

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2022年3月3日 (03.03.2022)



(10) 国际公布号
WO 2022/042331 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 519/00 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/5383 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2021/112400

(22) 国际申请日: 2021年8月13日 (13.08.2021)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202010866813.4 2020年8月25日 (25.08.2020) CN

(71) 申请人: 四川科伦博泰生物医药股份有限公司 (SICHUAN KELUN-BIOTECH BIOPHARMACEUTICAL CO., LTD.) [CN/CN]; 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技产业开发园区新华大道二段666号, Sichuan 611138 (CN)。

(72) 发明人: 田强(TIAN, Qiang); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技产业开发园区新华大道二段666号, Sichuan 611138 (CN)。 易磊(YI, Lei); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技产业开发园区新华大道二段666号, Sichuan 611138 (CN)。 王波(WANG, Bo); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技产业开发园区新华大道二段666号, Sichuan 611138 (CN)。 王太津(WANG, Taijin); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技产业开发园区新华大道二段666号, Sichuan 611138 (CN)。 刘谦(LIU, Qian); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技产业开发园区新华大道二段666号, Sichuan 611138 (CN)。 陈慧萍(CHEN, Huiping); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技产业开发园区新华大道二段666号, Sichuan 611138 (CN)。 杨禹(YANG, Yu); 中国四川省成都市温江区海峡两岸

岸科技产业开发园区新华大道二段666号, Sichuan 611138 (CN)。 宋宏梅(SONG, Hongmei); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技产业开发园区新华大道二段666号, Sichuan 611138 (CN)。 薛彤彤(XUE, Tongtong); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技产业开发园区新华大道二段666号, Sichuan 611138 (CN)。 王晶翼(WANG, Jingyi); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技产业开发园区新华大道二段666号, Sichuan 611138 (CN)。

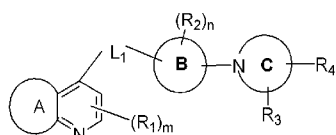
(74) 代理人: 北京永新同创知识产权代理有限公司(NTD UNIVATION INTELLECTUAL PROPERTY AGENCY LTD.); 中国北京市东城区北三环东路36号北京环球贸易中心C座10层, Beijing 100013 (CN)。

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

(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT,

(54) Title: HETEROCYCLIC COMPOUND, AND PREPARATION METHOD THEREFOR AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 杂环化合物及其制备方法和用途



(I)

(57) Abstract: The present invention relates to a heterocyclic compound, and a preparation method therefor and the use thereof. Specifically, the present invention relates to a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, an ester, a stereoisomer, a tautomer, a polymorph, a solvate, an N-oxide, an isotopically labelled compound, a metabolite, or a prodrug thereof, a preparation method therefor, a pharmaceutical composition containing the compound, and the use thereof in the prevention and treatment of related diseases.

(57) 摘要: 本发明涉及杂环化合物及其制备方法和用途。具体地, 本发明涉及式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记的化合物、代谢物或前药、其制备方法、包含其的药物组合物及其在预防和治疗相关疾病中的用途。

WO 2022/042331 A1

RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布：

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

杂环化合物及其制备方法和用途

5 技术领域

本发明属于药物化学领域，并且具体地涉及一种用作 SHP2 (src homology 2 domain containing phosphotyrosine phosphatase 2)抑制剂的取代吡嗪化合物、其制备方法、药物组合物及其在治疗 SHP2 酶相关疾病(在本文中称作“SHP2 磷酸酶相关疾病”或“SHP2 相关疾病”)中的用途。

10 背景技术

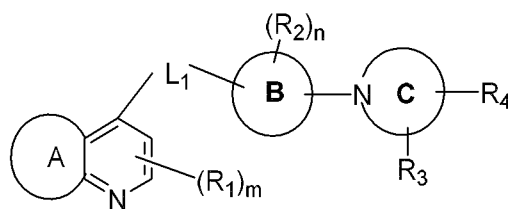
SHP2是一种由基因PTPN11编码的蛋白酪氨酸磷酸酶，是PTP家族胞内非受体成员，其催化蛋白质酪氨酸去磷酸化反应。SHP2具有两个N末端SH2 (Src homology 2)结构域(N-SH2和C-SH2)、催化结构域(PTP)和一个富含脯氨酸基团和酪氨酸磷酸化位点的C-末端尾巴。这两个SH2结构域控制SHP2的亚细胞定位和功能调节。在未激活状态下，SHP2处于自抑制状态，N-SH2与PTP相互结合抑制了磷酸酶活性。然而在生长因子、细胞因子或炎症因子，如血小板源性生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)和FGF等刺激下，磷酸化酪氨酸残基Tyr542, Tyr580, 与N-SH2结合，PTP结构域的催化活性位点暴露，进而解除自抑制状态，激活了SHP2的PTP活性，从而引发由酪氨酸磷酸化所启动的信号传导级联反应。

SHP2在人体中广泛表达，参与Ras-Erk, PI3K-Akt, Jak-Stat, Met, FGFR, EGFR和NF- κ B 等多条信号通路，进而调节细胞增殖、分化、迁移、凋亡等生理学功能。SHP2的激活突变体与多种疾病的发生相关，如努南综合征(Noonan syndrome)、乳腺癌、黑色素瘤。SHP2的过表达会增加慢性粒细胞白血病、肥大细胞增多症、恶性胶质瘤、肺癌和乳腺癌等癌症的风险，提示SHP2在不同类型癌症及癌症的不同发展阶段中有广泛的作用。因此，有必要使用SHP2磷酸酶抑制剂化合物和用这些化合物治疗癌症和其他疾病。

目前已发现嘧啶酮类、吡嗪类、羧酸类、醌类、喹啉类和吡啶类等化合物具有抑制SHP2活性的功能(例如，见WO2018013597A1)，但本领域仍然亟需新的SHP2抑制剂，特别是具有高活性以及其他优异性质的SHP2抑制剂。我们研究发现一类吡嗪化合物具有较高的SHP2酶抑制活性，展示出良好的应用前景。

30 发明概述

在本发明的实施方案中，本发明提供式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、*N*-氧化物、同位素标记的化合物、代谢物或前药：



式I

35 其中，

L₁ 选自单键和-S-；

环 A 选自 9-12 元螺杂环，其任选地被一个或多个（例如 1、2、3 或 4 个）选自氢、卤素、氰基、羟基、氧代基、氨基、-O-(C₁₋₆ 烷基)、-O-(C₃₋₆ 环烷基)、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环烷基、-C(=O)-C₁₋₆ 烷基、-C(=O)-O-C₁₋₆ 烷基、-C(=O)-NH-C₁₋₆ 烷基、-NH-C(=O)-O-C₁₋₆ 烷基、-S(=O)₂-C₁₋₆ 烷基和-S(=O)₂-C₃₋₆ 环烷基的取代基取代；所述烷基、环烷基、杂环烷基各自任选地被一个或多个选自羟基、卤素、氰基和-O-(C₁₋₆ 烷基)的取代基取代；

40 各 R₁ 独立地选自氢、卤素、氰基、羟基、氨基、-O-(C₁₋₆ 烷基)、-O-(C₃₋₆ 环烷基)、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环烷基、-NH-C(=O)-O-C₁₋₆ 烷基；所述烷基、环烷基、杂环烷基各自任选地被一个或多个选自羟基、卤素、氰基和-O-(C₁₋₆ 烷基)的取代基取代；

环 B 选自 5-10 元杂芳环和 5-6 元杂环；

各 R₂ 独立地选自氢、卤素、C₁₋₆ 烷基、氧代基、氨基、氰基、-C(=O)-NH₂、-NH-C(=O)-O-C₁₋₆ 烷基、-S(=O)₂-C₁₋₆ 烷基、-S(=O)₂-C₃₋₆ 环烷基；所述烷基、环烷基各自任选地被一个或多个选自羟基、

5 卤素、氰基和-O-(C₁₋₆ 烷基)的取代基取代；
环 C 为 4-16 元含氮杂环；

R₃、R₄ 各自独立地选自氢、氨基、卤素、氰基、羟基、氧代基、-O-(C₁₋₆ 烷基)、-O-(C₃₋₆ 环烷基)、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环烷基、-C₂₋₆ 烯基、-C₂₋₆ 炔基、C₅₋₁₀ 芳基、C₅₋₁₀ 杂芳基、-C₁₋₆ 亚烷基-C₃₋₆ 环烷基、-C₁₋₆ 亚烷基-(3-6 元杂环烷基)、-C(=O)-C₁₋₆ 烷基、-C(=O)-C₃₋₆ 环烷基、-C(=O)-(3-6 元杂环烷基)、-C(=O)-O-C₁₋₆ 烷基、-S(=O)₂-C₁₋₆ 烷基、-S(=O)₂-C₃₋₆ 环烷基、-S(=O)₂-(3-6 元杂环烷基)、-NH-C(=O)-C₁₋₆ 烷基、-C(=O)-NH₂ 和 -C(=O)-NH-C₁₋₆ 烷基；所述烷基、环烷基、杂环烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基各自任选地被一个或多个选自羟基、卤素、氰基、氨基、-O-(C₁₋₆ 烷基)、-O-(卤代 C₁₋₆ 烷基)、-O-(3-6 元杂环烷基)、-S(=O)₂-C₁₋₆ 烷基、-S(=O)₂-C₃₋₆ 环烷基、C₂₋₆ 烯烃、C₂₋₆ 炔基、氧代基、C₃₋₆ 环烷基和 3-6 元杂环烷基的取代基取代；

m、n 各自独立地选自 0、1 和 2。

15

在本发明的实施方案中，本发明提供一种药物组合物，其包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记的化合物、代谢物或前药以及一种或多种药学上可接受的载体。

在本发明的实施方案中，本发明提供式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记的化合物、代谢物或前药或者本发明的药物组合物在制备用于预防或治疗 SHP2 磷酸酶相关疾病的药物中的用途。

在本发明的实施方案中，本发明提供一种用于预防或治疗 SHP2 磷酸酶相关疾病的方法，所述方法包括向有此需要的个体给药式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记的化合物、代谢物或前药或者本发明的药物组合物。

在本发明的实施方案中，本发明提供式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记的化合物、代谢物或前药或者本发明的药物组合物，用于预防或治疗 SHP2 磷酸酶相关疾病。

在本发明的优选实施方案中，所述 SHP2 磷酸酶相关疾病为对 SHP2 磷酸酶抑制敏感或有响应的疾病。在本发明的优选实施方案中，所述 SHP2 磷酸酶相关疾病为肿瘤类病症，包括但不限于实体和血液恶性肿瘤。

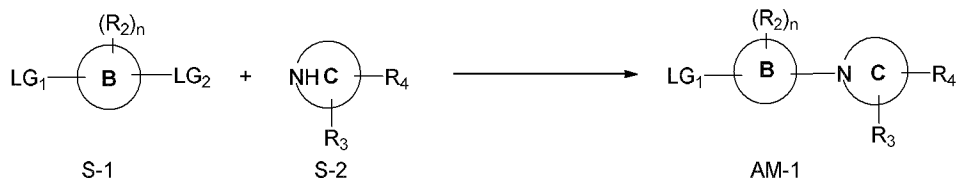
在本发明的优选实施方案中，所述 SHP2 磷酸酶相关疾病为肺癌或食管癌。

在本发明的实施方案中，本发明进一步提供式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、同位素标记的化合物、代谢物或前药或者本发明的药物组合物与另外的治疗方法组合用于预防或治疗 SHP2 磷酸酶相关疾病的方法，所述另外的治疗方法包括但不限于：放射疗法、化疗疗法，免疫疗法或其组合。

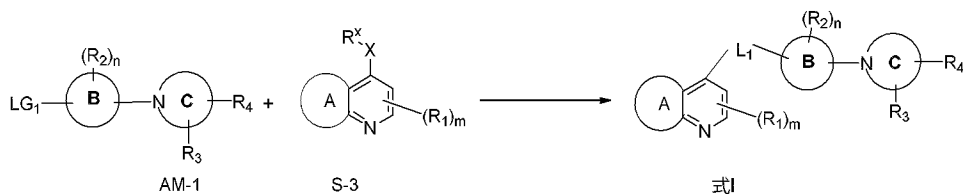
35

在本发明的实施方案中，本发明提供式(I)的化合物的制备方法，所述方法包括以下步骤：
方法 A：

40 1. 使式 S-1 的化合物与式 S-2 的化合物发生缩合或者取代反应以生成式 AM-1 的化合物；

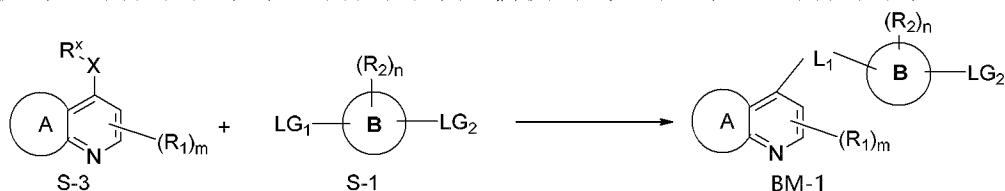


2. 使式 AM-1 的化合物与式 S-3 的化合物发生偶联反应，随后进行脱保护和/或功能基团转化生成式(I)的化合物；

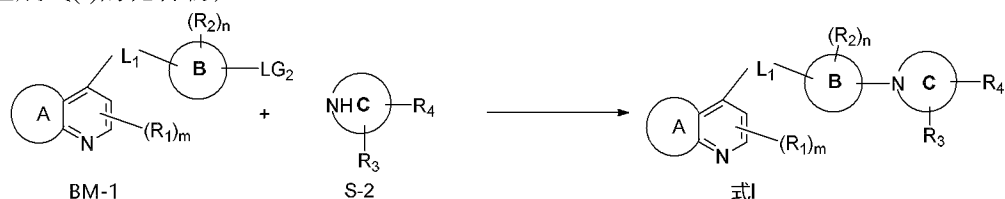


方法 B:

1. 使式 S-1 的化合物与式 S-3 的化合物发生偶联反应以生成式 BM-1 的化合物;



2. 使式 BM-1 的化合物与式 S-2 的化合物发生取代或者偶联反应, 随后进行脱保护和/或功能基团转化生成式(I)的化合物;



其中, LG₁ 和 LG₂ 各自独立地表示离去基团;

X 表示硫或者单键;

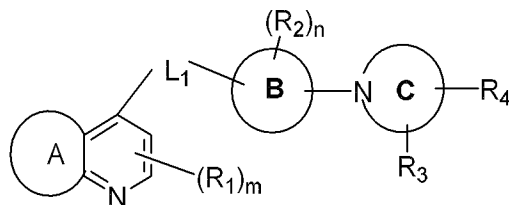
R^x 表示 H 或离去基团;

环 A、环 B、环 C、L₁、R₁、R₂、R₃、R₄、m 和 n 如上文所定义。

发明详述

本发明的化合物

在本发明的实施方案中, 本发明提供式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记的化合物、代谢物或前药:



式I

其中,

L₁ 选自单键和-S-;

环 A 选自 9-12 元螺杂环, 其任选地被一个或多个 (例如 1、2、3 或 4 个) 选自氢、卤素、氰基、羟基、氧代基、氨基、-O-(C₁₋₆ 烷基)、-O-(C₃₋₆ 环烷基)、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环烷基、-C(=O)-C₁₋₆ 烷基、-C(=O)-O-C₁₋₆ 烷基、-C(=O)-NH-C₁₋₆ 烷基、-NH-C(=O)-O-C₁₋₆ 烷基、-S(=O)₂-C₁₋₆ 烷基和 -S(=O)₂-C₃₋₆ 环烷基的取代基取代; 所述烷基、环烷基、杂环烷基各自任选地被一个或多个选自羟基、卤素、氰基和 -O-(C₁₋₆ 烷基) 的取代基取代;

各 R₁ 独立地选自氢、卤素、氰基、羟基、氨基、-O-(C₁₋₆ 烷基)、-O-(C₃₋₆ 环烷基)、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环烷基、-NH-C(=O)-O-C₁₋₆ 烷基; 所述烷基、环烷基、杂环烷基各自任选地被一个或多个选自羟基、卤素、氰基和 -O-(C₁₋₆ 烷基) 的取代基取代;

环 B 选自 5-10 元杂芳环和 5-6 元杂环;

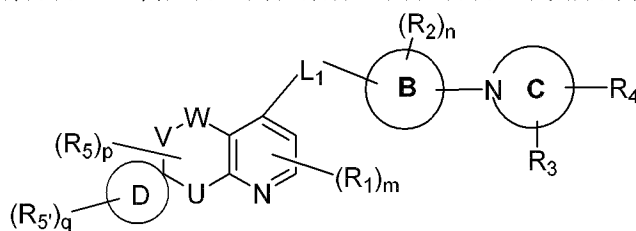
各 R₂ 独立地选自氢、卤素、C₁₋₆ 烷基、氧代基、氨基、氰基、-C(=O)-NH₂、-NH-C(=O)-O-C₁₋₆ 烷基、-S(=O)₂-C₁₋₆ 烷基、-S(=O)₂-C₃₋₆ 环烷基; 所述烷基、环烷基各自任选地被一个或多个选自羟基、卤素、氰基和 -O-(C₁₋₆ 烷基) 的取代基取代;

环 C 为 4-16 元含氮杂环；

R_3 、 R_4 各自独立地选自氢、氨基、卤素、氰基、羟基、氧代基、-O-(C_{1-6} 烷基)、-O-(C_{3-6} 环烷基)、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、- C_{2-6} 烯基、- C_{2-6} 炔基、 C_{5-10} 芳基、 C_{5-10} 杂芳基、- C_{1-6} 亚烷基- C_{3-6} 环烷基、- C_{1-6} 亚烷基-(3-6 元杂环烷基)、-C(=O)- C_{1-6} 烷基、-C(=O)- C_{3-6} 环烷基、-C(=O)-(3-6 元杂环烷基)、-C(=O)-O- C_{1-6} 烷基、-S(=O)₂- C_{1-6} 烷基、-S(=O)₂- C_{3-6} 环烷基、-S(=O)₂-(3-6 元杂环烷基)、-NH-C(=O)- C_{1-6} 烷基、-C(=O)-NH₂ 和 -C(=O)-NH- C_{1-6} 烷基；所述烷基、环烷基、杂环烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基各自任选地被一个或多个选自羟基、卤素、氰基、氨基、-O-(C_{1-6} 烷基)、-O-(卤代 C_{1-6} 烷基)、-O-(3-6 元杂环烷基)、-S(=O)₂- C_{1-6} 烷基、-S(=O)₂- C_{3-6} 环烷基、 C_{2-6} 烯烃、 C_{2-6} 炔基、氧代基、 C_{3-6} 环烷基和 3-6 元杂环烷基的取代基取代；

m 、 n 各自独立地选自 0、1 和 2。

在部分实施方案中，本发明提供式(II)的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、*N*-氧化物、同位素标记的化合物、代谢物或前药：



式II

其中，环 D 选自 C_{3-6} 碳环和 3-6 元杂环；

R_5 、 R_5' 各自独立地选自氢、卤素、氰基、羟基、氧代基、氨基、-O-(C_{1-6} 烷基)、-O-(C_{3-6} 环烷基)、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、-C(=O)- C_{1-6} 烷基、-C(=O)-O- C_{1-6} 烷基、-C(=O)-NH- C_{1-6} 烷基、-NH-C(=O)-O- C_{1-6} 烷基、-S(=O)₂- C_{1-6} 烷基和 -S(=O)₂- C_{3-6} 环烷基；所述烷基、环烷基、杂环烷基各自任选地被一个或多个选自羟基、卤素、氰基和 -O-(C_{1-6} 烷基)的取代基取代；

U、V、W 各自独立地选自单键、-CH₂-、-O-、-N(R_6)-、-CH₂O-、-OCH₂-、-CH₂N(R_6)-、-N(R_6)CH₂-、-C(=O)-、-C(=O)N(R_6)-、-N(R_6)C(=O)-、-C(=O)O-和 -OC(=O)-；

R_6 选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、-C(=O)- C_{1-6} 烷基、-C(=O)-O- C_{1-6} 烷基，所述烷基、环烷基、杂环烷基各自任选地被一个或多个选自羟基、卤素、氰基、-O-(C_{1-6} 烷基)的取代基取代；

p 、 q 各自独立地选自 0、1 和 2；

L_1 、环 B、环 C、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 m 和 n 如通式 I 中所定义。

在部分实施方案中，本发明提供的式(I)或式(II)化合物中，环 B 为 6-9 元杂芳环或 5-6 元杂环。

在部分实施方案中，本发明提供的式(I)或式(II)化合物中，环 B 为 6 元杂芳环、9 元杂芳环或 6 元杂环。

在部分实施方案中，本发明提供的式(I)或式(II)化合物中，环 B 为吡嗪基、嘧啶酮基或 9 元杂芳环。

在部分实施方案中，本发明提供的式(I)或式(II)化合物中，环 B 为吡嗪基、吡唑并吡嗪基或咪唑并嘧啶基。

在部分实施方案中，本发明提供的式(I)或式(II)化合物中，各 R_2 独立地选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、氧代基、氨基、氰基、-C(=O)-NH₂；所述烷基各自任选地被一个或多个选自氢、羟基、卤素、氰基的取代基取代。

在部分实施方案中，本发明提供的式(I)或式(II)化合物中，各 R_2 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、-CH₂-OH、-CH₂F、-CH₂CHF₂、-CH₂CH₂F、-C(=O)-NH₂、氧代基、氨基；

在部分实施方案中，本发明提供的式(I)或式(II)化合物中，各 R_2 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、-CH₂-OH、氧代基和氨基。

在部分实施方案中，本发明提供的式(I)或式(II)化合物中，各 R_2 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、-CH₂-OH 和氨基。

在部分实施方案中，本发明提供的式(I)或式(II)化合物中，各 R_2 独立地选自氢、甲基、-CH₂-OH 和氨基。

在部分实施方案中，本发明提供的式(I)或式(II)化合物中，各 R_2 独立地选自氢、甲基、乙基、-

CH₂F、-CH₂CHF₂和-CH₂CH₂F。

在部分实施方案中，本发明提供的式(I)或式(II)化合物中，环 B 为 6-9 元杂芳环或 5-6 元杂环烷基；

5 各 R₂ 独立地选自氢、卤素、C₁₋₆ 烷基、氧代基、氨基、氰基和-C(=O)-NH₂；所述的烷基任选地被一个或多个选自羟基、卤素、氰基的取代基所取代。

在部分实施方案中，本发明提供的式(I)或式(II)化合物中，环 B 为 6 元杂芳环、9 元杂芳环或 6 元杂环；

各 R₂ 独立地选自氢、卤素、C₁₋₆ 烷基、氧代基、氨基、氰基和-C(=O)-NH₂；所述的烷基任选地被一个或多个选自羟基、卤素、氰基的取代基所取代。

10 在部分实施方案中，本发明提供的式(I)或式(II)化合物中，环 B 为吡嗪基、嘧啶酮基或 9 元杂芳环；

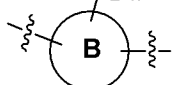
各 R₂ 独立地选自氢、C₁₋₆ 烷基、-CH₂-OH、-CH₂F、-CH₂CHF₂、-CH₂CH₂F、-C(=O)-NH₂、氧代基和氨基。

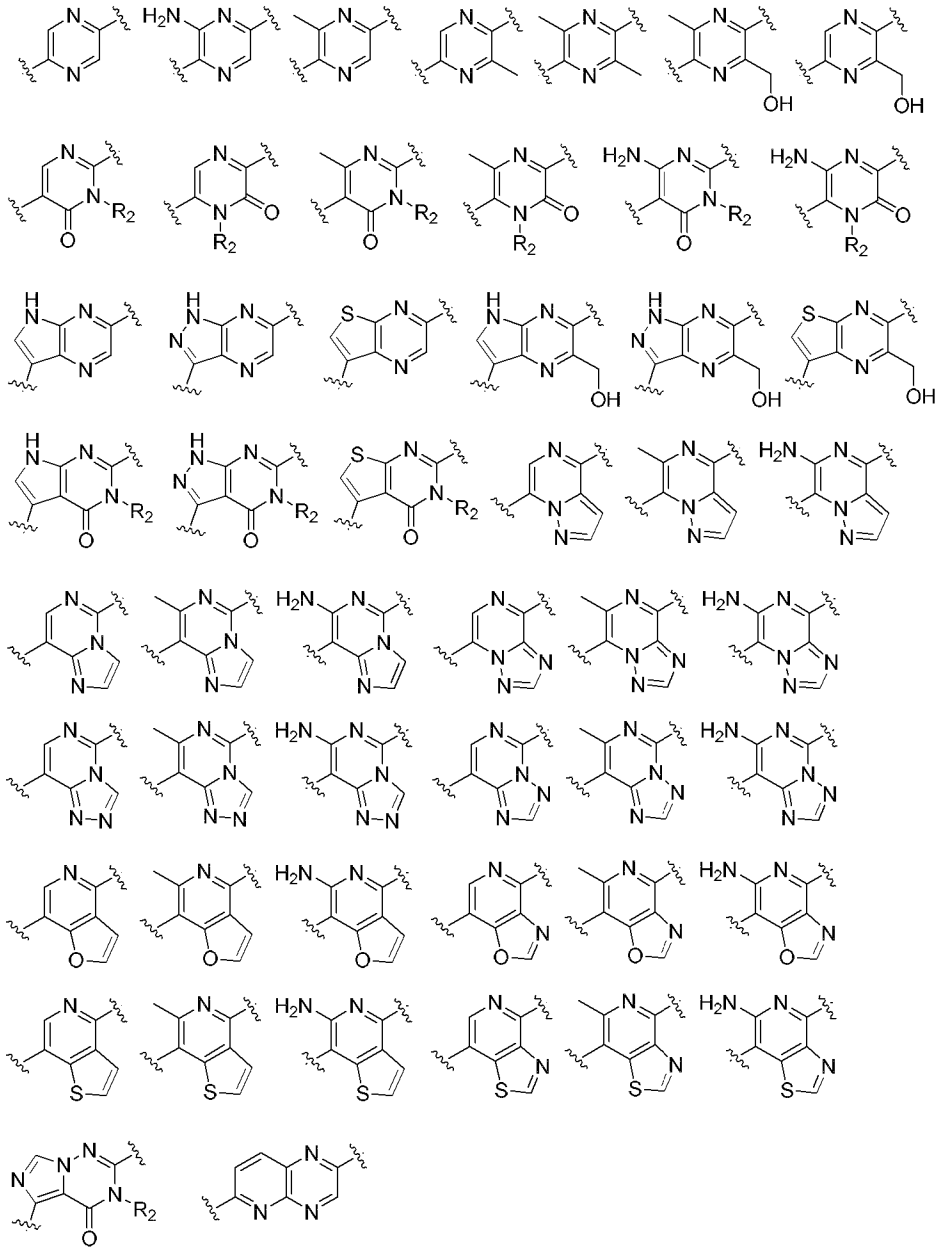
15 在部分实施方案中，本发明提供的式(I)或式(II)化合物中，环 B 为吡嗪基、嘧啶酮基或 9 元杂芳环；

各 R₂ 独立地选自氢、C₁₋₆ 烷基、-CH₂-OH、氧代基和氨基。

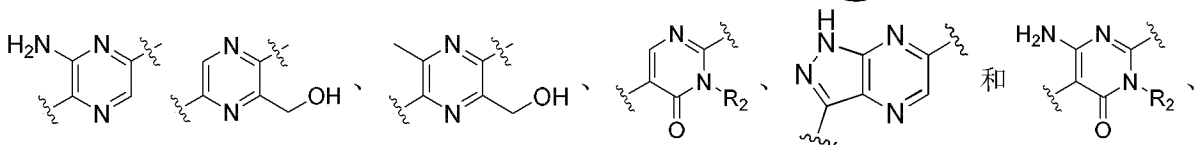
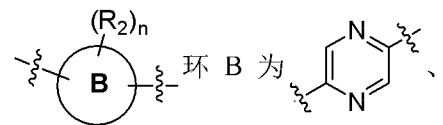
在部分实施方案中，本发明提供的式(I)或式(II)化合物中，环 B 为吡嗪基、吡唑并吡嗪基或咪唑并嘧啶基；

各 R₂ 独立地选自氢、C₁₋₆ 烷基、-CH₂-OH 和氨基。

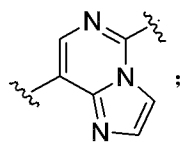
20 在部分实施方案中，本发明提供的式(I)或式(II)化合物中， 选自：



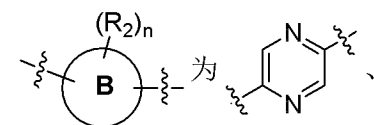
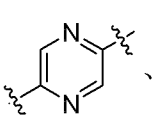
在部分实施方案中，本发明提供的式(I)或式(II)化合物中，

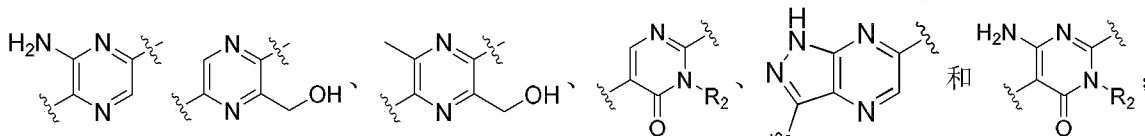


5

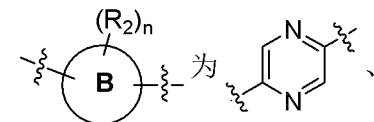
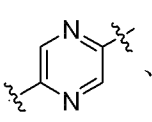


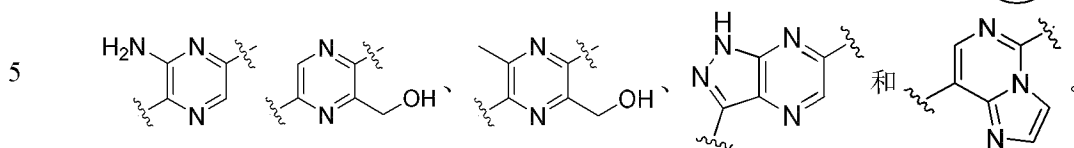
R_2 选自氢、甲基、乙基、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2CHF_2$ 和 $-CH_2CH_2F$ 。

在部分实施方案中，本发明提供的式(I)或式(II)化合物中， 为 

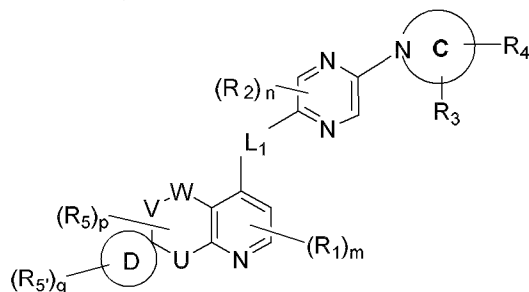


R₂ 选自氢、甲基、乙基、-CH₂F、-CH₂CHF₂ 和 -CH₂CH₂F。

在部分实施方案中，本发明提供的式(I)或式(II)化合物中， 为 



在部分实施方案中，本发明提供式(II-1)的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、*N*-氧化物、同位素标记的化合物、代谢物或前药：



式II-1

10 其中，环 D 选自 C₃₋₆ 碳环和 4-6 元杂环，L₁、环 C、R₁、R₂、R₃、R₄、m 和 n 如通式 I 中所定义，U、V、W、R₅、R_{5'}、p 和 q 如通式 II 中所定义。

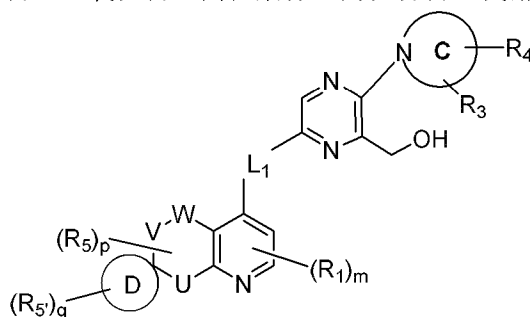
在部分实施方案中，本发明提供的式(II-1)化合物中，各 R₂ 独立地选自氢、卤素、C₁₋₆ 烷基、氧代基、氨基、氰基和 -C(=O)-NH₂；所述烷基各自任选地被一个或多个选自羟基、卤素、氰基的取代基取代。

15 在部分实施方案中，本发明提供的式(II-1)化合物中，各 R₂ 独立地选自氢、C₁₋₆ 烷基、-CH₂-OH、-CH₂F、-CH₂CHF₂、-CH₂CH₂F、-C(=O)-NH₂、氧代基和氨基。

在部分实施方案中，本发明提供的式(II-1)化合物中，各 R₂ 独立地选自氢、C₁₋₆ 烷基、-CH₂-OH、氧代基和氨基。

在部分实施方案中，本发明提供的式(II-1)化合物中，各 R₂ 独立地选自氢、C₁₋₆ 烷基、-CH₂-OH 和氨基。


20 在部分实施方案中，本发明提供式(II-1a)的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、*N*-氧化物、同位素标记的化合物、代谢物或前药：

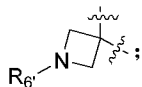


式II-1a

其中，环 D 选自 C₃₋₆ 碳环和 4-6 元杂环，L₁、环 C、R₁、R₃、R₄ 和 m 如通式 I 所定义，U、V、

W、R₅、R_{5'}、p 和 q 如通式 II 中所定义。

在部分实施方案中，本发明提供的式(II-1)或(II-1a)的化合物中，环 D 为 4 元含氧杂环、 或



W 为-O-, U 为-N(R₆)-, V 为-CH₂-; 或者 W 为-N(R₆)-, U 为-N(R₆)-, V 为-C(=O)-;

R₆ 选自氢、C₁₋₃ 烷基、C₃₋₆ 环烷基，所述烷基、环烷基、杂环烷基各自任选地被一个或多个选自羟基、卤素、氰基、-O-(C₁₋₆ 烷基)的取代基取代;


R₆ 选自 C₁₋₃ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环烷基、-C(=O)-C₁₋₆ 烷基、-C(=O)-O-C₁₋₆ 烷基、-C(=O)-NH-C₁₋₆ 烷基、-S(=O)₂-C₁₋₆ 烷基和-S(=O)₂-C₃₋₆ 环烷基; 所述的烷基、环烷基、杂环烷基各自任选地被一个或多个选自羟基、卤素、氰基和-O-(C₁₋₆ 烷基)的取代基取代。

在部分实施方案中，本发明提供式(II-1)或(II-1a)的化合物中，环 D 为 4 元含氧杂环，优选地，



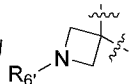
W 为-O-, U 为-N(R₆)-, V 为-CH₂-; 或者 W 为-N(R₆)-, U 为-N(R₆)-, V 为-C(=O)-;

R₆ 选自氢、C₁₋₃ 烷基、C₃₋₆ 环烷基，所述烷基、环烷基、杂环烷基各自任选地被一个或多个选自羟基、卤素、氰基、-O-(C₁₋₆ 烷基)的取代基取代。

在部分实施方案中，本发明提供的式(II-1)或(II-1a)的化合物中，环 D 为, W 为-O-, U 为

-N(R₆)-, V 为-CH₂-; 或者 W 为-N(R₆)-, U 为-N(R₆)-, V 为-C(=O)-;



R₆ 选自氢、C₁₋₃ 烷基、C₃₋₆ 环烷基，所述烷基、环烷基、杂环烷基各自任选地被一个或多个选自羟基、卤素、氰基、-O-(C₁₋₆ 烷基)的取代基取代。

在部分实施方案中，本发明提供式(II-1)或(II-1a)的化合物中，环 D 为, W 为-O-, U

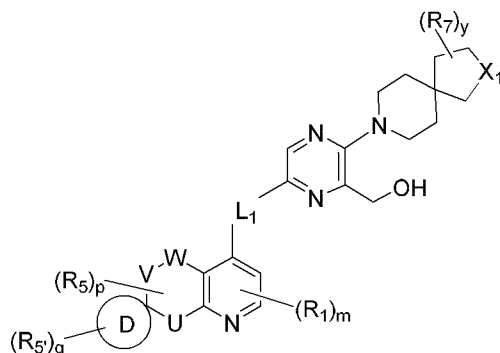
为-N(R₆)-, V 为-CH₂-;

R₆ 选自 C₁₋₃ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环烷基、-C(=O)-C₁₋₆ 烷基、-C(=O)-O-C₁₋₆ 烷基、-C(=O)-NH-C₁₋₆ 烷基、-S(=O)₂-C₁₋₆ 烷基和-S(=O)₂-C₃₋₆ 环烷基; 所述的烷基、环烷基、杂环烷基各自任选地被一个或多个选自羟基、卤素、氰基和-O-(C₁₋₆ 烷基)的取代基取代;

R₆ 选自氢、C₁₋₃ 烷基和 C₃₋₆ 环烷基，所述烷基、环烷基、杂环烷基各自任选地被一个或多个选自羟基、卤素、氰基、-O-(C₁₋₆ 烷基)的取代基取代。

在部分实施方案中，本发明提供式(II-1)或(II-1a)的化合物中，环 D 为 或, W 为-O-, U 为-N(R₆)-, V 为-CH₂-; R₆ 选自氢和 C₁₋₃ 烷基。

在部分实施方案中，本发明提供式(II-1-1)的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记的化合物、代谢物或前药:



式II-1-1

其中，X₁ 选自-O-、-CH₂-和-N(R₈)-;

各 R₇ 独立地选自 C₁₋₆ 烷基和氨基，所述 C₁₋₆ 烷基任选地被一个或多个选自羟基、卤素、氰基、-O-(C₁₋₆ 烷基)、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环烷基、-O-(卤代 C₁₋₆ 烷基)、-S(=O)₂-C₁₋₆ 烷基、氧代基的取代基取代; 或者任意两个 R₇ 和它们共同相连的碳原子形成 3-6 元环烷基或 3-6 元杂环烷基;

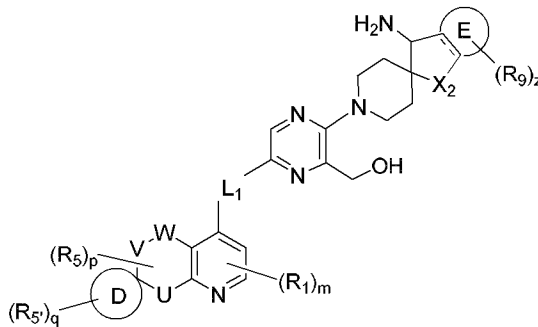
R₈ 选自氢、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环烷基、-C₁₋₆ 亚烷基-C₃₋₆ 环烷基、-C₁₋₆ 亚烷基-(3-6 元杂环烷基)、-C(=O)-C₁₋₆ 烷基、-C(=O)-C₃₋₆ 环烷基、-C(=O)-(3-6 元杂环烷基)、-C(=O)-O-C₁₋₆ 烷基、-S(=O)₂-C₁₋₆ 烷基、-S(=O)₂-C₃₋₆ 环烷基和-S(=O)₂-(3-6 元杂环烷基)；所述烷基、环烷基、杂环烷基各自任选地被一个或多个选自羟基、卤素、氰基、氧代基、-O-(C₁₋₆ 烷基)、C₂₋₆ 烯烃和 C₂₋₆ 炔烃取代基

y 选自 0、1、2 和 3；

环 D、U、V、W、L₁、R₁、R₅、R_{5'}、m、p 和 q 如通式 II 中所定义。

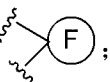
在部分实施方案中，本发明提供的式(II-1-1)的化合物中，X₁ 为-O-。

在部分实施方案中，本发明提供式(II-1-2)的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记的化合物、代谢物或前药：



其中，E 选自 3-6 元杂环、C₃₋₆ 碳环、苯环和 5-6 元杂芳环；

R₉ 各自独立地选自氢、氨基、卤素、氰基、羟基、-O-(C₁₋₆ 烷基)、-O-(C₃₋₆ 环烷基)、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环烷基、-C₂₋₆ 烯基、-C₂₋₆ 炔基、-S(=O)₂-C₁₋₆ 烷基、-S(=O)₂-C₃₋₆ 环烷基、-NH-C(=O)-C₁₋₆ 烷基、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH-C₁₋₆ 烷基；所述烷基、环烷基、杂环烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基各自任选地被一个或多个选自羟基、卤素、氰基、氨基、-O-(C₁₋₆ 烷基)、-O-(卤代 C₁₋₆ 烷基)、-O-(3-6 元杂环烷基)、C₂₋₆ 烯烃、C₂₋₆ 炔烃、羰基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环烷基的取代基取代；

X₂ 选自-O-、-CH₂-、-N(R₈)-、-C(=O)和 ；

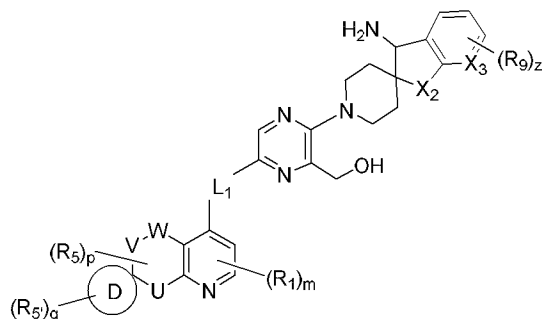
环 F 为 C₃₋₆ 环烷基；所述环烷基任选地被一个或多个选自羟基、卤素、氰基、氨基、-O-(C₁₋₆ 烷基)、-O-(卤代 C₁₋₆ 烷基)和-O-(3-6 元杂环烷基)的取代基取代；

R₈ 选自氢、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环烷基、-C₁₋₆ 亚烷基-C₃₋₆ 环烷基、-C₁₋₆ 亚烷基-(3-6 元杂环烷基)、-C(=O)-C₁₋₆ 烷基、-C(=O)-C₃₋₆ 环烷基、-C(=O)-(3-6 元杂环烷基)、-C(=O)-O-C₁₋₆ 烷基、-S(=O)₂-C₁₋₆ 烷基、-S(=O)₂-C₃₋₆ 环烷基和-S(=O)₂-(3-6 元杂环烷基)；其中所述烷基、环烷基、杂环烷基各自任选地被一个或多个选自羟基、卤素、氰基、氧代基、-O-(C₁₋₆ 烷基)、C₂₋₆ 烯烃和 C₂₋₆ 炔烃取代基取代；

z 选自 0、1、2 或 3；

环 D、U、V、W、L₁、R₁、R₅、R_{5'}、m、p 和 q 如通式 II 中所定义。

在部分实施方案中，本发明提供式(II-1-2a)的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记的化合物、代谢物或前药：



式II-1-2a

其中, X_3 选自 $-CH-$ 和 $-N-$;

X_2 、 R_9 、 z 、环 D 、 U 、 V 、 W 、 L_1 、 R_1 、 R_5 、 R_5' 、 m 、 p 和 q 如通式 II-1-2 中所定义。

在部分实施方案中, 本发明提供式(II-1-2a)的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、 N -氧化物、同位素标记的化合物、代谢物或前药中:

X_2 为 $-O-$ 和 $-CH_2-$;

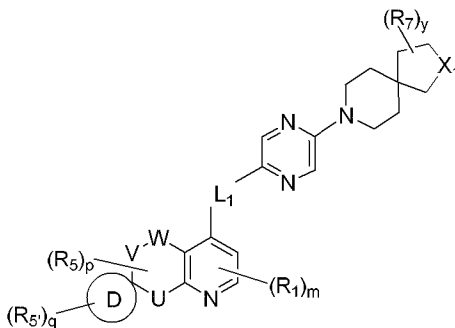
X_3 选自 $-CH-$ 和 $-N-$;

R_9 各自独立地选自氢和卤素;

z 选自 0、1、2 和 3;

环 D 、 U 、 V 、 W 、 L_1 、 R_1 、 R_5 、 R_5' 、 m 、 p 和 q 如通式 II 中所定义。

在部分实施方案中, 本发明提供式(II-1b-1)的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、 N -氧化物、同位素标记的化合物、代谢物或前药:



式II-1b-1

其中, X_1 选自 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 和 $-N(R_8)-$;

各 R_7 独立地选自 C_{1-6} 烷基和氨基, 所述 C_{1-6} 烷基任选地被一个或多个选自羟基、卤素、氰基、 $-O-(C_{1-6}$ 烷基)、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、 $-O-($ 卤代 C_{1-6} 烷基)、 $-S(=O)_2-C_{1-6}$ 烷基、氧代基的取代基取代; 或者任意两个 R_7 和它们共同相连的碳原子形成 3-6 元环烷基或 3-6 元杂环烷基;

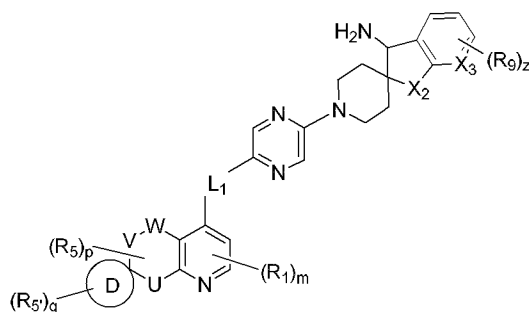
R_8 选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、 $-C_{1-6}$ 亚烷基- C_{3-6} 环烷基、 $-C_{1-6}$ 亚烷基-(3-6 元杂环烷基)、 $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)-C_{3-6}$ 环烷基、 $-C(=O)-(3-6$ 元杂环烷基)、 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-S(=O)_2-C_{1-6}$ 烷基、 $-S(=O)_2-C_{3-6}$ 环烷基和 $-S(=O)_2-(3-6$ 元杂环烷基); 其中所述烷基、环烷基、杂环烷基各自任选地被一个或多个选自羟基、卤素、氰基、氧代基、 $-O-(C_{1-6}$ 烷基)、 C_{2-6} 烯烃和 C_{2-6} 炔烃取代基取代;

y 为 0、1、2 或 3;

环 D 、 U 、 V 、 W 、 L_1 、 R_1 、 R_5 、 R_5' 、 m 、 p 和 q 如通式 II 中所定义。

在部分实施方案中, 本发明提供的式(II-1b-1)的化合物中, X_1 为 $-O-$ 。

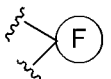
在部分实施方案中, 本发明提供式(II-1b-2)的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、 N -氧化物、同位素标记的化合物、代谢物或前药:



式II-1b-2

其中, X_3 选自-CH-和-N-;

R_9 各自独立地选自氢、氨基、卤素、氰基、羟基、-O-(C_{1-6} 烷基)、-O-(C_{3-6} 环烷基)、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、- C_{2-6} 烯基、- C_{2-6} 炔基、-S(=O)₂- C_{1-6} 烷基、-S(=O)₂- C_{3-6} 环烷基、-NH-C(=O)- C_{1-6} 烷基、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH- C_{1-6} 烷基; 所述烷基、环烷基、杂环烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基各自任选地被一个或多个选自羟基、卤素、氰基、氨基、-O-(C_{1-6} 烷基)、-O-(卤代 C_{1-6} 烷基)、-O-(3-6 元杂环烷基)、 C_{2-6} 烯烃、 C_{2-6} 炔基、羰基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基的取代基取代;

X_2 选自-O-、-CH₂-、-N(R_8)-、-C(=O)和 ;

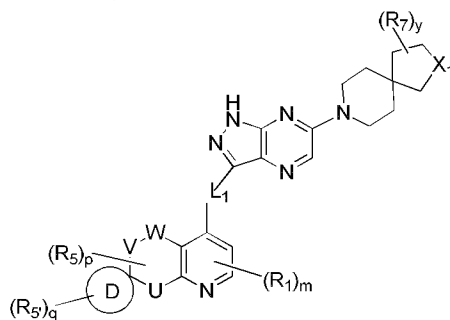
环 F 为 C_{3-6} 环烷基; 所述环烷基任选地被一个或多个选自羟基、卤素、氰基、氨基、-O-(C_{1-6} 烷基)、-O-(卤代 C_{1-6} 烷基)和-O-(3-6 元杂环烷基)的取代基取代;

R_8 选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、- C_{1-6} 亚烷基- C_{3-6} 环烷基、- C_{1-6} 亚烷基-(3-6 元杂环烷基)、-C(=O)- C_{1-6} 烷基、-C(=O)- C_{3-6} 环烷基、-C(=O)-(3-6 元杂环烷基)、-C(=O)-O- C_{1-6} 烷基、-S(=O)₂- C_{1-6} 烷基、-S(=O)₂- C_{3-6} 环烷基和-S(=O)₂-(3-6 元杂环烷基); 其中所述烷基、环烷基、杂环烷基各自任选地被一个或多个选自羟基、卤素、氰基、氧代基、-O-(C_{1-6} 烷基)、 C_{2-6} 烯烃和 C_{2-6} 炔基取代;

z 选自 0、1、2 或 3;

环 D、U、V、W、 L_1 、 R_1 、 R_5 、 R_5' 、 m 、 p 和 q 如通式 II 中所定义。

在部分实施方案中, 本发明提供式(II-2-1)的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、*N*-氧化物、同位素标记的化合物、代谢物或前药:



式II-2-1

其中, X_1 选自-O-、-CH₂-和-N(R_8)-;

各 R_7 独立地选自 C_{1-6} 烷基和氨基, 所述 C_{1-6} 烷基任选地被一个或多个选自羟基、卤素、氰基、-O-(C_{1-6} 烷基)、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、-O-(卤代 C_{1-6} 烷基)、-S(=O)₂- C_{1-6} 烷基、氧代基的取代基取代; 或者任意两个 R_7 和它们共同相连的碳原子形成 3-6 元环烷基或 3-6 元杂环烷基;

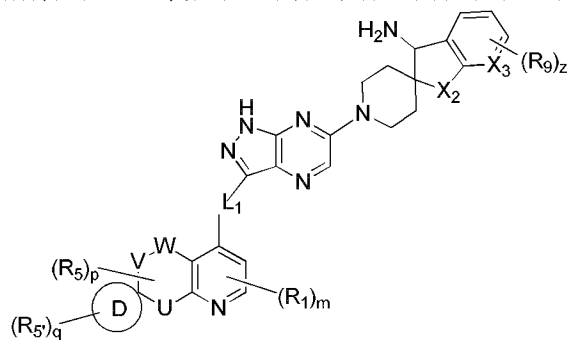
R_8 选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、- C_{1-6} 亚烷基- C_{3-6} 环烷基、- C_{1-6} 亚烷基-(3-6 元杂环烷基)、-C(=O)- C_{1-6} 烷基、-C(=O)- C_{3-6} 环烷基、-C(=O)-(3-6 元杂环烷基)、-C(=O)-O- C_{1-6} 烷基、-S(=O)₂- C_{1-6} 烷基、-S(=O)₂- C_{3-6} 环烷基和-S(=O)₂-(3-6 元杂环烷基); 所述烷基、环烷基、杂环烷基各自任选地被一个或多个选自羟基、卤素、氰基、氧代基、-O-(C_{1-6} 烷基)、 C_{2-6} 烯烃和 C_{2-6} 炔基取代;

y 选自 0、1、2 和 3;

环 D、U、V、W、 L_1 、 R_1 、 R_5 、 R_5' 、 m 、 p 和 q 如通式 II 中所定义。

在部分实施方案中，本发明提供的式(II-2-1)的化合物中，X₁为-O-。


在部分实施方案中，本发明提供式(II-2-2)的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记的化合物、代谢物或前药：



式II-2-2

其中，X₃选自-CH-和-N-；

R₉各自独立地选自氢、氨基、卤素、氰基、羟基、-O-(C₁₋₆烷基)、-O-(C₃₋₆环烷基)、C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、3-6元杂环烷基、-C₂₋₆烯基、-C₂₋₆炔基、-S(=O)₂-C₁₋₆烷基、-S(=O)₂-C₃₋₆环烷基、-NH-C(=O)-C₁₋₆烷基、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH-C₁₋₆烷基；所述烷基、环烷基、杂环烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基各自任选地被一个或多个选自羟基、卤素、氰基、氨基、-O-(C₁₋₆烷基)、-O-(卤代C₁₋₆烷基)、-O-(3-6元杂环烷基)、C₂₋₆烯烃、C₂₋₆炔基、羰基、C₃₋₆环烷基、3-6元杂环烷基的取代基取代；

X₂选自-O-、-CH₂-、-N(R₈)-、-C(=O)和 ；

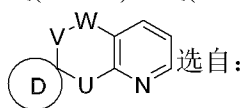
环F为C₃₋₆环烷基；所述环烷基任选地被一个或多个选自羟基、卤素、氰基、氨基、-O-(C₁₋₆烷基)、-O-(卤代C₁₋₆烷基)和-O-(3-6元杂环烷基)的取代基取代；

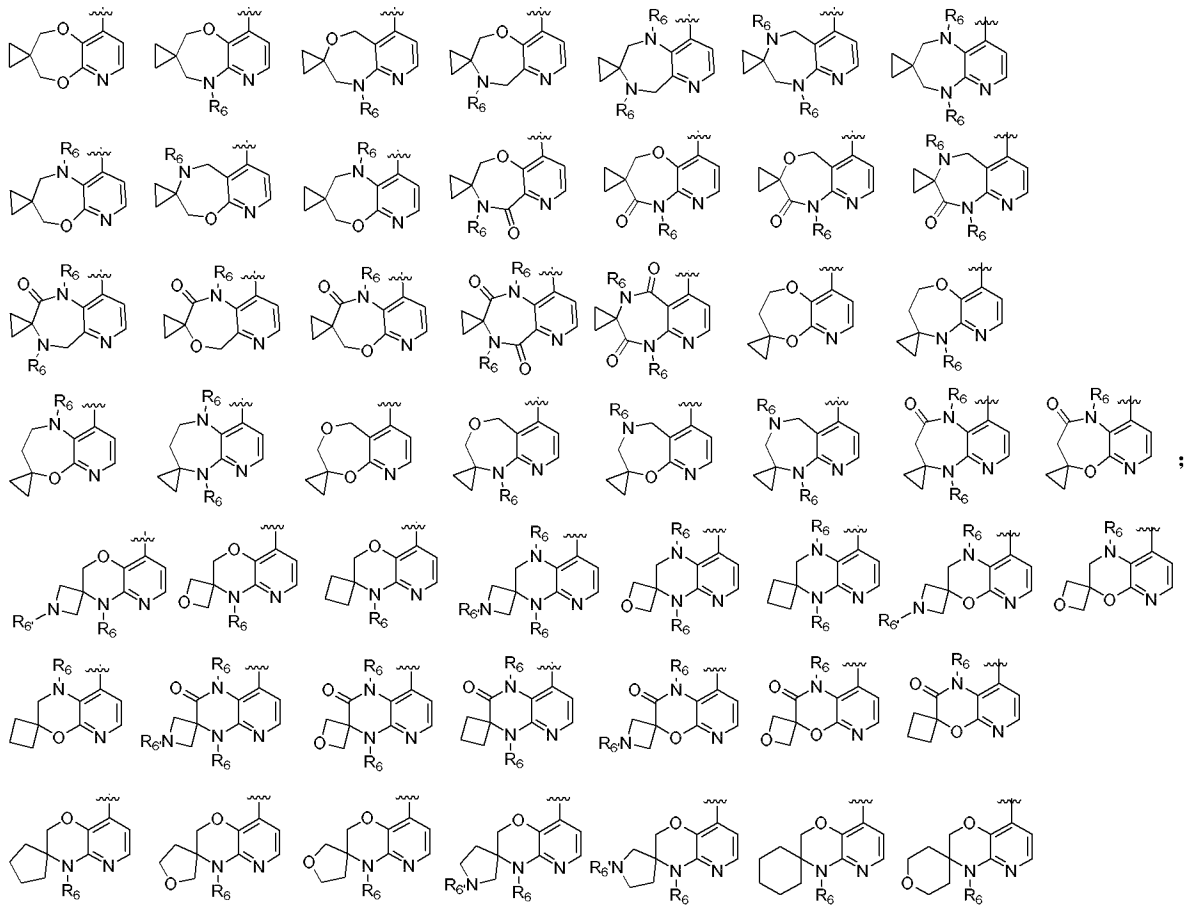
R₈选自氢、C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、3-6元杂环烷基、-C₁₋₆亚烷基-C₃₋₆环烷基、-C₁₋₆亚烷基-(3-6元杂环烷基)、-C(=O)-C₁₋₆烷基、-C(=O)-C₃₋₆环烷基、-C(=O)-(3-6元杂环烷基)、-C(=O)-O-C₁₋₆烷基、-S(=O)₂-C₁₋₆烷基、-S(=O)₂-C₃₋₆环烷基和-S(=O)₂-(3-6元杂环烷基)；其中所述烷基、环烷基、杂环烷基各自任选地被一个或多个选自羟基、卤素、氰基、氧代基、-O-(C₁₋₆烷基)、C₂₋₆烯烃和C₂₋₆炔基取代；

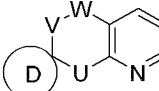
z选自0、1、2或3；

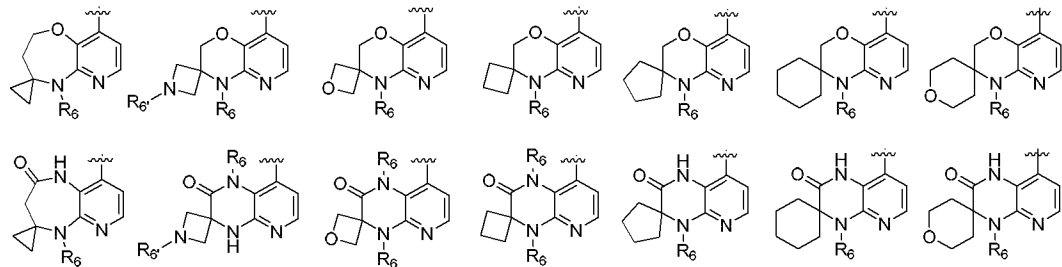
环D、U、V、W、L₁、R₁、R₅、R_{5'}、m、p和q如通式II中所定义。

在部分实施方案中，本发明提供的式(II)、式(II-1)、式(II-1a)、式(II-1-1)、式(II-1-2)、式(II-1-2a)、式(II-1b-1)、式(II-1b-2)、式(II-2-1)、式(II-2-2)的化合物中，

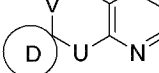


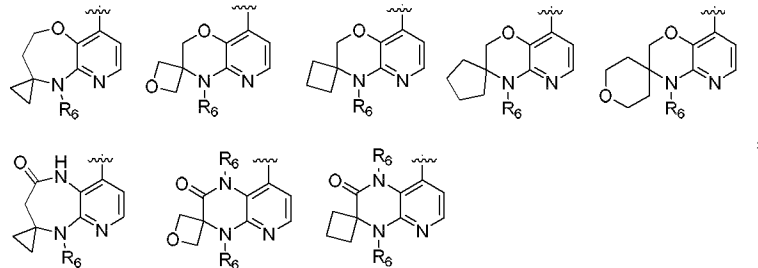


优选地，选自：



其中 R₆ 和 R₆' 如通式 II-1a 中所定义。

5 优选地，选自：



其中 R₆ 和 R₆' 如通式 II-1a 中所定义。

10 在部分实施方案中，本发明提供的式(I)、式(II)、式(II-1)、式(II-1a)、式(II-1-1)、式(II-1-2)、式(II-1-2a)、式(II-1b-1)、式(II-1b-2)、式(II-2-1)、式(II-2-2)的化合物中，R₁、R₅ 和 R₅'各自独立地选自氢和 C₁₋₆ 烷基；所述烷基任选地被一个或多个选自羟基、卤素、氰基和-O-(C₁₋₆ 烷基)的取代基取代。

在部分实施方案中, 本发明提供的式(I)、式(II)、式(II-1)、式(II-1a)、式(II-1-1)、式(II-1-2)、式(II-1-2a)、式(II-1b-1)、式(II-1b-2)、式(II-2-1)、式(II-2-2)的化合物中, R_1 、 R_5 和 R_5 各自独立地选自氢和甲基。

在部分实施方案中, 本发明提供的式(I)、式(II)、式(II-1)、式(II-1a)的化合物中:

环 C 为 5-15 元含氮杂环;

R_3 、 R_4 各自独立地选自氢、氨基、卤素、氰基、羟基、氧代基、-O-(C_{1-6} 烷基)、-O-(C_{3-6} 环烷基)、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、- C_{2-6} 烯基、- C_{2-6} 炔基、 C_{5-10} 芳基、 C_{5-10} 杂芳基、- C_{1-6} 亚烷基- C_{3-6} 环烷基、- C_{1-6} 亚烷基-(3-6 元杂环烷基)、-C(=O)- C_{1-6} 烷基、-C(=O)- C_{3-6} 环烷基、-C(=O)-(3-6 元杂环烷基)、-C(=O)-O- C_{1-6} 烷基、-S(=O)₂- C_{1-6} 烷基、-S(=O)₂- C_{3-6} 环烷基、-S(=O)₂-(3-6 元杂环烷基)、-NH-C(=O)- C_{1-6} 烷基、-C(=O)-NH₂ 和 -C(=O)-NH- C_{1-6} 烷基; 所述烷基、环烷基、杂环烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基各自任选地被一个或多个选自羟基、卤素、氰基、氨基、-O-(C_{1-6} 烷基)、-O-(卤代 C_{1-6} 烷基)、-O-(3-6 元杂环烷基)、-S(=O)₂- C_{1-6} 烷基、-S(=O)₂- C_{3-6} 环烷基、 C_{2-6} 烯烃、 C_{2-6} 炔基、氧代基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基的取代基取代。

在部分实施方案中, 本发明提供式(I)、式(II)、式(II-1)、式(II-1a)的化合物中:

环 C 为 6-14 元含氮杂环;

R_3 、 R_4 各自独立地选自氢、卤素、氨基、 C_{1-6} 烷基、- C_{1-6} 烷基- C_{3-6} 环烷基、- C_{1-6} 烷基-3-6 元杂环烷基、-C(=O)- C_{1-6} 烷基和 -S(=O)₂- C_{1-6} 烷基, 所述烷基、环烷基、杂环烷基各自任选地被一个或多个 (例如: 1、2、3 或 4 个) 选自羟基、卤素、氨基、氰基、-O-(C_{1-6} 烷基)、-O-(卤代 C_{1-6} 烷基)、 C_{3-6} 环烷基、-S(=O)₂- C_{1-6} 烷基、-S(=O)₂- C_{3-6} 环烷基、 C_{2-6} 烯烃和 C_{2-6} 炔基的取代基取代。

在部分实施方案中, 本发明提供式(I)、式(II)、式(II-1)、式(II-1a)的化合物中:

环 C 为 6-14 元含氮杂环;

R_3 、 R_4 各自独立地选自氢、氨基、 C_{1-6} 烷基、- C_{1-6} 烷基- C_{3-6} 环烷基、- C_{1-6} 烷基-3-6 元杂环烷基, 所述烷基、环烷基、杂环烷基各自任选地被一个或多个 (例如: 1、2、3 或 4 个) 选自羟基、卤素、氨基、氰基、-O-(C_{1-6} 烷基)、-O-(卤代 C_{1-6} 烷基) 和 C_{3-6} 环烷基的取代基取代。

在部分实施方案中, 本发明提供式(I)、式(II)、式(II-1)、式(II-1a)的化合物中:

环 C 为 6-14 元含氮杂环;

R_3 、 R_4 各自独立地选自氢、卤素、氨基、 C_{1-6} 烷基、- C_{1-6} 烷基- C_{3-6} 环烷基、- C_{1-6} 烷基-3-6 元杂环烷基, 所述烷基、环烷基、杂环烷基各自任选地被一个或多个 (例如: 1、2、3 或 4 个) 选自羟基、卤素、氨基、氰基、-O-(C_{1-6} 烷基)、-O-(卤代 C_{1-6} 烷基) 和 C_{3-6} 环烷基的取代基取代。

在部分实施方案中, 本发明提供式(I)、式(II)、式(II-1)、式(II-1a)的化合物中:

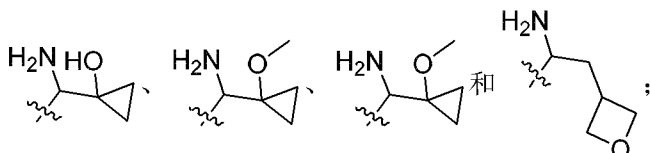
环 C 为 6-14 元含氮杂环;

R_3 、 R_4 各自独立地选自氢、卤素、氨基和 C_{1-6} 烷基, 所述烷基任选地被一个或多个 (例如: 1、2、3 或 4 个) 氨基取代。

在部分实施方案中, 本发明提供式(I)、式(II)、式(II-1)、式(II-1a)的化合物中:

环 C 为 6-14 元含氮杂环;

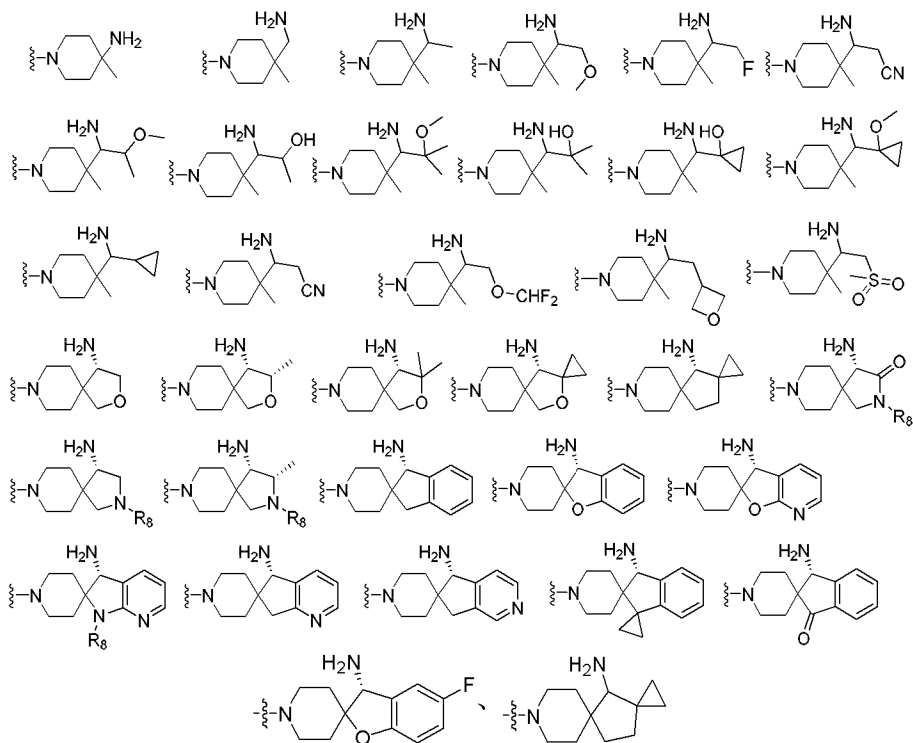
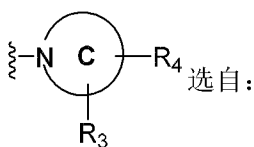
R_3 、 R_4 各自独立地选自氢、-F、-NH₂、-CH₂NH₂、-CH₃、-CH(NH₂)CH₃、-CH(NH₂)CH₂OCH₃、-CH(NH₂)CH₂F、-CH(NH₂)CH₂CN、-CH(NH₂)CH(CH₃)OCH₃、-CH(NH₂)CH(CH₃)OH、-CH(NH₂)C(CH₃)₂OCH₃、-CH(NH₂)CH₂OCHF₂、-CH(NH₂)CH₂S(=O)₂CH₃、-CH₂F、-CH₂OCH₃、-CH₂OCH₂F、-CH₂OCHF₂、



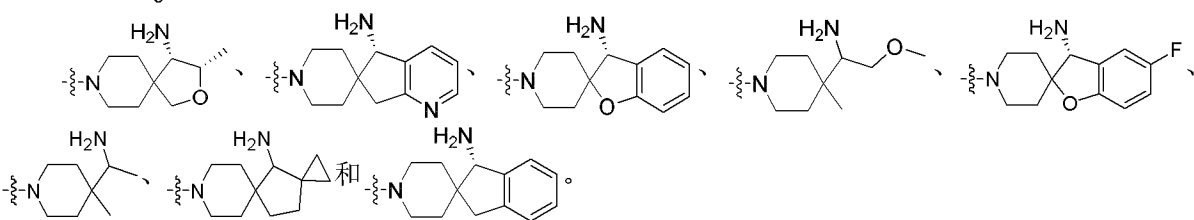
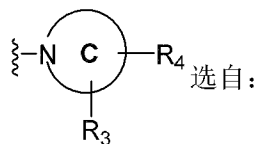
优选地, R_3 、 R_4 各自独立地选自氢、-F、-NH₂、-CH(NH₂)CH₃、-CH₂F、-CH₂OCH₃、-CH₂OCH₂F、-CH₂OCHF₂、和 -CH₃。

优选地, R_3 、 R_4 各自独立地选自氢、-F、-NH₂、-CH(NH₂)CH₃ 和 -CH₃。

在部分实施方案中, 本发明提供的式(I)、式(II)、式(II-1)、式(II-1a)的化合物中:



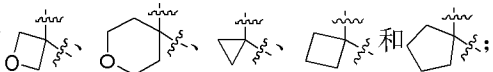
5 在部分实施方案中, 本发明提供的式(I)、式(II)、式(II-1)、式(II-1a)的化合物中:



10 在部分实施方案中, 本发明提供的式(II-1-1)、式(II-1b-1)、(II-2-1)的化合物中,

L₁ 为-S-;

X₁ 选自-O-和-CH₂-;

环 D 选自 ;

W 选自-O-、-OCH₂-、-N(R₆)-和-N(R₆)C(=O)-;

U 为-N(R₆)-;

15 V 选自-CH₂-和-C(=O)-;

R₆ 选自氢和 C₁₋₃ 烷基;

m、p、q 为 0;

各 R₇ 独立地选自 C₁₋₆ 烷基和氨基; 或者任意两个 R₇ 和它们共同相连的碳原子形成 3-6 元环烷基;

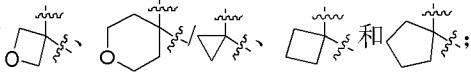
20 y 为 2。

在部分实施方案中, 本发明提供的式(II-1-2a)、式(II-1b-2)、(II-2-2)的化合物中,

L₁ 为-S-;

X₂ 选自 -O- 和 -CH₂-;

X₃ 选自 -CH- 和 -N-;

环 D 选自 ;

W 选自 -O-, -OCH₂-, -N(R₆)- 和 -N(R₆)C(=O)-;

U 为 -N(R₆)-;

V 选自 -CH₂- 和 -C(=O)-;

R₆ 选自氢和 C₁₋₃ 烷基;

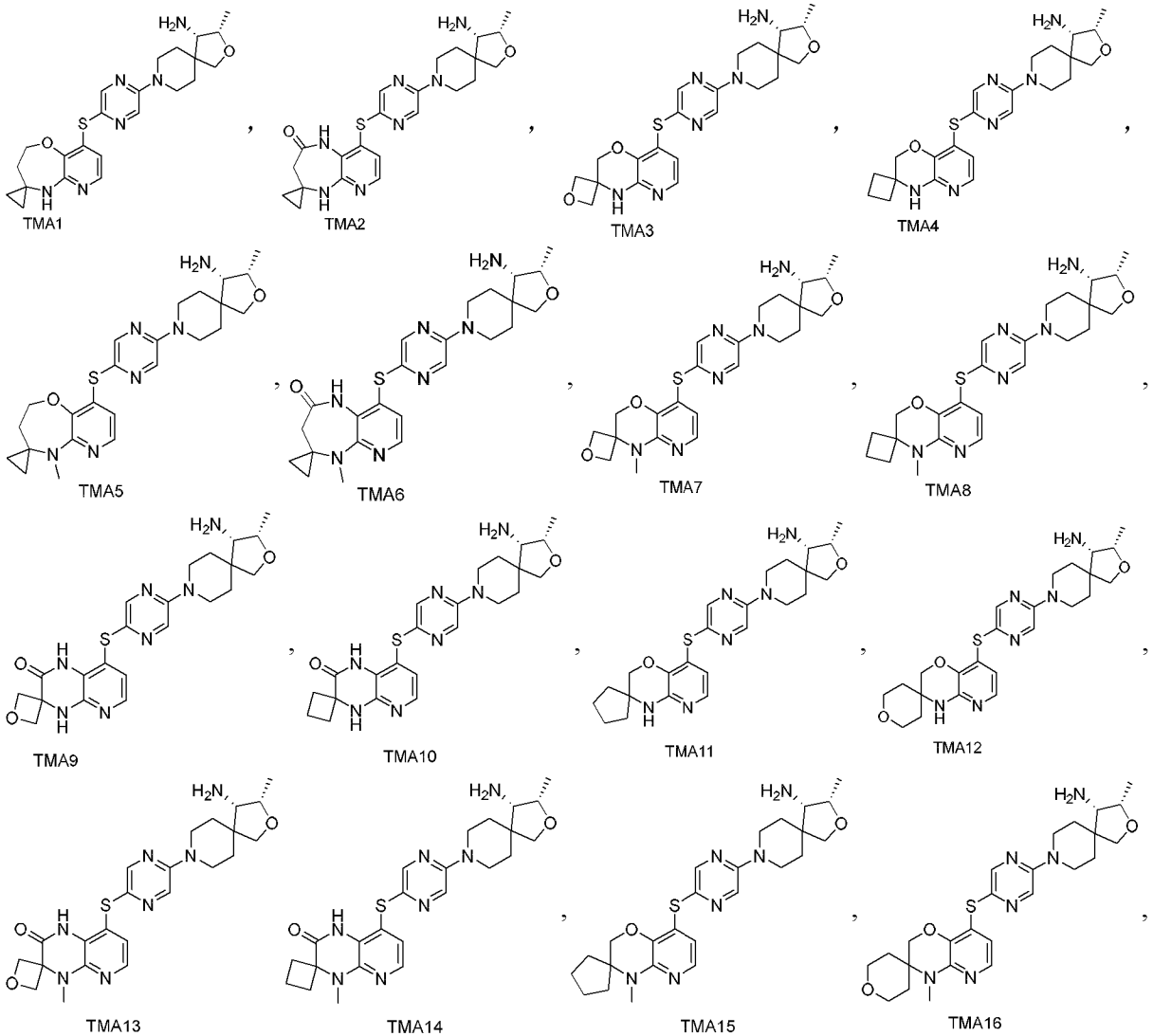
m、p、q 为 0;

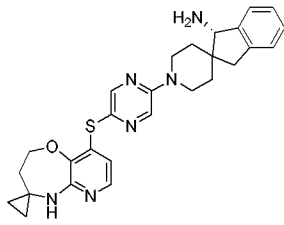
R₉ 各自独立地选自氢和卤素;

z 为 1。

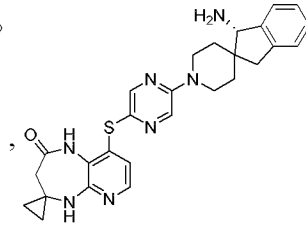
本领域技术人员应当理解，本发明涵盖对各个实施方案进行任意组合所得的化合物。由一个实施方案中的技术特征或优选技术特征与另外的实施方案中的技术特征或优选技术特征组合得到的实施方案也包括在本发明的范围内。

在一些优选的实施方案中，本发明提供化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、同位素标记的化合物、代谢物或前药，其中所述化合物选自：

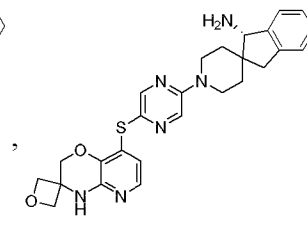




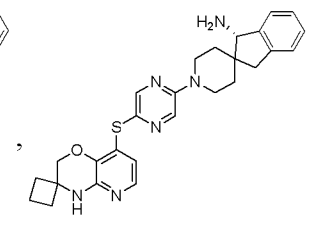
TMA17



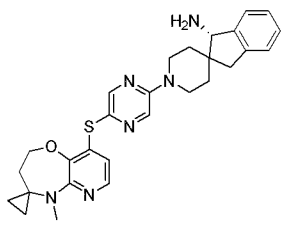
TMA18



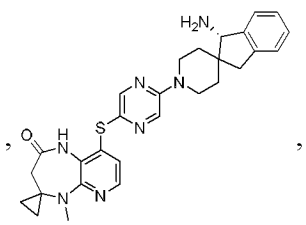
TMA19



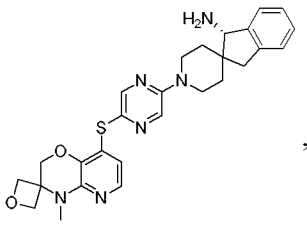
TMA20



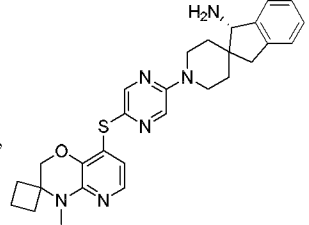
TMA21



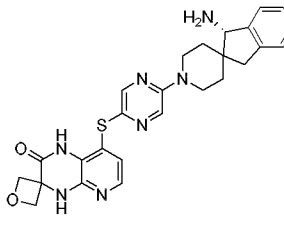
TMA22



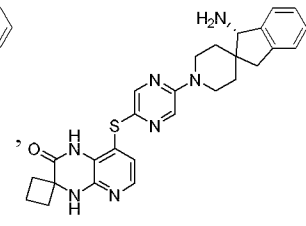
TMA23



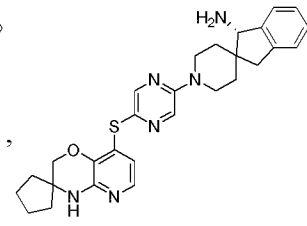
TMA24



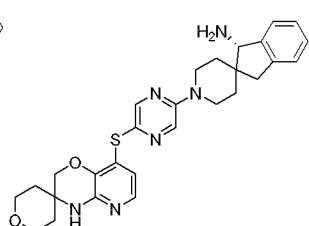
TMA25



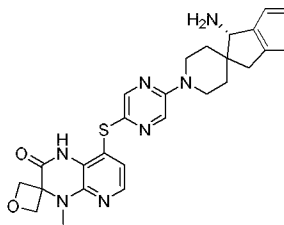
TMA26



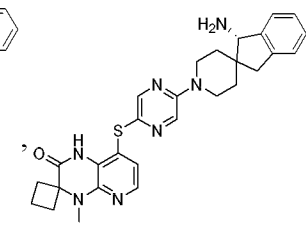
TMA27



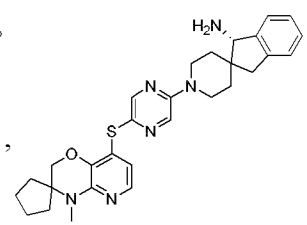
TMA28



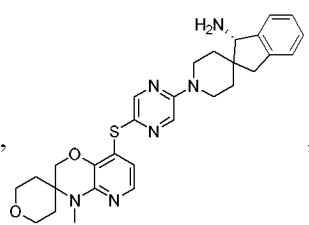
TMA29



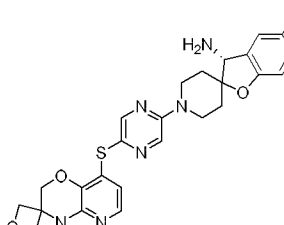
TMA30



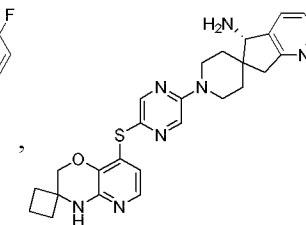
TMA31



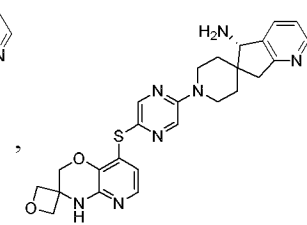
TMA32



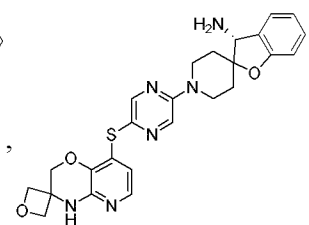
TMA33



TMA34

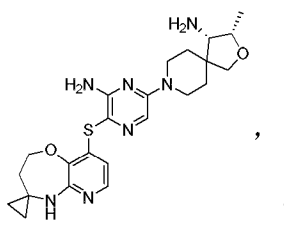


TMA35

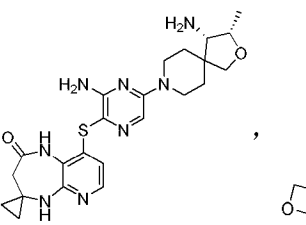


TMA36

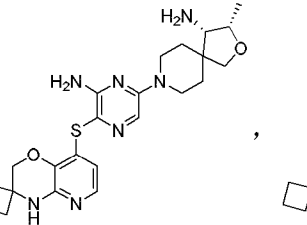
5



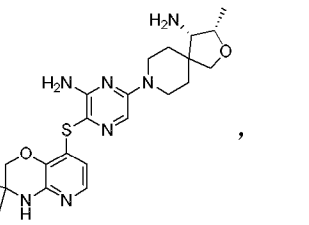
TMB1



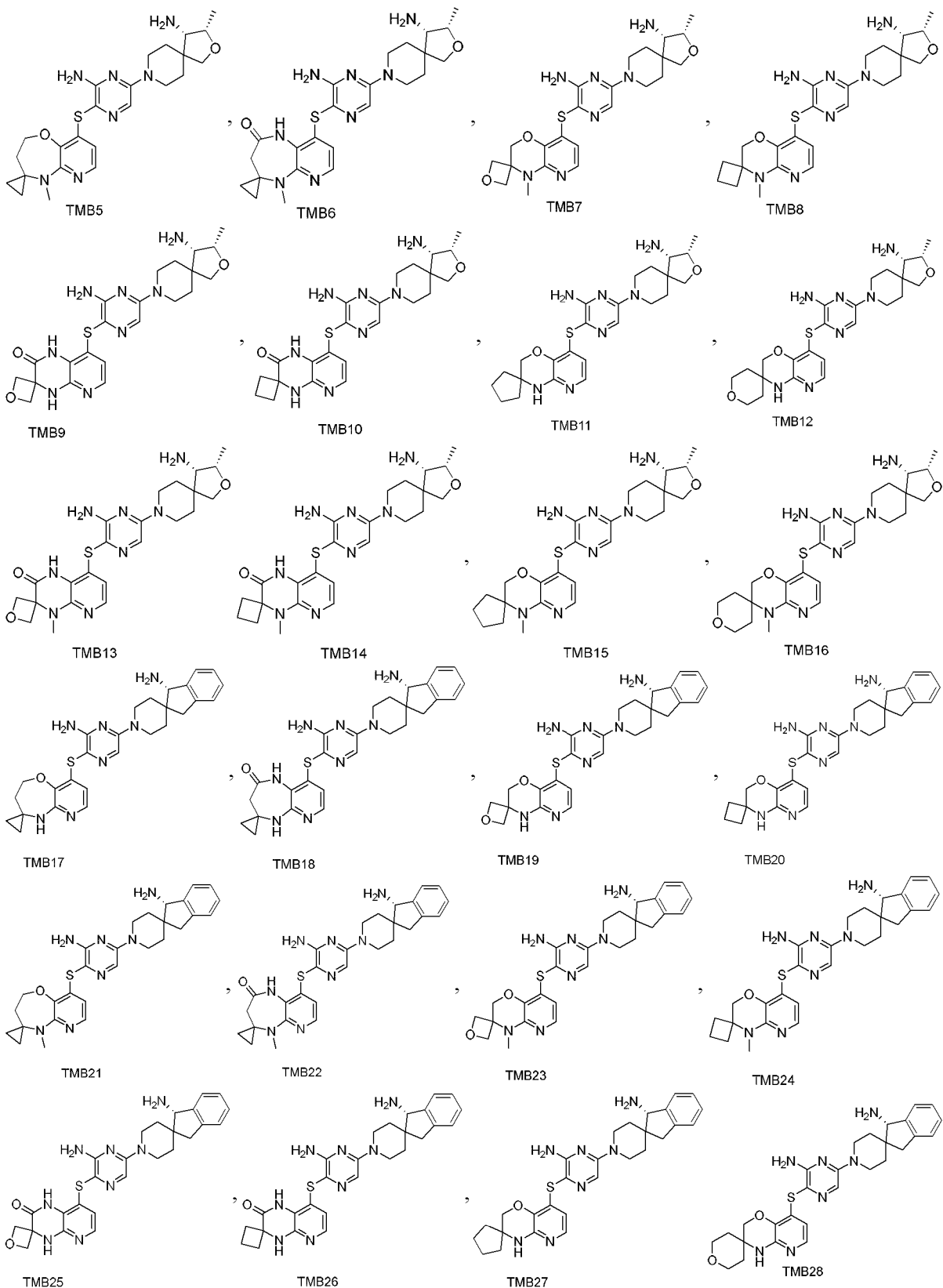
TMB2



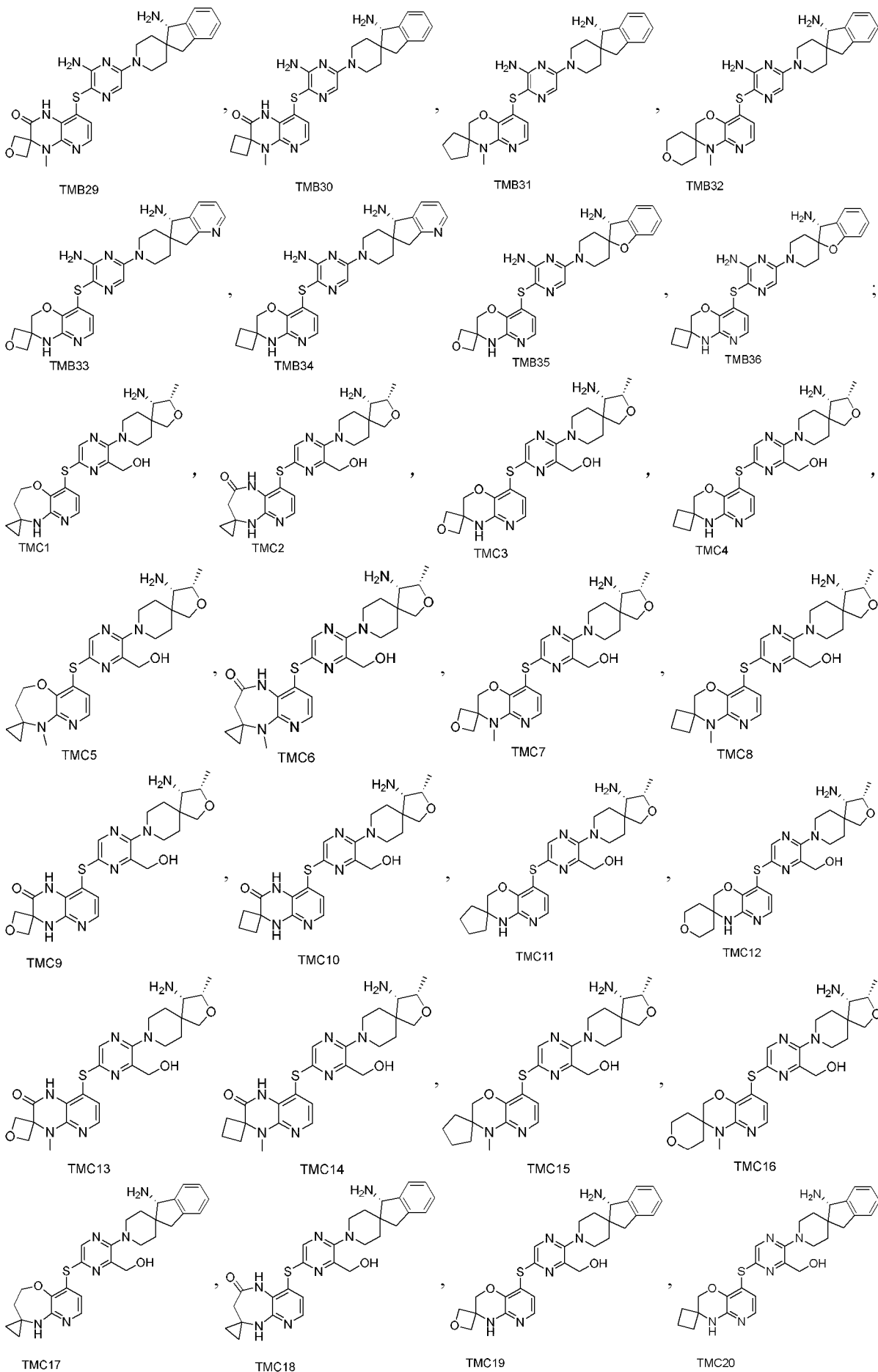
TMB3



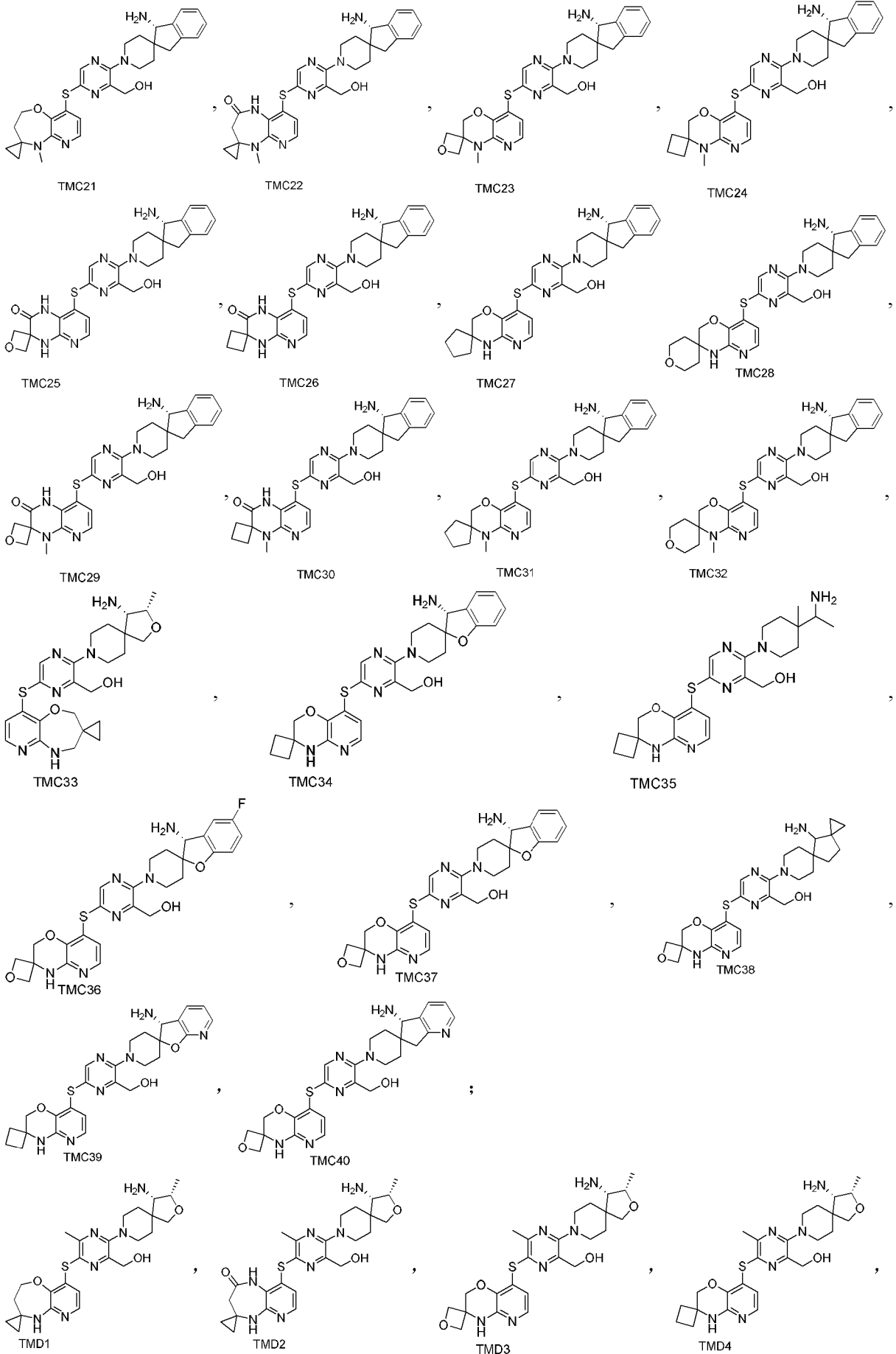
TMB4



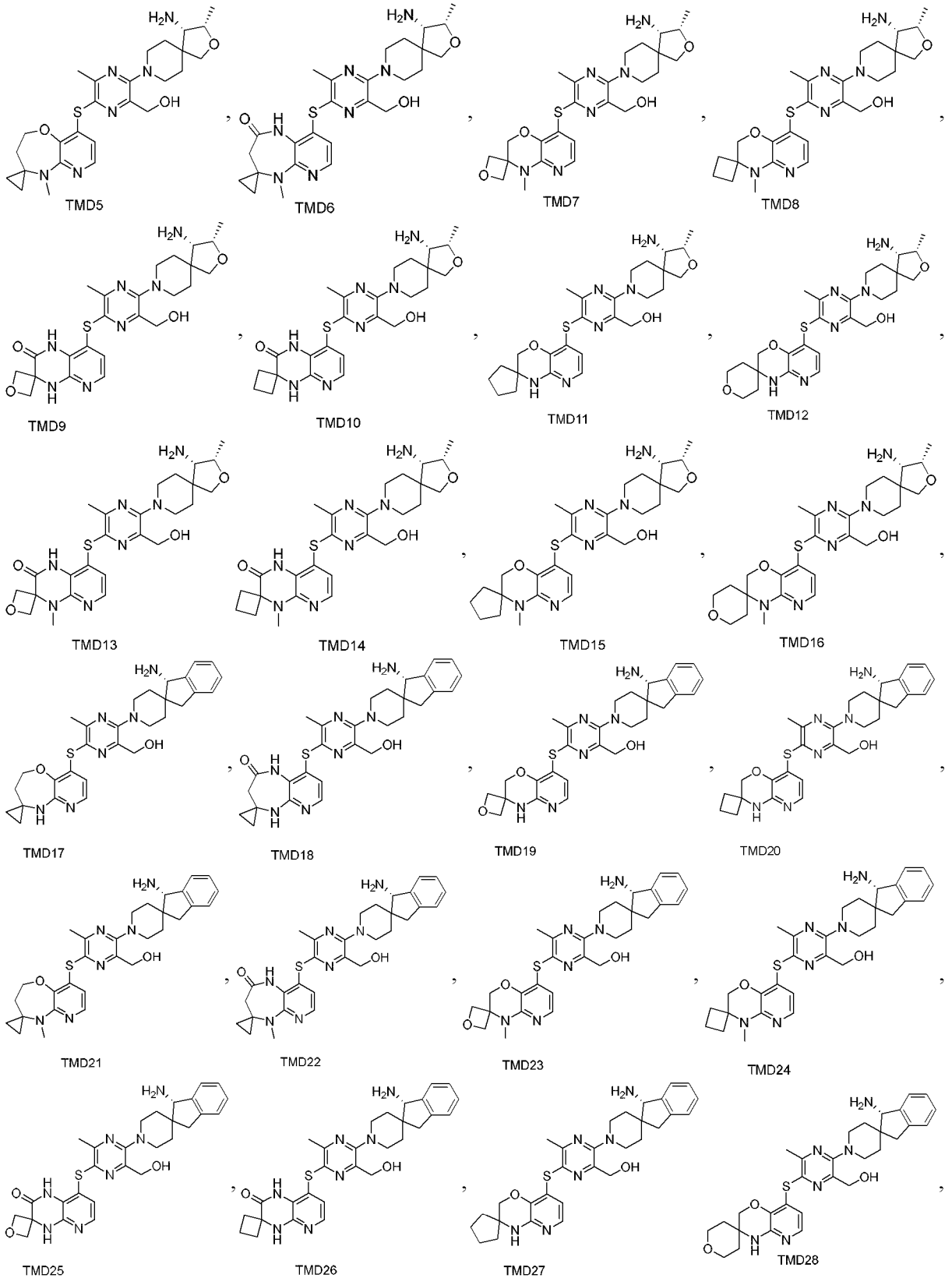
5



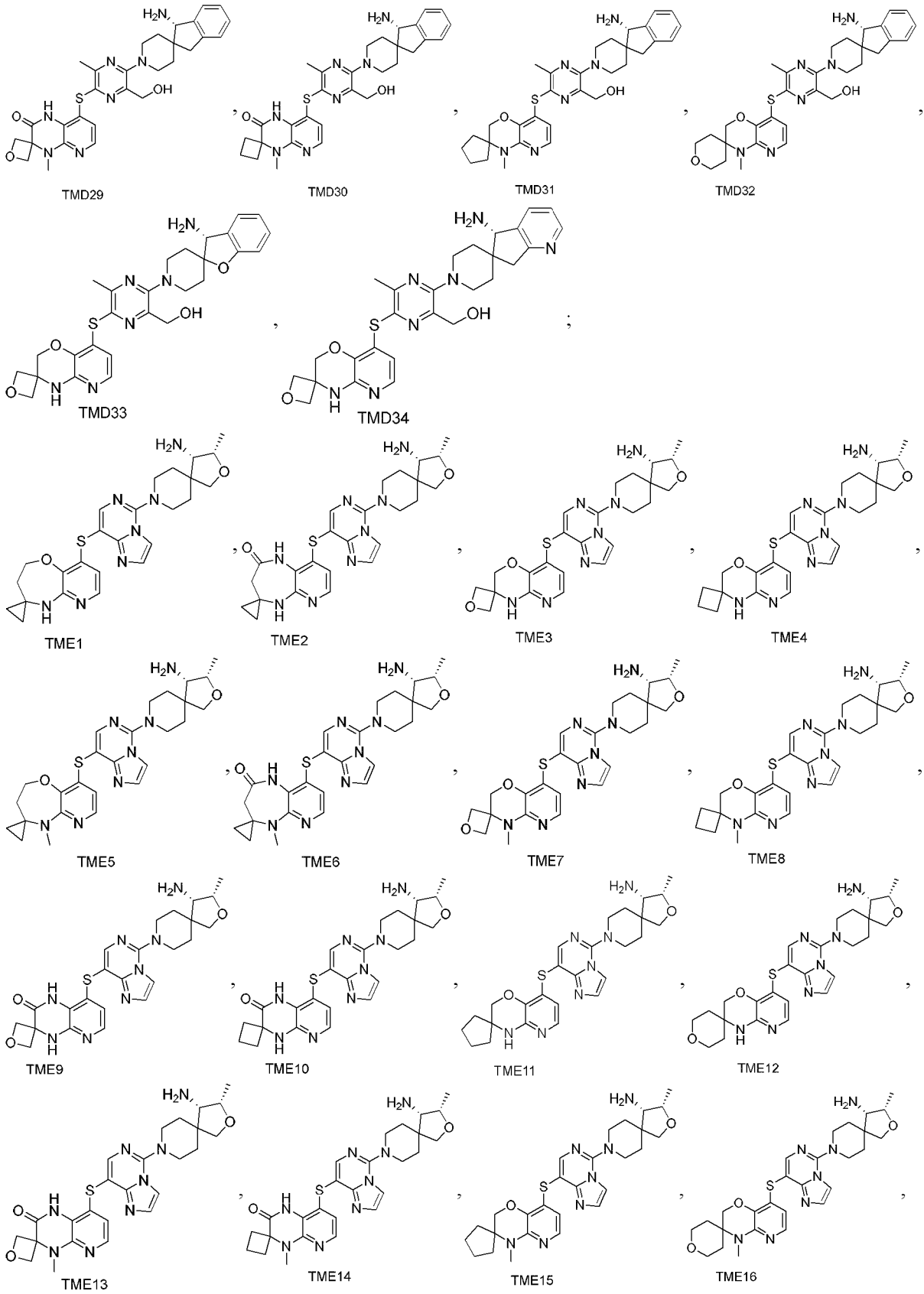
5



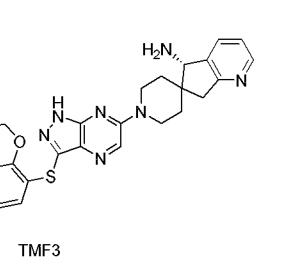
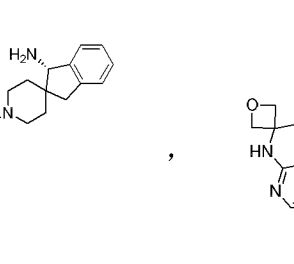
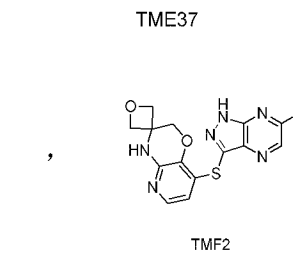
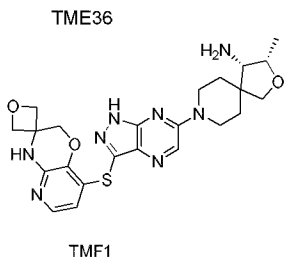
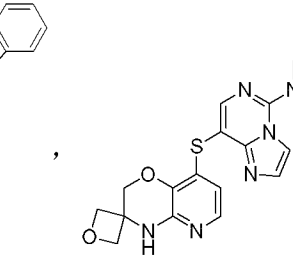
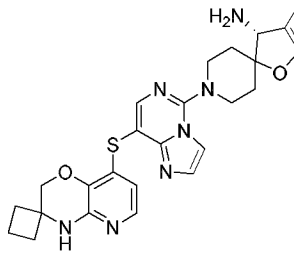
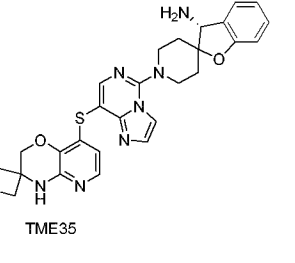
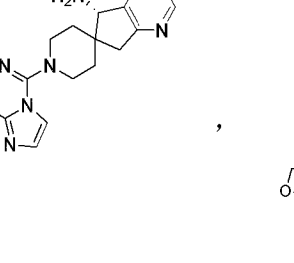
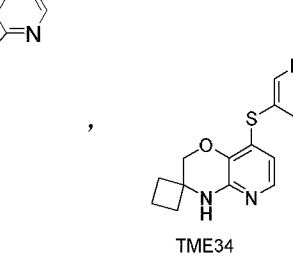
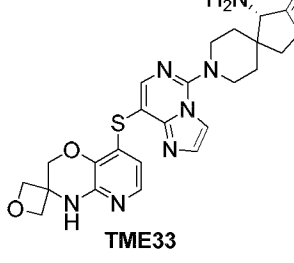
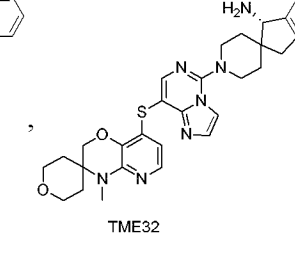
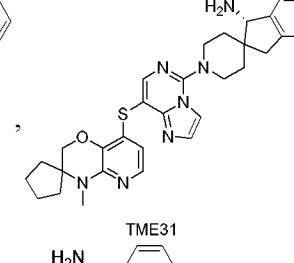
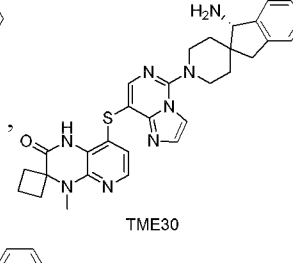
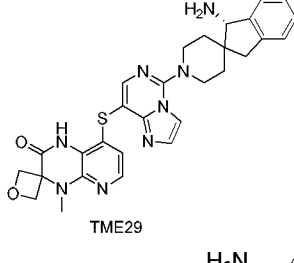
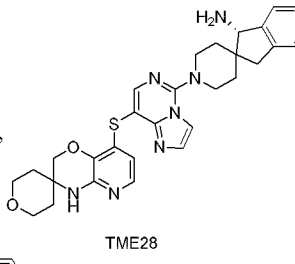
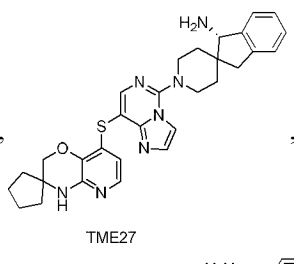
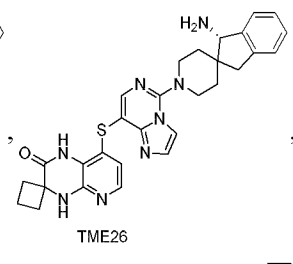
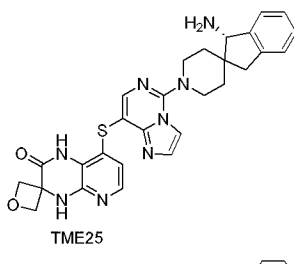
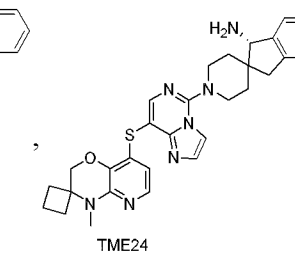
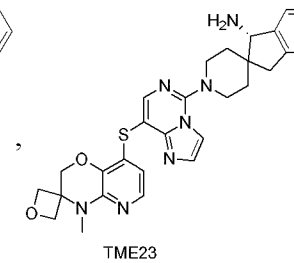
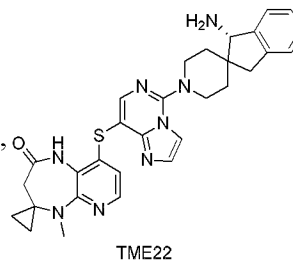
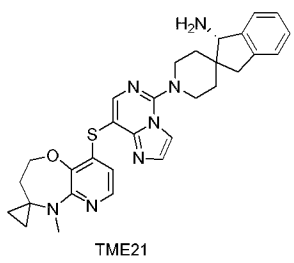
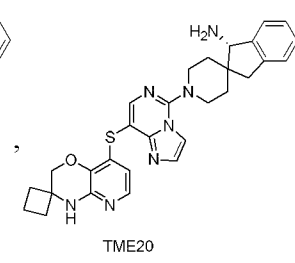
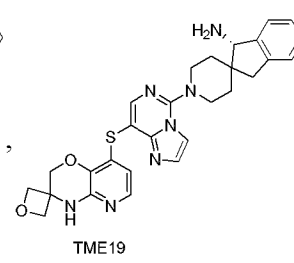
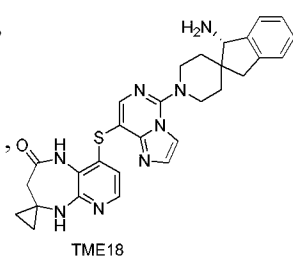
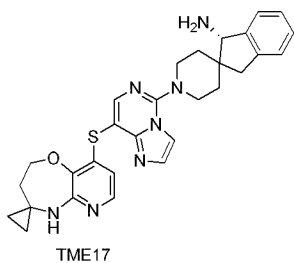
5



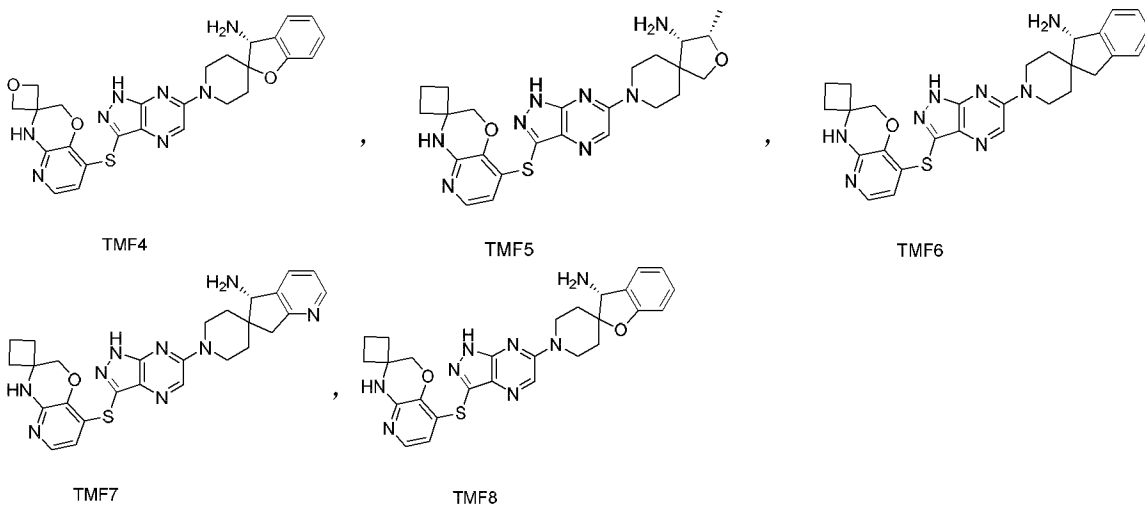
5



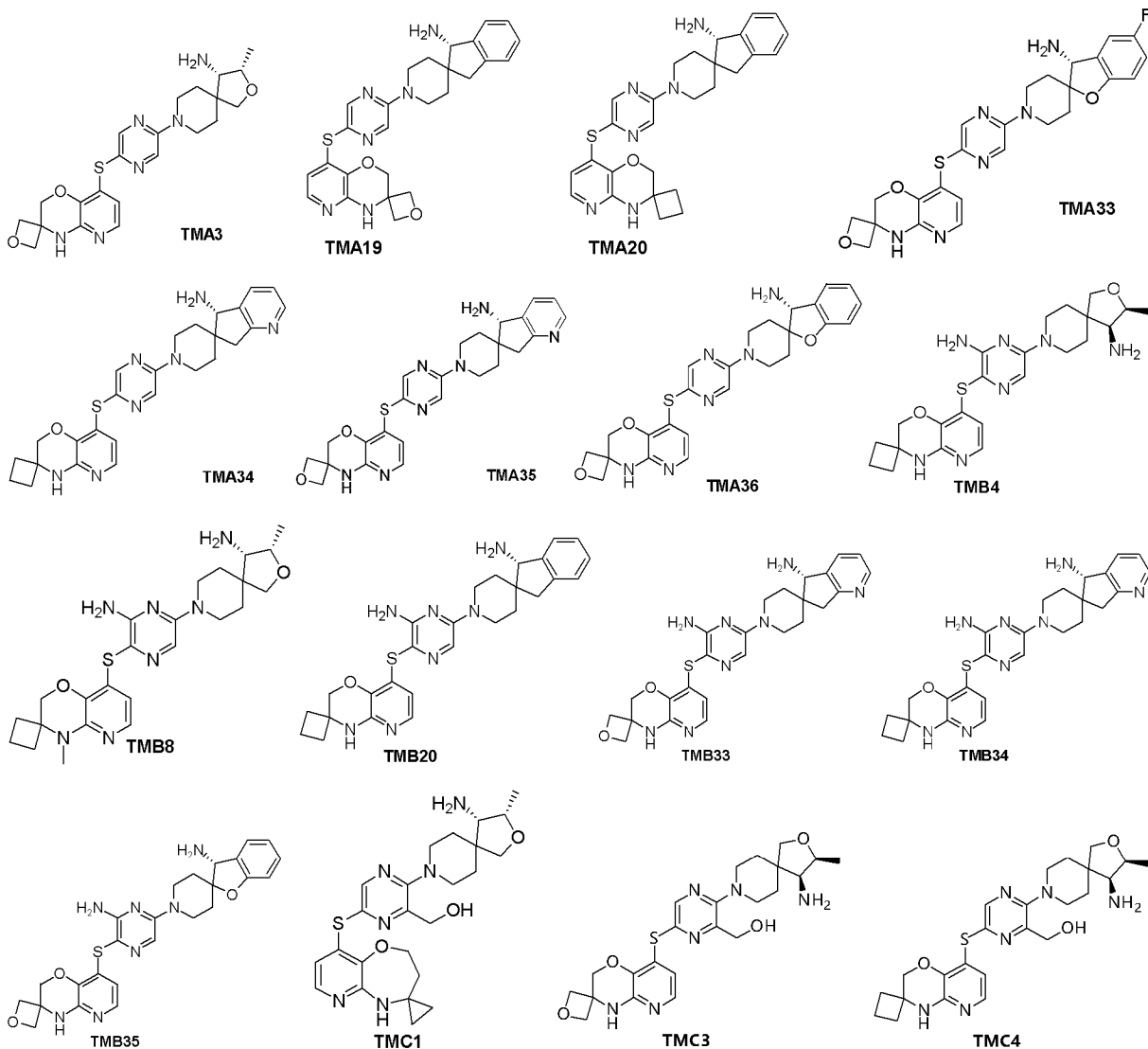
5

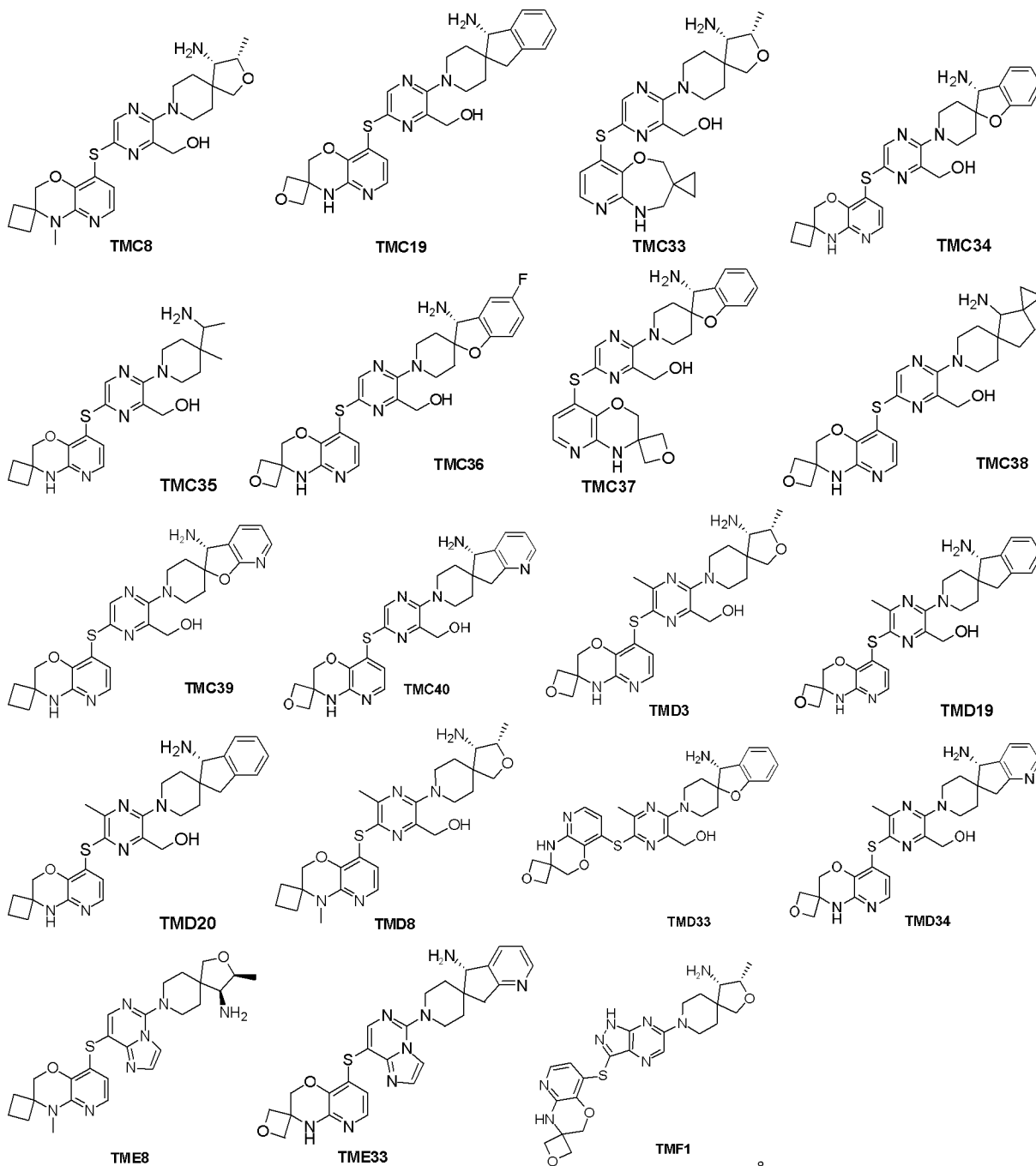


5



5 在一些优选的实施方案中，本发明提供化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、同位素标记的化合物、代谢物或前药，其中所述化合物选自：





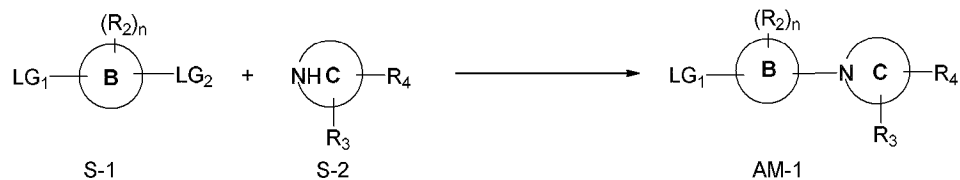
5

制备方法

本发明的又一方面还涉及本发明的化合物的制备方法，所述方法包括：

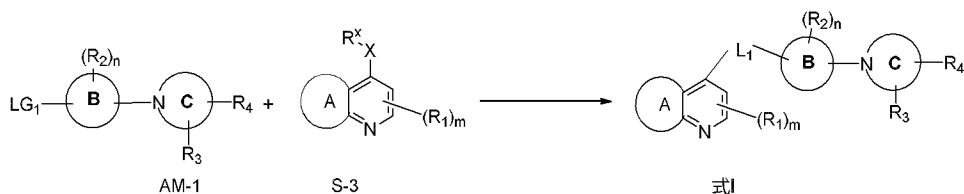
方法 A：

1. 使式 S-1 的化合物与式 S-2 的化合物发生缩合或者取代反应以生成式 AM-1 的化合物；



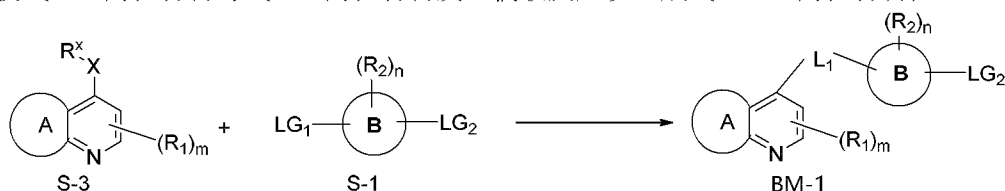
10

2. 使式 AM-1 的化合物与式 S-3 的化合物发生偶联反应，随后进行脱保护和/或功能基团转化生成式(I)的化合物；

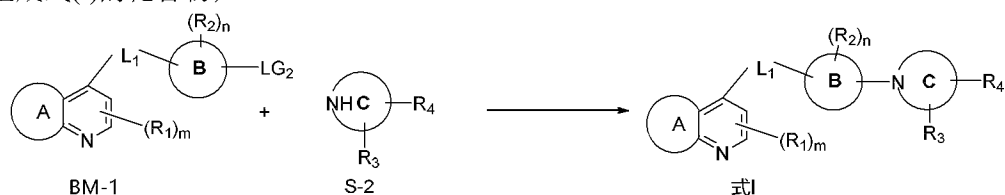


方法 B:

1. 使式 S-1 的化合物与式 S-3 的化合物发生偶联反应以生成式 BM-1 的化合物;



2. 使式 BM-1 的化合物与式 S-2 的化合物发生取代或者偶联反应, 随后进行脱保护和/或功能基团转化生成式(I)的化合物;



其中, LG_1 和 LG_2 各自独立地表示离去基团, 例如卤素或者任选地被卤素取代的 C_{1-6} 烷基磺酸酯基(例如三氟甲磺酸酯基); 另外, LG_2 也可以为羟基;

X 表示硫或者单键;

R^x 表示 H 或离去基团;

环 A、环 B、环 C、 L_1 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 m 和 n 如上文所定义。

在一些优选的实施方案中, LG_1 表示卤素, 如碘或溴;

在一些优选的实施方案中, LG_2 表示卤素(如溴或氯)或者羟基;

在一些优选的实施方案中, X 表示硫;

在一些优选的实施方案中, R^x 选自 H、钠、钾、硼酸基、硼酸酯基、取代的硅基、取代的金属基团和任选地被卤素取代的 C_{1-6} 烷基磺酸酯基。在更优选的实施方案中, R^x 为 H。

本发明制备方法的起始原料可来自商业来源或可按照已知方法制备。

本领域技术人员应当理解, 根据期望获得的产物结构, 可适当地调整反应步骤的顺序, 以及增加或省略保护/脱保护反应步骤。

药物组合物、制剂和试剂盒

本发明还提供一种药物组合物, 其包含上文定义的任意化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物(例如水合物)、*N*-氧化物、同位素标记的化合物、代谢物或前药以及一种或多种药学上可接受的载体。

本发明的进一步的目的在于提供一种制备本发明的药物组合物的方法, 所述方法包括将上文定义的任意化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、*N*-氧化物、同位素标记的化合物、代谢物或前药、或者它们的混合物与一种或多种药学上可接受的载体组合。

在本发明的药物组合物中可使用的药学上可接受的载体包括但不限于无菌液体, 例如水和油, 包括那些石油、动物、植物或合成来源的油, 例如花生油、大豆油、矿物油、芝麻油等。当所述药物组合物通过静脉内给药时, 水是示例性载体。还可以使用生理盐水和葡萄糖及甘油水溶液作为液体载体, 特别是用于注射液。适合的药学上可接受的载体的实例如在 Remington's Pharmaceutical Sciences (2005)中所述。

药物组合物可以以任意形式施用, 只要其实现预防、减轻、防止或者治愈人类或动物患者的症状。例如, 可根据给药途径制成各种适宜的剂型。

当口服用药时, 所述药物组合物可制成任意口服可接受的制剂形式, 包括但不限于片剂、胶囊剂、颗粒剂、丸剂、糖浆剂、口服溶液剂、口服混悬剂和口服乳剂等。

当经皮或局部施用时, 所述药物组合物可制成适当的软膏、洗剂或搽剂形式, 其中活性成分可

以悬混或溶解于一种或多种载体中。软膏制剂可使用的载体包括但不限于：矿物油、液体凡士林、白凡士林、丙二醇、聚氧化乙烯、聚氧化丙烯、乳化蜡和水；洗剂或搽剂可使用的载体包括但不限于：矿物油、脱水山梨糖醇单硬脂酸酯、吐温 60、2-辛基十二烷醇、苜醇和水。

所述药物组合物还可以注射剂形式用药，包括注射液、注射用无菌粉末与注射用浓溶液。其中，可使用的载体和溶剂包括水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。另外，灭菌的非挥发油也可用作溶剂或悬浮介质，如单甘油酯或二甘油酯。

在另一些实施方案中，本发明的化合物或药物组合物的施用可以与另外的治疗方法组合。所述另外的治疗方法可以选自，但不限于：放射疗法、化疗疗法、免疫疗法，或其组合。可以在另外的治疗方法实施前、实施期间或实施后施用本发明的化合物或药物组合物。另外的治疗方法的实施与本发明的化合物或药物组合物的施用可以同时进行，也可以前后紧密连接地进行，也可以相隔一段时间进行，其施用的方式与顺序可以根据具体治疗情况进行选择和调整。

本发明的另一方面还涉及一种药物制剂，其包含上文定义的任意化合物、其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、*N*-氧化物、同位素标记的化合物、代谢物或前药、或它们的混合物作为活性成分，或者本发明的药物组合物。在一些实施方案中，所述制剂的形式为固体制剂、半固体制剂、液体制剂或气态制剂。

本发明的进一步的目的在于提供一种制品，例如以试剂盒形式提供。本文所用的制品意图包括但不限于药盒和包装。本发明的制品包含：(a) 第一容器；(b) 位于第一容器中的药物组合物，其中所述组合物包含：第一治疗剂，包括：上文定义的任意化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、*N*-氧化物、同位素标记的化合物、代谢物或前药、或者它们的混合物；和(c) 任选存在的包装说明书，其说明所述药物组合物可用于治疗肿瘤病症(如前文所定义)。

所述第一容器为用于容纳药物组合物的容器。此容器可用于制备、储存、运输和/或独立/批量销售。第一容器意图涵盖瓶、罐、小瓶、烧瓶、注射器、管(例如用于乳膏制品)，或者用于制备、容纳、储存或分配药物产品的任何其它容器。

所述第二容器为用于容纳所述第一容器和任选包装说明书的容器。所述第二容器的实例包括但不限于盒(例如纸盒或塑料盒)、箱、纸箱、袋(例如纸袋或塑料袋)、小袋和粗布袋。所述包装说明书可经由扎带、胶水、U 形钉或别的粘附方式物理粘附于所述第一容器的外部，或者其可放在所述第二容器的内部，而无需与所述第一容器粘附的任何物理工具。或者，所述包装说明书位于所述第二容器的外面。当位于所述第二容器的外面时，优选的是所述包装说明书经由扎带、胶水、U 形钉或别的粘附方式物理粘附。或者，其可邻接或接触所述第二容器的外部，而无需物理粘附。

所述包装说明书为商标、标签、标示等，其列举了与位于所述第一容器内的药物组合物相关的信息。所列出的信息通常由管辖待销售所述制品的区域的管理机构(例如美国食品与药品管理局)决定。优选所述包装说明书具体列出了所述药物组合物获准用于的适应症。所述包装说明书可由任何材料制成，可从所述材料上读取包含于其中或其上的信息。优选所述包装说明书为可印刷材料(例如纸、塑料、卡纸板、箔、胶粘纸或塑料等)，其上可形成(例如印刷或施涂)所需信息。

治疗方法和用途

在一些实施方案中，本发明提供本发明的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、*N*-氧化物、同位素标记的化合物、代谢物或前药或者本发明的药物组合物在制备用于预防或治疗 SHP2 相关疾病的药物中的用途。

本发明的另一目的在于提供一种预防或治疗 SHP2 酶相关疾病的方法，所述方法包括向有此需要的个体给药有效量的上文定义的任意化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、*N*-氧化物、代谢物或前药、或者它们的混合物，或者本发明的药物组合物。

根据本发明的一些实施方案，所述的 SHP2 酶相关疾病为对 SHP2 酶抑制敏感或有响应的疾病。

在进一步的实施方案中，所述 SHP2 酶相关疾病为肿瘤类病症，包括但不限于实体和血液恶性肿瘤。在进一步的实施方案中，所述肿瘤类病症包括但不限于乳腺癌、结肠直肠癌、结肠癌、肺癌(包括小细胞肺癌、非小细胞肺癌和细支气管肺泡癌)和前列腺癌，以及胆管癌、骨癌、膀胱癌、头颈癌、肾癌、肝癌、胃肠组织癌、食道癌、卵巢癌、胰腺癌、皮肤癌、睾丸癌、甲状腺癌、子宫癌、宫颈癌和外阴癌，以及白血病(包括慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、急性淋巴细胞性白血病(ALL)和慢性骨髓性白血病(CML))、多发性骨髓瘤和淋巴瘤。

在一些优选的实施方案中，所述疾病为癌症。

在进一步优选的实施方案中,本发明的化合物可以与放化疗或免疫疗法联用以预防或治疗癌症。

可调整给药方案以提供最佳所需响应。例如,以注射剂形式用药时,可给药单次推注、团注和/或连续输注,等等。例如,可随时间给药数个分剂量,或可如治疗情况的急需所表明而按比例减少或增加剂量。要注意,剂量值可随要减轻的病况的类型及严重性而变化,且可包括单次或多次剂量。一般地,治疗的剂量是变化的,这取决于所考虑的事项,例如:待治疗患者的年龄、性别和一般健康状况;治疗的频率和想要的效果的性质;组织损伤的程度;症状的持续时间;以及可由各个医师调整的其它变量。要进一步理解,对于任何特定个体,具体的给药方案应根据个体需要及给药组合物或监督组合物的给药的人员的专业判断来随时间调整。可以通过临床领域的普通技术人员容易地确定所述药物组合物的施用量和施用方案。例如,本发明的组合物或化合物可以以分剂量每天4次至每3天给药1次,给药量可以是例如0.01~1000 mg/次。可以以一次或多次施用需要的剂量,以获得需要达到的结果。也可以以单位剂量形式提供根据本发明的药物组合物。

有益效果

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

- (1) 对 SHP2 酶的高抑制活性。
- (2) 优异的物理化学性质(例如溶解度、物理和/或化学稳定性)。
- (3) 优异的药物代谢动力学性质(例如良好的生物利用度、合适的半衰期和作用持续时间)。
- (4) 优异的安全性(较低的毒性和/或较少的副作用,较宽的治疗窗)等。

一般术语和定义

除非在下文中另有定义,本文中所有的技术术语和科学术语的含义意图与本领域技术人员通常所理解的相同。提及本文中使用的技术意图指在本领域中通常所理解的技术,包括那些对本领域技术人员显而易见的技术的变化或等效技术的替换。虽然相信以下术语对于本领域技术人员很好理解,但仍然阐述以下定义以更好地解释本发明。

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

术语“约”是指在所述数值的 $\pm 10\%$ 范围内,优选 $\pm 5\%$ 范围内,更优选 $\pm 2\%$ 范围内。

除非另有声明,浓度以重量计,比例(包括百分比)以摩尔量计。

术语“一个(种)或多个(种)”或者类似的表述“至少一个(种)”可以表示例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10个(种)或更多个(种)。

当公开了数值范围的下限和上限时,落入该范围中的任何数值和任何包括的范围都被具体公开。特别地,本文公开的值的每个取值范围(以形式“约 a 至 b”,或同等的,“大约 a 至 b”,或同等的,“约 a-b”),应理解为表示涵盖于较宽范围中的每个数值和范围。

例如,表述“C₁₋₆”应理解为涵盖其中的任意亚范围以及每个点值,例如 C₂₋₅、C₃₋₄、C₁₋₂、C₁₋₃、C₁₋₄、C₁₋₅等,以及 C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆等。例如,表述“C₃₋₁₀”也应当以类似的方式理解,例如可以涵盖包含于其中的任意亚范围和点值,例如 C₃₋₉、C₆₋₉、C₆₋₈、C₆₋₇、C₇₋₁₀、C₇₋₉、C₇₋₈、C₈₋₉等以及 C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉、C₁₀等。又例如,表述“3-10元”应理解为涵盖其中的任意亚范围以及的每个点值,例如3-4元、3-5元、3-6元、3-7元、3-8元、3-9元、4-5元、4-6元、4-7元、4-8元、5-7元、5-8元、6-7元等以及3、4、5、6、7、8、9、10元等。还例如,表述“5-10元”也应当以类似的方式理解,例如可以涵盖包含于其中的任意亚范围和点值,例如5-6元、5-7元、5-8元、5-9元、5-10元、6-7元、6-8元、6-9元、6-10元、7-8元等以及5、6、7、8、9、10元等。

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

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

术语“环烷基”,在本文中单独或与其他基团组合使用时,指饱和的或者部分饱和的非芳族单环或多环(诸如双环)烃环;例如单环,如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基、环丁烯、环戊烯、环己烯;或双环,包括螺环、稠合或桥连系统(诸如双环[1.1.1]戊基、双环[2.2.1]庚

基、双环[3.2.1]辛基或双环[5.2.0]壬基、十氢化萘基等)。例如,术语“C₃₋₁₂环烷基”指具有3-12个环碳原子(如3、4、5、6、7、8、9或10个)的环烷基。

术语“杂环烷基”或“杂环”是指含有至少一个环成员为选自N、O、P和S的杂原子的饱和或部分饱和的不具有芳香性的环状基团,优选地,所述杂原子的个数为1、2、3或4个。例如3-8元、3-6元杂环烷基。具体的实例包括但不限于环氧乙烷基、氧代环丁烷基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、四氢吡喃基、高哌嗪基等。

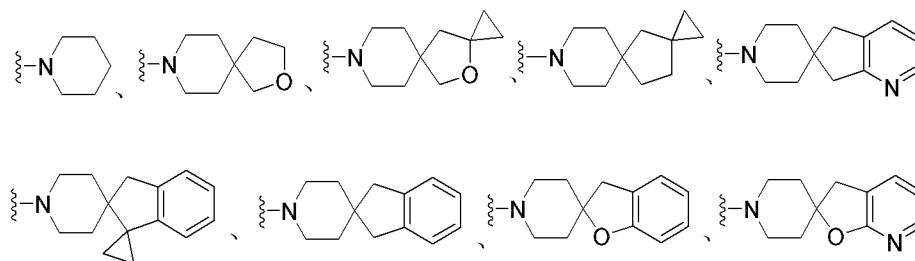
术语“稠合环系(稠环)”是指由两个或两个以上(例如3、4或5个)碳环或杂环以共有环边而形成的多环结构,所述碳环包括环烷基和芳基,所述杂环包括杂芳环和杂环烷基。所述稠合环系包括但不限于:环烷基与环烷基形成的稠合环系、环烷基与杂环烷基形成的稠合环系、环烷基与芳环形成的稠合环系、环烷基与杂芳环形成的稠合环系、杂环烷基与杂芳环形成的稠合环系、杂环烷基与芳环形成的稠合环系、杂芳环与杂芳环形成的稠合环系、杂芳环与芳环形成的稠合环系等。

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

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

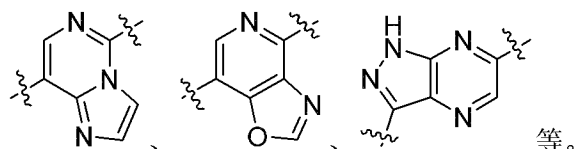
术语“含氮杂环”或(“含氮杂环基”),指具有例如4-16个(适合地具有4-12个,更适合地具有4-10个)环原子的饱和或部分不饱和的单环或多环体系(例如4-15元、4-12元、4-10元),其中至少一个环原子是N,还任选地含有一个或多个(例如1或2个)选自N、O、P和S的杂原子,且其余环原子是C。所述多环体系可以是稠合环系、桥环体系或螺环体系。该环体系中的单个环可以是饱和或不饱和的(即在环内具有一个或多个双键和/或三键)非芳香族环系,也可以是芳香族环系(例如芳环或杂芳环)。所述的“含氮杂环”任选地被一个或多个本文所述的取代基所取代,例如取代基选自任选地被取代的C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、3-6元杂环烷基、-C₁₋₆亚烷基-C₃₋₆环烷基、-C₁₋₆亚烷基-(3-6元杂环烷基)、-C(=O)-C₁₋₆烷基、-C(=O)-C₃₋₆环烷基、-C(=O)-(3-6元杂环烷基)、-C(=O)-O-C₁₋₆烷基、-S(=O)₂-C₁₋₆烷基、-S(=O)₂-C₃₋₆环烷基、-S(=O)₂-(3-6元杂环烷基)等。该术语还涵盖这样的情况,其中的C原子可以被(=O)取代和/或环上的S原子可以被1个或2个(=O)取代。

实例包括但不限于:



术语“芳基”或“芳环”,在本文中单独或与其他基团组合使用时,指具有共轭π电子系统的全碳单环或稠合环多环(如双环)芳族基团或芳族环。如本文中所使用,术语“C₆₋₁₀芳基”指含有6-10个碳原子的芳族基团。其实例包括但不限于苯基和萘基等。

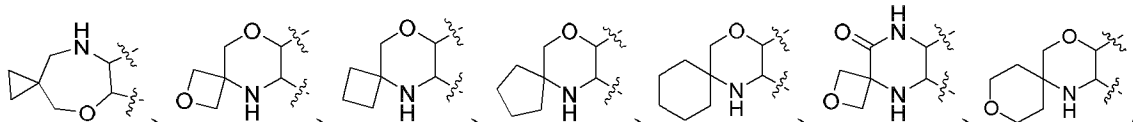
术语“杂芳基”或“杂芳环”,在本文中单独或与其他基团组合使用时,指具有共轭π电子系统的芳族环,其中一个或多个(如1、2或3个)环原子是选自N、O、P和S的杂原子,其余的环原子为C。杂芳基或杂芳环可以用环原子的数目表征。例如,5-12元杂芳基可以含有5-12个(例如5、6、7、8、9、10、11或12个)环原子,特别是含有5、6、9、10个环原子。例如,杂芳基的实例有噻吩基、呋喃基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、吡嗪基、异噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、三唑基、噻二唑基等;该术语还涵盖这样的情况,杂芳基或杂芳环可任选地进一步稠合于芳基、或杂芳基环上,形成稠合环系。实例包括但不限于:



术语“螺杂环”或“螺杂环基”指5至20元的单环之间共用一个碳原子(称螺原子)的多环基团,其含

有至少一个选自N、O、S、C(=O)、S(=O)、S(=O)₂的杂原子，其可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。例如为6至12元，7至10元。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺杂环基分为单螺杂环、双螺杂环或多螺杂环。例如为3元/7元、4元/6元、5元/6元或6元/6元单螺杂环烷基。

5 螺杂环基的非限制性实例包括：



术语“羟基”表示-OH。

术语“氰基”表示-CN。

术语“氨基”表示-NH₂。

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

15 如果取代基被描述为“任选地...被取代”，则取代基可(1)未被取代，或(2)被取代。如果某个原子或基团被描述为任选地被取代基列表中的一个或多个取代，则该原子或基团上的一个或多个氢可被独立地选择的、任选的取代基替代。如果取代基被描述为“独立地选自”或“各自独立地为”，则各取代基互相独立地加以选择。因此，各取代基可与另一(其他)取代基相同或不同。例如，某个取代基或取代位置或者不同的取代基或取代位置具有可能相同或不同符号指代的R基团(例如但不限于R²和/或R³)的选择时，各个R之间独立地加以选择，即可以相同也可以不同。关于数值如g、n的选择也是如此。

20 除非指明，否则如本文中所示使用，取代基的连接点可来自取代基的任意适宜位置。

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

25 每当术语“烷基”或“芳基”或其前缀词根中的任一个出现在取代基的名称中时，除非另有说明，其本身或作为另一取代基的一部分，应解释为包括上面给出的“烷基”和“芳基”的限制。所指定的碳原子数(例如，C₁₋₆)应独立地指烷基部分中的碳原子数或其中烷基作为其前缀根的较大取代基的烷基部分中的碳原子数。

术语“氧代”或“=O”是指其与其相连的碳原子一起形成C=O。

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

35 术语“立体异构体”表示由于至少一个不对称中心形成的异构体。在具有一个或多个(例如一个、两个、三个或四个)不对称中心的化合物中，其可产生外消旋混合物、单一对映异构体、非对映异构体混合物和单独的非对映异构体。特定个别分子也可以几何异构体(顺式/反式)存在。类似地，本发明的化合物可以两种或更多种处于快速平衡的结构不同的形式的混合物(通常称作互变异构体)存在。互变异构体的代表性实例包括酮-烯醇互变异构体、苯酚-酮互变异构体、亚硝基-肟互变异构体、亚胺-烯胺互变异构体等。要理解，本发明的范围涵盖所有这样的以任意比例(例如60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%)的异构体或其混合物。

40 本文中可使用实线(—)、实楔形(▬)或虚楔形(⋯)描绘本发明的化合物的碳-碳键。使用实线以描绘键连至不对称碳原子的键欲表明，包括该碳原子处的所有可能的立体异构体(例如，特定的对映异构体、外消旋混合物等)。使用实或虚楔形以描绘键连至不对称碳原子的键欲表明，存在所示的立体异构体。当存在于外消旋混合物中时，使用实及虚楔形以定义相对立体化学，而非绝对立体化学。除非另外指明，否则本发明的化合物可以以立体异构体(其包括顺式及反式异构体、光学异构体(例如R及S对映异构体)、非对映异构体、几何异构体、旋转异构体、构象异构体、阻转异构体及其混合物)的形式存在。本发明的化合物可表现一种以上类型的异构现象，且由其混合物(例如外消旋混合物及非对映异构体对)组成。

45

本文中使用(=)表示该化学键表示该处化学键可以为单键或者双键。

本发明还涵盖本发明的化合物的所有可能的结晶形式或多晶型物，其可为单一多晶型物或多种多晶型物的任意比例的混合物。

还应当理解，本发明的某些化合物可以游离形式存在用于治疗，或适当时，以其药学上可接受的衍生物形式存在。在本发明中，药学上可接受的衍生物包括但不限于，药学上可接受的盐、酯、溶剂合物、代谢物或前药，在将它们向需要其的患者给药后，能够直接或间接提供式(I)的化合物或其代谢物。因此，当在本文中提及“本发明的化合物”时，也意在涵盖化合物的上述各种衍生物形式。

本发明的化合物的药学上可接受的盐包括其酸加成盐及碱加成盐。适合的酸加成盐由形成药学可接受盐的酸来形成。实例包括盐酸盐、乙酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、碳酸氢盐/碳酸盐、葡庚糖酸盐、葡糖酸盐、硝酸盐、棕榈酸盐及其它类似的盐。适合的碱加成盐由形成药学可接受盐的碱来形成。实例包括铝盐、精氨酸盐、胆碱盐、镁盐及其它类似的盐。适合的盐的综述参见例如“*Remington's Pharmaceutical Sciences*”, Mack Publishing Company, Easton, Pa., (2005); 和“药用盐手册：性质、选择和应用”(Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use), Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)。用于制备本发明的化合物的药学上可接受的盐的方法为本领域技术人员已知的。

如本文中所述，术语“酯”意指衍生自本文所描述的化合物的酯，其包括生理上可水解的酯(可在生理条件下水解以释放游离酸或醇形式的本发明的化合物)。本发明的化合物本身也可以是酯。

本发明的化合物可以溶剂合物(优选水合物)的形式存在，其中本发明的化合物包含作为所述化合物晶格的结构要素的极性溶剂，特别是例如水、甲醇或乙醇。极性溶剂特别是水的量可以化学计量比或非化学计量比存在。

本领域技术人员会理解，由于氮需要可用的孤对电子来氧化成氧化物，因此并非所有的含氮杂环都能够形成N-氧化物。本领域技术人员会识别能够形成N-氧化物的含氮杂环。本领域技术人员还会认识到叔胺能够形成N-氧化物。用于制备杂环和叔胺的N-氧化物的合成方法是本领域技术人员熟知的，包括用过氧酸如过氧乙酸和间氯过氧苯甲酸(mCPBA)、过氧化氢、烷基过氧化氢如叔丁基过氧化氢、过硼酸钠和双环氧乙烷(dioxirane)如二甲基双环氧乙烷来氧化杂环和叔胺。这些用于制备N-氧化物的方法已在文献中得到广泛描述和综述，参见例如：T. L. Gilchrist, *Comprehensive Organic Synthesis*, vol. 7, pp 748-750 (A. R. Katritzky 和 A. J. Boulton, Eds., Academic Press); 以及 G. W. H. Cheeseman 和 E. S. G. Werstiuk, *Advances in Heterocyclic Chemistry*, vol. 22, pp 390-392 (A. R. Katritzky 和 A. J. Boulton, Eds., Academic Press)。

在本发明的范围内还包括本发明的化合物的代谢物，即在给药本发明的化合物时体内形成的物质。化合物的代谢产物可以通过所属领域公知的技术来进行鉴定，其活性可以通过试验的方法进行表征。这样的产物可由例如被给药的化合物的氧化、还原、水解、酰胺化、脱酰胺化、酯化、酶解等产生。因此，本发明包括本发明的化合物的代谢物，包括通过使本发明的化合物与哺乳动物接触足以产生其代谢产物的时间的方法制得的化合物。

本发明在其范围内进一步包括本发明的化合物的前药，其为自身可具有较小药理学活性或无药理学活性的本发明的化合物的某些衍生物当被给药至身体中或其上时可通过例如水解裂解转化成具有期望活性的本发明的化合物。通常这样的前药会是所述化合物的官能团衍生物，其易于在体内转化成期望的治疗活性化合物。关于前药的使用的其他信息可参见“Pro-drugs as Novel Delivery Systems”, 第14卷, ACS Symposium Series (T. Higuchi及V. Stella)。本发明的前药可例如通过用本领域技术人员已知作为“前-部分(pro-moiety) (例如“Design of Prodrugs”, H. Bundgaard (Elsevier, 1985)中所述)”的某些部分替代本发明的化合物中存在的适当官能团来制备。

本发明还涵盖含有保护基的本发明的化合物。在制备本发明的化合物的任何过程中，保护在任何有关分子上的敏感基团或反应基团可能是必需的和/或期望的，由此形成本发明的化合物的化学保护的形式。这可以通过常规的保护基实现，例如，在 T.W. Greene & P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 2006 中所述的那些保护基，这些参考文献通过援引加入本文。使用本领域已知的方法，在适当的后续阶段可以移除保护基。

本发明还涵盖本文所述化合物的制备方法。应当理解，本发明的化合物可使用下文描述的方法以及合成有机化学领域中已知的合成方法或本领域技术人员所了解的其变化形式来合成。优选方法包括(但不限于)下文所述那些。反应可在适于所使用的试剂和材料且适合于实现转化的溶剂或溶剂混合物中进行。

术语“活性成分”、“治疗剂”，“活性物质”或“活性剂”是指一种化学实体，它可以有效地治疗目标

病症或病况的一种或多种症状。

如本文中所使用的术语“有效量”(例如“治疗有效量”或“预防有效量”)指给药后会一定程度上实现预期效果的活性成分的量,例如缓解所治疗病症的一种或多种症状或预防病症或其症状的出现。

除非另外说明,否则如本文中所使用,术语“治疗”意指逆转、减轻这样的术语所应用的病症或病况或者这样的病症或病况的一种或多种症状的进展。

术语“预防”指抑制和延迟疾病的发作,不仅包括在发展疾病之前的预防,还包括在治疗后预防疾病的复发。

如本文所使用的“个体”包括人或非人动物。示例性人个体包括患有疾病(例如本文所述的疾病)的人个体(称为患者)或正常个体。本发明中“非人动物”包括所有脊椎动物,例如非哺乳动物(例如鸟类、两栖动物、爬行动物)和哺乳动物,例如非人灵长类、家畜和/或驯化动物(例如绵羊、犬、猫、奶牛、猪等)。

实施例

以下列举实施例和试验例,进而详细地说明本发明,但它们不限制本发明的范围,另外在不脱离本发明的范围下可进行变化。

质谱(MS)的测定使用 Agilent (ESI)质谱仪,生产商: Agilent, 型号: Agilent 6120B。

制备高效液相色谱法(HPLC)使用岛津 LC-8A 制备液相色谱仪(YMC, ODS, 250 × 20 mm 色谱柱)。

薄层色谱法纯化采用烟台产 GF 254 (0.4 ~ 0.5 nm)硅胶板。

反应的监测采用薄层色谱法(TLC)或液相色谱质谱联用(LC-MS),使用的展开剂体系包括但不限于:二氯甲烷和甲醇体系、正己烷和乙酸乙酯体系和石油醚和乙酸乙酯体系,溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节,或者加入三乙胺等进行调节。

柱色谱法一般使用青岛海洋 200 ~ 300 目硅胶为固定相。洗脱剂体系包括但不限于二氯甲烷和甲醇体系以及正己烷和乙酸乙酯体系,溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节,也可以加入少量的三乙胺等进行调节。

如实施例中无特殊说明,则反应的温度为室温(20°C~30°C)。

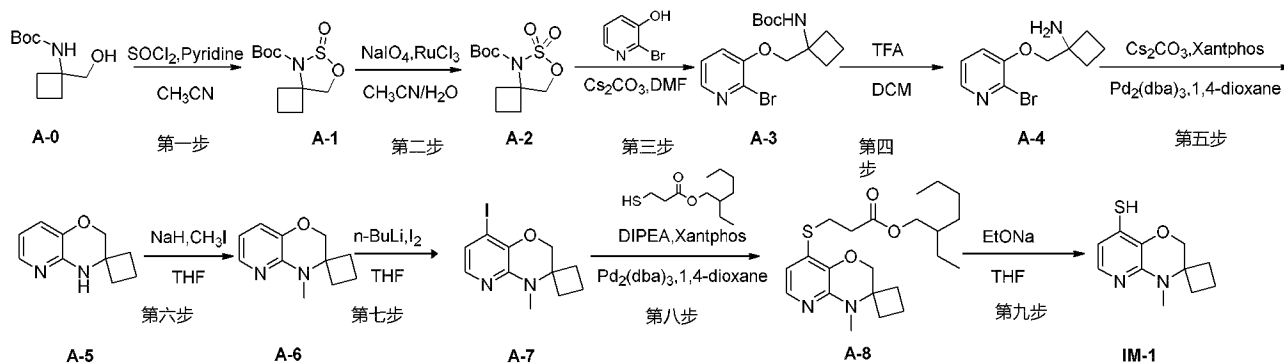
除非特别指明,实施例中所使用的试剂购自 Acros Organics、Aldrich Chemical Company、南京药石科技或者上海书亚医药科技等公司。

本文中所使用的缩写具有以下含义:

缩写	含义	缩写	含义
AcOH	乙酸	LiBH ₄	硼氢化锂
CaCl ₂	氯化钙	LC-MS	液相色谱-质谱联用
DIPEA	二异丙基乙基胺	EtOH	乙醇
DBU	1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯	MeOH	甲醇
DMF	N,N-二甲基甲酰胺	Xantphos	4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽
dioxane	1,4-二氧六环	K ₃ PO ₄	磷酸钾
DIBAL-H	二异丁基氢化铝	EtONa	乙醇钠
SOCl ₂	氯化亚砷	Na ₂ CO ₃	碳酸钠
H ₂ O	水	POCl ₃	三氯氧磷
HPLC	高效液相色谱	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ /Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	双三苯基膦二氯化钯
Pyridine	吡啶	I ₂	碘单质
NaH	氢化钠	MTBE	甲基叔丁基醚
NaBH ₄	硼氢化钠	THF	四氢呋喃
BOP	苯并三氮唑-1-基氧基三(二甲基氨基)磷鎓六氟磷酸盐(卡特缩合试剂)	toluene	甲苯
RuCl ₃ •H ₂ O	三氯化钌一水合物	TFA	三氟乙酸
NaIO ₄	高碘酸钠	NMP	N-甲基吡咯烷酮
CH ₃ I	碘甲烷	n-BuLi	正丁基锂

K ₂ CO ₃	碳酸钾	DCM	二氯甲烷
Boc ₂ O	二碳酸二叔丁酯	rt/r.t.	室温
CuI	碘化亚铜	AcCN	乙腈
o-Phenanthroline	1,10-邻菲罗啉	Pd ₂ (dba) ₃	三(二亚苄基丙酮)二钯

中间体的制备

IM-1: 4'-甲基-2'H,4'H-螺[环丁烷-1,3'-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪]-8'-硫酚 (化合物 **IM-1**) 的制备

5

第一步: 7-氧杂-6-硫杂-5-氮杂螺[3.4]辛烷-5-羧酸叔丁酯 6-氧化物(化合物 **A-1**)的制备

将氯化亚砷 (1.77 g, 14.91 mmol)溶于乙腈 (30 mL), 降温至-40℃, 滴加入 A-0 (1.20 g, 5.96 mmol)的乙腈溶液 (2 mL), 10 分钟后滴加入吡啶 (1.65 g, 20.87 mmol), 于-40℃反应 1 小时后缓慢升温至 0℃。LCMS 检测反应完成后向反应液中加入 1N 盐酸 (20 mL), 用乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 加入饱和碳酸氢钠溶液 (20 mL)萃取, 将有机相合并, 干燥浓缩, 得粗品 **A-1** (1.40 g), 其直接用于下一步反应。

第二步: 7-氧杂-6-硫杂-5-氮杂螺[3.4]辛烷-5-羧酸叔丁酯 6,6-二氧化物(化合物 **A-2**)的制备

将 **A-1** (1.40 g, 5.66 mmol)溶于乙腈 (20 mL)和水(10 mL), 降温至 0℃, 加入 NaIO₄ (1.82 g, 8.49 mmol)和 RuCl₃·H₂O (12.76 mg, 56.61 μmol), 于 0℃反应 1 小时, LCMS 检测反应完成后向反应液中加入硫代硫酸钠溶液, 用乙酸乙酯萃取, 将有机相合并, 干燥浓缩, 得粗品 **A-2** (1.33 g), 其直接用于下一步反应。

第三步: 1-(((2-溴吡啶-3-基)氧基)甲基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯(化合物 **A-3**)的制备

将 2-溴吡啶-3-酚 (700 mg, 4.02 mmol)溶于 DMF (30 mL), 加入 A-2 (1.33 g, 5.05 mmol)和碳酸铯 (4.00 g, 12.28 mmol), 于微波反应器中加热至 80℃, 反应 2.5 小时, LCMS 检测反应完成后向反应液中加入水, 用 3N 盐酸调节至 pH=5, 用乙酸乙酯萃取, 将有机相合并, 干燥浓缩, 经薄层色谱纯化得 **A-3** (1.4 g, 收率 97%)。

第四步: 1-(((2-溴吡啶-3-基)氧基)甲基)环丁-1-胺(化合物 **A-4**)的制备

将 **A-3** (780 mg, 2.18 mmol)溶于 DCM (6 mL), 加入 TFA (3 mL), 于 25℃反应 1 小时, 将反应液浓缩, 粗品溶于 DCM, 加入饱和碳酸氢钠溶液调节 pH 到 9, 用二氯甲烷萃取, 将有机相合并, 干燥浓缩, 得粗品 **A-4** (550 mg), 其直接用于下一步反应。

第五步: 2'H,4'H-螺[环丁烷-1,3'-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪] (化合物 **A-5**)的制备

将 **A-4** (550 mg, 2.14 mmol)溶于二氧六环 (10 mL), 加入碳酸铯 (2.09 g, 6.42 mmol)、Xantphos (123.77 mg, 213.90 μmol)和 Pd₂(dba)₃ (97.94 mg, 106.95 μmol), 氮气置换后加热至 100℃, 反应 2 小时, LCMS 检测反应完成后向反应液加入水, 用乙酸乙酯萃取, 将有机相合并, 干燥浓缩, 经薄层色谱纯化得 **A-5** (300 mg, 收率 79%)。

第六步: 4'-甲基-2'H,4'H-螺[环丁烷-1,3'-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪] (化合物 **A-6**)的制备

将 **A-5** (300 mg, 1.70 mmol)溶于 THF (3 mL), 降温至 0℃, 加入氢化钠 (204.30 mg, 5.11 mmol, 60% purity), 于 0℃反应半小时后滴加入碘甲烷 (362.47 mg, 2.55 mmol), 升温至 25℃, 反应 1 小时, LCMS 检测反应完成后向反应液中加入水, 用乙酸乙酯萃取, 将有机相合并, 干燥浓缩, 经薄层色谱纯化得 **A-6** (180 mg, 收率 55%)。

第七步: 8'-碘-4'-甲基-2'H,4'H-螺[环丁烷-1,3'-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪] (化合物 **A-7**)的制备

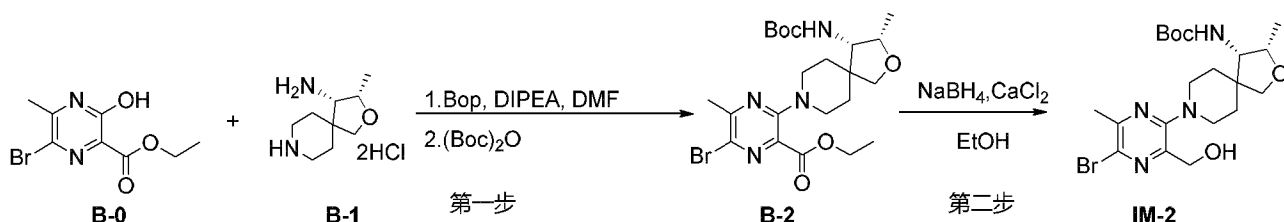
将 **A-6** (160 mg, 841.04 μmol)溶于 THF (5 mL), 降温至-78℃, 滴加入正丁基锂 (2.5 M 正己烷溶液, 1.35 mL), 升至 0℃, 反应 1 小时后, 降温至-78℃, 滴加入碘 (426.92 mg, 1.68 mmol)的 THF

溶液(0.5 mL), 升温至 25°C, 反应 1 小时, LCMS 检测反应完成后将反应液滴加入饱和氯化铵溶液中, 用乙酸乙酯萃取, 将有机相合并, 经饱和亚硫酸钠溶液洗涤, 干燥浓缩, 经薄层色谱纯化纯化得 **A-7** (208mg, 收率 78%)。

5 第八步: 3-(((4'-甲基-2'H,4'H-螺[环丁烷-1,3'-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪]-8'-基)硫基)丙酸 2-乙基己酯(化合物 **A-8**)的制备将 **A-7** (208 mg, 657.94 μmol)溶于二氧六环(5 mL), 加入 DIPEA (255.10 mg, 1.97 mmol)、Xantphos (19.03 mg, 32.90 μmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (30.12 mg, 32.90 μmol)和 3-巯基丙酸 2-乙基己酯 (215.50 mg, 986.91 μmol), 氮气置换后于微波反应器中升温至 90°C, 反应 2 小时, LCMS 检测反应完成后, 将反应液过滤, 用乙酸乙酯洗涤, 将滤液浓缩, 经薄层色谱纯化纯化得 **A-8** (220 mg, 收率 82%)。

10 第九步: 4'-甲基-2'H,4'H-螺[环丁烷-1,3'-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪]-8'-硫酚(化合物 **IM-1**)的制备
将 **A-8** (50 mg, 122.98 μmol)溶于 THF (1 mL), 加入乙醇钠 (50.21 mg, 147.57 μmol , 20% 乙醇溶液), 于 25°C 反应半小时, TLC 检测反应完成后将反应液浓缩, 复溶于水, 用 3N 盐酸溶液调节至 pH=5, 加入二氯甲烷萃取, 将有机相合并, 干燥浓缩得粗品 **IM-1** (27 mg), 其直接用于下一步反应。

15 **IM-2**: ((3S,4S)-8-(5-溴-3-(羟甲基)-6-甲基吡嗪-2-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基)氨基甲酸叔丁酯(化合物 **IM-2**)的制备



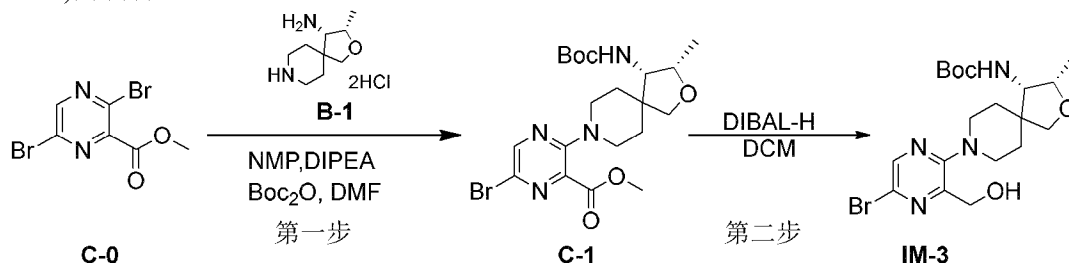
20 第一步: 6-溴-3-((3S,4S)-4-(叔丁氧羰基氨基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-5-甲基吡嗪-2-羧酸乙酯(**B-2**)的制备

25 将化合物 **B-0** (200 mg, 766.07 μmol)、DMF (4 mL)、化合物 **B-1** (195.60 mg, 804.37 μmol)、BOP (312.74 mg, 1.53 mmol) 和 DIPEA (594.04 mg, 4.60 mmol)混合后, 升温至 40°C, 反应 2 小时。反应结束后, 加入二碳酸二叔丁酯 (250.79 mg, 1.15 mmol), 继续反应 2 小时。加入水和乙酸乙酯进行萃取, 将有机相用饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 得到粗品。粗品经薄层色谱纯化, 得到化合物 **B-2** (290 mg, 收率 73%)。

第二步: ((3S,4S)-8-(5-溴-3-(羟甲基)-6-甲基吡嗪-2-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基)氨基甲酸叔丁酯(化合物 **IM-2**)的制备

30 将 **B-2** (100 mg, 194.77 μmol)溶于 MeOH (2 mL), 降温至 0°C, 加入氯化钙 (216.16 mg, 1.95 mmol)和硼氢化钠 (73.69 mg, 1.95 mmol), 升温至 25°C, 反应半小时, TLC 检测反应完成后向反应液中加入饱和氯化铵溶液, 用乙酸乙酯萃取, 将有机相合并, 干燥浓缩, 经薄层色谱纯化纯化得 **IM-2** (45 mg, 收率 49%)。

IM-3: ((3S,4S)-8-(5-溴-3-(羟甲基)吡嗪-2-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基)氨基甲酸叔丁酯(化合物 **IM-3**)的制备



35 第一步: 6-溴-3-((3S,4S)-4-(叔丁氧羰基氨基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)吡嗪-2-羧酸甲酯(化合物 **C-1**)的制备:

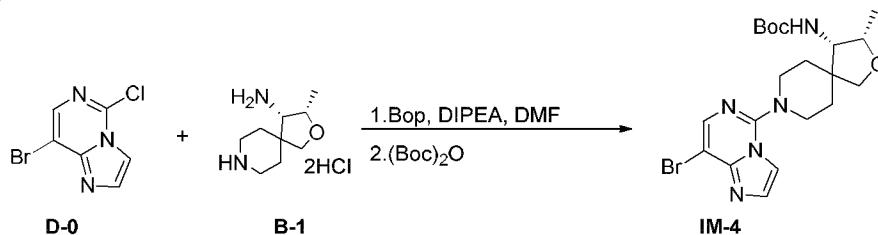
40 将化合物 **C-0** (120.0 mg, 0.41 mmol)、化合物 **B-1** (103.54 mg, 0.43 mmol)、DIPEA (314.46 mg, 2.43 mmol) 加入到 NMP (3 mL)中, 于 25°C 反应 12 小时。然后向反应液中加入二碳酸二叔丁酯 (177.01 mg, 811.04 μmol), 于 25°C 继续反应 2 小时。加入水和乙酸乙酯, 萃取产品, 将有机相用饱和食盐水

洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 得到粗品, 粗品经薄层色谱法纯化, 得到化合物 **C-1** (162 mg, 收率 82%)。

第二步: ((3*S*,4*S*)-8-(5-溴-3-(羟甲基)吡嗪-2-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基)氨基甲酸叔丁酯(化合物 **IM-3**)的制备:

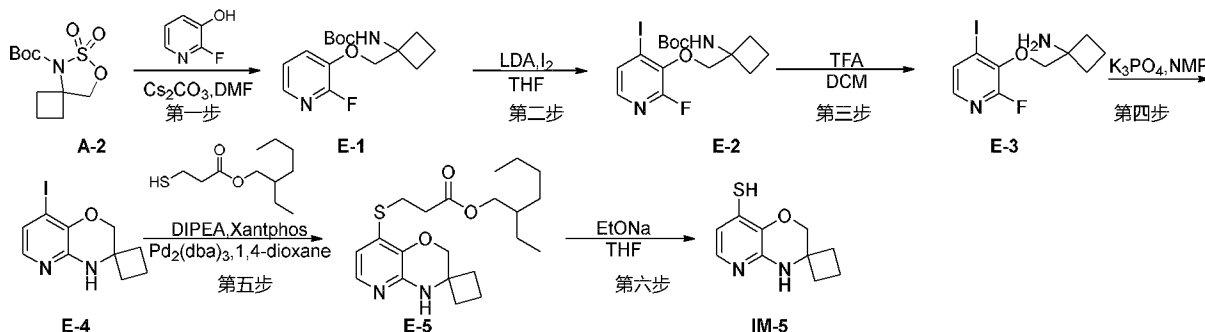
5 将化合物 **C-1** (60 mg, 0.12 mmol)溶于二氯甲烷 (2 mL)中, 于-25℃缓慢加入 DIBAL-H (1 M 的己烷溶液, 0.84 mL), 保温反应 1 小时。反应完成后, 向反应液中加入二氯甲烷 (10 mL)和饱和酒石酸钾钠水溶液 (5 mL), 搅拌 2 小时, 萃取产品, 将有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩滤液, 得到粗品, 粗品经薄层色谱法纯化, 得到化合物 **IM-3** (40 mg, 收率 71%)。

10 **IM-4**: ((3*S*,4*S*)-8-(8-溴咪唑并[1,2-*c*]嘧啶-5-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基)氨基甲酸叔丁酯(化合物**IM-4**)的制备



15 除在本步骤中使用 **D-0** 代替 **IM-3** 合成步骤中第一步的 **C-0** 外, 采用与中间体 **IM-3** 合成步骤第一步所描述的类似方法合成化合物 **IM-4**。

IM-5: 2'*H*,4'*H*-螺[环丁烷-1,3'-吡啶并[3,2-*b*][1,4]噁嗪]-8'-硫酚(化合物 **IM-5**)的制备



第一步: (1-(((2-氟吡啶-3-基)氧基)甲基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯(化合物 **E-1**)的制备

20 参照中间体 **IM-1** 制备例第三步类似的方法合成化合物 **E-1**。第二步: (1-(((2-氟-4-碘吡啶-3-基)氧基)甲基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯(化合物 **E-2**)的制备

25 将 **E-0** (2.7 g, 9.11 mmol) 溶于 THF (100 mL), 降温至-78℃, 滴加入 LDA (2 M 的四氢呋喃溶液, 11 mL), 于-78℃反应 2.5 小时后滴加入碘 (6.94 g, 27.33 mmol) 的 THF (100 mL) 溶液, 于-78℃反应 0.5 小时; LCMS 检测反应完成后将反应液中加入饱和氯化铵溶液中, 加入硫代硫酸钠溶液, 用乙酸乙酯萃取, 将有机相合并, 干燥浓缩, 经柱层析纯化得到化合物 **E-1** (3 g, 收率 78%)。

第三步: 1-((2-氟-4-碘吡啶-3-基)氧基)甲基)环丁烷-1-胺(化合物 **E-3**)的制备

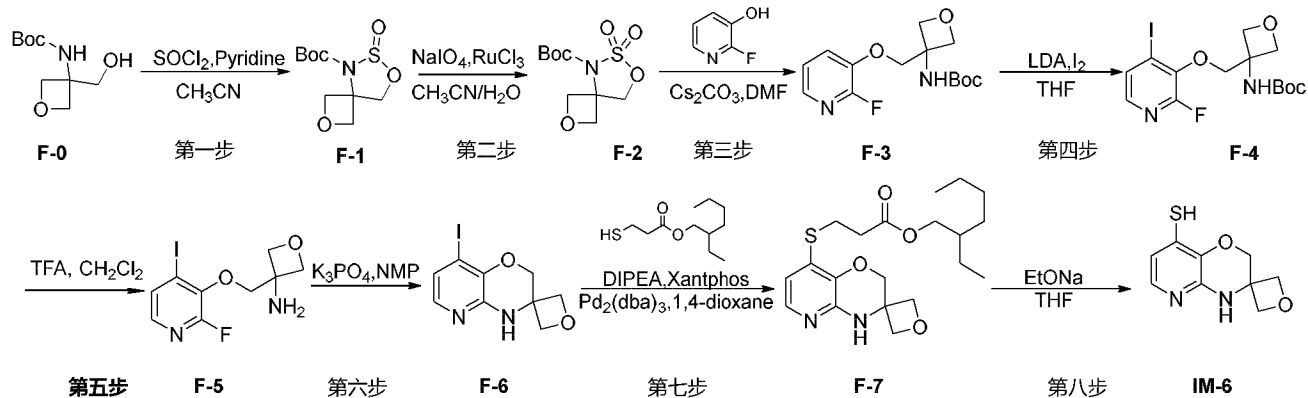
将 **E-1** (100 mg, 236.84 μmol)溶于 DCM (1 mL), 加入三氟乙酸(0.5 mL), 于 25℃反应 0.5 小时; LCMS 检测反应完成后, 将反应液浓缩, 得到粗品化合物 **E-3** (100 mg, 收率 97%), 其直接用于下一步反应。

30 第四步: 8'-碘-2'*H*,4'*H*-螺[环丁烷-1,3'-吡啶并[3,2-*b*][1,4]噁嗪](化合物 **E-4**)的制备

将 **E-3** (100 mg, 229.28 μmol) 溶于 NMP (1 mL), 加入磷酸钾(194.68 mg, 917.14 μmol), 加热至 110℃, 反应 0.5 小时, LCMS 检测反应完成后将反应液加入水中, 固体析出, 过滤, 将固体收集后溶于乙酸乙酯, 用水洗, 用饱和食盐水洗, 将有机相合并干燥浓缩, 得粗品化合物 **E-4** (63 mg, 收率 91%), 其直接用于下一步反应。

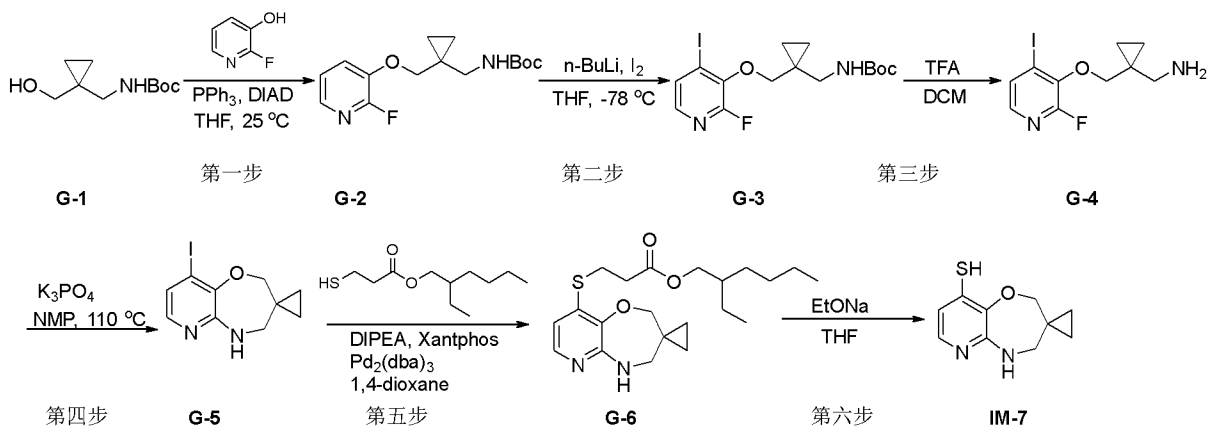
第五步至第六步：2'H,4'H-螺[环丁烷-1,3'-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪]-8'-硫酚(化合物 **IM-5**)的制备参照中间体制备 **IM-1** 中第八步至第九步所描述的类似方法合成化合物 **IM-5**。

IM-6: 2'H,4'H-螺[氧杂环丁烷-3,3'-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪]-8'-硫酚(化合物 **IM-6)的制备**



参照中间体制备例 **IM-1** 及中间体制备例 **IM-5** 的相对应的类似方法合成 **IM-6**。

IM-7: 4',5'-二氢-2'H-螺[环丙烷-1,3'-吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚烷]-9'-硫酚的制备(化合物 **IM-7)的制备**

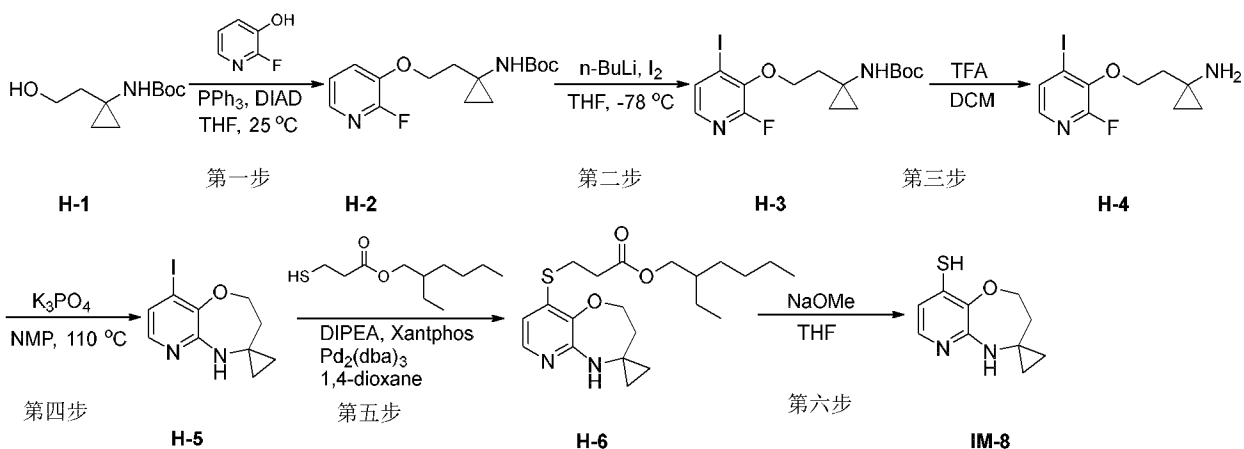


第一步：1-(((2-氟吡啶-3-基)氧基)甲基)环丙基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(化合物 **G-2**)的制备

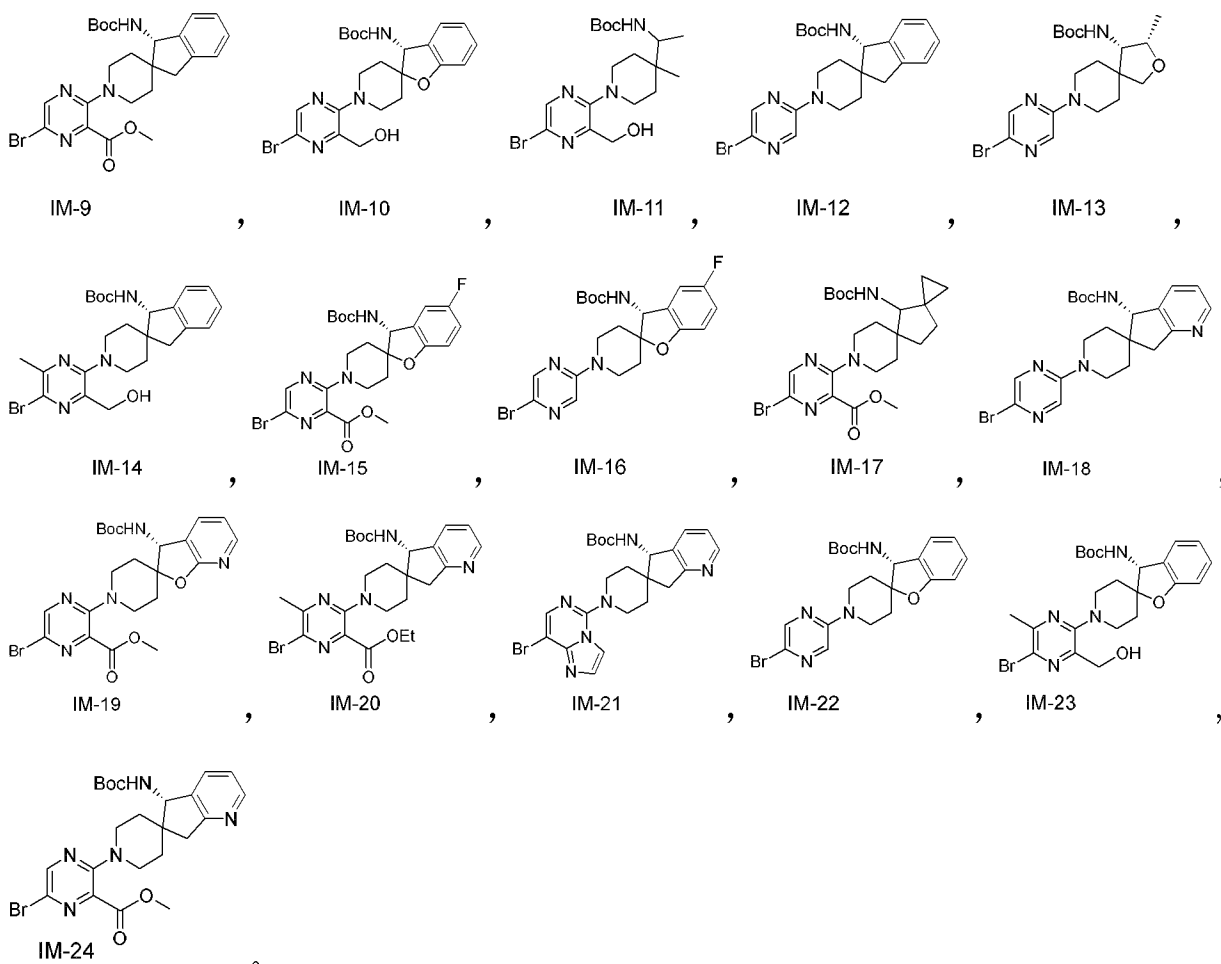
将 **G-1** (50 mg, 0.25 mmol)、2-氟-吡啶-3-酚 (28.10 mg, 0.25 mmol)溶于四氢呋喃 (5 mL)中, 氮气保护下加入三苯基膦 (97.74 mg, 0.37 mmol)和 DIAD (75.35 mg, 0.37 mmol), 于 25 °C 反应 2 小时。反应完毕后, 加水稀释后, 用乙酸乙酯萃取。将有机相合并, 干燥浓缩, 粗品经硅胶柱色谱纯化得到淡黄色油状化合物 **G-2** (1.2 g, 收率 78%)。

第二步至第六步：4',5'-二氢-2'H-螺[环丙烷-1,3'-吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚烷]-9'-硫酚(化合物 **IM-7**)的制备参照中间体制备例 **IM-5** 第二步至第六步类似方法合成 **IM-7**。

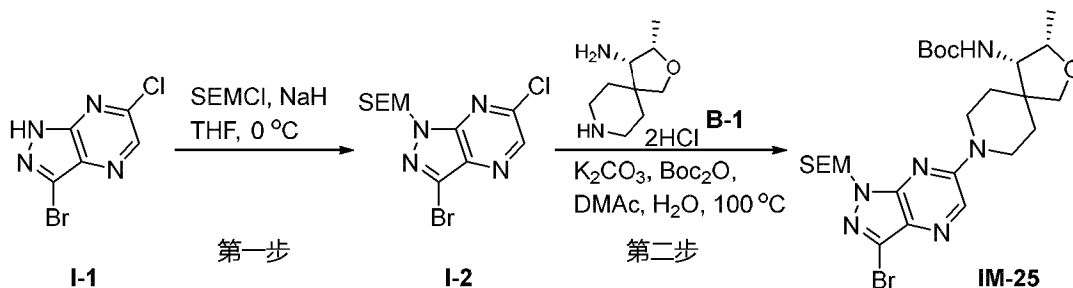
IM-8: 2',3'-二氢-5'H-螺[环丙烷-1,4'-吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚烷]-9'-硫酚的制备(化合物 **IM-7)的制备**



参照中间体制备例IM-7类似方法合成化合物IM-8。参照中间体制备例IM-2或IM-3的方法合成如下中间体：



IM-25: ((3S,4S)-8-(3-溴-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基)氨基甲酸叔丁酯(化合物 **IM-25**)的制备



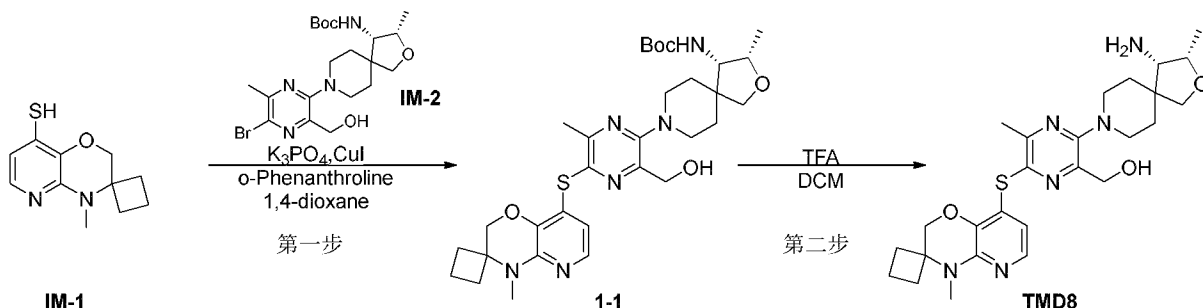
第一步：3-溴-6-氯-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(化合物 **I-2**)的制备

将化合物 **I-1** (4.00 g, 17.13 mmol)和四氢呋喃 (20 mL)加入到 50 毫升单口瓶中，冷却到 0°C，慢慢加入氢氧化钠 (2.06 g, 51.4 mmol, 60%wt)。在该温度下搅拌 30 分钟后加入 2-(三甲基硅基)乙氧基甲基氯 (8.57 g, 51.40 mmol)，在 0°C 反应 1 小时后升温到室温，反应 1 小时。反应完毕后向反应液中慢慢加入适量的饱和氯化铵淬灭反应，然后加入 DCM 充分搅拌后分液，将水相用 DCM 萃取，合并有机相，并用水萃洗两次，将有机相经无水硫酸钠干燥后过滤，浓缩滤液得到棕色粘稠状粗品，粗品经硅胶柱色谱纯化后得到化合物 **I-2** (5.28 g, 收率 84.73%)

第二步：((3S,4S)-8-(3-溴-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基)氨基甲酸叔丁酯(化合物 **IM-25**)的制备

将化合物 **I-2** (1 g, 2.75 mmol)和 **B-1** (802.30 mg, 3.30 mmol)溶解在 N,N-二甲基乙酰胺 (10 mL)和水 (2 mL)中，加入碳酸钾 (1.90 g, 13.75 mmol)，在 100°C 反应 2 小时。反应完毕后加入二碳酸二叔丁酯 (899.06 mg, 4.12 mmol)，继续反应 1 小时。反应完毕后加水稀释，用乙酸乙酯萃取，将有机相干燥后浓缩得到粗品，粗品经硅胶柱色谱纯化得到化合物 **IM-25** (1.07 g, 收率 61.9%)。

实施例 1： (3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-5-甲基-6-((4'-甲基-2'H,4'H-螺[环丁烷-1,3'-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪]-8'-基)硫基)吡啶-2-基)甲醇(化合物 **TMD8**)的制备



第一步：((3S,4S)-8-(3-(羟甲基)-6-甲基-5-((4'-甲基-2'H,4'H-螺[环丁烷-1,3'-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪]-8'-基)硫基)吡啶-2-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基)氨基甲酸叔丁酯(化合物 **1-1**)的制备

将 **IM-2** (40 mg, 87.46 umol)、**IM-1** (27 mg, 121.45 umol)、碘化亚铜 (17 mg, 89.26 umol)、1,10-邻菲咯啉 (16 mg, 88.79 umol)、磷酸钾 (56 mg, 263.82 umol) 加入到二氧六环 (2 mL)中，氮气置换后升温至 100°C，反应 1.5 小时，LCMS 检测反应完成后，向反应液中加入乙酸乙酯，过滤，将滤液浓缩，经薄层色谱纯化得 **1-1** (30 mg, 收率 57%)。

第二步： (3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-5-甲基-6-((4'-甲基-2'H,4'H-螺[环丁烷-1,3'-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪]-8'-基)硫基)吡啶-2-基)甲醇(化合物 **TMD8**)的制备

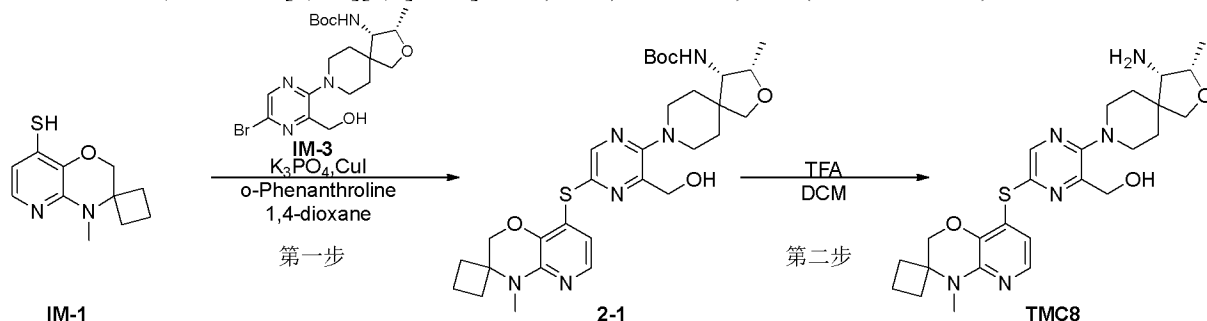
将 **1-1** (30 mg, 50.10 umol)溶于 DCM (1 mL)，加入 TFA (0.3 mL)，于 25°C 反应半小时，LCMS 检测反应完成后，将反应液浓缩，得到粗品，粗品经 HPLC (流动相 A: 乙腈，流动相 B: 0.05%的甲酸水溶液)纯化得到化合物 **TMD8** (5 mg, 收率 19%)。

MS m/z (ESI): 499.2 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.22 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.52 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.03 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.15 – 4.04 (m, 1H), 3.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.68 – 3.57 (m, 2H), 3.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H),

3.24 – 3.12 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.05 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 2.57 – 2.42 (m, 2H), 1.93 – 1.46 (m, 8H), 1.12 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H).

实施例 2: (3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-((4'-甲基-2'H,4'H-螺[环丁烷-1,3'-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪]-8'-基)硫基)吡嗪-2-基)甲醇(化合物 **TMC8**)的制备

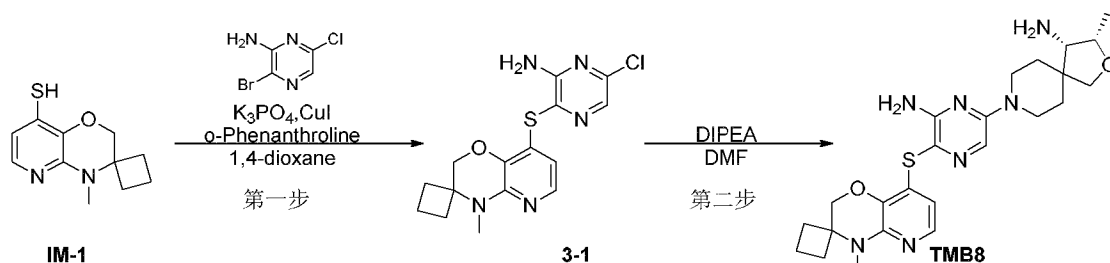


除在第一步中使用 **IM-3** 代替实施例 1 的第一步中的 **IM-2** 外, 采用与实施例 1 中第一步至第二步所描述的类似方法合成化合物 **TMC8** 的粗品, 粗品经薄层色谱纯化得到化合物 **TMC8**。

MS m/z (ESI): 513.2 $[M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.48 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.83 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.44 (d, $J = 3.6$ Hz, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.12 – 3.97 (m, 1H), 3.65 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.68 – 3.52 (m, 2H), 3.49 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.28 – 3.11 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.89 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 2.57 – 2.42 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.93 – 1.37 (m, 8H), 1.08 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H).

实施例 3: (3S,4S)-8-(6-氨基-5-((4'-甲基-2'H,4'H-螺[环丁烷-1,3'-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪]-8'-基)硫基)吡嗪-2-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺(化合物 **TMB8**)的制备



第一步: 6-氯-3-((4'-甲基-2'H,4'H-螺[环丁烷-1,3'-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪]-8'-基)硫基)吡嗪-2-胺(化合物 **3-1**)的制备

除在第一步中使用 3-溴-6-氯吡嗪-2-胺代替实施例 1 的第一步中的 **IM-2** 外, 采用与实施例 1 中第一步所描述的类似方法合成化合物中间体 **3-1**。

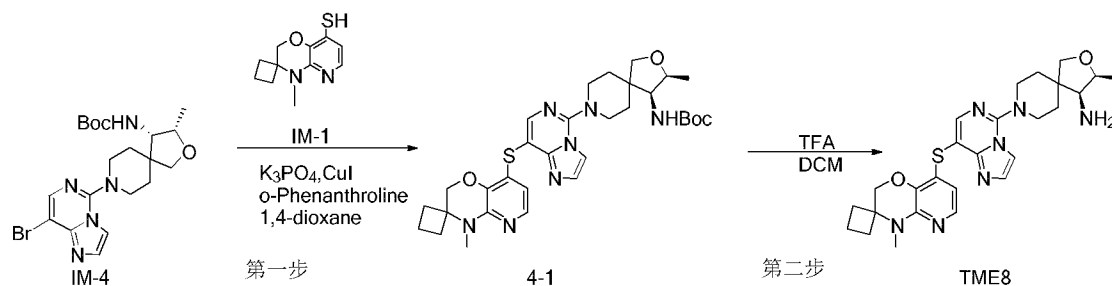
第二步: (3S,4S)-8-(6-氨基-5-((4'-甲基-2'H,4'H-螺[环丁烷-1,3'-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪]-8'-基)硫基)吡嗪-2-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺(化合物 **TMB8**)的制备

将 **3-1** (20 mg, 57.17 μ mol)、**B-1** (28 mg, 115.14 μ mol)和 DIPEA (59.11 mg, 457.35 μ mol)于微波反应器中升温至 $100^\circ C$, 反应 5 hr, LCMS 检测反应完成后, 将反应液浓缩, 经薄层色谱纯化得到 **TMB8** (6 mg, 收率 20%)。

MS m/z (ESI): 484.2 $[M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.59 (s, 1H), 7.45 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.05 (s, 2H), 5.73 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.11 – 4.01 (m, 1H), 3.87 – 3.75 (m, 2H), 3.66 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.48 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.41 – 3.23 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.89 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 2.55 – 2.42 (m, 2H), 1.91 – 1.39 (m, 8H), 1.07 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H).

实施例 4: (3S,4S)-3-甲基-8-(8-((4'-甲基-2'H,4'H-螺[环丁烷-1,3'-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪]-8'-基)硫基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺(化合物 **TME8**)的制备

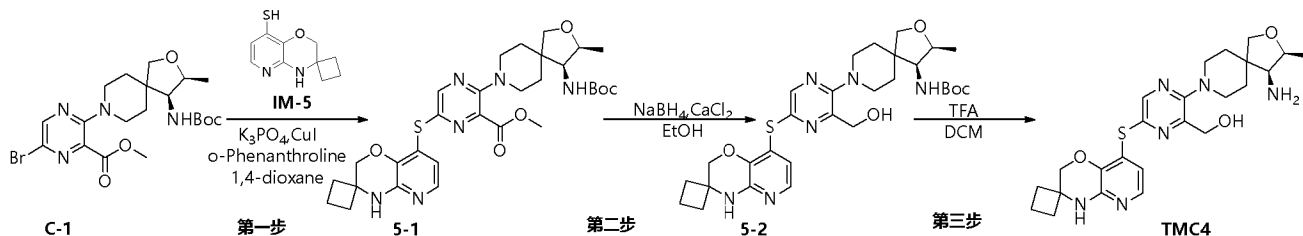


除在第一步中使用 **IM-4** 代替实施例 1 的第一步中的 **IM-2** 外, 采用与实施例 1 中第一步和第二步所描述的类似方法合成化合物 **TME8** 粗品, 粗品经薄层色谱法纯化得到化合物 **TME8**。

5 MS m/z (ESI): 508.2 [M+H]⁺
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.96 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.81 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.33 – 4.15 (m, 3H), 3.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.87 – 3.78 (m, 2H), 3.75 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.43 – 3.25 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 3.09 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 2.67 – 2.47 (m, 2H), 2.12 – 1.68 (m, 8H), 1.24 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

10

实施例 5: (6-((2'H,4'H-螺[环丁烷-1,3'-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪]-8'-基)硫基)-3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)吡嗪-2-基)甲醇(化合物 **TMC4**)的制备



15 第一步: 6-((2'H,4'H-螺[环丁烷-1,3'-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪]-8'-基)硫基)-3-((3S,4S)-4-((叔丁氧羰基)氨基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)吡嗪-2-羧酸甲酯(化合物 **5-1**)的制备

参照实施例 1 第一步类似的方法, 分别采用 **c-1** 和 **IM-5** 代替实施例 1 第一步中的 **IM-2** 和 **IM-1**, 合成化合物 **5-1**。

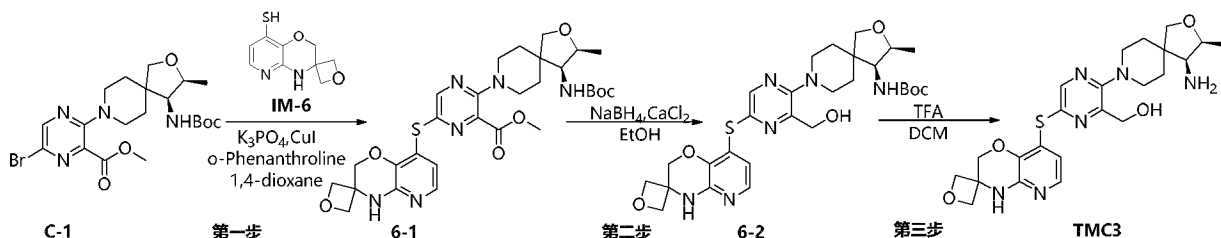
20 第二步: ((3S,4S)-8-(5-((2'H,4'H-螺[1,3'-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪]-8'-基)硫基)-3-(羟甲基)吡嗪-2-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基)氨基甲酸叔丁酯(化合物 **5-2**)的制备将 **5-1** (170 mg, 0.27 mmol) 溶于乙醇(5 mL), 加入氯化钙(461.88 mg, 4.16 mmol)和硼氢化钠(104.96 mg, 2.77 mmol), 于 25°C 反应 20 分钟; TLC 检测反应完成后, 向反应液中加入饱和氯化铵溶液和饱和食盐水, 用乙酸乙酯萃取, 将有机相合并干燥浓缩, 粗品经薄层色谱法纯化得到 **5-2** (50 mg, 收率 30%)。

第三步: (6-((2'H,4'H-螺[环丁烷-1,3'-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪]-8'-基)硫基)-3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)吡嗪-2-基)甲醇(化合物 **TMC4**)的制备

25 参照实施例 1 第二步的方法合成 **TMC4** 的粗品, 粗品经 HPLC (流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 0.05% 的三氟乙酸水溶液)纯化得到化合物 **TMC4** 的三氟乙酸盐(42 mg, 收率 80%)。

30 MS m/z (ESI): 485.2 [M+H]⁺
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.53 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.95 (s, 3H), 7.45 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.13 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.53 (br, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.30 – 4.14 (m, 3H), 3.86 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.86 – 3.72 (m, 2H), 3.69 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.47 – 3.39 (m, 1H), 3.15 – 2.97 (m, 2H), 2.31 – 2.16 (m, 2H), 2.12 – 1.99 (m, 2H), 1.95 – 1.68 (m, 5H), 1.60 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 1.22 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

实施例 6: (6-((2'H,4'H-螺[氧杂环丁烷-1,3'-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪]-8'-基)硫基)-3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)吡嗪-2-基)甲醇(化合物 **TMC3**)的制备

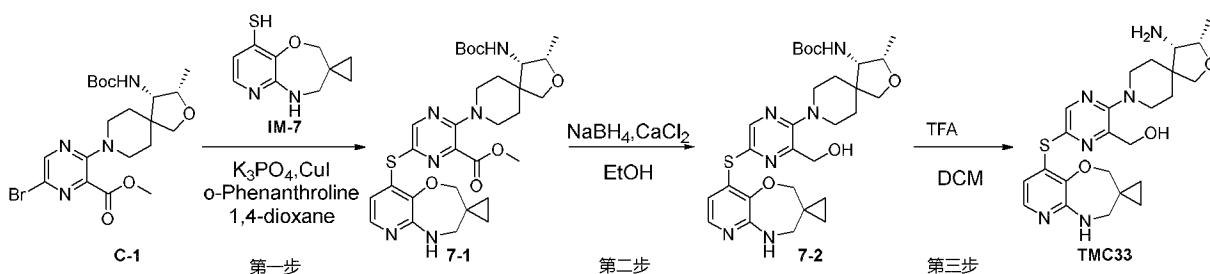


参照实施例 5 类似方法合成 **TMC3** 粗品，粗品经 HPLC (流动相 A: 乙腈，流动相 B: 0.05% 的三氟乙酸水溶液) 纯化得到化合物 **TMC3** 的三氟乙酸盐。

MS m/z (ESI): 487.2 [M+H]⁺

- 5 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.58 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.97 (s, 3H), 7.49 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.13 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.67 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.48 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.25 – 4.17 (m, 1H), 3.86 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.83 – 3.71 (m, 2H), 3.69 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.49 – 3.35 (m, 1H), 3.13 – 2.97 (m, 2H), 1.95 – 1.51 (m, 4H), 1.22 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H).

- 10 **实施例 7**: (3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-((4',5'-二氢-2'H-螺[环丙烷-1,3'-吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚烷]-9'-基)硫基)吡嗪-2-基)甲醇(化合物 **TMC33**)的制备



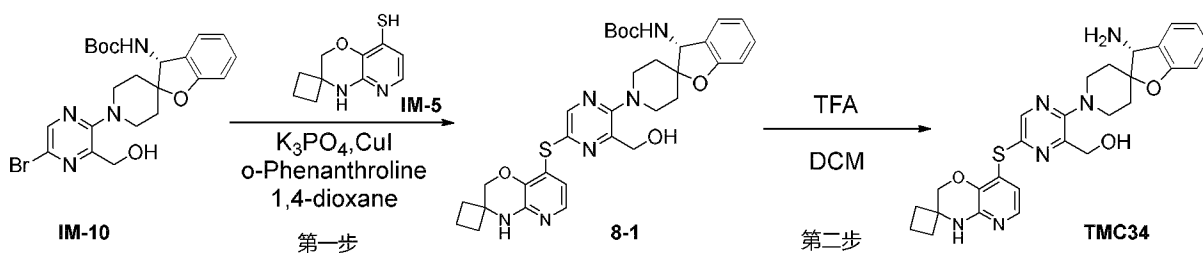
参照实施例 5 类似方法合成 **TMC33** 粗品，粗品经 HPLC (流动相 A: 乙腈，流动相 B: 0.05% 的三氟乙酸水溶液) 纯化得到化合物 **TMC33** 的三氟乙酸盐。

- 15 MS m/z (ESI): 485.2 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.26 (s, 1H), 8.21 (s, 3H), 7.52 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.17 (t, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.01 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.14-4.08 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.73 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.70-3.59 (m, 2H), 3.56 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.23-3.12 (m, 2H), 3.09-3.06 (m, 3H), 1.87-1.71 (m, 2H), 1.65-1.54 (m, 2H), 1.13 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.54 (d, $J = 5.6$ Hz, 4H).

20

实施例 8: (R)-((2'H,4'H-螺[环丁烷-1,3'-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪]-8'-基)硫基)-3-(3-氨基-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)吡嗪-2-基)甲醇(化合物 **TMC34**)的制备



采用与实施例 1 所描述的类似方法合成化合物 **TMC34** 的粗品，粗品经 HPLC (流动相 A: 乙腈，流动相 B: 0.05% 的三氟乙酸水溶液) 纯化，得到化合物 **TMC34** 的三氟乙酸盐。

25

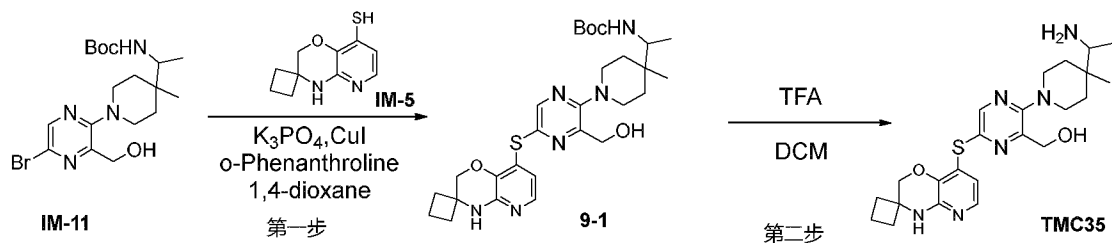
MS m/z (ESI): 519.2 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.34 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.43 – 7.39 (m, 1H), 7.34 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.08 – 7.04 (m, 1H), 6.99 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.39 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.66 (s, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.10 – 4.07 (m, 1H), 3.89 – 3.86 (m, 1H), 3.54 – 3.42 (m, 2H), 2.42 – 2.31 (m, 2H), 2.25 – 2.22 (m, 3H), 2.10 – 2.07 (m, 1H), 2.00 – 1.89 (m, 4H).

30

实施例 9: (6-((2'H,4'H-螺[环丁烷-1,3'-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪]-8'-基)硫基)-3-(4-(1-氨基乙基)-4-甲基

哌啶-1-基)吡嗪-2-基)甲醇(化合物 **TMC35**)的制备

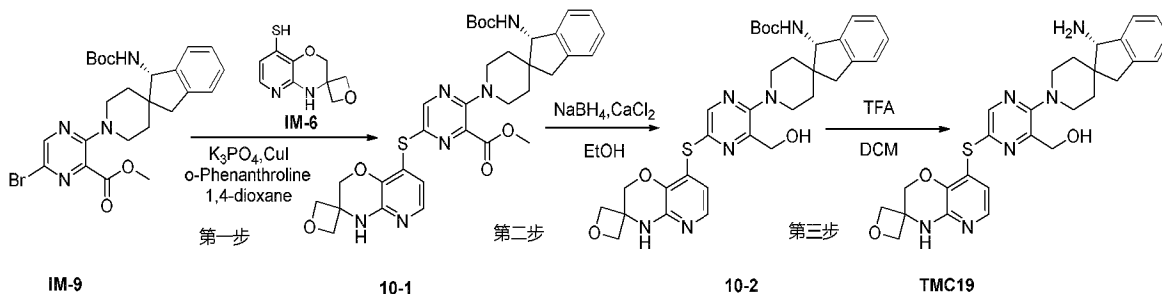


采用与实施例1所描述的类似方法，将实施例1第一步中的IM1和IM2分别替换为IM-5和IM-11，合成化合物**TMC35**的粗品，粗品经HPLC（流动相A：乙腈，流动相B：0.05%的三氟乙酸水溶液）纯化，得到化合物**TMC35**的三氟乙酸盐。

MS m/z (ESI): 457.2 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.28 (s, 1H), 7.71 (br, 3H), 7.46 – 7.44 (m, 1H), 6.11 – 6.10 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.80 – 3.74 (m, 2H), 3.19 – 3.11 (m, 3H), 2.26 – 2.22 (m, 2H), 2.08 – 2.04 (s, 2H), 1.84 – 1.74 (m, 2H), 1.64 – 1.54 (m, 3H), 1.44 – 1.40 (m, 1H), 1.14 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.01 (s, 3H).

实施例 10: ((S)-6-(2'H,4'H-螺[氧杂环丁烷-3,3'-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪]-8'-基)硫基)-3-(1-氨基-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-基)吡嗪-2-基)甲醇(化合物 **TMC19**)的制备

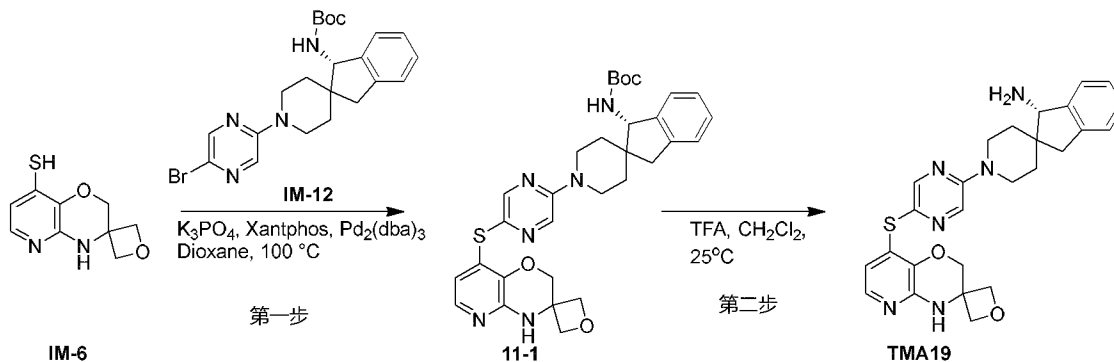


采用与实施例5所描述的类似方法合成化合物**TMC19**的粗品，粗品经HPLC（流动相A：乙腈，流动相B：0.05%的碳酸氢铵水溶液）纯化得到化合物**TMC19**。

MS m/z (ESI): 519.2 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.24 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.54 – 7.41 (m, 2H), 7.33 – 7.24 (m, 2H), 6.04 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.50 (br, 1H), 4.63 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.45 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.25 (s, 1H), 3.93 – 3.75 (m, 2H), 3.21 – 3.06 (m, 14.3 Hz, 3H), 2.89 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 1.93 – 1.77 (m, 2H), 1.58 – 1.39 (m, 2H).

实施例 11: (S)-1'-(5-((2'H,4'H-螺[氧杂环丁烷-3,3'-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪]-8'-基)硫基)吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺（化合物 **TMA19**）的制备。



采用与实施例1所描述的类似方法合成化合物**TMA19**的粗品，粗品经HPLC（流动相A：乙腈，流动相B：0.05%的三氟乙酸水溶液）纯化，得到化合物**TMA19**的三氟乙酸盐。

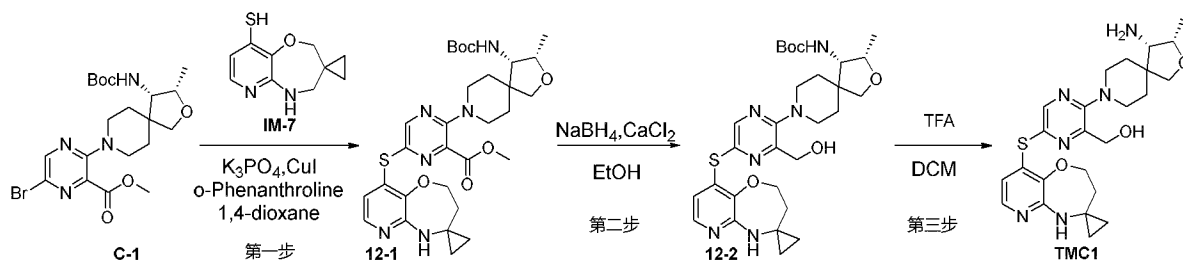
MS m/z (ESI): 489.1 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.50 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.24 (brs, 3H), 7.51 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.46 (m,

1H), 7.41 – 7.30 (m, 3H), 6.01 (m, 1H), 4.69 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.50 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.41 – 4.33 (m, 2H), 4.31 – 4.26 (m, 1H), 3.32 – 3.22 (m, 2H), 3.22 – 3.15 (m, 1H), 3.05 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 1.79 – 1.67 (m, 2H), 1.60 – 1.50 (m, 2H).

5

实施例 12: (3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-((2',3'-二氢-5'H-螺[环丙烷-1,4']-吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚烷]-9'-基)硫基)吡嗪-2-基)甲醇(化合物 **TMC1**)的制备

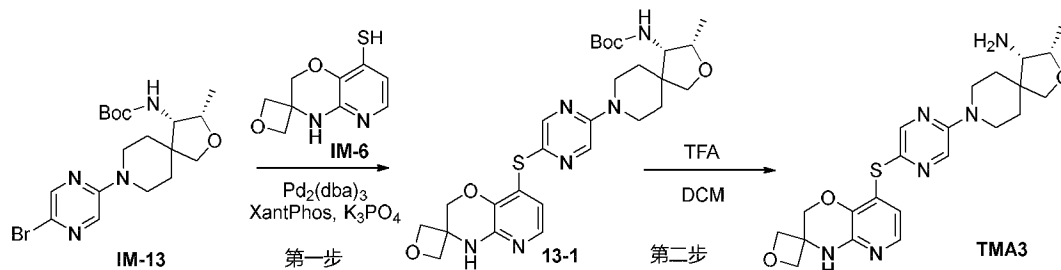


参照实施例 5 类似方法合成 **TMC1** 粗品, 粗品经 HPLC (流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 0.05% 的三氟乙酸水溶液) 纯化得到化合物 **TMC1** 的三氟乙酸盐。

MS m/z (ESI): 485.2 $[M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.34 (s, 1H), 7.95 (s, 3H), 7.54 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.09-6.89 (m, 1H), 6.14 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.30-4.27 (m, 2H), 4.23-4.17 (m, 1H), 3.87-3.74 (m, 3H), 3.70 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.47-3.39 (m, 1H), 3.13-3.02 (m, 2H), 2.00 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 1.88-1.82 (m, 2H), 1.77-1.71 (m, 1H), 1.64-1.57 (m, 1H), 1.22 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.86-0.80 (m, 2H), 0.67-0.63 (m, 2H).

实施例 13: (3S,4S)-8-(5-((2'H,4'H-螺[氧杂环丁烷-3,3'-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪]-8'-基)硫基)吡嗪-2-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺(化合物 **TMA3**)的制备

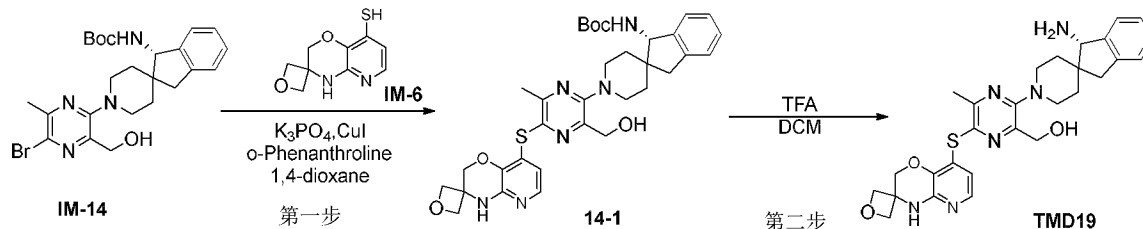


采用实施例 1 类似的方法合成化合物 **TMA3** 的粗品, 粗品经 HPLC (流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 0.05% 的三氟乙酸水溶液) 纯化, 得到化合物 **TMA3** 的三氟乙酸盐。

MS m/z (ESI): 457.3 $[M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.63 (brs, 1H), 8.50 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.98 (brs, 3H), 7.46 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.97 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.67 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.48 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.30 – 4.15 (m, 3H), 3.90 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.69 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.47 – 3.37 (m, 1H), 3.25 – 3.09 (m, 2H), 1.85 – 1.55 (m, 4H), 1.21 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

实施例 14: (S)-6-(((2'H,4'H-螺[氧杂环丁烷-3,3'-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪]-8'-基)硫基)-3-(1-氨基-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇(化合物 **TMD19**)的制备



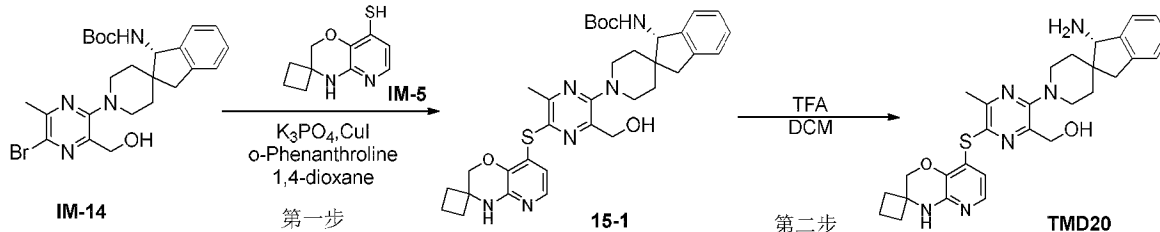
采用与实施例 1 所描述的类似方法合成化合物 **TMD19** 的粗品, 粗品经 HPLC (流动相 A: 乙腈,

流动相B: 0.05%的三氟乙酸水溶液) 纯化, 得到化合物**TMD19**的三氟乙酸盐。

MS m/z (ESI): 533.2 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.24 (br, 3H), 8.16 – 8.06 (m, 1H), 7.52-7.51 (m, 1H), 7.45 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.36 – 7.32 (m, 2H), 5.91 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.65 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.48 – 4.38 (m, 5H), 3.95 – 3.91 (m, 1H), 3.84 – 3.81 (m, 1H), 3.42 – 3.35 (m, 2H), 3.23 – 3.12 (m, 3H), 3.02 – 2.98 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.89 – 1.79 (m, 2H), 1.62 – 1.52 (m, 2H).

实施例 15: (S)-6-(((2'H,4'H-螺[环丁烷-1,3'-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪]-8'-基)硫基)-3-(1-氨基-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇(化合物 **TMD20**)的制备

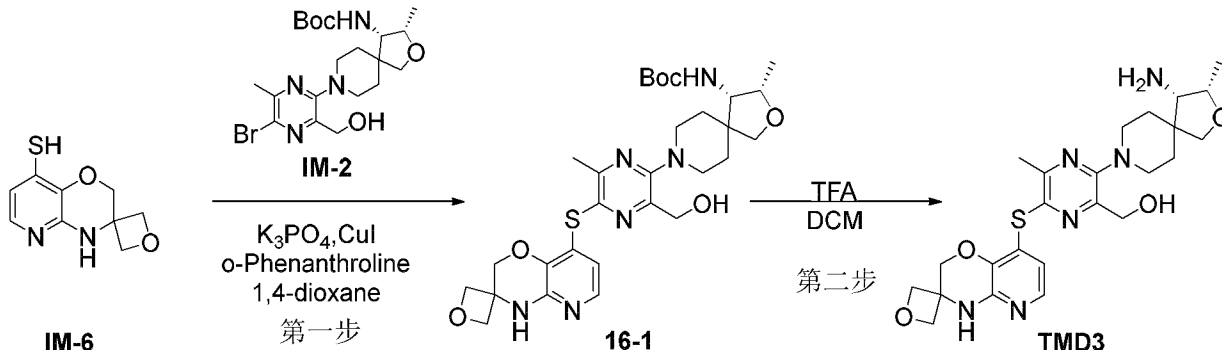


采用与实施例1所描述的类似方法合成化合物**TMD20**的粗品, 粗品经HPLC (流动相A: 乙腈, 流动相B: 0.05%的三氟乙酸水溶液) 纯化, 得到化合物**TMD20**的三氟乙酸盐。

MS m/z (ESI): 531.2 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.67 (br, 1H), 8.28 (s, 3H), 7.52 (m, 1H), 7.44 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.41 – 7.28 (m, 3H), 5.97 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.45 (br, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.43 – 4.40 (m, 1H), 4.23 – 4.20 (m, 2H), 3.98 – 3.94 (m, 1H), 3.88 – 3.85 (m, 1H), 3.24 – 3.12 (m, 3H), 3.03 – 3.99 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.26 – 2.24 (m, 2H), 2.09 – 2.04 (m, 2H), 1.89 – 1.75 (m, 4H), 1.61 – 1.52 (m, 2H).

实施例 16: (6-((2'H,4'H-螺[氧杂环丁烷-3,3'-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪]-8'-基)硫基)-3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇(化合物 **TMD3**)的制备

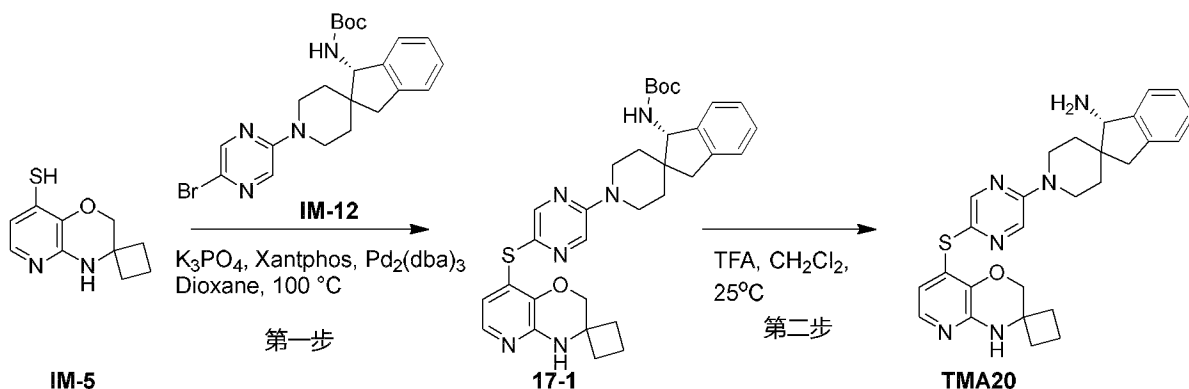


采用与实施例1所描述的类似方法合成化合物**TMD3**的粗品, 粗品经HPLC (流动相A: 乙腈, 流动相B: 0.05%的三氟乙酸水溶液) 纯化, 得到化合物**TMD3**的三氟乙酸盐。

MS m/z (ESI): 501.2 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.46 (br, 1H), 7.94 (s, 3H), 7.46 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.94 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.67 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.49-4.46 (m, 4H), 4.41 (s, 2H), 4.22-4.20 (m, 1H), 3.90-3.79 (m, 3H), 3.69 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.47-3.40 (m, 1H), 3.10-2.99 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.89-1.81 (m, 2H), 1.76-1.71 (m, 1H), 1.64-1.57 (m, 1H), 1.21 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

实施例 17: (S)-1'-((2'H,4'H-螺[环丁烷-3,3'-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪]-8'-基)硫基)吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺 (化合物 **TMA20**)的制备。

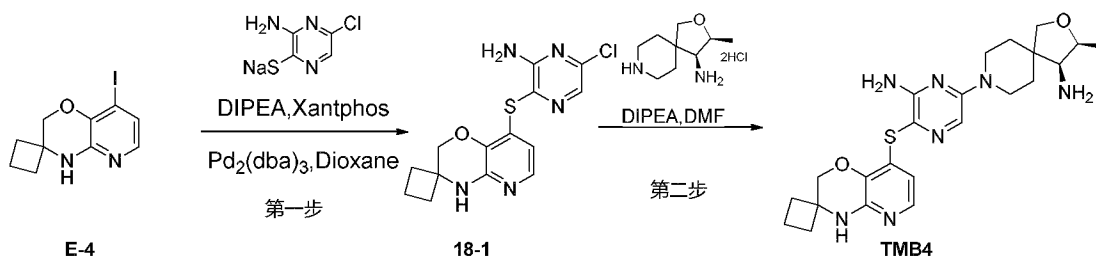


采用与实施例1所描述的类似方法合成化合物**TMA20**的粗品，粗品经HPLC（流动相A：乙腈，流动相B：0.05%的三氟乙酸水溶液）纯化，得到化合物**TMA20**的三氟乙酸盐。

MS m/z (ESI): 487.2 [M+H]⁺

- 5 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.52 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.25 (s, 3H), 7.51 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.40 – 7.34 (m, 2H), 7.34 – 7.30 (m, 1H), 5.97 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.44 – 4.35 (m, 2H), 4.31 – 4.25 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.32 – 4.24 (m, 2H), 3.19 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 3.03 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 2.28 – 2.18 (m, 2H), 2.10 – 2.03 (m, 2H), 1.85 – 1.70 (m, 4H), 1.60 – 1.60 (m, 2H).

- 10 **实施例 18**: (3*S*,4*S*)-8-(5-((2*H*,4*H*-螺[1,3'-吡啶并[3,2-*b*][1,4]噁嗪]-8'-基)硫基)-6-氨基吡嗪-2-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺(化合物 **TMB4**)的制备



第一步: 3-((2*H*,4*H*-螺[环丁烷-1,3'-吡啶并[3,2-*b*][1,4]噁嗪]-8'-基)硫基)-6-氯吡嗪-2-胺(化合物 **21-1**)的制备

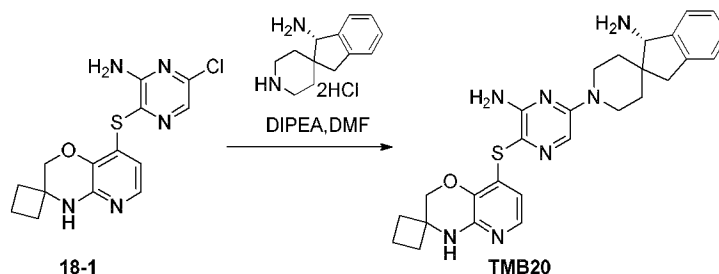
将 **E-4** (100 mg, 0.33 mmol)溶于二氧六环 (3 mL)，加入 DIPEA (128.34 mg, 0.99 mmol, 164.11)、Xantphos (19.15 mg, 0.033 mmol)和 Pd₂(dba)₃ (15.16 mg, 0.016 mmol)和 3-氨基-5-氯吡嗪-2-硫醇钠(80 mg, 0.43 mmol)，经氮气置换后升温至 110 °C，反应 3 小时；反应完成后，将反应液经硅藻土过滤，用乙酸乙酯洗涤，将滤液浓缩，经薄层色谱法纯化得到 **18-1** (60 mg, 收率 53%)。

- 20 第二步: (3*S*,4*S*)-8-(5-((2*H*,4*H*-螺[1,3'-吡啶并[3,2-*b*][1,4]噁嗪]-8'-基)硫基)-6-氨基吡嗪-2-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺(化合物 **TMB4**)的制备

将 **18-1** (20 mg, 59.56 μmol)溶于 DMF (1 mL)，加入(3*S*,4*S*)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺二盐酸盐(21.72 mg, 89.34 μmol)和 DIPEA (61.58 mg, 476.46 μmol)，加热至 100 °C，反应 8 小时；反应完成后将反应液浓缩，经薄层色谱法纯化得到 **TMB4** (6 mg, 收率 20%)。

- 25 MS m/z (ESI): 470.2 [M+H]⁺
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.24 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.68 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.14 – 4.02 (m, 3H), 3.94 – 3.82 (m, 2H), 3.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.03 – 2.95 (m, 1H), 2.20 – 1.97 (m, 4H), 1.81 – 1.42 (m, 6H), 1.10 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

- 30 **实施例 19**: (S)-1'-(5-((2*H*,4*H*-螺[环丁烷-1,3'-吡啶并[3,2-*b*][1,4]噁嗪]-8'-基)硫基)-6-氨基吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺(化合物 **TMB20**)的制备



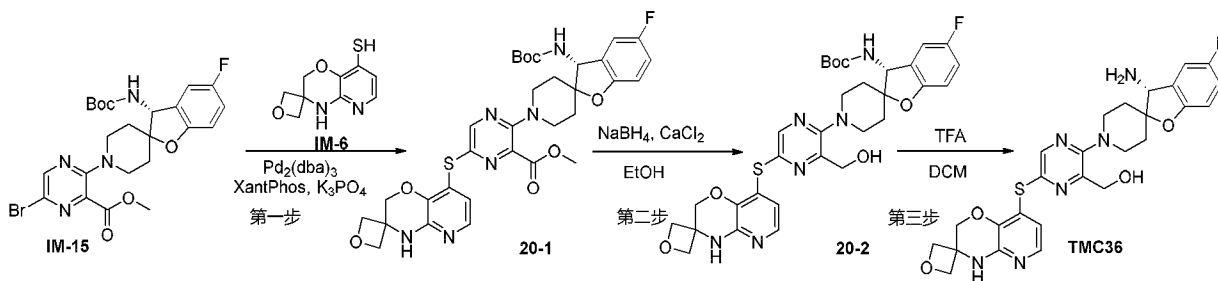
采用与实施例18所描述的类似方法合成化合物**TMB20**的粗品，粗品经HPLC（流动相A：乙腈，流动相B：0.05%的碳酸氢铵水溶液）纯化，得到化合物**TMB20**。

5 MS m/z (ESI): 502.3 $[M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.08 (br, 1H), 8.30 (s, 3H), 7.70 (s, 1H), 7.52-7.48 (m, 2H), 7.41 – 7.28 (m, 3H), 6.29 (s, 2H), 5.94 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.44 – 4.36 (m, 1H), 4.35 – 4.17 (m, 4H), 3.25 – 3.08 (m, 3H), 3.02 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 2.35 – 2.20 (m, 2H), 2.15 – 2.05 (m, 2H), 1.92 – 1.62 (m, 4H), 1.58 – 1.44 (m, 2H).

10

实施例 20: (R)-6-((2'H,4'H-螺[氧杂环丁烷-3,3'-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪]-8'-基)硫基)-3-(3-氨基-5-氟-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)吡嗪-2-基)甲醇(化合物 **TMC36**)的制备

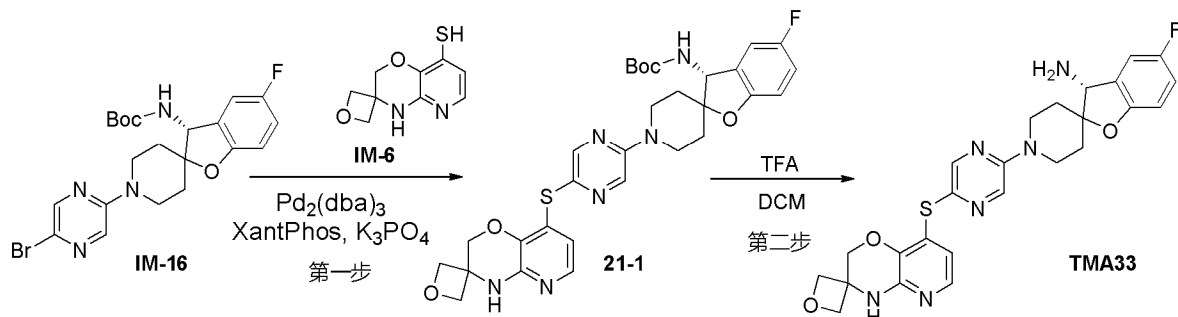


15 采用实施例 5 类似的方法合成化合物 **TMC36** 的粗品，粗品经 HPLC（流动相 A：乙腈，流动相 B：0.05%的三氟乙酸水溶液）纯化，得到化合物 **TMC36** 的三氟乙酸盐。

MS m/z (ESI): 539.0 $[M+H]^+$

20 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.69 (brs, 3H), 8.32 (s, 1H), 7.50 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 8.0, 2.8$ Hz, 1H), 7.21 (td, $J = 9.2, 2.8$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 8.8, 4.0$ Hz, 1H), 6.19 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.76 – 4.70 (m, 1H), 4.68 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.48 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.10 – 4.01 (m, 1H), 3.95 – 3.85 (m, 1H), 3.40 – 3.20 (m, 2H), 2.26 – 2.12 (m, 1H), 2.06 – 1.90 (m, 2H), 1.88 – 1.78 (m, 1H).

实施例 21: (R)-1'-5-((2'H,4'H-螺[氧杂环丁烷-3,3'-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪]-8'-基)硫基)吡嗪-2-基)-5-氟-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-胺(化合物 **TMA33**)的制备



25

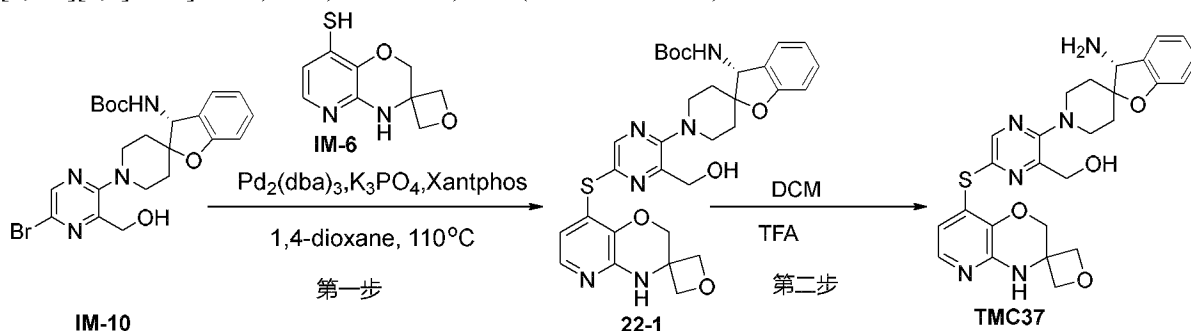
采用实施例 1 类似的方法合成化合物 **TMA33** 的粗品，粗品经 HPLC（流动相 A：乙腈，流动相 B：0.05%的三氟乙酸水溶液）纯化，得到化合物 **TMA33** 的三氟乙酸盐。

MS m/z (ESI): 509.0 $[M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, CD $_3$ OD) δ 8.42 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.30

(dd, $J = 8.0, 2.8$ Hz, 1H), 7.16 (td, $J = 8.8, 2.8$ Hz, 1H), 6.98 (dd, $J = 9.2, 4.0$ Hz, 1H), 6.27 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.82 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.62 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.48–4.40 (m, 1H), 3.55–3.40 (m, 2H), 2.15–1.80 (m, 4H).

5 实施例 22: (R)-(3-(3-氨基-3H-螺[苯并咪喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-6-((2',4'-二氢螺[氧杂环丁烷-3,3'-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪]-8'-基)硫基)吡嗪-2-基)甲醇(化合物 **TMC37**)的制备



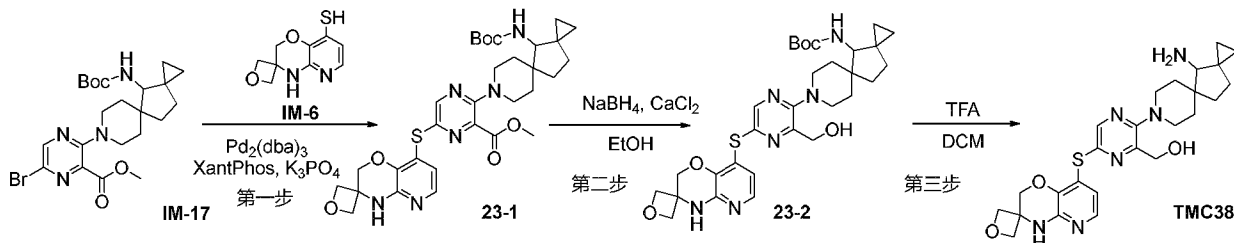
采用实施例 1 类似的方法合成化合物 **TMC37** 的粗品, 粗品经 HPLC (流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 0.05% 的三氟乙酸水溶液) 纯化, 得到化合物 **TMC37** 的三氟乙酸盐。

10 MS m/z (ESI): 521.0 $[M+H]^+$

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.45 (s, 3H), 8.29 (s, 1H), 8.12 (br, 1H), 7.56 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.41–7.34 (m, 1H), 7.07–6.96 (m, 2H), 6.11 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.74–4.68 (m, 1H), 4.65 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.46 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.08–4.00 (m, 1H), 3.91–3.82 (m, 1H), 3.60–3.22 (m, 2H), 2.20–1.75 (m, 4H).

15

实施例 23: (6-((2'H,4'H-螺[氧杂环丁烷-3,3'-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪]-8'-基)硫基)-3-(4-氨基-8-氮杂双螺[2.1.5.5.2.3]十二烷-8-基)吡嗪-2-基)甲醇(化合物 **TMC38**)的制备



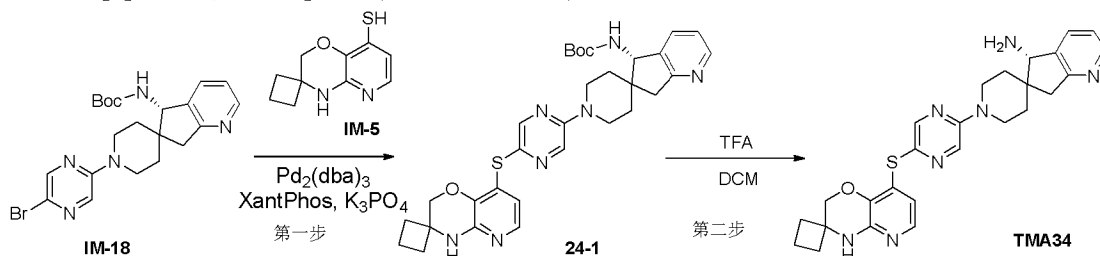
采用实施例 5 类似的方法合成化合物 **TMC38** 的粗品, 粗品经 HPLC (流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 0.05% 的三氟乙酸水溶液) 纯化, 得到化合物 **TMC38** 的三氟乙酸盐。

20 MS m/z (ESI): 497.0 $[M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.41 (brs, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.75 (brs, 3H), 7.48 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.09 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.65 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.47 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.77–3.66 (m, 2H), 3.32–3.08 (m, 2H), 2.91–2.82 (m, 1H), 2.04–2.18 (m, 6H), 1.64–1.50 (m, 2H), 1.02–0.90 (m, 1H), 0.84–0.74 (m, 1H), 0.64–0.44 (m, 2H).

25

实施例 24: (S)-1'-(5-((2'H,4'H-螺[环丁烷-1,3'-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪]-8'-基)硫基)吡嗪-2-基)-5,7-二氢螺[环戊烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺(化合物 **TMA34**)的制备



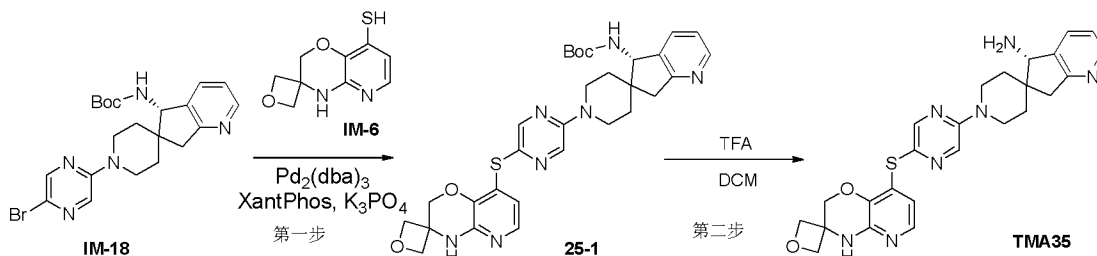
30 采用实施例 1 类似的方法合成化合物 **TMA34** 的粗品, 粗品经 HPLC (流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 0.05% 的碳酸氢铵水溶液) 纯化, 得到化合物 **TMA34**。

MS m/z (ESI): 488.0 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.36 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.29 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.27 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 5.95 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.42 – 4.30 (m, 2H), 4.11 (s, 2H), 4.06 (s, 1H), 3.40 – 3.20 (m, 2H), 2.95 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 2.28 – 2.15 (m, 4H), 1.95 – 1.75 (m, 4H), 1.71 – 1.61 (m, 1H), 1.50 – 1.40 (m, 1H).

5

实施例 25: (S)-1'-5-((2'H,4'H-螺[氧杂环丁烷-3,3'-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪]-8'-基)硫基)吡嗪-2-基)-5,7-二氢螺[环戊烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺(化合物 **TMA35**)的制备



10 第一步: (1'-5-((2'H,4'H-螺[氧杂环丁烷-3,3'-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪]-8'-基)硫基)吡嗪-2-基)-5,7-二氢螺[环戊烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-基)氨基甲酸叔丁酯(化合物 **25-1**)的制备

将 **IM-18** (25 mg, 54.30 μmol)、**IM-6** (17.11 mg, 81.46 μmol)、磷酸钾(23.03 mg, 108.61 μmol)、Xantphos (3.14 mg, 5.43 μmol) 和 Pd₂(dba)₃ (4.97 mg, 5.43 μmol) 加入到二氧六环 (3 mL) 中, 氮气置换后升温至 100°C, 反应 3 小时, LCMS 检测反应完成后, 向反应液中加入乙酸乙酯, 过滤, 将滤液

15

浓缩, 经薄层色谱纯化得化合物 **25-1** (10 mg, 收率 31%)。

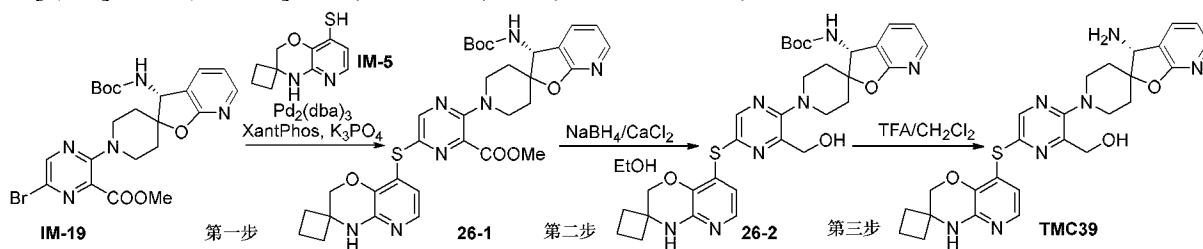
第二步: (S)-1'-5-((2'H,4'H-螺[氧杂环丁烷-3,3'-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪]-8'-基)硫基)吡嗪-2-基)-5,7-二氢螺[环戊烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺(化合物 **TMA35**)的制备

将 **25-1** (8 mg, 13.57 μmol)用 TFA (0.5 mL)和 DCM (2.5 mL)溶解, 于 25 °C 反应 2 小时, LCMS 监测反应完全后, 减压浓缩, 残留物经 HPLC (流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 0.05%的碳酸氢铵水溶液) 纯化, 得到化合物 **TMA35** (1.72 mg, 收率 25%)。

20

25

实施例 26: (R)-(6-((2'H,4'H-螺[环丁烷-1,3'-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪]-8'-基)硫基)-3-(3-氨基-3H-螺[呋喃并[2,3-b]吡啶-2,4'-哌啶]-1'-基)吡嗪-2-基)甲醇(化合物 **TMC39**)的制备



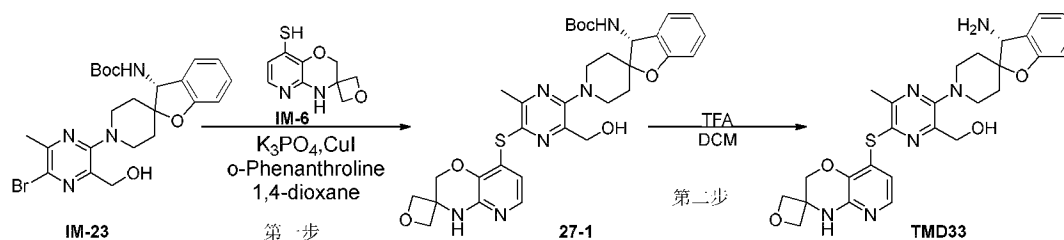
30 采用实施例 5 类似的方法合成化合物 **TMC39** 的粗品, 粗品经 HPLC (流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 0.05%的碳酸氢铵水溶液) 纯化, 得到化合物 **TMC39**。

MS m/z (ESI): 519.9 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.23 (s, 1H), 7.99 (dd, *J* = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.90 (dd, *J* = 7.2, 5.6 Hz, 1H), 6.01 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 5.49 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.13 (s, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.92 – 3.72 (m, 2H), 3.45 – 3.23 (m, 2H), 2.25 – 1.63 (m, 10H).

35

实施例 27: (R)-(6-(((2'H,4'H-螺[氧杂环丁烷-3,3'-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪]-8'-基)硫基)-3-(3-氨基-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇(化合物 **TMD33**)的制备

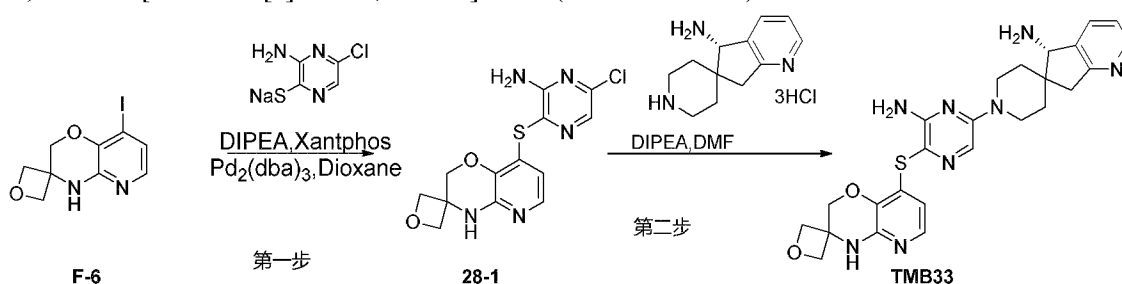


采用实施例 1 类似的方法合成化合物 **TMD33** 的粗品，粗品经 HPLC（流动相 A：乙腈，流动相 B：0.05% 的三氟乙酸水溶液）纯化，得到化合物 **TMD33** 的三氟乙酸盐。

MS m/z (ESI): 535.0 [M+H]⁺

5 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.45 (s, 3H), 8.40 (br, 1H), 7.55 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.38 – 7.34 (m, 1H), 7.04 – 6.95 (m, 2H), 5.97 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.71 – 4.70 (m, 1H), 4.66 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.52 – 4.43 (m, 4H), 4.40 (s, 2H), 4.09 – 4.06 (m, 1H), 3.93 – 3.89 (m, 1H), 3.35 – 3.25 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.18 – 2.11 (m, 1H), 2.02 – 1.87 (m, 2H), 1.79 – 1.76 (m, 1H).

10 **实施例 28**: (S)-1'-(5-((2'H,4'H-螺[氧杂环丁烷-3,3'-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪]-8'-基)硫基)-6-氨基吡嗪-2-基)-5,7-二氢螺[环戊烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺 (化合物 **TMB33**) 的制备

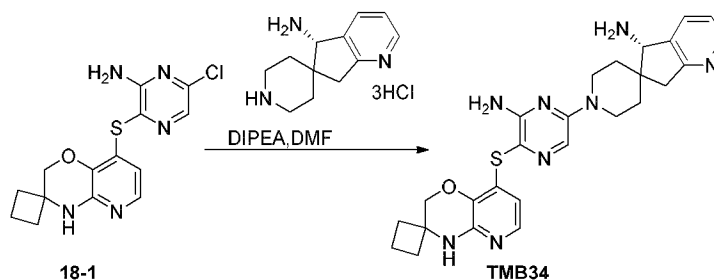


采用实施例 18 类似的方法合成化合物 **TMB33** 的粗品，粗品经薄层色谱法纯化得 **TMB33**。

MS m/z (ESI): 505.1 [M+H]⁺

15 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.31 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.41 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 5.2, 7.2 Hz, 1H), 6.08 (s, 2H), 5.75 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.45 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.24 – 4.17 (m, 2H), 3.89 (s, 1H), 3.17 – 3.08 (m, 3H), 2.74 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 1.80 – 1.60 (m, 2H), 1.54 – 1.50 (m, 1H), 1.12 – 1.09 (m, 1H).

20 **实施例 29**: (S)-1'-(5-((2'H,4'H-螺[环丁烷-1,3'-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪]-8'-基)硫基)-6-氨基吡嗪-2-基)-5,7-二氢螺[环戊烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺 (化合物 **TMB34**) 的制备。



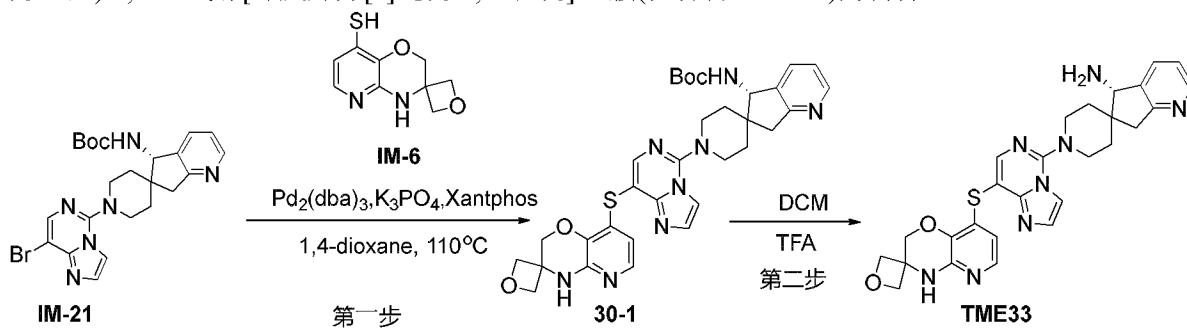
采用实施例 18 类似的方法合成化合物 **TMB34** 的粗品，粗品经薄层色谱法纯化得 **TMB34**。

25 MS m/z (ESI): 503.1 [M+H]⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.31 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.19 – 7.15 (m, 2H), 6.06 (s, 2H), 5.70 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.20 – 4.16 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.88 (s, 1H), 3.17 – 3.07 (m, 3H), 2.74 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 2.18 – 1.98 (m, 4H), 1.79 – 1.63 (m, 3H), 1.52 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 1.10 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H).

30

实施例 30: (S)-1'-8'-((2'H,4'H-螺[氧杂环丁烷-3,3'-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪]-8'-基)硫基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-5,7-二氢螺[环戊烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺(化合物 **TME33**)的制备

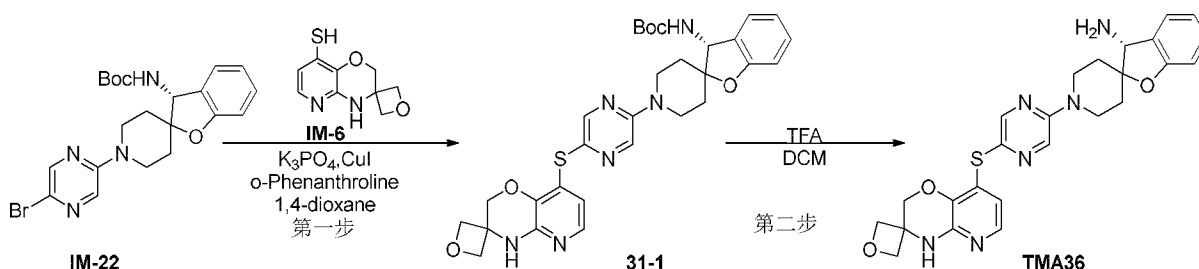


采用实施例 1 类似的方法合成化合物 **TME33** 的粗品,粗品经薄层色谱法纯化得到化合物 **TME33**。

MS m/z (ESI): 529.0 [M+H]⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.42 – 8.38 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.79 – 7.74 (m, 2H), 7.59 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.29 – 7.21 (m, 1H), 5.79 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.66 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.49 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.12 (s, 1H), 3.99 – 3.90 (m, 2H), 3.45 – 3.25 (m, 2H), 3.18 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 2.89 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 2.06 – 1.94 (m, 2H), 1.69 – 1.60 (m, 1H), 1.43 – 1.33 (m, 1H)。

实施例 31: (R)-1'-5'-(((2'H,4'H-螺[氧杂环丁烷-3,3'-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪]-8'-基)硫基)吡嗪-2-基)-3H-螺[苯并咪唑-2,4'-哌啶]-3-胺(化合物 **TMA36**)的制备

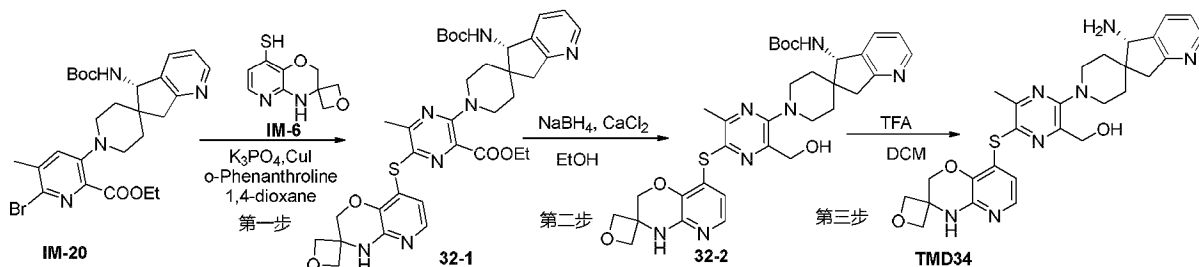


采用实施例 1 类似的方法合成化合物 **TMA36** 的粗品,粗品经 HPLC (流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 0.05% 的三氟乙酸水溶液) 纯化, 得到化合物 **TMA36** 的三氟乙酸盐。

MS m/z (ESI): 491.1 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.56 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.43 (s, 3H), 8.32 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.24 (br, 1H), 7.56 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.40 – 7.36 (m, 1H), 7.05 – 6.99 (m, 2H), 5.95 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.68 – 4.67 (m, 1H), 4.65 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.55 – 4.52 (m, 1H), 4.47 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.37 – 4.36 (m, 1H), 3.40 – 3.28 (m, 2H), 2.03 – 1.98 (m, 2H), 1.82 – 1.77 (m, 2H)。

实施例 32: (S)-6'-((2'H,4'H-螺[氧杂环丁烷-3,3'-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪]-8'-基)硫基)-3-(5-氨基-5,7-二氢螺[环戊烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇(化合物 **TMD34**)的制备



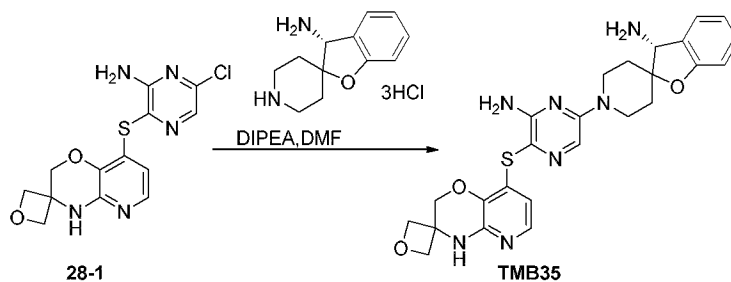
采用实施例 1 类似的方法合成化合物 **TMD34** 的粗品,粗品经 HPLC (流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 0.05% 的三氟乙酸水溶液) 纯化, 得到化合物 **TMD34** 的三氟乙酸盐。

MS m/z (ESI): 534.0 [M+H]⁺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8.90 (br, 1H), 8.57-8.52 (m, 1H), 8.42 (s, 3H), 7.93 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.40 – 7.34 (m, 1H), 6.02 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.56 – 4.44 (m, 7H), 4.05 – 3.85 (m, 2H), 3.30 – 3.15 (m, 3H), 3.09 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.94 – 1.80 (m, 2H), 1.68– 1.50(m, 2H).

5

实施例 33: (R)-1'-5-(((2'H,4'H-螺[氧杂环丁烷-3,3'-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪]-8'-基)硫基)-6-氨基吡嗪-2-基)-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-胺(化合物 **TMB35**)的制备



10

采用与实施例 18 第二步所描述的类似方法合成化合物 **TMB35** 粗品, 粗品经 HPLC (流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 0.05% 的三氟乙酸水溶液) 纯化, 得到化合物 **TMB35** 的三氟乙酸盐。

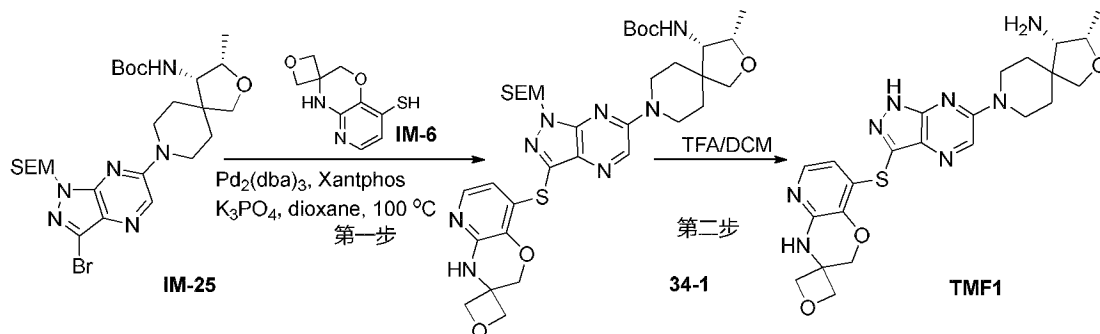
MS m/z (ESI): 506.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

15

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7.60 (s, 1H), 7.40 – 7.36 (m, 2H), 7.20 – 7.16 (m, 1H), 6.90 – 6.86 (m, 1H), 6.79 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.95 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.74 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.61 (br, 2H), 4.58 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.43 – 4.40 (m, 3H), 4.32 – 4.29 (m, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.44 – 3.37 (m, 2H), 1.96 – 1.92 (m, 2H), 1.82 – 1.79 (m, 2H).

实施例 34: (3S,4S)-8-(3-((2'H, 4'H-螺[氧杂环丁烷-3,3'-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪]-8'-基)硫基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺(化合物 **TMF1**)的制备

20



采

用实施例 1 类似的方法合成化合物 **TMF1** 的粗品, 粗品经 HPLC (流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 0.05% 的三氟乙酸水溶液) 纯化, 得到化合物 **TMF1** 的三氟乙酸盐。

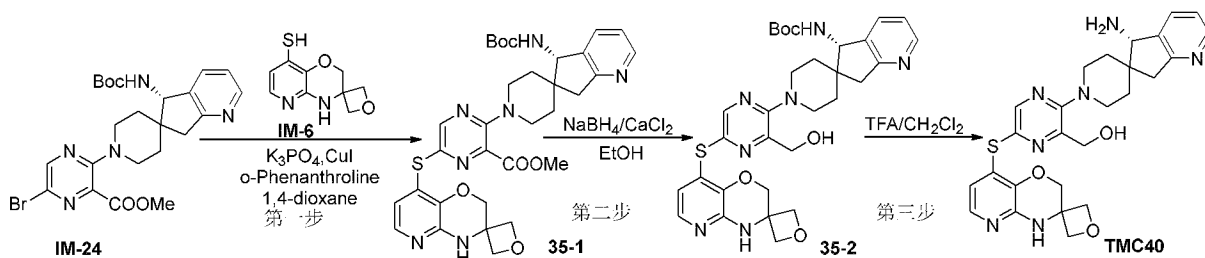
MS m/z (ESI): 497.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

25

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 13.82 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.97 – 7.93 (m, 3H), 7.38 – 7.35 (m, 1H), 5.87 – 5.82 (m, 1H), 4.71 – 4.67 (m, 2H), 4.55 – 4.47 (m, 3H), 4.34 – 4.17 (m, 4H), 3.90 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.71 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.41 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 3.26 – 3.17 (m, 2H), 1.81 – 1.72 (m, 3H), 1.61 – 1.58 (m, 1H), 1.21 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H).

30

实施例 35: (S)-6-(((2'H,4'H-螺[氧杂环丁烷-3,3'-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪]-8'-基)硫基)-3-(5-氨基-5,7-二氢螺[环戊烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-基)吡嗪-2-基)甲醇(化合物 **TMC40**)的制备



采用实施例 5 类似的方法合成化合物 **TMC40** 的粗品，粗品经 HPLC（流动相 A：乙腈，流动相 B：0.05% 的碳酸氢铵水溶液）纯化，得到化合物 **TMC40**。

MS m/z (ESI): 520.0 [M+H]⁺

- 5 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.16 (br, 1H), 8.55 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.49 (s, 3H), 8.32 (s, 1H), 7.95 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.39–7.34 (m, 1H), 6.21 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.70 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.54–4.42 (m, 7H), 4.03–3.84 (m, 2H), 3.31–3.08 (m, 4H), 1.95–1.82 (m, 2H), 1.70–1.50 (m, 2H).

生物学实施例

10 试验例 1: SHP2 (蛋白磷酸酶) 体外酶学活性抑制试验

试验系统:

磷酸酶: Recombinant full-length human PTPN11(SHP2), Active (SignalChem)

底物: 6,8-Difluoro-4-methylumbelliferyl phosphate (DiFMUP) (Invitrogen)

激活肽: IRS1_pY1172(dPEG8)pY1222 (BPS Bioscience)

- 15 终止试剂: bpv(phen) (Abcam)

试验参数:

SHP2 浓度: 0.5 nM; DiFMUP 浓度: 200 μ M; IRS-1 浓度: 0.5 μ M; bpv: 160 μ M

缓冲液体系: 60 mM Hepes pH7.2; 75 mM NaCl; 75 mM KCl; 0.05% P-20; 1 mM EDTA; 5 mM DTT

- 20 化合物孵育及与酶和激活肽作用时间: 室温 60 分钟

酶与底物反应时间: 室温 30 分钟

酶标仪参数: BMG PHERAstar Fluorescence, 激发波长 340 nm, 发射波长 450 nm

试验步骤:

- 25 将待测化合物和磷酸酶 SHP2 的混合物与激活肽 IRS-1 在缓冲液体系下室温孵育 60 分钟，加入底物 DiFMUP 启动反应，室温孵育 30 分钟后，加入 bpv 终止反应，将反应板放入酶标仪中，采用终点法读取板中各孔的荧光值。

数据处理:

- 30 以溶媒组(含 0.5 nM SHP2, 200 μ M DiFMUP, 0.5 μ M IRS-1, 160 μ M bpv, 0.05% DMSO)为阴性对照、反应缓冲液组(200 μ M DiFMUP, 0.5 μ M IRS-1, 160 μ M bpv, 0.05% DMSO)为空白对照，计算各浓度组的相对抑制活性，抑制率=100%-(测试组的荧光值-空白组的荧光值)/(溶媒组的荧光值-空白组的荧光值)*100%。按照四参数模型拟合曲线，计算化合物的半数抑制浓度(IC₅₀)。

35 试验结果:

按照上述方法测定化合物对 SHP2 活性的抑制，结果如表 1 中所示。

表 1. SHP2 酶活抑制试验结果

实施例	IC ₅₀ (nM)	实施例	IC ₅₀ (nM)
实施例 1	6.30	实施例 18	9.90
实施例 2	2.60	实施例 19	4.80
实施例 3	6.70	实施例 20	4.80
实施例 5	2.70	实施例 22	3.64
实施例 6	6.59	实施例 24	2.50
实施例 7	7.20	实施例 25	3.90

实施例 8	3.20	实施例 26	5.95
实施例 9	7.30	实施例 27	4.33
实施例 10	4.50	实施例 28	7.19
实施例 11	1.60	实施例 29	4.51
实施例 12	4.60	实施例 30	2.79
实施例 13	10.90	实施例 31	1.80
实施例 14	3.40	实施例 32	5.36
实施例 15	5.90	实施例 33	4.33
实施例 16	1.70	实施例 34	3.48
实施例 17	1.90	实施例 35	7.40

结论:

在 SHP2 酶学活性抑制试验中, 本发明的化合物表现出显著的抑制活性。

试验例 2: 化合物对 KYSE-520 细胞(人食管鳞癌细胞)增殖活性抑制试验**5 试验系统:**

细胞名称/制造商: KYSE-520/JCRB Cell Bank

试剂盒名称/制造商: CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability Assay, Promega

10 试验参数:

细胞数量: 1500细胞/孔

铺板培养基: KYSE-520:1640+10% FBS

加药培养基: KYSE-520:1640+10% FBS

化合物孵育条件: 37°C, 5% CO₂

孵育时间: 5d

15 检测温度: RT

BMG PHERAstar FS Luminescent

20 试验步骤:

将细胞培养在含有10%胎牛血清的培养基中, 放置在37°C, 5% CO₂培养条件下进行培养。向96孔板中铺入适量细胞, 培养箱中过夜培养, 使细胞附着贴壁。次日, 移除培养基, 加入含有预先稀释化合物的完全培养基, 37°C孵育5d。第五天向每孔中加入检测试剂CellTiter-GLo, 化学发光检测各孔的相对发光单位(RLU)。

25 数据处理:

利用不含细胞的培养基的CellTiter-Glo获得背景值。细胞活率=(样品RLU-背景RLU)/(溶媒RLU-背景RLU) × 100%, 最大抑制率=100%-细胞活率_{最大浓度}, 按照四参数模型拟合曲线, 计算化合物的半数抑制浓度(IC₅₀)。

30 试验结果:

按照上述方法测定化合物对 KYSE-520 增殖的抑制活性, 结果如表 2 中所示。

表 2. 化合物对 KYSE-520 细胞增殖活性抑制结果

实施例	IC ₅₀ (μM)	实施例	IC ₅₀ (μM)
实施例 2	0.12	实施例 19	0.075
实施例 6	0.12	实施例 20	0.075
实施例 7	0.27	实施例 22	0.046
实施例 8	0.038	实施例 25	0.21
实施例 10	0.016	实施例 28	0.08
实施例 11	0.017	实施例 29	0.04
实施例 12	0.35	实施例 30	0.28
实施例 14	0.06	实施例 31	0.038
实施例 17	0.064	实施例 32	0.16

结论:

本发明的化合物对 KYSE-520 具有较强的细胞增殖抑制活性。

5 试验例 3: 化合物对 NCI-H358 细胞(人非小细胞肺癌细胞)增殖活性抑制试验**试验系统:**

细胞名称/制造商: NCI-H358/JCRB Cell Bank

试剂盒名称/制造商: CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability Assay, Promega

10 试验参数:

细胞数量: 1500细胞/孔

铺板培养基: NCI-H358:1640+10% FBS

加药培养基: NCI-H358:1640+10% FBS

化合物孵育条件: 37°C, 5% CO₂

15 孵育时间: 5d

检测温度: RT

BMG PHERAstar FS Luminescent

试验步骤:

20 将细胞培养在含有10%胎牛血清的培养基中, 放置在37°C, 5% CO₂培养条件下进行培养。向96孔板中铺入适量细胞, 培养箱中过夜培养, 使细胞附着贴壁。次日, 移除培养基, 加入含有预先稀释化合物的完全培养基, 37°C孵育5d。第五天向每孔中加入检测试剂CellTiter-GLo, 化学发光检测各孔的相对发光单位(RLU)。

25 数据处理:

利用不含细胞和化合物的组获得背景, 含有细胞不含化合物的组作为溶媒组。细胞活率= (样品 RLU-背景RLU) / (溶媒RLU-背景RLU) × 100%, 最大抑制率=100%-细胞活率_{最大浓度}, 按照四参数模型拟合曲线, 计算化合物的半数抑制浓度(IC₅₀)。

试验结果:

30 按照上述方法测定化合物对 NCI-H358 增殖的抑制活性, 结果如表 3 中所示。

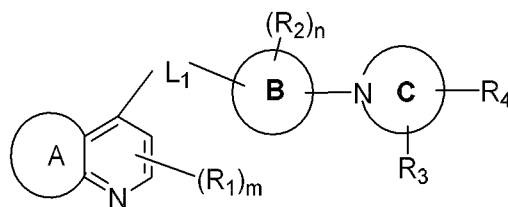
表 3. 化合物对 NCI-H358 细胞增殖活性抑制结果

实施例	IC ₅₀ (μM)	实施例	IC ₅₀ (μM)
实施例 2	0.039	实施例 22	0.015
实施例 6	0.049	实施例 25	0.039
实施例 10	0.0076	实施例 28	0.019
实施例 11	0.0096	实施例 29	0.0094
实施例 19	0.008	实施例 31	0.045
实施例 20	0.008	实施例 32	0.026

35 上述实施例不以任何方式限定本申请的方案。除本文中描述的那些外, 根据前述描述, 本发明的多种修改对本领域技术人员而言会是显而易见的。这样的修改也意图落入所附权利要求书的范围内。本申请中所引用的各参考文献(包括所有专利、专利申请、期刊文章、书籍及任何其它公开)均以其整体援引加入本文。

权利要求书

1. 一种具有式(I)结构的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、*N*-氧化物、同位素标记的化合物、代谢物或前药：



式I

其中，

L_1 选自单键和-S-；

环 A 选自 9-12 元螺杂环，其任选地被一个或多个（例如 1、2、3 或 4 个）选自氢、卤素、氰基、羟基、氧代基、氨基、-O-(C₁₋₆ 烷基)、-O-(C₃₋₆ 环烷基)、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环烷基、-C(=O)-C₁₋₆ 烷基、-C(=O)-O-C₁₋₆ 烷基、-C(=O)-NH-C₁₋₆ 烷基、-NH-C(=O)-O-C₁₋₆ 烷基、-S(=O)₂-C₁₋₆ 烷基和 -S(=O)₂-C₃₋₆ 环烷基的取代基取代；所述烷基、环烷基、杂环烷基各自任选地被一个或多个选自羟基、卤素、氰基和 -O-(C₁₋₆ 烷基)的取代基取代；

各 R_1 独立地选自氢、卤素、氰基、羟基、氨基、-O-(C₁₋₆ 烷基)、-O-(C₃₋₆ 环烷基)、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环烷基、-NH-C(=O)-O-C₁₋₆ 烷基；所述烷基、环烷基、杂环烷基各自任选地被一个或多个选自羟基、卤素、氰基和 -O-(C₁₋₆ 烷基)的取代基取代；

环 B 选自 5-10 元杂芳环和 5-6 元杂环；

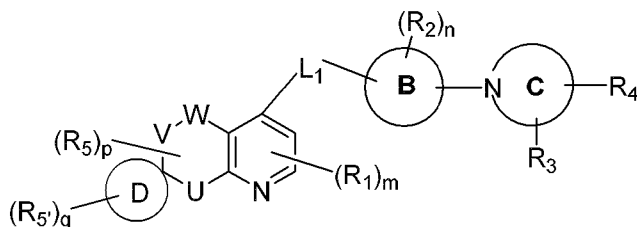
各 R_2 独立地选自氢、卤素、C₁₋₆ 烷基、氧代基、氨基、氰基、-C(=O)-NH₂、-NH-C(=O)-O-C₁₋₆ 烷基、-S(=O)₂-C₁₋₆ 烷基、-S(=O)₂-C₃₋₆ 环烷基；所述烷基、环烷基各自任选地被一个或多个选自羟基、卤素、氰基和 -O-(C₁₋₆ 烷基)的取代基取代；

环 C 为 4-16 元含氮杂环；

R_3 、 R_4 各自独立地选自氢、氨基、卤素、氰基、羟基、氧代基、-O-(C₁₋₆ 烷基)、-O-(C₃₋₆ 环烷基)、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环烷基、-C₂₋₆ 烯基、-C₂₋₆ 炔基、C₅₋₁₀ 芳基、C₅₋₁₀ 杂芳基、-C₁₋₆ 亚烷基-C₃₋₆ 环烷基、-C₁₋₆ 亚烷基-(3-6 元杂环烷基)、-C(=O)-C₁₋₆ 烷基、-C(=O)-C₃₋₆ 环烷基、-C(=O)-(3-6 元杂环烷基)、-C(=O)-O-C₁₋₆ 烷基、-S(=O)₂-C₁₋₆ 烷基、-S(=O)₂-C₃₋₆ 环烷基、-S(=O)₂-(3-6 元杂环烷基)、-NH-C(=O)-C₁₋₆ 烷基、-C(=O)-NH₂ 和 -C(=O)-NH-C₁₋₆ 烷基；所述烷基、环烷基、杂环烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基各自任选地被一个或多个选自羟基、卤素、氰基、氨基、-O-(C₁₋₆ 烷基)、-O-(卤代 C₁₋₆ 烷基)、-O-(3-6 元杂环烷基)、-S(=O)₂-C₁₋₆ 烷基、-S(=O)₂-C₃₋₆ 环烷基、C₂₋₆ 烯烃、C₂₋₆ 炔基、氧代基、C₃₋₆ 环烷基和 3-6 元杂环烷基的取代基取代；

m 、 n 各自独立地选自 0、1 和 2。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、*N*-氧化物、同位素标记的化合物、代谢物或前药，其具有式(II)所示结构：



式II

其中，环 D 选自 C₃₋₆ 碳环和 3-6 元杂环；

R_5 、 R_5 各自独立地选自氢、卤素、氰基、羟基、氧代基、氨基、-O-(C₁₋₆ 烷基)、-O-(C₃₋₆ 环烷基)、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环烷基、-C(=O)-C₁₋₆ 烷基、-C(=O)-O-C₁₋₆ 烷基、-C(=O)-NH-C₁₋₆ 烷

基、-NH-C(=O)-O-C₁₋₆ 烷基、-S(=O)₂-C₁₋₆ 烷基和-S(=O)₂-C₃₋₆ 环烷基；所述烷基、环烷基、杂环烷基各自任选地被一个或多个选自羟基、卤素、氰基和-O-(C₁₋₆ 烷基)的取代基取代；

U、V、W 各自独立地选自单键、-CH₂-、-O-、-N(R₆)-、-CH₂O-、-OCH₂-、-CH₂N(R₆)-、-N(R₆)CH₂-、-C(=O)-、-C(=O)N(R₆)-、-N(R₆)C(=O)-、-C(=O)O-和-OC(=O)-；

R₆ 选自氢、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环烷基、-C(=O)-C₁₋₆ 烷基、-C(=O)-O-C₁₋₆ 烷基，所述烷基、环烷基、杂环烷基各自任选地被一个或多个选自羟基、卤素、氰基、-O-(C₁₋₆ 烷基)的取代基取代；

p、q 各自独立地选自 0、1 和 2；

L₁、环 B、环 C、R₁、R₂、R₃、R₄、m 和 n 如权利要求 1 所定义。

3、根据权利要求 1 或 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记的化合物、代谢物或前药，其中，

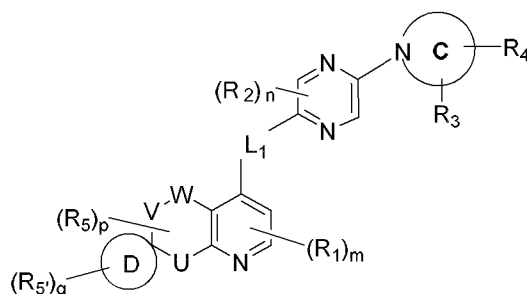
环 B 为 6-9 元杂芳环或 5-6 元杂环；

各 R₂ 独立地选自氢、卤素、C₁₋₆ 烷基、氧代基、氨基、氰基和-C(=O)-NH₂；所述的烷基任选地被一个或多个选自羟基、卤素、氰基的取代基所取代；

优选地，环 B 为吡嗪基、嘧啶酮基或 9 元杂芳环；

各 R₂ 独立地选自氢、C₁₋₆ 烷基、-CH₂-OH、-CH₂F、-CH₂CHF₂、-CH₂CH₂F、-C(=O)-NH₂、氧代基和氨基。

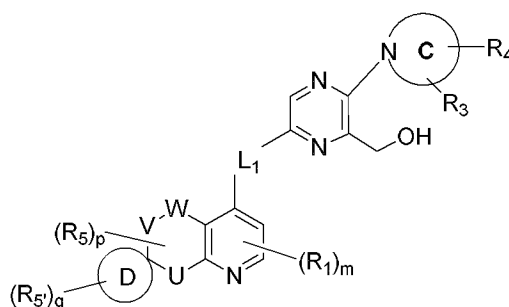
4、根据权利要求 1 至 3 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记的化合物、代谢物或前药，其具有式(II-1)所示结构：



式II-1

其中，环 D 选自 C₃₋₆ 碳环和 4-6 元杂环，L₁、环 C、R₁、R₂、R₃、R₄、m 和 n 如权利要求 1 所定义，U、V、W、R₅、R_{5'}、p 和 q 如权利要求 2 所定义。


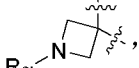
5、根据权利要求 1 至 4 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记的化合物、代谢物或前药，其具有式(II-1a)所示结构：



式II-1a

其中，环 D 选自 C₃₋₆ 碳环和 4-6 元杂环，L₁、环 C、R₁、R₃、R₄ 和 m 和如权利要求 1 所定义，U、V、W、R₅、R_{5'}、p 和 q 如权利要求 2 所定义。

6、根据权利要求 4 或 5 所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记的化合物、代谢物或前药，其中，

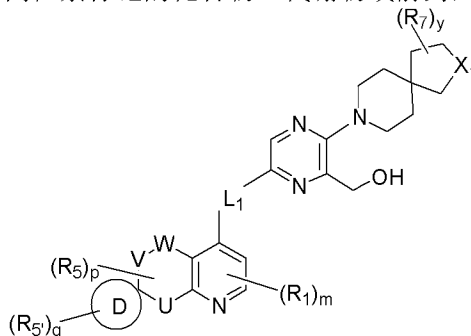
环 D 为 4 元含氧杂环、 或 ，

W 为-O-，U 为-N(R₆)-，V 为-CH₂-；

R₆选自氢、C₁₋₃烷基、C₃₋₆环烷基,所述烷基、环烷基、杂环烷基各自任选地被一个或多个选自羟基、卤素、氰基、-O-(C₁₋₆烷基)的取代基取代;

R₆选自C₁₋₃烷基、C₃₋₆环烷基、3-6元杂环烷基、-C(=O)-C₁₋₆烷基、-C(=O)-O-C₁₋₆烷基、-C(=O)-NH-C₁₋₆烷基、-S(=O)₂-C₁₋₆烷基和-S(=O)₂-C₃₋₆环烷基;所述的烷基、环烷基、杂环烷基各自任选地被一个或多个选自羟基、卤素、氰基和-O-(C₁₋₆烷基)的取代基取代。

7、根据权利要求5所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记的化合物、代谢物或前药,其具有式(II-1-1)所示结构:



式II-1-1

其中, X₁选自-O-、-CH₂-和-N(R₈)-;

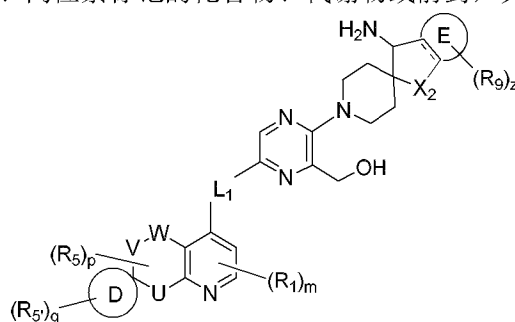
各 R₇独立地选自C₁₋₆烷基和氨基,所述C₁₋₆烷基任选地被一个或多个选自羟基、卤素、氰基、-O-(C₁₋₆烷基)、C₃₋₆环烷基、3-6元杂环烷基、-O-(卤代C₁₋₆烷基)、-S(=O)₂-C₁₋₆烷基、氧代基的取代基取代;或者任意两个R₇和它们共同相连的碳原子形成3-6元环烷基或3-6元杂环烷基;

R₈选自氢、C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、3-6元杂环烷基、-C₁₋₆亚烷基-C₃₋₆环烷基、-C₁₋₆亚烷基-(3-6元杂环烷基)、-C(=O)-C₁₋₆烷基、-C(=O)-C₃₋₆环烷基、-C(=O)-(3-6元杂环烷基)、-C(=O)-O-C₁₋₆烷基、-S(=O)₂-C₁₋₆烷基、-S(=O)₂-C₃₋₆环烷基和-S(=O)₂-(3-6元杂环烷基);其中所述烷基、环烷基、杂环烷基各自任选地被一个或多个选自羟基、卤素、氰基、氧代基、-O-(C₁₋₆烷基)、C₂₋₆烯烃和C₂₋₆炔基取代;

y为0、1、2或3;

环D、U、V、W、L₁、R₁、R₅、R₅、m、p和q如权利要求2所定义。

8、根据权利要求5所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记的化合物、代谢物或前药,其具有式(II-1-2)所示结构:



式II-1-2

其中, E选自3-6元杂环、3-6元碳环、苯环和5-6元杂芳环;

R₉各自独立地选自氢、氨基、卤素、氰基、羟基、-O-(C₁₋₆烷基)、-O-(C₃₋₆环烷基)、C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、3-6元杂环烷基、-C₂₋₆烯基、-C₂₋₆炔基、-S(=O)₂-C₁₋₆烷基、-S(=O)₂-C₃₋₆环烷基、-NH-C(=O)-C₁₋₆烷基、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH-C₁₋₆烷基;所述烷基、环烷基、杂环烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基各自任选地被一个或多个选自羟基、卤素、氰基、氨基、-O-(C₁₋₆烷基)、-O-(卤代C₁₋₆烷基)、-O-(3-6元杂环烷基)、C₂₋₆烯烃、C₂₋₆炔基、羰基、C₃₋₆环烷基、3-6元杂环烷基的取代基取代;

X₂选自-O-、-CH₂-、-N(R₈)-、-C(=O)和 ;

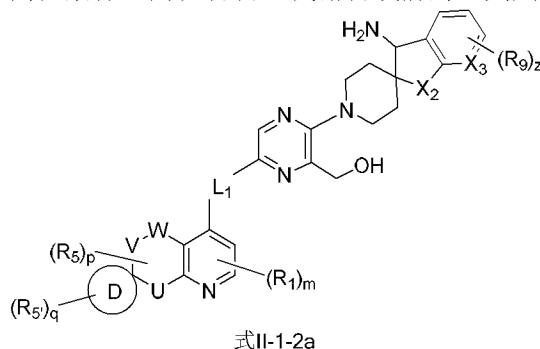
环F为C₃₋₆环烷基;所述环烷基任选地被一个或多个选自羟基、卤素、氰基、氨基、-O-(C₁₋₆烷基)、-O-(卤代C₁₋₆烷基)和-O-(3-6元杂环烷基)的取代基取代;

R₈ 选自氢、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环烷基、-C₁₋₆ 亚烷基-C₃₋₆ 环烷基、-C₁₋₆ 亚烷基-(3-6 元杂环烷基)、-C(=O)-C₁₋₆ 烷基、-C(=O)-C₃₋₆ 环烷基、-C(=O)-(3-6 元杂环烷基)、-C(=O)-O-C₁₋₆ 烷基、-S(=O)₂-C₁₋₆ 烷基、-S(=O)₂-C₃₋₆ 环烷基和-S(=O)₂-(3-6 元杂环烷基)；其中所述烷基、环烷基、杂环烷基各自任选地被一个或多个选自羟基、卤素、氰基、氧代基、-O-(C₁₋₆ 烷基)、C₂₋₆ 烯烃和 C₂₋₆ 炔烃取代基取代；

z 选自 0、1、2 或 3；

环 D、U、V、W、L₁、R₁、R₅、R_{5'}、m、p 和 q 如权利要求 2 所定义。

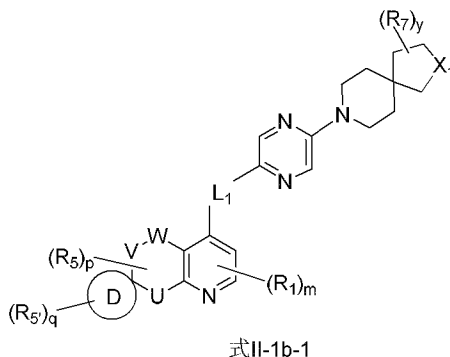
9、根据权利要求 8 所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记的化合物、代谢物或前药，其具有式(II-1-2a)所示结构：



其中，X₃ 选自-CH-和-N-；

X₂、R₉、z、环 D、U、V、W、L₁、R₁、R₅、R_{5'}、m、p 和 q 如权利要求 8 所定义。

10、根据权利要求 1 至 4 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记的化合物、代谢物或前药，其具有式(II-1b-1)所示结构：



其中，X₁ 选自-O-、-CH₂-和-N(R₈)-；

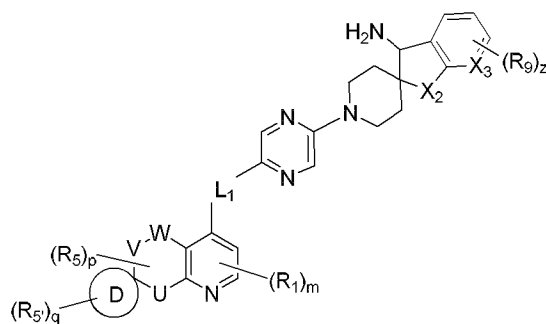
各 R₇ 独立地选自 C₁₋₆ 烷基和氨基，所述 C₁₋₆ 烷基任选地被一个或多个选自羟基、卤素、氰基、-O-(C₁₋₆ 烷基)、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环烷基、-O-(卤代 C₁₋₆ 烷基)、-S(=O)₂-C₁₋₆ 烷基、氧代基的取代基取代；或者任意两个 R₇ 和它们共同相连的碳原子形成 3-6 元环烷基或 3-6 元杂环烷基；

R₈ 选自氢、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环烷基、-C₁₋₆ 亚烷基-C₃₋₆ 环烷基、-C₁₋₆ 亚烷基-(3-6 元杂环烷基)、-C(=O)-C₁₋₆ 烷基、-C(=O)-C₃₋₆ 环烷基、-C(=O)-(3-6 元杂环烷基)、-C(=O)-O-C₁₋₆ 烷基、-S(=O)₂-C₁₋₆ 烷基、-S(=O)₂-C₃₋₆ 环烷基和-S(=O)₂-(3-6 元杂环烷基)；其中所述烷基、环烷基、杂环烷基各自任选地被一个或多个选自羟基、卤素、氰基、氧代基、-O-(C₁₋₆ 烷基)、C₂₋₆ 烯烃和 C₂₋₆ 炔烃取代基取代；

y 为 0、1、2 或 3；

环 D、U、V、W、L₁、R₁、R₅、R_{5'}、m、p 和 q 如权利要求 2 所定义。


11、根据权利要求 1 至 4 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记的化合物、代谢物或前药，其具有式(II-1b-2)所示结构：



式II-1b-2

其中, X_3 选自 $-CH-$ 和 $-N-$;

R_9 各自独立地选自氢、氨基、卤素、氰基、羟基、 $-O-(C_{1-6}$ 烷基)、 $-O-(C_{3-6}$ 环烷基)、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基、 $-C_{2-6}$ 炔基、 $-S(=O)_2-C_{1-6}$ 烷基、 $-S(=O)_2-C_{3-6}$ 环烷基、 $-NH-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH-C_{1-6}$ 烷基; 所述烷基、环烷基、杂环烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基各自任选地被一个或多个选自羟基、卤素、氰基、氨基、 $-O-(C_{1-6}$ 烷基)、 $-O-($ 卤代 C_{1-6} 烷基)、 $-O-(3-6$ 元杂环烷基)、 C_{2-6} 烯烃、 C_{2-6} 炔基、羰基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基的取代基取代;

X_2 选自 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-N(R_8)-$ 、 $-C(=O)$ 和 ;

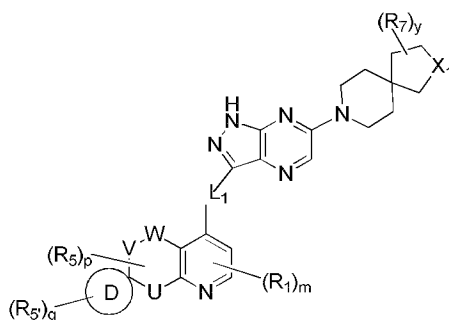
环 F 为 C_{3-6} 环烷基; 所述环烷基任选地被一个或多个选自羟基、卤素、氰基、氨基、 $-O-(C_{1-6}$ 烷基)、 $-O-($ 卤代 C_{1-6} 烷基) 和 $-O-(3-6$ 元杂环烷基) 的取代基取代;

R_8 选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、 $-C_{1-6}$ 亚烷基- C_{3-6} 环烷基、 $-C_{1-6}$ 亚烷基-(3-6 元杂环烷基)、 $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)-C_{3-6}$ 环烷基、 $-C(=O)-(3-6$ 元杂环烷基)、 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-S(=O)_2-C_{1-6}$ 烷基、 $-S(=O)_2-C_{3-6}$ 环烷基和 $-S(=O)_2-(3-6$ 元杂环烷基); 其中所述烷基、环烷基、杂环烷基各自任选地被一个或多个选自羟基、卤素、氰基、氧代基、 $-O-(C_{1-6}$ 烷基)、 C_{2-6} 烯烃和 C_{2-6} 炔基取代;

z 选自 0、1、2 或 3;

环 D、U、V、W、 L_1 、 R_1 、 R_5 、 R_5' 、 m 、 p 和 q 如权利要求 2 所定义。

12、根据权利要求 1 至 3 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、 N -氧化物、同位素标记的化合物、代谢物或前药, 其具有式(II-2-1)所示结构:



式II-2-1

其中, X_1 选自 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 和 $-N(R_8)-$;

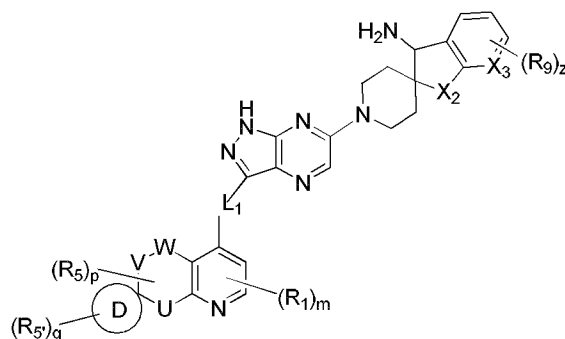
各 R_7 独立地选自 C_{1-6} 烷基和氨基, 所述 C_{1-6} 烷基任选地被一个或多个选自羟基、卤素、氰基、 $-O-(C_{1-6}$ 烷基)、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、 $-O-($ 卤代 C_{1-6} 烷基)、 $-S(=O)_2-C_{1-6}$ 烷基、氧代基的取代基取代; 或者任意两个 R_7 和它们共同相连的碳原子形成 3-6 元环烷基或 3-6 元杂环烷基;

R_8 选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、 $-C_{1-6}$ 亚烷基- C_{3-6} 环烷基、 $-C_{1-6}$ 亚烷基-(3-6 元杂环烷基)、 $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)-C_{3-6}$ 环烷基、 $-C(=O)-(3-6$ 元杂环烷基)、 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-S(=O)_2-C_{1-6}$ 烷基、 $-S(=O)_2-C_{3-6}$ 环烷基和 $-S(=O)_2-(3-6$ 元杂环烷基); 其中所述烷基、环烷基、杂环烷基各自任选地被一个或多个选自羟基、卤素、氰基、氧代基、 $-O-(C_{1-6}$ 烷基)、 C_{2-6} 烯烃和 C_{2-6} 炔基取代;

y 为 0、1、2 或 3;

环 D、U、V、W、L₁、R₁、R₅、R_{5'}、m、p 和 q 如权利要求 2 所定义。

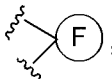
13、根据权利要求 1 至 3 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记的化合物、代谢物或前药，其具有式(II-2-2)所示结构：



式II-2-2

其中，X₃选自-CH-和-N-；

R₉各自独立地选自氢、氨基、卤素、氰基、羟基、-O-(C₁₋₆烷基)、-O-(C₃₋₆环烷基)、C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、3-6元杂环烷基、-C₂₋₆烯基、-C₂₋₆炔基、-S(=O)₂-C₁₋₆烷基、-S(=O)₂-C₃₋₆环烷基、-NH-C(=O)-C₁₋₆烷基、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH-C₁₋₆烷基；所述烷基、环烷基、杂环烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基各自任选地被一个或多个选自羟基、卤素、氰基、氨基、-O-(C₁₋₆烷基)、-O-(卤代 C₁₋₆烷基)、-O-(3-6元杂环烷基)、C₂₋₆烯烃、C₂₋₆炔基、羰基、C₃₋₆环烷基、3-6元杂环烷基的取代基取代；

X₂选自-O-、-CH₂-、-N(R₈)-、-C(=O)和 ；

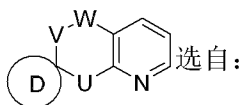
环 F 为 C₃₋₆环烷基；所述环烷基任选地被一个或多个选自羟基、卤素、氰基、氨基、-O-(C₁₋₆烷基)、-O-(卤代 C₁₋₆烷基)和-O-(3-6元杂环烷基)的取代基取代；

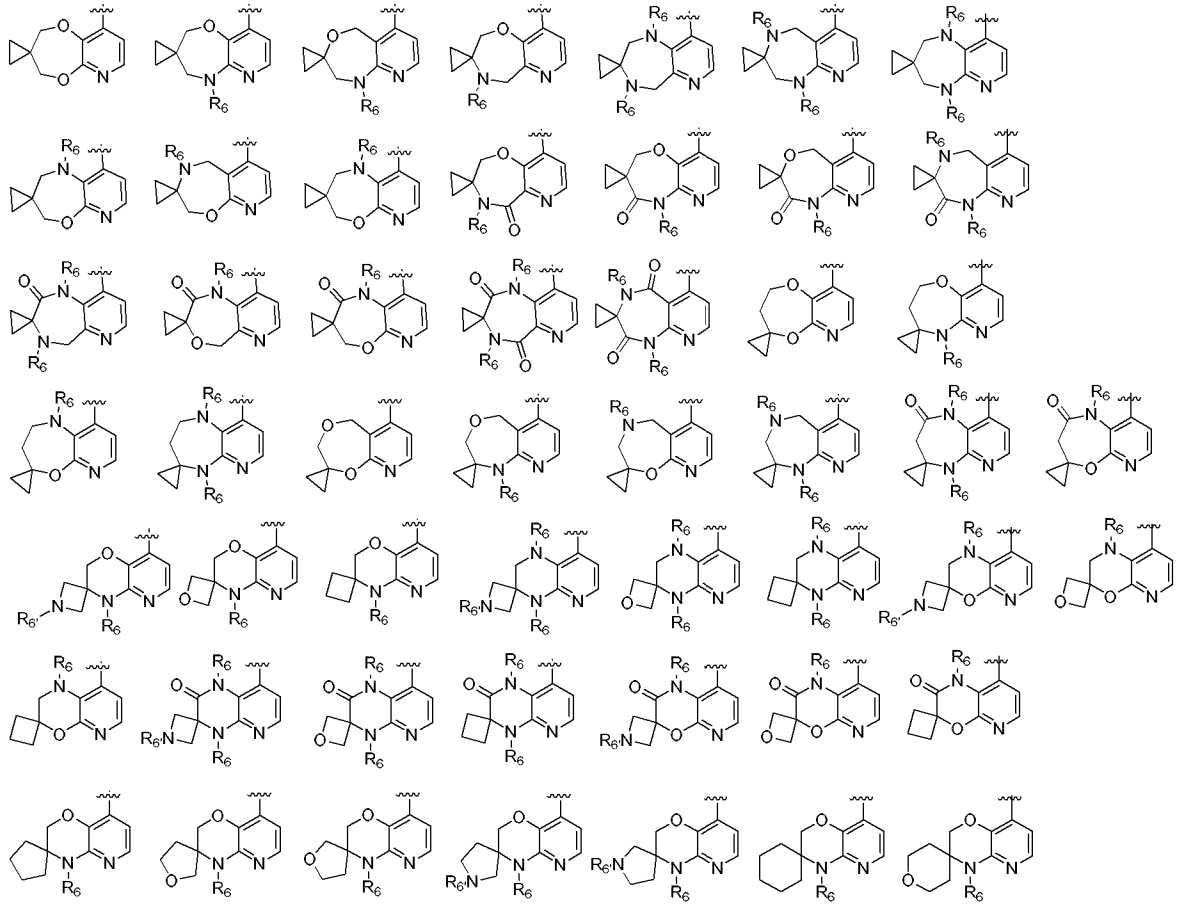
R₈选自氢、C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、3-6元杂环烷基、-C₁₋₆亚烷基-C₃₋₆环烷基、-C₁₋₆亚烷基-(3-6元杂环烷基)、-C(=O)-C₁₋₆烷基、-C(=O)-C₃₋₆环烷基、-C(=O)-(3-6元杂环烷基)、-C(=O)-O-C₁₋₆烷基、-S(=O)₂-C₁₋₆烷基、-S(=O)₂-C₃₋₆环烷基和-S(=O)₂-(3-6元杂环烷基)；其中所述烷基、环烷基、杂环烷基各自任选地被一个或多个选自羟基、卤素、氰基、氧代基、-O-(C₁₋₆烷基)、C₂₋₆烯烃和 C₂₋₆炔基取代；

z 选自 0、1、2 或 3；

环 D、U、V、W、L₁、R₁、R₅、R_{5'}、m、p 和 q 如权利要求 2 所定义。

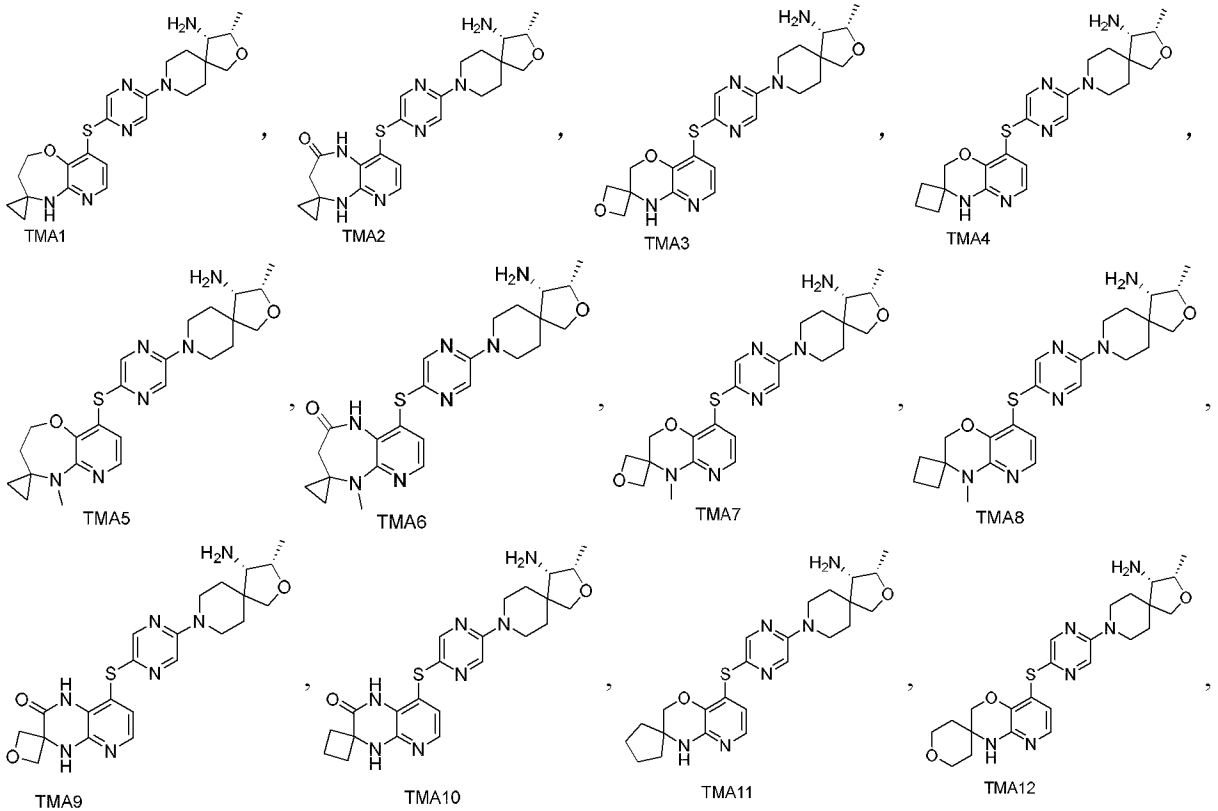
14、根据权利要求 1 至 13 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记的化合物、代谢物或前药，其中，

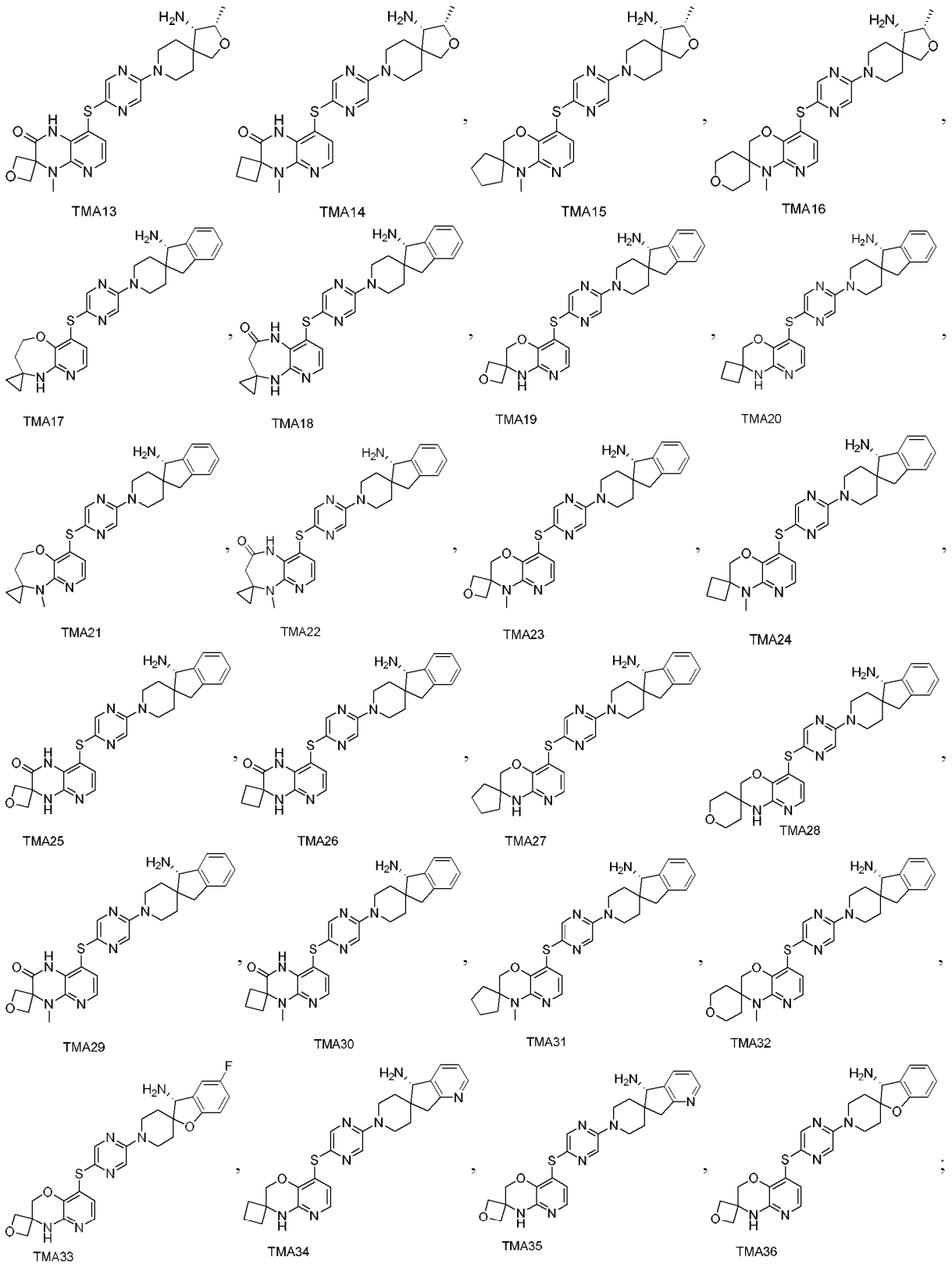


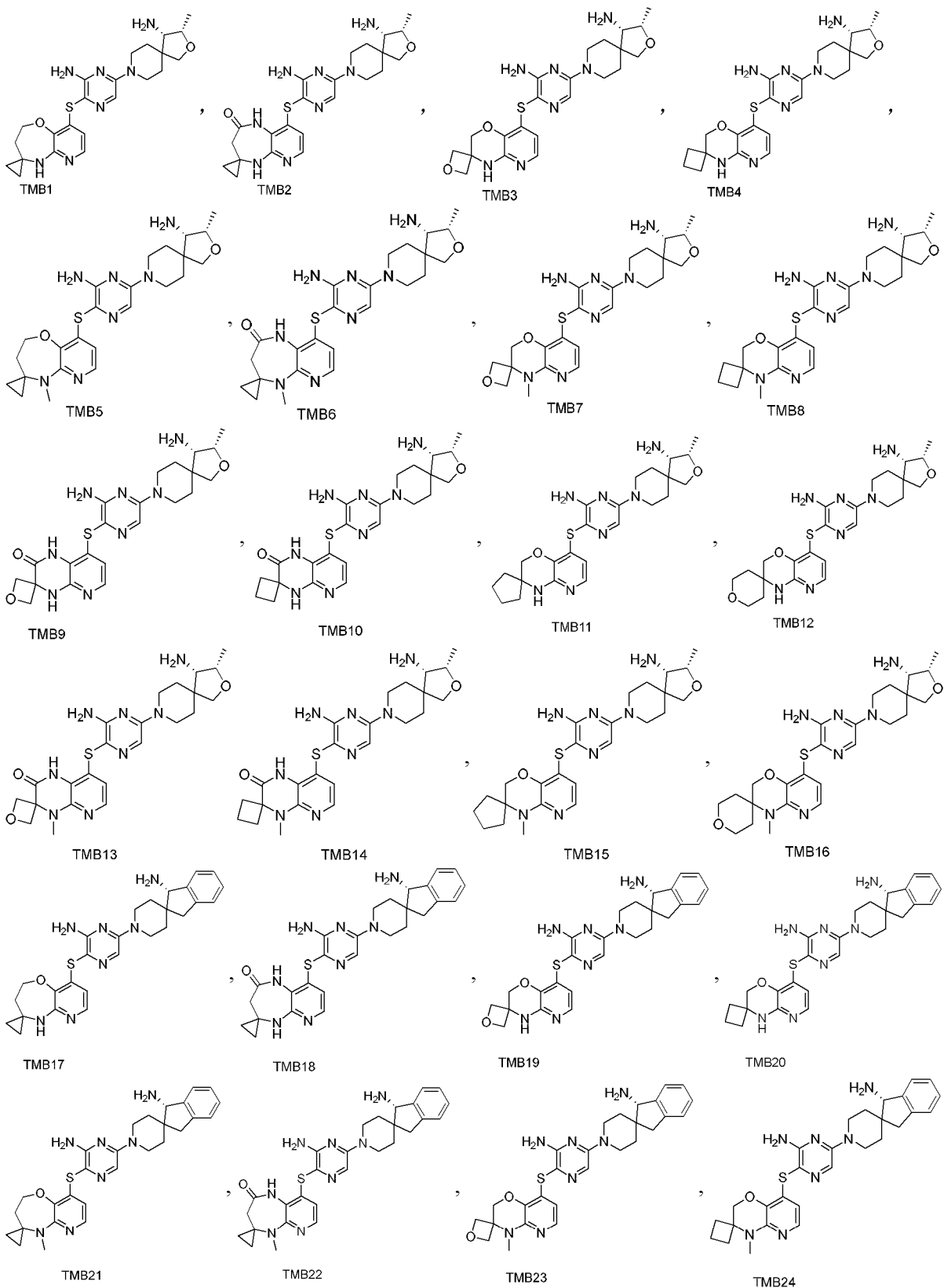


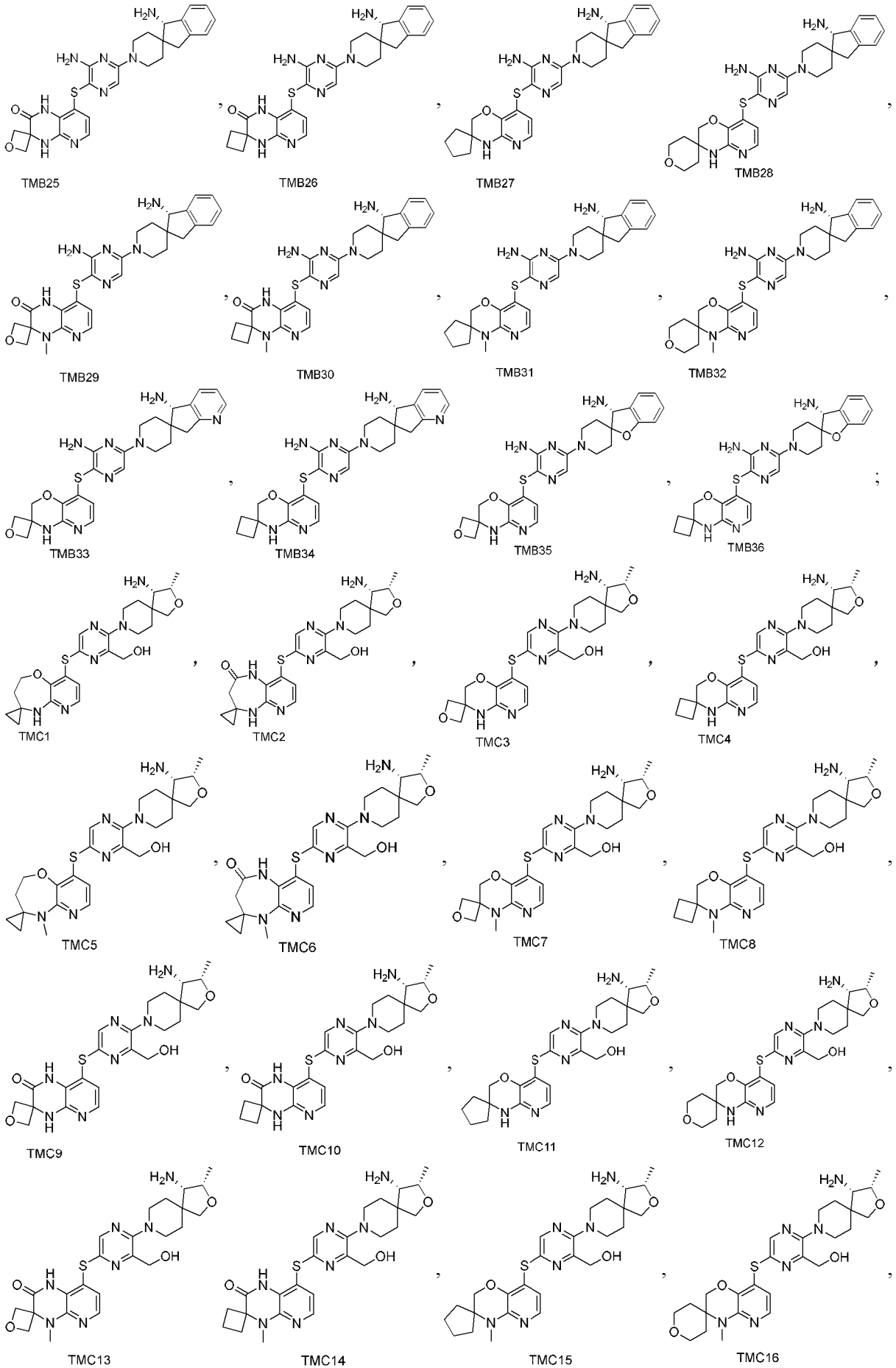
其中，R₆和R_{6'}如权利要求6所定义。

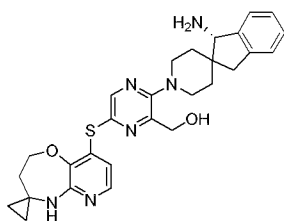
15、化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、*N*-氧化物、同位素标记的化合物、代谢物或前药，所述化合物选自：



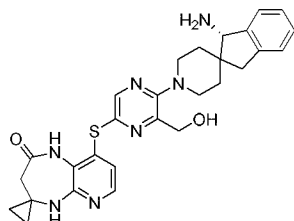




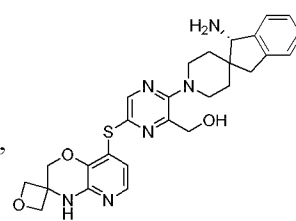




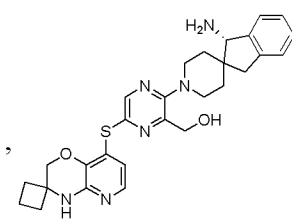
TMC17



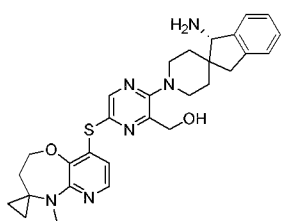
TMC18



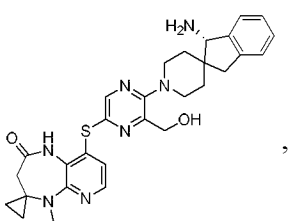
TMC19



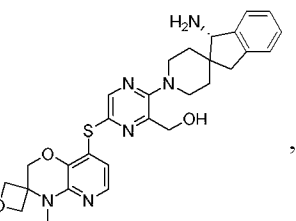
TMC20



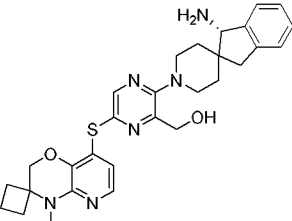
TMC21



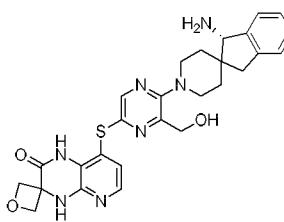
TMC22



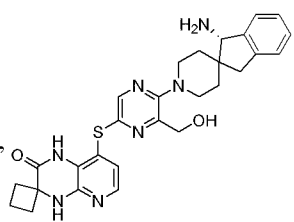
TMC23



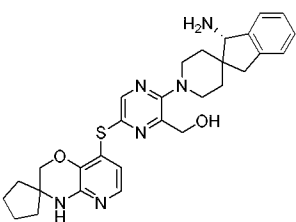
TMC24



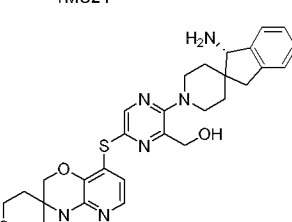
TMC25



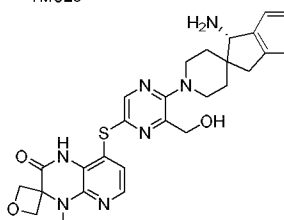
TMC26



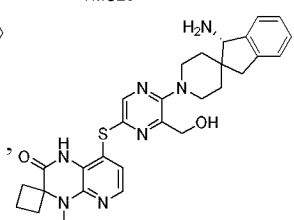
TMC27



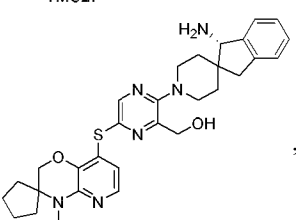
TMC28



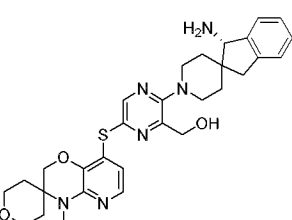
TMC29



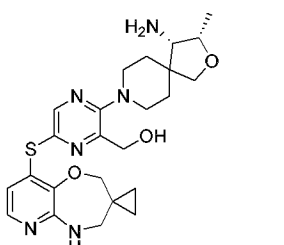
TMC30



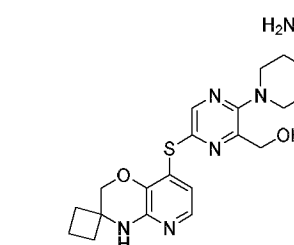
TMC31



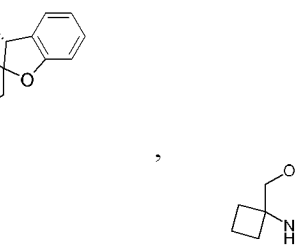
TMC32



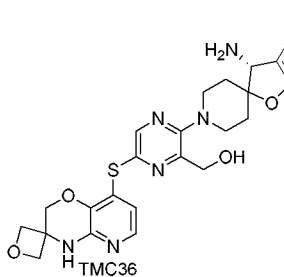
TMC33



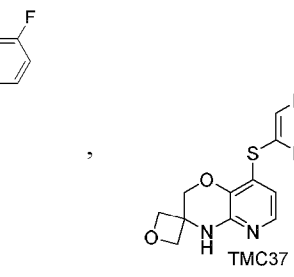
TMC34



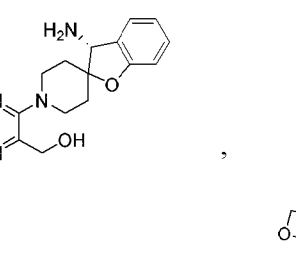
TMC35



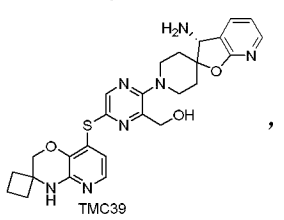
TMC36



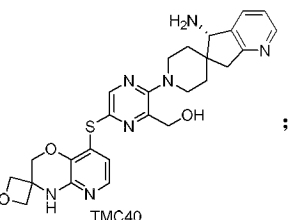
TMC37



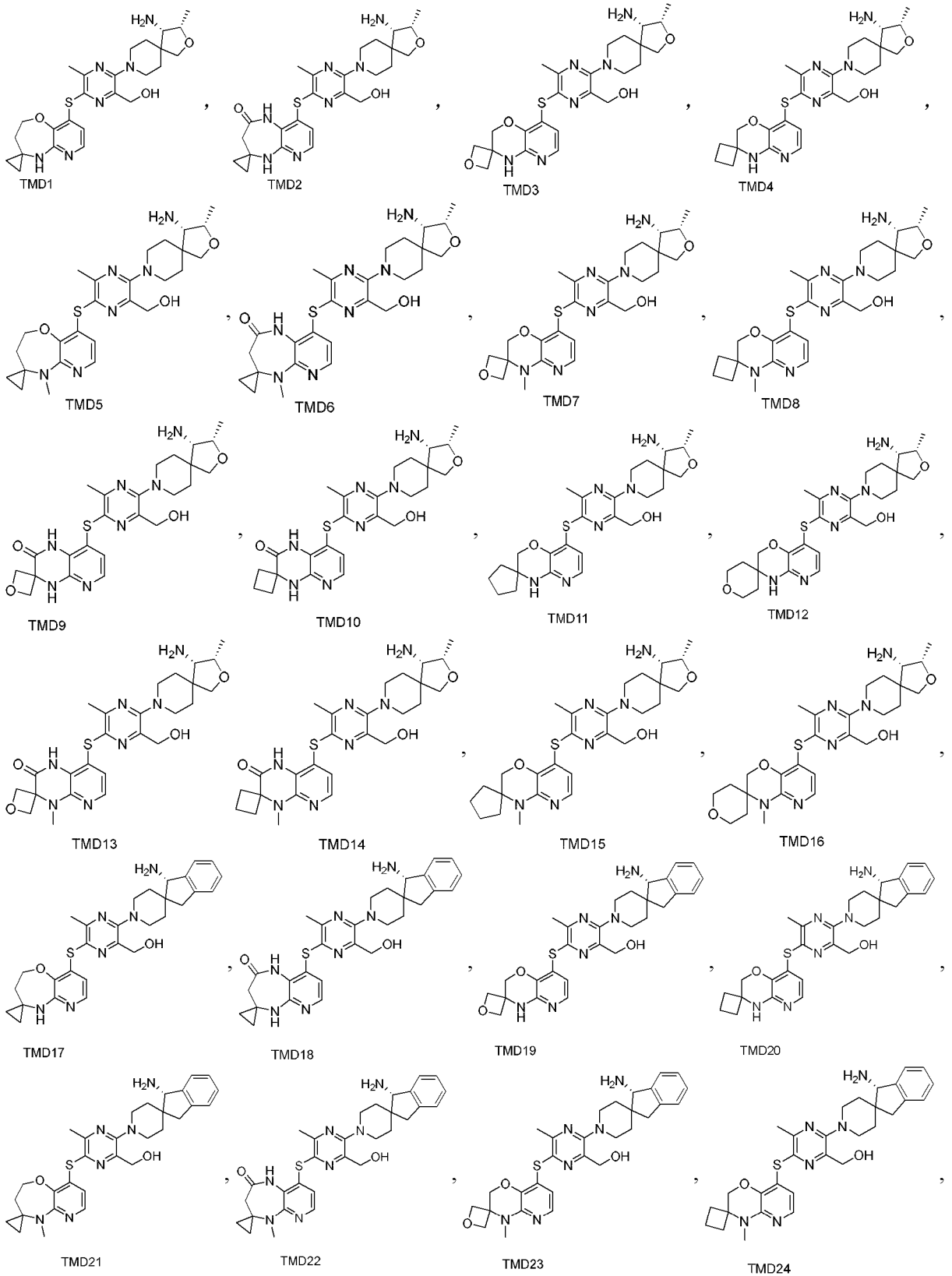
TMC38

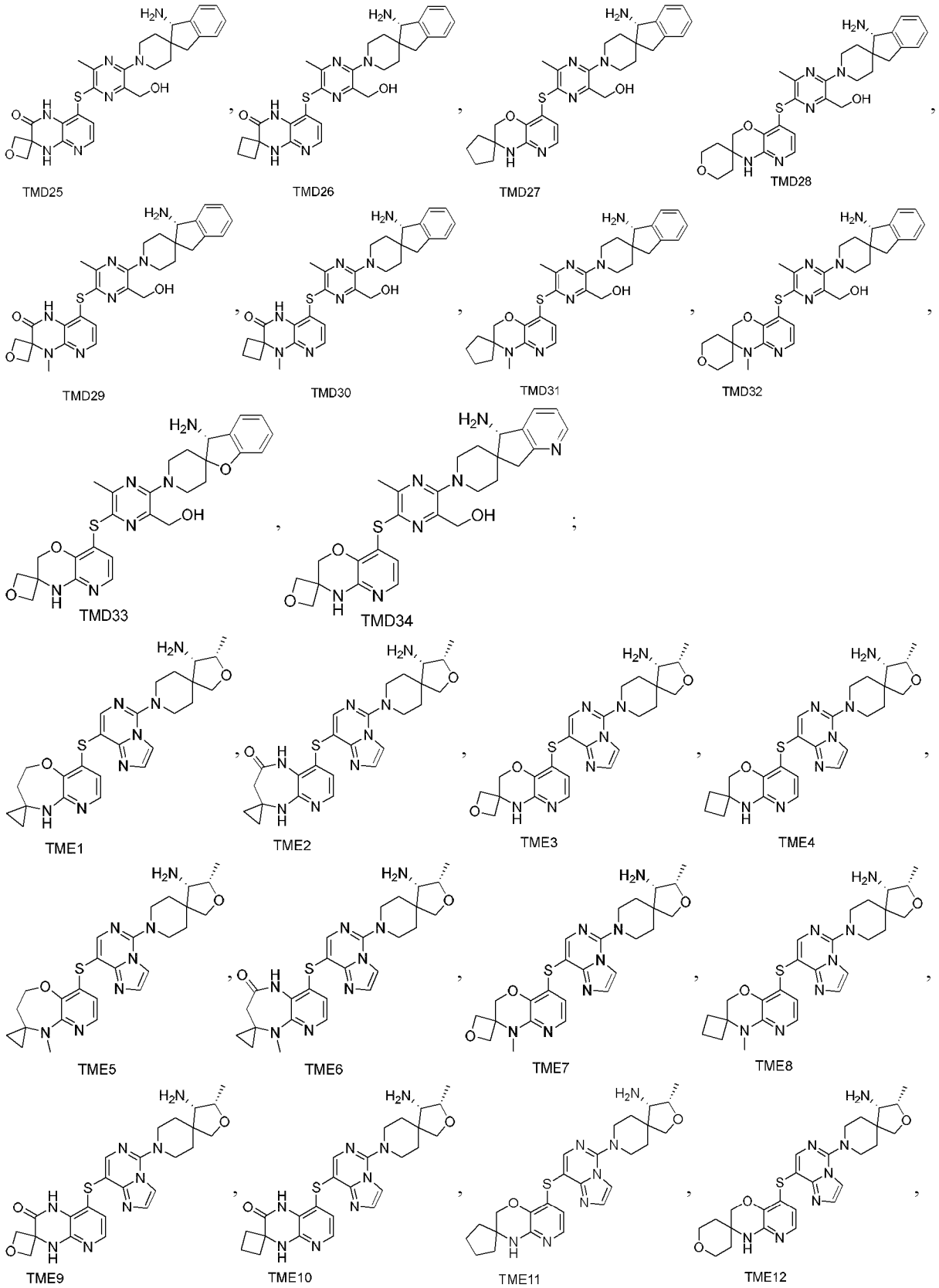


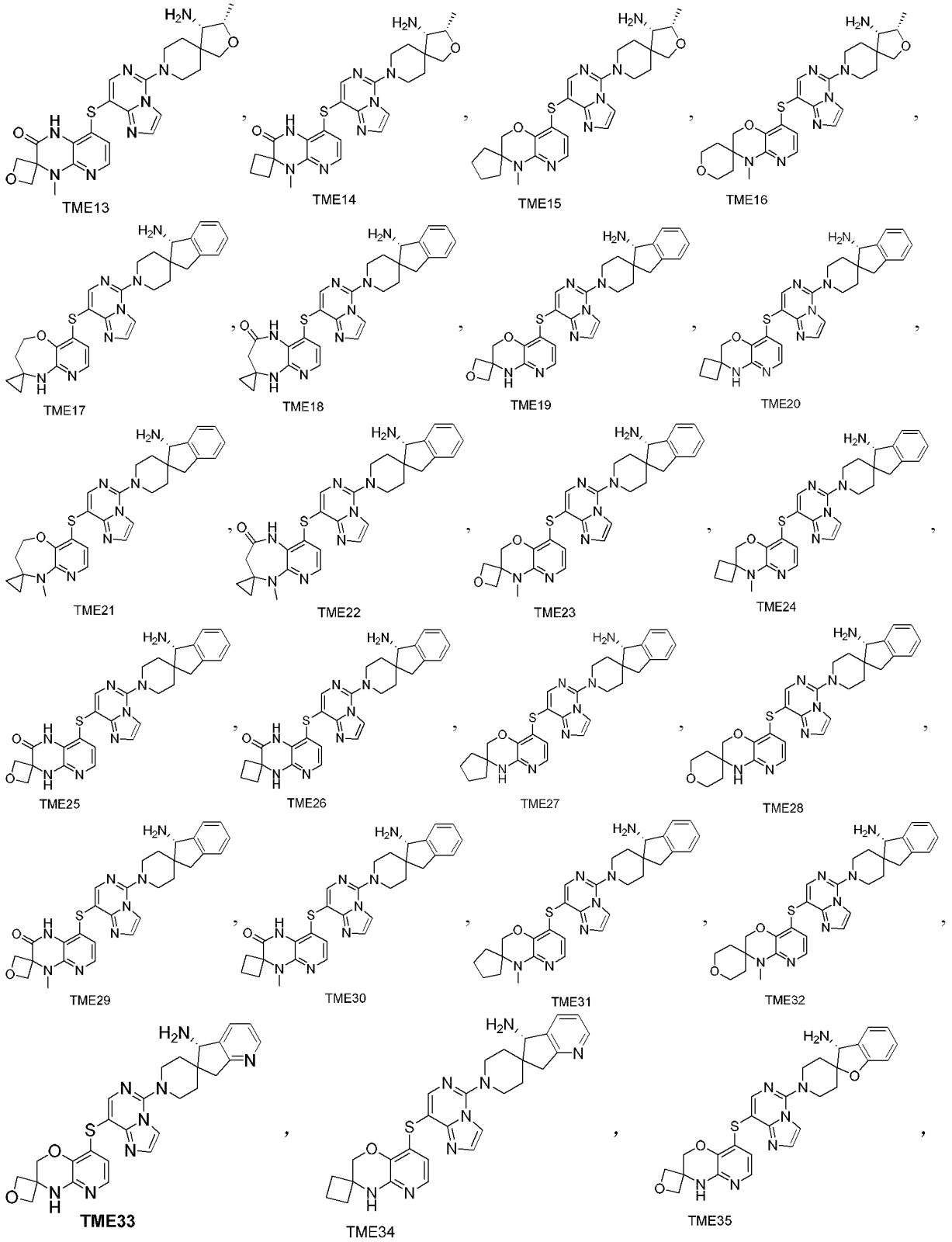
TMC39

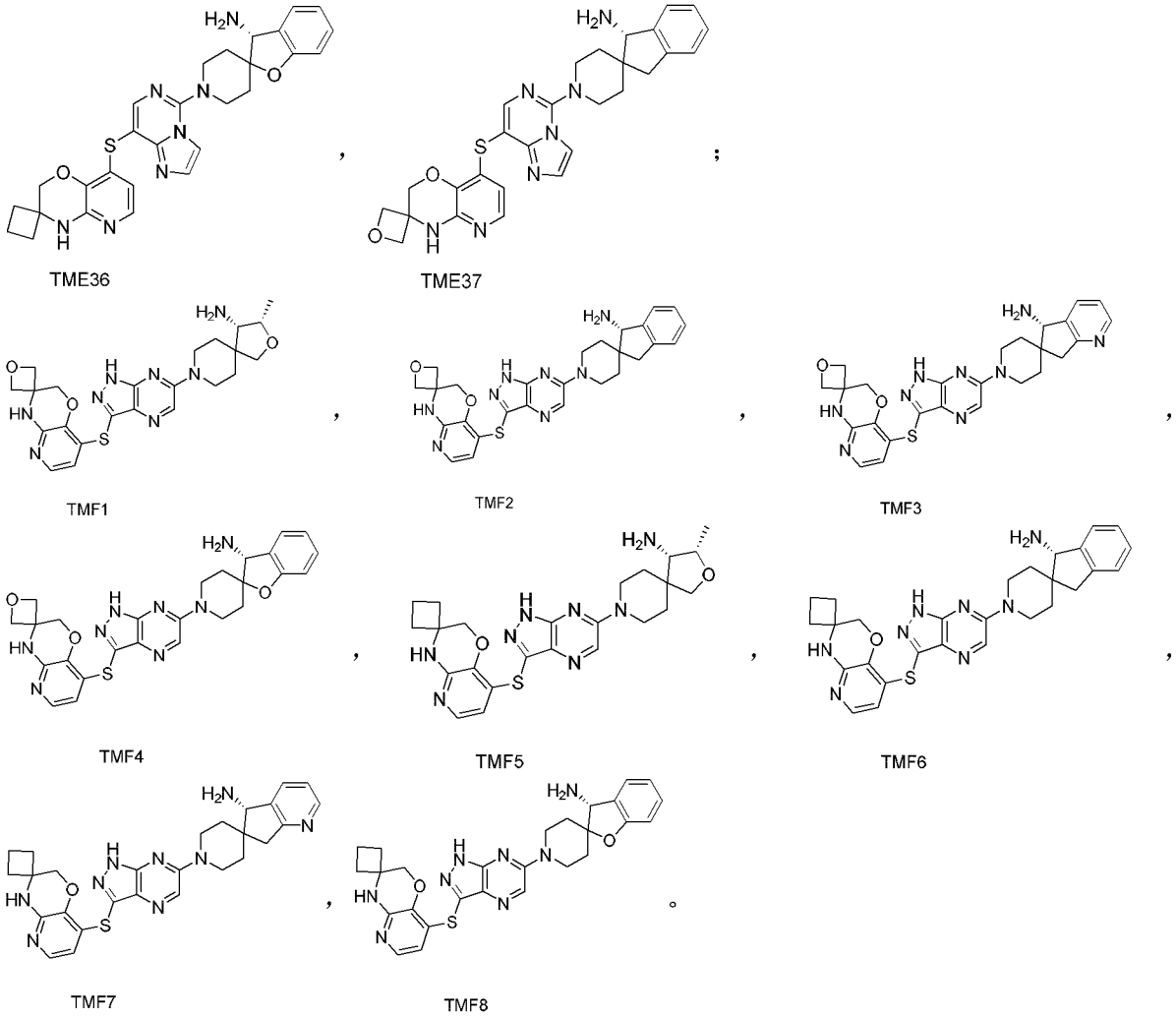


TMC40





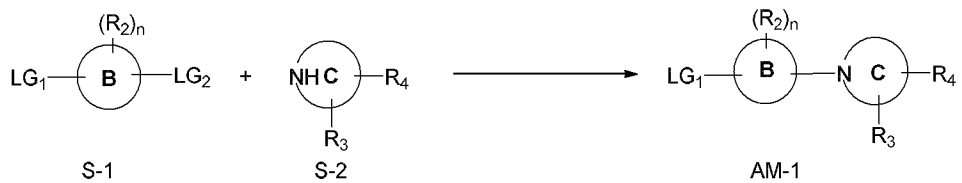




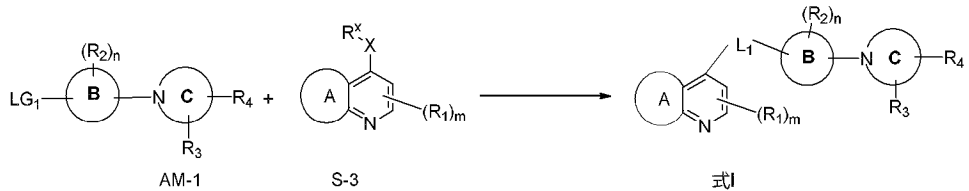
16、根据权利要求1所述化合物的制备方法，其包括下列步骤：

方法 A：

步骤 1. 使式 S-1 的化合物与式 S-2 的化合物发生缩合或者取代反应以生成式 AM-1 的化合物；



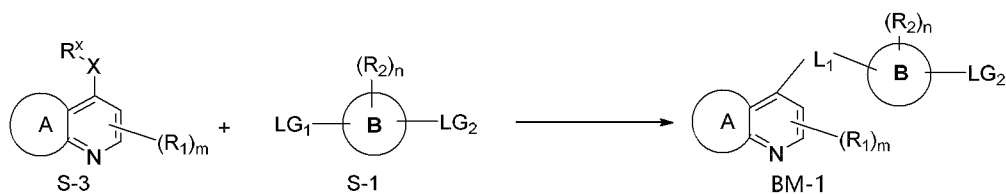
步骤 2. 使式 AM-1 的化合物与式 S-3 的化合物发生偶联反应，随后进行脱保护和/或功能基团转化生成式(I)的化合物；



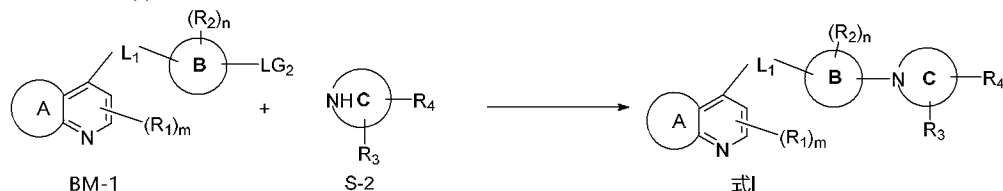
或者，

方法 B：

步骤 1. 使式 S-1 的化合物与式 S-3 的化合物发生偶联反应以生成式 BM-1 的化合物；



步骤 2. 使式 BM-1 的化合物与式 S-2 的化合物发生取代或者偶联反应, 随后进行脱保护和/或功能基团转生成式(I)的化合物;



其中, LG_1 和 LG_2 各自独立地为离去基团, 优选地为卤素或者任选地被卤素取代的 C_{1-6} 烷基磺酸酯基;

X 为硫或者单键;

R^x 为 H 或离去基团;

环 A、环 B、环 C、 L_1 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 m 和 n 如权利要求 1 所定义。

17、一种药物组合物, 其包含根据权利要求 1 至 15 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、*N*-氧化物、同位素标记的化合物、代谢物或前药, 以及药学上可接受的载体。

18、根据权利要求 1 至 15 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、*N*-氧化物、同位素标记的化合物、代谢物或前药或者根据权利要求 17 所述的药物组合物在制备用于预防和/或治疗 SHP2 磷酸酶相关疾病的药物中的用途; 优选地, 所述 SHP2 磷酸酶相关疾病为肿瘤类病症; 优选地, 所述 SHP2 磷酸酶相关疾病为癌症。

19、一种预防和/或治疗 SHP2 磷酸酶相关疾病的方法, 其包括向有此需要的个体给药有效量的权利要求 1 至 15 中任一项所述的化合物或其药学可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、*N*-氧化物、同位素标记的化合物、代谢物或前药, 或者权利要求 17 所述的药物组合物; 优选地, 所述 SHP2 磷酸酶相关疾病为肿瘤类病症; 优选地, 所述 SHP2 磷酸酶相关疾病为癌症。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2021/112400

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 519/00(2006.01)i; A61K 31/5383(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D

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

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

CNTXT; VEN; CAPLUS; REGISTRY; WOTXT; CNKI; CJFD; search according to formula I and embodiments, SHP2, Src同源-2磷酸酶, src homology-2 phosphatase, 科伦博泰, 背景技术, 检索结果的引证追踪

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2020061101 A1 (NIKANG THERAPEUTICS INC) 26 March 2020 (2020-03-26) claim 1, table compound 20, table 2 compounds 52-53, 37 and corresponding embodiments, description last 5 pages table 1	1-19
X	WO 2020061103 A1 (NIKANG THERAPEUTICS INC,) 26 March 2020 (2020-03-26) claim 1, compound 17 and corresponding embodiments, description last 5 pages table 1	1-19
A	CN 111484491 A (SICHUAN KELUN-BIOTECH BIOPHARMACEUTICA CO., LTD.) 04 August 2020 (2020-08-04) entire document	1-19
A	CN 109983001 A (REVOLUTION MEDICINES INC.) 05 July 2019 (2019-07-05) entire document	1-19
A	WO 2018013597 A1 (REVOLUTION MEDICINES, INC.) 18 January 2018 (2018-01-18) entire document	1-19
A	CN 111153899 A (SICHUAN KELUN-BIOTECH BIOPHARMACEUTICA CO., LTD.) 15 May 2020 (2020-05-15) entire document	1-19

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 October 2021

Date of mailing of the international search report

01 November 2021

Name and mailing address of the ISA/CN

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

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2021/112400

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

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

1. Claims Nos.: **19**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
 - [1] Claim 19 relates to a method of treatment of the human or animal body by therapy (PCT Rule 39.1(iv)). Nevertheless, a search has still been performed on the basis of the technical subject matter of a use of the compound/composition in preparing a corresponding drug.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2021/112400

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)				
WO	2020061101	A1	26 March 2020	EP 3853234	A1 28 July 2021				
				AU 2019344899	A1 15 April 2021				
				CA 3113234	A1 26 March 2020				
				CR 20210175	A 01 June 2021				
				AU 2019344897	A1 15 April 2021				
				US 2021040122	A1 11 February 2021				
				US 11034705	B2 15 June 2021				
				CO 2021004436	A2 30 April 2021				
				BR 112021005082	A2 08 June 2021				
				CN 112996795	A 18 June 2021				
				KR 20210060556	A 26 May 2021				
				US 2020277308	A1 03 September 2020				
				US 10894797	B2 19 January 2021				
				TW 202026299	A 16 July 2020				
				EP 3853233	A1 28 July 2021				
				CA 3113233	A1 26 March 2020				
				WO 2020061103	A1 26 March 2020				
				SG 11202102679 Q	A 29 April 2021				
				US 2021188876	A1 24 June 2021				
				US 2020115389	A1 16 April 2020				
				KR 20210060555	A 26 May 2021				
				WO	2020061103	A1	26 March 2020	EP 3853234	A1 28 July 2021
								AU 2019344899	A1 15 April 2021
CA 3113234	A1 26 March 2020								
CR 20210175	A 01 June 2021								
AU 2019344897	A1 15 April 2021								
US 2021040122	A1 11 February 2021								
US 11034705	B2 15 June 2021								
CO 2021004436	A2 30 April 2021								
BR 112021005082	A2 08 June 2021								
CN 112996795	A 18 June 2021								
KR 20210060556	A 26 May 2021								
US 2020277308	A1 03 September 2020								
US 10894797	B2 19 January 2021								
TW 202026299	A 16 July 2020								
EP 3853233	A1 28 July 2021								
CA 3113233	A1 26 March 2020								
SG 11202102679 Q	A 29 April 2021								
WO 2020061101	A1 26 March 2020								
US 2021188876	A1 24 June 2021								
US 2020115389	A1 16 April 2020								
KR 20210060555	A 26 May 2021								
CN 111484491	A 04 August 2020	None							
CN	109983001	A	05 July 2019					BR 112019000494	A2 24 April 2019
				DO P2019000005	A 15 May 2019				
				MX 2019000548	A 30 October 2019				
				CR 20190063	A 27 May 2019				
				PH 12019500056	A1 14 October 2019				
				AU 2017296289	A1 31 January 2019				
				IL 264186	D0 28 February 2019				

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2021/112400

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		KR 20190026893 A	13 March 2019
		TN 2019000010 A1	15 July 2020
		CO 2019000613 A2	19 February 2019
		JP 2019527728 A	03 October 2019
		JP 6916279 B2	11 August 2021
		SG 11201900157 R A	27 February 2019
		EP 3484856 A1	22 May 2019
		US 2019210977 A1	11 July 2019
		US 10590090 B2	17 March 2020
		MA 45660 A	22 May 2019
		CL 2019000090 A1	21 June 2019
		WO 2018013597 A1	18 January 2018
		WO 2018013597 A4	05 April 2018
		US 2021101870 A1	08 April 2021
		EC SP19010079 A	30 April 2019
		CA 3030167 A1	18 January 2018
		TW 201808931 A	16 March 2018
		PE 24 June 2019 A1	26 April 2019
WO 2018013597 A1	18 January 2018	BR 112019000494 A2	24 April 2019
		DO P2019000005 A	15 May 2019
		MX 2019000548 A	30 October 2019
		CR 20190063 A	27 May 2019
		PH 12019500056 A1	14 October 2019
		AU 2017296289 A1	31 January 2019
		IL 264186 D0	28 February 2019
		CN 109983001 A	05 July 2019
		KR 20190026893 A	13 March 2019
		TN 2019000010 A1	15 July 2020
		CO 2019000613 A2	19 February 2019
		JP 2019527728 A	03 October 2019
		JP 6916279 B2	11 August 2021
		SG 11201900157 R A	27 February 2019
		EP 3484856 A1	22 May 2019
		US 2019210977 A1	11 July 2019
		US 10590090 B2	17 March 2020
		MA 45660 A	22 May 2019
		CL 2019000090 A1	21 June 2019
		WO 2018013597 A4	05 April 2018
		US 2021101870 A1	08 April 2021
		EC SP19010079 A	30 April 2019
		CA 3030167 A1	18 January 2018
		TW 201808931 A	16 March 2018
		PE 24 June 2019 A1	26 April 2019
CN 111153899 A	15 May 2020	None	

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2021/112400

A. 主题的分类

C07D 519/00(2006.01)i; A61K 31/5383(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07D

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

CNXTX;VEN;CAPLUS;REGISTRY;WOTXT;CNKI;CJFD:依据式I和实施例的结构进行了检索, SHP2, Src同源-2磷酸酶, src homology-2 phosphatase, 科伦博泰, 背景技术、检索结果的引证追踪

C. 相关文件

类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	WO 2020061101 A1 (NIKANG THERAPEUTICS INC) 2020年 3月 26日 (2020 - 03 - 26) 权利要求1, 表1化合物20, 表2化合物52-53, 37及其对应实施例, 说明书最后5页中的表1	1-19
X	WO 2020061103 A1 (NIKANG THERAPEUTICS INC) 2020年 3月 26日 (2020 - 03 - 26) 权利要求1, 化合物17及其对应实施例, 说明书最后5页中的表1	1-19
A	CN 111484491 A (四川科伦博泰生物医药股份有限公司) 2020年 8月 4日 (2020 - 08 - 04) 全文	1-19
A	CN 109983001 A (锐新医药公司) 2019年 7月 5日 (2019 - 07 - 05) 全文	1-19
A	WO 2018013597 A1 (REVOLUTION MEDICINES INC) 2018年 1月 18日 (2018 - 01 - 18) 全文	1-19
A	CN 111153899 A (四川科伦博泰生物医药股份有限公司) 2020年 5月 15日 (2020 - 05 - 15) 全文	1-19

其余文件在C栏的续页中列出。

见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

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

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

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

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

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

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2021年 10月 21日

国际检索报告邮寄日期

2021年 11月 1日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中国国家知识产权局(ISA/CN)
中国 北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

传真号 (86-10)62019451

授权官员

赵贞贞

电话号码 62086358

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. 权利要求： 19
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
[1] 权利要求19涉及对人体或动物体实施的治疗方法（PCT细则39.1(iv)）。尽管如此，仍基于所述化合物/组合物在制备相应药物中的用途的技术主题进行了检索。
2. 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索，具体地说：
3. 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2021/112400

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2020061101	A1	2020年 3月 26日	EP	3853234	A1	2021年 7月 28日
				AU	2019344899	A1	2021年 4月 15日
				CA	3113234	A1	2020年 3月 26日
				CR	20210175	A	2021年 6月 1日
				AU	2019344897	A1	2021年 4月 15日
				US	2021040122	A1	2021年 2月 11日
				US	11034705	B2	2021年 6月 15日
				CO	2021004436	A2	2021年 4月 30日
				BR	112021005082	A2	2021年 6月 8日
				CN	112996795	A	2021年 6月 18日
				KR	20210060556	A	2021年 5月 26日
				US	2020277308	A1	2020年 9月 3日
				US	10894797	B2	2021年 1月 19日
				TW	202026299	A	2020年 7月 16日
				EP	3853233	A1	2021年 7月 28日
				CA	3113233	A1	2020年 3月 26日
				WO	2020061103	A1	2020年 3月 26日
				SG	11202102679Q	A	2021年 4月 29日
				US	2021188876	A1	2021年 6月 24日
				US	2020115389	A1	2020年 4月 16日
KR	20210060555	A	2021年 5月 26日				
WO	2020061103	A1	2020年 3月 26日	EP	3853234	A1	2021年 7月 28日
				AU	2019344899	A1	2021年 4月 15日
				CA	3113234	A1	2020年 3月 26日
				CR	20210175	A	2021年 6月 1日
				AU	2019344897	A1	2021年 4月 15日
				US	2021040122	A1	2021年 2月 11日
				US	11034705	B2	2021年 6月 15日
				CO	2021004436	A2	2021年 4月 30日
				BR	112021005082	A2	2021年 6月 8日
				CN	112996795	A	2021年 6月 18日
				KR	20210060556	A	2021年 5月 26日
				US	2020277308	A1	2020年 9月 3日
				US	10894797	B2	2021年 1月 19日
				TW	202026299	A	2020年 7月 16日
				EP	3853233	A1	2021年 7月 28日
				CA	3113233	A1	2020年 3月 26日
				SG	11202102679Q	A	2021年 4月 29日
				WO	2020061101	A1	2020年 3月 26日
				US	2021188876	A1	2021年 6月 24日
				US	2020115389	A1	2020年 4月 16日
KR	20210060555	A	2021年 5月 26日				
CN	111484491	A	2020年 8月 4日	无			
CN	109983001	A	2019年 7月 5日	BR	112019000494	A2	2019年 4月 24日
				DO	P2019000005	A	2019年 5月 15日
				MX	2019000548	A	2019年 10月 30日
				CR	20190063	A	2019年 5月 27日
				PH	12019500056	A1	2019年 10月 14日
				AU	2017296289	A1	2019年 1月 31日
				IL	264186	D0	2019年 2月 28日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2021/112400

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
		KR 20190026893 A	2019年 3月 13日
		TN 2019000010 A1	2020年 7月 15日
		CO 2019000613 A2	2019年 2月 19日
		JP 2019527728 A	2019年 10月 3日
		JP 6916279 B2	2021年 8月 11日
		SG 11201900157R A	2019年 2月 27日
		EP 3484856 A1	2019年 5月 22日
		US 2019210977 A1	2019年 7月 11日
		US 10590090 B2	2020年 3月 17日
		MA 45660 A	2019年 5月 22日
		CL 2019000090 A1	2019年 6月 21日
		WO 2018013597 A1	2018年 1月 18日
		WO 2018013597 A4	2018年 4月 5日
		US 2021101870 A1	2021年 4月 8日
		EC SP19010079 A	2019年 4月 30日
		CA 3030167 A1	2018年 1月 18日
		TW 201808931 A	2018年 3月 16日
		PE 20190624 A1	2019年 4月 26日
WO 2018013597 A1	2018年 1月 18日	BR 112019000494 A2	2019年 4月 24日
		DO P2019000005 A	2019年 5月 15日
		MX 2019000548 A	2019年 10月 30日
		CR 20190063 A	2019年 5月 27日
		PH 12019500056 A1	2019年 10月 14日
		AU 2017296289 A1	2019年 1月 31日
		IL 264186 D0	2019年 2月 28日
		CN 109983001 A	2019年 7月 5日
		KR 20190026893 A	2019年 3月 13日
		TN 2019000010 A1	2020年 7月 15日
		CO 2019000613 A2	2019年 2月 19日
		JP 2019527728 A	2019年 10月 3日
		JP 6916279 B2	2021年 8月 11日
		SG 11201900157R A	2019年 2月 27日
		EP 3484856 A1	2019年 5月 22日
		US 2019210977 A1	2019年 7月 11日
		US 10590090 B2	2020年 3月 17日
		MA 45660 A	2019年 5月 22日
		CL 2019000090 A1	2019年 6月 21日
		WO 2018013597 A4	2018年 4月 5日
		US 2021101870 A1	2021年 4月 8日
		EC SP19010079 A	2019年 4月 30日
		CA 3030167 A1	2018年 1月 18日
		TW 201808931 A	2018年 3月 16日
		PE 20190624 A1	2019年 4月 26日
CN 111153899 A	2020年 5月 15日	无	