

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2024年4月4日 (04.04.2024)



(10) 国际公布号
WO 2024/067660 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 495/04 (2006.01) A61P 11/00 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01) A61P 27/02 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
A61K 31/573 (2006.01) A61P 1/00 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2023/121867

(22) 国际申请日: 2023年9月27日 (27.09.2023)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202211201376.X 2022年9月29日 (29.09.2022) CN

(71) 申请人: 苏州爱科百发生物医药技术有限公司
(SUZHOU ARKBIOPHARMACEUTICAL CO., LTD.)
[CN/CN]; 中国江苏省苏州市工业园区星湖街
218号B2楼706室, Jiangsu 215000 (CN)。

(72) 发明人: 彭程(PENG, Cheng); 中国江苏省苏州市工业园区星湖街218号B2楼706室, Jiangsu 215000 (CN)。钱梦飞(QIAN, Mengfei); 中国江苏省苏州市工业园区星湖街218号B2楼706室, Jiangsu 215000 (CN)。凌炜康(LING, Weikang); 中国江苏省苏州市工业园区星湖街218号B2楼706室, Jiangsu 215000 (CN)。武进(WU, Jin); 中国江苏省苏州市工业园区星湖街218号B2楼706室, Jiangsu 215000 (CN)。高凡(GAO, Fan); 中国江苏省苏州市工业园区星湖街218号B2楼706室, Jiangsu 215000 (CN)。袁帅(YUAN, Shuai); 中国江苏省苏州市工业园区星湖街218号B2楼706室, Jiangsu 215000 (CN)。宋国伟(SONG, Guowei); 中国江苏省苏州市工业园区星湖街218号B2楼706室, Jiangsu 215000 (CN)。

叶军民(YE, Junmin); 中国江苏省苏州市工业园区星湖街218号B2楼706室, Jiangsu 215000 (CN)。

(74) 代理人: 苏州锦尚知识产权代理事务所(普通合伙)(SUZHOU JINSHANG INTELLECTUAL PROPERTY LAW FIRM (GENERAL PARTNERSHIP)); 中国江苏省苏州市高新区竹园路209号4号楼2101室, Jiangsu 215000 (CN)。

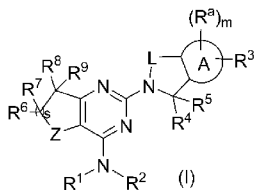
(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR,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

(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:
— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) Title: AZA-FUSED RING COMPOUND, PREPARATION METHOD THEREFOR, AND USE THEREOF IN MEDICINE

(54) 发明名称: 氮杂稠环类化合物、其制备方法及其在医药上的应用



(57) Abstract: The present disclosure relates to an aza-fused ring compound, a preparation method therefor, and a use thereof in medicine. Specifically, the present disclosure relates to an aza-fused ring compound represented by general formula (I), a preparation method therefor, a pharmaceutical composition containing said compound, and a use thereof as a phosphodiesterase (PDEs) inhibitor, in particular a use in the preparation of a medicament for the treatment and/or prevention of diseases or conditions mediated by PDE4 enzymes.

(57) 摘要: 本公开涉及氮杂稠环类化合物、其制备方法及其在医药上的应用。具体而言, 本公开涉及一种通式(I)所示的氮杂稠环类化合物、其制备方法及其含有该类化合物的药物组合物以及其作为磷酸二酯酶(PDEs)抑制剂的用途, 特别是在制备用于治疗 and/or 预防PDE4酶介导的疾病或病症的药物中的用途。



WO 2024/067660 A1

氮杂稠环类化合物、其制备方法及其在医药上的应用

本公开要求在 2022 年 09 月 29 日提交中国专利局、发明名称为“氮杂稠环类化合物、其制备方法及其在医药上的应用”、申请号为 202211201376.X 的中国专利申请 5 的优先权，以上申请的全部内容通过引用结合在本公开中。

技术领域

本公开属于医药领域，涉及一种氮杂稠环类化合物、其制备方法及其在医药上的应用。具体而言，本公开涉及一种通式(I)所示的氮杂稠环类化合物、其制备方法 10 及含有该类化合物的药物组合物以及其作为磷酸二酯酶（PDEs）抑制剂的用途，特别是在制备用于治疗 and/or 预防 PDE4 酶介导的疾病或病症的药物中的用途。

背景技术

磷酸二酯酶（PDEs）具有水解细胞内第二信使（cAMP，环磷酸腺苷或 cGMP，环磷酸鸟苷）的功能，降解细胞内 cAMP 或 cGMP，从而终结这些第二信使所传导的生化作用。cAMP 和 cGMP 对于细胞活动起着重要的调节作用。而其浓度的调节主要由腺苷酸环化酶的合成和磷酸二酯酶（PDEs）水解作用之间的平衡决定。PDEs 在人体内分布广泛，生理作用涉及多个研究领域。 15

在目前已确认的 11 中磷酸二酯酶中，PDE4、PDE7 和 PDE8 是 cAMP 选择性的。PDE4 家族包括具有 20 种以上剪接变体的四个亚型（PDE4A、B、C 以及 D），从而使其成为最大的 PDE 亚科之一（Bender 和 Beavo, 2006）。上述 4 个亚型在不同的组织和细胞型中差异表达，如 PDE4B 主要在单核细胞和中性粒细胞中表达，但不在皮质细胞和上皮细胞中表达，而 PDE4D 在肺、皮质、小脑和 T 细胞中表达（C. Kroegel 和 M. Foerster, *Exp. Opin. Invest. Drugs*, 16(1), 2007, 109-124）。 20

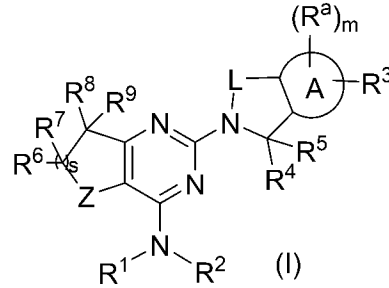
PDE4B 主要是在 PDE4 酶使 cAMP 水解，且 cAMP 的底物表现 K_m 为 1-5 μM 。PDE4 是在免疫细胞和炎症细胞如中性粒细胞、巨噬细胞和 T-淋巴细胞中表达的 cAMP 的最重要的调节物。由于 cAMP 是调节炎症应答中的关键的第二信使，已经发现 PDE4 通过调节促炎细胞因子例如 $\text{TNF}\alpha$ 、IL-2、IFN- γ 、GM-CSF 和 LTB4 来调控炎症细胞的炎症应答。因此，抑制 PDE4 就成为治疗炎症性疾病如哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、类风湿性关节炎、特应性皮炎、银屑病、炎性肠病如克罗恩氏病 30 等的有吸引力的靶点（M.D. Houslay et al, *Drug Discovery Today*, 2005, 10(22), 1503-1519）。由于特应性皮炎（AD）患者的 PDE 活性升高，因此抑制 PDE4 似乎也是 AD 的可行治疗方法（*Journal of Investigative Dermatology*, 1986, 87(3), 372-376）。

公开的相关专利申请包括 WO2009053268A1、WO2009050242A2、WO2009050236A1、CN101827852B、CN101163706A、CN101426505A、 35

CN102875556B、CN103497201A、CN103889970B 和 CN108299400B 等。

发明内容

本公开的目的在于提供一种通式(I)所示的化合物或其可药用的盐：



其中：

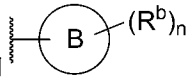
环 A 选自杂芳基、芳基、杂环基和环烷基；

L 为 $-(CR^{4a}R^{4b})_p(CR^{5a}R^{5b})_q-$ ；

Z 选自 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 和 $-O-$ ；

- 5 R^1 和 R^2 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、氘原子、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；其中所述的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自氘原子、烷基、卤素、氧代基、卤代烷基、 $-OR^{c1}$ 、氰基、 $-(CH_2)_{u1}NR^{d1}R^{d2}$ 、 $-C(O)NR^{d3}R^{d4}$ 、 $-S(O)_2NR^{d3}R^{d4}$ 、 $-(CH_2)_{v1}NR^{d5}C(O)R^{c1}$ 、 $-(CH_2)_{v1}NR^{d5}S(O)_2R^{c1}$ 、 $-C(O)R^{c2}$ 、 $-OC(O)R^{c3}$ 、 $-S(O)_rR^{c4}$ 、 $-(CH_2)_{w1}C(O)OR^{c2}$ 、 $-(CH_2)_{uR}$ 、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R^3 选自氢原子、氘原子、烷基、烯基、炔基、卤素、氰基、烷基氰基、氧代基、 $-OR^{c3}$ 、 $-(CH_2)_{u2}NR^{d6}R^{d7}$ 、 $-C(O)NR^{d8}R^{d9}$ 、 $-(CH_2)_{v2}NR^{d10}C(O)R^{c5}$ 、 $-C(O)R^{c6}$ 、

$-OC(O)R^{c7}$ 、 $-S(O)_tR^{c8}$ 、 $-(CH_2)_{w2}C(O)OR^{c4}$ 和 ；其中所述的烷基、烯基

- 20 和炔基各自独立地任选被选自氘原子、卤素、卤代烷基、 $-OR^{c1}$ 、氰基、 $-(CH_2)_{u1}NR^{d1}R^{d2}$ 、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

环 B 选自杂芳基、芳基、杂环基和环烷基；

- 25 各个 R^b 相同或不同，且各自独立地选自氘原子、卤素、氰基、烷基氰基、氧代基、烷基、卤代烷基、 $-OR^{c3}$ 、 $-(CH_2)_{u2}NR^{d6}R^{d7}$ 、 $-C(O)NR^{d8}R^{d9}$ 、 $-(CH_2)_{v2}NR^{d10}C(O)R^{c5}$ 、 $-C(O)R^{c6}$ 、 $-OC(O)R^{c7}$ 、 $-S(O)_tR^{c8}$ 、 $-(CH_2)_{w2}C(O)OR^{c4}$ 、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

- 30 R^4 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^5 、 R^{5a} 和 R^{5b} 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、氘原子、烷基、卤素、烯基、炔基、氰基、烷基氰基、羟烷基、卤代烷基、 $-OR^{c3}$ 、 $-(CH_2)_{u2}NR^{d6}R^{d7}$ 、 $-C(O)NR^{d8}R^{d9}$ 、 $-(CH_2)_{v2}NR^{d10}C(O)R^{c5}$ 、 $-C(O)R^{c6}$ 、 $-OC(O)R^{c7}$ 、 $-S(O)_tR^{c8}$ 、

$-(\text{CH}_2)_{v2}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{c4}$ 、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；或 R^4 和 R^5 、 R^{4a} 和 R^{4b} 、 R^{5a} 和 R^{5b} 分别与相连的碳原子一起形成氧代基；

R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、氘原子、烷基、烯基、炔基、卤素、氰基、烷基氰基、卤代烷基、羟烷基、 $-\text{OR}^{c3}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{u2}\text{NR}^{d6}\text{R}^{d7}$ 、
5 环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；其中所述的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、氧代基、烷基、卤代烷基、 $-\text{OR}^{c1}$ 、
氰基、 $-(\text{CH}_2)_{u1}\text{NR}^{d1}\text{R}^{d2}$ 、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

各个 R^a 相同或不同，且各自独立地选自氘原子、烷基、卤素、氧代基、烯基、
10 炔基、氰基、烷基氰基、羟烷基、卤代烷基、 $-\text{OR}^{c3}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{u2}\text{NR}^{d6}\text{R}^{d7}$ 、环烷基、
杂环基、芳基和杂芳基；

R 选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；其中所述的环烷基、杂环基、芳基和
杂芳基各自独立地任选被选自氘原子、卤素、氧代基、烷基、卤代烷基、 $-\text{OR}^{c1}$ 、
15 氰基、烷基氰基、 $-(\text{CH}_2)_{u1}\text{NR}^{d1}\text{R}^{d2}$ 、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的
一个或多个取代基所取代；

R^{c1} 、 R^{c2} 、 R^{c3} 和 R^{c4} 在每次出现时相同或不同，且各自独立地选自氢原子、氘
原子、烷基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、环烷
基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自氘原子、卤素、氧代基、烷基、
20 卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氰基、烷基氰基、 $-(\text{CH}_2)_{u1}\text{NR}^{d1}\text{R}^{d2}$ 、羟基、羟烷
基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R^{d1} 、 R^{d2} 、 R^{d3} 、 R^{d4} 、 R^{d5} 、 R^{d6} 、 R^{d7} 、 R^{d8} 、 R^{d9} 和 R^{d10} 在每次出现时相同或不
同，且各自独立地选自氢原子、氘原子、烷基、卤代烷基、羟烷基、环烷基、杂
环基、芳基和杂芳基；

或者 R^{d1} 和 R^{d2} 、 R^{d3} 和 R^{d4} 、 R^{d6} 和 R^{d7} 及 R^{d8} 和 R^{d9} 分别与相连的氮原子一起
25 形成杂环基，其中所述的杂环基各自独立地任选被选自氘原子、卤素、氧代基、
烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、烷基氰基、氨基、烷基氨基、羟
基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R^{e1} 、 R^{e2} 、 R^{e3} 、 R^{e4} 、 R^{e5} 、 R^{e6} 、 R^{e7} 和 R^{e8} 在每次出现时相同或不同，且各自独
立地选自烷基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、环
30 烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自氘原子、卤素、氧代基、烷
基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氰基、烷基氰基、 $-(\text{CH}_2)_{u1}\text{NR}^{d1}\text{R}^{d2}$ 、羟基、
羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

m 为 0、1、2 或 3；

n 为 0、1、2、3、4、5 或 6；

35 p 为 0、1 或 2；

q 为 0、1 或 2；

r 为 0、1 或 2;

s 为 1 或 2;

t 为 0、1 或 2;

u 为 0、1、2 或 3;

5 u1 为 0、1、2 或 3;

u2 为 0、1、2 或 3;

v1 为 0、1、2 或 3;

v2 为 0、1、2 或 3;

w1 为 0、1、2 或 3; 且

10 w2 为 0、1、2 或 3。

在本公开的一些实施方案中, 所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐, 其中: s 为 1 或 2; 优选地, s 为 1。

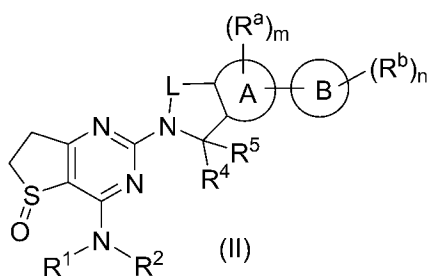
在本公开的一些实施方案中, 所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐,

其中: R^3 为 ; 环 B、 R^b 和 n 如通式(I)中所定义。

15 在本公开的一些实施方案中, 所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐, 其中: Z 选自 -S-、-S(O)-和 -S(O)₂-; 优选地, Z 为 -S(O)-或 -S(O)₂-; 更优选地, Z 为 -S(O)-。

在本公开的一些实施方案中, 所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐, 其中: R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、氘原子、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、羟 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、氨基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基; 优选地, R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、氘原子、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、羟 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基和氨基; 更优选地, R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 相同或不同, 且各自独立地为氢原子或 C₁₋₆ 烷基; 最优选地, R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 均为氢原子。

在本公开的一些实施方案中, 所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐, 其为通式(II)所示的化合物或其可药用的盐:

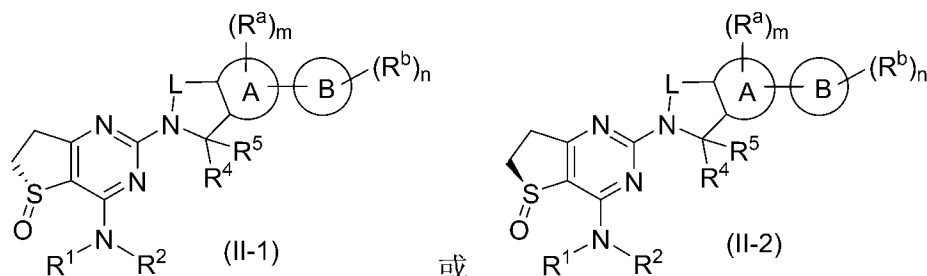


其中:

30 环 A、环 B、L、 R^a 、 R^b 、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、n 和 m 如通式(I)中所定义。

在本公开的一些实施方案中, 所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐,

其为通式(II-1)或通式(II-2)所示的化合物或其可药用的盐:

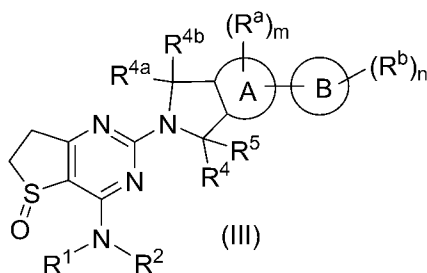


其中:

环 A、环 B、L、R^a、R^b、R¹、R²、R⁴、R⁵、n 和 m 如通式(I)中所定义。

- 5 在本公开的一些实施方案中,所述的通式(I)、通式(II)、通式(II-1)或通式(II-2)所示的化合物或其可药用的盐,其中:L 为-(CR^{4a}R^{4b})_p(CR^{5a}R^{5b})_q-, p 为 1 或 2, q 为 0、1 或 2, R^{4a}、R^{4b}、R^{5a}和 R^{5b}如通式(I)中所定义;优选地,L 为-(CR^{4a}R^{4b})_p(CR^{5a}R^{5b})_q-, p 为 1, q 为 0 或 1, R^{4a}、R^{4b}、R^{5a}和 R^{5b}如通式(I)中所定义。

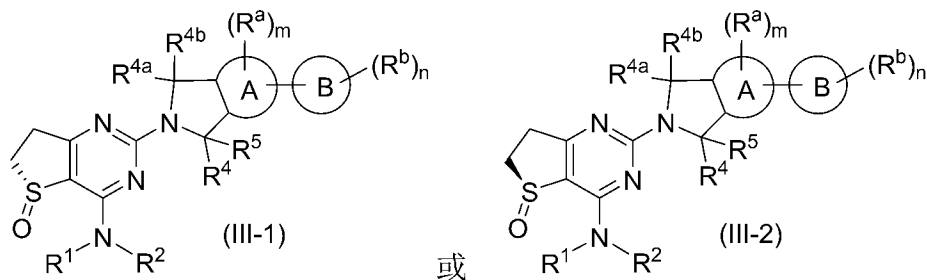
- 10 在本公开的一些实施方案中,所述的通式(I)或通式(II)所示的化合物或其可药用的盐,其为通式(III)所示的化合物或其可药用的盐:



其中:

环 A、环 B、R^a、R^b、R¹、R²、R⁴、R⁵、R^{4a}、R^{4b}、n 和 m 如通式(I)中所定义。

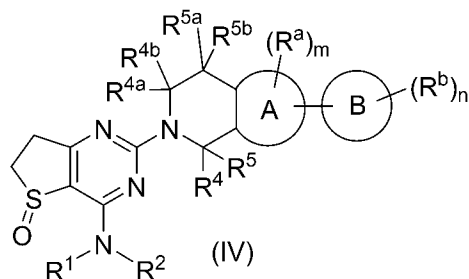
- 15 在本公开的一些实施方案中,所述的通式(I)、通式(II)或通式(III)所示的化合物或其可药用的盐,其为通式(III-1)或通式(III-2)所示的化合物或其可药用的盐:



其中:

环 A、环 B、R^a、R^b、R¹、R²、R⁴、R⁵、R^{4a}、R^{4b}、n 和 m 如通式(I)中所定义。

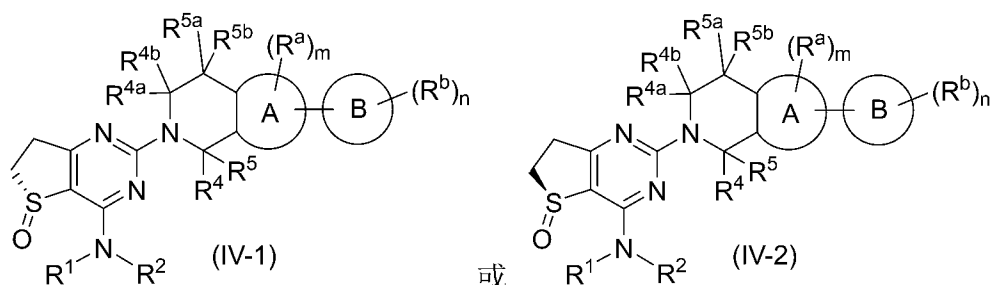
- 20 在本公开的一些实施方案中,所述的通式(I)或通式(II)所示的化合物或其可药用的盐,其为通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐:



其中：

环 A、环 B、R^a、R^b、R¹、R²、R⁴、R⁵、R^{4a}、R^{4b}、R^{5a}、R^{5b}、n 和 m 如通式(I)中所定义。

- 5 在本公开的一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(II)或通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐，其为通式(IV-1)或通式(IV-2)所示的化合物或其可药用的盐：



其中：

- 10 环 A、环 B、R^a、R^b、R¹、R²、R⁴、R⁵、R^{4a}、R^{4b}、R^{5a}、R^{5b}、n 和 m 如通式(I)中所定义。

在本公开的一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(II)、通式(II-1)、通式(II-2)、通式(III)、通式(III-1)、通式(III-2)、通式(IV)、通式(IV-1)或通式(IV-2)所示的化合物或其可药用的盐，其中：环 A 选自 5 至 10 元杂芳基、6 至 10 元芳基、3 至 8 元杂环基和 3 至 8 元环烷基；优选地，环 A 为 5 至 10 元杂芳基或 6 至 10 元芳基；

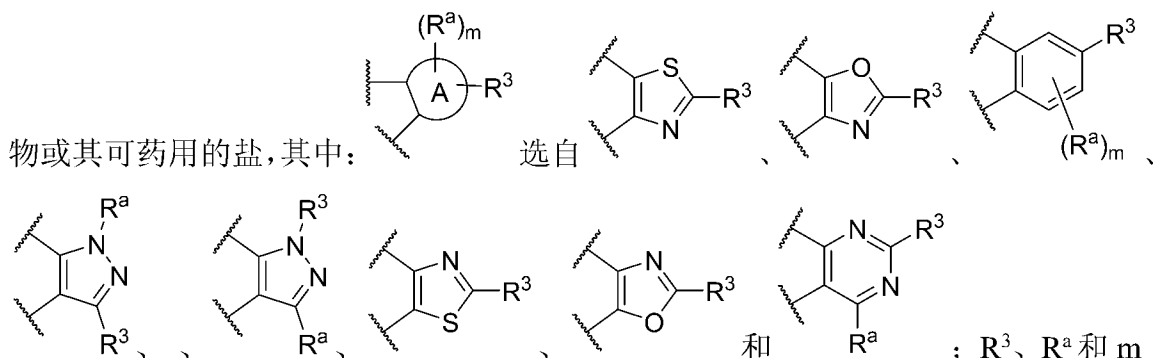
- 15 更优选地，环 A 为 5 至 6 元杂芳基或苯基。

在本公开的一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(II)、通式(II-1)、通式(II-2)、通式(III)、通式(III-1)、通式(III-2)、通式(IV)、通式(IV-1)或通式(IV-2)所示的化合物或其可药用的盐，其中：环 B 选自 5 至 10 元杂芳基、6 至 10 元芳基、3 至 8 元杂环基和 3 至 8 元环烷基；优选地，环 B 选自 5 至 6 元杂芳基、苯基、3 至 6 元杂环基和 3 至 6 元环烷基。

- 20 在本公开的一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(II)、通式(II-1)、通式(II-2)、通式(III)、通式(III-1)、通式(III-2)、通式(IV)、通式(IV-1)或通式(IV-2)所示的化合物或其可药用的盐，其中：n 为 0、1、2 或 3；且各个 R^b 相同或不同，且各自独立地选自氘原子、卤素、C₁₋₆ 烷基、氰基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷氧基-C₁₋₆ 烷氧基、氨基、C₁₋₆ 烷基氨基、卤代 C₁₋₆ 烷基和卤代 C₁₋₆ 烷氧基；优选地，n 为 0 或 1；且 R^b 选自卤素、C₁₋₆ 烷基、氰基、C₁₋₆ 烷氧基、氨基、C₁₋₆ 烷基氨基、C₁₋₆ 烷氧基-C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷基和卤代 C₁₋₆ 烷氧基。

在本公开的一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(II)、通式(II-1)、通式(II-2)、通式(III)、通式(III-1)、通式(III-2)、通式(IV)、通式(IV-1)或通式(IV-2)所示的化合物或其可药用的盐，其中： m 为 0、1、2 或 3；且各个 R^a 相同或不同，且各自独立地选自氩原子、卤素、 C_{1-6} 烷基、氰基、 C_{1-6} 烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基；优选地， m 为 0。

在本公开的一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(II)、通式(II-1)、通式(II-2)、通式(III)、通式(III-1)、通式(III-2)、通式(IV)、通式(IV-1)或通式(IV-2)所示的化合物或其可药用的盐，其中：



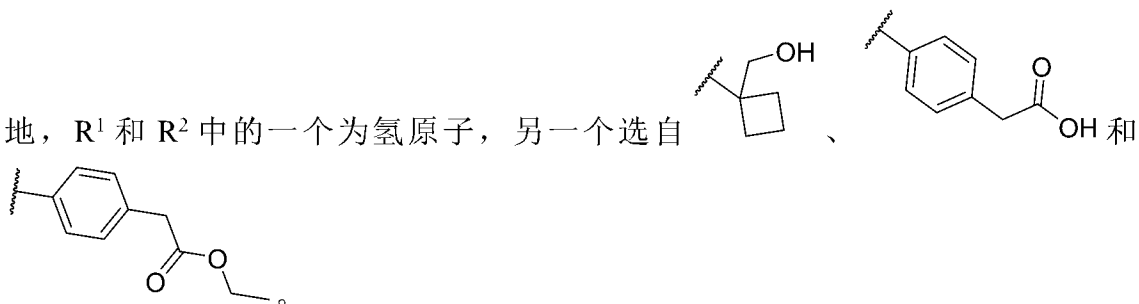
如通式(I)中所定义。

在本公开的一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(II)、通式(II-1)、通式(II-2)、通式(III)、通式(III-1)、通式(III-2)、通式(IV)、通式(IV-1)或通式(IV-2)所示的化合物或其可药用的盐，其中： R^1 和 R^2 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、氩原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、5 至 10 元杂芳基、6 至 10 元芳基、3 至 8 元环烷基和 3 至 8 元杂环基；其中所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、5 至 10 元杂芳基、6 至 10 元芳基、3 至 8 元环烷基和 3 至 8 元杂环基各自独立地任选被选自氩原子、 C_{1-6} 烷基、卤素、氧代基、卤代 C_{1-6} 烷基、 $-OR^{c1}$ 、硝基、氰基、 $-(CH_2)_{u1}NR^{d1}R^{d2}$ 、 $-C(O)NR^{d3}R^{d4}$ 、 $-(CH_2)_{v1}NR^{d5}C(O)R^{c1}$ 、 $-C(O)R^{c2}$ 、 $-OC(O)R^{c3}$ 、 $-S(O)_rR^{c4}$ 、 $-(CH_2)_{w1}C(O)OR^{c2}$ 、 $-(CH_2)_uR$ 、羟 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代； R^{c1} 、 R^{c2} 、 R^{d1} 至 R^{d5} 、 R^{c1} 至 R^{c4} 、 R 、 u 、 $u1$ 、 $v1$ 、 $w1$ 和 r 如通式(I)中所定义；优选地， R^1 和 R^2 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、氩原子、 C_{1-6} 烷基、5 至 10 元杂芳基、6 至 10 元芳基、3 至 8 元环烷基和 3 至 8 元杂环基；其中所述的 C_{1-6} 烷基、5 至 10 元杂芳基、6 至 10 元芳基、3 至 8 元环烷基和 3 至 8 元杂环基各自独立地任选被选自氩原子、卤素、氧代基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-(CH_2)_{u1}NR^{d1}R^{d2}$ 、 $-(CH_2)_{w1}C(O)OR^{c2}$ 、 $-(CH_2)_uR$ 、羟 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代； R^{c2} 、 R^{d1} 、 R^{d2} 、 R 、 u 、 $u1$ 和 $w1$ 如通式(I)中所定义；更优选地， R^1 和 R^2 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、氩原子、 C_{1-6} 烷基、5 至 6 元杂芳基、苯基、3 至 6 元环烷基和 3 至 6 元杂环基；其中所述的 C_{1-6} 烷基、5 至 6 元杂芳基、苯基、3 至 6 元环烷基和 3 至 6 元杂环基各自独立地任选被选自氩原子、卤素、氧代基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6}

烷基、羟基、C₁₋₆烷氧基、氨基、-(CH₂)_{w1}C(O)OR^{c2}、-(CH₂)_uR 和羟 C₁₋₆烷基中的一个或多个取代基所取代；R^{c2}、R、u 和 w1 如通式(I)中所定义；最优选地，R¹和 R² 中的一个为氢原子，另一个选自氬原子、C₁₋₆烷基、5至6元杂芳基、苯基、3至6元环烷基和3至6元杂环基；其中所述的 C₁₋₆烷基、5至6元杂芳基、苯基、3至6元环烷基和3至6元杂环基各自独立地任选被选自氬原子、卤素、氧代基、C₁₋₆烷基、卤代 C₁₋₆烷基、羟基、C₁₋₆烷氧基、氨基、-(CH₂)_{w1}C(O)OR^{c2}、-(CH₂)_uR 和羟 C₁₋₆烷基中的一个或多个取代基所取代；R^{c2}、R、u 和 w1 如通式(I)中所定义。

在本公开的一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(II)、通式(II-1)、通式(II-2)、通式(III)、通式(III-1)、通式(III-2)、通式(IV)、通式(IV-1)或通式(IV-2)所示的化合物或其可药用的盐，其中：R¹和 R² 中的一个为氢原子，另一个选自 C₁₋₆烷基、5至6元杂芳基、苯基、3至6元环烷基和3至6元杂环基；其中所述的 C₁₋₆烷基、5至6元杂芳基、苯基、3至6元环烷基和3至6元杂环基各自独立地任选被选自卤素、氧代基、C₁₋₆烷基、卤代 C₁₋₆烷基、羟基、C₁₋₆烷氧基、氨基、-(CH₂)_{w1}C(O)OR^{c2}、和羟 C₁₋₆烷基中的一个或多个取代基所取代；R^{c2}为氢原子或 C₁₋₆烷基；w1 为 0 或 1；优选地，R¹和 R² 中的一个为氢原子，另一个为苯基或3至6元环烷基；其中苯基或3至6元环烷基各自独立地任选被选自卤素、-(CH₂)_{w1}C(O)OR^{c2} 和羟 C₁₋₆烷基中的一个或多个取代基所取代；R^{c2}为氢原子或 C₁₋₆烷基；w1 为 0 或 1；最优选

地，R¹和 R² 中的一个为氢原子，另一个选自



在本公开的一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(II)、通式(II-1)、通式(II-2)、通式(III)、通式(III-1)、通式(III-2)、通式(IV)、通式(IV-1)或通式(IV-2)所示的化合物或其可药用的盐，其中：R⁴、R^{4a}、R^{4b}和 R⁵ 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、氬原子、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤素、氰基、硝基、氨基、羟 C₁₋₆烷基、卤代 C₁₋₆烷基和卤代 C₁₋₆烷氧基；优选地，R⁴、R^{4a}、R^{4b}和 R⁵ 相同或不同，且各自独立地为氢原子或 C₁₋₆烷基；更优选地，R⁴、R^{4a}、R^{4b}和 R⁵ 均为氢原子。

在本公开的一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(II)、通式(II-1)、通式(II-2)、通式(IV)、通式(IV-1)或通式(IV-2)所示的化合物或其可药用的盐，其中：R^{5a}和 R^{5b} 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、氬原子、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤素、氰基、硝基、氨基、羟 C₁₋₆烷基、卤代烷基和卤代 C₁₋₆烷氧基；优选地，R^{5a}和 R^{5b} 相同或不同，且各自独立地为氢原子或 C₁₋₆烷基；更优选地，R^{5a}和 R^{5b} 均为氢原子。

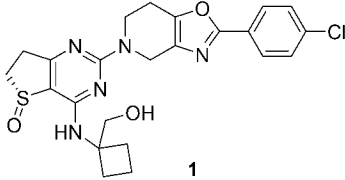
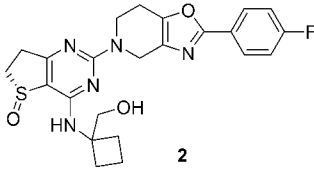
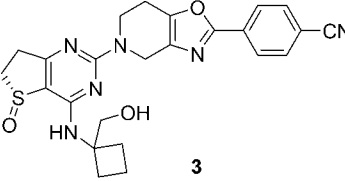
在本公开的一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(II)、通式(II-1)、通式(II-2)、

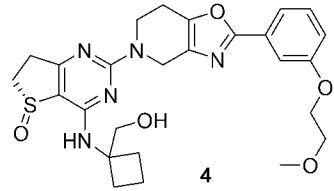
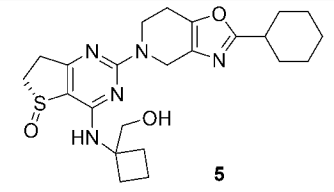
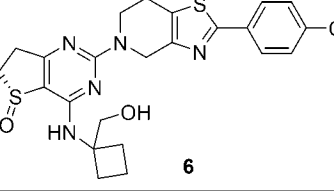
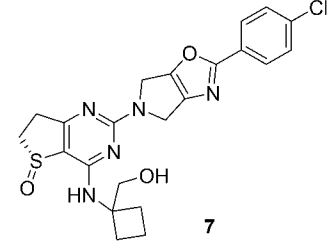
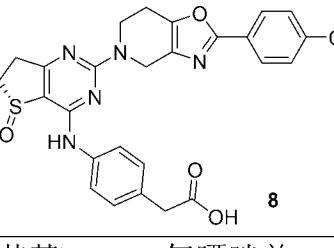
通式(III)、通式(III-1)、通式(III-2)、通式(IV)、通式(IV-1)或通式(IV-2)所示的化合物或其可药用的盐，其中： R^{c1} 、 R^{c2} 、 R^{c3} 和 R^{c4} 在每次出现时相同或不同，且各自独立地选自氢原子、氘原子、 C_{1-6} 烷基、羟 C_{1-6} 烷基、3至8元环烷基、3至8元杂环基、6至10元芳基和5至10元杂芳基，其中所述的 C_{1-6} 烷基、3至8元环烷基、3至8元杂环基、6至10元芳基和5至10元杂芳基各自独立地任选被选自氘原子、卤素、氧代基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、 C_{1-6} 烷基氰基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、羟基和羟 C_{1-6} 烷基中的一个或多个取代基所取代；优选地， R^{c1} 、 R^{c2} 、 R^{c3} 和 R^{c4} 在每次出现时相同或不同，且各自独立地选自氢原子、氘原子、 C_{1-6} 烷基和羟 C_{1-6} 烷基；其中所述的 C_{1-6} 烷基任选被选自氘原子、卤素、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、 C_{1-6} 烷基氰基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、羟基和羟 C_{1-6} 烷基中的一个或多个取代基所取代；

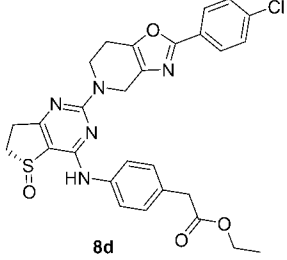
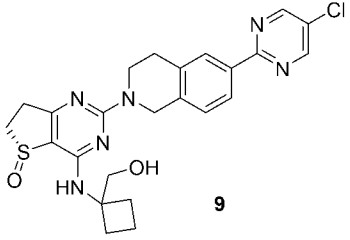
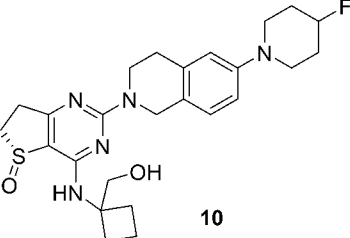
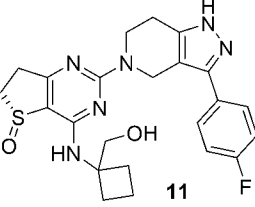
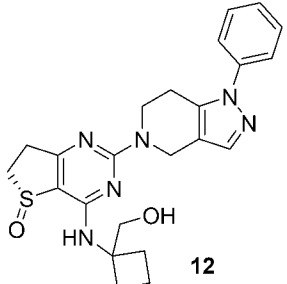
R^{d1} 、 R^{d2} 、 R^{d3} 、 R^{d4} 、 R^{d5} 、 R^{d6} 、 R^{d7} 、 R^{d8} 、 R^{d9} 和 R^{d10} 在每次出现时相同或不同，且各自独立地选自氢原子、氘原子、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基和羟 C_{1-6} 烷基。

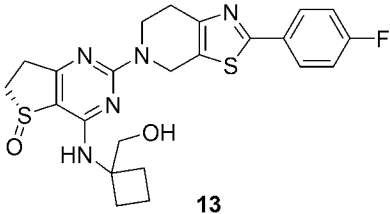
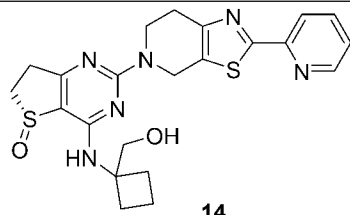
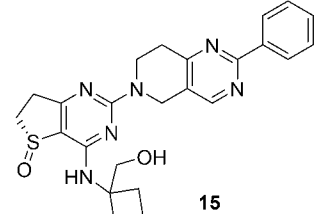
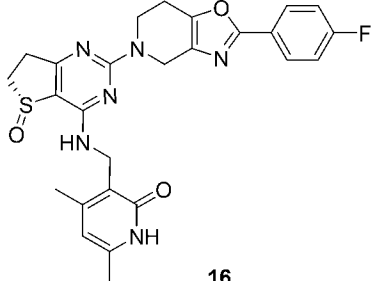
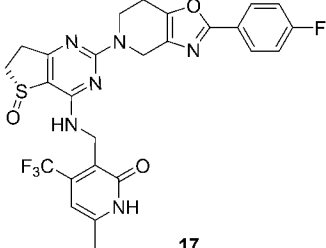
R^{e1} 、 R^{e2} 、 R^{e3} 、 R^{e4} 、 R^{e5} 、 R^{e6} 、 R^{e7} 和 R^{e8} 在每次出现时相同或不同，且各自独立地选自 C_{1-6} 烷基、羟 C_{1-6} 烷基、3至8元环烷基、3至8元杂环基、6至10元芳基和5至10元杂芳基。

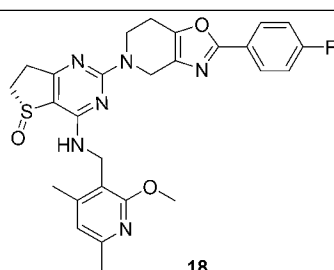
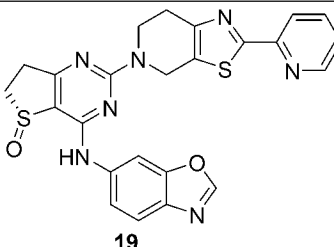
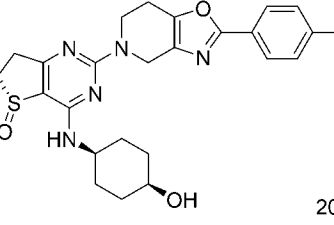
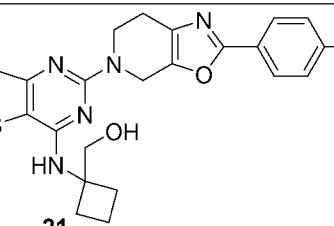
表 A 本公开的典型化合物包括但不限于：

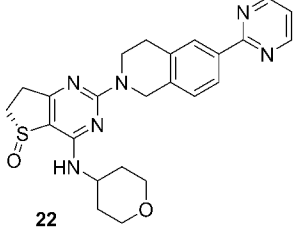
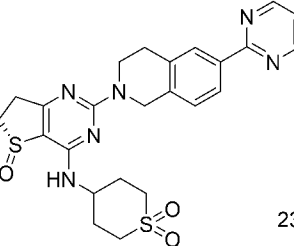
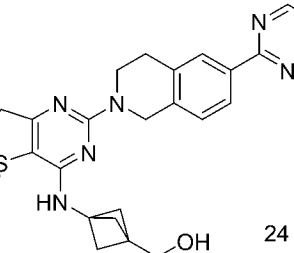
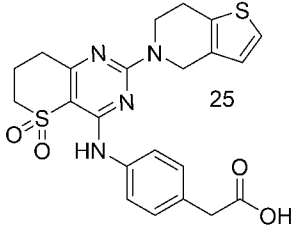
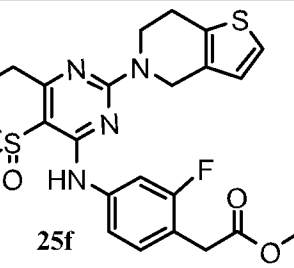
实施例编号	化合物结构与命名
1	 <p>(R)-2-(2-(4-氯苯基)-6,7-二氢噁唑并[4,5-c]吡啶-5(4H)-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物 1</p>
2	 <p>(R)-2-(2-(4-氟苯基)-6,7-二氢噁唑并[4,5-c]吡啶-5(4H)-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物 2</p>
3	 <p>(R)-4-(5-(4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-5-氧化-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]</p>

	噻啉-2-基)-4,5,6,7-四氢噁唑[4,5- <i>c</i>]吡啶-2-基苯甲腈 3
4	 <p>(<i>R</i>)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-2-(2-(3-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-6,7-二氢噁唑[4,5-<i>c</i>]吡啶-5(4<i>H</i>)-基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-<i>d</i>]噻啉 5-氧化物 4</p>
5	 <p>(<i>R</i>)-2-(2-环己基-6,7-二氢噁唑并[4,5-<i>c</i>]吡啶-5(4<i>H</i>)-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-<i>d</i>]噻啉 5-氧化物 5</p>
6	 <p>(<i>R</i>)-2-(2-(4-氯苯基)-6,7-二氢噁唑并[4,5-<i>c</i>]吡啶-5(4<i>H</i>)-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩[3,2-<i>d</i>]噻啉 5-氧化物 6</p>
7	 <p>(<i>R</i>)-2-(2-(4-氯苯基)-4,6-二氢-5<i>H</i>-吡咯并[3,4-<i>d</i>]噁唑-5-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-<i>d</i>]噻啉 5-氧化物 7</p>
8	 <p>(<i>R</i>)-2-(4-((2-(2-(4-氯苯基)-6,7-二氢噁唑并[4,5-<i>c</i>]吡啶-5(4<i>H</i>)-基)-5-氧化-6,7-二氢噻吩并[3,2-<i>d</i>]噻啉-4-基)氨基)苯基)乙酸 8</p>

8d	 <p style="text-align: center;">8d</p>
	<p>(<i>R</i>)-2-(4-((2-(2-(4-氯苯基)-6,7-二氢噻唑并[4,5-<i>c</i>]吡啶-5(4<i>H</i>)-基)-5-氧化-6,7-二氢噻吩并[3,2-<i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)苯基)乙酸乙酯 8d</p>
9	 <p style="text-align: center;">9</p>
	<p>(<i>R</i>)-2-(6-(5-氯嘧啶-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1<i>H</i>)-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-<i>d</i>]嘧啶 5-氧化物 9</p>
10	 <p style="text-align: center;">10</p>
	<p>(<i>R</i>)-2-(6-(4-氟哌啶-1-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1<i>H</i>)-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-<i>d</i>]嘧啶 5-氧化物 10</p>
11	 <p style="text-align: center;">11</p>
	<p>(<i>R</i>)-2-(3-(4-氟苯基)-1,4,6,7-四氢-5<i>H</i>-吡啶并[4,3-<i>c</i>]吡啶-5-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-<i>d</i>]嘧啶 5-氧化物 11</p>
12	 <p style="text-align: center;">12</p>
	<p>(<i>R</i>)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-2-(1-苯基-1,4,6,7-四氢-5<i>H</i>-吡啶并[4,3-<i>c</i>]吡啶-5-基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-<i>d</i>]嘧啶 5-氧化物 12</p>

	[4,3- <i>c</i>]吡啶-5-基)-6,7 二氢噻吩并[3,2- <i>d</i>]嘧啶-5-氧化物 12
13	 <p style="text-align: center;">13</p>
	(<i>R</i>)-2-(2-(4-氟苯基)-6,7-二氢噻唑[5,4- <i>c</i>]吡啶-5(4 <i>H</i>)-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩[3,2- <i>d</i>]嘧啶 5-氧化物 13
14	 <p style="text-align: center;">14</p>
	(<i>R</i>)-4-(1-(羟甲基)环丁基)氨基)-2-(2-(吡啶-2-基)-6,7-二氢噻唑并[5,4- <i>c</i>]吡啶-5(4 <i>H</i>)-基)-6,7-二羟基噻吩并[3,2- <i>d</i>]嘧啶 5-氧化物 14
15	 <p style="text-align: center;">15</p>
	(<i>R</i>)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-2-(2-苯基-7,8-二氢嘧啶[4,3- <i>d</i>]嘧啶-6(5 <i>H</i>)-基)-6,7-二氢噻吩[3,2- <i>d</i>]嘧啶 5-氧化物 15
16	 <p style="text-align: center;">16</p>
	(<i>R</i>)-3-(((2-(2-(4-氟苯基)-6,7-二氢噻唑并[4,5- <i>c</i>]吡啶-5(4 <i>H</i>)-基)-5-氧化-6,7-二氢噻吩并[3,2- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)甲基)-4,6-二甲基吡啶-2(1 <i>H</i>)-酮 16
17	 <p style="text-align: center;">17</p>

	(<i>R</i>)-3-(((2-(2-(4-氟苯基)-6,7-二氢恶唑并[4,5-c]吡啶-5(4H)-基)-5-氧化-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)甲基)-6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2(1H)-酮 17
18	 <p style="text-align: center;">18</p>
	(<i>R</i>)-2-(2-(2-(4-氟苯基)-6,7-二氢恶唑并[4,5-c]吡啶-5(4H)-基)-4-(((2-甲氧基-4,6-二甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物 18
19	 <p style="text-align: center;">19</p>
	(<i>R</i>)-4-(苯并[d]恶唑-6-氨基)-2-(2-(吡啶-2-基)-6,7-二氢噻唑并[5,4-c]吡啶-5(4H)-基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物 19
20	 <p style="text-align: center;">20</p>
	(<i>R</i>)-2-(2-(2-(4-氟苯基)-6,7-二氢恶唑并[4,5-c]吡啶-5(4H)-基)-4-(((1s, 4S)-4-羟基环己基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物 20
21	 <p style="text-align: center;">21</p>
	(<i>R</i>)-2-(2-(2-(4-氯苯基)-6,7-二氢恶唑并[5,4-c]吡啶-5(4H)-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物 21

22	 <p style="text-align: center;">22</p> <p style="text-align: center;">(R)-2-(6-(吡啶-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物</p>
23	 <p style="text-align: center;">23</p> <p style="text-align: center;">(R)-2-(2-(4-氟苯基)-6,7-二氢噻唑并[4,5-c]吡啶-5(4H)-基)-4-(((2-甲氧基-4,6-二甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物 23</p>
24	 <p style="text-align: center;">24</p> <p style="text-align: center;">(R)-4-((3-(羟甲基)双环[1.1.1]戊-1-基)氨基)-2-(6-(吡啶-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物 24</p>
25	 <p style="text-align: center;">25</p> <p style="text-align: center;">2-(4-((2-(6,7-二氢噻吩并[3,2-c]吡啶-5(4H)-基)-5,5-二氧基-7,8-二氢-6H-硫代吡喃并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)苯基)乙酸 25</p>
25f	 <p style="text-align: center;">25f</p>

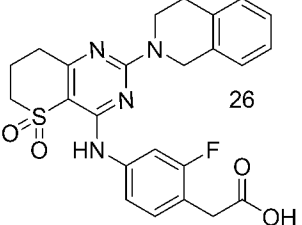
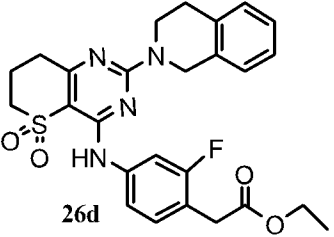
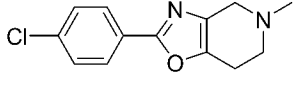
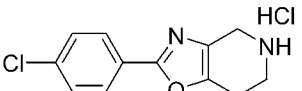
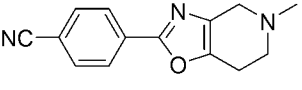
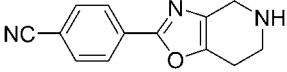
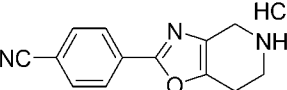
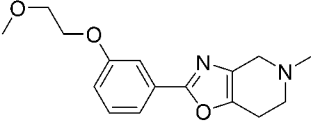
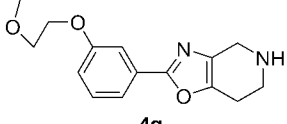
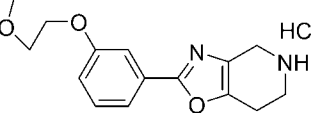
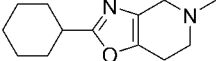
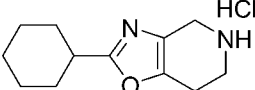
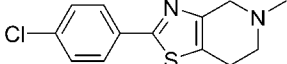
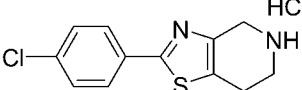
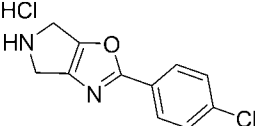
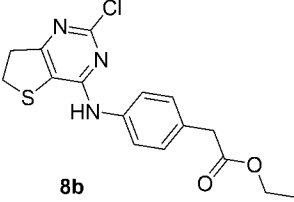
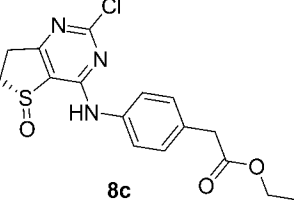
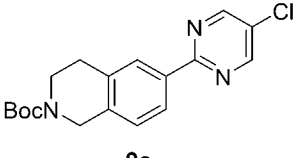
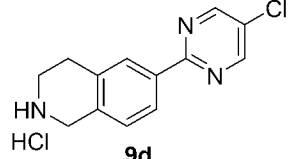
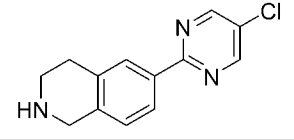
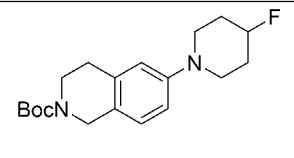
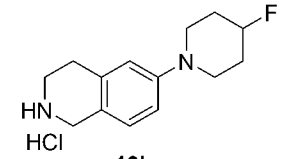
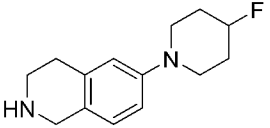
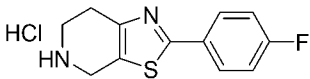
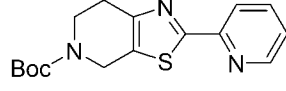
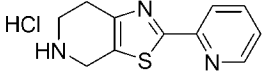
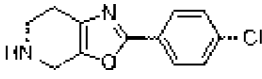
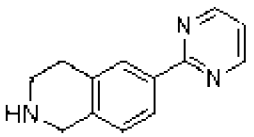
	2-(4-((2-(6,7-二氢噻吩并[3,2-c]吡啶-5(4H)-基)-5,5-二氧基-7,8-二氢-6H-硫代吡喃并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)苯基)乙酸乙酯 25f
26	 <p>26</p>
	2-(4-((2-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-5,5-二氧化-7,8-二氢-6-氢硫吡喃并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸 26
26d	 <p>26d</p>
	2-(4-((2-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-5,5-二氧化-7,8-二氢-6-氢硫吡喃并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸乙酯 26d

表 B 本公开的典型中间体化合物包括但不限于：

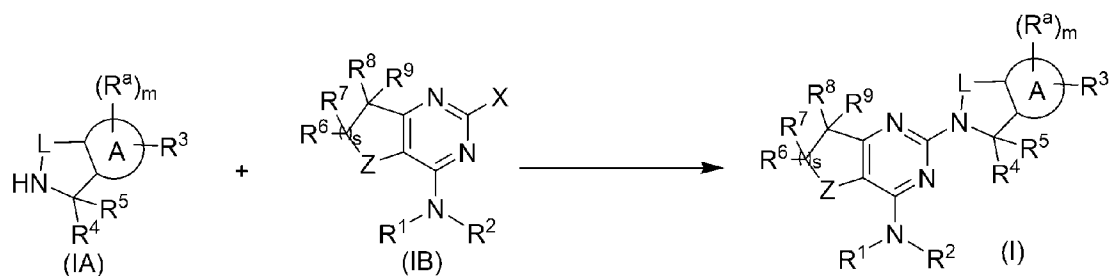
实施例编号	化合物结构与命名
1i	 <p>1i</p>
	2-(4-氯苯基)-5-甲基-4,5,6,7-四氢噁唑并[4,5-c]吡啶 1i
2e	 <p>2e</p>
	2-(4-氟苯基)-5-甲基-4,5,6,7-四氢噁唑并[4,5-c]吡啶 2e
3e	 <p>3e</p>
	2-(4-氰基苯基)-5-甲基-4,5,6,7-四氢噁唑并[4,5-c]吡啶 3e

3f	 <p style="text-align: center;">3f</p>
	2-(4-氰基苯基)-4,5,6,7-四氢噁唑[4,5-c]吡啶 3f
	
4f	 <p style="text-align: center;">4f</p>
	2-(3-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-5-甲基-4,5,6,7-四氢噁唑[4,5-c]吡啶 4f
4g	 <p style="text-align: center;">4g</p>
	2-(3-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-4,5,6,7-四氢噁唑[4,5-c]吡啶 4g
	
5e	 <p style="text-align: center;">5e</p>
	2-环己基-5-甲基-4,5,6,7-四氢噁唑并[4,5-c]吡啶 5e
	
6e	 <p style="text-align: center;">6e</p>
	2-(4-氯苯基)-5-甲基-4,5,6,7-四氢噁唑并[4,5-c]吡啶 6e
	
7e	 <p style="text-align: center;">7e</p>
	2-(4-氯苯基)-5,6-二氢-4H-吡咯并[3,4-d]噁唑盐酸盐 7e

8b	 <p style="text-align: center;">8b</p> <p style="text-align: center;">2-(4-((2-氯-6,7-二氢噻吩并[3,2-<i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)苯基)乙酸乙酯</p> <p style="text-align: center;">8b</p>
8c	 <p style="text-align: center;">8c</p> <p style="text-align: center;">(<i>R</i>)-2-(4-((2-氯-5-氧化-6,7-二氢噻吩并[3,2-<i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)苯基)乙酸乙酯 8c</p>
9c	 <p style="text-align: center;">9c</p> <p style="text-align: center;">6-(5-氯嘧啶-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1<i>H</i>)-羧酸叔丁酯 9c</p>
9d	 <p style="text-align: center;">9d</p> <p style="text-align: center;">6-(5-氯嘧啶-2-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐 9d</p>
	
10a	 <p style="text-align: center;">10a</p> <p style="text-align: center;">6-(4-氟哌啶-1-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1<i>H</i>)-羧酸叔丁酯 10a</p>
10b	 <p style="text-align: center;">10b</p> <p style="text-align: center;">6-(4-氟哌啶-1-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐 10b</p>

	
13d	 13d
	2-(4-氟苯基)-4,5,6,7-四氢噻唑并[5,4- <i>c</i>]吡啶盐酸盐 13d
14b	 14b
	2-(吡啶-2-基)-6,7-二氢噻唑并[5,4- <i>c</i>]吡啶-5(4 <i>H</i>)-羧酸叔丁酯 14b
14c	 14c
	2-(吡啶-2-基)-4,5,6,7-四氢噻唑[5,4- <i>c</i>]吡啶盐酸盐 14c
21f	 21f
	2-(4-氯苯基)-4,5,6,7-四氢噻唑[5,4- <i>c</i>]吡啶
22e	 22e
	6-(噻啶-2-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉

本公开的另一方面涉及一种制备通式(I)所示的化合物或其可药用的盐的方法，该方法包括以下步骤：



5

通式(IA)所示的化合物或其盐与通式(IB)所示的化合物或其盐发生亲核取代反应，得到通式(I)所示的化合物或其可药用的盐；

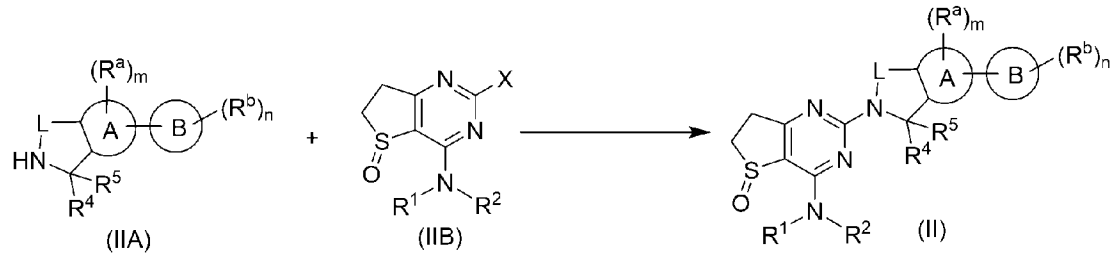
其中：

X 为卤素，优选为 Cl；

环 A、L、Z、R^a、R¹ 至 R⁹、m 和 s 如通式(I)中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备通式(II)所示的化合物或其可药用的盐的方法，

5 该方法包括以下步骤：



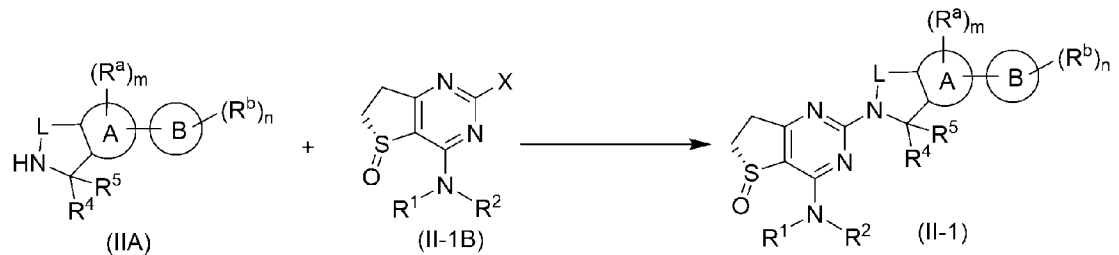
通式(IIA)所示的化合物或其盐与通式(IIB)所示的化合物或其盐发生亲核取代反应，得到通式(II)所示的化合物或其可药用的盐；

10 其中：

X 为卤素，优选为 Cl；

环 A、环 B、L、R^a、R^b、R¹、R²、R⁴、R⁵、m 和 n 如通式(II)中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备通式(II-1)所示的化合物或其盐的方法，该方法包括以下步骤：



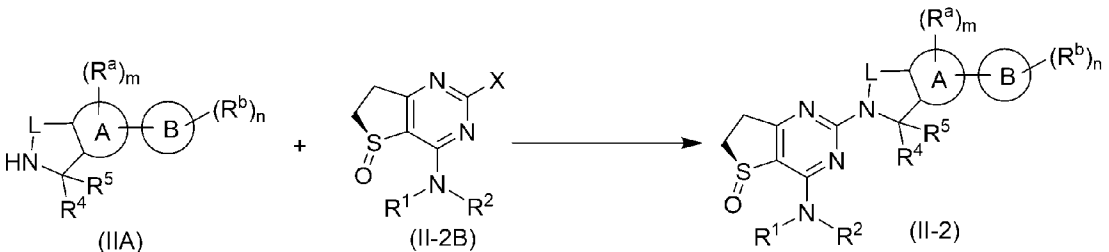
15

通式(IIA)所示的化合物或其盐与通式(II-1B)所示的化合物或其盐发生亲核取代反应，得到通式(II-1)所示的化合物或其可药用的盐；

X 为卤素，优选为 Cl；

20 环 A、环 B、L、R^a、R^b、R¹、R²、R⁴、R⁵、m 和 n 如通式(II-1)中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备通式(II-2)所示的化合物或其可药用的盐的方法，该方法包括以下步骤：



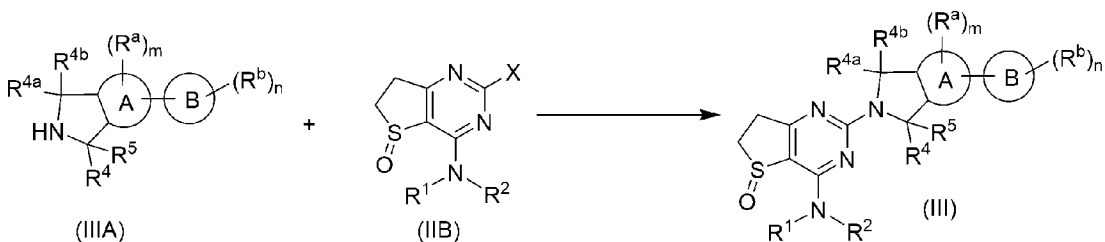
25 通式(IIA)所示的化合物或其盐与通式(II-2B)所示的化合物或其盐发生亲核取

代反应，得到通式(II-2)所示的化合物或其可药用的盐；

X 为卤素，优选为 Cl；

环 A、环 B、L、R^a、R^b、R¹、R²、R⁴、R⁵、m 和 n 如通式(II-2)中所定义。

5 本公开的另一方面涉及一种制备通式(III)所示的化合物或其可药用的盐的方法，该方法包括以下步骤：

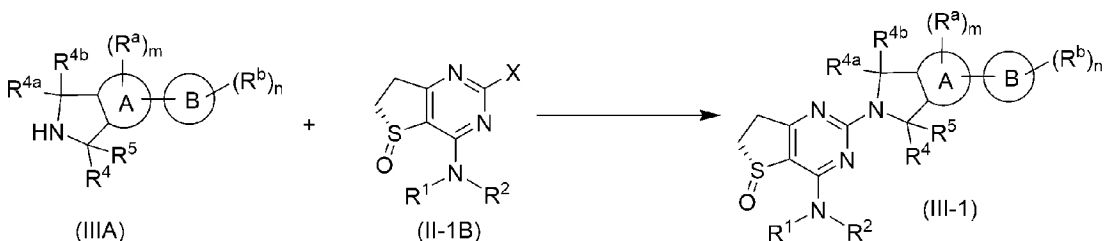


通式(IIIA)所示的化合物或其盐与通式(IIB)所示的化合物或其盐发生亲核取代反应，得到通式(III)所示的化合物或其可药用的盐；

10 X 为卤素，优选为 Cl；

环 A、环 B、R^a、R^b、R¹、R²、R⁴、R⁵、R^{4a}、R^{4b}、m 和 n 如通式(III)中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备通式(III-1)所示的化合物或其可药用的盐的方法，该方法包括以下步骤：



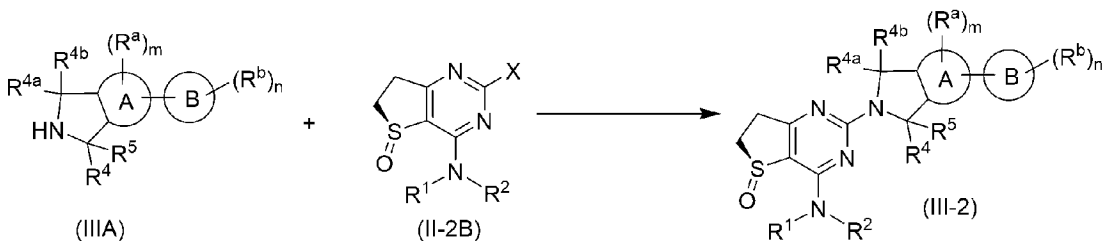
15

通式(IIIA)所示的化合物或其盐与通式(II-1B)所示的化合物或其盐发生亲核取代反应，得到通式(III-1)所示的化合物或其可药用的盐；

X 为卤素，优选为 Cl；

20 环 A、环 B、R^a、R^b、R¹、R²、R⁴、R⁵、R^{4a}、R^{4b}、m 和 n 如通式(III-1)中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备通式(III-2)所示的化合物或其可药用的盐的方法，该方法包括以下步骤：



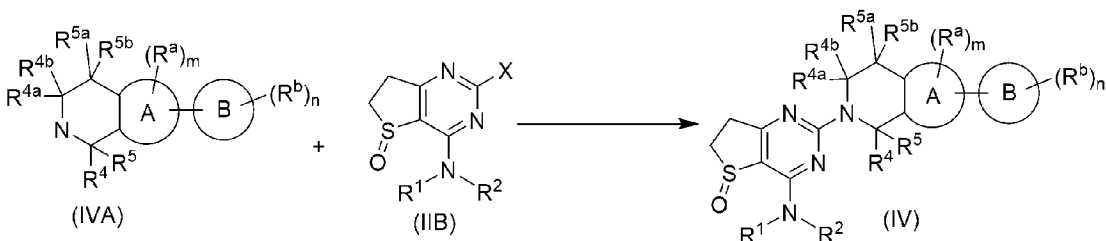
25

通式(IIIA)所示的化合物或其盐与通式(II-2B)所示的化合物或其盐发生亲核取代反应, 得到通式(III-2)所示的化合物或其可药用的盐;

X 为卤素, 优选为 Cl;

5 环 A、环 B、R^a、R^b、R¹、R²、R⁴、R⁵、R^{4a}、R^{4b}、m 和 n 如通式(III-2)中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐的方法, 该方法包括以下步骤:

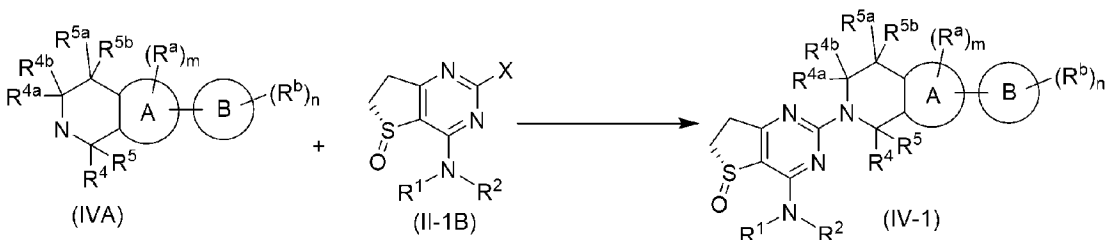


10 通式(IVA)所示的化合物或其盐与通式(IIB)所示的化合物或其盐发生亲核取代反应, 得到通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐;

X 为卤素, 优选为 Cl;

环 A、环 B、R^a、R^b、R¹、R²、R⁴、R⁵、R^{4a}、R^{4b}、R^{5a}、R^{5b}、m 和 n 如通式(IV)中所定义。

15 本公开的另一方面涉及一种制备通式(IV-1)所示的化合物或其可药用的盐的方法, 该方法包括以下步骤:

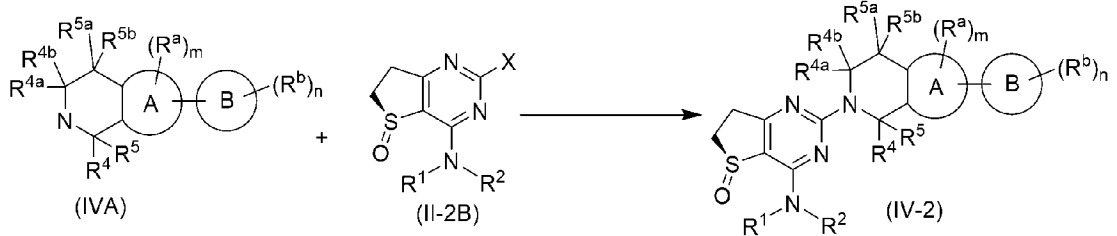


20 通式(IVA)所示的化合物或其盐与通式(II-1B)所示的化合物或其盐发生亲核取代反应, 得到通式(IV-1)所示的化合物或其可药用的盐;

X 为卤素, 优选为 Cl;

环 A、环 B、R^a、R^b、R¹、R²、R⁴、R⁵、R^{4a}、R^{4b}、R^{5a}、R^{5b}、m 和 n 如通式(IV-1)中所定义。

25 本公开的另一方面涉及一种制备通式(IV-2)所示的化合物或其可药用的盐的方法, 该方法包括以下步骤:



通式(IVA)所示的化合物或其盐与通式(II-2B)所示的化合物或其盐发生亲核取代反应，得到通式(IV-2)所示的化合物或其可药用的盐；

5 X 为卤素，优选为 Cl；

环 A、环 B、R^a、R^b、R¹、R²、R⁴、R⁵、R^{4a}、R^{4b}、R^{5a}、R^{5b}、m 和 n 如通式(IV-2)中所定义。

本公开的另一方面涉及一种药物组合物，所述药物组合物含有治疗有效量的本公开通式(I)、通式(II)、通式(II-1)、通式(II-2)、通式(III)、通式(III-1)、通式(III-2)、
10 通式(IV)、通式(IV-1)、通式(IV-2)或表 A 所示的化合物或其可药用的盐，以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

本公开进一步涉及通式(I)、通式(II)、通式(II-1)、通式(II-2)、通式(III)、通式(III-1)、通式(III-2)、通式(IV)、通式(IV-1)、通式(IV-2)或表 A 所示的化合物或其可药用的盐，或包含其的药物组合物在制备用于抑制 PDEs 酶的药物中的用途，优选在制备
15 用于抑制 PDE4 酶的药物中的用途，更优选在制备用于抑制 PDE4B 酶的药物中的用途。

本公开进一步涉及通式(I)、通式(II)、通式(II-1)、通式(II-2)、通式(III)、通式(III-1)、通式(III-2)、通式(IV)、通式(IV-1)、通式(IV-2)或表 A 所示的化合物或其可药用的盐，或包含其的药物组合物在制备用于治疗 and/或预防 PDEs 酶介导的疾病或病症
20 的药物中的用途，优选在制备用于治疗 and/或预防 PDE4 酶介导的疾病或病症的药物中的用途，更优选在制备用于治疗 and/或预防 PDE4B 酶介导的疾病或病症的药物中的用途。

本公开进一步涉及通式(I)、通式(II)、通式(II-1)、通式(II-2)、通式(III)、通式(III-1)、通式(III-2)、通式(IV)、通式(IV-1)、通式(IV-2)或表 A 所示的化合物或其可药用的盐，或包含其的药物组合物在制备用于治疗 and/或预防 PDEs 酶介导的疾病或病症
25 的药物中的用途，优选在制备用于治疗 and/或预防 PDE4 酶介导的疾病或病症的药物中的用途，更优选在制备用于治疗 and/或预防 PDE4B 酶介导的疾病或病症的药物中的用途，其中所述的疾病或病症选自呼吸系统疾病、肺部疾病、胃肠道疾病、炎症疾病、癌症和外周或中枢神经系统疾病。

30 本公开进一步涉及一种抑制 PDEs 酶的方法，其包括给予所需患者治疗有效量的通式(I)、通式(II)、通式(II-1)、通式(II-2)、通式(III)、通式(III-1)、通式(III-2)、通式(IV)、通式(IV-1)、通式(IV-2)或表 A 所示的化合物或其可药用的盐、或包括其

的药物组合物；优选地，本公开进一步涉及一种抑制 PDE4 酶的方法，其包括给予所需患者治疗有效量的通式(I)、通式(II)、通式(II-1)、通式(II-2)、通式(III)、通式(III-1)、通式(III-2)、通式(IV)、通式(IV-1)、通式(IV-2)或表 A 所示的化合物或其可药用的盐、或包括其的药物组合物；更优选地，本公开进一步涉及一种抑制 PDE4B 酶的方法，其包括给予所需患者治疗有效量的通式(I)、通式(II)、通式(II-1)、通式(II-2)、通式(III)、通式(III-1)、通式(III-2)、通式(IV)、通式(IV-1)、通式(IV-2)或表 A 所示的化合物或其可药用的盐、或包括其的药物组合物。

本公开进一步涉及一种治疗和/或预防 PDEs 酶介导的疾病或病症的方法，其包括给予所需患者治疗有效量的通式(I)、通式(II)、通式(II-1)、通式(II-2)、通式(III)、通式(III-1)、通式(III-2)、通式(IV)、通式(IV-1)、通式(IV-2)或表 A 所示的化合物或其可药用的盐、或包括其的药物组合物；优选地，本公开进一步涉及一种治疗和/或预防 PDE4 酶介导的疾病或病症的方法，其包括给予所需患者治疗有效量的通式(I)、通式(II)、通式(II-1)、通式(II-2)、通式(III)、通式(III-1)、通式(III-2)、通式(IV)、通式(IV-1)、通式(IV-2)或表 A 所示的化合物或其可药用的盐、或包括其的药物组合物；更优选地，本公开进一步涉及一种治疗和/或预防 PDE4B 酶介导的疾病或病症的方法，其包括给予所需患者治疗有效量的通式(I)、通式(II)、通式(II-1)、通式(II-2)、通式(III)、通式(III-1)、通式(III-2)、通式(IV)、通式(IV-1)、通式(IV-2)或表 A 所示的化合物或其可药用的盐、或包括其的药物组合物。

本公开所述的涉及一种治疗和/或预防 PDEs 酶介导的疾病或病症的方法，优选涉及一种治疗和/或预防 PDE4 酶介导的疾病或病症的方法，更优选涉及一种治疗和/或预防 PDE4B 酶介导的疾病或病症的方法，其包括给予所需患者治疗有效量的通式(I)、通式(II)、通式(II-1)、通式(II-2)、通式(III)、通式(III-1)、通式(III-2)、通式(IV)、通式(IV-1)、通式(IV-2)或表 A 所示的化合物或其可药用的盐、或包括其的药物组合物，其中所述的疾病或病症选自呼吸系统疾病、肺部疾病、胃肠道疾病、炎症疾病、癌症和外周或中枢神经系统疾病。

本公开进一步涉及一种通式(I)、通式(II)、通式(II-1)、通式(II-2)、通式(III)、通式(III-1)、通式(III-2)、通式(IV)、通式(IV-1)、通式(IV-2)或表 A 所示的化合物或其可药用的盐、或包括其的药物组合物，其用作药物。

本公开进一步涉及一种通式(I)、通式(II)、通式(II-1)、通式(II-2)、通式(III)、通式(III-1)、通式(III-2)、通式(IV)、通式(IV-1)、通式(IV-2)或表 A 所示的化合物或其可药用的盐、或包括其的药物组合物，其用作 PDEs 酶抑制剂；优选地，其用作 PDE4 酶抑制剂；更优选地，其用作 PDE4B 酶抑制剂。

本公开进一步涉及一种通式(I)、通式(II)、通式(II-1)、通式(II-2)、通式(III)、通式(III-1)、通式(III-2)、通式(IV)、通式(IV-1)、通式(IV-2)或表 A 所示的化合物或其可药用的盐、或包括其的药物组合物，其用作治疗和/或预防 PDEs 酶介导的疾病或病症；优选地，其用作治疗和/或预防 PDE4 酶介导的疾病或病症；更优选地，

其用作治疗和/或预防 PDE4B 酶介导的疾病或病症。

本公开进一步涉及一种通式(I)、通式(II)、通式(II-1)、通式(II-2)、通式(III)、通式(III-1)、通式(III-2)、通式(IV)、通式(IV-1)、通式(IV-2)或表 A 所示的化合物或其可药用的盐、或包括其的药物组合物，其用作治疗和/或预防 PDEs 酶介导的疾病或病症，优选用作治疗和/或预防 PDE4 酶介导的疾病或病症，更优选用作治疗和/或预防 PDE4B 酶介导的疾病或病症；其中所述的疾病或病症选自呼吸系统疾病、肺部疾病、胃肠道疾病、炎性疾病、癌症和外周或中枢神经系统疾病。

优选地，本公开所述的呼吸系统和肺部疾病选自伴随有粘液产生增多的呼吸系统和肺部疾病、阻塞性肺部疾病和气道疾病，优选选自 COPD（慢性阻塞性肺疾病）、哮喘、间质性肺病、肺纤维化、特发性肺纤维化（IPF）、 $\alpha 1$ 抗胰蛋白酶缺乏症、慢性鼻窦炎、慢性支气管炎和肺动脉高血压。

优选地，本公开所述的胃肠道疾病选自节段性肠炎、溃疡性结肠炎和克罗恩病。

优选地，本公开所述的炎性疾病选自增生性和炎性皮肤疾病、关节炎性疾病和眼睛炎性疾病；其中所述的炎性皮肤疾病优选选自特应性皮炎、脂溢性皮炎、接触性皮炎、表皮炎症、脱发、斑秃、酒渣鼻、SAPHO 综合征、皮肤萎缩、皮肤光老化、寻常性痤疮、化脓性汗腺炎、荨麻疹、瘙痒、湿疹手部皮炎和银屑病；所述的关节炎性疾病优选选自类风湿性关节炎、银屑病关节炎和脊椎关节炎；所述的眼睛炎性疾病优选为青光眼或干眼综合征；其中所述的接触性皮炎包括刺激性接触性皮炎和变应性接触性皮炎；所述的银屑病包括寻常型银屑病和反转型银屑病；所述的 SAPHO 综合征包括滑膜炎、痤疮、脓疱病、骨肥厚和骨炎。

优选地，本公开所述的外周或中枢神经系统疾病选自阿尔茨海默病、年龄相关性记忆障碍(AAMI)、年龄相关性认知下降、血管性痴呆、谵妄、帕金森氏病、亨廷顿氏病、皮克氏病、智力迟钝、脑血管疾病、抑郁症、精神分裂症、中风、神经机能性病症、注意力缺失症、硬膜下血肿、正常压力性脑积水、脑肿瘤、卒中、睡眠不足所致的认知损害、智力及发育性残疾和多发性硬化症。

优选地，本公开所述的癌症选自白血病、淋巴瘤、巨球蛋白血症、重链病、肉瘤、癌瘤、胰腺癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、鳞癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳头状癌、囊腺癌、髓样癌、支气管癌、肝癌、胆管癌、绒毛膜癌、精原细胞瘤、胚胎癌、威尔姆氏肿瘤、宫颈癌、子宫内膜癌、睾丸癌、肺癌、膀胱癌、神经胶质瘤、髓母细胞瘤、颅咽管瘤、室管膜瘤、松果体瘤、血管母细胞瘤、听神经瘤、神经鞘瘤、神经纤维瘤、视网膜母细胞瘤、黑色素瘤、皮肤癌、肾癌、鼻咽癌、胃癌、食道癌、头颈癌、结直肠癌、小肠癌、胆囊癌、儿科肿瘤、尿路上皮癌、输尿管肿瘤、甲状腺癌、骨瘤、成神经细胞瘤、脑瘤和骨髓瘤。

在某些实施方式中，本公开所述的药物组合物的单位剂量为 0.001mg-1000mg。

在某些实施方式中，基于组合物的总重量，所述的药物组合物含有

0.01%-99.99%的本公开通式(I)、通式(II)、通式(II-1)、通式(II-2)、通式(III)、通式(III-1)、通式(III-2)、通式(IV)、通式(IV-1)、通式(IV-2)或表A所示的化合物或其药学上可接受的盐、或包括其的药物组合物。在某些实施方式中, 所述的药物组合物含有0.1%-99.9%的本公开通式(I)、通式(II)、通式(II-1)、通式(II-2)、通式(III)、通式(III-1)、通式(III-2)、通式(IV)、通式(IV-1)、通式(IV-2)或表A所示的化合物或其药学上可接受的盐、或包括其的药物组合物。在某些实施方式中, 所述的药物组合物含有0.5%-99.5%的本公开通式(I)、通式(II)、通式(II-1)、通式(II-2)、通式(III)、通式(III-1)、通式(III-2)、通式(IV)、通式(IV-1)、通式(IV-2)或表A所示的化合物或其药学上可接受的盐、或包括其的药物组合物。在某些实施方式中, 所述的药物组合物含有1%-99%的本公开通式(I)、通式(II)、通式(II-1)、通式(II-2)、通式(III)、通式(III-1)、通式(III-2)、通式(IV)、通式(IV-1)、通式(IV-2)或表A所示的化合物或其药学上可接受的盐、或包括其的药物组合物。在某些实施方式中, 所述的药物组合物含有2%-98%的本公开通式(I)、通式(II)、通式(II-1)、通式(II-2)、通式(III)、通式(III-1)、通式(III-2)、通式(IV)、通式(IV-1)、通式(IV-2)或表A所示的化合物或其药学上可接受的盐、或包括其的药物组合物。

在某些实施方式中, 基于组合物的总重量, 本公开所述的药物组合物含有0.01%-99.99%的药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。在某些实施方式中, 本公开所述的药物组合物含有0.1%-99.9%的药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。在某些实施方式中, 本公开所述的药物组合物含有0.5%-99.5%的药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。在某些实施方式中, 本公开所述的药物组合物含有1%-99%的药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。在某些实施方式中, 本公开所述的药物组合物含有2%-98%的药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

本公开所涉及的通式(I)、通式(II)、通式(II-1)、通式(II-2)、通式(III)、通式(III-1)、通式(III-2)、通式(IV)、通式(IV-1)、通式(IV-2)或表A所示的化合物或其药学上可接受的盐、或包括其的药物组合物等, 可以经任一给药途径给予到生物体内。给药途径可以是口服给药、静脉注射、肌肉注射、皮下注射、直肠给药、阴道给药、舌下含化、鼻腔吸入、口腔吸入、滴眼、也可局部或全身经皮给药。

本公开所涉及的通式(I)、通式(II)、通式(II-1)、通式(II-2)、通式(III)、通式(III-1)、通式(III-2)、通式(IV)、通式(IV-1)、通式(IV-2)或表A所示的化合物或其药学上可接受的盐等、或包括其的药物组合物, 可以配制成单一剂量, 其中含有本公开的活性化合物以及载体、赋形剂等, 给药剂型可以是片剂、胶囊剂、注射剂、颗粒剂、粉剂、栓剂、丸剂、乳膏剂、糊剂、凝胶剂、散剂、口服溶液、吸入剂、混悬剂、干悬剂、贴剂和洗剂等。这些剂型中可以含有药物制剂常用的成分, 例如稀释剂、吸收剂、润湿剂、粘合剂、崩解剂、着色剂、pH调节剂、抗氧剂、抑菌剂等渗透调节剂和抗粘剂等。

上述各类剂型的合适配方可从公开途径获得, 例如Remington: The Science and

Practice of Pharmacy, 第21版; Lippincott Williams & Wilkins于2006年出版和Rowe, Raymond C. Handbook of Pharmaceutical Excipients, Chicago, Pharmaceutical Press于2005年出版, 因此本领域的技术人员可以容易的制备。

如本领域技术人员所熟知的, 药物的给药剂量依赖于多种因素, 包括但并非限定于以下因素: 所用具体化合物的活性、患者的年龄、患者的体重、患者的健康状况、患者的行为、患者的饮食、给药时间、给药方式、排泄的速率、药物的组合、疾病的严重性等; 另外, 最佳的治疗方式如治疗的模式、化合物的日用量或可药用的盐的种类可以根据传统的治疗方案来验证。

10 术语说明

除非有相反陈述, 在说明书和权利要求书中使用的术语具有下述含义。

术语“烷基”指饱和的直链或带有支链的脂肪族烃基, 其具有1至20个(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20个)碳原子(即C₁₋₂₀烷基)。所述烷基优选具有1至12个碳原子的烷基(即C₁₋₁₂烷基), 更优选具有1至6个碳原子的烷基(即C₁₋₆烷基)。非限制性的实例包括: 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、2,2-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、正辛基、2,3-二甲基己基、2,4-二甲基己基、2,5-二甲基己基、2,2-二甲基己基、3,3-二甲基己基、4,4-二甲基己基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基、正壬基、2-甲基-2-乙基己基、2-甲基-3-乙基己基、2,2-二乙基戊基、正癸基、3,3-二乙基己基、2,2-二乙基己基, 及其各种支链异构体等。烷基可以是取代的或非取代的, 当被取代时, 其可以在任何可使用的连接点被取代, 取代基优选选自D原子、卤素、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个。

30 术语“亚烷基”指二价烷基, 其中烷基如上所定义, 其具有1至20个(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20个)碳原子(即C₁₋₂₀亚烷基)。所述亚烷基优选具有1至12个碳原子的亚烷基(即C₁₋₁₂亚烷基), 更优选具有1至6个碳原子的亚烷基(即C₁₋₆亚烷基)。非限制性的实例包括: -CH₂-、-CH(CH₃)-、-C(CH₃)₂-、-CH₂CH₂-、-CH(CH₂CH₃)-、-CH₂CH(CH₃)-、-CH₂C(CH₃)₂-、-CH₂CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂CH₂-等。亚烷基可以是取代的或非取代的, 当被取代时, 其可以在任何可使用的连接点被取代, 取代基优选选自D原

子、卤素、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个。

术语“烯基”指分子中含有至少一个碳碳双键的烷基，其中烷基的定义如上所述，其具有 2 至 12 个（例如 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12 个）碳原子（即 C₂₋₁₂ 烯基）。所述烯基优选具有 2 至 6 个碳原子的烯基（即 C₂₋₆ 烯基）。非限制性的实例包括：乙烯基、丙烯基、异丙烯基、丁烯基等。烯基可以是取代的或非取代的，当被取代时，其可以在任何可使用的连接点被取代，取代基优选选自 D 原子、烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个。

术语“炔基”指分子中含有至少一个碳碳三键的烷基，其中烷基的定义如上所述，其具有 2 至 12 个（例如 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12 个）碳原子（即 C₂₋₁₂ 炔基）。所述炔基优选具有 2 至 6 个碳原子的炔基（即 C₂₋₆ 炔基）。非限制性的实例包括：乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基等。炔基可以是取代的或非取代的，当被取代时，其可以在任何可使用的连接点被取代，取代基优选选自 D 原子、烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个。

术语“烷氧基”指-O-(烷基)，其中烷基的定义如上所述。非限制性的实例包括：甲氧基、乙氧基、丙氧基和丁氧基等。烷氧基可以是取代的或非取代的，当被取代时，其可以在任何可使用的连接点被取代，取代基优选选自 D 原子、卤素、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个。

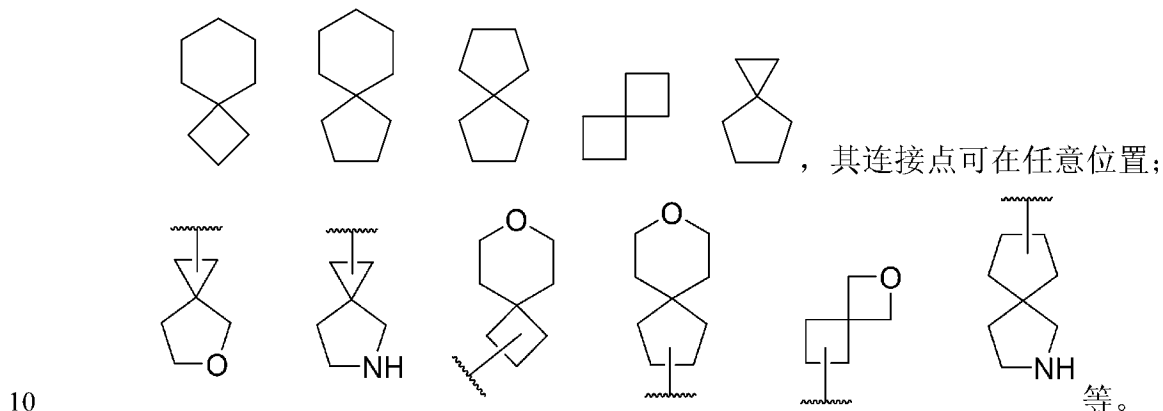
术语“环烷基”指饱和或部分不饱和的单环全碳环（即单环环烷基）或多环系统（即多环环烷基），其具有 3 至 20 个（例如 3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 个）环原子（即 3 至 20 元环烷基）。所述环烷基优选具有 3 至 12 个环原子的环烷基（即 3 至 12 元环烷基），更优选具有 3 至 8 个环原子的环烷基（即 3 至 8 元环烷基）或优选具有 3 至 6 个环原子的环烷基（即 3 至 6 元环烷基）。

所述的单环环烷基，非限制性的实例包括：环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环庚三烯基和环辛基等。

所述的多环环烷基包括：螺环烷基、稠环烷基和桥环烷基。

术语“螺环烷基”指环之间共用一个碳原子（称螺原子）的多环系统，其环内可以含有一个或多个双键，或其环内可以含有一个或多个选自氮、氧和硫的杂原子（所述的氮可任选被氧化，即形成氮氧化物；所述的硫可任选被氧化，即形成亚砷或砷，但不包括-O-O-、-O-S-或-S-S-），条件是至少含有一个全碳环且连接

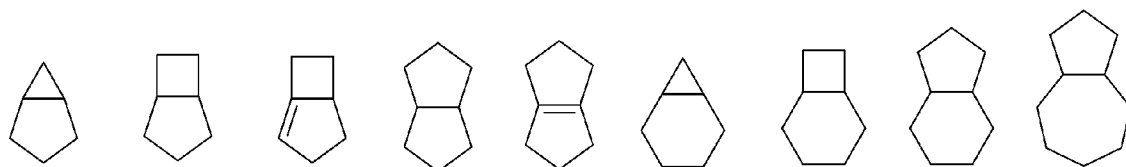
点在该全碳环上，其具有 5 至 20 个（例如 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 个）环原子（即 5 至 20 元螺环烷基）。所述螺环烷基优选具有 6 至 14 个环原子的螺环烷基（即 6 至 14 元螺环烷基），更优选具有 7 至 10 个环原子的螺环烷基（即 7 至 10 元螺环烷基）。所述螺环烷基包括单螺环烷基和多螺环烷基（如双螺环烷基等），优选单螺环烷基或双螺环烷基，更优选 3 元/4 元、3 元/5 元、3 元/6 元、4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/3 元、5 元/4 元、5 元/5 元、5 元/6 元、5 元/7 元、6 元/3 元、6 元/4 元、6 元/5 元、6 元/6 元、6 元/7 元、7 元/5 元或 7 元/6 元单螺环烷基。非限制性的实例包括：



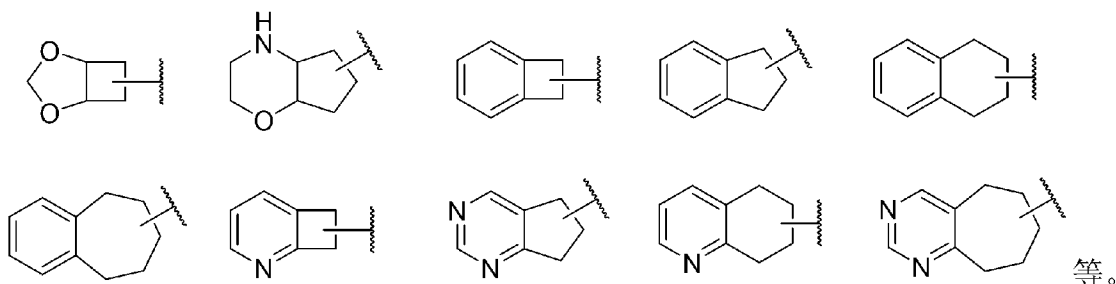
术语“稠环烷基”指环之间共享毗邻的两个碳原子的多环系统，其为单环环烷基与一个或多个单环环烷基稠合，或者单环环烷基与杂环基、芳基或杂芳基中的一个或多个稠合，其中连接点在单环环烷基上，其环内可以含有一个或多个双键，且具有 5 至 20 个（例如 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 个）环原子（即 5 至 20 元稠环烷基）。所述稠环烷基优选具有 6 至 14 个环原子的稠环烷基（即 6 至 14 元稠环烷基），更优选具有 7 至 10 个环原子的稠环烷基（即 7 至 10 元稠环烷基）。所述稠环烷基包括双环稠环烷基和多环稠环烷基（如三环稠环烷基、四环稠环烷基等），优选双环稠环烷基或三环稠环烷基，更优选 3 元/4 元、3 元/5 元、3 元/6 元、4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/3 元、5 元/4 元、5 元/5 元、5 元/6 元、5 元/7 元、6 元/3 元、6 元/4 元、6 元/5 元、6 元/6 元、6 元/7 元、7 元/5 元或 7 元/6 元双环稠环烷基。非限制性的实例包括：

15

20

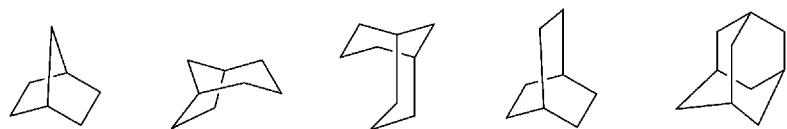


其连接点可在任意位置；



等。

术语“桥环烷基”指环之间共用两个不直接连接的碳原子的全碳多环系统，其环内可以含有一个或多个双键，且具有 5 至 20 个（例如 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 个）碳原子（即 5 至 20 元桥环烷基）。所述桥环烷基优选具有 6 至 14 个碳原子的桥环烷基（即 6 至 14 元桥环烷基），更优选具有 7 至 10 个碳原子的桥环烷基（即 7 至 10 元桥环烷基）。所述桥环烷基包括双环桥环烷基和多环桥环烷基（如三环桥环烷基、四环桥环烷基等），优选双环桥环烷基或三环桥环烷基。非限制性的实例包括：



，其连接点可在任意位置。

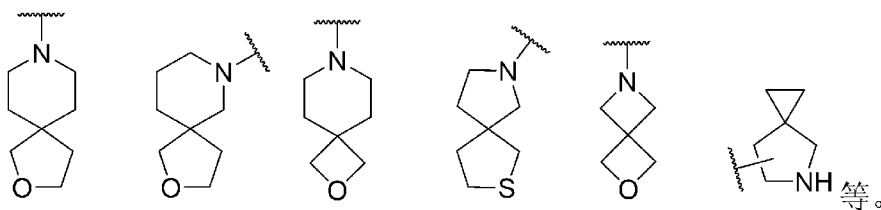
环烷基可以是取代的或非取代的，当被取代时，其可以在任何可使用的连接点被取代，取代基优选选自 D 原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氧代基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个。

术语“杂环基”指饱和或部分不饱和的单环杂环（即单环杂环基）或多环杂环系统（即多环杂环基），其环内至少含有一个（例如 1、2、3 或 4 个）选自氮、氧和硫的杂原子（所述的氮可任选被氧化，即形成氮氧化物；所述的硫可任选被氧化，即形成亚砷或砷，但不包括-O-O-、-O-S-或-S-S-），且具有 3 至 20 个（例如 3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 个）环原子（即 3 至 20 元杂环基）。所述杂环基优选具有 3 至 12 个环原子的杂环基（即 3 至 12 元杂环基）；进一步优选具有 3 至 8 个环原子的杂环基（即 3 至 8 元杂环基）；更优选具有 3 至 6 个环原子的杂环基（即 3 至 6 元杂环基）或优选具有 5 或 6 个环原子的杂环基（即 5 或 6 元杂环基）。

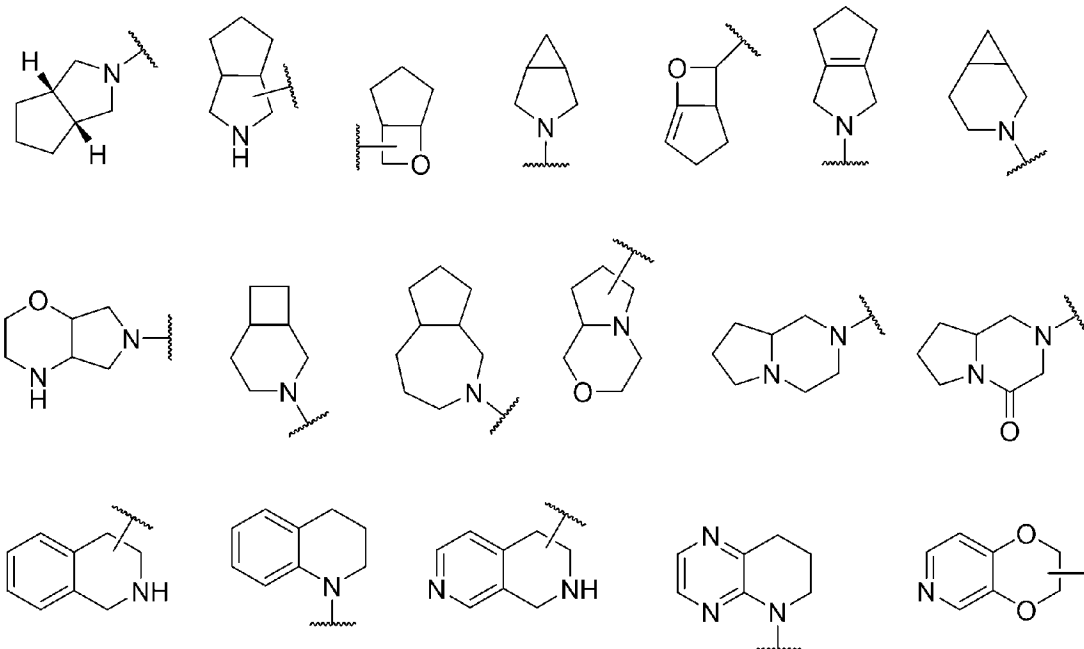
所述的单环杂环基，非限制性的实例包括：吡咯烷基、四氢吡喃基、1,2,3,6-四氢吡啶基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基和高哌嗪基等。

所述的多环杂环基包括螺杂环基、稠杂环基和桥杂环基。

术语“螺杂环基”指环之间共用一个原子（称螺原子）的多环杂环系统，其环内可以含有一个或多个双键，且其环内至少含有一个（例如 1、2、3 或 4 个）选自氮、氧和硫的杂原子（所述的氮可任选被氧化，即形成氮氧化物；所述的硫可任选被氧代，即形成亚砷或砷，但不包括-O-O-、-O-S-或-S-S-），条件是至少含有一个单环杂环基且连接点在该单环杂环基上，其具有 5 至 20 个（例如 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 个）环原子（即 5 至 20 元螺杂环基）。所述螺杂环基优选具有 6 至 14 个环原子的螺杂环基（即 6 至 14 元螺杂环基），更优选具有 7 至 10 个环原子的螺杂环基（即 7 至 10 元螺杂环基）。所述螺杂环基包括单螺杂环基和多螺杂环基（如双螺杂环基等），优选单螺杂环基或双螺杂环基，更优选 3 元/4 元、3 元/5 元、3 元/6 元、4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/3 元、5 元/4 元、5 元/5 元、5 元/6 元、5 元/7 元、6 元/3 元、6 元/4 元、6 元/5 元、6 元/6 元、6 元/7 元、7 元/5 元或 7 元/6 元单螺杂环基。非限制性的实例包括：

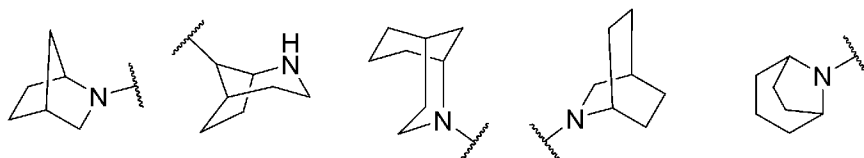


术语“稠杂环基”指环之间共享毗邻的两个原子的多环杂环系统，其环内可以含有一个或多个双键，且其环内至少含有一个（例如 1、2、3 或 4 个）选自氮、氧和硫的杂原子（所述的氮可任选被氧化，即形成氮氧化物；所述的硫可任选被氧代，即形成亚砷或砷，但不包括-O-O-、-O-S-或-S-S-），其为单环杂环基与一个或多个单环杂环基稠合，或者单环杂环基与环烷基、芳基或杂芳基中的一个或多个稠合，其中连接点在单环杂环基上，且具有 5 至 20 个（例如 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 个）环原子（即 5 至 20 元稠杂环基）。所述稠杂环基优选具有 6 至 14 个环原子的稠杂环基（即 6 至 14 元稠杂环基），更优选具有 7 至 10 个环原子的稠杂环基（即 7 至 10 元稠杂环基）。所述稠杂环基包括双环和多环稠杂环基（如三环稠杂环基、四环稠杂环基等），优选双环稠杂环基或三环稠杂环基，更优选 3 元/4 元、3 元/5 元、3 元/6 元、4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/3 元、5 元/4 元、5 元/5 元、5 元/6 元、5 元/7 元、6 元/3 元、6 元/4 元、6 元/5 元、6 元/6 元、6 元/7 元、7 元/5 元或 7 元/6 元双环稠杂环基。非限制性的实例包括：



等。

术语“桥杂环基”指环之间共用两个不直接连接的原子的多环杂环系统，其环内可以含有一个或多个双键，并且其环内至少含有一个（例如 1、2、3 或 4 个）选自氮、氧和硫的杂原子（所述的氮可任选被氧化，即形成氮氧化物；所述的硫可任选被氧代，即形成亚砷或砷，但不包括-O-O-、-O-S-或-S-S-），其具有 5 至 20 个（例如 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 个）环原子（即 5 至 20 元桥杂环基）。所述桥杂环基优选具有 6 至 14 个环原子的桥杂环基（即 6 至 14 元桥杂环基），更优选具有 7 至 10 个环原子的桥杂环基（即 7 至 10 元桥杂环基）。根据组成环的数目可以分为双环桥杂环基和多环桥杂环基（如三环桥杂环基、四环桥杂环基等），优选双环桥杂环基或三环桥杂环基。非限制性的实例包括：

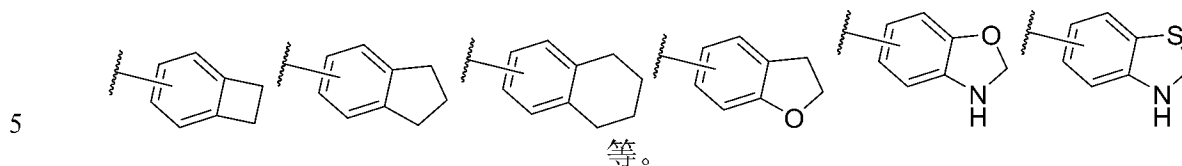


等。

杂环基可以是取代的或非取代的，当被取代时，其可以在任何可使用的连接点被取代，取代基优选选自 D 原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氧代基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个。

术语“芳基”指具有共轭的 π 电子体系的单环全碳芳环（即单环芳基）或多环芳环系统（即多环芳基），其具有 6 至 14 个（例如 6、7、8、9、10、11、12、13 或 14 个）环原子（即 6 至 14 元芳基）。所述芳基优选具有 6 至 10 个环原子的芳基（即 6 至 10 元芳基），更优选为 8 至 10 个环原子的芳基（即 8 至 10 元多环芳基）。所述的单环芳基，例如苯基。所述的多环芳基，非限制性的实例包括：萘基、

蒽基、菲基等。所述多环芳基还包括苯基与杂环基或环烷基中的一个或多个稠合，或萘基与杂环基或环烷基中的一个或多个稠合，其中连接点在苯基或萘基上，并且在这种情况下，环原子个数继续表示多环芳环系统中的环原子个数，非限制性的实例包括：



芳基可以是取代的或非取代的，当被取代时，其可以在任何可使用的连接点被取代，取代基优选选自 D 原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氧代基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个。

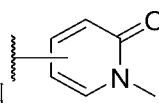
10

术语“杂芳基”指具有共轭的 π 电子体系的单环杂芳环（即单环杂芳基）或多环杂芳环系统（即多环杂芳基），其环内至少含有一个（例如 1、2、3 或 4 个）选自氮、氧和硫的杂原子（所述的氮可任选被氧化，即形成氮氧化物；所述的硫可任选被氧化，即形成亚砷或砷，但不包括-O-O-、-O-S-或-S-S-），其具有 5 至 14 个（例如 5、6、7、8、9、10、11、12、13 或 14 个）环原子（即 5 至 14 元杂芳基）。所述杂芳基优选具有 5 至 10 个环原子的杂芳基（即 5 至 10 元杂芳基），更优选具有 5 或 6 个环原子的杂芳基（即 5 或 6 元单环杂芳基）或者优选具有 8 至 10 个环原子的杂芳基（即 8 至 10 元多环杂芳基）。

15

所述的单环杂芳基，非限制性的实例包括：呋喃基、噻吩基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、呋咱基、吡咯基、N-烷基吡咯基、吡啶基、嘧啶基、吡啶酮基、N-烷基吡

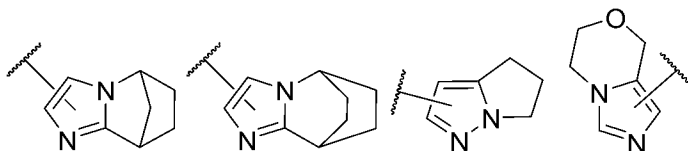
20

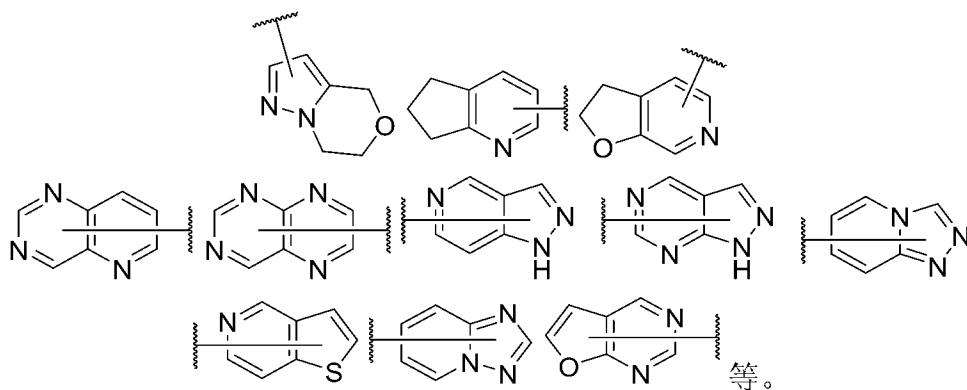
啶酮（如  等）、吡嗪基、哒嗪基等。

所述的多环杂芳基，非限制性的实例包括：吡啶基、吡唑基、喹啉基、异喹啉基、喹啉基、酞嗪基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、喹唑啉基、咪唑基、吡咯并三嗪基、5,6,7,8-四氢-三唑并吡嗪基、咪唑并哒嗪基和[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶基等。所述多环杂芳基还包括单环杂芳基与一个或多个芳基稠合，其中连接点在芳香环上，并且在这种情况下，环原子个数继续表示多环杂芳环系统中的环原子个数。所述多环杂芳基还包括单环杂芳基与环烷基或杂环基中的一个或多个稠合，其中连接点在单环杂芳环上，并且在这种情况下，环原子个数继续表示多环杂芳环系统中的环原子个数。非限制性的实例包括：

25

30





杂芳基可以是取代的或非取代的，当被取代时，其可以在任何可使用的连接
5 点被取代，取代基优选选自 D 原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧
基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂
环基、芳基和杂芳基中的一个或多个。

术语“氨基保护基”是指为了使分子其它部位进行反应时氨基保持不变，在
氨基上引入的易于脱去的基团。非限制性的实例包括：(三甲基硅)乙氧基甲基、四
10 氢吡喃基、叔丁氧羰基 (Boc)、苄氧羰基 (Cbz)、苝甲氧羰基 (Fmoc)、烯丙氧
羰基 (Alloc)、三甲基硅乙氧羰基 (Teoc)、甲氧羰基、乙氧羰基、邻苯二甲酰基
(Pht)、对甲苯磺酰基 (Tos)、三氟乙酰基 (Tfa)、三苯甲基 (Trt)、2,4-二甲氧基
苄基 (DMB)、乙酰基、苄基、烯丙基、对甲氧苄基等。

术语“羟基保护基”是指在羟基上引入的易于脱去的基团，用于阻断或保护
15 羟基而在化合物的其它官能团上进行反应。非限制性的实例包括：三甲基硅基
(TMS)、三乙基硅基 (TES)、三异丙基硅基 (TIPS)、叔丁基二甲基硅基 (TBS)、
叔丁基二苯基硅基 (TBDPS)、甲基、叔丁基、烯丙基、苄基、甲氧基甲基 (MOM)、
乙氧基乙基、2-四氢吡喃基 (THP)、甲酰基、乙酰基、苯甲酰基、对硝基苯甲酰
基等。

20 术语“卤代烷基”指烷基被一个或多个卤素取代，其中烷基如上所定义。

术语“卤代烷氧基”指烷氧基被一个或多个卤素取代，其中烷氧基如上所定
义。

术语“羟烷基”指烷基被一个或多个羟基取代，其中烷基如上所定义。

术语“卤素”指氟、氯、溴或碘。

25 术语“羟基”指-OH。

术语“氨基”指-NH₂。

术语“氰基”指-CN。

术语“硝基”指-NO₂。

术语“氧代”或“氧代基”指“=O”。

30 术语“羰基”指 C=O。

术语“羧基”指-C(O)OH。

术语“羧酸酯基”指-C(O)O(烷基)、-C(O)O(环烷基)、(烷基)C(O)O-或(环烷基)C(O)O-，其中烷基和环烷基如上所定义。

本公开化合物可以存在特定的立体异构体形式。术语“立体异构体”包含所有的同分异构形式包括对映异构体、非对映异构体和几何异构体包括顺反异构体。
5 因此，本公开中所设计的化合物的单个立体化学异构体或其对映异构体、非对映异构体、或几何异构体（或顺反异构体）以及它们的混合物都属于本公开的范围。本公开某化合物的一种异构体，可以通过不对称合成或者手性助剂来制备，或者，当分子中含有碱性官能团（如氨基）或酸性官能团（如羧基）时，与适当的光学活性的酸或碱形成非对映异构体的盐，然后通过本领域所公知的常规方法进行非
10 对映异构体拆分，得到纯的异构体。此外，对映异构体和非对映异构体的分离通常是通过色谱法完成。

本公开所述化合物的化学结构中，键“/”表示未指定构型，即如果化学结构中存在手性异构体，键“/”可以为“.....”或“/”，或者同时包含“.....”和“/”两种构型。

15 本公开的化合物包括其化合物的所有合适的同位素衍生物。术语“同位素衍生物”是指至少一个原子被具有相同原子序数但原子质量不同的原子替代的化合物。可引入到本公开化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯、溴和碘等的稳定和放射性的同位素，例如分别为²H（氘，D）、³H（氚，T）、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁷O、¹⁸O、³²p、³³p、³³S、³⁴S、³⁵S、³⁶S、¹⁸F、³⁶Cl、⁸²Br、¹²³I、
20 ¹²⁴I、¹²⁵I、¹²⁹I 和 ¹³¹I 等，优选氘。

相比于未氘代药物，氘代药物有降低毒副作用、增加药物稳定性、增强疗效、延长药物生物半衰期等优势。本公开的化合物的所有同位素组成的变换，无论放射性与否，都包括在本公开的范围之内。与碳原子连接的各个可用的氢原子可独立地被氘原子替换，其中氘的替换可以是部分或完全的，部分氘的替换是指至少
25 一个氢被至少一个氘替换。

“任选地”或“任选”是指随后所描述的事件或环境可以但不必然发生，其包括该事件或环境发生或不发生两种情形。例如“任选被卤素或者氰基取代的烷基”包括烷基被卤素或者氰基取代的情形和烷基不被卤素和氰基取代的情形。

“取代”或“取代的”指基团中的一个或多个氢原子，优选 1~6 个，更优选
30 1~3 个氢原子彼此独立地被相应数目的取代基取代。本领域技术人员能够在不付出过多努力的情况下（通过实验或理论）确定可能或不可能的取代。例如，具有游离氢的氨基或羟基与具有不饱和键的碳原子（如烯）结合时可能是不稳定的。

“药物组合物”表示含有一种或多种本文所述化合物或其可药用的盐与其他化学组分的混合物，以及其他组分例如药学上可接受的载体和赋形剂。药物组合物
35 的目的是促进对生物体的给药，利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

“可药用的盐”是指本公开化合物的盐，可选自无机盐或有机盐。这类盐用于

哺乳动物体内时具有安全性和有效性，且具有应有的生物活性。可以在化合物的最终分离和纯化过程中，或通过使合适的基团与合适的碱或酸反应来单独制备。通常用于形成药学上可接受的盐的碱包括无机碱，例如氢氧化钠和氢氧化钾，以及有机碱，例如氨。通常用于形成药学上可接受的盐的酸包括无机酸以及有机酸。

5 针对药物或药理学活性剂而言，术语“治疗有效量”是指足以达到或至少部分达到预期效果的药物或药剂的用量。治疗有效量的确定因人而异，取决于受体的年龄和一般情况，也取决于具体的活性物质，个案中合适的治疗有效量可以由本领域技术人员根据常规试验确定。

10 本文所用的术语“药学上可接受的”是指这些化合物、材料、组合物和/或剂型，在合理的医学判断范围内，适用于与患者组织接触而没有过度毒性、刺激性、过敏反应或其他问题或并发症，具有合理的获益/风险比，并且对预期的用途是有效。

本文所使用的，单数形式的“一个”、“一种”和“该”包括复数引用，反之亦然，除非上下文另外明确指出。

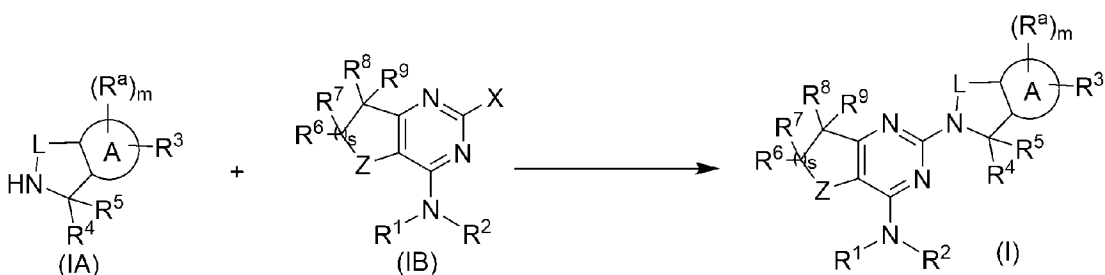
15 当将术语“约”应用于诸如 pH、浓度、温度等的参数时，表明该参数可以变化 $\pm 10\%$ ，并且有时更优选地在 $\pm 5\%$ 之内。如本领域技术人员将理解的，当参数不是关键时，通常仅出于说明目的给出数字，而不是限制。

本公开化合物的合成方法

20 为了完成本公开的目的，本公开采用如下技术方案：

方案一

本公开通式(I)所示的化合物或其可药用的盐的制备方法，包括以下步骤：



25

通式(IA)所示的化合物或其盐与通式(IB)所示的化合物或其盐在微波条件下发生亲核取代反应，得到通式(I)所示的化合物或其可药用的盐；

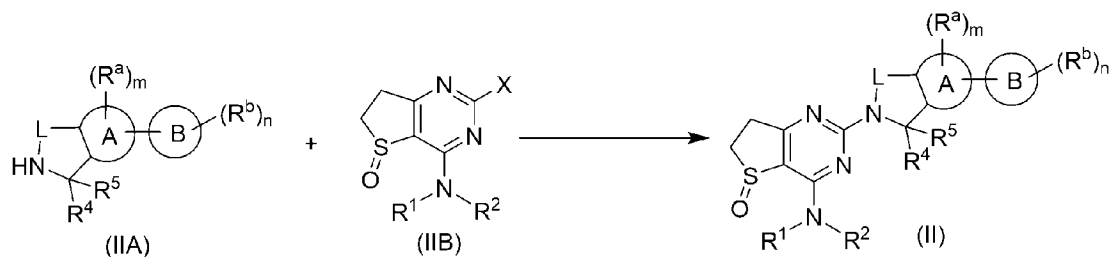
其中：

X 为卤素，优选为 Cl；

30 环 A、L、Z、R^a、R¹至 R⁹、m 和 s 如通式(I)中所定义。

方案二

本公开通式(II)所示的化合物或其可药用的盐的制备方法，包括以下步骤：



通式(IIA)所示的化合物或其盐与通式(IIB)所示的化合物或其盐在微波条件下发生亲核取代反应，得到通式(II)所示的化合物或其可药用的盐；

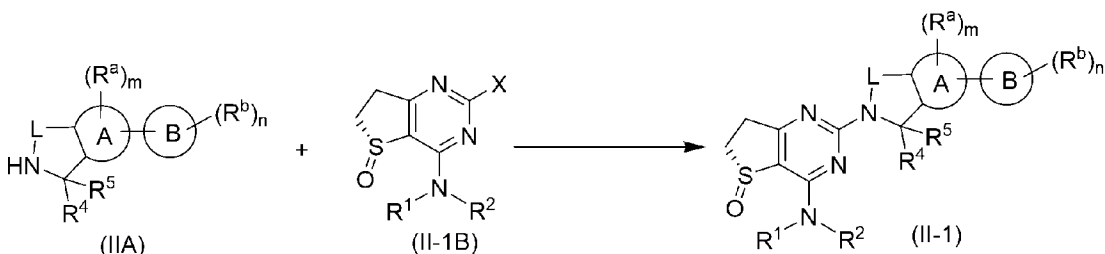
5 其中：

X 为卤素，优选为 Cl；

环 A、环 B、L、R^a、R^b、R¹、R²、R⁴、R⁵、m 和 n 如通式(II)中所定义。

方案三

本公开通式(II-1)所示的化合物或其盐的制备方法，包括以下步骤：



10

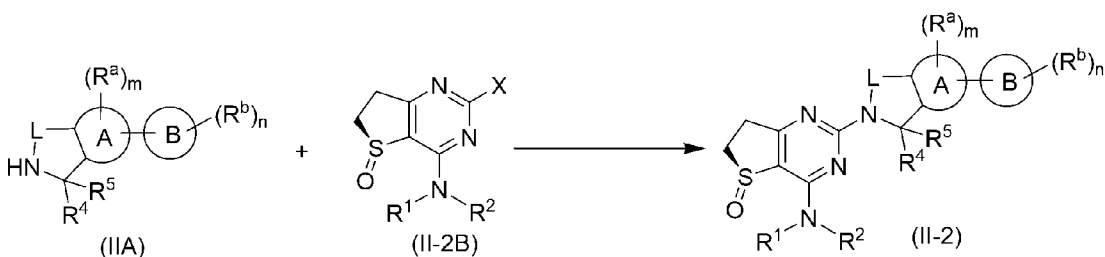
通式(IIA)所示的化合物或其盐与通式(II-1B)所示的化合物或其盐在微波条件下发生亲核取代反应，得到通式(II-1)所示的化合物或其可药用的盐；

X 为卤素，优选为 Cl；

15 环 A、环 B、L、R^a、R^b、R¹、R²、R⁴、R⁵、m 和 n 如通式(II-1)中所定义。

方案四

本公开通式(II-2)所示的化合物或其可药用的盐的制备方法，包括以下步骤：



20

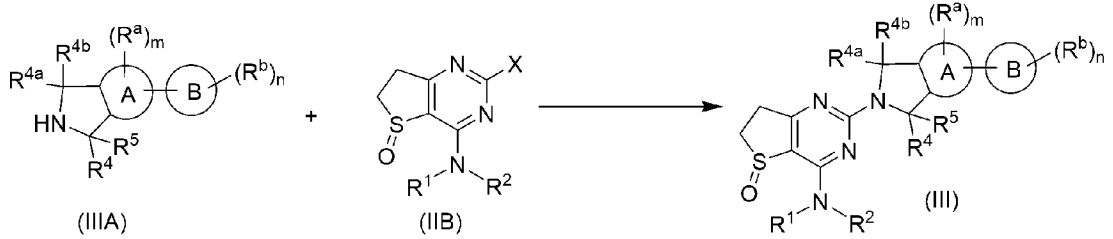
通式(IIA)所示的化合物或其盐与通式(II-2B)所示的化合物或其盐在微波条件下发生亲核取代反应，得到通式(II-2)所示的化合物或其可药用的盐；

X 为卤素，优选为 Cl；

环 A、环 B、L、R^a、R^b、R¹、R²、R⁴、R⁵、m 和 n 如通式(II-2)中所定义。

方案五

25 本公开通式(III)所示的化合物或其可药用的盐的制备方法，包括以下步骤：



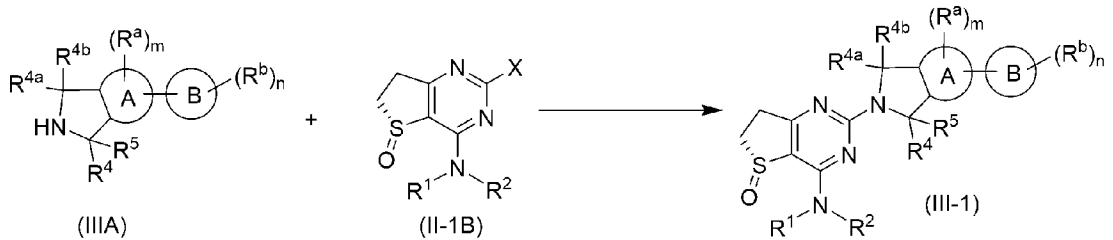
通式(IIIA)所示的化合物或其盐与通式(IIB)所示的化合物或其盐在微波条件下发生亲核取代反应, 得到通式(III)所示的化合物或其可药用的盐;

5 X 为卤素, 优选为 Cl;

环 A、环 B、R^a、R^b、R¹、R²、R⁴、R⁵、R^{4a}、R^{4b}、m 和 n 如通式(III)中所定义。

方案六

本公开通式(III-1)所示的化合物或其可药用的盐的制备方法, 包括以下步骤:



10

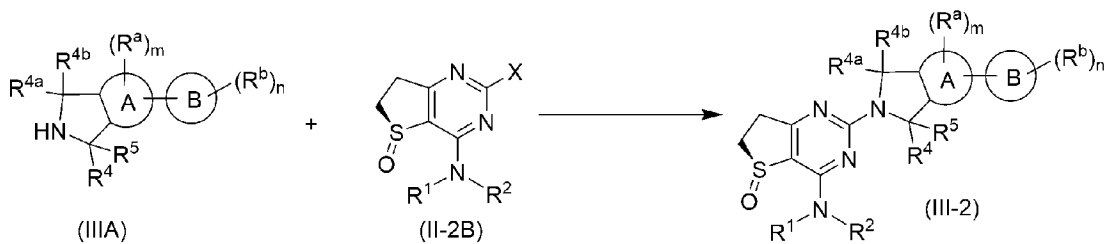
通式(IIIA)所示的化合物或其盐与通式(II-1B)所示的化合物或其盐在微波条件下发生亲核取代反应, 得到通式(III-1)所示的化合物或其可药用的盐;

X 为卤素, 优选为 Cl;

15 环 A、环 B、R^a、R^b、R¹、R²、R⁴、R⁵、R^{4a}、R^{4b}、m 和 n 如通式(III-1)中所定义。

方案七

本公开通式(III-2)所示的化合物或其可药用的盐的制备方法, 包括以下步骤:



20

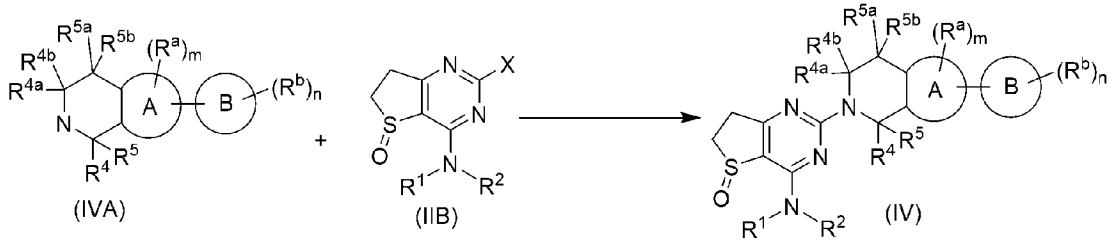
通式(IIIA)所示的化合物或其盐与通式(II-2B)所示的化合物或其盐在微波条件下发生亲核取代反应, 得到通式(III-2)所示的化合物或其可药用的盐;

X 为卤素, 优选为 Cl;

25 环 A、环 B、R^a、R^b、R¹、R²、R⁴、R⁵、R^{4a}、R^{4b}、m 和 n 如通式(III-2)中所定义。

方案八

本公开通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐的制备方法, 包括以下步骤:



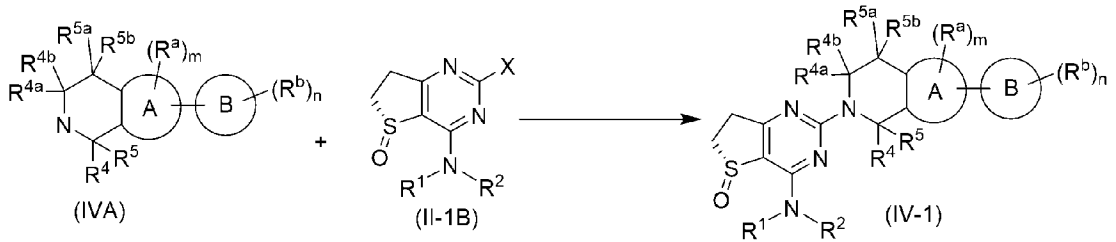
通式(IVA)所示的化合物或其盐与通式(IIB)所示的化合物或其盐在微波条件下发生亲核取代反应, 得到通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐;

X 为卤素, 优选为 Cl;

环 A、环 B、R^a、R^b、R¹、R²、R⁴、R⁵、R^{4a}、R^{4b}、R^{5a}、R^{5b}、m 和 n 如通式(IV)中所定义。

方案九

10 本公开通式(IV-1)所示的化合物或其可药用的盐的制备方法, 包括以下步骤:



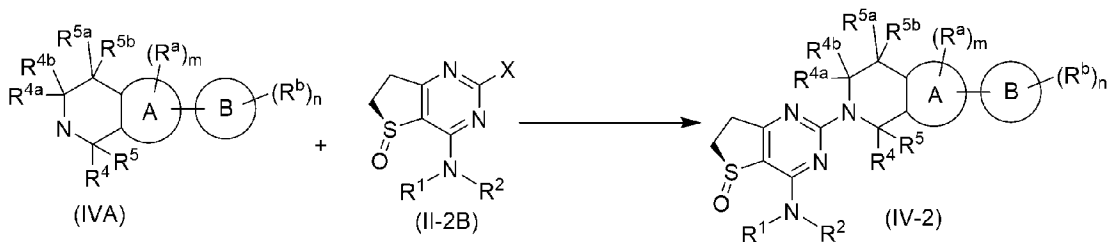
通式(IVA)所示的化合物或其盐与通式(II-1B)所示的化合物或其盐在微波条件下发生亲核取代反应, 得到通式(IV-1)所示的化合物或其可药用的盐;

15 X 为卤素, 优选为 Cl;

环 A、环 B、R^a、R^b、R¹、R²、R⁴、R⁵、R^{4a}、R^{4b}、R^{5a}、R^{5b}、m 和 n 如通式(IV-1)中所定义。

方案十

本公开通式(IV-2)所示的化合物或其可药用的盐的制备方法, 包括以下步骤:



通式(IVA)所示的化合物或其盐与通式(II-2B)所示的化合物或其盐在微波条件下发生亲核取代反应, 得到通式(IV-2)所示的化合物或其可药用的盐;

X 为卤素, 优选为 Cl;

25 环 A、环 B、R^a、R^b、R¹、R²、R⁴、R⁵、R^{4a}、R^{4b}、R^{5a}、R^{5b}、m 和 n 如通式(IV-2)中所定义。

以上合成方案中提供所述碱性条件的试剂包括有机碱和无机碱类，所述的有机碱类包括但不限于三乙胺、吡啶、*N,N*-二异丙基乙胺、正丁基锂、二异丙基氨基锂、醋酸钠、醋酸钾、叔丁醇钠、叔丁醇钾或 1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯，所述的无机碱类包括但不限于氯化钠、磷酸钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、碳酸镉、氢氧化钠、一水合氢氧化锂、氢氧化锂和氢氧化钾；优选地，所述碱性条件的试剂为 *N,N*-二异丙基乙胺。

上述步骤的反应优选在溶剂中进行，所用的溶剂包括但不限于：吡啶、乙二醇二甲醚、醋酸、甲醇、乙醇、乙腈、正丁醇、甲苯、四氢呋喃、二氯甲烷、石油醚、乙酸乙酯、正己烷、二甲基亚砜、1,4-二氧六环、水、*N,N*-二甲基甲酰胺、*N,N*-二甲基乙酰胺、1,2-二溴乙烷及其混合物。

具体实施方式

以下结合实施例用于进一步描述本公开，但这些实施例并非限制着本公开的范围。

实施例

化合物的结构是 NMR 谱图采用 Varian 400MHz 核磁共振谱仪获得数据，常以 CDCl_3 ， $\text{DMSO}-d_6$ 作为溶剂，以 ppm 报告化学位移。各种峰的描述如下：s (单峰)，d (双峰)，t (三重峰)，q (四重峰)，m (多重峰)，dd (双二重峰)。偶合常数使用 Hz 表示。

LC-MS 液质联用色谱仪使用 Waters 公司 ACQUITY Arc 配备 QDa Detector。质谱(MS)采用 ESI 源，仅指示母体分子的分子量 M，通常汇报 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。注射体积是通过样品浓度来确定；流速为：0.8 mL/min；HPLC 的峰值是通过在 220 nm 和 254 nm 处的 UV-Vis 波长来记录读取的。流动相为 0.01%甲酸的超纯水溶液(流动相 A)和 0.01%甲酸的乙腈溶液(流动相 B)。

手性 HPLC 分析测定使用 SHIMADZU LC-30AD SFC 高效液相色谱仪。

薄层层析硅胶板使用烟台黄海 HSGF254 或青岛 GF254 硅胶板，薄层色谱法(TLC)使用的硅胶板采用的规格是 0.15 mm~0.2 mm，薄层层析分离纯化产品采用的规格是 0.4 mm~0.5 mm。

硅胶柱色谱法一般使用烟台黄海硅胶 200~300 目硅胶为载体。

本公开的已知的起始原料可以采用或按照本领域已知的方法来合成，或可购买自 ABCR GmbH & Co. KG, Acros Organics, Aldrich Chemical Company, 韶远科技(上海)有限公司(Accela ChemBio Inc)、达瑞化学品等公司。

实施例中无特殊说明，反应均能够在氩气氛或氮气气氛下进行。

氩气氛或氮气气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氩气或氮气气球。

氢气气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氢气气球。

氢化反应通常抽真空，充入氢气，反复操作 3 次。

微波反应使用 Biotage 微波反应器。

实施例中无特殊说明，溶液是指水溶液。

实施例中无特殊说明，反应的温度为室温，为 20°C~30°C。

- 5 实施例中的反应进程的监测采用薄层色谱法(TLC)，反应所使用的展开剂，纯化化合物采用的柱层析的洗脱剂的体系和薄层色谱法的展开剂体系包括：**A**：正己烷/乙酸乙酯体系，**B**：二氯甲烷/甲醇体系，溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节，也可以加入少量的三乙胺和醋酸等碱性或酸性试剂进行调节。

本公开中使用的缩写如下：

- 10 **EDCI**: 1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐

HOBT: 1-羟基苯并三唑

TEA: 三乙胺

DCM: 二氯甲烷

DMF: N,N-二甲基甲酰胺

- 15 **DMF-DMA**: N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛

LHMDS: 双三甲基硅基胺基锂

TMSI: 三甲基碘硅烷

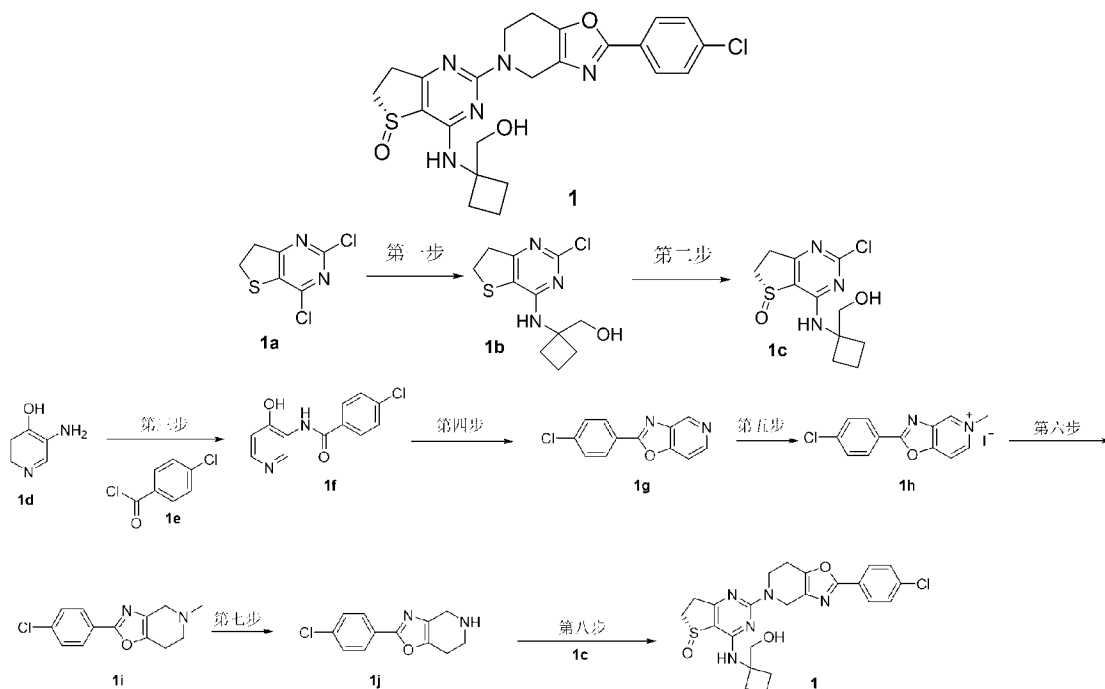
THF: 四氢呋喃

20

实施例 1

(*R*)-2-(2-(4-氯苯基)-6,7-二氢噻唑并[4,5-*c*]吡啶-5(4*H*)-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-*d*]嘧啶 5-氧化物 **1**

25



第一步

(1-((2-氯-6,7-二氢噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氨基)环丁基)甲醇 **1b**

室温下, 将 2,4-二氯-6,7-二氢噻吩[3,2-*d*] **1a**(15.0 g, 72.8 mmol)、1-氨基环丁基甲胺盐酸盐(11.0 g, 80.1 mmol)和三乙胺(22.1 g, 218.4 mmol)混合于 1,4-二氧六环(100 mL)中。反应液在 80°C 下搅拌 8 小时, 反应完毕减压浓缩除去溶剂, 随后加入水(100 mL), 并用二氯甲烷 (200 mL×2)萃取, 有机相合并后减压浓缩得到粗产品。粗产品通过快速柱层析色谱纯化得到标题产物 **1b**(15.2 g)。

第二步

(R)-2-氯-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-*d*]嘧啶 5-氧化物 **1c**

氮气保护下, 将化合物 **1b** (15.2 g, 58.1 mmol), *S*-1,1'-联-2-萘酚 (1.66 g, 5.81 mmol), 四异丙氧基钛 (0.82 g, 2.9 mmol)和水 (1.05 g, 58.1 mmol)混合于二氯甲烷 (100 mL)中, 室温搅拌 1 小时, 随后加入过氧化叔丁醇(5.75 g, 63.9 mmol)并将反应液加热至 40°C, 搅拌 5 小时, 反应完毕后滤出固体, 并用甲醇打浆纯化得到标题产物 **1c** (16.7 g, ee 值: 97.4%)。

第三步

4-氯-*N*-(4-羟基吡啶-3-基)苯甲酰胺 **1f**

氮气保护下, 在 3-氨基吡啶-4-醇 **1d**(2.0 g, 18.2 mmol) 的二氯甲烷 (30 mL) 溶液中加入三乙胺 (2.75 g, 27.3 mmol)。将混合物在冰浴条件下冷却至 0°C。然后缓慢滴加 4-氯苯甲酰氯 **1e**(3.3 g, 19.1 mmol)的二氯甲烷 (5 mL) 溶液。室温搅拌两小时后过滤, 用水洗涤滤饼, 干燥得到标题产物 **1f** (2.5 g)。

第四步

2-(4-氯苯基)噁唑并[4,5-*c*]吡啶 **1g**

室温下, 向六氯乙烷 (4.7 g, 20.2 mmol) 的二氯甲烷溶液 (30 mL) 中加入三苯基膦 (6.7 g, 24.3 mmol)和三乙胺(6.5 g, 64.8 mmol)。将混合物在室温下搅拌 10 分钟, 然后分批加入化合物 **1f** (2 g, 8.1 mmol), 室温搅拌 5 小时。用氯化铵溶液淬灭, 用二氯甲烷萃取 (100 mL×2)。有机相用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到粗产品。粗产品经过快速柱层析色谱纯化得到标题产物 **1g** (1.3 g)。

第五步

2-(4-氯苯基)-5-甲基噁唑并[4,5-*c*]吡啶-5-鎓 **1h**

室温下, 在化合物 **1g** (1.0 g, 4.3 mmol)的 DMF (10 mL)溶液中加入碘甲烷(0.9 g, 6.5 mmol)。将混合物在室温下搅 5 h, 将反应液浓缩得到标题产物 **1h** (1.1 g)。

第六步

2-(4-氯苯基)-5-甲基-4,5,6,7-四氢噁唑并[4,5-*c*]吡啶 **1i**

冰浴下, 在化合物 **1h** (1.1 g, 2.9 mmol) 的甲醇 (30 mL)溶液中分批加入硼氢化钠(225 mg, 5.9 mmol), 反应液在室温下搅拌 3 小时后用水(20 mL)淬灭。浓缩至

甲醇旋干，用乙酸乙酯萃取 (30 mL×3)，合并的有机相用饱和食盐水(50 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤减压浓缩得到粗产品。粗产品通过快速柱层析色谱纯化得到标题产物 **1i** (700 mg，产率 21.7%)。

第七步

5

2-(4-氯苯基)-4,5,6,7-四氢噁唑[4,5-*c*]吡啶 **1j**

零度下，氮气氛围中向化合物 **1i** (400 mg, 1.6 mmol) 的二氯乙烷溶液 (8 mL) 加入 1-氯乙基氯甲酸酯 (343.5 mg, 2.4 mmol)。反应液在 80°C 下搅拌 2 小时，随后将混合物冷却至室温并浓缩至干，向混合物中加入甲醇(6 mL)溶液继续搅拌 2 h。减压浓缩得到粗产品。粗产品通过快速柱层析色谱纯化得到标题产物 **1j** (350 mg)。

10

第八步

(R)-2-(2-(4-氯苯基)-6,7-二氢噁唑并[4,5-*c*]吡啶-5(4*H*)-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-*d*]嘧啶 5-氧化物 **1**

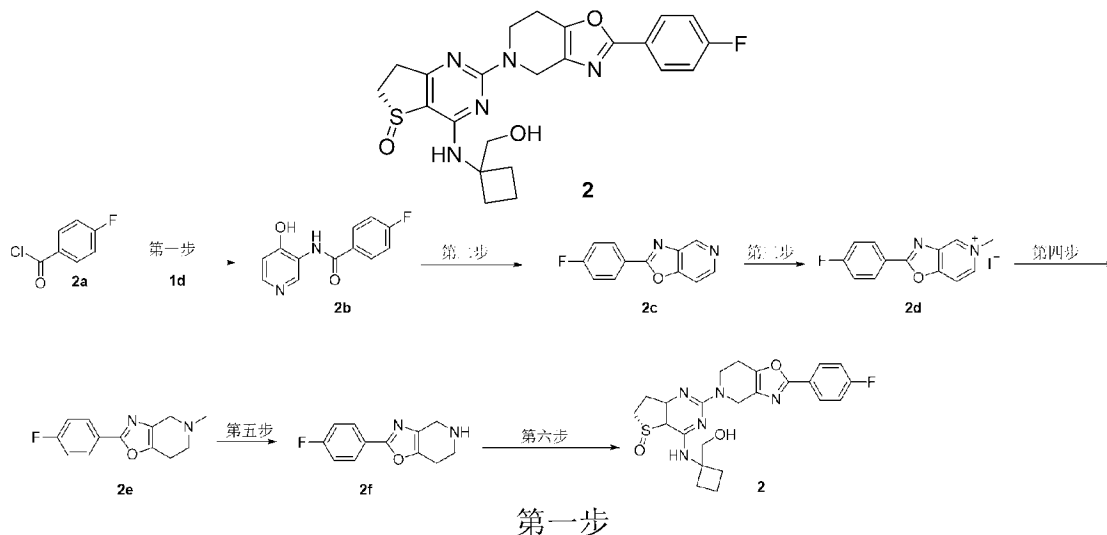
向化合物 **1j** (50 mg, 0.21 mmol) 和化合物 **1c** (55 mg, 0.19 mmol) 的 1,4-二氧六环溶液 (4 mL) 加入二异丙基乙胺 (108 mg, 0.84 mmol)。反应液在微波条件下 120°C 下搅拌 40 min。向反应液中加入乙酸乙酯(30 mL)，有机相依次用饱和氯化钠(20 mL)，饱和食盐水(20 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得粗产品，粗产品通过快速柱层析色谱纯化得到标题产物 **1** (20 mg，产率：21.7%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.98 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.49 (s, 1 H), 4.87 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 4.79 (br. s, 2 H), 4.18 (br. s, 2 H), 3.78 (d, *J* = 4.0 Hz, 2 H), 3.43-3.51 (m, 1 H), 3.22-3.29 (m, 1 H), 2.96-3.02 (m, 2 H), 2.89 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 2.31-2.44 (m, 2 H), 2.22-2.27 (m, 2 H), 1.78-1.86 (m, 2 H)。

MS *m/z* (ESI): 486 [M+1]。

实施例 2

25

(R)-2-(2-(4-氟苯基)-6,7-二氢噁唑并[4,5-*c*]吡啶-5(4*H*)-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-*d*]嘧啶 5-氧化物 **2**

4-氟-N-(4-羟基吡啶-3-基)苯甲酰胺 **2b**

氮气保护下，在 3-氨基吡啶-4-醇 **1d**(2.0 g, 18.2 mmol) 的二氯甲烷 (30 mL) 溶液中加入三乙胺 (2.75 g, 27.3 mmol)。将混合物在冰浴条件下冷却至 0°C。然后缓慢滴加 4-氟苯甲酰氯 **2a** (3.0 g, 19.1 mmol) 的二氯甲烷 (5 mL) 溶液。室温搅拌 5 两小时后用氯化铵溶液淬灭，用二氯甲烷萃取 (100 mL×2)。有机相用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到粗产品。粗产品经过快速柱层析色谱纯化得到标题产物 **2b** (3.7 g)。

第二步

2-(4-氟苯基)噁唑并[4,5-*c*]吡啶 **2c**

10 室温下，向六氯乙烷 (5.1 g, 20.2 mmol) 的二氯甲烷溶液 (30 mL) 中加入三苯基膦 (6.8 g, 25.8 mmol) 和三乙胺 (6.9 g, 68.8 mmol)。将混合物在室温下搅 10 分钟，然后分批加入化合物 **2b** (2.0 g, 8.6 mmol)，室温搅拌 5 小时。用氯化铵溶液淬灭，用二氯甲烷萃取 (100 mL×2)。有机相用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到粗产品。粗产品经过快速柱层析色谱纯化得
15 到标题产物 **2c** (1.2 g)。

第三步

2-(4-氟苯基)-5-甲基噁唑并[4,5-*c*]吡啶-5-鎓 **2d**

室温下，在化合物 **2c** (1.0 g, 4.7 mmol) 的 DMF (10 mL) 溶液中加入碘甲烷 (1.0 g, 7.0 mmol)。将混合物在室温下搅 5 h，将反应液浓缩得到标题产物 **2d** (1.1 g)。

20

第四步

2-(4-氟苯基)-5-甲基-4,5,6,7-四氢噁唑并[4,5-*c*]吡啶 **2e**

冰浴下，在化合物 **2d** (1.1 g, 3.1 mmol) 的甲醇 (30 mL) 溶液中分批加入硼氢化钠 (230 mg, 6.2 mmol)，反应液在室温下搅拌 3 小时后用水 (20 mL) 淬灭。浓缩至甲醇旋干，用乙酸乙酯萃取 (30 mL×3)，合并的有机相用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤，
25 无水硫酸钠干燥，过滤浓缩减压浓缩得到粗产品。粗产品通过快速柱层析色谱纯化得到黄标题产物 **2e** (930 mg)。

第五步

2-(4-氟苯基)-4,5,6,7-四氢噁唑[4,5-*c*]吡啶 **2f**

30 零度下，氮气氛围中向化合物 **2e** (400 mg, 1.7 mmol) 的二氯乙烷溶液 (8 mL) 加入 1-氯乙基氯甲酸酯 (370 mg, 2.6 mmol)。反应液在 80°C 下搅拌 2 小时，随后将混合物冷却至室温并浓缩至干，向混合物中加入甲醇 (6 mL) 溶液继续搅拌 2 h。减压浓缩得到粗产品。粗产品通过快速柱层析色谱纯化得到标题产物 **2f** (380 mg)。

第六步

35 (*R*)-2-(2-(4-氟苯基)-6,7-二氢噁唑并[4,5-*c*]吡啶-5(*4H*)-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噁吩并[3,2-*d*]嘧啶 5-氧化物 **2**

向化合物 **2f** (45 mg, 0.21 mmol) 和化合物 **1c** (55 mg, 0.19 mmol) 的 1,4-二氧

六环溶液 (4 mL) 中加入二异丙基乙胺 (108 mg, 0.84 mmol)。反应液在微波条件下 120°C 下搅拌 40 min。向反应液中加入乙酸乙酯(30 mL), 有机相依次用饱和氯化钠(20 mL), 饱和食盐水(20 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得粗产品, 粗产品通过快速柱层析色谱纯化得到标题产物 **2** (25 mg, 收率: 28.1%)。

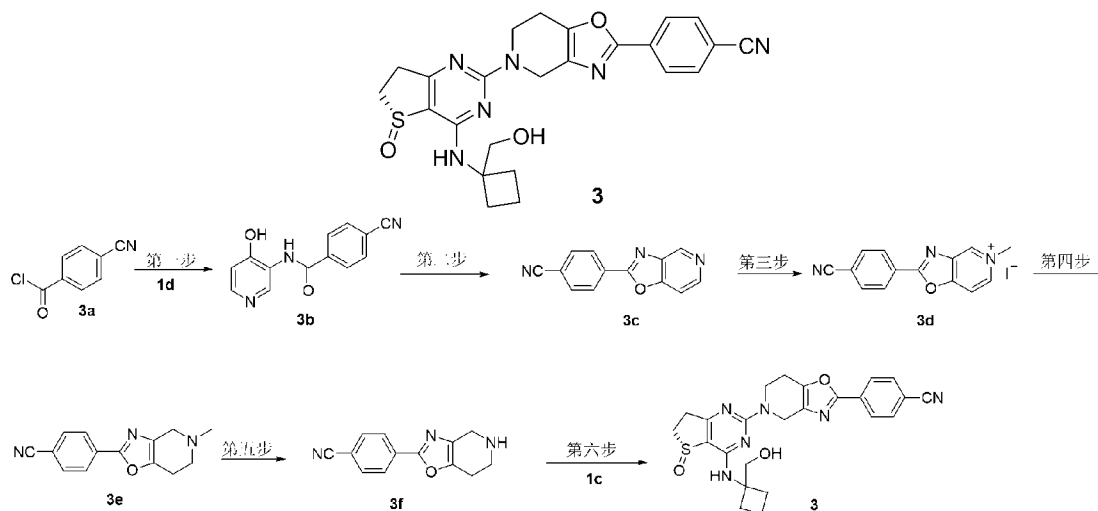
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.03 (dd, *J* = 16.0, 8.0 Hz, 2 H), 7.54 (s, 1 H), 7.39 (t, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 4.89 (t, *J* = 4.0 Hz, 1 H), 4.79 (br. s, 2 H), 4.18 (br. s, 2 H), 3.78 (d, *J* = 4.0 Hz, 2 H), 3.42-3.53 (m, 1 H), 3.21-3.30 (m, 1 H), 2.95-3.04 (m, 1 H), 2.89 (br. s, 3 H), 2.30-2.43 (m, 2 H), 2.22-2.29 (m, 2 H), 1.76-1.89 (m, 2 H)。

MS *m/z* (ESI): 470 [M+1]。

10

实施例 3

(*R*)-4-(5-(4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-5-氧化-6,7-二氢噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-2-基)-4,5,6,7-四氢噁唑[4,5-*c*]吡啶-2-基)苯甲腈 **3**



15

第一步

4-氰基-*N*-(4-羟基吡啶-3-基)苯甲酰胺 **3b**

氮气保护下, 在 3-氨基吡啶-4-醇 **1d** (2.0 g, 18.2 mmol) 的二氯甲烷 (30 mL) 溶液中加入三乙胺 (2.75 g, 27.3 mmol)。将混合物在冰浴条件下冷却至 0°C。然后缓慢滴加 4-氰基苯甲酰氯 **3a** (3.2 g, 19.1 mmol) 的二氯甲烷 (5 mL) 溶液。室温搅拌两小时后用氯化铵溶液淬灭, 用二氯甲烷萃取 (100 mL×2)。有机相用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到粗产品。粗产品经过快速柱层析色谱纯化得到标题产物 **3b** (2.8 g)。

第二步

25

4-(噁唑并[4,5-*c*]吡啶-2-基)苯甲腈 **3c**

室温下, 向六氯乙烷 (5.1 g, 20.2 mmol) 的二氯甲烷溶液 (30 mL) 中加入三苯基膦 (6.8 g, 25.8 mmol) 和三乙胺 (6.9 g, 68.8 mmol)。将混合物在室温下搅 10 分钟, 然后分批加入化合物 **3b** (2.0 g, 8.6 mmol), 室温搅拌 5 小时。用氯化铵溶液淬灭, 用二氯甲烷萃取 (100 mL×2)。有机相用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无

水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到粗产品。粗产品经过快速柱层析色谱纯化得到标题产物 **3c** (1.1 g)。

第三步

2-(4-氰基苯基)-5-甲基噁唑并[4,5-*c*]吡啶-5-鎗 **3d**

5 室温下，在化合物 **3c** (1.0 g, 4.5 mmol)的 DMF (10 mL)溶液中加入碘甲烷(0.97 g, 6.8 mmol)。将混合物在室温下搅 5 h，将反应液浓缩得到标题产物 **3d** (1.0 g)。

第四步

2-(4-氰基苯基)-5-甲基-4,5,6,7-四氢噁唑并[4,5-*c*]吡啶 **3e**

10 冰浴下，在化合物 **3d** (1.0 g, 2.8 mmol) 的甲醇 (30 mL)溶液中分批加入硼氢化钠(200 mg, 5.5 mmol)，反应液在室温下搅拌 3 小时后用水(20 mL)淬灭。浓缩至甲醇旋干，用乙酸乙酯萃取 (30 mL×3)，合并的有机相用饱和食盐水(50 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩减压浓缩得到粗产品。粗产品通过快速柱层析色谱纯化得到标题产物 **3e** (200 mg)。

第五步

15 2-(4-氰基苯基)-4,5,6,7-四氢噁唑[4,5-*c*]吡啶 **3f**

零度下，氮气氛围中向化合物 **3e** (200 mg, 0.9 mmol) 的二氯乙烷溶液 (8 mL) 加入 1-氯乙基氯甲酸酯 (250 mg, 1.8 mmol)。反应液在 80°C 下搅拌 2 小时，随后将混合物冷却至室温并浓缩至干，向混合物中加入甲醇(6 mL)溶液继续搅拌 2 h。减压浓缩得到粗产品。粗产品通过快速柱层析色谱纯化得到标题产物 **3f** (180 mg)。

20

第六步

(*R*)-4-(5-(4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-5-氧化-6,7-二氢噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-2-基)-4,5,6,7-四氢噁唑[4,5-*c*]吡啶-2-基)苯甲腈 **3**

向化合物 **3f** (47 mg, 0.21 mmol) 和化合物 **1c** (55 mg, 0.19 mmol)的 1,4-二氧六环溶液 (4 mL) 加入二异丙基乙胺 (108 mg, 0.84 mmol)。反应液在微波条件下 25 120°C 下搅拌 40 min。向反应液中加入乙酸乙酯(30 mL)，有机相依次用饱和氯化钠(20 mL)，饱和食盐水(20 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得粗产品，粗产品通过快速柱层析色谱纯化得到标题产物 **3** (20 mg, 收率：22.2%)。

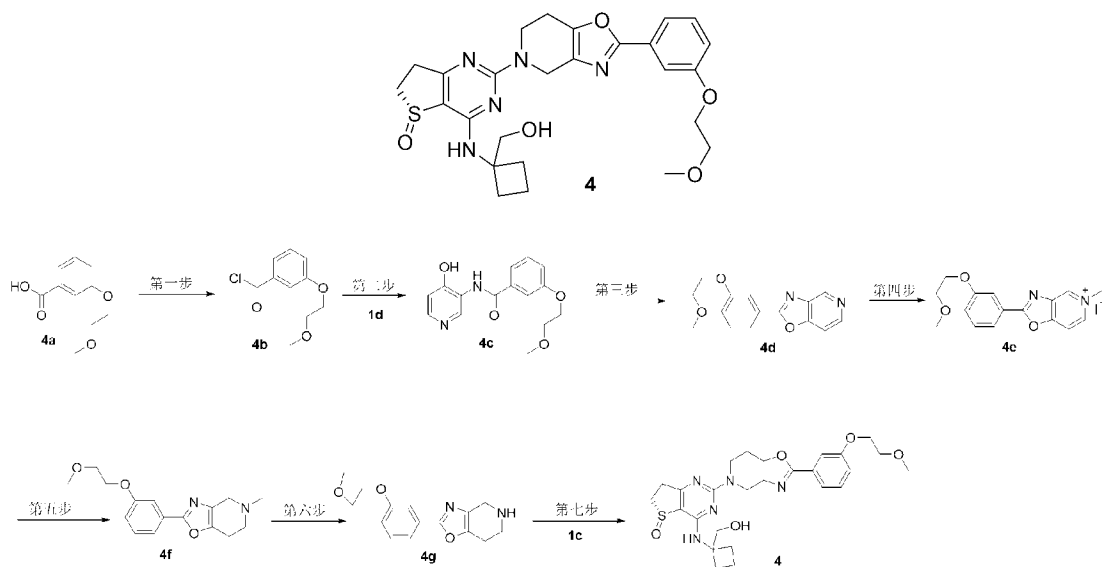
30 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.14 (m, 4 H), 7.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.54 (s, 1 H), 4.89 (t, *J* = 4.0 Hz, 1 H), 4.83 (br. s, 2 H), 4.19 (br. s, 2 H), 3.78 (d, *J* = 4.0 Hz, 2 H), 3.43-3.53 (m, 1 H), 3.21-3.30 (m, 1 H), 2.96-3.04 (m, 1 H), 2.87-2.95 (m, 3 H), 2.30-2.45 (m, 2 H), 2.20-2.29 (m, 2 H), 1.79-1.89 (m, 2 H)。

MS *m/z* (ESI): 477 [M+1]。

实施例 4

35 (*R*)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-2-(2-(3-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-6,7-二氢噁唑[4,5-*c*]吡啶-5(4*H*)-基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-*d*]嘧啶 5-氧化物 **4**

46



第一步

5

3-(2-甲氧基乙氧基)苯甲酰氯 **4b**

氮气保护下，在 3-(2-甲氧基乙氧基)苯甲酸 **4a**(1.0 g, 5.1 mmol) 的二氯甲烷 (10 mL) 溶液中加入 DMF (37 mg, 0.5 mmol)。将混合物在冰浴条件下冷却至 0°C。然后缓慢滴加草酰氯 (771 mg, 6.1 mmol) 的二氯甲烷 (3 mL) 溶液。室温搅拌两小时后浓缩得到标题产物 **4b** (1.1 g)。

10

第二步

N-(4-羟基吡啶-3-基)-3-(2-甲氧基乙氧基)苯甲酰胺 **4c**

将化合物 **4b**(1.1 g, 5.1 mmol) 按照实施例 1 第三步的方法制备得到标题产物 **4c** (700 mg)。

第三步

15

2-(3-(2-甲氧基乙氧基)苯基)噁唑[4,5-*c*]吡啶 **4d**

室温下，将化合物 **4c**(700 mg, 2.4 mmol) 按照实施例 1 第四步的方法制备得到标题产物 **4d** (600 mg)。

第四步

2-(3-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-5-甲基噁唑[4,5-*c*]吡啶-5-鎓 **4e**

20

室温下，将化合物 **4d**(600 mg, 2.2 mmol) 按照实施例 1 第五步的方法制备得到标题产物 **4e** (900 mg)。

第五步

2-(3-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-5-甲基-4,5,6,7-四氢噁唑[4,5-*c*]吡啶 **4f**

25

零度下，将化合物 **4e**(900 mg, 2.2 mmol) 按照实施例 1 第六步的方法制备得到标题产物 **4f** (500 mg)。

第六步

2-(3-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-4,5,6,7-四氢噁唑[4,5-*c*]吡啶 **4g**

室温下，将化合物 **4f**(500 mg, 1.7 mmol) 按照实施例 1 第七步的方法制备得

到标题产物 **4g** (400 mg)。

第七步

(*R*)-4-(1-(羟甲基)环丁基)氨基)-2-(2-(3-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-6,7-二氢噁唑[4,5-*c*]吡啶-5(4*H*)-基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-*d*]嘧啶 5-氧化物 **4**

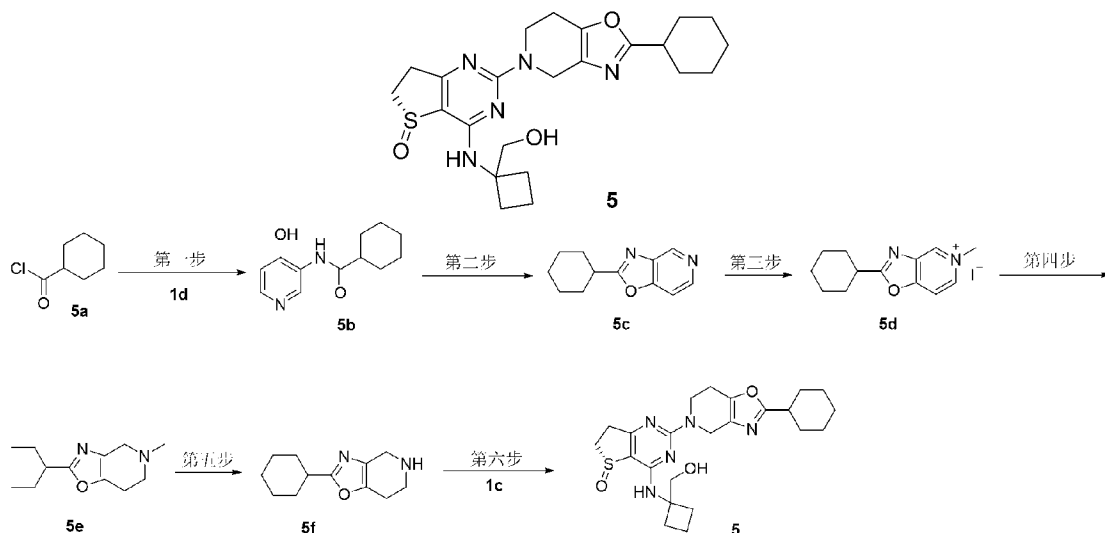
5 将化合物 **4g** (50 mg, 0.18 mmol)和化合物 **1c** (47 mg, 0.16 mmol) 按照实施例 1 第八步的方法制备得到标题产物 **4** (20 mg, 收率: 23.8%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.55 (m, 2 H), 7.45 (m, 2 H), 7.11 (dd, *J* = 2.0 Hz, 8.0 Hz, 1 H), 4.90 (t, *J* = 5.6 Hz, 1 H), 4.78 (br. s, 2 H), 4.18-4.21 (m, 2 H), 3.78 (d, *J* = 5.2 Hz, 2 H), 3.70 (t, *J* = 4.8 Hz, 2 H), 3.45-3.51 (m, 1 H), 3.22-3.35 (m, 4 H), 10 2.92-3.02 (m, 1 H), 2.88-2.89 (m, 4 H), 2.31-2.38 (m, 2 H), 2.24-2.27 (m, 2 H), 1.80-1.84 (m, 2 H)。

MS *m/z* (ESI): 526 [M+1]。

实施例 5

15 (*R*)-2-(2-环己基-6,7-二氢噁唑并[4,5-*c*]吡啶-5(4*H*)-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-*d*]嘧啶 5-氧化物 **5**



第一步

20 *N*-(4-羟基吡啶-3-基)环己烷甲酰胺 **5b**

氮气保护下,在 3-氨基吡啶-4-醇 **1d** (2.0 g, 18.2 mmol) 的二氯甲烷 (30 mL) 溶液中加入三乙胺 (2.75 g, 27.3 mmol)。将混合物在冰浴条件下冷却至 0°C。然后缓慢滴加环己甲酰氯 **5a**(2.8 g, 19.1 mmol)的二氯甲烷 (5 mL) 溶液。室温搅拌两小时后用氯化铵溶液淬灭,用二氯甲烷萃取 (100 mL×2)。有机相用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到粗产品。粗产品经过快速柱层析色谱纯化得到标题产物 **5b** (2.8 g)。

第二步

2-环己基噁唑[4,5-*c*]吡啶 **5c**

室温下，向六氯乙烷 (5.4 g, 22.5 mmol) 的二氯甲烷溶液 (30 mL) 中加入三苯基膦 (7.2 g, 7.3 mmol)和三乙胺(7.4 g, 72.8 mmol)。将混合物在室温下搅 10 分钟，然后分批加入化合物 **5b** (2.0 g, 9.1 mmol)，室温搅拌 5 小时。用氯化铵溶液淬灭，用二氯甲烷萃取 (100 mL×2)。有机相用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到粗产品。粗产品经过快速柱层析色谱纯化得到标题产物 **5c** (0.8 g)。

第三步

2-环己基-5-甲基噁唑并[4,5-*c*]吡啶-5-酮 **5d**

室温下，在化合物 **5c** (0.8 g, 4.0 mmol)的 DMF (10 mL)溶液中加入碘甲烷(0.85 g, 6.0 mmol)。将混合物在室温下搅 5 h，将反应液浓缩得到标题产物 **5d** (0.9 g)。

第四步

2-环己基-5-甲基-4,5,6,7-四氢噁唑并[4,5-*c*]吡啶 **5e**

冰浴下，在化合物 **5d** (0.9 g, 2.6 mmol) 的甲醇 (30 mL)溶液中分批加入硼氢化钠(190 mg, 5.2 mmol)，反应液在室温下搅拌 3 小时后用水(20 mL)淬灭。浓缩至甲醇旋干，用乙酸乙酯萃取 (30 mL×3)，合并的有机相用饱和食盐水(50 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩减压浓缩得到粗产品。粗产品通过快速柱层析色谱纯化得到标题产物 **5e** (700 mg)。

第五步

2-环己基-4,5,6,7-四氢噁唑[4,5-*c*]吡啶 **5f**

零度下，氮气氛围中向化合物 **5e** (700 mg, 3.2 mmol) 的二氯乙烷溶液 (8 mL) 加入 1-氯乙基氯甲酸酯 (910 mg, 6.4 mmol)。反应液在 80°C 下搅拌 2 小时，随后将混合物冷却至室温并浓缩至干，向混合物中加入甲醇(6 mL)溶液继续搅拌 2 h。减压浓缩得到粗产品。粗产品通过快速柱层析色谱纯化得到标题产物 **5f** (280 mg)。

第六步

(*R*)-2-(2-环己基-6,7-二氢噁唑并[4,5-*c*]吡啶-5(4*H*)-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噁吩并[3,2-*d*]嘧啶 5-氧化物 **5**

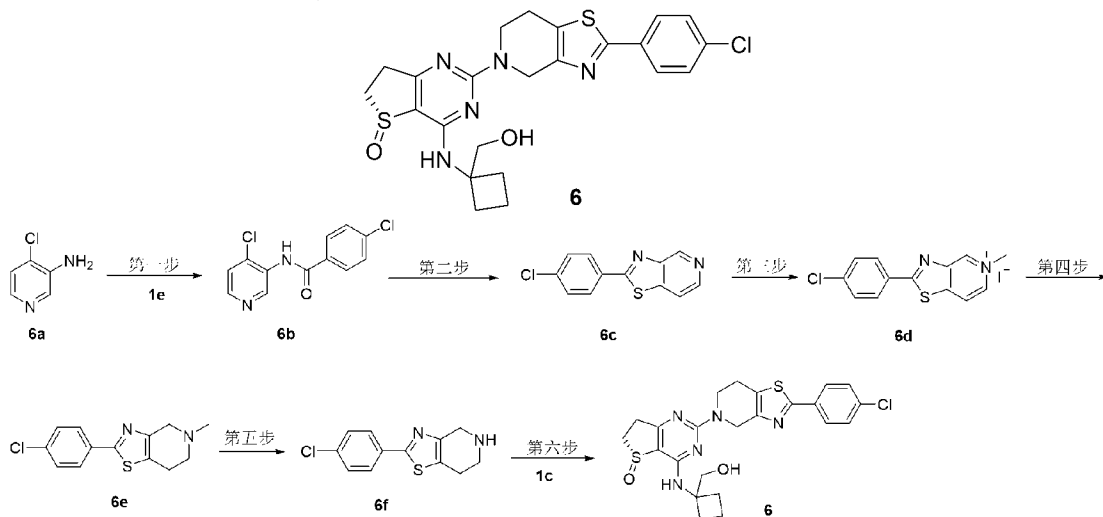
向化合物 **5f** (44 mg, 0.21 mmol) 和化合物 **1c** (55 mg, 0.19 mmol)的 1,4-二氧六环溶液 (4 mL) 中加入二异丙基乙胺 (108 mg, 0.84 mmol)。反应液在微波条件下 120°C 下搅拌 40 min。向反应液中加入乙酸乙酯(30 mL)，有机相依次用饱和氯化钠(20 mL)，饱和食盐水(20 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得粗产品，粗产品通过快速柱层析色谱纯化得到标题产物 **5** (16 mg, 收率: 18.4%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.49 (s, 1 H), 4.88 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 4.66 (s, 2 H), 4.11 (s, 2 H), 3.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 3.40-3.50 (m, 1 H), 3.19-3.29 (m, 1 H), 2.78-3.01 (m, 2 H), 2.70-2.77 (m, 2 H), 2.28-2.44 (m, 2 H), 2.18-2.26 (m, 2 H), 1.80-1.98 (m, 4 H), 1.62-1.70 (m, 1H) 1.44-1.56 (m, 2 H), 1.22-1.43 (m, 4H)。

MS *m/z* (ESI): 458 [M+1]。

实施例 6

(R)-2-(2-(4-氯苯基)-6,7-二氢噻唑并[4,5-c]吡啶-5(4H)-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩[3,2-d]嘧啶 5-氧化物 **6**



5

第一步

4-氯-N-(4-氯吡啶-3-基)苯甲酰胺 **6b**

氮气保护下，将 4-氯吡啶-3-胺 **6a**(2.0 g, 15.6 mmol) 的二氯甲烷 (30 mL) 溶液在冰浴条件下冷却至 0°C。然后缓慢滴加 4-氯苯甲酰氯 **1e** (3.0 g, 17.2 mmol) 的二氯甲烷 (5 mL) 溶液。室温搅拌两小时后用氯化铵溶液淬灭，用二氯甲烷萃取 (100 mL×2)。有机相用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到粗产品。粗产品经过快速柱层析色谱纯化得到标题产物 **6b** (2.1 g)。

第二步

2-(4-氯苯基)噻唑[4,5-c]吡啶 **6c**

室温下，向劳森试剂 (2.1 g, 5.3 mmol) 的二甲苯溶液 (50 mL) 中加入化合物 **6b** (2.0 g, 7.5 mmol)，将混合物升至 120°C 搅拌 5 小时。旋蒸除去溶剂，加入次氯酸钠溶液，用二氯甲烷萃取 (100 mL×2)。有机相用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到粗产品。粗产品经过快速柱层析色谱纯化得到标题产物 **6c** (1.1 g)。

20

第三步

2-(4-氯苯基)-5-甲基噻唑并[4,5-c]吡啶-5-鎓 **6d**

室温下，在化合物 **6c** (1.1 g, 4.2 mmol) 的 DMF (10 mL) 溶液中加入碘甲烷 (0.9 g, 6.3 mmol)。将混合物在室温下搅 5 h，将反应液浓缩得到标题产物 **6d** (1.2 g)。

第四步

25

2-(4-氯苯基)-5-甲基-4,5,6,7-四氢噻唑并[4,5-c]吡啶 **6e**

冰浴下，在化合物 **6d** (1.2 g, 3.1 mmol) 的甲醇 (30 mL) 溶液中分批加入硼氢化钠 (230 mg, 6.2 mmol)，反应液在室温下搅拌 3 小时后用水 (20 mL) 淬灭。浓缩至甲醇旋干，用乙酸乙酯萃取 (30 mL×3)，合并的有机相用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩减压浓缩得到粗产品。粗产品通过快速柱层析

色谱纯化得到标题产物 **6e** (800 mg)。

第五步

2-(4-氯苯基)-4,5,6,7-四氢噻唑并[4,5-*c*]吡啶 **6f**

零度下, 氮气氛围中向化合物 **6e** (800 mg, 3.0 mmol) 的二氯乙烷溶液 (12 mL) 加入 1-氯乙基氯甲酸酯 (860 mg, 6.0 mmol)。反应液在 80°C 下搅拌 2 小时, 随后将混合物冷却至室温并浓缩至干, 向混合物中加入甲醇(6 mL)溶液继续搅拌 2 h。减压浓缩得到粗产品。粗产品通过快速柱层析色谱纯化得到标题产物 **6f** (350 mg)。

第六步

(*R*)-2-(2-(4-氯苯基)-6,7-二氢噻唑并[4,5-*c*]吡啶-5(*4H*)-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩[3,2-*d*]嘧啶 5-氧化物 **6**

向化合物 **6f** (53 mg, 0.21 mmol) 和化合物 **1c** (55 mg, 0.19 mmol) 的 1,4-二氧六环溶液 (4 mL) 中加入二异丙基乙胺 (108 mg, 0.84 mmol)。反应液在微波条件下 120°C 下搅拌 40 min。向反应液中加入乙酸乙酯(30 mL), 有机相依次用饱和氯化钠(20 mL), 饱和食盐水(20 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得粗产品, 粗产品通过快速柱层析色谱纯化得到标题产物 **6** (16 mg, 收率: 16.8%)。

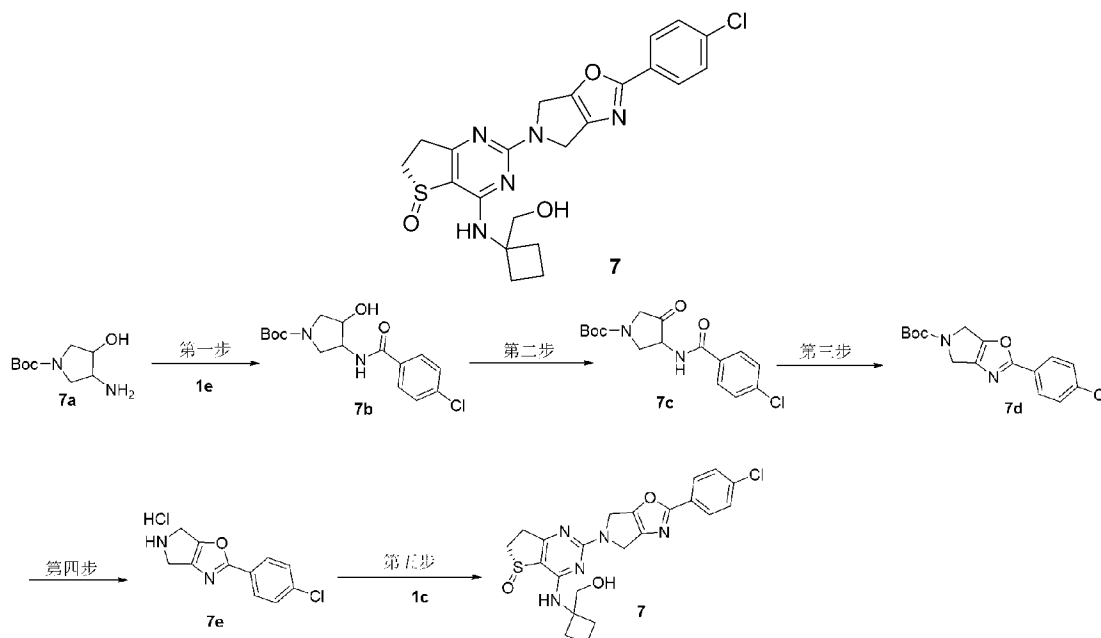
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.93 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.57 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.51 (s, 1 H), 4.98 (br. s, 2 H), 4.89 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 4.15 (br. s, 2 H), 3.78 (d, *J* = 4.0 Hz, 2 H), 3.43-3.52 (m, 1 H), 3.21-3.29 (m, 1 H), 2.86-3.05 (m, 4 H), 2.33-2.46 (m, 2 H), 2.20-2.29 (m, 2 H), 1.77-1.89 (m, 2 H)。

MS *m/z* (ESI): 503 [M+1]。

实施例 7

(*R*)-2-(2-(4-氯苯基)-4,6-二氢-5*H*-吡咯并[3,4-*d*]噻唑-5-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-*d*]嘧啶 5-氧化物 **7**

25



第一步

3-氨基-4-羟基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 **7b**

氮气保护下, 将 3-氨基-4-羟基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 **7a** (0.6 g, 3.0 mmol) 的二氯甲烷 (20 mL) 溶液在冰浴条件下冷却至 0°C。然后缓慢滴加 4-氯苯甲酰氯 (0.57 g, 3.3 mmol) 的二氯甲烷 (3 mL) 溶液。室温搅拌两小时后用氯化铵溶液淬灭, 用二氯甲烷萃取 (50 mL×2)。有机相用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到粗产品。粗产品经过快速柱层析色谱纯化得到标题产物 **7b** (0.56 g)。

第二步

3-(4-氯苯甲酰胺)-4-氧代吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 **7c**

0°C 下, 向化合物 **7b** (0.56 g, 1.6 mmol) 的二氯甲烷溶液 (50 mL) 中加入戴斯马丁氧化剂 (1.4 g, 3.3 mmol), 室温搅拌两小时后用硫代硫酸钠溶液淬灭, 用二氯甲烷萃取 (50 mL×2)。有机相用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到粗产品。粗产品经过快速柱层析色谱纯化得到标题产物 **7c** (0.41 g)。

第三步

2-(4-氯苯基)-4,6-二氢-5H-吡咯并[3,4-*d*]噁唑-5-羧酸叔丁酯 **7d**

室温下, 向六氯乙烷 (0.71 g, 3.0 mmol) 的二氯甲烷溶液 (30 mL) 中加入三苯基膦 (0.94 g, 3.6 mmol) 和三乙胺 (0.97 g, 9.6 mmol)。将混合物在室温下搅 10 分钟, 然后分批加入化合物 **7c** (0.41 g, 1.2 mmol), 室温搅拌 5 小时。用氯化铵溶液淬灭, 用二氯甲烷萃取 (50 mL×2)。有机相用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到粗产品。粗产品经过快速柱层析色谱纯化得到标题产物 **7d** (0.19 g)。

第四步

2-(4-氯苯基)-5,6-二氢-4H-吡咯并[3,4-*d*]噁唑盐酸盐 **7e**

室温下, 将化合物 **7d** (0.19 g, 3.1 mmol) 在盐酸 1,4-二氧六环溶液 (5 mL) 中搅拌 1 小时。浓缩至溶剂旋干, 得到标题产物 **7e** (150 mg)。

第五步

(*R*)-2-(2-(4-氯苯基)-4,6-二氢-5H-吡咯并[3,4-*d*]噁唑-5-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-*d*]嘧啶 5-氧化物 **7**

向化合物 **7e** (54 mg, 0.21 mmol) 和化合物 **1c** (55 mg, 0.19 mmol) 的 1,4-二氧六环溶液 (4 mL) 中加入二异丙基乙胺 (108 mg, 0.84 mmol)。反应液在微波条件下 120°C 下搅拌 40 min。向反应液中加入乙酸乙酯 (30 mL), 有机相依次用饱和氯化钠 (20 mL), 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得粗产品, 粗产品通过快速柱层析色谱纯化得到标题产物 **7** (11 mg, 收率: 12.3%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.00-8.05 (m, 2 H), 7.63-7.68 (m, 2 H), 7.51 (s,

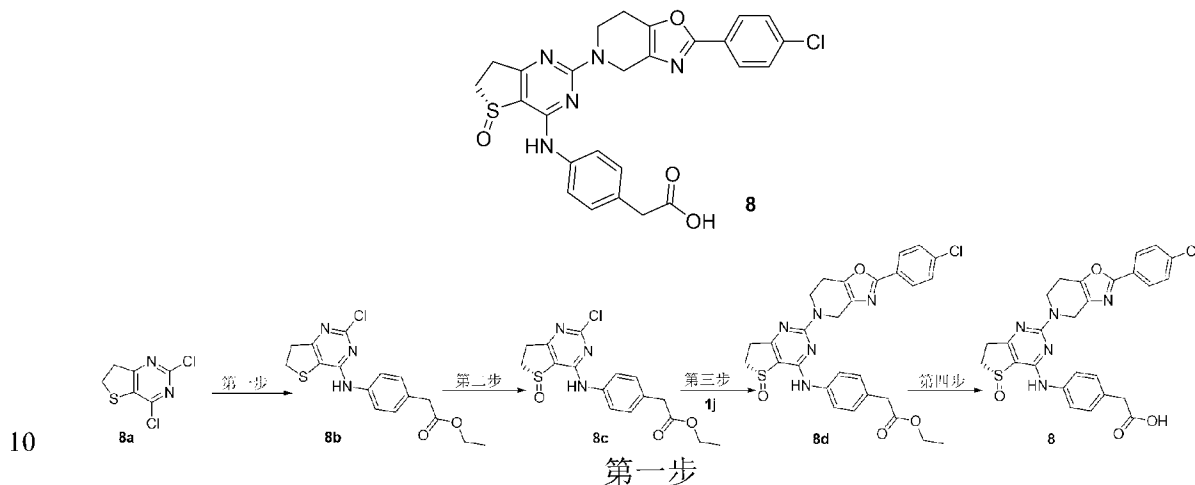
1 H), 4.85-4.91 (m, 1 H), 4.74-4.81 (m, 2 H), 4.56-4.62 (m, 2 H), 3.79 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 3.46-3.53 (m, 1 H), 3.23-3.32 (m, 1 H), 2.98-3.08 (m, 1 H), 2.89-2.96 (m, 1 H), 2.34-2.48 (m, 2 H), 2.21-2.30 (m, 2 H), 1.76-1.89 (m, 2 H)。

MS m/z (ESI): 472 [M+1]。

5

实施例 8

(*R*)-2-(4-((2-(2-(4-氯苯基)-6,7-二氢噻吩并[4,5-*c*]吡啶-5(4*H*)-基)-5-氧化-6,7-二氢噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氨基)苯基)乙酸 **8**



2-(4-((2-氯-6,7-二氢噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氨基)苯基)乙酸乙酯 **8b**

室温下，将 2,4-二氯-6,7-二氢噻吩[3,2-*d*] **8a** (1.0 g, 4.9 mmol)，2-(4-氨基苯基)乙酸乙酯 (0.96 g, 5.4 mmol) 和三乙胺 (0.99 g, 9.8 mmol) 混合于乙醇 (15 mL) 中。反应液在 80°C 下搅拌 5 小时，反应完毕旋蒸除去溶剂，随后加入水 (30 mL)，并用二氯甲烷 (30 mL × 2) 萃取，有机相合并后减压浓缩得到粗产品。粗产品通过快速柱层析色谱纯化得到标题产物 **8b** (800 mg)。

15

第二步

(*R*)-2-(4-((2-氯-5-氧化-6,7-二氢噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氨基)苯基)乙酸乙酯 **8c**

室温下，将化合物 **8b** (800 mg, 2.3 mmol) 按照实施例 1 第二步的方法制备得到标题产物 **8c** (500 mg)。

20

第三步

(*R*)-2-(4-((2-(2-(4-氯苯基)-6,7-二氢噻吩并[4,5-*c*]吡啶-5(4*H*)-基)-5-氧化-6,7-二氢噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氨基)苯基)乙酸乙酯 **8d**

将化合物 **8c** (100 mg, 0.27 mmol) 和化合物 **1j** (66 mg, 0.24 mmol) 按照实施例 1 第八步的方法制备得到标题产物 **8d** (60 mg)。

25

第四步

(*R*)-2-(4-((2-(2-(4-氯苯基)-6,7-二氢噻吩并[4,5-*c*]吡啶-5(4*H*)-基)-5-氧化-6,7-二氢噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氨基)苯基)乙酸 **8**

在化合物 **8d** (60 mg, 0.11 mmol) 的甲醇 (6 mL)/水 (2 mL) 溶液中加入氢氧化钠

30

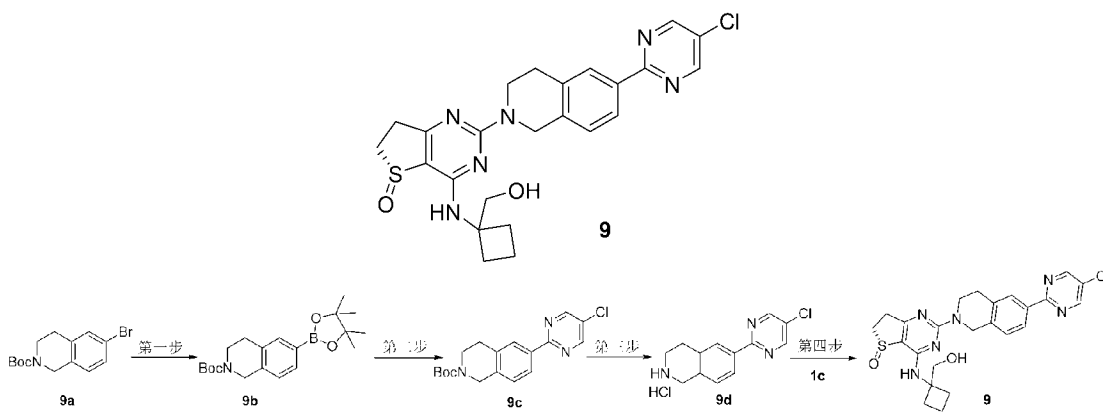
(18 mg, 0.44 mmol), 反应液在室温下搅拌 2 小时后。浓缩至甲醇旋干后向反应液中加入稀盐酸 (2 M) 调节 pH 至 2-3, 过滤, 滤饼用乙酸乙酯洗涤, 干燥得到标题产物 **8** (30 mg, 收率: 50.8%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.66 (s, 1 H), 7.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H),
5 7.61-7.65 (m, 4 H), 7.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 4.81 (br. s, 2 H), 4.21 (br. s, 2 H), 3.60 (s, 2 H), 3.55-3.57 (m, 1 H), 3.28-3.30 (m, 1 H), 2.99-3.14 (m, 2 H), 2.90-2.92 (m, 2 H).

MS *m/z* (ESI): 536 [M+1]。

实施例 9

10 (R)-2-(6-(5-氯嘧啶-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-*d*]嘧啶 5-氧化物 **9**



15 第一步

6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧苯并呋喃-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸叔丁酯 **9b**

氮气保护下, 将 6-溴-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸叔丁酯 **9a** (1.0 g, 3.2 mmol), 联硼酸频那醇酯 (0.9 g, 3.5 mmol), 醋酸钾 (0.47mg, 4.8mmol) 和 [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁] 二氯化钯二氯甲烷络合物 (250 mg, 0.3 mmol) 混合于 1,4-二氧六环溶液 (15 mL) 中。反应液在 90°C 下搅拌 3 小时, 反应完毕旋蒸除去溶剂, 随后加入水 (30 mL), 并用乙酸乙酯 (30 mL × 2) 萃取, 有机相合并后减压浓缩得到标题产物粗产品 **9b** (1.2 g)。

第二步

6-(5-氯嘧啶-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸叔丁酯 **9c**

25 氮气保护下, 将化合物 **9a** (500 mg, 1.4 mmol), 2-溴-5-氯嘧啶 (322 mg, 1.7 mmol), 碳酸钾 (309 mg, 2.2 mmol) 和 [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁] 二氯化钯二氯甲烷络合物 (81 mg, 0.1 mmol) 混合于 1,4-二氧六环 (15 mL) / 水 (3 mL) 溶液中。反应液在 80°C 下搅拌 3 小时, 向反应液中加入乙酸乙酯 (30 mL), 有机相依次用饱和氯化钠 (20 mL), 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得粗产品, 粗产品通过快速柱层析色谱纯化得到标题产物 **9c** (300 mg)。

第三步

6-(5-氯嘧啶-2-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐 **9d**

在化合物 **9c** (300 mg, 0.87 mmol) 的二氯甲烷溶液中加入盐酸 1,4-二氧六环 (4 M, 2 mL) 溶液, 反应液在室温下搅拌 2 h 后浓缩至干得到标题产物 **9d** (330 mg)。

第四步

5 (R)-2-(6-(5-氯嘧啶-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1*H*)-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-*d*]嘧啶 5-氧化物 **9**

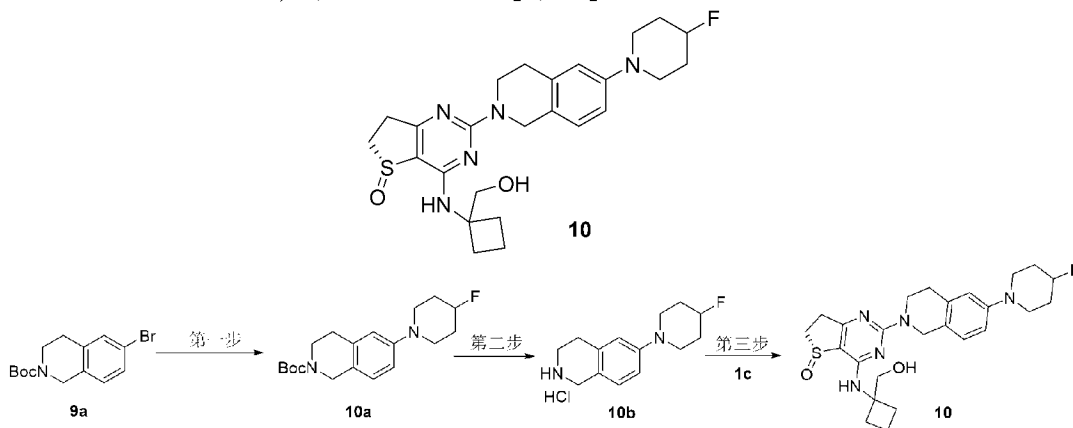
将化合物 **9d** (50 mg, 0.18 mmol) 和化合物 **1c** (47 mg, 0.16 mmol) 按照实施例 1 第八步的方法制备得到标题产物 **9** (22 mg, 收率: 27.8%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.01 (s, 2 H), 8.20 (d, *J* = 7.2 Hz, 2 H),
10 7.38-7.42 (m, 2 H), 4.98 (br. s, 2 H), 4.88 (t, *J* = 5.6 Hz, 2 H), 4.04 (t, *J* = 5.6 Hz, 2 H),
3.78 (d, *J* = 5.6 Hz, 2 H), 3.44-3.49 (m, 1 H), 3.22-3.26 (m, 1 H), 2.85-2.95 (m, 4 H),
2.36-2.41 (m, 2 H), 2.22-2.26 (m, 2 H), 1.80-1.87 (m, 2 H)。

MS *m/z* (ESI): 497 [M+1]。

15

实施例 10

(R)-2-(6-(4-氟哌啶-1-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1*H*)-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-*d*]嘧啶 5-氧化物 **10**

20

第一步

6-(4-氟哌啶-1-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1*H*)-羧酸叔丁酯 **10a**

氮气保护下, 将 6-溴-3,4-二氢异喹啉-2(1*H*)-羧酸叔丁酯 **9a** (1.0 g, 3.2 mmol),
25 4-氟哌啶盐酸盐 (0.54 mg, 3.8 mmol), 叔丁醇钠 (0.70 g, 7.1 mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯 (293 mg, 0.32 mmol) 和 1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦 (206 mg, 0.32 mmol)
混合于甲苯溶液 (15 mL) 中。反应液在 110°C 下搅拌 6 小时, 反应完毕旋蒸除去溶
剂, 随后加入水 (30 mL), 并用乙酸乙酯 (30 mL × 2) 萃取, 有机相合并后减压浓
缩得到粗产品, 粗产品通过快速柱层析色谱纯化得到标题产物 **10a** (400 mg)。

第二步

30

6-(4-氟哌啶-1-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐 **10b**

在化合物 **10a** (400 mg, 1.2 mmol) 的二氯甲烷溶液中加入盐酸 1,4-二氧六环 (4

M, 2 mL)溶液, 反应液在室温下搅拌 2 h 后浓缩至干得到标题产物 **10b** (300 mg)。

第三步

(*R*)-2-(6-(4-氟哌啶-1-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1*H*)-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-*d*]嘧啶 5-氧化物 **10**

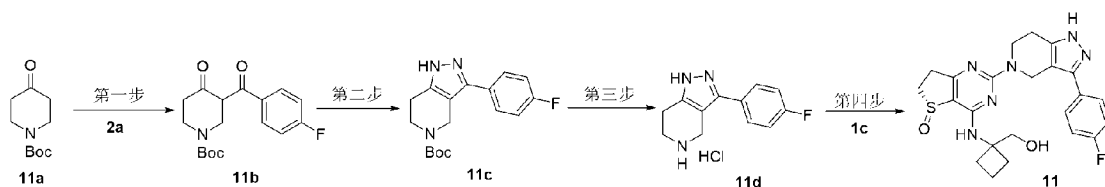
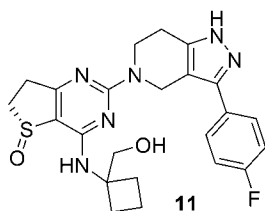
5 将化合物 **10b** (50 mg, 0.18 mmol) 和化合物 **1c** (47 mg, 0.16 mmol) 按照实施例 1 第八步的方法制备得到标题产物 **10** (22 mg, 收率: 28.2%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.35 (s, 1 H), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 6.85 (dd, *J* = 2.0 Hz, 8.0 Hz, 1 H), 6.78 (s, 1 H), 4.90-4.93 (m, 2 H), 4.77-4.79 (m, 2 H), 3.94 (br. s, 2 H), 3.78 (d, *J* = 5.6 Hz, 2 H), 3.44-3.49 (m, 1 H), 3.22-3.26 (m, 1 H), 3.09-3.15 (m, 1 H), 2.85-2.95 (m, 2 H), 2.81 (t, *J* = 5.6 Hz, 2 H), 2.35-2.40 (m, 2 H), 2.22-2.33 (m, 2 H), 2.35-2.40 (m, 2 H), 1.90-2.08 (m, 2 H), 1.79-1.82 (m, 4 H)。

MS *m/z* (ESI): 486 [M+1]。

实施例 11

15 (*R*)-2-(3-(4-氟苯基)-1,4,6,7-四氢-5*H*-吡唑并[4,3-*c*]吡啶-5-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-*d*]嘧啶 5-氧化物 **11**



第一步

20 3-(4-氟苯甲酰基)-4-氧哌啶-1-羧酸叔丁酯 **11b**

氮气保护下, 在 4-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯(2.0 g, 10.0 mmol)的四氢呋喃(30 mL)溶液中缓慢滴加 LHMDs(10 mL, 1 M)使温度保持在-30°C。反应液在该温度下搅拌 30 min。随后将 4-氟苯甲酰氯(1.7 g, 10.0 mmol)的四氢呋喃(5 mL)溶液缓慢滴加到反应液中, 反应液在该温度下继续搅拌 3 h。加入饱和氯化铵(40 mL)溶液淬灭, 并用乙酸乙酯 (40 mL × 2)萃取, 有机相合并后减压浓缩得到标题产物粗产品 **11b** (3 g)。

第二步

3-(4-氟苯基)-1,4,6,7-四氢-5*H*-吡唑并[4,3-*c*]吡啶-5-羧酸叔丁基酯 **11c**

30 将化合物 **11b** (3 g, 9.3 mmol) 和水合肼(0.75 g, 18.7 mmol, 80% in H₂O)溶于乙醇(30 mL)溶液中, 反应在 80°C 下反应 3 h。将反应液冷却至室温并浓缩掉大

量乙醇，加水（30 mL），并用乙酸乙酯（40 mL × 2）萃取，有机相依次用饱和食盐水（20 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得粗产品，粗产品通过快速柱层析色谱纯化得到标题产物 **11c**（400 mg）。

第三步

5 3-(4-氟苯基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[4,3-*c*]吡啶盐酸盐 **11d**

在化合物 **11c**（400 mg，1.2 mmol）的二氯甲烷溶液中加入盐酸 1,4-二氧六环（4 M，2 mL）溶液，反应液在室温下搅拌 2 h 后浓缩至干得到标题产物 **11d**（450 mg）。

第四步

10 (*R*)-2-(3-(4-氟苯基)-1,4,6,7-四氢-5*H*-吡唑并[4,3-*c*]吡啶-5-基)-4-(1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7 二氢噻吩并[3,2-*d*]嘧啶 5-氧化物 **11**

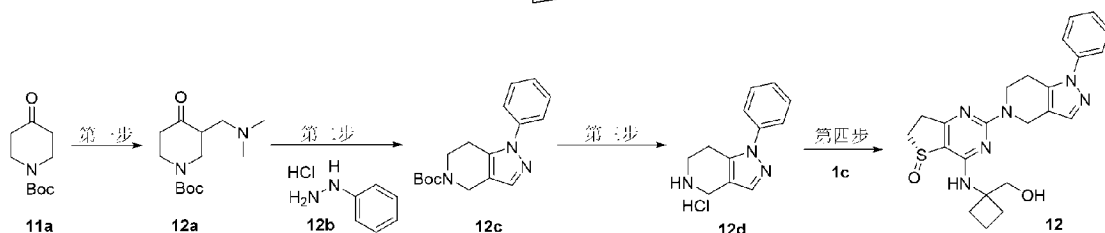
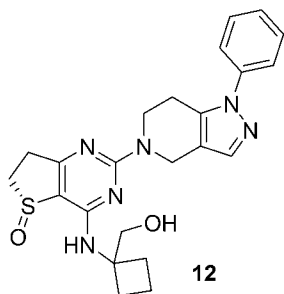
将化合物 **11d**（50 mg，0.20 mmol）和化合物 **1c**（51 mg，0.18 mmol）按照实施例 1 第八步的方法制备得到标题产物 **11**（10 mg，收率：11.9%）。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.68-7.69 (m, 2 H), 7.36-7.43 (m, 2 H), 4.85-5.05 (m, 3 H), 4.1 (br. s, 2 H), 3.65-3.79 (m, 2 H), 3.44-3.49 (m, 1 H), 3.22-3.26 (m, 1 H),
15 2.77-2.96 (m, 4 H), 2.35-2.41 (m, 2 H), 2.22-2.33 (m, 2 H), 1.80-1.85 (m, 2 H)。

MS *m/z* (ESI): 469 [M+1]。

实施例 12

20 (*R*)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-2-(1-苯基-1,4,6,7-四氢-5*H*-吡唑并[4,3-*c*]吡啶-5-基)-6,7 二氢噻吩并[3,2-*d*]嘧啶 5-氧化物 **12**



第一步

25 3-((二甲氨基)甲基)-4-氧哌啶-1-羧酸叔丁酯 **12a**

氮气保护下，在 4-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯 **11a**（2.0 g，10.0 mmol）的 DMF（20 mL）溶液中 DMF-DMA（1.2 g，10.0 mmol）。反应液在该 80°C 下搅拌 4 h。随后将反应液浓缩加入饱和氯化铵（40 mL）溶液，并用乙酸乙酯（40 mL × 2）萃取，有机相合并后减压浓缩得到标题产物 **12a**（2.2 g）。

第二步

1-苯基-1,4,6,7-四氢-5*H*-吡唑并[4,3-*c*]吡啶-5-羧酸叔丁基酯 **12c**

将化合物 **12a** (2.1 g, 9.3 mmol) 溶于甲醇(100 mL)和水(50 mL)中, 随后加入碳酸氢钠(0.53 g, 5.0 mmol)和苯胍盐酸盐 **12b**(1.43g, 9.9 mmol), 最后加入醋酸(1 mL), 混合物在室温下搅拌 1 h。随后用饱和碳酸氢钠溶液中和反应液, 并浓缩至甲醇旋干, 用二氯甲烷 (50 mL × 2) 萃取, 有机相用饱和食盐水(40 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得粗产品, 粗产品通过快速柱层析色谱纯化得到标题产物 **12c**(1.3 g)。

第三步

10 1-苯基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[4,3-*c*]吡啶盐酸盐 **12d**

在化合物 **12c**(200 mg, 1.2 mmol) 的二氯甲烷溶液中加入盐酸 1,4-二氧六环(4 M, 2 mL)溶液, 反应液在室温下搅拌 2 h 后浓缩至干得到标题产物 **12d** (250 mg)。

第四步

15 (*R*)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-2-(1-苯基-1,4,6,7-四氢-5*H*-吡唑并[4,3-*c*]吡啶-5-基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-5-氧化物 **12**

将化合物 **12d**(50 mg, 0.21 mmol) 和化合物 **1c** (51 mg, 0.18 mmol) 按照实施例 1 第八步的方法制备得到标题产物 **12** (20 mg, 收率: 24.7%)。

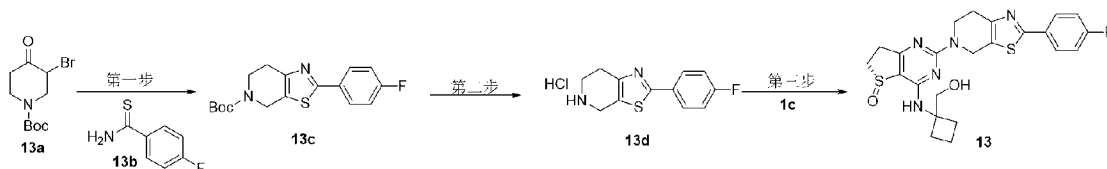
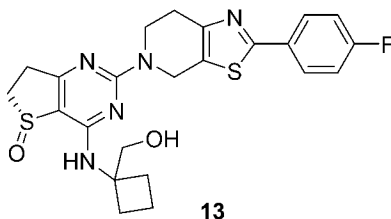
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.66 (s, 1 H), 7.60 (d, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 7.53 (t, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.50 (s, 1 H), 7.40 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 4.89 (t, *J* = 5.6 Hz, 1 H), 4.82-4.85 (m, 2 H), 4.06 (br. s, 2 H), 3.78 (d, *J* = 5.6 Hz, 2 H), 3.44-3.49 (m, 1 H), 3.22-3.27 (m, 1 H), 2.90-3.00 (m, 4 H), 2.23-2.40 (m, 2 H), 2.22-2.26 (m, 2 H), 1.80-1.88 (m, 2 H)。

MS *m/z* (ESI): 451 [M+1]。

25

实施例 13

(*R*)-2-(2-(4-氟苯基)-6,7-二氢噻唑[5,4-*c*]吡啶-5(4*H*)-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩[3,2-*d*]嘧啶 5-氧化物 **13**



30

第一步

2-(4-氟苯基)-6,7-二氢噻唑并[5,4-*c*]吡啶-5(4*H*)-羧酸叔丁酯 **13c**

室温下，将 3-溴-4-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯 **13a** (1.0 g, 3.6 mmol) 和 4-氟苯并硫酰胺 **13b** (0.56 g, 3.6 mmol) 混合于异丙醇溶液 (20 mL) 中。将混合物在 60°C 下搅拌 5 小时后过滤，用异丙醇洗涤滤饼，干燥得到标题产物 **13c** (0.54 g)。

第二步

5 2-(4-氟苯基)-4,5,6,7-四氢噻唑并[5,4-*c*]吡啶盐酸盐 **13d**

室温下，化合物 **13c** (0.54 g, 1.6 mmol) 在盐酸 1,4-二氧六环溶液(8 mL)中搅拌 1 小时。浓缩至溶剂旋干，得到标题产物 **13d** (0.48 g)。

第三步

10 (*R*)-2-(2-(4-氟苯基)-6,7-二氢噻唑[5,4-*c*]吡啶-5(4*H*)-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩[3,2-*d*]嘧啶 5-氧化物 **13**

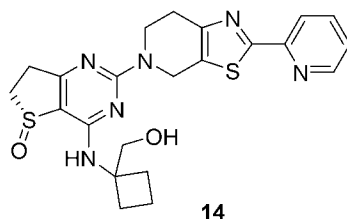
向化合物 **13d** (57 mg, 0.21 mmol) 和化合物 **1c** (55 mg, 0.19 mmol) 的 1,4-二氧六环溶液 (4 mL) 加入二异丙基乙胺 (108 mg, 0.84 mmol)。反应液在微波条件下 120°C 下搅拌 40 min。向反应液中加入乙酸乙酯(30 mL)，有机相依次用饱和氯化钠(20 mL)，饱和食盐水(20 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得粗产品，粗产品通过快速柱层析色谱纯化得到标题产物 **13** (30 mg, 收率：32.6%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.96 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 2 H), 7.56 (s, 1 H), 7.36 (t, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 5.07 (br. s, 2 H), 4.89 (t, *J* = 4.0 Hz, 1 H), 4.14 (br. s, 2 H), 3.79 (br. d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 3.42-3.52 (m, 1 H), 3.20-3.29 (m, 1 H), 2.86-3.04 (m, 4 H), 2.31-2.43 (m, 2 H), 2.21-2.29 (m, 2 H), 1.76-1.89 (m, 2 H)。

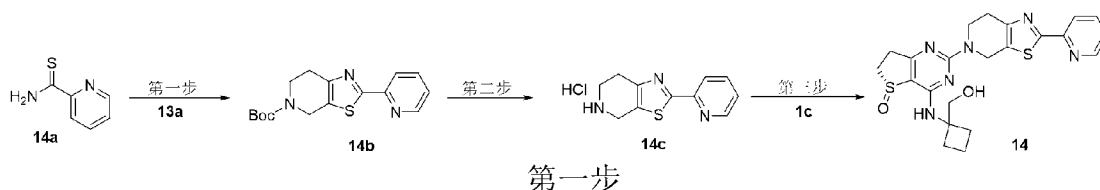
20 MS *m/z* (ESI): 486 [M+1]。

实施例 14

(*R*)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-2-(2-(吡啶-2-基)-6,7-二氢噻唑并[5,4-*c*]吡啶-5(4*H*)-基)-6,7-二羟基噻吩并[3,2-*d*]嘧啶 5-氧化物 **14**



25



第一步

2-(吡啶-2-基)-6,7-二氢噻唑并[5,4-*c*]吡啶-5(4*H*)-羧酸叔丁酯 **14b**

30 室温下，将 3-溴-4-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯 **13a** (1.0 g, 3.6 mmol) 和吡啶-2-硫代酰胺 **14a** (0.5 g, 3.6 mmol) 混合于异丙醇溶液 (20 mL) 中。将混合物在 60°C 下搅拌 5 小时后过滤，用异丙醇洗涤滤饼，干燥得到标题产物 **14b** (0.9 g)。

第二步

2-(吡啶-2-基)-4,5,6,7-四氢噻唑[5,4-*c*]吡啶盐酸盐 **14c**

室温下, 化合物 **14b** (0.9 g, 2.8 mmol) 在盐酸 1,4-二氧六环溶液(8 mL)中搅拌 1 小时。浓缩至溶剂旋干, 得到标题产物 **14c**(0.8 g)。

5

第三步

(R)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-2-(2-(吡啶-2-基)-6,7-二氢噻唑并[5,4-*c*]吡啶-5(4*H*)-基)-6,7-二羟基噻吩并[3,2-*d*]嘧啶 5-氧化物 **14**

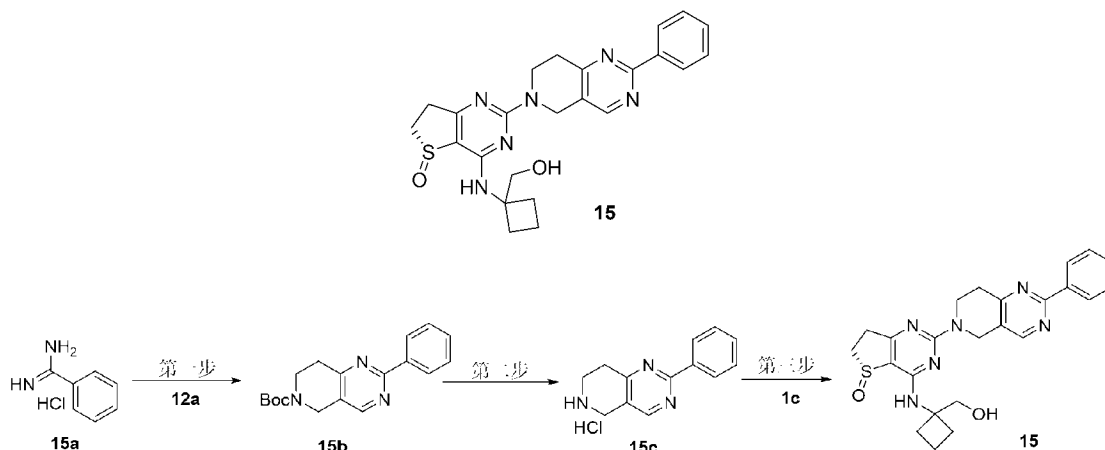
向化合物 **14c** (53 mg, 0.21 mmol) 和化合物 **1c** (55 mg, 0.19 mmol) 的 1,4-二氧六环溶液 (4 mL) 加入二异丙基乙胺 (108 mg, 0.84 mmol)。反应液在微波条件下 120°C 下搅拌 40 min。向反应液中加入乙酸乙酯(30 mL), 有机相依次用饱和氯化钠(20 mL), 饱和食盐水(20 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得粗产品, 粗产品通过快速柱层析色谱纯化得到标题产物 **14** (35 mg, 收率: 39.3%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 8.07 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.96 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.50 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 5.09 (br. s, 2 H), 4.89 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 4.15 (br. s, 2 H), 3.77 (d, *J* = 4.0 Hz, 2 H), 3.41-3.51 (m, 1 H), 3.20-3.30 (m, 1 H), 2.87-3.04 (m, 4 H), 2.31-2.44 (m, 2 H), 2.20-2.29 (m, 2 H), 1.76-1.89 (m, 2 H)。

MS *m/z* (ESI): 469 [M+1]。

20

实施例 15

(R)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-2-(2-苯基-7,8-二氢吡啶[4,3-*d*]嘧啶-6(5*H*)-基)-6,7-二羟基噻吩并[3,2-*d*]嘧啶 5-氧化物 **15**

25

第一步

2-苯基-7,8-二氢吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-6(5*H*)-羧酸叔丁基酯 **15b**

氮气保护下, 在化合物 **12a**(1 g, 3.9 mmol), 苯甲脒盐酸盐 **15a**(0.67 g, 4.3 mmol) 和三乙胺(0.98 g, 9.7 mmol)溶于乙醇(15 mL)溶液中, 反应液在回流温度下搅拌 3 h。将反应液浓缩, 并用水(30 mL)稀释, 乙酸乙酯 (40 mL × 2)萃取, 有机相合并后减压浓缩得到粗产品, 粗产品通过快速柱层析色谱纯化得到标题产物 **15b** (700 mg)。

30

第二步

2-苯基-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-*d*]嘧啶盐酸盐 **15c**

在化合物 **15b**(300 mg, 0.96 mmol) 的二氯甲烷溶液中加入盐酸 1,4-二氧六环(4 M, 2 mL)溶液, 反应液在室温下搅拌 2 h 后浓缩至干得到标题产物 **15c** (350 mg)。

5

第三步

(R)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-2-(2-苯基-7,8-二氢嘧啶[4,3-*d*]嘧啶-6(5H)-基)-6,7-二氢噻吩[3,2-*d*]嘧啶 5-氧化物 **15**

将化合物 **15c** (50 mg, 0.20 mmol) 和化合物 **1c** (51 mg, 0.18 mmol)按照实施例 1 第八步的方法制备得到标题产物 **15** (20 mg, 收率: 24.1%)。

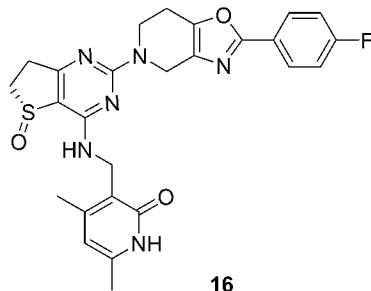
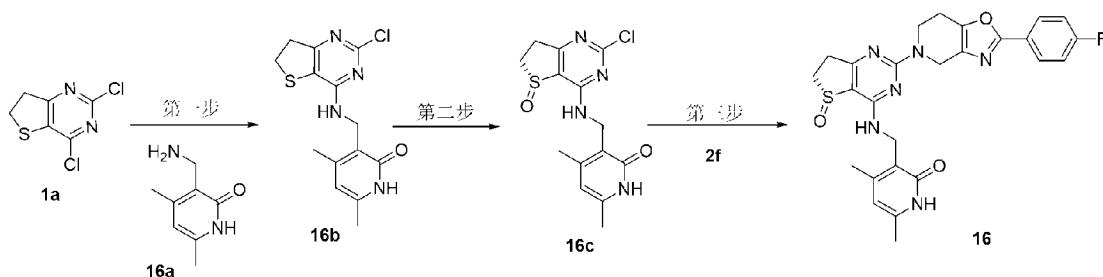
10

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.82 (s, 1 H), 8.38-8.41 (m, 2 H), 7.51-7.54 (m, 4 H), 5.01 (br. s, 2 H), 4.89 (t, *J* = 5.6 Hz, 1 H), 4.16 (t, *J* = 5.6 Hz, 2 H), 4.06 (br. s, 2 H), 3.79 (d, *J* = 5.6 Hz, 2 H), 3.44-3.49 (m, 1 H), 3.22-3.27 (m, 1 H), 2.91-3.05 (m, 4 H), 2.37-2.40 (m, 2 H), 2.28-2.34 (m, 2 H), 1.79-1.85 (m, 2 H)。

MS *m/z* (ESI): 463 [M+1]。

15

实施例 16

(R)-3-(((2-(2-(4-氟苯基)-6,7-二氢噻唑并[4,5-*c*]吡啶-5(4H)-基)-5-氧化-6,7-二氢噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氨基)甲基)-4,6-二甲基吡啶-2(1H)-酮 **16****16**

20

第一步

3-(((2-氯-6,7-二氢噻吩[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氨基)甲基)-4,6-二甲基吡啶-2(1H)-酮 **16b**

将化合物 **1a** (1.0 g, 5.0 mmol)和 3-(氨基甲基)-4,6-二甲基吡啶-2(1H)-酮 **16a** (0.75 g, 1.0 mmol) 按照实施例 1 第一步的方法制备得到标题产物 **16b** (1.1 g)。

第二步

25

(R)-3-(((2-氯-5-氧化-6,7-二氢噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氨基)甲基)-4,6-二甲基吡啶-2(1H)-酮 **16c**

氮气保护下, 将化合物 **16b** (1.10 g, 3.41 mmol) 按照实施例 1 第二步的方法制

备得到标题产物 **16c** (0.8 g)。

第三步

(R)-3-(((2-(2-(4-氟苯基)-6,7-二氢恶唑并[4,5-c]吡啶-5(4H)-基)-5-氧化-6,7-双氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)甲基)-4,6-二甲基吡啶-2(1H)-酮 **16**

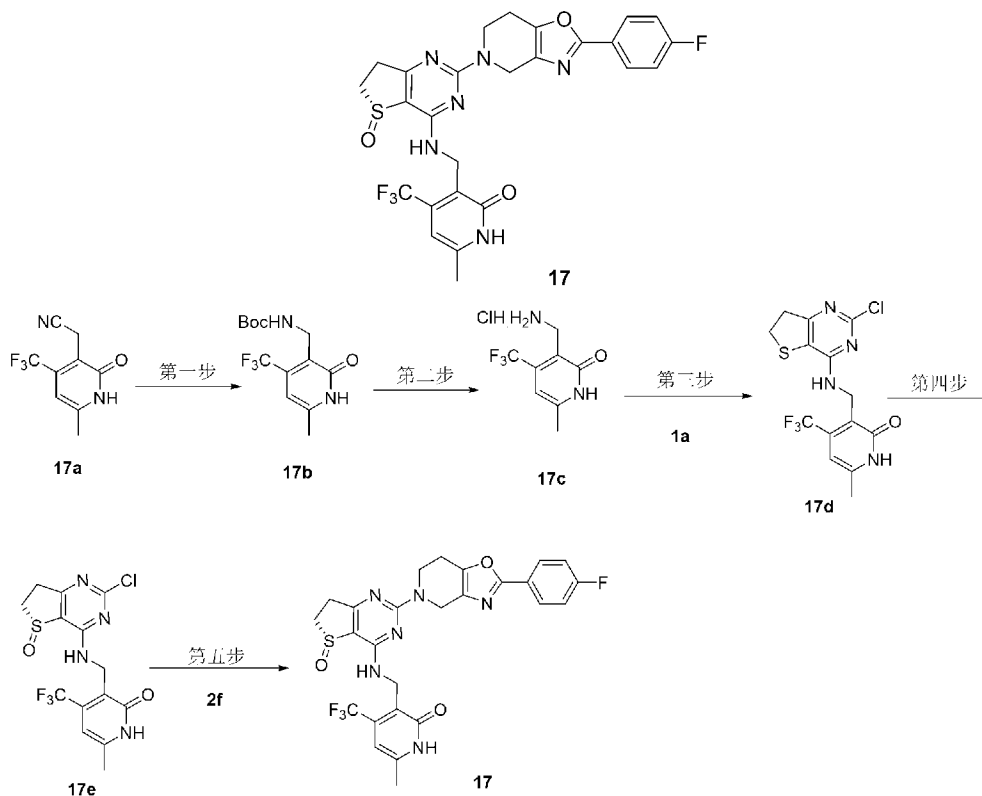
5 将化合物 **2f** (20 mg, 0.1 mmol) 和化合物 **16c** (30 mg, 0.1 mmol) 按照实施例 1 第八步的方法制备得到标题产物 **16** (3 mg, 收率: 6%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.55 (br s, 1 H), 8.03 (dd, *J* = 8.74, 5.45 Hz, 2 H), 7.61 (br s, 1 H), 7.39 (t, *J* = 8.88 Hz, 2 H), 5.88 (s, 1 H), 4.86 (br s, 2 H), 4.46-4.59 (m, 2 H), 4.26 (br s, 2 H), 3.37-3.53 (m, 1 H), 3.25-3.32 (m, 1 H), 2.94-3.06 (m, 1 H), 2.84-2.93 (m, 3 H), 2.19 (s, 3 H), 2.14 (s, 3 H)。

MS *m/z* (ESI): 521 [M+1]。

实施例 17

15 (R)-3-(((2-(2-(4-氟苯基)-6,7-二氢恶唑并[4,5-c]吡啶-5(4H)-基)-5-氧化-6,7-双氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)甲基)-6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2(1H)-酮 **17**



第一步

(6-甲基-2-氧代-4-(三氟甲基)-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基氨基甲酸叔丁酯 **17b**

20 冰浴下, 将2-(6-甲基-2-氧代-4-(三氟甲基)-1,2-二氢吡啶-3-基)乙腈**17a** (0.5 g, 2.5 mmol), 氯化镍(40 mg, 0.25 mmol)和二碳酸二叔丁酯(1.1 g, 5.0 mmol)混合于甲醇(20 mL)中, 随后加入硼氢化钠(0.19 g, 5.0 mmol)并搅拌2小时, 随后加入硼氢化钠(0.19 g, 5.0 mmol)并升温至25°C搅拌14小时, 反应完毕后加入水(30 mL), 并用乙

酸乙酯(40 mL×2)萃取, 有机相合并后减压浓缩得到粗产品。粗产品通过快速柱层析色谱纯化得到标题产物**17b** (0.1 g)。

第二步

3-(氨基甲基)-6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2(1H)-酮盐酸盐 **17c**

5 室温下, 将化合物 **17b** (0.1 g, 0.3 mmol) 在盐酸 1,4-二氧六环溶液(4 M, 3 mL) 中搅拌 1 小时。反应完毕后减压浓缩得到标题产物 **17c** (80 mg)。

第三步

3-(((2-氯-6,7-二氢噻吩[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)甲基)-6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2(1H)-酮 **17d**

10 将化合物 **1a** (70 mg, 0.3 mmol) 和 3-(氨基甲基)-6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2(1H)-酮盐酸盐 **17c** (80 mg, 0.3 mmol) 按照实施例 1 第一步的方法制备得到标题产物 **17d** (20 mg)。

第四步

(R)-3-(((2-氯-5-氧化-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)甲基)-6-甲基-4-(三氟甲

15

基)吡啶-2(1H)-酮 **17e**

氮气保护下, 将化合物 **17d** (20 mg, 0.05 mmol) 按照实施例 1 第二步的方法制备得到标题产物 **17e** (15 mg)。

第五步

(R)-3-(((2-(2-(4-氟苯基)-6,7-二氢恶唑并[4,5-c]吡啶-5(4H)-基)-5-氧化-6,7-双氢

20

噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)甲基)-6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2(1H)-酮 **17**

将化合物 **2f** (9 mg, 0.04 mmol) 和化合物 **17e** (15 mg, 0.04 mmol) 按照实施例 1 第八步的方法制备得到标题产物 **17** (2 mg, 收率: 9%)。

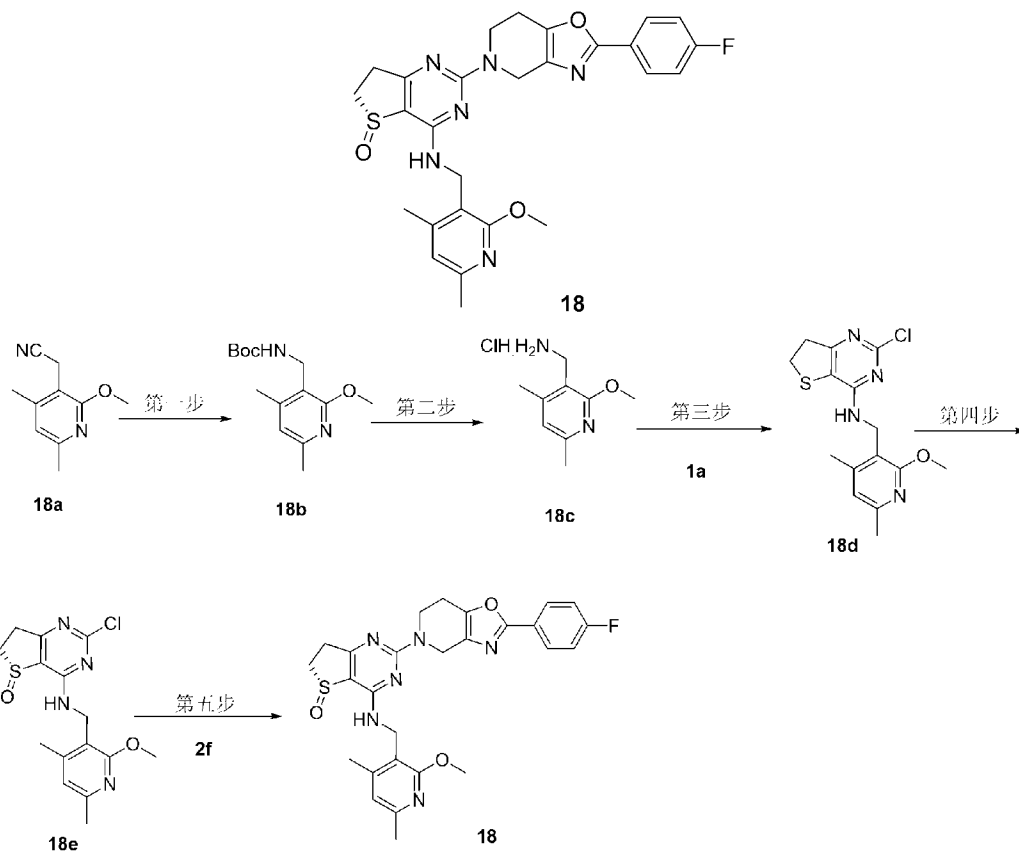
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.03 (dd, *J* = 8.79, 5.40 Hz, 2 H), 7.68 (br s, 1 H), 7.39 (t, *J* = 8.88 Hz, 2 H), 6.32 (s, 1 H), 4.79-4.89 (m, 2 H), 4.55-4.66 (m, 2 H), 25 4.20-4.29 (m, 2 H), 3.43-3.52 (m, 2 H), 3.01 (br dd, *J* = 17.03, 7.87 Hz, 1 H), 2.87-2.93 (m, 3 H), 2.29 (s, 3 H)。

MS *m/z* (ESI): 575 [M+1]。

实施例 18

30 (R)-2-(2-(4-氟苯基)-6,7-二氢恶唑并[4,5-c]吡啶-5(4H)-基)-4-(((2-甲氧基-4,6-二甲基吡啶-3-基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-5-氧化物) **18**

63



第一步

(2-甲氧基-4,6-二甲基吡啶-3-基)甲基氨基甲酸叔丁酯 **18b**

5 冰浴下，将2-(2-甲氧基-4,6-二甲基吡啶-3-基)乙腈**18a** (0.5 g, 3.08 mmol)按照实施例17第一步的方法制备得到标题产物**18b** (0.2 g)。

第二步

(2-甲氧基-4,6-二甲基吡啶-3-基)甲胺盐酸盐 **18c**

10 室温下，将化合物 **18b** (0.2 g, 0.75mmol) 按照实施例 17 第二步的方法制备得到标题产物 **18c** (15 mg)。

第三步

2-氯-N-((2-甲氧基-4,6-二甲基-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺 **18d**

15 将化合物 **1a** (0.15 g, 0.75 mmol)和(2-甲氧基-4,6-二甲基吡啶-3-基)甲胺盐酸盐 **18c** (0.15 g, 0.75 mmol) 按照实施例 1 第一步的方法制备得到标题产物 **18d** (0.23 g)。

第四步

(R)-2-氯-4-(((2-甲氧基-4,6-二甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物 **18e**

20 氮气保护下，将化合物 **18d** (0.23 g, 0.68 mmol) 按照实施例 1 第二步的方法制备得到标题产物 **18e** (0.23 g)。

第五步

(R)-2-(2-(4-氟苯基)-6,7-二氢恶唑并[4,5-c]吡啶-5(4H)-基)-4-(((2-甲氧基-4,6-二甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶5-氧化物 **18**

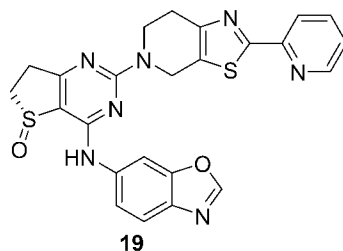
将化合物 **2f** (22 mg, 0.1 mmol) 和化合物 **18e** (35 mg, 0.1 mmol) 按照实施例 1 第八步的方法制备得到标题产物 **18** (5 mg, 收率: 9%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.03 (dd, *J* = 8.79, 5.40 Hz, 2 H), 7.85 (br s, 1 H), 7.40 (t, *J* = 8.83 Hz, 2 H), 6.69 (s, 1 H), 4.83 (s, 2 H), 4.70 (dd, *J* = 14.14, 5.08 Hz, 1 H), 4.56 (dd, *J* = 14.14, 4.53 Hz, 1 H), 4.23 (br s, 2 H), 3.85-3.93 (m, 3 H), 3.41-3.51 (m, 1 H), 3.27 (dt, *J* = 13.73, 8.51 Hz, 1 H), 3.01 (br dd, *J* = 17.58, 7.51 Hz, 1 H), 2.84-2.93 (m, 3 H), 2.35 (s, 3 H), 2.28 (s, 3 H)。

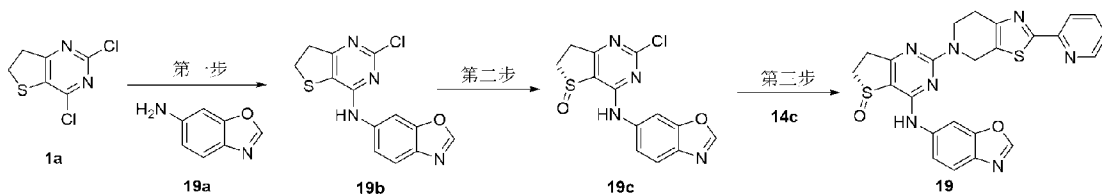
MS *m/z* (ESI): 535 [M+1]。

实施例 19

(R)-4-(苯并[d]恶唑-6-氨基)-2-(2-(吡啶-2-基)-6,7-二氢噻唑并[5,4-c]吡啶-5(4H)-基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶5-氧化物 **19**



15



第一步

N-(2-氯-6,7-二氢噻吩[3,2-d]嘧啶-4-基)苯并[d]恶唑-6-胺 **19b**

将化合物 **1a** (1.0 g, 4.83 mmol) 和苯并[d]恶唑-6-胺 **19a** (0.65 g, 4.83 mmol) 按照实施例 1 第一步的方法制备得到标题产物 **19b** (0.72 g)。

第二步

(R)-4-(苯并[d]恶唑-6-氨基)-2-氯-6,7-二氢噻吩[3,2-d]嘧啶 5-氧化物 **19c**

氮气保护下, 将化合物 **19b** (0.72 g, 2.36 mmol) 按照实施例 1 第二步的方法制备得到标题产物 **19c** (0.58 g)

25

第三步

(R)-4-(苯并[d]恶唑-6-氨基)-2-(2-(吡啶-2-基)-6,7-二氢噻唑并[5,4-c]吡啶-5(4H)-基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶5-氧化物 **19**

将化合物 **14c** (50 mg, 0.2 mmol) 和化合物 **19c** (63 mg, 0.2 mmol) 按照实施例 1 第八步的方法制备得到标题产物 **19** (12 mg, 收率: 12%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.93 (s, 1 H), 8.75 (s, 1 H), 8.65 (d, *J* =

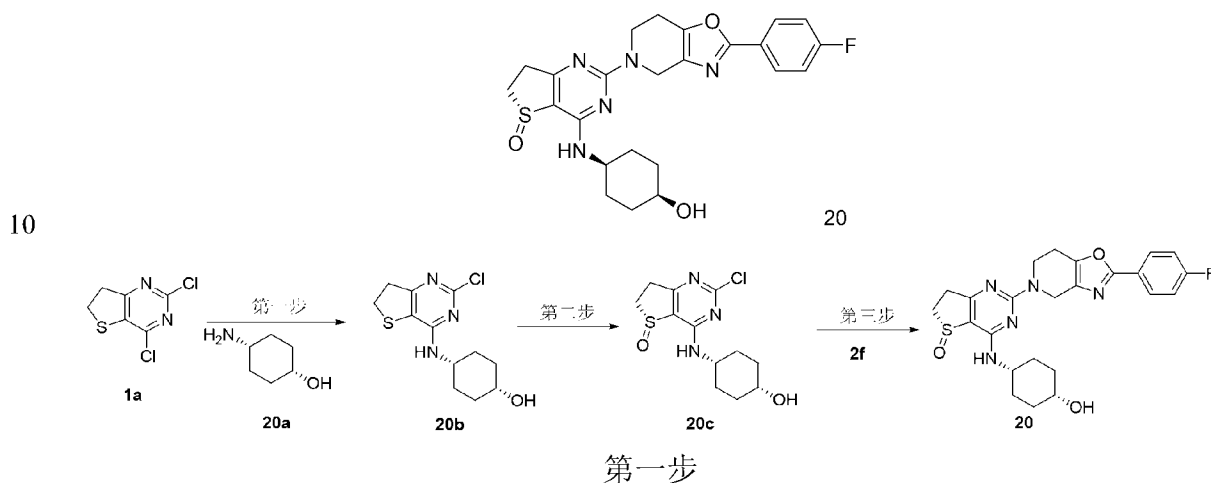
30

4.30 Hz, 1 H), 8.18 (br s, 1 H), 8.10 (d, $J = 7.87$ Hz, 1 H), 7.96 (td, $J = 7.71, 1.60$ Hz, 1 H), 7.81 (d, $J = 8.61$ Hz, 1 H), 7.69 (br d, $J = 8.15$ Hz, 1 H), 7.50 (dd, $J = 6.91, 5.36$ Hz, 1 H), 5.13 (br s, 2 H), 4.18 (br s, 2 H), 3.54-3.65 (m, 1 H), 3.26-3.33 (m, 1 H), 3.15 (br dd, $J = 16.80, 8.01$ Hz, 1 H), 2.95-3.07 (m, 3 H)。

5 MS m/z (ESI): 502 [M+1]。

实施例 20

(*R*)-2-(2-(4-氟苯基)-6,7-二氢恶唑并[4,5-*c*]吡啶-5(4*H*)-基)-4-(((1*s*, 4*S*)-4-羟基环己基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-*d*]嘧啶5-氧化物 **20**



(1*s*, 4*s*)-4-((2-氯-6,7-二氢噻吩[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氨基)环己烷-1-醇 **20b**

15 将化合物 **1a** (300 mg, 1.45 mmol)和化合物 **20a** (167 mg, 1.45 mmol) 按照实施例 1 第一步的方法制备得到标题产物 **20b** (300 mg)。

第二步

(*R*)-2-氯-4-(((1*s*, 4*S*)-4-羟基环己基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-*d*]嘧啶 5-氧化物 **20c**
氮气保护下, 将化合物 **20b** (200 mg, 0.70 mmol) 按照实施例 1 第二步的方法制备得到标题产物 **20c** (150 mg)。

20 第三步

(*R*)-2-(2-(4-氟苯基)-6,7-二氢恶唑并[4,5-*c*]吡啶-5(4*H*)-基)-4-(((1*s*, 4*S*)-4-羟基环己基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-*d*]嘧啶5-氧化物 **20**

将化合物 **20c** (30 mg, 0.1 mmol) 和化合物 **2f** (21 mg, 0.1 mmol) 按照实施例 1 第八步的方法制备得到标题产物 **20** (12 mg, 收率: 12%)。

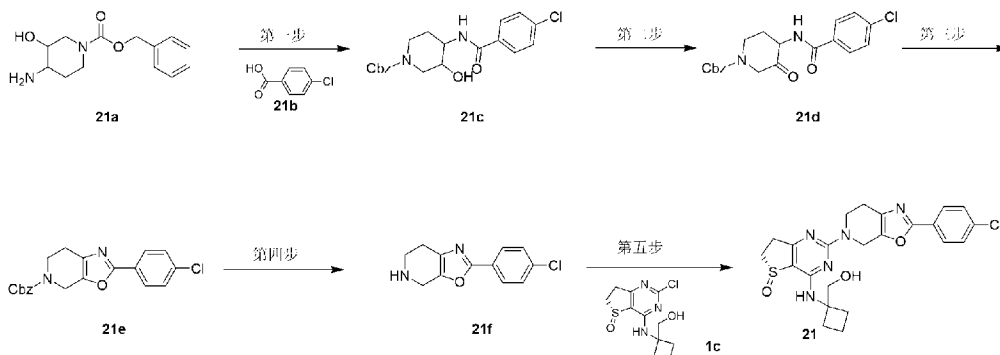
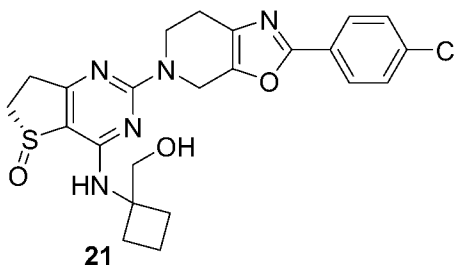
25 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.02 (m, 2 H), 7.59 (d, $J = 7.23$ Hz, 1 H), 7.39 (t, $J = 8.83$ Hz, 2 H), 4.81 (br s, 2 H), 4.38 (d, $J = 2.75$ Hz, 1 H), 4.21 (br s, 2 H), 4.01 (br s, 1 H), 3.83 (br s, 1 H), 3.41 - 3.54 (m, 1 H), 3.24 (m, 1 H), 2.86 - 3.05 (m, 4 H), 1.77 - 1.90 (m, 2 H), 1.73 (m, 2 H), 1.51 - 1.68 (m, 4 H)。

MS m/z (ESI): 484 [M+1]。

30

实施例 21

(*R*)-2-(2-(4-氯苯基)-6,7-二氢恶唑并[5,4-*c*]吡啶-5(4*H*)-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-*d*]嘧啶5-氧化物 **21**



5

第一步

4-(4-氯苯甲酰胺基)-3-羟基哌啶-1-甲酸苄酯 **21c**

将化合物**21b**(312 mg, 2.00 mmol)、EDCI(766 mg, 4.00 mmol)、HOBT(540 mg, 4.00 mmol)溶于二氯甲烷(10 mL)溶液中,在25°C下搅拌1小时后加入化合物**21a**(500 mg, 2.00 mmol)和TEA(404 mg, 4.00 mmol),室温搅拌 18小时。反应结束后加水淬灭反应,用DCM(20 mL x 3)萃取,饱和NaHCO₃溶液洗涤,硫酸钠干燥并旋干得到粗产物。粗产品通过快速柱层析色谱纯化得到标题产物**21c** (700 mg)。

第二步

4-(4-氯苯甲酰胺基)-3-氧代哌啶-1-甲酸苄酯 **21d**

将化合物 **21c**(400 mg, 1.03 mmol)溶于二氯甲烷中,在氮气保护下于 0 °C 加入 Dess-martin(1309 mg, 3.09 mmol),于室温搅拌 18 h。反应结束后,向混合液中加入水(10 mL)淬灭反应,二氯甲烷(20 mL)萃取 3 次,有机相用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥并旋干得到粗产物,通过快速色谱法纯化得到标题产物 **21d** (350 mg)。

第三步

20

2-(4-氯苯基)-6,7-二氢恶唑并[5,4]吡啶-5(4*H*)-羧酸苄酯 **21e**

将化合物 **21d**(300 mg, 0.77 mmol)溶于三氯氧磷(10 mL)溶液中,在 100°C 下搅拌 3 小时。反应结束后,旋干除去大部分溶剂,加入冰水淬灭反应,用 DCM(20 mL x 3)萃取,饱和 NaHCO₃ 溶液洗涤,硫酸钠干燥并旋干得到粗产物。通过快速色谱法纯化得到标题产物 **21e** (150 mg)。

25

第四步

2-(4-氯苯基)-4,5,6,7-四氢恶唑[5,4-*c*]吡啶 **21f**

将化合物 **21e**(100 mg, 0.27 mmol), 溶于乙腈中, 在氮气保护下于 0 °C 加入 TMSI(163 mg, 0.81 mmol), 于 25 °C 搅拌 18 h。反应结束后, 向混合液中加入水(5 mL)淬灭反应, 二氯甲烷(10 mL)萃取 3 次, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥并旋干得到粗产物, 通过快速色谱法纯化得到标题产物 **21f** (50 mg)

5

第五步

(R)-2-(2-(4-氯苯基)-6,7-二氢恶唑并[5,4-c]吡啶-5(4H)-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物 **21**

将化合物 **1c** (50 mg, 0.17 mmol) 和化合物 **21f** (49 mg, 0.21 mmol) 按照实施例 1 第八步的方法制备得到标题产物 **21** (10 mg, 收率: 11%)。

10

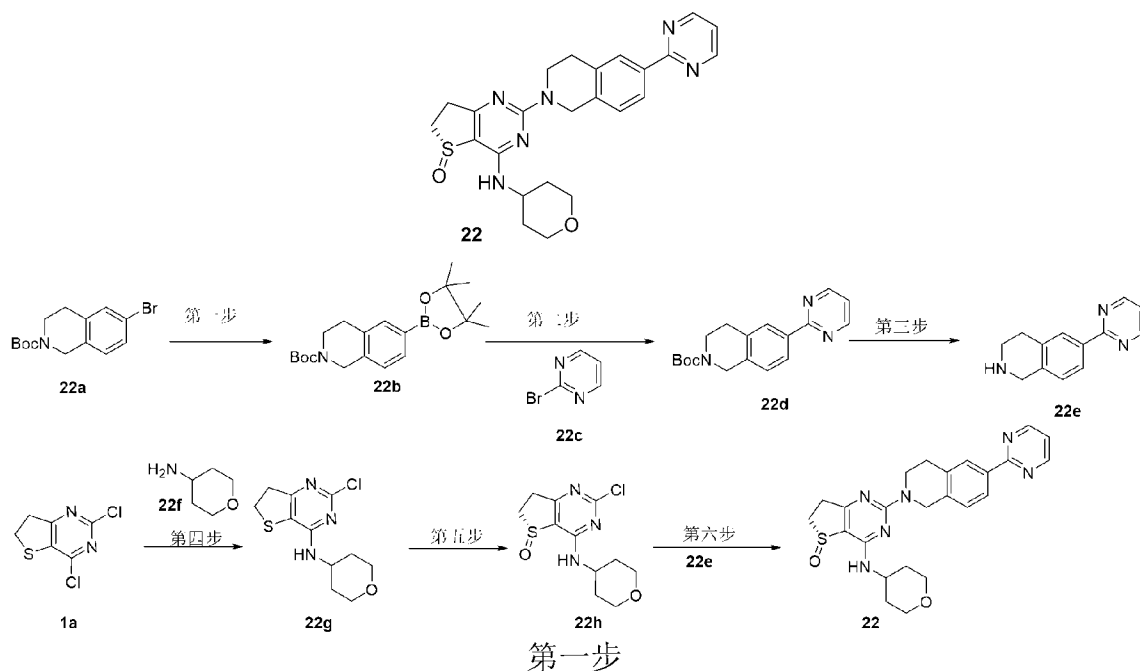
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.97-7.95 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.60-7.57 (m, 3H), 4.94(s, 2H), 4.88-4.86 (m, 1H), 4.09(s, 2H), 3.75-3.74 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.41-3.39 (m, 1H), 3.19-3.17 (m, 1H), 2.85-2.84 (m, 2H), 2.67(s, 2H), 2.22-2.21 (m, 4H), 1.81-1.77 (m, 2H)。

MS *m/z* (ESI): 486 [M+1]。

15

实施例 22

(R)-2-(6-(嘧啶-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物



20

6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸叔丁酯 **22b**

氮气保护下, 将化合物 **22a** (1 g, 3.2 mmol), 联硼酸频那醇酯(1.1 g, 4.2 mmol), 醋酸钾(0.41 g, 4.2 mmol)和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物(150 mg, 0.2 mmol)混合于 1,4-二氧六环溶液(15 mL)中。反应液在 90°C 下搅拌 3 小时, 反应完毕减压浓缩除去溶剂, 随后加入水(30 mL), 并用乙酸乙酯(30 mL× 2)萃取,

25

有机相合并后减压浓缩得到标题产物粗产品 **22b** (1.2 g)。

第二步

6-(嘧啶-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸叔丁酯 **22d**

氮气保护下,将化合物 **22b**(1.2 g, 3.3 mmol)和化合物 **22c**(349 mg, 2.2 mmol) 碳酸钾(455 mg, 3.3 mmol)和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钡二氯甲烷络合物(146 mg, 0.2 mmol)混合于 1,4-二氧六环(10 mL)/水(2 mL)溶液中。反应液在 80°C 下搅拌 3 小时, 向反应液中加入乙酸乙酯(30 mL), 有机相依次用饱和氯化铵(20 mL), 饱和食盐水(20 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得粗产品, 粗产品通过快速柱层析色谱纯化得到标题产物 **22d** (0.97 g)。

10

第三步

6-(嘧啶-2-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉 **22e**

向化合物 **22d**(0.97 g, 3.1mmol) 的二氯甲烷(8 mL)溶液中加入三氟乙酸(4 mL), 反应液在室温下搅拌 1 h 后浓缩至干得到标题产物 **22e** (654 mg)。

第四步

15

2-氯-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺 **22g**

氮气保护下,将化合物 **1a** (200 mg, 0.97 mmol)和化合物**22f**(101 mg, 0.97 mmol)按照实施例1第一步的方法制备得到标题产物**22g** (180 mg)。

第五步

(R)-2-氯-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物 **22h**

20

室温下, 将化合物 **22g** (180 mg, 0.66 mmol) 按照实施例 1 第二步的方法制备得到标题产物 **22h** (150 mg)。

第六步

(R)-2-(6-(嘧啶-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物 **22**

25

微波条件 120°C下, 将化合物 **22e** (80 mg, 0.37 mmol) 和化合物 **22h**(106 mg, 0.37 mmol)按照实施例 1 第八步的方法制备得到标题产物 **22** (27 mg, 收率: 15%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.89 (d, *J*=4.85 Hz, 2 H), 8.21 - 8.24 (m, 2 H), 7.61 (d, *J*=7.42 Hz, 1 H), 7.37 - 7.45 (m, 2 H), 4.97 (s, 2 H), 4.24-4.28 (m, 1 H), 4.05 (t, *J*=5.86 Hz, 2 H), 3.87 - 3.94 (m, 2 H), 3.40 - 3.50 (m, 3 H), 3.18 - 3.27 (m, 1 H), 2.97 - 3.01 (m, 4 H), 1.78 - 1.84 (m, 2 H), 1.58-1.71 (m, 2 H)。

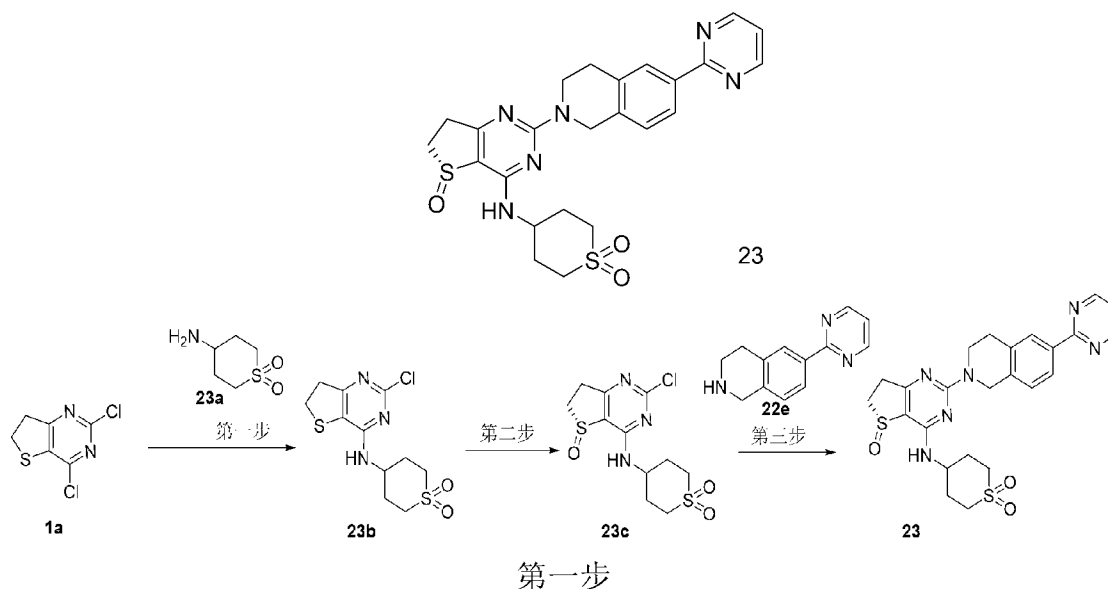
30

MS *m/z* (ESI): 463.55 [M+1]

实施例 23

(R)-2-(2-(4-氟苯基)-6,7-二氢恶唑并[4,5-c]吡啶-5(4H)-基)-4-(((2-甲氧基-4,6-二甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶5-氧化物 **23**

35



4-((2-氯-6,7-二氢噻吩[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)四氢-2H-硫吡喃 1,1-二氧化物 **23b**

5 氮气保护下，将化合物 **1a** (200 mg, 0.97 mmol)和化合物**23a**(145 mg, 0.97 mmol)按照实施例1第一步的方法制备得到标题产物**23b** (180 mg)。

第二步

(R)-4-((2-氯-5-氧化-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)四氢-2H-硫代吡喃 1,1-二氧化物 **23c**

10 室温下，将化合物 **23b** (180 mg, 0.56 mmol) 按照实施例 1 第二步的方法制备得到标题产物 **23c** (150 mg)。

第三步

(R)-2-(2-(4-氟苯基)-6,7-二氢恶唑并[4,5-c]吡啶-5(4H)-基)-4-(((2-甲氧基-4,6-二甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物 **23**

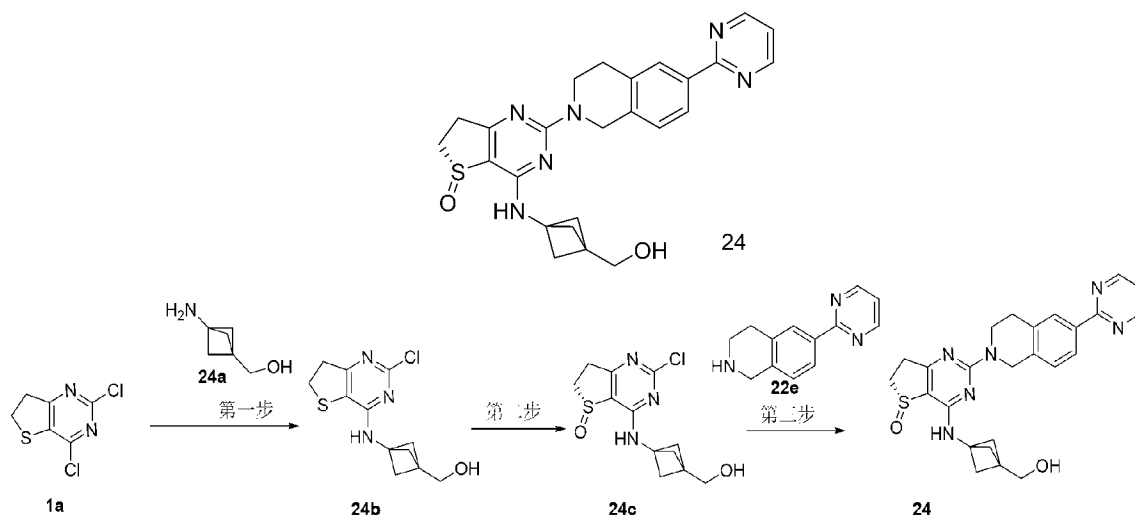
15 将化合物 **23c** (30 mg, 0.09 mmol) 和化合物 **22e** (19 mg, 0.09 mmol) 按照实施例 1 第八步的方法制备得到标题产物 **23** (15 mg, 收率: 33%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.92 (d, *J*=4.85 Hz, 2 H), 8.22 - 8.30 (m, 2 H), 7.86 (br d, *J*=7.42 Hz, 1 H), 7.46 (br t, *J*=4.81 Hz, 2 H), 5.02 (s, 2 H), 4.39 - 4.54 (m, 1 H), 4.11 (br t, *J*=5.40 Hz, 2 H), 3.42 - 3.54 (m, 3 H), 3.15 - 3.28 (m, 3 H), 2.89 - 3.08 (m, 4 H), 2.20 (br s, 4 H)。

MS *m/z* (ESI): 511 [M+1]。

实施例 24

25 (R)-4-((3-(羟甲基)双环[1.1.1]戊-1-基)氨基)-2-(6-(嘧啶-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶5-氧化物 **24**



第一步

(3-((2-氯-6,7-二氢噻吩[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)甲醇 **24b**

5 氮气保护下，将化合物 **1a** (200 mg, 0.97 mmol)和化合物**24a**(109 mg, 0.97 mmol)按照实施例1第一步的方法制备得到标题产物**24b** (180 mg)。

第二步

(R)-2-氯-4-((3-(羟甲基)双环[1.1.1]戊-1-基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物 **24c**

10 室温下，将化合物 **24b** (180 mg, 0.64 mmol) 按照实施例 1 第二步的方法制备得到标题产物 **24c** (140 mg)。

第三步

(R)-4-((3-(羟甲基)双环[1.1.1]戊-1-基)氨基)-2-(6-(嘧啶-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物 **24**

15 将化合物 **24c** (30 mg, 0.1 mmol) 和化合物 **22e** (21 mg, 0.1 mmol) 按照实施例 1 第八步的方法制备得到标题产物 **24** (15 mg, 收率: 32%)。

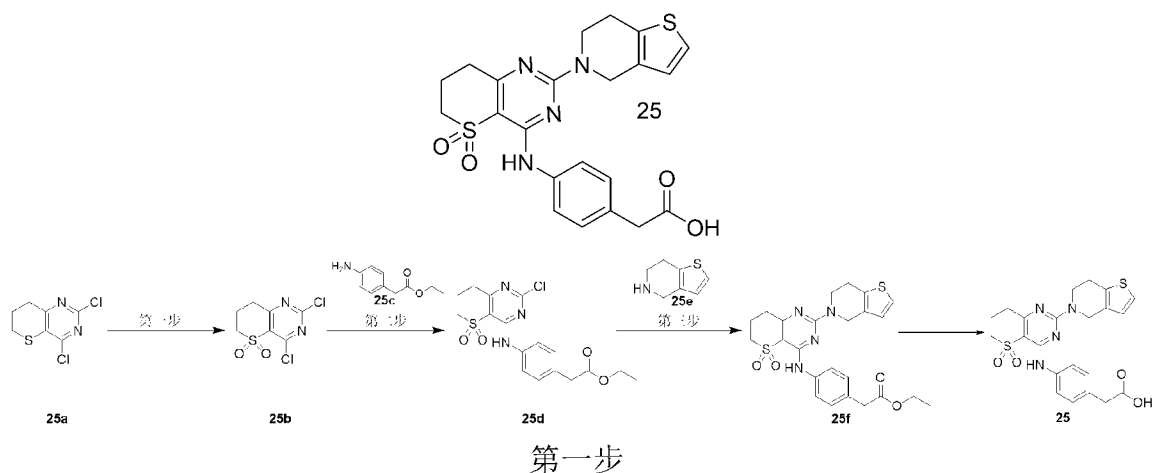
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.92 (d, *J*=4.85 Hz, 2 H), 8.35 (s, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 8.25 (d, *J*=7.35 Hz, 1 H), 7.39 - 7.48 (m, 2 H), 5.02 (s, 2 H), 4.58 (t, *J*=5.63 Hz, 1 H), 4.09 (t, *J*=5.86 Hz, 2 H), 3.46 - 3.59 (m, 3 H), 3.19 - 3.27 (m, 1 H), 2.98 - 3.06 (m, 3 H), 2.90 (m, 1 H), 2.06 (s, 6 H)。

20 MS *m/z* (ESI): 475 [M+1]。

实施例 25

25 2-(4-((2-(6,7-二氢噻吩并[3,2-c]吡啶-5(4H)-基)-5,5-二氧基-7,8-二氢-6H-硫代吡喃并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)苯基)乙酸 **25**

71



第一步

2,4-二氯-7,8-二氢-6H-硫代吡喃并[3,2-d]嘧啶 5,5-二氧化物 **25b**

5 室温下，将 2,4-二氯-7,8-二氢-6H-硫代吡喃并[3,2-d]嘧啶 **25a** (1.1 g, 4.98 mmol) 溶于二氯甲烷(25 mL)中，向反应液中再加入间氯过氧苯甲酸(2.57 g, 14.94 mmol)。反应液在 25°C 下搅拌 3 小时，反应完毕减压浓缩除去溶剂，所得粗产品通过快速柱层析色谱纯化得到标题产物 **25b** (0.85 g)。

第二步

10 2-(4-((2-氯-5,5-二氧化-7,8-二氢-6H-硫代吡喃并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)苯基)乙酸乙酯 **25d**

室温下，将 2,4-二氯-7,8-二氢-6H-硫代吡喃并[3,2-d]嘧啶 5,5-二氧化物 **25b** (100 mg, 0.4 mmol)、化合物 **25c** (88 mg, 0.54 mmol)和 N,N-二异丙基乙胺 (0.24 mL, 1.35 mmol)混合于乙醇(10 mL)中。反应液在 60°C 下搅拌 12 小时，反应完毕减压浓缩除去溶剂，随后加入水(20 mL)，并用二氯甲烷 (30 mL×2)萃取，有机相合并后减压浓缩得到粗产品。粗产品通过快速柱层析色谱纯化得到标题产物 **25d** (100 mg)。

第三步

20 2-(4-((2-(6,7-二氢噻吩并[3,2-c]吡啶-5(4H)-基)-5,5-二氧基-7,8-二氢-6H-硫代吡喃并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)苯基)乙酸乙酯 **25f**

室温下，向微波反应管中加入化合物 **25d** (100 mg, 0.25 mmol)、化合物 **25e** (35 mg, 0.25 mmol), N,N-二异丙基乙胺 (65 mg, 0.5 mmol)和二氧六环(3 mL)。微波管置于微波反应器并在 120°C 下反应 1 小时，反应完毕减压浓缩除去溶剂，所得粗产品通过快速柱层析色谱纯化得到标题产物 **25f** (60 mg)。

25 第四步

2-(4-((2-(6,7-二氢噻吩并[3,2-c]吡啶-5(4H)-基)-5,5-二氧基-7,8-二氢-6H-硫代吡喃并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)苯基)乙酸 **25**

30 室温下，将化合物 **25f** (60 mg, 0.12 mmol)和氢氧化锂(15 mg, 0.36 mmol) 溶于 THF/MeOH/H₂O(3mL/1mL/1mL)的混合溶液中，反应液在室温条件下反应 1 小时，随后用稀盐酸调节 pH 至 2-3，并用二氯甲烷 (20 mL×2)萃取，有机相合并后减压

浓缩得到粗产品。粗产品通过快速柱层析色谱纯化得到标题产物 **25** (20 mg, 收率 36%)。

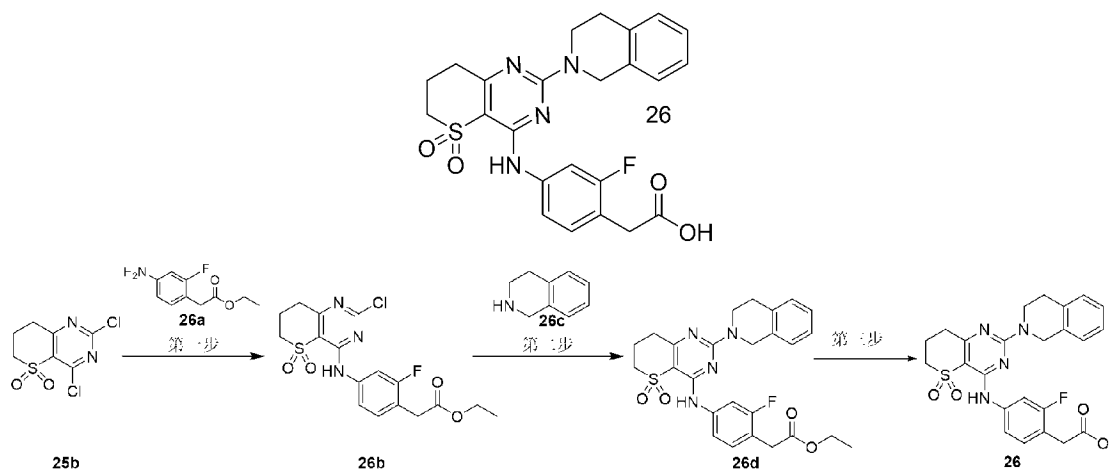
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.37 (br s, 1 H), 8.62 (s, 1 H), 7.55 (m, 2 H), 7.39 (d, *J*=5.13 Hz, 1 H), 7.32 (m, 2 H), 6.98 (br d, *J*=4.85 Hz, 1 H), 4.72 - 4.91 (m, 2 H), 4.05 (br s, 2 H), 3.55 - 3.65 (m, 4 H), 2.83 - 2.92 (m, 4 H), 2.28 - 2.36 (m, 2 H)

MS *m/z* (ESI): 471 [M+1]。

实施例 26

2-(4-((2-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-5,5-二氧化-7,8-二氢-6-氢硫吡喃并[3,2-d]噻啉-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸 **26**

10



第一步

2-(4-((2-氯-5,5-二氧化-7,8-二氢-6H-硫代吡喃并[3,2-d]噻啉-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸乙酯 **26b**

15

氮气保护下, 将化合物 **25b** (200 mg, 0.79 mmol) 和化合物 **26a** (156 mg, 0.79 mmol) 按照实施例 25 第二步的方法制备得到标题产物 **26b** (180 mg)

第二步

2-(4-((2-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-5,5-二氧化-7,8-二氢-6-氢硫吡喃并[3,2-d]噻啉-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸乙酯 **26d**

20

将化合物 **26c** (58 mg, 0.43 mmol) 和化合物 **26b** (180 mg, 0.43 mmol) 按照实施例 25 第三步的方法制备得到标题产物 **26d** (120 mg)。

第三步

2-(4-((2-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-5,5-二氧化-7,8-二氢-6-氢硫吡喃并[3,2-d]噻啉-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸 **26**

25

室温下, 将化合物 **26d** (60 mg, 0.12 mmol) 按照实施例 25 第四步的方法制备得到标题产物 **26** (20 mg, 收率 36%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.74 (s, 1 H), 7.73 (br s, 1 H), 7.37 (t, *J*=8.05 Hz, 1 H), 7.20 - 7.32 (m, 5 H), 4.82 - 5.00 (m, 2 H), 3.93 - 4.07 (m, 2 H), 3.57 - 3.68 (m, 4 H), 2.85 - 2.95 (m, 4 H), 2.30-2.36 (m, 2 H)。

30

MS m/z (ESI): 483 [M+1]

生物学评价

测试例 1: 本公开化合物对 PDE4 酶的抑制作用

- 5 PDE4酶可以水解cAMP产生AMP。我们用合成的PDE4酶抑制剂与PDE4酶以及底物cAMP共同作用一段时间，用AMP-Glo™ Assay kit进行检测。该试剂检测分为两步：一是将反应产生的AMP转化为ADP，二将ADP转化为ATP，ATP与试剂结合发出荧光，用Echo 550检测荧光值。利用荧光值做图线来计算PDE4酶抑制剂的IC₅₀。具体内容如下：

10

1.1 试剂与仪器

1.1.1 试剂

材料名称	生产商	货号#
PDE4B2	BPS bioscience	60042
Cyclic-3',5'-AMP	Sigma	A6885
AMP-Glo™ Assay kit	Promega	V5011
Tris	amresco	T0497
BSA	Perkin Elmer	CR84-100
Magnesium chloride	Sigma	M1028
Tween-20	Solarbio	T8220
DTT	Invitrogen	P2325
DMSO	Sigma	D8418

1.1.2 仪器

仪器名称	生产商	货号#
96孔板	Nunc	249944
384孔板	Greiner	784075
孔板震荡器	QILINBEIER	QB-9002
离心机	Eppendorf	5810R
Envision多标签读板器	PerkinElmer	Envision 2105
涡旋仪	IKA	MS3 digital
Echo	Labcyte	550

15

1.2 实验步骤

1.2.1 化合物制备及处理

- a) 化合物DMSO储备液制备：所有化合物均用DMSO溶解为浓度为10mM的储

备溶液。

b) 化合物储存：溶解在DMSO中的所有化合物，于室温下短期储存于干燥器中。

1.2.2 工作原液制备

- 5 a) 阳性对照AKEX0834 (WO2013026797A1中实施例2化合物)用DMSO进行3倍梯度稀释，从100 μ M连续稀释，共10个浓度。
- b) 测试化合物用DMSO进行3倍梯度稀释，从100 μ M连续稀释，共10个浓度。
- c) 准备200 X阳性对照(1 mM AKEX0834)和200 X溶剂对照(100% DMSO)。以1000rpm的转速将化合物板离心1分钟。

10 1.2.3 化合物筛选

- a) 使用Echo 550将20 nL化合物稀释液转移到检测板的每个孔中。
- b) 密封测定板并以1000 rpm的转速将化合物板离心1分钟。
- c) 在冷冻的PDE测定缓冲液中制备2X PDE4B2或者PDE4D2。
- d) 将2 μ L 2X PDE4B2或者PDE4D2添加到检测板的单个孔中(在步骤b中制备)。
- 15 e) 密封检测板并在室温下平衡10分钟。
- f) 在PDE检测缓冲液中制备 2X Cyclic-3',5'-AMP。
- g) 通过将2 μ L 2X Cyclic-3',5'-AMP(在步骤f中制备)添加到检测板的每个孔(在步骤e中制备)开始反应。在室温下孵育60分钟。
- h) 添加4 μ L AMP-Glo Reagent I，在室温下孵育60分钟。
- 20 i) 添加8 μ L AMP检测溶液，在室温下孵育60分钟。
- j) 在 Envision 2105读板机上读取RLU信号。

1.3 数据分析

计算公式如下：

$$25 \quad \%抑制率 = \{1 - (\text{化合物的平均 RLU} - \text{整个板的阳性对照的平均 RLU}) / (\text{整个板的阴性对照的平均 RLU} - \text{整个板的阳性对照的平均 RLU})\}$$

通过使用 Graphpad 8.0 将%抑制值和化合物浓度的对数拟合到非线性回归(剂量响应 - 可变斜率)来计算 IC₅₀。

表1 本公开化合物对PDE4酶的抑制作用

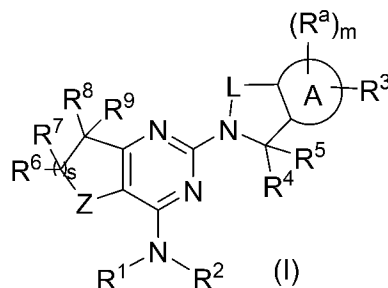
实施例编号	IC ₅₀ (nM)	
	PDE4B2	PDE4D2
1	0.21	0.67
2	0.19	0.38
3	0.23	0.42
4	0.08	0.21
5	0.93	-
6	1.20	2.1

7	2.58	4.64
8	0.07	0.09
9	0.24	0.74
10	0.17	0.23
11	0.46	1.90
12	0.63	-
13	0.28	0.31
14	0.16	0.31
15	0.60	0.86
16	0.2	3.4
17	8.9	26.3
18	0.5	0.8
19	0.023	0.066
20	0.4	0.4
21	0.42	1.29
22	0.071	0.09
23	0.063	0.106
24	<0.1	-
25	2.5	19.7
26	0.45	27.4

结论：本公开化合物对PDE4酶具有明显的抑制作用。

权 利 要 求 书

1. 一种通式(I)所示的化合物或其可药用的盐:



其中:

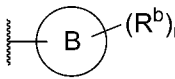
5 环 A 选自杂芳基、芳基、杂环基和环烷基;

L 为 $-(CR^{4a}R^{4b})_p(CR^{5a}R^{5b})_q-$;

Z 选自 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 和 $-O-$;

R^1 和 R^2 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、氘原子、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基; 其中所述的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自氘原子、烷基、卤素、氧代基、卤代烷基、 $-OR^{c1}$ 、氰基、 $-(CH_2)_{u1}NR^{d1}R^{d2}$ 、 $-C(O)NR^{d3}R^{d4}$ 、 $-S(O)_2NR^{d3}R^{d4}$ 、 $-(CH_2)_{v1}NR^{d5}C(O)R^{e1}$ 、 $-(CH_2)_{v1}NR^{d5}S(O)_2R^{e1}$ 、 $-C(O)R^{e2}$ 、 $-OC(O)R^{e3}$ 、 $-S(O)_tR^{e4}$ 、 $-(CH_2)_{w1}C(O)OR^{c2}$ 、 $-(CH_2)_uR$ 、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

15 R^3 选自氢原子、氘原子、烷基、烯基、炔基、卤素、氰基、烷基氰基、氧代基、 $-OR^{c3}$ 、 $-(CH_2)_{u2}NR^{d6}R^{d7}$ 、 $-C(O)NR^{d8}R^{d9}$ 、 $-(CH_2)_{v2}NR^{d10}C(O)R^{e5}$ 、 $-C(O)R^{e6}$ 、

$-OC(O)R^{e7}$ 、 $-S(O)_tR^{e8}$ 、 $-(CH_2)_{w2}C(O)OR^{c4}$ 和 ; 其中所述的烷基、烯基和炔基各自独立地任选被选自氘原子、卤素、卤代烷基、 $-OR^{c1}$ 、氰基、 $-(CH_2)_{u1}NR^{d1}R^{d2}$ 、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

20 环 B 选自杂芳基、芳基、杂环基和环烷基;

各个 R^b 相同或不同, 且各自独立地选自氘原子、卤素、氰基、烷基氰基、氧代基、烷基、卤代烷基、 $-OR^{c3}$ 、 $-(CH_2)_{u2}NR^{d6}R^{d7}$ 、 $-C(O)NR^{d8}R^{d9}$ 、 $-(CH_2)_{v2}NR^{d10}C(O)R^{e5}$ 、 $-C(O)R^{e6}$ 、 $-OC(O)R^{e7}$ 、 $-S(O)_tR^{e8}$ 、 $-(CH_2)_{w2}C(O)OR^{c4}$ 、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

25 R^4 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^5 、 R^{5a} 和 R^{5b} 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、氘原子、烷基、卤素、烯基、炔基、氰基、烷基氰基、羟烷基、卤代烷基、 $-OR^{c3}$ 、 $-(CH_2)_{u2}NR^{d6}R^{d7}$ 、 $-C(O)NR^{d8}R^{d9}$ 、 $-(CH_2)_{v2}NR^{d10}C(O)R^{e5}$ 、 $-C(O)R^{e6}$ 、 $-OC(O)R^{e7}$ 、 $-S(O)_tR^{e8}$ 、 $-(CH_2)_{w2}C(O)OR^{c4}$ 、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基; 或 R^4 和 R^5 、 R^{4a} 和 R^{4b} 、 R^{5a}

和 R^{5b} 分别与相连的碳原子一起形成氧代基；

R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、氘原子、烷基、烯基、炔基、卤素、氰基、烷基氰基、卤代烷基、羟烷基、 $-OR^{c3}$ 、 $-(CH_2)_{u2}NR^{d6}R^{d7}$ 、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；其中所述的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、氧代基、烷基、卤代烷基、 $-OR^{c1}$ 、
5 氰基、 $-(CH_2)_{u1}NR^{d1}R^{d2}$ 、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

各个 R^a 相同或不同，且各自独立地选自氘原子、烷基、卤素、氧代基、烯基、炔基、氰基、烷基氰基、羟烷基、卤代烷基、 $-OR^{c3}$ 、 $-(CH_2)_{u2}NR^{d6}R^{d7}$ 、环烷基、
10 杂环基、芳基和杂芳基；

R 选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；其中所述的环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自氘原子、卤素、氧代基、烷基、卤代烷基、 $-OR^{c1}$ 、
15 氰基、烷基氰基、 $-(CH_2)_{u1}NR^{d1}R^{d2}$ 、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R^{c1} 、 R^{c2} 、 R^{c3} 和 R^{c4} 在每次出现时相同或不同，且各自独立地选自氢原子、氘原子、烷基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自氘原子、卤素、氧代基、烷基、
20 卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氰基、烷基氰基、 $-(CH_2)_{u1}NR^{d1}R^{d2}$ 、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R^{d1} 、 R^{d2} 、 R^{d3} 、 R^{d4} 、 R^{d5} 、 R^{d6} 、 R^{d7} 、 R^{d8} 、 R^{d9} 和 R^{d10} 在每次出现时相同或不同，且各自独立地选自氢原子、氘原子、烷基、卤代烷基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

或者 R^{d1} 和 R^{d2} 、 R^{d3} 和 R^{d4} 、 R^{d6} 和 R^{d7} 及 R^{d8} 和 R^{d9} 分别与相连的氮原子一起形成杂环基，其中所述的杂环基各自独立地任选被选自氘原子、卤素、氧代基、
25 烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、烷基氰基、氨基、烷基氨基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R^{e1} 、 R^{e2} 、 R^{e3} 、 R^{e4} 、 R^{e5} 、 R^{e6} 、 R^{e7} 和 R^{e8} 在每次出现时相同或不同，且各自独立地选自烷基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自氘原子、卤素、氧代基、烷
30 基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氰基、烷基氰基、 $-(CH_2)_{u1}NR^{d1}R^{d2}$ 、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

m 为 0、1、2 或 3；

n 为 0、1、2、3、4、5 或 6；

p 为 0、1 或 2；

35 q 为 0、1 或 2；

r 为 0、1 或 2;

s 为 1 或 2;

t 为 0、1 或 2;

u 为 0、1、2 或 3;

5 u1 为 0、1、2 或 3;

u2 为 0、1、2 或 3;

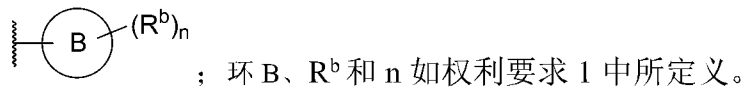
v1 为 0、1、2 或 3;

v2 为 0、1、2 或 3;

w1 为 0、1、2 或 3; 且

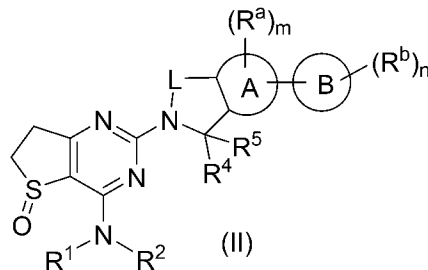
10 w2 为 0、1、2 或 3。

2. 根据权利要求 1 所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐, 其中: R³ 为



15 3. 根据权利要求 1 或 2 所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐, 其中: Z 选自-S-、-S(O)-和-S(O)₂-; 优选地, Z 为-S(O)-。

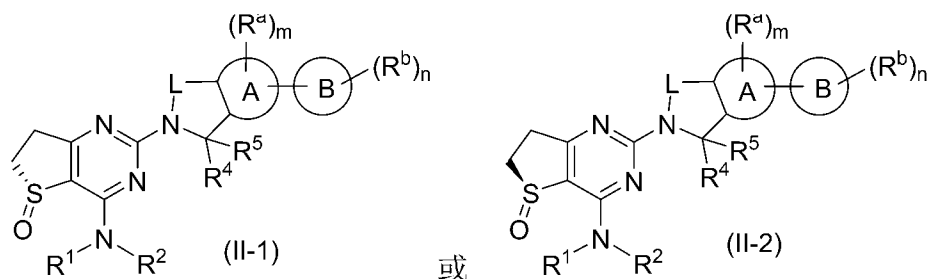
4. 根据权利要求 1 至 3 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐, 其为通式(II)所示的化合物或其可药用的盐:



20 其中:

环 A、环 B、L、R^a、R^b、R¹、R²、R⁴、R⁵、n 和 m 如权利要求 1 中所定义。

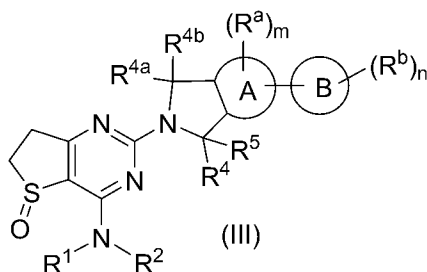
5. 根据权利要求 1 至 4 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐, 25 其为通式(II-1)或通式(II-2)所示的化合物或其可药用的盐:



其中:

环 A、环 B、L、R^a、R^b、R¹、R²、R⁴、R⁵、n 和 m 如权利要求 1 中所定义。

- 5 6. 根据权利要求 1 至 4 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其为通式(III)所示的化合物或其可药用的盐:

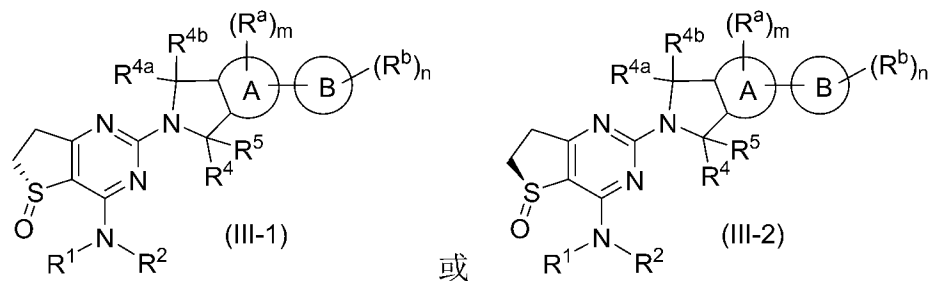


其中:

环 A、环 B、R^a、R^b、R¹、R²、R⁴、R⁵、R^{4a}、R^{4b}、n 和 m 如权利要求 1 中所

10 定义。

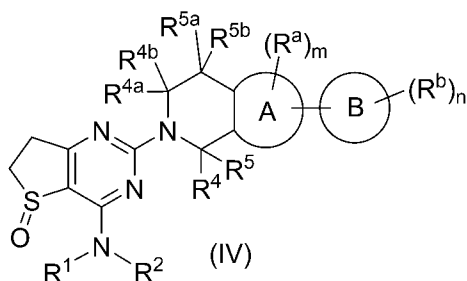
7. 根据权利要求 1 至 6 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其为通式(III-1)或通式(III-2)所示的化合物或其可药用的盐:



15 其中:

环 A、环 B、R^a、R^b、R¹、R²、R⁴、R⁵、R^{4a}、R^{4b}、n 和 m 如权利要求 1 中所定义。

8. 根据权利要求 1 至 4 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，
20 其为通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐:

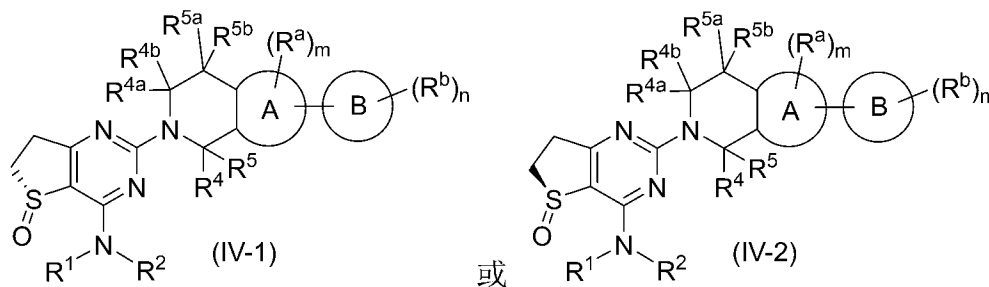


其中：

环 A、环 B、 R^a 、 R^b 、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 n 和 m 如权利要求 1 中所定义。

5

9. 根据权利要求 1 至 5 和 8 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其为通式(IV-1)或通式(IV-2)所示的化合物或其可药用的盐：



其中：

10 环 A、环 B、 R^a 、 R^b 、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 n 和 m 如权利要求 1 中所定义。

10. 根据权利要求 1 至 9 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其中：环 A 选自 5 至 10 元杂芳基、6 至 10 元芳基、3 至 8 元杂环基和 3 至 8 元环烷基；优选地，环 A 为 5 至 6 元杂芳基或苯基。

15

11. 根据权利要求 1 至 10 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其中：环 B 选自 5 至 10 元杂芳基、6 至 10 元芳基、3 至 8 元杂环基和 3 至 8 元环烷基；优选地，环 B 选自 5 至 6 元杂芳基、苯基、3 至 6 元杂环基和 3 至 6 元环烷基。

20

12. 根据权利要求 1 至 11 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其中： n 为 0、1、2 或 3；且各个 R^b 相同或不同，且各自独立地选自氘原子、卤素、 C_{1-6} 烷基、氰基、 C_{1-6} 烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基。

25

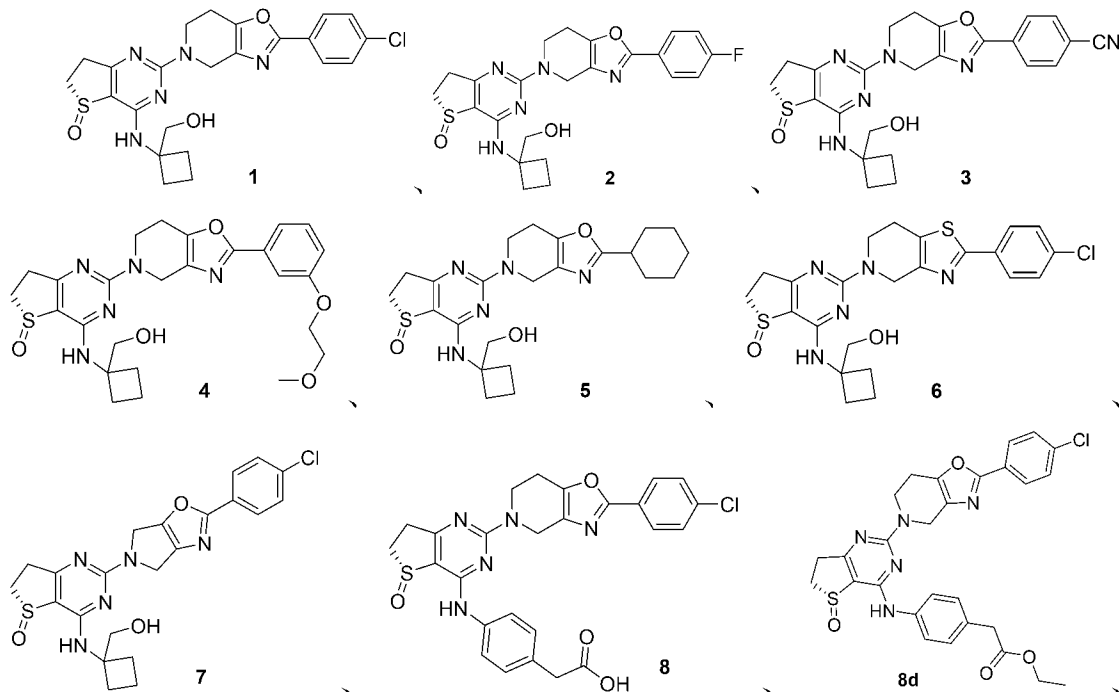
13. 根据权利要求 1 至 12 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐, 其中: m 为 0。

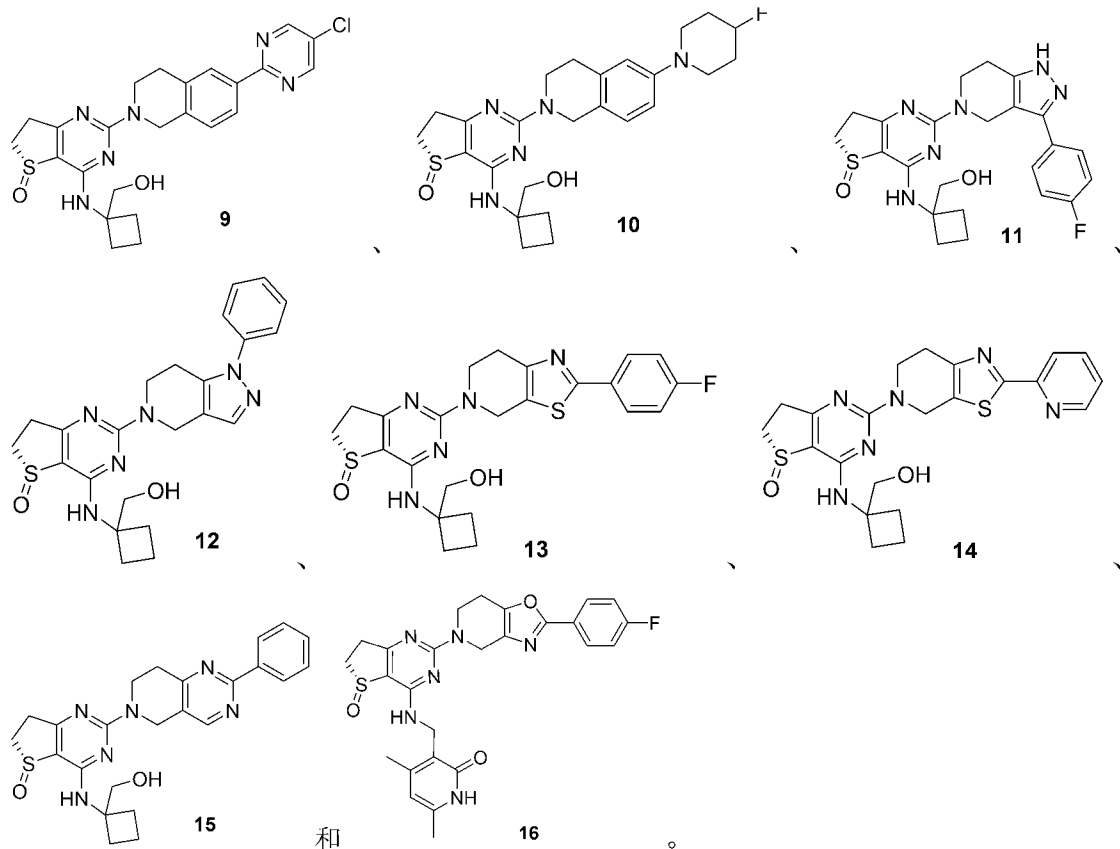
14. 根据权利要求 1 至 13 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐, 其中: R^1 和 R^2 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、氟原子、 C_{1-6} 烷基、5 至 10 元杂芳基、6 至 10 元芳基、3 至 8 元环烷基和 3 至 8 元杂环基; 其中所述的 C_{1-6} 烷基、5 至 10 元杂芳基、6 至 10 元芳基、3 至 8 元环烷基和 3 至 8 元杂环基各自独立地任选被选自氟原子、卤素、氧代基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-(CH_2)_{u1}NR^{d1}R^{d2}$ 、 $-(CH_2)_{w1}C(O)OR^{c2}$ 、 $-(CH_2)_uR$ 、羟 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代; R^{c2} 、 R^{d1} 、 R^{d2} 、 R 、 u 、 $u1$ 和 $w1$ 如权利要求 1 中所定义。

15. 根据权利要求 1 至 14 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐, 其中: R^4 、 R^{4a} 、 R^{4b} 和 R^5 均为氢原子。

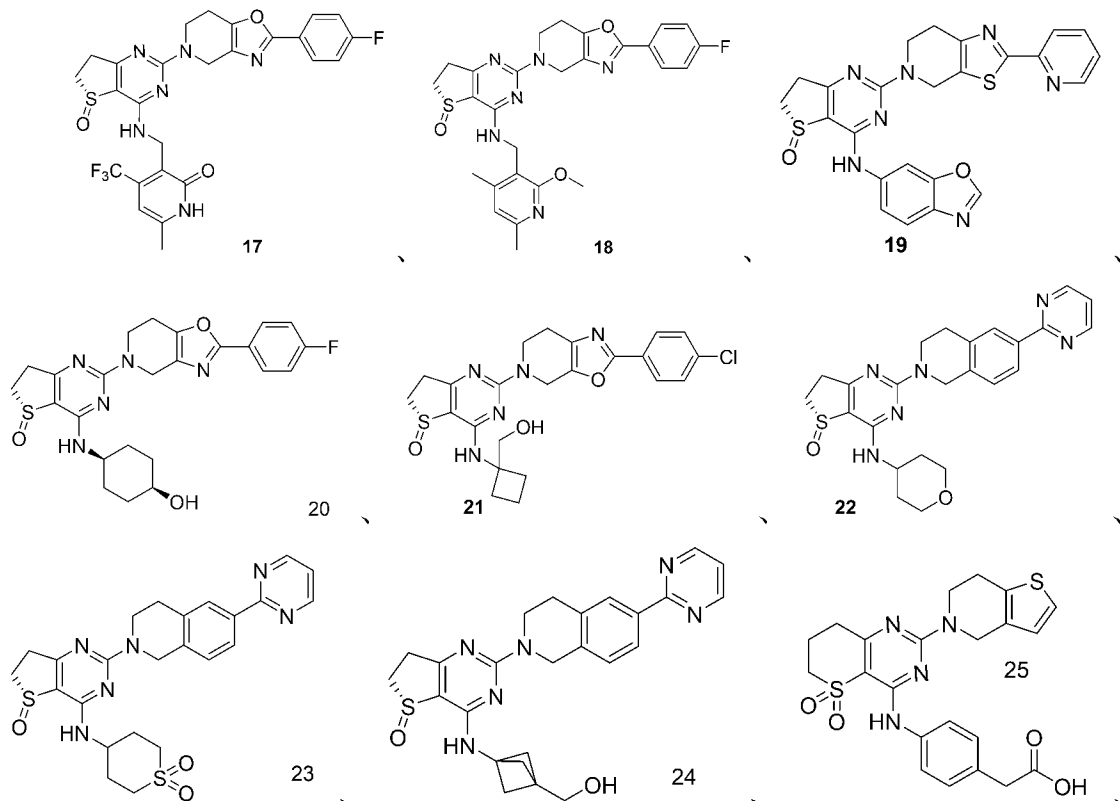
16. 根据权利要求 1 至 5、8 至 15 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐, 其中: R^{5a} 和 R^{5b} 均为氢原子。

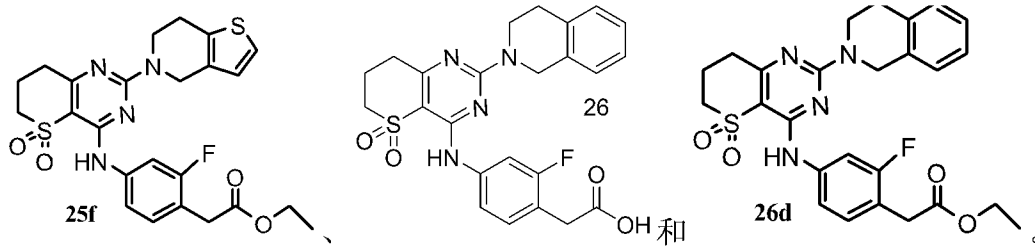
17. 根据权利要求 1 至 16 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐, 其选自以下化合物:



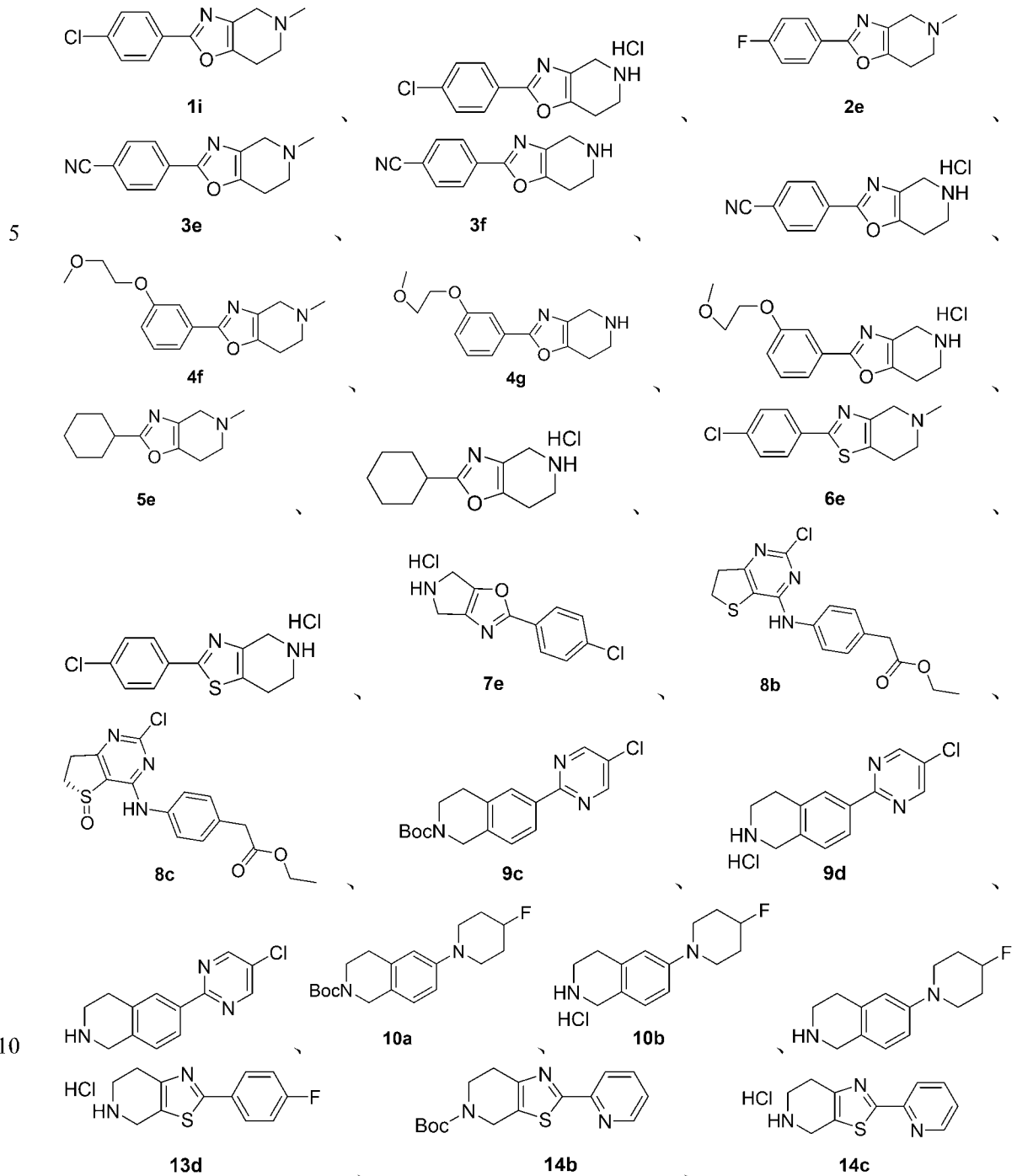


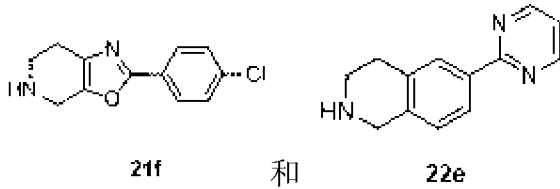
18. 根据权利要求 1 至 16 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其选自以下化合物：



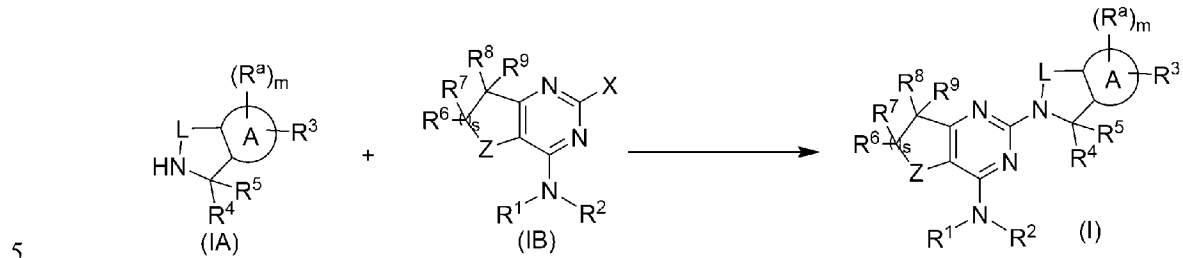


19. 化合物，其选自：





20. 一种制备通式(I)所示的化合物或其可药用的盐的方法，该方法包括以下步骤：



通式(IA)所示的化合物或其盐与通式(IB)所示的化合物或其盐发生亲核取代反应，得到通式(I)所示的化合物或其可药用的盐；

其中：

X 为卤素，优选为 Cl；

10 环 A、L、Z、R^a、R¹ 至 R⁹、m 和 s 如权利要求 1 中所定义。

21. 一种药物组合物，所述药物组合物含有治疗有效量的根据权利要求 1 至 18 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

15

22. 根据权利要求 1 至 18 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐或根据权利要求 20 所述的药物组合物在制备用于抑制 PDEs 酶的药物中的用途，优选在制备用于抑制 PDE4 酶的药物中的用途，更优选在制备用于抑制 PDE4B 酶的药物中的用途。

20

23. 根据权利要求 1 至 18 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐或根据权利要求 20 所述的药物组合物在制备用于治疗和/或预防 PDEs 酶介导的疾病或病症的药物中的用途，优选在制备用于治疗和/或预防 PDE4 酶介导的疾病或病症的药物中的用途，更优选在制备用于治疗和/或预防 PDE4B 酶介导的疾病或病症的药物中的用途。

25

24. 根据权利要求 23 所述的用途，其中所述的疾病或病症选自呼吸系统疾病、肺部疾病、胃肠道疾病、炎性疾病、癌症和外周或中枢神经系统疾病。

25. 根据权利要求24所述的用途，其中所述的呼吸系统和肺部疾病选自伴有粘液产生增多的呼吸系统和肺部疾病、阻塞性肺部疾病和气道疾病，优选选自COPD、哮喘、间质性肺病、肺纤维化、特发性肺纤维化、 $\alpha 1$ 抗胰蛋白酶缺乏症、慢性鼻窦炎、慢性支气管炎和肺动脉高血压。

26. 根据权利要求24所述的用途，其中所述的胃肠道疾病选自节段性肠炎、溃疡性结肠炎和克罗恩病。

27. 根据权利要求24所述的用途，其中所述的炎性疾病选自增生性和炎性皮肤病、关节炎性疾病和眼睛炎性疾病；其中所述的炎性皮肤病优选选自特应性皮炎、脂溢性皮炎、接触性皮炎、表皮炎症、脱发、斑秃、酒渣鼻、SAPHO综合征、皮肤萎缩、皮肤光老化、寻常性痤疮、化脓性汗腺炎、荨麻疹、瘙痒、湿疹、手部皮炎和银屑病；所述的关节炎性疾病优选选自类风湿性关节炎、银屑病关节炎和脊椎关节炎；所述的眼睛炎性疾病优选为青光眼或干眼综合征。

28. 根据权利要求24所述的用途，其中所述的外周或中枢神经系统疾病选自阿尔茨海默病、年龄相关性记忆障碍(AAMI)、年龄相关性认知下降、血管性痴呆、谵妄、帕金森氏病、亨廷顿氏病、皮克氏病、智力迟钝、脑血管疾病、抑郁症、精神分裂症、中风、神经机能性病症、注意力缺失症、硬膜下血肿、正常压力性脑积水、脑肿瘤、卒中、睡眠不足所致的认知损害、智力及发育性残疾和多发性硬化症。

29. 根据权利要求24所述的用途，其中所述的癌症选自白血病、淋巴瘤、巨球蛋白血症、重链病、肉瘤、癌瘤、胰腺癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、鳞癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳头状癌、囊腺癌、髓样癌、支气管癌、肝癌、胆管癌、绒毛膜癌、精原细胞瘤、胚胎癌、威尔姆氏肿瘤、宫颈癌、子宫内膜癌、睾丸癌、肺癌、膀胱癌、神经胶质瘤、髓母细胞瘤、颅咽管瘤、室管膜瘤、松果体瘤、血管母细胞瘤、听神经瘤、神经鞘瘤、神经纤维瘤、视网膜母细胞瘤、黑色素瘤、皮肤癌、肾癌、鼻咽癌、胃癌、食道癌、头颈癌、结直肠癌、小肠癌、胆囊癌、儿科肿瘤、尿路上皮癌、输尿管肿瘤、甲状腺癌、骨瘤、成神经细胞瘤、脑瘤和骨髓瘤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2023/121867

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C07D495/04(2006.01)i; C07D519/00(2006.01)i; C07D413/14(2006.01)i; A61K31/573(2006.01)i; A61K31/519(2006.01)i; A61K31/5377(2006.01)i; A61P11/00(2006.01)i; A61P27/02(2006.01)i; A61P25/00(2006.01)i; A61P1/00(2006.01)i; A61P29/00(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC: C07D495/-; C07D519/-; C07D413/-; A61K31/-; A61P11/-; A61P27/-; A61P25/-; A61P1/-; A61P29/-		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CNABS; CNTXT; VEN; WOTXT; USTXT; EPTXT; GBTXT; CATXT; CNKI; 万方, WANFANG; STN; 噬啉, 噬吩, 吡咯, 吡啉, 喹啉, 磷酸二酯酶, PDE4酶, PDE4抑制剂, 彭程, 钱梦飞, 凌炜康, 武进, 高凡, 袁帅, 宋国伟, 叶军民, 苏州爱科百发, +pyrimidin+, +thieno+, +pyrrolo+, +pyrazol+, +piperidin+, phosphodiesterase, PDE4, PDEs, 式(I)结构, 权利要求19化合物		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2011046096 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH) 24 February 2011 (2011-02-24) page 53, table, compound 43, and claims 1-28	1-29
A	WO 2009053268 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH) 30 April 2009 (2009-04-30) entire document	1-29
A	CN 101163706 A (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH) 16 April 2008 (2008-04-16) entire document	1-29
A	CN 101426505 A (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH) 06 May 2009 (2009-05-06) entire document	1-29
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 05.12月2023 (05.12.2023)		Date of mailing of the international search report 05 January 2024
Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2023/121867

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 103889970 A (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH) 25 June 2014 (2014-06-25) entire document	1-29
A	CN 101827852 A (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH) 08 September 2010 (2010-09-08) entire document	1-29
A	CN 111712502 A (LEO PHARMA A/S) 25 September 2020 (2020-09-25) entire document	1-29
A	CN 111108109 A (LEO PHARMA A/S) 05 May 2020 (2020-05-05) entire document	1-29
A	WO 2010114971 A1 (SEPRACOR INC.) 07 October 2010 (2010-10-07) entire document	1-29

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2023/121867

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
US	2011046096	A1	24 February 2011	EP	2215093	A1	11 August 2010
				EP	2215093	B1	14 December 2011
				ATE	537175	T1	15 December 2011
				CA	2702518	A1	23 April 2009
				WO	2009050236	A1	23 April 2009
				US	8486948	B2	16 July 2013
				US	2013274264	A1	17 October 2013
				US	9090626	B2	28 July 2015
				JP	2011500638	A	06 January 2011
				JP	5563466	B2	30 July 2014
WO	2009053268	A1	30 April 2009	CA	2702447	A1	30 April 2009
				US	2011028441	A1	03 February 2011
				EP	2214673	A1	11 August 2010
				EP	2214673	B1	30 May 2012
				JP	2011500621	A	06 January 2011
CN	101163706	A	16 April 2008	AR	053235	A1	25 April 2007
				HRP	20090395	T1	31 August 2009
				NO	20074615	L	19 November 2007
				MX	2007012313	A	21 November 2007
				ES	2328400	T3	12 November 2009
				ATE	434620	T1	15 July 2009
				NZ	563488	A	30 April 2010
				EP	1874781	A1	09 January 2008
				EP	1874781	B1	24 June 2009
				EP	1874781	B9	08 September 2010
				EA	200702200	A1	28 April 2008
				EA	013108	B1	26 February 2010
				EP	2060575	A1	20 May 2009
				PT	1874781	E	27 July 2009
				KR	20080004621	A	09 January 2008
				KR	101335964	B1	04 December 2013
				RS	51163	B	31 October 2010
				DK	1874781	T3	02 November 2009
				UA	93872	C2	25 March 2011
				CA	2605161	A1	26 October 2006
				US	2010197656	A1	05 August 2010
				US	8354531	B2	15 January 2013
				TWI	380984	B	01 January 2013
				DE	102005019201	A1	02 November 2006
				CY	1109348	T1	02 July 2014
				BRPI	0608387	A2	29 December 2009
				DE	502006004066	D1	06 August 2009
				JP	2008536890	A	11 September 2008
				JP	5021624	B2	12 September 2012
				AU	2006237354	A1	26 October 2006
				AU	2006237354	B2	01 March 2012
				US	2007259846	A1	08 November 2007
				US	7511045	B2	31 March 2009
SI	1874781	T1	31 December 2009				
IL	186749	A0	09 February 2008				

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2023/121867

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
				IL 186749 A	31 August 2014
				PL 1874781 T3	31 December 2009
				US 2009186875 A1	23 July 2009
				US 7723341 B2	25 May 2010
				ZA 200707591 B	26 August 2009
				WO 2006111549 A1	26 October 2006
<hr/>					
CN	101426505	A	06 May 2009	EA 200802051 A1	28 April 2009
				JP 2010523467 A	15 July 2010
				JP 5214588 B2	19 June 2013
				ECSP 088738 A	31 October 2008
				WO 2007118793 A1	25 October 2007
				EP 2010185 A1	07 January 2009
				EP 2010185 B1	13 June 2012
				CO 6140032 A2	19 March 2010
				BRPI 0710459 A2	16 August 2011
				IL 194739 A0	03 August 2009
				TW 200808811 A	16 February 2008
				PE 20080319 A1	13 May 2008
				CA 2647243 A1	25 October 2007
				AU 2007239573 A1	25 October 2007
				US 2008096882 A1	24 April 2008
				US 8114878 B2	14 February 2012
				US 2014005154 A1	02 January 2014
				US 8822474 B2	02 September 2014
				UY 30287 A1	30 November 2007
				ZA 200807015 B	27 January 2010
				KR 20090009885 A	23 January 2009
				AR 060516 A1	25 June 2008
				EP 1847543 A1	24 October 2007
				MX 2008012915 A	15 October 2008
				US 2012108534 A1	03 May 2012
				US 8604039 B2	10 December 2013
				NO 20083710 L	18 November 2008
<hr/>					
CN	103889970	A	25 June 2014	IL 230592 A0	31 March 2014
				AR 125150 A2	14 June 2023
				AP 2014007401 A0	31 January 2014
				BR 112014003378 A2	01 March 2017
				BR 112014003378 B1	17 May 2022
				CO 6900138 A2	20 March 2014
				US 2013059866 A1	07 March 2013
				PE 20141532 A1	31 October 2014
				PL 2748156 T3	29 July 2016
				ECSP 14013254 A	30 April 2014
				WO 2013026797 A1	28 February 2013
				CA 2846183 A1	28 February 2013
				CA 2846183 C	28 April 2020
				ZA 201400792 B	25 August 2021
				UY 34285 A	28 February 2013
				HUE 028531 T2	28 December 2016
				EA 201400252 A1	30 December 2014

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2023/121867

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		EA 024033 B1	31 August 2016
		AP 201407401 D0	31 January 2014
		TW 201323427 A	16 June 2013
		TWI 597283 B	01 September 2017
		JP 2014524452 A	22 September 2014
		JP 5851038 B2	03 February 2016
		CL 2014000296 A1	22 August 2014
		ES 2563028 T3	10 March 2016
		AR 087655 A1	09 April 2014
		EP 2748156 A1	02 July 2014
		EP 2748156 B1	16 December 2015
		NZ 620199 A	30 October 2015
		US 2015148322 A1	28 May 2015
		US 9150586 B2	06 October 2015
		TN 2014000081 A1	01 July 2015
		AU 2012298599 A1	13 February 2014
		AU 2012298599 B2	22 September 2016
		US 2013079359 A1	28 March 2013
		US 8609670 B2	17 December 2013
		DK 2748156 T3	07 March 2016
		MX 2014002025 A	27 March 2014
		MX 358651 B	30 August 2018
		BR 122022002799 B1	30 August 2022
		KR 20140060504 A	20 May 2014
		KR 101959194 B1	19 March 2019
-----	-----	-----	-----
CN 101827852 A	08 September 2010	PT 2610258 E	24 October 2014
		MX 2010004026 A	30 April 2010
		WO 2009050248 A1	23 April 2009
		UY 31405 A1	29 May 2009
		CL 2008003096 A1	12 February 2010
		BRPI 0818006 A2	22 December 2015
		BRPI 0818006 B1	22 October 2019
		BRPI 0818006 B8	25 May 2021
		CY 1112703 T1	10 February 2016
		CA 2705414 A1	23 April 2009
		CA 2705414 C	24 May 2016
		MA 31845 B1	01 November 2010
		TW 200918074 A	01 May 2009
		TWI 421077 B	01 January 2014
		JP 2013064001 A	11 April 2013
		JP 5615889 B2	29 October 2014
		PE 20091386 A1	17 October 2009
		ES 2524910 T3	15 December 2014
		AU 2008313660 A1	23 April 2009
		AU 2008313660 B2	07 November 2013
		ES 2381452 T3	28 May 2012
		UA 99309 C2	10 August 2012
		EP 2215092 A1	11 August 2010
		EP 2215092 B1	25 January 2012
		HRP 20141153 T1	13 February 2015

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2023/121867

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
				NZ 585346 A	30 September 2011
				SI 2610258 T1	31 December 2014
				ECSP 10010156 A	29 June 2010
				SI 2215092 T1	30 April 2012
				PL 2610258 T3	27 February 2015
				DK 2610258 T3	10 November 2014
				TN 2010000175 A1	11 November 2011
				PL 2215092 T3	31 July 2012
				DK 2215092 T3	07 May 2012
				RS 52271 B	31 October 2012
				EP 2610258 A1	03 July 2013
				EP 2610258 B1	27 August 2014
				EA 201000609 A1	29 October 2010
				EA 019480 B1	30 April 2014
				HRP 20120334 T1	31 May 2012
				CY 1115858 T1	25 January 2017
				AR 069075 A1	30 December 2009
				ME 01330 B	20 December 2013
				JP 2011500640 A	06 January 2011
				JP 5150728 B2	27 February 2013
				ATE 542825 T1	15 February 2012
				EP 2380891 A1	26 October 2011
				EP 2380891 B1	11 December 2013
				ZA 201001683 B	27 October 2010
				HK 1145677 A1	29 April 2011
				PE 20131463 A1	23 December 2013
				MY 153979 A	30 April 2015
				KR 20100100807 A	15 September 2010
				KR 101548975 B1	01 September 2015
				PT 2215092 E	10 April 2012
				US 2011021501 A1	27 January 2011
				US 8754073 B2	17 June 2014
				-----	-----
CN	111712502	A	25 September 2020	US 2021070769 A1	11 March 2021
				US 11292799 B2	05 April 2022
				EP 3724194 A1	21 October 2020
				JP 2021506805 A	22 February 2021
				JP 7198820 B2	04 January 2023
				WO 2019115774 A1	20 June 2019
				-----	-----
CN	111108109	A	05 May 2020	US 2020239493 A1	30 July 2020
				US 11365204 B2	21 June 2022
				JP 2020534308 A	26 November 2020
				JP 7216719 B2	01 February 2023
				RU 2020113602 A	20 October 2021
				RU 2020113602 A3	22 October 2021
				US 2022281889 A1	08 September 2022
				WO 2019057806 A1	28 March 2019
				EP 3684775 A1	29 July 2020
				-----	-----
WO	2010114971	A1	07 October 2010	EP 2414340 A1	08 February 2012
				JP 2012522793 A	27 September 2012
				JP 5651681 B2	14 January 2015

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2023/121867

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		US 2012029190 A1	02 February 2012
		CA 2756989 A1	07 October 2010
<hr style="border-top: 1px dashed black;"/>			

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07D495/04(2006.01)i; C07D519/00(2006.01)i; C07D413/14(2006.01)i; A61K31/573(2006.01)i; A61K31/519(2006.01)i; A61K31/5377(2006.01)i; A61P11/00(2006.01)i; A61P27/02(2006.01)i; A61P25/00(2006.01)i; A61P1/00(2006.01)i; A61P29/00(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>																				
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>IPC: C07D495/-; C07D519/-; C07D413/-; A61K31/-; A61P11/-; A61P27/-; A61P25/-; A61P1/-; A61P29/-</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>CNABS;CNTXT;VEN;WOTXT;USTXT;EPTXT;GBTXT;CATXT; CNKI;万方;STN; 啞啞, 噻吩, 吡咯, 吡啶, 喹啉, 磷酸二酯酶, PDE4酶, PDE4抑制剂, 彭程, 钱梦飞, 凌炜康, 武进, 高凡, 袁帅, 宋国伟, 叶军民, 苏州爱科百发, +pyrimidin+, +thieno+, +pyrrolo+, +pyrazol+, +piperidin+, phosphodiesterase, PDE4, PDEs, 式(I)结构, 权利要求19化合物</p>																				
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>US 2011046096 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INTTERNATIONAL GMBH) 2011年2月24日 (2011 - 02 - 24) 第53页表格化合物43, 权利要求1-28</td> <td>1-29</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2009053268 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INTTERNATIONAL GMBH) 2009年4月30日 (2009 - 04 - 30) 全文</td> <td>1-29</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 101163706 A (贝林格尔·英格海姆国际有限公司) 2008年4月16日 (2008 - 04 - 16) 全文</td> <td>1-29</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 101426505 A (贝林格尔·英格海姆国际有限公司) 2009年5月6日 (2009 - 05 - 06) 全文</td> <td>1-29</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 103889970 A (勃林格殷格翰国际有限公司) 2014年6月25日 (2014 - 06 - 25) 全文</td> <td>1-29</td> </tr> </tbody> </table> <p><input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p> <p>* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “D” 申请人在国际申请中引证的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件</p>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	A	US 2011046096 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INTTERNATIONAL GMBH) 2011年2月24日 (2011 - 02 - 24) 第53页表格化合物43, 权利要求1-28	1-29	A	WO 2009053268 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INTTERNATIONAL GMBH) 2009年4月30日 (2009 - 04 - 30) 全文	1-29	A	CN 101163706 A (贝林格尔·英格海姆国际有限公司) 2008年4月16日 (2008 - 04 - 16) 全文	1-29	A	CN 101426505 A (贝林格尔·英格海姆国际有限公司) 2009年5月6日 (2009 - 05 - 06) 全文	1-29	A	CN 103889970 A (勃林格殷格翰国际有限公司) 2014年6月25日 (2014 - 06 - 25) 全文	1-29
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																		
A	US 2011046096 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INTTERNATIONAL GMBH) 2011年2月24日 (2011 - 02 - 24) 第53页表格化合物43, 权利要求1-28	1-29																		
A	WO 2009053268 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INTTERNATIONAL GMBH) 2009年4月30日 (2009 - 04 - 30) 全文	1-29																		
A	CN 101163706 A (贝林格尔·英格海姆国际有限公司) 2008年4月16日 (2008 - 04 - 16) 全文	1-29																		
A	CN 101426505 A (贝林格尔·英格海姆国际有限公司) 2009年5月6日 (2009 - 05 - 06) 全文	1-29																		
A	CN 103889970 A (勃林格殷格翰国际有限公司) 2014年6月25日 (2014 - 06 - 25) 全文	1-29																		
国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期																			
05.12.2023 (05.12.2023)	2024年1月5日																			
ISA/CN的名称和邮寄地址	授权官员																			
中国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088	陈昊																			
	电话号码 (+86) 028-62968537																			

C. 相关文件		
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	CN 101827852 A (贝林格尔·英格海姆国际有限公司) 2010年9月8日 (2010 - 09 - 08) 全文	1-29
A	CN 111712502 A (利奥制药有限公司) 2020年9月25日 (2020 - 09 - 25) 全文	1-29
A	CN 111108109 A (利奥制药有限公司) 2020年5月5日 (2020 - 05 - 05) 全文	1-29
A	WO 2010114971 A1 (SEPRACOR INC.) 2010年10月7日 (2010 - 10 - 07) 全文	1-29

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2023/121867

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
US	2011046096	A1	2011年2月24日	EP	2215093	A1	2010年8月11日
				EP	2215093	B1	2011年12月14日
				ATE	537175	T1	2011年12月15日
				CA	2702518	A1	2009年4月23日
				WO	2009050236	A1	2009年4月23日
				US	8486948	B2	2013年7月16日
				US	2013274264	A1	2013年10月17日
				US	9090626	B2	2015年7月28日
				JP	2011500638	A	2011年1月6日
				JP	5563466	B2	2014年7月30日
WO	2009053268	A1	2009年4月30日	CA	2702447	A1	2009年4月30日
				US	2011028441	A1	2011年2月3日
				EP	2214673	A1	2010年8月11日
				EP	2214673	B1	2012年5月30日
				JP	2011500621	A	2011年1月6日
CN	101163706	A	2008年4月16日	AR	053235	A1	2007年4月25日
				HRP	20090395	T1	2009年8月31日
				NO	20074615	L	2007年11月19日
				MX	2007012313	A	2007年11月21日
				ES	2328400	T3	2009年11月12日
				ATE	434620	T1	2009年7月15日
				NZ	563488	A	2010年4月30日
				EP	1874781	A1	2008年1月9日
				EP	1874781	B1	2009年6月24日
				EP	1874781	B9	2010年9月8日
				EA	200702200	A1	2008年4月28日
				EA	013108	B1	2010年2月26日
				EP	2060575	A1	2009年5月20日
				PT	1874781	E	2009年7月27日
				KR	20080004621	A	2008年1月9日
				KR	101335964	B1	2013年12月4日
				RS	51163	B	2010年10月31日
				DK	1874781	T3	2009年11月2日
				UA	93872	C2	2011年3月25日
				CA	2605161	A1	2006年10月26日
				US	2010197656	A1	2010年8月5日
				US	8354531	B2	2013年1月15日
				TWI	380984	B	2013年1月1日
				DE	102005019201	A1	2006年11月2日
				CY	1109348	T1	2014年7月2日
				BR-	0608387	A2	2009年12月29日
				PI			
				DE	502006004066	D1	2009年8月6日
				JP	2008536890	A	2008年9月11日
				JP	5021624	B2	2012年9月12日
AU	2006237354	A1	2006年10月26日				
AU	2006237354	B2	2012年3月1日				
US	2007259846	A1	2007年11月8日				
US	7511045	B2	2009年3月31日				
SI	1874781	T1	2009年12月31日				

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2023/121867

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
				IL	186749	A0	2008年2月9日
				IL	186749	A	2014年8月31日
				PL	1874781	T3	2009年12月31日
				US	2009186875	A1	2009年7月23日
				US	7723341	B2	2010年5月25日
				ZA	200707591	B	2009年8月26日
				WO	2006111549	A1	2006年10月26日
CN	101426505	A	2009年5月6日	EA	200802051	A1	2009年4月28日
				JP	2010523467	A	2010年7月15日
				JP	5214588	B2	2013年6月19日
				ECSP	088738	A	2008年10月31日
				WO	2007118793	A1	2007年10月25日
				EP	2010185	A1	2009年1月7日
				EP	2010185	B1	2012年6月13日
				CO	6140032	A2	2010年3月19日
				BR-	0710459	A2	2011年8月16日
				PI			
				IL	194739	A0	2009年8月3日
				TW	200808811	A	2008年2月16日
				PE	20080319	A1	2008年5月13日
				CA	2647243	A1	2007年10月25日
				AU	2007239573	A1	2007年10月25日
				US	2008096882	A1	2008年4月24日
				US	8114878	B2	2012年2月14日
				US	2014005154	A1	2014年1月2日
				US	8822474	B2	2014年9月2日
				UY	30287	A1	2007年11月30日
				ZA	200807015	B	2010年1月27日
				KR	20090009885	A	2009年1月23日
				AR	060516	A1	2008年6月25日
				EP	1847543	A1	2007年10月24日
				MX	2008012915	A	2008年10月15日
				US	2012108534	A1	2012年5月3日
				US	8604039	B2	2013年12月10日
				NO	20083710	L	2008年11月18日
CN	103889970	A	2014年6月25日	IL	230592	A0	2014年3月31日
				AR	125150	A2	2023年6月14日
				AP	2014007401	A0	2014年1月31日
				BR	112014003378	A2	2017年3月1日
				BR	112014003378	B1	2022年5月17日
				CO	6900138	A2	2014年3月20日
				US	2013059866	A1	2013年3月7日
				PE	20141532	A1	2014年10月31日
				PL	2748156	T3	2016年7月29日
				ECSP	14013254	A	2014年4月30日
				WO	2013026797	A1	2013年2月28日
				CA	2846183	A1	2013年2月28日
				CA	2846183	C	2020年4月28日
				ZA	201400792	B	2021年8月25日
				UY	34285	A	2013年2月28日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2023/121867

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
		HUE 028531 T2	2016年12月28日
		EA 201400252 A1	2014年12月30日
		EA 024033 B1	2016年8月31日
		AP 201407401 D0	2014年1月31日
		TW 201323427 A	2013年6月16日
		TWI 597283 B	2017年9月1日
		JP 2014524452 A	2014年9月22日
		JP 5851038 B2	2016年2月3日
		CL 2014000296 A1	2014年8月22日
		ES 2563028 T3	2016年3月10日
		AR 087655 A1	2014年4月9日
		EP 2748156 A1	2014年7月2日
		EP 2748156 B1	2015年12月16日
		NZ 620199 A	2015年10月30日
		US 2015148322 A1	2015年5月28日
		US 9150586 B2	2015年10月6日
		TN 2014000081 A1	2015年7月1日
		AU 2012298599 A1	2014年2月13日
		AU 2012298599 B2	2016年9月22日
		US 2013079359 A1	2013年3月28日
		US 8609670 B2	2013年12月17日
		DK 2748156 T3	2016年3月7日
		MX 2014002025 A	2014年3月27日
		MX 358651 B	2018年8月30日
		BR 122022002799 B1	2022年8月30日
		KR 20140060504 A	2014年5月20日
		KR 101959194 B1	2019年3月19日
CN	101827852 A	2010年9月8日	
		PT 2610258 E	2014年10月24日
		MX 2010004026 A	2010年4月30日
		WO 2009050248 A1	2009年4月23日
		UY 31405 A1	2009年5月29日
		CL 2008003096 A1	2010年2月12日
		BR-PI 0818006 A2	2015年12月22日
		BR-PI 0818006 B1	2019年10月22日
		BR-PI 0818006 B8	2021年5月25日
		CY 1112703 T1	2016年2月10日
		CA 2705414 A1	2009年4月23日
		CA 2705414 C	2016年5月24日
		MA 31845 B1	2010年11月1日
		TW 200918074 A	2009年5月1日
		TWI 421077 B	2014年1月1日
		JP 2013064001 A	2013年4月11日
		JP 5615889 B2	2014年10月29日
		PE 20091386 A1	2009年10月17日
		ES 2524910 T3	2014年12月15日
		AU 2008313660 A1	2009年4月23日
		AU 2008313660 B2	2013年11月7日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2023/121867

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)	
		ES 2381452 T3	2012年5月28日	
		UA 99309 C2	2012年8月10日	
		EP 2215092 A1	2010年8月11日	
		EP 2215092 B1	2012年1月25日	
		HRP 20141153 T1	2015年2月13日	
		NZ 585346 A	2011年9月30日	
		SI 2610258 T1	2014年12月31日	
		ECSP 10010156 A	2010年6月29日	
		SI 2215092 T1	2012年4月30日	
		PL 2610258 T3	2015年2月27日	
		DK 2610258 T3	2014年11月10日	
		TN 2010000175 A1	2011年11月11日	
		PL 2215092 T3	2012年7月31日	
		DK 2215092 T3	2012年5月7日	
		RS 52271 B	2012年10月31日	
		EP 2610258 A1	2013年7月3日	
		EP 2610258 B1	2014年8月27日	
		EA 201000609 A1	2010年10月29日	
		EA 019480 B1	2014年4月30日	
		HRP 20120334 T1	2012年5月31日	
		CY 1115858 T1	2017年1月25日	
		AR 069075 A1	2009年12月30日	
		ME 01330 B	2013年12月20日	
		JP 2011500640 A	2011年1月6日	
		JP 5150728 B2	2013年2月27日	
		ATE 542825 T1	2012年2月15日	
		EP 2380891 A1	2011年10月26日	
		EP 2380891 B1	2013年12月11日	
		ZA 201001683 B	2010年10月27日	
		HK 1145677 A1	2011年4月29日	
		PE 20131463 A1	2013年12月23日	
		MY 153979 A	2015年4月30日	
		KR 20100100807 A	2010年9月15日	
		KR 101548975 B1	2015年9月1日	
		PT 2215092 E	2012年4月10日	
		US 2011021501 A1	2011年1月27日	
		US 8754073 B2	2014年6月17日	
CN	111712502 A	2020年9月25日	US 2021070769 A1	2021年3月11日
			US 11292799 B2	2022年4月5日
			EP 3724194 A1	2020年10月21日
			JP 2021506805 A	2021年2月22日
			JP 7198820 B2	2023年1月4日
			WO 2019115774 A1	2019年6月20日
CN	111108109 A	2020年5月5日	US 2020239493 A1	2020年7月30日
			US 11365204 B2	2022年6月21日
			JP 2020534308 A	2020年11月26日
			JP 7216719 B2	2023年2月1日
			RU 2020113602 A	2021年10月20日
			RU 2020113602 A3	2021年10月22日
			US 2022281889 A1	2022年9月8日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2023/121867

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
				WO	2019057806	A1	2019年3月28日
				EP	3684775	A1	2020年7月29日
-----				-----			
WO	2010114971	A1	2010年10月7日	EP	2414340	A1	2012年2月8日
				JP	2012522793	A	2012年9月27日
				JP	5651681	B2	2015年1月14日
				US	2012029190	A1	2012年2月2日
				CA	2756989	A1	2010年10月7日
-----				-----			