



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112898308 A

(43) 申请公布日 2021.06.04

(21) 申请号 202110224402.X A61K 31/519 (2006.01)
 (22) 申请日 2015.08.14 A61K 31/5377 (2006.01)
 (66) 本国优先权数据 A61K 31/551 (2006.01)
 201410405136.0 2014.08.15 CN A61P 31/12 (2006.01)
 201510392499.X 2015.07.06 CN A61P 31/20 (2006.01)

(62) 分案原申请数据
 201580041989.3 2015.08.14

(71) 申请人 正大天晴药业集团股份有限公司
 地址 222062 江苏省连云港市郁州南路369号

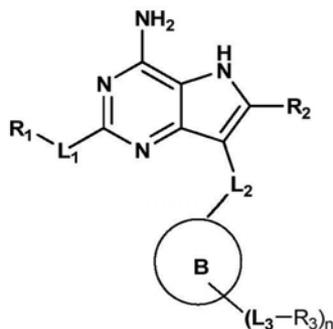
(72) 发明人 丁照中 吴颢 孙飞 吴立方
 杨玲

(51) Int. Cl.
 C07D 487/04 (2006.01)
 C07D 519/00 (2006.01)

权利要求书4页 说明书51页 附图1页

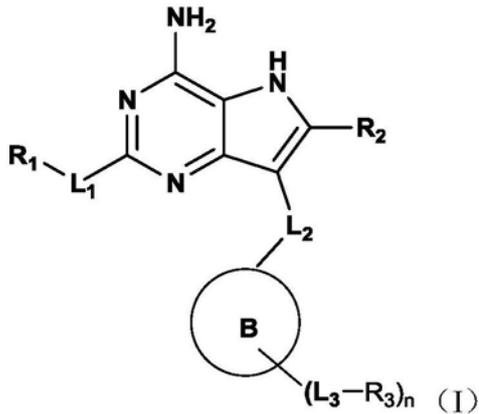
(54) 发明名称
作为TLR7激动剂的吡咯并嘧啶化合物

(57) 摘要
本发明涉及作为TLR7激动剂的吡咯并嘧啶化合物,具体涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐、其制备方法、含有该类化合物的药物组合物、及其用于制备抗病毒药物的用途。



式(I)

1. 式 (I) 所示化合物或其药学上可接受的盐,



其中,

L_1 、 L_2 分别独立地选自 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、 $-NHC(=O)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-NHS(=O)_2-$ 或 $-S(=O)_2NH-$, 其中上述 $-CH_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-NHC(=O)-$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $-NHS(=O)_2-$ 或 $-S(=O)_2NH-$ 任选被一种或多种 R_4 取代;

R_1 选自氢、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环烷基、芳基、杂芳基, 其中上述 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环烷基、芳基、杂芳基任选被一种或多种 R_4 取代;

R_2 选自氢、卤素、氰基、羟基、巯基、氨基、 $COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环烷基、芳基、杂芳基, 其中上述羟基、巯基、氨基、 $COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环烷基、芳基、杂芳基任选被一种或多种 R_4 取代;

B 选自 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环烷基、芳基、杂芳基;

L_3 选自 C_{0-6} 亚烷基、亚氨基、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 或 $-S(=O)_2-$, 其中上述 C_{0-6} 亚烷基、亚氨基任选被一种或多种 R_4 取代;

R_3 选自氢、氨基、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环烷基、芳基、杂芳基, 其中上述氨基、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环烷基、芳基、杂芳基任选被一种或多种 R_4 取代,

或 R_3 、 L_3 与 B 环上邻位原子一起形成饱和或不饱和的 5-8 元环, 所述 5-8 元环任选被一种或多种 R_4 取代;

n 为 0、1、2、3、4 或 5;

R_4 选自卤素、氰基、 $-R$ 、 $-OR$ 、 $=O$ 、 $-SR$ 、 $-NR_2$ 、 $=NR$ 、 $-C(\text{卤素})_3$ 、 $-CR(\text{卤素})_2$ 、 $-CR_2(\text{卤素})$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-N=C=O$ 、 $-NCS$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $-NRC(=O)R$ 、 $-NRC(=O)OR$ 、 $-NRC(=O)NRR$ 、 $-C(=O)NRR$ 、 $-C(=O)OR$ 、 $-OC(=O)NRR$ 、 $-OC(=O)OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-S(=O)_2OR$ 、 $-S(=O)_2R$ 、 $-OS(=O)_2OR$ 、 $-S(=O)_2NRR$ 、 $-S(=O)_2R$ 、 $-NRS(=O)_2R$ 、 $-NRS(=O)_2NRR$ 、 $-NRS(=O)_2OR$ 、 $-OP(=O)(OR)_2$ 、 $-P(=O)(OR)_2$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-C(=S)R$ 、 $-C(=O)OR$ 、 $-C(=S)OR$ 、 $-C(=O)SR$ 、 $-C(=S)SR$ 、 $-C(=O)NRR$ 、 $-C(=S)NRR$ 、 $-C(=NR)NRR$ 或 $-NRC(=NR)NRR$; R 独立地选自 H、 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基;

并且, 当 L_1 为 $-CH_2-$ 或 $-NH-$ 时, R_3 不为 H。

2. 如权利要求 1 所述的化合物, 其特征是, L_1 、 L_2 分别独立地选自 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、

C(=O)-、-S(=O)-或-S(=O)₂-，其中上述-CH₂-、-NH-任选被一种或多种R₄取代。

3. 如权利要求1所述的化合物，其特征是，R₁选自氢、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、3-6元杂环烷基、芳基、杂芳基，其中上述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、3-6元杂环烷基、芳基、杂芳基任选被一种或多种R₄取代。

4. 如权利要求1所述的化合物，其特征是，R₂选自氢、卤素、氰基、羟基、巯基、氨基、CHO、COOH、-CONH₂、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、3-6元杂环烷基、芳基、杂芳基，其中上述羟基、巯基、氨基、CHO、COOH、-CONH₂、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、3-6元杂环烷基、芳基、杂芳基任选被一种或多种R₄取代。

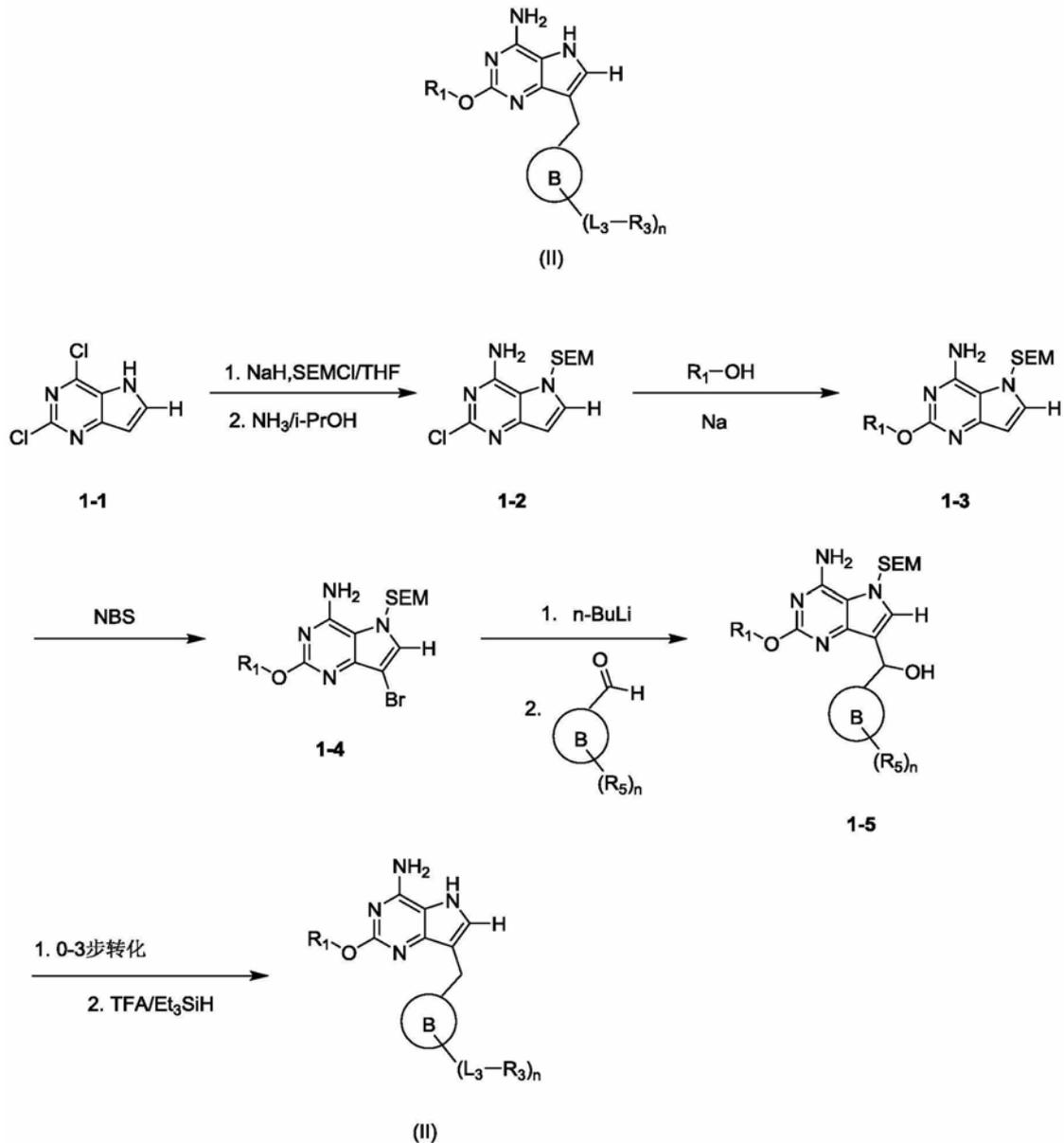
5. 如权利要求1所述的化合物，其特征是，B选自芳基、杂芳基。

6. 如权利要求1所述的化合物，其特征是，R₃选自氢、氨基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₈环烷基、3-8元杂环烷基、芳基、杂芳基，其中上述氨基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₈环烷基、3-8元杂环烷基、芳基、杂芳基任选被一种或多种R₄取代；或R₃、L₃与B环上邻位原子一起形成饱和或不饱和的5-8元环，所述5-8元环任选被一种或多种R₄取代。

7. 权利要求1-6任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗病毒感染的药物中的用途，优选地，所述病毒感染是登革热病毒、黄热病毒、西尼罗病毒、日本脑炎病毒、蜱传脑炎病毒、昆津病毒、墨累山谷脑炎病毒、圣路易脑炎病毒、鄂木斯克出血热病毒、牛病毒性腹泻病毒、济卡病毒、肝炎病毒感染；更优选地，所述病毒感染是肝炎病毒感染，特别是乙型或丙型肝炎病毒感染。

8. 药物组合物，其包含治疗有效量的权利要求1-6任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐和一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂。

9. 一种式II化合物的制备方法：



其中,

R_1 选自 C_{1-10} 烷基,其中上述 C_{1-10} 烷基任选被一种或多种 R_4 取代;

B选自苯基、吡啶基;

L_3 选自 C_{0-6} 亚烷基、亚氨基,其中上述 C_{0-6} 亚烷基、亚氨基任选被一种或多种 R_4 取代;

R_3 选自氢、氨基、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、3-10元杂环烷基,其中上述氨基、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、3-10元杂环烷基任选被一种或多种 R_4 取代,或

R_3 、 L_3 与B环上邻位原子一起形成饱和或不饱和的5-8元环,所述5-8元环任选被一种或多种 R_4 取代;

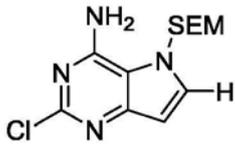
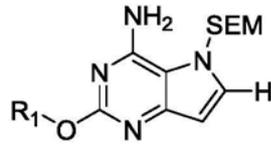
n为0、1、2、3或4;

R_4 选自卤素、-R、-OR、=O;

R独立地选自H、 C_{1-8} 烷基;

R_5 选自甲醛基或任选带有保护基的 L_3-R_3 。

10. 以下化合物:

**1-2****1-3**

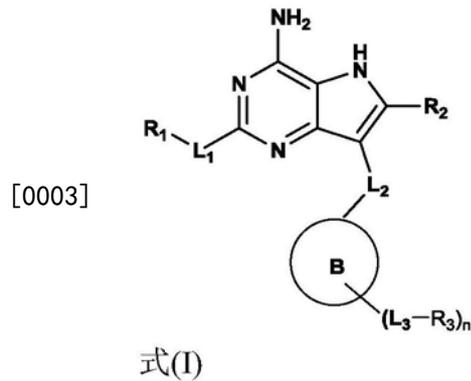
其中, R_1 选自 C_{1-10} 烷基, 其中上述 C_{1-10} 烷基任选被一种或多种 R_4 取代;
 R_4 选自卤素、-R、-OR、=O;
R 独立地选自 H、 C_{1-8} 烷基。

作为TLR7激动剂的吡咯并嘧啶化合物

[0001] 本申请是申请号为201911022725.X,申请日为2015年08月14日,提交日为2019年10月25日,发明名称为“作为TLR7激动剂的吡咯并嘧啶化合物”的分案申请。申请CN201911022725.X是申请号为201580041989.3,申请日为2015年08月14日,发明名称为“作为TLR7激动剂的吡咯并嘧啶化合物”的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及新的作为TLR7激动剂的吡咯并嘧啶环化合物或其药学上可接受的盐,具体涉及式(I)所示化合物或其药学上可接受的盐。



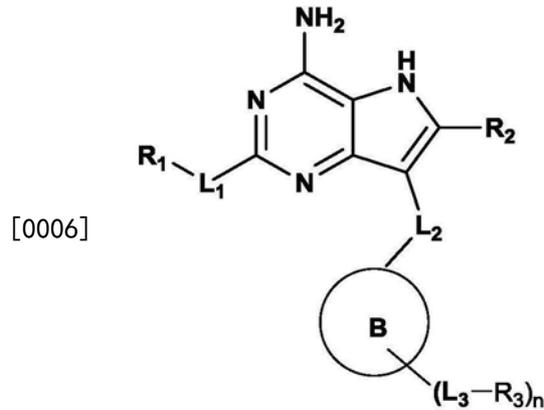
背景技术

[0004] Toll样受体表达于多种免疫细胞。Toll样受体识别高度保守结构基序:由微生物病原体表达的病原体相关的微生物模式(PAMP)或由坏死细胞释放的损伤相关分子模式(DAMP)。通过相应的病原体相关的微生物模式(PAMP)或损伤相关分子模式(DAMP)刺激Toll样受体引发信号级联导致转录因子如AP-1、NF- κ B和干扰素调节因子(脉冲响应函数)的激活。这导致多种细胞反应,包括生产干扰素、促炎性细胞因子和效应细胞因子,从而产生免疫应答。迄今为止哺乳动物中有13种Toll样受体已被发现。Toll样受体1、2、4、5和6主要表达在细胞表面上,Toll样受体3、7、8和9表达在内体中。不同的Toll样受体识别不同病原体衍生的配体。对于Toll样受体7(TLR7),它主要是由浆细胞样树突细胞(pDC)表达和配体识别而诱导干扰素 α (IFN- α)的分泌。Toll样受体7(TLR7)和Toll样受体8(TLR8)高度同源。因此TLR7配体在大多数情况下也是TLR8配体。TLR8刺激主要诱导产生细胞因子如肿瘤坏死因子 α (TNF- α)和趋化因子。干扰素 α 是治疗慢性乙型肝炎或丙型肝炎的主要药物之一,而TNF- α 是一种促炎细胞因子,过多分泌可能导致严重的副作用。所以对TLR7和TLR8的选择性对于开发TLR7激动剂用于治疗病毒感染性疾病至关重要。几个TLR7激动剂已有报道,如咪喹莫特、瑞喹莫德、GS-9620。但具备更好的选择性、活性和安全性的新的TLR7激动剂仍然有很大需求。我们发现了一系列的新颖的吡咯并嘧啶衍生物是TLR7的激动剂。背景研发资料参照如下的期刊文章:Hoffmann,J.A.,Nature,2003,426,p33-38;Akira,S.,Takeda,K.,and Kaisho,T.,Annual.Rev.Immunology,2003,21,335-376;Ulevitch,R.J.,Nature Reviews: Immunology,2004,4,512-520;Coffman,R.L.,Nat.Med.2007,13,552-559;Paul

A.Roethle, J.Med.Chem.2013,56 (18) ,7324-7333。

发明内容

[0005] 本发明的目的在于提供式(I)所示化合物或其药学上可接受的盐,



[0007] 其中,

[0008] L_1 、 L_2 分别独立地选自 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、 $-NHC(=O)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-NHS(=O)_2-$ 或 $-S(=O)_2NH-$,其中上述 $-CH_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-NHC(=O)-$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $-NHS(=O)_2-$ 或 $-S(=O)_2NH-$ 任选被一种或多种 R_4 取代;

[0009] R_1 选自氢、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、3-10元杂环烷基、芳基、杂芳基,其中上述 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、3-10元杂环烷基、芳基、杂芳基任选被一种或多种 R_4 取代;

[0010] R_2 选自氢、卤素、氰基、羟基、巯基、氨基、 $COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、3-10元杂环烷基、芳基、杂芳基,其中上述羟基、巯基、氨基、 $COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、3-10元杂环烷基、芳基、杂芳基任选被一种或多种 R_4 取代;

[0011] B 选自 C_{3-10} 环烷基、3-10元杂环烷基、芳基、杂芳基;

[0012] L_3 选自 C_{0-6} 亚烷基、亚氨基、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 或 $-S(=O)_2-$,其中上述 C_{0-6} 亚烷基、亚氨基任选被一种或多种 R_4 取代;

[0013] R_3 选自氢、氨基、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、3-10元杂环烷基、芳基、杂芳基,其中上述氨基、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、3-10元杂环烷基、芳基、杂芳基任选被一种或多种 R_4 取代,

[0014] 或 R_3 、 L_3 与 B 环上邻位原子一起形成饱和或不饱和的5-8元环,所述5-8元环任选被一种或多种 R_4 取代;

[0015] n 为0、1、2、3、4或5;

[0016] R_4 选自卤素、氰基、 $-R$ 、 $-OR$ 、 $=O$ 、 $-SR$ 、 $-NR_2$ 、 $=NR$ 、 $-C(卤素)_3$ 、 $-CR(卤素)_2$ 、 $-CR_2(卤素)$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-N=C=O$ 、 $-NCS$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $-NRC(=O)R$ 、 $-NRC(=O)OR$ 、 $-NRC(=O)NRR$ 、 $-C(=O)NRR$ 、 $-C(=O)OR$ 、 $-OC(=O)NRR$ 、 $-OC(=O)OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-S(=O)_2OR$ 、 $-S(=O)_2R$ 、 $-OS(=O)_2OR$ 、 $-S(=O)_2NRR$ 、 $-S(=O)R$ 、 $-NRS(=O)_2R$ 、 $-NRS(=O)_2NRR$ 、 $-NRS(=O)_2OR$ 、 $-OP(=O)(OR)_2$ 、 $-P(=O)(OR)_2$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-C(=S)R$ 、 $-C(=O)OR$ 、 $-C(=S)OR$ 、 $-C(=O)SR$ 、 $-C(=S)SR$ 、

$C(=O)NRR$ 、 $-C(=S)NRR$ 、 $-C(=NR)NRR$ 或 $-NRC(=NR)NRR$;R独立地选自H、 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-8元杂环烷基、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基;

[0017] 并且,当 L_1 为 $-CH_2-$ 或 $-NH-$ 时, R_3 不为H。

[0018] 在式(I)化合物的一些实施方案中, L_1 、 L_2 分别独立地选自 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-S(=O)-$ 或 $-S(=O)_2-$,其中上述 $-CH_2-$ 、 $-NH-$ 任选被一种或多种 R_4 取代。在式(I)化合物的一些实施方案中, L_1 、 L_2 分别独立地选自 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$,其中上述 $-CH_2-$ 、 $-NH-$ 任选被一种或多种 R_4 取代。在式(I)化合物的一些实施方案中, L_1 、 L_2 分别独立地选自 $-O-$ 、 $-CH_2-$,其中上述 $-CH_2-$ 任选被一种或多种 R_4 取代。

[0019] 在式(I)化合物的一些实施方案中, R_1 选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、3-6元杂环烷基、芳基、杂芳基,其中上述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、3-6元杂环烷基、芳基、杂芳基任选被一种或多种 R_4 取代。在式(I)化合物的一些实施方案中, R_1 选自 C_{1-6} 烷基,其中上述 C_{1-6} 烷基任选被一种或多种 R_4 取代。

[0020] 在式(I)化合物的一些实施方案中, R_2 选自氢、卤素、氰基、羟基、巯基、氨基、 CHO 、 $COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、3-6元杂环烷基、芳基、杂芳基,其中上述羟基、巯基、氨基、 CHO 、 $COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、3-6元杂环烷基、芳基、杂芳基任选被一种或多种 R_4 取代。在式(I)化合物的一些实施方案中, R_2 选自氢、卤素、氰基、羟基、氨基、 $-CONH_2$ 、 C_{1-6} 烷基,其中上述羟基、氨基、 $-CONH_2$ 、 C_{1-6} 烷基任选被一种或多种 R_4 取代。在式(I)化合物的一些实施方案中, R_2 选自氢、氰基、 $-CONH_2$,其中上述 $-CONH_2$ 任选被一种或多种 R_4 取代。

[0021] 在式(I)化合物的一些实施方案中,B选自芳基、杂芳基。在式(I)化合物的一些实施方案中,B选自5-7元芳基、5-7元杂芳基。在式(I)化合物的一些实施方案中,B选自苯基、吡啶基嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、噻吩基、噻唑基、呋喃基、噁唑基、噻二唑基、异噁唑基、噁二唑基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、异噻唑基、三唑基。在式(I)化合物的一些实施方案中,B选自苯基、吡啶基。

[0022] 在式(I)化合物的一些实施方案中, L_3 选自 C_{0-6} 亚烷基,其中上述 C_{0-6} 亚烷基任选被一种或多种 R_4 取代。

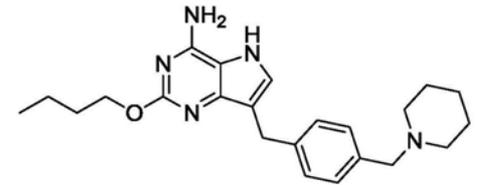
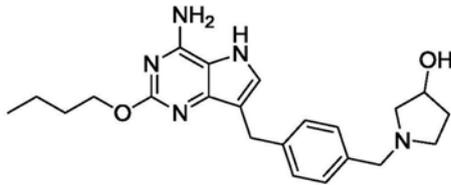
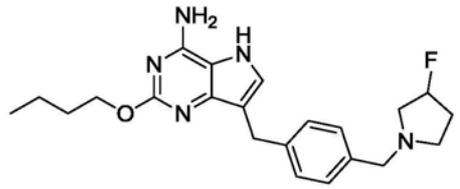
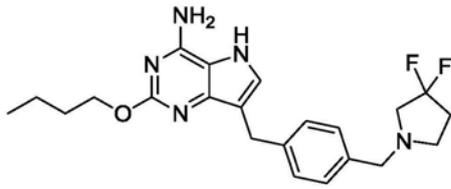
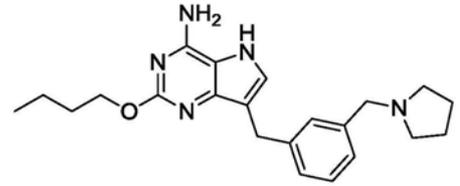
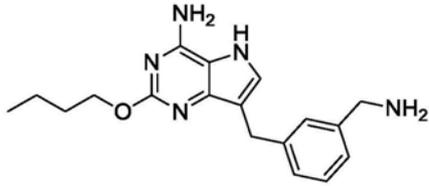
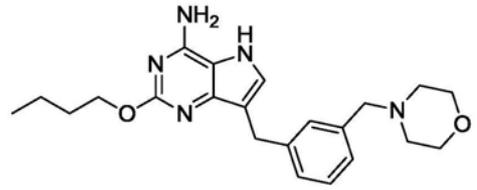
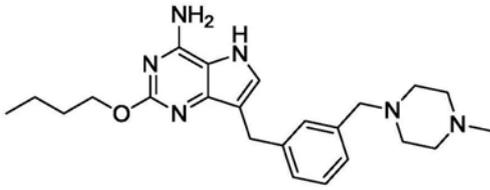
[0023] 在式(I)化合物的一些实施方案中, R_3 选自氢、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-8元杂环烷基、芳基、杂芳基,其中上述氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-8元杂环烷基、芳基、杂芳基任选被一种或多种 R_4 取代;或 R_3 、 L_3 与B环上邻位原子一起形成饱和或不饱和的5-8元环,所述5-8元环任选被一种或多种 R_4 取代。在式(I)化合物的一些实施方案中, R_3 选自氢、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-8元杂环烷基、芳基、杂芳基,其中上述氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-8元杂环烷基、芳基、杂芳基任选被一种或多种 R_4 取代;或 R_3 、 L_3 与B环上邻位原子一起形成饱和或不饱和的5-8元环,所述5-8元环任选被一种或多种 R_4 取代。

[0024] 在式(I)化合物的一些实施方案中, R_4 选自卤素、氰基、 $-R$ 、 $-OR$ 、 $=O$ 、 $-SR$ 、 $-NR_2$ 、 $=NR$ 、 $-C(卤素)_3$ 、 $-CR(卤素)_2$ 、 $-CR_2(卤素)$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-N=C=O$ 、 $-NCS$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $-NRC(=O)R$ 、 $-C(=O)NRR$ 、 $-C(=O)OR$ 、 $-OC(=O)NRR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-S(=O)_2OR$ 、 $-S(=O)_2R$ 、 $-OS(=O)_2OR$ 、 $-S(=O)_2NRR$ 、 $-S(=O)R$ 、 $-NRS(=O)_2R$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-C(=O)OR$ 或 $-C(=O)NRR$ 。在式(I)化合物的一些实施方案中, R_4 选自卤素、氰基、 $-R$ 、 $-OR$ 、 $=O$ 、 $-NR_2$ 、 $=NR$ 、 $-C(卤素)_3$ 、 $-CR(卤素)_2$ 、 $-CR_2$

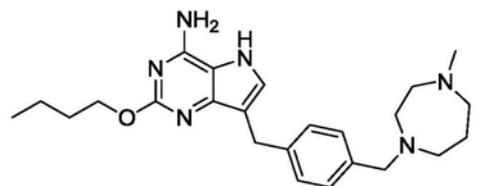
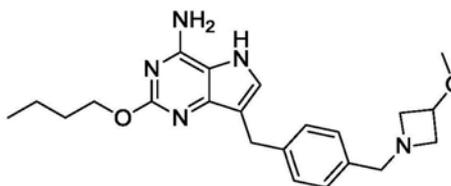
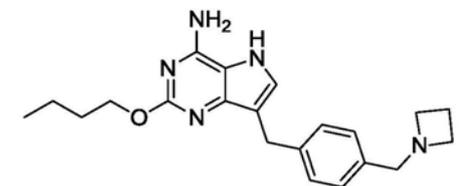
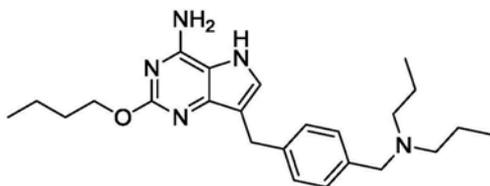
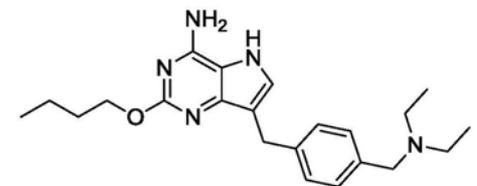
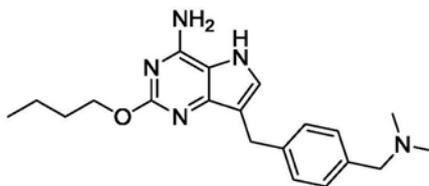
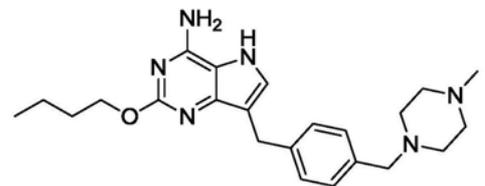
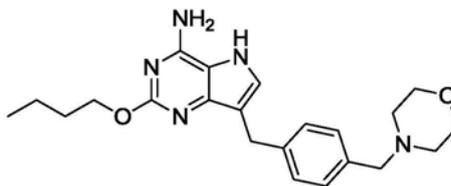
(卤素)。在式(I)化合物的一些实施方案中, R_4 选自卤素、-R、-OR、=O。

[0025] 在一些实施方案中, 式(I)化合物选自以下化合物:

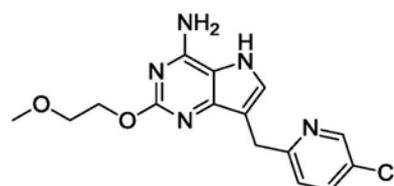
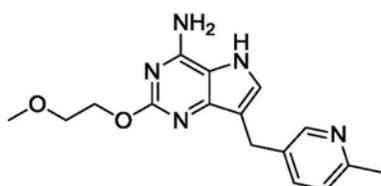
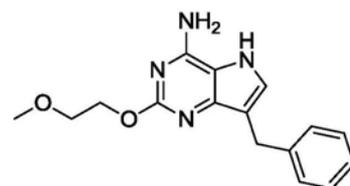
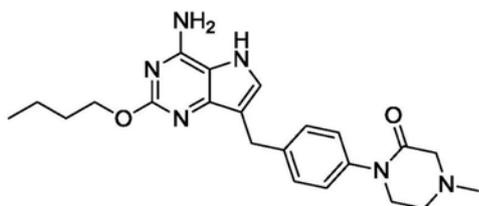
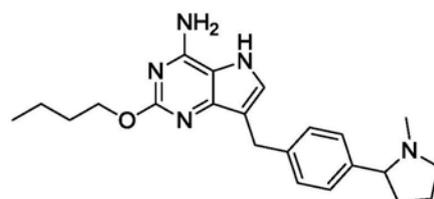
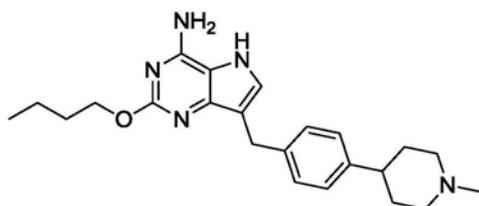
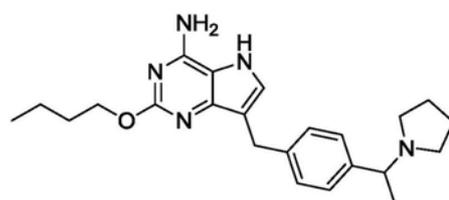
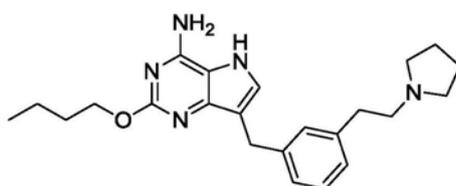
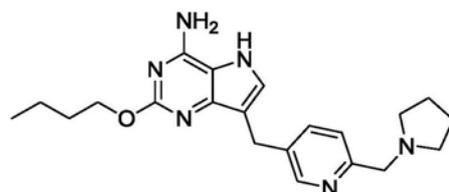
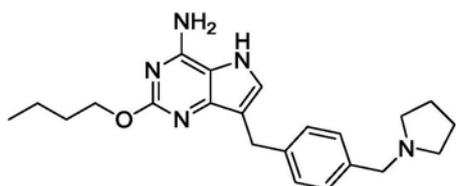
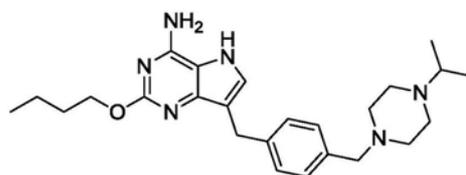
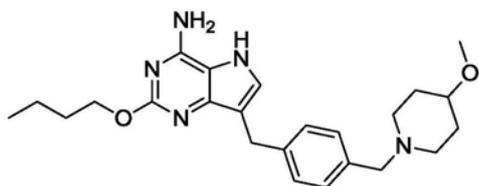
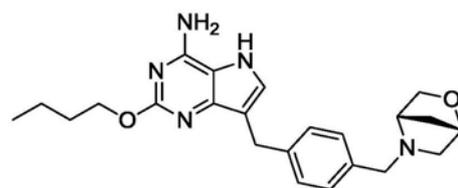
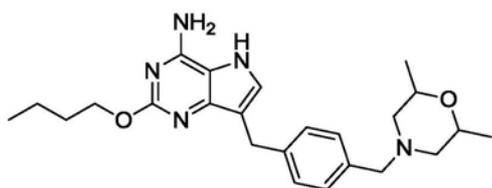
[0026]

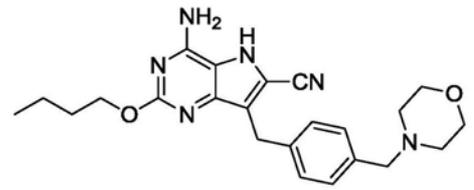
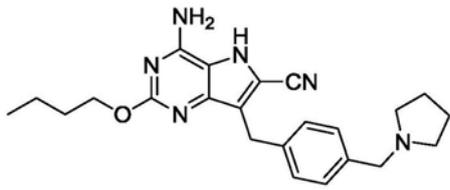
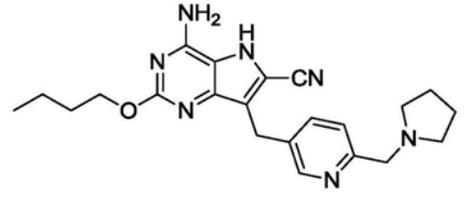
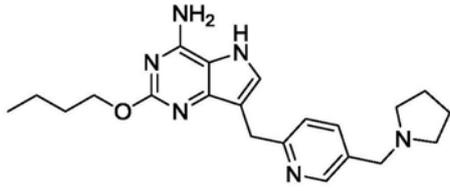
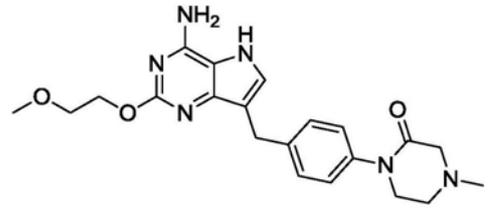
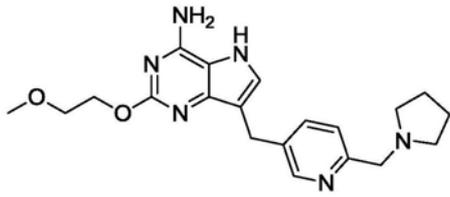


[0027]

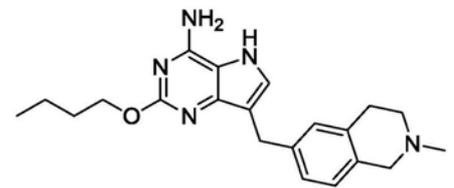
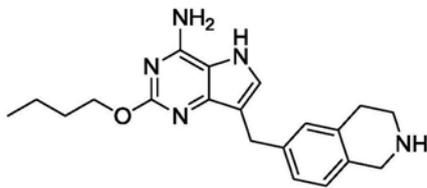
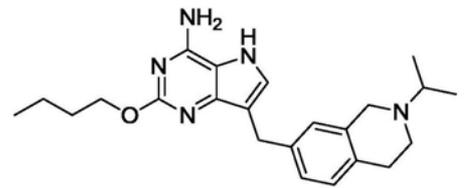
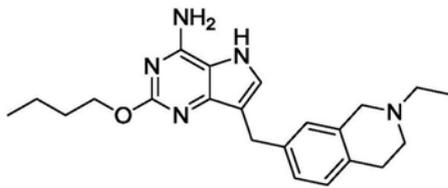
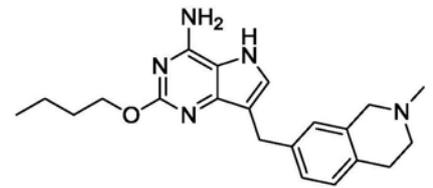
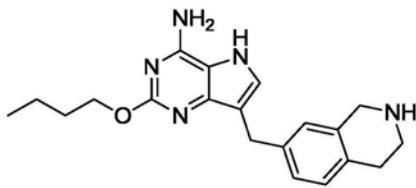
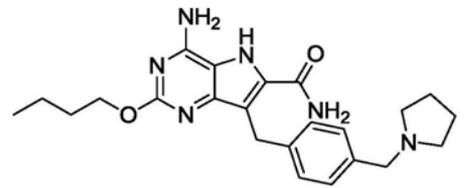
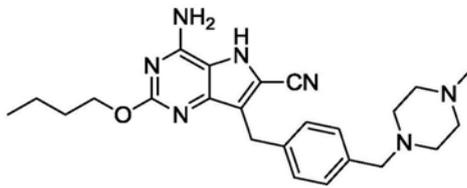


[0028]

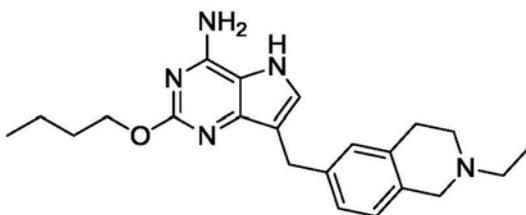




[0029]



[0030]



[0031] 或其药学上可接受的盐。

[0032] 本发明另一方面提供了一种治疗病毒感染的方法,所述方法包括给予治疗有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0033] 本发明的另一个方面提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗病毒感染的药物中的用途。

[0034] 在本发明的一些实施方案中,所述病毒感染是登革热病毒、黄热病毒、西尼罗病毒、日本脑炎病毒、蜱传脑炎病毒、昆津病毒、墨累山谷脑炎病毒、圣路易脑炎病毒、鄂木斯克出血热病毒、牛病毒性腹泻病毒、济卡病毒、肝炎病毒感染。在本发明的一个实施方案中,所述病毒感染是肝炎病毒感染。在本发明的一个实施方案中,所述病毒感染是乙型或丙型肝炎病毒感染。

[0035] 本发明的另一方面提供了一种药物组合物,其包含治疗有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐和一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂。本发明的药物组合物可以进一步含有一种或多种额外的治疗剂。

[0036] 本发明的药物组合物可通过将本发明的化合物或其盐与适宜的药学上可接受的载体组合而制备,例如可配制成固态、半固态、液态或气态制剂,如片剂、丸剂、胶囊剂、粉剂、颗粒剂、膏剂、乳剂、悬浮剂、溶液剂、栓剂、注射剂、吸入剂、凝胶剂、微球及气溶胶等。

[0037] 给予本发明的化合物或其药物可接受的盐或其立体异构体或其药物组合物的典型途径包括但不限于口服、直肠、透黏膜、经肠给药,或者局部、经皮、吸入、肠胃外、舌下、阴道内、鼻内、眼内、腹膜内、肌内、皮下、静脉内给药。

[0038] 本发明的药物组合物可以采用本领域众所周知的方法制造,如常规的混合法、溶解法、制粒法、制糖衣药丸法、磨细法、乳化法、冷冻干燥法等等。

[0039] 对于口服给药,可以通过将活性化合物与本领域熟知的药学上可接受的载体混合来配制该药物组合物。这些载体能使本发明的化合物被配制成片剂、丸剂、锭剂、糖衣剂、胶囊剂、液体、凝胶剂、浆剂、悬浮剂等,用于对患者的口服给药。

[0040] 可以通过常规的混合、填充或压片方法来制备固体口服组合物。例如,可通过下述方法获得:将所述的活性化合物与固体赋形剂混合,任选地碾磨所得的混合物,如果需要则加入其它合适的辅剂,然后将该混合物加工成颗粒,得到了片剂或糖衣剂的核心。适合的辅料包括但不限于:粘合剂、稀释剂、崩解剂、润滑剂、助流剂、甜味剂或矫味剂等。如微晶纤维素、葡萄糖溶液、阿拉伯胶浆、明胶溶液、蔗糖和淀粉糊;滑石、淀粉、硬脂酸镁、硬脂酸钙或硬脂酸;乳糖、蔗糖、淀粉、甘露糖醇、山梨糖醇或磷酸二钙;二氧化硅;交联羧甲基纤维素钠、预交化淀粉、淀粉羟乙酸钠、藻酸、玉米淀粉、马铃薯淀粉、甲基纤维素、琼脂、羧甲基纤维素、交联聚乙烯吡咯烷酮等。可以根据通常药物实践中公知的方法任选地对糖衣剂的核心进行包衣,尤其使用肠溶包衣。

[0041] 药物组合物还可适用于肠胃外给药,如合适的单位剂型的无菌溶液剂、混悬剂或冻干产品。能够使用适当的赋形剂,例如填充剂、缓冲剂或表面活性剂。

[0042] 本文所述的式(I)化合物或其药学上可接受的盐可以通过任何适用的途径和方法给药,例如通过口服或肠胃外(例如,静脉内)给药。式(I)化合物的治疗有效量为从约0.0001到20mg/Kg体重/天,例如从0.001到10mg/Kg体重/天。

[0043] 式(I)化合物的剂量频率由患者个体的需求决定,例如,每天1次或2次,或每天更多次。给药可以是间歇性的,例如,其中在若干天的期间内,患者接受式I化合物的每日剂

量,接着在若干天或更多天的期间,患者不接受式(I)化合物的每日剂量。

[0044] 有关定义:

[0045] 除非另有说明,本文所用的下列术语和短语具有下列含义。一个特定的术语或短语在没有特别定义的情况下不应该被认为是不确定的或不清楚的,而应该按照普通的含义去理解。当本文中出現商品名时,意在指代其对应的商品或其活性成分。

[0046] 术语“任选”或“任选地”是指随后描述的事件或情况可能发生或可能不发生,该描述包括发生所述事件或情况和不发生所述事件或情况。例如,乙基“任选”被卤素取代,指乙基可以是未被取代的(CH_2CH_3)、单取代的(如 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$)、多取代的(如 CHFCH_2F 、 CH_2CHF_2 等)或完全被取代的(CF_2CF_3)。本领域技术人员可理解,对于包含一个或多个取代基的任何基团,不会引入任何在空间上不可能存在和/或不能合成的取代或取代模式。

[0047] 本文所用的 C_{m-n} 指该部分中具有 $m-n$ 个碳原子。例如,“ C_{3-10} 环烷基”指该环烷基具有3-10个碳原子。“ C_{0-6} 亚烷基”指该亚烷基具有0-6个碳原子,当亚烷基具有0个碳原子时,该基团为键。

[0048] 本文中的数字范围,是指给定范围中的各个整数。例如“ C_{1-10} ”是指该基团可具有1个碳原子、2个碳原子、3个碳原子、4个碳原子、5个碳原子、6个碳原子、7个碳原子、8个碳原子、9个碳原子或10个碳原子。

[0049] 术语“被取代”是指特定原子上的任意一个或多个氢原子被取代基取代,只要特定原子的价态是正常的并且取代后的化合物是稳定的。当取代基为酮基(即=O)时,意味着两个氢原子被取代,酮取代不会发生在芳香基上。

[0050] 当任何变量(例如R)在化合物的组成或结构中出现一次以上时,其在每一种情况下的定义都是独立的。因此,例如,如果一个基团被0-2个R所取代,则所述基团可以任选地至多被两个R所取代,并且每种情况下的R都有独立的选项。此外,取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

[0051] 除非另有规定,术语“杂”表示杂原子或杂原子团(即含有杂原子的原子团),即碳和氢以外的原子或含有这些原子的原子团,杂原子独立地选自氧、氮、硫、磷、硅、锆、铝、硼。在出现两个或更多杂原子的实施方式中,所述两个或更多杂原子可彼此相同,或者所述两个或更多杂原子中的部分或全部彼此不同。

[0052] 术语“卤”或“卤素”是指氟、氯、溴和碘。

[0053] 术语“羟基”指-OH基团。

[0054] 术语“氰基”指-CN基团。

[0055] 术语“巯基”指-SH基团。

[0056] 术语“氨基”指-NH₂基团。

[0057] 术语“烷基”是指由碳原子和氢原子组成的直链或支链的饱和的脂肪烃基团,其通过单键与分子的其余部分连接。烷基的非限制性实例包括但不限于甲基、乙基、丙基、2-丙基、正丁基、异丁基、叔-丁基、正-戊基、2-甲基丁基、新戊基、正己基、2-甲基己基、-CH₂-环丙基等。

[0058] 术语“亚烷基”是指饱和的直链或支链或环状烃基,其具有2个从母体烷的相同碳原子或两个不同的碳原子上除去两个氢原子所衍生出的残基。亚烷基的非限制性实例包括但不限于亚甲基(-CH₂-)、1,1-亚乙基(-CH(CH₃)-)、1,2-亚乙基(-CH₂CH₂-)、1,1-亚丙基(-

CH(CH₂CH₃)-)、1,2-亚丙基(-CH₂CH(CH₃)-)、1,3-亚丙基(-CH₂CH₂CH₂-)、1,4-亚丁基(-CH₂CH₂CH₂CH₂-)等。

[0059] 术语“亚氨基”指-NH-。

[0060] 术语“烯基”是指由碳原子和氢原子组成的直链或支链的具有至少一个双键的不饱和脂肪族烃基。烯基的非限制性实例包括但不限于乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、异丁烯基、1,3-丁二烯基等。

[0061] 术语“炔基”是指由碳原子和氢原子组成的直链或支链的具有至少一个三键的不饱和脂肪族烃基。炔基的非限制性实例包括但不限于乙炔基(-C≡CH)、1-丙炔基(-C≡C-CH₃)、2-丙炔基(-CH₂-C≡CH)、1,3-丁二炔基(-C≡C-C≡CH)等。

[0062] 术语“环烷基”是指由碳原子和氢原子组成的饱和的或不饱和的非芳香性的环状烃基,优选包含1或2个环。所述环烷基可以是单环、稠合多环、桥环或螺环结构。环烷基的非限制性实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、双环[2.2.1]庚基和螺[3.3]庚基等。

[0063] 术语“杂环烷基”是指无芳香性的单环、稠合多环、桥环或螺环体系基团,其中部分环原子是选自N、O、S(O)_n(其中n为0、1或2)的杂原子,其余环原子为C。这样的环可以是饱和的或不饱和的(例如具有一个或多个双键),但是不具有完全共轭的π-电子体系。3元杂环烷基的实例包括但不限于环氧乙烷基、环硫乙烷基、环氮乙烷基,4元杂环烷基的实例包括但不限于吡啶基、噁丁环基、噻丁环基,5元杂环烷基的实例包括但不限于四氢呋喃基、四氢噻吩基、吡咯烷基、异噁唑烷基、噁唑烷基、异噻唑烷基、1,1-二氧代异噻唑烷基、噻唑烷基、咪唑烷基、四氢吡唑基、吡咯啉基、二氢呋喃基、二氢噻吩基,6元杂环烷基的实例包括但不限于哌啶基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、吗啉基、哌嗪基、1,4-噻噁烷基、1,4-二氧六环基、硫代吗啉基、1,2-、1,4-二噻烷基、二氢吡啶基、四氢吡啶基、二氢吡喃基、四氢吡喃基、二氢噻喃基,7元杂环烷基的实例包括但不限于氮杂环庚烷基、氧杂环庚烷基、硫杂环庚烷基、氧杂氮杂双环[2.2.1]庚基和氮杂螺[3.3]庚基等。

[0064] 术语“芳基”是指具有共轭的π电子体系的全碳单环或稠合多环的芳香环基团。例如,芳基可以具有6-20个碳原子,6-14个碳原子或6-12个碳原子。芳基的非限制性实例包括但不限于苯基、萘基和蒽基等。

[0065] 术语“杂芳基”是指单环或稠合多环体系,其中含有至少一个选自N、O、S的环原子,其余环原子为C,并且具有至少一个芳香环。杂芳基的非限制性实例包括但不限于吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噁唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、四唑基、三唑基、三嗪基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基、异吲哚基等。

[0066] 术语“药学上可接受的”,是针对那些化合物、材料、组合物和/或剂型而言,它们在可靠的医学判断的范围之内,适用于与人类和动物的组织接触使用,而没有过多的毒性、刺激性、过敏性反应或其它问题或并发症,与合理的利益/风险比相称。

[0067] 作为药学上可接受的盐,例如,可以提及金属盐、铵盐、与有机碱形成的盐、与无机酸形成的盐、与有机酸形成的盐、与碱性或者酸性氨基酸形成的盐等。金属盐的非限制性实例包括但不限于碱金属的盐,例如钠盐、钾盐等;碱土金属的盐,例如钙盐、镁盐、钡盐等;铝盐等。与有机碱形成的盐的非限制性实例包括但不限于与三甲胺、三乙胺、吡啶、甲基吡啶、2,6-二甲基吡啶、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、环己胺、二环己基胺等形成的盐。与无机酸

形成的盐的非限制性实例包括但不限于与盐酸、氢溴酸、硝酸、硫酸、磷酸等形成的盐。与有机酸形成的盐的非限制性实例包括但不限于与甲酸、乙酸、三氟乙酸、富马酸、草酸、苹果酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸、甲磺酸、苯磺酸、对甲基苯磺酸等形成的盐。与碱性氨基酸形成的盐的非限制性实例包括但不限于与精氨酸、赖氨酸、鸟氨酸等形成的盐。与酸性氨基酸形成的盐的非限制性实例包括但不限于与天冬氨酸、谷氨酸等形成的盐。

[0068] 本发明的药学上可接受的盐可由含有酸根或碱基的母体化合物通过常规化学方法合成。一般情况下,这样的盐的制备方法是:在水或有机溶剂或两者的混合物中,经由游离酸或碱形式的这些化合物与化学计量的适当的碱或酸反应来制备。一般地,优选醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈等非水介质。

[0069] 本发明的某些化合物可以以非溶剂化形式或者溶剂化形式存在,包括水合物形式。一般而言,溶剂化形式与非溶剂化的形式相当,都包含在本发明的范围之内。本发明的某些化合物可以以多晶或无定形形式存在。

[0070] 本发明的某些化合物可以具有不对称碳原子(光学中心)或双键。外消旋体、非对映异构体、几何异构体和单个的异构体都包括在本发明的范围之内。

[0071] 本文中消旋体、ambiscalemic and scalemic或者对映体纯的化合物的图示法来自Maehr, J.Chem.Ed. 1985, 62:114-120。除非另有说明,用楔形键和虚线键表示一个立体中心的绝对构型。当本文所述化合物含有烯属双键或其它几何不对称中心,除非另有规定,它们包括E、Z几何异构体。同样地,所有的互变异构形式均包括在本发明的范围之内。

[0072] 本发明的化合物可以存在特定的几何或立体异构体形式。本发明设想所有的这类化合物,包括顺式和反式异构体、(-) - 和 (+) - 对映体、(R) - 和 (S) - 对映体、非对映异构体、(D) - 异构体、(L) - 异构体,及其外消旋混合物和其他混合物,例如对映异构体或非对映体富集的混合物,所有这些混合物都属于本发明的范围之内。烷基等取代基中可存在另外的不对称碳原子。所有这些异构体以及它们的混合物,均包括在本发明的范围之内。

[0073] 可以通过的手性合成或手性试剂或者其他常规技术制备光学活性的(R) - 和 (S) - 异构体以及D和L异构体。如果想得到本发明某化合物的一种对映体,可以通过不对称合成或者具有手性助剂的衍生作用来制备,其中将所得非对映体混合物分离,并且辅助基团裂开以提供纯的所需对映异构体。或者,当分子中含有碱性官能团(如氨基)或酸性官能团(如羧基)时,与适当的光学活性的酸或碱形成非对映异构体的盐,然后通过本领域所公知的分步结晶法或色谱法进行非对映异构体拆分,然后回收得到纯的对映体。此外,对映异构体和非对映异构体的分离通常是通过使用色谱法完成的,所述色谱法采用手性固定相,并任选地与化学衍生法相结合(例如由胺生成氨基甲酸盐)。

[0074] 本发明的化合物可以在一个或多个构成该化合物的原子上包含非天然比例的同位素。例如,可用放射性同位素标记化合物,比如氚(^3H)、碘-125 (^{125}I) 或C-14 (^{14}C)。本发明的化合物的所有同位素组成的变换,无论放射性与否,都包括在本发明的范围之内。

[0075] 术语“药学上可接受的载体”是指对有机体无明显刺激作用,而且不会损害该活性化合物的生物活性及性能的那些载体。“药学上可接受的载体”是指与活性成份一同给药的、有利于活性成份给药的惰性物质,包括但不限于国家食品药品监督管理局许可的可接受的用于人或动物(例如家畜)的任何助流剂、增甜剂、稀释剂、防腐剂、染料/着色剂、矫味增强剂、表面活性剂、润湿剂、分散剂、崩解剂、助悬剂、稳定剂、等渗剂、溶剂或乳化剂。所述

载体的非限制性实例包括碳酸钙、磷酸钙、各种糖和各类淀粉、纤维素衍生物、明胶、植物油和聚乙二醇等。关于载体的其他信息,可以参考Remington:The Science and Practice of Pharmacy,21st Ed.,Lippincott,Williams&Wilkins (2005),该文献的内容通过引用的方式并入本文。

[0076] 术语“赋形剂”通常是指配制有效的药物组合物所需要载体、稀释剂和/或介质。

[0077] 针对药物或药理学活性剂而言,术语“有效量”或“治疗有效量”是指无毒的但能达到预期效果的药物或药剂的足够用量。对于本发明中的口服剂型,组合物中一种活性物质的“有效量”是指与该组合物中另一种活性物质联用时为了达到预期效果所需要的用量。有效量的确定因人而异,取决于受体的年龄和一般情况,也取决于具体的活性物质,个案中合适的有效量可以由本领域技术人员根据常规试验确定。

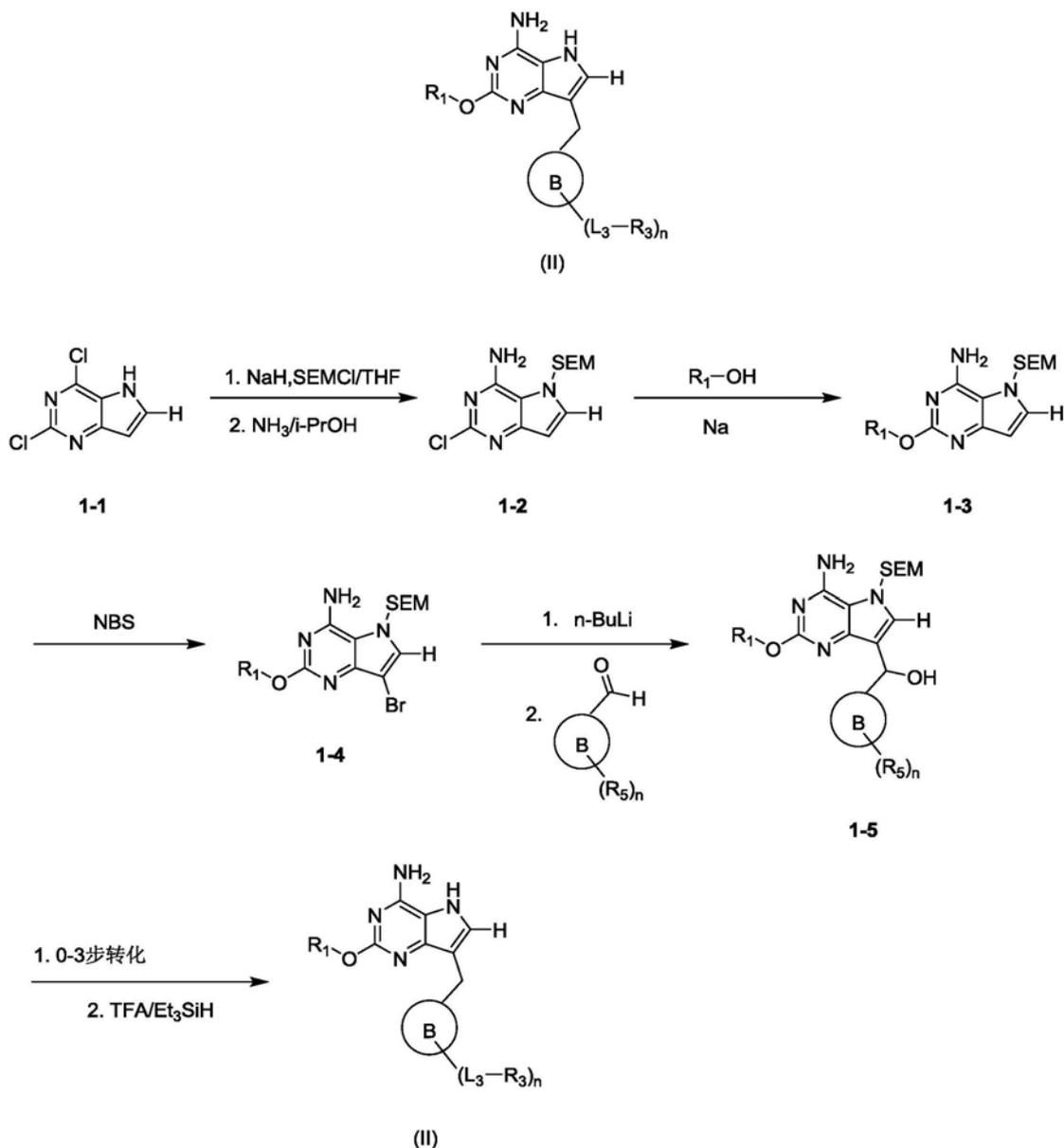
[0078] 术语“活性成分”、“治疗剂”,“活性物质”或“活性剂”是指一种化学实体,它可以有效地治疗目标紊乱、疾病或病症。

[0079] 本发明的化合物可以通过本领域技术人员所熟知的多种合成方法来制备,包括下面列举的具体实施方式、其与其他化学合成方法的结合所形成的实施方式以及本领域技术人员所熟知的等同替换方式,优选的实施方式包括但不限于本发明的实施例。

[0080] 本发明具体实施方式的化学反应是在合适的溶剂中完成的,所述的溶剂须适合于本发明的化学变化及其所需的试剂和物料。为了获得本发明的化合物,有时需要本领域技术人员在已有实施方式的基础上对合成步骤或者反应流程进行修改或选择。

[0081] 本领域任何合成路线规划中的一个重要考量因素是为反应性官能团(如本发明中的氨基)选择合适的保护基。对于经过训练的从业者来说,Greene and Wuts的Protective Groups In Organic Synthesis,Wiley and Sons,1991是这方面的权威。本发明引用的所有参考文献整体上并入本发明。

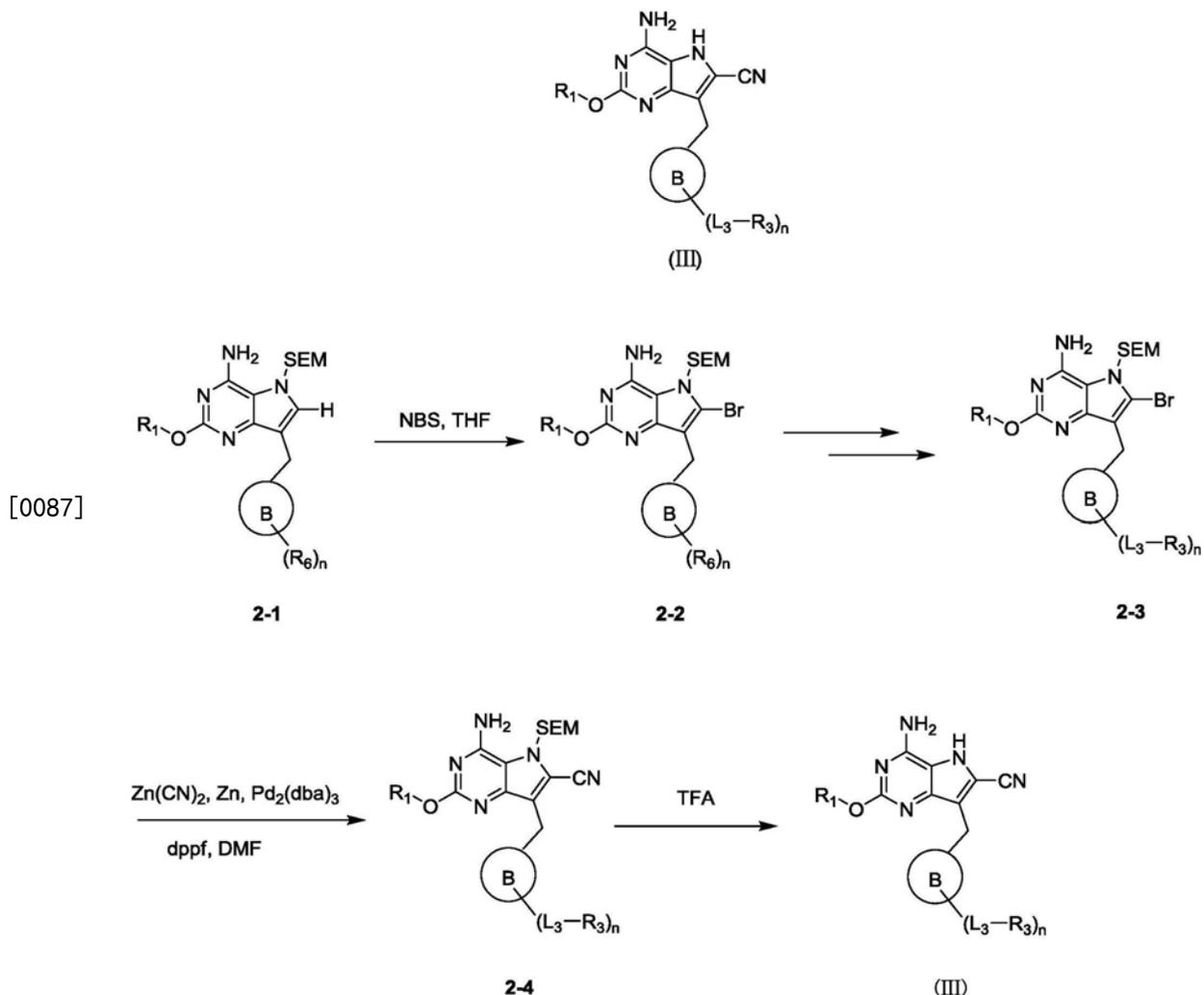
[0082] 本发明通式(II)的化合物可以由有机合成领域技术人员通过下述路线1用本领域的标准方法来制备:



[0084] 通用流程1

[0085] 从2,4-二氯-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶(1-1)(商品化试剂)出发,用SEM保护,然后用NH₃取代得到2-氯-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺(1-2)。使用不同种类的醇(通式R₁OH)、比如正丁醇,在钠的作用下形成醇钠,然后发生取代反应生成中间体(1-3)。然后与NBS反应,得到溴化物(1-4)。溴化物(1-4)在正丁基锂作用下溴被交换成锂盐,然后与醛(R₅选自甲醛基或任选带有保护基的L₃-R₃)反应,得到仲醇(1-5)。仲醇(1-5)经过0-3步转化,然后用三氟乙酸、三乙基硅烷还原同时脱除保护基,生成最终产物(II)。

[0086] 本发明通式(III)的化合物可以由有机合成领域技术人员通过下述路线2用本领域的标准方法来制备:



[0088] 通用流程2

[0089] 从按照路线1制备的中间体(2-1) (R_6 选自羧酸甲酯)出发,用NBS反应得到溴化物(2-2)。溴化物(2-2)进一步通过1到3步反应(比如用DIBAL-H还原成醛,然后与吡咯在甲醇溶剂中用 NaBH_3CN 还原胺化)得到另一种溴化物(2-3)。溴化物(2-3)在 $\text{Zn}(\text{CN})_2/\text{Zn}/\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{dppf}/\text{DMF}$ 条件下转化成2-氰基化合物(2-4)。用三氟乙酸脱除SEM得到最终产物(III)。

[0090] 本领域技术人员应该知道,为了制备本发明化合物,反应路线1和2中反应步骤的顺序可以是不同的,这也属于本发明的范围。

[0091] 为清楚起见,发明进一步用实施例来阐述。但是实施例不局限于定义或者指定发明范围。

[0092] 本发明所使用的所有溶剂是市售的,无需进一步纯化即可使用。反应一般是在惰性氮气下、无水溶剂中进行的。质子核磁共振数据记录在Bruker Avance III 400(400MHz)分光仪上,化学位移以四甲基硅烷低场处的(ppm)表示。质谱是在安捷伦1200系列加6110(& 1956A)上测定。LC/MS或Shimadzu MS包含一个DAD:SPD-M20A(LC)和Shimadzu Micromass 2020检测器。质谱仪配备有一个正或负模式下操作的电喷雾离子源(ESI)。

[0093] 本发明采用下述缩略词:aq代表含水的;SEMCl代表(2-(氯甲氧基)乙基)三甲硅烷;eq代表当量;1,3-DPPP代表1,3-双(二苯基膦基)丙烷;DCM代表二氯甲烷;PE代表石油

醚;DMF代表N,N-二甲基甲酰胺;NMP代表N-甲基吡咯烷酮;EtOAc代表乙酸乙酯;i-PrOH代表异丙醇;EtOH代表乙醇;MeOH是甲醇;THF代表四氢呋喃;BPO代表过氧苯甲酰;BOC代表叔丁氧羰基;HOAc为乙酸;NaCNBH₃是氰基硼氢化钠;LAH为氢化铝锂;9-BBN是9-硼二环壬烷;MsCl是甲磺酰氯;RT为室温;O/N为过夜;Boc₂O是二叔丁基二碳酸酯;TFA为三氟乙酸;TFAA为三氟乙酸酐;TEA是三乙胺;DIBAL-H为二异丁基氢化铝;NBS为溴代丁二酰胺;DPPF是1,1'-双(二苯基膦)二茂铁;Ph₃P是三苯基膦;Pd(OAc)₂是乙酸钯;Pd(PPh₃)₂Cl₂是双(三苯基膦)氯化钯;Pd₂(dba)₃是三(亚苄基丙酮)二钯;XANTPHOS是4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽;n-BuLi是正丁基锂。

[0094] 化合物经手工或者 ChemDraw® 软件命名,市售化合物采用供应商目录名称。

[0095] 用配有 Shimadzu SIL-20A 自动进样器和日本岛津 DAD:SPD-M20A 探测器的岛津 LC20AB 系统进行高效液相色谱分析,采用 Xtimate C18 (3m 填料,规格为 2.1x300mm) 色谱柱。0-60AB_6 分钟的方法:应用线性梯度,以 100%A (A 为 0.0675% TFA 的水溶液) 开始洗脱,并以 60%B (B 为 0.0625% TFA 的 MeCN 溶液) 结束洗脱,整个过程为 4.2 分钟,然后以 60%B 洗脱 1 分钟。将色谱柱再平衡 0.8 分钟达到 100:0,总运行时间为 6 分钟。10-80AB_6 分钟的方法:应用线性梯度,以 90%A (A 为 0.0675% TFA 的水溶液) 开始洗脱,并以 80%B (B 为 0.0625% TFA 的乙腈溶液) 结束洗脱,整个过程为 4.2 分钟,然后以 80%B 洗脱 1 分钟。将色谱柱再平衡 0.8 分钟达到 90:10,总运行时间为 6 分钟。柱温为 50°C,流速为 0.8mL/min。二极管阵列检测器扫描波长为 200-400nm。

[0096] 在 Sanpont-group 的硅胶 GF254 上进行薄层色谱分析 (TLC),常用紫外光灯照射检出斑点,在某些情况下也采用其他方法检视斑点,在这些情况下,用碘 (10g 硅胶中加入约 1g 碘并彻底混合而成)、香草醛 (溶解大约 1g 香草醛于 100mL 10% H₂SO₄ 中制得)、茚三酮 (从 Aldrich 购得) 或特殊显色剂 (彻底混合 (NH₄)₆Mo₇O₂₄ · 4H₂O、5g (NH₄)₂Ce (IV) (NO₃)₆、450mL H₂O 和 50mL 浓 H₂SO₄ 而制得) 展开薄层板,检视化合物。采用 Still, W.C.; Kahn, M.; and Mitra, M. Journal of Organic Chemistry, 1978, 43, 2923-2925 中所公开技术的类似方法,在 Silicycle 的 40-63μm (230-400 目) 硅胶上进行快速柱色谱。快速柱色谱或薄层色谱的常用溶剂是二氯甲烷/甲醇、乙酸乙酯/甲醇和己烷/乙酸乙酯的混合物。

[0097] 在 Gilson-281 Prep LC 322 系统上采用吉尔森 UV/VIS-156 探测器进行制备色谱分析,所采用的色谱柱是 Agella Venusil ASB Prep C18, 5m、150×21.2mm; Phenomenex Gemini C18, 5m、150×30mm; Boston Symmetrix C18, 5m、150×30mm; 或者 Phenomenex Synergi C18, 4m、150×30mm。在流速约为 25mL/min 时,用低梯度的乙腈/水洗脱化合物,其中水中含有 0.05% HCl、0.25% HCOOH 或 0.5% NH₃ · H₂O,总运行时间为 8-15 分钟。

附图说明

[0098] 图1:HDI乙型肝炎感染小鼠模型体内药效学试验药效结果(血浆)。

[0099] 图2:HDI乙型肝炎感染小鼠模型体内药效学试验药效结果(肝脏)。

具体实施方式

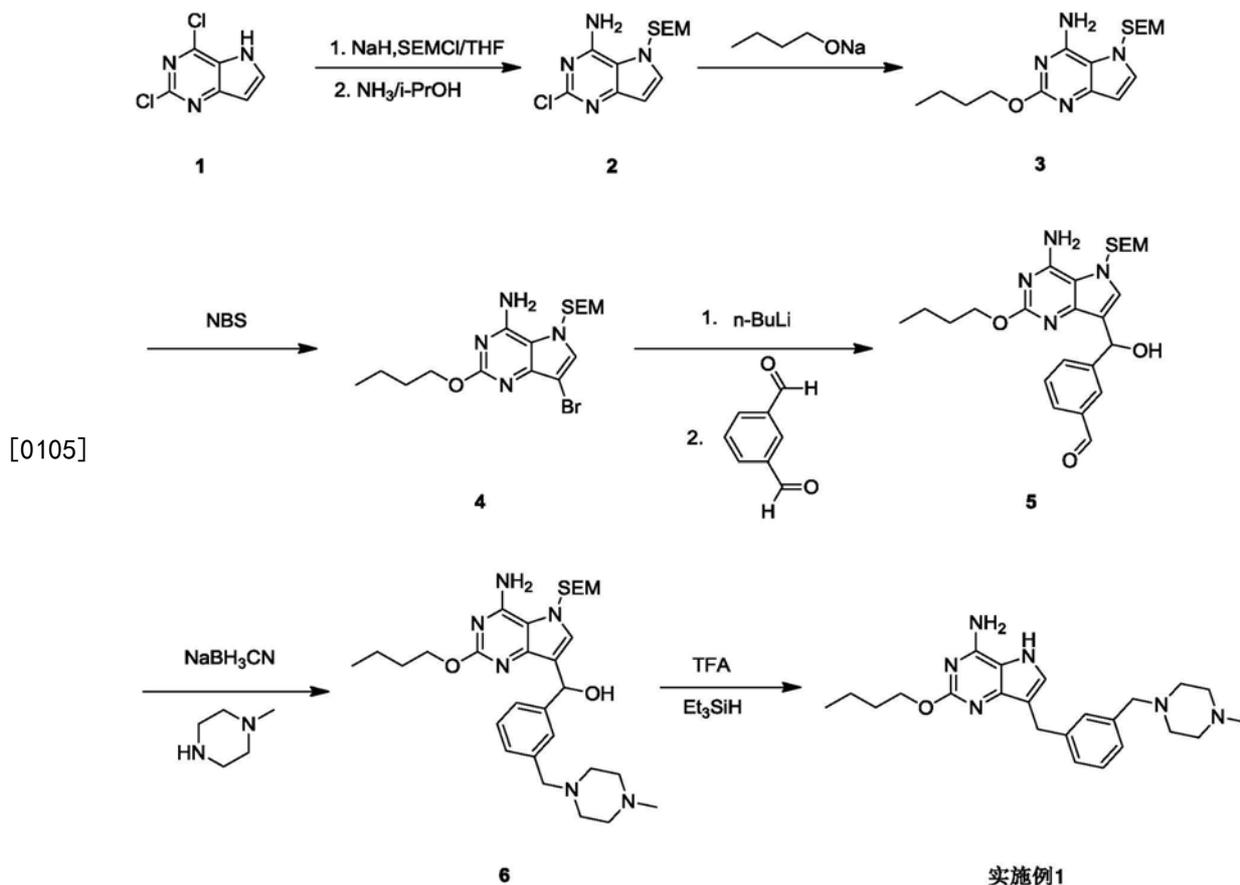
[0100] 下面的具体实施例,其目的是使本领域的技术人员能更清楚地理解和实施本发明。它们不应该被认为是对本发明范围的限制,而只是本发明的示例性说明和典型代表。

[0101] 实施例1

[0102] 2-丁氧基-7-(3-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苄基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺



[0104] 反应流程:



[0106] 实施例1流程

[0107] 步骤A: 将2,4-二氯-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶 (4克, 21.4毫摩尔) 溶解在无水四氢呋喃 (30mL) 中, 然后在0摄氏度向其中分批加入氢化钠 (1.03克, 60%的矿物油混合物, 25.6毫摩尔)。反应液在室温下搅拌30分钟, 将(2-(氯甲氧基)乙基)三甲硅烷 (3.9克, 23.5毫摩尔) 逐滴加入。室温下再搅拌2小时, 然后, 用水 (120毫升) 稀释, 并用乙酸乙酯 (100毫升×2) 萃取。将合并的有机层用饱和碳酸钠水溶液和盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并减压浓缩。残余物用硅胶柱纯化 (洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚5%至10%), 得到2,4-二氯-5-((2-(三甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶 (5.8克, 85%), 为黄色固体。

[0108] MS (ESI) M/Z: 318 [M+H⁺]。

[0109] 步骤B: 在1000毫升高压反应器中, 将2,4-二氯-5-((2-(三甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶 (5克, 15.8毫摩尔)、异丙醇 (15毫升) 和氨水 (250毫升) 混合, 在100-110摄氏度下搅拌3小时。在冷却到室温后, 将该混合物用水稀释 (250毫升) 并过滤,

得到2-氯-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺(4克,85%),无需进一步纯化。

[0110] MS (ESI) M/Z:299[M+H⁺].

[0111] 步骤C:将2-氯-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺(4克,13.4毫摩尔)和丁醇钠(5.15克,53.6毫摩尔)溶于正丁醇(55毫升)。混合物在氮气保护下加热到100摄氏度,搅拌8小时。在冷却到室温后,将该混合物用水稀释(200毫升),用乙酸乙酯(100毫升×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并减压浓缩。将残余物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂:乙酸乙酯/石油醚15%至25%),得到2-丁氧基-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺(4.1克,91%),为黄色固体。

[0112] MS (ESI) M/Z:337[M+H⁺].

[0113] 步骤D:将2-丁氧基-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺(4克,12毫摩尔)溶解在无水四氢呋喃(40mL)中。把NBS(2.2克,12.5毫摩尔)配成无水四氢呋喃的饱和溶液,在20分钟内低于0摄氏度下加入到上述溶液中。加完后,该反应混合物在0摄氏度下搅拌30分钟,然后用盐水(150毫升)稀释,并用乙酸乙酯(100毫升×3)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂:乙酸乙酯/石油醚5%至15%)得到7-溴-2-丁氧基-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺(3.85克,78%),为白色固体。

[0114] MS (ESI) M/Z:415,417[M+H⁺].

[0115] 步骤E:在-78摄氏度,向搅拌的7-溴-2-丁氧基-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺(3克,7.25毫摩尔)的无水四氢呋喃(40毫升)溶液中在氮气保护下加入正丁基锂(2.5M,12毫升,30毫摩尔)。将反应混合物在-78摄氏度下搅拌1小时。然后,将间苯二甲醛(1.26克,9毫摩尔)的无水四氢呋喃(5毫升)溶液缓慢加入。此混合物在-78摄氏度下再搅拌30分钟后,倒入饱和氯化铵水溶液(15毫升)中,并用乙酸乙酯(60毫升×2)萃取。将合并的有机层减压浓缩,残余物经制备型HPLC纯化,得到3-((4-氨基-2-丁氧基-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)(羟基)甲基)苯甲醛盐共1.1克。

[0116] MS (ESI) M/Z:471[M+H⁺].

[0117] 步骤F:在0摄氏度下,向正在搅拌的3-((4-氨基-2-丁氧基-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)(羟基)甲基)苯甲醛(200毫克,0.43毫摩尔)和1-甲基哌嗪(87毫克,0.87毫摩尔)的乙醇(2.5毫升)的溶液中分批加入氰基硼氢化钠(40毫克,0.64毫摩尔)。该反应混合物在室温下搅拌2小时,然后用水(10ml)稀释,并用乙酸乙酯(15毫升×2)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥并在减压浓缩,得到粗品(4-氨基-2-丁氧基-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)(3-((4-氨基哌嗪-1-基)甲基)苯基)甲醇,直接用于下一步。

[0118] MS (ESI) M/Z:555[M+H⁺].

[0119] 步骤G:向正在搅拌的(4-氨基-2-丁氧基-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)(3-((4-氨基哌嗪-1-基)甲基)苯基)甲醇(100毫克)的三氟乙酸(2毫升)溶液中分批加入三乙基硅烷(0.4毫升)。此反应混合物在55摄氏度在氮气

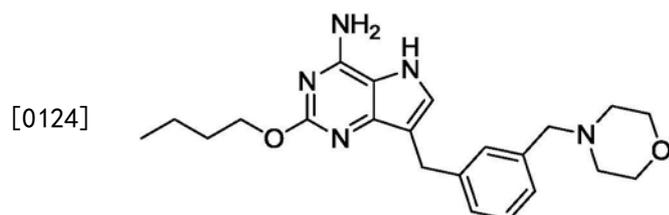
保护下搅拌1小时,并减压浓缩。将残余物溶解在无水碳酸钾(100毫克)的甲醇(5毫升)溶液中。此混合物于50℃再搅拌30分钟并过滤。将滤液在减压下浓缩,残余物经制备HPLC纯化,得到36毫克2-丁氧基-7-(3-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苄基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺三氟乙酸盐。

[0120] $^1\text{H NMR}$ (Methanol- d_4 , 400MHz) : δ 7.33-7.21 (m, 4H) , 4.55 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H) , 4.01 (s, 2H) , 3.67 (s, 2H) , 3.29-3.24 (m, 4H) , 2.87-2.80 (m, 7H) , 1.87-1.80 (m, 2H) , 1.56-1.49 (m, 2H) , 1.02 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 3H) 。

[0121] MS (ESI) m/z : 409 $[\text{M}+\text{H}^+]$ 。

[0122] 实施例2

[0123] 2-丁氧基-7-(3-(吗啉代甲基)苄基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺



[0125] 步骤A:根据实施例1,在步骤F中用吗啉替代1-甲基哌嗪,制备(4-氨基-2-丁氧基-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)(3-(吗啉代甲基)苄基)甲醇。

[0126] LCMS (ESI) m/z : 542 $[\text{M}+\text{H}^+]$ 。

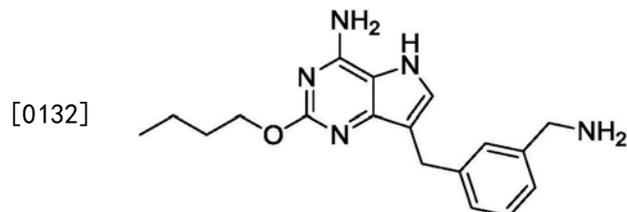
[0127] 步骤B:根据实施例1,用步骤G中所用的方法制得2-丁氧基-7-(3-(吗啉代甲基)苄基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺甲酸盐。

[0128] $^1\text{H NMR}$ (Methanol- d_4 , 400MHz) : δ 8.41 (s, 2H) , 7.35-7.24 (m, 5H) , 4.49 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H) , 4.03 (s, 2H) , 3.82 (s, 2H) , 3.77-3.75 (m, 4H) , 2.77-2.73 (m, 4H) , 1.83-1.79 (m, 2H) , 1.55-1.49 (m, 2H) , 1.01 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 3H) 。

[0129] MS (ESI) m/z : 396 $[\text{M}+\text{H}^+]$ 。

[0130] 实施例3

[0131] 7-(3-(氨基甲基)苄基)-2-丁氧基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺



[0133] 步骤A:根据实施例1,在步骤F中用乙酸铵替代1-甲基哌嗪,制备(4-氨基-2-丁氧基-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)(3-(氨基甲基)苄基)甲醇。

[0134] LCMS (ESI) m/z : 472 $[\text{M}+\text{H}^+]$ 。

[0135] 步骤B:根据实施例1,用步骤G中所用的方法制备7-(3-(氨基甲基)苄基)-2-丁氧基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺。

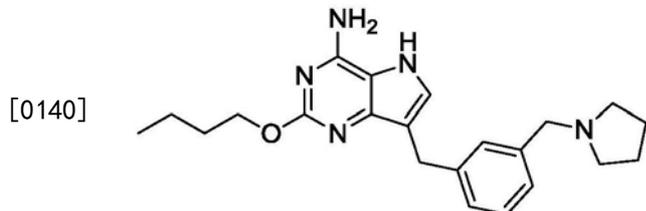
[0136] $^1\text{H NMR}$ (Methanol- d_4 , 400MHz) : δ 7.31-7.15 (m, 4H) , 7.06 (s, 1H) , 4.32 (t, $J=$

6.6Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 1.79-1.73 (m, 2H), 1.56-1.50 (m, 2H), 1.01 (t, J=7.4Hz, 3H)。

[0137] MS (ESI) m/z: 326 [M+H⁺]。

[0138] 实施例4

[0139] 2-丁氧基-7-(3-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺



[0141] 步骤A: 根据实施例1, 在步骤F中用吡咯烷替代1-甲基哌嗪, 制备(4-氨基-2-丁氧基-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)(3-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)甲醇。

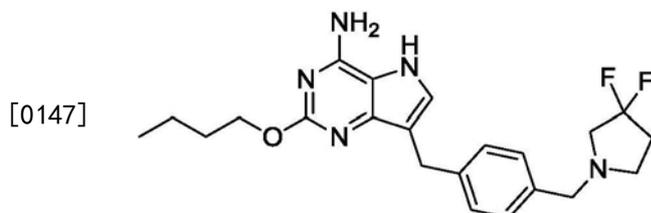
[0142] 步骤B: 根据实施例1, 用步骤G中所用的方法制得2-丁氧基-7-(3-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺甲酸盐。

[0143] ¹HNMR (Methanol-d₄, 400MHz): δ 8.50 (s, 2H), 7.41-7.28 (m, 5H), 4.45 (t, J=6.8Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.31-3.29 (m, 4H), 2.10-2.07 (m, 4H), 1.81-1.76 (m, 2H), 1.54-1.49 (m, 2H), 1.01 (t, J=6.8Hz, 3H)。

[0144] MS (ESI) m/z: 380 [M+H⁺]。

[0145] 实施例5

[0146] 2-丁氧基-7-(4-((3,3-二氟吡咯烷-1-基)甲基)苄基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺



[0148] 步骤A: 根据实施例1, 在步骤E中用对苯二甲醛替代间苯二甲醛, 制备4-((4-氨基-2-丁氧基-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)(羟基)甲基)苯甲醛。

[0149] LCMS (ESI) m/z: 471 [M+H⁺]。

[0150] 步骤B: 根据实施例1, 在步骤F中用3,3-二氟吡咯烷替代1-甲基哌嗪, 制备(4-氨基-2-丁氧基-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)(4-((3,3-二氟吡咯烷-1-基)甲基)苄基)甲醇。

[0151] LCMS (ESI) m/z: 562 [M+H⁺]。

[0152] 步骤C: 根据实施例1, 用步骤G中所用的方法制备2-丁氧基-7-(4-((3,3-二氟吡咯烷-1-基)甲基)苄基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺。

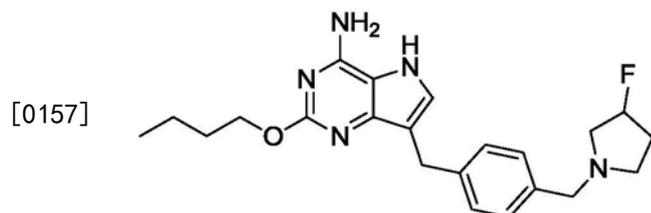
[0153] ¹HNMR (Methanol-d₄, 400MHz): δ 7.28-7.15 (m, 4H), 7.04 (s, 1H), 4.30 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.88-2.71 (m, 4H), 2.30-2.19 (m, 2H), 1.78-1.71 (m,

2H), 1.55-1.46 (m, 2H), 0.98 (t, J=7.2Hz, 3H)。

[0154] MS (ESI) m/z: 416 [M+H⁺]

[0155] 实施例6

[0156] 2-丁氧基-7-(4-((3-氟吡咯烷-1-基)甲基)苄基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺



[0158] 步骤A:根据实施例5,在步骤B中用3-氟吡咯烷替代3,3-二氟吡咯烷,制备(4-氨基-2-丁氧基-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)(4-((3-氟吡咯烷-1-基)甲基)苄基)甲醇。

[0159] LCMS (ESI) m/z: 544 [M+H⁺]

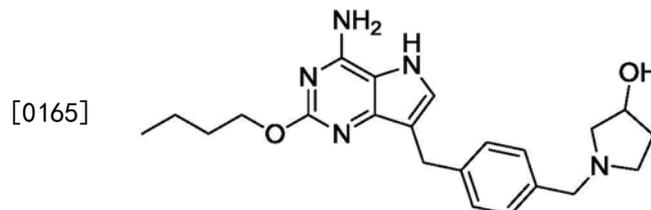
[0160] 步骤B:根据实施例5,用步骤C中所用的方法制备2-丁氧基-7-(4-((3-氟吡咯烷-1-基)甲基)苄基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺。

[0161] ¹HNMR (Methanol-d₄, 400MHz): δ 7.30-7.24 (m, 4H), 7.06 (s, 1H), 5.24-5.08 (m, 1H), 4.32 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.69-3.57 (m, 2H), 2.88-2.65 (m, 4H), 2.45-2.43 (m, 1H), 2.25-2.11 (m, 1H), 2.02-1.91 (m, 1H), 1.78-1.73 (m, 2H), 1.57-1.50 (m, 2H), 1.01 (t, J=7.2Hz, 3H)。

[0162] MS (ESI) m/z: 398 [M+H⁺]

[0163] 实施例7

[0164] 1-(4-((4-氨基-2-丁氧基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)甲基)苄基)吡咯烷-3-醇



[0166] 步骤A:根据实施例5,在步骤B中用吡咯烷-3-醇替代3,3-二氟吡咯烷,制备1-(4-((4-氨基-2-丁氧基-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)(羟基)甲基)苄基)吡咯烷-3-醇。

[0167] LCMS (ESI) m/z: 542 [M+H⁺]

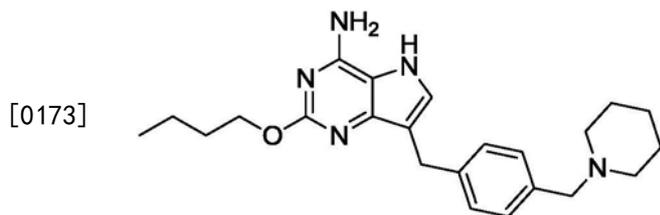
[0168] 步骤B:根据实施例5,用步骤C的方法制得1-(4-((4-氨基-2-丁氧基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)甲基)苄基)吡咯烷-3-醇甲酸盐。

[0169] ¹HNMR (Methanol-d₄, 400MHz): δ 8.43 (s, 2H), 7.45-7.39 (m, 4H), 7.25 (s, 1H), 4.53 (m, 1H), 4.44-4.27 (m, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.54-3.47 (m, 1H), 3.38-3.36 (m, 4H), 3.22-3.19 (m, 1H), 2.28-2.24 (m, 1H), 2.05-2.01 (m, 1H), 1.82-1.76 (m, 2H), 1.56-1.50 (m, 2H), 1.01 (t, J=7.2Hz, 3H)。

[0170] MS (ESI) m/z: 396 [M+H⁺]

[0171] 实施例8

[0172] 2-丁氧基-7-(4-(哌啶-1-基甲基)苄基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺



[0174] 步骤A:根据实施例5,在步骤B中用哌啶替代3,3-二氟吡咯烷,制备(4-氨基-2-丁氧基-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)(4-(哌啶-1-基甲基)苄基)甲醇。

[0175] LCMS (ESI) m/z : 540 $[M+H]^+$ 。

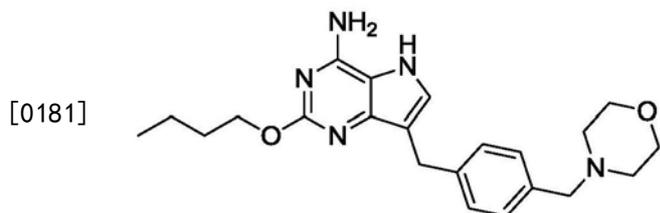
[0176] 步骤B:根据实施例5,用步骤C的方法制备2-丁氧基-7-(4-(哌啶-1-基甲基)苄基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺。

[0177] ^1H NMR (Methanol- d_4 , 400MHz): δ 7.28 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.22 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.04 (s, 1H), 4.30 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.47 (s, 2H), 2.42 (s, 4H), 1.77-1.73 (m, 2H), 1.60-1.57 (m, 4H), 1.52-1.46 (m, 4H), 0.99 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H)。

[0178] MS (ESI) m/z : 394 $[M+H]^+$ 。

[0179] 实施例9

[0180] 2-丁氧基-7-(4-(吗啉代甲基)苄基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺



[0182] 步骤A:根据实施例5,在步骤B中用吗啉替代3,3-二氟吡咯烷,制备(4-氨基-2-丁氧基-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)(4-(吗啉代甲基)苄基)甲醇。

[0183] LCMS (ESI) m/z : 542 $[M+H]^+$ 。

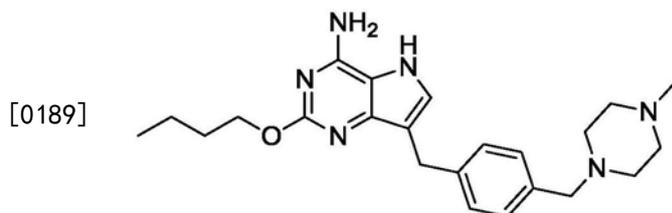
[0184] 步骤B:根据实施例5,用步骤C的方法制备2-丁氧基-7-(4-(吗啉代甲基)苄基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺。

[0185] ^1H NMR (Methanol- d_4 , 400MHz): δ 7.28 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.22 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.03 (s, 1H), 4.29 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.67-3.64 (m, 4H), 3.46 (s, 2H), 2.43 (s, 4H), 1.77-1.72 (m, 2H), 1.55-1.45 (m, 2H), 0.98 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H)。

[0186] MS (ESI) m/z : 396 $[M+H]^+$ 。

[0187] 实施例10

[0188] 2-丁氧基-7-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苄基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺



[0190] 步骤A:根据实施例5,在步骤B中用1-甲基哌嗪替代3,3-二氟吡咯烷,制备(4-氨基-2-丁氧基-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)甲醇。

[0191] LCMS (ESI) m/z : 555 $[M+H]^+$ 。

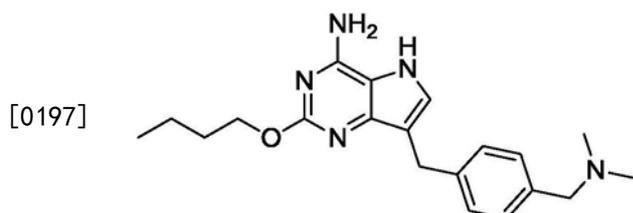
[0192] 步骤B:根据实施例5,用步骤C的方法制备2-丁氧基-7-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苄基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺。

[0193] ^1H NMR (Methanol- d_4 , 400MHz): δ 7.29 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.22 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.04 (s, 1H), 4.31 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.49-2.26 (m, 11H), 1.79-1.72 (m, 2H), 1.56-1.47 (m, 2H), 0.99 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H)。

[0194] MS (ESI) m/z : 409 $[M+H]^+$ 。

[0195] 实施例11

[0196] 2-丁氧基-7-(4-((二甲基氨基)甲基)苄基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺



[0198] 步骤A:根据实施例5,在步骤B中用二甲基胺替代3,3-二氟代吡咯烷,制备(4-氨基-2-丁氧基-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)(4-((二甲基氨基)甲基)苯基)甲醇。

[0199] LCMS (ESI) m/z : 500 $[M+H]^+$ 。

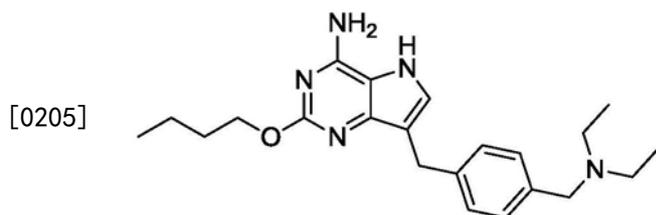
[0200] 步骤B:根据实施例5,用步骤C的方法制备2-丁氧基-7-(4-((二甲基氨基)甲基)苄基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺甲酸盐。

[0201] ^1H NMR (Methanol- d_4 , 400MHz): δ 8.48 (s, 2H), 7.41 (s, 4H), 7.26 (s, 1H), 4.43 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 4.22 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 2.79 (s, 6H), 1.79 (m, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 1.55-1.49 (m, 2H), 1.01 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 3H)。

[0202] MS (ESI) m/z : 354 $[M+H]^+$ 。

[0203] 实施例12

[0204] 2-丁氧基-7-(4-((二乙基氨基)甲基)苄基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺



[0206] 步骤A:根据实施例5制备,在步骤B中用二乙胺代3,3-二氟代吡咯烷,制备(4-氨基-2-丁氧基-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)(4-((二乙基氨基)甲基)苄基)甲醇。

[0207] LCMS (ESI) m/z : 528 $[M+H]^+$ 。

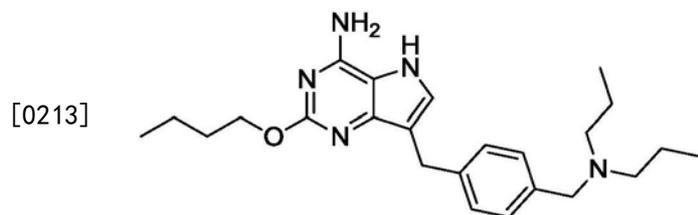
[0208] 步骤B:根据实施例5,用步骤C的方法制得2-丁氧基-7-(4-((二乙基氨基)甲基)苄基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺甲酸盐。

[0209] ^1H NMR (Methanol- d_4 , 400MHz) : δ 8.48 (s, 2H) , 7.42 (s, 4H) , 7.25 (s, 1H) , 4.41 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H) , 4.28 (s, 2H) , 4.06 (s, 2H) , 3.20-3.15 (m, 4H) , 1.82-1.77 (m, 2H) , 1.55-1.49 (m, 2H) , 1.34 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 6H) , 1.01 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 3H) 。

[0210] MS (ESI) m/z : 382 $[M+H]^+$ 。

[0211] 实施例13

[0212] 2-丁氧基-7-(4-((二丙基氨基)甲基)苄基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺



[0214] 步骤A:根据实施例5,在步骤B中用二丙胺替代3,3-二氟代吡咯烷,制备(4-氨基-2-丁氧基-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)(4-((二丙基氨基)甲基)苄基)甲醇。

[0215] LCMS (ESI) m/z : 556 $[M+H]^+$ 。

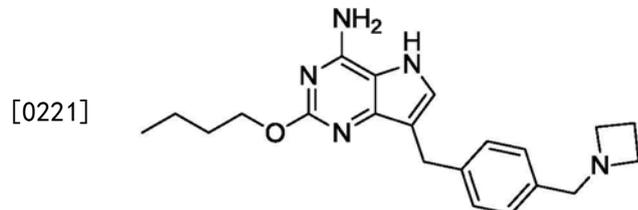
[0216] 步骤B:根据实施例5,用步骤C的方法制备2-丁氧基-7-(4-((二丙基氨基)甲基)苄基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺。

[0217] ^1H NMR (Methanol- d_4 , 400MHz) : δ 7.29-7.19 (m, 4H) , 7.04 (s, 1H) , 4.32 (t, $J=6.5\text{Hz}$, 1H) , 3.99 (s, 2H) , 3.55 (s, 2H) , 2.41-2.37 (m, 4H) , 1.78-1.74 (m, 2H) , 1.57-1.47 (m, 6H) , 1.00 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H) , 0.87 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 6H) 。

[0218] MS (ESI) m/z : 410 $[M+H]^+$ 。

[0219] 实施例14

[0220] 7-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)苄基)-2-丁氧基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺



[0222] 步骤A:根据实施例5,在步骤B中用氮杂环丁烷替代3,3-二氟代吡咯烷,制备(4-氨基-2-丁氧基-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)苄基)甲醇。

[0223] LCMS (ESI) m/z : 512 $[M+H]^+$ 。

[0224] 步骤B:根据实施例5,用步骤C的方法制备7-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)苄基)-2-

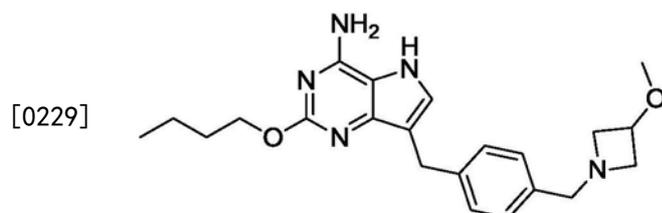
丁氧基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺。

[0225] $^1\text{H NMR}$ (Methanol- d_4 , 400MHz) : δ 7.28 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H) , 7.18 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H) , 7.04 (s, 1H) , 4.31 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H) , 3.98 (s, 2H) , 3.59 (s, 2H) , 3.30-3.27 (m, 4H) , 2.15-2.10 (m, 2H) , 1.78-1.73 (m, 2H) , 1.56-1.52 (m, 2H) , 1.01 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 3H) 。

[0226] MS (ESI) m/z : 366 $[\text{M}+\text{H}^+]$ 。

[0227] 实施例15

[0228] 2-丁氧基-7-(4-((3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲基)苄基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺



[0230] 步骤A:根据实施例5,在步骤B中用3-甲氧基氮杂环丁烷替代3,3-二氟吡咯烷,制备(4-氨基-2-丁氧基-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)(4-((3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲基)苄基)甲醇。

[0231] LCMS (ESI) m/z : 542 $[\text{M}+\text{H}^+]$ 。

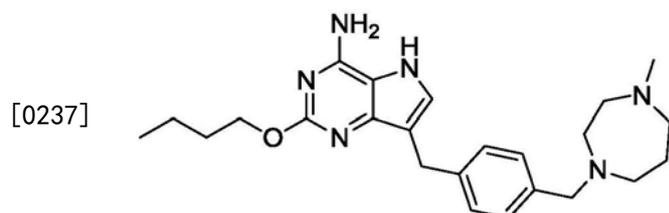
[0232] 步骤B:根据实施例5,用步骤C的方法制备2-丁氧基-7-(4-((3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲基)苄基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺。

[0233] $^1\text{H NMR}$ (Methanol- d_4 , 400MHz) : δ 7.28 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H) , 7.18 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H) , 7.04 (s, 1H) , 4.31 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H) , 4.06-4.04 (m, 1H) , 3.98 (s, 2H) , 3.60 (s, 2H) , 3.54-3.52 (m, 2H) , 3.24 (s, 3H) , 3.04-3.02 (m, 2H) , 1.78-1.73 (m, 2H) , 1.56-1.52 (m, 2H) , 1.01 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 3H) 。

[0234] MS (ESI) m/z : 396 $[\text{M}+\text{H}^+]$ 。

[0235] 实施例16

[0236] 2-丁氧基-7-(4-((4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)甲基)苄基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺



[0238] 步骤A:根据实施例5,在步骤B中用1-甲基-1,4-二氮杂环庚烷替代3,3-二氟吡咯烷,制备((4-氨基-2-丁氧基-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)(4-((4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)甲基)苄基)甲醇。

[0239] LCMS (ESI) m/z : 569 $[\text{M}+\text{H}^+]$ 。

[0240] 步骤B:根据实施例5,用步骤C的方法制得2-丁氧基-7-(4-((4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)甲基)苄基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺甲酸盐。

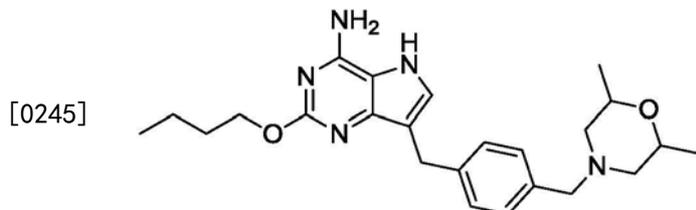
[0241] $^1\text{H NMR}$ (Methanol- d_4 , 400MHz) : δ 8.41 (s, 3H) , 7.34-7.24 (m, 5H) , 4.52 (t, $J=$

6.8Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.38-3.36 (m, 2H), 3.29-3.27 (m, 2H), 2.95 (s, 2H), 2.87-2.84 (m, 5H), 2.07-2.05 (m, 2H), 1.84-1.80 (m, 2H), 1.55-1.49 (m, 2H), 1.03-0.99 (t, J = 8.0Hz, 3H)。

[0242] MS (ESI) m/z: 423 [M+H⁺]

[0243] 实施例17

[0244] 2-丁氧基-7-(4-((2,6-二甲基吗啉基)甲基)苄基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺



[0246] 步骤A:根据实施例5,在步骤B中用2,6-二甲基吗啉替代3,3-二氟吡咯烷,制备(4-氨基-2-丁氧基-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)(4-((2,6-二甲基吗啉基)甲基)苄基)甲醇。

[0247] LCMS (ESI) m/z: 570 [M+H⁺]

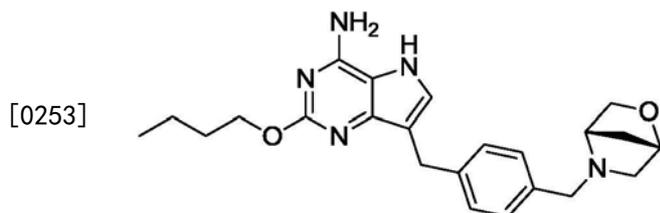
[0248] 步骤B:根据实施例5,用步骤C的方法制备2-丁氧基-7-(4-((2,6-二甲基吗啉基)甲基)苄基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺。

[0249] ¹HNMR (Methanol-d₄, 400MHz): δ 7.30-7.28 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.23-7.21 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.06 (s, 1H), 4.34-4.30 (t, J=8.0Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.69-3.64 (m, 2H), 3.47 (s, 2H), 2.73 (d, J=12.0Hz, 2H), 1.77-1.70 (m, 4H), 1.54-1.51 (m, 2H), 1.11 (d, J=10.4Hz, 6H), 1.00 (t, J=8.0Hz, 3H)。

[0250] MS (ESI) m/z: 424 [M+H⁺]

[0251] 实施例18

[0252] 7-(4-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷-5-基甲基)苄基)-2-丁氧基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺



[0254] 步骤A:根据实施例5,在步骤B中用(1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷替代3,3-二氟吡咯烷,制备(4-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷-5-基甲基)苄基)(4-氨基-2-丁氧基-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)甲醇。

[0255] LCMS (ESI) m/z: 554 [M+H⁺]

[0256] 步骤B:根据实施例5,用步骤C的方法制得7-(4-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷-5-基甲基)苄基)-2-丁氧基-5H-吡咯并[3,2-D]嘧啶-4-胺甲酸盐。

[0257] ¹HNMR (Methanol-d₄, 400MHz): δ: 8.38 (brs, 2H), 7.45 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.37 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.29 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.47 (t, J=6.8Hz, 2H), 4.36-4.27 (m, 1H), 4.24-

4.23 (m, 2H), 4.16-4.13 (m, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.82-3.81 (m, 1H), 3.33-3.31 (m, 2H), 2.33-2.29 (m, 1H), 2.14-2.11 (m, 1H), 1.83-1.76 (m, 2H), 1.56-1.48 (m, 2H), 1.01 (t, J=7.2Hz, 3H).

[0258] MS (ESI) m/z: 408 [M+H⁺].

[0259] 实施例19

[0260] 2-丁氧基-7-(4-((4-甲氧基哌啶-1-基)甲基)苄基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺



[0262] 步骤A:根据实施例5,在步骤B中用4-甲氧基哌啶替代3,3-二氟吡咯烷,制备(4-氨基-2-丁氧基-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)(4-((4-甲氧基哌啶-1-基)甲基)苄基)甲醇。

[0263] LCMS (ESI) m/z: 570 [M+H⁺].

[0264] 步骤B:根据实施例5,用步骤C的方法制得2-丁氧基-7-(4-((4-甲氧基哌啶-1-基)甲基)苄基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺甲酸盐。

[0265] ¹HNMR (Methanol-d₄, 400MHz): δ: 8.45 (s, 2H), 7.43-7.38 (m, 4H), 7.28 (s, 1H), 4.45 (t, J=6.4Hz, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.52-3.53 (m, 1H), 3.33-3.39 (m, 3H), 3.26-3.24 (m, 2H), 3.13-3.10 (m, 2H), 1.99-1.92 (m, 4H), 1.84-1.77 (m, 2H), 1.56-1.50 (m, 2H), 1.01 (t, J=7.2Hz, 3H).

[0266] MS (ESI) m/z: 424 [M+H⁺].

[0267] 实施例20

[0268] 2-丁氧基-7-(4-((4-异丙基哌嗪-1-基)甲基)苄基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺



[0270] 步骤A:根据实施例5,在步骤B中用1-异丙基哌嗪替代3,3-二氟吡咯烷,制备(4-氨基-2-丁氧基-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)(4-((4-异丙基哌嗪-1-基)甲基)苄基)甲醇。

[0271] LCMS (ESI) m/z: 583 [M+H⁺].

[0272] 步骤B:根据实施例5,用步骤C的方法制得2-丁氧基-7-(4-((4-异丙基哌嗪-1-基)甲基)苄基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺甲酸盐。

[0273] ¹HNMR (Methanol-d₄, 300MHz): δ: 8.45 (s, 2H), 7.31-7.25 (m, 5H), 4.49 (t, J=8.4Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.42-3.40 (m, 1H), 3.21-3.25 (m, 4H), 2.66-2.82 (m,

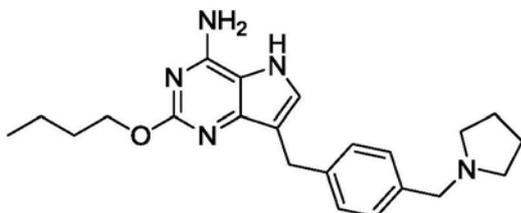
4H), 1.84-1.79 (m, 2H), 1.56-1.51 (m, 2H), 1.35 (d, J=8.8Hz, 6H), 1.04-0.99 (t, J=10.0Hz, 3H)。

[0274] MS (ESI) m/z: 437 [M+H⁺]。

[0275] 实施例21

[0276] 2-丁氧基-7-(4-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺

[0277]



[0278] 步骤A:根据实施例5,在步骤B中用吡咯替代3,3-二氟吡咯烷,制备(4-氨基-2-丁氧基-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)(4-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)甲醇。

[0279] LCMS (ESI) m/z: 526 [M+H⁺]。

[0280] 步骤B:根据实施例5,用步骤C的方法制得2-丁氧基-7-(4-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺甲酸盐。

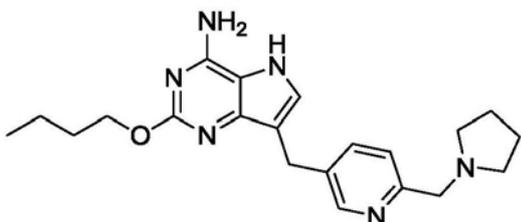
[0281] ¹HNMR (Methanol-d₄, 400MHz): δ 8.41 (s, 2H), 7.46 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.40 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 4.48 (t, J=6.8Hz, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.32-3.30 (m, 4H), 2.10-2.06 (m, 4H), 1.83-1.89 (m, 2H), 1.55-1.48 (m, 2H), 1.02 (t, J=7.2Hz, 3H)。

[0282] MS (ESI) m/z: 380 [M+H⁺]。

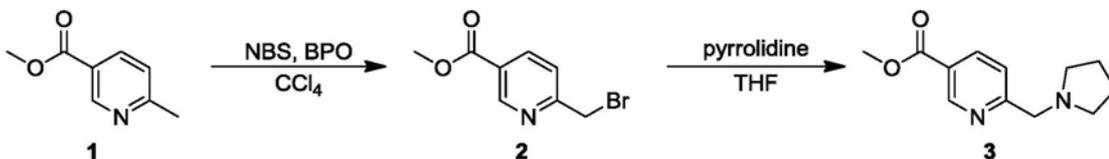
[0283] 实施例22

[0284] 2-丁氧基-7-((6-(吡咯烷-1-基甲基)吡啶-3-基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺

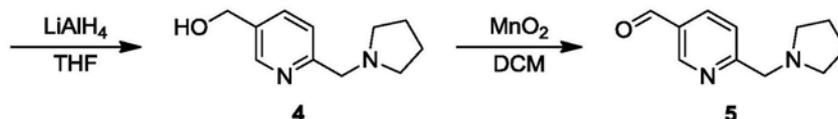
[0285]



[0286] 6-(吡咯烷-1-基甲基)烟醛的制备路线:



[0287]



[0288] 步骤A:在室温下,向6-甲基烟酸甲酯(10克,0.0662摩尔)在CCl₄(100毫升)溶液中加入NBS(13.0克,0.0728摩尔)和BPO(1.6克,0.0066摩尔)。将反应混合物加热至75℃并搅

拌12小时。冷却后,加入水(80毫升),并用乙酸乙酯(200毫升×2)萃取。将有机层依次用硫代硫酸钠(80毫升)的饱和水溶液洗涤,用无水硫酸钠干燥,并减压浓缩。残余物通过硅胶柱纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯=20/1),得到6-(溴甲基)烟酸甲酯(5.2克,产率34%),为棕色固体。

[0289] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 9.18 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 8.32 (dd, $J_1=8.0\text{Hz}$, $J_2=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.55 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.97 (s, 3H)。

[0290] MS (ESI) m/z : 230, 232 [$\text{M}+\text{H}^+$]。

[0291] 步骤B:在0摄氏度下,向吡咯烷(3.09克,43.47毫摩尔)和三乙胺(3毫升,21.73毫摩尔)的无水四氢呋喃(100毫升)溶液中分批加入6-(溴甲基)烟酸甲酯(5.0克,21.73毫摩尔)。加完后,将该反应混合物在室温下搅拌16小时,然后用水(80毫升)稀释,并用乙酸乙酯(100毫升)萃取。将有机层用无水硫酸钠干燥,并减压浓缩。残余物通过硅胶柱纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯=10/1),得到6-(吡咯烷-1-基甲基)烟酸甲酯(4.1克,产率86%),为棕色固体。

[0292] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 9.11 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.22 (dd, $J_1=8.0\text{Hz}$, $J_2=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.48 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 2.58-2.53 (m, 4H), 1.81-1.77 (m, 4H)。

[0293] MS (ESI) m/z : 221 [$\text{M}+\text{H}^+$]。

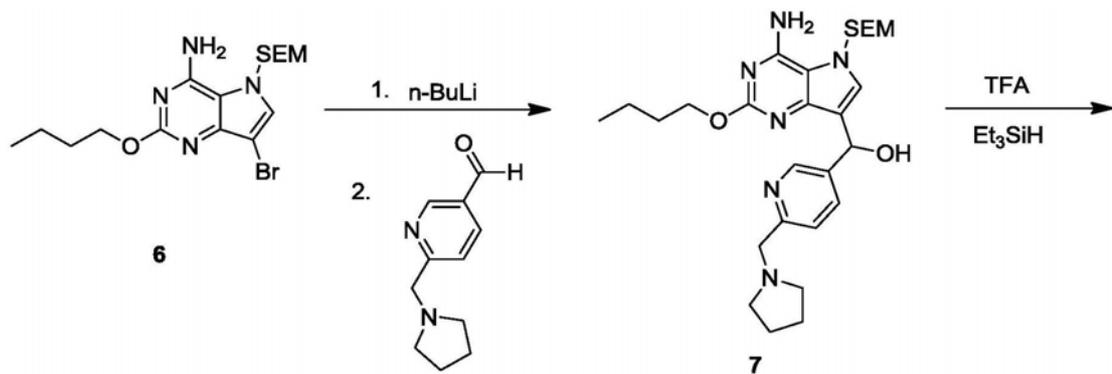
[0294] 步骤C:在低于0℃下,向正在搅拌的6-(吡咯烷-1-基甲基)烟酸甲酯(3.0克,13.62毫摩尔)的无水四氢呋喃(70毫升)溶液中分批加入四氢锂铝(1.03克,27.24毫摩尔)。在大约0摄氏度反应2小时,并在室温下进一步反应30分钟。TLC显示反应物消失。然后将该混合物冷却至0℃,并非常缓慢地滴入水(1毫升)。然后,将15%的氢氧化钠水溶液(1毫升)和外加水(3毫升)分别加入并剧烈搅拌。将所得混合物过滤。将滤液用无水 Mg_2SO_4 干燥并减压浓缩干,得到(6-(吡咯烷-1-基甲基)吡啶-3-基)甲醇(2.5克)。

[0295] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 8.41 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.67 (dd, $J_1=8.0\text{Hz}$, $J_2=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.37 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 2.57-2.543 (m, 4H), 1.81-1.76 (m, 4H)。

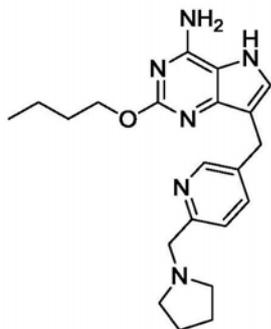
[0296] 步骤D:将(6-(吡咯烷-1-基甲基)吡啶-3-基)甲醇(2.5克,13毫摩尔)溶解在无水二氯甲烷(50毫升)中。将二氧化锰(5.0克,58毫摩尔)在0摄氏度下分批加入。将反应混合物在室温下搅拌24小时,过滤。将滤液在真空下浓缩,残余物通过硅胶柱纯化(洗脱剂:15%乙酸乙酯的石油醚溶剂),得到6-(吡咯烷-1-基甲基)烟醛(2.2克,粗品),为黄色油状物。

[0297] LCMS (ESI) m/z : 191 [$\text{M}+\text{H}^+$]。

[0298] 2-丁氧基-7-((6-(吡咯烷-1-基甲基)吡啶-3-基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺的制备流程:



[0299]



[0300] 实施例22

[0301] 实施例22流程

[0302] 步骤E: 根据实施例1, 在步骤E中用6-(吡咯烷-1-基甲基)烟醛替代间二苯甲醛, 制备(4-氨基-2-丁氧基-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)(6-(吡咯烷-1-基甲基)吡啶-3-基)甲醇。

[0303] LCMS (ESI) m/z : 527 $[M+H]^+$ 。

[0304] 步骤F: 按照实施例1, 用步骤G的方法制得2-丁氧基-7-((6-(吡咯烷-1-基甲基)吡啶-3-基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺甲酸盐, 为白色固体。

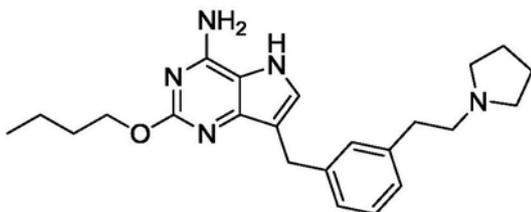
[0305] $^1\text{H NMR}$ (Methanol- d_4 , 400MHz): δ 8.62 (s, 1H), 8.40 (brs, 1H), 7.77 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.40 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.45 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.42-3.38 (m, 4H), 2.13-2.10 (m, 4H), 1.83-1.76 (m, 2H), 1.55-1.49 (m, 2H), 1.01 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H)。

[0306] MS (ESI) m/z : 381 $[M+H]^+$ 。

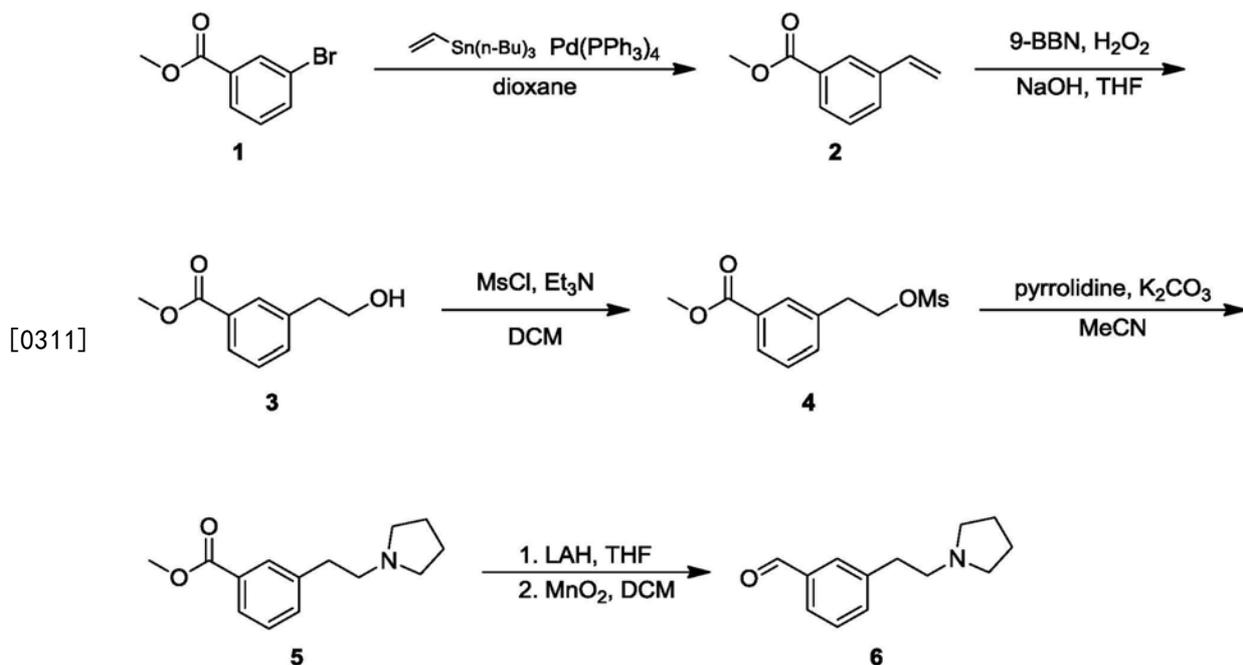
[0307] 实施例23

[0308] 2-丁氧基-7-(3-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)苄基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺

[0309]



[0310] 3-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)苯甲醛的制备路线:



[0312] 步骤A:在氮气保护下,将3-溴苯甲酸甲酯(17.0克,79.0毫摩尔)、三丁基(乙烯基)锡烷(33克,102毫摩尔)和Pd(PPh₃)₄(4.5克,4毫摩尔)的二噁烷(200毫升)溶液在110摄氏度下搅拌反应6小时,然后加10%的氟化钾水溶液(100毫升)淬灭。将所得混合物在室温下再搅拌10分钟,并用乙酸乙酯(150毫升×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并减压浓缩。将残余物用硅胶柱纯化(洗脱剂:25%乙酸乙酯的石油醚溶液),得到约15克粗品3-乙基苯甲酸甲酯,为黄色油状物。

[0313] MS(ESI) m/z:163[M+H⁺]。

[0314] 步骤B:在氮气氛围下,向正在搅拌的3-乙基苯甲酸甲酯的无水四氢呋喃(100毫升)溶液中通过滴液漏斗加入9-BBN(0.5M,166毫升,83毫摩尔)并保持温度低于-30摄氏度。加完后,将反应混合物升温至室温并搅拌16小时。然后冷却至-30摄氏度,滴加H₂O₂的水溶液(质量比30%,19毫升),接着慢慢滴加15%氢氧化钠水溶液(40毫升)。将所得混合物在环境温度下再搅拌1小时后,加水(200毫升)稀释,并用乙酸乙酯(200毫升×2)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,减压浓缩得到约9克粗品3-(2-羟乙基)苯甲酸甲酯,为淡黄色油状物,其直接用于下一步骤。

[0315] ¹HNMR(CDCl₃,400MHz):δ7.92-7.90(m,2H),7.45-7.37(m,2H),3.92(s,3H),3.89(t,J=6.5Hz,2H),2.93(t,J=6.5Hz,2H)。

[0316] MS(ESI) m/z:181[M+H⁺]。

[0317] 步骤C:在约0摄氏度下,向正在搅拌的3-(2-羟乙基)苯甲酸甲酯(10克)无水二氯甲烷(90mL)溶液中加入甲磺酰氯(34克,299毫摩尔)和三乙胺(12克,118毫摩尔)。反应物在0摄氏度下搅拌1小时,用水淬灭(50毫升),并用乙酸乙酯(100毫升×3)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂:10%乙酸乙酯的石油醚溶液),得到2.7g的3-(2-((甲基磺酰基)氧基)乙基)苯甲酸甲酯,为无色油状物。

[0318] MS(ESI) m/z:259[M+H⁺]。

[0319] 步骤D:将吡咯烷(2.3克,31.3毫摩尔)和碳酸钾(2.2克,16毫摩尔)溶于无水乙腈(20毫升)并用10分钟时间向其中加入3-(2-((甲基磺酰基)氧基)乙基)苯甲酸甲酯(2.7克,

10.4毫摩尔)的乙腈(5毫升)溶液。将反应液在70℃搅拌16小时,冷却到室温后,用水(20毫升)稀释,并用乙酸乙酯(20毫升×3)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂:甲醇/二氯甲烷等于2%至5%),得到3-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)苯甲酸甲酯(1.7克,71%),为黄色油状物。

[0320] MS (ESI) m/z : 234 $[M+H]^+$ 。

[0321] 步骤E:根据实施例22,用步骤C、D方法制备3-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)苯甲醛。

[0322] MS (ESI) m/z : 204 $[M+H]^+$ 。

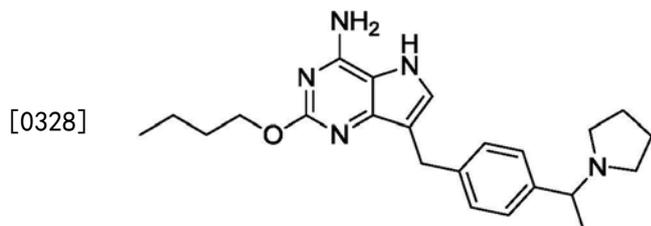
[0323] 步骤F:根据实施例22,用步骤E、F方法制得2-丁氧基-7-(3-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)苄基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺甲酸盐。

[0324] $^1\text{H NMR}$ (Methanol- d_4 , 400MHz): δ 8.42 (s, 2H), 7.30-7.13 (m, 5H), 4.38 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 4.01 (s, 1H), 3.41 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 3.35-3.32 (m, 4H), 3.01 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 2.09-2.05 (m, 4H), 1.81-1.74 (m, 2H), 1.57-1.48 (m, 2H), 1.01 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H)。

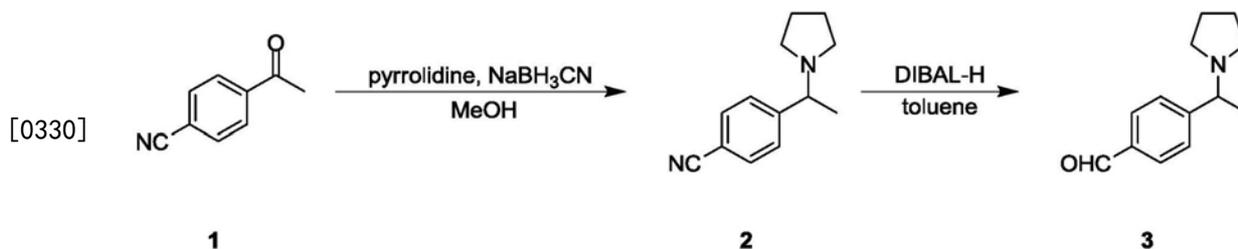
[0325] MS (ESI) m/z : 394 $[M+H]^+$ 。

[0326] 实施例24

[0327] 2-丁氧基-7-(4-(1-(吡咯烷-1-基)乙基)苄基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺



[0329] 4-(1-(吡咯烷-1-基)乙基)苯甲醛制备路线:



[0331] 步骤A:在搅拌下,向4-氰基苯乙酮(4克,27.56毫摩尔)和吡咯烷(2.94克,41.33毫摩尔)的甲醇(100毫升)溶液中加入醋酸(0.5毫升)以及氰基硼氢化钠(5.2克,82.67毫摩尔),并保持温度低于0摄氏度。将反应物在室温下搅拌16小时,然后减压浓缩。将所得油状物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯=1/3),得到2.8克4-(1-(吡咯烷-1-基)乙基)苄腈,为无色油状物。

[0332] MS (ESI) m/z : 201 $[M+H]^+$ 。

[0333] 步骤B:在-20至-10摄氏度向4-(1-(吡咯烷-1-基)乙基)苄腈(2克,10毫摩尔)的无水甲苯(100毫升)溶液中加入DIBAL-H(1M,20毫升,20毫摩尔)的溶液并控制在1小时加完。将反应液再搅拌3小时,然后用氯化铵饱和水溶液淬灭,并用乙酸乙酯萃取。用盐水洗涤有机层,用无水硫酸钠干燥,并减压浓缩。将所得固体物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯=50/1至10/1),得到4-(1-(吡咯烷-1-基)乙基)苯甲醛(680毫克,33.5%),为无色油状物。

[0334] (ESI) m/z : 204 $[M+H]^+$ 。

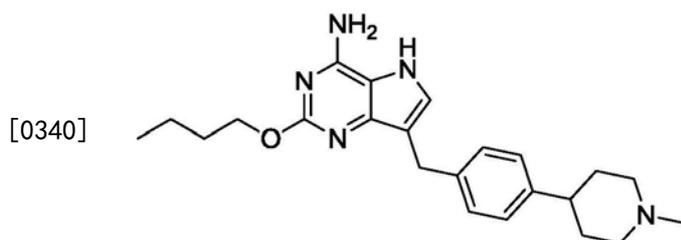
[0335] 步骤C: 根据实施例22, 用步骤E、F的方法制得2-丁氧基-7-(4-(1-(吡咯烷-1-基)乙基)苄基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺甲酸盐。

[0336] $^1\text{H NMR}$ (Methanol- d_4 , 400MHz): δ 8.50 (s, 2H), 7.44-7.38 (m, 4H), 7.27 (s, 1H), 4.45 (t, $J=6.4$, 2H), 4.33-4.28 (m, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.37-3.33 (m, 2H), 3.14-3.11 (m, 2H), 2.04-2.02 (m, 4H), 1.83-1.78 (m, 2H), 1.72-1.70 (m, 3H), 1.55-1.49 (m, 2H), 1.01 (t, $J=7.4$, 3H)。

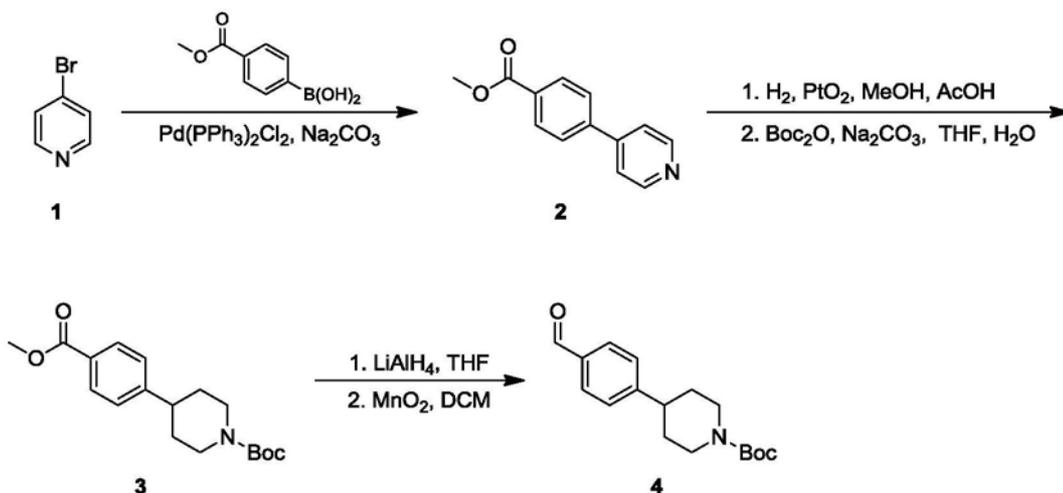
[0337] MS (ESI) m/z : 394 $[M+H]^+$ 。

[0338] 实施例25

[0339] 2-丁氧基-7-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苄基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺



[0341] 4-(4-甲酰基苄基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备路线:



[0343] 步骤A: 将4-溴吡啶(3.0克, 19.0毫摩尔)、4-(甲氧羰基)苄基硼酸(2.63克, 14.6毫摩尔)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0.35克, 0.5毫摩尔)和碳酸钠(6.91克, 65.2毫摩尔)的1,2-二甲氧基乙烷(40毫升)混合物在氮气气氛下加热至 90°C 并搅拌10小时。将所得混合物减压浓缩, 残余物通过硅胶柱层析纯化(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=6/1至2/1), 得到4-(吡啶-4-基)苯甲酸甲酯(2.7克, 收率: 86.8%), 为白色固体。

[0344] MS (ESI) m/z : 214 $[M+H]^+$ 。

[0345] 步骤B: 向4-(吡啶-4-基)苯甲酸甲酯(3.8克, 17.8毫摩尔)和 PtO_2 (0.2克)的甲醇(40毫升)溶液中加入2毫升盐酸, 加热到约 50°C , 在氢气氛围下(50psi)搅拌16小时。将所得混合物过滤, 滤液减压浓缩, 得到粗品4-(哌啶-4-基)苯甲酸甲酯(4.0克), 为盐酸盐, 无需进一步纯化。

[0346] MS (ESI) m/z : 220 $[M+H]^+$ 。

[0347] 步骤C: 向正在搅拌的4-(哌啶-4-基)苯甲酸甲酯(5.0克, 22.8毫摩尔)和碳酸钾

(25.0克,182.2毫摩尔)的四氢呋喃(50毫升)/水(50毫升)混合溶液中分批加入二叔丁基二碳酸酯(10.0克,45.8毫摩尔)并保持温度低于10℃。加完后,将反应混合物在室温下搅拌另外0.5小时,然后用水(50毫升)稀释,并用乙酸乙酯(50毫升×2)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。残余物通过硅胶柱层析纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯=6/1至1/1),得到4-(4-(甲氧羰基)苄基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.9克,收率:26.4%),为白色固体。

[0348] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.98 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.28 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 4.27 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.84-2.68 (m, 3H), 1.85 (d, $J=12.8\text{Hz}$, 2H), 1.66-1.59 (m, 2H), 1.49 (s, 9H)。

[0349] MS (ESI) m/z : 320 $[\text{M}+\text{H}^+]$ 。

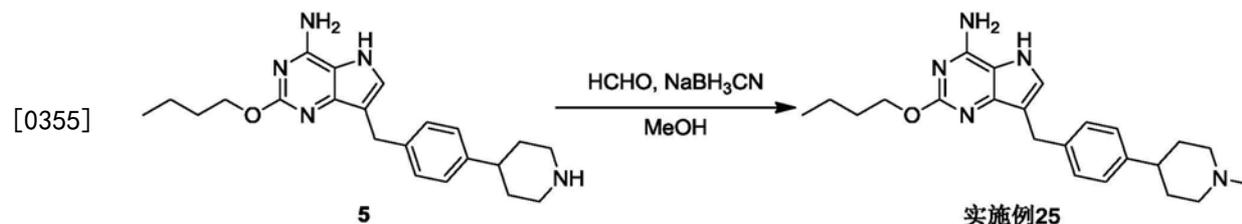
[0350] 步骤D:根据实施例22,用步骤C、D的方法制备4-(4-甲酰基苄基)哌啶-1-甲酸叔丁酯。

[0351] MS (ESI) m/z : 312.1 $[\text{M}+\text{Na}^+]$ 。

[0352] 步骤F:根据实施例22,用步骤E、F的方法制备2-丁氧基-7-(4-(哌啶-4-基)苄基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺。

[0353] MS (ESI) m/z : 380.2 $[\text{M}+\text{H}^+]$ 。

[0354] 2-丁氧基-7-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苄基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺的制备:



[0356] 步骤G:在搅拌5分钟后,向2-丁氧基-7-(4-(哌啶-4-基)苄基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺(100毫克,0.264毫摩尔)和HCHO(20毫克,0.666毫摩尔)的甲醇(5毫升)溶液中加入氰基硼氢化钠(50毫克,0.796毫摩尔)。此反应物在室温搅拌0.5小时,用水稀释,并用乙酸乙酯萃取。将有机层在真空下浓缩,残余物经制备型HPLC纯化,得到7.48毫克2-丁氧基-7-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苄基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺。

[0357] $^1\text{H NMR}$ (Methanol, 400MHz): δ 7.21 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.11 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.00 (s, 1H), 4.32-4.28 (m, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.00-2.97 (m, 2H), 2.52-2.47 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.19-2.15 (m, 2H), 1.80-1.72 (m, 6H), 1.53-1.48 (m, 2H), 0.98 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H)。

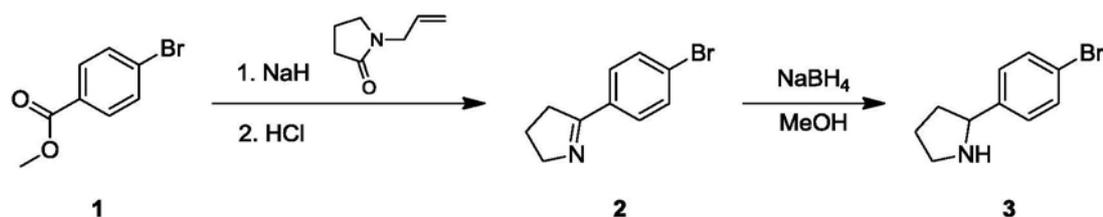
[0358] MS (ESI) m/z : 394 $[\text{M}+\text{H}^+]$ 。

[0359] 实施例26

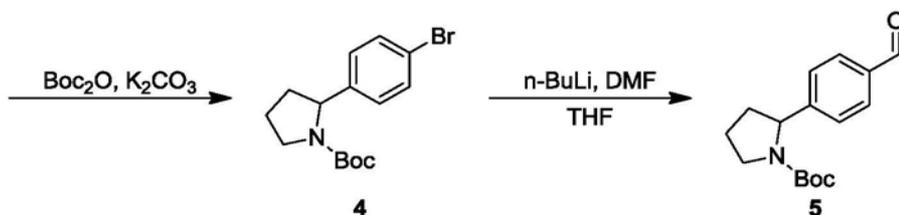
[0360] 2-丁氧基-7-(4-(1-甲基吡咯烷-2-基)苄基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺



[0362] 2-(4-甲酰基苄基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的制备路线:



[0363]



[0364] 步骤A: 在 N_2 氛围、0摄氏度下, 向NaH(446毫克, 18.6毫摩尔)的无水四氢吡喃(20毫升)混合物中加入1-烯丙基-吡咯-2-酮(1.14克, 9.11毫摩尔)。然后缓慢加入4-溴苯甲酸甲酯的无水四氢吡喃(10毫升)溶液。此混合物在90摄氏度下搅拌2小时, 然后冷却至室温, 用6N盐酸稀释。将所得混合物在110摄氏度下搅拌12小时, 然后将水相用乙酸乙酯(50毫升)洗涤。用1N氢氧化钠溶液碱化, 使pH约为9, 再用乙酸乙酯(50毫升 \times 2)萃取。将合并的有机层在真空下浓缩至干, 得到2.0克5-(4-溴苯基)-3,4-二氢-2H-吡咯, 为黄色固体, 将其直接用于下一步骤。

[0365] 步骤B: 在0摄氏度下, 向正在搅拌的5-(4-溴苯基)-3,4-二氢-2H-吡咯(2.0克, 9.0毫摩尔)甲醇(20毫升)溶液中慢慢地加入硼氢化钠(684毫克, 18.1毫摩尔)。加完后, 将该反应混合物在室温下搅拌1小时。TLC(石油醚/乙酸乙酯=2:1)显示原料完全消耗。将得到的混合物用水稀释(30毫升)。向上述步骤中的混合物加入碳酸钾(1.51克, 10.9毫摩尔)和 Boc_2O (2.3克, 10.5毫摩尔)。将该混合物在20摄氏度下搅拌2小时后, 薄层色谱板(展开剂: 石油醚/乙酸乙酯=2/1)显示起始物质被消耗完全。然后用乙酸乙酯(50毫升 \times 2)萃取, 萃取液减压浓缩, 用硅胶色谱纯化残余物, 得到2-(4-溴苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.5克, 收率: 51.1%), 为黄色固体。

[0366] 步骤C: 在氮气氛围、-78摄氏度下, 向正在搅拌的2-(4-溴苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(0.6克, 1.839毫摩尔)的无水四氢吡喃(20毫升)溶液中加入n-BuLi(1.5毫升, 2.76毫摩尔)。将反应混合物在-78摄氏度下搅拌30分钟, 然后将N,N-二甲基甲酰胺(192毫克, 2.63毫摩尔)缓慢加入到混合物中。将所得混合物升温至室温, 搅拌另外30分钟, 用3毫升碳酸氢钠水溶液淬灭。用水稀释(30毫升), 并用乙酸乙酯(25毫升 \times 3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并减压蒸干。将残余物通过硅胶色谱纯化(石油醚: 乙酸乙酯=15:1至10:1), 得到2-(4-甲酰基苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(0.4g, 收率: 79.1%), 为无色油。

[0367] MS (ESI) m/z : 276.0 $[M+1]^+$ 。

[0368] 2-丁氧基-7-(4-(吡咯烷-2-基)苄基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺的制备:

[0369] 步骤D: 根据实施例22, 用步骤E、F的方法制备2-丁氧基-7-(4-(吡咯烷-2-基)苄基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺。

[0370] MS (ESI) m/z : 366.2 $[M+1]^+$ 。

[0371] 2-丁氧基-7-(4-(1-甲基吡咯烷-2-基)苄基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺的制备:

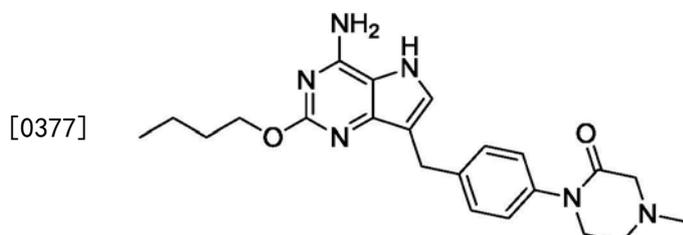
[0372] 步骤E: 根据实施例25, 用步骤G的方法制备2-丁氧基-7-(4-(1-甲基吡咯烷-2-基)苄基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺。

[0373] $^1\text{H NMR}$ (Methanol- d_4 , 400MHz): δ 7.27 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.22 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.03 (s, 1H), 4.30 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.31-3.19 (m, 1H), 3.07-3.03 (m, 1H), 2.31-2.87 (m, 1H), 2.18-2.15 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.89-1.72 (m, 5H), 1.54-1.48 (m, 2H), 0.98 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H)。

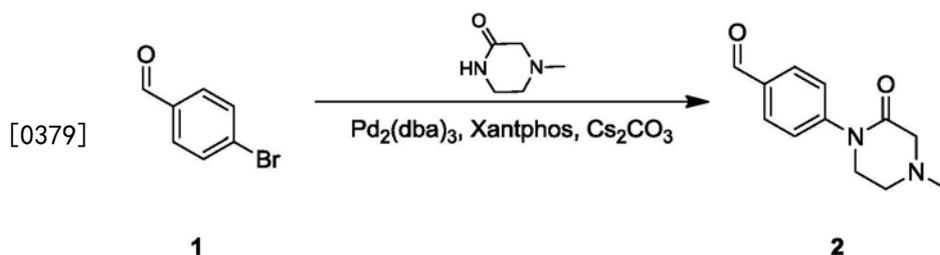
[0374] MS (ESI) m/z : 380 $[M+1]^+$ 。

[0375] 实施例27

[0376] 1-(4-((4-氨基-2-丁氧基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)甲基)苄基)-4-甲基哌嗪-2-酮



[0378] 4-(4-甲基-2-氧代哌嗪-1-基)苯甲醛的制备:



[0380] 步骤A: 向4-溴-苯甲醛(1.8克, 9.73毫摩尔)、4-甲基哌嗪-2-酮(1.44克, 12.6毫摩尔)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (768毫克, 0.84毫摩尔)、Xantphos (435毫克, 0.75毫摩尔) 和碳酸铯 (5.48克, 16.8毫摩尔) 的二噁烷 (30mL) 溶液中加入水 (1滴)。将混合物在氮气气氛、90摄氏度下搅拌 1.5 小时。冷却后, 将该混合物过滤。将滤液在真空下浓缩至干, 残余物通过硅胶色谱法纯化, 得到4-(4-甲基-2-氧代哌嗪-1-基)苯甲醛 (1.8克, 84.8%), 为白色固体。

[0381] MS (ESI) m/z : 219 $[M+H]^+$ 。

[0382] 1-(4-((4-氨基-2-丁氧基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)甲基)苄基)-4-甲基哌嗪-2-酮的制备:

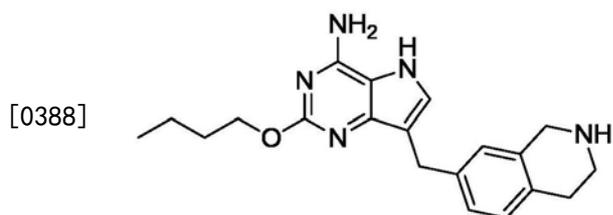
[0383] 步骤B: 根据实施例22, 用步骤E、F的方法制备1-(4-((4-氨基-2-丁氧基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)甲基)苄基)-4-甲基哌嗪-2-酮。

[0384] $^1\text{H NMR}$ (Methanol- d_4 , 400MHz) δ 7.36 (s, 1H), 7.30 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.22 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 4.52 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.72-3.69 (m, 2H), 3.27 (s, 2H), 2.89-2.86 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.83-1.79 (m, 2H), 1.54-1.48 (m, 2H), 1.00 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H)。

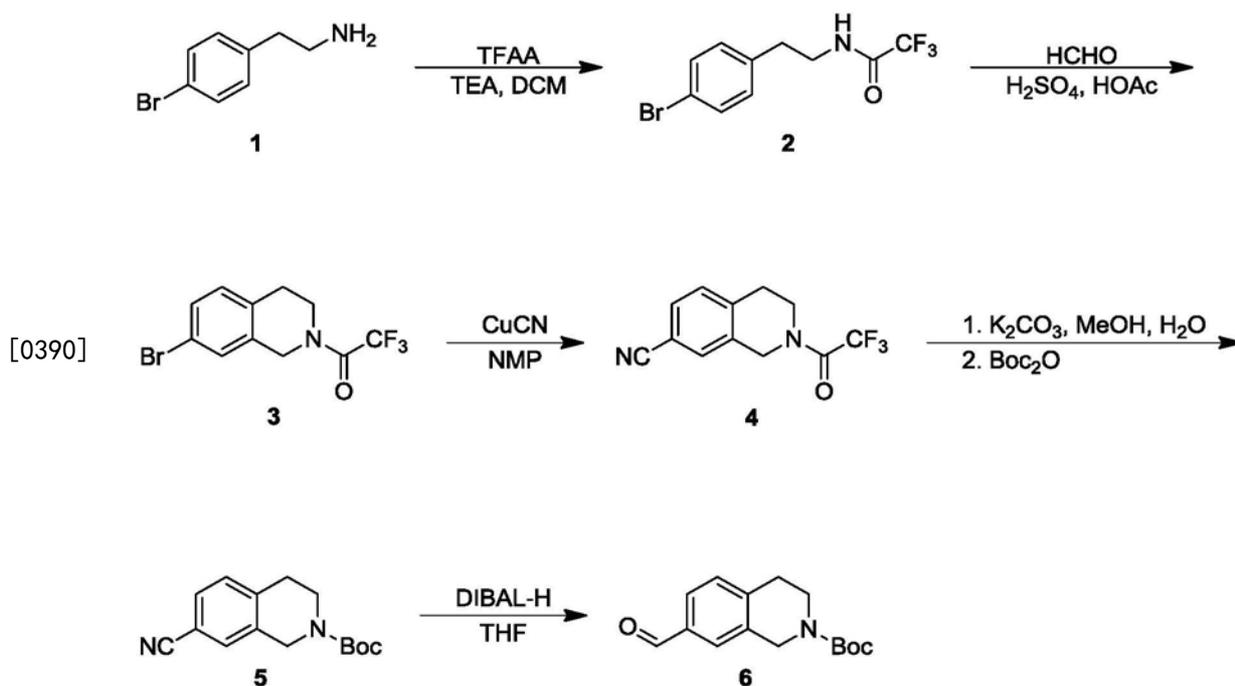
[0385] MS (ESI) m/z : 409 $[M+H]^+$ 。

[0386] 实施例28

[0387] 2-丁氧基-7-((1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺



[0389] 7-甲酰基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸叔丁酯的制备路线:



[0391] 步骤A:在氮气气氛、0摄氏度下,向2-(4-溴苯基)乙胺(27克,0.13摩尔)和三乙胺(16.4克,0.16摩尔)的无水二氯甲烷(300毫升)溶液中滴加入三氟乙酸酐(34克,0.16摩尔)。将反应混合物在室温下搅拌1小时,然后用水稀释。将有机层分离并在真空下浓缩至干,得到N-(4-溴苯基)-三氟乙酰胺(37克,96.1%),为白色固体。

[0392] MS (ESI) m/z : 296, 298 $[M+H]^+$ 。

[0393] 步骤B:向N-(4-溴苯基)-三氟乙酰胺(37克,0.12毫摩尔)的浓硫酸(200毫升)/乙酸(300毫升)搅拌悬浮液溶液中分批加入多聚甲醛(10.2克,0.34摩尔)。加完后,该反应混合物在室温下搅拌12小时,然后倒入冰水(1升)中,用乙酸乙酯(400毫升 \times 2)萃取。将合并的有机层依次用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥,并减压浓缩。将残余物用硅胶柱色谱法纯化(洗脱剂:5%乙酸乙酯的石油醚溶液),得到1-(7-溴-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-三氟乙酮(33克,89.3%)。

[0394] MS (ESI) m/z : 308, 310 $[M+H]^+$ 。

[0395] 步骤C:向1-(7-溴-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-三氟乙酮(30克,0.1摩尔)的无水甲基吡咯烷-2-酮(300毫升)溶液中加入氰化亚铜(18克,0.2摩尔)。将反应混合物在180摄氏度、氮气气氛下搅拌4小时。在冷却到室温后,将该混合物慢慢地倒入冰水(500毫升)中,并用乙酸乙酯(200毫升 \times 2)萃取。将合并的有机层用水洗涤,经无水硫酸钠干燥并在真空

下浓缩,得到25克粗品2-三氟乙酰基-四氢异喹啉-7-甲腈,其直接用于下一步骤。

[0396] MS (ESI) m/z : 255 $[M+H]^+$ 。

[0397] 步骤D:将2-三氟乙酰基-四氢异喹啉-7-甲腈(25克,0.1摩尔)和碳酸钾(25克,0.18摩尔)溶解在甲醇(300毫升)和水(60毫升)的混合溶剂中,在室温下搅拌2小时。然后在10分钟内将二叔丁基二碳酸酯(26克,0.12摩尔)分批加入。将反应混合物在室温下再搅拌4小时后,用水(200毫升)稀释,并用乙酸乙酯(200毫升 \times 2)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残余物用硅胶柱色谱法纯化(洗脱剂:5%乙酸乙酯的石油醚溶液),得到7-氰基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸叔丁酯(14克,54%),为白色固体。

[0398] MS (ESI) m/z : 259 $[M+H]^+$ 。

[0399] 步骤E:在-10摄氏度、氮气气氛下,向7-氰基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸叔丁酯(1克,3.9毫摩尔)的无水四氢呋喃(20毫升)溶液中滴加二异丁基氢化铝(1M,6毫升,6.0毫摩尔)。加完后,将反应混合物在0摄氏度下搅拌5小时,并用水(0.24毫升)淬灭。然后,将15%的氢氧化钠水溶液(0.24毫升)加入,再加入0.6毫升水。将所得混合物在室温下进一步搅拌15分钟后,用无水硫酸镁干燥并过滤。将滤液在真空下浓缩,残余物用硅胶柱色谱法纯化(洗脱剂10%的乙酸乙酯石油醚溶液),得到7-甲酰基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸叔丁酯(700毫克,70%),为黄色油状物。

[0400] MS (ESI) m/z : 262 $[M+H]^+$ 。

[0401] 2-丁氧基-7-((1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺的制备:

[0402] 步骤F:根据实施例22,用步骤E、F的方法制得2-丁氧基-7-((1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺甲酸盐。

[0403] $^1\text{H NMR}$ (Methanol- d_4 , 400MHz): δ 8.49 (s, 2H), 7.23-7.15 (m, 3H), 7.10 (s, 1H), 4.44 (t, $J=6.5\text{Hz}$, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.47 (t, $J=6.1\text{Hz}$, 2H), 3.08 (t, $J=6.1\text{Hz}$, 2H), 1.83-1.76 (m, 2H), 1.55-1.49 (m, 2H), 1.01 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H)。

[0404] MS (ESI) m/z : 352 $[M+H]^+$ 。

[0405] 实施例29

[0406] 2-丁氧基-7-((2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺

[0407]



[0408] 以2-丁氧基-7-((1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺为原料,根据实施例25,用步骤G的方法制备2-丁氧基-7-((2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺。

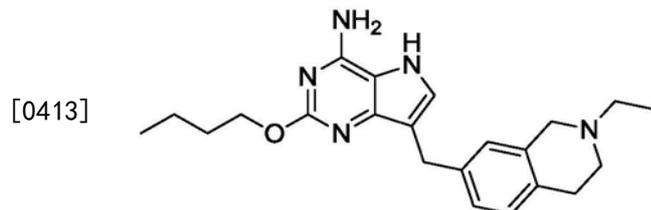
[0409] $^1\text{H NMR}$ (Methanol- d_4 , 400MHz): δ 7.11-7.09 (m, 1H), 7.03-7.00 (m, 3H), 4.32 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 2.91-2.88 (m, 2H), 2.73-2.71 (m, 2H), 2.43 (s, 3H),

1.80-1.73 (m, 2H), 1.56-1.52 (m, 2H), 1.01 (t, J=7.6Hz, 3H)。

[0410] MS (ESI) m/z: 366 [M+H⁺]。

[0411] 实施例30

[0412] 2-丁氧基-7-((2-乙基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺



[0414] 以2-丁氧基-7-((1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺为原料,根据实施例25,用步骤G的方法制得2-丁氧基-7-((2-乙基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺甲酸盐。

[0415] ¹HNMR (Methanol-d₄, 400MHz): δ8.43 (s, 2H), 7.25-7.18 (m, 3H), 7.10 (s, 1H), 4.45 (t, J=6.4Hz, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.51 (t, J=6.0Hz, 2H), 3.32-3.26 (m, 2H), 3.15 (t, J=6.0Hz, 2H), 1.84-1.77 (m, 2H), 1.58-1.48 (m, 2H), 1.42 (t, J=8.0Hz, 3H), 1.01 (t, J=6.0Hz, 3H)。

[0416] MS (ESI) m/z: 380 [M+H⁺]。

[0417] 实施例31

[0418] 2-丁氧基-7-((2-异丙基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺



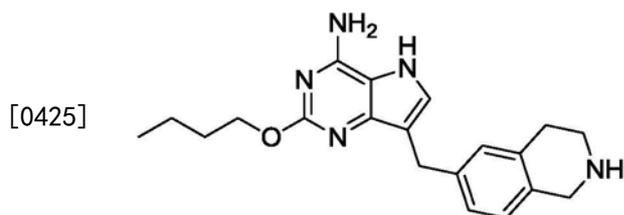
[0420] 以2-丁氧基-7-((1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺为原料,根据实施例25,用步骤G的方法制备2-丁氧基-7-((2-异丙基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺。

[0421] ¹HNMR (Methanol-d₄, 400MHz): δ7.10-7.08 (m, 1H), 7.03-7.00 (m, 3H), 4.32 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 2.90-2.86 (m, 3H), 2.83-2.80 (m, 2H), 1.80-1.73 (m, 2H), 1.56-1.50 (m, 2H), 1.17 (d, J=6.4Hz, 6H), 1.01 (t, J=7.6Hz, 3H)。

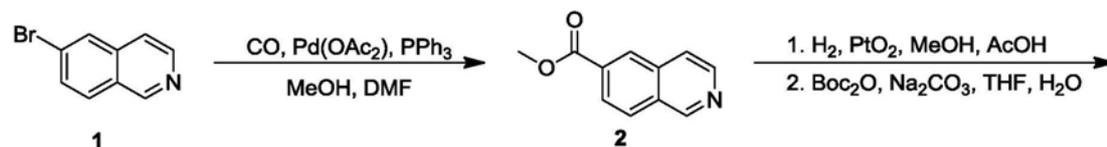
[0422] MS (ESI) m/z: 394 [M+H⁺]。

[0423] 实施例32

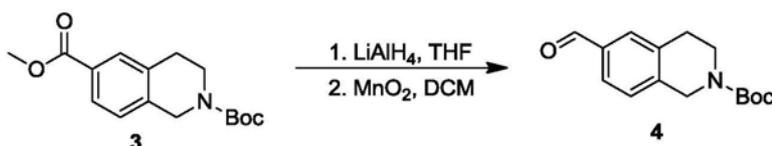
[0424] 2-丁氧基-7-((1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺



[0426] N-叔丁氧羰基1,2,3,4-四氢异喹啉-6-甲醛的制备路线:



[0427]



[0428] 步骤A:向6-溴异喹啉(10克,48毫摩尔)的N,N-二甲基甲酰胺/甲醇(V/V=1/1)(200毫升)混合溶液中加入乙酸钠(5.0克,61毫摩尔)、三苯基膦(3.0克,11.4毫摩尔)和醋酸铯(2.8克,12毫摩尔)。混合物处于通入有300千帕一氧化碳的高压釜中,并加热至100摄氏度。搅拌15小时后,通过LC-MS判定反应完成,其反应物通过硅藻土过滤(用乙酸乙酯洗脱)。将所得混合物浓缩,在减压下将残余物通过硅胶柱色谱纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯=5/1)。得到异喹啉-6-羧酸甲酯(8.9克,收率:98%)。

[0429] MS (ESI) m/z : 188 $[M+H]^+$ 。

[0430] 步骤B:在氮气保护下,向正在搅拌的异喹啉-6-羧酸甲酯(10克,53.5毫摩尔)的甲醇(100毫升)溶液中加乙酸(2毫升)和PtO₂(200毫克)。在氢气气氛中,将该混合物在40摄氏度下搅拌反应3小时,然后将催化剂通过硅藻土过滤掉,并在真空下浓缩,得到1,2,3,4-四氢异喹啉-6-羧酸甲酯(9克,收率:88%)无需进一步纯化。

[0431] MS (ESI) m/z : 192 $[M+H]^+$ 。

[0432] 步骤C:根据实施例25,用步骤C的方法制备N-叔丁氧羰基1,2,3,4-四氢异喹啉-6-羧酸甲酯。

[0433] MS (ESI) m/z : 292 $[M+H]^+$ 。

[0434] 步骤D:根据实施例22,用步骤C、D的方法制备N-叔丁氧羰基1,2,3,4-四氢异喹啉-6-甲醛。

[0435] MS (ESI) m/z : 262 $[M+H]^+$ 。

[0436] 2-丁氧基-7-((1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺的制备:

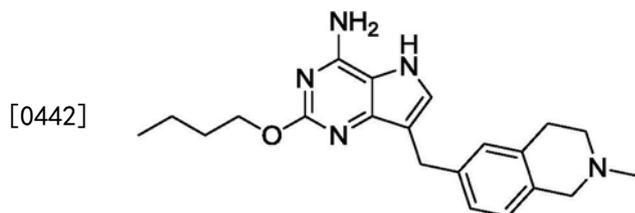
[0437] 步骤E:根据实施例22,用步骤E、F的方法制备2-丁氧基-7-((1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺。

[0438] ¹HNMR (Methanol-d₄, 400MHz): δ 7.12-7.09 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.96 (d, J=7.6Hz, 1H), 4.32 (t, J=7.4Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.13 (t, J=6.2Hz, 2H), 2.85-2.82 (m, 2H), 1.79-1.73 (m, 2H), 1.58-1.48 (m, 2H), 1.01 (s, 3H)。

[0439] MS (ESI) m/z : 352 $[M+H]^+$ 。

[0440] 实施例33

[0441] 2-丁氧基-7-((2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺



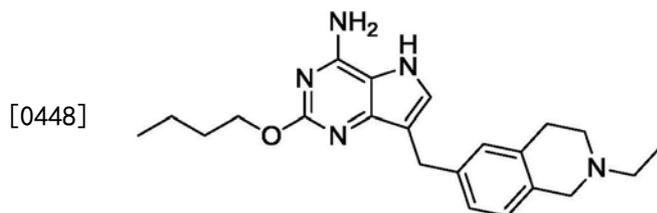
[0443] 以2-丁氧基-7-((1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺为原料,根据实施例25,用步骤G的方法制备2-丁氧基-7-((2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺。

[0444] $^1\text{H NMR}$ (Methanol- d_4 , 400MHz): δ 7.10-7.09 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.96 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 4.32 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.92-2.89 (m, 2H), 2.77-2.74 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.81-1.73 (m, 2H), 1.58-1.48 (m, 2H), 1.01 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H)。

[0445] MS (ESI) m/z : 366 $[M+H]^+$ 。

[0446] 实施例34

[0447] 2-丁氧基-7-((2-乙基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺



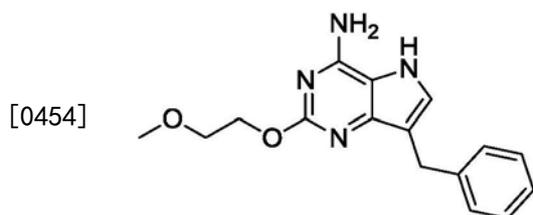
[0449] 以2-丁氧基-7-((1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺为原料,根据实施例25,用步骤G的方法制备2-丁氧基-7-((2-乙基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺。

[0450] $^1\text{H NMR}$ (Methanol- d_4 , 400MHz): δ 7.11-7.08 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.97 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 4.32 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.93-2.88 (m, 2H), 2.79-2.76 (m, 2H), 2.65-2.60 (m, 2H), 1.79-1.75 (m, 2H), 1.56-1.52 (m, 2H), 1.21 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 1.01 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H)。

[0451] MS (ESI) m/z : 380 $[M+H]^+$ 。

[0452] 实施例35

[0453] 7-苄基-2-(2-甲氧基乙氧基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺



[0455] 步骤A:根据实施例1,用步骤C、D、E的方法制备(4-氨基-2-(2-甲氧基乙氧基)-5-((2-(三甲基硅基乙基)-5H-吡咯[3,2-d]嘧啶-7-基)(苯基)甲醇。

[0456] MS (ESI) m/z : 445 $[M+H]^+$ 。

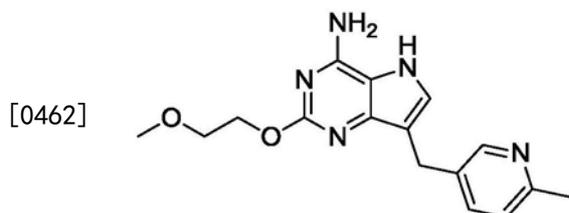
[0457] 步骤B:根据实施例1,用步骤G的方法制得7-苄基-2-(2-甲氧基乙氧基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺甲酸盐。

[0458] ^1H NMR (Methanol- d_4 , 400MHz) : δ 8.39 (s, 1H) , 7.29-7.19 (m, 6H) , 4.61-4.58 (m, 2H) , 4.00 (s, 1H) , 3.79-3.76 (m, 2H) , 3.42 (s, 3H) 。

[0459] MS (ESI) m/z : 299 $[M+H]^+$ 。

[0460] 实施例36

[0461] 2-(2-甲氧基乙氧基)-7-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺



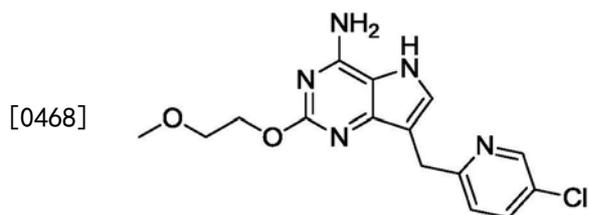
[0463] 根据实施例35,用步骤A、B的方法制得2-(2-甲氧基乙氧基)-7-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺甲酸盐。

[0464] ^1H NMR (Methanol- d_4 , 400MHz) : δ 8.34 (s, 3H) , 7.66 (dd, $J=2.4\text{Hz}/J=8.0\text{Hz}$, 1H) , 7.31 (s, 1H) , 7.24 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H) , 4.57-4.55 (m, 2H) , 4.01 (s, 2H) , 3.77-3.75 (m, 2H) , 3.41 (s, 3H) , 2.51 (s, 3H) 。

[0465] MS (ESI) m/z : 314 $[M+H]^+$ 。

[0466] 实施例37

[0467] 7-((5-氯吡啶-2-基)甲基)-2-(2-甲氧基乙氧基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺



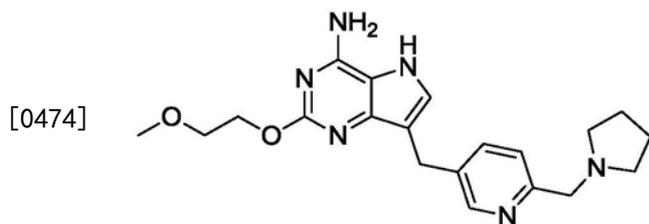
[0469] 根据实施例35,用步骤A、B的方法制得7-((5-氯吡啶-2-基)甲基)-2-(2-甲氧基乙氧基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺甲酸盐。

[0470] ^1H NMR (Methanol- d_4 , 400MHz) : δ 8.45 (s, 1H) , 8.40 (s, 1H) , 7.77 (dd, $J=2.4\text{Hz}/J=8.0\text{Hz}$, 1H) , 7.38 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H) , 7.32 (s, 1H) , 4.52 (t, $J=4.0\text{Hz}$, 2H) , 4.17 (s, 2H) , 3.75 (t, $J=4.0\text{Hz}$, 2H) , 3.42 (s, 3H) 。

[0471] MS (ESI) m/z : 334 $[M+H]^+$ 。

[0472] 实施例38

[0473] 2-(2-甲氧基乙氧基)-7-((6-(吡咯烷-1-基)甲基)吡啶-3-基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺



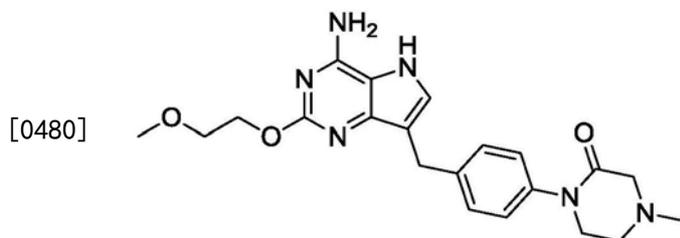
[0475] 根据实施例35,用步骤A、B的方法制得2-(2-甲氧基乙氧基)-7-((6-(吡咯烷-1-基甲基)吡啶-3-基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺甲酸盐。

[0476] ^1H NMR (Methanol- d_4 , 400MHz) : δ 8.62 (s, 1H) , 8.41 (s, 2H) , 7.79-7.76 (m, 1H) , 7.36 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H) , 7.28 (s, 1H) , 4.49-4.44 (m, 4H) , 4.05 (s, 2H) , 3.74-3.72 (m, 2H) , 3.39 (s, 3H) , 3.33-3.30 (m, 4H) , 2.10-2.07 (m, 4H) 。

[0477] MS (ESI) m/z : 383 $[\text{M}+\text{H}^+]$ 。

[0478] 实施例39

[0479] 1-(4-((4-氨基-2-(2-甲氧基乙氧基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)甲基)苯基)-4-甲基哌嗪-2-酮



[0481] 根据实施例35,用步骤A、B的方法制备1-(4-((4-氨基-2-(2-甲氧基乙氧基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)甲基)苯基)-4-甲基哌嗪-2-酮。

[0482] ^1H NMR (Methanol- d_4 , 400MHz) : δ 7.35 (s, 1H) , 7.31 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H) , 7.22 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H) , 4.65-4.62 (m, 2H) , 4.01 (s, 2H) , 3.77-3.76 (m, 2H) , 3.70-3.67 (m, 2H) , 3.35 (s, 3H) , 3.32-3.28 (m, 2H) , 2.90-2.88 (m, 2H) , 2.45 (s, 3H) 。

[0483] MS (ESI) m/z : 411 $[\text{M}+\text{H}^+]$ 。

[0484] 实施例40

[0485] 2-丁氧基-7-((5-(吡咯烷-1-基甲基)吡啶-2-基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺



[0487] 根据实施例22的流程,制得2-丁氧基-7-((5-(吡咯烷-1-基甲基)吡啶-2-基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺甲酸盐。

[0488] ^1H NMR (Methanol- d_4 , 400MHz) : δ 8.61 (s, 1H) , 8.46 (brs, 2H) , 7.91 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H) , 7.47 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) , 7.37 (s, 1H) , 4.44 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H) , 4.35 (s, 2H) , 4.22 (s, 2H) , 3.33-3.27 (m, 4H) , 2.09-2.06 (m, 4H) , 1.83-1.76 (m, 2H) , 1.57-1.50 (m, 2H) , 1.01 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H) 。

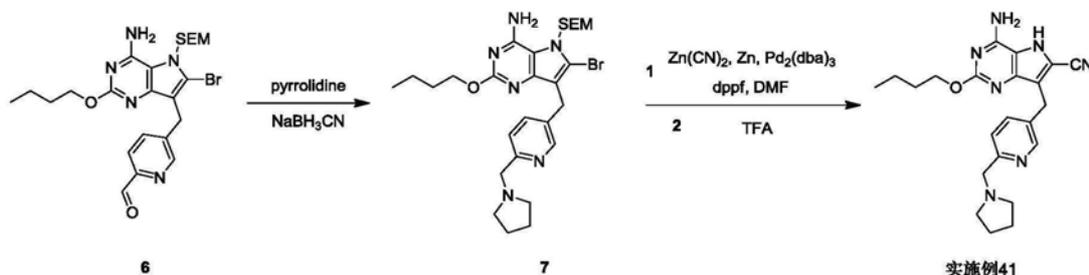
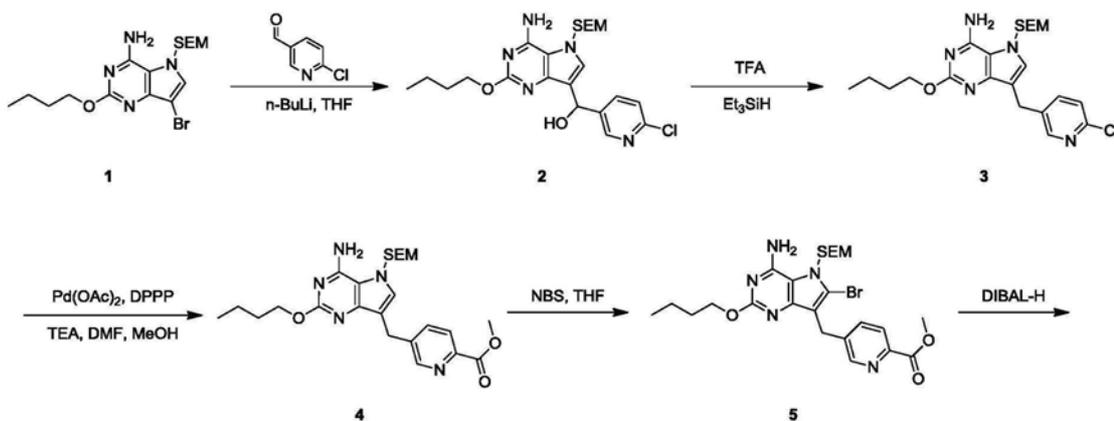
[0489] MS (ESI) m/z : 381 $[M+H]^+$ 。

[0490] 实施例41

[0491] 4-氨基-2-丁氧基-7-((6-(吡咯烷-1-基甲基)吡啶-3-基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈



[0493] 实施例41流程:



[0495] 实施例41流程

[0496] 步骤A: 在氮气氛、 -78°C 下, 向7-溴-2-丁氧基-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺(10.00克, 24.07毫摩尔)的无水四氢呋喃(200毫升)溶液中加入n-BuLi(6.17克, 96.28毫摩尔)。将混合物在 -78°C 下搅拌1小时。然后将6-氯烟醛(10.22克, 72.21毫摩尔)的四氢呋喃(200毫升)溶液逐滴加入。将反应混合物在 -78°C 下再搅拌1小时, 慢慢地倒入水(150毫升)中, 在室温下搅拌20分钟, 然后用乙酸乙酯(100毫升 \times 3)萃取。将合并的有机相用饱和盐水(50毫升 \times 2)洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化(洗脱机: 石油醚/乙酸乙酯=5/1到1/3), 得到(4-氨基-2-丁氧基-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)(6-氯吡啶-3-基)甲醇(5.00克, 43.45%), 为黄色固体。

[0497] ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) δ 8.52 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.87 (dd, $J=2.4, 8.2\text{Hz}$, 1H), 7.34 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.97 (br. s., 2H), 5.39-5.26 (m, 2H), 4.31 (t, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 3.62-3.49 (m, 2H), 1.86-1.71 (m, 2H), 1.51 (qd, $J=7.5, 14.9\text{Hz}$,

2H), 1.28 (t, J=7.2Hz, 1H), 1.06-0.87 (m, 5H), 0.00 (s, 9H)。

[0498] MS (ESI) m/z: 478 [M+H⁺]。

[0499] 步骤B: 在室温下, 向(4-氨基-2-丁氧基-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)(6-氯吡啶吡啶-3-基)甲醇(5.00克, 10.46毫摩尔)的三氟乙酸(50毫升)溶液中分批加入三乙基硅烷(6.08克, 52.30毫摩尔)。将反应混合物在环境温度下搅拌24小时, 倒入碳酸氢钠饱和水溶液(150毫升), 并进一步搅拌20分钟, 然后用乙酸乙酯(100毫升×3)萃取。将合并的有机相用盐水(20毫升×2)洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩。残余物通过硅胶色谱法(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=3/1)纯化, 得到2-丁氧基-7-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺(2.30克, 47.59%), 为黄色固体。

[0500] ¹H NMR (300MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.52 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.88 (dd, J=2.4, 8.1Hz, 1H), 7.35 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.89 (br. s., 2H), 5.40-5.23 (m, 2H), 4.31 (t, J=6.6Hz, 2H), 3.66-3.47 (m, 2H), 1.88-1.70 (m, 2H), 1.60-1.46 (m, 2H), 1.07-0.82 (m, 5H), 0.00 (s, 9H)。

[0501] MS (ESI) m/z: 462 [M+H⁺]。

[0502] 步骤C: 向2-丁氧基-7-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-D]嘧啶-4-胺(2.30克, 4.98毫摩尔)的N,N-二甲基甲酰胺(15毫升)溶液中加入醋酸钨(111.75毫克, 0.5毫摩尔)、1,3-双二苯基膦丙烷(205.30毫克, 0.5毫摩尔)、三乙胺(1.51克, 14.93毫摩尔)和甲醇(797.43毫克, 24.89毫摩尔)。将悬浮液抽真空, 充一氧化碳数次。将混合物加热到100摄氏度, 在一氧化碳气氛(3兆帕)下搅拌24小时。薄层色谱板(展开剂: 石油醚/乙酸乙酯=1/1)检测显示原料完全消耗。过滤掉不溶物, 并浓缩。将粗产物经硅胶色谱法纯化(洗脱剂: 用石油醚/乙酸乙酯=1/1), 得到5-((4-氨基-2-丁氧基-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)甲基)吡啶甲酸甲酯(1.10克, 45.48%), 为黄色固体。

[0503] ¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.76 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.06 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.85 (dd, J=2.0, 8.0Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.71 (br. s., 2H), 5.35 (s, 2H), 4.33 (t, J=6.5Hz, 2H), 4.19-4.08 (m, 3H), 4.00 (s, 3H), 3.60-3.51 (m, 2H), 1.85-1.74 (m, 2H), 1.53 (qd, J=7.4, 15.0Hz, 2H), 1.28 (t, J=7.2Hz, 2H), 1.02-0.90 (m, 5H), 0.00 (s, 9H)。

[0504] MS (ESI) m/z: 486 [M+H⁺]。

[0505] 步骤D: 在低于0摄氏度下, 向5-((4-氨基-2-丁氧基-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)甲基)吡啶甲酸甲酯(800.00毫克, 1.65毫摩尔)的四氢呋喃(10毫升)溶液中分批加入溴代丁二酰胺(293.18毫克, 1.65毫摩尔)。将反应混合物在0摄氏度下搅拌1小时, 用水(30毫升)稀释并用二氯甲烷(20毫升×2)萃取。将合并的有机相用硫酸镁干燥并在真空下浓缩。残余物通过制备薄层色谱板纯化, 得到5-((4-氨基-6-溴-2-丁氧基-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)甲基)吡啶甲酸甲酯(160.00毫克, 17.18%), 为黄色固体。

[0506] ¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.83 (s, 1H), 8.03 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.86 (d, J=8.0Hz, 1H), 5.85 (br. s., 2H), 5.55 (s, 2H), 4.34 (t, J=6.5Hz, 2H), 4.10 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.71-3.60 (m, 2H), 1.84-1.72 (m, 4H), 1.59-1.47 (m, 2H), 0.98 (q, J=7.8Hz, 5H), 0.01

(s, 9H)。

[0507] MS (ESI) m/z : 565, 567 $[M+H]^+$ 。

[0508] 步骤E: 在氮气氛、-78摄氏度下, 向正在搅拌的5-((4-氨基-6-溴-2-丁氧基-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)甲基)吡啶甲酸甲酯(150.00毫克, 0.266毫摩尔)的无水四氢呋喃(8毫升)溶液中滴加入二异丁基氢化铝(56.28毫克, 0.396毫摩尔)。加完后, 将该反应混合物在-78摄氏度下搅拌1小时。随后将反应混合物用甲醇(5毫升)淬灭, 用水稀释(20毫升), 并用乙酸乙酯(30毫升 \times 2)萃取。合并的有机层在真空下浓缩至干, 得到约150毫克粗品5-((4-氨基-6-溴-2-丁氧基-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)甲基)吡啶醛, 无需进一步纯化。

[0509] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CHLOROFORM- d) δ 10.05 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 7.96-7.80 (m, 2H), 5.72 (br. s, 2H), 5.56 (s, 2H), 4.34 (t, $J=6.5\text{Hz}$, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.71-3.62 (m, 2H), 1.84-1.72 (m, 2H), 1.56-1.48 (m, 2H), 1.06-0.81 (m, 5H), 0.01 (s, 9H)。

[0510] MS (ESI) m/z : 535, 537 $[M+H]^+$ 。

[0511] 步骤F: 向5-((4-氨基-6-溴-2-丁氧基-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7基)甲基)吡啶醛(150.00毫克, 0.281毫摩尔)、吡咯烷(29.94毫克, 0.421毫摩尔)、乙酸(0.2毫升)的四氢呋喃(5毫升)溶液中加入氰基硼氢化钠(35.27毫克, 0.561毫摩尔), 并在室温下搅拌12小时。然后倒入冰/水(体积比=1/1, 15毫升)混合物中搅拌20分钟, 并用乙酸乙酯(40毫升 \times 3)萃取。用盐水(20毫升 \times 2)洗涤合并的有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并在减压浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化, 得到150毫克的6-溴-2-丁氧基-7-((6-(吡咯烷-1-基甲基)吡啶-3-基)甲基)-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺, 为黄色固体。

[0512] MS (ESI) m/z : 589, 591 $[M+H]^+$ 。

[0513] 步骤G: 将6-溴-2-丁氧基-7-((6-(吡咯烷-1-基甲基)吡啶-3-基)甲基)-5-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺(150.00毫克, 254.39微摩尔)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (23.30毫克, 25.44微摩尔)、1,1'-双(二苯基膦)二茂铁(14.10毫克, 25.44微摩尔)、氯化锌(59.74毫克, 508.78微摩尔)和锌(33.27毫克, 508.78微摩尔)加到无水N,N-二甲基甲酰胺(2毫升)中, 置换氮气, 然后在氮气气氛下加热到110摄氏度并保持3小时。冷却后, 该混合物用水稀释(30毫升), 并用乙酸乙酯(25毫升 \times 3)萃取。将合并的有机相用盐水(30毫升)洗涤, 经无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩, 残余物用制备TLC纯化, 得到4-氨基-2-丁氧基-7-((6-(吡咯烷-1-基甲基)吡啶-3-基)甲基)-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(120毫克, 88.05%)

[0514] MS (ESI) m/z : 536 $[M+H]^+$ 。

[0515] 步骤H: 将4-氨基-2-丁氧基-7-((6-(吡咯烷-1-基甲基)吡啶-3-基)甲基)-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(120毫克, 0.224毫摩尔)的三氟乙酸(5毫升)溶液在20摄氏度下搅拌12小时, 然后在真空下浓缩至干, 残余物通过制备型HPLC纯化, 得到8.7毫克的4-氨基-2-丁氧基-7-((6-(吡咯烷-1-基甲基)吡啶-3-基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈。

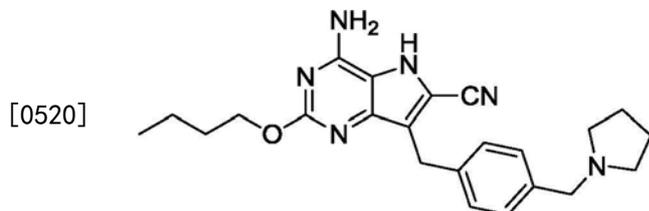
[0516] $^1\text{H NMR}$ (Methanol- d_4 , 400MHz): δ 8.52 (s, 1H), 7.79 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.43 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 4.33 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 2.61 (s, 4H), 1.82-1.72 (m,

6H), 1.54-1.49 (m, 2H), 1.02-0.99 (t, J=7.2Hz, 3H)。

[0517] MS (ESI) m/z: 406 [M+H⁺]。

[0518] 实施例42

[0519] 4-氨基-2-丁氧基-7-(4-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈



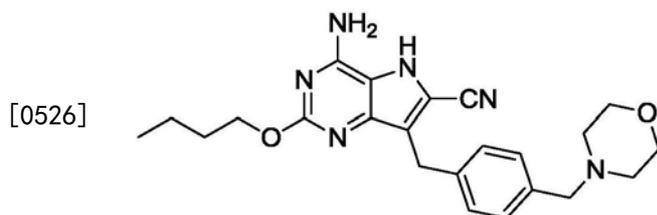
[0521] 4-氨基-2-丁氧基-7-(4-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈按照实施例41的流程制备,具体步骤见实施例41的步骤A、B、C、D、E、F、G、H。

[0522] ¹HNMR (Methanol-d₄, 400MHz): δ 7.34-7.32 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.26-7.24 (d, J=8.4Hz, 2H), 4.36-4.33 (t, J=6.8Hz, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.57 (brs, 4H), 1.82-1.77 (m, 6H), 1.52-1.49 (m, 2H), 1.00 (t, J=7.2Hz, 3H)。

[0523] MS (ESI) m/z: 405 [M+H⁺]。

[0524] 实施例43

[0525] 4-氨基-2-丁氧基-7-(4-(吗啉代甲基)苄基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈



[0527] 4-氨基-2-丁氧基-7-(4-(吗啉代甲基)苄基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈盐酸盐按照实施例41的流程制备,具体步骤见实施例41的步骤A、B、C、D、E、F、G、H。

[0528] ¹HNMR (Methanol-d₄, 400MHz): δ 7.55 (d, J=7.8Hz, 2H), 7.43 (d, J=7.8Hz, 2H), 4.60 (t, J=6.5Hz, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.06-4.02 (m, 2H), 3.80-3.73 (m, 2H), 3.47-3.35 (m, 2H), 3.28-3.14 (m, 2H), 1.89-1.82 (m, 2H), 1.59-1.51 (m, 2H), 1.03 (t, J=7.4Hz, 3H)。

[0529] LCMS (ESI) m/z: 421 [M+H⁺]。

[0530] 实施例44

[0531] 4-氨基-2-丁氧基-7-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苄基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈



[0533] 4-氨基-2-丁氧基-7-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苄基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈

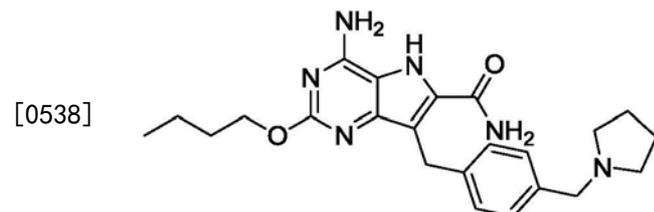
啉-6-甲腈盐酸盐按照实施例41的流程制备,具体步骤见实施例41的步骤A、B、C、D、E、F、G、H。

[0534] ^1H NMR (Methanol- d_4 , 400MHz) : δ : 7.61 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 7.42 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 4.60 (t, $J=6.5\text{Hz}$, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.89-3.45 (m, 8H), 3.02 (s, 3H), 1.92-1.80 (m, 2H), 1.61-1.44 (m, 2H), 1.03 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H)。

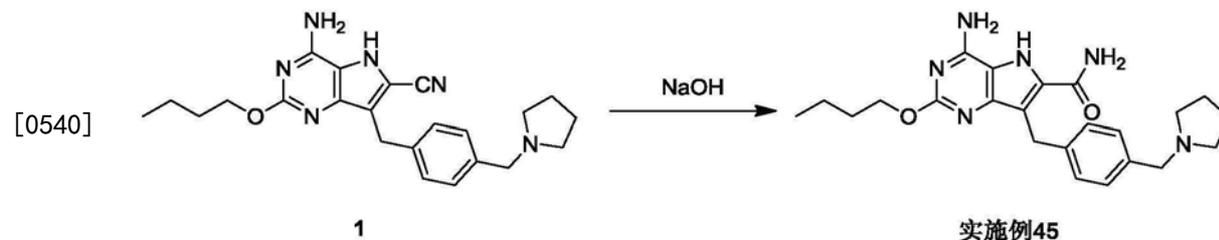
[0535] LCMS (ESI) m/z : 434 $[\text{M}+\text{H}^+]$ 。

[0536] 实施例45

[0537] 4-氨基-2-丁氧基-7-(4-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-6-甲酰胺



[0539] 实施例45制备流程:



[0541] 步骤A:将4-氨基-2-丁氧基-7-(4-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(90毫克,0.22毫摩尔)和氢氧化钠(34毫克,0.85毫摩尔)溶于甲醇(10毫升)和水(10毫升)的混合溶剂,在80摄氏度下搅拌12小时。冷却后,用水(10毫升)稀释,并用乙酸乙酯(15毫升 \times 2)萃取。将合并的有机层在真空下浓缩至干,然后通过制备型HPLC纯化,得到10毫克的4-氨基-2-丁氧基-7-(4-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-6-甲酰胺。

[0542] ^1H NMR (Methanol- d_4 , 400MHz) : δ : 7.46 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.32 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 4.58 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.34-3.32 (m, 2H), 3.18-3.16 (m, 2H), 2.17-2.16 (m, 2H), 2.03-2.00 (m, 2H), 1.86-1.82 (m, 2H), 1.56-1.50 (m, 2H), 1.02 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H)。

[0543] MS (ESI) m/z : 423 $[\text{M}+\text{H}^+]$ 。

[0544] 实验例1:To11样受体7和To11样受体8体外受体结合活性筛选方案

[0545] 试剂:

[0546] HEK-blue hTLR7细胞和HEK-blue hTLR8细胞(来源于InvivoGen公司)

[0547] DMEM培养基

[0548] 热灭活胎牛血清

[0549] 抗支原体试剂NormocinTM

[0550] 博来霉素

[0551] 杀稻瘟菌素

[0552] 方案:

[0553] 1. 96孔化合物板的准备: 利用液体工作站POD将化合物从10毫摩尔/升浓度起始, 用DMSO做3倍梯度稀释, 共稀释10个点(从第2列到第11列, 每个点2个重复)。在第12列加入1微升5毫克/毫升的阳性化合物R848作为阳性对照, 在第1列加入1微升DMSO作为阴性对照。每孔中含有的DMSO体积都是1微升。

[0554] 2. 收取细胞培养瓶中的细胞, 将细胞密度稀释成250,000个细胞/毫升。

[0555] 3. 加入200微升(50,000个细胞/孔)细胞悬液至准备好的化合物板中。每孔中DMSO终浓度为0.5%。

[0556] 4. 将含有细胞和化合物的培养板放入CO₂培养箱中培养24小时, 培养条件为37摄氏度, 5%CO₂浓度。

[0557] 5. 培养24小时后, 从细胞培养板中每孔取出20微升上清液转移到一块96孔透明检测板中。然后向检测板中每孔加入180微升Quanti-Blue试剂, 并置于37摄氏度, 5%CO₂培养箱孵育1小时。

[0558] 6. 1小时后, 用酶标仪OD650读板检测20微升上清液中碱性磷酸酶的含量。

[0559] 7. 利用Prism软件分析数据, 得出各化合物的EC₅₀。

[0560] 实验结果如表1所示:

[0561] 表1

[0562]

| 化合物 | TLR7 EC ₅₀ | 化合物 | TLR7 EC ₅₀ | 化合物 | TLR7 EC ₅₀ |
|--------|--------------------------|--------|--------------------------|--------|--------------------------|
| 实施例 1 | C | 实施例 16 | B | 实施例 31 | B |
| 实施例 2 | C | 实施例 17 | B | 实施例 32 | B |
| 实施例 3 | C | 实施例 18 | B | 实施例 33 | B |
| 实施例 4 | B | 实施例 19 | B | 实施例 34 | B |
| 实施例 5 | C | 实施例 20 | B | 实施例 35 | C |
| 实施例 6 | B | 实施例 21 | B | 实施例 36 | C |
| 实施例 7 | B | 实施例 22 | B | 实施例 37 | C |
| 实施例 8 | B | 实施例 23 | C | 实施例 38 | B |
| 实施例 9 | C | 实施例 24 | B | 实施例 39 | B |
| 实施例 10 | C | 实施例 25 | A | 实施例 40 | B |
| 实施例 11 | B | 实施例 26 | B | 实施例 41 | A |
| 实施例 12 | B | 实施例 27 | B | 实施例 42 | A |
| 实施例 13 | B | 实施例 28 | B | 实施例 43 | A |
| 实施例 14 | B | 实施例 29 | B | 实施例 44 | A |
| 实施例 15 | B | 实施例 30 | B | 实施例 45 | B |

[0563] 注: 1nM ≤ A ≤ 100nM; 100nM < B ≤ 1000nM; 1000nM < C ≤ 50μM。

[0564] 实施例21化合物与对照品To11样受体7激动剂GS-9620头对头测试实验结果如表2所示:

[0565] 表2

| | | | |
|--------|----------------|----------------------------|----------------------------|
| [0566] | 供试样 (标题化合物) | TLR7 EC ₅₀ (nM) | TLR8 EC ₅₀ (nM) |
| | GS-9620 | 517 | 7867 |
| | 实施例 21 | 160 | 11632 |

[0567] 结论:本发明的实施例21化合物,展现出比对照品To11样受体7激动剂GS-9620更高的与To11样受体7体外受体结合活性,和比对照品To11样受体7激动剂GS-9620更低的与To11样受体8体外受体结合活性。

[0568] 实验例2:外周血单个核细胞试验方案

[0569] 本方案的目的在于检测利用现有化合物物刺激人外周血单核细胞(PBMC) 24h后细胞因子的表达水平。检测时细胞上清液不稀释,直接检测IFN- α 和TNF- α 的水平。实验过程中首先将化合物配制成20mM的DMSO储存液,用细胞培养基做10倍梯度稀释,总共稀释11个点。取其中9个稀释点的化合物(化合物的最高浓度为200微摩/升)加入96孔板中,每孔50微升,然后接种新鲜的人外周血单核细胞,每孔接种150微升体系,其中含有450,000个细胞。将细胞培养板置于37℃和5%CO₂培养箱中培养24小时,培养结束后将培养板以1200rpm的速度离心5分钟,随后收集上清并将其储存于-20℃以待检测。细胞因子的检测利用BD公司的流式液相多重蛋白定量技术(CBA),在流式细胞仪上完成检测。利用上述检测方法,我们将刺激产生最低检测限至少3倍以上细胞因子水平的最低药物浓度,定义为该化合物在该细胞因子刺激实验上的MEC(Minimal Effective Concentration)值。

[0570] 实验结果如表3所示:

[0571] 表3

| | | | | | | |
|--------|-----|-------------------|-----|-------------------|-----|-------------------|
| [0572] | 实施例 | INF- α MEC | 实施例 | INF- α MEC | 实施例 | INF- α MEC |
| | 4 | C | 28 | B | 31 | B |
| | 21 | A | 29 | A | 42 | A |
| | 22 | B | 30 | B | | |

[0573] 注:0.01nM≤A≤1nM;1nM<B≤10nM;10nM<C≤100 μ M。

[0574] 实施例21化合物与对照品To11样受体7激动剂GS-9620头对头测试实验结果如表4所示:

[0575] 表4

| | | | |
|--------|----------------|------------------------|------------------------|
| [0576] | 供试样 (标题化合物) | INF- α MEC (nM) | TNF- α MEC (nM) |
| | GS-9620 | 50 | 500 |
| | 实施例 21 化合物 | 5 | 500 |

[0577] 结论:本发明的实施例21化合物展示出相对于对照品To11样受体7激动剂GS-9620更好的体外PBMC的IFN- α 诱导活性以及相当的TNF- α 的诱导活性。

[0578] 实验例3:大鼠药代动力学实验

[0579] 试验用雄性SD大鼠共12只,分成四组,每组3只SD大鼠。2组动物静脉注射给药,分别注射对照品To11样受体7激动剂GS-9620和实施例21化合物的10%羟丙基- β -环糊精水溶液(浓度0.5mg/mL) 1mg/kg。另外2组口服给药,分别口服GS-9620和实施例21化合物的0.5%

甲基纤维素/0.2%吐温80纯水混悬液(浓度1mg/mL) 5mg/kg。静脉注射后的每只大鼠于给药后2、15、30分钟和1、2、4、8、24小时连续采集全血样本并制备血浆;口服给药后的每只大鼠于给药后15、30分钟和1、2、4、8、24小时连续采集全血样本并制备血浆。应用LC-MS/MS方法,分别测定GS-9620和实施例21化合物血浆浓度。结果如表5所示。

[0580] 表5

| 平均血药浓度 | | | | |
|--------------------|-----------|-----------|------------|-----------|
| 化合物名称 | GS-9620 | | 实施例 21 化合物 | |
| 时间 (h) | IV1(1mpk) | PO1(5mpk) | IV2(1mpk) | PO2(5mpk) |
| [0581] 0.083 | 170 | -- | 318 | -- |
| 0.25 | 102 | 56.3 | 141 | 69.4 |
| 0.5 | 65.4 | 33.2 | 109 | 41.6 |
| 1 | 48.1 | 83.4 | 74.3 | 36.4 |
| 2 | 21.6 | 136 | 48.9 | 186 |
| 4 | 13 | 16.7 | 37.7 | 51.2 |
| 8 | 4.17 | 9.49 | 31.6 | 23.9 |
| 24 | ND | ND | 3.94 | 5.25 |
| C0 or Cmax(nM) | 220 | 164 | 478 | 186 |
| T1/2 (hr) | 2.57 | 2.24 | 5.76 | 6.24 |
| [0582] Vdss (L/kg) | 32.8 | -- | 29 | -- |
| Cl (mL/min/kg) | 205 | -- | 65.8 | -- |
| AUC0-last (nM.hr) | 185 | 316 | 641 | 699 |
| AUC0-inf (nM.hr) | 201 | 359 | 676 | 749 |

[0583] 结论:本发明的实施例21化合物展示出在同等条件下,相对于对照品To11样受体7激动剂GS-9620在大鼠中有更长的半衰期和更高的曝露量。

[0584] 实验例4:乙型肝炎感染雏鸭模型体内药效学试验

[0585] 实验设计和方法:实验采用一日龄北京鸭静脉注射鸭乙型肝炎病毒阳性鸭血清,7天后开始分组给药,每组6只鸭。对照组:生理盐水。供试样品为GS-9620、实施例21化合物,每个样品2个剂量组:20mg/kg和5mg/kg。供试样品均为灌胃给药,20mg/kg组为隔2天给1次药(每3天给1次药),5mg/kg组为连续每天给药,每天给药1次。共给16天。阳性对照药物拉米夫定由葛兰素史克药业公司生产,50mg/kg,为灌胃给药,每天给药2次,连续给药16天。对于

鸭乙型肝炎病毒感染对照组,以溶剂代替药物。于感染后7天给药前(T0)、给药后8天(T8)、给药后16天(T16)和停药后3天(P3)取血,分离鸭血清,冷冻保存。鸭血清用于鸭乙型肝炎病毒DNA(DHBV-DNA)的检测,比较GS-9620、实施例21化合物和阳性对照拉米夫定对鸭乙型肝炎病毒的疗效。鸭血清DNA(DHBV-DNA)的检测方法:同批不同鸭血清用实时荧光定量PCR法测定鸭血DHBV-DNA的水平。统计学处理:采用配对和成组分析统计法,计算药物对鸭血清DHBV-DNA抑制作用的显著性,判断效果。药效结果见表6。

[0586] 表6

| 组 别 | 给药前后鸭血清 HBV-DNA 抑制率% | | |
|------------------------|----------------------|----------------|------------------|
| | T8 | T16 | P3 |
| [0587] 对照组: 生理盐水 | 32.01 ± 44.57 | 35.96 ± 56.40 | 65.2 ± 16.7 |
| GS-9620 20 mg/kg | 99.13 ± 1.83** | 98.26 ± 1.50** | -132.97 ± 352.35 |
| 实施例 21 化合物 20 mg/kg | 100.0 ± 0** | 98.80 ± 1.84* | 92.81 ± 13.79** |
| [0588] GS-9620 5 mg/kg | 98.66 ± 2.75** | 78.02 ± 51.69 | 70.60 ± 47.66 |
| 实施例 21 化合物 5 mg/kg | 99.96 ± 0.06** | 99.36 ± 1.07** | 95.55 ± 3.56** |
| 拉米夫定 50 mg/kg | 99.76 ± 0.28** | 99.44 ± 0.99** | 95.26 ± 11.20** |

[0589] 成组t检验,同一时间点同病毒对照组相比。*p<0.05,**p<0.01。

[0590] 结论:相对于对照品T011样受体7激动剂GS-9620,本发明的实施例21化合物在同等条件下在乙肝感染雏鸭模型上展示出更优的药效:20mg/kg隔2天给药一次,抑制率大致相当;5mg/kg每天给药一次连续给药,实施例21化合物抑制率优势十分明显;停药3天后,GS-9620的20mg/kg隔2天给药一次组出现HBV-DNA复制反弹,而对应实施例21化合物组没有。

[0591] 实验例5:HDI (hydrodynamic injection) 乙型肝炎感染小鼠模型体内药效学试验实验设计和方法:

[0592] 给药途径:灌胃

[0593] 给药时间:第1天到第7天,实验周期共7天

[0594] 给药组:第一组:Vehicle,10%HP-β-CD;第二组:GS-9620,20mg/kg;第三组:实施例21,20mg/kg。

[0595] 实验第1、3、5、7天给药4小时后收集血浆样本,第7天给药4小时后收集肝样本。详情见表7。

[0596] 表7

| 组号 | 老鼠 只数 每组 | 质粒注射 | | 给药 | | | 采血时间 | 取肝时间 |
|-------------|----------------|-------------------------------|---------------------------------|-------------|--|--|-----------------|-----------------|
| | | 质粒 ($\mu\text{g}/$ 每只) | 注射质 粒及 时间 | 化合物 | 给 药 量 (mg/kg) | 给药 体积 (ml/kg) | | |
| [0597] 1 | 7 | ~20 | HDI pAAV2- HBV 1.3mer, | Vehicle | / | 10 | 灌胃，第1天到第7天，每天一次 | 第1、3、5、7天，给药4h后 |
| 2 | | | | GS-9620 | 20 | | | |
| 3 | | | | 实施例 (21) | 20 | | | |

[0598] HDI (hydrodynamic injection) 乙型肝炎感染小鼠模型体内药效学试验药效结果详情见图1和图2。结论：血浆中的HBV拷贝数和肝脏中的HBV拷贝数检测数据显示，实施例21化合物在同等条件下药效优于对照品To11样受体7激动剂GS-9620。

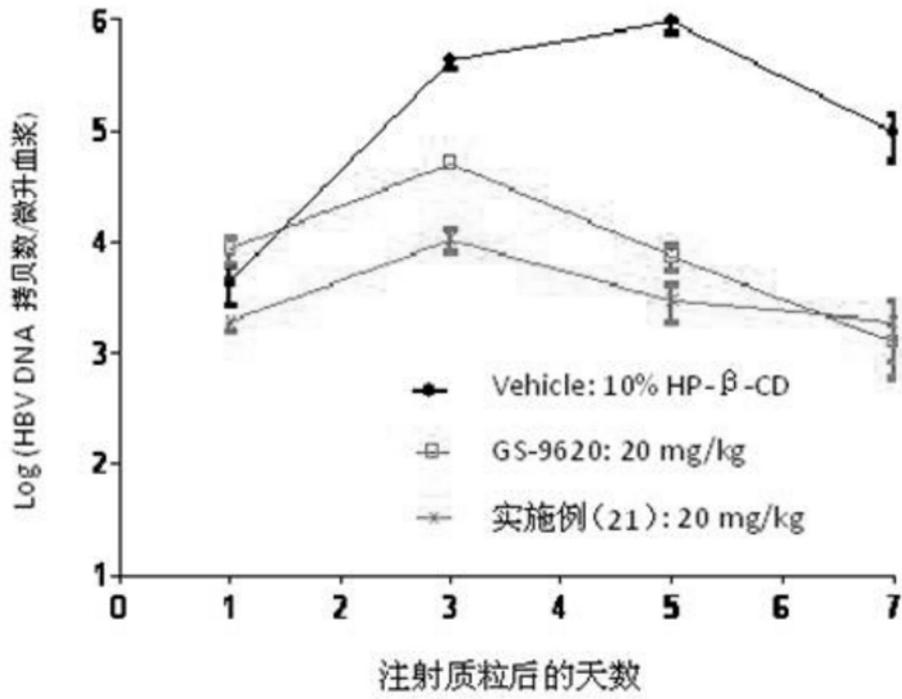


图1

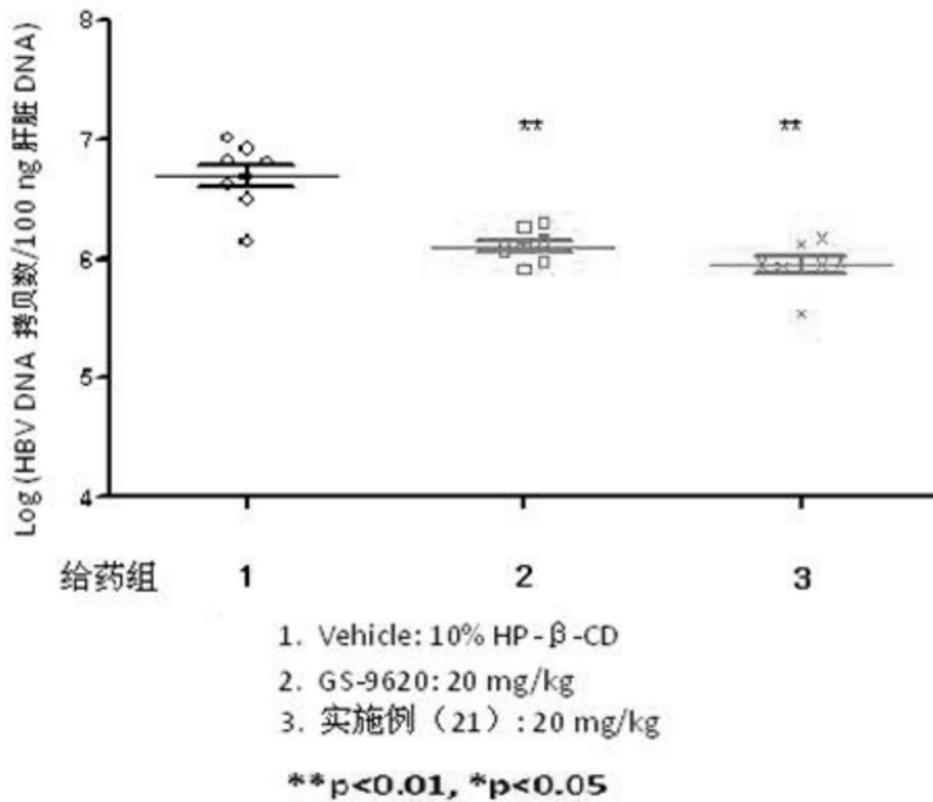


图2