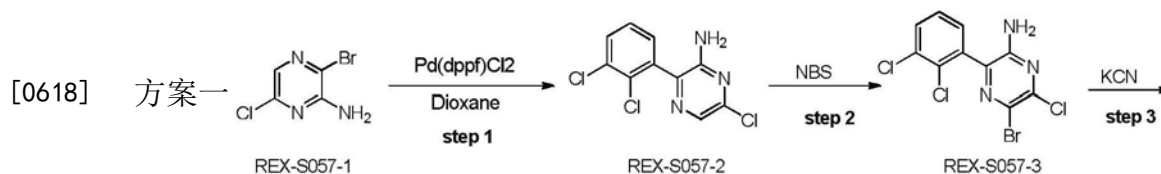
[0613] 步骤2: 3-((3S, 4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧代-8-氮杂螺环[4.5]癸烷-8-基)-6-(2, 3-二氯苯基)-5-(甲氨基)吡嗪-2-甲酰胺 (即化合物REX-S056) 的制备

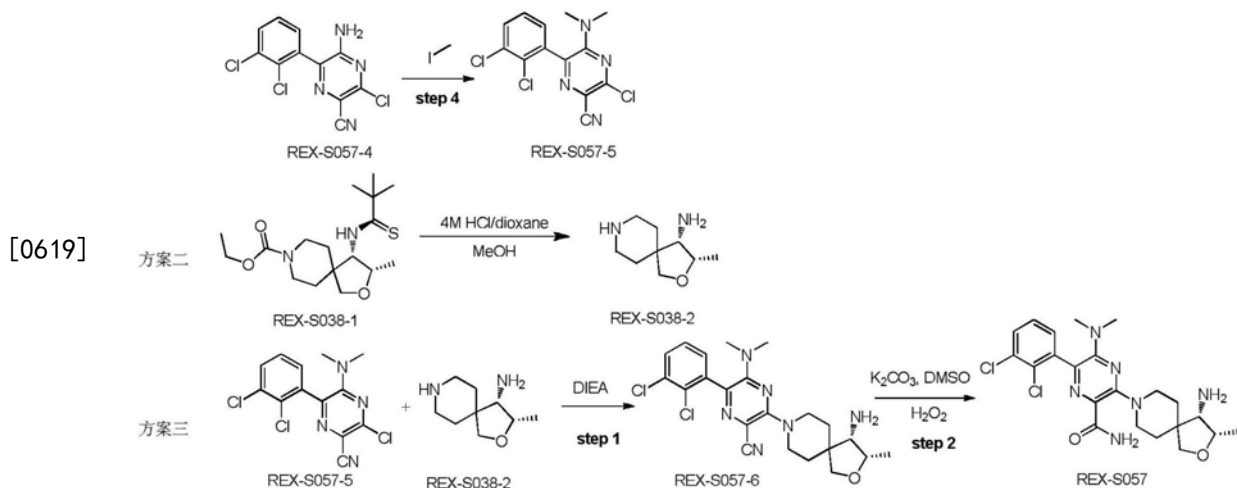
[0614] 将原料REX-S056-6 (110mg, 0.247mmol), 碳酸钾 (68.2mg, 0.494mmol) 溶解在二甲基亚砜 (5mL) 中, 于0~5℃缓慢加入30%双氧水 (4mL), 保持温度在0~5℃反应60分钟; 反应结束后回温到室温, 倾入到50mL水中, 用乙酸乙酯萃取, 干燥、浓缩、硅胶柱色谱分离, 得到化合物REX-S056 (12mg), 收率: 10.5%。

[0615] MS<sub>m/z</sub> [ESI]: 466.3 [M+1]。

[0616] <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 7.96 (s, 3H), 7.71-7.69 (m, 1H), 7.47-7.34 (m, 2H), 7.33 (br, 1H), 6.88 (br, 1H), 6.50 (br, 1H), 4.25-4.19 (m, 1H), 3.91-3.85 (m, 3H), 3.71-3.69 (m, 1H), 3.45-3.42 (m, 1H), 3.08-2.99 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 1.91-1.81 (m, 2H), 1.74-1.70 (m, 1H), 1.59-1.56 (m, 1H), 1.23-1.21 (dd, J = 1.22, 8.0Hz, 3H)。

[0617] 实施例19、【编号为REX-S057】3-((3S, 4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧代-8-氮杂螺环[4.5]癸烷-8-基)-6-(2, 3-二氯苯基)-5-(二甲氨基)吡嗪-2-甲酰胺的制备





[0620] 合成方案1:3-氯-6-(2,3-二氯苯基)-5-(二甲氨基)吡嗪-2-甲腈(即化合物REX-S057-5)的制备

[0621] 步骤1:6-氯-3-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-胺(即化合物REX-S057-2)的制备

[0622] 将原料3-溴-6-氯吡嗪-2-胺(即化合物REX-S057-1, 10.0g, 48.1mmol), 2,3-二氯苯硼酸(13.1g, 48.1mmol)溶解在二氧六环(100mL)中,同时加入碳酸钾(9.9g, 144.3mmol)和Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(3.5g, 4.8mmol)缓慢加入到反应体系中,加完后氮气置换,于95℃反应18小时;反应结束后倾入到500mL水中,用乙酸乙酯萃取,干燥、浓缩、硅胶柱色谱分离,得到化合物REX-S057-2(10.0g, 36.4mmol),收率:75.5%。

[0623] 步骤2:5-溴-6-氯-3-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-胺(即化合物REX-S057-3)的制备

[0624] 将原料REX-S057-2(5.0g, 18.2mmol)和溴代丁二酰亚胺(4.9g, 27.3mmol)溶解在N,N-二甲基甲酰胺(100mL)中,氮气置换,于25℃反应1小时;反应结束后倾入到100mL水中,用乙酸乙酯萃取,干燥、浓缩、硅胶柱色谱分离,得到化合物REX-S057-3(4.0g, 11.3mmol),收率:62.1%。

[0625] 步骤3:5-氨基-3-氯-6-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-甲腈(即化合物REX-S057-4)的制备

[0626] 将原料REX-S057-3(3.0g, 7.6mmol)和氧化亚铜(3.4g, 38.0mmol)溶解在N,N-二甲基甲酰胺(100mL)中,氮气置换,于100℃反应2小时;反应结束后倾入到200mL水中,用乙酸乙酯萃取,干燥、浓缩、硅胶柱色谱分离,得到化合物REX-S057-4(1.8g, 6.0mmol),收率:78.9%。

[0627] 步骤4:3-氯-6-(2,3-二氯苯基)-5-(二甲氨基)吡嗪-2-甲腈(即化合物REX-S057-5)的制备

[0628] 将原料REX-S057-4(300mg, 1.0mmol)溶解在四氢呋喃(200mL)中,于0~5℃缓慢加入氢化钠(48mg, 1.2mmol, 60% in oil),保持温度在0~5℃反应30分钟;然后缓慢加入碘甲烷(426mg, 3.0mmol),保持温度在0~5℃反应2小时;反应结束后回温到室温,冷却后倾入200mL水中,用乙酸乙酯萃取,干燥、浓缩、硅胶柱色谱分离,得到REX-S057-5(150mg, 0.46mmol),收率:46%。

[0629] 合成方案2:(3S,4S)-3-甲基-2-氧代-8-氮杂螺环[4.5]癸烷-4-胺(即化合物REX-S038-2)的制备

[0630] 如本实施例提供的合成路线所述,参照实施例9之合成方案2的方法制备,得到化合物REX-S038-2,收率:99%。

[0631] 合成方案3:3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧代-8-氮杂螺环[4.5]癸烷-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-(二甲氨基)吡嗪-2-甲酰胺(即化合物REX-S057)的制备

[0632] 步骤1:3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧代-8-氮杂螺环[4.5]癸烷-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-(二甲氨基)吡嗪-2-甲腈(即化合物REX-S057-6)的制备

[0633] 将原料REX-S057-5 (150mg, 0.46mmol), REX-S038-2 (79mg, 0.46mmol), 二异丙基乙胺 (178mg, 1.38mmol) 和二甲氨基吡啶 (24.4mg, 0.2mmol) 溶解在二氧六环 (10mL) 中, 氮气置换, 于100℃反应18小时; 反应结束后倾入到50mL水中, 用乙酸乙酯萃取, 干燥、浓缩、硅胶柱色谱分离, 得到化合物REX-S056-6 (180mg, 0.39mmol), 收率:84.5%。

[0634] 步骤2:3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧代-8-氮杂螺环[4.5]癸烷-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-(二甲氨基)吡嗪-2-甲酰胺(即化合物REX-S057)的制备

[0635] 将原料REX-S056-6 (180mg, 0.39mmol), 碳酸钾 (108mg, 0.78mmol) 溶解在二甲基亚砜 (5mL) 中, 于0~5℃缓慢加入30%双氧水 (8mL), 保持温度在0~5℃反应60分钟; 反应结束后回温到室温, 倾入到50mL水中, 用乙酸乙酯萃取, 干燥、浓缩、硅胶柱色谱分离, 得到化合物REX-S057 (70mg), 收率:37.5%。

[0636] MS<sub>m/z</sub>[ESI]: 480.4[M+1]。

[0637] <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 7.63 (dt, J = 8.2, 4.1Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 7.8, 1.6Hz, 1H), 7.43 (t, J = 7.9Hz, 2H), 7.02 (s, 1H), 4.14-3.95 (m, 1H), 3.77-3.53 (m, 3H), 3.55-3.42 (m, 1H), 3.27-3.16 (m, 1H), 2.91 (t, J = 11.3Hz, 1H), 2.77 (s, 6H), 1.78 (dt, J = 18.7, 12.6Hz, 1H), 1.72-1.61 (m, 1H), 1.53 (dd, J = 22.5, 9.1Hz, 3H), 1.06 (dd, J = 14.7, 6.3Hz, 3H)。

[0638] 实施例20磷酸酶活性实验

[0639] 本实验旨在测试化合物对SHP2酶活性的抑制程度, 该抑制程度采用IC<sub>50</sub>这一指标来表示, IC<sub>50</sub>即SHP2酶的活性被抑制50%时的化合物的浓度。

[0640] 采用DiFMUP作为反应底物, 将SHP2酶溶液(在反应液中稀释到0.5nM)与2-P-IRS-1肽(dPEG8)在反应液(50mM 4-羟乙基哌嗪乙磺酸(HEPES), pH7.4, 75mM氯化钠(NaCl), 75mM氯化钾(KCl), 1mM EDTA, 0.05%吐温20, 2%DMSO和5mM二硫苏糖醇(DTT))中共同温育。于室温(25℃)下温育30-60分钟后, 添加25μL的DiFMUP(终浓度为10μM)至反应物中, 开始反应, 将微孔板于室温(25℃)下放置30分钟, 然后用微孔板读数仪检测荧光信号强度(激发光358nm, 发射光455nm)。

[0641] 本发明化合物测得的抑制SHP2酶活性的IC<sub>50</sub>结果见表1。

[0642] 表1实施例化合物的酶学活性测定

[0643]

	SHP2IC <sub>50</sub> (μM)
SHP099	0.044
REX-S017	0.041
REX-S018	0.013
REX-S051	0.014
REX-S053	0.021



REX-S055	0.029
----------	-------

[0644] 实施例21细胞增殖实验

[0645] 本实验通过在甲基纤维素3D (methylcellulose 3D) 培养基中细胞成球形生长, 模拟细胞体内生长状态, 由此来检测本发明化合物对细胞3D增殖的抑制作用。

[0646] 待测化合物: 阳性对照药SHP099、本发明实施例制得的化合物。

[0647] 细胞株: NCI-H358, 贴壁, 培养基为RPMI1640+10%FBS。

[0648] 实验方法:

[0649] 1、细胞培养和接种:

[0650] 收集处于对数生长期的细胞并采用血小板计数器进行细胞计数, 用台盼蓝排斥法检测细胞活力, 确保细胞活力在90%以上。调整细胞浓度, 使得methylcellulose终浓度为0.65%, 混匀静置; 待细胞悬液中无可见气后分别添加180μL细胞悬液至96孔板中。将96孔板中的细胞置于37℃、5%CO<sub>2</sub>、95%湿度条件下培养过夜。

[0651] 2、药物稀释和加药:

[0652] 配制10倍药物溶液, 最高浓度为100μM, 9个浓度, 3.16倍稀释; 在接种有细胞的96孔板中每孔加入20μL药物溶液, 每个药物浓度设置三个复孔, 被测化合物最高浓度为10μM, 9个浓度, 终浓度范围在1nM~10μM; DMSO含量为0.1%。将已加药的96孔板中的细胞置于37℃、5%CO<sub>2</sub>、95%湿度条件下继续培养120小时, 之后进行CTG分析。

[0653] 3、终点读板:

[0654] 融化CTG试剂并平衡细胞板至室温30分钟, 每孔加入100μL的CTG溶液, 在定轨摇床上振动5分钟使细胞裂解, 将细胞板放置于室温20分钟以稳定冷光信号, 读取冷光值。

[0655] 4、数据处理:

[0656] 使用GraphPad Prism 7.0软件分析数据, 利用非线性S曲线回归来拟合数据得出剂量-效应曲线, 并由此计算IC<sub>50</sub>值。

[0657] 细胞存活率(%) =  $(Lum_{待测药} - Lum_{培养液对照}) / (Lum_{细胞对照} - Lum_{培养液对照}) \times 100\%$ 。

[0658] 计算结果见表2。

[0659] 表2实施例化合物对细胞株NCI-H358抑制作用

	SHP2 IC <sub>50</sub> (uM)
SHP099	1.729
REX-S051	0.329
REX-S053	0.461
REX-S055	0.049

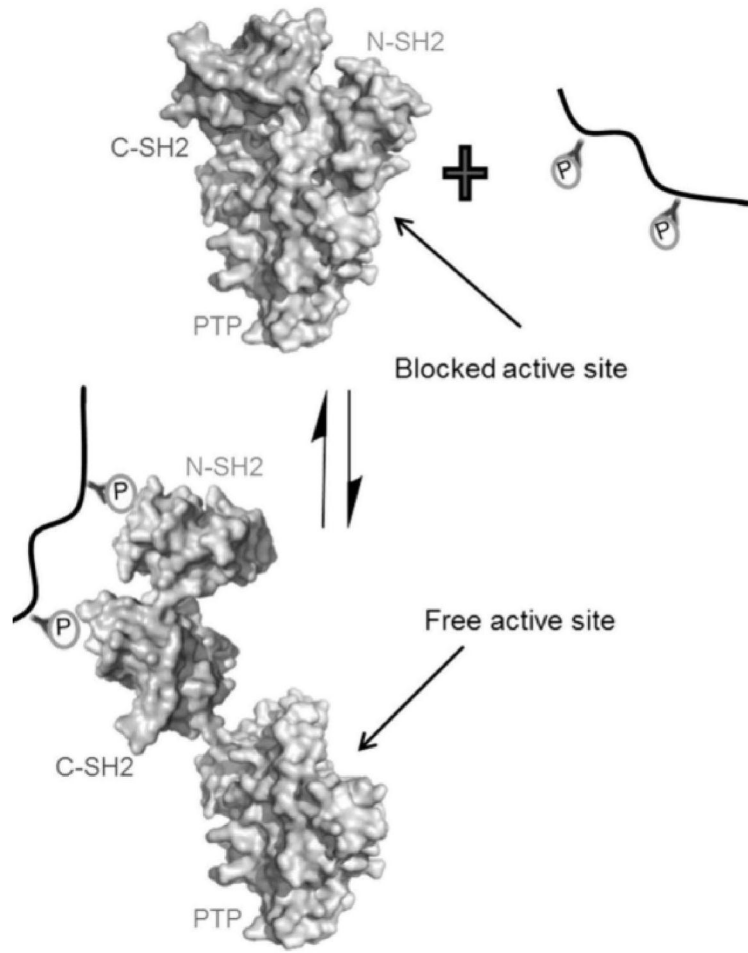


图1