

二氢噻吩并嘧啶衍生物的制备方法和用途

技术领域

本发明涉及医药技术领域，具体而言，涉及作为 PDE4B 抑制剂的化合物，特别是经取代的二氢噻吩并氮杂芳基衍生物及其前药的制备方法和用途。

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，其浓度的调节主要由核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。其中人类 PDE4 的同功酶分 4 种亚型：PDE4A、4B、4C 和 4D。PDE4 与多种炎性细胞的 cAMP 水解有关，因此，抑制 PDE4 可抑制免疫和炎症细胞。

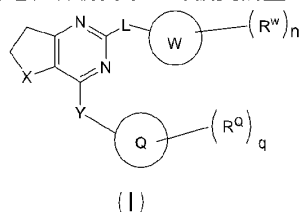
另外，据文献报道，PDE4 在控制钙诱导的钙释放过程方面发挥作用，优先抑制 PDE4B 可维持治疗肺纤维化的疗效。

因此，PDE4B 的选择性抑制剂有望通过对炎症及纤维化双重抑制作用，成为治疗特发性肺纤维化和进行性纤维化性间质性肺疾病的有效药物。

发明内容

本发明的目的在于提供一种新型的 PDE4B 抑制剂化合物、其化合物的制备方法及其治疗由 PDE4B 介导的疾病方面的用途。所述新型化合物是生物化学上有效的并且有生理活性，具有良好的药物代谢动力学和低毒理学性质。

本发明的第一方面，提供了一种如下式(I)所示的化合物，所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物，或所述化合物药学上可接受的盐：



其中，X 选自 S、SO 或 SO₂；

Y 为 NR^Y；

R^Y 为氢或氘；

环 Q 为：C₃₋₈ 环烷基、C₄₋₈ 环烯基、3-10 元杂环基、5-6 元杂芳基、C₆₋₁₂ 芳基；

每个 R^Q 选自卤素、氧代基、甲酰基、乙酰基、甲磺酰基、乙磺酰基、甲磺酰胺基、乙磺酰胺基、磷酸基、羧酸基、-CN、-OH、-SH、-NO₂、-NH₂、-CONH₂、 $\xi\text{-P}(=\text{O})$ 、-L^Y-OH、-L^Y-SH、-L^Y-C(O)OH、-L^Y-NH-C(O)H、-L^Y-C(O)NH₂、-L^Y-NHC(O)OH、-L^Y-C(O)H、 $\text{—L}^{\text{Y}}\text{—P}(=\text{O})$ 、 $\text{—L}^{\text{Y}}\text{—P}(=\text{O})$ 、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₃₋₆ 环烷基、C₄₋₆ 环烯基、3-6 元杂环基、卤代 C₁₋₃ 烷基、-L^Y-OC(O)R^d、-L^Y-OC(O)OR^d；优选地，每个 R^Q 选自卤素、氧代基、甲酰基、乙酰基、甲磺酰基、乙磺酰基、甲磺酰胺基、乙磺酰胺基、磷酸基、羧酸基、-CN、-OH、-SH、-NO₂、-NH₂、-CONH₂、 $\xi\text{-P}(=\text{O})$ 、-L^Y-OH、-L^Y-SH、-L^Y-C(O)OH、-L^Y-NH-C(O)H、-L^Y-C(O)NH₂、-L^Y-NHC(O)OH、-L^Y-C(O)H、 $\text{—L}^{\text{Y}}\text{—P}(=\text{O})$ 、 $\text{—L}^{\text{Y}}\text{—P}(=\text{O})$ 、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₃₋₆ 环烷基、C₄₋₆ 环烯基、3-6 元杂环基、卤代 C₁₋₃ 烷基、-L^Y-OC(O)R^d；更优选地，每个 R^Q 选自卤素、氧代基、甲酰基、乙酰基、甲磺酰基、乙磺酰基、甲磺酰胺基、乙磺酰胺基、磷酸基、羧酸基、-CN、-OH、-SH、-NO₂、-NH₂、-CONH₂、 $\xi\text{-P}(=\text{O})$ 、-L^Y-OH、-L^Y-SH、-L^Y-C(O)OH、-L^Y-NH-C(O)H、-L^Y-C(O)NH₂、-L^Y-NHC(O)OH、-L^Y-C(O)H、 $\text{—L}^{\text{Y}}\text{—P}(=\text{O})$ 、 $\text{—L}^{\text{Y}}\text{—P}(=\text{O})$ 、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₃₋₆ 环烷基、C₄₋₆ 环

烯基、3-6 元杂环基、卤代 C₁₋₃ 烷基；

L^y 为任选取代的：C₁₋₄ 亚烷基、C₂₋₆ 亚烯基、C₂₋₆ 亚炔基、C₁₋₄ 亚烷氧基，其中任选取代是指被一个或多个选自卤素、氧代基、-CN、-OH、-SH、-NO₂、-NH₂、C₁₋₃ 烷基、卤代 C₁₋₃ 烷基的取代基所取代；

L 为键、或任选取代的：C₁₋₄ 亚烷基、C₂₋₄ 亚烯基、C₂₋₄ 亚炔基、C₁₋₄ 亚烷氧基，其中任选取代是指被一个或多个选自氧、卤素、氧代基、-CN、-OH、-SH、-NO₂、-NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₃₋₈ 环烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基的取代基所取代；

环 W 为 C₄₋₁₆ 环烷基、C₄₋₁₆ 环烯基、饱和或部分不饱和的 4-18 元杂环基、5-16 元杂芳基、C₆₋₁₈ 芳基；

每个 R^w 分别独立选自卤素、氧代基、甲酰基、乙酰基、甲磺酰基、乙磺酰基、甲磺酰胺基、乙磺酰胺基、乙酰氨基、-CN、-OH、-SH、-NO₂、-NH₂、-CONH₂、-Z-(R^z)_m、-NR^bR^c、-C(O)OR^d、任选取代的：C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基，其中任选取代是指被一个或多个选自氧、卤素、氧代基、肟、-CN、-OH、-SH、-NO₂、-NH₂、-C(O)OR^d、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₃₋₈ 环烷基、C₃₋₈ 环烯基、3-8 元杂环基、5-6 元杂芳基、C₆₋₁₂ 芳基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、卤代苯基、-O-C₃₋₆ 环烷基的取代基所取代；优选地，每个 R^w 分别独立选自卤素、氧代基、甲酰基、乙酰基、甲磺酰基、乙磺酰基、甲磺酰胺基、乙磺酰胺基、-CN、-OH、-SH、-NO₂、-NH₂、-CONH₂、-Z-(R^z)_m、任选取代的：C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基，其中任选取代是指被一个或多个选自卤素、氧代基、肟、-CN、-OH、-SH、-NO₂、-NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₃₋₈ 环烷基、C₃₋₈ 环烯基、3-8 元杂环基、5-6 元杂芳基、C₆₋₁₂ 芳基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、卤代苯基、-O-C₃₋₆ 环烷基的取代基所取代；

R^b 和 R^c 分别独立选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₁₋₆ 羟烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基；

R^d 选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 羟烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基氨基；优选地，R^d 选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 羟烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基；

Z 为 C₄₋₁₆ 环烷基、C₄₋₁₆ 环烯基、饱和或部分不饱和的 4-18 元杂环基、5-16 元杂芳基、C₆₋₁₂ 芳基；

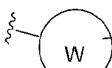
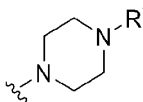
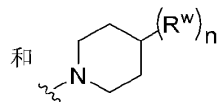
R^z 分别独立选自卤素、-CN、-OH、-SH、-NO₂、-NH₂、氧代基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、饱和或部分不饱和的 4-6 元杂环基、-OR^{z1}、-NR^{z2}R^{z3}；R^{z1} 选自 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基；R^{z2}、R^{z3} 分别独立选自 H、C₁₋₆ 烷基；优选地，R^z 分别独立选自卤素、-CN、-OH、-SH、-NO₂、-NH₂、氧代基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基；更优选地，R^z 分别独立选自卤素、-CN、-OH、-SH、-NO₂、-NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基；

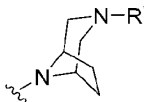
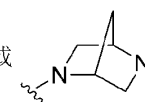
n 为 0、1、2、3、4 或 5；

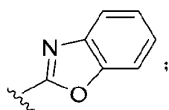
q 为 0、1、2、3、4 或 5；

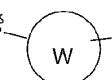
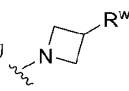
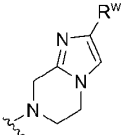
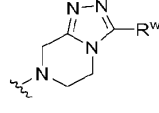
m 为 0、1、2、3、4 或 5；

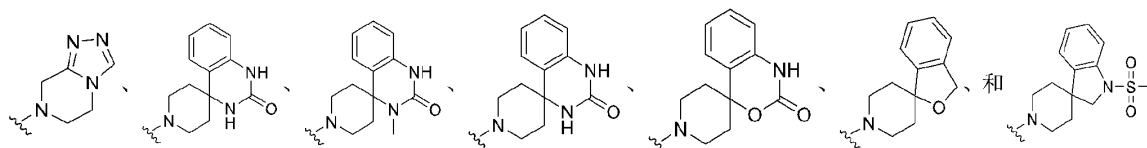
条件是：

(1) 当 L 为键时， (R^w)_n 不为 、和 ；

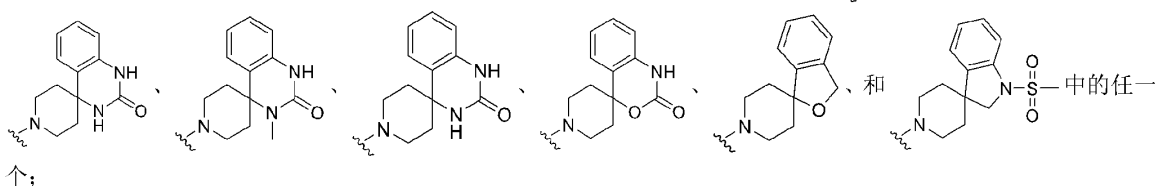
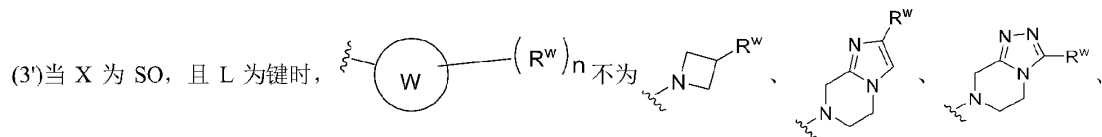
(2) 当 L 为键时， (R^w)_n 为  或  时，R^w 不为取代苯基和



(3) 当 X 为 SO，且 L 为键时， (R^w)_n 不为 、、、

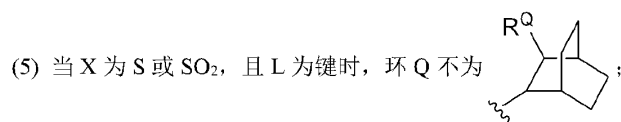


中的任一个；或



个；

(4) 当 X 为 S 或 SO₂, 且 L 为键时, 环 Q 和环 W 不同时为取代苯基；或当 X 为 S, 且 L 为键, 环 Q 为苯基时, 环 W 不为 ；和



所述杂环基、杂芳基中杂原子独立地选自 O、N 或 S, 杂原子数量优选为 1 个、2 个或 3 个。

在本发明的一个优选实施方案中, R^Y 为氘；

在本发明的一个优选实施方案中, R^Y 为氢；

在本发明的一个优选实施方案中, Y 为 NH；

在本发明的一个优选实施方案中, X 为 S；

在本发明的一个优选实施方案中, X 为 SO；

在本发明的一个优选实施方案中, X 为 SO₂；

在本发明的一个优选实施方案中, 环 Q 为: C₄₋₆ 环烷基、C₄₋₆ 环烯基、3-8 元杂环基、5-6 元杂芳基、苯基；

在本发明的一个优选实施方案中, 环 Q 为: C₄₋₆ 环烷基、3-6 元杂环基、苯基；

在本发明的一个优选实施方案中, 环 Q 为: 环丁烷基、环己烯基、四氢呋喃基、四氢吡咯基、哌啶基、哌嗪基、苯基、四氢吡喃基；

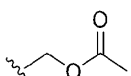
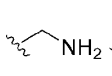
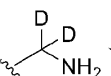
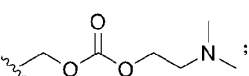
在本发明的一个优选实施方案中, 每个 R^Q 分别独立的为: 卤素、氧代基、甲酰基、乙酰基、甲磺酰基、乙磺酰基、甲磺酰胺基、乙磺酰胺基、磷酸基、羧酸基、-CN、-OH、-SH、-NO₂、-NH₂、-CONH₂、、-L^Y-OH、

-L^Y-C(O)OH、-L^Y-C(O)H、、、C₁₋₃ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷硫基、C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₆ 环烯基、3-6 元杂环基、卤代 C₁₋₃ 烷基、-L^Y-OC(O)R^d、-L^Y-OC(O)OR^d；

在本发明的一个优选实施方案中, 每个 R^Q 分别独立的为: 卤素、氧代基、乙酰基、、-L^Y-OH、-L^Y-C(O)OH、C₁₋₃ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环基、-L^Y-OC(O)R^d、-L^Y-OC(O)OR^d；

在本发明的一个优选实施方案中, 每个 R^Q 分别独立的为: 卤素、氧代基、乙酰基、、-L^Y-OH、-L^Y-C(O)OH、C₁₋₃ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、-L^Y-OC(O)R^d、-L^Y-OC(O)OR^d；

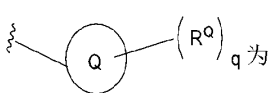
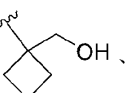
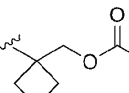
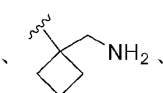
在本发明的一个优选实施方案中, 每个 R^Q 分别独立的为: 羟基甲基、羧基甲基、乙酰基、、羟基异丙

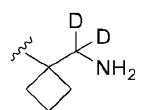
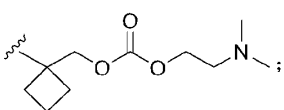
基、Cl、氧代基、环丙基、、、、；

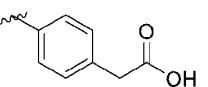
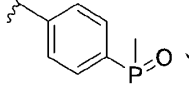
在本发明的一个优选实施方案中， L^Y 为任选取代的： C_{1-4} 亚烷基、其中任选取代是指被一个或多个选自卤素、氧代基、-CN、-OH、-SH、-NO₂、-NH₂、 C_{1-3} 烷基、卤代 C_{1-3} 烷基的取代基所取代；

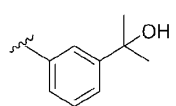
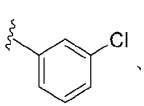
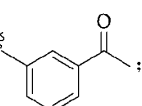
在本发明的一个优选实施方案中， L^Y 为任选取代的： C_{1-2} 亚烷基、其中任选取代是指被一个或多个选自卤素、-OH、-SH、-NH₂、 C_{1-3} 烷基、卤代 C_{1-3} 烷基的取代基所取代；

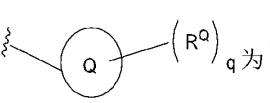
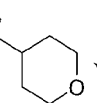
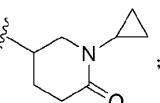
在本发明的一个优选实施方案中， L^Y 为任选取代的：亚甲基、亚乙基，其中任选取代是指被一个或多个选自卤素、-OH、-SH、甲基、乙基的取代基所取代；

在本发明的一个优选实施方案中， q 为 、、、

、；

在本发明的一个优选实施方案中， q 为 、、

、、；

在本发明的一个优选实施方案中， q 为 、；

在本发明的一个优选实施方案中， L 为键、或任选取代的： C_{1-3} 亚烷基、 C_{2-4} 亚烯基、 C_{2-4} 亚炔基，其中任选取代是指被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-SH、-NH₂、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷硫基、 C_{3-8} 环烷基、卤代 C_{1-3} 烷基的取代基所取代；

在本发明的一个优选实施方案中， L 为键、或任选取代的： C_{2-4} 亚烯基、 C_{2-4} 亚炔基，其中任选取代是指被一个或多个选自氘、-CN、-OH、-SH、-NH₂、 C_{1-3} 烷基的取代基所取代；

在本发明的一个优选实施方案中， L 为键、或任选取代的：乙烯基、丙烯基、乙炔基、丙炔基，其中任选取代是指被一个或多个选自氘、-CN、-OH、-SH、-NH₂、 C_{1-3} 烷基的取代基所取代；

在本发明的一个优选实施方案中， L 为键；

在本发明的一个优选实施方案中， L 为乙炔基；

在本发明的一个优选实施方案中， L 为任选取代的：丙炔基，其中任选取代是指被一个或多个选自氘、-CN、-OH、-SH、-NH₂、 C_{1-3} 烷基的取代基所取代；

在本发明的一个优选实施方案中，环 W 为 C_{4-12} 环烷基、 C_{4-12} 环烯基、饱和或部分不饱和的4-12元杂环基、5-16元杂芳基、 C_{6-12} 芳基；

在本发明的一个优选实施方案中，环 W 为 C_{4-10} 单环环烷基、 C_{5-12} 双环环烷基、 C_{9-12} 三环环烷基、 C_{4-10} 单环环烯基、 C_{7-12} 双环环烯基、 C_{9-12} 三环环烯基、饱和或部分不饱和的4-12元单环杂环基、饱和或部分不饱和的7-12元双环杂环基、饱和或部分不饱和的9-12元三环杂环基、5-8元单环杂芳基、9-16元双环杂芳基、9-16元三环杂芳基、苯基、萘基；

在本发明的一个优选实施方案中，环 W 为 C_{4-5} 单环环烷基、 C_{5-10} 双环环烷基、 C_{4-8} 单环环烯基、 C_{7-10} 双环环烯基、饱和或部分不饱和的4-8元单环杂环基、饱和或部分不饱和的7-12元双环杂环基、5-6元单环杂芳基、9-16元双环杂芳基、苯基、萘基；

在本发明的一个优选实施方案中，环 W 为；

在本发明的一个优选实施方案中，环 W 为 、、；

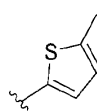
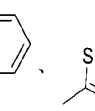
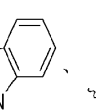
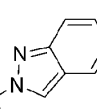
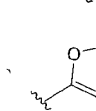
在本发明的一个优选实施方案中，环 W 为 ；

在本发明的一个优选实施方案中，环 W 为 、；

在本发明的一个优选实施方案中，环 W 为 、、、；

在本发明的一个优选实施方案中，环 W 为 、、、；

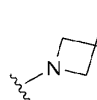
在本发明的一个优选实施方案中，环 W 为 、、、、

、、、、；

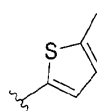
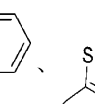
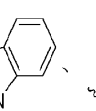
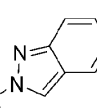
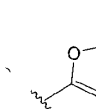
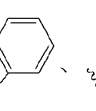
在本发明的一个优选实施方案中，环 W 为 ；

在本发明的一个优选实施方案中，环 W 为 ；

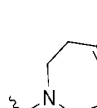
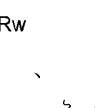
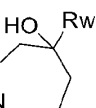
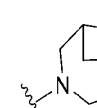
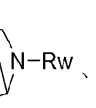
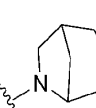
在本发明的一个优选实施方案中，环 W 为 、、、、

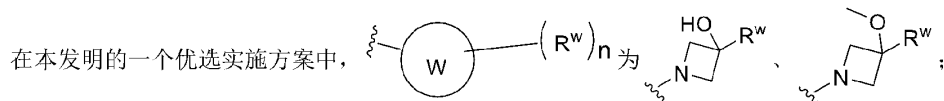
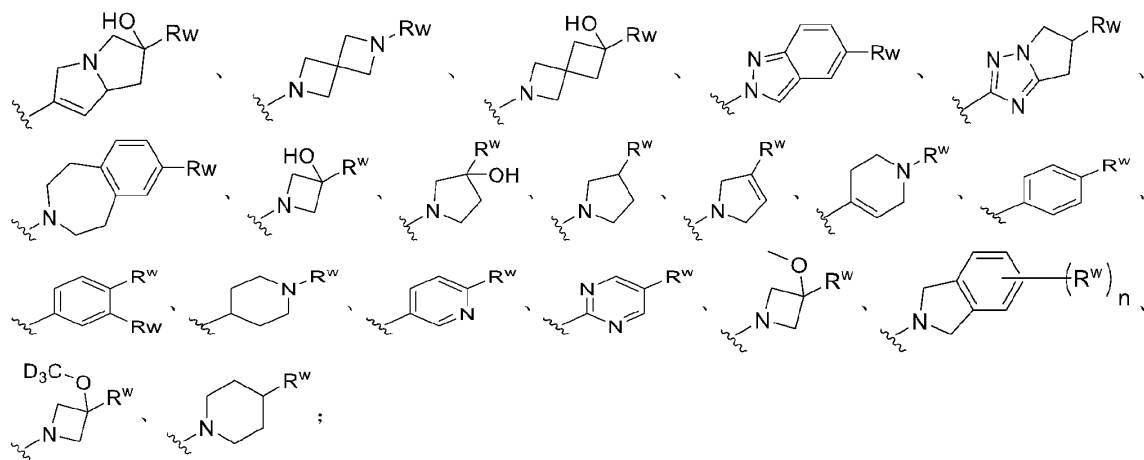
、；

在本发明的一个优选实施方案中， $(R^w)_n$ 为 、、、

、、、、、；

在本发明的一个优选实施方案中， $(R^w)_n$ 为 、、

、、、、、、



在本发明的一个优选实施方案中，每个 R^w 分别独立选自卤素、氧代基、甲酰基、乙酰基、甲磺酰基、乙磺酰基、甲磺酰胺基、乙磺酰胺基、-CN、-OH、-SH、-NO₂、-CONH₂、-Z-(R^Z)_m、-NR^bR^c、-C(O)OR^d、任选取代的：C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基，其中任选取代是指被一个或多个选自氧、卤素、氧代基、肟、-CN、-OH、-SH、-NO₂、-NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₃₋₈ 环烷基、C₃₋₈ 环烯基、3-8 元杂环基、5-6 元杂芳基、C₆₋₁₂ 芳基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、卤代苯基、-O-C₃₋₆ 环烷基的取代基所取代；

R^b 和 R^c 分别独立选自 H、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 羟烷基、卤代 C₁₋₃ 烷基；

R^d 选自 H、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 羟烷基、卤代 C₁₋₃ 烷基；

在本发明的一个优选实施方案中，每个 R^w 分别独立选自卤素、氧代基、甲酰基、乙酰基、甲磺酰基、乙磺酰基、甲磺酰胺基、乙磺酰胺基、-CN、-OH、-SH、-NO₂、-NH₂、-CONH₂、-Z-(R^Z)_m、任选取代的：C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基，其中任选取代是指被一个或多个选自卤素、氧代基、肟、-CN、-OH、-SH、-NO₂、-NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₃₋₈ 环烷基、C₃₋₈ 环烯基、3-8 元杂环基、5-6 元杂芳基、C₆₋₁₂ 芳基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、卤代苯基、-O-C₃₋₆ 环烷基的取代基所取代；

Z 为 C₄₋₁₀ 环烷基、C₄₋₁₀ 环烯基、饱和或部分不饱和的 4-12 元杂环基、5-12 元杂芳基、C₆₋₁₂ 芳基；

R^Z 分别独立选自卤素、-CN、-OH、-SH、-NO₂、-NH₂、C₁₋₃ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基、卤代 C₁₋₃ 烷基、卤代 C₁₋₃ 烷氧基、饱和或部分不饱和的 4-6 元杂环基、-OR^{Z1}、-NR^{Z2}R^{Z3}；

R^{Z1} 选自 C₁₋₃ 烷基、卤代 C₁₋₃ 烷基；

R^{Z2} 、 R^{Z3} 分别独立选自 H、C₁₋₃ 烷基；

在本发明的一个优选实施方案中，每个 R^w 分别独立选自卤素、氧代基、甲酰基、乙酰基、甲磺酰基、乙磺酰基、甲磺酰胺基、乙磺酰胺基、-CN、-OH、-SH、-NO₂、-NH₂、-CONH₂、-Z-(R^Z)_m、任选取代的：C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基，其中任选取代是指被一个或多个选自卤素、-CN、-OH、-SH、-NO₂、-NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₃₋₈ 环烷基、C₃₋₈ 环烯基、3-8 元杂环基、5-6 元杂芳基、C₆₋₁₂ 芳基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、卤代苯基、-O-C₃₋₆ 环烷基的取代基所取代；

Z 为饱和或部分不饱和的 4-12 元杂环基、5-12 元杂芳基、C₆₋₁₂ 元芳基；

R^Z 分别独立选自卤素、-CN、-OH、-SH、-NO₂、-NH₂、C₁₋₃ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基、卤代 C₁₋₃ 烷基、卤代 C₁₋₃ 烷氧基、饱和或部分不饱和的 4-6 元杂环基、-OR^{Z1}、-NR^{Z2}R^{Z3}；

R^{Z1} 选自 C₁₋₃ 烷基、卤代 C₁₋₃ 烷基；

R^{Z2} 、 R^{Z3} 分别独立选自 H、C₁₋₃ 烷基；

在本发明的一个优选实施方案中，每个 R^w 分别独立选自卤素、甲酰基、乙酰基、甲磺酰基、乙磺酰基、甲磺酰胺基、乙磺酰胺基、-CN、-OH、-SH、-NH₂、-Z-(R^Z)_m、或任选取代的：C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基，其中任选取代是指被一个或多个选自卤素、-CN、-OH、-SH、-NO₂、-NH₂、-CONH₂、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、5-6 元杂芳基、C₆₋₁₂ 芳基、卤代 C₁₋₃ 烷基、卤代 C₁₋₃ 烷氧基、卤代苯基的取代基所取代；

Z 为 5-6 元杂芳基、苯基；

R^Z 分别独立选自卤素、-CN、-OH、-SH、-NO₂、-NH₂、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基、卤代 C₁₋₃ 烷基、卤代 C₁₋₃ 烷氧基、饱和或部分不饱和的 4-6 元杂环基、-OR^{Z1}、-NR^{Z2}R^{Z3};

R^{Z1} 选自 C₁₋₃ 烷基、卤代 C₁₋₃ 烷基;

R^{Z2} 、 R^{Z3} 分别独立选自 H、 C_{1-3} 烷基；

在本发明的一个优选实施方案中, 每个 R^w 分别独立选自卤素、甲酰基、乙酰基、甲磺酰基、乙磺酰基、甲磺酰胺基、乙磺酰胺基、-CN、-OH、-SH、-NH₂、-Z-(R^Z)_m、任选取代的: C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基, 其中任选取代是指被一个或多个选自卤素、-CN、-OH、-SH、-NO₂、-NH₂、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、3-8 元杂环基、5-6 元杂芳基、C₆₋₁₂ 芳基、卤代 C₁₋₃ 烷基、卤代 C₁₋₃ 烷氧基、卤代苯基的取代基所取代;

Z为吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、1,3,5-三嗪基、苯基;

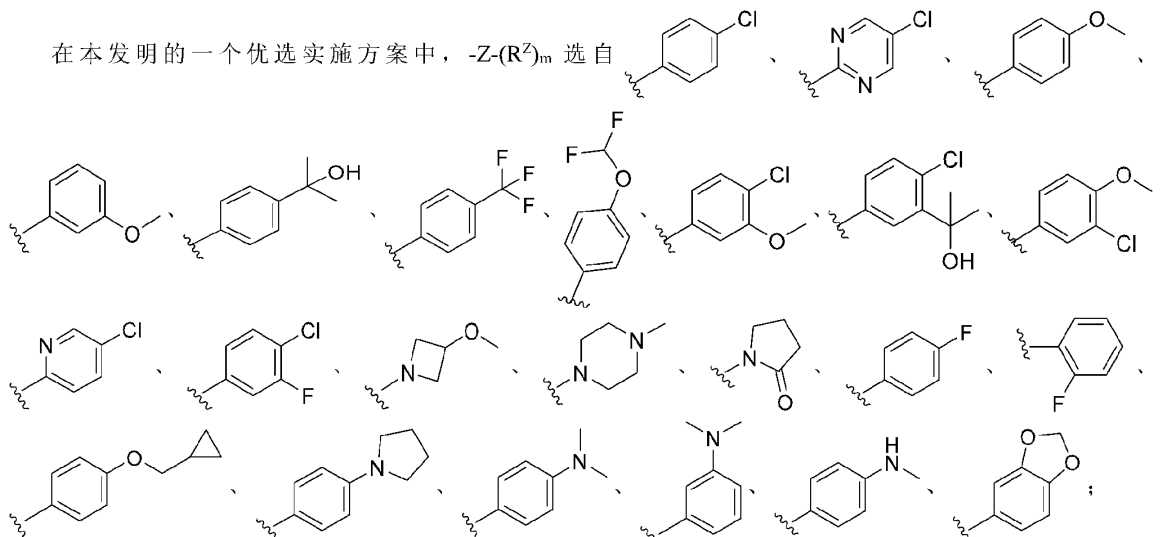
R^Z 分别独立选自卤素、-CN、-OH、-SH、-NO₂、-NH₂、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基、卤代 C₁₋₃ 烷基、卤代 C₁₋₃ 烷氧基、饱和或部分不饱和的 4-6 元杂环基、-OR^{Z1}、-NR^{Z2}R^{Z3};

R^{Z1} 选自 C₁₋₃ 烷基、卤代 C₁₋₃ 烷基:

R^{Z2} 、 R^{Z3} 分别独立选自 H、 C_{1-3} 烷基；

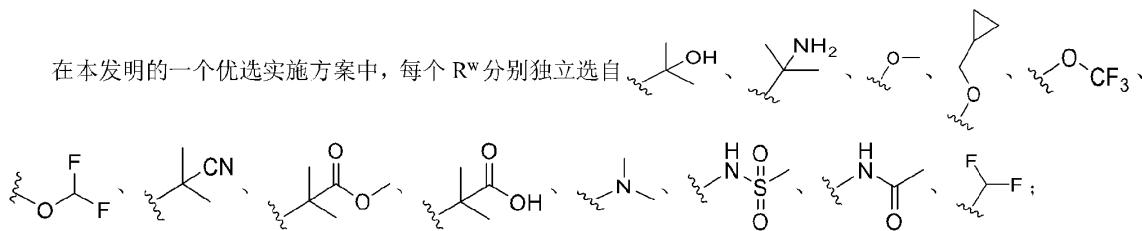
在本发明的一个优选实施方案中，每个 R^w 分别独立选自甲磺酰胺基、乙磺酰胺基、F、Cl、-CN、-OH、-SH、-NH₂、-Z-(R²)_m、或任选取代的：甲基、乙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、甲硫基、乙硫基，其中任选取代是指被一个或多个选自卤素、-CN、-OH、-NH₂、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 卤代烷氧基的取代基所取代；

在本发明的一个优选实施方案中， $-Z-(R^Z)_m$ 选自

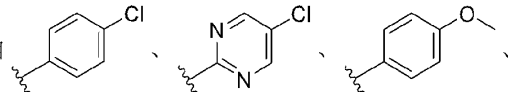


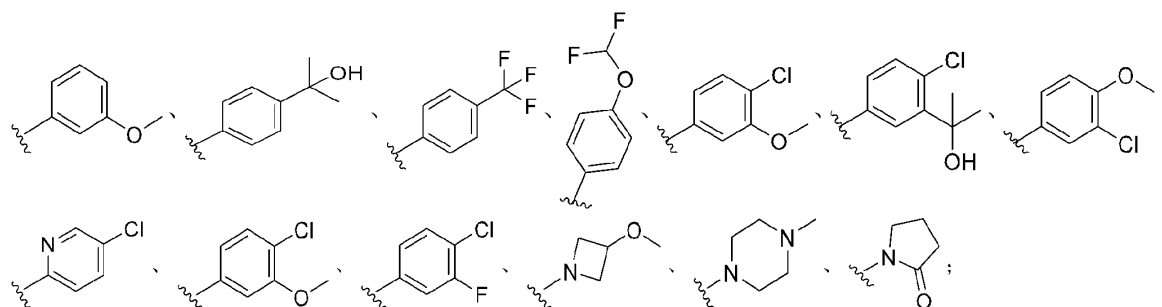
在本发明的一个优选实施方案中，每个 R^w 分别独立选自甲磺酰基、甲磺酰胺基、-F、-Cl、-CN、-OH、-SH、-NH₂、-CF₃、-CH₃；

在本发明的一个优选实施方案中, 每个 R^w 分别独立选自



在本发明的一个优选实施方案中，每个 R^w 分别独立选自





在本发明的一个优选实施方案中, m 为 1、2 或 3;

在本发明的一个优选实施方案中, m 为 1 或 2;

在本发明的一个优选实施方案中, n 为 0、1、2 或 3;

在本发明的一个优选实施方案中, n 为 0、1 或 2;

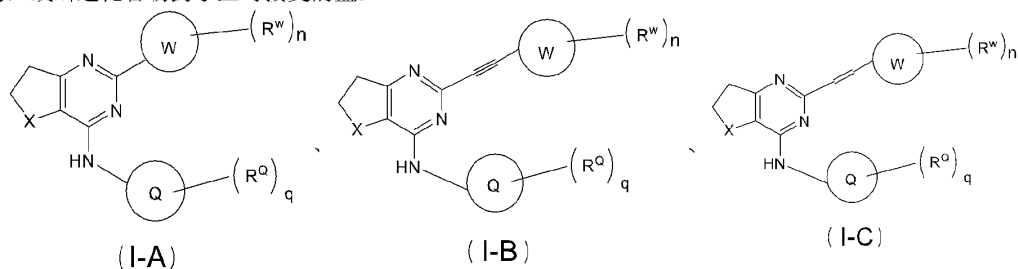
在本发明的一个优选实施方案中, n 为 1 或 2;

在本发明的一个优选实施方案中, q 为 0、1、2 或 3;

在本发明的一个优选实施方案中, q 为 0、1 或 2;

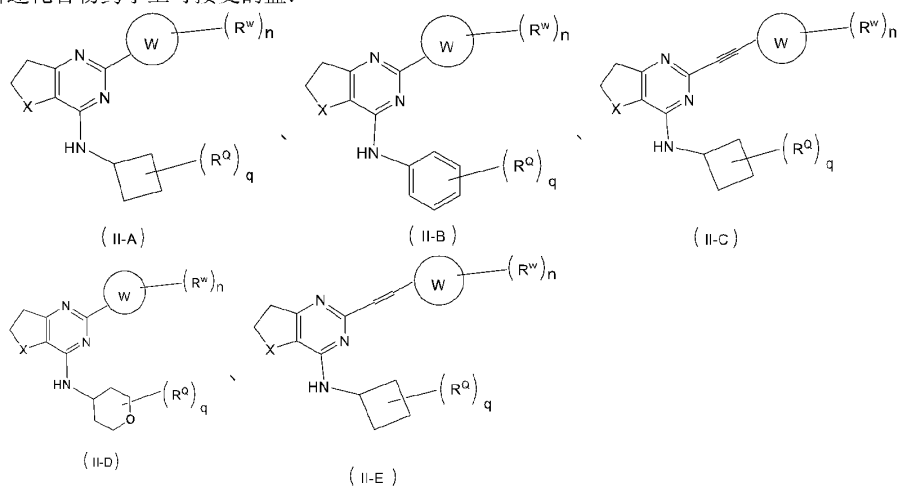
在本发明的一个优选实施方案中, q 为 1 或 2;

本发明进一步提供了如下式(I-A)、(I-B)、(I-C)所示的化合物, 所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物, 或所述化合物药学上可接受的盐:



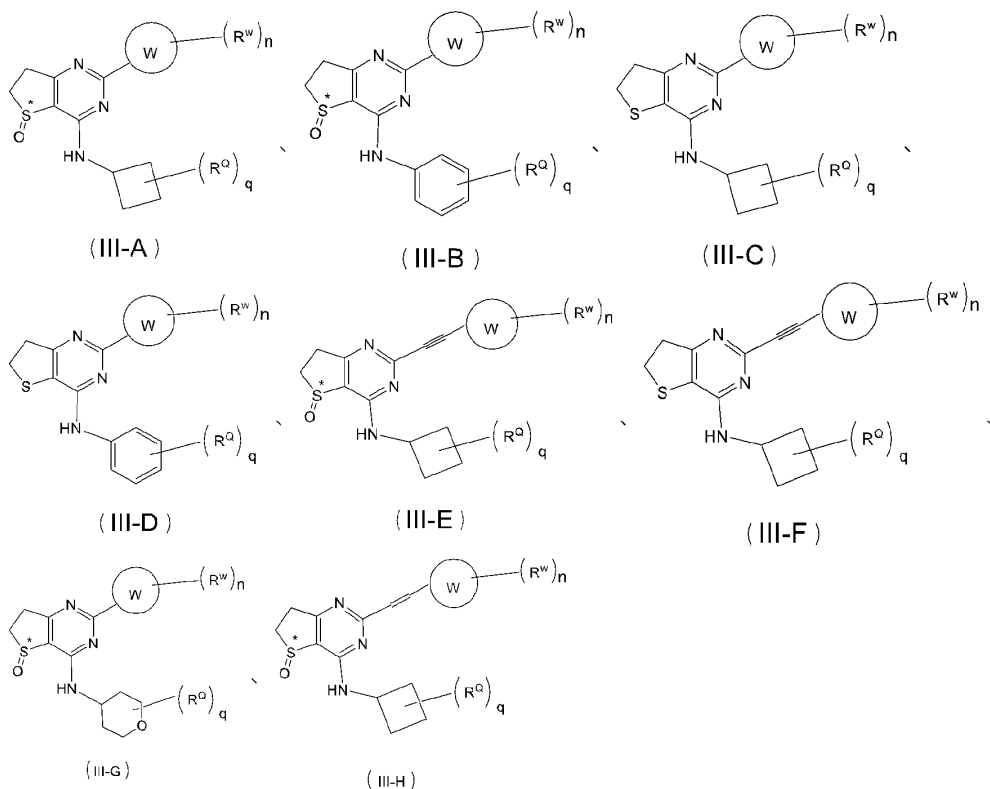
其中, X、q、R^Q、环 Q、n、R^W、环 W 如式(I)化合物所述;

本发明进一步提供了如下式(II-A)~(II-E)所示的化合物, 所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物, 或所述化合物药学上可接受的盐:



其中 X、n、R^W、环 W、R^Q、q 如式(I)化合物所述;

本发明进一步提供了如下式(III-A)~(III-H)所示的化合物, 所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物, 或所述化合物药学上可接受的盐:



其中, n 、 R^w 、环 W 、 R^Q 、 q 如式(I)、(II-A)~(II-E)化合物所述;

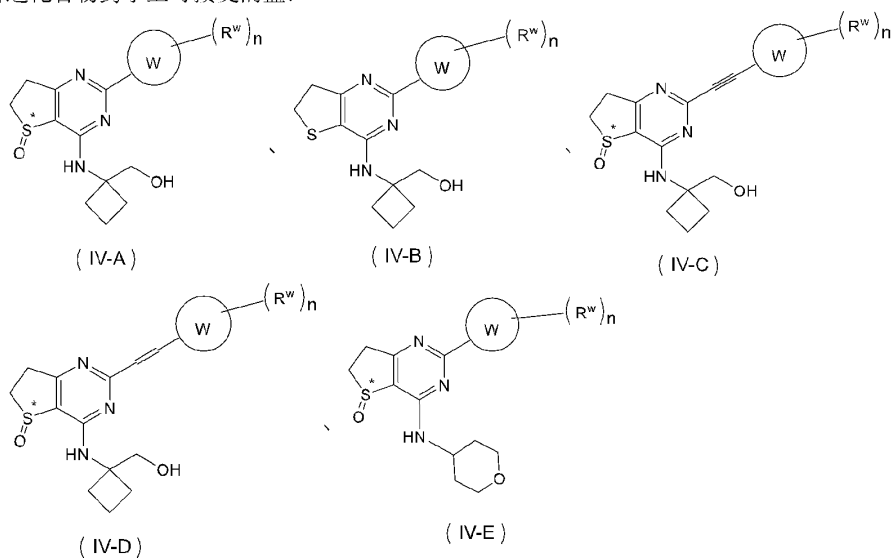
S^* 为具有手性的硫原子;

在本发明的一个优选实施方案中, S^* 为具有 R/S-对映异构体的手性硫原子;

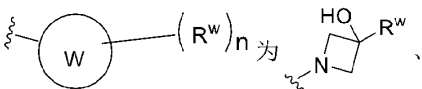
在本发明的一个优选实施方案中, S^* 为具有 R-对映异构体的手性硫原子;

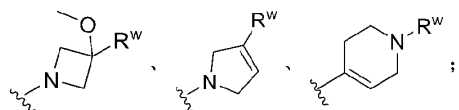
在本发明的一个优选实施方案中, S^* 为具有 S-对映异构体的手性硫原子;

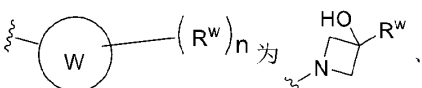
本发明进一步提供了如下式(IV-A)~(IV-E)所示的化合物, 所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物, 或所述化合物药学上可接受的盐:

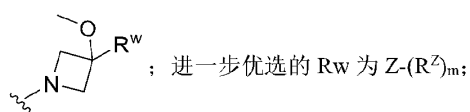


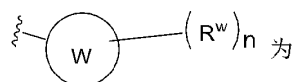
其中, n 、 R^w 、环 W 如式(I)、(II-A)~(II-E)、(III-A)~(III-H)化合物所述;

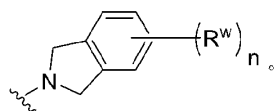
在本发明的一个优选实施方案中, 上述式(IV-A)或式(IV-E)中,  为



在本发明的一个优选实施方案中, 上述式(IV-A)或式(IV-E)中,  为

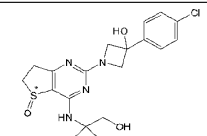
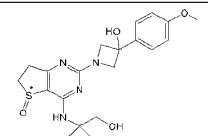
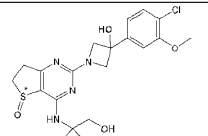
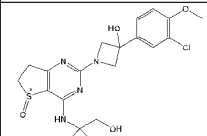
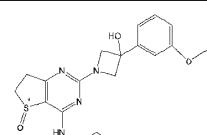
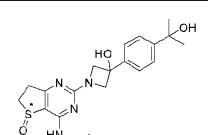
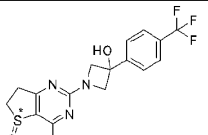
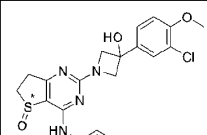
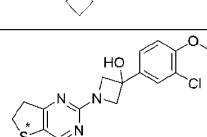
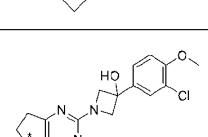
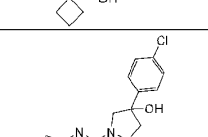
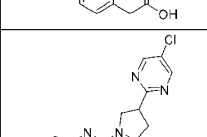


在本发明的一个优选实施方案中, 上述式(IV-A)或式(IV-E)中,  为



在符合本领域常识的基础上, 上述各优选条件, 可任意组合, 即得本发明各较佳实例。

优选地, 本发明提供的化合物或其立体异构体、互变异构体或其混合物, 或所述化合物药学上可接受的盐, 其中, 所述化合物具有如下结构:

序号	结构	序号	结构	序号	结构	序号	结构
1		2		3		4	
5		6		7		8	
9		10		11		12	

序号	结构	序号	结构	序号	结构	序号	结构
13		14		15		16	
17		18		19		20	
21		22		23		24	
25		26		27		28	
29		30		31		32	
33		34		35		36	
37		38		39		40	

序号	结构	序号	结构	序号	结构	序号	结构
41		42		43		44	
45		46		47		48	
49		50		51		52	
53		54		55		56	
57		58		59		60	
61		62		63		64	
65		66		67		68	

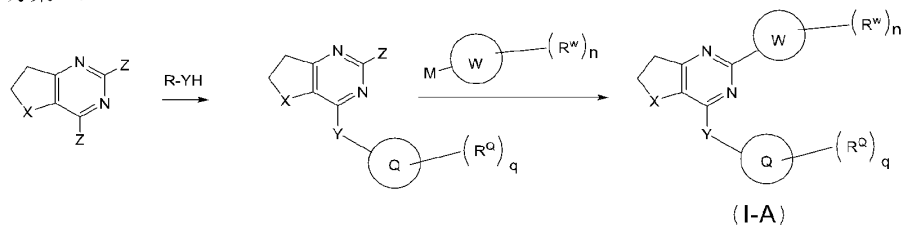
序号	结构	序号	结构	序号	结构	序号	结构
69		70		71		72	
73		74		75		76	
77		78		79		80	
81		82		83		84	
85		86		87		88	
89		90		91		92	
93		94		95		96	

序号	结构	序号	结构	序号	结构	序号	结构
97		98		99		100	
101		102		103		104	
105		106		107		108	
109		110		111		112	

本发明的目的还包括提供制备上述通式所示的化合物，所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物，或所述化合物药学上可接受的盐的方法。

所述通式化合物可通过多种方法制备，包括但不限于以下方法：

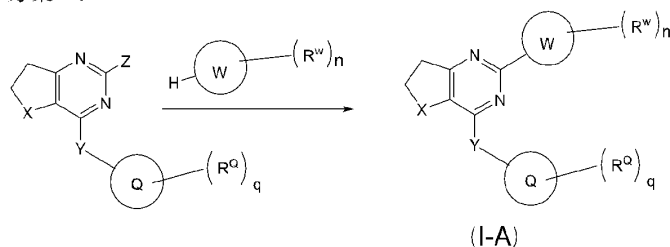
方案一：



其中，M 为含配体的硼或金属

Z 为卤素、磺酸酯、烷硫基、烷硫酰基、烷亚硫酰基等离去基团。

方案二：



其中，Z 为卤素、磺酸酯、烷硫基、烷硫酰基、烷亚硫酰基等离去基团。

本发明还提供一种药用组合物，其包含本发明所示化合物，所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物，或所述化合物药学上可接受的盐。

本发明还提供一种药用组合物，其包含本发明所示化合物，所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物，或所述化合物药学上可接受的盐以及药学上可接受的辅料。

本发明的目的还包括提供本发明所示化合物，所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物，或所述化合物药学上可接受的盐在制备治疗或预防由 PDE4B 介导的疾病的药物中的用途。

在一些实施例中，所述 PDE4B 介导的疾病为纤维化相关疾病或免疫炎症性相关疾病。

在一些实施例中，所述 PDE4B 介导的疾病包括呼吸道疾病、胃肠疾病、炎性疾病、变应性疾病、自身免疫性疾病、癌症。

优选地，所述呼吸道疾病选自伴随黏液产生增加、呼吸道炎症和/或阻塞性疾病的呼吸或肺部疾病；进一步优选地，所述呼吸疾病选自特发性肺纤维化、进行性肺纤维化、间质性肺炎、慢性阻塞性肺疾病（COPD）、 α -抗胰蛋白酶缺乏症、慢性鼻窦炎、哮喘或慢性支气管炎；

优选地，所述胃肠疾病选自阶段性回肠炎、溃疡性结肠炎或克罗恩病；

优选地，所述炎性疾病选自干眼综合征或青光眼；

优选地，所述自身免疫性疾病选自系统性红斑狼疮、特应性皮炎、脂溢性皮炎、银屑病、荨麻疹、类风湿关节炎、多发性硬化症、皮炎、多肌炎、血管炎或干燥症等弥漫性结缔组织病。

进一步优选地，在一些实施例中，所述 PDE4B 介导的疾病为慢性阻塞性肺疾病（COPD）、特发性肺纤维化、哮喘或间质性肺病。

本发明的目的还包括提供一种预防和/或治疗由 PDE4B 介导的疾病的方法，其包括向患者施用治疗有效剂量的本发明所示的化合物，所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物，或所述化合物药学上可接受的盐或本发明所述药物组合物。

本发明所示的化合物，所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物，或所述化合物药学上可接受的盐可与另外的用于治疗或预防由 PDE4B 介导的疾病，如纤维化或免疫炎症抑制剂组合施用。

当将本发明化合物，所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物，或所述化合物药学上可接受的盐与另外的用于治疗如纤维化或免疫炎症抑制剂组合施用。本发明化合物或其可药用盐可提供增强的治疗由 PDE4B 介导的疾病的作用，如抗纤维化作用或抗免疫炎症的作用。

定义

除另有规定外，术语“烷基”是指一价饱和脂肪族烃基团，包含 1-20 个碳原子的直链或支链基团，优选包含 1-10 个碳原子（即 C_{1-10} 烷基），进一步优选包含 1-8 个碳原子（ C_{1-8} 烷基），更优选包含 1-6 个碳原子（即 C_{1-6} 烷基），例如“ C_{1-6} 烷基”指的是该基团为烷基，且碳链上的碳原子数量在 1-6 之间（具体地为 1 个、2 个、3 个、4 个、5 个或 6 个）。实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、新戊基、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、正庚基、正辛基等。

除另有规定外，术语“烯基”是指由碳原子和氢原子组成的直链或支链的具有至少一个双键的不饱和脂肪族烃基。烯基可以包含 2-20 个碳原子，优选包含 2-10 个碳原子（即 C_{2-10} 烯基），进一步优选包含 2-8 个碳原子（ C_{2-8} 烯基），更优选包含 2-6 个碳原子（即 C_{2-6} 烯基）、2-5 个碳原子（即 C_{2-5} 烯基）、2-4 个碳原子（即 C_{2-4} 烯基）、2-3 个碳原子（即 C_{2-3} 烯基）、2 个碳原子（即 C_2 烯基），例如“ C_{2-6} 烯基”指的是该基团为烯基，且碳链上的碳原子数量在 2-6 之间（具体地为 2 个、3 个、4 个、5 个或 6 个）。烯基的非限制性实例包括但不限于乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、异丁烯基和 1,3-丁二烯基等。

除另有规定外，术语“炔基”是指由碳原子和氢原子组成的直链或支链的具有至少一个叁键的不饱和脂肪族烃基。炔基可以包含 2-20 个碳原子，优选包含 2-10 个碳原子（即 C_{2-10} 炔基），进一步优选包含 2-8 个碳原子（ C_{2-8} 炔基），更优选包含 2-6 个碳原子（即 C_{2-6} 炔基）、2-5 个碳原子（即 C_{2-5} 炔基）、2-4 个碳原子（即 C_{2-4} 炔基）、2-3 个碳原子（即 C_{2-3} 炔基）、2 个碳原子（即 C_2 炔基），例如“ C_{2-6} 炔基”指的是该基团为炔基，且碳链上的碳原子数量在 2-6 之间（具体地为 2 个、3 个、4 个、5 个或 6 个）。炔基的非限制性实例包括但不限于乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基和 1-丁炔基等。

除另有规定外，术语“环烷基”指的是选自饱和环状烃基中的烃基，所述饱和环状烃基包括单环和多环（例如，双环和三环）基团，包括稠合环烷基、桥接环烷基或螺环烷基。

例如，环烷基可以包含 3 至 16 个（诸如 3 至 10 个，进一步诸如 3 至 8 个，进一步诸如 3 至 6 个、3 至 5 个或 3 至 4 个）碳原子。甚至进一步例如，环烷基可以选自包含 3 至 12 个（诸如 3 至 10 个，进一步诸如 3 至 8 个、3 至 6 个）碳原子的单环基团。单环环烷基的例子包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环己二烯基、环庚基、环辛基、环壬基、环癸基、环十一烷基、和环十二烷基。具体地，饱和单环环烷基（例如， C_3-8 环烷基）的例子包括但不

限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。在优选的实施方案中，环烷基是包含 3 至 6 个碳原子的单环(缩写为 C3-6 环烷基)，其包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基和环己基。双环环烷基的例子包括具有 5 至 12，进一步如 7 至 12 个或 5 至 10 个环原子的那些，所述环原子排列为选自[4,4]、[4,5]、[5,5]、[5,6]或[6,6]环系中的稠合双环，或排列为选自双环[2.2.1]庚烷、双环[2.2.2]辛烷和双环[3.2.2]壬烷中的桥接双环。双环环烷基的其他例子包括排列为选自[5,6]和[6,6]环系中的双环的环。环可以是饱和的或具有至少一个双键(即，部分不饱和的)，但不是完全共轭的，并且不是芳香族的，因为本文中定义了芳香族。

术语“螺环烷基”是指含有碳原子并且由共用一个原子的至少两个环形成的环状结构。如，术语“7 至 12 元螺环烷基”是指含有 7 至 12 个碳原子并且由共用一个原子的至少两个环形成的环状结构。

术语“稠合环烷基”是指含有碳原子并且由共用两个相邻原子的两个或更多个环形成的稠合环。如，术语“5 至 10 元稠合环烷基”是指含有 5 至 10 个环碳原子并且由共用两个相邻原子的两个或更多个环形成的稠合环。

例子包括但不限于双环[1.1.0]丁基、双环[2.1.0]戊基、双环[3.1.0]己基、双环[4.1.0]庚基、双环[3.3.0]辛基、双环[4.2.0]辛基、十氢化萘，以及苯并 3 至 8 元环烷基、苯并 C4-6 环烷基、2,3-二氢-1H-茚基、1H-茚基、1,2,3,4-四唑基、1,4-二氢萘基等。优选的实施方案是 8 至 9 元稠合环，所述稠合环是指在以上例子中含有 8 至 9 个环原子的环状结构。

术语“桥接环烷基”是指含有碳原子并且由共用彼此不相邻的两个原子的两个环形成的环状结构。术语“7 至 12 元桥接环烷基”是指含有 7 至 12 个碳原子并且由共用彼此不相邻的两个原子的两个环形成的环状结构。

术语“环烯基”是指 4 至 16 个，例如 4-12 个碳原子的非芳香族环状烷基，其具有单环或多环并且具有至少一个双键并且优选 1 至 2 个双键。在一个实施方案中，环烯基是环戊烯基(1-环戊-1-烯基、1-环戊-2-烯基、1-环戊-3-烯基)或环己烯基(1-环己-1-烯基、1-环己-2-烯基、1-环己-3-烯基)，优选环己烯基。

除另有规定外，术语“氧杂烷基”指其中一个或多个碳(及其相关的氢)被氧取代的烷基残基，如“烷氧基”、“烷氧基烷基”。例子包括甲氧基，乙氧基，丙氧基，甲氧基丙基等。术语氧杂烷基是本领域所理解的意思[参见化学物质的命名和索引用于化学提取，由 American Chemical Society 出版，196，但不限于 127(a)]，即它是指其中氧通过单键与其相邻原子键合(形成醚键)的化合物；它不是指在羰基中发现的双键氧。

“烷氧基”是指-O-烷基，所述烷基的定义同上，即包含 1-20 个碳原子，优选地，包含 1-10 个碳原子，较佳地 1-8 个碳原子，更佳地 1-6 个碳原子(具体地为 1 个、2 个、3 个、4 个、5 个或 6 个)。代表的例子包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、1-甲基丙氧基、2-甲基丙氧基、叔丁氧基、戊氧基、1-甲基丁氧基、2-甲基丁氧基、3-甲基丁氧基、1,1-二甲基丙氧基、1,2-二甲基丙氧基、2,2-二甲基丙氧基、1-乙基丙氧基等。

除另有规定外，术语“硫杂烷基”和“氮杂烷基”是指将上述“氧杂烷基”中的氧换为硫或氮。

除另有规定外，术语“卤素”或“卤代”是指 F、Cl、Br、I。术语“卤代烷基”是指如上所定义的烷基中一个、两个或多个氢原子或全部氢原子被卤素取代。卤代烷基的代表性例子包括 CCl₃、CF₃、CHCl₂、CH₂Cl、CH₂Br、CH₂I、CH₂CF₃、CF₂CF₃ 等。

除另有规定外，术语“杂环基”或“杂环”指包含一个或多个选自氮、氧或任选氧化的硫中的杂原子作为环成员并且其余的环成员是碳的非芳香族杂环基，包括单环的环、稠合环、桥接环和螺环，即，含有单环杂环基、桥接杂环基、螺杂环基、和稠合杂环基团。

术语“单环杂环基”是指其中至少一个环成员是选自氮、氧或任选氧化的硫中的杂原子的单环基团。杂环可以是饱和的或部分饱和的。

示例性单环 4 至 18 元杂环基包括但不限于(如从指定优先级 1 的连接位置编号)吡咯烷-1-基、吡咯烷-2-基、吡咯烷-3-基、咪唑烷-2-基、咪唑烷-4-基、吡唑烷-2-基、吡唑烷-3-基、哌啶-1-基、哌啶-2-基、哌啶-3-基、哌啶-4-基、2,5-哌嗪基、吡喃基、吗啉基、吗啉代、吗啉-2-基、吗啉-3-基、环氧乙烷基、氮杂环丙烷-1-基、氮杂环丙烷-2-基、氮杂环丙烷-1-基、氮杂环丙烷-2-基、氮杂环丙烷-3-基、氮杂环丙烷-4-基、氮杂环丙烷-5-基、硫杂环丙烷基、氮杂环丁烷-1-基、氮杂环丁烷-2-基、氮杂环丁烷-3-基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、1,2-二硫杂环丁烷基、1,3-二硫杂环丁烷基、二氢吡啶基、四氢吡啶基、硫代吗啉基、氧杂硫杂环己烷基、哌嗪基、高哌嗪基、高哌啶基、氮杂环庚烷-1-基、氮杂环庚烷-2-基、氮杂环庚烷-3-基、氮杂环庚烷-4-基、氧杂环庚烷基、硫杂环庚烷基、1,4-氧杂硫杂环己烷基、1,4-二氧杂环庚烷基、1,4-氧杂硫杂环庚烷基、1,4-氧杂氮杂环庚烷基、1,4-二硫杂环庚烷基、1,4-硫杂氮杂环庚烷基和 1,4-二氮杂环庚烷基、1,4-二硫杂环己烷基、1,4-氮杂硫杂环己烷基、氧氮杂卓基、二氮杂卓基、硫杂氮杂卓基、二氢噻吩基、二氢吡喃基、二氢呋喃基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡喃基、四氢硫代吡喃基、1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、吡啶基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、1,4-二氧杂环己烷基、1,3-二氧戊环基、吡唑基、吡唑基、二噻烷基、二硫杂环戊基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、或 1,1-二氧代-硫代吗啉基。

术语“螺杂环基”是指具有通过一个共用碳原子(称为螺原子)连接的环的 5 至 18 元多环杂环基，包含一个或多个选自氮、氧或任选氧化的硫中的杂原子作为环成员，其余的环成员是碳。螺杂环基的一个或多个环可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子体系。优选地，螺杂环基是 6 至 14 元的，并且更优选 7 至 12

元的。根据共用螺原子的数量，螺杂环基分为单螺杂环基、二螺杂环基、或多螺杂环基，并且优选地是指单螺杂环基或二螺杂环基，并且更优选 4 元/4 元、3 元/5 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/5 元、或 5 元/6 元单螺杂环基。螺杂环基的代表性例子包括但不限于以下基团：2,3-二氢螺[茛-1,2'-吡咯烷](例如，2,3-二氢螺[茛-1,2'-吡咯烷]-1'-基)、1,3-二氢螺[茛-2,2'-吡咯烷](例如，1,3-二氢螺[茛-2,2'-吡咯烷]-1'-基)、氮杂螺[2.4]庚烷(例如，5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-基)、氮杂螺[3.4]辛烷(例如，6-氮杂螺[3.4]辛烷-6-基)、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛烷(例如，2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛烷-6-基)、氮杂螺[3.4]辛烷(例如，6-氮杂螺[3.4]辛-6-基)、氮杂螺[3.4]辛烷(例如，6-氮杂螺[3.4]辛-6-基)、1,7-二氧杂螺[4.5]癸烷、2-氧杂-7-氮杂-螺[4.4]壬烷(例如，2-氧杂-7-氮杂-螺[4.4]壬-7-基)、7-氧杂-螺[3.5]壬基和 5-氧杂-螺[2.4]庚基。

术语“稠合杂环基团”是指其中体系中的每个环与另一个环共用相邻的一对原子(碳和碳原子或碳和氮原子)的 5 至 18 元多环杂环基团，包含一个或多个选自氮、氧或任选氧化的硫中的杂原子作为环成员，其余的环成员是碳。稠合杂环基团的一个或多个环可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子体系。优选地，稠合杂环基是 6 至 14 元的，优选 7 至 12 元的并且更优选 7 至 10 元的。根据成员环的数量，稠合杂环基分为双环、三环、四环、或多环稠合杂环基，优选地是指双环或三环稠合杂环基，并且更优选 5 元/5 元、或 5 元/6 元、或 6 元/7 元双环稠合杂环基。稠合杂环的代表性例子包括但不限于以下基团：八氢环戊二烯并[c]吡咯(例如，八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-基)、八氢吡咯并[3,4-c]吡咯基、八氢异喹啉基、异喹啉基(例如，异喹啉-2-基或异喹啉-5-基)、八氢-苯并[b][1,4]二噁英、二氢吡啶并噁嗪基(例如，2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪基)或二氢苯并氧氮杂卓基(例如，5-氧代-3,4-二氢苯并[f][1,4]氧氮杂卓基)、苯并氮杂卓基(例如，2,3,4,5-四氢-1-氧代-2-苯并氮杂卓-6-基)、苯并氧氮杂卓基(例如，5-氧代-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂卓-8-基)、二氢异喹啉基(例如，1-氧代-2-甲基-3,4-二氢异喹啉-6-基)、四氢异喹啉基(例如，2-甲基-1-氧代-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)、二氢苯并噁嗪(例如，3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基)。

术语“桥接杂环基”是指其中体系中每两个环共用两个不相连的原子的 5 至 18 元多环杂环基团，包含一个或多个选自氮、氧或任选氧化的硫中的杂原子作为环成员，其余的环成员是碳。桥接杂环基的一个或多个环可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子体系。优选地，桥接杂环基是 6 至 14 元的，并且更优选 7 至 10 元的。根据成员环的数量，桥接杂环基分为双环、三环、四环或多环桥接杂环基，并且优选地是指双环、三环或四环桥接杂环基，并且更优选双环或三环桥接杂环基。桥接杂环基的代表性例子包括但不限于以下基团：2-氮杂双环[2.2.1]庚基、氮杂双环[3.1.0]己基、2-氮杂双环[2.2.2]辛基和 2-氮杂双环[3.3.2]癸基。

除另有规定外，术语“杂环烷基”是指单环、饱和的如上文定义的“杂环基”或“杂环”，环原子定义同上，即包含 3-20 个环原子(“3-20 元杂环烷基”)，杂原子数量为 1 个、2 个、3 个或 4 个(1-4 个)，优选 1 个、2 个或 3 个(1-3 个)，其中杂原子各自独立地选自 N、O 或 S。优选包含 3-12 个环原子(“3-12 元杂环烷基”)，进一步优选包含 3-10 个环原子(“3-10 元杂环烷基”)，更进一步优选包含 3~8 个环原子(“3-8 元杂环烷基”)，更进一步优选包含 4-7 个环原子(“4-7 元杂环烷基”)，更进一步优选地包含 5-10 个环原子(“5-10 元杂环烷基”)，更进一步优选包含 5-6 个环原子(“5-6 元杂环烷基”)。在某些实施例中，杂环烷基的每个例子独立地是可任选取代的，例如，未取代的(一种“未取代的杂环烷基”)或被一个或多个取代基取代的(一种“取代的杂环烷基”)。上文“杂环基”或“杂环”部分已给出了部分示例性的“杂环烷基”，还包括，但不限于氧杂环己烷基、硫代吗啉基、氧杂硫杂环己基、噁唑烷基、噻唑烷基、吡唑烷基、咪唑啉基等。

除另有规定外，术语“杂环烯基”单环、不饱和的如上文定义的“杂环基”或“杂环”，环原子定义同上，即包含 4-12 个环原子(“4-12 元杂环烯基”)，杂原子数量为 1 个、2 个、3 个或 4 个(1-4 个)，优选 1 个、2 个或 3 个(1-3 个)，其中杂原子各自独立地选自 N、O 或 S。优选包含 4-10 个环原子(“4-10 元杂环烯基”)，进一步优选包含 4-8 个环原子(“4-8 元杂环烯基”)，更进一步优选包含 4-6 个环原子(“4-6 元杂环烯基”)，更进一步优选包含 5-6 个环原子(“5-6 元杂环烯基”)。在某些实施例中，杂环烯基的每个例子独立地是可任选取代的，例如，未取代的(一种“未取代的杂环烯基”)或被一个或多个取代基取代的(一种“取代的杂环烯基”)。

除另有规定外，术语“芳基”是指含有 6-16 个碳原子，或 6-14 个碳原子，或 6-12 个碳原子，或 6-10 个碳原子的单环、双环和三环的芳香碳环体系，优选 6-10 个碳原子，术语“芳基”可以和术语“芳香环”交换使用。芳基基团的实例可以包括但不限于苯基、萘基、蒽基、菲基或苊基等。

除另有规定外，术语“杂芳基”是指含有 5-16 元结构，或 5-14 元结构、5-12 元结构、5-10 元结构、5-8 元结构，或 5-6 元结构的芳香单环、双环或者多环环状系统，其中 1 个、2 个、3 个或更多个环原子为杂原子且其余原子为碳，杂原子独立地选自 O、N 或 S，杂原子数量优选为 1 个、2 个或 3 个。杂芳基的实例可以包括但不限于呋喃基、噻吩基、噁唑基、噻唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、硫代二唑基、三嗪基、酞嗪基、喹啉基、异喹啉基、嘌呤基、嘧啶基、咪唑基、异咪唑基、吡唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并吡啶基、苯并嘧啶基、苯并吡嗪基、苯并咪唑基、苯并酞嗪基、吡咯并[2,3-b]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、吡唑并[1,5-a]吡啶基、吡唑并[1,5-a]噻唑基、咪唑并[1,2-b]噻唑基、[1,2,4]

三唑并[4,3-b]哒嗪基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶基等。

术语“亚烷基”是指如上所定义的二价烷基。术语“亚烯基”是指如上所定义的二价烯基。术语“亚炔基”是指如上所定义的二价炔基。术语“亚环烷基”是指如上所定义的二价环烷基。术语“亚杂环基”是指如上所定义的二价杂环基。术语“亚芳基”是指如上所定义的二价芳基。术语“亚杂芳基”是指如上所定义的二价杂芳基。

除另有规定外，术语“药学上可接受的盐”或“可药用盐”是指在合理医学判断范围内适用于与哺乳动物特别是人的组织接触而无过度毒性、刺激、过敏反应等并与合理的效益/风险比相称的盐，比如胺、羧酸和其他类型化合物的医学上可接受的盐在所属领域中是熟知的。可以在本发明化合物的最终分离和纯化期间原位制备所述盐，或单独通过将游离碱或游离酸与合适的试剂反应制备所述盐。

本发明化合物还包括其“同位素衍生物”，除另有规定外，术语“同位素衍生物”是指本发明的化合物可以以同位素示踪的或富集形式存在，含有一个或多个原子，这些原子的原子量或质量数不同于自然界中发现的最大的原子的原子量或质量数。同位素可以是放射性或非放射性的同位素。通常用作同位素标记的同位素是：氢同位素： ^2H 和 ^3H ；碳同位素： ^{13}C 和 ^{14}C ；氯同位素： ^{35}Cl 和 ^{37}Cl ；氟同位素： ^{18}F ；碘同位素： ^{123}I 和 ^{125}I ；氮同位素： ^{13}N 和 ^{15}N ；氧同位素： ^{15}O 、 ^{17}O 和 ^{18}O 和硫同位素 ^{35}S 。这些同位素标记化合物可以用来研究药用分子在组织中的分布情况。尤其是 ^3H 和 ^{13}C ，由于它们容易标记且方便检测，运用更为广泛。某些重同位素，比如重氢（ ^2H ）的取代能增强代谢的稳定性，延长半衰期从而达到减少剂量的目的而提供疗效优势。同位素标记的化合物一般从已被标记的起始物开始，用已知的合成技术象合成非同位素标记的化合物一样来完成其合成。

本发明化合物还包括其溶剂合物，除另有规定外术语“溶剂合物”、“溶剂化物”意指本发明化合物与一个或多个溶剂分子(无论有机的还是无机的)的物理缔合。该物理缔合包括氢键。在某些情形中，例如当一个或多个溶剂分子纳入结晶固体的晶格中时，溶剂化物将能够被分离。溶剂化物中的溶剂分子可按规则排列和/或无序排列存在。溶剂合物可包含化学计量或非化学计量的溶剂分子。“溶剂合物”涵盖溶液相和可分离的溶剂合物。溶剂化方法是本领域公知的。

除另有规定外，术语“立体异构体”是指具有相同化学构造，但原子或基团在空间上排列方式不同的化合物。立体异构体包括对映异构体、非对映异构体、构象异构体(旋转异构体)、几何异构体(顺/反)异构体、阻转异构体等。所得的任何立体异构体的混合物可以依据组分物理化学性质上的差异被分离成纯的或基本纯的几何异构体，对映异构体，非对映异构体，例如，通过色谱法和/或分步结晶法。

除另有规定外，术语“互变异构体”是指具有不同能量的可通过低能垒互相转化的结构异构体。若互变异构是可能的(如在溶液中)，则可以达到互变异构体的化学平衡。例如，质子互变异构体(也称为质子转移互变异构体)包括通过质子迁移来进行的互相转化，如酮-烯醇异构化和亚胺-烯胺异构化。价键互变异构体包括通过一些成键电子的重组来进行的互相转化。

除另有规定外，术语“任选取代”指所述基团的可取代位点的氢未被取代，或被一个或多个取代基所取代，优选被 1 个、2 个或 3 个取代基所取代，所述取代基优先选自下组的取代基：卤素、羟基、巯基、氰基、硝基、氨基、叠氮基、氧代基、羧基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-10} 环烷基磺酰基、3-10 元杂环烷基、 C_{6-14} 芳基或 5-10 元杂芳环基，其中，所述 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-10} 环烷基磺酰基、3-10 元杂环烷基、 C_{6-14} 芳基或 5-10 元杂芳环基可任选地被选自卤素、羟基、氨基、氰基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基中的一个或多个的取代基所取代，所述氧代基是指相同取代位的两个 H 被同一个 O 替代形成双键。

术语“治疗有效量”是指无毒的但能达到预期效果的药物或药剂的足够用量。在本发明的实施方式中，在根据本发明对患者进行治疗时，给定药物的量取决于诸多因素，如具体的给药方案、疾病或病症类型及其严重性、需要治疗的受治疗者或宿主的独特性(例如体重)，但是，根据特定的周围情况，包括例如已采用的具体药物、给药途径、治疗的病症、以及治疗的受治疗者或宿主，施用剂量可由本领域已知的方法常规决定。对于本发明的药物组合物来说，其包含治疗有效量的本发明化合物和药用可接受的载体，其中“治疗有效量”是指基于所述药物组合物的重量，所述的本发明化合物的重量占 1-99%，例如 20-80%，30-70%或 45-55%，而药用可接受的载体的重量占 99-1%，例如 80-20%，70-30%或 55-45%。药用可接受的载体是本领域众所周知的那些，在此不再赘述。

本发明的有益效果为：

本发明设计了一类结构新颖的化合物，为 PDE4B 抑制剂类的药物的发展提供了一个新的方向。体外生化酶活性研究显示，这些化合物对 PDE4B 酶具有较强的抑制作用，且具有较好的选择性。小鼠体内药代动力学试验也显示良好的生物利用度和暴露量，具有优异的代谢特性，因此其可作为治疗 PDE4B 介导的疾病的前景化合物。

具体实施方式

下面结合具体实施例，进一步阐述本发明。应理解，这些实施例仅用于说明本发明而不适用于限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，通常按照常规条件或者按照制造厂商所建议的条件。除非另行定义，文中所使用的所有专业与科学用语与本领域专业人员所熟知的意义相同。此外，任何与所记载内容相似或均

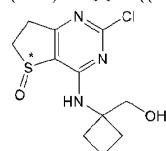
等的方法及材料皆可应用于本发明方法之中。文中所示的较佳实施方法与材料仅做示范之用。

本发明的化合物结构是通过核磁共振(NMR)或/和液质联用色谱(LC-MS)或/和液相色谱(HPLC)来确定的。NMR的测定使用的仪器是 Bruker 400 MHz 或/和 Varian 400 MHz; LC-MS 使用的仪器是 Agilent, 1260 Infinity II-6120/6125MSD; HPLC 使用的仪器是 Waters UPCC(CA-352)。

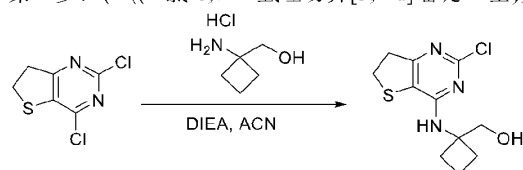
本发明实施例中的起始原料是已知的并且可以在市场上买到, 或者可以采用或按照本领域已知的方法来合成。本发明提供了所述化合物的制备方法。所述化合物可通过下述步骤制备。

制备例 1

(R/S)-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-氧化物的制备:

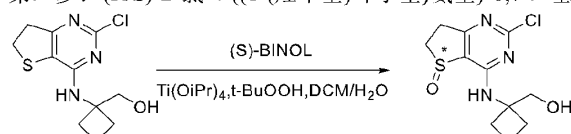


第一步: (1-((2-氯-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)环丁基)甲醇的制备:



将 2,4-二氯-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶(6.3 g)、(1-氨基环丁基)甲醇盐酸盐(4.6 g)和 N,N-二异丙基乙胺(DIEA)(15.6 g)溶于乙腈(ACN)(30 mL), 然后在 85°C下反应过夜。然后加水(100 mL), 用乙酸乙酯(100 mL×2)萃取, 水(100 mL×3)洗涤。然后有机相用无水硫酸钠干燥。过滤旋干得到粗品。粗品经快速色谱法分离纯化(100-200 目硅胶, 石油醚:乙酸乙酯=0-50%)得到白色固体。然后加入乙腈(20 mL)和水(40 mL), 室温搅拌过夜。将固体抽滤, 然后用乙腈/水(1: 2, 20 mL)洗涤, 将滤饼旋干得到目标化合物(4.2 g)。LCMS(ESI)[M+H]⁺=272.10

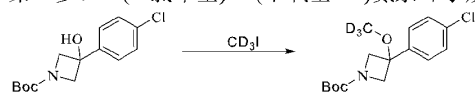
第二步: (R/S)-2-氯-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物的制备:



将(1-((2-氯-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)环丁基)甲醇(1 g)、Ti(OⁱPr)₄(52.4 mg)和 S-联萘酚((S)-BINOL)(105.6 mg)溶于二氯甲烷(DCM)(5 mL)和水(0.5 mL), 然后在氮气保护下搅拌半个小时。然后在冰浴下加入过氧化叔丁醇(t-BuOOH)(522 mg, 70%的水溶液), 室温下搅拌 1 小时。LCMS 监测产物为主峰。然后将溶液旋干, 加入醋酸异丙酯(15 mL), 超声 1 分钟, 然后过滤, 用醋酸异丙酯(2 mL)洗涤, 干燥得到目标化合物(1 g)。LCMS(ESI)[M+H]⁺=288.08

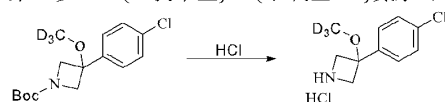
制备例 2

第一步: 3-(4-氯苯基)-3-(甲氧基-d3)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯的制备:



将 3-(4-氯苯基)-3-羟基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(0.50 g)用 DMF(5 mL)溶解, 置换氮气 3 次, 在冰浴条件下加入 60% 氢氧化钠(141 mg), 冰浴搅拌 10 分钟, 加入氙代碘甲烷(0.51 g)后继续冰浴搅拌 30 分钟。加入饱和 NH₄Cl 水溶液淬灭, 混合液加入水中, 用甲基叔丁基醚萃取, 合并有机相后用水、饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并旋干后得到目标化合物(700 mg, 粗品)。

第二步: 3-(4-氯苯基)-3-(甲氧基-d3)氮杂环丁烷盐酸盐的制备:

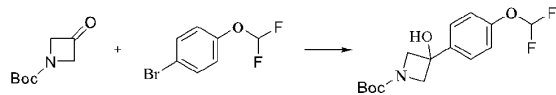


将 3-(4-氯苯基)-3-(甲氧基-d3)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(650 mg)加入到 4M 氯化氢/乙酸乙酯溶液(5 mL)中, 室温搅拌 0.5 小时。将反应液减压浓缩得到粗品。往粗品中加入石油醚打浆得到目标化合物(500 mg)。

LCMS(ESI)[M+H]⁺=201.1。

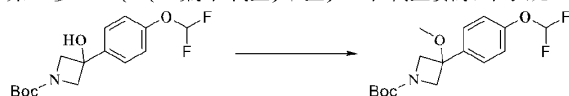
制备例 3

第一步：3-(4-(二氟甲氧基)苯基)-3-羟基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯的制备：



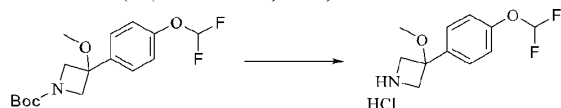
氮气保护下，将 1-溴-4-(二氟甲氧基)苯(5.08 g)溶解于无水四氢呋喃(40 mL)。在-78°C 下，滴加 2.5M 正丁基锂/己烷溶液(9.8mL)，在-78°C 下反应 0.5 小时，得到类白色浑浊液。将 3-氧代氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(3.00 g)溶解于无水四氢呋喃(10 mL)，在-78°C 下缓慢加入到溶液中并搅拌反应 1 小时。反应液升至 0°C，加入饱和氯化铵溶液(20 mL)淬灭反应，加水(200 mL)，用甲基叔丁基醚萃取，合并有机相后用饱和氯化钠溶液洗涤，用无水硫酸钠干燥，过滤并减压浓缩得到粗品。粗品通过硅胶柱(PE:EA=3:1)纯化得到目标化合物(4.10 g)。LCMS(ESI)[M+H-56]⁺=260.2。

第二步：3-(4-(二氟甲氧基)苯基)-3-甲氧基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯的制备：



将 3-(4-(二氟甲氧基)苯基)-3-羟基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(4.00 g)用 DMF(40 mL)溶解，置换氮气 3 次，在冰浴条件下加入 60%氢氧化钠(0.61 g)，冰浴搅拌 10 分钟，加入碘甲烷(2.70 g)后继续冰浴搅拌 1 小时。往反应液中加入饱和 NH₄Cl 水溶液淬灭反应，加入到水(200 mL)中，用甲基叔丁基醚萃取，合并有机相后用水、饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤并减压浓缩后得到目标化合物(4.46 g)。

第三步：3-(4-(二氟甲氧基)苯基)-3-甲氧基氮杂环丁烷盐酸盐的制备：



将 3-(4-(二氟甲氧基)苯基)-3-甲氧基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(4.00 g)加入到 4M 氯化氢/乙酸乙酯溶液(20 mL)中，室温搅拌 0.5 小时。LCMS 检测原料消耗完全。将反应液减压浓缩得到目标化合物(3.23 g，粗品)。LCMS(ESI)[M+H]⁺=230.1。

制备例 4

采用与制备例 3 相同的方法，将 1-溴-4-(二氟甲氧基)苯替换为 1-溴-4-(环丙基甲氧基)苯，制备得到 3-(4-(环丙基甲氧基)苯基)-3-甲氧基氮杂环丁烷盐酸盐 LCMS(ESI)[M+H]⁺=234.2。

制备例 5

采用与制备例 3 相同的方法，将 1-溴-4-(二氟甲氧基)苯替换为 1-(4-溴苯基)吡咯烷，制备得到 1-(4-(3-甲氧基氮杂环丁烷-3-基)苯基)吡咯烷盐酸盐 LCMS(ESI)[M+H-MeO]⁺=201.3。

制备例 6

采用与制备例 3 相同的方法，将 1-溴-4-(二氟甲氧基)苯替换为 4-溴-N,N-二甲基苯胺，制备得到 4-(3-甲氧基氮杂环丁烷-3-基)-N,N-二甲基苯胺盐酸盐。

制备例 7

采用与制备例 3 相同的方法，将 1-溴-4-(二氟甲氧基)苯替换为 3-溴-N,N-二甲基苯胺，制备得到 3-(3-甲氧基氮杂环丁烷-3-基)-N,N-二甲基苯胺盐酸盐。

制备例 8

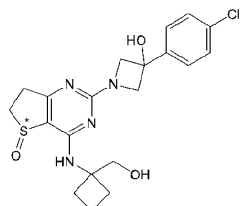
采用与制备例 3 相同的方法，将 1-溴-4-(二氟甲氧基)苯替换为 5-溴苯并(d)[1,3]二氧杂环戊烷，制备得到 3-(苯并(d)[1,3]二氧杂环戊-5-基)-3-甲氧基氮杂环丁烷盐酸盐 LCMS(ESI)[M+H]⁺=208.1。

制备例 9

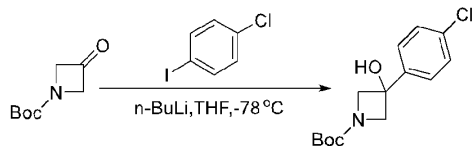
采用与制备例 3 相同的方法，将 1-溴-4-(二氟甲氧基)苯替换为(4-溴苯基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯，制备得到 4-(3-甲氧基氮杂环丁烷-3-基)-N-甲基苯胺二盐酸盐 LCMS(ESI)[M+H]⁺=193.1。

实施例 1(化合物 1)

(R/S)-2-(3-(4-氯苯基)-3-羟基氮杂环丁烷-1-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物的合成：

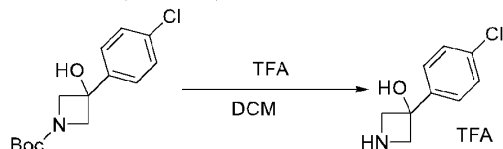


第一步：3-(4-氯苯基)-3-羟基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯的制备：



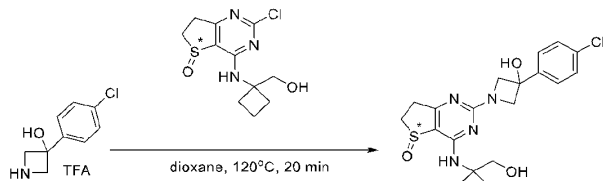
将对氯碘苯(2 g)溶于无水四氢呋喃(THF)(20 mL)，在氮气保护下-78°C加入正丁基锂(n-BuLi)(5.25 mL, 1.6M 的正己烷溶液)，体系在-78°C搅拌 10 分钟。然后将 3-氧代氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(0.95 g)的四氢呋喃(5 mL)溶液滴加到体系，反应在-78°C搅拌 1 小时。LCMS 监测产物是主峰，然后加入饱和氯化铵(20 mL)水溶液淬灭反应，用乙酸乙酯(30 mL×2)萃取。有机相合并，用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩后得到粗品。用快速色谱法分离纯化(硅胶，石油醚:乙酸乙酯=5:1-2:1)，得到目标化合物(1.2 g)。LCMS(ESI)[M-55]⁺=228.14。

第二步：3-(4-氯苯基)氮杂环丁烷-3-醇三氟乙酸盐的制备：



将 3-(4-氯苯基)-3-羟基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(200 mg)溶于二氯甲烷(2 mL)，加入三氟乙酸(TFA)(1 mL)，反应在室温下搅拌 1 小时。LCMS 显示反应完全，然后将溶液旋干得到目标化合物粗品。LCMS(ESI)[M+H]⁺=184.14。

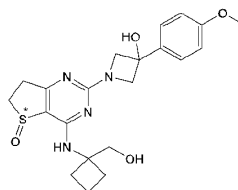
第三步：(R/S)-2-(3-(4-氯苯基)-3-羟基氮杂环丁烷-1-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物的制备：



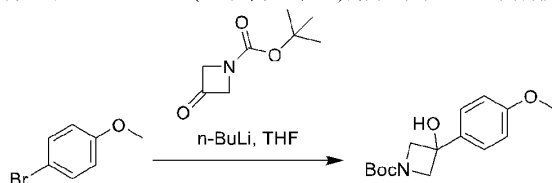
将 3-(4-氯苯基)氮杂环丁烷-3-醇三氟乙酸盐(200 mg, 粗品, 由上一步反应所得)溶于二氧六环(dioxane)(4 mL)，加入 N,N-二异丙基乙胺(1 mL)，体系搅拌均匀后加入(R/S)-2-氯-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物(70 mg)。体系在微波 120°C下反应 20 分钟。LCMS 监测反应完全，加入水(20 mL)，用乙酸乙酯(30 mL×2)萃取。有机相合并，用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩后得到目标化合物粗品。将目标化合物粗品加入到乙酸乙酯(15 mL)，在 85°C下搅拌过夜，将体系冷却过滤得到目标化合物(63.3 mg)。LCMS(ESI)[M+H]⁺=435.28；Chiral HPLC: ee%=100%；¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.54(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.44(d, J=8.8 Hz, 3H), 6.48(s, 1H), 4.85(t, J=5.5 Hz, 1H), 4.19(s, 4H), 3.70(d, J=5.5 Hz, 2H), 3.51-3.36(m, 1H), 3.26 - 3.15(m, 1H), 2.92(ddd, J=20.7, 15.4, 7.4 Hz, 2H), 2.41 - 2.25(m, 2H), 2.12(t, J=9.4 Hz, 2H), 1.73(dt, J=19.7, 10.2 Hz, 2H)。

实施例 2 (化合物 2)

(R/S)-2-(3-羟基-3-(4-甲氧基苯基)氮杂环丁烷-1-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物的合成：

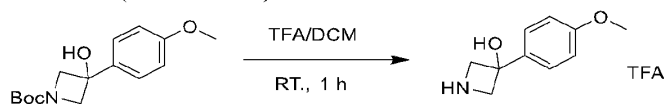


第一步：3-羟基-3-(4-甲氧基苯基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯：



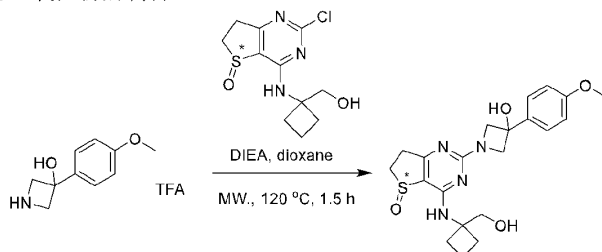
将 1-溴-4-甲氧基苯(2 g)溶于四氢呋喃(40 mL)中，氮气保护下，-78℃下滴加正丁基锂(4.3 mL, 2.5 M 正己烷溶液)，保温搅拌 0.5 小时。将 3-氧代氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(2.75 g)溶于四氢呋喃(10 mL)中，将溶液在-78℃下滴加到上述锂试剂溶液中，保温搅拌 0.5 小时。LCMS 显示有新产物生产，将反应液倒入水(100 mL)中，乙酸乙酯(30 mL×3)萃取，有机相用硫酸钠干燥，旋干得到粗品。粗品用硅胶柱纯化(石油醚/乙酸乙酯=3/1)得到目标化合物(1.9 g)。LCMS:(ESI)[M-Boc-OH+H]⁺=162.1。

第二步：3-(4-甲氧基苯基)氮杂环丁烷-3-醇三氟乙酸盐的制备：



将 3-羟基-3-(4-甲氧基苯基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(145 mg)溶于二氯甲烷(2 mL)中，室温下加入三氟乙酸(1 mL)中，室温下搅拌 1 小时。LCMS 显示原料消失，将反应液旋干得到目标化合物(150 mg)。

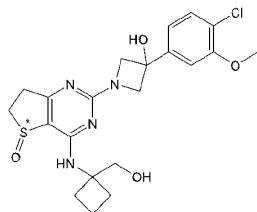
第三步：(R/S)-2-(3-羟基-3-(4-甲氧基苯基)氮杂环丁烷-1-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物的制备：



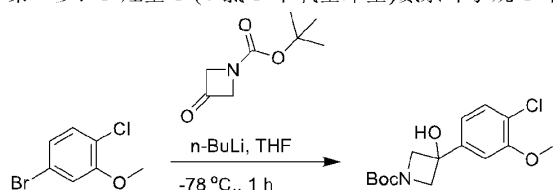
将(R/S)-2-氯-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物(100 mg)，3-(4-甲氧基苯基)氮杂环丁烷-3-醇三氟乙酸盐(153.95 mg)，N,N-二异丙基乙胺(226.17 mg)溶于二氧六环(2 mL)中，微波下 120℃反应 1.5 小时，LCMS 显示原料反应完毕。将反应液直接用 Prep-HPLC 分离纯化(C18，10 mmol/L，碳酸氢铵水溶液，乙腈)得到目标化合物(40.3 mg)。LCMS:(ESI)[M+H]⁺=431.33; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆+D₂O)δ 7.38(d, J=8.4 Hz, 2H), 6.92(d, J=8.5 Hz, 2H), 4.30 - 4.05(m, 4H), 3.75 - 3.63(m, 5H), 3.47 - 3.35(m, 1H), 3.30 - 3.19(m, 1H), 3.01 - 2.85(m, 2H), 2.34 - 2.19(m, 2H), 2.17 - 2.00(m, 2H), 1.84 - 1.64(m, 2H)。

实施例 3(化合物 3)

(R/S)-2-(3-(4-氯-3-甲氧基苯基)-3-羟基氮杂环丁烷-1-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物的合成：



第一步：3-羟基-3-(4-氯-3-甲氧基苯基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯：



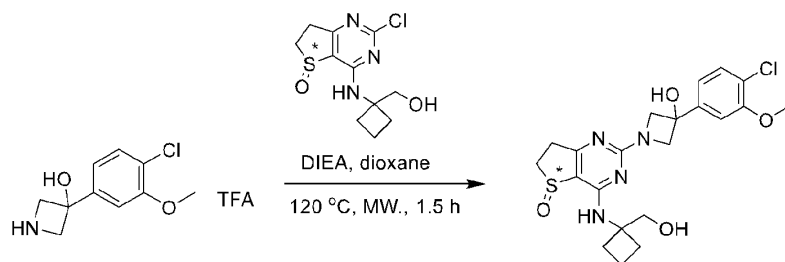
将 4-溴-1-氯-2-甲氧基苯(2 g)溶于四氢呋喃(40 mL)中，氮气保护下-78°C滴加正丁基锂(3.6 mL, 2.5 M 的正己烷溶液)，搅拌 0.5 小时。将 3-叔丁氧羰基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(2.32 g)溶于四氢呋喃(15 mL)中，-78°C下滴加到上述锂试剂溶液中，搅拌 0.5 小时。LCMS 显示有产物生成，-78°C下往反应液中滴加水(10 mL)进行淬灭，将反应液倒入水(300 mL)中，乙酸乙酯(100 mL×3)萃取，有机相用水(200 mL×3)洗涤，无水硫酸钠干燥，旋干得到粗品。粗品用硅胶柱纯化(石油醚/乙酸乙酯=3/1)得到目标化合物(1.3 g)。LCMS:(ESI)[M-OH+H]⁺=196.17。

第二步：3-(4-氯-3-甲氧基苯基)氮杂环丁烷-3-醇 三氟乙酸盐的制备：



将 3-羟基-3-(4-氯-3-甲氧基苯基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(145 mg)溶于二氯甲烷(2 mL)中，室温下加入三氟乙酸(1 mL)中，室温下搅拌 1 小时。LCMS 显示原料消失，将反应液旋干得到目标化合物(160 mg)。

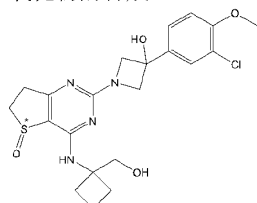
第三步：(R/S)-2-(3-(4-氯-3-甲氧基苯基)-3-羟基氮杂环丁烷-1-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物的制备：



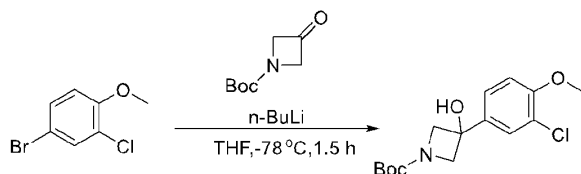
将(R/S)-2-氯-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物(100 mg)，3-(4-氯-3-甲氧基苯基)氮杂环丁烷-3-醇三氟乙酸盐(153.95 mg)，N,N-二异丙基乙胺(DIEA)(226.17 mg)溶于二氧六环(2 mL)中，微波下 120°C 反应 1.5 小时。LCMS 显示原料消失，分离纯化(31.9 mg)。LCMS:(ESI)[M+H]⁺=465.2; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆)δ 7.52 - 7.37(m, 2H), 7.25(d, J=1.9 Hz, 1H), 7.08(d, J=8.3 Hz, 1H), 6.50(s, 1H), 4.85(t, J=5.6 Hz, 1H), 4.40 - 4.15(m, 4H), 3.86(s, 3H), 3.70(d, J=5.8 Hz, 2H), 3.48 - 3.37(m, 1H), 3.25 - 3.15(m, 1H), 3.10 - 2.85(m, 2H), 2.43 - 2.26(m, 2H), 2.20 - 2.15(m, 2H), 1.85 - 1.65(m, 2H)。

实施例 4 (化合物 4)

(R/S)-2-(3-(3-氯-4-甲氧基苯基)-3-羟基氮杂环丁烷-1-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物的合成：

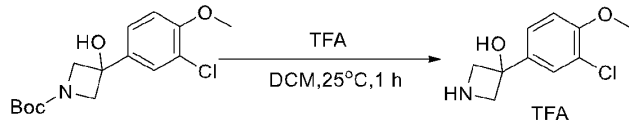


第一步：3-(3-氯-4-甲氧基苯基)-3-羟基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯的制备：



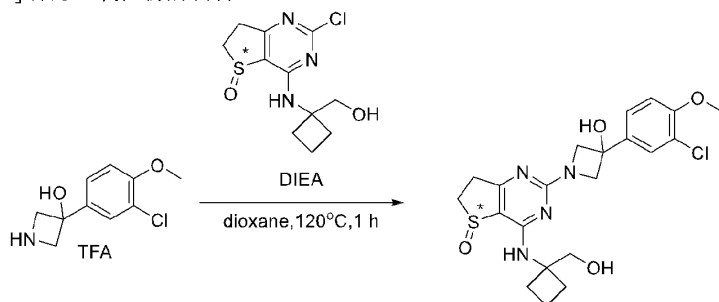
将 4-溴-2-氯-1-甲氧基苯(2.5 g)溶于无水四氢呋喃(20 mL),在氮气保护下将体系降至-78°C,然后加入正丁基锂(7 mL, 1.6 M 的正己烷溶液),体系在-78°C下反应 0.5 小时。然后将 3-氧代氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(1.28 g)的四氢呋喃(2 mL)溶液缓慢滴加到溶液中,然后反应在-78°C搅拌 1 小时。LCMS 监测产物为主峰,然后加入氯化铵水溶液(10 mL)淬灭反应。水相用乙酸乙酯(30 mL×2)萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥旋干。粗品用快速色谱法分离纯化(Silica gel, 石油醚:乙酸乙酯=3:1-2:1)得到目标化合物(1.57 g)。LCMS(ESI)[M+H]⁺=258.12。

第二步: 3-(3-氯-4-甲氧基苯基)氮杂环丁烷-3-醇三氟乙酸盐的制备:



将 3-(3-氯-4-甲氧基苯基)-3-羟基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(120 mg)溶于二氯甲烷(2 mL),加入三氟乙酸(1 mL),体系在室温下搅拌 1 小时。LCMS 监测产物为主峰,然后将溶剂旋干的目标化合物粗品,未经进一步纯化,直接用于下一步。LCMS(ESI)[M+H]⁺=214.17。

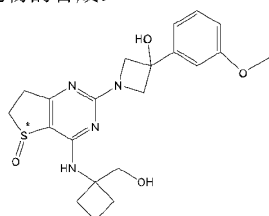
第三步: (R/S)-2-(3-(3-氯-4-甲氧基苯基)-3-羟基氮杂环丁烷-1-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物的制备:



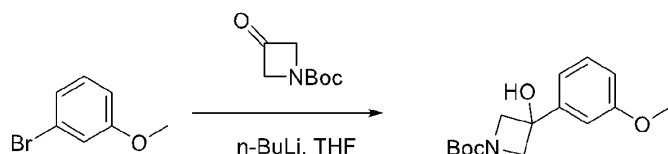
将(R/S)-2-氯-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物(60 mg)、3-(3-氯-4-甲氧基苯基)氮杂环丁烷-3-醇三氟乙酸盐(80 mg, 粗品)和 N,N-二异丙基乙胺(0.5 mL)溶于二氧六环(3 mL),体系在 120°C反应 1 小时。LCMS 监测产物为主峰,然后将溶剂旋干得到粗品。粗品用 Prep-HPLC 分离纯化(C18, 10 mmol/L NH₄HCO₃/水, MeCN),得目标化合物(62.66 mg)。LCMS(ESI)[M+H]⁺=465.34; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆)δ 7.52(d, J=2.0 Hz, 1H), 7.43(dd, J=7.5, 3.2 Hz, 2H), 7.16(d, J=8.7 Hz, 1H), 6.42(s, 1H), 4.85(t, J=5.7 Hz, 1H), 4.16(s, 4H), 3.85(s, 3H), 3.70(d, J=5.8 Hz, 2H), 3.49-3.36(m, 1H), 3.26-3.16(m, 1H), 3.04-2.80(m, 2H), 2.34(td, J=21.4, 9.7 Hz, 2H), 2.12(t, J=9.4 Hz, 2H), 1.85-1.62(m, 2H)。

实施例 5 (化合物 5)

(R/S)-2-(3-羟基-3-(3-甲氧基苯基)氮杂环丁烷-1-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物的合成:



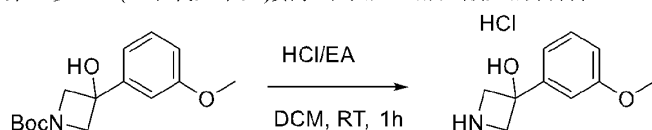
第一步: 3-羟基-3-(3-甲氧基苯基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯的制备:



在氮气保护下，将间溴苯甲醚(1.87 g)溶入到无水四氢呋喃(30 mL)中，外置干冰乙醇浴冷却，在保持内温不超过-65°C的情况下，搅拌下滴加正丁基锂(1.6 M 正己烷溶液，6.6 mL)，滴加完毕后，保温反应 30 分钟，将 3-氧代氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(1.88 g)溶于四氢呋喃(8 mL)，在内温不超过-60°C的情况下加入到反应液中。反应 30 分钟后，LCMS 监测原料消耗完，撤去冷浴，加入水(50 mL)，自然升至室温，乙酸乙酯萃取(100 mL × 3)。合并有机相，将合并后的有机相用饱和食盐水(100 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，将滤液减压浓缩得到粗品。粗品用快速硅胶色谱(硅胶，石油醚:四氢呋喃=100:0 到 50:50 梯度洗脱)纯化得到目标化合物(1.20 g)。

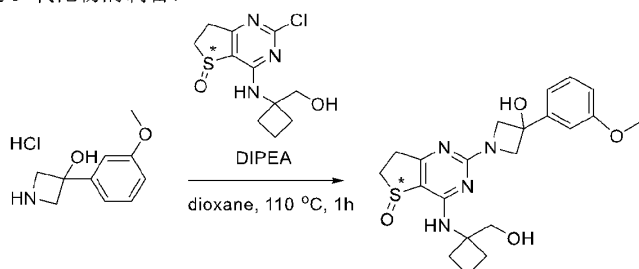
LCMS(ESI)[2M+H]⁺=559.4;

第二步: 3-(3-甲氧基苯基)氮杂环丁烷-3-醇盐酸盐的制备:



在氮气保护下，将 3-羟基-3-(3-甲氧基苯基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(1.20 g)溶于二氯甲烷(20 mL)中，冰水浴搅拌 10 分钟，0°C 下，向反应液中加入 4M 氯化氢的乙酸乙酯(EA)溶液(3.23 mL)，撤去冰水浴，升温至室温下反应 1 小时，LCMS 显示原料消耗完并转化为产物。过滤，滤饼用二氯甲烷(5 mL)洗涤，将滤饼浓缩干得到目标化合物(0.83 g)。LCMS(ESI)[M+H]⁺=216.1。

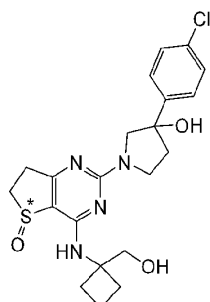
第三步: (R/S)-2-(3-羟基-3-(3-甲氧基苯基)氮杂环丁烷-1-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物的制备:



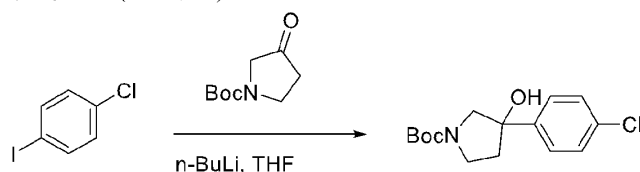
在氮气保护下，将(R/S)-2-氯-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物(100 mg)和 3-(3-甲氧基苯基)氮杂环丁烷-3-醇盐酸盐(90 mg)加入到二氧六环(5 mL)中，再加入 N,N-二异丙基乙胺(114 mg)，氮气置换三次后，将反应液升温至 110°C 下反应 1 小时，LCMS 显示原料消耗完并转化为产物。关闭加热，反应液浓缩干，残余物用 Prep-HPLC 分离纯化(C18，10 mmol/L NH₄HCO₃/水，MeCN)，得目标化合物(118.5 mg)。LCMS(ESI)[M+H]⁺=431; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.43(s, 1H), 7.31(t, J=7.9 Hz, 1H), 7.07(t, J=5.1 Hz, 2H), 6.89-6.82(m, 1H), 6.37(s, 1H), 4.86(t, J=5.7 Hz, 1H), 4.17(s, 4H), 3.76(s, 3H), 3.70(d, J=5.7 Hz, 2H), 3.48-3.36(m, 1H), 3.23(dt, J=13.5, 8.3 Hz, 1H), 3.02-2.83(m, 2H), 2.34(td, J=21.4, 9.7 Hz, 2H), 2.12(t, J=9.3 Hz, 2H), 1.87-1.63(m, 2H)。

实施例 6 (化合物 11)

(R/S)-2-(3-(4-氯苯基)-3-羟基吡咯烷-1-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物的合成:

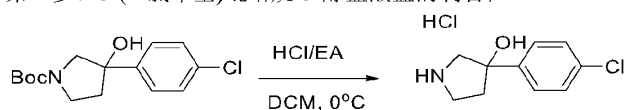


第一步：3-(4-氯苯基)-3-羟基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的制备：



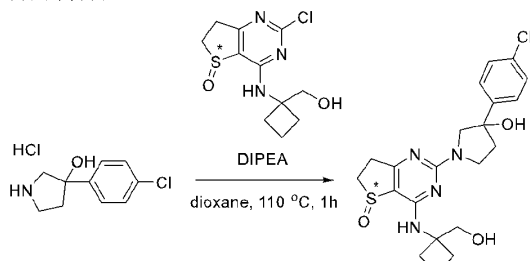
在氮气保护下，将对碘苄醇(2.38 g)溶入到无水四氢呋喃(30 mL)中，外置干冰乙醇浴冷却，在保持内温不超过-65°C的情况下，搅拌下滴加正丁基锂(1.6 M 正己烷溶液，6.6 mL)，滴加完毕后，保温反应 30 分钟，将 3-氧代吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(2.03 g)溶于四氢呋喃(8 mL)，在内温不超过-60°C的情况下加入到反应液中。反应 30 分钟后，LCMS 监测原料消耗完，撤去冷浴，加入 50 mL 的水，自然升至室温，乙酸乙酯(100 mL×3)萃取。分液，合并有机相，将合并后的有机相用饱和食盐水(100 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩得到粗品。粗品用快速硅胶色谱(硅胶，石油醚:四氢呋喃=100:0 到 50:50 梯度洗脱)纯化得到目标化合物(1.34 g)。LCMS(ESI)[2M+Na]⁺=617.3；

第二步：3-(4-氯苯基)吡咯烷-3-醇盐酸盐的制备：



在氮气保护下，将 3-(4-氯苯基)-3-羟基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.34 g)溶于二氯甲烷(20 mL)中，冰水浴搅拌 10 分钟，0°C 下向反应液中加入 4M 氯化氢的乙酸乙酯溶液(3.38 mL)溶液，撤去冰水浴，升温至 20°C 下反应 1 小时，LCMS 显示原料消耗完并转化为产物，析出白色固体。过滤，滤饼用二氯甲烷(5 mL)洗涤，将滤饼浓缩干得到目标产物(0.90 g)。LCMS(ESI)[M+H]⁺=198.1；

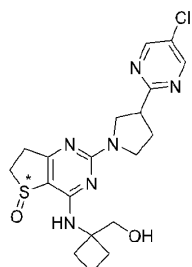
第三步：(5R/S)-2-(3-(4-氯苯基)-3-羟基吡咯烷-1-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物的制备：



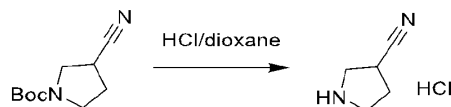
在氮气保护下，将(R/S)-2-氯-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物(100 mg)和 3-(4-氯苯基)吡咯烷-3-醇盐酸盐(98 mg)加入到二氧六环(5 mL)中，再加入 N,N-二异丙基乙胺(114 mg)，氮气置换三次后，将反应液升温至 110°C 下反应 1 小时，LCMS 显示原料消耗完并转化为产物。关闭加热，反应液浓缩干，残余物用 Prep-HPLC 分离纯化(C18, 10 mmol/L NH₄HCO₃/水, MeCN)，得目标化合物(83 mg)。LCMS(ESI)[M+H]⁺=449/451；¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆)δ 7.56(d, J=8.5 Hz, 2H), 7.46 - 7.37(m, 2H), 7.32 - 7.20(m, 1H), 5.55(dd, J=19.9, 11.6 Hz, 1H), 4.86(dt, J=18.9, 5.6 Hz, 1H), 3.91 - 3.70(m, 3H), 3.70 - 3.55(m, 3H), 3.49 - 3.35(m, 1H), 3.28 - 3.15(m, 1H), 3.01 - 2.80(m, 2H), 2.47 - 2.25(m, 3H), 2.23 - 2.02(m, 3H), 1.87 - 1.61(m, 2H)。

实施例 7(化合物 12)

(5R/S)-2-(3-(5-氯嘧啶-2-基)吡咯烷-1-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物的合成:

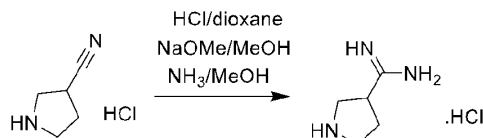


第一步: 吡咯烷-3-甲腈盐酸盐的制备:



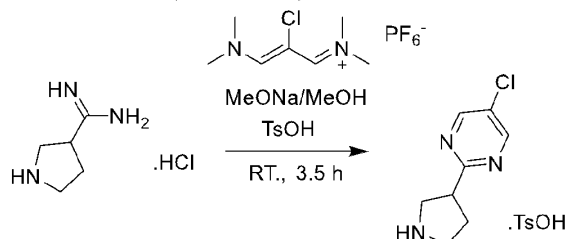
将 3-氰基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(5 g)溶于二氧六环(20 mL)中, 室温下加入 4M 盐酸/二氧六环(50 mL)溶液, 室温搅拌 2 小时。将反应液旋干得到目标化合物(3.38 g)。

第二步: 吡咯烷-3-甲脒盐酸盐的制备:



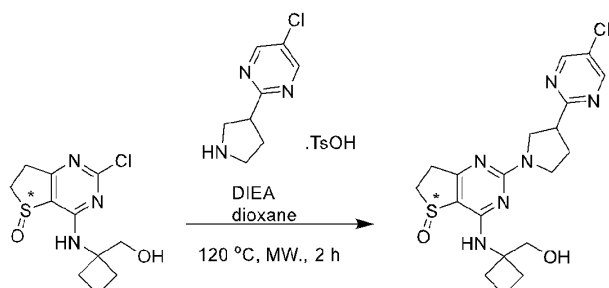
将吡咯烷-3-甲脒盐酸盐(2.4 g)溶于盐酸/二氧六环(10 mL)中, 冰水浴下加入甲醇(MeOH)(1.74 g), 保持温度低于 10°C。将上述混合物在室温下搅拌 1 小时。将甲醇钠(NaOMe)(1.96 g)溶于无水甲醇(8 mL)中, 制成甲醇钠溶液。将甲醇钠溶液慢慢加入到上述溶液中, 保持温度低于 15°C, 搅拌 1 小时。最后将 7M 氨/甲醇溶液(8 mL)加入到上述溶液中, 室温下搅拌过夜。将反应液减压浓缩, 得到目标化合物粗品, 未经进一步纯化, 直接做下一步反应。

第三步: 5-氯-2-(吡咯烷-3-基)嘧啶 4-甲基苯磺酸盐的制备:



在由上一步所得的吡咯烷-3-甲脒盐酸盐的二氧六环溶液中, 加入甲醇钠(2.39 g)的无水甲醇(40 mL)溶液, 室温搅拌 30 分钟。加入(Z)-N-[2-氯-3-(二甲氨基)烯丙基]-N-甲基甲铵六氟磷酸盐(4.34 g), 室温下继续搅拌 3.5 小时。将该混合物减压浓缩至约 60 mL。加入 2-甲基四氢呋喃(80 mL), 再浓缩到约 100 mL。再加入 2-甲基四氢呋喃(80 mL), 将该混合物冷却到 20°C, 加入水(150 mL), 混合物搅拌 5 分钟。静置分层并收集有机层, 使用 30%氢氧化钠(120 mL)水溶液洗涤, 收集有机层。将上述有机层浓缩到 50 mL, 加入正丙醇(20 mL)。在 65°C 下, 10 分钟内慢慢滴加 4-甲基苯磺酸(TsOH)(2.43 g)的正丁醇(20 mL)溶液。反应液减压浓缩至 50 mL。冷却到室温, 过滤, 得到目标化合物粗品(6.6 g)。LCMS:(ESD)[M+H]⁺=184.17。

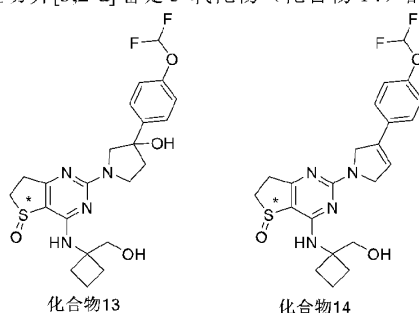
第四步: (R/S)-2-(3-(5-氯嘧啶-2-基)吡咯烷-1-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物的制备:



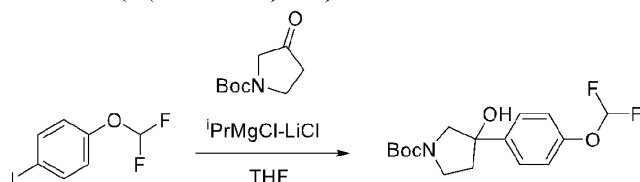
将(R/S)-2-氯-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]噻啉 5-氧化物(50 mg), 5-氯-2-(吡咯烷-3-基)噻啉 4-甲基苯磺酸盐(74.19 mg), N,N-二异丙基乙胺(65.91 mg)溶于二氧六环(2 mL)中, 120°C下微波(MW)加热 2 小时。LCMS 显示原料消失, 将反应液倒入水(100 mL)中, 乙酸乙酯(30 mL×3)萃取, 有机相用硫酸钠干燥, 旋干得到粗品。粗品用制备纯化 Prep-HPLC 分离纯化(C18, 10 mmol/L, NH_4HCO_3 /水, MeCN)得到目标化合物(4.15 mg)。LCMS:(ESI)[M+H]⁺=435.29; ¹HNMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.90(s, 2H), 7.23(s, 1H), 4.84(s, 1H), 4.00 - 3.55(m, 7H), 3.46 - 3.35(m, 1H), 3.25 - 3.15(m, 1H), 3.00 - 2.80(m, 2H), 2.42 - 2.10(m, 6H), 1.88 - 1.64(m, 2H)。

实施例 8 (化合物 13 和化合物 14)

(R/S)-2-(3-(4-(二氟甲氧基)苯基)-3-羟基吡咯烷-1-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]噻啉 5-氧化物 (化合物 13) 和(R/S)-2-(3-(4-(二氟甲氧基)苯基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]噻啉 5-氧化物 (化合物 14) 的合成:

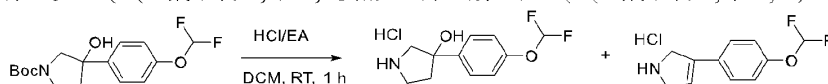


第一步: 3-(4-(二氟甲氧基)苯基)-3-羟基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的制备:



在氮气保护下, 将 1-(二氟甲氧基)-4-碘苯(2.7 g)溶入到无水四氢呋喃(30 mL)中, 外置于冰乙醇浴冷却, 在保持内温不超过-65°C的情况下, 搅拌下滴加异丙基氯化镁-氯化锂(1.3 M, 8 mL), 滴加完毕后, 保温-65°C附近反应 30 分钟, 将 3-氧代吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(2.03 g)溶于四氢呋喃(8 mL), 在内温不超过-60°C的情况下加入到反应液中。反应 30 分钟后, LCMS 监测原料消耗完, 撤去冷浴, 加入 100 mL 的水, 自然升至室温, 乙酸乙酯萃取(100 mL×3)。分液, 合并有机相, 将合并后的有机相用饱和食盐水(100 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗品。粗品用快速硅胶色谱(硅胶, 石油醚:四氢呋喃=100:0 到 50:50 梯度洗脱)纯化得到目标化合物(0.8 g)。LCMS(ESI)[2M+Na]⁺=681.5;

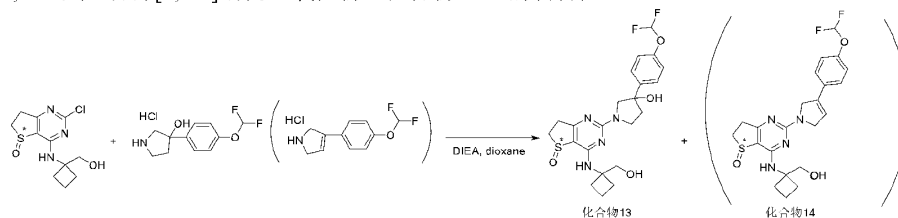
第二步: 3-(4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-3-醇盐酸盐和 3-(4-(二氟甲氧基)苯基)-2,5-二氢-1H-吡咯盐酸盐的制备:



在氮气保护下, 将 3-(4-(二氟甲氧基)苯基)-3-羟基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(0.8 g)溶于二氯甲烷(20 mL)中, 冰水浴下搅拌 10 分钟, 0°C下向反应液中加入 4M 氯化氢乙酸乙酯溶液(3 mL)溶液, 撤去冰水浴, 升温至室温下反应 1 小

时, LCMS 显示原料消耗完并转化为产物以及脱水副产物, 将反应液浓缩干得到目标化合物粗品(400 mg)。LCMS(ESI)[M+H]⁺=230;

第三步: (R/S)-2-(3-(4-(二氟甲氧基)苯基)-3-羟基吡咯烷-1-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(化合物 13)和(R/S)-2-(3-(4-(二氟甲氧基)苯基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-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(化合物 14)的制备;

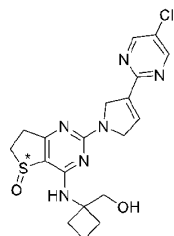


在氮气保护下, 将(R/S)-2-氯-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物(100 mg)和 3-(4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-3-醇盐酸盐和 3-(4-(二氟甲氧基)苯基)-2,5-二氢-1H-吡咯盐酸盐(148 mg, 混合物粗品, 由上一步反应所得)加入到二氧六环(5 mL)中, 再加入 N,N-二异丙基乙胺(137 mg), 氮气置换三次后, 将反应液升温至 110°C 下反应 1 小时, LCMS 显示原料消耗完并转化为目标化合物。反应液浓缩干, 残余物用 Prep-HPLC 分离纯化(C18, 10 mmol/L NH₄HCO₃/水, MeCN), 得目标化合物(R/S)-2-(3-(4-(二氟甲氧基)苯基)-3-羟基吡咯烷-1-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(化合物 13)(47 mg)LCMS(ESI)[M+H]⁺=481; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆)δ7.63 - 7.55(m, 2H), 7.41 - 7.04(td, J=72 Hz, 1H), 7.26-7.24(m, 1H), 7.19 - 7.15(m, 2H), 7.04(d, J=2.2 Hz, 1H), 5.51(dd, J=21.0, 11.8 Hz, 1H), 4.86(dt, J=18.8, 5.5 Hz, 1H), 3.94 - 3.56(m, 6H), 3.48 - 3.36(m, 1H), 3.22(dd, J=8.4, 5.2 Hz, 1H), 3.01 - 2.80(m, 2H), 2.35(tt, J=20.3, 10.0 Hz, 3H), 2.23 - 2.02(m, 3H), 1.75(pd, J=20.0, 10.6 Hz, 2H);

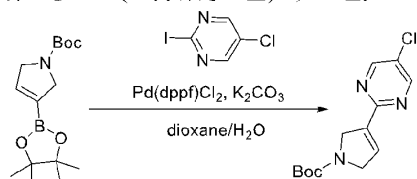
目标化合物(R/S)-2-(3-(4-(二氟甲氧基)苯基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物(化合物 14)(45 mg)。LCMS(ESI)[M+H]⁺=463; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆)δ7.61(d, J=8.7 Hz, 1H), 7.56(d, J=8.6 Hz, 1H), 7.46-7.06(td, J=72 Hz, 1H), 7.35(d, J=5.9 Hz, 1H), 7.21(dd, J=15.7, 8.6 Hz, 2H), 7.09(d, J=4.0 Hz, 1H), 6.49(s, 1H), 4.88(dt, J=11.5, 5.6 Hz, 1H), 4.61(d, J=11.0 Hz, 2H), 4.42(s, 2H), 3.77(dd, J=9.0, 5.8 Hz, 2H), 3.45(dq, J=14.2, 7.2 Hz, 1H), 3.29 - 3.18(m, 1H), 2.98(dt, J=16.4, 8.2 Hz, 1H), 2.88(dd, J=13.4, 7.5 Hz, 1H), 2.47 - 2.31(m, 2H), 2.20(dd, J=23.1, 10.3 Hz, 2H), 1.89 - 1.69(m, 2H)。

实施例 9 (化合物 15)

(R/S)-2-(3-(5-氯嘧啶-2-基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物的合成:

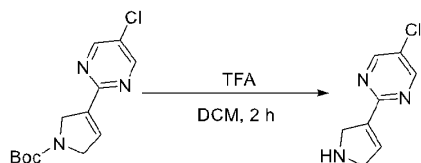


第一步: 3-(5-氯嘧啶-2-基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-甲酸叔丁酯的制备:



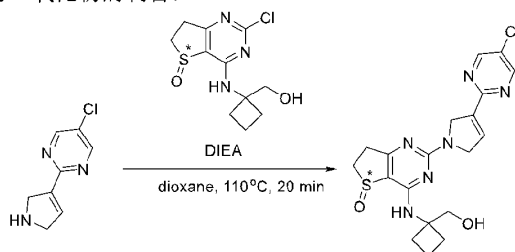
将 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-甲酸叔丁酯(500 mg)、5-氯-2-碘嘧啶(447 mg)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(Pd(dppf)Cl₂)(247 mg)和碳酸钾(700 mg)溶于二氧六环(5 mL)和水(0.5 mL), 体系在氮气保护下 110°C 反应 16 小时。LCMS 监测产物为主峰, 然后将体系冷却至室温。将固体过滤, 滤液旋干, 经快速色谱法分离纯化(硅胶, 石油醚:乙酸乙酯=3:1-2:1)得到目标化合物(550 mg, 粗品)。LCMS(ESI)[M-55]⁺=226.12。

第二步: 5-氯-2-(2,5-二氢-1H-吡咯-3-基)嘧啶的制备:



将 3-(5-氯嘧啶-2-基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-甲酸叔丁酯(200 mg)溶于二氯甲烷(2 mL), 加入三氟乙酸(1 mL), 反应在室温下搅拌 2 小时。TLC 显示原料反应完全, 然后旋干得到目标化合物粗品, 直接用于下一步。LCMS(ESI)[M+H]⁺=182.13。

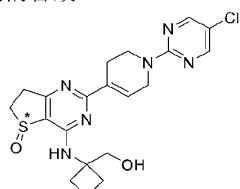
第三步: (R/S)-2-(3-(5-氯嘧啶-2-基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物的制备:



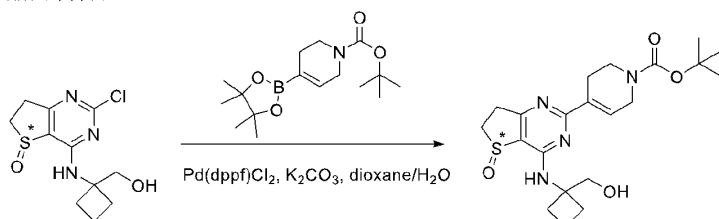
将 5-氯-2-(2,5-二氢-1H-吡咯-3-基)嘧啶(200 mg, 粗品, 由上一步反应所得)溶于二氧六环(4 mL), 然后加入 N,N-二异丙基乙胺(2 mL), 搅拌均匀后加入(R/S)-2-氯-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物(70 mg), 然后体系在微波 110°C 下反应 20 分钟。LCMS 监测反应完全。将体系冷却至室温并搅拌过夜, 过滤, 滤饼用乙酸乙酯淋洗。然后将滤饼浓缩干得到目标化合物(50.63 mg)。LCMS(ESI)[M+H]⁺=433.27; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.96(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.36(s, 1H), 7.06(s, 1H), 4.87(dt, J=11.4, 5.6 Hz, 1H), 4.65(s, 2H), 4.51(s, 2H), 3.77(t, J=5.6 Hz, 2H), 3.52-3.39(m, 1H), 3.23(dd, J=14.7, 7.0 Hz, 1H), 2.93(ddd, J=20.5, 14.3, 6.8 Hz, 2H), 2.38(dd, J=33.3, 12.6 Hz, 2H), 2.19(t, J=9.3 Hz, 2H), 1.88-1.71(m, 2H)。

实施例 10(化合物 16)

(R/S)-2-(1-(5-氯嘧啶-2-基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物的合成:

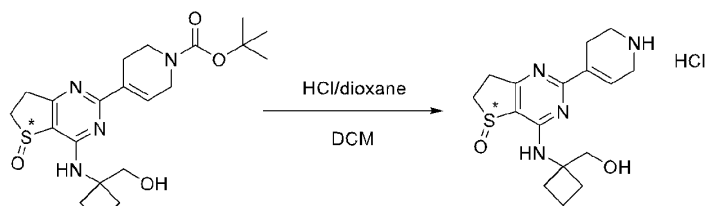


第一步: (R/S)-4-(4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-5-氧化-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯的制备:



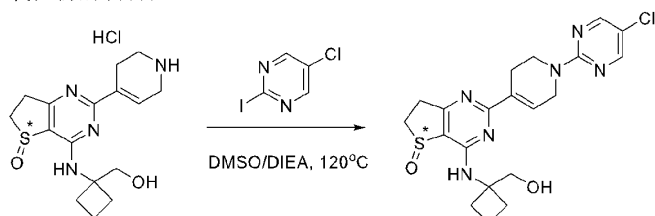
在氮气保护下, 将(R/S)-2-氯-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物(100 mg)和 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(130 mg)加入到二氧六环(5 mL)中, 向反应液中加入 2 mL 的水, 搅拌下加入[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(25 mg)和碳酸钾(121 mg), 氮气置换三次后, 将反应液升温至 90°C 下反应 1 小时, LCMS 显示原料消耗完并转化为产物。反应液冷却至室温后, 向反应液中加入水和乙酸乙酯各 20 mL, 萃取分离得到有机相, 将有机相浓缩干, 残余物经过柱层析分离(石油醚/乙酸乙酯=5:1 至 3:1)后得到目标化合物(90 mg)。LCMS:(ESI)[M+H]⁺=435.2。

第二步: (R/S)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物盐酸盐的制备:



在氮气保护下, 将(R/S)-4-(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)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(90 mg)溶于 4 mL 二氯甲烷, 冰水浴搅拌约 10 分钟, 0°C下将 4M 氯化氢的二氧六环溶液(1mL)加入到反应液中, 撤去冰水浴, 升至室温搅拌 1 小时, LCMS 显示原料消耗完, 并转化为产物。将反应液浓缩得到目标化合物粗品(97mg)。LCMS:(ESI)[M+H]⁺=335.2。

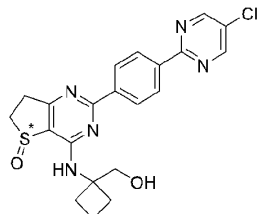
第三步: (R/S)-2-(1-(5-氯嘧啶-2-基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物的制备:



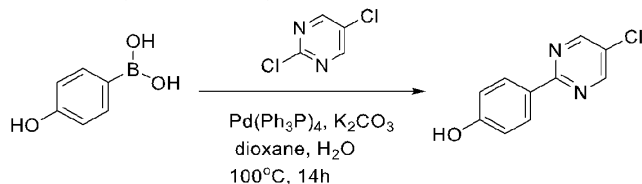
在氮气保护下, 将(R/S)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物盐酸盐(37 mg, 粗品, 由上一步反应所得)溶于 2 mL 二甲亚砜中, 称量 5-氯-2-碘嘧啶(36 mg)和 N,N-二异丙基乙胺(39 mg), 升至 120°C, 搅拌 1 小时。LCMS 显示原料消耗完, 并转化为产物。将反应液直接用高效液相制备(0.5%碳酸氢铵//水/乙腈)制备得到目标化合物(9 mg)。LCMS:(ESI)[M+H]⁺=447.1; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆)δ 8.46(s, 2H), 7.88(s, 1H), 7.23(s, 1H), 4.86(t, J=5.7 Hz, 1H), 4.39(d, J=2.8 Hz, 2H), 3.95(t, J=5.8 Hz, 2H), 3.83 - 3.68(m, 2H), 3.62 - 3.49(m, 1H), 3.29(d, J=8.1 Hz, 1H), 3.18 - 3.07(m, 1H), 3.05 - 2.94(m, 1H), 2.61(s, 2H), 2.41 - 2.19(m, 4H), 1.78(dt, J=19.9, 9.8 Hz, 2H)。

实施例 11 (化合物 17)

(R/S)-2-(4-(5-氯嘧啶-2-基)苯基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物的合成:



第一步: 4-(5-氯嘧啶-2-基)苯酚的合成:



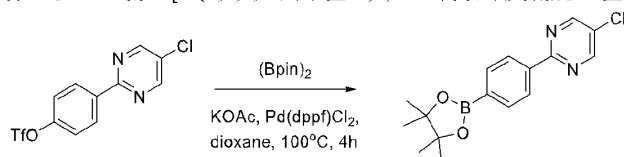
氮气保护下, 将四(三苯基膦)钯(Pd(Ph₃P)₄)(2.52 g)加入(4-羟基苯基)硼酸(3.00 g), 2,5-二氯嘧啶(3.24 g)和碳酸钾(9.02 g)的二氧六环(90 mL)和水(15 mL)的混合物中, 加热至 100°C 反应 14 小时。LCMS 检测反应完毕后, 反应液加水(100 mL), 用乙酸乙酯(300 mL)萃取, 分液, 取有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩后, 用快速色谱法分离纯化(硅胶, 乙酸乙酯:石油醚=1:5), 得到目标化合物(2.50 g)。LCMS(ESI)[M+H]⁺=207.1。

第二步: 三氟甲磺酸 4-(5-氯嘧啶-2-基)苯基酯的合成:



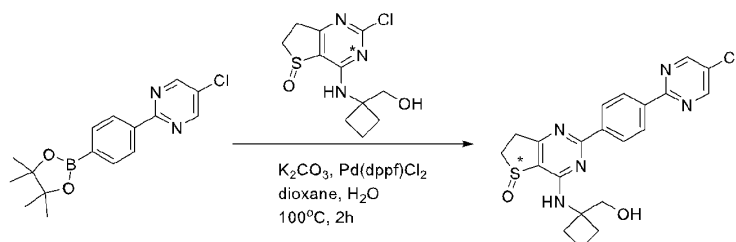
冰水浴条件下, 将三氟甲磺酐(Ti_2O)(2.05 g)加入 4-(5-氯嘧啶-2-基)苯酚(1.00 g)的二氯甲烷(20 mL)溶液, 再滴加三乙胺(TEA)(1.47 g), 滴加完毕, 冰水浴条件下, 搅拌时间 2 小时, 然后室温反应时间 12 小时。TLC 检测反应完毕后, 加饱和碳酸氢钠溶液(20 mL), 用二氯甲烷(50 mL $\times$ 3)萃取, 分液, 取有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩后, 用快速色谱法分离纯化(硅胶, 乙酸乙酯:石油醚=1:10), 得到目标化合物(1.00 g)。LCMS(ESI)[$\text{M}+\text{H}$] $^+$ =339.0。

第三步: 5-氯-2-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基]嘧啶的合成:



氮气保护下, 将[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(108 mg)加入三氟甲磺酸 4-(5-氯嘧啶-2-基)苯基酯(500 mg), 联硼酸频哪醇酯(Bpin) $_2$ (562 mg)和乙酸钾(435 mg)的二氧六环(3 mL)溶液中, 加热至 100°C, 反应 4 小时。TLC 检测反应完毕后, 反应液加水(100 mL)和乙酸乙酯(300 mL)稀释, 分液, 取有机相用饱和食盐水(100 mL $\times$ 3)洗涤三次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 取滤液减压浓缩后, 用快速色谱法分离纯化(硅胶, 乙酸乙酯:石油醚=1:20), 得到目标化合物(300 mg)。LCMS(ESI)[$\text{M}+\text{H}$] $^+$ =317.1。

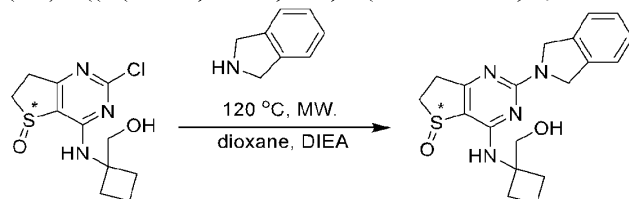
第四步: (R/S)-2-(4-(5-氯嘧啶-2-基)苯基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物的合成:



氮气保护下, 将[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(13 mg)加入(R/S)-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(50 mg), 5-氯-2-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基]嘧啶(55 mg)和碳酸钾(60 mg)的二氧六环(2 mL)和水(0.5 mL)混合溶液中, 加热至 100°C, 反应 2 小时。LCMS 检测反应完毕后, 反应液加水(10 mL)和乙酸乙酯(50 mL)稀释, 分液, 取有机相用饱和食盐水(30 mL $\times$ 3)洗涤三次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后, 用 Prep-HPLC 分离纯化(C18, 10 mmol/L HCOOH /水, MeCN), 得到目标化合物(20 mg)。LCMS(ESI)[$\text{M}+\text{H}$] $^+$ =442.2; ^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.07(s, 2H), 8.48(s, 4H), 8.11(s, 1H), 4.94(t, $J=5.7$ Hz, 1H), 3.85(d, $J=4.0$ Hz, 2H), 3.74 - 3.59(m, 1H), 3.40(dd, $J=14.8, 6.6$ Hz, 1H), 3.27 - 3.21(m, 1H), 3.05(dd, $J=13.5, 6.2$ Hz, 1H), 2.47 - 2.39(m, 2H), 2.36(d, $J=9.7$ Hz, 2H), 1.94 - 1.78(m, 2H)。

实施例 12 (化合物 22)

(R/S)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-2-(异吲哚啉-2-基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物的合成:

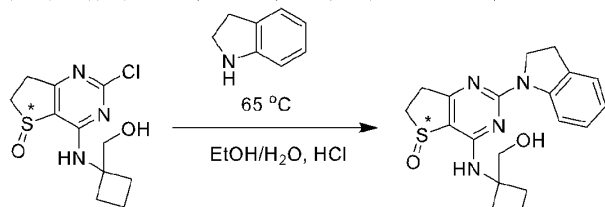


将(R/S)-2-氯-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物(100 mg), 异吲哚啉(45.55 mg), N,N-二异丙基乙胺(134.73 mg)加入到二氧六环(2 mL)中, 微波 120°C下反应 20 分钟。LCMS 显示原料消失, 将反应液加入到 15 mL 水中, 搅拌 30 分钟, 出现大量不溶物, 过滤。将不溶物加到乙酸乙酯(20 mL)中, 65°C下搅拌 1

小时。温度降到室温，过滤得到目标化合物(56.79 mg)。LCMS:(ESI)[M+H]⁺=371.1; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆)δ 7.49 - 7.35(m, 3H), 7.34 - 7.27(m, 2H), 4.90 - 4.72(m, 5H), 3.85 - 3.75(m, 2H), 3.51 - 3.40(m, 1H), 3.30 - 3.18(m, 1H), 3.04 - 2.94(m, 1H), 2.93 - 2.84(m, 1H), 2.45 - 2.32(m, 2H), 2.28 - 2.15(m, 2H), 1.85 - 1.60(m, 2H)。

实施例 13 (化合物 23)

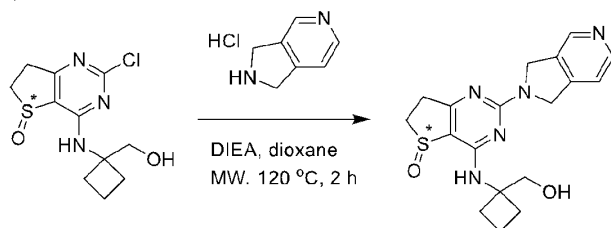
(R/S)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-2-(咪唑啉-1-基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-*d*]嘧啶 5-氧化物的合成:



将(R/S)-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(100 mg), 咪唑啉(83.3 mg)加入到乙醇(5 mL)中, 加入 2 mL 的水, 搅拌下加入 1M 稀盐酸(0.3 mL)升温至 65°C下搅拌 1 小时, LCMS 显示原料基本消失, 有产物生成。向反应液中加入 3 mL 饱和碳酸氢钠溶液, 调节 pH 到 8。向反应液中加入 20 mL 水和 20 mL 乙酸乙酯, 分液, 将有机相水洗后浓缩, 残余物经过乙腈/水(0.5%碳酸氢铵体系)制备液相制备、冻干后得到目标化合物(32 mg)。LCMS:(ESI)[M+H]⁺=371.2; ee%=100%。¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆)δ 8.35(d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.56(s, 1H), 7.27 - 7.11(m, 2H), 6.91(td, *J*=7.4, 0.9 Hz, 1H), 4.87(t, *J*=5.7 Hz, 1H), 4.14(t, *J*=8.7 Hz, 2H), 3.79(d, *J*=5.7 Hz, 2H), 3.60 - 3.47(m, 1H), 3.28(dd, *J*=10.9, 5.8 Hz, 1H), 3.17 - 3.10(m, 2H), 3.10 - 3.04(m, 1H), 2.93(ddd, *J*=13.4, 7.3, 1.7 Hz, 1H), 2.39(td, *J*=22.0, 9.7 Hz, 2H), 2.25(s, 2H), 1.89 - 1.70(m, 2H)。

实施例 14 (化合物 24)

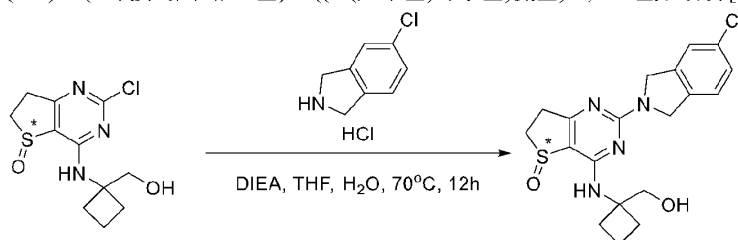
(R/S)-2-(1,3-二氢-2H-吡咯并[3,4-*c*]吡啶-2-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-*d*]嘧啶 5-氧化物的合成:



将(R/S)-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(50 mg), 2,3-二氢-1H-吡咯并[3,4-*c*]吡啶盐酸盐(49.23 mg), N,N-二异丙基乙胺(87.88 mg)加入到二氧六环(1.5 mL)中, 120°C下微波加热 2 小时。LCMS 显示原料消失, 将反应液直接送 Prep-HPLC 分离纯化(C18, 10 mmol/L, NH₄HCO₃/水, MeCN)得到目标化合物(16.88 mg)。LCMS:(ESI)[M+H]⁺=372.2; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆)δ 8.64(d, *J*=16.4 Hz, 1H), 8.49(d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.54 - 7.37(m, 2H), 4.95 - 4.75(m, 5H), 3.79(d, *J*=5.2 Hz, 2H), 3.53 - 3.40(m, 1H), 3.28 - 3.18(m, 1H), 3.05 - 2.96(m, 1H), 2.93 - 2.82(m, 1H), 2.45 - 2.31(m, 2H), 2.30 - 2.18(m, 2H), 1.95 - 1.71(m, 2H)。

实施例 15 (化合物 25)

(R/S)-2-(5-氯异咪唑啉-2-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-*d*]嘧啶 5-氧化物的合成:

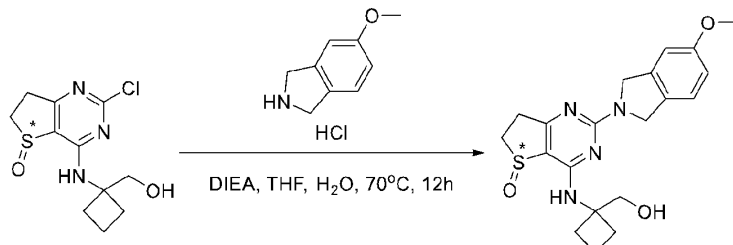


将 5-氯-2,3-二氢-1H-异咪唑啉盐酸盐(66 mg)加入到(R/S)-2-氯-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-*d*]嘧啶 5-氧化物(50 mg)和 N,N-二异丙基乙胺(67 mg)的四氢呋喃(5 mL)和水(1 mL)混合溶液中, 加热升温至 70°C, 搅拌 12 小时。LCMS 检测反应完毕后, 反应液加水(10 mL)稀释, 加乙酸乙酯(30 mL)萃取, 分液, 合并有机相, 有机相减压浓缩后, 用 Prep-HPLC 分离纯化(C18, 10 mmol/L HCOOH/水, MeCN), 得到目标化合物(35 mg)。

LCMS(ESI)[M+H]⁺=405.1; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆)δ 7.50(d, J=18.1 Hz, 1H), 7.43(dd, J=16.8, 8.5 Hz, 2H), 7.36(dd, J=8.2, 1.8 Hz, 1H), 4.86(t, J=5.6 Hz, 1H), 4.77(t, J=8.7 Hz, 4H), 3.83 - 3.74(m, 2H), 3.52 - 3.40(m, 1H), 3.24(dt, J=13.4, 8.3 Hz, 1H), 3.04 - 2.94(m, 1H), 2.93 - 2.84(m, 1H), 2.38(dt, J=21.1, 10.6 Hz, 2H), 2.23(dd, J=11.1, 7.4 Hz, 2H), 1.90 - 1.70(m, 2H)。

实施例 16 (化合物 26)

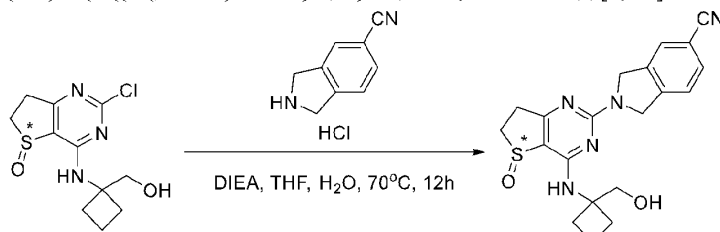
(R/S)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-2-(5-甲氧基异吲哚啉-2-基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物的合成:



将 5-甲氧基-2,3-二氢-1H-异吲哚啉盐酸盐(65 mg)加入到(R/S)-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(50 mg)和 N,N-二异丙基乙胺(16 mg)的四氢呋喃(5 mL)和水(1 mL)混合溶液中, 加热升温至 70°C, 搅拌 12 小时。LCMS 检测反应完毕后, 反应液加水(10 mL)稀释, 用乙酸乙酯(50 mL)萃取并分液。取有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后, 用 Prep-HPLC 分离纯化(C18, 10 mmol/L HCOOH/水, MeCN), 得到目标化合物(30 mg)。LCMS(ESI)[M+H]⁺=401.2; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆)δ 7.39(s, 1H), 7.29(dd, J=17.7, 8.4 Hz, 1H), 6.99(d, J=23.6 Hz, 1H), 6.87(d, J=8.3 Hz, 1H), 4.87(s, 1H), 4.73(dd, J=17.4, 7.7 Hz, 4H), 3.79(s, 2H), 3.76(s, 3H), 3.51 - 3.41(m, 1H), 3.24(dt, J=13.4, 8.4 Hz, 1H), 2.98(dd, J=17.0, 8.1 Hz, 1H), 2.88(dd, J=14.0, 6.4 Hz, 1H), 2.47 - 2.31(m, 2H), 2.22(d, J=8.9 Hz, 2H), 1.92 - 1.70(m, 2H)。

实施例 17 (化合物 27)

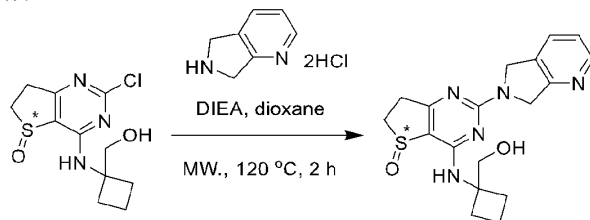
(R/S)-2-(4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-5-氧化-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)异吲哚啉-5-甲腈的合成:



将 2,3-二氢-1H-异吲哚啉-5-甲腈盐酸盐(63 mg)加入到(R/S)-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(50 mg)和 N,N-二异丙基乙胺(67 mg)的四氢呋喃(5 mL)和水(1 mL)混合溶液中, 加热升温至 70°C, 搅拌 12 小时。LCMS 检测反应完毕后, 反应液加水(10 mL)稀释, 乙酸乙酯(30 mL)萃取, 分液, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩后, 用 Prep-HPLC 分离纯化(C18, 10 mmol/L HCOOH/水, MeCN), 得到目标化合物(35 mg)。LCMS(ESI)[M+H]⁺=396.2; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆)δ 7.89(d, J=16.4 Hz, 1H), 7.77(d, J=7.9 Hz, 1H), 7.62(dd, J=19.2, 7.9 Hz, 1H), 7.45(s, 1H), 4.94 - 4.72(m, 5H), 3.86 - 3.75(m, 2H), 3.53 - 3.40(m, 1H), 3.24(dt, J=13.5, 8.3 Hz, 1H), 2.98(dd, J=17.0, 8.1 Hz, 1H), 2.93 - 2.85(m, 1H), 2.39(td, J=20.4, 10.0 Hz, 2H), 2.23(t, J=9.3 Hz, 2H), 1.80(dt, J=28.2, 9.5 Hz, 2H)。

实施例 18 (化合物 28)

(R/S)-2-(5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物的合成:

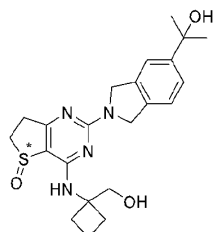


将(R/S)-2-氯-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物(100 mg), 6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶二盐酸盐(100.64 mg)和 N,N-二异丙基乙胺(179.64 mg)加入到二氧六环(2 mL)中, 120°C下微波下搅拌 2

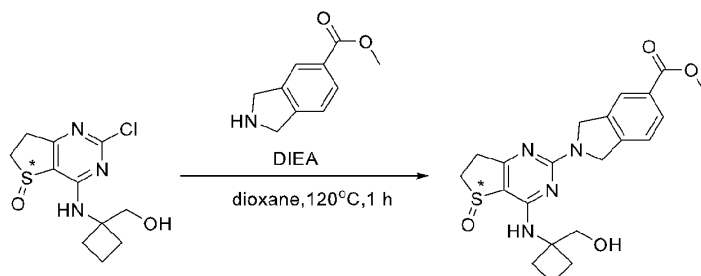
小时。LCMS 显示原料消失。将反应液直接用 Prep-HPLC 分离纯化(C18, 10 mmol/L, NH_4HCO_3 /水, MeCN)得目标化合物(53.14 mg)。LCMS:(ESI)[M+H]⁺=372.30; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.55 - 8.42(m, 1H), 7.83(dd, *J*=19.4, 7.5 Hz, 1H), 7.44(s, 1H), 7.33(dd, *J*=7.7, 4.9 Hz, 1H), 4.94 - 4.72(m, 5H), 3.79(d, *J*=5.5 Hz, 2H), 3.52 - 3.40(m, 1H), 3.30 - 3.19(m, 1H), 3.02 - 2.88(m, 1H), 2.94 - 2.85(m, 1H), 2.49 - 2.33(m, 2H), 2.25 - 2.21(m, 2H), 1.90 - 1.70(m, 2H)。

实施例 19 (化合物 29)

(R/S)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-2-(5-(2-羟基丙烷-2-基)异吲哚啉-2-基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物的合成:

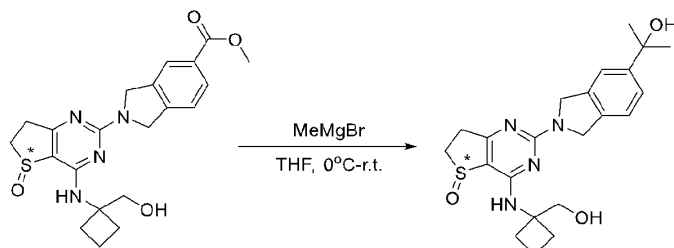


第一步: (R/S)-2-(4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-5-氧化-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)异吲哚啉-5-甲酸甲酯的制备:



将(R/S)-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(120 mg)、异吲哚啉-5-甲酸甲酯盐酸盐(106.8 mg)和 N,N-二异丙基乙胺(1 mL)溶于二氧六环(3 mL), 然后该体系在 120°C 下反应 1 小时。LCMS 监测产物为主峰, 然后将溶剂旋干。粗品加入乙酸乙酯(5 mL), 超声 1 分钟。然后将固体抽滤, 滤饼用乙酸乙酯淋洗。然后将滤饼浓缩干得到目标化合物(200 mg)。LCMS(ESI)[M+H]⁺=429.31。

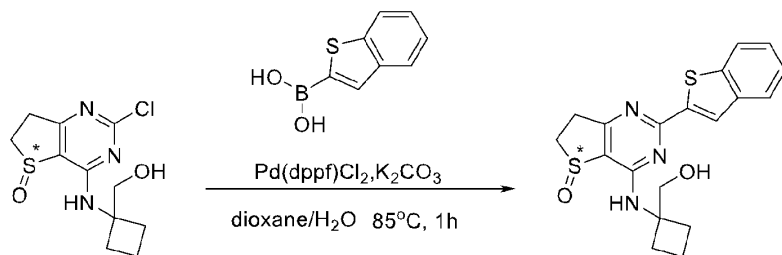
第二步: (R/S)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-2-(5-(2-羟基丙烷-2-基)异吲哚啉-2-基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物的制备:



将(R/S)-2-(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)异吲哚啉-5-甲酸甲酯(150 mg)溶于无水四氢呋喃(10 mL), 在冰浴下加入甲基溴化镁(2 mL, 3M, 在 2-甲基四氢呋喃中), 然后体系在室温下搅拌 2 小时。LCMS 监测产物为主峰, 然后加入饱和氯化铵水溶液(5 mL)淬灭反应。水相用乙酸乙酯(30 mL×2)萃取, 合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物用 Prep-HPLC 分离纯化(C18, 10 mmol/L NH_4HCO_3 /水, MeCN), 得到目标化合物(41.24 mg)。LCMS(ESI)[M+H]⁺=429.32; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.50(s, 1H), 7.45-7.36(m, 2H), 7.31(dd, *J*=13.9, 8.0 Hz, 1H), 5.02(d, *J*=8.7 Hz, 1H), 4.87(t, *J*=5.5 Hz, 1H), 4.76(d, *J*=10.1 Hz, 4H), 3.80(d, *J*=5.5 Hz, 2H), 3.51-3.41(m, 1H), 3.24(dt, *J*=13.3, 8.3 Hz, 1H), 3.03-2.85(m, 2H), 2.40(dd, *J*=21.4, 9.7 Hz, 2H), 2.23(s, 2H), 1.90-1.72(m, 2H), 1.43(s, 6H)。

实施例 20 (化合物 30)

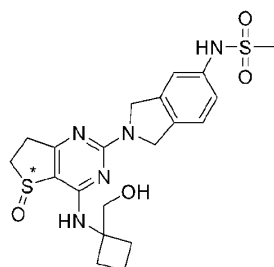
(R/S)-2-(苯并[b]噻吩-2-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物的合成:



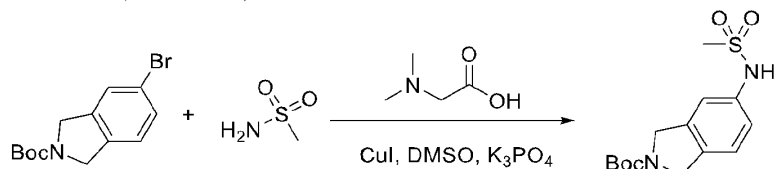
在氮气保护下, 将(R/S)-2-氯-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-5-氧化物(100 mg)和苯并[b]噻吩-2-基硼酸(75 mg)加入到二氧六环(8 mL)中, 向反应液中加入水(2 mL), 搅拌下加入[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(25 mg)和碳酸钾(121 mg), 氮气置换三次后, 将反应液升温至 85°C 下反应 1 小时, 原料消耗完并转化为产物。关闭加热, 冷却至室温后, 向反应液中加入水(30 mL), 用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取, 分离得到有机相, 将有机相合并, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 有机相减压浓缩, 残余物用 Prep-HPLC 分离纯化(C18, 10 mmol/L NH_4HCO_3 /水, MeCN)得目标化合物(22 mg)。LCMS(ESI)[M+H]⁺=386; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.24(s, 1H), 8.20(s, 1H), 8.05 - 7.94(m, 2H), 7.47 - 7.39(m, 2H), 4.91(t, J=5.6 Hz, 1H), 3.92 - 3.81(m, 2H), 3.72 - 3.59(m, 1H), 3.42 - 3.34(m, 1H), 3.22(dd, J=17.1, 7.9 Hz, 1H), 3.04(dd, J=13.7, 6.2 Hz, 1H), 2.39(dt, J=16.2, 9.7 Hz, 4H), 1.84(dd, J=18.1, 9.2 Hz, 2H)。

实施例 21 (化合物 31)

(R/S)-N-(2-(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)异喹啉-5-基)甲磺酰胺的合成:

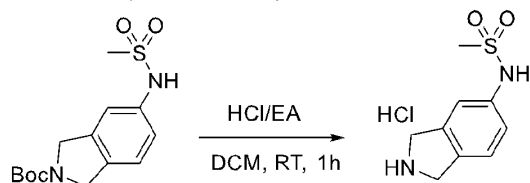


第一步: 5-(甲基磺酰胺)异喹啉-2-甲酸叔丁酯的制备:



在氮气保护下, 将 5-溴异喹啉-2-甲酸叔丁酯(1.2 g), N,N-二甲基甘氨酸(41.3 mg), 甲基磺酰胺(457 mg), 碘化亚铜(76 mg)及无水磷酸钾(1.7 g)加入到无水二甲亚砜(DMSO)(30 mL)中, 升温至 150°C 反应 48 小时, LCMS 监测显示部分转化为产物。反应液降至室温后, 向反应液中加入水(100 mL), 乙酸乙酯(100 mL × 3)萃取, 合并有机相, 将合并后的有机相用饱和食盐水(100 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液减压浓缩得到粗品。粗品用快速硅胶色谱(硅胶, 石油醚:四氢呋喃=100:0 到 50:50 梯度洗脱)纯化得到目标化合物(400 mg)。LCMS(ESI)[2M+Na]⁺=647.3;

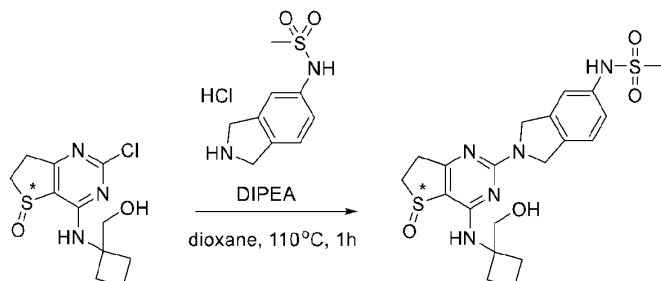
第二步: N-(异喹啉-5-基)甲磺酰胺盐酸盐的制备:



在氮气保护下, 将 5-(甲基磺酰胺)异喹啉-2-甲酸叔丁酯(400 mg)溶于二氯甲烷(20 mL)中, 冰水浴搅拌 10 分钟, 0°C 下向反应液中加入 4M 氯化氢的乙酸乙酯溶液(0.96 mL)溶液, 撤去冰水浴, 升温至室温反应 1 小时, 原料

消耗完并转化为产物。过滤，滤饼用 5 mL 二氯甲烷洗涤，将滤饼浓缩干得到目标化合物 (230 mg)。LCMS(ESI)[M+H]⁺=213;

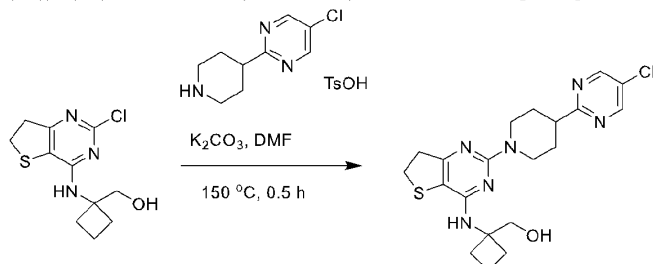
第三步: (R/S)-N-(2-(4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-5-氧化-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)异吡啶啉-5-基)甲磺酰胺的制备;



在氮气保护下，将(R/S)-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(100 mg)和 N-(异吡啶啉-5-基)甲磺酰胺盐酸盐(104 mg)加入到二氧六环(5 mL)中，再加入 N,N-二异丙基乙胺(114 mg)，氮气置换三次后，将反应液升温至 110°C 下反应 1 小时，LCMS 显示原料消耗完并转化为产物。关闭加热，将反应液浓缩干，残余物用 Prep-HPLC 分离纯化(C18, 10 mmol/L NH₄HCO₃/水, MeCN)，得目标化合物 (25.5 mg)。LCMS(ESI)[M+H]⁺=464.1; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆)δ 9.72(s, 1H), 7.40(s, 1H), 7.35(dd, J=18.7, 8.3 Hz, 1H), 7.24(d, J=13.0 Hz, 1H), 7.14(dd, J=13.8, 5.7 Hz, 1H), 4.86(t, J=5.7 Hz, 1H), 4.76(t, J=10.5 Hz, 4H), 3.79(d, J=5.5 Hz, 2H), 3.46(dt, J=16.3, 8.0 Hz, 1H), 3.23(dt, J=13.4, 8.3 Hz, 1H), 3.04 - 2.93(m, 4H), 2.92 - 2.84(m, 1H), 2.47 - 2.30(m, 2H), 2.23(d, J=7.8 Hz, 2H), 1.90 - 1.70(m, 2H)。

实施例 22 (化合物 40)

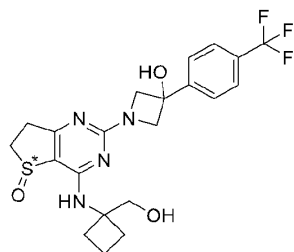
(1-((2-(4-(5-氯嘧啶-2-基)哌啶-1-基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)环丁基)甲醇的合成:



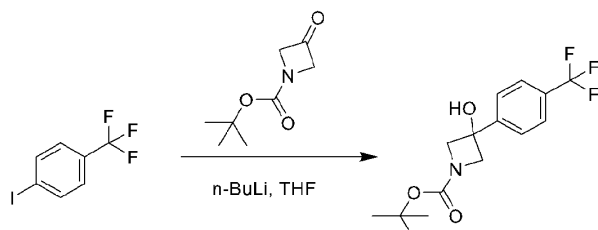
将(1-(2-氯-6H,7H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)环丁基)甲醇(50 mg)，5-氯-2-(哌啶-4-基)嘧啶对甲苯磺酸盐(102.07 mg)和碳酸钾(74.63 mg)加入到 N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(1 mL)中，150°C 下微波反应半小时，LCMS 显示原料几乎消耗完，且有产物生成。将反应液过滤，滤液直接送 Prep-HPLC 分离纯化(C18, 10 mmol/L, NH₄HCO₃/水, MeCN)得到目标化合物(22.49 mg)。LCMS(ESI)[M+H]⁺=433.30; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆)δ 8.85(s, 2H), 5.97(s, 1H), 4.80(t, J=5.6 Hz, 1H), 4.65 - 4.50(m, 2H), 3.68(d, J=5.6 Hz, 1H), 3.21(t, J=8.1 Hz, 2H), 3.17 - 3.07(m, 1H), 3.00 - 2.85(m, 4H), 2.36 - 2.25(m, 2H), 2.17 - 2.05(m, 2H), 1.85 - 1.85(m, 2H), 1.81 - 1.57(m, 4H)。

实施例 23 (化合物 7)

(R/S)-2-(3-羟基-3-(4-(三氟甲基)苯基)氮杂环丁烷-1-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物的合成:

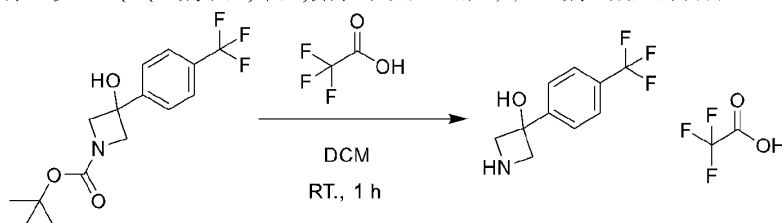


第一步: 3-羟基-3-(4-(三氟甲基)苯基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯的制备:



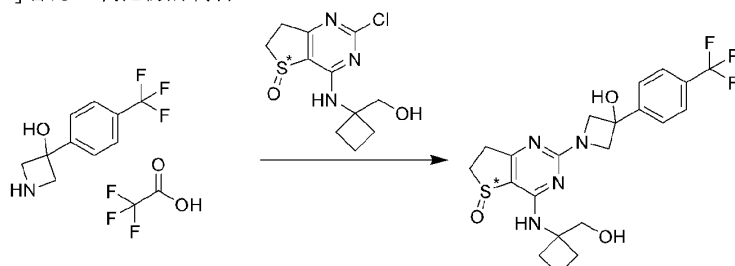
将 1-碘-4-(三氟甲基)苯(2.00 g, 1.0 eq)溶于无水四氢呋喃(40 mL)中, 氮气保护下-78°C 滴加正丁基锂(2.5M, 在己烷中, 1.0 eq), 保温搅拌 0.5 小时。将 3-氧代氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(1.5 eq)溶于无水四氢呋喃(15 mL)中, -78°C 下滴加到上述锂试剂溶液中, 保温搅拌 0.5 小时。LCMS 监测原料消失, 产物为主峰。-78°C 往反应液中滴加水(10 mL)进行淬灭, 将反应液倒入水(300 mL)中, 用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取, 有机相用水(200 mL×3)洗涤, 硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗品。粗品用硅胶柱纯化(石油醚/乙酸乙酯=3/1)得到目标化合物(1.30 g)。LCMS:(ESI)[M-56]⁺=262。

第二步: 3-(4-(三氟甲基)苯基)氮杂环丁烷-3-醇 2,2,2-三氟乙酸盐的制备:



将 3-羟基-3-(4-(三氟甲基)苯基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(165 mg, 1 eq)溶于二氯甲烷(2 mL)中, 室温下加入三氟乙酸(1 mL)中, 室温下搅拌 1 小时。LCMS 监测原料消失, 产物为主峰。将反应液旋干得到目标化合物(170 mg)。

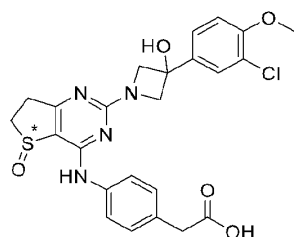
第三步: (R/S)-2-(3-羟基-3-(4-(三氟甲基)苯基)氮杂环丁烷-1-基)-4-((1-(羟基甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物的制备:



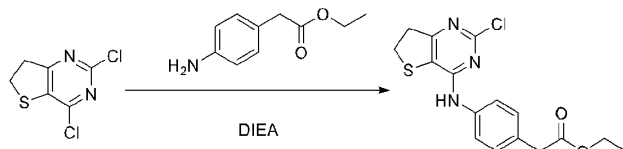
将(R/S)-2-氯-4-((1-(羟基甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物(100 mg, 1 eq), 3-[4-(三氟甲基)苯基]氮杂环丁烷-3-醇 2,2,2-三氟乙酸盐(1.5 eq), DIEA(5 eq)溶于二氧六环(2 mL)中, 微波下 120°C 反应 1 小时。LCMS 监测原料消失, 产物为主峰。将反应液直接送 Prep-HPLC 分离纯化(C18, 10 mmol/L, 碳酸氢铵水溶液, 乙腈)得到目标化合物(42 mg)。LCMS:(ESI)[M+H]⁺=469.2; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆ + D₂O)δ 7.80 - 7.68(m, 4H), 4.35 - 4.10(m, 4H), 3.75 - 3.71(m, 1H), 3.69 - 3.64(m, 1H), 3.48 - 3.34(m, 1H), 3.31 - 3.20(m, 1H), 3.02 - 2.84(m, 2H), 2.38 - 2.20(m, 2H), 2.15 - 2.05(m, 2H), 1.85 - 1.62(m, 2H)。

实施例 24 (化合物 8)

(R/S)-2-(4-((2-(3-(3-氯-4-甲氧基苯基)-3-羟基氮杂环丁烷-1-基)-5-氧化-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)苯基)乙酸的合成:

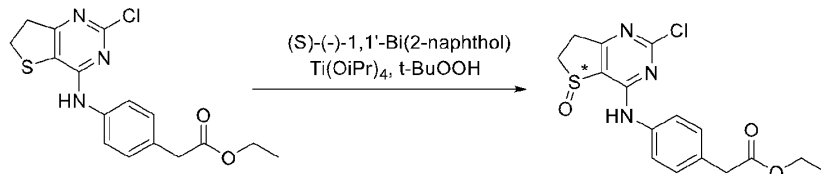


第一步：2-4-((2-氯-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)苯基)乙酸乙酯的制备：



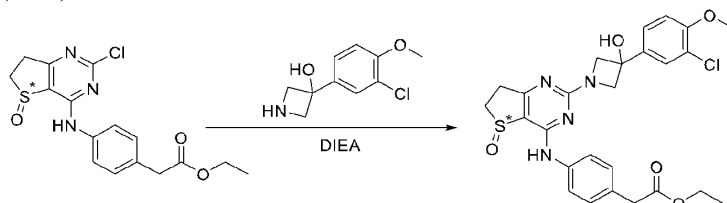
将 2,4-二氯-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶(1.5 g, 1.0 eq)、2-(4-氨基苯基)乙酸乙酯(1.2 eq)和 N,N-二异丙基乙胺(3.0 eq)溶于二甲亚砜(20 mL)，然后体系在 145°C 反应 16 小时。LCMS 监测产物为主峰。将体系降低至室温，加入水(50 mL)，水相用乙酸乙酯(100 mL×2)萃取。合并有机相，用水(100 mL×2)洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩得到粗品。粗品用快速色谱法分离纯化(硅胶，石油醚:乙酸乙酯=3:1)得到目标化合物(1.98 g)。LCMS(ESI)[M+H]⁺=350.1。

第二步：(R/S)-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)乙酸乙酯的制备：



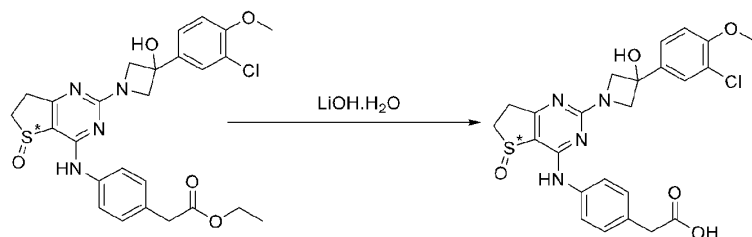
将 2-4-((2-氯-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)苯基)乙酸乙酯(600 mg, 1.0 eq)和 S-(-)-联萘酚(0.1 eq)溶于二氯甲烷(5 mL)，在氮气保护下搅拌 5 分钟。然后加入钛酸四异丙酯(Ti(OⁱPr)₄)(0.1 eq)和水(1.0 eq)，反应在室温下搅拌 1 小时。在冰浴下加入过氧化叔丁醇(70%/水, 1.5 eq)，室温下搅拌 16 小时。LCMS 监测主要为产物。将溶液减压浓缩得到粗品，后用快速色谱法分离纯化(硅胶，二氯甲烷:甲醇=20:1)得到目标化合物(230 mg)。LCMS(ESI)[M+H]⁺=366.2。

第三步：(R/S)-2-4-((2-(3-氯-4-甲氧基苯基)-3-羟基氮杂环丁烷-1-基)-5-氧化-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)苯基)乙酸乙酯的制备：



将(R/S)-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(230 mg, 1.0 eq)、3-(3-氯-4-甲氧基苯基)氮杂环丁烷-3-醇三氟乙酸盐(1.3 eq)和 N,N-二异丙基乙胺(3.0 eq)溶于 1,4-二氧六环(4 mL)，然后在 120°C 下反应 2 小时。LCMS 监测产物是主峰。将体系降至室温，加入水(30 mL)，搅拌 0.5 小时。将固体过滤，滤饼水洗 2 次，得到目标化合物(200 mg)。LCMS(ESI)[M+H]⁺=543.4。

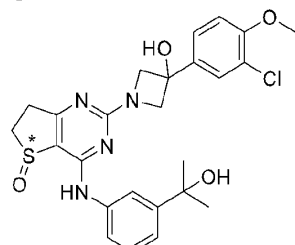
第四步：(R/S)-2-4-((2-(3-氯-4-甲氧基苯基)-3-羟基氮杂环丁烷-1-基)-5-氧化-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)苯基)乙酸的制备：



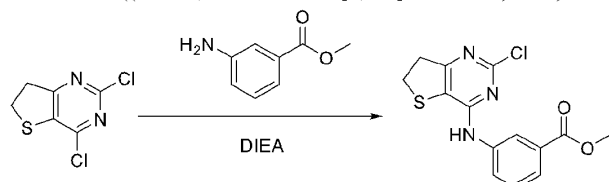
将(R/S)-2-(4-((2-(3-(3-氯-4-甲氧基苯基)-3-羟基氮杂环丁烷-1-基)-5-氧化-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)苯基)乙酸乙酯(200 mg, 1.0 eq)和氢氧化锂一水合物(10 eq)溶于四氢呋喃(3 mL)、MeOH(3 mL)和水(1.5 mL), 然后体系在 25°C 下搅拌 2 小时。LCMS 监测产物为主峰, 然后加入柠檬酸水溶液调至 PH 5~6。水相用乙酸乙酯(30 mL×2)萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗品。粗品用 Prep-HPLC 分离纯化(C18, 10 mmol/L 甲酸水溶液, 乙腈), 得目标化合物(42 mg)。LCMS(ESI)[M+H]⁺=515.2; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆)δ 9.55(s, 1H), 7.73(d, J=8.6 Hz, 2H), 7.55(s, 1H), 7.46(d, J=8.3 Hz, 1H), 7.17(dd, J=13.7, 8.6 Hz, 3H), 6.48(s, 1H), 4.26(t, J=8.9 Hz, 4H), 3.85(s, 3H), 3.57-3.51(m, 1H), 3.50(s, 1H), 3.31-3.23(m, 3H), 3.07(dd, J=17.1, 8.0 Hz, 1H), 2.98(dd, J=14.1, 6.6 Hz, 1H)。

实施例 25 (化合物 10)

(R/S)-2-(3-(3-氯-4-甲氧基苯基)-3-羟基氮杂环丁烷-1-基)-4-((3-(2-羟基丙烷-2-基)苯基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物的合成:

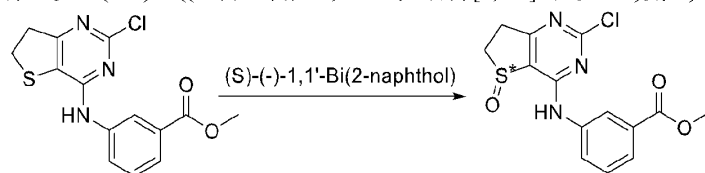


第一步: 3-((2-氯-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)苯甲酸甲酯的制备:



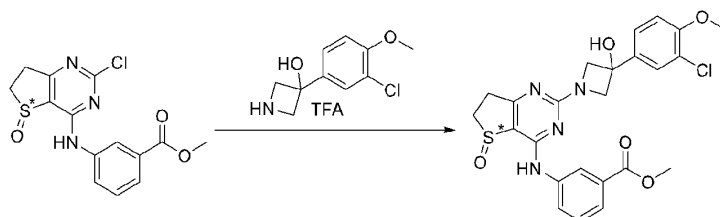
将 2,4-二氯-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶(1.2 g, 1.0 eq)、3-氨基苯甲酸甲酯(1.2 eq)和 N,N-二异丙基乙胺(3.0 eq)溶于二甲亚砜(20 mL), 然后体系在 120°C 反应 16 小时, LCMS 监测产物为主峰。然后体系降温加入水, 水相用乙酸乙酯(100 mL×2)萃取, 有机相用水洗(100 mL×2)。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗品。粗品用快速色谱法分离纯化(硅胶, 石油醚:乙酸乙酯=3:1), 得到目标化合物(550 mg)。LCMS(ESI)[M+H]⁺=322.1。

第二步: (R/S)-3-((2-氯-5-氧化-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)苯甲酸甲酯的制备:



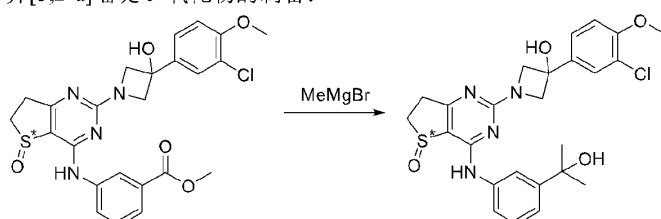
将 3-((2-氯-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)苯甲酸甲酯(340 mg, 1.0 eq)和 S-(-)-联萘酚(0.1 eq)溶于二氯甲烷(3 mL), 在氮气保护下加入水(1.0 eq)和钛酸四异丙酯(1.0 eq), 室温下搅拌 1 小时。然后加入过氧化叔丁醇(1.5 eq), 室温下搅拌过夜。LCMS 监测产物为主峰, 减压浓缩得到粗品。粗品经快速色谱法分离纯化(硅胶, 二氯甲烷:甲醇=20:1), 得到目标化合物(120 mg)。LCMS(ESI)[M+H]⁺=338.1。

第三步: (R/S)-3-((2-(3-(3-氯-4-甲氧基苯基)-3-羟基氮杂环丁烷-1-基)-5-氧化-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)苯甲酸甲酯的制备:



将(R/S)-3-((2-氯-5-氧化-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)苯甲酸甲酯(120 mg, 1.0 eq)、3-(3-氯-4-甲氧基苯基)氮杂环丁烷-3-醇三氟乙酸盐(2.0 eq)和N,N-二异丙基乙胺(10 eq)溶于1,4-二氧六环(4 mL), 体系在120°C反应2小时。LCMS显示反应完全, 然后将体系降至室温, 加入水(30 mL), 搅拌过夜。过滤, 滤饼用水(10 mL×2)、丙酮(5 mL)依次洗涤, 得到目标化合物(164 mg)。LCMS(ESI)[M+H]⁺=515.3。

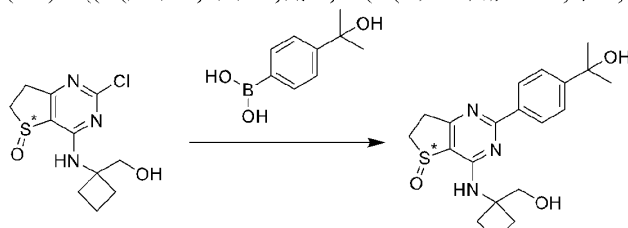
第四步: (R/S)-2-(3-(3-氯-4-甲氧基苯基)-3-羟基氮杂环丁烷-1-基)-4-((3-(2-羟基丙烷-2-基)苯基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物的制备:



将(R/S)-3-((2-(3-(3-氯-4-甲氧基苯基)-3-羟基氮杂环丁烷-1-基)-5-氧化-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)苯甲酸甲酯(100 mg, 1.0 eq)溶于无水四氢呋喃(5 mL), 然后在冰浴下加入甲基溴化镁(3 M 乙醚溶液, 10.0 eq)。体系在室温下搅拌16小时。LCMS显示反应完成, 然后加入饱和氯化铵水溶液(10 mL)淬灭反应。水溶液用乙酸乙酯(30 mL×2)萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗品。粗品用Prep-HPLC分离纯化(C18, 10 mmol/L 碳酸氢铵水溶液, 乙腈), 得目标化合物(4 mg)。LCMS(ESI)[M+H]⁺=515.2; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆)δ 9.52(s, 1H), 8.00(s, 1H), 7.62-7.51(m, 2H), 7.45(d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.22(t, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.15(t, *J*=6.2 Hz, 2H), 6.48(s, 1H), 4.94(s, 1H), 4.25(d, *J*=8.5 Hz, 4H), 3.85(s, 3H), 3.51(dd, *J*=16.8, 8.2 Hz, 1H), 3.26(d, *J*=8.4 Hz, 1H), 3.07(dd, *J*=17.1, 7.8 Hz, 1H), 2.97(dd, *J*=13.7, 6.7 Hz, 1H), 1.41(s, 6H)。

实施例 26 (化合物 18)

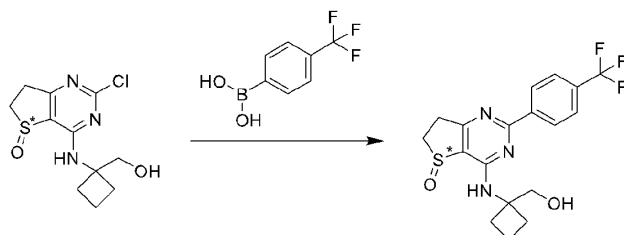
(R/S)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-2-(4-(2-羟基丙烷-2-基)苯基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物的合成:



将(R/S)-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(50 mg, 1 eq), [4-(2-羟基丙烷-2-基)苯基]硼酸(1.5 eq), Pd(dppf)Cl₂(0.1 eq)和碳酸钾(2.5 eq)加入到二氧六环(3 mL)和水(1 mL)中, 氮气置换3次, 氮气保护下110°C下搅拌3小时。LCMS显示原料大部分消失, 有产物生成。将反应液倒入水(100 mL)中, 用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取, 有机相合并, 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗品。粗品经过Prep-HPLC分离纯化(C18, 10 mmol/L 碳酸氢铵水溶液, 乙腈)得到目标化合物(8 mg)。LCMS:(ESI)[M+1]⁺=388.28; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆)δ 8.25(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.97(s, 1H), 7.58(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 5.09(s, 1H), 4.92(t, *J*=5.7 Hz, 1H), 3.87-3.77(m, 2H), 3.69-3.57(m, 1H), 3.42-3.33(m, 1H), 3.25-3.15(m, 1H), 3.10-2.95(m, 1H), 2.49-2.10(m, 4H), 1.93-1.76(m, 2H), 1.45(s, 6H)。

实施例 27 (化合物 19)

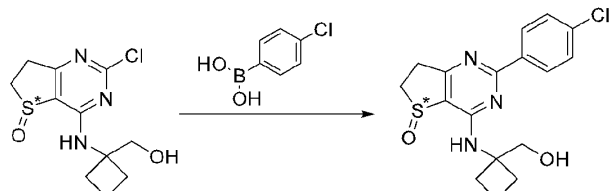
(R/S)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物的合成:



将(R/S)-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(50 mg, 1 eq), [4-(三氟甲基)苯基]硼酸(1.5 eq), Pd(dppf)Cl₂(0.1 eq)和碳酸钾(2.5 eq)加入到二氧六环(3 mL)和水(1 mL)中, 氮气置换 3 次, 氮气保护下 110°C 下搅拌 3 小时。LCMS 显示原料消失, 产物是主峰。将反应液倒入水(100 mL)中, 乙酸乙酯(30 mL×3)萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗品。粗品经 Prep-HPLC 分离纯化(C18, 10 mmol/L 碳酸氢铵水溶液, 乙腈)得到目标化合物(1 mg)。LCMS:(ESI)[M+1]⁺=398.1; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆)δ 8.50(d, J=8.1 Hz, 2H), 8.20(s, 1H), 7.88(d, J=8.3 Hz, 2H), 4.93(t, J=5.7 Hz, 1H), 3.90 - 3.76(m, 2H), 3.75 - 3.60(m, 1H), 3.44 - 3.36(m, 1H), 3.30 - 3.20(m, 1H), 3.10 - 3.00(m, 1H), 2.44 - 2.30(m, 4H), 1.93 - 1.75(m, 2H)。

实施例 28 (化合物 20)

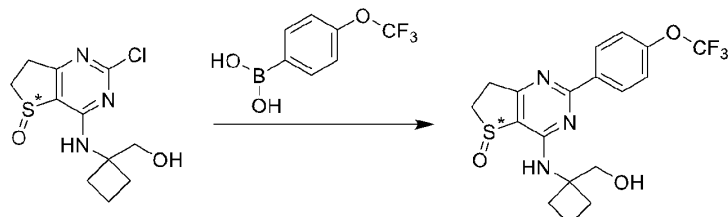
(R/S)-2-(4-氯苯基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物的合成:



氮气保护下, 将[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(0.1 eq)加入(R/S)-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(50 mg, 1 eq), (4-氯苯基)硼酸(1.2 eq)和碳酸钾(2.5 eq)的二氧六环(3 mL)和水(0.6 mL)溶液中, 所得混合物搅拌升温至 110°C 反应 2 小时。LCMS 检测反应完成。反应液加水(20 mL)稀释, 乙酸乙酯(50 mL)萃取, 分液, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后, 用 Prep-HPLC 分离纯化(C18, 10 mmol/L 碳酸氢铵水溶液, 乙腈), 得到目标化合物(16 mg)。LCMS:(ESI)[M+H]⁺=364.2; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆)δ 8.31(d, J=8.7 Hz, 2H), 8.11(s, 1H), 7.57(d, J=8.6 Hz, 2H), 4.92(t, J=5.7 Hz, 1H), 3.90 - 3.76(m, 2H), 3.70 - 3.57(m, 1H), 3.41 - 3.35(m, 1H), 3.21(ddd, J=17.1, 8.1, 1.8 Hz, 1H), 3.11 - 2.97(m, 1H), 2.40(d, J=12.1 Hz, 1H), 2.34(dd, J=15.4, 6.3 Hz, 3H), 1.82(dd, J=17.9, 9.2 Hz, 2H)。

实施例 29 (化合物 21)

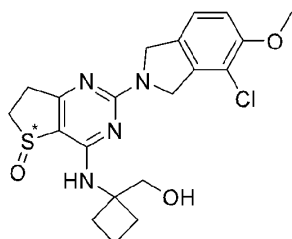
(R/S)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-2-(4-(三氟甲氧基)苯基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物的合成:



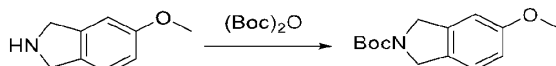
将(R/S)-2-氯-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物(50 mg, 1 eq), (4-(三氟甲氧基)苯基)硼酸(1.5 eq), Pd(dppf)Cl₂(0.1 eq), 碳酸钾(2.5 eq)加入到二氧六环(3 mL)和水(0.6 mL)中, 氮气置换后, 110°C 下加热搅拌 3 小时。LCMS 显示原料消失, 产物是主峰。将反应液减压浓缩得到粗品, 粗品用 Prep-HPLC 分离纯化(C18, 10 mmol/L 碳酸氢铵水溶液, 乙腈)得到目标化合物(3 mg)。LCMS:(ESI)[M+H]⁺=414.2; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆)δ 8.42(d, J=8.8 Hz, 2H), 8.12(s, 1H), 7.49(d, J=8.5 Hz, 2H), 4.91(t, J=5.7 Hz, 1H), 3.87 - 3.75(m, 2H), 3.70 - 3.58(m, 1H), 3.44 - 3.34(m, 1H), 3.24 - 3.18(m, 1H), 3.10 - 2.98(m, 1H), 2.50 - 2.10(m, 4H), 1.90 - 1.72(m, 2H)。

实施例 30 (化合物 35)

(R/S)-2-(4-氯-5-甲氧基异喹啉-2-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物的合成:



第一步：5-甲氧基异吲哚啉-2-甲酸叔丁酯的制备：



在氮气保护下，将 5-甲氧基异吲哚啉(300 mg, 1.0 eq)加入到二氯甲烷(10 mL)中，向反应液中加入三乙胺(2.0 eq)和二碳酸叔丁酯(1.5 eq)，在室温下反应 16 小时，LCMS 显示原料消耗完并转化为产物。向反应液中加入水(30 mL)，二氯甲烷(20 mL×3)萃取，将有机相合并，用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。残余物用硅胶柱纯化(石油醚:乙酸乙酯=20:1)得到目标化合物(300 mg)。LCMS(ESI)[M+H]⁺=250.2。

第二步：4-氯-5-甲氧基异吲哚啉-2-甲酸叔丁酯的制备：



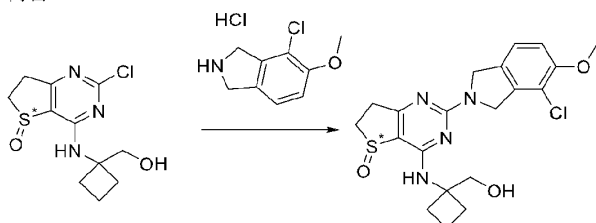
在氮气保护下，将 5-甲氧基异吲哚啉-2-甲酸叔丁酯(300 mg, 1.0 eq)加入到乙腈(5 mL)和四氢呋喃(5 mL)中，向反应液中加入 N-氯代丁二酰亚胺(1.5 eq)，室温反应 16 小时，LCMS 显示原料消耗完并转化为产物。向反应液中加入水(30 mL)，乙酸乙酯(40 mL×3)萃取，将有机相合并，用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。残余物用 Prep-HPLC 分离纯化(C18, 10 mmol/L 碳酸氢铵水溶液，乙腈)，得目标化合物(60 mg)。LCMS(ESI)[M+H]⁺=284.2。

第三步：4-氯-5-甲氧基异吲哚啉盐酸盐的制备：



在氮气保护下，将 4-氯-5-甲氧基异吲哚啉-2-甲酸叔丁酯(60 mg, 1.0 eq)加入到 1,4-二氧六环(5 mL)中，外置冰水浴搅拌 20 分钟，向反应液中加入 4 M 氯化氢/1,4-二氧六环溶液(19.0 eq)，在冰水浴下搅拌十分钟，撤去冰水浴，室温反应 2 小时，LCMS 显示原料消耗完并转化为产物。将反应液浓缩，得到目标化合物(46 mg)。LCMS(ESI)[M+H]⁺=184.1。

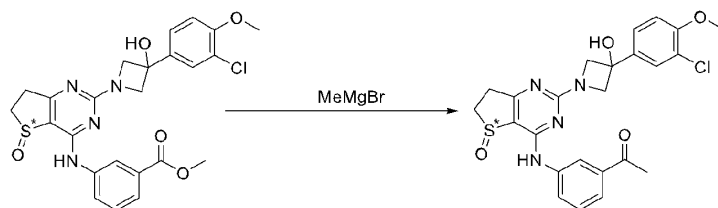
第四步：(R/S)-2-(4-氯-5-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物的制备：



在氮气保护下，将(R/S)-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(60 mg, 1.0 eq)和 4-氯-5-甲氧基异吲哚啉盐酸盐(1.0 eq)加入到 1,4-二氧六环(5 mL)中，向反应液中加入 N, N-二异丙基乙胺(3 eq)，反应液在 100°C 下反应 6 小时，LCMS 显示原料消耗完并转化为产物。冷却至室温，向反应液中加入水(30 mL)，乙酸乙酯(50 mL×3)萃取，将有机相合并，用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。残余物用 Prep-HPLC 分离纯化(C18, 10 mmol/L 碳酸氢铵水溶液，乙腈)，得目标化合物(42 mg)。LCMS(ESI)[M+H]⁺=435.1；¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆)δ 7.48(d, J=20.9 Hz, 2H), 7.23(d, J=32.6 Hz, 1H), 4.84(d, J=29.1 Hz, 1H), 4.75(s, 2H), 4.71(d, J=7.1 Hz, 2H), 3.86(s, 3H), 3.79(s, 2H), 3.53 - 3.40(m, 1H), 3.23(dt, J=13.5, 8.3 Hz, 1H), 3.05 - 2.93(m, 1H), 2.89(dd, J=13.5, 6.5 Hz, 1H), 2.47 - 2.31(m, 2H), 2.19(d, J=28.1 Hz, 2H), 1.91 - 1.69(m, 2H)。

实施例 31 (化合物 65)

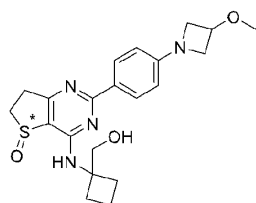
(R/S)-1-(3-((2-(3-(3-氯-4-甲氧基苯基)-3-羟基氮杂环丁烷-1-基)-5-氧化-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)苯基)乙烷-1-酮的合成:



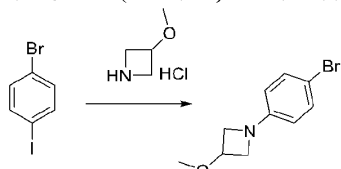
将(R/S)-3-((2-(3-(3-氯-4-甲氧基苯基)-3-羟基氮杂环丁烷-1-基)-5-氧化-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)苯甲酸甲酯(100 mg, 1.0 eq)溶于无水四氢呋喃(5 mL), 然后在冰浴下加入甲基溴化镁(3 M 乙醚溶液, 10.0 eq)。体系在室温下搅拌 16 小时。LCMS 显示反应完成, 然后加入饱和氯化铵水溶液(10 mL)淬灭反应。水溶液用乙酸乙酯(30 mL×2)萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥旋干得到粗品。粗品用 Prep-HPLC 分离纯化(C18, 10 mmol/L 碳酸氢铵水溶液, 乙腈), 得目标化合物(2 mg)。LCMS(ESI)[M+H]⁺=499.2; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆)δ 9.81(s, 1H), 8.63(s, 1H), 8.04(d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.65(d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.55(s, 1H), 7.47(t, *J*=7.8 Hz, 2H), 7.17(s, 1H), 6.52(d, *J*=11.7 Hz, 1H), 4.29(d, *J*=14.5 Hz, 4H), 3.85(s, 3H), 3.54(d, *J*=8.8 Hz, 1H), 3.26(d, *J*=7.2 Hz, 1H), 3.14 - 3.07(m, 1H), 3.05 - 2.97(m, 1H), 2.56(s, 3H)。

实施例 32 (化合物 66)

(R/S)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-2-(4-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)苯基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-5-氧化物的合成:

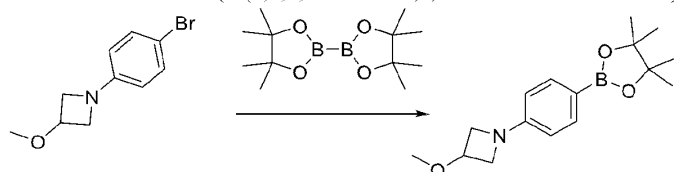


第一步: 1-(4-溴苯基)-3-甲氧基氮杂环丁烷的制备:



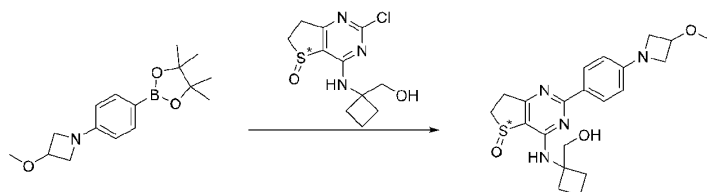
在氮气保护下, 将 1-溴-4-碘苯(565 mg, 1.0 eq)和 3-甲氧基氮杂环丁烷盐酸盐(1.0 eq)加入到 1,4-二氧六环(10 mL)中, 向反应液中加入 Pd₂(dba)₃(0.05 eq), 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(0.05 eq)和碳酸铯(2.5 eq), 将反应液升温至 100°C 下反应 2 小时, LCMS 显示原料消耗完并转化为产物。停止加热, 将反应液减压浓缩, 残余物用硅胶柱纯化(石油醚:乙酸乙酯=20:1)得到目标化合物(370 mg)。LCMS(ESI)[M+H]⁺=242.1。

第二步: 3-甲氧基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)氮杂环丁烷的制备:



在氮气保护下, 将 1-(4-溴苯基)-3-甲氧基氮杂环丁烷(370 mg, 1.0 eq)和双联频哪醇硼酸酯(1.2 eq)加入到 1,4-二氧六环(15 mL)中, 向反应液中加入 Pd(dppf)Cl₂(0.1 eq)和乙酸钾(2.5 eq), 反应液升温至 90°C 下反应 2 小时, LCMS 显示原料消耗完并转化为产物。将反应液减压浓缩, 残余物用硅胶柱纯化(石油醚:乙酸乙酯=20:1 至 10:1)得到目标化合物(350 mg)。LCMS(ESI)[M+H]⁺=290.2。

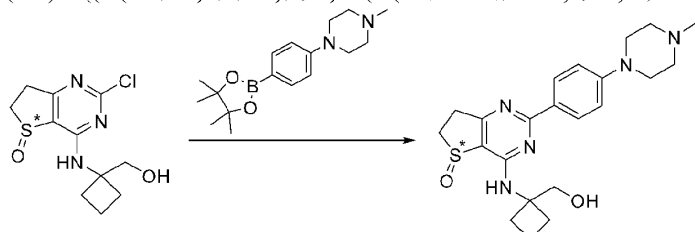
第三步: (R/S)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-2-(4-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)苯基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-5-氧化物的制备:



在氮气保护下, 将(R/S)-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(100 mg, 1.0 eq)和3-甲氧基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)氮杂环丁烷(1.2 eq)加入到1,4-二氧六环(8 mL)中, 向反应液中加入水(2 mL), 搅拌下加入 Pd(PPh₃)₄(0.1 eq)和碳酸钠(2.5 eq), 反应液升温至 80°C下反应 2 小时, LCMS 显示原料消耗完并转化为产物。反应液冷却至室温, 加入水(30 mL), 用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取, 有机相合并, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 残余物用 Prep-HPLC 分离纯化(C18, 10 mmol/L 碳酸氢铵水溶液, 乙腈), 得目标化合物(23 mg)。LCMS(ESI)[M+H]⁺=415.3; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆)δ 8.17(d, J=8.7 Hz, 2H), 7.80(s, 1H), 6.49(d, J=8.8 Hz, 2H), 4.92(t, J=5.3 Hz, 1H), 4.39 - 4.30(m, 1H), 4.18 - 4.07(m, 2H), 3.80(d, J=4.9 Hz, 2H), 3.71(dd, J=8.5, 4.0 Hz, 2H), 3.65 - 3.52(m, 1H), 3.32 - 3.28(m, 1H), 3.26(s, 3H), 3.14(dd, J=17.0, 8.1 Hz, 1H), 2.98(dd, J=13.7, 5.7 Hz, 1H), 2.46 - 2.33(m, 2H), 2.30(dd, J=8.2, 4.7 Hz, 2H), 1.82(dt, J=18.0, 9.1 Hz, 2H)。

实施例 33 (化合物 67)

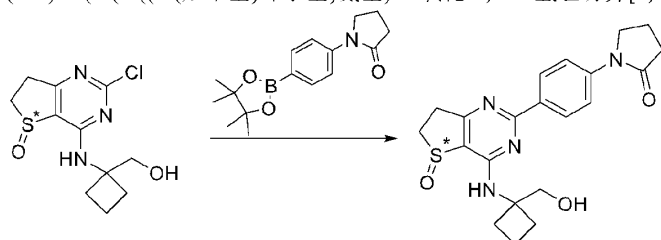
(R/S)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-5-氧化物的合成:



氮气保护下, 将[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(13 mg, 0.1 eq)加入(R/S)-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(1 eq), 1-甲基-4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)哌嗪(1 eq)和碳酸钾(2.5 eq)的二氧六环(1 mL)和水(0.2 mL)混合物中, 升温至 110°C 反应 2 小时。TLC 检测反应完成。反应液加乙酸乙酯(100 mL)稀释, 稀释液加活性炭(0.05 g)搅拌 4 小时, 用硅藻土(2.00 g)滤饼过滤, 滤液浓缩后, 用 Prep-HPLC 分离纯化(C18, 10 mmol/L 碳酸氢铵水溶液, 乙腈), 得到目标化合物(30 mg)。LCMS(ESI)[M+H]⁺=428.4; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆)δ 8.17(d, J=8.9 Hz, 2H), 7.82(s, 1H), 7.00(d, J=9.0 Hz, 2H), 4.92(t, J=5.6 Hz, 1H), 3.81(d, J=5.4 Hz, 2H), 3.65 - 3.53(m, 1H), 3.38 - 3.34(m, 1H), 3.30 - 3.24(m, 4H), 3.15(dd, J=17.1, 8.2 Hz, 1H), 2.99(dd, J=13.7, 5.7 Hz, 1H), 2.47 - 2.42(m, 4H), 2.41 - 2.33(m, 2H), 2.33 - 2.24(m, 2H), 2.22(s, 3H), 1.84(dd, J=16.6, 8.4 Hz, 2H)。

实施例 34 (化合物 68)

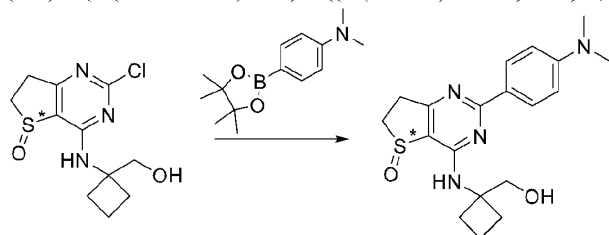
(R/S)-1-(4-(4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-5-氧化-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)苯基)吡咯烷-2-酮的合成:



氮气保护下, 将[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(13 mg, 0.1 eq)加入(R/S)-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(1 eq), 1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)吡咯烷-2-酮(1.2 eq)和碳酸钾(2.5 eq)的二氧六环(2 mL)和水(0.5 mL)混合物中, 升温至 110°C 反应 2 小时。TLC 检测反应完成。反应液加乙酸乙酯(100 mL)稀释, 稀释液加活性炭(0.1 g)搅拌 4 小时, 用硅藻土(2 g)滤饼过滤, 滤液浓缩后, 用 Prep-HPLC 分离纯化(C18, 10 mmol/L 碳酸氢铵水溶液, 乙腈), 得到目标化合物(30 mg)。LCMS(ESI)[M+H]⁺=413.1; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆)δ 8.32(d, J=8.8 Hz, 2H), 8.00(s, 1H), 7.81(d, J=8.9 Hz, 2H), 4.93(t, J=5.6 Hz, 1H), 3.89(t, J=7.0 Hz, 2H), 3.82(d, J=4.7 Hz, 2H), 3.70 - 3.52(m, 1H), 3.37(t, J=6.9 Hz, 1H), 3.20(dd, J=17.1, 8.1 Hz, 1H), 3.08 - 2.97(m, 1H), 2.54(t, J=8.1 Hz, 2H), 2.46 - 2.39(m, 1H), 2.38 - 2.25(m, 3H), 2.15 - 2.01(m, 2H), 1.93 - 1.74(m, 2H)。

实施例 35 (化合物 69)

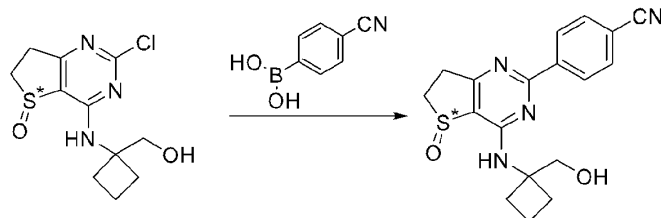
(R/S)-2-(4-(二甲基氨基)苯基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物的合成:



氮气保护下, 将[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(0.1 eq)加入(R/S)-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(50 mg, 1 eq), N,N-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺(1.5 eq)和碳酸钾(2.5 eq)的二氧六环(2 mL)和水(0.5 mL)混合物中, 升温至 110°C 反应 2 小时。TLC 检测反应完成。反应液加水(10 mL)和乙酸乙酯(30 mL)稀释, 分液, 有机相浓缩后, 用 Prep-HPLC 分离纯化(C18, 10 mmol/L 碳酸氢铵水溶液, 乙腈), 得到目标化合物(10 mg)。LCMS(ESI)[M+H]⁺=373.1; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.17(d, J=9.0 Hz, 2H), 7.74(s, 1H), 6.77(d, J=9.0 Hz, 2H), 4.91(d, J=5.5 Hz, 1H), 3.81(d, J=5.1 Hz, 2H), 3.63 - 3.53(m, 1H), 3.31 - 3.28(m, 1H), 3.14(dd, J=17.5, 6.8 Hz, 1H), 3.00(s, 6H), 2.96(s, 1H), 2.39(dd, J=22.3, 12.3 Hz, 2H), 2.29(s, 2H), 1.91 - 1.75(m, 2H)。

实施例 36 (化合物 70)

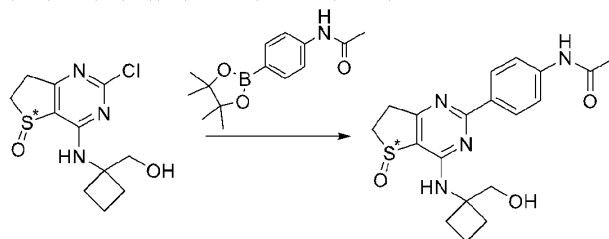
(R/S)-4-(4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-5-氧化-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)苯甲腈的合成:



氮气保护下, 将[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(0.1 eq)加入(R/S)-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(50 mg, 1 eq), (4-氰基苯基)硼酸(1.5 eq)和碳酸钾(2.5 eq)的二氧六环(2 mL)和水(0.5 mL)混合物中, 升温至 110°C 反应 2 小时。LCMS 检测反应完成。反应液加水(10 mL)稀释, 乙酸乙酯(30 mL)萃取, 分液, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 用 Prep-HPLC 分离纯化(C18, 10 mmol/L 碳酸氢铵水溶液, 乙腈), 得到目标化合物(50 mg)。LCMS(ESI)[M+H]⁺=355.2; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.45(d, J=8.5 Hz, 2H), 8.25(s, 1H), 7.98(d, J=8.5 Hz, 2H), 4.94(t, J=5.7 Hz, 1H), 3.82(dd, J=5.7, 2.7 Hz, 2H), 3.72 - 3.60(m, 1H), 3.43 - 3.34(m, 1H), 3.24(dd, J=17.3, 8.3 Hz, 1H), 3.05(dd, J=13.7, 5.6 Hz, 1H), 2.45 - 2.38(m, 1H), 2.33(t, J=8.3 Hz, 3H), 1.85(dd, J=17.1, 8.7 Hz, 2H)。

实施例 37 (化合物 71)

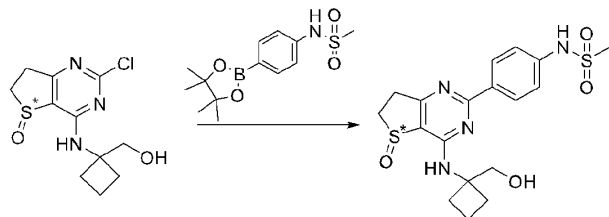
(R/S)-N-(4-(4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-5-氧化-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)苯基)乙酰胺的合成:



氮气保护下, 将[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(0.1 eq)加入(R/S)-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(50 mg, 1 eq), N-(4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)乙酰胺(1.5 eq)和碳酸钾(2.5 eq)的二氧六环(2 mL)和水(0.5 mL)混合物中, 升温至 110°C 反应 2 小时。LCMS 检测反应完成。反应液加水(10 mL)和乙酸乙酯(30 mL)稀释, 分液, 有机相减压浓缩, 残余物用 Prep-HPLC 分离纯化(C18, 10 mmol/L 碳酸氢铵水溶液, 乙腈), 得到目标化合物(10 mg)。LCMS(ESI)[M+H]⁺=387.1; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.18(s, 1H), 8.25(d, J=8.8 Hz, 2H), 7.96(s, 1H), 7.70(d, J=8.8 Hz, 2H), 4.92(t, J=5.7 Hz, 1H), 3.82(d, J=5.7 Hz, 2H), 3.62(dt, J=15.8, 7.7 Hz, 1H), 3.38(d, J=8.2 Hz, 1H), 3.19(dd, J=16.3, 7.4 Hz, 1H), 3.01(dd, J=13.6, 5.6 Hz, 1H), 2.42(dd, J=11.9, 9.7 Hz, 1H), 2.37 - 2.27(m, 3H), 2.08(s, 3H), 1.88 - 1.77(m, 2H)。

实施例 38 (化合物 72)

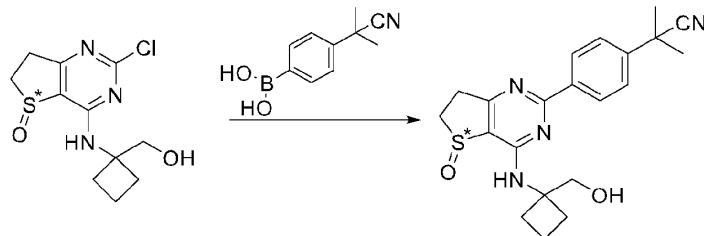
(R/S)-N-(4-(4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-5-氧化-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)苯基)甲磺酰胺的合成:



在氮气保护下, 将[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(0.1 eq)加入(R/S)-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(50 mg, 1 eq), N-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)甲磺酰胺(1.5 eq)和碳酸钾(2.5 eq)的二氧六环(2 mL)和水(0.5 mL)混合物中, 升温至 110°C 反应 2 小时。LCMS 检测反应完成。反应液加水(10 mL)和乙酸乙酯(30 mL)稀释, 分液, 有机相减压浓缩, 残余物用 Prep-HPLC 分离纯化(C18, 10 mmol/L 碳酸氢铵水溶液, 乙腈), 得到目标化合物(15 mg)。LCMS(ESI)[M+H]⁺=423.1; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.93(s, 1H), 8.27(d, J=8.7 Hz, 2H), 8.01(s, 1H), 7.29(d, J=8.7 Hz, 2H), 4.93(t, J=5.7 Hz, 1H), 3.81(d, J=5.6 Hz, 2H), 3.61(dd, J=16.7, 8.5 Hz, 1H), 3.36(s, 1H), 3.19(dd, J=16.9, 7.9 Hz, 1H), 3.08(s, 3H), 3.01(dd, J=13.8, 5.9 Hz, 1H), 2.40(d, J=12.3 Hz, 1H), 2.33(s, 3H), 1.89 - 1.76(m, 2H)。

实施例 39 (化合物 73)

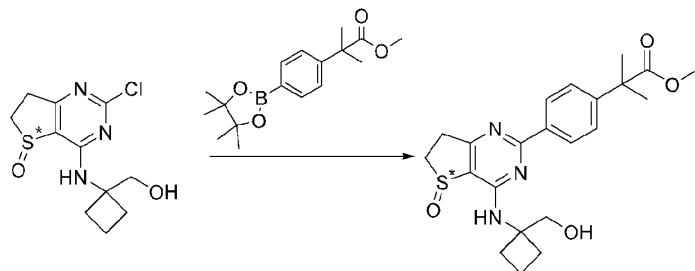
(R/S)-2-(4-(4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-5-氧化-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)苯基)-2-甲基丙腈的合成:



氮气保护下, 将[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(0.1 eq)加入(R/S)-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(50 mg, 1 eq), (4-(2-氰基丙烷-2-基)苯基)硼酸(1.5 eq)和碳酸钾(2.5 eq)的二氧六环(2 mL)和水(0.5 mL)混合物中, 升温至 110°C 反应 2 小时。LCMS 检测反应完成。反应液加水(10 mL)和乙酸乙酯(30 mL)稀释, 分液, 有机相减压浓缩, 残余物用 Prep-HPLC 分离纯化(C18, 10 mmol/L 碳酸氢铵水溶液, 乙腈), 得到目标化合物(25 mg)。LCMS(ESI)[M+H]⁺=397.1; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.35(d, J=8.5 Hz, 2H), 8.10(s, 1H), 7.66(d, J=8.6 Hz, 2H), 4.93(t, J=5.7 Hz, 1H), 3.82(d, J=4.1 Hz, 2H), 3.71 - 3.59(m, 1H), 3.41 - 3.35(m, 1H), 3.22(dd, J=17.2, 8.2 Hz, 1H), 3.04(dd, J=13.7, 5.6 Hz, 1H), 2.39(dd, J=17.5, 7.9 Hz, 1H), 2.36 - 2.27(m, 3H), 1.89 - 1.78(m, 2H), 1.73(s, 6H)。

实施例 40 (化合物 74)

(R/S)-2-(4-(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)苯基)-2-甲基丙酸甲酯的合成:

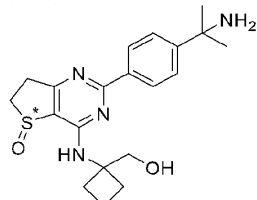


氮气保护下, 将[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(0.1 eq)加入(R/S)-2-氯-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物(100 mg, 1 eq), 2-甲基-2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)丙酸甲酯(1.5 eq)和碳酸钾(2.5 eq)的二氧六环(2 mL)和水(0.5 mL)混合物中, 升温至 110°C 反应 2 小时。LCMS 检测反应完成。反应液加乙酸乙酯(100 mL)稀释, 稀释液加活性炭(0.10 g)搅拌 4 小时, 用硅藻土(3.00 g)滤饼过滤, 滤液浓缩后, 用 Prep-HPLC 分离纯化(C18, 10 mmol/L 碳酸氢铵水溶液, 乙腈), 得到目标化合物(100 mg)。LCMS(ESI)[M+H]⁺=430.3; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.28(d, J=8.5 Hz, 2H), 8.04(s, 1H), 7.44(d, J=8.5 Hz, 2H),

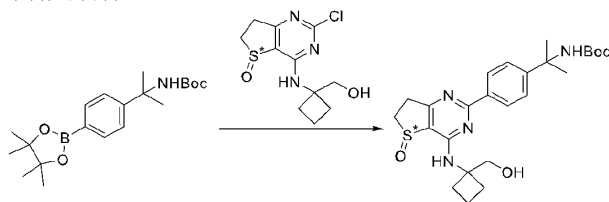
4.92(t, J=5.6 Hz, 1H), 3.81(d, J=5.0 Hz, 2H), 3.65(dd, J=15.7, 6.5 Hz, 1H), 3.59(s, 3H), 3.43 - 3.35(m, 1H), 3.21(dd, J=16.4, 7.5 Hz, 1H), 3.03(dd, J=13.8, 5.8 Hz, 1H), 2.46 - 2.39(m, 1H), 2.38 - 2.25(m, 3H), 1.92 - 1.77(m, 2H), 1.54(s, 6H)。

实施例 41 (化合物 75)

(R/S)-2-(4-(2-氨基丙-2-基)苯基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物的合成:

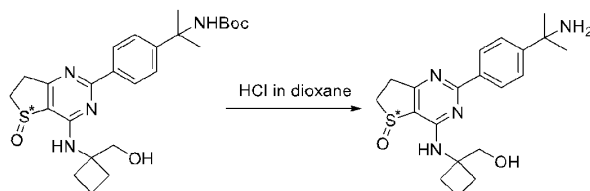


第一步: (R/S)-2-(4-(4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-5-氧化-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)苯基)丙-2-基氨基甲酸叔丁酯的制备:



在氮气保护下, 将[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(0.1 eq)加入(2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(1.2 eq), (R/S)-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(100 mg, 1 eq)的碳酸钾(2.5 eq)溶液中, 升温至 110°C 反应 2 小时。TLC 检测反应完成。反应液加乙酸乙酯(100 mL)稀释, 加入活性炭(0.50g)搅拌 6 小时, 用硅藻土滤饼(3.00g)过滤, 滤液浓缩后, 通过硅胶柱层析(甲醇/二氯甲烷=1:20)纯化, 得到目标化合物(100 mg)。LCMS(ESI)[M+H]⁺=487.1。

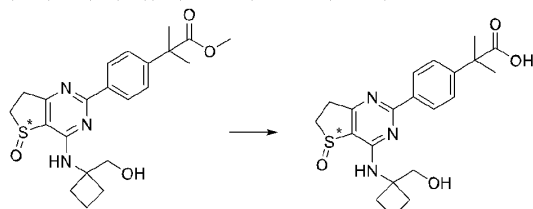
第二步: (R/S)-2-(4-(2-氨基丙-2-基)苯基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物的制备:



将 4M 氯化氢/二氧六环溶液(20 eq)滴加至(R/S)-2-(4-(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)苯基)丙-2-基氨基甲酸叔丁酯(60 mg, 1 eq)的二氯甲烷(2 mL)溶液中, 室温下反应 6 小时。TLC 检测反应完成。反应液加饱和碳酸氢钠溶液淬灭并调节 pH 为 9~10, 用二氯甲烷(50 mL)萃取, 分液, 有机相减压浓缩, 用 Prep-HPLC 分离纯化(C18, 10 mmol/L 碳酸氢钠水溶液, 乙腈), 得到目标化合物(30 mg)。LCMS(ESI)[M+H]⁺=387.1; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆)δ 8.24(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.99(s, 1H), 7.65(d, J=8.4 Hz, 2H), 4.93(t, J=5.6 Hz, 1H), 3.82(d, J=4.7 Hz, 2H), 3.69 - 3.57(m, 1H), 3.41 - 3.35(m, 1H), 3.21(dd, J=16.4, 7.4 Hz, 1H), 3.02(dd, J=13.6, 5.8 Hz, 1H), 2.44 - 2.37(m, 1H), 2.36 - 2.25(m, 3H), 2.08(s, 2H), 1.89 - 1.77(m, 2H), 1.40(s, 6H)。

实施例 42 (化合物 76)

(R/S)-2-(4-(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)苯基)-2-甲基丙酸的合成:

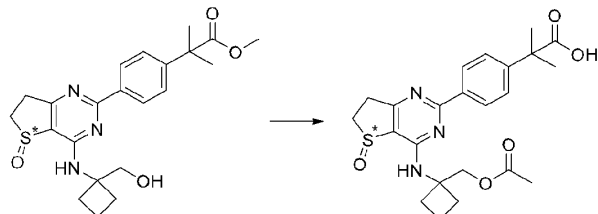


将浓盐酸(0.5 mL, 37wt%30 eq)加入(R/S)-2-(4-(4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-5-氧化-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(50 mg, 1 eq)的乙酸(1 mL)溶液中, 加热至 75°C 反应 6 小时。LCMS 检测反应完成。反

应液用浓氨水淬灭并调节至 pH 为 6~7, 然后用 Prep-HPLC 分离纯化(C18, 10 mmol/L 碳酸氢铵水溶液, 乙腈), 得到目标化合物(10 mg)。LCMS(ESI)[M+H]⁺=416.2; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.14(s, 1H), 8.27(d, J=8.4 Hz, 2H), 8.03(s, 1H), 7.47(d, J=8.4 Hz, 2H), 4.93(s, 1H), 3.81(s, 2H), 3.68 - 3.58(m, 1H), 3.39(d, J=8.2 Hz, 1H), 3.21(dd, J=16.7, 7.5 Hz, 1H), 3.02(dd, J=13.6, 5.8 Hz, 1H), 2.41(d, J=11.7 Hz, 1H), 2.34(dd, J=13.1, 6.2 Hz, 3H), 1.90 - 1.77(m, 2H), 1.51(s, 6H)。

实施例 43 (化合物 77)

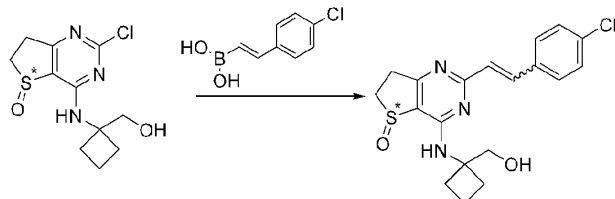
(R/S)-2-(4-(4-((1-(乙酰氧甲基)环丁基)氨基)-5-氧化-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)苯基)-2-甲基丙酸的合成:



将浓盐酸(0.5 mL, 37wt%, 30 eq)加入(R/S)-2-(4-(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)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(50 mg, 1 eq)的乙酸(1 mL)溶液中, 加热至 75°C 反应 6 小时。LCMS 检测反应完成。反应液用浓氨水淬灭并调节至 pH 为 6~7, 然后用 Prep-HPLC 分离纯化(C18, 10 mmol/L 碳酸氢铵水溶液, 乙腈), 得到目标化合物(10 mg)。LCMS(ESI)[M+H]⁺=458.2; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.42(s, 1H), 8.40(s, 1H), 8.28(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.48(d, J=8.4 Hz, 2H), 4.56(q, J=11.1 Hz, 2H), 3.71 - 3.58(m, 1H), 3.42 - 3.37(m, 1H), 3.23(dd, J=16.8, 7.8 Hz, 1H), 3.02(dd, J=13.7, 6.1 Hz, 1H), 2.46 - 2.40(m, 1H), 2.36(t, J=7.6 Hz, 3H), 2.00(s, 3H), 1.94 - 1.82(m, 2H), 1.51(s, 6H)。

实施例 44 (化合物 78)

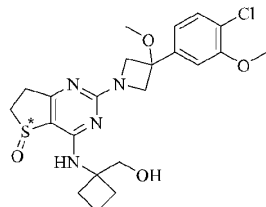
(R/S,E)-2-(4-(4-氯苄烯基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物的合成:



氮气保护下, 将[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钼(0.1 eq)加入(R/S)-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(50 mg, 1 eq), (E)-4-氯苄烯基硼酸(1.2 eq)和碳酸钾(2.5 eq)的二氧六环(2 mL)和水(0.4 mL)的混合物中, 加热升温至 110°C 反应 2 小时。TLC 检测反应完成。反应液加水(20 mL)稀释, 乙酸乙酯(50 mL)萃取, 分液, 有机相浓缩后, 用 Prep-HPLC 分离纯化(C18, 10 mmol/L 甲酸水溶液, 乙腈), 得到目标化合物(30 mg)。LCMS(ESI)[M+H]⁺=390.1; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.92(s, 1H), 7.82(d, J=8.7 Hz, 1H), 7.78 - 7.72(m, 2H), 7.47(d, J=8.5 Hz, 2H), 7.06(d, J=16.0 Hz, 1H), 4.90(t, J=5.7 Hz, 1H), 3.79(d, J=5.7 Hz, 2H), 3.58(dt, J=15.9, 7.8 Hz, 1H), 3.37(d, J=8.3 Hz, 1H), 3.15(dd, J=16.3, 7.3 Hz, 1H), 3.00(dd, J=13.9, 5.7 Hz, 1H), 2.39(d, J=11.1 Hz, 1H), 2.36 - 2.23(m, 3H), 1.90 - 1.75(m, 2H)。

实施例 45 (化合物 79)

(R/S)-2-(3-(4-氯-3-甲氧基苯基)-3-甲氧基氮杂环丁-1-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物的合成:



第一步: 3-(4-氯-3-甲氧基苯基)-3-甲氧基氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯的制备:



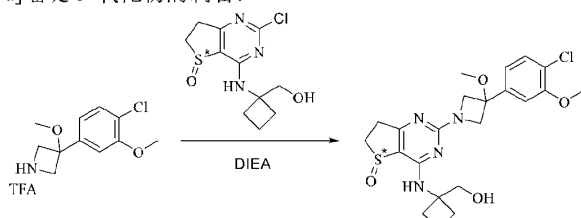
将 3-(4-氯-3-甲氧基苯基)-3-羟基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(500 mg, 1 eq)用 N,N-二甲基甲酰胺(5 mL)溶解, 置换氮气 3 次, 在冰水浴条件下加入 60%氢氧化钠(2.05 eq), 冰浴搅拌 10 分钟, 加入碘甲烷(5 eq), 继续冰浴搅拌 30 分钟, LCMS 检测原料消耗完全。往反应液中加入饱和 NH_4Cl 溶液淬灭反应, 把混合物加入到水(30 mL)中, 用乙酸乙酯(20 mL $\times$ 2)萃取, 有机相合并后用饱和食盐水(10 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后得到粗品。粗品通过硅胶柱纯化(石油醚:乙酸乙酯=10:1)后得到目标化合物(417 mg)。

第二步: 3-(4-氯-3-甲氧基苯基)-3-甲氧基氮杂环丁烷三氟乙酸盐的制备:



将 3-(4-氯-3-甲氧基苯基)-3-甲氧基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(1 eq)溶解于二氯甲烷(10 mL), 冰浴下加入三氟乙酸(2 mL), 室温搅拌 0.5 小时。LCMS 检测原料消耗完全。把反应液减压浓缩得到目标化合物粗品(800 mg, 直接用于下一步)。LCMS(ESI)[$\text{M}+\text{H}$] $^+$ =228.1。

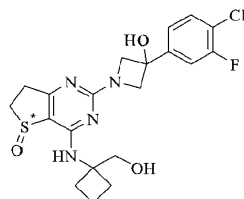
第三步: (R/S)-2-(3-(4-氯-3-甲氧基苯基)-3-甲氧基氮杂环丁-1-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物的制备:



将(R/S)-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(150 mg, 上一步粗品), 3-(4-氯-3-甲氧基苯基)-3-甲氧基氮杂环丁烷三氟乙酸盐(231 mg), N,N-二异丙基乙胺(538 mg)溶于二氧六环(5 mL), 100 $^{\circ}\text{C}$ 加热搅拌 1 小时。LCMS 检测原料消耗完全。把反应液加入到水(50 mL)中, 过滤, 将通过 Prep-HPLC 分离纯化(C18, 10 mmol/L 碳酸氢铵水溶液, 乙腈)得到目标化合物(110 mg)。LCMS(ESI)[$\text{M}+\text{H}$] $^+$ =479.3; ^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.53(s, 1H), 7.47(d, J =8.2 Hz, 1H), 7.14(d, J =2.0 Hz, 1H), 7.05(dd, J =8.1, 1.9 Hz, 1H), 4.85(t, J =5.6 Hz, 1H), 4.21(s, 4H), 3.90(s, 3H), 3.72(dd, J =5.8, 2.4 Hz, 2H), 3.42(dt, J =16.9, 8.3 Hz, 4H), 3.21(dt, J =13.6, 8.4 Hz, 1H), 3.00 - 2.83(m, 2H), 2.37 - 2.22(m, 2H), 2.20 - 2.10(m, 2H), 1.75(dq, J =19.4, 9.9 Hz, 2H)。

实施例 46 (化合物 80)

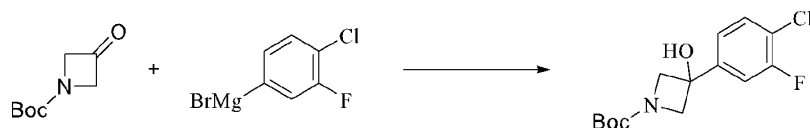
(R/S)-2-(3-(4-氯-3-氟苯基)-3-羟基氮杂环丁-1-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物的合成:



第一步: 4-氯-3-氟苯基溴化镁的制备:

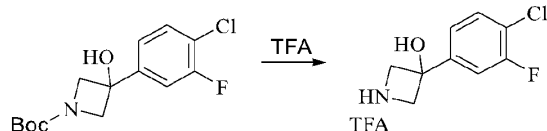
氮气保护下, 去除氧化层的镁屑(696 mg, 1.2 eq)、单质碘(0.01 eq)、4-溴-1-氯-2-氟苯(0.6 eq)加入无水 THF(3 mL)中, 加热至棕色消失, 再继续稍慢加入 4-溴-1-氯-2-氟苯(0.4 eq)的无水 THF(17 mL)溶液, 室温反应 2 小时, 镁屑大量消耗, 得到目标化合物粗品, 直接用于下一步。

第二步: 3-(4-氯-3-氟苯基)-3-羟基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯的制备:



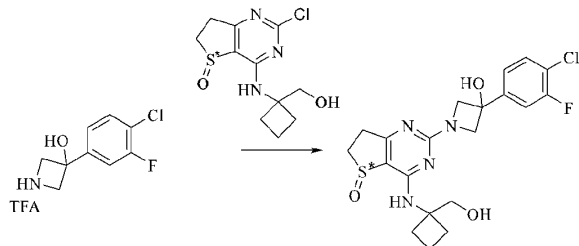
氮气保护下, 将 3-氧代氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(3.00 g, 1 eq)加入到无水 THF(20 mL)中。在 0°C 下, 缓慢加入上一步反应溶液(5.32 g), 0°C 下搅拌 1 小时, TLC 检测发现有新点生成。反应液中加入饱和氯化铵溶液淬灭, 再加水(150 mL), 用 MTBE(100 mL×2)萃取, 有机相合并, 用饱和氯化钠溶液(100 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗品。粗品用硅胶柱纯化(石油醚:乙酸乙酯=5:1)得到目标化合物(4.70 g)。LCMS(ESI)[M+H]⁺=246.1。

第三步: 3-(4-氯-3-氟苯基)-3-羟基氮杂环丁烷三氟乙酸盐的制备:



将 3-(4-氯-3-氟苯基)-3-羟基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(200 mg, 1 eq)溶解于二氯甲烷(1 mL), 加入三氟乙酸(1 mL), 室温搅拌 30 分钟。LCMS 检测原料消失。把反应液减压浓缩得到目标化合物(240 mg, 粗品直接用于下一步)。LCMS(ESI)[M+H]⁺=202.1。

第四步: (R/S)-2-(3-(4-氯-3-氟苯基)-3-羟基氮杂环丁-1-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物的制备:

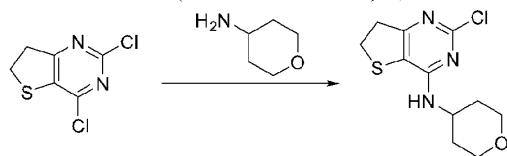


将(R/S)-2-氯-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物(100 mg, 1 eq), 3-(4-氯-3-氟苯基)-3-羟基氮杂环丁烷三氟乙酸盐(160 mg, 粗品直接用于下一步), N,N-二异丙基乙胺(4 eq)溶于四氢呋喃(2.5 mL)和水(0.5 mL)的混合溶液中, 70°C 加热搅拌 2 小时。LCMS 检测原料消耗完全。将反应液加入到水(20 mL)中, 过滤, 通过 Prep-HPLC 分离纯化(C18, 10 mmol/L 碳酸氢铵水溶液, 乙腈)得到目标化合物(100 mg)。LCMS(ESI)[M+H]⁺=453.2; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆)δ 7.61(t, J=8.1 Hz, 1H), 7.55 - 7.47(m, 2H), 7.38(dd, J=8.5, 2.1 Hz, 1H), 6.64(s, 1H), 4.87(t, J=5.7 Hz, 1H), 4.18(s, 4H), 3.70(dd, J=5.9, 1.5 Hz, 2H), 3.42(d, J=8.7 Hz, 1H), 3.27 - 3.17(m, 1H), 3.01 - 2.82(m, 2H), 2.42 - 2.24(m, 2H), 2.20 - 2.05(m, 2H), 1.87 - 1.64(m, 2H)。

实施例 47 (化合物 81)

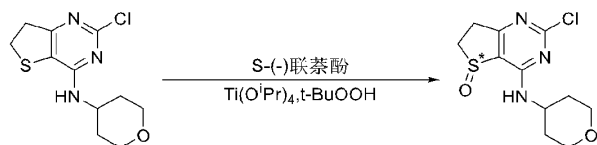
(R/S)-2-(3-(4-氯-3-甲氧基苯基)-3-羟基氮杂环丁-1-基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物的合成:

第一步: 2-氯-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺的制备:



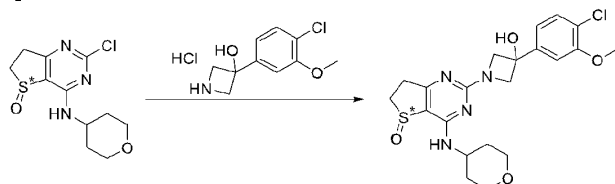
将 2,4-二氯-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶(5.00 g, 1 eq), 4-氨基四氢吡喃(1.1 eq), N,N-二异丙基乙胺(3 eq)用乙腈(50 mL)溶解后, 85°C 搅拌 4 小时。LCMS 检测原料消耗完全。把反应液减压浓缩得到固体, 固体用 MTBE(50 mL)打浆, 过滤后再用 MTBE(20 mL)洗涤滤饼, 把滤饼烘干后得到目标化合物(5.43 g)。LCMS(ESI)[M+H]⁺=272.1。

第二步: (R/S)-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-氧化物的制备:



将 2-氯-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺(0.50 g, 1 eq), S-(-)-联萘酚(0.1 eq), $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (0.05 eq)加入到 DCM(5 mL)和水(0.5 mL), 置换氮气 3 次, 室温搅拌 1 小时, 冰浴下加入 70%叔丁基过氧化氢(1.1 eq), 室温搅拌 3 小时。LCMS 检测有少量原料剩余。在冰浴下加入水(20 mL)淬灭反应, 用 DCM(20 mL×2)萃取, 合并有机相后, 用水(10 mL), 饱和食盐水(10 mL)依次洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后得到粗品, 粗品用硅胶柱纯化(石油醚:乙酸乙酯=3:1)得到目标化合物(187 mg)。LCMS(ESI)[M+H]⁺=288.1;

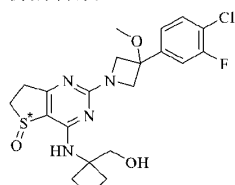
第三步: (R/S)-2-(3-(4-氯-3-甲氧基苯基)-3-羟基氮杂环丁-1-基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物的制备:



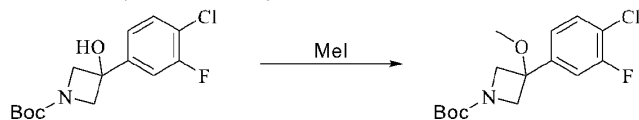
将(R/S)-2-氯-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物(50 mg, 1 eq), 3-(4-氯-3-甲氧基苯基)-3-羟基氮杂环丁烷盐酸盐(1.3 eq), N,N-二异丙基乙胺(5 eq)溶于 THF(1.5 mL)和水(0.3 mL)的混合溶液中, 70°C 加热搅拌 1 小时。LCMS 检测原料消耗完全。把反应液加入到水(20 mL)中, 用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取, 有机相合并后用水(10 mL)、饱和食盐水(10 mL×2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后得到粗品。粗品通过 Prep-HPLC 分离纯化(C18, 10 mmol/L 碳酸氢铵水溶液, 乙腈)得到目标化合物(55 mg)。LCMS(ESI)[M+H]⁺=465.2; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆)δ 7.68(d, J=7.5 Hz, 1H), 7.43(d, J=8.3 Hz, 1H), 7.25(d, J=2.0 Hz, 1H), 7.09(d, J=8.2 Hz, 1H), 6.50(s, 1H), 4.22(t, J=13.5 Hz, 5H), 3.87(s, 4H), 3.43(dd, J=17.1, 8.5 Hz, 1H), 3.30 - 3.11(m, 4H), 2.94(ddd, J=26.1, 15.5, 7.6 Hz, 2H), 1.69(d, J=60.2 Hz, 4H)。

实施例 48 (化合物 82)

(R/S)-2-(3-(4-氯-3-氟苯基)-3-甲氧基氮杂环丁-1-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物的合成:



第一步: 3-(4-氯-3-氟苯基)-3-甲氧基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯的制备:



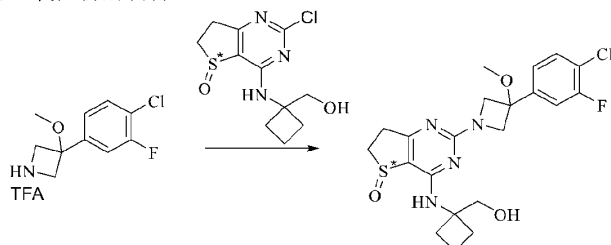
将 3-(4-氯-3-氟苯基)-3-羟基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(300 mg, 1 eq)用 DMF(3 mL)溶解, 氮气置换 3 次, 冰浴下加入 60wt%氢氧化钠(2 eq), 冰浴搅拌 5 分钟, 加入碘甲烷(2 eq), 继续搅拌 4 小时, LCMS 检测原料消耗完全。在冰浴下, 往反应液中加入饱和氯化铵水溶液淬灭, 加入到水(30 mL)中, 用 MTBE(20 mL×2)萃取, 合并有机相后, 用水(10 mL)、饱和食盐水(10 mL×2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后得到粗品。粗品通过硅胶柱(石油醚:乙酸乙酯=10:1)纯化得到目标化合物(260 mg)。

第二步: 3-(4-氯-3-氟苯基)-3-甲氧基氮杂环丁烷三氟乙酸盐的制备:



将 3-(4-氯-3-氟苯基)-3-甲氧基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(260 mg, 1 eq)加入到 TFA(2 mL)和 DCM(3 mL)的混合溶液中, 室温搅拌 0.5 小时, LCMS 检测原料消耗完全。把反应液减压浓缩后得到 3-(4-氯-3-氟苯基)-3-甲氧基氮杂环丁烷三氟乙酸盐(350 mg, 粗品直接用于下一步)。LCMS(ESI)[M+H]⁺=216.1。

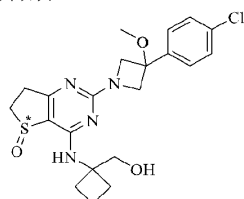
第四步: (R/S)-2-(3-(4-氯-3-氟苯基)-3-甲氧基氮杂环丁-1-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物的制备:



将(R/S)-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(200 mg, 1 eq), 3-(4-氯-3-氟苯基)-3-甲氧基氮杂环丁烷三氟乙酸盐(343 mg, 上一步粗品), N,N-二异丙基乙胺(5 eq), 加入到水(1 mL)和 THF(5 mL)的混合溶液中, 70°C 下搅拌反应 2 小时。LCMS 检测原料消耗完全。将反应液加入到水(20 mL)中, 过滤, 通过 Prep-HPLC 分离纯化(C18, 0.1% 甲酸水溶液, 乙腈)得到目标化合物(209 mg, 收率 64%)。LCMS(ESI)[M+H]⁺=467.3; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆)δ 7.66(t, J=8.0 Hz, 1H), 7.58 - 7.48(m, 2H), 7.35(dd, J=8.3, 2.1 Hz, 1H), 4.84(t, J=5.6 Hz, 1H), 4.20(d, J=8.9 Hz, 4H), 3.76 - 3.64(m, 2H), 3.43(dd, J=17.0, 8.3 Hz, 1H), 3.22(dt, J=13.5, 8.3 Hz, 1H), 3.06(s, 3H), 2.98 - 2.84(m, 2H), 2.30(dt, J=21.0, 10.3 Hz, 2H), 2.19 - 2.10(m, 2H), 1.85 - 1.65(m, 2H)。

实施例 49 (化合物 83)

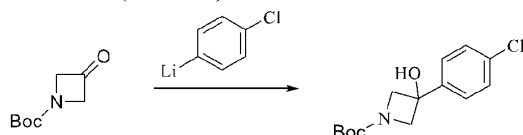
(R/S)-2-(3-(4-氯苯基)-3-甲氧基氮杂环丁-1-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物的合成:



第一步: (4-氯苯基)锂的制备:

氮气保护下, 1-氯-4-碘苯(4.18 g, 1 eq)溶解于无水 THF(50 mL)中, 搅拌溶清。在-78°C 下, 滴加 2.5M 正丁基锂的己烷溶液(1 eq), 在-78°C 下继续搅拌反应 0.5 小时, 得到目标化合物粗品。直接用于下一步。

第二步: 3-(4-氯苯基)-3-羟基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯的制备:



氮气保护下, 将 3-氧代氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(2 g, 1 eq)溶解于无水 THF(10 mL), 在-78°C 下缓慢加入到上一步反应液中, -78°C 下搅拌 1 小时, TLC 检测。在 0°C 下, 往反应液中加入饱和氯化铵溶液(10 mL)淬灭反应, 纯化得到粗品。粗品加入石油醚(30 mL)中室温搅拌 1 小时, 过滤, 用石油醚(20 mL)洗涤滤饼, 得到目标化合物(2.56 g)。LCMS(ESI)[M+H]⁺=228.1。

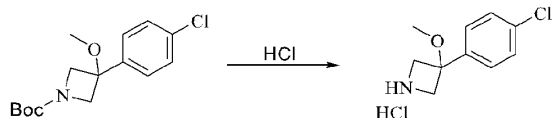
第三步: 3-(4-氯苯基)-3-甲氧基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯的制备:



氮气保护下, 将 3-(4-氯苯基)-3-羟基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(500 mg, 1 eq)溶解于无水 DMF(5 mL), 在冰水浴条件下加入 60wt% 氢氧化钠(2.05 eq), 搅拌 10 分钟, 加入碘甲烷(5 eq)后继续搅拌 30 分钟。LCMS 检测原料消耗完全。往反应液中加入饱和 NH₄Cl 水溶液淬灭反应, 把混合液加入到水(30 mL)中, 用甲基叔丁基醚(20 mL×2)萃取, 合并有机相后, 用水(20 mL)、饱和食盐水(20 mL×2)依次洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到目标化合物粗

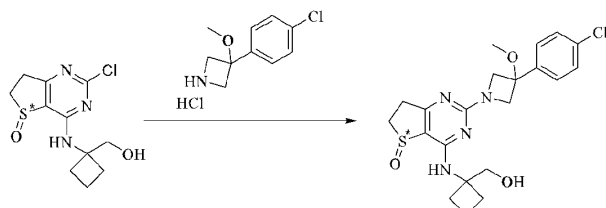
品(585 mg, 粗品直接用于下一步)。

第四步: 3-(4-氯苯基)-3-甲氧基氮杂环丁烷盐酸盐的制备:



将 3-(4-氯苯基)-3-甲氧基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(585 mg, 上一步的粗品)加入到 4M 氯化氢的乙酸乙酯(5 mL)溶液中, 室温搅拌 0.5 小时。LCMS 检测原料消耗完全。将反应液减压浓缩, 残余物中加入甲基叔丁基醚(20 mL), 室温搅拌 30 分钟, 过滤, 用甲基叔丁基醚(10 mL)洗涤滤饼, 得到目标化合物(380 mg)。LCMS(ESI)[M+H]⁺=198.1。

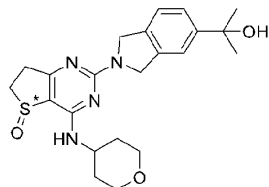
第五步: (R/S)-2-(3-(4-氯苯基)-3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-4-((1-羟甲基环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物的制备:



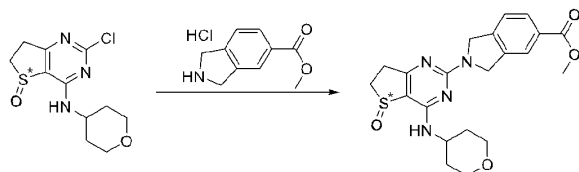
将(R/S)-2-氯-4-((1-羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物(100 mg, 1 eq), 3-(4-氯苯基)-3-甲氧基氮杂环丁烷盐酸盐(1.22 eq), N,N-二异丙基乙胺(3.98 eq)加入到水(0.5 mL)和 THF(2.5 mL)的混合溶液中, 70°C 下搅拌反应 2 小时。LCMS 检测原料消耗完全。将反应液加入到水(20 mL)中, 过滤, 通过 Prep-HPLC 分离纯化(C18, 10 mmol/L 碳酸氢铵水溶液, 乙腈)得到目标化合物(82 mg, 收率 52%)。LCMS(ESI)[M+H]⁺=449.3; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆)δ 7.49(s, 5H), 4.84(t, J=5.7 Hz, 1H), 4.22(s, 3H), 3.77 - 3.65(m, 2H), 3.41(dt, J=16.6, 8.0 Hz, 2H), 3.27 - 3.15(m, 2H), 2.99 - 2.82(m, 3H), 2.34(d, J=10.5 Hz, 2H), 2.26(d, J=10.0 Hz, 1H), 2.14(t, J=10.2 Hz, 2H), 1.74(dq, J=19.6, 10.3 Hz, 2H)。

实施例 50 (化合物 84)

(R/S)-2-(5-(2-羟基丙-2-基)异吲哚啉-2-基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物的合成:

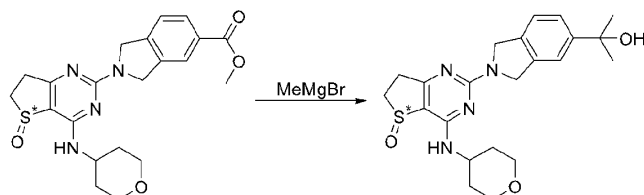


第一步: (R/S)-2-(5-氧化-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)异吲哚啉-5-甲酸甲酯的制备:



将(R/S)-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(130 mg, 1 eq), 异吲哚啉-5-甲酸甲酯盐酸盐(1.2 eq), N,N-二异丙基乙胺(5 eq)溶于水(0.3 mL)和 THF(1.5 mL), 70°C 加热搅拌 1 小时。LCMS 检测原料消耗完全。把反应液加入到水(20 mL)中, 过滤并用水(20 mL)洗涤滤饼, 收集滤饼并加入乙酸乙酯(30 mL), 减压浓缩得到目标化合物(170 mg)。LCMS(ESI)[M+H]⁺=429.3。

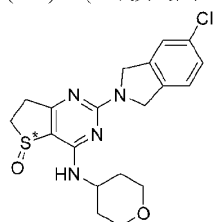
第二步: (R/S)-2-(5-(2-羟基丙-2-基)异吲哚啉-2-基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物的制备:



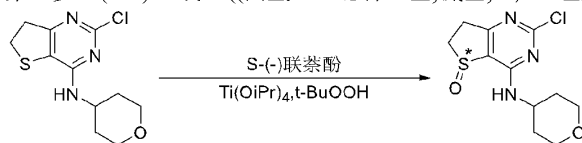
氮气保护下, 将(R/S)-2-(5-氧化-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)异噻唑啉-5-甲酸甲酯(120 mg, 1 eq)溶于 THF(2 mL)中, 冰浴下搅拌 10 分钟, 滴加 3M 甲基溴化镁/2-甲基四氢呋喃溶液(10.7 eq), 继续搅拌 1 小时。LCMS 检测反应完全。在冰浴下往反应液中加入饱和氯化铵水溶液淬灭反应, 将混合物加入到水(30 mL)中, 用 MTBE(20 mL×2)萃取, 有机相合并后, 用饱和食盐水(20 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后得到粗品。粗品通过 Pre-HPLC 分离纯化(C18, 10 mmol/L 碳酸氢铵水溶液, 乙腈)得到目标化合物(27 mg)。LCMS(ESI)[M+H]⁺=429.3; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆)δ 7.61(t, *J*=6.3 Hz, 1H), 7.50(s, 1H), 7.40(t, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.31(dd, *J*=12.9, 8.0 Hz, 1H), 5.04(d, *J*=5.1 Hz, 1H), 4.81(d, *J*=8.2 Hz, 3H), 4.30(s, 1H), 3.92(s, 2H), 3.44(q, *J*=14.4 Hz, 3H), 3.23(dt, *J*=13.4, 8.5 Hz, 2H), 3.03(d, *J*=7.2 Hz, 1H), 2.90(dd, *J*=13.6, 7.1 Hz, 1H), 1.84(d, *J*=12.9 Hz, 2H), 1.64(dd, *J*=17.6, 9.3 Hz, 2H), 1.44(s, 6H)。

实施例 51 (化合物 85)

(R/S)-2-(5-氯异噻唑啉-2-基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物的合成:

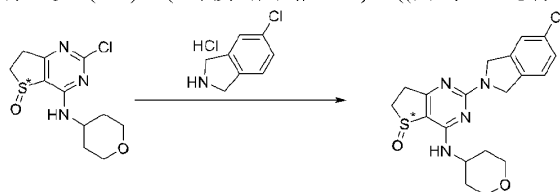


第一步: (R/S)-2-氯-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物的制备:



将 S-(-)-联苯酚(0.2 eq)溶于 DCM(10 mL), 加入 Ti(OⁱPr)₄(0.2 eq), 在 25°C, 氮气保护下反应 1 小时。加入水(0.14 mL), 继续反应 0.5 小时。然后加入 2-氯-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺(2.00 g, 1 eq), 反应 1 小时后, 加入 70wt%叔丁基过氧化氢(1.1 eq)。LCMS 监测反应完全。将反应液加入到水(30 mL)中, 用 DCM:MeOH=10:1(20 mL×2)萃取, 合并有机相后用水(20 mL)、饱和食盐水(20 mL×2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到目标化合物(1.50 g)。LCMS(ESI)[M+H]⁺=288.1。

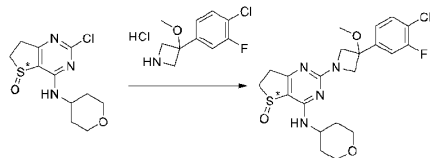
第二步: (R/S)-2-(5-氯异噻唑啉-2-基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物的制备:



将(R/S)-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(100 mg, 1 eq)和 5-氯异噻唑啉盐酸盐(0.91 eq)加入到 THF(2 mL)和 H₂O(0.4 mL)的混合溶液中, 加入 N,N-二异丙基乙胺(4.95 eq), 70°C 搅拌 1 小时。LCMS 检测有产物生成。将反应液加入到水(30 mL)中, 用 DCM:MeOH=10:1(20 mL×2)萃取, 合并有机相后, 用水(20 mL)、饱和食盐水(20 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗品。粗品通过 Prep-HPLC 分离纯化(C18, 10 mmol/L 碳酸氢铵水溶液, 乙腈)得到目标化合物(60 mg)。LCMS(ESI)[M+H]⁺=405.3; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆)δ 7.64(d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.55 - 7.31(m, 3H), 4.81(d, *J*=7.9 Hz, 4H), 4.29(s, 1H), 3.91(s, 2H), 3.53 - 3.35(m, 3H), 3.24(dt, *J*=13.4, 8.5 Hz, 1H), 3.00(dd, *J*=17.0, 8.1 Hz, 1H), 2.91(dd, *J*=13.4, 7.1 Hz, 1H), 1.83(d, *J*=12.6 Hz, 2H), 1.74 - 1.57(m, 2H)。

实施例 52 (化合物 86)

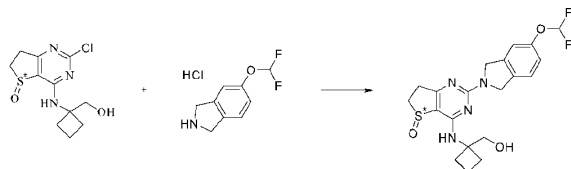
(R/S)-2-(3-(4-氯-3-氟苯基)-3-甲氧基氮杂环丁-1-基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物的合成:



将(R/S)-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(150 mg)和 3-(4-氯-3-氟苯基)-3-甲氧基氮杂环丁烷盐酸盐(150 mg)加入到四氢呋喃(2.5 mL)和 H₂O(0.5 mL)的混合溶液中, 加入 N,N-二异丙基乙胺(336 mg), 70°C 搅拌 1 小时。将反应液加入到水(20 mL)中, 用 DCM:MeOH=10:1(10 mL)萃取, 合并有机相后用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后得到粗品。粗品通过 Prep-HPLC 分离纯化(C18, 10 mmol/L NH₄HCO₃/水, MeCN)得到目标化合物(70 mg)。LCMS(ESI)[M+H]⁺=467.3; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.71 - 7.62(m, 2H), 7.55(dd, *J*=10.4, 2.1 Hz, 1H), 7.35(dd, *J*=8.4, 2.1 Hz, 1H), 4.26(q, *J*=10.0 Hz, 5H), 3.89(d, *J*=8.8 Hz, 2H), 3.42(dq, *J*=15.1, 7.3 Hz, 2H), 3.22(dt, *J*=13.7, 8.4 Hz, 2H), 3.07(s, 3H), 2.93(ddd, *J*=21.7, 15.4, 7.7 Hz, 2H), 1.77(d, *J*=12.6 Hz, 2H), 1.61(qt, *J*=11.6, 5.8 Hz, 2H)。

实施例 53 (化合物 87)

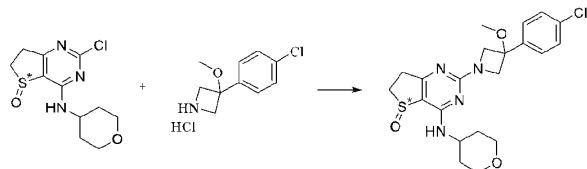
(R/S)-2-(5-(二氟甲氧基)异吲哚啉-2-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物的合成:



将(R/S)-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(100 mg), 5-(二氟甲氧基)异吲哚啉盐酸盐(100 mg), N,N-二异丙基乙胺(180 mg)加入到 H₂O(0.5 mL)和四氢呋喃(2.5 mL)的混合溶液中, 70°C 下搅拌反应 2 小时。将反应液减压浓缩后得到粗品, 粗品通过 Prep-HPLC 分离纯化(C18, 10 mmol/L NH₄HCO₃/水, MeCN)得到目标化合物(111 mg)。LCMS(ESI)[M+H]⁺=437.2; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.52 - 7.38(m, 2H), 7.33 - 6.99(m, 3H), 4.91 - 4.71(m, 5H), 3.79(d, *J*=5.8 Hz, 2H), 3.46(dt, *J*=16.4, 7.9 Hz, 1H), 3.24(dt, *J*=13.3, 8.2 Hz, 1H), 2.94(ddd, *J*=35.6, 15.3, 7.6 Hz, 2H), 2.38(dt, *J*=20.2, 10.0 Hz, 2H), 2.28 - 2.17(m, 2H), 1.80(dd, *J*=19.0, 10.5 Hz, 2H)。

实施例 54 (化合物 88)

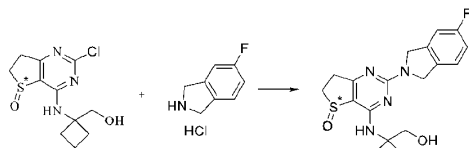
(R/S)-2-(3-(4-氯苯基)-3-甲氧基氮杂环丁-1-基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物的合成:



将(R/S)-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(200 mg)和 3-(4-氯苯基)-3-甲氧基氮杂环丁烷盐酸盐(200 mg)加入到四氢呋喃(4 mL)和 H₂O(0.8 mL)的混合溶液中, 加入 N,N-二异丙基乙胺(450 mg), 70°C 搅拌 1 小时。将反应液减压浓缩后得到粗品, 通过 Prep-HPLC 分离纯化(C18, 10 mmol/L NH₄HCO₃/水, MeCN)得到目标化合物(270 mg)。LCMS(ESI)[M+H]⁺=449.2; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.67(d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.50(s, 4H), 4.26(s, 5H), 3.88(s, 2H), 3.41(dd, *J*=17.2, 8.7 Hz, 2H), 3.22(dt, *J*=13.7, 8.4 Hz, 2H), 3.05(s, 3H), 3.00 - 2.84(m, 2H), 1.75(s, 2H), 1.62(dt, *J*=13.6, 6.9 Hz, 2H)。

实施例 55 (化合物 89)

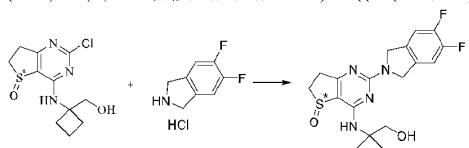
(R/S)-2-(5-氟异吲哚啉-2-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物的合成:



将(R/S)-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(100 mg), 5-氟-2,3-二氢-1H-异咪唑盐酸盐(79 mg), N,N-二异丙基乙胺(180 mg)加入到 H₂O(0.5 mL)和四氢呋喃(2.5 mL)的混合溶液中, 70°C 下搅拌反应 2 小时。将反应液减压浓缩后得到粗品, 粗品通过 Prep-HPLC 分离纯化(C18, 10 mmol/L NH₄HCO₃/水, MeCN)得到目标化合物(75 mg)。LCMS(ESI)[M+H]⁺=389.0; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.49 - 7.37(m, 2H), 7.27(dd, *J*=23.1, 9.0 Hz, 1H), 7.18 - 7.10(m, 1H), 4.92 - 4.70(m, 5H), 3.79(d, *J*=5.7 Hz, 2H), 3.46(dt, *J*=16.4, 7.9 Hz, 1H), 3.24(dt, *J*=13.4, 8.3 Hz, 1H), 3.04 - 2.84(m, 2H), 2.38(dt, *J*=20.6, 10.4 Hz, 2H), 2.23(t, *J*=9.8 Hz, 2H), 1.80(dq, *J*=19.1, 9.8 Hz, 2H)。

实施例 56 (化合物 90)

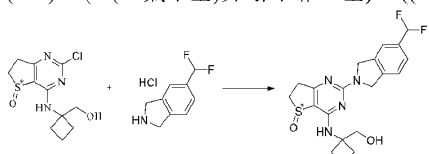
(R/S)-2-(5,6-二氟异咪唑-2-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物的合成:



将(R/S)-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(100 mg), 5,6-二氟-2,3-二氢-1H-异咪唑盐酸盐(87 mg), N,N-二异丙基乙胺(180 mg)加入到 H₂O(0.5 mL)和四氢呋喃(2.5 mL)的混合溶液中, 70°C 下搅拌反应 2 小时。将反应液减压浓缩后得到粗品, 粗品通过 Prep-HPLC 分离纯化(C18, 10 mmol/L NH₄HCO₃/水, MeCN)得到目标化合物(119 mg)。LCMS(ESI)[M+H]⁺=407.0; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.61 - 7.42(m, 3H), 4.90 - 4.67(m, 5H), 3.79(d, *J*=6.0 Hz, 2H), 3.45(dd, *J*=16.8, 8.2 Hz, 1H), 3.23(dt, *J*=13.4, 8.3 Hz, 1H), 3.02 - 2.85(m, 2H), 2.38(dd, *J*=22.1, 11.8 Hz, 2H), 2.28 - 2.14(m, 2H), 1.79(dq, *J*=19.3, 9.9 Hz, 2H)。

实施例 57 (化合物 91)

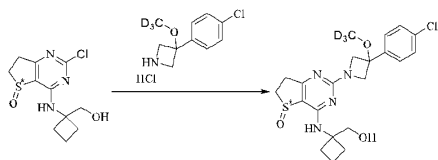
(R/S)-2-(5-(二氟甲基)异咪唑-2-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物的合成:



将(R/S)-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(100 mg), 5-(二氟甲基)异咪唑盐酸盐(110 mg), N,N-二异丙基乙胺(180 mg)加入到 H₂O(0.5 mL)和四氢呋喃(2.5 mL)的混合溶液中, 70°C 下搅拌反应 2 小时。将反应液减压浓缩后得到粗品, 粗品通过 Prep-HPLC 分离纯化(C18, 10 mmol/L NH₄HCO₃/水, MeCN)得到目标化合物(93 mg)。LCMS(ESI)[M+H]⁺=421.3; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.69 - 7.39(m, 4H), 7.06(td, *J*=55.9, 5.3 Hz, 1H), 4.86(dd, *J*=13.2, 6.0 Hz, 5H), 3.80(d, *J*=5.8 Hz, 2H), 3.47(dt, *J*=16.4, 7.8 Hz, 1H), 3.24(dt, *J*=13.5, 8.3 Hz, 1H), 2.99(dd, *J*=17.1, 8.1 Hz, 1H), 2.89(dd, *J*=13.5, 7.2 Hz, 1H), 2.39(dt, *J*=21.6, 10.6 Hz, 2H), 2.24(t, *J*=9.9 Hz, 2H), 1.80(dd, *J*=19.0, 9.7 Hz, 2H)。

实施例 58 (化合物 92)

(R/S)-2-(3-(4-氯苯基)-3-(甲氧基-*d*₃)氮杂环丁烷-1-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物的合成:

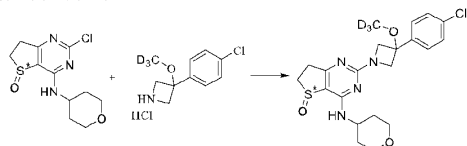


将(R/S)-2-氯-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物(100 mg), 3-(4-氯苯基)-3-(甲氧基-*d*₃)氮杂环丁烷盐酸盐(123 mg), N,N-二异丙基乙胺(180 mg)加入到 H₂O(0.5 mL)和四氢呋喃(2.5 mL)的混合溶液中, 70°C 下搅拌反应 2 小时。将反应液减压浓缩后得到粗品, 粗品通过 Prep-HPLC 分离纯化(C18, 10 mmol/L NH₄HCO₃/

水, MeCN)得到目标化合物(90 mg)。LCMS(ESI)[M+H]⁺=452.3; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆)δ 7.49(s, 4H), 4.84(t, *J*=5.6 Hz, 1H), 4.22(s, 4H), 3.71(s, 2H), 3.46 - 3.37(m, 2H), 3.22(dt, *J*=15.4, 8.5 Hz, 1H), 3.01 - 2.83(m, 2H), 2.39 - 2.23(m, 2H), 2.16(d, *J*=10.2 Hz, 2H), 1.74(dq, *J*=18.9, 9.3 Hz, 2H)。

实施例 59 (化合物 94)

(R/S)-2-(3-(4-氯苯基)-3-(甲氧基-*d*₃)氮杂环丁烷-1-基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-*d*]嘧啶 5-氧化物的合成:

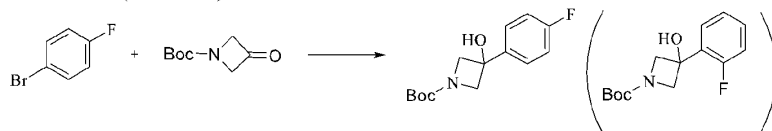


将(R/S)-2-氯-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-*d*]嘧啶 5-氧化物(100 mg), 3-(4-氯苯基)-3-(甲氧基-*d*₃)氮杂环丁烷盐酸盐(123 mg), N,N-二异丙基乙胺(180 mg)加入到 H₂O(0.5 mL)和四氢呋喃(2.5 mL)的混合溶液中, 70°C 下搅拌反应 2 小时。将反应液减压浓缩后得到粗品, 粗品通过 Prep-HPLC 分离纯化(C18, 10 mmol/L NH₄HCO₃/水, MeCN)得到目标化合物(51 mg)。LCMS(ESI)[M+H]⁺=452.3; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆)δ 7.66(d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.50(s, 4H), 4.25(s, 5H), 3.88(s, 2H), 3.43(dt, *J*=17.0, 8.1 Hz, 3H), 3.22(dt, *J*=13.6, 8.5 Hz, 1H), 3.02 - 2.85(m, 2H), 1.76(s, 2H), 1.69 - 1.53(m, 2H)。

实施例 60&61 (化合物 95&96)

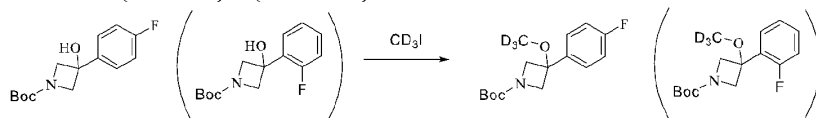
(R/S)-2-(3-(2-氟苯基)-3-(甲氧基-*d*₃)氮杂环丁烷-1-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-*d*]嘧啶 5-氧化物&(R/S)-2-(3-(4-氟苯基)-3-(甲氧基-*d*₃)氮杂环丁烷-1-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-*d*]嘧啶 5-氧化物的合成:

第一步: 3-(4-氟苯基)-3-羟基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯的制备:



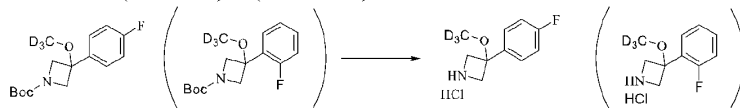
氮气保护下, 将 1-溴-4-氟苯(5.00 g)溶解于无水四氢呋喃(50 mL), 在-78°C 下, 滴加 2.5M 正丁基锂/己烷溶液(13.7 mL), 在-78°C 下继续反应 0.5 小时。将 3-氧代氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(4.50 g)溶解于无水四氢呋喃(20 mL)中, 在-78°C 下缓慢加入到反应液中, -78°C 下继续搅拌 1 小时。反应液升至 0°C, 加入饱和氯化铵溶液(10 mL)淬灭反应。加水(100 mL), 用甲基叔丁基醚(100 mL)萃取 2 次, 合并有机相后用饱和氯化钠溶液(100 mL)洗涤 1 次, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并旋干得到粗品。粗品用硅胶柱(PE:EA=5:1)纯化得到目标化合物(6.37 g)。LCMS(ESI)[M+H]⁺=212.1。

第二步: 3-(4-氟苯基)-3-(甲氧基-*d*₃)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯的制备:



将第一步反应所得化合物的混合物(2 g)用 DMF(5 mL)溶解, 置换氮气 3 次, 在冰浴条件下加入氢化钠(0.57 g), 冰浴搅拌 10 分钟, 加入氘代碘甲烷(2.17 g)后继续冰浴搅拌 30 分钟。LCMS 检测原料消耗完全。往反应液中加入饱和 NH₄Cl 水溶液淬灭反应, 把混合液加入到水(100 mL)中, 用甲基叔丁基醚(80 mL)萃取 2 次, 合并有机相后用水(50 mL)洗涤 1 次, 饱和食盐水(50 mL)洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥, 过滤并旋干后得到目标化合物(2.13 g)。该产粗品直接用于下一步。

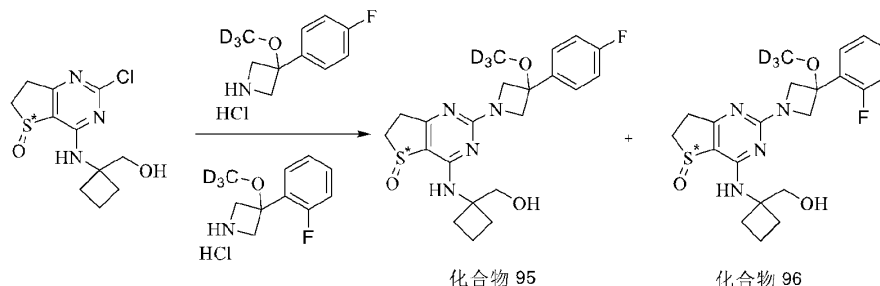
第三步: 3-(4-氟苯基)-3-(甲氧基-*d*₃)氮杂环丁烷盐酸盐的制备:



将第二步反应所得化合物的混合物(2.10 g)加入到 4M 氯化氢/乙酸乙酯溶液(15 mL)中, 室温搅拌 0.5 小时。LCMS 检测原料消耗完全。将反应液直接减压浓缩得到目标化合物粗品(1.94 g)。该粗品直接用于下一步。LCMS(ESI)[M+H]⁺=185.1。

第四步: (R/S)-2-(3-(2-氟苯基)-3-(甲氧基-*d*₃)氮杂环丁烷-1-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-

d)噻啉 5-氧化物&(R/S)-2-(3-(4-氟苯基)-3-(甲氧基-d3)氮杂环丁烷-1-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]噻啉 5-氧化物的制备:



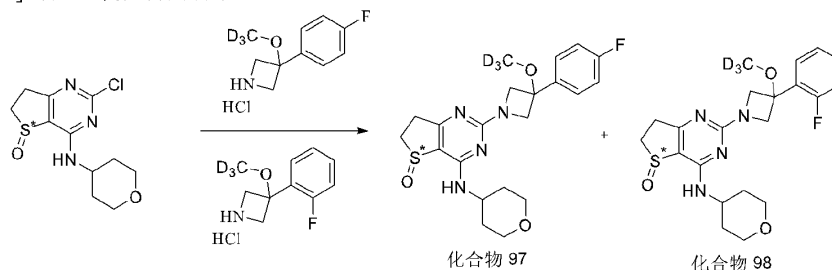
将(R/S)-2-氯-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]噻啉 5-氧化物(100 mg), 第三步反应所得化合物的混合物(115 mg), N,N-二异丙基乙胺(180.49 mg)加入到 H₂O(0.5 mL)和四氢呋喃(2.5 mL)的混合溶液中, 70°C 下搅拌反应 2 小时。将反应液减压浓缩后得到粗品, 粗品通过 Prep-HPLC 分离纯化(C18, 10 mmol/L NH₄HCO₃/水, MeCN)得到(R/S)-2-(3-(2-氟苯基)-3-(甲氧基-d3)氮杂环丁烷-1-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]噻啉 5-氧化物(7.4 mg, P1)和(R/S)-2-(3-(4-氟苯基)-3-(甲氧基-d3)氮杂环丁烷-1-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]噻啉 5-氧化物(61 mg, P2)。

P1: LCMS(ESI)[M+H]⁺=436.2; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆)δ 7.59 - 7.40(m, 3H), 7.31 - 7.21(m, 2H), 4.85(t, *J*=5.7 Hz, 1H), 4.37(s, 2H), 4.26(d, *J*=10.1 Hz, 2H), 3.72(dd, *J*=5.8, 3.1 Hz, 2H), 3.46 - 3.36(m, 1H), 3.21(dt, *J*=16.4, 8.3 Hz, 1H), 2.99 - 2.82(m, 2H), 2.30(dq, *J*=21.0, 9.2 Hz, 2H), 2.19 - 2.11(m, 2H), 1.76(dq, *J*=19.4, 9.9 Hz, 2H)。

P2: LCMS(ESI)[M+H]⁺=436.2; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆)δ 7.61 - 7.43(m, 3H), 7.26(t, *J*=8.9 Hz, 2H), 4.84(t, *J*=5.6 Hz, 1H), 4.22(s, 4H), 3.71(dd, *J*=5.7, 2.8 Hz, 2H), 3.41(dt, *J*=16.3, 7.8 Hz, 1H), 3.26 - 3.16(m, 1H), 2.90(ddd, *J*=21.8, 15.3, 7.7 Hz, 2H), 2.31(dq, *J*=21.0, 10.3 Hz, 2H), 2.15(d, *J*=7.9 Hz, 2H), 1.75(dq, *J*=18.8, 9.8 Hz, 2H)。

实施例 62&63 (化合物 97&98)

(R/S)-2-(3-(2-氟苯基)-3-(甲氧基-d3)氮杂环丁烷-1-基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]噻啉 5-氧化物 & (R/S)-2-(3-(4-氟苯基)-3-(甲氧基-d3)氮杂环丁烷-1-基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]噻啉 5-氧化物的合成:



将(R/S)-2-氯-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]噻啉 5-氧化物(150 mg), 实施例 60&61 第三步反应所得化合物的混合物(172 mg), N,N-二异丙基乙胺(267 mg)加入到 H₂O(0.5 mL)和四氢呋喃(2.5 mL)的混合溶液中, 70°C 下搅拌反应 2 小时。将反应液减压浓缩后得到粗品, 粗品通过 Prep-HPLC 分离纯化(C18, 10 mmol/L NH₄HCO₃/水, MeCN)得到(R/S)-2-(3-(2-氟苯基)-3-(甲氧基-d3)氮杂环丁烷-1-基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]噻啉 5-氧化物(8.4 mg, P1)和(R/S)-2-(3-(4-氟苯基)-3-(甲氧基-d3)氮杂环丁烷-1-基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]噻啉 5-氧化物(66 mg, P2)。

P1: LCMS(ESI)[M+H]⁺=436.2; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆)δ 7.75(s, 1H), 7.49(dt, *J*=33.9, 7.0 Hz, 2H), 7.31 - 7.22(m, 2H), 4.43(d, *J*=10.2 Hz, 2H), 4.32(d, *J*=10.3 Hz, 2H), 4.22(s, 1H), 3.89(s, 2H), 3.23(d, *J*=13.2 Hz, 4H), 3.03 - 2.86(m, 2H), 1.83 - 1.55(m, 4H)。

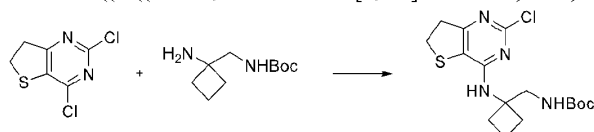
P2: LCMS(ESI)[M+H]⁺=436.2; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆)δ 7.67(d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.57 - 7.44(m, 2H), 7.33 - 7.19(m, 2H), 4.24(h, *J*=10.8 Hz, 5H), 3.87(d, *J*=7.1 Hz, 2H), 3.48 - 3.37(m, 2H), 3.22(dt, *J*=13.6, 8.3 Hz, 2H), 2.93(ddd, *J*=22.0, 15.4, 7.6 Hz, 2H), 1.84 - 1.53(m, 4H)。

实施例 64 (化合物 99)

(R/S)-4-((1-(氨基甲基)环丁基)氨基)-2-(4-(5-氯噻啉-2-基)哌啶-1-基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]噻啉 5-氧化物的合

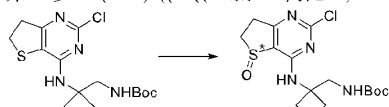
成:

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)甲基)氨基甲酸叔丁酯的制备:



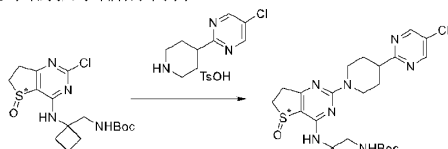
将 2,4-二氯-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶(1.00 g), ((1-氨基环丁基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(1.00 g), N,N-二异丙基乙胺(1.87 g)加入到乙腈(50 mL)中。在 85°C 下搅拌 24 小时。减压浓缩,用甲基叔丁基醚(50 mL)溶解,用水(30 mL)洗涤 2 次,饱和氯化钠溶液(30 mL)洗涤 1 次,用无水硫酸钠干燥,过滤并旋干得到粗品。粗品用硅胶柱(PE:EA=3:1)纯化得到目标化合物(0.85 g)。LCMS(ESI)[M+H]⁺=371.3。

第二步: (R/S)-((1-((2-氯-5-氧化-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)环丁基)甲基)氨基甲酸叔丁酯的制备:



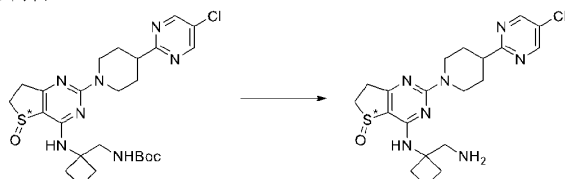
将 S-(-)-联萘酚(78 mg)溶于 DCM(10 mL),加入钛酸四异丙酯(77 mg),在 25°C,氮气保护下反应 1 小时。加入水(0.14 mL),继续反应 0.5 小时。然后加入((1-((2-氯-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)环丁基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(500 mg),反应 1 小时后,加入过氧化叔丁醇(200 mg)。将反应液加入到水(30 mL)中,用 DCM:MeOH=10:1(20 mL)萃取 2 次,合并有机相后用水(20 mL)洗涤 1 次,饱和食盐水(20 mL)洗涤 2 次,无水硫酸钠干燥,过滤并旋干得到粗品。粗品通过硅胶柱(PE:EA=0.1:1)纯化得到目标化合物(340 mg)。LCMS(ESI)[M+H]⁺=387.1。

第三步: (R/S)-((1-((2-(4-(5-氯嘧啶-2-基)哌啶-1-基)-5-氧化-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)环丁基)甲基)氨基甲酸叔丁酯的制备:



将(R/S)-((1-((2-氯-5-氧化-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)环丁基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(200 mg), 5-氯-2-(哌啶-4-基)嘧啶对甲苯磺酸盐(572 mg), N,N-二异丙基乙胺(267 mg)加入到 H₂O(1 mL)和四氢呋喃(5 mL)的混合溶液中, 70°C 下搅拌反应 2 小时。往反应液中加水(20 mL)稀释,用 DCM:MeOH=10:1(20 mL)萃取 2 次,合并有机相后,用饱和氯化钠溶液(20 mL)洗涤 2 次,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩得到目标化合物(380 mg)。LCMS(ESI)[M+H]⁺=548.2。

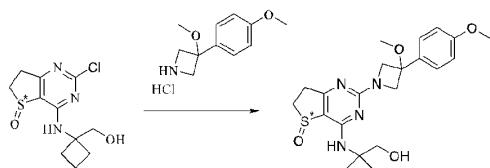
第四步: (R/S)-4-((1-((2-(4-(5-氯嘧啶-2-基)哌啶-1-基)-5-氧化-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)环丁基)甲基)氨基甲酸叔丁酯的制备:



将(R/S)-((1-((2-(4-(5-氯嘧啶-2-基)哌啶-1-基)-5-氧化-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)环丁基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(370 mg)加入到 TFA(3 mL)和 DCM(3 mL)的混合溶液中,室温搅拌 1 小时。将反应液减压浓缩,通过 Pre-HPLC 分离纯化(C18, 10 mmol/L NH₄HCO₃/水, MeCN)得到目标化合物(107 mg)。LCMS(ESI)[M+H]⁺=448.2; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆)δ 8.86(d, *J*=0.8 Hz, 2H), 7.49(d, *J*=44.5 Hz, 1H), 4.72(t, *J*=14.1 Hz, 2H), 3.44 - 3.38(m, 2H), 3.29 - 3.12(m, 4H), 3.11 - 2.82(m, 5H), 2.32(p, *J*=9.9 Hz, 2H), 2.11(t, *J*=10.4 Hz, 2H), 1.97(d, *J*=13.1 Hz, 2H), 1.70(dd, *J*=49.0, 11.9 Hz, 4H)。

实施例 65(化合物 100)

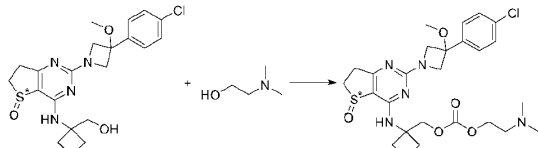
(R/S)-4-((1-((2-(4-(5-氯嘧啶-2-基)哌啶-1-基)-5-氧化-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)环丁基)甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成:



将(R/S)-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(200 mg), 3-甲氧基-3-(4-甲氧基苯基)氮杂环丁烷盐酸盐(200 mg), N,N-二异丙基乙胺(360 mg)加入到 H₂O(1 mL)和四氢呋喃(5 mL)的混合溶液中, 70°C 下搅拌反应 2 小时。将反应液减压浓缩后得到粗品, 粗品通过 Prep-HPLC 分离纯化(C18, 10 mmol/L NH₄HCO₃/水, MeCN)得到目标化合物(101 mg)。LCMS(ESI)[M+H]⁺=445.2; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆)δ 7.48(s, 1H), 7.41 - 7.30(m, 2H), 7.03 - 6.92(m, 2H), 4.85(t, *J*=5.6 Hz, 1H), 4.19(s, 4H), 3.81 - 3.66(m, 4H), 3.46 - 3.33(m, 2H), 3.21(dt, *J*=16.5, 8.3 Hz, 1H), 2.98(s, 5H), 2.31(dq, *J*=20.9, 10.3 Hz, 2H), 2.14(t, *J*=10.2 Hz, 2H), 1.86 - 1.64(m, 2H)。

实施例 66 (化合物 101)

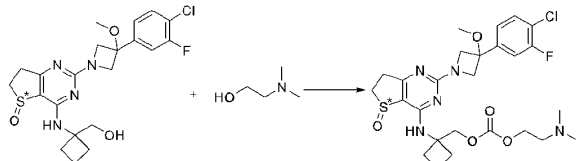
(R/S)-1-((2-(3-(4-氯苯基)-3-甲氧基氮杂环丁-1-基)-5-氧化-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)环丁基)甲基(2-(二甲基氨基)乙基)碳酸酯的合成:



将(R/S)-2-(3-(4-氯苯基)-3-甲氧基氮杂环丁-1-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(120 mg)加入到 DCM(3 mL), 加入 N,N'-羰基二咪唑(48 mg)后室温反应 1 小时。LCMS 检测原料消耗完全。往反应液中加入碳酸铯(175 mg)和 2-(二甲基氨基)乙-1-醇(65 mg), 室温反应 2 小时。反应液通过硅胶柱纯化(DCM:MeOH=20:1)得到粗品。粗品通过 Prep-HPLC 分离纯化(C18, 0.1% TFA/水, MeCN)得到目标化合物(4.1 mg)。LCMS(ESI)[M+H]⁺=564.2; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆)δ 9.52(s, 1H), 7.98(s, 1H), 7.50(s, 3H), 4.72(s, 2H), 4.51(d, *J*=11.1 Hz, 1H), 4.37(d, *J*=5.6 Hz, 2H), 4.22(s, 2H), 3.38(d, *J*=4.9 Hz, 3H), 3.23(d, *J*=13.6 Hz, 2H), 3.03(s, 2H), 2.91(dd, *J*=14.1, 7.2 Hz, 2H), 2.79(d, *J*=4.6 Hz, 4H), 2.67(d, *J*=2.1 Hz, 1H), 2.39 - 2.31(m, 2H), 2.25(s, 2H), 1.84(s, 2H), 1.25(d, *J*=7.2 Hz, 2H)。

实施例 67 (化合物 102)

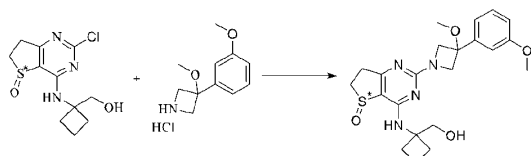
(R/S)-1-((2-(3-(4-氯-3-氟苯基)-3-甲氧基氮杂环丁-1-基)-5-氧化-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)环丁基)甲基(2-(二甲基氨基)乙基)碳酸酯的合成:



将(R/S)-2-(3-(4-氯-3-氟苯基)-3-甲氧基氮杂环丁-1-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(500 mg)加入到 DCM(5 mL)中, 加入 N,N'-羰基二咪唑(262 mg)后室温反应 1 小时。往反应液中加入碳酸铯(712 mg)和 2-(二甲基氨基)乙-1-醇(200 mg), 室温反应 2 小时。反应液通过硅胶柱纯化(DCM:MeOH=20:1)得到粗品。粗品通过 Prep-HPLC 分离纯化(C18, 0.1% TFA/水, MeCN)得到目标化合物(21 mg)。LCMS(ESI)[M+H]⁺=582.2; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆)δ 9.51(s, 1H), 8.01(s, 1H), 7.67(t, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.55(d, *J*=10.4 Hz, 1H), 7.35(d, *J*=8.1 Hz, 1H), 4.71(s, 2H), 4.51(d, *J*=10.8 Hz, 1H), 4.36(t, *J*=5.2 Hz, 2H), 4.22(s, 2H), 3.38(d, *J*=5.1 Hz, 2H), 3.27 - 3.19(m, 2H), 3.08 - 2.87(m, 6H), 2.80(d, *J*=4.7 Hz, 4H), 2.69 - 2.65(m, 1H), 2.33(d, *J*=2.6 Hz, 2H), 2.22(d, *J*=19.1 Hz, 2H), 1.85(d, *J*=8.5 Hz, 2H)。

实施例 68 (化合物 103)

(R/S)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-2-(3-甲氧基-3-(3-甲氧基苯基)氮杂环丁-1-基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物的合成:

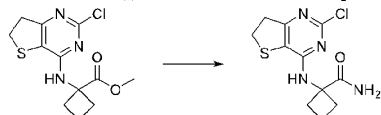


将(R/S)-2-氯-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物(200 mg), 3-甲氧基-3-(3-甲氧基苯基)氮杂环丁烷盐酸盐(320 mg), N,N-二异丙基乙胺(360 mg)加入到 H₂O(1 mL)和四氢呋喃(5 mL)的混合溶液中, 70°C 下搅拌反应 2 小时。LCMS 检测原料消耗完全。将反应液减压浓缩后得到粗品, 粗品通过 Prep-HPLC 分离纯化(C18, 10 mmol/L NH₄HCO₃/水, MeCN)得到目标化合物(132 mg)。LCMS(ESI)[M+H]⁺=445.3; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.49(s, 1H), 7.36(t, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.08 - 6.88(m, 3H), 4.85(t, *J*=5.7 Hz, 1H), 4.19(d, *J*=7.9 Hz, 4H), 3.82 - 3.64(m, 5H), 3.41(dt, *J*=16.4, 7.8 Hz, 1H), 3.21(dt, *J*=13.4, 8.3 Hz, 1H), 3.03(s, 3H), 2.99 - 2.83(m, 2H), 2.31(dq, *J*=21.1, 10.2 Hz, 2H), 2.20 - 2.07(m, 2H), 1.76(dt, *J*=18.8, 10.0 Hz, 2H)。

实施例 69 (化合物 104)

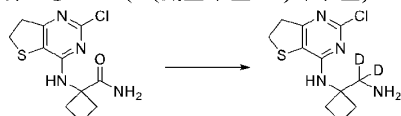
(R/S)-4-((1-(氨基甲基-*d*₂)环丁基)氨基)-2-(4-(5-氯嘧啶-2-基)哌啶-1-基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物的合成:

第一步: 1-((2-氯-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)环丁烷-1-甲酰胺的制备:



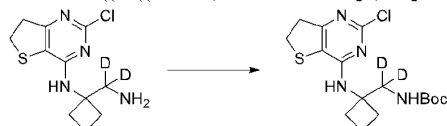
将 1-((2-氯-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)环丁烷-1-甲酰胺(1.00 g)加入到 7M 氨/甲醇溶液(10 mL)中, 60°C 封闭搅拌 48 小时。将反应液减压浓缩得到粗品。粗品通过硅胶柱(PE:EA=0.1:1)纯化得到目标化合物(477 mg)。LCMS(ESI)[M+H]⁺=285.1。

第二步: N-(1-(氨基甲基-*d*₂)环丁基)-2-氯-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺的制备:



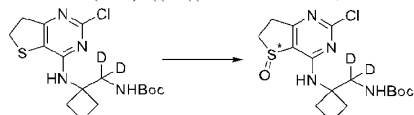
将 1-((2-氯-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)环丁烷-1-甲酰胺(927 mg)加入到四氢呋喃(30 mL)中, 氮气置换 3 次, 冰浴冷却 5 分钟, 在氮气条件下分批加入氧化铝锂(440 mg), 70°C 搅拌 2 小时。在冰浴条件下, 往反应液中滴加 15%氢氧化钠水溶液(0.5 mL), 水(0.5 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤并用 DCM:MeOH=10:1(50 mL)洗涤滤饼, 收集滤液并减压浓缩得到目标化合物(1.10g)。LCMS(ESI)[M+H]⁺=273.1。

第三步: ((1-((2-氯-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)环丁基)甲基-*d*₂)氨基甲酸叔丁酯的制备:



将 N-(1-(氨基甲基-*d*₂)环丁基)-2-氯-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺(1.10 g)和二碳酸二叔丁酯(0.90 g)加入到 MeOH(5 mL)中, 室温搅拌 2 小时。LCMS 检测有产物生成。往反应液中加入甲基叔丁基醚(50 mL)稀释, 用水(20 mL)洗涤 2 次, 饱和食盐水(20 mL)洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩后得到粗品。粗品通过硅胶柱(PE:EA=3:1)纯化得到目标化合物(257 mg)。LCMS(ESI)[M+H]⁺=373.3。

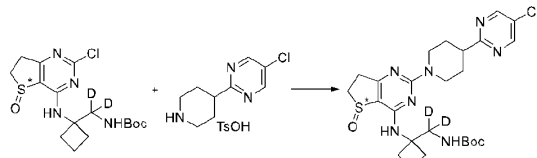
第四步: (R/S)-((1-((2-氯-5-氧化-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)环丁基)甲基-*d*₂)氨基甲酸叔丁酯的制备:



将 S-(*-*)联萘酚(40 mg)溶于 DCM(10 mL), 加入钛酸四异丙酯(40 mg), 在 25°C, 氮气保护下反应 1 小时。加入水(0.02 mL), 继续反应 0.5 小时。然后加入((1-((2-氯-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)环丁基)甲基-*d*₂)氨基甲酸叔丁酯(257 mg), 反应 1 小时后, 加入过氧化叔丁醇(98 mg)。将反应液加入到水(30 mL)中, 用 DCM:MeOH=10:1(20 mL)萃取 2 次, 合并有机相后用水(20 mL)洗涤 1 次, 饱和食盐水(20 mL)洗涤 1 次, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压

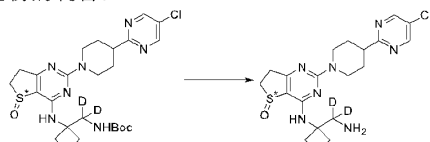
浓缩得到粗品。粗品通过硅胶柱(DCM:MeOH=20:1)纯化得到目标化合物(135 mg)。LCMS(ESI)[M+H]⁺=389.1。

第五步: (R/S)-((1-((2-(4-(5-氯嘧啶-2-基)哌啶-1-基)-5-氧化-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)环丁基)甲基-d2)氨基甲酸叔丁酯的制备:



将(R/S)-((1-((2-(4-(5-氯嘧啶-2-基)哌啶-1-基)-5-氧化-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)环丁基)甲基-d2)氨基甲酸叔丁酯(135 mg), 5-氯-2-(哌啶-4-基)嘧啶对甲苯磺酸盐(256 mg)和N,N-二异丙基乙胺(181 mg)加入到四氢呋喃(2 mL)和H₂O(0.4 mL)的混合溶液中, 70°C下搅拌1小时。往反应液中加水(20 mL), 用甲基叔丁基醚(10 mL)萃取2次, 合并有机相后用饱和氯化钠溶液(10 mL)洗涤1次, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩得到目标化合物(330 mg)。LCMS(ESI)[M+H]⁺=550.2。

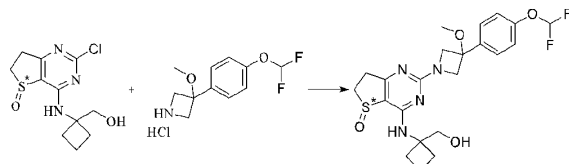
第六步: (R/S)-4-((1-(氨基甲基-d2)环丁基)氨基)-2-(4-(5-氯嘧啶-2-基)哌啶-1-基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物的制备:



将(R/S)-((1-((2-(4-(5-氯嘧啶-2-基)哌啶-1-基)-5-氧化-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)环丁基)甲基-d2)氨基甲酸叔丁酯(330 mg)加入到DCM(1 mL)和TFA(1 mL)的混合溶液中, 室温搅拌1小时。将反应液减压浓缩, 通过Prep-HPLC分离纯化(C18, 10 mmol/L NH₄HCO₃/水, MeCN)得到目标化合物(49 mg)。LCMS(ESI)[M+H]⁺=450.1; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆)δ 8.86(s, 2H), 7.43(s, 1H), 4.70(d, J=13.4 Hz, 2H), 3.48 - 3.38(m, 2H), 3.26 - 3.14(m, 3H), 3.06(t, J=12.4 Hz, 2H), 2.98 - 2.82(m, 2H), 2.39 - 2.25(m, 2H), 2.10(t, J=9.8 Hz, 2H), 1.97(d, J=12.9 Hz, 2H), 1.83 - 1.54(m, 4H)。

实施例 70 (化合物 105)

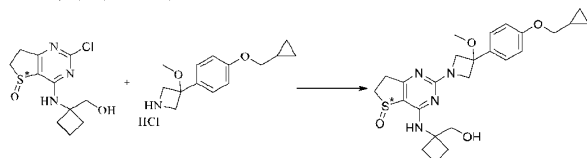
(R/S)-2-(3-(4-(二氟甲氧基)苯基)-3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物的合成:



将(R/S)-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(200 mg), 3-(4-(二氟甲氧基)苯基)-3-甲氧基氮杂环丁烷盐酸盐(370 mg), N,N-二异丙基乙胺(360 mg)加入到H₂O(0.5 mL)和四氢呋喃(2.5 mL)的混合溶液中, 70°C下搅拌反应2小时。将反应液减压浓缩后得到粗品, 粗品通过Prep-HPLC分离纯化(C18, 10 mmol/L NH₄HCO₃/水, MeCN)得到目标化合物(128 mg)。LCMS(ESI)[M+H]⁺=481.1; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆)δ 7.58 - 7.44(m, 3H), 7.31 - 7.07(m, 3H), 4.84(t, J=5.7 Hz, 1H), 4.22(d, J=8.5 Hz, 1H), 3.72(dd, J=5.7, 2.7 Hz, 2H), 3.41(dd, J=16.9, 8.3 Hz, 1H), 3.31(s, 1H), 3.22(dt, J=13.6, 8.3 Hz, 1H), 3.03(s, 3H), 2.99 - 2.84(m, 2H), 2.40 - 2.25(m, 2H), 2.20 - 2.09(m, 2H), 1.75(dq, J=18.9, 10.2 Hz, 2H), 1.24(s, 2H)。

实施例 71 (化合物 106)

(R/S)-2-(3-(4-(环丙基甲氧基)苯基)-3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物的合成:

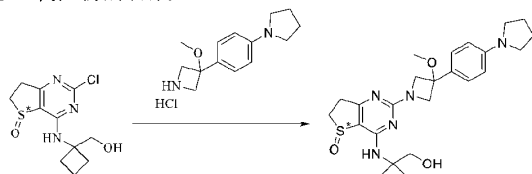


将(R/S)-2-氯-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物(150 mg), 3-(4-(环丙基甲氧基)苯基)-3-甲氧基氮杂环丁烷盐酸盐(370 mg), N,N-二异丙基乙胺(360 mg)加入到H₂O(0.5 mL)和四氢呋喃(2.5 mL)的混合溶液中, 70°C下搅拌反应2小时。将反应液减压浓缩后得到粗品, 粗品通过Prep-HPLC分离纯化(C18, 10 mmol/L NH₄HCO₃/水, MeCN)得到目标化合物(128 mg)。

基)-3-甲氧基氮杂环丁烷盐酸盐(240 mg), N,N-二异丙基乙胺(272 mg)加入到 H₂O(0.5 mL)和四氢呋喃(2.5 mL)的混合溶液中, 70°C 下搅拌反应 2 小时。将反应液减压浓缩后得到粗品, 粗品通过 Prep-HPLC 分离纯化(C18, 10 mmol/L NH₄HCO₃/水, MeCN)得到目标化合物(36 mg)。LCMS(ESI)[M+H]⁺=485.2; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆)δ 7.45(s, 1H), 7.38 - 7.30(m, 2H), 7.00 - 6.92(m, 2H), 4.85(t, *J*=5.6 Hz, 1H), 4.19(s, 2H), 3.83(d, *J*=7.0 Hz, 2H), 3.72(dd, *J*=5.5, 2.8 Hz, 2H), 3.47 - 3.38(m, 1H), 3.27 - 3.16(m, 1H), 2.99(s, 5H), 2.39 - 2.24(m, 2H), 2.20 - 2.10(m, 2H), 1.75(dq, *J*=19.3, 10.0 Hz, 2H), 1.24(s, 3H), 0.61 - 0.50(m, 2H), 0.38 - 0.27(m, 2H)。

实施例 72 (化合物 107)

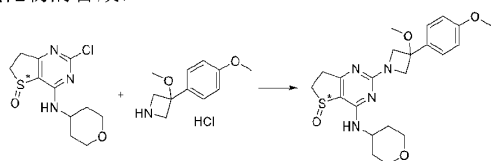
(R/S)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-2-(3-甲氧基-3-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物的合成:



将(R/S)-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(71 mg), 1-(4-(3-甲氧基氮杂环丁烷-3-基)苯基)吡咯烷盐酸盐(80 mg, N,N-二异丙基乙胺(129 mg)加入到水(0.5 mL)和四氢呋喃(2 mL)的混合溶液中, 70°C 下搅拌反应 2 小时。将反应液加入到水(10 mL)中, 再向体系中加入乙酸乙酯(10 mL)萃取分液, 水相再用乙酸乙酯(5 mL)萃取两次, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水(20 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后有机相经减压浓缩干得到粗品。通过 Prep-HPLC 分离纯化(C18, 10 mmol/L NH₄HCO₃/水, MeCN)得到目标化合物(27 mg)。LCMS(ESI)[M+H]⁺=484.4; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆)δ 7.42(s, 1H), 7.29 - 7.15(m, 2H), 6.56(d, *J*=8.6 Hz, 2H), 4.84(t, *J*=5.6 Hz, 1H), 4.15(d, *J*=8.9 Hz, 4H), 3.80 - 3.64(m, 2H), 3.44 - 3.36(m, 1H), 3.25 - 3.16(m, 5H), 2.95(s, 3H), 2.93 - 2.81(m, 2H), 2.28(d, *J*=11.2 Hz, 2H), 2.15(s, 2H), 2.00 - 1.89(m, 4H), 1.75(dq, *J*=19.6, 10.4, 9.5 Hz, 2H)。

实施例 73 (化合物 108)

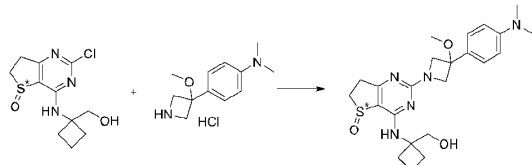
(R/S)-2-(3-甲氧基-3-(4-甲氧基苯基)氮杂环丁烷-1-基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物的合成:



将(R/S)-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(100 mg), 3-甲氧基-3-(4-甲氧基苯基)氮杂环丁烷盐酸盐(100 mg), N,N-二异丙基乙胺(180 mg)加入到 H₂O(0.5 mL)和四氢呋喃(2.5 mL)的混合溶液中, 70°C 下搅拌反应 2 小时。LCMS 检测原料消耗完全。将反应液减压浓缩后得到粗品, 粗品通过 Prep-HPLC 分离纯化(C18, 10 mmol/L NH₄HCO₃/水, MeCN)得到目标化合物(20 mg)。LCMS(ESI)[M+H]⁺=445.2; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆)δ 7.62(d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.43 - 7.31(m, 2H), 7.04 - 6.91(m, 2H), 4.23(t, *J*=10.0 Hz, 4H), 3.93 - 3.83(m, 2H), 3.77(s, 3H), 3.47 - 3.36(m, 2H), 3.31 - 3.16(m, 3H), 3.00(s, 3H), 2.97 - 2.85(m, 2H), 1.77(d, *J*=12.4 Hz, 2H), 1.61(td, *J*=11.7, 4.4 Hz, 2H)。

实施例 74 (化合物 109)

(R/S)-2-(3-(4-(二甲基氨基)苯基)-3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物的合成:

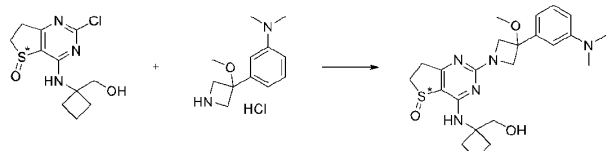


将(R/S)-2-氯-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物(100 mg), 4-(3-甲氧基氮杂环丁烷-3-基)-N,N-二甲基苯胺盐酸盐(130 mg), N,N-二异丙基乙胺(0.18 g)加入到 H₂O(0.4 mL)和四氢呋喃(2 mL)的混合溶液中, 70°C 下搅拌反应 1 小时。LCMS 检测原料消耗完全。将反应液减压浓缩后得到粗品, 粗品通过 Prep-HPLC 分离纯化(C18, 10 mmol/L NH₄HCO₃/水, MeCN)得到目标化合物(82 mg)。LCMS(ESI)[M+H]⁺=458.2; ¹H NMR(400

MHz, DMSO- d_6) δ 7.43(s, 1H), 7.31 - 7.15(m, 2H), 6.81 - 6.66(m, 2H), 4.85(t, $J=5.6$ Hz, 1H), 4.16(d, $J=8.7$ Hz, 4H), 3.71(dd, $J=5.8, 2.5$ Hz, 2H), 3.40(dt, $J=16.2, 7.8$ Hz, 1H), 3.21(dt, $J=13.5, 8.2$ Hz, 1H), 2.93(d, $J=22.5$ Hz, 1H), 2.31(dq, $J=21.1, 10.3$ Hz, 2H), 2.20 - 2.09(m, 2H), 1.75(dq, $J=19.9, 10.0$ Hz, 2H)。

实施例 75 (化合物 110)

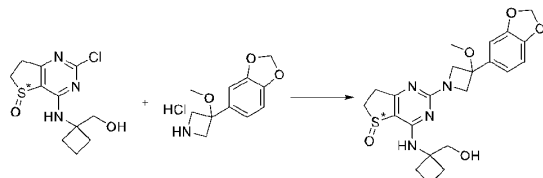
(R/S)-2-(3-(3-(二甲基氨基)苯基)-3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物的合成:



将(R/S)-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(100 mg), 3-(3-甲氧基氮杂环丁-3-基)-N,N-二甲基苯胺盐酸盐(211 mg), N,N-二异丙基乙胺(0.18 g)加入到 H₂O(0.4 mL)和四氢呋喃(2 mL)的混合溶液中, 70°C 下搅拌反应 2 小时。将反应液减压浓缩后得到粗品, 粗品通过 Prep-HPLC 分离纯化(C18, 10 mmol/L NH₄HCO₃/水, MeCN)得到目标化合物(87 mg)。LCMS(ESI)[M+H]⁺=458.2; ¹H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.45(s, 1H), 7.23(dd, $J=8.9, 7.4$ Hz, 1H), 6.71(qd, $J=4.2, 1.6$ Hz, 3H), 4.84(t, $J=5.6$ Hz, 1H), 4.18(d, $J=8.7$ Hz, 4H), 3.71(dd, $J=5.7, 2.4$ Hz, 2H), 3.41(dt, $J=16.4, 7.8$ Hz, 1H), 3.21(dt, $J=13.4, 8.3$ Hz, 1H), 3.02(s, 3H), 2.91(s, 8H), 2.31(dq, $J=21.6, 10.0$ Hz, 2H), 2.20 - 2.11(m, 2H), 1.75(dq, $J=19.9, 10.4$ Hz, 2H)。

实施例 76 (化合物 111)

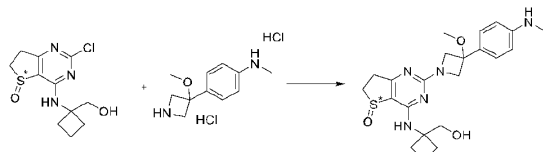
(R/S)-2-(3-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊-5-基)-3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物的合成:



将(R/S)-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(100 mg), 3-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊-5-基)-3-甲氧基氮杂环丁烷盐酸盐(130 mg), N,N-二异丙基乙胺(0.18 g)加入到 H₂O(0.5 mL)和四氢呋喃(2.5 mL)的混合溶液中, 70°C 下搅拌反应 2 小时。将反应液减压浓缩后得到粗品, 粗品通过 Prep-HPLC 分离纯化(C18, 10 mmol/L NH₄HCO₃/水, MeCN)得到目标化合物(40 mg)。LCMS(ESI)[M+H]⁺=459.1; ¹H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.45(s, 1H), 6.97(dd, $J=21.6, 1.1$ Hz, 3H), 6.04(s, 2H), 4.83(t, $J=5.6$ Hz, 1H), 4.15(d, $J=9.4$ Hz, 4H), 3.71(dd, $J=5.7, 2.5$ Hz, 2H), 3.41(dt, $J=16.5, 7.9$ Hz, 1H), 3.21(dt, $J=13.4, 8.3$ Hz, 1H), 3.03 - 2.83(m, 5H), 2.30(dt, $J=20.9, 10.4$ Hz, 2H), 2.20 - 2.09(m, 2H), 1.75(dq, $J=29.0, 10.2$ Hz, 2H)。

实施例 77 (化合物 112)

(R/S)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-2-(3-甲氧基-3-(4-(甲基氨基)苯基)氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物的合成:

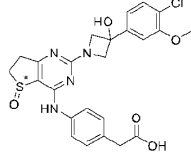
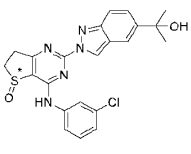
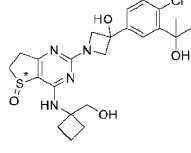
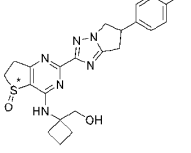
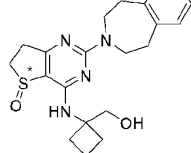
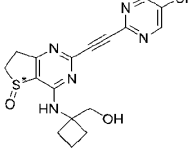


将(R/S)-2-氯-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物(40 mg), 4-(3-甲氧基氮杂环丁-3-基)-N-甲基苯胺二盐酸盐(80 mg), N,N-二异丙基乙胺(0.07 g)加入到 H₂O(0.2 mL)和四氢呋喃(1 mL)的混合溶液中, 70°C 下搅拌反应 2 小时。LCMS 检测原料消耗完全。将反应液减压浓缩后得到粗品, 粗品通过 Prep-HPLC 分离纯化(C18, 10 mmol/L NH₄HCO₃/水, MeCN)得到目标化合物(35 mg)。LCMS(ESI)[M+H]⁺=444.2; ¹H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.44(s, 1H), 7.24 - 7.07(m, 2H), 6.55(d, $J=8.5$ Hz, 2H), 5.77(d, $J=5.1$ Hz, 1H), 4.85(d, $J=5.6$ Hz, 1H), 4.13(d, $J=9.3$ Hz, 4H), 3.71(dd, $J=5.8, 2.7$ Hz, 2H), 3.40(dt, $J=17.8, 8.5$ Hz, 1H), 3.21(dt, $J=16.2, 8.4$ Hz, 1H), 2.94(s, 5H), 2.67(d, $J=5.0$ Hz, 3H), 2.30(dt, $J=21.1, 10.3$ Hz, 2H), 2.14(t, $J=10.2$ Hz, 2H), 1.91 - 1.64(m, 2H)。

参考以上相关实施例合成如下的化合物:

化合物	结构	合成 参考 实施例	LCMS (ESI) [M+H] ⁺	化合物	结构	合成 参考 实施例	LCMS (ESI) [M+H] ⁺
6		1	459.2	49		12	428.9
9		1	533.3	50		12	433.1
32		19	447.2	51		12	457.0
33		19	463.3	52		9	461.1
34		12	449.1	53		9	459.2
36		12	471.4	54		1	476.8

化合物	结构	合成 参考 实施例	LCMS (ESI) [M+H] ⁺	化合物	结构	合成 参考 实施例	LCMS (ESI) [M+H] ⁺
37		20	387.1	55		12	488.2
38		20	370.0	56		12	474.0
39		12	428.2	57		12	474.0
41		20	500.1	58		12	460.1
42		20	424.2	59		1	475.3
43		20	464.2	60		12	484.0
44		1	533.2	61		10	487.0
45		1	515.1	62		20	441.8

化合物	结构	合成 参考 实施例	LCMS (ESI) [M+H] ⁺	化合物	结构	合成 参考 实施例	LCMS (ESI) [M+H] ⁺
46		1	515.2	63		20	454.0
47		1	493.0	64		20	470.9
48		12	399.4	93		20	390.2

生物学测试评价

实验 1: 体外评价化合物对 PDE4B2 和 PDE4D2 酶的抑制活性

1、实验材料、仪器:

试剂、材料	供应商
PDE4B2/PDE4D2	BPS bioscience
Cyclic-3',5'-AMP	Sigma
罗氟司特	MCE
AMP-Glo™检测试剂盒	Promega
Tris	amresco
牛血清白蛋白	Perkin Elmer
氯化镁	Sigma
吐温-20	Solarbio
DTT	Invitrogen
DMSO	Sigma
仪器、耗材	供应商
96 孔聚丙烯板	Nunc
384 孔板	Greiner
板式振荡器	QILINBEIER
离心机	Eppendorf
Envision multi-label Reader	PerkinElmer
漩涡混合器	IKA
Echo	Labcyte

2、实验步骤:

2.1 化合物的制备和处理

2.1.1 化合物 DMSO 储备液的制备:用 100% DMSO 将化合物粉末溶解为 10 mM 储存液,振荡器振荡将化合

物完全溶解。

2.1.2 化合物 DMSO 储备液的储存:化合物的 DMSO 储备液储存在常温干燥器中。

2.1.3 工作储备液的制备: a)参照品罗氟司特的 DMSO 溶液稀释至 60μM，再连续 4 倍稀释为 10 个浓度梯度。b)待测化合物的 DMSO 溶液稀释至 200μM，再连续 3 倍稀释。c)准备 200X 阳性对照（60μM 罗氟司特）和 200X 载体对照（100% DMSO）。d)检测板在 1000rpm 下离心 1 分钟。

2.2 化合物测试

1)使用 Echo 550 将 20 nL 化合物稀释液转移到检测板的每个孔中。

2)密封检测板，检测板在 1000rpm 下离心 1 分钟。

3)在冷藏的 PDE 检测缓冲液中制备 2X PDE4B2/PDE4D2。

4)将 2X PDE4B2/PDE4D2 的 2μL 加入到检测板的各个孔中（在步骤 b 准备的）。

5)密封检测板，检测板在常温下平衡 10 分钟。

6)在 PDE 检测缓冲液中准备 2X Cyclic-3',5'-AMP。

7)将 2 μl 2X Cyclic-3',5'-AMP（在步骤 f 准备的）加入检测板（在步骤 e 准备的）的每个孔中开始反应。在常温下孵育 60 分钟。

8)加入 4 μL AMP-Glo Reagent I，在常温孵育 60 分钟。

9)加入 8 μL AMP 检测液。在常温下孵育 60 分钟。

10)在 Envision 2105 平板阅读器上读取 RLU 信号。

实验结果:

表 1 PDE4B2 酶抑制活性测试结果

化合物编号	PDE4B2 IC ₅₀ (nM)	PDE4D2/PDE4B2 选择性	化合物编号	PDE4B2 IC ₅₀ (nM)	PDE4D2/PDE4B2 选择性
对照 1	D	C	化合物 83	A	A
化合物 1	B		化合物 84	A	
化合物 2	B		化合物 85	A	
化合物 3	A	B	化合物 86	A	B
化合物 4	B		化合物 87	B	B
化合物 7	B		化合物 88	A	B
化合物 8	B		化合物 91	B	
化合物 14	B	B	化合物 92	A	A
化合物 16	B		化合物 94	A	B
化合物 25	B		化合物 95	B	
化合物 26	B		化合物 96	B	
化合物 27	B		化合物 97	A	
化合物 29	A		化合物 98	B	
化合物 31	B		化合物 100	A	
化合物 35	B		化合物 105	A	B
化合物 65	B		化合物 106	A	B
化合物 79	A		化合物 107	A	B
化合物 80	B		化合物 108	A	B
化合物 81	B		化合物 109	A	
化合物 82	A	A	化合物 112	A	

PDE4B2 酶抑制的 IC₅₀ 值: A≤ 2nM; 2nM<B≤5nM; 5 nM<C≤20nM; 20nM<D≤50nM。其中化合物 79、82、83、86、88、92、94、100、105、107、108、109 的 PDE4B2 酶抑制 IC₅₀ 值小于 1nm。

PDE4D2/PDE4B2 选择性(=PDE4D2 酶抑制的 IC₅₀ 值/PDE4B2 酶抑制的 IC₅₀ 值之比): 5<A≤10; 2<B≤5; C≤2。

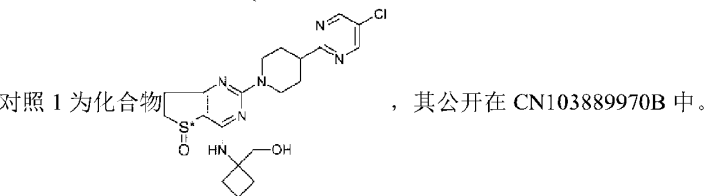
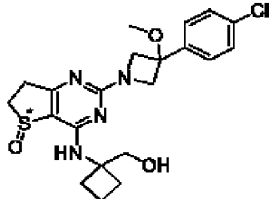
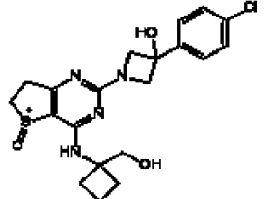
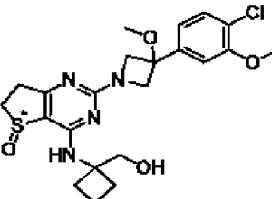
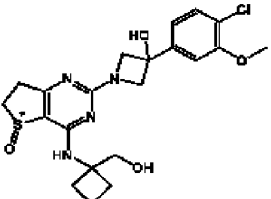
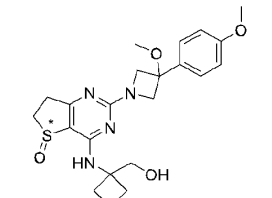
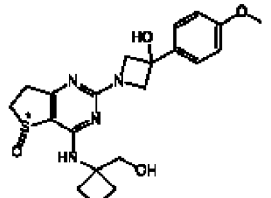
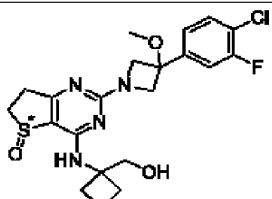
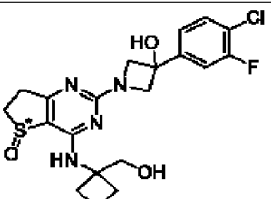
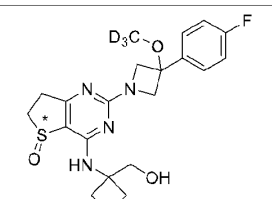
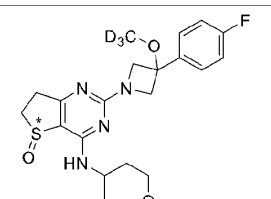
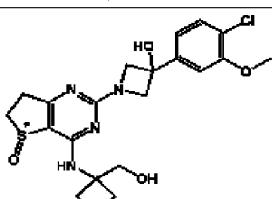
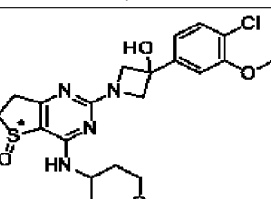
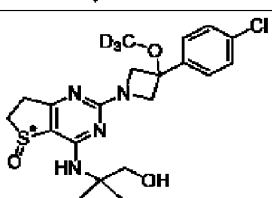
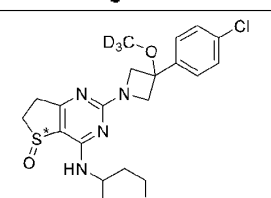


表 2：部分化合物的 PDE4B2 酶抑制活性的比较

以上表格中，左栏化合物与右栏化合物的 PDE4B2 酶抑制活性的比值均小于 1。

实验例 2：应用 LC-MS/MS 测定小鼠中化合物浓度的药代动力学试验

测试原理：使用 LC-MS/MS 测定目标药物在不同时间下血浆中的药物浓度，绘制出目标化合物在体内的药代动力曲线。

试验方法：

称量适量受试化合物，加入 5% DMSO (INNOCHEM, INBZZHCAE)，涡旋溶解后再加入 10% Solutol(BASF, 75389809T0)，涡旋混匀后再加入 85% Saline (丰原, 220505102)，涡旋混匀后，得到 0.4 mg/mL 和 1.0 mg/mL 的给药制剂。

小鼠来源为 C57BL/6J 雄性 (JH Laboratory Animal Co. LTD)。每组取 3 只小鼠，2 mg/kg IV 给药；10 mg/kg PO 给药，分别于给药后 5min (仅 IV 组)、15min、30min、1h、2h、4h、8h、24h (仅 PO 组) 采血。每个时间点采集约 30 μ L 血液样品置于含 EDTA-K2 抗凝剂的抗凝管中，30 分钟内离心得血浆。离心前全血样品置于湿冰上。每个受试物，采集 42 个血浆样品。所有采集的血浆样品保存在干冰上或冷冻冰箱中直至分析检测。使用 Triple-quadrupole MS system(SCIEX)进行血药浓度检测。包括标曲和质控制备和样品制备。

标曲和质控配制：用 ACN:H₂O(1:1)稀释配制工作液，在 57 μ L 空白血浆中加入上述 3 μ L 标曲和质控工作溶液。

样本制备：取 7 μ L 血浆样品中加入 70 μ L 内标溶液(Propranolol, Tolbutamide, Glipizide, Osalmid, each 200 ng/mL in ACN)，混匀 5 分钟，4000rpm 离心 10 分钟，取 50 μ L 上清并转移至含 200 μ L 新板中进行样分析。

色谱条件根据样品优化各自的流动相组成、洗脱梯度条件、流速和保留时间等，色谱柱为 Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 μ m, 2.1 $\times$ 50 mm，进样体积 2 μ L。

质谱采用电喷雾离子源。在正离子检测模式下，选择多通道反应监测(MRM)模式进行二级质谱分析。

根据药物浓度-时间数据，采用 WinNonlin 8.2 软件按非房室模型计算药动力学参数，包括达峰浓度 C_{max}、达峰时间 T_{max}、药-时曲线下面积 AUC、消除半衰期 t_{1/2}。AUC 计算方式为线性梯形法 (linear up log down)。

表 3 小鼠中化合物浓度的药代动力学测试结果

	化合物	对照 1	化合物 25
	PK 参数		
IV, 2mg/kg	T _{1/2} , h	1.57	5.01
	AUC _{0-∞} , h*ng/mL	2905	17564
	CL, mL/min/kg	11.8	2.4
PO, 10mg/kg	C _{max} , ng/mL	2250	5950
	T _{max} , h	0.5	1.33
	AUC _{0-∞} , h*ng/mL	12103	23116

试验结果表明本发明化合物有良好的体内药代动力学，具有成药潜质。

实验 3：化合物对 LPS 诱导人 PBMC 分泌 TNF α 的抑制活性测试

冷冻的 hPBMC 细胞储存液在 37 $^{\circ}$ C 水浴中快速解冻。将细胞转移到完全培养基(RPMI 1640+10% FBS+1%P/S)中。在 1000pm 下离心 5 分钟。丢弃上清，用 1mL 完全培养基(RPMI 1640+10% FBS+1%P/S)重悬细胞，然后轻轻吹打混匀，台盼蓝染色计数。按照 5 $\times$ 10⁴/孔细胞，100 μ L/孔完全培养基接入 96 孔细胞培养板中。将待筛选的化合物配制成终浓度的 4 $\times$ 。按照 50 μ L/孔加入到细胞中。提前预孵育 30min。同时设定对照孔不加化合物。LPS 的刺激终浓度为 10ng/ml，稀释成 4 倍溶液按照 50 μ L/孔加入到细胞中。同时设定对照孔，不加 LPS 孔。继续孵育细胞，在 24 小时收集 10%上清进行检测。收集的上清按照 R&D 公司的 Human TNF- α kit 试剂盒检测(VAL105G)。按照上述方法测定本发明提供的化合物对 LPS 诱导人分泌 TNF α 的抑制活性。

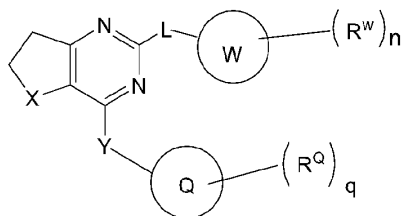
表 4 测试化合物对 LPS 诱导人 PBMC 分泌 TNF α 的抑制活性测试结果

化合物编号	TNF α 分泌 IC ₅₀ (nM)
对照 1	146
化合物 83	1.355

实验结果表明，本发明化合物具有优良的人 PBMC 分泌 TNF α 的抑制活性，能更好地抑制人 PBMC 中炎症因子 TNF α 的分泌，具有良好的抗炎效果。

权 利 要 求

1. 一种如下式(I)所示的化合物, 所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物, 或所述化合物药学上可接受的盐:



(I)

其中, X选自S、SO或SO₂;

Y为NR^Y;

R^Y为氢或氘;

环Q为: C₃₋₈环烷基、C₄₋₈环烯基、3-10元杂环基、5-6元杂芳基、C₆₋₁₂芳基;

每个R^Q选自卤素、氧代基、甲酰基、乙酰基、甲磺酰基、乙磺酰基、甲磺酰胺基、乙磺酰胺基、磷酸基、羧基、-CN、-OH、-SH、-NO₂、-NH₂、-CONH₂、 $\begin{smallmatrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{P} \\ | \\ \text{O} \end{smallmatrix}$ 、-L^Y-OH、-L^Y-SH、-L^Y-C(O)OH、-L^Y-NH-C(O)H、-L^Y-

C(O)NH₂、-L^Y-NHC(O)OH、-L^Y-C(O)H、 $\begin{smallmatrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{P} \\ | \\ \text{OH} \end{smallmatrix}$ 、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基、

C₁₋₆烷硫基、C₃₋₆环烷基、C₄₋₆环烯基、3-6元杂环基、卤代C₁₋₆烷基(例如卤代C₁₋₃烷基)、-L^Y-OC(O)R^d、-L^Y-OC(O)OR^d; 优选地, 每个R^Q选自卤素、氧代基、甲酰基、乙酰基、甲磺酰基、乙磺酰基、甲磺酰胺基、乙磺酰胺基、

磷酸基、羧基、-CN、-OH、-SH、-NO₂、-NH₂、-CONH₂、 $\begin{smallmatrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{P} \\ | \\ \text{O} \end{smallmatrix}$ 、-L^Y-OH、-L^Y-SH、-L^Y-C(O)OH、-L^Y-

NH-C(O)H、-L^Y-C(O)NH₂、-L^Y-NHC(O)OH、-L^Y-C(O)H、 $\begin{smallmatrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{P} \\ | \\ \text{OH} \end{smallmatrix}$ 、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、

C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基、C₃₋₆环烷基、C₄₋₆环烯基、3-6元杂环基、卤代C₁₋₆烷基(例如卤代C₁₋₃烷基)、-L^Y-OC(O)R^d; 更优选地, 每个R^Q选自卤素、氧代基、甲酰基、乙酰基、甲磺酰基、乙磺酰基、甲磺酰胺基、乙磺酰胺基、

磷酸基、羧基、-CN、-OH、-SH、-NO₂、-NH₂、-CONH₂、 $\begin{smallmatrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{P} \\ | \\ \text{O} \end{smallmatrix}$ 、-L^Y-OH、-L^Y-SH、-L^Y-C(O)OH、-L^Y-

NH-C(O)H、-L^Y-C(O)NH₂、-L^Y-NHC(O)OH、-L^Y-C(O)H、 $\begin{smallmatrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{P} \\ | \\ \text{OH} \end{smallmatrix}$ 、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、

C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基、C₃₋₆环烷基、C₄₋₆环烯基、3-6元杂环基、卤代C₁₋₆烷基(例如卤代C₁₋₃烷基);

L^Y为任选取代的: C₁₋₄亚烷基、C₂₋₆亚烯基、C₂₋₆亚炔基、C₁₋₄亚烷氧基, 其中任选取代是指被一个或多个选自卤素、氧代基、-CN、-OH、-SH、-NO₂、-NH₂、C₁₋₃烷基、卤代C₁₋₃烷基的取代基所取代;

L为键、或任选取代的: C₁₋₄亚烷基、C₂₋₄亚烯基、C₂₋₄亚炔基、C₁₋₄亚烷氧基, 其中任选取代是指被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-SH、-NO₂、-NH₂、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基、C₃₋₈环烷基、卤代C₁₋₆烷基的取代基所取代;

环W为C₄₋₁₆环烷基、C₄₋₁₆环烯基、饱和或部分不饱和的4-18元杂环基、5-16元杂芳基、C₆₋₁₈芳基;

每个R^w分别独立选自卤素、氧代基、甲酰基、乙酰基、甲磺酰基、乙磺酰基、甲磺酰胺基、乙磺酰胺基、乙磺氨基、-CN、-OH、-SH、-NO₂、-NH₂、-CONH₂、-Z-(R^Z)_m、-NR^bR^c、-C(O)OR^d、任选取代的: C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基, 其中任选取代是指被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、肟、-CN、-OH、-SH、-NO₂、-NH₂、-C(O)OR^d、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基、C₃₋₈环烷基、C₃₋₈环烯基、3-8元杂环基、5-6元杂芳基、C₆₋₁₂芳基、卤代C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷氧基、卤代苯基、-O-C₃₋₆环烷基的取代基所取代; R^b和R^c分别独立选自H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₁₋₆羟烷基、卤代C₁₋₆烷基; R^d选自H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆羟烷基、卤代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基氨基; 优选地, 每个R^w分别独立选自卤素、氧代基、甲酰基、乙酰基、甲磺酰基、乙磺酰基、甲磺酰胺基、乙磺酰胺基、乙磺氨基、-CN、-OH、-SH、-NO₂、-NH₂、-CONH₂、-Z-(R^Z)_m、

$-\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^d$ 、任选取代的： C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基，其中任选取代是指被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、肟、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^d$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、3-8元杂环基、5-6元杂芳基、 C_{6-12} 芳基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、卤代苯基、 $-\text{O}-\text{C}_{3-6}$ 环烷基的取代基所取代； R^b 和 R^c 分别独立选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 羟烷基、卤代 C_{1-6} 烷基； R^d 选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 羟烷基、卤代 C_{1-6} 烷基；更优选地，每个 R^w 分别独立选自卤素、氧代基、甲酰基、乙酰基、甲磺酰基、乙磺酰基、甲磺酰胺基、乙磺酰胺基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{Z}-(\text{R}^Z)_m$ ，任选取代的： C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基，其中任选取代是指被一个或多个选自卤素、氧代基、肟、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、3-8元杂环基、5-6元杂芳基、 C_{6-12} 芳基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、卤代苯基、 $-\text{O}-\text{C}_{3-6}$ 环烷基的取代基所取代；

Z为 C_{4-16} 环烷基、 C_{4-16} 环烯基、饱和或部分不饱和的4-18元杂环基、5-16元杂芳基、 C_{6-12} 芳基；

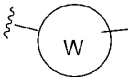
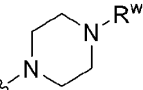
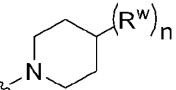
R^Z 分别独立选自卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、饱和或部分不饱和的4-6元杂环基、 $-\text{OR}^Z$ 、 $-\text{NR}^Z\text{R}^Z$ ； R^Z 选自 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基； R^{Z2} 、 R^{Z3} 分别独立选自H、 C_{1-6} 烷基；优选地， R^Z 分别独立选自卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基；更优选地， R^Z 分别独立选自卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基；

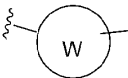
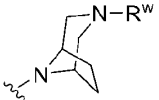
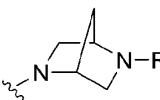
n为0、1、2、3、4或5；

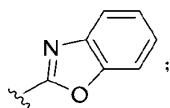
q为0、1、2、3、4或5；

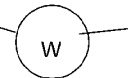
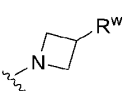
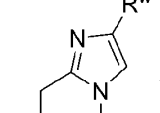
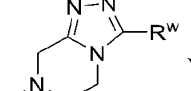
m为0、1、2、3、4或5；

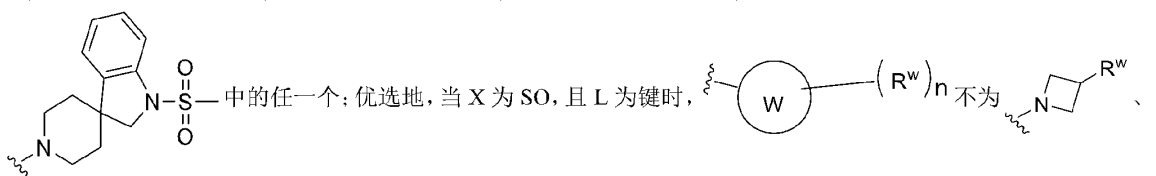
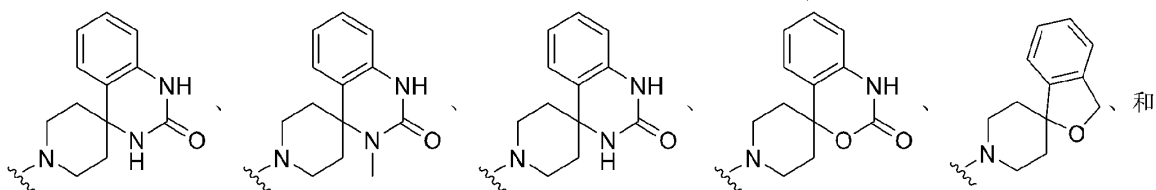
条件是：

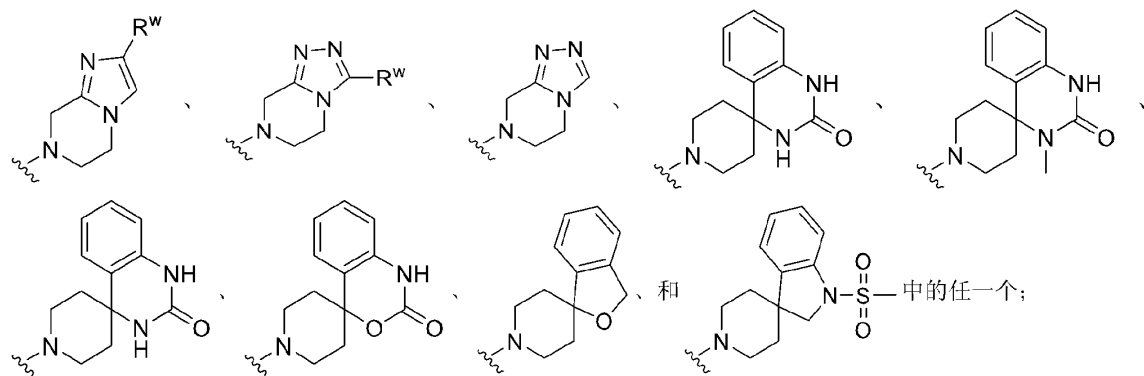
(1) 当L为键时，不为、和；

(2) 当L为键，为或时， R^w 不为取代苯基和

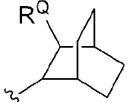


(3) 当X为SO，且L为键时，不为、、、



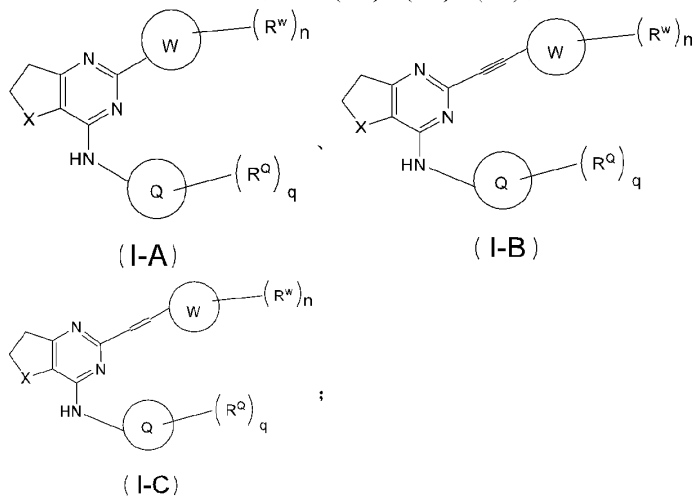


(4) 当 X 为 S 或 SO₂, 且 L 为键时, 环 Q 和环 W 不同时为取代苯基; 或当 X 为 S, 且 L 为键, 环 Q 为苯基时, 环 W 不为 ; 和

(5) 当 X 为 S 或 SO₂, 且 L 为键时, 环 Q 不为 ;

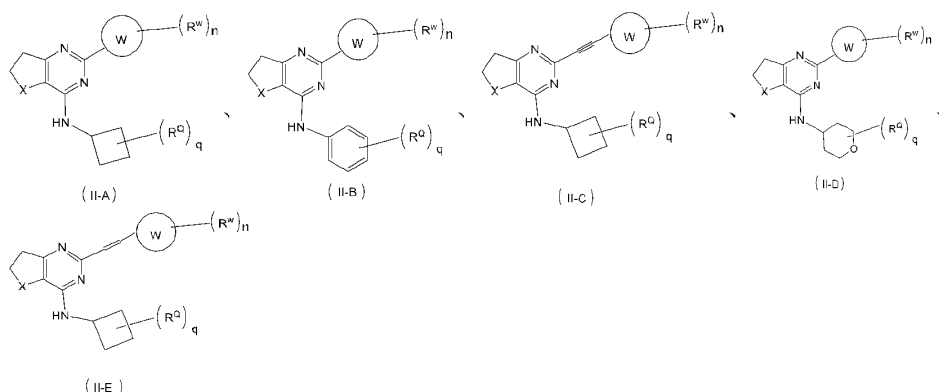
所述杂环基、杂芳基中杂原子独立地选自 O、N 或 S, 杂原子数量优选为 1 个、2 个或 3 个。

2. 权利要求 1 所述的化合物, 所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物, 所述化合物药学上可接受的盐, 其中所述化合物是一种如下式(I-A)、(I-B)、(I-C)所示的化合物:



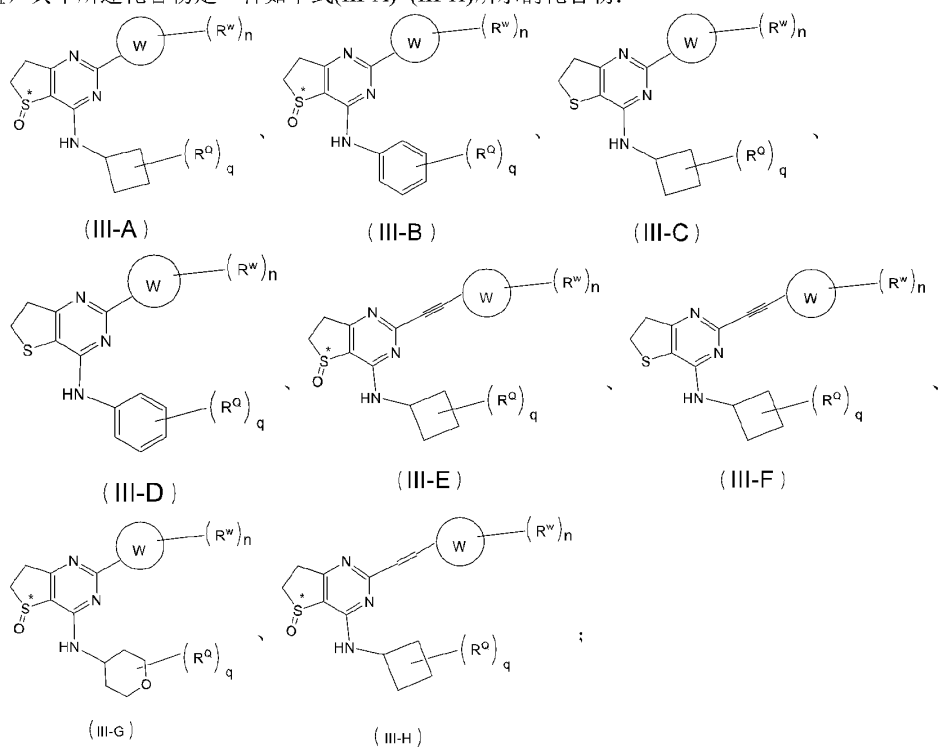
其中, X、q、R^Q、环 Q、n、R^W、环 W 是如权利要求 1 中所述的。

3. 权利要求 1 所述的化合物, 所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物, 所述化合物药学上可接受的盐, 其中所述化合物是一种如下式(II-A)~(II-E)所示的化合物:



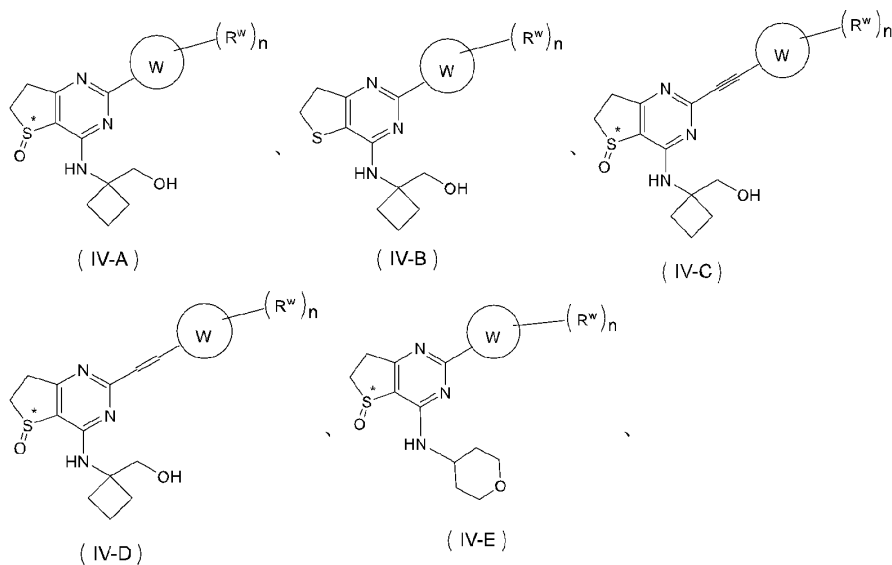
其中 X、n、R^w、环 W、R^Q、q 是如权利要求 1 中所述的。

4. 权利要求 1 所述的化合物, 所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物, 所述化合物药学上可接受的盐, 其中所述化合物是一种如下式(III-A)~(III-H)所示的化合物:



其中, n、R^w、环 W、R^Q、q 是如权利要求 1 中所述的, S*为具有手性的硫原子, 优选地, R 构型。

5. 权利要求 1 所述的化合物, 所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物, 所述化合物药学上可接受的盐, 其中所述化合物是一种如下式(IV-A)~(IV-E)所示的化合物:



其中, n 、 R^w 、环 W 是如权利要求 1 中所述的, S^* 为具有手性的硫原子, 优选地, R 构型。

6. 权利要求 1-5 中任一项所述的化合物, 所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物, 所述化合物药学上可接受的盐, 其中:

R^y 为氘; 或者, R^y 为氢; 和/或

环 Q 为: C_{4-6} 环烷基、 C_{4-6} 环烯基、3-8 元杂环基、5-6 元杂芳基、苯基;

优选的, 环 Q 为: C_{4-6} 环烷基、3-6 元杂环基、苯基;

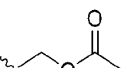
更优选的, 环 Q 为: 环丁烷基、环己烯基、四氢呋喃基、四氢吡咯基、哌啶基、哌嗪基、苯基、四氢吡喃基;

最优选地, 环 Q 为苯基或四氢吡喃基; 和/或

每个 R^Q 分别独立的为: 卤素、氧代基、甲酰基、乙酰基、甲磺酰基、乙磺酰基、甲磺酰胺基、乙磺酰胺基、磷酸基、羧基、-CN、-OH、-SH、-NO₂、-NH₂、-CONH₂、 $\xi-P(=O)$ 、-L^y-OH、-L^y-C(O)OH、-L^y-C(O)H、 $-L^y-P(=O)$ 、 $-L^y-P(=O)(OH)$ 、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷硫基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烯基、3-6 元杂环基、卤代 C_{1-3} 烷基、-L^y-OC(O)R^d;

优选的, 每个 R^Q 分别独立的为: 卤素、氧代基、乙酰基、 $\xi-P(=O)$ 、-L^y-OH、-L^y-C(O)OH、 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、-L^y-OC(O)R^d;

更优选的, 每个 R^Q 分别独立的为: 卤素、氧代基、乙酰基、 $\xi-P(=O)$ 、-L^y-OH、-L^y-C(O)OH、 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、-L^y-OC(O)R^d;

最优选的, 每个 R^Q 分别独立的为: 羟基甲基、羧基甲基、乙酰基、 $\xi-P(=O)$ 、羟基异丙基、Cl、氧代基、环丙基、; 和/或

L^y 为任选取代的: C_{1-4} 亚烷基、其中任选取代是指被一个或多个选自卤素、氧代基、-CN、-OH、-SH、-NO₂、-NH₂、 C_{1-3} 烷基、卤代 C_{1-3} 烷基的取代基所取代;

优选的, L^y 为任选取代的: C_{1-2} 亚烷基、其中任选取代是指被一个或多个选自卤素、-OH、-SH、-NH₂、 C_{1-3} 烷基、卤代 C_{1-3} 烷基的取代基所取代;

更优选的, L^y 为任选取代的: 亚甲基、亚乙基, 其中任选取代是指被一个或多个选自卤素、-OH、-SH、甲基、乙基的取代基所取代; 和/或

L 为键、或任选取代的：C₁₋₃亚烷基、C₂₋₄亚烯基、C₂₋₄亚炔基，其中任选取代是指被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-SH、-NH₂、C₁₋₃烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃烷硫基、C₃₋₈环烷基、卤代 C₁₋₃烷基的取代基所取代；

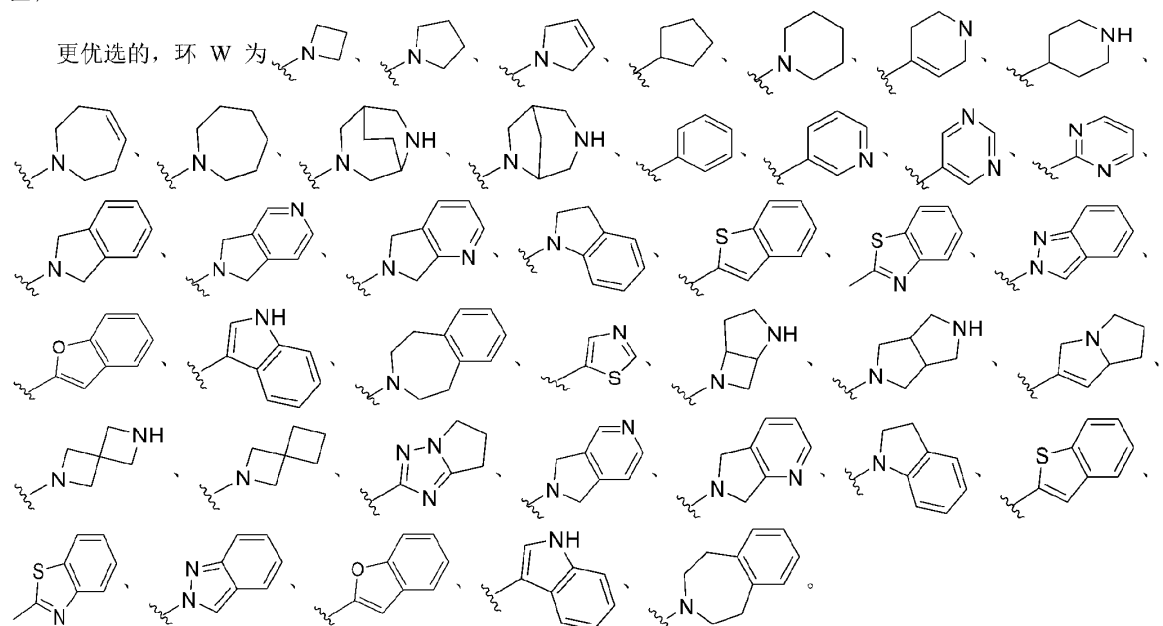
优选的，L 为键、或任选取代的：C₂₋₄亚烯基、C₂₋₄亚炔基，其中任选取代是指被一个或多个选自氘、-CN、-OH、-SH、-NH₂、C₁₋₃烷基的取代基所取代；

更优选的，L 为键、或任选取代的：乙烯基、丙烯基、乙炔基、丙炔基，其中任选取代是指被一个或多个选自氘、-CN、-OH、-SH、-NH₂、C₁₋₃烷基的取代基所取代；

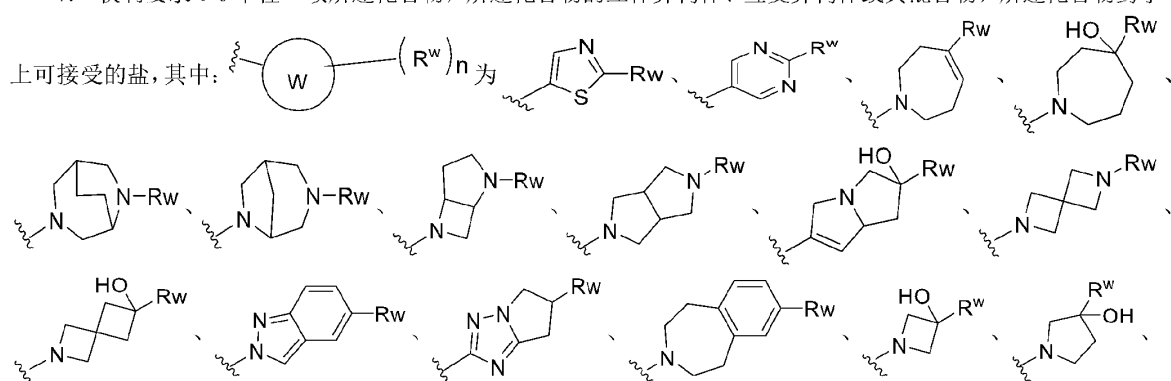
最优选的，L 为键；或者，L 为乙炔基；或者，L 为任选取代的：丙炔基，其中任选取代是指被一个或多个选自氘、-CN、-OH、-SH、-NH₂、C₁₋₃烷基的取代基所取代；和/或

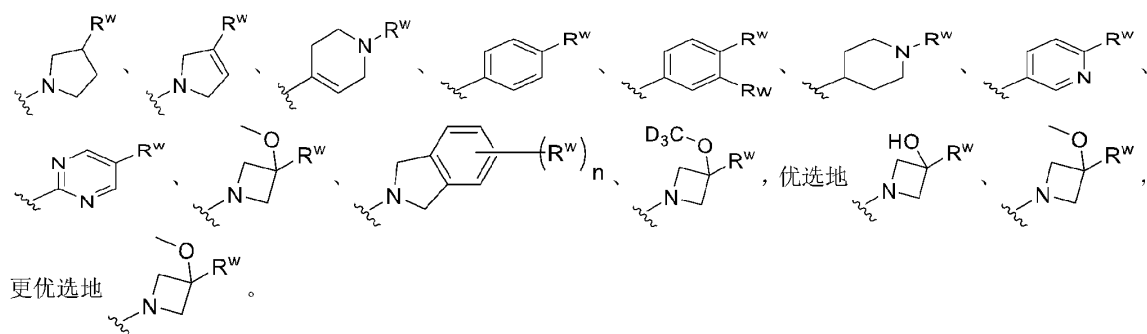
环 W 为 C₄₋₁₂环烷基、C₄₋₁₂环烯基、饱和或部分不饱和的 4-12 元杂环基、5-16 元杂芳基、C₆₋₁₂芳基；

优选的，环 W 为 C₄₋₅单环环烷基、C₅₋₁₀双环环烷基、C₄₋₈单环环烯基、C₇₋₁₀双环环烯基、饱和或部分不饱和的 4-8 元单环杂环基、饱和或部分不饱和的 7-12 元双环杂环基、5-6 元单环杂芳基、9-16 元双环杂芳基、苯基、萘基；



7. 权利要求 1-6 中任一项所述化合物，所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物，所述化合物药





8. 权利要求 1-7 中任一项所述化合物, 所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物, 所述化合物药学上可接受的盐, 其中:

每个 R^w 分别独立选自卤素、氧代基、甲酰基、乙酰基、甲磺酰基、乙磺酰基、甲磺酰胺基、乙磺酰胺基、-CN、-OH、-SH、-NO₂、-NH₂、-CONH₂、-Z-(R^Z)_m、任选取代的: C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基, 其中任选取代是指被一个或多个选自卤素、氧代基、肟、-CN、-OH、-SH、-NO₂、-NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₃₋₈ 环烷基、C₃₋₈ 环烯基、3-8 元杂环基、5-6 元杂芳基、C₆₋₁₂ 芳基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、卤代苯基、-O-C₃₋₆ 环烷基的取代基所取代;

Z 为 C₄₋₁₀ 环烷基、C₄₋₁₀ 环烯基、饱和或部分不饱和的 4-12 元杂环基、5-12 元杂芳基、C₆₋₁₂ 芳基;

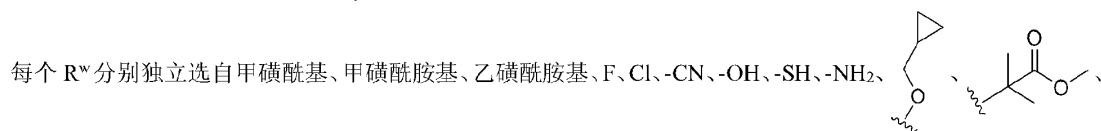
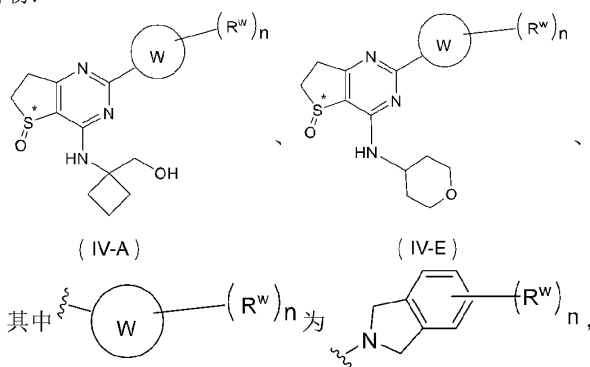
R^Z 分别独立选自卤素、-CN、-OH、-SH、-NO₂、-NH₂、C₁₋₃ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基、卤代 C₁₋₃ 烷基、卤代 C₁₋₃ 烷氧基;

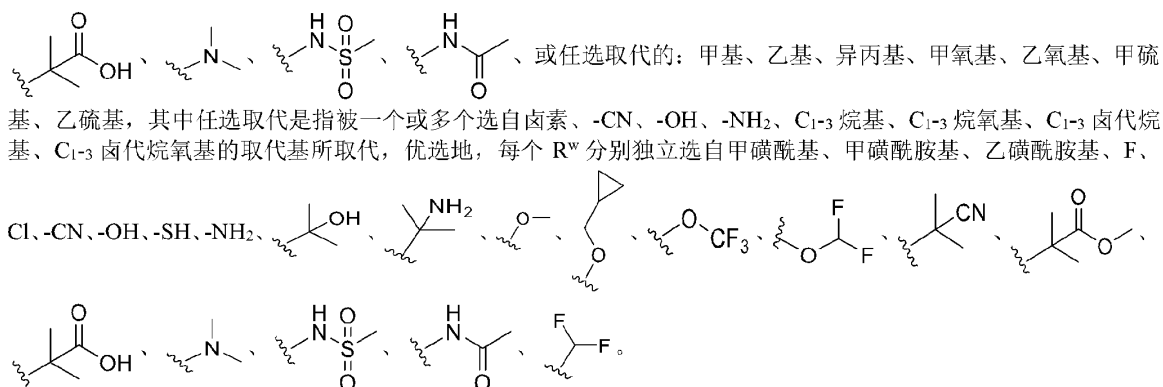
优选的, 每个 R^w 分别独立选自卤素、甲酰基、乙酰基、甲磺酰基、乙磺酰基、甲磺酰胺基、乙磺酰胺基、-CN、-OH、-SH、-NH₂、-Z-(R^Z)_m、任选取代的: C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基, 其中任选取代是指被一个或多个选自卤素、-CN、-OH、-SH、-NO₂、-NH₂、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、3-8 元杂环基、5-6 元杂芳基、C₆₋₁₂ 芳基、卤代 C₁₋₃ 烷基、卤代 C₁₋₃ 烷氧基、卤代苯基的取代基所取代;

Z 为吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、1,3,5-三嗪基、苯基;

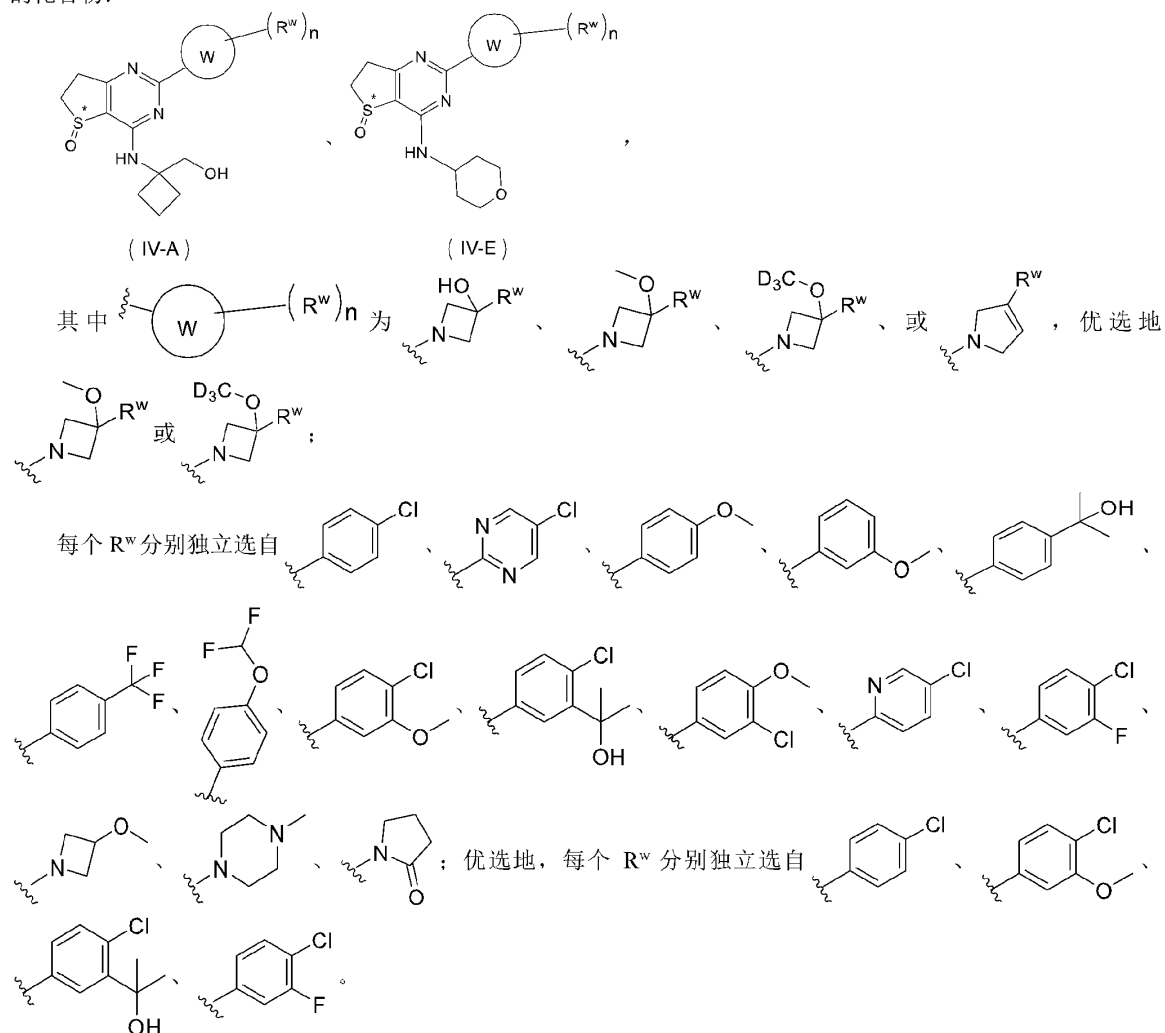
R^Z 分别独立选自卤素、-CN、-OH、-SH、-NO₂、-NH₂、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基、卤代 C₁₋₃ 烷基、卤代 C₁₋₃ 烷氧基。

9. 权利要求 1 所述的化合物, 所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物, 所述化合物药学上可接受的盐, 其中所述化合物是一种如下式(IV-A)或(IV-E)所示的化合物, 优选地, 所述化合物是一种如下式(IV-A)所示的化合物:





10. 权利要求 1 所述的化合物，所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物，所述化合物药学上可接受的盐，其中所述化合物是一种如下式(IV-A)或(IV-E)所示的化合物，优选地，所述化合物是一种如下式(IV-A)所示的化合物：



11. 权利要求 1-9 中任一项所述化合物, 所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物, 所述化合物药学上可接受的盐, 其中:

m 为 0、1、2 或 3;

优选的, m 为 1、2 或 3;

更优选的, m 为 1 或 2; 和/或

n 为 0、1、2 或 3;

优选的, n 为 0、1 或 2;

更优选的, n 为 1 或 2; 和/或

q 为 0、1、2 或 3;

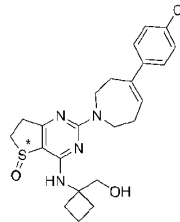
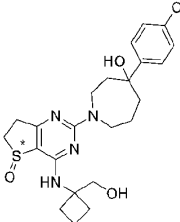
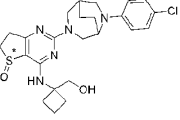
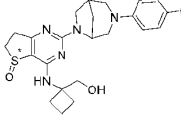
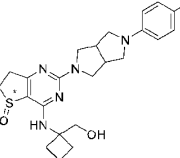
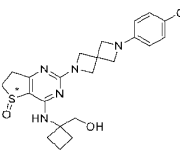
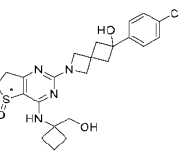
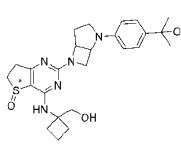
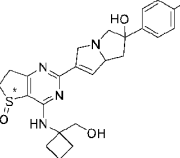
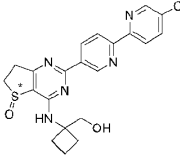
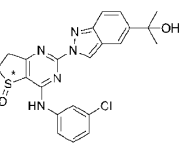
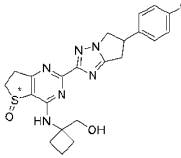
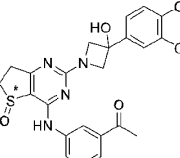
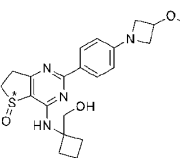
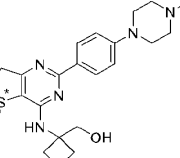
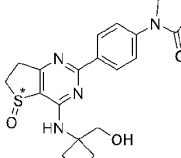
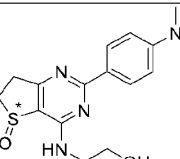
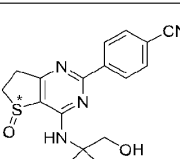
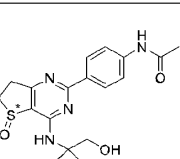
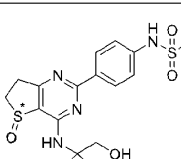
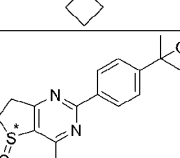
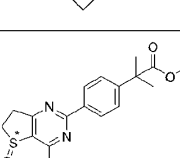
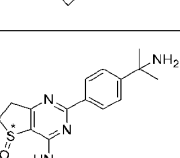
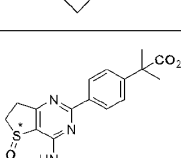
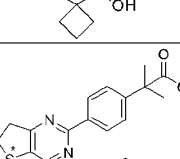
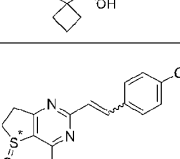
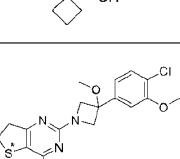
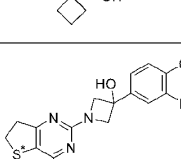
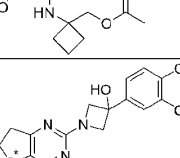
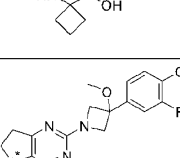
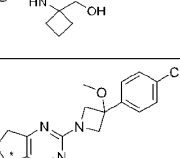
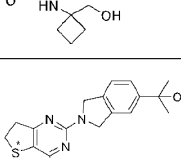
优选的, q 为 0、1 或 2;

更优选的, q 为 1 或 2。

12. 选自如下所述的化合物, 或其立体异构体、互变异构体或其混合物, 所述化合物药学上可接受的盐:

序号	结构	序号	结构	序号	结构	序号	结构
1		2		3		4	
5		6		7		8	
9		10		11		12	
13		14		15		16	
17		18		19		20	
21		22		23		24	

序号	结构	序号	结构	序号	结构	序号	结构
25		26		27		28	
29		30		31		32	
33		34		35		36	
37		38		39		40	
41		42		43		44	
45		46		47		48	
49		50		51		52	

序号	结构	序号	结构	序号	结构	序号	结构
53		54		55		56	
57		58		59		60	
61		62		63		64	
65		66		67		68	
69		70		71		72	
73		74		75		76	
77		78		79		80	
81		82		83		84	

序号	结构	序号	结构	序号	结构	序号	结构
85		86		87		88	
89		90		91		92	
93		94		95		96	
97		98		99		100	
101		102		103		104	
105		106		107		108	
109		110		111		112	

13. 一种药用组合物, 其包含治疗有效量的权利要求 1~12 中任一所述化合物, 所述化合物的立体异构体、

互变异构体或其混合物，所述化合物药学上可接受的盐。

14. 权利要求 1~12 中任一项所述化合物，所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物，所述化合物药学上可接受的盐，或权利要求 13 所述药物组合物在制备治疗和/或预防由 PDE4B 介导的疾病的药物中的用途，优选地所述疾病包括呼吸道疾病、胃肠疾病、炎性疾病、变应性疾病、自身免疫性疾病或癌症，例如：

呼吸道疾病选自伴随黏液产生增加、呼吸道炎症和/或阻塞性疾病的呼吸或肺部疾病；进一步优选地，所述呼吸疾病选自特发性肺纤维化、进行性肺纤维化、间质性肺炎、慢性阻塞性肺疾病（COPD）、 α -抗胰蛋白酶缺乏症、慢性鼻窦炎、哮喘或慢性支气管炎；

胃肠疾病选自阶段性回肠炎、溃疡性结肠炎或克罗恩病；

炎性疾病选自干眼综合征或青光眼；

自身免疫性疾病包括弥漫性结缔组织病，如系统性红斑狼疮、特应性皮炎、脂溢性皮炎、银屑病、荨麻疹、类风湿关节炎、多发性硬化症、皮炎、多肌炎、血管炎或干燥症。

15. 权利要求 1~12 中任一项所述化合物，所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物，所述化合物药学上可接受的盐，用于治疗/或预防由 PDE4B 介导的疾病，优选地所述疾病包括呼吸道疾病、胃肠疾病、炎性疾病、变应性疾病、自身免疫性疾病或癌症，例如：

呼吸道疾病选自伴随黏液产生增加、呼吸道炎症和/或阻塞性疾病的呼吸或肺部疾病；进一步优选地，所述呼吸疾病选自特发性肺纤维化、进行性肺纤维化、间质性肺炎、慢性阻塞性肺疾病（COPD）、 α -抗胰蛋白酶缺乏症、慢性鼻窦炎、哮喘或慢性支气管炎；

胃肠疾病选自阶段性回肠炎、溃疡性结肠炎或克罗恩病；

炎性疾病选自干眼综合征或青光眼；

自身免疫性疾病包括弥漫性结缔组织病，如系统性红斑狼疮、特应性皮炎、脂溢性皮炎、银屑病、荨麻疹、类风湿关节炎、多发性硬化症、皮炎、多肌炎、血管炎或干燥症。

16. 一种治疗和/或预防由 PDE4B 介导的疾病的方法，所述方法包括给予需要其的受试者治疗有效量的权利要求 1~12 中任一项所述化合物，所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物，所述化合物药学上可接受的盐，或权利要求 13 所述药物组合物，优选地所述疾病包括呼吸道疾病、胃肠疾病、炎性疾病、变应性疾病、自身免疫性疾病或癌症，例如：

呼吸道疾病选自伴随黏液产生增加、呼吸道炎症和/或阻塞性疾病的呼吸或肺部疾病；进一步优选地，所述呼吸疾病选自特发性肺纤维化、进行性肺纤维化、间质性肺炎、慢性阻塞性肺疾病（COPD）、 α -抗胰蛋白酶缺乏症、慢性鼻窦炎、哮喘或慢性支气管炎；

胃肠疾病选自阶段性回肠炎、溃疡性结肠炎或克罗恩病；

炎性疾病选自干眼综合征或青光眼；

自身免疫性疾病包括弥漫性结缔组织病，如系统性红斑狼疮、特应性皮炎、脂溢性皮炎、银屑病、荨麻疹、类风湿关节炎、多发性硬化症、皮炎、多肌炎、血管炎或干燥症。