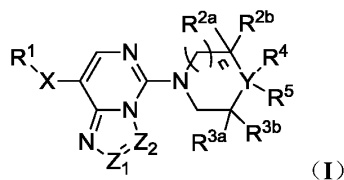


权利要求

1、一种式 (I) 所示的嘧啶并环化合物、其药学上可接受的盐、水合物、前药、立体异构体或其溶剂化物，



其中，Z₁ 和 Z₂ 同时为 CH，或者，Z₁ 和 Z₂ 中的一个为 N，另一个为 CH；

X 独立地为 S 或不存在；

Y 独立地为 C 或 N；

n 独立地为 0、1 或 2；

R¹ 独立地为 0-4 个 R^{1a} 取代的苯基、0-4 个 R^{1a} 取代的含有 1-4 个氮杂芳基、0-4 个 R^{1a} 取代的萘基、0-4 个 R^{1a} 取代的含有 1-4 个氮杂萘芳基、0-4 个 R^{1a} 取代或未取代的苯并杂环基、0-4 个 R^{1a} 取代或未取代的含有 1-4 个氮杂芳并环基、0-4 个 R^{1a} 取代的含有 1-4 个 N、NR^{1b}、O 或 S(O)_m 杂原子的杂芳基、R^{1c} 取代或未取代的 C₁₋₈ 烷基、或者、R^{1c} 取代或未取代的 C₁₋₈ 卤代烷基；其中 m 选自 0、1 和 2；

R^{2a}、R^{2b}、R^{3a} 和 R^{3b} 独立地为氢、或 R^{1a1} 取代或未取代的 C₁₋₄ 烷基；

当 Y = N 时，R⁴ 独立地为氢、或 R^{1a1} 取代或未取代的 C₁₋₄ 烷基；R⁵ 不存在；

当 Y = C 时，R⁴ 和 R⁵ 独立地为氢、芳基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、-O-C₁₋₄ 烷基、氨基、C₁₋₄ 烷基取代氨基或-O-C₁₋₄ 烷基取代氨基，或者，R⁴ 和 R⁵ 与 Y 一起形成 0-3 个 R^{4a} 取代的 3 至 7 元饱和或部分不饱和的螺环，该环可任选含有 1-3 个独立地选自 N、C(=O)和/或 O 杂原子或基团；或者，R⁴ 和 R⁵ 与 Y 一起形成 0-3 个 R^{4a} 取代的 3 至 7 元环烷基，或，0-3 个 R^{4a} 取代的 3 至 7 元杂环烷基；所述的 3 至 7 元杂环烷基中，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，所述杂原子的个数为 1-3 个；

或者，R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R⁴ 和 R⁵ 中相邻的两个基团与连接的碳和 Y 一起形成 0-3 个 R^{4a} 取代的 3 至 7 元环烷基，或，0-3 个 R^{4a} 取代的 3 至 7 元杂环烷基；所述的 3 至 7 元杂环烷基中，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，所述杂原子的个数为 1-3 个；

R^{1a} 独立地为卤素、R^{1a1} 取代或未取代的 C₁₋₄ 烷氧基、R^{1a1} 取代或未取代的 C₁₋₄ 烷基、三氟甲基、-C(=O)OR^{1a2}、-NR^{1a2}R^{1a3}、-NHC(=O)R^{1a4}、或 R^{1a1} 取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基、；

R^{1b} 独立地为氢、或、R^{1a1} 取代或未取代的 C₁₋₄ 烷基；

R^{1c} 独立地为氢、-C(=O)OR^{1a2}、或、R^{1a1} 取代或未取代的 C₁₋₄ 烷基；

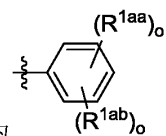
R^{4a} 独立地为氢、卤素、R^{1a1} 取代或未取代的 C₁₋₄ 烷氧基、R^{1a1} 取代或未取代的 C₁₋₄ 烷基、羟基、氨基或 C₁₋₄ 烷基氨基；

R^{1a1} 独立地为卤素或 C₁₋₄ 烷基；

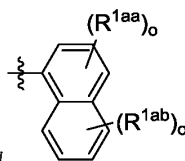
R^{1a2} 和 R^{1a3} 独立地为氢或 C₁₋₄ 烷基；

R^{1a4} 独立地为 C_{1-4} 烷基、取代或未取代的烯基、一个或两个 R^{1a1} 取代的 $-NHC(=O)H$ 、一个或两个 R^{1a1} 取代的 $-C(=O)NH_2$ 、酰胺、 C_{3-12} 单或多杂环基、或者、取代的 C_{3-12} 单或多杂环基；所述的取代的 C_{3-12} 单或多杂环基中的取代为独立地被一个或多个选自以下的取代基取代： R^{1a1} 、 $-OH$ 和 $=O$ ；当所述的取代为多个时，所述的取代基相同或不同。

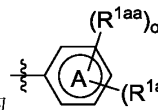
2、如权利要求 1 所述的式 (I) 所示的嘧啶并环化合物、其药学上可接受的盐、水合物、前药、



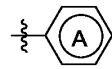
立体异构体或其溶剂化物，其特征在于，所述的 0-4 个 R^{1a} 取代的苯基为 $(R^{1aa})_o$ ，其中， o 独立地为 0、1、2、3 或 4，且 R^{1aa} 和 R^{1ab} 的总数为 0-4 个， R^{1aa} 和 R^{1ab} 的定义同 R^{1a} 所述；

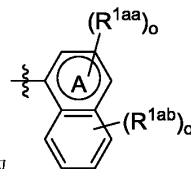


和/或，所述的 0-4 个 R^{1a} 取代的萘基为 $(R^{1aa})_o$ ，其中， o 独立地为 0、1、2、3 或 4，且 R^{1aa} 和 R^{1ab} 的总数为 0-4 个， R^{1aa} 和 R^{1ab} 的定义同 R^{1a} 所述；

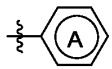


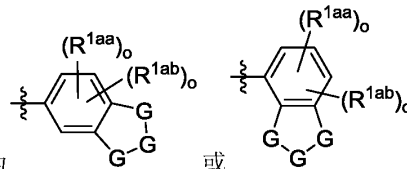
和/或，所述的 0-4 个 R^{1a} 取代的含有 1-4 个氮杂芳基为 $(R^{1aa})_o$ ；其中， o 独立地为 0、

1、2、3 或 4，且 R^{1aa} 和 R^{1ab} 的总数为 0-4 个， R^{1aa} 和 R^{1ab} 的定义同 R^{1a} 所述； 为所述的含有 1-4 个氮杂芳基；



和/或，所述的 0-4 个 R^{1a} 取代的含有 1-4 个氮杂萘芳基为 $(R^{1aa})_o$ ；其中， o 为 0、1、

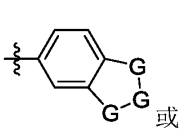
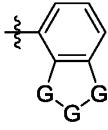
2、3 或 4，且 R^{1aa} 和 R^{1ab} 的总数为 0-4 个， R^{1aa} 和 R^{1ab} 的定义同 R^{1a} 所述； 为所述的含有 1-4 个氮杂芳基；

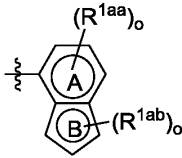


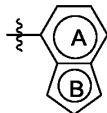
和/或，所述的 0-4 个 R^{1a} 取代或未取代的苯并杂环基为 $(R^{1aa})_o$ 或 $(R^{1ab})_o$ ；

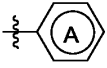
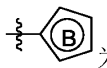
其中， G 独立地为 C 、 $C(=O)$ 、 N 、 S 或 O 杂原子或基团， o 为 0、1、2、3 或 4，且 R^{1aa} 和 R^{1ab} 的总数

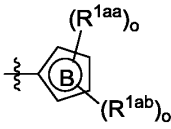
为 0-4 个, R^{1aa} 和 R^{1ab} 的定义同 R^{1a} 所述;

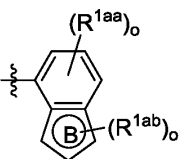
 或  为所述的苯并杂环基;

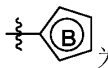
和/或, 所述的 0-4 个 R^{1a} 取代或未取代的含有 1-4 个氮杂芳并环基为 ; 其中, o 为 0、1、2、3 或 4, 且 R^{1aa} 和 R^{1ab} 的总数为 0-4 个, R^{1aa} 和 R^{1ab} 的定义同 R^{1a} 所述;

 为所述

的含有 1-4 个氮杂芳并环基, 其中  为含有 1-4 个氮杂芳基,  为含有 1-4 个 N、 NR^{1b} 、O 或 $S(O)_m$ 杂原子的杂芳基;

和/或, 所述的 0-4 个 R^{1a} 取代的含有 1-4 个 N、 NR^{1b} 、O 或 $S(O)_m$ 杂原子的杂芳基为 ;

或 ; 其中, o 为 0、1、2、3 或 4, 且 R^{1aa} 和 R^{1ab} 的总数为 0-4 个, R^{1aa} 和 R^{1ab} 的定义同 R^{1a} 所述;

 为含有 1-4 个 N、 NR^{1b} 、O 或 $S(O)_m$ 杂原子的杂芳基;

和/或, 在 R^{1c} 取代或未取代的 C_{1-8} 烷基和 R^{1c} 取代或未取代的 C_{1-8} 卤代烷基中, 所述的 C_{1-8} 烷基和 C_{1-8} 卤代烷基中的 C_{1-8} 烷基独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、仲丁基、异丁基、正戊基、1-乙基-丙基、1-甲基-丁基、2-甲基-1-丁基、3-甲基-1-丁基、新戊基、3-甲基-2-丁基、叔戊基、正己基或异己基;

和/或, 在 R^{1c} 取代或未取代的 C_{1-8} 卤代烷基中, 所述的 C_{1-8} 卤代烷基中的卤为氟、氯、溴或碘;

和/或, 在 R^{1c} 取代或未取代的 C_{1-8} 卤代烷基中, 所述的 C_{1-8} 卤代烷基中的卤代的个数为 1、2、3、4、5 或 6;

和/或, 在 R^{1a1} 取代或未取代的 C_{1-4} 烷基中, 所述的 C_{1-4} 烷基为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基;

和/或, 当 R^4 和/或 R^5 为芳基时, 所述的芳基为 C_6-C_{10} 芳基;

和/或, 当 R^4 和/或 R^5 为 C_{1-4} 烷基、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-4} 烷基取代氨基、或、 $-O-C_{1-4}$ 烷基取代氨基

时,所述的 C_{1-4} 烷基为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基;

和/或,当 R^4 和/或 R^5 为 C_{1-4} 烷氧基时,所述的 C_{1-4} 烷氧基为甲基氧基、乙基氧基、正丙基氧基、异丙基氧基、正丁基氧基、异丁基氧基、仲丁基氧基或叔丁基氧基;

和/或,在 R^4 和 R^5 与 Y 一起形成 0-3 个 R^{4a} 取代的 3 至 7 元环烷基中,所述的 3 至 7 元环烷基为环丁基、环戊基或环己基;

和/或,在 R^4 和 R^5 与 Y 一起形成 0-3 个 R^{4a} 取代的 3 至 7 元杂环烷基中,所述的 3 至 7 元杂环烷基为 5-6 元杂环烷基,所述的 5-6 元杂环烷基中,杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种,所述杂原子的个数为 1-2 个;

和/或,在 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 和 R^5 中相邻的两个基团与连接的碳和 Y 一起形成 0-3 个 R^{4a} 取

代的 3 至 7 元环烷基中,所述的 3 至 7 元环烷基为 ;

和/或,当 R^{1a} 、 R^{1a1} 和 R^{4a} 中的一个或多个独立地为卤素时,所述的卤素为氟、氯、溴或碘;

和/或,在 R^{1a1} 取代或未取代的 C_{1-4} 烷氧基中,所述的 C_{1-4} 烷氧基为甲基氧基、乙基氧基、正丙基氧基、异丙基氧基、正丁基氧基、异丁基氧基、仲丁基氧基或叔丁基氧基;

和/或,在 R^{1a1} 取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基中,所述的 C_{3-8} 环烷基为环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基或环辛基;

和/或,当 R^{1a1} 、 R^{1a2} 、 R^{1a3} 和 R^{1a4} 中的一个或多个独立地为 C_{1-4} 烷基时,所述的 C_{1-4} 烷基可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基;

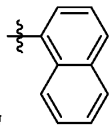
和/或,当 R^{4a} 为 C_{1-4} 烷基氨基时,所述的 C_{1-4} 烷基为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基;

和/或,在取代或未取代的烯基中,所述的烯基为 C_2-C_{10} 烯基;

和/或,所述的酰胺为 $-C(=O)NH_2$ 或 $-NHC(=O)H$;

和/或,所述的 C_{3-12} 单或多杂环基中、或者、取代的 C_{3-12} 单或多杂环基中的 C_{3-12} 单或多杂环基中,杂原子选自氮、氧和硫中的一种或多种,杂原子个数为 1-4 个。

3、如权利要求 2 所述的式 (I) 所示的嘧啶并环化合物、其药学上可接受的盐、水合物、前药、

立体异构体或其溶剂化物,其特征在于,在所述的 0-4 个 R^{1a} 取代的萘基中,所述的萘基为 ;

和/或,在所述的 0-4 个 R^{1a} 取代的含有 1-4 个氮杂芳基中,所述的含有 1-4 个氮杂芳基为吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或哒嗪基;

和/或,在所述的 0-4 个 R^{1a} 取代的含有 1-4 个氮杂萘芳基中,所述的含有 1-4 个氮杂萘芳基为喹啉基;

和/或,在所述的 0-4 个 R^{1a} 取代或未取代的苯并杂环基中,所述的苯并杂环基为 2,3-二氢苯并呋喃基或吲哚基;

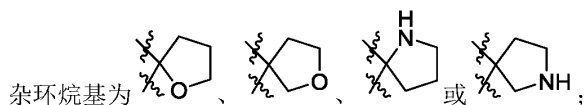
和/或, 在所述的 0-4 个 R^{1a} 取代或未取代的含有 1-4 个氮杂芳并环基中, 所述的含有 1-4 个氮杂芳并环基为 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶;

和/或, 在所述的 0-4 个 R^{1a} 取代的含有 1-4 个 N、 NR^{1b} 、O 或 $S(O)_m$ 杂原子的杂芳基中, 所述的含有 1-4 个 N、 NR^{1b} 、O 或 $S(O)_m$ 杂原子的杂芳基为咪唑基、噻唑基、噁唑基、噻二唑基或苯并噻唑基;

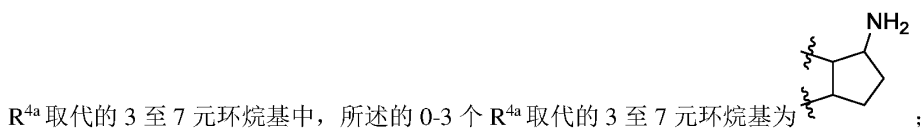
和/或, 当 R^4 和/或 R^5 为芳基时, 所述的芳基为苯基或萘基,

和/或, R^4 和 R^5 中所述的 C_{1-4} 烷基取代氨基, 或者, R^{4a} 中所述的 C_{1-4} 烷基氨基为 $NH(CH_3)$;

和/或, 在所述的 R^4 和 R^5 与 Y 一起形成 0-3 个 R^{4a} 取代的 3 至 7 元杂环烷基中, 所述的 3 至 7 元



和/或, 在所述的 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 和 R^5 中相邻的两个基团与连接的碳和 Y 一起形成 0-3 个



和/或, 在取代或未取代的烯基中, 所述的烯基为乙烯基、1-丙烯基、烯丙基、丁-1-烯基、丁-2-烯基、戊-1-烯基或戊-1,4-二烯基;

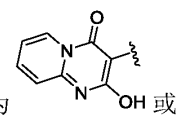
和/或, 所述的 $-C(=O)OR^{1a2}$ 为 $-C(=O)OCH_3$;

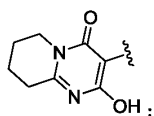
和/或, 所述的 $NR^{1a2}R^{1a3}$ 为 $-NH_2$ 或 $N(CH_3)_2$;

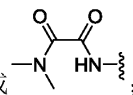
和/或, 所述的两个 R^{1a1} 取代的 $-C(=O)NH_2$ 为 $-C(=O)N(CH_3)_2$;

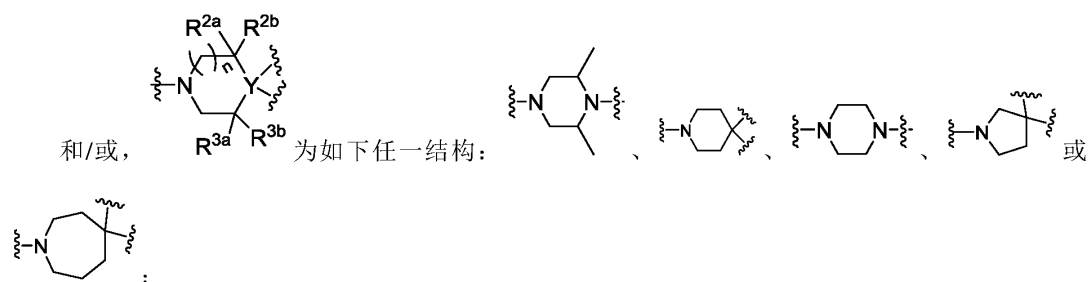
和/或, 所述的 C_{3-12} 单或多杂环基、或者、取代的 C_{3-12} 单或多杂环基中的 C_{3-12} 单或多杂环基为单环或二环杂环基, 杂原子选自氮、氧和硫中的一种或多种, 杂原子个数为 1-2 个。

4、如权利要求 3 所述的式 (I) 所示的嘧啶并环化合物、其药学上可接受的盐、水合物、前药、

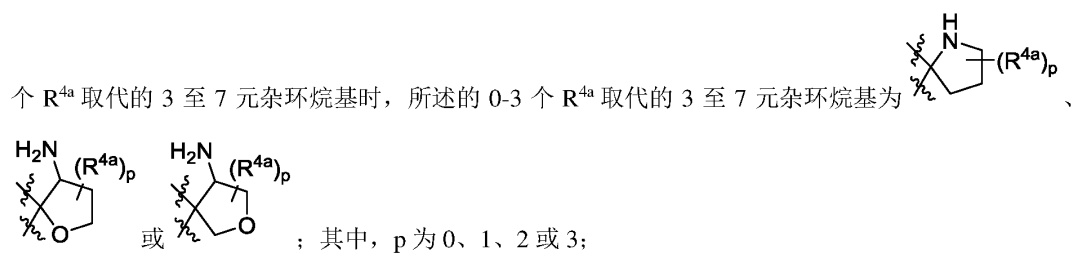
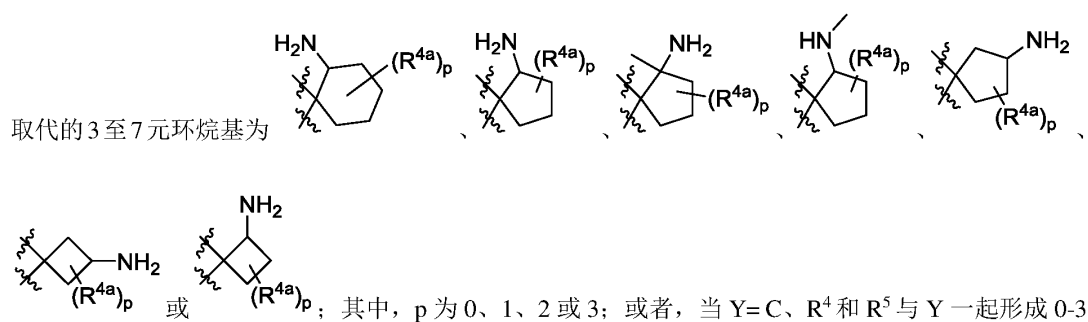
立体异构体或其溶剂化物, 其特征在于, 所述的取代的 C_{3-12} 单或多杂环基为  或

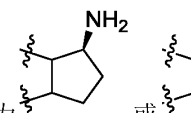
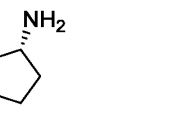


和/或, 所述的 $NHC(=O)R^{1a4}$ 为 $-NHC(=O)CH_3$ 或  ;

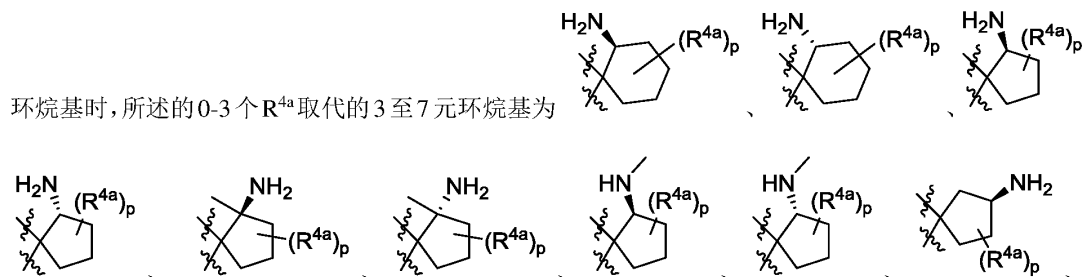


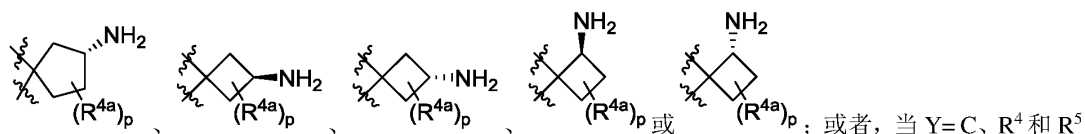
和/或，当 Y = C、R⁴ 和 R⁵ 与 Y 一起形成 0-3 个 R^{4a} 取代的 3 至 7 元环烷基时，所述的 0-3 个 R^{4a}



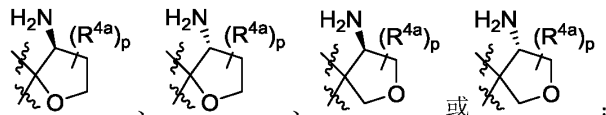
和/或，在所述的 R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R⁴ 和 R⁵ 中相邻的两个基团与连接的碳和 Y 一起形成 0-3 个 R^{4a} 取代的 3 至 7 元环烷基中，所述的 0-3 个 R^{4a} 取代的 3 至 7 元环烷基为  或 。

5、如权利要求 4 所述的式 (I) 所示的嘧啶并环化合物、其药学上可接受的盐、水合物、前药、立体异构体或其溶剂化物，其特征在于，当 Y = C、R⁴ 和 R⁵ 与 Y 一起形成 0-3 个 R^{4a} 取代的 3 至 7 元

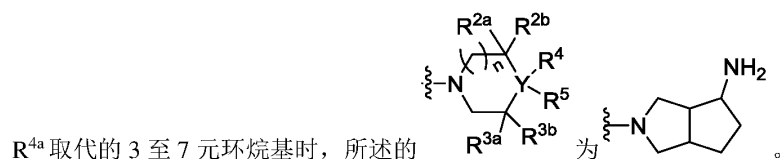




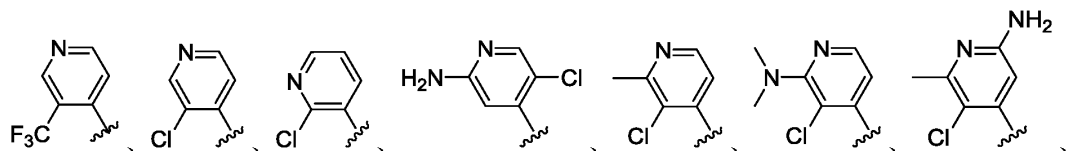
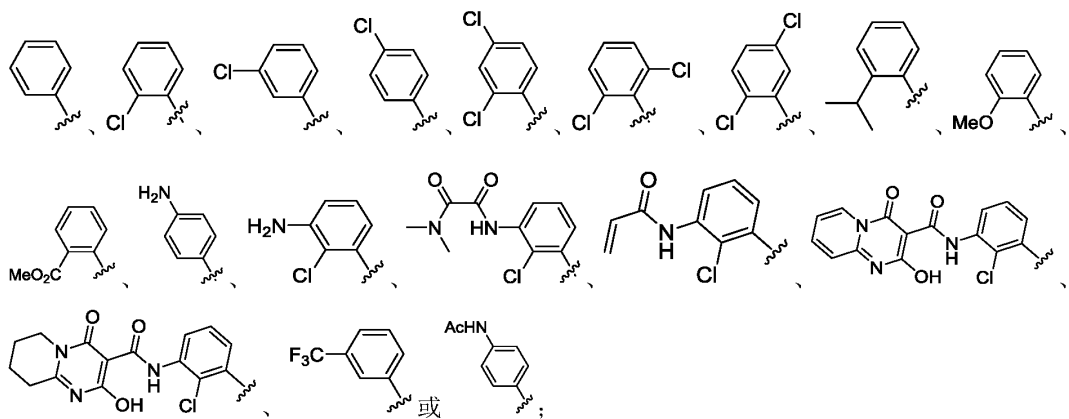
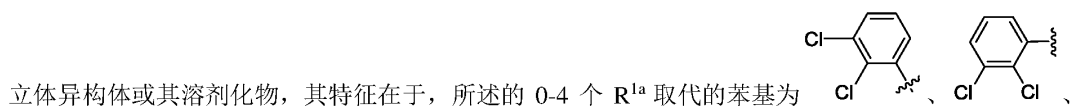
与 Y 一起形成 0-3 个 R^{4a} 取代的 3 至 7 元杂环烷基时, 所述的 0-3 个 R^{4a} 取代的 3 至 7 元杂环烷基为

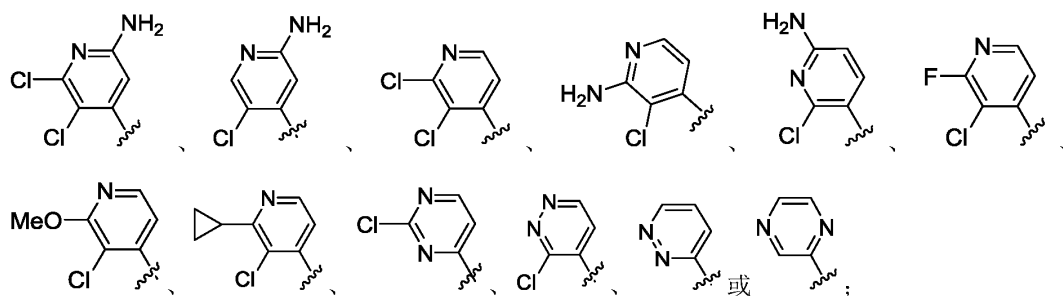


和/或, 当所述的 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 和 R^5 中相邻的两个基团与连接的碳和 Y 一起形成 0-3 个

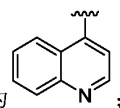


6、如权利要求 5 所述的式 (I) 所示的嘧啶并环化合物、其药学上可接受的盐、水合物、前药、

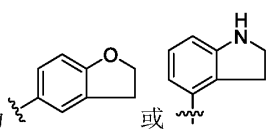




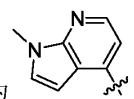
和/或, 所述的 0-4 个 R^{1a} 取代的含有 1-4 个氮杂萘芳基为



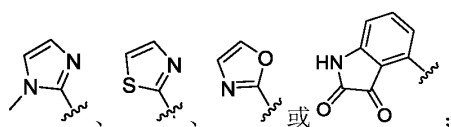
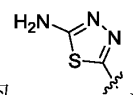
和/或, 所述的 0-4 个 R^{1a} 取代或未取代的苯并杂环基为



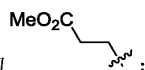
和/或, 所述的 0-4 个 R^{1a} 取代或未取代的含有 1-4 个氮杂芳并环基为



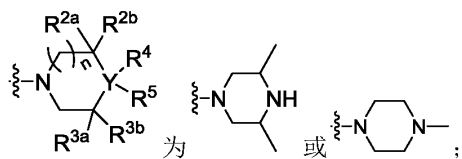
和/或, 所述的 0-4 个 R^{1a} 取代的含有 1-4 个 N、 NR^{1b} 、O 或 $S(O)_m$ 杂原子的杂芳基为



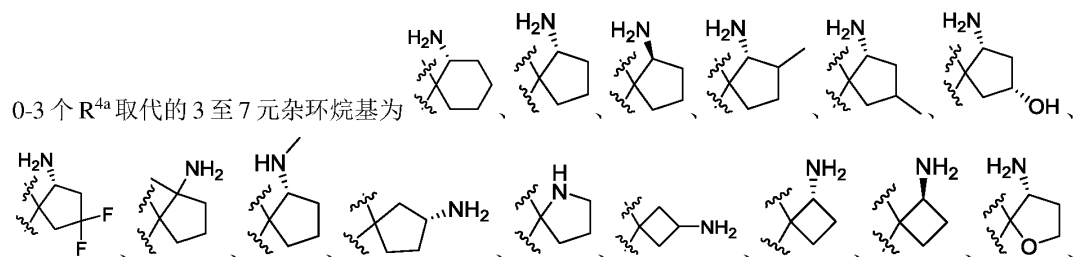
和/或, 所述的 R^{1c} 取代的 C_{1-8} 烷基为

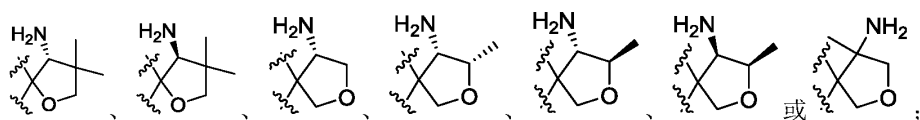


和/或, 当 $Y = N$ 时,

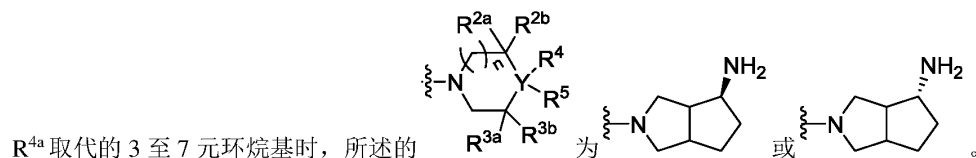


和/或, 当 $Y = C$ 、所述的 R^4 和 R^5 与 Y 一起形成 0-3 个 R^{4a} 取代的 3 至 7 元杂环烷基时, 所述的

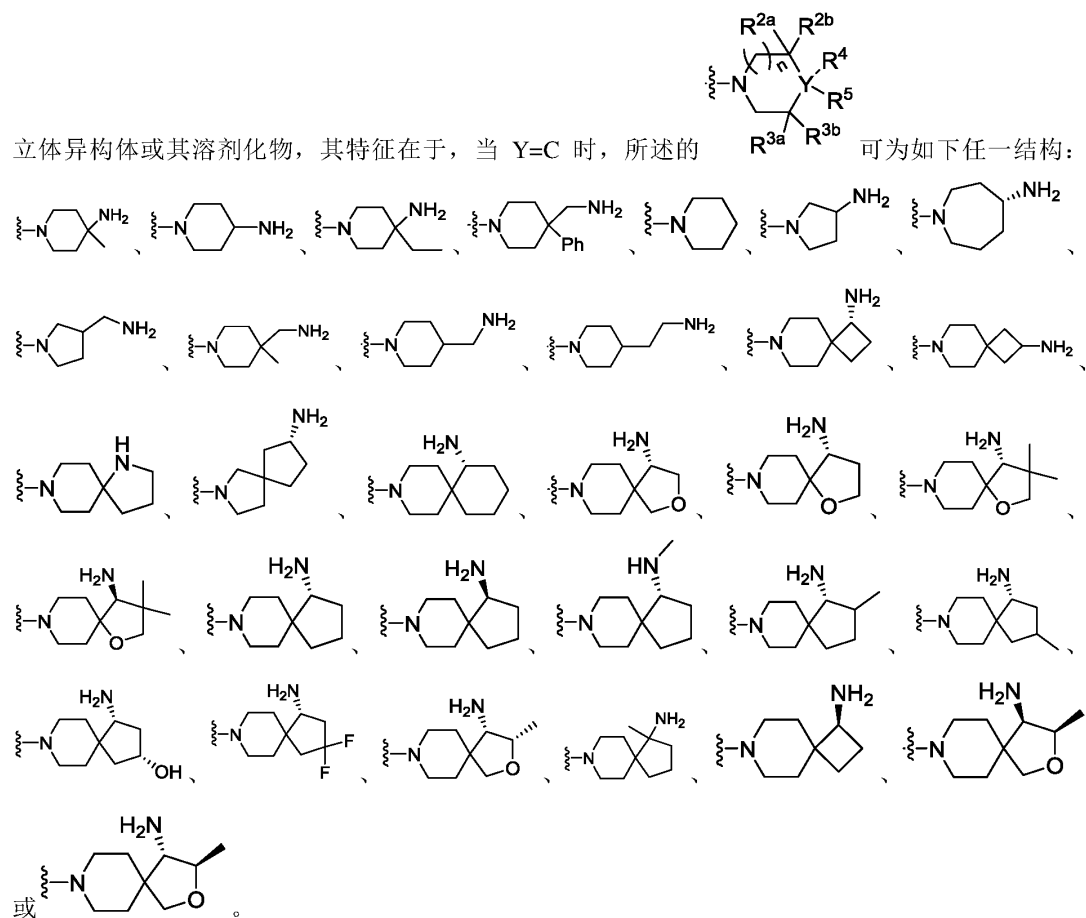




和/或, 当所述的 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 和 R^5 中相邻的两个基团与连接的碳和 Y 一起形成 0-3 个



7、如权利要求 6 所述的式 (I) 所示的噻啶并环化合物、其药学上可接受的盐、水合物、前药、



8、如权利要求 1 所述的式 (I) 所示的噻啶并环化合物、其药学上可接受的盐、水合物、前药、立体异构体或其溶剂化物, 其特征在于, 所述的式 (I) 所示的噻啶并环化合物中, Z_1 、 Z_2 同时为 C 或其中之一为 N;

X 独立地为 S 或不存在;

Y 独立地为 C 或 N;

n 独立地为 0、1 或 2;

R^1 独立地为 0 至 4 个 R^{1a} 取代的苯基、0 至 4 个 R^{1a} 取代的含有 1-4 个氮杂芳基、0 至 4 个 R^{1a} 取代的萘基、0 至 4 个 R^{1a} 取代的含有 1-4 个氮杂萘芳基、0 至 4 个 R^{1a} 取代或未取代的苯并杂环、0 至 4 个 R^{1a} 取代或未取代的含有 1-4 个氮杂芳并环、0 至 4 个 R^{1a} 取代的含有 1-4 个 N、 NR^{1b} 、O 或 $S(O)_m$ 等杂原子的杂芳环、 R^{1c} 取代或未取代的 C_{1-8} 烷基、 R^{1c} 取代或未取代的 C_{1-8} 卤代烷基；其中 m 选自 0、1 和 2；

R^{1a} 独立地为卤素、 R^{1a1} 取代或未取代的 C_{1-4} 烷氧基、 R^{1a1} 取代或未取代的 C_{1-4} 烷基、三氟甲基、 $C(=O)OR^{1a2}$ 、 $NR^{1a2}R^{1a3}$ 、 $NHC(=O)R^{1a4}$ 、 R^{1a1} 取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基； R^{1a1} 独立地为卤素或 C_{1-4} 烷基； R^{1a2} 、 R^{1a3} 独立地为氢、 C_{1-4} 烷基； R^{1a4} 独立地为 C_{1-4} 烷基、取代或未取代的烯基、酰胺、 C_{3-12} 单或多杂环；

R^{1b} 独立地为氢、 R^{1a1} 取代或未取代的 C_{1-4} 烷基；

R^{1c} 独立地为氢、 $-C(=O)OR^{1a2}$ 、 R^{1a1} 取代或未取代的 C_{1-4} 烷基；

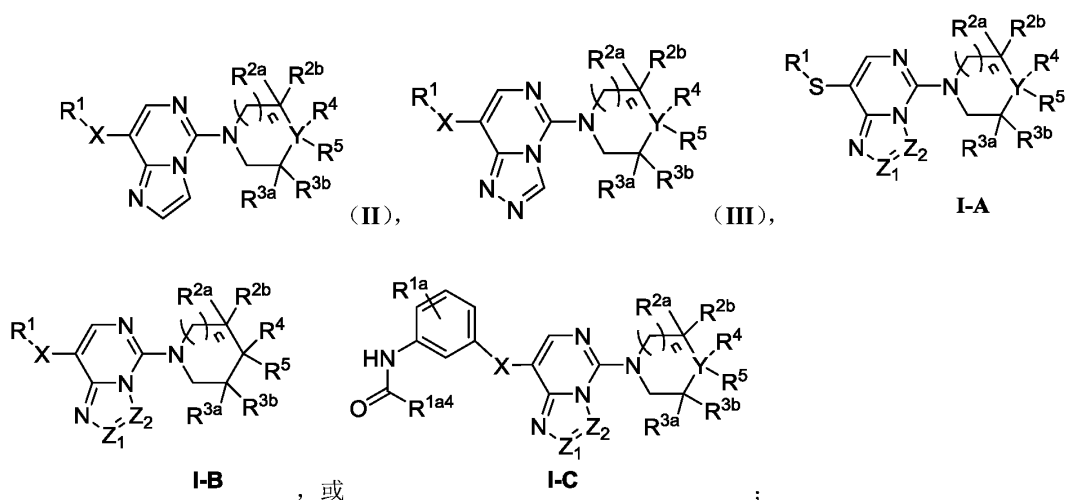
R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 独立地为氢、 R^{1a1} 取代或未取代的 C_{1-4} 烷基；

当 $Y=N$ 时， R^4 独立地为氢、 R^{1a1} 取代或未取代的 C_{1-4} 烷基； R^5 不存在；

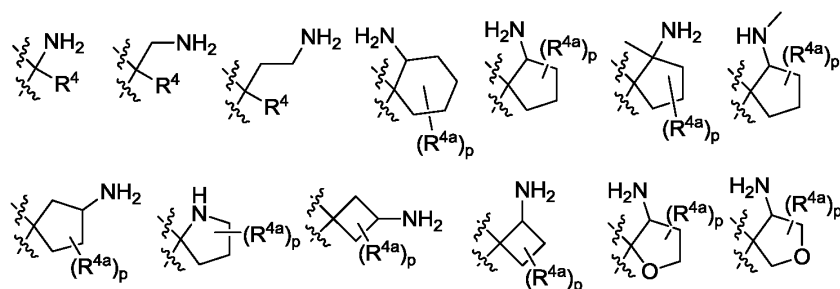
当 $Y=C$ 时， R^4 、 R^5 独立地为氢、芳基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、氨基、 C_{1-4} 烷基取代氨基、 $-O-C_{1-4}$ 烷基取代氨基，或者 R^4 和 R^5 与 Y 一起形成 0 至 3 个 R^{4a} 取代的 3 至 7 元饱和或部分不饱和的螺环，该环可任选含有 1 至 3 个独立地选自 N、 $C(=O)$ 和/或 O 等杂原子或基团；

R^{4a} 独立地为氢、卤素、 R^{1a1} 取代或未取代的 C_{1-4} 烷氧基、 R^{1a1} 取代或未取代的 C_{1-4} 烷基、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基。

9、如权利要求 8 所述的式 (I) 所示的嘧啶并环化合物、其药学上可接受的盐、水合物、前药、立体异构体或其溶剂化物，其特征在于，所述的式 (I) 所示的嘧啶并环化合物为如式(II)，式(III)，式 (I-A)，式 (I-B)，或式 (I-C) 所示，

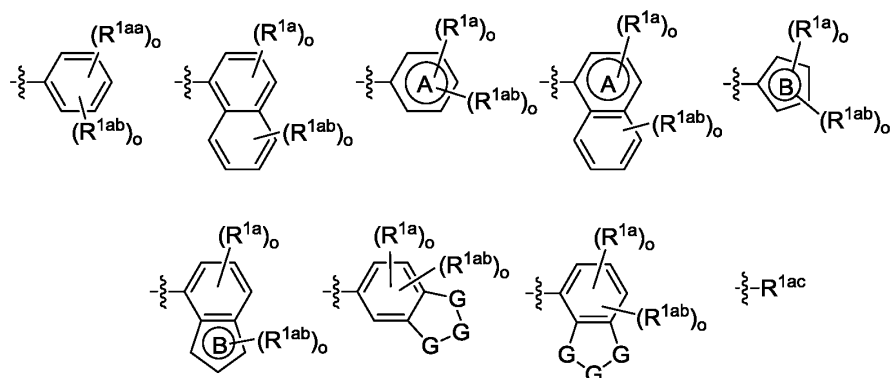


式 (I-B) 中， R^4 、 R^5 与连接碳一起，选自以下结构：



其中, p 为 0、1、2 或 3。

10、如权利要求 8 所述的式 (I) 所示的嘧啶并环化合物、其药学上可接受的盐、水合物、前药、立体异构体或其溶剂化物, 其特征在于, 其中 R^1 选自以下结构:



; 其中, o 为

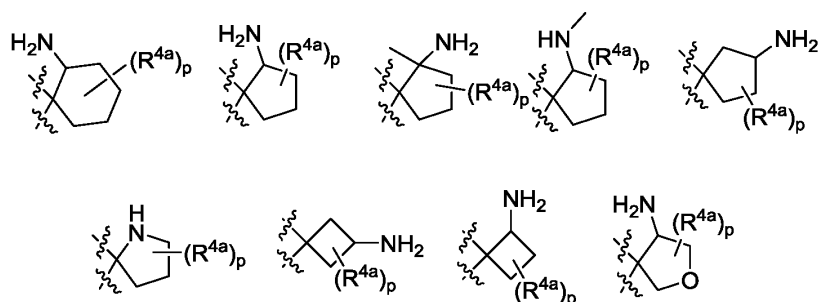
0、1、2、3 或 4; 环 A 为含有 1 至 4 个 N 原子的杂芳基; 环 B 为含有 1 至 4 个 N、S、O 等杂原子的杂芳基; G 独立地为 C、C(=O)、N、S 或 O 等杂原子或基团; R^{1a} 、 R^{1ab} 独立地为如权利要求 1 定义的 R^{1a} ; R^{1ac} 独立地为 R^{1c} 取代或未取代的 C_{1-8} 烷基、 R^{1c} 取代或未取代的 C_{1-8} 卤代烷;

和/或, R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 独立地为氢或甲基;

和/或, 当 $Y=N$ 时, R^4 独立地为氢或甲基; R^5 不存在;

和/或, 当 $Y=C$ 时, R^4 和 R^5 独立地为氢、甲基、乙基、苯基、氨基、甲基氨基或乙基氨基;

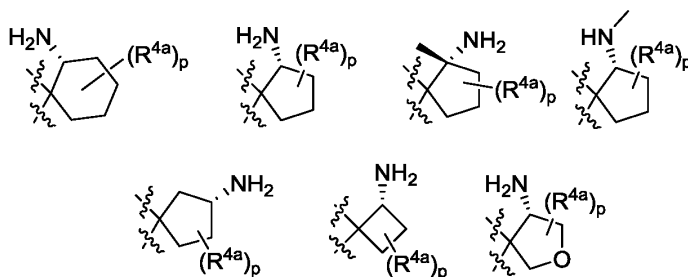
和/或, 当 $Y=C$ 时, R^4 和 R^5 与 Y 一起形成的环选自以下结构:



其中, p 为 0、1、2 或 3; R^{4a} 如权利要求 1 定义。

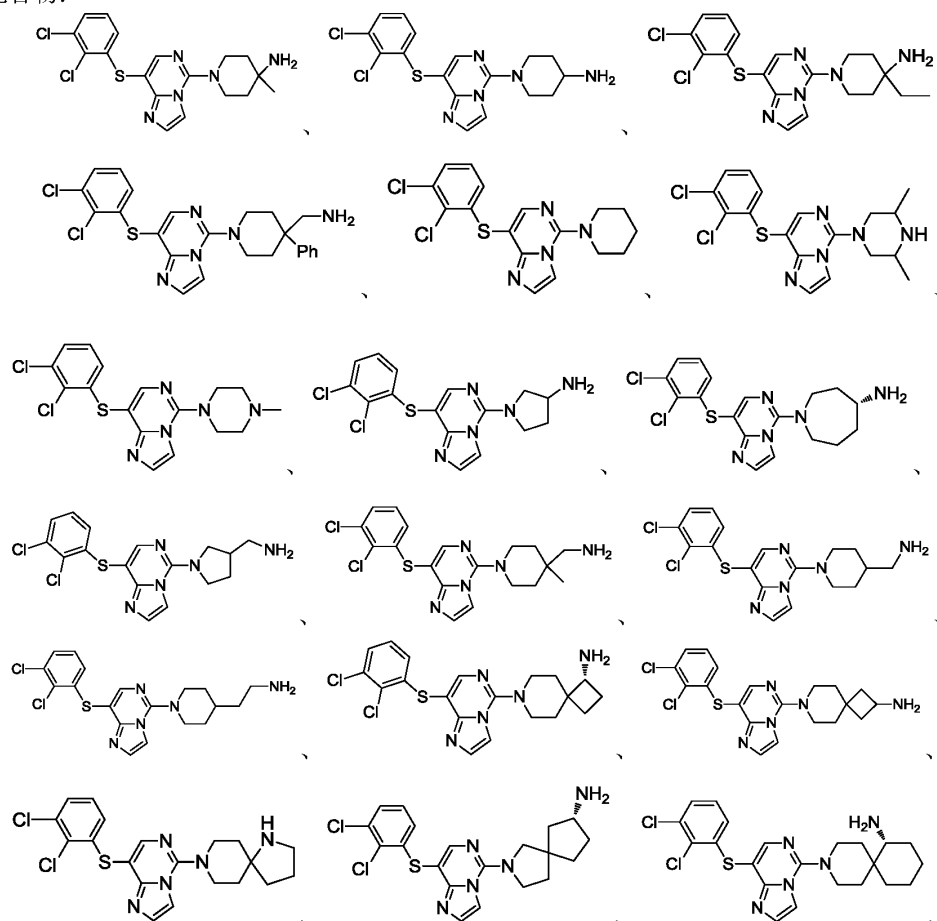
11、如权利要求 8 所述的式 (I) 所示的嘧啶并环化合物、其药学上可接受的盐、水合物、前药、

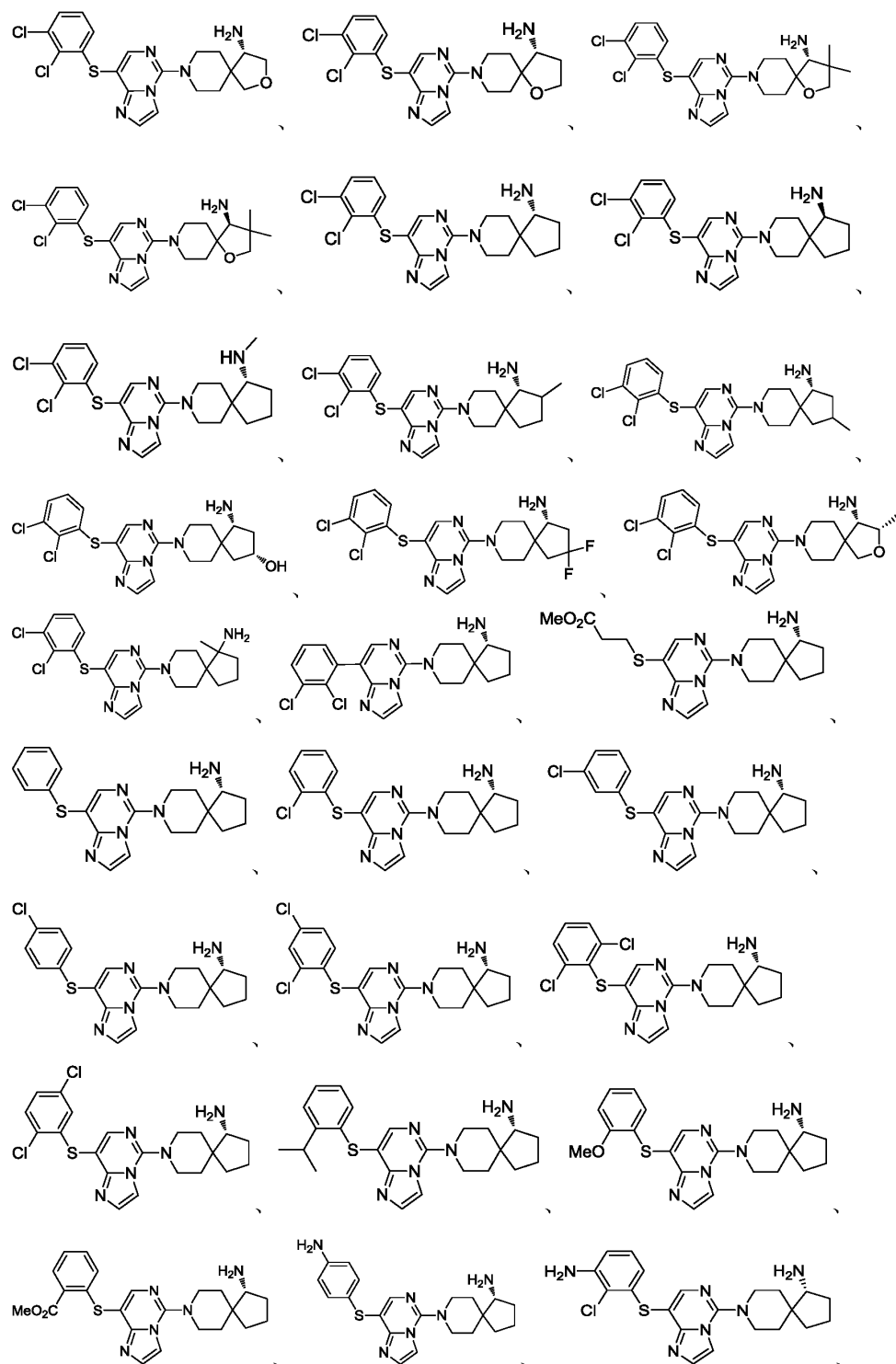
立体异构体或其溶剂化物，其特征在于，当 $Y = C$ 时， R^4 和 R^5 与 Y 一起形成的环为以下构型：

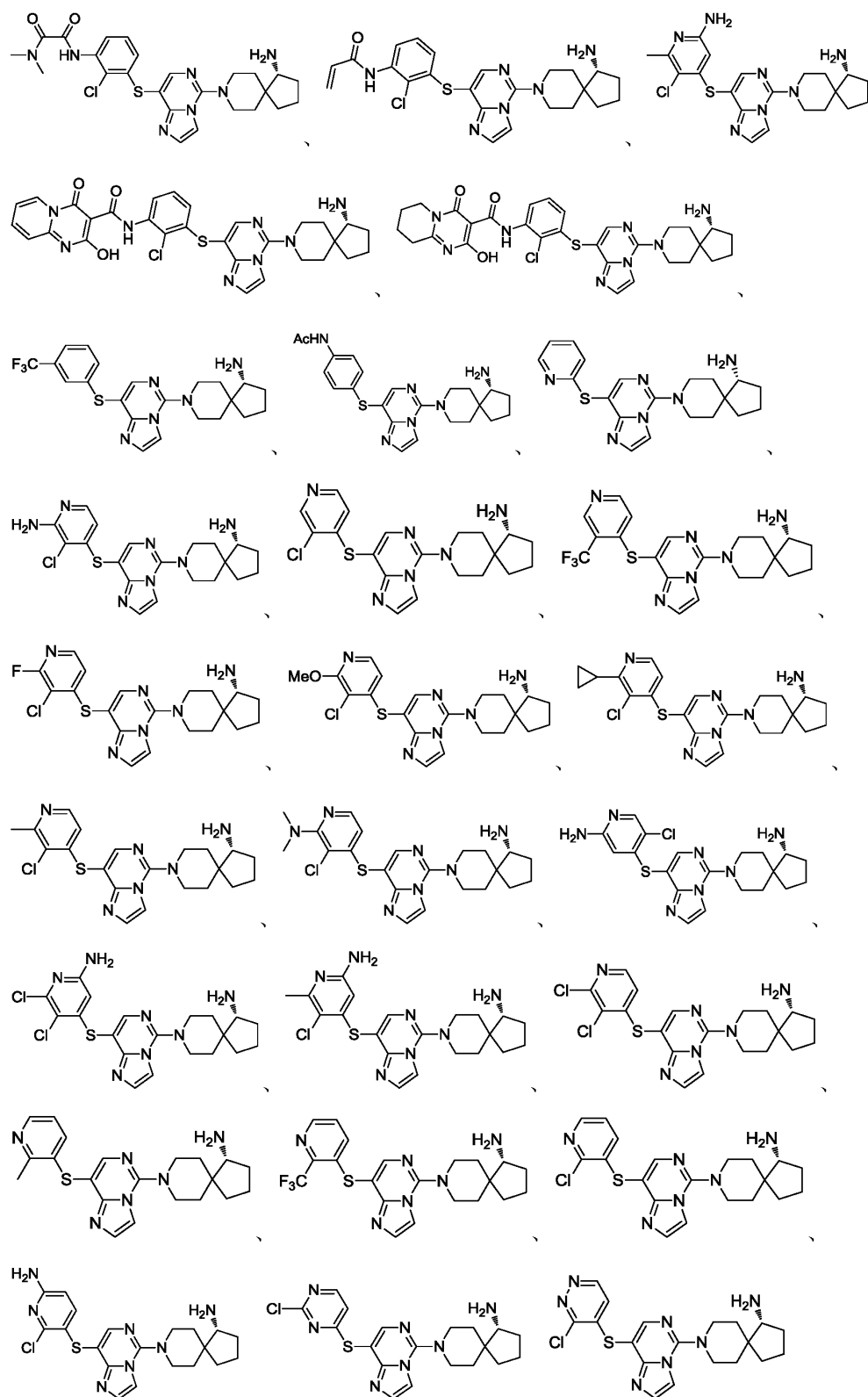


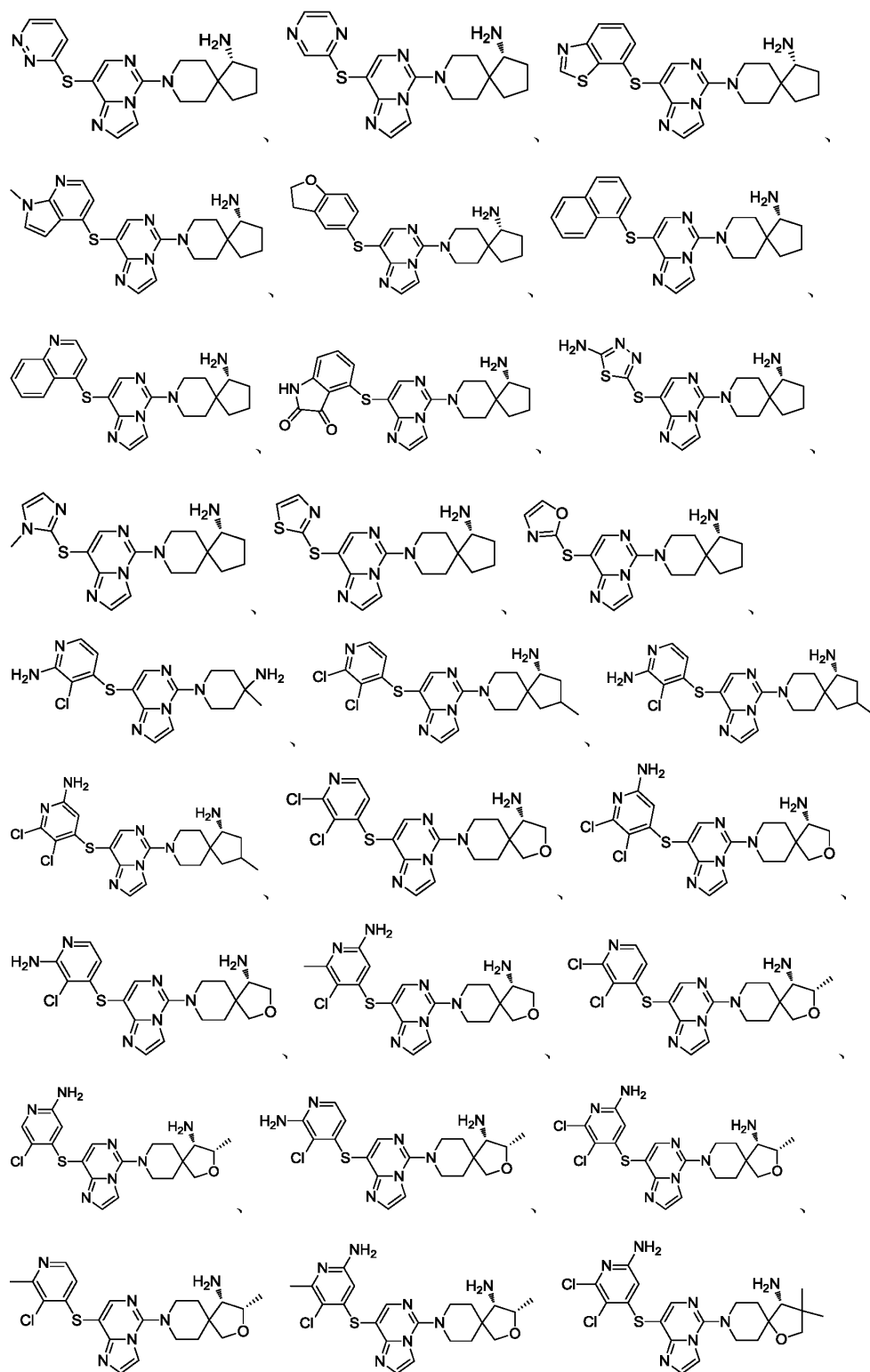
其中， p 为 0、1、2 或 3； R^{4a} 如权利要求 1 定义。

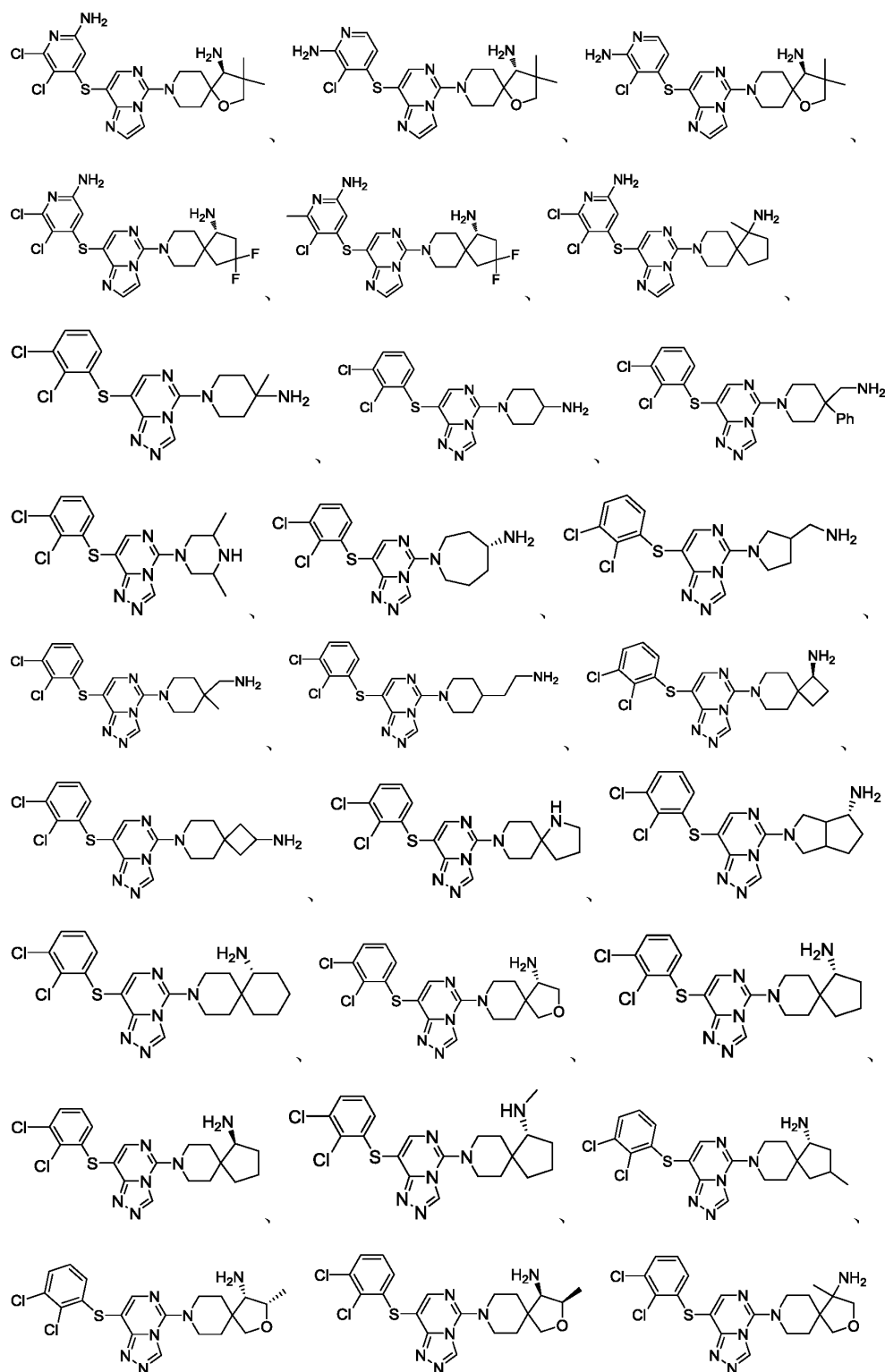
12、如权利要求 1~11 任一项所述的式 (I) 所示的嘧啶并环化合物、其药学上可接受的盐、水合物、前药、立体异构体或其溶剂化物，其特征在于，所述的式 (I) 所示的嘧啶并环化合物选自下列任一化合物：

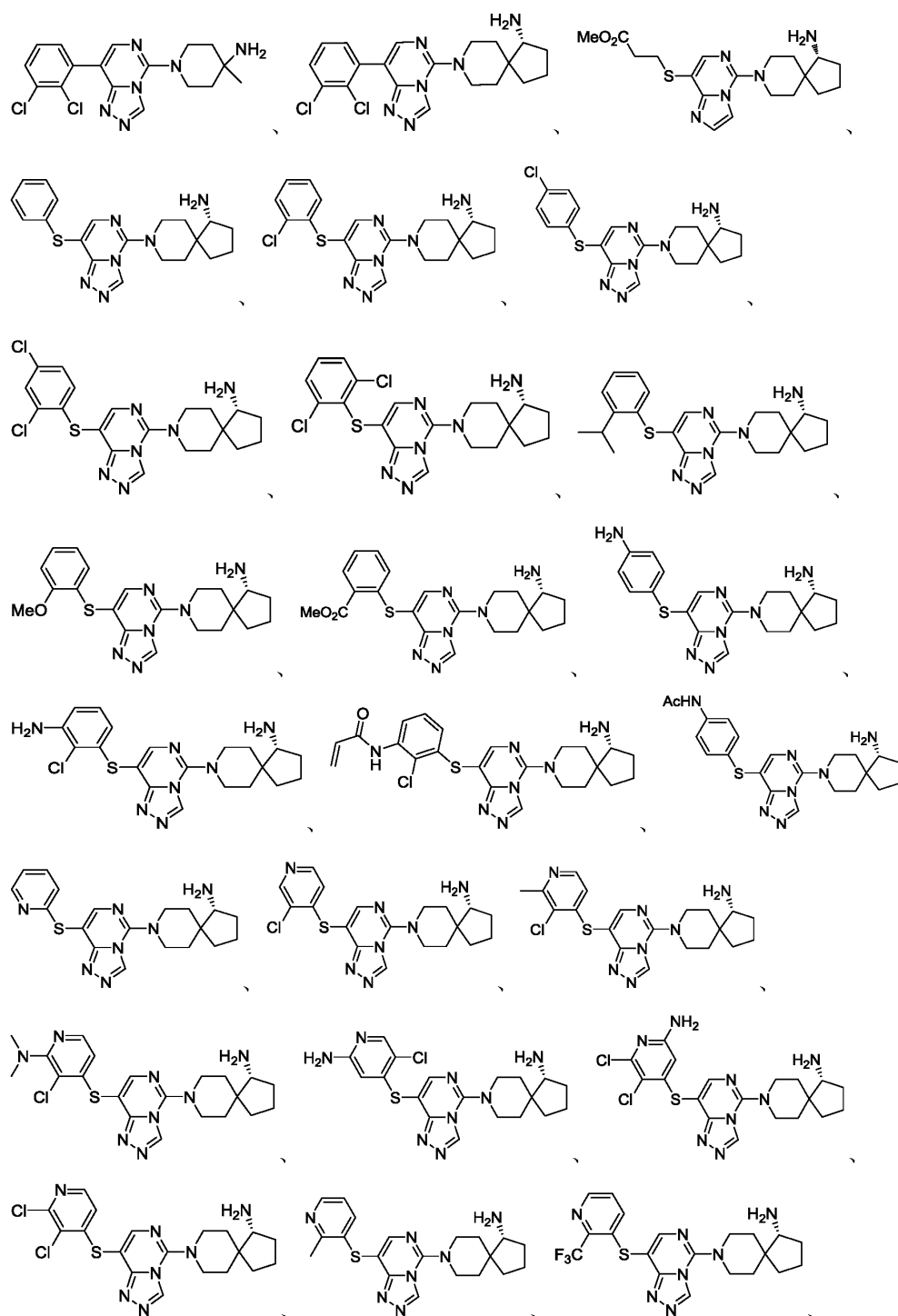


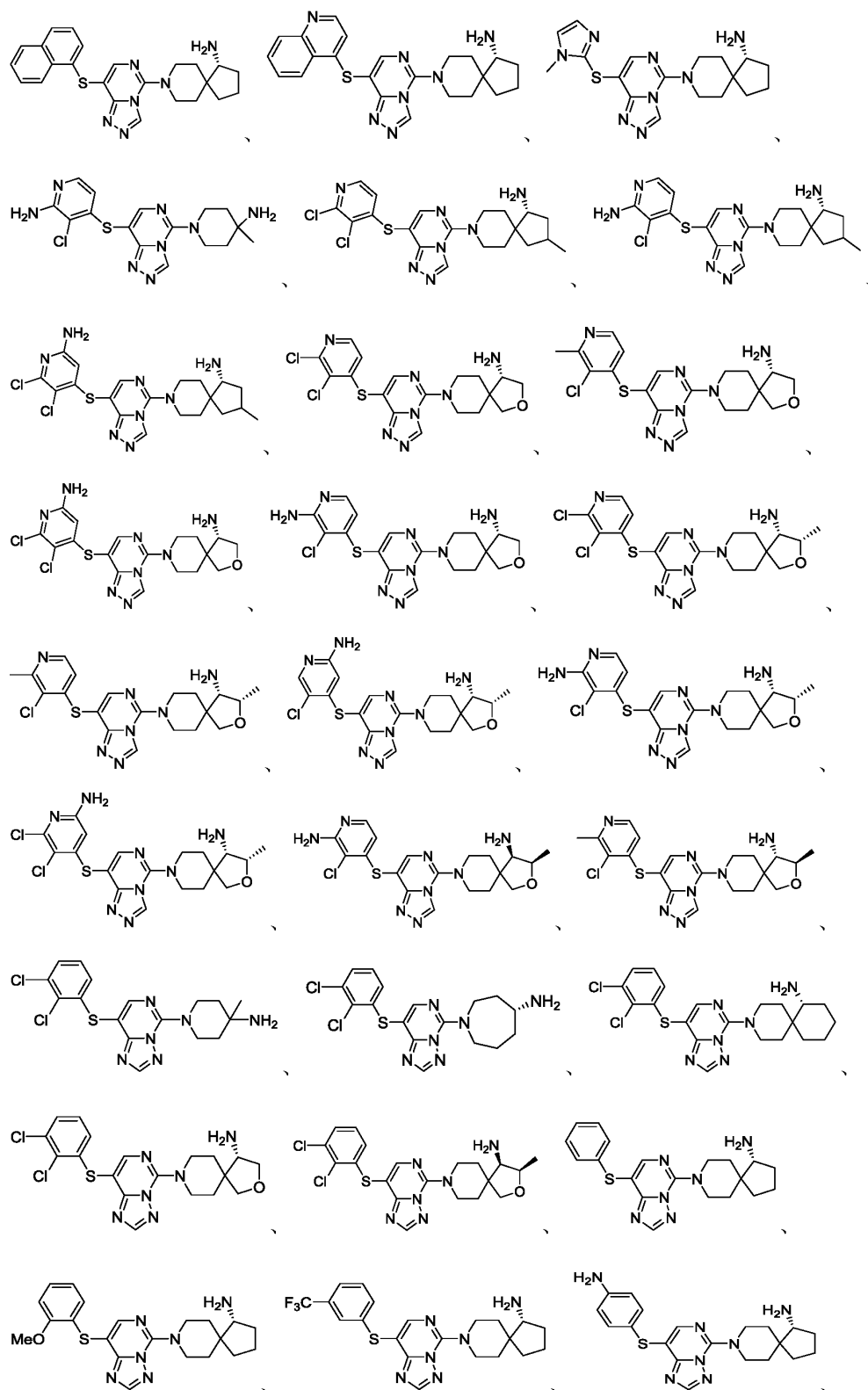


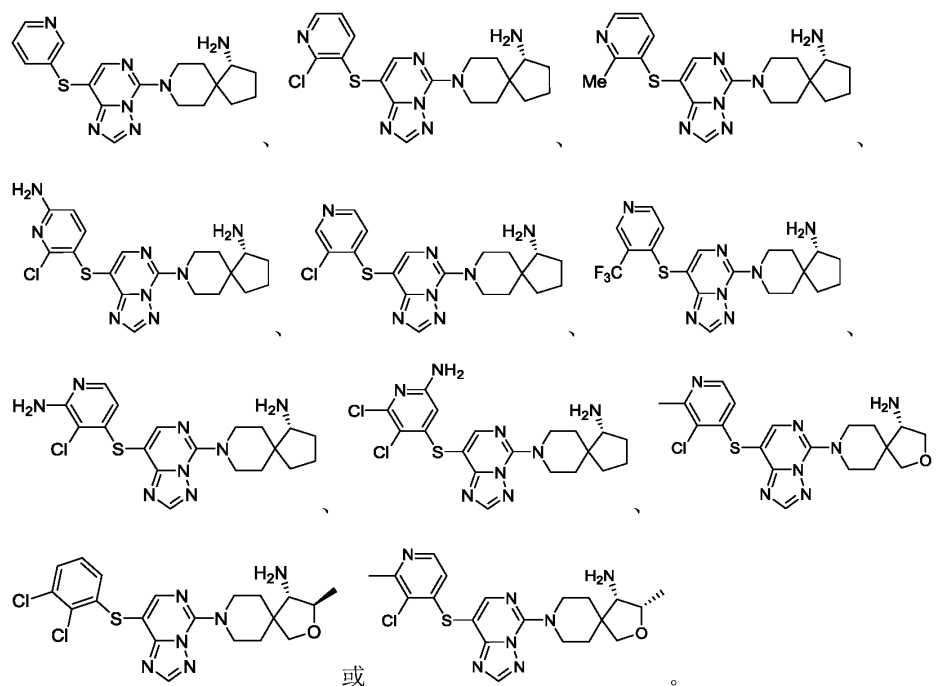








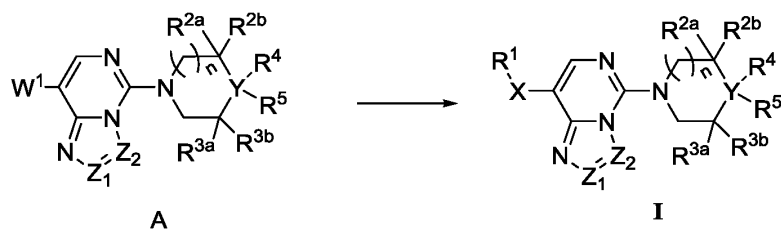




13、一种如权利要求 1-12 任一项所述的式 (I) 所示的嘧啶并环化合物、其药学上可接受的盐、水合物、前药、立体异构体或其溶剂化物的同位素标记化合物，所述同位素选自 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 和 ^{125}I 。

14、一种如权利要求 1-12 任一项所述的式 (I) 所示的嘧啶并环化合物的制备方法，其包括如下任一方案：

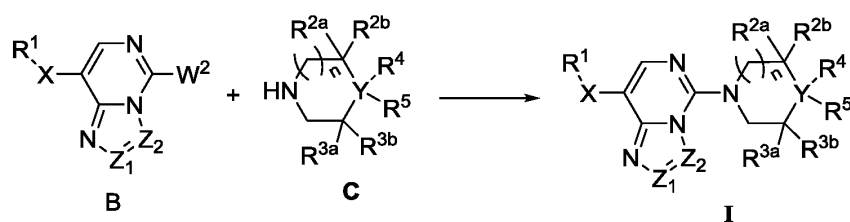
方案一，其包括如下步骤：将如式 A 所示的卤代中间体化合物与化合物 F 进行如下所示的偶联反应后得到如式 (I) 所示的嘧啶并环化合物即可，反应方程式如下：



其中，当 X 不存在时，化合物 F 表述 R1 的硼酸、硫醇或硫钠；当 X 为 S 时，化合物 F 为硫醇或硫钠；

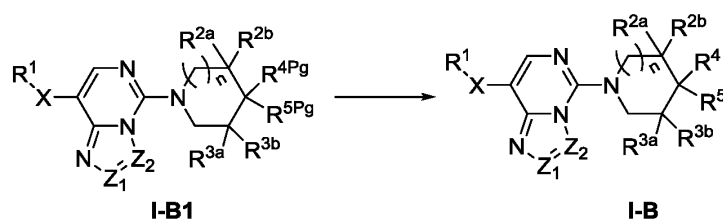
W^1 代表卤素；

方案二，其包括如下步骤：将如式 B 所示的中间体与如式 C 所示的胺进行如下所示的取代反应后得到如式 (I) 所示的嘧啶并环化合物，反应方程式如下：

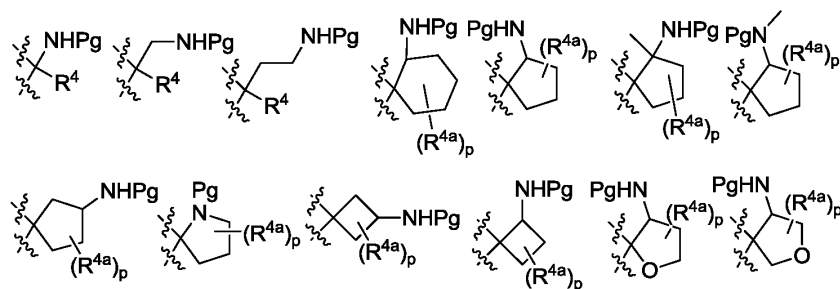


其中, W^2 代表卤素;

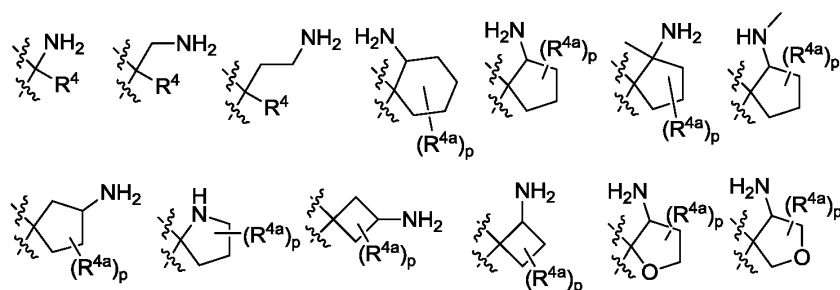
方案三, 当如式 (I) 所示的嘧啶并环化合物为式 (I-B) 所示的嘧啶并环化合物时, 其包括如下步骤: 在酸性或碱性条件下, 脱除如式 I-B1 所示的中间体的氨基保护基 Pg 得到如式 (I-B) 所示的嘧啶并环化合物, 反应方程式如下:



其中, R^{4Pg} 、 R^{5Pg} 与连接碳一起, 选自以下结构:

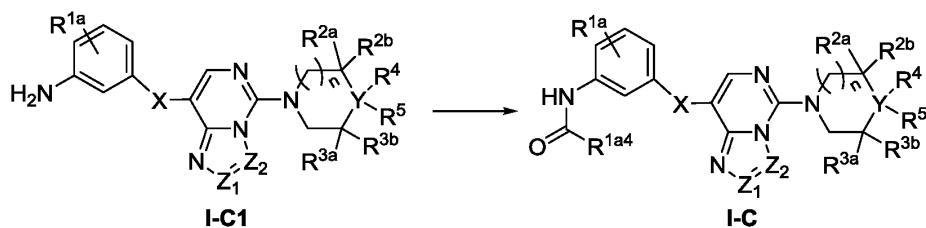


R^4 、 R^5 与连接碳一起, 选自以下结构:

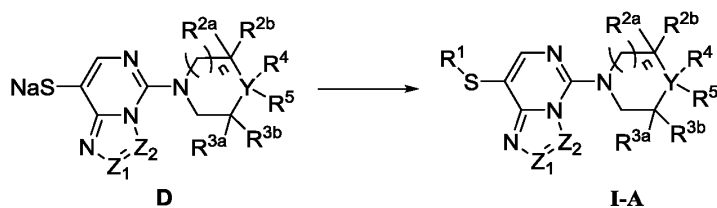


Pg 选自为保护基 Boc、Ac 或 $S(=O)Bu$; p 为 0、1、2 或 3;

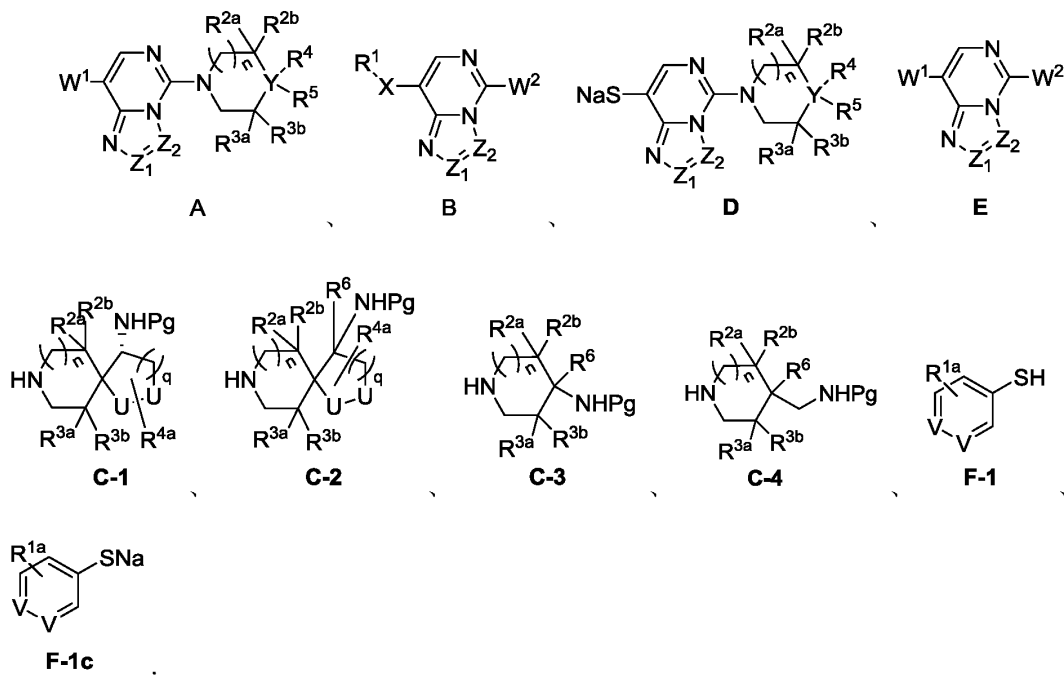
方案四, 当如式 (I) 所示的嘧啶并环化合物为式 (I-C) 所示的嘧啶并环化合物时, 其包括如下步骤: 将如式 I-C1 所示的中间体进行如下所示的氨基酰基化后得到如式 (I-C) 所示的嘧啶并环化合物, 反应方程式如下:



方案五，当如式 (I) 所示的嘧啶并环化合物为如式 (I-A) 所示的嘧啶并环化合物时，其包括如下步骤：将如式 D 所示的硫钠中间体化合物与卤代物 R^1-W^1 进行如下所示的偶联反应得到如式 (I-A) 所示的嘧啶并环化合物，反应方程式如下：

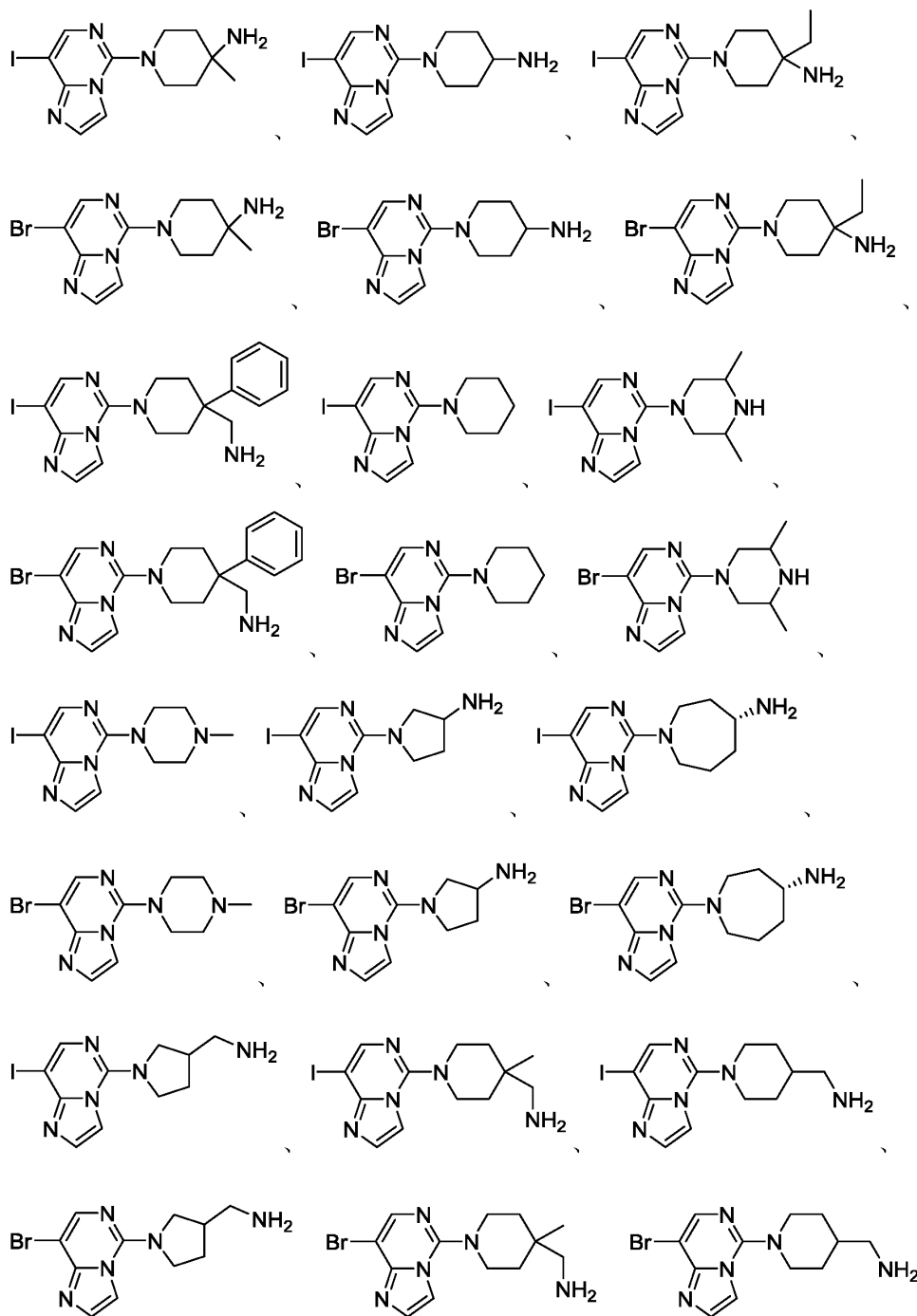


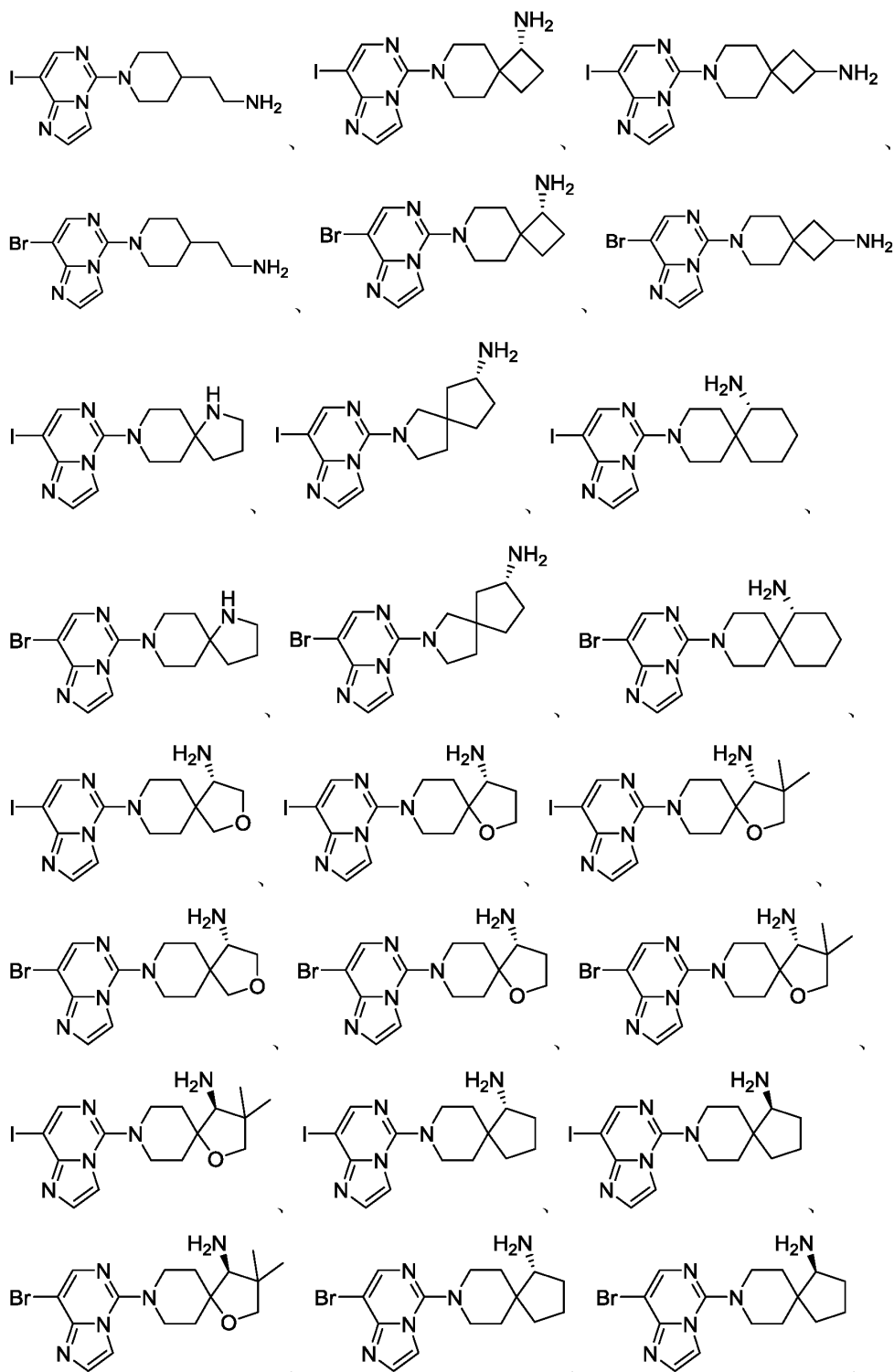
15、一种如式 A 所示的化合物、如式 B 所示的化合物、如式 D 所示的化合物、如式 B-II 所示的化合物、如式 E 所示的化合物、如式 C-1 所示的化合物、如式 C-2 所示的化合物、如式 C-3 所示的化合物、如式 C-4 所示的化合物、如式 F-1 所示的化合物、如式 F-1c 所示的化合物，

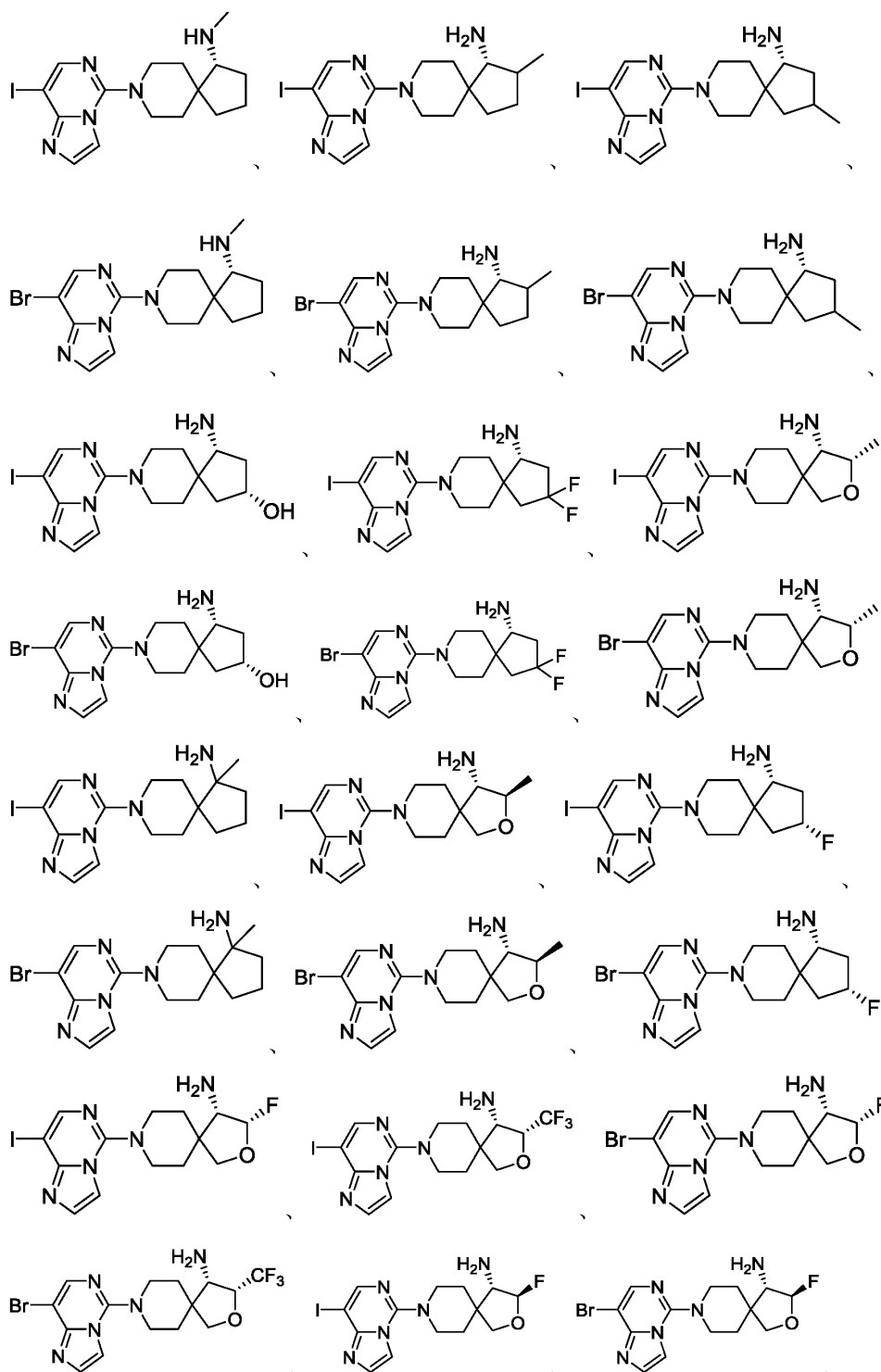


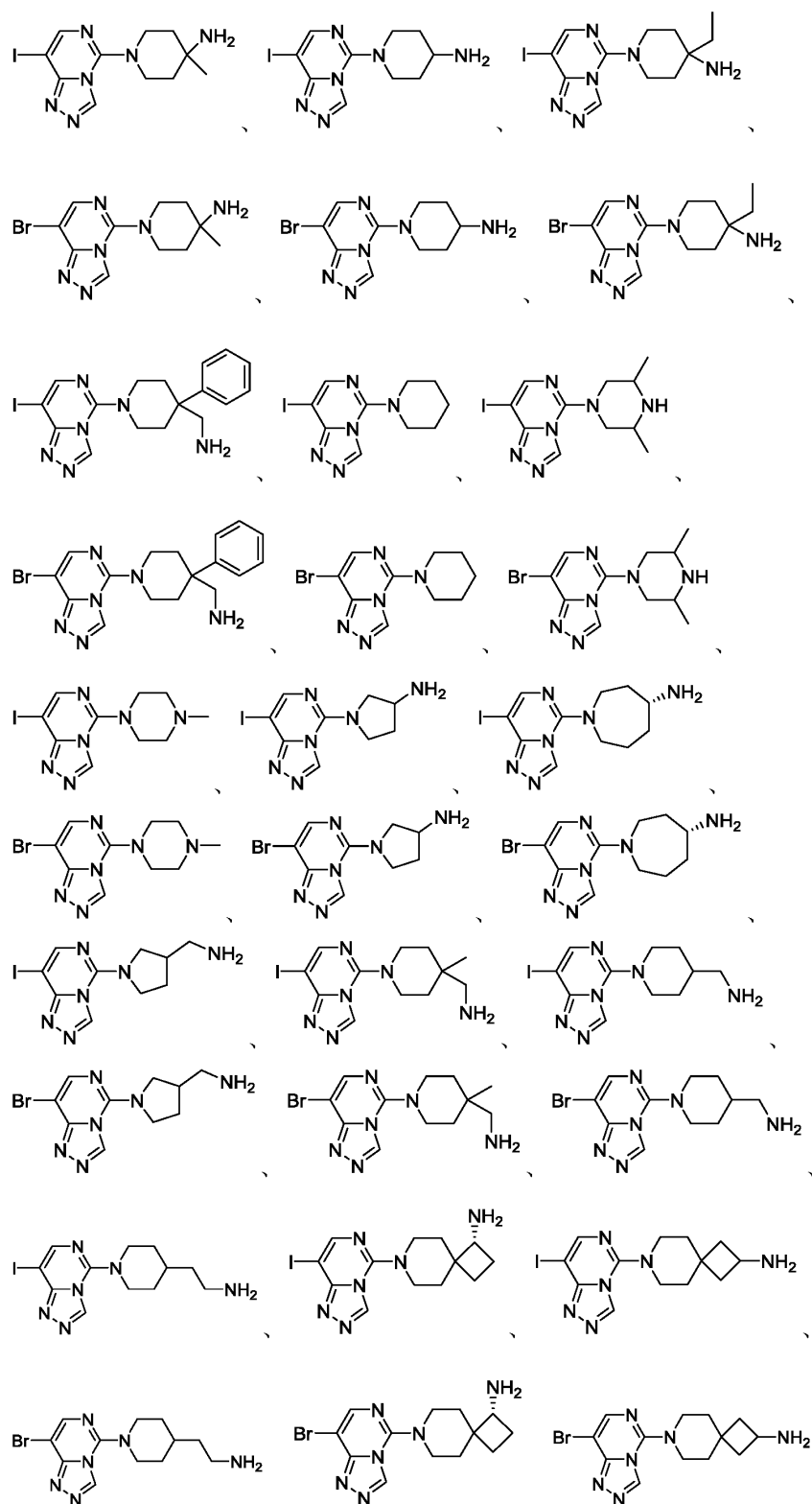
其中， W^1 代表卤素， W^2 代表卤素，U 独立地为 C 或 O；q 选自 0、1 或 2；Pg 选自为保护基 Boc、Ac、 $S(=O)Bu$ ； R^6 独立地为 C_{1-8} 烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的烯基；V 独立地为 C 或 N； Z_1 、 Z_2 、X、Y、n、 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 和 R^5 的定义如权利要求 1~12 任一项所述。

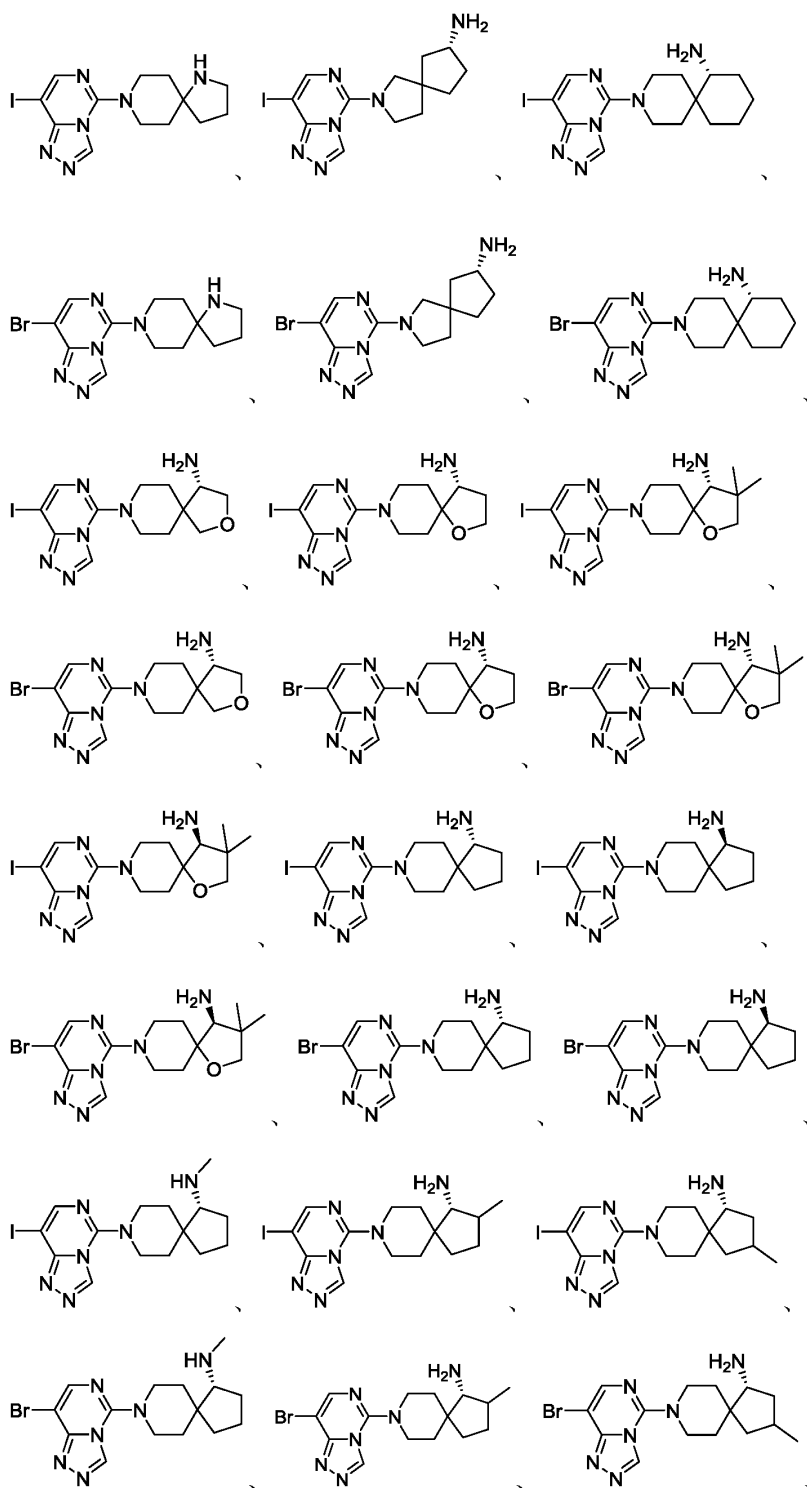
16、如权利要求 15 所述的如式 A 所示的化合物、如式 B 所示的化合物、如式 D 所示的化合物、如式 E 所示的化合物、如式 C-1 所示的化合物、如式 C-2 所示的化合物、如式 C-3 所示的化合物、如式 C-4 所示的化合物、如式 F-1 所示的化合物、如式 F-1c 所示的化合物，其特征在于，其中，所述的如式 A 所示的化合物选自如下任一结构：

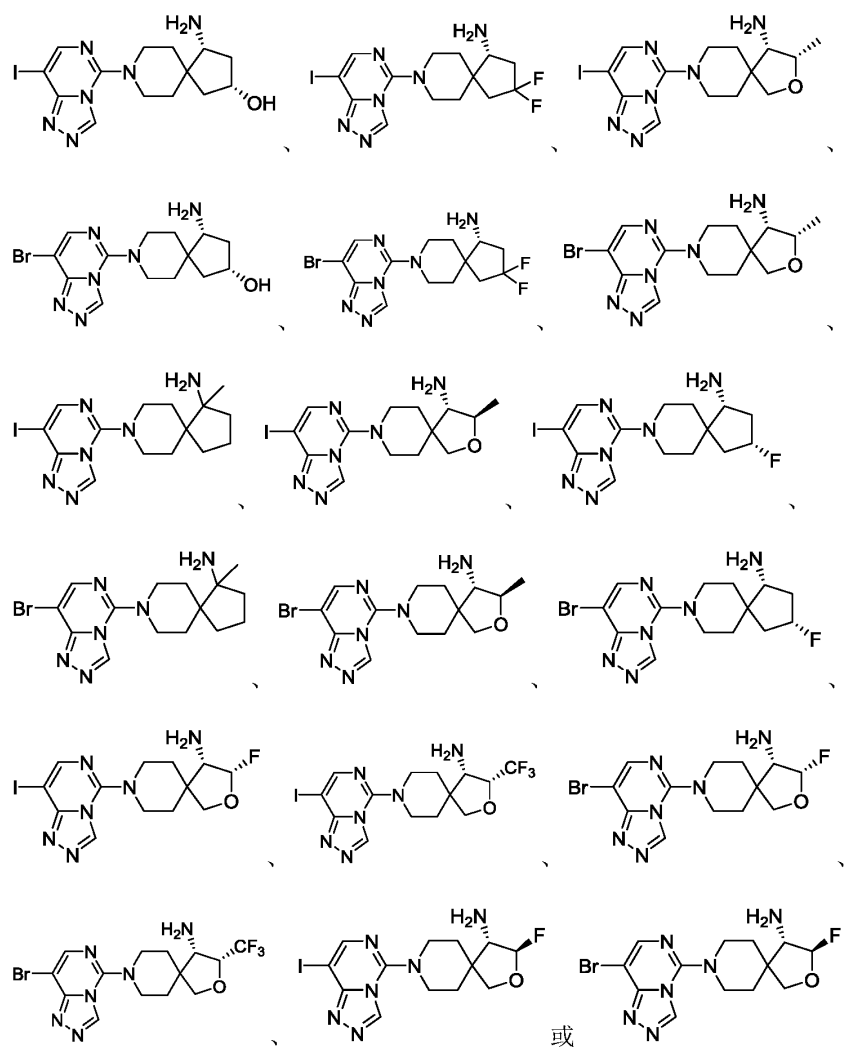




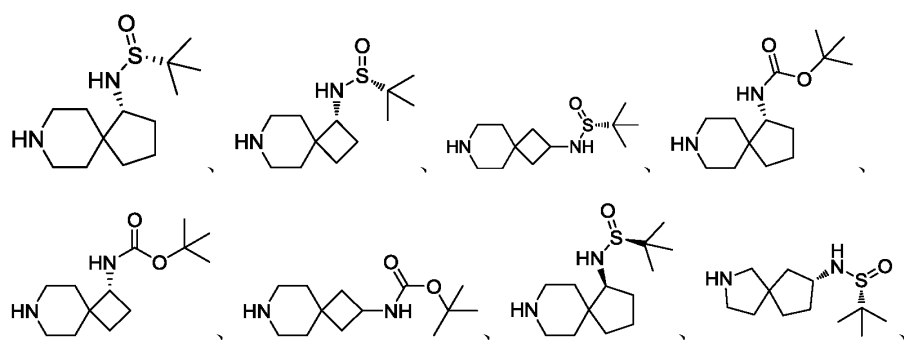


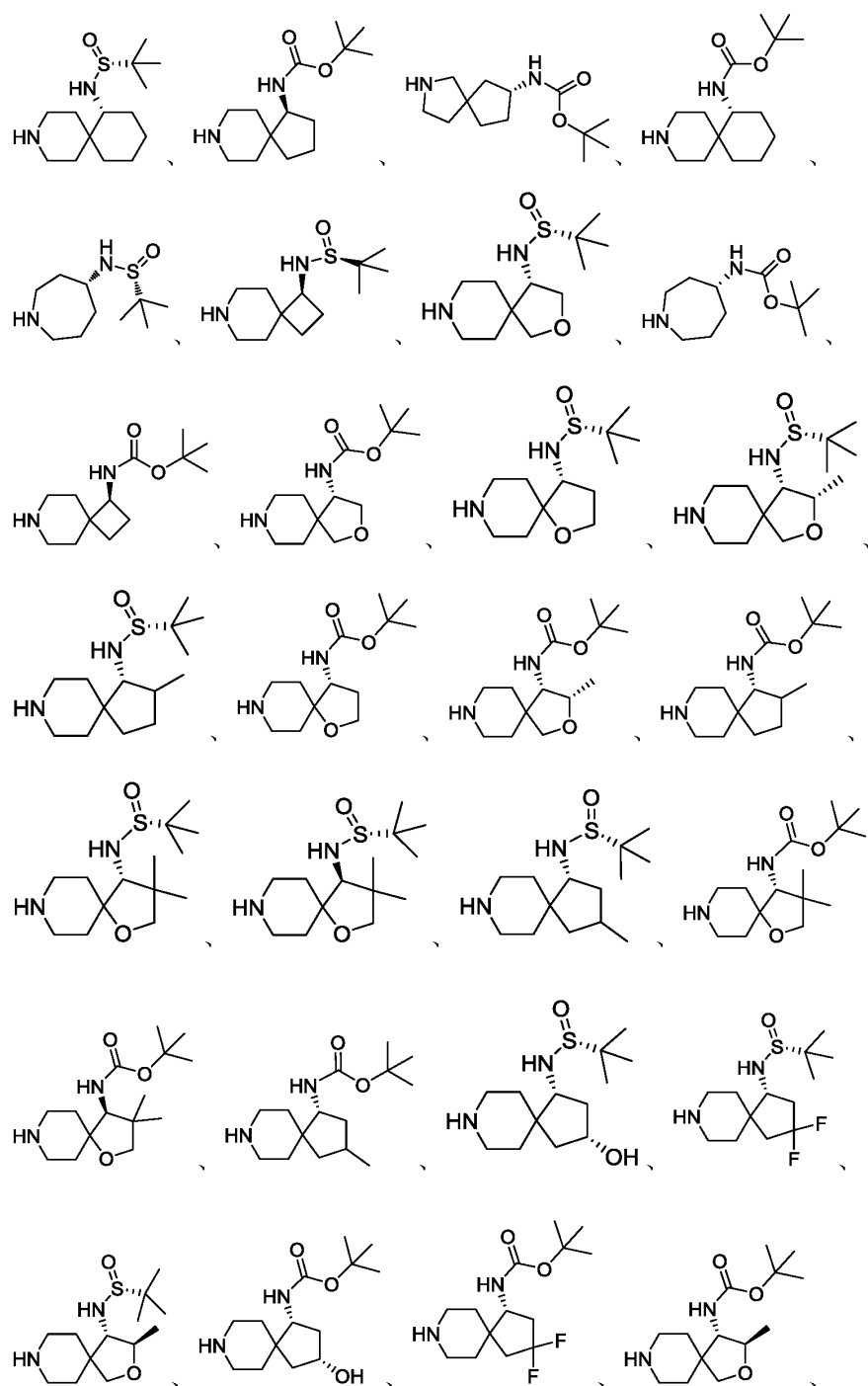


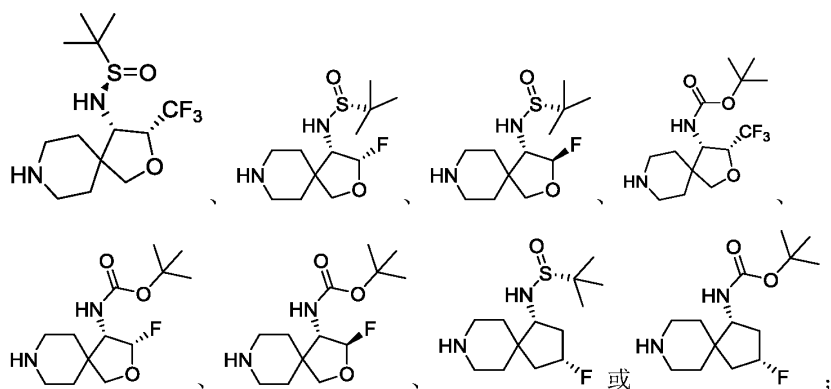




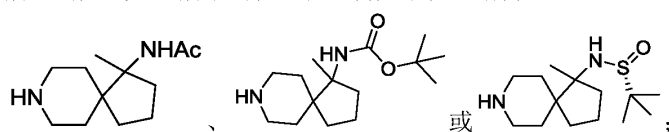
所述的如式 C-1 所示的化合物选自如下任一结构：



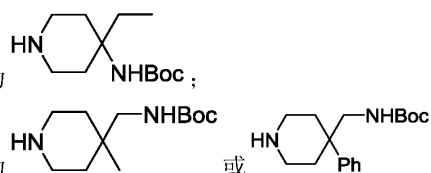




所述的如式 **C-2** 所示的化合物选自如下任一结构:

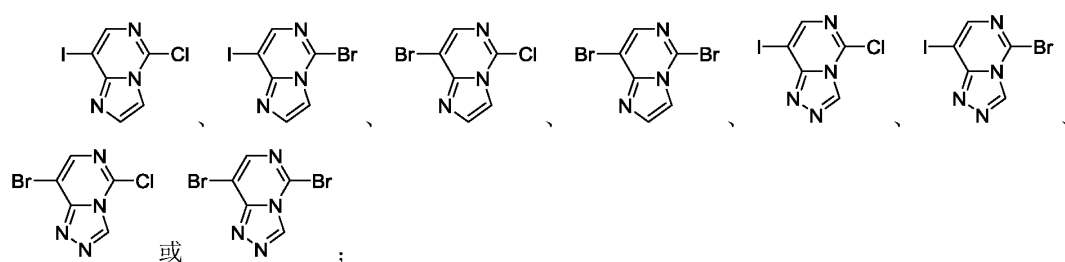


所述的如式 **C-3** 所示的化合物为

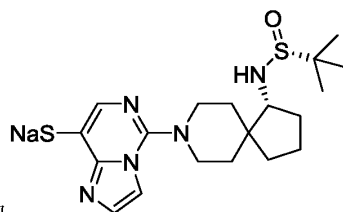
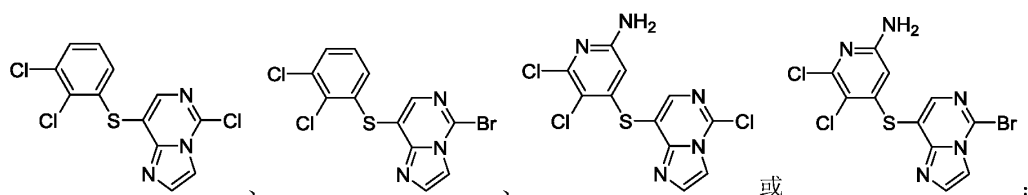


所述的如式 **C-4** 所示的化合物为

所述的如式 **E** 所示的化合物选自如下任一结构:

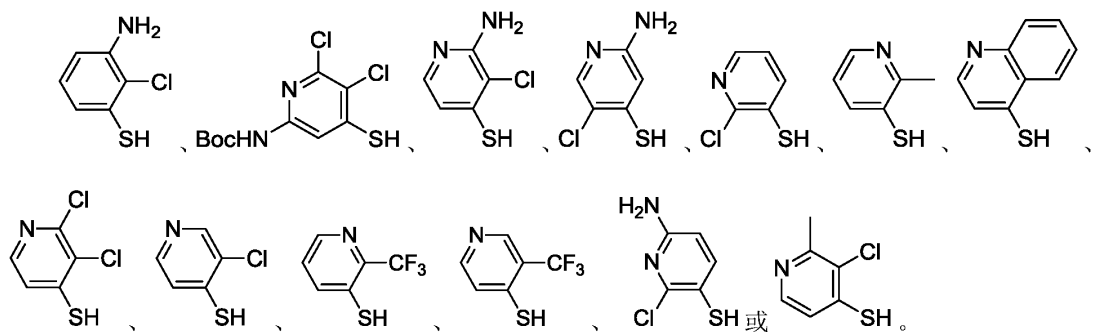


所述的如式 **B** 所示的化合物选自如下任一结构:

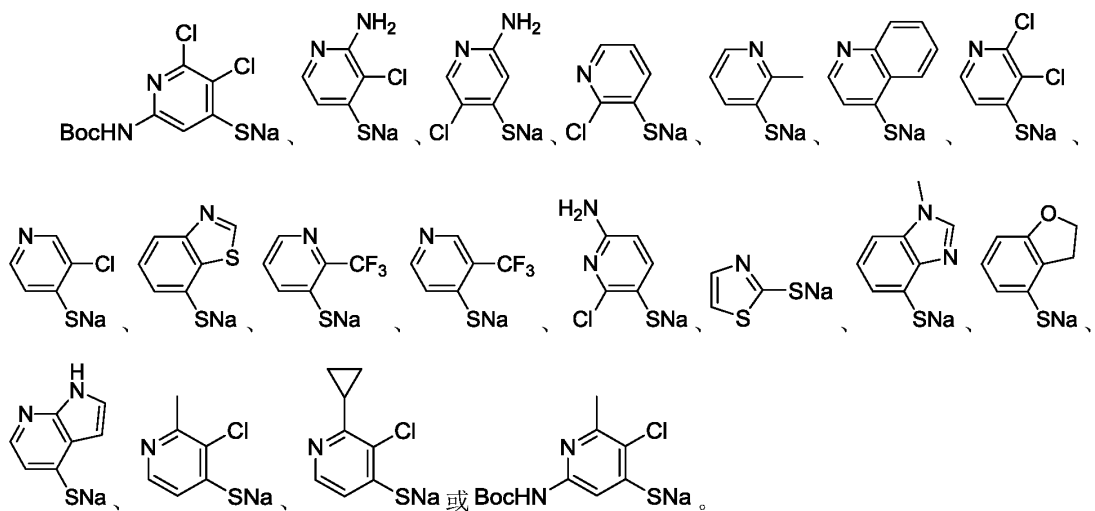


所述的如式 **D** 所示的化合物为

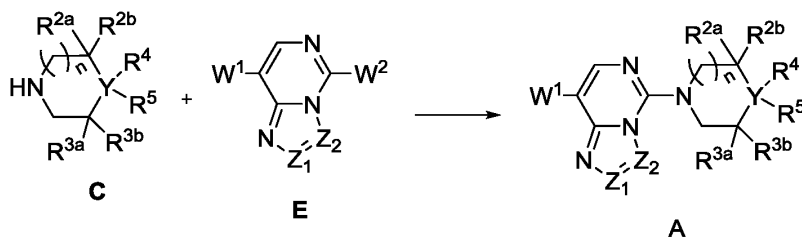
所述的如式 **F-1** 所示的化合物选自如下任一结构:



所述的如式 **F-1c** 所示的化合物选自如下任一结构：



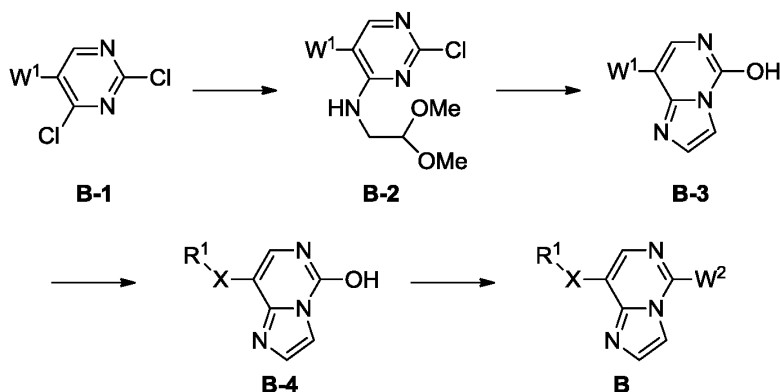
17、一种如式 **A** 所示的化合物的制备方法，其特征在于，其包含以下步骤：卤代中间体 **E** 在碱性条件下被中间体胺 **C** 取代得到化合物 **A**，反应方程式如下：



其中， W^1 代表卤素； W^2 代表卤素。

18、一种中间体化合物 **B** 的制备方法，其特征在于，其包含以下步骤：

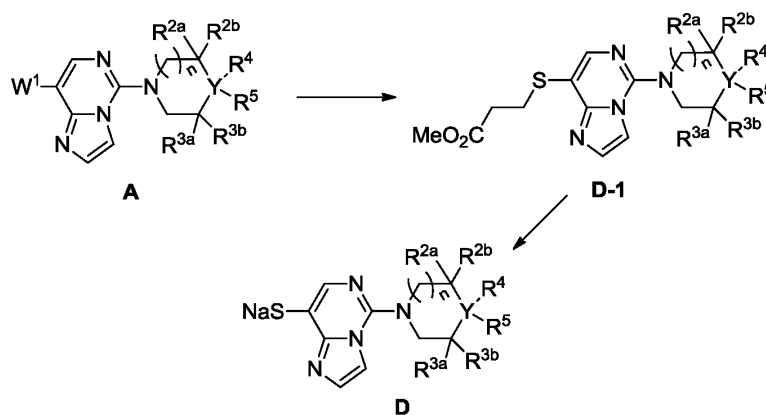
二氯嘧啶化合物 **B-1** 被胺取代得到中间体 **B-2**；中间体 **B-2** 在强酸条件下缩合环化并水解得到卤代中间体 **B-3**；卤代中间体 **B-3** 在催化偶联的条件下得到中间体 **B-4**，然后转化成卤代中间体 **B**，反应方程式如下：



其中, X、R¹的定义如权利要求1所述; W¹代表卤素, 优选 Br、I; W²代表卤素, 优选 Cl、Br、I。

19、一种中间体化合物 D 的制备方法, 其特征在于, 其包含以下步骤:

中间体化合物 A 与巯基丙酸甲酯在催化偶联条件下得到中间体 D-1, 然后在碱性条件下得到相应的硫钠化合物 D, 反应方程式如下:



其中, Y、n、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R⁴和 R⁵的定义如权利要求1所述; W¹代表卤素, 优选 Br、I。

20、一种药物组合物, 包含如权利要求1-12任一项所述的式(I)所示的嘧啶并环化合物、其药学上可接受的盐、水合物、前药、立体异构体或其溶剂化物或权利要求13所述的同位素标记化合物、以及药学上可接受的辅料。

21、一种如权利要求1-12任一项所述的式(I)所示的嘧啶并环化合物、其药学上可接受的盐、水合物、前药、立体异构体或其溶剂化物、如权利要求13所述的同位素标记化合物或如权利要求20所述的药物组合物在制备预防和/或治疗与 SHP2 活性异常相关疾病或病症的药物方面的用途。

22、如权利要求21所述的用途, 所述疾病或病症选自努南综合症、豹综合症、青少年髓单核细胞白血病、成神经细胞瘤、黑色素瘤、急性髓性白血病、乳腺癌、食道癌、肺癌、结肠癌、头癌、成神经细胞瘤、头颈的鳞状细胞癌、胃癌、间变性大细胞淋巴瘤或成胶质细胞瘤。

23、一种药物制剂，包含如权利要求 1-12 任一项所述的式 (I) 所示的嘧啶并环化合物、其药学上可接受的盐、水合物、前药、立体异构体或其溶剂化物或权利要求 13 所述的同位素标记化合物。

24、如权利要求 23 所述的药物制剂，所述药物制剂的给予方式选自：口服、舌下含服、皮下注射、静脉注射、肌肉注射、胸骨内注射、鼻部服用、局部表面给药或直肠给药；

和/或，所述药物制剂每天单次服用或多次服用。

25、一种如权利要求 1-12 任一项所述的式 (I) 所示的嘧啶并环化合物、其药学上可接受的盐、水合物、前药、立体异构体或其溶剂化物或权利要求 13 所述的同位素标记化合物与其他药物联合使用的产品，所述其他药物选自：抗癌药、肿瘤免疫药物、抗过敏药、止吐药、镇痛药、细胞保护药物。