

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 03818968.2

C07D 471/04 (2006.01)
C07D 473/06 (2006.01)
C07D 473/18 (2006.01)
C07D 473/22 (2006.01)
C07D 473/30 (2006.01)
C07D 473/40 (2006.01)

[45] 授权公告日 2007 年 11 月 14 日

[11] 授权公告号 CN 100348599C

[51] Int. Cl. (续)

C07D 487/04 (2006.01)
C07D 498/14 (2006.01)
A61K 31/5025 (2006.01)
A61K 31/522 (2006.01)
A61K 31/5365 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 15/00 (2006.01)
A61P 19/10 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01)

[22] 申请日 2003.6.3 [21] 申请号 03818968.2

[30] 优先权

[32] 2002. 6. 6 [33] JP [31] 166069/2002
[32] 2002. 7. 18 [33] JP [31] 209373/2002
[32] 2002. 10. 23 [33] JP [31] 307750/2002

[86] 国际申请 PCT/JP2003/007010 2003. 6. 3

[87] 国际公布 WO2003/104229 日 2003. 12. 18

[85] 进入国家阶段日期 2005. 2. 6

[73] 专利权人 卫材 R&D 管理有限公司

地址 日本东京都

[72] 发明人 吉川诚二 江守英太 松浦史义

克拉克·理查德 生田博宪

吉良和信 安田信之 长仓廷

山崎一斗

审查员 潘 剑

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 张平元 赵仁临

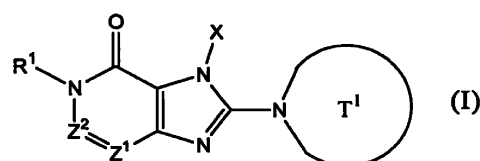
权利要求书 6 页 说明书 319 页

[54] 发明名称

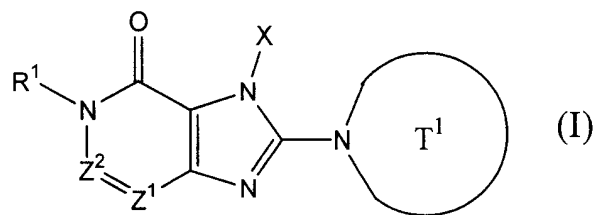
新的稠合咪唑衍生物

[57] 摘要

本发明涉及通式(I)所代表的化合物 [其中, T¹ 代表环中含有一个或两个氮原子的任选取代的单环或二环的 4 - 至 12 - 员杂环基; X 代表任选取代的 C₁₋₆ 烷基等; Z¹ 和 Z² 每个独立地代表氮原子或式 - CR² - 所代表的基团; R¹ 和 R² 每个独立地代表氢、任选取代的 C₁₋₆ 烷基、任选取代的 C₁₋₆ 烷氧基等]、或其盐或水合物。 这些新化合物显示出极好的抑止 DPPIV 的活性。



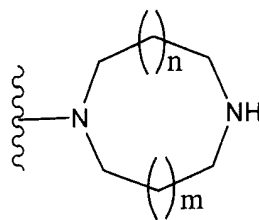
1. 下式所代表的化合物、或其盐或水合物，



其中，

T^1 为

下式所代表的基团：



其中 n 和 m 每个独立地代表 0 或 1；

可具有氨基基团的氮杂环丁-1-基；

可具有氨基基团的吡咯烷-1-基；

可具有氨基基团的哌啶-1-基；或

可具有氨基基团的氮杂环庚-1-基；

X 为式- X^{11} - X^{12} 所代表的基团，其中 X^{11} 代表单键或亚甲基； X^{12} 代表 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、或可具有一个或多个取代基的苯基，其中所述可具有一个或多个取代基的苯基为在 2-位上可具有取代基的苯基，所述取代基选自羟基、氟原子、氯原子、甲基、乙基、氟甲基、乙烯基、甲氧基、乙氧基、乙酰基、氰基、甲酰基和 C_{2-7} 烷氧基羰基；

Z^1 是氮原子；和 Z^2 是式- $CR^2=$ 所代表的基团；

R^1 和 R^2 每个独立地代表式- A^0 - A^1 - A^2 的基团

其中 A^0 代表单键或 C_{1-6} 亚烷基，其可具有 1-3 个选自下述取代基 B 的取代基；

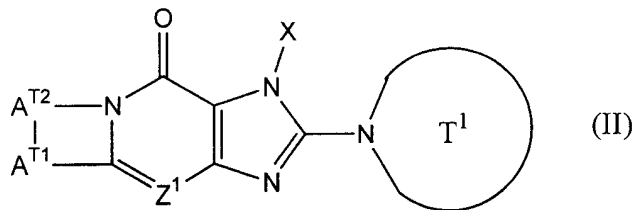
A^1 代表单键、氧原子、硫原子、亚磺酰基、磺酰基、羰基、式- $O-CO-$ 所代表的基团、式- $CO-O-$ 所代表的基团、式- NR^A- 所代表的基团、式- $CO-NR^A$

所代表的基团、式-NR^A-CO-所代表的基团、式-SO₂-NR^A-所代表的基团、或式-NR^A-SO₂-所代表的基团；

A²和R^A每个独立地代表氢原子、卤原子、氰基、C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基、C₂₋₆链烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、5至10-员杂芳基、非芳香的4至8-员杂环基、5至10-员杂芳基 C₁₋₆烷基、C₆₋₁₀芳基 C₁₋₆烷基、或C₂₋₇烷基羰基；

然而，A²和R^A每个可独立地具有1-3个选自下述取代基B的取代基：

当Z²为式-CR²=所代表的基团时，R¹和R²可共同形成5至7-员环；其中“当Z²代表式-CR²=所代表的基团时，R¹和R²可共同形成5至7-员环”指的是上述式(I)所代表的化合物包括下式所代表的化合物(II)：



其中在上述式(II)中，Z¹、X和T¹如上所定义，A^{T1}代表氧原子，并且A^{T2}代表C₂₋₄亚烷基；

除了下列情况：[1]R¹为氢原子；Z¹为氮原子；并且Z²为-CH=；和[2]Z¹为氮原子；并且Z²为-C(OH)=；

<取代基B>

取代基B代表下列基团：羟基、巯基、氰基、硝基、卤原子、三氟甲基、C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基、C₂₋₆链烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、5至10-员杂芳基、非芳香的4至8-员杂环基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基、式-SO₂-NR^{B1}-R^{B2}所代表的基团、式-NR^{B1}-CO-R^{B2}所代表的基团、式-NR^{B1}-R^{B2}所代表的基团，其中R^{B1}和R^{B2}每个独立地代表氢原子或C₁₋₆烷基、其中R^{B3}代表非芳香的4至8-员杂环基的式-CO-R^{B3}所代表的基团、式-CO-R^{B4}-R^{B5}所代表的基团和式-CH₂-CO-R^{B4}-R^{B5}所代表的基团，其中R^{B4}代表单键、氧原子、或式-NR^{B6}所代表的基团；R^{B5}和R^{B6}每个独立地代表氢原子、C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基、C₂₋₆链烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、5至10-员杂芳基、非芳香的4至8-员杂环 C₁₋₆烷基、C₆₋₁₀芳基 C₁₋₆烷基、或5至10-员杂芳基 C₁₋₆烷基。

2. 根据权利要求1的化合物、或其盐或水合物，其中T¹为哌嗪-1-基或3-氨基哌啶-1-基。

3. 根据权利要求1的化合物、或其盐或水合物，其中T¹为哌嗪-1-基。

4. 根据权利要求 1 至 3 中任一项的化合物、或其盐或水合物, 其中 X 是 3-甲基-2-丁烯-1-基、2-丁炔-1-基、苄基或 2-氯苯基。

5. 根据权利要求 1 至 3 中任一项的化合物、或其盐或水合物, 其中 X 是 2-丁炔-1-基。

6. 根据权利要求 1 的化合物、或其盐或水合物,

其中 R^1 代表氢原子或式 $-A^{10}-A^{11}-A^{12}$ 所代表的基团

其中 A^{10} 代表可具有选自下述取代基 C 的 1-3 个取代基的 C_{1-6} 亚烷基;

A^{11} 代表单键、氧原子、硫原子或羰基;

A^{12} 代表氢原子、可具有选自下述取代基 C 的 1-3 个取代基的 C_{6-10} 芳基、可具有选自下述取代基 C 的 1-3 个取代基的 5 至 10-员杂芳基、可具有选自下述取代基 C 的 1-3 个取代基的 5 至 10-员杂芳基 C_{1-6} 烷基、或可具有选自下述取代基 C 的 1-3 个取代基的 C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基:

<取代基 C>

取代基 C 代表下列基团: 羟基、硝基、氰基、卤原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、三氟甲基、其中每个 R^{C1} 和 R^{C2} 独立地代表氢原子或 C_{1-6} 烷基的式 $-NR^{C1}-R^{C2}$ 所代表的基团、式 $-CO-R^{C3}-R^{C4}$ 所代表的基团和式 $-CH_2-CO-R^{C3}-R^{C4}$ 所代表的基团, 其中 R^{C3} 代表单键、氧原子或式 $-NR^{C5}$ 所代表的基团; R^{C4} 和 R^{C5} 每个独立地代表氢原子或 C_{1-6} 烷基。

7. 根据权利要求 1 的化合物、或其盐或水合物,

其中 R^1 是氢原子、可具有选自下述取代基 C 的 1-3 个取代基的 C_{1-6} 烷基、可具有选自下述取代基 C 的 1-3 个取代基的 5 至 10-员杂芳基 C_{1-6} 烷基、或可具有选自下述取代基 C 的 1-3 个取代基的 C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基:

<取代基 C>

取代基 C 代表下列基团: 羟基、硝基、氰基、卤原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、三氟甲基、其中每个 R^{C1} 和 R^{C2} 独立地代表氢原子或 C_{1-6} 烷基的式 $-NR^{C1}-R^{C2}$ 所代表的基团、式 $-CO-R^{C3}-R^{C4}$ 所代表的基团和式 $-CH_2-CO-R^{C3}-R^{C4}$ 所代表的基团, 其中 R^{C3} 代表单键、氧原子、或式 $-NR^{C5}$ 所代表的基团; R^{C4} 和 R^{C5} 每个独立地代表氢原子或 C_{1-6} 烷基。

8. 根据权利要求 6 的化合物、或其盐或水合物, 其中取代基 C 选自氰基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-7} 烷氧基羰基和卤原子。

9. 根据权利要求 1 的化合物、或其盐或水合物, 其中 R^1 是甲基、氰苄

基、氟氟苄基、苄乙基、2-甲氧基乙基或4-甲氧基羰基吡啶-2-基。

10. 根据权利要求1的化合物、或其盐或水合物，其中 R^1 是甲基或2-氟苄基。

11. 根据权利要求1的化合物、或其盐或水合物，

其中 R^2 是氢原子、氰基或式 $-A^{21}-A^{22}$ 所代表的基团

其中 A^{21} 代表单键、氧原子、硫原子、亚磺酰基、磺酰基、羰基、式 $-O-CO-$ 所代表的基团、式 $-CO-O-$ 所代表的基团、式 $-NR^{A2}$ 所代表的基团、式 $-CO-NR^{A2}$ 所代表的基团、或式 $-NR^{A2}-CO-$ 所代表的基团；

A^{22} 和 R^{A2} 每个独立地代表氢原子、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、5-至10-员杂芳基、非芳香的4-至8-员杂环基、5-至10-员杂芳基 C_{1-6} 烷基、或 C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基；

然而， A^{22} 和 R^{A2} 每个可独立地具有1-3个选自下述取代基D的取代基：

<取代基D>

取代基D代表下列基团：羟基、氰基、硝基、卤原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、三氟甲基、其中 R^{D1} 和 R^{D2} 每个独立地代表氢原子或 C_{1-6} 烷基的式 $-NR^{D1}-R^{D2}$ 所代表的基团、其中 R^{D3} 代表非芳香的4至8-员杂环基的式 $-CO-R^{D3}$ 所代表的基团、和式 $-CO-R^{D4}-R^{D5}$ 所代表的基团，其中 R^{D4} 代表单键、氧原子、或式 $-NR^{D6}$ 所代表的基团； R^{D5} 和 R^{D6} 每个独立地代表氢原子、 C_{3-8} 环烷基、或 C_{1-6} 烷基。

12. 根据权利要求1的化合物、或其盐或水合物，

其中 R^2 代表氢原子、氰基、羰基、 C_{2-7} 烷氧基羰基、 C_{1-6} 烷基、其中 R^{D7} 和 R^{D8} 每个独立地代表氢原子或 C_{1-6} 烷基的式 $-CONR^{D7}R^{D8}$ 所代表的基团、或式 $-A^{23}-A^{24}$ 所代表的基团

其中 A^{23} 代表氧原子、硫原子或式 $-NR^{A3}$ 所代表的基团；

A^{24} 和 R^{A3} 每个独立地代表氢原子、可具有选自下述取代基D1的取代基的 C_{1-6} 烷基、可具有选自下述取代基D1的取代基的 C_{3-8} 环烷基、可具有选自下述取代基D1的取代基的 C_{2-6} 链烯基、可具有选自下述取代基D1的取代基的 C_{2-6} 炔基、可具有选自下述取代基D1的取代基的苯基、或可具有选自下述取代基D1的取代基的5至10-员杂芳基：

<取代基D1>

取代基D1代表下列基团：羰基、 C_{2-7} 烷氧基羰基、 C_{1-6} 烷基、其中 R^{D7}

和 R^{D8} 每个独立地代表氢原子或 C_{1-6} 烷基的式- $CONR^{D7}R^{D8}$ 所代表的基团、吡咯烷-1-基羰基、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基。

13. 根据权利要求 1 的化合物、或其盐或水合物，

其中 R^2 代表氢原子、氰基、 C_{1-6} 烷氧基、或式- $A^{25}-A^{26}$ 所代表的基团

其中 A^{25} 代表氧原子、硫原子、或式- NR^{A4} -所代表的基团；

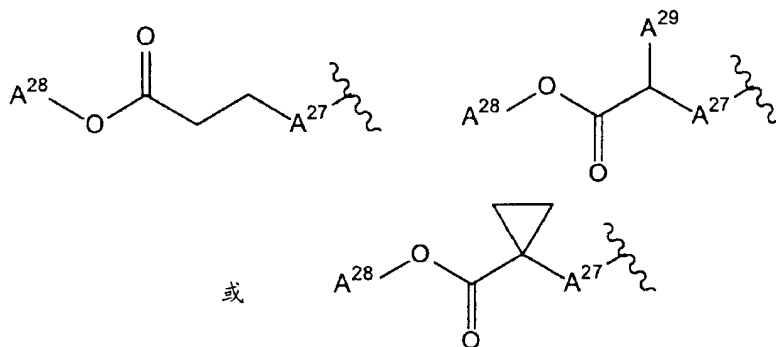
A^{26} 和 R^{A4} 每个独立地代表氢原子、具有选自下述取代基 D1 的取代基的 C_{1-6} 烷基、具有选自下述取代基 D1 的取代基的 C_{3-8} 环烷基、或具有选自下述取代基 D1 的取代基的苯基：

<取代基 D1>

取代基 D1 代表下列基团：羧基、 C_{2-7} 烷氧基羰基、 C_{1-6} 烷基、其中 R^{D7} 和 R^{D8} 每个独立地代表氢原子或 C_{1-6} 烷基的式- $CONR^{D7}R^{D8}$ 所代表的基团、吡咯烷-1-基羰基、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基。

14. 根据权利要求 1 的化合物、或其盐或水合物，

其中 R^2 是氢原子、氰基、甲氧基、氨基甲酰基苯氧基、或下式所代表的基团：



其中 A^{27} 代表氧原子、硫原子或-NH-； A^{28} 和 A^{29} 每个独立地代表氢原子或 C_{1-6} 烷基。

15. 根据权利要求 1 的化合物、或其盐或水合物，其中 R^2 是氢原子、氰基或 2-氨基甲酰基苯氧基。

16. 根据权利要求 1 的化合物、或其盐或水合物，其中如上所示的式(I)化合物是

7-(2-丁炔基)-2-氰基-1-甲基-8-(哌嗪-1-基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮。

17. 根据权利要求 1 的化合物、或其盐或水合物，其中如上所示的式(I)化合物是 2-[7-(2-丁炔基)-1-甲基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-

基氧基]苯甲酰胺。

18. 根据权利要求1的化合物、或其盐或水合物，其中如上所示的式(I)化合物是 7-(2-丁炔基)-1-(2-氰基苄基)-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-腈。

19. 根据权利要求1的化合物、或其盐或水合物，其中如上所示的式(I)化合物是 2-[7-(2-丁炔基)-1-(2-氰基苄基)-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基氧基]苯甲酰胺。

20. 根据权利要求1的化合物、或其盐或水合物，其中如上所示的式(I)化合物是 2-[7-(2-丁炔基)-1-(4-氰基苄基)-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基氧基]苯甲酰胺。

21. 包含权利要求1的化合物的药物制剂。

22. 包含权利要求1的化合物的二肽基肽酶 IV 抑制剂。

23. 药物组合物，其包括权利要求1的化合物和用于制剂的佐剂。

24. 用于糖尿病的预防性或治疗性的药物，其包括权利要求1的化合物。

25. 用于糖尿病、肥胖症、高脂血症、AIDS、骨质疏松症、胃肠道病症、血管发生、不育症、炎性疾病、变应性疾病、或癌症的预防性或治疗性的药物，其包括权利要求1的化合物。

26. 免疫调节剂、激素调节剂、或抗风湿药，其包括权利要求1的化合物。

27. 权利要求1的化合物、或其盐或水合物在制备药物制剂中的用途。

28. 权利要求1的化合物、或其盐或水合物在制备对二肽基肽酶 IV 的抑制是有效的疾病的治疗或预防性的药物中的用途。

新的稠合咪唑衍生物

技术领域

本发明涉及用作二肽基肽酶-IV(DPPIV)抑制剂的新的稠合咪唑衍生物和其用途。

背景技术

二肽基肽酶 IV(DPPIV)是丝氨酸蛋白酶,其特定水解由多肽链的游离 N 端的二肽 -X-Pro (X = 任意氨基酸)。

饭后消化道中所分泌的称为肠促胰岛素(GLP-1: 胰高血糖素样肽-1 和 GIP: 糖依赖性胰岛素释放肽)的依赖于葡萄糖的、促胰岛素分泌荷尔蒙被 DPPIV 快速水解并失活。当抑止由 DPPIV 的水解作用时,肠促胰岛素(GLP-1 和 GIP)的活性增强,其同样也增加由胰腺的 β 细胞的胰岛素的促葡萄糖分泌。在口服葡萄糖耐量试验中显示出可改善高血糖症(参见 Diabetologia 1999 Nov, 42(11), 1324-31)。此外,已知 GLP-1 与食欲和摄食的抑止有关。已报导 GLP-1 对通过增强 β 细胞分化和细胞增殖来保护胰腺的 β 细胞具有效果。因此,DPPIV 抑制剂可用作与 GLP-1 和/或 GIP 有关的疾病如肥胖症和糖尿病的治疗或预防性药物。

此外,有很多报导提出了二肽基肽酶 IV 和如下所述的各种疾病之间的关系。因此,DPPIV 抑制剂可用于如下疾病的治疗药物:

- (1) 用于 AIDS 的预防和治疗药物(参见 Science 1993, 262, 2045-2050),
- (2) 用于骨质疏松症的预防和治疗药物(参见 Clinical chemistry 1988, 34, 2499-2501),
- (3) 用于肠病的预防和治疗药物(参见 Endocrinology 2000, 141, 4013-4020),
- (4) 用于糖尿病、肥胖症和高脂血症的预防和治疗药物(参见 Diabetes 1998, 47, 1663-1670; 和 Life Sci 2000, 66(2), 91-103),
- (5) 用于血管发生的预防和治疗药物(参见 Agents and Actions 1991, 32,

125-127),

(6) 用于不育症的预防和治疗药物(参见 International Publication WO 00/56296),

(7) 用于炎症疾病、自身免疫性疾病和慢性类风湿性关节炎的预防和治疗药物(参见 The Journal of Immunology 2001, 166, 2041-2048), 和

(8) 用于癌症的预防和治疗药物(参见 Br J Cancer 1999 Mar, 79(7-8), 1042-8; 和 J Androl 2000 Mar-Apr, 21(2), 220-6)。

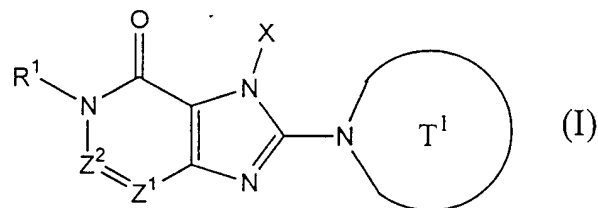
一些 DPPIV 抑制剂公开于美国专利号 2002/0161001; 国际公开 WO 03/004496; 以及美国专利号 2002/0198205 的公开文本中。然而, 没有已知的具有次黄嘌呤或咪唑并吡嗪酮结构主链的 DPPIV 抑制剂。

具有抑止 DPPIV 活性的化合物可用作如上所述的渴望寻求的药物制剂。然而, 具有极好的抑止 DPPIV 活性, 并且其作为临床上有效的药物十分有用的化合物还没有发现。特别地, 本发明的一个目的是提供具有抑止 DPPIV 活性、并且其可用作糖尿病或类似疾病的预防性、治疗性、或缓解性药物的化合物。

发明内容

考虑到上述背景, 本发明者进行了深入的研究。因此, 他们成功地合成了新颖的稠合咪唑衍生物, 其包括次黄嘌呤和咪唑并吡嗪酮衍生物。为了完成本发明, 他们还发现这些化合物可极好地抑止 DPPIV 活性。特别地, 本发明包括:

[1] 下式所代表的化合物、或其盐或水合物,



其中,

T¹ 代表环中含有一个或两个氮原子的单环或二环 4-至 12-员杂环基, 其可具有一个或多个取代基;

X 代表可具有一个或多个取代基的 C₁₋₆ 烷基、可具有一个或多个取代基的 C₂₋₆ 链烯基、可具有一个或多个取代基的 C₂₋₆ 炔基、可具有一个或多个取

代基的 C_{6-10} 芳基、可具有一个或多个取代基的 5 至 10-员杂芳基、可具有一个或多个取代基的 C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基、或可具有一个或多个取代基的 5 至 10-员杂芳基 C_{1-6} 烷基；

Z^1 和 Z^2 每个独立地代表氮原子或式 $-CR^2=$ 所代表的基团；

R^1 和 R^2 每个独立地代表式 $-A^0-A^1-A^2$ 的基团

(其中 A^0 代表单键或 C_{1-6} 亚烷基，其可具有 1-3 个选自由下述取代基组成的基团 B 的取代基；

A^1 代表单键、氧原子、硫原子、亚磺酰基、磺酰基、羰基、式 $-O-CO-$ 所代表的基团、式 $-CO-O-$ 所代表的基团、式 $-NR^A-$ 所代表的基团、式 $-CO-NR^A-$ 所代表的基团、式 $-NR^A-CO-$ 所代表的基团、式 $-SO_2-NR^A-$ 所代表的基团、或式 $-NR^A-SO_2-$ 所代表的基团；

A^2 和 R^A 每个独立地代表氢原子、卤原子、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、5 至 10-员杂芳基、4 至 8-员杂环基、5 至 10-员杂芳基 C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基、或 C_{2-7} 烷基羰基；

然而， A^2 和 R^A 每个可独立地具有 1-3 个选自下述取代基 B 的取代基：

当 Z^2 为式 $-CR^2=$ 所代表的基团时， R^1 和 R^2 可共同形成 5 至 7-员环；

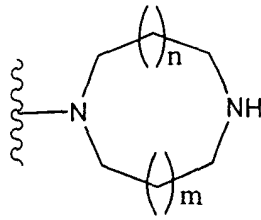
除了下列情况：[1] R^1 为氢原子； Z^1 为氮原子；并且 Z^2 为 $-CH=$ ；和 [2] Z^1 为氮原子；并且 Z^2 为 $-C(OH)=$ ；

<取代基 B>

取代基 B 代表下列基团：羟基、巯基、氰基、硝基、卤原子、三氟甲基、可具有一个或多个取代基的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、5 至 10-员杂芳基、4 至 8-员杂环基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、式 $-SO_2-NR^{B1}-R^{B2}$ 所代表的基团、式 $-NR^{B1}-CO-R^{B2}$ 所代表的基团、式 $-NR^{B1}-R^{B2}$ (其中 R^{B1} 和 R^{B2} 每个独立地代表氢原子或 C_{1-6} 烷基) 所代表的基团、式 $-CO-R^{B3}$ (其中 R^{B3} 代表 4 至 8-员杂环基) 所代表的基团、式 $-CO-R^{B4}-R^{B5}$ 所代表的基团和式 $-CH_2-CO-R^{B4}-R^{B5}$ 所代表的基团 (其中 R^{B4} 代表单键、氧原子、或式 $-NR^{B6}-$ 所代表的基团； R^{B5} 和 R^{B6} 每个独立地代表氢原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、5 至 10-员杂芳基、4 至 8-员杂环 C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基、或 5 至 10-员杂芳基 C_{1-6} 烷基))，和

[2] 根据 [1] 的化合物、或其盐或水合物，其中 T^1 为，

下式所代表的基团：



(其中, n 和 m 每个独立地代表 0 或 1), 其可具有一个或多个取代基;

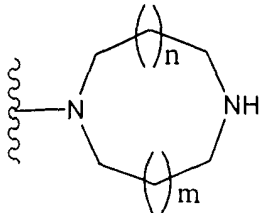
可具有一个或多个取代基的氮杂环丁-1-基;

可具有一个或多个取代基的吡咯烷-1-基;

可具有一个或多个取代基的哌啶-1-基; 或

可具有一个或多个取代基的氮杂环庚(azepan)-1-基;

[3] 根据[1]的化合物、或其盐或水合物, 其中 T^1 为,
下式所代表的基团:



(其中 n 和 m 每个独立地代表 0 或 1);

可具有氨基基团的氮杂环丁-1-基;

可具有氨基基团的吡咯烷-1-基;

可具有氨基基团的哌啶-1-基; 或

可具有氨基基团的氮杂环庚-1-基;

[4] 根据[1]的化合物、或其盐或水合物, 其中 T^1 为哌嗪-1-基或 3-氨基哌啶-1-基;

[5] 根据[1]的化合物、或其盐或水合物, 其中 T^1 为哌嗪-1-基;

[6] 根据[1]至[5]中任一项的化合物、或其盐或水合物, 其中 X 为式 $-X^1-X^2$ (其中 X^1 代表单键或可具有一个或多个取代基的亚甲基; X^2 代表可具有一个或多个取代基的 C_{2-6} 链烯基、可具有一个或多个取代基的 C_{2-6} 炔基、或可具有一个或多个取代基的苯基)所代表的基团;

[7] 根据[1]至[5]中任一项的化合物、或其盐或水合物, 其中 X 为式 $-X^{11}-X^{12}$ (其中 X^{11} 代表单键或亚甲基; X^{12} 代表 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基或可具有一个或多个取代基的苯基)所代表的基团;

[8] 根据[6]或[7]的化合物、或其盐或水合物, 其中可具有一个或多个取

代基的苯基为在 2-位上可具有取代基的苯基,所述取代基选自羟基、氟原子、氯原子、甲基、乙基、氟甲基、乙烯基、甲氧基、乙氧基、乙酰基、氰基、甲酰基和 C₂₋₇ 烷氧基羰基;

[9] 根据[1]至[5]中任一项的化合物、或其盐或水合物,其中 X 是 3-甲基-2-丁烯-1-基、2-丁炔-1-基、苄基或 2-氯苯基;

[10] 根据[1]至[5]中任一项的化合物、或其盐或水合物,其中 X 是 2-丁炔-1-基;

[11] 根据[1]至[10]中任一项的化合物、或其盐或水合物,其中 Z¹ 或 Z² 是氮原子;

[12] 根据[1]至[10]中任一项的化合物、或其盐或水合物,其中,
Z¹ 是氮原子; 和

Z² 是式-CR²=所代表的基团(其中 R² 如上[1]中所定义);

[13] 根据[1]至[10]中任一项的化合物、或其盐或水合物,其中,
Z² 是氮原子; 和

Z¹ 是式-CR²=所代表的基团(其中 R² 如上[1]中所定义);

[14] 根据[1]至[13]中任一项的化合物、或其盐或水合物,

其中 R¹ 代表氢原子或式-A¹⁰-A¹¹-A¹² 所代表的基团

(其中 A¹⁰ 代表可具有选自下述取代基 C 的 1-3 个取代基的 C₁₋₆ 亚烷基;

A¹¹ 代表单键、氧原子、硫原子或羰基;

A¹² 代表氢原子、可具有选自下述取代基 C 的 1-3 个取代基的 C₆₋₁₀ 芳基、可具有选自下述取代基 C 的 1-3 个取代基的 5 至 10-员杂芳基、可具有选自下述取代基 C 的 1-3 个取代基的 5 至 10-员杂芳基 C₁₋₆ 烷基、或可具有选自下述取代基 C 的 1-3 个取代基的 C₆₋₁₀ 芳基 C₁₋₆ 烷基:

<取代基 C>

取代基 C 代表下列基团: 羟基、硝基、氰基、卤原子、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、三氟甲基、式-NR^{C1}-R^{C2}(其中每个 R^{C1} 和 R^{C2} 独立地代表氢原子或 C₁₋₆ 烷基)所代表的基团、式-CO-R^{C3}-R^{C4} 所代表的基团和式-CH₂-CO-R^{C3}-R^{C4} 所代表的基团(其中 R^{C3} 代表单键、氧原子或式-NR^{C5}-所代表的基团; R^{C4} 和 R^{C5} 每个独立地代表氢原子或 C₁₋₆ 烷基));

[15] 根据[1]至[13]中任一项的化合物、或其盐或水合物,

其中 R¹ 是氢原子、可具有选自下述取代基 C 的 1-3 个取代基的 C₁₋₆ 烷

基、可具有选自下述取代基 C 的 1-3 个取代基的 5 至 10-员杂芳基 C₁₋₆ 烷基、或可具有选自下述取代基 C 的 1-3 个取代基的 C₆₋₁₀ 芳基 C₁₋₆ 烷基：

<取代基 C>

取代基 C 代表下列基团：羟基、硝基、氰基、卤原子、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、三氟甲基、式-NR^{C1}-R^{C2}(其中每个 R^{C1} 和 R^{C2} 独立地代表氢原子或 C₁₋₆ 烷基)所代表的基团、式-CO-R^{C3}-R^{C4} 所代表的基团和式-CH₂-CO-R^{C3}-R^{C4} 所代表的基团(其中 R^{C3} 代表单键、氧原子、或式-NR^{C5}-所代表的基团；R^{C4} 和 R^{C5} 每个独立地代表氢原子或 C₁₋₆ 烷基)；

[16] 根据[14]或[15]的化合物、或其盐或水合物，其中取代基 C 选自氰基、C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₇ 烷氧基羰基和卤原子；

[17] 根据[1]至[13]中任一项的化合物、或其盐或水合物，其中 R¹ 是甲基、氰苄基、氟苄基、苯乙基、2-甲氧基乙基或 4-甲氧基羰基吡啶-2-基；

[18] 根据[1]至[13]中任一项的化合物、或其盐或水合物，其中 R¹ 是甲基或 2-氟苄基；

[19] 根据[1]至[18]中任一项的化合物、或其盐或水合物，

其中 R² 是氢原子、氰基或式-A²¹-A²² 所代表的基团

(其中 A²¹ 代表单键、氧原子、硫原子、亚磺酰基、磺酰基、羰基、式-O-CO-所代表的基团、式-CO-O-所代表的基团、式-NR^{A2}-所代表的基团、式-CO-NR^{A2}-所代表的基团、或式-NR^{A2}-CO-所代表的基团；

A²² 和 R^{A2} 每个独立地代表氢原子、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、C₂₋₆ 链烯基、C₂₋₆ 炔基、C₆₋₁₀ 芳基、5-至 10-员杂芳基、4-至 8-员杂环基、5-至 10-员杂芳基 C₁₋₆ 烷基、或 C₆₋₁₀ 芳基 C₁₋₆ 烷基；

然而，A²² 和 R^{A2} 每个可独立地具有 1-3 个选自下述取代基 D 的取代基：

<取代基 D>

取代基 D 代表下列基团：羟基、氰基、硝基、卤原子、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、三氟甲基、式-NR^{D1}-R^{D2}(其中 R^{D1} 和 R^{D2} 每个独立地代表氢原子或 C₁₋₆ 烷基)所代表的基团、式-CO-R^{D3}(其中 R^{D3} 代表 4 至 8-员杂环基)所代表的基团、和式-CO-R^{D4}-R^{D5}(其中 R^{D4} 代表单键、氧原子、或式-NR^{D6}-所代表的基团；R^{D5} 和 R^{D6} 每个独立地代表氢原子、C₃₋₈ 环烷基、或 C₁₋₆ 烷基)所代表的基团)；

[20] 根据[1]至[18]中任一项的化合物、或其盐或水合物，

其中 R^2 代表氢原子、氰基、羧基、 C_{2-7} 烷氧基羰基、 C_{1-6} 烷基、式 $-\text{CONR}^{\text{D7}}\text{R}^{\text{D8}}$ (其中 R^{D7} 和 R^{D8} 每个独立地代表氢原子或 C_{1-6} 烷基) 所代表的基团、或式 $-\text{A}^{\text{23}}-\text{A}^{\text{24}}$ 所代表的基团

(其中 A^{23} 代表氧原子、硫原子或式 $-\text{NR}^{\text{A3}}$ 所代表的基团;

A^{24} 和 R^{A3} 每个独立地代表氢原子、可具有选自下述取代基 D1 的取代基的 C_{1-6} 烷基、可具有选自下述取代基 D1 的取代基的 C_{3-8} 环烷基、可具有选自下述取代基 D1 的取代基的 C_{2-6} 链烯基、可具有选自下述取代基 D1 的取代基的 C_{2-6} 炔基、可具有选自下述取代基 D1 的取代基的苯基、或可具有选自下述取代基 D1 的取代基的 5 至 10-员杂芳基:

<取代基 D1>

取代基 D1 代表下列基团: 羧基、 C_{2-7} 烷氧基羰基、 C_{1-6} 烷基、式 $-\text{CONR}^{\text{D7}}\text{R}^{\text{D8}}$ (其中 R^{D7} 和 R^{D8} 每个独立地代表氢原子或 C_{1-6} 烷基) 所代表的基团、吡咯烷-1-基羰基、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基);

[21] 根据[1]至[18]中任一项的化合物、或其盐或水合物,

其中 R^2 代表氢原子、氰基、 C_{1-6} 烷氧基、或式 $-\text{A}^{\text{25}}-\text{A}^{\text{26}}$ 所代表的基团

(其中 A^{25} 代表氧原子、硫原子、或式 $-\text{NR}^{\text{A4}}$ 所代表的基团;

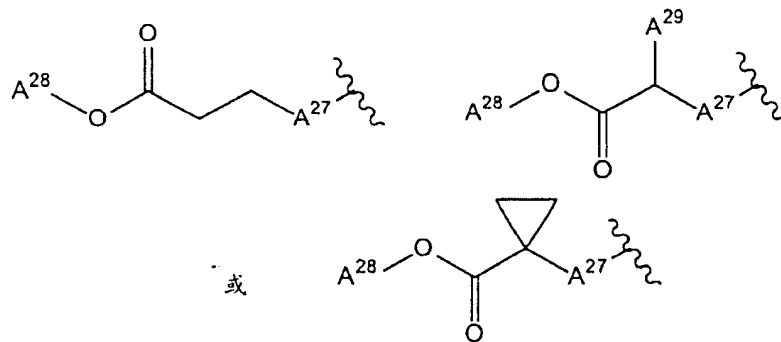
A^{26} 和 R^{A4} 每个独立地代表氢原子、具有选自下述取代基 D1 的取代基的 C_{1-6} 烷基、具有选自下述取代基 D1 的取代基的 C_{3-8} 环烷基、或具有选自下述取代基 D1 的取代基的苯基:

<取代基 D1>

取代基 D1 代表下列基团: 羧基、 C_{2-7} 烷氧基羰基、 C_{1-6} 烷基、式 $-\text{CONR}^{\text{D7}}\text{R}^{\text{D8}}$ (其中 R^{D7} 和 R^{D8} 每个独立地代表氢原子或 C_{1-6} 烷基) 所代表的基团、吡咯烷-1-基羰基、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基);

[22] 根据[1]至[18]中任一项的化合物、或其盐或水合物,

其中 R^2 是氢原子、氰基、甲氧基、氨基甲酰基苯氧基、或下式所代表的基团:



(其中 A^{27} 代表氧原子、硫原子或-NH-; A^{28} 和 A^{29} 每个独立地代表氢原子或 C_{1-6} 烷基);

[23] 根据[1]至[18]中任一项的化合物、或其盐或水合物, 其中 R^2 是氢原子、氰基或 2-氨基甲酰基苯氧基;

[24] 根据[1]的化合物、或其盐或水合物, 其中如上所示的式(I)化合物选自:

7-(2-丁炔基)-2-氰基-1-甲基-8-(哌嗪-1-基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮,

3-(2-丁炔基)-5-甲基-2-(哌嗪-1-基)-3,5-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-4-酮,

2-(3-氨基哌啶-1-基)-3-(2-丁炔基)-5-甲基-3,5-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-4-酮,

2-[7-(2-丁炔基)-1-甲基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基氧基]苯酰胺,

7-(2-丁炔基)-1-(2-氰基苄基)-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-腈, 和

2-[3-(2-丁炔基)-4-氧代-2-(哌嗪-1-基)-3,4-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-5-基甲基]苄腈;

[25] 包含[1]至[24]中任一个化合物的药物制剂;

[26] 包含[1]至[24]中任一个化合物的二肽基肽酶 IV 抑制剂;

[27] 包含[1]至[24]中任一个化合物和用于制剂的佐剂的药物组合物;

[28] 用于糖尿病的预防性或治疗性的药物, 其包括[1]至[24]中的任一个化合物;

[29] 用于糖尿病、肥胖症、高脂血症、AIDS、骨质疏松症、胃肠道病症、血管发生、不育症、炎性疾病、变应性疾病、或癌症的预防性或治疗性的药物, 其包括[1]至[24]中的任一个化合物;

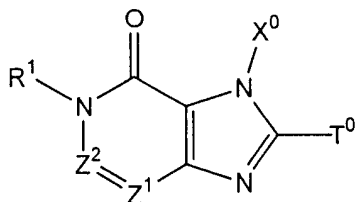
[30] 免疫调节剂、激素调节剂、或抗风湿药，其包括[1]至[24]中的任一个化合物；

[31] 对疾病的治疗或预防性方法，在所述疾病中二肽基肽酶 IV 的抑止是有效的，其中所述方法包括将[1]至[24]中的任一个化合物、或其盐或水合物以药学上有效量给药于患者；

[32] [1]至[24]中的任一个化合物、或其盐或水合物在制备药物制剂中的用途；

[33] [1]至[24]中的任一个化合物、或其盐或水合物在制备对疾病治疗或预防性的药物中的用途，在所述疾病中二肽基肽酶 IV 的抑止是有效的；

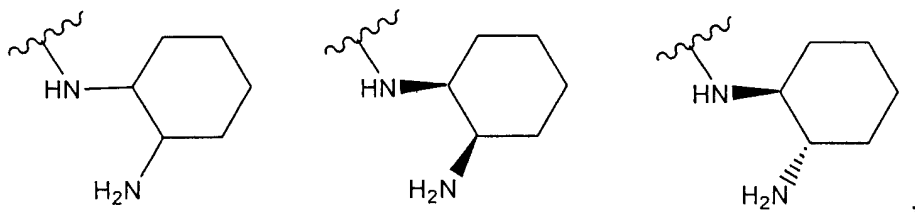
[34] 下式所代表的化合物、或其盐或水合物



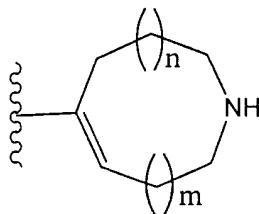
其中，

T^0 代表，

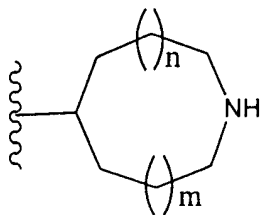
如上述[1]中的 T^1 所代表的基团、可具有一个或多个取代基的吡啶基、可具有一个或多个取代基的吡啶鎓、下式所代表的基团：



下式所代表的可具有一个或多个取代基的基团：



(其中 n 和 m 每个独立地代表 0 或 1)、或下式所代表的可具有一个或多个取代基的基团：

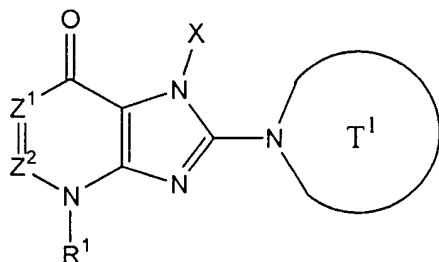


(其中 n 和 m 每个独立地代表 0 或 1);

X^0 代表可具有一个或多个取代基的 C_{3-8} 环烷基、可具有一个或多个取代基的 C_{1-6} 烷基、可具有一个或多个取代基的 C_{2-6} 链烯基、可具有一个或多个取代基的 C_{2-6} 炔基、可具有一个或多个取代基的 C_{6-10} 芳基、可具有一个或多个取代基的 5 至 10-员杂芳基、可具有一个或多个取代基的 C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基、或可具有一个或多个取代基的 5 至 10-员杂芳基 C_{1-6} 烷基; 和

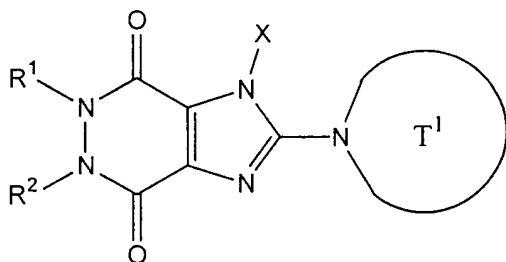
R^1 、 Z^1 和 Z^2 如上[1]所定义;

[35] 下式所代表的化合物、或其盐或水合物,



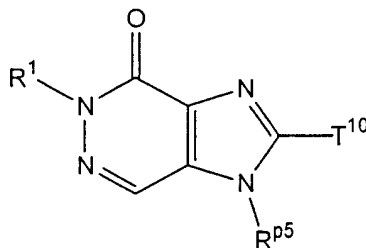
其中 R^1 、 R^2 、 T^1 、 Z^1 和 Z^2 如上[1]所定义;

[36] 下式所代表的化合物、或其盐或水合物,



其中 R^1 、 R^2 、 T^1 、 Z^1 和 Z^2 如上[1]所定义;

[37] 下式所代表的化合物、或其盐或水合物,

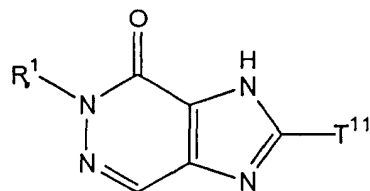


其中,

R^1 如上[1]中所定义;

R^{p5} 代表叔丁氧基羰基氧基、三苯甲基或式 $-SO_2NH_2$ 所代表的基团；和
 T^{10} 代表卤原子或氢原子；

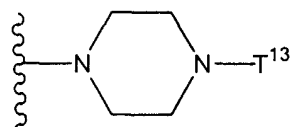
[38] 下式所代表的化合物、或其盐或水合物，



其中，

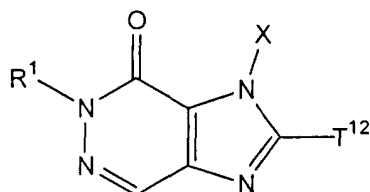
R^1 如上[1]中所定义；和

T^{11} 代表卤原子或下式所代表的基团：



(其中 T^{13} 代表叔丁氧基羰基、苯甲氧基羰基、或甲酰基)；

[39] 下式所代表的化合物、或其盐或水合物，

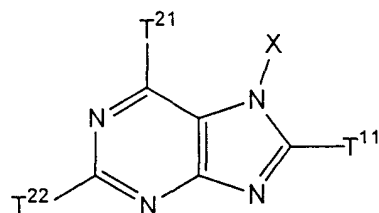


其中，

R^1 和 X 分别如上[1]所定义；和

T^{12} 代表卤原子；

[40] 下式所代表的化合物、或其盐或水合物，

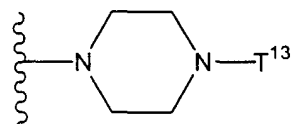


其中，

X 如上[1]中所定义，除了当 X 为苄基外；

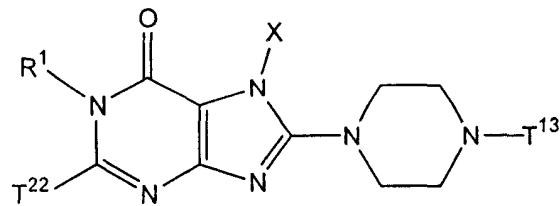
T^{21} 和 T^{22} 每个独立地代表卤原子；和

T^{11} 代表卤原子或下式所代表的基团：



(其中 T^{13} 代表叔丁氧基羰基、苯甲氧基羰基、或甲酰基);

[41] 下式所代表的化合物、或其盐或水合物



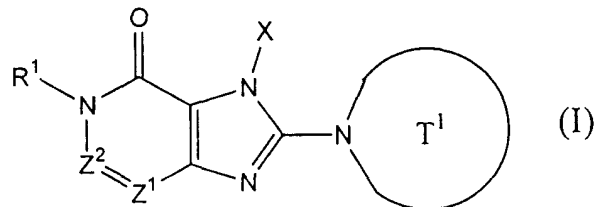
其中,

X 和 R^1 分别如上[1]所定义;

T^{22} 代表卤原子; 和

T^{13} 代表叔丁氧基羰基、苯甲氧基羰基、或甲酰基;

[42] 下式所代表的化合物、或其盐或水合物



其中,

T^1 的环代表在环中含有两个氮原子的单环或二环 6-至 12-员杂环基, 其可具有一个或多个取代基;

X 代表可具有一个或多个取代基的 C_{1-6} 烷基、可具有一个或多个取代基的 C_{2-6} 链烯基、可具有一个或多个取代基的 C_{2-6} 炔基、可具有一个或多个取代基的 C_{6-10} 芳基、可具有一个或多个取代基的 5 至 10-员杂芳基、可具有一个或多个取代基的 C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基、或可具有一个或多个取代基的 5 至 10-员杂芳基 C_{1-6} 烷基;

X 可与构成 T^1 环的原子形成化学键;

Z^1 和 Z^2 每个独立地代表氮原子或式 $-CR^2=$ 所代表的基团;

R^1 和 R^2 独立地代表氢原子、可具有一个或多个取代基的 4-至 8-员杂环基、或式 $-A^0-A^1-A^2$ 所代表的基团

(其中 A^0 代表单键或可具有 1-3 个选自下述取代基 B 的取代基的 C_{1-6} 亚烷基; A^1 代表单键、氧原子、硫原子、亚磺酰基、磺酰基、羰基、式 $-O-CO-$ 所代表的基团、式 $-CO-O-$ 所代表的基团、式 $-NR^A-$ 所代表的基团、式 $-CO-NR^A-$ 所代表的基团、式 $-NR^A-CO-$ 所代表的基团、式 $-SO_2-NR^A-$ 所代表的基团、或

式-NR^A-SO₂-所代表的基团;

A²和 R^A每个独立地代表氢原子、C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基、C₂₋₆链烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、5至10-员杂芳基、或4至8-员杂环基。然而，A²和 R^A每个可独立地具有1-3个选自下述取代基B的取代基:

除了下述情况外: (i)R¹和 R²都为氢原子, 和(ii)R²为羟基。

<取代基 B>

取代基 B 代表下列基团: 羟基、氰基、卤原子、C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基、C₂₋₆链烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、5至10-员杂芳基、4至8-员杂环基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基和式-CO-R^B-R^{B2}(其中 R^B代表单键、氧原子、或式-NR^{B3}-所代表的基团; R^{B2}和 R^{B3}每个独立地代表氢原子、C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基、C₂₋₆链烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、5至10-员杂芳基、C₆₋₁₀芳基 C₁₋₆烷基、5至10-员杂芳基 C₁₋₆烷基、1-吡咯烷基、1-吗啉基、1-哌嗪基、或1-哌啶基)所代表的基团);

具体实施方式

下面将详细说明本发明。

本文中, 为了便于说明, 化合物的结构式有时代表某一确定的异构体。然而, 本发明的化合物可包括所有可能的异构体, 如结构上可能的几何异构体、由于不对称碳原子的存在而导致的旋光异构体、立体异构体、互变异构体、以及异构体的混合物, 并不局限于为了便于说明所用式的异构体, 并且可为两种异构体中的任何一个或两种异构体的混合物。因此, 本发明的化合物可为在它们的分子或它们的外消旋化合物中具有不对称碳原子的光活性化合物中的任何一个, 并不限于它们中的一个而是包括它们两者。此外, 本发明的化合物可显示晶体多晶型现象, 但同样的并不局限于这些中的任何一个而可为这些晶形中的任何一个或以两种或更多种晶形的混合物形式存在。本发明的化合物还包括无水和水合形式。本发明化合物通过体内新陈代谢所产生的物质也包括在本权利要求的范围内。

定义文中所用的术语和符号, 并在下文中详细描述本发明。

如文中所用的短语“C₁₋₆烷基”指的是含有1-6个碳原子的直链或支链的烷基, 其为可通过从含有1-6个碳的脂肪族烃中除去任一个氢原子而得到的单价基团, 并且特别地, 包括例如甲基、乙基、1-丙基、2-丙基、2-甲基-1-

丙基、2-甲基-2-丙基、1-丁基、2-丁基、1-戊基、2-戊基、3-戊基、2-甲基-1-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-2-丁基、3-甲基-2-丁基、2,2-二甲基-1-丙基、1-己基、2-己基、3-己基、2-甲基-1-戊基、3-甲基-1-戊基、4-甲基-1-戊基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、2-甲基-3-戊基、3-甲基-3-戊基、2,3-二甲基-1-丁基、3,3-二甲基-1-丁基、2,2-二甲基-1-丁基、2-乙基-1-丁基、3,3-二甲基-2-丁基和 2,3-二甲基-2-丁基。

如文中所用的短语“ C_{2-6} 链烯基”指的是含有 2-6 个碳的直链或支链的链烯基，并且特别地，包括例如乙烯基、烯丙基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、戊烯基和己烯基。

如文中所用的短语“ C_{2-6} 炔基”指的是含有 2-6 个碳的直链或支链的炔基，并且特别地，包括例如乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、丁炔基、戊炔基和己炔基。

如文中所用的短语“ C_{3-8} 环烷基”指的是含有 3-8 个碳原子的环状脂肪族烃基团，并且特别地，包括例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。

如文中所用的短语“ C_{1-6} 亚烷基”指的是由如上定义的“ C_{1-6} 烷基”中除去另一个任意的氢原子所获得的二价基团，并且特别地，包括例如亚甲基、1,2-亚乙基、1,1-亚乙基、1,3-亚丙基、四亚甲基、1,5-亚戊基和 1,6-亚己基。

如文中所用的短语“ C_{3-8} 环亚烷基”指的是由如上定义的“ C_{3-8} 环烷基”中除去另一个任意的氢原子所获得的二价基团。

如文中所用的短语“ C_{1-6} 烷氧基”指的是氧代基与如上定义的“ C_{1-6} 烷基”相连，并且特别地，包括例如甲氧基、乙氧基、1-丙氧基、2-丙氧基、2-甲基-1-丙氧基、2-甲基-2-丙氧基、1-丁氧基、2-丁氧基、1-戊氧基、2-戊氧基、3-戊氧基、2-甲基-1-丁氧基、3-甲基-1-丁氧基、2-甲基-2-丁氧基、3-甲基-2-丁氧基、2,2-二甲基-1-丙氧基、1-己氧基、2-己氧基、3-己氧基、2-甲基-1-戊氧基、3-甲基-1-戊氧基、4-甲基-1-戊氧基、2-甲基-2-戊氧基、3-甲基-2-戊氧基、4-甲基-2-戊氧基、2-甲基-3-戊氧基、3-甲基-3-戊氧基、2,3-二甲基-1-丁氧基、3,3-二甲基-1-丁氧基、2,2-二甲基-1-丁氧基、2-乙基-1-丁氧基、3,3-二甲基-2-丁氧基和 2,3-二甲基-2-丁氧基。

如文中所用的短语“ C_{1-6} 烷硫基”指的是硫代基与如上定义的“ C_{1-6} 烷基”相连，并且特别地，包括例如甲硫基、乙硫基、1-丙硫基、2-丙硫基、丁硫

基和戊硫基。

如文中所用的短语“C₂₋₇ 烷氧基羰基”指的是羰基与如上定义的“C₁₋₆ 烷氧基”相连，并且特别地，包括例如甲氧基羰基、乙氧基羰基、1-丙氧基羰基和2-丙氧基羰基。

如文中所用的短语“C₂₋₇ 烷基羰基”指的是羰基与如上定义的“C₁₋₆ 烷基”相连，并且特别地，包括例如甲基羰基、乙基羰基、1-丙基羰基和2-丙基羰基。

如文中所用的术语“卤素原子”指的是氟原子、氯原子、溴原子、或碘原子。

如文中所用的短语“C₆₋₁₀ 芳基”指的是含6-10个碳原子的芳香环烷基，并且特别地，包括例如苯基、1-萘基和2-萘基。

如文中所用的术语“杂原子”指的是硫原子、氧原子、或氮原子。

如文中所用的短语“5 至 10-员杂芳环”指的是含有一个或更多杂原子的芳香5至10-员环，并且特别地，包括例如吡啶环、噻吩环、呋喃环、吡咯环、噁唑环、异噁唑环、噻唑环、噻二唑环(thiadiazole ring)、异噻唑环、咪唑环、三唑环、吡唑环、呋咱环、噻二唑环(thiadiazole ring)、噁二唑环、哒嗪环、嘧啶环、吡嗪环、三嗪环、引哚环、异引哚环、吲唑环、色烯环、喹啉环、异喹啉环、噌啉环、喹唑啉环、喹噁啉环、茶啉环、2,3-二氮杂茶环、嘌呤环、蝶啶环、噻吩并呋喃环、咪唑并噻唑环、苯并呋喃环、苯并噻吩环、苯并噁唑环、苯并噻唑环、苯并噻二唑环、苯并咪唑环、咪唑并吡啶环、吡咯并吡啶环、吡咯并嘧啶环和吡啶并嘧啶环。优选的“5 至 10-员杂芳环”包括吡啶环、噻吩环、呋喃环、吡咯环、咪唑环、1,2,4-三唑环、噻唑环、噻二唑环、吡唑环、呋咱环、噻二唑环、哒嗪环、嘧啶环、吡嗪环、异喹啉环、苯并噁唑环、苯并噻唑环和苯并咪唑环。最优选的实例为吡啶环。

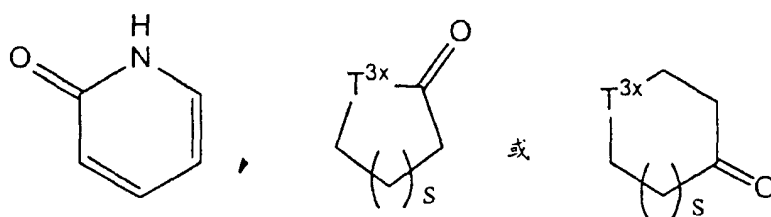
如文中所用的短语“5 至 10-员杂芳基”指的是由上述“5 至 10-员杂芳环”中除去任何一个或两个氢原子所得到的一价或二价基团。

如文中所用的短语“4 至 8-员杂环”指的是非芳香环，其中：

- (i)构成该环的原子数为4-8;
- (ii)构成该环的原子包括1-2个杂原子;
- (iii)该环可含有1-2个双键;
- (iv)该环可含有1-3个羰基; 和

(v)该环为单环。

具体地,所述4至8-员杂环包括,例如氮杂环丁烷环、吡咯烷环、哌啶环、氮杂环庚烷环、氮杂环辛烷(azocane)环、四氢呋喃环、四氢吡喃环、吗啉环、硫吗啉环、哌嗪环、噻唑烷环、二噁烷环、咪唑啉环、噻唑啉环和下式之一所代表的环:



(其中 s 代表 1-3 的整数; T^{3x} 代表亚甲基、氧原子或式 $-NT^{4x}$ - 所代表的基团, 其中 T^{4x} 代表氢原子或 C_{1-6} 烷基。优选地“4-至 8-员杂环”包括吡咯烷环、哌啶环、氮杂环庚烷环、吗啉环、硫吗啉环、哌嗪环、二氢呋喃-2-酮环和噻唑烷环。

如文中所用的短语“4 至 8-员杂环基”指的是由上述“4 至 8-员杂环”中除去任何一个或两个氢原子所得到的—价或二价基团。优选地,该“4 至 8-员杂环基”包括哌啶-1-基、吡咯烷-1-基和吗啉-4-基。

如文中所用的短语“ C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基”指的是如上所定义的“ C_{1-6} 烷基”中的任意氢原子被如上所定义的“ C_{6-10} 芳基”所取代而得到的基团,并且特别地,包括例如苄基、苯乙基和 3-苄基-1-丙基。

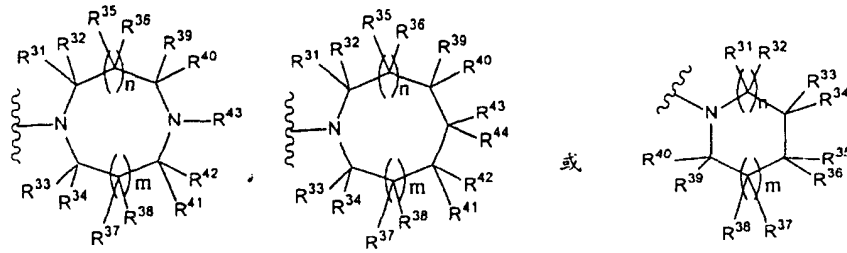
如文中所用的短语“5 至 10-员杂芳基 C_{1-6} 烷基”指的是如上所定义的“ C_{1-6} 烷基”中的任意氢原子被如上所定义的“5 至 10-员杂芳基”所取代而得到的基团,并且特别地,包括例如 2-吡啶基甲基和 2-噻吩基甲基基团。

如文中所用的短语“4 至 8-员杂环 C_{1-6} 烷基”指的是如上所定义的“ C_{1-6} 烷基”中的任意氢原子被如上所定义的“4 至 8-员杂环基”所取代而得到的基团。

如文中所用的短语“环中含一个或两个氮原子的单环或二环 4 至 12-员杂环基,其可具有一个或多个取代基”指的是其可具有一个或多个取代基的非芳香环基团。在所述非芳香环基团中:

- (i)构成该环状基团的环原子数为 4-12;
- (ii)构成该环状基团的环原子包括一个或两个氮原子; 和
- (iii)该基团为单环或二环结构。

特别地，该基团由下式代表：



(其中 n 和 m 每个独立地代表 0 或 1; R^{31} 至 R^{44} 独立地代表氢原子或选自短语“其可具有一个或多个取代基”中所涉及的取代基(如下定义的取代基 S); R^{31} 至 R^{44} 中任意两个可共同形成 C_{1-6} 亚烷基)。

如文中所用的短语“其可具有一个或多个取代基”指的是在可取代的位置以任何组合可具有一个或多个取代基的基团。特别地，该取代基包括，例如选自如下定义的取代基 S 的取代基。

<取代基 S>

该基团包括：

- (1) 卤原子，
- (2) 羟基，
- (3) 巯基，
- (4) 硝基，
- (5) 氰基，
- (6) 甲酰基，
- (7) 羧基，
- (8) 三氟甲基，
- (9) 三氟甲氧基，
- (10) 氨基，
- (11) 氧代基，
- (12) 亚氨基，和

(13) 式- T^{1x} - T^{2x} 所代表的基团(其中 T^{1x} 为单键、 C_{1-6} 亚烷基、氧原子、式- CO -所代表的基团、式- S -所代表的基团、式- $S(O)$ -所代表的基团、式- $S(O)_2$ -所代表的基团、式- $O-CO$ -所代表的基团、式- $CO-O$ -所代表的基团、式- NR^T -所代表的基团、式- $CO-NR^T$ -所代表的基团、式- NR^T-CO -所代表的基团、式- SO_2-NR^T -所代表的基团、式- NR^T-SO_2 -所代表的基团、式- $NH-CO-NR^T$ -所代

表的基团或式-NH-CS-NR^T-所代表的基团;

T^{2x} 代表氢原子、C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基、C₂₋₆链烯基、C₂₋₆炔基、苯基、1-萘基、2-萘基、5至10-员杂芳基或4至8-员杂环基;

R^T 代表氢原子、C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基、C₂₋₆链烯基或C₂₋₆炔基;

条件是T^{2x}和R^T每个可独立地具有1-3个选自如下定义的取代基T的取代基)。

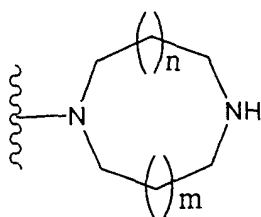
<取代基 T>

该基团包括: 羟基、氰基、卤原子、C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基、C₂₋₆链烯基、C₂₋₆炔基、苯基、1-萘基、2-萘基、5至10-员杂芳基、4至8-员杂环、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基、C₂₋₇烷氧基羰基等。

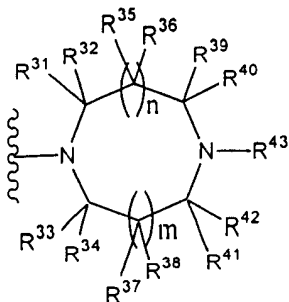
<取代基 S>优选包括:

- (1) 卤原子,
- (2) 羟基,
- (3) 氰基,
- (4) 羧基,
- (5) 三氟甲基,
- (6) 三氟甲氧基,
- (7) 氨基,
- (8) C₁₋₆烷基,
- (9) C₃₋₈环烷基,
- (10) C₂₋₆链烯基,
- (11) C₂₋₆炔基,
- (12) 苯基, 和
- (13) C₁₋₆烷氧基。

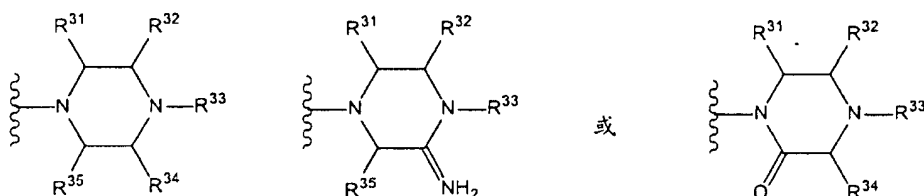
如文中所用的术语“下式所代表的基团:



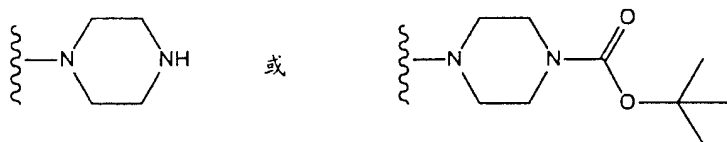
(其中 n 和 m 每个独立地代表 0 或 1), 其可具有一个或多个取代基”指的是下式所代表的基团:



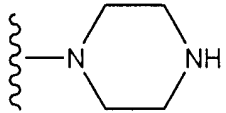
(其中 R^{31} 至 R^{44} 独立地代表氢原子或选自如上定义的短语“其可具有一个或多个取代基”中所涉及的取代基(如上定义的取代基 S); n 和 m 每个独立地代表 0 或 1)。优选其中 $m=n=0$ 的情况。更优选地, 该术语指的是下式之一所代表的基团:



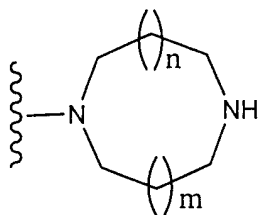
(其中 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} 和 R^{35} 独立地代表氢原子或选自短语“其可具有一个或多个取代基”中所涉及的取代基(如上定义的取代基 S)); 条件是 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} 和 R^{35} 中至少三个为氢原子。还更优选地, 该术语指的是下式之一所代表的基团:



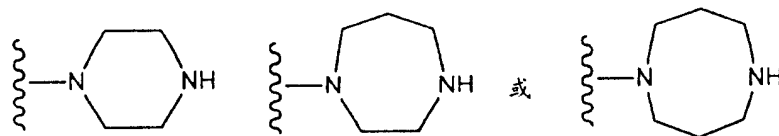
最优选地, 该术语指的是下式所代表的基团:



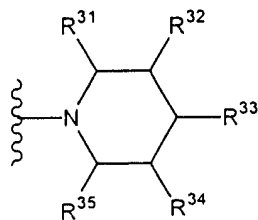
如文中所用的术语“下式所代表的基团:



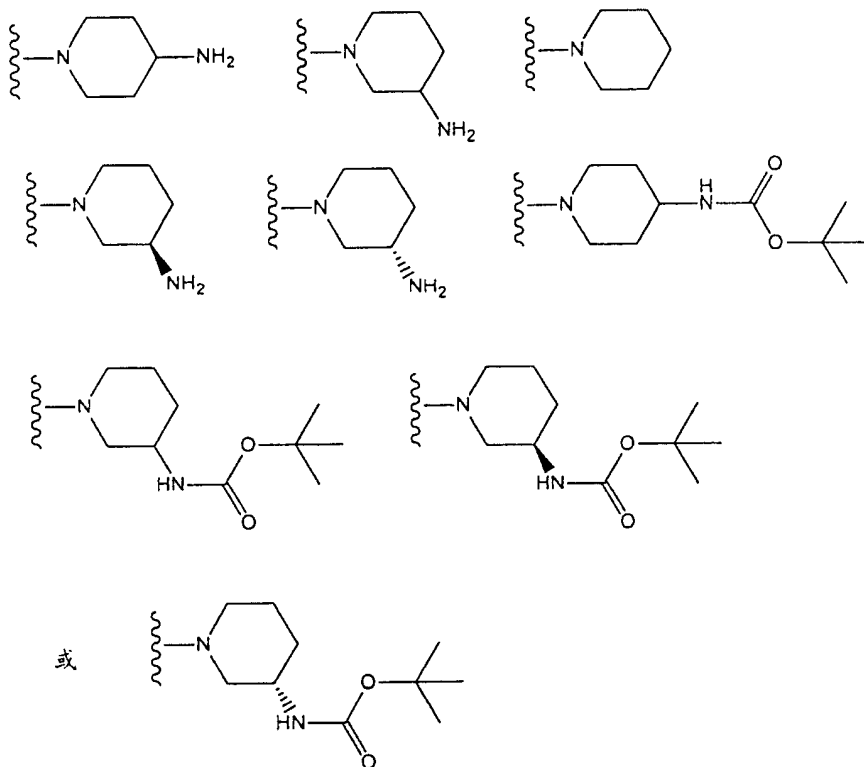
(其中 n 和 m 每个独立地代表 0 或 1)”指的是下式之一所代表的基团:



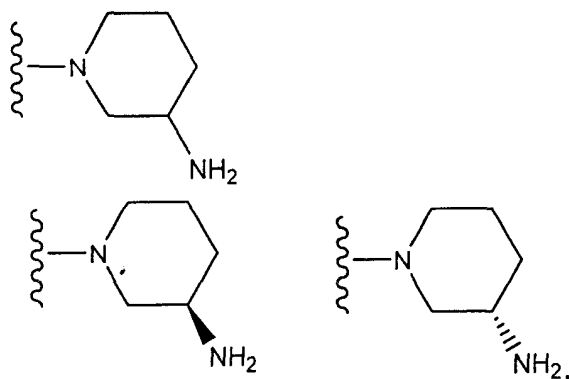
如文中所用的术语“可具有一个或多个取代基的哌啶-1-基”指的是“哌啶-1-基”，其在可取代的位置可具有一个或多个选自短语“其可具有一个或多个取代基”中所涉及的取代基(如上定义的取代基 S)。优选地，该“可具有一个或多个取代基的哌啶-1-基”指的是下式所代表的基团：



(其中 R³¹、R³²、R³³、R³⁴ 和 R³⁵ 每个独立地代表氢原子或选自短语“其可具有一个或多个取代基”中所涉及的取代基(如上定义的取代基 S)); 条件是 R³¹、R³²、R³³、R³⁴ 和 R³⁵ 中至少三个为氢原子。优选地，该术语指的是下式之一所代表的基团：



更优选地，该术语指的是下式之一所代表的基团：



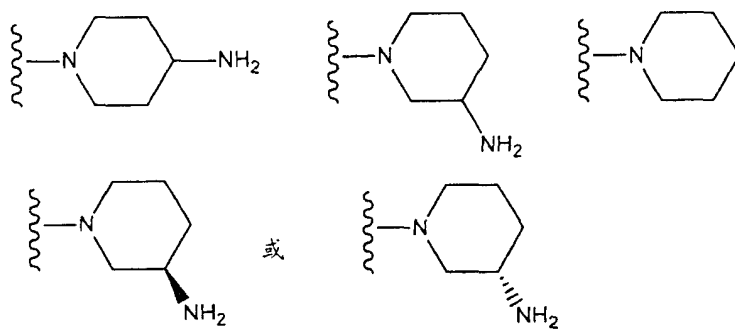
如文中所用的短语“可具有一个或多个取代基的氮杂环丁-1-基”指的是“氮杂环丁-1-基”，其在可取代的位置可具有一个或更多选自短语“其可具有一个或多个取代基”中所涉及的取代基。

如文中所用的短语“可具有一个或多个取代基的吡咯烷-1-基”指的是“吡咯烷-1-基”，其在可取代的位置可具有一个或更多选自短语“其可具有一个或多个取代基”中所涉及的取代基。

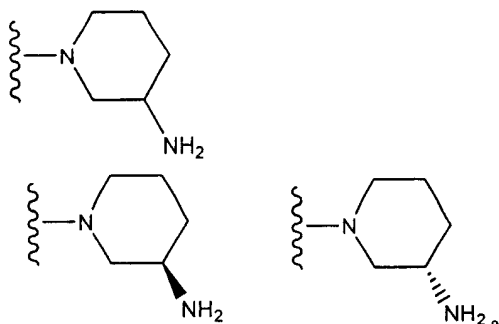
如文中所用的短语“可具有一个或多个取代基的哌啶-1-基”指的是“哌啶-1-基”，其在可取代的位置可具有一个或更多选自短语“其可具有一个或多个取代基”中所涉及的取代基。

如文中所用的短语“可具有一个或多个取代基的氮杂环庚-1-基”指的是“氮杂环庚-1-基”，其在可取代的位置可具有一个或更多选自短语“其可具有一个或多个取代基”中所涉及的取代基。

如文中所用的短语“可具有氨基基团的哌啶-1-基”指的是在可取代的位置可具有氨基基团的“哌啶-1-基”。特别地，该“可具有氨基基团的哌啶-1-基”例如，指的是下式之一所代表的基团：



并且优选地，指的是下式之一所代表的基团：



如文中所用的短语“可具有氨基基团的氮杂环丁-1-基”指的是在可取代的位置可具有氨基基团的“氮杂环丁-1-基”。

如文中所用的短语“可具有氨基基团的吡咯烷-1-基”指的是在可取代的位置可具有氨基基团的“吡咯烷-1-基”。

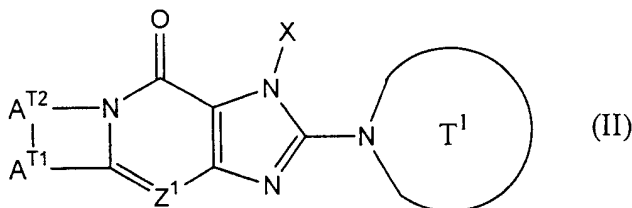
如文中所用的短语“可具有氨基基团的哌啶-1-基”指的是在可取代的位置可具有氨基基团的“哌啶-1-基”。

如文中所用的短语“可具有氨基基团的氮杂环庚-1-基”指的是在可取代的位置可具有氨基基团的“氮杂环庚-1-基”。

如文中所用的在如上定义的取代基 B 中的短语“可具有一个或多个取代基的 C₁₋₆ 烷基”指的是“C₁₋₆ 烷基”，其在可取代的位置可具有一个或更多选自短语“其可具有一个或多个取代基”中所涉及的取代基。优选地，所述“可具有一个或多个取代基的 C₁₋₆ 烷基”指的是可具有一个或两个取代基的 C₁₋₆ 烷基，该取代基选自氰基、羧基、C₂₋₇ 烷氧基羰基、式-NR^{3T}COR^{4T}所代表的基团、式-CONR^{3T}R^{4T}所代表的基团(其中 R^{3T}和 R^{4T}每个独立地代表氢原子或 C₁₋₆ 烷基)和 C₁₋₆ 烷氧基。

在上述式(I)所代表的化合物中，R¹和 R²每个独立地代表式-A⁰-A¹-A²(其中 A⁰、A¹和 A²如上所定义)所代表的基团；当 A⁰和 A¹都为单键时，“-A⁰-A¹-”代表单键。

在上述式(I)中，短语“当 Z²代表式-CR²=所代表的基团时，R¹和 R²可共同形成 5 至 7-员环”指的是上述式(I)所代表的化合物包括下式所代表的化合物(II)：



(其中 Z^1 、 X 和 T^1 如上所定义; A^{T^1} 代表氧原子、硫原子、亚磺酰基、磺酰基、羰基、可具有一个或多个取代基的亚甲基、或可具有一个或多个取代基的氮原子; A^{T^2} 代表可具有一个或多个取代基的 C_{2-6} 亚烷基)。在上述式(II)中, A^{T^1} 优选代表氧原子, 并且 A^{T^2} 优选代表 C_{2-4} 亚烷基。

如文中所用的短语“氟苄基”指的是具有一个氟基基团的苄基, 并且特别地, 包括例如 2-氟苄基、3-氟苄基和 4-氟苄基。

如文中所用的短语“氟氟苄基”指的是具有一个氟原子和一个氟基基团的苄基, 并且特别地, 包括例如 2-氟基-4-氟苄基和 2-氟基-6-氟苄基。

如文中所用的短语“氨基甲酰基苯氧基基团”指的是具有式 $-CONH_2$ 所代表的基团的苯氧基基团, 并且特别地, 包括例如 2-氨基甲酰基苯氧基基团、3-氨基甲酰基苯氧基基团和 4-氨基甲酰基苯氧基基团。

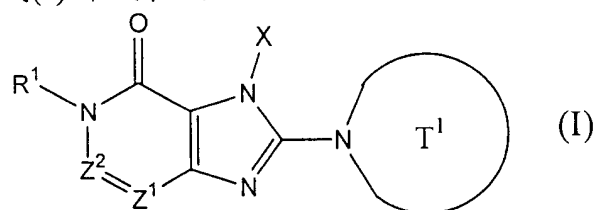
文中对于“盐”的类型没有限制, 只要这种盐为药学上可接受的并且是由本发明的任何化合物衍生得到的。这种盐包括, 例如无机酸盐、有机酸盐、无机碱盐、有机碱盐和酸性或碱性氨基酸盐。

优选的无机酸盐的实例包括盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、硝酸盐和磷酸盐。优选的有机酸盐的实例包括醋酸盐、琥珀酸盐、延胡索酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、硬脂酸盐、苯甲酸盐、甲磺酸盐和对甲苯磺酸盐。

优选的无机碱盐的实例包括: 碱金属盐如钠盐和钾盐; 碱土金属盐如钙盐和镁盐; 铝盐; 和铵盐。优选的有机碱盐的实例包括二乙胺盐、二乙醇胺盐、甲葡胺盐和 N,N' -二苄基乙二胺盐。

优选的酸性氨基酸盐的实例包括天冬氨酸盐和谷氨酸盐。优选的碱性氨基酸盐的实例包括精氨酸盐、赖氨酸盐和鸟氨酸盐。

本发明提供下式(I)所代表的化合物、或其盐或水合物:



其中,

T^1 代表环中含有一个或两个氮原子的单环或二环 4-至 12-员杂环基, 并且可具有一个或多个取代基;

X 代表可具有一个或多个取代基的 C_{1-6} 烷基、可具有一个或多个取代基的 C_{2-6} 链烯基、可具有一个或多个取代基的 C_{2-6} 炔基、可具有一个或多个取代基的 C_{6-10} 芳基、可具有一个或多个取代基的 5-至 10-员杂芳基、可具有一个或多个取代基的 C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基、或可具有一个或多个取代基的 5-至 10-员杂芳基 C_{1-6} 烷基；

Z^1 和 Z^2 每个独立地代表氮原子或式 $-CR^2=$ 所代表的基团；

R^1 和 R^2 每个独立地代表式 $-A^0-A^1-A^2$ 所代表的基团

(其中 A^0 代表单键或可具有 1-3 个选自下述取代基 B 的取代基的 C_{1-6} 亚烷基；

A^1 代表单键、氧原子、硫原子、亚磺酰基、磺酰基、羰基、式 $-O-CO-$ 所代表的基团、式 $-CO-O-$ 所代表的基团、式 $-NR^A-$ 所代表的基团、式 $-CO-NR^A-$ 所代表的基团、式 $-NR^A-CO-$ 所代表的基团、式 $-SO_2-NR^A-$ 所代表的基团、或式 $-NR^A-SO_2-$ 所代表的基团；

A^2 和 R^A 每个独立地代表氢原子、卤原子、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、5 至 10-员杂芳基、4 至 8-员杂环基、5 至 10-员杂芳基 C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基、或 C_{2-7} 烷基羰基，条件是 A^2 和 R^A 每个可独立地具有 1-3 个选自下述取代基 B 的取代基)；

当 Z^2 代表式 $-CR^2=$ 所代表的基团时， R^1 和 R^2 可共同形成 5 至 7-员环。

然而排除下列情况：[1] R^1 是氢原子； Z^1 为氮原子；并且 Z^2 为 $-CH=$ ；和 [2] Z^1 为氮原子；并且 Z^2 为 $-C(OH)=$ 。

<取代基 B>

取代基 B 代表下列基团：羟基、巯基、氰基、硝基、卤原子、三氟甲基、可具有一个或多个取代基的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、5 至 10-员杂芳基、4 至 8-员杂环基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、式 $-SO_2-NR^{B1}-R^{B2}$ 所代表的基团、式 $-NR^{B1}-CO-R^{B2}$ 所代表的基团、式 $-NR^{B1}-R^{B2}$ 所代表的基团(其中 R^{B1} 和 R^{B2} 每个独立地代表氢原子或 C_{1-6} 烷基)、式 $-CO-R^{B3}$ (其中 R^{B3} 代表 4 至 8-员杂环基)所代表的基团、式 $-CO-R^{B4}-R^{B5}$ 所代表的基团和式 $-CH_2-CO-R^{B4}-R^{B5}$ 所代表的基团(其中 R^{B4} 代表单键、氧原子或式 $-NR^{B6}-$ 所代表的基团； R^{B5} 和 R^{B6} 每个独立地代表氢原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、5 至 10-员杂芳基、4 至 8-员杂环 C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基、或 5 至 10-员杂芳基 C_{1-6} 烷基)。

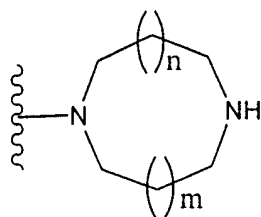
优选的式(I)所代表的化合物包括例如下列化合物:

(1)其中 Z^1 和 Z^2 中任一个但不是全部为氮原子的化合物;

(2)其中 Z^1 为氮原子; Z^2 为式 $-CR^2=$ 所代表的基团(其中 R^2 具有与如上定义的 R^2 相同的定义)的化合物;

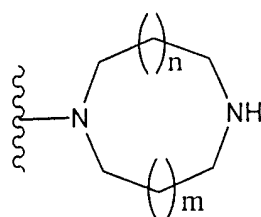
(3)其中 Z^2 为氮原子; Z^1 为式 $-CR^2=$ 所代表的基团(其中 R^2 具有与如上定义的 R^2 相同的定义)的化合物;

(4)其中 T^1 为可具有一个或多个取代基并由下式所代表的基团:



(其中 n 和 m 每个独立地代表 0 或 1)、可具有一个或多个取代基的氮杂环丁-1-基、可具有一个或多个取代基的吡咯烷-1-基、可具有一个或多个取代基的哌啶-1-基、或可具有一个或多个取代基的氮杂环庚-1-基的化合物;

(5)其中 T^1 为下式所代表的基团:



(其中 n 和 m 每个独立地代表 0 或 1)、可具有氨基基团的氮杂环丁-1-基、可具有氨基基团的吡咯烷-1-基、可具有氨基基团的哌啶-1-基、或可具有氨基基团的氮杂环庚-1-基的化合物;

(6)其中 T^1 为哌嗪-1-基或 3-氨基哌啶-1-基的化合物;

(7)其中 T^1 为哌嗪-1-基的化合物;

(8)其中 X 为式 $-X^1-X^2$ (其中 X^1 代表单键或可具有一个或多个取代基的亚甲基; X^2 代表可具有一个或多个取代基的 C_{2-6} 链烯基、可具有一个或多个取代基的 C_{2-6} 炔基、或可具有一个或多个取代基的苯基)所代表的基团的化合物;

(9)其中 X 为式 $-X^{11}-X^{12}$ (其中 X^{11} 代表单键或亚甲基; X^{12} 代表 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、或可具有一个或多个取代基的苯基)所代表的基团的化合物;

(10)化合物, 其中上面式 $-X^{11}-X^{12}$ 基团所代表的 X 的可具有一个或多个

取代基的苯基为在 2 位上可具有取代基的苯基, 所述取代基选自: 羟基、氟原子、氯原子、甲基、乙基、氟甲基、乙烯基、甲氧基、乙氧基、乙酰基、氰基、甲酰基和 C_{2-7} 烷氧基羰基;

(11) 其中 X 为 3-甲基-2-丁烯-1-基、2-丁炔-1-基、苄基、或 2-氯苯基的化合物;

(12) 其中 X 为 2-丁炔-1-基的化合物;

(13) 其中 R^1 是氢原子或式- A^{10} - A^{11} - A^{12} 所代表的基团的化合物,

其中 A^{10} 代表可具有选自下述取代基 C 的 1-3 个取代基的 C_{1-6} 亚烷基;

A^{11} 代表单键、氧原子、硫原子、或羰基;

A^{12} 代表氢原子、可具有选自下述取代基 C 的 1-3 个取代基的 C_{6-10} 芳基、可具有选自下述取代基 C 的 1-3 个取代基的 5 至 10-员杂芳基、可具有选自下述取代基 C 的 1-3 个取代基的 5 至 10-员杂芳基 C_{1-6} 烷基、或可具有选自下述取代基 C 的 1-3 个取代基的 C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基;

<取代基 C>

取代基 C 代表下列基团: 羟基、硝基、氰基、卤原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、三氟甲基、式- NR^{C1} - R^{C2} (其中每个 R^{C1} 和 R^{C2} 独立地代表氢原子或 C_{1-6} 烷基) 所代表的基团、式- $CO-R^{C3}$ - R^{C4} 所代表的基团和式- CH_2-CO-R^{C3} - R^{C4} (其中 R^{C3} 代表单键、氧原子或式- NR^{C5} -所代表的基团; R^{C4} 和 R^{C5} 每个独立地代表氢原子或 C_{1-6} 烷基) 所代表的基团;

(14) 其中 R^1 是氢原子、可具有选自下述取代基 C 的 1-3 个取代基的 C_{1-6} 烷基、可具有选自下述取代基 C 的 1-3 个取代基的 5 至 10-员杂芳基 C_{1-6} 烷基、或可具有选自下述取代基 C 的 1-3 个取代基的 C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基的化合物;

<取代基 C>

取代基 C 代表下列基团: 羟基、硝基、氰基、卤原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、三氟甲基、式- NR^{C1} - R^{C2} (其中 R^{C1} 和 R^{C2} 每个独立地代表氢原子、或 C_{1-6} 烷基) 所代表的基团、式- $CO-R^{C3}$ - R^{C4} 所代表的基团和式- CH_2-CO-R^{C3} - R^{C4} 所代表的基团 (其中 R^{C3} 代表单键、氧原子、或式- NR^{C5} -所代表的基团; R^{C4} 和 R^{C5} 每个独立地代表氢原子或 C_{1-6} 烷基);

(15) 化合物, 其中由 R^1 代表的式- A^{10} - A^{11} - A^{12} 基团的如上所定义的取代基 C 包括氰基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-7} 烷氧基羰基和卤原子;

(16)其中 R^1 为甲基、氟苄基、氟氟苄基、苄乙基、2-甲氧基乙基或 4-甲氧基羰基-吡啶-2-基的化合物;

(17)其中 R^1 为甲基或 2-氟苄基的化合物;

(18)其中 R^2 是氢原子、氟基、或式- A^{21} - A^{22} 所代表的基团的化合物,

其中 A^{21} 代表单键、氧原子、硫原子、亚磺酰基、磺酰基、羰基、式-O-CO-所代表的基团、式-CO-O-所代表的基团、式-NR^{A2}-所代表的基团、式-CO-NR^{A2}-所代表的基团、或式-NR^{A2}-CO-所代表的基团;

A^{22} 和 R^{A2} 每个独立地代表氢原子、氟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、5 至 10-员杂芳基、4 至 8-员杂环基、5 至 10-员杂芳基 C_{1-6} 烷基、或 C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基, 条件是 A^{22} 和 R^{A2} 每个可独立地具有 1-3 个选自下述取代基 D 的取代基;

<取代基 D>

取代基 D 代表下列基团: 羟基、氟基、硝基、卤原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、三氟甲基、式-NR^{D1}-R^{D2}(其中 R^{D1} 和 R^{D2} 每个独立地代表氢原子或 C_{1-6} 烷基)所代表的基团、式-CO-R^{D3}(其中 R^{D3} 代表 4 至 8-员杂环基)所代表的基团、和式-CO-R^{D4}-R^{D5}(其中 R^{D4} 代表单键、氧原子、或式-NR^{D6}-所代表的基团, R^{D5} 和 R^{D6} 每个独立地代表氢原子、 C_{3-8} 环烷基或 C_{1-6} 烷基)所代表的基团;

(19)化合物, 其中 R^2 是氢原子、氟基、羧基、 C_{2-7} 烷氧基羰基、 C_{1-6} 烷基、式-CONR^{D7}R^{D8}(其中 R^{D7} 和 R^{D8} 每个独立地代表氢原子或 C_{1-6} 烷基)所代表的基团、式- A^{23} - A^{24} 所代表的基团(其中 A^{23} 代表氧原子、硫原子、或式-NR^{A3}-所代表的基团; A^{24} 和 R^{A3} 每个独立地代表氢原子、可具有选自下述取代基 D1 的取代基的 C_{1-6} 烷基、可具有选自下述取代基 D1 的取代基的 C_{3-8} 环烷基、可具有选自下述取代基 D1 的取代基的 C_{2-6} 链烯基、可具有选自下述取代基 D1 的取代基的 C_{2-6} 炔基、可具有选自下述取代基 D1 的取代基的苯基、或可具有选自下述取代基 D1 的取代基的 5 至 10-员杂芳基;

<取代基 D1>

取代基 D1 代表下列基团: 羧基、 C_{2-7} 烷氧基羰基、 C_{1-6} 烷基、式-CONR^{D7}R^{D8}(其中 R^{D7} 和 R^{D8} 每个独立地代表氢原子或 C_{1-6} 烷基)所代表的基团、吡咯烷-1-基羰基、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基;

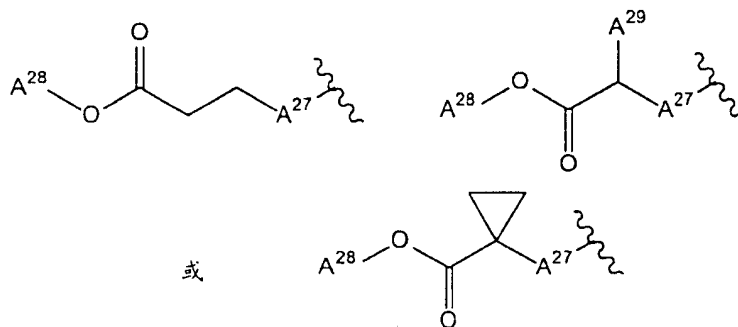
(20)其中 R^2 是氢原子、氟基、 C_{1-6} 烷氧基、或式- A^{25} - A^{26} (其中 A^{25} 代表氧

原子、硫原子、或式-NR^{A4}-所代表的基团；A²⁶和R^{A4}每个独立地代表氢原子、具有选自下述取代基D1的取代基的C₁₋₆烷基、具有选自下述取代基D1的取代基的C₃₋₈环烷基或具有选自下述取代基D1的取代基的苯基)所代表的基团的化合物；

<取代基D1>

取代基D1代表下列基团：羧基、C₂₋₇烷氧基羰基、C₁₋₆烷基、式-CONR^{D7}R^{D8}(其中R^{D7}和R^{D8}每个独立地代表氢原子或C₁₋₆烷基)所代表的基团、吡咯烷-1-基羰基、C₁₋₆烷基和C₁₋₆烷氧基；

(21)其中R²是氢原子、氰基、甲氧基、氨基甲酰基苯氧基、下式之一所代表的基团：



(其中A²⁷代表氧原子、硫原子、或式-NH-所代表的基团；A²⁸和A²⁹每个独立地代表氢原子或C₁₋₆烷基)的化合物；

(22)其中R²是氢原子、氰基、或氨基甲酰基苯氧基的化合物。

在上述化合物中，对于Z¹和Z²，优选的序号为(1)-(3)，最优选序号(3)；对于T¹，优选的序号为(4)-(7)，最优选序号(7)；对于X，优选的序号为(8)-(12)，最优选序号(12)；对于R¹，优选的序号为(13)-(17)，最优选序号(17)；对于R²，优选的序号为(18)-(22)，最优选序号(22)。

此外，优选的上式(I)所代表的化合物包括选自(1)-(3)、(4)-(7)、(8)-(12)、(13)-(17)和(18)-(22)中的任意2至5个实施方案中所定义的化合物。

优选的化合物包括，例如下面具体的实施方案的结合所定义的化合物：

(i)上式(I)所代表的化合物，其中Z¹和Z²、T¹、X、R¹和R²分别代表上述(1)、(4)、(8)、(13)和(18)中所描述的那些基团；

(ii)上式(I)所代表的化合物，其中Z¹和Z²、T¹、X、R¹和R²分别代表上述(2)、(6)、(11)、(16)和(19)中所描述的那些基团；

(iii)上式(I)所代表的化合物,其中 Z^1 和 Z^2 、 T^1 、 X 、 R^1 和 R^2 分别代表上述(2)、(6)、(11)、(16)和(20)中所描述的那些基团;

(iv)上式(I)所代表的化合物,其中 Z^1 和 Z^2 、 T^1 、 X 、 R^1 和 R^2 分别代表上述(2)、(6)、(11)、(16)和(21)中所描述的那些基团;

(v)上式(I)所代表的化合物,其中 Z^1 和 Z^2 、 T^1 、 X 、 R^1 和 R^2 分别代表上述(2)、(6)、(11)、(16)和(22)中所描述的那些基团;

(vi)上式(I)所代表的化合物,其中 Z^1 和 Z^2 、 T^1 、 X 、 R^1 和 R^2 分别代表上述(2)、(6)、(12)、(17)和(19)中所描述的那些基团;

(vii)上式(I)所代表的化合物,其中 Z^1 和 Z^2 、 T^1 、 X 、 R^1 和 R^2 分别代表上述(2)、(6)、(12)、(17)和(20)中所描述的那些基团;

(viii)上式(I)所代表的化合物,其中 Z^1 和 Z^2 、 T^1 、 X 、 R^1 和 R^2 分别代表上述(2)、(6)、(12)、(17)和(21)中所描述的那些基团;

(ix)上式(I)所代表的化合物,其中 Z^1 和 Z^2 、 T^1 、 X 、 R^1 和 R^2 分别代表上述(2)、(6)、(12)、(17)和(22)中所描述的那些基团;

(x)上式(I)所代表的化合物,其中 Z^1 和 Z^2 、 T^1 、 X 、 R^1 和 R^2 分别代表上述(3)、(6)、(11)、(16)和(19)中所描述的那些基团;

(xi)上式(I)所代表的化合物,其中 Z^1 和 Z^2 、 T^1 、 X 、 R^1 和 R^2 分别代表上述(3)、(6)、(11)、(16)和(20)中所描述的那些基团;

(xii)上式(I)所代表的化合物,其中 Z^1 和 Z^2 、 T^1 、 X 、 R^1 和 R^2 分别代表上述(3)、(6)、(11)、(16)和(21)中所描述的那些基团;

(xiii)上式(I)所代表的化合物,其中 Z^1 和 Z^2 、 T^1 、 X 、 R^1 和 R^2 分别代表上述(3)、(6)、(11)、(16)和(22)中所描述的那些基团;

(xiv)上式(I)所代表的化合物,其中 Z^1 和 Z^2 、 T^1 、 X 、 R^1 和 R^2 分别代表上述(3)、(6)、(12)、(17)和(19)中所描述的那些基团;

(xv)上式(I)所代表的化合物,其中 Z^1 和 Z^2 、 T^1 、 X 、 R^1 和 R^2 分别代表上述(3)、(6)、(12)、(17)和(20)中所描述的那些基团;

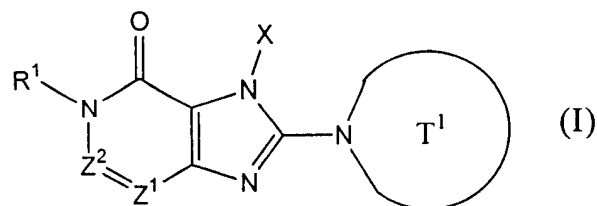
(xvi)上式(I)所代表的化合物,其中 Z^1 和 Z^2 、 T^1 、 X 、 R^1 和 R^2 分别代表上述(3)、(6)、(12)、(17)和(21)中所描述的那些基团;

(xvii)上式(I)所代表的化合物,其中 Z^1 和 Z^2 、 T^1 、 X 、 R^1 和 R^2 分别代表上述(3)、(6)、(12)、(17)和(22)中所描述的那些基团。

在这些化合物中,对于(ii)至(ix),优选程度按照(ii)至(ix)的顺序增加,

而且对于(x)至(xvii), 优选程度按照(x)至(xvii)的顺序增加。

式(I)化合物的具体实例列于下表中, 但是并不局限于此。



表中所用的缩写具有下列含义:

P1, 哌嗪-1-基; P2, 3-氨基-哌啶-1-基; 2Btyn, 2-丁炔-1-基; 3Me2Bten, 3-甲基-2-丁烯-1-基; Me, 甲基; Et, 乙基; 2-CNBen, 2-氰基苄基; 6F2CNBen, 6-氟-2-氰基苄基; 苄乙基, 2-苄基乙基; 2Ph2OxEt, 2-苄基-2-氧代乙基; -CR²=, -CR²=

	Z ¹	Z ²	T ¹	X	R ¹	R ²
1	N	-CR ² =	P1	2Btyn	-CH ₃	-H
2	N	-CR ² =	P1	2Btyn	-CH ₃	-CN
3	N	-CR ² =	P1	2Btyn	-CH ₃	-OMe
4	N	-CR ² =	P1	2Btyn	-CH ₃	-O-1-C ₂ H ₄ -1-CO ₂ Et
5	N	-CR ² =	P1	2Btyn	-CH ₃	-O-CH ₂ -CO ₂ Et
6	N	-CR ² =	P1	2Btyn	-CH ₃	-O-1-cC ₃ H ₄ -1-CO ₂ Et
7	N	-CR ² =	P1	2Btyn	-CH ₃	-S-CH ₂ -CO ₂ Me
8	N	-CR ² =	P1	2Btyn	-CH ₃	氨基甲酰基苯氧基
9	N	-CR ² =	P1	2Btyn	2-CNBen	-H
10	N	-CR ² =	P1	2Btyn	2-CNBen	-CN
11	N	-CR ² =	P1	2Btyn	2-CNBen	-OMe
12	N	-CR ² =	P1	2Btyn	2-CNBen	-O-1-C ₂ H ₄ -1-CO ₂ Et
13	N	-CR ² =	P1	2Btyn	2-CNBen	-O-CH ₂ -CO ₂ Et
14	N	-CR ² =	P1	2Btyn	2-CNBen	-O-1-cC ₃ H ₄ -1-CO ₂ Et
15	N	-CR ² =	P1	2Btyn	2-CNBen	-S-CH ₂ -CO ₂ Me
16	N	-CR ² =	P1	2Btyn	2-CNBen	氨基甲酰基苯氧基
17	N	-CR ² =	P1	2Btyn	6F2CNBen	-H
18	N	-CR ² =	P1	2Btyn	6F2CNBen	-CN

19	N	-CR2=	P1	2Btyn	6F2CNBen	-OMe
20	N	-CR2=	P1	2Btyn	6F2CNBen	-O-1-C ₂ H ₄ -1-CO ₂ Et
21	N	-CR2=	P1	2Btyn	6F2CNBen	-O-CH ₂ -CO ₂ Et
22	N	-CR2=	P1	2Btyn	6F2CNBen	-O-1-cC ₃ H ₄ -1-CO ₂ Et
23	N	-CR2=	P1	2Btyn	6F2CNBen	-S-CH ₂ -CO ₂ Me
24	N	-CR2=	P1	2Btyn	6F2CNBen	氨基甲酰基苯氧基
25	N	-CR2=	P1	2Btyn	苯乙基	-H
26	N	-CR2=	P1	2Btyn	苯乙基	-CN
27	N	-CR2=	P1	2Btyn	苯乙基	-OMe
28	N	-CR2=	P1	2Btyn	苯乙基	-O-1-C ₂ H ₄ -1-CO ₂ Et
29	N	-CR2=	P1	2Btyn	苯乙基	-O-CH ₂ -CO ₂ Et
30	N	-CR2=	P1	2Btyn	苯乙基	-O-1-cC ₃ H ₄ -1-CO ₂ Et
31	N	-CR2=	P1	2Btyn	苯乙基	-S-CH ₂ -CO ₂ Me
32	N	-CR2=	P1	2Btyn	苯乙基	氨基甲酰基苯氧基
33	N	-CR2=	P1	2Btyn	2Ph2OxEt	-H
34	N	-CR2=	P1	2Btyn	2Ph2OxEt	-CN
35	N	-CR2=	P1	2Btyn	2Ph2OxEt	-OMe
36	N	-CR2=	P1	2Btyn	2Ph2OxEt	-O-1-C ₂ H ₄ -1-CO ₂ Et
37	N	-CR2=	P1	2Btyn	2Ph2OxEt	-O-CH ₂ -CO ₂ Et
38	N	-CR2=	P1	2Btyn	2Ph2OxEt	-O-1-cC ₃ H ₄ -1-CO ₂ Et
39	N	-CR2=	P1	2Btyn	2Ph2OxEt	-S-CH ₂ -CO ₂ Me
40	N	-CR2=	P1	2Btyn	2Ph2OxEt	氨基甲酰基苯氧基
41	N	-CR2=	P2	2Btyn	-CH ₃	-H
42	N	-CR2=	P2	2Btyn	-CH ₃	-CN
43	N	-CR2=	P2	2Btyn	-CH ₃	-OMe
44	N	-CR2=	P2	2Btyn	-CH ₃	-O-1-C ₂ H ₄ -1-CO ₂ Et
45	N	-CR2=	P2	2Btyn	-CH ₃	-O-CH ₂ -CO ₂ Et
46	N	-CR2=	P2	2Btyn	-CH ₃	-O-1-cC ₃ H ₄ -1-CO ₂ Et
47	N	-CR2=	P2	2Btyn	-CH ₃	-S-CH ₂ -CO ₂ Me
48	N	-CR2=	P2	2Btyn	-CH ₃	氨基甲酰基苯氧基
49	N	-CR2=	P2	2Btyn	2-CNBen	-H

50	N	-CR2=	P2	2Btyn	2-CNBen	-CN
51	N	-CR2=	P2	2Btyn	2-CNBen	-OMe
52	N	-CR2=	P2	2Btyn	2-CNBen	-O-1-C ₂ H ₄ -1-CO ₂ Et
53	N	-CR2=	P2	2Btyn	2-CNBen	-O-CH ₂ -CO ₂ Et
54	N	-CR2=	P2	2Btyn	2-CNBen	-O-1-cC ₃ H ₄ -1-CO ₂ Et
55	N	-CR2=	P2	2Btyn	2-CNBen	-S-CH ₂ -CO ₂ Me
56	N	-CR2=	P2	2Btyn	2-CNBen	氨基甲酰基苯氧基
57	N	-CR2=	P2	2Btyn	6F2CNBen	-H
58	N	-CR2=	P2	2Btyn	6F2CNBen	-CN
59	N	-CR2=	P2	2Btyn	6F2CNBen	-OMe
60	N	-CR2=	P2	2Btyn	6F2CNBen	-O-1-C ₂ H ₄ -1-CO ₂ Et
61	N	-CR2=	P2	2Btyn	6F2CNBen	-O-CH ₂ -CO ₂ Et
62	N	-CR2=	P2	2Btyn	6F2CNBen	-O-1-cC ₃ H ₄ -1-CO ₂ Et
63	N	-CR2=	P2	2Btyn	6F2CNBen	-S-CH ₂ -CO ₂ Me
64	N	-CR2=	P2	2Btyn	6F2CNBen	氨基甲酰基苯氧基
65	N	-CR2=	P2	2Btyn	苯乙基	-H
66	N	-CR2=	P2	2Btyn	苯乙基	-CN
67	N	-CR2=	P2	2Btyn	苯乙基	-OMe
68	N	-CR2=	P2	2Btyn	苯乙基	-O-1-C ₂ H ₄ -1-CO ₂ Et
69	N	-CR2=	P2	2Btyn	苯乙基	-O-CH ₂ -CO ₂ Et
70	N	-CR2=	P2	2Btyn	苯乙基	-O-1-cC ₃ H ₄ -1-CO ₂ Et
71	N	-CR2=	P2	2Btyn	苯乙基	-S-CH ₂ -CO ₂ Me
72	N	-CR2=	P2	2Btyn	苯乙基	氨基甲酰基苯氧基
73	N	-CR2=	P2	2Btyn	2Ph2OxEt	-H
74	N	-CR2=	P2	2Btyn	2Ph2OxEt	-CN
75	N	-CR2=	P2	2Btyn	2Ph2OxEt	-OMe
76	N	-CR2=	P2	2Btyn	2Ph2OxEt	-O-1-C ₂ H ₄ -1-CO ₂ Et
77	N	-CR2=	P2	2Btyn	2Ph2OxEt	-O-CH ₂ -CO ₂ Et
78	N	-CR2=	P2	2Btyn	2Ph2OxEt	-O-1-cC ₃ H ₄ -1-CO ₂ Et
79	N	-CR2=	P2	2Btyn	2Ph2OxEt	-S-CH ₂ -CO ₂ Me
80	N	-CR2=	P2	2Btyn	2Ph2OxEt	氨基甲酰基苯氧基

81	-CR2=	N	P1	2Btyn	-CH ₃	-H
82	-CR2=	N	P1	2Btyn	-CH ₃	-CN
83	-CR2=	N	P1	2Btyn	-CH ₃	-OMe
84	-CR2=	N	P1	2Btyn	-CH ₃	-CONH ₂
85	-CR2=	N	P1	2Btyn	-CH ₃	-O-CH ₂ -CO ₂ Et
86	-CR2=	N	P1	2Btyn	-CH ₃	氨基甲酰基苯氧基
87	-CR2=	N	P1	2Btyn	2-CNBen	-H
88	-CR2=	N	P1	2Btyn	2-CNBen	-CN
89	-CR2=	N	P1	2Btyn	2-CNBen	-OMe
90	-CR2=	N	P1	2Btyn	2-CNBen	-CONH ₂
91	-CR2=	N	P1	2Btyn	2-CNBen	-O-CH ₂ -CO ₂ Et
92	-CR2=	N	P1	2Btyn	2-CNBen	氨基甲酰基苯氧基
93	-CR2=	N	P1	2Btyn	6F2CNBen	-H
94	-CR2=	N	P1	2Btyn	6F2CNBen	-CN
95	-CR2=	N	P1	2Btyn	6F2CNBen	-OMe
96	-CR2=	N	P1	2Btyn	6F2CNBen	-CONH ₂
97	-CR2=	N	P1	2Btyn	6F2CNBen	-O-CH ₂ -CO ₂ Et
98	-CR2=	N	P1	2Btyn	6F2CNBen	氨基甲酰基苯氧基
99	-CR2=	N	P1	2Btyn	苯乙基	-H
100	-CR2=	N	P1	2Btyn	苯乙基	-CN
101	-CR2=	N	P1	2Btyn	苯乙基	-OMe
102	-CR2=	N	P1	2Btyn	苯乙基	-CONH ₂
103	-CR2=	N	P1	2Btyn	苯乙基	-O-CH ₂ -CO ₂ Et
104	-CR2=	N	P1	2Btyn	苯乙基	氨基甲酰基苯氧基
105	-CR2=	N	P1	2Btyn	2Ph2OxEt	-H
106	-CR2=	N	P1	2Btyn	2Ph2OxEt	-CN
107	-CR2=	N	P1	2Btyn	2Ph2OxEt	-OMe
108	-CR2=	N	P1	2Btyn	2Ph2OxEt	-CONH ₂
109	-CR2=	N	P1	2Btyn	2Ph2OxEt	-O-CH ₂ -CO ₂ Et
110	-CR2=	N	P1	2Btyn	2Ph2OxEt	氨基甲酰基苯氧基
111	-CR2=	N	P2	2Btyn	-CH ₃	-H

112	-CR2=	N	P2	2Btyn	-CH ₃	-CN
113	-CR2=	N	P2	2Btyn	-CH ₃	-OMe
114	-CR2=	N	P2	2Btyn	-CH ₃	-CONH ₂
115	-CR2=	N	P2	2Btyn	-CH ₃	-O-CH ₂ -CO ₂ Et
116	-CR2=	N	P2	2Btyn	-CH ₃	氨基甲酰基苯氧基
117	-CR2=	N	P2	2Btyn	2-CNBen	-H
118	-CR2=	N	P2	2Btyn	2-CNBen	-CN
119	-CR2=	N	P2	2Btyn	2-CNBen	-OMe
120	-CR2=	N	P2	2Btyn	2-CNBen	-CONH ₂
121	-CR2=	N	P2	2Btyn	2-CNBen	-O-CH ₂ -CO ₂ Et
122	-CR2=	N	P2	2Btyn	2-CNBen	氨基甲酰基苯氧基
123	-CR2=	N	P2	2Btyn	6F2CNBen	-H
124	-CR2=	N	P2	2Btyn	6F2CNBen	-CN
125	-CR2=	N	P2	2Btyn	6F2CNBen	-OMe
126	-CR2=	N	P2	2Btyn	6F2CNBen	-CONH ₂
127	-CR2=	N	P2	2Btyn	6F2CNBen	-O-CH ₂ -CO ₂ Et
128	-CR2=	N	P2	2Btyn	6F2CNBen	氨基甲酰基苯氧基
129	-CR2=	N	P2	2Btyn	苯乙基	-H
130	-CR2=	N	P2	2Btyn	苯乙基	-CN
131	-CR2=	N	P2	2Btyn	苯乙基	-OMe
132	-CR2=	N	P2	2Btyn	苯乙基	-CONH ₂
133	-CR2=	N	P2	2Btyn	苯乙基	-O-CH ₂ -CO ₂ Et
134	-CR2=	N	P2	2Btyn	苯乙基	氨基甲酰基苯氧基
135	-CR2=	N	P2	2Btyn	2Ph2OxEt	-H
136	-CR2=	N	P2	2Btyn	2Ph2OxEt	-CN
137	-CR2=	N	P2	2Btyn	2Ph2OxEt	-OMe
138	-CR2=	N	P2	2Btyn	2Ph2OxEt	-CONH ₂
139	-CR2=	N	P2	2Btyn	2Ph2OxEt	-O-CH ₂ -CO ₂ Et
140	-CR2=	N	P2	2Btyn	2Ph2OxEt	氨基甲酰基苯氧基
141	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	-CH ₃	-H
142	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	-CH ₃	-CN

143	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	-CH ₃	-OMe
144	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	-CH ₃	-CONH ₂
145	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	-CH ₃	-O-CH ₂ -CO ₂ Et
146	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	-CH ₃	氨基甲酰基苯氧基
147	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	2-CNBen	-H
148	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	2-CNBen	-CN
149	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	2-CNBen	-OMe
150	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	2-CNBen	-CONH ₂
151	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	2-CNBen	-O-CH ₂ -CO ₂ Et
152	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	2-CNBen	氨基甲酰基苯氧基
153	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	6F2CNBen	-H
154	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	6F2CNBen	-CN
155	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	6F2CNBen	-OMe
156	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	6F2CNBen	-CONH ₂
157	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	6F2CNBen	-O-CH ₂ -CO ₂ Et
158	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	6F2CNBen	氨基甲酰基苯氧基
159	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	苯乙基	-H
160	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	苯乙基	-CN
161	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	苯乙基	-OMe
162	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	苯乙基	-CONH ₂
163	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	苯乙基	-O-CH ₂ -CO ₂ Et
164	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	苯乙基	氨基甲酰基苯氧基
165	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	2Ph2OxEt	-H
166	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	2Ph2OxEt	-CN
167	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	2Ph2OxEt	-OMe
168	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	2Ph2OxEt	-CONH ₂
169	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	2Ph2OxEt	-O-CH ₂ -CO ₂ Et
170	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	2Ph2OxEt	氨基甲酰基苯氧基
171	-CH=	-CR2=	P1	2Btyn	-CH ₃	-H
172	-CH=	-CR2=	P1	2Btyn	-CH ₃	-CN
173	-CH=	-CR2=	P1	2Btyn	-CH ₃	-CO ₂ Me

174	-CH=	-CR2=	P1	2Btyn	2-CNBen	-H
175	-CH=	-CR2=	P1	2Btyn	2-CNBen	-CN
176	-CH=	-CR2=	P1	2Btyn	2-CNBen	-CO ₂ Me
177	-CH=	-CR2=	P1	2Btyn	6F2CNBen	-H
178	-CH=	-CR2=	P1	2Btyn	6F2CNBen	-CN
179	-CH=	-CR2=	P1	2Btyn	6F2CNBen	-CO ₂ Me
180	-CH=	-CR2=	P1	2Btyn	苯乙基	-H
181	-CH=	-CR2=	P1	2Btyn	苯乙基	-CN
182	-CH=	-CR2=	P1	2Btyn	苯乙基	-CO ₂ Me
183	-CH=	-CR2=	P1	2Btyn	2Ph2OxEt	-H
184	-CH=	-CR2=	P1	2Btyn	2Ph2OxEt	-CN
185	-CH=	-CR2=	P1	2Btyn	2Ph2OxEt	-CO ₂ Me
186	-CH=	-CR2=	P1	3Me2Bten	-CH ₃	-H
187	-CH=	-CR2=	P1	3Me2Bten	-CH ₃	-CN
188	-CH=	-CR2=	P1	3Me2Bten	-CH ₃	-CO ₂ Me
189	-CH=	-CR2=	P1	3Me2Bten	2-CNBen	-H
190	-CH=	-CR2=	P1	3Me2Bten	2-CNBen	-CN
191	-CH=	-CR2=	P1	3Me2Bten	2-CNBen	-CO ₂ Me
192	-CH=	-CR2=	P1	3Me2Bten	6F2CNBen	-H
193	-CH=	-CR2=	P1	3Me2Bten	6F2CNBen	-CN
194	-CH=	-CR2=	P1	3Me2Bten	6F2CNBen	-CO ₂ Me
195	-CH=	-CR2=	P1	3Me2Bten	苯乙基	-H
196	-CH=	-CR2=	P1	3Me2Bten	苯乙基	-CN
197	-CH=	-CR2=	P1	3Me2Bten	苯乙基	-CO ₂ Me
198	-CH=	-CR2=	P1	3Me2Bten	2Ph2OxEt	-H
199	-CH=	-CR2=	P1	3Me2Bten	2Ph2OxEt	-CN
200	-CH=	-CR2=	P1	3Me2Bten	2Ph2OxEt	-CO ₂ Me
201	-CH=	-CR2=	P2	2Btyn	-CH ₃	-H
202	-CH=	-CR2=	P2	2Btyn	-CH ₃	-CN
203	-CH=	-CR2=	P2	2Btyn	-CH ₃	-CO ₂ Me
204	-CH=	-CR2=	P2	2Btyn	2-CNBen	-H

205	-CH=	-CR2=	P2	2Btyn	2-CNBen	-CN
206	-CH=	-CR2=	P2	2Btyn	2-CNBen	-CO ₂ Me
207	-CH=	-CR2=	P2	2Btyn	6F2CNBen	-H
208	-CH=	-CR2=	P2	2Btyn	6F2CNBen	-CN
209	-CH=	-CR2=	P2	2Btyn	6F2CNBen	-CO ₂ Me
210	-CH=	-CR2=	P2	2Btyn	苯乙基	-H
211	-CH=	-CR2=	P2	2Btyn	苯乙基	-CN
212	-CH=	-CR2=	P2	2Btyn	苯乙基	-CO ₂ Me
213	-CH=	-CR2=	P2	2Btyn	2Ph2OxEt	-H
214	-CH=	-CR2=	P2	2Btyn	2Ph2OxEt	-CN
215	-CH=	-CR2=	P2	2Btyn	2Ph2OxEt	-CO ₂ Me
216	-CH=	-CR2=	P2	3Me2Bten	-CH ₃	-H
217	-CH=	-CR2=	P2	3Me2Bten	-CH ₃	-CN
218	-CH=	-CR2=	P2	3Me2Bten	-CH ₃	-CO ₂ Me
219	-CH=	-CR2=	P2	3Me2Bten	2-CNBen	-H
220	-CH=	-CR2=	P2	3Me2Bten	2-CNBen	-CN
221	-CH=	-CR2=	P2	3Me2Bten	2-CNBen	-CO ₂ Me
222	-CH=	-CR2=	P2	3Me2Bten	6F2CNBen	-H
223	-CH=	-CR2=	P2	3Me2Bten	6F2CNBen	-CN
224	-CH=	-CR2=	P2	3Me2Bten	6F2CNBen	-CO ₂ Me
225	-CH=	-CR2=	P2	3Me2Bten	苯乙基	-H
226	-CH=	-CR2=	P2	3Me2Bten	苯乙基	-CN
227	-CH=	-CR2=	P2	3Me2Bten	苯乙基	-CO ₂ Me
228	-CH=	-CR2=	P2	3Me2Bten	2Ph2OxEt	-H
229	-CH=	-CR2=	P2	3Me2Bten	2Ph2OxEt	-CN
230	-CH=	-CR2=	P2	3Me2Bten	2Ph2OxEt	-CO ₂ Me

在上面所列出的化合物中，优选序号 1、2、4、6、7、8、10、13、16、41、42、44、50、53、81、85、86、87、111、141 和 183，并且更优选序号 2、4、8、10、81、87 和 111 的化合物。

[典型的合成方法]

制备上式(I)所代表的本发明化合物的典型方法描述如下。

制备方法中的每个符号定义如下。R³¹至R⁴²、n、m、R¹、R²、X、A⁰、A¹、A²、R^A和T¹如上所定义。

U¹和U³每个独立地代表离去基团，如氯原子、溴原子、碘原子、甲磺酰氧基、或对甲苯磺酰氧基。

R^{P1}、R^{P2}和R^{P3}每个独立地代表-NH-保护基，如新戊酰氧基甲基和三甲基硅烷基乙氧基甲基。

R^{P4}代表羟基-保护基，如叔丁基二甲基甲硅烷基和叔丁基二苯基甲硅烷基。

R^{P5}代表NH-保护基，如N,N-二甲基氨基磺酰基、三苯甲基、苄基和叔丁氧基羰基。

U²和U⁴每个独立地代表氯原子、溴原子、碘原子、甲磺酰氧基、对甲苯磺酰氧基、式-B(OH)₂所代表的基团、4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂甲硼烷-2-基、或式-Sn(R^Z)₃(其中R^Z代表C₁₋₆烷基)所代表的基团。

R^{X2}为式-O-A²所代表的基团、式-S-A²所代表的基团、式-N(R^A)A²所代表的基团、或可具有一个或多个取代基的4-至8-员杂环基(例如1-吡咯烷基、1-吗啉基、1-哌嗪基、或1-哌啶基)等。

R^{X3}代表式-A⁰-A¹-A²所代表的基团，如氰基、可具有一个或多个取代基的C₁₋₆烷基、可具有一个或多个取代基的C₃₋₈环烷基、可具有一个或多个取代基的C₂₋₆链烯基、可具有一个或多个取代基的C₂₋₆炔基和可具有一个或多个取代基的C₆₋₁₀芳基。

A^{2COOR}代表C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基、C₂₋₆链烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、5-至10-员杂芳基、4-至8-员杂环基、5-至10-员杂芳基C₁₋₆烷基、或C₆₋₁₀芳基C₁₋₆烷基，其中每个含有酯基。

A^{2COOH}代表C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基、C₂₋₆链烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、5-至10-员杂芳基、4-至8-员杂环基、5-至10-员杂芳基C₁₋₆烷基、或C₆₋₁₀芳基C₁₋₆烷基，其中每个含有羧酸。

A^{2NO2}代表C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基、C₂₋₆链烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、5-至10-员杂芳基、4-至8-员杂环基、5-至10-员杂芳基C₁₋₆烷基、或C₆₋₁₀芳基C₁₋₆烷基，其中每个含有硝基。

A^{2NH_2} 代表 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、5-至 10-员杂芳基、4-至 8-员杂环基、5-至 10-员杂芳基 C_{1-6} 烷基、或 C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基，其中每个含有氨基。

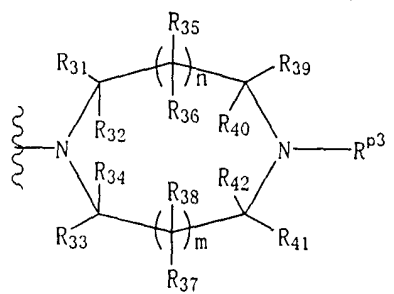
A^{2CN} 代表 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、5-至 10-员杂芳基、4-至 8-员杂环基、5-至 10-员杂芳基 C_{1-6} 烷基、或 C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基，其中每个含有腈基。

A^{CONH_2} 代表 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、5-至 10-员杂芳基、4-至 8-员杂环基、5-至 10-员杂芳基 C_{1-6} 烷基、或 C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基，其中每个含有羧酰胺基。

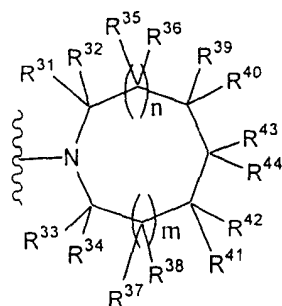
M 代表 $-MgCl$ 、 $-MgBr$ 、 $-Sn(R^Z)_3$ (其中 R^Z 定义同上) 等。

术语“室温”指的是约 20 至约 30°C 的温度。

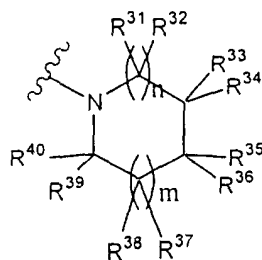
T^{1a} 定义为 T^1 所代表的基团、或下式所代表的基团：



下式所代表的基团：



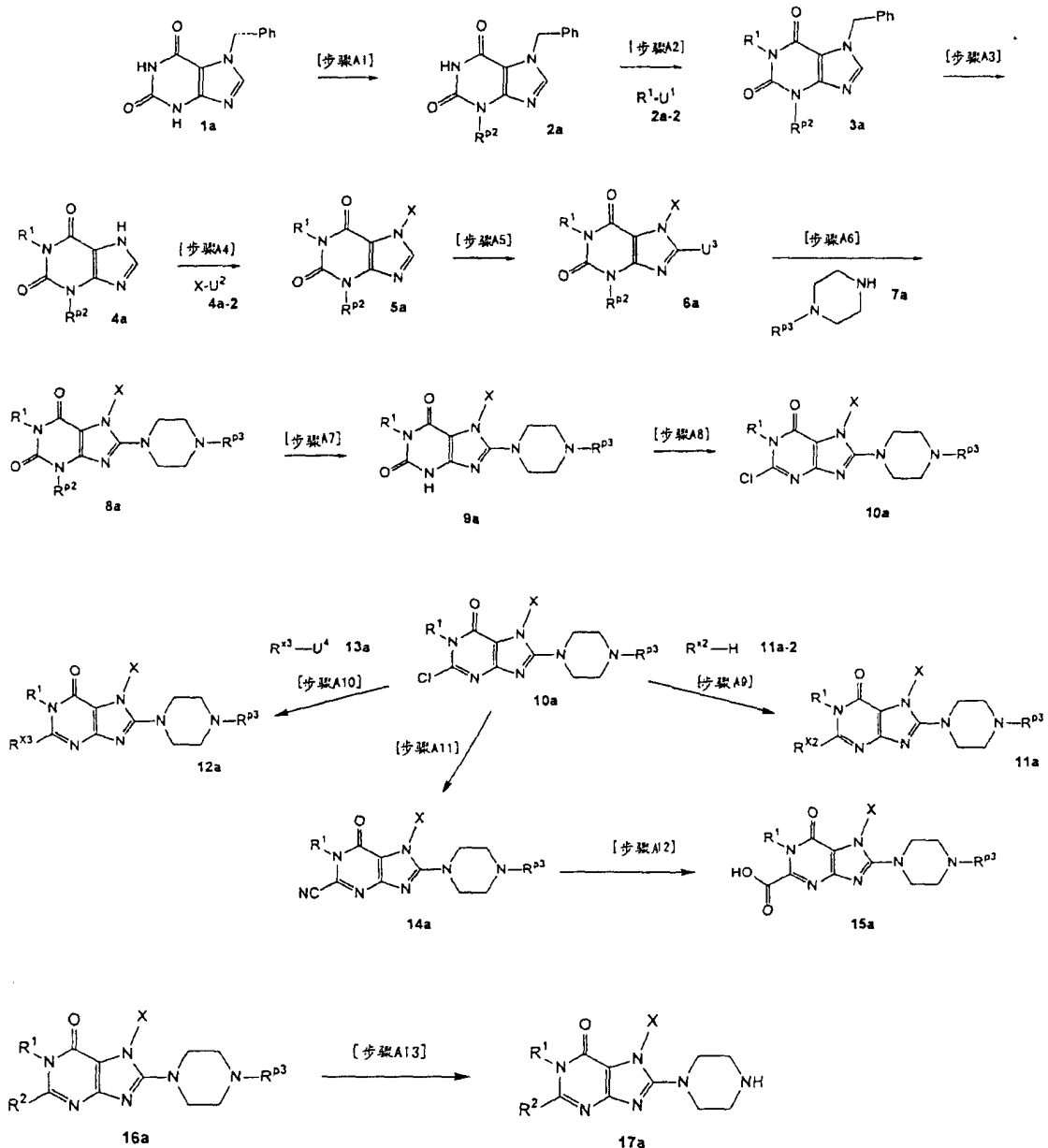
(其中 R^{31} 至 R^{44} 如上所定义，除了 R^{31} 至 R^{44} 中任何一个代表 $-NH-R^{P3}$ 以外)、或下式所代表的基团：



(其中 R^{31} 至 R^{40} 如上所定义，除了 R^{31} 至 R^{40} 中任何一个代表 $-NH-R^{P3}$ 以外)。

在下面反应图解中所代表的反应实例中,除非另外指明,所用的反应物、催化剂、及其它的量(当量、重量%和重量比)是以每个反应图解中与主要化合物的比例来表示的。主要化合物指的是反应图解中化学式所代表的并具有本发明化合物主链的化合物。

制备方法 A



[步骤 A1]

在该步骤中,将-NH-保护试剂与化合物(1a)[CAS No. 56160-64-6]反应,得到化合物(2a)。反应条件是根据所用的-NH-保护试剂的类型来选择。该反应可以在使用试剂来引入保护基的通常所用的条件下进行。

-NH-保护试剂可以是通常用于引入-NH-保护基的试剂。特别地，这种-NH-保护试剂包括例如氯甲基新戊酸酯。优选使用 1-2 当量的保护试剂。用于该反应的溶剂包括乙腈、N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、1,4-二噁烷、四氢呋喃和二甲氧基乙烷。优选使用 N,N-二甲基甲酰胺。

该反应可以在碱存在下完成。该反应中所用的碱的实例包括碳酸铯、碳酸锂、碳酸钠、碳酸钾和氢化钠。优选使用氢化钠。在这种情况下，碱的使用量优选为 1 至 5 当量。该反应可以在 0°C-150°C 的温度范围内进行。优选的反应温度为室温。

[步骤 A2]

在该步骤中，将化合物(2a)与化合物(2a-2)反应，得到化合物(3a)。

化合物(2a-2)可以是任何为亲电试剂的化合物，如卤代烷。具体实例包括卤烃类如碘甲烷、碘乙烷、碘丙烷和苄基溴；链烯基卤化物如烯丙基溴化物和 1-溴-3-甲基-2-丁烯；以及炔基卤化物如炔丙基溴化物和 1-溴-2-丁炔。优选使用一至两当量的亲电试剂。

用于该反应的溶剂包括，例如二甲亚砜、N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、二噁烷、四氢呋喃和甲苯。

该反应可以在有或没有碱的存在下完成。该反应中所用的碱的实例包括氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸锂、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、氯化锂、氯化钠、氯化钾、丁基锂、甲基锂、双(三甲基硅烷基)氨基化锂、双(三甲基硅烷基)氨基化钠和双(三甲基硅烷基)氨基化钾。在这种情况下，优选使用一至两当量的碱。该反应可以在 0°C-150°C 的温度范围内进行。

[步骤 A3]

在该步骤中，除去化合物(3a)7-位上的苄基，得到化合物(4a)。

特别地，化合物(4a)可以由化合物(3a)例如在氢气下，在金属催化剂存在下通过催化还原制备得到，但反应条件并不局限于此。

用于该反应的具体溶剂包括，例如甲醇、乙醇、丙醇、乙酸、二甲亚砜、N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、二噁烷、四氢呋喃和甲苯。金属催化剂的实例包括钨碳、氧化铂和兰尼镍。金属催化剂优选以 0.5-50 重量%的量使用。氢的压强优选为 1-5atm。该反应可以在 0°C-150°C 的温度范围内进行。

[步骤 A4]

在该步骤中，将化合物(4a)与化合物(4a-2)反应，得到化合物(5a)。

化合物(4a-2)的具体实例为：卤烃类如碘甲烷、碘乙烷、碘丙烷和苄基溴；链烯基卤化物如烯丙基溴化物和 1-溴-3-甲基-2-丁烯；或炔基卤化物如炔丙基溴化物和 1-溴-2-丁炔。这些卤化物优选以一至两当量使用。

用于该反应的溶剂包括二甲亚砜、N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、二噁烷、四氢呋喃和甲苯。

该反应可以在有或没有碱的条件下进行。该反应中所用的碱的实例包括氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸锂、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、氯化锂、氯化钠、氯化钾、丁基锂、甲基锂、双(三甲基硅烷基)氨基化锂、双(三甲基硅烷基)氨基化钠和双(三甲基硅烷基)氨基化钾。在这种情况下，优选使用 1-4 当量的碱。该反应可以在 0°C-150°C 的温度范围内进行。

化合物(5a)可以通过使化合物(4a)在铜催化剂和碱存在下与化合物(4a-2)反应制备得到。在这种情况下，优选使用 0.1-2 当量的铜催化剂和 1-10 当量的碱。

在该反应中，化合物(4a-2)可为芳基硼酸、杂芳基硼酸等，其中 X 是可具有一个或多个取代基的 C₆₋₁₀ 芳基、或可具有一个或多个取代基的 5-至 10-员杂芳基，并且 U² 为 -B(OH)₂ 等。优选使用一至三当量的化合物(4a-2)。

在这种情况下，反应溶剂包括二氯甲烷、氯仿、1,4-二噁烷、四氢呋喃、甲苯、吡啶、N,N-二甲基甲酰胺和 N-甲基吡咯烷酮。

碱包括三乙胺、二异丙基乙胺、吡啶和 N,N-二甲基氨基吡啶。铜催化剂包括乙酸铜(II)、三氟乙酸铜(II)、氯化铜(II)和碘化铜(II)。该反应可以在 0°C-150°C 的温度范围内进行。

[步骤 A5]

在该步骤中，化合物(5a)与卤化试剂反应，得到化合物(6a)。

卤化试剂的具体实例包括，例如 N-氯琥珀酰亚胺、N-溴琥珀酰亚胺和 N-碘琥珀酰亚胺。卤化试剂的使用量优选为 1-4 当量。

用于该反应的溶剂包括乙腈、N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、1,4-二噁烷、四氢呋喃和二甲氧基乙烷。该反应可以在 0°C-150°C 的温度范围内进行。

[步骤 A6]

在该步骤中，化合物(6a)与化合物(7a)反应，得到化合物(8a)。在这种情况下，优选使用 1-4 当量的化合物(7a)。

该反应可以例如在如四氢呋喃、乙腈、N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、甲醇、乙醇、1,4-二噁烷、甲苯和二甲苯的溶剂中，或在没有溶剂存在的条件下进行。该反应可以在 0°C-200°C 的温度下，在有或没有碱存在下进行。碱的实例包括三乙胺、碳酸钾和 1,8-二氮杂二环[5,4,0]十一碳烯。在这种情况下，优选使用 1-4 当量的碱。

[步骤 A7]

在该步骤中，除去化合物(8a)的 3-位上的-NH-保护基，得到化合物(9a)。根据所要除去的-NH-保护基的类型选择反应条件。该脱保护反应可以在通常用于该保护基的条件下进行。

例如，当 R^{P2} 为新戊酰氧基甲基时，该反应可以在甲醇、或甲醇和四氢呋喃的混合溶液中，使用碱如甲醇钠、氢氧化钠、或 1,8-二氮杂二环[5,4,0]-7-十一碳烯，在 0-150°C 的温度下进行。在这种情况下，优选使用 0.1 至 2 当量的碱。

或者，当 R^{P2} 为三甲基硅烷基乙氧基甲基时，该反应可以在如乙腈、N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、1,4-二噁烷、四氢呋喃、或二甲氧基乙烷的溶剂中，使用氟化试剂如四丁基氟化铵或氟化铯，在 0-150°C 的温度下进行。在这种情况下，优选使用 1 至 5 当量的氟化试剂。

[步骤 A8]

在该步骤中，氯化化合物(9a)，得到化合物(10a)。

对反应条件没有特别的限制，该反应可以在氯化反应的标准条件下进行。例如，该反应可以在 0-150°C 的温度下，在如三氯氧磷的溶剂中进行。在这种情况下，优选使用按重量计 10-200 倍量的卤化试剂。

当 R^{P3} 为叔丁氧基羰基等时，该基团可以在使用三氯氧磷等化合物的上述条件下除去，应当再引入保护基。

对于该保护反应的条件没有特别的限制。在叔丁氧基羰基的情况下，该反应可以使用-NH-保护试剂如二碳酸二叔丁酯，在溶剂如乙腈、N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、1,4-二噁烷、四氢呋喃、或二甲氧基乙烷中，在碱如氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸锂、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、碳酸氢钾、碳酸氢钠、或三乙胺的存在下，在 0-150°C 下进行。

[步骤 A9]

在该步骤中，使化合物(10a)与化合物(11a-2)反应，得到化合物(11a)。

化合物(11a-2)包括 A^2-OH 所代表的醇化合物或酚化合物, $A^2(R^A)NH$ 所代表的胺化合物等, 以及 A^2-SH 所代表的硫醇化合物。在这种情况下, 化合物(11a-2)的用量优选为 1-10 当量或按重量计 5-100 倍。

用于该反应的溶剂包括乙腈、N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、1,4-二噁烷、四氢呋喃、二甲氧基乙烷、甲醇和乙醇。

该反应可以在有或没有碱的条件下进行。该反应中所用的碱包括氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸锂、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、氯化锂、氯化钠、氯化钾、丁基锂、甲基锂、双(三甲基硅烷基)氨基化锂、双(三甲基硅烷基)氨基化钠、双(三甲基硅烷基)氨基化钾和三乙胺。在这种情况下, 优选使用 1-10 当量的碱。该反应可以在 $0^{\circ}C-150^{\circ}C$ 的温度范围内进行。

[步骤 A10]

在该步骤中, 化合物(10a)与化合物(13a)在金属催化剂存在下反应, 得到化合物(12a)。在这种情况下, 优选使用 1-50 当量的化合物(13a)。

用于该反应的溶剂包括乙腈、N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、1,4-二噁烷、四氢呋喃、二甲氧基乙烷、甲醇和乙醇。

金属催化剂包括钯催化剂和铜催化剂。钯催化剂包括四(三苯基膦)钯、醋酸钯和二亚苄基丙酮(dibenzylideneacetone)钯。铜催化剂包括碘化铜。优选使用 0.01-2 当量的金属催化剂。

该反应可以在有机磷配体的存在下进行。当该反应在有机磷配体的存在下进行, 该配体的实例包括邻甲苯基膦和二苯基膦二茂铁。在这种情况下, 对于金属催化剂优选使用 1-5 当量的有机磷配体。

该反应可以在有或没有碱的条件下进行。该反应中所用的碱包括氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸锂、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、氯化锂、氯化钠、氯化钾、磷酸钾、双(三甲基硅烷基)氨基化锂、双(三甲基硅烷基)氨基化钠、双(三甲基硅烷基)氨基化钾和三乙胺。该反应可以在 $0^{\circ}C-150^{\circ}C$ 的温度范围内进行。

[步骤 A11]

在该步骤中, 化合物(10a)与氰化试剂反应, 得到化合物(14a)。

具体地, 氰化试剂包括例如氰化钠和氰化钾。用量优选为 1-20 当量。

用于该反应的溶剂包括, 例如乙腈、N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、1,4-二噁烷、四氢呋喃、二甲氧基乙烷、甲醇和乙醇。该反应可以在

0°C-150°C 的温度范围内进行。

[步骤 A12]

在该步骤中，水解化合物(14a)的氰基，得到化合物(15a)。对反应条件没有特别的限制，并且该反应可以在通常用于通过水解将氰基转化为氨基甲酰基的条件下进行。

用于该反应的溶剂包括 N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、1,4-二噁烷、四氢呋喃、二甲氧基乙烷、甲醇、乙醇以及四氢呋喃和甲醇的混合溶剂。

该反应可以在有或没有碱的条件下进行。当使用碱时，可以使用碱的水溶液如氢氧化钾、氢氧化钠、氢氧化锂、或氨水进行该反应。该反应可以在加入过氧化氢水溶液(优选 30%过氧化氢的水溶液)后完成。

该反应可以在 0°C-150°C 的温度范围内进行。

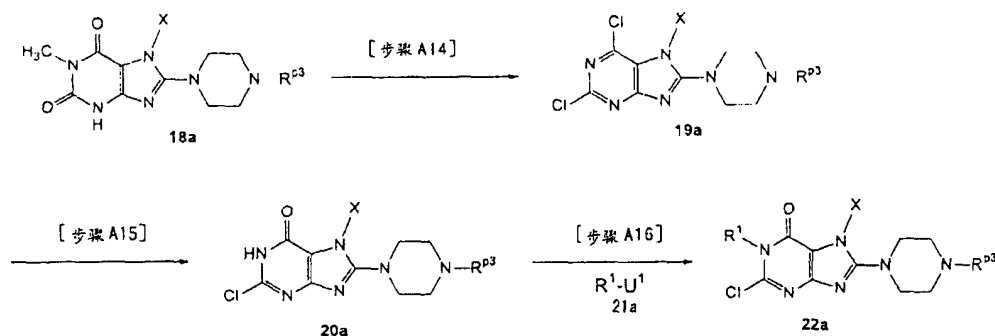
[步骤 A13]

在该步骤中，除去化合物(16a)的 R^{P3}，得到化合物(17a)。化合物(11a)、(12a)、(14a)、(15a)和其它可用作化合物(16a)。

R^{P3} 的脱保护反应可以在用于除去-NH-保护基的标准反应条件下进行。

例如，当 R^{P3} 为叔丁氧基羰基时，该反应可以在酸如氯化氢的无水甲醇溶液、氯化氢的无水乙醇溶液、氯化氢的无水二噁烷溶液、三氟乙酸、或甲酸的存在下进行。

制备化合物(10a)的另外一种方法描述如下。



[步骤 A14]

在该步骤中，氯化化合物(18a)，得到化合物(19a)。对反应条件没有特别的限制，并且该反应可以在用于氯化的标准条件下进行。例如，该反应可以在溶剂如三氯氧磷中，在 0-150°C 的温度下进行。优选使用按重量计 10-200 倍的氯化试剂。

当 R^{P3} 为叔丁氧基羰基等时, 该基团可以在使用三氯氧磷等化合物的上述条件下除去, 应当再引入保护基。

对保护反应的条件没有特别的限制, 并且当 R^{P3} 为叔丁氧基羰基时, 该反应可以使用-NH-保护试剂如二碳酸二叔丁酯, 在溶剂如乙腈、N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、1,4-二噁烷、四氢呋喃、和二甲氧基乙烷中, 在碱如氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸锂、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、碳酸氢钾、碳酸氢钠、或三乙胺的存在下, 在 0-150°C 下进行。

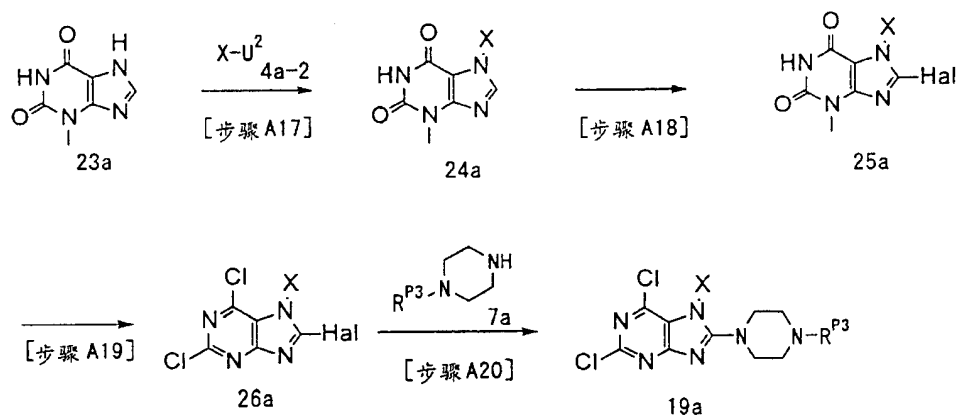
[步骤 A15]

在该步骤中, 化合物(19a)被部分水解, 得到化合物(20a)。该反应在碱如乙酸钠、碳酸钾、或氢氧化钠的存在下进行。优选使用一至十当量的碱。用于该反应的溶剂包括二甲亚砜、N-甲基吡咯烷酮、四氢呋喃、水和其混合物。该反应可在 0°C-100°C 的温度下进行。

[步骤 A16]

在该步骤中, 化合物(20a)与化合物(21a)反应, 得到化合物(22a)。该反应可以在与制备方法 A 的[步骤 A2]中所用的相同条件下进行。

制备化合物(19a)的另一种方法描述如下。



[步骤 A17]

在该步骤中, 使用化合物(23a)[CASNo.1076-22-8]和化合物(4a-2)进行取代反应, 得到化合物(24a)。

该反应可以在与制备方法 A 的[步骤 A4]中所用的相同条件下进行。

[步骤 A18]

在该步骤中, 化合物(24a)与卤化试剂反应, 得到化合物(25a)。

该反应可以在与制备方法 A 的[步骤 A5]中所用的相同条件下进行。

[步骤 A19]

在该步骤中，氯化化合物(25a)，得到化合物(26a)。

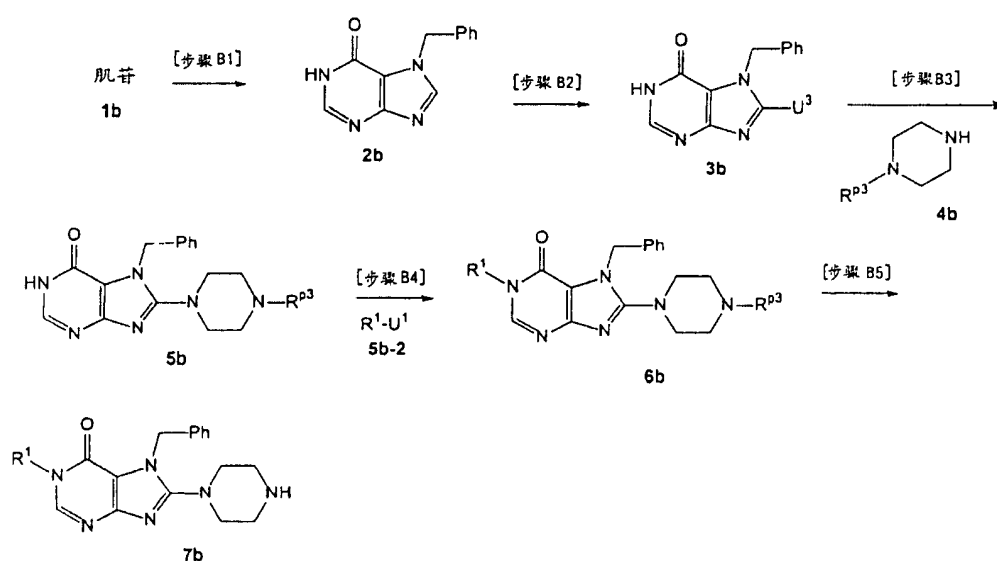
对反应条件没有特别的限制，并且化合物(25a)可以与三氯氧磷、五氯化磷、或其混合物，在溶剂中或没有溶剂存在下，在 0-150°C 的温度下反应。溶剂包括例如，甲苯、乙腈和二氯乙烷。

[步骤 A20]

在该步骤中，化合物(26a)与化合物(7a)反应，得到化合物(19a)。

该反应可以在与制备方法 A 的[步骤 A6]中所用的相同条件下进行。

制备方法 B



[步骤 B1]

在该步骤中，将化合物(1b)进行苄基化作用，并裂解糖链，得到化合物(2b)。

对反应条件没有特别的限制。化合物(2b)可以通过下面方法获得：使化合物(1b)与苄基溴在如乙腈、N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、二甲亚砜、1,4-二噁烷、四氢呋喃、二甲氧基乙烷、甲醇、或乙醇的溶剂中，在 0-150°C 的温度下反应，加入 3-10 当量的盐酸，并将混合物在 0-150°C 的温度下孵育 (incubating) 以裂解糖部分。优选使用 1-3 当量的苄基溴。

[步骤 B2]

在该步骤中，化合物(2b)与卤化试剂反应，得到化合物(3b)。该卤化反应可以在与制备方法 A 的[步骤 A5]中所用的相同条件下进行。

[步骤 B3]

在该步骤中，化合物(3b)与化合物(4b)反应，得到化合物(5b)。该反应可以在与制备方法 A 的[步骤 A6]中所用的相同条件下进行。

[步骤 B4]

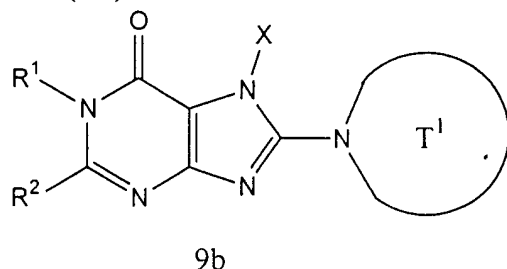
在该步骤中，化合物(5b)与化合物(5b-2)反应，得到化合物(6b)。该反应可以在与制备方法 A 的[步骤 A2]中所用的相同条件下进行。

[步骤 B5]

在该步骤中，除去化合物(6b)的 R^{P3} ，得到化合物(7b)。该反应可以在与制备方法 A 的[步骤 A13]中所用的相同条件下进行。

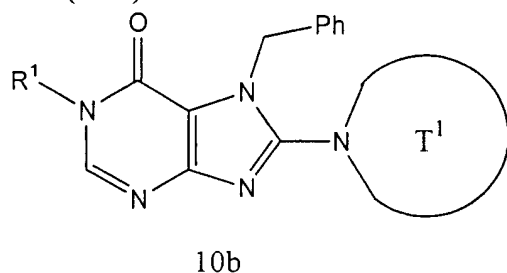
制备方法 B-2

下式所代表的化合物(9b)可以通过下面方法制备得到：



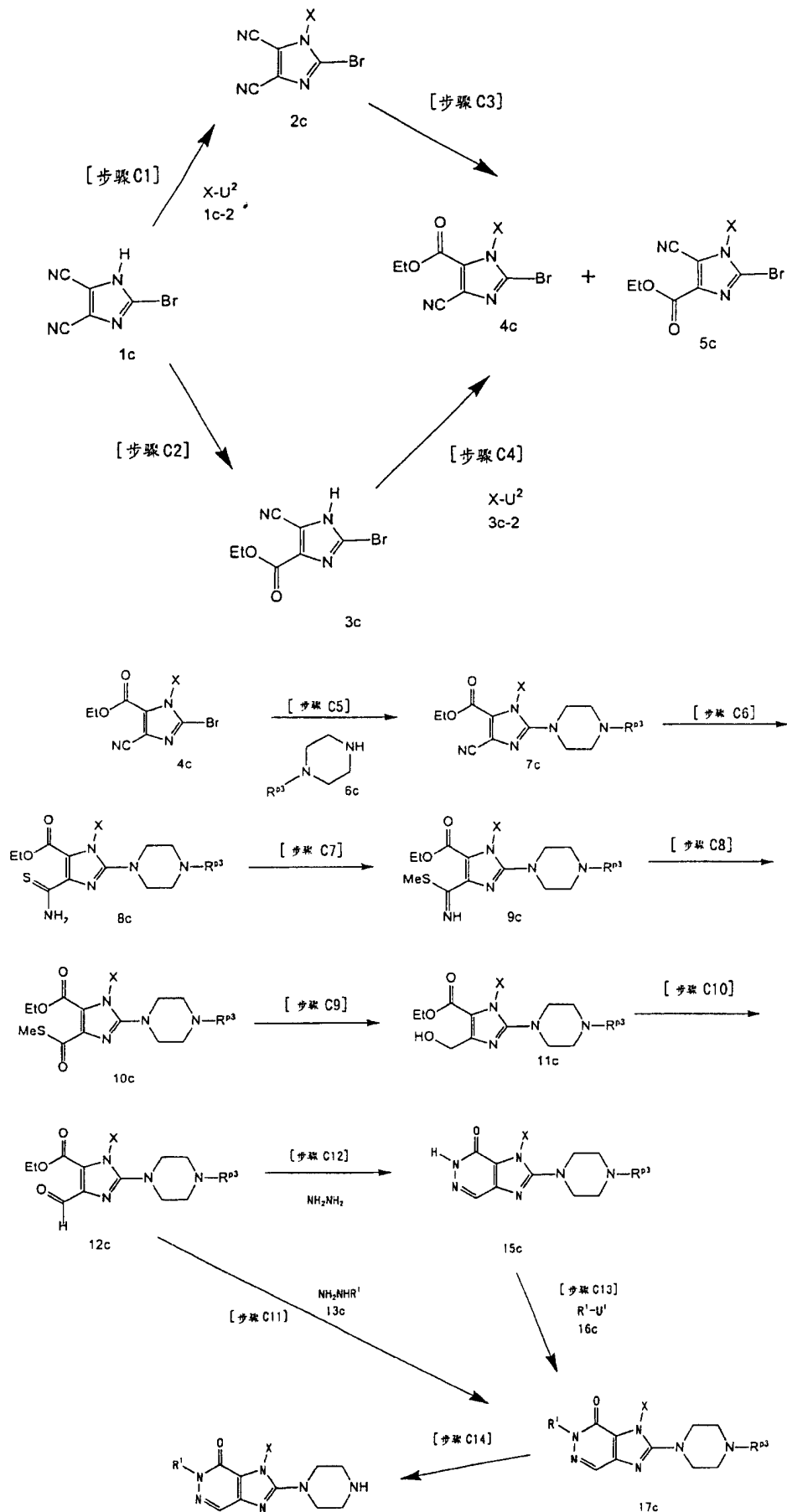
使用 $H-T^{1a}$ 所代表的化合物(8b)代替如上所述制备方法 A 的[步骤 A6]中的化合物(7a)，在与[步骤 A6]中所用的相同反应条件下，并然后适当地应用如上所述的[步骤 A7]至[步骤 A13]。

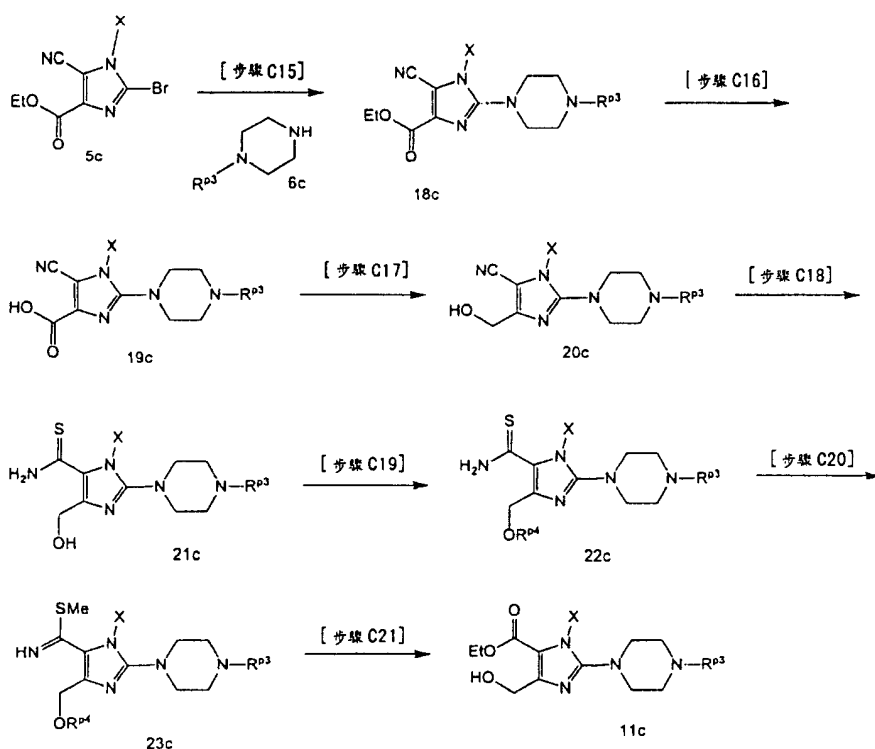
下式所代表的化合物(10b)可以通过下面方法制备得到：



使用 $H-T^{1a}$ 所代表的化合物(8b)代替如上所述制备方法 B 的[步骤 B3]中的化合物(3b)，在与[步骤 B3]中所用的相同反应条件下，并然后适当地应用如上所述的[步骤 B4]至[步骤 B6]。化合物(8b)的优选实例包括哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯。

制备方法 C





[步骤 C1]

在该步骤中，化合物(1c)与化合物(1c-2)反应，得到化合物(2c)。该反应可以在与制备方法 A 的[步骤 A4]中所用的相同条件下进行。

[步骤 C2]

在该步骤中，化合物(1c)与乙醇反应，得到化合物(3c)。

化合物(3c)可以例如，通过在酸如硫酸或盐酸的存在下，加热回流化合物(2c)的乙醇溶液获得。然而，反应条件并不局限于此。在该反应中，优选使用一至两当量的酸。

[步骤 C3]

在该步骤中，化合物(2c)与乙醇反应，得到化合物(4c)和(5c)。该反应可以在与制备方法 C 中的[步骤 C2]中所用的相同条件下进行。

[步骤 C4]

在该步骤中，化合物(3c)与化合物(3c-2)反应，得到化合物(4c)和(5c)。该反应可以在与制备方法 A 中的[步骤 A4]中所用的相同条件下进行。

[步骤 C5]

在该步骤中，化合物(4c)与化合物(6c)反应，得到化合物(7c)。该反应可以在与制备方法 A 中的[步骤 A6]中所用的相同条件下进行。

[步骤 C6]

在该步骤中，将化合物(7c)硫代酰胺化，得到化合物(8c)。用于该反应的溶剂包括甲醇、乙醇、N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、1,4-二噁烷、四氢呋喃和二甲氧基乙烷。硫代酰胺化试剂包括硫化铵、硫化钠和硫化氢。优选使用 2-10 当量的硫代酰胺化试剂。当使用硫化氢作为硫代酰胺化试剂时，该反应在碱如三乙胺或 N,N-二异丙基乙胺存在下进行。该反应可以在 0°C-150°C 的温度范围内进行。

[步骤 C7]

在该步骤中，化合物(8c)与甲基化试剂反应，得到化合物(9c)。甲基化试剂包括三甲基氧鎓四氟硼酸盐、硫酸甲酯、碘甲烷和三甲基亚磷酸酯。优选使用 1.0-1.5 当量的甲基化试剂。

当使用三甲基氧鎓四氟硼酸盐作为甲基化试剂时，化合物(9c)可以通过在卤化试剂如二氯甲烷中，在 0°C 至 50°C 的温度下进行该反应制备得到。

当使用硫酸甲酯、碘甲烷、或三甲基亚磷酸酯作为甲基化试剂时，化合物(9c)可以通过在碱如碳酸钾、三乙胺、或 N,N-二异丙基乙胺存在下进行该反应制备得到。在这种情况下，优选使用 1.0-1.5 当量的碱。用于该反应的溶剂包括丙酮、N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、1,4-二噁烷、四氢呋喃和二甲氧基乙烷。该反应可以在 0°C-100°C 的温度下完成。

[步骤 C8]

在该步骤中，水解化合物(9c)，得到化合物(10c)。

对水解的反应条件没有特别的限制。该反应可以在乙醇和水的混合溶剂中，在酸如硫酸、盐酸、或对甲苯磺酸存在下，在 0°C-80°C 的温度下进行。在这种情况下，优选使用 5-50 当量的酸。

当 R³ 是如叔丁氧基羰基的基团时，其在上述条件下被除去，应当再引入保护基。对于这个保护基的引入反应条件没有特别的限制。当 R³ 为叔丁氧基羰基时，该反应可以使用试剂如二碳酸叔丁酯，在溶剂如二氯甲烷、氯仿、N,N-二甲基甲酰胺、或四氢呋喃中，在碱如吡啶、4-氨基吡啶、三乙胺和 N,N-二异丙基乙胺存在下，在 0°C-80°C 的温度下进行。在这种情况下，优选使用 2-3 当量的碱。

[步骤 C9]

在该步骤中，化合物(10c)与还原剂反应，得到化合物(11c)。

对还原的反应条件没有特别的限制。该反应可以通过下面方法完成：使化合物(10c)与氢在兰尼镍存在下，在溶剂如苯、乙醇、2-丙醇、或丙酮中，在 0°C 至 50°C 的温度下反应，或者使化合物(10c)与还原剂如硼氢化钠，在溶剂如甲醇、乙醇、或 2-甲基-2-丙醇、或水和四氢呋喃的混合溶剂中，在 0°C 至 50°C 的温度下反应，或者使化合物(10c)与还原剂如硼氢化钠，在 1-5 当量的汞盐如醋酸汞的存在下，在溶剂如甲醇、乙醇、或 2-甲基-2-丙醇中；在 0°C 至 50°C 的温度下反应。优选使用二至三当量的还原剂。

[步骤 C10]

在该步骤中，使化合物(11c)进行氧化反应，得到化合物(12c)。

当使用氧化剂如二氧化锰、氯铬酸吡啶鎓、或重铬酸吡啶鎓用于氧化反应时，化合物(12c)可以通过在溶剂如二氯甲烷或氯仿中，在 20°C-80°C 的温度下进行该反应制备得到。或者，化合物(12c)也可以在通过将伯醇氧化为醛的标准条件如 Swern 氧化下进行该反应制备得到。优选使用 5-20 当量的氧化剂。

[步骤 C11]

在该步骤中，化合物(12c)与化合物(13c)反应，得到化合物(17c)。在这种情况下，优选使用 2-10 当量的化合物(13c)。

化合物(17c)可以通过下面反应制备得到：例如通过使化合物(12c)和(13c)在溶剂如甲醇、乙醇、1-甲基-2-吡咯烷酮、1,4-二噁烷、四氢呋喃、或二甲氧基乙烷中，或没有溶剂存在下混合，并使混合物在 20-150°C 的温度下反应。然而，反应条件并不局限于此。

[步骤 C12]

在该步骤中，化合物(12c)与胍反应，得到化合物(15c)。该反应可以在与制备方法 C 的[步骤 C11]中所用的相同条件下进行。优选使用 2-10 当量的胍。

[步骤 C13]

在该步骤中，取代反应使用化合物(15c)和化合物(16c)完成，得到化合物(17c)。该反应可以在与制备方法 A 的[步骤 A2]中所用的相同条件下进行。优选使用 1-3 当量的化合物(16c)。

[步骤 C14]

在该步骤中，除去化合物(17c)的 R^{P3}，得到化合物(14c)。该反应可以在与制备方法 A 的[步骤 A13]中所用的相同条件下进行。

[步骤 C15]

在该步骤中，化合物(5c)与化合物(6c)反应，得到化合物(18c)。该反应可以在与制备方法 A 的[步骤 A6]中所用的相同条件下进行。

[步骤 C16]

在该步骤中，水解化合物(18c)，得到化合物(19c)。

对水解的反应条件没有特别的限制。例如，化合物(19c)可以通过使化合物(18c)在碱存在下在 0°C-100°C 的温度下孵育制备得到。

用于该反应的溶剂包括甲醇、乙醇、四氢呋喃、水或其混合物。碱包括氢氧化锂、氢氧化钠和氢氧化钾。优选使用 1-2 当量的碱。

[步骤 C17]

在该步骤中，化合物(19c)与还原剂反应，得到化合物(20c)。该还原可以在将羧酸还原为甲醇的标准条件下完成。

还原剂包括硼烷衍生物如硼烷-四氢呋喃络合物和硼烷甲基硫醚络合物，以及硼氢化钠。优选使用 5-30 当量的还原剂。

当使用硼烷衍生物作为还原剂时，化合物(20c)可以通过使用溶剂如 1,4-二噁烷、四氢呋喃、或二甲氧基乙烷，在-78°C-35°C 的温度下进行该反应制备得到。

或者，当使用硼氢化钠作为还原剂时，首先使化合物(19c)与活化剂如氯甲酸异丁酯，在-78°C-20°C 的温度下反应，然后与还原剂如硼氢化钠，在-78°C-35°C 的温度下反应，得到化合物(20c)。用于该反应的溶剂包括 1,4-二噁烷、四氢呋喃和二甲氧基乙烷。

[步骤 C18]

在该步骤中，硫代酰胺化合物(20c)，得到化合物(21c)。该反应可以在与制备方法 C 的[步骤 C6]中所用的相同条件下进行。

[步骤 C19]

在该步骤中，化合物(21c)与甲硅烷基化试剂在碱存在下反应，得到化合物(22c)。

用于该反应的溶剂包括二氯甲烷、N,N-二甲基甲酰胺、1,4-二噁烷、四氢呋喃和二甲氧基乙烷。碱包括咪唑、吡啶、4-二甲基氨基吡啶、三乙胺和 N,N-二异丙基乙胺。甲硅烷基化试剂包括叔丁基二甲基氯硅烷和叔丁基氯二苯基硅烷。优选使用 1.0-1.5 当量的碱和 1.0-1.5 当量的甲硅烷基化试剂。该

反应可在 0°C-80°C 的温度下进行。

[步骤 C20]

在该步骤中，甲基化化合物(22c)，得到化合物(23c)。

该反应可以在与制备方法 C 的[步骤 C7]中所用的相同条件下进行。

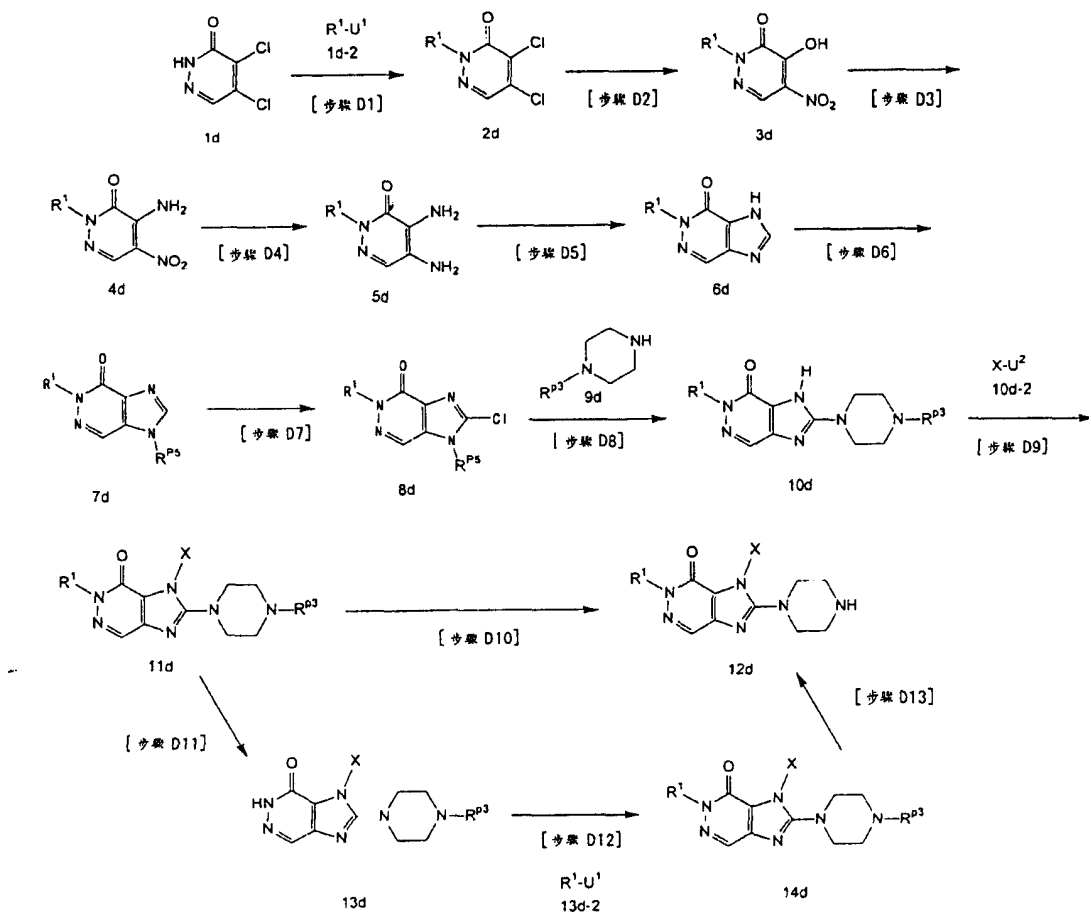
[步骤 C21]

在该步骤中，水解化合物(23c)，得到化合物(24c)。

对水解的反应条件没有特别的限制。化合物(24c)可以通过在乙醇和水的混合溶剂中，在酸如硫酸、盐酸、或对甲苯磺酸存在下，在 50°C-100°C 的温度下进行该反应制备得到。

当该反应导致-R^{P3}除去时，通过保护反应-NH-被再保护。特别地，例如当 R^{P3}为叔丁氧基羰基时，该反应可以使用试剂如二碳酸二叔丁基酯，在溶剂如二氯甲烷、氯仿、N,N-二甲基甲酰胺、或四氢呋喃中，在碱如吡啶、4-氨基吡啶、三乙胺、或 N,N-二异丙基乙胺存在下，在 0°C-80°C 的温度下进行。然而，该反应并不局限于此。

制备方法 D



[步骤 D1]

在该步骤中，化合物(1d)与化合物(1d-2)反应，得到化合物(2d)。

特别地，化合物(1d-2)包括例如，卤烃类如碘甲烷、碘乙烷、碘丙烷、苄基溴、2-溴苯乙酮、氯甲基苄基醚和溴乙腈；链烯基卤化物如烯丙基溴化物和 1-溴-3-甲基-2-丁烯；以及炔基卤化物如炔丙基溴化物和 1-溴-2-丁炔。优选使用 1-1.5 当量的化合物(1d-2)。

用于该反应的溶剂包括 N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、四氢呋喃、1,2-二甲氧基乙烷、1,4-二噁烷和二氯甲烷。该反应可以在有或没有碱的条件下进行。该反应中所用的碱包括 1,8-二氮杂二环[5,4,0]十一碳烯、三乙胺、N,N-二异丙基乙胺和氢氧化钠。在这种情况下，优选使用 1-1.5 当量的碱。该反应可以在 0°C-150°C 的温度范围内进行。

[步骤 D2]

在该步骤中，化合物(2d)与亚硝酸盐反应，得到化合物(3d)。

用于该反应的溶剂包括水和选自 N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、

四氢呋喃、1,2-二甲氧基乙烷和 1,4-二噁烷溶剂的混合溶剂。亚硝酸盐包括亚硝酸钠和亚硝酸钾。优选使用 3-5 当量的亚硝酸盐。该反应可以在 20°C 至 120°C 的温度下进行。

[步骤 D3]

在该步骤中，化合物(3d)与氨水反应，得到化合物(4d)。优选使用 10-20 当量的氨水。

该反应可以在溶剂如甲醇、乙醇、或 1,4-二噁烷中，在 20°C-200°C 的温度下完成。

[步骤 D4]

在该步骤中，将化合物(4d)在氢气下或在 2-3 当量的肼存在下，使用金属催化剂进行催化还原，得到化合物(5d)。

用于该反应的溶剂包括甲醇、乙醇、N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1,2-二甲氧基乙烷、1,4-二噁烷、水、或其混合溶剂。金属催化剂包括钨碳、氧化铂和兰尼镍。使用金属催化剂的量优选为 0.5-10 重量%。该反应可以在 0°C-150°C 的温度范围内进行。

[步骤 D5]

在该步骤中，化合物(5d)与原甲酸酯反应，得到化合物(6d)。

该反应是在羧酸酐如醋酸酐存在下完成的。原甲酸酯包括原甲酸甲酯和原甲酸乙酯。优选使用按重量计 1-20 倍量的原甲酸酯和 3-10 当量的羧酸酐。该反应可以在 20°C-200°C 的温度下进行。

[步骤 D6]

在该步骤中，保护化合物(6d)的 1-位上的 NH 基团，得到化合物(7d)。

保护试剂包括 N,N-二甲基氨基磺酰基氯、三苯甲基氯、二碳酸二叔丁酯和苄基溴。优选使用 1-1.5 当量的保护试剂。用于该反应的溶剂包括二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、甲苯、N,N-二甲基甲酰胺和四氢呋喃。碱包括吡啶、4-二甲基氨基吡啶、1,8-二氮杂二环[5,4,0]十一碳烯、三乙胺和 N,N-二异丙基乙胺。在典型的情况下，优选使用 1.2 当量的碱。然而，当保护试剂为二碳酸二叔丁酯时，优选使用 0.005-0.1 当量的 4-二甲基氨基吡啶。该反应可在 20°C-200°C 的温度下进行。

[步骤 D7]

在该步骤中，氯化化合物(7d)，得到化合物(8d)。

对反应条件没有特别的限制。例如，该反应按照如下进行。将化合物(7d)与碱在 -100°C - 20°C 的温度下反应，并然后将其与氯化试剂反应。该反应生成化合物(8d)。化合物(8d)也可以通过使化合物(7d)与碱在氯化试剂存在下反应制备得到。用于该反应的溶剂包括例如，乙醚、四氢呋喃、1,2-二甲氧基乙烷和 1,4-二噁烷。碱包括正丁基锂、叔丁基锂、二异丙基氨基化锂、双(三甲基硅烷基)氨基化锂和二异丙基氨基化镁。优选使用 1-1.5 当量的碱。氯化试剂包括六氯乙烷和 N-氯琥珀酰亚胺。优选使用 1-3 当量的氯化试剂。

[步骤 D8]

在该步骤中，化合物(8d)与化合物(9d)反应，得到化合物(10d)。该反应可以在与制备方法 A 的[步骤 A6]中所用的相同条件下进行。

[步骤 D9]

在该步骤中，取代反应使用化合物(10d)和化合物(10d-2)完成，得到化合物(11d)。该反应可以在与制备方法 A 的[步骤 A4]中所用的相同条件下进行。

[步骤 D10]

在该步骤中，除去化合物(11d)的 $\text{R}^{\text{P}3}$ ，得到化合物(12d)。该反应可以在与制备方法 A 的[步骤 A13]中所用的相同条件下进行。

[步骤 D11]

在该步骤中，化合物(11d)的 5-位上的基团通过脱烷基作用获得，得到化合物(13d)。对脱烷基作用的反应条件没有特别的限制。例如，如下的反应条件可以完成该反应：

当 R^1 是苯甲氧基甲基时，将化合物(11d)与 3-10 当量的三溴化硼、三氯化硼等，在如二氯甲烷的溶液中，在 -100°C - 20°C 的温度下反应。该反应生成化合物(13d)。

当该反应导致除去 $\text{R}^{\text{P}3}$ 时，通过保护反应再保护-NH-。特别地，例如当 $\text{R}^{\text{P}3}$ 是叔丁氧基羰基时，该反应可以使用试剂如二碳酸二叔丁酯，在溶剂如二氯甲烷、氯仿、N,N-二甲基甲酰胺、或四氢呋喃中，在碱如吡啶、4-氨基吡啶、三乙胺、或 N,N-二异丙基乙胺存在下，在 0°C - 80°C 的温度下完成。然而，该反应并不局限于此。

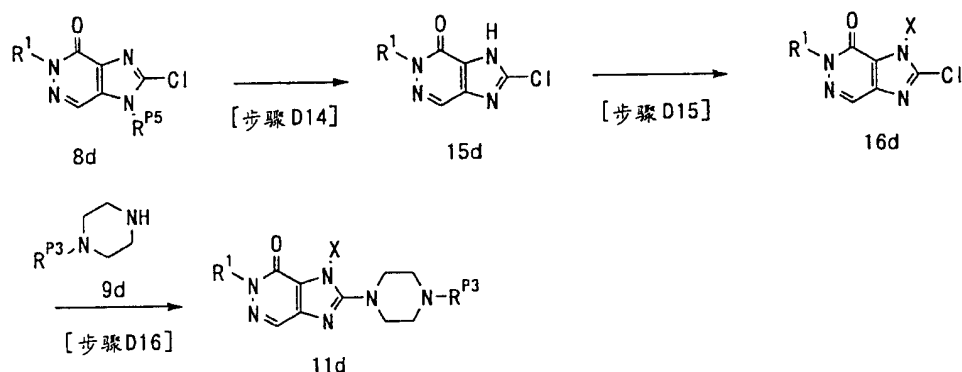
[步骤 D12]

在该步骤中，化合物(13d)与化合物(13d-2)反应，得到化合物(14d)。该反应可以在与制备方法 D 的[步骤 D1]中所用的相同条件下进行。

[步骤 D13]

在该步骤中，除去化合物(14d)的 R^{P3} ，得到化合物(12d)。该反应可以在与制备方法 A 的[步骤 A13]中所用的相同条件下进行。

另外一种制备化合物(11d)的方法描述如下。



[步骤 D14]

在该步骤中，将化合物(8d)脱保护，得到化合物(15d)。

该脱保护反应可以根据保护基的种类在标准反应条件下完成。例如，在叔丁氧基羰基的情况下，该脱保护反应可通过使用碱如氢氧化钠、碳酸钾和氨水，在四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺、甲醇、乙醇、水、或其混合溶剂中，在 0°C - 100°C 的温度下进行该反应来完成。当在前面的氯化步骤后加入溶剂和碱时，可以在不分离化合物(8d)的情况下完成该脱保护反应。

[步骤 D15]

在该步骤中，将 X 引入到化合物(15d)中，得到化合物(16d)。该反应可以使用 $X-U^2$ ，在与制备方法 A 的[步骤 A4]中所用的相同条件下进行。

可使用 Mitsunobu 反应引入醇(X-OH)。具体地，化合物(16d)可通过使醇(X-OH)与偶氮二甲酸二烷基酯和三苯基磷，在溶剂如四氢呋喃中，在 -70°C - 50°C 温度下反应制备得到。

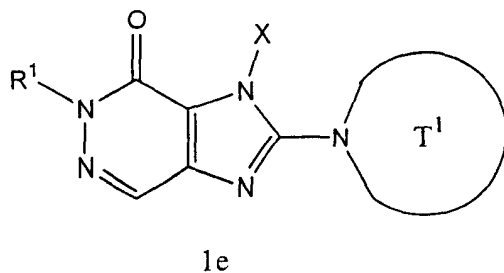
[步骤 D16]

在该步骤中，化合物(16d)与化合物(9d)反应，得到化合物(11d)。

该反应可以在与制备方法 A 的[步骤 A6]中所用的相同条件下进行。

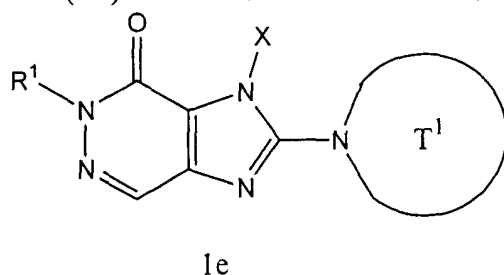
制备方法 E

下式所代表的化合物(1e)可通过下面方法制备得到：



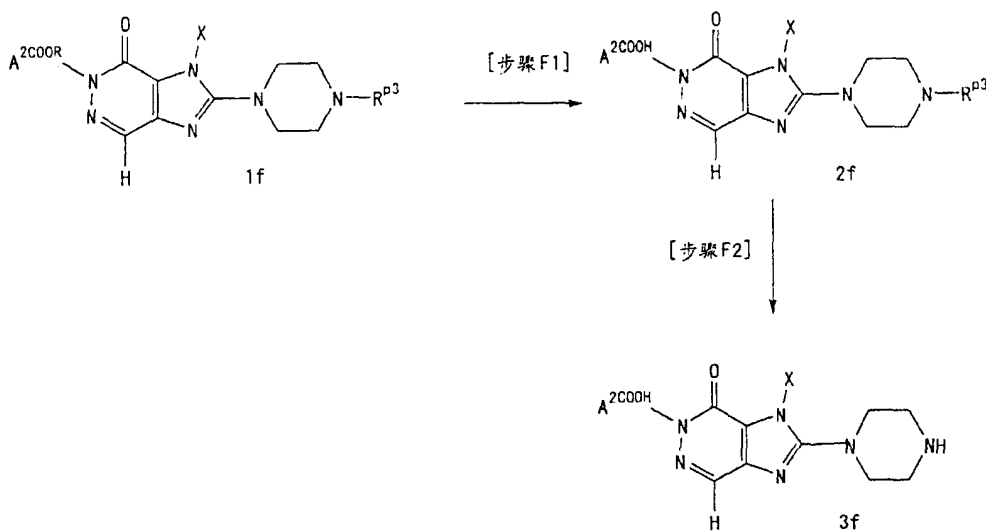
使用 H-T^{1a} 所代表的化合物(8b)代替上述制备方法 C 的[步骤 C5]或[步骤 C15]中的化合物(6c), 在与[步骤 C5]中所用的相同条件下, 并然后适当地应用如上所述的[步骤 C6]至[步骤 C21]。

下式所代表的化合物(1e)可通过下面方法制备得到:



使用 H-T^{1a} 所代表的化合物(8b)代替上述制备方法 D 的[步骤 D8]中的化合物(9d), 在与[步骤 D8]中所用的相同反应条件下, 然后适当地应用如上所述的[步骤 D9]至[步骤 D13]。

制备方法 F



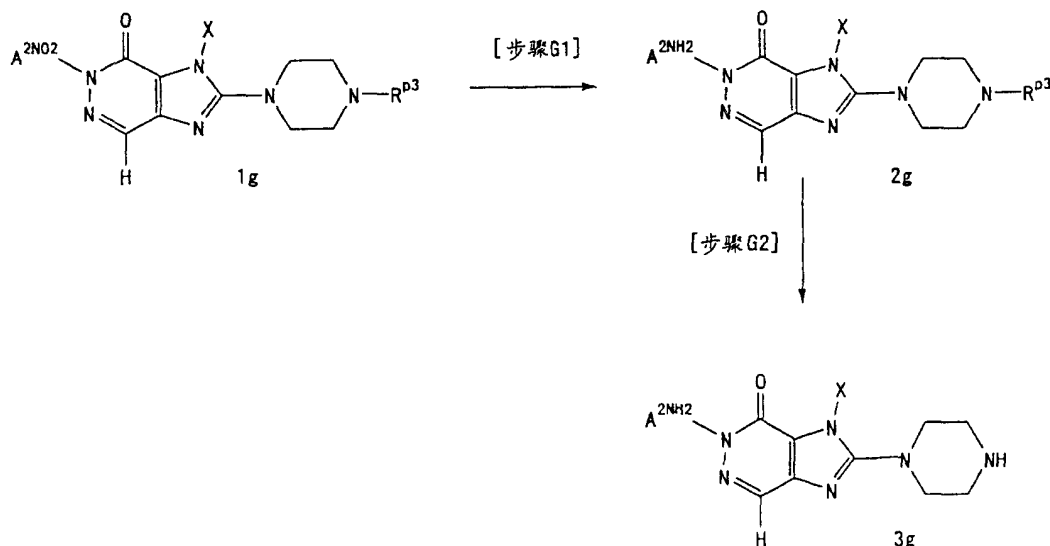
[步骤 F1]

在该步骤中, 水解化合物(1f)的酯基, 得到化合物(2f)。该反应可以在与制备方法 C 的[步骤 C16]中所用的相同条件下进行。

[步骤 F2]

在该步骤中，除去化合物(2f)的 R^{P3} ，得到化合物(3f)。该反应可以在与制备方法 A 的[步骤 A13]中所用的相同条件下进行。

制备方法 G



[步骤 G1]

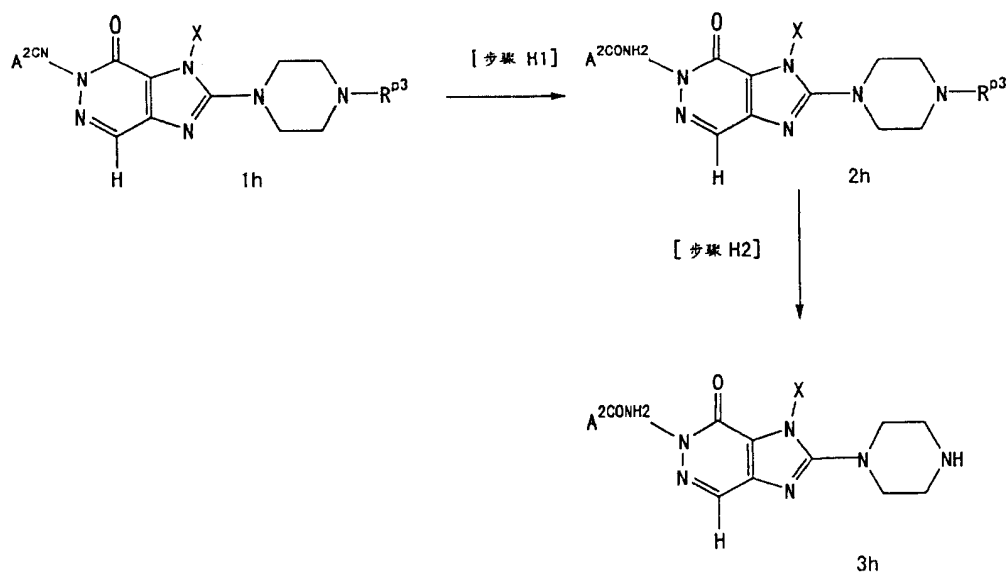
在该步骤中，还原化合物(1g)的硝基，得到化合物(2g)。

用于该反应的溶剂包括甲醇、乙醇、四氢呋喃、水或其混合物。还原剂包括铁、锡和锌。催化剂包括盐酸和铵盐如氯化铵。该反应可以在 20°C 至 120°C 的温度下进行。

[步骤 G2]

在该步骤中，除去化合物(2g)的 R^{P3} ，得到化合物(3g)。该反应可以在与制备方法 A 的[步骤 A13]中所用的相同条件下进行。

制备方法 H



[步骤 H1]

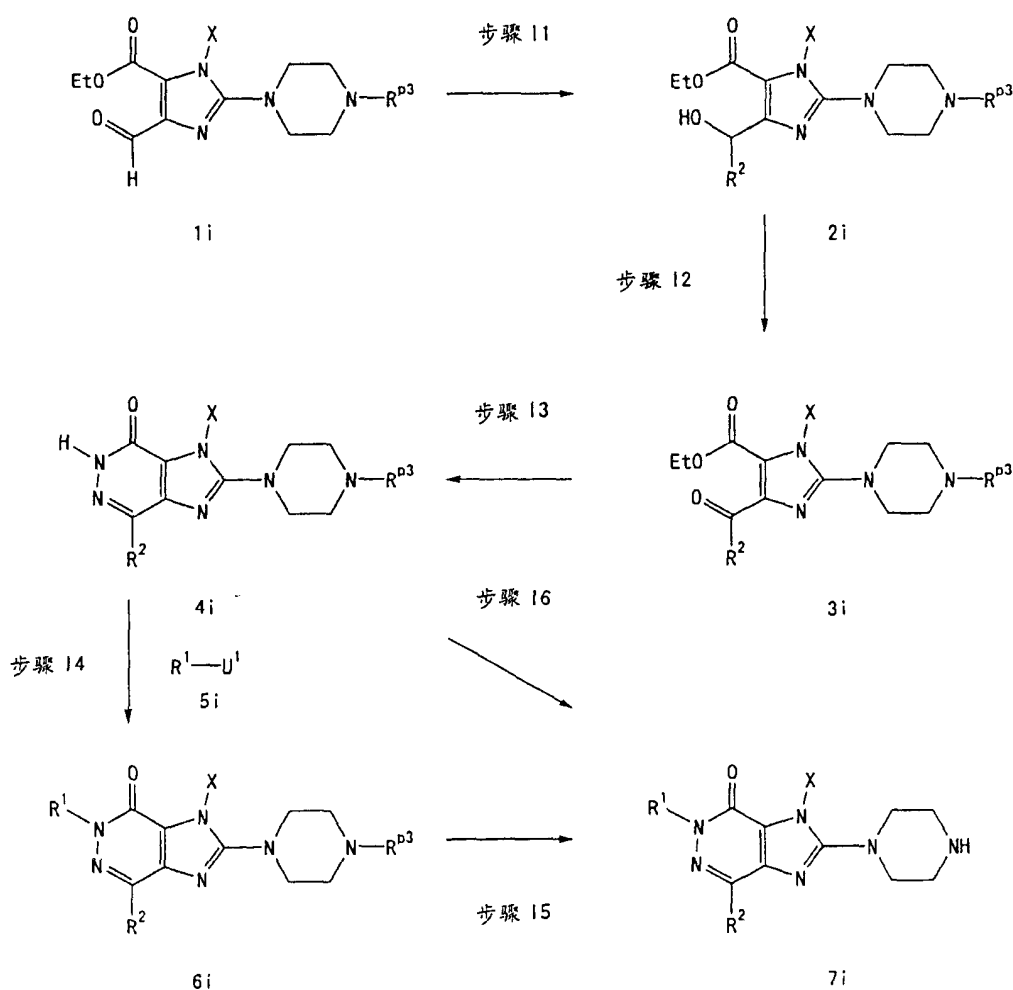
在该步骤中，水解化合物(1h)的腈基，得到化合物(2h)。

对反应条件没有特别的限制。例如，该反应按照如下进行。化合物(2h)可通过使化合物(1h)与过氧化氢，在碱存在下，在-20°C-50°C 的温度下反应制备得到。溶剂包括甲醇、乙醇、四氢呋喃、水、或其溶剂混合物。碱包括氨水和烷基胺如三乙胺。

[步骤 H2]

在该步骤中，除去化合物(2h)的 R^{D3}，得到化合物(3h)。该反应可以在与制备方法 A 的[步骤 A13]中所用的相同条件下进行。

制备方法 I



[步骤 I1]

在该步骤中，将化合物(1i)与烷基金属试剂或芳基金属试剂反应，得到化合物(2i)。

对反应条件没有特别的限制。例如，该反应按照如下进行。可将化合物(1i)与试剂如烷基锂、芳基锂、烷基格氏试剂、或芳基格氏试剂，在如乙醚或四氢呋喃的溶剂中，在-100°C至100°C的温度下反应。或者，该化合物可与烷基锌或芳基锌，在溶剂如N,N-二甲基甲酰胺或1-甲基-2-吡咯烷酮中，在0°C至50°C的温度下反应。

[步骤 I2]

在该步骤中，氧化化合物(2i)，得到化合物(3i)。通常用于氧化醇的典型试剂可用作氧化剂。特别地，例如在溶剂如二氯甲烷或氯仿中，在20-100°C的温度下可使用二氧化锰作为氧化剂。或者，在溶剂如二甲亚砜中，在20-100°C的温度下可使用三氧化硫吡啶作为氧化剂。或者，可在溶剂如二氯

甲烷或氯仿中，在-50-50°C 的温度下使用 Dess-Martin periodinane。

[步骤 I3]

在该步骤中，化合物(3i)与肼反应，得到化合物(4i)。该反应可以在与制备方法 C 的[步骤 C12]中所用的相同条件下进行。

[步骤 I4]

在该步骤中，取代反应是使用化合物(4i)和化合物(5i)完成的，得到化合物(6i)。该反应可以在与制备方法 A 的[步骤 A2]中所用的相同条件下进行。

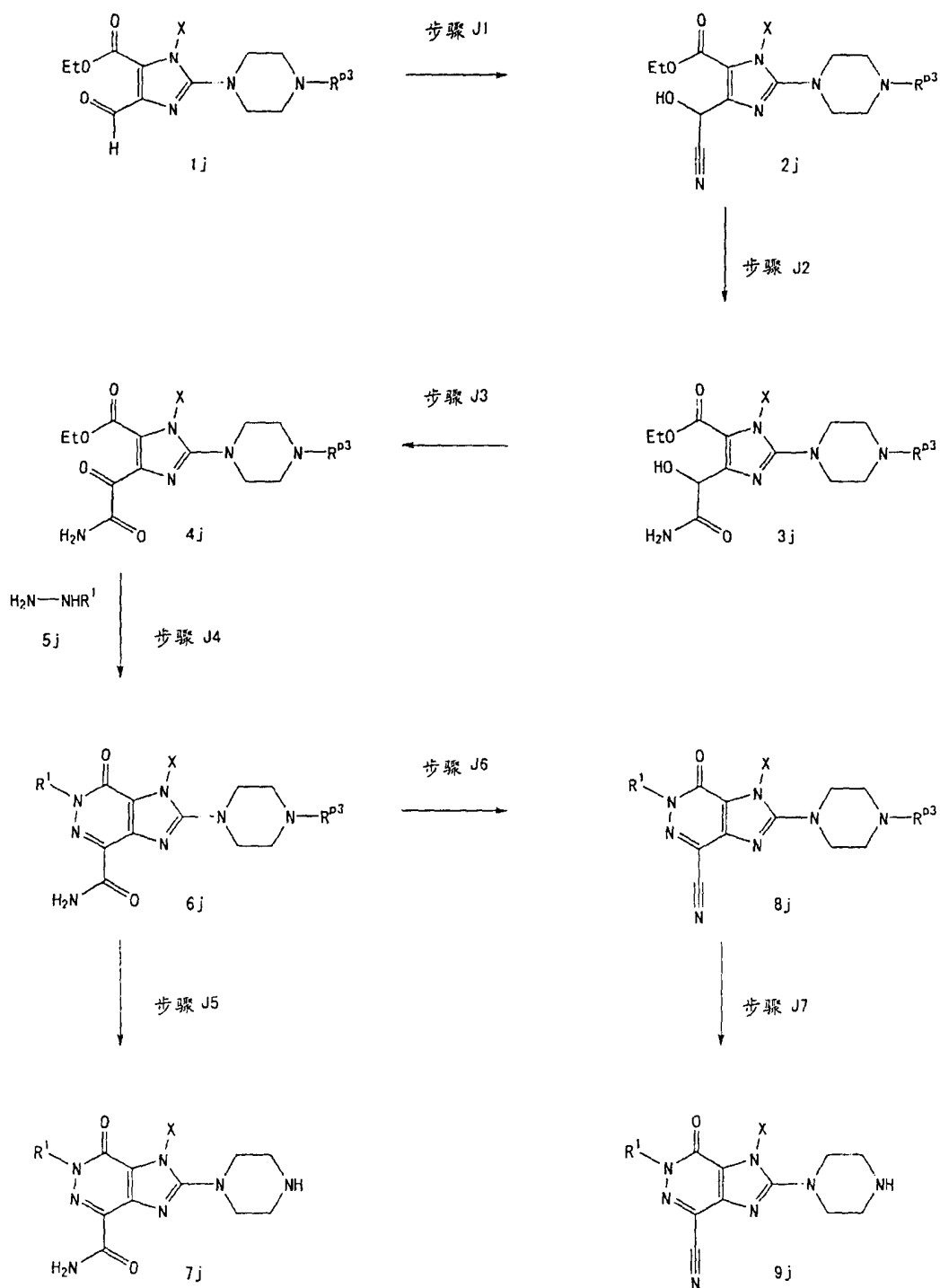
[步骤 I5]

在该步骤中，除去化合物(6i)的 R^{P3} ，得到化合物(7i)。该反应可以在与制备方法 A 的[步骤 A13]中所用的相同条件下进行。

[步骤 I6]

在该步骤中，除去化合物(4i)的 R^{P3} ，当化合物(7i)的 R^1 为 H 时，得到化合物(7i)。该反应可以在与制备方法 A 的[步骤 A13]中所用的相同条件下进行。

制备方法 J



[步骤 J1]

在该步骤中，将化合物(1j)与氰化试剂，在催化剂存在下反应，得到化合物(2j)。

氰化试剂包括氰化钠和氰化钾。催化剂包括乙酸。溶剂包括例如乙腈。该反应可在 0°C-100°C 的温度下进行。

[步骤 J2]

在该步骤中，水解化合物(2j)的腈基，得到化合物(3j)。该反应可以在与制备方法 H 的[步骤 H1]中所用的相同条件下进行。

[步骤 J3]

在该步骤中，氧化化合物(3j)的羟基，得到化合物(4j)。该反应可以在与制备方法 I 的[步骤 I2]中所用的相同条件下进行。

[步骤 J4]

在该步骤中，化合物(4j)与化合物(5j)反应，得到化合物(6j)。该反应可以在与制备方法 C 的[步骤 C11]中所用的相同条件下进行。

[步骤 J5]

在该步骤中，除去化合物(6j)的 R^3 ，得到化合物(7j)。该反应可以在与制备方法 A 的[步骤 A13]中所用的相同条件下进行。

[步骤 J6]

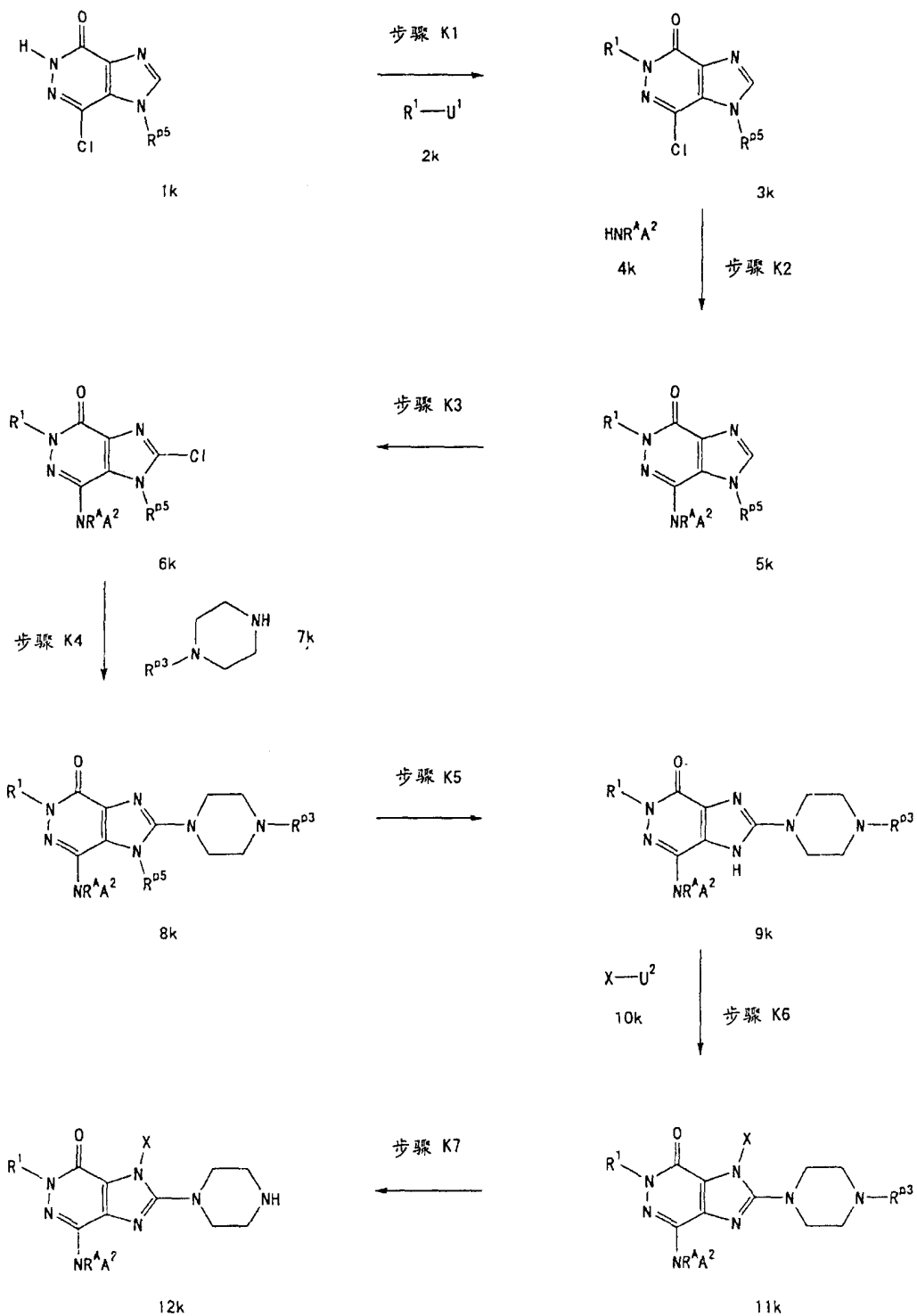
在该步骤中，将化合物(6j)的氨基甲酰基基团在碱存在下脱水，得到化合物(8j)。

脱水剂包括例如三氯氧磷。碱包括烷基胺如三乙胺。溶剂包括二氯甲烷和氯仿。或者，该反应可在没有溶剂的条件下进行。该反应可在 0°C - 100°C 的温度下进行。

[步骤 J7]

在该步骤中，除去化合物(8j)的 R^3 ，得到化合物(9j)。该反应可以在与制备方法 A 的[步骤 A13]中所用的相同条件下进行。

制备方法 K



[步骤 K1]

在该步骤中，使用化合物(1k)和化合物(2k)进行取代反应，得到化合物(3k)。该反应可以在与制备方法 A 的[步骤 A2]中所用的相同条件下进行。

[步骤 K2]

在该步骤中，使用化合物(3k)和化合物(4k)进行取代反应，得到化合物

(5k)。

化合物(5k)可例如通过使化合物(3k)和(4k)的混合物在溶剂如甲醇、乙醇、1-甲基-2-吡咯烷酮、1,4-二噁烷、四氢呋喃、或二甲氧基乙烷中，或在没有溶剂的条件下，在 20°C-200°C 的温度下反应制备得到。然而，反应条件并不局限于此。

[步骤 K3]

在该步骤中，氯化化合物(5k)，得到化合物(6k)。该反应可以在与制备方法 D 的[步骤 D7]中所用的相同条件下进行。

[步骤 K4]

在该步骤中，化合物(6k)与化合物(7k)反应，得到化合物(8k)。该反应可以在与制备方法 A 的[步骤 A6]中所用的相同条件下进行。

[步骤 K5]

在该步骤中，除去化合物(8k)的 R^{P5}，得到化合物(9k)。

R^{P5} 的脱保护反应可在除去-NH-保护基的标准反应条件下进行。

例如，当 R^{P5} 为苄基时，该反应可以使用金属如锂或钠的液氨，在-78°C 至-30°C 的温度下进行。

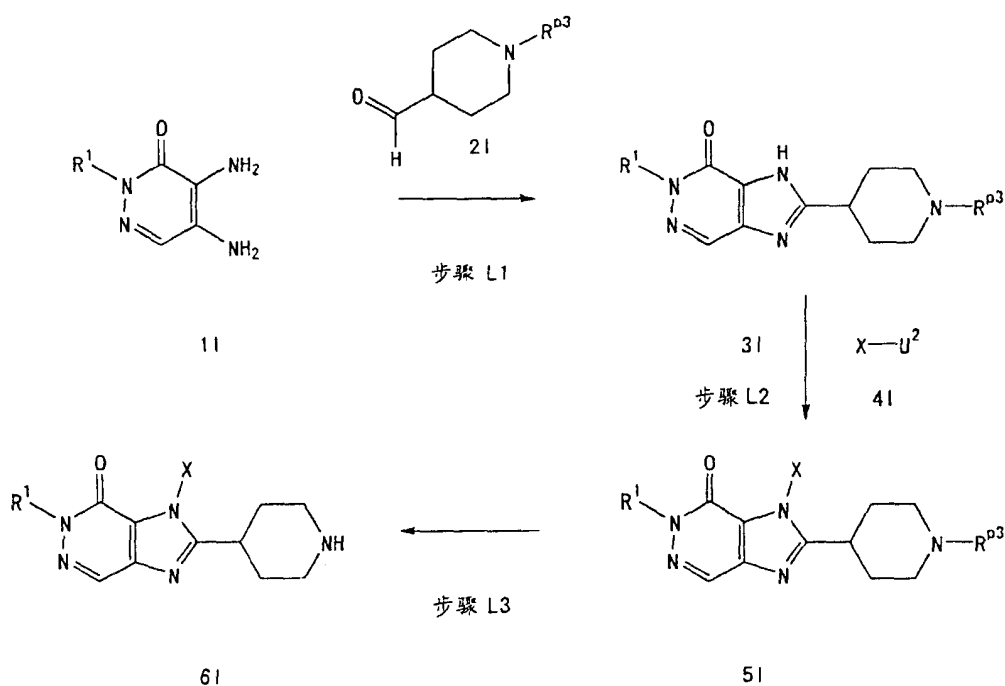
[步骤 K6]

在该步骤中，使用化合物(9k)和化合物(10k)进行取代反应，得到化合物(11k)。该反应可以在与制备方法 A 的[步骤 A4]中所用的相同条件下进行。

[步骤 K7]

在该步骤中，除去化合物(11k)的 R^{P3}，得到化合物(12k)。该反应可以在与制备方法 A 的[步骤 A13]中所用的相同条件下进行。

制备方法 L



[步骤 L1]

在该步骤中，化合物(11)与化合物(21)在氧化剂存在下反应，得到化合物(31)。

氧化剂包括盐如氯化铁(III)。溶剂包括甲醇、乙醇和水。该反应可以在20°C-100°C的温度下进行。

当该反应导致-R^{p3}除去时，通过保护反应再保护-NH-。特别地，例如当Pro³为叔丁氧基羰基时，该反应可以使用试剂如二碳酸二叔丁酯，在溶剂如二氯甲烷、氯仿、N,N-二甲基甲酰胺、或四氢呋喃中，在碱如吡啶、4-氨基吡啶、三乙胺、或N,N-二异丙基乙胺存在下，在0°C-80°C的温度下进行。然而，该反应并不局限于此。

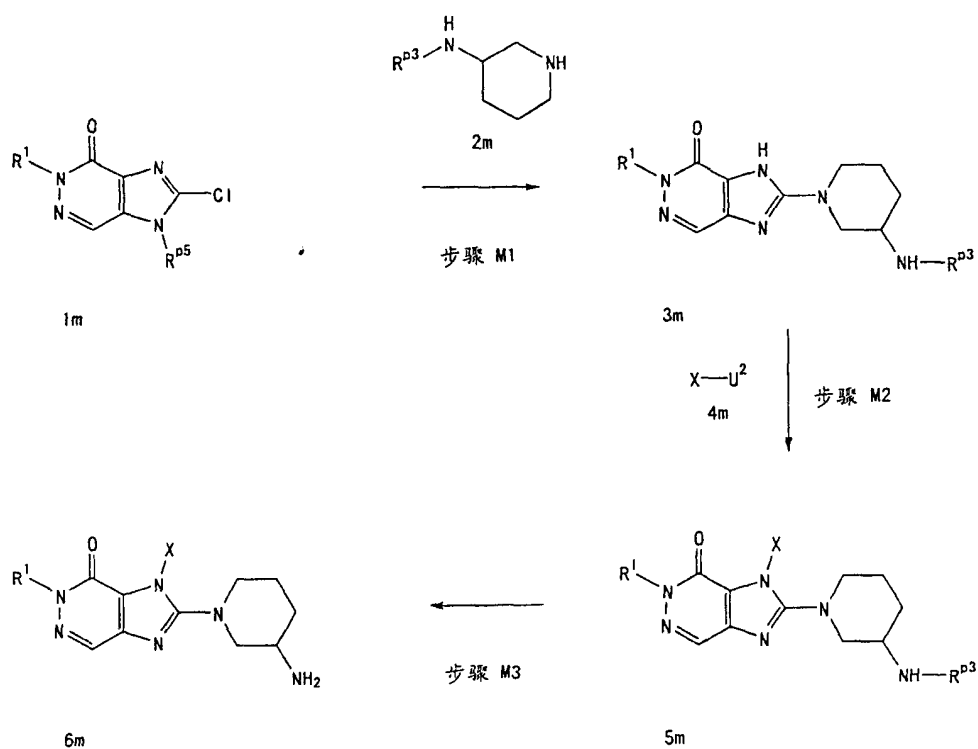
[步骤 L2]

在该步骤中，化合物(31)与化合物(41)反应，得到化合物(51)。该反应可以在与制备方法A的[步骤A4]中所用的相同条件下进行。

[步骤 L3]

在该步骤中，除去化合物(51)的R^{p3}，得到化合物(61)。该反应可以在与制备方法A的[步骤A13]中所用的相同条件下进行。

制备方法M



[步骤 M1]

在该步骤中，化合物(1m)与化合物(2m)反应，得到化合物(3m)。该反应可以在与制备方法 A 的[步骤 A6]中所用的相同条件下进行。

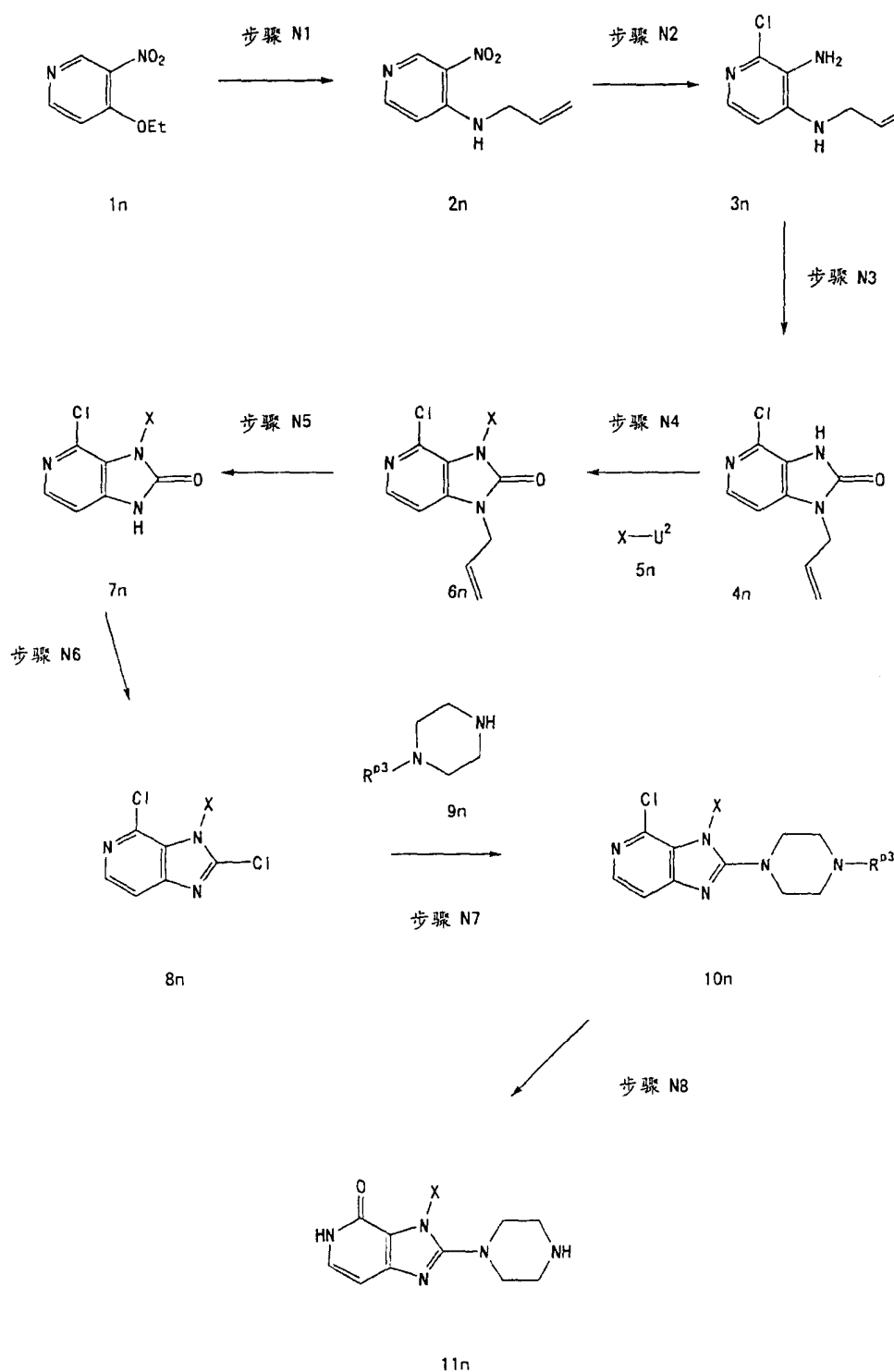
[步骤 M2]

在该步骤中，化合物(3m)与化合物(4m)反应，得到化合物(5m)。该反应可以在与制备方法 A 的[步骤 A4]中所用的相同条件下进行。

[步骤 M3]

在该步骤中，除去化合物(5m)的 R^{p3}，得到化合物(6m)。该反应可以在与制备方法 A 的[步骤 A13]中所用的相同条件下进行。

制备方法 N



[步骤 N1]

在该步骤中，化合物(1n)与烯丙基胺反应，得到化合物(2n)。

该反应可在 20°C-150°C 的温度下进行。用于该反应的溶剂包括甲醇、乙醇、水和其混合溶剂。

[步骤 N2]

在该步骤中,当氯化化合物(2n)时,化合物(2n)被还原,得到化合物(3n)。还原剂包括锡盐如氯化锡。溶剂包括浓盐酸。该反应可在 20°C-150°C 的温度下进行。

[步骤 N3]

在该步骤中,化合物(3n)与 N,N'-二琥珀酰亚胺基碳酸酯(disuccinimidyl carbonate)反应,得到化合物(4n)。

该反应可以使用溶剂如乙腈或四氢呋喃来完成。该反应可以在 20°C-100°C 的温度下进行。

[步骤 N4]

在该步骤中,化合物(4n)与化合物(5n)反应,得到化合物(6n)。该反应可以在与制备方法 A 的[步骤 A4]中所用的相同条件下进行。

[步骤 N5]

在该步骤中,由化合物(6n)中除去烯丙基,得到化合物(7n)。

化合物(7n)可以例如通过使化合物(6n)与钷酸和高碘酸钠在溶剂如四氢呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、或水中,在 20°C-100°C 的温度下反应制备得到。然而,反应条件并不限于该实例。

[步骤 N6]

在该步骤中,氯化化合物(7n),得到化合物(8n)。

对反应条件没有特别的限制。该反应可以在用于氯化反应的标准反应条件下进行。化合物(8n)可以例如通过使用试剂如五氯化磷,在溶剂如三氯氧磷中,在 0-150°C 的温度下制备得到。

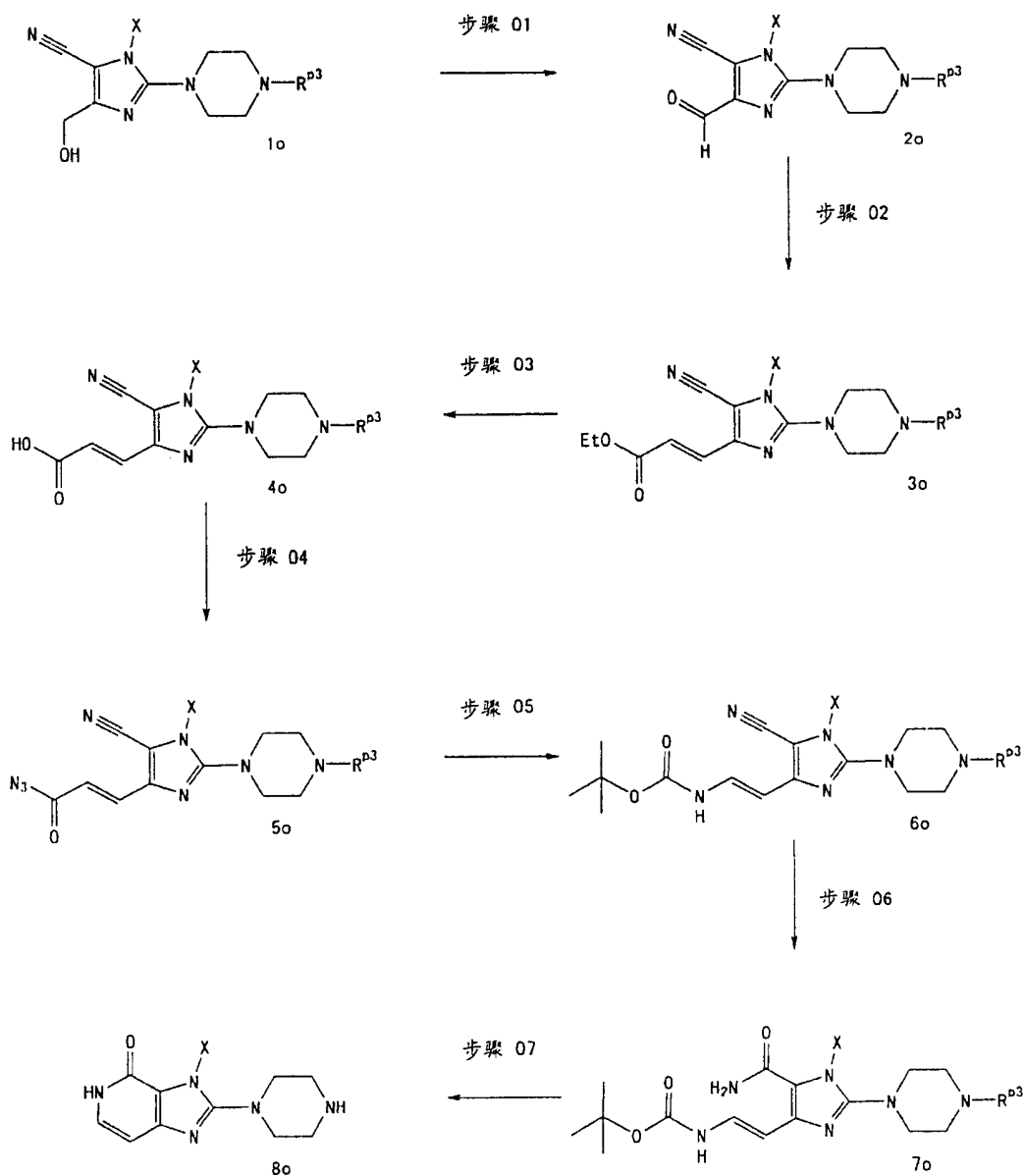
[步骤 N7]

在该步骤中,化合物(8n)与化合物(9n)反应,得到化合物(10n)。该反应可以在与制备方法 A 的[步骤 A6]中所用的相同条件下进行。

[步骤 N8]

在该步骤中,除去化合物(10n)的 R^{P3},得到化合物(11n)。该反应可以在与制备方法 A 的[步骤 A13]中所用的相同条件下进行。

制备方法 O



[步骤 01]

在该步骤中，氧化化合物(1o)的羟基，得到化合物(2o)。该反应可以在与制备方法 I 的[步骤 I2]中所用的相同条件下进行。

[步骤 02]

在该步骤中，化合物(2o)与二乙基膦酰基乙酸乙酯在碱存在下反应，得到化合物(3o)。

碱包括氢氧化钠和二异丙基氨基化锂。溶剂包括例如，四氢呋喃和 N,N-二甲基酰胺。该反应可在 0°C-100°C 的温度下进行。

[步骤 03]

在该步骤中，水解化合物(3o)的酯，得到化合物(4o)。该反应可以在与

制备方法 C 的[步骤 C16]中所用的相同条件下进行。

[步骤 O4]

在该步骤中，化合物(4o)与二苯基磷酰基叠氮化物在碱存在下反应，得到化合物(5o)。

用于该反应的溶剂包括甲苯、叔丁醇、四氢呋喃和二氯甲烷。碱包括叔胺如三乙胺和二异丙基乙胺。该反应可以在-50°C-50°C 的温度下进行。

[步骤 O5]

在该步骤中，化合物(5o)进行重排反应，得到化合物(6o)。

该反应可以在叔丁醇中，在 50°C-100°C 的温度下完成。

[步骤 O6]

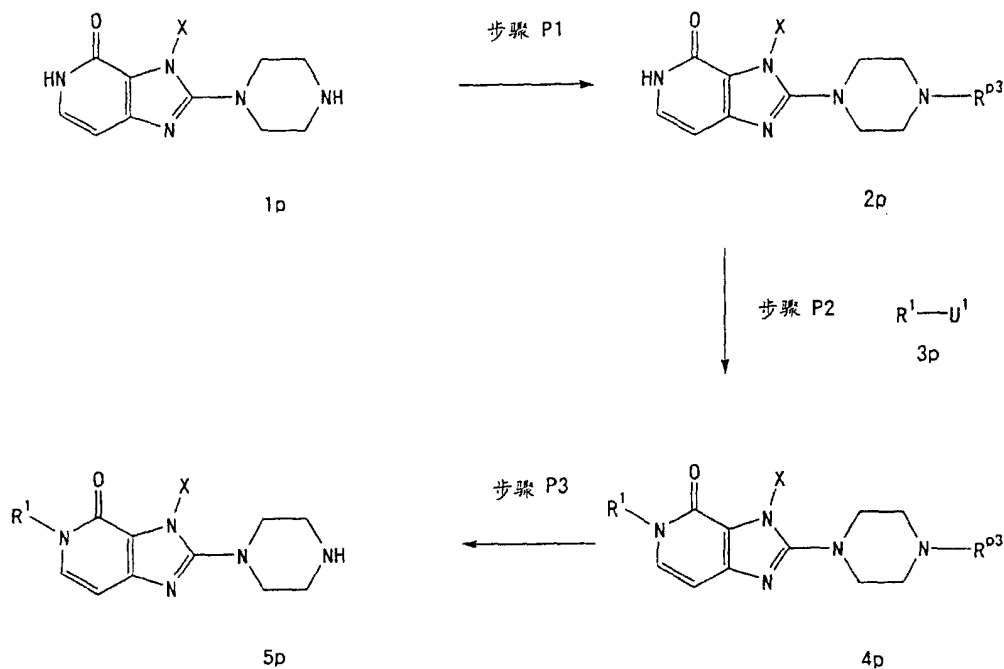
在该步骤中，水解化合物(6o)的腈基，得到化合物(7o)。该反应可以在与制备方法 H 的[步骤 H1]中所用的相同条件下进行。

[步骤 O7]

在该步骤中，化合物(7o)与酸反应，得到化合物(8o)。

酸包括盐酸、硫酸和三氟乙酸。溶剂包括甲醇、乙醇、1,4-二噁烷、水和其混合物。该反应可以在 0°C 至 50°C 的温度下进行。

制备方法 P



[步骤 P1]

在该步骤中，化合物(1p)被保护，得到化合物(2p)。

通常用于保护 NH 基团的典型 NH 基团-保护试剂可用作 NH 基团-保护试剂。例如当 R^{P3} 为叔丁氧基羰基时, 该反应可以在 0°C-80°C 的温度下, 使用试剂如二碳酸二叔丁酯, 在溶剂如二氯甲烷、氯仿、N,N-二甲基甲酰胺和四氢呋喃中, 在碱如吡啶、4-氨基吡啶、三乙胺和 N,N-二异丙基乙胺存在下完成。

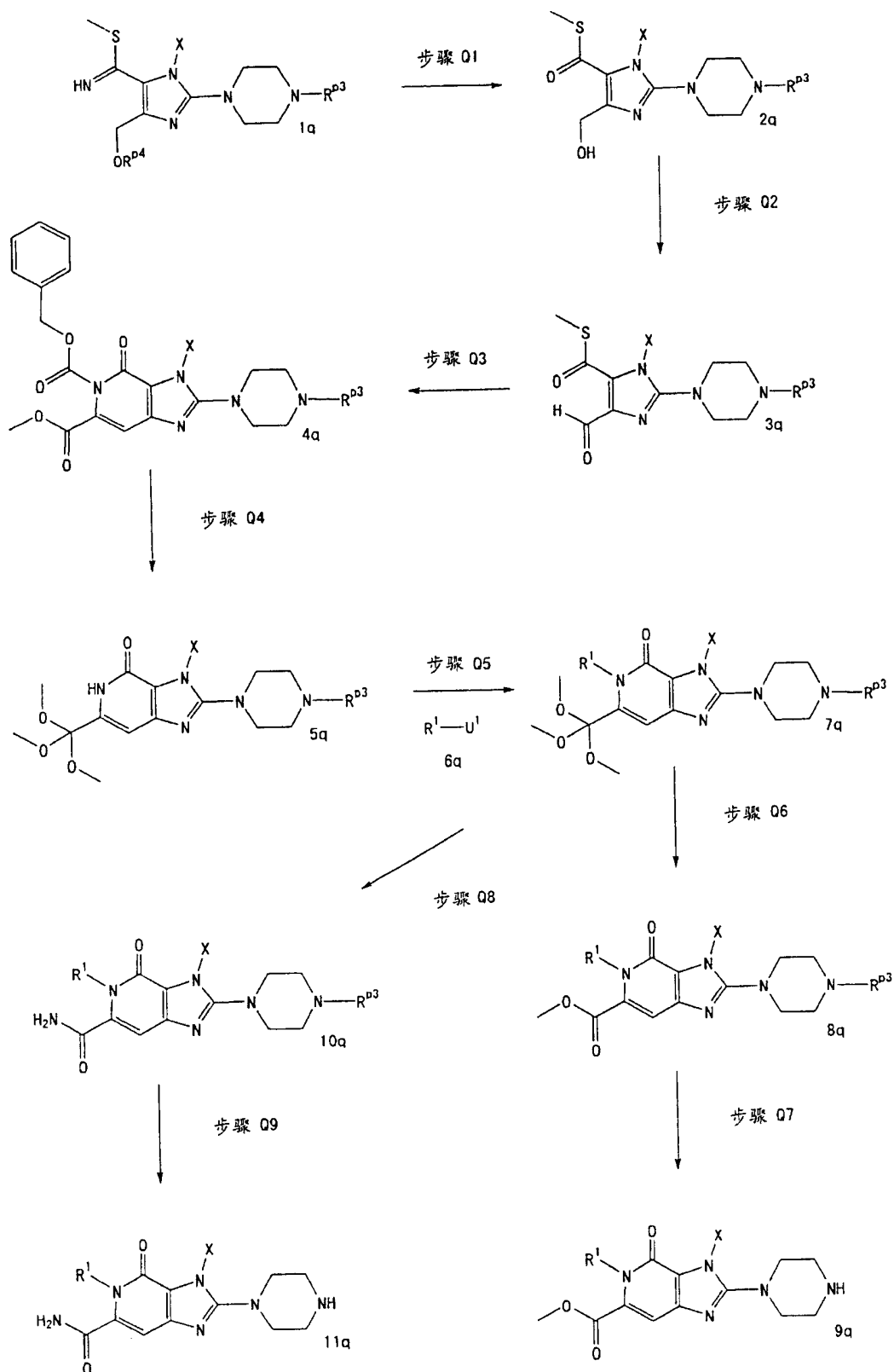
[步骤 P2]

在该步骤中, 化合物(2p)与化合物(3p)反应, 得到化合物(4p)。该反应可以在与制备方法 A 的[步骤 A2]中所用的相同条件下进行。

[步骤 P3]

在该步骤中, 除去化合物(4p)的 R^{P3}, 得到化合物(5p)。该反应可以在与制备方法 A 的[步骤 A13]中所用的相同条件下进行。

制备方法 Q



[步骤 Q1]

在该步骤中，水解化合物(1q)，得到化合物(2q)。

反应溶剂包括四氢呋喃、甲醇和乙醇。酸包括无机酸如盐酸和硫酸。该

反应可在 0°C-100°C 的温度下进行。

[步骤 Q2]

在该步骤中，氧化化合物(2q)的羟基，得到化合物(3q)。该反应可以在与制备方法 I 的[步骤 I2]中所用的相同条件下进行。

[步骤 Q3]

在该步骤中，化合物(3q)与甲基苯甲氧基羰基氨基(二甲氧基磷酰基)乙酸酯，在碱存在下反应，得到化合物(4q)。

碱包括氢氧化钠、叔丁醇钾和 8-二氮杂二环[5.4.0]-7-十一碳烯。溶剂包括二氯甲烷、四氢呋喃和 N,N-二甲基甲酰胺。该反应可在 0°C-100°C 的温度下进行。

[步骤 Q4]

在该步骤中，化合物(4q)与甲醇钠反应，得到化合物(5q)。

甲醇可用作溶剂。该反应可在 0°C-80°C 的温度下进行。

[步骤 Q5]

在该步骤中，化合物(5q)与化合物(6q)反应，得到化合物(7q)。该反应可以在与制备方法 A 的[步骤 A2]中所用的相同条件下进行。

[步骤 Q6]

在该步骤中，化合物(7q)与酸反应，得到化合物(8q)。该反应可以在与制备方法 O 的[步骤 O7]中所用的相同条件下进行。

[步骤 Q7]

在该步骤中，除去化合物(8q)的 R³，得到化合物(9q)。该反应可以在与制备方法 A 的[步骤 A13]中所用的相同条件下进行。

[步骤 Q8]

在该步骤中，化合物(7q)与氨水反应，得到化合物(10q)。

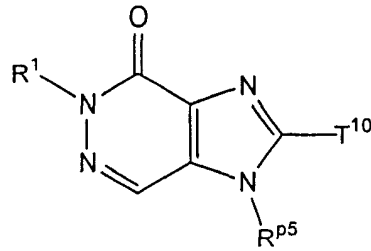
反应溶剂包括甲醇、乙醇和水。该反应可在 20°C-150°C 的温度下进行。

[步骤 Q9]

在该步骤中，除去化合物(10q)的 R³，得到化合物(11q)。该反应可以在与制备方法 A 的[步骤 A13]中所用的相同条件下进行。

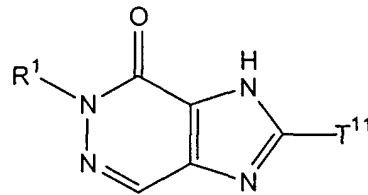
如下所示的化合物、其盐或其水合物作为合成本发明化合物(I)的中间体是特别有用的。

下式所代表的化合物、或其盐、或其水合物：

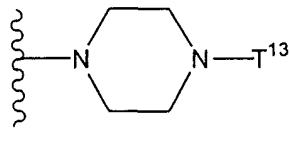


[其中 R¹ 如上[1]所定义; R^{p5} 代表叔丁氧基羰基氧基、三苯甲基、或式-SO₂NH₂ 所代表的基团; T¹⁰ 代表卤原子或氢原子];

下式所代表的化合物、或其盐、或其水合物:

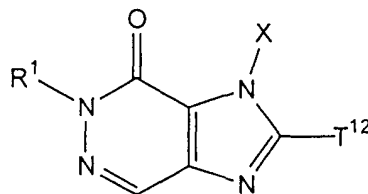


[其中 R¹ 如上[1]所定义; T¹¹ 代表卤原子或下式所代表的基团:



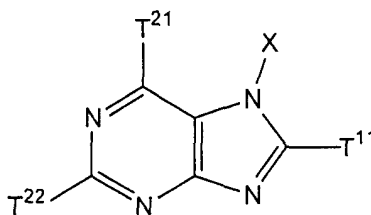
T¹³ 代表叔丁氧基羰基、苯甲氧基羰基、或甲酰基];

下式所代表的化合物、或其盐、或其水合物:

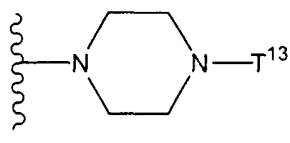


[其中 R¹ 和 X 如上[1]所定义; T¹² 代表卤原子];

下式所代表的化合物、或其盐、或其水合物:

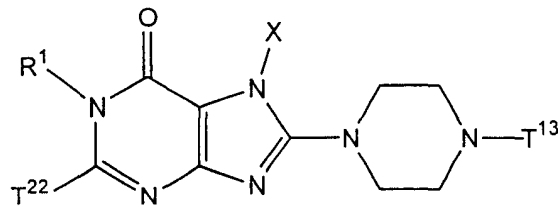


[其中 X 如上[1]所定义, 但排除 X 为苄基的情况; T²¹ 和 T²² 每个独立地代表卤原子; T¹¹ 代表卤原子或下式所代表的基团:



T¹³ 代表叔丁氧基羰基、苯甲氧基羰基、或甲酰基];

下式所代表的化合物、或其盐、或其水合物:



[其中 X 和 R¹ 如上[1]所定义; T²² 代表卤原子; T¹³ 代表叔丁氧基羰基、苯甲氧基羰基、或甲酰基]。

如上所述的方法是制备本发明化合物(I)的代表性的方法。在制备本发明化合物的方法中所用的起始化合物和各种试剂根据所用的起始物、溶剂的种类等可为盐或水合物、或溶剂合物的形式,并且只要它们不会抑制该反应则对其并没有限制。所用溶剂的种类随所用起始化合物、试剂的种类等而定,只要它们不会抑制该反应并且某种程度上可溶解起始物则对其并没有限制。当本发明化合物(I)以游离形式获得时,根据常规方法,该化合物可转化为盐或水合物,其为上述化合物(I)的可能形式。

当本发明化合物(I)以盐或水合物获得时,这种产物可根据常规的方法转化为上述化合物(I)的游离形式。

此外,本发明化合物(I)的各种异构体(例如几何异构体、基于不对称碳原子的对映异构体、旋转异构体、立体异构体和互变异构体)可通过典型的分离方法例如包括重结晶、非对映体盐的方法、基于酶的分离和各种色谱方法(例如薄层色谱法、柱色谱法和气相色谱法)进行纯化和分离。

可将本发明的化合物、其盐、或其水合物通过常规的方法配制成片剂、粉剂、微粒剂、颗粒剂、包衣片剂、胶囊、糖浆剂、含片、吸入剂、栓剂、注射剂、软膏剂、眼膏、滴眼剂、滴鼻剂、滴耳剂、涂剂、洗剂等。这种制剂可通过使用典型的稀释剂、粘合剂、润滑剂、着色剂、芳香剂、并且若需要稳定剂、乳化剂、吸收促进剂、表面活性剂、pH 调节剂、防腐剂、抗氧化剂等以及通常用作药物制剂成分的物质,根据常规的方法制备得到。例如口服制剂可通过使本发明的化合物或其可药用盐与稀释剂、并且若需要粘合剂、崩解剂、润滑剂、着色剂、芳香剂等混合,并根据常规的方法将混合物配制成粉剂、微粒剂、颗粒剂、片剂、包衣片剂、胶囊等制备得到的。这种物质的实例包括例如动物和植物油如豆油、牛油和合成甘油酯; 烃如液状石蜡、角鲨烷和硬石蜡; 油脂如辛基十二烷基十四烷酸酯(octyl dodecyl myristate)

和十四烷酸异丙酯；高级醇如鲸蜡硬脂醇和山萘醇；硅树脂；硅油；表面活性剂如聚氧乙烯脂肪酸酯、山梨糖醇酐脂肪酸酯、甘油脂肪酸酯、聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯、聚氧乙烯氢化蓖麻油和氧化乙烯-氧化丙烯嵌段共聚物；水溶性聚合物如羟乙基纤维素、聚丙烯酸、羧基乙烯基聚合物、聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮和甲基纤维素；低级醇如乙醇和异丙醇；多元醇如甘油、丙二醇、二丙二醇和山梨醇；糖如葡萄糖和蔗糖；无机粉末如无水硅酸、硅酸镁铝和硅酸铝；以及纯净水。稀释剂包括例如乳糖、玉米淀粉、白糖、葡萄糖、甘露醇、山梨醇、晶体纤维素和二氧化硅。粘合剂包括例如聚乙烯醇、聚乙烯醚、甲基纤维素、乙基纤维素、阿拉伯胶、黄蓍树胶、明胶、紫胶、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、丙二醇-氧化乙烯嵌段共聚物和葡甲胺。崩解剂包括例如淀粉、琼脂、明胶粉末、微晶纤维素、碳酸钙、碳酸氢钠、柠檬酸钙、糊精、果胶和羧甲基纤维素钙。润滑剂包括例如硬脂酸镁、滑石、聚乙二醇、二氧化硅和氢化植物油。着色剂包括那些药学上可接受的着色剂。芳香剂包括可可粉、薄荷脑、芳香粉薄荷油、冰片和肉桂粉末。片剂和颗粒剂可用糖涂覆，或若需要可涂覆其它合适的包衣。可通过将本发明的化合物或其可药用盐与 pH 调节剂、增溶剂、等渗剂等，并且若需要与辅助增溶剂、稳定剂等混合，根据常规的方法配置成用于给药的溶液如糖浆剂或注射剂。制备外用制剂的方法并不受到局限，并且该制剂可通过常规的方法制备得到。特别地，典型的用于制备药物制剂、类药品、美容剂等物质可用作外用制剂的基质。特别地，可用的基质包括例如动物和植物油、矿物油、酯类合成油、蜡、高级醇、脂肪酸、硅油、表面活性剂、磷脂、醇、多元醇、水溶性聚合物、粘土矿物和纯净水。此外，本发明的外用制剂若需要可含有 pH 调节剂、抗氧化剂、螯合剂、抗菌剂/抗真菌剂、着色剂、芳香物质等。但这并不限制用于本发明外用制剂的基质的种类。若需要，该制剂可含有分化诱导物(differentiation inducers)、血流促进剂、抗微生物剂、消炎药、细胞激活剂、维生素、氨基酸、稀释剂、角质层分离剂等。如上所列的基质的量在用于制备典型的外用制剂的浓度范围内调节。

当本发明的化合物、或其盐、或其水合物被给药时，化合物的形式并不受到限制，并且化合物可通过常规的方法经口或胃肠外给予。例如，化合物可以如片剂、粉剂、颗粒剂、胶囊、糖浆剂、含片、吸入剂、栓剂、注射剂、软膏剂、眼膏、滴眼剂、滴鼻剂、滴耳剂、涂剂和洗剂的剂型给药。本发明

的药物的剂量可基于症状的严重性、年龄、性别、体重、化合物的形式、盐的种类、疾病的具体类型等合适地选择。

该剂量根据患者的疾病、症状的严重性、年龄和性别、药物敏感性等变化。本发明的药物制剂以约 0.03 至约 1000 mg/成人/天，优选以 0.1-500 mg/成人/天，更优选以 0.1-100 mg/成人/天的剂量给药一次或数次。注射剂可以约 1 至约 3000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ，优选约 3 至约 1000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的剂量给予。

可例如通过下面的实施例所描述的方法制备得到本发明的化合物。然而本发明的化合物在任何情况下都不应被解释为局限于下面所描述的具体实施例。

[制备实施例]

制备实施例 1

4-[1-(2-丁炔基)-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-d]哒嗪-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯

(a) 5-甲基-4-氧代-4,5-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-1-羧酸叔丁基酯

将含有 1.0g 的 5-甲基-3,5-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-4-酮、16mg 的 4-二甲基氨基吡啶、1.6g 的二碳酸二叔丁酯和 5ml 的四氢呋喃的混合物在室温下搅拌过夜。然后，将含有 300mg 的二碳酸二叔丁酯的 0.5-ml 的四氢呋喃溶液加入到该溶液中，并将生成的混合物在室温下搅拌 3 小时。将 5ml 的叔丁基甲基醚加入到反应混合物中，并将混合物用冰冷却。过滤收集得到的晶体，得到 1.63g 的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.72 (s, 9H) 3.93 (s, 3H) 8.38 (s, 1H) 8.54 (s, 1H)

(b) 2-氯-5-甲基-1,5-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-4-酮

在氮气下在 0°C 经过一个小时，将 8.4 ml 的六甲基二硅胺锂(lithium hexamethyldisilazide) (1.0M 四氢呋喃溶液)滴加到 300-ml 的含 1.68g 的 5-甲基-4-氧代-4,5-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-1-羧酸叔丁基酯和 4.15g 的六氯乙烷的四氢呋喃溶液中。将生成的混合物搅拌 30 分钟。将 2N 氨水加入到溶液中，并将混合物搅拌 3 小时。然后，将反应溶液浓缩至 50ml，并用 20ml 的叔丁基甲基醚洗。将溶液用浓盐酸酸化。过滤收集生成的沉淀，并依次用 10ml 水和 10ml 的叔丁基甲基醚洗。因而，得到 1.03g 的标题化合物。

¹H-NMR(DMSO-d₆)

δ 1.45 (s, 9H) 3.72 (s, 3H) 8.33 (s, 1H)

(c) 3-(2-丁炔基)-2-氯-5-甲基-3,5-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-4-酮

在氮气下,将 7.72g 的 2-氯-5-甲基-1,5-二氢咪唑并[4,5-d]-哒嗪-4-酮悬浮于 400ml 的四氢呋喃中,并将 14.22g 的三苯基膦和 3.85g 的 2-丁炔-1-醇加入其中。将生成的混合物冷却至 0°C。滴加 100-ml 的含 12.55g 偶氮二甲酸二叔丁基酯的四氢呋喃溶液,并将反应混合物搅拌 3 小时。减压浓缩反应混合物。将 50ml 的二氯甲烷和 50ml 的三氟乙酸加入到残余物中,并将混合物搅拌 15 小时。减压浓缩反应混合物。将生成的残余物溶于 400ml 乙酸乙酯中,并用 200ml 的 5N 氢氧化钠水溶液洗。将水层用 100ml 乙酸乙酯萃取。将有机层合并到一起,经硫酸镁干燥,并减压浓缩。将生成的残余物经硅胶柱色谱法纯化。由此,从己烷-乙酸乙酯(4:1)洗脱的部分中获得 8.78g 标题化合物。

¹H-NMR(CDCl₃)

δ 1.82 (t, J= 2.3Hz, 3H) 3.87 (s, 3H) 5.32 (q, J=2.3Hz, 2H) 8.19 (s, 1H)

(d) 4-[1-(2-丁炔基)-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-d]哒嗪-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯

在氮气下,将 5ml 的 1-甲基-2-吡咯烷酮加入到含 1.183g 的 3-(2-丁炔基)-2-氯-5-甲基-3,5-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-4-酮、0.829g 碳酸钾和 1.395g 哌嗪-1-羧酸叔丁基酯的混合物中。将生成的混合物于 130°C 加热 6 小时。冷却反应混合物,并向其中加入 50ml 水。然后将混合物用 100ml 乙酸乙酯萃取。将有机层用 50ml 水并然后用 50ml 的饱和氯化钠水溶液洗两次。有机层经硫酸镁干燥,并减压浓缩。将生成的残余物经硅胶柱色谱法纯化。因而,从己烷-乙酸乙酯(1:4)洗脱的部分中得到 1.916g 的标题化合物。

¹H-NMR(CDCl₃)

δ 1.52 (s, 9H) 1.83 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.38-3.42 (m, 4H) 3.61-3.64 (m, 4H) 3.85 (s, 3H) 5.09 (q, J=2.3Hz, 2H) 8.13 (s, 1H)

制备实施例 24-[7-(2-丁炔基)-2,6-二氯-7H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯(a) 7-(2-丁炔基)-3-甲基-3,7-二氢嘌呤-2,6-二酮

将 55.3ml 的 1-溴-2-丁炔和 84.9g 的无水碳酸钾加入到 100g 的 3-甲基黄嘌呤[CASNo.1076-22-8]和 1000ml 的 N,N-二甲基甲酰胺的混合物中。将生成的混合物在室温下搅拌 18 小时。将 1000ml 水加入到反应溶液中, 并将混合物在室温下搅拌 1 小时。将生成的白色沉淀过滤收集。用水并然后用叔丁基甲基醚洗白色固体。因而得到 112g 的标题化合物。

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$

δ 1.82 (t, J=2.2Hz,3H) 3.34 (s, 3H) 5.06 (q, J=2.2Hz, 2H) 8.12 (s, 1H) 11.16 (br.s, 1H)

(b) 7-(2-丁炔基)-8-氯-3-甲基-3,7-二氢嘌呤-2,6-二酮

将 112g 的 7-(2-丁炔基)-3-甲基-3,7-二氢嘌呤-2,6-二酮溶于 2200ml 的 N,N-二甲基甲酰胺中, 并将 75.3g 的 N-氯琥珀酰亚胺加入其中。将生成的混合物在室温下搅拌 5 小时。将 2200ml 水加入到反应溶液中, 并将混合物在室温下搅拌 1.5 小时。过滤收集白色沉淀, 并用水和用叔丁基甲基醚洗白色固体。因此得到 117g 的标题化合物。

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$

δ 1.78 (t, J=2.0Hz,3H) 3.30 (s, 3H) 5.06 (q, J=2.0Hz, 2H) 11.34 (br.s, 1H)

(c) 7-(2-丁炔基)-2,6,8-三氯-7H-嘌呤

将 2.52g 的 7-(2-丁炔基)-8-氯-3-甲基-3,7-二氢嘌呤-2,6-二酮和 100ml 的三氯氧磷的混合物于 120°C 下搅拌 14 小时。在反应混合物冷却后, 将 4.15g 的五氯化磷加入到溶液中。将生成的混合物于 120°C 搅拌 24 小时。在反应溶液冷却至室温后, 减压蒸发溶剂。将残余物溶于四氢呋喃中。将该溶液倒入到饱和碳酸氢钠水溶液中, 并将混合物用乙酸乙酯萃取。将生成的有机层用水、然后饱和盐水洗, 并然后减压浓缩。残余物经硅胶柱色谱法(乙酸乙酯:己烷=1:3)纯化, 得到 2.40g 的标题化合物。

$^1\text{H-NMR(CDCl}_3\text{)}$

δ 1.82 (t, J=2.4Hz,3H) 5.21 (q, J=2.4Hz, 2H)

(d) 4-[7-(2-丁炔基)-2,6-二氯-7H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯

将 2.4g 的 7-(2-丁炔基)-2,6,8-三氯-7H-嘌呤、1.46g 碳酸氢钠、2.43g 哌嗪-1-羧酸叔丁基酯和 45ml 乙腈的混合物在室温下搅拌 2 小时 20 分钟。然后加入 0.73g 碳酸氢钠和 1.21g 哌嗪-1-羧酸叔丁基酯, 并将生成的混合物在室温下搅拌 1 小时。反应混合物用乙酸乙酯-水萃取, 并将有机层用 1N 盐酸洗,

经无水硫酸镁干燥，并然后减压浓缩。残余物用乙醚研磨。过滤收集结晶，并用乙醚洗。因而得到 3.0g 白色固体的标题化合物。

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$

δ 1.42 (s, 9H) 1.83 (t, $J=2\text{Hz}$, 3H) 3.48-3.55 (m, 4H) 3.57-3.63 (m, 4H) 4.89 (q, $J=2\text{Hz}$, 2H)

[实施例]

实施例 1

[7-(2-氯苯基)-1-甲基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基氧基]乙酸乙酯三氟乙酸酯(trifluoroacetate)

(a) [7-苄基-2,6-二氧代-1,2,6,7-四氢嘌呤-3-基]甲基 2,2-二甲基丙酸酯

将 8.66g 的 7-苄基黄嘌呤溶于 300ml 的 N,N-二甲基甲酰胺中，并将 1.57g 氢氧化钠和 7.7ml 氯甲基新戊酸酯加入其中。将生成的混合物在室温搅拌过夜。将反应溶液用乙酸乙酯稀释，并用水和 1N 盐酸洗。将有机层经无水硫酸镁干燥，然后过滤。减压蒸发溶剂。残余物经硅胶柱色谱法纯化。因而由己烷-乙酸乙酯(1:1)洗脱的部分中得到 2.66g 的标题化合物。

$^1\text{H-NMR(CDCl}_3\text{)}$

δ 1.18 (s, 9H) 5.45 (s, 2H) 6.06 (s, 2H) 7.34-7.39 (m, 5H) 7.58 (s, 1H) 8.18 (s, 1H)。

(b) [7-苄基-1-甲基-2,6-二氧代-1,2,6,7-四氢嘌呤-3-基]甲基 2,2-二甲基丙酸酯

将 2.66g 的 [7-苄基-2,6-二氧代-1,2,6,7-四氢嘌呤-3-基]甲基 2,2-二甲基丙酸酯溶于 30ml 的 N,N-二甲基甲酰胺中，并将 1.6g 碳酸钾和 1ml 碘甲烷加入其中。将混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用乙酸乙酯稀释，并用水和 1N 盐酸洗。将有机层经无水硫酸镁干燥，然后过滤。减压蒸发溶剂。将残余物用甲苯研磨。由此获得 2.16g 的标题化合物。

$^1\text{H-NMR(CDCl}_3\text{)}$

δ 1.18 (s, 9H) 3.41 (s, 3H) 5.49 (s, 2H) 6.11 (s, 2H) 7.26-7.39 (m, 5H) 7.57 (s, 1H)。

(c) [1-甲基-2,6-二氧代-1,2,6,7-四氢嘌呤-3-基]甲基 2,2-二甲基丙酸酯

将 2.349g 的 [7-苄基-1-甲基-2,6-二氧代-1,2,6,7-四氢嘌呤-3-基]甲基 2,2-

二甲基丙酸酯溶于 100ml 乙酸中，并将 1g 的 10%钯碳加入其中。混合物在氢气下在室温下搅拌过夜。过滤反应混合物并浓缩，得到 1.871g 的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.19 (s, 9H) 3.48 (s, 3H) 6.17 (s, 2H) 7.83 (s, 1H)。

(d) [7-(2-氯苯基)-1-甲基-2,6-二氧代-1,2,6,7-四氢嘌呤-3-基]甲基 2,2-二甲基丙酸酯

将 1.60g 的 [1-甲基-2,6-二氧代-1,2,6,7-四氢嘌呤-3-基]甲基 2,2-二甲基丙酸酯、1.83g 的 2-氯苯基硼酸和 1.5g 醋酸铜(II)悬浮于 30ml 的 N,N-二甲基甲酰胺中，并将 3ml 吡啶加入其中。将混合物在室温下搅拌 3 天。将反应混合物通过用硅胶填充的短柱过滤，并将滤液用乙酸乙酯稀释。有机层用 1N 盐酸、水和饱和盐水洗，并经无水硫酸镁干燥，然后过滤。浓缩滤液。将残余物悬浮于醚中，并过滤悬浮液。滤液经硅胶柱色谱法纯化。因而从己烷-乙酸乙酯(3:2)洗脱的部分中得到 724mg 的标题化合物。

(e) 4-[7-(2-氯苯基)-3-(2,2-二甲基丙酰氧基甲基)-1-甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯

将 724mg 的 [7-(2-氯苯基)-1-甲基-2,6-二氧代-1,2,6,7-四氢嘌呤-3-基]甲基 2,2-二甲基丙酸酯悬浮于 15ml 的 N,N-二甲基甲酰胺中，并将 760mg 的 N-氯琥珀酰亚胺加入其中。反应溶液搅拌过夜，并然后用乙酸乙酯稀释。将溶液用水和 1N 盐酸洗，并经无水硫酸镁干燥，然后过滤。浓缩滤液。由此得到 764mg 的 [8-氯-7-(2-氯苯基)-1-甲基-2,6-二氧代-1,2,6,7-四氢嘌呤-3-基]甲基 2,2-二甲基丙酸酯。此化合物与 4g 的哌嗪-1-羧酸叔丁基酯混合。将混合物于 150°C 加热，并搅拌 3 小时。将乙酸乙酯和水加入到反应混合物中，并分离混合物。有机层用 1N 盐酸洗，并经无水硫酸镁干燥，然后过滤。浓缩滤液。残余物经硅胶柱色谱法纯化。因而从己烷-乙酸乙酯(3:2)洗脱的部分中得到 724mg 的标题化合物。

(f) 4-[7-(2-氯苯基)-1-甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯

将 4-[7-(2-氯苯基)-3-(2,2-二甲基丙酰氧基甲基)-1-甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯溶于 10ml 甲醇和 20ml 四氢呋喃的混合物中，并将 200mg 氢氧化钠加入其中。将生成的混合物在室温搅拌

过夜。将 1N 盐酸加入到反应溶液中，并用乙酸乙酯萃取混合物。将有机层经无水硫酸镁干燥，然后过滤。浓缩滤液。将残余物悬浮于醚中，并过滤混合物。因而得到 450mg 的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}^6)$

δ 1.35 (s, 9H) 3.04 (s, 3H) 3.06-3.12 (m, 4H) 3.17-3.22 (m, 4H) 7.48 (dt, $J=1.6, 7.6\text{Hz}$, 1H) 7.53 (dt, $J=2.0, 7.6\text{Hz}$, 1H) 7.63 (dd, $J=2.0, 8.0\text{Hz}$, 1H) 7.65 (dd, $J=1.6, 8.0\text{Hz}$, 1H)。

(g) 4-[2-氯-7-(2-氯苯基)-1-甲基-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯(g-1), 和 4-[2,6-二氯-7-(2-氯苯基)-7H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯(g-2)

将 78mg 的 4-[7-(2-氯苯基)-1-甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯溶于 3ml 三氯氧磷中，并将混合物在 120°C 搅拌过夜。浓缩反应溶液，并将残余物溶于 1ml 四氢呋喃中。将此溶液倾倒入包括 50mg 二碳酸二叔丁酯、1ml 四氢呋喃和 0.5ml 的含 100mg 碳酸氢钠水溶液的悬浮液中。将生成的混合物在室温下搅拌 3 小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释，并用水洗。将有机层经无水硫酸镁干燥，然后过滤。浓缩滤液，并将残余物经硅胶柱色谱法纯化。因而从己烷-乙酸乙酯(3:2)洗脱的部分中得到 16mg 的 4-[2,6-二氯-7-(2-氯苯基)-7H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯，以及从己烷-乙酸乙酯(1:9)洗脱的部分中得到 10mg 的 4-[2-氯-7-(2-氯苯基)-1-甲基-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯。

(h) [7-(2-氯苯基)-1-甲基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基氧基]乙酸乙酯三氟乙酸酯

将 10mg 的 4-[2-氯-7-(2-氯苯基)-1-甲基-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯和 10mg 羧乙酸乙酯溶于 0.2ml 的 N-甲基吡咯烷酮中，并将 10mg 氯化钠加入其中。混合物在室温下搅拌 2 小时。将反应溶液溶于乙酸乙酯中，并将混合物用 1N 盐酸洗。因而得到 24mg 的 4-[7-(2-氯苯基)-2-乙氧基羰基甲氧基-1-甲基-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯。将 8mg 的此化合物溶于三氟乙酸中，并浓缩混合物。残余物经反相高效液相色谱法(使用乙腈-水流动相(含有 0.1%三氟乙酸))纯化，得到 2.11mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 447($\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$)

实施例 2[7-(2-氯苯基)-1-甲基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基氧基]乙酸三氟乙酸酯

将 16mg 的 4-[7-(2-氯苯基)-2-乙氧基羰基甲氧基-1-甲基-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯与 0.4ml 甲醇和 0.1ml 的 5N 氢氧化钠水溶液混合，并将混合物室温下静置 2 小时。将 1N 盐酸加入到反应溶液中。将酸化的溶液用乙酸乙酯萃取。浓缩有机层，并将残余物溶于三氟乙酸中。浓缩混合物，并将残余物经反相高效液相色谱法(使用乙腈-水流动相(含有 0.1%三氟乙酸))纯化，得到 2.45mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 419(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 37-(2-氯苯基)-2-环丁氧基-8-(哌嗪-1-基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮(a) [7-苄基-3-(2,2-二甲基丙酰氧基甲基)-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢嘌呤-1-基]甲基 2,2-二甲基丙酸酯

将 9.54g 的 7-苄基黄嘌呤溶于 250ml 的 N,N-二甲基甲酰胺中，并将 17g 的碳酸钾和 14.2ml 的氯甲基新戊酸酯加入其中。将混合物于 50°C 搅拌过夜。将反应混合物用乙酸乙酯稀释，并用水和 1N 盐酸洗。将有机层经无水硫酸镁干燥，然后过滤。减压蒸发溶剂，并将残余物经硅胶柱色谱法纯化。因而从己烷-乙酸乙酯(3:2)洗脱的部分中得到 12.8g 的标题化合物。

(b) [3-(2,2-二甲基丙酰氧基甲基)-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢嘌呤-1-基]甲基 2,2-二甲基丙酸酯

通过实施例(1c)中所用的相同方法，处理[7-苄基-3-(2,2-二甲基丙酰氧基甲基)-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢嘌呤-1-基]甲基 2,2-二甲基丙酸酯，得到标题化合物。

(c) [7-(2-氯苯基)-3-(2,2-二甲基丙酰氧基甲基)-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢嘌呤-1-基]甲基 2,2-二甲基丙酸酯

通过实施例(1d)中所用的相同方法，处理[3-(2,2-二甲基丙酰氧基甲基)-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢嘌呤-1-基]甲基 2,2-二甲基丙酸酯，得到标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.16 (s, 9H) 1.22 (s, 9H) 5.99 (s, 2H) 6.19 (s, 2H) 7.42-7.52 (m, 3H)
7.58-7.61 (m, 1H) 7.73 (s, 1H)

(d) 4-[7-(2-氯苯基)-1,3-双-(2,2-二甲基丙酰氧基甲基)-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯

通过实施例(1e)中所用的相同方法, 处理[7-(2-氯苯基)-3-(2,2-二甲基丙酰氧基甲基)-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢嘌呤-1-基]甲基 2,2-二甲基丙酸酯, 得到标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.16 (s, 9H) 1.23 (s, 9H) 1.44 (s, 9H) 3.20-3.35 (m, 4H) 3.32-3.37 (m, 4H)
5.92 (s, 2H) 6.09 (s, 2H) 7.41-7.49 (m, 2H) 7.52-7.57 (m, 2H)

(e) 4-[7-(2-氯苯基)-1-(2,2-二甲基丙酰氧基甲基)-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯

将 2.227g 的 4-[7-(2-氯苯基)-1,3-双-(2,2-二甲基丙酰氧基甲基)-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯溶于 10ml 四氢呋喃和 20ml 甲醇的混合物中, 并将 0.518ml 的 1,8-二氮杂二环[5,4,0]十一碳-7-烯加入其中。将混合物在室温下搅拌过夜。将 1N 盐酸加入到混合物中, 并过滤收集沉淀的固体。干燥固体, 得到 1.025g 的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.16 (s, 9H) 1.44 (s, 9H) 3.22-3.24 (m, 4H) 3.33-3.35 (m, 4H) 5.90 (s, 2H)
7.43-7.47 (m, 2H) 7.51-7.57 (m, 2H) 8.71 (br, 1H)

(f) 7-(2-氯苯基)-2-环丁氧基-8-(哌嗪-1-基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮

将 8mg 的 4-[7-(2-氯苯基)-1-(2,2-二甲基丙酰氧基甲基)-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯溶于 0.3ml 的 N,N-二甲基甲酰胺中, 并将 0.05ml 溴代环丁烷和 20mg 碳酸钾加入其中。将混合物于 50°C 搅拌过夜。将乙酸乙酯加入到反应混合物中, 并将混合物用水洗。浓缩有机层。将残余物溶于甲醇中, 并将 5mg 氢氧化钠加入到溶液中。将混合物在室温下搅拌 3 小时。用 1N 盐酸中和反应混合物, 并用乙酸乙酯萃取。浓缩溶剂, 并将残余物溶于三氟乙酸中。浓缩混合物, 并将残余物经反相高效液相色谱法(使用乙腈-水流动相(含有 0.1%三氟乙酸))纯化, 得到 1.89mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 375(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 4

2-[7-(2-丁炔基)-1-甲基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基氧基]苯基乙酸甲酯三氟乙酸酯

(a) [7-(2-丁炔基)-1-甲基-2,6-二氧代-1,2,6,7-四氢嘌呤-3-基]甲基 2,2-二甲基丙酸酯

将 1.871 g 的 [1-甲基-2,6-二氧代-1,2,6,7-四氢嘌呤-3-基]甲基 2,2-二甲基丙酸酯溶于 30ml 的 N,N-二甲基甲酰胺中, 并将 1.5g 碳酸钾和 0.7ml 的 2-丁炔基溴化物加入其中。将混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用乙酸乙酯稀释, 并用水和 1N 盐酸洗。将有机层经无水硫酸镁干燥, 然后过滤。减压蒸发溶剂, 并将残余物经硅胶柱色谱法纯化。因而从己烷-乙酸乙酯(3:2)洗脱的部分中得到 2.12g 的标题化合物。

(b) 7-(2-丁炔基)-1-甲基-3,7-二氢嘌呤-2,6-二酮

通过实施例(1f)中所用的相同方法, 处理 [7-(2-丁炔基)-1-甲基-2,6-二氧代-1,2,6,7-四氢嘌呤-3-基]甲基 2,2-二甲基丙酸酯, 得到标题化合物。

¹H-NMR(CDCl₃)

δ 1.91 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.39 (s, 3H) 5.10 (s, 2H) 7.93 (s, 1H) 10.62 (s, 1H)。

(c) 4-[7-(2-丁炔基)-1-甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯

通过实施例(1e)中所用的相同方法, 处理 7-(2-丁炔基)-1-甲基-3,7-二氢嘌呤-2,6-二酮, 得到标题化合物。

¹H-NMR(CDCl₃)

δ 1.48 (s, 9H) 1.83 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.37 (s, 3H) 3.37-3.39 (m, 4H) 3.58-3.60 (m, 4H) 4.87 (s, 2H) 9.68 (s, 1H)。

(d) 2-[7-(2-丁炔基)-1-甲基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基氧基]苯基乙酸甲酯三氟乙酸酯

将 8mg 的 4-[7-(2-丁炔基)-1-甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯和 10mg 的 2-溴苯基乙酸甲酯溶于 0.2ml 的 N,N-二甲基甲酰胺中, 并将 10mg 的碳酸钾加入其中。将混合物于 50°C 搅拌过夜。将乙酸乙酯加入到反应溶液中, 并将混合物用水和 1N 盐酸洗。浓缩有机层。

将残余物溶于三氟乙酸中，并浓缩混合物。残余物经反相高效液相色谱法(使用乙腈-水流动相(含有 0.1%三氟乙酸))纯化，得到 1.07mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 451(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 5

7-(2-丁炔基)-2-环己氧基-1-甲基-8-(哌嗪-1-基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

在实施例(4d)中使用碘代环己烷代替 2-溴苯基乙酸甲酯，通过实施例 4 中所用的相同方法制备得到标题化合物。

MS m/e (ESI) 385(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 6

7-(2-丁炔基)-2-(2-丁氧基)-1-甲基-8-(哌嗪-1-基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

在实施例(4d)中使用 2-溴丁烷代替 2-溴苯基乙酸甲酯，通过实施例 4 中所用的相同方法制备得到标题化合物。

MS m/e (ESI) 359(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 7

7-(2-丁炔基)-2-环戊氧基-1-甲基-8-(哌嗪-1-基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

在实施例(4d)中使用溴代环戊烷代替 2-溴苯基乙酸甲酯，通过实施例 4 中所用的相同方法制备得到标题化合物。

MS m/e (ESI) 371(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 8

2-[7-(2-丁炔基)-1-甲基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基氧基]丁酸乙酯三氟乙酸酯

在实施例(4d)中使用 2-溴丁酸乙酯代替 2-溴苯基乙酸甲酯，通过实施例 4 中所用的相同方法制备得到标题化合物。

MS m/e (ESI) 417(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 9

2-[7-(2-丁炔基)-1-甲基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基氧基]丙酸乙酯

在实施例(4d)中使用 2-溴丙酸乙酯代替 2-溴苯基乙酸甲酯, 通过实施例 4 中所用的相同方法制备得到标题化合物的三氟乙酸酯。该化合物通过使用 NH-硅胶(其表面用氨基基团修饰的硅胶: Fuji Silysia Chemical Ltd. NH-DM 2035)色谱法进行纯化。因而从乙酸乙酯-甲醇(20:1)洗脱的部分中得到标题化合物。

MS m/e (ESI) 404(MH⁺)

实施例 10

2-[7-(2-丁炔基)-1-甲基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基氧基]丙酸三氟乙酸酯

将 8mg 的 4-[7-(2-丁炔基)-1-甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯和 10mg 的 2-溴丙酸乙酯溶于 0.2ml 的 N,N-二甲基甲酰胺中, 并将 10mg 碳酸钾加入其中。将混合物于 50°C 搅拌过夜。将乙酸乙酯加入到反应溶液中, 并将混合物用水和 1N 盐酸洗。浓缩有机层, 得到 4-[7-(2-丁炔基)-2-(1-羧基乙氧基)-1-甲基-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯。将此化合物溶于 0.4ml 乙醇中, 并将 0.1ml 的 5N 氢氧化钠水溶液加入其中。混合物在室温下搅拌 3 小时。将 1N-盐酸加入到溶液中, 并将混合物用乙酸乙酯萃取。浓缩有机层, 并将残余物溶于三氟乙酸中。浓缩混合物, 并将残余物经反相高效液相色谱法(使用乙腈-水流动相(含有 0.1% 三氟乙酸))纯化, 得到 3.37mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 375(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 11

7-(2-丁炔基)-2-甲氧基-1-甲基-8-(哌嗪-1-基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

(a) 4-[7-(2-丁炔基)-2-氯-1-甲基-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯(a-1), 和 4-[7-(2-丁炔基)-2,6-二氯-7H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔

丁基酯(a-2)

将 5.127g 的 4-[7-(2-丁炔基)-1-甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯溶于 75ml 三氯氧磷中, 并然后将混合物于 120°C 搅拌过夜。浓缩反应溶液, 并将残余物溶于 50ml 四氢呋喃中。将此溶液倾入到含有 7g 二碳酸二叔丁酯、50ml 四氢呋喃、100g 碳酸氢钠和 200ml 水的悬浮液中, 并将混合物在室温下搅拌 1 小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释, 并将混合物用水洗。将有机层经无水硫酸镁干燥, 然后过滤。浓缩滤液, 并将残余物经硅胶柱色谱法纯化。由此从己烷-乙酸乙酯(1:1)洗脱的部分中得到 1.348g 的 4-[7-(2-丁炔基)-2,6-二氧-7H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯 [$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 1.50 (s, 9H) 1.87 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.64 (m, 8H) 4.81 (q, J=2.4Hz, 2H)], 以及从己烷-乙酸乙酯(1:9)洗脱的部分中得到 1.238g 的 4-[7-(2-丁炔基)-2-氧-1-甲基-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯 [$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 1.49 (s, 9H) 1.83 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.42-3.44 (m, 4H) 3.59-3.62 (m, 4H) 3.73 (s, 3H) 4.93 (q, J=2.4Hz, 2H)]。

(b) 7-(2-丁炔基)-2-甲氧基-1-甲基-8-(哌嗪-1-基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

将 8mg 的 4-[7-(2-丁炔基)-2-氧-1-甲基-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯溶于 0.2ml 甲醇中, 并将 10mg 氢氧化钠加入其中。混合物在室温下搅拌 1 小时。将 1N 盐酸加入到反应溶液中, 并将混合物用乙酸乙酯萃取。浓缩有机层, 并将残余物溶于三氟乙酸中。浓缩混合物, 并将残余物经反相高效液相色谱法(使用乙腈-水流动相(含有 0.1%三氟乙酸))纯化, 得到 1.72mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 317($\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$)

实施例 127-(2-丁炔基)-2-乙氧基-1-甲基-8-(哌嗪-1-基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮

在实施例(11b)中使用乙醇代替甲醇, 通过实施例 11 中所用的相同方法制备得到标题化合物的三氟乙酸酯。该化合物通过使用 NH-硅胶的色谱法进行纯化。因而从乙酸乙酯-甲醇(20:1)洗脱的部分中得到标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.42 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.82 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.02-3.06 (m, 4H) 3.40-3.42

(m, 4H) 3.46 (s, 3H) 4.51 (q, J=7.2Hz, 2H) 4.90 (q, J=2.4Hz, 2H)。

MS m/e (ESI) 331(MH⁺)

实施例 13

[7-(2-丁炔基)-1-甲基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基氧基]乙酸乙酯

实施例 14

[7-(2-丁炔基)-1-甲基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基氧基]乙酸

通过实施例 11 中所用的相同方法，使用 2-羟基乙酸乙酯代替乙醇处理 4-[7-(2-丁炔基)-2-氯-1-甲基-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯，制备得到[7-(2-丁炔基)-1-甲基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基氧基]乙酸乙酯三氟乙酸酯和[7-(2-丁炔基)-1-甲基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基氧基]乙酸三氟乙酸酯[MS m/e (ESI) 361(MH⁺-CF₃COOH)]。将[7-(2-丁炔基)-1-甲基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基氧基]乙酸乙酯三氟乙酸酯通过使用 NH-硅胶的色谱法进行纯化。因而从乙酸乙酯-甲醇(20:1)洗脱的部分中得到[7-(2-丁炔基)-1-甲基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基氧基]乙酸乙酯 [¹H-NMR(CDCl₃) δ 1.29 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.83 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.02-3.06 (m, 4H) 3.38-3.41 (m, 4H) 3.55 (s, 3H) 4.22 (q, J=7.2Hz, 2H) 4.90 (q, J=2.4Hz, 2H) 5.03 (s, 2H); MS m/e (ESI) 389(MH⁺)]。

实施例 15

7-(2-丁炔基)-2-(2-甲氧基乙氧基)-1-甲基-8-(哌嗪-1-基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

在实施例 13 中使用 2-甲氧基乙醇代替 2-羟基乙酸乙酯，通过实施例 13 中所用的相同方法制备得到标题化合物。

MS m/e (ESI) 361(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 16

1-[7-(2-丁炔基)-1-甲基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基氧基]环丙烷羧酸乙酯

在实施例 13 中使用 1-羟基环丙烷羧酸乙酯代替 2-羟基乙酸乙酯，通过实施例 13 中所用的相同方法制备得到标题化合物的三氟乙酸酯。该化合物通过使用 NH-硅胶的色谱法进行纯化。因而从乙酸乙酯-甲醇(20:1)洗脱的部分中得到标题化合物。

¹H-NMR(CDCl₃)

δ 1.19 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.39-1.42 (m, 2H) 1.67-1.71 (m, 2H) 1.83 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.02-3.05 (m, 4H) 3.37-3.40 (m, 4H) 3.49 (s, 3H) 4.14 (q, J=7.2Hz, 2H) 4.90 (q, J=2.4Hz, 2H)

MS m/e (ESI) 415(MH⁺)

实施例 17

1-[7-(2-丁炔基)-1-甲基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基氧基]环丙烷羧酸三氟乙酸酯

将 20mg 的 4-[7-(2-丁炔基)-2-氯-1-甲基-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯和 20mg 的 1-羟基环丙烷羧酸乙酯溶于 0.2ml 的 N-甲基吡咯烷酮中，并将 10mg 氢化钠加入其中。将混合物在室温下搅拌过夜。将 1N 盐酸加入到反应溶液中，并将混合物用乙酸乙酯萃取。浓缩有机层，得到 63mg 的 4-[7-(2-丁炔基)-2-(1-乙氧基羰基环丙氧基)-1-甲基-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯。将此化合物溶于含 0.4ml 乙醇和 0.1ml 5N 氢氧化钠水溶液的溶液中，并将混合物于 50°C 搅拌过夜。将 1N 盐酸溶液加入到反应溶液中，并将混合物用乙酸乙酯萃取。浓缩有机层，得到 22mg 的 4-[7-(2-丁炔基)-2-(1-羰基环丙氧基)-1-甲基-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯。将 11mg 的此化合物溶于三氟乙酸中，并浓缩混合物。残余物经反相高效液相色谱法(使用乙腈-水流动相(含有 0.1% 三氟乙酸))纯化，得到 1.64mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 387(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 18

1-[7-(2-丁炔基)-1-甲基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基氧基]

环丙烷羧酰胺三氟乙酸酯

将 11mg 的 4-[7-(2-丁炔基)-2-(1-羧基环丙氧基)-1-甲基-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯溶于 1ml 四氢呋喃中, 并将 0.05ml 三乙胺和 0.05ml 氯碳酸乙酯加入其中。混合物在室温下搅拌 15 分钟。将 0.1ml 的 20% 氨水加入到溶液中, 并将混合物在室温下搅拌 15 分钟。将水加入到反应溶液中, 并将混合物用乙酸乙酯萃取。浓缩有机层, 并将残余物溶于三氟乙酸中。浓缩混合物, 并将残余物经反相高效液相色谱法(使用乙腈-水流动相(含有 0.1% 三氟乙酸))纯化, 得到 1.18mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 386(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 19

7-(2-丁炔基)-1-甲基-2-(2-氧代四氢呋喃-3-基氧基)-8-(哌嗪-1-基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

在实施例 13 中使用 3-羟基二氢呋喃-2-酮代替 2-羟基乙酸乙酯, 通过实施例 13 中所用的相同方法制备得到标题化合物。

MS m/e (ESI) 387(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 20

7-(2-丁炔基)-1-甲基-2-苯氧基-8-(哌嗪-1-基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

在实施例 13 中使用苯酚代替 2-羟基乙酸乙酯, 通过实施例 13 中所用的相同方法制备得到标题化合物。

MS m/e (ESI) 379(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 21

[7-(2-丁炔基)-1-甲基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基]乙酸乙酯三氟乙酸酯

在实施例 13 中使用 2-(叔丁氧基羰基)乙酸乙酯代替 2-羟基乙酸乙酯, 通过实施例 13 中所用的相同方法制备得到标题化合物。

MS m/e (ESI) 373(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 22

7-(2-丁炔基)-1,2-二甲基-8-(哌嗪-1-基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

将 8mg 的 4-[7-(2-丁炔基)-2-氯-1-甲基-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯和 2mg 四(三苯基膦)钯溶于 0.2ml 二噁烷中, 并将 0.2ml 甲基氯化锌(1.5M 四氢呋喃溶液)加入其中。将混合物于 50°C 搅拌 0.5 小时。浓缩反应溶液, 并将残余物溶于三氟乙酸中。浓缩混合物, 并将残余物经反相高效液相色谱法(使用乙腈-水流动相(含有 0.1%三氟乙酸))纯化, 得到 4.56mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 301(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 23

7-(2-丁炔基)-1-甲基-2-丁基-8-(哌嗪-1-基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

将 8mg 的 4-[7-(2-丁炔基)-2-氯-1-甲基-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯和 2mg 四(三苯基膦)钯溶于 0.2ml 二噁烷中, 并将 0.3ml 含 0.5ml 丁基氯化镁(2.0M 乙醚溶液)和 2ml 氯化锌(0.5M 四氢呋喃溶液)的混合溶液加入其中。将生成的混合物于 50°C 搅拌 5 小时。浓缩反应溶液, 并将残余物溶于三氟乙酸中。浓缩混合物, 并将残余物经反相高效液相色谱法(使用乙腈-水流动相(含有 0.1%三氟乙酸))纯化, 得到 3.38mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 343(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 24

7-(2-丁炔基)-1-甲基-2-苄基-8-(哌嗪-1-基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

使用含 0.5ml 苄基氯化镁(2.0M 乙醚溶液)和 2ml 氯化锌(0.5M 四氢呋喃溶液)的混合溶液, 通过实施例 23 中所用的相同方法制备得到标题化合物。

MS m/e (ESI) 377(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 25

7-(2-丁炔基)-1-甲基-2-(2-苯基乙基)-8-(哌嗪-1-基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

使用含 0.5ml 苯乙基氯化镁(2.0M 乙醚溶液)和 2ml 氯化锌(0.5M 四氢呋喃溶液)的混合溶液, 通过实施例 23 中所用的相同方法制备得到标题化合物。

MS m/e (ESI) 391(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 26

7-(2-丁炔基)-1-甲基-2-苯基-8-(哌嗪-1-基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

将 10mg 的 4-[7-(2-丁炔基)-2-氯-1-甲基-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯和 2mg 四(三苯基膦)钯和 20mg 苯基三丁基锡溶于 0.2ml 二噁烷中, 并将混合物于 80°C 搅拌 5 小时。浓缩反应溶液, 并将残余物溶于三氟乙酸中。浓缩混合物, 并将残余物经反相高效液相色谱法(使用乙腈-水流动相(含有 0.1%三氟乙酸))纯化, 得到 4.62mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 363(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 27

7-(2-丁炔基)-1-甲基-2-氨基-8-(哌嗪-1-基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮 三氟乙酸酯

将 8mg 的 4-[7-(2-丁炔基)-2-氯-1-甲基-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯溶于 0.2ml 的 20%氨水溶液中, 并将混合物于 80°C 搅拌 5 小时。浓缩反应溶液, 并将残余物溶于三氟乙酸中。浓缩混合物, 并将残余物经反相高效液相色谱法(使用乙腈-水流动相(含有 0.1%三氟乙酸))纯化, 得到 3.82mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 302(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 28

7-(2-丁炔基)-1-甲基-2-甲基氨基-(8-哌嗪-1-基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

将 8mg 的 4-[7-(2-丁炔基)-2-氯-1-甲基-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯溶于 0.2ml 的 40%甲胺水溶液中, 并将混合物于 80°C 搅拌 5 小时。浓缩反应溶液, 并将残余物溶于三氟乙酸中。浓缩混合物, 并将残余物经反相高效液相色谱法(使用乙腈-水流动相(含有 0.1%三氟乙酸))纯化, 得到 6.95mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 316(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 29

7-(2-丁炔基)-1-甲基-2-二甲基氨基-8-(哌嗪-1-基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

将 8mg 的 4-[7-(2-丁炔基)-2-氯-1-甲基-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯溶于 0.2ml 的 40%二甲胺的水溶液中,并将混合物于 80°C 搅拌 5 小时。浓缩反应溶液,并将残余物溶于三氟乙酸中。浓缩混合物,并将残余物经反相高效液相色谱法(使用乙腈-水流动相(含有 0.1%三氟乙酸))纯化,得到 6.95mg 的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.82 (t, $J=2.4\text{Hz}$, 3H) 2.83 (s, 6H) 3.02-3.05 (m, 4H) 3.39-3.42 (m, 4H) 3.56 (s, 3H) 4.90 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 2H)

MS m/e (ESI) 330($\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$)

实施例 30

[7-(2-丁炔基)-1-甲基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基氨基]乙酸乙酯三氟乙酸酯

将 10mg 的 4-[7-(2-丁炔基)-2-氯-1-甲基-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯溶于 0.15ml 的 1-甲基-2-吡咯烷酮中,并将 15mg 甘氨酸乙酯盐酸盐和 50 μl 三乙胺加入其中。将混合物于 80°C 搅拌 12 小时。然后通过通入氮气来浓缩反应溶液。将残余物溶于 0.40ml 三氟乙酸中,并通过通入氮气来浓缩该溶液。残余物经反相高效液相色谱法(使用乙腈-水流动相(含有 0.1%三氟乙酸))纯化,得到 7.60mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 388($\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$)

实施例 31

[7-(2-丁炔基)-1-甲基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基氨基]乙酸三氟乙酸酯

将 6mg 的 4-[7-(2-丁炔基)-2-氯-1-甲基-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯溶于 0.15ml 的 1-甲基-2-吡咯烷酮中,并将 15mg 甘氨酸叔丁基酯盐酸盐和 50 μl 三乙胺加入其中。在将混合物于 80°C 搅拌 12 小时后,通过通入氮气来浓缩反应溶液。将生成的残余物溶于 0.40ml 三氟乙酸

中, 并通过通入氮气来浓缩该溶液。残余物经反相高效液相色谱法(使用乙腈-水流动相(含有 0.1%三氟乙酸))纯化, 得到 2.36mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 360(MH^+ - CF_3COOH)

实施例 32

[N-[7-(2-丁炔基)-1-甲基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基]甲基氨基]乙酸乙酯三氟乙酸酯

在实施例 30 中使用 N-甲基甘氨酸乙酯盐酸盐代替甘氨酸乙酯盐酸盐, 通过实施例 30 中所用的相同方法制备得到 2.06mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 402(MH^+ - CF_3COOH)

实施例 33

(S)-1-[7-(2-丁炔基)-1-甲基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基]吡咯烷-2-羧酸甲酯三氟乙酸酯

在实施例 30 中使用 L-脯氨酸甲酯盐酸盐代替甘氨酸乙酯盐酸盐, 通过实施例 30 中所用的相同方法制备得到 1.35mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 414(MH^+ - CF_3COOH)

实施例 34

[N-[7-(2-丁炔基)-1-甲基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基]甲基氨基]乙酸三氟乙酸酯

在实施例 30 中使用 N-甲基甘氨酸叔丁基酯盐酸盐代替甘氨酸乙酯盐酸盐, 通过实施例 30 中所用的相同方法制备得到 3.16mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 374(MH^+ - CF_3COOH)

实施例 35

(R)-1-[7-(2-丁炔基)-1-甲基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基]吡咯烷-2-羧酸甲酯三氟乙酸酯

在实施例 30 中使用 D-脯氨酸甲酯盐酸盐代替甘氨酸乙酯盐酸盐, 通过实施例 30 中所用的相同方法制备得到 0.74 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 414(MH^+ - CF_3COOH)

实施例 36

2-[7-(2-丁炔基)-1-甲基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基氨基]丙酸甲酯三氟乙酸酯

在实施例 30 中使用 DL-丙氨酸甲酯盐酸盐代替甘氨酸乙酯盐酸盐，通过实施例 30 中所用的相同方法制备得到 1.20mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 388(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 37

2-[7-(2-丁炔基)-1-甲基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基氨基]-2-甲基丙酸甲酯三氟乙酸酯

在实施例 30 中使用 2-氨基异丁酸甲酯盐酸盐代替甘氨酸乙酯盐酸盐，通过实施例 30 中所用的相同方法制备得到 1.18 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 402(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 38

(S)-2-[7-(2-丁炔基)-1-甲基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基氨基]丙酸乙酯三氟乙酸酯

在实施例 30 中使用 L-丙氨酸乙酯盐酸盐代替甘氨酸乙酯盐酸盐，通过实施例 30 中所用的相同方法制备得到 2.38 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 402(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 39

(S)-2-[7-(2-丁炔基)-1-甲基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基氨基]丙酸三氟乙酸酯

在实施例 30 中使用 L-丙氨酸叔丁基酯盐酸盐代替甘氨酸乙酯盐酸盐，通过实施例 30 中所用的相同方法制备得到 0.76 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 374(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 40

3-[7-(2-丁炔基)-1-甲基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基氨基]丙酸乙酯三氟乙酸酯

在实施例 30 中使用 β -丙氨酸乙酯盐酸盐代替甘氨酸乙酯盐酸盐, 通过实施例 30 中所用的相同方法制备得到 0.85 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 402(MH^+ - CF_3COOH)

实施例 41

7-(2-丁炔基)-2-(2-乙氧基乙基氨基)-1-甲基-8-(哌嗪-1-基)-1,7-二氢-嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

将 10mg 的 4-[7-(2-丁炔基)-2-氯-1-甲基-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯溶于 0.15ml 的 1-甲基-2-吡咯烷酮中, 并将 20 μl 的 2-乙氧基乙胺加入其中。在将混合物于 80 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 12 小时后, 通过通入氮气浓缩反应溶液。将生成的残余物溶于 0.40ml 三氟乙酸中, 并通过通入氮气浓缩混合物。残余物经反相高效液相色谱法(使用乙腈-水流动相(含有 0.1%三氟乙酸))纯化, 得到 6.95mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 374(MH^+ - CF_3COOH)

实施例 42

7-(2-丁炔基)-1-甲基-2-(吗啉-4-基)-8-(哌嗪-1-基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

在实施例 41 中使用吗啉代替 2-乙氧基乙胺, 通过实施例 41 中所用的相同方法制备得到 7.31 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 372(MH^+ - CF_3COOH)

实施例 43

2-苄基氨基-7-(2-丁炔基)-1-甲基-8-(哌嗪-1-基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

在实施例 41 中使用苄胺代替 2-乙氧基乙胺, 通过实施例 41 中所用的相同方法制备得到 8.40 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 392(MH^+ - CF_3COOH)

实施例 44

1-[7-(2-丁炔基)-1-甲基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基]哌

啶-4-羧酸乙酯三氟乙酸酯

在实施例 41 中使用六氢异烟酸乙酯(ethyl isonipecotate)代替 2-乙氧基乙胺, 通过实施例 41 中所用的相同方法制备得到 7.43 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 442(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 45

2-(N-苄基甲基氨基)-7-(2-丁炔基)-1-甲基-8-(哌嗪-1-基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

在实施例 41 中使用 N-甲基苄胺代替 2-乙氧基乙胺, 通过实施例 41 中所用的相同方法制备得到 2.38 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 406(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 46

7-(2-丁炔基)-2-(4-氯苄基氨基)-1-甲基-8-(哌嗪-1-基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

在实施例 41 中使用 4-氯苄胺代替 2-乙氧基乙胺, 通过实施例 41 中所用的相同方法制备得到 2.84 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 426(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 47

7-(2-丁炔基)-2-(4-甲氧基苄基氨基)-1-甲基-8-(哌嗪-1-基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

使用 4-甲氧基苄胺, 通过实施例 41 中所用的相同方法制备得到 3.77 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 422(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 48

7-(2-丁炔基)-1-甲基-2-(2-苄基乙基氨基)-8-(哌嗪-1-基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

在实施例 41 中使用苄乙胺代替 2-乙氧基乙胺, 通过实施例 41 中所用的相同方法制备得到 2.70mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 406(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 49

7-(2-丁炔基)-1-甲基-2-[N-(2-苯基乙基)甲基氨基]-8-(哌嗪-1-基)-1,7-二氢
嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

在实施例 41 中使用 N-甲基苯乙胺代替 2-乙氧基乙胺, 通过实施例 41 中所用的相同方法制备得到 2.17mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 420(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 50

1-[7-(2-丁炔基)-1-甲基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基]哌
啶-3-羧酸乙酯三氟乙酸酯

在实施例 41 中使用六氢烟酸乙酯(ethyl nipecotate)代替 2-乙氧基乙胺, 通过实施例 41 中所用的相同方法制备得到 2.93 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 442(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 51

7-(2-丁炔基)-1-甲基-8-(哌嗪-1-基)-2-(吡啶-2-基甲基氨基)-1,7-二氢嘌呤
-6-酮三氟乙酸酯

在实施例 41 中使用 2-氨基甲基吡啶代替 2-乙氧基乙胺, 通过实施例 41 中所用的相同方法制备得到 1.62 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 393(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 52

1-[7-(2-丁炔基)-1-甲基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基]哌
啶-2-羧酸乙酯三氟乙酸酯

在实施例 41 中使用六氢吡啶羧酸乙酯代替 2-乙氧基乙胺, 通过实施例 41 中所用的相同方法制备得到 0.97 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 442(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 53

(S)-1-[7-(2-丁炔基)-1-甲基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基]吡咯烷-2-羧酸三氟乙酸酯

在实施例 41 中使用 L-脯氨酸叔丁基酯代替 2-乙氧基乙胺，通过实施例 41 中所用的相同方法制备得到 4.07 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 400(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 54

7-(2-丁炔基)-2-二乙基氨基-1-甲基-8-(哌嗪-1-基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

在实施例 41 中使用二乙胺代替 2-乙氧基乙胺，通过实施例 41 中所用的相同方法制备得到 2.24 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 358(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 55

7-(2-丁炔基)-2-(N-乙基甲基氨基)-1-甲基-8-(哌嗪-1-基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

在实施例 41 中使用 N-乙基甲胺代替 2-乙氧基乙胺，通过实施例 41 中所用的相同方法制备得到 3.27 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 344(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 56

(R)-1-[7-(2-丁炔基)-1-甲基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基]哌啶-3-羧酸乙酯三氟乙酸酯

在实施例 41 中使用(R)-六氢烟酸乙酯代替 2-乙氧基乙胺，通过实施例 41 中所用的相同方法制备得到 0.87 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 442(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 57

(S)-1-[7-(2-丁炔基)-1-甲基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基]哌啶-3-羧酸乙酯三氟乙酸酯

在实施例 41 中使用(L)-六氢烟酸乙酯代替 2-乙氧基乙胺，通过实施例

41 中所用的相同方法制备得到 2.94 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 442(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 58

[N-[7-(2-丁炔基)-1-甲基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基]甲基氨基]乙腈三氟乙酸酯

在实施例 41 中使用甲基氨基乙腈代替 2-乙氧基乙胺, 通过实施例 41 中所用的相同方法制备得到 1.00 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 355(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 59

7-(2-丁炔基)-2-异丙基氨基-1-甲基-8-(哌嗪-1-基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

将 6mg 的 4-[7-(2-丁炔基)-2-氯-1-甲基-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯溶于 0.15ml 的 1-甲基-2-吡咯烷酮中, 并将 50μl 的异丙胺加入其中。混合物于 60°C 搅拌 5 小时, 并然后通过通入氮气浓缩。将残余物溶于 0.40ml 三氟乙酸中, 并通过通入氮气浓缩混合物。残余物经反相高效液相色谱法(使用乙腈-水流动相(含有 0.1%三氟乙酸))纯化, 得到 2.28mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 344(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 60

7-(2-丁炔基)-1-甲基-8-(哌嗪-1-基)-2-(吡啶-2-基氨基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

将 6mg 的 4-[7-(2-丁炔基)-2-氯-1-甲基-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯溶于 0.15ml 的 1-甲基-2-吡咯烷酮中, 并将 50μl 的 2-氨基吡啶加入其中。混合物于 110°C 搅拌 12 小时, 并然后通过通入氮气来浓缩反应溶液。将残余物溶于 0.40ml 三氟乙酸中, 并通过通入氮气浓缩混合物。残余物经反相高效液相色谱法(使用乙腈-水流动相(含有 0.1%三氟乙酸))纯化, 得到 0.10mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 379(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 61

7-(2-丁炔基)-1-甲基-2-苯基氨基-8-(哌嗪-1-基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

将 6mg 的 4-[7-(2-丁炔基)-2-氯-1-甲基-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯溶于 0.15ml 的 1-甲基-2-吡咯烷酮中，并将 100 μ l 苯胺加入其中。将混合物于 110 $^{\circ}$ C 搅拌 12 小时，并然后通过通入氮气浓缩。将残余物溶于 0.40ml 三氟乙酸中，并通过通入氮气浓缩混合物。残余物经反相高效液相色谱法(使用乙腈-水流动相(含有 0.1%三氟乙酸))纯化，得到 3.23mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 378(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 62

1-[7-(2-丁炔基)-1-甲基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基]吡啶-3-羧酸三氟乙酸酯

将 6mg 的 4-[7-(2-丁炔基)-2-氯-1-甲基-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯溶于 0.15ml 的 1-甲基-2-吡咯烷酮中，并将 20 μ l 六氢烟酸乙酯加入其中。将混合物于 80 $^{\circ}$ C 搅拌 12 小时，并然后通过通入氮气浓缩。将残余物溶于含 0.20ml 乙醇和 0.20ml 的 5N 氢氧化钠水溶液的溶液中。混合物在室温下搅拌 5 小时，并然后通过通入氮气浓缩。将残余物溶于 0.40ml 三氟乙酸中，并通过通入氮气浓缩混合物。残余物经反相高效液相色谱法(使用乙腈-水流动相(含有 0.1%三氟乙酸))纯化，得到 1.92mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 414(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 63

(R)-1-[7-(2-丁炔基)-1-甲基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基]吡咯烷-2-羧酸三氟乙酸酯

将 6mg 的 4-[7-(2-丁炔基)-2-氯-1-甲基-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯溶于 0.15ml 的 1-甲基-2-吡咯烷酮中，并将 15mg 的 D-脯氨酸甲酯盐酸盐和 50 μ l 三乙胺加入其中。在生成的混合物于 80 $^{\circ}$ C 搅拌 12 小时后，通过通入氮气来浓缩反应溶液。将残余物溶于含 0.20ml 乙醇和

0.20ml 的 5N 氢氧化钠水溶液的溶液中。混合物在室温下搅拌 5 小时，并然后通过通入氮气浓缩。将残余物溶于 0.40ml 三氟乙酸中，并通过通入氮气浓缩混合物。残余物经反相高效液相色谱法(使用乙腈-水流动相(含有 0.1% 三氟乙酸))纯化，得到 3.42mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 400(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 64

2-[7-(2-丁炔基)-1-甲基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基氨基]丙酸三氟乙酸酯

在实施例 63 中使用 DL-丙氨酸甲酯盐酸盐代替 D-脯氨酸甲酯盐酸盐，通过实施例 63 中所用的相同方法制备得到 1.12 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 374(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 65

7-(2-丁炔基)-1-甲基-8-(哌嗪-1-基)-2-(吡啶-2-基-甲氧基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

将 6mg 的 4-[7-(2-丁炔基)-2-氯-1-甲基-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯溶于 0.15ml 的 1-甲基-2-吡咯烷酮中，并将 25μl 吡啶-2-基甲醇和 5mg 氢氧化钠加入其中。混合物在室温下搅拌 5 小时，并然后通过通入氮气浓缩。将残余物溶于 0.40ml 三氟乙酸中，并通过通入氮气浓缩混合物。残余物经反相高效液相色谱法(使用乙腈-水流动相(含有 0.1% 三氟乙酸))纯化，得到 0.58mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 394(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 66

7-(2-丁炔基)-2-异丙氧基-1-甲基-8-(哌嗪-1-基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

将 6mg 的 4-[7-(2-丁炔基)-2-氯-1-甲基-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯溶于 0.15ml 的 1-甲基-2-吡咯烷酮中，并将 0.10ml 异丙醇和 5mg 氢氧化钠加入其中。在混合物于室温下搅拌 5 小时后，将饱和氯化铵水溶液加入到反应溶液中。将生成的混合物用乙酸乙酯萃取。浓缩有机层。将

残余物溶于 0.40ml 三氟乙酸中，并通过通入氮气浓缩混合物。残余物经反相高效液相色谱法(使用乙腈-水流动相(含有 0.1%三氟乙酸))纯化，得到 2.68mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 345(MH^+ -CF₃COOH)

实施例 67

7-(2-丁炔基)-2-(2-丁炔氧基)-1-甲基-8-(哌嗪-1-基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

在实施例 66 中使用 2-丁炔-1-醇代替异丙醇，通过实施例 66 中所用的相同方法制备得到 3.40 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 355(MH^+ -CF₃COOH)

实施例 68

[7-(2-丁炔基)-1-甲基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基硫烷基(sulfanyl)]乙酸甲酯三氟乙酸酯

将 6mg 的 4-[7-(2-丁炔基)-2-氯-1-甲基-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯溶于 0.15ml 的 1-甲基-2-吡咯烷酮中，并将 20 μ l 巯基乙酸甲酯和 6mg 碳酸钾加入其中。将混合物在室温下搅拌 5 小时。将饱和氯化铵水溶液加入到反应溶液中，并用乙酸乙酯萃取混合物。浓缩有机层，并将残余物溶于 0.40ml 三氟乙酸中。通过通入氮气来浓缩该溶液。残余物经反相高效液相色谱法(使用乙腈-水流动相(含有 0.1%三氟乙酸))纯化，得到 4.83mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 391(MH^+ -CF₃COOH)

实施例 69

2-[7-(2-丁炔基)-1-甲基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基硫烷基]丙酸乙酯三氟乙酸酯

在实施例 68 中使用 2-巯基丙酸乙酯代替巯基乙酸甲酯，通过实施例 68 中所用的相同方法制备得到 4.30 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 419(MH^+ -CF₃COOH)

实施例 70

3-[7-(2-丁炔基)-1-甲基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基硫烷基]丙酸乙酯三氟乙酸酯

在实施例 68 中使用 3-巯基丙酸乙酯代替巯基乙酸甲酯, 通过实施例 68 中所用的相同方法制备得到 3.75 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 419(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 71

7-(2-丁炔基)-2-乙基硫烷基-1-甲基-8-(哌嗪-1-基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

在实施例 68 中使用乙硫醇代替巯基乙酸甲酯, 通过实施例 68 中所用的相同方法制备得到 4.70 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 347(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 72

7-(2-丁炔基)-2-(2-羟基乙基硫烷基)-1-甲基-8-(哌嗪-1-基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

在实施例 68 中使用 2-巯基乙醇代替巯基乙酸甲酯, 通过实施例 68 中所用的相同方法制备得到 3.57 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 363(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 73

7-(2-丁炔基)-1-甲基-8-(哌嗪-1-基)-2-(吡啶-2-基硫烷基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

在实施例 68 中使用 2-巯基吡啶代替巯基乙酸甲酯, 通过实施例 68 中所用的相同方法制备得到 4.66 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 396(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 74

7-(2-丁炔基)-1-甲基-2-甲基硫烷基-8-(哌嗪-1-基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

在实施例 68 中使用甲基硫醇(30%; 甲醇溶液)代替巯基乙酸甲酯, 通过实施例 68 中所用的相同方法制备得到 4.08 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 333(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 75

7-(2-丁炔基)-2-环己基硫烷基-1-甲基-8-(哌嗪-1-基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

在实施例 68 中使用环己硫醇代替巯基乙酸甲酯, 通过实施例 68 中所用的相同方法制备得到 4.13 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 401(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 76

7-(2-丁炔基)-2-异丙基硫烷基-1-甲基-8-(哌嗪-1-基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

将 6mg 的 4-[7-(2-丁炔基)-2-氯-1-甲基-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯溶于 0.15ml 的 1-甲基-2-吡咯烷酮中, 并将 15mg 的丙烷-2-硫醇的钠盐加入其中。将混合物在室温下搅拌 5 小时。将饱和氯化铵溶液加入到反应溶液中, 并用乙酸乙酯萃取混合物。浓缩有机层, 并将残余物溶于 0.40ml 三氟乙酸中。通过通入氮气来浓缩该溶液。残余物经反相高效液相色谱法(使用乙腈-水流动相(含有 0.1%三氟乙酸))纯化, 得到 4.56mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 361(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 77

2-叔丁基硫烷基-7-(2-丁炔基)-1-甲基-8-(哌嗪-1-基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

在实施例 76 中使用 2-甲基-2-丙硫醇的钠盐代替丙烷-2-硫醇的钠盐, 通过实施例 76 中所用的相同方法制备得到 2.58mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 375(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 78

7-(2-丁炔基)-2-巯基-1-甲基-8-(哌嗪-1-基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯实施例 79[7-(2-丁炔基)-1-甲基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基硫烷基]乙酸三氟乙酸酯

将 6mg 的 4-[7-(2-丁炔基)-2-氯-1-甲基-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯溶于 0.15ml 的 N-甲基吡咯烷酮中, 并将 20 μ l 巯基乙酸甲酯和 6mg 碳酸钾加入其中。在混合物于室温搅拌 5 小时后, 将饱和氯化铵水溶液加入到反应溶液中。用乙酸乙酯萃取混合物。浓缩有机层。将生成的残余物溶于含 0.20ml 乙醇和 0.20ml 的 5N 氢氧化钠水溶液的溶液中。将混合物在室温下搅拌过夜, 并然后通过通入氮气浓缩。将残余物溶于 0.40ml 三氟乙酸中, 并通过通入氮气来浓缩该溶液。残余物经反相高效液相色谱法(使用乙腈-水流动相(含有 0.1%三氟乙酸))纯化, 得到 0.96mg 的 7-(2-丁炔基)-2-巯基-1-甲基-8-(哌嗪-1-基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯 [MS m/e (ESI)319(MH⁺-CF₃COOH)] 和 0.61 mg 的 [7-(2-丁炔基)-1-甲基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基硫烷基]乙酸三氟乙酸酯 [MS m/e (ESI)377(MH⁺-CF₃COOH)]。

实施例 807-(2-丁炔基)-2-乙基亚磺酰基-1-甲基-8-(哌嗪-1-基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

将 6mg 的 4-[7-(2-丁炔基)-2-氯-1-甲基-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯溶于 0.15ml 的 1-甲基-2-吡咯烷酮中, 并将 20 μ l 乙硫醇和 6mg 碳酸钾加入其中。将混合物在室温下搅拌 5 小时。将饱和氯化铵溶液加入到反应溶液中, 并用乙酸乙酯萃取混合物。浓缩有机层。将残余物溶于 0.30ml 二氯甲烷中, 并将混合物冷却至 -78°C。将 5mg 的间氯过苯甲酸加入到溶液中, 并将混合物于 -78°C 搅拌 15 分钟。将饱和的亚硫酸钠水溶液加入到反应溶液中, 并将混合物用二氯甲烷萃取。浓缩有机层。将残余物溶于 0.40ml 三氟乙酸中, 并通过通入氮气来浓缩该溶液。残余物经反相高效液相色谱法(使用乙腈-水流动相(含有 0.1%三氟乙酸))纯化, 得到 3.21mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 363(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 81

7-(2-丁炔基)-2-乙磺酰基-1-甲基-8-(哌嗪-1-基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

将 6mg 的 4-[7-(2-丁炔基)-2-氯-1-甲基-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯溶于 0.15ml 的 1-甲基-2-吡咯烷酮中, 并将 20 μ l 乙硫醇和 6mg 碳酸钾加入其中。混合物在室温下搅拌 5 小时。将饱和氯化铵溶液加入到反应溶液中, 并用乙酸乙酯萃取混合物。浓缩有机层。将残余物溶于 0.3ml 二氯甲烷中, 并将溶液冷却至 -78°C。将 10mg 间氯过苯甲酸加入到溶液中。将混合物于 -78°C 下搅拌 15 分钟, 并然后于 0°C 下搅拌 15 分钟。将饱和的亚硫酸钠水溶液加入到反应溶液中, 并将混合物用二氯甲烷萃取。浓缩有机层。将残余物溶于三氟乙酸中, 并浓缩该溶液。残余物经反相高效液相色谱法(使用乙腈-水流动相(含有 0.1%三氟乙酸))纯化, 得到 1.19mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 379(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 82

7-(2-丁炔基)-2-氰基-1-甲基-8-(哌嗪-1-基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

将 8mg 的 4-[7-(2-丁炔基)-2-氯-1-甲基-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯溶于 0.2ml 的 N-甲基吡咯烷酮中, 并将 10mg 氰化钠加入其中。将混合物于 50°C 搅拌 1 小时。将水加入到反应混合物中, 并用乙酸乙酯萃取混合物。浓缩有机层, 得到 14mg 的 4-[7-(2-丁炔基)-2-氯-1-甲基-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯。将 5mg 的此化合物溶于三氟乙酸中, 并浓缩该溶液。残余物经反相高效液相色谱法(使用乙腈-水流动相(含有 0.1%三氟乙酸))纯化, 得到 4.12mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 312(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 83

7-(2-丁炔基)-1-甲基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-甲酰胺

(a) 4-[7-(2-丁炔基)-2-氨基甲酰基-1-甲基-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]

哌嗪-1-羧酸叔丁基酯

将 176mg 的 4-[7-(2-丁炔基)-2-氯-1-甲基-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯溶于 2ml 的 N-甲基吡咯烷酮中, 并将 100mg 氰化钠加入其中。将混合物于 50°C 搅拌 0.5 小时。将水加入到反应混合物中, 并用乙酸乙酯萃取混合物。浓缩有机层, 得到 170mg 的 4-[7-(2-丁炔基)-2-氯基-1-甲基-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯。将 98mg 此化合物溶于 3ml 四氢呋喃和 2ml 甲醇的混合物中, 并将 0.5ml 的 20% 氨水水溶液和 0.5ml 的 30% 过氧化氢水溶液加入其中。将混合物在室温下搅拌过夜。将乙酸乙酯加入到反应溶液中, 并将混合物用水洗。将有机层经无水硫酸镁干燥, 然后过滤。减压蒸发溶剂。残余物经硅胶柱色谱法纯化。因而从乙酸乙酯-甲醇洗脱的部分中制备得到 77mg 的标题化合物。

¹H-NMR(CDCl₃)

δ 1.49 (s, 9H) 1.83 (t, J=1.2Hz, 3H) 3.42-3.49 (m, 4H) 3.58-3.65 (m, 4H) 3.95 (s, 3H) 5.01 (d, J=2.4Hz, 2H) 5.54 (br, 1H) 7.61 (br, 1H)

(b) 7-(2-丁炔基)-1-甲基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-甲酰胺

胺

将 77mg 的 4-[7-(2-丁炔基)-2-氨基甲酰基-1-甲基-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯溶于 1ml 三氟乙酸中, 并浓缩该溶液。残余物经使用 NH-硅胶的色谱法纯化。因而从乙酸乙酯-甲醇(5:1)洗脱的部分中制备得到 49mg 的标题化合物。

¹H-NMR(CDCl₃)

δ 1.83 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.05-3.07 (m, 4H) 3.45-3.48 (m, 4H) 3.94 (s, 3H) 4.98 (s, 2H) 5.57 (br, 1H) 7.65 (br, 1H)

实施例 84

7-(2-丁炔基)-2-羧基-1-甲基-8-(哌嗪-1-基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

实施例 85

7-(2-丁炔基)-1-甲基-8-(哌嗪-1-基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

将 12.5mg 的 4-[7-(2-丁炔基)-2-氨基甲酰基-1-甲基-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯溶于 0.3ml 四氢呋喃和 0.2ml 甲醇中, 并将

0.05ml 的 2N 氢氧化钠加入其中。混合物于 50°C 搅拌 2 小时。浓缩反应溶液，并将残余物溶于三氟乙酸中。浓缩混合物。将残余物经反相高效液相色谱法(使用乙腈-水流动相(含有 0.1%三氟乙酸))纯化，得到 0.44mg 的 7-(2-丁炔基)-2-羧基-1-甲基-8-(哌嗪-1-基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯[MS m/e (ESI) 331(MH⁺-CF₃COOH)]和 6.4mg 的 7-(2-丁炔基)-1-甲基-8-(哌嗪-1-基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯 [¹H-NMR(CDCl₃) δ1.81 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.54 (br, 4H) 3.63 (s, 3H) 3.83 (br, 4H) 5.02 (s, 2H) 8.20 (s, 1H); MS m/e (ESI) 287(MH⁺-CF₃COOH)]。

实施例 86

7-(2-丁炔基)-2-甲氧基-1-(2-苯基乙基)-8-(哌嗪-1-基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮盐酸盐

(a)[7-苄基-2,6-二氧代-1-(2-苯基乙基)-1,2,6,7-四氢嘌呤-3-基]甲基 2,2-二甲基丙酸酯

将含 500mg 的 [7-苄基-2,6-二氧代-1,2,6,7-四氢嘌呤-3-基]甲基 2,2-二甲基丙酸酯、0.38ml 的 2-溴乙基苯、390mg 无水碳酸钾和 5ml 的 N,N-二甲基甲酰胺的混合物在油浴中于 50°C 搅拌 2 小时。将反应混合物用乙酸乙酯和水萃取，并将有机层用水、并然后用饱和盐水洗。有机液体经无水硫酸镁干燥，并然后减压浓缩。将残余物用乙酸乙酯-己烷结晶，得到 540mg 的标题化合物。

¹H-NMR(CDCl₃)

δ 1.19 (s, 9H) 2.92-2.98 (m, 2H) 4.19-4.25 (m, 2H) 5.48 (s, 2H) 6.11 (s, 2H) 7.17-7.40 (m, 10H) 7.54 (s, 1H)

(b)[7-(2-丁炔基)-8-氯-2,6-二氧代-1-(2-苯基乙基)-1,2,6,7-四氢嘌呤-3-基]甲基 2,2-二甲基丙酸酯

将含 540mg 的 [7-苄基-2,6-二氧代-1-(2-苯基乙基)-1,2,6,7-四氢嘌呤-3-基]甲基 2,2-二甲基丙酸酯、50mg 的 10%钯碳和 8ml 乙酸的混合物在氢气下在室温下搅拌过夜。过滤反应混合物，并然后减压浓缩，得到 410mg 残余物。

将全部残余物与 0.15ml 的 1-溴-2-丁炔、300mg 无水碳酸钾、和 5ml 的 N,N-二甲基甲酰胺混合。混合物在室温下搅拌 2 小时。反应溶液用乙酸乙酯和水萃取。有机层用水并然后用饱和盐水洗。有机液体经无水硫酸镁干燥，

并减压浓缩，得到 470mg 残余物。

将全部残余物与 180mg 的 N-氯琥珀酰亚胺和 5ml 的 N,N-二甲基甲酰胺混合。混合物在室温下搅拌 2 小时。在将 0.5ml 的 1M 硫代硫酸钠水溶液加入到反应溶液中后，用乙酸乙酯和水萃取混合物。将有机层用水、并然后用饱和盐水洗。有机液体经无水硫酸镁干燥，并然后减压浓缩。通过使用乙酸乙酯-己烷结晶制备得到 380mg 的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.21 (s, 9H) 1.83 (t, J=2Hz, 3H) 2.92-2.98 (m, 2H) 4.19-4.25 (m, 2H) 5.11 (q, J=2Hz, 2H) 6.05 (s, 2H) 7.18-7.32 (m, 5H)

(c) 4-[7-(2-丁炔基)-2,6-二氧代-1-(2-苯基乙基)-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯

将含 380mg 的 [7-(2-丁炔基)-8-氯-2,6-二氧代-1-(2-苯基乙基)-1,2,6,7-四氢嘌呤-3-基] 甲基 2,2-二甲基丙酸酯、460mg 的哌嗪-1-羧酸叔丁基酯和 0.5ml 的 N-甲基吡咯烷酮的混合物在油浴中于 150°C 搅拌 15 分钟。反应混合物用乙酸乙酯和水萃取，并将有机层用水、并然后用饱和盐水洗。将有机层经无水硫酸镁干燥，并然后减压浓缩。将残余物溶于乙酸乙酯/己烷(1/1)中。通过少量硅胶过滤溶液，并然后用乙酸乙酯/己烷(1/1)洗。将滤液与洗涤液混合。减压浓缩混合溶液，得到 570mg 的残余物。

将全部残余物与 5ml 四氢呋喃和 2.5ml 甲醇混合。将 33mg 氢氧化钠加入到混合物中，并将生成的混合物在室温下搅拌 30 分钟。将 1ml 的 1N 盐酸加入到反应溶液中，并然后用乙酸乙酯和水萃取混合物，然后用水、并然后用饱和盐水洗。有机液体经无水硫酸镁干燥，并减压浓缩，得到 350mg 的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.50 (s, 9H) 1.85 (t, J=2Hz, 3H) 2.91-2.98 (m, 2H) 3.37 (br.s, 4H) 3.56-3.62 (m, 4H) 4.15-4.22 (m, 2H) 4.87 (q, J=2Hz, 2H) 7.18-7.35 (m, 5H)

(d) 4-[7-(2-丁炔基)-2-氯-6-氧代-1-(2-苯基乙基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯

加热含 290mg 的 4-[7-(2-丁炔基)-2,6-二氧代-1-(2-苯基乙基)-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯和 4ml 三氯氧磷的混合物并在油浴中于 120°C 搅拌 8 小时。减压浓缩反应溶液，并将残余物溶于 5ml 四氢呋喃中。

将此溶液滴加到含 250mg 二碳酸二叔丁酯、10ml 饱和碳酸氢钠水溶液和 10ml 四氢呋喃混合物中，同时搅拌混合物并用冰冷却。将混合物置于室温下 4 小时，并然后用乙酸乙酯萃取。有机层用水，然后用饱和盐水洗，经无水硫酸镁干燥，并然后减压浓缩。残余物经使用 30-50%乙酸乙酯/己烷的硅胶柱色谱法纯化。然后，将该物质经使用 50-100%甲醇/水的反相柱色谱法进一步纯化，得到 60mg 的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.49 (s, 9H) 1.84 (t, $J=2\text{Hz}$, 3H) 3.10-3.16 (m, 2H) 3.40-3.46 (m, 2H) 3.57-3.63 (m, 4H) 4.42-4.49 (m, 4H) 4.94 (q, $J=2\text{Hz}$, 2H) 7.21-7.34 (m, 5H)

(e) 7-(2-丁炔基)-2-甲氧基-1-(2-苯基乙基)-8-(哌嗪-1-基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮盐酸盐

将 10mg 氢化钠(60%; 油状的)加入到含 7mg 的 4-[7-(2-丁炔基)-2-氯-6-氧代-1-(2-苯基乙基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯和 0.5ml 甲醇的混合物中。将混合物在室温下搅拌 20 分钟。将水加入到反应溶液中。用乙酸乙酯萃取混合物。将有机层用水、并然后用饱和盐水洗，并浓缩。将 0.5ml 三氟乙酸加入到残余物中。混合物在室温下搅拌 30 分钟，并然后浓缩。将残余物经使用 20-80%甲醇/水(含有 0.1%浓盐酸)的反相柱色谱法纯化，得到 4.3mg 的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$

δ 1.80 (br.s, 3H) 2.85 (t, $J=7\text{Hz}$, 2H) 3.28 (br.s, 4H) 3.48-3.54 (m, 4H) 3.83 (s, 3H) 4.15 (t, $J=7\text{Hz}$, 2H) 4.97 (br.s, 2H) 7.16-7.24 (m, 3H) 7.29 (t, $J=8\text{Hz}$, 2H) 9.08 (br.s, 2H)

实施例 87

7-(2-丁炔基)-2-乙氧基-1-(2-苯基乙基)-8-(哌嗪-1-基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮盐酸盐

在实施例 86(e)中使用乙醇代替甲醇，通过实施例 86(e)中所用的相同方法合成标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$

δ 1.28 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H) 1.80 (s, 3H) 2.86 (t, $J=7\text{Hz}$, 2H) 3.27 (br.s, 4H) 3.46-3.53 (m, 4H) 4.15 (t, $J=7\text{Hz}$, 2H) 4.25 (q, $J=7\text{Hz}$, 2H) 4.97 (s, 2H) 7.17 (d,

J=7Hz, 2H) 7.22 (t, J=7Hz, 1H) 7.29 (t, J=7Hz, 2H) 9.04 (br.s, 2H)

实施例 88

[7-(2-丁炔基)-6-氧代-1-(2-苯基乙基)-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基硫烷基]乙酸甲酯盐酸盐

在实施例 86(e)中使用巯基乙酸甲酯代替甲醇并使用碳酸钾作为碱；通过实施例 86 中所用的相同方法合成标题化合物。

¹H-NMR(DMSO-d₆)

δ 1.80 (s, 3H) 2.96 (t, J=8Hz, 2H) 3.29 (br.s, 4H) 3.50-3.56 (m, 4H) 3.68 (s, 3H) 4.16 (s, 2H) 4.23 (t, J=8Hz, 2H) 4.99 (s, 2H) 7.24-7.38 (m, 5H) 8.96 (br.s, 2H)

实施例 89

[7-(2-丁炔基)-6-氧代-1-(2-苯基乙基)-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基氨基]乙酸乙酯盐酸盐

在实施例 86(e)中使用甘氨酸乙酯盐酸盐代替甲醇并使用碳酸钾作为碱，通过实施例 86 中所用的相同方法合成标题化合物。

¹H-NMR(DMSO-d₆)

δ 1.22 (t, J=7Hz, 3H) 1.78 (s, 3H) 2.87 (t, J=8Hz, 2H) 3.26 (br.s, 4H) 3.47 (br.s, 4H) 4.05 (d, J=6Hz, 2H) 4.12 (q, J=7Hz, 2H) 4.21 (t, J=8Hz, 2H) 4.89 (br.s, 2H) 7.17-7.35 (m, 5H) 7.51 (t, J=6Hz, 1H) 8.93 (br.s, 2H)

实施例 90

2-[7-(2-丁炔基)-6-氧代-1-(2-苯基乙基)-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基氨基]乙酰胺盐酸盐

在实施例 86(e)中使用甘氨酸酰胺盐酸盐代替甲醇并使用碳酸钾作为碱，通过实施例 86 中所用的相同方法合成标题化合物。

¹H-NMR(DMSO-d₆)

δ 1.79 (s, 3H) 2.87 (t, J=8Hz, 2H) 3.26 (br.s, 4H) 3.52 (br.s, 4H) 3.84 (d, J=5Hz, 2H) 4.19 (t, J=8Hz, 2H) 4.91 (s, 2H) 7.02 (s, 1H) 7.16-7.40 (m, 7H) 9.08 (br.s, 2H)

实施例 91

N-[7-(2-丁炔基)-6-氧代-1-(2-苯基乙基)-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基]-N-甲基氨基乙酸乙酯盐酸盐

在实施例 86(e)中使用 N-甲基甘氨酸乙酯盐酸盐代替甲醇并使用碳酸钾作为碱, 通过实施例 86 中所用的相同方法合成标题化合物。

¹H-NMR(DMSO-d₆)

δ 1.17 (t, J=7Hz, 3H) 1.80 (s, 3H) 2.76 (s, 3H) 2.96 (t, J=8Hz, 2H) 3.28 (br.s, 4H) 3.46-3.52 (m, 4H) 3.88 (s, 2H) 4.09 (q, J=7Hz, 2H) 4.27 (t, J=8Hz, 2H) 4.98 (s, 2H) 7.15-7.30 (m, 5H) 8.95 (br.s, 2H)

实施例 92

[7-(2-丁炔基)-6-氧代-1-(2-苯基乙基)-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基氧基]乙酸甲酯盐酸盐

在实施例 86(e)中使用羟乙酸甲酯代替甲醇, 通过实施例 86 中所用的相同方法合成标题化合物。

¹H-NMR(DMSO-d₆)

δ 1.80 (s, 3H) 2.93 (t, J=8Hz, 2H) 3.28 (br.s, 4H) 3.49 (br.s, 4H) 3.72 (s, 3H) 4.20 (t, J=8Hz, 2H) 4.96 (s, 2H) 5.02 (s, 2H) 7.20-7.34 (m, 5H) 8.87 (br.s, 2H)

实施例 93

7-(2-丁炔基)-2-(2-羟基乙氧基)-1-(2-苯基乙基)-8-(哌嗪-1-基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮盐酸盐

在实施例 86(e)中使用乙二醇代替甲醇, 通过实施例 86 中所用的相同方法合成标题化合物。

¹H-NMR(DMSO-d₆)

δ 1.80 (s, 3H) 2.88 (t, J=8Hz, 2H) 3.29 (br.s, 4H) 3.49 (br.s, 4H) 3.71 (t, J=6Hz, 2H) 4.18 (t, J=8Hz, 2H) 4.28 (t, J=6Hz, 2H) 4.97 (s, 2H) 7.16-7.32 (m, 5H) 8.90 (br.s, 2H)

实施例 94

7-(2-丁炔基)-2-二甲基氨基-1-(2-苯基乙基)-8-(哌嗪-1-基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮盐酸盐

在实施例 86(e)中使用 50%二甲胺的水溶液代替甲醇,通过实施例 86 中所用的相同方法合成标题化合物。

¹H-NMR(DMSO-d₆)

δ 1.80 (s, 3H) 2.60 (s, 6H) 2.89 (t, J=8Hz, 2H) 3.28 (br.s, 4H) 3.49 (br.s, 4H) 4.26 (t, J=8Hz, 2H) 4.98 (s, 2H) 7.06-7.27 (m, 5H) 8.93 (br.s, 2H)

实施例 95

7-(2-丁炔基)-2-氯-8-(哌嗪-1-基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

(a) 4-[7-(2-丁炔基)-2-氯-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯

将含 1.0g 的 4-[7-(2-丁炔基)-2,6-二氯-7H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯、580mg 乙酸钠和 10ml 二甲亚砜的混合物在油浴中于 80°C 搅拌 24 小时。反应溶液用乙酸乙酯和水萃取。将有机层用水、并然后用饱和盐水洗,然后经无水硫酸镁干燥,并减压浓缩。残余物经使用 50-70%乙酸乙酯/己烷的硅胶柱色谱法纯化,并用乙酸乙酯-己烷结晶,得到 800mg 的标题化合物。

¹H-NMR(CDCl₃)

δ 1.49 (s, 9H) 1.83 (t, J=2Hz, 3H) 3.44 (br.s, 4H) 3.56-3.63 (m, 4H) 4.94 (q, J=2Hz, 2H)

(b) 7-(2-丁炔基)-2-氯-8-(哌嗪-1-基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

将 8mg 的 4-[7-(2-丁炔基)-2-氯-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯溶于三氟乙酸中,并浓缩该溶液。残余物经反相高效液相色谱法(使用乙腈-水流动相(含有 0.1%三氟乙酸))纯化,得到 3.45mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 307(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 96

2-[7-(2-丁炔基)-2-二甲基氨基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢嘌呤-1-基]苄腈盐酸盐

(a) 4-[7-(2-丁炔基)-2-氯-1-(2-氰基苄基)-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯

将含 100mg 的 4-[7-(2-丁炔基)-2-氯-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯、60mg 的 2-氰基苄基溴、68mg 无水碳酸钾和 1ml 的 N,N-二甲基甲酰胺的混合物在室温下搅拌 4 小时。将乙酸乙酯/己烷(1/1)和水加入到反应溶液中。过滤除去不溶物。滤液用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、并然后用饱和盐水洗，经无水硫酸镁干燥，并然后减压浓缩。残余物经使用 30-50%乙酸乙酯/己烷的硅胶柱色谱法纯化，得到 50mg 的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.49 (s, 9H) 1.83 (t, J=2Hz, 3H) 3.43-3.49 (m, 4H) 3.58-3.64 (m, 4H) 4.95 (q, J=2Hz, 2H) 5.72 (s, 2H) 7.06 (d, J=8Hz, 1H) 7.39 (t, J=8Hz, 1H) 7.51 (t, J=8Hz, 1H) 7.71 (d, J=8Hz, 1H)

(b) 4-[7-(2-丁炔基)-1-(2-氰基苄基)-2-二甲基氨基-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯

将含 8mg 的 4-[7-(2-丁炔基)-2-氯-1-(2-氰基苄基)-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯、20 μl 的 50%二甲胺的水溶液和 0.2ml 的 N,N-二甲基甲酰胺的混合物在室温下搅拌 2 小时。反应溶液用乙酸乙酯和水萃取。有机层用水并用饱和盐水洗，并浓缩。将残余物通过使用 70%乙酸乙酯/己烷的硅胶薄层色谱法进行分离，得到 6.5mg 的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.50 (s, 9H) 1.81 (t, J=2Hz, 3H) 2.73 (s, 6H) 3.38-3.45 (m, 4H) 3.56-3.64 (m, 4H) 4.91, (q, J=2Hz, 2H) 5.55 (s, 2H) 7.07 (d, J=8Hz, 1H) 7.32 (t, J=8Hz, 1H) 7.46, (t, J=8Hz, 1H) 7.65 (d, J=8Hz, 1H)

(c) 2-[7-(2-丁炔基)-2-二甲基氨基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢嘌呤-1-基甲基]苄腈盐酸盐

将 6.5mg 的 4-[7-(2-丁炔基)-1-(2-氰基苄基)-2-二甲基氨基-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯溶于 0.5ml 三氟乙酸中，并将混合物在室温下静置 20 分钟。浓缩反应溶液，并将残余物经使用 20-80%甲醇/水(含有 0.1%浓盐酸)的反相柱色谱法纯化，得到 6.4mg 的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$

δ 1.76 (s, 3H) 2.69 (s, 6H) 3.28 (br.s, 4H) 3.51 (br.s, 4H) 4.91 (s, 2H) 5.40 (s, 2H) 7.04 (d, J=8Hz, 1H) 7.43 (t, J=8Hz, 1H) 7.60 (t, J=8Hz, 1H) 7.83 (d, J=8Hz, 1H) 8.90 (br.s, 2H)

实施例 97

[7-(2-丁炔基)-1-(2-氰基苄基)-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基硫烷基]乙酸甲酯盐酸盐

在实施例 96(b)中使用巯基乙酸甲酯代替二甲胺并使用无水碳酸钾作为碱,通过实施例 96 中所用的相同方法合成标题化合物。

¹H-NMR(DMSO-d₆)

δ 1.79(s, 3H) 3.29 (br.s, 4H) 3.56 (br.s, 4H) 3.65 (s, 3H) 4.12 (s, 2H) 4.99 (s, 2H) 5.48 (s, 2H) 7.10 (d, J=8Hz, 1H) 7.50 (t, J=8Hz, 1H) 7.65 (t, J=8Hz, 1H) 7.92 (d, J=8Hz, 1H) 8.95 (br.s, 2H)

实施例 98

2-[7-(2-丁炔基)-2-甲氧基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢嘌呤-1-基甲基]苄腈盐酸盐

在实施例 96(b)中使用甲醇代替二甲胺并使用无水碳酸钾作为碱,通过实施例 96 中所用的相同方法合成标题化合物。

¹H-NMR(DMSO-d₆)

δ 1.79 (s, 3H) 3.28 (br.s, 4H) 3.48-3.56 (m, 4H) 3.91 (s, 3H) 4.97 (s, 2H) 5.32 (s, 2H) 7.19 (d, J=8Hz, 1H) 7.48 (t, J=8Hz, 1H) 7.63 (t, J=8Hz, 1H) 7.87 (d, J=8Hz, 1H) 9.05 (br.s, 2H)

实施例 99

[7-(2-丁炔基)-1-氰基甲基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基硫烷基]乙酸甲酯盐酸盐

(a) 4-[7-(2-丁炔基)-2-氯-1-氰基甲基-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯

在实施例 96(b)中使用溴乙腈代替二甲胺,通过实施例 96 中所用的相同方法合成标题化合物(a)。

¹H-NMR(CDCl₃)

δ 1.49 (s, 9H) 1.84 (t, J=2Hz, 3H) 3.43-3.49 (m, 4H) 3.58-3.63 (m, 4H) 4.91 (q, J=2Hz, 2H) 5.18 (s, 2H)

(b) [7-(2-丁炔基)-1-氰基甲基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基硫烷基]乙酸甲酯盐酸盐

在实施例 97 中, 使用如上所述实施例 99(a)中获得的化合物代替实施例 96(a)中获得的化合物, 通过实施例 97 中所用的相同方法合成标题化合物。

¹H-NMR(DMSO-d₆)

δ 1.80 (s, 3H) 3.29 (br.s, 4H) 3.55 (br.s, 4H) 3.68 (s, 3H) 4.22 (s, 2H) 4.98 (s, 2H) 5.21 (s, 2H) 8.93 (br.s, 2H)

实施例 100

[1,7-双(2-丁炔基)-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基硫烷基]乙酸甲酯盐酸盐

(a) 4-[1,7-双(2-丁炔基)-2-氯-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯

在实施例 96(a)中使用 1-溴-2-丁炔代替 2-氰基苄基溴, 通过实施例 96(a)中所用的相同方法合成标题化合物。

¹H-NMR(CDCl₃)

δ 1.49 (s, 9H) 1.80 (t, J=2Hz, 3H) 1.83 (t, J=2Hz, 3H) 3.40-3.45 (m, 4H) 3.57-3.62 (m, 4H) 4.93 (q, J=2Hz, 2H) 4.98 (q, J=2Hz, 2H)

(b) [1,7-双(2-丁炔基)-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基硫烷基]乙酸甲酯盐酸盐

在实施例 97 中, 使用如上所述实施例 100(a)中获得的化合物代替实施例 96(a)中获得的化合物, 通过实施例 97 中所用的相同方法合成标题化合物。

¹H-NMR(DMSO-d₆)

δ 1.79 (s, 6H) 3.28 (br.s, 4H) 3.53 (br.s, 4H) 3.67 (s, 3H) 4.15 (s, 2H) 4.83 (s, 2H) 4.98 (s, 2H) 9.02 (br.s, 2H)

实施例 101

1,7-双(2-丁炔基)-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-腈盐酸盐

在实施例 100 中, 使用氰化钠代替巯基乙酸甲酯, 通过实施例 100 中所用的相同方法合成标题化合物。

¹H-NMR(DMSO-d₆)

δ 1.81 (s, 3H) 1.82 (s, 3H) 3.28 (br.s, 4H) 3.56-3.63 (m, 4H) 4.95 (q, J=2Hz, 2H) 5.07 (q, J=2Hz, 2H) 9.04 (br.s, 2H)

实施例 102

1,7-双(2-丁炔基)-2-甲氧基-8-(哌嗪-1-基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮盐酸盐

在实施例 100 中, 使用甲醇代替巯基乙酸甲酯并使用氢氧化钠作为碱; 通过实施例 100 中所用的相同方法合成标题化合物。

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$

δ 1.75 (s, 3H) 1.80 (s, 3H) 3.28 (br.s, 4H) 3.47-3.55 (m, 4H) 3.98 (s, 3H) 4.66 (s, 2H) 4.96 (s, 2H) 9.01 (br.s, 2H)

实施例 103

[1-烯丙基-7-(2-丁炔基)-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基硫烷基]乙酸甲酯盐酸盐

(a) 4-[1-烯丙基-7-(2-丁炔基)-2-氯-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯

在实施例 96(a)中使用烯丙基溴化物代替 2-氰基苄基溴, 通过实施例 96(a)中所用的相同方法合成标题化合物。

$^1\text{H-NMR(CDCl}_3\text{)}$

δ 1.49 (s, 9H) 1.83 (t, J=2Hz, 3H) 3.38-3.45 (m, 4H) 3.55-3.63 (m, 4H) 4.90 (d, J=5Hz, 2H) 4.93 (q, J=2Hz, 2H) 5.19-5.29 (m, 2H) 5.93 (ddt, J=10, 17, 5Hz, 1H)

(b) [1-烯丙基-7-(2-丁炔基)-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基硫烷基]乙酸甲酯盐酸盐

在实施例 97 中, 使用如上所述实施例 103(a)中获得的化合物代替实施例 96(a)中获得的化合物, 通过实施例 97 中所用的相同方法合成标题化合物。

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$

δ 1.79 (s, 3H) 3.27 (br.s, 4H) 3.48-3.56 (m, 4H) 3.66 (s, 3H) 4.12 (s, 2H) 4.70 (d, J=5Hz, 2H) 4.98 (br.s, 2H) 5.07 (d, J=17Hz, 1H) 5.21 (d, J=10Hz, 1H) 5.89 (ddt, J=10, 17, 5Hz, 1H) 9.07 (br.s, 2H)

实施例 104

1-烯丙基-7-(2-丁炔基)-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-腈盐酸盐

通过实施例 103 中所用的相同方法, 通过使用氰化钠代替烯丙基溴化物合成标题化合物。

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$

δ 1.81 (t, J=2Hz, 3H) 3.29 (br.s, 4H) 3.57-3.64 (m, 4H) 4.81 (d, J=5Hz, 2H) 5.04-5.10 (m, 3H) 5.26 (d, J=10Hz, 1H) 6.00 (ddt, J=10, 17, 5Hz, 1H) 9.12 (br.s, 2H)

实施例 105

1-烯丙基-7-(2-丁炔基)-2-甲氧基-8-(哌嗪-1-基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮盐酸盐

在实施例 103 中使用甲醇代替巯基乙酸甲酯并使用氢氧化钠作为碱, 通过实施例 103 中所用的相同方法合成标题化合物。

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$

δ 1.79 (t, J=2Hz, 3H) 3.27 (br.s, 4H) 3.48-3.56 (m, 4H) 3.93 (s, 3H) 4.55 (d, J=5Hz, 2H) 4.94-5.02 (m, 3H) 5.12 (d, J=10Hz, 1H) 5.87 (ddt, J=10, 17, 5Hz, 1H) 9.04 (br.s, 2H)

实施例 106

[7-(2-丁炔基)-1-(2-甲氧基乙基)-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基硫烷基]乙酸甲酯盐酸盐

(a) 4-[7-(2-丁炔基)-1-(2-甲氧基乙基)-2-氯-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯

在实施例 96(a)中, 使用 2-溴乙基甲基醚代替 2-氰基苄基溴, 通过实施例 96(a)中所用的相同方法合成标题化合物。

$^1\text{H-NMR(CDCl}_3\text{)}$

δ 1.49 (s, 9H) 1.83 (t, J=2Hz, 3H) 3.36 (s, 3H) 3.39-3.45 (m, 4H) 3.56-3.61 (m, 4H) 3.69 (t, J=6Hz, 2H) 4.50 (t, J=6Hz, 2H) 4.92 (q, J=2Hz, 2H)

(b) [7-(2-丁炔基)-1-(2-甲氧基乙基)-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基硫烷基]乙酸甲酯盐酸盐

在实施例 97 中, 使用如上所述实施例 106(a)中获得的化合物代替实施例 96(a)中获得的化合物, 通过实施例 97 中所用的相同方法合成标题化合物。

¹H-NMR(DMSO-d₆)

δ 1.80 (s, 3H) 3.25-3.32 (m, 7H) 3.50-3.55 (m, 4H) 3.61 (t, J=6Hz, 2H) 3.67 (s, 3H) 4.14 (s, 2H) 4.25 (t, J=6Hz, 2H) 4.98 (s, 2H) 9.00 (br.s, 2H)

实施例 107

7-(2-丁炔基)-1-(2-甲氧基乙基)-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-腈盐酸盐

在实施例 106 中使用氰化钠代替巯基乙酸甲酯, 通过实施例 106 中所用的相同方法合成标题化合物。

¹H-NMR(DMSO-d₆)

δ 1.81 (s, 3H) 3.25 (s, 3H) 3.29 (br.s, 4H) 3.55-3.64 (m, 6H) 4.34 (t, J=5Hz, 2H) 5.08 (s, 2H) 9.05 (br.s, 2H)

实施例 108

7-(2-丁炔基)-1-(2-甲氧基乙基)-2-甲氧基-8-(哌嗪-1-基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮盐酸盐

在实施例 106 中, 使用甲醇代替巯基乙酸甲酯并使用无水碳酸钾作为碱, 通过实施例 106 中所用的相同方法合成标题化合物。

¹H-NMR(DMSO-d₆)

δ 1.79 (s, 3H) 3.23 (s, 3H) 3.27 (br.s, 4H) 3.46-3.55 (m, 6H) 3.94 (s, 3H) 4.13 (t, J=6Hz, 2H), 4.96 (s, 2H), 9.03 (br.s, 2H)

实施例 109

7-苄基-1-甲基-8-(哌嗪-1-基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

(a) 7-苄基-1,7-二氢嘌呤-6-酮

将 18.23g 肌昔溶于 90ml 二甲亚砜中, 并将 16ml 苄基溴加入其中。将混合物在室温下搅拌过夜。将反应溶液倒入到 3L 乙酸乙酯中。除去生成的上层清液并将沉淀的油状物溶于 10%盐酸(135ml)中。将溶液于 70°C 加热搅拌 4 小时。将该溶液冷却至室温, 并然后使用 5N 氢氧化钠水溶液中和至 pH

为7。过滤收集沉淀的固体并干燥，得到12.748g的标题化合物。

(b) 4-(7-苄基-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基)哌嗪-1-羧酸叔丁基酯

将12.748g的7-苄基-1,7-二氢嘌呤-6-酮溶于150ml的N,N-二甲基甲酰胺中，并将7.9g的N-氯琥珀酰亚胺加入其中。反应溶液搅拌过夜，并然后用乙酸乙酯稀释。将该溶液用水和1N盐酸洗，并经无水硫酸镁干燥。过滤溶液，并浓缩滤液，得到6.103g的7-苄基-8-氯-1,7-二氢嘌呤-6-酮。将此化合物与20g哌嗪-1-羧酸叔丁基酯混合，并将混合物于150°C下加热。搅拌1小时后，将反应混合物与乙酸乙酯和水混合并分配。有机层用1N盐酸洗，并经无水硫酸镁干燥。过滤后，浓缩滤液。残余物经硅胶柱色谱法纯化。因而从乙酸乙酯-甲醇(10:1)洗脱的部分中制备得到1.539g的标题化合物。

¹H-NMR(CDCl₃)

δ 1.39 (s, 9H) 3.07-3.10 (m, 4H) 3.35-3.39 (m, 4H) 5.44 (s, 2H) 7.16-7.18 (m, 2H) 7.22-7.32 (m, 3H) 7.91 (s, 1H) 12.18 (s, 1H)

(c) 7-苄基-1-甲基-8-(哌嗪-1-基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

将15mg的4-(7-苄基-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基)哌嗪-1-羧酸叔丁基酯溶于1ml的N,N-二甲基甲酰胺中，并将10mg氢化钠和10μl碘甲烷加入其中。将混合物在室温下搅拌3天，然后加入乙酸乙酯和水，分离两层。浓缩有机层，并将残余物溶于三氟乙酸中。浓缩该溶液。残余物经反相高效液相色谱法(使用乙腈-水流动相(含有0.1%三氟乙酸))纯化，得到4.31mg的标题化合物。

MS m/e (ESI) 325(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 110

7-苄基-1-乙基-8-(哌嗪-1-基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

通过实施例109中所用的相同方法，通过使用碘乙烷代替碘甲烷制备得到标题化合物。

MS m/e (ESI) 339(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 111

[7-苄基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢嘌呤-1-基]乙酸乙酯三氟乙酸酯

通过实施例109中所用的相同方法，通过使用溴乙酸乙酯代替碘甲烷制

备得到标题化合物。

MS m/e (ESI) 397(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 112

7-苄基-1-(2-甲氧基乙基)-8-(哌嗪-1-基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

通过实施例 109 中所用的相同方法, 通过使用 2-甲氧基乙基溴化物代替碘甲烷制备得到标题化合物。

MS m/e (ESI) 369(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 113

7-苄基-1-(2-丙炔基)-8-(哌嗪-1-基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

通过实施例 109 中所用的相同方法, 通过使用炔丙基溴化物代替碘甲烷制备得到标题化合物。

MS m/e (ESI) 349(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 114

7-苄基-1-氰基甲基-8-(哌嗪-1-基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

通过实施例 109 中所用的相同方法, 通过使用溴乙腈代替碘甲烷制备得到标题化合物。

MS m/e (ESI) 350(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 115

3-(2-丁炔基)-5-甲基-2-(哌嗪-1-基)-3,5-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-4-酮三氟乙酸酯

(a) 2-溴-3-(2-丁炔基)-5-氰基-3H-咪唑-4-羧酸乙酯

将 4.56ml 硫酸加入到 170ml 含 16.80g 的 2-溴-1H-咪唑-4,5-二腈[CAS No.50847-09-1]的乙醇中, 并将混合物加热回流 48 小时。冷却该溶液, 并然后将 500ml 乙酸乙酯和 200ml 水加入其中。将有机层经无水硫酸镁干燥, 过滤并减压浓缩。将残余物溶于 N,N-二甲基甲酰胺中, 并将 14.1g 碳酸钾和 8.6ml 的 2-丁炔基溴化物加入其中。将混合物在室温搅拌 18 小时。将 500ml 乙酸乙酯加入到溶液中, 并将混合物用 300ml 水、并然后用 300ml 饱和氯化

钠水溶液洗三次。然后将该溶液经无水硫酸镁干燥，并过滤。减压浓缩滤液。残余物经硅胶柱色谱法纯化。因而从己烷-乙酸乙酯(9:1)洗脱的部分中制备得到 4.09g 的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.43 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.81 (s, 3H) 4.47 (q, J=7.2Hz, 2H) 5.16 (s, 2H)

(b) 4-[1-(2-丁炔基)-4-氰基-5-乙氧基羰基-1H-咪唑-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯

将 4.09g 的 2-溴-3-(2-丁炔基)-5-氰基-3H-咪唑-4-羧酸乙酯与 7.70g 哌嗪-1-羧酸叔丁基酯混合，并将混合物于 150°C 下加热搅拌 50 分钟。将反应混合物溶于甲苯中。将混合物经硅胶柱色谱法纯化。因此从己烷-乙酸乙酯(2:1)洗脱的部分中制备得到 4.47g 的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.43 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.47 (s, 9H) 1.82 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.08-3.13 (m, 4H) 3.57-3.61 (m, 4H) 4.44 (q, J=7.2Hz, 2H) 4.89 (q, J=2.3Hz, 2H)

(c) 4-[1-(2-丁炔基)-5-乙氧基羰基-4-硫代氨基甲酰基-1H-咪唑-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯

将 5ml 的 50% 硫化铵水溶液加入到含有 0.80g 的 4-[1-(2-丁炔基)-4-氰基-5-乙氧基羰基-1H-咪唑-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯的 20-ml 乙醇溶液中，并将混合物于 60°C 加热 14 小时。将 100ml 乙酸乙酯和 50ml 水加入到混合物中，并将有机层依次用 50ml 水和 50ml 饱和氯化钠水溶液洗。反应溶液经无水硫酸镁干燥，然后过滤。减压浓缩滤液。残余物经硅胶柱色谱法纯化。因此从己烷-乙酸乙酯(3:2)洗脱的部分中制备得到 0.58g 的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.43 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.48 (s, 9H) 1.82 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.12-3.16 (m, 4H) 3.54-3.59 (m, 4H) 4.44 (q, J=7.2Hz, 2H) 4.89 (q, J=2.3Hz, 2H) 7.41 (br.s, 1H) 8.88 (br.s, 1H)

(d) 4-[1-(2-丁炔基)-5-乙氧基羰基-4-甲基硫烷基亚氨基(carbonimidoyl)-1H-咪唑-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯

将 0.235 三甲基氧鎓四氟硼酸盐加入到 0.58g 的 4-[1-(2-丁炔基)-5-乙氧基羰基-4-硫代氨基甲酰基-1H-咪唑-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯的 20-ml 二氯甲烷溶液中，并将混合物在室温搅拌 18 小时。将 50ml 二氯甲烷加入到溶液

中，并将混合物用 20ml 的饱和碳酸氢钠水溶液洗。混合物经无水硫酸镁干燥，并减压浓缩，得到 0.55g 的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.41 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.47 (s, 9H) 1.81 (t, J=2.3Hz, 3H) 2.39 (s, 3H) 3.12-3.16 (m, 4H) 3.56-3.59 (m, 4H) 4.42 (q, J=7.2Hz, 2H) 4.80 (q, J=2.3Hz, 2H)

(e) 4-[1-(2-丁炔基)-5-乙氧基羰基-4-甲基硫烷基羰基-1H-咪唑-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯

将 5ml 的 2N 盐酸水溶液加入到 0.55g 的 4-[1-(2-丁炔基)-5-乙氧基羰基-4-甲基硫烷基亚氨基-1H-咪唑-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯的 30-ml 乙醇溶液中，并将混合物于 60°C 加热 5 小时。在减压浓缩反应溶液后，将 25ml 乙酸乙酯和 1N 氢氧化钠溶液加入其中。将水层用 25ml 乙酸乙酯萃取，并将有机层合并到一起。将混合物用含 1ml 的 1N 氢氧化钠溶液的 10ml 饱和氯化钠水溶液洗，并经无水硫酸镁干燥。过滤溶液并减压浓缩滤液。将残余物溶于 10ml 二氯甲烷中，并将 0.10ml 三乙胺和 0.256g 二碳酸二叔丁酯加入其中。混合物在室温下搅拌 15 小时，并然后将 25ml 乙酸乙酯加入其中。将混合物分别用 10ml 的 0.1N 盐酸、10ml 的饱和碳酸氢钠水溶液和 10ml 饱和氯化钠水溶液洗，并然后经无水硫酸镁干燥。减压浓缩该溶液。残余物经硅胶柱色谱法纯化。因而从己烷-乙酸乙酯(4:1)洗脱的部分中制备得到 0.15g 的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.43 (t, J=7.1Hz, 3H) 1.48 (s, 9H) 1.81 (t, J=2.3Hz, 3H) 2.40 (s, 3H) 3.16-3.20 (m, 4H) 3.55-3.59 (m, 4H) 4.35 (q, J=7.1Hz, 2H) 4.80 (q, J=2.3Hz, 2H)

(f) 4-[1-(2-丁炔基)-5-乙氧基羰基-4-羟基甲基-1H-咪唑-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯

在 0°C 下，将 0.187g 乙酸汞(II)和 0.090 硼氢化钠加入到 8ml 的含有 0.265g 的 4-[1-(2-丁炔基)-5-乙氧基羰基-4-甲基硫烷基羰基-1H-咪唑-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯的乙醇溶液中，并将混合物在室温下搅拌 4 小时。在将 0.187g 乙酸汞(II)和 0.090 硼氢化钠加入到溶液中后，将混合物在室温下搅拌 15 小时。将 100ml 乙酸乙酯和 50ml 的 0.5N 盐酸加入到溶液中，并将有机层依次用 50ml 水和 50ml 饱和氯化钠水溶液洗。混合物经无水硫酸镁干燥，并减压浓缩。残余物经硅胶柱色谱法纯化。从己烷-乙酸乙酯(4:1)洗脱的部分中收集 0.172g 的起始物。然后从己烷-乙酸乙酯(1:4)洗脱的部分中制备得到

0.061g 的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.42 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H) 1.48 (s, 9H) 1.81 (t, $J=2.3\text{Hz}$, 3H) 3.17-3.21 (m, 4H)
3.41 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 1H) 3.56-3.60 (m, 4H) 4.36 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H) 4.75 (d, $J=4.8\text{Hz}$,
2H) 4.81 (q, $J=2.3\text{Hz}$, 2H)

(g) 4-[1-(2-丁炔基)-5-乙氧基羰基-4-甲酰基-1H-咪唑-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯

将 0.120g 二氧化锰加入到 0.061g 的 4-[1-(2-丁炔基)-5-乙氧基羰基-4-羟基甲基-1H-咪唑-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯的 2-ml 二氯甲烷溶液中，并将混合物在室温下搅拌 15 小时。反应溶液通过西莱特(celite)过滤，并减压浓缩滤液。残余物经硅胶柱色谱法纯化。因而从己烷-乙酸乙酯(7:3)洗脱的部分中制备得到 0.055g 的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.42 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H) 1.48 (s, 9H) 1.82 (t, $J=2.3\text{Hz}$, 3H) 3.23-3.26 (m, 4H)
3.55-3.59 (m, 4H) 4.45 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H) 4.89 (q, $J=2.3\text{Hz}$, 2H) 10.36 (s, 1H)

(h) 4-[1-(2-丁炔基)-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-d]哒嗪-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯

将 0.05ml 甲胍加入到 0.055g 的 4-[1-(2-丁炔基)-5-乙氧基羰基-4-甲酰基-1H-咪唑-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯的 2.5-ml 乙醇溶液中。将混合物于 80°C 搅拌 15 小时，并然后于 130°C 加热 14 小时。减压浓缩反应溶液。然后将残余物经硅胶柱色谱法纯化。因而从己烷-乙酸乙酯(1:1)洗脱的部分中制备得到 0.035g 的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.52 (s, 9H) 1.83 (t, $J=2.3\text{Hz}$, 3H) 3.38-3.42 (m, 4H) 3.61-3.64 (m, 4H)
3.85 (s, 3H) 5.09 (q, $J=2.3\text{Hz}$, 2H) 8.13 (s, 1H)

MS m/e (ESI) 387.4(MH^+)

(i) 3-(2-丁炔基)-5-甲基-2-(哌嗪-1-基)-3,5-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-4-酮三氟乙酸酯

将 0.4ml 三氟乙酸加入到 0.0351g 的 4-[1-(2-丁炔基)-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-d]哒嗪-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯的 0.4-ml 二氯甲烷溶液中，并将混合物在室温下搅拌 1 小时。浓缩溶剂。残余物经反相高效液相

色谱法(使用乙腈-水流动相(含有 0.1%三氟乙酸))纯化, 得到 0.0295g 的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$

δ 1.83 (t, $J=2.3\text{Hz}$, 3H) 3.45-3.49 (m, 4H) 3.65-3.69 (m, 4H) 3.83 (s, 3H)
5.15 (q, $J=2.3\text{Hz}$, 2H) 8.20 (s, 1H)

MS m/e (ESI) 287.09($\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$)

实施例 116

5-苯甲氧基甲基-3-(2-丁炔基)-2-(哌嗪-1-基)-3,5-二氢-咪唑并[4,5-d]哒嗪-4-酮三氟乙酸酯

(a) 5-苯甲氧基甲基-4-氧代-4,5-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-1-磺酸二甲基酰胺

将 2.08g 三乙胺、2.80g 的 N,N-二甲基氨基磺酰基氯和 0.22g 的 4-二甲基氨基吡啶加入到 3.04g 的 5-苯甲氧基甲基咪唑并(methylimidazo)[4,5-d]哒嗪-4-酮[CAS NO. 82137-50-6]的 50ml 的二氯甲烷溶液中 (R. Paul Gagnier, Michael J. Halat, and Brian A. Otter Journal of Heterocyclic Chemistry, 21, p481, 1984), 并将混合物加热回流 4 小时。将 250ml 乙酸乙酯加入到溶液中, 并将混合物分别用 1N 盐酸的 50ml 水溶液、50ml 饱和碳酸氢钠水溶液和 50ml 饱和氯化钠水溶液洗。混合物经无水硫酸镁干燥, 并减压浓缩。残余物经硅胶柱色谱法纯化。因而从己烷-乙酸乙酯(2:3)洗脱的部分中制备得到 2.86g 的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 2.98 (s, 6H) 4.77 (s, 2H) 5.74 (s, 2H) 7.30-7.39 (m, 5H) 8.21 (s, 1H) 8.46 (s, 1H)

(b) 5-苯甲氧基甲基-2-氯-4-氧代-4,5-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-1-磺酸二甲基酰胺

在氮气下于 -78°C , 将 5.3ml 的正丁基锂(2.0M 环己烷溶液)加入到 3.34g 的 5-苯甲氧基甲基-4-氧代-4,5-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-1-磺酸二甲基酰胺的 150-ml 四氢呋喃溶液中, 并将混合物于 -78°C 下搅拌 1 小时。然后将 20ml 的 3.26g 六氯乙烷的四氢呋喃溶液加入到该溶液中。将混合物温热至室温。将 25ml 的 5%氯化铵水溶液加入到溶液中, 并将混合物用 50ml 乙酸乙酯萃

取。将有机层依次用 25ml 水和 25ml 饱和氯化钠水溶液洗，并然后经无水硫酸镁干燥。减压浓缩有机液体。残余物经硅胶柱色谱法纯化。因而从己烷-乙酸乙酯(2:3)洗脱的部分中制备得到 2.31g 的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 3.12 (s, 6H) 4.77 (s, 2H) 5.70 (s, 2H) 7.30-7.39 (m, 5H) 8.48 (s, 1H)

(c) 4-(6-苯甲氧基甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-d]哒嗪-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁基酯

在氮气下，将含 2.31g 的 5-苯甲氧基甲基-2-氯-4-氧代-4,5-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-1-磺酸二甲基酰胺和 4.49g 哌嗪-1-羧酸叔丁基酯的混合物于 150°C 加热 2.5 小时。残余物经硅胶柱色谱法纯化。因而从乙酸乙酯洗脱的部分中制备得到 1.94g 的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 3.54-3.58 (m, 4H) 3.71-3.75 (m, 4H) 4.68 (s, 2H) 5.65 (s, 2H) 7.25-7.35 (m, 5H) 8.21 (s, 1H) 12.58 (br.s, 1H)

(d) 4-[6-苯甲氧基甲基-1-(2-丁炔基)-7-氧代-6,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-d]哒嗪-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯

将 0.74g 碳酸钾和 0.078g 的 2-丁炔基溴化物加入到 0.216g 的 4-(6-苯甲氧基甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-d]哒嗪-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁基酯的 20-ml 的 N,N-二甲基甲酰胺溶液中，并将混合物在室温下搅拌 16 小时。然后将 50ml 乙酸乙酯加入到溶液中。有机层用 20ml 水、并然后用 10ml 饱和氯化钠水溶液洗三次。该溶液经无水硫酸镁干燥，并然后减压浓缩。残余物经硅胶柱色谱法纯化。因而从己烷-乙酸乙酯(3:2)洗脱的部分中制备得到 0.139g 的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.50 (s, 9H) 1.86 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.38-3.44 (m, 4H) 3.61-3.66 (m, 4H) 4.72 (s, 2H) 5.10 (q, J=2.3Hz, 2H) 5.65 (s, 2H) 7.25-7.38 (m, 5H) 8.18 (s, 1H)

(e) 5-苯甲氧基甲基-3-(2-丁炔基)-2-(哌嗪-1-基)-3,5-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-4-酮三氟乙酸酯

通过实施例 115(i)中所用的相同方法，通过处理 0.0073g 的 4-[6-苯甲氧基甲基-1-(2-丁炔基)-7-氧代-6,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-d]哒嗪-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯并纯化产物，得到 0.0043g 的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$

δ 1.83 (t, $J=2.3\text{Hz}$, 2H) 3.45-3.49 (m, 4H) 3.65-3.69 (m, 4H) 4.69 (s, 2H)
5.15 (q, $J=2.3\text{Hz}$, 2H) 5.64 (s, 2H) 7.17-7.32 (m, 5H) 8.20 (s, 1H)

MS m/e (ESI) 393.28($\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$)

实施例 117

3-(2-丁炔基)-2-(哌嗪-1-基)-3,5-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-4-酮三氟乙酸酯

在氮气下,将 0.123g 的 4-[6-苯甲氧基甲基-1-(2-丁炔基)-7-氧代-6,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-d]哒嗪-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯的 8ml 二氯甲烷溶液冷却至 -78°C , 并将 1.9ml 三氯化硼(1.0M 二氯甲烷溶液)加入其中。将混合物于 -78°C 下搅拌 5 小时, 并将 10ml 的 1:1 的二氯甲烷-甲醇混合溶剂加入其中。将混合物于 -78°C 下搅拌 2 小时, 并然后使之温热至室温。减压浓缩溶剂, 并将 10ml 甲醇加入其中。然后将溶液再次减压浓缩。将残余物溶于 3ml 吡啶中, 并将混合物加热回流 2 小时。将 0.3ml 的该溶液减压浓缩。残余物经反相高效液相色谱法(使用乙腈-水流动相(含有 0.1%三氟乙酸))纯化, 得到 0.005g 的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$

δ 1.83 (t, $J=2.3\text{Hz}$, 3H) 3.45-3.49 (m, 4H) 3.65-3.69 (m, 4H) 5.16 (q, $J=2.3\text{Hz}$, 2H) 8.21 (s, 1H)

MS m/e (ESI) 273.16 ($\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$)

实施例 118

2-[7-(2-丁炔基)-1-甲基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基氧基]苯酰胺盐酸盐

(a) 4-[7-(2-丁炔基)-2-(2-氨基甲酰基苯氧基)-1-甲基-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯

将 200mg 的 4-[7-(2-丁炔基)-2-氯-1-甲基-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯溶于 2.0ml 的 1-甲基-2-吡咯烷酮中, 并将 85mg 水杨酰胺和 129mg 碳酸钾加入其中。将混合物于 100°C 搅拌 2 小时。在反应混合物冷却至室温后, 将 5.0ml 水加入其中。在混合物于室温搅拌 1 小时后, 过滤收集白色沉淀。将生成的白色固体用水和醚洗, 得到 221mg 的标题化合物

(89%)。

¹H-NMR(DMSO-d₆)

δ 1.43 (s, 9H) 1.79 (t, J=2.5Hz, 3H) 3.23-3.27 (m, 4H) 3.36 (s, 3H)
3.48-3.52 (m, 4H) 4.95 (q, 2.5Hz, 2H) 6.59 (td, J=8.0, 1.0Hz, 1H) 6.63 (dd, J=8.0,
1.0Hz, 1H) 7.14 (ddd, J=8.0, 7.5, 2.0Hz, 1H) 7.80 (dd, J=7.5, 2.0Hz, 1H)

MS m/e (ESI) 522(MH⁺)

(b) 2-[7-(2-丁炔基)-1-甲基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基
氧基]苯酰胺盐酸盐

将 210mg 的 4-[7-(2-丁炔基)-2-(2-氨基甲酰基苯氧基)-1-甲基-6-氧代-6,7-
二氢-1H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯与 3.5ml 甲醇和 2.1ml 的 4N 盐酸-
乙酸乙酯溶液混合。在混合物于室温搅拌 4 小时后，通过通入氮气来浓缩反
应溶液。生成的残余物用乙醇和乙酸乙酯洗，得到 177mg 的标题化合物
(96%)。

¹H-NMR(DMSO-d₆)

δ 1.82 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.28-3.32 (m, 4H) 3.48 (s, 3H) 3.54-3.58 (m, 4H)
5.04 (q, 2.3Hz, 2H) 6.96 (br.t, J=7.0Hz, 1H) 6.99 (br.d, J=8.0Hz, 1H) 7.46 (ddd,
J=8.0, 7.0, 1.5Hz, 1H) 7.93 (br.d, J=8.0Hz, 1H)

MS m/e (ESI) 422(MH⁺-HCl)

实施例 119

3-(2-丁炔基)-5-甲基-2-(哌嗪-1-基)-3,5-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-4-酮

(a) 5-甲基-1-三苯甲基-1,5-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-4-酮

在室温下，将 78.8g 的 5-甲基-1,5-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-4-酮[CAS No.
76756-58-6] (Shih-Fong Chen and Raymond P. Panzica, Journal of Organic
Chemistry 46, p2467, 1981)悬浮于 2.5L 二氯甲烷中，并将 78.8 三乙胺加入其
中。将 176g 三苯甲基氯加入到混合物中，然后将其搅拌 3 小时。将 7.5L 乙
酸乙酯加入到混合物中。在依次用 3L 水和 3L 饱和氯化钠水溶液洗后，将混
合物经无水硫酸镁干燥并减压浓缩。残余物经硅胶柱色谱法纯化。因而从己
烷-乙酸乙酯(20:80-0:100)洗脱的部分中制备得到 136.5g 的标题化合物。

¹H-NMR(CDCl₃)

δ 3.79 (s, 3H) 6.92 (s, 1H) 7.07-7.13 (m, 6H) 7.32-7.40 (m, 9H) 7.87 (s, 1H)

(b) 2-氯-5-甲基-1-三苯甲基-1,5-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-4-酮

在 -75°C 在氮气下，将 220ml 六甲基二硅胺锂 (lithium hexamethyldisilazide)(1.0M 四氢呋喃溶液)加入到 68.3g 的 5-甲基-1-三苯甲基-1,5-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-4-酮的 4-L 四氢呋喃溶液中，并将混合物于 -75°C 搅拌 1 小时。然后将 82.3g 六氯乙烷的 200ml 四氢呋喃溶液加入到溶液中。将混合物温热至 -20°C。加入 5L 的 5%氯化铵水溶液，并将混合物用 4L 乙酸乙酯萃取。有机层依次用 5L 水和 5L 饱和氯化钠水溶液洗。将该溶液经无水硫酸镁干燥，并减压浓缩。将残余物悬浮于 150ml 叔丁基甲基醚中，并然后过滤收集。固体用 100ml 叔丁基甲基醚洗两次，得到 69.7g 的标题化合物。

¹H-NMR(CDCl₃)

δ 3.78 (s, 3H) 5.81 (s, 1H) 7.25-7.27 (m, 6H) 7.28-7.38 (m, 9H)

(c) 4-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-d]哒嗪-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁基酯

在氮气下，将 69.7g 的 2-氯-5-甲基-1-三苯甲基-1,5-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-4-酮与 153.4g 哌嗪-1-羧酸叔丁基酯混合，并将混合物搅拌并加热至 100°C。当反应混合物变得易于搅拌时，将温度升至 150°C。将混合物在该温度下保持 1 小时。使反应溶液冷却并然后悬浮于 250ml 叔丁基甲基醚中。过滤收集该悬浮物。将固体用 200ml 叔丁基甲基醚洗两次并用 200ml 水洗三次。将该固体再次用 200ml 叔丁基甲基醚洗两次并干燥，得到 50.3g 的标题化合物。

¹H-NMR(CDCl₃)

δ 1.50 (s, 9H) 3.56-3.62 (m, 4H) 3.73-3.80 (m, 4H) 3.87 (s, 3H) 8.16 (s, 1H)
12.65 (br.s, 1H)

(d) 4-[1-(2-丁炔基)-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-d]哒嗪-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯

在 15°C 在氮气下依次将 43.9g 碳酸钾和 27.8ml 的 2-丁炔基溴化物加入到 88.4g 的 4-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-d]哒嗪-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁基酯的 5.5-L 的 N,N-二甲基甲酰胺溶液中。将反应溶液在室温下搅拌 22 小时，并然后倒入到 10L 水中。混合物用 5L 乙酸乙酯萃取。将有机层依次用 5L 水并用 5L 饱和氯化钠水溶液洗两次。水层用 3L 乙酸乙酯萃取两次。将有机层合并到一起，并然后经无水硫酸镁干燥。将有机层减压浓缩。残余

物经硅胶柱色谱法纯化。因而从己烷-乙酸乙酯(3:2-3:7)洗脱的部分中制备得到 54.3g 的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.52 (s, 9H) 1.83 (t, $J=2.3\text{Hz}$, 3H) 3.38-3.42 (m, 4H) 3.61-3.64 (m, 4H) 3.85 (s, 3H) 5.09 (q, $J=2.3\text{Hz}$, 2H) 8.13 (s, 1H)

(e) 3-(2-丁炔基)-5-甲基-2-(哌嗪-1-基)-3,5-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-4-酮

将 200ml 三氟乙酸加入到含 54.3g 的 4-[1-(2-丁炔基)-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-d]哒嗪-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯的 200ml 二氯甲烷溶液中, 并将混合物在室温下搅拌 1 小时。减压浓缩混合物, 将残余物溶于 500ml 乙酸乙酯中。逐渐加入 1L 的 10%碳酸氢钠水溶液。然后将 1L 乙酸乙酯和 500ml 的 5N 氢氧化钠水溶液加入到该溶液中。分离有机层。然后将水层用 1L 二氯甲烷萃取五次。将有机层合并到一起, 用 500ml 的 2N 氢氧化钠水溶液洗, 经无水硫酸镁干燥, 并减压浓缩。将残余物用乙酸乙酯重结晶, 得到 30.5g 的晶状标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.84 (t, $J=2.3\text{Hz}$, 3H) 3.05-3.09 (m, 4H) 3.38-3.44 (m, 4H) 3.85 (s, 3H) 5.06 (q, $J=2.3\text{Hz}$, 2H) 8.13 (s, 3H)

实施例 119-2

3-(2-丁炔基)-5-甲基-2-(哌嗪-1-基)-3,5-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-4-酮甲苯-4-磺酸酯

将 98.7mg 的 3-(2-丁炔基)-5-甲基-2-(哌嗪-1-基)-3,5-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-4-酮溶于 1ml 乙醇中, 并然后将 101mg 对甲苯磺酸一水合物的 1ml 乙醇溶液加入其中同时搅拌该溶液。将混合物用冰冷却 2 小时同时搅拌。过滤收集沉淀, 并然后在减压下于 50°C 干燥 1 小时, 得到 153.2mg 的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$

δ 1.79 (t, $J = 2 \text{ Hz}$, 3H) 2.27 (s, 3H) 3.25-3.35 (m, 4H) 3.50-3.54(m, 4H) 3.70 (s, 3H) 5.13 (d, $J = 2 \text{ Hz}$, 2H) 7.10 (d, $J = 8 \text{ Hz}$, 2H) 7.47 (d, $J = 8 \text{ Hz}$, 2H) 8.25 (s, 1H) 8.79 (br.s, 2H)

此外将 107.95mg 的标题化合物从丙酮中重结晶, 得到 84.9mg 晶状产物。

实施例 1202-(3-氨基哌啶-1-基)-3-(2-丁炔基)-5-甲基-3,5-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-4-酮三氟乙酸酯(a) 9H-苄-9-基甲基 3-叔丁氧基羰基氨基哌啶-1-羧酸酯

将 1.84g 二异丙基乙胺和 4.71g 二苯基磷酰基叠氮化物加入到 5.01g 的 9H-苄-9-基甲基 3-羧基哌啶-1-羧酸酯的 10ml 叔丁醇溶液中，并将混合物在氮气下于 60°C 加热 18 小时。冷却反应溶液，并将 150ml 乙酸乙酯加入其中。有机层依次用 100ml 的 5%硫酸水溶液、100ml 的 5%碳酸氢钠水溶液、100ml 水和 100ml 饱和氯化钠水溶液洗，并然后经无水硫酸镁干燥。将有机层减压浓缩。残余物经硅胶柱色谱法纯化。因而从己烷-乙酸乙酯(4:1)洗脱的部分中制备得到 1.88g 的标题化合物。

¹H-NMR(CDCl₃)

δ 1.45 (s, 9H) 1.45-1.72 (m, 3H) 1.82-1.87 (br.s, 1H) 3.09-3.30 (br.s, 2H) 3.58 (br.s, 2H) 3.82-3.98 (br.s, 1H) 4.24 (t, J=7.2 Hz, 1H) 4.27-4.48 (br.s, 2H) 4.52-4.59 (br.s, 1H) 7.32 (dd, J=10.3, 10.0 Hz, 2H) 7.39 (t, J=10.0 Hz, 2H) 7.59 (d, J=10.0 Hz, 2H) 7.75 (d, J=10.3 Hz, 2H)

(b)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁基酯

将 25ml 二乙胺加入到 1.88g 的 9H-苄-9-基甲基 3-叔丁氧基羰基氨基哌啶-1-羧酸酯的 250ml 乙醇溶液中，并将混合物在室温搅拌 18 小时。在将该溶液减压浓缩后，将残余物溶于含 150ml 甲苯和 100ml 的 10%柠檬酸水溶液的混合物中。将水层用 5N 氢氧化钠水溶液碱化，并然后用 100ml 二氯甲烷萃取两次。将有机层合并到一起，经无水硫酸镁干燥，并减压浓缩，得到 0.79g 的标题化合物。

¹H-NMR(CDCl₃)

δ 1.45 (s, 9H) 1.41-1.53 (m, 2H) 1.65-1.72 (m, 1H) 1.79-1.86 (m, 1H) 2.48-2.56 (m, 1H) 2.64-2.70 (m, 1H) 2.78-2.86 (m, 1H) 3.06 (dd, J=12.0,4.0 Hz, 1H) 3.48-3.62 (br.s, 1H) 4.71-4.88 (br.s, 1H)

(c) 2-(3-氨基哌啶-1-基)-3-(2-丁炔基)-5-甲基-3,5-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-4-酮三氟乙酸酯

将 0.020g 的 2-氯-5-甲基-1-三苯甲基-1,5-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-4-酮和 0.040g 哌啶-3-基氨基甲酸叔丁基酯混合在一起，并将混合物在氮气下于

150°C 加热 1 小时。反应混合物经硅胶柱色谱法纯化。因而从乙酸乙酯洗脱的部分中得到 0.016g 的[1-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-d]吡嗪-2-基)哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁基酯。将 0.0080g 此化合物溶于 0.6ml 的 N,N-二甲基甲酰胺中,并然后将 0.0038g 碳酸钾和 0.003ml 的 2-丁炔基溴化物加入其中。将混合物在室温搅拌 18 小时。将反应混合物在 1ml 乙酸乙酯和 1ml 水之间分配,并浓缩有机层。将残余物溶于 0.5ml 二氯甲烷中,并然后将 0.5ml 三氟乙酸加入其中。1 小时后,浓缩反应溶液。残余物经反相高效液相色谱法(使用乙腈-水流动相(含有 0.1%三氟乙酸))纯化,得到 0.0046g 的标题化合物。

¹H-NMR(CDCl₃)

δ 1.74-1.80 (br.s, 1H) 1.82 (br.s, 3H) 1.96-2.19 (br.m, 3H) 3.43-3.79 (br.m, 5H) 3.86 (s, 3H) 5.05 (br.d, J=16.0 Hz, 1H) 5.23 (br.d, J=16.0 Hz, 1H) 8.15 (s, 1H)

实施例 121

2-(3-氨基哌啶-1-基)-5-甲基-3-(3-甲基-2-丁烯基)-3,5-二氢咪唑并[4,5-d]吡嗪-4-酮三氟乙酸酯

通过实施例 120 中所用的相同的方法,使用 0.0080g 的[1-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-d]吡嗪-2-基)哌啶-3-基]-氨基甲酸叔丁基酯和 0.004ml 的 4-溴-2-甲基-2-丁烯,制备得到 0.0034g 的标题化合物。

¹H-NMR(CDCl₃)

δ 1.66-1.74 (br.s, 1H) 1.76 (s, 3H) 1.80 (s, 3H) 1.96-2.20 (br.m, 3H) 3.20-3.79 (br.m, 5H) 3.85 (s, 3H) 4.90-5.05 (m, 2H) 5.37-5.42 (m, 1H) 8.15 (s, 1H)

实施例 122

2-[7-(2-丁炔基)-1-甲基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基氧基]苯酰胺

将 53.0g 的 4-[7-(2-丁炔基)-2-(2-氨基甲酰基苯氧基)-1-甲基-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯溶于 160ml 三氟乙酸中,并将混合物在室温下搅拌 1 小时。将 1250ml 的 2M 氢氧化钠水溶液滴加到反应溶液

中，并将混合物在室温下搅拌 1 小时又 50 分钟。过滤收集生成的白色沉淀。用水并然后用乙醇洗白色固体，并于 60°C 干燥过夜，得到 42.8g 的标题化合物。

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$

δ 1.78 (t, $J=2.4$ Hz, 3H) 2.82-2.86 (m, 4H) 3.18-3.22 (m, 4H) 3.36 (s, 3H) 4.91 (q, 2.4 Hz, 2H) 6.58 (td, $J=8.4, 1.2$ Hz, 1H) 6.63 (dd, $J=8.0, 0.8$ Hz, 1H) 7.14 (ddd, $J=8.0, 7.2, 2.0$ Hz, 1H) 7.80 (dd, $J=7.6, 2.0$ Hz, 1H)

MS m/e (ESI) 422(MH^+)

实施例 123

7-(2-丁炔基)-2-(3-羟基丙基硫烷基)-1-甲基-8-(哌嗪-1-基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

将 7mg 的 4-[7-(2-丁炔基)-2-氯-1-甲基-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯溶于 0.15ml 的 1-甲基-2-吡咯烷酮中，并然后将 20 μl 的 3-巯基-1-丙醇和 6mg 碳酸钾加入其中。将混合物在室温下搅拌 5 小时。将饱和氯化铵溶液加入到反应溶液中，并用乙酸乙酯萃取混合物。浓缩有机层，并将 0.5ml 的 5N 盐酸水溶液加入到残余物中。通过通入氮气浓缩混合物。残余物经反相高效液相色谱法(使用乙腈-水流动相(含有 0.1%三氟乙酸))纯化，得到 3.15mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 377($\text{MH}^+\text{-CF}_3\text{COOH}$)

实施例 124

7-(2-丁炔基)-2-(2-羟基丙基硫烷基)-1-甲基-8-(哌嗪-1-基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

通过实施例 123 中所用的相同方法，通过使用 1-巯基-2-丙醇代替 3-巯基-1-丙醇，制备得到 1.70mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 377($\text{MH}^+\text{-CF}_3\text{COOH}$)

实施例 125

7-(2-丁炔基)-2-(2,3-二羟基丙基硫烷基)-1-甲基-8-(哌嗪-1-基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

通过实施例 123 中所用的相同方法, 通过使用 3-巯基-1,2-丙二醇代替 3-巯基-1-丙醇, 制备得到 2.63 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 393(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 126

3-[7-(2-丁炔基)-1-甲基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基硫烷基]丙酸三氟乙酸酯

将 7mg 的 4-[7-(2-丁炔基)-2-氯-1-甲基-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯溶于 0.15ml 的 1-甲基-2-吡咯烷酮中, 并然后将 20 μ l 的 3-巯基丙酸和 6mg 碳酸钾加入其中。将混合物在室温下搅拌 5 小时。将饱和氯化铵溶液加入到反应溶液中, 并用乙酸乙酯萃取混合物。浓缩有机层, 并将残余物溶于 0.40ml 三氟乙酸中。通过通入氮气来浓缩该溶液。残余物经反相高效液相色谱法(使用乙腈-水流动相(含有 0.1%三氟乙酸))纯化, 得到 4.60mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 391(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 127

2-[7-(2-丁炔基)-1-甲基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基硫烷基]丙酸三氟乙酸酯

通过实施例 126 中所用的相同方法, 通过使用 2-巯基丙酸代替 3-巯基丙酸, 制备得到 6.10 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 391(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 128

2-s-丁基硫烷基-7-(2-丁炔基)-1-甲基-8-(哌嗪-1-基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

通过实施例 126 中所用的相同方法, 通过使用丁烷-2-硫醇代替 3-巯基丙酸, 制备得到 4.68 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 375(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 129

7-(2-丁炔基)-1-甲基-8-(哌嗪-1-基)-2-丙基硫烷基-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

通过实施例 126 中所用的相同方法,通过使用丙烷-1-硫醇代替 3-巯基丙酸,制备得到 4.61 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 361(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 130

7-(2-丁炔基)-1-甲基-2-环戊基硫烷基-8-(哌嗪-1-基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

通过实施例 126 中所用的相同方法,通过使用环戊硫醇代替 3-巯基丙酸,制备得到 5.15 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 387(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 131

7-(2-丁炔基)-2-十二烷基硫烷基-1-甲基-8-(哌嗪-1-基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

通过实施例 126 中所用的相同方法,通过使用十二烷-1-硫醇代替 3-巯基丙酸,制备得到 4.96 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 487(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 132

2-(2-氨基乙基硫烷基)-7-(2-丁炔基)-1-甲基-8-(哌嗪-1-基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

通过实施例 126 中所用的相同方法,通过使用 2-氨基乙硫醇代替 3-巯基丙酸,制备得到 3.98 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 362(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 133

7-(2-丁炔基)-1-甲基-8-(哌嗪-1-基)-2-(噻吩-2-基硫烷基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

通过实施例 126 中所用的相同方法,通过使用噻吩-2-硫醇代替 3-巯基丙

酸, 制备得到 5.11 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 401(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 134

7-(2-丁炔基)-1-甲基-8-(哌嗪-1-基)-2-(1H-[1,2,4]三唑-3-基硫烷基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

通过实施例 126 中所用的相同方法, 通过使用 1H-[1,2,4]三唑-3-硫醇代替 3-巯基丙酸, 制备得到 2.54 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 386(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 135

7-(2-丁炔基)-1-甲基-8-(哌嗪-1-基)-2-(吡啶-4-基硫烷基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

通过实施例 126 中所用的相同方法, 通过使用吡啶-4-硫醇代替 3-巯基丙酸, 制备得到 0.77 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 396(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 136

7-(2-丁炔基)-1-甲基-2-苯基硫烷基-8-(哌嗪-1-基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

通过实施例 126 中所用的相同方法, 通过使用苯硫醇代替 3-巯基丙酸, 制备得到 1.44 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 395(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 137

(R)-2-氨基-3-[7-(2-丁炔基)-1-甲基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基硫烷基]丙酸三氟乙酸酯

通过实施例 126 中所用的相同方法, 通过使用 L-胱氨酸代替 3-巯基丙酸, 制备得到 4.38 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 406(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 138

7-(2-丁炔基)-2-(2-甲基丙基硫烷基)-1-甲基-8-(哌嗪-1-基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

通过实施例 126 中所用的相同方法, 通过使用 2-甲基丙烷-1-硫醇代替 3-巯基丙酸, 制备得到 4.52 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 375(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 139

7-(2-丁炔基)-2-(1,2-二甲基丙基硫烷基)-1-甲基-8-(哌嗪-1-基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

通过实施例 126 中所用的相同方法, 通过使用 3-甲基丁烷-2-硫醇代替 3-巯基丙酸, 制备得到 3.03 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 389(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 140

7-(2-丁炔基)-1-甲基-8-(哌嗪-1-基)-2-(嘧啶-2-基硫烷基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

通过实施例 126 中所用的相同方法, 通过使用嘧啶-2-硫醇代替 3-巯基丙酸, 制备得到 3.60 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 397(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 141

7-(2-丁炔基)-2-(1H-咪唑-2-基硫烷基)-1-甲基-8-(哌嗪-1-基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

通过实施例 126 中所用的相同方法, 通过使用 1H-咪唑-2-硫醇代替 3-巯基丙酸, 制备得到 5.75 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 385(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 142

7-(2-丁炔基)-1-甲基-8-(哌嗪-1-基)-2-(噻唑-2-基硫烷基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

通过实施例 126 中所用的相同方法,通过使用噻唑-2-硫醇代替 3-巯基丙酸, 制备得到 3.86 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 402(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 143

7-(2-丁炔基)-2-(呋喃-2-基甲基硫烷基)-1-甲基-8-(哌嗪-1-基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

通过实施例 126 中所用的相同方法,通过使用(呋喃-2-基)甲硫醇代替 3-巯基丙酸, 制备得到 4.84 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 399(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 144

2-[7-(2-丁炔基)-1-甲基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基硫烷基]乙酰胺三氟乙酸酯

通过实施例 126 中所用的相同方法,通过使用 2-巯基乙酰胺代替 3-巯基丙酸, 制备得到 1.86 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 376(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 145

7-(2-丁炔基)-1-甲基-8-(哌嗪-1-基)-2-(噻吩-2-基甲基硫烷基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

通过实施例 126 中所用的相同方法,通过使用(噻吩-2-基)甲硫醇代替 3-巯基丙酸, 制备得到 3.35 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 415(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 146

7-(2-丁炔基)-1-甲基-8-(哌嗪-1-基)-2-[1-(噻吩-2-基)乙硫烷基]-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

通过实施例 126 中所用的相同方法,通过使用 1-(噻吩-2-基)乙硫醇代替 3-巯基丙酸, 制备得到 0.51 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 429(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 147

7-(2-丁炔基)-1-甲基-2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基硫烷基)-8-(哌嗪-1-基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

将 5mg 的 4-[7-(2-丁炔基)-2-氯-1-甲基-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯溶于 0.15ml 的 1-甲基-2-吡咯烷酮中，并然后将 10mg 的 1-甲基-1H-咪唑-2-硫醇和 8mg 碳酸钾加入其中。将混合物在室温下搅拌 5 小时。将饱和氯化铵溶液加入到反应溶液中，并用乙酸乙酯萃取混合物。浓缩有机层，并将残余物溶于 0.40ml 三氟乙酸中。通过通入氮气来浓缩该溶液。残余物经反相高效液相色谱法(使用乙腈-水流动相(含有 0.1%三氟乙酸))纯化，得到 3.75mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 399(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 148

7-(2-丁炔基)-1-甲基-2-(4-甲基嘧啶-2-基硫烷基)-8-(哌嗪-1-基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

通过实施例 147 中所用的相同方法，通过使用 4-甲基嘧啶-2-硫醇代替 1-甲基-1H-咪唑-2-硫醇，制备得到 4.00 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 411(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 149

7-(2-丁炔基)-1-甲基-8-(哌嗪-1-基)-2-(吡嗪-2-基硫烷基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

通过实施例 147 中所用的相同方法，通过使用吡嗪-2-硫醇代替 1-甲基-1H-咪唑-2-硫醇，制备得到 4.00 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 411(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 150

2-(苯并噻唑-2-基硫烷基)-7-(2-丁炔基)-1-甲基-8-(哌嗪-1-基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

通过实施例 147 中所用的相同方法，通过使用苯并噻唑-2-硫醇代替 1-

甲基-1H-咪唑-2-硫醇，制备得到 0.07 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 452(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 151

2-(1H-苯并咪唑-2-基硫烷基)-7-(2-丁炔基)-1-甲基-8-(哌嗪-1-基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

通过实施例 147 中所用的相同方法，通过使用 1H-苯并咪唑-2-硫醇代替 1-甲基-1H-咪唑-2-硫醇，制备得到 3.18 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 435(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 152

2-(5-氨基-[1,3,4]噻二唑-2-基硫烷基)-7-(2-丁炔基)-1-甲基-8-(哌嗪-1-基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

通过实施例 147 中所用的相同方法，通过使用 5-氨基-[1,3,4]噻二唑-2-硫醇代替 1-甲基-1H-咪唑-2-硫醇，制备得到 3.62 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 418(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 153

6-[7-(2-丁炔基)-1-甲基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基硫烷基]烟酸三氟乙酸酯

通过实施例 147 中所用的相同方法，通过使用 6-巯基烟酸代替 1-甲基-1H-咪唑-2-硫醇，制备得到 1.01 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 440(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 154

7-(2-丁炔基)-2-(4-甲氧基苯基硫烷基)-1-甲基-8-(哌嗪-1-基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

通过实施例 147 中所用的相同方法，通过使用 4-甲氧基苯硫醇代替 1-甲基-1H-咪唑-2-硫醇，制备得到 4.14 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 425(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 1557-(2-丁炔基)-1-甲基-2-(4-硝基苯基硫烷基)-8-(哌嗪-1-基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

通过实施例 147 中所用的相同方法,通过使用 4-硝基苯硫醇代替 1-甲基-1H-咪唑-2-硫醇,制备得到 1.52 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 440(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 156N-[2-[7-(2-丁炔基)-1-甲基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基硫烷基]乙基]乙酰胺三氟乙酸酯

通过实施例 147 中所用的相同方法,通过使用 N-(2-巯基乙基)乙酰胺代替 1-甲基-1H-咪唑-2-硫醇,制备得到 2.39 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 404(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 1577-(2-丁炔基)-1-甲基-2-(5-甲基-[1,3,4]噻二唑-2-基硫烷基)-8-(哌嗪-1-基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

通过实施例 147 中所用的相同方法,通过使用 5-甲基-[1,3,4]噻二唑-2-硫醇代替 1-甲基-1H-咪唑-2-硫醇,制备得到 1.24 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 417(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 1587-(2-丁炔基)-2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基硫烷基)-1-甲基-8-(哌嗪-1-基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

通过实施例 147 中所用的相同方法,通过使用 4,6-二甲基嘧啶-2-硫醇代替 1-甲基-1H-咪唑-2-硫醇,制备得到 3.11 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 425(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 1597-(2-丁炔基)-1-甲基-2-(4-甲基噻唑-2-基硫烷基)-8-(哌嗪-1-基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

通过实施例 147 中所用的相同方法, 通过使用 4-甲基噻唑-2-硫醇代替 1-甲基-1H-咪唑-2-硫醇, 制备得到 4.01 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 416(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 160

2-(苯并噻唑-2-基硫烷基)-7-(2-丁炔基)-1-甲基-8-(哌嗪-1-基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

通过实施例 147 中所用的相同方法, 通过使用苯并噻唑-2-硫醇代替 1-甲基-1H-咪唑-2-硫醇, 制备得到 0.84 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 436(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 161

7-(2-丁炔基)-1-甲基-8-(哌嗪-1-基)-2-([1,3,4]噻二唑-2-基硫烷基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

通过实施例 147 中所用的相同方法, 通过使用[1,3,4]噻二唑-2-硫醇代替 1-甲基-1H-咪唑-2-硫醇, 制备得到 1.95 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 403(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 162

2-烯丙基硫烷基-7-(2-丁炔基)-1-甲基-8-(哌嗪-1-基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

通过实施例 147 中所用的相同方法, 通过使用烯丙基硫醇代替 1-甲基-1H-咪唑-2-硫醇, 制备得到 2.85 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 359(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 163

7-(2-丁炔基)-1-甲基-2-(3-甲基硫烷基苯基氨基)-8-(哌嗪-1-基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

通过实施例 147 中所用的相同方法, 通过使用 3-甲基硫烷基苯胺代替 1-甲基-1H-咪唑-2-硫醇, 制备得到 1.32 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 424(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 164

7-(2-丁炔基)-1-甲基-8-(哌嗪-1-基)-2-(硫吗啉-4-基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

通过实施例 147 中所用的相同方法，通过使用硫吗啉代替 1-甲基-1H-咪唑-2-硫醇，制备得到 5.33 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 388(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 165

2-[7-(2-丁炔基)-1-甲基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基硫烷基]-2-甲基丙酸三氟乙酸酯

通过实施例 147 中所用的相同方法，通过使用 2-巯基-2-甲基丙酸代替 1-甲基-1H-咪唑-2-硫醇，制备得到 1.63 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 405(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 166

7-(2-丁炔基)-2-(N-异丙基甲基氨基)-1-甲基-8-(哌嗪-1-基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

将 6mg 的 4-[7-(2-丁炔基)-2-氯-1-甲基-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯溶于 0.15ml 的 1-甲基-2-吡咯烷酮中，并然后将 30μl 的 N-异丙基甲胺加入其中。在将混合物于 80°C 搅拌 12 小时后，通过通入氮气来浓缩反应溶液。将生成的残余物溶于 0.60ml 三氟乙酸中。通过通入氮气来浓缩该溶液。残余物经反相高效液相色谱法(使用乙腈-水流动相(含有 0.1% 三氟乙酸))纯化，得到 1.66mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 358(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 167

3-[7-(2-丁炔基)-1-甲基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基氧基]苄腈三氟乙酸酯

将 5mg 的 4-[7-(2-丁炔基)-2-氯-1-甲基-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯溶于 0.2ml 的 1-甲基-2-吡咯烷酮中，并然后将 5mg 的 3-

氰基苯酚和 8mg 氢氧化钠加入其中。将混合物于 90°C 搅拌 3 小时。将 1N 盐酸加入到反应溶液中，并用乙酸乙酯萃取混合物。浓缩有机层，并将残余物溶于三氟乙酸中。浓缩该溶液，并将残余物经反相高效液相色谱法(使用乙腈-水流动相(含有 0.1%三氟乙酸))纯化，得到 1.02mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 404(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 168

4-[7-(2-丁炔基)-1-甲基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基氧基] 苄腈三氟乙酸酯

通过实施例 167 中所用的相同方法，通过使用 4-氰基苯酚代替 3-氰基苯酚，制备得到 2.76 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 404(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 169

7-(2-丁炔基)-1-甲基-8-(哌嗪-1-基)-2-(3-甲苯氧基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

通过实施例 167 中所用的相同方法，通过使用 3-甲基苯酚代替 3-氰基苯酚，制备得到 3.14 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 393(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 170

7-(2-丁炔基)-1-甲基-2-(2-甲基硫烷基苯氧基)-8-(哌嗪-1-基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

通过实施例 167 中所用的相同方法，通过使用 2-甲基硫烷基苯酚代替 3-氰基苯酚，制备得到 3.50 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 425(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 171

3-[7-(2-丁炔基)-1-甲基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基氧基] 苯甲酸三氟乙酸酯

将 5mg 的 4-[7-(2-丁炔基)-2-氯-1-甲基-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌

嗪-1-羧酸叔丁基酯和 10mg 的 3-羟基苯甲酸乙酯溶于 0.2ml 的 N-甲基吡咯烷酮中，并然后将 8mg 氢化钠加入其中。将混合物于 90°C 搅拌 3 小时。将 1N 盐酸加入到反应溶液中，并用乙酸乙酯萃取混合物。浓缩有机层，并将残余物溶于含 0.4ml 乙醇和 0.1ml 的 5N 氢氧化钠水溶液的混合物中。将混合物于 50°C 搅拌过夜。将 1N 盐酸加入到反应溶液中，并用乙酸乙酯萃取混合物。浓缩有机层，并将残余物溶于三氟乙酸中。浓缩该溶液，并将残余物经反相高效液相色谱法(使用乙腈-水流动相(含有 0.1%三氟乙酸))纯化，得到 1.09mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 423(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 172

4-[7-(2-丁炔基)-1-甲基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基氧基]苯甲酸三氟乙酸酯

通过实施例 171 中所用的相同方法，通过使用 4-羟基苯甲酸乙酯代替 3-羟基苯甲酸，制备得到 1.55 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 423(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 173

7-(2-丁炔基)-1-甲基-8-(哌嗪-1-基)-2-(2-甲苯氧基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

将 7mg 的 4-[7-(2-丁炔基)-2-氯-1-甲基-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯溶于 0.2ml 的 1-甲基-2-吡咯烷酮中，并然后将 5mg 的 2-甲基苯酚和 8mg 碳酸钾加入其中。将混合物于 90°C 搅拌 5 小时。将 1N 盐酸加入到反应溶液中，并用乙酸乙酯萃取混合物。浓缩有机层，并将残余物溶于三氟乙酸中。浓缩该溶液，并将残余物经反相高效液相色谱法(使用乙腈-水流动相(含有 0.1%三氟乙酸))纯化，得到 4.40mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 393(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 174

7-(2-丁炔基)-1-甲基-8-(哌嗪-1-基)-2-(4-甲苯氧基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

通过实施例 173 中所用的相同方法,通过使用 4-甲基苯酚代替 2-甲基苯酚,制备得到 3.95 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 393(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 175

7-(2-丁炔基)-2-(2-甲氧基苯氧基)-1-甲基-8-(哌嗪-1-基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

通过实施例 173 中所用的相同方法,通过使用 2-甲氧基苯酚代替 2-甲基苯酚,制备得到 5.24 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 409(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 176

7-(2-丁炔基)-2-(3-甲氧基苯氧基)-1-甲基-8-(哌嗪-1-基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

通过实施例 173 中所用的相同方法,通过使用 3-甲氧基苯酚代替 2-甲基苯酚,制备得到 2.84 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 409(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 177

7-(2-丁炔基)-2-(4-甲氧基苯氧基)-1-甲基-8-(哌嗪-1-基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

通过实施例 173 中所用的相同方法,通过使用 4-甲氧基苯酚代替 2-甲基苯酚,制备得到 5.61 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 409(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 178

4-[7-(2-丁炔基)-1-甲基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基氧基]苯磺酰胺三氟乙酸酯

通过实施例 173 中所用的相同方法,通过使用 4-羟基苯磺酰胺代替 2-甲基苯酚,制备得到 4.21 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 458(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 179

4-[7-(2-丁炔基)-1-甲基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基氧基]-3-甲氧基苄腈三氟乙酸酯

通过实施例 173 中所用的相同方法,通过使用 4-羟基-3-甲氧基苄腈代替 2-甲基苯酚, 制备得到 4.24 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 434(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 180

2-[7-(2-丁炔基)-1-甲基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基氧基]苄腈三氟乙酸酯

通过实施例 173 中所用的相同方法,通过使用 2-氟基苯酚代替 2-甲基苯酚, 制备得到 5.26 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 404(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 181

4-[7-(2-丁炔基)-1-甲基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基氧基]苯酰胺三氟乙酸酯

通过实施例 173 中所用的相同方法,通过使用 4-羟基苯酰胺代替 2-甲基苯酚, 制备得到 4.80 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 422(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 182

2-[7-(2-丁炔基)-1-甲基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基氧基]苯甲酸乙酯三氟乙酸酯

通过实施例 173 中所用的相同方法,通过使用 2-羟基苯甲酸乙酯代替 2-甲基苯酚, 制备得到 4.38 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 451(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 183

7-(2-丁炔基)-1-甲基-8-(哌嗪-1-基)-2-(嘞啶-2-基氧基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮

三氟乙酸酯

通过实施例 173 中所用的相同方法, 通过使用嘧啶-2-醇代替 2-甲基苯酚, 制备得到 1.12 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 381(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 184

7-(2-丁炔基)-2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基氧基)-1-甲基-8-(哌嗪-1-基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

通过实施例 173 中所用的相同方法, 通过使用 4,6-二甲基嘧啶-2-醇代替 2-甲基苯酚, 制备得到 0.66 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 409(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 185

3-[7-(2-丁炔基)-1-甲基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基氧基]苯酰胺三氟乙酸酯

将 6mg 的 4-[7-(2-丁炔基)-2-氯-1-甲基-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯和 10mg 的 3-羟基苯甲酸乙酯溶于 0.2ml 的 N-甲基吡咯烷酮中, 并然后将 10mg 碳酸钾加入其中。混合物于 90°C 搅拌 3 小时。将 1N 盐酸加入到反应溶液中, 并用乙酸乙酯萃取混合物。浓缩有机层, 并将残余物溶于 1.0ml 的氨水(7N 甲醇溶液)中。将混合物于 50°C 搅拌过夜。浓缩反应溶液, 并将残余物溶于三氟乙酸中。浓缩该溶液, 并将残余物经反相高效液相色谱法(使用乙腈-水流动相(含有 0.1%三氟乙酸))纯化, 得到 1.91mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 422(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 186

4-[7-(2-丁炔基)-1-甲基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基氧基]-3,5-二甲基苯甲酸三氟乙酸酯

将 7mg 的 4-[7-(2-丁炔基)-2-氯-1-甲基-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯溶于 0.2ml 的 1-甲基-2-吡咯烷酮中, 并然后将 8mg 的 4-羟基-3,5-二甲基苯甲酸和 8mg 碳酸钾加入其中。混合物于 100°C 搅拌 2 小时。

将 1N 盐酸加入到反应溶液中，并用乙酸乙酯萃取混合物。浓缩有机层，并将残余物溶于三氟乙酸中。浓缩该溶液，并将残余物经反相高效液相色谱法(使用乙腈-水流动相(含有 0.1%三氟乙酸))纯化，得到 2.71mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 451(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 187

4-[7-(2-丁炔基)-1-甲基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基氧基]-3-氟苯甲酸三氟乙酸酯

通过实施例 186 中所用的相同方法，通过使用 3-氟-4-羟基苯甲酸代替 4-羟基-3,5-二甲基苯甲酸，制备得到 3.49 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 441(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 188

[4-[7-(2-丁炔基)-1-甲基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基氧基]苯基]乙酸三氟乙酸酯

通过实施例 186 中所用的相同方法，通过使用(4-羟基苯基)乙酸代替 4-羟基-3,5-二甲基苯甲酸，制备得到 3.45 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 437(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 189

[2-[7-(2-丁炔基)-1-甲基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基氧基]苯基]乙酸三氟乙酸酯

通过实施例 186 中所用的相同方法，通过使用(2-羟基苯基)乙酸代替 4-羟基-3,5-二甲基苯甲酸，制备得到 1.34 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 437(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 190

2-(2-乙酰基苯氧基)-7-(2-丁炔基)-1-甲基-8-(哌嗪-1-基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

通过实施例 186 中所用的相同方法，通过使用 1-(2-羟基苯基)乙酮(ethanone)代替 4-羟基-3,5-二甲基苯甲酸，制备得到 1.99 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 421(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 191

7-(2-丁炔基)-2-(2,6-二氟苯氧基)-1-甲基-8-(哌嗪-1-基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

通过实施例 186 中所用的相同方法, 通过使用 2,6-二氟苯酚代替 4-羟基-3,5-二甲基苯甲酸, 制备得到 5.26 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 415(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 192

7-(2-丁炔基)-1-甲基-2-五氟苯氧基-8-(哌嗪-1-基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

通过实施例 186 中所用的相同方法, 通过使用 2,3,4,5,6-五氟苯酚代替 4-羟基-3,5-二甲基苯甲酸, 制备得到 5.61 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 469(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 193

7-(2-丁炔基)-1-甲基-8-(哌嗪-1-基)-2-[4-(吡咯烷-1-羰基)苯氧基]-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

将 30mg 的 4-[7-(2-丁炔基)-2-氯-1-甲基-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯溶于 1ml 的 1-甲基-2-吡咯烷酮中, 并然后将 15mg 的 1-(4-羟基苯甲酰基)吡咯烷和 11mg 碳酸钾加入其中。将混合物于 100°C 搅拌 2.5 小时。将水加入到反应溶液中, 并用乙酸乙酯萃取混合物。浓缩有机层, 并将残余物溶于三氟乙酸中。浓缩该溶液, 并将残余物经反相高效液相色谱法(使用乙腈-水流动相(含有 0.1%三氟乙酸))纯化, 得到 23.7mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 476(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 194

2-[7-(2-丁炔基)-1-甲基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基氧基]-N-[2-(哌啶-1-基)乙基]苯酰胺三氟乙酸酯

通过实施例 193 中所用的相同方法, 通过使用 2-羟基-N-[2-(哌啶-1-基)乙基]苯酰胺, 制备得到 3.05 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 533(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 195

5-乙酰基-2-[7-(2-丁炔基)-1-甲基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基氧基]苯酰胺三氟乙酸酯

通过实施例 193 中所用的相同方法, 通过使用 5-乙酰基水杨酰胺代替 1-(4-羟基苯甲酰基)吡咯烷, 制备得到 0.82 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 464(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 196

2-[7-(2-丁炔基)-1-甲基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基硫烷基]苯甲酸三氟乙酸酯

通过实施例 193 中所用的相同方法, 通过使用硫代水杨酸代替 1-(4-羟基苯甲酰基)吡咯烷, 制备得到 0.70 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 439(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 197

6-[7-(2-丁炔基)-1-甲基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基氨基]烟酰胺三氟乙酸酯

通过实施例 193 中所用的相同方法, 通过使用 6-氨基-烟酰胺代替 1-(4-羟基苯甲酰基)吡咯烷, 制备得到 1.43 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 422(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 198

3-[7-(2-丁炔基)-1-甲基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基氧基]吡啶-2-羧酰胺三氟乙酸酯

通过实施例 193 中所用的相同方法, 通过使用 3-羟基吡啶酰胺代替 1-(4-羟基苯甲酰基)吡咯烷, 制备得到 1.44 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 423(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 199

N-叔丁基-2-[7-(2-丁炔基)-1-甲基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基氨基]苯酰胺三氟乙酸酯

通过实施例 193 中所用的相同方法, 通过使用 2-氨基-N-叔丁基苯酰胺代替 1-(4-羟基苯甲酰基)吡咯烷, 制备得到 0.87 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 477(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 200 和 201

2-[7-(2-丁炔基)-1-甲基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基氨基]苯酰胺三氟乙酸酯

通过实施例 193 中所用的相同方法, 通过使用 2-氨基苯酰胺代替 1-(4-羟基苯甲酰基)吡咯烷, 制备得到 1.36 mg 标题化合物的极性化合物和 0.39 mg 标题化合物的非极性化合物。

MS m/e (ESI) 477(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 202

N-[3-[7-(2-丁炔基)-1-甲基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基氧基]苯基]乙酰胺三氟乙酸酯

通过实施例 193 中所用的相同方法, 通过使用 3-乙酰胺基苯酚代替 1-(4-羟基苯甲酰基)吡咯烷, 制备得到 10.79 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 436(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 203

N-[4-[7-(2-丁炔基)-1-甲基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基氧基]苯基]乙酰胺三氟乙酸酯

通过实施例 193 中所用的相同方法, 通过使用 4-乙酰胺基苯酚代替 1-(4-羟基苯甲酰基)吡咯烷, 制备得到 11.38 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 436(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 204

2-[N-[7-(2-丁炔基)-1-甲基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基]甲基氨基]苯甲酸三氟乙酸酯

通过实施例 193 中所用的相同方法, 通过使用 N-甲基邻氨基苯甲酸代替 1-(4-羟基苯甲酰基)吡咯烷, 制备得到 3.48 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 436(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 205

2-[7-(2-丁炔基)-1-甲基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基氧基]苯甲酸三氟乙酸酯

通过实施例 193 中所用的相同方法, 通过使用水杨酸代替 1-(4-羟基苯甲酰基)吡咯烷, 制备得到 25.75 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 423(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 206

2-[7-(2-丁炔基)-1-甲基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基氨基]苯磺酰胺三氟乙酸酯

通过实施例 193 中所用的相同方法, 通过使用 2-氨基苯磺酰胺代替 1-(4-羟基苯甲酰基)吡咯烷, 制备得到 0.91 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 457(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 207

2-[7-(2-丁炔基)-1-甲基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基硫烷基]苯甲酸乙酯三氟乙酸酯

通过实施例 193 中所用的相同方法, 通过使用硫代水杨酸乙酯代替 1-(4-羟基苯甲酰基)吡咯烷, 制备得到 0.66 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 467(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 208

3-[7-(2-丁炔基)-1-甲基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基氧基]吡啶-2-羧酸三氟乙酸酯

通过实施例 193 中所用的相同方法, 通过使用 3-羟基吡啶甲酸代替 1-(4-

羟基苯甲酰基)吡咯烷, 制备得到 4.36 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 424(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 209

N-[2-[7-(2-丁炔基)-1-甲基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基氧基]苯基]乙酰胺三氟乙酸酯

通过实施例 193 中所用的相同方法, 通过使用 2-乙酰胺基苯酚代替 1-(4-羟基苯甲酰基)吡咯烷, 制备得到 0.126 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 436(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 210

2-[7-(2-丁炔基)-1-甲基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基氧基]-N,N-二甲基苯酰胺三氟乙酸酯

将 100mg 水杨酸和 0.76ml 的 2M 二甲胺的四氢呋喃溶液溶于 1ml 的 N,N-二甲基甲酰胺中, 并然后将 109 μ l 的二乙基氰基膦酸酯和 250 μ l 的三乙胺加入其中。混合物在室温下搅拌 5.5 小时。将水加入到反应溶液中, 并用乙酸乙酯萃取混合物。浓缩有机层, 并将 20mg 的 4-[7-(2-丁炔基)-2-氯-1-甲基-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯、碳酸钾和 1ml 的 1-甲基-2-吡咯烷酮加入到残余物的三分之一部分中。混合物于 150 $^{\circ}$ C 搅拌 1.5 小时。将水加入到反应溶液中, 并用乙酸乙酯萃取混合物。浓缩有机层, 并将残余物溶于三氟乙酸中。浓缩该溶液, 并将残余物经反相高效液相色谱法(使用乙腈-水流动相(含有 0.1%三氟乙酸))纯化, 得到 1.06mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 450(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 211

7-(2-丁炔基)-1-甲基-8-(哌嗪-1-基)-2-[2-(噻唑烷-3-羰基)苯氧基]-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

通过实施例 210 中所用的相同方法, 通过使用噻唑烷代替二甲胺, 制备得到 2.10 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 494(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 212

7-(2-丁炔基)-1-甲基-8-(哌嗪-1-基)-2-[2-(吡咯烷-1-羰基)苯氧基]-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

通过实施例 210 中所用的相同方法, 通过使用吡咯烷代替二甲胺, 制备得到 6.86 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 476(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 213

7-(2-丁炔基)-1-甲基-2-[2-(吗啉-4-羰基)苯氧基]-8-(哌嗪-1-基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

通过实施例 210 中所用的相同方法, 通过使用吗啉代替二甲胺, 制备得到 3.63 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 492(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 214

[7-(2-丁炔基)-1-甲基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基]乙腈三氟乙酸酯

实施例 215

[7-(2-丁炔基)-2-氟基甲基-1-甲基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-2-基]乙腈三氟乙酸酯

将 8mg 的 4-[7-(2-丁炔基)-2-氟-1-甲基-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯溶于 0.8ml 乙腈中, 并然后将 8mg 氢氧化钠加入其中。将混合物于 60°C 搅拌 3 小时。将 1N 盐酸加入到反应溶液中, 并用乙酸乙酯萃取混合物。浓缩有机层, 并将残余物溶于三氟乙酸中。浓缩该溶液, 并将残余物经反相高效液相色谱法(使用乙腈-水流动相(含有 0.1%三氟乙酸))纯化, 分别得到 1.85mg 和 2.20mg 的标题化合物(实施例 214 和 215)。

(实施例 214) MS m/e (ESI) 326(MH⁺-CF₃COOH)

(实施例 215) MS m/e (ESI) 367(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 216

7-(2-丁炔基)-1-甲基-2-(2-氧代丙基)-8-(哌嗪-1-基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

将 8mg 的 4-[7-(2-丁炔基)-2-氯-1-甲基-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯溶于 0.8ml 的丙酮中, 并然后将 8mg 氢氧化钠加入其中。将混合物于 60°C 搅拌 3 小时。将 1N 盐酸加入到反应溶液中, 并用乙酸乙酯萃取混合物。浓缩有机层, 并将残余物溶于三氟乙酸中。浓缩该溶液, 并将残余物经反相高效液相色谱法(使用乙腈-水流动相(含有 0.1%三氟乙酸))纯化, 得到 1.17mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 343(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 217

7-(2-丁炔基)-2-乙炔基-1-甲基-8-(哌嗪-1-基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

将 50μl 三甲基硅烷基乙炔溶于 1.0ml 四氢呋喃中, 并然后于 -78°C 将 0.27ml 正丁基锂(1.56M 己烷溶液)加入其中。将混合物于 0°C 搅拌 15 分钟, 并然后将 1.0ml 的 10mg 的 4-[7-(2-丁炔基)-2-氯-1-甲基-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯的四氢呋喃溶液加入到反应溶液中。在混合物于室温搅拌 30 分钟后, 将饱和氯化铵溶液加入到反应溶液中。用乙酸乙酯萃取混合物。浓缩有机层, 并将残余物溶于 1.0ml 甲醇中。将 10mg 碳酸钾加入到溶液中。在混合物于室温搅拌 1 小时后, 将饱和氯化铵溶液加入到反应溶液中。用乙酸乙酯萃取混合物。浓缩有机层, 并将残余物溶于三氟乙酸中。浓缩该溶液, 并将残余物经反相高效液相色谱法(使用乙腈-水流动相(含有 0.1%三氟乙酸))纯化, 得到 1.06mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 311(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 218

7-(2-丁炔基)-1-甲基-8-(哌嗪-1-基)-2-(丙烷-2-亚磺酰基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

将 6mg 的 4-[7-(2-丁炔基)-2-氯-1-甲基-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯溶于 0.15ml 的 1-甲基-2-吡咯烷酮中, 并然后将 20μl 的 2-丙硫醇和 6mg 碳酸钾加入其中。混合物在室温下搅拌 5 小时。将饱和氯化铵

溶液加入到反应溶液中，并用乙酸乙酯萃取混合物。浓缩有机层，并将残余物溶于 0.30ml 二氯甲烷中。将混合物冷却至-78°C。将 5mg 间氯过苯甲酸加入到混合物中，并将生成的混合物于-78°C 下搅拌 15 分钟。将饱和的亚硫酸钠水溶液加入到反应溶液中，并将混合物用二氯甲烷萃取。浓缩有机层，并将残余物溶于 0.40ml 三氟乙酸中。通过通入氮气来浓缩该溶液。残余物经反相高效液相色谱法(使用乙腈-水流动相(含有 0.1%三氟乙酸))纯化，得到 0.89mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 377(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 219

N-乙酰基-N-[7-(2-丁炔基)-1-甲基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基]乙酰胺三氟乙酸酯

将 8mg 的 4-[7-(2-丁炔基)-2-氯-1-甲基-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯溶于 0.2ml 的 20%氨水中，并将混合物于 80°C 搅拌 5 小时。浓缩反应溶液，并将残余物溶于 0.4ml 吡啶中。将 0.05ml 醋酸酐加入到混合物中。将生成的混合物在室温下搅拌 48 小时。浓缩反应溶液，并将残余物溶于三氟乙酸中。浓缩该溶液，并将残余物经反相高效液相色谱法(使用乙腈-水流动相(含有 0.1%三氟乙酸))纯化，得到 1.49mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 386(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 220

N-[7-(2-丁炔基)-1-甲基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基]乙酰胺三氟乙酸酯

将 8mg 的 4-[7-(2-丁炔基)-2-氯-1-甲基-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯溶于 0.2ml 的 20%氨水中，并将混合物于 80°C 搅拌 5 小时。浓缩反应溶液，并将残余物溶于 0.4ml 吡啶中。将 0.05ml 醋酸酐加入到溶液中。混合物在室温下搅拌 48 小时。浓缩反应溶液，并将残余物溶于甲醇中。将 10mg 碳酸钾加入到溶液中。混合物在室温下搅拌 6 小时。浓缩反应溶液，并将残余物溶于三氟乙酸中。浓缩该溶液，并将残余物经反相高效液相色谱法(使用乙腈-水流动相(含有 0.1%三氟乙酸))纯化，得到 1.36mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 344(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 221

[7-(2-丁炔基)-1-甲基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基氧基]乙腈三氟乙酸酯

将 8mg 的 4-[7-(2-丁炔基)-2-氯-1-甲基-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯溶于 0.15ml 的 1-甲基-2-吡咯烷酮中，并然后将 50μl 羟基乙腈和 5mg 氢氧化钠加入其中。混合物在室温下搅拌 1 小时。将 1N 盐酸加入到反应溶液中，并用乙酸乙酯萃取混合物。浓缩有机层，并将残余物溶于三氟乙酸中。浓缩该溶液，并将残余物经反相高效液相色谱法(使用乙腈-水流动相(含有 0.1%三氟乙酸))纯化，得到 2.12mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 342(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 222

N-[7-(2-丁炔基)-1-甲基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基]脒三氟乙酸酯

将 7mg 的 4-[7-(2-丁炔基)-2-氯-1-甲基-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯溶于 0.15ml 的 1-甲基-2-吡咯烷酮中，并然后将 10mg 的脒加入其中。将混合物于 90°C 搅拌 12 小时。浓缩反应溶液，并将残余物溶于 1.0ml 三氟乙酸中。通过通入氮气来浓缩该溶液。残余物经反相高效液相色谱法(使用乙腈-水流动相(含有 0.1%三氟乙酸))纯化，得到 3.20mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 344(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 223

7-(2-丁炔基)-2-甲基硫烷基-8-(哌嗪-1-基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯
(a) 4-[7-(2-丁炔基)-2-氯-6-氧代-1-(2-三甲基硅烷基乙氧基甲基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯

将 50mg 的 4-[7-(2-丁炔基)-2-氯-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯溶于 1.2ml 的 N,N-二甲基甲酰胺中，并然后将 44μl 的(2-氯甲氧基乙基)三甲基硅烷和 34mg 碳酸钾加入其中。混合物在室温下搅拌 2 小时。

将饱和氯化铵水溶液加入到反应混合物中，并用乙酸乙酯萃取混合物。浓缩有机层，并将残余物经硅胶色谱法纯化，得到 55mg 的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 0.07 (s, 9H) 0.97 (t, J=8.4 Hz, 2H) 1.49 (s, 9H) 1.82 (t, J=2.4 Hz, 3H) 3.40-3.44 (m, 4H) 3.58-3.62 (m, 4H) 3.71 (t, J=8.4 Hz, 2H) 4.92 (q, J= 2.4 Hz, 2H) 5.67 (s, 2H)

(b) 7-(2-丁炔基)-2-甲基硫烷基-8-(哌嗪-1-基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

将 6mg 的 4-[7-(2-丁炔基)-2-氯-6-氧代-1-(2-三甲基硅烷基乙氧基甲基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯溶于 0.15ml 的 1-甲基-2-吡咯烷酮中，并然后将 50 μl 甲基硫醇(30%; 甲醇溶液)和 10mg 碳酸钾加入其中。混合物在室温下搅拌 5 小时。将饱和氯化铵水溶液加入到反应溶液中，并用乙酸乙酯萃取混合物。浓缩有机层，并将残余物溶于 0.60ml 三氟乙酸中。将生成的混合物在室温下搅拌 5 小时。然后通过通入氮气来浓缩该溶液。残余物经反相高效液相色谱法(使用乙腈-水流动相(含有 0.1%三氟乙酸))纯化，得到 3.99mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 319($\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$)

实施例 224

7-(2-丁炔基)-2-异丙基硫烷基-8-(哌嗪-1-基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

根据实施例 223 中所描述的方法，通过使用丙烷-2-硫醇钠盐代替甲基硫醇，制备得到 2.97 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 347($\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$)

实施例 225

2-叔丁基硫烷基-7-(2-丁炔基)-8-(哌嗪-1-基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

根据实施例 223 中所描述的方法，通过使用 2-甲基-2-丙硫醇钠盐代替甲基硫醇，制备得到 2.99 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 361($\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$)

实施例 226

7-(2-丁炔基)-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-腈三氟乙酸酯

将 6mg 的 4-[7-(2-丁炔基)-2-氯-6-氧代-1-(2-三甲基硅烷基乙氧基甲基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯溶于 0.15ml 的 1-甲基-2-吡咯烷酮中，并然后将 8mg 氰化钠和 10mg 碳酸钾加入其中。混合物于 50°C 搅拌 5 小时。将饱和氯化铵水溶液加入到反应溶液中，并用乙酸乙酯萃取混合物。浓缩有机层，并将残余物溶于 0.60ml 三氟乙酸中。将生成的混合物在室温下搅拌 5 小时。然后通过通入氮气来浓缩该溶液。残余物经反相高效液相色谱法(使用乙腈-水流动相(含有 0.1%三氟乙酸))纯化，得到 1.46mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 298(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 227

2-[7-(2-丁炔基)-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基氧基]苯酰胺三氟乙酸酯

将 6mg 的 4-[7-(2-丁炔基)-2-氯-6-氧代-1-(2-三甲基硅烷基乙氧基甲基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯溶于 0.15ml 的 1-甲基-2-吡咯烷酮中，并然后将 8mg 水杨酰胺和 8mg 碳酸钾加入其中。将混合物于 100°C 搅拌 3 小时。将饱和氯化铵溶液加入到反应溶液中，并用乙酸乙酯萃取混合物。浓缩有机层，并将残余物溶于 0.80ml 三氟乙酸中。混合物在室温下搅拌 5 小时。通过通入氮气来浓缩该溶液。残余物经反相高效液相色谱法(使用乙腈-水流动相(含有 0.1%三氟乙酸))纯化，得到 2.45mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 408(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 228

4-[7-(2-丁炔基)-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基氧基]苯甲酸三氟乙酸酯

根据实施例 227 中所描述的方法，通过使用 4-羟基苯甲酸代替水杨酰胺，制备得到 1.55 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 409(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 229

7-(2-丁炔基)-1-(2-氰基苄基)-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-腈盐酸盐

(a) 4-[7-(2-丁炔基)-2-氰基-1-(2-氰基苄基)-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯

含 8mg 实施例 96(a)中所得到的 4-[7-(2-丁炔基)-2-氯-1-(2-氰基苄基)-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯、10mg 氰化钠和 0.3ml 的 N,N-二甲基甲酰胺的混合物在室温下搅拌 4 小时。反应混合物用乙酸乙酯-水萃取,并将有机层用水、并然后用饱和盐水洗。浓缩有机层。残余物经薄层色谱法(50%乙酸乙酯/己烷)纯化,得到 6.1mg 的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.50 (s, 9H) 1.83 (s, 3H) 3.50 (s, 4H) 3.58-3.64 (m, 4H) 4.99 (s, 2H) 5.74 (s, 2H) 7.02 (d, J=8 Hz, 1H) 7.44 (t, J=8 Hz, 1H) 7.55 (t, J=8 Hz, 1H) 7.74 (d, J=8 Hz, 1H)

(b) 7-(2-丁炔基)-1-(2-氰基苄基)-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-腈盐酸盐

将含 6.1mg 的 4-[7-(2-丁炔基)-2-氰基-1-(2-氰基苄基)-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯和 0.2ml 三氟乙酸的混合物在室温下搅拌 20 分钟。浓缩反应溶液,并将残余物经使用 20%-60%甲醇/水(0.1%浓盐酸)溶剂的反相柱色谱法纯化,得到 5.0mg 的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$

δ 1.80 (s, 3H) 3.30 (s, 4H) 3.60-3.70 (m, 4H) 5.09 (s, 2H) 5.60 (s, 2H) 7.27 (d, J=8 Hz, 1H) 7.54 (t, J=8 Hz, 1H) 7.68 (t, J=8 Hz, 1H) 7.94 (d, J=8 Hz, 1H) 9.36 (br.s, 2H)

实施例 230

3-[7-(2-丁炔基)-1-(2-氰基苄基)-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基氧基]吡啶-2-羧酰胺三氟乙酸酯

将 7mg 的 4-[7-(2-丁炔基)-2-氯-1-(2-氰基苄基)-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯溶于 0.2ml 的 1-甲基-2-吡咯烷酮中,并然后将 8mg

的 3-羟基吡啶-2-羧酰胺和 8mg 碳酸钾加入其中。将混合物于 100°C 搅拌 2 小时。将 1N 盐酸加入到反应混合物中，并用乙酸乙酯萃取混合物。浓缩有机层，并将残余物溶于三氟乙酸中。浓缩该溶液，并将残余物经反相高效液相色谱法(使用乙腈-水流动相(含有 0.1%三氟乙酸))纯化，得到 2.93mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 524(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 231

4-[7-(2-丁炔基)-1-(2-氰基苄基)-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基氧基]苯磺酰胺三氟乙酸酯

根据实施例 230 中所描述的方法，通过使用 4-羟基苯磺酰胺代替 3-羟基吡啶-2-羧酰胺，制备得到 1.90 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 559(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 232

2-[7-(2-丁炔基)-1-(2-氰基苄基)-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基氧基]苄腈三氟乙酸酯

根据实施例 230 中所描述的方法，通过使用 2-氰基苯腈代替 3-羟基吡啶-2-羧酰胺，制备得到 2.15 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 505(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 233

4-[7-(2-丁炔基)-1-(2-氰基苄基)-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基氧基]苯甲酸三氟乙酸酯

根据实施例 230 中所描述的方法，通过使用 4-羟基苯甲酸代替 3-羟基吡啶-2-羧酰胺，制备得到 3.74 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 524(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 234

2-[7-(2-丁炔基)-1-(2-氰基苄基)-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基氧基]苯酰胺三氟乙酸酯

根据实施例 230 中所描述的方法,通过使用水杨酰胺代替 3-羟基吡啶-2-羧酰胺,制备得到 3.74 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 523(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 235

2-[7-(2-丁炔基)-1-(4-氰基苄基)-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基氧基]苯酰胺三氟乙酸酯

(a) 4-[7-(2-丁炔基)-2-氯-1-(4-氰基苄基)-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯

将 100mg 的 4-[7-(2-丁炔基)-2-氯-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯溶于 1.2ml 的 N,N-二甲基甲酰胺中,并然后将 97mg 的 4-氰基苄基溴和 68mg 碳酸钾加入其中。混合物在室温下搅拌 4 小时。将饱和氯化铵水溶液加入到反应混合物中,并用乙酸乙酯萃取混合物。浓缩有机层,并将残余物经硅胶色谱法纯化,得到 71mg 的标题化合物。

¹H-NMR(CDCl₃)

δ 1.49 (s, 9H) 1.84 (t, J=2.5 Hz, 3H) 3.43-3.47 (m, 4H) 3.59-3.63 (m, 4H) 4.94 (q, 2.5 Hz, 2H) 5.53 (s, 2H) 7.42 (d, J=8.0 Hz, 2H) 7.62 (d, J=8.0 Hz, 2H)

(b) 2-[7-(2-丁炔基)-1-(4-氰基苄基)-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基氧基]苯酰胺三氟乙酸酯

将 12mg 的 4-[7-(2-丁炔基)-2-氯-1-(4-氰基苄基)-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯溶于 0.3ml 的 1-甲基-2-吡咯烷酮中,并然后将 10mg 水杨酰胺和 10mg 碳酸钾加入其中。将混合物于 100°C 搅拌 12 小时。将 1N 盐酸加入到反应溶液中,并用乙酸乙酯萃取混合物。浓缩有机层,并将残余物溶于三氟乙酸中。浓缩该溶液,并将残余物经反相高效液相色谱法(使用乙腈-水流动相(含有 0.1%三氟乙酸))纯化,得到 6.69mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 523(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 236

7-(2-丁炔基)-1-(4-氰基苄基)-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-腈三氟乙酸酯

将 12mg 的 4-[7-(2-丁炔基)-2-氯-1-(4-氰基苄基)-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤

呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯溶于 0.3ml 的 1-甲基-2-吡咯烷酮中，并然后将 10mg 氰化钠加入其中。将混合物于 50°C 搅拌 2 小时。将 1N 盐酸加入到反应溶液中，并用乙酸乙酯萃取混合物。浓缩有机层，并将残余物溶于三氟乙酸中。浓缩该溶液，并将残余物经反相高效液相色谱法(使用乙腈-水流动相(含有 0.1%三氟乙酸))纯化，得到 3.87mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 413(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 237

4-[7-(2-丁炔基)-2-甲基硫烷基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢嘌呤-1-基甲基]苄腈三氟乙酸酯

将 12mg 的 4-[7-(2-丁炔基)-2-氯-1-(4-氟基苄基)-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯溶于 0.3ml 的 1-甲基-2-吡咯烷酮中，并然后将 20μl 甲基硫醇(30%; 甲醇溶液)和 10mg 碳酸钾加入其中。混合物于 50°C 搅拌 2 小时。将 1N 盐酸加入到反应溶液中，并用乙酸乙酯萃取混合物。浓缩有机层，并将残余物溶于三氟乙酸中。浓缩该溶液，并将残余物经反相高效液相色谱法(使用乙腈-水流动相(含有 0.1%三氟乙酸))纯化，得到 6.69mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 434(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 238

2-[7-(2-丁炔基)-1-(3-氟基苄基)-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基氧基]苯酰胺三氟乙酸酯

(a) 4-[7-(2-丁炔基)-2-氯-1-(3-氟基苄基)-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯

将 100mg 的 4-[7-(2-丁炔基)-2-氯-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯溶于 1.2ml 的 N,N-二甲基甲酰胺中，并然后将 97mg 的 3-氟基苄基溴和 68mg 碳酸钾加入其中。混合物在室温下搅拌 12 小时。然后将饱和氯化铵溶液加入到反应溶液中，并用乙酸乙酯萃取混合物。浓缩有机层，并将残余物经硅胶色谱法纯化，得到 71mg 的标题化合物。

¹H-NMR(CDCl₃)

δ 1.49 (s, 9H) 1.84 (t, J=2.5 Hz, 3H) 3.43-3.47 (m, 4H) 3.59-3.63 (m, 4H)

4.94 (q, 2.5 Hz, 2H) 5.53 (s, 2H) 7.42 (d, J=8.0 Hz, 2H) 7.62 (d, J=8.0 Hz, 2H)

(b) 2-[7-(2-丁炔基)-1-(3-氰基苄基)-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基氧基]苯酰胺三氟乙酸酯

将 12mg 的 4-[7-(2-丁炔基)-2-氯-1-(3-氰基苄基)-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯溶于 0.3ml 的 1-甲基-2-吡咯烷酮中，并然后将 10mg 水杨酰胺和 10mg 碳酸钾加入其中。将混合物于 100°C 搅拌 5 小时。将 1N 盐酸加入到反应溶液中，并用乙酸乙酯萃取混合物。浓缩有机层，并将残余物溶于三氟乙酸中。浓缩该溶液，并将残余物经反相高效液相色谱法(使用乙腈-水流动相(含有 0.1%三氟乙酸))纯化，得到 8.76mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 523(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 239

7-(2-丁炔基)-1-(3-氰基苄基)-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-腈三氟乙酸酯

将 12mg 的 4-[7-(2-丁炔基)-2-氯-1-(3-氰基苄基)-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯溶于 0.3ml 的 1-甲基-2-吡咯烷酮中，并然后将 10mg 氰化钠加入其中。将混合物于 50°C 搅拌 1 小时。将 1N 盐酸加入到反应溶液中，并用乙酸乙酯萃取混合物。浓缩有机层，并将残余物溶于三氟乙酸中。浓缩该溶液，并将残余物经反相高效液相色谱法(使用乙腈-水流动相(含有 0.1%三氟乙酸))纯化，得到 4.96mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 413(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 240

1-(2-丁炔基)-2-(哌嗪-1-基)-7,8-二氢-1H,6H-5-氧杂-1,3,4,8a-四氮杂环戊并[b]萘-9-酮盐酸盐

(a) 4-[7-(2-丁炔基)-2-氯-6-氧代-1-[3-(四氢吡喃-2-基氧基)丙基]-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯

将含 20mg 实施例 95(a)中所得到的 4-[7-(2-丁炔基)-2-氯-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯、20μl 的 2-(3-溴丙氧基)四氢吡喃、20mg 无水碳酸钾和 0.2ml 的 N,N-二甲基甲酰胺的混合物在室温搅拌过夜。将反应溶液用乙酸乙酯-水萃取，并将有机层用水、并然后用饱和盐水洗。然后浓

缩有机层, 并将残余物经薄层色谱法(70%乙酸乙酯/己烷)纯化, 得到 8mg 的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.49 (s, 9H) 1.50-1.81 (m, 6H) 1.83(t, J=2 Hz, 3H) 2.06 (五重峰, J=7 Hz, 2H) 3.38-3.62 (m, 10H) 3.80'-3.90 (m, 2H) 4.34-4.47 (m, 2H) 4.59 (t, J=3 Hz, 1H) 4.92 (q, J=2 Hz, 2H)

(b) 4-[1-(2-丁炔基)-9-氧代-1,7,8,9-四氮杂环戊并[b]萘-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯

将含 8mg 的 4-[7-(2-丁炔基)-2-氯-6-氧代-1-[3-(四氢吡喃-2-基氧基)丙基]-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯、0.2ml 乙醇和催化剂量的对甲苯磺酸一水合物的混合物在室温下搅拌 4 小时, 并然后将 40mg 无水碳酸钾加入其中。进一步将混合物搅拌过夜。将反应溶液用乙酸乙酯-水萃取, 并将有机层用水、并然后用饱和盐水洗。然后浓缩有机层, 并将残余物经薄层色谱法(20%甲醇/乙酸乙酯)纯化, 得到 3mg 的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.48 (s, 9H) 1.82 (t, J=2 Hz 3H) 2.18-2.26 (m, 2H) 3.37-3.43 (m, 4H) 3.56-3.62 (m, 4H) 4.07 (t, J=6 Hz, 2H) 4.43 (t, J=5 Hz, 2H) 4.88 (q, J=2 Hz, 2H)

(c) 1-(2-丁炔基)-2-(哌嗪-1-基)-7,8-二氢-1H,6H-5-氧杂-1,3,4,8a-四氮杂环戊并[b]萘-9-酮盐酸盐

将含 3mg 的 4-[1-(2-丁炔基)-9-氧代-1,7,8,9-四氮杂环戊并[b]萘-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯和 0.5ml 三氟乙酸的混合物在室温下搅拌 20 分钟。然后浓缩该溶液, 并将残余物经使用 20%-50%甲醇/水(0.1%浓盐酸)溶剂的反相色谱法纯化, 得到 2.1mg 的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$

δ 1.79 (s, 3H) 2.08-2.16 (m, 2H) 3.27 (br.s, 4H) 3.44-3.54 (m, 4H) 3.90 (t, J=6 Hz, 2H) 4.38 (t, J=5 Hz, 2H) 4.94 (s, 2H) 9.02 (br.s, 2H)

实施例 241

1-(2-丁炔基)-2-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-1H-5-氧杂-1,3,4,7a-四氮杂-s-indacen-8-酮盐酸盐

在实施例 240 中, 根据实施例 240 中所描述的方法, 通过使用 2-(2-溴乙

氧基)四氢吡喃代替 2-(3-溴丙氧基)四氢吡喃制备得到标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$

δ 1.80 (s, 3H) 3.27 (br.s, 4H) 4.19 (t, J=8 Hz, 2H) 4.70 (t, J=8 Hz, 2H) 4.94 (s, 2H) 9.06 (br.s, 2H)

实施例 242

8-(3-氨基哌啶-1-基)-7-(2-丁炔基)-1-(2-氰基苄基)-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-腈盐酸盐

(a) 3-叔丁氧基羰基氨基哌啶-1-羧酸苄基酯

用 30 分钟的时间, 将 88g 氯甲酸苄酯(30%甲苯溶液)滴加到含 24.3g 哌啶-3-羧酸乙酯、26ml 三乙胺和 300ml 乙酸乙酯的混合物中, 同时将混合物用冰冷却。过滤反应混合物以除去不溶物。将滤液再通过少量硅胶过滤。浓缩滤液。

将 200ml 乙醇和 40ml 的 5M 氢氧化钠水溶液加入到残余物中。将混合物在室温下搅拌过夜。浓缩反应溶液, 并将 200ml 水加入到残余物中。将混合物用叔丁基甲基醚萃取。将 5M 盐酸水溶液加入到水层中, 并用乙酸乙酯萃取混合物。将有机层用水、并然后用饱和盐水洗。将有机层经无水硫酸镁干燥, 并然后浓缩, 得到油状的残余物(30.9g)。

将含 30g 此残余物、24.5ml 二苯基磷酰基叠氮化物、15.9ml 三乙胺和 250ml 叔丁醇的混合物在室温下搅拌 1.5 小时。将混合物进一步在油浴中于 100°C 搅拌 20 小时。浓缩反应溶液, 并将残余物用乙酸乙酯-水萃取。将有机层用稀碳酸氢钠水溶液、并然后用饱和盐水洗。将有机层经无水硫酸镁干燥, 并然后浓缩。将残余物经使用 10%-20%乙酸乙酯/己烷的硅胶柱色谱法纯化, 随后由乙酸乙酯-己烷重结晶, 得到 21.4g 的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.43 (s, 9H) 1.48-1.92 (m, 4H) 3.20-3.80 (m, 5H) 4.58 (br.s, 1H) 5.13 (s, 2H) 7.26-7.40(m, 5H)

(b) 哌啶-3-基氨基甲酸叔丁基酯

在氢气下, 将含 10g 的 3-叔丁氧基羰基氨基哌啶-1-羧酸苄基酯、500mg 的 10%钨碳和 100ml 乙醇的混合物在室温下搅拌过夜。通过过滤除去催化剂。浓缩滤液并干燥, 得到 6.0g 的标题化合物。

¹H-NMR(CDCl₃)

δ 1.44 (s, 9H) 1.47-1.80 (m, 4H) 2.45-2.60 (m, 1H) 2.60-2.75 (m, 1H)
2.75-2.90 (m, 1H) 3.05 (dd, J=3 Hz, 12 Hz, 1H) 3.57 (br.s, 1H) 4.83 (br.s, 1H)

(c) [1-[7-(2-丁炔基)-2,6-二氯-7H-嘌呤-8-基]吡啶-3-基]氨基甲酸叔丁基酯

将含 1.25g 的 7-(2-丁炔基)-2,6,8-三氯-7H-嘌呤、1.0g 吡啶-3-基氨基甲酸叔丁基酯和 10ml 乙腈的混合物在室温下搅拌 10 分钟。用 10 分钟的时间滴加 0.63ml 三乙胺，并然后将混合物于室温连续搅拌 30 分钟。将反应溶液在乙酸乙酯和水之间分配，并将有机层用饱和盐水洗。将有机层经无水硫酸镁干燥，并然后浓缩。残余物用叔丁基甲基醚-己烷结晶，得到 1.79g 的标题化合物。

¹H-NMR(CDCl₃)

δ 1.43 (s, 9H) 1.60-2.02 (m, 4H) 1.83 (t, J=2 Hz, 3H) 3.32-3.41 (m, 1H)
3.42-3.52 (m, 1H) 3.67-3.76 (m, 1H) 3.80-3.91 (m, 1H) 4.76-4.90 (m, 3H)

(d) [1-[7-(2-丁炔基)-2-氯-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]吡啶-3-基]氨基甲酸叔丁基酯

将含 1.79g 的 [1-[7-(2-丁炔基)-2,6-二氯-7H-嘌呤-8-基]吡啶-3-基]氨基甲酸叔丁基酯、1.0g 乙酸钠和 18ml 二甲亚砜的混合物在油浴中于 120°C 搅拌 3 小时。将混合物从油浴中取出，并将 18ml 水加入到反应溶液中。混合物冷却至室温。过滤收集结晶，并用水、然后用叔丁基甲基醚洗。然后干燥晶体，得到 1.59g 的标题化合物。

¹H-NMR(DMSO-d₆)

δ 1.39 (s, 9H) 1.34-1.88 (m, 4H) 1.78 (s, 3H) 2.81 (t, J=11 Hz, 1H) 2.95 (t, J=11 Hz, 1H) 3.48-3.60 (m, 2H) 3.64 (d, J=6 Hz, 1H) 4.90 (s, 2H) 6.94 (d, J=8 Hz, 1H)

(e) [1-[7-(2-丁炔基)-2-氯-1-(2-氰基苄基)-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]吡啶-3-基]氨基甲酸叔丁基酯

将含 100mg 的 [1-[7-(2-丁炔基)-2-氯-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]吡啶-3-基]氨基甲酸叔丁基酯、66mg 无水碳酸钾、70mg 的 2-氰基苄基溴和 1ml 的 N,N-二甲基甲酰胺的混合物在室温下搅拌 5 小时。将反应溶液在乙酸乙酯和水之间分配，并将有机层用水、并然后用饱和盐水洗。将有机层经无水硫

酸镁干燥，并然后浓缩。残余物经使用 50%乙酸乙酯/己烷的硅胶柱色谱法纯化，得到 44.7mg 的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.44 (s, 9H) 1.59-1.81 (m, 2H) 1.83 (t, J=2 Hz, 3H) 1.86-1.94 (m, 2H) 3.20-3.50 (m, 3H) 3.66 (d, J=7 Hz, 1H) 3.86 (br.s, 1H) 4.88-5.06 (m, 3H) 5.72 (s, 2H) 7.06 (d, J=8 Hz, 1H) 7.38 (t, J=8 Hz, 1H) 7.51 (t, J=8 Hz, 1H) 7.70 (d, J=8 Hz, 1H)

(f) [1-[7-(2-丁炔基)-2-氰基-1-(2-氰基苄基)-6-氧代-6,7-二氢-1-嘌呤-8-基]哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁基酯

将含 15mg 的[1-[7-(2-丁炔基)-2-氰基-1-(2-氰基苄基)-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁基酯、20mg 氰化钠和 0.2ml 的 N,N-二甲基甲酰胺的混合物在室温下搅拌 3 小时。将反应溶液在乙酸乙酯和水之间分配，并将有机层用水、并然后用饱和盐水洗。然后浓缩有机层，并将残余物经使用 50%乙酸乙酯/己烷溶剂的薄层色谱法纯化(显层三次)，得到 10.3mg 的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.44 (s, 9H) 1.52-1.98 (m, 4H) 1.81 (t, J=2 Hz 3H) 3.24 (dd, J=7 Hz, 12 Hz, 1H) 3.30-3.40 (m, 1H) 3.46-3.56 (m, 1H), 3.72 (d, J=12 Hz, 1H) 3.86 (br.s, 1H) 4.86-5.10 (m, 3H) 5.73 (s, 2H) 7.00 (d, J=8 Hz, 1H) 7.42 (t, J=8 Hz, 1H) 7.54 (dt, J=2 Hz, 8 Hz, 1H) 7.73 (dd, J=2 Hz, 8 Hz, 1H)

(g) 8-(3-氨基哌啶-1-基)-7-(2-丁炔基)-1-(2-氰基苄基)-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-腓盐酸盐

将含 10.3mg 的[1-[7-(2-丁炔基)-2-氰基-1-(2-氰基苄基)-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁基酯和 0.2ml 三氟乙酸的混合物搅拌 20 分钟。浓缩反应溶液，并将残余物经使用 20%-80%甲醇/水(0.1%浓盐酸)溶剂的反相柱色谱法纯化，得到 8.0mg 的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$

δ 1.60-1.74 (m, 2H) 1.79 (t, J=2 Hz, 3H) 1.88-2.03 (m, 2H) 3.14-3.28 (m, 2H) 3.42 (br.s, 1H) 3.52-3.82 (m, 2H) 4.98-5.12 (m, 2H) 5.58 (s, 2H) 7.26 (d, J=8 Hz, 1H) 7.53 (t, J=8 Hz, 1H) 7.66 (t, J=8 Hz, 1H) 7.93 (d, J=8 Hz, 1H) 8.16 (br.s, 3H)

实施例 2432-[8-(3-氨基哌啶-1-基)-7-(2-丁炔基)-2-甲氧基-6-氧代-6,7-二氢嘌呤-1-基甲基]苄腈盐酸盐

将含 15mg 的[1-[7-(2-丁炔基)-2-氯-1-(2-氰基苄基)-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁基酯、20mg 无水碳酸钾和 0.2ml 甲醇的混合物搅拌 3 小时。根据实施例 242(f)和(g)中所用的相同步骤进行后续的步骤。从而合成标题化合物。

¹H-NMR(DMSO-d₆)

δ 1.58-1.72 (m, 2H) 1.84-1.94 (m, 1H) 1.96-2.04 (m, 1H) 3.08-3.20 (m, 2H) 3.36-3.70 (m, 3H) 3.90 (s, 3H) 4.90-5.02 (m, 2H) 5.32 (s, 2H) 7.20 (d, J=8 Hz, 1H) 7.47 (t, J=8 Hz, 1H) 7.63 (t, J=8 Hz, 1H) 7.87 (d, J=8 Hz, 1H) 8.12 (br.s, 3H)

实施例 2448-(3-氨基哌啶-1-基)-7-(2-丁炔基)-6-氧代-1-(2-苯基乙基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-腈盐酸盐(a) [1-[7-(2-丁炔基)-2-氯-6-氧代-1-(2-苯基乙基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁基酯

根据实施例 242(e)中所述的方法, 使用 2-溴乙基苯代替 2-氰基苄基溴, 制备得到标题化合物。

¹H-NMR(CDCl₃)

δ 1.44 (s, 9H) 1.58-1.80 (m, 2H) 1.83 (t, J=2 Hz, 3H) 1.86-1.94 (m, 2H) 3.00-3.06 (m, 2H) 3.20-3.50 (m, 3H) 3.60 (d, J=12 Hz, 1H) 3.85 (b.s, 1H) 4.42-4.48 (m, 2H) 4.88-5.04 (m, 3H) 7.02-7.34 (m, 5H)

(b) 8-(3-氨基哌啶-1-基)-7-(2-丁炔基)-6-氧代-1-(2-苯基乙基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-腈盐酸盐

根据实施例 242(f)和(g)中所述的方法, 通过使用[1-[7-(2-丁炔基)-2-氯-6-氧代-1-(2-苯基乙基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁基酯, 合成标题化合物。

¹H-NMR(DMSO-d₆)

δ 1.60-1.72 (m, 2H) 1.83 (s, 3H) 1.88-2.06 (m, 3H) 3.04 (t, J=7 Hz, 2H)

3.35-3.60 (m, 2H) 3.75 (d, J=12 Hz, 1H) 4.35 (t, J=7 Hz, 2H) 5.09 (s, 2H) 7.18 (d, J=7 Hz, 2H) 7.22-7.34 (m, 3H) 8.16 (br.s, 3H)

实施例 245

8-(3-氨基哌啶-1-基)-7-(2-丁炔基)-2-甲氧基-1-(2-苯基乙基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮盐酸盐

根据实施例 243 中所述的方法, 通过使用[1-[7-(2-丁炔基)-2-氯-6-氧代-1-(2-苯基乙基)-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁基酯, 合成标题化合物。

¹H-NMR(DMSO-d₆)

δ 1.56-1.72 (m, 2H) 1.80 (t, J=2 Hz, 3H) 1.84-2.04 (m, 2H) 2.85 (t, J=7 Hz, 2H) 3.08-3.18 (m, 2H) 3.34-3.54 (m, 2H) 3.64 (d, J=12 Hz, 1H) 3.83 (s, 3H) 4.15 (t, J=7 Hz, 2H) 4.88-5.02 (m, 2H) 7.16-7.24 (m, 3H) 7.29 (t, J=7 Hz, 2H) 8.09 (br.s, 3H)

实施例 246

8-(3-氨基哌啶-1-基)-7-(2-丁炔基)-1-(4-氰基苄基)-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-腈盐酸盐

(a) [1-[7-(2-丁炔基)-2-氯-1-(4-氰基苄基)-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁基酯

根据实施例 242(e)中所述的方法, 通过使用 4-氰基苄基溴代替 2-氰基苄基溴, 制备得到标题化合物。

¹H-NMR(CDCl₃)

δ 1.44 (s, 9H) 1.58-1.80 (m, 2H) 1.82 (t, J=2 Hz, 3H), 1.85-1.95 (m, 2H) 3.18-3.26 (m, 1H) 3.29-3.37 (m, 1H) 3.40-3.48 (m, 1H) 3.65 (d, J=12 Hz, 1H) 3.86 (br.s, 1H) 4.86-5.04 (m, 3H) 5.22 (s, 2H) 7.41 (d, J=8 Hz, 2H) 7.62 (d, J=8 Hz, 2H)

(b) 8-(3-氨基哌啶-1-基)-7-(2-丁炔基)-1-(4-氰基苄基)-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-腈盐酸盐

根据实施例 242(f)和(g)中所述的方法, 通过使用[1-[7-(2-丁炔基)-2-氯-1-(4-氰基苄基)-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁基

酯，合成标题化合物。

¹H-NMR(DMSO-d₆)

δ 1.62-1.72 (m, 2H) 1.80 (s, 3H) 1.88-1.96 (m, 1H) 1.98-2.06 (m, 1H)
3.16-3.26 (m, 2H) 3.41 (br.s, 1H) 3.50-3.80 (m, 2H) 5.07 (s, 2H) 5.49 (s, 2H)
7.49 (d, J=8 Hz, 2H) 7.85 (d, J=8 Hz, 2H) 8.16 (br.s, 3H)

实施例 247

4-[8-(3-氨基哌啶-1-基)-7-(2-丁炔基)-2-甲氧基-6-氧代-6,7-二氢嘌呤-1-基
甲基]苄腈盐酸盐

根据实施例 243 中所述的方法，通过使用[1-[7-(2-丁炔基)-2-氯-1-(4-氟基苄基)-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁基酯，合成标题化合物。

¹H-NMR(DMSO-d₆)

δ 1.58-1.70 (m, 2H) 1.79 (s, 3H) 1.84-2.04 (m, 2H) 3.08-3.20 (m, 2H)
3.36-3.70 (m, 3H) 3.89 (s, 3H) 4.88-5.02 (m, 2H) 5.22 (s, 2H) 7.39 (d, J=8 Hz,
2H) 7.79 (d, J=8 Hz, 2H) 8.14 (br.s, 3H)

实施例 248

2-[8-(3-氨基哌啶-1-基)-7-(2-丁炔基)-1-甲基-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-
基氧基]苯酰胺三氟乙酸盐

(a) [1-[7-(2-丁炔基)-2-氯-1-甲基-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌啶-3-
基]氨基甲酸叔丁基酯

将 700mg 的[1-[7-(2-丁炔基)-2-氯-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁基酯溶于 7.0ml 二甲亚砜中，并然后将 114μl 碘甲烷和 299mg 碳酸钾加入其中。混合物在室温下搅拌 30 分钟，并将 40ml 水加入到反应溶液中。混合物在室温下搅拌 30 分钟，并过滤收集白色沉淀。生成的白色固体用水、并然后用己烷洗，得到 540mg 的标题化合物。

¹H-NMR(CDCl₃)

δ 1.44 (s, 9H) 1.72-1.94 (m, 4H) 1.81 (t, J=2.4 Hz, 3H) 3.16-3.92 (m, 5H)
3.72 (s, 3H) 4.91 (dd, J= 17.6, 2.4 Hz, 1H) 5.01 (d, J=17.6 Hz, 1H)

(b) 2-[8-(3-氨基哌啶-1-基)-7-(2-丁炔基)-1-甲基-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌

呤-2-基氧基]苯酰胺三氟乙酸酯

将 10mg 的[1-[7-(2-丁炔基)-2-氯-1-甲基-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁基酯溶于 0.3ml 的 1-甲基-2-吡咯烷酮中, 并然后将 10mg 水杨酰胺和 10mg 碳酸钾加入其中。将混合物于 100°C 搅拌 2 小时。将 1N 盐酸加入到反应溶液中, 并用乙酸乙酯萃取混合物。浓缩有机层, 并将残余物溶于三氟乙酸中。浓缩该溶液, 并将残余物经反相高效液相色谱法(使用乙腈-水流动相(含有 0.1%三氟乙酸))纯化, 得到 5.54mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 436(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 2498-(3-氨基哌啶-1-基)-7-(2-丁炔基)-1-甲基-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-腈三氟乙酸酯

将 10mg 的[1-[7-(2-丁炔基)-2-氯-1-甲基-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁基酯溶于 0.3ml 的 1-甲基-2-吡咯烷酮中, 并然后将 10mg 氰化钠加入其中。将混合物于 60°C 搅拌 2 小时。将 1N 盐酸加入到反应溶液中, 并用乙酸乙酯萃取混合物。浓缩有机层, 并将残余物溶于三氟乙酸中。浓缩该溶液, 并将残余物经反相高效液相色谱法(使用乙腈-水流动相(含有 0.1%三氟乙酸))纯化, 得到 3.67mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 326(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 2508-(3-氨基哌啶-1-基)-2-叔丁基硫烷基-7-(2-丁炔基)-1-甲基-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

将 10mg 的[1-[7-(2-丁炔基)-2-氯-1-甲基-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁基酯溶于 0.3ml 的 1-甲基-2-吡咯烷酮中, 并然后将 10mg 的 2-甲基-2-丙硫醇的钠盐加入其中。将混合物在室温下搅拌 2 小时。将 1N 盐酸加入到反应溶液中, 并用乙酸乙酯萃取混合物。浓缩有机层, 并将残余物溶于三氟乙酸中。浓缩该溶液, 并将残余物经反相高效液相色谱法(使用乙腈-水流动相(含有 0.1%三氟乙酸))纯化, 得到 5.00mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 389(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 251

8-(3-氨基哌啶-1-基)-7-(2-丁炔基)-2-甲氧基-1-甲基-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

将 10mg 的[1-[7-(2-丁炔基)-2-氯-1-甲基-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁基酯溶于 0.6ml 甲醇中，并然后将 8mg 氢氧化钠加入其中。将混合物在室温下搅拌 1 小时。将 1N 盐酸加入到反应溶液中，并用乙酸乙酯萃取混合物。浓缩有机层，并将残余物溶于三氟乙酸中。浓缩该溶液，并将残余物经反相高效液相色谱法(使用乙腈-水流动相(含有 0.1%三氟乙酸))纯化，得到 2.14mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 331(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 252

8-(3-氨基哌啶-1-基)-7-(2-丁炔基)-2-二乙基氨基-1-甲基-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

将 10mg 的[1-[7-(2-丁炔基)-2-氯-1-甲基-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁基酯溶于 0.3ml 的 1-甲基-2-吡咯烷酮中，并然后将 50μl 二乙胺加入其中。将混合物于 60°C 搅拌 4 小时。将 1N 盐酸加入到反应溶液中，并用乙酸乙酯萃取混合物。浓缩有机层，并将生成的残余物溶于三氟乙酸中。浓缩该溶液，并将残余物经反相高效液相色谱法(使用乙腈-水流动相(含有 0.1%三氟乙酸))纯化，得到 2.17mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 372(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 253

8-(3-氨基哌啶-1-基)-7-(2-丁炔基)-1-甲基-2-(吡咯烷-1-基)-1,7-二氢嘌呤-6-酮三氟乙酸酯

根据实施例 252 中所述的方法，通过使用吡咯烷代替二乙胺，制备得到 1.94 mg 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 370(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 254

8-(3-甲基氨基哌啶-1-基)-7-(2-丁炔基)-1-甲基-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤

-2-脞盐酸盐

(a) N-甲基-N-(哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁基酯

在室温下在水浴中, 将 0.4g 氢氧化钠(60%; 在油中)加入至含 3.3g 的 3-叔丁氧基羰基氨基哌啶-1-羧酸苄酯、0.75ml 碘甲烷和 20ml 的 N,N-二甲基甲酰胺的混合物中。混合物在室温下搅拌 4 小时。将反应溶液在乙酸乙酯和水之间分配, 并将有机层用水、并然后用饱和盐水洗。将有机层经无水硫酸镁干燥, 并然后浓缩。残余物经使用 10%-20%乙酸乙酯/己烷的硅胶柱色谱法纯化, 得到油状物(3.04g)。将此全部量与 20ml 乙醇和 10%钨碳混合。将该混合物在室温下在氢气下搅拌 5 小时。在通过过滤除去催化剂后, 浓缩滤液, 得到 1.82g 的标题化合物。

¹H-NMR(CDCl₃)

δ 1.46 (s, 9H) 1.48-1.64 (m, 2H) 1.72-1.84 (m, 2H) 2.43 (dt, J=3 Hz, 12 Hz, 1H) 2.60 (t, J=12 Hz, 1H) 2.75 (s, 3H) 2.74-3.02 (m, 2H) 3.86 (br.s, 1H)

(b) N-[1-[7-(2-丁炔基)-2,6-二氯-7H-嘌呤-8-基]哌啶-3-基]-N-甲基氨基甲酸叔丁基酯

根据实施例 242(c)中所述的方法, 通过使用 7-(2-丁炔基)-2,6,8-三氯-7H-嘌呤和哌啶-3-基氨基甲酸叔丁基酯合成标题化合物。

¹H-NMR (CDCl₃)

δ 1.48 (s, 9H) 1.70-2.02 (m, 7H) 2.83 (s, 3H) 3.00 (t, J=12 Hz, 1H) 3.14 (t, J=12 Hz, 1H) 3.96-4.25 (m, 3H) 4.80 (s, 2H)

(c) N-[1-[7-(2-丁炔基)-2-氯-1-甲基-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌啶-3-基]-N-甲基氨基甲酸叔丁基酯

将含 580mg 的 N-[1-[7-(2-丁炔基)-2,6-二氯-7H-嘌呤-8-基]哌啶-3-基]-N-甲基氨基甲酸叔丁基酯、315mg 乙酸钠和 6ml 二甲亚砜的混合物在油浴中于 120°C 搅拌 7 小时。将反应溶液在乙酸乙酯和水之间分配, 并将有机层用水、并然后用饱和盐水洗。将有机层经无水硫酸镁干燥, 通过少量硅胶过滤。浓缩滤液, 并将残余物用乙酸乙酯-己烷结晶, 得到 420mg 的 N-[1-[7-(2-丁炔基)-2-氯-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌啶-3-基]-N-甲基氨基甲酸叔丁基酯。将含 100mg 如上所得的部分化合物、0.17ml 碘甲烷、48mg 无水碳酸钾和 0.5ml 的 N,N-二甲基甲酰胺的混合物在室温下搅拌 4 小时。将反应溶液在乙酸乙酯和水之间分配, 并将有机层用水、并然后用饱和盐水洗。然后浓缩

有机层，并将残余物经使用 50%乙酸乙酯/己烷的硅胶柱色谱法纯化，得到 104mg 的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.47 (s, 9H) 1.62-1.74 (m, 1H) 1.81 (t, J=2 Hz, 3H) 1.82-1.96 (m, 3H) 2.82 (s, 3H) 2.86 (t, J=12 Hz, 1H) 3.02 (t, J=12 Hz, 1H) 3.68-3.82 (m, 2H) 3.72 (s, 3H) 4.20 (br. s, 1H) 4.90 (s, 2H)

(d) 7-(2-丁炔基)-1-甲基-8-(3-甲基氨基哌啶-1-基)-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-腈盐酸盐

根据实施例 242 (f)和(g) 中所述的方法，通过使用 N-[1-[7-(2-丁炔基)-2-氯-1-甲基-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌啶-3-基]-N-甲基氨基甲酸叔丁基酯合成标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$

δ 1.60-1.77 (m, 2H) 1.81 (s, 3H) 1.84-2.00 (m, 1H) 2.02-2.12 (m, 1H) 2.60 (t, J=5 Hz, 3H) 3.17-3.40 (m, 3H) 3.46-3.56 (m, 1H) 3.79 (d, J=12 Hz, 1H) 5.00-5.15 (m, 2H) 9.01 (br.s, 2H)

实施例 255

2-[7-(2-丁炔基)-1-甲基-8-(3-甲基氨基哌啶-1-基)-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基氧基]苯酰胺盐酸盐

将含 20mg 的 N-[1-[7-(2-丁炔基)-2-氯-1-甲基-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-8-基]哌啶-3-基]-N-甲基氨基甲酸叔丁基酯，20mg 的 2-羟基苯酰胺、20mg 无水碳酸钾和 0.3ml 的 N-甲基-2-吡咯烷酮的混合物在油浴中于 80°C 搅拌 4 小时。根据实施例 242(f)和(g)中所用的相同步骤进行后续的合成步骤，得到标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$

δ 1.69 (br.s, 2H) 1.82 (s, 3H) 1.92 (br.s, 1H) 2.07 (br.s, 1H) 2.62 (s, 3H) 3.10-3.40 (m, 4H) 3.48 (s, 3H) 3.76 (br.s, 1H) 5.02 (br.s, 2H) 6.96 (br.s, 2H) 7.44 (br.s, 1H) 7.91 (br.s, 1H) 8.81 (br.s, 2H)

实施例 256

8-(3-氨基吡咯烷-1-基)-7-(2-丁炔基)-1-甲基-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-

脞盐酸盐

在实施例 254 中, 根据实施例 254(b)、(c)和(d)中所述的方法, 通过使用吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁基酯代替 N-甲基-N-(哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁基酯, 合成标题化合物。

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$

δ 1.81 (s, 3H) 2.13 (br.s, 1H) 2.32 (br.s, 1H) 3.64 (s, 3H) 3.74-3.86 (m, 2H) 3.93 (br.s, 3H) 5.19 (d, J=18Hz, 1H) 5.28 (d, J=18Hz, 1H) 8.32 (br.s, 3H)

实施例 257

2-[8-(3-氨基吡咯烷-1-基)-7-(2-丁炔基)-1-甲基-6-氧代-6,7-二氢-1H-嘌呤-2-基氧基]苯酰胺盐酸盐

根据实施例 255 和 256 中所述的方法, 通过使用 2-羟基苯酰胺合成标题化合物。

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$

δ 1.82 (s, 3H) 2.11 (br.s, 1H) 2.32 (br.s, 1H) 3.46 (s, 3H) 3.72-4.00 (m, 5H) 5.15 (d, J=19Hz, 1H) 5.23 (d, J=19Hz, 1H) 6.90-7.02 (m, 2H) 7.42-7.50 (m, 1H) 7.90-7.99 (m, 1H) 8.22 (br.s, 3H)

实施例 258

3-(2-丁炔基)-2-(哌嗪-1-基)-5-(2-丙炔基)-3,5-二氢咪唑并[4,5-d]噻嗪-4-酮三氟乙酸酯

(a) 4-[1-(2-丁炔基)-7-氧代-6,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-d]噻嗪-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯

在室温下, 将 0.299g 三乙胺、0.023g 的 4-二甲基氨基吡啶和 0.645g 二碳酸二叔丁酯加入到 0.448g 的 3-(2-丁炔基)-2-(哌嗪-1-基)-3,5-二氢咪唑并[4,5-d]噻嗪-4-酮三氟乙酸酯的 20ml 的 N,N-二甲基甲酰胺溶液中, 并将混合物搅拌 5 小时。然后将 2ml 的 5N 氢氧化钠水溶液加入到此溶液中, 并将混合物搅拌 1 小时。将反应溶液倒入到 200ml 乙酸乙酯和 100ml 饱和氯化铵水溶液的混合物中。将有机层用 100ml 水并然后用 100ml 饱和氯化钠水溶液洗两次。有机液体经硫酸镁干燥, 并减压浓缩。残余物经硅胶柱色谱法纯化。因而从乙酸乙酯洗脱的部分中制备得到 0.298g 的标题化合物。

¹H-NMR(CDCl₃)

δ 1.50 (s, 9H) 1.84 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.41 (m, 4H) 3.63 (m, 4H) 5.06 (q, J=2.3Hz, 2H) 8.17 (s, 1H) 9.92 (br.s, 1H)

(b) 3-(2-丁炔基)-2-(哌嗪-1-基)-5-(2-丙炔基)-3,5-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-4-酮三氟乙酸酯

将 0.005g 碳酸钾和 0.003ml 的 3-溴-1-丙炔加入到 0.5ml 的 0.010g 的 4-[1-(2-丁炔基)-7-氧代-6,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-d]哒嗪-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯的 N,N-二甲基甲酰胺溶液中, 并将混合物在室温下搅拌 10 小时。将 1ml 乙酸乙酯和 1ml 水加入到反应溶液中, 并分层。浓缩有机层, 并将生成的残余物溶于含 0.5ml 二氯甲烷和 0.5ml 三氟乙酸的混合物中。将混合物搅拌 1 小时, 并然后浓缩。残余物经反相高效液相色谱法(使用乙腈-水流动相(含有 0.1%三氟乙酸))纯化, 得到 0.011g 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 311.29(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 259

[3-(2-丁炔基)-4-氧代-2-(哌嗪-1-基)-3,4-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-5-基]乙腈三氟乙酸酯

根据实施例 258(b)中所述的方法, 通过使用 4-[1-(2-丁炔基)-7-氧代-6,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-d]哒嗪-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯和溴乙腈, 制备得到标题化合物。

MS m/e (ESI) 312.28(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 260

3-(2-丁炔基)-5-(2-羟基乙基)-2-(哌嗪-1-基)-3,5-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-4-酮三氟乙酸酯

根据实施例 258(b)中所述的方法, 通过使用 4-[1-(2-丁炔基)-7-氧代-6,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-d]哒嗪-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯和 2-溴乙醇, 制备得到标题化合物。

MS m/e (ESI) 317.30(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 261

3-(2-丁炔基)-5-(2-甲氧基乙基)-2-(哌嗪-1-基)-3,5-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-4-酮三氟乙酸酯

根据实施例 258(b)中所述的方法, 通过使用 4-[1-(2-丁炔基)-7-氧代-6,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-d]哒嗪-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯和溴乙基甲基醚, 制备得到标题化合物。

MS m/e (ESI) 331.32(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 262

3-(2-丁炔基)-4-氧代-2-(哌嗪-1-基)-3,4-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-5-基]乙酸乙酯三氟乙酸酯

根据实施例 258(b)中所述的方法, 通过使用 4-[1-(2-丁炔基)-7-氧代-6,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-d]哒嗪-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯和溴代乙酸乙酯, 制备得到标题化合物。

MS m/e (ESI) 359.13(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 263

3-(2-丁炔基)-5-(2-苯基乙基)-2-(哌嗪-1-基)-3,5-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-4-酮三氟乙酸酯

根据实施例 258(b)中所述的方法, 通过使用 4-[1-(2-丁炔基)-7-氧代-6,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-d]哒嗪-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯和(2-溴乙基)苯, 制备得到标题化合物。

MS m/e (ESI) 377.34(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 264

3-(2-丁炔基)-5-(2-苯氧基乙基)-2-(哌嗪-1-基)-3,5-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-4-酮三氟乙酸酯

根据实施例 258(b)中所述的方法, 通过使用 4-[1-(2-丁炔基)-7-氧代-6,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-d]哒嗪-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯和 2-溴乙基苯基醚, 制备得到标题化合物。

MS m/e (ESI) 393.32(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 265

3-(2-丁炔基)-5-(2-氧代-2-苯基乙基)-2-(哌嗪-1-基)-3,5-二氢咪唑并[4,5-d]噻嗪-4-酮三氟乙酸酯

根据实施例 258(b)中所述的方法, 通过使用 4-[1-(2-丁炔基)-7-氧代-6,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-d]噻嗪-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯和 2-溴苯乙酮, 制备得到标题化合物。

MS m/e (ESI) 391.32(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 266

3-(2-丁炔基)-5-[2-(3-甲氧基苯基)-2-氧代乙基]-2-(哌嗪-1-基)-3,5-二氢咪唑并[4,5-d]噻嗪-4-酮三氟乙酸酯

根据实施例 258(b)中所述的方法, 通过使用 4-[1-(2-丁炔基)-7-氧代-6,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-d]噻嗪-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯和 2-溴-3'-甲氧基苯乙酮, 制备得到标题化合物。

MS m/e (ESI) 421.33(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 267

2-[3-(2-丁炔基)-4-氧代-2-(哌嗪-1-基)-3,4-二氢咪唑并[4,5-d]噻嗪-5-基甲基]苄腈三氟乙酸酯

根据实施例 258(b)中所述的方法, 通过使用 4-[1-(2-丁炔基)-7-氧代-6,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-d]噻嗪-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯和 2-溴甲基苄腈, 制备得到标题化合物。

¹H-NMR(CD₃OD)

δ 1.81 (t, J=2.5Hz, 3H) 3.45-3.49 (m, 4H) 3.66-3.70 (m, 4H) 5.15 (q, J=2.5Hz, 2H) 5.62 (s, 2H) 7.34 (dd, J=7.6,1.5Hz, 1H) 7.45 (td, J=7.6,1.5Hz, 1H) 7.59 (td, J=7.6,1.7Hz, 1H) 7.75 (dd, J=7.6,1.7Hz, 1H) 8.25 (s, 1H)

MS m/e (ESI) 388.32(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 268

3-(2-丁炔基)-2-(哌嗪-1-基)-5-(2-三氟甲基苄基)-3,5-二氢咪唑并[4,5-d]噻嗪-4-酮三氟乙酸酯

根据实施例 258(b)中所述的方法, 通过使用 4-[1-(2-丁炔基)-7-氧代-6,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-d]哒嗪-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯和 2-(三氟甲基)苄基溴, 制备得到标题化合物。

MS m/e (ESI) 431.21(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 269

3-(2-丁炔基)-2-(哌嗪-1-基)-5-(3-三氟甲基苄基)-3,5-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-4-酮三氟乙酸酯

根据实施例 258(b)中所述的方法, 通过使用 4-[1-(2-丁炔基)-7-氧代-6,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-d]哒嗪-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯和 3-(三氟甲基)苄基溴, 制备得到标题化合物。

MS m/e (ESI) 431.23(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 270

3-(2-丁炔基)-5-(2-硝基苄基)-2-(哌嗪-1-基)-3,5-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-4-酮三氟乙酸酯

根据实施例 258(b)中所述的方法, 通过使用 4-[1-(2-丁炔基)-7-氧代-6,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-d]哒嗪-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯和 2-硝基苄基溴, 制备得到标题化合物。

MS m/e (ESI) 408.25(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 271

3-[3-(2-丁炔基)-4-氧代-2-(哌嗪-1-基)-3,4-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-5-基甲基]苄腈三氟乙酸酯

根据实施例 258(b)中所述的方法, 通过使用 4-[1-(2-丁炔基)-7-氧代-6,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-d]哒嗪-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯和 3-溴甲基苄腈, 制备得到标题化合物。

MS m/e (ESI) 388.27(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 272

4-[3-(2-丁炔基)-4-氧代-2-(哌嗪-1-基)-3,4-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-5-基甲

基]苄腈三氟乙酸酯

根据实施例 258(b)中所述的方法, 通过使用 4-[1-(2-丁炔基)-7-氧代-6,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-d]哒嗪-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯和 4-溴甲基苄腈, 制备得到标题化合物。

MS m/e (ESI) 388.29(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 273

3-[3-(2-丁炔基)-4-氧代-2-(哌嗪-1-基)-3,4-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-5-基甲
基]苯甲酸甲酯三氟乙酸酯

根据实施例 258(b)中所述的方法, 通过使用 4-[1-(2-丁炔基)-7-氧代-6,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-d]哒嗪-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯和 3-(溴甲基)苯甲酸甲酯, 制备得到标题化合物。

MS m/e (ESI) 421.29(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 274

4-[3-(2-丁炔基)-4-氧代-2-(哌嗪-1-基)-3,4-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-5-基甲
基]苯甲酸甲酯三氟乙酸酯

根据实施例 258(b)中所述的方法, 通过使用 4-[1-(2-丁炔基)-7-氧代-6,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-d]哒嗪-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯和 4-(溴甲基)苯甲酸甲酯, 制备得到标题化合物。

MS m/e (ESI) 421.31(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 275

5-[3-(2-丁炔基)-4-氧代-2-(哌嗪-1-基)-3,4-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-5-基甲
基]呋喃-2-羧酸乙酯三氟乙酸酯

根据实施例 258(b)中所述的方法, 通过使用 4-[1-(2-丁炔基)-7-氧代-6,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-d]哒嗪-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯和 5-(溴甲基)呋喃-2-羧酸乙酯, 制备得到标题化合物。

MS m/e (ESI) 425.30(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 276

3-(2-丁炔基)-5-[2-(2-硝基苯基)-2-氧代乙基]-2-(哌嗪-1-基)-3,5-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-4-酮三氟乙酸酯

根据实施例 258(b)中所述的方法, 通过使用 4-[1-(2-丁炔基)-7-氧代-6,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-d]哒嗪-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯和 2-溴-2'-硝基苯乙酮, 制备得到标题化合物。

MS m/e (ESI) 436.28(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 277

4-[2-[3-(2-丁炔基)-4-氧代-2-(哌嗪-1-基)-3,4-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-5-基]乙酰基]苄腈三氟乙酸酯

根据实施例 258(b)中所述的方法, 通过使用 4-[1-(2-丁炔基)-7-氧代-6,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-d]哒嗪-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯和 2-溴-4'-氰基苯乙酮, 制备得到标题化合物。

MS m/e (ESI) 416.31(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 278

3-(2-丁炔基)-5-[2-(4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基]-2-(哌嗪-1-基)-3,5-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-4-酮三氟乙酸酯

根据实施例 258(b)中所述的方法, 通过使用 4-[1-(2-丁炔基)-7-氧代-6,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-d]哒嗪-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯和 2-溴-4'-甲氧基苯乙酮, 制备得到标题化合物。

MS m/e (ESI) 421.32(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 279

3-(2-丁炔基)-5-[2-(2-甲氧基苯基)-2-氧代乙基]-2-(哌嗪-1-基)-3,5-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-4-酮三氟乙酸酯

根据实施例 258(b)中所述的方法, 通过使用 4-[1-(2-丁炔基)-7-氧代-6,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-d]哒嗪-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯和 2-溴-2'-甲氧基苯乙酮, 制备得到标题化合物。

MS m/e (ESI) 421.33(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 280

4-[2-[3-(2-丁炔基)-4-氧代-2-(哌嗪-1-基)-3,4-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-5-基]乙基]苯甲酸三氟乙酸酯

根据实施例 258(b)中所述的方法, 通过使用 4-[1-(2-丁炔基)-7-氧代-6,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-d]哒嗪-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯和 4-(2-溴乙基)苯甲酸叔丁基酯, 制备得到标题化合物。

MS m/e (ESI) 421.33(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 281

3-(2-丁炔基)-2-(哌嗪-1-基)-5-(吡啶-2-基甲基)-3,5-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-4-酮双三氟乙酸酯

根据实施例 258(b)中所述的方法, 通过使用 4-[1-(2-丁炔基)-7-氧代-6,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-d]哒嗪-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯和 2-(氯甲基)吡啶盐酸盐, 制备得到标题化合物。

MS m/e (ESI) 364.24(MH⁺-2CF₃COOH)

实施例 282

3-(2-丁炔基)-2-(哌嗪-1-基)-5-(吡啶-3-基甲基)-3,5-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-4-酮双三氟乙酸酯

根据实施例 258(b)中所述的方法, 通过使用 4-[1-(2-丁炔基)-7-氧代-6,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-d]哒嗪-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯和 3-(氯甲基)吡啶盐酸盐, 制备得到标题化合物。

MS m/e (ESI) 364.30(MH⁺-2CF₃COOH)

实施例 283

3-(2-丁炔基)-2-(哌嗪-1-基)-5-(吡啶-4-基甲基)-3,5-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-4-酮双三氟乙酸酯

根据实施例 258(b)中所述的方法, 通过使用 4-[1-(2-丁炔基)-7-氧代-6,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-d]哒嗪-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯和 4-(氯甲基)吡啶盐酸盐, 制备得到标题化合物。

MS m/e (ESI) 364.26(MH⁺-2CF₃COOH)

实施例 284

3-(2-丁炔基)-5-[2-氧代-2-(吡啶-2-基)乙基]-2-(哌嗪-1-基)-3,5-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-4-酮双三氟乙酸酯

根据实施例 258(b)中所述的方法, 通过使用 4-[1-(2-丁炔基)-7-氧代-6,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-d]哒嗪-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯和 2-(2-溴乙酰基)吡啶氢溴酸盐, 制备得到标题化合物。

MS m/e (ESI) 392.27(MH⁺-2CF₃COOH)

实施例 285

3-(2-丁炔基)-5-[2-氧代-2-(吡啶-3-基)乙基]-2-(哌嗪-1-基)-3,5-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-4-酮双三氟乙酸酯

根据实施例 258(b)中所述的方法, 通过使用 4-[1-(2-丁炔基)-7-氧代-6,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-d]哒嗪-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯和 3-(2-溴乙酰基)吡啶氢溴酸盐, 制备得到标题化合物。

MS m/e (ESI) 392.27(MH⁺-2CF₃COOH)

实施例 286

3-(2-丁炔基)-5-[2-氧代-2-(吡啶-4-基)乙基]-2-氧代乙基]-2-(哌嗪-1-基)-3,5-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-4-酮双三氟乙酸酯

根据实施例 258(b)中所述的方法, 通过使用 4-[1-(2-丁炔基)-7-氧代-6,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-d]哒嗪-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯和 4-(2-溴乙酰基)吡啶氢溴酸盐, 制备得到标题化合物。

MS m/e (ESI) 392.28(MH⁺-2CF₃COOH)

实施例 287

3-(2-丁炔基)-5-(2-甲氧基吡啶-3-基甲基)-2-(哌嗪-1-基)-3,5-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-4-酮三氟乙酸酯

根据实施例 258(b)中所述的方法, 通过使用 4-[1-(2-丁炔基)-7-氧代-6,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-d]哒嗪-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯和 3-(氯甲基)-2-甲氧基吡啶, 制备得到标题化合物。

MS m/e (ESI) 394.30(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 288

6-[3-(2-丁炔基)-4-氧代-2-(哌嗪-1-基)-3,4-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-5-基甲基]烟酸甲酯双三氟乙酸酯

根据实施例258(b)中所述的方法, 通过使用4-[1-(2-丁炔基)-7-氧代-6,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-d]哒嗪-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯和6-(氯甲基)烟酸甲酯, 制备得到标题化合物。

MS m/e (ESI) 422.31(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 289

5-(6-氨基吡啶-3-基甲基)-3-(2-丁炔基)-2-(哌嗪-1-基)-3,5-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-4-酮三氟乙酸酯

根据实施例 258(b)中所述的方法, 通过使用 4-[1-(2-丁炔基)-7-氧代-6,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-d]哒嗪-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯和 2-(叔丁氧基羰基氨基)-5-(溴甲基)吡啶, 制备得到标题化合物。

MS m/e (ESI) 379.31(MH⁺-CF₃COOH)

实施例290

4-[3-(2-丁炔基)-4-氧代-2-(哌嗪-1-基)-3,4-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-5-基甲基]-3-氰基-5-乙氧基-N-甲基苯酰胺三氟乙酸酯

根据实施例 258(b)中所述的方法, 通过使用 4-[1-(2-丁炔基)-7-氧代-6,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-d]哒嗪-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯和 4-溴甲基-3-氰基-5-乙氧基-N-甲基苯酰胺, 制备得到标题化合物。

MS m/e (ESI) 489.35(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 291

4-[3-(2-丁炔基)-4-氧代-2-(哌嗪-1-基)-3,4-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-5-基甲基]-3,5-二氰基-N-甲基苯酰胺三氟乙酸酯

根据实施例 258(b)中所述的方法, 通过使用 4-[1-(2-丁炔基)-7-氧代-6,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-d]哒嗪-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯和 4-溴甲基-3,5-二氰

基-N-甲基苯酰胺，制备得到标题化合物。

MS m/e (ESI) 470.33(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 292

4-[3-(2-丁炔基)-4-氧代-2-(哌嗪-1-基)-3,4-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-5-基甲基]-3-氰基-5-氟-N-甲基苯酰胺三氟乙酸酯

根据实施例 258(b)中所述的方法，通过使用 4-[1-(2-丁炔基)-7-氧代-6,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-d]哒嗪-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯和 4-溴甲基-3-氰基-5-氟-N-甲基苯酰胺，制备得到标题化合物。

MS m/e (ESI) 463.33(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 293

4-[3-(2-丁炔基)-4-氧代-2-(哌嗪-1-基)-3,4-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-5-基甲基]-5-氰基-2-乙氧基-N-甲基苯酰胺三氟乙酸酯

根据实施例 258(b)中所述的方法，通过使用 4-[1-(2-丁炔基)-7-氧代-6,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-d]哒嗪-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯和 4-溴甲基-5-氰基-2-乙氧基-N-甲基苯酰胺，制备得到标题化合物。

MS m/e (ESI) 489.35(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 294

5-[3-(2-丁炔基)-4-氧代-2-(哌嗪-1-基)-3,4-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-5-基甲基]-2-氟苄腈三氟乙酸酯

根据实施例 258(b)中所述的方法，通过使用 4-[1-(2-丁炔基)-7-氧代-6,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-d]哒嗪-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯和 5-溴甲基-2-氟苄腈，制备得到标题化合物。

MS m/e (ESI) 406.15(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 295

2-[3-(2-丁炔基)-4-氧代-2-(哌嗪-1-基)-3,4-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-5-基甲基]-5-氟苄腈三氟乙酸酯

根据实施例 258(b)中所述的方法，通过使用 4-[1-(2-丁炔基)-7-氧代-6,7-

二氢-1H-咪唑并[4,5-d]哒嗪-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯和 2-溴甲基-5-氟苄腈，制备得到标题化合物。

MS m/e (ESI) 406.16(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 296

4-[3-(2-丁炔基)-4-氧代-2-(哌嗪-1-基)-3,4-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-5-基甲基]-3-氟苄腈三氟乙酸酯

根据实施例 258(b)中所述的方法，通过使用 4-[1-(2-丁炔基)-7-氧代-6,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-d]哒嗪-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯和 4-溴甲基-3-氟苄腈，制备得到标题化合物。

MS m/e (ESI) 406.23(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 297

2-[3-(2-丁炔基)-4-氧代-2-(哌嗪-1-基)-3,4-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-5-基甲基]-3-氟苄腈三氟乙酸酯

根据实施例 258(b)中所述的方法，通过使用 4-[1-(2-丁炔基)-7-氧代-6,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-d]哒嗪-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯和 2-溴甲基-3-氟苄腈，制备得到标题化合物。

MS m/e (ESI) 406.25(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 298

3-(2-丁炔基)-5-(异喹啉-1-基甲基)-2-(哌嗪-1-基)-3,5-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-4-酮三氟乙酸酯

根据实施例 258(b)中所述的方法，通过使用 4-[1-(2-丁炔基)-7-氧代-6,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-d]哒嗪-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯和 1-溴甲基异喹啉，制备得到标题化合物。

¹H-NMR(CDCl₃)

δ 1.80 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.46 (m, 4H) 3.68 (m, 4H) 5.17 (q, J=2.4Hz, 2H) 6.22 (s, 2H) 7.94 (dd, J= 8.2,8.0Hz, 1H) 8.08 (t, J=8.2Hz, 1H) 8.21 (d, J=8.0Hz, 1H) 8.24 (d, J=6.4Hz, 1) 8.27 (s, 1H) 8.46 (d, J=6.4Hz, 1H) 8.68 (d, J=8.2Hz, 1H)

MS m/e (ESI) 414.32(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 299

3-(2-丁炔基)-5-(2-氟吡啶-3-基甲基)-2-(哌嗪-1-基)-3,5-二氢咪唑并[4,5-d]吡嗪-4-酮三氟乙酸酯

根据实施例 258(b)中所述的方法, 通过使用 4-[1-(2-丁炔基)-7-氧代-6,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-d]吡嗪-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯和 3-(溴甲基)-2-氟吡啶盐酸盐, 制备得到标题化合物。

MS m/e (ESI) 384.22(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 300

3-(2-丁炔基)-5-(2-氟吡啶-4-基甲基)-2-(哌嗪-1-基)-3,5-二氢咪唑并[4,5-d]吡嗪-4-酮三氟乙酸酯

根据实施例 258(b)中所述的方法, 通过使用 4-[1-(2-丁炔基)-7-氧代-6,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-d]吡嗪-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯和 4-(溴甲基)-2-氟吡啶盐酸盐, 制备得到标题化合物。

MS m/e (ESI) 384.20(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 301

3-(2-丁炔基)-5-(6-氟吡啶-2-基甲基)-2-(哌嗪-1-基)-3,5-二氢咪唑并[4,5-d]吡嗪-4-酮三氟乙酸酯

根据实施例 258(b)中所述的方法, 通过使用 4-[1-(2-丁炔基)-7-氧代-6,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-d]吡嗪-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯和 2-(溴甲基)-6-氟吡啶盐酸盐, 制备得到标题化合物。

MS m/e (ESI) 384.22(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 302

2-[3-(2-丁炔基)-4-氧代-2-(哌嗪-1-基)-3,4-二氢咪唑并[4,5-d]吡嗪-5-基甲基]苯酰胺三氟乙酸酯

将 0.005g 碳酸钾和 0.007g 的 2-溴甲基苄腈加入到含有 0.010 的 4-[1-(2-丁炔基)-7-氧代-6,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-d]吡嗪-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯的

0.5ml 的 N,N-二甲基甲酰胺溶液中, 并将混合物在室温下搅拌 20 小时。将 1ml 乙酸乙酯和 1ml 水加入到反应溶液中, 并分层。浓缩有机层, 并将残余物溶于 1.0ml 甲醇中。将 0.2ml 氨水溶液和 0.2ml 的 31%过氧化氢水溶液加入到溶液中, 并将混合物于 5°C 搅拌 20 小时。将 1ml 乙酸乙酯和 1ml 水加入到反应溶液中, 并分层。浓缩有机层, 并将生成的残余物溶于含 0.5ml 二氯甲烷和 0.5ml 三氟乙酸的混合物中。将混合物搅拌 1 小时, 并然后浓缩。残余物经反相高效液相色谱法(使用乙腈-水流动相(含有 0.1%三氟乙酸))纯化, 得到 0.009g 标题化合物。

MS m/e (ESI) 406.28(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 303

3-[3-(2-丁炔基)-4-氧代-2-(哌嗪-1-基)-3,4-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-5-基甲基]苯酰胺三氟乙酸酯

根据实施例 302 中所述的方法, 通过使用 4-[1-(2-丁炔基)-7-氧代-6,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-d]哒嗪-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯和 3-溴甲基苄腈, 制备得到标题化合物。

MS m/e (ESI) 406.30(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 304

4-[3-(2-丁炔基)-4-氧代-2-(哌嗪-1-基)-3,4-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-5-基甲基]苯酰胺三氟乙酸酯

根据实施例 302 中所述的方法, 通过使用 4-[1-(2-丁炔基)-7-氧代-6,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-d]哒嗪-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯和 4-溴甲基苄腈, 制备得到标题化合物。

MS m/e (ESI) 406.31(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 305

3-[3-(2-丁炔基)-4-氧代-2-(哌嗪-1-基)-3,4-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-5-基甲基]苯甲酸三氟乙酸酯

将 0.005g 碳酸钾和 0.008g 的 3-(溴甲基)苯甲酸甲酯加入到 0.5ml 的 0.010g 的 4-[1-(2-丁炔基)-7-氧代-6,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-d]哒嗪-2-基]哌嗪

-1-羧酸叔丁基酯的 N,N-二甲基甲酰胺溶液中, 并将混合物在室温下搅拌 20 小时。将 1ml 乙酸乙酯和 1ml 水加入到反应混合物中, 并分层。浓缩有机层, 并将残余物溶于 1.0ml 甲醇中。将 0.1ml 的 5N 氢氧化钠水溶液加入到此溶液中, 并将混合物在室温下搅拌 20 小时。将 1ml 乙酸乙酯和 1ml 水加入到反应溶液中。将该溶液使用浓盐酸酸化, 并分层。浓缩有机层, 并将残余物溶于含 0.5ml 二氯甲烷和 0.5ml 三氟乙酸的混合物中。将混合物搅拌 1 小时并然后浓缩。残余物经反相高效液相色谱法(使用乙腈-水流动相(含有 0.1% 三氟乙酸))纯化, 得到 0.008g 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 407.29(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 306

4-[3-(2-丁炔基)-4-氧代-2-(哌嗪-1-基)-3,4-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-5-基甲基]苯甲酸三氟乙酸酯

根据实施例 305 中所述的方法, 通过使用 4-[1-(2-丁炔基)-7-氧代-6,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-d]哒嗪-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯和 4-(溴甲基)苯甲酸甲酯, 制备得到标题化合物。

MS m/e (ESI) 407.30(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 307

5-[3-(2-丁炔基)-4-氧代-2-(哌嗪-1-基)-3,4-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-5-基甲基]呋喃-2-羧酸三氟乙酸酯

根据实施例 305 中所述的方法, 通过使用 4-[1-(2-丁炔基)-7-氧代-6,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-d]哒嗪-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯和 5-(溴甲基)呋喃-2-羧酸乙酯, 制备得到标题化合物。

MS m/e (ESI) 397.28(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 308

3-苄基-2-(哌嗪-1-基)-3,5-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-4-酮三氟乙酸酯

(a) 4-(1-苄基-6-苯甲氧基甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-d]哒嗪-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁基酯

根据实施例 116(d)中所述的方法, 通过使用 4-(6-苯甲氧基甲基-7-氧代

-6,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-d]哒嗪-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁基酯和苄基溴,制备得到标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.48 (s, 9H) 3.13-3.18 (m, 4H) 3.50-3.54 (m, 4H) 4.72 (s, 2H) 5.61 (s, 2H) 5.65 (s, 2H) 7.20-7.35(m, 10H) 8.22 (s, 1H)

(b) 3-苄基-2-(哌嗪-1-基)-3,5-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-4-酮三氟乙酸酯

根据实施例 117 中所述的方法,通过处理 4-(1-苄基-6-苯甲氧基甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-d]哒嗪-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁基酯,得到标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$

δ 3.31-3.37 (m, 4H) 3.40-3.46 (m, 4H) 5.68 (s, 2H) 7.22-7.36(m, 5H) 8.25 (s, 1H)

MS m/e (ESI) 311.24(MH^+ - CF_3COOH)

实施例 309

3-苄基-5-甲基-2-(哌嗪-1-基)-3,5-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-4-酮三氟乙酸酯

(a) 4-(1-苄基-7-氧代-6,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-d]哒嗪-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁基酯

根据实施例 258(a)中所述的方法,通过使用 3-苄基-2-(哌嗪-1-基)-3,5-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-4-酮三氟乙酸酯,制备得到标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.47 (s, 9H) 3.12-3.16 (m, 4H) 3.47-3.52 (m, 4H) 5.58 (s, 2H) 7.20-7.34(m, 5H) 8.20 (s, 1H) 10.04 (br.s, 1H)

(b) 3-苄基-5-甲基-2-(哌嗪-1-基)-3,5-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-4-酮三氟乙酸酯

根据实施例 258(b)中所述的方法,通过使用 4-(1-苄基-7-氧代-6,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-d]哒嗪-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁基酯和碘甲烷,制备得到标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$

δ 3.29-3.35 (m, 4H) 3.36-3.41 (m, 4H) 3.83 (s, 3H) 5.68 (s, 2H) 7.21-7.34(m,

5H) 8.20 (s, 1H)

MS m/e (ESI) 325.01(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 310

3-苄基-5-(2-氧代-2-苯基乙基)-2-(哌嗪-1-基)-3,5-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-4-酮三氟乙酸酯

根据实施例 258(b)中所述的方法, 通过使用 4-[1-苄基-7-氧代-6,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-d]哒嗪-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯和 2-溴苯乙酮, 制备得到标题化合物。

¹H-NMR(CD₃OD)

δ 3.31-3.36 (m, 4H) 3.44-3.49 (m, 4H) 5.69 (s, 2H) 5.77 (s, 2H) 7.22-7.52(m, 8H) 8.06 (d, J=9.3Hz, 2H) 8.32 (s, 1H)

MS m/e (ESI) 429.39(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 311

3-苄基-5-(2-苯基乙基)-2-(哌嗪-1-基)-3,5-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-4-酮三氟乙酸酯

根据实施例 258(b)中所述的方法, 通过使用 4-[1-苄基-7-氧代-6,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-d]哒嗪-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯和(2-溴乙基)苯, 制备得到标题化合物。

¹H-NMR(CDCl₃)

δ 3.11 (t, J=8.1Hz,2H) 3.24-3.29 (m, 4H) 3.37-3.42 (m, 4H) 4.46 (t, J=8.1Hz,2H) 5.58 (s, 2H) 7.09-7.34 (m, 10H) 8.20 (s, 1H)

MS m/e (ESI) 415.54(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 312

3-苄基-5-(2-苯氧基乙基)-2-(哌嗪-1-基)-3,5-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-4-酮三氟乙酸酯

根据实施例 258(b)中所述的方法, 通过使用 4-[1-苄基-7-氧代-6,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-d]哒嗪-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯和 2-溴乙基苯基醚, 制备得到标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 3.21-3.24 (m, 4H) 3.37-3.42 (m, 4H) 4.37 (t, $J=5.8\text{Hz}, 2\text{H}$) 4.64 (t, $J=5.8\text{Hz}, 2\text{H}$) 5.58 (s, 2H) 6.86-6.94 (m, 3H) 7.07-7.34 (m, 7H) 8.21 (s, 1H)

MS m/e (ESI) 431.57($\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$)

实施例 313

3-苄基-2-(哌嗪-1-基)-5-(2-丙炔基)-3,5-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-4-酮三氟乙酸酯

根据实施例 258(b)中所述的方法, 通过使用 4-[1-苄基-7-氧代-6,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-d]哒嗪-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯和 3-溴-1-丙炔, 制备得到标题化合物。

MS m/e (ESI) 349.31($\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$)

实施例 314

[3-苄基-4-氧代-2-(哌嗪-1-基)-3,4-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-5-基]乙腈三氟乙酸酯

根据实施例 258(b)中所述的方法, 通过使用 4-[1-苄基-7-氧代-6,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-d]哒嗪-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯和溴乙腈, 制备得到标题化合物。

MS m/e (ESI) 350.30($\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$)

实施例 315

3-苄基-5-(2-羟基乙基)-2-(哌嗪-1-基)-3,5-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-4-酮三氟乙酸酯

根据实施例 258(b)中所述的方法, 通过使用 4-[1-苄基-7-氧代-6,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-d]哒嗪-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯和 2-溴乙醇, 制备得到标题化合物。

MS m/e (ESI) 355.32($\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$)

实施例 316

3-苄基-5-(2-甲氧基乙基)-2-(哌嗪-1-基)-3,5-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-4-酮

三氟乙酸酯

根据实施例 258(b)中所述的方法, 通过使用 4-[1-苄基-7-氧代-6,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-d]哒嗪-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯和溴乙基甲基醚, 制备得到标题化合物。

MS m/e (ESI) 369.35(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 317

[3-苄基-4-氧代-2-(哌嗪-1-基)-3,4-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-5-基]乙酸乙酯

三氟乙酸酯

根据实施例 258(b)中所述的方法, 通过使用 4-[1-苄基-7-氧代-6,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-d]哒嗪-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯和溴代乙酸乙酯, 制备得到标题化合物。

MS m/e (ESI) 397.33(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 318

3-苄基-5-[2-(3-甲氧基苯基)-2-氧代乙基]-2-(哌嗪-1-基)-3,5-二氢咪唑并

[4,5-d]哒嗪-4-酮三氟乙酸酯

根据实施例 258(b)中所述的方法, 通过使用 4-[1-苄基-7-氧代-6,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-d]哒嗪-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯和 2-溴-3'-甲氧基苯乙酮, 制备得到标题化合物。

MS m/e (ESI) 459.34(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 319

2-[3-苄基-4-氧代-2-(哌嗪-1-基)-3,4-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-5-基甲基]苄

腈三氟乙酸酯

根据实施例 258(b)中所述的方法, 通过使用 4-[1-苄基-7-氧代-6,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-d]哒嗪-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯和 2-溴甲基苄腈, 制备得到标题化合物。

MS m/e (ESI) 326.33(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 320

5-甲基-2-(哌嗪-1-基)-3-(2-丙炔基)-3,5-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-4-酮三氟乙酸酯

根据实施例 258(b)中所述的方法, 通过使用 4-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-d]哒嗪-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁基酯和 3-溴-1-丙炔, 制备得到标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$

δ 2.99 (t, $J=3.3\text{Hz}$, 1H) 3.45-3.49 (m, 4H) 3.65-3.69 (m, 4H) 3.83 (s, 3H)
5.75 (d, $J=3.3\text{Hz}$, 2H) 8.20 (s, 1H)

MS m/e (ESI) 273.1($\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$)

实施例 321

3-(2-丁烯基)-5-甲基-2-(哌嗪-1-基)-3,5-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-4-酮三氟乙酸酯

根据实施例 258(b)中所述的方法, 通过使用 4-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-d]哒嗪-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁基酯和 1-溴-2-丁烯, 制备得到标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$

δ 1.69 和 1.84 (dd, $J=6.3, 1.3\text{Hz}$ 和 dd, $J=6.3, 1.3\text{Hz}$, 3H) 3.43-3.48 (m, 4H)
3.54-3.58 (m, 4H) 3.82 和 3.84 (s, 3H) 4.94 和 5.07 (d, $J=6.5\text{Hz}$ 和 d, $J=6.5\text{Hz}$, 2H)
5.63-5.80 和 6.11-6.20 (m, 2H) 8.19 和 8.22 (s, 1H)

MS m/e (ESI) 289.2($\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$)

实施例 322

5-甲基-3-(2-戊烯基)-2-(哌嗪-1-基)-3,5-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-4-酮三氟乙酸酯

根据实施例 258(b)中所述的方法, 通过使用 4-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-d]哒嗪-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁基酯和 1-溴-2-戊烯, 制备得到标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$

δ 0.97 和 1.08 (t, $J=7.7\text{Hz}$ 和 t, $J=7.7\text{Hz}$, 3H) 2.04-2.27 (m, 2H) 3.42-3.46 (m, 4H)
3.54-3.58 (m, 4H) 3.81 和 3.84 (s, 3H) 4.91-4.96 (m, 2H) 5.59-5.81 和

6.14-6.22 (m, 2H) 8.19 和 8.22 (s, 1H)

MS m/e (ESI) 303.25(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 323

5-甲基-3-(3-甲基-2-丁烯基)-2-(哌嗪-1-基)-3,5-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-4-酮三氟乙酸酯

根据实施例 258(b)中所述的方法, 通过使用 4-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-d]哒嗪-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁基酯和 1-溴-3-甲基-2-丁烯, 制备得到标题化合物。

¹H-NMR(CD₃OD)

δ 1.75 (s, 3H) 1.83 (s, 3H) 3.43-3.47 (m, 4H) 3.52-3.57 (m, 4H) 3.84 (s, 3H) 5.00 (d, J=6.8Hz, 2H) 5.40-5.45 (m, 1H) 8.17 (s, 1H)

MS m/e (ESI) 303.27(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 324

3-环丙基甲基-5-甲基-2-(哌嗪-1-基)-3,5-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-4-酮三氟乙酸酯

根据实施例 258(b)中所述的方法, 通过使用 4-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-d]哒嗪-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁基酯和环丙基甲基溴化物, 制备得到标题化合物。

¹H-NMR(CD₃OD)

δ 0.44-0.55 (m, 4H) 0.81-0.85 (m, 1H) 3.42-3.46 (m, 4H) 3.54-3.58 (m, 4H) 3.83 (s, 3H) 4.39 (d, J=6.6Hz, 2H) 8.21 (s, 1H)

MS m/e (ESI) 289.25(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 325

5-[2-(2-氨基苯基)-2-氧代乙基]-3-(2-丁炔基)-2-(哌嗪-1-基)-3,5-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-4-酮双三氟乙酸酯

(a) 4-[1-(2-丁炔基)-6-[2-(2-硝基苯基)-2-氧代乙基]-7-氧代-6,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-d]哒嗪-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯

根据实施例 258(b)中所述的方法, 通过使用 4-[1-(2-丁炔基)-7-氧代-6,7-

二氢-1H-咪唑并[4,5-d]吡嗪-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯和 2-溴-2'-硝基苯乙酮，制备得到标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.49 (s, 9H) 1.83 (t, $J=2.3\text{Hz}$, 3H) 3.37-3.44 (m, 4H) 3.50-3.55 (m, 4H) 5.04 (q, $J=2.3\text{Hz}$, 2H) 5.44' (s, 2H) 7.62 (m, 1H) 7.71-7.74 (m, 2H) 8.13 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H) 8.21 (s, 1H)

(b) 5-[2-(2-氨基苯基)-2-氧代乙基]-3-(2-丁炔基)-2-(哌嗪-1-基)-3,5-二氢咪唑并[4,5-d]吡嗪-4-酮双三氟乙酸酯

将 2ml 水、0.070g 铁和 0.007g 氯化铵加入到 5ml 的 0.058g 的 4-[1-(2-丁炔基)-6-[2-(2-硝基苯基)-2-氧代乙基]-7-氧代-6,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-d]吡嗪-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯的乙醇溶液中，并将混合物加热回流 3 小时。过滤反应混合物，并减压浓缩滤液。将残余物溶于 4ml 二氯甲烷中，并将 4ml 三氟乙酸加入其中。在将混合物搅拌 2 小时后，减压浓缩溶剂。残余物经反相高效液相色谱法(使用乙腈-水流动相(含有 0.1%三氟乙酸))纯化，得到 0.051g 的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$

δ 1.82 (t, $J=2.3\text{Hz}$, 3H) 3.45-3.50 (m, 4H) 3.68-3.72 (m, 4H) 5.16 (q, $J=2.3\text{Hz}$, 2H) 5.68 (s, 2H) 6.56 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H) 6.67 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H) 7.30 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H) 7.85 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H) 8.25 (s, 1H)

MS m/e (ESI) 406.22($\text{MH}^+-2\text{CF}_3\text{COOH}$)

实施例 326

3-(2-丁炔基)-5,7-二甲基-2-(哌嗪-1-基)-3,5-二氢咪唑并[4,5-d]吡嗪-4-酮三氟乙酸酯

(a) 4-[1-(2-丁炔基)-5-乙氧基羰基-4-(1-羟基乙基)-1H-咪唑-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯

在氮气下于 -70°C ，将 0.5ml 的 0.3M 甲基溴化镁的四氢呋喃溶液加入到 3ml 的 0.050g 的 4-[1-(2-丁炔基)-5-乙氧基羰基-4-甲酰基-1H-咪唑-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯的四氢呋喃溶液中，并将混合物温热至室温。将 10ml 的 5% 氯化铵水溶液加入到此溶液中，并将混合物用 30ml 乙酸乙酯萃取。有机层依次用 10ml 水和 10ml 饱和氯化钠水溶液洗，并然后经硫酸镁干燥。减压浓

缩有机层。残余物经硅胶柱色谱法纯化。因而从乙酸乙酯-己烷(1:1)洗脱的部分中制备得到 0.049g 的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.37 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H) 1.47 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H) 1.48 (s, 9H) 1.81 (t, $J=2.3\text{Hz}$, 3H) 3.17-3.22 (m, 4H) 3.55-3.59 (m, 4H) 3.84 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H) 4.38 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H) 4.78 (q, $J=2.3\text{Hz}$, 2H) 5.12 (五重峰, $J=6.9\text{Hz}$, 1H)

(b) 4-[4-乙酰基-1-(2-丁炔基)-5-乙氧基羰基-1H-咪唑-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯

根据实施例 115(g)中所述的方法, 通过使用 4-[1-(2-丁炔基)-5-乙氧基羰基-4-(1-羟基乙基)-1H-咪唑-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯, 制备得到标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.38 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H) 1.48 (s, 9H) 1.79 (t, $J=2.3\text{Hz}$, 3H) 2.53 (s, 3H) 3.14-3.18 (m, 4H) 3.56-3.60 (m, 4H) 4.38 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H) 4.77 (q, $J=2.3\text{Hz}$, 2H)

(c) 3-(2-丁炔基)-5,7-二甲基-2-(哌嗪-1-基)-3,5-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-4-酮三氟乙酸酯

将 0.15ml 甲胍加入到 3ml 的 0.019g 的 4-[4-乙酰基-1-(2-丁炔基)-5-乙氧基羰基-1H-咪唑-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯的乙醇溶液中, 并将混合物于 110°C 搅拌 25 小时。减压浓缩溶剂。将残余物溶于 0.5ml 二氯甲烷中, 并将 0.5ml 三氟乙酸加入其中。减压浓缩溶剂。残余物经反相高效液相色谱法(使用乙腈-水流动相(含有 0.1%三氟乙酸))纯化, 得到 0.017g 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 301.33($\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$)

实施例 327

3-(2-丁炔基)-7-苯基-2-(哌嗪-1-基)-3,5-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-4-酮三氟乙酸酯

(a) 4-[1-(2-丁炔基)-5-乙氧基羰基-4-(1-羟基苯基甲基)-1H-咪唑-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯

根据实施例 326(a)中所述的方法, 通过使用 4-[1-(2-丁炔基)-5-乙氧基羰基-4-甲酰基-1H-咪唑-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯和苯基溴化镁, 制备得到标

题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.33 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H) 1.48 (s, 9H) 1.81 (t, $J=2.2\text{Hz}$, 3H) 3.16-3.27 (m, 4H)
3.55-3.59 (m, 4H) 4.24-4.34 (m, 2H) 4.39 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H) 4.78 (q, $J=2.2\text{Hz}$, 2H)
6.09 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H) 7.22' (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H) 7.30 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 2H) 7.41 (d,
 $J=8.0\text{Hz}$, 2H)

(b) 4-[4-苯甲酰基-1-(2-丁炔基)-5-乙氧基羰基-1H-咪唑-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯

根据实施例 115(g)中所述的方法, 通过使用 4-[1-(2-丁炔基)-5-乙氧基羰基-4-(1-羟基苯基甲基)-1H-咪唑-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯, 制备得到标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 0.92 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H) 1.48 (s, 9H) 1.83 (t, $J=2.3\text{Hz}$, 3H) 3.22-3.28 (m, 4H)
3.57-3.62 (m, 4H) 4.03 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H) 4.88 (q, $J=2.3\text{Hz}$, 2H) 7.43 (t, $J=8.1\text{Hz}$,
2H) 7.55 (t, $J=8.1\text{Hz}$, 1H) 7.92 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H)

(c) 4-[1-(2-丁炔基)-7-氧代-4-苯基-6,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-d]哒嗪-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯

根据实施例 115(h)中所述的方法, 通过使用 4-[1-(2-丁炔基)-5-乙氧基羰基-4-(1-羟基苯基甲基)-1H-咪唑-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯和胼, 制备得到标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.50 (s, 9H) 1.83 (t, $J=2.3\text{Hz}$, 3H) 3.44-3.48 (m, 4H) 3.63-3.67 (m, 4H)
5.15 (q, $J=2.3\text{Hz}$, 2H) 7.40-7.50 (m, 3H) 8.34 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H) 10.70 (s, 1H)

(d) 3-(2-丁炔基)-7-苯基-2-(哌嗪-1-基)-3,5-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-4-酮三氟乙酸酯

根据实施例 115(i)中所述的方法, 通过使用 4-[1-(2-丁炔基)-7-氧代-4-苯基-6,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-d]哒嗪-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯, 制备得到标题化合物。

MS m/e (ESI) 349.30($\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$)

实施例 328

3-(2-丁炔基)-5-甲基-7-苯基-2-(哌嗪-1-基)-3,5-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-4-酮三氟乙酸酯

根据实施例 258(b)中所述的方法, 通过使用 4-[1-(2-丁炔基)-7-氧代-4-苯基-6,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-d]哒嗪-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯和碘甲烷, 制备得到标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$

δ 1.83 (t, $J=2.4\text{Hz}$, 3H) 3.47-3.51 (m, 4H) 3.71-3.75 (m, 4H) 3.92 (s, 3H) 5.22 (q, $J=2.4\text{Hz}$, 2H) 7.43-7.48 (m, 3H) 8.35 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H)

MS m/e (ESI) 363.31($\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$)

实施例 329

[3-(2-丁炔基)-4-氧代-7-苯基-2-(哌嗪-1-基)-3,4-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-5-基]乙酸三氟乙酸酯

根据实施例 258(b)中所述的方法, 通过使用 4-[1-(2-丁炔基)-7-氧代-4-苯基-6,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-d]哒嗪-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯和溴代乙酸叔丁基酯, 制备得到标题化合物。

MS m/e (ESI) 407.29($\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$)

实施例 330

2-[3-(2-丁炔基)-4-氧代-7-苯基-2-(哌嗪-1-基)-3,4-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-5-基甲基]苄腈三氟乙酸酯

根据实施例 258(b)中所述的方法, 通过使用 4-[1-(2-丁炔基)-7-氧代-4-苯基-6,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-d]哒嗪-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯和 2-溴甲基苄腈, 制备得到标题化合物。

MS m/e (ESI) 464.33($\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$)

实施例 331

3-(2-丁炔基)-5-甲基-2-(哌嗪-1-基)-7-三氟甲基-3,5-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-4-酮三氟乙酸酯

(a) 4-[1-(2-丁炔基)-5-乙氧基羰基-4-(2,2,2-三氟-1-羟基乙基)-1H-咪唑-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯

在氮气下, 将 2ml 的 0.065g 锌和 0.200g 三氟甲基碘化物的 N,N-二甲基甲酰胺溶液加入到 3ml 的 0.155g 的 4-[1-(2-丁炔基)-5-乙氧基羰基-4-甲酰基-1H-咪唑-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯的 N,N-二甲基甲酰胺溶液中, 并将混合物在声裂法(sonication)下搅拌 30 分钟。将 30ml 乙酸乙酯和 30ml 的 5%氯化铵溶液加入到混合物中。有机层用 20ml 水、并然后用 20ml 饱和氯化钠水溶液洗两次, 并经硫酸镁干燥。减压浓缩有机液体。残余物经硅胶柱色谱法纯化。因而从乙酸乙酯-己烷(1:9)洗脱的部分中制备得到 0.013g 的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.39 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 3H) 1.48 (s, 9H) 1.83 (t, $J=2.4\text{Hz}$, 3H) 3.15-3.26 (m, 4H) 3.55-3.60 (m, 4H) 4.34 (qq, $J=10.2, 6.9\text{Hz}$, 2H) 4.53-4.64 (br.s, 1H) 4.83 (qq, $J=17.6, 2.4\text{Hz}$, 2H) 5.39-5.47 (br.s, 1H)

(b) 3-(2-丁炔基)-5-甲基-2-(哌嗪-1-基)-7-三氟甲基-3,5-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-4-酮三氟乙酸酯

将 0.060g 的 Dess-Martin 试剂加入到 4ml 的 0.013g 的 4-[1-(2-丁炔基)-5-乙氧基羰基-4-(2,2,2-三氟-1-羟基乙基)-1H-咪唑-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯的二氯甲烷溶液中, 并将混合物在室温下搅拌 15 小时。将 5ml 二氯甲烷、10ml 饱和碳酸氢钠水溶液和 0.100g 亚硫酸氢钠加入到此溶液中。有机层经硫酸镁干燥, 并减压浓缩。将残余物溶于 4ml 乙醇中, 并将 0.2ml 甲胍加入到溶液中。将混合物于 110°C 加热 20 小时。减压浓缩溶剂。将残余物溶于 0.5ml 二氯甲烷中, 并将 0.5ml 三氟乙酸加入其中。减压浓缩溶剂。残余物经反相高效液相色谱法(使用乙腈-水流动相(含有 0.1%三氟乙酸))纯化, 得到 0.008g 的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$

δ 1.83 (t, $J=2.3\text{Hz}$, 3H) 3.45-3.49 (m, 4H) 3.71-3.75 (m, 4H) 3.87 (s, 3H) 5.18 (q, $J=2.3\text{Hz}$, 2H)

MS m/e (ESI) 355.16($\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$)

实施例 332

1-(2-丁炔基)-6-甲基-7-氧代-2-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-4-甲酰胺三氟乙酸酯

(a) 4-[1-(2-丁炔基)-4-(氨基-羟基甲基)-5-甲氧基羰基-1H-咪唑-2-基]哌嗪

-1-羧酸叔丁基酯

将 0.200g 氯化钠和 0.010ml 乙酸加入到 15ml 的 4-[1-(2-丁炔基)-5-甲氧基羰基-4-甲酰基-1H-咪唑-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯的乙腈溶液中, 并将混合物在室温下搅拌 16 小时。将 100ml 乙酸乙酯加入到溶液中, 并将混合物用 50ml 水、并然后用 50ml 饱和氯化钠水溶液洗两次。有机层经硫酸镁干燥, 并减压浓缩溶剂。残余物经硅胶柱色谱法纯化。因而从乙酸乙酯-己烷(2:3)洗脱的部分中制备得到 0.274g 的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.49 (s, 9H) 1.83 (t, $J=2.5\text{Hz}$, 3H) 3.19-3.23 (m, 4H) 3.56-3.60 (m, 4H) 3.95 (s, 3H) 4.68 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H) 4.82 (q, $J=2.5\text{Hz}$, 2H) 5.72 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H)

(b) 4-[1-(2-丁炔基)-4-(氨基甲酰基-羟基甲基)-5-甲氧基羰基-1H-咪唑-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯

于 5°C , 将 3.2ml 的 30%过氧化氢水溶液和 3.2ml 的 28%氨水溶液加入到 8ml 的 0.274g 的 4-[1-(2-丁炔基)-4-(氨基-羟基甲基)-5-甲氧基羰基-1H-咪唑-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯的甲醇溶液中, 并将混合物搅拌 15 小时。将 100ml 饱和亚硫酸氢钠溶液加入到该溶液中, 并将混合物用 100ml 乙酸乙酯萃取两次。将有机层合并到一起。将合并的有机层经硫酸镁干燥, 并减压浓缩。残余物经硅胶柱色谱法纯化。因而从甲醇-乙酸乙酯(1:9)洗脱的部分中制备得到 0.039g 的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.48 (s, 9H) 1.83 (t, $J=2.5\text{Hz}$, 3H) 3.13-3.25 (m, 4H) 3.54-3.57 (m, 4H) 3.91 (s, 3H) 4.33-4.37 (br.s, 1H) 4.77 (q, $J=2.5\text{Hz}$, 2H) 5.54 (s, 1H) 5.63 (s, 1H) 6.82 (s, 1H)

(c) 4-[4-氨基草酰基-1-(2-丁炔基)-5-甲氧基羰基-1H-咪唑-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯

在 0°C 下, 将 0.051ml 三乙胺和 1ml 的 0.058g 三氧化硫吡啶的二甲亚砷溶液加入到 2ml 的 0.038g 的 4-[1-(2-丁炔基)-4-(氨基甲酰基-羟基甲基)-5-甲氧基羰基-1H-咪唑-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯的二氯甲烷溶液中, 并将混合物在室温下搅拌 15 小时。然后加入 0.102ml 三乙胺和 1ml 的 0.116g 三氧化硫吡啶的二甲亚砷溶液, 并将混合物在室温下搅拌 8 小时。将 50ml 乙酸乙酯加入到溶液中, 并将有机层依次用 20ml 的 1%硫酸水溶液、20ml 饱和碳

酸氢钠水溶液和 20ml 饱和氯化钠水溶液洗。有机层经硫酸镁干燥，并减压浓缩。残余物经硅胶柱色谱法纯化。因而从乙酸乙酯-己烷(2:1)洗脱的部分中制备得到 0.021g 的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.48 (s, 9H) 1.82 (t, $J=2.5\text{Hz}$, 3H) 3.19-3.23 (m, 4H) 3.56-3.59 (m, 4H) 3.84 (s, 3H) 4.84 (q, $J=2.5\text{Hz}$, 2H) 5.62 (br.s, 1H) 7.02 (br.s, 1H)

(d) 4-[1-(2-丁炔基)-4-氨基甲酰基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯

根据实施例 115(h)中所述的方法，通过使用 4-[4-氨基草酰基-1-(2-丁炔基)-5-甲氧基羰基-1H-咪唑-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯，制备得到标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.50 (s, 9H) 1.84 (t, $J=2.3\text{Hz}$, 3H) 3.46-3.50 (m, 4H) 3.63-3.66 (m, 4H) 3.99 (s, 3H) 5.12 (q, $J=2.3\text{Hz}$, 2H) 6.16 (s, 1H) 8.85 (s, 1H)

(e) 1-(2-丁炔基)-6-甲基-7-氧代-2-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-4-甲酰胺三氟乙酸酯

根据实施例 115(i)中所述的方法，通过使用 4-[1-(2-丁炔基)-4-氨基甲酰基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯，制备得到标题化合物。

MS m/e (ESI) 330.18($\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$)

实施例 333

1-(2-丁炔基)-6-甲基-7-氧代-2-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-4-腈三氟乙酸酯

将 0.030ml 三乙胺和 0.015ml 三氯氧磷加入到 1ml 的 0.015g 的 4-[1-(2-丁炔基)-4-氨基甲酰基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯的二氯甲烷溶液中，并将混合物在室温下搅拌 15 小时。将 1ml 二氯甲烷和 1ml 三氟乙酸加入到该溶液中。1 小时后，减压浓缩溶剂。残余物经反相高效液相色谱法(使用乙腈-水流动相(含有 0.1%三氟乙酸))纯化，得到 0.001g 的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$

δ 1.83 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.45-3.49 (m, 4H) 3.74-3.78 (m, 4H) 3.88 (s, 3H)
5.18 (q, J=2.3Hz, 2H)

MS m/e (ESI) 312.25(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 334

3-(2-丁炔基)-7-二甲基氨基-5-甲基-2-(哌嗪-1-基)-3,5-二氢咪唑并[4,5-d]吡嗪-4-酮三氟乙酸酯

(a) 1-苄基-7-氯-5-甲基-1,5-二氢咪唑并[4,5-d]吡嗪-4-酮

将 0.604g 碳酸钾和 0.297ml 碘甲烷加入到 30ml 的 1.035g 的 1-苄基-7-氯-1,5-二氢咪唑并[4,5-d]吡嗪-4-酮(J. A. Carbon Journal of the American Chemical Society, 80, pp. 6083, 1958)的 N,N-二甲基甲酰胺溶液中, 并将混合物在室温下搅拌 15 小时。将 300ml 乙酸乙酯和 100ml 水加入到该溶液中, 并将有机层用 100ml 水、并然后用 100ml 饱和氯化钠水溶液洗两次。有机层经硫酸镁干燥, 并减压浓缩。残余物经硅胶柱色谱法纯化。因而从乙酸乙酯洗脱的部分中制备得到 0.280g 的标题化合物。

¹H-NMR(CDCl₃)

δ 3.86 (s, 3H) 5.64 (s, 2H) 7.11-7.16 (m, 2H) 7.35-7.43 (m, 3H) 7.90 (s, 1H)

(b) 1-苄基-7-二甲基氨基-5-甲基-1,5-二氢咪唑并[4,5-d]吡嗪-4-酮

将 2ml 的 50%二甲胺水溶液加入到 2ml 的 0.138g 的 1-苄基-7-氯-5-甲基-1,5-二氢咪唑并[4,5-d]吡嗪-4-酮的乙醇溶液中, 并将混合物于 130°C 加热 72 小时。将反应溶液冷却至室温, 并减压浓缩。残余物经硅胶柱色谱法纯化。因而从甲醇-乙酸乙酯(1:19)洗脱的部分中制备得到 0.139g 的标题化合物。

¹H-NMR(CDCl₃)

δ 2.73 (s, 6H) 3.79 (s, 3H) 5.59 (s, 2H) 7.12-7.16 (m, 2H) 7.30-7.39 (m, 3H)
7.79 (s, 1H)

(c) 1-苄基-2-氯-7-二甲基氨基-5-甲基-1,5-二氢咪唑并[4,5-d]吡嗪-4-酮

在氮气下在室温下, 将 1.15ml 的 1M 二丁基镁的四氢呋喃溶液加入到 0.320ml 二异丙胺的 2ml 四氢呋喃溶液中, 并将混合物搅拌 8 小时。在氮气下在室温下, 将此溶液加入到 4ml 的 0.162g 的 1-苄基-7-二甲基氨基-5-甲基-1,5-二氢咪唑并[4,5-d]吡嗪-4-酮的四氢呋喃溶液中, 并将混合物在室温下搅拌 15 小时。然后将 5ml 的 0.540g 六氯乙烷的四氢呋喃溶液滴加到该溶液中。在将

混合物搅拌4小时后,将30ml的5%氯化铵水溶液加入其中。将混合物用100ml乙酸乙酯萃取。有机层依次用30ml水和30ml饱和氯化钠水溶液洗,并经硫酸镁干燥。将有机层减压浓缩。残余物经硅胶柱色谱法纯化。因而从乙酸乙酯-己烷(2:1)洗脱的部分中制备得到0.094g的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 2.68 (s, 6H) 3.78 (s, 3H) 5.60 (s, 2H) 7.05-7.08 (m, 2H) 7.29-7.37 (m, 3H)

(d) 4-[1-苄基-7-二甲基氨基-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑并[4,5-d]哒嗪-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯

根据实施例 116(c)中所述的方法,通过使用 1-苄基-2-氯-7-二甲基氨基-5-甲基-1,5-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-4-酮,制备得到标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.47 (s, 9H) 2.68 (s, 6H) 3.19-3.22 (m, 4H) 3.41-3.46 (m, 4H) 3.76 (s, 3H) 5.40 (s, 2H) 6.88 (m, 2H) 7.20-7.25 (m, 3H)

(e) 4-[7-二甲基氨基-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑并[4,5-d]哒嗪-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯

将 5ml 的 0.117g 的 4-[1-苄基-7-二甲基氨基-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑并[4,5-d]哒嗪-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯的四氢呋喃溶液加入到 15ml 氨水中,并在回流下将 0.009g 锂加入到混合物中。将 1ml 的 5%氯化铵水溶液加入到溶液中,并蒸发掉溶剂。残余物经反相高效液相色谱法(使用乙腈-水流动相(含有 0.1%三氟乙酸))纯化,得到 0.007g 的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$

δ 1.48 (s, 9H) 3.11 (s, 6H) 3.55-3.58 (m, 8H) 3.69 (s, 3H)

(f) 3-(2-丁炔基)-7-二甲基氨基-5-甲基-2-(哌嗪-1-基)-3,5-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-4-酮三氟乙酸酯

根据实施例 258(b)中所述的方法,通过使用 4-[7-二甲基氨基-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑并[4,5-d]哒嗪-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯和 1-溴-2-丁炔,制备得到标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$

δ 1.80 (t, $J=2.3\text{Hz}$, 3H) 2.75 (s, 6H) 3.44-3.48 (m, 4H) 3.62-3.65 (m, 4H) 3.68 (s, 3H) 5.16 (q, $J=2.3\text{Hz}$, 2H)

MS m/e (ESI) 330.16($\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$)

实施例 3353-(2-丁炔基)-5-甲基-2-(哌啶-4-基)-3,5-二氢咪唑并[4,5-d]噻嗪-4-酮三氟乙酸酯(a) 5-甲基-2-(哌啶-4-基)-3,5-二氢咪唑并[4,5-d]噻嗪-4-酮三氟乙酸酯

将 2.71g 氯化铁(III)加入到 16ml 的 0.292g 的 4,5-二氨基-2-甲基-2H-噻嗪-3-酮 [CAS No. 4725-76-2] (Martine Beljean-Leymarie, Michel Pays 和 Jean-Claude Richer, Canadian Journal of Chemistry 61, pp. 2563, 1983)和 0.426g 的 4-甲酰基哌啶-1-羧酸叔丁基酯的乙醇溶液中, 并将混合物加热回流 6 小时。反应溶液冷却至室温。过滤溶液, 并减压浓缩。残余物经反相高效液相色谱法(使用乙腈-水流动相(含有 0.1%三氟乙酸))纯化, 得到 0.061g 的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$

δ 2.06-2.17 (m, 2H) 2.28-2.35 (m, 2H) 3.15-3.24 (m, 2H) 3.29-3.35 (m, 1H) 3.50-3.56 (m, 2H) 3.85 (s, 3H) 8.28 (s, 1H)

(b) 4-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-d]噻嗪-2-基)哌啶-1-羧酸叔丁基酯

根据实施例 258(a)中所述的方法, 通过使用 5-甲基-2-(哌啶-4-基)-3,5-二氢咪唑并[4,5-d]噻嗪-4-酮三氟乙酸酯, 制备得到标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.50 (s, 9H) 2.00-2.16 (m, 4H) 2.85-2.99 (br.s, 2H) 3.23 (tt, $J=11.9, 4.0\text{Hz}$, 1H) 3.95 (s, 3H) 4.11-4.40 (br.s, 2H) 8.39 (s, 1H) 13.90 (s, 1H)

(c) 4-[1-(2-丁炔基)-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-d]噻嗪-2-基]哌啶-1-羧酸叔丁基酯

根据实施例 119(d)中所述的方法, 通过使用 4-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-d]噻嗪-2-基)哌啶-1-羧酸叔丁基酯, 制备得到标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.48 (s, 9H) 1.81 (t, $J=2.3\text{Hz}$, 3H) 1.93-2.00 (m, 4H) 2.85-2.96 (br.s, 2H) 3.14 (五重峰, $J=7.9\text{Hz}$, 1H) 3.85 (s, 3H) 4.16-4.37 (br.s, 2H) 5.39 (q, $J=2.3\text{Hz}$, 2H) 8.24 (s, 1H)

(d) 3-(2-丁炔基)-5-甲基-2-(哌啶-4-基)-3,5-二氢咪唑并[4,5-d]噻嗪-4-酮三氟乙酸酯

根据实施例 115(i)中所述的方法, 通过使用 4-[1-(2-丁炔基)-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-d]哒嗪-2-基]哌啶-1-羧酸叔丁基酯, 制备得到标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$

δ 1.80 (t, $J=2.3\text{Hz}$, 3H) 2.10-2.11 (m, 2H) 2.25-2.32 (m, 2H) 3.18-3.41 (m, 3H) 3.56-3.61 (m, 2H) 3.83 (s, 3H) 5.47 (t, $J=2.3\text{Hz}$, 2H) 8.27 (s, 1H)

MS m/e (ESI) 286.27($\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$)

实施例 336

3-(2-丁炔基)-5-甲基-2-(哌嗪-1-基)-3,5-二氢咪唑并[4,5-c]吡啶-4-酮三氟乙酸酯

(a) 3-(2-丁炔基)-4-氯-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶

将 2.0g 的 4-氯-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶、1.37ml 的 1-溴-2-丁炔和 1.98g 碳酸钾悬浮于 15ml 的 N,N-二甲基甲酰胺中, 并将悬浮液在室温下搅拌 18 小时。将反应溶液用乙酸乙酯稀释, 并用水洗。将有机层经无水硫酸镁干燥, 然后过滤。减压浓缩滤液。残余物经硅胶柱色谱法纯化。因而从己烷-乙酸乙酯(1:2)洗脱的部分中得到 1.79g 的 1:1 的含标题化合物和在 1-位烷基化的化合物的混合物。

(b) 3-(2-丁炔基)-2,4-二氯-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶

在干冰-甲醇浴中, 将 2.22ml 二异丙基氨基化锂的四氢呋喃溶液滴加到 5ml 的 490mg 的 3-(2-丁炔基)-4-氯-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶的四氢呋喃溶液中, 并将混合物在低于 -66°C 下搅拌 20 分钟。将生成的反应混合物滴加到 2ml 的 1.13g 六氯乙烷的四氢呋喃溶液中, 同时将混合物的温度控制在 -63°C 或更低。将混合物在相同的浴中搅拌 1 小时又 40 分钟, 并然后将饱和氯化铵水溶液加入其中。将生成的混合物用乙酸乙酯萃取两次, 并将有机层经无水硫酸镁干燥, 然后过滤。减压浓缩滤液。然后将生成的残余物经硅胶柱色谱法纯化。因而从己烷-乙酸乙酯(2:1)洗脱的部分中得到 120mg 的棕色油状物质。

$^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO})$

δ : 1.78 (s, 3H) 5.29 (s, 2H) 7.70 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H) 8.21 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H)

(c) 4-[3-(2-丁炔基)-4-氯-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基

酯

将211mg的3-(2-丁炔基)-2,4-二氯-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶、197mg 哌嗪-1-羧酸叔丁基酯和222mg 碳酸氢钠溶于乙醇中，并将混合物于80°C搅拌30分钟，并然后在室温下搅拌3小时又20分钟。将反应溶液用乙酸乙酯稀释，并将溶液用水洗。将有机层经无水硫酸镁干燥，然后过滤。减压浓缩滤液。残余物经硅胶柱色谱法纯化。因而从己烷-乙酸乙酯(3:1)洗脱的部分中制备得到244mg的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ : 1.52 (s, 9H) 1.87 (s, 3H) 3.47-3.49 (m, 4H) 3.65-3.68 (m, 4H) 4.94 (s, 2H) 7.41 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H) 8.15 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H)

(d) 3-(2-丁炔基)-5-甲基-2-(哌嗪-1-基)-3,5-二氢咪唑并[4,5-c]吡啶-4-酮三氟乙酸酯

将98mg 乙酸钠溶于2ml的含有0.3mmol的4-[3-(2-丁炔基)-4-氯-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯的二甲亚砷中，并将混合物于120°C搅拌4小时。然后将100mg 碳酸钾和1ml 碘甲烷加入到反应溶液中。将混合物在室温下搅拌。将反应溶液用乙酸乙酯稀释，并将溶液用水洗。将有机层经无水硫酸镁干燥，然后过滤。减压浓缩滤液。残余物经硅胶柱色谱法纯化。将从甲醇-乙酸乙酯(1:10)洗脱的部分中得到的5mg产物溶于0.5ml 三氟乙酸中，并浓缩混合物。残余物经反相高效液相色谱法(使用乙腈-水流动相(含有0.1%三氟乙酸))纯化，得到0.55mg的标题化合物。

MS m/e (ESI) 286($\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$)

实施例 337

3-苄基-2-(哌嗪-1-基)-3,5-二氢咪唑并[4,5-c]吡啶-4-酮三氟乙酸酯

(a) 烯丙基-(3-硝基吡啶-4-基)胺

将40ml 烯丙基胺加入到400ml的18.0g的4-乙氧基-3-硝基吡啶盐酸盐的乙醇溶液中，并将混合物加热回流8小时。减压浓缩反应溶液。残余物经硅胶柱色谱法纯化。因而从乙酸乙酯-己烷(1:1)洗脱的部分中制备得到13.6g的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 4.00 (m, 2H) 5.29-5.35 (m, 2H) 5.87-5.98 (m, 1H) 6.63 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 1H)

8.30 (d, J=6.5Hz, 1H) 8.31 (br.s, 1H) 9.23 (s, 1H)

(b) N*4*-烯丙基-2-氯吡啶-3,4-二胺

将 55ml 的 35% 盐酸加入到 3.02g 的烯丙基-(3-硝基吡啶-4-基)胺中, 并将混合物加热至 90°C。将 19.1g 氯化锡加入到溶液中, 并将混合物在 90°C 保持 30 分钟。将反应溶液在冰-水浴中冷却, 并然后将 250ml 冰/水加入其中。减压浓缩反应溶液, 并然后将 250ml 氨-饱和的甲醇溶液加入其中。将混合物搅拌 20 小时。将 750ml 乙酸乙酯加入到溶液中, 并将混合物通过西莱特过滤。减压浓缩滤液。残余物经硅胶柱色谱法纯化。因而从乙酸乙酯-己烷(1:1)洗脱的部分中制备得到 2.88g 的标题化合物。

¹H-NMR(CDCl₃)

δ 3.29-3.58 (br.s, 2H) 3.84 (d, J=6.3Hz, 2H) 4.26-4.37 (br.s, 1H) 5.24 (d, J=11.0Hz, 1H) 5.29 (d, J=16.0Hz, 1H) 5.85-5.98 (ddt, J=16.0, 11.0, 6.5Hz, 1H) 6.43 (d, J=6.5Hz, 1H) 7.66 (d, J=6.5Hz, 1H)

(c) 1-烯丙基-4-氯-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮

将 400ml 的 4.46g 的 N,N'-二琥珀酰亚胺基碳酸酯的乙腈溶液加入到含 2.88g 的 N*4*-烯丙基-2-氯吡啶-3,4-二胺的乙腈溶液中, 并将混合物加热回流 70 小时。减压浓缩溶剂, 并将残余物溶于含 500ml 乙酸乙酯和 300ml 水的混合物中。将有机层用 100ml 的 1N 盐酸、并然后用 100ml 饱和氯化钠水溶液洗两次。有机层经硫酸镁干燥, 并减压浓缩。残余物经硅胶柱色谱法纯化。因而从乙酸乙酯-二氯甲烷(1:1)洗脱的部分中制备得到 2.30g 的标题化合物。

¹H-NMR(CDCl₃)

δ 4.51 (d, J=5.7Hz, 1H) 5.25 (d, J=16.0Hz, 1H) 5.30 (d, J=10.9Hz, 1H) 5.85-5.95 (ddt, J=16.0, 10.9, 5.7Hz, 1H) 6.91 (d, J=6.9Hz, 1H) 8.10 (d, J=6.9Hz, 1H) 8.99 (br.s, 1H)

(d) 1-烯丙基-3-苄基-4-氯-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮

将 0.76g 碳酸钾和 0.94g 的苄基溴加入到 50ml 的 1.05g 的 1-烯丙基-4-氯-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮的 N,N-二甲基甲酰胺溶液中, 并将混合物在室温下搅拌 14 小时。将 300ml 水和 300ml 乙酸乙酯加入到该溶液中, 并将有机层用 100ml 水、并然后用 100ml 饱和氯化钠水溶液洗三次。有机层经硫酸镁干燥, 并减压浓缩, 得到 1.57g 的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 4.56 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H) 5.23 (d, $J=16.0\text{Hz}$, 1H) 5.30 (d, $J=10.9\text{Hz}$, 1H) 5.44 (s, 2H) 5.85-5.95 (ddt, $J=16.0, 10.9, 5.7\text{Hz}$, 1H) 6.91 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H) 7.25-7.34 (m, 5H) 8.08 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H) 8.99 (br.s, 1H)

(e) 3-苄基-4-氯-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮

将 1.5ml 水、1.06g 的 4-甲基吗啉 N-氧化物、3ml 的 2% 钼酸水溶液和 6ml 的 1.94g 高碘酸钠水溶液加入到 15ml 的 0.75g 的 1-烯丙基-3-苄基-4-氯-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮的 1,4-二噁烷溶液中，并将混合物于 60°C 加热 18 小时。将 200ml 水加入到溶液中，并将混合物用 100ml 乙酸乙酯萃取。将有机层用 50ml 水洗两次，并然后用 50ml 饱和氯化钠水溶液洗。有机层经硫酸镁干燥，并减压浓缩。残余物经硅胶柱色谱法纯化。因而从乙酸乙酯-己烷(1:1)洗脱的部分中制备得到 0.38g 的标题化合物。

 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 5.44 (s, 2H) 7.01 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 1H) 7.30-7.38 (m, 5H) 8.08 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 1H) 9.18 (s, 1H)

(f) 3-苄基-2,4-二氯-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]吡啶

将 5ml 三氯氧磷和 0.338g 五氯化磷加入到 0.383g 的 3-苄基-4-氯-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮中，并将混合物加热回流 24 小时。减压浓缩溶剂，并将残余物倒入到 50g 冰/水中。将混合物用 100ml 乙酸乙酯萃取。有机层经硫酸镁干燥，并减压浓缩。残余物经硅胶柱色谱法纯化。因而从乙酸乙酯-己烷(2:1)洗脱的部分中制备得到 0.13g 的标题化合物。

 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 5.43 (s, 2H) 7.12 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 1H) 7.30-7.38 (m, 5H) 8.18 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 1H)

(g) 4-(3-苄基-4-氯-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁基酯

将 0.094g 哌嗪-1-羧酸叔丁基酯加入到 1ml 的 0.127g 的 3-苄基-2,4-二氯-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]吡啶的 N,N-二甲基甲酰胺溶液中，并将混合物于 150°C 加热 2 小时。将 25ml 乙酸乙酯加入到混合物中，并将有机层用 10ml 水、并然后用 10ml 饱和氯化钠水溶液洗三次。有机液体经硫酸镁干燥，并减压浓缩。残余物经硅胶柱色谱法纯化。因而从乙酸乙酯-己烷(3:2)洗脱的部分中制备得到 0.029g 的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.44 (s, 9H) 3.21-3.25 (m, 4H) 3.49-3.53 (m, 4H) 5.53 (s, 2H) 7.08 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 1H) 7.30-7.38 (m, 5H) 8.14 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 1H)

(h) 3-苄基-2-(哌嗪-1-基)-3,5-二氢咪唑并[4,5-c]吡啶-4-酮三氟乙酸酯

将 1ml 水和 1ml 的 35% 盐酸加入到 2ml 的 0.029g 的 4-(3-苄基-4-氯-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁基酯的 N,N-二甲基甲酰胺溶液中, 并将混合物加热回流 36 小时。减压浓缩溶剂。残余物经反相高效液相色谱法(使用乙腈-水流动相(含有 0.1% 三氟乙酸))纯化, 得到 0.006g 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 310.29($\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$)

实施例 338

3-(2-丁炔基)-2-(哌嗪-1-基)-3,5-二氢咪唑并[4,5-c]吡啶-4-酮三氟乙酸酯

(a) 2-溴-1-(2-丁炔基)-1H-咪唑-4,5-二腈

将 69.8 g 碳酸钾和 74 ml 1-溴-2-丁炔的 50 ml N,N-二甲基甲酰胺溶液加入到 520 ml 的 90.6 g 的 2-溴-1H-咪唑-4,5-二腈[CAS No 50847-09-1]的 N,N-二甲基甲酰胺溶液中, 并将混合物于 50°C 加热 8 小时。将 1L 乙酸乙酯和 500ml 水加入到溶液中, 并将有机层用 500ml 水、并然后用 500ml 饱和氯化钠水溶液洗两次。有机层经硫酸镁干燥, 并减压浓缩。残余物经硅胶柱色谱法纯化。因而从乙酸乙酯-己烷(1:4)洗脱的部分中制备得到 48.0g 的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.87 (t, $J=2.3\text{Hz}$, 3H) 4.85 (q, $J=2.3\text{Hz}$, 2H)

(b) 2-溴-1-(2-丁炔基)-5-氰基-1H-咪唑-4-羧酸乙酯

将 25ml 浓硫酸加入到 500ml 的 48.0g 的 2-溴-1-(2-丁炔基)-1H-咪唑-4,5-二腈的乙醇溶液中, 并将混合物加热回流 110 小时。反应溶液冷却至室温, 并然后减压浓缩。将残余物溶于含 500ml 乙酸乙酯和 500ml 水的混合物中, 并使用氢氧化钾将溶液的 pH 调至 8。将水层用 500ml 乙酸乙酯萃取, 并将有机层合并到一起。有机层经硫酸镁干燥, 并减压浓缩。残余物经硅胶柱色谱法纯化。因而从乙酸乙酯-己烷(1:3)洗脱的部分中制备得到 21.7g 的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.43 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H) 1.87 (t, $J=2.3\text{Hz}$, 3H) 4.46 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H) 4.85 (q, $J=2.3\text{Hz}$, 2H)

(c) 4-[1-(2-丁炔基)-5-氰基-4-乙氧基羰基-1H-咪唑-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯

根据实施例 115(b)中所述的方法,通过使用 21.7 g 的 2-溴-1-(2-丁炔基)-5-氰基-1H-咪唑-4-羧酸乙酯, 制备得到 25.1 g 的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.43 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H) 1.49 (s, 9H) 1.87 (t, $J=2.3\text{Hz}$, 3H) 3.22-3.26 (m, 4H) 3.56-3.61 (m, 4H) 4.44 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H) 4.68 (q, $J=2.3\text{Hz}$, 2H)

(d) 4-[1-(2-丁炔基)-4-羰基-5-氰基-1H-咪唑-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯

将 16ml 的 5N 氢氧化钠水溶液加入到 500ml 的 25.1g 的 4-[1-(2-丁炔基)-5-氰基-4-乙氧基羰基-1H-咪唑-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯的乙醇溶液中, 并将混合物在室温下搅拌两小时。然后减压浓缩溶剂。将残余物溶于含 1L 乙酸乙酯和 500ml 水的混合物中。将 50ml 的 2N 盐酸加入到溶液中。有机层用 200ml 饱和氯化钠水溶液洗, 并经硫酸镁干燥。减压浓缩有机液体, 得到 23.2g 的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.49 (s, 9H) 1.87 (t, $J=2.3\text{Hz}$, 3H) 3.22-3.26 (m, 4H) 3.56-3.61 (m, 4H) 4.68 (q, $J=2.3\text{Hz}$, 2H)

(e) 4-[1-(2-丁炔基)-5-氰基-4-羟基甲基-1H-咪唑-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯

在 -10°C 下, 将 6.9g 三乙胺并然后将 100ml 的 10.19g 氯甲酸异丁酯的四氢呋喃溶液滴加到 600ml 的含 22.9g 的 4-[1-(2-丁炔基)-4-羰基-5-氰基-1H-咪唑-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯的四氢呋喃中。过滤除去沉淀后, 将溶液再次冷却至 -10°C 。将 100ml 的 9.45g 硼氢化钠的水溶液滴加到该溶液中。1 小时后, 将 500ml 乙酸乙酯和 500ml 水加入到该溶液中。使用 1N 盐酸将溶液的 pH 值调至 5, 并然后使用饱和碳酸氢钠水溶液将 pH 值调至 10。有机层依次用 500ml 水和 500ml 饱和氯化钠水溶液洗。有机层经硫酸镁干燥, 并减压浓缩。残余物经硅胶柱色谱法纯化。因而从乙酸乙酯-己烷(4:1)洗脱的部分中制备得到 19.1g 的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.48 (s, 9H) 1.84 (t, $J=2.3\text{Hz}$, 3H) 2.26 (t, $J=6.3\text{Hz}$, 1H) 3.13-3.17 (m, 4H)
3.53-3.57 (m, 4H) 4.58 (q, $J=2.3\text{Hz}$, 2H) 4.64 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 2H)

(f) 4-[1-(2-丁炔基)-5-氰基-4-甲酰基-1H-咪唑-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯

将 3.28g 二氧化锰加入到 5ml 的 1.35g 的 4-[1-(2-丁炔基)-5-氰基-4-羟基甲基-1H-咪唑-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯的二氯甲烷溶液中。反应溶液在室温下搅拌 15 小时，然后搅拌并加热回流 5 小时。过滤溶液，并然后减压浓缩。残余物经硅胶柱色谱法纯化。因而从乙酸乙酯-己烷(2:3)洗脱的部分中制备得到 1.11g 的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.50 (s, 9H) 1.88 (t, $J=2.3\text{Hz}$, 3H) 3.24-3.28 (m, 4H) 3.59-3.63 (m, 4H)
4.70 (q, $J=2.3\text{Hz}$, 2H) 9.87 (s, 1H)

(g) 4-[1-(2-丁炔基)-5-氰基-4-(2-乙氧基羰基乙烯基)-1H-咪唑-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯

在氮气下于 5°C ，将 0.038g 氯化钠加入到 5ml 的 0.243g 二乙基磷酰基乙酸乙酯的四氢呋喃溶液中。加入溶于 5ml 四氢呋喃中的 0.310g 的 4-[1-(2-丁炔基)-5-氰基-4-甲酰基-1H-咪唑-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯，并将混合物搅拌 30 分钟。将 50ml 乙酸乙酯和 25ml 的 0.1N 氢氧化钠加入到该溶液中。有机层经硫酸镁干燥，并减压浓缩。残余物经硅胶柱色谱法纯化。因而从乙酸乙酯-己烷(3:7)洗脱的部分中制备得到 0.380g 的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.33 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H) 1.50 (s, 9H) 1.86 (t, $J=2.3\text{Hz}$, 3H) 3.19-3.23 (m, 4H)
3.55-3.59 (m, 4H) 4.25 (q, $J=7.4\text{Hz}$, 2H) 4.59 (q, $J=2.3\text{Hz}$, 2H) 6.70 (d, $J=15.8\text{Hz}$, 1H)
7.50 (d, $J=15.8\text{Hz}$, 1H)

(h) 4-[1-(2-丁炔基)-5-氰基-4-(2-羰基乙烯基)-1H-咪唑-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯

根据实施例 338(d)中所述的方法，通过使用 4-[1-(2-丁炔基)-5-氰基-4-(2-乙氧基羰基乙烯基)-1H-咪唑-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯，制备得到标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.50 (s, 9H) 1.86 (t, $J=2.3\text{Hz}$, 3H) 3.19-3.23 (m, 4H) 3.55-3.59 (m, 4H)

4.59 (q, J=2.3Hz, 2H) 6.70 (d, J=15.8Hz, 1H) 7.50 (d, J=15.8Hz, 1H)

(i) 4-[1-(2-丁炔基)-5-氰基-4-(2-叠氮基羰基乙烯基)-1H-咪唑-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯

在氮气下, 将含 0.200g 的 4-[1-(2-丁炔基)-5-氰基-4-(2-羰基乙烯基)-1H-咪唑-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯、0.073ml 三乙胺和 2ml 的 0.108ml 二苯基磷酰基叠氮化物的叔丁醇溶液的混合物于 50°C 加热 4 小时。将 50ml 乙酸乙酯加入到溶液中, 并将混合物用 20ml 水洗。有机层经硫酸镁干燥, 并减压浓缩。残余物经硅胶柱色谱法纯化。因而从乙酸乙酯-己烷(2:3)洗脱的部分中制备得到 0.178g 的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.48 (s, 9H) 1.86 (t, J=2.2Hz, 3H) 3.19-3.23 (m, 4H) 3.55-3.59 (m, 4H)
4.59 (q, J=2.2Hz, 2H) 6.67 (d, J=15.4Hz, 1H) 7.56 (d, J=15.4Hz, 1H)

(j) 4-[4-(2-叔丁氧基羰基氨基乙烯基)-1-(2-丁炔基)-5-氰基-1H-咪唑-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯

在氮气下, 将 10ml 的 0.178g 的 4-[1-(2-丁炔基)-5-氰基-4-(2-叠氮基(azide)羰基乙烯基)-1H-咪唑-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯的叔丁醇溶液加热回流 15 小时。减压浓缩溶剂。残余物经硅胶柱色谱法纯化。因而从乙酸乙酯-己烷(9:11)洗脱的部分中制备得到 0.169g 的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.48 (s, 9H) 1.84 (t, J=2.2Hz, 3H) 3.16-3.19 (m, 4H) 3.54-3.58 (m, 4H)
4.51 (q, J=2.2Hz, 2H) 5.83 (d, J=15.0Hz, 1H) 6.43-6.53 (m, 1H) 7.55-7.66 (m, 1H)

(k) 4-[4-(2-叔丁氧基羰基氨基乙烯基)-1-(2-丁炔基)-5-氨基甲酰基-1H-咪唑-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯

根据实施例 332(b)中所述的方法, 通过使用 4-[4-(2-叔丁氧基羰基氨基乙烯基)-1-(2-丁炔基)-5-氰基-1H-咪唑-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯, 制备得到标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.48 (s, 9H) 1.84 (t, J=2.2Hz, 3H) 3.21-3.25 (m, 4H) 3.54-3.58 (m, 4H)
4.68 (q, J=2.2Hz, 2H) 5.90 (br.s, 1H) 6.36 (br.d, J=14.8Hz, 1H) 6.92 (br.d, J=8.4Hz, 1H) 7.45 (br.s, 1H) 7.52 (m, 1H)

(1) 3-(2-丁炔基)-2-(哌嗪-1-基)-3,5-二氢咪唑并[4,5-c]吡啶-4-酮三氟乙酸酯

将 0.1ml 的 5N 盐酸加入到 0.3ml 的 0.0075g 的 4-[4-(2-叔丁氧基羰基氨基乙烯基)-1-(2-丁炔基)-5-氨基甲酰基-1H-咪唑-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯的乙醇溶液中，并将混合物在室温下搅拌 15 小时。减压浓缩溶剂。残余物经反相高效液相色谱法(使用乙腈-水流动相(含有 0.1%三氟乙酸))纯化，得到 0.0043g 的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$

δ 1.81 (t, $J=2.4\text{Hz}$, 3H) 3.45-3.48 (m, 4H) 3.62-3.65 (m, 4H) 5.15 (q, $J=2.4\text{Hz}$, 2H) 6.60 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 1H) 7.18 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 1H)

MS m/e (ESI) 272.32($\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$)

实施例 339:

3-(2-丁炔基)-5-(2-苯基乙基)-2-(哌嗪-1-基)-3,5-二氢咪唑并[4,5-c]吡啶-4-酮三氟乙酸酯

(a) 4-[3-(2-丁炔基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯

根据实施例 258(a)中所述的方法，通过使用 3-(2-丁炔基)-2-(哌嗪-1-基)-3,5-二氢咪唑并[4,5-c]吡啶-4-酮三氟乙酸酯，制备得到标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.49 (s, 9H) 1.83 (t, $J=2.3\text{Hz}$, 3H) 3.35-3.39 (m, 4H) 3.60-3.64 (m, 4H) 5.07 (q, $J=2.3\text{Hz}$, 2H) 6.55 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 1H) 6.97 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 1H)

(b) 3-(2-丁炔基)-5-(2-苯基乙基)-2-(哌嗪-1-基)-3,5-二氢咪唑并[4,5-c]吡啶-4-酮三氟乙酸酯

根据实施例 258(b)中所述的方法，通过使用 4-[3-(2-丁炔基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯和(2-溴乙基)苯，制备得到标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$

δ 1.83 (t, $J=2.4\text{Hz}$, 3H) 3.05 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 2H) 3.45-3.48 (m, 4H) 3.62-3.65 (m, 4H) 4.26 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 2H) 5.18 (q, $J=2.4\text{Hz}$, 2H) 6.46 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H) 7.15 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H) 7.16-7.30 (m, 5H)

MS m/e (ESI) 376.36(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 340:

3-(2-丁炔基)-5-(2-苯氧基乙基)-2-(哌嗪-1-基)-3,5-二氢咪唑并[4,5-c]吡啶-4-酮三氟乙酸酯

根据实施例 258(b)中所述的方法, 通过使用 4-[3-(2-丁炔基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯和 2-溴乙基苯基醚, 制备得到标题化合物。

¹H-NMR(CD₃OD)

δ 1.80 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.45-3.48 (m, 4H) 3.62-3.65 (m, 4H) 4.30 (t, J=5.5Hz, 2H) 4.44 (t, J=5.5Hz, 2H) 5.16 (q, J=2.4Hz, 2H) 6.59 (d, J=6.1Hz, 1H) 6.87-6.91 (m, 3H) 7.20-7.24 (m, 2H) 7.50 (d, J=6.1Hz, 1H)

MS m/e (ESI) 392.34(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 341:

3-(2-丁炔基)-5-(2-氧代-2-苯基乙基)-2-(哌嗪-1-基)-3,5-二氢咪唑并[4,5-c]吡啶-4-酮三氟乙酸酯

根据实施例 258(b)中所述的方法, 通过使用 4-[3-(2-丁炔基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯和 2-溴苯乙酮, 制备得到标题化合物。

¹H-NMR(CD₃OD)

δ 1.79 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.46-3.50 (m, 4H) 3.64-3.68 (m, 4H) 5.16 (q, J=2.3Hz, 2H) 5.61 (s, 2H) 6.65 (d, J=7.3Hz, 1H) 7.37 (d, J=7.3Hz, 1H) 7.57 (t, J=8.0Hz, 2H) 7.69 (t, J=8.0Hz, 1H) 8.10 (d, J=8.0Hz, 2H)

MS m/e (ESI) 392.34(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 342:

2-[3-(2-丁炔基)-4-氧代-2-(哌嗪-1-基)-3,4-二氢咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基甲基]苄腈三氟乙酸酯

根据实施例 258(b)中所述的方法, 通过使用 4-[1-(2-丁炔基)-7-氧代-6,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-d]吡啶-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯和 2-溴甲基苄腈, 制

备得到标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$

δ 1.78 (t, $J=2.3\text{Hz}$, 3H) 3.45-3.49 (m, 4H) 3.64-3.67 (m, 4H) 5.14 (q, $J=2.3\text{Hz}$, 2H) 5.47 (s, 2H) 6.67 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H) 7.20 (dd, $J=7.2, 1.0\text{Hz}$, 1H) 7.46 (td, $J=7.2, 1.0\text{Hz}$, 1H) 7.50 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H) 7.60 (td, $J=7.2, 1.0\text{Hz}$, 1H) 7.80 (dd, $J=7.2, 1.0\text{Hz}$, 1H)

MS m/e (ESI) 387.34($\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$)

实施例 343

3-(2-丁炔基)-4-氧代-2-(哌嗪-1-基)-4,5-二氢咪唑并[4,5-c]吡啶-6-羧酸甲酯三氟乙酸酯

(a) 4-[1-(2-丁炔基)-4-羟基甲基-5-硫代氨基甲酰基-1H-咪唑-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯

将 10ml 的 50% 硫化铵水溶液加入到 50ml 的 3.596g 的 4-[1-(2-丁炔基)-5-氨基-4-羟基甲基-1H-咪唑-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯的乙醇溶液中，并将混合物在室温下搅拌 16 小时。将 400ml 乙酸乙酯加入到溶液中，并将混合物用 100ml 水、并然后用 100ml 饱和氯化钠水溶液洗三次。有机层经硫酸镁干燥，并减压浓缩。残余物经硅胶柱色谱法纯化。因而从乙酸乙酯-己烷(4:1)洗脱的部分中制备得到 3.221g 的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.49 (s, 9H) 1.84 (t, $J=2.4\text{Hz}$, 3H) 3.17-3.21 (m, 4H) 3.54-3.60 (m, 4H) 3.62 (t, $J=5.8\text{Hz}$, 1H) 4.68 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 2H) 5.05 (q, $J=2.4\text{Hz}$, 2H) 7.35 (br.s, 1H) 8.46 (br.s, 1H)

(b) 4-[4-(叔丁基二苯基甲硅烷氧基甲基)-1-(2-丁炔基)-5-硫代氨基甲酰基-1H-咪唑-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯

将 0.668g 咪唑和 2.70g 叔丁基氯二苯基硅烷加入到 25ml 的 3.221g 的 4-[1-(2-丁炔基)-4-羟基甲基-5-硫代氨基甲酰基-1H-咪唑-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯的 N_2N -二甲基甲酰胺溶液中，并将混合物在室温下搅拌 16 小时。将 300ml 乙酸乙酯加入到溶液中，并将有机层用 100ml 水、并然后用 100ml 饱和氯化钠水溶液洗三次。有机层经硫酸镁干燥，并减压浓缩。残余物经硅胶柱色谱法纯化。因而从乙酸乙酯-己烷(2:3)洗脱的部分中制备得到 4.357g 的

标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.05 (s, 9H) 1.49 (s, 9H) 1.84 (t, $J=2.4\text{Hz}$, 3H) 3.06-3.11 (m, 4H) 3.53-3.57 (m, 4H) 4.74 (s, 2H) 5.19 (q, $J=2.4\text{Hz}$, 2H) 7.31 (br.d, $J=4.1\text{Hz}$, 1H) 7.37 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 4H) 7.44 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 2H) 7.63 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 4H) 9.28 (br.d, $J=4.1\text{Hz}$, 1H)

(c) 4-[4-(叔丁基二苯基甲硅烷氧基甲基)-1-(2-丁炔基)-5-甲基硫烷基亚氨基-1H-咪唑-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯

将 1.23g 四氟硼酸三甲基氧鎓加入到 100ml 的 4.351g 的 4-[4-(叔丁基二苯基甲硅烷氧基甲基)-1-(2-丁炔基)-5-硫代氨基甲酰基-1H-咪唑-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯的二氯甲烷溶液中，并将混合物在室温下搅拌 15 小时。将 300ml 乙酸乙酯加入到溶液中，并将有机层依次用 100ml 饱和碳酸氢钠水溶液和 100ml 饱和氯化铵溶液洗。有机层经硫酸镁干燥，并减压浓缩，得到 4.439g 的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.05 (s, 9H) 1.49 (s, 9H) 1.84 (br.s, 3H) 2.36 (br.s, 3H) 3.11-3.15 (m, 4H) 3.54-3.58 (m, 4H) 4.63 (br.s, 2H) 4.66 (br.s, 2H) 7.37 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 4H) 7.44 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 2H) 7.63 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 4H)

(d) 4-[1-(2-丁炔基)-4-羟基甲基-5-甲基硫烷基羰基-1H-咪唑-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯

将 30ml 的 5N 盐酸加入到 100ml 的 5.05g 的 4-[4-(叔丁基二苯基甲硅烷氧基甲基)-1-(2-丁炔基)-5-甲基硫烷基亚氨基-1H-咪唑-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯的四氢呋喃溶液中，并将混合物在室温下搅拌 22 小时。减压浓缩溶剂。将残余物溶于 100ml 二氯甲烷中，并将 2.05g 二碳酸二叔丁酯加入其中。将该溶液用 5N 氢氧化钠碱化并搅拌 2 小时。有机层经硫酸镁干燥，并减压浓缩。残余物经硅胶柱色谱法纯化。因而从乙酸乙酯-己烷(2:3)洗脱的部分中制备得到 2.24g 的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.49 (s, 9H) 1.84 (t, $J=2.3\text{Hz}$, 3H) 2.47 (s, 3H) 3.21-3.25 (m, 4H) 3.27 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 1H) 3.56-3.60 (m, 4H) 4.81 (q, $J=2.4\text{Hz}$, 2H) 4.89 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 2H)

(e) 4-[1-(2-丁炔基)-4-甲酰基-5-甲基硫烷基羰基-1H-咪唑-2-基]哌嗪-1-羧

酸叔丁基酯

根据实施例 115(g)中所述的方法, 通过使用 4-[1-(2-丁炔基)-4-羟基甲基-5-甲基硫烷基羰基-1H-咪唑-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯, 制备得到标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.48 (s, 9H) 1.84 (t, $J=2.3\text{Hz}$, 3H) 2.58 (s, 3H) 3.22-3.26 (m, 4H)
3.56-3.60 (m, 4H) 4.80 (q, $J=2.4\text{Hz}$, 2H) 9.88 (s, 1H)

(f) 2-(4-叔丁氧基羰基哌嗪-1-基)-3-(2-丁炔基)-4-氧代-3,4-二氢咪唑并[4,5-c]吡啶-5,6-二羧酸 5-苄基酯 6-甲酯

将 0.079g 的 1,8-二氮杂二环[5.4.0]-7-十一碳烯, 并然后将 5ml 的含有 0.194g 的 4-[1-(2-丁炔基)-4-甲酰基-5-甲基硫烷基羰基-1H-咪唑-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯的二氯甲烷加入到 2ml 的 0.174g 的苯甲氧基羰基氨基-(二甲氧基磷酰基)-乙酸甲酯的二氯甲烷溶液中, 并将混合物在室温下搅拌 16 小时。减压浓缩溶剂。残余物经硅胶柱色谱法纯化。因而从乙酸乙酯-己烷(3:2)洗脱的部分中制备得到 0.147g 的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.49 (s, 9H) 1.83 (t, $J=2.3\text{Hz}$, 3H) 3.37-3.41 (m, 4H) 3.59-3.64 (m, 4H)
3.83 (s, 3H) 5.04 (q, $J=2.3\text{Hz}$, 2H) 5.46 (s, 2H) 7.33-7.38 (m, 3H) 7.41 (s, 1H)
7.45-7.48 (m, 2H)

(g) 4-[3-(2-丁炔基)-4-氧代-6-三甲氧基甲基-4,5-二氢-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯

在氮气下将 0.023g 的钠加入到 2ml 甲醇中。在停止产生氢气后, 将 2ml 的 0.147g 的 2-(4-叔丁氧基羰基哌嗪-1-基)-3-(2-丁炔基)-4-氧代-3,4-二氢咪唑并[4,5-c]吡啶-5,6-二羧酸 5-苄基酯 6-甲酯的甲醇溶液加入到溶液中。将混合物在室温下搅拌 16 小时。然后将 40ml 乙酸乙酯、20ml 的 5%氯化铵水溶液和 1ml 的 1N 盐酸加入到该溶液中。有机层经硫酸镁干燥, 并减压浓缩。残余物经硅胶柱色谱法纯化。因而从乙酸乙酯洗脱的部分中制备得到 0.108g 的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.50 (s, 9H) 1.83 (t, $J=2.3\text{Hz}$, 3H) 3.20 (s, 9H) 3.37-3.41 (m, 4H)
3.59-3.64 (m, 4H) 5.07 (q, $J=2.3\text{Hz}$, 2H) 6.82 (s, 1H) 8.60 (br.s, 1H)

(h) 3-(2-丁炔基)-4-氧代-2-(哌嗪-1-基)-4,5-二氢咪唑并[4,5-c]吡啶-6-羧酸甲酯三氟乙酸酯

根据实施例 338(l)中所述的方法, 通过使用 4-[3-(2-丁炔基)-4-氧代-6-三甲氧基甲基-4,5-二氢-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯, 制备得到标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$

δ 1.81 (t, $J=2.3\text{Hz}$, 3H) 3.45-3.49 (m, 4H) 3.64-3.67 (m, 4H) 3.95 (s, 3H) 5.17 (q, $J=2.3\text{Hz}$, 2H) 7.35 (s, 1H)

MS m/e (ESI) 330.16($\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$)

实施例 344

3-(2-丁炔基)-5-甲基-4-氧代-2-(哌嗪-1-基)-4,5-二氢咪唑并[4,5-c]吡啶-6-羧酸甲酯三氟乙酸酯

将 0.024g 碳酸钾和 0.027ml 碘甲烷加入到 2ml 的 0.030g 的 4-[3-(2-丁炔基)-4-氧代-6-三甲氧基甲基-4,5-二氢-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯的 N,N-二甲基甲酰胺溶液中, 并将混合物于 50°C 加热 48 小时。将 2ml 乙酸乙酯和 2ml 水加入到该溶液中。将水层用 1ml 乙酸乙酯萃取。将有机层合并到一起, 并然后将其等分。其中一份通过通入氮气浓缩, 并将残余物溶于 0.5ml 甲醇中。将该溶液与 0.1ml 的 5N 盐酸混合, 并将该混合物放置 1 小时。除去溶剂, 并将残余物经反相高效液相色谱法(使用乙腈-水流动相(含有 0.1%三氟乙酸))纯化, 得到 0.007g 的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$

δ 1.81 (t, $J=2.4\text{Hz}$, 3H) 3.45-3.48 (m, 4H) 3.62-3.65 (m, 4H) 3.74 (s, 3H) 3.94 (s, 3H) 5.17 (q, $J=2.4\text{Hz}$, 2H) 7.25 (s, 1H)

MS m/e (ESI) 344.30($\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$)

实施例 345

3-(2-丁炔基)-5-甲基-4-氧代-2-(哌嗪-1-基)-4,5-二氢咪唑并[4,5-c]吡啶-6-羧酰胺三氟乙酸酯

将实施例 344 中制备得到的另一份溶液通过通入氮气浓缩。将残余物用 1ml 的 28%氨水处理。将该溶液在封闭管中加热回流 48 小时。减压浓缩溶

剂。根据实施例 115(i)中所用的相同步骤进行后续的合成步骤。因而合成得到 0.010g 的标题化合物。

MS m/e (ESI) 329.32(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 346

3-(2-丁炔基)-4-氧代-5-(2-氧代-2-苯基乙基)-2-(哌嗪-1-基)-4,5-二氢咪唑并[4,5-c]吡啶-6-羧酸甲酯三氟乙酸酯

根据实施例 344 中所述的方法, 通过使用 4-[3-(2-丁炔基)-4-氧代-6-三甲氧基甲基-4,5-二氢-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯和 2-溴苯乙酮, 制备得到标题化合物。

MS m/e (ESI) 448.31(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 347

3-(2-丁炔基)-5-(2-氰基苄基)-4-氧代-2-(哌嗪-1-基)-4,5-二氢咪唑并[4,5-c]吡啶-6-羧酸甲酯三氟乙酸酯

根据实施例 344 中所述的方法, 通过使用 4-[3-(2-丁炔基)-4-氧代-6-三甲氧基甲基-4,5-二氢-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯和 2-溴甲基苄腈, 制备得到标题化合物。

MS m/e (ESI) 445.32(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 348

3-(2-丁炔基)-5-(2-氰基苄基)-4-氧代-2-(哌嗪-1-基)-4,5-二氢咪唑并[4,5-c]吡啶-6-羧酰胺三氟乙酸酯

根据实施例 345 中所述的方法, 通过使用 4-[3-(2-丁炔基)-4-氧代-6-三甲氧基甲基-4,5-二氢-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯和 2-溴甲基苄腈, 制备得到标题化合物。

MS m/e (ESI) 430.34(MH⁺-CF₃COOH)

实施例 349

1-(2-丁炔基)-5-甲基-2-(哌嗪-1-基)-1,5-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-4-酮三氟乙酸酯

(a)-13-(2-丁炔基)-2-氯-5-甲基-3,5-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-4-酮

和

(a)-21-(2-丁炔基)-2-氯-5-甲基-1,5-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-4-酮

将 0.166g 碳酸钾和 0.106 μ l 的 2-丁炔基溴化物加入到 10ml 的 0.184g 的 2-氯-5-甲基-1,5-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-4-酮的 N,N-二甲基甲酰胺溶液中, 并将混合物在室温搅拌 18 小时。将 50ml 乙酸乙酯加入到溶液中, 并将混合物用 20ml 水、并然后用 20ml 饱和氯化钠水溶液洗三次。有机液体经硫酸镁干燥, 并减压浓缩。然后残余物经硅胶柱色谱法纯化。因而从己烷-乙酸乙酯(4:1)洗脱的部分中制备得到 0.175g 的 3-(2-丁炔基)-2-氯-5-甲基-3,5-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-4-酮, 以及从己烷-乙酸乙酯(2:3)洗脱的部分中制备得到 0.033g 的 1-(2-丁炔基)-2-氯-5-甲基-1,5-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-4-酮。

3-(2-丁炔基)-2-氯-5-甲基-3,5-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-4-酮¹H-NMR(CDCl₃) δ 1.82 (t, J= 2.3Hz, 3H) 3.87 (s, 3H) 5.32 (q, J=2.3Hz, 2H) 8.19 (s, 1H)1-(2-丁炔基)-2-氯-5-甲基-1,5-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-4-酮¹H-NMR(CDCl₃) δ 1.87 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.91 (s, 3H) 4.90 (q, J=2.3Hz, 2H) 8.20 (s, 1H)(b) 4-[1-(2-丁炔基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑并[4,5-d]哒嗪-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯

根据实施例 119(c)中所述的方法, 通过使用 1-(2-丁炔基)-2-氯-5-甲基-1,5-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-4-酮和哌嗪-1-羧酸叔丁基酯, 制备得到标题化合物。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 1.50 (s, 9H) 1.87 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.30-3.34 (m, 4H) 3.59-3.63 (m, 4H) 3.90 (s, 3H) 4.70 (q, J=2.3Hz, 2H) 8.11 (s, 1H)(c) 1-(2-丁炔基)-5-甲基-2-(哌嗪-1-基)-1,5-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-4-酮三氟乙酸酯

根据实施例 115(i)中所述的方法, 通过使用 4-[5-甲基-1-(2-丁炔基)-4-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑并[4,5-d]哒嗪-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁基酯, 制备得到标题

化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$

δ 1.84 (t, $J=2.4\text{Hz}$, 3H) 3.44-3.48 (m, 4H) 3.58-3.62 (m, 4H) 3.86 (s, 3H)
4.96 (q, $J=2.4\text{Hz}$, 2H) 8.39 (s, 1H)

MS m/e (ESI) 287.17($\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$)

实施例 350

2-[(1R*,2R*)2-氨基环己基氨基]-3-(2-丁炔基)-5-甲基-3,5-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-4-酮三氟乙酸酯

通过实施例 119(c)中所用的方法使 3-(2-丁炔基)-2-氯-5-甲基-3,5-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-4-酮和反-1,2-环己烷二胺反应，并将产物经反相高效液相色谱法纯化，制备得到标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$

δ 1.39-1.49 (m, 2H) 1.50-1.61 (m, 2H) 1.80 (t, $J=2.3\text{Hz}$, 3H) 1.85-1.92 (m, 2H) 2.11-2.18 (m, 2H) 3.19 (td, $J=11.0,4.1\text{Hz}$, 1H) 3.80 (s, 3H) 3.93 (td, $J=11.0,4.2\text{Hz}$, 1H) 4.91 (dq, $J=18.0,2.3\text{Hz}$, 1H) 5.44 (dq, $J=18.0,2.3\text{Hz}$, 1H) 8.07 (s, 1H)

MS m/e (ESI) 315.19($\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$)

实施例 351

2-[(1R*,2S*)2-氨基环己基氨基]-3-(2-丁炔基)-5-甲基-3,5-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-4-酮三氟乙酸酯

通过实施例 119(c)中所用的方法使 3-(2-丁炔基)-2-氯-5-甲基-3,5-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-4-酮和顺-1,2-环己烷二胺反应，并将产物经反相高效液相色谱法纯化，制备得到标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$

δ 1.54-1.68 (m, 3H) 1.71-1.81 (m, 2H) 1.83 (t, $J=2.4\text{Hz}$, 3H) 1.85-1.91 (m, 2H) 1.91-2.01 (m, 1H) 3.69 (m, 1H) 3.80 (s, 3H) 4.37 (m, 1H) 5.04 (dq, $J=18.3,2.4\text{Hz}$, 1H) 5.55 (dq, $J=18.3,2.4\text{Hz}$, 1H) 8.09 (s, 1H)

MS m/e (ESI) 315.27($\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$)

实施例 3523-(2-丁炔基)-5-甲基-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-3,5-二氢咪唑并[4,5-d]噻嗪-4-酮三氟乙酸酯(a) 5-甲基-2-(吡啶-4-基)-1,5-二氢咪唑并[4,5-d]噻嗪-4-酮

将 0.560g 的 4,5-二氨基-2-甲基-2H-噻嗪-3-酮和 0.535g 的 4-吡啶甲醛加入到 10ml 的硝基苯中，并将混合物在氮气下于 190°C 加热 3 小时。将反应溶液冷却下来，并过滤收集沉淀，得到 0.381g 的标题化合物。

¹H-NMR(d₆DMSO)

δ 3.78 (s, 3H) 8.14 (d, J=6.0Hz, 2H) 8.48 (s, 1H) 8.76 (d, J=6.0Hz, 2H)

MS m/e (ESI) 228.1(MH⁺)

(b) 3-(2-丁炔基)-5-甲基-2-(吡啶-4-基)-3,5-二氢咪唑并[4,5-d]噻嗪-4-酮

根据实施例 119(d)中所述的方法，通过使用 5-甲基-2-(吡啶-4-基)-1,5-二氢-咪唑并[4,5-d]噻嗪-4-酮和 2-丁炔基溴化物，制备得到标题化合物。

¹H-NMR(CDCl₃)

δ 1.84 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.91 (s, 3H) 5.37 (q, J=2.3Hz, 2H) 7.89 (d, J=6.1Hz, 2H) 8.32 (s, 1H) 8.85 (d, J=2.3Hz, 2H)

(c) 4-[1-(2-丁炔基)-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-d]噻嗪-2-基]-1-(4-甲氧基苄基)吡啶鎓盐酸盐

将 0.045g 的 3-(2-丁炔基)-5-甲基-2-(吡啶-4-基)-3,5-二氢咪唑并[4,5-d]噻嗪-4-酮和 0.060μl 的对甲氧基苄基盐酸盐加入到 0.100ml 的 N,N-二甲基甲酰胺中，并在氮气下将混合物于 65°C 搅拌 4 小时。将反应溶液冷却下来，并将 1ml 丙酮和 1ml 乙醚加入其中。过滤收集沉淀，得到 0.060g 的标题化合物。

¹H-NMR(CD₃OD)

δ 1.75 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.74 (s, 3H) 3.77 (s, 3H) 5.64 (q, J=2.3Hz, 2H) 5.86 (s, 2H) 7.05 (d, J=8.3Hz, 2H) 7.54 (d, J=8.3Hz, 2H) 8.43 (s, 1H) 8.70 (d, J=6.3Hz, 2H) 9.24 (d, J=6.3Hz, 2H)

(d) 3-(2-丁炔基)-2-[1-(4-甲氧基苄基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基]-5-甲基-3,5-二氢咪唑并[4,5-d]噻嗪-4-酮

将 0.020g 硼氢化钠加入到 5ml 的 0.060g 的 4-[1-(2-丁炔基)-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-d]噻嗪-2-基]-1-(4-甲氧基苄基)吡啶鎓盐酸盐的甲

醇溶液中，并将混合物搅拌 1 小时。将 15ml 水和 0.1ml 的 5N 盐酸加入到该溶液中以猝灭还原剂。然后将溶液用 1ml 的 5N 氢氧化钠碱化，并用 30ml 乙酸乙酯萃取。有机层经硫酸镁干燥，并减压浓缩。残余物经硅胶柱色谱法纯化。因而从甲醇-乙酸乙酯(1:19)洗脱的部分中制备得到 0.033g 的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.80 (t, $J=2.4\text{Hz}$, 3H) 2.71-2.78 (m, 4H) 3.25-3.28 (m, 2H) 3.62 (s, 2H) 3.82 (s, 3H) 3.87 (s, 3H) 5.30 (q, $J=2.4\text{Hz}$, 2H) 6.61 (m, 1H) 6.89 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 2H) 7.30 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 2H) 8.22 (s, 1H)

(e) 3-(2-丁炔基)-5-甲基-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-3,5-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-4-酮三氟乙酸酯

将 0.10ml 的 1-氯乙基氯甲酸酯加入到 2ml 的 0.033g 的 3-(2-丁炔基)-2-[1-(4-甲氧基苄基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基]-5-甲基-3,5-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-4-酮的 1,2-二氯乙烷溶液中，并将混合物加热回流 90 分钟。将 5ml 甲醇加入到溶液中，并将混合物进一步加热回流 4 小时。然后减压浓缩溶剂。残余物经反相高效液相色谱法纯化，得到 0.010g 的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$

δ 1.81 (t, $J=2.4\text{Hz}$, 3H) 2.89-2.94 (m, 2H) 3.52 (t, $J=6.2\text{Hz}$, 2H) 3.84 (s, 3H) 4.01 (q, $J=2.8\text{Hz}$, 2H) 5.27 (q, $J=2.4\text{Hz}$, 2H) 6.67 (m, 1H) 8.30 (s, 1H)

MS m/e (ESI) 284.22($\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$)

[试验实施例 1]

抑止 DPPIV 活性的测定

将来自猪肾的 DPP-IV 以 $10\mu\text{g/ml}$ 的浓度溶于反应缓冲液(50mM Tris-HCl (pH 7.4)/0.1% BSA)中。在将 $110\mu\text{l}$ 此溶液与 $15\mu\text{l}$ 试剂混合之后，将混合物在室温下孵育 20 分钟。将 $25\mu\text{l}$ 的 2 mM Gly-Pro-对硝基酰苯胺(anilide)加入(至最终浓度为 0.33 mM)到此溶液中以开始酶反应。反应时间为 20 分钟。将 $25\mu\text{l}$ 的 1N 磷酸溶液加入到反应溶液中以终止该反应。测定该溶液在 405nm 处的吸光度，并然后计算酶反应的抑制速率以确定 IC_{50} 。

表 1

实施例号	IC ₅₀ (μ M)
实施例 1	0.287
实施例 4	0.211
实施例 7	0.401
实施例 9	0.141
实施例 12	0.183
实施例 13	0.125
实施例 16	0.272
实施例 20	0.152
实施例 22	0.170
实施例 29	0.310
实施例 53	0.0469
实施例 64	0.126
实施例 73	0.0334
实施例 76	0.0865
实施例 79	0.0357
实施例 82	0.161
实施例 83	0.0274
实施例 86	0.00408
实施例 88	0.00289
实施例 98	0.00969
实施例 109	1.48
实施例 119	0.154
实施例 120	0.116
实施例 122	0.0153
实施例 129	0.115
实施例 142	0.0685
实施例 146	0.0817
实施例 159	0.0377
实施例 229	0.00897
实施例 230	0.000890

实施例 234	0.00174
实施例 235	0.00144
实施例 238	0.00119
实施例 243	0.00215
实施例 248	0.00640
实施例 266	0.00155
实施例 267	0.00722
实施例 297	0.00622
实施例 311	0.0775
实施例 341	0.00732

[试验实施例 2]

对正常鼠的葡萄糖耐量的效果(体内试验)

动物: 雄性 C57BL/6N 鼠(购自 Charles River Japan, Inc.)

方法:

[测试化合物的制备以及给予]

将每个测试化合物以下表所示的浓度悬浮于 0.5% 甲基纤维素(MC)溶液中。将测试化合物的悬浮液和 NVP DPP728(美国专利号 6011155)的悬浮液、或用作介质对照组的 0.5%MC 溶液以 10mL/kg 的剂量经口给予。30 分钟后,将葡萄糖溶液以 10mL/kg 剂量经口给予。经口给予的葡萄糖剂量为 2g/kg。

[血液收集和血糖浓度的确定]

在给予测试化合物和 NVP DPP728 前立即、在给予葡萄糖溶液前立即、以及在给予后 30、60 和 120 分钟,在无麻醉下用剃刀(razor blade)将尾静脉轻轻割开让血放出。采集 10 μ L 血并将其立即与 140 μ L 的 0.6M 高氯酸混合。将样品在冷冻离心机 GS-6KR(Beckman Corp.)中于 4°C 以 1500g 离心 10 分钟,使用葡萄糖 CII TEST WAKO (Wako Pure Chemical Industries)测定生成的上层清液中的葡萄糖浓度。

结果:

对于每种 0.5% MC 溶液处理的组、NVP DPP728-处理的组以及测试化合物处理的组,确定由开始给予葡萄糖至给予后 120 分钟之间的时间-血糖浓度曲线所获得的血糖浓度时间曲线下的面积(AUC₀₋₁₂₀; 曲线下面积)。对于测

试化合物的葡萄糖耐量的改善度(improvement factor)可通过将0.5% MC溶液处理的组的AUC₀₋₁₂₀定为100%，并将NVP DPP728 (10 mg/kg)处理的组的AUC₀₋₁₂₀定为0%，根据下面的公式来确定。

葡萄糖耐量的改善度(%) = (用测试化合物处理的组的AUC₀₋₁₂₀ - 用NVP DPP728 (10 mg/kg)处理的组的AUC₀₋₁₂₀) / (用0.5% MC溶液处理的组的AUC₀₋₁₂₀ - 用NVP DPP728 (10 mg/kg)处理的组的AUC₀₋₁₂₀) X 100

%值越低，葡萄糖耐量的改善越大。

通过如上所述的包含以0.1-10 (mg/kg)剂量经口给予该化合物的体内试验，已发现本发明的一些新的稠合咪唑衍生物对正常鼠的葡萄糖耐量具有明显的效果。

[试验实施例3]

体内试验中给药的容许时限

用于治疗餐后高血糖的药物理想上需要在将该药物在餐前立即给予以及在餐前1小时给予时来治疗餐后高血糖具有等同的效果。因此，可通过加大给药的容许时限的范围来获得具有更高效力的优良药物：

方法：

如下所描述的各个试验是结合如试验实施例2所描述的体内试验(在0.5小时前给予)进行的：

1. 将测试化合物与葡萄糖负荷(loading) (2 g/kg)同时给予(将测试化合物悬浮于0.5%甲基纤维素的水溶液中；并将该溶液与等体积的葡萄糖溶液混合；并将混合物以10 ml/kg剂量经口给予)；

2. 在葡萄糖负荷(2 g/kg)前1小时给予测试化合物(在经口给予葡萄糖溶液前1小时经口给予悬浮于0.5%甲基纤维素的水溶液中的测试化合物；每个以10 ml/kg剂量经口给予)。

在每个试验中评价葡萄糖耐量的改善度。给药的容许时限的范围可通过评价当剂量区别优选为3倍或更低时两种类型的给药所获得的改善度是否相当，并更优选评价当剂量相同时两种类型的给药所获得的改善度是否相当来确定。本发明的这种代表性化合物(特别是选自实施例82、119、120、122、229和267中的那些化合物)显示出具有足够宽的如上所定义的给药容许时限范围。

[试验实施例 4]

目的：测试化合物对禁食的雄性 Wistar 鼠的血糖浓度的作用

(体内试验)

动物：雄性 Wistar 鼠(购自 Charles River Japan, Inc.)

方法：

[测试化合物的制备和给予]

将测试化合物悬浮于 0.5% 甲基纤维素(MC)溶液中，并以 5mL/kg 剂量经口给予。将对照组用 0.5%MC 溶液处理。将该溶液以 5mL/kg 剂量经口给予。

[血液收集和血糖浓度的确定]

在将测试化合物或 0.5%MC 溶液给予前立即，以及给予后 0.5、1 和 3 小时，在无麻醉下用剃刀将尾静脉轻轻割开让血放出。采集 10 μ L 血并将其与 140 μ L 的 0.6M 高氯酸溶液混合。将样品在 4 $^{\circ}$ C 以 3000g 离心 10 分钟，并将生成的上层清液用葡萄糖 CII TEST WAKO (Wako Pure Chemical Industries)进行测定。

结果：

在如上所述的体内试验中，与单独用介质(medium)处理的对照组相比，本发明一些新的稠合咪唑衍生物(特别是选自实施例 82、119、120、122、229 和 267 中的化合物)显示出在任何取样时间收集的血样中的血糖浓度没有明显的改变，其中每种化合物以 10-30 (mg/kg)剂量经口给予。

[试验实施例 5]

测试化合物对雄性 Zucker fa/fa 鼠(肥胖症 II 型糖尿病模型动物)的葡萄糖耐量的作用(体内试验)

动物：雄性 Zucker fa/fa 鼠(购自 Charles River Japan, Inc.)

方法：

[测试化合物的制备和给予]

将测试化合物悬浮于 0.5% 甲基纤维素(MC)溶液中。将测试化合物的悬浮液或用作介质-对照组的 0.5% MC 溶液以 5 mL/kg 的剂量经口给予。0.5 小时后，将葡萄糖溶液以 5 mL/kg 的剂量经口给予。经口给予的葡萄糖的剂量为 2 g/kg。

[血液收集方法和血糖、胰岛素和 GLP-1 浓度的确定]

在给予测试化合物或 0.5% MC 溶液前立即、在给予葡萄糖负荷前立即、以及在给予葡萄糖负荷后 0.5、1、2 和 3 小时，在无麻醉下用剃刀将尾静脉轻轻割开让血放出。使用涂布肝素的毛细管收集 250 μ l 的血液，并转移到离心管中。将样品于 4°C 以 10000g 离心 2 分钟。用胰岛素测定试剂盒(Morinaga Biochemical Institute)和活性 GLP-1 ELISA 试剂盒(Linco)分别测定生成的上层清液中的胰岛素和 GLP-1 的浓度。同时，收集 10 μ l 的血液并与 140 μ l 的 0.6 M 高氯酸溶液混合。将样品于 4°C 以 3000g 离心 10 分钟，并用葡萄糖 CII TEST WAKO (Wako Pure Chemical Industries)测定生成的上层清液。在给予葡萄糖负荷后 3 小时只测定血糖浓度。

结果:

对于每种 0.5% MC 溶液处理的组和每种测试化合物处理的组，测定开始给予葡萄糖至给予后 3 小时之间的血糖浓度下的面积(AUC_{Glu(0-3h)})，胰岛素浓度时间曲线下的面积(AUC_{ins(0-2h)})，以及 GLP-1 浓度时间曲线下的面积(AUC_{GLP-1(0-2h)})。由于测试化合物所引起的葡萄糖耐量的变化、胰岛素浓度的变化以及 GLP-1 浓度的变化可通过将 0.5% MC 溶液处理的组的 AUC 定为 100%，根据下面的公式来确定。

*葡萄糖耐量的变化率(%) = 用测试化合物处理的组的 AUC_{0-3h} / (用 0.5% MC 溶液处理的组的 AUC_{0-3h}) X 100

*胰岛素和 GLP-1 浓度的变化率(%) = 用测试化合物处理的组的 AUC_{0-2h} / (用 0.5% MC 溶液处理的组的 AUC_{0-2h}) X 100

在如上所述的体内试验中，本发明一些新的稠合咪唑衍生物(特别是选自实施例 82、119、120、122、229 和 267 中的化合物)显示出胰岛素和 GLP-1 浓度的变化率大于 100%并显示葡萄糖耐量的变化率低于 100%，其中每种化合物以 0.1-10 (mg/kg)的剂量经口给予。

[试验实施例 6]

<药物代谢酶(细胞色素 P450)的评价>

根据由 GENTEST Corp 制成的 Assay Procedure (WWW.gentest.com)，抑制活性 IC₅₀ 可通过使用重组 P450 的表达系统和表 2 和 3 所示的荧光底物(GENTEST Corp.)来确定。评价的 P450 分子种(molecular species)为 5 个分子种(CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 和 CYP3A4)。所用的试验条件

如下所示。荧光强度使用平板读数器(CYTO FLUOR Multi-Well Plate Reader Series 4000; PerSeptive Biosystems Corp.)确定。使用由荧光底物的代谢产物所发出的荧光强度作为标准,抑制的程度确定为每秒9次独立的试验的平均值。

试验中所用的底物、代谢产物、抑制剂、激发波长和荧光波长如表2所示。

表2

p450的分子种	底物	代谢产物	抑制剂	激发波长 (nm)	荧光波长 (nm)
CYP1A2	CEC	CHC	α -萘黄酮	409	460
CYP2C9	MFC	HFC	磺胺苯吡唑	409	530
CYP2C19	CEC	CHC	反苯环丙胺	409	460
CYP2D6	AMMC	AHMC	奎尼丁	390	460
CYP3A4	BFC	HFC	酮康唑	409	530

底物和代谢产物的缩写列于表3中。

表3

CEC	3-氧基-7-乙氧基香豆素
CHC	3-氧基-7-羟基香豆素
MFC	7-甲氧基-4-三氟甲基香豆素
HFC	7-羟基-4-三氟甲基香豆素
CEC	7-乙氧基-3-氧基香豆素
CHC	7-羟基-3-氧基香豆素
AMMC	3-[2-(N,N-二乙基-N-甲基氨基)乙基]-7-甲氧基-4-甲基香豆素
AHMC	3-[2-(N,N-二乙基氨基)乙基]-7-羟基-4-甲基香豆素
BFC	7-苄氧基-4-(三氟甲基)-香豆素
HFC	7-羟基-4-(三氟甲基)-香豆素

<试验结果>

在试验实施例6中,评价了本发明的化合物由于P450抑止代谢反应的能力。此试验表明本发明代表性的化合物(特别是选自实施例82、119、120、122、229和267中的化合物)对于P450分子种中的五个即分子种CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6和CYP3A4显示出10 μ M或更高的IC₅₀值。

[试验实施例7]

<hERG通路电流(channel current)的抑止>

(1) 根据报导 Zhou, Z et al, Biophysical Journal, 74(1), 230-241 (1998), 评价对 hERG 通路电流抑止的活性。

(2) 此试验使用 hERG 通路基因(channel gene) (亚型 1)被引入其中的 HEK-293 细胞(该细胞系为本发明者所确立)进行的。

(3) 在此实验前 1 至数天, 将细胞涂覆于聚赖氨酸涂布的玻璃板上。将此细胞一直培养至实验当天。实验开始时, 将接种细胞的玻璃板转移至用于电流测定的浴中。hERG 通路电流是通过电位钳位法使用膜片箝技术进行测量的。该电流是使用电流放大器(Axon Instruments)测定的。该电流使用 pCLAMP 软件(Axon Instruments)进行记录和分析。

(4) 在 20 秒的间隔时间, 将用 5 秒由 -80 mV 的保持电位至 +20 mV, 并用 4 秒到 -50 mV 的除极化脉冲应用于细胞来诱导 hERG 通路电流。电流在对照溶液中变得稳定后, 将细胞用含有不同浓度的测试化合物的溶液灌注。

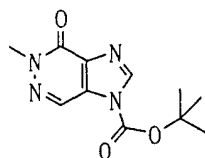
(5) hERG 通路电流的幅值(amplitude)被定义为使电位恢复至 -50 mV 时所观察到的尾电流的峰值。测试化合物对 hERG 通路电流的抑止作用(IC₅₀)是基于添加不同浓度的测试化合物时尾电流峰值的改变进行评价的。正常溶液的尾电流峰值被记录为 100%。

<试验结果>

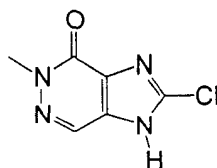
在试验实施例 7 中, 评价了本发明代表性的化合物(特别是选自实施例 82、119、120、122、229 和 267 中的化合物)抑止 hERG 通路电流的能力。这些化合物的 IC₅₀ 值为 30 μM 或更高。

如上所述的制备实施例和实施例中的化合物的结构式如下所示。

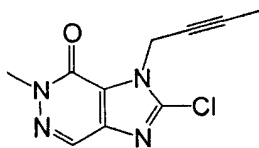
制备实施例 1. a)



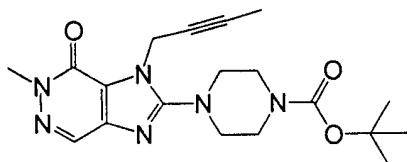
制备实施例 1. b)



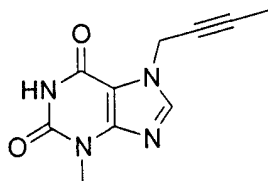
制备实施例 1. c)



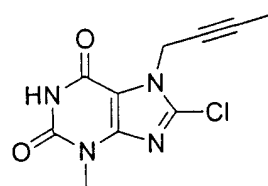
制备实施例 1. d)



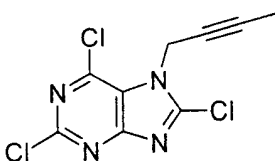
制备实施例 2. a)



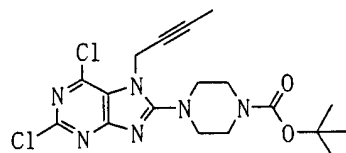
制备实施例 2. b)



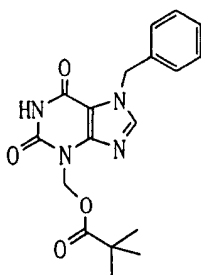
制备实施例 2. c)



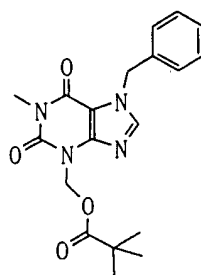
制备实施例 2. d)



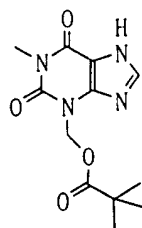
实施例 1. a)



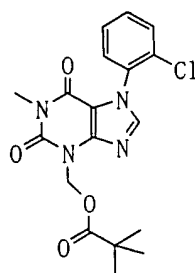
实施例 1. b)



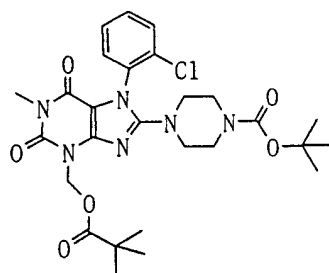
实施例 1. c)



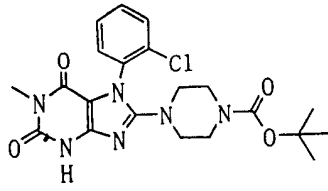
实施例 1. d)



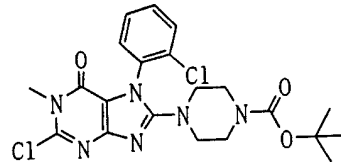
实施例 1. e)



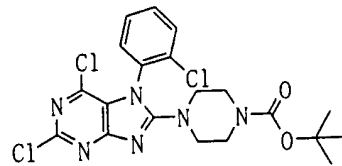
实施例 1. f)



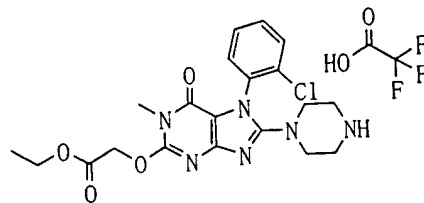
实施例 1. g)-1



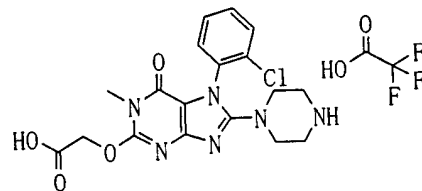
实施例 1. g)-2



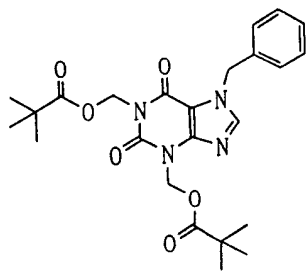
实施例 1. h)



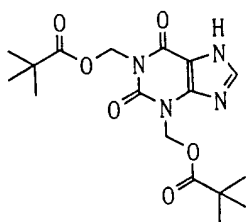
实施例 2.



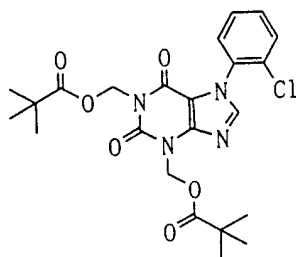
实施例 3. a)



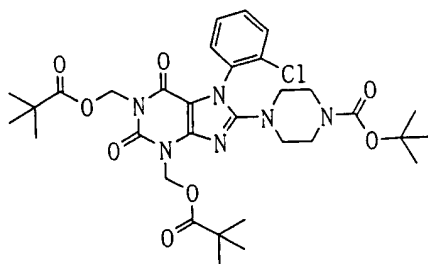
实施例 3. b)



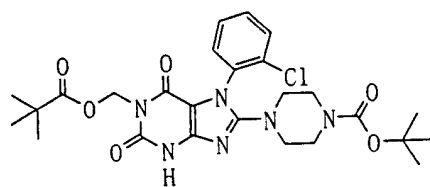
实施例 3. c)



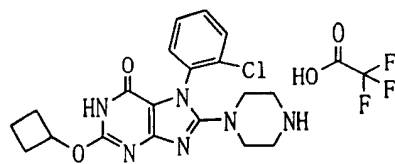
实施例 3. d)



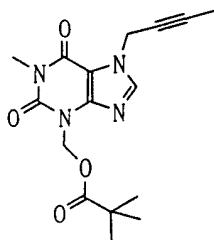
实施例 3. e)



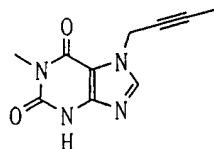
实施例 3. f)



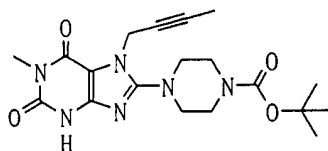
实施例 4. a)



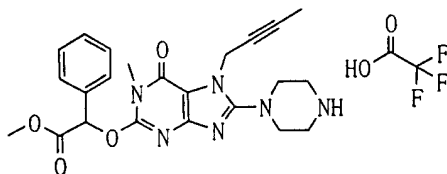
实施例 4. b)



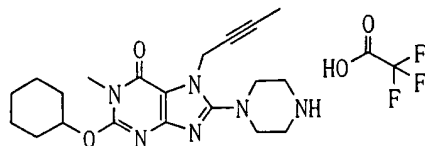
实施例 4. c)



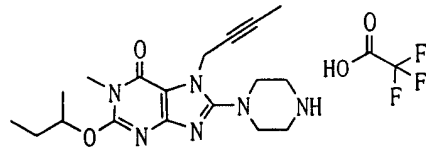
实施例 4. d)



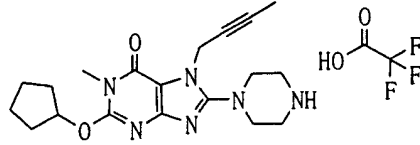
实施例 5.



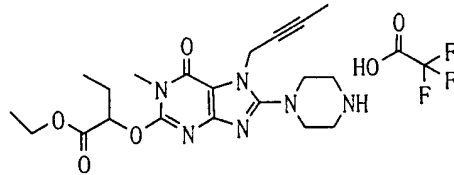
实施例 6.



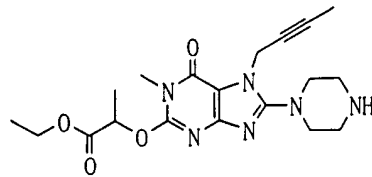
实施例 7.



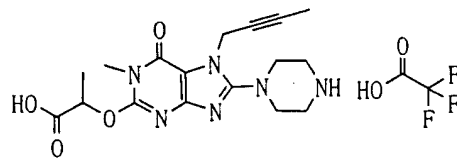
实施例 8.



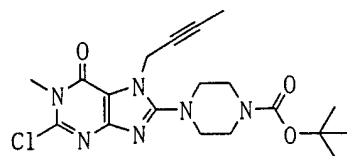
实施例 9.



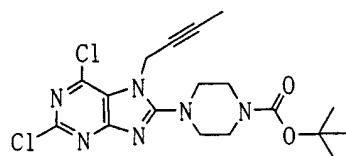
实施例 10.



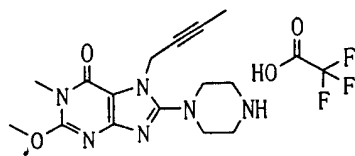
实施例 11.a)-1



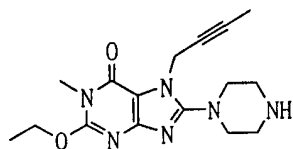
实施例 11.a)-2



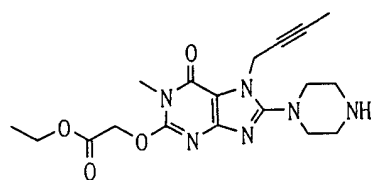
实施例 11. b)



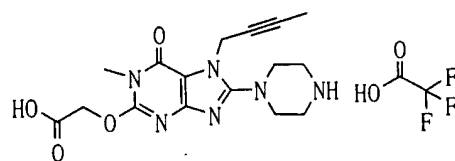
实施例 12.



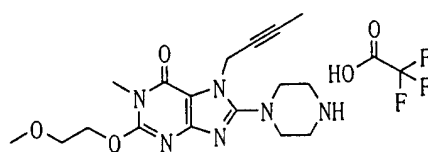
实施例 13.



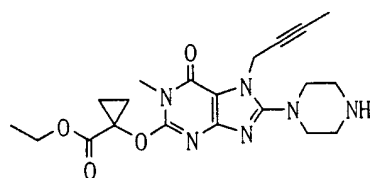
实施例 14.



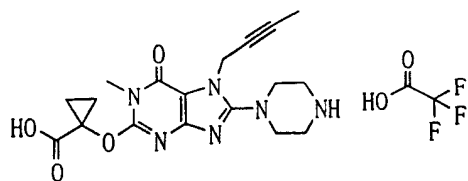
实施例 15.



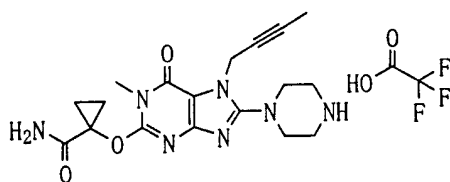
实施例 16.



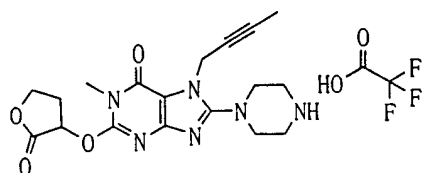
实施例 17.



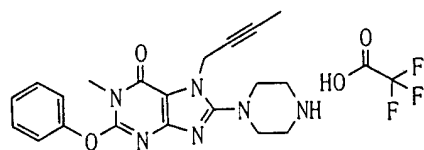
实施例 18.



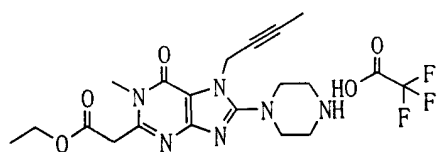
实施例 19.



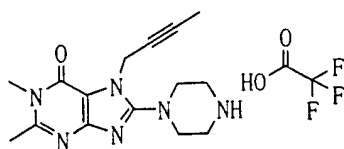
实施例 20.



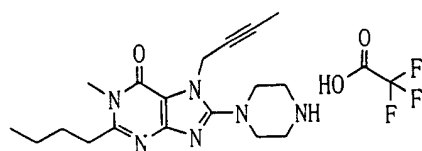
实施例 21.



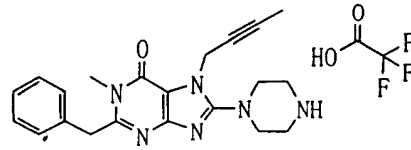
实施例 22.



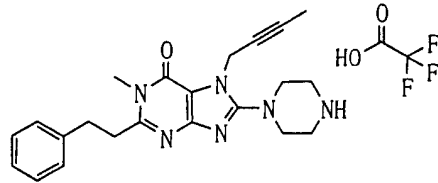
实施例 23.



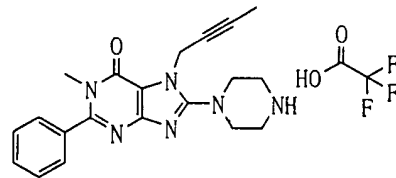
实施例 24.



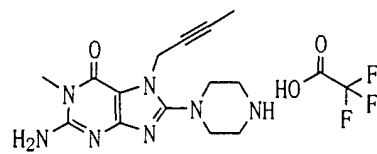
实施例 25.



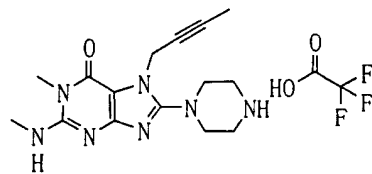
实施例 26.



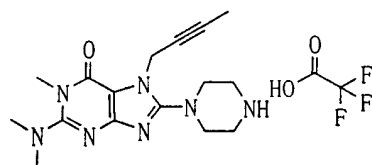
实施例 27.



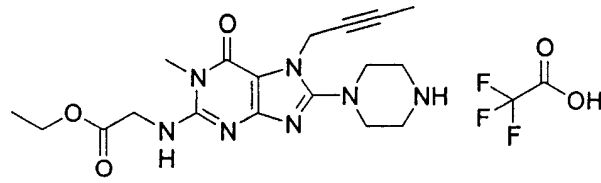
实施例 28.



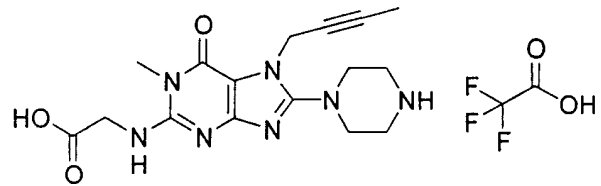
实施例 29.



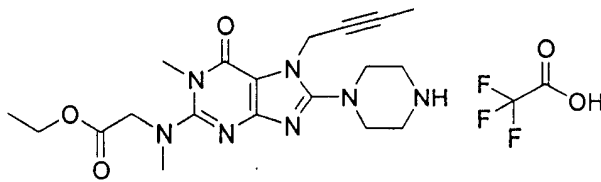
实施例 30.



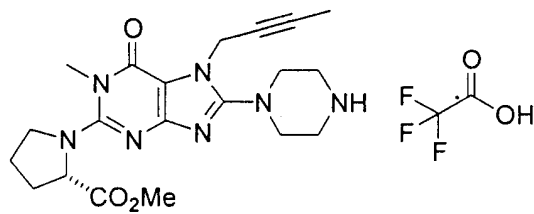
实施例 31.



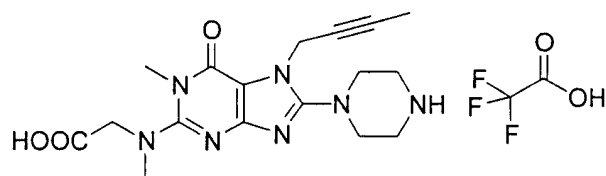
实施例 32.



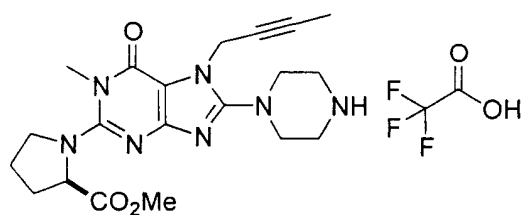
实施例 33.



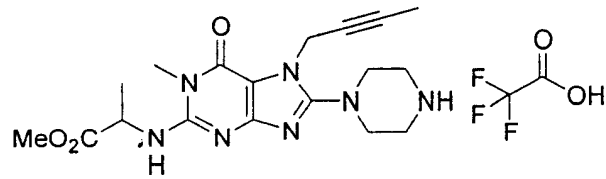
实施例 34.



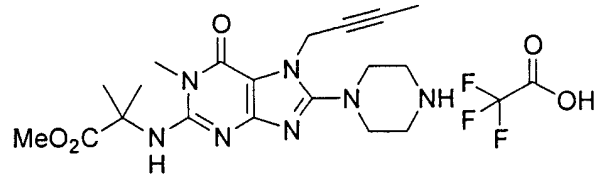
实施例 35.



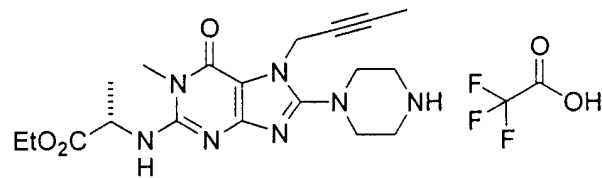
实施例 36.



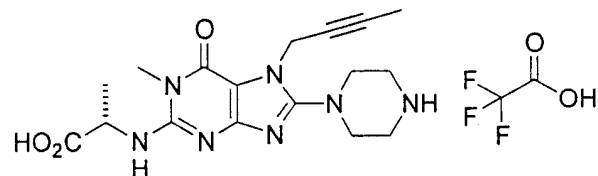
实施例 37.



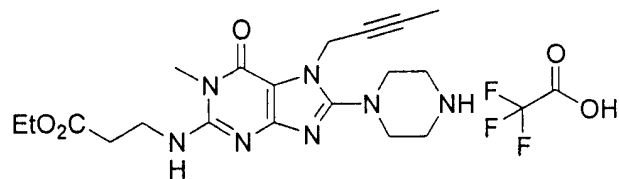
实施例 38.



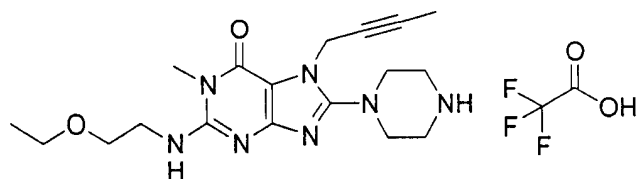
实施例 39.



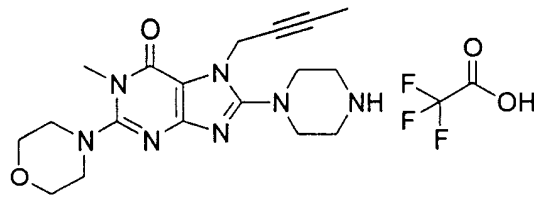
实施例 40.



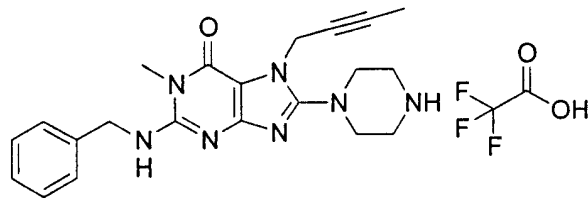
实施例 41.



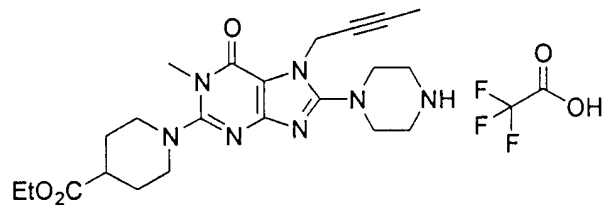
实施例 42.



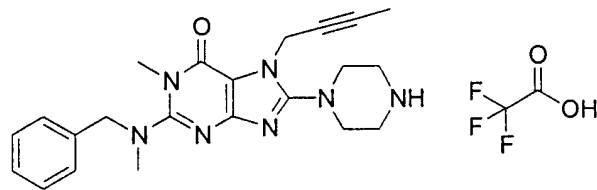
实施例 43.



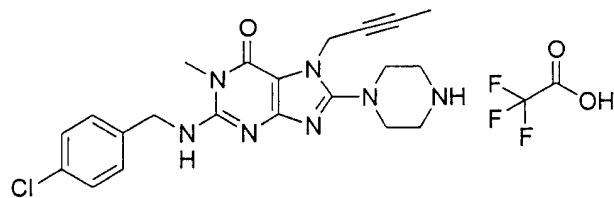
实施例 44.



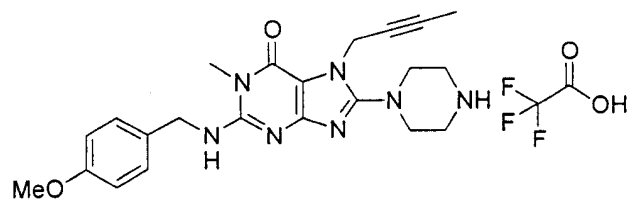
实施例 45.



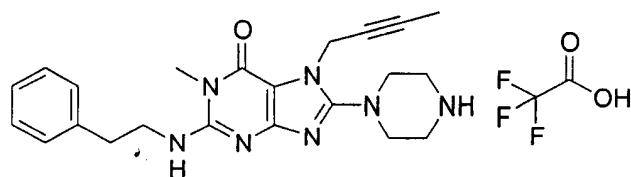
实施例 46.



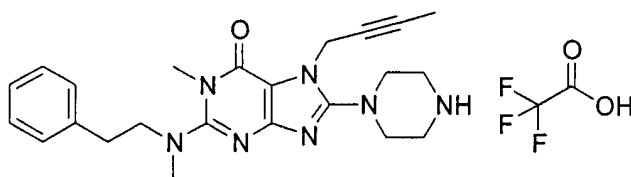
实施例 47.



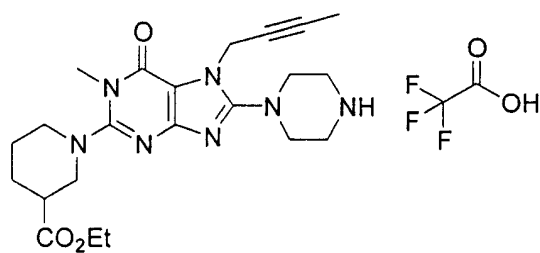
实施例 48.



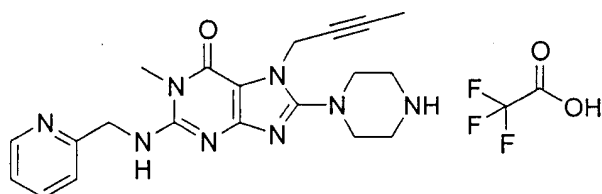
实施例 49.



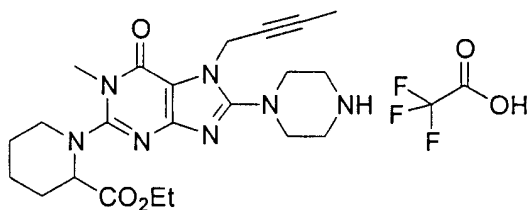
实施例 50.



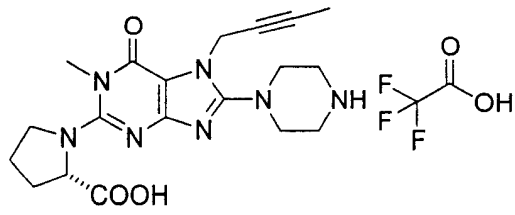
实施例 51.



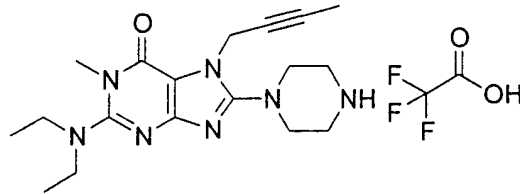
实施例 52.



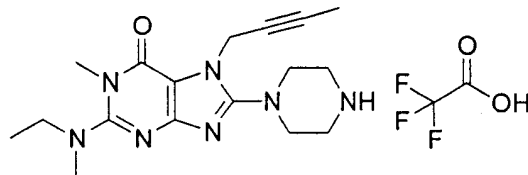
实施例 53.



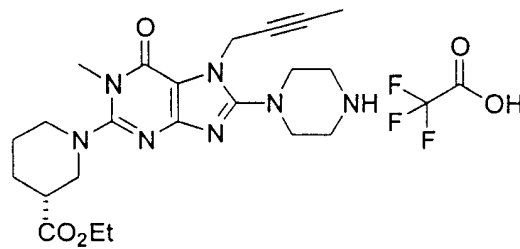
实施例 54.



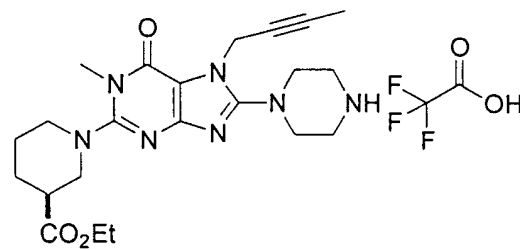
实施例 55.



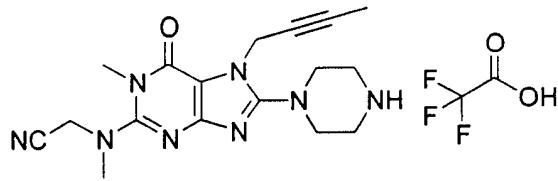
实施例 56.



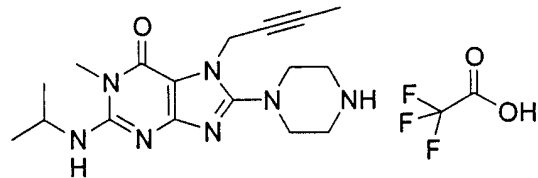
实施例 57.



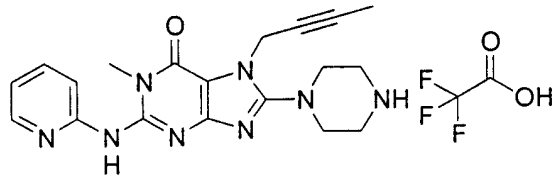
实施例 58.



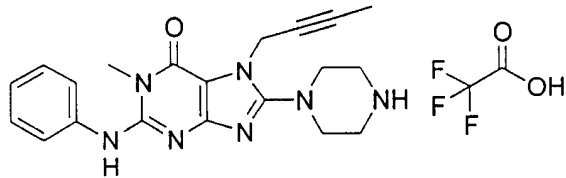
实施例 59.



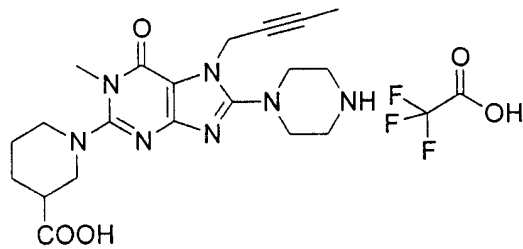
实施例 60.



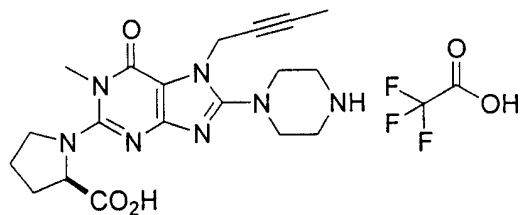
实施例 61.



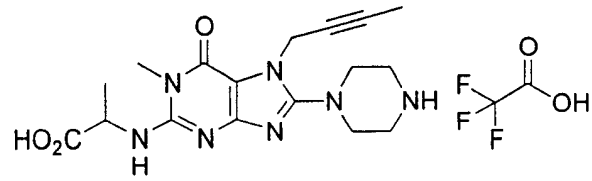
实施例 62.



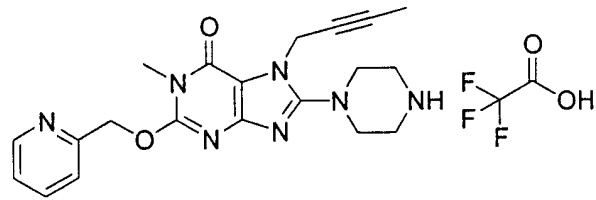
实施例 63.



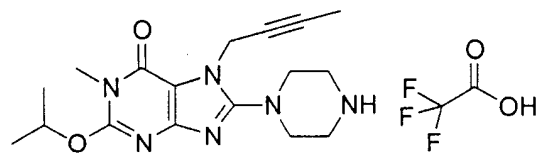
实施例 64.



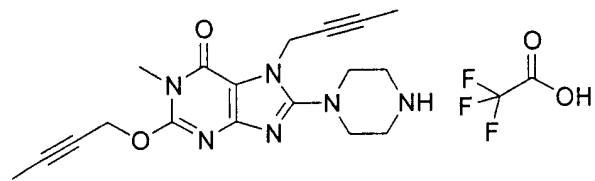
实施例 65.



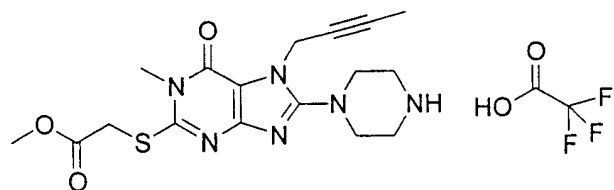
实施例 66.



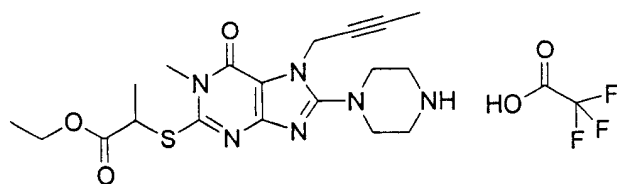
实施例 67.



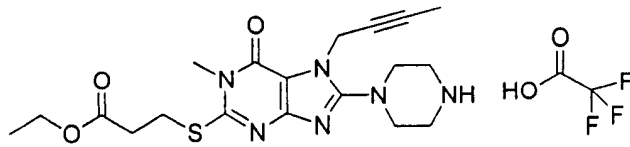
实施例 68.



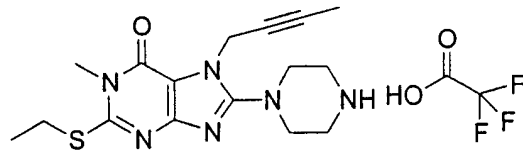
实施例 69.



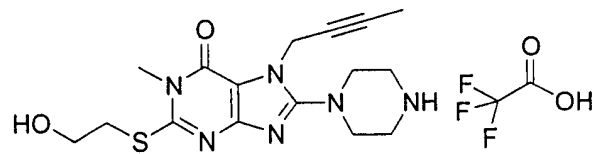
实施例 70.



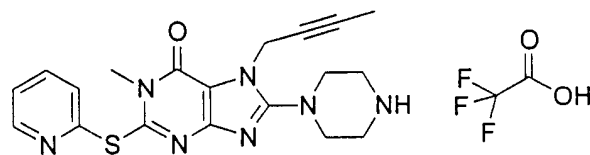
实施例 71.



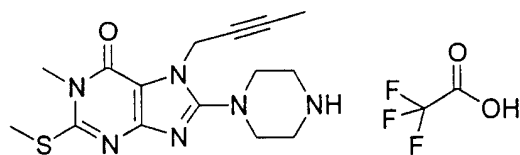
实施例 72.



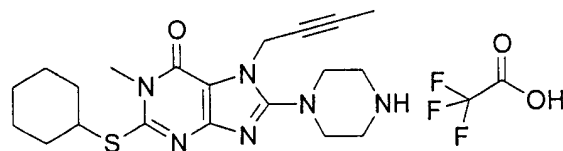
实施例 73.



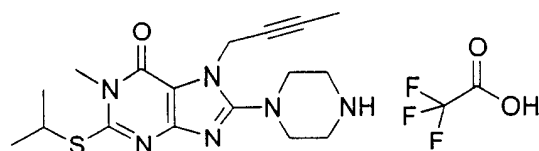
实施例 74.



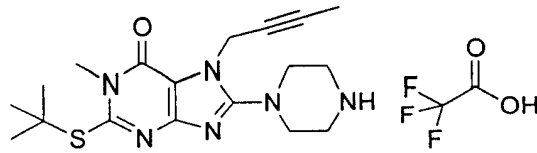
实施例 75.



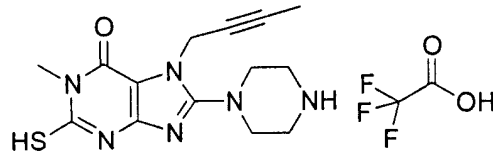
实施例 76.



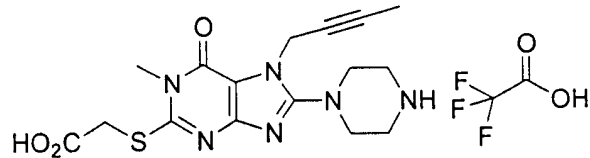
实施例 77.



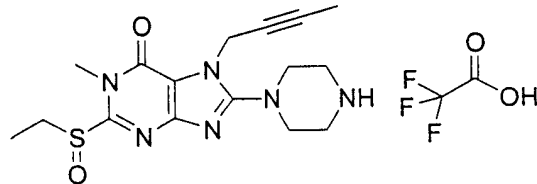
实施例 78.



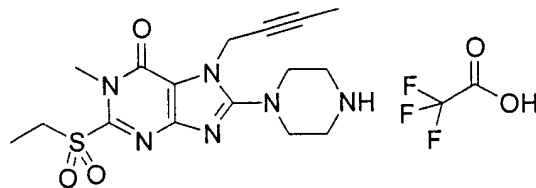
实施例 79.



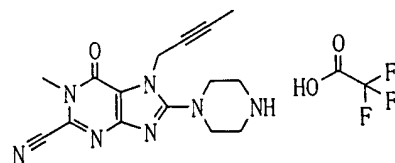
实施例 80.



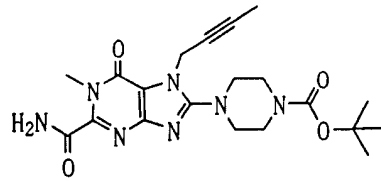
实施例 81.



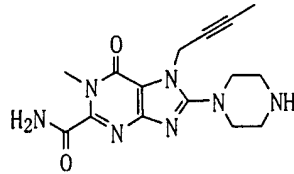
实施例 82.



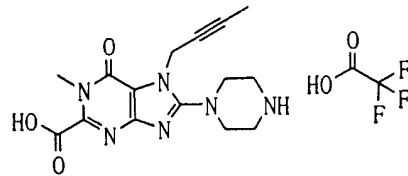
实施例 83. a)



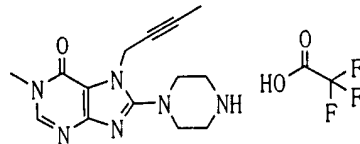
实施例 83. b)



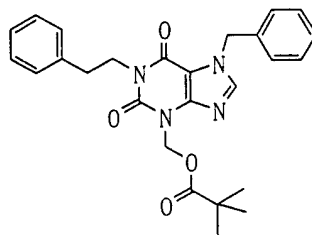
实施例 84.



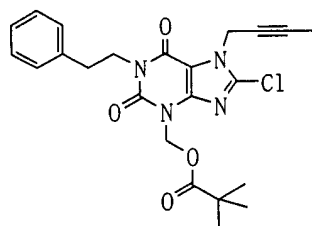
实施例 85.



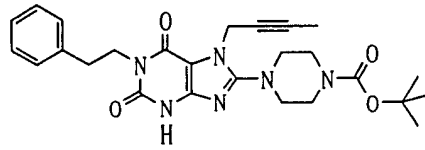
实施例 86. a)



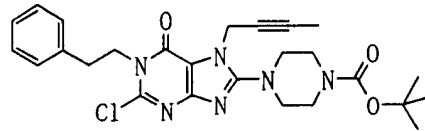
实施例 86. b)



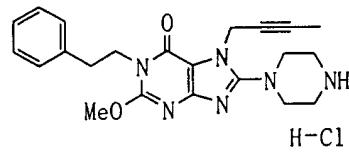
实施例 86. c)



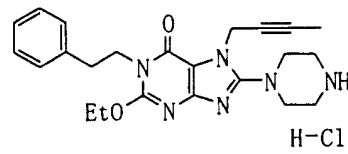
实施例 86. d)



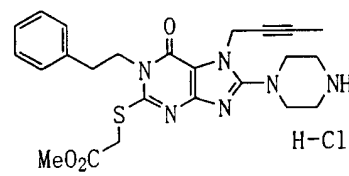
实施例 86. e)



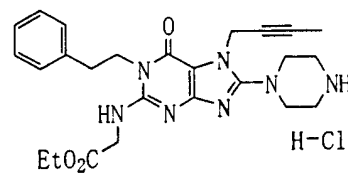
实施例 87.



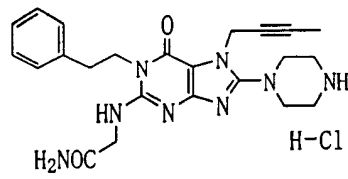
实施例 88.



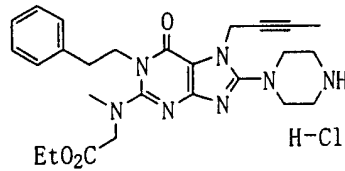
实施例 89.



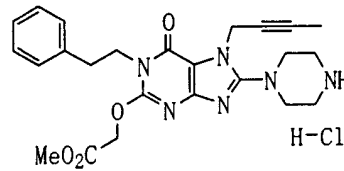
实施例 90.



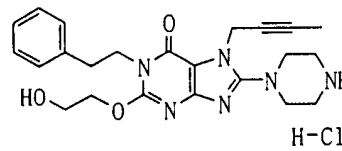
实施例 91.



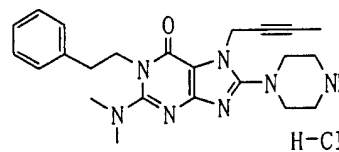
实施例 92.



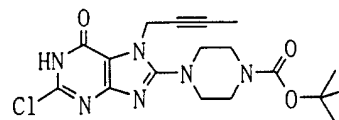
实施例 93.



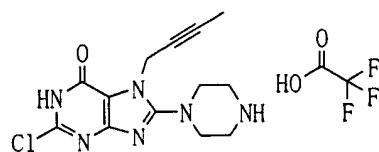
实施例 94.



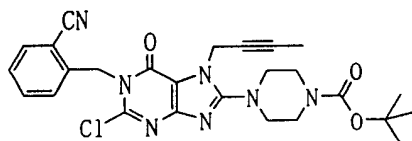
实施例 95. a)



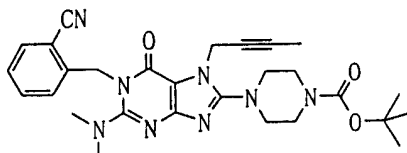
实施例 95. b)



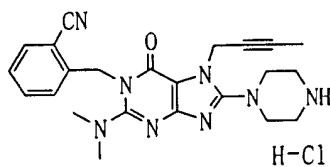
实施例 96. a)



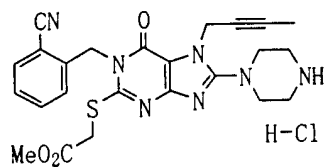
实施例 96. b)



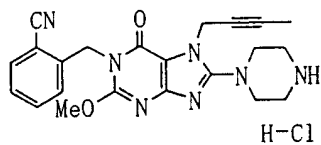
实施例 96. c)



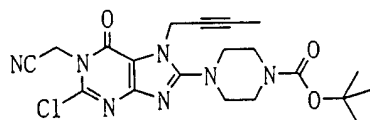
实施例 97.



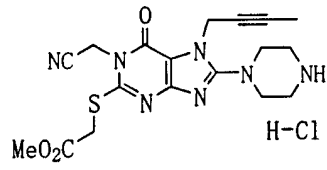
实施例 98.



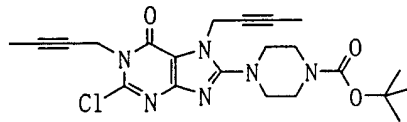
实施例 99. a)



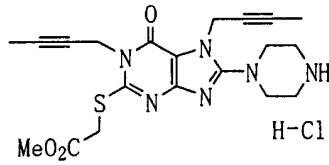
实施例 99. b)



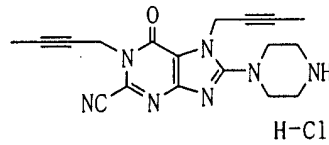
实施例 100. a)



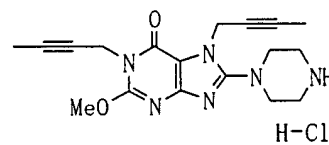
实施例 100. b)



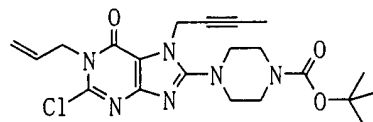
实施例 101.



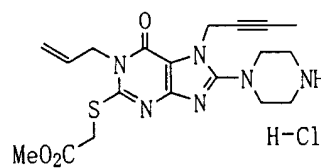
实施例 102.



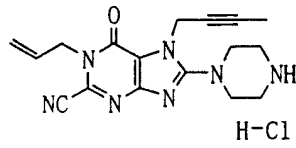
实施例 103. a)



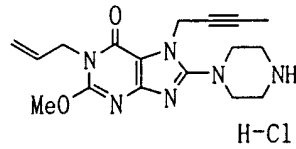
实施例 103. b)



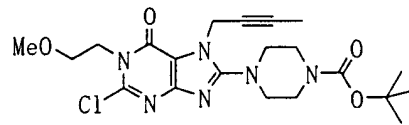
实施例 104.



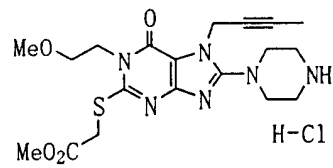
实施例 105.



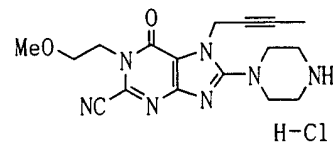
实施例 106. a)



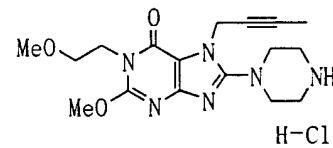
实施例 106. b)



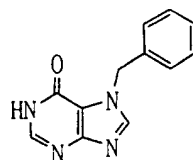
实施例 107.



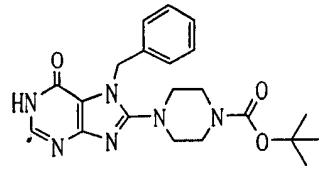
实施例 108.



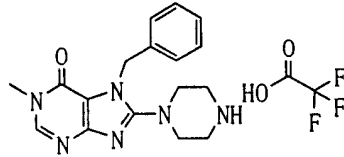
实施例 109. a)



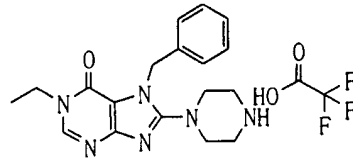
实施例 109. b)



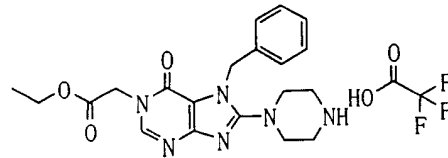
实施例 109. c)



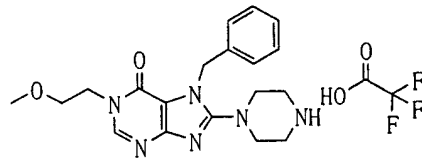
实施例 110.



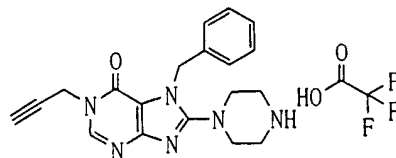
实施例 111.



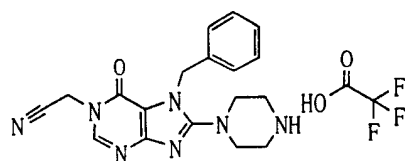
实施例 112.



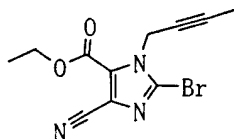
实施例 113.



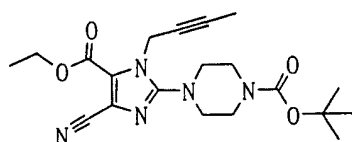
实施例 114.



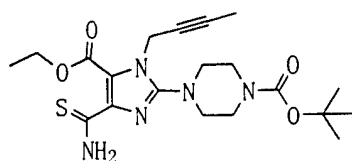
实施例 115. a)



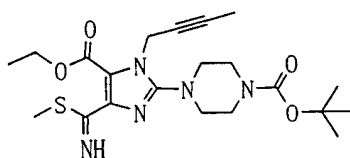
实施例 115. b)



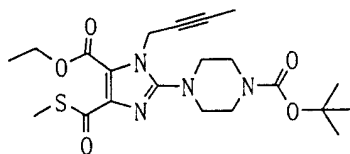
实施例 115. c)



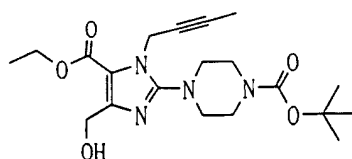
实施例 115. d)



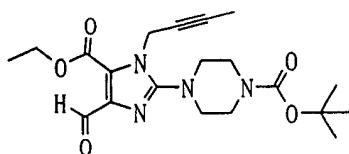
实施例 115. e)



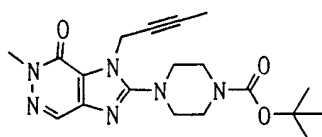
实施例 115. f)



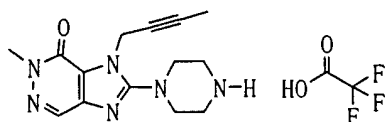
实施例 115. g)



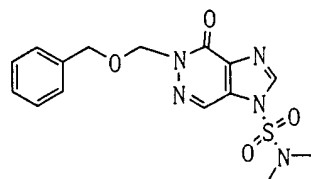
实施例 115. h)



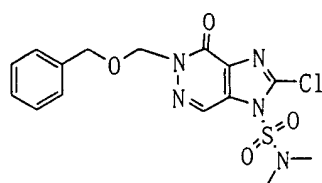
实施例 115. i)



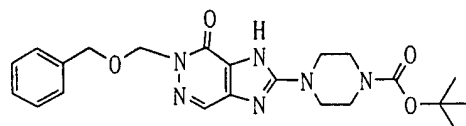
实施例 116. a)



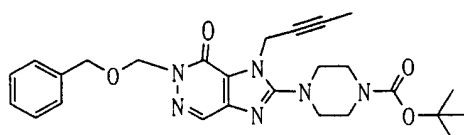
实施例 116. b)



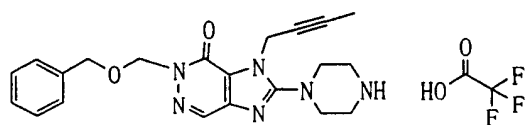
实施例 116. c)



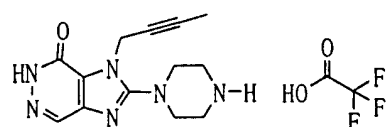
实施例 116. d)



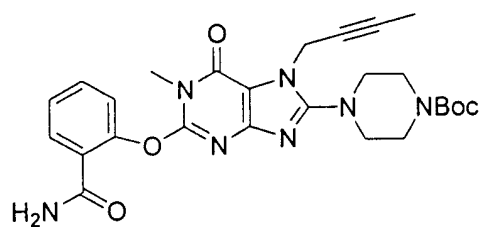
实施例 116. e)



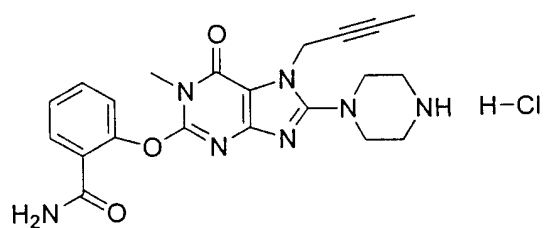
实施例 117.



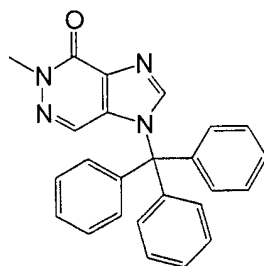
实施例 118. a)



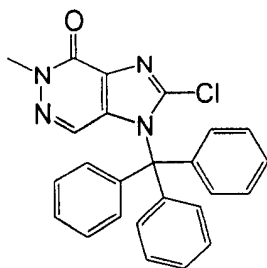
实施例 118. b)



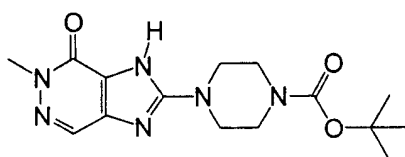
实施例 119. a)



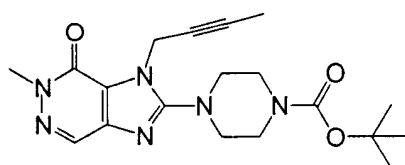
实施例 119. b)



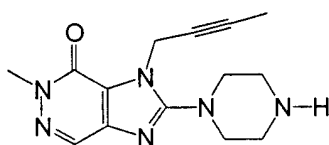
实施例 119. c)



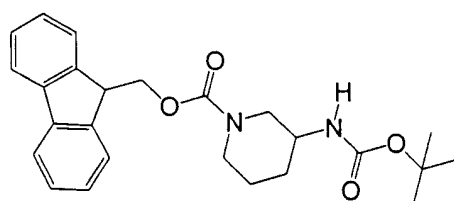
实施例 119. d)



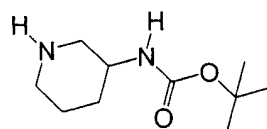
实施例 119. e)



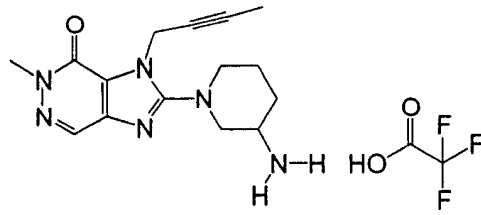
实施例 120. a)



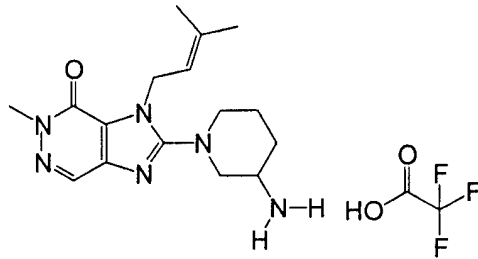
实施例 120. b)



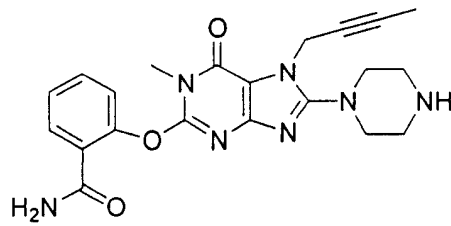
实施例 120. c)



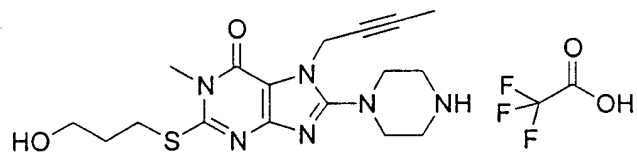
实施例 121



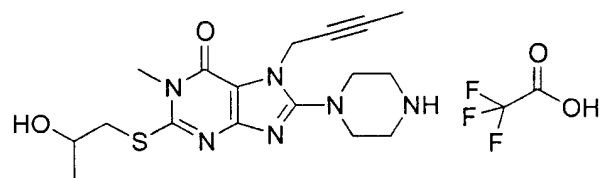
实施例 122.



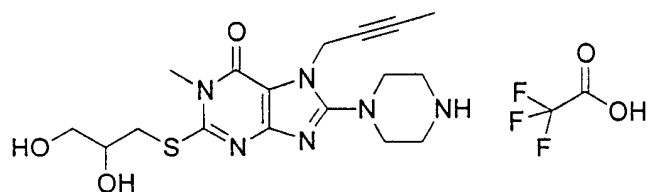
实施例 123.



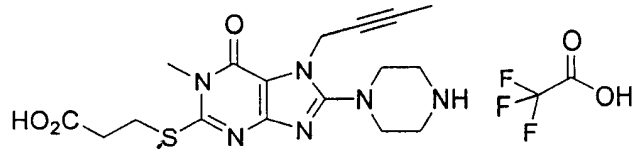
实施例 124.



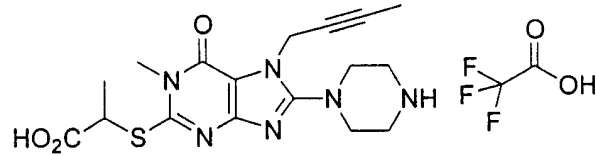
实施例 125.



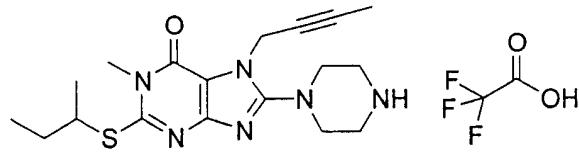
实施例 126.



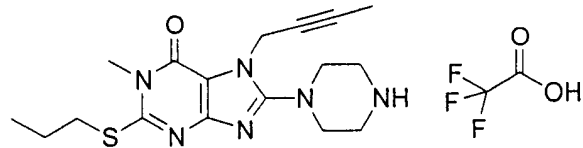
实施例 127.



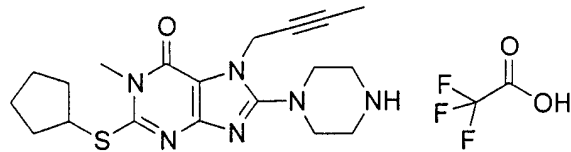
实施例 128.



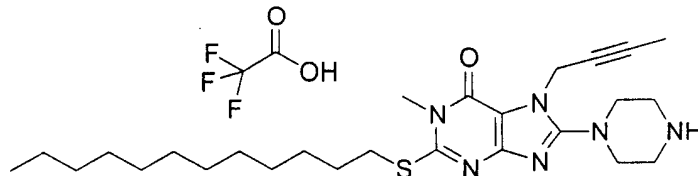
实施例 129.



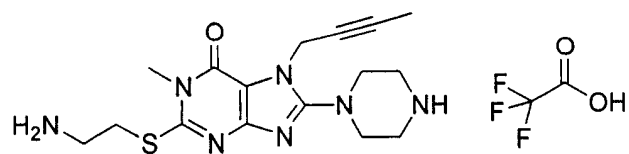
实施例 130.



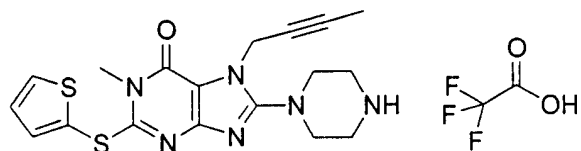
实施例 131.



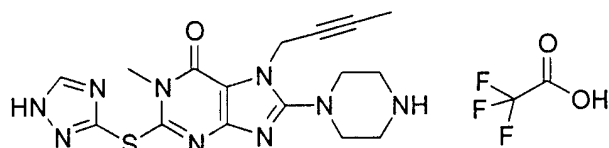
实施例 132.



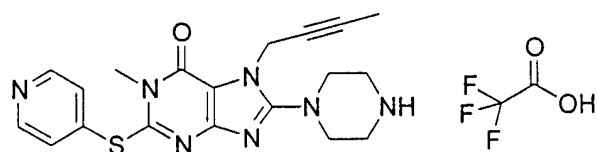
实施例 133.



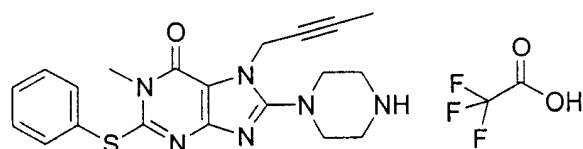
实施例 134.



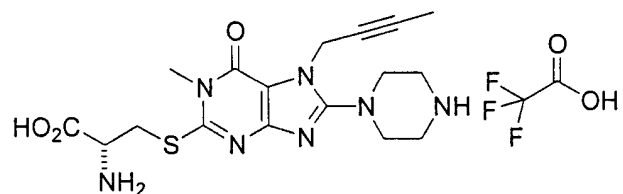
实施例 135.



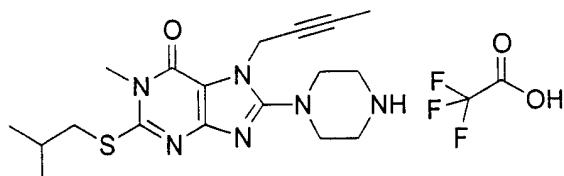
实施例 136.



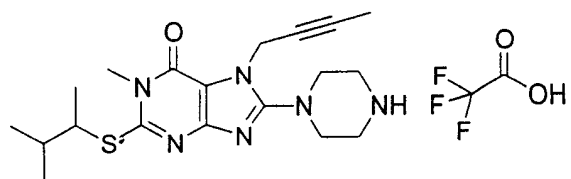
实施例 137.



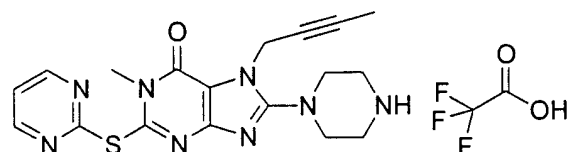
实施例 138.



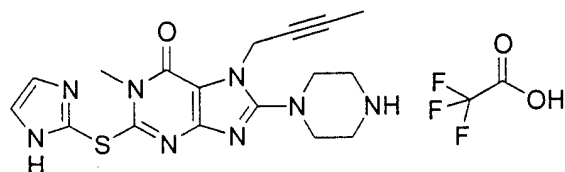
实施例 139.



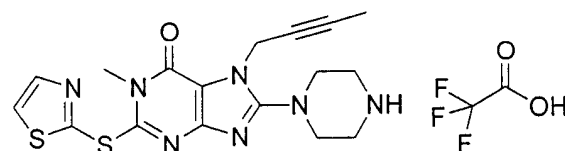
实施例 140.



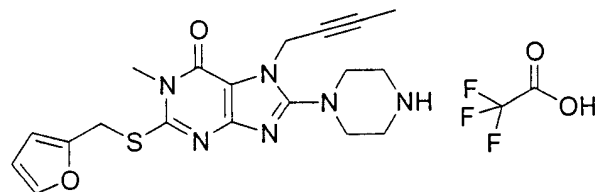
实施例 141.



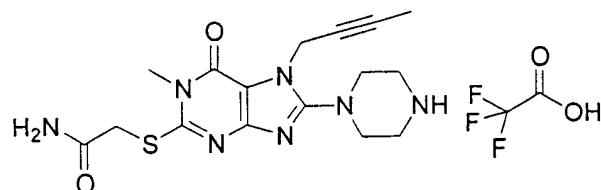
实施例 142.



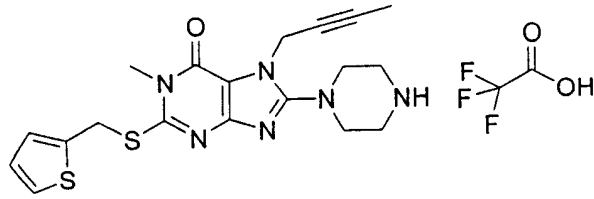
实施例 143.



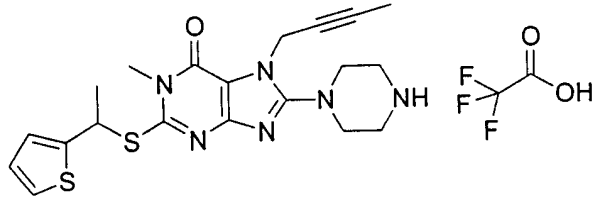
实施例 144.



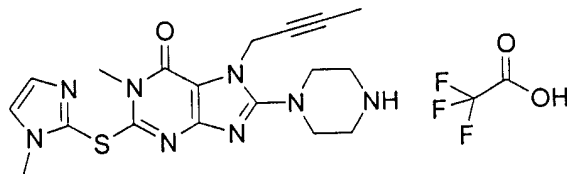
实施例 145.



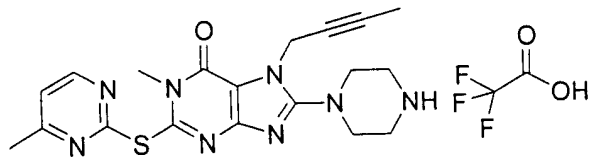
实施例 146.



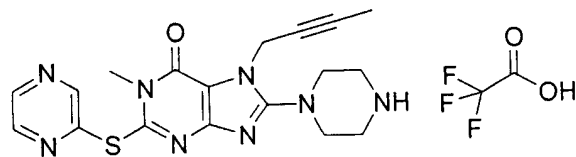
实施例 147.



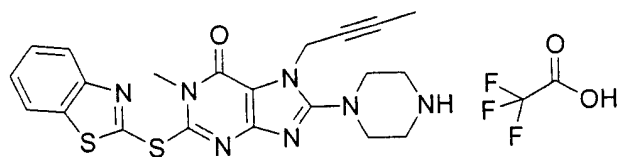
实施例 148.



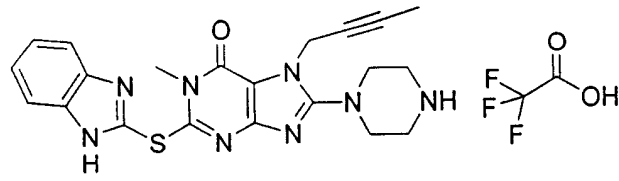
实施例 149.



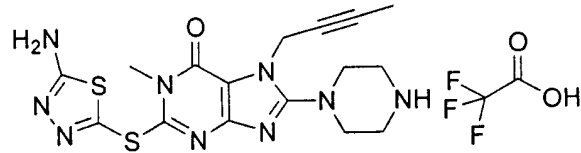
实施例 150.



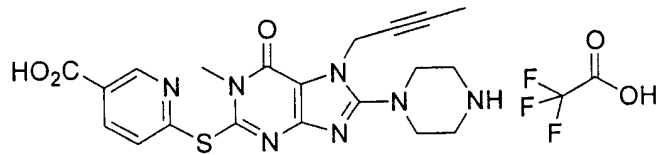
实施例 151.



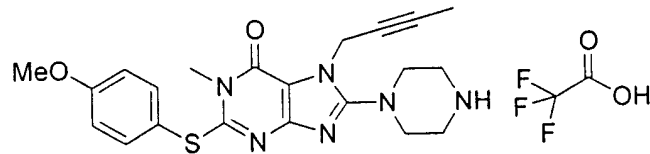
实施例 152.



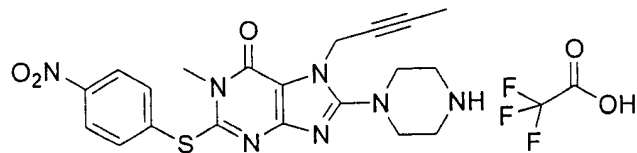
实施例 153.



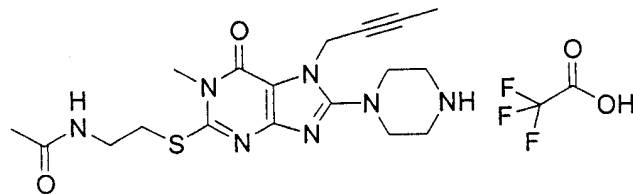
实施例 154.



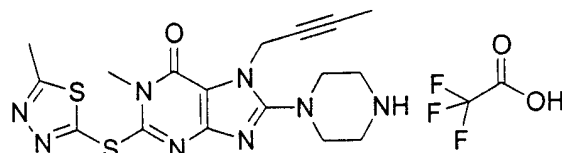
实施例 155.



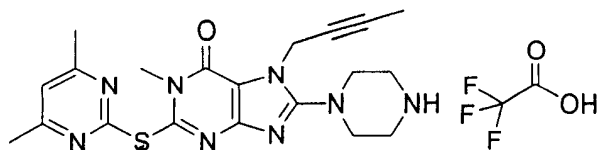
实施例 156.



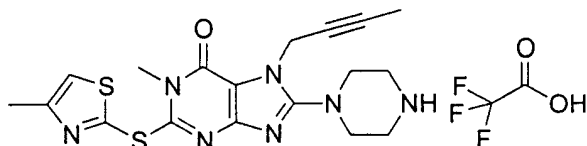
实施例 157.



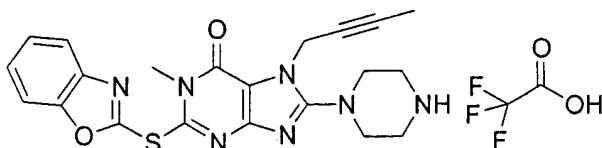
实施例 158.



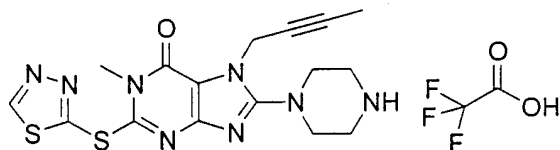
实施例 159.



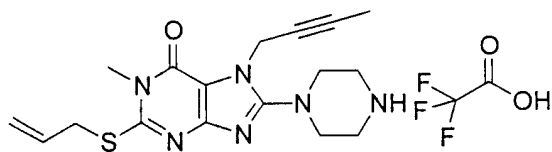
实施例 160.



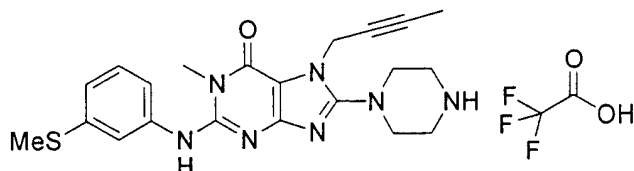
实施例 161.



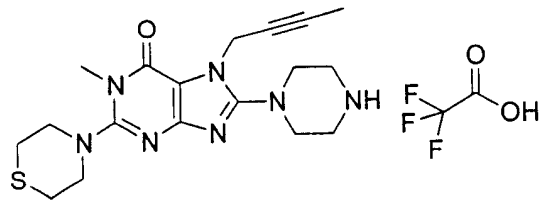
实施例 162.



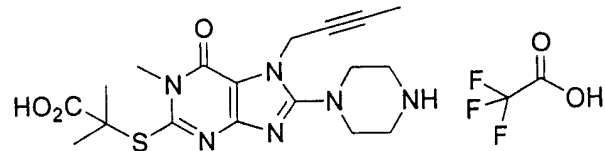
实施例 163.



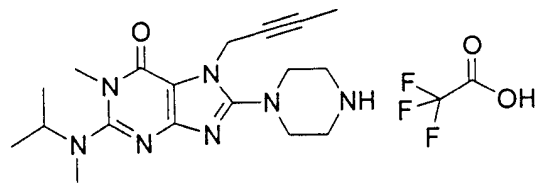
实施例 164.



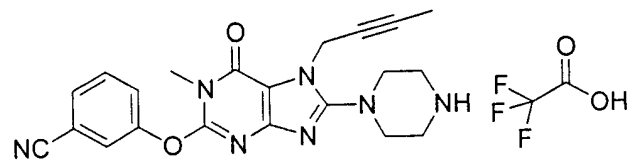
实施例 165.



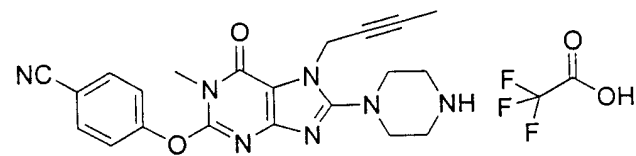
实施例 166.



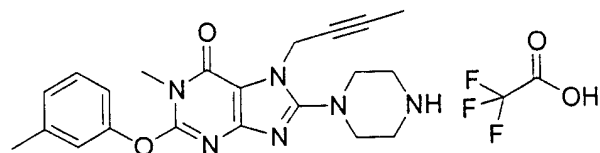
实施例 167.



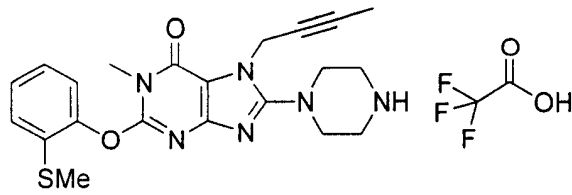
实施例 168.



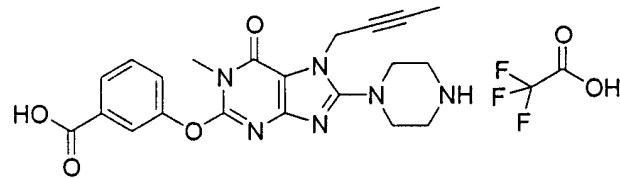
实施例 169.



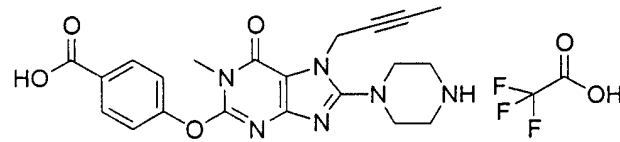
实施例 170.



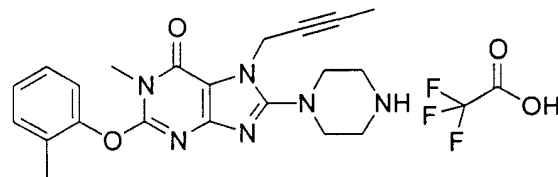
实施例 171.



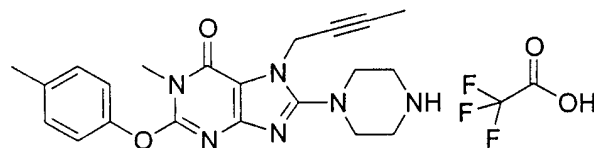
实施例 172.



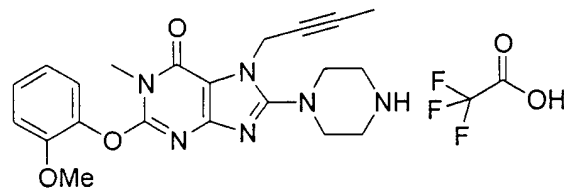
实施例 173.



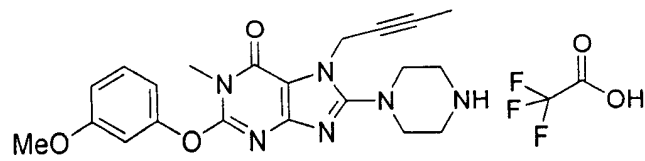
实施例 174.



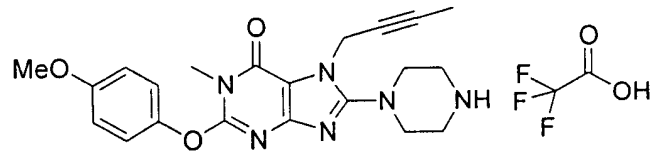
实施例 175.



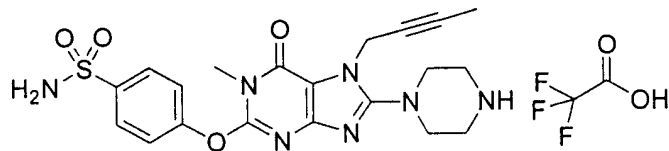
实施例 176.



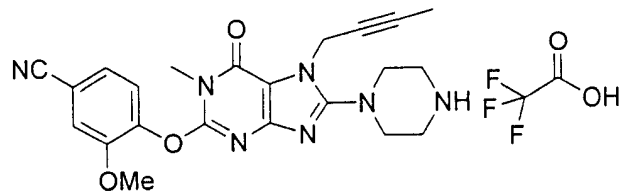
实施例 177.



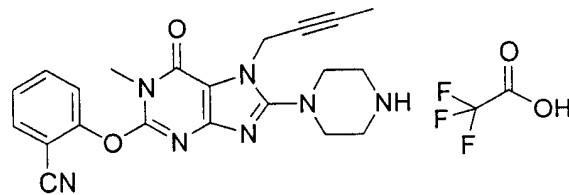
实施例 178.



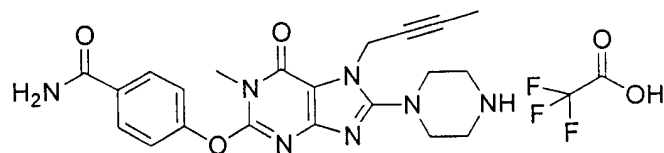
实施例 179.



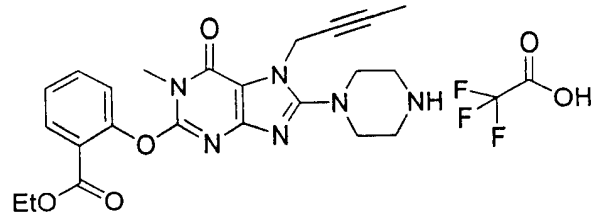
实施例 180.



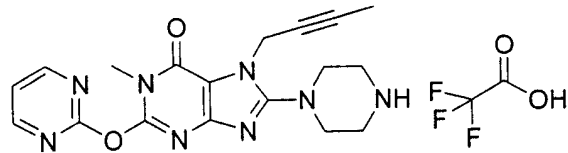
实施例 181.



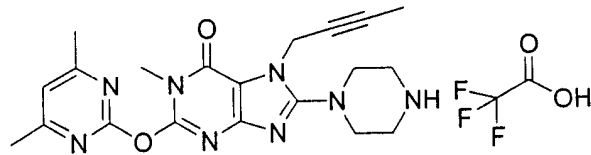
实施例 182.



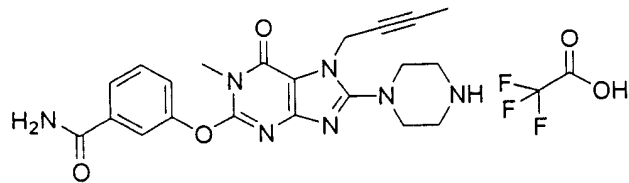
实施例 183.



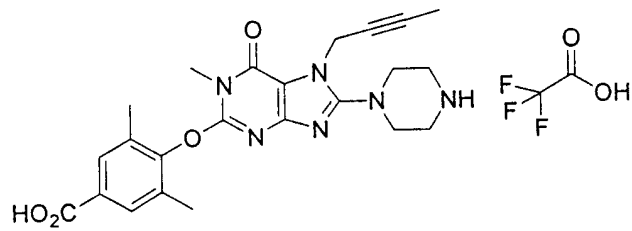
实施例 184.



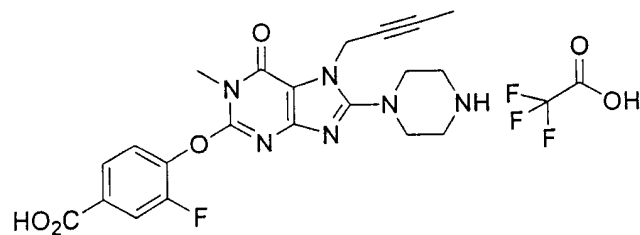
实施例 185.



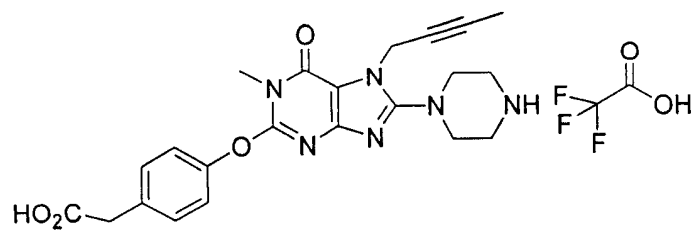
实施例 186.



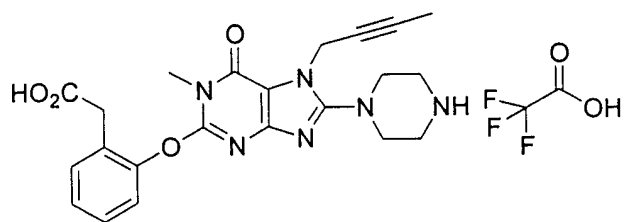
实施例 187.



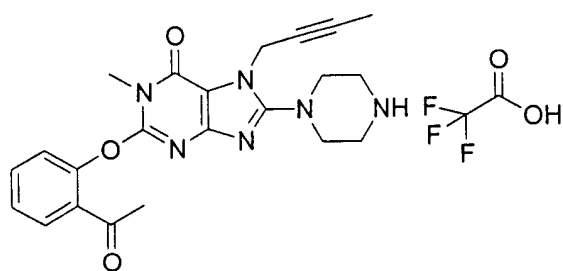
实施例 188.



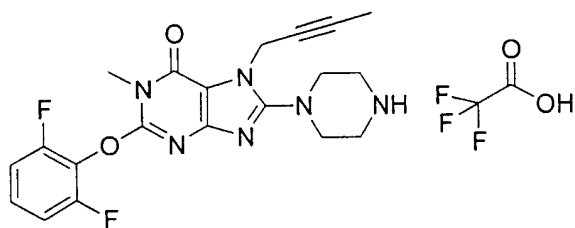
实施例 189.



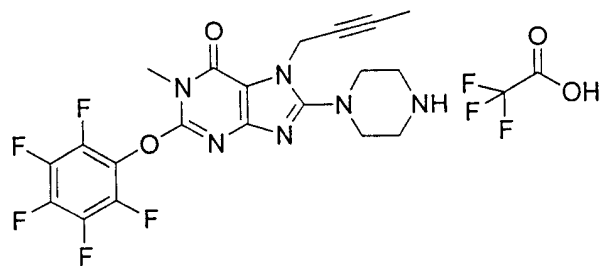
实施例 190.



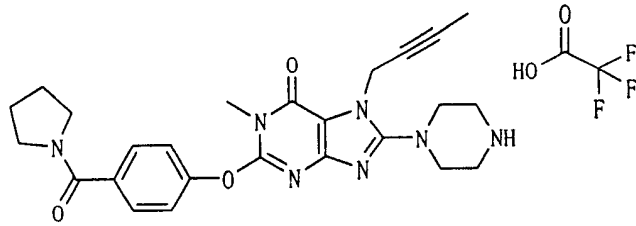
实施例 191.



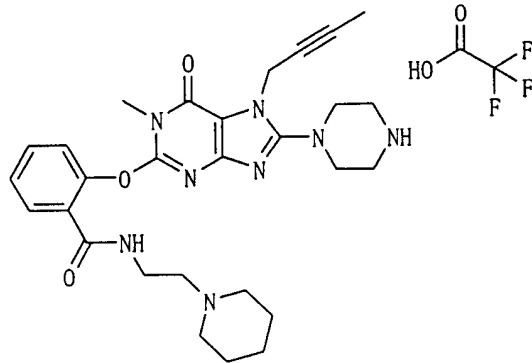
实施例 192.



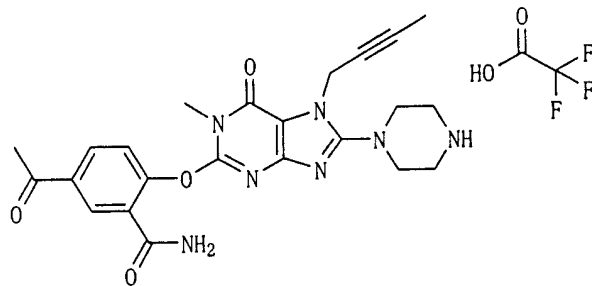
实施例 193.



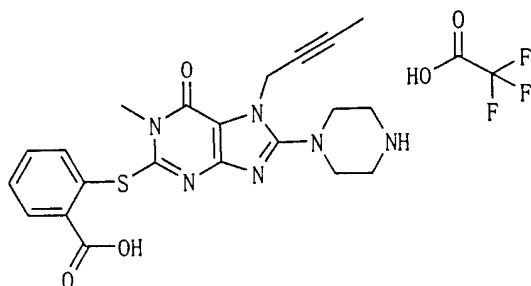
实施例 194.



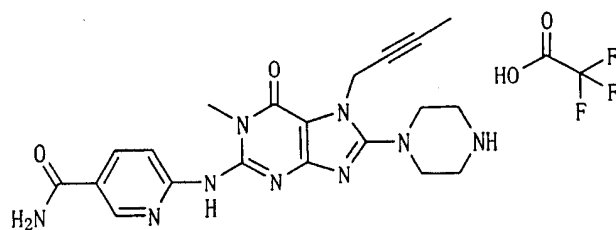
实施例 195.



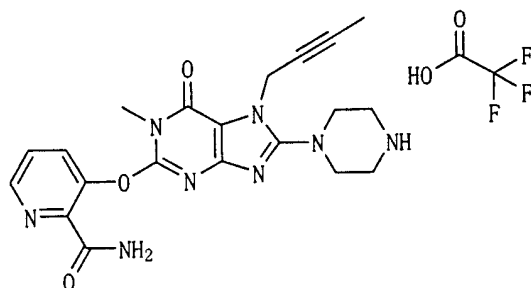
实施例 196.



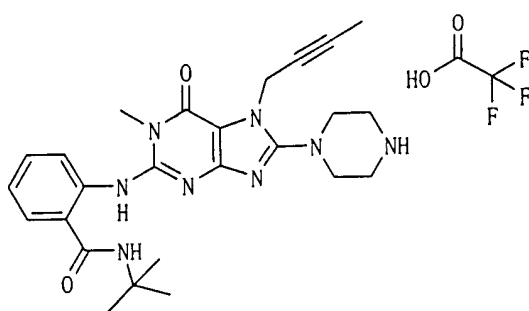
实施例 197.



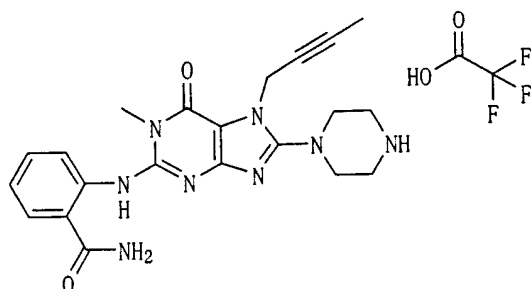
实施例 198.



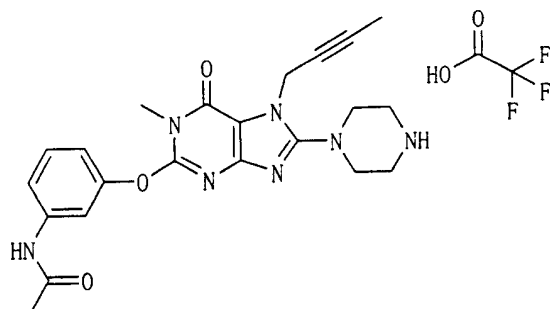
实施例 199.



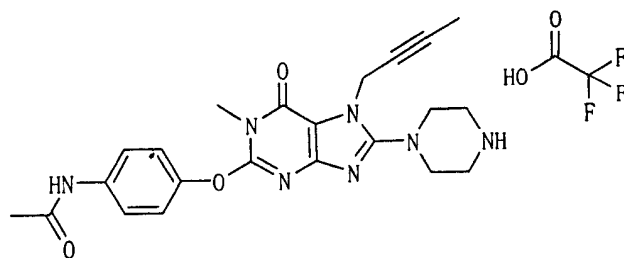
实施例 200, 201.



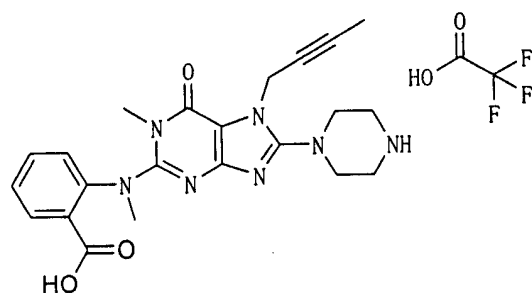
实施例 202.



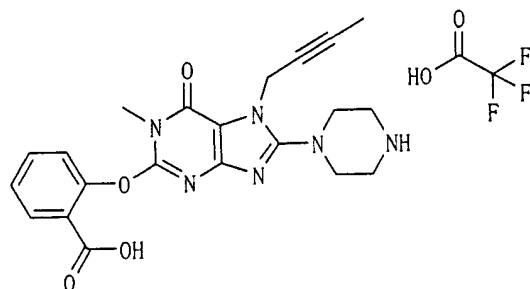
实施例 203.



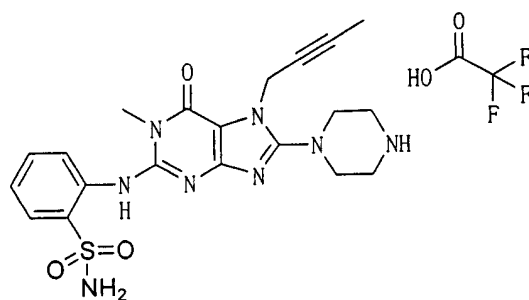
实施例 204.



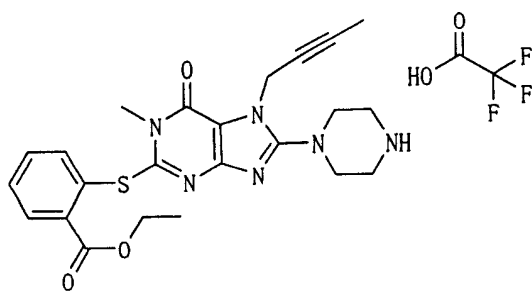
实施例 205.



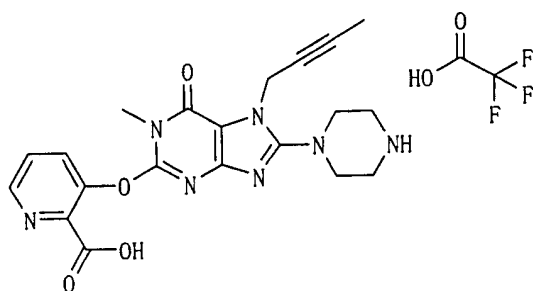
实施例 206.



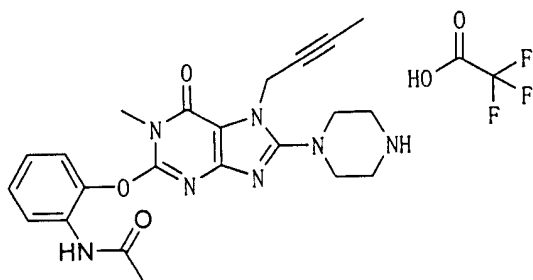
实施例 207.



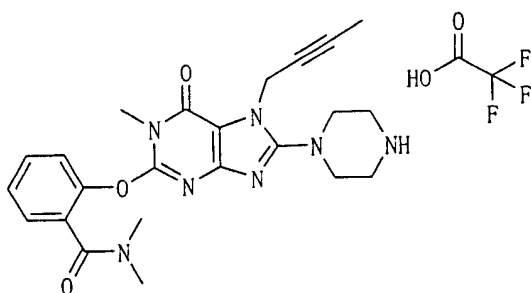
实施例 208.



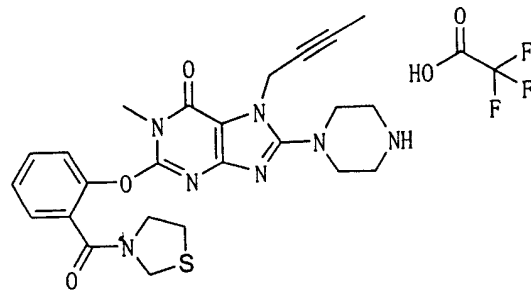
实施例 209.



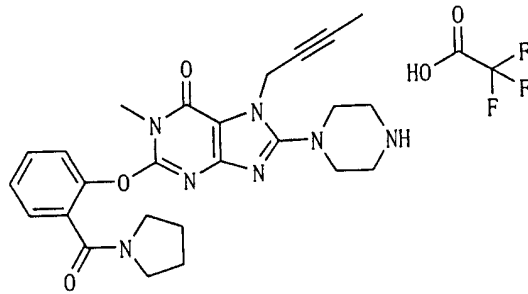
实施例 210.



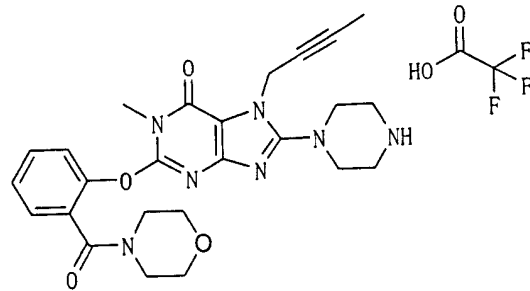
实施例 211.



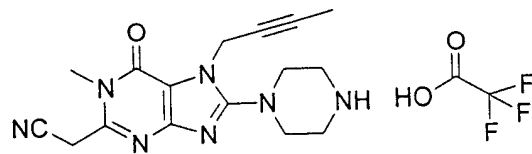
实施例 212.



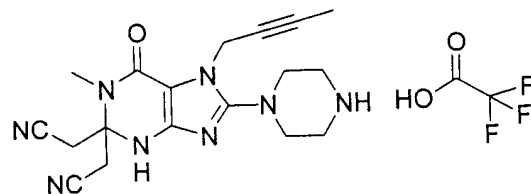
实施例 213.



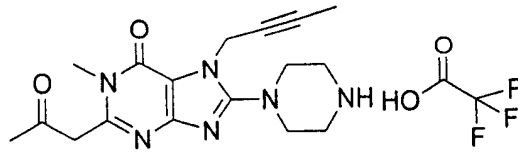
实施例 214.



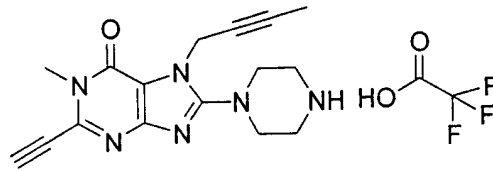
实施例 215.



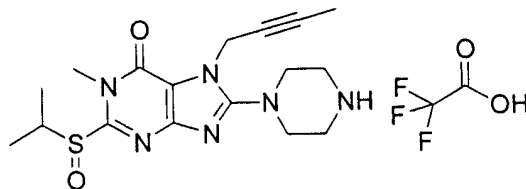
实施例 216.



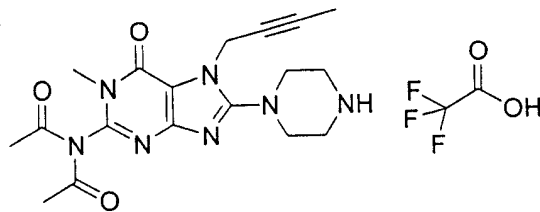
实施例 217.



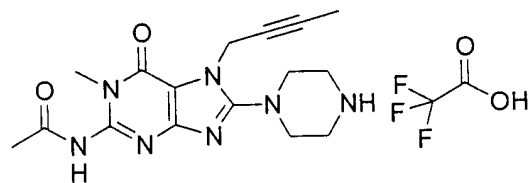
实施例 218.



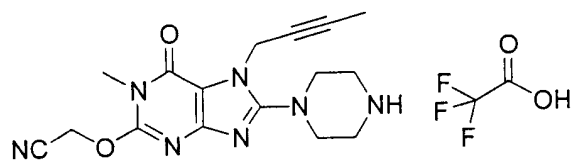
实施例 219.



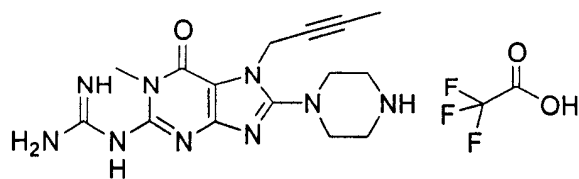
实施例 220.



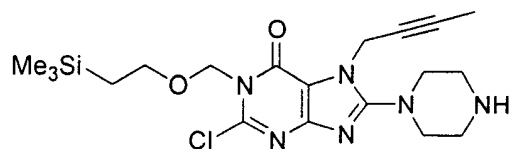
实施例 221.



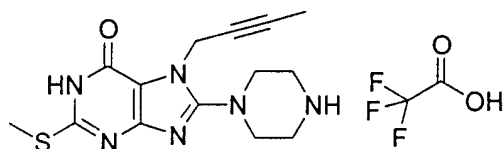
实施例 222.



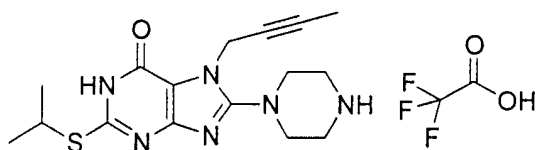
实施例 223. a)



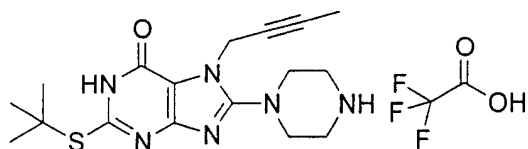
实施例 223. b)



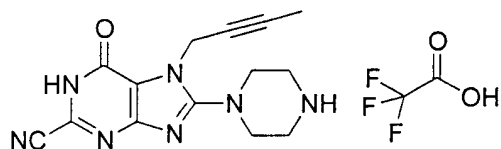
实施例 224.



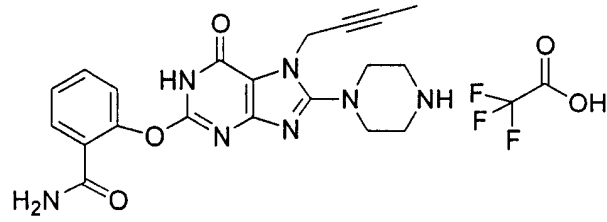
实施例 225.



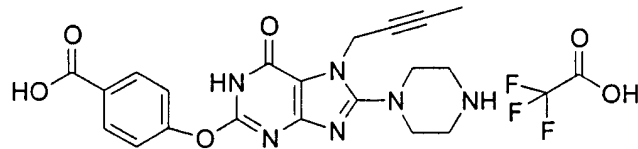
实施例 226.



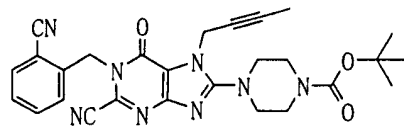
实施例 227.



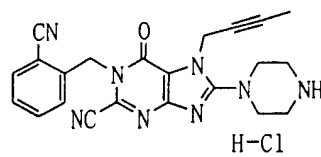
实施例 228.



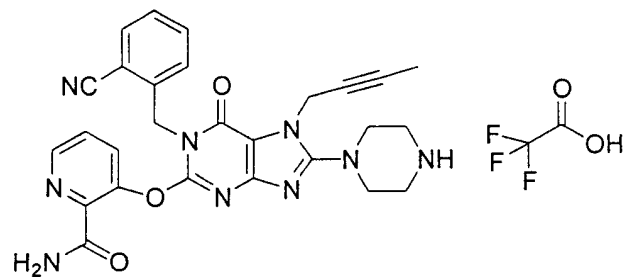
实施例 229. a)



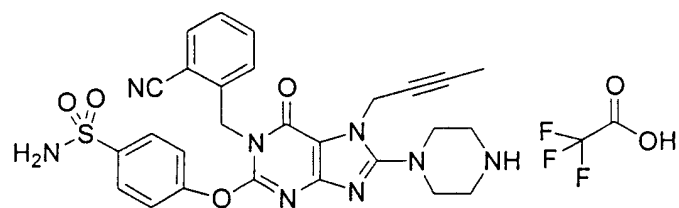
实施例 229. b)



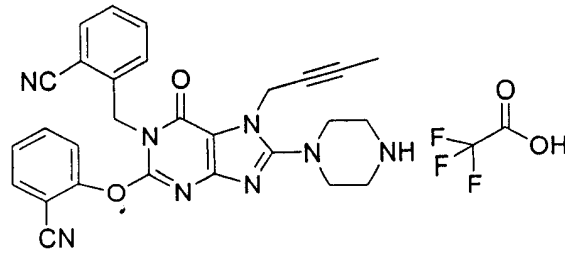
实施例 230.



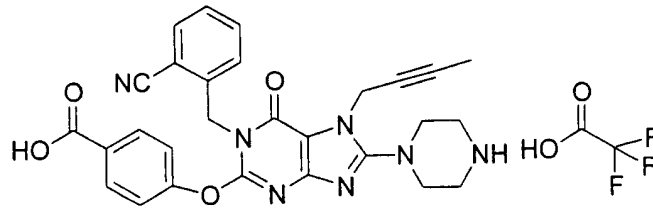
实施例 231.



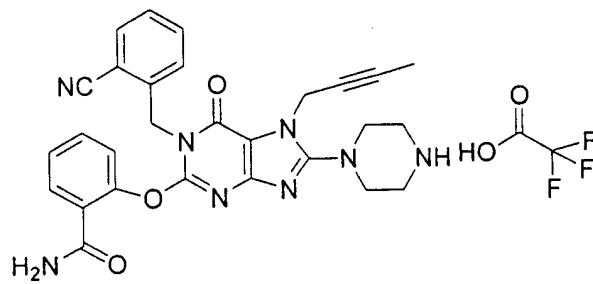
实施例 232.



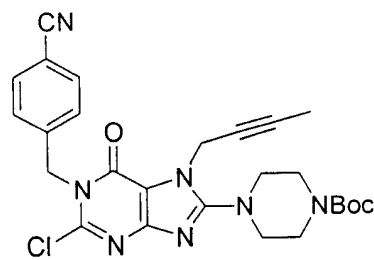
实施例 233.



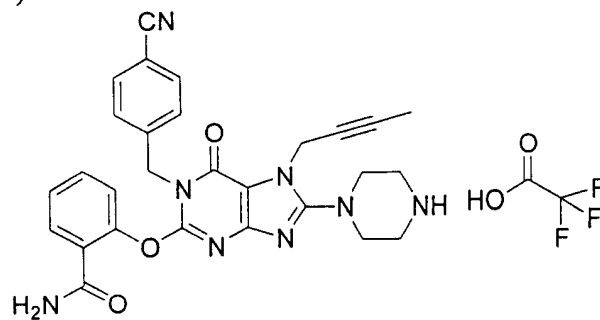
实施例 234.



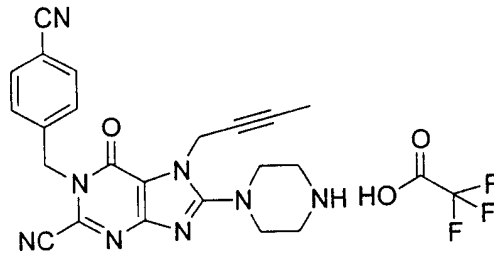
实施例 235. a)



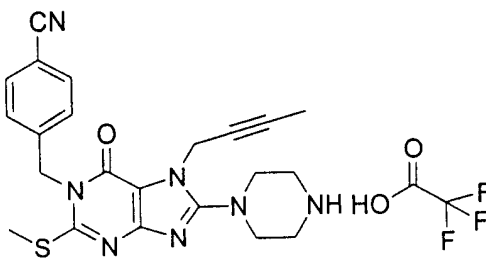
实施例 235. b)



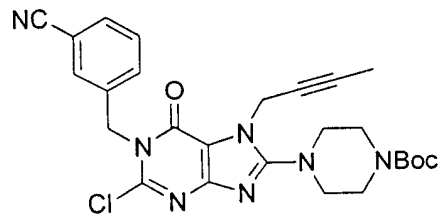
实施例 236.



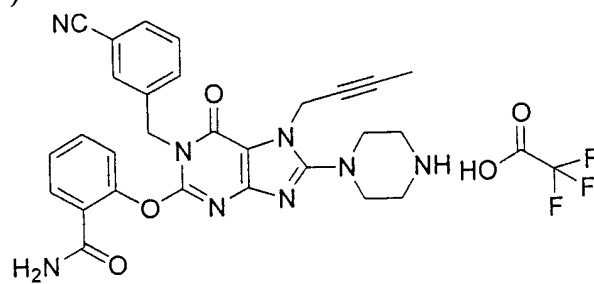
实施例 237.



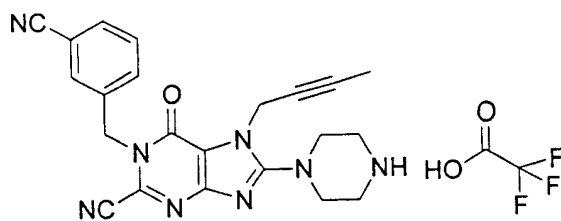
实施例 238. a)



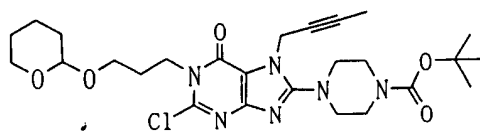
实施例 238. b)



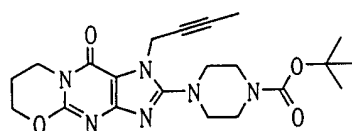
实施例 239.



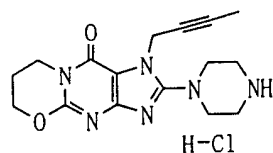
实施例 240. a)



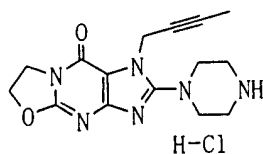
实施例 240. b)



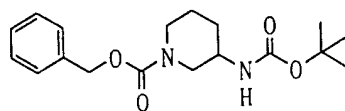
实施例 240. c)



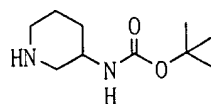
实施例 241.



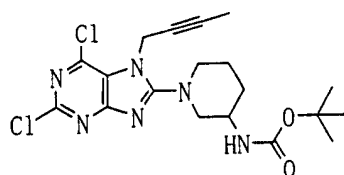
实施例 242. a)



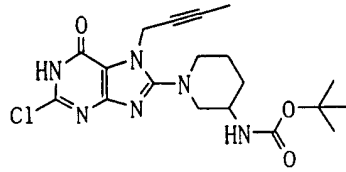
实施例 242. b)



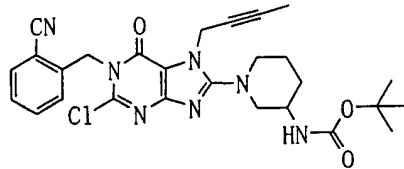
实施例 242. c)



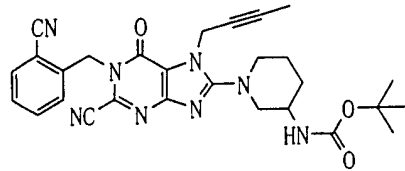
实施例 242. d)



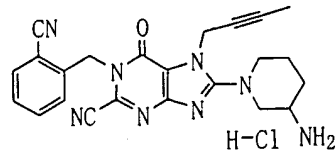
实施例 242. e)



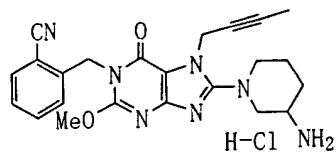
实施例 242. f)



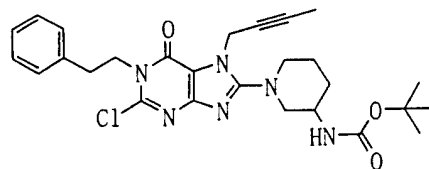
实施例 242. g)



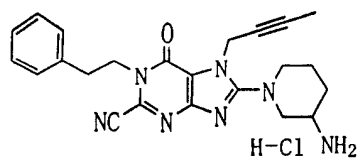
实施例243.



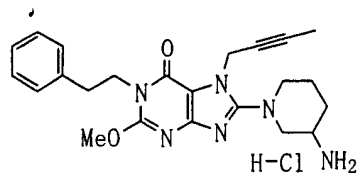
实施例244. a)



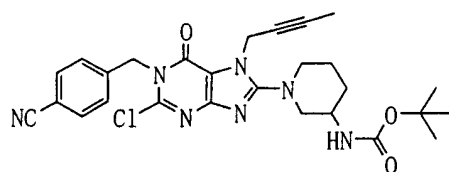
实施例 244. b)



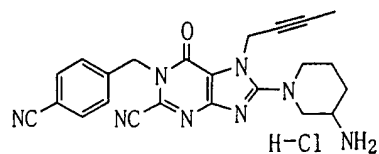
实施例245.



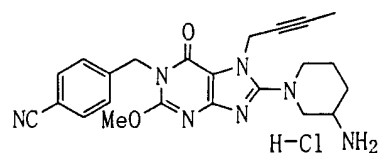
实施例246. a)



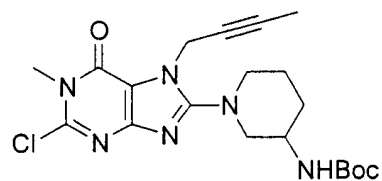
实施例 246. b)



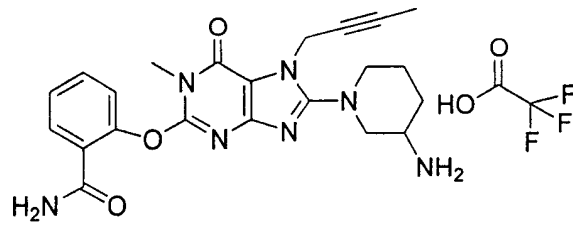
实施例 247.



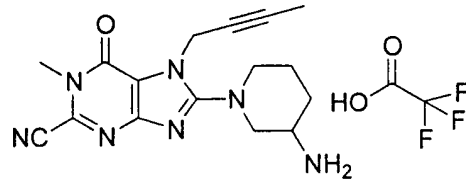
实施例 248. a)



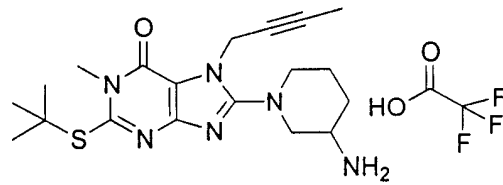
实施例 248. b)



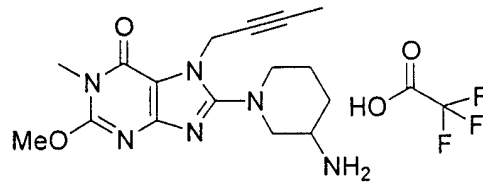
实施例 249.



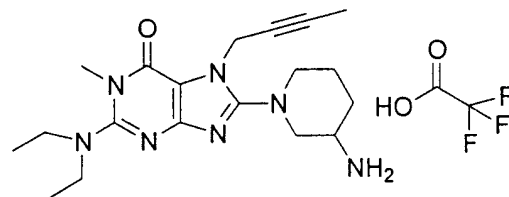
实施例 250.



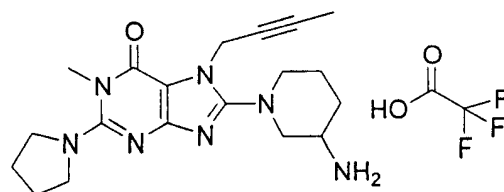
实施例 251.



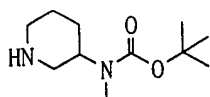
实施例 252.



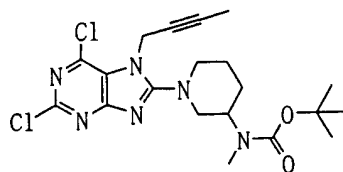
实施例 253.



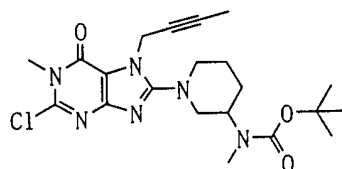
实施例254. a)



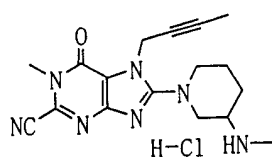
实施例 254. b)



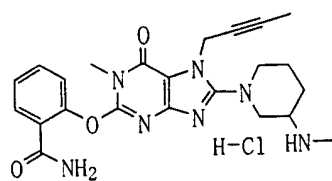
实施例 254. c)



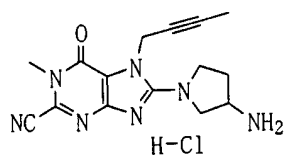
实施例 254. d)



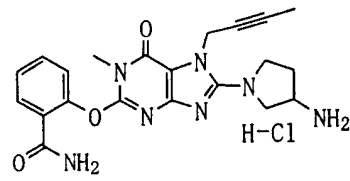
实施例255.



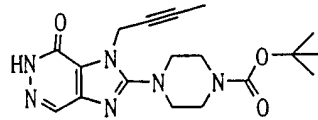
实施例256.



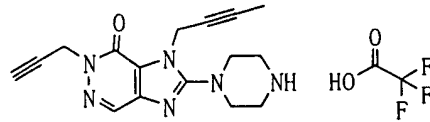
实施例257.



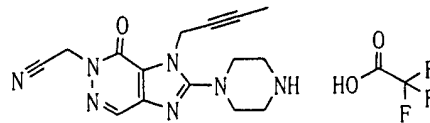
实施例 258. a)



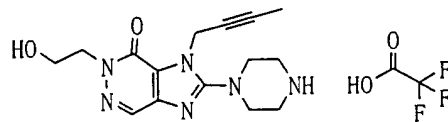
实施例 258. b)



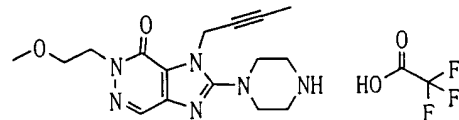
实施例 259.



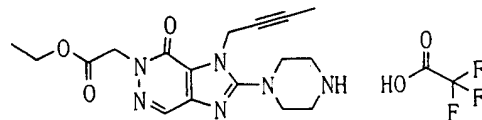
实施例 260.



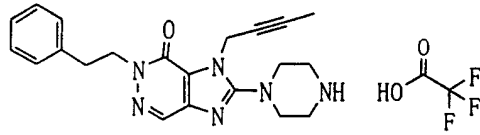
实施例 261.



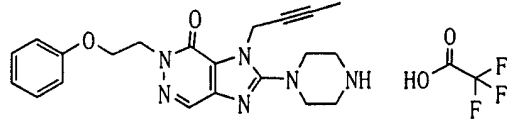
实施例 262.



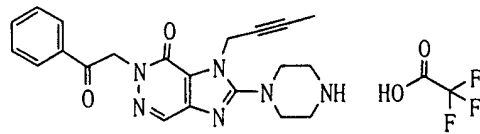
实施例 263.



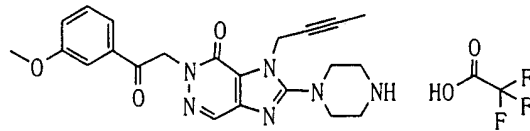
实施例 264.



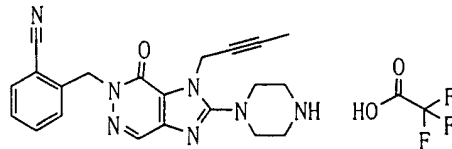
实施例 265.



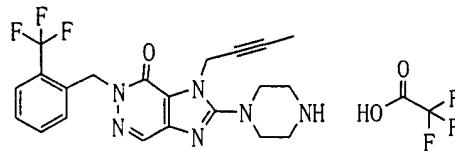
实施例 266.



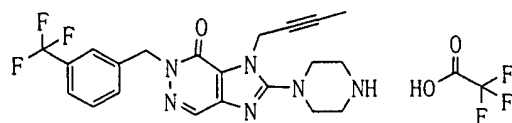
实施例 267.



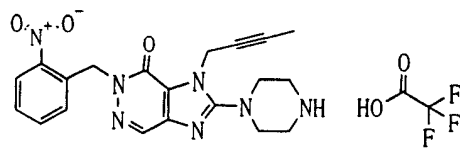
实施例 268.



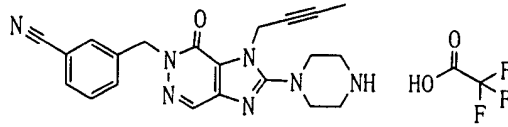
实施例 269.



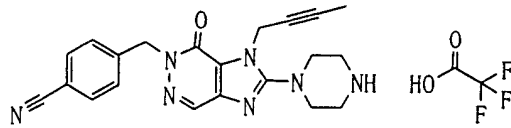
实施例 270.



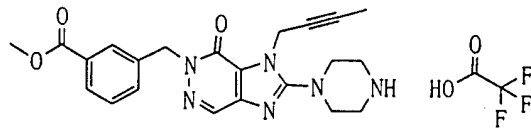
实施例 271.



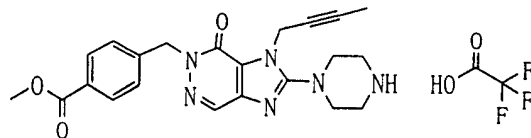
实施例 272.



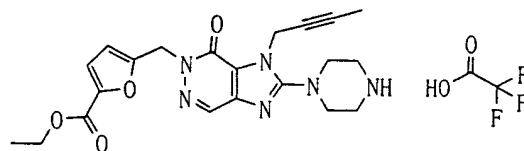
实施例 273.



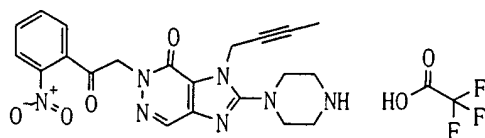
实施例 274.



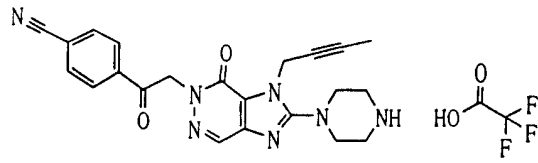
实施例 275.



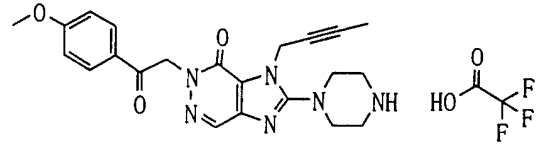
实施例 276.



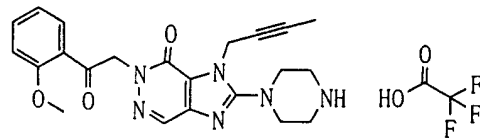
实施例 277.



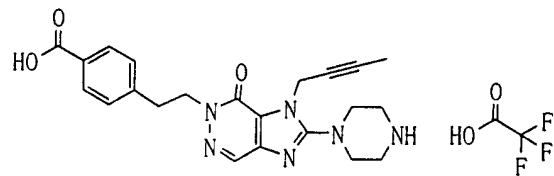
实施例 278.



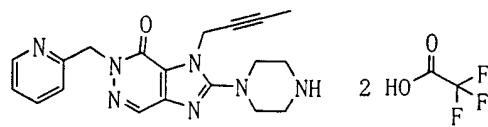
实施例 279.



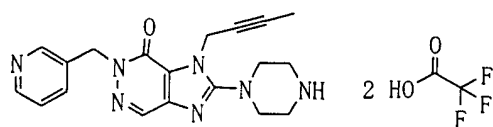
实施例 280.



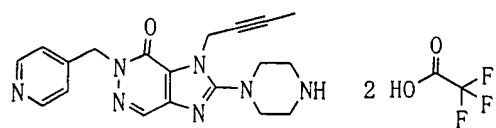
实施例 281.



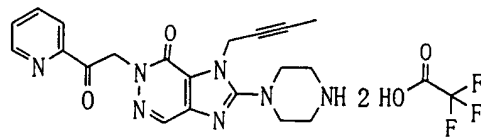
实施例 282.



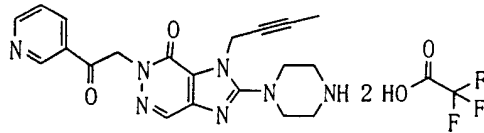
实施例 283.



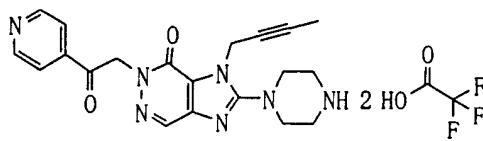
实施例 284.



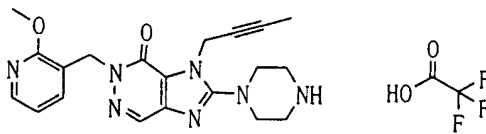
实施例 285.



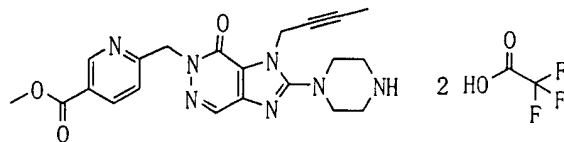
实施例 286.



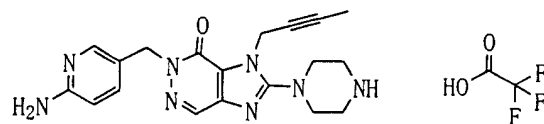
实施例 287.



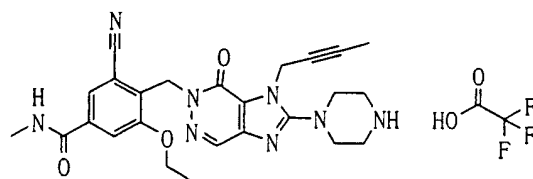
实施例 288.



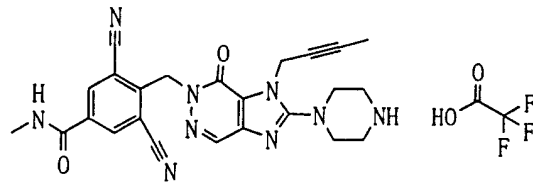
实施例 289.



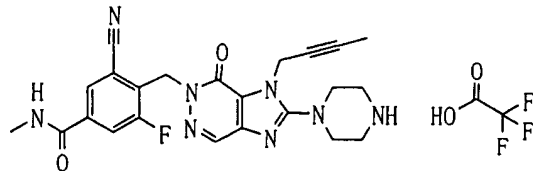
实施例 290.



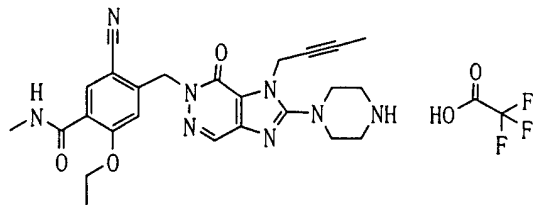
实施例 291.



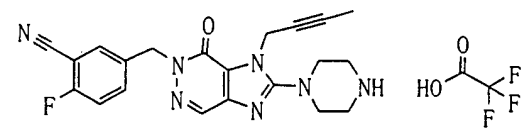
实施例 292.



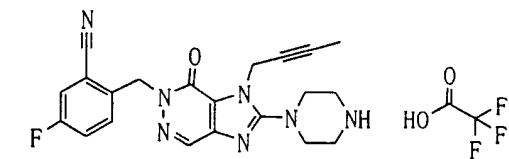
实施例 293.



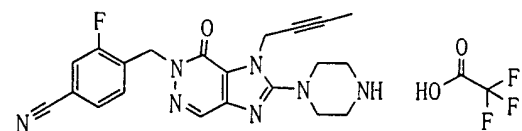
实施例 294.



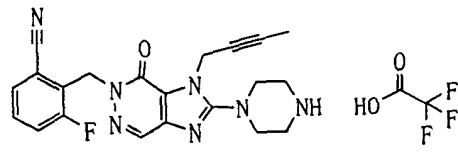
实施例 295.



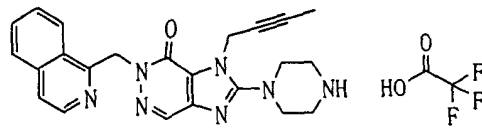
实施例 296.



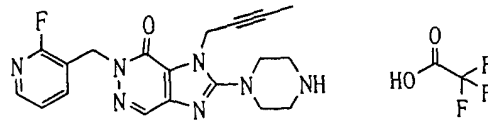
实施例 297.



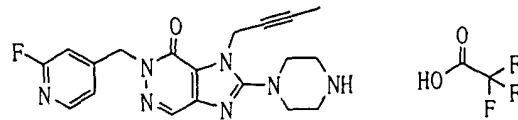
实施例 298.



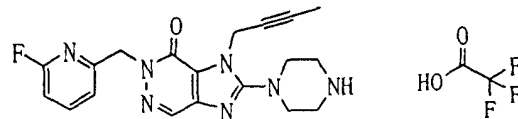
实施例 299.



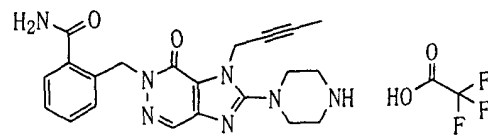
实施例 300.



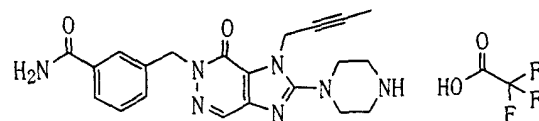
实施例 301.



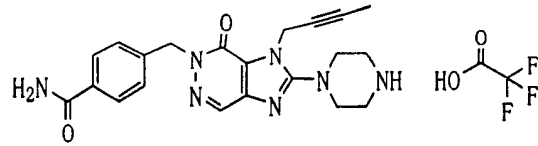
实施例 302.



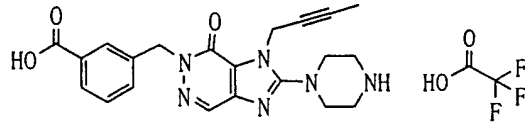
实施例 303.



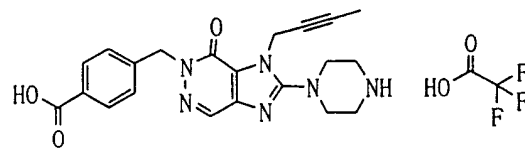
实施例 304.



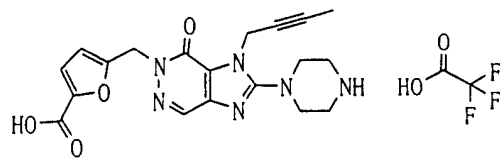
实施例 305.



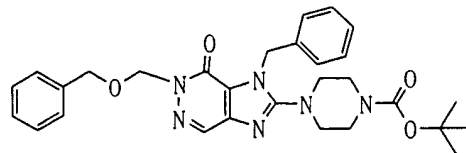
实施例 306.



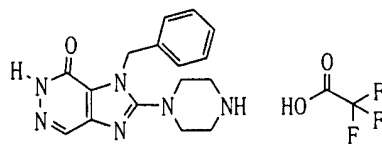
实施例 307.



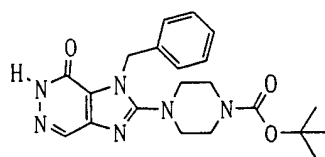
实施例 308. a)



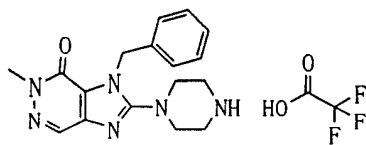
实施例 308. b)



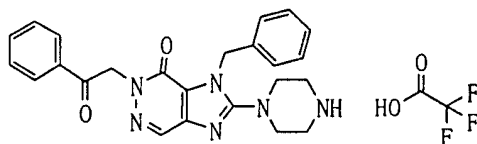
实施例 309. a)



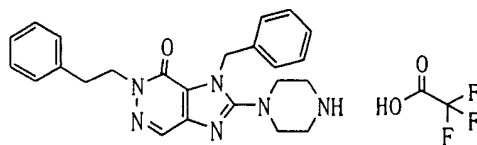
实施例 309. b)



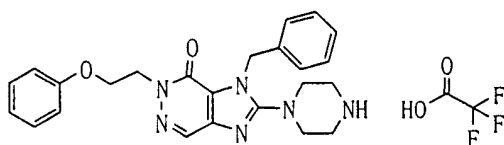
实施例 310.



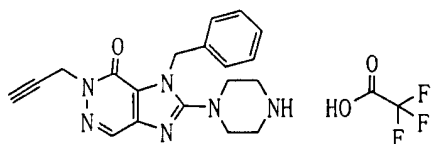
实施例 311.



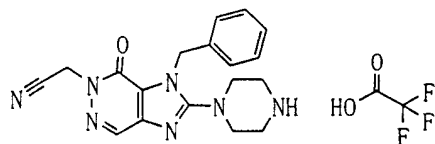
实施例 312.



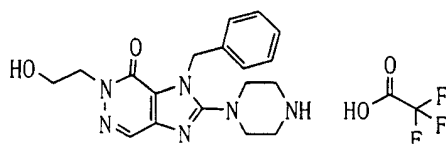
实施例 313.



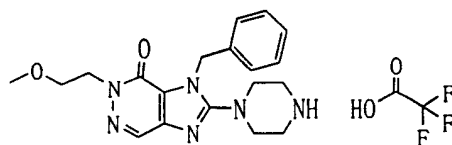
实施例 314.



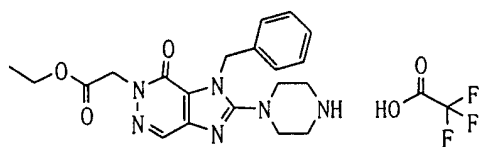
实施例 315.



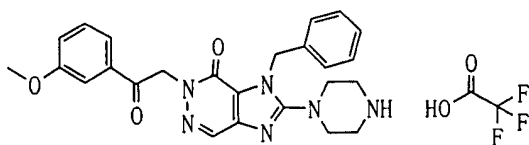
实施例 316.



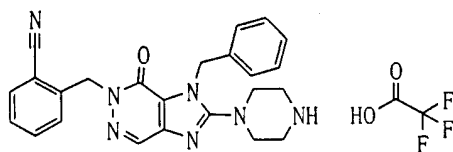
实施例 317.



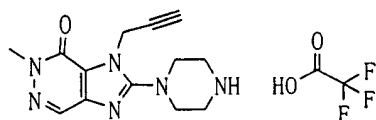
实施例 318.



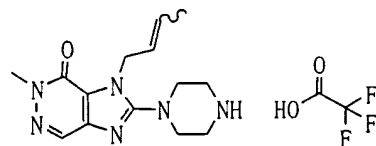
实施例 319.



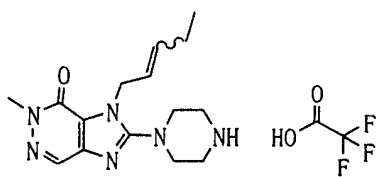
实施例 320.



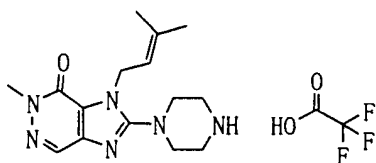
实施例 321.



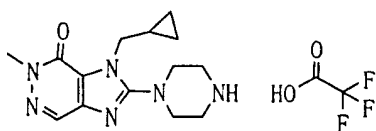
实施例 322.



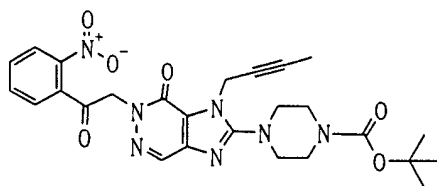
实施例 323.



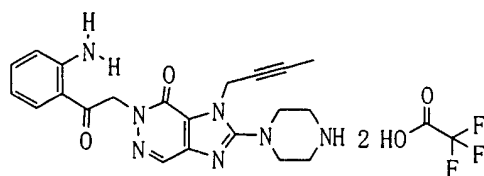
实施例 324.



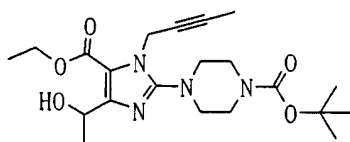
实施例 325. a)



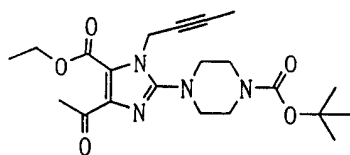
实施例 325. b)



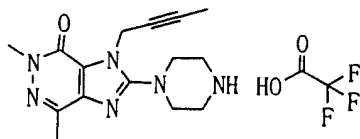
实施例 326. a)



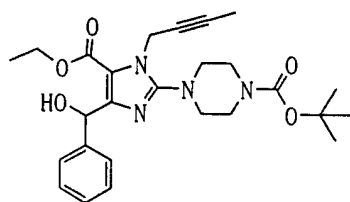
实施例 326. b)



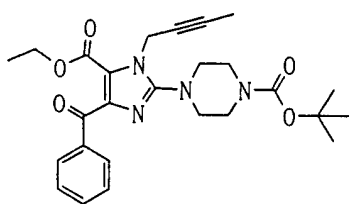
实施例 326. c)



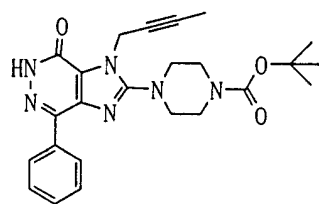
实施例 327. a)



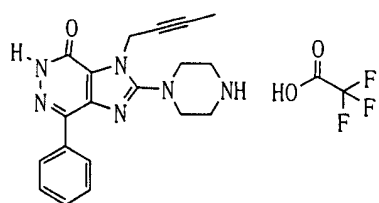
实施例 327. b)



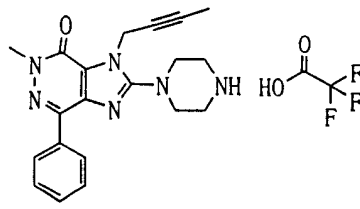
实施例 327. c)



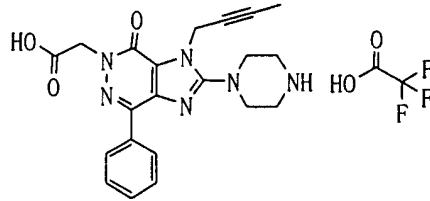
实施例 327. d)



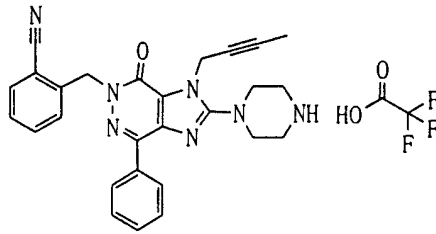
实施例 328.



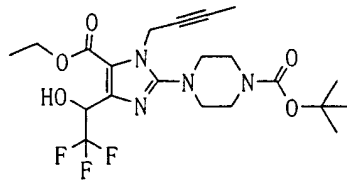
实施例 329.



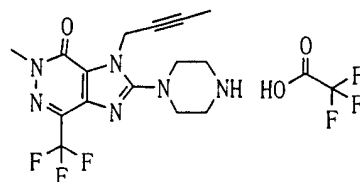
实施例 330.



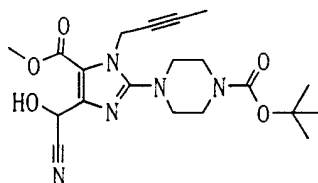
实施例 331. a)



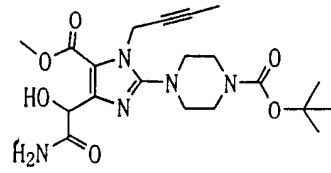
实施例 331. b)



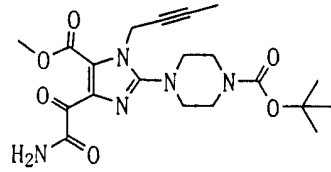
实施例 332. a)



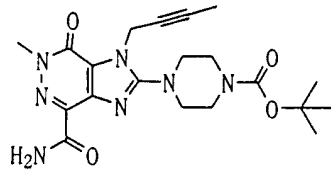
实施例 332. b)



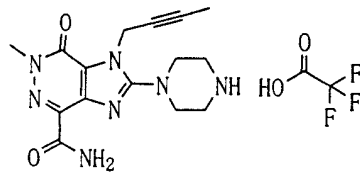
实施例 332. c)



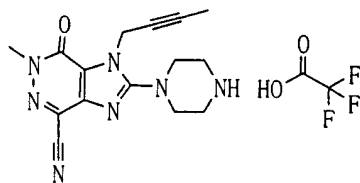
实施例 332. d)



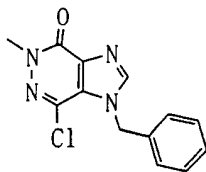
实施例 332. e)



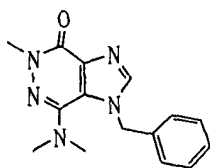
实施例 333.



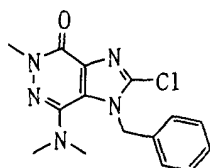
实施例 334. a)



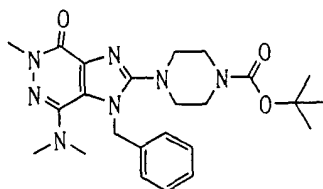
实施例 334. b)



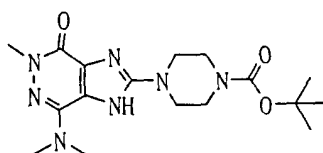
实施例 334. c)



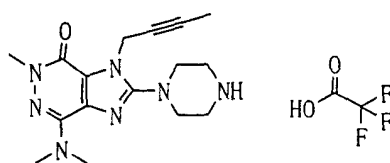
实施例 334. d)



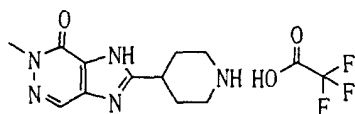
实施例 334. e)



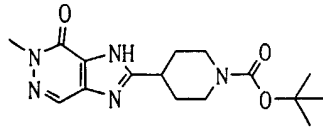
实施例 334. f)



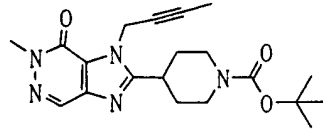
实施例 335. a)



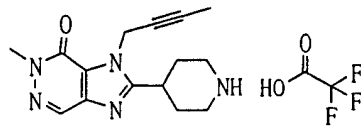
实施例 335. b)



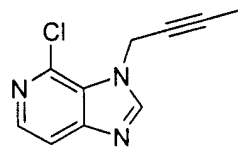
实施例 335. c)



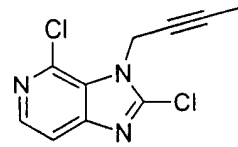
实施例 335. d)



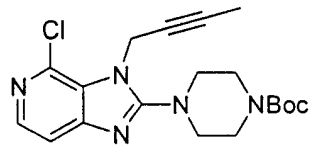
实施例 336. a)



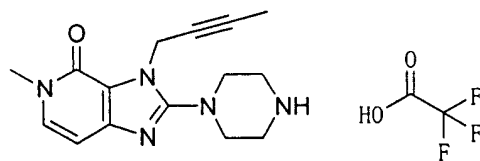
实施例 336. b)



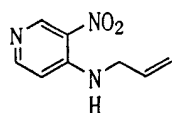
实施例 336. c)



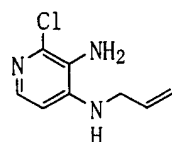
实施例 336. d)



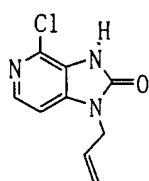
实施例 337. a)



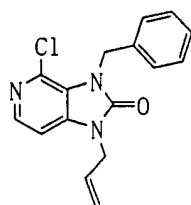
实施例 337. b)



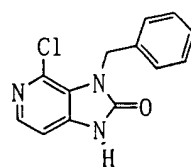
实施例 337. c)



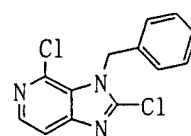
实施例 337. d)



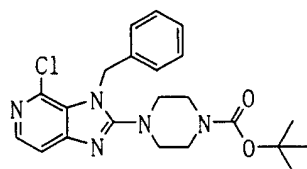
实施例 337. e)



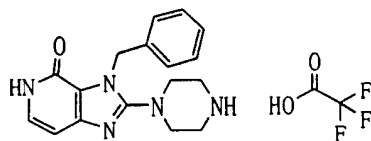
实施例 337. f)



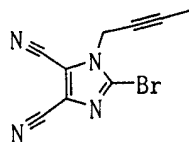
实施例 337. g)



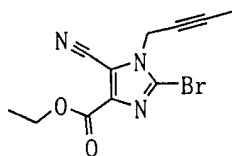
实施例 337. h)



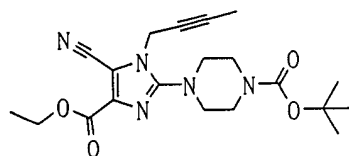
实施例 338. a)



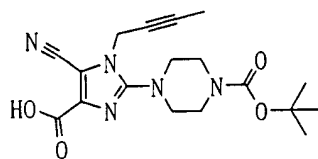
实施例 338. b)



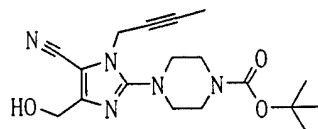
实施例 338. c)



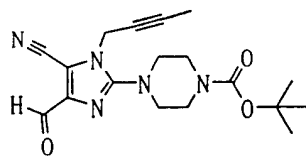
实施例 338. d)



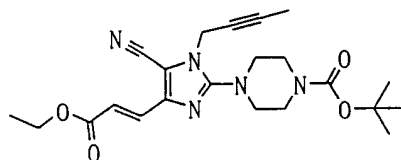
实施例 338. e)



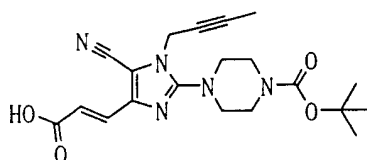
实施例 338. f)



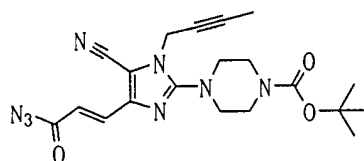
实施例 338. g)



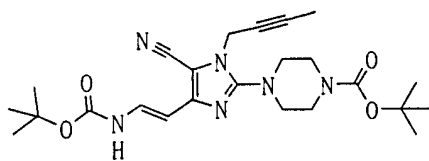
实施例 338. h)



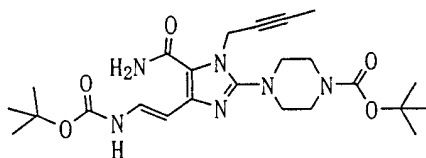
实施例 338. i)



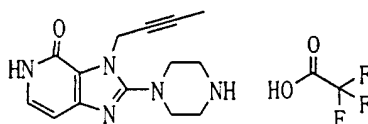
实施例 338. j)



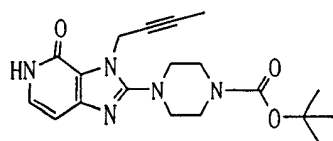
实施例 338. k)



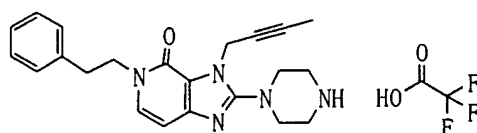
实施例 338. l)



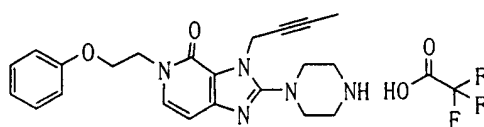
实施例 339. a)



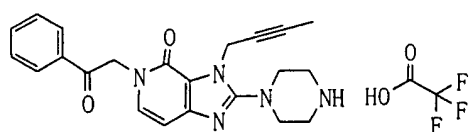
实施例 339. b)



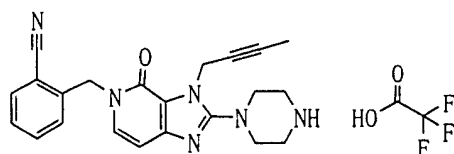
实施例 340.



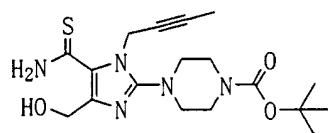
实施例 341.



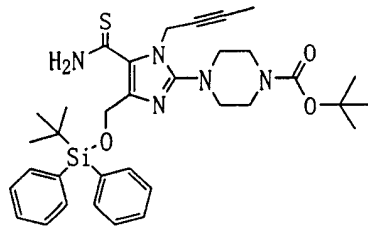
实施例 342.



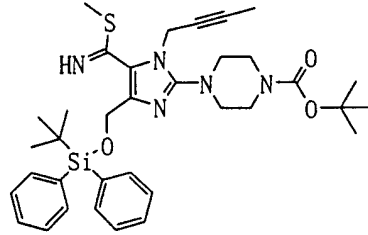
实施例 343. a)



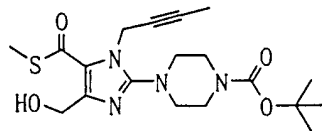
实施例 343. b)



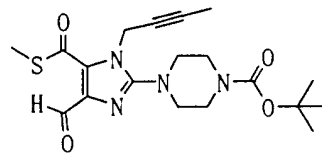
实施例 343. c)



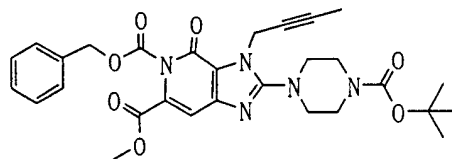
实施例 343. d)



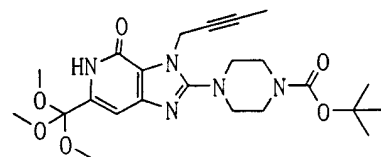
实施例 343. e)



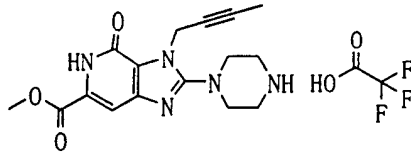
实施例 343. f)



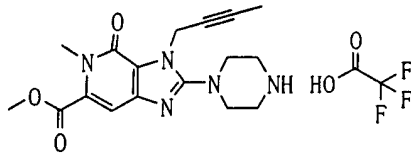
实施例 343. g)



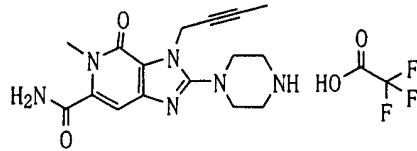
实施例 343. h)



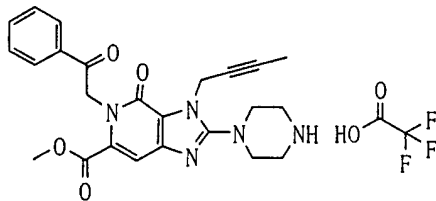
实施例 344.



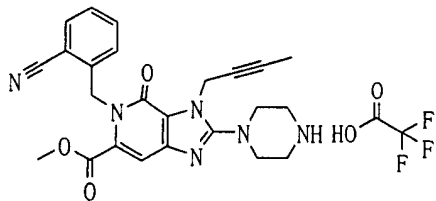
实施例 345.



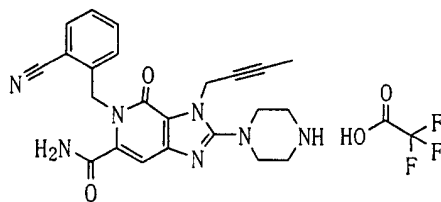
实施例 346.



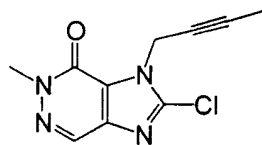
实施例 347.



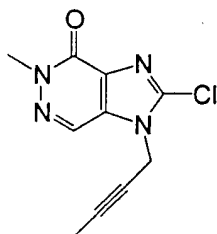
实施例 348.



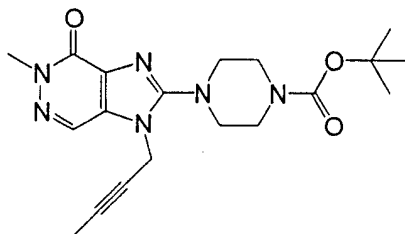
实施例 349. a)-1



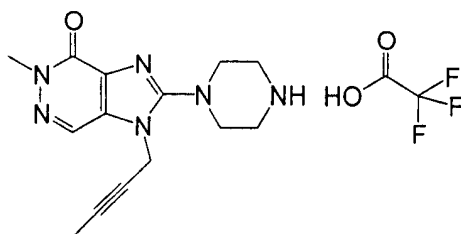
实施例 349. a)-2



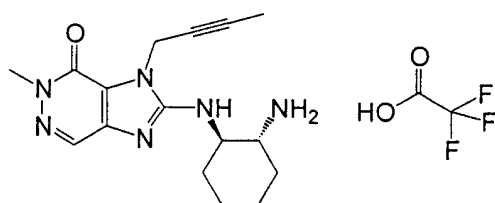
实施例 349. b)



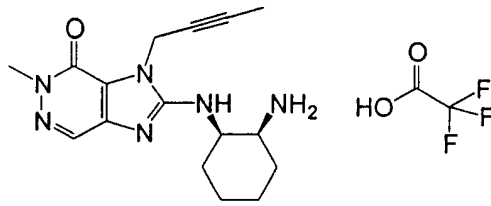
实施例 349. c)



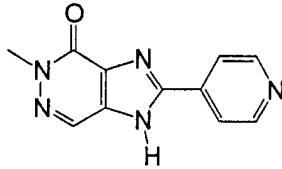
实施例 350.



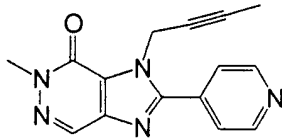
实施例 351.



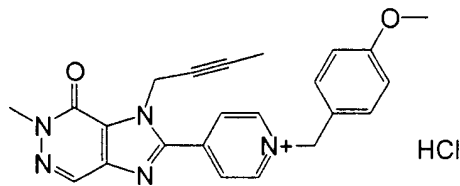
实施例 352. a)



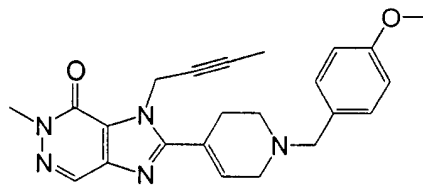
实施例 352. b)



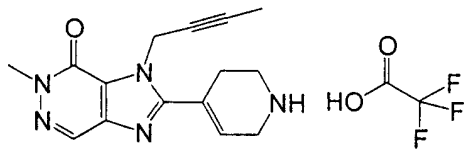
实施例 352. c)



实施例 352. d)



实施例 352. e)



工业应用性

本发明提供具有抑止 DPPIV 活性的稠合咪唑衍生物。

因此，本发明的稠合咪唑衍生物可用作对例如，糖尿病、肥胖症、高脂血症、AIDS、骨质疏松症、胃肠道病症、血管发生、不育症的治疗性或预防性的药物，作为抗炎剂、抗过敏剂、免疫调节剂、荷尔蒙调节剂、抗风湿药和抗癌药剂。

此外，使用它们的葡萄糖耐量改善作用作为标准，在经口给药后，测试这些化合物以评价它们的效果。结果，证实这些化合物是十分有效的，因此证明它们可用作药物。