CDK9 抑制剂及其用途

技术领域

本发明属于医药技术领域，涉及式（I）所示的细胞周期依赖蛋白激酶9抑制剂，或其药学上可接受的盐、异构体及其应用。

背景技术

细胞周期依赖蛋白激酶 (CDKs) 是一组丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶，和细胞周期蛋白 (cyclin) 协同发挥作用。在蛋白激酶CMGC（含细胞周期依赖、促分裂素原活化、糖原合成酶及CDC类激酶）分支中，有20个蛋白属于CDK家族，CDKs 抑制剂按作用机制可分为两类：控制细胞周期（如CDKs 1,2,4,6 ）和控制细胞转录(如CDKs 7,8,9,12,13)。[1]“Structural insights into the functional diversity of the CDK-cyclin family”[J]. Open Biology，2018年，第8卷第9期：第180112页。

细胞周期蛋白依赖性激酶9 (CDK9)与细胞周期蛋白T或K组成的异源二聚体参与组成正性转录延长因子P-TEFb，其可磷酸化RNA聚合酶II（RNApoly II）的C末端区域（CTD），以驱动mRNA的转录延长。CDK9作为转录过程中重要角色，可调控下游MCL-1、BCL-2等短周期抗凋亡蛋白的表达。在许多癌症中高表达的MCL-1与肿瘤细胞的生长及存活息息相关，同时为了维持半衰期较高的MCL-1处于高表达状态，肿瘤细胞需要持续活化的P-TEFb。抑制CDK9，可抑制转录过程，从而降低MCL-1的表达水平，进而促使肿瘤细胞发生凋亡。[2]“CDK9: A Comprehensive Review of Its Biology, and Its Role as a Potential Target for Anti-Cancer Agents”[J]. Frontiers in Oncology，2021年，第11卷：第678559页。

与MCL类似，肿瘤内的高水平MYC也需要持续活化的P-TEFb。MYC蛋白是细胞内重要的转录调节因子，在细胞的增殖、分化、维持等生理进程中发挥重要作用。正常的MYC蛋白和mRNA的半衰期都很短，去除上游信号通路刺激后，MYC转录水平降低，蛋白水平迅速下降，细胞的增殖、分化停止。而在癌细胞中，MYC基因出现突变、扩增或易位，导致MYC过表达或过度激活，细胞开始无节制的增殖分化。因此，MYC基因是重要的原癌基因之一。由于MYC蛋白存在的蛋白-

蛋白相互作用，缺乏小分子可识别和结合的蛋白结合口袋，开发直接靶向MYC蛋白的抑制剂充满挑战，因此，MYC蛋白被制药业认为是难成药靶点，目前尚无针对MYC靶点的药物获批上市。[3] Dang C V、Reddy E P、Shokat K M等人，“Drugging the 'undruggable' cancer targets”[J]. Nature Reviews Cancer，2017年。因此抑制CDK9也为MYC相关肿瘤提供了新的治疗思路。

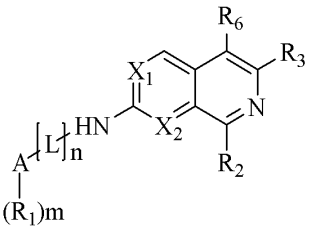
尽管多个CDK9抑制剂已进入临床，但由于CDK家族结构的保守性，许多抑制剂都是广谱的CDK抑制剂，可能会引发非预料的副作用。比如roniciclib因严重的毒副反应，其临床研发已暂停。[4] Wu T、Qin Z、Tian Y等人，“Recent Developments in the Biology and Medicinal Chemistry of CDK9 Inhibitors: An Update”[J]. Journal of Medicinal Chemistry，2020年，63(22): 13228-13257。因此临床急需开发高活性、高选择性的CDK9抑制剂，以提高化合物的安全性及疗效。

发明内容

发明的一个目的是提供一类CDK9抑制剂，或其药学上可接受的盐、异构体，相对于CDK1、2、3和5，本发明化合物具有良好的CDK9抑制活性和更好的选择性。本发明的化合物能够治疗或者预防由CDK9介导的相关疾病，如癌症。

本发明的技术方案如下:

本发明提供了式（I）所示化合物、其药学上可接受的盐或异构体:



（I）

X_1选自N或CR_4;

X_2选自N或CR_5;

L选自键、-C(O)-、-(CH_2)p-;

A选自键、3-12元环烷基、3-12元环烯基、3-12元杂环基、芳基、5-10元杂芳基，其中所述3-12元杂环基的所述杂原子选自O、S、N中的

一者或其任意组合，C原子可任选被氧化为C(O)，S原子可任选被氧化为S(O)或$S(O)_2$，所述5-10元杂芳基的所述杂原子选自O、S和N中的一者或其任意组合；

R_1选自氢、卤素、羟基、羧基、氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}烷基)_2$氨基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基羰基氨基、C_{1-6}烷基氨基羰基、$(C_{1-6}烷基)_2$氨基羰基、C_{1-6}烷氧基羰基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、氨基磺酰基、C_{1-6}烷硫基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烯基，其中所述3-12元杂环基的所述杂原子选自O、S、N中的一者或其任意组合，C原子可任选被氧化为C(O)，S原子可任选被氧化为S(O)或$S(O)_2$，所述5-10元杂芳基的所述杂原子选自O、S和N中的一者或其任意组合，其中所述氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}烷基)_2$氨基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基羰基氨基、C_{1-6}烷基氨基羰基、$(C_{1-6}烷基)_2$氨基羰基、C_{1-6}烷氧基羰基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、氨基磺酰基、C_{1-6}烷硫基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烯基未被取代或任选被一个或多个选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}烷基)_2$氨基、C_{1-6}烷基磺酰基、HS(O)(=NH)-、C_{1-6}烷基-S(O)(=NH)-、$(C_{1-6}烷基)_2$氨基羰基、C_{1-6}烷基羰基、3-12元环烷基、3-12元杂环基的基团取代；

R_2选自卤素、氰基、羟基、羧基、氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基硫基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}烷基)_2$氨基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烯基、3-12元杂环基氧基、3-12元环烷基氧基、3-12元环烷基氨基、3-12元杂环基-CH_2-氨基，其中所述氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基硫基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}烷基)_2$氨基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烯基、3-12元杂环基氧基、3-12元环烷基氧基、3-12元环烷基氨基、3-12元杂环基-CH_2-氨基未被取代或任选被一个或多个选自卤素、氰基、羟基、羧基、氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}烷基)_2$氨基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、芳基、3-12元环烯基、和5-10元杂芳基的基团取代；

R_3选自氢、羟基、氨基、羧基、氨基羰基、氰基、硝基、卤素、

C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、C_{1-6}烷基硫基、3-12元环烷基、3-12元环烯基、3-12元杂环基，其中所述氨基、氨基羰基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、C_{1-6}烷基硫基、3-12元环烷基、3-12元环烯基、3-12元杂环基未被取代或任选被一个或多个选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、C_{1-6}烷基羰基氨基和C_{1-6}烷基磺酰氨基的基团取代；

n为0或1；

m为0、1、2或3；

p为1、2或3；

R_4、R_5和R_6各自独立地选自氢、卤素、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基和卤代C_{1-6}烷基。

本发明的一些实施方案涉及式（I）所示的化合物或其药学上可接受的盐或异构体，

式（I）所示的化合物不包括以下方案：

（i）X_1为N，X_2为N，n为0，A为哌啶基，R_1选自C_{1-6}烷基磺酰基、氨基磺酰基或C_{1-6}烷基氨基磺酰基；

（ii）X_1为N，X_2为N，n为0，A为键，R_1为哌啶基，哌啶基被C_{1-6}烷基磺酰基、氨基磺酰基或C_{1-6}烷基氨基磺酰基取代。

本发明的一些实施方案涉及式（I）所示的化合物或其药学上可接受的盐或异构体，

X_1选自N或CR_4；

X_2选自N或CR_5；

L选自键、-C(O)-、$-(CH_2)p-$；

A选自键、3-12元环烷基、3-12元环烯基、3-12元杂环基、芳基、5-10元杂芳基，其中所述3-12元杂环基的所述杂原子选自O、S、N中的一者或其任意组合，C原子可任选被氧化为C(O)，S原子可任选被氧化为S(O)或$S(O)_2$，所述5-10元杂芳基的所述杂原子选自O、S和N中的一者或其任意组合；

R_1选自氢、卤素、羟基、羧基、氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}

烷基氨基、(C_{1-6}烷基)$_2$氨基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基羰基氨基、C_{1-6}烷基氨基羰基、(C_{1-6}烷基)$_2$氨基羰基、C_{1-6}烷氧基羰基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、氨基磺酰基、C_{1-6}烷硫基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烯基，其中所述3-12元杂环基的所述杂原子选自O、S、N中的一者或其任意组合，C原子可任选被氧化为C(O)，S原子可任选被氧化为S(O)或$S(O)_2$，所述5-10元杂芳基的所述杂原子选自O、S和N中的一者或其任意组合，其中所述氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、(C_{1-6}烷基)$_2$氨基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基羰基氨基、C_{1-6}烷基氨基羰基、(C_{1-6}烷基)$_2$氨基羰基、C_{1-6}烷氧基羰基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、氨基磺酰基、C_{1-6}烷硫基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烯基未被取代或任选被一个或多个选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、(C_{1-6}烷基)$_2$氨基、C_{1-6}烷基磺酰基、3-12元环烷基、3-12元杂环基的基团取代；

R_2选自卤素、氰基、羟基、羧基、氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、(C_{1-6}烷基)$_2$氨基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烯基，其中所述氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、(C_{1-6}烷基)$_2$氨基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烯基未被取代或任选被一个或多个选自卤素、氰基、羟基、羧基、氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、(C_{1-6}烷基)$_2$氨基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、芳基和5-10元杂芳基的基团取代；

R_3选自氢、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、(C_{1-6}烷基)$_2$氨基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、C_{1-6}烷基硫基、3-12元环烷基、3-12元环烯基、3-12元杂环基，其中所述氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、(C_{1-6}烷基)$_2$氨基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、C_{1-6}烷基硫基、3-12元环烷基、3-12元环烯基、3-12元杂环基未被取代或任选被一个或多个选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、(C_{1-6}烷基)$_2$氨基、C_{1-6}烷基羰基氨基和C_{1-6}烷基磺酰氨基的基团取代；

n为0或1;

m为0、1、2或3;

p为1、2或3;

R_4、R_5和R_6各自独立地选自氢、卤素、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基和卤代C_{1-6}烷基。

本发明的一些实施方案涉及式（I）所示的化合物或其药学上可接受的盐或异构体，

X_1为N;

X_2为N;

L选自键、-C(O)-或-(CH_2)p-;

A选自键、3-12元环烷基或3-12元杂环基，

其中所述3-12元杂环基的杂原子选自O、S、N中的一者或它们的任意组合;

R_1选自氢、羟基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、C_{1-6}烷基羰基、3-12元杂环基、卤素、羧基或3-12元环烷基，

其中所述3-12元杂环基的杂原子选自O、S、N中的一者或它们的任意组合，

其中所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、C_{1-6}烷基羰基、3-12元杂环基和3-12元环烷基任选被任意一个或多个选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基羰基、C_{1-6}烷基羰基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、C_{1-6}烷基磺酰基、3-12元环烷基或3-12元杂环基的基团取代;

R_2选自氨基、C_{1-6}烷基氨基、3-12元杂环基或3-12元环烷基氨基、卤素、氰基、羟基或$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基，

其中所述3-12元杂环基的杂原子选自O、S、N中的一者或它们的任意组合，

其中所述氨基、C_{1-6}烷基氨基、3-12元杂环基、3-12元环烷基氨基和$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基任选被任意一个或多个选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、3-12元环烷基、3-12元杂环基或3-12元环烯基的基团取代;

R_3选自氰基、C_{1-6}烷基、氨基羰基、氢、羟基、氨基、卤素或C_{1-6}烷氧基，

其中所述C_{1-6}烷基、氨基羰基、氨基和C_{1-6}烷氧基任选被任意一个或多个选自卤素的基团取代;

R_6选自氢、卤素、羟基、氨基或C_{1-6}烷基;

n为0或1;

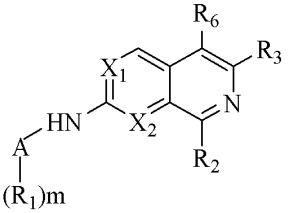
m为0、1、2或3;

p为1、2或3;

条件是:

n为0，A为键，R_1为哌啶基，m为1，并且其中所述哌啶基被C_{1-6}烷基磺酰基取代的方案是排除的。

本发明的一些实施方案涉及式（II）所示的化合物或其药学上可接受的盐或异构体，其中L为键，且n为0:



（II）

X_1选自N或CR_4;

X_2选自N或CR_5;

A选自3-12元环烷基、3-12元环烯基、3-12元杂环基、芳基、5-10元杂芳基，其中所述3-12元杂环基的所述杂原子选自O、S、N中的一者或其任意组合，C原子可任选被氧化为C(O)，S原子可任选被氧化为S(O)或$S(O)_2$，所述5-10元杂芳基的所述杂原子选自O、S和N中的一者或其任意组合;

R_1选自氢、卤素、羟基、羧基、氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}烷基)_2$氨基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基羰基氨基、C_{1-6}烷基氨基羰基、$(C_{1-6}烷基)_2$氨基羰基、C_{1-6}烷氧基羰基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、氨基磺酰基、C_{1-6}烷硫基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烯基，其中所述3-12元杂环基的所述杂原子选自O、S、N中的一者或其任意组合，C原子可任选被氧化为C(O)，S原子可任选被氧化为S(O)或$S(O)_2$，所述5-10元杂芳基的所述杂原子选自O、S和N中的一者或其任意组合，其中所述氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}烷基)_2$氨基、卤代C_{1-6}烷基、

卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基羰基氨基、C_{1-6}烷基氨基羰基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基羰基、C_{1-6}烷氧基羰基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、氨基磺酰基、C_{1-6}烷硫基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烯基未被取代或任选被一个或多个选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、C_{1-6}烷基磺酰基、HS(O)(=NH)-、C_{1-6}烷基-S(O)(=NH)-、3-12元环烷基、3-12元杂环基的基团取代;

R_2选自卤素、氰基、羟基、羧基、氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烯基、3-12元杂环基氧基、3-12元环烷基氨基、3-12元杂环基-CH_2-氨基，其中所述氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烯基、3-12元杂环基氧基、3-12元环烷基氨基、3-12元杂环基-CH_2-氨基未被取代或任选被一个或多个选自卤素、氰基、羟基、羧基、氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、芳基和5-10元杂芳基的基团取代;

R_3选自氢、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、C_{1-6}烷基硫基、3-12元环烷基、3-12元环烯基、3-12元杂环基，其中所述氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、C_{1-6}烷基硫基、3-12元环烷基、3-12元环烯基、3-12元杂环基未被取代或任选被一个或多个选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、C_{1-6}烷基羰基氨基和C_{1-6}烷基磺酰氨基的基团取代;

m为0、1、2或3;

R_4、R_5和R_6各自独立地选自氢、卤素、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基和卤代C_{1-6}烷基;

优选地，X_1和X_2中的至少一者为N。

本发明的一些实施方案涉及式（II）所示的化合物或其药学上可接受的盐或异构体，

X_1选自N或CR_4；

X_2选自N或CR_5；

A选自3-12元环烷基、3-12元环烯基、3-12元杂环基、芳基、5-10元杂芳基，其中所述3-12元杂环基的所述杂原子选自O、S、N中的一者或其任意组合，C原子可任选被氧化为C(O)，S原子可任选被氧化为S(O)或$S(O)_2$，所述5-10元杂芳基的所述杂原子选自O、S和N中的一者或其任意组合；

R_1选自氢、卤素、羟基、羧基、氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基羰基氨基、C_{1-6}烷基氨基羰基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基羰基、C_{1-6}烷氧基羰基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、氨基磺酰基、C_{1-6}烷硫基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烯基，其中所述3-12元杂环基的所述杂原子选自O、S、N中的一者或其任意组合，C原子可任选被氧化为C(O)，S原子可任选被氧化为S(O)或$S(O)_2$，所述5-10元杂芳基的所述杂原子选自O、S和N中的一者或其任意组合，其中所述氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基羰基氨基、C_{1-6}烷基氨基羰基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基羰基、C_{1-6}烷氧基羰基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、氨基磺酰基、C_{1-6}烷硫基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烯基未被取代或任选被一个或多个选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、C_{1-6}烷基磺酰基、3-12元环烷基、3-12元杂环基的基团取代；

R_2选自卤素、氰基、羟基、羧基、氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烯基，其中所述氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烯基未被取代或任选被一个或多个选自卤素、氰基、羟基、羧基、氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、芳基和5-10元杂芳基的基团取代；

R_3选自氢、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧

基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、C_{1-6}烷基硫基、3-12元环烷基、3-12元环烯基、3-12元杂环基，其中所述氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、C_{1-6}烷基硫基、3-12元环烷基、3-12元环烯基、3-12元杂环基未被取代或任选被一个或多个选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、C_{1-6}烷基羰基氨基和C_{1-6}烷基磺酰氨基的基团取代；

m为0、1、2或3；

R_4、R_5和R_6各自独立地选自氢、卤素、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基和卤代C_{1-6}烷基；

优选地，X_1和X_2中的至少一者为N。

本发明的一些实施方案涉及式（II）所示的化合物或其药学上可接受的盐或异构体，

R_1选自氢、卤素、羟基、羧基、氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基氨基羰基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基羰基、C_{1-6}烷氧基羰基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、C_{1-6}烷基硫基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烯基，其中所述氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基氨基羰基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基羰基、C_{1-6}烷氧基羰基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、C_{1-6}烷基硫基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烯基未被取代或任选被一个或多个选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、C_{1-6}烷基磺酰基、HS(O)(=NH)-、C_{1-6}烷基-S(O)(=NH)-、3-12元环烷基、3-12元杂环基的基团取代；

R_3选自氰基和卤代C_{1-6}烷基。

本发明的一些实施方案涉及式（II）所示的化合物或其药学上可接受的盐或异构体，

X_1为N；

X_2为N；

A选自键、3-12元环烷基或3-12元杂环基，

其中所述3-12元杂环基的杂原子选自O、S、N中的一者或它们的任意组合；

R_1选自氢、羟基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、C_{1-6}烷基羰基、3-12元杂环基、卤素、羧基或3-12元环烷基，

其中所述3-12元杂环基的杂原子选自O、S、N中的一者或它们的任意组合，

其中所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、C_{1-6}烷基羰基、3-12元杂环基和3-12元环烷基任选被任意一个或多个选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基羰基、C_{1-6}烷基羰基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、C_{1-6}烷基磺酰基、3-12元环烷基或3-12元杂环基的基团取代；

R_2选自氨基、C_{1-6}烷基氨基、3-12元杂环基或3-12元环烷基氨基、卤素、氰基、羟基或$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基，

其中所述3-12元杂环基或3-12元环烷基氨基的杂原子选自O、S、N中的一者或它们的任意组合，

其中所述氨基、C_{1-6}烷基氨基、3-12元杂环基和$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基任选被任意一个或多个选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、3-12元环烷基、3-12元杂环基或3-12元环烯基的基团取代；

R_3选自氰基、C_{1-6}烷基、氨基羰基、氢、羟基、氨基、卤素或C_{1-6}烷氧基，

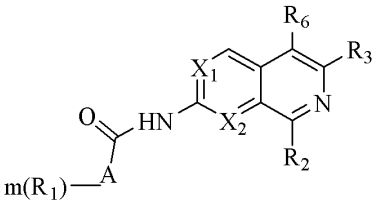
其中所述C_{1-6}烷基、氨基羰基、氨基和C_{1-6}烷氧基任选被任意一个或多个选自卤素的基团取代；

R_6选自氢、卤素、羟基、氨基或C_{1-6}烷基；

m为0、1、2或3；

p为1、2或3。

本发明的一些实施方案涉及式（III）所示的化合物或其药学上可接受的盐或异构体，其中L为-C(O)-，n为1：



（III）

X_1选自N或CR_4；

X_2选自N或CR_5；

A选自3-12元环烷基、3-12元环烯基、3-12元杂环基、芳基、5-10元杂芳基，其中所述3-12元杂环基的所述杂原子选自O、S、N中的一者或其任意组合，C原子可任选被氧化为C(O)，S原子可任选被氧化为S(O)或$S(O)_2$，所述5-10元杂芳基的所述杂原子选自O、S和N中的一者或其任意组合；

R_1选自氢、卤素、羟基、羧基、氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}烷基)_2$氨基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基羰基氨基、C_{1-6}烷基氨基羰基、$(C_{1-6}烷基)_2$氨基羰基、C_{1-6}烷氧基羰基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、氨基磺酰基、C_{1-6}烷硫基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烯基，其中所述3-12元杂环基的所述杂原子选自O、S、N中的一者或其任意组合，C原子可任选被氧化为C(O)，S原子可任选被氧化为S(O)或$S(O)_2$，所述5-10元杂芳基的所述杂原子选自O、S和N中的一者或其任意组合，其中所述氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}烷基)_2$氨基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基羰基氨基、C_{1-6}烷基氨基羰基、$(C_{1-6}烷基)_2$氨基羰基、C_{1-6}烷氧基羰基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、氨基磺酰基、C_{1-6}烷硫基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烯基未被取代或任选被一个或多个选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}烷基)_2$氨基、C_{1-6}烷基磺酰基、HS(O)(=NH)-、C_{1-6}烷基-S(O)(=NH)-、3-12元环烷基、3-12元杂环基的基团取代；

R_2选自卤素、氰基、羟基、羧基、氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}烷基)_2$氨基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烯基、3-12元杂环基氧基、3-12元环烷基氨基、3-12元杂环基-CH_2-氨基，其中所述氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}烷基)_2$

氨基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烯基、3-12元杂环基氧基、3-12元环烷基氨基、3-12元杂环基-CH_2-氨基未被取代或任选被一个或多个选自卤素、氰基、羟基、羧基、氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、芳基和5-10元杂芳基的基团取代;

R_3选自氢、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、C_{1-6}烷基硫基、3-12元环烷基、3-12元环烯基、3-12元杂环基，其中所述氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、C_{1-6}烷基硫基、3-12元环烷基、3-12元环烯基、3-12元杂环基未被取代或任选被一个或多个选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、C_{1-6}烷基羰基氨基和C_{1-6}烷基磺酰氨基的基团取代;

m为0、1、2或3;

R_4、R_5和R_6各自独立地选自氢、卤素、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基和卤代C_{1-6}烷基;

优选地，X_1和X_2中的至少一者为N。

本发明的一些实施方案涉及式（III）所示的化合物或其药学上可接受的盐或异构体，

X_1选自N或CR_4;

X_2选自N或CR_5;

A选自3-12元环烷基、3-12元环烯基、3-12元杂环基、芳基、5-10元杂芳基，其中所述3-12元杂环基的所述杂原子选自O、S、N中的一者或其任意组合，C原子可任选被氧化为C(O)，S原子可任选被氧化为S(O)或$S(O)_2$，所述5-10元杂芳基的所述杂原子选自O、S和N中的一者或其任意组合;

R_1选自氢、卤素、羟基、羧基、氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基羰基氨基、C_{1-6}烷基氨基羰基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基羰基、C_{1-6}烷氧基羰基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、氨基磺酰基、C_{1-6}烷

硫基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烯基，其中所述3-12元杂环基的所述杂原子选自O、S、N中的一者或其任意组合，C原子可任选被氧化为C(O)，S原子可任选被氧化为S(O)或$S(O)_2$，所述5-10元杂芳基的所述杂原子选自O、S和N中的一者或其任意组合，其中所述氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}烷基)_2$氨基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基羰基氨基、C_{1-6}烷基氨基羰基、$(C_{1-6}烷基)_2$氨基羰基、C_{1-6}烷氧基羰基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、氨基磺酰基、C_{1-6}烷硫基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烯基未被取代或任选被一个或多个选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}烷基)_2$氨基、C_{1-6}烷基磺酰基、3-12元环烷基、3-12元杂环基的基团取代；

R_2选自卤素、氰基、羟基、羧基、氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}烷基)_2$氨基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烯基，其中所述氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}烷基)_2$氨基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烯基未被取代或任选被一个或多个选自卤素、氰基、羟基、羧基、氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}烷基)_2$氨基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、芳基和5-10元杂芳基的基团取代；

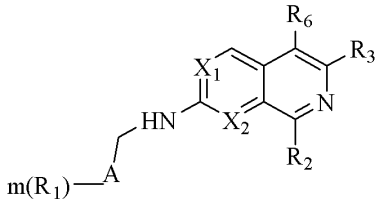
R_3选自氢、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}烷基)_2$氨基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、C_{1-6}烷基硫基、3-12元环烷基、3-12元环烯基、3-12元杂环基，其中所述氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}烷基)_2$氨基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、C_{1-6}烷基硫基、3-12元环烷基、3-12元环烯基、3-12元杂环基未被取代或任选被一个或多个选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}烷基)_2$氨基、C_{1-6}烷基羰基氨基和C_{1-6}烷基磺酰氨基的基团取代；

m为0、1、2或3；

R_4、R_5和R_6各自独立地选自氢、卤素、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基和卤代C_{1-6}烷基；

优选地，X_1和X_2中的至少一者为N。

本发明的一些实施方案涉及式（IV）所示的化合物或其药学上可接受的盐或异构体，其中L为-(CH_2)p-，p为1，且n为1:



（IV）

X_1选自N或CR_4;

X_2选自N或CR_5;

A选自3-12元环烷基、3-12元环烯基、3-12元杂环基、芳基、5-10元杂芳基，其中所述3-12元杂环基的所述杂原子选自O、S、N中的一者或其任意组合，C原子可任选被氧化为C(O)，S原子可任选被氧化为S(O)或$S(O)_2$，所述5-10元杂芳基的所述杂原子选自O、S和N中的一者或其任意组合;

R_1选自氢、卤素、羟基、羧基、氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基羰基氨基、C_{1-6}烷基氨基羰基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基羰基、C_{1-6}烷氧基羰基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、氨基磺酰基、C_{1-6}烷硫基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烯基，其中所述3-12元杂环基的所述杂原子选自O、S、N中的一者或其任意组合，C原子可任选被氧化为C(O)，S原子可任选被氧化为S(O)或$S(O)_2$，所述5-10元杂芳基的所述杂原子选自O、S和N中的一者或其任意组合，其中所述氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基羰基氨基、C_{1-6}烷基氨基羰基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基羰基、C_{1-6}烷氧基羰基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、氨基磺酰基、C_{1-6}烷硫基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烯基未被取代或任选被一个或多个选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、C_{1-6}烷基磺酰基、HS(O)(=NH)-、C_{1-6}烷基-S(O)(=NH)-、3-12元环烷基、3-12元杂环基的基团取代;

R_2选自卤素、氰基、羟基、羧基、氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、

C_{1-6}烷基氨基、(C_{1-6}烷基)$_2$氨基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烯基、3-12元杂环基氧基、3-12元环烷基氨基、3-12元杂环基-CH_2-氨基，其中所述氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、(C_{1-6}烷基)$_2$氨基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烯基、3-12元杂环基氧基、3-12元环烷基氨基、3-12元杂环基-CH_2-氨基未被取代或任选被一个或多个选自卤素、氰基、羟基、羧基、氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、(C_{1-6}烷基)$_2$氨基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、芳基和5-10元杂芳基的基团取代;

R_3选自氢、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、(C_{1-6}烷基)$_2$氨基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、C_{1-6}烷基硫基、3-12元环烷基、3-12元环烯基、3-12元杂环基，其中所述氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、(C_{1-6}烷基)$_2$氨基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、C_{1-6}烷基硫基、3-12元环烷基、3-12元环烯基、3-12元杂环基未被取代或任选被一个或多个选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、(C_{1-6}烷基)$_2$氨基、C_{1-6}烷基羰基氨基和C_{1-6}烷基磺酰氨基的基团取代;

m为0、1、2或3;

R_4、R_5和R_6各自独立地选自氢、卤素、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基和卤代C_{1-6}烷基;

优选地，X_1和X_2中的至少一者为N。

本发明的一些实施方案涉及式（IV）所示的化合物或其药学上可接受的盐或异构体，

X_1选自N或CR_4;

X_2选自N或CR_5;

A选自3-12元环烷基、3-12元环烯基、3-12元杂环基、芳基、5-10元杂芳基，其中所述3-12元杂环基的所述杂原子选自O、S、N中的一者或其任意组合，C原子可任选被氧化为C(O)，S原子可任选被氧化为S(O)或S(O)$_2$，所述5-10元杂芳基的所述杂原子选自O、S和N中的一者或其任意组合;

R_1选自氢、卤素、羟基、羧基、氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}

烷基氨基、(C_{1-6}烷基)$_2$氨基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基羰基氨基、C_{1-6}烷基氨基羰基、(C_{1-6}烷基)$_2$氨基羰基、C_{1-6}烷氧基羰基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、氨基磺酰基、C_{1-6}烷硫基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烯基，其中所述3-12元杂环基的所述杂原子选自O、S、N中的一者或其任意组合，C原子可任选被氧化为C(O)，S原子可任选被氧化为S(O)或S(O)$_2$，所述5-10元杂芳基的所述杂原子选自O、S和N中的一者或其任意组合，其中所述氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、(C_{1-6}烷基)$_2$氨基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基羰基氨基、C_{1-6}烷基氨基羰基、(C_{1-6}烷基)$_2$氨基羰基、C_{1-6}烷氧基羰基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、氨基磺酰基、C_{1-6}烷硫基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烯基未被取代或任选被一个或多个选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、(C_{1-6}烷基)$_2$氨基、C_{1-6}烷基磺酰基、3-12元环烷基、3-12元杂环基的基团取代；

R_2选自卤素、氰基、羟基、羧基、氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、(C_{1-6}烷基)$_2$氨基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烯基，其中所述氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、(C_{1-6}烷基)$_2$氨基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烯基未被取代或任选被一个或多个选自卤素、氰基、羟基、羧基、氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、(C_{1-6}烷基)$_2$氨基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、芳基和5-10元杂芳基的基团取代；

R_3选自氢、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、(C_{1-6}烷基)$_2$氨基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、C_{1-6}烷基硫基、3-12元环烷基、3-12元环烯基、3-12元杂环基，其中所述氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、(C_{1-6}烷基)$_2$氨基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、C_{1-6}烷基硫基、3-12元环烷基、3-12元环烯基、3-12元杂环基未被取代或任选被一个或多个选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、(C_{1-6}烷基)$_2$氨基、C_{1-6}烷基羰基氨基和C_{1-6}烷基磺酰氨基的基团取代；

m为0、1、2或3;

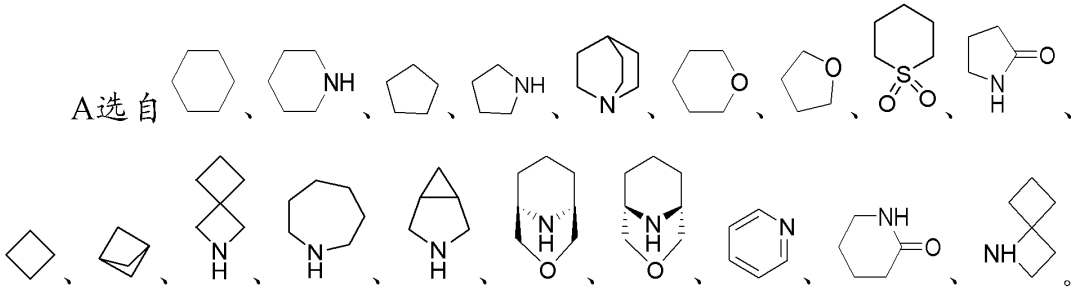
R_4、R_5和R_6各自独立地选自氢、卤素、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基和卤代C_{1-6}烷基;

优选地，X_1和X_2中的至少一者为N。

本发明的一些实施方案涉及式（I）所示的化合物或其药学上可接受的盐或异构体，

A选自3-8元环烷基、6-11元并环环烷基、6-11元桥环烷基、7-12元螺环烷基、3-8元单环烯基、7-11元螺环烯基、7-11元并环环烯基、6-11元桥环烯基、3-8元杂环基、6-12元并杂环基、6-12元螺杂环基、6-12元桥杂环基、5-10元杂芳基，其中所述3-8元杂环基、6-12元并杂环基、6-12元螺杂环基、6-12元桥杂环基的所述杂原子选自O、S、N中的一者或其任意组合，所述C原子可任选被氧化为C(O)，并且所述S原子可任选被氧化为S(O)或$S(O)_2$，所述5-10元杂芳基的所述杂原子选自O、S和N中的一者或其任意组合。

本发明的一些实施方案涉及式（I）所示的化合物或其药学上可接受的盐或异构体，

A选自  。

本发明的一些实施方案涉及式（I）所示的化合物或其药学上可接受的盐或异构体，

X_1为N;

X_2为CR_5;

L选自键、-C(O)-;

A选自3-12元杂环基、3-12元环烷基、5-10元杂芳基，其中所述3-12元杂环基、5-10元杂芳基的所述杂原子为N;

R_1选自氢、羟基、氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基羰基氨基，其中所述氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基羰基氨基未被取代或任选被一个或多个选自HS(O)(=NH)-、C_{1-6}烷基-S(O)(=NH)-的基团取代;

R_2选自氨基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、3-12元杂环基氧基、3-12元杂环基、3-12元环烯基、3-12元环烷基氨基，其中所述3-12元杂环基、3-12元杂环基氧基的所述杂原子为N或O，或其任意组合，其中所述氨基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、3-12元杂环基氧基、3-12元杂环基、3-12元环烯基、3-12元环烷基氨基未被取代或任选被一个或多个选自C_{1-6}烷基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、芳基的基团取代；

R_3选自氰基、卤代C_{1-6}烷基；

R_5和R_6各自为氢；

n为0或1；

m为0或1。

本发明的一些实施方案涉及式（I）所示的化合物或其药学上可接受的盐或异构体，

X_1选自N或CR_4；

X_2选自N或CR_5；

L选自键、-C(O)-、$-(CH_2)p-$；

A为键；

R_1选自氢、卤素、羟基、羧基、氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基羰基氨基、C_{1-6}烷基氨基羰基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基羰基、C_{1-6}烷氧基羰基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、氨基磺酰基、C_{1-6}烷硫基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烯基，其中所述3-12元杂环基的所述杂原子选自O、S、N中的一者或其任意组合，C原子可任选被氧化为C(O)，S原子可任选被氧化为S(O)或$S(O)_2$，所述5-10元杂芳基的所述杂原子选自O、S和N中的一者或其任意组合，其中所述氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基羰基氨基、C_{1-6}烷基氨基羰基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基羰基、C_{1-6}烷氧基羰基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、氨基磺酰基、C_{1-6}烷硫基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烯基未被取代或任选被一个或多个选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、C_{1-6}烷基磺酰基、3-12元环烷基、3-12

元杂环基的基团取代;

R_2选自卤素、氰基、羟基、羧基、氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烯基，其中所述氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烯基未被取代或任选被一个或多个选自卤素、氰基、羟基、羧基、氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、芳基和5-10元杂芳基的基团取代;

R_3选自氢、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、C_{1-6}烷基硫基、3-12元环烷基、3-12元环烯基、3-12元杂环基，其中所述氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、C_{1-6}烷基硫基、3-12元环烷基、3-12元环烯基、3-12元杂环基未被取代或任选被一个或多个选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、C_{1-6}烷基羰基氨基和C_{1-6}烷基磺酰氨基的基团取代;

n为0或1;

m为0、1、2或3;

p为1、2或3;

R_4、R_5和R_6各自独立地选自氢、卤素、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基和卤代C_{1-6}烷基。

本发明的一些实施方案涉及式（I）所示的化合物或其药学上可接受的盐或异构体，

X_1为N;

X_2为N;

L为键;

A选自3-12元环烷基或3-12元杂环基，

其中所述3-12元杂环基的杂原子为N，

R_1选自氢、羟基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、C_{1-6}烷基羰基或3-12元杂环基，

其中所述3-12元杂环基的杂原子选自O、N中的一者或它们的任意组合，

其中所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、氨基、(C_{1-6}烷基)$_2$氨基、C_{1-6}烷基羰基和3-12元杂环基任选被任意一个或多个选自羟基、氨基、C_{1-6}烷基、(C_{1-6}烷基)$_2$氨基羰基或C_{1-6}烷基羰基的基团取代；

R_2选自氨基、C_{1-6}烷基氨基、3-12元杂环基或3-12元环烷基氨基，

其中所述3-12元杂环基的杂原子选自O、N中的一者或它们的任意组合，

其中所述氨基、C_{1-6}烷基氨基、3-12元杂环基或3-12元环烷基氨基任选被任意一个或多个选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、3-12元环烷基或3-12元杂环基的基团取代；

R_3选自氰基、C_{1-6}烷基、氨基羰基、氢、羟基、氨基、卤素或C_{1-6}烷氧基，

其中所述C_{1-6}烷基和氨基羰基任选被任意一个或多个卤素取代；

R_6为氢；

n为0；

m为0、1、2或3；

p为1、2或3。

本发明的一些实施方案涉及式（I）所示的化合物或其药学上可接受的盐或异构体，

X_1为N；

X_2为CR_5；

L为键；

n为0；

A选自3-12元环烷基或3-12元杂环基，其中所述3-12元杂环基的杂原子为N，所述3-12元环烷基被氨基取代；

R_1为氢；

R_2选自氨基、C_{1-6}烷氧基、3-12元杂环基氧基，其中所述氨基被3-12元杂环基取代；

R_3选自氰基、卤代C_{1-6}烷基；

R_5和R_6各自独立地选自氢；

m为1。

本发明的一些实施方案涉及式（I）所示的化合物或其药学上可接受的盐或异构体，

X_1选自N或CR_4；

X_2选自N或CR_5；

L选自键、-C(O)-、-(CH_2)p-；

A选自键、3-12元环烷基、3-12元环烯基、3-12元杂环基、芳基、5-10元杂芳基，其中所述3-12元杂环基的所述杂原子选自O、S、N中的一者或其任意组合，C原子可任选被氧化为C(O)，S原子可任选被氧化为S(O)或$S(O)_2$，所述5-10元杂芳基的所述杂原子选自O、S和N中的一者或其任意组合；

R_1选自氢、卤素、羟基、羧基、氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基羰基氨基、C_{1-6}烷基氨基羰基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基羰基、C_{1-6}烷氧基羰基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、氨基磺酰基、C_{1-6}烷硫基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烯基，其中所述3-12元杂环基的所述杂原子选自O、S、N中的一者或其任意组合，C原子可任选被氧化为C(O)，S原子可任选被氧化为S(O)或$S(O)_2$，所述5-10元杂芳基的所述杂原子选自O、S和N中的一者或其任意组合，其中所述氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基羰基氨基、C_{1-6}烷基氨基羰基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基羰基、C_{1-6}烷氧基羰基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、氨基磺酰基、C_{1-6}烷硫基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烯基未被取代或任选被一个或多个选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、C_{1-6}烷基磺酰基、HS(O)(=NH)-、C_{1-6}烷基-S(O)(=NH)-、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基羰基、C_{1-6}烷基羰基、3-12元环烷基、3-12元杂环基的基团取代；

R_2选自卤素、氰基、羟基、羧基、氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烯基、3-12元杂环基氧基、3-12元环烷基氨基、3-12元杂环基-CH_2-氨基，其中所述氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烯基、3-12元杂环基氧

基、3-12元环烷基氨基、3-12元杂环基-CH_2-氨基未被取代或任选被一个或多个选自卤素、氰基、羟基、羧基、氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}烷基)_2$氨基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、芳基和5-10元杂芳基的基团取代;

R_3选自氢、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}烷基)_2$氨基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、C_{1-6}烷基硫基、3-12元环烷基、3-12元环烯基、3-12元杂环基，其中所述氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}烷基)_2$氨基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、C_{1-6}烷基硫基、3-12元环烷基、3-12元环烯基、3-12元杂环基未被取代或任选被一个或多个选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}烷基)_2$氨基、C_{1-6}烷基羰基氨基和C_{1-6}烷基磺酰氨基的基团取代;

n为0或1;

m为0、1、2或3;

p为1、2或3;

R_4、R_5和R_6各自独立地选自氢、卤素、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基和卤代C_{1-6}烷基。

本发明还提供了一种药物组合物，该药物组合物包含（I）、（II）、（III）或（IV）所示的化合物或其药学上可接受的盐或异构体，以及一种或多种第二治疗活性剂。

本发明还提供一种具有细胞周期蛋白依赖性激酶9抑制活性的药物制剂，该药物制剂包含（I）、（II）、（III）或（IV）所示的化合物或其药学上可接受的盐或异构体，以及一种或多种药用载体。

本发明还提供了式（I）、（II）、（III）或（IV）所示的化合物或其药学上可接受的盐或异构体、药物组合物或者药物制剂在制备用于治疗或预防CDK9介导的相关疾病的药物中的用途。具体地，该CDK9介导的相关疾病为癌症，优选地，该癌症是实体瘤或血液恶性肿瘤；更优选地，所述癌症选自肾上腺瘤、黑色素瘤、头颈癌、肾癌、膀胱癌、前列腺癌、子宫内膜癌、宫颈癌、胃癌、结肠癌、胰腺癌、直肠癌、食管癌、肝癌、肺癌、肉瘤、乳腺癌、卵巢癌、非霍奇金淋巴瘤、

急性骨髓白血病、急性淋巴细胞白血病、骨髓瘤。

本发明的一些实施方案涉及式(I)、(II)所示的化合物或其药学上可接受的盐或异构体，

A选自3-12元环烷基或3-12元杂环基，

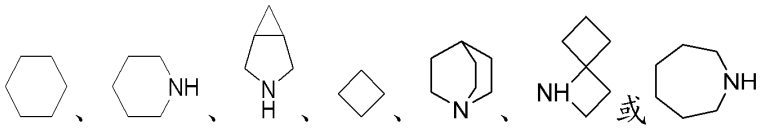
其中所述3-12元杂环基的杂原子为N。

本发明的一些实施方案涉及式(I)、(II)所示的化合物或其药学上可接受的盐或异构体，

A选自3-8元环烷基、3-8元杂环基、6-12元并环杂环基或6-12元螺杂环基，

其中所述3-12元杂环基、6-12元并环杂环基和6-12元螺杂环基的杂原子为N。

本发明的一些实施方案涉及式(I)、(II)所示的化合物或其药学上可接受的盐或异构体，

A选自  。

本发明的一些实施方案涉及式(I)、(II)所示的化合物或其药学上可接受的盐或异构体，

R_1选自氢、羟基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、C_{1-6}烷基羰基或3-12元杂环基，

其中所述3-12元杂环基的杂原子选自O、N中的一者或它们的任意组合，

其中所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、C_{1-6}烷基羰基和3-12元杂环基任选被任意一个或多个选自羟基、氨基、C_{1-6}烷基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基羰基或C_{1-6}烷基羰基的基团取代。

本发明的一些实施方案涉及式(I)、(II)所示的化合物或其药学上可接受的盐或异构体，

R_2选自氨基、C_{1-6}烷基氨基、3-12元杂环基或3-12元环烷基氨基，

其中所述3-12元杂环基的杂原子选自O、N中的一者或它们的任意组合，

其中所述氨基、C_{1-6}烷基氨基、3-12元杂环基和3-12元环烷基氨基任选被任意一个或多个选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、3-12元环烷基或3-12

元杂环基的基团取代。

本发明的一些实施方案涉及式(I)、(II)所示的化合物或其药学上可接受的盐或异构体，

R_3选自氰基、C_{1-6}烷基、氨基羰基、氢、羟基、氨基、卤素或C_{1-6}烷氧基，

其中所述C_{1-6}烷基和氨基羰基任选被任意一个或多个卤素取代。

本发明的一些实施方案涉及式(I)、(II)所示的化合物或其药学上可接受的盐或异构体，

R_6为氢。

本发明的一些实施方案涉及式(I)所示的化合物或其药学上可接受的盐或异构体，

当L为键，n为0时，A选自3-12元环烷基或3-12元杂环基，其中所述3-12元杂环基的杂原子为N，

R_1和R_3选自以下(i)或(ii)，

(i)当R_1选自C_{1-6}烷基、氨基或$(C_{1-6}烷基)_2$氨基时，R_3选自氰基、氨基羰基、羟基或氨基，

其中R_1中的所述C_{1-6}烷基、氨基和$(C_{1-6}烷基)_2$氨基任选被任意一个或多个选自羟基、氨基、C_{1-6}烷基、$(C_{1-6}烷基)_2$氨基羰基或C_{1-6}烷基羰基的基团取代，其中R_3中的所述氨基羰基和氨基任选被任意一个或多个选自卤素的基团取代，

(ii)当R_1选自氢、羟基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基羰基、3-12元杂环基、卤素、羧基或3-12元环烷基时，R_3选自氰基、C_{1-6}烷基、氨基羰基、氢、羟基、氨基、卤素或C_{1-6}烷氧基，

其中所述3-12元杂环基的杂原子选自O、N中的一者或它们的任意组合；

其中R_1中的所述C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基羰基、3-12元杂环基和所述3-12元环烷基任选被任意一个或多个选自羟基、氨基、C_{1-6}烷基、$(C_{1-6}烷基)_2$氨基羰基或C_{1-6}烷基羰基的基团取代，其中R_3中的所述C_{1-6}烷基、氨基羰基、氨基和C_{1-6}烷氧基任选被任意一个或多个选自卤素的基团取代，

并且

当L为键或$-(CH_2)p-$，A为键时，则R_1选自3-12元环烷基或3-12元杂

环基，其中所述3-12元杂环基的杂原子为N，并且其中R_1不被氨基、C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}烷基)_2$氨基或C_{1-6}烷基磺酰基取代。

本发明的一些实施方案涉及式(I)所示的化合物或其药学上可接受的盐或异构体，

R_2选自C_{1-6}烷基氨基或$(C_{1-6}烷基)_2$氨基；并且

R_3为氰基。

本发明的一些实施方案涉及式(I)所示的化合物或其药学上可接受的盐或异构体，

L为键；

n为0；

A为3-12元环烷基；

R_1为氨基；

R_2选自C_{1-6}烷基氨基或$(C_{1-6}烷基)_2$氨基；

R_3为氰基；

R_6为氢；并且

m为1。

本发明的一些实施方案涉及式（I）所示的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体，

条件是，

当X_1是N，X_2是N，n为0，A是哌啶基，R_1是C_{1-6}烷基磺酰基，氨基磺酰基或C_{1-6}烷基氨基磺酰基，m是1的方案是被排除的；以及

当X_1是N，X_2是N，n为0，A是键，R_1是哌啶基，m是1，哌啶基被C_{1-6}烷基磺酰基取代的方案是被排除的。

本发明的一些实施方案涉及式（I）所示的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体，

X_1选自N或CR_4；

X_2选自N或CR_5；

L选自键、-C(O)-、$-(CH_2)p-$；

A为键；

R_1选自氢、卤素、羟基、羧基、氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}烷基)_2$氨基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、

C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基羰基氨基、C_{1-6}烷基氨基羰基、(C_{1-6}烷基)$_2$氨基羰基、C_{1-6}烷氧基羰基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、氨基磺酰基、C_{1-6}烷硫基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烯基，其中3-12元杂环基的杂原子选自O、S、N中的一者或其任意组合，C原子可任选被氧化为C(O)，S原子可任选被氧化为S(O)或S(O)$_2$，5-10元杂芳基的杂原子选自O、S和N中的一者或其任意组合，其中氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、(C_{1-6}烷基)$_2$氨基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基羰基氨基、C_{1-6}烷基氨基羰基、(C_{1-6}烷基)$_2$氨基羰基、C_{1-6}烷氧基羰基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、氨基磺酰基、C_{1-6}烷硫基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烯基未被取代或任选被一个或多个选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、(C_{1-6}烷基)$_2$氨基、C_{1-6}烷基磺酰基、HS(O)(=NH)-、C_{1-6}烷基-S(O)(=NH)-、3-12元环烷基、3-12元杂环基的基团取代;

R_2选自卤素、氰基、羟基、羧基、氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、(C_{1-6}烷基)$_2$氨基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烯基、3-12元杂环基氧基、3-12元环烷基氨基、3-12元杂环基-CH_2-氨基，其中氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、(C_{1-6}烷基)$_2$氨基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烯基、3-12元杂环基氧基、3-12元环烷基氨基、3-12元杂环基-CH_2-氨基未被取代或任选被一个或多个选自卤素、氰基、羟基、羧基、氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、(C_{1-6}烷基)$_2$氨基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、芳基和5-10元杂芳基的基团取代;

R_3选自氢、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、(C_{1-6}烷基)$_2$氨基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、C_{1-6}烷基硫基、3-12元环烷基、3-12元环烯基、3-12元杂环基，其中氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、(C_{1-6}烷基)$_2$氨基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、C_{1-6}烷基硫基、3-12元环烷基、3-12元环烯基、3-12元杂环基未被取代或任选被一个或多个选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、(C_{1-6}烷基)$_2$氨基、C_{1-6}

烷基羰基氨基和C_{1-6}烷基磺酰氨基的基团取代；

n为0或1；

m为0、1、2或3；

p为1、2或3；

R_4、R_5和R_6各自独立地选自氢、卤素、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基和卤代C_{1-6}烷基。

本发明的一些实施方案涉及式（I）所示的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体，

R_1选自氢、卤素、羟基、羧基、氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基羰基氨基、C_{1-6}烷基氨基羰基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基羰基、C_{1-6}烷氧基羰基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、氨基磺酰基、C_{1-6}烷硫基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烯基，其中3-12元杂环基的杂原子选自O、S、N中的一者或其任意组合，C原子可任选被氧化为C(O)，S原子可任选被氧化为S(O)或$S(O)_2$，5-10元杂芳基的杂原子选自O、S和N中的一者或其任意组合，其中氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基羰基氨基、C_{1-6}烷基氨基羰基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基羰基、C_{1-6}烷氧基羰基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、氨基磺酰基、C_{1-6}烷硫基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烯基未被取代或任选被一个或多个选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{1-6}烷基磺酰基、HS(O)(=NH)-、C_{1-6}烷基-S(O)(=NH)-、3-12元环烷基、3-12元杂环基的基团取代；

本发明的一些实施方案涉及式（I）所示的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体，

R_3选自氢、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、C_{1-6}烷基硫基、3-12元环烷基、3-12元环烯基、3-12元杂环基，其中氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、C_{1-6}烷基

硫基、3-12元环烷基、3-12元环烯基、3-12元杂环基未被取代或任选被一个或多个选自氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}烷基)_2$氨基、C_{1-6}烷基羰基氨基和C_{1-6}烷基磺酰氨基的基团取代。

本发明的一些实施方案涉及式（I）所示的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体，

X_1选自N或CR_4;

X_2选自N或CR_5;

L选自键、-C(O)-、$-(CH_2)p-$;

A选自键、3-12元环烷基、3-12元杂环基，其中3-12元杂环基的杂原子为N;

R_1选自氢、卤素、羟基、羧基、氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基氨基、C_{1-6}烷基羰基氨基、C_{1-6}烷基氨基羰基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、3-12元杂环基， 其中氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基氨基、C_{1-6}烷基羰基氨基、C_{1-6}烷基氨基羰基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、3-12元杂环基未被取代或任选被一个或多个选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}烷基)_2$氨基、C_{1-6}烷基磺酰基、HS(O)(=NH)-、C_{1-6}烷基-S(O)(=NH)-、3-12元环烷基、3-12元杂环基的基团取代;

R_2选自氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}烷基)_2$氨基、3-12元杂环基、3-12元杂环基氧基、3-12元环烷基氨基、3-12元杂环基-CH_2-氨基，其中氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}烷基)_2$氨基、3-12元杂环基、3-12元杂环基氧基、3-12元环烷基氨基、3-12元杂环基-CH_2-氨基未被取代或任选被一个或多个选自卤素、氰基、羟基、羧基、氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}烷基)_2$氨基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、芳基的基团取代;

R_3选自氢、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、卤代C_{1-6}烷基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、3-12元环烷基、3-12元杂环基，其中氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、卤代C_{1-6}烷基、C_{2-8}烯基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、3-12元环烷基、3-12元杂环基未被取代或任选被

一个或多个选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}烷基)_2$氨基、C_{1-6}烷基羰基氨基和C_{1-6}烷基磺酰氨基的基团取代；

n为0或1；

m为0、1、2或3；

p为1、2或3；

R_4、R_5和R_6各自独立地选自氢和卤素。

本发明的一些实施方案涉及式（I）所示的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体，

X_1为N；

X_2选自N或CR_5；

L选自键或-C(O)-；

A选自3-12元环烷基、3-12元杂环基，其中3-12元杂环基的杂原子为N，

R_1选自氢、卤素、羟基、氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基氨基、C_{1-6}烷基羰基氨基，其中C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基氨基、C_{1-6}烷基羰基氨基未被取代或任选被一个或多个选自羟基、C_{1-6}烷氧基、$(C_{1-6}烷基)_2$氨基HS(O)(=NH)-、C_{1-6}烷基-S(O)(=NH)-的基团取代；

R_2选自氨基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、3-12元杂环基氧基、3-12元环烷基氨基、3-12元杂环基-CH_2-氨基，其中氨基、C_{1-6}烷基氨基、3-12元杂环基氧基、3-12元环烷基氨基、3-12元杂环基-CH_2-氨基未被取代或任选被3-12元环烷基、芳基取代；

R_3选自氰基、C_{1-6}烷基，其中C_{1-6}烷基未被取代或任选被一个或多个选自羟基、卤素的基团取代；

n为0或1；

m为0或1

R_4、R_5和R_6为卤素。

本发明的一些实施方案涉及式（II）所示的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体，

R_1选自氢、卤素、羟基、羧基、氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}烷基)_2$氨基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基羰基氨基、C_{1-6}烷基氨基羰基、$(C_{1-6}烷基)_2$氨基羰基、

C_{1-6}烷氧基羰基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、氨基磺酰基、C_{1-6}烷硫基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烯基，其中3-12元杂环基的杂原子选自O、S、N中的一者或其任意组合，C原子可任选被氧化为C(O)，S原子可任选被氧化为S(O)或$S(O)_2$，5-10元杂芳基的杂原子选自O、S和N中的一者或其任意组合，其中氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基羰基氨基、C_{1-6}烷基氨基羰基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基羰基、C_{1-6}烷氧基羰基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、氨基磺酰基、C_{1-6}烷硫基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烯基未被取代或任选被一个或多个选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{1-6}烷基磺酰基、HS(O)(=NH)-、C_{1-6}烷基-S(O)(=NH)-、3-12元环烷基、3-12元杂环基的基团取代；

R_3选自氢、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、C_{1-6}烷基硫基、3-12元环烷基、3-12元环烯基、3-12元杂环基，其中氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、C_{1-6}烷基硫基、3-12元环烷基、3-12元环烯基、3-12元杂环基未被取代或任选被一个或多个选自氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、C_{1-6}烷基羰基氨基和C_{1-6}烷基磺酰氨基的基团取代。

本发明的一些实施方案涉及式（I）所示的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体，

X_1为N;

X_2为CR_5;

L为键;

n为0;

A为3-12元杂环基，其中所述3-12元杂环基的所述杂原子为N;

R_1为氢;

R_2选自C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、3-12元环烷基氨基，其中所述

C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、3-12元环烷基氨基未被取代或任选被C_{1-6}烷基取代；

R_3为氰基；

R_5和R_6分别为氢；

m为1。

本发明的一些实施方案涉及式（II）所示的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体，

R_1选自氢、卤素、羟基、羧基、氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基羰基氨基、C_{1-6}烷基氨基羰基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基羰基、C_{1-6}烷氧基羰基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、氨基磺酰基、C_{1-6}烷硫基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烯基，其中3-12元杂环基的杂原子选自O、S、N中的一者或其任意组合，C原子可任选被氧化为C(O)，S原子可任选被氧化为S(O)或$S(O)_2$，5-10元杂芳基的杂原子选自O、S和N中的一者或其任意组合，其中氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基羰基氨基、C_{1-6}烷基氨基羰基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基羰基、C_{1-6}烷氧基羰基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、氨基磺酰基、C_{1-6}烷硫基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烯基未被取代或任选被一个或多个选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{1-6}烷基磺酰基、3-12元环烷基、3-12元杂环基的基团取代；

R_3选自氢、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、C_{1-6}烷基硫基、3-12元环烷基、3-12元环烯基、3-12元杂环基，其中氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、C_{1-6}烷基硫基、3-12元环烷基、3-12元环烯基、3-12元杂环基未被取代或任选被一个或多个选自氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、C_{1-6}烷基羰基氨基和C_{1-6}烷基磺酰氨基的基团取代。

本发明的一些实施方案涉及式（II）所示的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体，

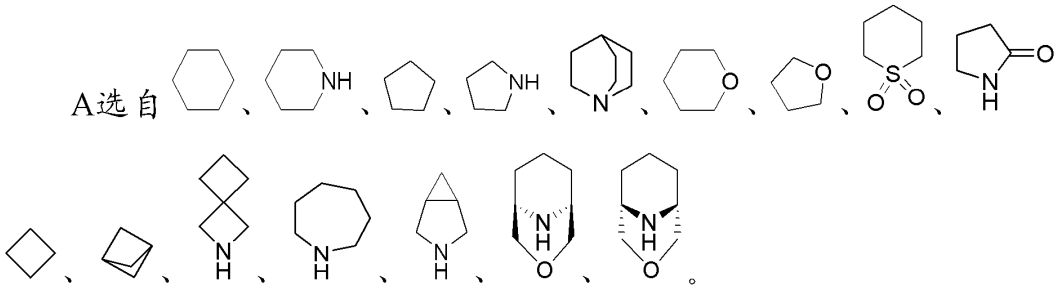
R_1选自氢、卤素、羟基、羧基、氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基氨基羰基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基羰基、C_{1-6}烷氧基羰基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、C_{1-6}烷基硫基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烯基，其中氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基氨基羰基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基羰基、C_{1-6}烷氧基羰基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、C_{1-6}烷基硫基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烯基未被取代或任选被一个或多个选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、C_{1-6}烷基磺酰基、3-12元环烷基、3-12元杂环基的基团取代；

R_3选自氰基和卤代C_{1-6}烷基。

本发明的一些实施方案涉及式（I）、（II）、（III）或（IV）所示的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体，

A选自3-8元环烷基、6-11元并环环烷基、6-11元桥环烷基、7-12元螺环烷基、3-8元单环烯基、7-11元螺环烯基、7-11元并环环烯基、6-11元桥环烯基、3-8元杂环基、6-12元并杂环基、6-12元螺杂环基、6-12元桥杂环基，其中3-8元杂环基、6-12元并杂环基、6-12元螺杂环基、6-12元桥杂环基的杂原子选自O、S、N中的一者或其任意组合，C原子可任选被氧化为C(O)，并且S原子可任选被氧化为S(O)或$S(O)_2$。5-10元杂芳基的杂原子选自O、S和N中的一者或其任意组合。

本发明的一些实施方案涉及式（I）、（II）、（III）或（IV）所示的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体，

A选自  。

本发明的一些实施方案涉及式（I）所示的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体，

R_1选自氢、卤素、羟基、羧基、氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}烷基)_2$氨基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基羰基氨基、C_{1-6}烷基氨基羰基、$(C_{1-6}烷基)_2$氨基羰基、C_{1-6}烷氧基羰基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、氨基磺酰基、C_{1-6}烷硫基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烯基，其中3-12元杂环基的杂原子选自O、S、N中的一者或其任意组合，C原子可任选被氧化为C(O)，S原子可任选被氧化为S(O)或$S(O)_2$，5-10元杂芳基的杂原子选自O、S和N中的一者或其任意组合，其中氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}烷基)_2$氨基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基羰基氨基、C_{1-6}烷基氨基羰基、$(C_{1-6}烷基)_2$氨基羰基、C_{1-6}烷氧基羰基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、氨基磺酰基、C_{1-6}烷硫基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烯基未被取代或任选被一个或多个选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{1-6}烷基磺酰基、3-12元环烷基、3-12元杂环基的基团取代。

本发明的一些实施方案涉及式（I）所示的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体，

R_3选自氢、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}烷基)_2$氨基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、C_{1-6}烷基硫基、3-12元环烷基、3-12元环烯基、3-12元杂环基，其中氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}烷基)_2$氨基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、C_{1-6}烷基硫基、3-12元环烷基、3-12元环烯基、3-12元杂环基未被取代或任选被一个或多个选自氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}烷基)_2$氨基、C_{1-6}烷基羰基氨基和C_{1-6}烷基磺酰氨基的基团取代。

本发明的一些实施方案涉及式（I）所示的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体，

X_1选自N或CR_4；

X_2选自N或CR_5;

L选自键、-C(O)-、-(CH_2)p-;

A选自键、3-12元环烷基、3-12元杂环基，其中3-12元杂环基的杂原子为N;

R_1选自氢、卤素、羟基、羧基、氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基氨基、C_{1-6}烷基羰基氨基、C_{1-6}烷基氨基羰基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、3-12元杂环基，

其中氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基氨基、C_{1-6}烷基羰基氨基、C_{1-6}烷基氨基羰基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、3-12元杂环基未被取代或任选被一个或多个选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、C_{1-6}烷基磺酰基、3-12元环烷基、3-12元杂环基的基团取代;

R_2选自氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、3-12元杂环基，其中氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、3-12元杂环基未被取代或任选被一个或多个选自卤素、氰基、羟基、羧基、氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、3-12元环烷基、3-12元杂环基的基团取代;

R_3选自氢、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、卤代C_{1-6}烷基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、3-12元环烷基、3-12元杂环基，其中氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、卤代C_{1-6}烷基、C_{2-8}烯基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、3-12元环烷基、3-12元杂环基未被取代或任选被一个或多个选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、C_{1-6}烷基羰基氨基和C_{1-6}烷基磺酰氨基的基团取代;

n为0或1;

m为0、1、2或3;

p为1、2或3;

R_4、R_5和R_6各自独立地选自氢和卤素。

本发明的一些实施方案涉及式（I）所示的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体，

X_1为N;

X_2选自N或CR_5;

L选自键或-C(O)-;

A选自3-12元环烷基、3-12元杂环基，其中3-12元杂环基的杂原子为N，

R_1选自氢、卤素、羟基、氨基、C_{1-6}烷基氨基、C_{1-6}烷基羰基氨基，其中C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基氨基、C_{1-6}烷基羰基氨基未被取代或任选被一个或多个选自羟基、C_{1-6}烷氧基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基的基团取代;

R_2选自氨基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基，其中氨基、C_{1-6}烷基氨基未被取代或任选被3-12元环烷基取代;

R_3选自氰基、C_{1-6}烷基，其中C_{1-6}烷基未被取代或任选被一个或多个选自羟基、卤素的基团取代;

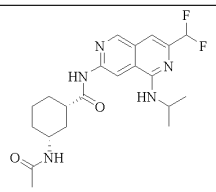
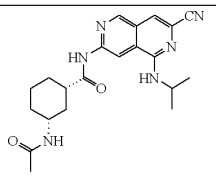
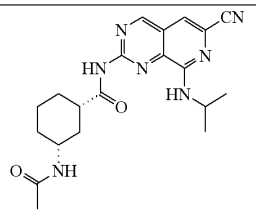
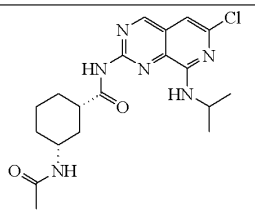
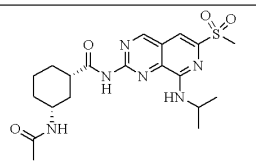
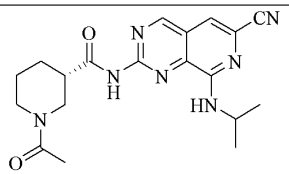
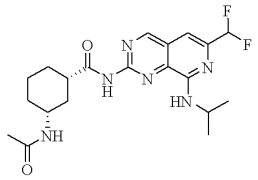
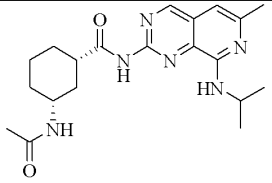
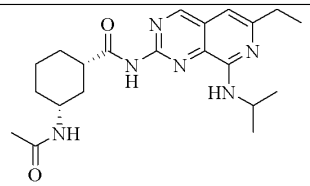
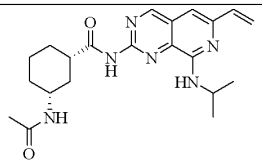
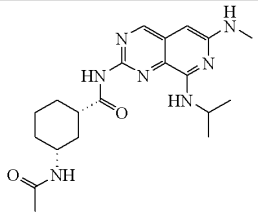
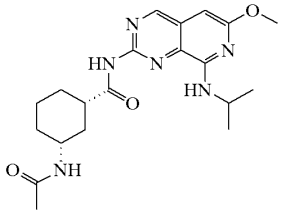
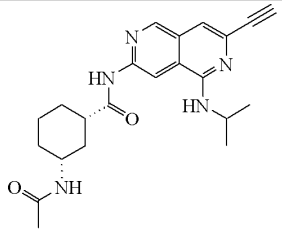
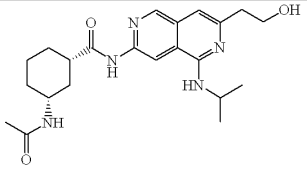
n为0或1;

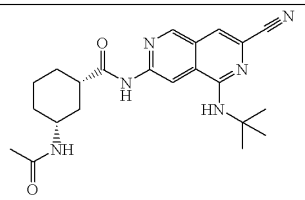
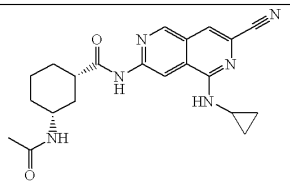
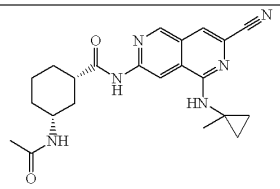
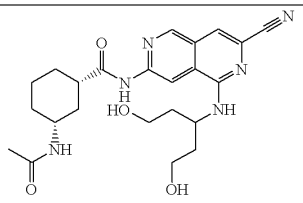
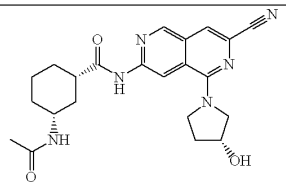
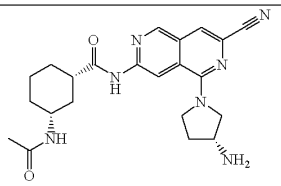
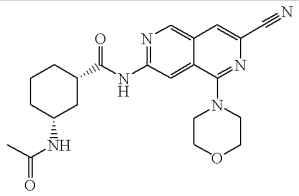
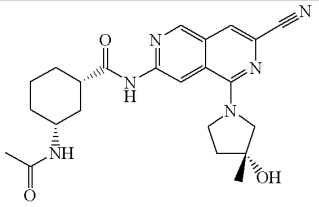
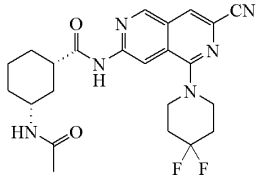
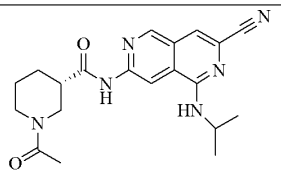
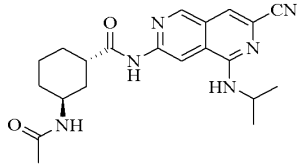
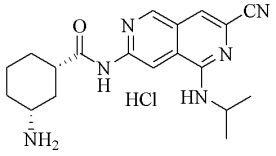
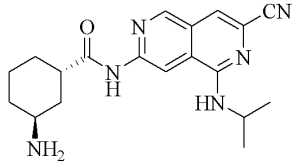
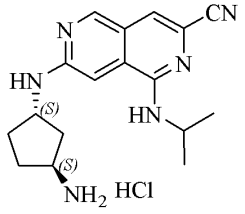
m为0或1

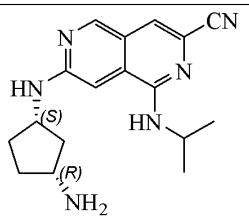
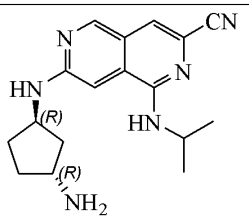
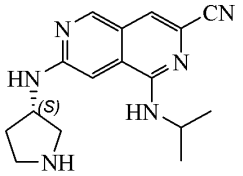
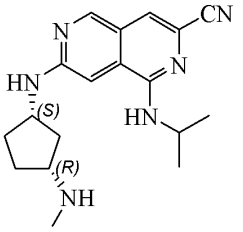
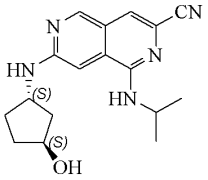
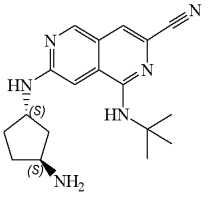
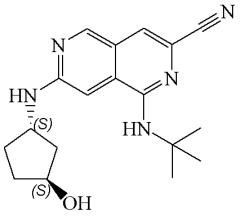
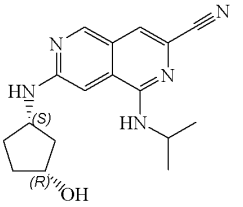
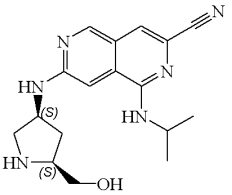
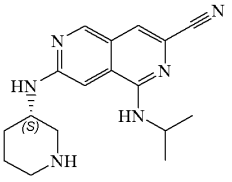
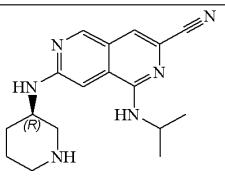
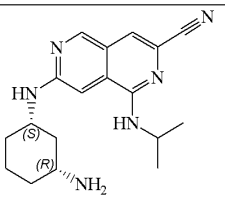
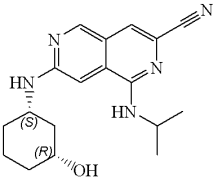
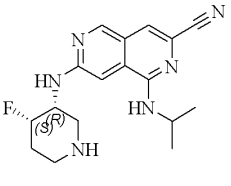
R_4、R_5和R_6为卤素。

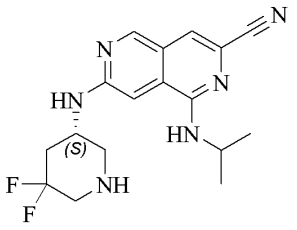
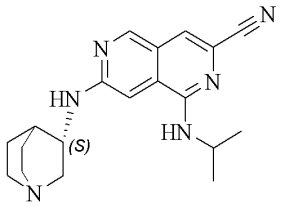
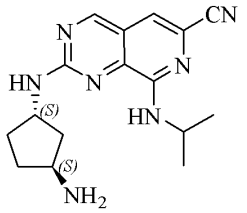
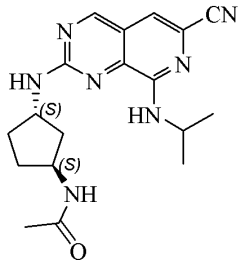
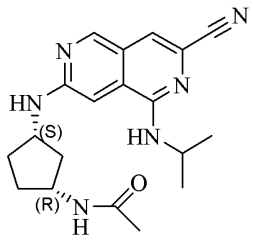
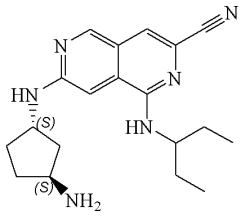
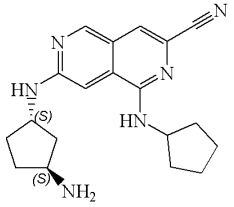
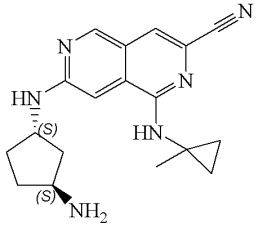
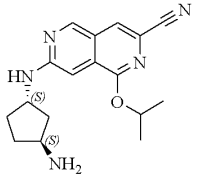
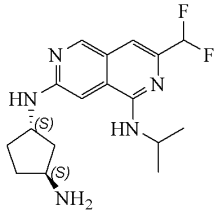
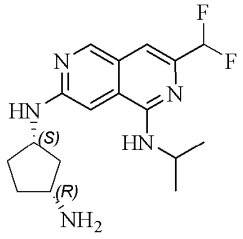
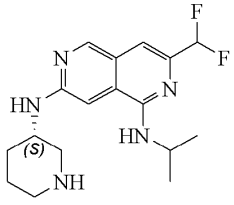
在本发明的一个实施方案中，该化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体见表1:

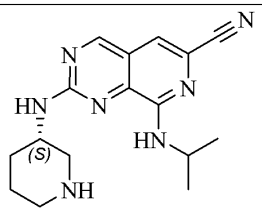
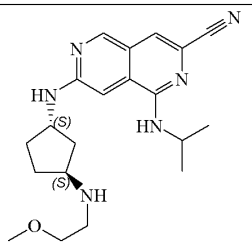
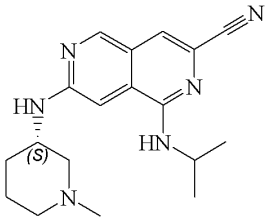
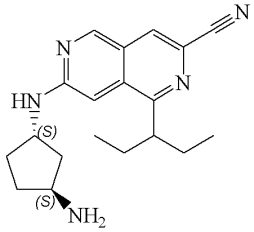
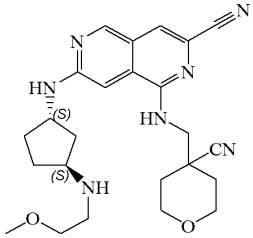
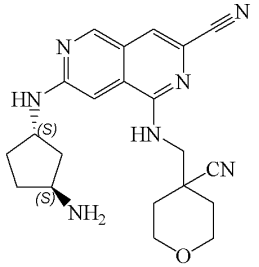
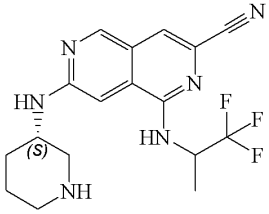
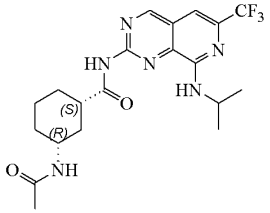
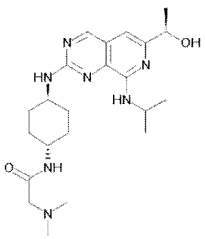
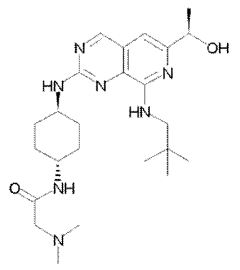
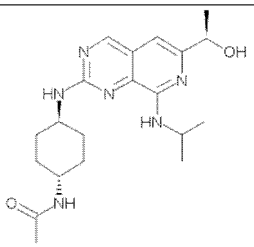
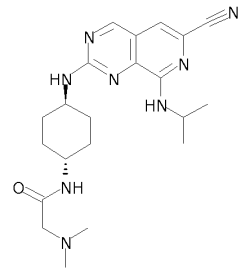
表1

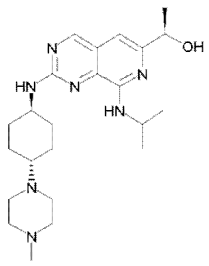
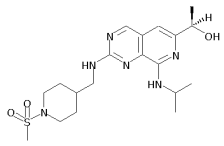
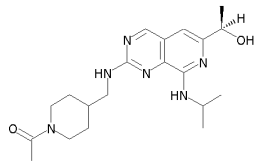
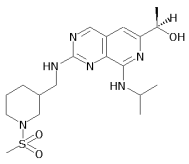
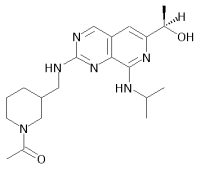
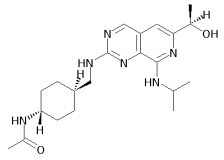
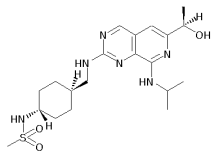
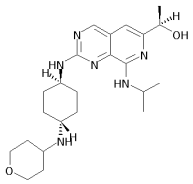
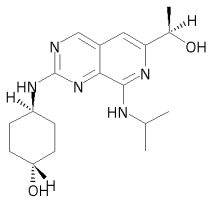
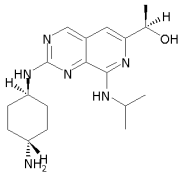
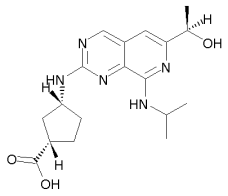
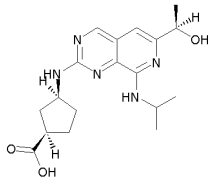
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	
13		14	

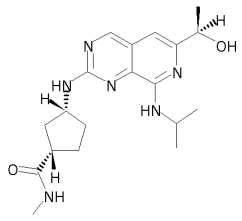
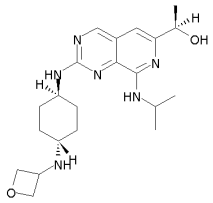
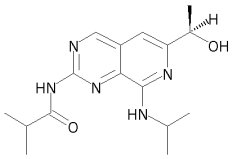
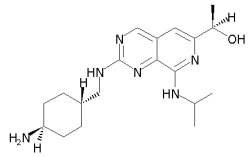
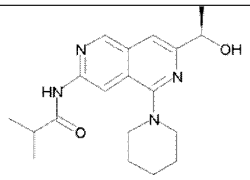
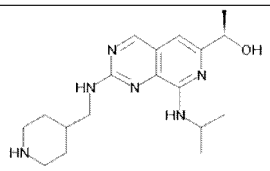
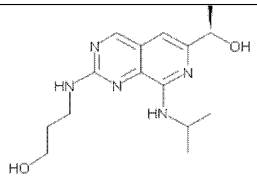
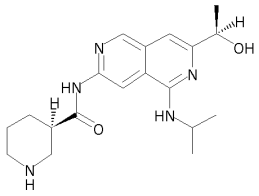
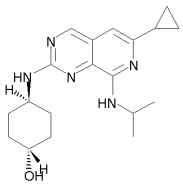
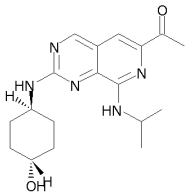
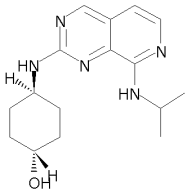
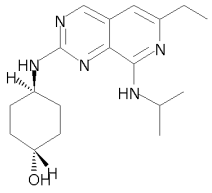
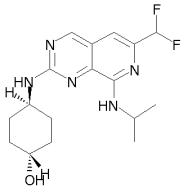
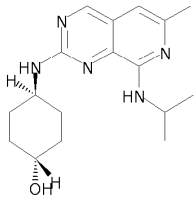
15		16	
17		18	
19		20	
21		22	
23		24	
25		26	
27		28	

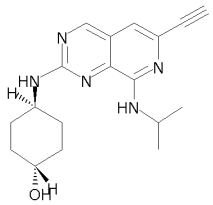
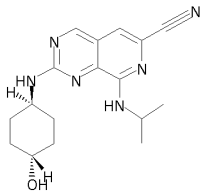
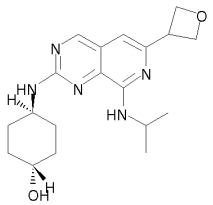
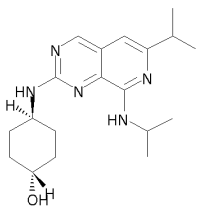
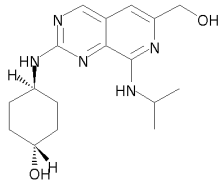
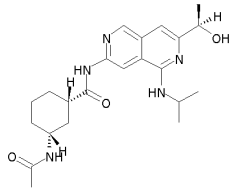
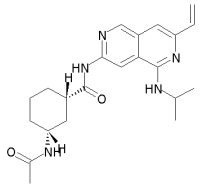
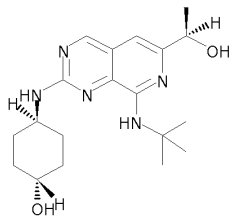
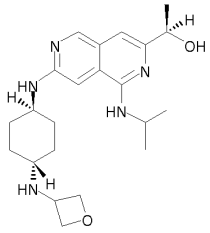
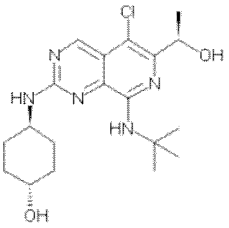
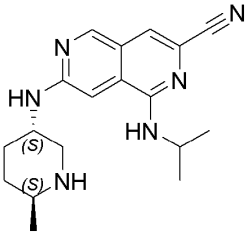
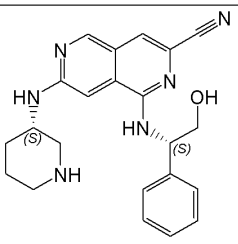
29		30	
31		32	
33		34	
35		36	
37		38	
39		40	
41		42	

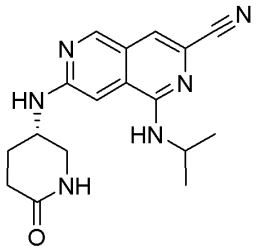
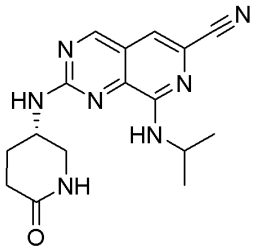
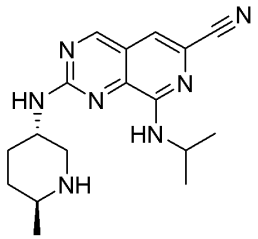
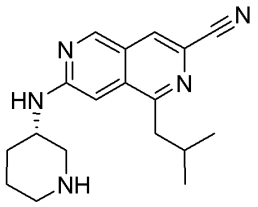
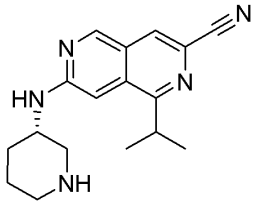
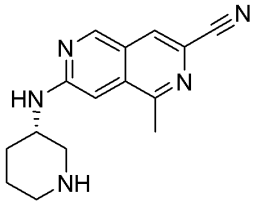
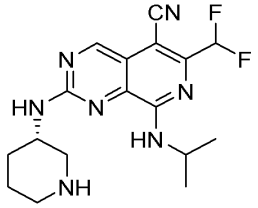
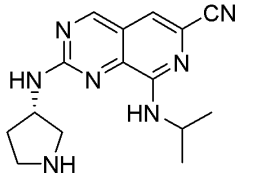
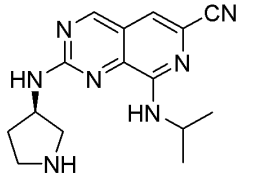
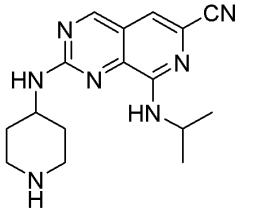
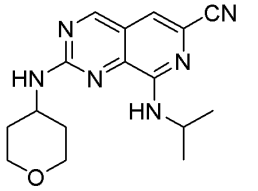
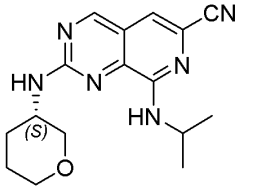
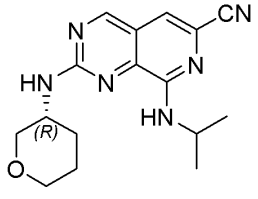
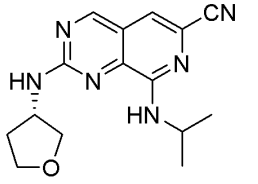
43		44	
45		46	
47		48	
49		50	
51		52	
53		54	

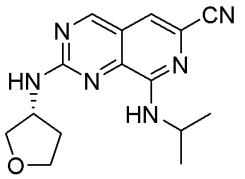
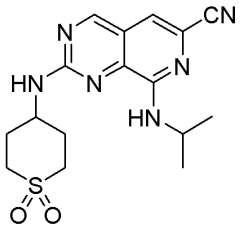
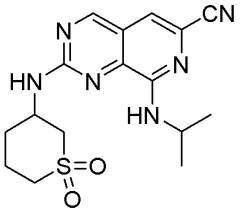
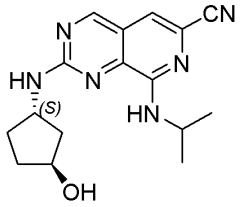
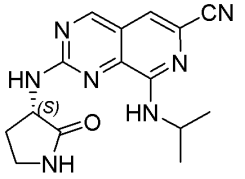
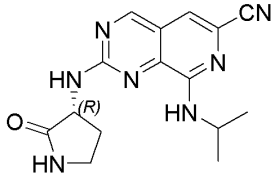
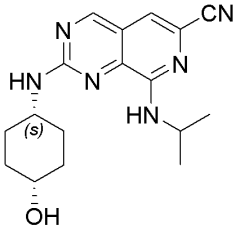
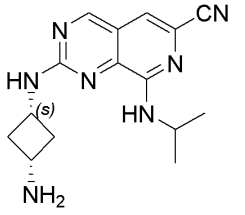
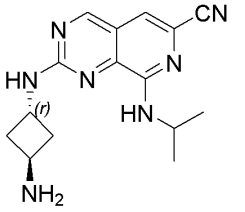
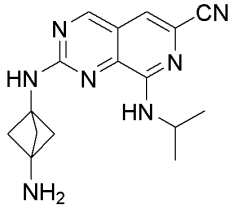
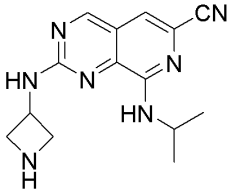
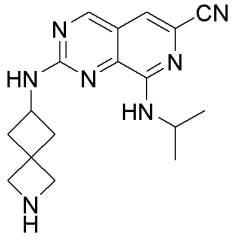
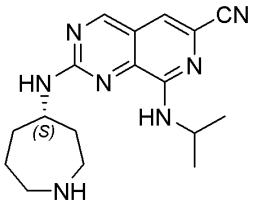
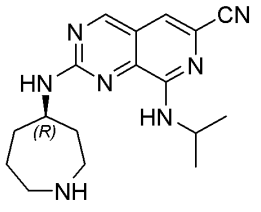
55		56	
57		58	
59		60	
61		62	
63		64	
65		66	

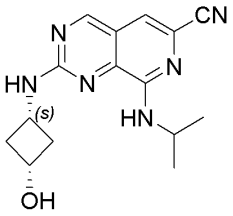
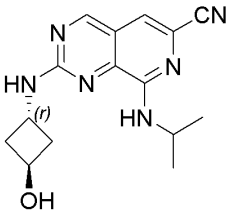
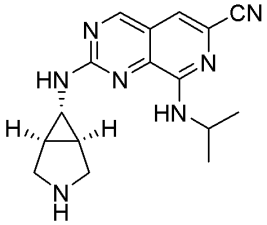
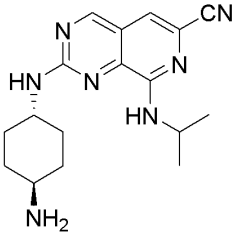
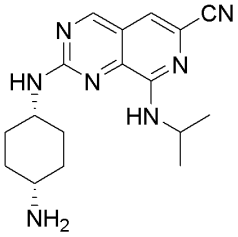
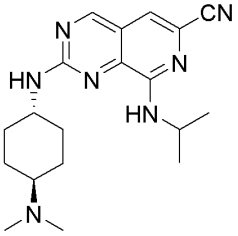
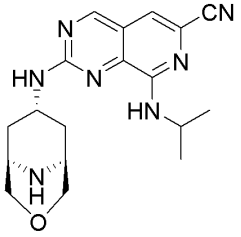
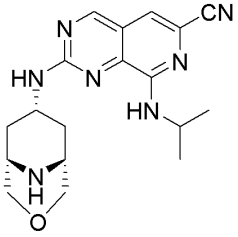
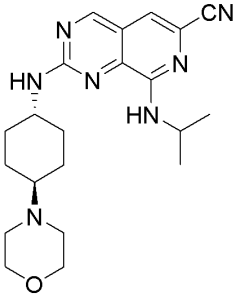
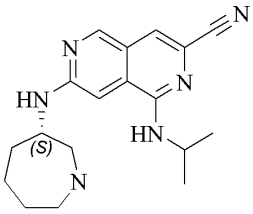
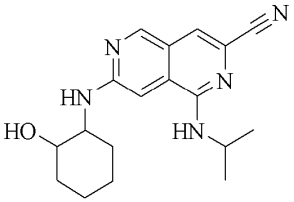
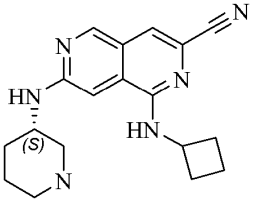
67		68	
69		70	
71		72	
73		74	
75		76	
77		78	

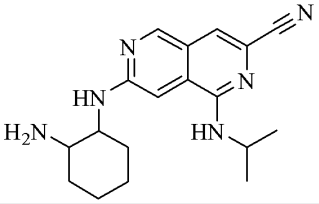
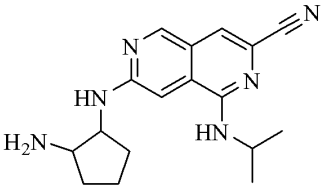
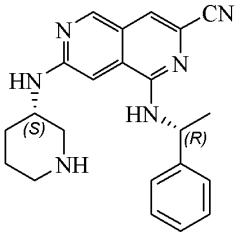
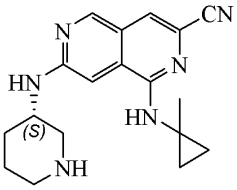
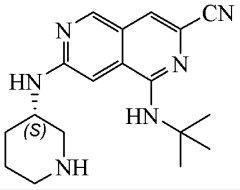
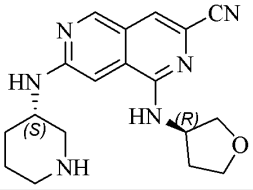
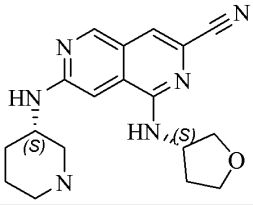
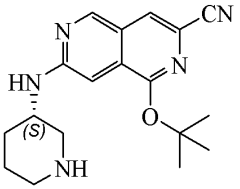
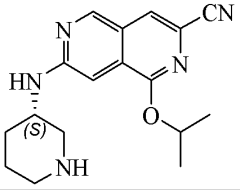
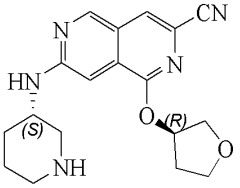
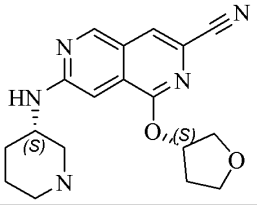
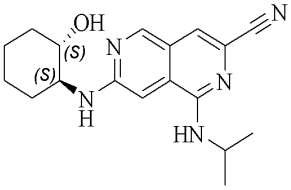
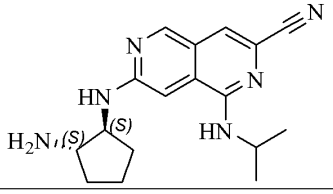
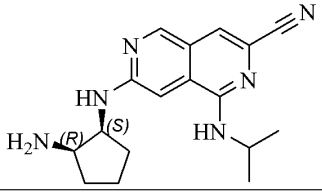
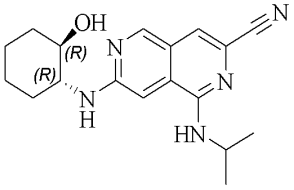
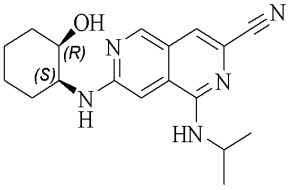
79		80	
81		82	
83		84	
85		86	
87		88	
89		90	
91		92	

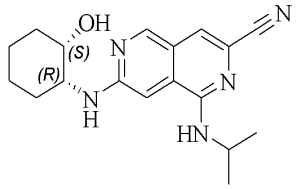
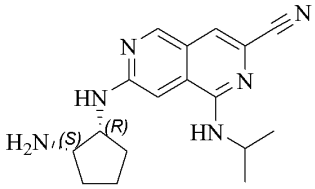
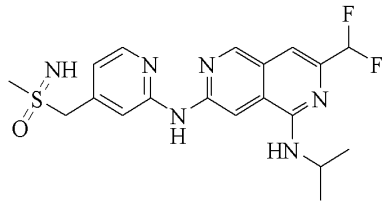
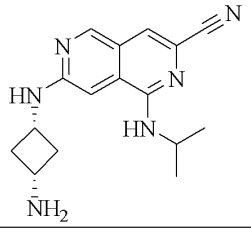
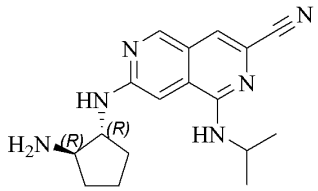
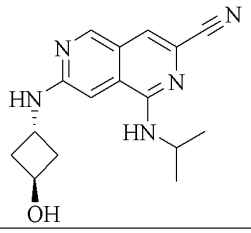
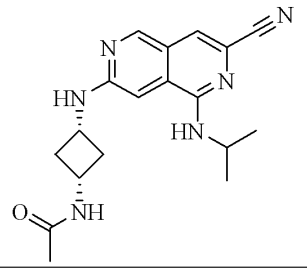
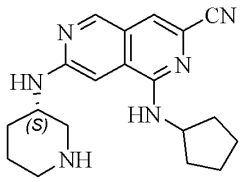
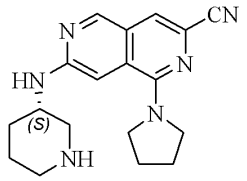
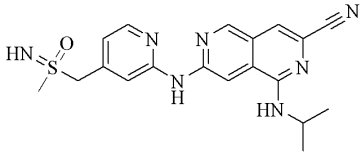
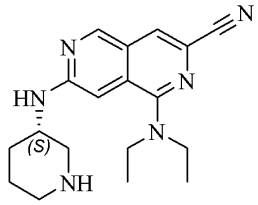
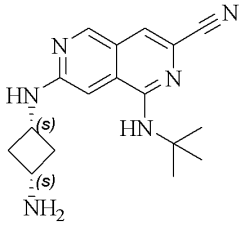
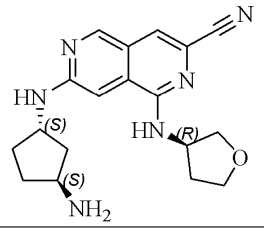
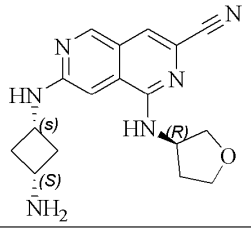
93		94	
95		96	
97		98	
99		100	
101		102	
103		104	

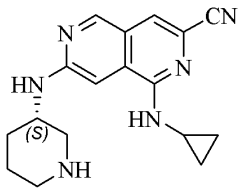
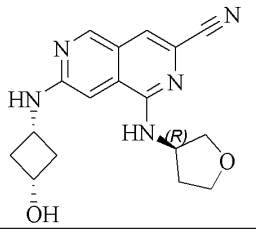
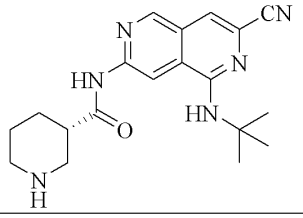
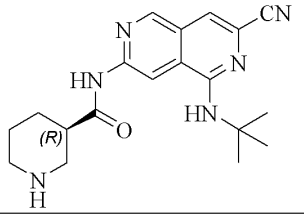
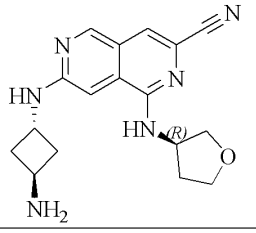
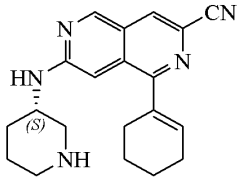
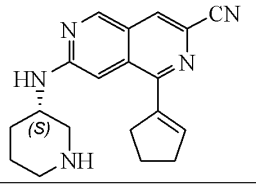
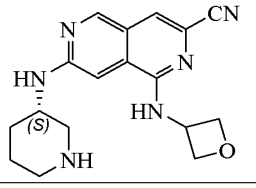
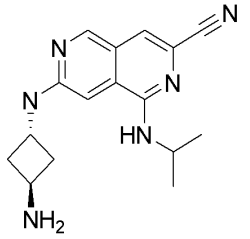
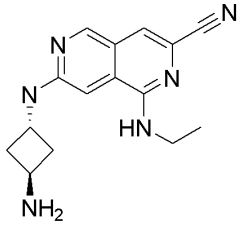
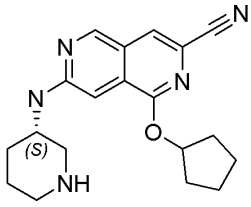
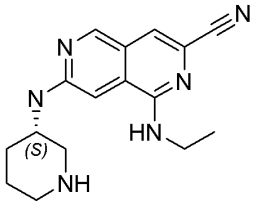
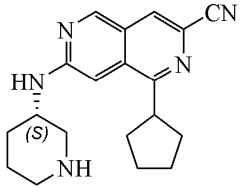
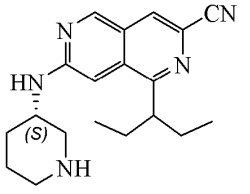
105		106	
107		108	
109		110	
111		112	
113		114	
115		116	
117		118	

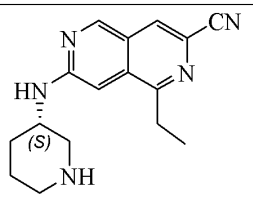
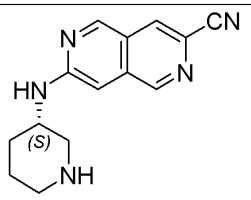
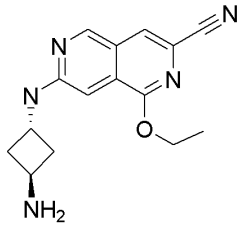
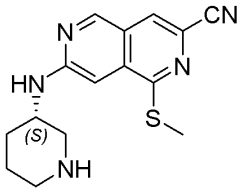
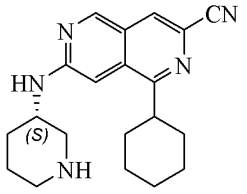
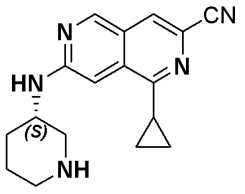
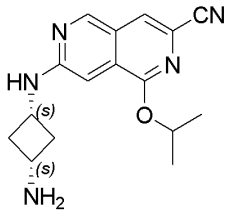
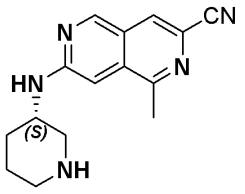
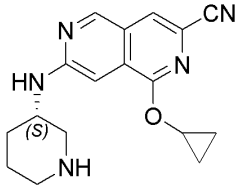
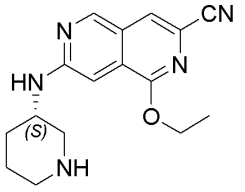
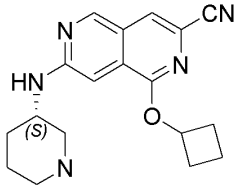
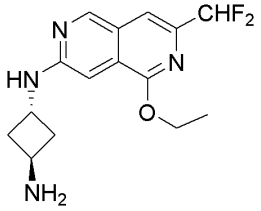
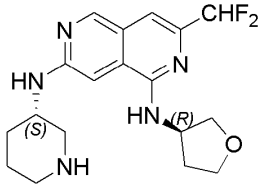
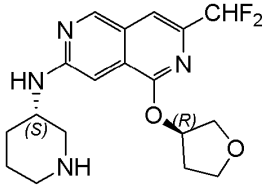
119		120	
121		122	
123		124	
125		126	
127		128	
129		130	
131		132	

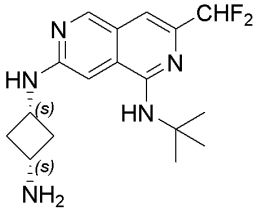
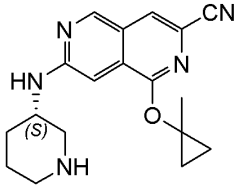
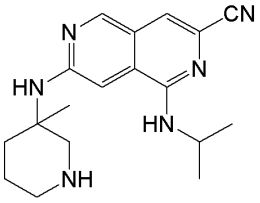
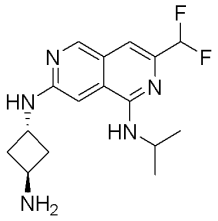
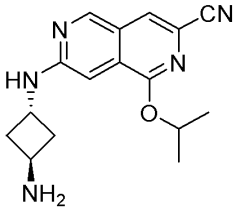
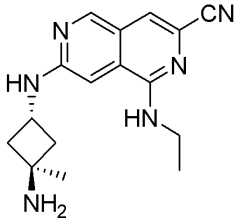
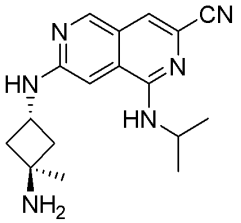
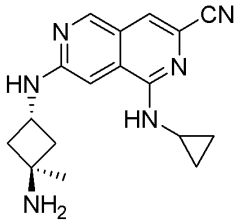
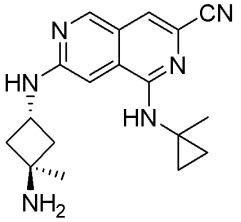
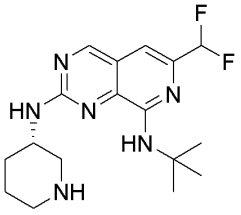
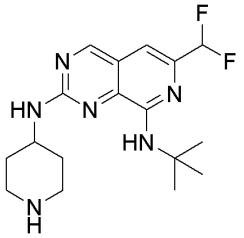
133		134	
135		136	
137		138	
139		140	
141		142	
143		144	

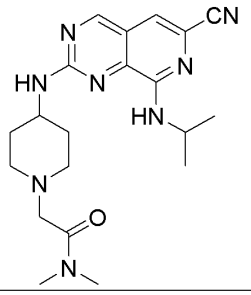
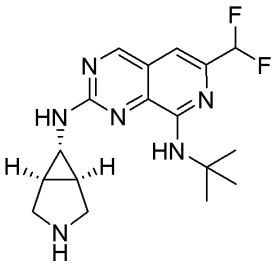
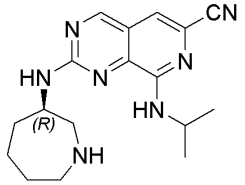
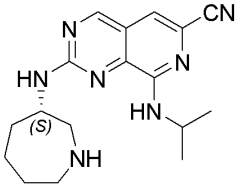
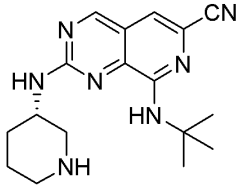
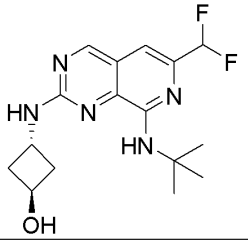
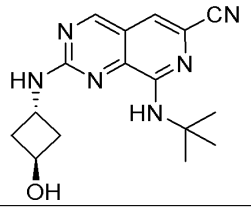
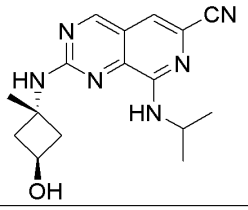
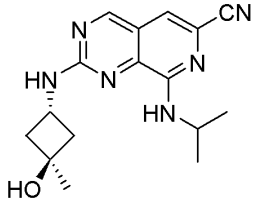
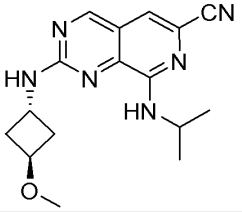
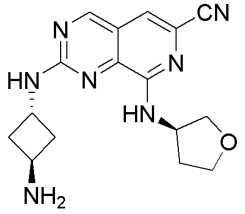
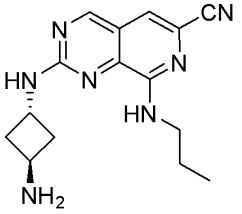
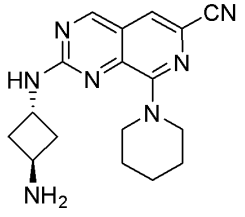
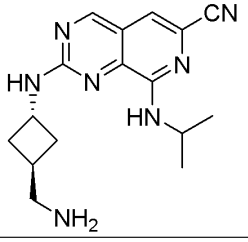
145		146	
147		148	
149		150	
151		152	
153		154	
155		156	
157		158	
159		160	

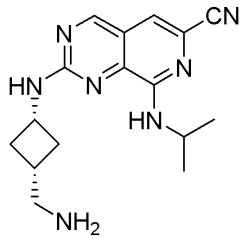
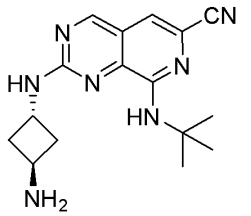
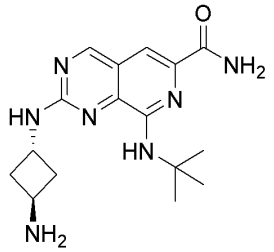
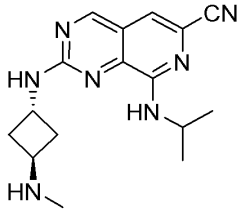
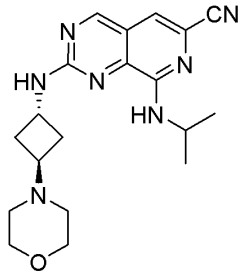
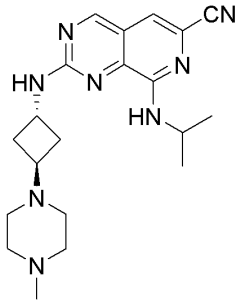
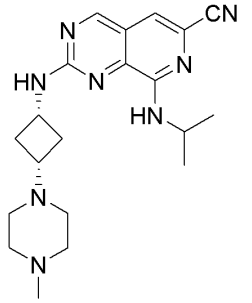
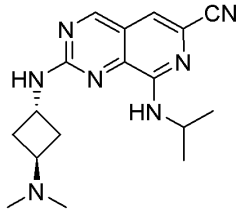
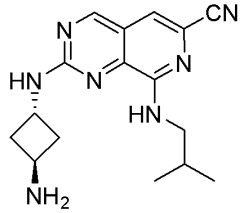
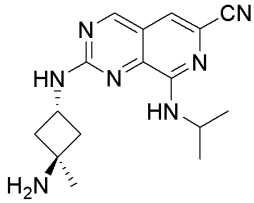
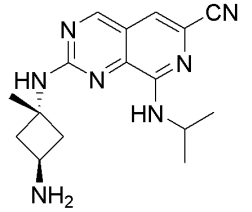
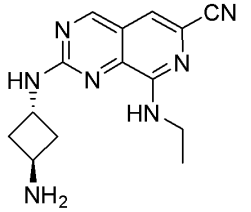
161		162	
163		164	
165		166	
167		168	
169		170	
171		172	
173		174	

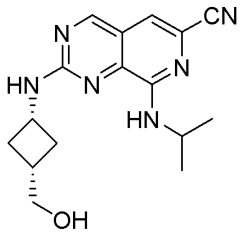
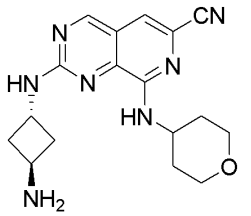
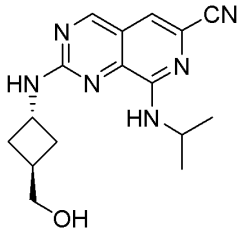
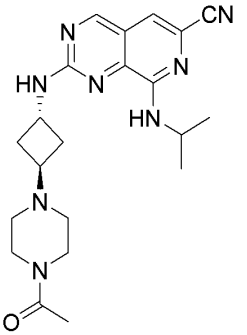
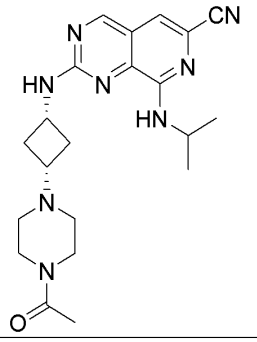
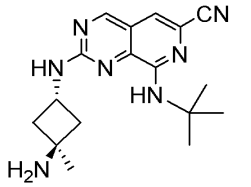
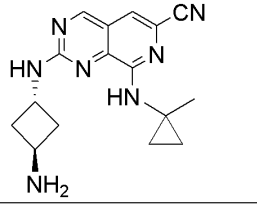
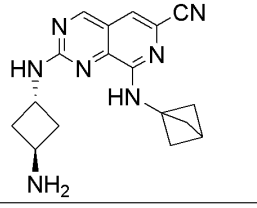
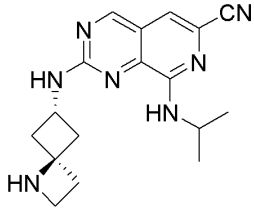
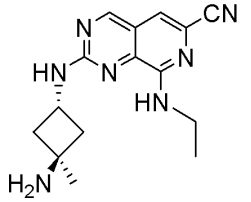
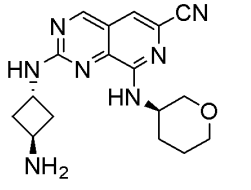
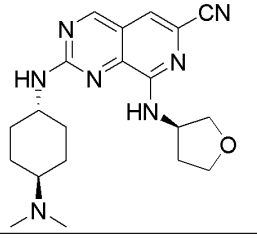
175		176	
177		178	
179		180	
181		182	
183		184	
185		186	
187		188	

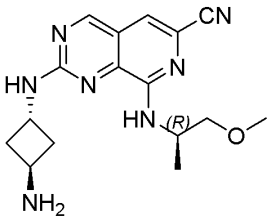
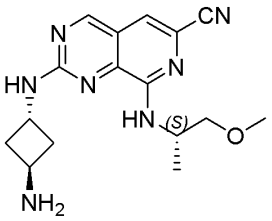
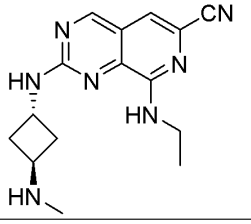
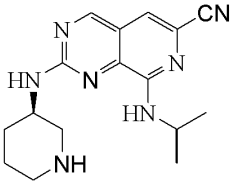
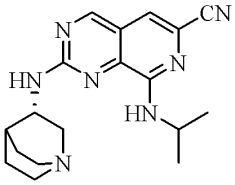
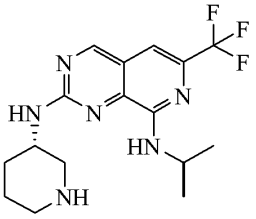
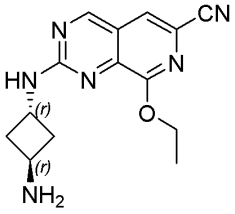
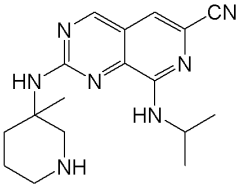
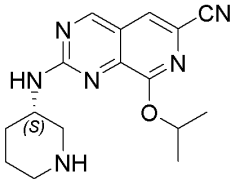
189		190	
191		192	
193		194	
195		196	
197		198	
199		200	
201		202	

203		204	
205		206	
207		208	
209		210	
211			
C1		C2	

C3		C4	
C5		C6	
C7		C8	
C9		C10	
C11		C12	
C13		C14	
C15		C16	

C17		C18	
C19		C20	
C21		C22	
C23		C24	
C25		C26	
C27		C28	

C29		C30	
C31		C32	
C33		C34	
C35		C36	
C37		C38	
C39		C40	

C41		C42	
C43		C44	
C45		C46	
C47		C48	
C49			

本发明还提供了一种药物组合物，该药物组合物包含式（I）、（II）、（III）或（IV）所示的化合物或其药学上可接受的盐或异构体，以及一种或多种第二治疗活性剂。

本发明还提供了一种药物制剂，该药物制剂包含式（I）、（II）、（III）或（IV）所示的化合物或其药学上可接受的盐或异构体，以及一种或多种药用载体。

本发明还提供了一种具有细胞周期蛋白依赖性激酶9抑制活性的药物制剂，该药物制剂包含式（I）、（II）、（III）或（IV）所示的化合物或其药学上可接受的盐或异构体，以及一种或多种药用载体。

本发明还提供了式（I）、（II）、（III）或（IV）所示的化合物或其药学上可接受的盐或异构体、药物组合物或药物制剂在制备用于治疗或预防CDK9介导的相关疾病的药物中的用途。具体地，该CDK9介导的相关疾病是癌症。优选地，该癌症是实体瘤或血液恶性肿瘤。更具体地，该癌症选自肾上腺瘤、黑色素瘤、头颈癌、肾癌、膀胱癌、前列腺癌、子宫内膜癌、宫颈癌、胃癌、结肠癌、胰腺癌、直肠癌、食管癌、肝癌、肺癌、肉瘤、乳腺癌、卵巢癌、非霍奇金淋巴瘤、急性髓系白血病、急性淋巴细胞白血病、骨髓瘤。

此外，本发明的化合物对CDK9表现出明显的抑制作用，并且与CDK1、2、3和5相比，本发明的化合物具有对CDK9更好的选择性，这表明本发明的化合物在治疗CDK9介导的疾病方面具有更好的临床应用潜力，并能减少药物脱靶引起的副作用。

发明详述

本发明所述的“卤素”是指氟、氯、溴、碘等，优选氟，氯。

本发明所述的“卤代”是指取代基中的任一氢原子可被一个或多个相同或不同的卤素原子取代。“卤素”如前文所定义。

本发明所述的“C_{1-6}烷基”指含有1-6个碳原子的烃部分去除一个氢原子衍生的直链或支链的烷基，如甲基、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、2-甲基丁基、新戊基、1-乙基丙基、正己基、异己基、4-甲基戊基、3-甲基戊基、2-甲基戊基、1-甲基戊基、3,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、2-乙基丁基和1-甲基-2-甲基丙基等。所述“C_{1-4}烷基”指含有1-4个碳原子的上述实例。

本发明所述的“C_{2-8}烯基”指含有碳碳双键的2~8个碳原子的烯烃部分去除一个氢原子衍生的直链或支链或环状的烯烃基，如乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、1,3-丁二烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、1,3-戊二烯基、1,4-戊二烯基、1-己烯基、1,4-己二烯基。

本发明所述的“C_{2-8}炔基”指含有碳碳叁键的2~8个碳原子的炔烃部分去除一个氢原子衍生的直链或支链的炔烃基，如乙炔基、丙炔基、2-丁炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-甲基-2-戊炔基、2-己炔基、3-己炔

基等。

本发明所述的“C_{1-6}烷氧基”是指前文所定义的“C_{1-6}烷基”通过氧原子与母体分子连接的基团，即“C_{1-6}烷基-O-”基团，如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、新戊氧基和正己氧基等。所述的“C_{1-4}烷氧基” 指含有1-4个碳原子的上述实例，即“C_{1-4}烷基-O-”基团。

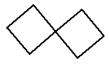
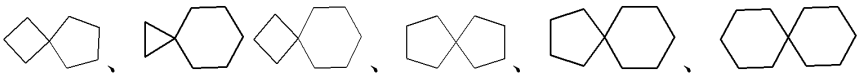
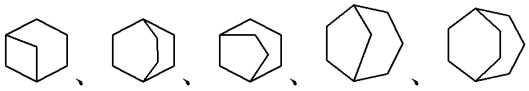
发明所述的“C_{1-6}烷基氨基”、“$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基”、“C_{1-6}烷基羰基氨基”、“C_{1-6}烷基磺酰氨基”、“ C_{1-6}烷基氨基羰基”、“$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基羰基”、“C_{1-6}烷氧基羰基”、“C_{1-6}烷基磺酰基”、“C_{1-6}烷基硫基”、“C_{1-6}烷基羰基”、“C_{1-6}烷氧C_{1-6}烷氧基”、 “C_{1-6}烷基磺酰基氨基”分别指C_{1-6}烷基-NH-、(C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)N-、C_{1-6}烷基-C(O)-NH-、C_{1-6}烷基-$S(O)_2$-NH_2-、C_{1-6}烷基-NH-C(O)-、(C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)N-C(O)-、C_{1-6}烷基-O-C(O)-、C_{1-6}烷基-$S(O)_2$-、C_{1-6}烷基-S-、C_{1-6}烷基-C(O)-、C_{1-6}烷基-O- C_{1-6}烷基-O-、C_{1-6}烷基-$S(O)_2$-NH-；所述“C_{1-6}烷基”如前文所定义，优选为“C_{1-4}烷基”。

本发明所述的 “C_{1-6}烷基-S(O)(=NH)-” 中的 “C_{1-6}烷基” 如前文所定义，优选为“C_{1-4}烷基”。

本发明所述的“稠环”是指由两个或两个以上环状结构以并、螺、桥的连接方式所形成的多环系结构。所述的并环是指由两个或两个以上环状结构彼此公用两个相邻的环原子(即共用一个键)所形成的稠环结构。所述的桥环是指有两个或两个以上环装结构彼此共用两个非相邻的环原子所形成的稠环结构。所述的螺环是指由两个或两个以上环状结构彼此共用一个环原子所形成的稠环结构。

本发明所述的“3-12元环烯基”，在不特别指明的情况下，包括可能形成的所有单环、稠环（包括以并、螺、桥的形式稠合）的情形，例如3-8元单环烯、7-11元螺环烯、7-11元并环烯、6-11元桥环烯等。

本发明所述的环烷基包括可能形成的所有单环、稠环（包括以并、螺、桥的形式稠合）的情形；例如“3-12元环烷基”，可以是单环、双环、或者多环环烷基系统(也称为稠环系统)。在不特别指明的情况下，单环系统是含3-8个碳原子的环烃基基团。3-8元环烷基实例包括但不限于：环丙烷基、环丁烷基、环戊烷基、环己烷基、环庚烷基、环辛烷基、

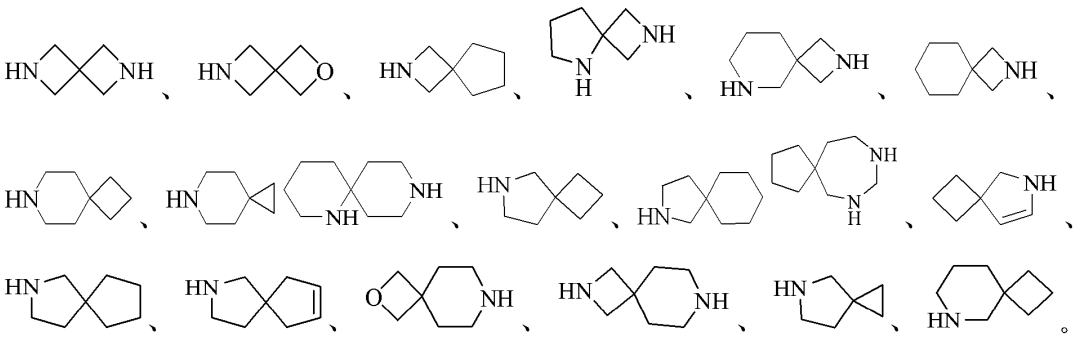
双环[1.1.1]戊基等。稠环环烷基包括并环环烷基、桥环烷基、螺环烷基。并环环烷基可以为6-11元并环环烷基、7-10元并环环烷基，其的代表性例子包括但不限于双环[3.1.1]庚烷、双环[2.2.1]庚烷、双环[2.2.2]辛烷、双环[3.2.2]壬烷、双环[3.3.1]壬烷和双环[4.2.1]壬烷。所述的螺环基可以为7-12元螺环基、7-11元螺环基，其实例包括但不限于：  、  。所述的桥环基可以为6-11元桥环基、7-10元桥环基，其实例包括但不限于：  、  。

本发明所述的“杂环基”是指3-12元的至少一个环碳原子被选自O、S、N的杂原子替代的非芳香性的环状基团，优选1-3个杂原子，同时包括碳原子、氮原子和硫原子可以被氧代。

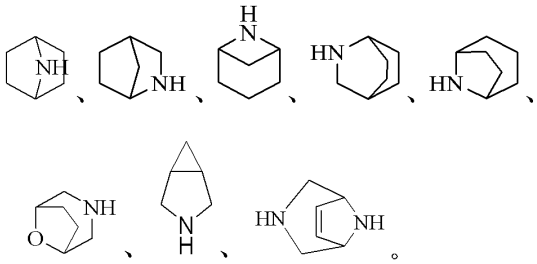
“3-12元杂环基”，是指单环杂环基、双环杂环基系统或多环杂环基系统(也称为稠环系统)，包括饱和、部分饱和的杂环基，但不包括芳环。在不特别指明的情况下，包括可能形成的所有单环、稠环（包括以并、螺、桥的形式稠合）、饱和、部分饱和的情形。

单杂环基可以为3-8元杂环基、3-8元饱和杂环基、3-6元杂环基、4-7元元杂环基、5-7元杂环基、5-6元杂环基、5-6元含氧杂环基、3-8元含氮杂环基、5-6元含氮杂环基、5-6元饱和杂环基等。“3-8”元饱和杂环基，其实例包括但不限于氮杂环丙烷基、氧杂环丙烷基、硫杂环丙烷基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、四氢呋喃基、吡咯烷基、四氢噻吩基、咪唑烷基、吡唑烷基、1,2-噁唑烷基、1,3-噁唑烷基、1,2-噻唑烷基、1,3-噻唑烷基、四氢-2H-吡喃基、四氢-2H-噻喃基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、1,4-二氧杂环己烷基、1,4-氧硫杂环己烷基；“3-8”元部分饱和杂环基，其实例包括但不限于4,5-二氢异噁唑

基、4,5-二氢噁唑基、2,5-二氢噁唑基、2,3-二氢噁唑基、3,4-二氢-2H-吡咯基、2,3-二氢-1H-吡咯基、2,5-二氢-1H-咪唑基、4,5-二氢-1H-咪唑基、4,5-二氢-1H-吡唑基、4,5-二氢-3H-吡唑基、4,5-二氢噻唑基、2,5-二氢噻唑基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、2H-噻喃基、4H-噻喃基、2,3,4,5-四氢吡啶基、1,2-异噁嗪基、1,4-异噁嗪基或6H-1,3-噁嗪基等。稠杂环包括并杂环基、螺杂环基、桥杂环基，可以是饱和的、部分饱和的或不饱和的，但不是芳香性的。稠杂环基是稠合到苯环、5-6元的单环环烷基、5-6元单环环烯基、5-6元单环杂环基或5-6元单环杂芳基的5-6元单环杂环基环。所述的并杂环基可以为6-12元并环基、7-10元并环基、6-10元并环基、6-12元饱和并环基，代表性实例包括但不限于：3-氮杂双环[3.1.0]己烷基、3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚烷基、3,8-二氮杂双环[4.2.0]辛烷基、3,7-二氮杂双环[4.2.0]辛烷基、八氢吡咯并[3,4-c]吡咯基、八氢吡咯并[3,4-b]吡咯基、八氢吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪基、八氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶基、2,3-二氢苯并呋喃-2-基、2,3-二氢苯并呋喃-3-基、二氢吲哚-1-基、二氢吲哚-2-基、二氢吲哚3-基、2,3-二氢苯并噻吩-2基、八氢-1H-吲哚基、八氢苯并呋喃基。所述的螺杂环基可以为6-12元螺杂环基、7-11元螺杂环基、6-12元饱和螺环基，其实例包括但不限于：



所述的桥杂环基可以为6-12元桥杂环基、7-11元桥杂环基、6-12元

饱和桥环基，其实例包括但不限于： 

本发明所述的“3-12元杂环基氧基”指3-12元杂环基-O-基团，所述“3-12元杂环基”如前文所定义。

本发明所述的“3-12元环烷基氧基”指3-12元环烷基-O-基团，所述“3-12元环烷基”如前文所定义。

本发明所述的“3-12元杂环基-CH_2-氨基”指3-12元杂环基-CH_2-氨基-基团，所述“3-12元杂环基”如前文所定义。

本发明所述的“3-12元环烷基氨基”指3-12元环烷基-NH-基团，所述“3-12元环烷基”如前文所定义。

本发明所述“芳基”，是指含有6-14个碳原子的环状芳香性基团，包括，苯基、萘、菲等。

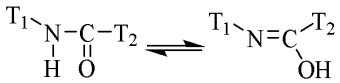
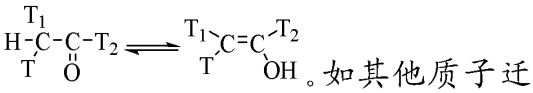
本发明所述的杂芳基，包括可能形成的所有单环、稠环、全部芳香、部分芳香的情形。例如“5-10元杂芳基”是指至少一个环碳原子被选自O、S、N的杂原子替代的芳香性的环状基团，优选1-3个杂原子，同时包括碳原子、硫原子被氧代的情况，例如碳原子被C(O)替代，硫原子被S(O)、$S(O)_2$替代。杂芳基包括单杂芳基和稠杂芳基，在不特别指明的情况下，单杂芳基可以为5-7元杂芳基、5-6元杂芳基，其实例包括但不仅限于呋喃基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、噁二唑基、噁唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡唑基、吡咯基、四唑基、噻二唑基、噻吩基、三唑基和三嗪基。在某些实施例中，稠杂芳基是指单环杂芳环稠合到苯基、环烯基、杂芳基、环烷基、杂环基所形成的基团，稠杂芳基可以为8-12元并杂芳基、9-10元并杂芳基，例子包括但不限于苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁二唑基、苯并噻二唑基、苯并噻唑基、噌啉基、5,6-二氢喹啉-2-基、5,6-二氢异喹啉-1-基、呋喃并吡啶基、吲唑基、吲哚基、异吲哚基、异喹啉基、萘啶基、嘌呤基、喹啉基、5,6,7,8-四氢喹啉-2-基、5,6,7,8-四氢喹啉基、5,6,7,8-四氢喹啉-4-基、5,6,7,8-四氢异喹啉-1-基、噻吩并吡啶

基、4,5,6,7-四氢并[c][1,2,5]噁二唑基和6,7-二氢并[c][1,2,5]噁二唑-4(5H)酮基。

本发明所述的“药学上可接受的盐”是指可药用的酸和碱的加成盐或其溶剂化物。这样的可药用盐包括诸如以下的酸的盐：盐酸、磷酸、氢溴酸、硫酸、亚硫酸、甲酸、甲苯磺酸、甲磺酸、硝酸、苯甲酸、柠檬酸、酒石酸、马来酸、氢碘酸、链烷酸(诸如乙酸、HOOC-(CH_2)n-COOH(其中n是0～4))等。碱的盐：钠盐、钾盐、钙盐、铵盐等。本领域技术人员知晓多种无毒的可药用加成盐。

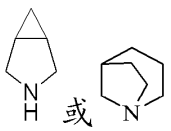
本发明所述“异构体”是指立体异构体和互变异构体。

立体异构体是指当化合物存在不对称原子时，会产生对映异构体；当化合物存在双键或环状结构时，会产生顺反异构体；所有式(I)化合物的对映异构体、非对映异构体、消旋异构体、顺反异构体、几何异构体、差向异构体及其混合物，均包括在本发明范围中。

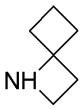
“互变异构体”是指因分子中某一原子在两个位置迅速移动而产生的官能团异构体，互变异构体是一种特殊的官能团异构体。如含有α-H的羰基化合物的互变异构，具体如  、  。如其他质子迁移互变异构，具体如酚-酮互变异构、亚硝基-肟互变异构、亚胺-烯胺互变异构。

T、T_1、T_2分别独立地为任意符合化合物成键规律的基团。

在本发明的一个实施方案中，L优选为键。

在本发明的一个实施方案中，A优选为3-12元环烷基或3-12元杂环基。A的3-12元环烷基优选为环丁基。A的3-12元杂环基优选为哌啶基、氮杂环庚烷-3-基、  或 。

在本发明的一个实施方案中，R_1优选为氢、羟基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、C_{1-6}烷基羰基或3-12元杂环基。R_1的

C_{1-6}烷基优选为甲基、氨基取代的甲基、羟基取代的甲基或二甲基氨基羰基取代的甲基。R_1的C_{1-6}烷氧基优选为甲氧基。R_1的氨基优选为甲基取代的氨基。R_1的$(C_{1-6}烷基)_2$氨基优选为二甲基氨基。R_1的C_{1-6}烷基羰基优选为乙酰基。R_1的3-12元杂环基优选为  。

在本发明的一个实施方案中，R_2优选为氨基、C_{1-6}烷基氨基或3-12元杂环基。R_2的氨基优选为氨基、呋喃取代的氨基、吡喃取代的氨基、双环[1.1.1]戊基取代的氨基。R_2的C_{1-6}烷基氨基优选为叔丁基氨基、异丙基氨基、甲氧基取代的异丙基氨基、丙基氨基、仲丁基氨基、乙基氨基或环丙基取代的乙基氨基。R_2的3-12元杂环基优选为哌啶基。

在本发明的一个实施方案中，R_3优选为氰基、C_{1-6}烷基或氨基羰基。R_3的C_{1-6}烷基优选为甲基、二氟甲基或三氟甲基。

在本发明的一个实施方案中，R_6优选为氢。

在本发明的一个实施方案中，n优选为0。

在本发明的一个实施方案中，m优选为1或2。

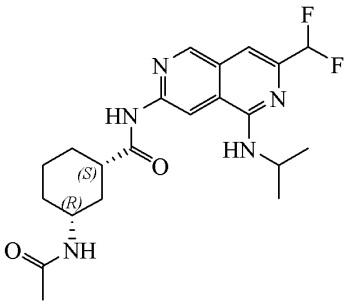
所述“任选一至多个取代基取代”是指被1个取代基取代，被2个取代基取代，被3个取代基取代，被4个取代基取代，或被5个取代基取代。

实施例

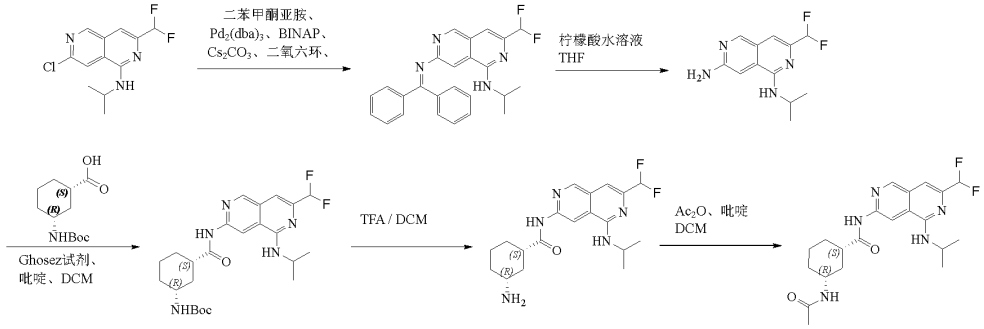
缩略词表：

LDA：二异丙基氨基锂；THF：四氢呋喃；EA：乙酸乙酯；PE：石油醚；DIPEA：N，N-二异丙基乙胺；DCM：二氯甲烷；DMSO：二甲基亚砜；IBX：2-碘酰基苯甲酸；DMAC：N,N-二甲基乙酰胺；DMF：N,N-二甲基甲酰胺；MTBE：甲基叔丁基醚；BINAP：1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦；TFA：三氟乙酸；DAST：二乙胺基三氟化硫；HATU：1-[双(二甲氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐；NCS：N-氯代琥珀酰亚胺；DCE:二氯乙烷；mCPBA：间氯过氧苯甲酸；DMA：二甲基乙酰胺。

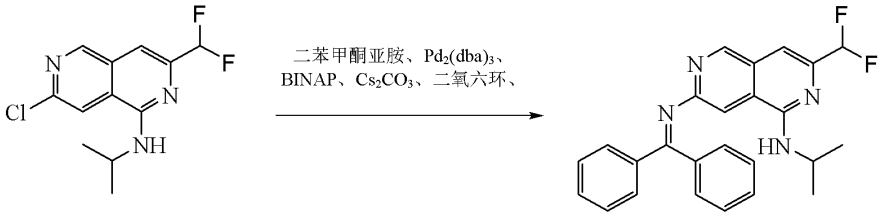
实施例1：(1*S*,3*R*)-3-乙酰氨基-*N*-(7-(二氟甲基)-5-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-基)环己烷-1-甲酰胺（化合物1）的合成



步骤：

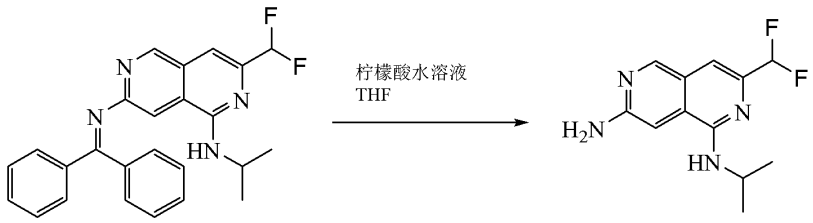


步骤1：3-(二氟甲基)-7-((二苯基亚甲基)氨基)-*N*-异丙基-2,6-萘啶-1-胺的合成



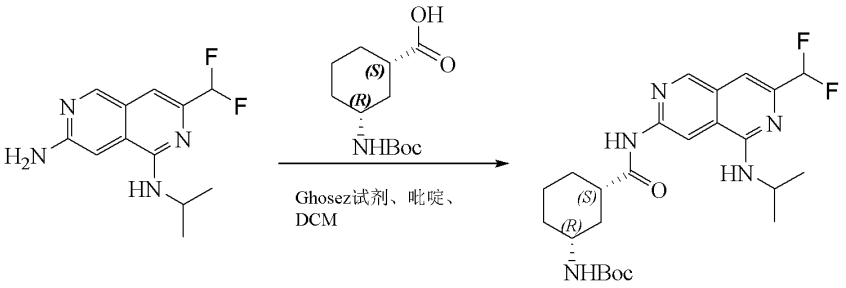
将7-氯-3-(二氟甲基)-*N*-异丙基-2,6-萘啶-1-胺（1150mg，4.2mmol，1.0当量）、二苯甲酮亚胺（0.86mL，1.2mmol，1.2当量）、$Pd_2(dba)_3$（389mg，0.42mmol，0.1当量）、BINAP（528mg，0.85mmol，0.2当量）和碳酸铯（4148mg，12.7mmol，3.0当量）加入1,4-二氧六环（30mL）。使混合物在氮气气氛下于120℃在密封管中反应过夜。当没有物质剩余时，如通过TLC所检测到的，向反应溶液加入乙酸乙酯（80mL），搅拌5分钟并过滤，滤饼用乙酸乙酯淋洗，并将滤液减压浓缩得到粗产物，该粗产物经硅胶柱层析纯化得到产物（1450mg，产率：82.1%）。

步骤2：3-(二氟甲基)-*N*1-异丙基-2,6-萘啶-1,7-二胺的合成



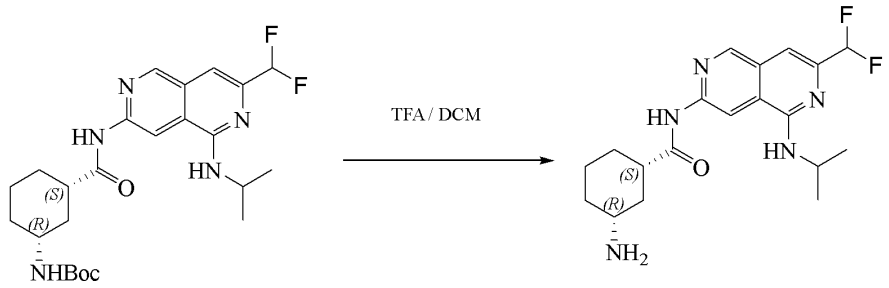
将3-(二氟甲基)-7-((二苯基亚甲基)氨基)-N-异丙基-2,6-萘啶-1-胺（1600mg，3.85mmol，1.0当量）溶于THF（20mL）中。向反应溶液加入2N柠檬酸水溶液（10mL）并且室温反应3小时。当没有物质剩余时，如通过TLC所检测到的，减压除去溶剂并用乙酸乙酯（30mL×3）萃取化合物。合并有机相，用无水硫酸钠干燥并过滤，将滤液减压浓缩得到粗产物，该粗产物经硅胶柱层析纯化（DCM:MeOH = 98:2-95:5），得到含有一些杂质的产物（990mg）。

步骤3: ((1*R*,3*S*)-3-((7-(二氟甲基)-5-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-基)氨基甲酰基)环己基)氨基甲酸叔丁酯的合成



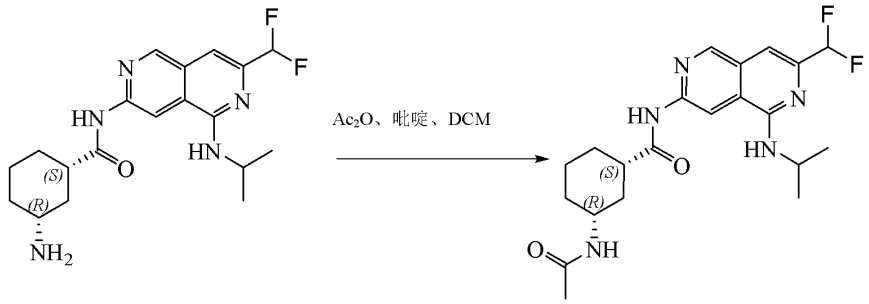
将(1*S*,3*R*)-3-((叔丁氧羰基)氨基)环己烷-1-羧酸（482.1mg，1.98mmol，1.0当量）溶于DCM（10mL）中。将反应溶液冷却至0℃至5℃，加入1-氯-*N*,*N*,2-三甲基丙-1-烯-1-胺（316mg，2.38mmol，1.2当量），于0℃至5℃反应1.5小时，加入3-(二氟甲基)-*N*1-异丙基-2,6-萘啶-1,7-二胺（500mg，1.98mmol，1.0当量）和吡啶（0.48mL，5.95mmol，3.0当量）的DCM（5mL）溶液。将反应混合物在室温下搅拌过夜。当LCMS显示SM耗尽时，向反应溶液加入水（20mL）并用DCM（20mL×3）萃取。合并有机相，依次用盐水（20mL）洗涤，减压浓缩得到粗产物，该粗产物经硅胶柱层析纯化得到产物（478mg，产率：71.8%）。

步骤4: (1*S*,3*R*)-3-氨基-*N*-(7-(二氟甲基)-5-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-基)环己烷-1-甲酰胺的合成



将((1*R*,3*S*)-3-((7-(二氟甲基)-5-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-基)氨基甲酰基)环己基)氨基甲酸叔丁酯（180mg，0.38mmol，1.0当量）溶于DCM（3mL）中。将反应溶液在冰水浴中冷却，加入TFA（2mL）并且室温反应4小时。当没有物质剩余时，如通过TLC所检测到的，减压浓缩该反应溶液。所得粗品用于下一步骤。

步骤5：(1*S*,3*R*)-3-乙酰氨基-*N*-(7-(二氟甲基)-5-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-基)环己烷-1-甲酰胺的合成

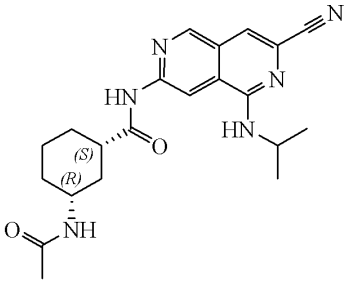


将(1*S*,3*R*)-3-氨基-*N*-(7-(二氟甲基)-5-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-基)环己烷-1-甲酰胺（143mg，0.38mmol，1.0当量）溶于DCM（3mL）中。将反应溶液在冰水浴中冷却，加入吡啶（0.3mL，3.78mmol，10.0当量）和乙酸酐（0.047mL，0.49mmol，1.3当量）并且室温反应3小时。当没有物质剩余时，如通过LC-MS所检测到的，将反应溶液倒入水（20mL）中并用乙酸乙酯（20mL×3）萃取。合并有机相，用无水硫酸钠干燥并过滤。将滤液减压浓缩得到粗产物，该粗产物经硅胶柱层析纯化（DCM:MeOH = 98:2-95:5）得到产物（40mg，产率：26%）。

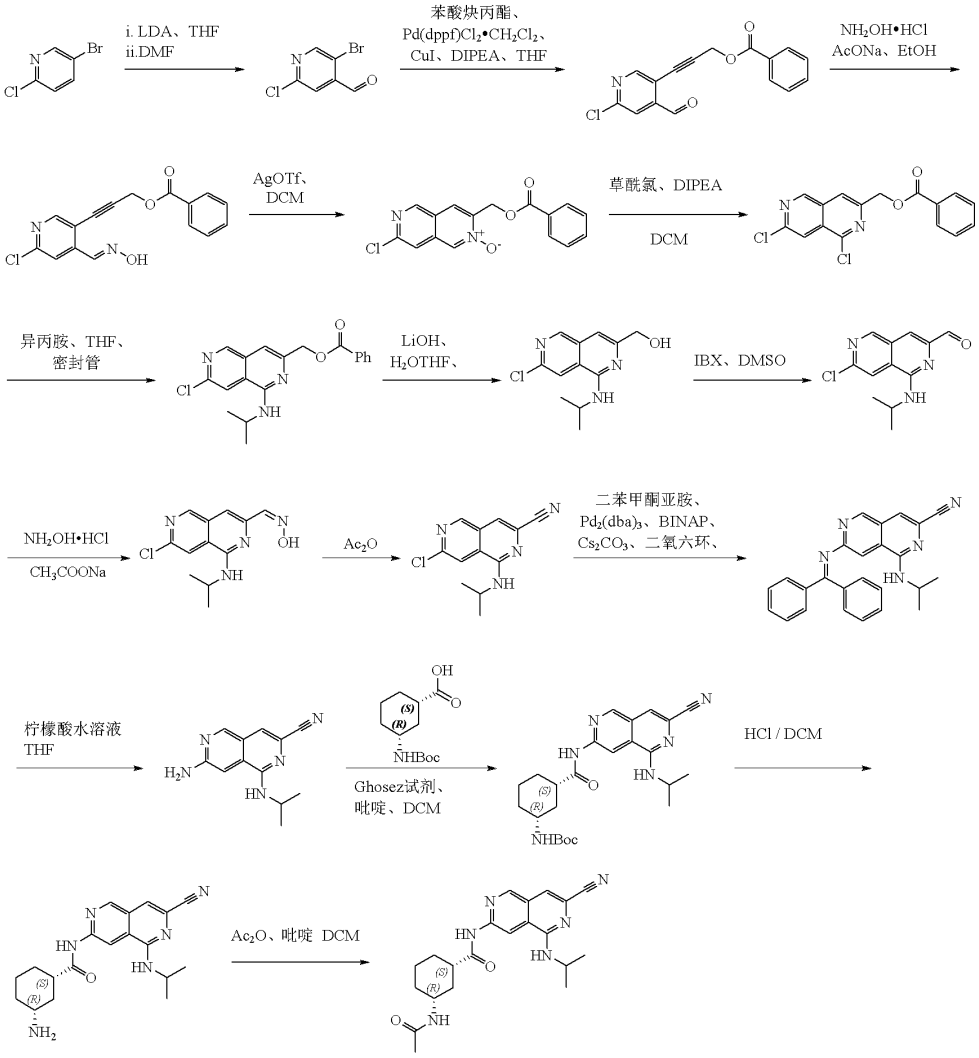
^{1}HNMR(400 MHz, DMSO) δ(ppm):10.6 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.78 (t, 1H), 4.47-4.38 (m, 1H), 3.62-3.59 (m, 1H), 2.71-2.63 (m, 1H), 1.96-1.93 (m, 1H), 1.80-1.78 (m, 6H), 1.36-1.11 (m, 9H), 1.12-108 (m, 1H).

分子式：$C_{21}H_{27}F_2N_5O_2$ 精确质量：419.21 LC-MS (Pos, *m/z*)=420.4 $[M+H]^+$。

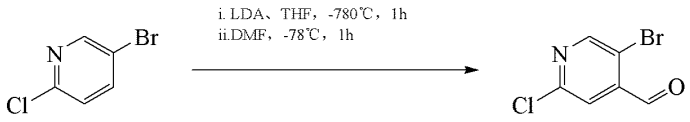
实施例2：(1*S*,3*R*)-3-乙酰氨基-*N*-(7-氰基-5-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-基)环己烷-1-甲酰胺的合成（化合物2）：



步骤：

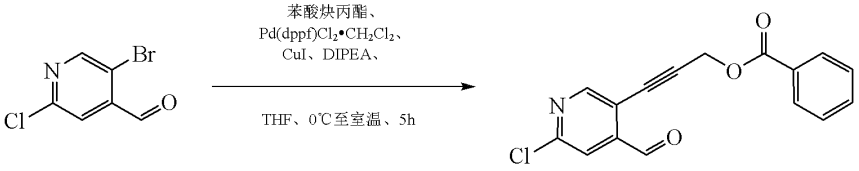


步骤1：5-溴-2-氯异烟醛的合成



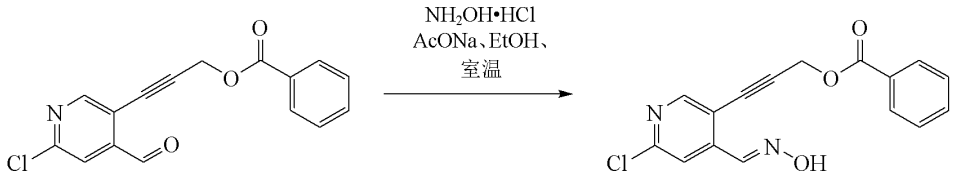
将2 mol/L的LDA的THF溶液(58.5 mL, 116.93 mmol, 1.5 eq)加入到无水THF(50 mL)中，氮气保护下，降温-70℃，滴加5-溴-2-氯吡啶(15 g, 77.95 mmol, 1.0 eq)的无水THF(100 mL)溶液，约1 h滴毕，保温-70~-65℃反应0.5 h。滴加DMF(18 mL, 233.85 mol, 3.0 eq)，滴毕保温-70~-65℃反应1 h。 TLC监测无原料剩余，将反应液倒入饱和氯化铵(500 mL)溶液中，搅拌10min，加水(100 mL)溶解，用乙酸乙酯(500 mL×2)萃取，有机相合并，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，粗品经硅胶柱层析(EA:PE=1:40)纯化得到产品(10.6 g, 产率: 62.3%)。

步骤2：3-(6-氯-4-甲酰基吡啶-3-基)丙-2-炔-1-基 苯甲酸酯的合成



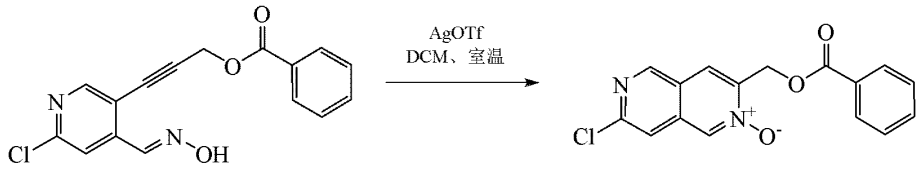
将DIPEA(16.5 g, 127.92 mmol, 3.0 eq)、$Pd(dppf)Cl_2•CH_2Cl_2$(2.5 g, 3.14 mmol, 0.08 eq)，CuI(811.3 mg, 4.26 mmol, 0.1 eq)加入无水THF(100 mL)，氮气保护下，搅拌10 min，加入5-溴-2-氯异烟醛(9.4 g, 42.64 mmol, 1.0 eq)的无水THF(50 mL)溶液，加毕，冰水浴降温，加入苯甲酸炔丙酯(8.2 g, 51.17 mmol, 1.2 eq)的无水THF(50 mL)溶液，加毕自然升至室温反应22 h。TLC监测无原料，向反应液中加水(200 mL)，搅拌10min，过滤，滤饼用乙酸乙酯淋洗，分液，有机相保留，水相用乙酸乙酯 (100 mL×2)萃取，有机相合并，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，粗品经硅胶柱层析(EA:PE=1:30~1:10)纯化得到产品(5.8 g, 产率: 45.6%)。

步骤3： 3-(6-氯-4-((羟基亚氨基)甲基)吡啶-3-基)丙-2-炔-1-基 苯甲酸酯的合成



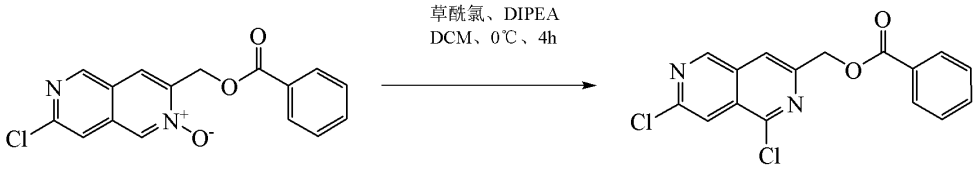
将3-(6-氯-4-甲酰基吡啶-3-基)丙-2-炔-1-基 苯甲酸酯(5.5 g, 18.35 mmol, 1.0 eq)溶于无水乙醇(800 mL)中，加盐酸羟胺(1.9 g, 27.53 mmol, 1.5 eq)和乙酸钠 (2.2 g, 27.53 mmol, 1.5 eq)，室温反应5h，TLC监测无原料，减压浓缩，加水(50 mL)，用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取，有机相合并，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液压浓缩，得到产品(5.57 g, 产率: 96.5%)。

步骤4：3-((苯甲酰氧基)甲基)-7-氯-2,6-萘啶-2-氧化物的合成



将3-(6-氯-4-((羟基亚氨基)甲基)吡啶-3-基)丙-2-炔-1-基 苯甲酸酯(5.57 g, 17.70 mmol, 1.0 eq)溶于DCM(80 mL)中，加三氟甲烷磺酸银(454.7 mg, 1.77 mmol, 0.1 eq)，室温反应15h，TLC监测少量原料剩余，减压浓缩，加乙醚(100 mL)打浆0.5h，过滤，滤饼用乙醚(50 mL)淋洗，滤饼烘干得到产品(4.8 g, 产率: 86.1%)。

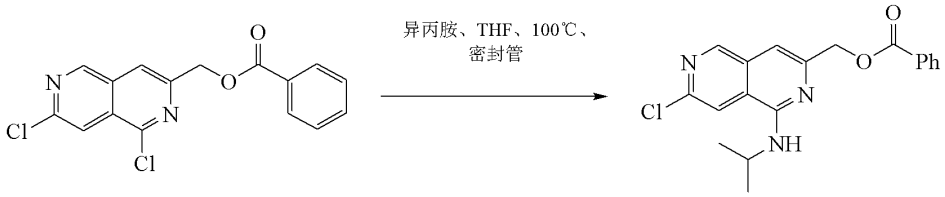
步骤5：(1,7-二氯-2,6-萘啶-3-基)甲基苯甲酸酯的合成



将3-((苯甲酰氧基)甲基)-7-氯-2,6-萘啶-2-氧化物(4.8 g, 15.25 mmol, 1.0 eq)和 DIPEA(5.9 g, 45.75 mmol, 3.0 eq)溶于DCM(100 mL)中，降温至0~5℃，滴加草酰氯(3.87 g, 30.50 mmol, 2.0 eq)，反应2 h，TLC监测大量原料剩余，补加DIPEA(5.9 g, 45.75 mmol, 3.0 eq)和草酰氯(3.87 g, 30.50 mmol, 2.0 eq)，反应1h，TLC监测无原料剩余，加水(100 mL)，减压浓缩，用乙酸乙酯(200 mL×2)萃取，有机相合并，无水硫酸

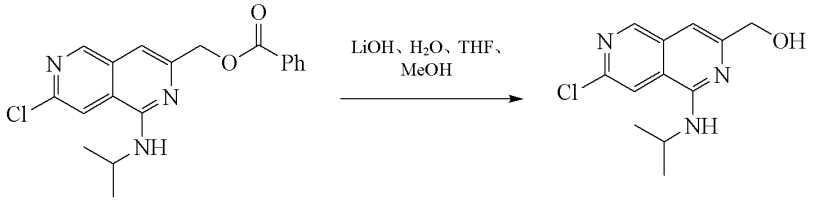
镁干燥，过滤，滤液减压浓缩，粗品经硅胶柱层析(EA:PE=1:30~1:20)纯化得到产品(3.5 g, 产率: 70%)。

步骤6: (7-氯-1-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-基)甲基苯甲酸酯的合成



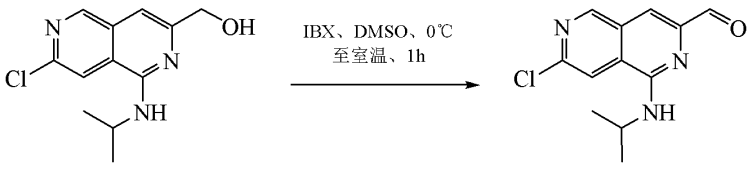
将(1,7-二氯-2,6-萘啶-3-基)甲基苯甲酸酯(3.5 g, 10.51 mmol, 1.0 eq)和异丙胺(7.4 g, 126.12 mmol, 12.0 eq)加入无水THF(20 mL)中，封管100℃反应6h。TCL监测无原料，减压浓缩，得到淡黄色产品，按理论量，投入下一步。

步骤7: (7-氯-1-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-基)甲醇的合成



将(7-氯-1-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-基)甲基苯甲酸酯(10.51 mmol, 1.0 eq)和氢氧化锂一水合物(1.3 g, 31.53 mmol, 3.0 eq)溶于THF(30 mL)、甲醇(15 mL)和水(15 mL)的混合溶液中，室温反应16h，TCL监测无原料，减压浓缩，加水(30 mL)，乙酸乙酯(30 mL×2)萃取，有机相合并，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，粗品经硅胶柱层析(EA:PE=1:20~1:6)纯化得到产品(2.48 g, 两步产率: 95.3%)。

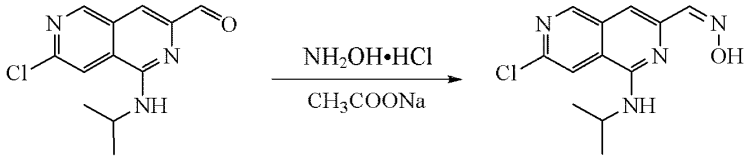
步骤8: 7-氯-1-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-甲醛的合成:



将(7-氯-1-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-基)甲醇(2.48 g, 9.85 mmol, 1.0 eq)溶于DMSO(25 mL)中，加IBX(4.1 g, 14.77 mmol, 1.5eq)，室温反应1h，TLC监测无原料，将反应液倒入水(200 mL)中，用乙酸乙酯(100 mL×2)萃取，有机相合并，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得到

产品，按理论量，投入下一步。

步骤9：7-氯-1-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-甲醛肟的合成：



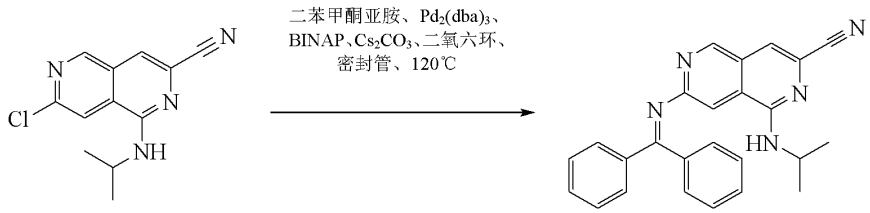
将7-氯-1-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-甲醛(9.85 mmol, 1.0 eq)溶于无水乙醇(25 mL)中，加盐酸羟胺(1.03 g, 14.77 mmol, 1.5eq)和乙酸钠(1.2 g, 14.77 mmol, 1.5eq)，室温反应16h，TLC监测无原料，减压浓缩，加水(50 mL)，用乙酸乙酯(50 mL×2)萃取，有机相合并，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得到产品(2.1 g, 两步产率: 80.7%)。

步骤10：7-氯-1-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-腈的合成：



将7-氯-1-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-甲醛肟(2.1g, 7.93 mmol, 1.0 eq)溶于乙酸酐(10 mL)中，加热至120℃反应15h，TLC监测无原料，减压浓缩，加水(20 mL)，用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取，有机相合并，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，粗品经硅胶柱层析(EA:PE=1:20~1:15)纯化得到产品(522 mg, 产率: 27.4%)。

步骤11：7-((二苯基亚甲基)氨基)-1-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-甲腈的合成：



将7-氯-1-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-腈(520 mg, 2.11 mmol, 1.0 eq)、二苯甲酮亚胺(458.9 mg, 2.53 mmol, 1.2 eq)、$Pd_2(dba)_3$(192.3 mg, 0.21 mmol, 0.1 eq)、BINAP(262.8 mg, 0.42 mmol, 0.2eq)和碳酸铯(1.7 g, 5.27

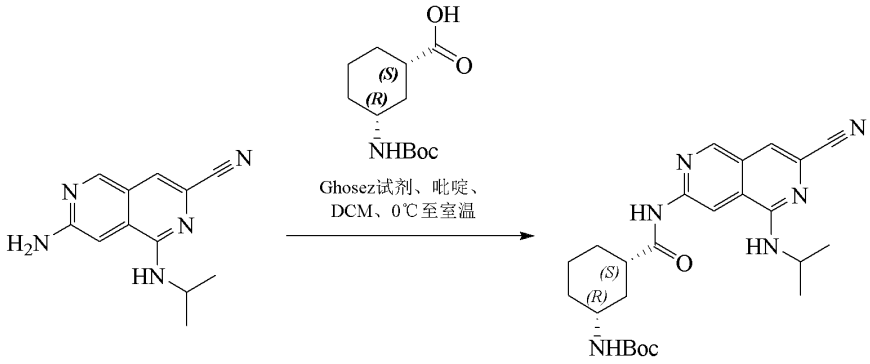
mmol, 2.5 eq)加入1,4-二氧六环(15 mL)中，氮气保护下封管加热至120℃反应23h，TLC监测无原料，过滤，滤液减压浓缩得到粗品，按理论量，投入下一步。

步骤12：7-氨基-1-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-腈的合成：



将7-氯-1-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-腈(2.11 mmol, 1.0 eq)溶于THF(10mL)中，加入质量分数10%的柠檬酸水溶液(5 mL)，室温反应23h，TLC监测无原料，加水(20 mL)，用乙酸乙酯(15 mL×3)萃取，有机相合并，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，粗品经硅胶柱层析(EA:PE=1:5~1:1)纯化得到产品(310 mg, 两步产率: 64.6%)。

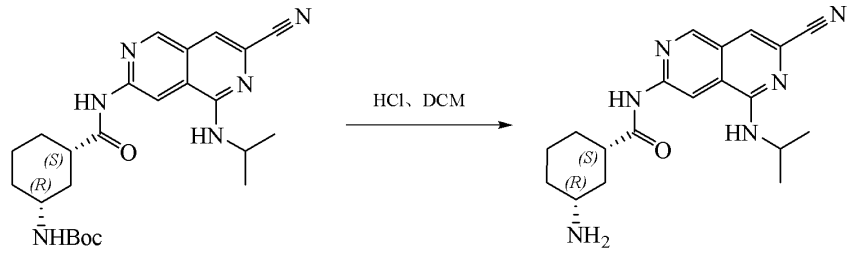
步骤13：((1*R*,3*S*)-3-((7-氰基-5-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-基)氨基甲酰基)环己基)氨基甲酸叔丁酯的合成：



将(1*S*,3*R*)-3-((叔丁氧羰基)氨基)环己烷-1-羧酸(192.2 mg, 0.79 mmol, 1.05 eq)溶于DCM(3 mL)中，降温至0~5℃，加入质量分数95% 的1-氯-*N*,*N*,2-三甲基丙-1-烯-1-胺(157.5 mg, 1.12 mmol, 1. 5 eq)，保温0~5℃反应1.5h，加7-氨基-1-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-腈(170 mg,0.75 mmol, 1. 0 eq)和吡啶(177.9 mg, 2.25 mmol, 3.0 eq)的THF(3 mL)溶液，自然升至室温反应19h，TLC监测少量原料剩余，加水(20 mL)，用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取，有机相合并，依次用水(20 mL)和盐水(20 mL)洗涤，有机相减压浓缩，粗品经硅胶柱层析(EA:PE=1:3)纯化得到产品(300 mg, 产

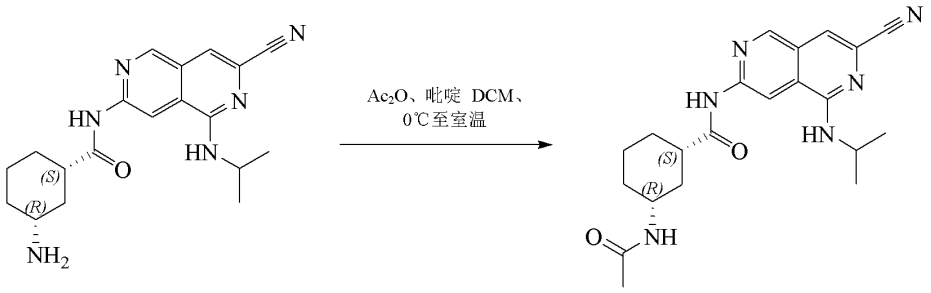
率:88.4%)。

步骤14：(1*S*,3*R*)-3-氨基-*N*-(7-氰基-5-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-基)环己烷-1-甲酰胺的合成：



将((1*R*,3*S*)-3-((7-氰基-5-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-基)氨基甲酰基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(300 mg, 0.66 mmol, 1.0 eq)溶于DCM(10 mL)中，冰水浴降温，加10 mol/L氯化氢乙醇溶液(2mL)，室温反应20h，TLC监测无原料剩余，减压浓缩，加乙酸乙酯(20 mL)打浆10 min，过滤，滤饼溶于水 (50 mL)，用乙酸乙酯(30 mL×2)反萃，水相保留，加碳酸氢钠调pH=8左右，用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取，有机相合并，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得到产品(128 mg, 产率: 54.8%)。

步骤15：((1*S*,3*R*)-3-乙酰氨基-*N*-(7-氰基-5-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-基)环己烷-1-甲酰胺的合成：

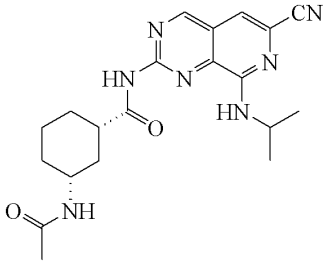


将(1*S*,3*R*)-3-氨基-*N*-(7-氰基-5-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-基)环己烷-1-甲酰胺(128 mg, 0.36 mmol, 1.0 eq)溶于DCM(3 mL)中，冰水浴降温，加DIPEA(139.5 mg, 1.08 mmol, 3.0 eq)和乙酸酐(55 mg, 0.54 mmol, 1.5 eq)，室温反应3h， LC-MS监测无原料剩余，将反应液倒入水(20 mL)中，用乙酸乙酯 (20 mL×3)萃取，有机相合并，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，粗品用乙醚(10 mL)与石油醚(10 mL)的混合液打浆两次，过滤，滤饼烘干得到产品(91.5 mg, 产率: 64.4%)。

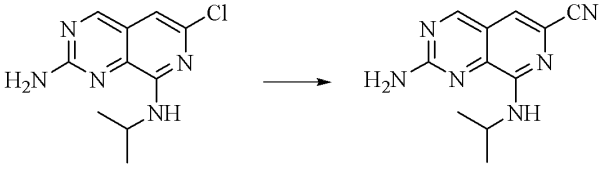
^{1}HNMR(300 MHz, CD_3OD) δ(ppm): 8.93 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 4.52-4.43 (m, 1H), 3.37-3.72 (m, 1H), 2.71-2.63 (m, 1H), 2.12-2.10 (m, 1H), 1.95 (m, 6H), 1.55-1.47 (m, 3H), 1.36-1.34 (m, 7H).

分子式：$C_{21}H_{26}N_6O_2$ 精确质量：394.21 LC-MS(Pos, *m/z*)=395.27 $[M+H]^+$.

实施例3：(1*S*,3*R*)-3-乙酰氨基-*N*-(6-氰基-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)环己烷-1-甲酰胺的合成（化合物3）

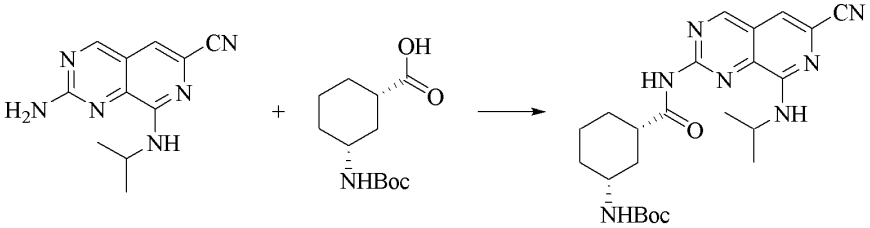


步骤1: 2-氨基-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈的合成



将6-氯-N^8-异丙基吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2,8-二胺(500 mg, 2.10 mmol, 1.0 eq.)、氰化锌(494 mg, 4.21 mmol, 2.0 eq.)和四(三苯基)磷钯 (485 mg, 0.42 mmol, 0.2 eq.)溶于DMAC(10 mL)，氮气保护下120℃反应24h。LC-MS监测少量原料剩余，冷却至室温，反应液倒入水(20 mL)，用EA(20 mL×2)萃取，有机相用饱和氯化钠水溶液(15 mL×2)洗，减压浓缩，粗品经硅胶柱层析纯化(PE:EA=3:1)得产品(320 mg, 产率: 66.6%)。

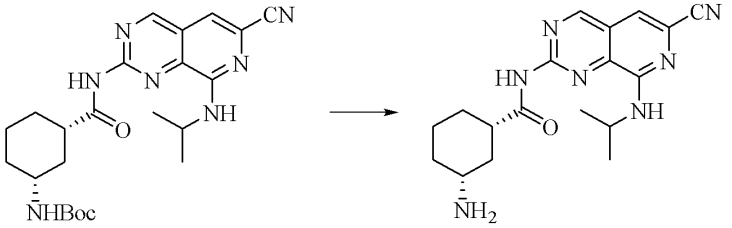
步骤2: ((1*R*,3*S*)-3-((6-氰基-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)氨基甲酰基)环己基)氨基甲酸叔丁酯的合成



将2-氨基-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈(160 mg, 0.71 mmol, 1.0 eq.)和(1*S*,3*R*)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)环己烷-1-羧酸(188 mg,

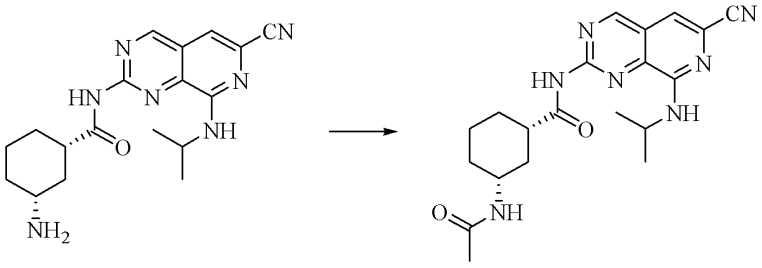
0.77 mmol, 1.1 eq.)溶于吡啶(3 mL)，室温下加入三氯氧磷 (107 mg, 0.71 mmol, 1.0 eq.)，室温反应23h。TLC监测有原料剩余，反应液倒入水(10 mL)，用EA(15 mL×2)萃取，有机相用稀盐酸(10 mL×3)洗，干燥，浓缩，粗品经硅胶柱层析纯化(PE:EA=3:1)得产品(160 mg, 产率: 50.4%)。

步骤3: (1*S*,3*R*)-3-氨基-*N*-(6-氰基-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)环己烷-1-甲酰胺的合成



将((1*R*,3*S*)-3-((6-氰基-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)氨基甲酰基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(160 mg, 0.35 mmol, 1.0 eq.)溶于EA(4 mL)，滴加HCl-1,4-二氧六环溶液(4 mol/L, 2 mL)，室温反应4h。LC-MS监测基本反应完全，粗品用饱和碳酸钠水溶液(20 mL)溶解，水相用DCM(10 mL×3)萃取，有机相干燥，浓缩得产品(100 mg, 产率: 80.2%)。

步骤4: (1*S*,3*R*)-3-乙酰氨基-*N*-(6-氰基-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)环己烷-1-甲酰胺的合成



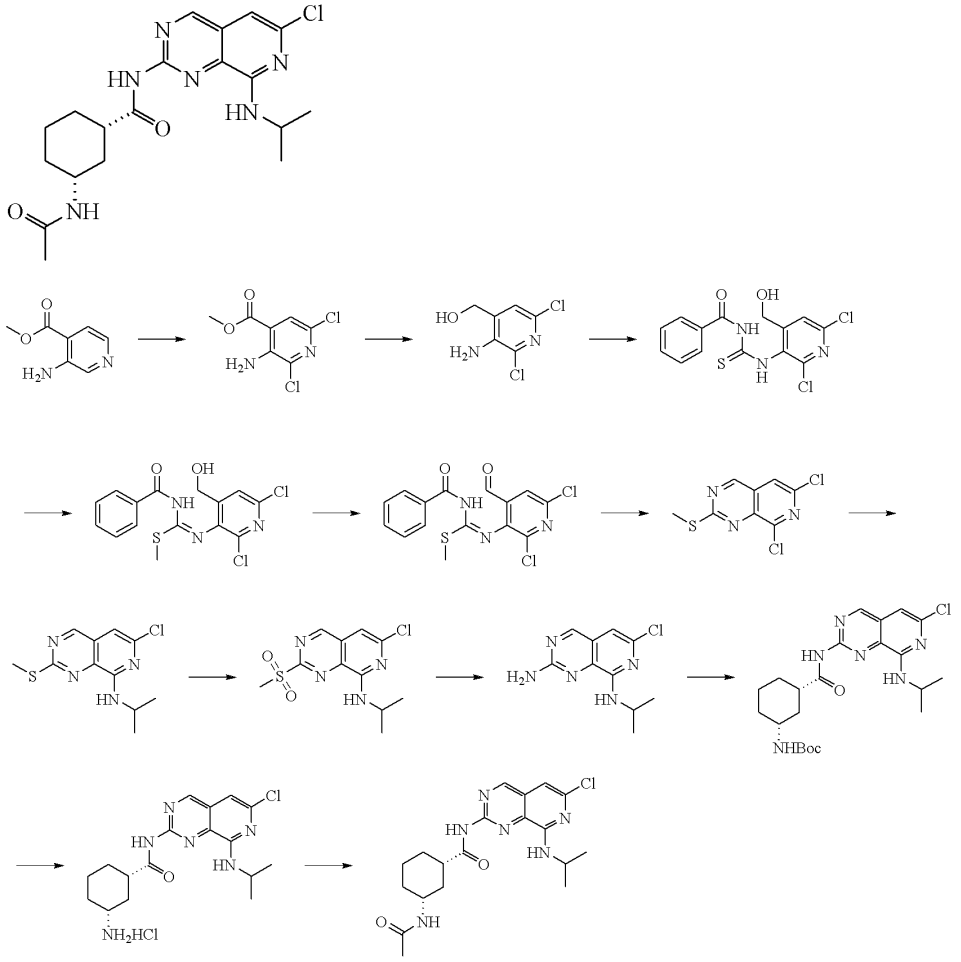
将(1*S*,3*R*)-3-氨基-*N*-(6-氰基-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)环己烷-1-甲酰胺(100 mg, 0.28 mmol, 1.0 eq.)、DIPEA (109 mg, 0.84 mmol, 3.0 eq.)和乙酸酐(43 mg, 0.43 mmol, 1.5 eq.)溶于DCM(2 mL)，室温反应5h。LC-MS监测反应完全，向体系中加入水(5 mL)，水相用DCM(5 mL×3)萃取，有机相干燥，浓缩，粗品用MTBE(5 mL)打浆，抽滤，滤饼50℃烘干得产品(30 mg, 产率: 26.8%)。

^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ(ppm): 11.10 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 7.81-7.78 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.93-6.90 (d, 1H), 4.29-4.22 (m ,1H),

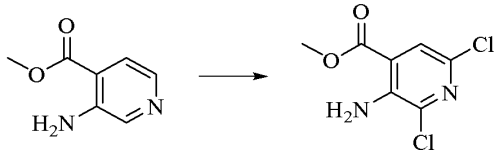
3.60-3.57 (t, 1H), 2.76-2.73 (d, 1H), 1.96-1.92 (d, 1H), 1.77 (s, 6H), 1.29-1.27 (d, 10H).

分子式:$C_{20}H_{25}N_7O_2$ 精确质量: 395.21 LC-MS(Pos, *m/z*)=396.28$[M+H]^+$.

实施例4: (1*S*,3*R*)-3-乙酰氨基-*N*-(6-氯-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)环己烷-1-甲酰胺的合成（化合物4）



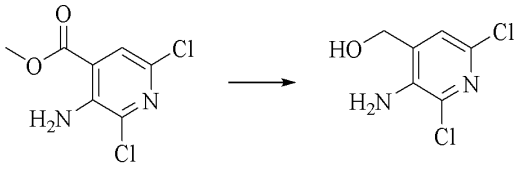
步骤1: 3-氨基-2,6-二氯异烟酸甲酯的合成



将3-氨基异烟酸甲酯(105 g, 690.11 mmol, 1.0 eq.)和 *N*-氯代丁二酰亚胺 (193.52 g, 1449.23 mmol, 2.1 eq.)溶于DMF(500 mL)，30℃反应

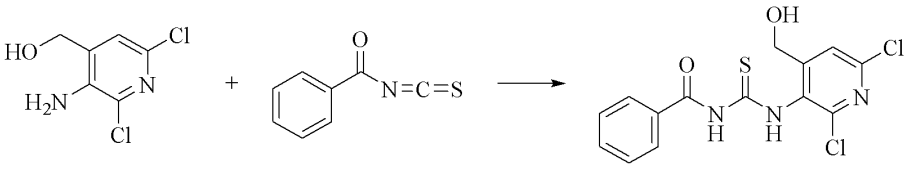
22h，TLC检测反应完全，反应液倒入水(2 L)中，有大量固体析出，搅拌1h，抽滤，滤饼用EA(2 L)溶解，干燥，过滤，滤液减压浓缩得产物(152.54 g，产率: 100%)。

步骤2: (3-氨基-2,6-二氯吡啶-4-基)甲醇的合成



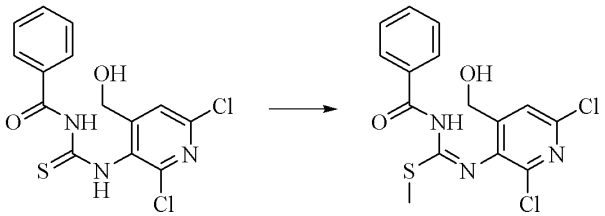
将3-氨基-2,6-二氯异烟酸甲酯(152.54 g, 690.11 mmol, 1.0 eq.)溶于THF(1.5 L)，降温至0℃，分批加入四氢铝锂(26.18 g, 690.11 mmol, 1.0 eq.)，0℃-5℃反应40min，TLC检测反应完全，加入适量的水淬灭四氢铝锂，再加入适量无水硫酸钠搅拌30min，过滤，滤液减压浓缩，粗品再用(PE:EA=5:1，1.2 L)打浆1h，过滤，滤饼烘干得产物(84 g，产率: 63%)。

步骤3: *N*-((2,6-二氯-4-(羟甲基)吡啶-3-基)硫代氨基甲酰基)苯甲酰胺的合成



将(3-氨基-2,6-二氯吡啶-4-基)甲醇(84 g, 435.16 mmol, 1.0 eq.)和苯甲酰异硫氰酸酯(78.12 g, 478.68 mmol, 1.1 eq.)溶于THF(840 mL)，反应4h，TLC检测反应完全，反应液减压浓缩，粗品经(PE:EA=20:1, 1.05 L)打浆0.5h，抽滤，滤饼抽干得产品(151 g，产率: 97.4%)。

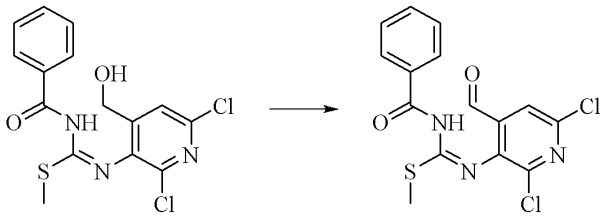
步骤4: *N*-苯甲酰基-*N*'-(2,6-二氯-4(羟甲基)吡啶-3-基)氨基硫代甲亚氨酸甲酯的合成



将*N*-((2,6-二氯-4-(羟甲基)吡啶-3-基)硫代氨基甲酰基)苯甲酰胺(151 g, 423.90 mmol, 1.0 eq.)、碘甲烷 (66.19 g, 466.29 mmol, 1.1 eq.)和

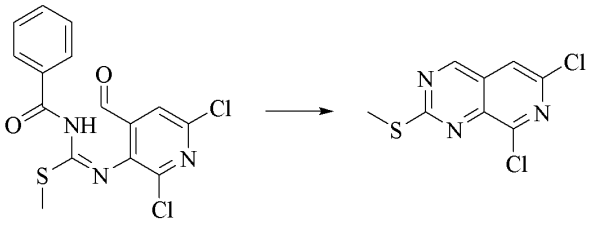
碳酸钾 (64.35 g, 466.29 mmol, 1.1 eq.)溶于THF(1.5 L)，室温反应12h，LC-MS监测无原料剩余，过滤，滤液减压浓缩，粗品用MTBE(500 mL)打浆，过滤，滤液减压浓缩得产品(50 g, 产率: 31.8%)。

步骤5: *N*-苯甲酰基-*N*'-(2,6-二氯-4-甲酰基吡啶-3-基)氨基硫代甲亚氨酸甲酯的合成



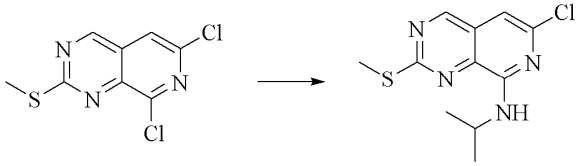
将*N*-苯甲酰基-*N*'-(2,6-二氯-4(羟甲基)吡啶-3-基)氨基硫代甲亚氨酸甲酯(50 g, 135.04 mmol, 1.0 eq.)和IBX (37.81 g, 135.04 mmol, 1.0 eq.)溶于DMSO(250 mL)，室温反应1h，TLC监测反应完全，反应液倒入饱和碳酸钾水溶液(500 mL)中，用MTBE(500 mL×3)萃取，有机相合并，水(500 mL×2)洗，干燥，过滤，滤液减压浓缩得产品(40 g, 产率: 80.4%)。

步骤6: 6,8-二氯-2-(甲硫基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶的合成



将*N*-苯甲酰基-*N*'-(2,6-二氯-4-甲酰基吡啶-3-基)氨基硫代甲亚氨酸甲酯(40 g, 108.63 mmol, 1.0 eq.)和碳酸钾(15.01 g, 108.63 mmol, 1.0 eq.)溶于乙腈(400 mL)，90℃反应1h。TLC检测反应完全，反应液减压浓缩，向粗品中加入水(100 mL)，用(100 mL×2)萃取，有机相干燥，减压浓缩，粗品再用乙醇(50 mL)打浆，抽滤得产品(13.3 g, 产率: 49.8 %)。

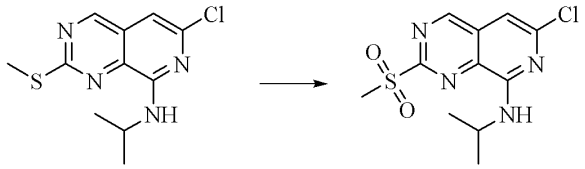
步骤7: 6-氯-*N*-异丙基-2-(甲硫基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-8-胺的合成



将6,8-二氯-2-(甲硫基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶(13.3 g, 54.04 mmol, 1.0 eq.)和异丙胺 (15.97 g, 270.21 mmol, 5.0 eq.)溶于THF(150 mL)，35℃反

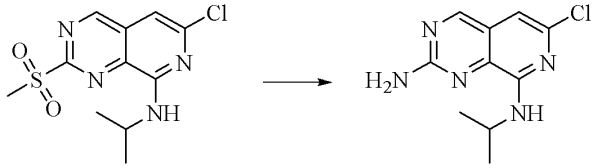
应14h，TLC检测反应完全，反应液减压浓缩，粗品再用乙醇(50 mL)打浆得产品(11 g, 产率: 75.7%)。

步骤8: 6-氯-*N*-异丙基-2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-8-胺的合成



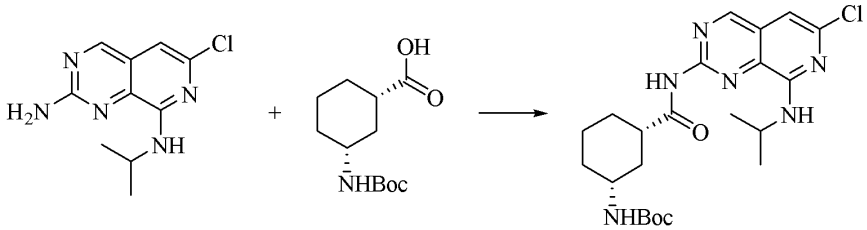
将6-氯-*N*-异丙基-2-(甲硫基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-8-胺(11 g, 40.92 mmol, 1.0 eq.)溶于DCM(220 mL)，冰浴下加入80%间氯过氧苯甲酸(19.42 g, 90.02 mmol, 2.2 eq.)，TLC监测反应完全，反应液倒入饱和碳酸钠水溶液(100 mL)，分液，水相用DCM(100 mL)萃取，有机相合并，干燥，浓缩得产品(10 g, 产率: 81.3%)。

步骤9: 6-氯-N^8-异丙基吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2,8-二胺的合成



将6-氯-*N*-异丙基-2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-8-胺(10 g, 33.25 mmol, 1.0 eq.)溶于氨异丙醇溶液(3.5 mol/L, 100 mL)，60℃反应17.5h。LC-MS监测反应完全，反应液浓缩，粗品经硅胶柱层析纯化(PE:EA=5:1)得产品(6.0 g, 产率: 75.9%)。

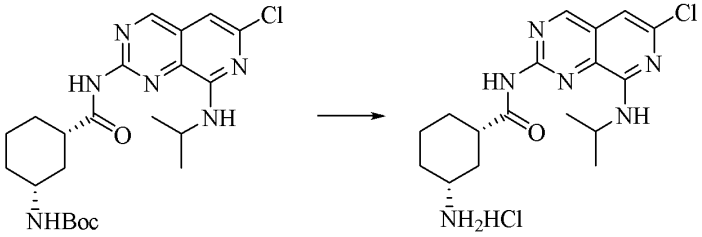
步骤10: ((1*R*,3*S*)-3-((6-氯-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)氨基甲酰基)环己基)氨基甲酸叔丁酯的合成



将(1*S*,3*R*)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)环己烷-1-羧酸(512 mg, 2.10 mmol, 1.0 eq.)、1-氯-*N*,*N*,2-三甲基丙-1-烯-1-胺(365 mg, 2.73 mmol, 1.3 eq.)和吡啶 (499 mg, 6.31 mmol, 3.0 eq.)溶于DCM(10 mL)，氮气保护下0℃反应0.5h。加入6-氯-N^8-异丙基吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2,8-二胺(500 mg,

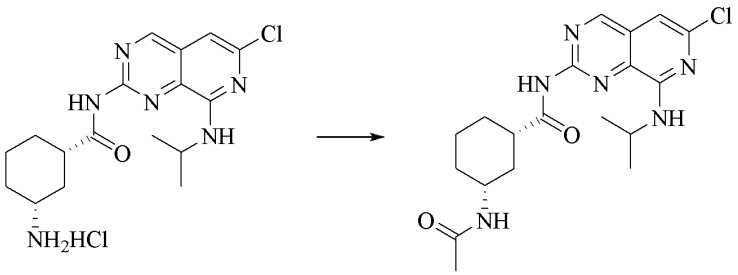
2.10 mmol, 1.0 eq.)，自然升至室温反应12h。LC-MS监测有少量原料剩余，反应液浓缩，粗品经硅胶柱层析纯化(PE:EA=3:1)得产品(250 mg, 产率: 25.6%)。

步骤11: (1*S*,3*R*)-3-氨基-*N*-(6-氯-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)环己烷-1-甲酰胺盐酸盐的合成



将((1*R*,3*S*)-3-((6-氯-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)氨基甲酰基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(200 mg, 0.43 mmol, 1.0 eq.)溶于EA(4 mL)，滴加HCl-1,4-二氧六环溶液(4 mol/L, 2 mL)，室温反应3h。LC-MS监测基本反应完全，向瓶中加入MTBE(4 mL)，搅拌10min，抽滤，滤饼抽干得产品(160 mg, 产率: 92.7%)。

步骤12: (1*S*,3*R*)-3-乙酰氨基-*N*-(6-氯-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)环己烷-1-甲酰胺的合成



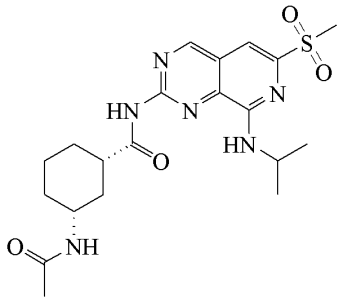
将(1*S*,3*R*)-3-氨基-*N*-(6-氯-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)环己烷-1-甲酰胺盐酸盐(160 mg, 0.40 mmol, 1.0 eq.)和吡啶 (95 mg, 1.21 mmol, 3.0 eq.)溶于DCM(3 mL)，室温反应5min，加入乙酸酐(61 mg, 0.60 mmol, 1.5 eq.)，室温反应7h。LC-MS监测反应完全，反应液浓缩，粗品用EA(15 mL)溶解，用稀盐酸(10 mL×2)洗，有机相干燥，浓缩，粗品用MTBE(10 mL)打浆，抽滤，滤饼抽干得产品(82 mg, 产率: 50.5%)。

^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ(ppm): 10.89 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 7.81-7.78 (d, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.89-6.86 (d, 1H), 4.27-4.20 (m ,1H),

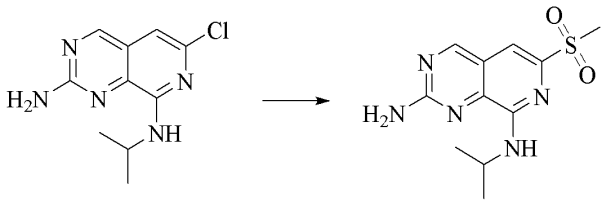
3.60-3.56 (m, 1H), 2.73 (s, 1H), 1.95-1.91 (d, 1H), 1.77 (s, 6H), 1.35-1.23 (m, 10H).

分子式:$C_{19}H_{25}ClN_6O_2$ 精确质量: 404.17 LC-MS(Pos, *m/z*)=405.12$[M+H]^+$.

实施例5: (1*S*,3*R*)-3-乙酰氨基-*N*-(8-(异丙基氨基)-6-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)环己烷-1-甲酰胺的合成（化合物5）

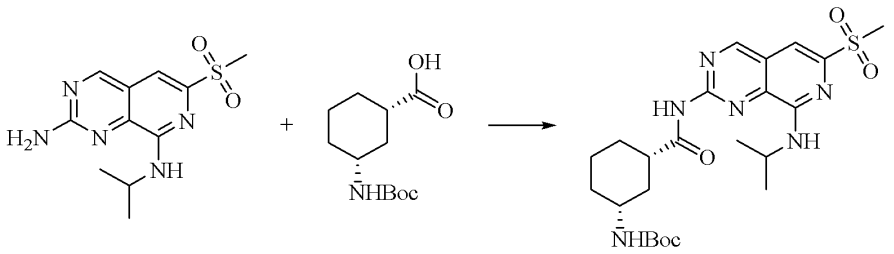


步骤1: N^8-异丙基-6-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2,8-二胺的合成



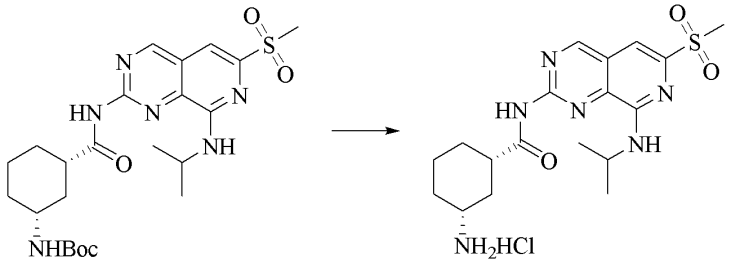
将6-氯-N^8-异丙基吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2,8-二胺(500 mg, 2.10 mmol, 1.0 eq.)、*N*,*N*'-二甲基-1,2-环己二胺(150 mg, 1.05 mmol, 0.5 eq.)、亚甲磺酸钠(430 mg, 4.21 mmol, 2.0 eq.)、碘化亚铜(200 mg, 1.05 mmol, 0.5 eq.)和磷酸钾(1.34 g, 6.31 mmol, 3.0 eq.)溶于DMSO(10 mL)，氮气保护下120℃反应21h。LC-MS监测反应完全，反应液倒入水(50 mL)，水相用EA萃取(50 mL×2)，有机相用饱和食盐水(50 mL×2)洗，干燥，浓缩，粗品经硅胶柱层析纯化(PE:EA=2:1)得产品(160 mg, 产率: 27.04%)。

步骤2: ((1*R*,3*S*)-3-((8-(异丙基氨基)-6-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)氨基甲酰基)环己基)氨基甲酸叔丁酯的合成



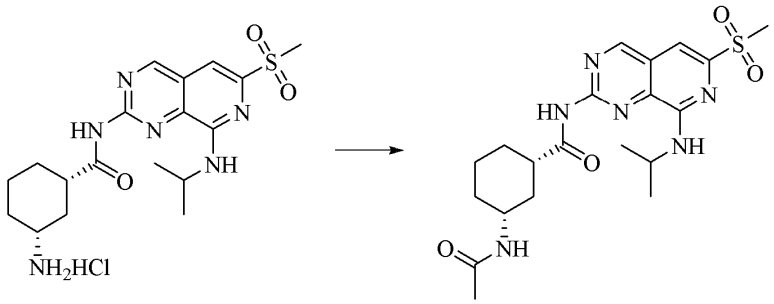
将N^8-异丙基-6-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2,8-二胺(160 mg, 0.57 mmol, 1.0 eq.)和 (1*S*,3*R*)-3-((叔丁氧羰基)氨基)环己烷-1-羧酸(152 mg, 0.62 mmol, 1.1 eq.)溶于吡啶(3 mL)，加入三氯氧磷 (436 mg, 2.84 mmol, 5.0 eq.)，室温反应0.5h。TLC监测反应完全，反应液倒入稀盐酸(20 mL)，水相用EA(15 mL×3)萃取，有机相干燥，浓缩，粗品经打浆(PE:EA=5:1, 60 mL)，抽滤，滤饼50℃烘干得产品(190 mg, 产率: 65.9%)。

步骤3: (1*S*,3*R*)-3-氨基-*N*-(8-(异丙基氨基)-6-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)环己烷-1-甲酰胺盐酸盐的合成



将((1*R*,3*S*)-3-((8-(异丙基氨基)-6-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)氨基甲酰基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(180 mg, 0.36 mmol, 1.0 eq.)溶于EA(2 mL)，滴加HCl-1,4-二氧六环溶液(4 mol/L, 2 mL)，室温反应3h。LC-MS监测基本反应完全，抽滤得产品(150 mg, 产率: 95.3%)。

步骤4: (1*S*,3*R*)-3-乙酰氨基-*N*-(8-(异丙基氨基)-6-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)环己烷-1-甲酰胺的合成

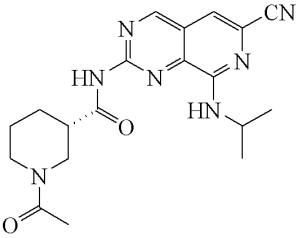


将(1*S*,3*R*)-3-氨基-*N*-(8-(异丙基氨基)-6-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)环己烷-1-甲酰胺盐酸盐(150 mg, 0.34 mmol, 1.0 eq.)、DIPEA(131.3 mg, 1.02 mmol, 3.0 eq.)和乙酸酐(52 mg, 0.51 mmol, 1.5 eq.)溶于DCM(3 mL)，室温反应1h。LC-MS监测反应完全，反应液倒入水(5 mL)，用DCM(10 mL×2)萃取，有机相干燥，浓缩，粗品经EA(3 mL)打浆，抽滤，烘干得产品(50 mg, 产率: 32.9%)。

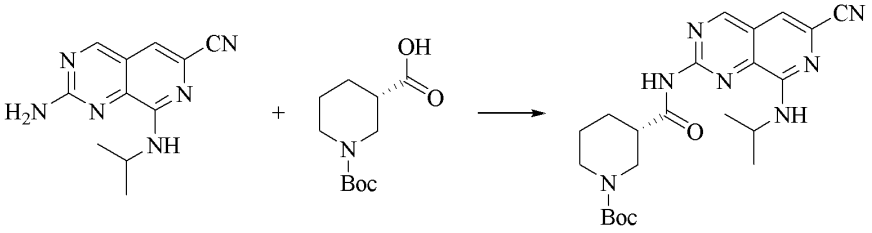
^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ(ppm): 11.08 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 7.82-7.80 (d, 1H), 6.69 (s, 1H), 7.01-6.98 (d, 1H), 4.34-4.25 (m, 1H), 3.61-3.59 (t, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.78-2.75 (d, 1H), 1.96-1.94 (d 1H), 1.78 (s, 6H), 1.33-1.31 (d, 10H).

分子式:$C_{20}H_{28}N_6O_4S$ 精确质量: 448.19 LC-MS(Pos, *m/z*)=449.08$[M+H]^+$.

实施例6: (*S*)-1-乙酰基-*N*-(6-氰基-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)哌啶-3-甲酰胺的合成（化合物6）

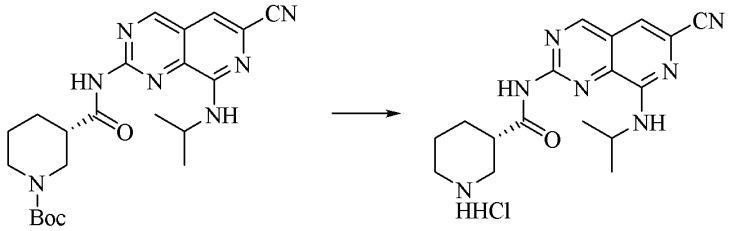


步骤1: (*S*)-3-((6-氰基-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)氨基甲酰基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的合成



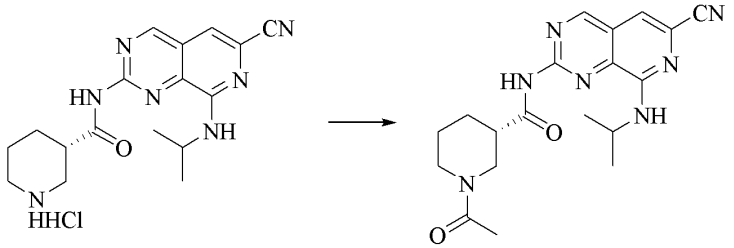
将(*S*)-1-(叔丁氧基羰基)哌啶-3-羧酸(177 mg, 0.77 mmol, 1.0 eq.)、1-氯-*N*,*N*,2-三甲基丙-1-烯-1-胺 (140 mg, 1.05 mmol, 1.5 eq.)和吡啶(166 mg, 2.10 mmol, 3.0 eq.)溶于DCM(4 mL)，0℃反应1.5h。加入2-氨基-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈(1600 mg, 0.7 mmol, 1.0 eq.)，自然升至室温反应16h。TLC监测反应完全，反应液浓缩，粗品经硅胶柱层析纯化(PE:EA=3:1)得产品(160 mg, 产率: 51.9%)。

步骤2: (*S*)-*N*-(6-氰基-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)哌啶-3-甲酰胺盐酸盐的合成



将(*S*)-3-((6-氰基-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)氨基甲酰基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(160 mg, 0.36 mmol, 1.0 eq.)溶于EA(2 mL)，滴加HCl-1,4-二氧六环溶液(4 mol/L, 2 mL)，室温反应15h。LC-MS监测基本反应完全，抽滤得产品(136 mg, 产率: 100%)。

步骤3: (*S*)-1-乙酰基-*N*-(6-氰基-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)哌啶-3-甲酰胺的合成

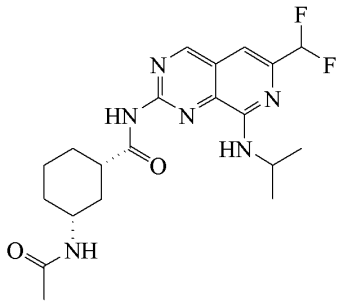


将(*S*)-*N*-(6-氰基-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)哌啶-3-甲酰胺盐酸盐(136 mg, 0.36 mmol, 1.0 eq.)、DIPEA (140 mg, 1.09 mmol, 3.0 eq.)和乙酸酐(55 mg, 0.54 mmol, 1.5 eq.)溶于DCM(3 mL)，室温反应3h。LC-MS监测反应完全，反应液减压浓缩，粗品经硅胶柱层析纯化(DCM:MeOH=50:1)得产品(30 mg, 产率: 21.7%)。

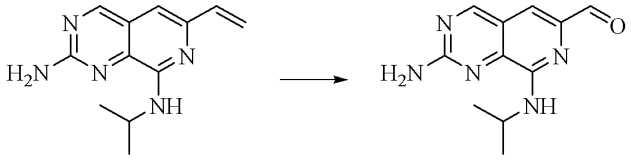
^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ(ppm): 11.27-11.24 (d, 1H), 9.42-9.41 (d, 1H), 7.68-7.67 (d, 1H), 7.93-7.90 (d, 1H), 6.93-6.90 (d, 1H), 4.45-4.24 (m ,2H), 3.96-3.77 (m, 1H), 3.23-3.16 (t, 1H), 3.08-2.86 (m, 1H), 2.74-2.73 (d, 1H), 2.71-2.60 (m, 1H), 2.05-2.02 (d, 4H), 1.74-1.63 (m, 2H), 1.29-1.27 (d, 6H).

分子式:$C_{19}H_{23}N_7O_2$ 精确质量: 381.19 LC-MS(Pos, *m/z*)=382.15$[M+H]^+$.

实施例7: (1*S*,3*R*)-3-乙酰氨基-*N*-(6-(二氟甲基)-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)环己烷-1-甲酰胺的合成（化合物7）

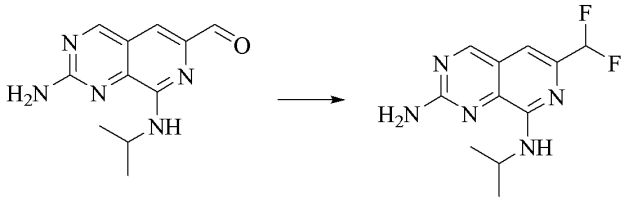


步骤1: 2-氨基-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲醛的合成



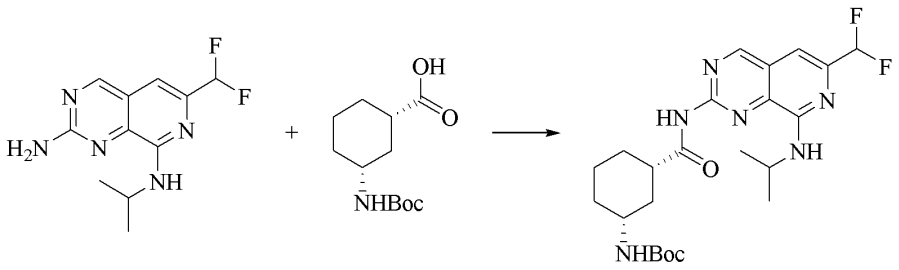
将N^8-异丙基-6-乙烯基吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2,8-二胺(900 mg, 3.93 mmol, 1.0 eq.)、高碘酸钠(2.52 g, 11.78 mmol, 3.0 eq.)和二水锇酸钾(144 mg, 0.39 mmol, 0.1 eq.)溶于H_2O(4 mL)和THF(9 mL)，室温反应18h。LC-MS监测反应完全，反应液倒入水(20 mL)，用EA(20 mL×3)萃取，有机相干燥，浓缩，粗品经硅胶柱层析纯化(PE:EA=5:1)得产品(200 mg, 收率: 22.0%)。

步骤2: 6-(二氟甲基)-N^8-异丙基吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2,8-二胺的合成



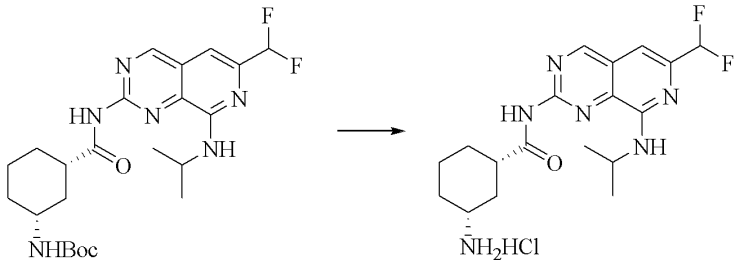
将2-氨基-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲醛(200 mg, 0.86 mmol, 1.0 eq.)和双(2-甲氧基乙基)氨基三氟化硫(951 mg, 4.30 mmol, 5.0 eq.)溶于DCM(9 mL)，40℃反应17h。反应液减压浓缩，粗品经硅胶柱层析纯化(PE:EA=6:1)得产品(40 mg, 收率: 18.2%)。

步骤3: ((1*R*,3*S*)-3-((6-(二氟甲基)-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)氨基甲酰基)环己基)氨基甲酸叔丁酯的合成



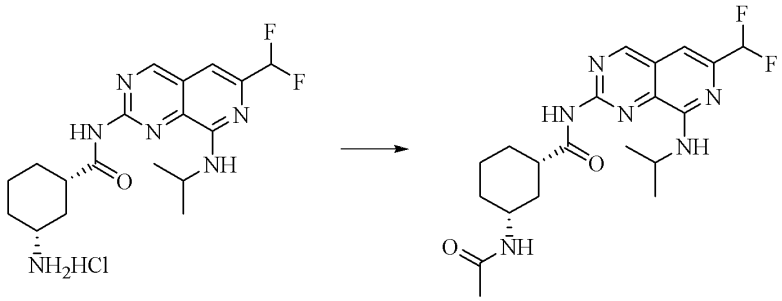
将6-(二氟甲基)-N^8-异丙基吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2,8-二胺(40 mg, 0.16 mmol, 1.0 eq.)和(1*S*,3*R*)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)环己烷-1-羧酸(42 mg, 0.17 mmol, 1.1 eq.)溶于吡啶(1 mL)，加入三氯氧磷(121 mg, 0.79 mmol, 5.0 eq.)，室温反应10 min。TLC监测反应完全，反应液倒入水(3 mL)，用EA(5 mL×2)萃取，有机相干燥，浓缩，粗品经制备薄层色谱纯化(PE:EA=2:1)得产品(20 mg, 收率: 26.4%)。

步骤4: (1*S*,3*R*)-3-氨基-*N*-(6-(二氟甲基)-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)环己烷-1-甲酰胺盐酸盐的合成



将((1*R*,3*S*)-3-((6-(二氟甲基)-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)氨基甲酰基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(20 mg, 0.04 mmol, 1.0 eq.)溶于EA(1 mL)滴加HCl-1,4-二氧六环溶液(4 mol/L, 0.5 mL)，室温反应18h。LC-MS监测基本反应完全，抽滤得产品(16 mg, 收率: 100%)。

步骤5: (1*S*,3*R*)-3-乙酰氨基-*N*-(6-(二氟甲基)-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)环己烷-1-甲酰胺的合成

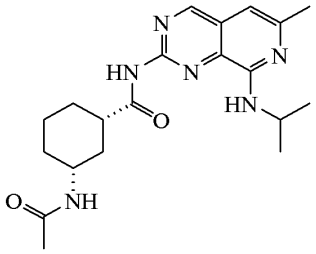


将(1*S*,3*R*)-3-氨基-*N*-(6-(二氟甲基)-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)环己烷-1-甲酰胺盐酸盐(16 mg, 0.038 mmol, 1.0 eq.)、DIPEA (15.5 mg, 0.12 mmol, 3.0 eq.)和乙酸酐(6 mg, 0.058 mmol, 1.5 eq.)溶于DCM(1 mL)，室温反应20 min。TLC监测反应完全，反应液倒入水(3 mL)，用EA(5 mL×2)萃取，有机相干燥，浓缩，粗品用MTBE(1 mL)打浆纯化得产品(4 mg, 收率: 25.0%)。

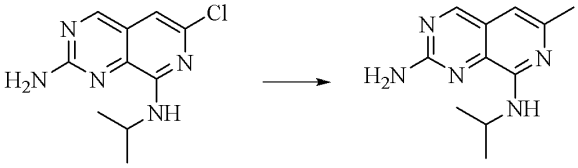
^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ(ppm): 10.97 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 7.82-7.79 (d, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.02 (s, 0.3H), 6.84 (s, 0.5H), 6.79-6.76 (d, 1H), 6.66 (s, 0.3H), 4.36-4.25 (m, 1H), 3.61-3.59 (t, 1H), 2.77-2.73 (d ,1H), 1.93-1.91 (d, 3H), 1.78 (s, 4H), 1.33-1.24 (d, 10H).

分子式: $C_{20}H_{26}F_2N_6O_2$ 精确质量: 420.21 LC-MS(Pos, *m/z*)=421.14$[M+H]^+$.

实施例8: (1*S*,3*R*)-3-乙酰氨基-*N*-(8-(异丙基氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)环己烷-1-甲酰胺的合成（化合物8）



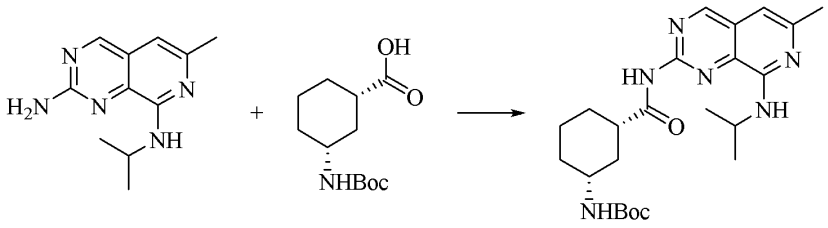
步骤1: N^8-异丙基-6-甲基吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2,8-二胺的合成



将6-氯-N^8-异丙基吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2,8-二胺(500 mg, 2.10 mmol, 1.0 eq.)、50%三甲基环三硼氧烷(2.11 g, 8.41 mmol, 4.0 eq.)、碳酸铯(1.37 g, 4.21 mmol, 2.0 eq.)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(307 mg, 0.42 mmol, 0.2 eq.)溶于H_2O(2 mL)和1,4-二氧六环(10 mL)，氮气保护下100℃反应16h。LC-MS监测反应完全，反应液倒入水(20 mL)，用EA(30 mL×2)萃取，有机相干燥，浓缩，粗品经硅胶柱层析纯化(PE:EA=3:1)得产品(300 mg, 收率: 65.6%)。

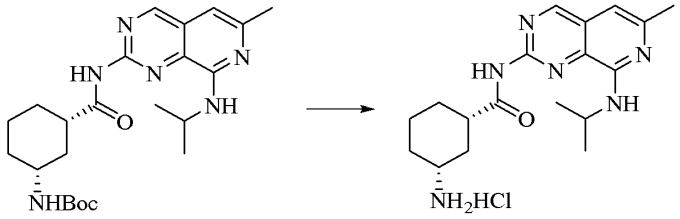
步骤2: ((1*R*,3*S*)-3-((8-(异丙基氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)

氨基甲酰基)环己基)氨基甲酸叔丁酯的合成



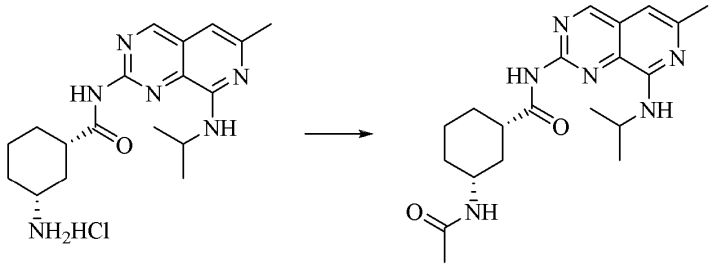
将N^8-异丙基-6-甲基吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2,8-二胺(300 mg, 1.38 mmol, 1.0 eq.)和(1*S*,3*R*)-3-((叔丁氧羰基)氨基)环己烷-1-羧酸(370 mg, 1.52 mmol, 1.1 eq.)溶于吡啶(5 mL)，加入三氯氧磷 (1.06 g, 6.90 mmol, 5.0 eq.)，室温反应0.5h。TLC监测反应完全，反应液倒入稀盐酸(20 mL)，用EA(15 mL×3)萃取，有机相干燥，浓缩，粗品经硅胶柱层析纯化(PE:EA=3:1)得产品(80 mg, 收率: 13.1%)。

步骤3: (1*S*,3*R*)-3-氨基-*N*-(8-(异丙基氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)环己烷-1-甲酰胺盐酸盐的合成



将((1*R*,3*S*)-3-((8-(异丙基氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)氨基甲酰基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(80 mg, 0.18 mmol, 1.0 eq.)溶于EA(1 mL)，滴加HCl-1,4-二氧六环溶液(4 mol/L, 0.5 mL)，室温反应19h。LC-MS监测基本反应完全，抽滤得产品(68 mg, 收率: 100%)。

步骤4: (1*S*,3*R*)-3-乙酰氨基-*N*-(8-(异丙基氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)环己烷-1-甲酰胺的合成



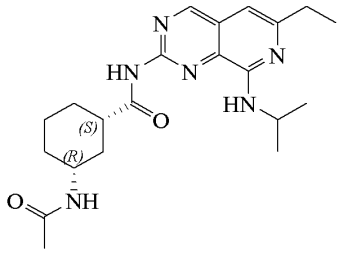
将(1*S*,3*R*)-3-氨基-*N*-(8-(异丙基氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)环己烷-1-甲酰胺盐酸盐(68 mg, 0.18 mmol, 1.0 eq.)、DIPEA (69 mg,

0.54 mmol, 3.0 eq.)和乙酸酐(28 mg, 0.27 mmol, 1.5 eq.)溶于DCM(2 mL)，室温反应20 min。LC-MS监测反应完全，反应液减压浓缩，粗品经硅胶柱层析纯化(MeOH:DCM=1:20)，再用MTBE(2 mL)打浆，抽滤得产品(14 mg, 收率: 20.3%)。

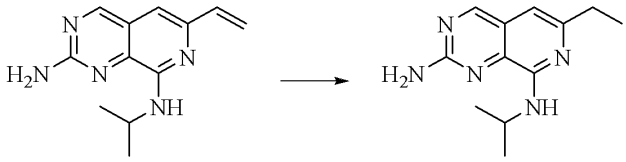
^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ(ppm): 10.77 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 7.82-7.79 (d, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.53-6.50 (d, 1H), 4.35-4.26 (d ,1H), 3.60-3.58 (d, 1H), 2.73 (s, 1H), 2.40 (s, 1H), 1.95-1.91 (d, 1H), 1.78 (s, 6H), 1.28-1.26 (d, 10H).

分子式:$C_{20}H_{28}N_6O_2$ 精确质量: 384.23 LC-MS(Pos, *m/z*)=385.15$[M+H]^+$.

实施例9: (1*S*,3*R*)-3-乙酰氨基-*N*-(6-乙基-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)环己烷-1-甲酰胺的合成（化合物9）

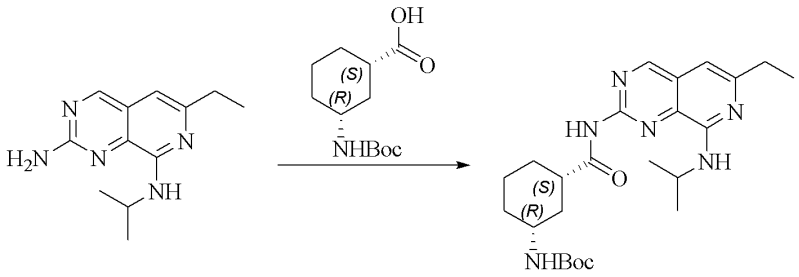


步骤1: 6-乙基-N^8-异丙基吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2,8-二胺的合成



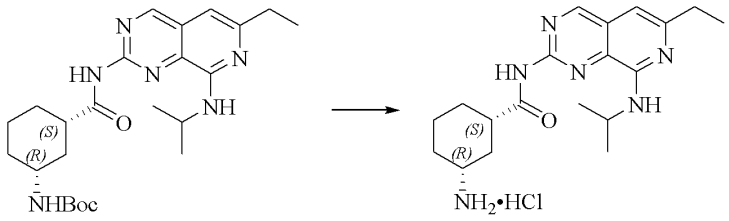
将N^8-异丙基-6-乙烯基吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2,8-二胺(200 mg, 0.87 mmol, 1.0 eq.)和 10%钯炭(40 mg)加入MeOH(5 mL)，氢气条件下反应3h。TLC监测反应完全，过滤，滤液减压浓缩，得产品(201 mg, 收率: 100%)。

步骤2: ((1*R*,3*S*)-3-((6-乙基-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)氨基甲酰基)环己基)氨基甲酸叔丁酯的合成



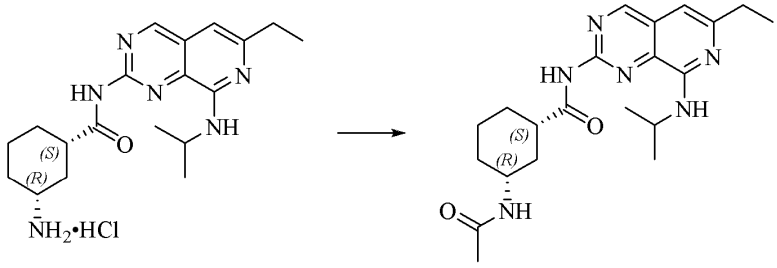
将6-乙基-N^8-异丙基吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2,8-二胺(201 mg, 0.87 mmol, 1.0 eq.)和(1*S*,3*R*)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)环己烷-1-羧酸(234 mg, 0.96 mmol, 1.1 eq.)溶于吡啶(4 mL)，加入三氯氧磷(667 mg, 4.35 mmol, 5.0 eq.)，室温反应20 min。TLC监测反应完全，反应液倒入稀盐酸(20 mL)，水相用EA(20 mL×2)萃取，有机相干燥，浓缩，粗品经MTBE(10 mL)打浆，抽滤，滤饼烘干得产品(200 mg, 收率: 50.3%)。

步骤3: (1*S*,3*R*)-3-氨基-*N*-(6-乙基-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)环己烷-1-甲酰胺盐酸盐的合成



将((1*R*,3*S*)-3-((6-乙基-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)氨基甲酰基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(200 mg, 0.44 mmol, 1.0 eq.)溶于EA(4 mL)，滴加氯化氢的1,4-二氧六环溶液(4 mol/L, 2 mL)，室温反应17 h。LC-MS监测基本反应完全，抽滤得产品(172 mg, 收率: 100%)。

步骤4: (1*S*,3*R*)-3-乙酰氨基-*N*-(6-乙基-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)环己烷-1-甲酰胺的合成



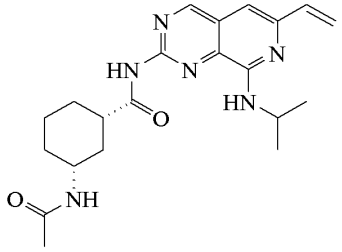
将(1*S*,3*R*)-3-氨基-*N*-(6-乙基-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)环己烷-1-甲酰胺盐酸盐(172 mg, 0.44 mmol, 1.0 eq.)、DIPEA (170

mg, 1.32 mmol, 3.0 eq.)和乙酸酐(67 mg, 0.66 mmol, 1.5 eq.)溶于DCM(4 mL)，室温反应20 min。LC-MS监测反应完全，反应液减压浓缩，粗品用EA(10 mL)打浆，抽滤，滤饼烘干得产品(40 mg, 收率: 17.4%)。

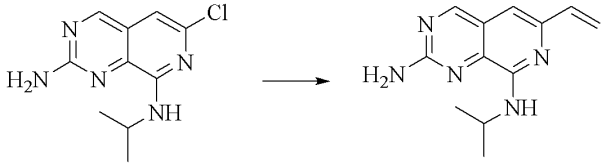
^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ(ppm): 10.76 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 7.82-7.79 (d, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.51-6.48 (d, 1H), 4.34-4.27 (m, 1H), 3.61-3.58 (t, 1H), 2.74-2.63 (m, 3H), 1.96-1.91 (d, 1H), 1.78 (s, 6H), 1.29-1.23 (m, 12H), 1.11-1.08 (t, 1H).

分子式:$C_{21}H_{30}N_6O_2$ 精确质量: 398.24 LC-MS(Pos, *m/z*)=399.16$[M+H]^+$.

实施例10: (1*S*,3*R*)-3-乙酰氨基-*N*-(8-(异丙基氨基)-6-乙烯基吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)环己烷-1-甲酰胺的合成（化合物10）

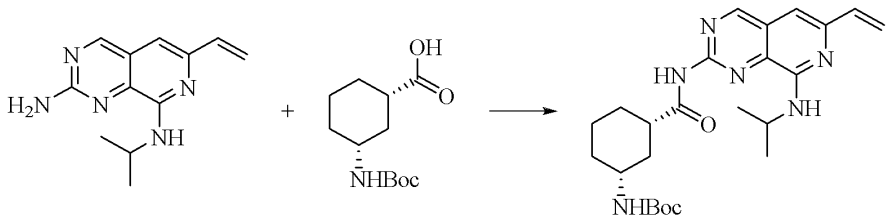


步骤1: N^8-异丙基-6-乙烯基吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2,8-二胺的合成



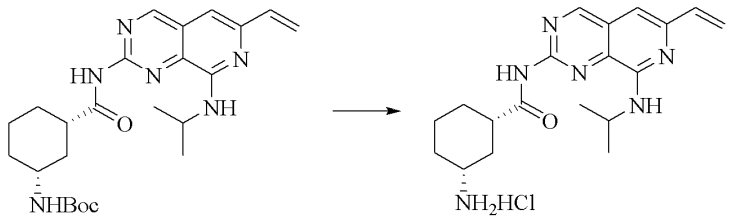
将6-氯-N^8-异丙基吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2,8-二胺(2.0 g, 8.41 mmol, 1.0 eq.)、乙烯基氟硼酸钾(2.25 g, 16.83 mmol, 2.0 eq.)、碳酸铯(5.48 g, 16.83 mmol, 2.0 eq.) 和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(614 mg, 0.84 mmol, 0.1 eq.)溶于H_2O(5 mL)和二氧六环(25 mL)，氮气保护下100℃反应21h。LC-MS监测反应完全，反应液倒入水(20 mL)，用EA(30 mL×2)萃取，有机相干燥，浓缩，粗品经硅胶柱层析纯化(PE:EA=5:1)得产品(1.2 g, 收率: 62.1%)。

步骤2: ((1*R*,3*S*)-3-((8-(异丙基氨基)-6-乙烯基吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)氨基甲酰基)环己基)氨基甲酸叔丁酯的合成



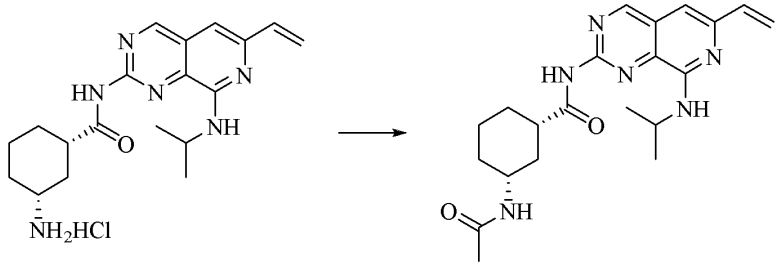
将N^8-异丙基-6-乙烯基吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2,8-二胺(300 mg, 1.31 mmol, 1.0 eq.)和(1*S*,3*R*)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)环己烷-1-羧酸(350 mg, 1.44 mmol, 1.1 eq.)溶于吡啶(3 mL)，加入三氯氧磷 (1.0 g, 6.54 mmol, 5.0 eq.)，室温反应0.5h。TLC监测反应完全，反应液倒入稀盐酸(20 mL)，用EA(15 mL×3)萃取，有机相干燥，浓缩，粗品经(PE:EA=5:1, 12 mL)打浆，抽滤，滤饼抽干得产品(350 mg, 收率: 58.8%)。

步骤3: (1*S*,3*R*)-3-氨基-*N*-(8-(异丙基氨基)-6-乙烯基吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)环己烷-1-甲酰胺盐酸盐的合成



将((1*R*,3*S*)-3-((8-(异丙基氨基)-6-乙烯基吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)氨基甲酰基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(350 mg, 0.77 mmol, 1.0 eq.)溶于EA(5 mL)，滴加HCl-1,4-二氧六环溶液(4 mol/L, 3 mL)，室温反应18h。LC-MS监测基本反应完全，抽滤得产品(300 mg, 收率: 100%)。

步骤4: (1*S*,3*R*)-3-乙酰氨基-*N*-(8-(异丙基氨基)-6-乙烯基吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)环己烷-1-甲酰胺的合成



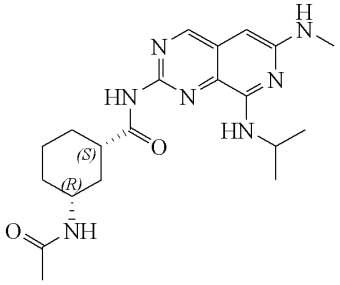
将(1*S*,3*R*)-3-氨基-*N*-(8-(异丙基氨基)-6-乙烯基吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)环己烷-1-甲酰胺盐酸盐(300 mg, 0.76 mmol, 1.0 eq.)、DIPEA (298 mg, 2.13 mmol, 3.0 eq.)和乙酸酐(117 mg, 1.15 mmol, 1.5 eq.)溶于

DCM(5 mL)，室温反应2.5h。LC-MS监测反应完全，反应液减压浓缩，粗品经硅胶柱层析纯化(MeOH:DCM=1:50)得产品(120 mg, 收率: 39.4%)。

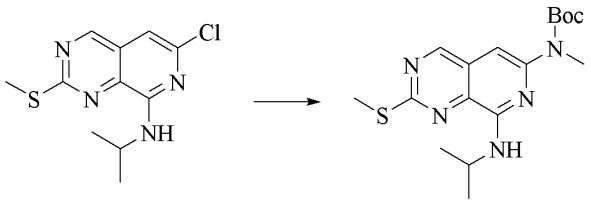
^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ(ppm): 10.84 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 7.82-7.80 (d, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.80-6.71 (m, 1H), 6.59-6.56 (d, 1H), 6.27-6.21 (d, 1H), 5.39-5.36 (d, 1H), 4.37-4.25 (d, 1H), 3.58 (s, 1H), 2.75 (s, 1H), 1.96 (s, 1H), 1.78 (s, 6H), 1.32-1.30 (d, 9H), 1.11 (s, 1H).

分子式:$C_{21}H_{28}N_6O_2$ 精确质量: 396.23 LC-MS(Pos, *m/z*)=397.18[M+H]$^+$.

实施例11: (1*S*,3*R*)-3-乙酰氨基-*N*-(8-(异丙基氨基)-6-(甲基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)环己烷-1-甲酰胺的合成（化合物11）

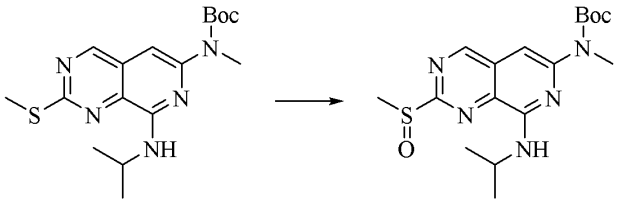


步骤1: (8-(异丙基氨基)-2-(甲硫基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成



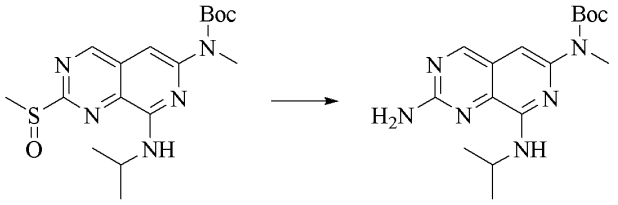
将6-氯-*N*-异丙基-2-(甲硫基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-8-胺(1.5 g, 5.58 mmol, 1.0 eq.)、甲基氨基甲酸叔丁酯(1.10 g, 8.37 mmol, 1.5 eq.)、2-二-叔丁膦基-2',4',6'-三异丙基联苯(476 mg, 1.12 mmol, 0.2 eq.)、碳酸铯(3.64 g, 11.16 mmol, 2.0 eq.)和氯化烯丙基钯二聚物(204 mg, 0.56 mmol, 0.1 eq.)分散于二氧六环(20 mL)，氮气保护下80℃反应4.5 h。TLC监测反应完全，反应液减压浓缩，粗品经硅胶柱层析纯化(PE:EA=30:1)得产品(1.3 g, 收率: 64.3%)。

步骤2: (8-(异丙基氨基)-2-(甲基亚磺酰基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成



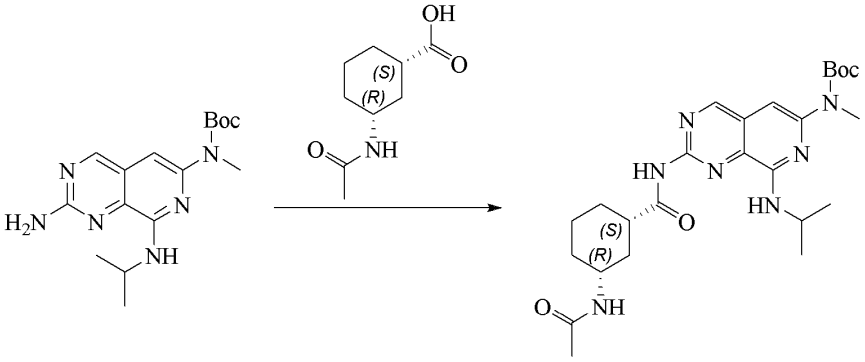
将(8-(异丙基氨基)-2-(甲硫基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(1.3 g, 3.57 mmol, 1.0 eq.)溶于DCM(200 mL)，加入质量分数80%的间氯过氧苯甲酸(771 mg, 3.57 mmol, 1.0 eq.)，TLC监测反应完全，反应液倒入饱和碳酸钾水溶液(20 mL)，分液，水相用DCM(20 mL×2)萃取，有机相合并，干燥，浓缩得产品(1.1 g, 收率: 81.4%)。

步骤3: (2-氨基-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成



将(8-(异丙基氨基)-2-(甲基亚磺酰基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(1.1 g, 2.90 mmol, 1.0 eq.)溶于氨异丙醇溶液(3.5 mol/L, 20 mL)，150℃反应15 h。TLC监测反应完全，反应液减压浓缩，粗品经硅胶柱层析纯化(PE:EA=4:1)得产品(500 mg, 收率: 51.9%)。

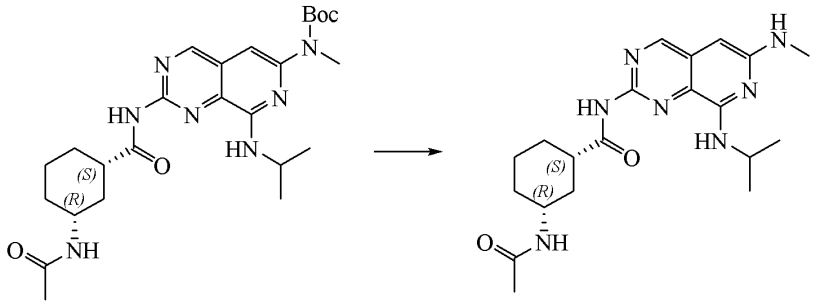
步骤4: (2-((1*S*,3*R*)-3-乙酰氨基环己烷-1-甲酰胺基)-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成



将(2-氨基-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(300 mg, 0.90 mmol, 1.0 eq.)和(1*S*,3*R*)-3-乙酰氨基环己烷-1-羧酸(183 mg, 0.99 mmol, 1.1 eq.)溶于吡啶(3 mL)，加入三氯氧磷 (414 mg,

2.70 mmol, 3.0 eq.)，室温反应5 min。TLC监测有反应，有部分原料剩余，反应液倒入EA(20 mL)，用柠檬酸水溶液(30 mL×3)洗，再用饱和碳酸氢钠水溶液(30 mL)洗，有机相干燥，浓缩，粗品经硅胶柱层析纯化(MeOH:DCM=1:40)得产品(130 mg, 收率: 28.9%)。

步骤5: (2-((1*S*,3*R*)-3-乙酰氨基环己烷-1-甲酰胺基)-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成

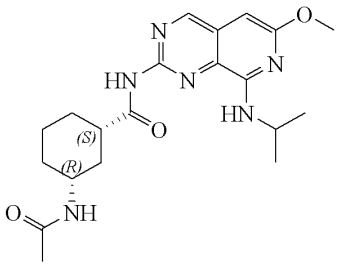


将(2-((1*S*,3*R*)-3-乙酰氨基环己烷-1-甲酰胺基)-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(120 mg, 0.24 mmol, 1.0 eq.)和2,6-二甲基吡啶(386 mg, 3.60 mmol, 15 eq.)溶于DCM(2 mL)，降温至5 ℃，加入三氟甲磺酸三甲基硅酯(533 mg, 2.40 mmol, 10 eq.)，反应20 min。TLC监测反应完全，反应液倒入水中(10 mL)，用DCM(10 mL×3)萃取，有机相再用饱和碳酸氢钠水溶液(10 mL)洗，干燥，浓缩，粗品经MTBE(10 mL)打浆1 h，抽滤，滤饼抽干得产品(56 mg, 收率: 58.3%)。

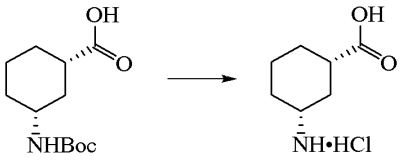
^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ(ppm): 10.40 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 7.79-7.76 (d, 1H), 6.42-6.40 (d, 1H), 6.20-6.18 (d, 1H), 5.65 (s, 1H), 4.27-4.20 (m ,1H), 3.58-3.55 (t, 1H), 2.74-2.72 (d, 3H), 2.65-2.62 (d, 1H), 1.91-1.87 (d, 1H), 1.79 (s, 6H), 1.25-1.23 (d, 10H).

分子式:$C_{20}H_{29}N_7O_2$ 精确质量: 399.24 LC-MS(Pos, *m/z*)=400.46$[M+H]^+$.

实施例12: (1*S*,3*R*)-3-乙酰氨基-*N*-(8-(异丙基氨基)-6-甲氧基吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)环己烷-1-甲酰胺的合成（化合物12）

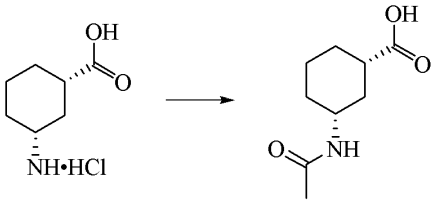


步骤1: (1*S*,3*R*)-3-氨基环己烷-1-羧酸盐酸盐的合成



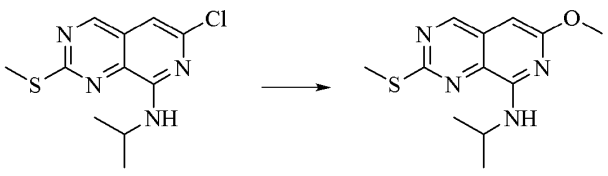
将(1*S*,3*R*)-3-((叔丁氧羰基)氨基)环己烷-1-羧酸(2.0 g, 8.22 mmol, 1.0 eq.) 溶于EA(20 mL)，加入氯化氢的1,4-二氧六环溶液(4 mol/L, 10 mL)，室温反应17 h。抽滤得产品(1.476 g, 收率: 100%)。

步骤2: (1*S*,3*R*)-3-乙酰氨基环己烷-1-羧酸的合成



将(1*S*,3*R*)-3-氨基环己烷-1-羧酸盐酸盐(1.476 g, 8.22 mmol, 1.0 eq.)和三乙胺 (2.49 g, 24.65 mmol, 3.0 eq.)溶于DCM(20 mL) 和异丙醇(2 mL)，加入 乙酸酐(1.26 mg, 12.32 mmol, 1.5 eq.)，室温反应16 min。LC-MS监测反应完全，反应液减压浓缩，粗品用水(20 mL)溶解，用稀盐酸调pH值至1，水相用EA(20 mL×3)萃取，有机相干燥，浓缩，粗品再用(PE:MTBE=1:1, 30 mL)打浆，抽滤，滤饼抽干得产品(1.3 g, 收率: 85.56%)。

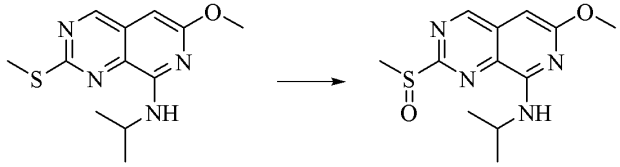
步骤3: *N*-异丙基-6-甲氧基-2-(甲硫基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-8-胺的合成



将6-氯-*N*-异丙基-2-(甲硫基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-8-胺(1.5 g, 5.58

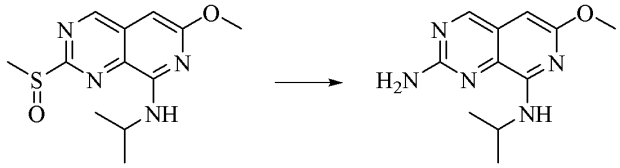
mmol, 1.0 eq.)、2-二-叔丁膦基-2',4',6'-三异丙基联苯(476 mg, 1.12 mmol, 0.2 eq.)、碳酸铯(3.64 g, 11.16 mmol, 2.0 eq.)和氯化烯丙基钯二聚物(205 mg, 0.56 mmol, 0.1 eq.)分散于甲醇(5 mL)和1,4-二氧六环(15 mL)，氮气保护下80℃反应0.5 h。TLC监测反应完全，反应液减压浓缩，粗品经硅胶柱层析纯化(PE:EA=20:1)得产品(1.2 g, 收率: 81.6%)。

步骤4: *N*-异丙基-6-甲氧基-2-(甲基亚磺酰基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-8-胺的合成



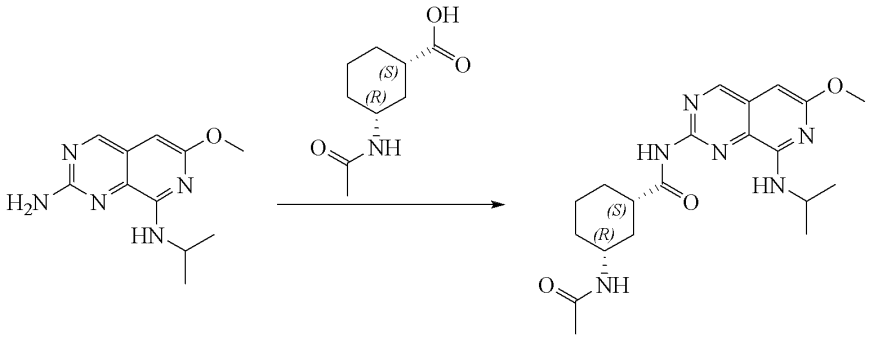
将8-(异丙基氨基)-2-(甲硫基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈(1.2 g, 4.54 mmol, 1.0 eq.)溶于DCM(200 mL)，加入80%的间氯过氧苯甲酸(979 mg, 4.54 mmol, 1.0 eq.)，TLC监测反应完全，反应液倒入饱和碳酸钠水溶液(20 mL)，用DCM(15 mL×2)萃取，有机相干燥，浓缩，粗品经硅胶柱层析纯化(MeOH:DCM=1:80)产品(1.0 g, 收率: 78.7%)。

步骤5: N^8-异丙基-6-甲氧基吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2,8-二胺的合成



将*N*-异丙基-6-甲氧基-2-(甲基亚磺酰基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-8-胺(1.0 g, 3.56 mmol, 1.0 eq.) 溶于氨异丙醇溶液(3.5 mol/L, 20 mL)，150℃反应17 h。TLC监测反应完全，反应液冷却至室温，减压浓缩，粗品经硅胶柱层析纯化(PE:EA=3:1)得产品(200 mg, 收率: 24.0%)

步骤6: (1*S*,3*R*)-3-乙酰氨基-*N*-(8-(异丙基氨基)-6-甲氧基吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)环己烷-1-甲酰胺的合成

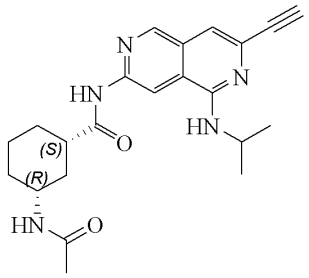


将N^8-异丙基-6-甲氧基吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2,8-二胺(100 mg, 0.42 mmol, 1.0 eq.)和(1*S*,3*R*)-3-乙酰氨基环己烷-1-羧酸(85 mg, 0.46 mmol, 1.1 eq.)溶于吡啶(2 mL)，加入三氯氧磷(193 mg, 1.26 mmol, 3.0 eq.)，室温反应5 min。TLC监测有产物生成，反应液倒入EA(20 mL)，EA相先用柠檬酸水溶液(20 mL×3)洗，再用饱和碳酸氢钠水溶液(20 mL)洗，有机相干燥，浓缩，粗品经EA(3 mL)打浆，抽滤得产品(20 mg, 收率: 11.9%)。

^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ(ppm): 10.63 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 7.79-7.77 (d, 1H), 6.71-6.68 (d, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.26-4.22 (t, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 2.70 (s, 1H), 1.93-1.89 (d, 1H), 1.77 (s, 5H), 1.29-1.27 (d, 10H).

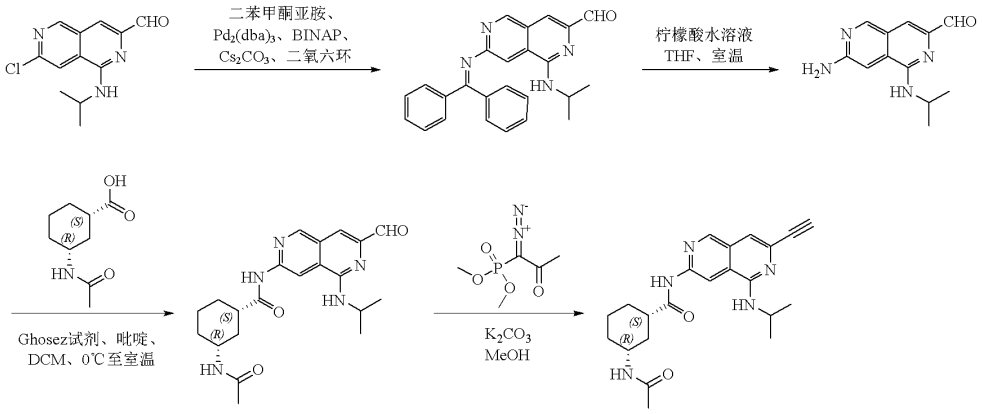
分子式:$C_{20}H_{28}N_6O_3$ 精确质量: 400.22 LC-MS(Pos, *m/z*)=401.20$[M+H]^+$.

实施例13: (1*S*,3*R*)-3-乙酰氨基-*N*-(7-乙炔基-5-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-基)环己烷-1-甲酰胺的合成（化合物13）

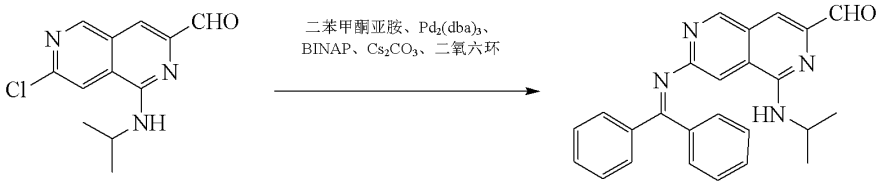


步骤:

二苯甲酮亚胺、



步骤1：7-((二苯基亚甲基)氨基)-1-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-甲醛的合成：



将7-氯-1-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-甲醛(249.7 mg,1 mmol, 1.0 eq)、二苯甲酮亚胺(217.5 mg, 1.2 mmol, 1.2 eq)、$Pd_2(dba)_3$(91.5 mg, 0.1 mmol, 0.1 eq)、BINAP(124.5 mg, 0.2 mmol, 0.2eq)和碳酸铯(814.5 mg, 5.27 mmol, 2.5 eq)加入1,4-二氧六环(10 mL)中，氮气保护下，封管加热至120℃反应18h，TLC监测无原料，加乙酸乙酯(20 mL)，搅拌5min，过滤，滤饼用乙酸乙酯淋洗，滤液减压浓缩，粗品经硅胶柱层析(EA:PE=1:20~1:6)纯化得到产品(340 mg, 产率: 86.1%)。

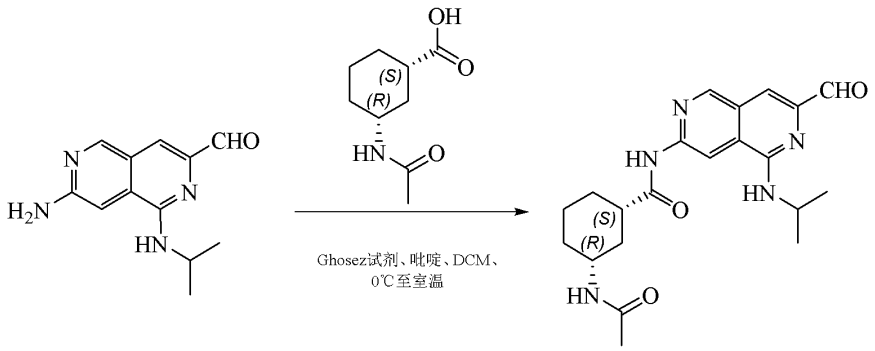
步骤2：7-氨基-1-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-甲醛的合成：



将7-((二苯基亚甲基)氨基)-1-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-甲醛(340 mg, 0.86 mmol, 1.0 eq)溶于THF(5 mL)中，加入质量分数10%的柠檬酸水溶液(5 mL)，室温反应17 h，TLC监测无原料，加饱和碳酸钠水溶液(20 mL)，用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取，有机相合并，无水硫酸钠干燥，

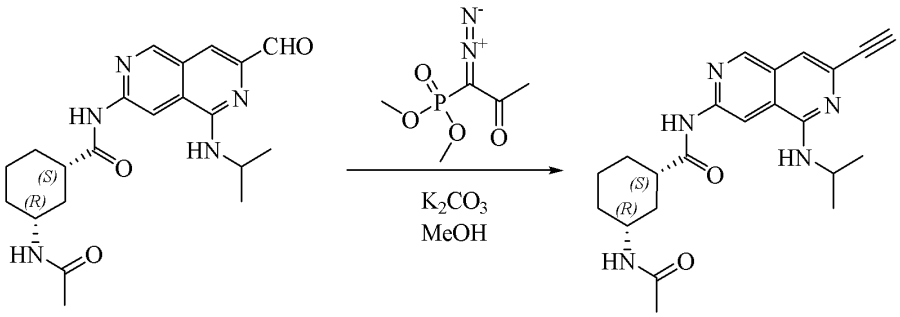
过滤，滤液减压浓缩，粗品经硅胶柱层析(EA:PE=1:10~1:1)纯化得到产品(123 mg, 产率: 62.1%)。

步骤3：(1*S*,3*R*)-3-乙酰氨基-*N*-(7-甲酰基-5-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-基)环己烷-1-甲酰胺的合成：



将(1*S*,3*R*)-3-乙酰氨基环己烷-1-羧酸(101.8 mg, 0.55 mmol, 1.1 eq)溶于DCM(5 mL)中，冰水浴降温至0~5℃，加入质量分数95%的1-氯-*N*,*N*,2-三甲基丙-1-烯-1-胺(105.4 mg, 0.75 mmol, 1.5 eq)，保温至0~5℃反应1.5 h，加7-氨基-1-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-甲醛(115 mg, 0.50 mmol, 1.0 eq)和吡啶(118.6 mg, 1.50 mmol, 3.0 eq)的THF(10 mL)溶液，自然升至室温反应17 h，TLC监测少量原料剩余，加饱和碳酸钠水溶液(20 mL)，用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取，有机相合并，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得到产品(150 mg, 产率: 75.5%)。

步骤4：(1*S*,3*R*)-3-乙酰氨基-*N*-(7-乙炔基-5-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-基)环己烷-1-甲酰胺的合成：



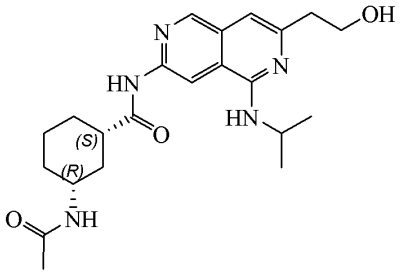
将(1*S*,3*R*)-3-乙酰氨基-*N*-(7-甲酰基-5-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-基)环己烷-1-甲酰胺(150 mg, 0.37 mmol, 1.0 eq)、(1-重氮-2-氧代丙基)膦酸二甲酯(107.6 mg, 0.56 mmol, 1.5 eq)和碳酸钾(153.2 mg, 1.11 mmol, 3.0 eq)溶于甲醇(5 mL)中，室温反应2 h，TLC监测无原料剩余，加饱和碳

酸钠水溶液(20 mL)，用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取，有机相合并，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，粗品经制备薄层色谱(MeOH:DCM=1:20)纯化得到产品(41 mg, 产率: 28.2%)。

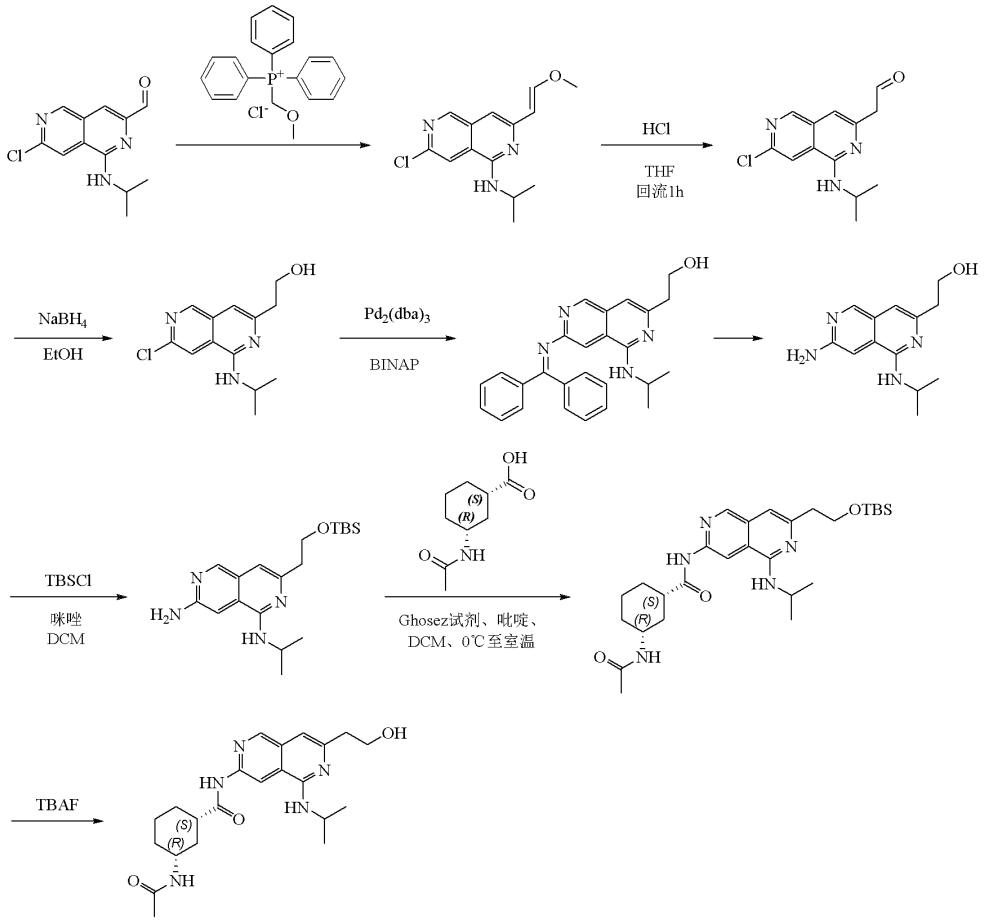
^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ(ppm): 8.83 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 4.52-4.46 (m, 1H), 3.80-3.75 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 2.69-2.63 (m, 1H), 2.13-2.10 (m, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.54-1.48 (m,4H), 1.35-1.31(m, 9H).

分子式: $C_{22}H_{27}N_5O_2$ 精确质量: 393.22 LC-MS (Pos, *m/z*) =394.27 $[M+H]^+$.

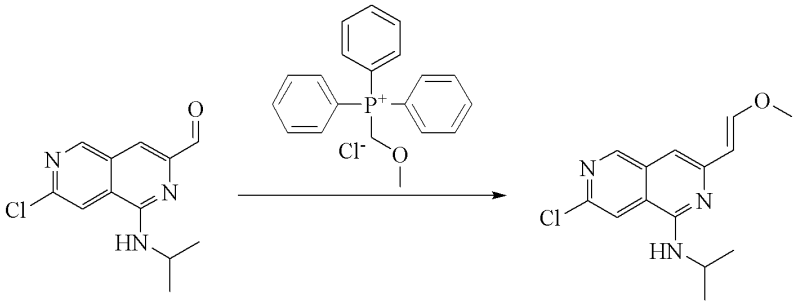
实施例14：(1*S*,3*R*)-3-乙酰氨基-*N*-(7-(2-羟乙基)-5-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-基)环己烷-1-甲酰胺的合成（化合物14）



步骤:



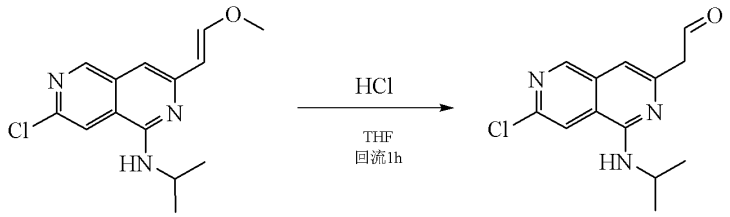
步骤1：7-氯-*N*-异丙基-3-(2-甲氧基乙烯基)-2,6-萘啶-1-胺的合成



将(甲氧基甲基)三苯基氯化鏻(4.9 g, 14.4 mmol, 3.0 eq)加入到无水THF(30 mL)中，氮气保护下，冰水浴降温至0℃，滴加叔丁醇钾(1.6 g, 14.4 mmol, 3.0 eq)的无水THF(5 mL)溶液，滴毕，保温0~5℃反应40 min。滴加7-氯-1-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-甲醛(1.2 g, 4.8 mmol, 1.0 eq)的无水THF(10 mL)溶液，自然升至室温反应48 h。 TLC监测有原料剩余，加水(30 mL)，用乙酸乙酯(50 mL×2)萃取，有机相合并，无水硫酸钠干

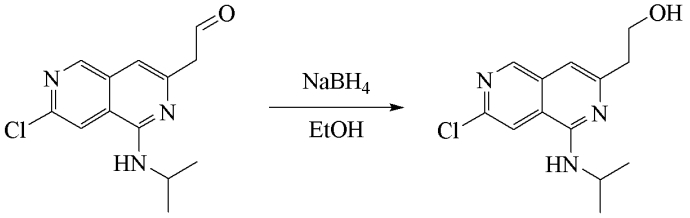
燥，过滤，滤液减压浓缩，粗品经硅胶柱层析(EA:PE=1:50~1:30)纯化得到产品(710 mg, 产率: 54.6%)。

步骤2：2-(7-氯-1-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-基)乙醛的合成



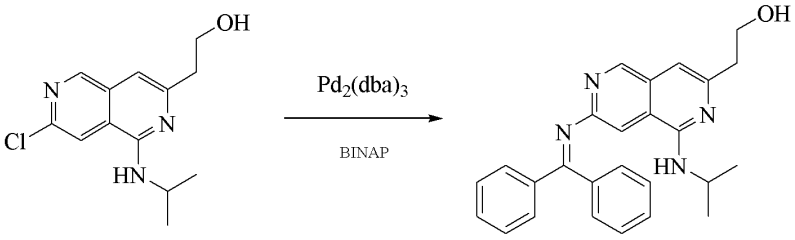
将7-氯-*N*-异丙基-3-(2-甲氧基乙烯基)-2,6-萘啶-1-胺(710 mg, 2.56 mmol, 1.0 eq)溶于THF(12 mL)，加4 mol/L盐酸水溶液(3 mL)，加热至80 ℃反应1 h。TLC监测无原料，减压浓缩，加水(20 mL)，加碳酸钠调pH=8左右，用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取，有机相合并，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得到产品。按理论量，投入下一步。

步骤3：2-(7-氯-1-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-基)乙醇的合成



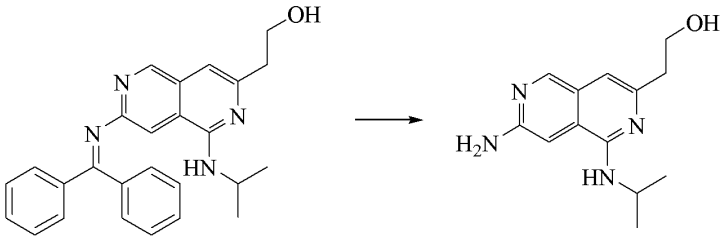
将2-(7-氯-1-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-基)乙醛(2.56 mmol, 1.0 eq)溶于无水乙醇(10 mL)中，加入硼氢化钠(968.4 mg, 25.6 mmol, 10 eq)，室温反应0.5 h，TLC监测无原料，减压浓缩，加水(10 mL)，用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取，有机相合并，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液压浓缩，粗品经硅胶柱层析(EA:PE=1:10~1:3)纯化得到产品(353 mg, 两步产率: 54.6%)。

步骤4：2-(7-((二苯基亚甲基)氨基)-1-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-基)乙-1-醇的合成



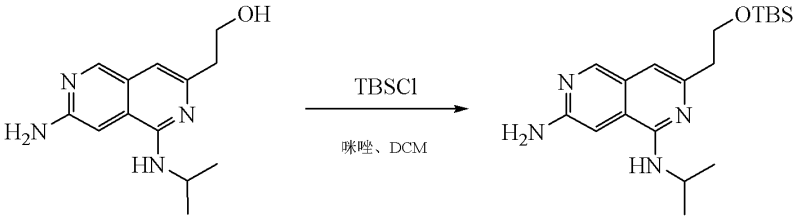
将2-(7-氯-1-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-基)乙醇(350 mg, 1.32 mmol, 1.0 eq)、二苯甲酮亚胺(286.3 mg, 1.58 mmol, 1.2 eq)、$Pd_2(dba)_3$(119 mg, 0.13 mmol, 0.1 eq)、BINAP(161.9 mg, 0.26 mmol, 0.2eq)和碳酸铯(1.1 g, 3.3 mmol, 2.5 eq)加入1,4-二氧六环(15 mL)中，氮气保护下，封管加热至120℃反应16 h，TLC监测无原料，加乙酸乙酯(20 mL)，搅拌20 min，过滤，滤液减压浓缩，粗品经硅胶柱层析(EA:PE=1:10~1:3)纯化得到产品(457 mg，产率: 84.3%)。

步骤5：2-(7-氨基-1-(异丙氨基)-2,6-萘啶-3-基)乙-1-醇的合成：



将2-(7-((二苯基亚甲基)氨基)-1-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-基)乙-1-醇(457 mg, 1.11 mmol, 1.0 eq)溶于THF(10mL)中，加入质量分数10%的柠檬酸水溶液(10 mL)，室温反应1 h，TLC监测无原料，加水(10 mL)，加碳酸钠调pH=8左右，用乙酸乙酯(20 mL×2)萃取，有机相合并，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，粗品用甲基叔丁基醚(5 mL)打浆5 min，过滤，滤饼烘干得到产品(191 mg，产率: 69.8%)。

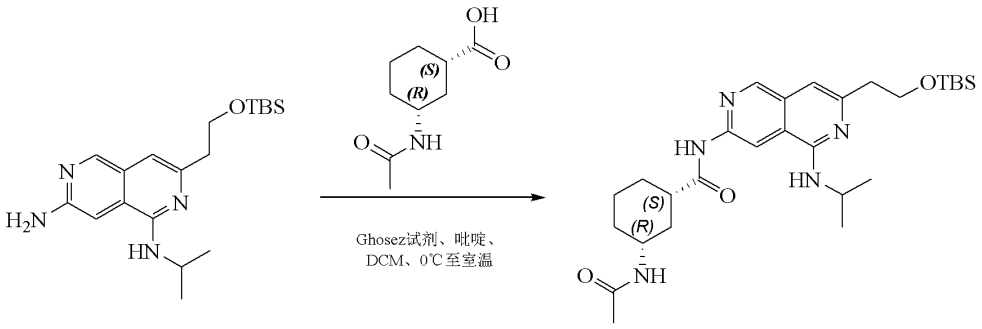
步骤6: 3-(2-((叔丁基二甲基甲硅基)氧基)乙基)-N^1-异丙基-2,6-萘啶-1,7-二胺的合成：



将2-(7-氨基-1-(异丙氨基)-2,6-萘啶-3-基)乙醇(190 mg, 0.77 mmol, 1.0 eq)溶于DCM(5 mL)中，加咪唑(157.3 mg, 2.31 mmol, 3.0 eq)和叔丁基二甲基氯硅烷(173.3 mg, 1.15 mmol, 1.5 eq)，室温反应15 h，TLC监测约有50%原料剩余，减压浓缩，加水(20 mL)，用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取，有机相合并，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，粗品经

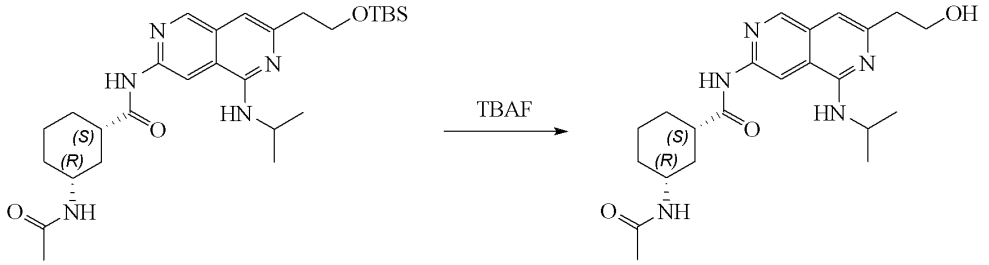
制备薄层色谱(MeOH:DCM=1:20)纯化得到产品 (110 mg, 产率: 39.6%)。

步骤7: (1*S*,3*R*)-3-乙酰氨基-*N*-(7-(2-((叔丁基二甲基甲硅基)氧基)乙基)-5-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-基)环己烷-1-甲酰胺的合成:



将(1*S*,3*R*)-3-乙酰氨基环己烷-1-羧酸(66.7 mg, 0.36 mmol, 1.2 eq)溶于DCM(3 mL)中，冰水浴降温至0~5℃，加质量分数95%的1-氯-*N*,*N*,2-三甲基丙-1-烯-1-胺(63.3 mg, 0.45 mmol, 1. 5 eq)，保温0~5℃反应1.5 h，加3-(2-((叔丁基二甲基甲硅基)氧基)乙基)-N^1-异丙基-2,6-萘啶-1,7-二胺(110 mg, 0.30 mmol, 1.0 eq)和吡啶(71.2 mg, 0.90 mmol, 3.0 eq)的DCM(2 mL)溶液，自然升至室温反应18 h，LC-MS监测有16%的原料剩余，加水(20 mL)，碳酸钠调pH=8左右，用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取，有机相合并，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，粗品经制备薄层色谱(MeOH:DCM=1:20)纯化得到产品(48 mg, 产率: 30.3%)。

步骤8: (1*S*,3*R*)-3-乙酰氨基-*N*-(7-(2-羟乙基)-5-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-基)环己烷-1-甲酰胺的合成:



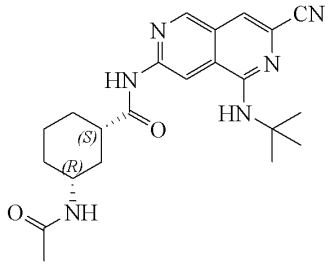
将(1*S*,3*R*)-3-乙酰氨基-*N*-(7-(2-((叔丁基二甲基甲硅基)氧基)乙基)-5-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-基)环己烷-1-甲酰胺(48 mg, 0.09 mmol, 1.0 eq)溶于THF(2 mL)中，加1 mol/L四丁基氟化铵的THF溶液(0.18 mL, 0.18 mmol, 2.0 eq)，室温反应2 h，TLC监测无原料剩余，加水(10 mL)，

用DCM(10 mL×4)萃取，有机相合并，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，粗品经制备薄层色谱(MeOH:DCM=1:10)纯化得到产品(27 mg, 产率: 72.5%)。

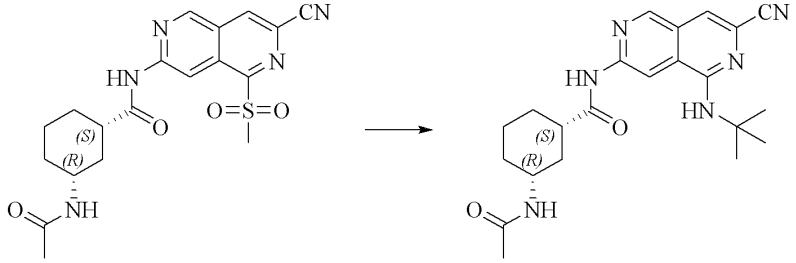
^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ(ppm): 8.79 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.44-4.00 (m, 1H), 3.98-3.81 (m, 2H), 3.79-3.75 (m, 1H), 3.28-3.24 (m, 2H), 2.95-2.92 (m, 2H), 2.68-2.62 (m, 1H), 2.13-2.10 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.70-1.66 (m, 1H), 1.55-1.49 (m, 2H), 1.47-1.41 (m, 2H), 1.40-1.36 (m, 6H).

分子式: $C_{22}H_{31}N_5O_2$ 精确质量: 413.24 LC-MS (Pos, *m/z*) =414.33 $[M+H]^+$.

实施例15: (1*S*,3*R*)-3-乙酰氨基-*N*-(5-(叔丁基氨基)-7-氰基-2,6-萘啶-3-基)环己烷-1-甲酰胺的合成（化合物15）



步骤1: (1*S*,3*R*)-3-乙酰氨基-*N*-(5-(叔丁基氨基)-7-氰基-2,6-萘啶-3-基)环己烷-1-甲酰胺的合成



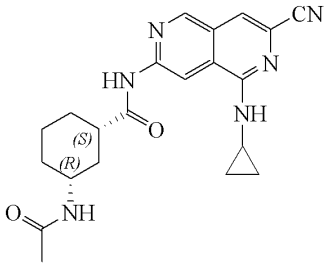
将(1*S*,3*R*)-3-乙酰氨基-*N*-(7-氰基-5-(甲基磺酰基)-2,6-二氮杂萘-3-基)环己烷-1-甲酰胺(80 mg, 0.19 mmol, 1.0 eq.)和叔丁胺(69 mg, 0.95 mmol, 5.0 eq.)溶于THF(3 mL)，80℃反应20 h。TLC监测反应完全，反应液减压浓缩，粗品用DCM(2 mL)打浆，抽滤，滤饼50℃烘干得产品(25 mg, 收率: 31.6%)。

^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ(ppm): 10.83 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.83-7.81 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.06 (s ,1H), 3.62-3.59 (d,

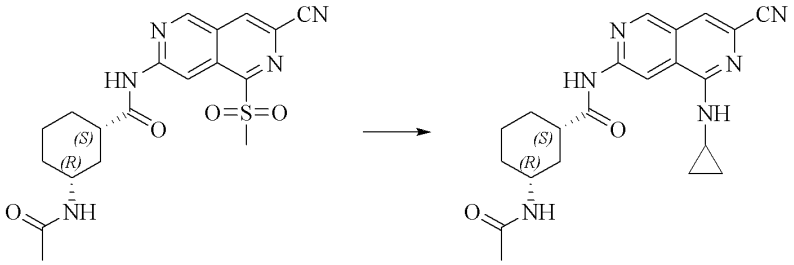
1H), 2.68 (s, 1H), 1.96-1.92 (d, 1H), 1.79 (s, 6H), 1.52 (s, 9 H), 1.34-1.25 (m, 4H).

分子式:$C_{22}H_{28}N_6O_2$ 精确质量: 408.23 LC-MS(Pos, *m/z*)=409.22$[M+H]^+$.

实施例16: (1*S*,3*R*)-3-乙酰氨基-*N*-(7-氰基-5-(环丙基氨基)-2,6-萘啶-3-基)环己烷-1-甲酰胺的合成(化合物16)



步骤1: (1*S*,3*R*)-3-乙酰氨基-*N*-(7-氰基-5-(环丙基氨基)-2,6-萘啶-3-基)环己烷-1-甲酰胺的合成



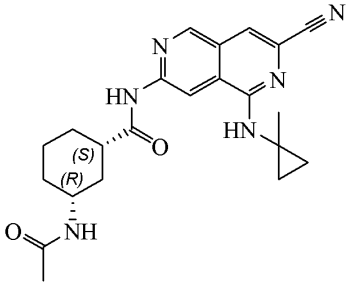
将(1*S*,3*R*)-3-乙酰氨基-*N*-(7-氰基-5-(甲基磺酰基)-2,6-二氮杂萘-3-基)环己烷-1-甲酰胺(80 mg, 0.19 mmol, 1.0 eq.)和环丙胺(54 mg, 0.95 mmol, 5.0 eq.)溶于THF(2 mL),40℃反应2 h。LC-MS监测反应完全,反应液倒入水(5 mL)中,用EA(10 mL×3)萃取,有机相干燥,浓缩,粗品用(MTBE:EA=1:1)打浆,抽滤,滤饼50℃烘干得产品(30 mg, 收率: 40.5%)。

^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ(ppm): 10.83 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.84-7.81 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 3.6 (s ,1H), 2.93-2.92 (d, 1H), 2.70-2.67 (d, 1H), 1.95-1.92 (d, 1H), 1.79 (s, 6H), 1.33-1.24 (t, 4H), 0.79-0.78 (d, 2H), 0.65 (s, 2H).

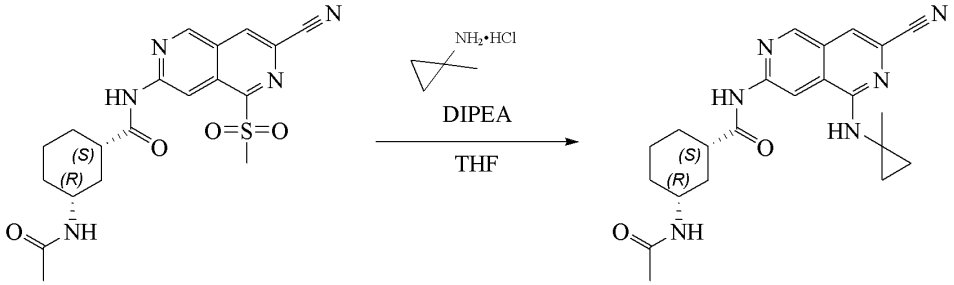
分子式:$C_{21}H_{24}N_6O_2$ 精确质量: 392.20 LC-MS(Pos, *m/z*)=393.17$[M+H]^+$.

实施例17: (1*S*,3*R*)-3-乙酰氨基-*N*-(7-氰基-5-((1-甲基环丙基)氨

基)-2,6-萘啶-3-基)环己烷-1-甲酰胺的合成（化合物17）



步骤:

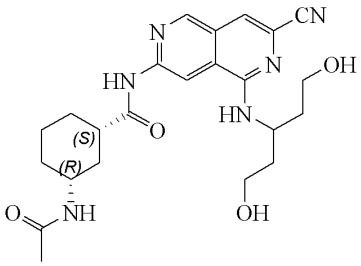


将(1*S*,3*R*)-3-乙酰氨基-*N*-(7-氰基-5-(甲基磺酰基)-2,6-萘啶-3-基)环己烷-1-甲酰胺(100 mg, 0.24 mmol, 1.0 eq)溶于THF(3 mL)中，加DIPEA(248 mg, 1.92 mmol, 8.0 eq)和1-甲基环丙-1-胺盐酸盐(129 mg, 1.2 mmol, 5.0 eq)，封管100℃反应16 h，LC-MS监测无原料，降至室温，加水(20 mL)，用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取，有机相合并，用0.1 mol/L盐酸水溶液(30 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，粗品经制备薄层色谱(MeOH:DCM=1:20)纯化得到产品(11 mg, 产率: 11.2%)。

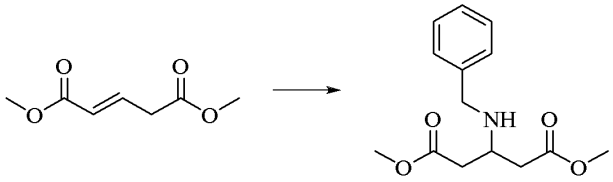
^{1}HNMR (400 MHz, MeOD) δ(ppm): 8.95 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 3.80-3.74 (m, 1H), 2.69-2.64 (m, 1H), 2.12-2.09 (m, 1H), 1.95 (m, 4H), 1.54 (m, 4H), 1.31 (m, 5H), 0.92-0.88 (m, 2H), 0.80 (m, 2H).

分子式: $C_{22}H_{26}N_6O_2$ 精确质量: 406.21 LC-MS (Pos, *m/z*) =407.39 $[M+H]^+$.

实施例18: (1*S*,3*R*)-3-乙酰氨基-*N*-(7-氰基-5-((1,5-二羟基戊烷-3-基)氨基)-2,6-萘啶-3-基)环己烷-1-甲酰胺的合成（化合物18）

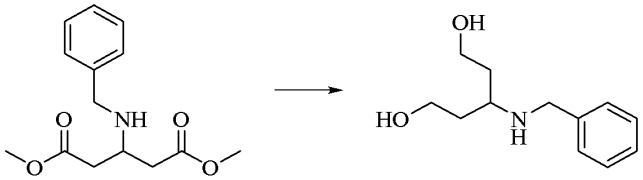


步骤1: 3-((苯基氨基)甲基)戊二酸二甲酯的合成



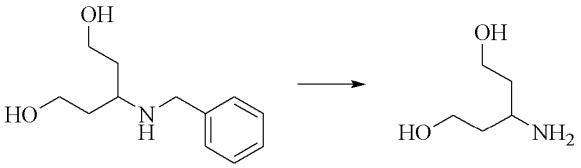
将(*E*)-戊-2-烯二酸二甲酯(2.0 g, 12.64 mmol, 1.0 eq.)和卞胺(1.42 g, 13.27 mmol, 1.05 eq.)溶于甲醇(200 mL)，65℃反应17 h，LC-MS检测有产物，反应液减压浓缩，粗品经硅胶柱层析纯化(PE:EA=2:1)得产物(2.5 g, 收率: 74.6%)。

步骤2: 3-(苄基氨基)戊烷-1,5-二醇的合成



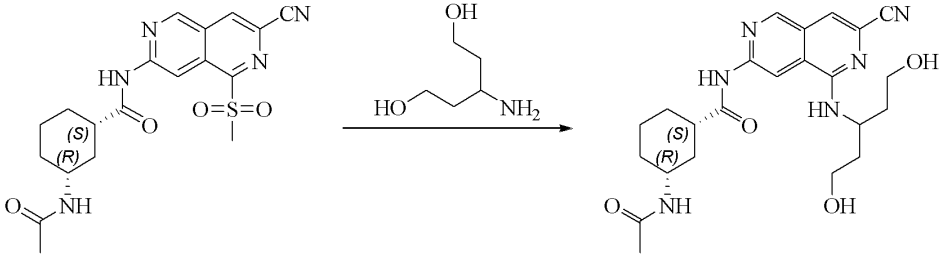
将3-((苯基氨基)甲基)戊二酸二甲酯(2.5 g, 9.42 mmol, 1.0 eq.)溶于THF(50 mL)，室温下分批加入四氢铝锂(714 mg, 18.84 mmol, 2.0 eq.)，反应10 min，向反应液中依次加入水(714 mg)、15%NaOH水溶液(714 mg)和水(2.142 g)，再加入适量的无水硫酸钠搅拌30 min，抽滤，滤液减压浓缩得产物(1.97 g, 收率: 100%)。

步骤3: 3-氨基戊烷-1,5-二醇的合成



将3-(苄基氨基)戊烷-1,5-二醇(1.97 g, 9.42 mmol, 1.0 eq.)和20%$Pd(OH)_2$(200 mg)溶于甲醇(20 mL)，氢气条件下反应16 h，反应液过滤，滤液减压浓缩得产物(1.0 g, 收率: 89.2%)。

步骤4: (1*S*,3*R*)-3-乙酰氨基-*N*-(7-氰基-5-((1,5-二羟基戊烷-3-基)氨基)-2,6-萘啶-3-基)环己烷-1-甲酰胺的合成

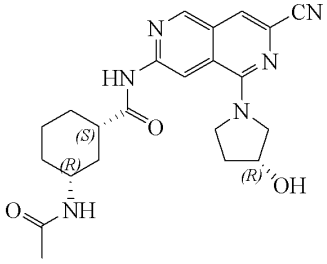


将(1*S*,3*R*)-3-乙酰氨基-*N*-(7-氰基-5-(甲基磺酰基)-2,6-二氮杂萘-3-基)环己烷-1-甲酰胺(80 mg, 0.19 mmol, 1.0 eq.)、3-氨基戊烷-1,5-二醇(226 mg, 1.90 mmol, 10 eq.)和DIPEA(74 mg, 0.57 mmol, 3.0 eq.)溶于THF(2 mL)，30℃反应17 h。LC-MS监测有产物，反应液倒入水(5 mL)中，用EA(5 mL×4)萃取，有机相干燥，浓缩，粗品经制备薄层色谱纯化(MeOH:DCM=1:10)得产品(20 mg, 收率: 23.2%)。

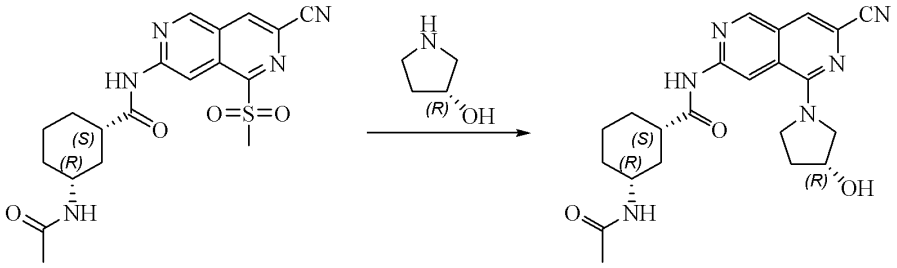
^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ(ppm): 10.84 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.86-7.82 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 4.50-4.46 (m, 1H), 3.48-3.46 (d, 5H), 2.74-2.68 (d, 1H), 2.02-1.93 (m, 3H), 1.79 (s, 9 h), 1.34-1.30 (d, 4H).

分子式:$C_{23}H_{30}N_6O_4$ 精确质量: 454.23 LC-MS(Pos, *m/z*)=455.32$[M+H]^+$.

实施例19: (1*S*,3*R*)-3-乙酰氨基-*N*-(7-氰基-5-((*R*)-3-羟基吡咯烷-1-基)-2,6-萘啶-3-基)环己烷-1-甲酰胺的合成（化合物19）



步骤1: (1*S*,3*R*)-3-乙酰氨基-*N*-(7-氰基-5-((*R*)-3-羟基吡咯烷-1-基)-2,6-萘啶-3-基)环己烷-1-甲酰胺的合成

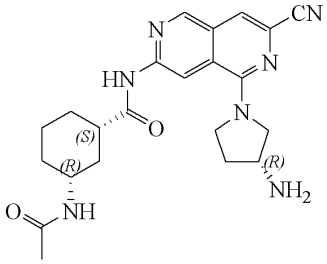


将(1*S*,3*R*)-3-乙酰氨基-*N*-(7-氰基-5-(甲基磺酰基)-2,6-二氮杂萘-3-基)环己烷-1-甲酰胺(80 mg, 0.19 mmol, 1.0 eq.)、(*R*)-吡咯烷-3-醇(24 mg, 0.28 mmol, 1.5 eq.)和DIPEA(74 mg, 0.57 mmol, 3.0 eq.)溶于THF(3 mL)，室温反应2 h。TLC监测有产物生成，且无原料剩余，反应液减压浓缩，粗品用DCM(3 mL)打浆，抽滤，滤饼50℃烘干得产品(20 mg, 收率: 25%)。

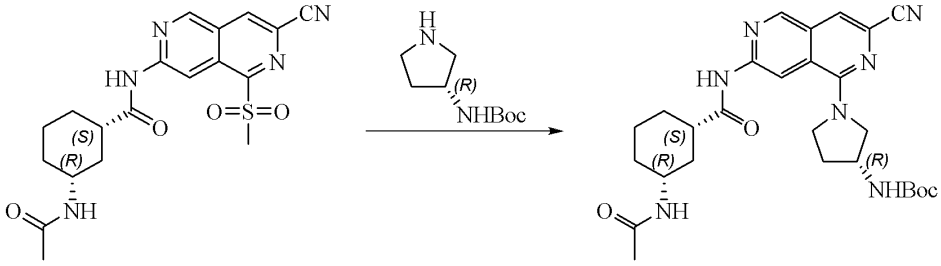
^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ(ppm): 10.92 (s, 1H), 9.11-9.05 (d, 2H), 7.81-7.76 (t, 2H), 5.09 (s, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.01-3.97 (t ,2H), 3.83-3.78 (t, 1H), 3.36-3.58 (m, 2H), 2.68 (s, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.79 (s, 6H), 1.34-1.24 (m, 4H).

分子式:$C_{22}H_{26}N_6O_3$ 精确质量: 422.21 LC-MS(Pos, *m/z*)=423.22$[M+H]^+$.

实施例20: (1*S*,3*R*)-3-乙酰氨基-*N*-(5-((*R*)-3-氨基吡咯烷-1-基)-7-氰基-2,6-萘啶-3-基)环己烷-1-甲酰胺的合成（化合物20）

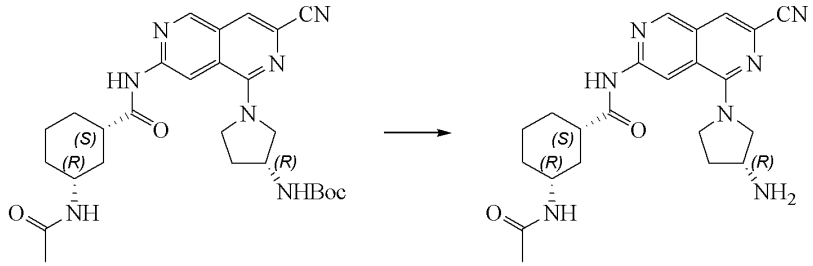


步骤1: ((*R*)-1-(7-((1*S*,3*R*)-3-乙酰氨基环己烷-1-甲酰胺基)-3-氰基-2,6-萘啶-1-基)吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯的合成



将(1*S*,3*R*)-3-乙酰氨基-*N*-(7-氰基-5-(甲基磺酰基)-2,6-二氮杂萘-3-基)环己烷-1-甲酰胺(180 mg, 0.43 mmol, 1.0 eq.)、(*R*)-吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯(119 mg, 0.64 mmol, 1.5 eq.)和DIPEA(167 mg, 1.29 mmol, 3.0 eq.)溶于THF(5mL)，40℃反应2 h。LC-MS监测反应完全，反应液减压浓缩，粗品用EA(5 mL)打浆，抽滤，滤饼烘干得产品(100 mg, 收率: 44.6%)。

步骤2: (1*S*,3*R*)-3-乙酰氨基-*N*-(5-((*R*)-3-氨基吡咯烷-1-基)-7-氰基-2,6-萘啶-3-基)环己烷-1-甲酰胺的合成

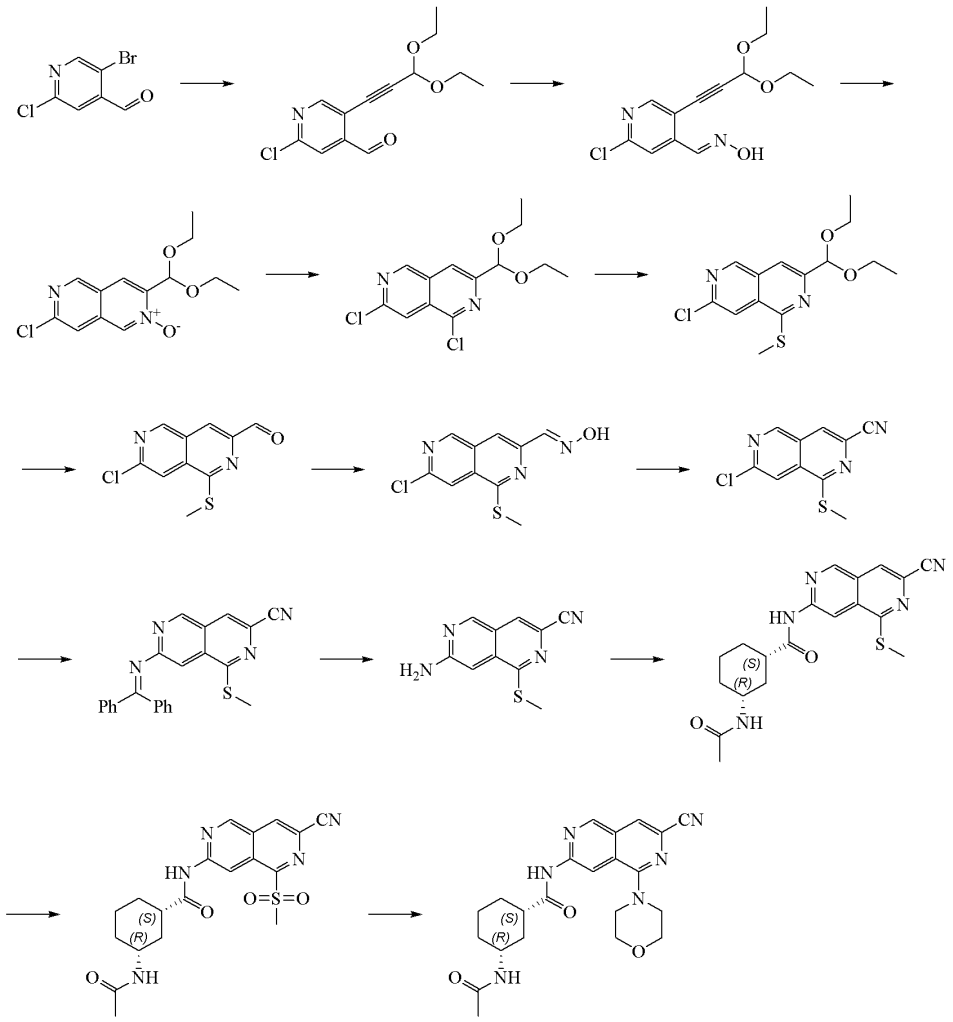


将((*R*)-1-(7-((1*S*,3*R*)-3-乙酰氨基环己烷-1-甲酰胺基)-3-氰基-2,6-萘啶-1-基)吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯(100 mg, 0.19 mmol, 1.0 eq.)溶于EA(2 mL)，滴加氯化氢的1,4-二氧六环溶液(4 mol/L, 1 mL)，室温反应17 h，抽滤，滤饼用水(3 mL)溶解，搅拌下加入饱和碳酸氢钠水溶液调pH值至9，有固体析出，抽滤，滤饼60℃烘干得产品(20 mg, 收率: 25%)。

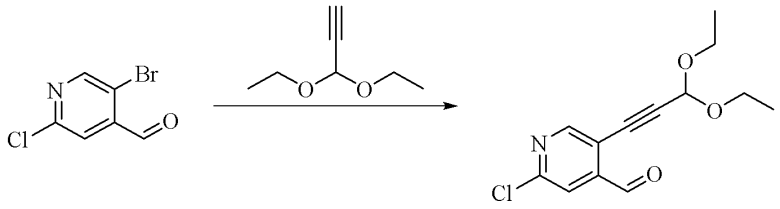
^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ(ppm): 10.90 (s, 1H), 9.11-9.04 (d, 2H), 7.81-7.74 (t, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.60-3.54 (d, 2H), 2.74-2.67 (d, 2H), 2.04-1.92 (m, 4H), 1.79 (s, 6H), 1.33-1.25 (t, 6H).

分子式:$C_{22}H_{27}N_7O_2$ 精确质量: 421.22 LC-MS(Pos, *m/z*)=422.20$[M+H]^+$.

实施例21: (1*S*,3*R*)-3-乙酰氨基-*N*-(7-氰基-5-吗啉代-2,6-二氮杂萘-3-基)环己烷-1-甲酰胺的合成（化合物21）



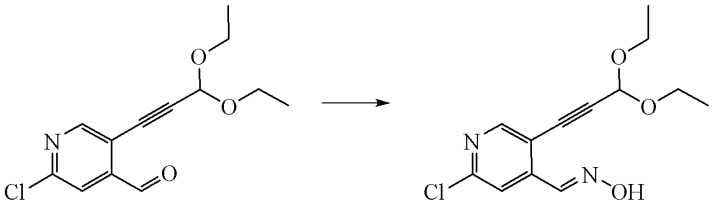
步骤1: 2-氯-5-(3,3-二乙氧基丙-1-炔-1-基)异烟醛的合成



将5-溴-2-氯异烟醛(30 g, 136.08 mmol, 1.0 eq.)、碘化亚铜(2.59 g, 13.6 mmol, 0.1 eq.)、双三苯基磷二氯化钯(7.64 g, 10.89 mmol, 0.08 eq.)和DIPEA(52.76 g, 408.24 mmol, 3.0 eq.)分散于THF(300 mL)，降温至0~5℃，反应30 min，滴加3,3-二乙氧基丙-1-炔(20.93 g, 163.30 mmol, 1.2 eq.)，保温0~5℃反应20 h，TLC检测反应完全，反应液倒入水(300 mL)中，用EA(300 mL×2)萃取，有机相干燥，浓缩，经硅胶柱层析纯化

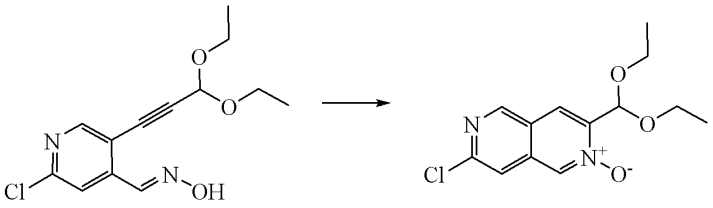
(PE:EA=20:1)得产物(23 g, 收率: 63.1%)。

步骤2: 2-氯-5-(3,3-二乙氧基丙-1-炔-1-基)异烟醛肟的合成



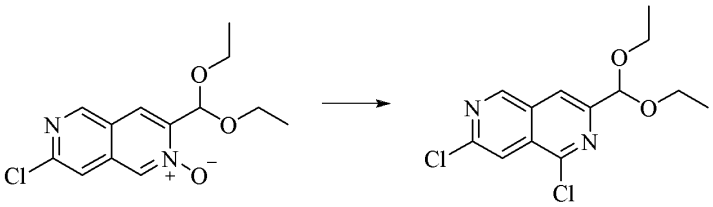
将2-氯-5-(3,3-二乙氧基丙-1-炔-1-基)异烟醛(23 g, 85.91 mmol, 1.0 eq.)、乙酸钠(10.6 g, 128.86 mmol, 1.5 eq.)和盐酸羟胺(8.95 g, 128.86 mmol, 1.5 eq.)分散于乙醇(230 mL)，室温反应1 h，TLC检测反应完全，反应液减压浓缩，粗品加入水(100 mL)，用EA(100 mL×2)萃取，有机相干燥，浓缩得产物(24.29 g, 收率: 100%)。

步骤3: 7-氯-3-(二乙氧基甲基)-2,6-萘啶-2-氧化物的合成



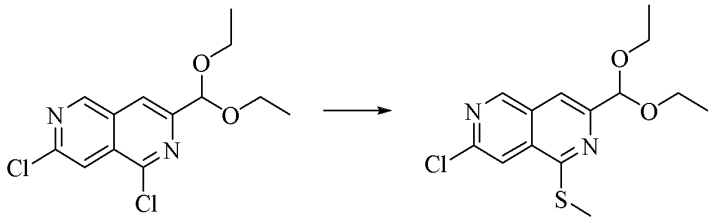
将2-氯-5-(3,3-二乙氧基丙-1-炔-1-基)异烟醛肟(24.29 g, 85.91 mmol, 1.0 eq.)溶于DCM(250 mL)，加入三氟甲烷磺酸银(2.21 g, 8.6 mmol, 0.1 eq.)，室温反应16 h，TLC检测反应完全，反应液过滤，滤液直接用于下步反应。

步骤4: 1,7-二氯-3-(二乙氧基甲基)-2,6-萘啶的合成



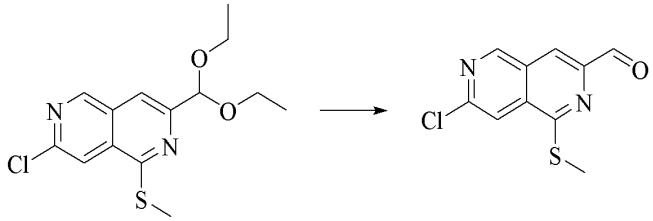
向上步所得1,7-二氯-3-(二乙氧基甲基)-2,6-萘啶(85.91 mmol, 1.0 eq.)溶液中加入DIPEA(33.31 g, 257.73 mmol, 3.0 eq.)，室温滴加草酰氯(16.1 g, 126.86 mmol, 1.5 eq.)，反应20 min，TLC监测反应完全，反应液减压浓缩，粗品经硅胶柱层析纯化(PE:EA=10:1)得产物(12.4 g, 收率: 47.9%)。

步骤5: 7-氯-3-(二乙氧基甲基)-1-(甲硫基)-2,6-萘啶的合成



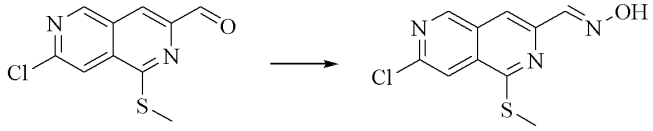
将1,7-二氯-3-(二乙氧基甲基)-2,6-萘啶(12 g, 39.84 mmol, 1.0 eq.)溶于THF(150 mL)，加入质量分数20%的甲硫醇钠水溶液(15.36 g, 43.82 mmol, 1.0 eq.)，反应16 h，TLC监测反应完全，反应液不做处理，直接用于下步反应。

步骤6: 7-氯-1-(甲硫基)-2,6-二氮杂萘-3-甲醛的合成



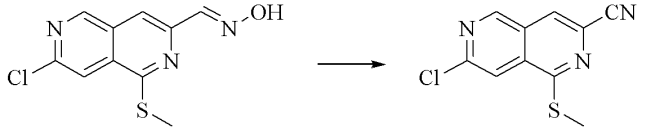
室温下，向上步所得7-氯-3-(二乙氧基甲基)-1-(甲硫基)-2,6-萘啶(12.46 g, 39.84 mmol, 1.0 eq.)反应液中加入水(20 mL)和TFA(20 mL)，室温反应3 h。TLC检测反应完全，反应液减压浓缩至剩余80 mL，过滤，滤饼烘干得产品(10 g, 收率: 100 %)。

步骤7: 7-氯-1-(甲硫基)-2,6-二氮杂萘-3-甲醛肟的合成



将7-氯-1-(甲硫基)-2,6-二氮杂萘-3-甲醛(10 g, 41.89 mmol, 1.0 eq.)、乙酸钠(5.2 g, 64.34 mmol, 1.5 eq.)和盐酸羟胺(4.47 g, 64.34 mmol, 1.5 eq.)分散于乙醇中(200 mL)，室温反应1 h， TLC检测反应完全，反应液减压浓缩得粗品，用水(100 mL)打浆，抽滤，滤饼烘干得产品(10.62 g, 收率: 100%)。

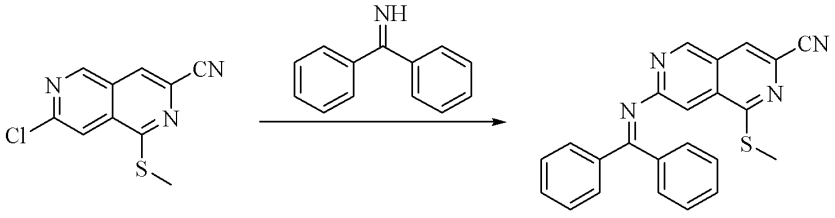
步骤8: 7-氯-1-(甲硫基)-2,6-二氮杂萘-3-甲腈的合成



将7-氯-1-(甲硫基)-2,6-二氮杂萘-3-甲醛肟(10.62 g, 41.89 mmol, 1.0

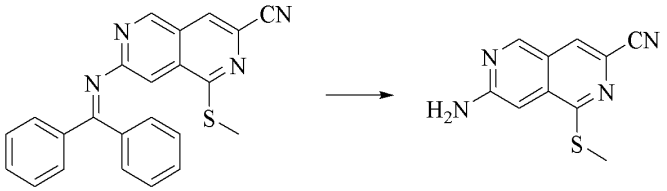
eq.)溶于乙酸酐(200 mL)，120℃反应143 h，TLC监测反应完全，反应液减压浓缩，粗品用(PE:MTBE=1:1, 150 mL)打浆，抽滤，滤饼抽干得产品(6.1 g, 收率: 61.8%)。

步骤9: 7-((二苯基亚甲基)氨基)-1-(甲硫基)-2,6-萘啶-3-甲腈的合成



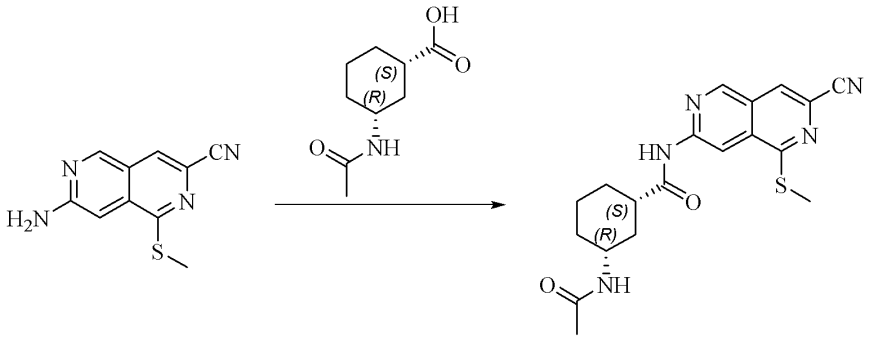
将7-氯-1-(甲硫基)-2,6-二氮杂萘-3-甲腈(3 g, 12.73 mmol, 1.0 eq.)、二苯甲酮亚胺(2.77 g, 15.27 mmol, 1.2 eq.)、$Pd_2(dba)_3$(1.16 g, 1.27 mmol, 0.1 eq.)、BINAP(1.58 g, 2.54 mmol, 0.2 eq.)和碳酸铯(8.30 g, 25.46 mmol, 2.0 eq.)分散于1,4-二氧六环(60 mL)中，氮气保护下100℃反应19 h。TLC监测反应完全，反应液减压浓缩，粗品经硅胶柱层析纯化(PE:EA=10:1)得产品(3.2 g, 收率: 66.1%)。

步骤10: 7-氨基-1-(甲硫基)-2,6-二氮杂萘-3-甲腈的合成



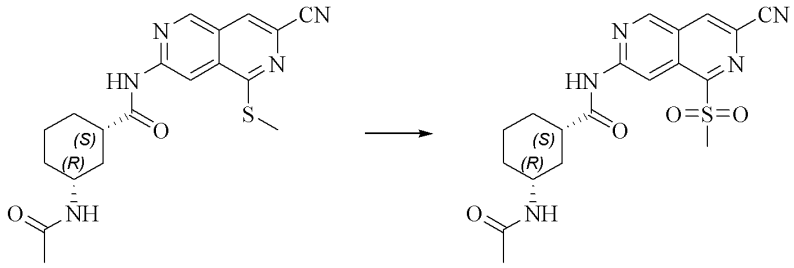
将7-((二苯基亚甲基)氨基)-1-(甲硫基)-2,6-萘啶-3-甲腈(3.2 g, 8.41 mmol, 1.0 eq.)和柠檬酸(4.85 g, 25.23 mmol, 3.0 eq.)溶于THF(32 mL)和H_2O(16 mL)混合液中，室温反应40 min。TLC监测反应完全，反应液减压浓缩，粗品用水(30 mL)打浆，抽滤，滤饼再用(PE:EA=5:1, 60 mL)打浆，抽滤，滤饼烘干得产品(1.7 g, 收率: 93.4%)。

步骤11: (1*S*,3*R*)-3-乙酰氨基-*N*-(7-氰基-5-(甲硫基)-2,6-萘啶-3-基)环己烷-1-甲酰胺的合成



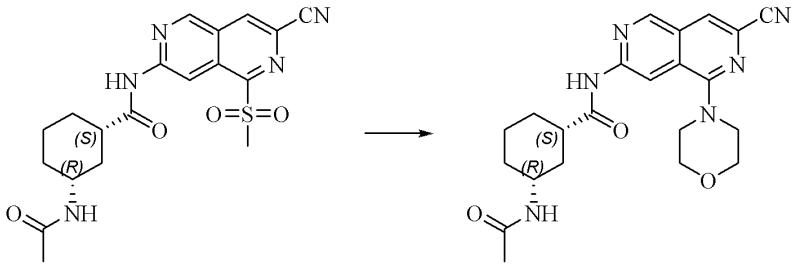
将7-氨基-1-(甲硫基)-2,6-二氮杂萘-3-甲腈(1.7 g, 7.86 mmol, 1.0 eq.)和(1*S*,3*R*)-3-乙酰氨基环己烷-1-羧酸(2.18 g, 11.79 mmol, 1.5 eq.)溶于吡啶(20 mL)，再加入三氯氧磷(3.62 g, 23.58 mmol, 3.0 eq.)，室温反应10 min。TLC监测反应完全，反应液倒入冰水(50 mL)中，用EA(30 mL×3)萃取，有机相减压浓缩，粗品经硅胶柱层析纯化(MeOH:DCM=1:50)得产品(1.4 g, 收率: 46.5%)。

步骤12: (1*S*,3*R*)-3-乙酰氨基-*N*-(7-氰基-5-(甲基磺酰基)-2,6-二氮杂萘-3-基)环己烷-1-甲酰胺的合成



将(1*S*,3*R*)-3-乙酰氨基-*N*-(7-氰基-5-(甲硫基)-2,6-萘啶-3-基)环己烷-1-甲酰胺(1.4 g, 0.40 mmol, 1.0 eq.)溶于DCM(30 mL)，加质量分数80%的间氯过氧苯甲酸(1.65 g, 7.66 mmol, 2.1 eq.)，室温反应0.5 h。TLC监测反应完全，反应液倒入水(20 mL)中，加入适量碳酸钾，用DCM(20 mL×3)萃取，有机相干燥，浓缩，粗品用MTBE(20 mL)打浆，抽滤，滤饼干燥得产品(1.36 g, 收率: 90%)。

步骤13: (1*S*,3*R*)-3-乙酰氨基-*N*-(7-氰基-5-吗啉代-2,6-二氮杂萘-3-基)环己烷-1-甲酰胺的合成

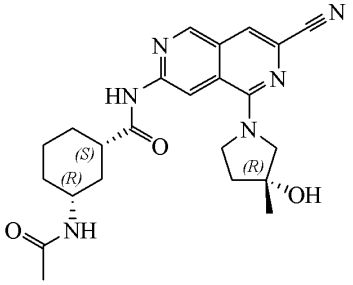


将(1*S*,3*R*)-3-乙酰氨基-*N*-(7-氰基-5-(甲基磺酰基)-2,6-二氮杂萘-3-基)环己烷-1-甲酰胺(80 mg, 0.19 mmol, 1.0 eq.)和吗啉(50 mg, 0.57 mmol, 3.0 eq.)溶于THF(2 mL)，40℃反应19 h。LC-MS监测反应完全，反应液倒入水(5 mL)中，用EA(5 mL×3)萃取，有机相干燥，浓缩，粗品经制备薄层色谱纯化(MeOH:DCM=1:15)得产品(25 mg, 收率：31.2%)。

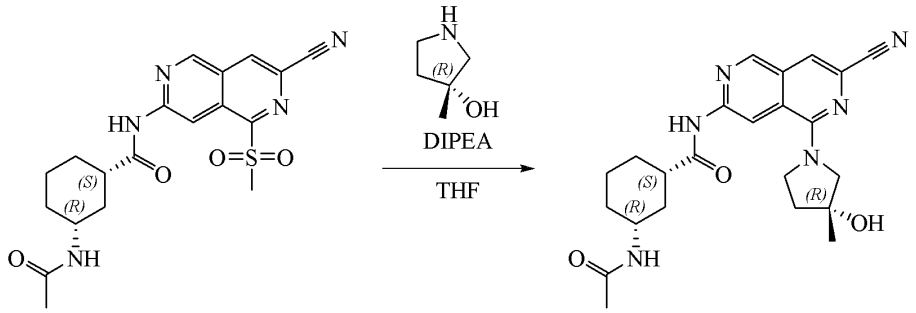
^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ(ppm): 11.03 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.82-7.79 (d, 1H), 3.85 (s, 4H), 3.59-3.58 (d, 1H), 3.46 (s, 4H), 2.73-2.69 (d, 1H), 1.95-1.92 (d, 1H), 1.79 (s, 6H), 1.40-1.25 (m, 4H).

分子式:$C_{22}H_{26}N_6O_3$ 精确质量：422.21 LC-MS(Pos, *m/z*)=423.21$[M+H]^+$.

实施例22: (1*S*,3*R*)-3-乙酰氨基-*N*-(7-氰基-5-((*R*)-3-羟基-3-甲基吡咯烷-1-基)-2,6-萘啶-3-基)环己烷-1-甲酰胺的合成（化合物22）



步骤:

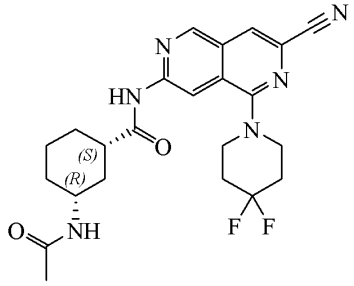


将(1*S*,3*R*)-3-乙酰氨基-*N*-(7-氰基-5-(甲基磺酰基)-2,6-萘啶-3-基)环己烷-1-甲酰胺(200 mg, 0.48 mmol, 1.0 eq)溶于THF(3 mL)中，加DIPEA (248 mg, 1.92 mmol, 4.0 eq)和(*R*)-3-甲基吡咯烷-3-醇(97.3 mg, 0.48 mmol, 1.0 eq)，室温反应16 h，LC-MS监测无原料，降至室温，加水(20 mL)，用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取，有机相合并，用0.1 mol/L盐酸水溶液(30 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，粗品经制备薄层色谱(MeOH:DCM=1:20)纯化得到粗产品(150 mg)，加水(10 mL)溶解，乙酸乙酯(10 mL)萃取，有机相无水硫酸镁干燥，过滤，滤液减压浓缩，用乙酸乙酯：甲基叔丁基醚=1:10的混合溶液(5 mL)打浆，过滤，滤饼烘干得到产品(42 mg，产率: 20%)。

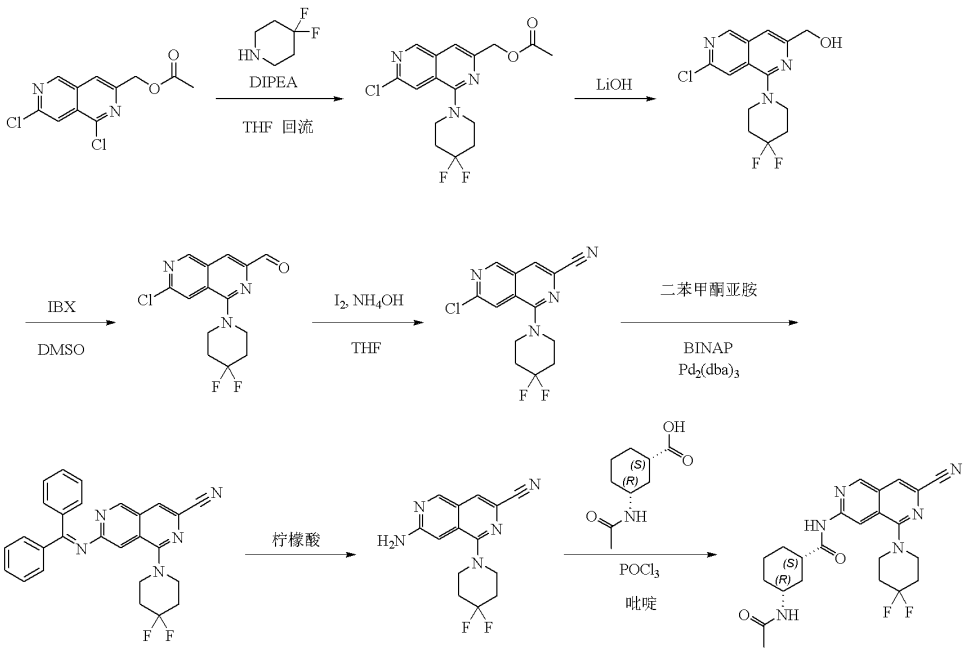
^{1}HNMR (400 MHz, DMSO) δ(ppm): 10.92 (s, 1H), 9.08-9.05 (s, 2H), 7.83-7.80 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.11-4.02 (m, 1H), 3.84-3.74 (m, 2H), 3.67-3.58 (m, 2H), 2.68 (m, 1H), 1.96-1.93 (m, 3H), 1.79 (s, 6H), 1.39 (m, 3H), 1.36-1.31 (m, 3H), 1.11 (m, 1H).

分子式：$C_{23}H_{28}N_6O_3$ 精确质量：436.22 LC-MS (Pos, *m/z*) =436.52$[M+H]^+$.

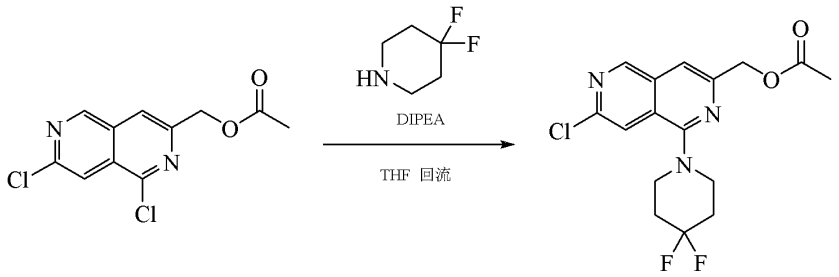
实施例23：(1*S*,3*R*)-3-乙酰氨基-*N*-(7-氰基-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)-2,6-萘啶-3-基)环己烷-1-甲酰胺的合成（化合物23）



步骤:

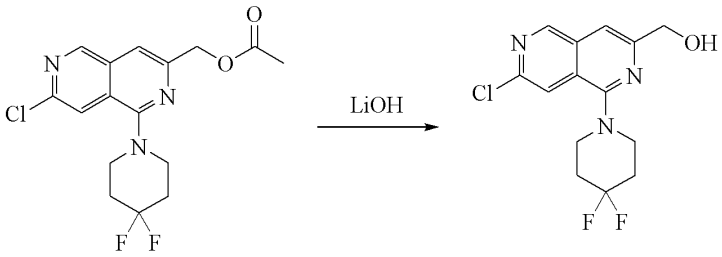


步骤1: 乙酸(7-氯-1-(4,4-二氟哌啶-1-基)-2,6-萘啶-3-基)甲酯的合成



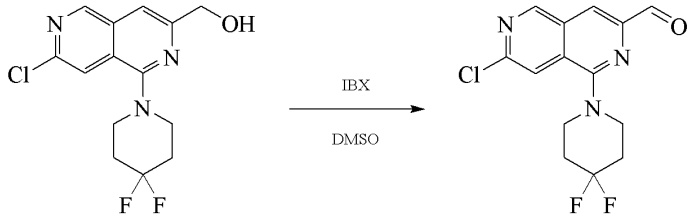
将乙酸(1,7-二氯-2,6-萘啶-3-基)甲酯(2.0 g, 7.38 mmol, 1.0 eq)、4,4-二氟哌啶(2.68 g, 22.14 mmol, 3.0 eq)和DIPEA(2.86 g, 22.14 mmol, 3.0 eq)溶于无水THF(20 mL)中，封管100℃反应4 h。TCL监测无原料，减压浓缩，加水(30 mL)，用乙酸乙酯(30 mL×2)萃取，有机相合并，用0.5 mol/L盐酸水溶液(50 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得到粗品，按理论量，投入下一步。

步骤2: (7-氯-1-(4,4-二氟哌啶-1-基)-2,6-萘啶-3-基)甲醇的合成



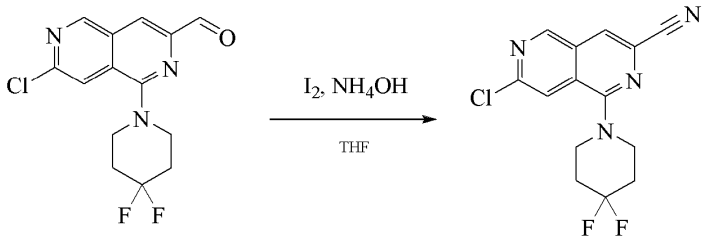
将乙酸(7-氯-1-(4,4-二氟哌啶-1-基)-2,6-萘啶-3-基)甲酯(7.38 mmol, 1.0 eq)、氢氧化锂一水合物(928.7 mg, 22.14 mmol, 3.0 eq)溶于THF(20 mL)、甲醇(10 mL)和水(10 mL)的混合溶液中，室温反应16 h，TCL监测无原料，减压浓缩，加水(20 mL)，用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取，有机相合并，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得到产品(2.2 g, 两步产率: 95.6%)。

步骤3: 7-氯-1-(4,4-二氟哌啶-1-基)-2,6-萘啶-3-甲醛的合成:



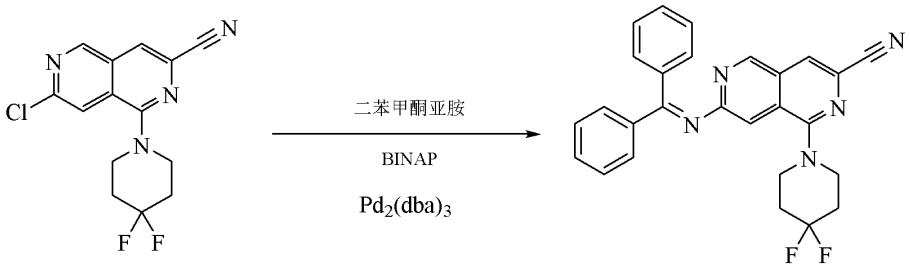
将(7-氯-1-(4,4-二氟哌啶-1-基)-2,6-萘啶-3-基)甲醇(2.2 g, 7.0 mmol, 1.0 eq)溶于DMSO(30 mL)中，加IBX(2.9 g, 10.5 mmol, 1.5 eq)，室温反应2 h，TLC监测无原料，将反应液倒入水(200 mL)中，过滤，滤饼保留，用2-甲基四氢呋喃(50 mL×2)打浆，过滤，有机相合并，滤液用乙酸乙酯(50 mL×2)萃取，与前述有机相合并，饱和碳酸钠水溶液(100 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得到产品(2.1 g, 产率: 96.3%)。

步骤4: 7-氯-1-(4,4-二氟哌啶-1-基)-2,6-萘啶-3-甲腈的合成:



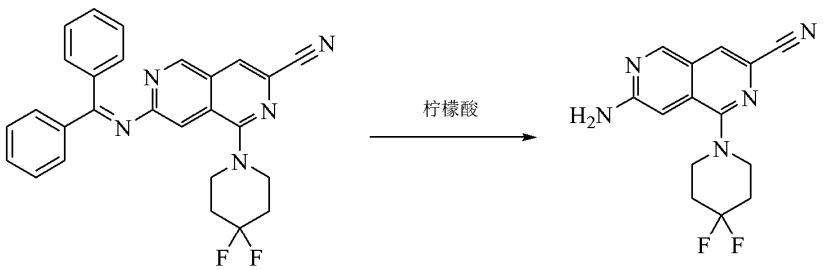
将7-氯-1-(4,4-二氟哌啶-1-基)-2,6-萘啶-3-甲醛(1 g, 3.2 mmol, 1.0 eq)溶于THF(30 mL)中，加入质量分数28%的氨水(30 mL)，再加入碘单质(974.6 mg, 3.84 mmol, 1.2 eq)，室温反应18 h，TLC监测无原料，加水(30 mL)，用乙酸乙酯(50 mL×2)萃取，有机相合并，用质量分数10%的硫代硫酸钠水溶液(50 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，粗品经硅胶柱层析(EA:PE=1:10~1:5)纯化得到产品(970 mg, 产率: 98.2%)。

步骤5：1-(4,4-二氟哌啶-1-基)-7-((二苯基亚甲基)氨基)-2,6-萘啶-3-腈的合成：



将7-氯-1-(4,4-二氟哌啶-1-基)-2,6-萘啶-3-甲腈(600 mg, 1.94 mmol, 1.0 eq)、二苯甲酮亚胺(422.3 mg, 2.33 mmol, 1.2 eq)、$Pd_2(dba)_3$(177.6 mg, 0.19 mmol, 0.1 eq)、BINAP(236.6 mg, 0.38mmol, 0.2 eq)和碳酸铯(1.58 g, 4.85 mmol, 2.5 eq)加入1,4-二氧六环(30 mL)中，氮气保护下，封管加热至120℃反应18 h，TLC监测无原料，加水(50 mL)，用乙酸乙酯(50 mL×2)萃取，有机相合并，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，粗品经硅胶柱层析(EA:PE=1:15~1:10)纯化得到产品(546 mg, 产率: 62%)。

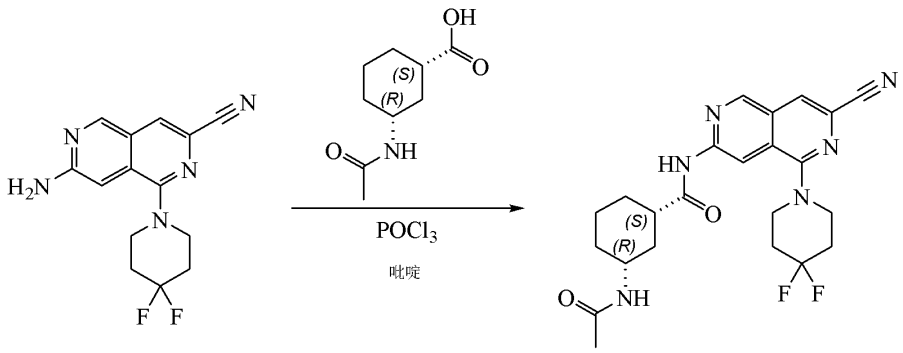
步骤6：7-氨基-1-(4,4-二氟哌啶-1-基)-2,6-萘啶-3-甲腈的合成：



将1-(4,4-二氟哌啶-1-基)-7-((二苯基亚甲基)氨基)-2,6-萘啶-3-腈(546 mg, 1.20 mmol, 1.0 eq)溶于THF(10 mL)中，加入质量分数10%的柠檬酸水溶液(10 mL)，室温反应1 h，TLC监测无原料，加水(30 mL)，加

碳酸钠调pH=8左右，用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取，有机相合并，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，粗品经硅胶柱层析(EA:PE=1:5~EA=100%)纯化得到产品(268 mg, 产率: 77.2%)。

步骤7：(1*S*,3*R*)-3-乙酰氨基-*N*-(7-氰基-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)-2,6-萘啶-3-基)环己烷-1-甲酰胺的合成：

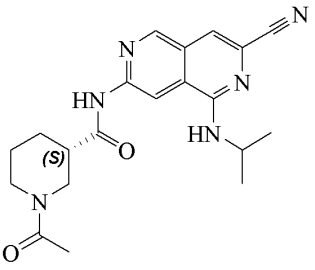


将7-氨基-1-(4,4-二氟哌啶-1-基)-2,6-萘啶-3-甲腈(268 mg, 0.93 mmol, 1.0 eq)和(1*S*,3*R*)-3-乙酰氨基环己烷-1-羧酸(254.4 mg, 1.39 mmol, 1.5eq)溶于吡啶(3 mL)中，滴加三氯氧磷(213.1 mg, 1.39 mmol, 1.5eq)，室温反应1 h，TLC监测无原料剩余，加水(30 mL)，用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取，有机相合并，依次用0.2 mol/L盐酸水溶液(50 mL×2)和饱和碳酸钠水溶液(50 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，粗品经制备薄层色谱(MeOH:DCM=1:20)纯化得到产品(175 mg, 产率: 41.2%)。

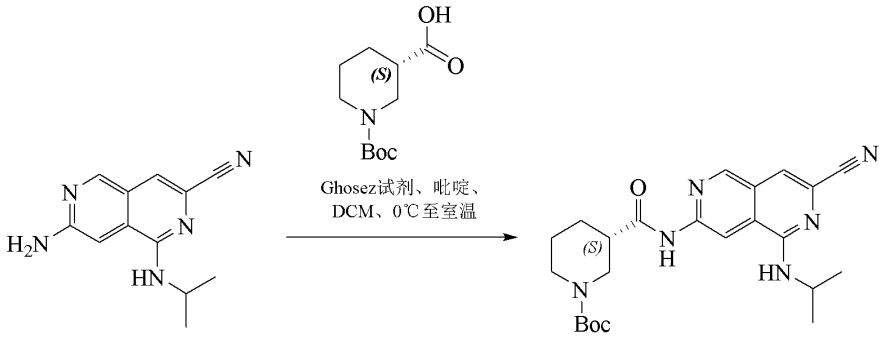
^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ(ppm): 9.12 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 3.81-3.76 (m, 1H), 3.69-3.67 (m, 4H), 2.71-2.65 (m, 1H), 2.32-2.25 (m, 4H), 2.13-2.10 (m, 1H), 1.95 (m, 5H), 1.53-1.44 (m, 3H), 1.36-1.33 (m, 2H).

分子式：$C_{23}H_{26}F_2N_6O_2$ 精确质量：456.21 LC-MS(Pos, *m/z*)=457.50 $[M+H]^+$.

实施例24：(*S*)-1-乙酰基-*N*-(7-氰基-5-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-基)哌啶-3-甲酰胺的合成（化合物24）

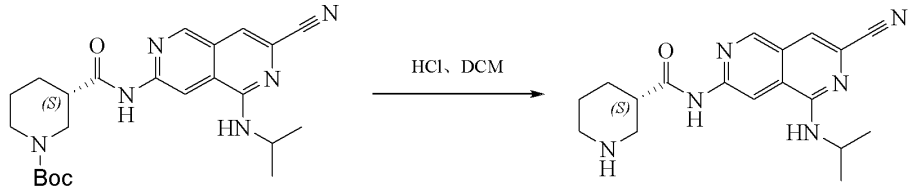


步骤1：(*S*)-3-((7-氰基-5-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-基)氨基甲酰基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的合成：



将(*S*)-1-(叔丁氧羰基)哌啶-3-羧酸(110 mg, 0.48 mmol, 1.1 eq)溶于DCM(3 mL)中，冰水浴降温至0~5℃，加入质量分数95%的1-氯-*N*,*N*,2-三甲基丙-1-烯-1-胺(92.5 mg, 0.66 mmol, 1. 5 eq)，保温至0~5℃反应1.5h，加7-氨基-1-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-腈(100 mg, 0.44 mmol, 1.0 eq)和吡啶(104.3 mg, 1.32 mmol, 3.0 eq)的THF(3 mL)溶液，自然升至室温反应22 h，TLC监测无原料剩余，加水(20 mL)，用乙酸乙酯(20 mL×2)萃取，有机相合并，用水(20 mL)洗涤，减压浓缩，粗品经硅胶柱层析(EA:PE=1:3)纯化得到产品(120 mg, 产率: 62.2%)。

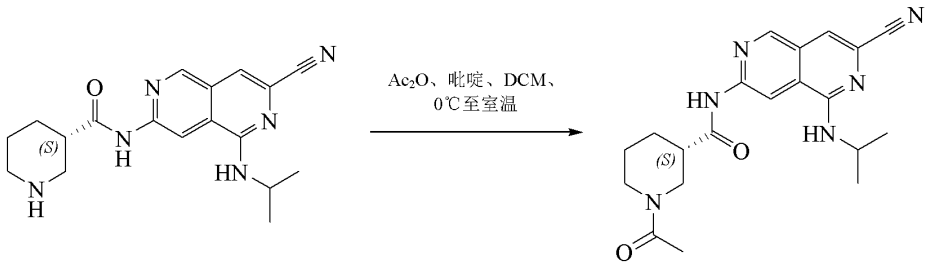
步骤2：(*S*)-*N*-((7-氰基-5-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-基)哌啶-3-甲酰胺的合成：



将(*S*)-3-((7-氰基-5-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-基)氨基甲酰基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(120 mg, 0.27 mmol, 1.0 eq)溶于DCM(4 mL)中，滴加4

mol/L氯化氢的二氧六环溶液(2 mL)，室温反应21 h，TLC监测无原料剩余，减压浓缩，加水(20 mL)，用乙酸乙酯(20 mL×2)反萃，水相保留，加碳酸氢钠调pH=8左右，用乙酸乙酯(20 mL×2)萃取，有机相合并，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得到产品(68 mg, 产率:74.4%)。

步骤3: (*S*)-1-乙酰基-*N*-(7-氰基-5-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-基)哌啶-3-甲酰胺的合成:

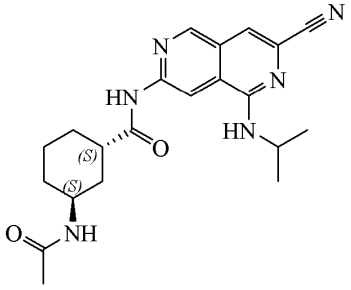


将(*S*)-*N*-((7-氰基-5-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-基)哌啶-3-甲酰胺(68 mg,0.20 mmol, 1.0 eq)溶于DCM(3 mL)中，加DIPEA(77.5 mg, 0.60 mmol, 3.0 eq)和乙酸酐(30.7mg, 0.30 mmol, 1.5 eq)，室温反应3h， TLC监测无原料，将反应液倒入水(20 mL)中，用乙酸乙酯 (20 mL×3)萃取，有机相合并，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，粗品经制备薄层色谱(MeOH:DCM=1:20)纯化得到产品 (45 mg, 产率:59.2%)。

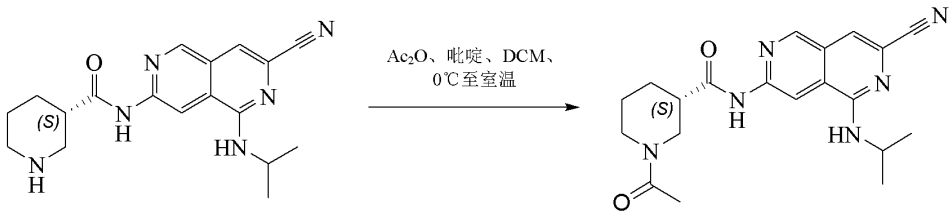
^{1}HNMR(300 MHz, CD_3OD) δ(ppm): 8.94 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 4.42-4.25 (m, 2H), 4.05-3.89 (m, 1H), 3.56-3.48 (m, 1H), 3.28-3.19 (m, 1H), 3.08-2.92 (m, 1H), 2.83-2.63 (m, 1H), 2.19-2.16 (m, 4H), 1.94-1.82 (m, 2H), 1.38-1.35 (m, 6H).

分子式: $C_{20}H_{24}N_6O_2$ 精确质量: 380.20 LC-MS (Pos, *m/z*) =381.25 $[M+H]^+$.

实施例25: (1*S*,3*S*)-3-乙酰氨基-*N*-(7-氰基-5-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-基)环己烷-1-甲酰胺的合成（化合物25）



步骤：(1*S*,3*S*)-3-乙酰氨基-*N*-(7-氰基-5-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-基)环己烷-1-甲酰胺的合成：

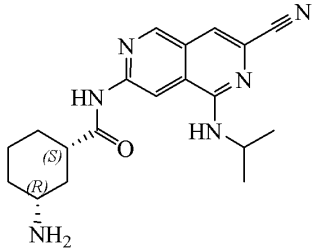


将(1*S*,3*S*)-3-氨基-*N*-(7-氰基-5-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-基)环己烷-1-甲酰胺(73 mg, 0.21 mmol, 1.0 eq)溶于DCM(3 mL)中，加DIPEA(81.3 mg, 0.63 mmol, 3.0 eq)和乙酸酐(32 mg, 0.31 mmol, 1.5 eq)，室温反应1h，TLC监测无原料，加水(20 mL)，用乙酸乙酯 (20 mL×3)萃取，有机相合并，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，粗品经制备薄层色谱(MeOH:DCM=1:20)纯化得到产品(68 mg, 产率: 82.1%)。

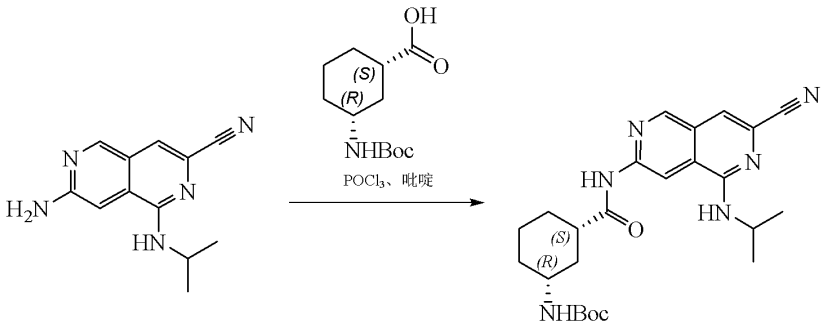
^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ(ppm): 8.97 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 4.50-4.43 (m, 1H), 4.25-4.24 (m, 1H), 2.89-2.87 (m, 1H), 2.00 (m, 4H), 1.90-1.71 (m, 6H), 1.63-1.60 (m, 1H), 1.39-1.37 (m, 6H).

分子式：$C_{21}H_{26}N_6O_2$ 精确质量：394.21 LC-MS (Pos, *m/z*) =395.18 $[M+H]^+$.

实施例26：(1*S*,3*R*)-3-氨基-*N*-(7-氰基-5-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-基)环己烷-1-甲酰胺盐酸盐的合成（化合物26）

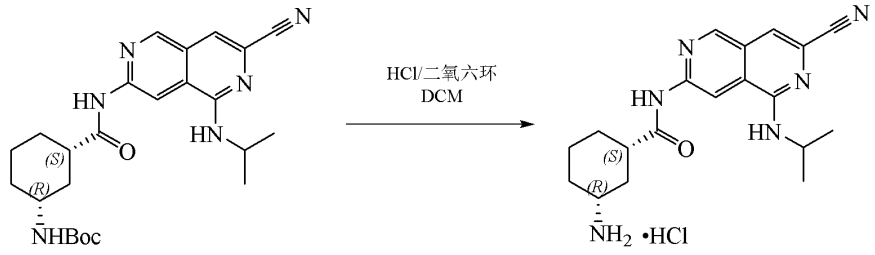


步骤1: ((1*R*,3*S*)-3-((7-氰基-5-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-基)氨基甲酰基)环己基)氨基甲酸叔丁酯的合成：



将7-氨基-1-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-腈(120 mg, 0.53 mmol, 1.0 eq)和 (1*S*,3*R*)-3-((叔丁氧羰基)氨基)环己烷-1-羧酸(128.9 mg, 0.53 mmol, 1.0 eq)溶于吡啶(1 mL)中，加入三氯氧磷(162.4 mg, 1.06 mmol, 2 eq)，反应0.5~1h，TLC监测无原料剩余，加水(20 mL)，用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取，有机相合并，用1mol/L盐酸(30 mL×2)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，粗品经硅胶柱层析(EA:PE=1:10~1:2)纯化得到产品(115 mg，产率: 47.9%)。

步骤2：(1*S*,3*R*)-3-氨基-*N*-(7-氰基-5-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-基)环己烷-1-甲酰胺盐酸盐的合成：



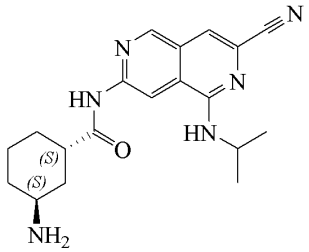
将((1*R*,3*S*)-3-((7-氰基-5-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-基)氨基甲酰基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(115 mg, 0.25 mmol, 1.0 eq)溶于DCM(6 mL)中，滴加4mol/L氯化氢的二氧六环溶液(4 mL)，室温反应18h，LC-MS监测无原料剩余，过滤，滤饼溶于水(5 mL)，冻干得到产品(86 mg，产率: 88.4%)。

^{1}HNMR(400 MHz, CD_3OD) δ(ppm): 9.07 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 4.46-4.40 (m, 1H), 3.33-3.24 (m, 1H), 2.79-2.73 (m, 1H), 2.28-2.25 (m, 1H), 2.12-2.02 (m, 4H), 1.78-1.53 (m, 1H), 1.51-1.43 (m,2H), 1.41-1.40 (m, 6H).

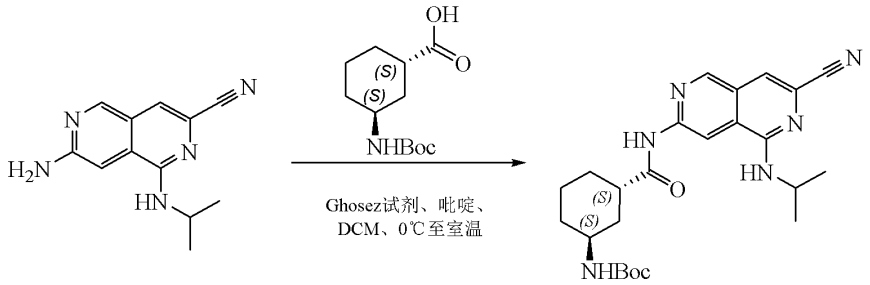
分子式: $C_{19}H_{25}N_6$ Cl O　精确质量: 388.18　LC-MS (Pos, *m/z*)

=353.17 $[M+H]^+$.

实施例27：(1*S*,3*S*)-3-氨基-*N*-(7-氰基-5-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-基)环己烷-1-甲酰胺的合成（化合物27）

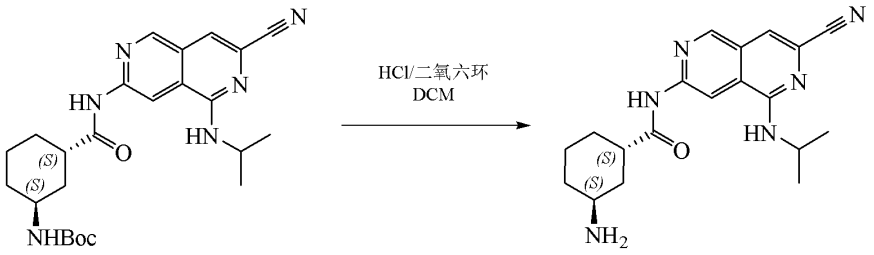


步骤1: ((1*S*,3*S*)-3-((7-氰基-5-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-基)氨基甲酰基)环己基)氨基甲酸叔丁酯的合成:



将(1*S*,3*S*)-3-((叔丁氧羰基)氨基)环己烷-1-羧酸(267.6 mg, 1.10 mmol, 1.05 eq)溶于DCM(5 mL)中，冰水浴降温至0~5℃，加入质量分数95%的1-氯-*N*,*N*,2-三甲基丙-1-烯-1-胺(220.8 mg, 1.57 mmol, 1. 5 eq)，保温至0~5℃反应1.5 h，加入7-氨基-1-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-腈(240 mg, 1.05 mmol, 1. 0 eq)和吡啶(249.1 mg, 3.15 mmol, 3.0 eq)的THF(10 mL)溶液，自然升至室温反应18 h，将上清液倒入水中(20 mL)，用乙酸乙酯(20 mL×2)萃取，有机相合并，用1mol/L盐酸水溶液(20 mL)洗涤，有机相无水硫酸钠，过滤，滤液减压浓缩，粗品经硅胶柱层析(EA:PE=1:5~1:2)纯化得到产品(269 mg, 产率:56.6%)。

步骤2：(1*S*,3*S*)-3-氨基-*N*-(7-氰基-5-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-基)环己烷-1-甲酰胺的合成:

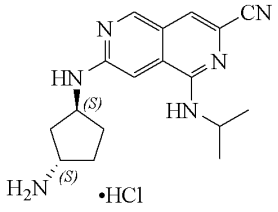


将((1*S*,3*S*)-3-((7-氰基-5-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-基)氨基甲酰基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(269 mg, 0.59mmol, 1.0 eq)溶于DCM(8 mL)中，滴加4mol/L氯化氢的二氧六环溶液(4 mL)，室温反应3h，LC-MS监测无原料剩余，过滤，滤饼取一部分(68 mg)溶于水(10 mL)，加碳酸氢钠调pH=8左右，用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取，有机相合并，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，粗品经制备薄层色谱纯化(MeOH:DCM=1:20)得到产品(31 mg, 产率: 30.9%)。

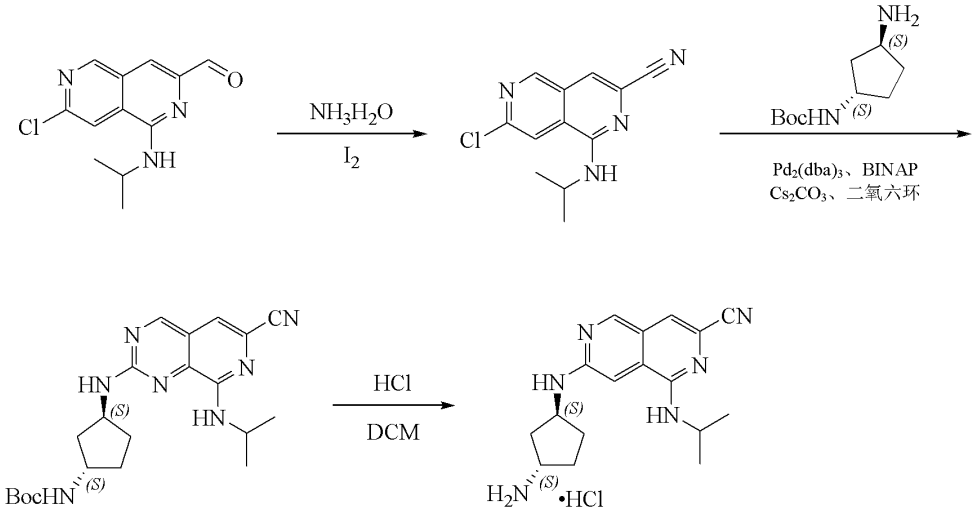
^{1}HNMR(400 MHz, CD_3OD) δ(ppm): 8.94 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 4.52-4.46 (m, 1H), 3.51-3.46 (m, 1H), 3.00-2.96 (m, 1H), 2.12-2.11 (m, 1H), 1.87-1.82 (m, 2H), 1.76-1.72 (m, 3H), 1.52-1.47 (m,2H), 1.37-1.35 (m, 6H).

分子式: $C_{19}H_{24}N_6O$ 精确质量: 352.20 LC-MS (Pos, *m/z*) =353.17 $[M+H]^+$.

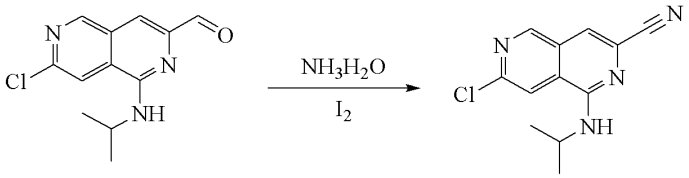
实施例28: 7-(((1*S*,3*S*)-3-氨基环戊基)氨基)-1-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-甲腈盐酸盐的合成（化合物28）



步骤:

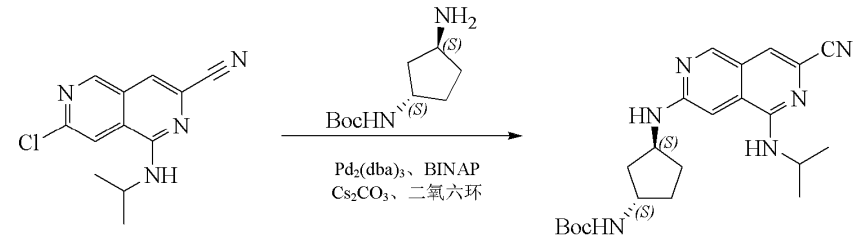


步骤1：7-氯-1-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-腈的合成：



将7-氯-1-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-甲醛(2.5 g, 10 mmol, 1.0 eq)溶于THF(50 mL)中，加质量分数28%的氨水(50 mL)，再加入单质碘(2.54 g, 10 mmol, 1. 0 eq)，室温反应4h，TLC监测无原料剩余，加水(100 mL)，用乙酸乙酯(100 mL×4)萃取，有机相合并，用质量分数10%硫代硫酸钠水溶液(200 mL)洗涤，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，粗品经硅胶柱层析(EA:PE=1:10~1:5)纯化得到产品(1.8 g，产率：73.2%)。

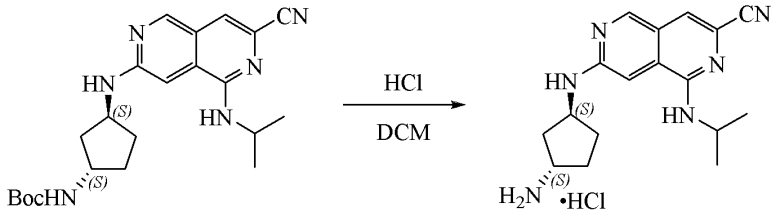
步骤2：((1*S*,3*S*)-3-((6-氰基-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基甲酸叔丁酯的合成：



将7-氯-1-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-腈(100 mg, 0.41 mmol, 1.0 eq)、

((1*S*,3*S*)-3-氨基环戊基)氨基甲酸叔丁酯(98.1 mg, 0.49 mmol, 1.2 eq)、$Pd_2(dba)_3$ (36.6 mg, 0.04 mmol, 0.1 eq)、BINAP(49.8 mg, 0.08 mmol, 0.2 eq)和碳酸铯(335.6 mg, 1.03 mmol, 2.5 eq)加入1,4-二氧六环(6 mL)中，氮气保护下，封管加热至120℃反应22 h，TLC监测无原料，过滤，滤液减压浓缩，粗品经硅胶柱层析(MeOH:DCM=1:150~1:100)纯化得到产品(86 mg, 产率: 50.9%)。

步骤3: 7-(((1*S*,3*S*)-3-氨基环戊基)氨基)-1-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-甲腈盐酸盐的合成:

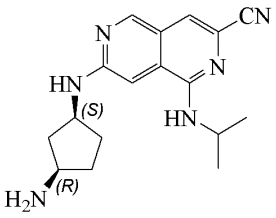


将((1*S*,3*S*)-3-((6-氰基-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基甲酸叔丁酯(85 mg, 0.20 mmol, 1.0 eq)溶于DCM(4 mL)中，滴加4 mol/L氯化氢的二氧六环溶液(3 mL)，室温反应4h，LC-MS监测无原料剩余，过滤，滤饼溶于水(10 mL)，用乙酸乙酯(5 mL×2)反萃，水相保留，加碳酸氢钠调pH=8左右，用乙酸乙酯(10 mL×4)萃取，有机相合并，无水硫酸镁干燥，过滤，滤液减压浓缩，粗品加甲醇(2 mL)溶解，加10 mol/L氯化氢乙醇溶液(0.1 mL)搅拌5 min，加水(10 mL)，冻干得产品(42.5 mg, 产率: 61.3%)。

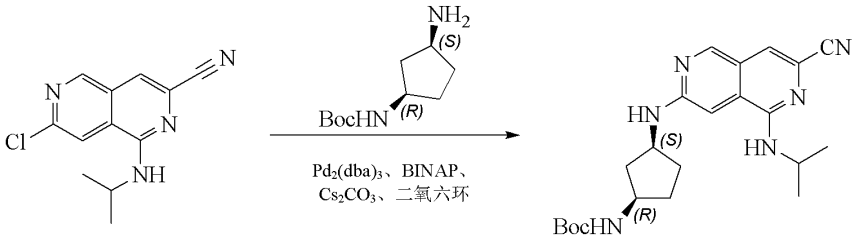
^{1}HNMR(300 MHz, CD_3OD) δ(ppm): 8.83 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 4.68-4.65 (m, 1H), 4.44-4.37 (m, 1H), 3.90-3.87 (m, 1H), 2.44-2.35 (m, 2H), 2.31-2.24 (m, 2H), 2.21-2.16 (m, 2H), 1.85-1.83 (m,6H).

分子式: $C_{17}H_{23}N_6Cl$ 精确质量: 346.17 LC-MS (Pos, *m/z*) =311.17 $[M+H]^+$.

实施例29: 7-(((1*S*,3*R*)-3-氨基环戊基)氨基)-1-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-甲腈的合成（化合物29）

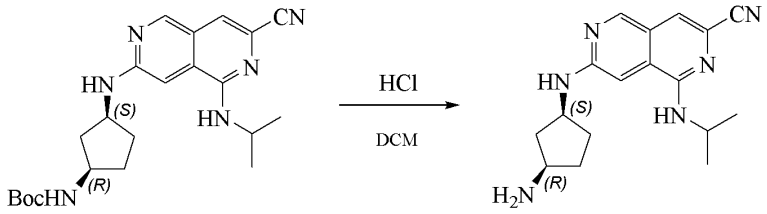


步骤1：((1*R*,3*S*)-3-((7-氰基-5-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-基)氨基)环戊基)氨基甲酸叔丁酯的合成：



将7-氯-1-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-腈(130 mg, 0.53 mmol, 1.0 eq)、((1*R*,3*S*)-3-氨基环戊基)氨基甲酸叔丁酯(128.2 mg, 0.64 mmol, 1.2 eq)、$Pd_2(dba)_3$(73.2 mg, 0.08 mmol, 0.15 eq)、BINAP(99.6 mg, 0.16 mmol, 0.3 eq)和碳酸铯(433.3 mg, 1.33 mmol, 2.5 eq)加入1,4-二氧六环(10 mL)中，氮气保护下，封管加热至120℃反应17 h，TLC监测无原料，粗品经硅胶柱层析(MeOH:DCM=1:100)纯化得到粗产品(145 mg)，再经制备薄层色谱(MeOH:DCM=1:20)纯化得到产品(86 mg, 产率: 39.5%)。

步骤2: 7-(((1*S*,3*R*)-3-氨基环戊基)氨基)-1-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-甲腈的合成：



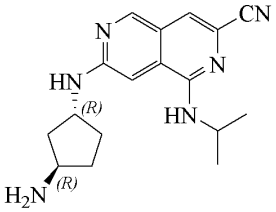
将((1*R*,3*S*)-3-((7-氰基-5-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-基)氨基)环戊基)氨基甲酸叔丁酯(86 mg, 0.21 mmol, 1.0 eq)溶于DCM(4 mL)中，滴加4mol/L氯化氢的二氧六环溶液(4 mL)，室温反应2 h，LC-MS监测无原料剩余，加水(10 mL)，用乙酸乙酯(10 mL×3)反萃，保留水相，加碳酸氢钠调pH=8左右，用二氯甲烷(10 mL×3)萃取，有机相合并，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，粗品经制备薄层色谱(MeOH:DCM=1:20)

纯化得到产品(27 mg, 产率: 41.4%)。

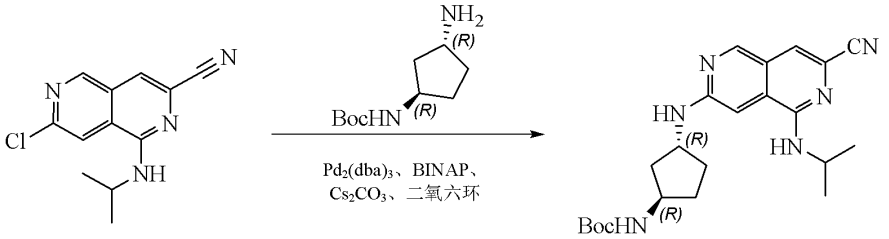
^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ(ppm): 8.67 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.48-4.45 (m, 1H), 4.33-4.23 (m, 1H), 3.58-3.54 (m, 1H), 2.67-2.58 (m, 1H), 2.23-2.06 (m, 1H), 1.81-1.73 (m, 2H), 1.53-1.45 (m, 2H), 1.35-1.33 (m, 6H).

分子式: $C_{17}H_{22}N_6$ 精确质量: 310.19 LC-MS (Pos, *m/z*) =311.27 $[M+H]^+$.

实施例30: 7-(((1*R*,3*R*)-3-氨基环戊基)氨基)-1-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-甲腈的合成(化合物30)

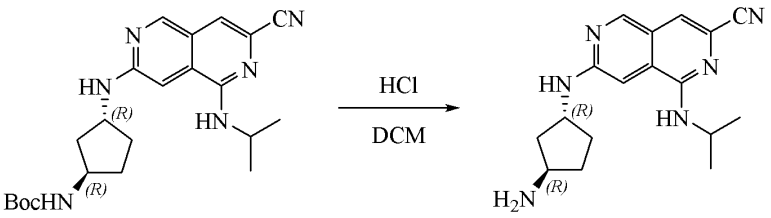


步骤1: ((1*R*,3*R*)-3-((7-氰基-5-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-基)氨基)环戊基)氨基甲酸叔丁酯的合成:



将7-氯-1-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-腈(150 mg, 0.61 mmol, 1.0 eq)、((1*R*,3*R*)-3-氨基环戊基)氨基甲酸叔丁酯(146.2 mg, 0.73 mmol, 1.2 eq)、$Pd_2(dba)_3$(82.4 mg, 0.09 mmol, 0.15 eq)、BINAP(112 mg, 0.18 mmol, 0.3 eq)和碳酸铯(498.5 mg, 1.53 mmol, 2.5 eq)加入1,4-二氧六环(10 mL)中,氮气保护下,封管加热至120℃反应17 h,TLC监测无原料,粗品经硅胶柱层析(MeOH:DCM=1:100)纯化得到粗产品(215 mg),再经制备薄层色谱(MeOH:DCM=1:20)纯化得到产品(88 mg, 产率: 35.1%)。

步骤2: 7-(((1*R*,3*R*)-3-氨基环戊基)氨基)-1-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-甲腈的合成:

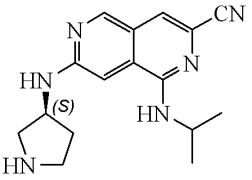


将((1*R*,3*R*)-3-((7-氰基-5-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-基)氨基)环戊基)氨基甲酸叔丁酯(88 mg, 0.21 mmol, 1.0 eq)溶于DCM(3 mL)中，滴加10 mol/L氯化氢乙醇溶液(3 mL)，室温反应2 h，LC-MS监测无原料剩余，减压浓缩，加水(10 mL)，用乙酸乙酯(10 mL×3)反萃，水相保留，加碳酸氢钠调pH=8左右，用二氯甲烷(10 mL×3)萃取，有机相合并，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，粗品经制备薄层色谱(MeOH:DCM=1:10)纯化得到产品(34 mg, 产率: 52.1%)。

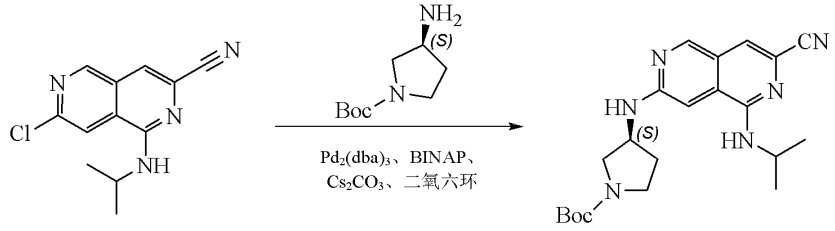
^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ(ppm): 8.68 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.47-4.42 (m, 2H), 3.77-3.72 (m, 1H), 2.39-2.28 (m, 2H), 2.10-2.06 (m, 2H), 1.74-1.63 (m, 2H), 1.35-1.33 (m, 6H).

分子式: $C_{17}H_{22}N_6$ 精确质量: 310.19 LC-MS (Pos, *m/z*) =311.37 $[M+H]^+$.

实施例31: (*S*)-1-(异丙基氨基)-7-(吡咯烷-3-基氨基)-2,6-萘啶-3-腈的合成（化合物31）



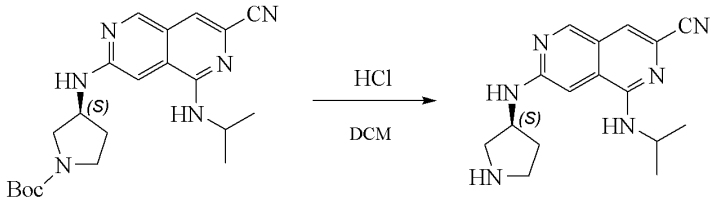
步骤1: (*S*)-3-((7-氰基-5-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-基)氨基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成:



将7-氯-1-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-腈(150 mg, 0.61 mmol, 1.0 eq)、(*S*)-3-氨基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(136 mg, 0.73 mmol, 1.2 eq)、$Pd_2(dba)_3$

(82.4 mg, 0.09 mmol, 0.15 eq)、BINAP(112 mg, 0.18 mmol, 0.3 eq)和碳酸铯(498.5 mg, 1.53 mmol, 2.5 eq)加入1,4-二氧六环(10 mL)中，氮气保护下，封管加热至120℃反应17 h，TLC监测无原料，粗品经硅胶柱层析(MeOH:DCM=1:100)纯化得到粗产品(146 mg)，再经制备薄层色谱(MeOH:DCM=1:30)纯化得到产品(83 mg, 产率: 34.3%)。

步骤2: (*S*)-1-(异丙基氨基)-7-(吡咯烷-3-基氨基)-2,6-萘啶-3-腈的合成:

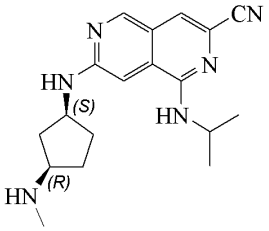


将(*S*)-3-((7-氰基-5-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-基)氨基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(83 mg, 0.21 mmol, 1.0 eq)溶于DCM(3 mL)中，滴加10 mol/L氯化氢乙醇溶液(3 mL)，室温反应1 h，LC-MS监测无原料剩余，减压浓缩，加水(10 mL)，用乙酸乙酯(10 mL×2)反萃，水相保留，加碳酸氢钠调pH=8~9左右，用二氯甲烷(10 mL×3)萃取，有机相合并，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，粗品经制备薄层色谱(MeOH:DCM=1:10)纯化得到产品(18 mg, 产率: 28.9%)。

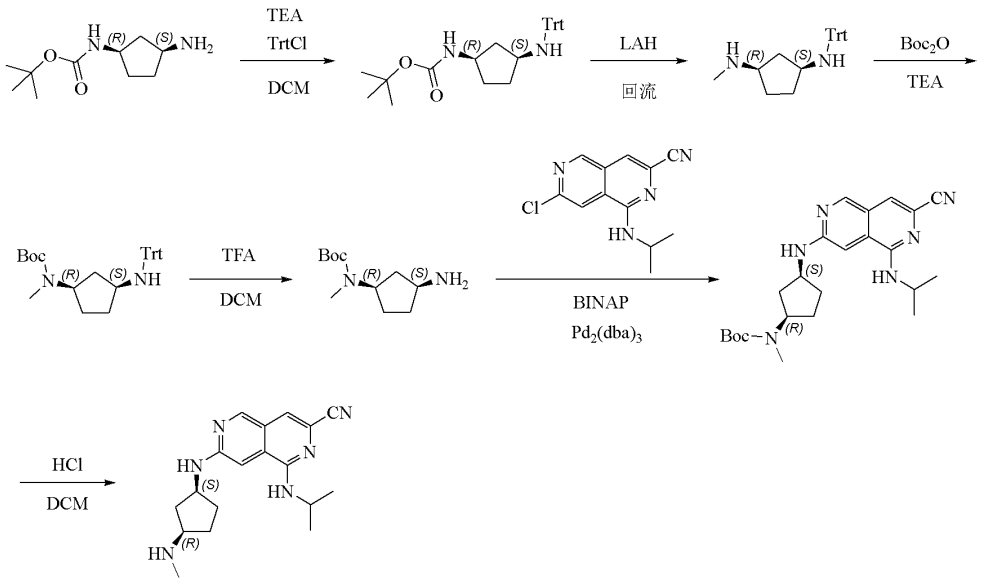
^{1}HNMR (400 MHz, DMSO+D_2O) δ(ppm): 8.67 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.31-4.21 (m, 2H), 2.20-2.14 (m, 1H), 1.93-1.86 (m, 2H), 1.69-1.60 (m, 1H), 1.51-1.35 (m, 2H), 1.22-1.20 (m, 6H).

分子式: $C_{16}H_{20}N_6$ 精确质量: 296.17 LC-MS (Pos, *m/z*) =297.22 $[M+H]^+$.

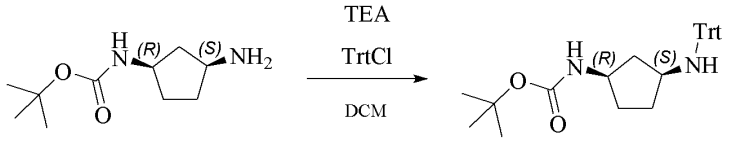
实施例32: 1-(异丙基氨基)-7-(((1S,3R)-3-(甲基氨基)环戊基)氨基)-2,6-萘啶-3-甲腈的合成（化合物32）



步骤:

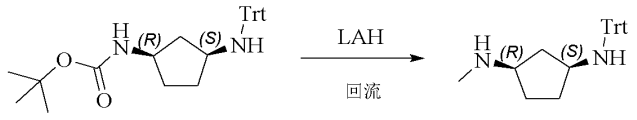


步骤1：((1*R*,3*S*)-3-(三苯甲基氨基)环戊基)氨基甲酸叔丁酯的合成



将((1*R*,3*S*)-3-氨基环戊基)氨基甲酸叔丁酯(550 mg, 2.75 mmol, 1.0 eq)、三苯基氯甲烷(1.15 g, 4.13 mmol, 1.5 eq)和三乙胺(556.5 mg, 5.5 mmol, 2.0 eq)溶于DCM(20 mL)中，室温反应3 h， TLC监测无原料，加水(30 mL)，用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取，有机相合并，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，粗品经硅胶柱层析(EA:PE=1:20~1:15)纯化得到产品(1.16 g，产率: 96.6%)。

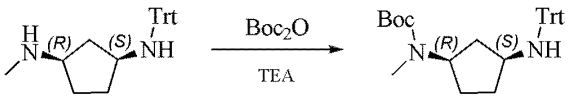
步骤2：(1*R*,3*S*)-N^1-甲基-N^3-三苯甲基环戊烷-1,3-二胺的合成



将((1*R*,3*S*)-3-(三苯甲基氨基)环戊基)氨基甲酸叔丁酯(1.1 g, 2.48 mmol, 1.0 eq)溶于无水THF(25 mL)中，分批加四氢铝锂(376.5 mg, 9.92 mmol, 4.0 eq)，加热回流反应1 h，TLC监测无原料，加水(376.5 mg)，搅拌2 min，加质量分数10%的氢氧化钠水溶液(376.5 mg)，搅拌2 min，再加水(1.1 g)，搅拌5 min，加乙酸乙酯(50 mL)，加无水硫酸镁干燥，

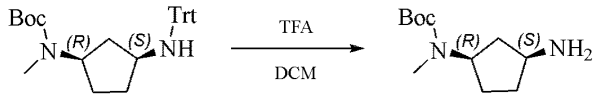
过滤，滤液减压浓缩得到产品(884.1 mg, 产率:100%)。

步骤3：甲基((1*R*,3*S*)-3-(三苯甲基氨基)环戊基)氨基甲酸叔丁酯的合成：



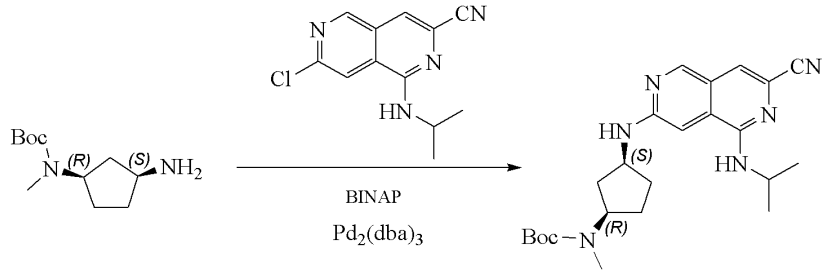
将(1*R*,3*S*)-N^1-甲基-N^3-三苯甲基环戊烷-1,3-二胺(880 mg, 2.47 mmol, 1.0 eq)溶于DCM(10 mL)中，加三乙胺(499.9 mg, 4.94 mmol, 2.0 eq)和二碳酸二叔丁酯(646 mg, 2.96 mmol, 1.2 eq)，室温反应15 h，TLC监测无原料剩余，加水(20 mL)，用乙酸乙酯(30 mL×2)萃取，有机相合并，依次用质量分数5%柠檬酸水溶液(30 mL)和水(30 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得到产品(1.1g, 产率:100 %)。

步骤4：((1*R*,3*S*)-3-氨基环戊基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成：



将甲基((1*R*,3*S*)-3-(三苯甲基氨基)环戊基)氨基甲酸叔丁酯(1.1 g, 2.47 mmol, 1.0 eq)溶于体积分数1%的TFA/DCM(50 mL)中，室温反应18 h，TLC监测有新点生成，加水(20 mL)，加氢氧化钠调pH=9左右，分液，有机相保留，水相再用DCM(30 mL)萃取，有机相合并，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，粗品经硅胶柱层析(MeOH:DCM=1:20)纯化得到产品(234 mg, 产率: 44.2 %)。

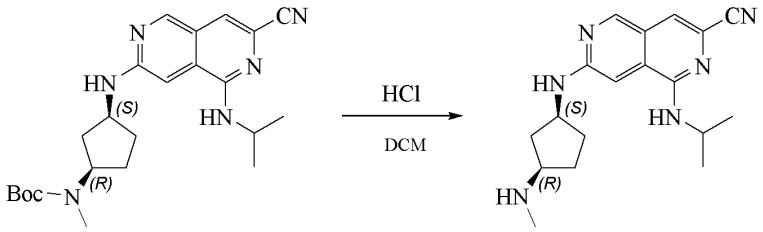
步骤5：((1*R*,3*S*)-3-((7-氰基-5-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-基)氨基)环戊基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成



将7-氯-1-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-腈(200 mg, 0.81 mmol, 1.0 eq)、((1*R*,3*S*)-3-氨基环戊基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(225 mg, 1.05 mmol, 1.2

eq)、$Pd_2(dba)_3$(109.9 mg, 0.12 mmol, 0.15 eq)、BINAP(149.4 mg, 0.24mmol, 0.3 eq)和碳酸铯(658.1mg, 2.02 mmol, 2.5 eq)加入1,4-二氧六环(20 mL)中，氮气保护下，封管加热至100℃反应15 h，TLC监测无原料，加水(30 mL)，用乙酸乙酯(30 mL×2)萃取，有机相合并，用0.2 mol/L盐酸水溶液(30 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，粗品经制备薄层色谱(EA:PE=1:2)纯化得到产品(163 mg, 产率: 47.4%)。

步骤6：1-(异丙基氨基)-7-(((1*S*,3*R*)-3-(甲基氨基)环戊基)氨基)-2,6-萘啶-3-甲腈的合成：

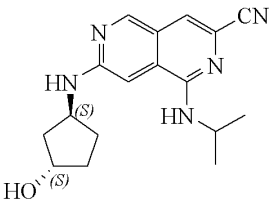


将((1*R*,3*S*)-3-((7-氰基-5-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-基)氨基)环戊基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(163 mg, 0.38 mmol, 1.0 eq)溶于DCM(3mL)中，滴加10 mol/L氯化氢乙醇溶液(3 mL)，室温反应1 h，TLC监测无原料剩余，减压浓缩，加水(20 mL)，用DCM (20 mL×2)反萃，水相保留，加碳酸氢钠调pH=8左右，用DCM(30 mL×2)萃取，有机相合并，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，粗品经制备薄层色谱(MeOH:DCM=1:10)纯化得到产品(90 mg, 产率: 72.9%)。

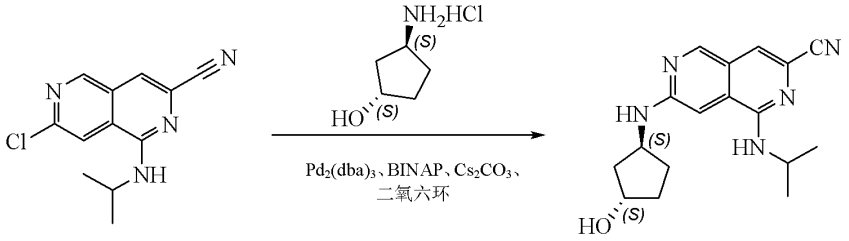
^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ(ppm): 8.86 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.49-4.43 (m, 1H), 4.29-4.25 (m, 1H), 3.46-3.43 (m, 1H), 2.70-2.63 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.14-2.12 (m, 2H), 1.86-1.79 (m, 2H), 1.61-1.53 (m, 1H), 1.35-1.33 (m, 6H).

分子式：$C_{18}H_{24}N_6$ 精确质量：324.21 LC-MS (Pos, *m/z*) =325.35 $[M+H]^+$.

实施例33：7-(((1*S*,3*S*)-3-羟基环戊基)氨基)-1-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-甲腈的合成（化合物33）



步骤:

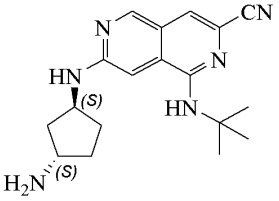


将7-氯-1-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-腈(150 mg, 0.61 mmol, 1.0 eq)、(1*S*,3*S*)-3-氨基环戊烷-1-醇盐酸盐(100.5 mg, 0.73 mmol, 1.2 eq)、$Pd_2(dba)_3$(82.4 mg, 0.09 mmol, 0.15 eq)、BINAP(112 mg, 0.18 mmol, 0.3 eq)和碳酸铯(697.2 mg, 2.14 mmol, 3.5 eq)加入1,4-二氧六环(10 mL)中，氮气保护下，封管加热至120℃反应18 h，TLC监测无原料，粗品经硅胶柱层析(MeOH:DCM=1:100)纯化得到粗产品(150 mg)，再经制备薄层色谱(MeOH:DCM=1:20)纯化2次得到产品(34 mg, 产率: 17.9%)。

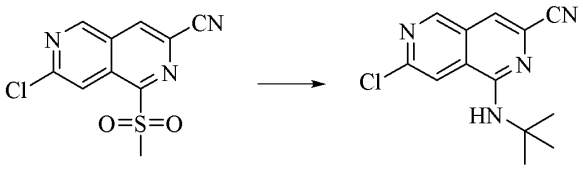
^{1}HNMR (400 MHz, DMSO) δ(ppm): 8.70 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.40-7.37 (d, 1H), 7.09-7.07 (d, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.61-4.60 (m, 1H), 4.39-4.25 (m, 3H), 2.27-2.18 (m, 1H), 2.17-1.88 (m, 2H), 1.75-1.67 (m, 1H), 1.54-1.38 (m, 2H), 1.27-1.25 (m, 6H).

分子式: $C_{17}H_{21}N_5O$ 精确质量: 311.17 LC-MS (Pos, *m/z*) =312.27 $[M+H]^+$.

实施例34: 7-(((1*S*,3*S*)-3-氨基环戊基)氨基)-1-(叔丁基氨基)-2,6-萘啶-3-甲腈的合成（化合物34）

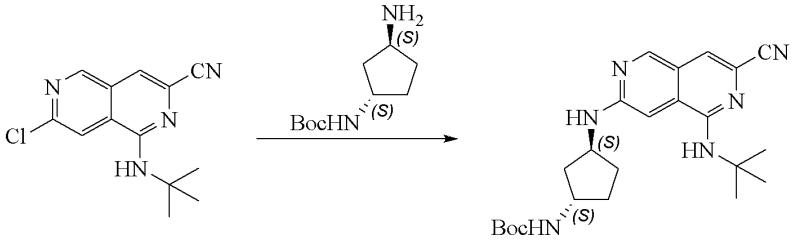


步骤1: 1-(叔丁基氨基)-7-氯-2,6-萘啶-3-甲腈的合成



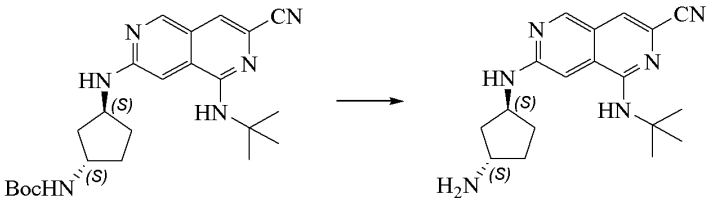
将7-氯-1-(甲基磺酰基)-2,6-二氮杂萘-3-甲腈(400 mg, 1.49 mmol, 1.0 eq.)和叔丁胺(545 mg, 7.45 mmol, 5.0 eq.)溶于THF(10 mL)，80℃反应3 h。TLC监测反应完全，反应液倒入水(10 mL)，用EA(10 mL×3)萃取，有机相干燥，浓缩得产品(360 mg, 收率: 92.7%)。

步骤2: ((1*S*,3*S*)-3-((5-(叔丁基氨基)-7-氰基-2,6-萘啶-3-基)氨基)环戊基)氨基甲酸叔丁酯的合成



将1-(叔丁基氨基)-7-氯-2,6-萘啶-3-甲腈(180 mg, 0.69 mmol, 1.0 eq.)、((1*S*,3*S*)-3-氨基环戊基)氨基甲酸叔丁酯(166 mg, 0.83 mmol, 1.2eq.)、$Pd_2(dba)_3$(63 mg, 0.069 mmol, 0.1eq.)、BINAP(86 mg, 0.138 mmol, 0.2 eq.)和碳酸铯(450 mg, 1.38 mmol, 2.0 eq.)分散于1,4-二氧六环(5 mL)，氮气保护下100℃反应22 h。TLC监测反应完全，反应液减压浓缩，粗品经硅胶柱层析纯化(PE:EA=2:1)得产品(70 mg, 收率: 23.9%)。

步骤3: 7-(((1*S*,3*S*)-3-氨基环戊基)氨基)-1-(叔丁基氨基)-2,6-萘啶-3-甲腈的合成



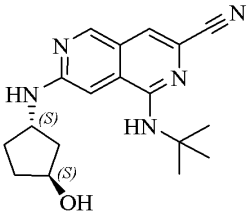
将((1*S*,3*S*)-3-((5-(叔丁基氨基)-7-氰基-2,6-萘啶-3-基)氨基)环戊基)氨基甲酸叔丁酯(70 mg, 0.16 mmol, 1.0 eq.)溶于EA(2 mL)，滴加氯化氢的1,4-二氧六环溶液(4 mol/L, 1 mL)，室温反应20 h。LC-MS监测基本反应完全，反应液倒入水(5 mL)中，分液，水相保留，用碳酸钠调pH值至9，再用(MeOH:DCM=1:10, 10 mL×4)萃取，有机相干燥，浓缩，

粗品经制备薄层色谱纯化(MeOH:DCM=1:5)得产品(40 mg, 收率: 76.9%)。

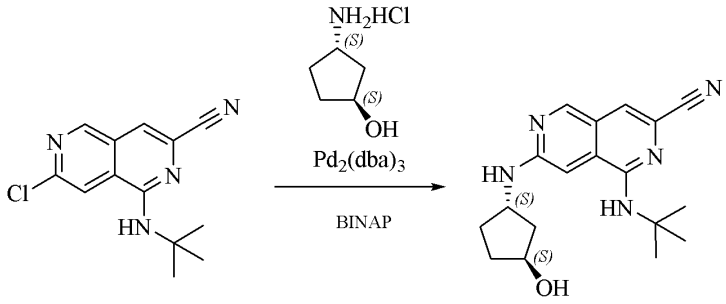
^{1}HNMR (400 MHz, MeOD) δ(ppm): 8.69 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.56-4.53 (t, 1H), 3.83-3.80 (t, 1H), 2.37-2.34 (t, 2H), 2.16-2.12 (m, 2H), 1.76-1.73 (m, 2H), 1.58 (s, 9H).

分子式:$C_{18}H_{24}N_6$ 精确质量: 324.21 LC-MS(Pos, *m/z*)=325.36[M+H]$^+$.

实施例35: 7-(((1*S*,3*S*)-3-羟基环戊基)氨基)-1-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-甲腈的合成(化合物35)



步骤:



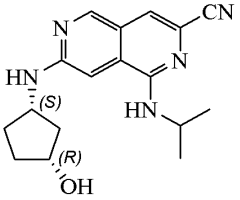
将1-(叔丁基氨基)-7-氯-2,6-萘啶-3-甲腈(130 mg, 0.50 mmol, 1.0 eq)、(1*S*,3*S*)-3-氨基环戊烷-1-醇盐酸盐(103.2 mg, 0.75 mmol, 1.5eq)、$Pd_2(dba)_3$(68.7 mg, 0.075 mmol, 0.15 eq)、BINAP(93.4 mg, 0.15 mmol, 0.3 eq)和碳酸铯(570.2 mg, 1.75 mmol, 3.5 eq)加入1,4-二氧六环(15 mL)中,氮气保护下,封管加热至120℃反应17 h,TLC监测无原料,加水(20 mL),用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取,有机相合并,用0.2 mol/L盐酸水溶液(50 mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,粗品先经硅胶柱层析(EA:PE=1:5~EA=100%)纯化得到粗产品(87 mg),再经制备薄层色谱(MeOH:DCM=1:20)纯化得到产品(52 mg, 产率: 31.9%)。

^{1}HNMR (400 MHz, MeOD) δ(ppm): 8.65 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.46-4.40 (m, 2H), 2.39-2.30 (m, 1H), 2.18-2.08 (m, 2H),

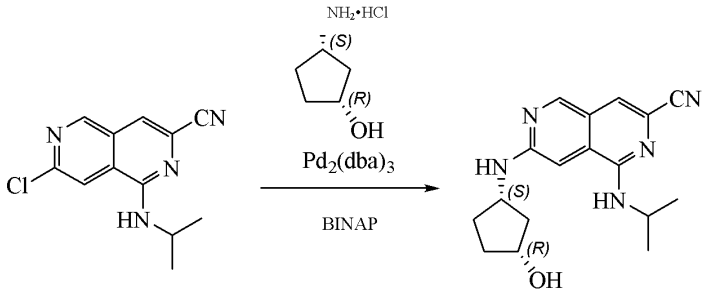
1.82-1.75 (m, 1H), 1.71-1.67 (m, 1H), 1.58 (m, 9H), 1.32-1.31 (m, 1H).

分子式：$C_{18}H_{23}N_5O$ 精确质量：325.19 LC-MS (Pos, *m/z*)=326.34 $[M+H]^+$.

实施例36：7-(((1*S*,3*R*)-3-羟基环戊基)氨基)-1-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-甲腈的合成（化合物36）



步骤：



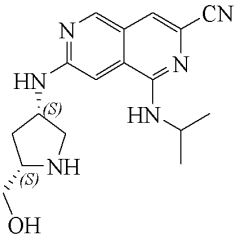
将7-氯-1-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-腈(100 mg, 0.40 mmol, 1.0 eq)、(1*R*,3*S*)-3-氨基环戊烷-1-醇盐酸盐(66 mg, 0.48 mmol, 1.2 eq)、$Pd_2(dba)_3$ (55 mg, 0.06 mmol, 0.15 eq)、BINAP(74.7 mg, 0.12 mmol, 0.3 eq)和碳酸铯(456.1 mg, 1.4 mmol, 3.5 eq)加入1,4-二氧六环(10 mL)中，氮气保护下，封管加热至120℃反应17 h，TLC监测无原料，加水(20 mL)，用DCM(20 mL×3)萃取，有机相合并，用0.1 mol/L盐酸水溶液(30 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，粗品经制备薄层色谱(MeOH:DCM=1:20)纯化得到产品(13 mg, 产率: 10.4%)。

^{1}HNMR (400 MHz, MeOD) δ(ppm): 8.64 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.48-4.44 (m, 1H), 4.38-4.36 (m, 1H), 4.29-4.24 (m, 1H), 2.24-2.35 (m, 1H), 2.20-2.21 (m, 1H), 1.94-1.89 (m, 1H), 1.85-1.78 (m, 2H), 1.66-1.60 (m, 1H), 1.35-1.33 (m, 6H).

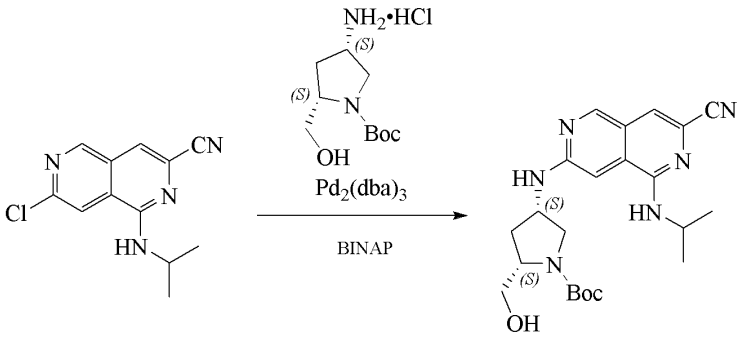
分子式：$C_{17}H_{21}N_5O$ 精确质量：311.17 LC-MS (Pos, *m/z*) =312.27 $[M+H]^+$.

实施例37：7-(((3*S*,5*S*)-5-(羟甲基)吡咯烷-3-基)氨基)-1-(异丙基氨

基)-2,6-萘啶-3-甲腈的合成（化合物37）

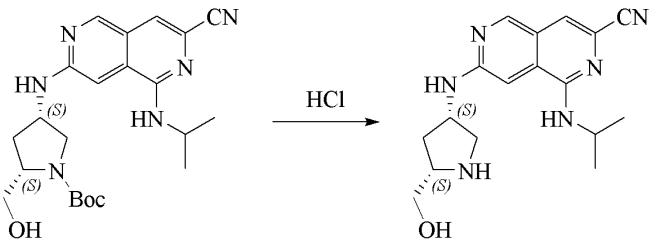


步骤1：(2*S*,4*S*)-4-((7-氰基-5-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-基)氨基)-2-(羟甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成：



将7-氯-1-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-腈(150 mg, 0.61 mmol, 1.0 eq)、(2*S*,4*S*)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯盐酸盐(308.3 mg, 1.22 mmol, 1.2 eq)、$Pd_2(dba)_3$ (82.4 mg, 0.09 mmol, 0.15 eq)、BINAP(112 mg, 0.18 mmol, 0.3 eq)和碳酸铯(697.2 mg, 2.14 mmol, 3.5 eq)加入1,4-二氧六环(10 mL)中，氮气保护下，封管加热至120℃反应15 h，TLC监测无原料，加水(20 mL)，用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取，有机相合并，用0.1 mol/L盐酸水溶液(30 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，粗品经制备薄层色谱(MeOH:DCM=1:20)纯化得到产品(151 mg, 产率: 58%)。

步骤2：7-(((3*S*,5*S*)-5-(羟甲基)吡咯烷-3-基)氨基)-1-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-甲腈的合成：

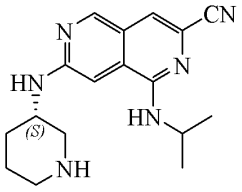


将(2*S*,4*S*)-4-((7-氰基-5-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-基)氨基)-2-(羟甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(150 mg, 0.35 mmol, 1.0 eq)溶于DCM(3 mL)中，滴加10 mol/L氯化氢乙醇溶液(3 mL)，室温反应2 h，TCL监测无原料剩余，减压浓缩，加水(20 mL)，用DCM(20 mL×2)反萃，水相保留，加碳酸钠调pH=8左右，用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取，有机相合并，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，粗品经制备薄层色谱(MeOH:DCM=1:10)纯化得到产品(33 mg, 产率: 28.9%)。

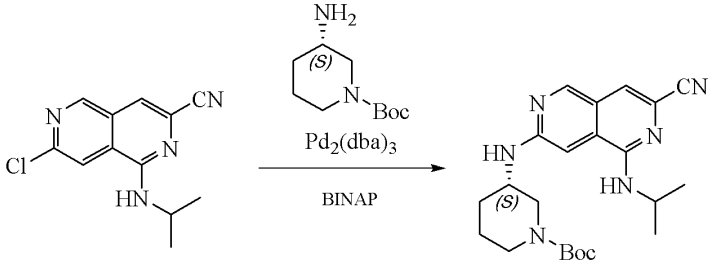
^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ(ppm): 8.75 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.71-4.68 (m, 1H), 4.47-4.44 (m, 1H), 3.96-3.87 (m, 2H), 3.82-3.77 (m, 1H), 3.71-3.66 (m, 1H), 2.68-2.61 (m, 1H), 2.02-1.94 (m, 1H), 1.51-1.45 (m, 1H), 1.35-1.33 (m, 6H).

分子式: $C_{17}H_{22}N_6O$ 精确质量: 326.19 LC-MS (Pos, *m/z*) =327.29$[M+H]^+$.

实施例38: (*S*)-1-(异丙基氨基)-7-(哌啶-3-基氨基)-2,6-萘啶-3-甲腈的合成（化合物38）



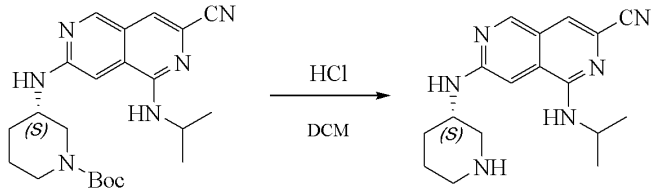
步骤1: (*S*)-3-((7-氰基-5-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的合成:



将7-氯-1-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-腈(150 mg, 0.61 mmol, 1.0 eq)、(*S*)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯(146.2 mg, 0.73 mmol, 1.2 eq)、$Pd_2(dba)_3$(82.4 mg, 0.09 mmol, 0.15 eq)、BINAP(112 mg, 0.18 mmol, 0.3 eq)和碳酸铯(498.5 mg, 1.53 mmol, 2.5 eq)加入1,4-二氧六环(10 mL)中，氮气保护下，封管加热至120℃反应18 h，TLC监测无原料，加水(20

mL)，用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取，有机相合并，用0.2 mol/L盐酸水溶液(20 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，粗品经硅胶柱层析(EA:PE=1:10~1:2)纯化得到产品 (128 mg, 产率: 51.1%)。

步骤2: (*S*)-1-(异丙基氨基)-7-(哌啶-3-基氨基)-2,6-萘啶-3-甲腈的合成:

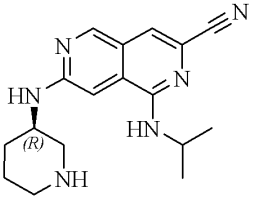


将(*S*)-3-((7-氰基-5-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(128 mg, 0.31 mmol, 1.0 eq)溶于DCM(3 mL)中，滴加10 mol/L氯化氢乙醇溶液(3 mL)，室温反应3 h，TCL监测无原料剩余，加水(20 mL)，加碳酸钠调pH=8左右，用DCM(20 mL×3)萃取，有机相合并，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，粗品经制备薄层色谱(MeOH:DCM=1:20)纯化得到产品(61 mg, 产率: 63.4%)。

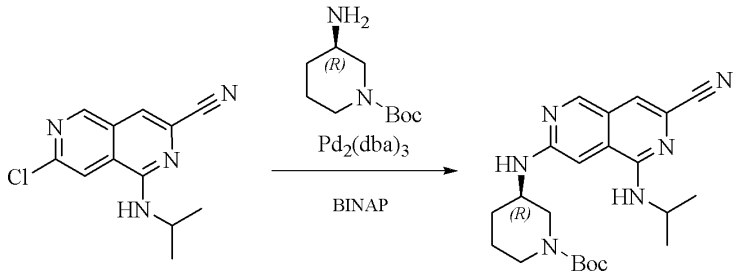
^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ(ppm): 8.68 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.47-4.42 (m, 1H), 3.97-3.92 (m, 1H), 3.08-3.04 (m, 1H), 2.76-2.70 (m, 1H), 2.65-2.59 (m, 1H), 2.15-2.11 (m, 1H), 1.93-1.88 (m, 1H), 1.76-1.70 (m, 1H), 1.64-1.58 (m, 1H), 1.35-1.33 (m, 7H).

分子式: $C_{17}H_{22}N_6$ 精确质量: 310.19 LC-MS (Pos, *m/z*) =311.17 $[M+H]^+$.

实施例39: (*R*)-1-(异丙基氨基)-7-(哌啶-3-基氨基)-2,6-萘啶-3-甲腈的合成（化合物39）

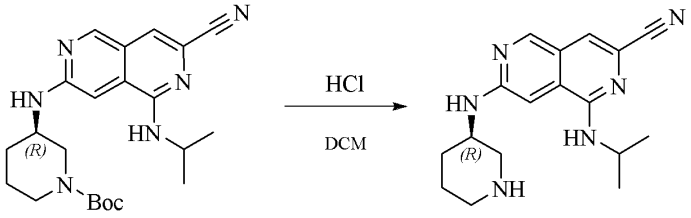


步骤1: (*R*)-3-((7-氰基-5-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的合成:



将7-氯-1-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-腈(150 mg, 0.61 mmol, 1.0 eq)、(*R*)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯(184.3 mg, 0.92 mmol, 1.5 eq)、$Pd_2(dba)_3$(82.4 mg, 0.09 mmol, 0.15 eq)、BINAP(112 mg, 0.18 mmol, 0.3 eq)和碳酸铯(498.5 mg, 1.53 mmol, 2.5 eq)加入1,4-二氧六环(15 mL)中，氮气保护下，封管加热至120℃反应16 h，TLC监测无原料，加水(20 mL)，用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取，有机相合并，用0.2 mol/L盐酸水溶液(30 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，粗品经硅胶柱层析(EA:PE=1:5~1:2)纯化得到产品(183 mg，产率: 73.1%)。

步骤2: (*R*)-1-(异丙基氨基)-7-(哌啶-3-基氨基)-2,6-萘啶-3-甲腈的合成:



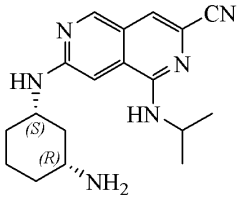
将(*R*)-3-((7-氰基-5-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(180mg, 0.44 mmol, 1.0 eq)溶于DCM(3 mL)中，滴加10 mol/L氯化氢乙醇溶液(3 mL)，室温反应2 h，TCL监测无原料剩余，减压浓缩，加水(30 mL)，用乙酸乙酯(30 mL×2)反萃，水相保留，加碳酸钠调pH=8左右，用DCM(30 mL×2)萃取，有机相合并，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，粗品经制备薄层色谱(MeOH:DCM=1:10)纯化得到产品(100 mg，产率: 73.2%)。

^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ(ppm): 8.71 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.47-4.44 (m, 1H), 4.14-4.12 (m, 1H), 3.49-3.46 (m, 1H), 3.23-3.20 (m, 1H), 2.93-2.86 (m, 1H), 2.83-2.77 (m, 1H), 2.19-2.14 (m,

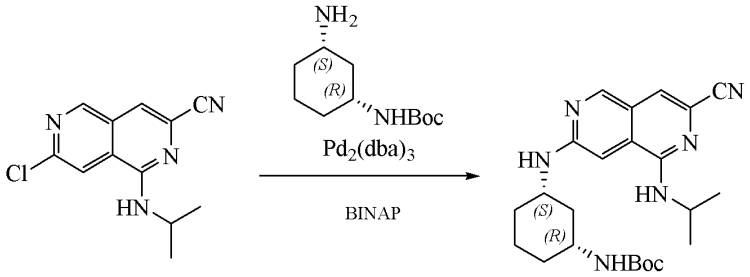
1H), 2.04-1.99 (m, 1H), 1.86-1.80 (m, 1H), 1.69-1.67 (m, 1H), 1.35-1.33 (m, 6H).

分子式：$C_{17}H_{22}N_6$ 精确质量：310.19 LC-MS (Pos, *m/z*) =311.31$[M+H]^+$.

实施例40：7-(((1*S*,3*R*)-3-氨基环己基)氨基)-1-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-甲腈的合成（化合物40）

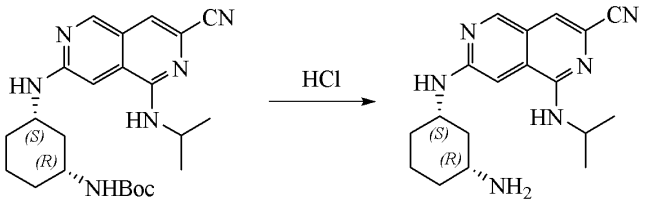


步骤1：((1*R*,3*S*)-3-((7-氰基-5-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯的合成：



将7-氯-1-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-腈(150 mg, 0.61 mmol, 1.0 eq)、((1*R*,3*S*)-3-氨基环己基)氨基甲酸叔丁酯(169.3 mg, 0.79 mmol, 1.3 eq)、$Pd_2(dba)_3$(82.4 mg, 0.09 mmol, 0.15 eq)、BINAP(112 mg, 0.18 mmol, 0.3 eq)和碳酸铯(498.5 mg, 1.53 mmol, 2.5 eq)加入1,4-二氧六环(15 mL)中，氮气保护下，封管加热至120℃反应17 h，TLC监测无原料，加水(20 mL)，用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取，有机相合并，用0.1 mol/L盐酸水溶液(30 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，粗品经制备薄层色谱(MeOH:DCM=1:20)纯化得到产品 (150 mg, 产率: 57.9%)。

步骤2: 7-(((1*S*,3*R*)-3-氨基环己基)氨基)-1-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-甲腈的合成:

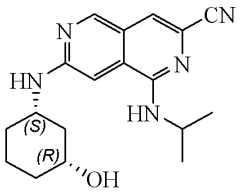


将((1*R*,3*S*)-3-((7-氰基-5-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(150mg, 0.35 mmol, 1.0 eq)溶于DCM(3 mL)中，滴加10 mol/L氯化氢乙醇溶液(3 mL)，室温反应0.5 h，TCL监测无原料剩余，减压浓缩，加水(20 mL)，用DCM(20 mL×2)反萃，水相保留，加碳酸钠调pH=8左右，用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取，有机相合并，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，粗品经制备薄层色谱(MeOH:DCM=1:10)纯化得到产品(30 mg, 产率: 26.4%)。

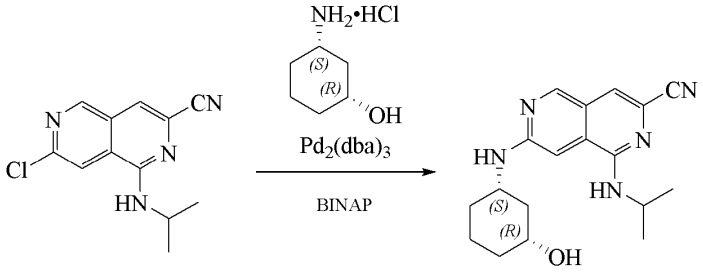
^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ(ppm): 8.68 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.49-4.93 (m, 1H), 3.96-3.90 (m, 1H), 3.26-3.23 (m, 1H), 2.47-2.44 (m, 1H), 2.14-2.07 (m, 2H), 2.03-1.98 (m, 1H), 1.61-1.54 (m, 1H), 1.43-1.39 (m, 2H), 1.35-1.33 (m, 6H), 1.31 (m, 1H).

分子式: $C_{18}H_{24}N_6$ 精确质量: 324.21 LC-MS (Pos, *m/z*) =325.45$[M+H]^+$.

实施例41: 7-(((1*S*,3*R*)-3-羟基环己基)氨基)-1-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-甲腈的合成（化合物41）



步骤:



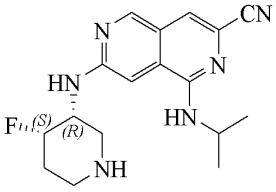
将7-氯-1-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-腈(100 mg, 0.40 mmol, 1.0 eq)、

(1*R*,3*S*)-3-氨基环己-1-醇盐酸盐(121.3 mg, 0.80 mmol, 2.0 eq)、$Pd_2(dba)_3$(55 mg, 0.06 mmol, 0.15 eq)、BINAP(74.7 mg, 0.12 mmol, 0.3 eq)和碳酸铯(456.1 mg, 1.4 mmol, 3.5 eq)加入1,4-二氧六环(10 mL)中，氮气保护下，封管加热至120℃反应17 h，TLC监测无原料，加水(20 mL)，用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取，有机相合并，用0.1 mol/L盐酸水溶液(30 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，粗品经制备薄层色谱(MeOH:DCM=1:20)纯化得到产品(45 mg，产率: 34.5%)。

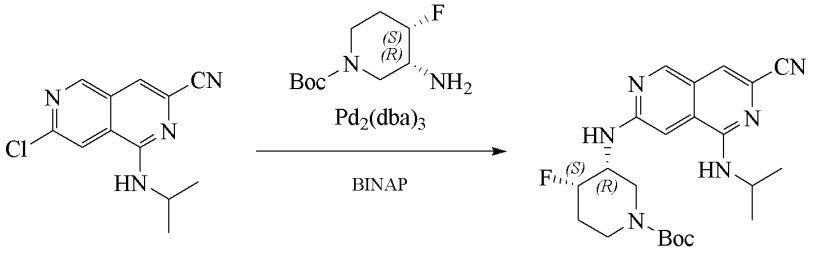
^{1}HNMR (400 MHz, MeOD) δ(ppm): 8.64 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.49-4.43 (m, 1H), 3.85-3.70 (m, 2H), 2.33-2.30 (m, 1H), 2.03-1.96 (m, 2H), 1.90-1.85 (m, 1H), 1.50-1.43 (m, 1H), 1.34-1.33 (m, 6H), 1.31-1.29 (m, 2H), 1.27 (m, 1H).

分子式: $C_{18}H_{23}N_5O$ 精确质量: 325.19 LC-MS (Pos, *m/z*) =326.27 $[M+H]^+$.

实施例42：7-(((3*R*,4*S*)-4-氟哌啶-3-基)氨基)-1-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-腈的合成（化合物42）



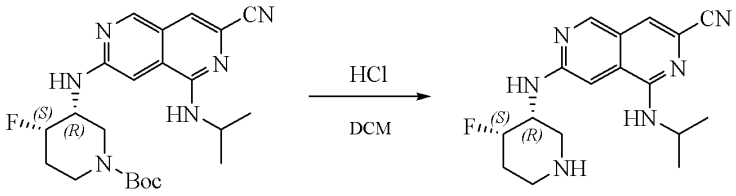
步骤1：(3*R*,4*S*)-3-((7-氰基-5-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-基)氨基)-4-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯的合成：



将7-氯-1-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-腈(150 mg, 0.61 mmol, 1.0 eq)、(3*R*,4*S*)-3-氨基-4-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(174.6 mg, 0.80 mmol, 1.3 eq)、$Pd_2(dba)_3$ (82.4 mg, 0.09 mmol, 0.15 eq)、BINAP(112 mg, 0.18 mmol, 0.3 eq)和碳酸铯(498.5 mg, 1.53 mmol, 2.5 eq)加入1,4-二氧六环(15 mL)中，氮气保护下，封管加热至100℃反应17 h，TLC监测无原料，加水(30

mL)，用乙酸乙酯(30 mL×2)萃取，有机相合并，用0.5 mol/L盐酸水溶液(50 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，粗品经硅胶柱层析(EA:PE=1:5~1:3)纯化得到产品(100 mg, 产率: 38.2%)。

步骤2：7-(((3*R*,4*S*)-4-氟哌啶-3-基)氨基)-1-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-腈的合成：

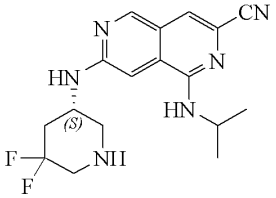


将(3*R*,4*S*)-3-((7-氰基-5-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-基)氨基)-4-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(100 mg, 0.23 mmol, 1.0 eq)溶于DCM(5 mL)中，滴加10 mol/L氯化氢乙醇溶液(3 mL)，室温反应1 h，TCL监测无原料剩余，加水(20 mL)，用DCM(20 mL×2)反萃，水相保留，加碳酸钾调pH=8左右，用DCM(20 mL×3)萃取，有机相合并，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，粗品经制备薄层色谱(MeOH:DCM=1:10)纯化得到产品(62 mg, 产率: 82.1%)。

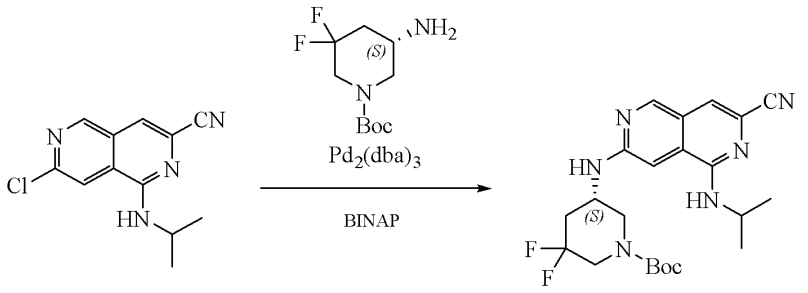
^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ(ppm): 8.75 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.19-5.06 (s, 1H), 4.77-4.66 (m, 1H), 4.47-4.42 (m, 1H), 3.56-3.52 (m, 1H), 3.40-3.37 (m, 1H), 3.26-3.21 (m, 2H), 2.41 (m,1H), 2.31-2.14 (m, 1H), 1.35-1.33 (m, 6H).

分子式：$C_{17}H_{21}FN_6$ 精确质量：328.18 LC-MS (Pos, *m/z*) =329.31 $[M+H]^+$.

实施例43：(*S*)-7-((5,5-二氟哌啶-3-基)氨基)-1-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-腈的合成（化合物43）

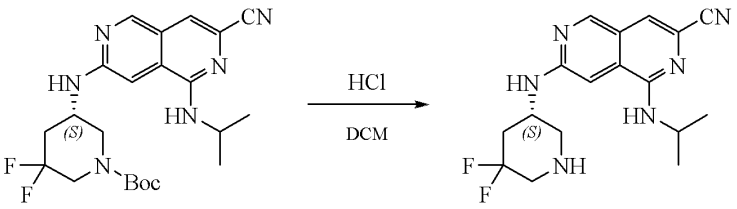


步骤1：(*S*)-5-((7-氰基-5-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-基)氨基)-3,3-二氟哌啶-1-羧酸叔丁酯的合成：



将7-氯-1-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-腈(150 mg, 0.61 mmol, 1.0 eq)、(*S*)-5-氨基-3,3-二氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(189mg, 0.80 mmol, 1.3 eq)、$Pd_2(dba)_3$ (82.4 mg, 0.09 mmol, 0.15 eq)、BINAP(112 mg, 0.18 mmol, 0.3 eq)和碳酸铯(498.5 mg, 1.53 mmol, 2.5 eq)加入1,4-二氧六环(15 mL)中，氮气保护下，封管加热至100℃反应15 h，TLC监测无原料，加水(30 mL)，用乙酸乙酯(30 mL×2)萃取，有机相合并，用0.5 mol/L盐酸水溶液(50 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，粗品经硅胶柱层析(EA:PE=1:5~1:3)纯化得到产品(164 mg, 产率: 60.2%)。

步骤2：(*S*)-7-((5,5-二氟哌啶-3-基)氨基)-1-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-腈的合成：



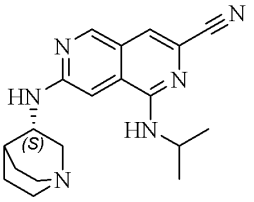
将(*S*)-5-((7-氰基-5-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-基)氨基)-3,3-二氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(164 mg, 0.36 mmol, 1.0 eq)溶于DCM(5 mL)中，滴加10 mol/L氯化氢乙醇溶液(3 mL)，室温反应2 h，TCL监测无原料剩余，加水(20 mL)，用DCM(20 mL×2)反萃，水相保留，加碳酸钾调pH=8左右，用DCM(20 mL×3)萃取，有机相合并，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，粗品经制备薄层色谱(MeOH:DCM=1:10)纯化得到产品(56.3 mg, 产率: 45.1%)。

^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ(ppm): 8.78 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.48-4.42 (m, 1H), 4.24-4.19 (m, 1H), 3.26-3.23 (m, 1H), 3.16-3.11 (m, 1H), 2.98-2.94 (m, 1H), 2.92-2.88 (m, 1H), 2.59-2.50 (m,

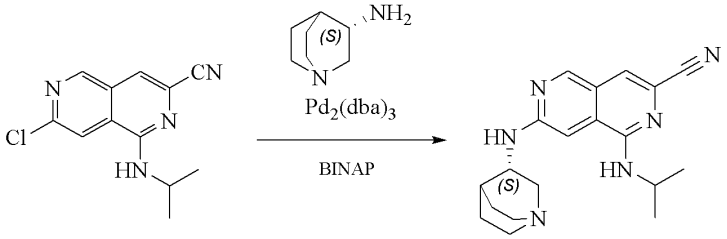
2H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.35-1.33 (m, 6H).

分子式：$C_{17}H_{20}F_2N_6$ 精确质量：346.17 LC-MS (Pos, *m/z*) =347.34 $[M+H]^+$.

实施例44：(*S*)-1-(异丙基氨基)-7-(奎宁-3-基氨基)-2,6-萘啶-3-腈的合成（化合物44）



步骤：

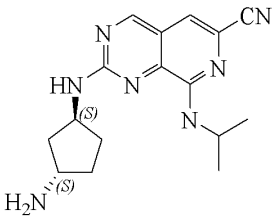


将7-氯-1-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-腈(150 mg, 0.61 mmol, 1.0 eq)、(*S*)-奎宁-3-胺(100.9 mg, 0.80 mmol, 1.3 eq)、$Pd_2(dba)_3$(82.4 mg, 0.09 mmol, 0.15 eq)、BINAP(112 mg, 0.18 mmol, 0.3 eq)和碳酸铯(498.5 mg, 1.53 mmol, 2.5 eq)加入1,4-二氧六环(15 mL)中，氮气保护下，封管加热至100℃反应22 h，TLC监测无原料，加水(30 mL)，用乙酸乙酯(30 mL×3)反萃，水相保留，加碳酸钠调pH=8左右，用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取，有机相合并，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，粗品经制备薄层色谱(MeOH:DCM=1:10)纯化得到产品(125 mg, 产率: 60.9%)。

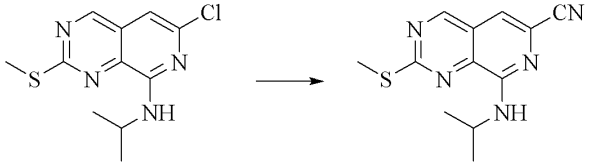
^{1}HNMR (400 MHz, MeOD) δ(ppm): 8.78 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.49-4.42 (m, 2H), 3.97-3.91 (m, 1H), 3.47-3.37 (m, 4H), 3.25-3.21 (m, 1H), 2.43-2.41 (m, 1H), 2.35-2.34 (m, 1H), 2.17-2.13 (m, 2H), 1.99-1.95 (m, 1H), 1.35-1.33 (m, 6H).

分子式：$C_{19}H_{24}N_6$ 精确质量：336.21 LC-MS (Pos, *m/z*) =337.39 $[M+H]^+$.

实施例45：2-(((1*S*,3*S*)-3-氨基环戊基)氨基)-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈的合成（化合物45）

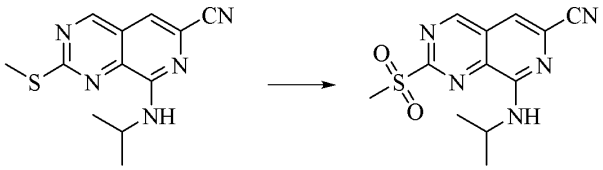


步骤1: 8-(异丙基氨基)-2-(甲硫基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈的合成



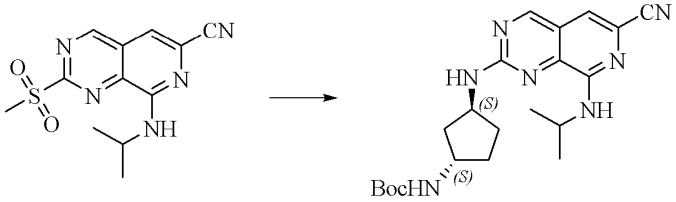
将6-氯-*N*-异丙基-2-(甲硫基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-8-胺(1.0 g, 3.72 mmol, 1.0 eq.)、氰化锌(874 mg, 7.44 mmol, 2.0 eq.)和四(三苯基磷)钯(855 mg, 0.74 mmol, 0.2 eq.)溶于DMAC(10 mL)，氮气保护下120℃反应1.5 h。TLC监测反应完全，反应液倒入水(20 mL)中，用MTBE(20 mL×2)萃取，有机相水(20 mL)洗，干燥，浓缩，粗品经硅胶柱层析纯化(PE:EA=30:1)得产品(400 mg, 收率: 41.1%)。

步骤2: 8-(异丙基氨基)-2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈的合成



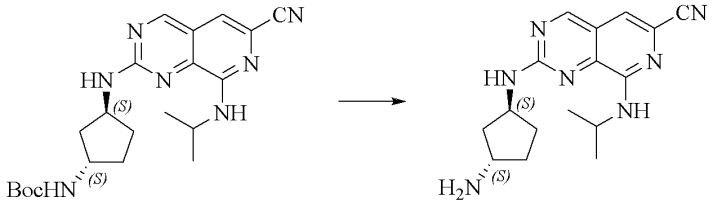
将8-(异丙基氨基)-2-(甲硫基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈(400 mg, 1.54 mmol, 1.0 eq.)溶于DCM(8 mL)，加入80%间氯过氧苯甲酸(664 mg, 3.08 mmol, 2.0 eq.)，TLC监测反应完全，反应液减压浓缩，粗品经硅胶柱层析纯化(PE:EA=2:1)产品(360 mg, 收率: 80.0%)。

步骤3: ((1*S*,3*S*)-3-((6-氰基-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基甲酸叔丁酯的合成



将6-氯-*N*-异丙基-2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-8-胺(360 mg, 1.23 mmol, 1.0 eq.)、((1*S*,3*S*)-3-氨基环戊基)氨基甲酸叔丁酯(270 mg, 1.35 mmol, 1.1 eq.)和DIPEA(477 mg, 3.69 mmol, 3.0 eq.)溶于乙醇(5 mL)，85℃反应2.5 h。LC-MS监测反应完全，反应液浓缩，粗品经硅胶柱层析纯化(PE:EA=3:1)得产品(230 mg, 收率: 45.4%)。

步骤4: 2-(((1S,3S)-3-氨基环戊基)氨基)-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈的合成

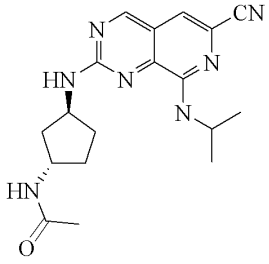


将((1*S*,3*S*)-3-((6-氰基-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基甲酸叔丁酯(220 mg, 0.53 mmol, 1.0 eq.)溶于EA(5 mL)滴加氯化氢的1,4-二氧六环溶液(4 mol/L, 3 mL)，室温反应4h。TLC监测基本反应完全，抽滤，滤饼用(MeOH:DCM=1:10, 10 mL)溶解，饱和碳酸钠水溶液(10 mL×2)洗，干燥，浓缩，粗品用EA(5 mL)打浆，滤饼烘干得产品(110 mg, 收率: 66.6%)。

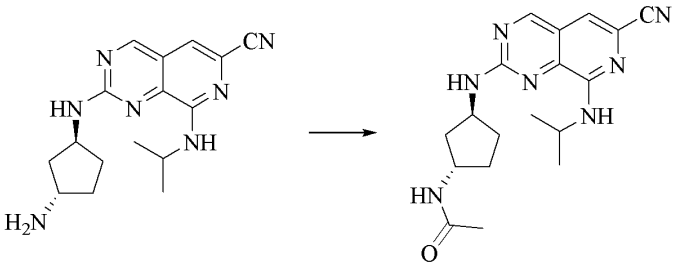
^{1}HNMR (400 MHz, MeOD) δ(ppm): 8.95 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 4.71-4.68 (t, 1H), 4.37-4.31 (m, 1H), 3.87-3.80 (m, 1H), 2.40-2.33 (m ,2H), 2.20-2.17 (t, 2H), 1.81-1.76 (m, 2H), 1.35-1.34 (d, 6H).

分子式:$C_{16}H_{21}N_7$ 精确质量: 311.19 LC-MS(Pos, *m/z*)=312.14$[M+H]^+$.

实施例46: *N*-((1*S*,3*S*)-3-((6-氰基-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)氨基)环戊基)乙酰胺的合成（化合物46）



步骤1: 2-(((1*S*,3*S*)-3-氨基环戊基)氨基)-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈的合成

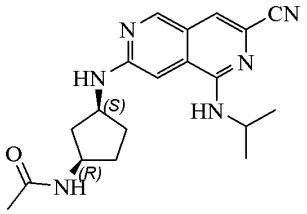


将2-(((1*S*,3*S*)-3-氨基环戊基)氨基)-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈(30 mg, 0.096 mmol, 1.0 eq.)、DIPEA (37 mg, 0.29 mmol, 3.0 eq.)和乙酸酐(15 mg, 0.15 mmol, 1.5 eq.)溶于DCM(2 mL)，室温反应10 min。TLC监测反应完全，反应液减压浓缩，粗品用MTBE(5 mL)打浆，抽滤，滤饼烘干得产品(24 mg, 收率: 70.6%)。

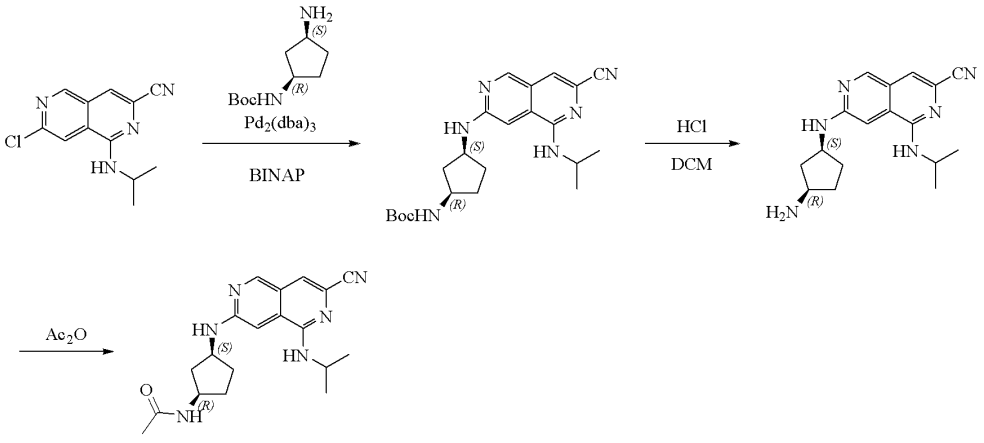
^{1}HNMR (400 MHz, MeOD) δ(ppm): 8.93 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 4.58-4.54 (t, 1H), 4.36-4.30 (m, 2H), 2.30 (s, 1H), 2.24-2.16 (m , 1H), 2.03-2.01 (d, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.70-1.54 (m, 2H), 1.35-1.33 (d, 6H).

分子式:$C_{18}H_{23}N_7O$ 精确质量: 353.20 LC-MS(Pos, *m/z*)=354.16$[M+H]^+$.

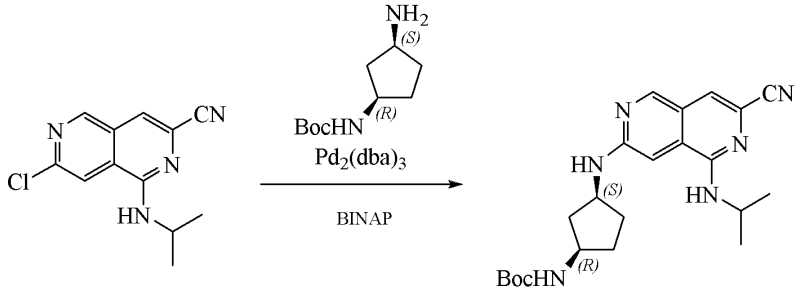
实施例47: *N*-((1*R*,3*S*)-3-((7-氰基-5-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-基)氨基)环戊基)乙酰胺的合成（化合物47）



步骤:

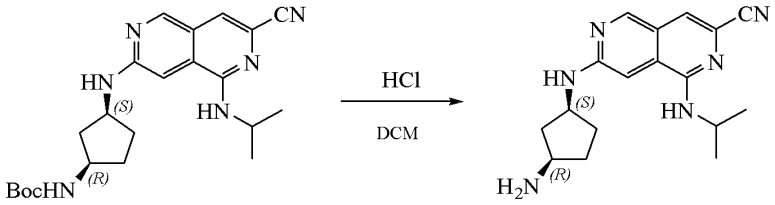


步骤1：((1*R*,3*S*)-3-((7-氰基-5-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-基)氨基)环戊基)氨基甲酸叔丁酯的合成



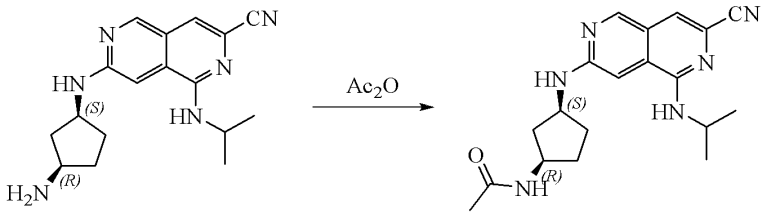
将7-氯-1-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-腈(246.7 mg, 1 mmol, 1.0 eq)、((1*R*,3*S*)-3-氨基环戊基)氨基甲酸叔丁酯(240.3 mg, 1.2 mmol, 1.2 eq)、$Pd_2(dba)_3$(137.4 mg, 0.15 mmol, 0.15 eq)、BINAP(186.8 mg, 0.3 mmol, 0.3 eq)和碳酸铯(814.6 mg, 2.5 mmol, 2.5 eq)加入1,4-二氧六环(10 mL)中，氮气保护下，封管加热至120℃反应14 h，TLC监测无原料，加水(20 mL)，用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取，有机相合并，用0.2 mol/L盐酸水溶液(30 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，粗品经硅胶柱层析(EA:PE=1:10~1:2)纯化得到产品(196 mg，产率: 47.7%)。

步骤2: 7-(((1*S*,3*R*)-3-氨基环戊基)氨基)-1-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-甲腈的合成:



将((1*R*,3*S*)-3-((7-氰基-5-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-基)氨基)环戊基)氨基甲酸叔丁酯(196 mg, 0.48 mmol, 1.0 eq)溶于DCM(5 mL)中，滴加10 mol/L氯化氢乙醇溶液(4 mL)，室温反应2 h，TLC监测无原料剩余，减压浓缩，加水(20 mL)，加碳酸氢钠调pH=8左右，用DCM(20 mL×3)萃取，有机相合并，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得到产品(134 mg，产率: 89.9%)。

步骤3：*N*-((1*R*,3*S*)-3-((7-氰基-5-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-基)氨基)环戊基)乙酰胺的合成:

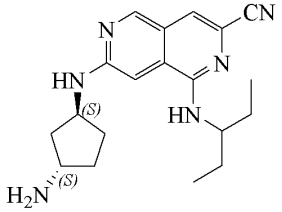


将7-(((1*S*,3*R*)-3-氨基环戊基)氨基)-1-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-甲腈(134 mg, 0.43 mmol, 1.0 eq)溶于DCM(4 mL)中，加DIPEA(167.9 mg, 1.30 mmol, 3.0 eq)和乙酸酐(65.8 mg, 0.65 mmol, 1.5 eq)，室温反应1 h，TLC监测无原料，加水(20 mL)，用乙酸乙酯 (20 mL×3)萃取，有机相合并，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，粗品经制备薄层色谱(MeOH:DCM=1:20)纯化得到产品(45 mg, 产率: 29.7%)。

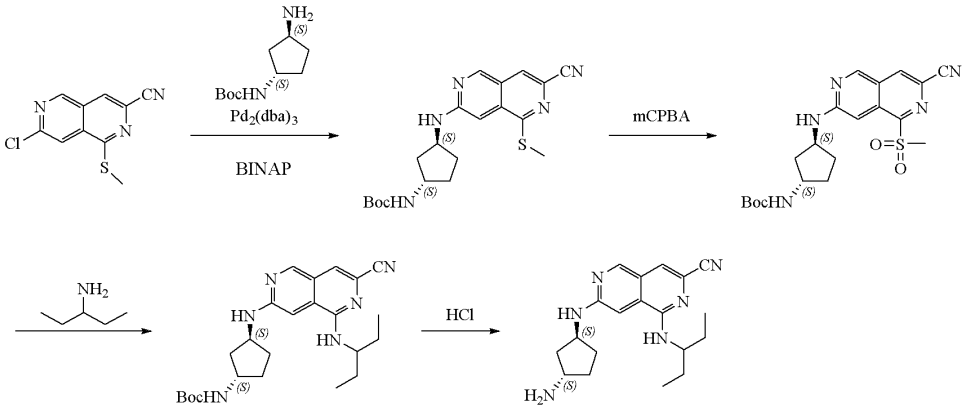
^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ(ppm): 8.66 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.50-4.43 (m, 1H), 4.23-4.16 (m, 2H), 2.65-2.58 (m, 1H), 2.23-2.13 (m, 1H), 2.11-2.04 (m, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.76-1.71 (m, 2H), 1.49-1.42 (m, 1H), 1.35-1.33 (m, 6H).

分子式: $C_{19}H_{24}N_6O$ 精确质量: 352.20 LC-MS (Pos, *m/z*) =353.31 $[M+H]^+$.

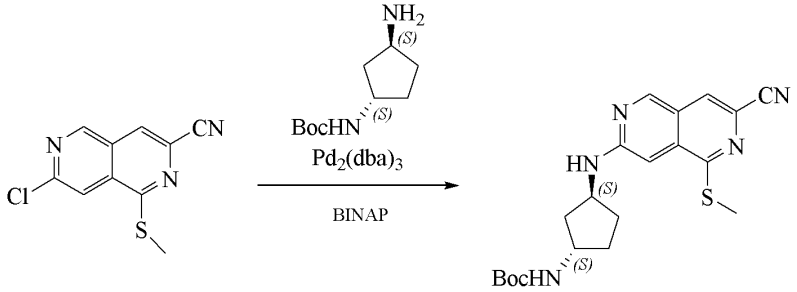
实施例48: 7-(((1*S*,3*S*)-3-氨基环戊基)氨基)-1-(戊烷-3-基氨基)-2,6-萘啶-3-腈的合成（化合物48）



路线:

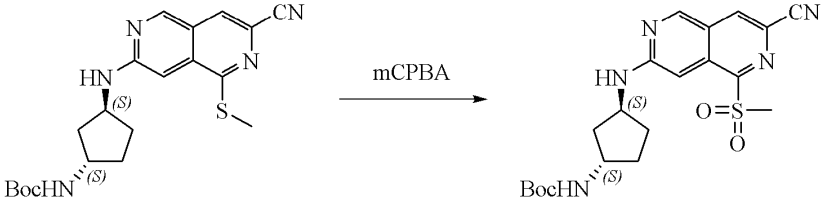


步骤1： ((1*S*,3*S*)-3-((7-氰基-5-(甲硫基)-2,6-萘啶-3-基)氨基)环戊基)氨基甲酸叔丁酯的合成：



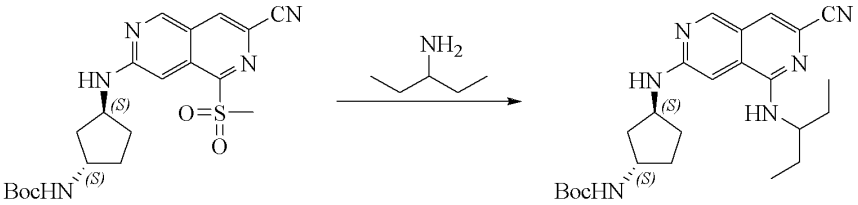
将7-氯-1-(甲硫基)-2,6-萘啶-3-腈(500 mg, 2.12 mmol, 1.0 eq)、((1*S*,3*S*)-3-氨基环戊基)氨基甲酸叔丁酯(508.7 mg, 2.54 mmol, 1.0 eq)、$Pd_2(dba)_3$(293 mg, 0.32 mmol, 0.15 eq)、BINAP(398.5mg, 0.64 mmol, 0.3 eq)和碳酸铯(1.7 g, 5.30 mmol, 2.5 eq)加入1,4-二氧六环(25 mL)中，氮气保护下，封管加热至120℃反应16 h，TLC监测无原料，加水(30 mL)，用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取，有机相合并，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，粗品经硅胶柱层析(EA:PE=1:10~1:3)纯化得到产品(385 mg，产率: 45.4%)。

步骤2：((1*S*,3*S*)-3-((7-氰基-5-(甲基磺酰基)-2,6-萘啶-3-基)氨基)环戊基)氨基甲酸叔丁酯的合成：



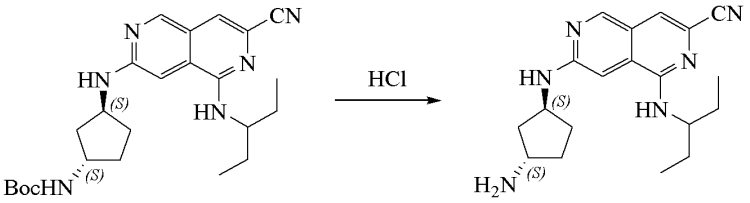
将((1*S*,3*S*)-3-((7-氰基-5-(甲硫基)-2,6-萘啶-3-基)氨基)环戊基)氨基甲酸叔丁酯(150 mg, 0.37 mmol, 1.0 eq)溶于DCM(5 mL)中，加入质量分数80%的mCPBA(162 mg, 0.75 mmol, 2.0 eq)，室温反应0.5 h，TLC监测无原料剩余，加水(20 mL)，用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取，有机相合并，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，粗品经制备薄层色谱(EA:PE=1:2)纯化得到产品(100 mg, 产率: 61.8%)。

步骤3：((1*S*,3*S*)-3-((7-氰基-5-(戊烷-3-基氨基)-2,6-萘啶-3-基)氨基)环戊基)氨基甲酸叔丁酯合成：



将((1*S*,3*S*)-3-((7-氰基-5-(甲基磺酰基)-2,6-萘啶-3-基)氨基)环戊基)氨基甲酸叔丁酯(100 mg, 0.23 mmol, 1.0 eq)溶于3-戊胺(2 mL)中，封管120℃反应21 h，TLC监测无原料剩余，减压浓缩，加水(20 mL)，用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取，有机相合并，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，粗品经制备薄层色谱(EA:PE=1:2)纯化得到产品(30 mg, 产率: 29.7%)。

步骤4: 7-(((1*S*,3*S*)-3-氨基环戊基)氨基)-1-(戊烷-3-基氨基)-2,6-萘啶-3-腈的合成：



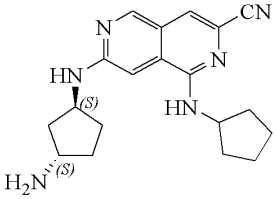
将((1*S*,3*S*)-3-((7-氰基-5-(戊烷-3-基氨基)-2,6-萘啶-3-基)氨基)环戊基)氨基甲酸叔丁酯(30 mg, 0.06 mmol, 1.0 eq)溶于DCM(2 mL)中，滴加10 mol/L氯化氢乙醇溶液(1 mL)，室温反应2 h，TCL监测无原料剩余，加水(10 mL)，加碳酸钠调pH=8左右，用DCM(10 mL×3)萃取，有机相合并，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得到粗产品，加甲醇(0.5 mL)和水(3 mL)溶解，冻干得到产品(20 mg, 产率: 98.5%)。

^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ(ppm): 8.65 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.93

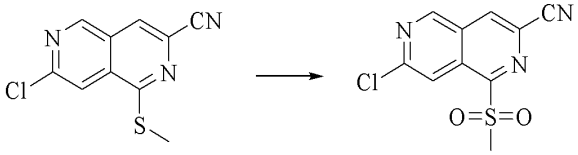
(s, 1H), 4.37-4.33 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 3.56-3.53 (m, 1H), 2.40-2.31 (m, 1H), 2.21-2.13 (m, 1H), 1.94-1.90 (m, 2H), 1.78-1.64 (m, 5H), 1.50-1.45 (m, 1H), 1.00-0.96 (m, 6H).

分子式: $C_{19}H_{26}N_6$ 精确质量: 338.22 LC-MS (Pos, *m/z*) =339.34$[M+H]^+$.

实施例49: 7-(((1*S*,3*S*)-3-氨基环戊基)氨基)-1-(环戊基氨基)-2,6-二氮杂萘-3-甲腈的合成（化合物49）

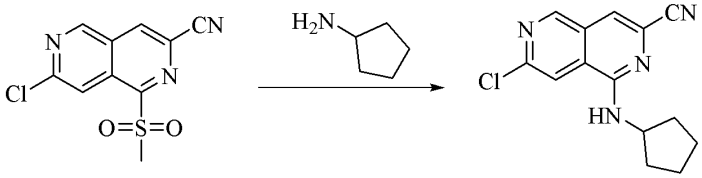


步骤1: 7-氯-1-(甲基磺酰基)-2,6-二氮杂萘-3-甲腈的合成



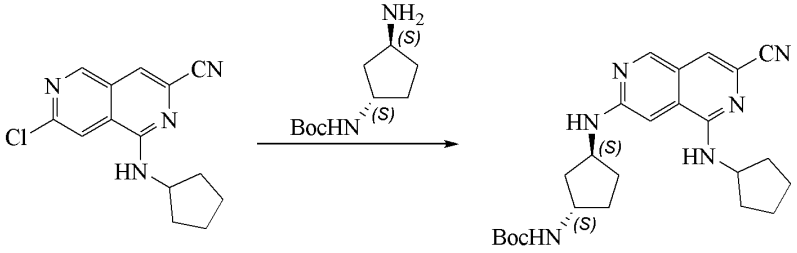
将7-氯-1-(甲硫基)-2,6-二氮杂萘-3-甲腈(1 g, 4.24 mmol, 1.0 eq.)溶于DCM(20 mL)，加入质量分数80%的间氯过氧苯甲酸(1.83 g, 8.48 mmol, 2.0 eq.)，室温反应0.5 h。TLC监测反应完全，反应液倒入水(10 mL)中，再用碳酸钠调pH值至8，分液，水相再用DCM(20 mL)萃取，有机相合并，干燥，浓缩，粗品再用(PE:EA=10:1, 20 mL)打浆，抽滤，滤饼烘干得产品(1.1 g, 收率: 97.3%)。

步骤2: 7-氯-1-(环戊基氨基)-2,6-二氮杂萘-3-甲腈的合成



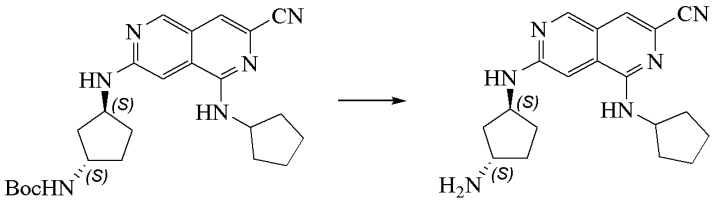
将7-氯-1-(甲基磺酰基)-2,6-二氮杂萘-3-甲腈(200 mg, 0.75 mmol, 1.0 eq.)、环戊胺(128 mg, 1.50 mmol, 2.0 eq.)和DIPEA(290 mg, 2.25 mmol, 3.0 eq.)溶于THF(5 mL)，40℃反应30 min。TLC监测反应完全，反应液倒入水(10 mL)中，用EA(10 mL×2)萃取，有机相干燥，浓缩得产品(200 mg, 收率: 98%)。

步骤3: ((1*S*,3*S*)-3-((7-氰基-5-(环戊基氨基)-2,6-萘啶-3-基)氨基)环戊基)氨基甲酸叔丁酯的合成



将7-氯-1-(环戊基氨基)-2,6-二氮杂萘-3-甲腈(200 mg, 0.73 mmol, 1.0 eq.)、((1*S*,3*S*)-3-氨基环戊基)氨基甲酸叔丁酯(176 mg, 0.88 mmol, 1.2eq.)、$Pd_2(dba)_3$(67 mg, 0.073 mmol, 0.1eq.)、BINAP(91 mg, 0.146 mmol, 0.2 eq.)和碳酸铯(476 mg, 1.46 mmol, 2.0 eq.)分散于1,4-二氧六环(5 mL)中，氮气保护下100℃反应19.5 h。TLC监测无原料剩余，反应液减压浓缩，粗品经硅胶柱层析纯化(PE:EA=2:1)得产品(160 mg, 收率: 50.3%)。

步骤4: 7-(((1*S*,3*S*)-3-氨基环戊基)氨基)-1-(环戊基氨基)-2,6-二氮杂萘-3-甲腈的合成

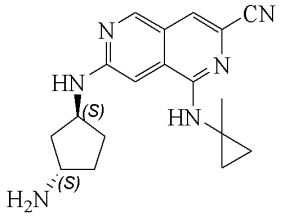


将((1*S*,3*S*)-3-((7-氰基-5-(环戊基氨基)-2,6-萘啶-3-基)氨基)环戊基)氨基甲酸叔丁酯(160 mg, 0.36 mmol, 1.0 eq.)溶于EA(4 mL)，滴加氯化氢的1,4-二氧六环溶液(4 mol/L, 2 mL)，室温反应3.5 h。LC-MS监测基本反应完全，反应液过滤，滤饼用水(5 mL)溶解，用碳酸钠调pH值至9，水相再用(MeOH:DCM=1:10, 10 mL×4)萃取，有机相干燥，浓缩，粗品经制备薄层色谱纯化(MeOH:DCM=1:5)得产品(13 mg, 收率: 10.7%)。

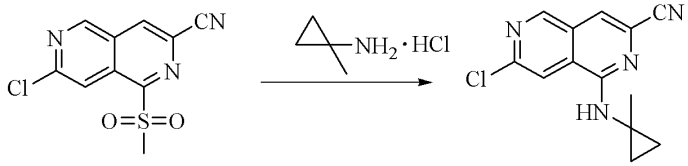
^{1}HNMR (400 MHz, MeOD) δ(ppm): 8.69 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.58-4.49 (m, 2H), 3.83-3.79 (t, 1H), 2.38-2.35 (m, 2H), 2.19-2.12 (m, 4H), 1.84-1.82 (t, 2H), 1.78-1.68 (m, 6H).

分子式:$C_{19}H_{24}N_6$ 精确质量: 336.21 LC-MS(Pos, *m/z*)=337.38$[M+H]^+$.

实施例50: 7-(((1*S*,3*S*)-3-氨基环戊基)氨基)-1-((1-甲基环丙基)氨基)-2,6-萘啶-3-甲腈的合成（化合物50）

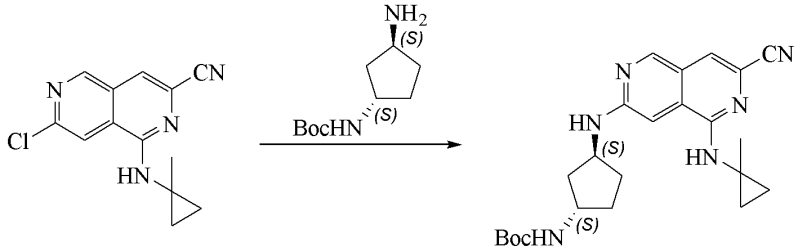


步骤1: 7-氯-1-((1-甲基环丙基)氨基)-2,6-萘啶-3-甲腈的合成



将7-氯-1-(甲基磺酰基)-2,6-二氮杂萘-3-甲腈(200 mg, 0.75 mmol, 1.0 eq.)、1-甲基环丙-1-胺盐酸盐(161 mg, 1.50 mmol, 2.0 eq.)和DIPEA(290 mg, 2.25 mmol, 3.0 eq.)分散于THF(5 mL)，80℃反应3 h。TLC监测反应完全，反应液倒入水(10 mL)，用EA(10 mL×2)萃取，有机相干燥，浓缩得产品(160 mg, 收率: 82.5%)。

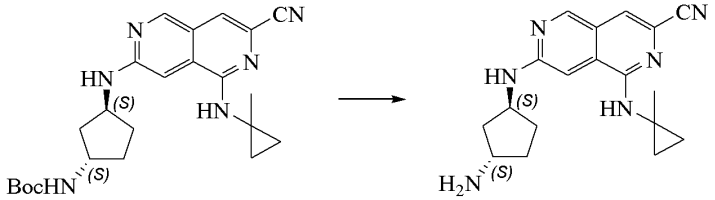
步骤2: ((1*S*,3*S*)-3-((7-氰基-5-((1-甲基环丙基)氨基)-萘啶-3-基)氨基)环戊基)氨基甲酸叔丁酯的合成



将7-氯-1-((1-甲基环丙基)氨基)-2,6-萘啶-3-甲腈(160 mg, 0.62 mmol, 1.0 eq.)、((1*S*,3*S*)-3-氨基环戊基)氨基甲酸叔丁酯(149 mg, 0.74 mmol, 1.2eq.)、$Pd_2(dba)_3$(57 mg, 0.062 mmol, 0.1eq.)、BINAP(77 mg, 0.124 mmol, 0.2 eq.)和碳酸铯(404 mg, 1.24 mmol, 2.0 eq.)分散于1,4-二氧六环(5 mL)中，氮气保护下100℃反应23 h。TLC监测反应完全，反应液减压浓缩，粗品经硅胶柱层析纯化(PE:EA=2:1)得产品(70 mg, 收率: 26.7%)。

步骤3: 7-(((1*S*,3*S*)-3-氨基环戊基)氨基)-1-((1-甲基环丙基)氨

基)-2,6-萘啶-3-甲腈的合成

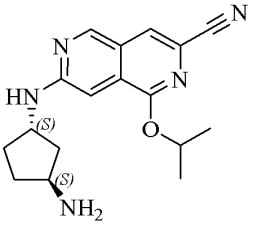


将((1*S*,3*S*)-3-((7-氰基-5-((1-甲基环丙基)氨基)-萘啶-3-基)氨基)环戊基)氨基甲酸叔丁酯(70 mg, 0.16 mmol, 1.0 eq.)溶于EA(2 mL)，滴加氯化氢的1,4-二氧六环溶液(4 mol/L, 1 mL)，室温反应18 h。LC-MS监测反应完全，反应液倒入水(5 mL)中，分液，保留水相，用碳酸钠调pH值至9，再用(MeOH:DCM=1:10, 10 mL×4)萃取，有机相干燥，浓缩，粗品经制备薄层色谱纯化(MeOH:DCM=1:5)得产品(20 mg, 收率: 38.4%)。

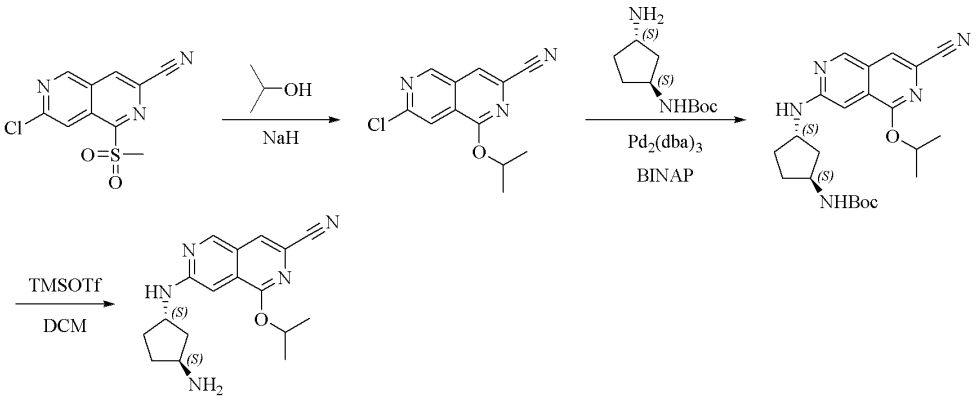
^{1}HNMR (400 MHz, MeOD) δ(ppm): 8.69 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.57-4.54 (t, 1H), 3.80-3.77 (t, 1H), 2.37-2.33 (m, 2H), 2.13-2.10 (t, 2H), 1.76-1.68 (m, 2H), 1.58 (s, 3H), 0.87 (s, 2H), 0.78 (s, 2H).

分子式:$C_{18}H_{22}N_6$ 精确质量: 322.19 LC-MS(Pos, *m/z*)=323.24$[M+H]^+$.

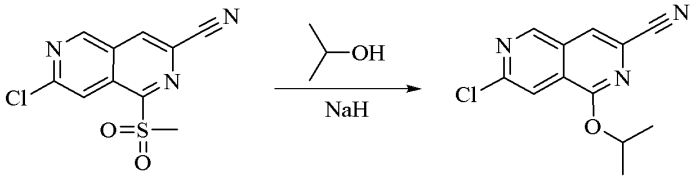
实施例51: 7-(((1*S*,3*S*)-3-氨基环戊基)氨基)-1-异丙氧基-2,6-萘啶-3-腈的合成（化合物51）



步骤:

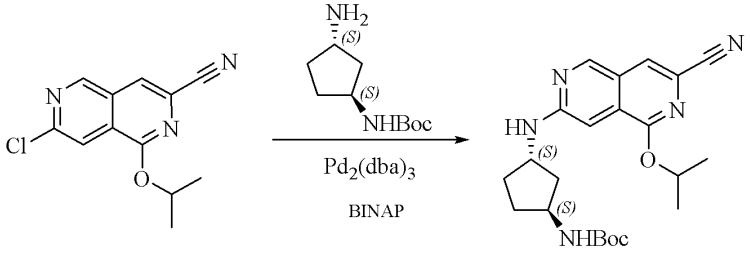


步骤1：7-氯-1-异丙氧基-2,6-萘啶-3-甲腈的合成



将质量分数60%的氢化钠(52.8 mg, 1.32 mmol, 1.1 eq)溶于异丙醇(10 mL)中，室温反应0.5 h，加7-氯-1-(甲基磺酰基)-2,6-萘啶-3-甲腈(300 mg, 1.12 mmol, 1.0 eq)的1,4-二氧六环溶液(5 mL)，加热至60℃反应1 h，TLC监测无原料，减压浓缩，加水(20 mL)，用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取，有机相合并，无水硫酸镁干燥，过滤，滤液减压浓缩得到产品(274 mg, 产率: 98.7%)。

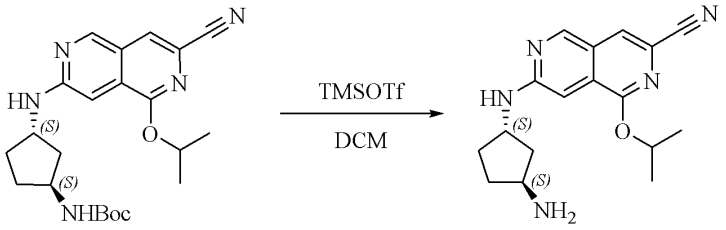
步骤2: ((1*S*,3*S*)-3-((7-氰基-5-异丙氧基-2,6-萘啶-3-基)氨基)环戊基)氨基甲酸叔丁酯的合成



7-氯-1-异丙氧基-2,6-萘啶-3-甲腈(270 mg, 1.09 mmol, 1.0 eq)、((1*S*,3*S*)-3-氨基环戊基)氨基甲酸叔丁酯(284.4 mg, 1.42 mmol, 1.2 eq)、$Pd_2(dba)_3$(146.5 mg, 0.16 mmol, 0.15 eq)、BINAP(199.3 mg, 0.32 mmol, 0.3 eq)和碳酸铯(889.5 mg, 2.73 mmol, 2.5 eq)加入1,4-二氧六环(20 mL)中，氮气保护下，封管加热至120℃反应17 h，TLC监测无原料，加水

(30 mL)，用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取，有机相合并，用0.2 mol/L盐酸水溶液(40 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，粗品经制备薄层色谱(EA:PE=1:3)纯化得到产品(105 mg, 产率: 23.4%)。

步骤3：7-(((1*S*,3*S*)-3-氨基环戊基)氨基)-1-异丙氧基-2,6-萘啶-3-腈的合成：

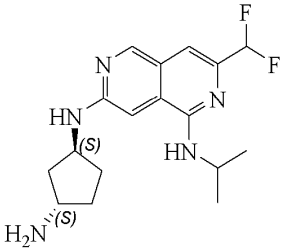


将((1*S*,3*S*)-3-((7-氰基-5-异丙氧基-2,6-萘啶-3-基)氨基)环戊基)氨基甲酸叔丁酯(105 mg, 0.25 mmol, 1.0 eq)溶于DCM(5 mL)中，冰水浴降温，加2,6-二甲基吡啶(401.8 mg, 3.75 mmol, 15.0 eq)和三氟甲磺酸三甲基硅酯(555.6 mg, 2.5 mmol, 10.0 eq)，保温0~5℃反应2 h，TLC监测无原料剩余，加水(30 mL)，用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取，有机相合并，依次用饱和碳酸钠水溶液(30 mL)和水(30 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，粗品经制备薄层色谱(MeOH:DCM=1:10)纯化得到产品(58 mg, 产率: 64.3 %)。

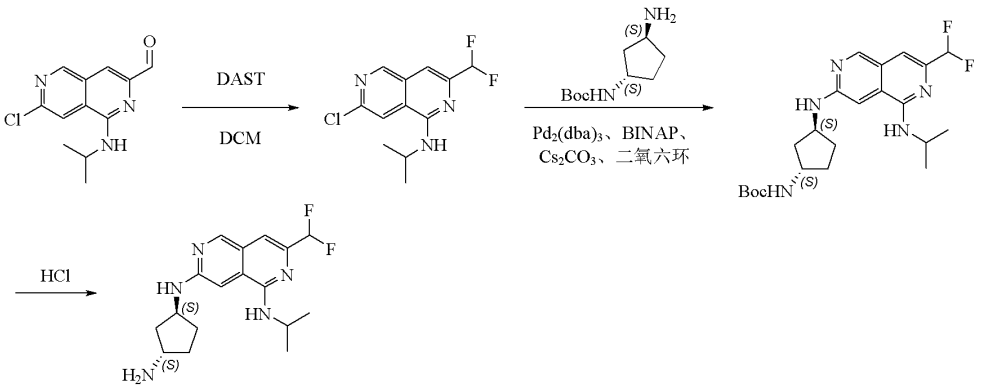
^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ(ppm): 8.86 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.54-5.48 (m, 1H), 4.40-4.37 (m, 1H), 3.57-3.54 (m, 1H), 2.35-2.83 (m, 1H), 2.20-2.14 (m, 1H), 1.96-1.92 (m, 2H), 1.65-1.61 (m, 1H), 1.59-1.50 (m, 1H), 1.47-1.45 (m, 6H).

分子式：$C_{17}H_{21}N_5O$ 精确质量：311.17 LC-MS (Pos, *m/z*) =312.27 $[M+H]^+$.

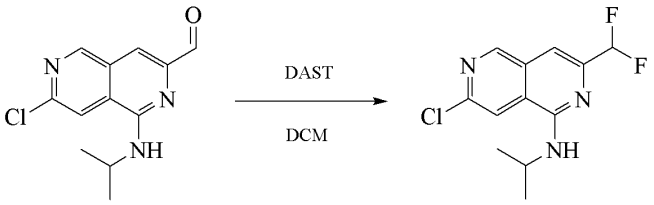
实施例52：N^7-((1*S*,3*S*)-3-氨基环戊基)-3-(二氟甲基)-N^1-异丙基-2,6-萘啶-1,7-二胺的合成（化合物52）



步骤：

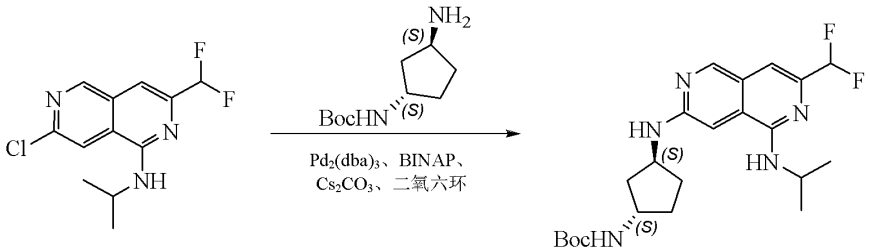


步骤1：7-氯-3-(二氟甲基)-*N*-异丙基-2,6-萘啶-1-胺的合成



将7-氯-1-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-甲醛(1 g, 4.0 mmol, 1.0 eq)溶于DCM(20 mL)中，冰水浴降温至0~5℃，滴加DAST(2.6 g, 16 mmol, 4.0 eq)，滴毕保温0~5℃反应2 h，自然升至室温反应16 h，TLC监测有原料剩余，加水 (20 mL)，加碳酸钠调pH=8左右，分液，有机相保留，水相用DCM(20 mL×2)萃取，有机相合并，依次用水(20 mL)和盐水(20 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，粗品经硅胶柱层析(EA:PE=1:30)纯化得到产品(982 mg, 产率: 90.9%)。

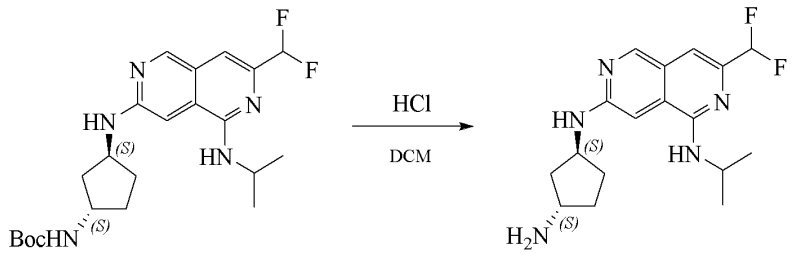
步骤2：((1*S*,3*S*)-3-((7-(二氟甲基)-5-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-基)氨基)环戊基)氨基甲酸叔丁酯的合成:



将7-氯-3-(二氟甲基)-*N*-异丙基-2,6-萘啶-1-胺(166 mg, 0.61 mmol, 1.0 eq)、((1*S*,3*S*)-3-氨基环戊基)氨基甲酸叔丁酯(146.2 mg, 0.73 mmol, 1.2 eq)、$Pd_2(dba)_3$ (82.4 mg, 0.09 mmol, 0.15 eq)、BINAP(112 mg, 0.18

mmol, 0.3 eq)和碳酸铯(498.5 mg, 1.53 mmol, 2.5 eq)加入1,4-二氧六环(10 mL)中，氮气保护下，封管加热至120℃反应17 h，TLC监测无原料，加水(10 mL)，用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取，有机相合并，用0.2 mol/L盐酸水溶液(30 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，粗品先经硅胶柱层析(EA:PE=1:10~1:2)纯化，再经制备薄层色谱(EA:PE=1:2)纯化得到产品 (93 mg, 产率: 35%)。

步骤3: N^7-((1*S*,3*S*)-3-氨基环戊基)-3-(二氟甲基)-N^1-异丙基-2,6-萘啶-1,7-二胺的合成:

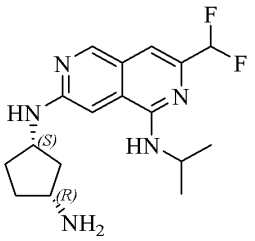


将((1*S*,3*S*)-3-((7-(二氟甲基)-5-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-基)氨基)环戊基)氨基甲酸叔丁酯(93 mg, 0.21 mmol, 1.0 eq)溶于DCM(3 mL)中，滴加10 mol/L氯化氢乙醇溶液(3 mL)，室温反应2 h，LC-MS监测无原料剩余，减压浓缩，加水(15 mL)，用DCM(15 mL×2)反萃，水相保留，加碳酸钠调pH=8左右，用二氯甲烷(15 mL×2)萃取，有机相合并，无水硫酸镁干燥，过滤，滤液减压浓缩，残余物用甲醇(1 mL)和水(5 mL)溶解，冻干得到产品(45 mg, 产率: 63.9%)。

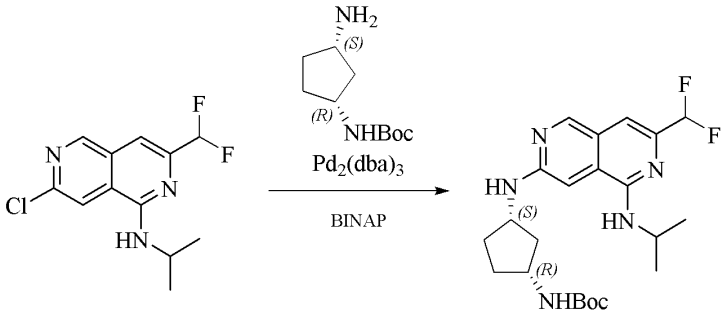
^{1}HNMR (400 MHz, MeOD) δ(ppm): 8.66 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.65-6.37 (s, 1H), 4.54-4.48 (m, 1H), 4.35-4.31 (m, 1H), 3.59-3.56 (m, 1H), 2.39-2.32 (m, 1H), 2.21-2.16 (m, 1H), 1.96-1.93 (m, 2H), 1.64-1.48 (m, 2H), 1.35-1.33 (m, 6H).

分子式: $C_{17}H_{23}F_2N_5$ 精确质量: 335.19 LC-MS (Pos, *m/z*) =336.20 $[M+H]^+$.

实施例53: N^7-((1*S*,3*R*)-3-氨基环戊基)-3-(二氟甲基)-N^1-异丙基-2,6-萘啶-1,7-二胺的合成（化合物53）

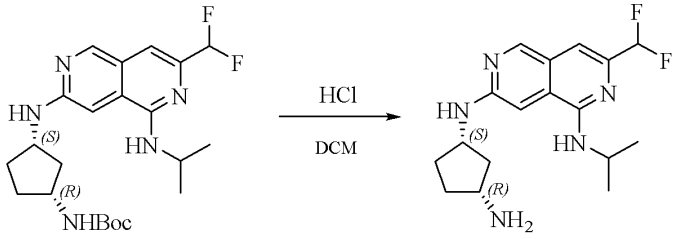


步骤1：((1*R*,3*S*)-3-((7-(二氟甲基)-5-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-基)氨基)环戊基)氨基甲酸叔丁酯的合成：



将7-氯-3-(二氟甲基)-*N*-异丙基-2,6-萘啶-1-胺(166 mg, 0.61 mmol, 1.0 eq)、((1*R*,3*S*)-3-氨基环戊基)氨基甲酸叔丁酯(146.2 mg, 0.73 mmol, 1.2 eq)、$Pd_2(dba)_3$ (82.4 mg, 0.09 mmol, 0.15 eq)、BINAP(112 mg, 0.18 mmol, 0.3 eq)和碳酸铯(498.5 mg, 1.53 mmol, 2.5 eq)加入1,4-二氧六环(15 mL)中，氮气保护下，封管加热至120℃反应20 h，TLC监测无原料，加水(30) mL，用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取，有机相合并，用0.2 mol/L盐酸水溶液(50 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，粗品经硅胶柱层析(EA:PE=1:5~1:2)纯化得到产品(100 mg, 产率: 37.6%)。

步骤2：N^7-((1*S*,3*R*)-3-氨基环戊基)-3-(二氟甲基)-N^1-异丙基-2,6-萘啶-1,7-二胺的合成：



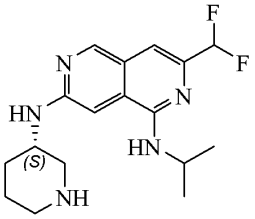
将((1*R*,3*S*)-3-((7-(二氟甲基)-5-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-基)氨基)环戊基)氨基甲酸叔丁酯(100 mg, 0.23 mmol, 1.0 eq)溶于DCM(2 mL)中，

滴加10 mol/L氯化氢乙醇溶液(2 mL)，室温反应1 h，TCL监测无原料剩余，减压浓缩，加水(30 mL)，用乙酸乙酯(30 mL×2)反萃，水相保留，加碳酸钠调pH=8左右，用DCM(30 mL×3)萃取，有机相合并，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，粗品经制备薄层色谱(MeOH:DCM=1:20)纯化得到产品(45 mg, 产率: 58.3%)。

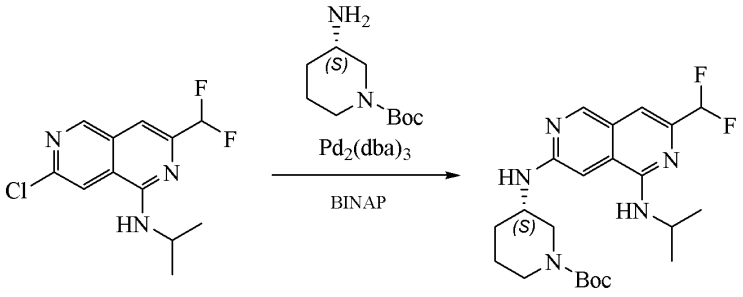
^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ(ppm): 8.68 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.65-6.37 (s, 1H), 4.53-4.50 (m, 1H), 4.26-4.22 (m, 1H), 3.62-3.59 (m, 1H), 2.69-2.63 (m, 1H), 2.23-2.14 (m, 2H), 1.83-1.81 (m, 2H), 1.58-1.51 (m, 1H), 1.35-1.33 (m, 6H).

分子式: $C_{17}H_{23}F_2N_5$ 精确质量: 335.19 LC-MS (Pos, *m/z*) =336.34$[M+H]^+$.

实施例54: (*S*)-3-(二氟甲基)-N^1-异丙基-N^7-(哌啶-3-基)-2,6-萘啶-1,7-二胺的合成（化合物54）



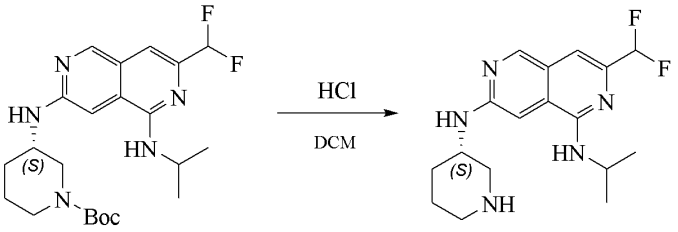
步骤1: (*S*)-3-((7-(二氟甲基)-5-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的合成:



将7-氯-3-(二氟甲基)-*N*-异丙基-2,6-萘啶-1-胺(150 mg, 0.55 mmol, 1.0 eq)、(*S*)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯(144.2 mg, 0.42 mmol, 1.3 eq)、$Pd_2(dba)_3$ (73.2 mg, 0.08 mmol, 0.15 eq)、BINAP(99.6 mg, 0.16 mmol, 0.3 eq)和碳酸铯(449.6 mg, 1.38mmol, 2.5 eq)加入1,4-二氧六环(15 mL)中，氮气保护下，封管加热至100℃反应18 h，TLC监测无原料，加水(30

mL)，用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取，有机相合并，用0.2 mol/L盐酸水溶液(50 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，粗品经硅胶柱层析(EA:PE=1:7~1:5)纯化得到产品(160 mg，产率: 66.8%)。

步骤2：(*S*)-3-(二氟甲基)-N^1-异丙基-N^7-(哌啶-3-基)-2,6-萘啶-1,7-二胺的合成:

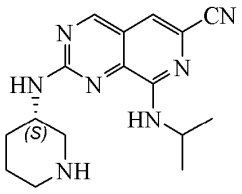


将(*S*)-3-((7-(二氟甲基)-5-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(160 mg, 0.36 mmol, 1.0 eq)溶于DCM(3 mL)中，滴加10 mol/L氯化氢乙醇溶液(3 mL)，室温反应1 h，TCL监测无原料剩余，减压浓缩，加水(20 mL)，用DCM(30 mL×2)反萃，水相保留，加碳酸钾调pH=8左右，用DCM(20 mL×3)萃取，有机相合并，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，粗品经制备薄层色谱(MeOH:DCM=1:10)纯化得到产品(106 mg，产率: 28.9%)。

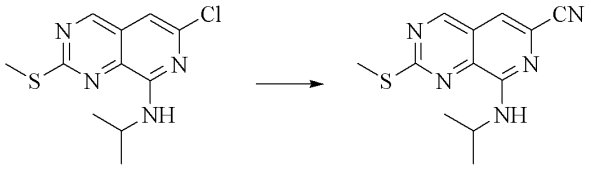
^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ(ppm): 8.78 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.66-6.38 (s, 1H), 4.52-4.49 (m, 1H), 4.29-4.26 (m, 1H), 3.64-3.60 (m, 1H), 3.37-3.36 (m, 1H), 3.10-2.97 (m, 2H), 2.20-2.11 (m, 2H), 1.95-1.92 (m, 1H), 1.78-1.75 (m, 1H), 1.35-1.33 (m, 6H).

分子式：$C_{17}H_{23}F_2N_5$ 精确质量：335.19 LC-MS (Pos, *m/z*) =336.40$[M+H]^+$.

实施例55: (*S*)-8-(异丙基氨基)-2-(哌啶-3-基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-腈的合成（化合物55）

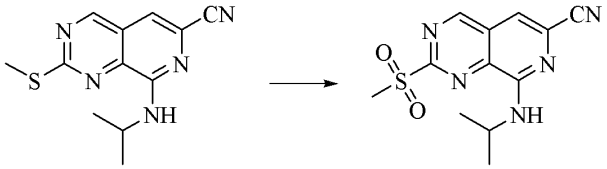


步骤1: 8-(异丙基氨基)-2-(甲硫基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈的合成



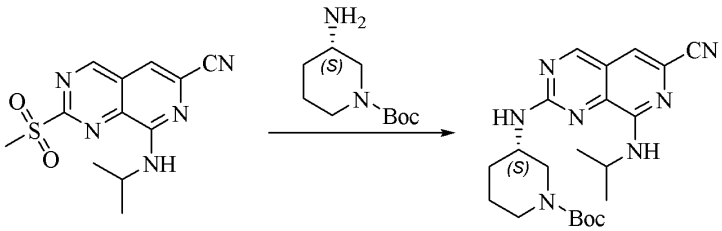
将6-氯-*N*-异丙基-2-(甲硫基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-8-胺(1.0 g, 3.72 mmol, 1.0 eq.)、氰化锌(437 mg, 3.72 mmol, 1.0 eq.)和四(三苯基磷)钯(647 mg, 0.56 mmol, 0.15 eq.)分散于DMA (10 mL)中，氮气保护下120℃反应17 h。TLC监测反应完全，反应液倒入水(20 mL)中，用MTBE(20 mL×2)萃取，有机相干燥，减压浓缩，粗品经硅胶柱层析纯化(PE:EA=20:1)得产品(400 mg, 收率: 41.4%)。

步骤2: 8-(异丙基氨基)-2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈的合成



将8-(异丙基氨基)-2-(甲硫基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈(400 mg, 1.54 mmol, 1.0 eq.)溶于DCM(20 mL)，室温加入质量分数80%的间氯过氧苯甲酸(664 mg, 3.08 mmol, 2.0 eq.)，室温反应30 min，TLC监测反应完全，向反应液中加入饱和碳酸钠水溶液(10 mL)，分液，水相用DCM(10 mL)萃取，有机相合并，干燥，浓缩，粗品用PE:MTBE=2:1(15 mL)打浆，抽滤，滤饼烘干得产品(360 mg, 收率: 80.4%)。

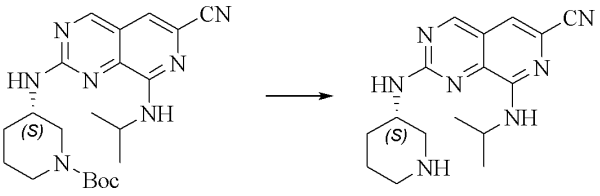
步骤3: (*S*)-3-((6-氰基-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成



将8-(异丙基氨基)-2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈(360 mg, 1.23 mmol, 1.0 eq.)和(*S*)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯(739 mg, 3.69 mmol, 3.0 eq.)溶于乙醇(8 mL)，80℃反应2 h。TLC监测反应完全，反应液浓缩，粗品经硅胶柱层析纯化(PE:EA=3:1)得产品(175 mg, 收率:

34.6%)。

步骤4: (*S*)-8-(异丙基氨基)-2-(哌啶-3-基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-腈的合成

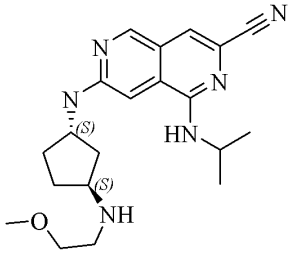


将(*S*)-3-((6-氰基-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(175 mg, 0.42 mmol, 1.0 eq.)溶于EA(2 mL)滴加氯化氢的1,4-二氧六环溶液(4 mol/L, 1 mL)，室温反应20 h。LC-MS监测基本反应完全，反应液倒入饱和碳酸钾水溶液(5 mL)中，用EA(10 mL×3)萃取，有机相干燥，浓缩，粗品经制备薄层色谱纯化(MeOH:DCM=1:10)得产品(76 mg, 收率: 58.4%)。

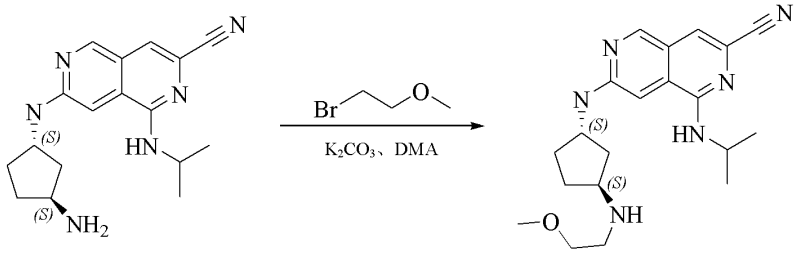
^{1}HNMR (400 MHz,MeOD) δ(ppm): 8.96 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.53-3.50 (t, 1H), 3.27-3.24 (d, 1H), 2.95-2.81 (m, 2H), 2.18-2.14 (m, 1H), 2.06-2.01 (m, 1H), 1.89-1.86 (d, 1H), 1.78-1.68 (m, 1H), 1.36-1.34 (d, 6H).

分子式:$C_{16}H_{21}N_7$ 精确质量: 311.19 LC-MS(Pos, *m/z*)=312.33$[M+H]^+$.

实施例56: 1-(异丙基氨基)-7-(((1*S*,3*S*)-3-((2-甲氧基乙基)氨基)环戊基)氨基)-2,6-萘啶-3-甲腈的合成（化合物56）



步骤:

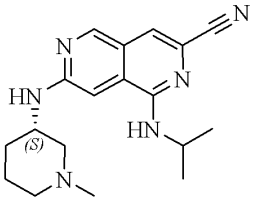


将7-(((1*S*,3*S*)-3-氨基环戊基)氨基)-1-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-甲腈(220 mg, 0.71 mmol, 1.0 eq)、1-溴-2-甲氧基乙烷(98.7 mg,0.71 mmol, 1.0 eq)和碳酸钾(98 mg, 0.71 mmol, 1.0 eq)加入DMA(3 mL)中，氮气保护下，加热至100℃反应20 h，TLC监测无原料，加水(20 mL)，用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取，有机相合并，用水(20 mL×2)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，粗品经制备薄层色谱(MeOH:DCM=1:20)纯化得到产品(20 mg, 产率: 7.6%)。

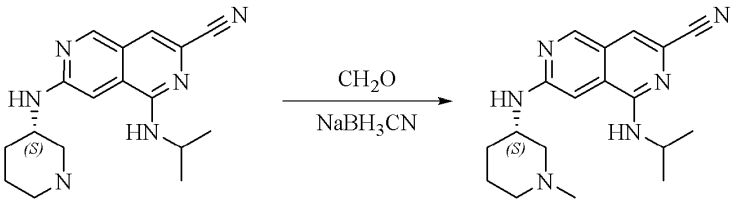
^{1}HNMR (400 MHz, DMSO) δ(ppm): 8.71(s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.33-4.26 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.07 (m, 2H), 2.19 (m, 2H), 2.07-1.96 (m, 2H), 1.60-1.58 (m, 2H), 1.23-1.21 (m, 7H).

分子式: $C_{20}H_{28}N_6O$ 精确质量: 368.23 LC-MS (Pos, *m/z*) =369.38 $[M+H]^+$.

实施例57: (*S*)-1-(异丙基氨基)-7-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)-2,6-萘啶-3-腈的合成（化合物57）



步骤:



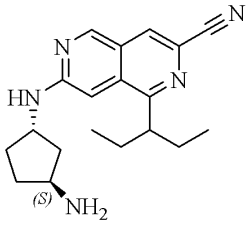
将(*S*)-1-(异丙基氨基)-7-(哌啶-3-基氨基)-2,6-萘啶-3-甲腈(108 mg, 0.35 mmol, 1.0 eq)溶于甲醇(3 mL)中，加乙酸(21 mg, 0.35 mmol, 1.0 eq)和质量分数37%甲醛水溶液(56.8 mg, 0.70 mmol, 2.0 eq)，室温反应1 h，

加氰基硼氢化钠(66 mg, 1.05 mmol, 3.0 eq)，室温反应1 h。TLC监测无原料，减压浓缩，加水(20 mL)，用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取，有机相合并，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，粗品经制备薄层色谱(MeOH:DCM=1:10)纯化得到产品(66 mg, 产率: 58.1%)。

^{1}HNMR (400 MHz, MeOD) δ(ppm): 8.72 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.47-4.44 (m, 1H), 4.27-4.24 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.28-3.26 (m, 1H), 2.87 (m, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.12-2.07 (m, 2H), 1.93-1.87 (m, 1H), 1.67-1.65 (m, 1H), 1.35-1.33 (m, 6H), 1.31 (m, 1H).

分子式: $C_{18}H_{24}N_6$ 精确质量: 324.21 LC-MS (Pos, *m/z*) =325.31 $[M+H]^+$.

实施例58: 7-(((1*S*,3*S*)-3-氨基环戊基)氨基)-1-(戊-3-基)- 2,6-萘啶-3-甲腈（化合物58）的合成

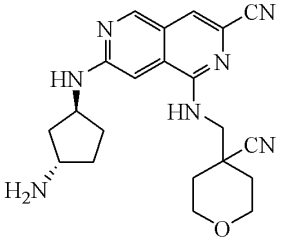


与实施例38相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ(ppm): 9.00 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.54-4.60 (m, 1H), 3.79-3.86 (m, 1H), 3.34-3.37 (m, 1H), 2.32-2.42 (m, 2H), 2.10-2.22 (m, 2H), 1.89-2.00 (m, 2H), 1.72-1.83 (m, 4H), 0.81-0.84 (t, 6H).

分子式:$C_{16}H_{25}N_5$ 精确质量: 323.21 LC-MS(Pos, *m/z*)=324.14 $[M+H]^+$

实施例60: 7-(((1S,3S)-3-氨基环戊基)氨基)-1-(((4-氰基四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)-2,6-萘啶-3-腈的合成（化合物60）

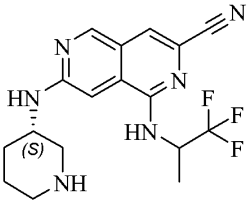


与实施例34相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

^{1}HNMR (400 MHz, MeOD) δ(ppm): 8.73 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.39-4.32 (t, 1H), 4.01-3.99 (d, 2H), 3.96-3.94 (t, 2H), 3.71-3.64 (m, 2H), 3.61-3.58 (t, 1H), 2.41-2.33 (m, 1H), 2.19-2.16 (m, 1H), 1.99-1.95 (m, 2H), 1.91-1.87 (m, 4H), 1.96-1.60 (m, 1H), 1.57-1.52 (m, 1H).

分子式:$C_{21}H_{25}N_7O$ 精确质量: 391.21 LC-MS(Pos, *m/z*)=392.15$[M+H]^+$.

实施例61: 7-(((*S*)-哌啶-3-基)氨基)-1-((1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)-2,6-萘啶-3-甲腈的合成（化合物61）

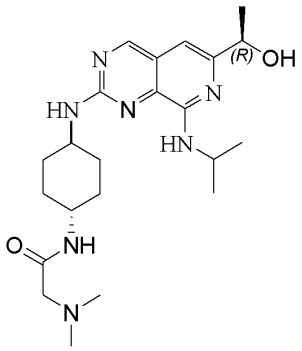


与实施例38相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

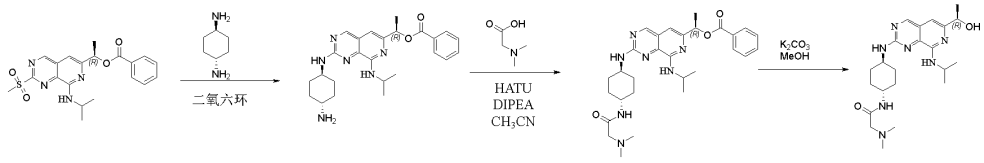
^{1}HNMR (400 MHz, MeOD) δ(ppm): 8.76 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.42-5.35 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 3.05-3.01 (m, 2H), 2.72-2.67 (m, 2H), 2.2.62-2.56 (m, 1H), 2.14-2.12 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.88-1.86 (m, 1H), 1.71-1.57 (m, 2H), 1.52-1.50 (d, 3H).

分子式: $C_{17}H_{19}F_3N_6$ 精确质量: 364.38 LC-MS (Pos, *m/z*) =365.31 $[M+H]^+$.

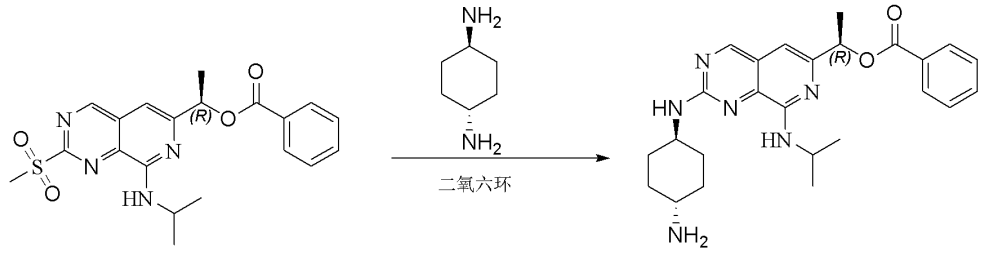
实施例63: 2-(二甲基氨基)-*N*-((1*R*,4*r*)-4-((6-((*R*)-1-羟基乙基)-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)氨基)环己基)乙酰胺（化合物63）的合成



步骤:

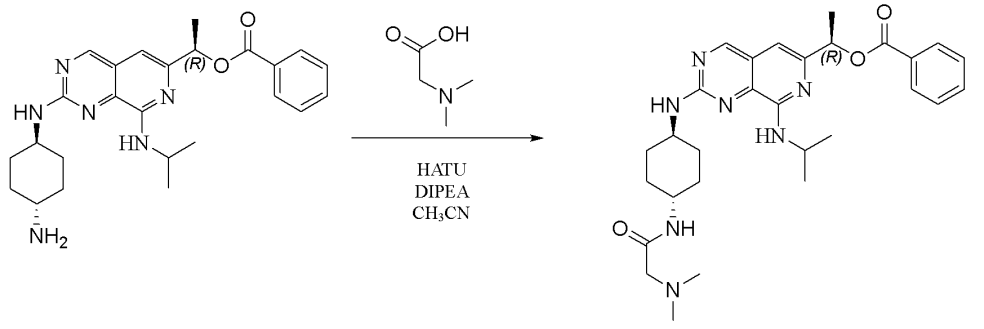


步骤1：(*R*)-1-(2-(((1*r*,4*R*)-4-氨基环己基)氨基)-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)苯甲酸乙酯的合成



将(*R*)-1-(8-(异丙基氨基)-2-(甲磺酰基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)苯甲酸乙酯（200mg，0.48mmol，1.0当量）溶于二氧六环（2mL）中，并向反应溶液加入反-环己烷-1,4-二胺（276mg，2.41mmol，5.0当量）并于100℃反应过夜。当没有物质剩余时，如通过LCMS所检测到的，向反应溶液加入水（10mL）并用乙酸乙酯（20mL×2）萃取。合并有机相，用无水硫酸钠干燥并过滤，将滤液减压浓缩得到粗产物，该粗产物经氨基柱层析纯化得到产物（199mg，产率：91.9%）。

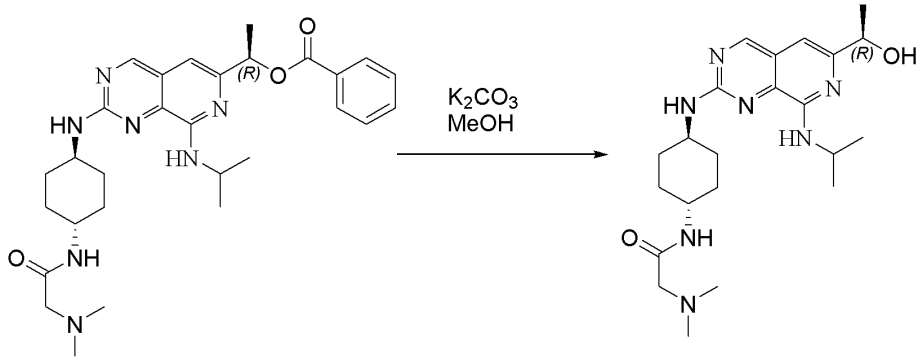
步骤2：(*R*)-1-(2-(((1*r*,4*R*)-4-(2-(二甲基氨基)乙酰氨基)环己基)氨基)-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)苯甲酸乙酯的合成



将(*R*)-1-(2-(((1*r*,4*R*)-4-氨基环己基)氨基)-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)苯甲酸乙酯（40mg，0.089mmol，1.0当量）和*N*,*N*-二甲基甘氨酸（10mg，0.099mmol，1.1当量）溶于CH_3CN（0.9mL）中，并且向反应溶液加入HATU（51mg，0.13mmol，1.5当量）和DIPEA

（45mg，0.45mmol，5.0当量）。将混合物室温搅拌过夜。当没有物质剩余时，如通过LCMS所检测到的，向反应溶液加入水（10mL）并用乙酸乙酯（20mL×3）萃取。合并有机相，用无水硫酸钠干燥并过滤，将滤液减压浓缩得到粗产物，该粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤。

步骤3：2-(二甲基氨基)-*N*-((1*R*,4*r*)-4-((6-((*R*)-1-羟基乙基)-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)氨基)环己基)乙酰胺的合成

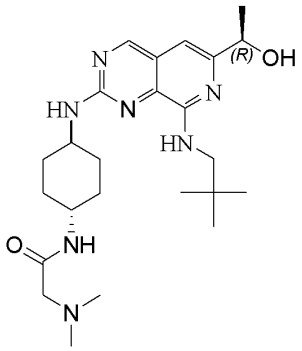


将(*R*)-1-(2-(((1*r*,4*R*)-4-(2-(二甲基氨基)乙酰胺)环己基)氨基)-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)苯甲酸乙酯（0.089mmol，1.0当量）溶于MeOH（0.9mL），然后向反应溶液加入K_2CO_3（62mg，0.45mmol，5.0当量）。将混合物室温搅拌3小时。当没有物质剩余时，如通过LCMS所检测到的，向反应溶液加入水（10mL）并用乙酸乙酯（20mL×3）萃取。合并有机相，用无水硫酸钠干燥并过滤，将滤液减压浓缩得到粗产物，该粗产物经HPLC纯化得到产物（16.9mg，产率：44.0%）。

^{1}H-NMR (DMSO) δ(ppm): 8.96 (br-s, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.30 (br-s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.24 (d, 1H), 5.05 (br-s, 1H), 4.54 (br-s, 1H), 4.17 (br-s, 1H), 3.77 (br-s, 1H), 3.57 (br-s, 1H), 2.80 (br-s, 2H), 2.16 (br-s, 6H), 1.94 (br-s, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.50-1.10 (m, 13H).

分子式：$C_{22}H_{35}N_7O_2$ 精确质量：429.29 LC-MS (Pos, *m/z*) =430.54 $[M+H]^+$。

实施例64：2-(二甲基氨基)-*N*-((1*R*,4*r*)-4-((6-((*R*)-1-羟基乙基)-8-(新戊基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)氨基)环己基)乙酰胺（化合物64）的合成

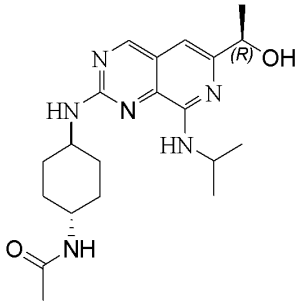


与实施例63相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

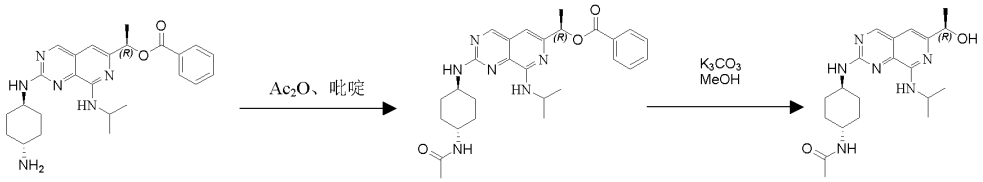
^{1}HNMR (400 MHz, DMSO) δ(ppm): 8.97 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.42 (br-s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.57 (t, 1H), 5.06 (d, 1H), 4.54 (t, 1H), 3.73 (s, 1H), 3.59 (s, 1H), 3.42-3.27 (m, 3H), 2.92 (s, 2H), 2.23 (s, 6H), 2.06 (s, 1H), 1.78 (s, 2H), 1.38-1.32 (m, 7H), 0.94 (s, 9H).

分子式：$C_{24}H_{39}N_7O_2$ 精确质量：457.32 LC-MS (Pos, *m/z*) =458.35 $[M+H]^+$。

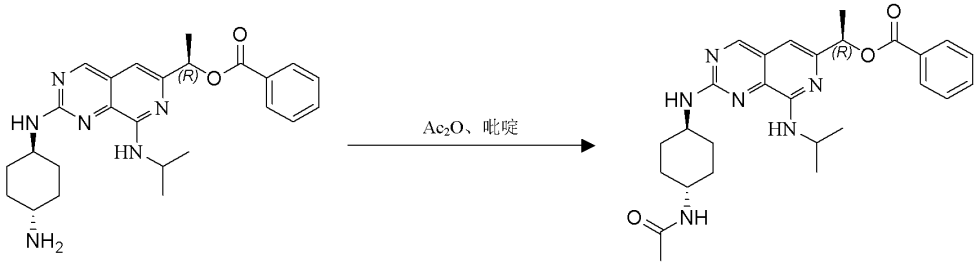
实施例65：*N*-((1*R*,4*r*)-4-((6-((*R*)-1-羟基乙基)-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)氨基)环己基)乙酰胺（化合物65）的合成



步骤：

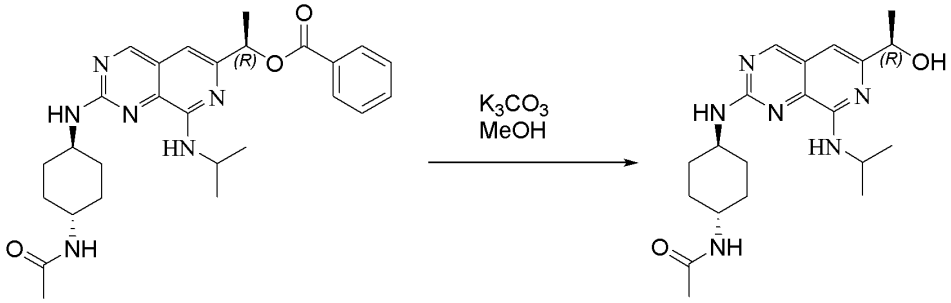


步骤1：(*R*)-1-(2-(((1*r*,4*R*)-4-乙酰氨基环己基)氨基)-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)苯甲酸乙酯的合成



将(*R*)-1-(2-(((1*r*,4*R*)-4-氨基环己基)氨基)-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)苯甲酸乙酯（250mg，0.56mmol，1.0当量）溶于吡啶（1.1mL）中。向反应溶液加入乙酸酐（0.105mL，1.11mmol，2.0当量）并且室温反应2小时。当没有物质剩余时，如通过LC-MS所检测到的，将反应溶液倒入水（10mL）中并用乙酸乙酯（30mL×2）萃取。合并有机相，用无水硫酸钠干燥并过滤。将滤液减压浓缩得到粗产物，该粗产物经硅胶柱层析纯化得到产物（265mg，产率：98.9%）。

步骤2：*N*-((1*R*,4*r*)-4-((6-((*R*)-1-羟基乙基)-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)氨基)环己基)乙酰胺的合成

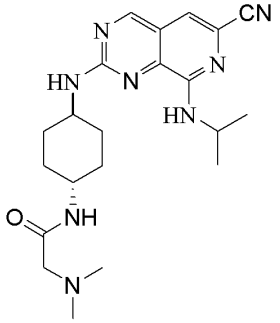


将(*R*)-1-(2-(((1*r*,4*R*)-4-乙酰氨基环己基)氨基)-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)苯甲酸乙酯(265mg,0.54mmol,1.0当量)溶于MeOH（10mL）中，然后向反应溶液加入K_2CO_3（300mg，2.17mmol，4.0当量）。将混合物室温搅拌6小时。当没有物质剩余时，如通过LCMS所检测到的，向反应溶液加入水（10mL）并减压浓缩。粗品用乙酸乙酯（40mL×2）萃取。合并有机相，用无水硫酸钠干燥并过滤，将滤液减压浓缩得到粗产物，该粗产物经硅胶柱层析纯化得到产物（178mg，产率：82.6%）。

^{1}H-NMR (DMSO) δ(ppm): 8.97 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.30 (br-s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.06 (br-s, 1H), 4.56 (d, 1H), 4.25-4.14 (m, 1H),

3.80 (br-s, 1H), 3.53-3.45 (m, 1H), 1.97 (br-s, 2H), 1.82 (d, 2H), 1.77 (s, 3H), 1.38-1.18 (m, 13H). 分子式：$C_{20}H_{30}N_6O_2$ 精确质量：386.24 LC-MS (Pos, *m/z*) = 387.25 $[M+H]^+$。

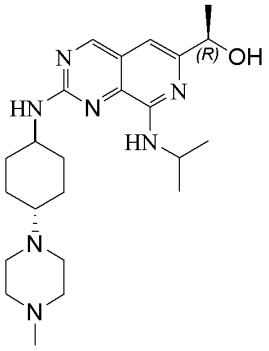
实施例66：*N*-((1*r*,4*r*)-4-((6-氰基-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)氨基)环己基)-2-(二甲基氨基)乙酰胺（化合物66）的合成



与实施例63相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。^{1}H-NMR (DMSO) δ(ppm): 8.99 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.72 (d, 1H), 4.19 (br-s, 1H), 3.88 (br-s, 1H), 3.59 (br-s, 1H), 2.85 (s, 2H), 2.20 (s, 6H), 2.00-1.73 (m, 4H), 1.47-1.35 (m, 4H), 1.27-1.20 (m, 6H).

分子式：$C_{21}H_{30}N_8O$ 精确质量：410.25 LC-MS (Pos, *m/z*) = 411.25 $[M+H]^+$。

实施例67：(*R*)-1-(8-(异丙基氨基)-2-(((1*r*,4*R*)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己基)氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)乙-1-醇（化合物67）的合成

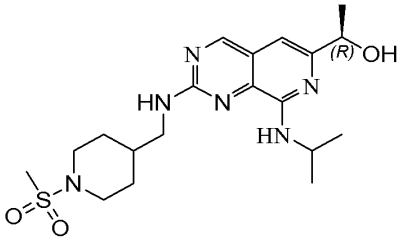


与实施例63相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

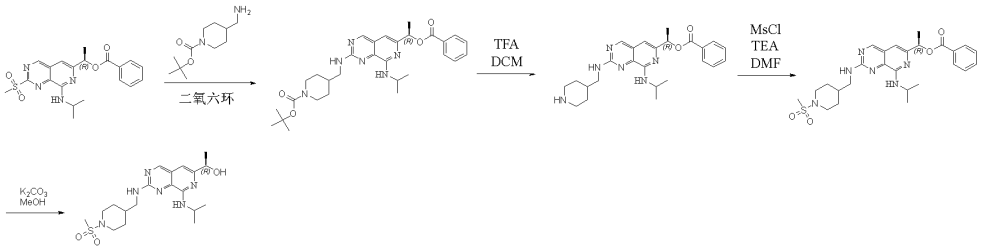
^{1}H-NMR (DMSO) δ(ppm): 8.97 (s, 1H), 7.28 (br-s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.28 (d, 2H), 5.06 (d, 1H), 4.52-4.60 (m, 1H), 4.16-4.27 (m, 1H), 3.75-3.77 (br-s, 1H), 2.49 (br-s, 4H), 2.30-2.34 (m, 5H), 2.21 (s, 3H), 2.13 (2H, br s), 1.83 (br-s, 2H), 1.27-1.37 (m, 7H), 1.15-1.24 (m, 6H).

分子式：$C_{23}H_{37}N_7O$ 精确质量：427.31 LC-MS (Pos, *m/z*) = 428.3 $[M+H]^+$。

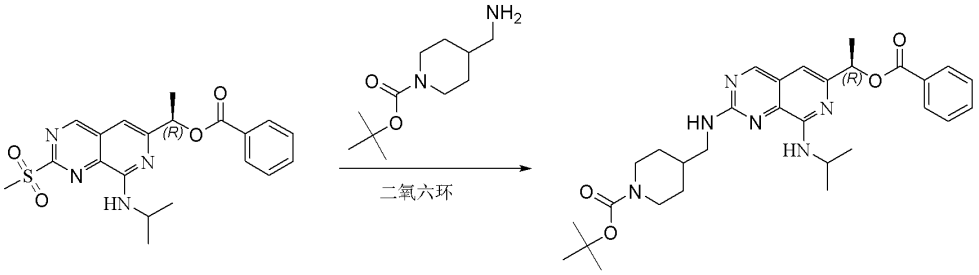
实施例68：(*R*)-1-(8-(异丙基氨基)-2-(((1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)甲基)氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)乙-1-醇（化合物68）的合成



步骤：

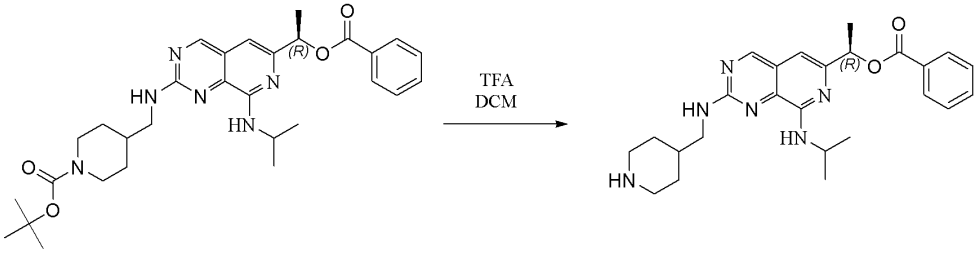


步骤1：(*R*)-4-(((6-(1-(苯甲酰氧基)乙基)-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)氨基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的合成



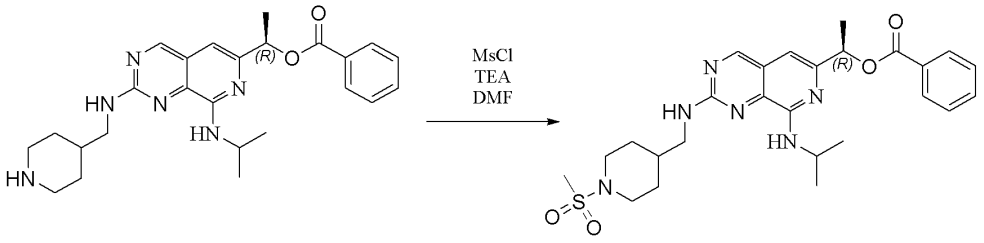
将(*R*)-1-(8-(异丙基氨基)-2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)苯甲酸乙酯（80mg，0.193mmol，1.0当量）溶于二氧六环（2mL）中，并向反应溶液加入4-(氨基甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯（124mg，0.579mmol，3.0当量）并且于100℃反应6小时。当没有物质剩余时，如通过LCMS所检测到的，向反应溶液加入水（10mL）并用乙酸乙酯（20mL×2）萃取。合并有机相，用无水硫酸钠干燥并过滤，将滤液减压浓缩得到粗产物，该粗产物经硅胶柱层析纯化得到产物（98mg，产率：92.5%）。

步骤2：(*R*)-1-(8-(异丙基氨基)-2-((哌啶-4-基甲基)氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)苯甲酸乙酯的合成



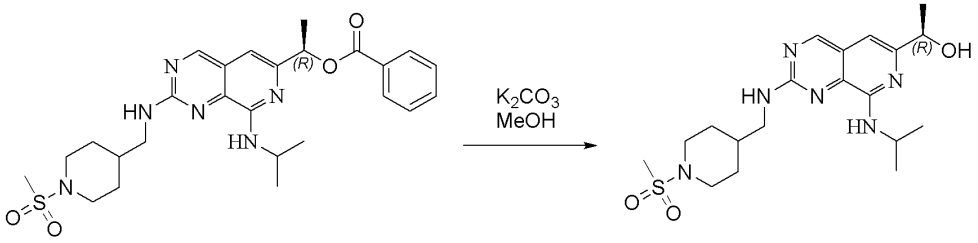
将(*R*)-4-(((6-(1-(苯甲酰氧基)乙基)-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)氨基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯（204mg，0.372mmol，1.0当量）溶于DCM（3mL）中。向反应溶液中滴加TFA（0.5mL）并且室温反应5小时。当没有物质剩余时，如通过LCMS所检测到的，将反应溶液减压浓缩得到粗产物，该粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤。

步骤3：(*R*)-1-(8-(异丙基氨基)-2-(((1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)甲基)氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)苯甲酸乙酯的合成



将(*R*)-1-(8-(异丙基氨基)-2-((哌啶-4-基甲基)氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)苯甲酸乙酯TFA盐（67mg，0.120mmol，1.0当量）溶于DMF（1mL）中，并向反应溶液加入MsCl（21mg，0.180mmol，1.5当量）和TEA（0.034mL，0.240mmol，2.0当量）并且室温反应2小时。当没有物质剩余时，如通过LCMS所检测到的，向反应溶液加入水（10mL）并用乙酸乙酯（20mL×2）萃取。合并有机相，用无水硫酸钠干燥并过滤，将滤液减压浓缩得到粗产物，该粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤。

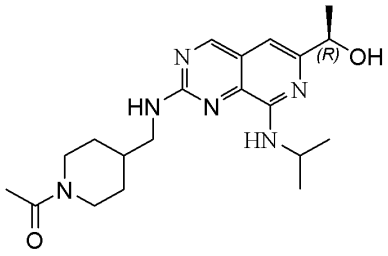
步骤4：(*R*)-1-(8-(异丙基氨基)-2-(((1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)甲基)氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)乙-1-醇的合成



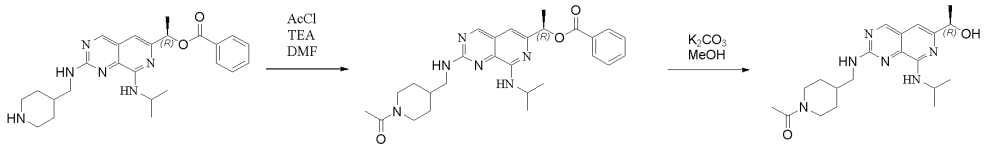
将(*R*)-1-(8-(异丙基氨基)-2-(((1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)甲基)氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)苯甲酸乙酯（0.120mmol，1.0当量）溶于MeOH（3mL）中，然后向反应溶液加入K_2CO_3（100mg，0.723mmol，6.0当量）。将混合物室温搅拌6小时。当没有物质剩余时，如通过LCMS所检测到的，向反应溶液加入水（10mL）并用乙酸乙酯（20mL×3）萃取。合并有机相，用无水硫酸钠干燥并过滤，将滤液减压浓缩得到粗产物，该粗产物经HPLC纯化得到产物（13.9mg，产率：27.4%）。

分子式：$C_{19}H_{30}N_6O_3S$ 精确质量：422.21 LC-MS (Pos, *m/z*) =423.1 $[M+H]^+$。

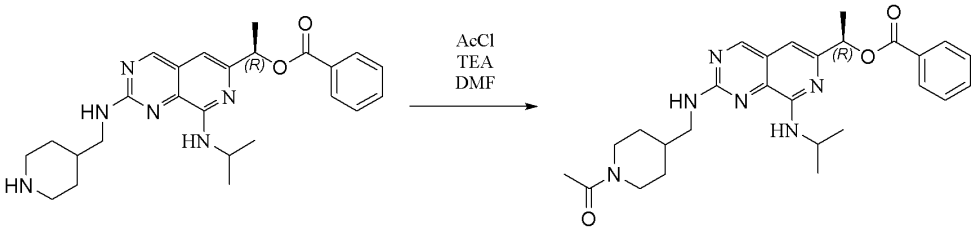
实施例69：(*R*)-1-(4-(((6-(1-羟乙基)-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)乙-1-酮（化合物69）的合成



步骤：

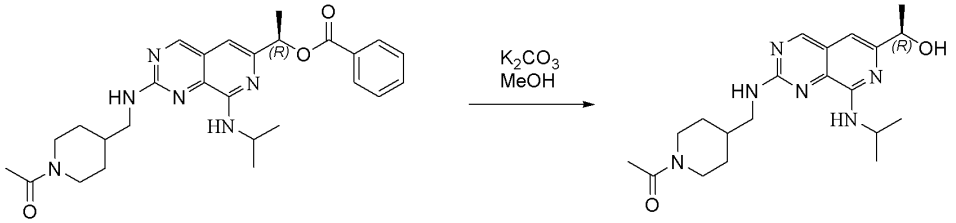


步骤1：(*R*)-1-(2-(((1-乙酰基哌啶-4-基)甲基)氨基)-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)苯甲酸乙酯的合成



将(*R*)-1-(8-(异丙基氨基)-2-((哌啶-4-基甲基)氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)苯甲酸乙酯TFA盐（67mg，0.120mmol，1.0当量）溶于DMF（1mL）中，并向反应溶液加入AcCl（14mg，0.180mmol，1.5当量）和TEA（0.034mL，0.240mmol，2.0当量）并且室温反应1小时。当没有物质剩余时，如通过LCMS所检测到的，向反应溶液加入水（10mL）并用乙酸乙酯（20mL×2）萃取。合并有机相，用无水硫酸钠干燥并过滤，将滤液减压浓缩得到粗产物，该粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤。

步骤2：(*R*)-1-(4-(((6-(1-羟乙基)-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)乙-1-酮的合成



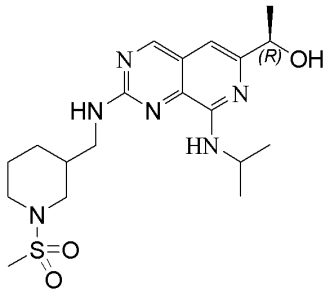
将(*R*)-1-(2-(((1-乙酰基哌啶-4-基)甲基)氨基)-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)苯甲酸乙酯（0.120mmol，1.0当量）溶于MeOH（3mL）中，然后向反应溶液加入K_2CO_3（100mg，0.723mmol，6.0当量）。将混合物室温搅拌6小时。当没有物质剩余时，如通过LCMS所检测到的，向反应溶液加入水（10mL）并用乙酸乙酯（20mL×3）萃取。合并有机相，用无水硫酸钠干燥并过滤，将滤液减压浓缩得到粗产物，该粗产物经HPLC纯化得到产物（35.2mg，产率：75.9%）。

^{1}H-NMR (DMSO) δ(ppm): 8.96 (s, 1H), 7.54 (br-s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.32 (d, 1H), 5.07 (d, 1H), 4.54-4.58 (m, 1H), 4.34 (d, 1H), 4.18-4.25 (m, 1H), 3.79 (d, 1H), 3.28-3.33 (m, 3H), 2.96 (t, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.68-1.90 (m, 3H), 1.34 (d, 3H), 1.04-1.25 (m, 8H).

分子式：$C_{20}H_{30}N_6O_2$ 精确质量：386.24 LC-MS (Pos, *m/z*)

=387.1 $[M+H]^+$。

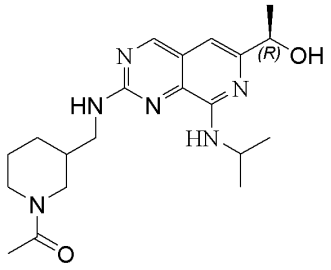
实施例70：(1*R*)-1-(8-(异丙基氨基)-2-(((1-(甲基磺酰基)哌啶-3-基)甲基)氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)乙-1-醇（化合物70）的合成



与实施例68相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。^{1}H-NMR (DMSO) δ(ppm): 8.98 (s, 1H), 7.60 (br-s, 1H), 7.17 (t, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.31 (d, 1H), 5.08 (br-s, 1H), 4.55 (br-s, 1H), 4.19-4.24 (m, 1H), 3.59 (d, 1H), 3.43 (d, 1H), 3.31-3.33 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.68 (t, 1H), 2.48-2.53 (m, 1H), 1.87-1.93 (m, 1H), 1.72-1.79 (m, 2H), 1.40-1.49 (m, 1H), 1.35 (d, 3H), 1.10-1.25 (m, 7H).

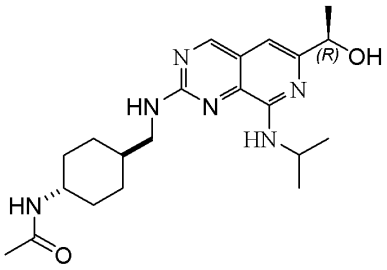
分子式：$C_{19}H_{30}N_6O_3S$ 精确质量：422.21 LC-MS (Pos, *m/z*) =423.1 $[M+H]^+$。

实施例71：1-(3-(((6-((*R*)-1-羟乙基)-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)乙-1-酮（化合物71）的合成



与实施例69相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。分子式：$C_{20}H_{30}N_6O_2$ 精确质量：386.24 LC-MS (Pos, *m/z*) =387.1 $[M+H]^+$。

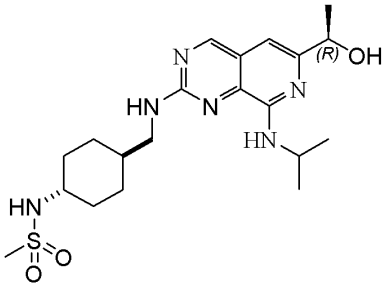
实施例72：*N*-((1*R*,4*r*)-4-(((6-((*R*)-1-羟基乙基)-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)氨基)甲基)环己基)乙酰胺（化合物72）的合成



与实施例69相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。^{1}H-NMR (DMSO) δ(ppm): 8.95 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.49 (br-s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.29 (d, 1H), 5.07 (d, 1H), 4.52-4.58 (m, 1H), 4.16-4.25 (m, 1H), 3.40-3.50 (m, 1H), 3.22 (t, 1H), 1.73-1.79 (m, 7H), 1.56-1.59 (m, 1H), 1.37 (d, 3H), 1.24 (d, 6H), 0.95-1.15 (m, 4H).

分子式：$C_{21}H_{32}N_6O_2$ 精确质量：400.26 LC-MS (Pos, *m/z*) =401.15 $[M+H]^+$。

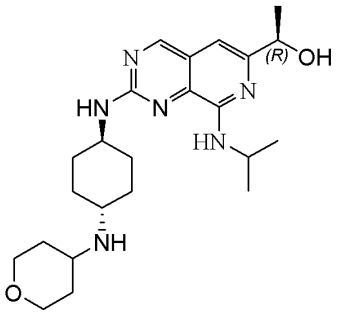
实施例73：*N*-((1*R*,4*r*)-4-(((6-((*R*)-1-羟基乙基)-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)氨基)甲基)环己基)甲磺酰胺（化合物73）的合成



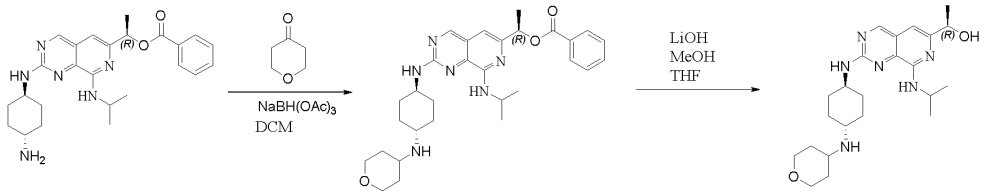
与实施例68相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。^{1}H-NMR (DMSO) δ(ppm): 8.95 (s, 1H), 7.48 (br-s, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.29 (d, 1H), 5.07 (d, 1H), 4.54-4.57 (m, 1H), 4.16-4.25 (m, 1H), 3.23 (t, 2H), 3.00-3.07 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 1.90 (br-d, 2H), 1.79 (br-d, 2H), 1.48-1.60 (m, 1H), 1.34 (d, 3H), 1.24 (d, 6H), 1.00-1.20 (m, 4H).

分子式：$C_{20}H_{32}N_6O_3S$ 精确质量：436.23 LC-MS (Pos, *m/z*) =437.15 $[M+H]^+$。

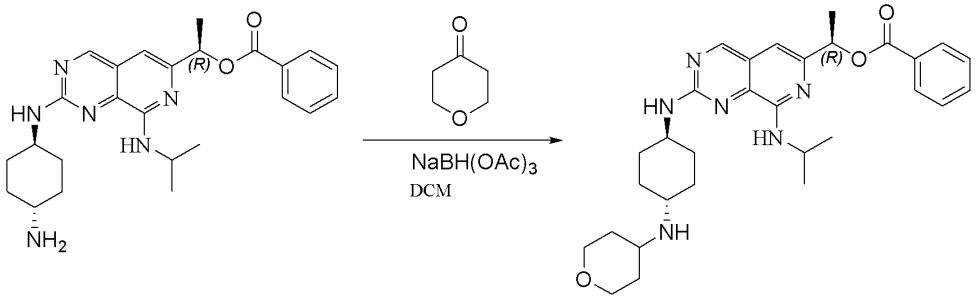
实施例74：(*R*)-1-(8-(异丙基氨基)-2-(((1*r*,4*R*)-4-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)氨基)环己基)氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)乙-1-醇（化合物74）的合成



步骤：

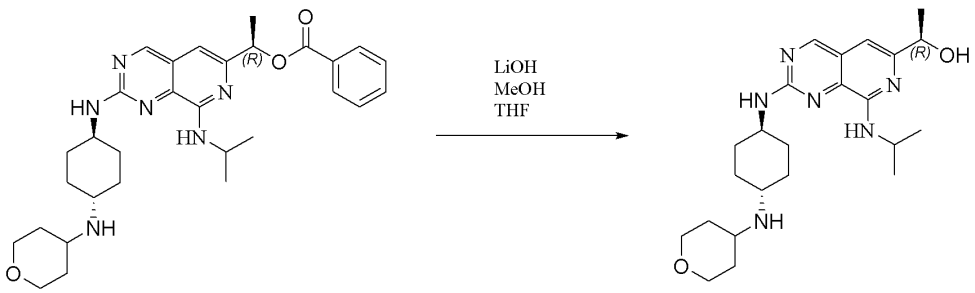


步骤1：(*R*)-1-(8-(异丙基氨基)-2-(((1*r*,4*R*)-4-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)氨基)环己基)氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)苯甲酸乙酯的合成



将(*R*)-1-(2-(((1*r*,4*R*)-4-氨基环己基)氨基)-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)苯甲酸乙酯（44.9mg，0.10mmol，1.0当量）和四氢吡喃-4-酮（12mg，0.120mmol，1.2当量）溶于DCM（1mL）中。将反应溶液室温搅拌30分钟之后，向反应溶液加入$NaBH(OAc)_3$（53mg，0.250mmol，2.5当量）并且室温反应3小时。当没有物质剩余时，如通过LCMS所检测到的，向反应溶液加入饱和$NaHCO_3$水溶液（5mL）并用乙酸乙酯（20mL×2）萃取。合并有机相，用无水硫酸钠干燥并过滤，将滤液减压浓缩得到粗产物，该粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤。

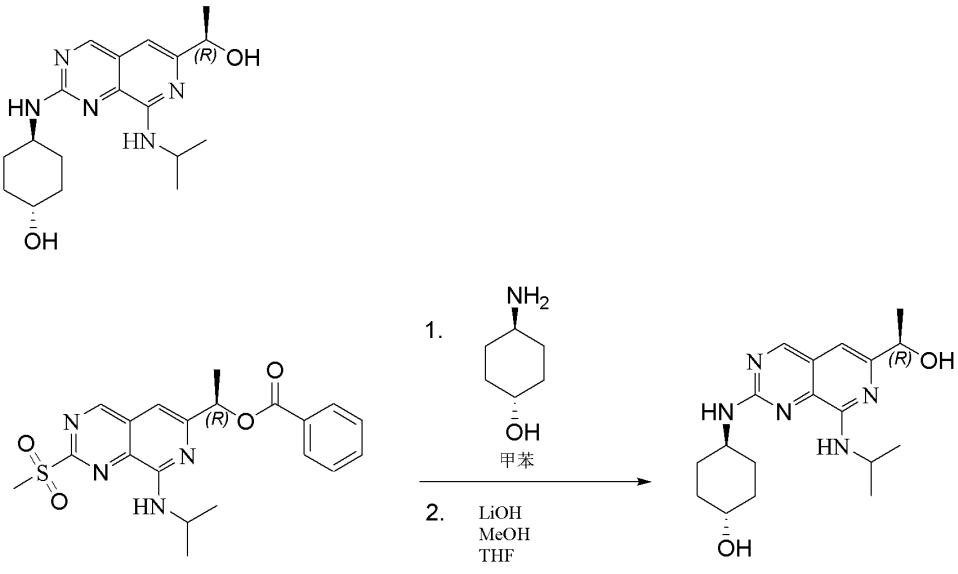
步骤2：(*R*)-1-(8-(异丙基氨基)-2-(((1*r*,4*R*)-4-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)氨基)环己基)氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)乙-1-醇的合成



(*R*)-1-(8-(异丙基氨基)-2-(((1*r*,4*R*)-4-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)氨基)环己基)氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)苯甲酸乙酯（0.10mmol，1.0当量）溶于MeOH（1mL）和THF（1mL）中，并且向反应溶液加入4M LiOH水溶液（0.075mL，0.30mmol，3.0当量）。将混合物室温搅拌3小时。当没有物质剩余时，如通过LCMS所检测到的，向反应溶液加入水（3mL）并用乙酸乙酯（30mL×2）萃取。合并有机相，用无水硫酸钠干燥并过滤，将滤液减压浓缩得到粗产物，该粗产物经HPLC纯化得到产物（17.5mg，产率：40.8%）。

分子式：$C_{23}H_{36}N_6O_2$ 精确质量：428.29 LC-MS (Pos, *m/z*) =429.4 $[M+H]^+$。

实施例75：(1*R*,4*r*)-4-((6-((*R*)-1-羟基乙基)-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)氨基)环己-1-醇（化合物75）的合成



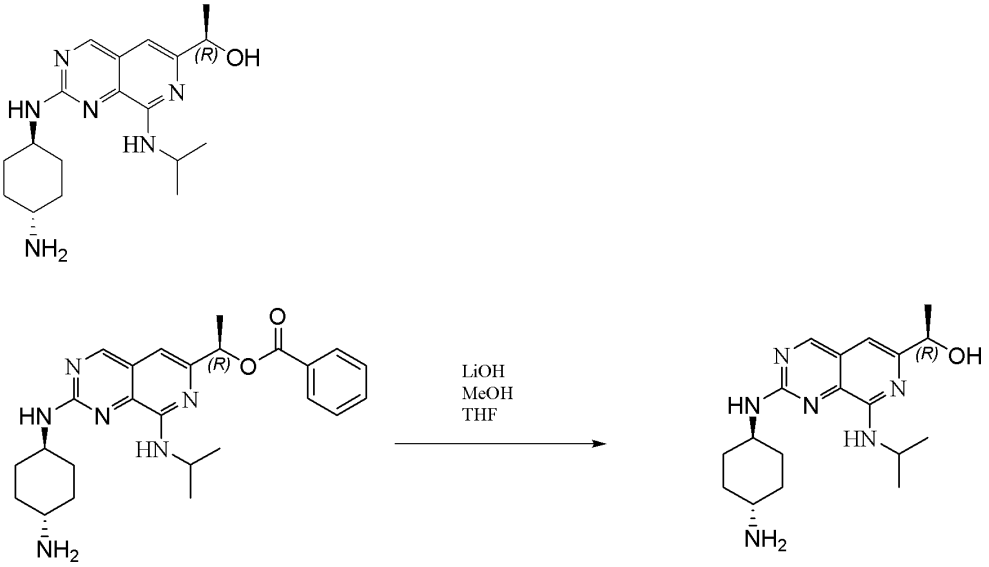
将(*R*)-1-(8-(异丙基氨基)-2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)苯甲酸乙酯（41mg，0.10mmol，1.0当量）溶于甲苯（0.5mL）中，并

向反应溶液加入4-氨基环己醇（46mg，0.40mmol，4.0当量）并且于120℃反应48小时。当没有物质剩余时，如通过LCMS所检测到的，将反应溶液冷却至室温并加入MeOH（0.5mL）、THF（0.5mL）和4M LiOH水溶液（0.10mL，0.40mmol，4.0当量）。将混合物室温搅拌过夜。当没有物质剩余时，如通过LCMS所检测到的，向反应溶液加入水（3mL）并用乙酸乙酯（30mL×2）萃取。合并有机相，用无水硫酸钠干燥并过滤，将滤液减压浓缩得到粗产物，该粗产物经HPLC纯化得到产物（5.7mg，产率：17%）。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ(ppm): 8.79 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.22 (d, 1H), 5.10 (d, 1H), 4.74 (q, 1H), 4.30-4.36 (m, 1H), 3.85-3.90 (m, 1H), 3.65-3.77 (m, 1H), 2.16-2.22 (m, 2H), 2.04-2.08 (m, 2H), 1.44-1.60 (m, 5H), 1.30-1.47 (m, 8H).

分子式：$C_{18}H_{27}N_5O_2$ 精确质量：345.22 LC-MS (Pos, *m/z*) =346.3 $[M+H]^+$。

实施例76：(*R*)-1-(2-(((1*r*,4*R*)-4-氨基环己基)氨基)-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)乙-1-醇（化合物76）的合成

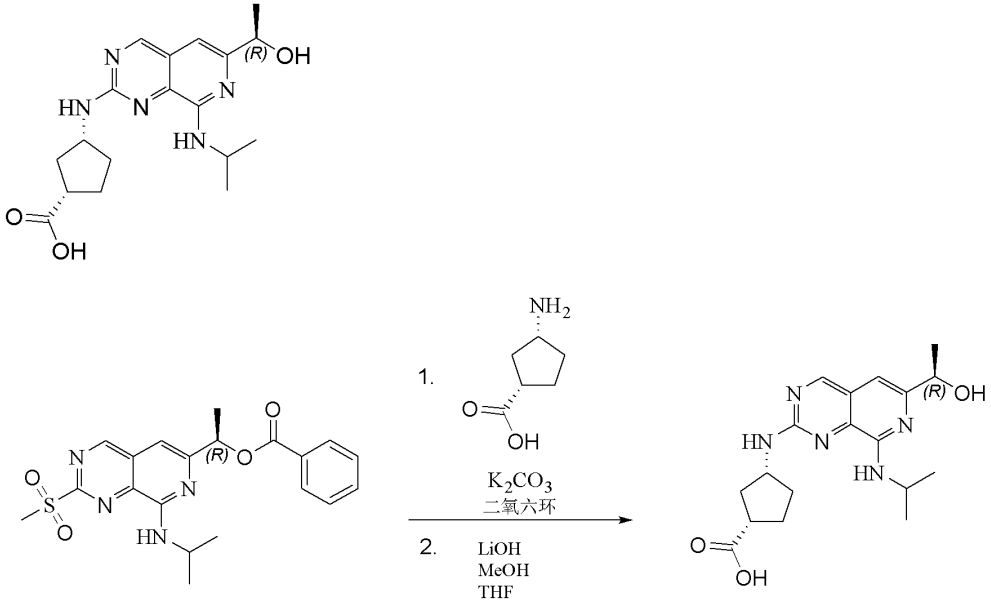


将(*R*)-1-(2-(((1*r*,4*R*)-4-氨基环己基)氨基)-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)苯甲酸乙酯（22mg，0.05mmol，1.0当量）溶于MeOH（0.3mL）和THF（0.3mL）中，然后向反应溶液加入4M LiOH水溶液（0.05mL，0.20mmol，4.0当量）。将混合物室温搅拌2小时。当没有

物质剩余时，如通过LCMS所检测到的，向反应溶液加入水（3mL）并用乙酸乙酯（30mL×2）萃取。合并有机相，用无水硫酸钠干燥并过滤，将滤液减压浓缩得到粗产物，该粗产物经HPLC纯化得到产物（8.3mg，产率：48%）。

分子式：$C_{18}H_{28}N_6O$ 精确质量：344.23 LC-MS (Pos, *m/z*) =345.3 $[M+H]^+$。

实施例77：(1*S*,3*R*)-3-((6-((*R*)-1-羟基乙基)-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)氨基)环戊烷-1-羧酸（化合物77）的合成

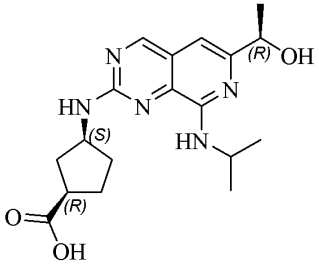


将(*R*)-1-(8-(异丙基氨基)-2-(甲磺酰基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)苯甲酸乙酯（41mg，0.10mmol，1.0当量）溶于二氧六环（0.5mL）中，并向反应溶液加入(1*S*,3*R*)-3-氨基环戊烷羧酸（26mg，0.20mmol，2.0当量）和K_2CO_3（55mg，0.40mmol，4.0当量）。将混合物于120℃反应48小时。当没有物质剩余时，如通过LCMS所检测到的，将反应溶液冷却至室温并加入MeOH（0.5mL）、THF（0.5mL）和4M LiOH水溶液（0.10mL，0.40mmol，4.0当量）。将混合物室温搅拌过夜。当没有物质剩余时，如通过LCMS所检测到的，反应溶液用4M HCl水溶液酸化并用乙酸乙酯和THF的混合物（40mL×2）萃取。合并有机相，用无水硫酸钠干燥并过滤，将滤液减压浓缩得到粗产物，该粗产物经HPLC纯化得到产物（9.2mg，产率：20%）。

分子式：$C_{18}H_{25}N_5O_3$ 精确质量：359.20 LC-MS (Pos, *m/z*)

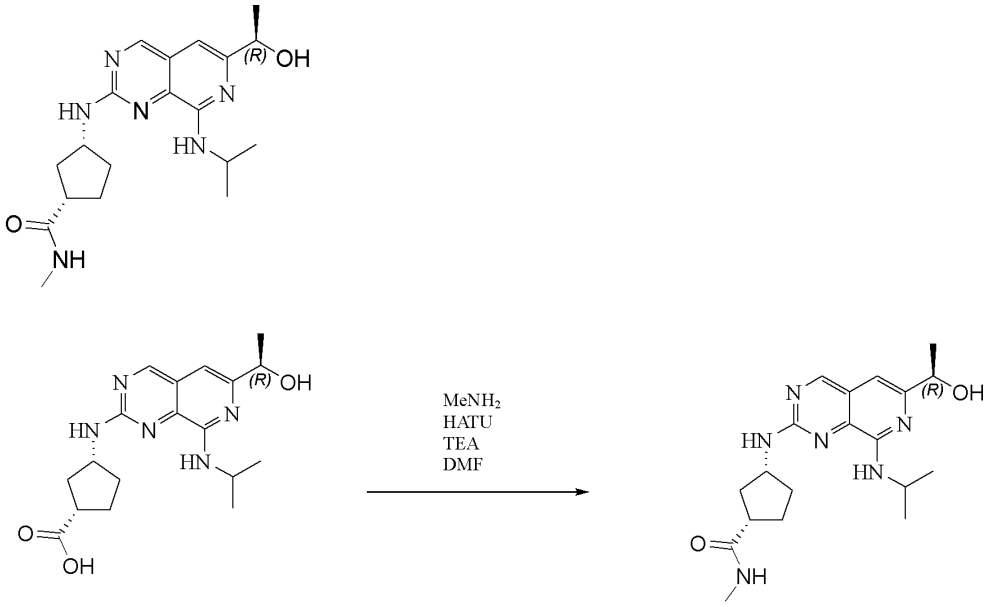
=360.2 $[M+H]^+$。

实施例78：(1*R*,3S)-3-((6-((*R*)-1-羟基乙基)-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)氨基)环戊烷-1-羧酸（化合物78）的合成



与实施例77相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。分子式：$C_{18}H_{25}N_5O_3$ 精确质量：359.20 LC-MS (Pos, *m/z*) =360.19 $[M+H]^+$。

实施例79：(1*S*,3*R*)-3-((6-((*R*)-1-羟基乙基)-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)氨基)-*N*-甲基环戊烷-1-甲酰胺（化合物79）的合成



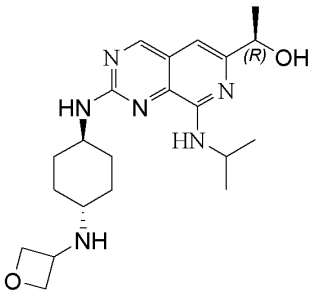
将(1*S*,3*R*)-3-((6-((*R*)-1-羟基乙基)-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)氨基)环戊烷-1-羧酸（8.5mg，0.024mmol，1.0当量）和甲胺（2.9mg，0.028mmol，1.2当量）溶于DMF（0.12mL）中，并且向反应溶液加入HATU（12mg，0.031mmol，1.3当量）和TEA（0.01mL，0.071mmol，3.0当量）。将混合物室温搅拌1小时。当没有物质剩余时，如通过LCMS所检测到的，向反应溶液加入水（3mL）并用乙酸乙酯（30mL×2）萃取。合并有机相，用无水硫酸钠干燥并过滤，将滤液减

压浓缩得到粗产物，该粗产物经HPLC纯化得到产物（7.1mg，产率：81%）。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ(ppm): 8.78 (s, 1H), 6.53 (br-s, 2H), 6.30 (s, 1H), 5.57 (s, 1H), 4.74 (d, 1H), 4.51 (d, 1H), 4.25-4.38 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.70-2.74 (m, 1H), 2.17-2.23 (m, 1H), 1.91-2.03 (m, 4H), 1.48 (d, 3H), 1.33 (d, 6H).

分子式：$C_{19}H_{28}N_6O_2$ 精确质量：372.23 LC-MS (Pos, *m/z*) =373.3 $[M+H]^+$。

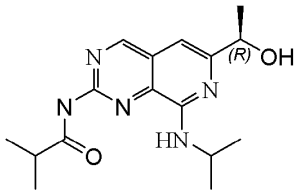
实施例80: (*R*)-1-(8-(异丙基氨基)-2-(((1*r*,4*R*)-4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)环己基)氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)乙-1-醇（化合物80）的合成



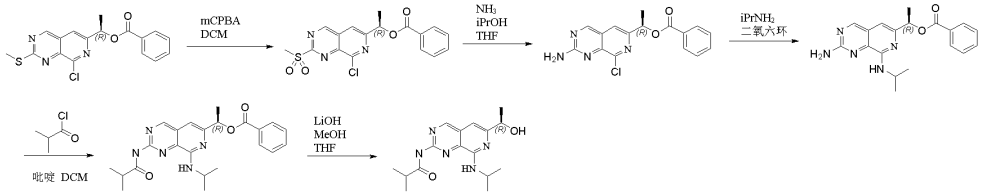
与实施例74相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ(ppm): 8.78 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.20 (d, 1H), 5.11 (d, 1H), 4.81-4.85 (m, 2H), 4.74 (q, 1H), 4.40-4.44 (m, 2H), 4.29-4.37 (m, 1H), 4.05-4.11 (m, 1H), 3.81-3.90 (m, 1H), 2.40-2.50 (m, 1H), 2.18-2.47 (m, 2H), 1.85-1.93 (m, 2H), 1.48 (d, 3H), 1.22-1.33 (m, 10H).

分子式：$C_{21}H_{32}N_6O_2$ 精确质量：400.26 LC-MS (Pos, *m/z*) =401.3 $[M+H]^+$。

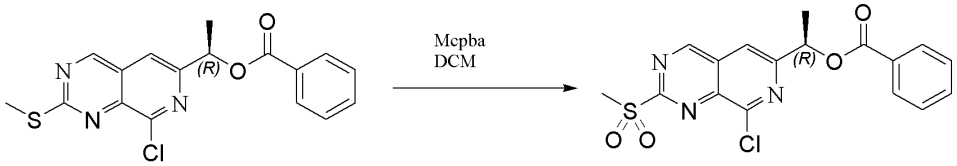
实施例81：(*R*)-*N*-(6-(1-羟基乙基)-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)异丁酰胺（化合物81）的合成



步骤：

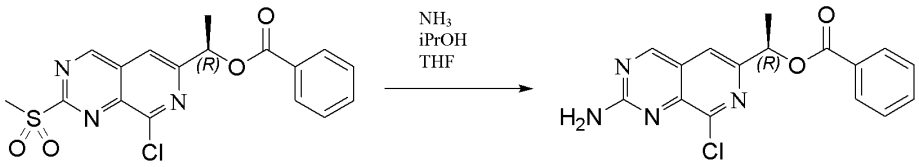


步骤1：(*R*)-1-(2-(((1-乙酰基哌啶-4-基)甲基)氨基)-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)苯甲酸乙酯的合成



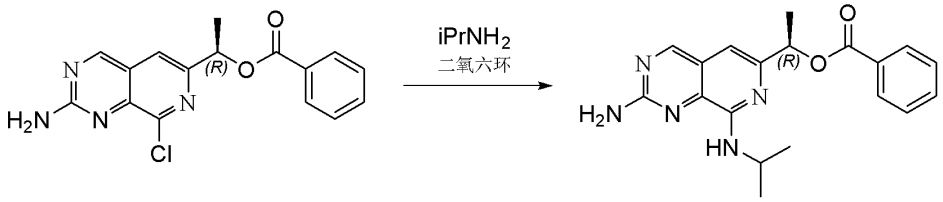
将(*R*)-1-(8-氯-2-(甲硫)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)苯甲酸乙酯（3000mg，8.33mmol，1.0当量）溶于DCM（83mL）中，并于0℃向反应溶液加入mCPBA（4317mg，17.5mmol，2.1当量）并室温反应过夜。当没有物质剩余时，如通过LCMS所检测到的，向反应溶液加入饱和$NaHCO_3$水溶液（100mL）并用DCM（150mL×2）萃取。合并有机相，用无水硫酸钠干燥并过滤，将滤液减压浓缩得到粗产物，该粗产物经硅胶柱层析纯化得到产物（2350mg，产率：71.9%）。

步骤2：(*R*)-1-(2-氨基-8-氯吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)苯甲酸乙酯的合成



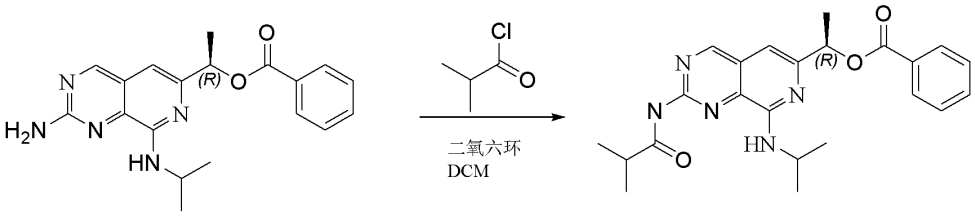
将(*R*)-1-(2-(((1-乙酰基哌啶-4-基)甲基)氨基)-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)苯甲酸乙酯（274mg，0.70mmol，1.0当量）溶于THF（83mL）中，然后向反应溶液加入2M NH_3的异丙醇溶液（0.39mL，0.77mmol，1.1当量）并室温反应过夜。当没有物质剩余时，如通过LCMS所检测到的，将反应溶液减压浓缩得到粗产物，该粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤。

步骤3：(*R*)-1-(2-氨基-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)苯甲酸乙酯的合成



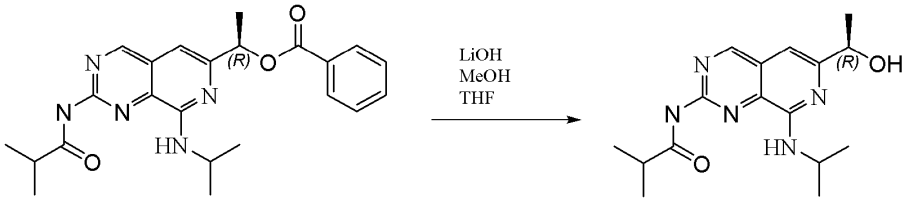
将(*R*)-1-(2-氨基-8-氯吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)苯甲酸乙酯（0.70mmol，1.0当量）溶于二氧六环（5mL）中，并向反应溶液加入丙-2-胺（1.0mL）并于120℃反应过夜。当没有物质剩余时，如通过LCMS所检测到的，将反应溶液减压浓缩得到粗产物，该粗产物经硅胶柱层析纯化得到产物（213mg，产率：86.6%）。

步骤4：(*R*)-1-(2-异丁酰胺-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)苯甲酸乙酯的合成



将(*R*)-1-(2-氨基-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)苯甲酸乙酯（24.6mg，0.070mmol，1.0当量）溶于DCM（0.7mL）中，并于0℃向反应溶液加入2-甲基丙酰氯（0.0089mL，0.084mmol，1.2当量）和吡啶（0.011mL，0.14mmol，2.0当量）并室温反应。当没有物质剩余时，如通过LCMS所检测到的，向反应溶液加入饱和$NaHCO_3$水溶液（2mL）并用乙酸乙酯（20mL×2）萃取。合并有机相，用无水硫酸钠干燥并过滤，将滤液减压浓缩得到粗产物，该粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤。

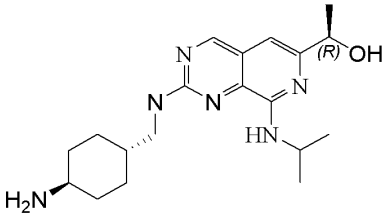
步骤5：(*R*)-*N*-(6-(1-羟基乙基)-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)异丁酰胺的合成



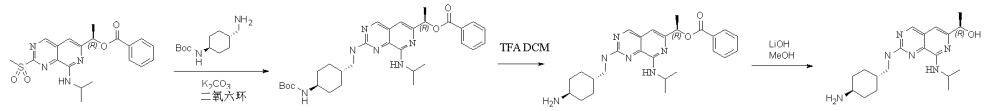
(*R*)-1-(2-异丁酰胺-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)苯甲酸乙酯（0.07mmol，1.0当量）溶于MeOH（0.7mL）和THF（0.7mL）中，然后向反应溶液加入4M LiOH水溶液（0.07mL，0.28mmol，4.0当量）。将混合物室温搅拌2小时。当没有物质剩余时，如通过LCMS所检测到的，将反应溶液减压浓缩得到粗产物，该粗产物经硅胶柱层析和HPLC纯化得到产物（3.9mg，产率：17%）。

分子式：$C_{16}H_{23}N_5O_2$ 精确质量：317.19 LC-MS (Pos, *m/z*) =318.2 $[M+H]^+$。

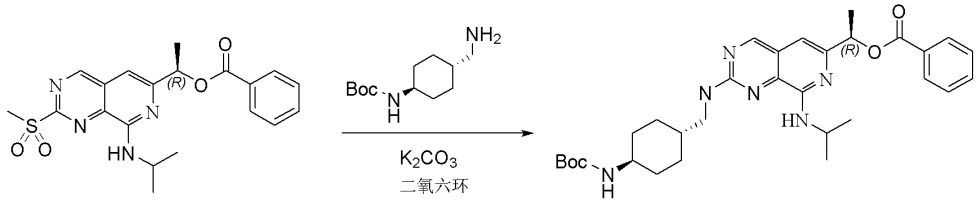
实施例82：(*R*)-1-(2-((((1*r*,4*R*)-4-氨基环己基)甲基)氨基)-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)乙-1-醇（化合物82）的合成



步骤：



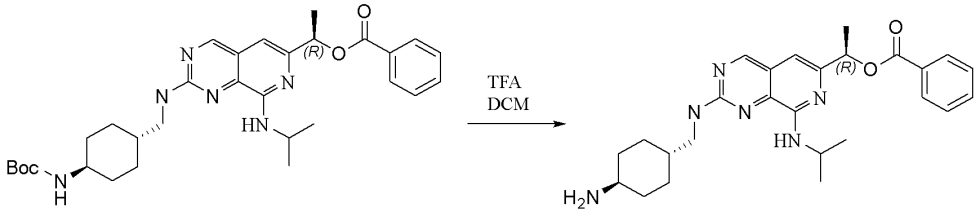
步骤1：(*R*)-1-(2-((((1*r*,4*R*)-4-((叔丁氧羰基)氨基)环己基)甲基)氨基)-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)苯甲酸乙酯的合成



将(*R*)-1-(8-(异丙基氨基)-2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)苯甲酸乙酯（750mg，1.81mmol，1.0当量）溶于二氧六环（5mL）中，并向反应溶液加入*N*-[4-(氨基甲基)环己基]氨基甲酸叔丁酯（830mg，3.64mmol，2.0当量）和K_2CO_3（500mg，3.64mmol，2.0当量）并且于100℃反应3小时。当没有物质剩余时，如通过LCMS所检测到的，向反应溶液加入水并用乙酸乙酯萃取两次。合并有机相，用无水硫酸钠干燥并过滤，将滤液减压浓缩得到粗产物，该粗产物经硅胶柱层析纯化

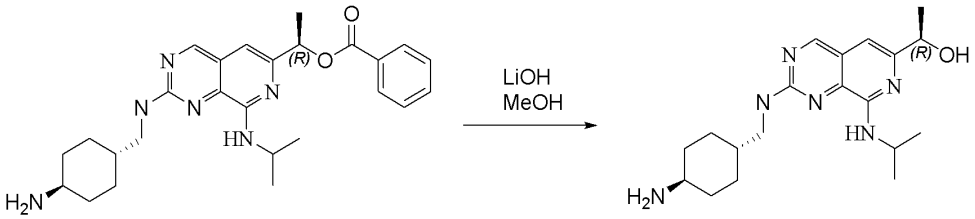
得到产物（694mg，产率：68.2%）。

步骤2：(*R*)-1-(2-((((1*r*,4*R*)-4-氨基环己基)甲基)氨基)-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)苯甲酸乙酯的合成



将(*R*)-1-(2-((((1*r*,4*R*)-4-((叔丁氧羰基)氨基)环己基)甲基)氨基)-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)苯甲酸乙酯（694mg，1.23mmol，1.0当量）溶于DCM（5mL）中。向反应溶液滴加TFA（1mL）并室温反应过夜。当没有物质剩余时，如通过LCMS所检测到的，将反应溶液减压浓缩得到粗产物，该粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤。

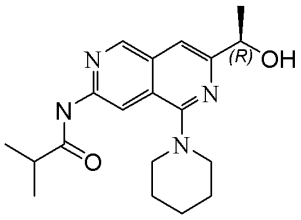
步骤3：(*R*)-1-(2-((((1*r*,4*R*)-4-氨基环己基)甲基)氨基)-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)乙-1-醇的合成



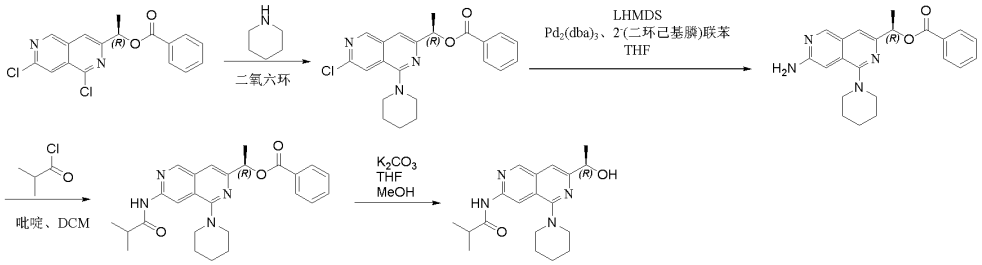
将(*R*)-1-(2-((((1*r*,4*R*)-4-氨基环己基)甲基)氨基)-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)苯甲酸乙酯（32mg，0.069mmol，1.0当量）溶于MeOH（2mL）中，然后向反应溶液加入4M LiOH水溶液（0.2mL，0.80mmol，12.0当量）。将混合物室温搅拌2小时。当没有物质剩余时，如通过LCMS所检测到的，将反应溶液减压浓缩得到粗产物，该粗产物经HPLC纯化得到产物（21mg，产率：84.7%）。

分子式：$C_{19}H_{30}N_6O$ 精确质量：358.25 LC-MS (Pos, *m/z*) =359.3 $[M+H]^+$。

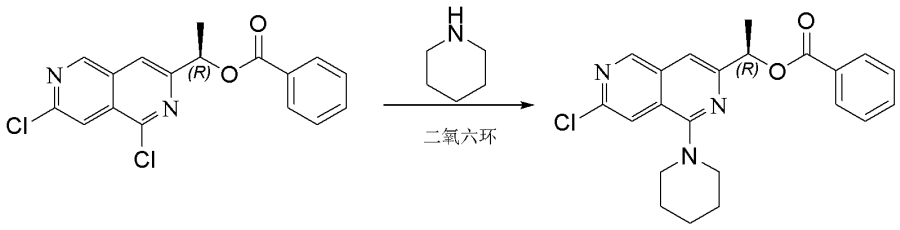
实施例83：(*R*)-*N*-(7-(1-羟基乙基)-5-(哌啶-1-基)-2,6-萘啶-3-基)异丁酰胺（化合物83）的合成



步骤：

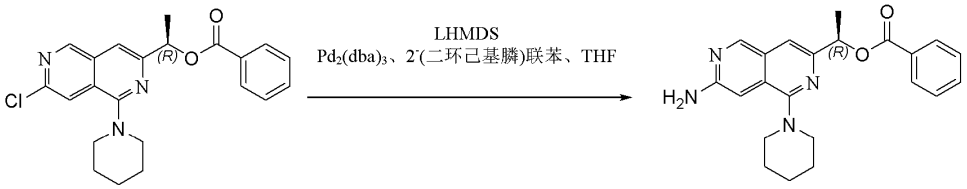


步骤1：(*R*)-1-(7-氯-1-(哌啶-1-基)-2,6-萘啶-3-基)苯甲酸乙酯的合成



将(*R*)-1-(1,7-二氯-2,6-萘啶-3-基)苯甲酸乙酯（278mg，0.80mmol，1.0当量）溶于二氧六环（5mL）中，并向反应溶液加入哌啶（0.5mL）并于100℃反应。当没有物质剩余时，如通过LCMS所检测到的，将反应溶液减压浓缩得到粗产物，该粗产物经硅胶柱层析纯化得到产物（308mg，产率：97.2%）。

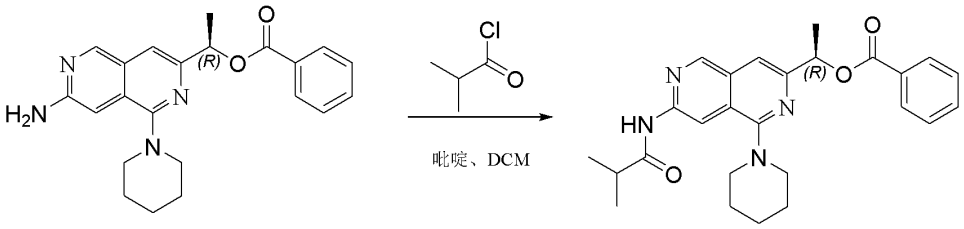
步骤2：(*R*)-1-(7-氨基-1-(哌啶-1-基)-2,6-萘啶-3-基)苯甲酸乙酯的合成



将(*R*)-1-(7-氯-1-(哌啶-1-基)-2,6-萘啶-3-基)苯甲酸乙酯（72.2mg，0.182mmol，1.0当量）溶于THF（0.9mL）中并向反应溶液加入$Pd_2(dba)_3$

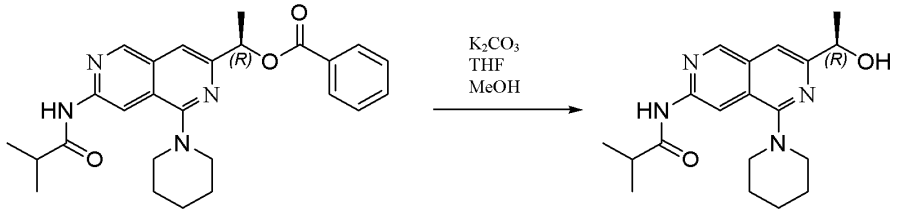
（12.8mg，0.018mmol，0.1当量）、2-(二环己基膦)联苯（12.8mg，0.037mmol，0.2当量）和1.3M LHMDS的THF溶液（0.17mL，0.22mmol，1.2当量）并于65℃反应。当没有物质剩余时，如通过LCMS所检测到的，向反应溶液加入1M HCl水溶液（0.2mL）并室温搅拌20分钟。向混合物加入水（5mL）并用乙酸乙酯（40mL×2）萃取。合并有机相，用无水硫酸钠干燥并过滤，将滤液减压浓缩得到粗产物，该粗产物经硅胶柱层析纯化得到产物（22mg，产率：32.2%）。

步骤3：(*R*)-1-(7-异丁酰胺-1-(哌啶-1-基)-2,6-萘啶-3-基)苯甲酸乙酯的合成



将(*R*)-1-(7-氨基-1-(哌啶-1-基)-2,6-萘啶-3-基)苯甲酸乙酯（22.2mg，0.059mmol，1.0当量）溶于DCM（0.59mL）中，并于0℃向反应溶液加入2-甲基丙酰氯（0.0075mL，0.071mmol，1.2当量）和吡啶（0.014mL，0.18mmol，3.0当量）并且室温反应1小时。当没有物质剩余时，如通过LCMS所检测到的，向反应溶液加入饱和NaHCO3水溶液（2mL）并用乙酸乙酯（20mL×2）萃取。合并有机相，用无水硫酸钠干燥并过滤，将滤液减压浓缩得到粗产物，该粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤。

步骤4：(*R*)-*N*-(7-(1-羟基乙基)-5-(哌啶-1-基)-2,6-萘啶-3-基)异丁酰胺的合成



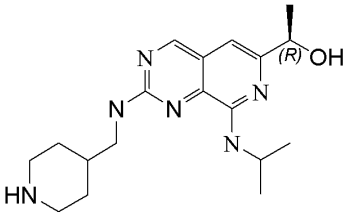
(*R*)-1-(7-异丁酰胺-1-(哌啶-1-基)-2,6-萘啶-3-基)苯甲酸乙酯（0.059mmol，1.0当量）溶于MeOH（0.59mL）和THF（0.59mL）中，

然后向反应溶液加入K_2CO_3（24.5mg，0.18mmol，3.0当量）。将混合物室温搅拌过夜。当没有物质剩余时，如通过LCMS所检测到的，使反应溶液通过过滤器并减压浓缩得到粗产物，该粗产物经HPLC纯化得到产物（15.2mg，产率：74.8%）。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ(ppm): 8.83 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.84-4.88 (m, 1H), 3.48-3.51 (m, 4H), 2.57-2.64 (m, 1H), 1.80-1.86 (m, 4H), 1.70-1.73 (m, 2H), 1.53 (d, 3H), 1.30 (d, 6H).

分子式：$C_{19}H_{26}N_4O_2$ 精确质量：342.21 LC-MS (Pos, *m/z*) =343.3 $[M+H]^+$。

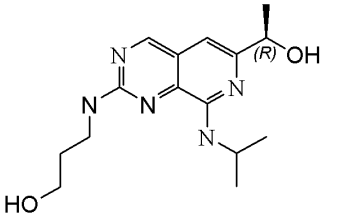
实施例84：(*R*)-1-(8-(异丙基氨基)-2-((哌啶-4-基甲基)氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)乙-1-醇（化合物84）的合成



与实施例82相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ(ppm): 8.76 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.22 (d, 1H), 5.45 (br-s, 1H), 4.72 (q, 1H), 4.28-4.37 (m, 1H), 3.37 (br-s, 2H), 3.08-3.11 (m, 2H), 2.58-2.65 (m, 2H), 1.44-1.49 (m, 3H), 1.47 (d, 3H), 1.22-1.36 (m, 8H).

分子式：$C_{18}H_{28}N_6O$ 精确质量：344.23 LC-MS (Pos, *m/z*) =345.3 $[M+H]^+$。

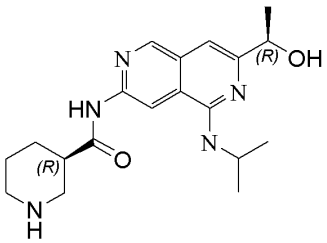
实施例85：(*R*)-3-((6-(1-羟基乙基)-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)氨基)丙-1-醇（化合物85）的合成



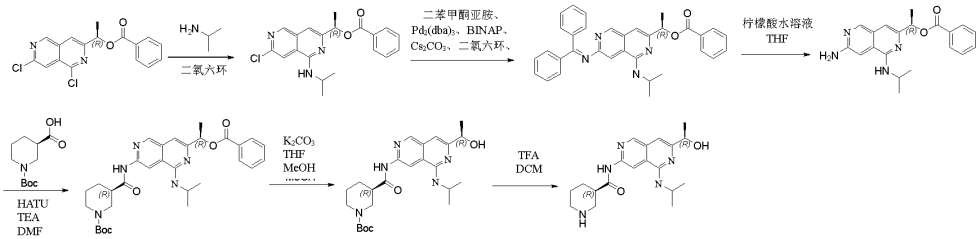
与实施例75相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ(ppm): 8.80 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.19 (br-s, 1H), 5.49 (br-s, 1H), 4.72-4.76 (m, 1H), 4.32-4.38 (m, 1H), 4.17 (br-s, 1H), 3.56-3.75 (m, 4H), 1.84-1.90 (m, 2H), 1.49 (d, 3H), 1.32 (d, 6H).

分子式：$C_{15}H_{23}N_5O_2$ 精确质量：305.19 LC-MS (Pos, *m/z*) =306.3 $[M+H]^+$。

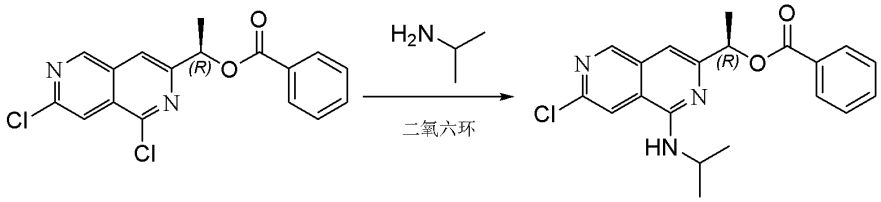
实施例86：(*R*)-*N*-(7-((*R*)-1-羟基乙基)-5-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-基)哌啶-3-甲酰胺（化合物86）的合成



步骤：

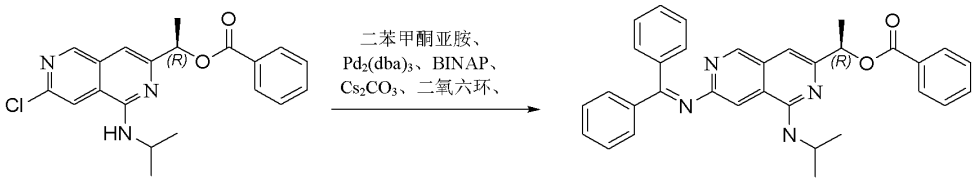


步骤1：(*R*)-1-(7-氯-1-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-基)苯甲酸乙酯的合成



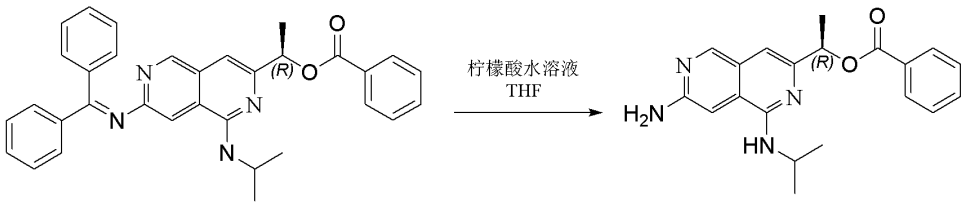
将(*R*)-1-(1,7-二氯-2,6-萘啶-3-基)苯甲酸乙酯（1000mg，2.88mmol，1.0当量）溶于二氧六环（7mL）中，并向反应溶液加入丙-2-胺（1.5mL）并于115℃反应过夜。当没有物质剩余时，如通过LCMS所检测到的，将反应溶液减压浓缩得到粗产物，该粗产物经硅胶柱层析纯化得到产物（952mg，产率：89.5%）。

步骤2：(*R*)-1-(7-((二苯基亚甲基)氨基)-1-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-基)苯甲酸乙酯的合成



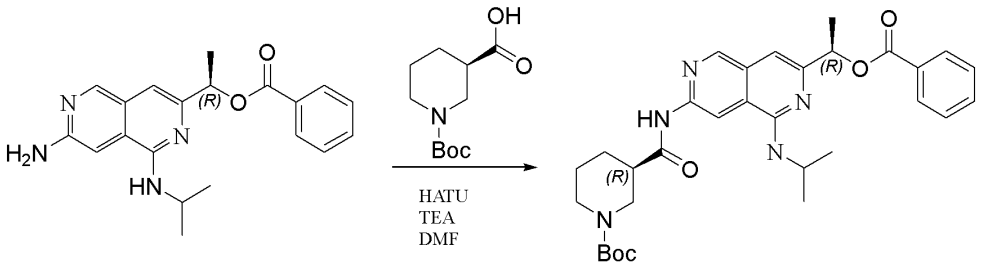
将(*R*)-1-(7-氯-1-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-基)苯甲酸乙酯（100mg，0.27mmol，1.0当量）、二苯甲酮亚胺（0.054mL，0.32mmol，1.2当量）溶于二氧六环(1.4mL)，并向反应溶液加入$Pd_2(dba)_3$(25mg、0.027mmol、0.1当量）、BINAP（34mg，0.054mmol，0.2当量）和碳酸铯（264mg，0.81mmol，3.0当量）。使混合物在氮气气氛下于120℃在密封管中反应过夜。当没有物质剩余时，如通过LCMS所检测到的，向反应溶液加入乙酸乙酯（80mL），搅拌5分钟并过滤，滤饼用乙酸乙酯淋洗，并将滤液减压浓缩得到粗产物，该粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤。

步骤3：(*R*)-1-(7-氨基-1-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-基)苯甲酸乙酯的合成



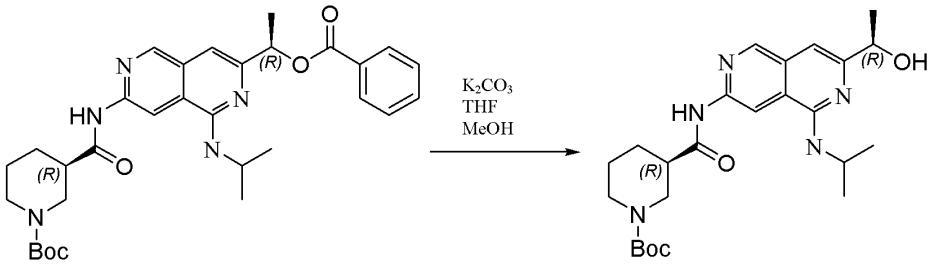
将(*R*)-1-(7-((二苯基亚甲基)氨基)-1-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-基)苯甲酸乙酯（0.27mmol，1.0当量）溶于THF（2.7mL）中。向反应溶液滴加2N柠檬酸水溶液（0.68mL）并室温反应过夜。当没有物质剩余时，如通过LCMS所检测到的，向反应溶液加入饱和$NaHCO_3$水溶液（2mL）并用乙酸乙酯（20mL×2）萃取。合并有机相，用无水硫酸钠干燥并过滤，将滤液减压浓缩得到粗产物，该粗产物经氨基柱层析纯化得到产物（43.2mg，产率：45.6%）。

步骤4：(*R*)-3-((7-((*R*)-1-(苯甲酰氧基)乙基)-5-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-基)氨基甲酰基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的合成



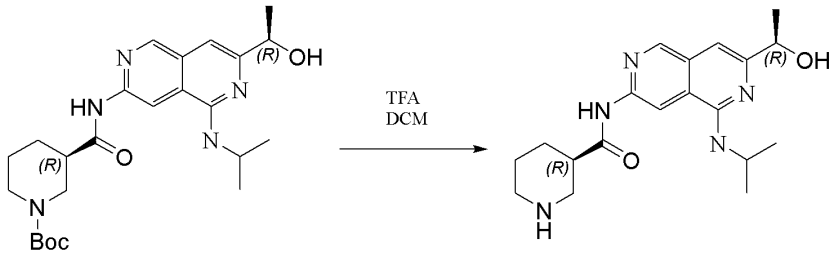
将(*R*)-1-(7-氨基-1-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-基)苯甲酸乙酯（43.2mg，0.123mmol，1.0当量）和(3*R*)-1-叔丁氧羰基哌啶-3-羧酸（34mg，0.148mmol，1.2当量）溶于DCM（0.6mL）中，并且向反应溶液加入HATU（56mg，0.15mmol，1.2当量）和TEA（0.026mL，0.19mmol，1.5当量）。将混合物室温搅拌过夜。当没有物质剩余时，如通过LCMS所检测到的，向反应溶液加入水（5mL）并用乙酸乙酯（20mL×2）萃取。合并有机相，用无水硫酸钠干燥并过滤，将滤液减压浓缩得到粗产物，该粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤。

步骤5：(*R*)-3-((7-((*R*)-1-羟基乙基)-5-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-基)氨基甲酰基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的合成



(*R*)-3-((7-((*R*)-1-(苯甲酰氧基)乙基)-5-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-基)氨基甲酰基)哌啶-1-羧酸叔丁酯（0.123mmol，1.0当量）溶于MeOH（2mL）和THF（2mL）中，然后向反应溶液加入K_2CO_3（100mg，0.723mmol，5.9当量）。将混合物室温搅拌过夜。当没有物质剩余时，如通过LCMS所检测到的，将反应溶液减压浓缩，加入水（5mL）并用乙酸乙酯（20mL×2）萃取。合并有机相，用盐水洗涤，用无水硫酸钠干燥并过滤，将滤液减压浓缩得到粗产物，该粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤。

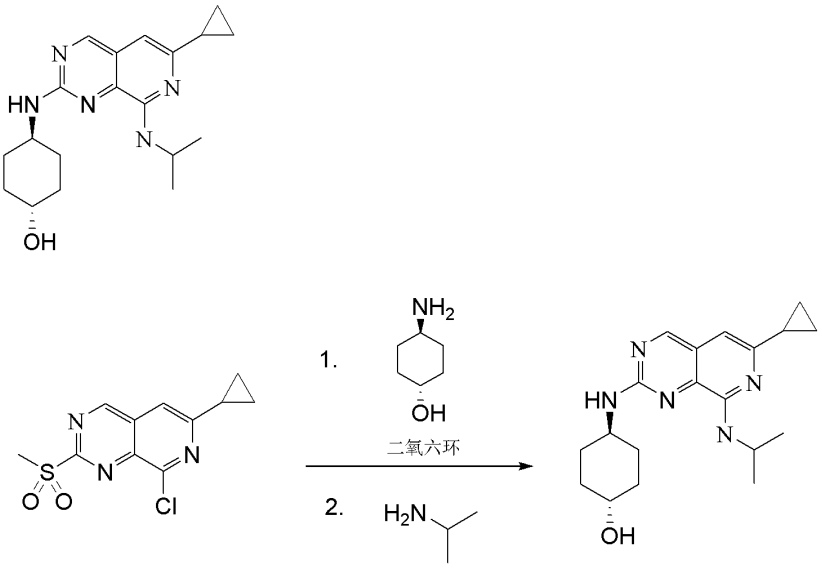
步骤6：(*R*)-*N*-(7-((*R*)-1-羟基乙基)-5-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-基)哌啶-3-甲酰胺的合成



将(*R*)-3-((7-((*R*)-1-羟基乙基)-5-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-基)氨基甲酰基)哌啶-1-羧酸叔丁酯（0.123mmol，1.0当量）溶于DCM（1mL）中。向反应溶液中滴加TFA（1mL）并且室温反应2小时。当没有物质剩余时，如通过LCMS所检测到的，将反应溶液减压浓缩得到粗产物，该粗产物经HPLC纯化得到产物（10.7mg，产率：24.3%）。

分子式：$C_{19}H_{27}N_5O_2$ 精确质量：357.22 LC-MS (Pos, *m/z*) =358.19 $[M+H]^+$。

实施例87：(1*r*,4*r*)-4-((6-环丙基-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)氨基)环己-1-醇（化合物87）的合成

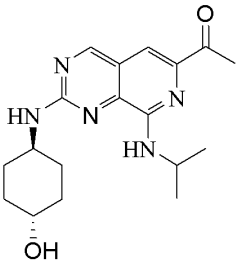


8-氯-6-环丙基-2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶（50mg,0.177mmol，1.0当量）溶于二氧六环（0.89mL）中，并向反应溶液加入4-氨基环己醇（61mg,0.53mmol，3.0当量）并室温反应过夜。当没有物质剩余时，如通过LCMS所检测到的，向反应溶液加入丙-2-胺（0.88mL）并于100℃反应过夜。当没有物质剩余时，如通过LCMS

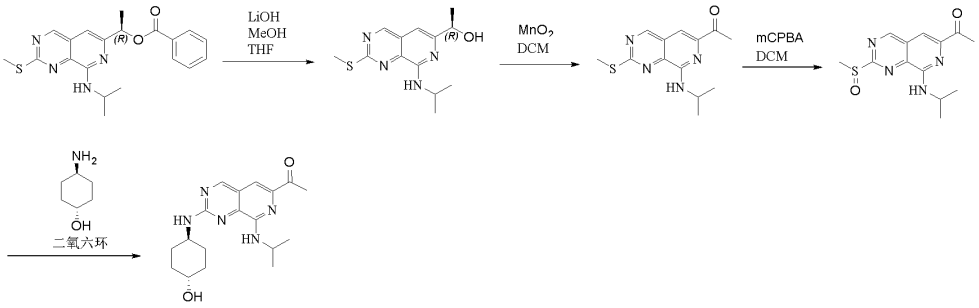
所检测到的，将反应溶液减压浓缩得到粗产物，该粗产物经HPLC纯化得到产物（12.3mg，产率：20.4%）。

分子式：$C_{19}H_{27}N_5O$ 精确质量：341.22 LC-MS (Pos, *m/z*) =342.3 $[M+H]^+$。

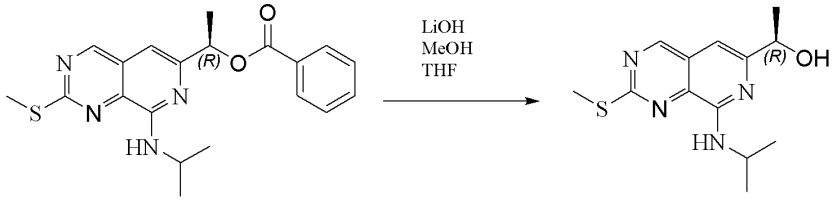
实施例88：1-(2-(((1*r*,4*r*)-4-羟基环己基)氨基)-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)乙-1-酮（化合物88）的合成



步骤：



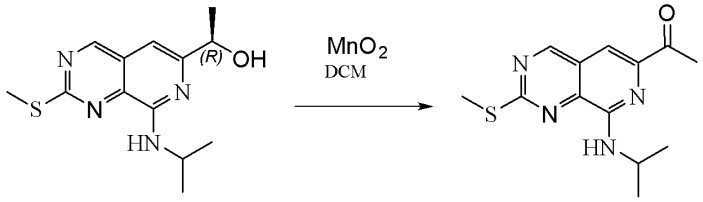
步骤1：(*R*)-1-(8-(异丙基氨基)-2-(甲硫)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)乙-1-醇的合成



(*R*)-1-(8-(异丙基氨基)-2-(甲硫)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)苯甲酸乙酯（1595mg，4.17mmol，1.0当量）溶于MeOH（10mL）和THF（10mL）中，然后向反应溶液加入4M LiOH水溶液（1.1mL，4.4mmol，1.1当量）。将混合物室温搅拌3小时。当没有物质剩余时，如通过LCMS所检测到的，向反应溶液加入水（20mL）并用乙酸乙酯（100mL×2）萃取。合并有机相，用无水硫酸钠干燥并过滤，将滤液减压浓缩得到粗产物，

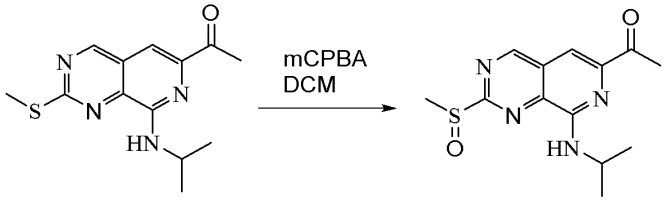
该粗产物经硅胶柱层析纯化得到产物（1050mg，产率：90.5%）。

步骤2：1-(8-(异丙基氨基)-2-(甲硫)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)乙-1-酮的合成



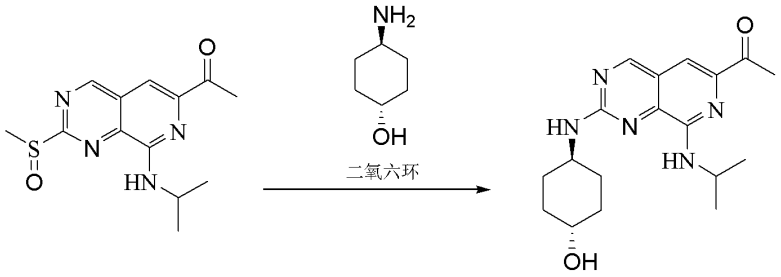
(*R*)-1-(8-(异丙基氨基)-2-(甲硫)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)乙-1-醇（1050mg，3.77mmol，1.0当量）溶于DCM（30mL），然后向反应溶液加入MnO_2（16.3g，189mmol，50当量）。将混合物室温搅拌5小时。当没有物质剩余时，如通过LCMS所检测到的，使反应溶液通过硅藻土垫并减压浓缩得到粗产物，该粗产物经硅胶柱层析和HPLC纯化得到产物（849mg，产率：81.4%）。

步骤3：1-(8-(异丙基氨基)-2-(甲基亚磺酰基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)乙-1-酮的合成



将1-(8-(异丙基氨基)-2-(甲硫)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)乙-1-酮（100mg，0.276mmol，1.0当量）溶于DCM（6mL）中，并于0℃向反应溶液加入mCPBA（98mg，0.40mmol，1.1当量）并且于0℃反应3小时。当没有物质剩余时，如通过LCMS所检测到的，使反应溶液通过硅藻土垫。向溶液加入饱和$NaHCO_3$水溶液（10mL）并用乙酸乙酯（40mL×2）萃取。合并有机相，用无水硫酸钠干燥并过滤，将滤液减压浓缩得到粗产物，该粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤。

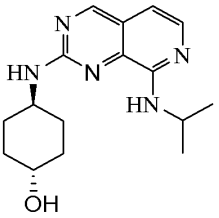
步骤4：1-(2-(((1*r*,4*r*)-4-羟基环己基)氨基)-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)乙-1-酮的合成



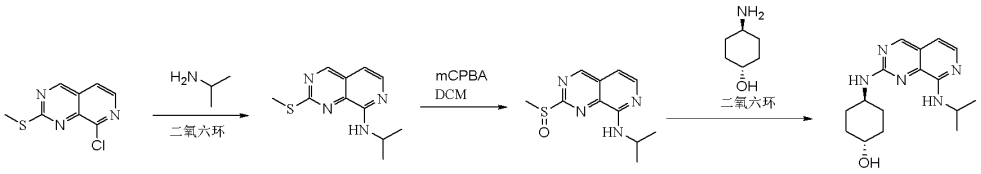
将1-(8-(异丙基氨基)-2-(甲基亚磺酰基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)乙-1-酮（53mg，0.18mmol，1.0当量）溶于二氧六环（0.9mL）中，并向反应溶液加入4-氨基环己醇（100mg，0.90mmol，5.0当量）并于120℃反应过夜。当没有物质剩余时，如通过LCMS所检测到的，将反应溶液减压浓缩得到粗产物，该粗产物经HPLC纯化得到产物（22.4mg，产率：36.1%）。

分子式：$C_{18}H_{25}N_5O_2$ 精确质量：343.20 LC-MS (Pos, *m/z*) =344.3 $[M+H]^+$。

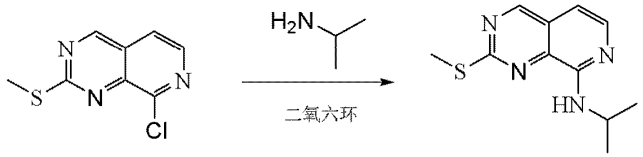
实施例89: (1*r*,4*r*)-4-((8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)氨基)环己-1-醇（化合物89）的合成



步骤：



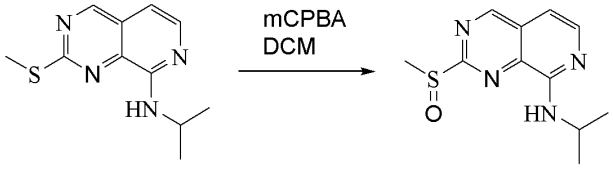
步骤1：*N*-异丙基-2-(甲硫)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-8-胺的合成



将8-氯-2-(甲硫)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶（100mg，0.47mmol，1.0当量）

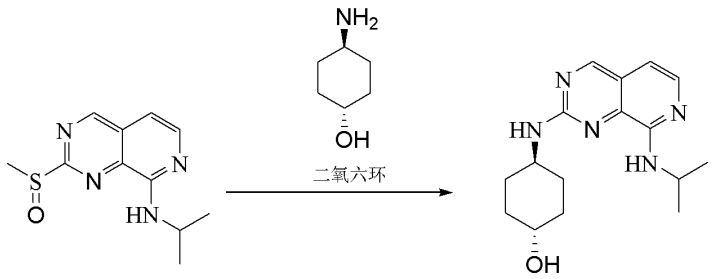
溶于二氧六环（2mL）中，并向反应溶液加入丙-2-胺（1.5mL）并于100℃反应过夜。当没有物质剩余时，如通过LCMS所检测到的，向反应溶液加入水（10mL）并用乙酸乙酯（30mL×2）萃取。合并有机相，用无水硫酸钠干燥并过滤，将滤液减压浓缩得到粗产物，该粗产物经硅胶柱层析纯化得到产物（106mg，产率：95.8%）。

步骤2：*N*-异丙基-2-(甲基亚磺酰基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-8-胺的合成



将*N*-异丙基-2-(甲硫)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-8-胺（140mg，0.60mmol，1.0当量）溶于DCM（4mL）中，并于0℃向反应溶液加入mCPBA（160mg，0.66mmol，1.1当量）并且于0℃反应2小时。当没有物质剩余时，如通过LCMS所检测到的，使反应溶液通过硅藻土垫。向溶液加入饱和$NaHCO_3$水溶液（10mL）并用乙酸乙酯（40mL×2）萃取。合并有机相，用无水硫酸钠干燥并过滤，将滤液减压浓缩得到粗产物，该粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤。

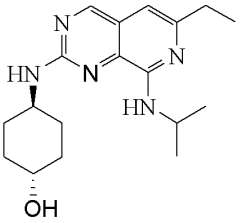
步骤3：(1*r*,4*r*)-4-((8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)氨基)环己-1-醇的合成



将*N*-异丙基-2-(甲基亚磺酰基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-8-胺（75mg，0.30mmol，1.0当量）溶于二氧六环（0.5mL）中，并向反应溶液加入4-氨基环己醇（173mg，1.5mmol，5.0当量）并于120℃反应2天。当没有物质剩余时，如通过LCMS所检测到的，将反应溶液减压浓缩得到粗产物，该粗产物经HPLC纯化得到产物（38.4mg，产率：42.5%）。

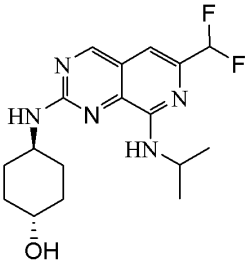
分子式：$C_{16}H_{23}N_5O$ 精确质量：301.19 LC-MS (Pos, *m/z*) =302.2 $[M+H]^+$。

实施例90：(1*r*,4*r*)-4-((6-乙基-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)氨基)环己-1-醇（化合物90）的合成



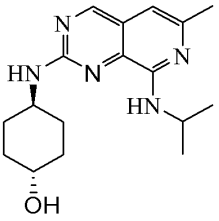
与实施例89相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。分子式：$C_{18}H_{27}N_5O$ 精确质量：329.22 LC-MS (Pos, *m/z*) =330.3 $[M+H]^+$。

实施例91：(1*r*,4*r*)-4-((6-(二氟甲基)-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)氨基)环己-1-醇（化合物91）的合成



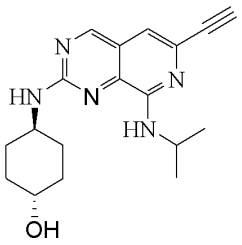
与实施例89相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。分子式：$C_{17}H_{23}F_2N_5O$ 精确质量：351.19 LC-MS (Pos, *m/z*) =352.3 $[M+H]^+$。

实施例92：(1*r*,4*r*)-4-((8-(异丙基氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)氨基)环己-1-醇（化合物92）的合成



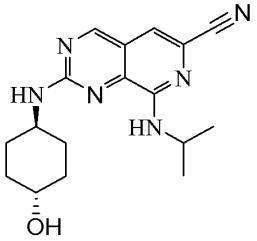
与实施例89相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。分子式：$C_{17}H_{25}N_5O$ 精确质量：315.21 LC-MS (Pos, *m/z*) =316.3 $[M+H]^+$。

实施例93：(1*r*,4*r*)-4-((6-乙炔基-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)氨基)环己-1-醇（化合物93）的合成



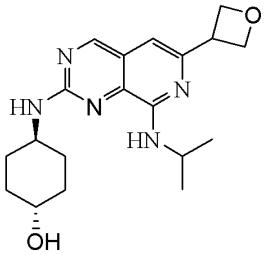
与实施例89相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。分子式：$C_{18}H_{23}N_5O$ 精确质量：325.19 LC-MS (Pos, *m/z*) =326.3 $[M+H]^+$。

实施例94：2-(((1*r*,4*r*)-4-羟基环己基)氨基)-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈（化合物94）的合成



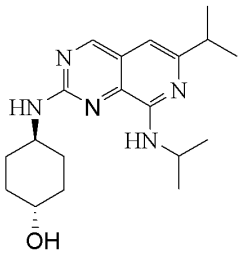
与实施例89相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。分子式：$C_{17}H_{22}N_6O$ 精确质量：326.19 LC-MS (Pos, *m/z*) =327.2 $[M+H]^+$。

实施例95：(1*r*,4*r*)-4-((8-(异丙基氨基)-6-(氧杂环丁烷-3-基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)氨基)环己-1-醇（化合物95）的合成



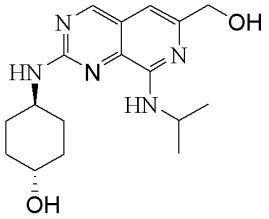
与实施例89相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。分子式：$C_{19}H_{27}N_5O_2$ 精确质量：357.22 LC-MS (Pos, *m/z*) =358.3 $[M+H]^+$。

实施例96：(1*r*,4*r*)-4-((6-异丙基-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)氨基)环己-1-醇（化合物96）的合成



与实施例89相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。分子式：$C_{19}H_{29}N_5O$ 精确质量：343.24 LC-MS (Pos, *m/z*) =344.3 $[M+H]^+$。

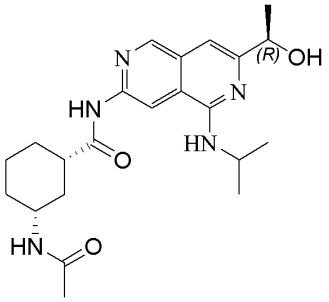
实施例97：(1*r*,4*r*)-4-((6-(羟基甲基)-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)氨基)环己-1-醇（化合物97）的合成



与实施例75相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

分子式：$C_{17}H_{25}N_5O_2$ 精确质量：331.20 LC-MS (Pos, *m/z*) =332.3 $[M+H]^+$。

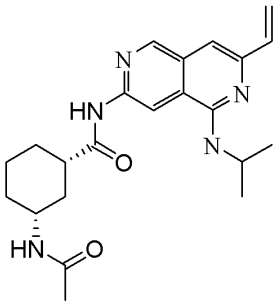
实施例98：(1*S*,3*R*)-3-乙酰氨基-*N*-(7-((*R*)-1-羟基乙基)-5-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-基)环己烷-1-甲酰胺（化合物98）的合成



与实施例1相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ(ppm): 8.75 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.44 (d, 1H), 5.30 (d, 1H), 4.77-4.82 (m, 1H), 4.42-4.49 (m, 1H), 3.81-3.90 (m, 1H), 2.45-2.55 (m, 1H), 2.28-2.33 (m, 1H), 1.90-2.01 (m, 6H), 1.35-1.53 (m, 6H), 1.32 (d, 6H).

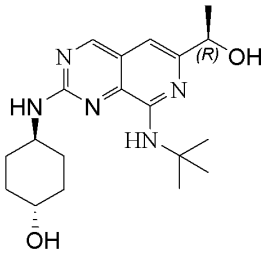
分子式：$C_{22}H_{31}N_5O_3$ 精确质量：413.24 LC-MS (Pos, *m/z*) =414.3 $[M+H]^+$。

实施例99：(1*S*,3*R*)-3-乙酰氨基-*N*-(5-(异丙基氨基)-7-乙烯基-2,6-萘啶-3-基)环己烷-1-甲酰胺（化合物99）的合成



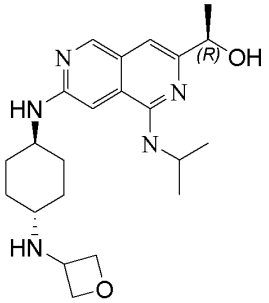
与实施例1相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。分子式：$C_{22}H_{29}N_5O_2$ 精确质量：395.23 LC-MS (Pos, *m/z*) = 396.3 $[M+H]^+$。

实施例100：(1*S*,3*R*)-3-乙酰氨基-*N*-(5-(异丙基氨基)-7-乙烯基-2,6-萘啶-3-基)环己烷-1-甲酰胺（化合物100）的合成

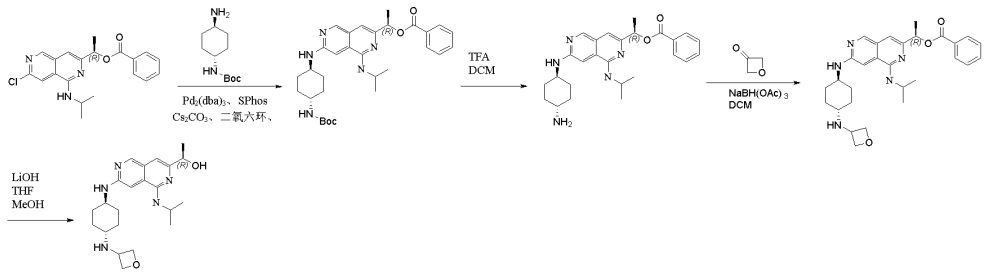


与实施例75相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。分子式：$C_{19}H_{29}N_5O_2$ 精确质量：359.23 LC-MS (Pos, *m/z*) = 360.29 $[M+H]^+$。

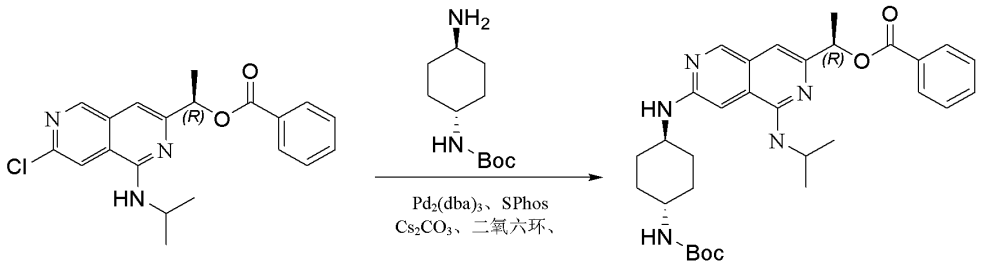
实施例101：(*R*)-1-(1-(异丙基氨基)-7-(((1*r*,4*R*)-4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)环己基)氨基)-2,6-萘啶-3-基)乙-1-醇（化合物101）的合成



步骤：

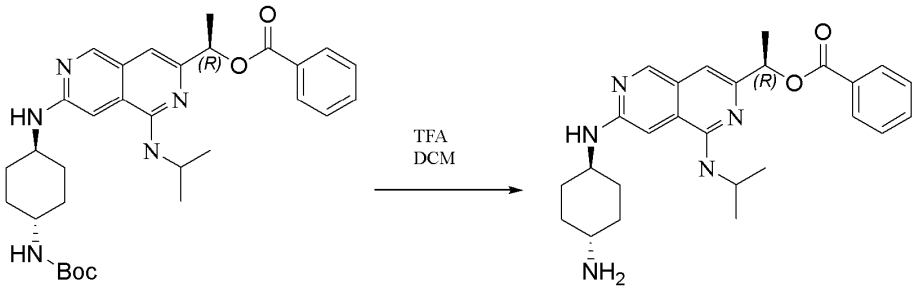


步骤1：(*R*)-1-(7-(((1*r*,4*R*)-4-((叔丁氧羰基)氨基)环己基)氨基)-1-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-基)苯甲酸乙酯的合成



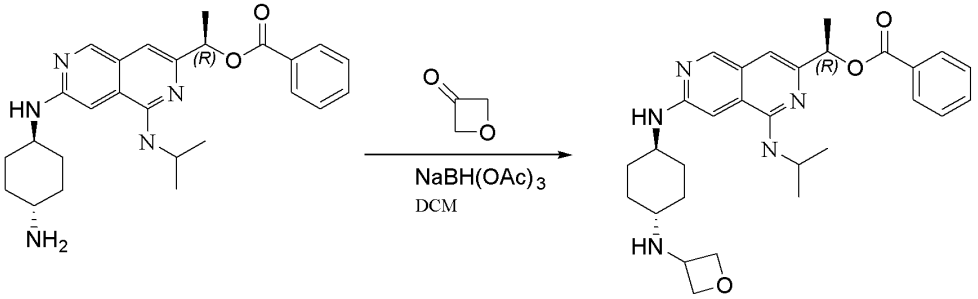
将(*R*)-1-(7-氯-1-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-基)苯甲酸乙酯（110mg，0.30mmol，1.0当量）、*N*-(4-氨基环己基)氨基甲酸叔丁酯（130mg，0.60mmol，2.0当量）溶于二氧六环（1.5mL），并向反应溶液加入$Pd_2(dba)_3$（55mg、0.06mmol、0.2当量）、SPhos（49mg，0.124mmol，0.4当量）和碳酸铯（290mg，0.9mmol，3.0当量）。使混合物在氮气气氛下于120℃在密封管中反应2小时。当没有物质剩余时，如通过LCMS所检测到的，向溶液加入水（15mL）并用乙酸乙酯（30mL×3）萃取。合并有机相，用无水硫酸钠干燥并过滤，将滤液减压浓缩得到粗产物，该粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤。

步骤2：(*R*)-1-(7-(((1*r*,4*R*)-4-氨基环己基)氨基)-1-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-基)苯甲酸乙酯的合成



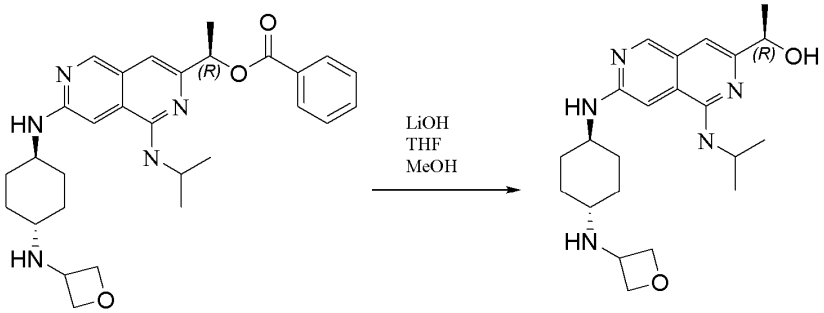
将(*R*)-1-(7-(((1*r*,4*R*)-4-((叔丁氧羰基)氨基)环己基)氨基)-1-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-基)苯甲酸乙酯（0.3mmol，1.0当量）溶于DCM（1mL）中。向反应溶液中滴加TFA（1mL）并且室温反应2小时。当没有物质剩余时，如通过LCMS所检测到的，将反应溶液减压浓缩得到粗产物，该粗产物通过阳离子交换树脂纯化得到产物（52.5mg）。

步骤3: (*R*)-1-(1-(异丙基氨基)-7-(((1*r*,4*R*)-4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)环己基)氨基)-2,6-萘啶-3-基)苯甲酸乙酯的合成



将(*R*)-1-(7-(((1*r*,4*R*)-4-氨基环己基)氨基)-1-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-基)苯甲酸乙酯（52.5mg，0.12mmol，1.0当量）和氧杂环丁烷-3-酮（9mg，0.13mmol，1.1当量）溶于DCM（1.2mL）中。将反应溶液室温搅拌30分钟之后，向反应溶液加入$NaBH(OAc)_3$（62mg，0.29mmol，2.5当量）并且室温反应3小时。当没有物质剩余时，如通过LCMS所检测到的，向反应溶液加入饱和$NaHCO_3$水溶液（5mL）并用乙酸乙酯（20mL×2）萃取。合并有机相，用无水硫酸钠干燥并过滤，将滤液减压浓缩得到粗产物，该粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤。

步骤4: (*R*)-1-(1-(异丙基氨基)-7-(((1*r*,4*R*)-4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)环己基)氨基)-2,6-萘啶-3-基)乙-1-醇的合成

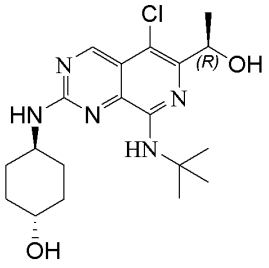


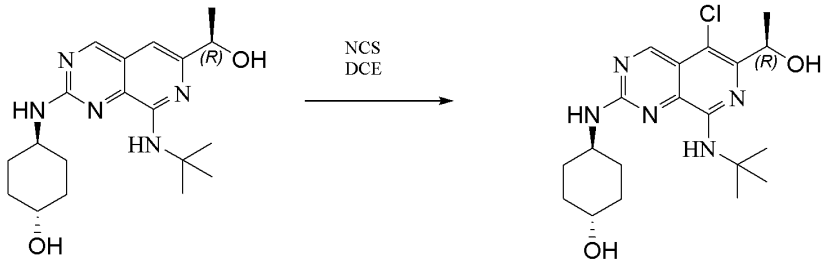
(*R*)-1-(1-(异丙基氨基)-7-(((1*r*,4*R*)-4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)环己

基)氨基)-2,6-萘啶-3-基)苯甲酸乙酯（0.12mmol，1.0当量）溶于MeOH（1.2mL）和THF（1.2mL）中，并且向反应溶液加入4M LiOH水溶液（0.088mL，0.35mmol，3.0当量）。将混合物室温搅拌2小时。当没有物质剩余时，如通过LCMS所检测到的，将反应溶液减压浓缩得到粗产物，该粗产物经HPLC纯化得到产物（11.4mg，产率：28%）。

分子式：$C_{22}H_{33}N_5O_2$ 精确质量：399.26 LC-MS (Pos, *m/z*) =400.3 $[M+H]^+$。

实施例102：(1*R*,4*r*)-4-((8-(叔丁基氨基)-5-氯-6-((*R*)-1-羟基乙基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)氨基)环己-1-醇（化合物102）的合成

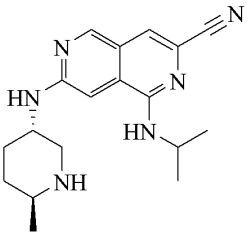




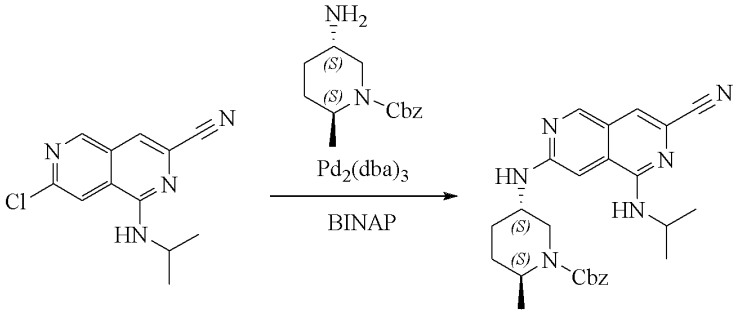
将(1*R*,4*r*)-4-((8-(叔丁基氨基)-6-((*R*)-1-羟基乙基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)氨基)环己-1-醇（17.9mg，0.05mmol，1.0当量）溶于DCE（0.5mL），并且向反应溶液加入*N*-氯代琥珀酰亚胺（8mg，0.06mmol，1.2当量）并于65℃反应2小时。当没有物质剩余时，如通过LCMS所检测到的，向反应溶液加入丙-2-胺（0.88mL）并于100℃反应过夜。当没有物质剩余时，如通过LCMS所检测到的，将反应溶液减压浓缩得到粗产物，该粗产物经HPLC纯化得到产物（7mg，产率：35.9%）。

分子式：$C_{19}H_{28}ClN_5O_2$ 精确质量：393.19 LC-MS (Pos, *m/z*) =394.2 $[M+H]^+$。

实施例103: 1-(异丙基氨基)-7-(((3*S*,6*S*)-6-甲基哌啶-3-基)氨基)-2,6-萘啶-3-甲腈的合成(化合物103)

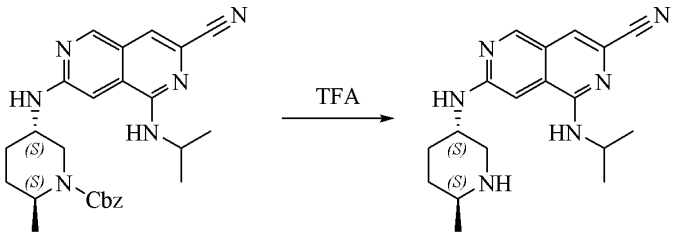


步骤1：(2*S*,5*S*)-5-((7-氰基-5-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-羧酸苄酯的合成：



将7-氯-1-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-腈(150 mg, 0.61 mmol, 1.0 eq)、(2*S*,5*S*)-5-氨基-2-甲基哌啶-1-羧酸苄酯(181.3 mg, 0.73 mmol, 1.3 eq)、$Pd_2(dba)_3$ (82.4 mg, 0.09 mmol, 0.15 eq)、BINAP(112 mg, 0.18 mmol, 0.3 eq)和碳酸铯(498.5 mg, 1.53 mmol, 2.5 eq)加入1,4-二氧六环(15 mL)中，氮气保护下，封管加热至100℃反应23 h，TLC监测无原料，加水(20 mL)，用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取，有机相合并，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，粗品经硅胶柱层析(EA:PE=1:10~1:2)纯化得到产品(195 mg，产率: 69.7%)。

步骤2: 1-(异丙基氨基)-7-(((3*S*,6*S*)-6-甲基哌啶-3-基)氨基)-2,6-萘啶-3-甲腈的合成：



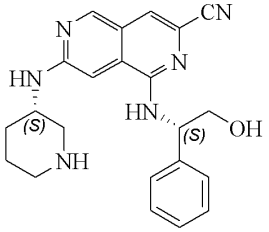
将(2*S*,5*S*)-5-((7-氰基-5-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-羧酸苄酯(195 mg, 0.42 mmol, 1.0 eq)溶于TFA(5 mL)中，加热回流反应1 h，TCL监测无原料剩余，减压浓缩，加水(20 mL)，加碳酸钠

调pH=8左右，用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取，有机相合并，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，粗品经制备薄层色谱(MeOH:DCM=1:10)纯化得到产品(100 mg, 产率: 73.4%)。

^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ(ppm): 8.72 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.48-4.41 (m, 1H), 4.35-4.30 (m, 1H), 3.72-3.68 (m, 1H), 3.29-3.26 (m, 1H), 2.85-2.79 (m, 2H), 2.23-2.10 (m, 1H), 2.14-2.11 (m, 1H), 1.76-1.72 (m, 2H), 1.71 (d, 3H), 1.40-1.39 (m, 6H).

分子式：$C_{18}H_{24}N_6$ 分子量：324.43 LC-MS (Pos, *m/z*) =325.25$[M+H]^+$.

实施例104：1-(((*S*)-2-羟基-1-苯乙基)氨基)-7-(((*S*)-哌啶-3-基)氨基)-2,6-萘啶-3-甲腈的合成（化合物104）

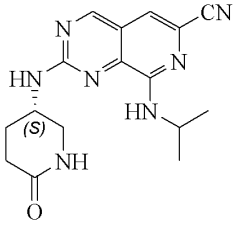


与实施例147相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

^{1}HNMR (400 MHz, MeOD) δ(ppm): 8.69 (s, 1H), 7.49-7.47 (d, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.38-7.32 (m, 2H), 7.27-7.23 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.51-5.46 (m, 1H), 3.99-3.97 (m, 3H), 3.34 (s, 1H), 3.06-3.02 (m, 1H), 2.74-2.68 (m, 1H), 2.63-2.57 (m, 1H), 2.16-2.13 (t ,1H), 1.92-1.87 (m, 1H), 1.74-1.70 (m, 1H), 1.67-1.59 (m, 1H).

分子式:$C_{22}H_{24}N_6O$ 精确质量：388.20 LC-MS(Pos, *m/z*)=389.14$[M+H]^+$.

实施例106：(*S*)-8-(异丙基氨基)-2-((6-氧代哌啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈的合成（化合物106）

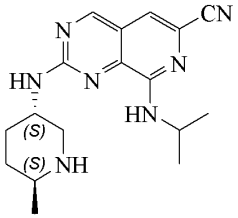


与实施例45相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

^{1}HNMR (400 MHz, MeOD) δ(ppm): 8.96 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.38-4.32 (m, 1H), 3.69-3.65 (m, 1H), 3.30-3.27 (t ,1H), 2.56-2.53 (t, 2H), 2.21-2.15 (m, 1H), 2.08-2.02 (m, 1H), 1.33-1.34 (d, 6H).

分子式:$C_{16}H_{19}N_7O$ 精确质量: 325.17 LC-MS(Pos, *m/z*)=326.10$[M+H]^+$.

实施例107: 8-(异丙基氨基)-2-(((3*S*,6*S*)-6-甲基哌啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈的合成(化合物107)

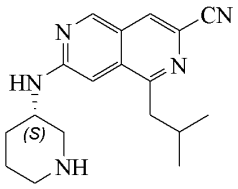


与实施例55相同,使用相应的化学原料制备标题化合物。

^{1}HNMR (400 MHz, MeOD) δ(ppm): 8.90 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.11-4.03 (m, 1H), 3.37 (s, 1H), 2.70-2.66 (d, 1H), 2.49-2.43 (t, 1H), 2.12-2.09 (t, 1H), 1.86-1.82 (m, 1H), 1.60-1.51 (m, 1H), 1.35-1.34 (d, 7H), 1.17-1.15 (d, 3H).

分子式:$C_{17}H_{23}N_7$ 精确质量: 325.20 LC-MS(Pos, *m/z*)=326.14$[M+H]^+$.

实施例108: *(S)*-1-异丁基-7-(哌啶-3-基氨基)-2,6-萘啶-3-甲腈的合成(化合物108)

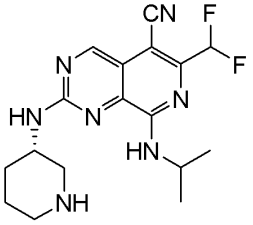


与实施例38相同,使用相应的化学原料制备标题化合物。

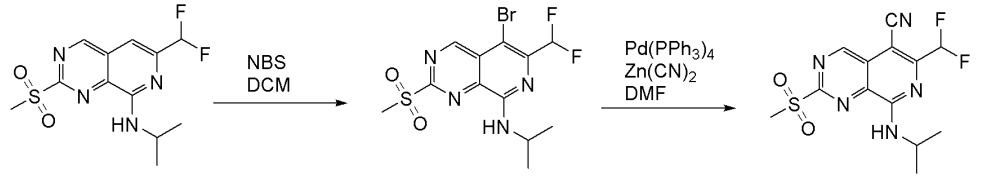
^{1}HNMR (400 MHz, MeOD) δ(ppm): 9.01-9.03 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.27-4.33 (m, 1H), 3.54-3.58 (q, 1H), 3.26-3.30 (m, 1H), 2.88-3.02 (m, 4H), 2.23-2.31 (m, 1H), 2.16-2.21 (s, 1H), 2.04-2.12 (s, 1H), 1.82-1.93 (s, 1H), 1.68-1.78 (s, 1H), 1.00-1.01 (d, 6H).

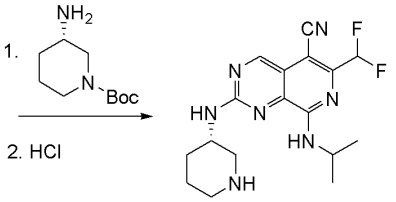
分子式:$C_{18}H_{23}N_5$ 精确质量: 309.20 LC-MS(Pos, *m/z*)=310.13$[M+H]^+$.

实施例111：(*S*)-6-(二氟甲基)-8-(异丙基氨基)-2-(哌啶-3-基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-5-甲腈（化合物111）的合成

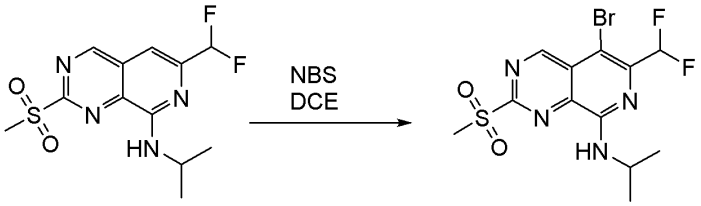


步骤：





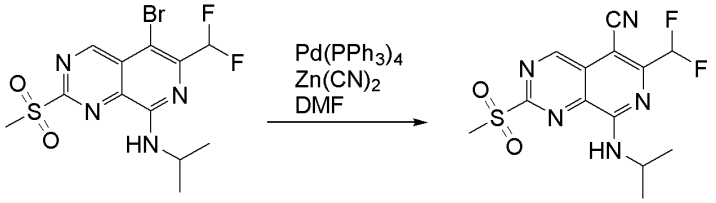
步骤1：5-溴-6-(二氟甲基)-*N*-异丙基-2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-8-胺的合成



将6-(二氟甲基)-*N*-异丙基-2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-8-胺（660mg，2.1mmol，1.0当量）和NBS（446mg，2.5mmol，1.2当量）加入DCE（10mL）中。使混合物在65℃下反应过夜。当LC-MS检测没有物质剩余时，向反应溶液加入饱和$NaHCO_3$水溶液（10mL）并用DCM（10mL×2）萃取。合并有机相，用无水硫酸钠干燥并过滤，并将滤液减压浓缩得到粗产物，将该粗产物通过硅胶柱色谱法纯化得到产物（740mg，产率：89.7%）。精确质量：393.99, LC-MS (Pos, *m/z*)= 395.0 $[M+H]^+$。

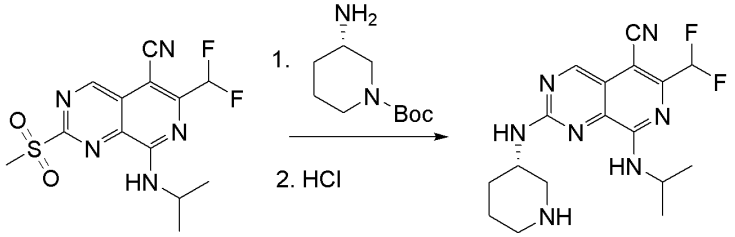
步骤2：6-(二氟甲基)-8-(异丙基氨基)-2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-*d*]

嘧啶-5-甲腈的合成



将5-溴-6-(二氟甲基)-*N*-异丙基-2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-8-胺（582mg，1.47mmol，1.0当量）、$Pd(PPh_3)_4$（340mg，0.29mmol，0.2当量）和氰化锌（346mg，2.95mmol，2.0当量）加入DMF（15mL）中。使混合物在氮气气氛下于60℃在密封管中反应过夜。当LC-MS所检测没有物质剩余时，向反应溶液加入饱和$NaHCO_3$水溶液并用乙酸乙酯（30mL×3）萃取。合并有机相，用盐水洗涤，用无水硫酸钠干燥并过滤，并将滤液减压浓缩得到粗产物，将该粗产物通过硅胶柱色谱法纯化得到产物（453mg，产率：90.1%）。精确质量：341.08, LC-MS (Pos, *m/z*)：342.1 $[M+H]^+$。

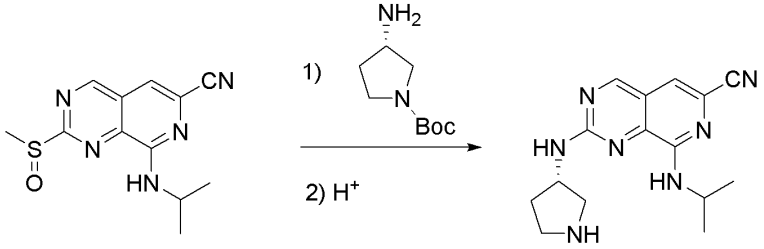
步骤3：(*S*)-6-(二氟甲基)-8-(异丙基氨基)-2-(哌啶-3-基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-5-甲腈的合成



与实施例55相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

分子式：$C_{17}H_{21}F_2N_7$　　精确质量：361.18　　LC-MS (Pos, *m/z*)：362.1 $[M+H]^+$。

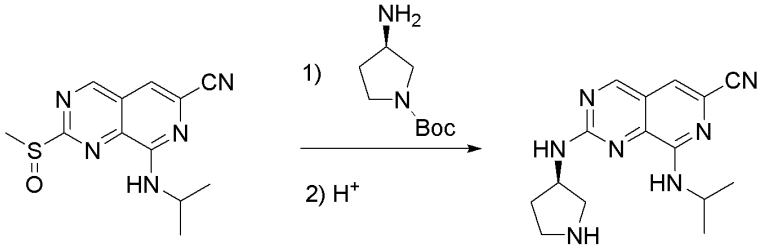
实施例112：(*S*)-8-(异丙基氨基)-2-(吡咯烷-3-基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈（化合物112）的合成



与实施例55相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

分子式：$C_{15}H_{19}N_7$ 精确质量：297.17 LC-MS (Pos, *m/z*)：298.1 $[M+H]^+$。

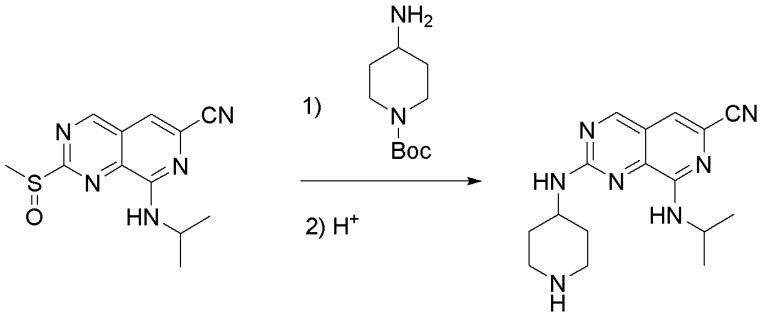
实施例113：(*R*)-8-(异丙基氨基)-2-(吡咯烷-3-基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈（化合物113）的合成



与实施例55相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

分子式：$C_{15}H_{19}N_7$ 精确质量：297.17 LC-MS (Pos, *m/z*)：298.1 $[M+H]^+$。

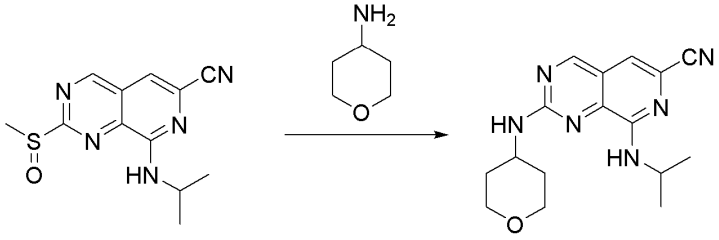
实施例114：8-(异丙基氨基)-2-(哌啶-4-基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈（化合物114）的合成



与实施例55相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

分子式：$C_{16}H_{21}N_7$ 精确质量：311.19 LC-MS (Pos, *m/z*)：312.1 $[M+H]^+$。

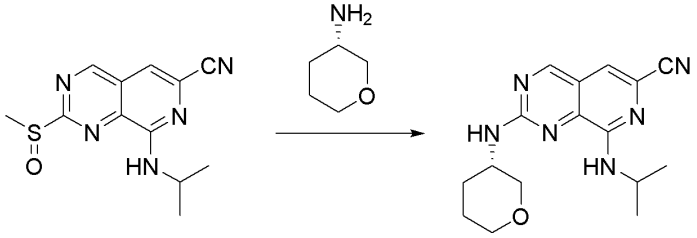
实施例115：8-(异丙基氨基)-2-(哌啶-4-基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈（化合物115）的合成



与实施例89相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

分子式: $C_{16}H_{20}N_6O$ 精确质量: 312.17 LC-MS (Pos, *m/z*): 313.1 $[M+H]^+$。

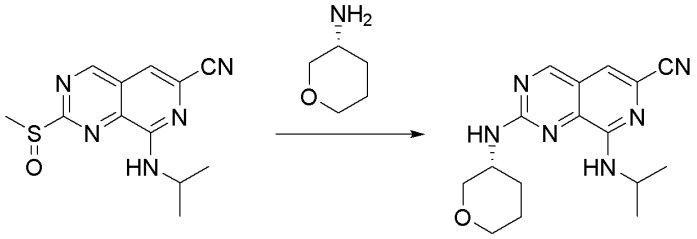
实施例116: (*S*)-8-(异丙基氨基)-2-((四氢-2*H*-吡喃-3-基)氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈（化合物116）的合成



与实施例89相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

分子式: $C_{16}H_{20}N_6O$ 精确质量: 312.17 LC-MS (Pos, *m/z*): 313.2 $[M+H]^+$。

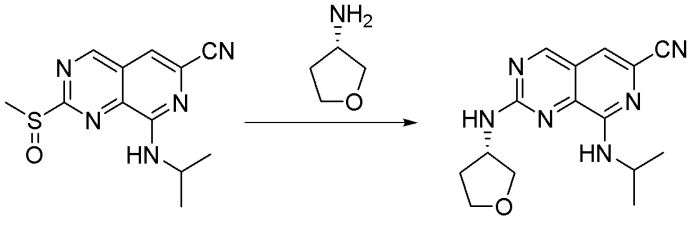
实施例117: (*R*)-8-(异丙基氨基)-2-((四氢-2*H*-吡喃-3-基)氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈（化合物117）的合成



与实施例89相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

分子式: $C_{16}H_{20}N_6O$ 精确质量: 312.17 LC-MS (Pos, *m/z*): 313.0 $[M+H]^+$。

实施例118: (*S*)-8-(异丙基氨基)-2-((四氢呋喃-3-基)氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈（化合物118）的合成

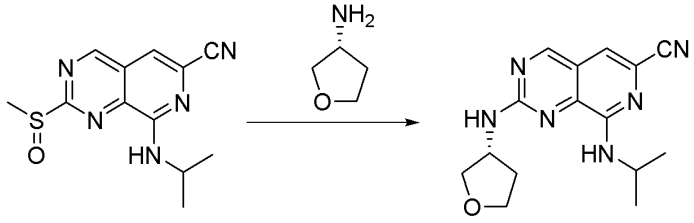


与实施例89相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

分子式: $C_{15}H_{18}N_6O$ 精确质量: 298.15 LC-MS (Pos, *m/z*): 299.0

$[M+H]^+$。

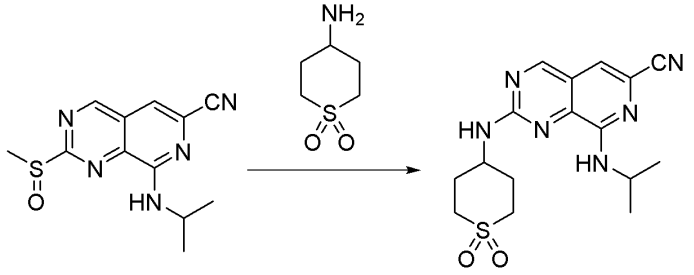
实施例119：(*R*)-8-(异丙基氨基)-2-((四氢呋喃-3-基)氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈（化合物119）的合成



与实施例89相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

分子式：$C_{15}H_{18}N_6O$ 精确质量：298.15 LC-MS (Pos, *m/z*): 299.2 $[M+H]^+$。

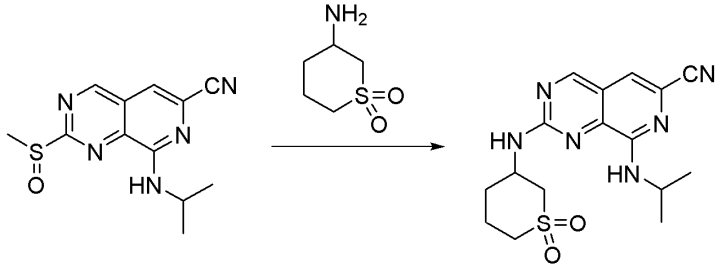
实施例120：2-((1,1-二氧代四氢-2*H*-噻喃-4-基)氨基)-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈（化合物120）的合成



与实施例89相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

分子式：$C_{16}H_{20}N_6O_2S$ 精确质量：360.14 LC-MS (Pos, *m/z*): 361.1 $[M+H]^+$。

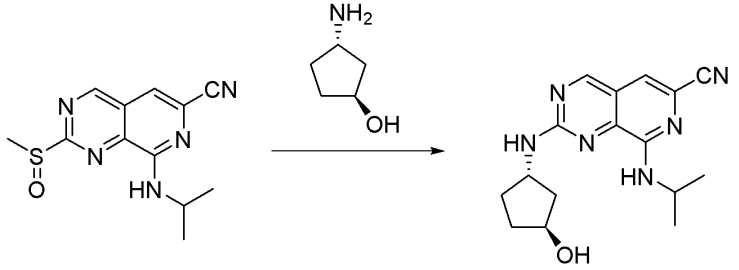
实施例121：2-((1,1-二氧代四氢-2*H*-噻喃-3-基)氨基)-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈（化合物121）的合成



与实施例89相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

分子式：$C_{16}H_{20}N_6O_2S$ 精确质量：360.14 LC-MS (Pos, *m/z*): 361.0 $[M+H]^+$。

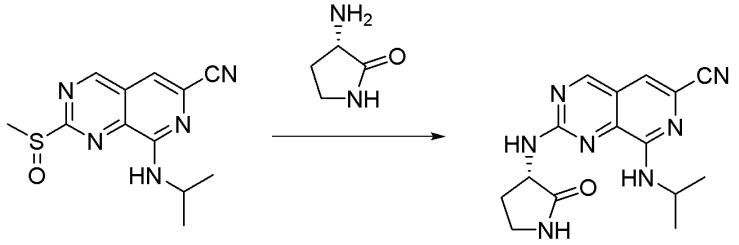
实施例122：2-(((1*S*,3*S*)-3-羟基环戊基)氨基)-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈（化合物122）的合成



与实施例89相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

分子式：$C_{16}H_{20}N_6O$ 精确质量：312.17 LC-MS (Pos, *m/z*)：313.1 $[M+H]^+$。

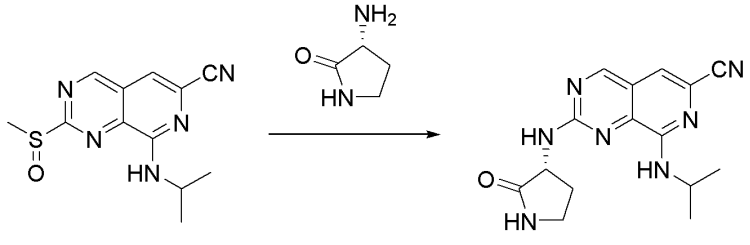
实施例123：(*S*)-8-(异丙基氨基)-2-((2-氧代吡咯烷-3-基)氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈（化合物123）的合成



与实施例89相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

分子式：$C_{15}H_{17}N_7O$ 精确质量：311.15 LC-MS (Pos, *m/z*)：312.0 $[M+H]^+$。

实施例124：(*R*)-8-(异丙基氨基)-2-((2-氧代吡咯烷-3-基)氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈（化合物124）的合成

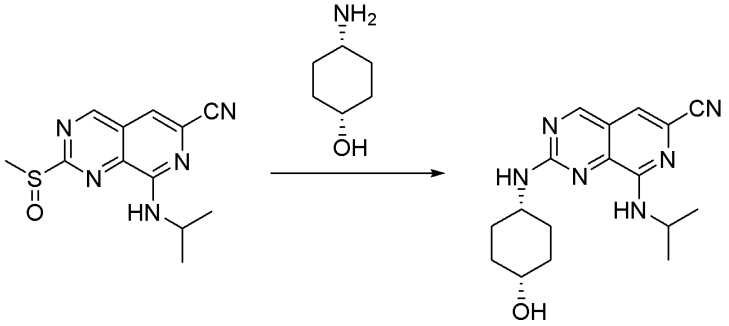


与实施例89相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

分子式：$C_{15}H_{17}N_7O$ 精确质量：311.15 LC-MS (Pos, *m/z*)：312.0 $[M+H]^+$。

实施例125：2-(((1*s*,4*s*)-4-羟基环己基)氨基)-8-(异丙基氨基)吡啶并

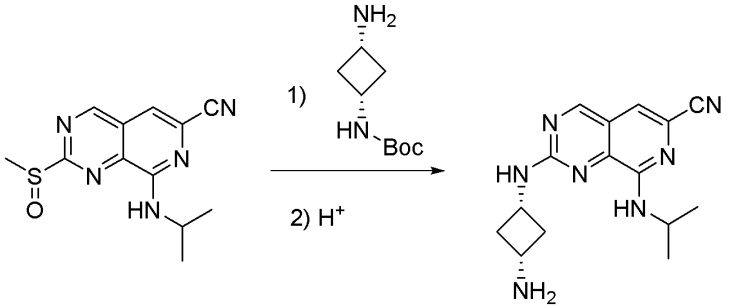
[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈（化合物125）的合成



与实施例89相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

分子式：$C_{17}H_{22}N_6O$ 精确质量：326.19 LC-MS (Pos, *m/z*)：327.1 $[M+H]^+$。

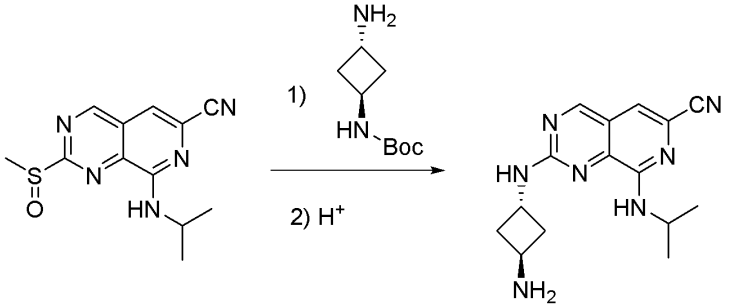
实施例126：2-(((1*s*,3*s*)-3-氨基环丁基)氨基)-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈（化合物126）的合成



与实施例55相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

分子式：$C_{15}H_{19}N_7$ 精确质量：297.17 LC-MS (Pos, *m/z*)：298.0 $[M+H]^+$。

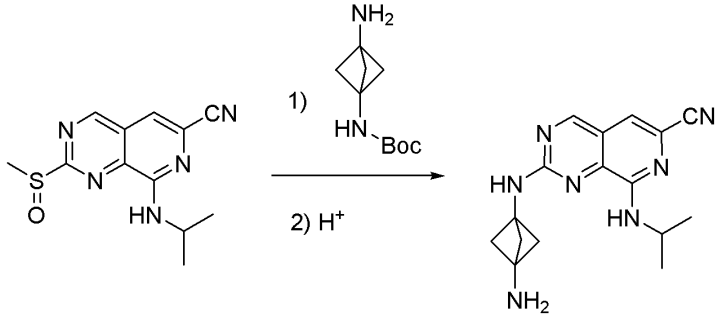
实施例127：2-(((1*r*,3*r*)-3-氨基环丁基)氨基)-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈（化合物127）的合成



与实施例55相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

分子式：$C_{15}H_{19}N_7$ 精确质量：297.17 LC-MS (Pos, *m/z*)：298.2 $[M+H]^+$。

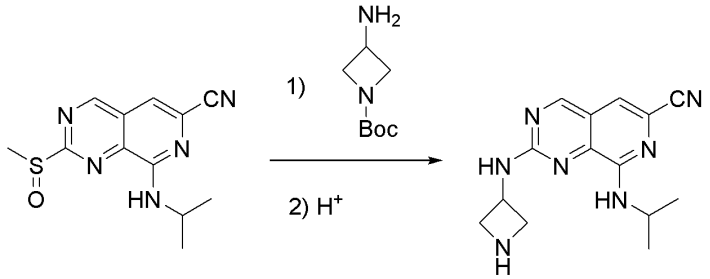
实施例128：2-((3-氨基双环[1.1.1]庚-1-基)氨基)-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈（化合物128）的合成



与实施例55相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

分子式：$C_{16}H_{19}N_7$ 精确质量：309.17 LC-MS (Pos, *m/z*)：310.0 $[M+H]^+$。

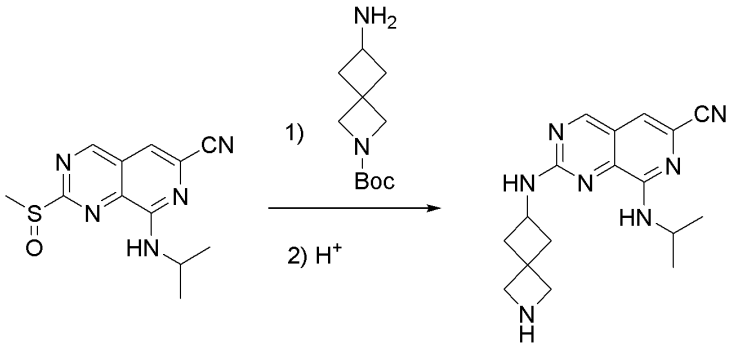
实施例129: 2-(氮杂环丁烷-3-基氨基)-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈（化合物129）的合成



与实施例55相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

分子式：$C_{14}H_{17}N_7$ 精确质量：283.15 LC-MS (Pos, *m/z*)：284.0 $[M+H]^+$。

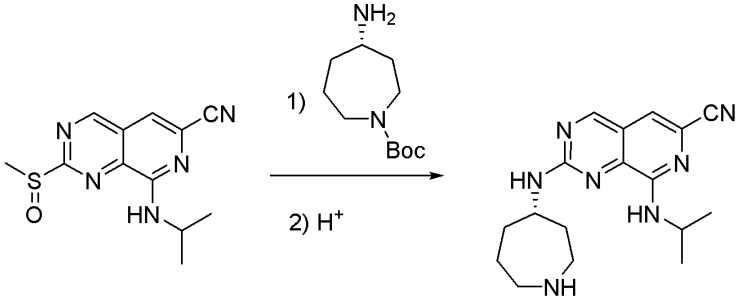
实施例130：2-((2-氮杂螺[3.3]庚-6-基)氨基)-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈（化合物130）的合成



与实施例55相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

分子式：$C_{17}H_{21}N_7$ 精确质量：323.19 LC-MS (Pos, *m/z*)：324.2 $[M+H]^+$。

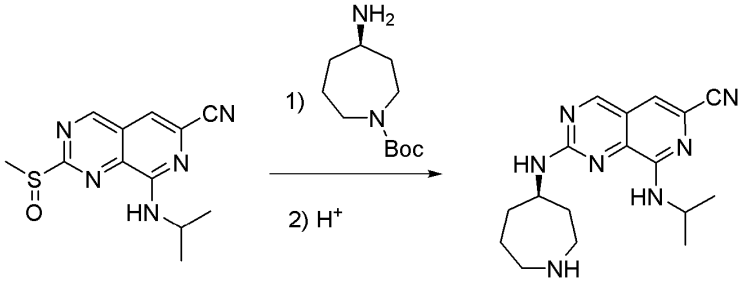
实施例131：(*S*)-2-(氮杂环庚烷-4-基氨基)-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈（化合物131）的合成



与实施例55相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

分子式：$C_{17}H_{23}N_7$ 精确质量：325.20 LC-MS (Pos, *m/z*)：326.2 $[M+H]^+$。

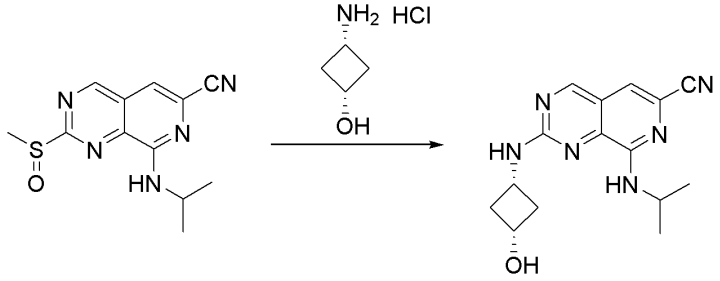
实施例132：(*R*)-2-(氮杂环庚烷-4-基氨基)-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈（化合物132）的合成



与实施例55相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

分子式：$C_{17}H_{23}N_7$ 精确质量：325.20 LC-MS (Pos, *m/z*)：326.2 $[M+H]^+$。

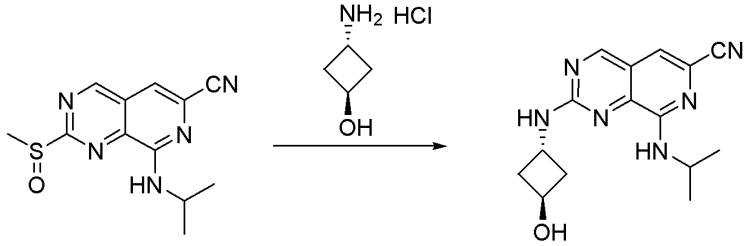
实施例133：2-(((1*s*,3*s*)-3-羟基环丁基)氨基)-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈（化合物133）的合成



与实施例89相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

分子式：$C_{15}H_{18}N_6O$ 精确质量：298.15 LC-MS (Pos, *m/z*)：299.0 $[M+H]^+$。

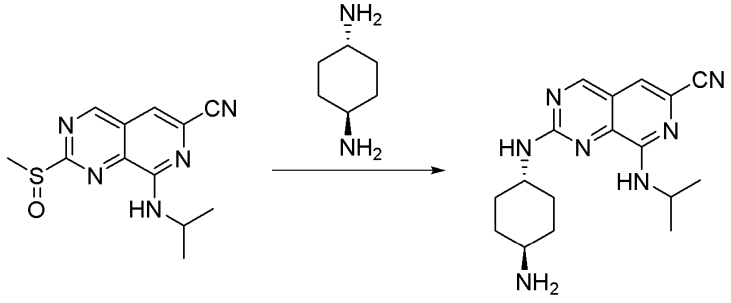
实施例134：2-(((1*r*,3*r*)-3-羟基环丁基)氨基)-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈（化合物134）的合成



与实施例89相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

分子式：$C_{15}H_{18}N_6O$ 精确质量：298.15 LC-MS (Pos, *m/z*)：299.1 $[M+H]^+$。

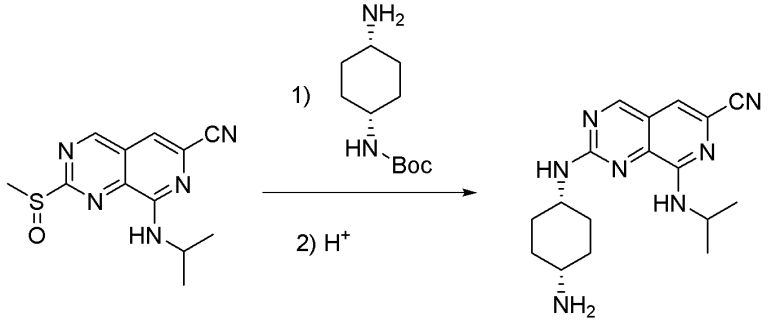
实施例136：2-(((1*r*,4*r*)-4-氨基环己基)氨基)-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈（化合物136）的合成



与实施例89相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

分子式：$C_{17}H_{23}N_7$ 精确质量：325.20 LC-MS (Pos, *m/z*)：326.2 $[M+H]^+$。

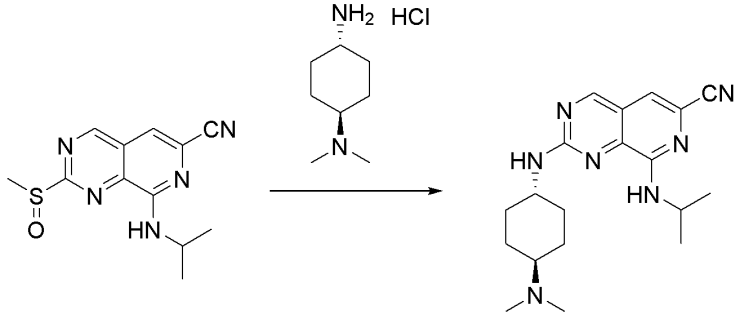
实施例137：2-(((1*s*,4*s*)-4-氨基环己基)氨基)-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈（化合物137）的合成



与实施例55相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

分子式：$C_{17}H_{23}N_7$ 精确质量：325.20 LC-MS (Pos, *m/z*)：326.1 $[M+H]^+$。

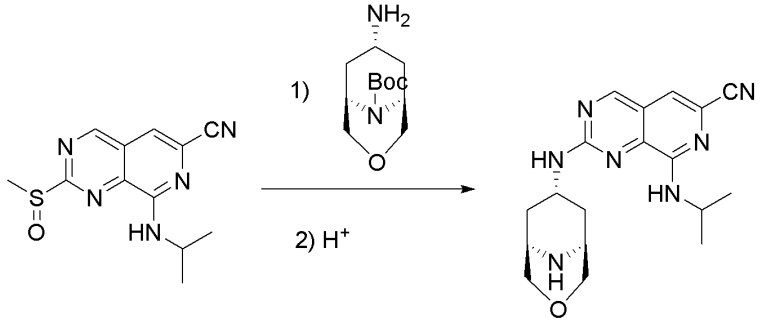
实施例138：2-(((1*r*,4*r*)-4-(二甲基氨基)环己基)氨基)-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈（化合物138）的合成



与实施例89相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

分子式：$C_{19}H_{27}N_7$ 精确质量：353.23 LC-MS (Pos, *m/z*)：354.3 $[M+H]^+$。

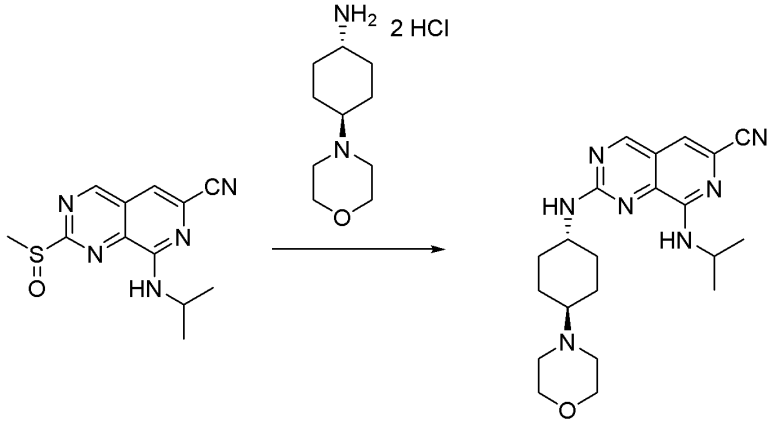
实施例139：2-(((1*R*,5*S*,7*s*)-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)氨基)-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈（化合物139）的合成



与实施例55相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

分子式: $C_{18}H_{23}N_7O$ 精确质量: 353.20 LC-MS (Pos, *m/z*): 354.2 $[M+H]^+$。

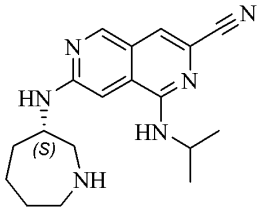
实施例141: 8-(异丙基氨基)-2-(((1*r*,4*r*)-4-吗啉基环己基)氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈（化合物141）的合成



与实施例89相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

分子式: $C_{21}H_{29}N_7O$ 精确质量: 395.24 LC-MS (Pos, *m/z*): 396.1 $[M+H]^+$。

实施例142: (*S*)-7-(氮杂环庚烷-3-基氨基)-1-(异丙氨基)-2,6-萘啶-3-甲腈的合成(化合物142)



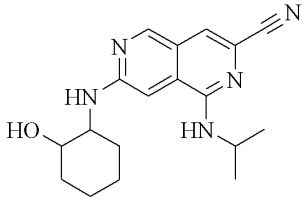
与实施例38相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ(ppm): 8.70 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.30-7.28 (d, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.81-6.78 (d, 1H), 4.36-4.31 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.01-2.97 (m, 1H), 2.84-2.75 (m, 2H), 2.72-2.67 (m, 1H), 1.85-1.83 (m, 1H), 1.70-1.60 (m, 4H), 1.55-1.50 (m, 1H), 1.26-1.24 (m, 7H).

分子式: $C_{18}H_{24}N_6$ 精确质量: 324.21 LC-MS (Pos, *m/z*) =325.20 $[M+H]^+$.

实施例143: 7-((2-羟基环己基)氨基)-1-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-甲

腈的合成(化合物143)

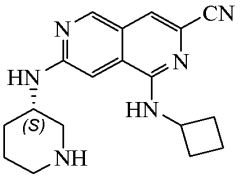


与实施例44相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

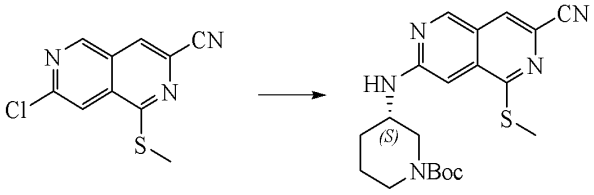
^{1}HNMR (400 MHz, MeOD) δ(ppm): 8.63 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.47-4.44 (m, 1H), 3.66-3.61 (m, 1H), 3.53-3.49 (m, 1H), 2.14-2.07 (m, 2H), 1.84-1.75 (m, 2H), 1.49-1.40 (m, 3H), 1.34-1.33 (m, 7H).

分子式：$C_{18}H_{23}N_5O$ 精确质量：325.19 LC-MS (Pos, *m/z*) =326.18$[M+H]^+$.

实施例144: (*S*)-1-(环丁基氨基)-7-(哌啶-3-基氨基)-2,6-萘啶-3-甲腈的合成(化合物144)

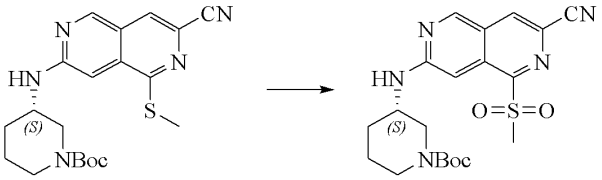


步骤1: (*S*)-3-((7-氰基-5-(甲硫基)-2,6-萘啶-3-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的合成



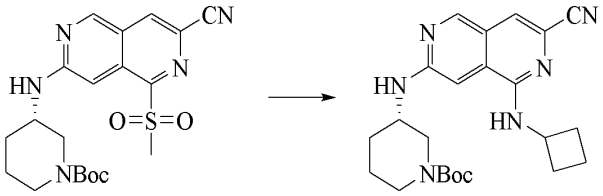
将7-氯-1-(甲硫基)-2,6-萘啶-3-甲腈(500 mg, 2.12 mmol, 1.0 eq.)、(*S*)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯(509 mg, 2.54 mmol, 1.2eq.)、$Pd_2(dba)_3$(192 mg, 0.21 mmol, 0.1eq.)、BINAP(131 mg, 0.21 mmol, 0.1 eq.)和碳酸铯(1.38 g, 4.24 mmol, 2.0 eq.)分散于1,4-二氧六环(10 mL)，氮气保护下100 ℃反应16h。TLC监测反应完全，反应液减压浓缩，粗品经硅胶柱层析纯化(PE:EA=2:1)得产品(847 mg, 产率: 100%)。

步骤2: (*S*)-3-((7-氰基-5-(甲基磺酰基)-2,6-萘啶-3-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的合成



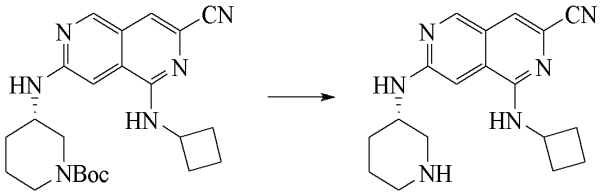
将(*S*)-3-((7-氰基-5-(甲硫基)-2,6-萘啶-3-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(847 mg, 2.12 mmol, 1.0 eq.)溶于DCM(15 mL)，加入质量分数为85%的间氯过氧苯甲酸(861 mg, 4.24 mmol, 2.0 eq.)，TLC监测反应完全，反应液倒入饱和碳酸氢钠水溶液(20 mL)，水相用DCM(10 mL×2)萃取，有机相干燥，浓缩，粗品经硅胶柱层析纯化(PE:EA=3:1)得产品(375 mg, 产率: 41.0%)。

步骤3: (*S*)-3-((7-氰基-5-(环丁基氨基)-2,6-萘啶-3-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的合成



将(*S*)-3-((7-氰基-5-(甲基磺酰基)-2,6-萘啶-3-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(120 mg, 0.27 mmol, 1.0 eq.)、环丁胺(96 mg, 1.35 mmol, 5.0eq.)溶于THF(3 mL)，60℃反应24h。TLC监测反应完全，反应液减压浓缩，粗品经硅胶柱层析纯化(PE:EA=3:1)得产品(100 mg, 产率: 87.7%)。

步骤4: (*S*)-1-(环丁基氨基)-7-(哌啶-3-基氨基)-2,6-萘啶-3-甲腈的合成

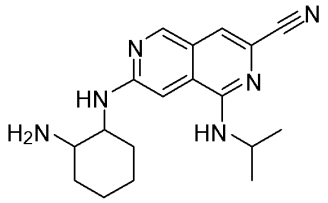


将(*S*)-3-((7-氰基-5-(环丁基氨基)-2,6-萘啶-3-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(100 mg, 0.20 mmol, 1.0 eq.)溶于EA(2 mL)，滴加氯化氢的1,4-二氧六环溶液(4 mol/L, 2 mL)，室温反应1h。LC-MS监测反应完全，反应液倒入饱和碳酸氢钠水溶液(5 mL)，用DCM(5 mL×3)萃取，有机相干燥，浓缩，粗品经硅胶制备薄层色谱纯化(MeOH:DCM=1:10)得产品(45 mg, 产率: 60.8%)。

^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ(ppm): 8.68 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.41-5.32 (t, 1H), 5.27-5.26 (d, 1H), 4.76-4.66 (m, 1H), 3.81-3.79 (t, 1H), 3.32-3.29 (d, 1H), 2.99-2.96 (d, 1H), 2.79-2.74 (m, 1H), 2.66-2.61 (m, 1H), 2.58-2.51 (m , 2H), 2.04-1.93 (m, 4H), 1.88-1.83 (m, 3H), 1.66-1.59 (m, 2H).

分子式:$C_{18}H_{22}N_6$ 精确质量: 322.19 LC-MS(Pos, *m/z*)=323.11$[M+H]^+$.

实施例145: 7-((2-氨基环己基)氨基)-1-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-甲腈的合成(化合物145)

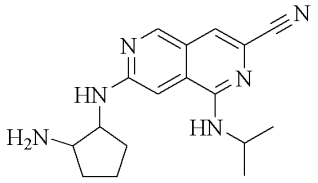


与实施例38相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ(ppm): 8.70 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.30-7.28 (d, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.81-6.78 (d, 1H), 4.36-4.31 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.01-2.97 (m, 1H), 2.82-2.76 (m, 2H), 2.72-2.67 (m, 1H), 1.87-1.82 (m, 1H), 1.70-1.60 (m, 4H), 1.54-1.50 (m, 1H), 1.25-1.24 (m, 7H).

分子式: $C_{18}H_{24}N_6$ 精确质量: 324.21 LC-MS (Pos, *m/z*) =325.23 $[M+H]^+$.

实施例146: 7-((2-氨基环戊基)氨基)-1-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-甲腈的合成(化合物146)



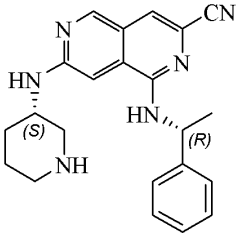
与实施例38相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

^{1}HNMR (400 MHz, MeOD) δ(ppm): 8.66 (s, 1H), 7.36-7.35 (s, 1H), 6.98-6.93 (s, 1H), 4.48-4.45 (m, 1H), 4.07-4.05 (m, 0.2H), 3.59-3.53 (m, 0.8H), 3.16-3.13 (m, 0.2H), 2.72-2.66 (m, 0.8H), 2.09-2.03 (m, 1H),

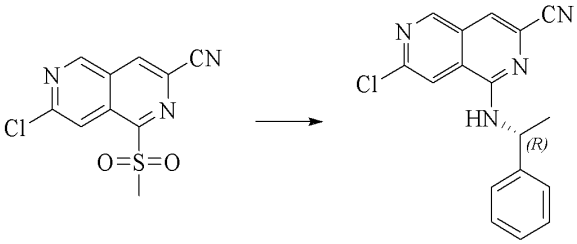
1.83-1.66 (m, 2H), 1.51-1.45 (m, 2H), 1.35-1.33 (m, 7H).

分子式：$C_{17}H_{22}N_6$ 精确质量：310.19 LC-MS (Pos, *m/z*) =311.2 $[M+H]^+$.

实施例 147：1-(((*R*)-1-苯乙基)氨基)-7-(((*S*)-哌啶-3-基)氨基)-2,6-萘啶-3-甲腈的合成(化合物 147)

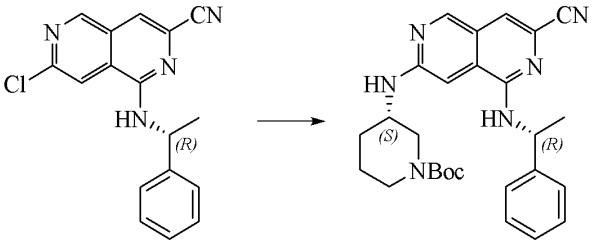


步骤 1：(*R*)-7-氯-1-((1-苯乙基)氨基)-2,6-萘啶-3-甲腈的合成



将 7-氯-1-(甲基磺酰基)-2,6-二氮杂萘-3-甲腈(200 mg, 0.75 mmol, 1.0 eq.)和(*R*)-1-苯乙烷-1-胺(273 mg, 2.25 mmol, 3.0 eq.)溶于 THF(4 mL)，60℃反应 4 h。TLC 监测反应完全，反应液减压浓缩，经硅胶柱层析纯化(PE:EA=5:1)得产品(200 mg，产率：86.6%)。

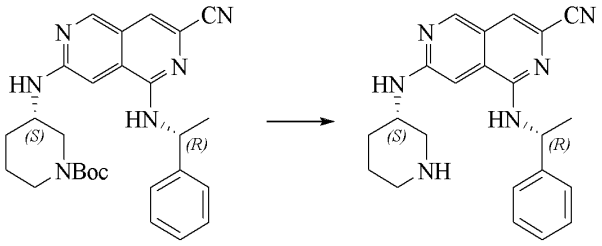
步骤 2：(*S*)-3-((7-氰基-5-(((*R*)-1-苯乙基)氨基)-2,6-萘啶-3-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的合成



将(*R*)-7-氯-1-((1-苯乙基)氨基)-2,6-萘啶-3-甲腈(200 mg, 0.65 mmol, 1.0 eq.)、(*S*)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯(156 mg, 0.78 mmol, 1.2eq.)、$Pd_2(dba)_3$(64 mg, 0.07 mmol, 0.1eq.)、BINAP(44 mg, 0.07 mmol, 0.1 eq.)和碳酸铯(424 mg, 1.30 mmol, 2.0 eq.)分散于 1,4-二氧六环(5 mL)，氮气保护下 100℃反应 12h。TLC 监测反应完全，反应液减压浓缩，粗品经

硅胶柱层析纯化(PE:EA=2:1)得产品(220 mg, 产率: 71.4%)。

步骤 3: 1-(((*R*)-1-苯乙基)氨基)-7-(((*S*)-哌啶-3-基)氨基)-2,6-萘啶-3-甲腈的合成

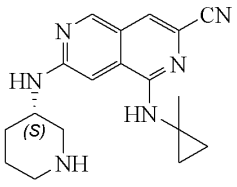


将(*S*)-3-((7-氰基-5-(((*R*)-1-苯乙基)氨基)-2,6-萘啶-3-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(220 mg, 0.46 mmol, 1.0 eq.)溶于 EA(2 mL)，滴加氯化氢的 1,4-二氧六环溶液(4 mol/L, 2 mL)，室温反应 1.5h。LC-MS 监测反应完全，反应液减压浓缩，粗品用水(5 mL)溶解，水相用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液调 pH 值至 9，水相再用 DCM(10 mL×3)萃取，有机相干燥，浓缩，粗品经硅胶制备薄层色谱纯化(MeOH:DCM=1:10)得产品(120 mg, 产率: 70.2%)。

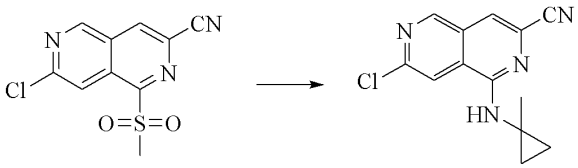
^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ(ppm): 8.67 (s, 1H), 7.49-7.47 (d, 2H), 7.40-7.36 (t, 2H), 7.31-7.29 (d, 2H), 6.41 (s, 1H), 5.57-5.51 (m, 2H), 5.28-5.26 (d, 1H), 3.83-3.81 (t, 1H), 2.29-3.26 (d ,1H), 2.96-2.92 (t, 1H), 2.78-2.74 (t, 1H), 2.66-2.61 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.84-1.80 (m, 1H), 1.69-1.68 (d, 3H), 1.62-1.60 (d, 1H).

分子式:$C_{22}H_{24}N_6$ 精确质量: 372.21 LC-MS(Pos, *m/z*)=373.18$[M+H]^+$.

实施例 148: (*S*)-1-((1-甲基环丙基)氨基)-7-(哌啶-3-基氨基)-2,6-萘啶-3-甲腈的合成(化合物 148)

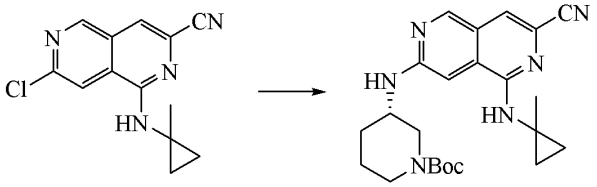


步骤 1: 7-氯-1-((1-甲基环丙基)氨基)-2,6-萘啶-3-甲腈的合成



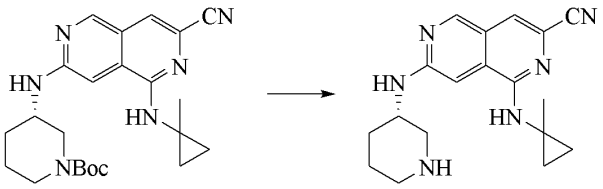
将 7-氯-1-(甲基磺酰基)-2,6-二氮杂萘-3-甲腈(200 mg, 0.75 mmol, 1.0 eq.)、1-甲基环丙烷-1-胺盐酸盐(242 mg, 2.25 mmol, 3.0 eq.)和 TEA(380 mg, 3.75 mmol, 5.0 eq.)溶于 THF(5 mL)，60℃反应 4.5 h。TLC 监测反应完全，反应液减压浓缩，经硅胶柱层析纯化(PE:EA=5:1)得产品(150 mg, 产率: 77.3%)。

步骤 2: (*S*)-3-((7-氰基-5-((1-甲基环丙基)氨基)-2,6-萘啶-3-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的合成



将 7-氯-1-((1-甲基环丙基)氨基)-2,6-萘啶-3-甲腈(150 mg, 0.58 mmol, 1.0 eq.)、(*S*)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯(140 mg, 0.70 mmol, 1.2 eq.)、$Pd_2(dba)_3$(55 mg, 0.06 mmol, 0.1 eq.)、BINAP(37 mg, 0.06 mmol, 0.1 eq.)和碳酸铯(378 mg, 1.16 mmol, 2.0 eq.)分散于 1,4-二氧六环(5 mL)，氮气保护下 100℃反应 12h。TLC 监测反应完全，反应液减压浓缩，粗品经硅胶柱层析纯化(PE:EA=2:1)得产品(150 mg, 产率: 61.2%)。

步骤 3: (*S*)-1-((1-甲基环丙基)氨基)-7-(哌啶-3-基氨基)-2,6-萘啶-3-甲腈的合成



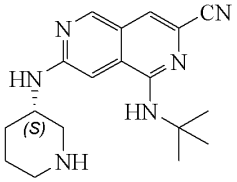
将(*S*)-3-((7-氰基-5-((1-甲基环丙基)氨基)-2,6-萘啶-3-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(150 mg, 0.35 mmol, 1.0 eq.)溶于 EA(2 mL)，滴加氯化氢的 1,4-二氧六环溶液(4 mol/L, 2 mL)，室温反应 1.5h。LC-MS 监测反应完全，反应液减压浓缩，粗品用水(5 mL)溶解，水相用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液调 pH 值至 9，水相再用 DCM(10 mL×3)萃取，有机相干燥，浓缩，粗品经硅胶制备薄层色谱纯化(MeOH:DCM=1:10)得产品(75 mg, 产率: 66.3%)。

^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ(ppm): 8.68 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.65 (s, 1H), 5.26-5.25 (d, 1H), 3.77-3.75 (t, 1H), 3.30-3.28 (d, 1H),

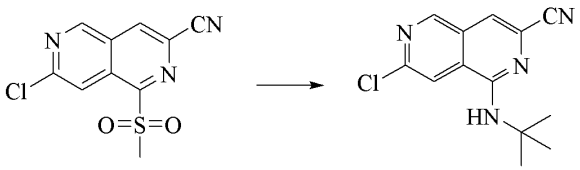
2.98-2.94 (t, 1H), 2.78-2.73 (t, 1H), 2.65-2.60 (m, 1H), 2.02-1.93 (t ,3H), 1.85-1.81 (m, 1H), 1.62-1.60 (d, 2H), 1.52 (s, 3H), 0.87-0.85 (t, 2H), 0.81-0.78 (t, 3H).

分子式:$C_{18}H_{22}N_6$ 精确质量: 322.19 LC-MS(Pos, *m/z*)=323.20$[M+H]^+$.

实施例 149: (*S*)-1-(叔丁基氨基)-7-(哌啶-3-基氨基)-2,6-萘啶-3-甲腈的合成(化合物 149)

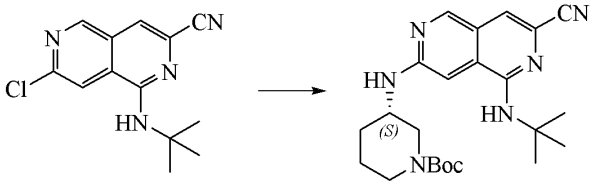


步骤 1: 1-(叔丁基氨基)-7-氯-2,6-萘啶-3-甲腈的合成



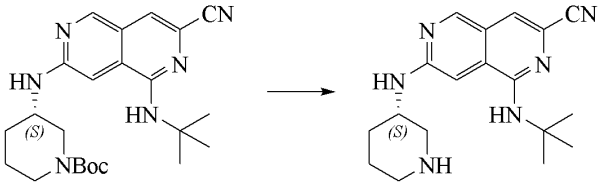
将 7-氯-1-(甲基磺酰基)-2,6-二氮杂萘-3-甲腈(200 mg, 0.75 mmol, 1.0 eq.)和叔丁胺(274 mg, 3.75 mmol, 5.0 eq.)溶于 THF(4 mL), 55℃反应 22 h。TLC 监测反应完全,反应液减压浓缩,粗品经硅胶柱层析纯化(PE:EA=5:1)得产品(175 mg, 产率: 89.7%)。

步骤 2: (*S*)-3-((5-(叔丁基氨基)-7-氰基-2,6-萘啶-3-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的合成



将 1-(叔丁基氨基)-7-氯-2,6-萘啶-3-甲腈(175 mg, 0.67 mmol, 1.0 eq.)、(*S*)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯(160 mg, 0.80 mmol, 1.2eq.)、$Pd_2(dba)_3$(64 mg, 0.07 mmol, 0.1eq.)、BINAP(44 mg, 0.07 mmol, 0.1 eq.)和碳酸铯(437 mg, 1.34 mmol, 2.0 eq.)分散于 1,4-二氧六环(5 mL), 氮气保护下 100℃反应 16h。TLC 监测反应完全,反应液减压浓缩,粗品经硅胶柱层析纯化(PE:EA=3:1)得产品(220 mg, 产率: 77.4%)。

步骤 3: (*S*)-1-(叔丁基氨基)-7-(哌啶-3-基氨基)-2,6-萘啶-3-甲腈的合成

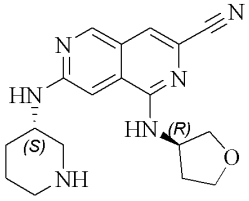


将(*S*)-3-((5-(叔丁基氨基)-7-氰基-2,6-萘啶-3-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(220 mg, 0.52 mmol, 1.0 eq.)溶于 EA(2 mL)，滴加氯化氢的 1,4-二氧六环溶液(4 mol/L, 2 mL)，室温反应 1h。LC-MS 监测反应完全，反应液减压浓缩，粗品用水(5 mL)溶解，水相用饱和碳酸钾水溶液 pH 值至 9，水相再用 DCM(10 mL×3)萃取，有机相干燥，浓缩，粗品经硅胶制备薄层色谱纯化(MeOH:DCM=1:10)得产品(125 mg, 产率: 74.4%)。

^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ(ppm): 8.66 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.28-5.26 (d, 1H), 5.05 (s, 1H), 3.88-3.86 (t, 1H), 3.27-3.24 (m, 1H), 2.96-2.92 (m, 1H), 2.80-2.75 (m, 1H), 2.70-2.65 (m, 1H), 1.99 (s, 2H), 1.83-1.78 (m, 1H), 1.64-1.60 (m, 2H), 1.57 (s, 9H).

分子式:$C_{18}H_{24}N_6$ 精确质量: 324.21 LC-MS(Pos, *m/z*)=325.12$[M+H]^+$.

实施例 150: 7-(((*S*)-哌啶-3-基)氨基)-1-(((*R*)-四氢呋喃-3-基)氨基)-2,6-萘啶-3-甲腈的合成(化合物 150)

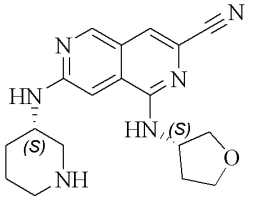


与实施例49相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

^{1}HNMR (400 MHz, MeOD) δ(ppm): 8.70 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.75-4.74 (m, 1H), 4.12-4.03 (m, 2H), 3.91-3.79 (m, 3H), 3.27-3.24 (m, 1H), 3.01-2.98 (m, 1H), 2.68-2.62 (m, 1H), 2.56-2.50 (m, 1H), 2.43-2.39 (m, 1H), 2.14-2.07 (m, 2H), 1.87-1.82 (m, 1H), 1.70-1.54 (m, 2H).

分子式: $C_{18}H_{22}N_6O$ 精确质量: 338.19 LC-MS (Pos, *m/z*) =339.19 $[M+H]^+$.

实施例 151：7-(((*S*)-哌啶-3-基)氨基)-1-(((*S*)-四氢呋喃-3-基)氨基)-2,6-萘啶-3-甲腈的合成(化合物 151)

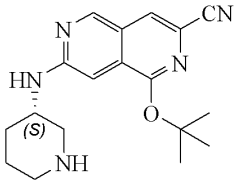


与实施例49相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

^{1}HNMR (400 MHz, MeOD) δ(ppm): 8.69 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.76-4.73 (m, 1H), 4.13-4.04 (m, 2H), 3.90-3.79 (m, 3H), 3.26-3.24 (m, 1H), 3.00-2.97 (m, 1H), 2.64-2.60 (m, 1H), 2.53-2.48 (m, 1H), 2.43-2.39 (m, 1H), 2.13-2.10 (m, 2H), 1.85-1.82 (m, 1H), 1.68-1.54 (m, 2H).

分子式：$C_{18}H_{22}N_6O$ 精确质量：338.19 LC-MS (Pos, *m/z*) =339.19 $[M+H]^+$.

实施例152: (*S*)-1-(叔丁氧基)-7-(哌啶-3-基氨基)-2,6-萘啶-3-甲腈的合成(化合物152)

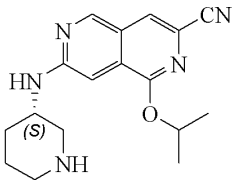


与实施例153相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

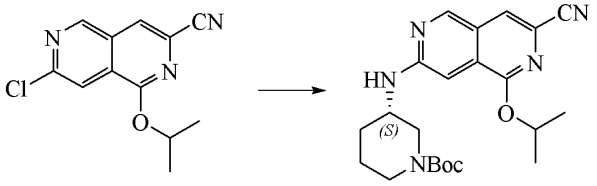
^{1}HNMR (400 MHz, MeOD) δ(ppm): 8.80 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 3.99-3.94 (m, 1H), 3.30-3.26 (m, 1H), 3.00-2.96 (m, 1H), 2.67-2.60 (m, 1H), 2.54-2.49 (m, 1H), 2.12-2.08 (m, 1H), 1.86-1.81 (m, 1H), 1.73 (s, 9H), 1.70-1.67 (m, 1H), 1.66-1.64 (t, 1H).

分子式:$C_{18}H_{23}N_5O$ 精确质量：325.19 LC-MS(Pos, *m/z*)=326.14$[M+H]^+$.

实施例 153: (*S*)-1-(异丙氧基)-7-(哌啶-3-基氨基)-2,6-萘啶-3-甲腈的合成(化合物 153)

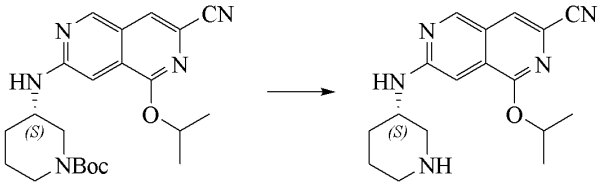


步骤 1: (*S*)-3-((5-(异丙氧基)-7-氰基-2,6-萘啶-3-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的合成



将 1-(异丙氧基)-7-氯-2,6-萘啶-3-甲腈(120 mg, 0.48 mmol, 1.0 eq.)、(S)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯(116 mg, 0.58 mmol, 1.2eq.)、$Pd_2(dba)_3$(46 mg, 0.05 mmol, 0.1eq.)、BINAP(31 mg, 0.05 mmol, 0.1 eq.)和碳酸铯(313 mg, 0.96 mmol, 2.0 eq.)分散于 1,4-二氧六环(5 mL)，氮气保护下 100℃反应 14h。TLC 监测反应完全，反应液减压浓缩，粗品经硅胶柱层析纯化(PE:EA=6:1)得产品(150 mg，产率: 76.1%)。

步骤 2: (*S*)-1-(异丙氧基)-7-(哌啶-3-基氨基)-2,6-萘啶-3-甲腈的合成



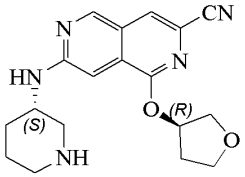
将(*S*)-3-((5-(异丙氧基)-7-氰基-2,6-萘啶-3-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(150 mg, 0.36 mmol, 1.0 eq.)溶于 DCM(5 mL)和 2,6-二甲基吡啶(193 mg, 1.80 mmol, 5.0 eq.)，滴加 TMSOTf(240 mg, 1.08 mmol, 3.0 eq.)，室温反应 10 min。TLC 监测反应完全，反应液倒入水(10 mL)中，用 DCM(10 mL×2)萃取，有机相干燥，浓缩，粗品经硅胶制备薄层色谱纯化(MeOH:DCM=1:10)得产品(80 mg，产率: 71.4%)。

^{1}HNMR (400 MHz, MeOD) δ(ppm): 8.81 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.53-5.47 (m, 1H), 3.96-3.91 (s, 1H), 3.29-3.25 (m, 1H), 2.99-2.95 (m, 1H), 2.65-2.59 (m, 1H), 2.53-2.47 (m, 1H), 2.12-2.09 (t, 1H), 1.85-1.80 (m, 1H), 1.70-1.61 (m, 2H), 1.58-1.52 (m, 1H), 1.47-1.45 (d, 6H).

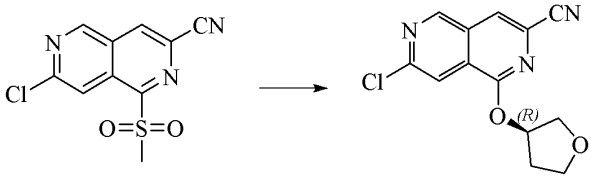
分子式:$C_{17}H_{21}N_5O$ 精确质量: 311.17 LC-MS(Pos,

m/z)=312.07[M+H]$^+$.

实施例 154: 7-(((*S*)-哌啶-3-基)氨基)-1-(((*R*)-四氢呋喃-3-基)氧基)-2,6-萘啶-3-甲腈的合成(化合物 154)

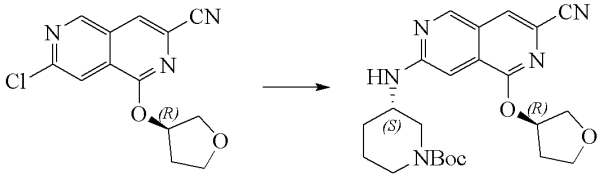


步骤 1: (*R*)-7-氯-1-((四氢呋喃-3-基)氧基)-2,6-萘啶-3-甲腈的合成



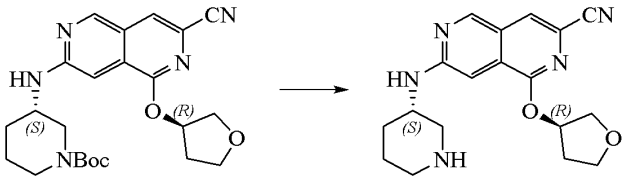
将(*R*)-四氢呋喃-3-醇(78 mg, 0.89 mmol, 1.2 eq.)和质量分数为 60%的氢化钠(38 mg, 0.96 mmol, 1.3 eq.)分散于 THF(4 mL)，室温反应 10 min，加入 7-氯-1-(甲基磺酰基)-2,6-二氮杂萘-3-甲腈(200 mg, 0.74 mmol, 1.0 eq.)，反应 10 min。TLC 监测反应完全，反应液倒入水(5 mL)中，用 EA(10 mL×2)萃取，有机相干燥，浓缩，经硅胶柱层析纯化(PE:EA=3:1)得产品(125 mg, 产率: 61.3%)。

步骤 2: (*S*)-3-((7-氰基-5-(((*R*)-四氢呋喃-3-基)氧基)-2,6-萘啶-3-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的合成



将(*R*)-7-氯-1-((四氢呋喃-3-基)氧基)-2,6-萘啶-3-甲腈(120 mg, 0.44 mmol, 1.0 eq.)、(*S*)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯(106 mg, 0.53 mmol, 1.2eq.)、$Pd_2(dba)_3$(37 mg, 0.04 mmol, 0.1eq.)、BINAP(25 mg, 0.04 mmol, 0.1 eq.)和碳酸铯(287 mg, 0.88 mmol, 2.0 eq.)分散于 1,4-二氧六环(5 mL)，氮气保护下 100℃反应 14h。TLC 监测反应完全，反应液减压浓缩，粗品经硅胶柱层析纯化(PE:EA=3:1)得产品(150 mg, 产率: 77.7%)。

步骤 3: 7-(((*S*)-哌啶-3-基)氨基)-1-(((*R*)-四氢呋喃-3-基)氧基)-2,6-萘啶-3-甲腈的合成

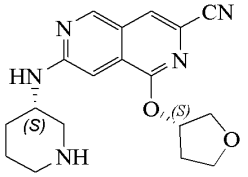


将(*S*)-3-((7-氰基-5-(((*R*)-四氢呋喃-3-基)氧基)-2,6-萘啶-3-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(150 mg, 0.34 mmol, 1.0 eq.)溶于 DCM(5 mL)和 2,6-二甲基吡啶(182 mg, 1.70 mmol, 5 eq.)，滴加 TMSOTf(227 mg, 1.02 mmol, 3 eq.)，室温反应 10 min。TLC 监测反应完全，反应液倒入水(5 mL)中，用 DCM(10 mL×2)萃取，有机相干燥，浓缩，粗品经硅胶制备薄层色谱纯化(MeOH:DCM=1:10)得产品(95 mg, 产率: 82.6%)。

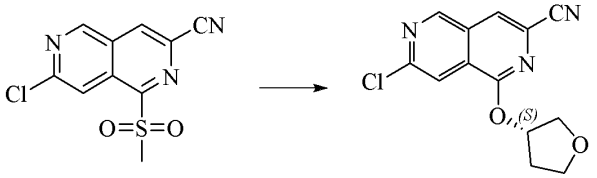
^{1}HNMR (400 MHz, MeOD) δ(ppm): 8.84 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.77-5.75 (t, 1H), 4.12-4.02 (m, 3H), 3.97-3.92 (m, 2H), 3.28-3.24 (m,1H), 2.99-2.95 (m, 1H), 2.64-2.58 (m, 1H), 2.52-2.37 (m, 2H), 2.29-2.23 (m, 1H), 2.12-2.08 (m, 1H), 1.85-1.80 (m, 1H), 1.51-1.47 (m, 2H).

分子式:$C_{18}H_{21}N_5O_2$ 精确质量: 339.17 LC-MS(Pos, *m/z*)=340.10$[M+H]^+$.

实施例 155: 7-(((*S*)-哌啶-3-基)氨基)-1-(((*R*)-四氢呋喃-3-基)氧基)-2,6-萘啶-3-甲腈的合成(化合物 155)



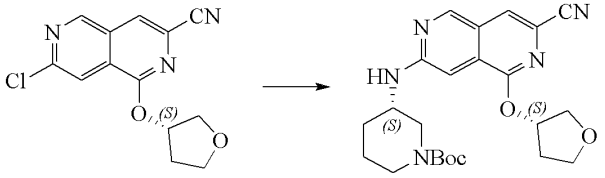
步骤 1: (*S*)-7-氯-1-((四氢呋喃-3-基)氧基)-2,6-萘啶-3-甲腈的合成



将(*R*)-四氢呋喃-3-醇(78 mg, 0.89 mmol, 1.2 eq.)、质量分数为 60%的氢化钠(38 mg, 0.96 mmol, 1.3 eq.)分散于 THF(4 mL)，室温反应 10 min，加入 7-氯-1-(甲基磺酰基)-2,6-二氮杂萘-3-甲腈(200 mg, 0.74 mmol, 1.0 eq.)，反应 30 min。TLC 监测反应完全，反应液倒入水(5 mL)中，

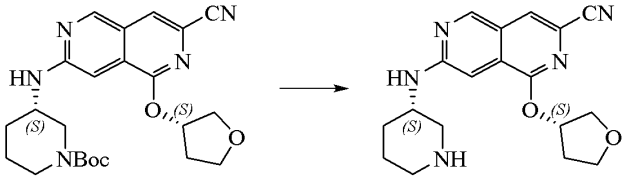
用 EA(10 mL×2)萃取，有机相干燥，浓缩，粗品经硅胶柱层析纯化(PE:EA=5:1)得产品(120 mg, 产率: 58.8%)。

步骤 2: (*S*)-3-((7-氰基-5-(((*S*)-四氢呋喃-3-基)氧基)-2,6-萘啶-3-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的合成



将(*S*)-7-氯-1-((四氢呋喃-3-基)氧基)-2,6-萘啶-3-甲腈(120 mg, 0.44 mmol, 1.0 eq.)、(*S*)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯(106 mg, 0.53 mmol, 1.2eq.)、$Pd_2(dba)_3$(37 mg, 0.04 mmol, 0.1eq.)、BINAP(25 mg, 0.04 mmol, 0.1 eq.)和碳酸铯(287 mg, 0.88 mmol, 2.0 eq.)分散于 1,4-二氧六环(5 mL)，氮气保护下 100℃反应 14h。TLC 监测反应完全，反应液减压浓缩，粗品经硅胶柱层析纯化(PE:EA=3:1)得产品(150 mg, 产率: 77.7%)。

步骤 3: 7-(((*S*)-哌啶-3-基)氨基)-1-(((*S*)-四氢呋喃-3-基)氧基)-2,6-萘啶-3-甲腈的合成



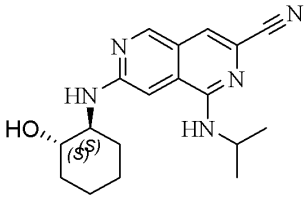
将(*S*)-3-((7-氰基-5-(((*S*)-四氢呋喃-3-基)氧基)-2,6-萘啶-3-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(150 mg, 0.34 mmol, 1.0 eq.)溶于 DCM(3 mL)和 2,6-二甲基吡啶(547 mg, 5.10 mmol, 15.0 eq.)，滴加 TMSOTf(756 mg, 3.40 mmol, 10.0 eq.)，室温反应 10 min。TLC 监测反应完全，反应液倒入水(5 mL)中，用 DCM(10 mL×2)萃取，有机相干燥，浓缩，粗品用 DCM(2 mL)打浆得产品(85 mg, 产率: 73.9%)。

^{1}HNMR (400 MHz, MeOD) δ(ppm): 8.84 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.77-5.75 (t, 1H), 4.12-4.02 (m, 3H), 3.96-3.91 (m, 2H), 3.27-3.23 (m,1H), 2.97-2.94 (m, 1H), 2.63-2.56 (m, 1H), 2.50-2.41 (m, 2H), 2.29-2.24 (m, 1H), 2.11-2.08 (t, 1H), 1.83-1.79 (m, 1H), 1.67-1.63 (m, 1H), 1.57-1.47 (m, 2H).

分子式:$C_{18}H_{21}N_5O_2$ 精确质量: 339.17 LC-MS(Pos,

m/z)=340.08[M+H]$^+$.

实施例156：7-(((1*S*,2*S*)-2-羟基环己基)氨基)-1-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-甲腈的合成(化合物156)

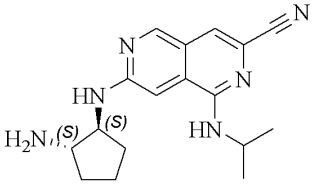


与实施例44相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

^{1}HNMR (400 MHz, MeOD) δ(ppm): 8.63 (s, 1H), 7.35-7.34 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.47-4.42 (m, 1H), 3.67-3.61 (m, 1H), 3.53-3.47 (m, 1H), 2.13-2.06 (m, 2H), 1.84-1.75 (m, 2H), 1.49-1.40 (m, 3H), 1.35-1.33 (m, 7H).

分子式：$C_{18}H_{23}N_5O$ 精确质量：325.19 LC-MS (Pos, *m/z*) =326.21[M+H]$^+$.

实施例157：7-(((1*S*,2*S*)-2-氨基环戊基)氨基)-1-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-甲腈的合成(化合物157)

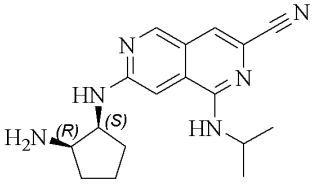


与实施例38相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

^{1}HNMR (400 MHz, MeOD) δ(ppm): 8.67 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.47-4.44 (m, 1H), 4.14-4.12 (m, 1H), 3.56-3.53 (m, 1H), 2.14-2.05 (m, 2H), 1.91-1.88 (m, 1H), 1.77-1.62 (m, 3H), 1.34-1.33 (m, 6H).

分子式：$C_{17}H_{22}N_6$ 精确质量：310.19 LC-MS (Pos, *m/z*) =311.2 [M+H]$^+$.

实施例158：7-(((1*S*,2*R*)-2-氨基环戊基)氨基)-1-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-甲腈的合成(化合物158)

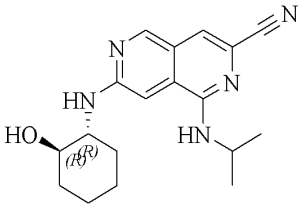


与实施例38相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

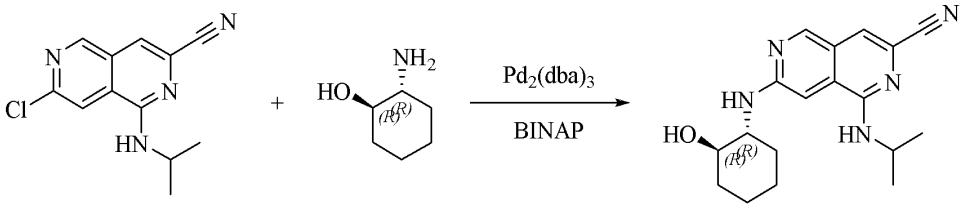
^{1}HNMR (400 MHz, MeOD) δ(ppm): 8.66 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.47-4.44 (m, 1H), 3.87-3.85 (m, 1H), 3.21-3.16 (m, 1H), 2.35-2.28 (m, 1H), 2.12-2.03 (m, 1H), 1.91-1.80 (m, 2H), 1.62-1.50 (m, 2H), 1.35-1.32 (m, 6H).

分子式：$C_{17}H_{22}N_6$ 精确质量：310.19 LC-MS (Pos, *m/z*) =311.2 $[M+H]^+$.

实施例 159：7-(((1*R*,2*R*)-2-羟基环己基)氨基)-1-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-甲腈的合成(化合物 159)



步骤 1：7-(((1*R*,2*R*)-2-羟基环己基)氨基)-1-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-甲腈的合成

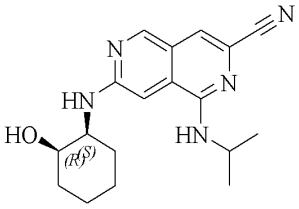


将 7-氯-1-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-腈(100 mg, 0.41 mmol, 1.0 eq)、(1*R*,2*R*)-2-氨基环己-1-醇 (61 mg, 0.53 mmol, 1.3 eq)、$Pd_2(dba)_3$ (54.9 mg, 0.06 mmol, 0.15 eq)、BINAP (74.7 mg, 0.12 mmol, 0.3 eq)和碳酸铯(332.3 mg, 1.02 mmol, 2.5 eq)加入 1,4-二氧六环(10 mL)中，氮气保护下，封管加热至 120℃反应 18 h，TLC 监测无原料，降至室温，加水(30 mL)，用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取，有机相合并，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，粗品经制备薄层色谱(MeOH:DCM=1:20)纯化，得到产品(65 mg，产率：48.7%)。

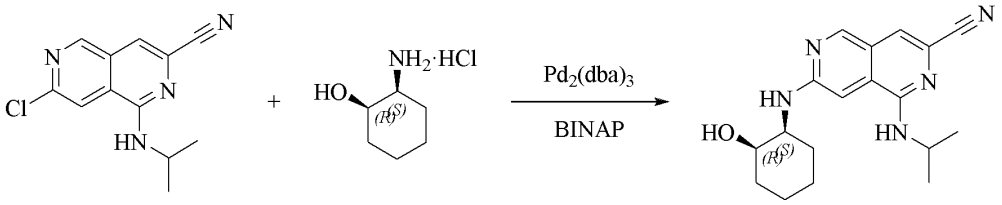
^{1}HNMR (400 MHz, MeOD) δ(ppm): 8.63 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.48-4.44 (m, 1H), 3.67-3.61 (m, 1H), 3.52-3.47 (m, 1H), 2.13-2.07 (m, 2H), 1.83-1.77 (m, 2H), 1.48-1.40 (m, 10H).

分子式：$C_{18}H_{23}N_5O$ 精确质量：325.19 LC-MS (Pos, *m/z*) =326.21[M+H]$^+$.

实施例 160：7-(((1*S*,2*R*)-2-羟基环己基)氨基)-1-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-甲腈的合成(化合物 160)



步骤 1：7-(((1*S*,2*R*)-2-羟基环己基)氨基)-1-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-甲腈的合成

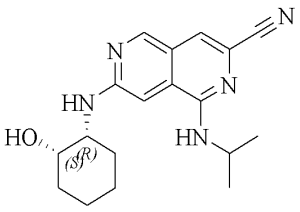


将 7-氯-1-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-腈(100 mg, 0.41 mmol, 1.0 eq)、(1*R*,2*S*)-2-氨基环己-1-醇盐酸盐(80.4 mg, 0.53 mmol, 1.3 eq)、$Pd_2(dba)_3$ (54.9 mg, 0.06 mmol, 0.15 eq)、BINAP (74.7 mg, 0.12 mmol, 0.3 eq)和碳酸铯(469.2 mg, 1.44 mmol, 3.5 eq)加入 1,4-二氧六环(10 mL)中，氮气保护下，封管加热至 120℃反应 18 h，TLC 监测无原料，降至室温，加水(30 mL)，用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取，有机相合并，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，粗品经制备薄层色谱(MeOH:DCM=1:20)纯化，得到产品(70 mg，产率：52.5%)。

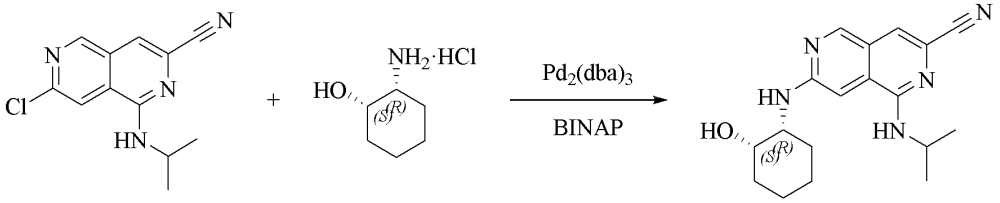
^{1}HNMR (400 MHz, MeOD) δ(ppm): 8.64 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.49-4.42 (m, 1H), 4.06-4.04 (m, 1H), 3.90-3.88 (m, 1H), 1.90-1.87 (m, 1H), 1.77-1.68 (m, 4H), 1.51-1.48 (m, 2H), 1.35-1.33 (m, 7H).

分子式：$C_{18}H_{23}N_5O$ 精确质量：325.19 LC-MS (Pos, *m/z*) =326.21[M+H]$^+$.

实施例 161：7-(((1*R*,2*S*)-2-羟基环己基)氨基)-1-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-甲腈的合成(化合物 161)



步骤 1：7-(((1*R*,2*S*)-2-羟基环己基)氨基)-1-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-甲腈的合成

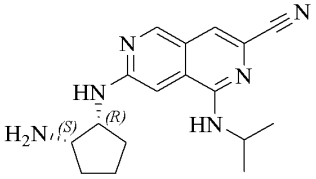


将 7-氯-1-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-腈(100 mg, 0.41 mmol, 1.0 eq)、(1*S*,2*R*)-2-氨基环己-1-醇盐酸盐(80.4 mg, 0.53 mmol, 1.3 eq)、$Pd_2(dba)_3$ (54.9 mg, 0.06 mmol, 0.15 eq)、BINAP (74.7 mg, 0.12 mmol, 0.3 eq)和碳酸铯(469.2 mg, 1.44 mmol, 3.5 eq)加入 1,4-二氧六环(10 mL)中，氮气保护下，封管加热至 120℃反应 18 h，TLC 监测无原料，降至室温，加水(30 mL)，用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取，有机相合并，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，粗品经制备薄层色谱(MeOH:DCM=1:20)纯化，得到产品(62 mg，产率: 46.5%)。

^{1}HNMR (400 MHz, MeOD) δ(ppm): 8.64 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.49-4.44 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.77-1.70 (m, 4H), 1.50 (m, 3H), 1.35-1.33 (m, 6H).

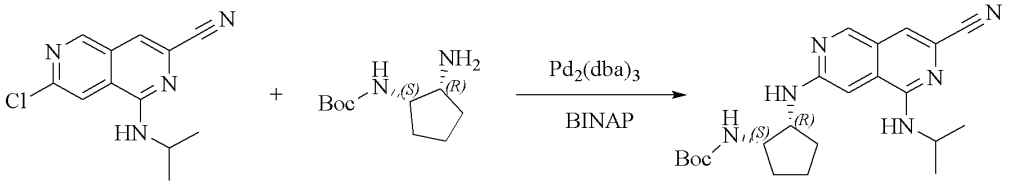
分子式：$C_{18}H_{23}N_5O$ 精确质量：325.19 LC-MS (Pos, *m/z*) =326.21$[M+H]^+$.

实施例 162：7-(((1*R*,2*S*)-2-氨基环戊基)氨基)-1-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-甲腈的合成(化合物 162)



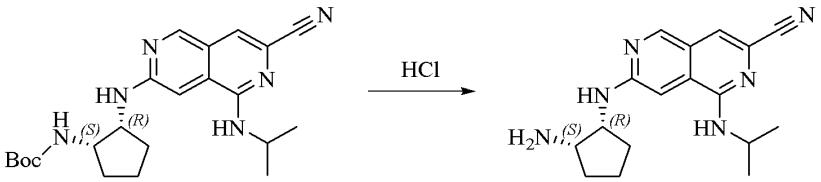
步骤 1： ((1*S*,2*R*)-2-((7-氰基-5-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-基)氨基)

环戊基)氨基甲酸叔丁酯的合成



将 7-氯-1-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-甲腈(100 mg, 0.41 mmol, 1.0 eq)、((1*S*,2*R*)-2-氨基环戊基)氨基甲酸叔丁酯(98.1 mg, 0.49 mmol, 1. 2 eq)、$Pd_2(dba)_3$(54.9 mg, 0.06 mmol, 0.15 eq)、BINAP(74.7 mg, 0.12 mmol, 0.3 eq)和碳酸铯(332.3 mg, 1.02 mmol, 2.5 eq)加入 1,4-二氧六环(10 mL)中，氮气保护下，封管加热至 100℃反应 18 h，TLC 监测无原料，降至室温，加水(30 mL)，用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取，有机相合并，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，粗品经硅胶柱层析(MeOH:DCM=1:150~1:100)纯化，得到产品(106 mg, 产率: 59.4%)。

步骤 2: 7-(((1*R*,2*S*)-2-氨基环戊基)氨基)-1-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-甲腈的合成



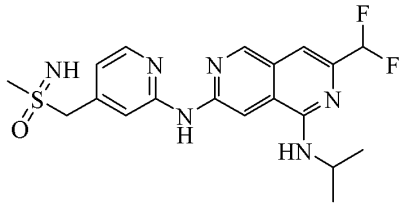
将((1*S*,2*R*)-2-((7-氰基-5-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-基)氨基)环戊基)氨基甲酸叔丁酯(106 mg, 0.26 mmol, 1.0 eq)溶于 DCM(3 mL)中，滴加 10 mol/L 氯化氢乙醇溶液(3 mL)，室温反应 1 h，TCL 监测无原料剩余，减压浓缩，加水(30 mL)，用 DCM(30 mL×2)反萃，水相加饱和碳酸钾水溶液调 pH=8 左右，用 DCM(30 mL×3)萃取，有机相合并，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，粗品用制备薄层色谱(MeOH:DCM=1:10)纯化，得到产品(35 mg, 产率: 43.4%)。

^{1}HNMR (400 MHz, MeOD) δ(ppm): 8.67 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.47-4.44 (m, 1H), 4.14-4.12 (m, 1H), 3.56-3.52 (m, 1H), 2.14-2.03 (m, 2H), 1.91-1.88 (m, 1H), 1.77-1.59 (m, 3H), 1.35-1.33 (m, 6H).

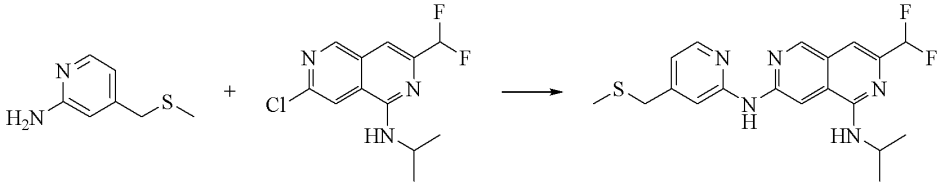
分子式: $C_{17}H_{22}N_6$ 精确质量: 310.19 LC-MS (Pos, *m/z*) =311.2 $[M+H]^+$.

实施例 163: ((2-((7-(二氟甲基)-5-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-基)氨基)

吡啶-4-基)甲基)(甲基)亚磺酰基亚胺酰基的合成(化合物 163)

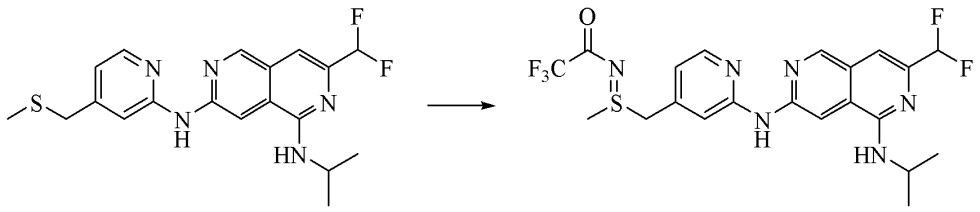


步骤 1: 3-(二氟甲基)-N^1-异丙基-N^7-(4-((甲硫基)甲基)吡啶-2-基)-2,6-萘啶-1,7-二胺的合成



将 7-氯-3-(二氟甲基)-*N*-异丙基-2,6-萘啶-1-胺(800 mg, 2.94 mmol, 1.0 eq.)、4-((甲硫基)甲基)吡啶-2-胺(453 mg, 2.94 mmol, 1.0eq.)、$Pd(PPh_3)_4$ (335 mg, 0.29 mmol, 0.1eq.)、Xantphos(168 mg, 0.29 mmol, 0.1 eq.)和碳酸铯(1.92 g, 5.88 mmol, 2.0 eq.)分散于 1,4-二氧六环(20 mL), 氮气保护下 100℃反应 16h。TLC 监测反应完全，反应液减压浓缩，粗品经硅胶柱层析纯化(MeOH:DCM=1:50)得产品(800 mg, 产率: 70.1%)。

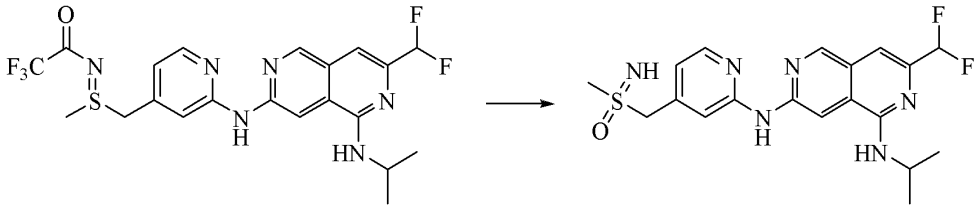
步骤 2: *N*-(((2-((7-(二氟甲基)-5-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-基)氨基)吡啶-4-基)甲基)(甲基)-λ^4-硫烷基亚基)-2,2,2-三氟乙酰胺的合成



将叔丁醇钠(197 mg, 2.05 mmol, 1.0eq.)分散于 THF(2 mL)中降温至 5℃，再加入三氟乙酰胺(348 mg, 3.08 mmol, 1.5 eq.)的 THF(2 mL)溶液，反应 5 min，再加入二溴海因(352 mg, 1.23 mmol, 0.6 eq.)的 THF(2 mL)溶液，反应 5 min，加入 3-(二氟甲基)-N^1-异丙基-N^7-(4-((甲硫基)甲基)吡啶-2-基)-2,6-萘啶-1,7-二胺(800 mg, 2.05 mmol, 1.0 eq.)的 THF(20 mL)溶液反应 20 min。TLC 监测反应完全，反应液倒入水溶液(20 mL)，水相用 EA (20 mL×2)萃取，有机相干燥，浓缩，粗品经硅胶柱层析纯化

(MeOH:DCM=1:80)得产品(650 mg, 产率: 63.1%)。

步骤 3: ((2-((7-(二氟甲基)-5-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-基)氨基)吡啶-4-基)甲基)(甲基)亚磺酰基亚胺的合成

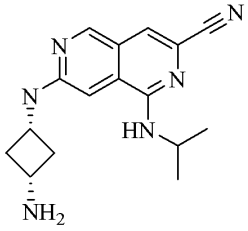


将 *N*-(((2-((7-(二氟甲基)-5-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-基)氨基)吡啶-4-基)甲基)(甲基)-λ^4-硫烷基亚基)-2,2,2-三氟乙酰胺(500 mg, 1.00 mmol, 1.0eq.)分散于甲醇(10 mL)和水(5 mL)中，加入 Oxone(557 mg, 0.90 mmol, 0.9 eq.)，滴加 NaOH 水溶液(1 mol/L, 1 mL)反应 30 min，TLC 监测反应完全，反应液减压浓缩，水相用 EA (10 mL×3)萃取，有机相干燥，浓缩，粗品经硅胶柱层析纯化(MeOH:DCM=1:50)得产品(150 mg, 产率: 47.6%)。

^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ(ppm): 9.88 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.43 (s, 2H), 8.30-8.29 (d, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.23-7.20 (t, 2H), 6.98-6.97 (t, 1H), 6.91-6.64 (t, 1H), 4.40 (s, 3H), 3.80 (s, 1H), 2.90 (s, 3H), 1.29-1.27 (s, 6H).

分子式: $C_{19}H_{22}F_2N_6OS$ 精确质量: 420.15 LC-MS (Pos, *m/z*)=421.03$[M+H]^+$.

实施例164: 7-(((*顺式*)-3-氨基环丁基)氨基)-1-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-腈的合成(化合物164)

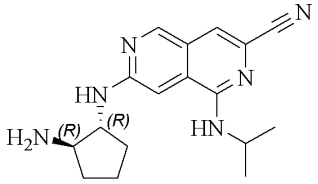


与实施例38相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

^{1}HNMR (400 MHz, MeOD) δ(ppm): 8.65 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.47-4.43 (m, 1H), 3.96-3.92 (m, 1H), 3.26-3.22 (m, 1H), 2.93-2.87 (m, 2H), 1.80-1.73 (m, 2H), 1.35-1.33 (m, 6H).

分子式：$C_{16}H_{20}N_6$ 精确质量：296.17 LC-MS (Pos, *m/z*) =297.14 $[M+H]^+$.

实施例165：7-(((1*R*,2*R*)-2-氨基环戊基)氨基)-1-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-甲腈的合成(化合物165)

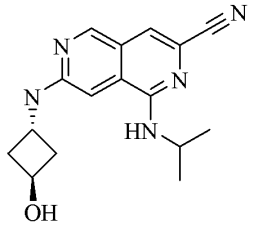


与实施例38相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

^{1}HNMR (400 MHz, MeOD) δ(ppm): 8.67 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.48-4.45 (m, 1H), 3.88-3.86 (m, 1H), 3.22-3.17 (m, 1H), 2.35-2.30 (m, 1H), 2.11-2.08 (m, 1H), 1.1.89-1.82 (m, 2H), 1.61-1.53 (m, 2H), 1.35-1.33 (m, 6H).

分子式：$C_{17}H_{22}N_6$ 精确质量：310.19 LC-MS (Pos, *m/z*) =311.2 $[M+H]^+$.

实施例166：7-(((反式)-3-羟基环丁基)氨基)-1-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-甲腈的合成(化合物166)

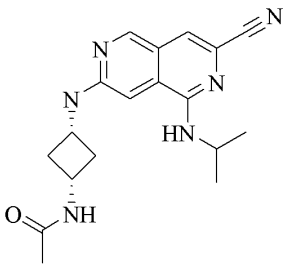


与实施例44相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

^{1}HNMR (400 MHz, MeOD) δ(ppm): 8.66 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.53-4.43 (m, 2H), 4.34-4.30 (m, 1H), 2.48-2.42 (m, 2H), 2.36-2.30 (m, 2H), 1.35-1.33 (m, 6H).

分子式：$C_{16}H_{19}N_5O$ 精确质量：297.16 LC-MS (Pos, *m/z*) =298.13 $[M+H]^+$.

实施例167：*N*-((顺式)-3-((7-氰基-5-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-基)氨基)环丁基)乙酰胺的合成(化合物167)

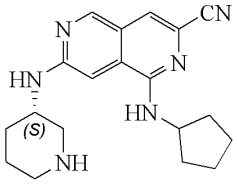


与实施例47相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

^{1}HNMR (400 MHz, MeOD) δ(ppm): 8.66 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.49-4.43 (m, 1H), 4.13-3.99 (m, 2H), 2.97-2.91 (m, 2H), 1.95 (s, 3H), 1.93-1.90 (m, 2H), 1.35-1.33 (m, 6H).

分子式：$C_{18}H_{22}N_6O$ 精确质量：338.19 LC-MS (Pos, *m/z*) =339.17 $[M+H]^+$.

实施例168: (*S*)-1-(环戊基氨基)-7-(哌啶-3-基氨基)-2,6-萘啶-3-甲腈的合成(化合物168)

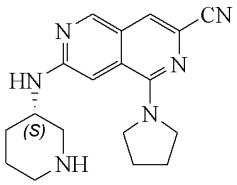


与实施例148相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

^{1}HNMR (400 MHz, MeOD) δ(ppm): 8.64 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.51-4.47 (t, 1H), 3.84-3.81 (m, 1H), 3.26-3.22 (m, 1H), 2.99-2.96 (t, 1H), 2.66-2.60 (m, 1H), 2.53-2.48 (m, 1H), 2.19-2.09 (m, 3H), 1.85-1.80 (m, 3H), 1.69-1.52 (m, 3H).

分子式：$C_{19}H_{24}N_6$ 精确质量：336.21 LC-MS(Pos, *m/z*)=337.11$[M+H]^+$.

实施例169: (*S*)-7-(哌啶-3-基氨基)-1-(吡咯烷-1-基)-2,6-萘啶-3-甲腈的合成(化合物169)

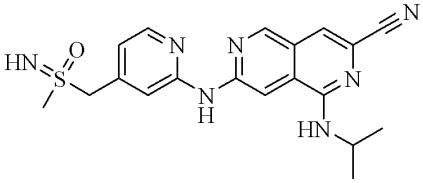


与实施例148相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

^{1}HNMR (400 MHz, MeOD) δ(ppm): 8.65 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 3.90-3.87 (t, 1H), 3.85-3.80 (m, 4H), 3.28-3.24 (m, 1H), 2.99-2.94 (m, 1H), 2.64-2.61 (m, 1H), 2.50-2.45 (m, 1H), 2.13-2.10 (m, 1H), 2.05-2.01 (m, 2H), 1.84-1.78 (m, 1H), 1.69-1.60 (m, 1H), 1.56-1.47 (m, 1H).

分子式:$C_{18}H_{22}N_6$ 精确质量: 322.19 LC-MS (Pos, *m/z*)=323.11$[M+H]^+$.

实施例170: 1-(异丙基氨基)-7-((4-((S-甲基磺酰亚胺酰基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-2,6-萘啶-3-甲腈的合成(化合物170)

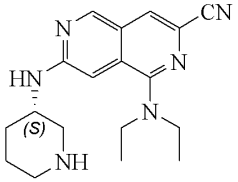


与实施例163相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ(ppm): 10.09 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.32-8.31 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.47-7.45 (d, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.02-7.01 (d, 1H), 4.41-4.34 (m, 3H), 3.8 (s, 1H), 2.90 (s, 3H), 1.28-1.27 (m, 6H).

分子式: $C_{19}H_{21}N_7OS$ 精确质量: 395.15 LC-MS (Pos, *m/z*) =396.17$[M+H]^+$.

实施例171: (*S*)-1-(二乙氨基)-7-(哌啶-3-基氨基)-2,6-萘啶-3-甲腈的合成(化合物171)

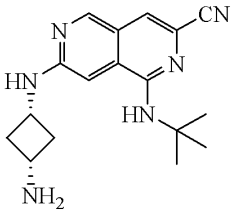


与实施例148相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

^{1}HNMR (400 MHz, MeOD) δ(ppm): 8.79 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 3.96-3.90 (m, 1H), 3.53-3.48 (m, 4H), 3.29-3.28 (d,1H), 3.03-2.98 (m, 1H), 2.70-2.64 (m, 1H), 2.60-2.55 (m, 1H), 2.15-2.11 (m, 1H), 1.88-1.83 (m, 1H), 1.72-1.65 (m, 2H), 1.28-1.25 (t, 6H).

分子式:$C_{18}H_{24}N_6$ 精确质量: 324.21 LC-MS(Pos, *m/z*)=325.12$[M+H]^+$.

实施例172：7-(((*顺式*)-3-氨基环丁基)氨基)-1-(叔丁基氨基)-2,6-萘啶-3-甲腈的合成(化合物172)

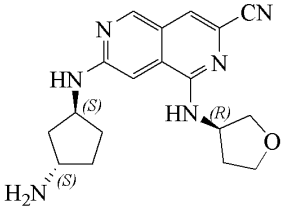


与实施例179相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

^{1}HNMR (400 MHz, MeOD) δ(ppm): 8.65 (s, 1H), 7.37-7.36 (d, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.08-4.03 (m, 1H), 3.30-3.29 (d, 1H), 2.92-2.86 (m , 2H), 1.87-1.80 (m, 2H), 1.58 (s, 9H).

分子式:$C_{17}H_{22}N_6$ 精确质量：310.19 LC-MS(Pos, *m/z*)=311.07$[M+H]^+$.

实施例173：7-(((1*S*,3*S*)-3-氨基环戊基)氨基)-1-(((*R*)-四氢呋喃-3-基)氨基)-2,6-萘啶-3-甲腈的合成(化合物173)

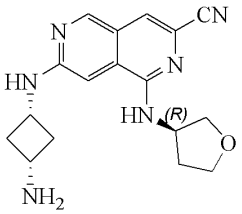


与实施例179相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

^{1}HNMR (400 MHz, MeOD) δ(ppm): 8.68 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.75-4.72 (m, 1H), 4.43-4.40 (t, 1H), 4.13-4.08 (m, 2H), 3.91-3.86 (m, 1H), 3.83-3.79 (m, 1H), 3.69-3.66 (t, 2H), 2.43-2.34 (m, 2H), 2.27-2.23 (m, 1H), 2.16-2.13 (m, 1H), 2.05-2.01 (m, 2H), 1.70-1.58 (m, 1H).

分子式:$C_{18}H_{22}N_6O$ 精确质量：338.19 LC-MS(Pos, *m/z*)=339.07$[M+H]^+$.

实施例174：7-(((*顺式*)-3-氨基环丁基)氨基)-1-(((*R*)-四氢呋喃-3-基)氨基)-2,6-萘啶-3-甲腈的合成(化合物174)

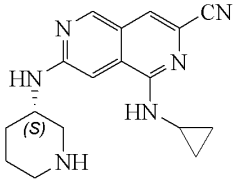


与实施例179相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

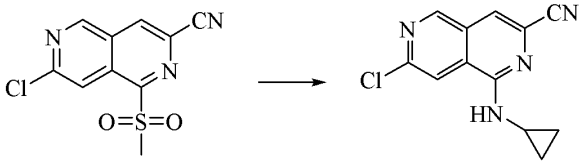
^{1}HNMR (400 MHz, MeOD) δ(ppm): 8.71 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.77-4.74 (m, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.13-4.08 (m, 2H), 3.92-3.86 (m, 1H), 3.83-3.80 (t, 1H), 3.50-3.45 (m, 1H), 2.99-2.92 (m, 2H), 2.44-2.39 (m, 1H), 2.15-2.11 (m, 1H), 2.06-1.98 (m, 2H).

分子式:$C_{17}H_{20}N_6O$ 精确质量: 324.17 LC-MS (Pos, *m/z*)=325.08$[M+H]^+$.

实施例175: (*S*)-1-(环丙基氨基)-7-(哌啶-3-基氨基)-2,6-萘啶-3-甲腈的合成（化合物175）

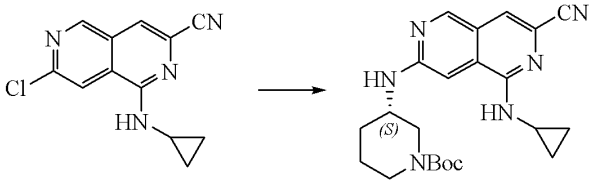


步骤 1: 7-氯-1-(环丙基氨基)-2,6-萘啶-3-甲腈的合成



将 7-氯-1-(甲基磺酰基)-2,6-二氮杂萘-3-甲腈(500 mg, 1.87 mmol, 1.0 eq.)和环丙胺(320 mg, 5.61 mmol, 3.0 eq.)溶于 THF(10 mL)，室温反应 30 min。TLC 监测反应完全，反应液倒入水(10 mL)中，用 EA(10 mL×2)萃取，有机相干燥，浓缩得产品(458 mg, 产率: 100%)。

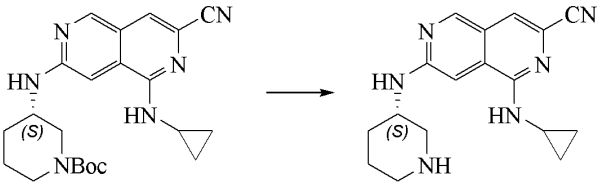
步骤 2: (*S*)-3-((7-氰基-5-(环丙基氨基)-2,6-萘啶-3-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的合成



将 7-氯-1-(环丙基氨基)-2,6-萘啶-3-甲腈(458 mg, 1.87 mmol, 1.0 eq.)、(*S*)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯(449 mg, 2.24 mmol, 1.2eq.)、$Pd_2(dba)_3$(174 mg, 0.19 mmol, 0.1eq.)、BINAP(118 mg, 0.19 mmol, 0.1 eq.)和碳酸铯(1.22 g, 3.74 mmol, 2.0 eq.)分散于 1,4-二氧六环(10 mL)，氮气

保护下 100℃反应 16h。TLC 监测反应完全，反应液减压浓缩，粗品经硅胶柱层析纯化(MeOH:DCM=1:100)得产品(400 mg, 产率: 52.4%)。

步骤 3: (*S*)-1-环丙基氨基)-7-(哌啶-3-基氨基)-2,6-萘啶-3-甲腈的合成

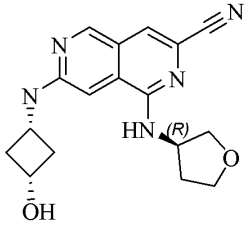


将(*S*)-3-((7-氰基-5-(环丙基氨基)-2,6-萘啶-3-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(400 mg, 0.98 mmol, 1.0 eq.)溶于 EA(10 mL)，滴加氯化氢的 1,4-二氧六环溶液(4 mol/L, 5 mL)，室温反应 60 min。TLC 监测反应完全，反应液倒入水(10 mL)中，分液，水相用饱和碳酸钾水溶液 pH 值至 10，水相再用 DCM (10 mL×4)萃取，有机相干燥，浓缩，粗品经硅胶制备薄层色谱纯化(MeOH:DCM=1:10)得产品(240 mg, 产率: 79.5%)。

^{1}HNMR (400 MHz, MeOD) δ(ppm): 8.71 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 3.92-3.89 (m, 1H), 3.08-3.04 (m, 1H), 2.95-2.89 (m, 1H), 2.76-2.69 (m, 1H), 2.64-2.58 (m, 1H), 2.15-2.11 (m, 1H), 1.92-1.87 (m, 1H), 1.73-1.70 (m, 1H), 1.63-1.60 (t, 1H), 1.32-1.31 (d, 1H), 0.92-0.87 (m, 2H), 0.67-0.63 (m, 2H).

分子式:$C_{17}H_{20}N_6$ 精确质量: 308.17 LC-MS(Pos, *m/z*)=309.11$[M+H]^+$.

实施例176: 7-(((*顺式*)-3-羟基环丁基)氨基)-1-(((*R*)-四氢呋喃-3-基)氨基)-2,6-萘啶-3-甲腈的合成（化合物176）

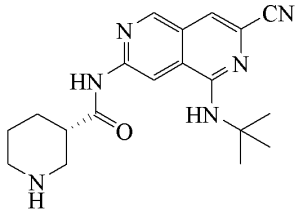


与实施例179相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

^{1}HNMR (400 MHz, MeOD) δ(ppm): 8.68 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.76 (m, 1H), 4.13-4.02 (m, 3H), 3.92-3.79 (m, 3H), 2.93-2.90 (m, 2H), 2.44-2.39 (m, 1H), 2.15-2.07 (m, 1H), 1.91-1.88 (m, 2H).

分子式: $C_{17}H_{19}N_5O_2$ 精确质量: 325.15 LC-MS (Pos, *m/z*) =326.17 $[M+H]^+$.

实施例177: (S)-N-(5-(叔丁基氨基)-7-氰基-2,6-萘啶-3-基)哌啶-3-甲酰胺（化合物177）

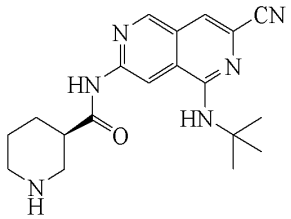


与实施例178相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

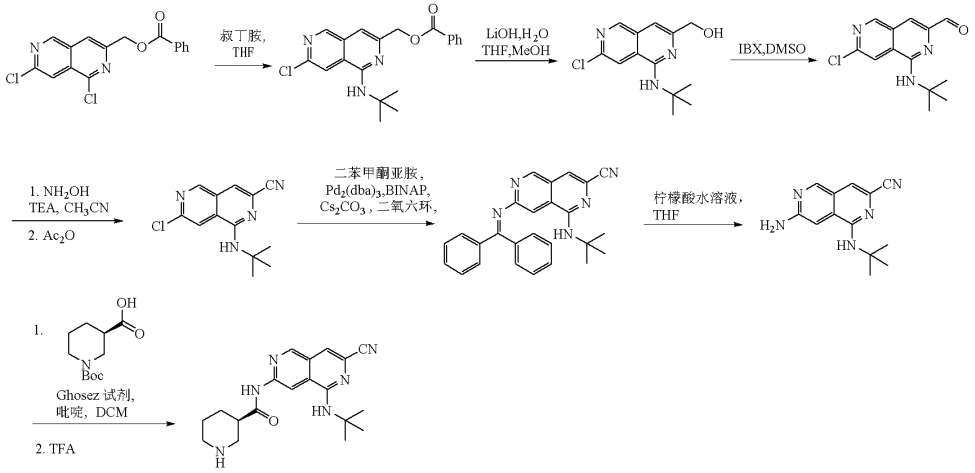
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ(ppm): 11.65 (brs, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 5.43 (s, 1H), 3.48 (s, 1H), 3.32-3.36 (m, 1H), 3.14-3.18 (m, 1H), 2.95-3.00 (m, 1H), 2.76 (t, 1H, J = 10.4 Hz), 2.60-2.63 (m, 1H), 2.07-2.11 (m, 1H), 1.75-1.91 (m, 3H), 1.55 (s, 9H).

分子式: $C_{19}H_{24}N_6O$ 精确质量: 352.20 LC-MS (Pos, *m/z*) =353.1 $[M+H]^+$.

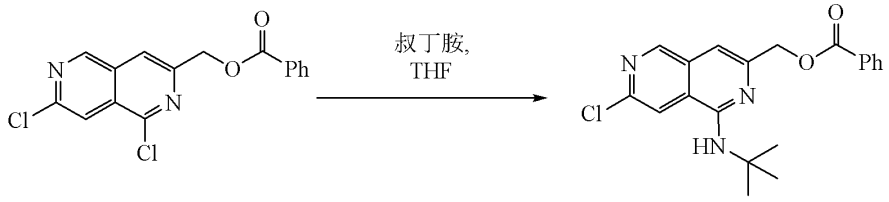
实施例178: (R)-N-(5-(叔丁基氨基)-7-氰基-2,6-萘啶-3-基)哌啶-3-甲酰胺的合成（化合物178）



步骤:

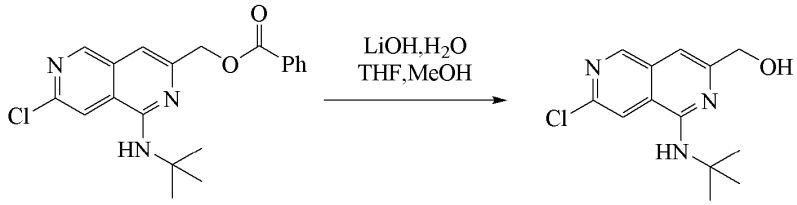


步骤 1：(1-(叔丁基氨基)-7-氯-2,6-萘啶-3-基)苯甲酸甲酯的合成



将(1,7-二氯-2,6-萘啶-3-基)苯甲酸甲酯(3.0g,9.04mmol)和 tBuNH2（18.9mL，180mmol，20eq.）溶解在无水 THF（20mL）中，并将反应混合物加热至 100℃过夜。LCMS 显示 SM 为主要化合物连同所需产物。继续反应 60 小时，将反应混合物冷却至室温，用水稀释，并用 EA（100mL×3）萃取。将合并的 EA 层用盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥，过滤并减压浓缩，得到粗产物。通过硅胶柱色谱法纯化该粗产物，获得所需产物（1.2g，收率：36%）并回收 SM。精确质量：369.12 LC-MS(Pos,m/z) = 370.0 [M+H]+。

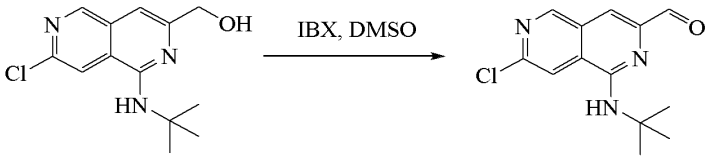
步骤 2：(1-(叔丁基氨基)-7-氯-2,6-萘啶-3-基)甲醇的合成



在搅拌下，向(1-(叔丁基氨基)-7-氯-2,6-萘啶-3-基)苯甲酸甲酯(2.8g,7.58mmol）的溶剂 THF（15mL）、MeOH（7.0mL）和水（7.0mL）混合物溶液中加入 LiOH.H2O（0.933g，22.7mmol，3.0eq.），并在室温

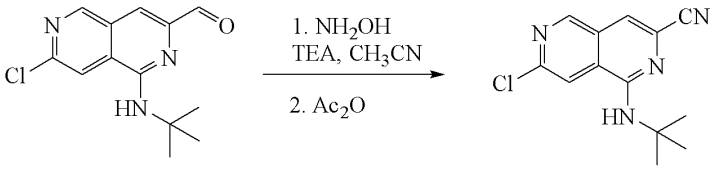
下搅拌过夜。TLC 显示 SM 耗尽并且极性斑点形成后，减压除去溶剂，得到粗产物。将该粗产物溶解在 EA 中，用水和盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥，减压浓缩，得到粗产物。通过硅胶柱色谱法（使用 10-15% EA 的己烷溶液作为洗脱剂）纯化该粗产物，得到纯品化合物（1.95g，收率：97%）。精确质量：265.10 LC-MS(Pos, m/z) = 266.0 [M+H]+。

步骤 3：1-(叔丁基氨基)-7-氯-2,6-萘啶-3-甲醛的合成



在 0℃，在搅拌下向(1-(叔丁基氨基)-7-氯-2,6-萘啶-3-基)甲醇（1.6g，6.038mmol）的 DMSO（40mL）溶液中加入 IBX（3.38g，12.08mmol，2.0eq.）并在室温下搅拌 30 分钟。TLC 显示 SM 耗尽后，将反应混合物用冷水（100mL）稀释并用 EA（150mL×2）萃取。将合并的有机层用盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥并减压浓缩，得到粗产物，其不经进一步纯化而用于下一步骤。精确质量：263.08 LC-MS(Pos, m/z) = 264.0 [M+H]+。

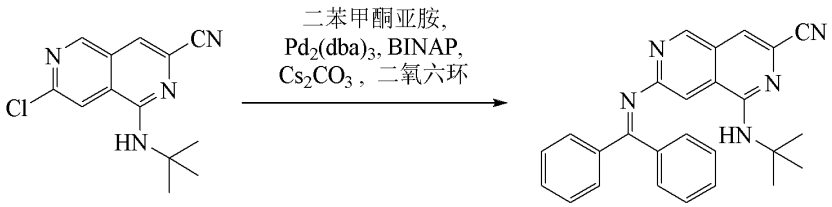
步骤 4：1-(叔丁基氨基)-7-氯-2,6-萘啶-3-甲腈的合成



在搅拌下，向 1-(叔丁基氨基)-7-氯-2,6-萘啶-3-甲醛（4.1g，粗品，15.59mmol）的乙腈（60.0mL）溶液中加入 TEA（6.31mL，62.36mmol，4.0eq.），随后加入 NH2OH.HCl（2.38g，34.30mmol，2.2eq.）。将反应混合物加热回流 2 小时。TLC 显示 SM 耗尽后，将反应混合物冷却至室温并减压浓缩。将粗产物用水稀释并用 EA（150mL×2）萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥、过滤并减压浓缩，得到肟中间体粗产物（2.5g），将该粗产物进一步用 Ac2O（29.72mL，311.78mmol，20eq.）处理，并将反应混合物在 120℃下加热 18 小时。TLC 显示形成了所需的非极性斑点，同时几乎没有中间体。再加入 Ac2O（10 mL），继续再次反应过夜。将反应混合物冷却至室温，用 20% EA 的己烷溶液

（150mL）稀释，并在室温下静置过夜。通过过滤分离得到所需产物（1.3g）。将母液减压浓缩得到粗产物。通过硅胶柱色谱法（使用 10-20% EA 的己烷溶液作为洗脱剂）纯化粗产物混合物，得到另一所需产物（400mg）。合并的化合物（1.7g，收率：45%）用于下一步骤。

步骤 5：1-(叔丁基氨基)-7-((二苯基亚甲基)氨基)-2,6-萘啶-3-甲腈的合成

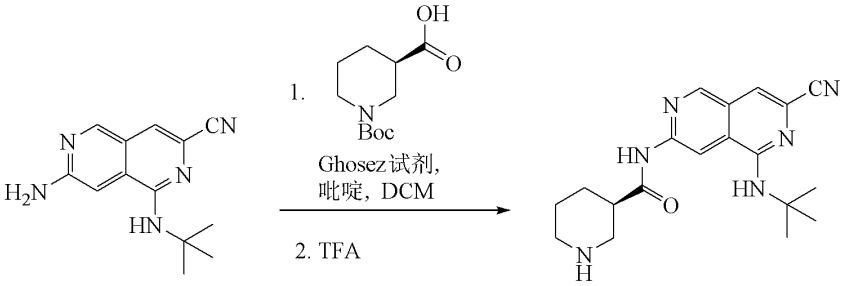


将 1-(叔丁基氨基)-7-氯-2,6-萘啶-3-甲腈（0.9g，3.462mmol）、二苯甲酮亚胺（0.87mL，5.19mmol，1.5eq.）、Pd2(dba)3（317mg，0.346mmol，0.1eq.）、BINAP（431mg，0.692mmol，0.2eq.）和 Cs2CO3（3.4g，10.39mmol，3.0eq.）溶解在 1,4-二氧六环（30mL）中，将反应混合物加热至 120℃反应过夜。LCMS 显示 SM 耗尽后，将反应混合物冷却至室温，垫硅藻土过滤，用 EA 洗涤。将有机层用盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥，过滤并减压浓缩，得到粗产物。通过 Combiflash 色谱法纯化该粗产物，得到所需化合物（1.15g，收率：82%）。精确质量：405.20 LC-MS(Pos, m/z) = 406.0 [M+H]+。步骤 6：7-氨基-1-(叔丁基氨基)-2,6-萘啶-3-甲腈的合成



在搅拌下，向 1-(叔丁基氨基)-7-((二苯基亚甲基)氨基)-2,6-萘啶-3-甲腈（1.15g，2.83 mmol）的 THF（18.0 mL）溶液中加入 10%柠檬酸水溶液（10mL），并在室温下搅拌 3 小时。TLC 显示 SM 耗尽后，减压除去 THF。用 EA 萃取反应混合物。将有机层用水和盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥并减压浓缩，得到粗品化合物。通过 Combiflash 色谱法纯化该粗品化合物，得到纯品化合物，为灰色固体（575mg，收率：84%）。精确质量：241.13 LC-MS(Pos, m/z) = 242.2 [M+H]+。

步骤 7: (R)-N-(5-(叔丁基氨基)-7-氰基-2,6-萘啶-3-基)哌啶-3-甲酰胺的合成

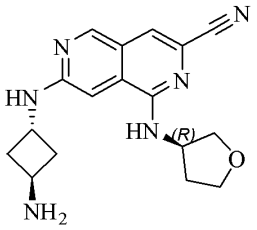


将 7-氨基-1-(叔丁基氨基)-2,6-萘啶-3-甲腈（24.1mg，0.10mmol）溶解在 DCM（0.5mL）中。将反应液冷却至 0℃，向其中加入 1-氯-N,N-2-三甲基丙-1-烯-1-胺（质量分数：95%，20.0mg，0.15mmol，1.5eq.）并在 0℃反应 1 小时。向反应混合物中加入(R)-1-(叔丁氧基羰基)哌啶-3-羧酸（27.5mg，0.12mmol，1.2eq.）和吡啶（24.2μL，0.30mmol，3.0eq.），溶液在室温下搅拌过夜。当 LCMS 检测无原料残留时，向反应液中加入 TFA（1.0mL）并在室温下反应 1 小时。当无原料残留时，将反应液减压浓缩。通过 HPLC 纯化粗产物，得到产物（17.2mg，收率：49%）。

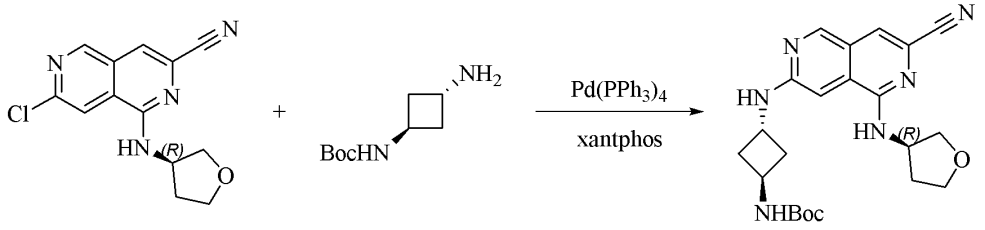
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ(ppm): 11.60 (brs, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 5.46 (s, 1H), 3.32-3.36 (m, 1H), 3.14-3.17 (m, 1H), 2.96-3.00 (m, 1H), 2.77 (t, 1H, J = 11.2 Hz), 2.62-2.64 (m, 1H), 2.06-2.10 (m, 1H), 1.78-1.90 (m, 4H), 1.55 (s, 9H)。

分子式：$C_{19}H_{24}N_6O$ 精确质量：352.20 LC-MS (Pos, m/z) = 353.2 $[M+H]^+$。

实施例 179: 7-(((反式)-3-氨基环丁基)氨基)-1-(((*R*)-四氢呋喃-3-基)氨基)-2,6-萘啶-3-甲腈的合成(化合物 179)

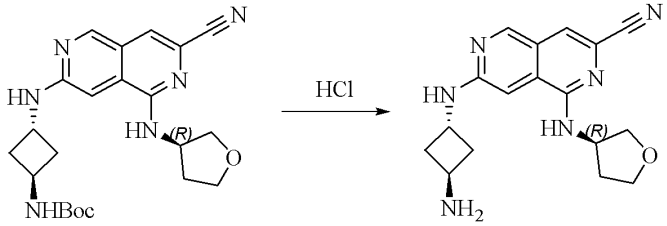


步骤 1: ((反式)-3-((7-氰基-5-(((R)-四氢呋喃-3-基)氨基)-2,6-萘啶-3-基)氨基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯的合成



将(*R*)-7-氯-1-((四氢呋喃-3-基)氨基)-2,6-萘啶-3-甲腈(300 mg, 1.09 mmol, 1.0 eq)、(反式) -3-氨基环丁基)氨基甲酸叔丁酯(244 mg, 1.31 mmol, 1. 2 eq)、四-(三苯基膦)钯(127.2 mg, 0.11 mmol, 0.1 eq)、Xantphos(127.3 mg, 0.22 mmol, 0.2 eq)和碳酸铯(889.5 mg, 2.73 mmol, 2.5 eq)加入 1,4-二氧六环(20 mL)中，氮气保护下，封管加热至 100℃反应 12 h，将反应液减压浓缩，粗品经硅胶柱层析(MeOH:DCM=1:100~1:50)纯化，得到产品 (200 mg, 产率: 68.7%)。

步骤 2: 7-(((反式)-3-氨基环丁基)氨基)-1-(((R)-四氢呋喃-3-基)氨基)-2,6-萘啶-3-甲腈的合成

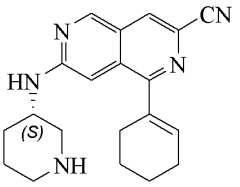


将((反式)-3-((7-氰基-5-(((R)-四氢呋喃-3-基)氨基)-2,6-萘啶-3-基)氨基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯(200 mg, 0.47 mmol, 1.0 eq)溶于 DCM(3 mL)中，滴加 10 mol/L 氯化氢乙醇溶液(3 mL)，室温反应 1 h，TCL 监测无原料剩余，减压浓缩，加水(30 mL)，用 DCM(30 mL×2)反萃，水相加饱和碳酸钾水溶液调 pH=8 左右，用 DCM(30 mL×5)萃取，有机相合并，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，粗品用制备薄层色谱(MeOH:DCM=1:10)纯化，得到产品(62 mg, 产率: 40.7%)。

^{1}HNMR (400 MHz, MeOD) δ(ppm): 8.69 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.77-4.74 (m, 1H), 4.31-4.28 (m, 1H), 4.13-4.03 (m, 2H), 3.92-3.86 (m, 1H), 3.82-3.79 (m, 1H), 3.71-3.68 (m, 1H), 2.55-2.30 (m, 5H), 2.13-2.11 (m, 1H).

分子式: $C_{17}H_{20}N_6O$ 精确质量: 324.17 LC-MS (Pos, *m/z*) =325.11 $[M+H]^+$.

实施例180：*(S)*-1-(环己基-1-烯-1-基)-7-(哌啶-3-基氨基)-2,6-萘啶-3-甲腈的合成(化合物180)

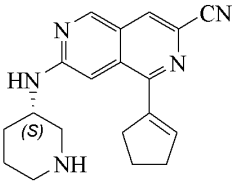


与实施例38相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

^{1}HNMR (400 MHz, MeOD) δ(ppm): 8.97 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.06-6.08 (m, 1H), 4.03-4.09 (m, 1H), 3.35-3.36 (m, 1H), 3.03-3.08 (m, 1H), 2.68-2.75 (m, 1H), 2.59-2.64 (m, 1H), 2.46-2.49 (m, 2H), 2.34-2.36 (m, 2H), 2.10-2.14 (m, 1H), 1.87-1.93 (m, 3H), 1.79-1.85 (m, 2H), 1.65-1.75 (m, 1H) ,1.53-1.62 (m, 1H).

分子式：$C_{20}H_{23}N_5$ 精确质量：333.20 LC-MS (Pos, *m/z*)=334.07$[M+H]^+$.

实施例181：*(S)*-1-(环戊基-1-烯-1-基)-7-(哌啶-3-基氨基)-2,6-萘啶-3-甲腈的合成(化合物181)

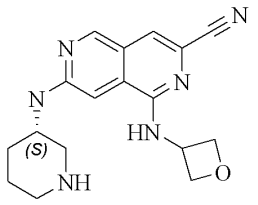


与实施例38相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

^{1}HNMR (400 MHz, MeOD) δ(ppm): 8.97 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.47-6.48 (m, 1H), 4.12-4.17 (m, 1H), 3.41-3.45 (m, 1H), 3.12-3.17 (m, 1H), 2.92-2.97 (m, 2H), 2.79-2.85 (m, 1H), 2.70-2.76 (m, 3H), 2.06-2.17 (m, 3H), 1.94-2.00 (m, 1H), 1.72-1.83 (m, 1H), 1.59-1.68 (m, 1H).

分子式：$C_{19}H_{21}N_5$ 精确质量：319.18 LC-MS(Pos, *m/z*)=320.08$[M+H]^+$.

实施例182：(*S*)-1-(氧杂环丁烷-3-基氨基)-7-(哌啶-3-基氨基)-2,6-萘啶-3-腈的合成(化合物182)

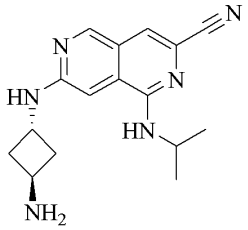


与实施例154相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

^{1}HNMR (400 MHz, MeOD) δ(ppm): 8.71 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.21-5.17 (m, 1H), 5.08-5.04 (m, 2H), 4.77-4.74 (m, 2H), 3.89-3.84 (m, 1H), 3.28-3.27(m, 1H), 3.03-2.99 (m, 1H), 2.71-2.64 (m, 1H), 2.59-2.54 (m, 1H), 2.15-2.12 (m, 1H), 1.89-1.84 (m, 1H), 1.72-1.57 (m, 2H).

分子式：$C_{17}H_{20}N_6O$ 精确质量：324.17 LC-MS (Pos, *m/z*) =325.22 $[M+H]^+$.

实施例183：7-(((反式)-3-氨基环丁基)氨基)-1-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-甲腈的合成(化合物183)

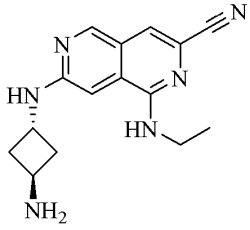


与实施例38相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

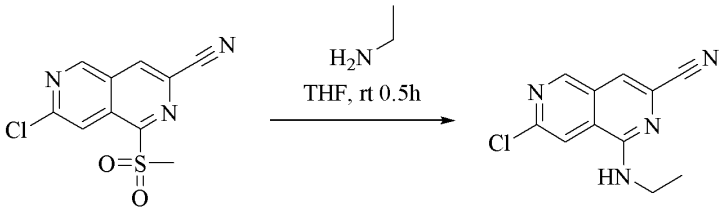
^{1}HNMR (400 MHz, MeOD) δ(ppm): 8.66 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.47-4.44 (m, 1H), 4.33-4.30 (m, 1H), 3.73-3.69 (m, 1H), 2.35-2.32 (m, 4H), 1.34-1.33(m, 6H).

分子式：$C_{16}H_{20}N_6$ 精确质量：296.17 LC-MS (Pos, *m/z*) =297.14 $[M+H]^+$.

实施例184：7-(((反式)-3-氨基环丁基)氨基)-1-(乙基氨基)-2,6-萘啶-3-甲腈的合成(化合物184)

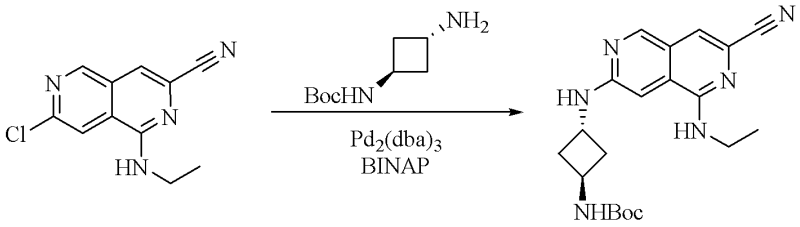


步骤 1：7-氯-1-(乙基氨基)-2,6-萘啶-3-甲腈的合成：



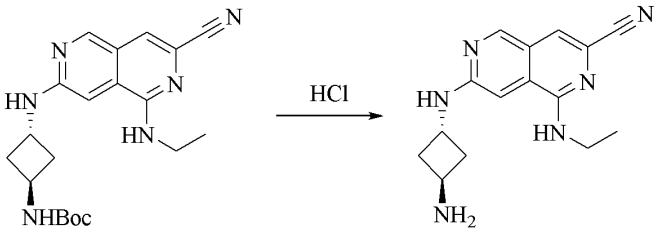
将 7-氯-1-(甲基磺酰基)-2,6-萘啶-3-甲腈(500 mg, 1.87 mmol, 1.0 eq)、质量分数 65%的乙胺水溶液(5 mL)加入无水四氢呋喃(5 mL)中，室温反应 0.5 h，TLC 监测无原料，加水(30 mL)，用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取，有机相合并，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，得到产品 (420 mg, 产率: 96.5%)。

步骤 2：((反式)-3-((7-氰基-5-(乙基氨基)-2,6-萘啶-3-基)氨基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯的合成：



将 7-氯-1-(乙基氨基)-2,6-萘啶-3-甲腈(420 mg, 1.81 mmol, 1.0 eq)、((反式)-3-氨基环丁基)氨基甲酸叔丁酯(404.2 mg, 2.17 mmol, 1. 2 eq)、$Pd_2(dba)_3$(247.2 mg, 0.27 mmol, 0.15 eq)、BINAP(336.2 mg, 0.54 mmol, 0.3 eq)和碳酸铯(1.47 g,4.53 mmol, 2.5 eq)加入 1,4-二氧六环(30 mL)中，氮气保护下封管加热至 100℃反应 14 h，TLC 监测无原料，加水(30 mL)，用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取，有机相合并，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，粗品经硅胶柱层析(MeOH:DCM=1:200 ~ 1:100)纯化，得到产品(242 mg, 产率: 35%)。

步骤 3：7-(((反式)-3-氨基环丁基)氨基)-1-(乙基氨基)-2,6-萘啶-3-甲腈的合成：

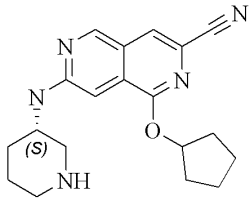


将((反式)-3-((7-氰基-5-(乙基氨基)-2,6-萘啶-3-基)氨基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯(240 mg, 0.63 mmol, 1.0 eq)溶于 DCM(4 mL)中，滴加 10 mol/L 氯化氢乙醇溶液(4 mL)，室温反应 2 h，TCL 监测无原料剩余，常温减压浓缩，加水(30 mL)，用 DCM(30 mL×2)反萃，水相加碳酸钾调 pH 值至 8 左右，用 DCM (30 mL×4)萃取，有机相合并，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，粗品经制备薄层色谱(MeOH:DCM=1:10)纯化，得到产品(38 mg，产率: 21.4%)。

^{1}HNMR (400 MHz, MeOD) δ(ppm): 8.66 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.29-4.26 (m, 1H), 3.72-3.69 (m, 1H), 3.62-3.57 (m, 2H), 2.35-2.31 (m, 4H), 1.34-1.31(m, 3H).

分子式: $C_{15}H_{18}N_6$ 精确质量: 282.16 LC-MS (Pos, *m/z*) =283.14 $[M+H]^+$.

实施例 185: (*S*)-1-(环戊氧基)-7-(哌啶-3-基氨基)-2,6-萘啶-3-甲腈的合成(化合物 185)

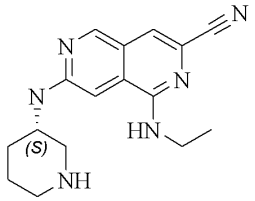


与实施例205相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

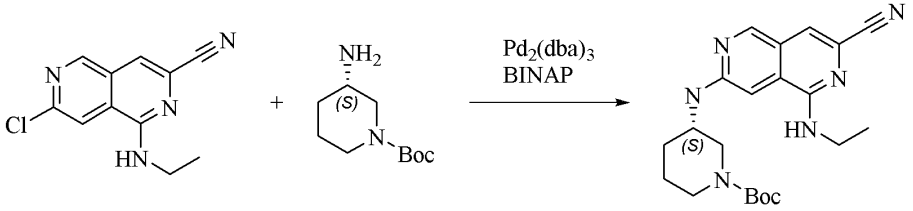
^{1}HNMR (400 MHz, MeOD) δ(ppm): 8.82 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.64-5.61 (m, 1H), 4.03-3.98 (m, 1H), 3.06-3.00 (m, 1H), 2.72-2.66 (m, 1H), 2.61-2.55 (m, 1H), 2.12-2.07 (m, 3H), 1.94-1.85 (m, 6H), 1.76-1.71 (m, 3H), 1.61-1.55 (m, 1H).

分子式: $C_{19}H_{23}N_5O$ 精确质量: 337.19 LC-MS (Pos, *m/z*) =338.22 $[M+H]^+$.

实施例 186: (*S*)-1-(乙基氨基)-7-(哌啶-3-基氨基)-2,6-萘啶-3-甲腈的合成(化合物 186)

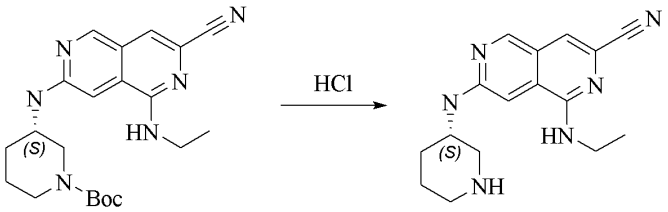


步骤 1: (*S*)-3-((7-氰基-5-(乙基氨基)-2,6-萘啶-3-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的合成:



将 7-氯-1-(乙基氨基)-2,6-萘啶-3-甲腈(240 mg, 1.03 mmol, 1.0 eq)、(*S*)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯(248.3 mg, 1.24 mmol, 1.2 eq)、$Pd_2(dba)_3$(137.4 mg, 0.15 mmol, 0.15 eq)、BINAP(186.8 mg, 0.3 mmol, 0.3 eq)和碳酸铯(837.4 mg, 2.57 mmol, 2.5 eq)加入 1,4-二氧六环(20 mL)中，氮气保护下封管加热至 100℃反应 14 h，TLC 监测无原料，加水(30 mL)，用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取，有机相合并，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，粗品经硅胶柱层析(EA:PE=1:6~1:2)纯化，得到产品 (300 mg, 产率: 73.4%)。

步骤 2: (*S*)-1-(乙基氨基)-7-(哌啶-3-基氨基)-2,6-萘啶-3-甲腈的合成:



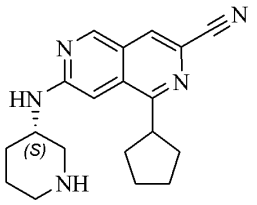
将(*S*)-3-((7-氰基-5-(乙基氨基)-2,6-萘啶-3-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(300 mg, 0.76 mmol, 1.0 eq)溶于 DCM(4 mL)中，滴加 10 mol/L 氯化氢乙醇溶液(4 mL)，室温反应 2 h，TCL 监测无原料剩余，常温减压浓缩，加水(30 mL)，用 DCM(30 mL×2)反萃，水相加碳酸钾调 pH 值至 8 左右，用 DCM (30 mL×3)萃取，有机相合并，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，粗品经制备薄层色谱(MeOH:DCM=1:10)纯化，得到产品(139 mg, 产率: 61.7%)。

^{1}HNMR (400 MHz, MeOD) δ(ppm): 8.66 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 3.85-3.83 (m, 1H), 3.59-3.57 (m, 2H), 3.29-3.26 (m, 1H), 3.02-2.99 (m, 1H), 2.69-2.63 (m, 1H), 2.57-2.52 (m, 1H), 2.12-2.11 (m, 1H),

1.87-1.83 (m, 1H), 1.69-1.55 (m, 2H), 1.34-1.31 (m, 3H).

分子式: $C_{16}H_{20}N_6$ 精确质量: 296.17 LC-MS (Pos, *m/z*)=297.14 $[M+H]^+$.

实施例 187: 化合物(*S*)-1-环戊基-7-(哌啶-3-基氨基)-2,6-萘啶-3-甲腈的合成(化合物 187)

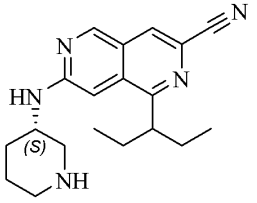


与实施例38相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ(ppm): 9.01 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.32-4.39 (m, 1H), 3.82-3.89 (m, 1H), 3.61-3.66 (m, 1H), 3.35-3.38 (m, 1H), 3.03-3.09 (m, 1H), 2.96-3.02 (m, 1H), 2.18-2.22 (m, 1H), 2.13-2.17 (m, 2H), 2.08-2.12 (m, 1H), 2.00-2.06 (m, 2H), 1.92-1.98 (m, 1H), 1.81-1.92 (m, 4H), 1.72-1.80 (m, 1H)。

分子式:$C_{19}H_{23}N_5$ 精确质量: 321.20 LC-MS(Pos, *m/z*)=322.13 $[M+H]^+$

实施例 188: 化合物(*S*)-1-(戊-3-基)-7-(哌啶-3-基氨基)- 2,6-萘啶-3-甲腈的合成(化合物 188)



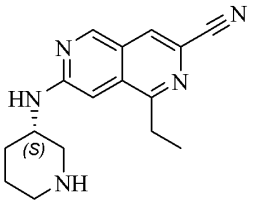
与实施例38相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ(ppm): 9.04 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.31-4.38 (m, 1H), 3.58-3.62 (m, 1H), 3.34-3.40 (m, 1H), 3.00-3.07 (m, 1H), 2.93-2.99 (m, 1H), 2.18-2.22 (m, 1H), 2.09-2.15 (m, 1H), 1.87-2.00 (m, 3H), 1.71-1.86 (m, 4H), 0.80-0.84 (m, 6H)。

分子式:$C_{19}H_{25}N_5$ 精确质量: 323.21 LC-MS(Pos, *m/z*)=324.15 $[M+H]^+$

实施例 189: 化合物(*S*)-1-乙基-7-(哌啶-3-基氨基)- 2,6-萘啶-3-甲腈

的合成(化合物 189)

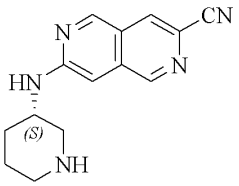


与实施例38相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ(ppm): 9.03 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.30-4.37 (m, 1H), 3.59-3.63 (m, 1H), 3.34-3.37 (m, 1H), 3.15-3.20 (m, 2H), 3.00-3.07 (m, 1H), 2.93-2.98 (m, 1H), 2.18-2.23 (m, 1H), 2.08-2.16 (m, 1H), 1.85-1.96 (m, 1H), 1.71-1.80 (m, 1H), 1.39-1.42 (t, 3H)。

分子式:$C_{16}H_{19}N_5$ 精确质量: 281.16 LC-MS(Pos, *m/z*)=282.16 $[M+H]^+$

实施例 190: (*S*)-7-(哌啶-3-基氨基)-2,6-萘啶-3-甲腈的合成(化合物 190)

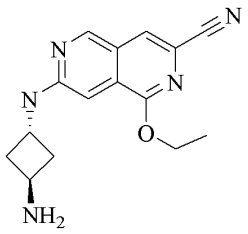


与实施例38相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ(ppm): 9.00-8.99 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 3.97-3.91 (m, 1H), 3.28 (s, 1H), 3.05-2.99 (m, 1H), 2.71-2.64 (m ,1H), 2.60-2.54 (m, 1H), 2.15-2.11 (m, 1H), 1.89-1.83 (m, 1H), 1.73-1.70 (m, 1H), 1.69-1.67 (m, 1H).

分子式:$C_{14}H_{15}N_5$ 精确质量:253.13 LC-MS(Pos, *m/z*)=254.07$[M+H]^+$.

实施例 191: 7-(((反式)-3-氨基环丁基)氨基)-1-乙氧基-2,6-萘啶-3-甲腈的合成(化合物 191)

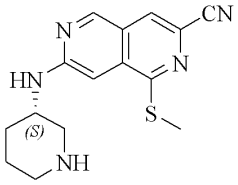


与实施例51相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

^{1}HNMR (400 MHz, MeOD) δ(ppm): 8.83 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.59-4.54 (m, 2H), 4.43-4.40 (m, 1H), 3.79-3.73 (m, 1H), 2.41-2.38 (m, 4H), 1.53-1.48 (m, 3H).

分子式：$C_{15}H_{17}N_5O$ 精确质量：283.14 LC-MS (Pos, *m/z*) =284.21 $[M+H]^+$.

实施例 192：(*S*)-1-(甲硫基)-7-(哌啶-3-基氨基)-2,6-萘啶-3-甲腈的合成(化合物 192)

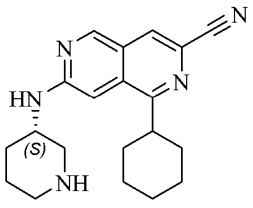


与实施例38相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ(ppm): 8.89 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.04-3.99 (m, 1H), 3.30 (s, 1H), 3.06-3.01 (m, 1H), 2.72-2.71 (d ,1H), 2.67 (s, 3H), 2.61-2.56 (m, 1H), 2.15-2.11 (m, 1H), 1.90-1.85 (m, 1H), 1.74-1.70 (m, 1H), 1.69-1.64 (m, 1H).

分子式：$C_{15}H_{17}N_5S$ 精确质量：299.12 LC-MS(Pos, *m/z*)=300.05$[M+H]^+$.

实施例193：化合物(*S*)-1-环己基-7-(哌啶-3-基氨基)- 2,6-萘啶-3-甲腈(化合物193)



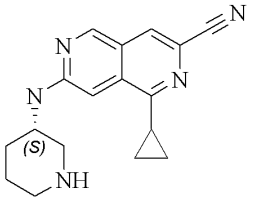
与实施例38相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ(ppm): 8.98 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.02

(s, 1H), 4.10-4.19 (m, 1H), 3.34-3.50 (m, 2H), 3.12-3.17 (m, 1H), 2.70-2.85 (m, 2H), 2.14-2.18 (m, 1H), 1.93-2.00 (m, 4H), 1.82-1.86 (m, 1H), 1.73-1.81 (m, 2H), 1.53-1.72 (m, 4H), 1.34-1.45 (m, 2H).

分子式:$C_{20}H_{25}N_5$ 精确质量: 335.21 LC-MS(Pos, *m/z*)=336.13 $[M+H]^+$

实施例194: (*S*)-1-环丙基-7-(哌啶-3-基氨基)-2,6-萘啶-3-甲腈的合成(化合物194)

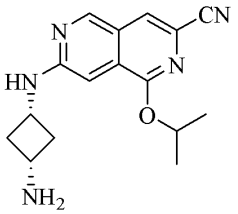


与实施例38相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

^{1}HNMR (400 MHz, MeOD) δ(ppm): 8.92 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 3.98-3.93 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 3.00-2.97 (m, 1H), 2.66-2.60 (m, 2H), 2.55-2.49 (m, 1H), 2.15-2.12 (m, 1H), 1.86-1.81 (m, 1H), 1.71-1.55 (m, 2H), 1.21-1.15 (m, 4H).

分子式: $C_{17}H_{19}N_5$ 精确质量: 293.16 LC-MS (Pos, *m/z*) =294.16 $[M+H]^+$.

实施例195: 7-((顺式)-3-氨基环丁基)氨基)-1-异丙氧基-2,6-萘啶-3-甲腈的合成(化合物195)



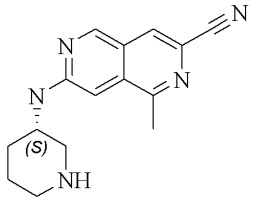
与实施例51相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

^{1}HNMR (400 MHz, MeOD) δ(ppm): 8.81-8.80 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.53-5.47 (m, 1H), 3.98-3.90 (s, 1H), 3.27-3.19 (m, 1H), 2.87-2.81 (m, 1H), 1.78-1.71 (m, 2H), 1.47-1.46 (d, 6H).

分子式:$C_{16}H_{19}N_5O$ 精确质量: 297.16 LC-MS(Pos, *m/z*)=298.09$[M+H]^+$.

实施例196: (*S*)-1-甲基-7-(哌啶-3-基氨基)-2,6-萘啶-3-甲腈的合成

(化合物196)

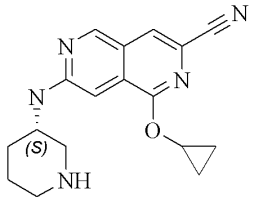


与实施例38相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

^{1}HNMR (400 MHz, MeOD) δ(ppm): 8.93 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 3.96-3.93 (m, 1H), 3.29-3.26 (m, 1H), 2.99-2.98 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.65-2.59 (m, 1H), 2.53-2.48 (m, 1H), 2.13-2.10 (m, 1H), 1.86-1.80 (m, 1H), 1.70-1.52 (m, 2H).

分子式：$C_{15}H_{17}N_5$ 精确质量：267.15 LC-MS (Pos, *m/z*) =268.14 $[M+H]^+$.

实施例197：(*S*)-1-环丙氧基-7-(哌啶-3-基氨基)-2,6-萘啶-3-甲腈的合成(化合物197)

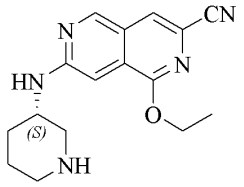


与实施例205相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

^{1}HNMR (400 MHz, MeOD) δ(ppm): 8.82 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.53-4.48 (m, 1H), 3.92-3.88 (m, 1H), 3.27-3.23 (m, 1H), 2.98-2.95 (m, 1H), 2.64-2.58 (m, 1H), 2.52-2.46 (m, 1H), 2.11-2.08 (m, 1H), 1.84-1.79 (m, 1H), 1.66-1.51 (m, 2H), 0.92-0.85 (m, 4H).

分子式：$C_{17}H_{19}N_5O$ 精确质量：309.16 LC-MS (Pos, *m/z*) =310.14 $[M+H]^+$.

实施例198：(*S*)-1-乙氧基-7-(哌啶-3-基氨基)-2,6-萘啶-3-甲腈的合成(化合物198)

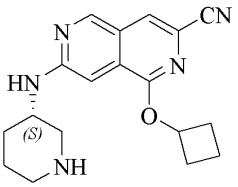


与实施例205相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

^{1}HNMR (400 MHz, MeOD) δ(ppm): 8.81 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.57-4.52 (m, 2H), 3.94-3.89 (m, 1H), 3.28-3.24 (m, 1H), 2.98-2.95 (m, 1H), 2.65-2.58 (m ,1H), 2.53-2.47 (m, 1H), 2.12-2.09 (t, 1H), 1.85-1.79 (m, 1H), 1.69-1.61 (m, 1H), 1.60-1.55 (m, 1H), 1.52-1.48 (t, 3H).

分子式:$C_{16}H_{19}N_5O$ 精确质量: 297.16 LC-MS(Pos, *m/z*)=298.05$[M+H]^+$.

实施例199: (*S*)-1-环丁氧基-7-(哌啶-3-基氨基)-2,6-萘啶-3-甲腈的合成(化合物199)

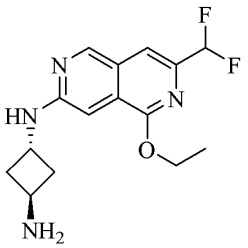


与实施例205相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

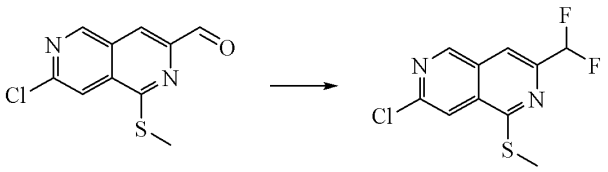
^{1}HNMR (400 MHz, MeOD) δ(ppm): 8.81 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.38-5.33 (m, 1H), 3.96-3.92 (m, 1H), 3.31-3.27 (m, 1H), 3.01-2.98 (m, 1H), 2.67-2.50 (m ,4H), 2.30-2.20 (m, 2H), 2.13-2.09 (t, 1H), 1.96-1.89 (m, 1H), 1.86-1.77 (m, 2H), 1.71-1.62 (m, 1H), 1.60-1.53 (m, 1H).

分子式:$C_{18}H_{21}N_5O$ 精确质量: 323.17 LC-MS(Pos, *m/z*)=324.08$[M+H]^+$.

实施例200: (反式)-N^1-(7-(二氟甲基)-5-乙氧基-2,6-萘啶-3-基)环丁烷-1,3-二胺的合成(化合物200)

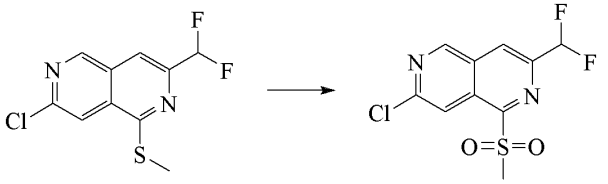


步骤 1: 7-氯-3-(二氟甲基)-1-(甲硫基)-2,6-萘啶的合成



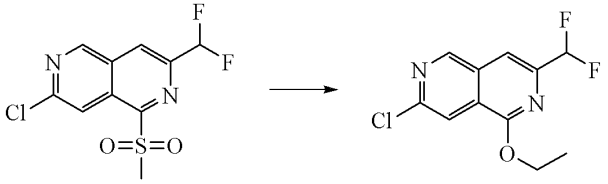
将 7-氯-1-(甲硫)-2,6-萘啶-3-甲醛(6.0 g, 25.13 mmol, 1.0 eq.)溶于 DCM(60 mL)，加入 DAST(4.46mg, 27.64 mmol, 1.1eq.)，室温反应 1 h。TLC 监测反应完全，反应液缓慢滴入水(100 mL)中，用碳酸钾调 pH 值至 10 左右，用 DCM(50 mL×3)萃取，有机相干燥，浓缩，经硅胶柱层析纯化(PE:EA=10:1)得产物(5.0 g, 产率: 76.3%)。

步骤 2: 7-氯-3-(二氟甲基)-1-(甲基磺酰基)-2,6-萘啶的合成



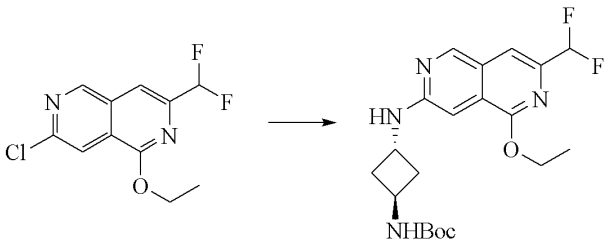
将 7-氯-3-(二氟甲基)-1-(甲硫基)-2,6-萘啶(5.0 g, 19.18 mmol, 1.0 eq.)溶于 DCM(100 mL)，加入 85%的间氯过氧苯甲酸(7.79 g, 38.36 mmol, 2.0 eq.)，反应 30 min。TLC 监测反应完全，反应液倒入水中(100 mL)，用碳酸钾调 pH 值至 10 左右，用 DCM(50 mL×2)萃取，有机相干燥，浓缩，粗品经混合溶剂 PE 和 EA(50 mL, 10:1)打浆，抽滤，滤饼抽干得产物(5.0 g, 产率: 89.1%)。

步骤 3: 7-氯-3-(二氟甲基)-1-乙氧基-2,6-萘啶的合成



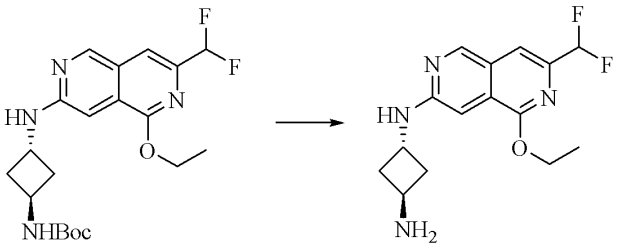
将 7-氯-3-(二氟甲基)-1-(甲基磺酰基)-2,6-萘啶(1.0 g, 3.42 mmol, 1.0 eq.)和碳酸钾(2.36 g, 17.10 mmol, 5.0eq.)分散于乙醇(20 mL)中，室温反应 17 h。TLC 监测反应完全，反应液减压浓缩，粗品用 DCM(50 mL)打浆，过滤，滤液减压浓缩得产物(800 mg, 产率: 90.5%)。

步骤 4: ((反式)-3-((7-(二氟甲基)-5-乙氧基-2,6-萘啶-3-基)氨基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯的合成



将 7-氯-3-(二氟甲基)-1-乙氧基-2,6-萘啶(800 mg, 3.09 mmol, 1.0 eq.)、((反式)-3-氨基环丁基)氨基甲酸叔丁酯(691 mg, 3.71 mmol, 1.2eq.)、$Pd_2(dba)_3$(284 mg, 0.31 mmol, 0.1eq.)、BINAP(193 mg, 0.31 mmol, 0.1 eq.)和碳酸铯(2.01 g, 6.18 mmol, 2.0 eq.)分散于 1,4-二氧六环(20 mL)中，氮气保护下 100℃反应 14 h。TLC 监测反应完全，反应液冷却至室温，经硅藻土过滤，滤液减压浓缩得粗品(1.26 g, 产率: 100%)。

步骤 5: (反式)-N^1-(7-(二氟甲基)-5-乙氧基-2,6-萘啶-3-基)环丁烷-1,3-二胺的合成



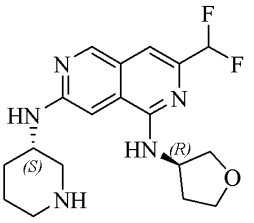
将((反式)-3-((7-(二氟甲基)-5-乙氧基-2,6-萘啶-3-基)氨基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯(1.26 g, 3.09 mmol, 1.0 eq.)和 2,6-二甲基吡啶(1.66 g, 15.45 mmol, 5.0 eq.)溶于 DCM(20 mL)，滴加 TMSOTF(2.06 g, 9.27 mmol, 3.0 eq.)，室温反应 10 min。TLC 监测反应完全，反应液倒入水(20 mL)中，用碳酸钾调 pH 值至 10 左右，用 DCM(20 mL×2)萃取，有机相干燥，浓缩，先经硅胶柱层析纯化(MeOH:DCM=1:20)，再经制备薄层色谱纯化(MeOH:DCM=1:10)得产品(70 mg, 产率: 7.4%)。

^{1}HNMR (400 MHz, MeOD) δ(ppm): 8.83 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.76 (s, 0.25H), 6.72 (s, 0.5H), 6.48 (s, 0.25H), 4.61-4.56 (m, 2H), 4.37-4.31 (m, 1H), 3.78-3.71 (m, 1H), 2.38-2.35 (t, 4H), 1.52-1.48 (t, 3H).

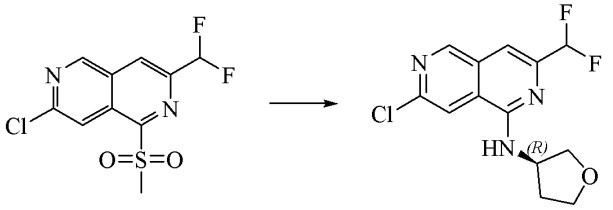
分子式: $C_{15}H_{18}F_2N_4O$ 精确质量: 308.14 LC-MS(Pos, *m/z*)=309.04$[M+H]^+$.

实施例201: 3-(二氟甲基)-N^7-((S)-哌啶-3-基)-N^1-((*R*)-四氢呋喃-3-

基)-2,6-萘啶-1,7-二胺的合成(化合物201)

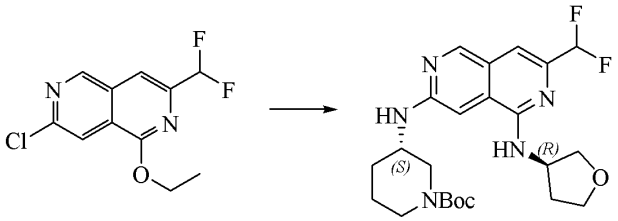


步骤 1: (*R*)-7-氯-3-(二氟甲基)-*N*-(四氢呋喃-3-基)-2,6-萘啶-1-胺的合成



将 7-氯-3-(二氟甲基)-1-(甲基磺酰基)-2,6-萘啶(0.5 g, 1.71 mmol, 1.0 eq.)、(R) -四氢呋喃-3-胺盐酸盐(316 mg, 2.56 mmol, 1.5 eq.)和三乙胺(519 mg, 5.13 mmol, 3.0eq.)溶于 THF(10 mL)，室温反应 24 h。TLC 监测反应完全，反应液倒入水(10 mL)中，用 EA(10 mL×2)萃取，有机相干燥，浓缩得产物(420 mg, 产率: 82.0%)。

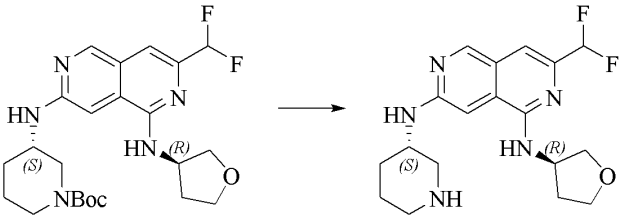
步骤 2: (*S*)-3-((7-(二氟甲基)-5-(((*R*)-四氢呋喃-3-基)氨基)-2,6-萘啶-3-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的合成



将(*R*)-7-氯-3-(二氟甲基)-*N*-(四氢呋喃-3-基)-2,6-萘啶-1-胺(420 mg, 1.40 mmol, 1.0 eq.)、(*S*)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯(336 mg, 1.68 mmol, 1.2eq.)、$Pd_2(dba)_3$(128 mg, 0.14 mmol, 0.1eq.)、BINAP(87 mg, 0.14 mmol, 0.1 eq.)和碳酸铯(912 mg, 2.80 mmol, 2.0 eq.)分散于 1,4-二氧六环(20 mL)，氮气保护下 100℃反应 14 h。TLC 监测反应完全，反应液冷却至室温，经硅藻土过滤，滤液减压浓缩得粗品(649 mg, 产率: 100%)。

步骤 3: 3-(二氟甲基)-N^7-((S)-哌啶-3-基)-N^1-((*R*)-四氢呋喃-3-

基)-2,6-萘啶-1,7-二胺的合成

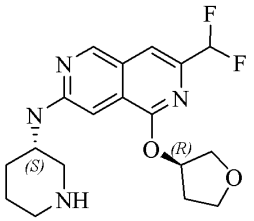


将(*S*)-3-((7-(二氟甲基)-5-(((*R*)-四氢呋喃-3-基)氨基)-2,6-萘啶-3-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(649 mg, 1.40 mmol, 1.0 eq.)溶于 EA(10 mL)，滴加氯化氢的 1,4-二氧六环溶液(4 mol/L, 10 mL)，室温反应 1 h。LC-MS 监测反应完全，反应液倒入水(10 mL)中，分液，保留水相，用 K_2CO_3 调 pH 值至 10 左右，再用 DCM(10 mL×2)萃取，有机相干燥，浓缩，粗品经制备薄层色谱纯化(MeOH:DCM=1:10)得产物(260 mg, 产率: 51.2%)。

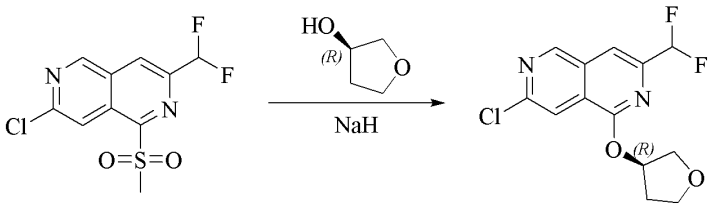
^{1}HNMR (400 MHz, MeOD) δ(ppm): 8.69 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.67 (s, 0.25H), 6.53 (s, 0.5H), 6.39 (s, 0.25H), 4.81-4.75 (m, 1H), 4.15-4.11 (m, 1H), 4.08-4.03 (m, 1H), 3.91-3.86 (m, 1H), 3.82-3.77 (m ,2H), 3.28-3.24 (t, 1H), 3.00-2.96 (m, 1H), 2.68-2.61 (m, 1H), 2.54-2.49 (m, 1H), 2.43-2.38 (m, 1H), 2.16-2.10 (m, 2H), 1.85-1.81 (m, 1H), 1.68-1.65 (m, 1H), 1.56-1.50 (m, 1H).

分子式: $C_{18}H_{23}F_2N_5O$ 精确质量: 363.19 LC-MS(Pos, *m/z*)=364.09$[M+H]^+$.

实施例202: 7-(二氟甲基)-*N*-((*S*)-哌啶-3-基)-5-(((*R*)-四氢呋喃-3-基)氧基)-2,6-萘啶-3-胺的合成(化合物202)

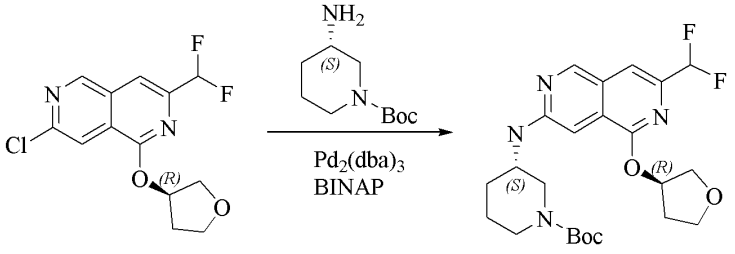


步骤 1: (*R*)-7-氯-3-(二氟甲基)-1-((四氢呋喃-3-基)氧基)-2,6-萘啶的合成:



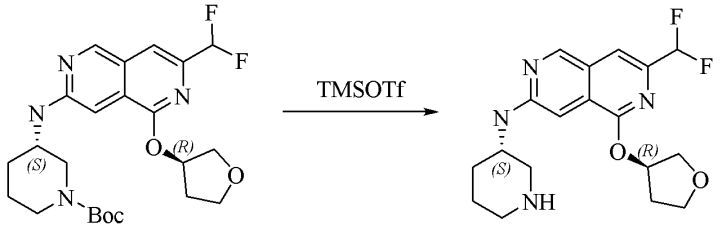
将(*R*)-四氢呋喃-3-醇(301.3 mg, 3.42 mmol, 2.0 eq)加入无水四氢呋喃(10 mL)中，加质量分数 60%的氢化钠(75.2 mg, 1.88 mmol, 1.1 eq)，室温反应 0.5 h，加 7-氯-3-(二氟甲基)-1-(甲基磺酰基)-2,6-萘啶(500 mg, 1.71 mmol, 1.0 eq)，加热至 50℃反应 22h，TLC 监测无原料，加水(30 mL)，用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取，有机相合并，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，粗品经硅胶柱层析(EA:PE=1:15)纯化，得到产品 (411 mg, 产率: 79.9%)。

步骤 2: (*S*)-3-((7-(二氟甲基)-5-(((*R*)-四氢呋喃-3-基)氧基)-2,6-萘啶-3-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁基酯的合成:



将(*R*)-7-氯-3-(二氟甲基)-1-((四氢呋喃-3-基)氧基)-2,6-萘啶(210 mg, 0.70 mmol, 1.0 eq)、(*S*)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯(168.2 mg, 0.84 mmol, 1. 2 eq)、$Pd_2(dba)_3$(64.1 mg, 0.07 mmol, 0.10 eq)、BINAP(87.2 mg, 0.14 mmol, 0.20 eq)和碳酸铯(570.2 mg, 1.75 mmol, 2.5 eq)加入 1,4-二氧六环(15 mL)中，氮气保护下封管加热至 100℃反应 14 h，TLC 监测无原料，加水(30 mL)，用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取，有机相合并，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，粗品经硅胶柱层析(EA:PE=1:7)纯化，得到产品 (230 mg, 产率: 70.7%)。

步骤 3: 7-(二氟甲基)-*N*-((*S*)-哌啶-3-基)-5-(((*R*)-四氢呋喃-3-基)氧基)-2,6-萘啶-3-胺的合成:

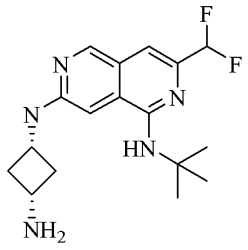


将(*S*)-3-((7-(二氟甲基)-5-(((*R*)-四氢呋喃-3-基)氧基)-2,6-萘啶-3-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(230 mg, 0.49 mmol, 1.0 eq)溶于 DCM(5 mL)中，加 2,6-二甲基吡啶(315 mg, 2.94 mmol, 6.0 eq)和三氟甲磺酸三甲基硅酯(326.7 mg, 1.47 mmol, 3.0 eq)，室温反应 1h，TCL 监测无原料剩余，加水(30 mL)，加碳酸钾调 pH 值至 8 左右，用 DCM(30 mL×3)萃取，有机相合并，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，粗品经制备薄层色谱(MeOH:DCM=1:10)纯化，得到产品(140 mg, 产率: 78.4%)。

^{1}HNMR (400 MHz, MeOD) δ(ppm): 8.84 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.76 (s, 0.25H), 6.26 (s, 0.5H), 6.48 (s, 0.25H), 5.79 (m, 1H), 4.13-4.10 (m, 1H), 4.06-4.00 (m, 2H), 3.97-3.89 (m, 2H), 3.29-3.26 (m, 1H), 2.99-2.96 (m, 1H), 2.66-2.60 (m, 1H), 2.53-2.48 (m, 1H), 2.43-2.36 (m, 1H), 2.29-2.24 (m, 1H), 2.12-2.09 (m, 1H), 1.85-1.80 (m, 1H), 1.67-1.61 (m, 1H), 1.58-1.53 (m, 1H).

分子式: $C_{18}H_{22}F2N_4O_2$ 精确质量: 364.17 LC-MS (Pos, *m/z*) =365.18$[M+H]^+$.

实施例203: N^7-((顺式)-3-氨基环丁基)-N^1-(叔丁基)-3-(二氟甲基)-2,6-萘啶-1,7-二胺的合成(化合物203)



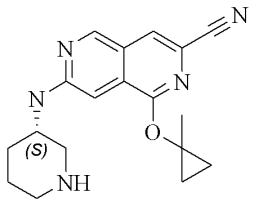
与实施例201相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

^{1}HNMR (400 MHz, MeOD) δ(ppm): 8.64 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.65 (s, 0.25H), 6.51 (s, 0.5H), 6.37 (s, 0.25H), 3.98-3.94 (m, 1H), 3.24-3.20 (m, 1H), 2.91-2.84 (m, 2H), 1.74-1.71 (m, 2H), 1.56 (s, 9H).

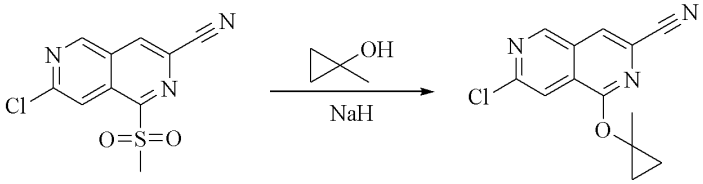
分子式: $C_{17}H_{23}F_2N_5$ 精确质量: 335.19 LC-MS (Pos, *m/z*)

=336.22[M+H]$^+$.

实施例204：(*S*)-1-(1-甲基环丙氧基)-7-(哌啶-3-氨基)-2,6-萘啶-3-腈的合成(化合物204)

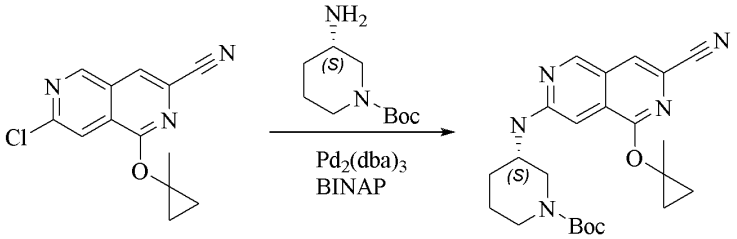


步骤 1: 7-氯-1-(1-甲基环丙氧基)-2,6-萘啶-3-腈的合成



将 1-甲氧丙烷-1-醇(323 mg, 4.48 mmol,2.0 eq)溶于无水 THF(10 mL)中，加质量分数 60%的氢化钠(98.4 mg, 2.46 mmol, 1.1 eq)，室温反应 0.5h，加 7-氯-1-(甲基磺酰基)-2,6-萘啶-3-甲腈(600 mg, 2.24 mmol, 1.0eq)，加热至 60℃反应 22h，TLC 监测有新点生成，降至室温，加水(30 mL)，用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取，有机相合并，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，粗品经硅胶柱层析(EA:PE=1:40~1:20)纯化，得到产品 (154mg, 产率: 26.5%)。

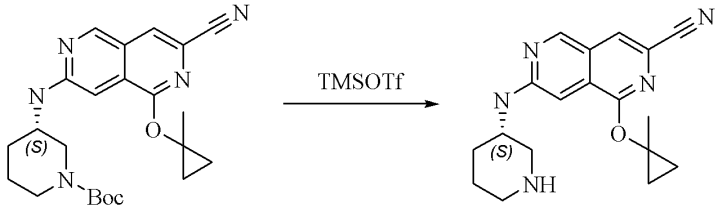
步骤 2: (*S*)-3-(7-氰基-5-(1-甲基环丙氧基)-2,6-萘啶-3-基)氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯的合成



将 7-氯-1-(1-甲基环丙氧基)-2,6-萘啶-3-腈(154 mg, 0.59 mmol, 1.0 eq)、(*S*)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯(142.2 mg, 0.71 mmol, 1.2 eq)、$Pd_2(dba)_3$ (54.9 mg, 0.06 mmol, 0.1 eq)、BINAP(74.7 mg, 0.12 mmol, 0.2 eq)和碳酸铯(478.9 mg, 1.47 mmol, 2.5 eq)加入 1,4-二氧六环(15 mL)中，氮气保护下封管加热至 100℃反应 14h，TLC 监测无原料，加水(30 mL)，

用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取，有机相合并，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，粗品经硅胶柱层析(EA:PE=1:6)纯化，得到产品(107 mg, 产率: 42.8%)。

步骤 3: (*S*)-1-(1-甲基环丙氧基)-7-(哌啶-3-氨基)-2,6-萘啶-3-腈的合成

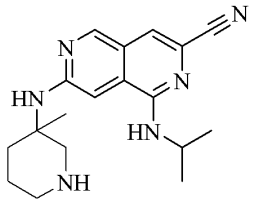


将叔丁基(*S*)-3-(7-氰基-5-(1-甲基环丙氧基)-2,6-萘啶-3-基)氨基哌啶-1-羧酸酯(107 mg, 0.25 mmol, 1.0 eq)溶于 DCM(5 mL)中，加入 2,6-二甲基吡啶(160.7 mg, 1.5 mmol, 6.0 eq)和三氟甲磺酸三甲基硅酯(166.7 mg,0.75 mmol, 3.0 eq)，室温反应 1h，TLC 监测无原料，加水(30 mL)，用碳酸钾调 pH 值至 8 左右，用 DCM(30 mL×2)萃取，有机相合并，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，粗品用薄层层析(MeOH:DCM=1:10)纯化，得到产品(18 mg, 产率: 22.3 %)。

^{1}HNMR(400 MHz, CD_3OD) δ(ppm): 8.83 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 3.93-3.88 (m, 1H), 3.28-3.24 (m, 1H), 3.00-2.95 (m, 1H), 2.65-2.59 (m, 1H), 2.52-2.47 (m, 1H), 2.12-2.08 (m, 1H), 1.85-1.83 (m, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.67-1.54 (m, 2H), 1.06-1.02 (m, 2H), 0.87-0.84 (m, 2H).

分子式: $C_{18}H_{21}N_5O$ 精确质量: 323.17 LC-MS (Pos, *m/z*) =324.21 $[M+H]^+$.

实施例205: 1-(异丙基氨基)-7-((3-甲基哌啶-3-基)氨基)-2,6-萘啶-3-腈的合成(化合物205)



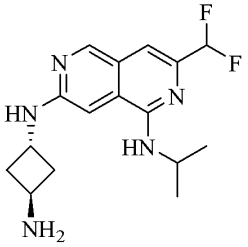
与实施例38相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ(ppm): 8.68 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.91

(s, 1H), 4.55-4.42 (m, 1H), 3.58-3.55 (m, 1H), 2.98-2.95 (m, 1H), 2.73-2.67 (m, 2H), 2.39-2.36 (m, 1H), 1.76-1.70 (m, 1H), 1.63-1.58 (m, 2H), 1.47 (s, 3H), 1.34-1.32 (m, 6H).

分子式: $C_{18}H_{24}N_6$ 精确质量: 324.21 LC-MS (Pos, *m/z*) =325.25 $[M+H]^+$.

实施例206: N^7-((反式)-3-氨基环丁基)-3-(二氟甲基)-N^1-异丙基-2,6-萘啶-1,7-二胺的合成(化合物206)

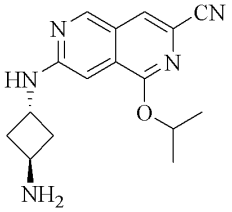


与实施例184相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

^{1}HNMR (400 MHz, MeOD) δ(ppm): 8.67 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.65 (s, 0.25H), 6.51 (s, 0.5H), 6.37 (s, 0.25H), 4.53-4.49 (m, 1H), 4.33-4.30 (m, 1H), 3.74-3.70 (m, 1H), 2.35-2.32 (m, 4H), 1.35-1.33 (m, 6H).

分子式: $C_{16}H_{21}F_2N_5$ 精确质量: 321.18 LC-MS (Pos, *m/z*) =322.21 $[M+H]^+$.

实施例207: 7-((反式)-3-氨基环丁基)氨基-1-异丙氧基-2,6-萘啶-3-腈的合成(化合物207)

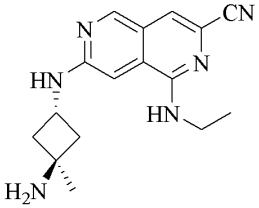


与实施例51相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

^{1}HNMR (400 MHz, MeOD) δ (ppm): 8.82 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.54-5.48 (m, 1H), 4.36-4.34 (m, 1H), 3.71-3.67 (m, 1H), 2.34-2.30 (m, 4H), 1.47-1.46 (m, 6H).

分子式: $C_{16}H_{19}N_5O$ 精确质量: 297.16 LC-MS (Pos, *m/z*) =298.30 $[M+H]^+$.

实施例208: 7-((反式)-3-氨基-3-甲基环丁基)氨基-1-(乙基氨基)-2,6-萘啶-3-腈的合成(化合物208)

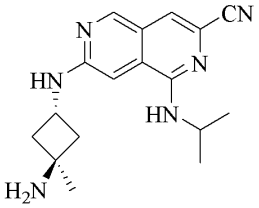


与实施例210相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

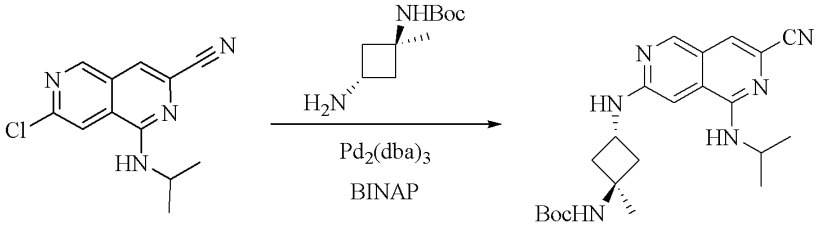
^{1}HNMR (400 MHz, MeOD) δ(ppm): 8.67 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.35-4.32 (m, 1H), 3.63-3.58 (m, 2H), 2.60-2.54 (m, 2H), 2.09-2.04 (m, 2H) 1.41 (s, 3H), 1.33-1.32 (m, 6H).

分子式: $C_{16}H_{20}N_6$ 精确质量: 296.17 LC-MS (Pos, *m/z*) =297.17 $[M+H]^+$.

实施例209: 7-((反式)-3-氨基-3-甲基环丁基)氨基-1-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-腈的合成(化合物209)



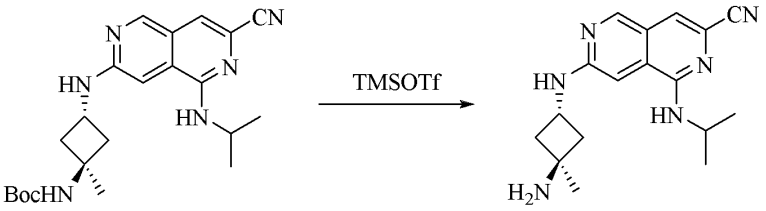
步骤 1: ((反式)-3-(7-氰基-5-(异丙基氨基)-2,6-萘基-3-基)氨基)-1-甲基环丁基)氨基甲酸叔丁酯的合成



将 7-氯-1-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-腈(246.7 mg, 1 mmol, 1.0 eq)、((反式)-3-氨基-1-甲基环丁基)氨基甲酸叔丁酯(240.3 mg, 1.2 mmol, 1.2 eq)、$Pd_2(dba)_3$ (91.6 mg, 0.1 mmol, 0.1eq)、BINAP(124.5 mg, 0.2 mmol, 0.2eq)和碳酸铯(814.5 mg, 2.5 mmol, 2.5 eq)加入 1,4-二氧六环(20 mL)中，氮气保护下封管加热至 100℃反应 17h，TLC 监测无原料，加水(30 mL)，用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取，有机相合并，无水硫酸钠干燥，过滤，滤

液减压浓缩，粗品经硅胶柱层析(EA:PE=1:10~1:2)纯化，得到产品(100 mg, 产率: 24.4%)。

步骤 2：7-((反式)-3-氨基-3-甲基环丁基)氨基-1-(异丙基氨基)-2,6-萘啶-3-腈的合成

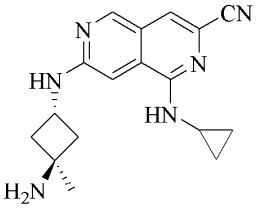


将((反式)-3-(7-氰基-5-(异丙基氨基)-2,6-萘基-3-基)氨基)-1-甲基环丁基)氨基甲酸叔丁酯(100 mg, 0.24 mmol, 1.0 eq)溶于 DCM(6 mL)中，加入 2,6-二甲基吡啶(154.3 mg, 1.44 mmol, 6.0 eq)，滴加三氟甲磺酸三甲基硅酯(160 mg,0.72 mmol, 3.0 eq)的 DCM(1 mL)溶液，室温反应 1h，TLC 监测无原料，加水(30 mL)，用碳酸钾调 pH 值至 8 左右，用 DCM(30 mL×3)萃取，有机相合并，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，粗品先经硅胶柱层析(MeOH:DCM=1:100~1:10)纯化，再经薄层层析(MeOH:DCM=1:10)纯化，得到产品(30 mg, 产率: 40.3 %)。

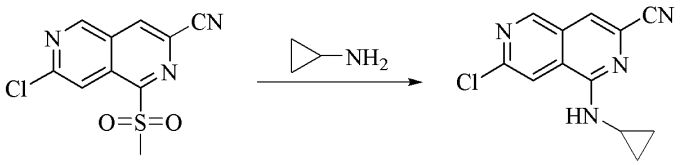
^{1}HNMR (400 MHz, MeOD) δ(ppm): 8.66 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.48-4.34 (m, 2H), 2.56-2.51 (m, 2H), 2.07-2.02 (m, 2H), 1.40 (s, 3H), 1.35-1.33 (m, 6H).

分子式: $C_{17}H_{22}N_6$ 精确质量: 310.19 LC-MS (Pos, *m/z*) =311.25 $[M+H]^+$.

实施例210：7-((反式)-3-氨基-3-甲基环丁基)氨基-1-(环丙胺)-2,6-萘啶-3-甲腈的合成(化合物210)

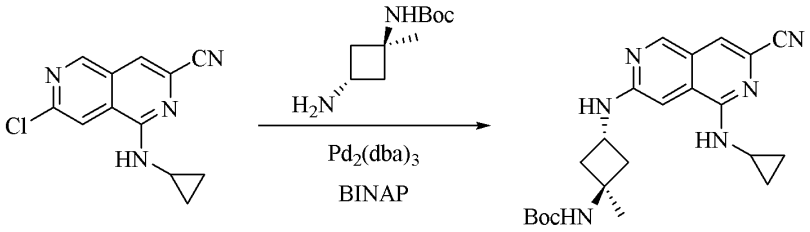


步骤 1: 7-氯-1-(环丙胺)-2,6-萘啶-3-甲腈的合成



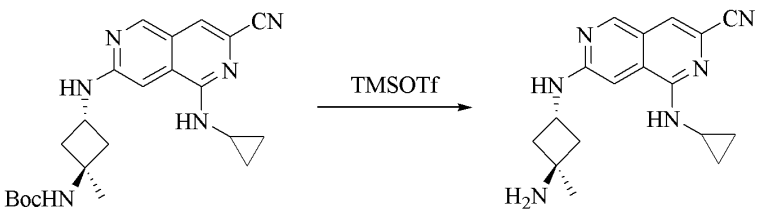
将 7-氯-1-(甲基磺酰基)-2,6-萘啶-3-甲腈(803.1 mg, 3.0 mmol, 1.0 eq)、环丙胺(856.6 mg, 15.0 mmol, 5.0 eq)和 DIPEA(1.9 g, 15.0 mmol, 5.0 eq)溶于 1,4-二氧六环(10 mL)，加热至 100℃反应 2h，TLC 无原料，降至室温，加水(50 mL)，用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取，有机相合并，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，粗品用硅胶柱层析(EA:PE=1:5)纯化，得到产品 (700 mg, 产率: 95.4%)。

步骤 2：((反式)-3-(7-氰基-5-(环丙胺)-2,6-萘啶-3-基)氨基)-1-甲基环丁基)氨基甲酸叔丁酯的合成



将 7-氯-1-(环丙胺)-2,6-萘啶-3-甲腈(416 mg, 1.7 mmol, 1.0 eq)、((反式)-3-氨基-1-甲基环丁基)氨基甲酸叔丁酯(408.6 mg, 2.04 mmol, 1.2 eq)、$Pd_2(dba)_3$ (155.7 mg, 0.17 mmol, 0.1 eq)、BINAP(211.7 mg, 0.34 mmol, 0.2 eq)和碳酸铯(1.38 g, 4.25 mmol, 2.5 eq)溶于 1,4-二氧六环(15 mL)中，氮气保护下封管加热至 100℃反应 16h，TLC 监测无原料，加水(30 mL)，用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取，有机相合并，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，粗品经硅胶柱层析(EA:PE=1:10~1:2)纯化，得到产品 (243 mg, 产率: 35%)。

步骤 3：7-((反式)-3-氨基-3-甲基环丁基)氨基-1-(环丙胺)-2,6-萘啶-3-甲腈的合成

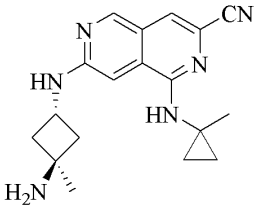


将((反式)-3-(7-氰基-5-(环丙胺)-2,6-萘啶-3-基)氨基)-1-甲基环丁基)氨基甲酸叔丁酯(243 mg, 0.59 mmol, 1.0 eq)溶于DCM(10 mL)中，加2,6-二甲基吡啶(379.3 mg, 3.54 mmol, 6.0 eq)，滴加三氟甲磺酸三甲基硅酯(393.4 mg, 1.77 mmol, 3.0 eq)的 DCM(2 mL) 溶液，室温反应 1h，TLC 监测无原料，加水(30 mL)，加碳酸钾调 pH 至 8 左右，用 DCM(30 mL×3)萃取，有机相合并，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，粗品先经硅胶柱层析(MeOH:DCM=1:100~1:10)纯化，再经薄层层析(MeOH:DCM=1:10)纯化，得到产品(61 mg, 产率: 33.5 %)。

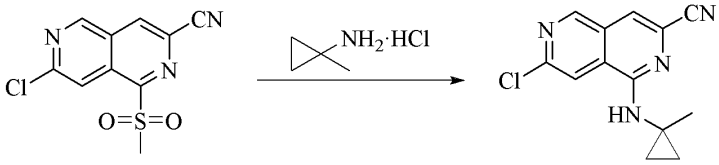
^{1}HNMR (400 MHz, MeOD) δ(ppm): 8.68 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.32-4.29 (m, 1H), 2.92-2.90 (m, 1H), 2.55-2.50 (m, 2H), 2.05-2.00 (m, 2H) 1.39 (s, 3H), 0.91-0.88 (m, 2H).

分子式: $C_{17}H_{20}N_6$ 精确质量: 308.17 LC-MS (Pos, *m/z*) =309.31 $[M+H]^+$.

实施例211: 7-((反式)-3-氨基-3-甲基环丁基)氨基-1-((1-甲基环丙基)氨基)-2,6-萘啶-3-甲腈的合成(化合物211)

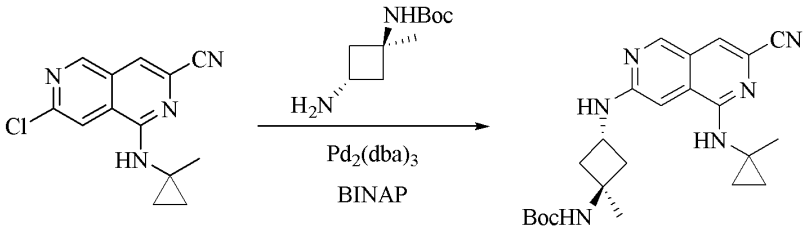


步骤 1: 7-氯-1-((1-甲基环丙基)氨基)-2,6-萘啶-3-甲腈的合成



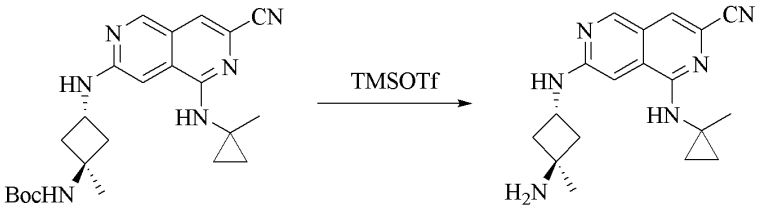
将 1-甲基环丙胺盐酸盐(806.8 mg, 7.5 mmol, 2.5 eq) 溶于 1,4-二氧六环(10 mL)中，加 DIPEA(1.9 g, 15.0 mmol, 5.0 eq)，搅拌 10min，加 7-氯-1-(甲基磺酰基)-2,6-萘啶-3-甲腈(803.1 mg, 3.0 mmol, 1.0 eq)，加热至 80℃反应 18h，TLC 检测无原料，降至室温，加水(50 mL)，用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取，有机相合并，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，粗品经硅胶柱层析(EA:PE=1:5)纯化，得到产品 (446 mg, 产率: 57.5%)。

步骤 2：((反式)-3-((7-氰基-5-(1-甲基环丙基)氨基)-2,6-萘啶-3-基)氨基-1-甲基环丁基)氨基甲酸叔丁酯的合成



将7-氯-1-((1-甲基环丙基)氨基)-2,6-萘啶-3-甲腈(440 mg, 1.7 mmol, 1.0 eq)、((反式)-3-氨基-1-甲基环丁基)氨基甲酸叔丁酯(408.6 mg, 2.04 mmol, 1.2 eq)、$Pd_2(dba)_3$ (155.7 mg, 0.17 mmol, 0.1eq)、BINAP(211.7 mg, 0.34 mmol, 0.2eq)和碳酸铯(1.38 g, 4.25 mmol, 2.5 eq)溶于 1,4-二氧六环(15 mL)中，氮气保护下封管加热至 100℃反应 16h，TLC 监测无原料，加水(30 mL)，用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取，有机相合并，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，粗品用硅胶柱层析(EA:PE=1:10~1:2)纯化，得到产品 (220 mg, 产率: 30.6%)。

步骤 3：7-((反式)-3-氨基-3-甲基环丁基)氨基-1-((1-甲基环丙基)氨基)-2,6-萘啶-3-甲腈的合成



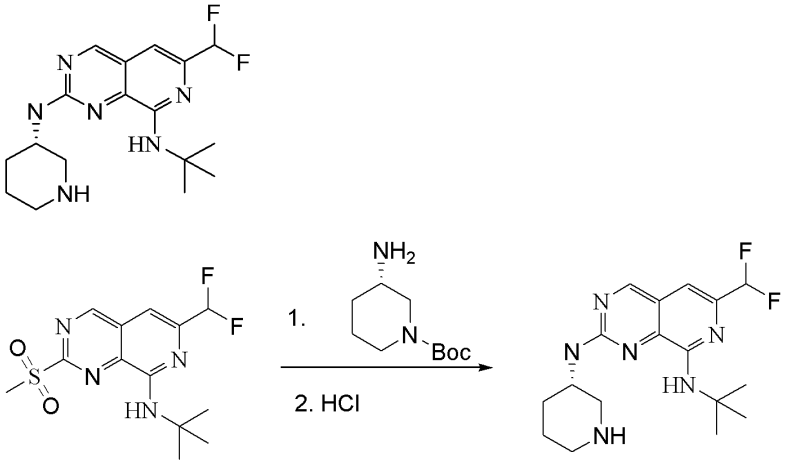
将((反式)-3-((7-氰基-5-(1-甲基环丙基)氨基)-2,6-萘啶-3-基)氨基-1-甲基环丁基)氨基甲酸叔丁酯(220 mg, 0.52 mmol, 1.0 eq)溶于 DCM(10 mL)中，加入 2,6-二甲基吡啶(334.3 mg, 3.12 mmol, 6.0 eq)，滴加三氟甲磺酸三甲基硅酯(346.7 mg, 1.56 mmol, 3.0 eq)的 DCM(2 mL)溶液，室温反应 1h，TLC 监测无原料，加水(30 mL)，用碳酸钾调 pH 值至 8 左右，用 DCM(30 mL×3)萃取，有机相合并，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，粗品用硅胶柱层析(MeOH:DCM=1:100~1:10)纯化，再用薄层层析(MeOH:DCM=1:10)纯化，得到产品(57 mg, 产率: 34 %)。

^{1}HNMR (400 MHz, MeOD) δ(ppm): 8.69 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.47-4.43 (m, 1H), 2.75-2.69 (m, 2H), 2.20-2.14 (m, 2H), 1.53-1.51 (s,

6H), 0.87 (m, 2H), 0.78 (m, 2H).

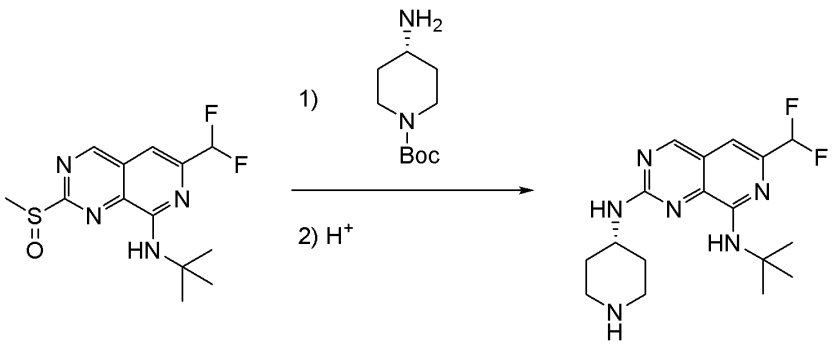
分子式: $C_{18}H_{22}N_6$ 精确质量: 322.19 LC-MS (Pos, *m/z*) =323.30 $[M+H]^+$.

实施例301: (*S*)-N^8-(叔丁基)-6-(二氟甲基)-N^2-(哌啶-3-基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2,8-二胺（化合物C1）的合成



将*N*-(叔丁基)-6-(二氟甲基)-2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-8-胺（94mg，0.3mmol，1.0当量）和(3*S*)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯（72mg，0.36mmol，1.2当量）溶于1,4-二氧六环（1.5mL）中。混合物在100℃反应2小时。当LCMS检测到没有剩余物质时，将反应液减压浓缩。将4mol/L HCl（在0.5mL，2.0mmol 的 1,4-二氧六环中）加入到粗产物中。混合物在室温下反应过夜。当LCMS检测到没有剩余物质时，将反应液减压浓缩得到粗产物，该粗产物经HPLC纯化得到产物（37.7mg，产率：36%）。分子式: $C_{17}H_{24}F_2N_6$，精确质量: 350.20, LC-MS (Pos, *m/z*): 351.2 $[M+H]^+$。

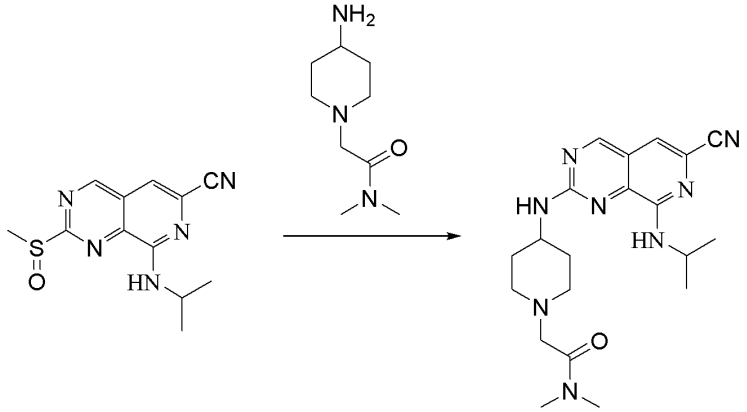
实施例302: N^8-(叔丁基)-6-(二氟甲基)-N^2-(哌啶-4-基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2,8-二胺（化合物C2）的合成



与实施例301相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

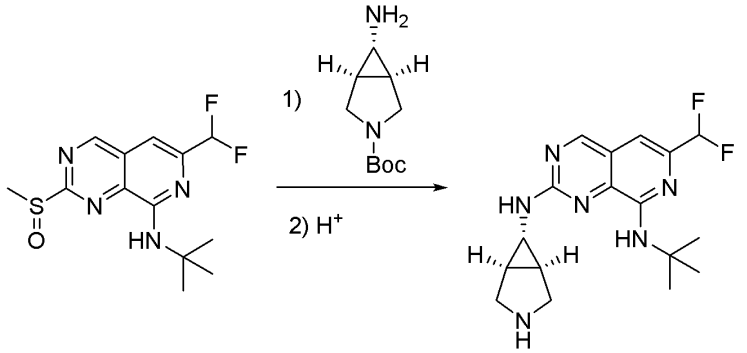
分子式：$C_{17}H_{24}F_2N_6$，精确质量：350.20, LC-MS (Pos, *m/z*): 351.1 $[M+H]^+$。

实施例303：2-(4-((6-氰基-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)氨基)哌啶-1-基)-*N*,*N*-二甲基乙酰胺（化合物C3）的合成



将8-(异丙基氨基)-2-(甲基亚磺酰基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈（40mg，0.145mmol，1.0当量）和2-(4-氨基哌啶-1-基)-*N*,*N*-二甲基乙酰胺（30mg，0.16mmol，1.1当量）溶于1,4-二氧六环（10mL）中。混合物在100℃反应2小时。当LCMS检测到没有剩余物质时，将反应液减压浓缩得到粗产物，该粗产物经HPLC纯化得到产物（13mg，产率：23%）。分子式：$C_{20}H_{28}N_8O$，精确质量：396.24, LC-MS (Pos, *m/z*): 397.1 $[M+H]^+$。

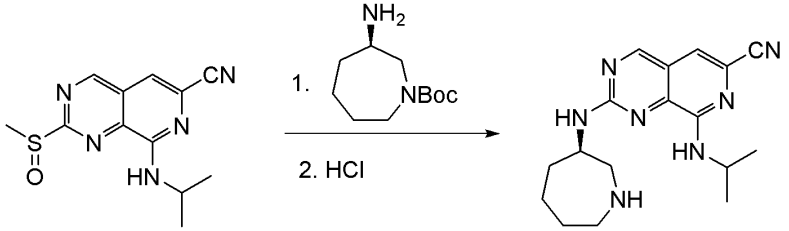
实施例304：N^2-((1*R*,5*S*,6*S*)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基)-N^8-(叔丁基)-6-(二氟甲基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2,8-二胺（化合物C4）的合成



与实施例301相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

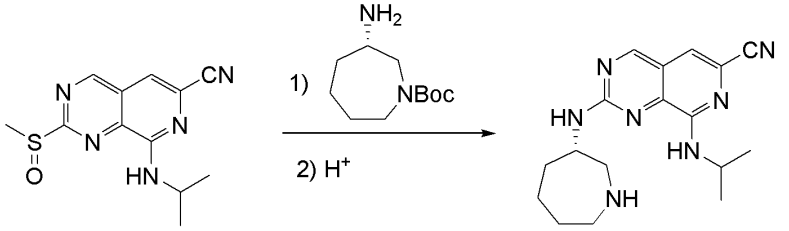
分子式：$C_{17}H_{22}F_2N_6$，精确质量：348.19, LC-MS (Pos, *m/z*): 349.2 $[M+H]^+$。

实施例305：(*R*)-2-(氮杂环庚烷-3-基氨基)-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈（化合物C5）的合成



将8-(异丙基氨基)-2-(甲基亚磺酰基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈（27.5mg，0.1mmol，1.0当量）和(*R*)-3-氨基氮杂环庚烷-1-羧酸叔丁酯（32mg，0.15mmol，1.5当量）溶于1,4-二氧六环（0.5mL）中。混合物在100℃反应2小时。当LCMS检测到没有剩余物质时，将反应液减压浓缩。将4mol/L HCl（在0.5mL，2.0mmol 的1,4-二氧六环中）加入到粗产物中。混合物在室温下反应过夜。当LCMS检测到没有剩余物质时，将反应液减压浓缩得到粗产物，该粗产物经HPLC纯化得到产物（16.9mg，产率：52%）。分子式：$C_{17}H_{23}N_7$，精确质量：325.20, LC-MS (Pos, *m/z*): 326.3 $[M+H]^+$。

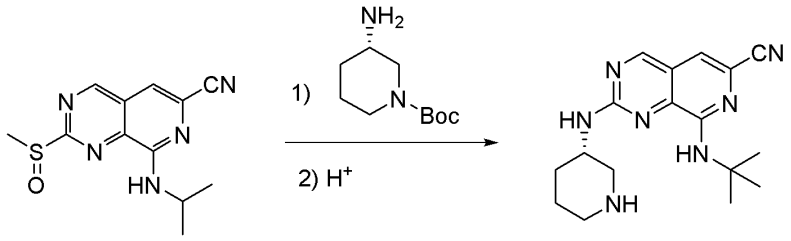
实施例306：(*S*)-2-(氮杂环庚烷-3-基氨基)-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈（化合物C6）的合成



与实施例305相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

分子式：$C_{17}H_{23}N_7$，精确质量：325.20, LC-MS (Pos, *m/z*): 326.2 $[M+H]^+$。

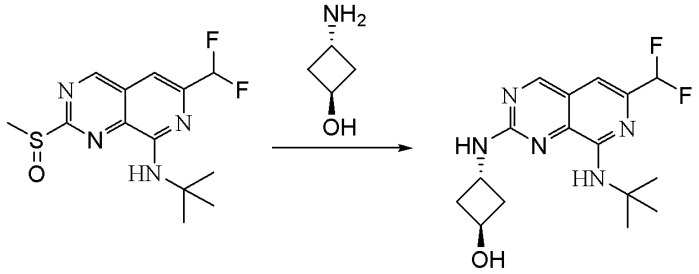
实施例307：(*S*)-8-(叔丁基氨基)-2-(哌啶-3-基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈（化合物C7）的合成



与实施例305相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

分子式：$C_{17}H_{23}N_7$，精确质量：325.20, LC-MS (Pos, *m/z*): 326.2 $[M+H]^+$。

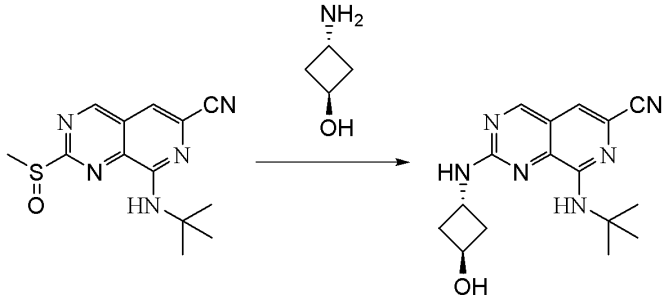
实施例308：(1*r*,3*r*)-3-((8-(叔丁基氨基)-6-(二氟甲基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)氨基)环丁-1-醇（化合物C8）的合成



与实施例303相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

分子式：$C_{16}H_{21}F_2N_5O$，精确质量：337.17, LC-MS (Pos, *m/z*): 338.0 $[M+H]^+$。

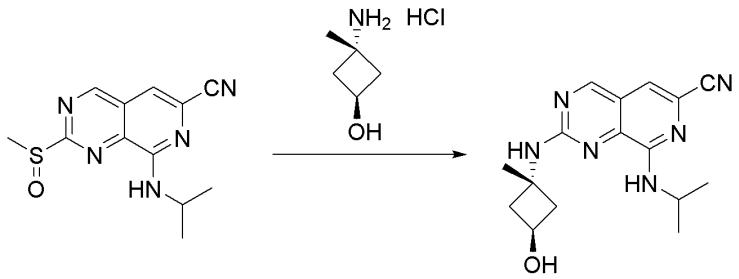
实施例309：8-(叔丁基氨基)-2-(((1*r*,3*r*)-3-羟基环丁基)氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈（化合物C9）的合成



与实施例303相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

分子式：$C_{16}H_{20}N_6O$，精确质量：312.17, LC-MS (Pos, *m/z*): 313.0 $[M+H]^+$。

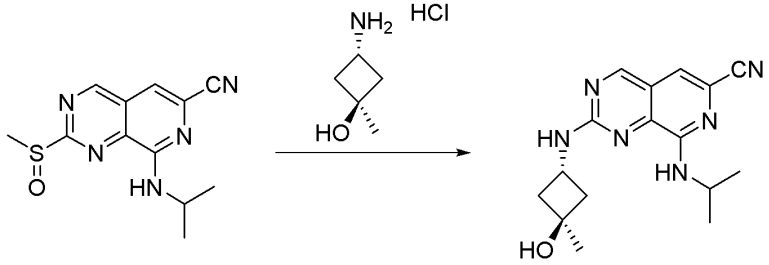
实施例310：2-(((1*r*，3*r*)-3-羟基-1-甲基环丁基)氨基)-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈（化合物C10）的合成



与实施例303相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

分子式：$C_{16}H_{20}N_6O$，精确质量：312.17, LC-MS (Pos, *m/z*): 313.0 $[M+H]^+$。

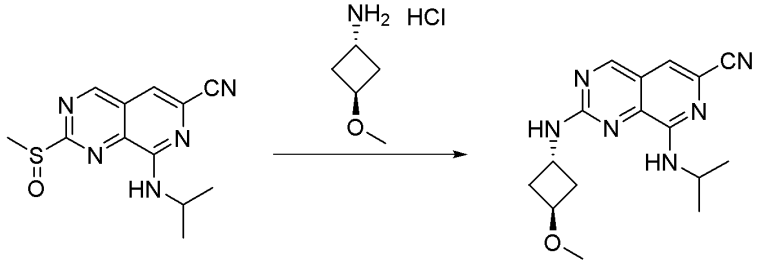
实施例311：2-(((1*r*，3*r*)-3-羟基-3-甲基环丁基)氨基)-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈（化合物C11）的合成



与实施例303相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

分子式：$C_{16}H_{20}N_6O$，精确质量：312.17, LC-MS (Pos, *m/z*): 313.0 $[M+H]^+$。

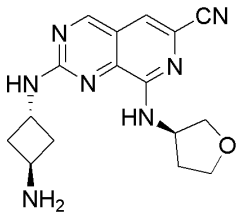
实施例312：8-(异丙基氨基)-2-(((1*r*,3*r*)-3-甲氧基环丁基)氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈（化合物C12）的合成



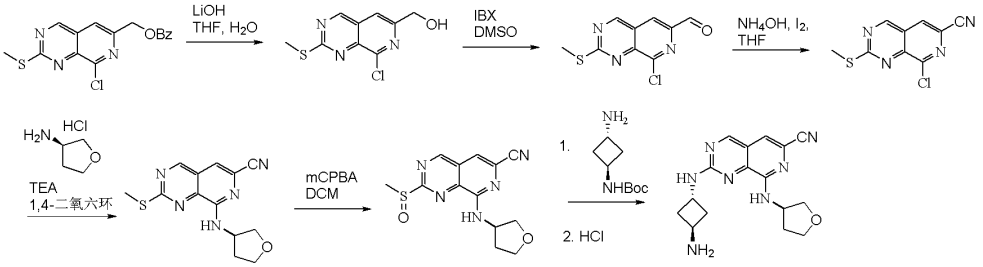
与实施例303相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

分子式：$C_{16}H_{20}N_6O$，精确质量：312.17, LC-MS (Pos, *m/z*): 313.0 $[M+H]^+$。

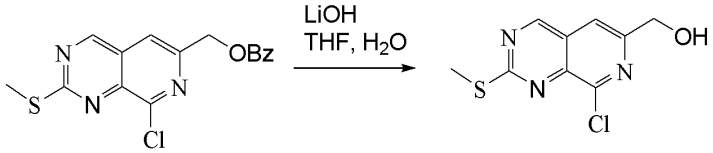
实施例313: 2-(((1*r*,3*R*)-3-氨基环丁基)氨基)-8-(((*R*)-四氢呋喃-3-基)氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈（化合物C13）的合成



步骤：



步骤1：(8-氯-2-(甲基硫基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)甲醇的合成



在搅拌下，向(8-氯-2-(甲基硫基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)苯甲酸甲酯（4.0g，11.59mmol）的THF（50mL）溶液中加入LiOH水溶液（1.4g，34.78mmol，在15mL的H_2O中），将所得反应混合物在室温下搅拌4小时，TLC监测反应完全。用柠檬酸水溶液中和反应混合物，并用乙酸乙酯（2×50mL）萃取。用饱和$NaHCO_3$水溶液洗涤合并的有机部分，用Na_2SO_4干燥并蒸发溶剂得到粗品化合物（2.0g），其足够纯可以直接用于下一步骤。

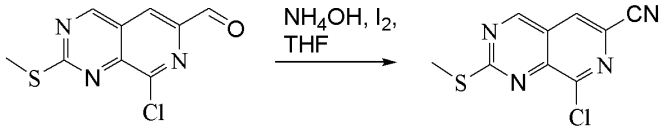
步骤2：8-氯-2-(甲基硫基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲醛的合成



在0℃，在搅拌下，向(8-氯-2-(甲基硫基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)甲醇（1.0g，4.19mmol）的DMSO（15.0ml）溶液中加入IBX（2.3g，8.30mmol），将所得反应混合物在室温下搅拌0.5小时。TLC监测反应完全，用冷水（25mL）淬灭反应混合物并用乙酸乙酯（3×25mL）萃取。进一步用冷水（3×50mL）洗涤合并的有机部分，然后用盐水洗涤，用

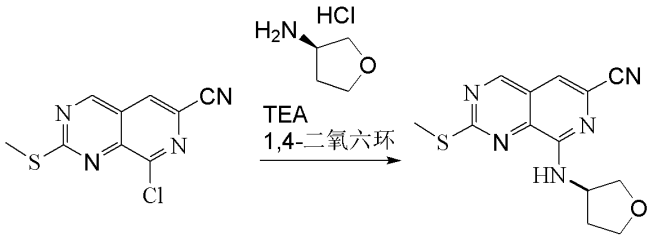
Na_2SO_4干燥并减压浓缩得到粗品化合物（1.0g），其足够纯可以直接用于下一步骤。

步骤3：8-氯-2-(甲基硫基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈的合成



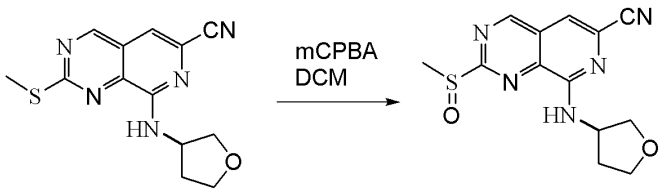
在搅拌下，向8-氯-2-(甲基硫基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲醛（2.6g，10.88mmol）的THF（35.0mL）溶液中加入NH_4OH（20mL）和I_2（3.02g，11.97mmol），并将反应混合物在室温下搅拌4小时。TLC监测反应显示SM耗尽。将反应混合物用硫代硫酸钠水溶液（20mL）淬灭并用乙酸乙酯（3×50mL）萃取。合并的有机部分用盐水洗涤，用Na_2SO_4干燥并减压浓缩得到粗品化合物。经硅胶柱层析纯化该粗品化合物，得到化合物（850mg，产率：33%）。

步骤4：(*R*)-2-(甲基硫基)-8-((四氢呋喃-3-基)氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈的合成



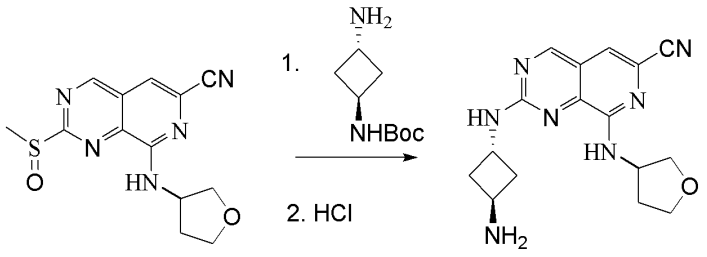
在搅拌下，向8-氯-2-(甲基硫基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈（94.7mg，0.4mmol）的1,4-二氧六环（2mL）溶液中加入(3*R*)-四氢呋喃-3-胺盐酸盐（59.3mg，0.48mmol）和TEA（0.139mL，1.0mmol），并将反应混合物在100℃搅拌过夜。LCMS监测反应显示SM耗尽。将反应混合物用水淬灭并用乙酸乙酯（2×20mL）萃取。将合并的有机部分用盐水洗涤，用Na_2SO_4干燥并减压浓缩得到粗品化合物，其无需进一步纯化即可用于下一步骤。精确质量：287.08, LC-MS (Pos, *m/z*): 288.7 $[M+H]^+$。

步骤5：2-(甲基亚磺酰基)-8-(((*R*)-四氢呋喃-3-基)氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈的合成



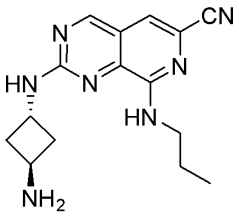
在搅拌下，向(*R*)-2-(甲基硫基)-8-((四氢呋喃-3-基)氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈（0.4mmol）的DCM（2.0mL）溶液中加入mCPBA（127mg，0.48mmol，65%），并将反应混合物在0℃搅拌4小时。LCMS监测反应显示SM耗尽。将反应混合物用饱和$NaHCO_3$水溶液淬灭并用乙酸乙酯（2×20mL）萃取。将合并的有机部分用盐水洗涤，用Na_2SO_4干燥并减压浓缩得到粗品化合物，其经短硅胶柱层析纯化。该粗品化合物无需进一步纯化即可用于下一步骤。精确质量：303.08, LC-MS (Pos, *m/z*): 304.8 $[M+H]^+$。

步骤6：2-(((1*r*,3*R*)-3-氨基环丁基)氨基)-8-(((*R*)-四氢呋喃-3-基)氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈的合成

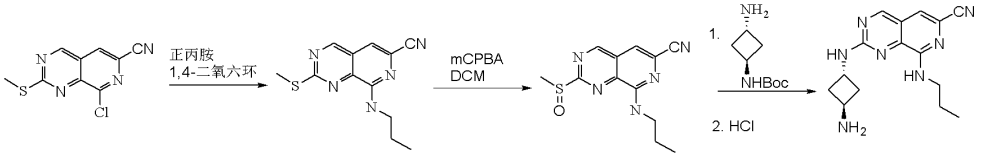


将2-(甲基亚磺酰基)-8-(((*R*)-四氢呋喃-3-基)氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈（30.3mg，0.1mmol，1.0当量）和*N*-(3-氨基环丁基)氨基甲酸叔丁酯（20.5mg，0.11mmol，1.1当量）溶于1,4-二氧六环（0.5mL）中。混合物在100℃反应1小时。当LCMS检测到没有剩余物质时，将反应液减压浓缩。将4mol/L HCl（在0.5mL，2.0mmol的1,4-二氧六环中）加入到粗产物中。混合物在室温下反应过夜。当LCMS检测到没有剩余物质时，将反应液减压浓缩得到粗产物，该粗产物经HPLC纯化得到产物（17.5mg，产率：54%）。分子式：$C_{16}H_{19}N_7O$，精确质量：325.17, LC-MS (Pos, *m/z*): 326.2 $[M+H]^+$。

实施例314：2-(((1*r*,3*r*)-3-氨基环丁基)氨基)-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈（化合物C14）的合成



步骤：



步骤1: 2-(甲基硫基)-8-(丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈的合成

与实施例313的步骤4相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

步骤2: 2-(甲基亚磺酰基)-8-(丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈的合成

与实施例313的步骤5相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

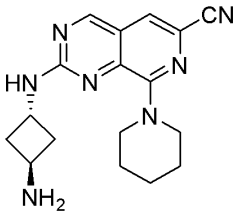
精确质量：275.08, LC-MS (Pos, *m/z*): 276.0 $[M+H]^+$。

步骤3：2-(((1*r*,3*r*)-3-氨基环丁基)氨基)-8-(丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈的合成

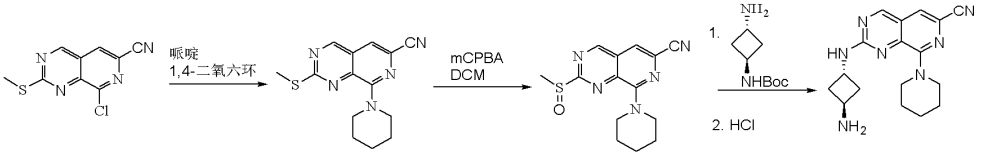
与实施例313的步骤6相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

分子式：$C_{15}H_{19}N_7$，精确质量：297.17, LC-MS (Pos, *m/z*): 298.2 $[M+H]^+$。

实施例315：2-(((1*r*,3*r*)-3-氨基环丁基)氨基)-8-(哌啶-1-基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈（化合物C15）的合成



步骤：



步骤1：2-(甲基硫基)-8-(哌啶-1-基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈的合

成

与实施例313的步骤4相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

步骤2：2-(甲基亚磺酰基)-8-(哌啶-1-基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈的合成

与实施例313的步骤5相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

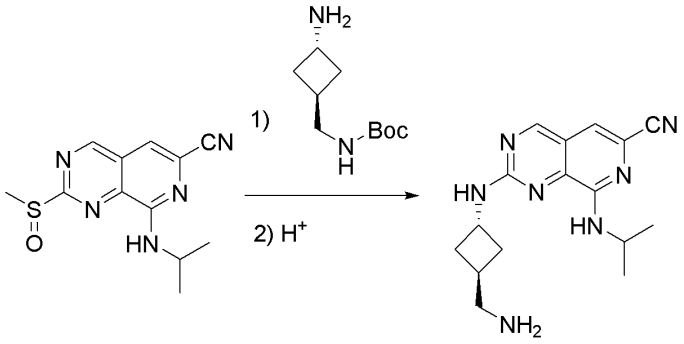
精确质量：301.10, LC-MS (Pos, *m/z*): 302.05 $[M+H]^+$。

步骤3：2-(((1*r*, 3*r*)-3-氨基环丁基)氨基)-8-(哌啶-1-基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈的合成

与实施例313的步骤6相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

分子式：$C_{17}H_{21}N_7$，精确质量：323.19, LC-MS (Pos, *m/z*): 324.2 $[M+H]^+$。

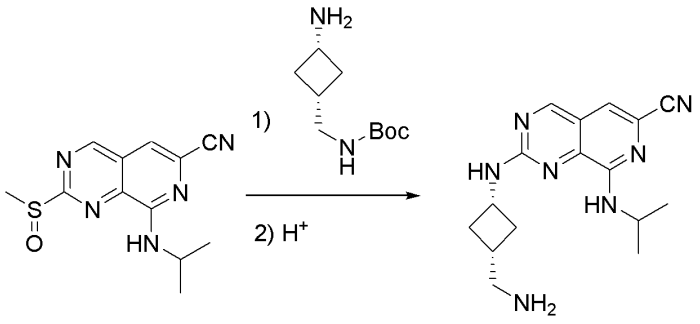
实施例316：2-(((1*r*,3*r*)-3-(氨基甲基)环丁基)氨基)-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈（化合物C16）的合成



与实施例305相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

分子式：$C_{16}H_{21}N_7$，精确质量：311.19, LC-MS (Pos, *m/z*): 312.2 $[M+H]^+$。

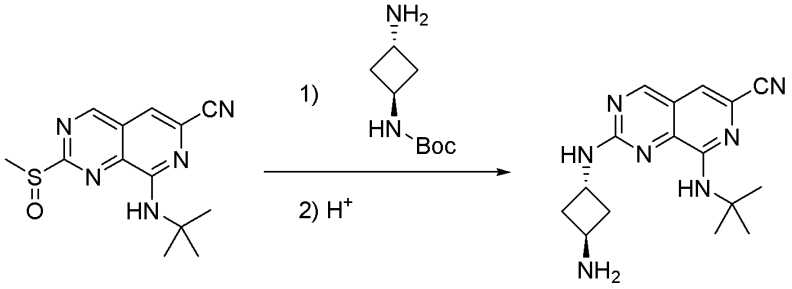
实施例317：2-(((1*s*,3*s*)-3-(氨基甲基)环丁基)氨基)-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈（化合物C17）的合成



与实施例305相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

分子式：$C_{16}H_{21}N_7$，精确质量：311.19, LC-MS (Pos, *m/z*): 312.2 $[M+H]^+$。

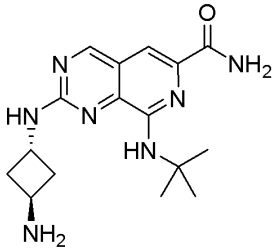
实施例318：2-(((1*r*,3*r*)-3-氨基环丁基)氨基)-8-(叔丁基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈（化合物C18）的合成



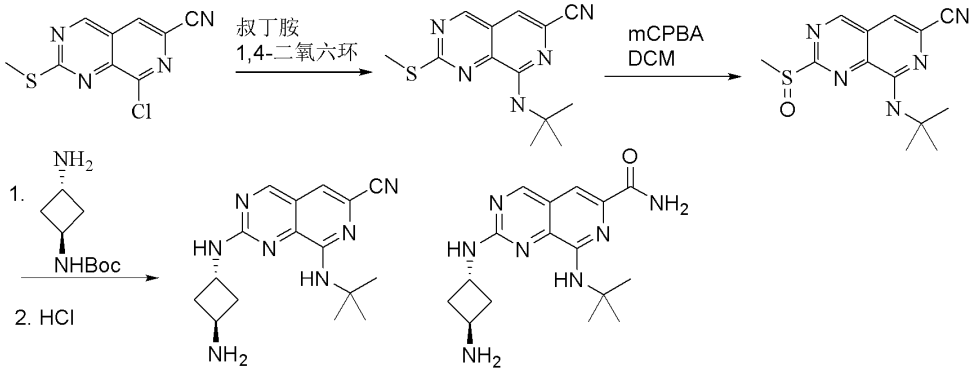
与实施例305相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

分子式：$C_{16}H_{21}N_7$，精确质量：311.19, LC-MS (Pos, *m/z*): 312.2 $[M+H]^+$.

实施例319：2-(((1*r*,3*r*)-3-氨基环丁基)氨基)-8-(叔丁基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲酰胺（化合物C19）的合成



步骤：



步骤1：8-(叔丁基氨基)-2-(甲基硫基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈的合成

与实施例313的步骤4相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

精确质量：273.10, LC-MS (Pos, *m/z*): 274.1 $[M+H]^+$。

步骤2: 8-(叔丁基氨基)-2-(甲基亚磺酰基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈的合成

与实施例313的步骤5相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

精确质量：289.10, LC-MS (Pos, *m/z*): 290.1 $[M+H]^+$。

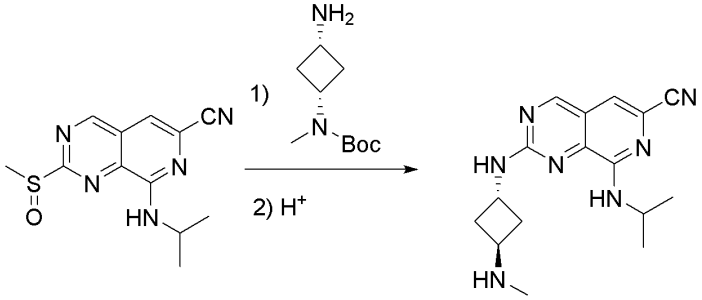
步骤3：2-(((1*r*,3*r*)-3-氨基环丁基)氨基)-8-(叔丁基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈（化合物C18）和2-(((1*r*,3*r*)-3-氨基环丁基)氨基)-8-(叔丁基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲酰胺（化合物C19）的合成

与实施例313的步骤6相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

分子式：$C_{16}H_{21}N_7$，精确质量：311.19, LC-MS (Pos, *m/z*): 312.2 $[M+H]^+$（化合物C18）。

分子式：$C_{16}H_{23}N_7O$，精确质量：329.20, LC-MS (Pos, *m/z*): 329.95 $[M+H]^+$（化合物C19）。

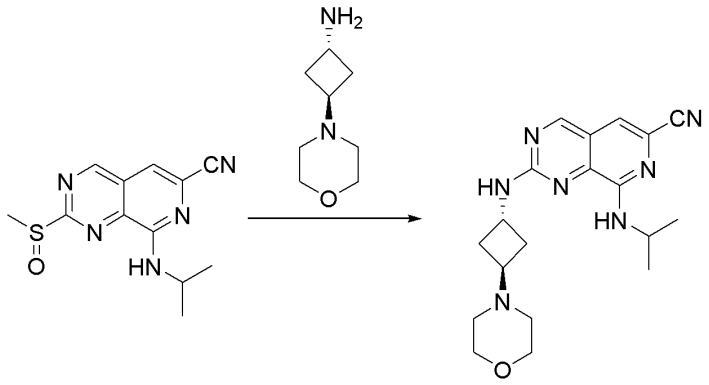
实施例320：8-(异丙基氨基)-2-(((1*r*,3*r*)-3-(甲基氨基)环丁基)氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈（化合物C20）的合成



与实施例305相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

分子式：$C_{16}H_{21}N_7$，精确质量：311.19, LC-MS (Pos, *m/z*): 312.0 $[M+H]^+$。

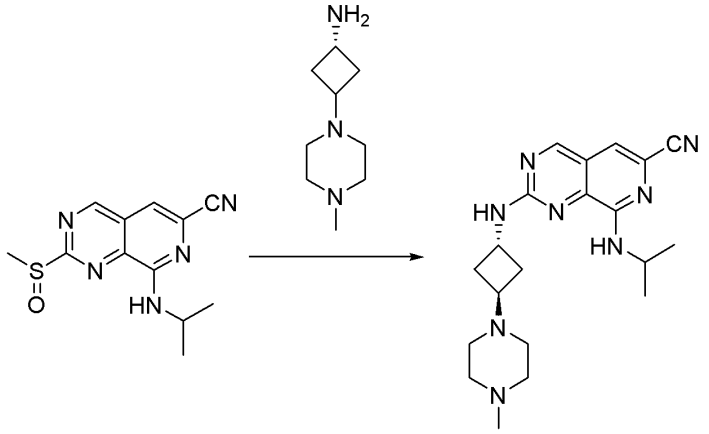
实施例321：8-(异丙基氨基)-2-(((1*r*,3*r*)-3-吗啉基环丁基)氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈（化合物C21）的合成



与实施例303相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

分子式：$C_{19}H_{25}N_7O$，精确质量：367.21, LC-MS (Pos, *m/z*): 368.0 $[M+H]^+$。

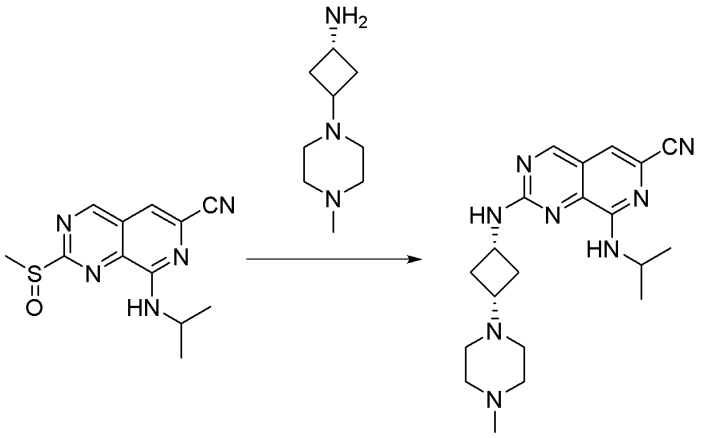
实施例322: 8-(异丙基氨基)-2-(((1*r*,3*r*)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)环丁基)氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈（化合物C22）的合成



与实施例303相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

分子式：$C_{20}H_{28}N_8$，精确质量：380.24, LC-MS (Pos, *m/z*): 381.0 $[M+H]^+$。

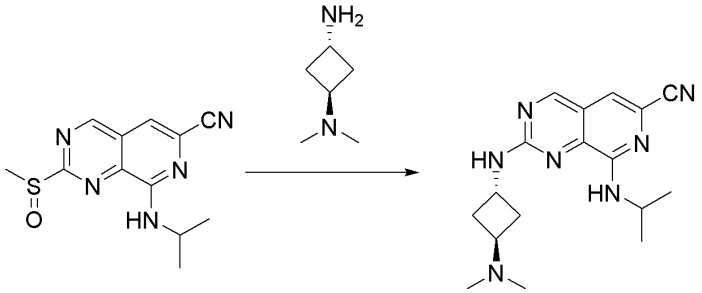
实施例323: 8-(异丙基氨基)-2-(((1*s*,3*s*)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)环丁基)氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈（化合物C23）的合成



与实施例303相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

分子式：$C_{20}H_{28}N_8$，精确质量：380.24, LC-MS (Pos, *m/z*): 381.1 $[M+H]^+$。

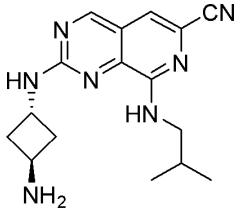
实施例324：2-(((1*r*,3*r*)-3-(二甲基氨基)环丁基)氨基)-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈（化合物C24）的合成



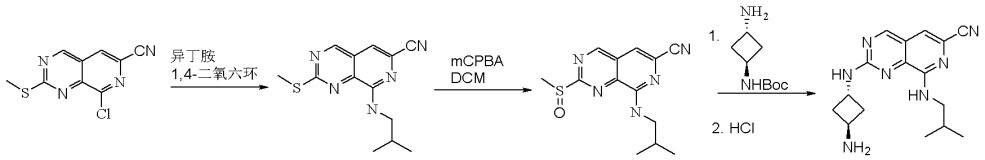
与实施例303相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

分子式：$C_{17}H_{23}N_7$，精确质量：325.20, LC-MS (Pos, *m/z*): 326.0 $[M+H]^+$。

实施例325：2-(((1*r*,3*r*)-3-氨基环丁基)氨基)-8-(异丁基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈（化合物C25）的合成



步骤：



步骤1: 8-(异丁基氨基)-2-(甲基硫基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈的合成

与实施例313的步骤4相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。精确质量：273.10, LC-MS (Pos, *m/z*): 274.1 $[M+H]^+$。

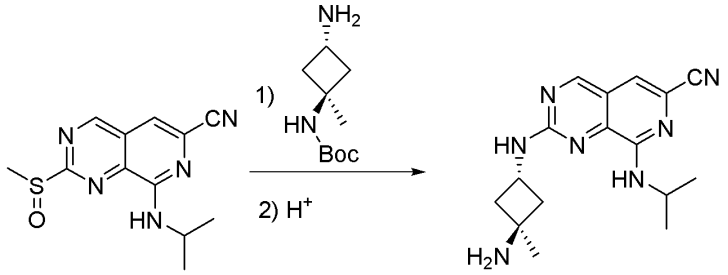
步骤2: 8-(异丁基氨基)-2-(甲基亚磺酰基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈的合成

与实施例313的步骤5相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。精确质量：289.10, LC-MS (Pos, *m/z*): 290.1 $[M+H]^+$。

步骤3：2-(((1*r*,3*r*)-3-氨基环丁基)氨基)-8-(异丁基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈的合成

与实施例313的步骤6相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。分子式：$C_{16}H_{21}N_7$，精确质量：311.19, LC-MS (Pos, *m/z*): 312.07 $[M+H]^+$。

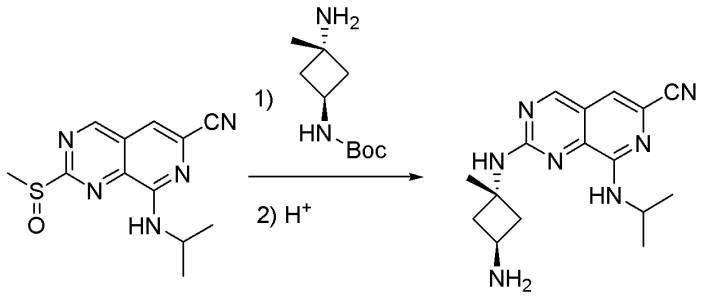
实施例326: 2-(((1*r*,3*r*)-3-氨基-3-甲基环丁基)氨基)-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈（化合物C26）的合成



与实施例305相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

分子式：$C_{16}H_{21}N_7$，精确质量：311.19, LC-MS (Pos, *m/z*): 312.07 $[M+H]^+$。

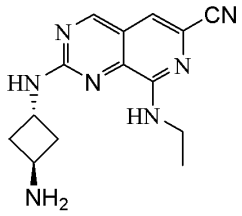
实施例327: 2-(((1*r*,3*r*)-3-氨基-1-甲基环丁基)氨基)-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈（化合物C27）的合成



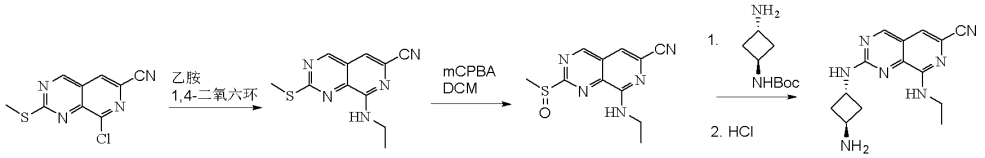
与实施例305相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

分子式：$C_{16}H_{21}N_7$，精确质量：311.19, LC-MS (Pos, *m/z*): 312.07 $[M+H]^+$。

实施例328：2-(((1*r*,3*r*)-3-氨基环丁基)氨基)-8-(乙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈（化合物C28）的合成



步骤：



步骤1：8-(乙基氨基)-2-(甲基硫基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈的合成

与实施例313的步骤4相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

精确质量：245.07, LC-MS (Pos, *m/z*): 245.95 $[M+H]^+$。

步骤2：8-(乙基氨基)-2-(甲基亚磺酰基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈的合成

与实施例313的步骤5相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

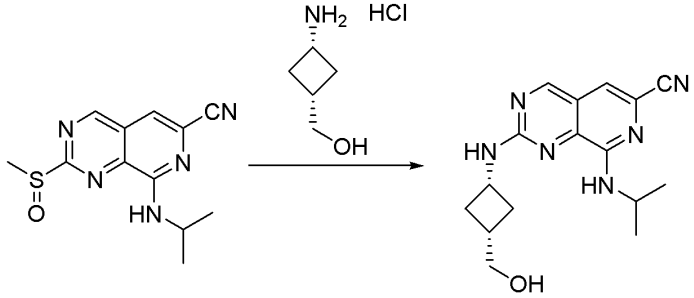
精确质量：261.07, LC-MS (Pos, *m/z*): 261.95 $[M+H]^+$。

步骤3：2-(((1*r*,3*r*)-3-氨基环丁基)氨基)-8-(乙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈的合成

与实施例313的步骤6相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

分子式：$C_{14}H_{17}N_7$，精确质量：283.15, LC-MS (Pos, *m/z*): 284.2 $[M+H]^+$。

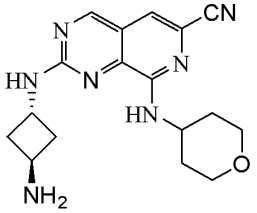
实施例329：2-(((1*s*,3*s*)-3-(羟甲基)环丁基)氨基)-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈（化合物C29）的合成



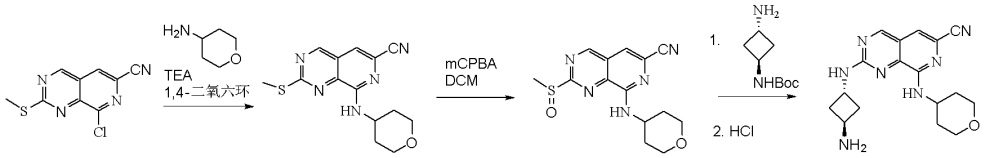
与实施例303相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

分子式：$C_{16}H_{20}N_6O$，精确质量：312.17, LC-MS (Pos, *m/z*): 313.2 $[M+H]^+$。

实施例330: 2-(((1*r*,3*r*)-3-氨基环丁基)氨基)-8-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈（化合物C30）的合成



步骤：



步骤1：2-(甲基硫基)-8-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈的合成

与实施例313的步骤4相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

精确质量：301.10, LC-MS (Pos, *m/z*): 302.8 $[M+H]^+$。

步骤2：2-(甲基亚磺酰基)-8-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈的合成

与实施例313的步骤5相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

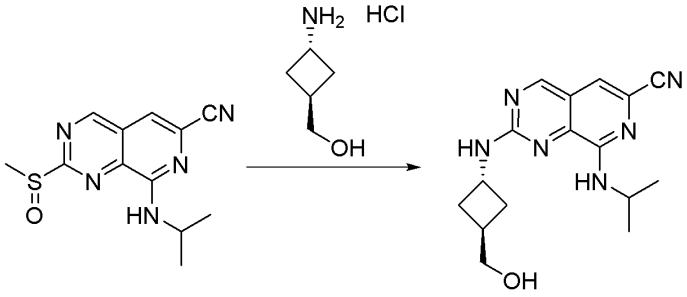
精确质量：317.09, LC-MS (Pos, *m/z*): 318.1 $[M+H]^+$。

步骤3：2-(((1*r*,3*r*)-3-氨基环丁基)氨基)-8-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈的合成

与实施例313的步骤6相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

分子式：$C_{17}H_{21}N_7O$，精确质量：339.18, LC-MS (Pos, *m/z*): 339.95 $[M+H]^+$。

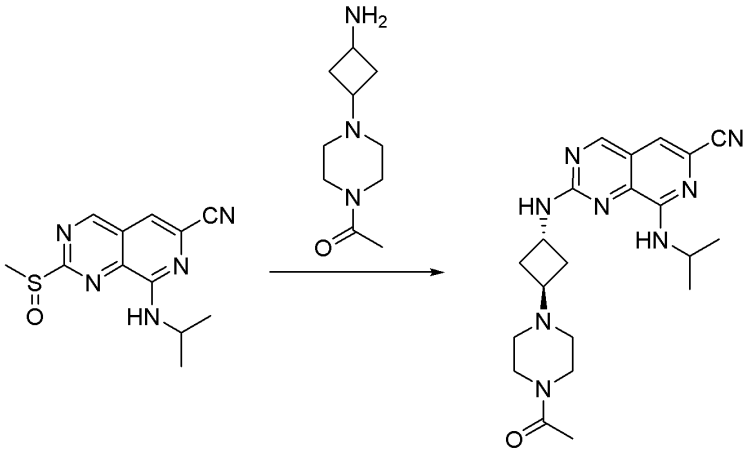
实施例331：2-(((1*r*,3*r*)-3-(羟甲基)环丁基)氨基)-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈（化合物C31）的合成



与实施例303相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

分子式：$C_{16}H_{20}N_6O$，精确质量：312.17, LC-MS (Pos, *m/z*): 312.95 $[M+H]^+$。

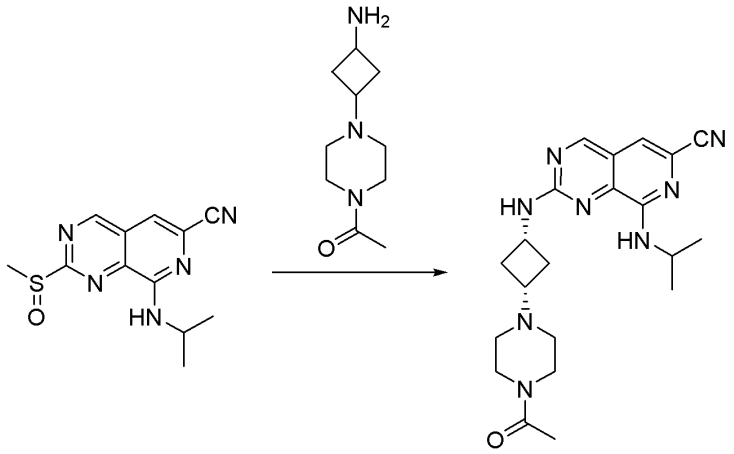
实施例332: 2-(((1*r*,3*r*)-3-(4-乙酰基哌嗪-1-基)环丁基)氨基)-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈（化合物C32）的合成



与实施例303相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

分子式：$C_{21}H_{28}N_8O$，精确质量：408.24, LC-MS (Pos, *m/z*): 409.0 $[M+H]^+$。

实施例333: 2-(((1*s*,3*s*)-3-(4-乙酰基哌嗪-1-基)环丁基)氨基)-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈（化合物C33）的合成

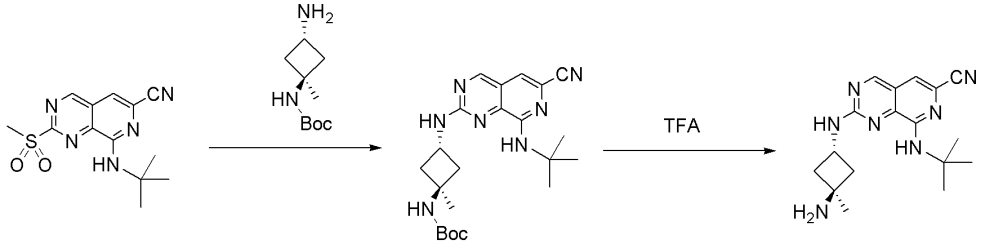


与实施例303相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

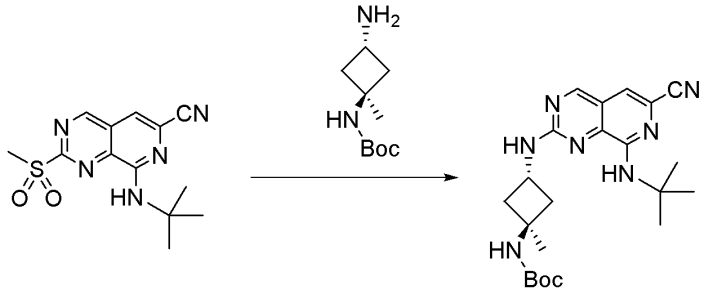
分子式：$C_{21}H_{28}N_8O$，精确质量：408.24, LC-MS (Pos, *m/z*): 409.05 $[M+H]^+$。

实施例334：2-(((1*r*,3*r*)-3-氨基-3-甲基环丁基)氨基)-8-(叔丁基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈（化合物C34）的合成

步骤：



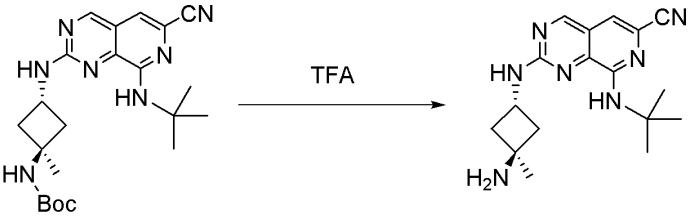
步骤1：((反式)-3-((8-(叔丁氨基)-6-氰基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氨基)-1-甲基环丁基)氨基甲酸叔丁酯的合成



将8-(叔丁氨基)-2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈(30 mg, 0.10 mmol, 1.0 eq.)和((反式)-3-氨基-1-甲基环丁基)氨基甲酸叔丁酯(22 mg, 0.11 mmol, 1.1 eq.)溶解于二恶烷（0.5 mL）中，在100°C下反应1

小时。用LC-MS检测反应完成后，反应溶液用水淬灭并用EA萃取。浓缩有机层以得到粗产物，无需纯化直接用于下一步。

步骤2：2-(((反式)-3-氨基-3-甲基环丁基)氨基)-8-(叔丁胺基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-甲腈的合成

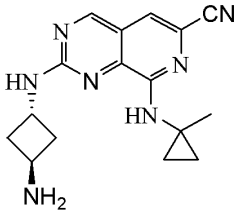


将((反式)-3-((8-(叔丁胺基)-6-氰基吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)氨基)-1-甲基环丁基)氨基甲酸叔丁酯(0.10 mmol)和TFA (0.2 mL)在室温下搅拌2小时。用LC-MS所检测反应完成后，减压浓缩反应溶液，得到粗产物，通过HPLC纯化得到产物（12.6mg，产率：38.7%）。

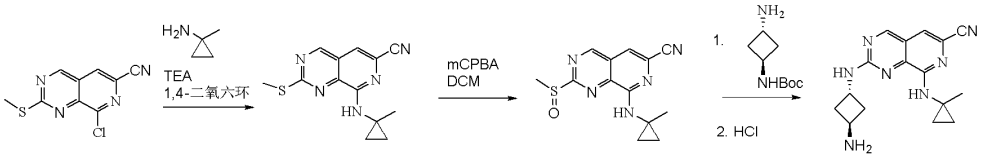
^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ(ppm): 8.77 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.57 (br-s, 1H), 5.68 (br-s 1H), 4.50 (br-s, 1H), 2.47-2.40 (m, 2H), 2.02-1.97 (m, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.37 (s, 3H).

分子式：$C_{17}H_{23}N_7$，精确质量：325.20, LC-MS (Pos, *m/z*): 326.2 $[M+H]^+$。

实施例335：2-(((1*r*,3*r*)-3-氨基环丁基)氨基)-8-((1-甲基环丙基)氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈（化合物C35）的合成



步骤：



步骤1：8-((1-甲基环丙基)氨基)-2-(甲基硫基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈的合成

与实施例313的步骤4相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

精确质量：271.09, LC-MS (Pos, *m/z*): 272.1 $[M+H]^+$。

步骤2：8-((1-甲基环丙基)氨基)-2-(甲基亚磺酰基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈的合成

与实施例313的步骤5相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

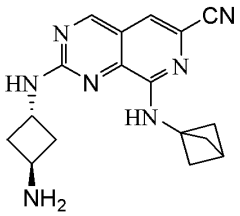
精确质量：287.08, LC-MS (Pos, *m/z*): 288.1 $[M+H]^+$。

步骤3：2-(((1*r*,3*r*)-3-氨基环丁基)氨基)-8-((1-甲基环丙基)氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈的合成

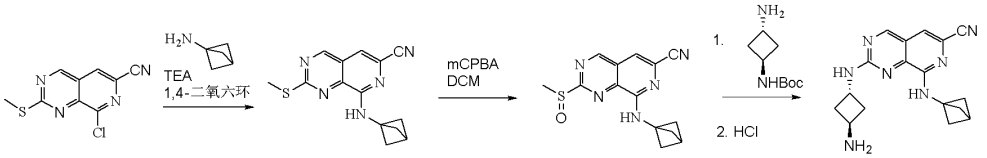
与实施例313的步骤6相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

分子式：$C_{16}H_{19}N_7$，精确质量：309.17, LC-MS (Pos, *m/z*): 310.2 $[M+H]^+$。

实施例336：2-(((1*r*,3*r*)-3-氨基环丁基)氨基)-8-(双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈（化合物C36）的合成



步骤：



步骤1：8-(双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基)-2-(甲基硫基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈的合成

与实施例313的步骤4相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

精确质量：283.09, LC-MS (Pos, *m/z*): 284.1 $[M+H]^+$。

步骤2：8-(双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基)-2-(甲基亚磺酰基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈的合成

与实施例313的步骤5相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

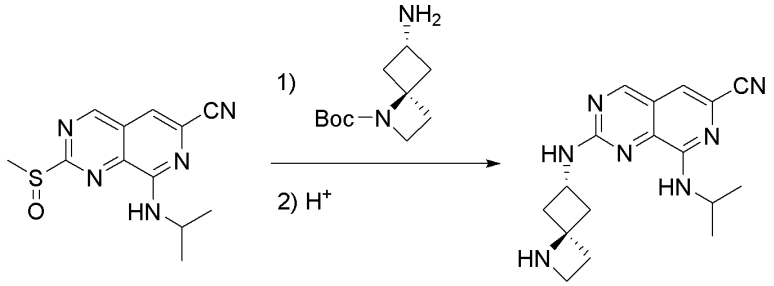
精确质量：299.08, LC-MS (Pos, *m/z*): 300.1 $[M+H]^+$。

步骤3：2-(((1*r*,3*r*)-3-氨基环丁基)氨基)-8-(双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈的合成

与实施例313的步骤6相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

分子式：$C_{17}H_{19}N_7$，精确质量：321.17, LC-MS (Pos, *m/z*): 322.2 $[M+H]^+$。

实施例337：2-(((4*r*,6*s*)-1-氮杂螺[3.3]庚-6-基)氨基)-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈（化合物C37）的合成

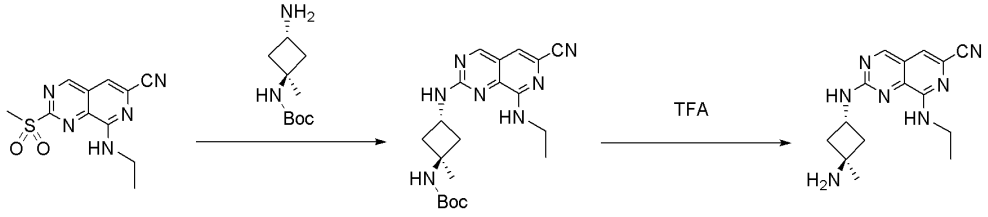


与实施例305相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

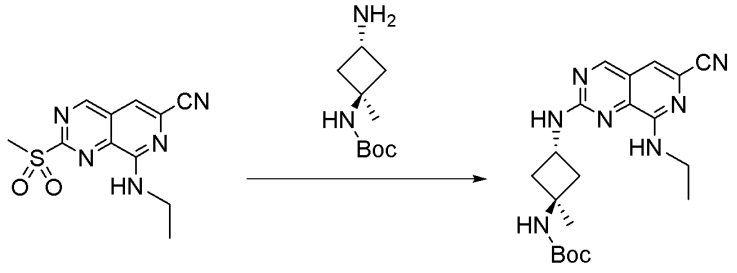
分子式：$C_{17}H_{21}N_7$，精确质量：323.19, LC-MS (Pos, *m/z*): 324.2 $[M+H]^+$。

实施例338：2-(((1*r*,3*r*)-3-氨基-3-甲基环丁基)氨基)-8-(乙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈（化合物C38）的合成

步骤：



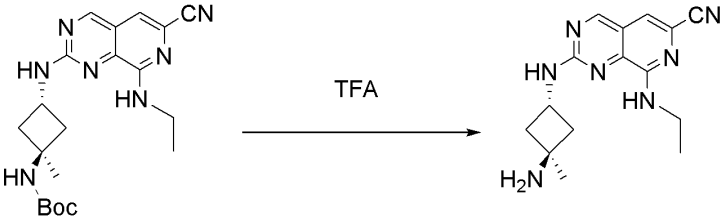
步骤1：((反式)-3-((6-氰基-8-(乙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)氨基)-1-甲基环丁基)氨基甲酸叔丁酯的合成



将8-(乙氨基)-2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈(27.7 mg, 0.10 mmol, 1.0 eq.)和((反式)-3-氨基-1-甲基环丁基)氨基甲酸叔丁酯(24 mg, 0.12 mmol, 1.2 eq.) 溶解于二恶烷（0.5 mL）中，在100°C下反应1小时。用LC-MS检测反应完成后，反应溶液用水淬灭并用EA萃取。浓

缩有机层以得到粗产物，无需纯化直接用于下一步。

步骤2: 2-(((反式)-3-氨基-3-甲基环丁基)氨基)-8-(乙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈的合成

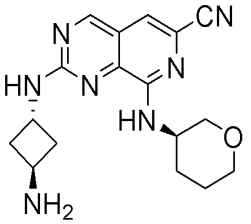


将((反式)-3-((6-氰基-8-(乙基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)氨基)-1-甲基环丁基)氨基甲酸叔丁酯(0.10 mmol)和和TFA (0.2 mL) 在室温下搅拌2小时。用LC-MS所检测反应完成后，减压浓缩反应溶液，得到粗产物，通过HPLC纯化得到产物(25.8 mg, yield: 86.8%).

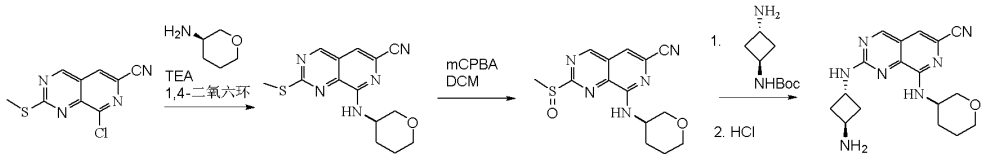
^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ(ppm): 8.77 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.53 (br-s, 1H), 5.75 (br-s 1H), 4.68-4.56 (m, 1H), 3.62-3.55 (m, 2H), 2.48-2.43 (m, 2H), 1.99-1.94 (m, 2H), 1.37 (s, 3H), 1.29 (t, 3H).

分子式：$C_{15}H_{19}N_7$，精确质量：297.17, LC-MS (Pos, *m/z*): 298.1 $[M+H]^+$。

实施例339：2-(((1*r*,3*R*)-3-氨基环丁基)氨基)-8-(((*R*)-四氢-2*H*-吡喃-3-基)氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈（化合物C39）的合成



步骤:



步骤1：(*R*)-2-(甲基硫基)-8-((四氢-2*H*-吡喃-3-基)氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈的合成

与实施例313的步骤4相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。精确质量：301.10, LC-MS (Pos, *m/z*): 302.1 $[M+H]^+$。

步骤2：2-(甲基亚磺酰基)-8-(((*R*)-四氢-2*H*-吡喃-3-基)氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈的合成

与实施例313的步骤5相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

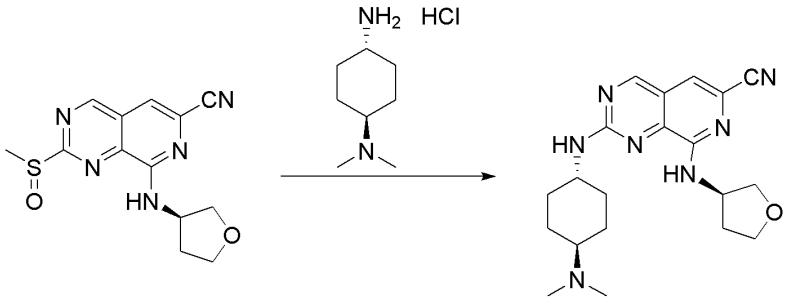
精确质量：317.09, LC-MS (Pos, *m/z*): 318.1 $[M+H]^+$。

步骤3：2-(((1*r*,3*R*)-3-氨基环丁基)氨基)-8-(((*R*)-四氢-2*H*-吡喃-3-基)氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈的合成

与实施例313的步骤6相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

分子式：$C_{17}H_{21}N_7O$，精确质量：339.18, LC-MS (Pos, *m/z*): 340.2 $[M+H]^+$。

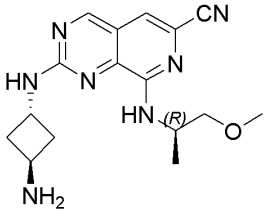
实施例340：2-(((1*r*,4*R*)-4-(二甲基氨基)环己基)氨基)-8-(((*R*)-四氢呋喃-3-基)氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈（化合物C40）的合成



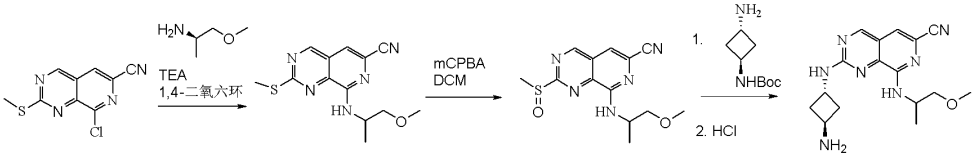
与实施例303相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

分子式：$C_{20}H_{27}N_7O$，精确质量：381.23, LC-MS (Pos, *m/z*): 382.3 $[M+H]^+$。

实施例341：2-(((1*r*,3*R*)-3-氨基环丁基)氨基)-8-(((*R*)-1-甲氧基丙-2-基)氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈（化合物C41）的合成



步骤：



步骤1：(*R*)-8-((1-甲氧基丙-2-基)氨基)-2-(甲基硫基)吡啶并[3,4-*d*]

嘧啶-6-甲腈的合成

与实施例313的步骤4相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

精确质量：289.10, LC-MS (Pos, *m/z*): 290.1 $[M+H]^+$。

步骤2：8-(((*R*)-1-甲氧基丙-2-基)氨基)-2-(甲基亚磺酰基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈的合成

与实施例313的步骤5相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

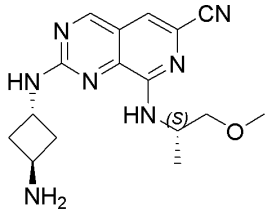
精确质量：305.09, LC-MS (Pos, *m/z*): 306.1 $[M+H]^+$。

步骤3：2-(((1*r*,3*R*)-3-氨基环丁基)氨基)-8-(((*R*)-1-甲氧基丙-2-基)氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈的合成

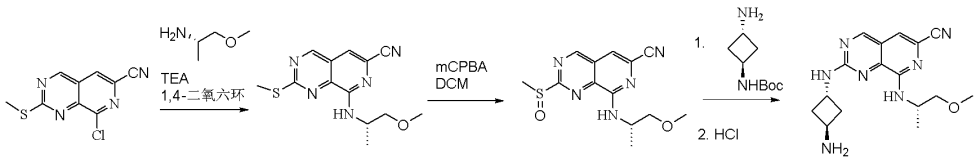
与实施例313的步骤6相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

分子式：$C_{16}H_{21}N_7O$，精确质量：327.18, LC-MS (Pos, *m/z*): 328.2 $[M+H]^+$。

实施例342：2-(((1*r*,3*S*)-3-氨基环丁基)氨基)-8-(((*S*)-1-甲氧基丙-2-基)氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈（化合物C42）的合成



步骤：



步骤1：(*S*)-8-((1-甲氧基丙-2-基)氨基)-2-(甲基硫基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈的合成

与实施例313的步骤4相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

精确质量：289.10, LC-MS (Pos, *m/z*): 290.1 $[M+H]^+$。

步骤2：8-(((*S*)-1-甲氧基丙-2-基)氨基)-2-(甲基亚磺酰基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈的合成

与实施例313的步骤5相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

精确质量：305.09, LC-MS (Pos, *m/z*): 306.1 $[M+H]^+$。

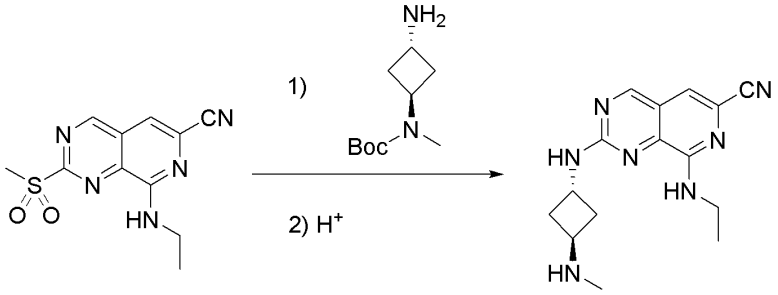
步骤3：2-(((1*r*,3*S*)-3-氨基环丁基)氨基)-8-(((*S*)-1-甲氧基丙-2-基)氨

基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈的合成

与实施例313的步骤6相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

分子式：$C_{16}H_{21}N_7O$，精确质量：327.18, LC-MS (Pos, *m/z*): 328.2 $[M+H]^+$。

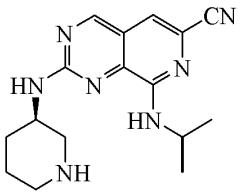
实施例343：8-(乙基氨基)-2-(((1*r*,3*r*)-3-(甲基氨基)环丁基)氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈（化合物C43）的合成



与实施例305相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

分子式：$C_{15}H_{19}N_7$，精确质量：297.17, LC-MS (Pos, *m/z*): 298.2 $[M+H]^+$。

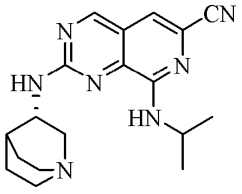
实施例344：(*R*)-8-(异丙基氨基)-2-(哌啶-3-基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈（化合物C44）的合成



与实施例305相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

分子式：$C_{16}H_{21}N_7$，精确质量：311.19, LC-MS (Pos, *m/z*): 312.09 $[M+H]^+$。

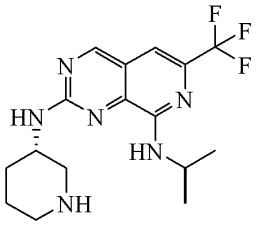
实施例345：(*S*)-8-(异丙基氨基)-2-(奎宁环-3-基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈（化合物45）的合成



与实施例303相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

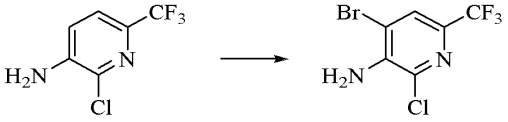
分子式：$C_{18}H_{23}N_7$，精确质量：337.20, LC-MS (Pos, *m/z*): 338.14 $[M+H]^+$。

实施例346：(*S*)-N^8-异丙基-N^2-(哌啶-3-基)-6-(三氟甲基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2,8-二胺（化合物C46）的合成



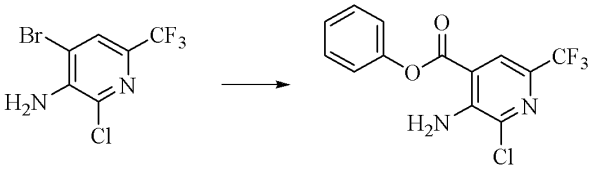
步骤：

步骤1：4-溴-2-氯-6-(三氟甲基)吡啶-3-胺的合成



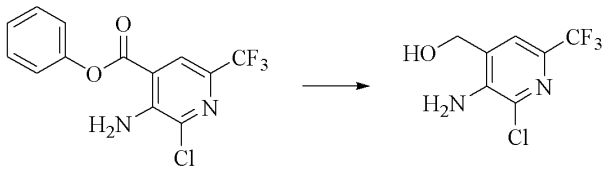
将2-氯-6-(三氟甲基)吡啶-3-胺(15g，76.31mmol，1.0当量)和*N*-溴代琥珀酰亚胺（14.94g，83.94mmol，1.1当量）溶于DMF（150mL）中，并使反应溶液在40℃下反应4小时。通过TLC检测到反应完成后，将反应溶液倒入水（300mL）中，并且将水相用MTBE（300mL×2）萃取并用水（300mL×2）洗涤。将有机相干燥并浓缩，并将粗产物通过硅胶柱色谱法纯化（PE:EA=10:1）得到产物（20.5g，产率：97.5%）。

步骤2：3-氨基-2-氯-6-(三氟甲基)异烟酸苯酯的合成



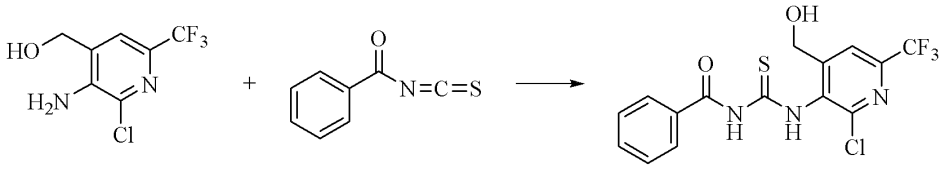
将4-溴-2-氯-6-(三氟甲基)吡啶-3-胺（18g，65.35mmol，1.0当量）、甲酸苯酯（8.78g，71.88mmol，2.1当量）、乙酸钯（1.47g，6.54mmol，0.1当量）、xanthphos（3.78g，6.54mmol，0.1当量）和TEA（9.92g，98.02mmol，1.5当量）溶解在甲苯（400mL）中，并使反应溶液在80℃和氮气气氛下反应21小时。通过TLC检测到反应完成后，将反应溶液减压浓缩，并将粗产物通过硅胶柱色谱法纯化（PE:EA=20:1）得到产物（7.7g，产率：37.2%）。

步骤3：(3-氨基-2-氯-6-(三氟甲基)吡啶-4-基)甲醇的合成



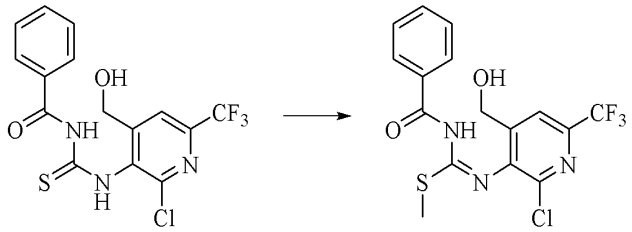
将3-氨基-2-氯-6-(三氟甲基)异烟酸苯酯（7.7g，24.31mmol，1.0当量）溶解在THF（150mL）中，并将反应溶液冷却至5℃，分批加入氢化铝锂（922mg，24.31mmol，1.0当量）并反应10分钟。通过TLC检测到反应完成后，向反应溶液中依次加入水（0.92mL）、15% NaOH水溶液（0.92mL）、水（2.8mL）和适量无水硫酸钠，搅拌10分钟，过滤，并将滤液减压浓缩，得到产物（5.0g，产率：63%）。

步骤4：*N*-((2-氯-4-(羟甲基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氨基甲基硫代)苯甲酰胺的合成



将(3-氨基-2-氯-6-(三氟甲基)吡啶-4-基)甲醇（5.0g，22.06mmol，1.0当量）和苯甲酰异硫氰酸酯（3.96g，24.27mmol，1.1当量）溶解在THF（100mL）中，并使反应溶液在50℃下反应17小时。如通过TLC检测到反应完成后，将反应溶液减压浓缩，并将粗产物通过硅胶柱色谱法纯化（PE:EA=4:1）得到产物（8.2g，产率：95.3%）。

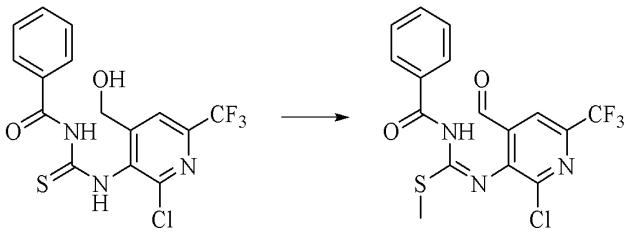
步骤5：*N*-苯甲酰基-*N'*-(2-氯-4-(羟甲基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)硫代氨基甲酸甲酯的合成



将*N*-((2-氯-4-(羟甲基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氨基甲基硫代)苯甲酰胺（8.2g，21.04mmol，1.0当量）、碘甲烷（3.28g，23.14mmol，1.1当量）和碳酸钾（3.2g，23.14mmol，1.1当量）溶解在DMF（50mL）中，并使反应溶液在室温下反应0.5小时。通过LC-MS检测到反应完成后，将反应溶液倒入水（100mL）中，并且将水相用EA（100mL×3）

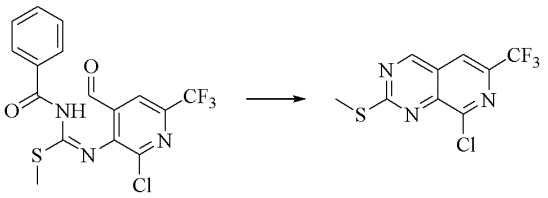
萃取并用水（150mL×2）洗涤。将有机相干燥并浓缩，得到产物（8.5g，产率：100%）。

步骤6: *N*-苯甲酰基-*N*'-(2-氯-4-甲酰基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)硫代氨基甲酸甲酯的合成



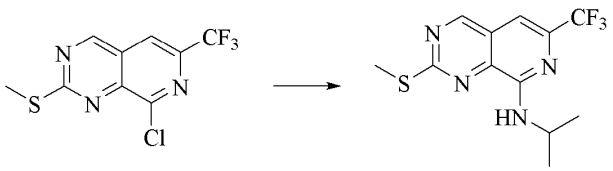
将*N*-苯甲酰基-*N*'-(2-氯-4-(羟甲基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)硫代氨基甲酸甲酯（8.5g，21.04mmol，1.0当量）和IBX（5.89g，21.04mmol，1.0当量）溶解在DMSO（50mL）中，并使反应溶液反应20分钟。通过TLC监测到反应完成后，将反应溶液倒入饱和碳酸钾水溶液（100mL）中，并用MTBE（100mL×3）萃取。将有机相干燥并浓缩，得到产物（8.45g，产率：100%）。

步骤7: 8-氯-2-(甲基硫基)-6-(三氟甲基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶的合成



将*N*-苯甲酰基-*N*'-(2-氯-4-甲酰基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)硫代氨基甲酸甲酯（8.45g，21.04mmol，1.0当量）和碳酸钾（3.2g，21.04mmol，1.0当量）溶解在乙腈（90mL）中，并使反应溶液在90℃下反应20分钟。通过TLC检测到反应完成后，将反应溶液减压浓缩，并将粗产物通过硅胶柱色谱法纯化（PE:EA=10:1）得到产物（1.4g，产率：23.8%）。

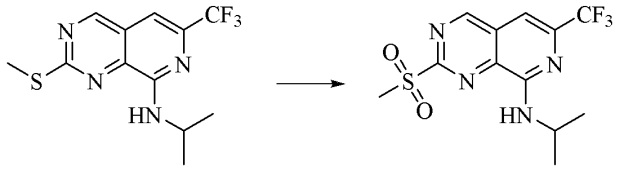
步骤8: *N*-异丙基-2-(甲基硫基)-6-(三氟甲基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-8-胺的合成



将8-氯-2-(甲基硫基)-6-(三氟甲基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶（1.4g，

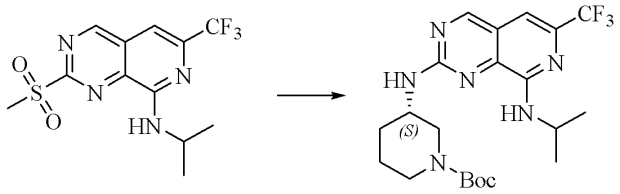
5.00mmol，1.0当量）和异丙胺（1.48g，25.00mmol，5.0当量）溶解在EA（28mL）中，并使反应溶液在80℃下反应20分钟。通过TLC检测到反应完成后，将反应溶液减压浓缩，并将粗产物通过硅胶柱色谱法纯化（PE:EA=20:1）得到产物（1.35g，产率：89.4%）。

步骤9：*N*-异丙基-2-(甲基磺酰基)-6-(三氟甲基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-8-胺的合成



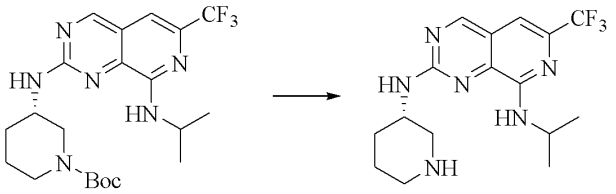
将*N*-异丙基-2-(甲基硫基)-6-(三氟甲基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-8-胺（1.3g，4.30mmol，1.0当量）溶解在DCM（26mL）中，并以85%的质量分数加入间氯过氧苯甲酸（1.83g，9.03mmol，2.1当量）。通过TLC监测到反应完成后，将反应溶液倒入饱和碳酸钾水溶液（50mL）中，进行液体分离，并将水相用DCM（20mL）萃取。将有机相干燥并浓缩，得到产物（1.4g，产率：97.9%）。

步骤10：(*S*)-3-((8-(异丙基氨基)-6-(三氟甲基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成



将*N*-异丙基-2-(甲基磺酰基)-6-(三氟甲基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-8-胺（200mg，0.60mmol，1.0当量）和(*S*)-3-氨基哌啶-1-甲酸叔丁酯（360mg，1.80mmol，3.0当量）溶解在1,4-二氧六环（4mL）中，并使反应溶液在100℃下反应23小时。通过TLC检测到反应完成后，将反应溶液浓缩，并将粗产物通过硅胶柱色谱法纯化（PE:EA=5:1）得到产物（260mg，产率：95.6%）。

步骤11：(*S*)-N^8-异丙基-N^2-(哌啶-3-基)-6-(三氟甲基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2,8-二胺的合成

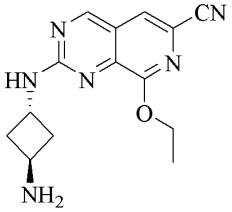


将(*S*)-3-((8-(异丙基氨基)-6-(三氟甲基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯（260mg，0.57mmol，1.0当量）溶解在EA（5mL）中，向反应溶液中滴加氯化氢的1,4-二氧六环溶液（4mol/L，5mL），并使其在室温下反应1小时，通过LC-MS检测到反应基本完成后，将反应溶液倒入饱和碳酸钾水溶液（10mL）中，并用DCM（10mL×2）萃取。将有机相干燥并浓缩，并将粗产物通过硅胶柱色谱法纯化（MeOH:DCM=1:15）得到产物（180mg，产率：89.1%）。

^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ(ppm): 8.87 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.36-6.34 (d, 1H), 5.80-5.79 (d, 1H), 4.44-4.39 (m, 1H), 4.16-4.12 (m, 1H), 3.27-3.24 (d, 1H), 2.93-2.91 (t, 1H), 2.84-2.72 (m, 2H), 1.99 (s, 1H), 1.89 (s, 1H), 1.84-1.80 (m, 1H), 1.69-1.64 (m, 2H), 1.35-1.34 (d, 6H)。

分子式：$C_{16}H_{21}F_3N_6$ 精确质量：354.18 LC-MS(Pos, *m/z*)=355.17$[M+H]^+$

实施例347：2-(((反式)-3-氨基环丁基)氨基)-8-乙氧基吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈的合成（化合物C47）

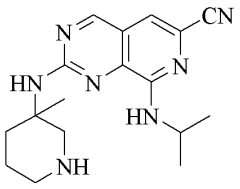


与实施例55相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ(ppm): 9.02-8.93 (t, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.07-5.91 (m, 1H), 4.65 (s, 3H), 3.76 (s, 1H), 2.29 (s, 4H), 1.54-1.52 (d, 3H).

分子式：$C_{14}H_{16}N_6O$ 精确质量：284.14 LC-MS(Pos, *m/z*)=285.02$[M+H]^+$.

实施例348：8-(异丙基氨基)-2-((3-甲基哌啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈的合成（化合物C48）

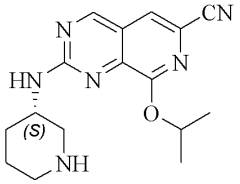


与实施例55相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

^{1}HNMR (400 MHz, MeOD) δ(ppm): 8.93 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 4.33-4.27 (m, 1H), 3.57-3.54 (d, 1H), 2.96-2.93 (t, 1H), 2.71-2.62 (m ,2H), 2.48-2.46 (d, 1H), 1.74-1.68 (m, 1H), 1.63-1.53 (m, 2H), 1.50 (s, 3H),1.34-1.32 (d, 6H).

分子式:$C_{17}H_{23}N_7$ 精确质量: 325.20 LC-MS(Pos, *m/z*)=326.14$[M+H]^+$.

实施例349: (*S*)-8-异丙氧基-2-(哌啶-3-胺基)吡啶[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈的合成（化合物C49）



与实施例55相同，使用相应的化学原料制备标题化合物。

^{1}HNMR(400 MHz, CD_3OD) δ(ppm): 9.15-9.04 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 5.54-5.48 (m, 1H), 4.17 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 2.97-2.94 (m, 1H), 2.64-2.54 (m, 2H), 2.12-2.09 (m, 1H), 1.84-1.80 (m, 1H), 1.67-1.61 (m, 2H), 1.47-1.45 (m, 6H).

分子式: $C_{16}H_{20}N_6O$ 精确质量: 312.17 LC-MS (Pos, *m/z*) =313.25 $[M+H]^+$.

根据下述实施例，可以更好地理解本发明。然而，本领域的技术人员容易理解，实施例所描述的内容仅用于说明本发明，而不应当也不会限制权利要求书中所详细描述的本发明。

实验例1本发明化合物的CDK酶学活性测试

测试物：本发明化合物，其结构见前文所示。

试剂耗材:

ADP-Glo Kinase Assay（ADP-Glo激酶试剂盒），DMSO（二甲基

亚砜），CDK9/CycT1（细胞周期蛋白依赖性激酶9/细胞周期蛋白T1），CDK tide（细胞周期蛋白依赖性激酶底物肽段），CDK1/CycE1（细胞周期蛋白依赖性激酶1/细胞周期蛋白E1），CDK2/CycA2(细胞周期蛋白依赖性激酶2/细胞周期蛋白A2), CDK3/CycE1(细胞周期蛋白依赖性激酶3/细胞周期蛋白E1)，CDK5/p25NCK(细胞周期蛋白依赖性激酶5/p25)，AZD4573。

384孔白板、96孔板、微孔板振荡器、离心机、酶标仪。

试验方法：

1， 化合物准备

将化合物溶解于DMSO后，在96孔板中4倍稀释得到10个浓度梯度的储备液，加入384孔板体系中使终浓度为10 μM起始、4倍梯度浓度降低的一系列10个梯度的化合物溶液。使用1 μM AZD4573作为阳性化合物对照（PC），使用0.5% DMSO作为溶剂阴性对照（VC），PC和VC各十个复孔。

2， 实验步骤

每孔转移1 μL化合物溶液、2 μL 2× 激酶溶液，将板1000 g离心30 s，室温放置10 min。在1× 激酶缓冲液中制备2× 底物和ATP混合物。在板中加入2 μL底物和ATP开始反应。将板1000 g离心30 s。封闭检测板，室温放置 60 min。加入4 μL ADP Glo试剂，1000 rpm离心1 min，室温孵育40 min。加入8 μL激酶检测试剂，1000 rpm离心1 min，室温孵育40 min，在Biotek上读取荧光值。

抑制率计算

$$\text{抑制\%} = \left[1 - \frac{\text{Lum}_{cmpd} - \overline{\text{Lum}}_{positive}}{\overline{\text{Lum}}_{vehicle} - \overline{\text{Lum}}_{positive}}\right] * 100$$

Lum_{cmpd}：化合物荧光读值；$\overline{\text{Lum}}_{positive}$：阳性化合物对照荧光读值平均值；$\overline{\text{Lum}}_{vehicle}$：溶剂阴性对照荧光读值平均值。

根据化合物不同浓度的抑制率数值，使用GraphPad 7.0拟合IC_{50}数值

测试结果如表3-a，3-b，3-c所示：

表3-a 本发明化合物对CDK酶的抑制活性(IC_{50})

化合物	CDK9/CycT1/nM	CDK1/CycE1/nM	CDK2/CycA2/nM	CDK3/CycE1/nM	CDK5/p25NCK/nM
化合物2	8	/	669	179	783
化合物7	44				
化合物10	46				
化合物13	13	/	402	41	527
化合物14	11	/	284	91	187
化合物15	1	/	182	273	770
化合物16	20	/	1456	951	2502
化合物17	4	/	279	750	664
化合物18	15	/	3374	>10000	>10000
化合物19	26	/	2367	1473	6079
化合物20	11	/	2154	1753	4317
化合物22	17	/	4512	1911	>10000
化合物23	38	/	3871	5648	>10000
化合物24	26	/	3335	862	5344
化合物25	12	/	521	602	1210
化合物27	51	/	2520	1633	3964
化合物28	3	220	50	97	96
化合物29	4	/	514	1207	461
化合物30	2	/	15	95	31
化合物31	4	/	594	1297	1481
化合物32	7	/	1079	2046	1580
化合物33	1	/	3	9	3
化合物34	2	/	128	137	238
化合物35	1	/	14	35	36
化合物36	1	/	4	23	7
化合物37	5	/	520	1130	941
化合物38	2	83	110	66	103
化合物39	2	/	84	278	161

化合物41	6	/	/	90	/
化合物42	18	/	2023	1296	3041
化合物43	2	/	13	75	23
化合物44	2	/	1171	288	3635
化合物45	2	114	47	85	153
化合物46	3	/	33	271	72
化合物47	17	/	494	987	1047
化合物48	2	/	199	477	266
化合物49	2	/	57	105	93
化合物50	2	/	73	208	119
化合物51	1	/	73	88	142
化合物52	1	/	12	23	16
化合物53	2	709	161	315	549
化合物54	1	/	15	14	10
化合物55	1	43	60	24	56
化合物56	3	/	656	1112	927
化合物57	30	/	427	2517	1762
化合物60	29	/	1809	12090	8391
化合物61	3	173	227	124	484
化合物103	3	206	167	398	294
化合物104	10	/	888	550	2202
化合物106	4	26	/	29	/
化合物107	18	947	443	831	435
化合物111	69				
化合物112	17				
化合物113	9				
化合物114	9	216	504	413	1171
化合物115	6				
化合物116	2	114	29	92	63
化合物117	6				
化合物118	12				

化合物119	6				
化合物120	32				
化合物121	14				
化合物122	1	3	6	8	17
化合物124	26				
化合物125	9				
化合物126	2	95	181	287	238
化合物127	1	10	14	8	46
化合物128	2	43	54	34	65
化合物129	7				
化合物130	2	25	74	32	447
化合物131	6	678	388	629	1534
化合物132	12				
化合物133	2	29	10		
化合物134	1	11	5		
化合物136	2	315	13	27	116
化合物137	10				
化合物138	3	166	49		
化合物139	6				
化合物141	2	197	23		

表3-b 本发明化合物对CDK酶的抑制活性(IC_{50})

化合物	CDK9/CycT1/nM	CDK1/CycE1/nM	CDK2/CycA2/nM	CDK3/CycE1/nM	CDK5/p25NCK/nM
化合物142	2	90	600	66	306
化合物143	12	/	/	/	/
化合物144	2	90	146	28	195
化合物146	9	/	/	/	/
化合物147	3	158	531	215	2232
化合物148	1	104	171	49	165
化合物149	1	42	126	60	295

化合物150	2	608	450	281	1460
化合物151	8	411	1291	832	4143
化合物152	2	110	267	124	1001
化合物153	2	133	562	67	706
化合物154	5	1016	2319	371	3842
化合物155	33	/	/	/	/
化合物156	14	/	/	/	/
化合物158	3	/	/	/	/
化合物159	22	/	/	/	/
化合物160	26	/	/	/	/
化合物161	14	/	/	/	/
化合物163	2	31	7	/	/
化合物164	1	138	135	/	/
化合物165	47	/	/	/	/
化合物166	2	14	10	/	/
化合物167	2	55	19	/	/
化合物168	1	63	125	/	/
化合物169	5	798	2207	/	/
化合物170	4	144	34	/	/
化合物171	4	638	815	/	/
化合物172	1	395	287	/	/
化合物173	4	952	436	/	/
化合物174	2	871	510	/	/
化合物175	3	234	489	1476	435
化合物176	3	/	/	/	/
化合物177	19	/	/	/	/
化合物178	7	/	/	/	/
化合物179	1	272	144	/	/
化合物180	7	204	844	/	/
化合物181	7	518	153	/	/
化合物182	15				

化合物183	1	50	28		
化合物184	1	163	125	990	96
化合物185	3	134	356		
化合物186	3	336	352	915	176
化合物187	8	413	958		
化合物188	10				
化合物191	5	1948	1108		
化合物192	11				
化合物193	5	398	679		
化合物194	15				
化合物195	2	14	540		
化合物197	14				
化合物198	12				
化合物199	4				
化合物200	2	149	244	1101	263
化合物201	2	215	83	189	53
化合物202	4	521	337	398	168
化合物203	1				
化合物204	2	903	1014	1412	523
化合物206	1	25	6		
化合物207	1	126	29		
化合物208	7				
化合物209	2	170	306		
化合物210	12				
化合物211	3	233	434		

表3-c 本发明化合物对CDK酶的抑制活性(IC_{50})

化合物	CDK9/CycT1/nM	CDK1/CycE1/nM	CDK2/CycA2/nM	CDK3/CycE1/nM	CDK5/p25NCK/nM
化合物C1	2	7	21	7	17
化合物C2	4	48	48	53	465

化合物C3	27				
化合物C4	9				
化合物C5	50				
化合物C6	4	202	330		
化合物C7	3	74	144		
化合物C8	2	8	5		
化合物C9	1	8	8		
化合物C10	8				
化合物C11	1				
化合物C12	2				
化合物C13	2	187	85		
化合物C14	2	127	32		
化合物C15	2	114	253		
化合物C16	2	81	22		
化合物C17	2				
化合物C18	2	23	8		
化合物C19	10				
化合物C20	1	71	18		
化合物C21	4				
化合物C22	2	218	24		
化合物C23	6	288	59		
化合物C24	2	142	115		
化合物C25	1	86	34		
化合物C26	1	34	93		
化合物C27	19				
化合物C28	1	186	34		
化合物C29	3	51	35		
化合物C30	2	99	83		
化合物C31	2	21	5		
化合物C32	4				
化合物C33	19				

化合物C34	1				
化合物C35	1	112	19		
化合物C36	2	25	32		
化合物C37	2				
化合物C38	1				
化合物C39	1				
化合物C40	5				
化合物C41	1	540	82		
化合物C42	2				
化合物C43	1				
化合物C44	20				
化合物C45	6	467	1311	340	7980
化合物C46	2	19	33	8	60
化合物C47	24				
化合物C49	20				

从表3-a，3-b和3-c中的结果可以看出，本发明的化合物对CDK9表现出明显的抑制作用，并且与CDK1、2、3和5相比，本发明的化合物具有对CDK9更好的选择性，这表明本发明的化合物在治疗CDK9介导的疾病方面具有更好的临床应用潜力，并能减少药物脱靶引起的副作用。

实验例2：对本发明化合物的CDK酶活性的测定

1. 测试化合物的制备

用DMSO制备100×浓缩的测试化合物储备液。然后，将溶液用测定缓冲液（20mM HEPES，0.01% Triton X-100，2mM DTT，pH7.5）稀释25倍，以制备4×测试化合物溶液。

2. 激酶

丝氨酸/苏氨酸激酶

激酶	描述
CDK9/CycT1	使用杆状病毒表达系统将全长人CDK9 [登录号为NP_001252.1的1-372（末端）氨基酸]与His-CyclinTl [登录号为NP_001231.2的1-726（末端）氨基酸]共表达为N末端GST-融合蛋白（70kDa）。GST-CDK9使用谷胱甘肽琼脂糖色谱法纯化。

3. 试剂和方法

芯片外迁移率变动分析法（MSA）

在4点浓度（0.0016μM、0.008μM、0.04μM、0.2μM）下评估测试化合物。

1) 将5μL 4×测试化合物溶液与5μL 4×底物/ATP/金属溶液和10μL 2×激酶溶液在384孔聚丙烯板中混合。在室温下温育5小时。

2) 添加70μL终止缓冲液（QuickScout Screening Assist MSA; Carna Biosciences）以停止反应。

3) 使用LabChip系统（Perkin Elmer）分离并检测反应物中未磷酸化/磷酸化的底物肽。

4) 根据未磷酸化底物的峰高（S）和磷酸化底物的峰高（P）计算的产物比（P/(P+S)）评估激酶反应。

4. 反应条件

激酶	平台	底物		ATP（μM）		金属		阳性对照
		名称	（nM）	Km	测定	名称	（mM）	
CDK9/CycT1 [1)]	MSA	CDK9底物	1000	9.4	10	Mg	5	星孢菌素

1) 反应时间为5小时。

测试结果如表4所示。

表4：本发明化合物对CDK激酶的抑制活性

化合物	CDK9/CycT1/nM
化合物1	7
化合物63	14
化合物64	26

化合物65	21
化合物66	5
化合物67	10
化合物68	82
化合物69	81
化合物70	61
化合物72	97
化合物73	61
化合物74	19
化合物75	36
化合物76	10
化合物77	85
化合物79	23
化合物80	12
化合物82	63
化合物84	47
化合物85	64
化合物86	50
化合物88	44
化合物89	24
化合物91	6
化合物92	64
化合物93	7
化合物94	4
化合物95	34
化合物97	17
化合物98	28
化合物99	29
化合物100	5
化合物101	15
化合物102	10

从表4中的结果可以看出，本发明化合物对CDK9表现出明显的抑制作用，说明本发明化合物在治疗CDK9介导的疾病方面具有较好的临床应用潜力。

实验例3 本发明化合物的细胞活性测试

测试物：本发明的化合物，其结构见前文所示。

试剂耗材：

RMPI 1640，胎牛血清（FBS），CCK-8法细胞增殖检测试剂盒，DMSO（二甲基亚砜），96孔细胞培养板，Iscov'Modified Dulbecco's培养基（IMDM），多功能酶标仪，

MV-4-11（人髓性单核细胞白血病细胞），NCI-H929（人骨髓瘤细胞）。

试验方法：

将化合物溶解于DMSO后，在96孔板中3倍稀释得到11个浓度梯度的储备液。各株细胞接种于96孔板中，将稀释好的化合物储备液加入96孔板，体使终浓度为5000 nM起始、3倍梯度浓度降低的一系列11个梯度的化合物溶液，其中DMSO终含量均为1‰。阴性对照孔为含有1‰DMSO的培养基。处理后的细胞置于37 °C，5% CO_2，95 %湿度条件孵育，MV-4-11细胞孵育24 h、NCI-H929细胞孵育72 h。孵育完成后，每孔加入10 μL CCK-8试剂，室温孵育1~3 h后，置酶标仪中，检测450 nm处的吸光度。

抑制率计算

$$抑制\% = \left[1 - \frac{OD_{cmpd} - \overline{OD}_{vehicle}}{\overline{OD}_{positive} - \overline{OD}_{vehicle}}\right] * 100$$

OD_{cmpd}：化合物吸光度；$\overline{OD}_{positive}$：无化合物阳性对照吸光度平均值；$\overline{OD}_{vehicle}$：溶剂阴性对照吸光度平均值。

根据化合物不同浓度的抑制率数值，使用GraphPad 7.0拟合IC_{50}数值

测试结果如表5-a，5-b，5-c所示，A表示IC_{50}<0.4 μM，B 表示0.4 μM≤IC_{50}<1.0 μM，C表示1.0 μM≤IC_{50}。

表5-a 本发明化合物对MV-4-11细胞增殖的抑制活性

编号	MV-4-11
化合物1	A
化合物2	A
化合物3	C
化合物4	C
化合物5	C
化合物6	C
化合物7	C
化合物8	C
化合物9	C
化合物10	C
化合物11	C
化合物12	C
化合物13	A
化合物14	A
化合物15	B
化合物16	C
化合物17	B
化合物18	C
化合物19	C
化合物20	C
化合物21	C
化合物22	B
化合物23	C
化合物24	A
化合物25	B
化合物26	A
化合物27	B
化合物28	A
化合物29	A

化合物30	A
化合物31	B
化合物32	B
化合物33	A
化合物34	A
化合物35	A
化合物36	B
化合物37	C
化合物38	A
化合物39	A
化合物40	B
化合物41	C
化合物42	C
化合物43	A
化合物44	A
化合物45	A
化合物46	B
化合物47	B
化合物48	A
化合物49	A
化合物50	A
化合物51	A
化合物52	A
化合物53	B
化合物54	A
化合物55	A
化合物56	B
化合物57	C
化合物58	A
化合物60	A
化合物61	A

化合物103	A
化合物104	A
化合物106	B
化合物107	B
化合物108	B
化合物112	B
化合物113	B
化合物114	B
化合物115	C
化合物116	A
化合物117	C
化合物118	C
化合物119	C
化合物121	B
化合物122	A
化合物125	C
化合物126	A
化合物127	A
化合物128	A
化合物129	C
化合物130	A
化合物131	A
化合物132	B
化合物133	A
化合物134	A
化合物136	A
化合物137	C
化合物138	A
化合物139	C
化合物141	A

表5-b 本发明化合物对MV-4-11细胞增殖的抑制活性

编号	MV-4-11
化合物142	A
化合物143	C
化合物144	A
化合物146	C
化合物147	B
化合物148	A
化合物149	A
化合物150	A
化合物151	A
化合物152	A
化合物153	A
化合物154	A
化合物158	B
化合物163	A
化合物164	A
化合物166	A
化合物167	A
化合物168	A
化合物169	A
化合物170	A
化合物171	A
化合物172	A
化合物173	A
化合物174	A
化合物175	A
化合物176	A
化合物177	C
化合物178	B
化合物179	A

化合物180	A
化合物181	A
化合物183	A
化合物184	A
化合物185	A
化合物186	A
化合物187	A
化合物191	A
化合物193	B
化合物194	C
化合物195	B
化合物196	C
化合物197	C
化合物198	A
化合物199	A
化合物200	A
化合物201	A
化合物202	A
化合物203	A
化合物204	A
化合物206	A
化合物207	A
化合物208	B
化合物209	A
化合物210	B
化合物211	A

表5-c 本发明化合物对MV-4-11细胞增殖的抑制活性

编号	MV-4-11
化合物C1	A
化合物C2	A

化合物C4	B
化合物C5	B
化合物C6	A
化合物C7	A
化合物C8	A
化合物C9	A
化合物C10	C
化合物C11	A
化合物C12	A
化合物C13	A
化合物C14	A
化合物C15	A
化合物C16	A
化合物C17	A
化合物C18	A
化合物C19	B
化合物C20	A
化合物C21	A
化合物C22	A
化合物C23	A
化合物C24	A
化合物C25	A
化合物C26	A
化合物C27	C
化合物C28	A
化合物C29	B
化合物C30	A
化合物C31	A
化合物C32	A
化合物C33	C
化合物C34	A

化合物C35	A
化合物C36	A
化合物C37	A
化合物C38	A
化合物C39	A
化合物C40	A
化合物C41	A
化合物C42	A
化合物C43	A
化合物C45	A
化合物C46	A

表6 本发明化合物对NCI-H929细胞增殖的抑制活性

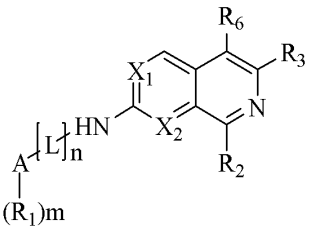
编号	NCI-H929/nM
化合物28	25
化合物30	14
化合物33	8
化合物45	22
化合物52	9
化合物55	26.10

由表5-a，5-b，5-c和6实验结果可见，本发明的化合物有良好的抑制肿瘤细胞增殖活性，说明本发明化合物在治疗肿瘤方面有较大的潜力。

此外，本发明化合物对CDK9具有较好的选择性。

权 利 要 求

1. 式（I）所示化合物、其药学上可接受的盐或异构体：



（I）

X_1选自N或CR_4；

X_2选自N或CR_5；

L选自键、-C(O)-、-(CH_2)p-；

A选自键、3-12元环烷基、3-12元环烯基、3-12元杂环基、芳基、5-10元杂芳基，其中所述3-12元杂环基的所述杂原子选自O、S、N中的一者或其任意组合，C原子可任选被氧化为C(O)，S原子可任选被氧化为S(O)或$S(O)_2$，所述5-10元杂芳基的所述杂原子选自O、S和N中的一者或其任意组合；

R_1选自氢、卤素、羟基、羧基、氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基羰基氨基、C_{1-6}烷基氨基羰基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基羰基、C_{1-6}烷氧基羰基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、氨基磺酰基、C_{1-6}烷硫基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烯基，其中所述3-12元杂环基的所述杂原子选自O、S、N中的一者或其任意组合，C原子可任选被氧化为C(O)，S原子可任选被氧化为S(O)或$S(O)_2$，所述5-10元杂芳基的所述杂原子选自O、S和N中的一者或其任意组合，其中所述氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基羰基氨基、C_{1-6}烷基氨基羰基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基羰基、C_{1-6}烷氧基羰基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、氨基磺酰基、C_{1-6}烷硫基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烯基未被取代或任选被一个或多个选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、C_{1-6}烷基磺酰基、HS(O)(=NH)-、C_{1-6}烷基-S(O)(=NH)-、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基羰基、C_{1-6}烷基羰基、3-12元环烷基、

3-12元杂环基的基团取代;

R_2选自卤素、氰基、羟基、羧基、氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基硫基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烯基、3-12元杂环基氧基、3-12元环烷基氧基、3-12元环烷基氨基、3-12元杂环基-CH_2-氨基，其中所述氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基硫基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烯基、3-12元杂环基氧基、3-12元环烷基氧基、3-12元环烷基氨基、3-12元杂环基-CH_2-氨基未被取代或任选被一个或多个选自卤素、氰基、羟基、羧基、氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、芳基、3-12元环烯基、和5-10元杂芳基的基团取代;

R_3选自氢、羟基、氨基、羧基、氨基羰基、氰基、硝基、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、C_{1-6}烷基硫基、3-12元环烷基、3-12元环烯基、3-12元杂环基，其中所述氨基、氨基羰基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、C_{1-6}烷基硫基、3-12元环烷基、3-12元环烯基、3-12元杂环基未被取代或任选被一个或多个选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、C_{1-6}烷基羰基氨基和C_{1-6}烷基磺酰氨基的基团取代;

n为0或1;

m为0、1、2或3;

p为1、2或3;

R_4、R_5和R_6各自独立地选自氢、卤素、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基和卤代C_{1-6}烷基。

2. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐或异构体，式（I）所示的化合物不包括以下方案:

（i）X_1为N，X_2为N，n为0，A为哌啶基，R_1选自C_{1-6}烷基磺酰基、氨基磺酰基或C_{1-6}烷基氨基磺酰基;

（ii）X_1为N，X_2为N，n为0，A为键，R_1为哌啶基，哌啶基被C_{1-6}

烷基磺酰基、氨基磺酰基或C_{1-6}烷基氨基磺酰基取代。

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或异构体，

X_1选自N或CR_4；

X_2选自N或CR_5；

L选自键、-C(O)-、-(CH_2)p-；

A选自键、3-12元环烷基、3-12元环烯基、3-12元杂环基、芳基、5-10元杂芳基，其中所述3-12元杂环基的所述杂原子选自O、S、N中的一者或其任意组合，C原子可任选被氧化为C(O)，S原子可任选被氧化为S(O)或$S(O)_2$，所述5-10元杂芳基的所述杂原子选自O、S和N中的一者或其任意组合；

R_1选自氢、卤素、羟基、羧基、氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基羰基氨基、C_{1-6}烷基氨基羰基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基羰基、C_{1-6}烷氧基羰基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、氨基磺酰基、C_{1-6}烷硫基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烯基，其中所述3-12元杂环基的所述杂原子选自O、S、N中的一者或其任意组合，C原子可任选被氧化为C(O)，S原子可任选被氧化为S(O)或$S(O)_2$，所述5-10元杂芳基的所述杂原子选自O、S和N中的一者或其任意组合，其中所述氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基羰基氨基、C_{1-6}烷基氨基羰基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基羰基、C_{1-6}烷氧基羰基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、氨基磺酰基、C_{1-6}烷硫基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烯基未被取代或任选被一个或多个选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、C_{1-6}烷基磺酰基、3-12元环烷基、3-12元杂环基的基团取代；

R_2选自卤素、氰基、羟基、羧基、氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烯基，其中所述氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烯基未被取代或任选被一个或多个选自卤素、氰基、羟基、羧基、氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}

烷氧基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、芳基和5-10元杂芳基的基团取代;

R_3选自氢、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、C_{1-6}烷基硫基、3-12元环烷基、3-12元环烯基、3-12元杂环基，其中所述氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、C_{1-6}烷基硫基、3-12元环烷基、3-12元环烯基、3-12元杂环基未被取代或任选被一个或多个选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、C_{1-6}烷基羰基氨基和C_{1-6}烷基磺酰氨基的基团取代;

n为0或1;

m为0、1、2或3;

p为1、2或3;

R_4、R_5和R_6各自独立地选自氢、卤素、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基和卤代C_{1-6}烷基。

4. 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或异构体，

X_1为N;

X_2为N;

L选自键、-C(O)-或-(CH_2)p-;

A选自键、3-12元环烷基或3-12元杂环基，

其中所述3-12元杂环基的杂原子选自O、S、N中的一者或它们的任意组合;

R_1选自氢、羟基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、C_{1-6}烷基羰基、3-12元杂环基、卤素、羧基或3-12元环烷基，

其中所述3-12元杂环基的杂原子选自O、S、N中的一者或它们的任意组合，

其中所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、C_{1-6}烷基羰基、3-12元杂环基和3-12元环烷基任选被任意一个或多个选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷基、

卤代C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基羰基、C_{1-6}烷基羰基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、C_{1-6}烷基磺酰基、3-12元环烷基或3-12元杂环基的基团取代;

R_2选自氨基、C_{1-6}烷基氨基、3-12元杂环基或3-12元环烷基氨基、卤素、氰基、羟基或$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基,

其中所述3-12元杂环基的杂原子选自O、S、N中的一者或它们的任意组合,

其中所述氨基、C_{1-6}烷基氨基、3-12元杂环基、3-12元环烷基氨基和$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基任选被任意一个或多个选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、3-12元环烷基、3-12元杂环基或3-12元环烯基的基团取代;

R_3选自氰基、C_{1-6}烷基、氨基羰基、氢、羟基、氨基、卤素或C_{1-6}烷氧基,

其中所述C_{1-6}烷基、氨基羰基、氨基和C_{1-6}烷氧基任选被任意一个或多个选自卤素的基团取代;

R_6选自氢、卤素、羟基、氨基或C_{1-6}烷基;

n为0或1;

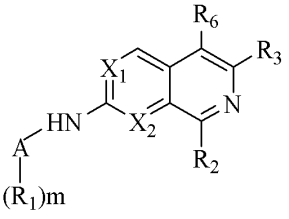
m为0、1、2或3;

p为1、2或3;

条件是:

n为0,A为键,R_1为哌啶基,m为1,并且其中所述哌啶基被C_{1-6}烷基磺酰基取代的方案是排除的。

5. 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或异构体,当L为键,且n为0时,其中所述通式(I)具有通式(II)所示结构,



(II)

X_1选自N或CR_4;

X_2选自N或CR_5;

A选自3-12元环烷基、3-12元环烯基、3-12元杂环基、芳基、5-10元杂芳基,其中所述3-12元杂环基的所述杂原子选自O、S、N中的一者

或其任意组合，C原子可任选被氧化为C(O)，S原子可任选被氧化为S(O)或$S(O)_2$，所述5-10元杂芳基的所述杂原子选自O、S和N中的一者或其任意组合；

R_1选自氢、卤素、羟基、羧基、氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}烷基)_2$氨基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基羰基氨基、C_{1-6}烷基氨基羰基、$(C_{1-6}烷基)_2$氨基羰基、C_{1-6}烷氧基羰基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、氨基磺酰基、C_{1-6}烷硫基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烯基，其中所述3-12元杂环基的所述杂原子选自O、S、N中的一者或其任意组合，C原子可任选被氧化为C(O)，S原子可任选被氧化为S(O)或$S(O)_2$，所述5-10元杂芳基的所述杂原子选自O、S和N中的一者或其任意组合，其中所述氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}烷基)_2$氨基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基羰基氨基、C_{1-6}烷基氨基羰基、$(C_{1-6}烷基)_2$氨基羰基、C_{1-6}烷氧基羰基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、氨基磺酰基、C_{1-6}烷硫基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烯基未被取代或任选被一个或多个选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}烷基)_2$氨基、C_{1-6}烷基磺酰基、HS(O)(=NH)-、C_{1-6}烷基-S(O)(=NH)-、3-12元环烷基、3-12元杂环基的基团取代；

R_2选自卤素、氰基、羟基、羧基、氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}烷基)_2$氨基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烯基、3-12元杂环基氧基、3-12元环烷基氨基、3-12元杂环基-CH_2-氨基，其中所述氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}烷基)_2$氨基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烯基、3-12元杂环基氧基、3-12元环烷基氨基、3-12元杂环基-CH_2-氨基未被取代或任选被一个或多个选自卤素、氰基、羟基、羧基、氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}烷基)_2$氨基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、芳基和5-10元杂芳基的基团取代；

R_3选自氢、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}烷基)_2$氨基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、C_{1-6}烷基硫基、3-12元环烷基、3-12元环烯基、3-12元杂环基，其中所述氨基、C_{1-6}烷

基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、C_{1-6}烷基硫基、3-12元环烷基、3-12元环烯基、3-12元杂环基未被取代或任选被一个或多个选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、C_{1-6}烷基羰基氨基和C_{1-6}烷基磺酰氨基的基团取代;

m为0、1、2或3;

R_4、R_5和R_6各自独立地选自氢、卤素、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基和卤代C_{1-6}烷基;

优选地，X_1和X_2中的至少一者为N。

6. 根据权利要求5所述的化合物或其药学上可接受的盐或异构体，

X_1选自N或CR_4;

X_2选自N或CR_5;

A选自3-12元环烷基、3-12元环烯基、3-12元杂环基、芳基、5-10元杂芳基，其中所述3-12元杂环基的所述杂原子选自O、S、N中的一者或其任意组合，C原子可任选被氧化为C(O)，S原子可任选被氧化为S(O)或$S(O)_2$，所述5-10元杂芳基的所述杂原子选自O、S和N中的一者或其任意组合;

R_1选自氢、卤素、羟基、羧基、氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基羰基氨基、C_{1-6}烷基氨基羰基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基羰基、C_{1-6}烷氧基羰基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、氨基磺酰基、C_{1-6}烷硫基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烯基，其中所述3-12元杂环基的所述杂原子选自O、S、N中的一者或其任意组合，C原子可任选被氧化为C(O)，S原子可任选被氧化为S(O)或$S(O)_2$，所述5-10元杂芳基的所述杂原子选自O、S和N中的一者或其任意组合，其中所述氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基羰基氨基、C_{1-6}烷基氨基羰基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基羰基、C_{1-6}烷氧基羰基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、氨基磺酰基、C_{1-6}烷硫基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烯基未被取代或任选被一个或多个选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、

C_{1-6}烷基氨基、(C_{1-6}烷基)$_2$氨基、C_{1-6}烷基磺酰基、3-12元环烷基、3-12元杂环基的基团取代;

R_2选自卤素、氰基、羟基、羧基、氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、(C_{1-6}烷基)$_2$氨基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烯基，其中所述氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、(C_{1-6}烷基)$_2$氨基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烯基未被取代或任选被一个或多个选自卤素、氰基、羟基、羧基、氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、(C_{1-6}烷基)$_2$氨基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、芳基和5-10元杂芳基的基团取代;

R_3选自氢、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、(C_{1-6}烷基)$_2$氨基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、C_{1-6}烷基硫基、3-12元环烷基、3-12元环烯基、3-12元杂环基，其中所述氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、(C_{1-6}烷基)$_2$氨基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、C_{1-6}烷基硫基、3-12元环烷基、3-12元环烯基、3-12元杂环基未被取代或任选被一个或多个选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、(C_{1-6}烷基)$_2$氨基、C_{1-6}烷基羰基氨基和C_{1-6}烷基磺酰氨基的基团取代;

m为0、1、2或3;

R_4、R_5和R_6各自独立地选自氢、卤素、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基和卤代C_{1-6}烷基;

优选地，X_1和X_2中的至少一者为N。

7. 根据权利要求5所述的化合物或其药学上可接受的盐或异构体，

R_1选自氢、卤素、羟基、羧基、氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、(C_{1-6}烷基)$_2$氨基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基氨基羰基、(C_{1-6}烷基)$_2$氨基羰基、C_{1-6}烷氧基羰基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、C_{1-6}烷基硫基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烯基，其中所述氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、(C_{1-6}烷基)$_2$氨基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基氨基羰基、(C_{1-6}烷基)$_2$氨基羰基、C_{1-6}烷氧基羰基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、C_{1-6}烷基硫基、3-12元环烷基、3-12元

杂环基、3-12元环烯基未被取代或任选被一个或多个选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}烷基)_2$氨基、C_{1-6}烷基磺酰基、HS(O)(=NH)-、C_{1-6}烷基-S(O)(=NH)-、3-12元环烷基、3-12元杂环基的基团取代;

R_3选自氰基和卤代C_{1-6}烷基。

8. 根据权利要求5所述的化合物或其药学上可接受的盐或异构体,

X_1为N;

X_2为N;

A选自键、3-12元环烷基或3-12元杂环基,

其中所述3-12元杂环基的杂原子选自O、S、N中的一者或它们的任意组合;

R_1选自氢、羟基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、氨基、$(C_{1-6}烷基)_2$氨基、C_{1-6}烷基羰基、3-12元杂环基、卤素、羧基或3-12元环烷基,

其中所述3-12元杂环基的杂原子选自O、S、N中的一者或它们的任意组合,

其中所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、氨基、$(C_{1-6}烷基)_2$氨基、C_{1-6}烷基羰基、3-12元杂环基和3-12元环烷基任选被任意一个或多个选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}烷基)_2$氨基羰基、C_{1-6}烷基羰基、$(C_{1-6}烷基)_2$氨基、C_{1-6}烷基磺酰基、3-12元环烷基或3-12元杂环基的基团取代;

R_2选自氨基、C_{1-6}烷基氨基、3-12元杂环基或3-12元环烷基氨基、卤素、氰基、羟基或$(C_{1-6}烷基)_2$氨基,

其中所述3-12元杂环基或3-12元环烷基氨基的杂原子选自O、S、N中的一者或它们的任意组合,

其中所述氨基、C_{1-6}烷基氨基、3-12元杂环基和$(C_{1-6}烷基)_2$氨基任选被任意一个或多个选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、3-12元环烷基、3-12元杂环基或3-12元环烯基的基团取代;

R_3选自氰基、C_{1-6}烷基、氨基羰基、氢、羟基、氨基、卤素或C_{1-6}烷氧基,

其中所述C_{1-6}烷基、氨基羰基、氨基和C_{1-6}烷氧基任选被任意一个

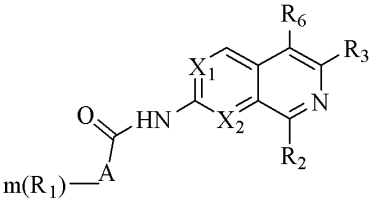
或多个选自卤素的基团取代;

R_6选自氢、卤素、羟基、氨基或C_{1-6}烷基;

m为0、1、2或3;

p为1、2或3。

9. 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或异构体，当L为-C(O)-，n为1时，其中所述通式（I）具有通式（III）所示结构，



（III）

X_1选自N或CR_4;

X_2选自N或CR_5;

A选自3-12元环烷基、3-12元环烯基、3-12元杂环基、芳基、5-10元杂芳基，其中所述3-12元杂环基的所述杂原子选自O、S、N中的一者或其任意组合，C原子可任选被氧化为C(O)，S原子可任选被氧化为S(O)或$S(O)_2$，所述5-10元杂芳基的所述杂原子选自O、S和N中的一者或其任意组合;

R_1选自氢、卤素、羟基、羧基、氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基羰基氨基、C_{1-6}烷基氨基羰基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基羰基、C_{1-6}烷氧基羰基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、氨基磺酰基、C_{1-6}烷硫基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烯基，其中所述3-12元杂环基的所述杂原子选自O、S、N中的一者或其任意组合，C原子可任选被氧化为C(O)，S原子可任选被氧化为S(O)或$S(O)_2$，所述5-10元杂芳基的所述杂原子选自O、S和N中的一者或其任意组合，其中所述氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基羰基氨基、C_{1-6}烷基氨基羰基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基羰基、C_{1-6}烷氧基羰基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、氨基磺酰基、C_{1-6}烷硫基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烯基未被取代或任选被一个或多个选自羟基、氨基、羧基、氰基、

硝基、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、C_{1-6}烷基磺酰基、HS(O)(=NH)-、C_{1-6}烷基-S(O)(=NH)-、3-12元环烷基、3-12元杂环基的基团取代；

R_2选自卤素、氰基、羟基、羧基、氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烯基、3-12元杂环基氧基、3-12元环烷基氨基、3-12元杂环基-CH_2-氨基，其中所述氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烯基、3-12元杂环基氧基、3-12元环烷基氨基、3-12元杂环基-CH_2-氨基未被取代或任选被一个或多个选自卤素、氰基、羟基、羧基、氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、芳基和5-10元杂芳基的基团取代；

R_3选自氢、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、C_{1-6}烷基硫基、3-12元环烷基、3-12元环烯基、3-12元杂环基，其中所述氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、C_{1-6}烷基硫基、3-12元环烷基、3-12元环烯基、3-12元杂环基未被取代或任选被一个或多个选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、C_{1-6}烷基羰基氨基和C_{1-6}烷基磺酰氨基的基团取代；

m为0、1、2或3；

R_4、R_5和R_6各自独立地选自氢、卤素、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基和卤代C_{1-6}烷基；

优选地，X_1和X_2中的至少一者为N。

10. 根据权利要求9所述的化合物或其药学上可接受的盐或异构体，

X_1选自N或CR_4；

X_2选自N或CR_5；

A选自3-12元环烷基、3-12元环烯基、3-12元杂环基、芳基、5-10元杂芳基，其中所述3-12元杂环基的所述杂原子选自O、S、N中的一者

或其任意组合，C原子可任选被氧化为C(O)，S原子可任选被氧化为S(O)或$S(O)_2$，所述5-10元杂芳基的所述杂原子选自O、S和N中的一者或其任意组合；

R_1选自氢、卤素、羟基、羧基、氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}烷基)_2$氨基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基羰基氨基、C_{1-6}烷基氨基羰基、$(C_{1-6}烷基)_2$氨基羰基、C_{1-6}烷氧基羰基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、氨基磺酰基、C_{1-6}烷硫基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烯基，其中所述3-12元杂环基的所述杂原子选自O、S、N中的一者或其任意组合，C原子可任选被氧化为C(O)，S原子可任选被氧化为S(O)或$S(O)_2$，所述5-10元杂芳基的所述杂原子选自O、S和N中的一者或其任意组合，其中所述氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}烷基)_2$氨基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基羰基氨基、C_{1-6}烷基氨基羰基、$(C_{1-6}烷基)_2$氨基羰基、C_{1-6}烷氧基羰基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、氨基磺酰基、C_{1-6}烷硫基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烯基未被取代或任选被一个或多个选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}烷基)_2$氨基、C_{1-6}烷基磺酰基、3-12元环烷基、3-12元杂环基的基团取代；

R_2选自卤素、氰基、羟基、羧基、氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}烷基)_2$氨基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烯基，其中所述氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}烷基)_2$氨基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烯基未被取代或任选被一个或多个选自卤素、氰基、羟基、羧基、氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}烷基)_2$氨基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、芳基和5-10元杂芳基的基团取代；

R_3选自氢、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}烷基)_2$氨基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、C_{1-6}烷基硫基、3-12元环烷基、3-12元环烯基、3-12元杂环基，其中所述氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}烷基)_2$氨基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、C_{1-6}

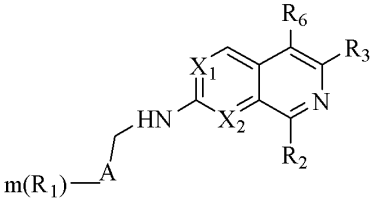
烷基硫基、3-12元环烷基、3-12元环烯基、3-12元杂环基未被取代或任选被一个或多个选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、C_{1-6}烷基羧基氨基和C_{1-6}烷基磺酰氨基的基团取代;

m为0、1、2或3;

R_4、R_5和R_6各自独立地选自氢、卤素、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基和卤代C_{1-6}烷基;

优选地，X_1和X_2中的至少一者为N。

11. 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或异构体，当L为-(CH_2)p-，p为1，且n为1时，其中所述通式（I）具有通式（IV）所示结构，



（IV）

X_1选自N或CR_4;

X_2选自N或CR_5;

A选自3-12元环烷基、3-12元环烯基、3-12元杂环基、芳基、5-10元杂芳基，其中所述3-12元杂环基的所述杂原子选自O、S、N中的一者或其任意组合，C原子可任选被氧化为C(O)，S原子可任选被氧化为S(O)或$S(O)_2$，所述5-10元杂芳基的所述杂原子选自O、S和N中的一者或其任意组合;

R_1选自氢、卤素、羟基、羧基、氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基羧基氨基、C_{1-6}烷基氨基羧基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基羧基、C_{1-6}烷氧基羧基、C_{1-6}烷基羧基、C_{1-6}烷基磺酰基、氨基磺酰基、C_{1-6}烷硫基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烯基，其中所述3-12元杂环基的所述杂原子选自O、S、N中的一者或其任意组合，C原子可任选被氧化为C(O)，S原子可任选被氧化为S(O)或$S(O)_2$，所述5-10元杂芳基的所述杂原子选自O、S和N中的一者或其任意组合，其中所述氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、卤代C_{1-6}烷基、

卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基羰基氨基、C_{1-6}烷基氨基羰基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基羰基、C_{1-6}烷氧基羰基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、氨基磺酰基、C_{1-6}烷硫基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烯基未被取代或任选被一个或多个选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、C_{1-6}烷基磺酰基、HS(O)(=NH)-、C_{1-6}烷基-S(O)(=NH)-、3-12元环烷基、3-12元杂环基的基团取代;

R_2选自卤素、氰基、羟基、羧基、氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烯基、3-12元杂环基氧基、3-12元环烷基氨基、3-12元杂环基-CH_2-氨基，其中所述氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烯基、3-12元杂环基氧基、3-12元环烷基氨基、3-12元杂环基-CH_2-氨基未被取代或任选被一个或多个选自卤素、氰基、羟基、羧基、氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、芳基和5-10元杂芳基的基团取代;

R_3选自氢、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、C_{1-6}烷基硫基、3-12元环烷基、3-12元环烯基、3-12元杂环基，其中所述氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、C_{1-6}烷基硫基、3-12元环烷基、3-12元环烯基、3-12元杂环基未被取代或任选被一个或多个选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、C_{1-6}烷基羰基氨基和C_{1-6}烷基磺酰氨基的基团取代;

m为0、1、2或3;

R_4、R_5和R_6各自独立地选自氢、卤素、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基和卤代C_{1-6}烷基;

优选地，X_1和X_2中的至少一者为N。

12. 根据权利要求11所述的化合物或其药学上可接受的盐或异构体，

X_1选自N或CR_4；

X_2选自N或CR_5；

A选自3-12元环烷基、3-12元环烯基、3-12元杂环基、芳基、5-10元杂芳基，其中所述3-12元杂环基的所述杂原子选自O、S、N中的一者或其任意组合，C原子可任选被氧化为C(O)，S原子可任选被氧化为S(O)或$S(O)_2$，所述5-10元杂芳基的所述杂原子选自O、S和N中的一者或其任意组合；

R_1选自氢、卤素、羟基、羧基、氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基羰基氨基、C_{1-6}烷基氨基羰基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基羰基、C_{1-6}烷氧基羰基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、氨基磺酰基、C_{1-6}烷硫基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烯基，其中所述3-12元杂环基的所述杂原子选自O、S、N中的一者或其任意组合，C原子可任选被氧化为C(O)，S原子可任选被氧化为S(O)或$S(O)_2$，所述5-10元杂芳基的所述杂原子选自O、S和N中的一者或其任意组合，其中所述氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基羰基氨基、C_{1-6}烷基氨基羰基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基羰基、C_{1-6}烷氧基羰基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、氨基磺酰基、C_{1-6}烷硫基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烯基未被取代或任选被一个或多个选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、C_{1-6}烷基磺酰基、3-12元环烷基、3-12元杂环基的基团取代；

R_2选自卤素、氰基、羟基、羧基、氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烯基，其中所述氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烯基未被取代或任选被一个或多个选自卤素、氰基、羟基、羧基、氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、芳基和5-10元杂芳基的基团取代；

R_3选自氢、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧

基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、C_{1-6}烷基硫基、3-12元环烷基、3-12元环烯基、3-12元杂环基，其中所述氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、C_{1-6}烷基硫基、3-12元环烷基、3-12元环烯基、3-12元杂环基未被取代或任选被一个或多个选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、C_{1-6}烷基羰基氨基和C_{1-6}烷基磺酰氨基的基团取代；

m为0、1、2或3；

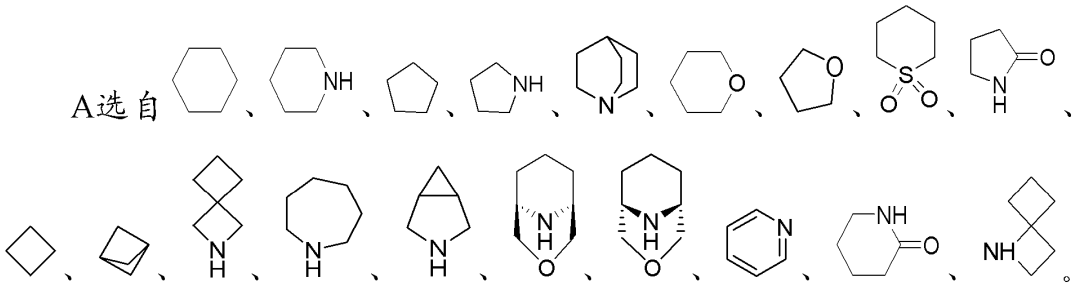
R_4、R_5和R_6各自独立地选自氢、卤素、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基和卤代C_{1-6}烷基；

优选地，X_1和X_2中的至少一者为N。

13. 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或异构体，

A选自3-8元环烷基、6-11元并环环烷基、6-11元桥环烷基、7-12元螺环烷基、3-8元单环烯基、7-11元螺环烯基、7-11元并环环烯基、6-11元桥环烯基、3-8元杂环基、6-12元并杂环基、6-12元螺杂环基、6-12元桥杂环基、5-10元杂芳基，其中所述3-8元杂环基、6-12元并杂环基、6-12元螺杂环基、6-12元桥杂环基的所述杂原子选自O、S、N中的一者或其任意组合，所述C原子可任选被氧化为C(O)，并且所述S原子可任选被氧化为S(O)或$S(O)_2$，所述5-10元杂芳基的所述杂原子选自O、S和N中的一者或其任意组合。

14. 根据权利要求13所述的化合物或其药学上可接受的盐或异构体，

A选自  。

15. 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或异

构体，

X_1为N;

X_2为CR_5;

L选自键、-C(O)-;

A选自3-12元杂环基、3-12元环烷基、5-10元杂芳基，其中所述3-12元杂环基、5-10元杂芳基的所述杂原子为N;

R_1选自氢、羟基、氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基羰基氨基，其中所述氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基羰基氨基未被取代或任选被一个或多个选自HS(O)(=NH)-、C_{1-6}烷基-S(O)(=NH)-的基团取代;

R_2选自氨基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、3-12元杂环基氧基、3-12元杂环基、3-12元环烯基、3-12元环烷基氨基，其中所述3-12元杂环基、3-12元杂环基氧基的所述杂原子为N或O，或其任意组合，其中所述氨基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、3-12元杂环基氧基、3-12元杂环基、3-12元环烯基、3-12元环烷基氨基未被取代或任选被一个或多个选自C_{1-6}烷基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、芳基的基团取代;

R_3选自氰基、卤代C_{1-6}烷基;

R_5和R_6各自为氢;

n为0或1;

m为0或1。

16. 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或异构体，

X_1选自N或CR_4;

X_2选自N或CR_5;

L选自键、-C(O)-、-(CH_2)p-;

A为键;

R_1选自氢、卤素、羟基、羧基、氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基羰基氨基、C_{1-6}烷基氨基羰基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基羰基、C_{1-6}烷氧基羰基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、氨基磺酰基、C_{1-6}烷硫基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烯基，其中所述3-12元杂环基的所述杂原子选自O、S、N中的一者或其任意组合，C原子可任

选被氧化为C(O)，S原子可任选被氧化为S(O)或$S(O)_2$，所述5-10元杂芳基的所述杂原子选自O、S和N中的一者或其任意组合，其中所述氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}烷基)_2$氨基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基羰基氨基、C_{1-6}烷基氨基羰基、$(C_{1-6}烷基)_2$氨基羰基、C_{1-6}烷氧基羰基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、氨基磺酰基、C_{1-6}烷硫基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烯基未被取代或任选被一个或多个选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}烷基)_2$氨基、C_{1-6}烷基磺酰基、3-12元环烷基、3-12元杂环基的基团取代；

R_2选自卤素、氰基、羟基、羧基、氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}烷基)_2$氨基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烯基，其中所述氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}烷基)_2$氨基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烯基未被取代或任选被一个或多个选自卤素、氰基、羟基、羧基、氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}烷基)_2$氨基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、芳基和5-10元杂芳基的基团取代；

R_3选自氢、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}烷基)_2$氨基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、C_{1-6}烷基硫基、3-12元环烷基、3-12元环烯基、3-12元杂环基，其中所述氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}烷基)_2$氨基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、C_{1-6}烷基硫基、3-12元环烷基、3-12元环烯基、3-12元杂环基未被取代或任选被一个或多个选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}烷基)_2$氨基、C_{1-6}烷基羰基氨基和C_{1-6}烷基磺酰氨基的基团取代；

n为0或1；

m为0、1、2或3；

p为1、2或3；

R_4、R_5和R_6各自独立地选自氢、卤素、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基和卤代C_{1-6}烷基。

17. 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或异构体，

X_1为N；

X_2为N；

L为键；

A选自3-12元环烷基或3-12元杂环基，

其中所述3-12元杂环基的杂原子为N，

R_1选自氢、羟基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、C_{1-6}烷基羰基或3-12元杂环基，

其中所述3-12元杂环基的杂原子选自O、N中的一者或它们的任意组合，

其中所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、C_{1-6}烷基羰基和3-12元杂环基任选被任意一个或多个选自羟基、氨基、C_{1-6}烷基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基羰基或C_{1-6}烷基羰基的基团取代；

R_2选自氨基、C_{1-6}烷基氨基、3-12元杂环基或3-12元环烷基氨基，

其中所述3-12元杂环基的杂原子选自O、N中的一者或它们的任意组合，

其中所述氨基、C_{1-6}烷基氨基、3-12元杂环基或3-12元环烷基氨基任选被任意一个或多个选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、3-12元环烷基或3-12元杂环基的基团取代；

R_3选自氰基、C_{1-6}烷基、氨基羰基、氢、羟基、氨基、卤素或C_{1-6}烷氧基，

其中所述C_{1-6}烷基和氨基羰基任选被任意一个或多个卤素取代；

R_6为氢；

n为0；

m为0、1、2或3；

p为1、2或3。

18. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐或异构体，

X_1为N；

X_2为CR_5；

L为键；

n为0;

A选自3-12元环烷基或3-12元杂环基，其中所述3-12元杂环基的杂原子为N，所述3-12元环烷基被氨基取代;

R_1为氢;

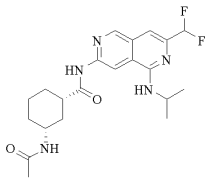
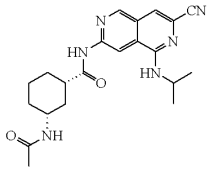
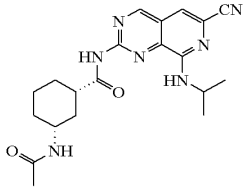
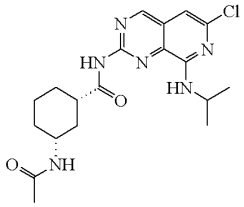
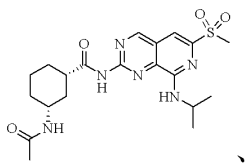
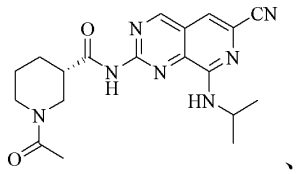
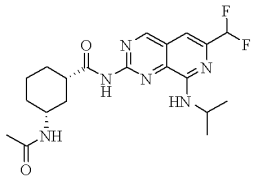
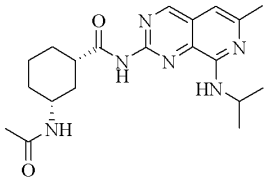
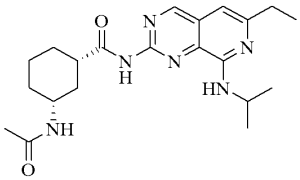
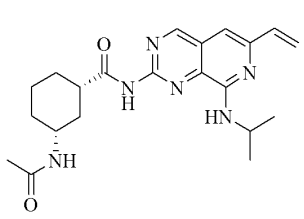
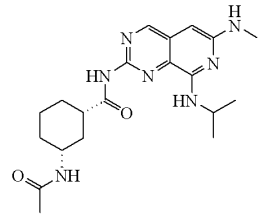
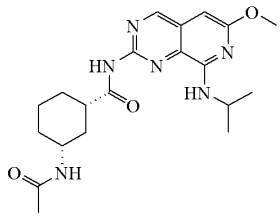
R_2选自氨基、C_{1-6}烷氧基、3-12元杂环基氧基，其中所述氨基被3-12元杂环基取代;

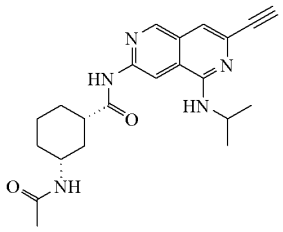
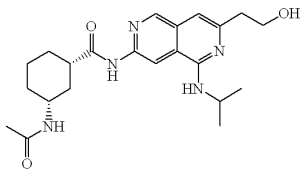
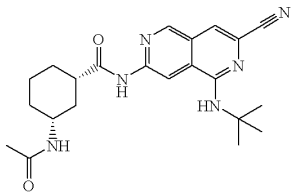
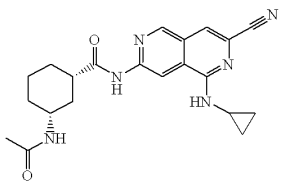
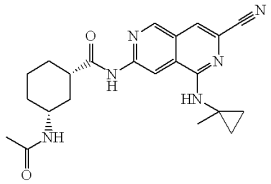
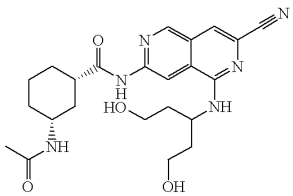
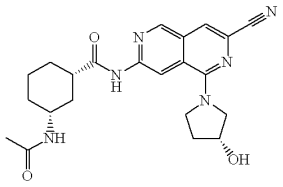
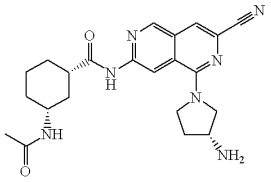
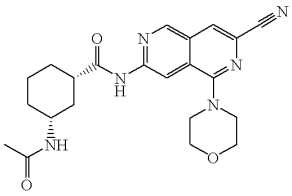
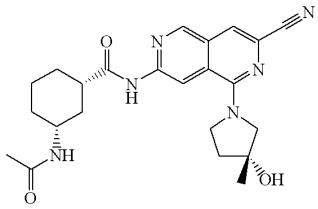
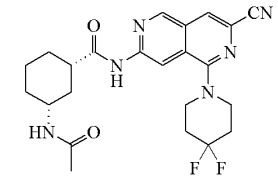
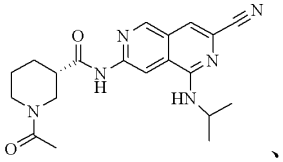
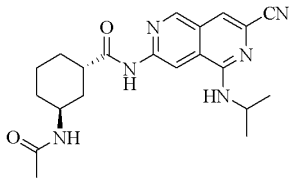
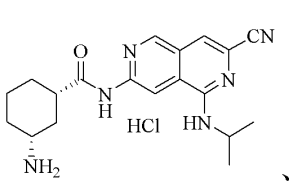
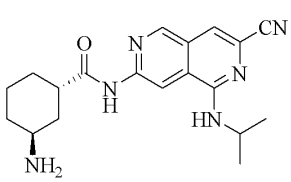
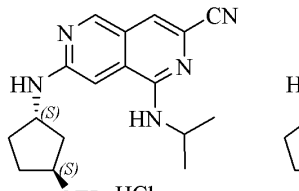
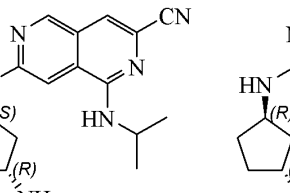
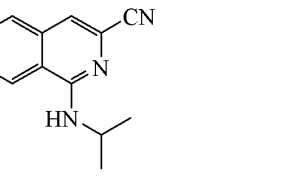
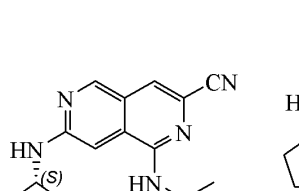
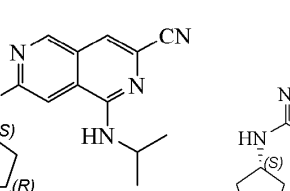
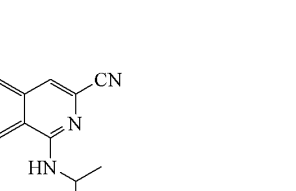
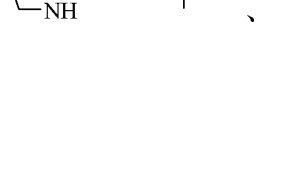
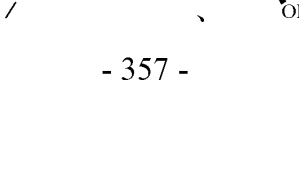
R_3选自氰基、卤代C_{1-6}烷基;

R_5和R_6各自独立地选自氢;

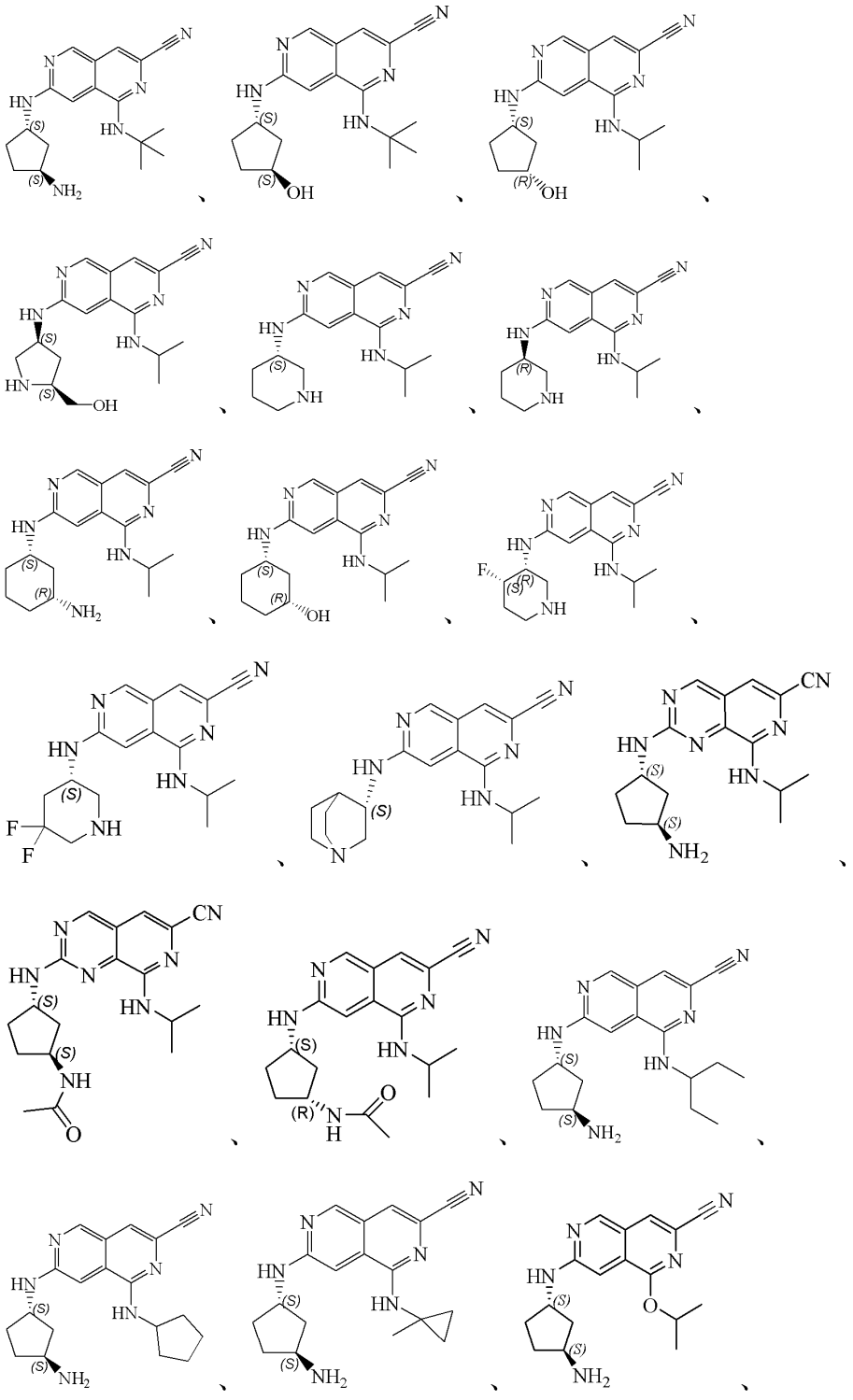
m为1。

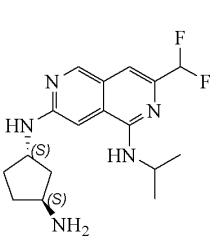
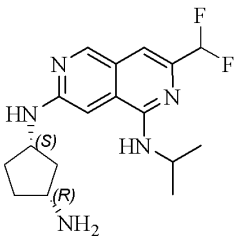
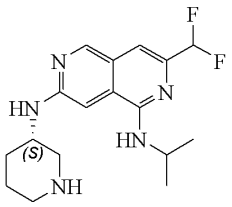
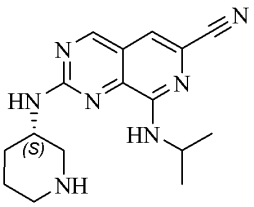
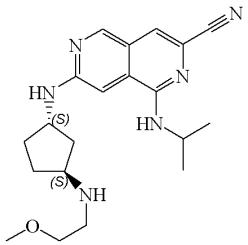
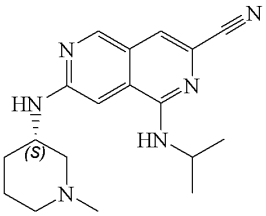
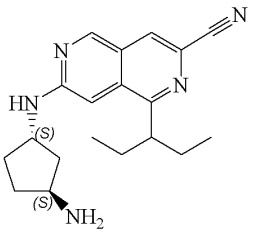
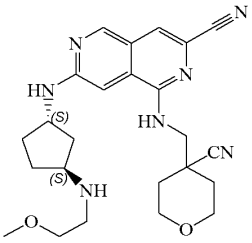
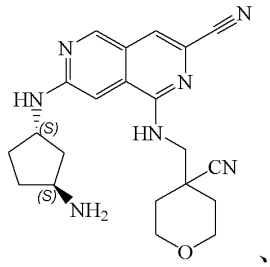
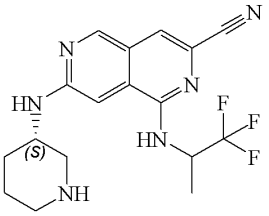
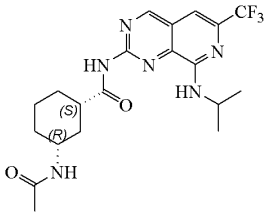
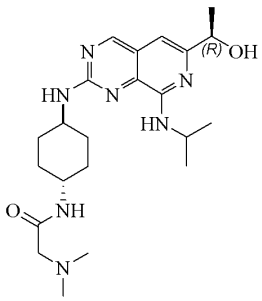
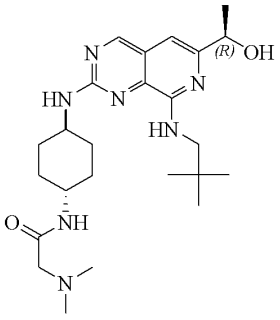
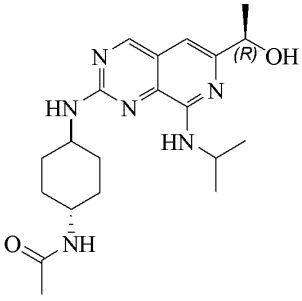
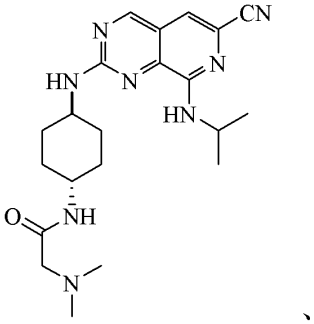
19. 化合物或其药学上可接受的盐或异构体，选自:


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

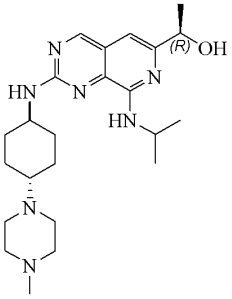
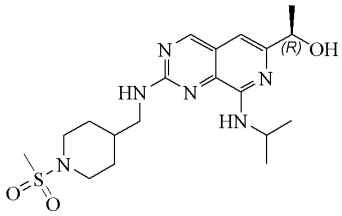
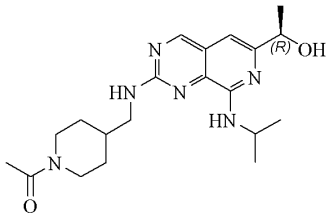
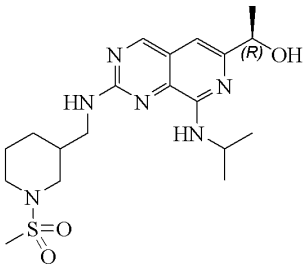
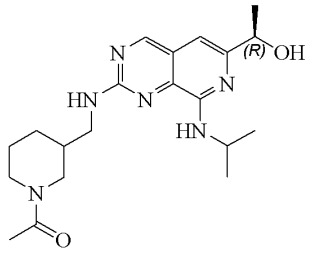
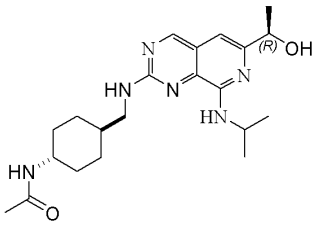
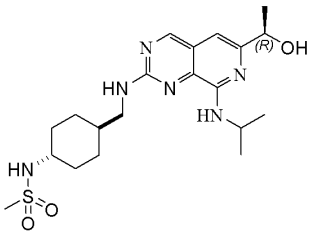
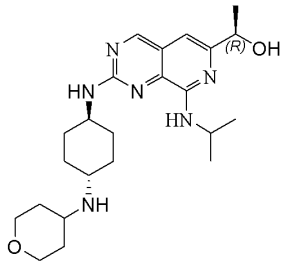
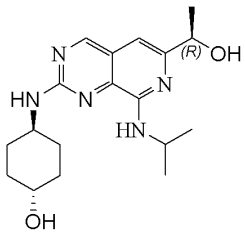
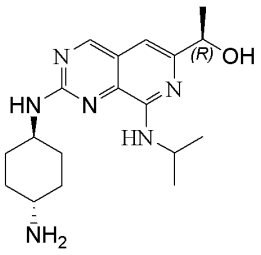
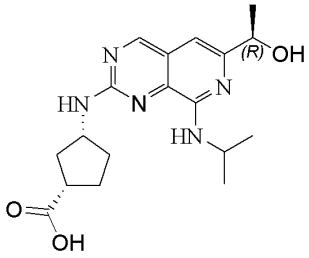
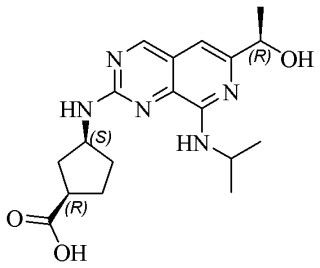
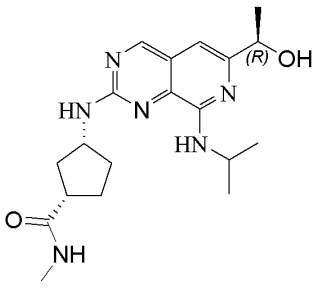
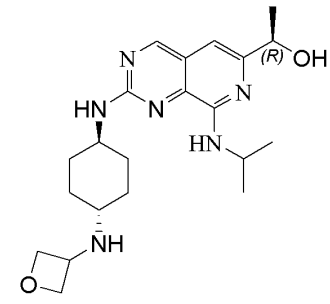
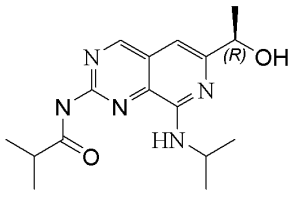

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、




、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

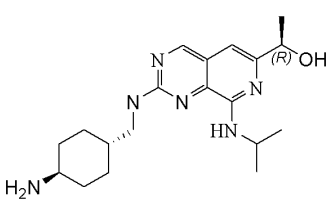
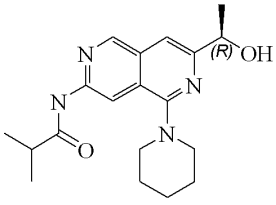
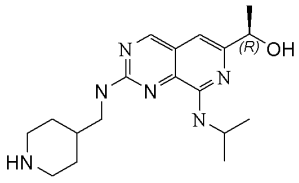
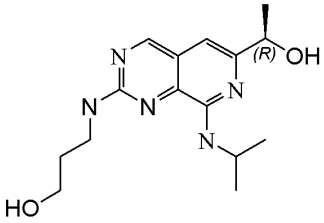
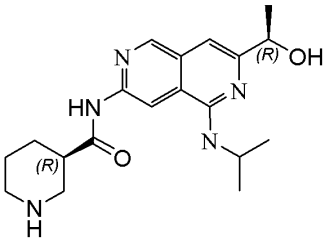
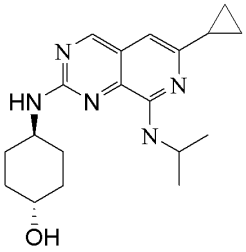
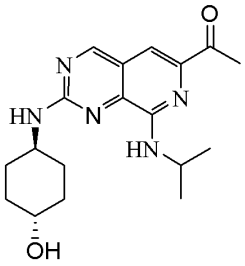
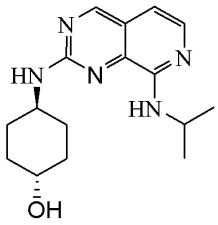
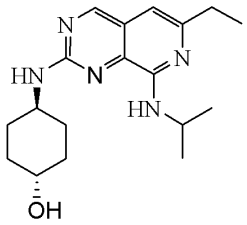
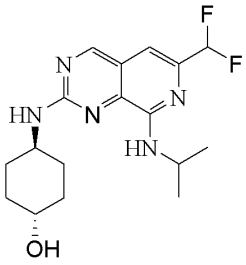
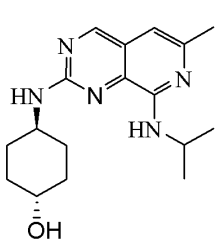
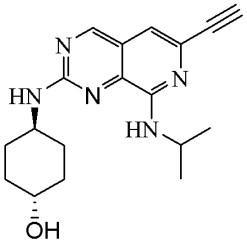
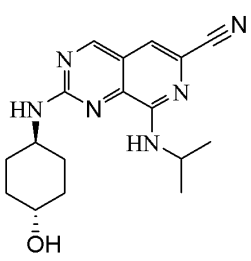
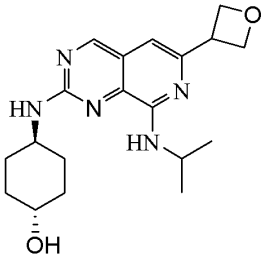
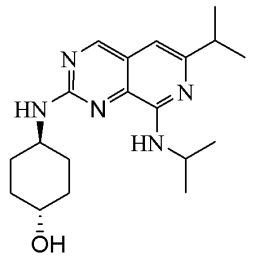
5


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

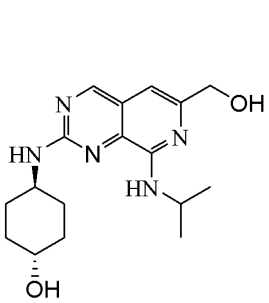
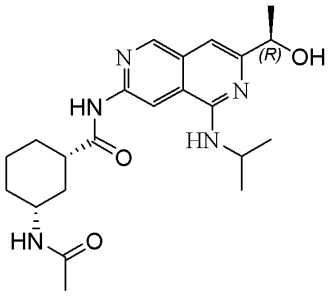
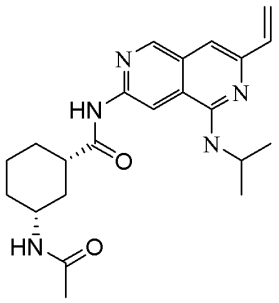
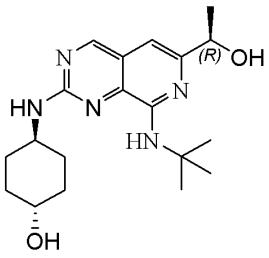
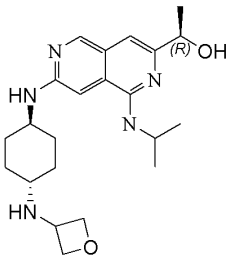
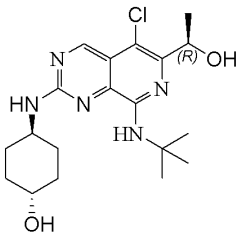
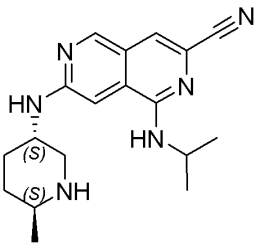
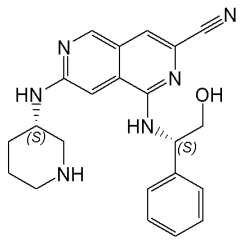
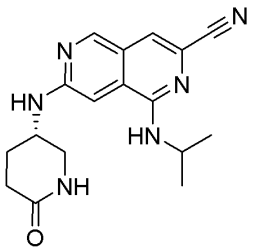
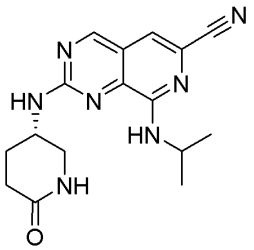
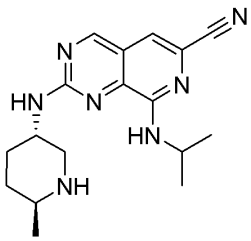
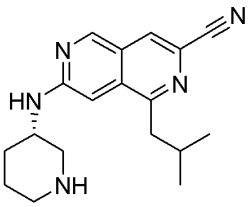
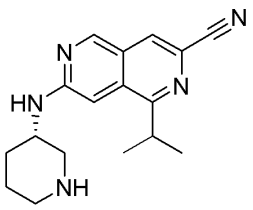
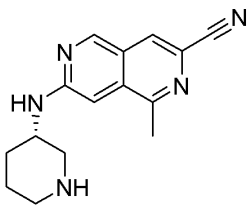
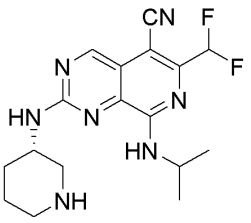
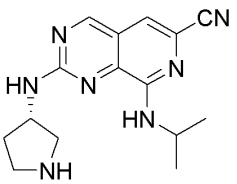
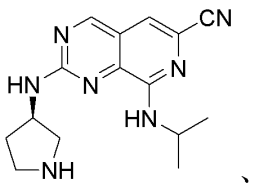
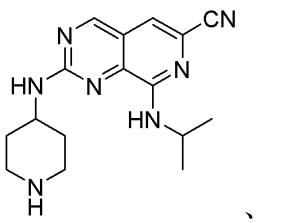
、

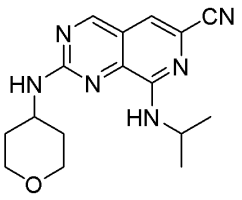
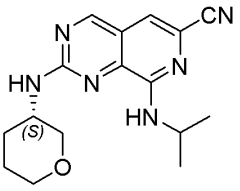
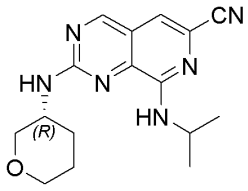
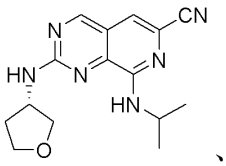
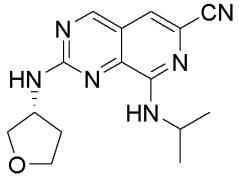
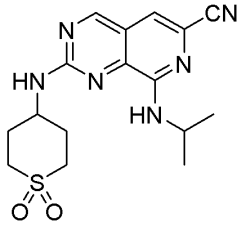
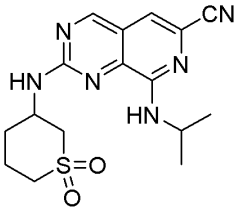
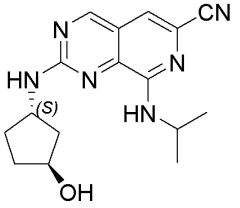
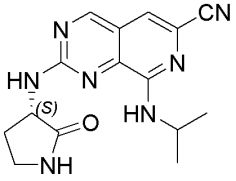
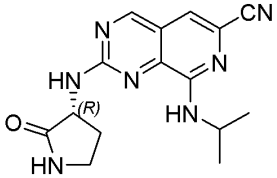
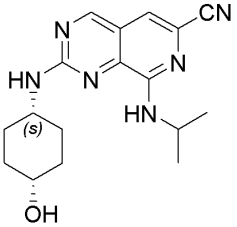
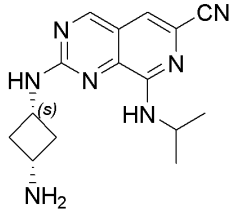
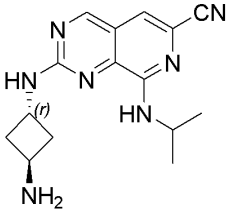
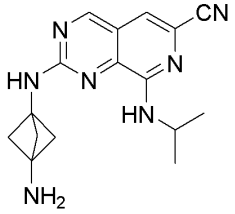
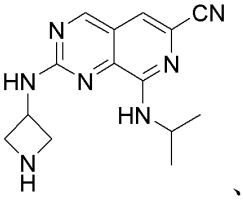
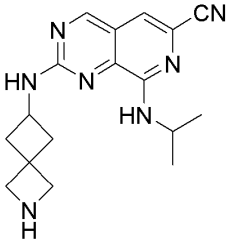
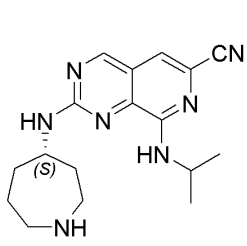
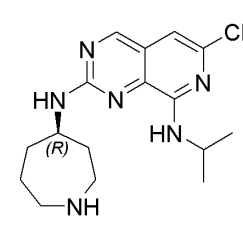

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、
5

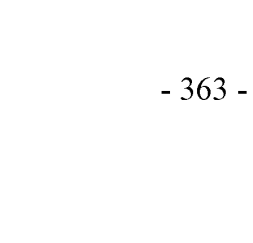
、

、

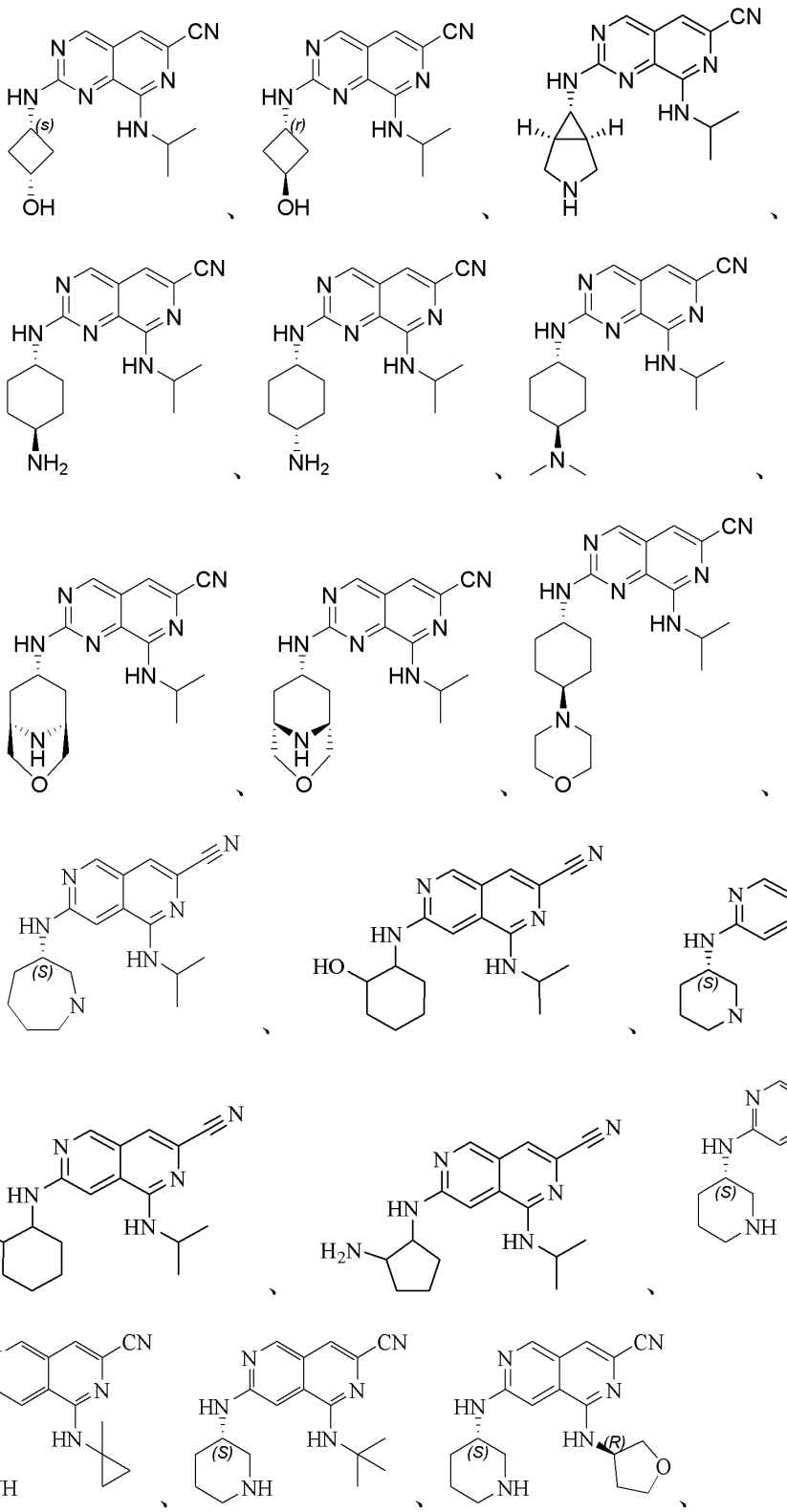
、

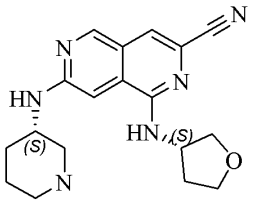
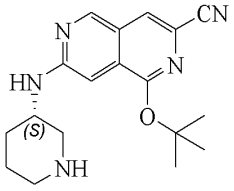
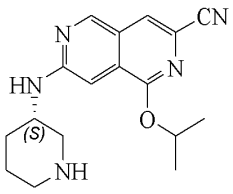
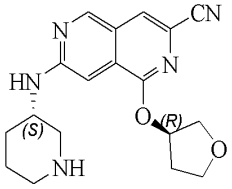
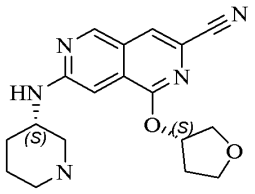
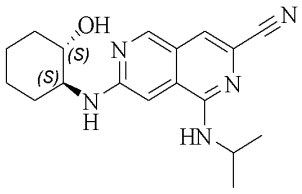
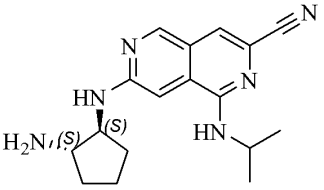
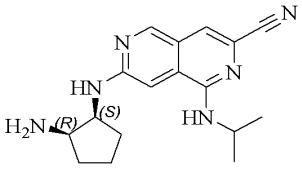
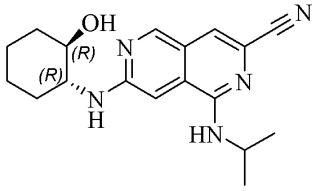
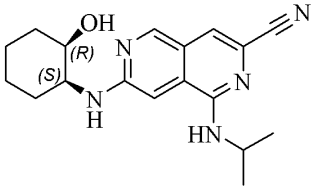
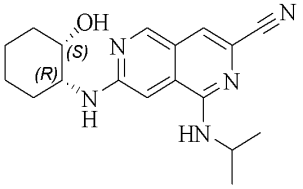
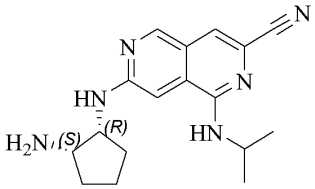
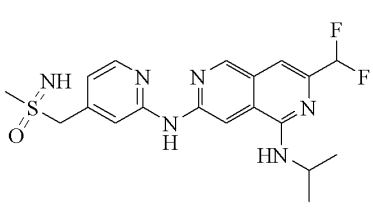
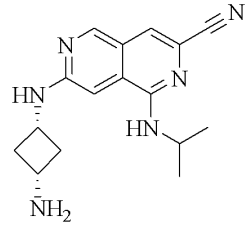
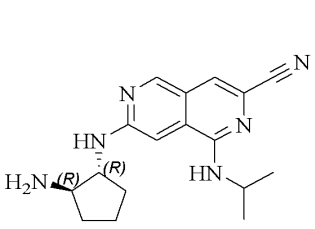

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

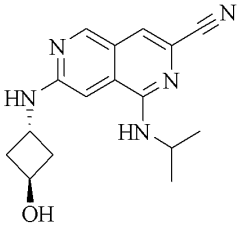
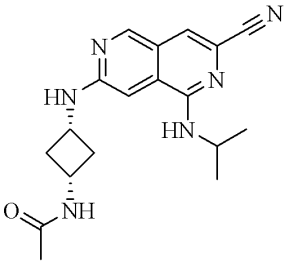
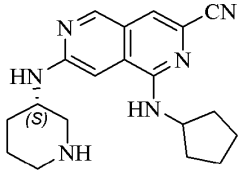
、

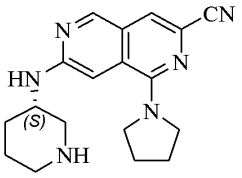
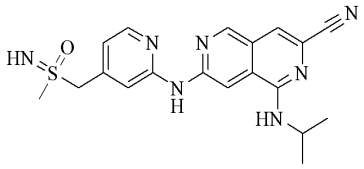
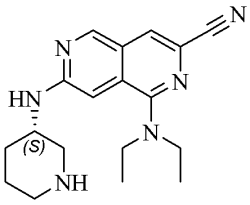
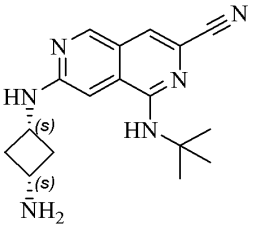
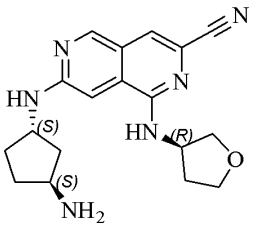
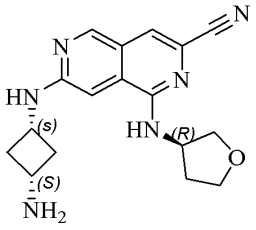
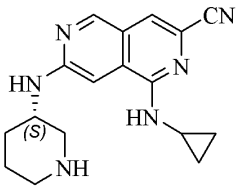
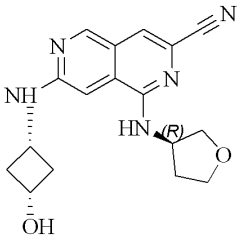
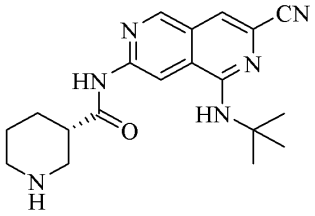
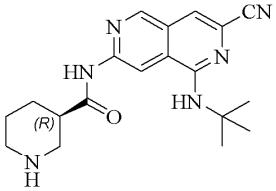
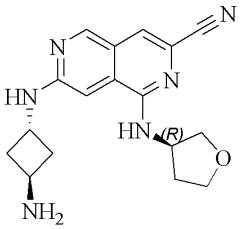
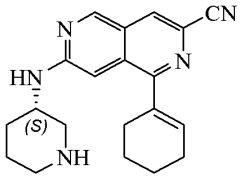
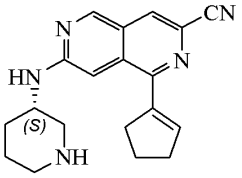
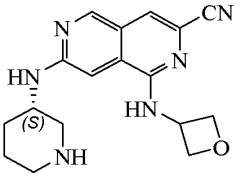
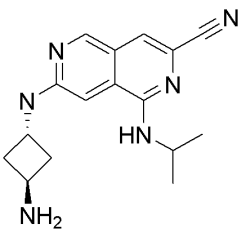
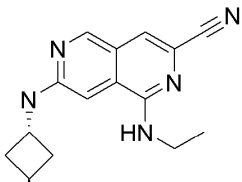
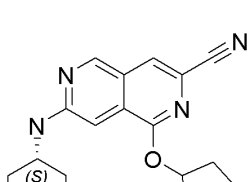


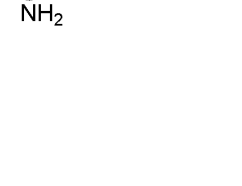
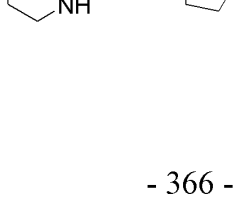
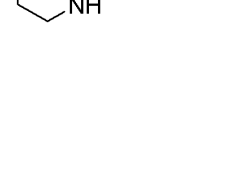

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、
5

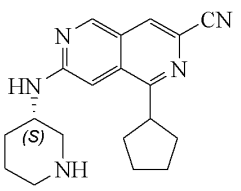
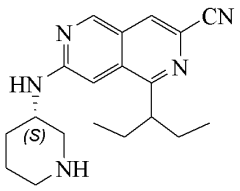
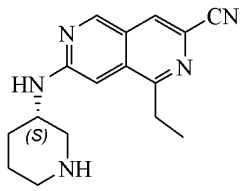
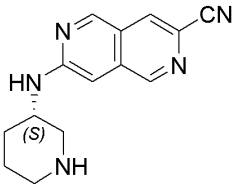
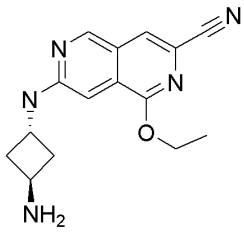
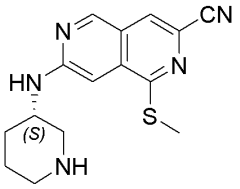
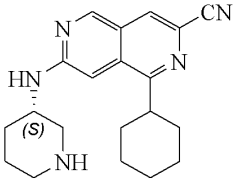
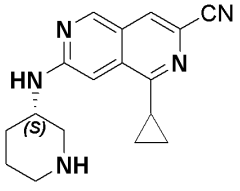
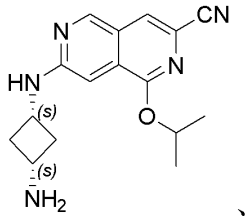
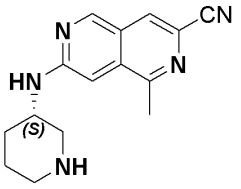
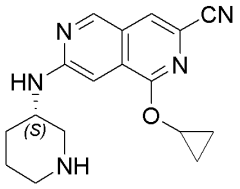
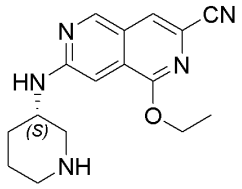
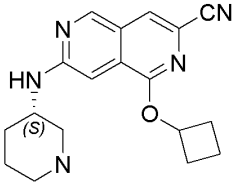
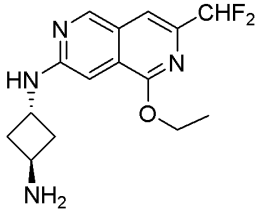
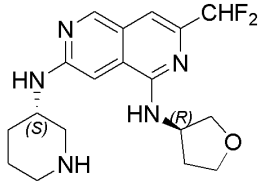
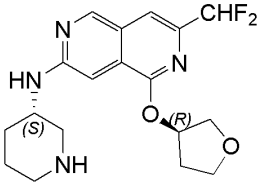
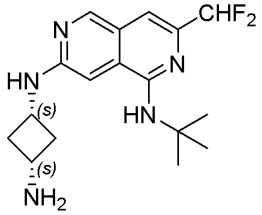
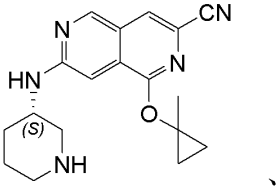
、

、

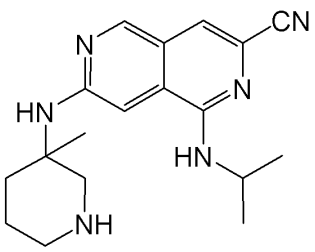
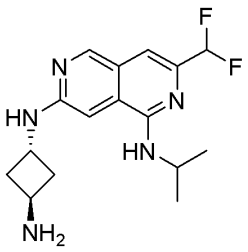
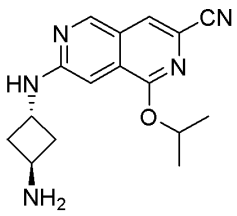
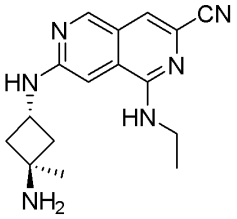
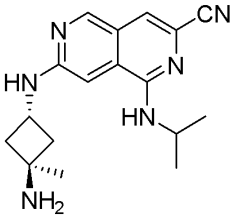
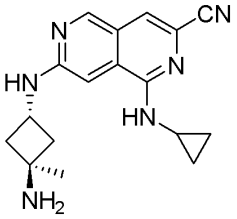
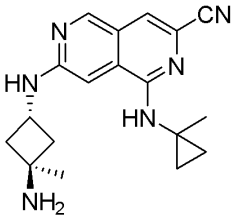
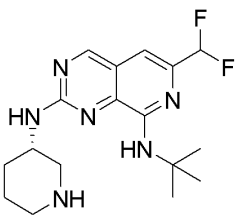
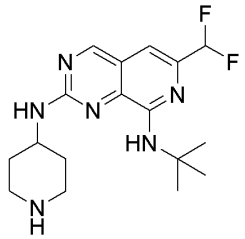
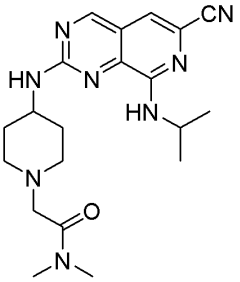
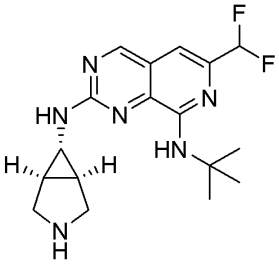
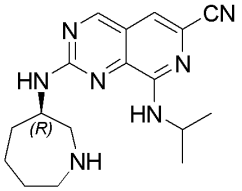
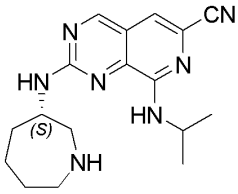
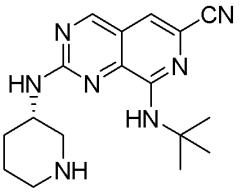
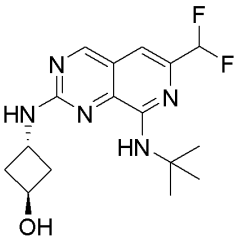
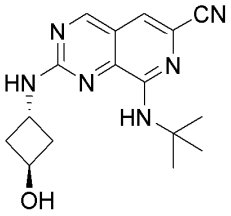
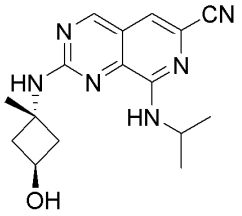
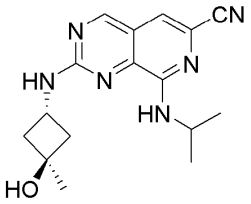
、

、

、

、

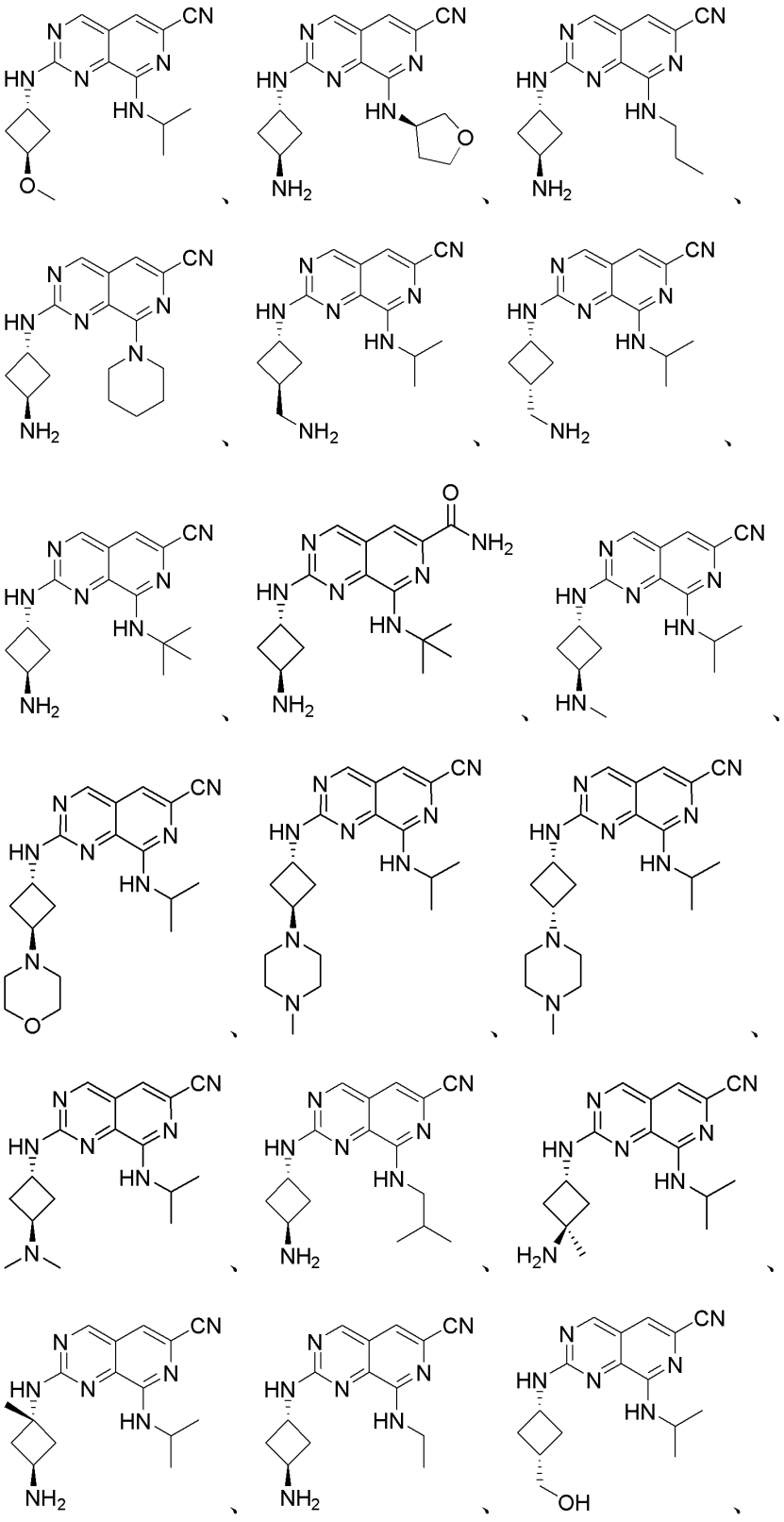

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

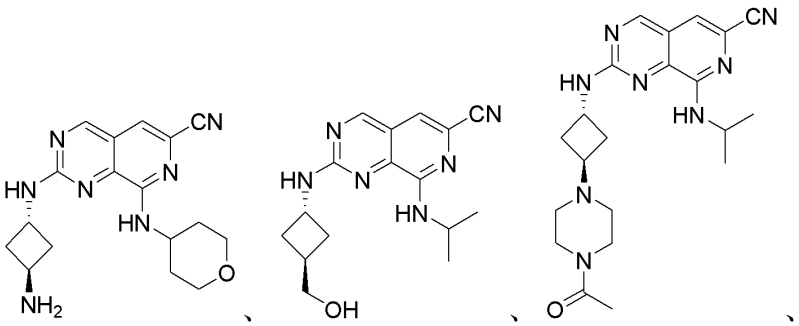
、

、

、

、


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

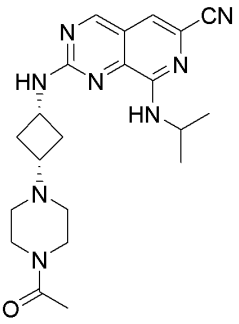
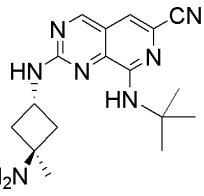
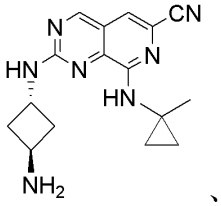
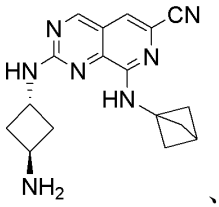
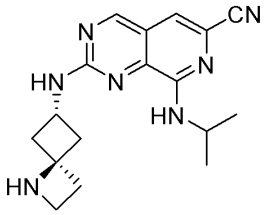
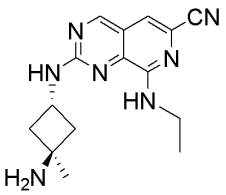
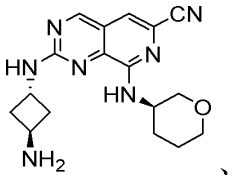
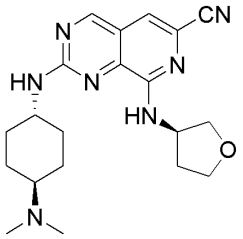
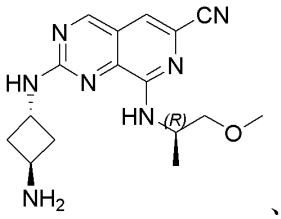
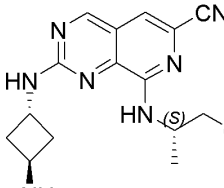
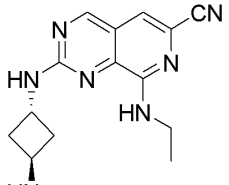
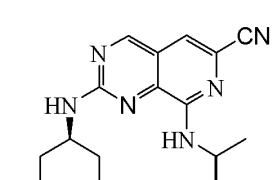
- 367 -


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、




、

、

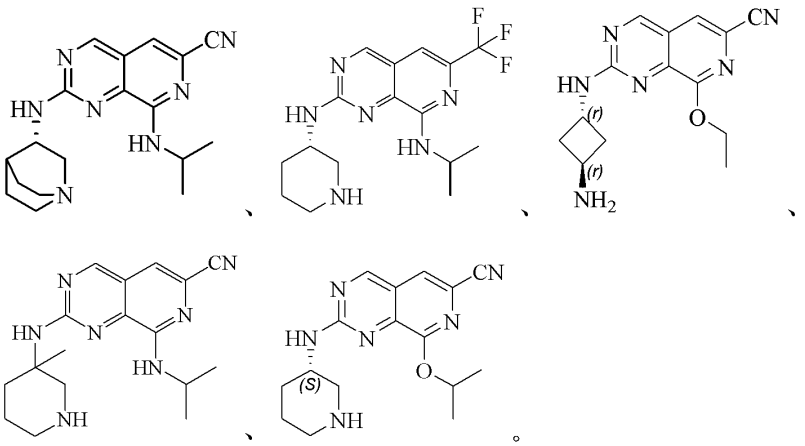
、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

5



20. 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或异构体，

X_1选自N或CR_4；

X_2选自N或CR_5；

L选自键、-C(O)-、-(CH_2)p-；

A选自键、3-12元环烷基、3-12元环烯基、3-12元杂环基、芳基、5-10元杂芳基，其中所述3-12元杂环基的所述杂原子选自O、S、N中的一者或其任意组合，C原子可任选被氧化为C(O)，S原子可任选被氧化为S(O)或$S(O)_2$，所述5-10元杂芳基的所述杂原子选自O、S和N中的一者或其任意组合；

R_1选自氢、卤素、羟基、羧基、氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基羰基氨基、C_{1-6}烷基氨基羰基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基羰基、C_{1-6}烷氧基羰基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、氨基磺酰基、C_{1-6}烷硫基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烯基，其中所述3-12元杂环基的所述杂原子选自O、S、N中的一者或其任意组合，C原子可任选被氧化为C(O)，S原子可任选被氧化为S(O)或$S(O)_2$，所述5-10元杂芳基的所述杂原子选自O、S和N中的一者或其任意组合，其中所述氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基羰基氨基、C_{1-6}烷基氨基羰基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基羰基、C_{1-6}烷氧基羰基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、氨基磺酰基、C_{1-6}烷硫基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烯基未被取代或任选被一个或多个选自羟基、氨基、羧基、氰基、

硝基、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、C_{1-6}烷基磺酰基、HS(O)(=NH)-、C_{1-6}烷基-S(O)(=NH)-、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基羰基、C_{1-6}烷基羰基、3-12元环烷基、3-12元杂环基的基团取代;

R_2选自卤素、氰基、羟基、羧基、氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烯基、3-12元杂环基氧基、3-12元环烷基氨基、3-12元杂环基-CH_2-氨基，其中所述氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烯基、3-12元杂环基氧基、3-12元环烷基氨基、3-12元杂环基-CH_2-氨基未被取代或任选被一个或多个选自卤素、氰基、羟基、羧基、氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、芳基和5-10元杂芳基的基团取代;

R_3选自氢、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、C_{1-6}烷基硫基、3-12元环烷基、3-12元环烯基、3-12元杂环基，其中所述氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、C_{1-6}烷基硫基、3-12元环烷基、3-12元环烯基、3-12元杂环基未被取代或任选被一个或多个选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、C_{1-6}烷基羰基氨基和C_{1-6}烷基磺酰氨基的基团取代;

n为0或1;

m为0、1、2或3;

p为1、2或3;

R_4、R_5和R_6各自独立地选自氢、卤素、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基和卤代C_{1-6}烷基。

21. 一种药物组合物，所述药物组合物包含权利要求1至20中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或异构体，以及一种或多种第二治疗活性剂。

22. 一种具有细胞周期蛋白依赖性激酶9抑制活性的药物制剂，所

述药物制剂包含权利要求1至20中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或异构体，以及一种或多种药用载体。

23. 权利要求1至20中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或异构体在制备用于治疗或预防CDK9介导的相关疾病的药物中的用途。

24. 根据权利要求23所述的用途，其中所述CDK9介导的相关疾病为癌症，优选地，所述癌症是实体瘤或血液恶性肿瘤；更优选地，所述癌症选自肾上腺瘤、黑色素瘤、头颈癌、肾癌、膀胱癌、前列腺癌、子宫内膜癌、宫颈癌、胃癌、结肠癌、胰腺癌、直肠癌、食管癌、肝癌、肺癌、肉瘤、乳腺癌、卵巢癌、非霍奇金淋巴瘤、急性骨髓白血病、急性淋巴细胞白血病、骨髓瘤。