

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200380109519.3

[51] Int. Cl.

C07D 471/04 (2006.01)
C07D 473/06 (2006.01)
C07D 473/16 (2006.01)
C07D 473/18 (2006.01)
C07D 473/24 (2006.01)
C07D 473/34 (2006.01)

[45] 授权公告日 2008 年 3 月 26 日

[11] 授权公告号 CN 100376573C

[51] Int. Cl. (续)

C07D 473/40 (2006.01)
A61K 31/522 (2006.01)
A61K 31/52 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 5/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 15/08 (2006.01)
A61P 19/10 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

[22] 申请日 2003.12.2
[21] 申请号 200380109519.3
[30] 优先权
[32] 2002.12.4 [33] JP [31] 352186/2002
[86] 国际申请 PCT/JP2003/015402 2003.12.2
[87] 国际公布 WO2004/050656 日 2004.6.17
[85] 进入国家阶段日期 2005.8.4
[73] 专利权人 卫材 R&D 管理有限公司
地址 日本东京都
[72] 发明人 吉良和信 理查德·克拉克
吉川诚二 上原泰介
审查员 蔡 雷
[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所
权利要求书 4 页 说明书 99 页

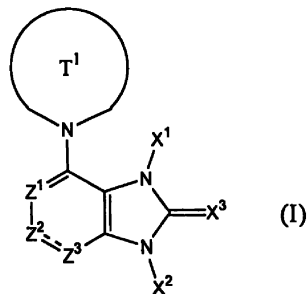
代理人 张平元 赵仁临

[54] 发明名称

稠合的 1,3-二氢-咪唑环化合物

[57] 摘要

一种具有良好的 DPPIV 抑制活性的新的化合物。它为由通式(I)所代表的化合物、其盐或其水合物(其中 T¹代表其中含有一个或两个氮原子的任选取代的单环或二环 4-至 12-员杂环; (II)所代表的结构表示双键或单键; X³表示氧或硫; X¹代表任选取代的 C₂₋₆炔基等; Z¹代表氮或 -CR³=; Z²和 Z³每个独立地代表氮、-CR¹=、羰基或 -NR²-; 并且 R¹、R²、R³和 X²每个独立地代表任选取代的 C₁₋₆烷基等)。

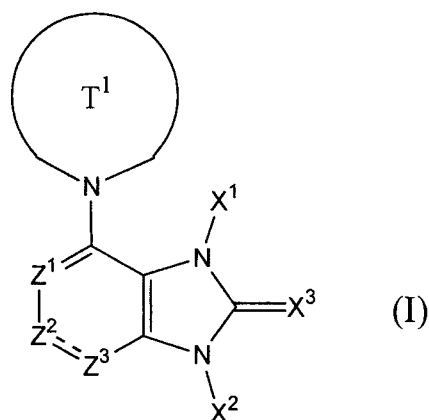


(I)



(II)

1. 通式(I)所代表的化合物或其盐或水合物,



[其中,

T^1 代表哌嗪-1-基、3-氨基-哌啶-1-基或 3-甲基氨基-哌啶-1-基;

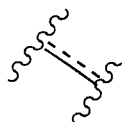
X^3 表示氧原子、或硫原子;

X^1 代表可具有取代基的 C_{2-6} 链烯基、可具有取代基的 C_{2-6} 炔基、或可具有取代基的 C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基;

Z^1 代表氮原子;

Z^2 和 Z^3 每个独立地代表氮原子、或式 $-CR^1=$ 的基团;

在式(I)中, 下式



代表双键或单键;

R^1 、 R^2 、 R^3 和 X^2 每个独立地代表氢原子、可具有取代基的 4 至 8-员杂环基或式 $-A^0-A^1-A^2$ 所代表的基团;

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

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

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

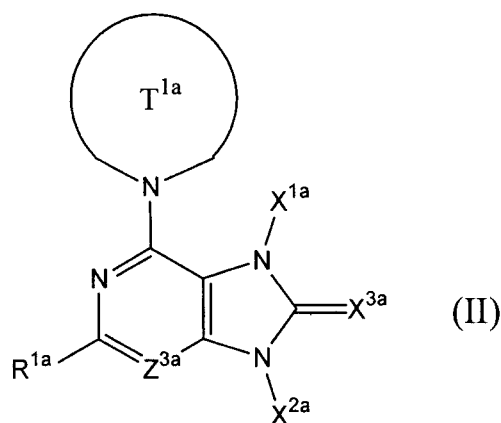
C₁₋₆烷基;

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

<取代基组 A>

取代基组 A 指的是由下列基团组成的组: 羟基、巯基、氰基、卤原子、C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基、C₂₋₆链烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、5 至 10-员杂芳基、4 至 8-员杂环基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基、式-NR^{B4}-R^{B5}的基团(其中 R^{B4}和 R^{B5}代表氢原子或 C₁₋₆烷基)、式-CO-R^{B6}的基团(其中 R^{B6}代表 1-吡咯烷基、1-吗啉基、1-哌嗪基或 1-哌啶基)、和式-CO-R^B-R^{B2}的基团(其中 R^B代表单键、氧原子或式-NR^{B3}-所代表的基团; R^{B2}和 R^{B3}每个独立地代表氢原子、C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基、C₂₋₆链烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、5 至 10-员杂芳基、C₆₋₁₀芳基 C₁₋₆烷基或 5 至 10-员杂芳基 C₁₋₆烷基)].

2. 权利要求 1 的化合物或其盐或水合物, 其中通式(I)是通式(II)



[其中,

Z^{3a}代表氮原子或式-CR^{2a}=基团;

X^{3a}代表氧原子或硫原子;

T^{1a}代表哌嗪-1-基、3-氨基-哌啶-1-基或 3-甲基氨基-哌啶-1-基;

X^{1a}表示 C₂₋₆链烯基、C₂₋₆炔基或苄基;

R^{1a}和 R^{2a}每个独立地代表氢原子、卤原子、C₁₋₆烷基、氰基或式-A^{0a}-A^{1a}所代表的基团;

A^{0a}代表氧原子、硫原子或式-NA^{2a}-所代表的基团;

A^{1a}表示氢原子、C₁₋₆烷基、C₂₋₆链烯基、C₂₋₆炔基、苄基、氰基苄基、氨基甲酰基苄基、苄基、吡啶基甲基或吡啶基;

A^{2a}表示氢原子或 C₁₋₆烷基;

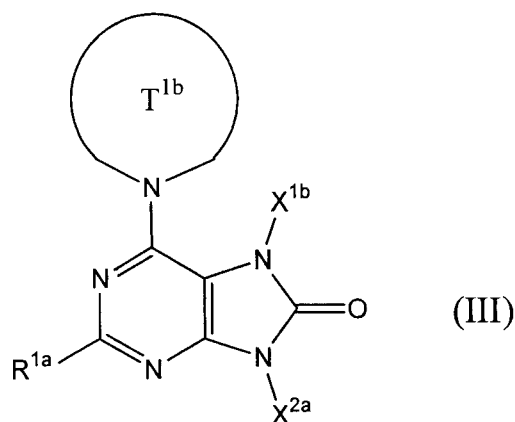
X^{2a}表示氢原子、C₂₋₆链烯基、C₂₋₆炔基、环己烯基、1H-吡啶-2-酮-基、

1-甲基-1H-吡啶-2-酮-基、可具有选自下述取代基组 B 的基团的 C₁₋₆ 烷基、可具有选自下述取代基组 B 的基团的苯基、可具有选自下述取代基组 B 的基团的 5 或 6-员杂芳基、可具有选自下述取代基组 B 的基团的苯基 C₁₋₆ 烷基或可具有选自下述取代基组 B 的基团的吡啶基 C₁₋₆ 烷基:

<取代基组 B>

取代基组 B 指的是由下列基团组成的组: 氯原子、溴原子、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 链烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、C₁₋₆ 烷氧基、氨基甲酰基、羧基和 C₁₋₆ 烷氧基羰基]。

3. 权利要求 1 的化合物或其盐或水合物, 其中通式(I)是通式(III)



[其中,

T^{1b} 代表哌嗪-1-基、3-氨基-哌啶-1-基或 3-甲基氨基-哌啶-1-基;

X^{1b} 代表 2-戊炔基、2-丁炔基、3-甲基-2-丁烯基、2-丁烯基或苄基; 和

R^{1a} 和 X^{2a} 具有同如上权利要求 2 所定义的 R^{1a} 和 X^{2a} 的相同含义]。

4. 权利要求 2 或 3 的化合物或其盐或水合物, 其中 R^{1a} 为氢原子、氯原子、氰基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、甲硫基、烯丙氧基、2-丁炔氧基、苯氧基、氰基苯氧基、氨基甲酰基苯氧基、苯基甲氧基、(苯基甲基)氨基、吡啶基甲氧基、吡啶氧基、氨基、甲基氨基、二甲基氨基或二乙基氨基。

5. 权利要求 2 或 3 的化合物或其盐或水合物, 其中 R^{1a} 为氢原子、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、2-氰基苯氧基或 2-氨基甲酰基苯氧基。

6. 权利要求 1-3 中任一项的化合物或其盐或水合物, 其中 X^{2a} 为氢原子、甲基、乙基、正丙基、2-甲基丙基、式-CH₂-R¹⁰ 所代表的基团(其中 R¹⁰ 代表氨基甲酰基、羧基、甲氧基羰基、氰基、环丙基或甲氧基)、3-氰基丙基、烯丙基、2-丙酰基、2-丁炔基、2-甲基-2-丙烯基、2-环己炔基、氯代吡啶基、甲氧基吡啶基、甲氧基嘧啶基、吡啶基、咪唑基、噻吩基、吡啶基甲基、1H-

吡啶-2-酮-5-基、1-甲基-1H-吡啶-2-酮-5-基、可具有选自下述取代基组 Y 的基团的苯基、可具有选自下述取代基组 Y 的基团的苜基或可具有选自下述取代基组 Y 的基团的苯乙基:

取代基组 Y 是由下列基团组成的组: 氯原子、溴原子、甲氧基、氰基、乙烯基和甲基。

7. 权利要求 1-3 中任一项的化合物、其盐或其水合物, 其中 X^{2a} 为甲基、正丙基、烯丙基、2-丙炔基、2-丁炔基、环丙基甲基、苯基、3-吡啶基、3-咪喃基、3-噻吩基、2-甲氧基-5-嘧啶基、2-甲氧基-5-吡啶基、2-氯-4-吡啶基或 1H-吡啶-2-酮-5-基。

8. 包括权利要求 1 的化合物、其盐或其水合物的药物。

9. 包括权利要求 1 的化合物、其盐或其水合物的二肽基肽酶 IV 抑制剂。

10. 包括权利要求 1 的化合物、其盐或其水合物, 以及用于制剂的佐剂的药物组合物。

11. 用于糖尿病、肥胖症、高脂血症、AIDS、骨质疏松症、胃肠道病症、血管发生、不育症、炎症疾病、多发性硬化症、变应性疾病或癌症的预防或治疗的药物, 或免疫控制剂, 激素调节剂或抗风湿药物, 其包括权利要求 1 的化合物、其盐或其水合物。

12. 用于糖尿病的预防或治疗的药物, 其包括权利要求 1 的化合物、其盐或其水合物。

13. 权利要求 1 的化合物、其盐或其水合物在制备药物中的用途。

14. 权利要求 13 的用途, 其中该药物是对二肽基肽酶 IV 的抑制是有效的疾病的治疗药物或预防药物。

15. 权利要求 13 的用途, 其中该药物是对糖尿病的治疗药物或预防药物。

稠合的 1,3-二氢-咪唑环化合物

技术领域

本发明涉及具有 DPPIV-抑制活性的新的化合物，并且特别是涉及用作 DPPIV 抑制剂的稠合的 1,3-二氢-咪唑环化合物。

背景技术

二肽基肽酶-IV(DPPIV)是一种丝氨酸蛋白酶，其特定水解多肽链的游离 N 端的二肽-X-Pro(X 可为任意氨基酸)。

饭后由消化道分泌的葡萄糖依赖性促胰岛素激素(肠促胰岛素；GLP-1，胰高血糖素样肽-1 和 GIP；葡萄糖-依赖性促胰岛素肽)被此 DPPIV 快速水解并失活。抑制由 DPPIV 对 GLP-1 的此分解作用可增强肠促胰岛素(GLP-1 和 GIP)的作用，并促进由于葡萄糖刺激的自胰腺的 β 细胞的胰岛素分泌。因此，在口服葡萄糖耐量试验中显示出试验后的高血糖得到了改善(参见非专利文献 1)。此外，还显示出 GLP-1 与食欲和摄食的抑制作用有关，并且还与基于对胰腺 β 细胞分化和生长的促进作用的 β 细胞保护有关。

因此，期望 DPPIV 抑制剂可充当对与 GLP-1 和 GIP 有关的疾病如肥胖症和糖尿病有用的治疗和预防药物。

如下所示，已经报道了包括糖尿病和 DPPIV 的各种疾病间的关系。因此期望 DPPIV 抑制剂可成为这些疾病的治疗药物。

- (1) 对 AIDS 的预防和治疗药物(参见非专利文献 2)，
- (2) 对骨质疏松症的预防和治疗药物(参见非专利文献 3)，
- (3) 对肠病的预防和治疗药物(参见非专利文献 4)，
- (4) 对高脂血症、糖尿病和肥胖症的预防和治疗药物(参见非专利文献 5 和 6)，
- (5) 对血管发生的预防和治疗药物(参见非专利文献 7)，
- (6) 对不育症的预防和治疗药物(参见专利文献 1)，
- (7) 对炎性疾病、自身免疫性疾病和慢性类风湿性关节炎的预防和治疗药物(参见非专利文献 8)，和

(8) 对癌症的预防和治疗药物(参见非专利文献 9 和 10),

(9) 对多发性硬化症的预防和治疗药物(参见非专利文献 11)

尽管大量 DPPIV 抑制剂是已知的(参见专利文献 2-11), 但是包括稠合的 1,3-二氢咪唑环的 DPPIV 抑制剂并不是已知的。

[非专利文献 1]

Diabetologia 1999 Nov, 42(11): 1324-31

[非专利文献 2]

Science 1993, 262: 2045-2050

[非专利文献 3]

Clinical chemistry 1988, 34: 2499-2501

[非专利文献 4]

Endocrinology 2000, 141: 4013-4020

[非专利文献 5]

Diabetes 1998, 47: 1663-1670,

[非专利文献 6]

Life Sci 2000, 66(2): 91-103

[非专利文献 7]

Agents and actions 1991, 32: 125-127

[非专利文献 8]

The Journal of Immunology 2001, 166: 2041-2048

[非专利文献 9]

Br J Cancer 1999 Mar, 79(7-8): 1042-8

[非专利文献 10]

J Androl 2000 Mar-Apr, 21(2): 220-6

[非专利文献 11]

The Journal of Immunology 2001, 166: 2041-48

[专利文献 1]

WO 00/56296

[专利文献 2]

美国专利申请号 2001020006

[专利文献 3]

美国专利号 6,303,661

[专利文献 4]

美国专利号 6,011,155

[专利文献 5]

美国专利号 5,543,396

[专利文献 6]

WO 02/02560

[专利文献 7]

WO 00/34241

[专利文献 8]

WO 99/61431

[专利文献 9]

WO 99/67279

[专利文献 10]

WO 97/40832

[专利文献 11]

WO 95/29691

[专利文献 12]

WO 02/068420

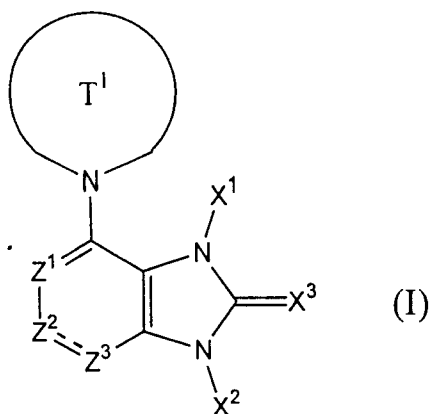
具有抑止 DPPIV 活性的化合物可用作如上所述的渴望寻求的药物制剂。然而，具有极好的抑止 DPPIV 活性，并且其作为临床上有效的药物十分有用的化合物还没有发现。因此，本发明的一个目的是寻找并发现具有抑止 DPPIV 活性、并且可用作上述疾病(特别是糖尿病等)的预防或治疗药物的化合物。

发明内容

为了实现上述目的，本发明者进行了认真地研究，成功地合成了新的稠合的 1,3-二氢-咪唑环化合物，并发现这些化合物具有极好的 DPPIV-抑制活性，并因此完成了本发明。

也就是说，本发明包括：

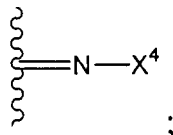
(1) 通式(I)所代表的化合物或其盐或水合物，



[其中,

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

X^3 表示氧原子、硫原子或下式的基团



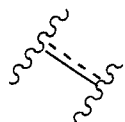
X^4 表示氢原子、可具有取代基的 C_{1-6} 烷基、可具有取代基的 C_{3-8} 环烷基或可具有取代基的 C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基;

X^1 代表可具有取代基的 C_{1-6} 烷基、可具有取代基的 C_{2-6} 链烯基、可具有取代基的 C_{2-6} 炔基、可具有取代基的 C_{6-10} 芳基、可具有取代基的 5 至 10-员杂芳基、可具有取代基的 C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基或可具有取代基的 5 至 10-员杂芳基 C_{1-6} 烷基;

Z^1 代表氮原子、或式 $-CR^3=$ 的基团;

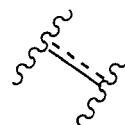
Z^2 和 Z^3 每个独立地代表氮原子、式 $-CR^1=$ 的基团、羰基或式 $-NR^2-$ 的基团;

在式(I)中, 下式



代表双键或单键;

在式(I)中, 当下式



代表双键时, Z^2 和 Z^3 每个独立地代表氮原子或式 $-CR^1=$ 的基团;

R^1 、 R^2 、 R^3 和 X^2 每个独立地代表氢原子、可具有取代基的4至8-员杂环基或式 $-A^0-A^1-A^2$ 所代表的基团；

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

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

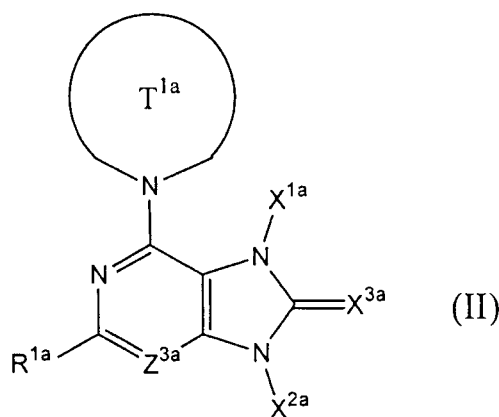
A^2 和 R^A 每个独立地代表氢原子、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、5至10-员杂芳基、4至8-员杂环基或 C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基；

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

<取代基组A>

取代基组A指的是由下列基团组成的组：羟基、巯基、氰基、卤原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、5至10-员杂芳基、4至8-员杂环基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、式 $-NR^{B4}-R^{B5}$ 的基团(其中 R^{B4} 和 R^{B5} 代表氢原子或 C_{1-6} 烷基)、式 $-CO-R^{B6}$ 的基团(其中 R^{B6} 代表1-吡咯烷基、1-吗啉基、1-哌嗪基或1-哌啶基)、和式 $-CO-R^B-R^{B2}$ 的基团(其中 R^B 代表单键、氧原子或式 $-NR^{B3}$ -所代表的基团； R^{B2} 和 R^{B3} 每个独立地代表氢原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、5至10-员杂芳基、 C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基或5至10-员杂芳基 C_{1-6} 烷基)；

(2) 通式(II)所代表的化合物或其盐或水合物，



[其中，

Z^{3a} 代表氮原子或式 $-CR^{2a}=$ 基团；

X^{3a} 代表氧原子或硫原子；

T^{1a} 代表环中含有一个或两个氮原子的单环 4 至 8-员杂环, 其可具有氨基或 C_{1-6} 烷基氨基;

X^{1a} 表示氢原子、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基或苄基;

R^{1a} 和 R^{2a} 每个独立地代表氢原子、卤原子、 C_{1-6} 烷基、氰基或式 $-A^{0a}-A^{1a}$ 所代表的基团;

A^{0a} 代表氧原子、硫原子或式 $-NA^{2a}$ 所代表的基团;

A^{1a} 表示氢原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、苯基、氰基苯基、氨基甲酰基苯基、苄基、吡啶基甲基或吡啶基;

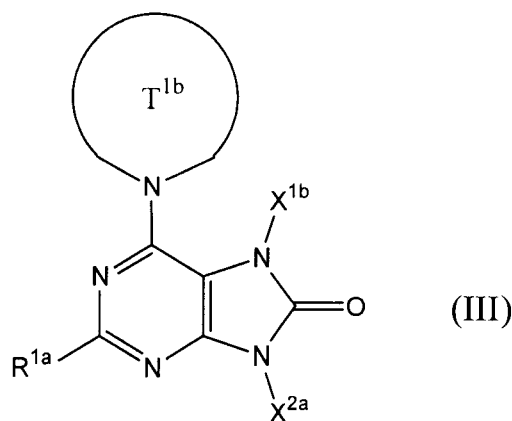
A^{2a} 表示氢原子或 C_{1-6} 烷基;

X^{2a} 表示氢原子、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、环己烯基、1H-吡啶-2-酮-基、1-甲基-1H-吡啶-2-酮-基、可具有选自下述取代基组 B 的基团的 C_{1-6} 烷基、可具有选自下述取代基组 B 的基团的苯基、可具有选自下述取代基组 B 的基团的 5 或 6-员杂芳基、可具有选自下述取代基组 B 的基团的苯基 C_{1-6} 烷基或可具有选自下述取代基组 B 的基团的吡啶基 C_{1-6} 烷基:

<取代基组 B>

取代基组 B 指的是由下列基团组成的组: 氯原子、溴原子、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氨基甲酰基、羧基和 C_{1-6} 烷氧基羰基];

(3) 通式(III)所代表的化合物或其盐或水合物,



[其中,

T^{1b} 代表哌嗪-1-基、3-氨基-哌啶(ピペリジン)-1-基或 3-甲基氨基-哌啶-1-基;

X^{1b} 代表 2-戊炔基、2-丁炔基、3-甲基-2-丁烯基、2-丁烯基或苄基; 和 R^{1a} 和 X^{2a} 具有同上(2)所定义的 R^{1a} 和 X^{2a} 的相同含义];

(4) 根据(2)或(3)的化合物或其盐或水合物, 其中 R^{1a} 为氢原子、氯原子、氟原子、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、甲硫基、烯丙氧基、2-丁炔氧基、苯氧基、氟基苯氧基、氨基甲酰基苯氧基、苯基甲氧基、(苯基甲基)氨基、吡啶基甲氧基、吡啶氧基、氨基、甲基氨基、二甲基氨基或二乙基氨基;

(5) 根据(2)或(3)的化合物或其盐或水合物, 其中 R^{1a} 为氢原子、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、2-氟基苯氧基或 2-氨基甲酰基苯氧基;

(6) 根据(2)-(5)中任一项的化合物或其盐或水合物, 其中 X^{2a} 为氢原子、甲基、乙基、正丙基、2-甲基丙基、式 $-CH_2-R^{10}$ 所代表的基团(其中 R^{10} 代表氨基甲酰基、羧基、甲氧基羰基、氟基、环丙基或甲氧基)、3-氟基丙基、烯丙基、2-丙酰基、2-丁炔基、2-甲基-2-丙烯基、2-环己炔基、氯代吡啶基、甲氧基吡啶基、甲氧基嘧啶基、吡啶基、咪唑基、噻吩基、吡啶基甲基、1H-吡啶-2-酮-5-基、1-甲基-1H-吡啶-2-酮-5-基、可具有选自下述取代基组 Y 的基团的苯基、可具有选自下述取代基组 Y 的基团的苄基或可具有选自下述取代基组 Y 的基团的苯乙基:

取代基组 Y 是由下列基团组成的组: 氯原子、溴原子、甲氧基、氟基、乙烯基和甲基;

(7) 根据(2)-(5)中任一项的化合物、其盐或其水合物, 其中 X^{2a} 为甲基、正丙基、烯丙基、2-丙炔基、2-丁炔基、环丙基甲基、苯基、3-吡啶基、3-咪唑基、3-噻吩基、2-甲氧基-5-嘧啶基、2-甲氧基-5-吡啶基、2-氯-4-吡啶基或 1H-吡啶-2-酮-5-基;

(8) 包括(1)的化合物、其盐或其水合物的药物;

(9) 包括(1)的化合物、其盐或其水合物的二肽基肽酶 IV 抑制剂;

(10) 包括(1)的化合物、其盐或其水合物以及用于制剂的佐剂的药物组合物;

(11) 用于糖尿病、肥胖症、高脂血症、AIDS、骨质疏松症、胃肠道病症、血管发生、不育症、炎症性疾病、多发性硬化症、变应性疾病或癌症的预防或治疗的药物, 或免疫控制剂, 激素调节剂或抗风湿药剂, 其包括(1)的化合物、其盐或其水合物;

(12) 用于糖尿病的预防或治疗的药物, 其包括(1)的化合物、其盐或其水合物;

(13) 一种治疗或预防二肽基肽酶 IV 抑制作用是有效的疾病的方法, 其

中所述方法包括将药学上有效剂量的(1)的化合物、其盐或其水合物给药于患者的步骤;

(14) 根据(13)的治疗或预防方法, 其中所述的二肽基肽酶 IV 抑制作用是有效的疾病为糖尿病;

(15) (1)的化合物、其盐或其水合物在制备药物中的用途;

(16) 根据(15)的用途, 其中该药物是对二肽基肽酶 IV 抑制作用是有效的疾病的治疗药物或预防药物;

(17) 根据(15)的用途, 其中该药物是对糖尿病的治疗药物或预防药物。

在下文中, 通过描述说明书中所用的术语、符号等的含义对本发明进行具体的描述。

在此说明书中, 为了便于说明, 化合物的结构式代表某一确定的异构体, 然而, 本发明包括所有的异构体, 如几何异构体、基于不对称碳的旋光异构体、立体异构体和结构上源自化合物的互变异构体、以及异构体的混合物, 并不局限于为了便于说明所用式的异构体, 并且可为异构体中的任何一个或异构体的混合物。因此, 可存在分子中具有不对称碳原子的光活性物质和外消旋物质, 但是本发明对其没有特别的限制, 并包括它们中的任何一个。此外, 可存在晶体多晶型现象, 但同样地对其没有特别的限制, 并且该晶形可为一种形式或可为混合物, 并且可为无水物或水合物。本发明化合物还可为已吸收了某些其它类型的溶剂的溶剂合物。

此外, 本发明化合物包括甚至在代谢后如在体内被氧化、还原、水解或结合后仍具有所需活性的化合物。本发明还包括在代谢后如在体内氧化、还原和水解后能生成本发明化合物的那些化合物。

短语“C₁₋₆ 烷基”指的是含有 1-6 个碳原子的直链或支链的烷基, 其为可通过从含有 1-6 个碳的脂肪族烃中除去任一个氢原子而得到的单价基团, 并且具体的实例包括甲基、乙基、1-丙基、2-丙基、2-甲基-1-丙基、2-甲基-2-丙基、1-丁基、2-丁基、1-戊基、2-戊基、3-戊基、2-甲基-1-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-2-丁基、3-甲基-2-丁基、2,2-二甲基-1-丙基、1-己基、2-己基、3-己基、2-甲基-1-戊基、3-甲基-1-戊基、4-甲基-1-戊基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、2-甲基-3-戊基、3-甲基-3-戊基、2,3-二甲基-1-丁基、3,3-二甲基-1-丁基、2,2-二甲基-1-丁基、2-乙基-1-丁基、3,3-二甲基-2-丁基和 2,3-二甲基-2-丁基。

短语“C₂₋₆ 链烯基”指的是含有 2-6 个碳的直链或支链的链烯基，并且具体的实例包括乙烯基、烯丙基、1-丙烯基、1-甲基乙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、戊烯基和己烯基。

短语“C₂₋₆ 炔基”指的是含有 2-6 个碳的直链或支链的炔基，并且具体的实例包括乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、丁炔基、戊炔基和己炔基。

短语“C₃₋₈ 环烷基”指的是含有 3-8 个碳原子的环状脂肪族烃基团，并且具体的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。

短语“C₁₋₆ 亚烷基”指的是由如上定义的“C₁₋₆ 烷基”中除去另一个任意的氢原子所获得的二价基团，并且具体的实例包括亚甲基、1,2-亚乙基、1,1-亚乙基、1,3-亚丙基、四亚甲基、1,5-亚戊基和 1,6-亚己基。

短语“C₁₋₆ 烷氧基”指的是氧原子与如上定义的“C₁₋₆ 烷基”相连，并且具体的实例包括甲氧基、乙氧基、1-丙氧基、2-丙氧基、2-甲基-1-丙氧基、2-甲基-2-丙氧基、1-丁氧基、2-丁氧基、1-戊氧基、2-戊氧基、3-戊氧基、2-甲基-1-丁氧基、3-甲基-1-丁氧基、2-甲基-2-丁氧基、3-甲基-2-丁氧基、2,2-二甲基-1-丙氧基、1-己氧基、2-己氧基、3-己氧基、2-甲基-1-戊氧基、3-甲基-1-戊氧基、4-甲基-1-戊氧基、2-甲基-2-戊氧基、3-甲基-2-戊氧基、4-甲基-2-戊氧基、2-甲基-3-戊氧基、3-甲基-3-戊氧基、2,3-二甲基-1-丁氧基、3,3-二甲基-1-丁氧基、2,2-二甲基-1-丁氧基、2-乙基-1-丁氧基、3,3-二甲基-2-丁氧基和 2,3-二甲基-2-丁氧基。

短语“C₁₋₆ 烷氧基羰基”指的是羰基与如上定义的“C₁₋₆ 烷氧基”相连，并且具体的实例包括甲氧基羰基、乙氧基羰基、1-丙氧基羰基、2-丙氧基羰基、2-甲基-1-丙氧基羰基和 2-甲基-2-丙氧基羰基。

短语“C₁₋₆ 烷硫基”指的是硫原子与如上定义的“C₁₋₆ 烷基”相连，并且具体的实例包括甲硫基、乙硫基、1-丙硫基、2-丙硫基、2-甲基-1-丙硫基、2-甲基-2-丙硫基、1-丁硫基、2-丁硫基、1-戊硫基、2-戊硫基、3-戊硫基、2-甲基-1-丁硫基、3-甲基-1-丁硫基、2-甲基-2-丁硫基、3-甲基-2-丁硫基、2,2-二甲基-1-丙硫基、1-己硫基、2-己硫基、3-己硫基、2-甲基-1-戊硫基、3-甲基-1-戊硫基、4-甲基-1-戊硫基、2-甲基-2-戊硫基、3-甲基-2-戊硫基、4-甲基-2-戊硫基、2-甲基-3-戊硫基、3-甲基-3-戊硫基、2,3-二甲基-1-丁硫基、3,3-二甲基-1-丁硫基、2,2-二甲基-1-丁硫基、2-乙基-1-丁硫基、3,3-二甲基-2-丁硫基和 2,3-二甲基-2-丁硫基。

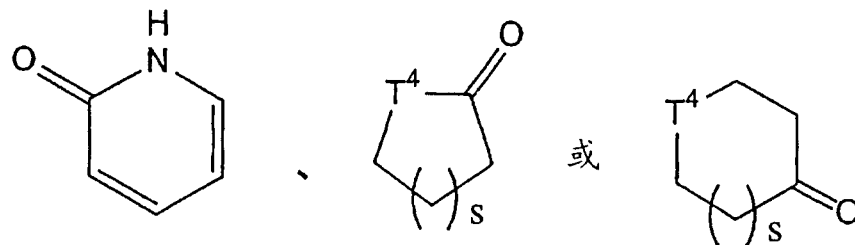
短语“卤素原子”指的是氟原子、氯原子、溴原子或碘原子。

短语“杂原子”指的是硫原子、氧原子或氮原子。

短语“4至8-员杂环”指的是非芳香环，其中：

- 1) 构成该环状基团的环的原子数为 4-8;
- 2) 1-2 个杂原子存在于构成该环状基团的环原子中;
- 3) 环中的双键数为 0-2;
- 4) 环中的羰基数为 0-3; 和
- 5) 该环为单环。

“4至8-员杂环”的具体实例包括吡咯烷环、哌啶环、氮杂环庚烷环、四氢呋喃环、四氢吡喃环、吗啉环、硫吗啉环、哌嗪环、噻唑烷环、二噁烷环、咪唑啉环、噻唑啉环、氮杂环丁烷环和下式之一所代表的环：



(其中 s 代表 1-3 的整数; 并且 T^4 代表亚甲基、氧原子或式 $-NT^5$ 所代表的基团(其中 T^5 表示氢原子或 C_{1-6} 烷基))。

短语“4至8-员杂环基”指的是由上述“4至8-员杂环”在任意位置除去一个氢原子所得到的单价基团。

短语“ C_{6-10} 芳基”指的是含 6-10 个碳原子的芳香族烃环基, 并且具体实例包括苯基、1-萘基和 2-萘基。

短语“5至10-员杂芳环”指的是含有构成该环状基团环的、包括有杂原子的 5-10 个原子的芳香环基团, 并且具体实例包括吡啶环、噻吩环、呋喃环、吡咯环、噁唑环、异噁唑环、噻唑环、异噻唑环、咪唑环、三唑环、吡唑环、呋咱环、噻二唑环、噁二唑环、哒嗪环、嘧啶环、吡嗪环、引哚环、异引哚环、引唑环、色烯环、喹啉环、异喹啉环、噌啉环、喹唑啉环、喹噁啉环、茶啉环、2,3-二氮杂茶环、嘌呤环、蝶啶环、噻吩并呋喃环、咪唑并噻唑环、苯并呋喃环、苯并噻吩环、苯并噁唑环、苯并噻唑环、苯并噻二唑环、苯并咪唑环、咪唑并吡啶环、吡咯并吡啶环、吡咯并嘧啶环和吡啶并嘧啶环。

短语“5至10-员杂芳基”指的是由上述“5至10-员杂芳环”在任意位置除去一个氢原子所得到的单价基团。

短语“C₆₋₁₀芳基 C₁₋₆烷基”指的是如上所定义的“C₁₋₆烷基”中的任意氢原子被如上所定义的“C₆₋₁₀芳基”所取代而得到的基团，并且具体实例包括苄基、苯乙基和3-苯基-1-丙基。

短语“5至10-员杂芳基 C₁₋₆烷基”指的是如上所述的“C₁₋₆烷基”中的任意氢原子被如上所定义的“5至10-员杂芳基”所取代而得到的基团，并且具体实例包括2-吡啶基甲基和2-噻吩基甲基。

短语“5或6-员杂芳环”指的是含有构成该环状基团环的、包括有一个或多个杂原子的5-6个原子的芳香环基团，并且具体实例包括吡啶环、噻吩环、呋喃环、吡咯环、噁唑环、异噁唑环、噻唑环、异噻唑环、咪唑环、三唑环、吡唑环、噻二唑环、噁二唑环、哒嗪环、嘧啶环和吡嗪环。

短语“5或6-员杂芳基”指的是由此“5或6-员芳香杂芳环”的任意位置除去一个氢原子而得到的单价基团。

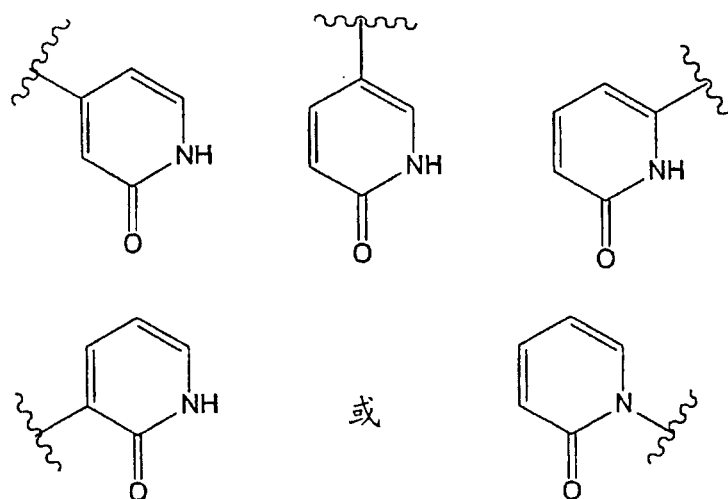
短语“吡啶基”指的是2-吡啶基、3-吡啶基或4-吡啶基。

短语“呋喃基”指的是2-呋喃基或3-呋喃基。

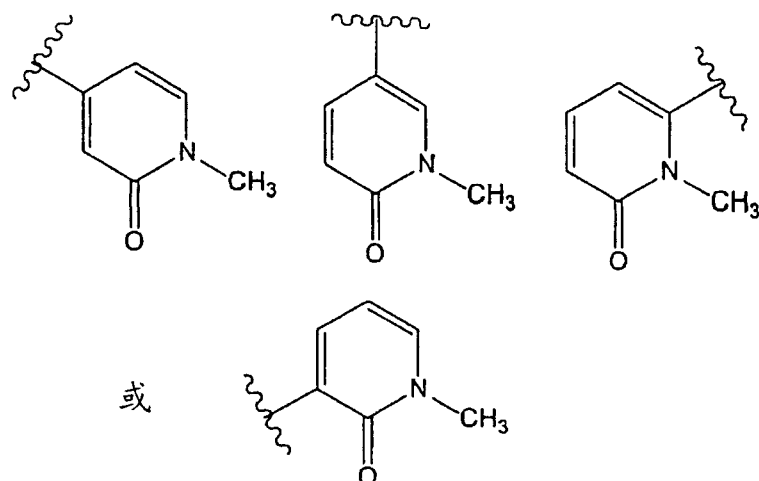
短语“噻吩基”指的是2-噻吩基或3-噻吩基。

短语“环己烯基”指的是1-环己烯基、2-环己烯基或3-环己烯基。

短语“1H-吡啶-2-酮-基”指的是由“1H-吡啶-2-酮”中除去任一氢原子而得到的单价基团，并且具体实例包括下列式所代表的基团：



短语“1-甲基-1H-吡啶-2-酮-基”指的是由“1-甲基-1H-吡啶-2-酮”中除去任一氢原子而得到的单价基团，并且具体实例包括下列式所代表的基团：



短语“苯基 C₁₋₆ 烷基”指的是其中上述“C₁₋₆ 烷基”中的任意氢原子被苯基取代所得到的基团，并且具体实例包括苄基、苯乙基和 3-苯基-1-丙基。

短语“吡啶基 C₁₋₆ 烷基”指的是其中上述“C₁₋₆ 烷基”中的任意氢原子被上述“吡啶基”取代所得到的基团，并且具体实例包括 2-吡啶基甲基、3-吡啶基甲基和 4-吡啶基甲基。

短语“吡啶基甲基”指的是 2-吡啶基甲基、3-吡啶基甲基或 4-吡啶基甲基。

短语“吡啶氧基”指的是 2-吡啶氧基、3-吡啶氧基或 4-吡啶氧基。

短语“吡啶基甲氧基”指的是 2-吡啶基甲氧基、3-吡啶基甲氧基或 4-吡啶基甲氧基。

短语“氟基苯基”指的是 2-氟基苯基、3-氟基苯基或 4-氟基苯基。

短语“氨基甲酰基苯基”指的是 2-氨基甲酰基苯基、3-氨基甲酰基苯基或 4-氨基甲酰基苯基。

短语“氟基苯氧基”指的是 2-氟基苯氧基、3-氟基苯氧基或 4-氟基苯氧基。

短语“氨基甲酰基苯氧基”指的是 2-氨基甲酰基苯氧基、3-氨基甲酰基苯氧基或 4-氨基甲酰基苯氧基。

短语“氯代吡啶基”指的是其中上述“吡啶基”中的任意氢原子被氯原子取代所得到的基团，并且具体实例包括 2-氯吡啶-3-基、2-氯吡啶-4-基和 6-氯吡啶-3-基。

短语“甲氧基吡啶基”指的是其中上述“吡啶基”中的任意氢原子被甲氧基取代所得到的基团，并且具体实例包括 2-甲氧基吡啶-3-基、2-甲氧基吡啶-4-基和 6-甲氧基吡啶-3-基。

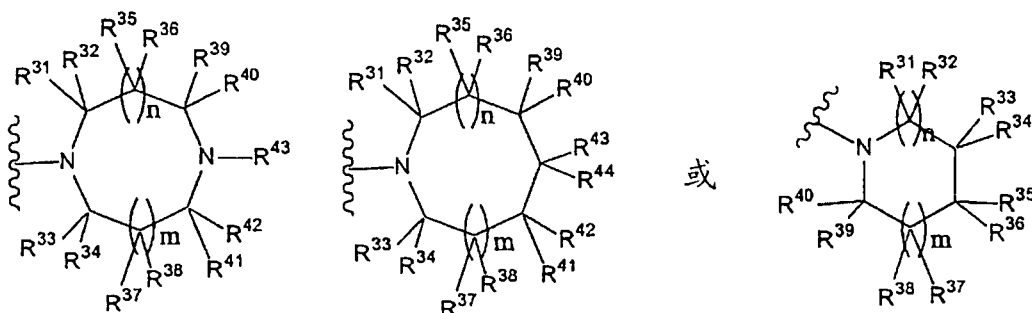
短语“甲氧基嘧啶基”指的是其中上述“嘧啶基”中的任意氢原子被甲氧基取代所得到的基团，并且具体实例包括 2-甲氧基嘧啶-5-基和 2-甲氧基嘧啶-4-

基。

短语“环中含有一个或两个氮原子的单环或二环 4-至 12-员杂环，其可具有取代基”指的是非芳香环，其中

- 1) 构成该环状基团的环的原子数为 4-12;
- 2) 构成该环状基团的环的原子中包括 1 或 2 个氮原子;
- 3) 该环可具有取代基; 和
- 4) 该环为单环或二环。

更特别地，它指的是下式之一所代表的基团：



(其中 m 和 n 每个独立地代表 0 或 1; R^{31} - R^{44} 中的任意两个可一起形成 C_{1-6} 亚烷基。)

[T^{1a} 的定义]

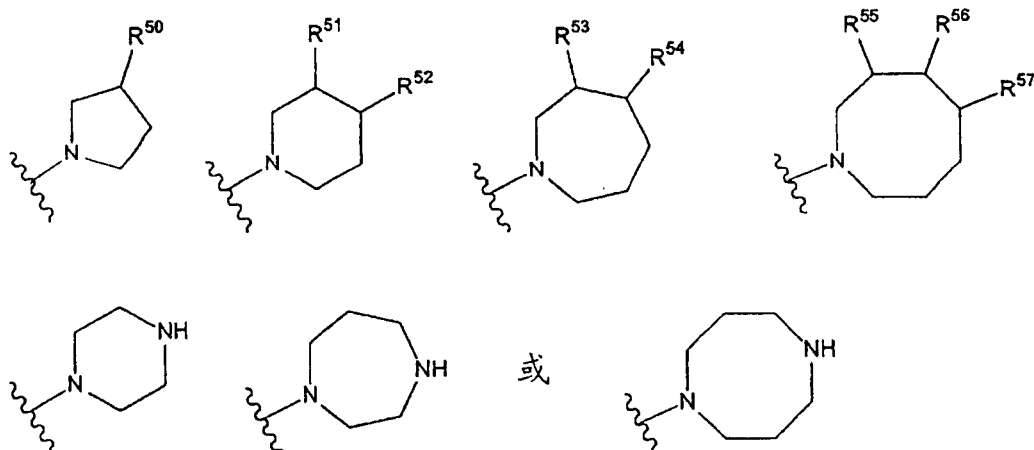
T^{1a} 代表“环中含有 1 或 2 个氮原子的单环 4 至 8-员杂环基，其可具有氨基或 C_{1-6} 烷基氨基”；其中

- 1) 构成该环状基团的环的原子数为 4-8;
- 2) 构成该环状基团的环的原子中包括 1 或 2 个氮原子;
- 3) 该环可具有作为取代基的氨基或 C_{1-6} 烷基氨基; 和
- 4) 该环为单环的非芳香环基团。

短语“ C_{1-6} 烷基氨基”指的是其上连接有 1 或 2 个上述“ C_{1-6} 烷基”的氮原子，并且具体实例包括甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基、二甲基氨基、二乙基氨基和二丙基氨基。 T^{1a} 为

(1) 优选地，哌嗪-1-基、[1.4]二氮杂环庚-1-基、[1.5]二氮杂环辛(diazocan)-1-基、可具有氨基或 C_{1-6} 烷基氨基的氮杂环丁-1-基、可具有氨基或 C_{1-6} 烷基氨基的吡咯烷-1-基、可具有氨基或 C_{1-6} 烷基氨基的哌啶-1-基、可具有氨基或 C_{1-6} 烷基氨基的氮杂环庚-基或可具有氨基或 C_{1-6} 烷基氨基的氮杂环辛-基;

(2) 更优选地, 下列式之一所代表的基团:



(其中 R⁵⁰ 代表氨基或甲基氨基; R⁵¹ 或 R⁵² 中的任一个代表氨基或甲基氨基, 并且另一个代表氢原子; R⁵³ 或 R⁵⁴ 中的任一个代表氨基或甲基氨基, 并且另一个表示氢原子; 并且 R⁵⁵-R⁵⁷ 中的任一个代表氨基或甲基氨基, 并且其余的两个代表氢原子。);

(3) 甚至更优选地, 哌嗪-1-基、3-氨基-哌啶-1-基或 3-甲基氨基-哌啶-1-基; 和

(4) 最优选地, 哌嗪-1-基。

[T^{1b} 的定义]

T^{1b} 代表哌嗪-1-基、3-氨基-哌啶-1-基或 3-甲基氨基-哌啶-1-基, 并且特别优选地为哌嗪-1-基。

[X^{3a} 的定义]

X^{3a} 代表氧原子或硫原子, 并且特别优选地为氧原子。

[X^{1a} 的定义]

X^{1a} 表示氢原子、C₂₋₆ 链烯基、C₂₋₆ 炔基或苄基, 特别

(1) 优选地为氢原子、2-戊炔基、2-丁炔基、3-甲基-2-丁烯基、苄基或 2-丁烯基;

(2) 更优选地为 2-丁炔基或 2-丁烯基; 和

(3) 甚至更优选地为 2-丁炔基。

[X^{1b} 的定义]

X^{1b} 表示氢原子、2-戊炔基、2-丁炔基、3-甲基-2-丁烯基、苄基或 2-丁烯基, 特别

(1) 优选地为 2-丁炔基或 2-丁烯基; 和

(2) 更优选地为 2-丁炔基。

[R^{1a}的定义]

R^{1a}代表“氢原子、卤原子、C₁₋₆烷基、氰基或式 A^{0a}-A^{1a}所代表的基团(其中 A^{0a}代表氧原子、硫原子或-NA^{2a}所代表的基团; A^{1a}表示氢原子、C₁₋₆烷基、C₂₋₆链烯基、C₂₋₆炔基; 苯基、氰基苯基、氨基甲酰基苯基、苄基、吡啶基甲基或吡啶基; 并且 A^{2a}表示氢原子或 C₁₋₆烷基)”, 特别地

(1) 优选地为氢原子、氟原子、氰基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、甲硫基、烯丙氧基、2-丁炔氧基、苯氧基、氰基苯氧基、氨基甲酰基苯氧基、苯基甲氧基、(苯基甲基)氨基、吡啶基甲氧基、吡啶氧基、氨基、甲基氨基、二甲基氨基或二乙基氨基;

(2) 更优选地为氢原子、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、2-氰基苯氧基或 2-氨基甲酰基苯氧基; 和

(3) 甚至更优选地为氢原子、甲氧基、乙氧基或异丙氧基。

[X^{2a}的定义]

X^{2a}表示氢原子、C₂₋₆链烯基、C₁₋₆炔基、环己烯基、1H-吡啶-2-酮-基、1-甲基-1H-吡啶-2-酮-基、可具有选自下述取代基组 B 的基团的 C₁₋₆烷基、可具有选自下述取代基组 B 的基团的苯基、可具有选自下述取代基组 B 的基团的 5 或 6-员杂芳基、可具有选自下述取代基组 B 的基团的苯基 C₁₋₆烷基或可具有选自下述取代基组 B 的基团的吡啶基 C₁₋₆烷基:

(取代基组 B 指的是由下列基团组成的组: 氟原子、溴原子、氰基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆链烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₈环烷基、C₁₋₆烷氧基、氨基甲酰基、羧基和 C₁₋₆烷氧基羰基), 特别

(1) 优选地为氢原子、甲基、乙基、正丙基、2-甲基丙基、式-CH₂-R¹⁰所代表的基团(其中 R¹⁰代表氨基甲酰基、羧基、甲氧基羰基、氰基、环丙基或甲氧基)、3-氰基丙基、芳基、2-丙炔基、2-丁炔基、2-甲基-2-丙烯基、2-环己炔基、氯代吡啶基、甲氧基吡啶基、甲氧基嘧啶基、吡啶基、咪唑基、噻吩基、吡啶基甲基、1H-吡啶-2-酮-5-基、1-甲基-1H-吡啶-2-酮-5-基、可具有选自下述取代基组 Y 的基团的苯基、可具有选自下述取代基组 Y 的基团的苄基或可具有选自下述取代基组 Y 的基团的苯乙基(取代基组 Y 包括氟原子、溴原子、甲氧基、氰基、乙烯基和甲基);

(2) 更优选地为甲基、正丙基、芳基、2-丙炔基、2-丁炔基、环丙基甲

基、苯基、3-吡啶基、3-咪唑基、3-噻吩基、2-甲氧基-5-咪唑基、2-甲氧基-5-吡啶基、2-氯-4-吡啶基或 1H-吡啶-2-酮-5-基；和

(3) 甚至更优选地为甲基、烯丙基、环丙基甲基、3-吡啶基、3-咪唑基、2-甲氧基-5-咪唑基、2-甲氧基-5-吡啶基、2-氯-4-吡啶基或 1H-吡啶-2-酮-5-基。

优选的基团表示在 T^{1a} 或 T^{1b} 、 X^{3a} 、 X^{1a} 或 X^{1b} 、 R^{1a} 和 X^{2a} 的定义中，并且化合物的具体实例包括其中优选的基团选自 T^{1a} 或 T^{1b} 、 X^{3a} 、 X^{1a} 或 X^{1b} 、 R^{1a} 和 X^{2a} ，并且所选的基团可随意组合的化合物。

短语“可具有取代基”具有与“在可取代的位置可具有任何组合的 1 或 3 个取代基”相同的含义。取代基的具体实例包括：

- (1) 卤原子；
- (2) 硝基；
- (3) 氰基；
- (4) 三氟甲基；

(5) 式- T^2 - T^3 所代表的基团(其中 T^2 代表单键、 C_{1-6} 亚烷基、氧原子、硫原子、亚磺酰基、磺酰基、羰基、式-O-CO-所代表的基团、式-CO-O-所代表的基团、式- NR^T -所代表的基团、式-CO- NR^T -所代表的基团、式- NR^T -CO-所代表的基团、式-SO₂- NR^T -所代表的基团或式- NR^T -SO₂-所代表的基团； T^3 和 R^T 每个独立地代表氢原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、5 至 10-员杂芳基或 4 至 8-员杂环基；然而， T^3 和 R^T 每个独立地可具有 1-3 个选自下述取代基组 T 的取代基；然而，其中 T^2 为单键并且 T^3 为氢原子的情况除外：

<取代基组 T>

取代基组 T 包括羟基、氰基、卤原子和 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、5 至 10-员杂芳基、4 至 8-员杂环基、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{1-6} 烷硫基所代表的基团)。

本发明“盐”的实例包括与无机酸形成的盐、与有机酸形成的盐、与无机碱形成的盐、与有机碱形成的盐、以及与酸性或碱性氨基酸形成的盐，并特别优选可药用的盐。

优选的与无机酸形成的盐的实例包括与盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸和磷酸形成的盐。优选的与有机酸形成的盐的实例包括与醋酸、琥珀酸、延胡索

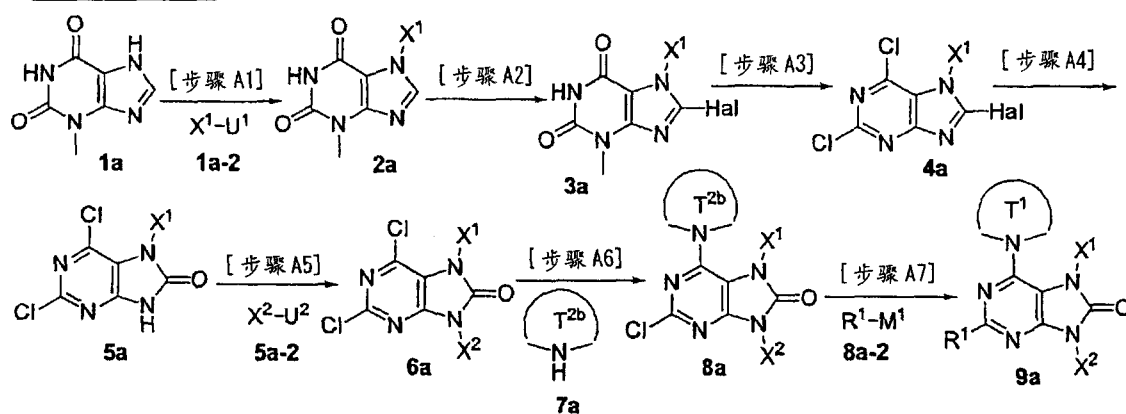
酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、乳酸、硬脂酸、苯甲酸、甲磺酸和对甲苯磺酸形成的盐。

优选的与无机碱形成的盐的实例包括碱金属盐如钠盐和钾盐；碱土金属盐如钙盐和镁盐；铝盐；和铵盐。优选的与有机碱形成的盐的实例包括与二乙胺、二乙醇胺、葡甲胺和 N,N' -二苄基乙二胺形成的盐。

优选的与酸性氨基酸形成的盐的实例包括与天冬氨酸和谷氨酸形成的盐，并且优选的与碱性氨基酸形成的盐的实例包括与精氨酸、赖氨酸和鸟氨酸形成的盐。

在下文中，将描述制备方法中的每个符号的含义。 R^1 、 R^{2a} 、 X^1 、 X^2 、 X^{3a} 和 T^1 具有如上定义的含义。 U^1 和 U^2 代表离去基团（例如氯原子、溴原子、碘原子、甲磺酰氧基、对甲苯磺酰氧基、 $-B(OH)_2$ 、4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基或式 $-Sn(R^2)_3$ 所代表的基团（其中 R^2 代表 C_{1-6} 烷基）。Hal 代表卤原子，如氯原子、溴原子或碘原子。 M^1 表示氢原子、钠原子、钾原子、锂原子、 $-MgCl$ 、 $-MgBr$ 、 $-Sn(R^2)_3$ （其中 R^2 具有如上定义的含义）等。 Y 代表卤原子如氯原子、溴原子或碘原子，或氢原子。 P^1 和 P^2 每个独立地代表氨基保护基，如苄基、特戊酰氧基甲基、叔丁氧基羰基或氟乙基。 T^{2b} 具有与 T^1 相同的含义，或代表具有保护基（叔丁氧基羰基等）-连接的氨基的 T^1 。

制备方法 A



[步骤 A1]

此是通过使化合物(1a) [CAS No. 1076-22-8]与化合物(1a-2)进行取代反应将取代基引入到化合物(1a)的7位氨基上而获得化合物(2a)的步骤。

当化合物(1a-2)为式 X^1-U^1 所代表的亲电子试剂（其中 X^1 和 U^1 具有如上所定义的含义），或更具体的为烷基卤例如碘甲烷、碘乙烷、碘丙烷或

溴化苄；卤代烯烃如烯丙基溴或 1-溴-3-甲基-2-丁烯；炔基卤化物如炔丙基溴或 1-溴-2-丁炔等时，该反应可在如下条件下进行。在这种情况下，相对于化合物(1a)优选使用 1-2 倍量的化合物(1a-2)。

对取代反应的反应条件没有特别的限制，并且例如该反应可以在溶剂如二甲亚砜、N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、二噁烷、四氢呋喃或甲苯中，在碱如氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸锂、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、氯化锂、氯化钠、氯化钾、丁基锂、甲基锂、双(三甲基硅烷基)氨基化锂、双(三甲基硅烷基)氨基化钠或双(三甲基硅烷基)氨基化钾存在下，在 0°C-150°C 的温度下进行。在这种情况下，相对于化合物(1a)优选使用 1-2 倍量的碱。

特别地，对于化合物(1a-2)，当被引入的 X¹ 为可具有取代基的 C₆₋₁₀ 芳基或可具有取代基的 5 至 10-员杂芳基时，该反应可使用芳基硼酸、杂芳基硼酸等进行。在这种情况下，相对于化合物(1a)优选使用 1-10 倍量的化合物(1a-2)。

在这种情况下，该反应可以在溶剂如二氯甲烷、氯仿、1,4-二噁烷、四氢呋喃、甲苯、吡啶、N,N-二甲基甲酰胺或 N-甲基吡咯烷酮中，在碱如三乙胺、二异丙基乙胺、吡啶、N,N-二甲基氨基吡啶和铜催化剂如醋酸铜(II)、三氟乙酸铜(II)、氯化铜(II)或碘化铜(II)存在下，在 0°C-150°C 的温度下进行。在这种情况下，相对于化合物(1a)优选使用 0.1-2 倍量的铜催化剂。

[步骤 A2]

此为通过使卤化试剂与化合物(2a)反应来获得化合物(3a)的步骤。

卤化试剂的具体实例包括 N-氯琥珀酰亚胺、N-溴琥珀酰亚胺和 N-碘琥珀酰亚胺。相对于化合物(2a)优选使用 1-4 倍量的这种卤化试剂。

并没有特别地限制用于卤化作用的反应条件，并且该反应可在溶剂如乙腈、N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、1,4-二噁烷、四氢呋喃和二甲氧基乙烷中，在 0°C-150°C 的温度下进行。

[步骤 A3]

此为通过氯化化合物(3a)来制备化合物(4a)的步骤。

对反应条件没有特别的限制，并且该反应可在化合物(3a)上与三氯氧磷、五氯化磷或其混合物，在溶剂中或没有溶剂的条件下，在 0°C-150°C 的温度下进行。可以使用甲苯、乙腈、二氯乙烷等作为溶剂。

[步骤 A4]

此为通过水解化合物(4a)而获得化合物(5a)的步骤。

该反应可使用碱如乙酸钠、碳酸钾或氢氧化钠，在溶剂如二甲亚砜(液体 wet)、N-甲基吡咯烷酮(液体)、四氢呋喃(液体)或水或这些溶剂的混合物中，在 0°C-150°C 的温度下进行。相对于化合物(4a)优选使用 1-10 倍量的碱。

[步骤 A5]

此为通过使化合物(5a)与化合物(5a-2)进行取代反应而获得化合物(6a)的步骤。当 X² 为氢原子时，此步骤可省略。

当化合物(5a-2)为式 X²-U² 所代表的亲电子试剂(其中 X² 和 U² 具有如上所定义的不同含义)，或更具体地为烷基卤如碘甲烷、碘乙烷、碘丙烷或溴化苄；卤代烯烃如烯丙基溴或 1-溴-3-甲基-2-丁烯；炔基卤化物如炔丙基溴或 1-溴-2-丁炔等时，该反应可在如下条件下进行。在这种情况下，相对于化合物(5a)优选使用 1-2 倍量的化合物(5a-2)。

对取代反应的反应条件没有特别的限制，并且例如该反应可以在溶剂如二甲亚砜、N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、二噁烷、四氢呋喃或甲苯中，在碱如氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸锂、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、氯化锂、氯化钠、氯化钾、丁基锂、甲基锂、双(三甲基硅烷基)氨基化锂、双(三甲基硅烷基)氨基化钠或双(三甲基硅烷基)氨基化钾存在下，在 0°C-150°C 的温度下进行。在这种情况下，相对于化合物(5a)优选使用 1-2 倍量的碱。

对于化合物(5a-2)，当被引入的 X² 为可具有取代基的 C₆₋₁₀ 芳基或可具有取代基的 5 至 10-员杂芳基时，特别地，该反应可使用芳基硼酸、杂芳基硼酸等进行。在这种情况下，相对于化合物(5a)优选使用 1-10 倍量的化合物(5a-2)。

在这种情况下，该反应可以在溶剂如二氯甲烷、氯仿、1,4-二噁烷、四氢呋喃、甲苯、吡啶、N,N-二甲基甲酰胺或 N-甲基吡咯烷酮中，在碱如三乙胺、二异丙基乙胺、吡啶或 N,N-二甲基氨基吡啶和铜催化剂如醋酸铜(II)、三氟乙酸铜(II)、氯化铜(II)或碘化铜(II)存在下，在 0°C-150°C 的温度下进行。在这种情况下，相对于化合物(5a)优选使用 0.1-2 倍量的铜催化剂。

[步骤 A6]

此为通过使化合物(7a)与化合物(6a)反应制备化合物(8a)的步骤。在这种

情况下，相对于化合物(6a)优选使用 1-4 倍量的化合物(7a)。

对反应条件没有特别地限制。例如该反应可在溶剂如 N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、甲醇、乙醇、1,4-二噁烷、乙腈、甲苯或二甲苯的存在下，或在没有溶剂存在下，在碱如三乙胺、碳酸氢钠或碳酸钾的存在下，或在没有碱存在下，在 0°C-200°C 的温度下通过混合化合物(6a)与化合物(7a)来完成。

[步骤 A7]

此为通过使化合物(8a)与化合物(8a-2)进行取代反应将取代基引入到化合物(8a)的 2 位上而制备得到化合物(9a)的步骤。

如果它为在合适的碱或没有碱存在下可充当亲核试剂的化合物，则式 R^1-M^1 (其中 R^1 和 M^1 每个独立地具有如上所定义的不同含义)所代表的化合物(8a-2)是合适的，并且其特别优选的实例为烷基醇如甲醇、正丙醇、异丙醇和苄醇；芳基醇如苯酚和水杨酰胺；烷基胺如氨、甲胺、二甲胺和二乙胺；芳香胺如苯胺；烷基硫醇如甲硫醇和叔丁硫醇；芳基硫醇如苯硫酚；或其它如有机锂试剂；格氏试剂；和有机铜试剂。在这种情况下，化合物(8a-2)的使用优选为 1-10 倍量的化合物(8a)或 5-100 倍重量比的化合物(8a)。

可使用的反应溶剂包括乙腈、N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、1,4-二噁烷、四氢呋喃、二甲氧基乙烷、甲醇和乙醇。

该反应可以在有或没有碱的存在下进行，并且当该反应在碱存在下进行，可以使用氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸锂、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、氯化锂、氯化钠、氯化钾、丁基锂、甲基锂、双(三甲基硅烷基)氨基化锂、双(三甲基硅烷基)氨基化钠、双(三甲基硅烷基)氨基化钾、三乙胺等作为碱。在这种情况下，相对于化合物(8a)优选使用 1-10 倍量的碱。该反应可以在 0°C-150°C 的温度范围内进行。

化合物(9a)可通过在过渡金属催化剂如钯催化剂存在下，使化合物(8a)与其中 M^1 代表 $MgCl$ 、 $MgBr$ 、 $Sn(R^2)_3$ (其中 R^2 具有如上定义的不同含义)等的化合物(8a-2)反应制备得到。在这种情况下，相对于化合物(8a)优选使用 1-50 倍量的化合物(8a-2)。

在文中，可使用乙腈、N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、1,4-二噁烷、四氢呋喃、二甲氧基乙烷等作为反应溶剂。

金属催化剂的实例包括钯催化剂或铜催化剂。可使用四(三苯基膦)钯、

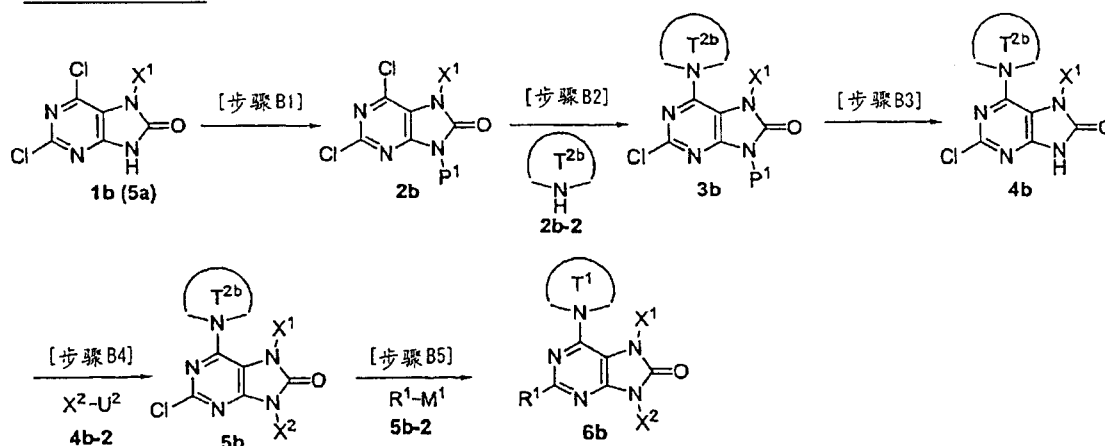
醋酸钡和二亚苄基丙酮(dibenzylidene acetone)钡等作为钡催化剂, 并且可使用碘化铜等作为铜催化剂。相对于化合物(8a), 优选使用 0.01-2 倍量的金属催化剂。

该反应可以在有机磷配体的存在下进行, 并且当在有机磷配体的存在下进行反应时, 可使用邻甲苯基膦和二苯基膦二茂铁等作为有机磷配体。在这种情况下, 相对于金属催化剂优选使用 1-5 倍量的有机磷配体。

该反应可以在有或没有碱的存在下完成, 并且当在碱存在下进行时, 可使用氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸锂、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、氯化锂、氯化钠、氯化钾、磷酸钙、双(三甲基硅烷基)氨基化锂、双(三甲基硅烷基)氨基化钠、双(三甲基硅烷基)氨基化钾、三乙胺等作为碱。该反应可以在 0°C-150°C 的温度范围内进行。

当化合物(8a)中的 T^{2b} 含有被保护基如叔丁氧基羰基保护的氨基时, 在步骤 A7 后进行脱保护。对于脱保护的反应条件, 根据所用的保护基团可使用不同的方法, 并且可使用通常用于分离离去基团的反应条件。例如当保护基为叔丁氧基羰基时, 可使用氯化氢的无水甲醇溶液、氯化氢的无水乙醇溶液、氯化氢的无水二噁烷溶液、三氟乙酸或甲酸进行该脱保护。

制备方法 B



[步骤 B1]

此为通过保护化合物(1b)(制备方法 A 中的化合物 5a)的 9 位上的氨基来获得化合物(2b)的步骤。根据所用的反应物类型, 可在通常所用的条件下进行保护基的引入反应。

对于氨基保护试剂, 可使用通常用于引入氨基保护基的试剂, 并且特别地可使用氯甲基新戊酸酯等。相对于化合物(1b)优选使用 1-2 倍量的保护试

剂。可使用乙腈、N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、1,4-二噁烷、四氢呋喃、二甲氧基乙烷等作为反应溶剂，并优选使用 N,N-二甲基甲酰胺进行该反应。

该反应可在碱存在下进行。文中所用的碱的实例包括碳酸铯、碳酸锂、碳酸钠、碳酸钾和氢氧化钠，并且优选使用氢氧化钠。文中，相对于化合物(1b) 优选使用 1-5 倍量的碱。该反应可在 0°C-150°C 的温度下或优选在室温下进行。

[步骤 B2]

此为通过使化合物(2b)与化合物(2b-2)反应来获得化合物(3b)的步骤。可使用与制备方法 A[步骤 A6]的条件相似的反应条件。

[步骤 B3]

此为通过使化合物(3b)的 9 位上的氨基保护基脱保护而得到化合物(4b)的步骤。

该反应条件根据所用的保护基而不同，并且例如当保护基为特戊酰氧基甲基时，该反应可在甲醇或甲醇和四氢呋喃的混合溶液中，在碱如甲氧基钠、氢氧化钠或 1,8-二氮杂二环[5.4.0]-7-十一碳烯存在下，在 0°C-150°C 的温度下进行。在这种情况下，相对于化合物(3b)优选使用 0.1-2 倍量的碱。

[步骤 B4]

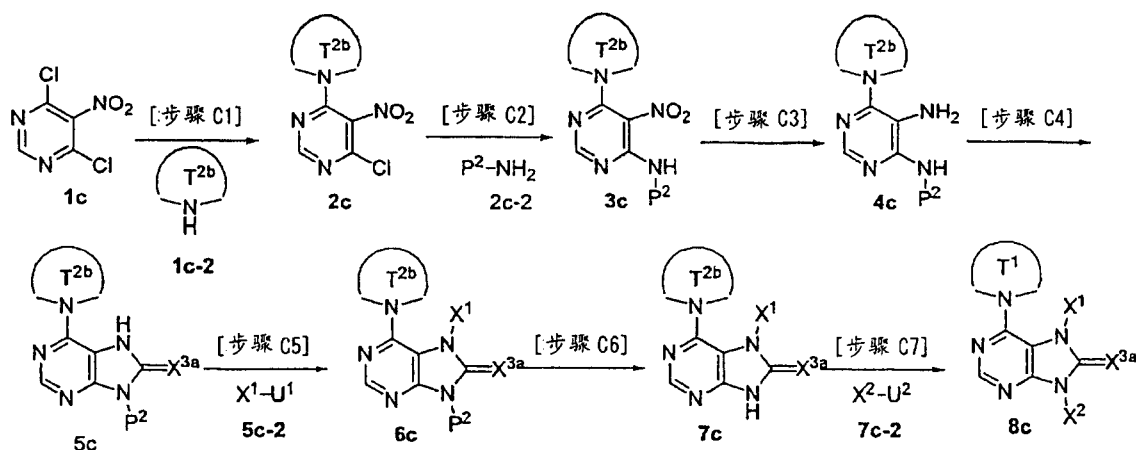
此为通过使化合物(4b)与化合物(4b-2)进行取代反应将取代基引入到化合物(4b)的 9 位氨基上而制备得到化合物(5b)的步骤。可使用与制备方法 A[步骤 A5]的条件相似的反应条件。

[步骤 B5]

此为通过使化合物(5b)与化合物(5b-2)进行取代反应将取代基引入到化合物(5b)的 2 位上而制备得到化合物(6b)的步骤。可使用与制备方法 A[步骤 A7]的条件相似的反应条件。

当在[步骤 B2]中引入了含有被保护基如叔丁氧基羰基保护的氨基的化合物(2b-2)时，在[步骤 B5]后进行脱保护。可使用与制备方法 A[步骤 A7]的条件相似的脱保护反应条件。

制备方法 C-1



[步骤 C1]

此为通过使 4,6-二氯-5-硝基咪啶(1c)[CAS No.4316-93-2]与化合物(1c-2)反应而制备得到化合物(2c)的步骤。可使用与制备方法 A[步骤 A6]的条件相似的反应条件。

[步骤 C2]

此为通过使化合物(2c)与具有 P²-保护的氨基的胺(2c-2)反应而制备得到化合物(3c)的步骤。在文中,使用 1-10 倍量的胺(2c-2)是合适的。

对反应条件没有特别地限制,并且该反应可通过使化合物(2c)与化合物(2c-2)在溶剂如 N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、甲醇、乙醇、1,4-二噁烷、乙腈、甲苯或二甲苯中或在没有溶剂的条件下,并在碱如三乙胺、碳酸氢钠或碳酸钾存在下或没有碱的条件下,在 0°C-150°C 的温度下混合来进行。

[步骤 C3]

此为通过还原化合物(3c)的硝基而获得化合物(4c)的步骤。

对反应条件没有特别地限制,并且例如该催化还原可使用金属催化剂,在氢气气氛下或在 2-3 倍量的肼存在下进行。可使用甲醇、乙醇、N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1,2-二甲氧基乙烷、1,4-二噁烷、水和其混合溶剂作为溶剂。可使用钨碳、氧化铂、兰尼镍等作为金属催化剂。相对于化合物(3c)优选使用 0.5-20%质量比的金属催化剂。该反应可在 0°C-150°C 的温度下进行。

[步骤 C4]

此为将化合物(4c)转化为化合物(5c)的步骤。

对反应条件没有特别地限制,并且该反应可在溶剂如乙腈、四氢呋喃、乙醇、甲醇、1,4-二噁烷、甲苯或二甲苯中,在碱如三乙胺、碳酸氢钠或碳

酸钾存在下或没有碱的条件下，与 N,N'-二琥珀酰亚胺基碳酸酯 (disuccinimidyl carbonate)、羰基二咪唑、三光气、硫代羰基二咪唑等，在 0°C -150°C 的温度下进行。优选使用 1-10 倍量的 N,N'-二琥珀酰亚胺基碳酸酯。

[步骤 C5]

此为通过使化合物(5c)与化合物(5c-2)进行取代反应将取代基引入到化合物(5c)的 7 位的氨基上而制备得到化合物(6c)的步骤。

可使用与制备方法 A[步骤 A1]的条件相似的反应条件。

[步骤 C6]

此为通过除去化合物(6c)的 9 位氨基上的保护基 P² 而制备得到化合物(7c)的步骤。

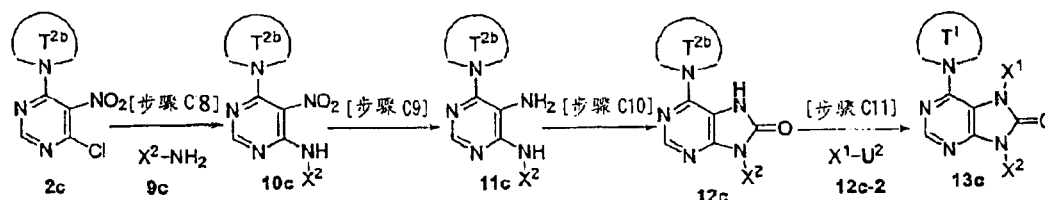
所用的反应条件根据所用的保护基而不同，并且例如当保护基为氰乙基时，该化合物可在甲醇或甲醇和四氢呋喃的混合溶液中，通过碱如甲氧基钠或氢氧化钠的作用，在 0°C-150°C 的温度下制备得到。在这种情况下，相对于化合物(6c)优选使用 1-10 倍量的碱。

[步骤 C7]

此为通过使化合物(7c)与化合物(7c-2)进行取代反应将取代基引入到化合物(7c)的 9 位的氨基上而制备得到化合物(8c)的步骤。可使用与制备方法 A[步骤 A5]的条件相似的反应条件。

当在[步骤 C1]中引入了含有被保护基如叔丁氧基羰基保护的氨基的化合物(1c-2)时，在[步骤 C7]后进行脱保护。可使用与制备方法 A[步骤 A7]的条件相似的脱保护反应条件。

制备方法 C-2



[步骤 C8]

此为通过使化合物(2c)与胺(9c)反应制备得到化合物(10c)的步骤。在这种情况下，使用 1-10 倍量的胺(9c)是合适的。

对反应条件没有特别地限制，并且可使用与制备方法 C-1[步骤 C2]的条件相似的反应条件。

[步骤 C9]

此为通过还原化合物(10c)的硝基而制备得到化合物(11c)的步骤。可使用与制备方法 C[步骤 C3]的条件相似的反应条件。

[步骤 C10]

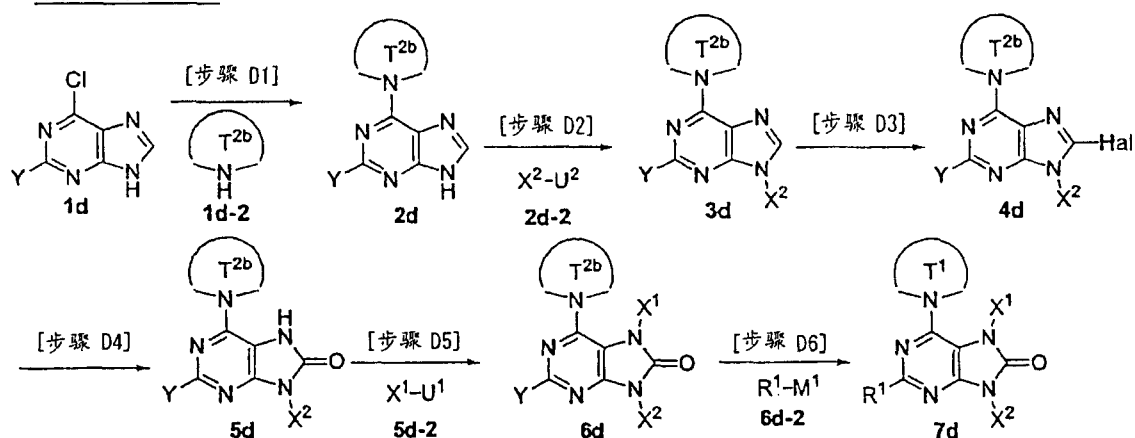
此为将化合物(11c)转化为环脲(12c)的步骤。可使用与制备方法 C[步骤 C4]的条件相似的反应条件。

[步骤 C11]

此为通过使化合物(12c)与化合物(12c-2)进行取代反应将取代基引入到化合物(12c)的 7 位的氨基上而制备得到化合物(13c)的步骤。可使用与制备方法 A[步骤 A1]的条件相似的反应条件。

当 T^{2b} 含有被保护基如叔丁氧基羰基保护的氨基时,在[步骤 C11]后进行脱保护。可使用与制备方法 A[步骤 A7]的条件相似的脱保护反应条件。

制备方法 D



[步骤 D1]

此为通过使化合物(1d)与化合物(1d-2)反应而制备得到化合物(2d)的步骤。可使用与制备方法 A[步骤 A6]的条件相似的反应条件。

[步骤 D2]

此为通过使化合物(2d)与化合物(2d-2)进行取代反应将取代基引入到化合物(2d)的 9 位的氨基上而制备得到的化合物(3d)步骤。可使用与制备方法 A[步骤 A5]的条件相似的反应条件。

[步骤 D3]

此为通过使化合物(3d)与卤化试剂反应而制备得到化合物(4d)的步骤。可使用与制备方法 A[步骤 A2]的条件相似的反应条件。

[步骤 D4]

此为通过水解化合物(4d)而制备得到化合物(5d)的步骤。可使用与制备方法 A[步骤 A4]的条件相似的反应条件。

[步骤 D5]

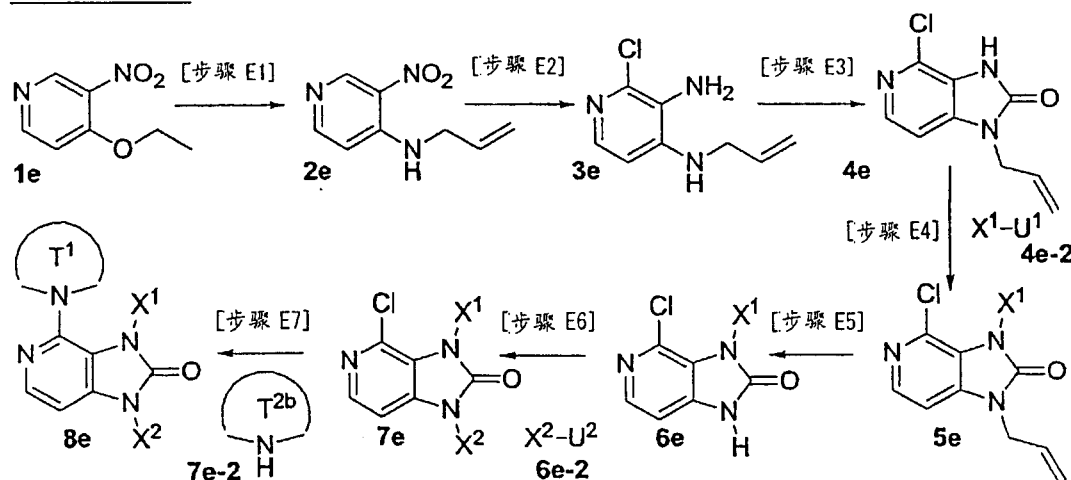
此为通过将取代基引入到化合物(5d)的 7 位的氨基上的而制备得到化合物(6d)的步骤。可使用与制备方法 A[步骤 A1]相似的反应条件。

[步骤 D6]

当 Y 为卤素基团如氯原子时,可在化合物(6d)的 2 位上引入取代基。此为通过使化合物(6d)与化合物(6d-2)进行取代反应将取代基引入到化合物(6d)的 2 位上而制备得到化合物(7d)的步骤。可使用与制备方法 A[步骤 A7]的条件相似的反应条件。当 Y 为氢原子时,可省略该步骤。

在[步骤 D1]中,当引入了含有被保护基如叔丁氧基羰基保护的氨基的化合物(1d-2)时,在[步骤 D6]后进行脱保护。可使用与制备方法 A[步骤 A7]的条件相似的脱保护反应条件。

制备方法 E



[步骤 E1]

此为通过使 4-乙氧基-3-硝基吡啶盐酸盐(1e)[CAS No. 94602-04-7]与烯丙基胺反应而制备得到化合物(2e)的步骤。在这种情况下,相对于化合物(1e)优选使用 1-20 倍量的烯丙基胺。

该反应可在 20°C-150°C 的温度下进行。可使用甲醇、乙醇、水或其混合溶剂作为反应溶剂。

[步骤 E2]

此为通过使化合物(2e)进行还原氯化而制备得到化合物(3e)的步骤。

可使用锡盐如氯化锡作为还原剂。在这种情况下,相对于化合物(2e)优

选使用 4-20 倍量的还原剂。可使用浓盐酸作为溶剂。该反应可在 20℃-150℃ 的温度下进行。

[步骤 E3]

此为将化合物(3e)转化为环脲(4e)的步骤。可使用与制备方法 C[步骤 C4] 的条件相似的反应条件。

[步骤 E4]

此为通过使化合物(4e)与化合物(4e-2)反应而制备得到化合物(5e)的步骤。可使用与制备方法 A[步骤 A1]的条件相似的反应条件。

[步骤 E5]

此为通过分离化合物(5e)的烯丙基而制备得到化合物(6e)的步骤。

对反应条件没有特别地限制，并且可在溶剂如四氢呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷或水中，于 20℃-100℃，通过钨酸和高碘酸钠的作用制备得到化合物(6e)。

[步骤 E6]

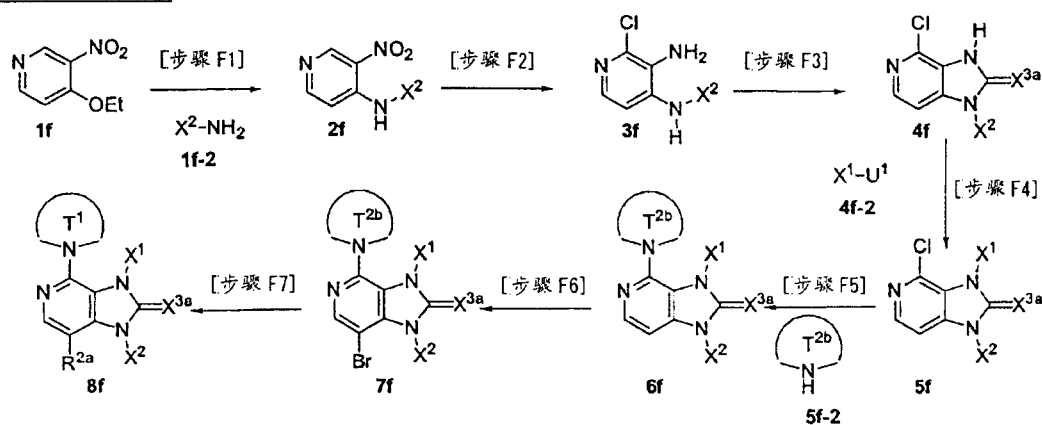
此为通过使化合物(6e)与化合物(6e-2)反应将取代基引入到化合物(6e)的 1 位的氨基上而制备得到化合物(7e)的步骤。可使用与制备方法 A[步骤 A5]的条件相似的反应条件。

[步骤 E7]

此为通过使化合物(7e)与化合物(7e-2)反应而制备得到化合物(8e)的步骤。可使用与制备方法 A[步骤 A6]的条件相似的反应条件。

在[步骤 E7]中，当引入了含有被保护基如叔丁氧基羰基保护的氨基的化合物(7e-2)时，在[步骤 E7]后进行脱保护。可使用与制备方法 A[步骤 A7]的条件相似的脱保护反应条件。

制备方法 F



[步骤 F1]

此为通过使化合物(1f)与化合物(1f-2)反应而制备得到化合物(2f)的步骤。

该反应可在 20°C-150°C 的温度下进行。可使用甲醇、乙醇、水、其混合溶剂等用作反应溶剂。在这种情况下，相对于化合物(1f)优选使用 5-100 倍量的化合物(1f-2)。

[步骤 F2]

此为通过使化合物(2f)进行还原氯化而制备得到化合物(3f)的步骤。可使用与制备方法 E[步骤 E2]的条件相似的反应条件。

[步骤 F3]

此为用于将化合物(3f)转化为化合物(4f)的步骤。可使用与制备方法 C[步骤 C4]的条件相似的反应条件。

[步骤 F4]

此为通过将取代基引入到化合物(4f)的 3 位的氨基上而制备得到化合物(5f)的步骤。可使用与制备方法 A[步骤 A1]的条件相似的反应条件。

[步骤 F5]

此为通过使化合物(5f)与化合物(5f-2)反应制备得到化合物(6f)的步骤。可使用与制备方法 A[步骤 A6]的条件相似的反应条件。

[步骤 F6]

此为通过使卤化试剂与化合物(6f)反应而制备得到化合物(7f)的步骤。可使用与制备方法 A[步骤 A2]的条件相似的反应条件。

[步骤 F7]

此为通过使亲核试剂与化合物(7f)在催化剂和碱存在下反应而制备得到化合物(8f)的步骤。

可使用苯酚或苯胺等的衍生物作为亲核试剂，并且相对于化合物(7f)优选使用 1-3 倍量的亲核试剂。可使用碳酸铯等作为碱，并且相对于化合物(7f)优选使用 1-3 倍量的碱。可使用铜催化剂如氯化铜(I)和 2,2,6,6-四甲基-3,5-庚二酮作为催化剂，并且每个优选使用 0.001-0.2 倍量。可使用 1-甲基-2-吡咯烷酮、N,N-二甲基甲酰胺等作为反应溶剂。该反应可在 20°C-150°C 下进行。

在[步骤 F5]中，当引入了含有被保护基如叔丁氧基羰基保护的氨基的化合物(5f-2)时，在[步骤 F7]后进行脱保护。可使用与制备方法 A[步骤 A7]的

条件相似的脱保护反应条件。

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

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

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

可将本发明的化合物、其盐、或其水合物通过常规的方法配制成片剂、粉剂、微粒剂、颗粒剂、包衣片剂、胶囊、糖浆剂、含片、吸入剂、栓剂、注射剂、软膏剂、眼膏、滴眼剂、滴鼻剂、滴耳剂、涂剂、洗剂等。这种制剂可通过使用典型的稀释剂、粘合剂、润滑剂、着色剂、芳香剂、并且若需要稳定剂、乳化剂、吸收促进剂、表面活性剂、pH调节剂、防腐剂、抗氧化剂等以及通常用作药物制剂成分的物质,根据常规的方法制备得到。例如口服制剂可根据常规的方法,通过使本发明的化合物或其可药用盐与稀释剂、并且若需要粘合剂、崩解剂、润滑剂、着色剂、芳香剂等混合,并将混合物配制成粉剂、微粒剂、颗粒剂、片剂、包衣片剂、胶囊等制备得到的。这种物质的实例包括例如动物和植物油如豆油、牛油和合成甘油酯;烃如液体石蜡、角鲨烷和硬石蜡;油脂如辛基十二烷基十四烷酸酯(octyldodecyl myristate)和十四烷酸异丙酯;高级醇如十八醇十六醇混合物(cetostearyl alcohol)和山梨醇;硅树脂;硅油;表面活性剂如聚氧乙烯脂肪酸酯、山梨糖醇酐脂肪酸酯、甘油脂肪酸酯、聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯、聚氧乙烯氢化蓖麻油和氧化乙烯-氧化丙烯嵌段共聚物;水溶性聚合物如羟乙基纤维素、聚丙烯酸、羧基乙烯基聚合物、聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮和甲基纤维素;低级醇如乙醇和异丙醇;多元醇如甘油、丙二醇、二丙二醇和山梨醇;糖如

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

当本发明的化合物、或其盐、或其水合物被给药时，化合物的形式并不受到限制，并且化合物可通过常规的方法经口或胃肠外给予。例如，化合物可以如片剂、粉剂、颗粒剂、胶囊、糖浆剂、含片、吸入剂、栓剂、注射剂、软膏剂、眼膏、滴眼剂、滴鼻剂、滴耳剂、涂剂和洗剂的剂型给药。本发明的药物的剂量可基于症状的严重性、年龄、性别、体重、化合物的形式、盐的种类、疾病的具体类型等合适地选择。

该剂量根据患者的疾病、症状的严重性、年龄、性别和药物敏感性等变化。本发明的药物制剂以约 0.03 至约 1000 mg/成人/天，优选以 0.1-500 mg/成人/天，更优选以 0.1-100 mg/成人/天的剂量给药一次或数次。注射剂可以

约 1 至约 3000 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 优选约 3 至约 1000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的剂量给予。

具体实施方式

可例如通过下面的实施例所描述的方法制备得到本发明的化合物。然而, 这些实施例只是提供了对化合物的解释说明, 并且在任何情况下都不应当将本发明化合物解释为局限于此。在此说明书中出现的短语“经反相高效液相色谱法纯化”除非另外说明, 指的是使用乙腈-水作为流动相(含有 0.1% 三氟乙酸)的反相高效液相色谱法纯化。

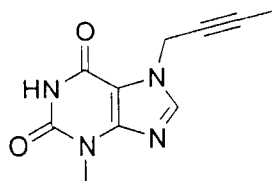
下文中, 化合物名称前面的数字表示实施例号, 也表示化合物号。

实施例 1

7-(2-丁炔基)-2-甲氧基-9-甲基-6-(哌嗪-1-基)-7,9-二氢嘌呤-8-酮三氟乙酸盐

1a)

7-(2-丁炔基)-3-甲基-3,7-二氢嘌呤-2,6-二酮

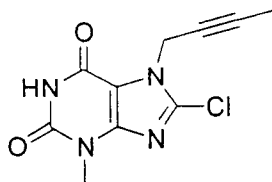


将 1-溴-2-丁炔(55.3mL)和无水碳酸钾(84.9g)加入到 3-甲基黄嘌呤[CAS No.1076-22-8](100g)和 N,N-二甲基甲酰胺(1000mL)的混合物中。将此反应溶液在室温下搅拌 18 小时。反应后, 将水(1000mL)加入到反应溶液中, 并将其在室温下搅拌 1 小时, 然后将生成的白色沉淀过滤收集。用水并然后用叔丁基甲基醚洗所获得的白色固体, 制备得到标题化合物(112g)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.82 (t, $J=2.2\text{Hz}$, 3H) 3.34 (s, 3H) 5.06 (q, $J=2.2\text{Hz}$, 2H) 8.12 (s, 1H) 11.16 (br.s, 1H)

1b)

7-(2-丁炔基)-8-氯-3-甲基-3,7-二氢嘌呤-2,6-二酮



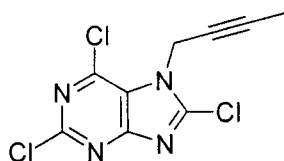
将 7-(2-丁炔基)-3-甲基-3,7-二氢嘌呤-2,6-二酮(112g)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(2200mL)中, 然后将 N-氯琥珀酰亚胺(75.3g)加入到此混合物中, 并将反

应溶液于室温下搅拌 5 小时。完成该反应后，将水(2200mL)加入到反应溶液中，将其于室温下搅拌 1.5 小时。然后过滤收集白色沉淀。将所获得的白色固体用水和叔丁基甲基醚洗，制备得到标题化合物(117g)。

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

δ 1.78 (t, $J=2.0\text{Hz}$, 3H), 3.30 (s, 3H), 5.06 (q, $J=2.0\text{Hz}$, 2H), 11.34 (br.s, 1H)
1c)

7-(2-丁炔基)-2,6,8-三氯-7H-嘌呤

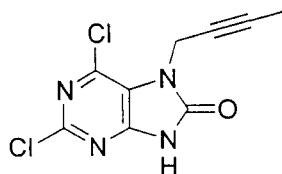


将 7-(2-丁炔基)-8-氯-3-甲基-3,7-二氢嘌呤-2,6-二酮(2.52g)和三氯氧磷(100mL)的混合物于 120℃ 搅拌 14 小时。将反应溶液冷却至室温，然后加入五氯化磷(4.15g)，并将反应溶液于 120℃ 再搅拌 24 小时。将反应溶液冷却至室温，减压蒸除溶剂，并将残余物溶于四氢呋喃中。将此反应混合物倒入到饱和的碳酸氢钠水溶液中，并用乙酸乙酯萃取。将获得的有机层依次用水和饱和盐水洗，并然后经无水硫酸镁干燥。减压浓缩该有机层，并将残余物经硅胶柱色谱法(乙酸乙酯:己烷=1:3)纯化，制备得到标题化合物(2.40g)。

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

δ 1.82 (t, $J=2.4\text{Hz}$, 3H), 5.21 (q, $J=2.4\text{Hz}$, 2H)
1d)

7-(2-丁炔基)-2,6-二氯-7,9-二氢嘌呤-8-酮



将 7-(2-丁炔基)-2,6,8-三氯-7H-嘌呤(1.0g)溶于二甲亚砜(20mL)中，并然后将乙酸钠(595mg)和碳酸氢钠(366mg)加入到混合物中。将此反应溶液于室温下搅拌 12 小时，并然后加入 1N 的盐酸水溶液(5.0mL)和 80mL 的水。将此反应溶液于室温下搅拌 1 小时，并然后过滤收集该白色沉淀。将所获得的白色固体用水和叔丁基甲基醚洗，制备得到标题化合物(800mg)。

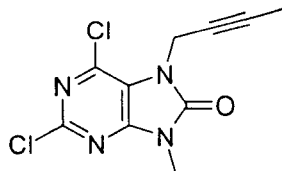
$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$

δ 1.79 (t, $J=2.4\text{Hz}$, 3H), 4.70 (q, $J=2.4\text{Hz}$, 2H), 12.95 (br.s, 1H)

MS m/e (ESI) 257(MH⁺)

1e)

7-(2-丁炔基)-2,6-二氯-9-甲基-7,9-二氢嘌呤-8-酮



将 7-(2-丁炔基)-2,6-二氯-7,9-二氢嘌呤-8-酮(435mg)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中, 并然后将碘甲烷(158 μ L)和无水碳酸钾(468mg)加入到该溶液中。将此反应溶液于室温下搅拌 12 小时, 并然后加入水(50mL)。于室温下搅拌 1 小时后, 过滤收集白色沉淀。将所获得的白色固体用水和叔丁基甲基醚洗, 制备得到标题化合物(355mg)。

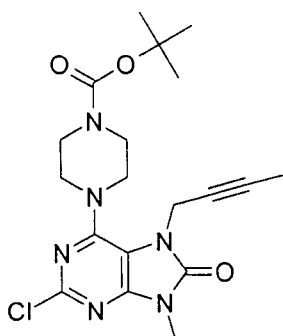
¹H-NMR(DMSO-d₆)

δ 1.78 (t, J=2.4Hz, 3H), 3.33 (s, 3H), 4.76 (q, J=2.4Hz, 2H)

MS m/e (ESI) 271(MH⁺)

1f)

4-[7-(2-丁炔基)-2-氯-9-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯



将 7-(2-丁炔基)-2,6-二氯-9-甲基-7,9-二氢嘌呤-8-酮(334mg)溶于乙腈(5mL)中, 加入哌嗪-1-羧酸叔丁酯(300mg)和三乙胺(190 μ L), 并将此反应溶液于室温下搅拌 96 小时。完成该反应后, 将 1N 盐酸(3mL)和水(10mL)加入到反应溶液中, 并将其用乙酸乙酯萃取。将获得的有机层依次用水和饱和盐水洗, 并经无水硫酸镁干燥。减压浓缩生成的有机层, 并将残余物经硅胶柱色谱法(乙酸乙酯:己烷=1:3)纯化, 制备得到标题化合物(312mg)。

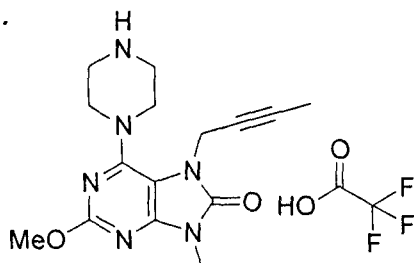
¹H-NMR(DMSO-d₆)

δ 1.47 (s, 9H), 1.77 (t, J=2.4Hz, 3H), 3.33-3.36 (m, 4H), 3.41 (s, 3H),

3.56-3.60 (m, 4H), 4.63 (q, J=2.4Hz, 2H)

1g)

7-(2-丁炔基)-2-甲氧基-9-甲基-6-(哌嗪-1-基)-7,9-二氢嘌呤-8-酮三氟乙酸盐



将 4-[7-(2-丁炔基)-2-氯-9-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯(8mg)溶于甲醇(0.5mL)中,并然后将氢氧化钠(60-72%,在油中)(5mg)加入到此溶液中。于 80℃搅拌 4 小时后,将饱和氯化铵水溶液加入到反应溶液中,并将其用乙酸乙酯萃取。浓缩获得的有机层,并将残余物溶于三氟乙酸中。将此反应溶液于室温下搅拌 5 分钟,并然后浓缩。将残余物经反相高效液相色谱法纯化,制备得到标题化合物(4.26mg)。

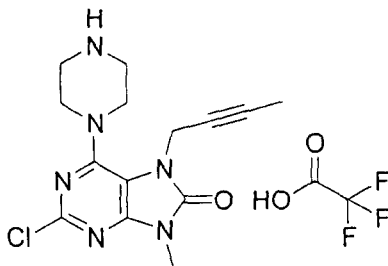
$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$

δ 1.78 (t, J=2.4Hz, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.41-3.45 (m, 4H), 3.60-3.64 (m, 4H), 3.97 (s, 3H), 4.66 (q, J=2.4Hz, 2H)

MS m/e (ESI) 317(M+H)⁺

实施例 2

7-(2-丁炔基)-2-氯-9-甲基-6-(哌嗪-1-基)-7,9-二氢嘌呤-8-酮三氟乙酸盐

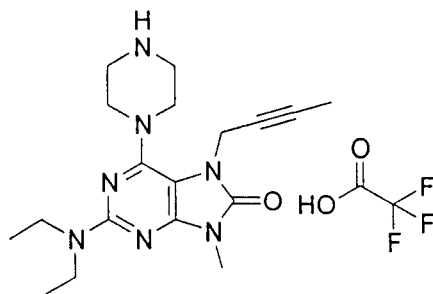


将 4-[7-(2-丁炔基)-2-氯-9-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯(化合物 1f)(15mg)溶于三氟乙酸(1mL)中。将此反应溶液于室温下搅拌 5 分钟,并然后浓缩。将残余物经反相高效液相色谱法纯化,制备得到标题化合物(11.07mg)。

MS m/e (ESI) 321(M+H)⁺

实施例 3

7-(2-丁炔基)-2-二乙基氨基-9-甲基-6-(哌嗪-1-基)-7,9-二氢嘌呤-8-酮三氟乙酸盐

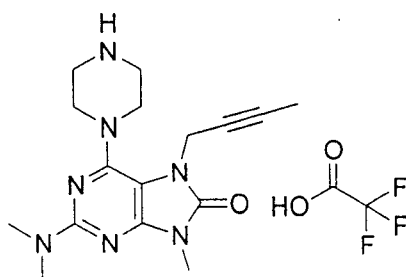


将 4-[7-(2-丁炔基)-2-氯-9-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯(化合物 1f)(4mg)溶于 1-甲基-2-吡咯烷酮(0.3mL)中,并然后将二乙胺(50 μ L)加入到此溶液中。将反应溶液于 80 $^{\circ}$ C 搅拌 4 小时,并然后浓缩。将残余物溶于三氟乙酸中,并将此反应溶液于室温下搅拌 5 分钟,并然后浓缩。将残余物经反相高效液相色谱法纯化,制备得到标题化合物(0.63mg)。

MS m/e (ESI) 358(M+H)⁺

实施例 4

7-(2-丁炔基)-2-二甲基氨基-9-甲基-6-(哌嗪-1-基)-7,9-二氢嘌呤-8-酮三氟乙酸盐

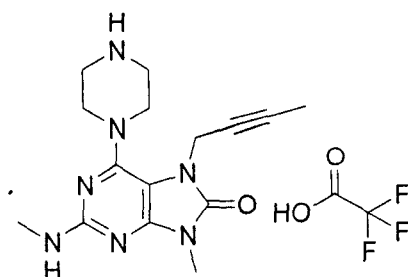


在实施例 3 中使用 4-[7-(2-丁炔基)-2-氯-9-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯(10mg)和二甲胺(30 μ L)代替二乙胺,通过与实施例 3 相似的方法处理,制备得到标题化合物(5.96mg)。

MS m/e (ESI) 330(M+H)⁺

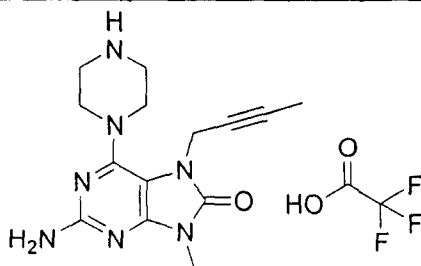
实施例 5

7-(2-丁炔基)-9-甲基-2-甲基氨基-6-(哌嗪-1-基)-7,9-二氢嘌呤-8-酮三氟乙

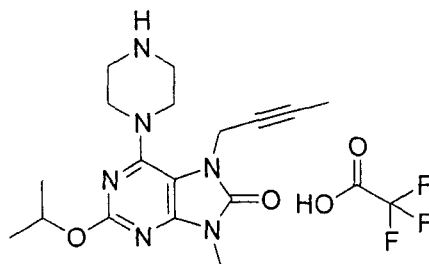
酸盐

在实施例 4 中使用甲胺(40%甲醇溶液)(50 μ L)代替二乙胺, 通过与实施例 4 相似的方法处理, 制备得到标题化合物(4.35 mg)。

MS m/e (ESI) 316(M+H)⁺

实施例 62-氨基-7-(2-丁炔基)-9-甲基-6-(哌嗪-1-基)-7,9-二氢嘌呤-8-酮三氟乙酸盐

在实施例 4 中使用氨水(28%-30%)(30 μ L)代替二乙胺, 通过与实施例 4 相似的方法处理, 制备得到标题化合物(0.84mg)。

实施例 77-(2-丁炔基)-2-异丙氧基-9-甲基-6-(哌嗪-1-基)-7,9-二氢嘌呤-8-酮三氟乙酸盐

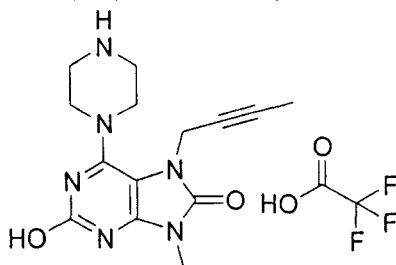
将 4-[7-(2-丁炔基)-2-氯-9-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯(化合物 1f)(5mg)溶于异丙醇(0.5mL)中, 并然后将氢氧化钠(60%-72%, 在油中)(5mg)加入到此溶液中。将反应溶液于 80 $^{\circ}$ C 搅拌 4 小时, 将饱和的氯化铵水溶液加入到反应溶液中, 并将其用乙酸乙酯萃取。浓缩获得的有机层, 将残余物溶于三氟乙酸中, 并将此反应溶液于室温下搅拌 5 分钟, 并然后浓

缩。将残余物经反相高效液相色谱法纯化，制备得到标题化合物(1.56mg)。

MS m/e (ESI) 345(M+H)⁺

实施例 8

7-(2-丁炔基)-2-羟基-9-甲基-6-(哌嗪-1-基)-7,9-二氢嘌呤-8-酮三氟乙酸盐

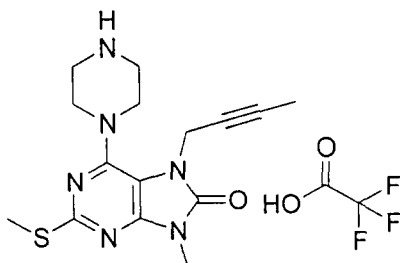


将 4-[7-(2-丁炔基)-2-氯-9-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯(化合物 1f)(5mg)溶于 1-甲基-2-吡咯烷酮(0.3mL)中，并然后将 4-甲氧基苄醇(30μL)和氢氧化钠(60%-72%，在油中)(5mg)加入到此溶液中。将反应溶液于 80℃ 搅拌 4 小时，将饱和的氯化铵水溶液加入到反应溶液中，并将其用乙酸乙酯萃取。浓缩获得的有机层，将残余物溶于三氟乙酸中，并将此反应溶液于室温下搅拌 5 分钟，并然后浓缩。将残余物经反相高效液相色谱法纯化，制备得到标题化合物(1.56mg)。

MS m/e (ESI) 303(M+H)⁺

实施例 9

7-(2-丁炔基)-2-甲硫烷基-9-甲基-6-(哌嗪-1-基)-7,9-二氢嘌呤-8-酮三氟乙酸盐



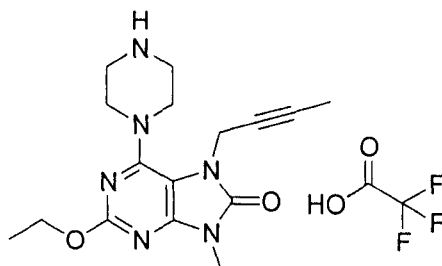
将 4-[7-(2-丁炔基)-2-氯-9-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯(化合物 1f)(5mg)溶于 1-甲基-2-吡咯烷酮(0.3mL)中，并然后将甲醇(30%，甲醇溶液)(50μL)和无水碳酸钾(5mg)加入到此溶液中。将反应溶液于 60℃ 搅拌 4 小时，将饱和的氯化铵水溶液加入到反应溶液中，并将其用乙酸乙酯萃取。浓缩获得的有机层，将残余物溶于三氟乙酸中，并将此反应溶

液于室温下搅拌 5 分钟, 并然后浓缩。将残余物经反相高效液相色谱法纯化, 制备得到标题化合物(1.87mg)。

MS m/e (ESI) 333(M+H)⁺

实施例 10

7-(2-丁炔基)-2-乙氧基-9-甲基-6-(哌嗪-1-基)-7,9-二氢嘌呤-8-酮三氟乙酸盐



将 4-[7-(2-丁炔基)-2-氯-9-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯(化合物 1f)(15mg)溶于 1-甲基-2-吡咯烷酮(0.3mL)中, 并然后将乙醇(300μL)和碳酸铯(15mg)加入到此溶液中。将反应溶液于 70℃ 搅拌 12 小时, 并然后浓缩。将残余物溶于三氟乙酸中, 并将此反应溶液于室温下搅拌 5 分钟, 并然后浓缩。将此残余物经反相高效液相色谱法纯化, 制备得到标题化合物(8.50mg)。

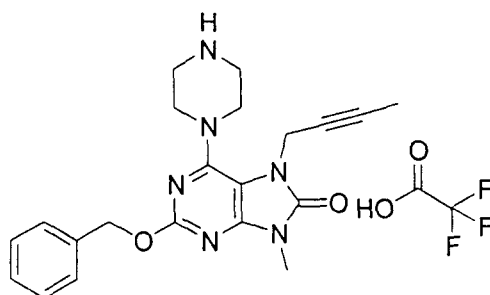
¹H-NMR(CD₃OD)

δ 1.44 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.82 (t, J=2.4Hz, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.47 (m, 4H), 3.65 (m, 4H), 4.44 (2H, J=7.0Hz, 2H), 4.70 (q, J=2.4Hz, 2H)

MS m/e (ESI) 331(M+H)⁺

实施例 11

2-苯甲氧基-7-(2-丁炔基)-9-甲基-6-(哌嗪-1-基)-7,9-二氢嘌呤-8-酮三氟乙酸盐



在实施例 10 中使用苯醇(30μL)代替乙醇, 通过与实施例 10 相似的方法

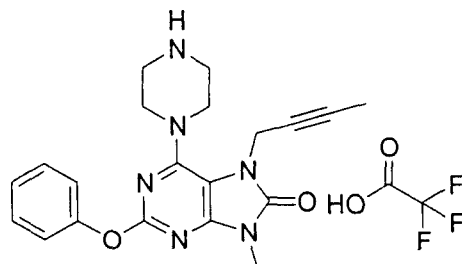
处理，制备得到标题化合物(11.28mg)。

MS m/e (ESI) 393(M+H)⁺

实施例 12

7-(2-丁炔基)-9-甲基-2-苯氧基-6-(哌嗪-1-基)-7,9-二氢嘌呤-8-酮三氟乙酸

盐



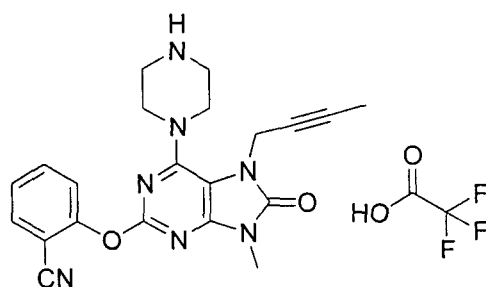
在实施例 10 中使用苯酚(20mg)代替乙醇，通过与实施例 10 相似的方法处理，制备得到标题化合物(11.83mg)。

MS m/e (ESI) 379(M+H)⁺

实施例 13

2-[7-(2-丁炔基)-9-甲基-8-氧代-6-(哌嗪-1-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基氧基]

苄腈三氟乙酸盐



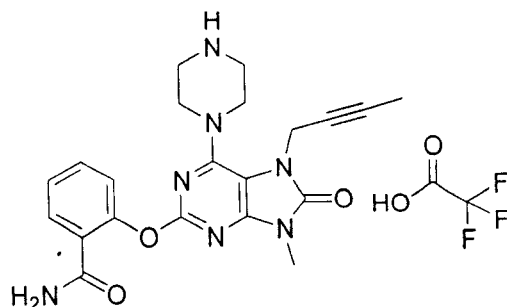
在实施例 10 中使用 2-氰基苯酚(10mg)代替乙醇，通过与实施例 10 相似的方法处理，制备得到标题化合物(11.83mg)。

MS m/e (ESI) 404(M+H)⁺

实施例 14

2-[7-(2-丁炔基)-9-甲基-8-氧代-6-(哌嗪-1-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基氧基]

苯甲酰胺三氟乙酸盐

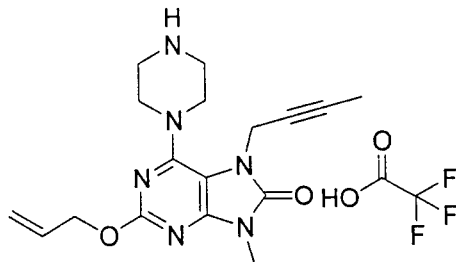


将 4-[7-(2-丁炔基)-2-氯-9-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯(化合物 1f)(8mg)溶于 1-甲基-2-吡咯烷酮(0.3mL)中, 并然后将水杨酰胺(10mg)和碳酸铯(10mg)加入到此溶液中。将反应溶液于 80℃ 搅拌 14 小时, 将饱和的氯化铵水溶液加入到反应溶液中, 并将其用乙酸乙酯萃取。浓缩获得的有机层, 将残余物溶于三氟乙酸中, 并将此反应溶液于室温下搅拌 5 分钟, 并然后浓缩。将残余物经反相高效液相色谱法纯化, 制备得到标题化合物(1.54mg)。

MS m/e (ESI) 422(M+H)⁺

实施例 15

2-烯丙氧基-7-(2-丁炔基)-9-甲基-6-(哌嗪-1-基)-7,9-二氢嘌呤-8-酮三氟乙酸盐

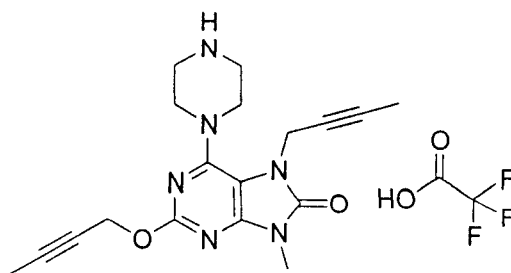


在实施例 14 中使用烯丙醇(30μL)代替水杨酰胺, 通过与实施例 14 相似的方法处理, 制备得到标题化合物(1.20mg)。

MS m/e (ESI) 343(M+H)⁺

实施例 16

7-(2-丁炔基)-2-(2-丁炔氧基)-9-甲基-6-(哌嗪-1-基)-7,9-二氢嘌呤-8-酮三氟乙酸盐

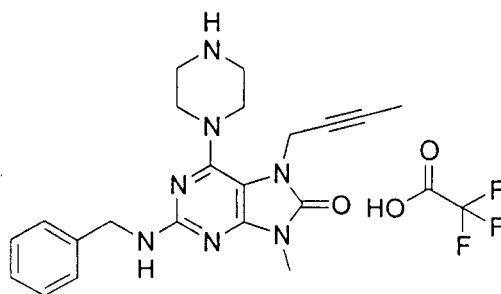


在实施例 14 中使用 2-丁炔-1-醇(30 μL)代替水杨酰胺, 通过与实施例 14 相似的方法处理, 制备得到标题化合物(1.20 mg)。

MS m/e (ESI) 355(M+H)⁺

实施例 17

2-苄基氨基-7-(2-丁炔基)-9-甲基-6-(哌嗪-1-基)-7,9-二氢嘌呤-8-酮三氟乙酸盐



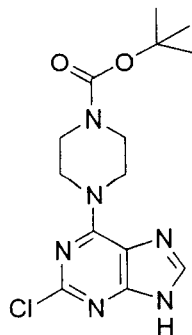
将 4-[7-(2-丁炔基)-2-氯-9-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯(化合物 1f)(15mg)溶于 1-甲基-2-吡咯烷酮(0.3mL)中, 并然后将苄胺(50 μL)加入到此溶液中。将反应溶液于 70 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 12 小时, 并然后浓缩反应溶液。将残余物溶于三氟乙酸中, 并将此反应溶液于室温下搅拌 5 分钟, 并然后浓缩。将残余物经反相高效液相色谱法纯化, 制备得到标题化合物(9.78mg)。

MS m/e (ESI) 392(M+H)⁺

实施例 18

2-氯-9-甲基-7-(2-戊炔基)-6-(哌嗪-1-基)-7,9-二氢嘌呤-8-酮三氟乙酸盐
18a)

4-(2-氯-9H-嘌呤-6-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯



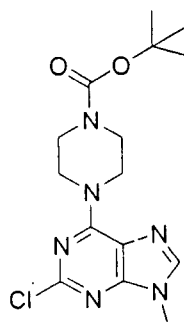
将 2,6-二氯嘌呤[CAS No.5451-40-1](5.0g)溶于乙腈(70mL)中, 并然后将哌嗪-1-羧酸叔丁酯(4.93g)和三乙胺(4.1mL)加入到此溶液中, 并将反应溶液于室温下搅拌 22 小时。将水(200mL)加入到反应溶液中, 并将其于室温下搅拌 1 小时, 并然后过滤收集白色沉淀。将所获得的白色固体用水和己烷洗, 制备得到标题化合物(8.5g)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6)

δ 1.43 (s, 9H), 3.32 (m, 4H), 3.46 (m, 4H), 8.16 (s, 1H), 13.21 (br.s, 1H)

18b)

4-(2-氯-9-甲基-9H-嘌呤-6-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯



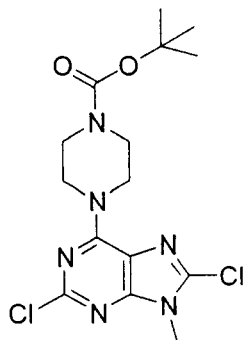
将 4-(2-氯-9H-嘌呤-6-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(6.62g)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(66mL)中, 将碘甲烷(1.34mL)和无水碳酸钾(3.51g)加入到在冰浴中冷却的此溶液中。将反应溶液于室温下搅拌 5 小时后, 将 1N 盐酸(5mL)和水(200mL)加入到此反应溶液中, 然后将其用乙酸乙酯萃取。将获得的有机层依次用水并然后用饱和盐水洗, 并然后经无水硫酸镁干燥。减压浓缩该有机层, 制备得到固体的标题化合物(7.40g)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6)

δ 1.43 (s, 9H), 3.32 (m, 4H), 3.46 (m, 4H), 3.71 (s, 3H), 8.18 (s, 1H)

18c)

4-(2,8-二氯-9-甲基-9H-嘌呤-6-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯



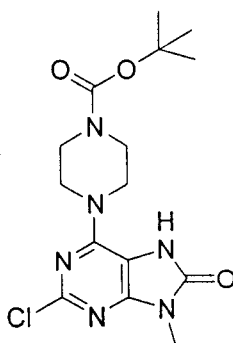
将 4-(2-氯-9-甲基-9H-嘌呤-6-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(7.3g)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(70mL)中, 并然后将 N-氯琥珀酰亚胺(2.9g)加入到此溶液中。将反应溶液于室温下搅拌 23 小时。将水(260mL)加入到反应溶液中, 并将其于室温下搅拌 1 小时。然后过滤收集白色沉淀。将所获得的白色固体用水和己烷洗, 制备得到标题化合物(8.6g)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6)

δ 1.43 (s, 9H), 3.16 (m, 4H), 3.47 (m, 4H), 3.64 (s, 3H)

18d)

4-(2-氯-9-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯



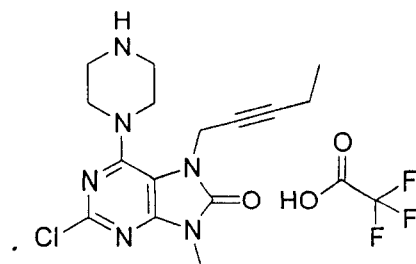
将 4-(2,8-二氯-9-甲基-9H-嘌呤-6-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(1.0g)溶于二甲亚砜(10mL)中, 并然后将乙酸钠(425mg)和碳酸氢钠(326mg)加入到此溶液中。将反应溶液于 120°C 搅拌 22 小时后, 将 1N 盐酸水溶液(5.0mL)和水(80mL)加入到此反应溶液中, 并将其用乙酸乙酯萃取。将获得的有机层依次用水和饱和盐水洗, 并经无水硫酸镁干燥。然后减压浓缩该有机层, 并将残余物经硅胶柱色谱法纯化, 制备得到标题化合物(200mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6)

δ 1.44 (s, 9H), 3.22 (s, 3H), 3.42 (m, 4H), 3.54 (m, 4H), 11.20 (br.s, 1H)

18e)

2-氯-9-甲基-7-(2-戊炔基)-6-(哌嗪-1-基)-7,9-二氢嘌呤-8-酮三氟乙酸盐



将 4-(2-氯-9-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(5mg)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(0.2mL)中,并然后将 1-溴-2-戊炔(15 μ L)和无水碳酸钾(5mg)加入到此溶液中。将反应溶液于室温下搅拌 12 小时。将饱和的氯化铵水溶液加入到反应溶液中,并将其用乙酸乙酯萃取。将此反应溶液于室温下搅拌 5 分钟后,浓缩该有机层,将残余物溶于三氟乙酸中。将残余物经反相高效液相色谱法纯化,制备得到标题化合物(1.93mg)。

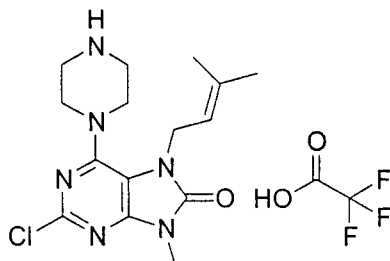
$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$

δ 1.09 (t, J=7.6Hz, 3H), 2.20 (br.q, J=7.6Hz, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.43 (m, 4H), 3.61 (m, 4H), 4.72 (br.s, 2H)

MS m/e (ESI) 335(M+H) $^+$

实施例 19

2-氯-9-甲基-7-(3-甲基-2-丁烯基)-6-(哌嗪-1-基)-7,9-二氢嘌呤-8-酮三氟乙酸盐



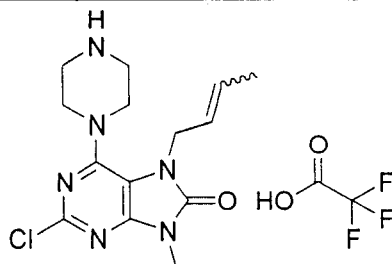
在实施例 18e)中使用 1-溴-3-甲基-2-丁烯(15 μ L)代替 1-溴-2-戊炔,通过与实施例 18e)相似的方法处理,制备得到标题化合物(1.25mg)。

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

δ 1.71 (br.s, 3H), 1.80 (br.s, 3H), 3.35 (m, 4H), 3.39 (s, 3H), 3.57 (m, 4H), 4.56 (br.s, 2H), 5.23 (br.s, 1H)

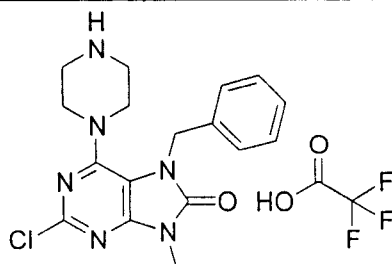
MS m/e (ESI) 337(M+H) $^+$

实施例 20

7-(2-丁烯基)-2-氯-9-甲基-6-(哌嗪-1-基)-7,9-二氢嘌呤-8-酮三氟乙酸盐

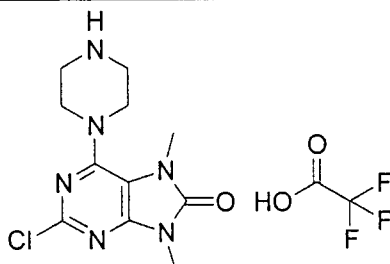
在实施例 18e)中使用 1-溴-2-丁烯(15 μ L)代替 1-溴-2-戊炔, 通过与实施例 18e)相似的方法处理, 制备得到标题化合物(1.84mg)。

MS m/e (ESI) 323(M+H)⁺

实施例 217-苄基-2-氯-9-甲基-6-(哌嗪-1-基)-7,9-二氢嘌呤-8-酮三氟乙酸盐

在实施例 18e)中使用溴化苄(15 μ L)代替 1-溴-2-戊炔, 通过与实施例 18e)相似的方法处理, 制备得到标题化合物(2.91mg)。

MS m/e (ESI) 359(M+H)⁺

实施例 222-氯-7,9-二甲基-6-(哌嗪-1-基)-7,9-二氢嘌呤-8-酮三氟乙酸盐

将 4-(2-氯-9-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(化合物 18d)(10mg)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(0.3mL)中, 并然后将碘甲烷(25 μ L)和无水碳酸钾(15mg)加入到此溶液中。将反应溶液于室温下搅拌 12 小时后, 将饱和的氯化铵水溶液加入到该反应溶液中。将其用乙酸乙酯萃取, 并浓缩获得的有机层。将残余物溶于三氟乙酸中。将此反应溶液于室温下搅拌 5 分

钟，并然后浓缩。将残余物经反相高效液相色谱法纯化，制备得到标题化合物(10.01mg)。

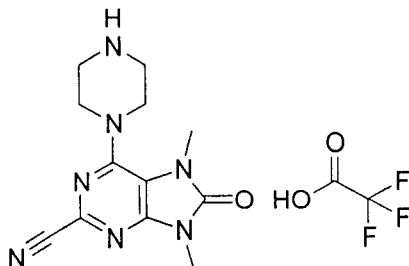
$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$

δ 3.44 (s, 3H), 3.45 (m, 4H), 3.59 (s, 3H), 3.64 (m, 4H)

MS m/e (ESI) 283(M+H)⁺

实施例 23

7,9-二甲基-8-氧代-6-(哌嗪-1-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-腈三氟乙酸盐



将 4-(2-氯-9-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(化合物 18d)(20mg)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(0.5mL)中。然后将碘甲烷(30 μ L)和无水碳酸钾(15mg)加入到此溶液中。将反应溶液于室温下搅拌 12 小时后，将饱和的氯化铵水溶液加入到此反应溶液中。然后将其用乙酸乙酯萃取，并浓缩获得的有机层。将获得的残余物中的一半溶于二甲亚砜(0.3mL)中，并然后将氰化钠(15mg)加入到此溶液中。在将反应溶液于 100 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 14 小时后，将水加入到该反应溶液中。然后将其用乙酸乙酯萃取，并浓缩生成的有机层。将残余物溶于三氟乙酸中。将此反应溶液于室温下搅拌 5 分钟，并然后浓缩。将残余物经反相高效液相色谱法纯化，制备得到标题化合物(3.43mg)。

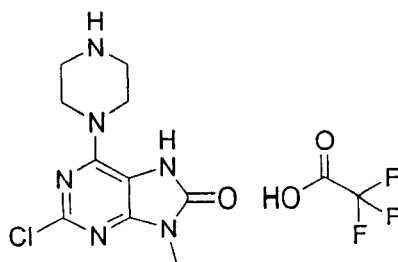
$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$

δ 3.48 (m, 4H), 3.49 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.66 (m, 4H)

MS m/e (ESI) 274(M+H)⁺

实施例 24

2-氯-9-甲基-6-(哌嗪-1-基)-7,9-二氢嘌呤-8-酮三氟乙酸盐



将 4-(2-氯-9-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(化合物 18d)(8mg)溶于三氟乙酸中。将此反应溶液于室温下搅拌 5 分钟,并然后浓缩。将残余物经反相高效液相色谱法纯化,制备得到标题化合物(5.08mg)。

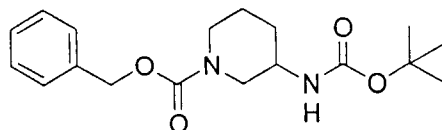
MS m/e (ESI) 269(M+H)⁺

实施例 25

哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯

25a)

3-叔丁氧基羰基氨基哌啶-1-羧酸苄基酯



用 30 分钟的时间,将氯甲酸苄酯(30%的甲苯溶液)(88g)滴加至冰冷的哌啶-3-羧酸乙酯(24.3g)、三乙胺(26mL)和乙酸乙酯(300mL)的混合物中。过滤反应溶液以除去不溶物,并通过少量的硅胶过滤滤液,并然后浓缩。

将乙醇(200mL)和 5M 氢氧化钠水溶液(40mL)加入到残余物中,并将其于室温下搅拌过夜。浓缩反应溶液,并将水(200mL)加入到此残余物中,然后将其用叔丁基甲基醚萃取。将 5M 盐酸水溶液加入到水层中,然后将其用乙酸乙酯萃取。将有机层用水和饱和盐水洗,然后经无水硫酸镁干燥,并浓缩,得到油状残余物(30.9g)。

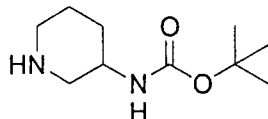
将此残余物(30g)、二苯基磷酰基叠氮化物(24.5mL)、三乙胺(15.9mL)和叔丁醇(250mL)的混合物于室温下搅拌 1.5 小时,并然后在油浴中于 100℃ 搅拌 20 小时。浓缩反应溶液,将残余物用乙酸乙酯和水萃取,并将有机层用稀的碳酸氢钠水溶液并然后用饱和盐水洗。然后将其经无水硫酸镁干燥,并浓缩。将残余物通过使用 10%-20% 乙酸乙酯/己烷的硅胶柱色谱法进行纯化,并随后使用乙酸乙酯和己烷进行重结晶,制备得到标题化合物(21.4g)。

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

δ 1.43 (s, 9H), 1.48-1.92 (m, 4H), 3.20-3.80 (m, 5H), 4.58 (br.s, 1H), 5.13 (s, 2H), 7.26-7.40(m, 5H)

25b)

哌啶-3-基-氨基甲酸叔丁酯



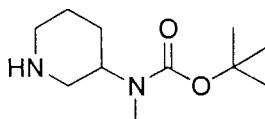
将 3-叔丁氧基羰基氨基哌啶-1-羧酸苄基酯(10g)、10%钨碳(500mg)和乙醇(100mL)的混合物在氢气气氛下于室温下搅拌过夜。过滤除去催化剂，并将滤液浓缩至干，制备得到标题化合物(6.0g)。

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

δ 1.44 (s, 9H), 1.47-1.80 (m, 4H), 2.45-2.60 (m, 1H), 2.60-2.75 (m, 1H), 2.75-2.90 (m, 1H), 3.05 (dd, J=3Hz, 12Hz, 1H), 3.57 (br.s, 1H), 4.83 (br.s, 1H)

实施例 26

N-甲基-N-(哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯



在水浴中，于室温下将氢化钠(60%，在油中)(0.4g)加入到 3-叔丁氧基羰基氨基哌啶-1-羧酸苄基酯(化合物 25a)(3.3g)、碘甲烷(0.75mL)和 N,N-二甲基甲酰胺(20mL)的混合物中，并将其于室温下搅拌 4 小时。使用乙酸乙酯和水萃取反应溶液，将有机层用水并然后用饱和盐水洗，经无水硫酸镁干燥，并浓缩。将残余物通过使用 10%-20%乙酸乙酯/己烷的硅胶柱色谱法进行纯化，制备得到油状的物质(3.04g)。将所有生成物质与乙醇(20mL)和 10%钨碳的混合物在氢气气氛下于室温下搅拌 5 小时。过滤除去催化剂，并浓缩滤液，制备得到标题化合物(1.82g)。

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

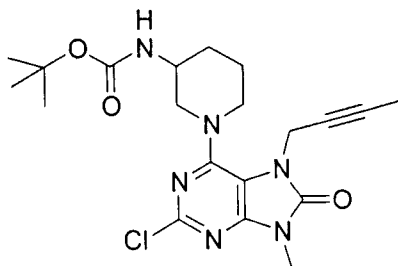
δ 1.46 (s, 9H), 1.48-1.64 (m, 2H), 1.72-1.84 (m, 2H), 2.43 (dt, J=3Hz, 12Hz, 1H), 2.60 (t, J=12Hz, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.74-3.02 (m, 2H), 3.86 (br.s, 1H)

实施例 27

6-(3-氨基-哌啶-1-基)-7-(2-丁炔基)-2-氯-9-甲基-7,9-二氢嘌呤-8-酮三氟乙酸盐

27a)

[1-[7-(2-丁炔基)-2-氯-9-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-基]哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯



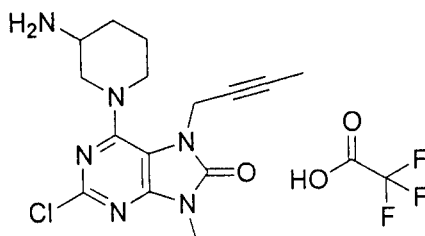
将 7-(2-丁炔基)-2,6-二氯-9-甲基-7,9-二氢嘌呤-8-酮(化合物 1e)(100mg)溶于乙腈(1.5mL)中。然后将哌啶-3-基-氨基甲酸叔丁酯(化合物 25b)(111mg)和三乙胺(77 μ L)加入到此溶液中。将反应溶液于室温下搅拌 24 小时后,加入水(6mL)。在将此反应溶液于室温下搅拌 30 分钟后,过滤沉淀物,并将所获得的白色固体用水和己烷洗,制备得到标题化合物(88mg)。

¹H-NMR(DMSO-d₆)

δ 1.37 (s, 9H), 1.57-1.91 (m, 4H), 1.76 (t, J= 2.3Hz, 3H), 2.72 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.50-3.63 (m, 3H), 4.55 (dd, J=18.0, 2.3Hz, 1H), 4.64 (dd, J=18.0, 2.3Hz, 1H), 6.97 (d, J=7.5Hz, 1H)

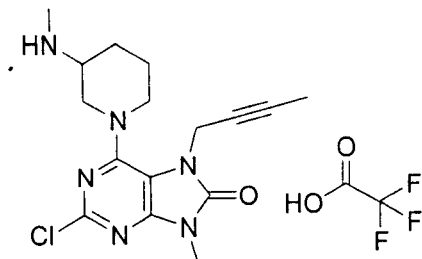
27b)

6-(3-氨基-哌啶-1-基)-7-(2-丁炔基)-2-氯-9-甲基-7,9-二氢嘌呤-8-酮三氟乙酸盐



将[1-[7-(2-丁炔基)-2-氯-9-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-基]哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯(15mg)溶于三氟乙酸中。将此反应溶液于室温下搅拌 5 分钟,并然后浓缩。将残余物经反相高效液相色谱法纯化,制备得到标题化合物(7.23mg)。

MS m/e (ESI) 335(M+H)⁺

实施例 287-(2-丁炔基)-2-氯-9-甲基-6-(3-甲基氨基-哌啶-1-基)-7,9-二氢嘌呤-8-酮三氟乙酸盐

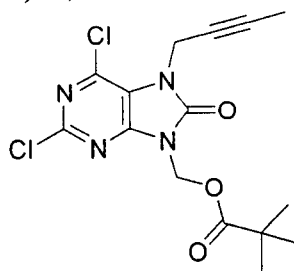
在实施例 27a 中，使用甲基(哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(化合物 26)代替(哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯，通过与实施例 27 相似的方法处理，制备得到标题化合物(4.16mg)。

MS m/e (ESI) 349(M+H)⁺

实施例 292-[7-(2-丁炔基)-2-氯-8-氧代-6-(哌嗪-1-基)-7,8-二氢嘌呤-9-基甲基]苄腈三氟乙酸盐

29a)

2,2-二甲基丙酸[7-(2-丁炔基)-2,6-二氯-8-氧代-7,8-二氢嘌呤-9-基]甲酯



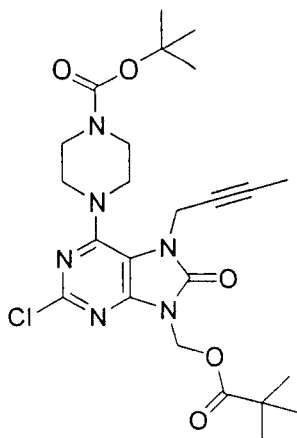
将 7-(2-丁炔基)-2,6-二氯-7,9-二氢嘌呤-8-酮(化合物 1d)(193mg)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(2mL)中，并然后将 2,2-二甲基丙酸氯甲基酯(163μL)和无水碳酸钾(156mg)加入到此溶液中。将反应溶液于室温下搅拌 18 小时后，将饱和的氯化铵水溶液(5mL)加入到此反应溶液中。然后将其用乙酸乙酯萃取。将获得的有机层依次用水并然后用饱和盐水洗，并然后经无水硫酸镁干燥。减压浓缩该有机层，制备得到标题化合物(434mg)。

¹H-NMR(CDCl₃)

δ 1.20 (s, 9H), 1.81 (t, J=2.4Hz, 3H), 4.82 (q, J=2.4Hz, 2H), 5.94 (s, 2H)

29b)

4-[7-(2-丁炔基)-2-氯-9-(2,2-二甲基丙酰氧基甲基)-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯



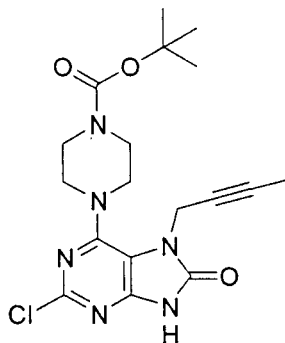
将 2,2-二甲基丙酸[7-(2-丁炔基)-2,6-二氯-8-氧代-7,8-二氢嘌呤-9-基]甲酯(434mg)溶于乙腈(4mL)中。然后将哌嗪-1-羧酸叔丁酯(325mg)和三乙胺(243 μ L)加入到此溶液中。将反应溶液于室温下搅拌 22 小时,然后将 1N 盐酸水溶液(3mL)和水(10mL)加入到此反应溶液中。然后将其用乙酸乙酯萃取。将获得的有机层依次用水并然后用饱和盐水洗,并然后经无水硫酸镁干燥。减压浓缩该有机层,制备得到标题化合物(660mg)。

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

δ 1.20 (s, 9H), 1.44 (s, 9H), 1.79 (t, $J=2.4\text{Hz}$, 3H), 3.40 (m, 4H), 3.60 (m, 4H), 4.64 (q, $J=2.4\text{Hz}$, 2H), 5.88 (s, 2H)

29c)

4-[7-(2-丁炔基)-2-氯-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯



将 4-[7-(2-丁炔基)-2-氯-9-(2,2-二甲基丙酰氧基甲基)-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯(665mg)溶于甲醇(5mL)和四氢呋喃(3mL)的混合溶剂中,并然后将氢氧化钠(60-72%, 在油中)(61mg)加入到此溶液中。将反应溶液于室温下搅拌 3 小时。然后将 1N 盐酸水溶液(3mL)加入到此反应溶液中,将其用乙酸乙酯萃取。将获得的有机层依次用水和饱和盐水洗,并

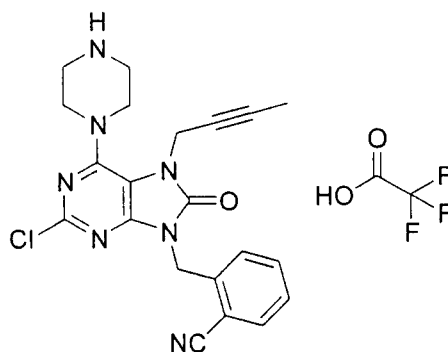
然后经无水硫酸镁干燥。减压浓缩该有机层，并将残余物经硅胶柱色谱法(乙酸乙酯:己烷=1:3)纯化，制备得到标题化合物(294mg)。

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

δ 1.50 (s, 9H), 1.81 (t, $J=2.4\text{Hz}$, 3H), 3.38-3.42 (m, 4H), 3.59-3.62 (m, 4H), 4.63 (q, $J=2.4\text{Hz}$, 2H)

29d)

2-[7-(2-丁炔基)-2-氯-8-氧代-6-(哌嗪-1-基)-7,8-二氢嘌呤-9-基甲基]苄腈三氟乙酸盐

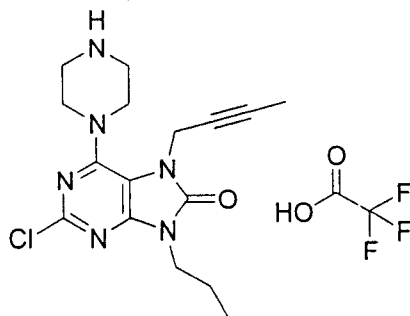


将 4-[7-(2-丁炔基)-2-氯-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯(8mg)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(0.5mL)中，并然后将 2-(溴甲基)苄腈(8mg)和无水碳酸钾(5mg)加入到此溶液中。将反应溶液于室温下搅拌 12 小时，然后将饱和氯化铵水溶液加入到反应溶液中，并将其用乙酸乙酯萃取。浓缩该有机层，并将残余物溶于三氟乙酸中。将此反应溶液于室温下搅拌 5 分钟，并然后浓缩。将残余物经反相高效液相色谱法纯化，制备得到标题化合物(4.36mg)。

MS m/e (ESI) 422(M+H)⁺

实施例 30

7-(2-丁炔基)-2-氯-6-(哌嗪-1-基)-9-丙基-7,9-二氢嘌呤-8-酮三氟乙酸盐



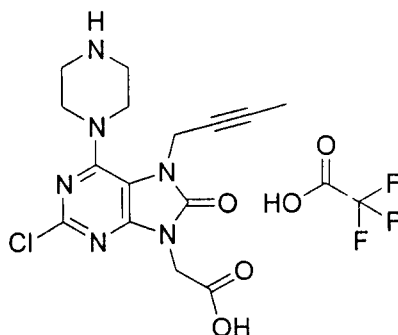
在实施例 29d 中，使用 3-碘丙烷(20 μL)代替 2-(溴甲基)苄腈，通过与实

施例 29d 相似的方法处理, 制备得到标题化合物(3.71mg)。

MS m/e (ESI) 349(M+H)⁺

实施例 31

[7-(2-丁炔基)-2-氯-8-氧代-6-(哌嗪-1-基)-7,8-二氢嘌呤-9-基]乙酸三氟乙酸盐

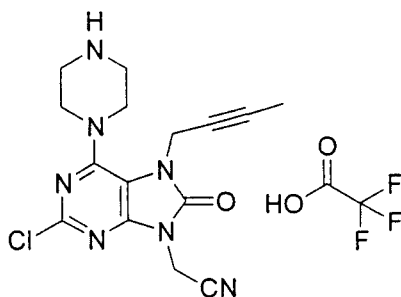


在实施例 29d 中, 使用溴代乙酸叔丁酯(20 μ L)代替 2-(溴甲基)苄腈, 通过与实施例 29d 相似的方法处理, 制备得到标题化合物(3.55mg)。

MS m/e (ESI) 365(M+H)⁺

实施例 32

[7-(2-丁炔基)-2-氯-8-氧代-6-(哌嗪-1-基)-7,8-二氢嘌呤-9-基]乙腈三氟乙酸盐

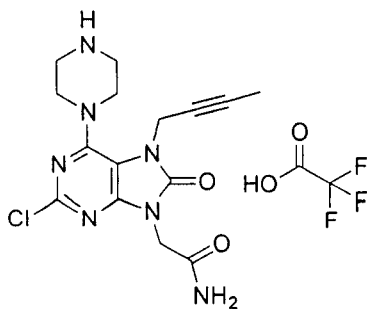


在实施例 29d 中, 使用溴代乙腈(20 μ L)代替 2-(溴甲基)苄腈, 通过与实施例 29d 相似的方法处理, 制备得到标题化合物(4.74mg)。

MS m/e (ESI) 346(M+H)⁺

实施例 33

2-[7-(2-丁炔基)-2-氯-8-氧代-6-(哌嗪-1-基)-7,8-二氢嘌呤-9-基]乙酰胺三氟乙酸盐

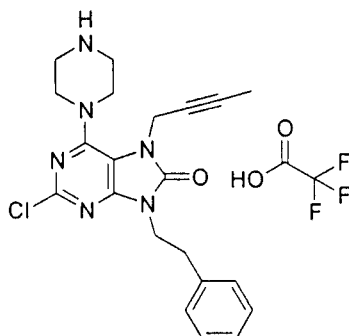


在实施例 29d 中, 使用 2-溴乙酰胺(5mg)代替 2-(溴甲基)苄胺, 通过与实施例 29d 相似的方法处理, 制备得到标题化合物(4.71mg)。

MS m/e (ESI) 364(M+H)⁺

实施例 34

7-(2-丁炔基)-2-氯-9-(2-苯基乙基)-6-(哌嗪-1-基)-7,9-二氢嘌呤-8-酮三氟乙酸盐

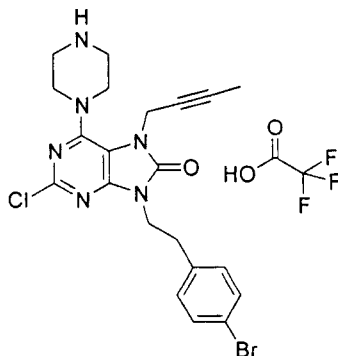


在实施例 29d 中, 使用(2-溴乙基)苯(20 μ L)代替 2-(溴甲基)苄胺, 通过与实施例 29d 相似的方法处理, 制备得到标题化合物(5.12mg)。

MS m/e (ESI) 411(M+H)⁺

实施例 35

9-[2-(4-溴苯基)-乙基]-7-(2-丁炔基)-2-氯-6-(哌嗪-1-基)-7,9-二氢嘌呤-8-酮三氟乙酸盐

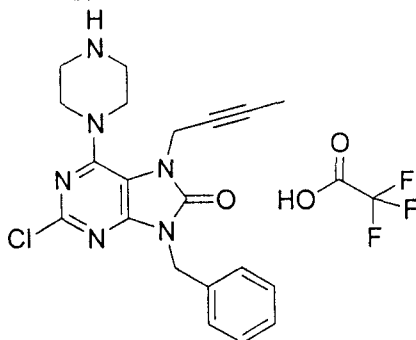


在实施例 29d 中，使用甲磺酸 2-(4-溴苯基)乙酯(10mg)代替 2-(溴甲基)苄腈，通过与实施例 29d 相似的方法处理，制备得到标题化合物(1.56mg)。

MS m/e (ESI) 491(M+H)⁺

实施例 36

9-苄基-7-(2-丁炔基)-2-氯-6-(哌嗪-1-基)-7,9-二氢嘌呤-8-酮三氟乙酸盐

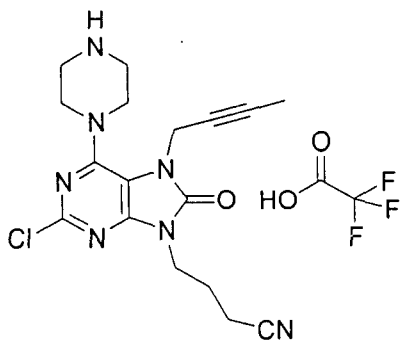


在实施例 29d 中，使用溴化苄(20 μL)代替 2-(溴甲基)苄腈，通过与实施例 29d 相似的方法处理，制备得到标题化合物(1.23 mg)。

MS m/e (ESI) 397(M+H)⁺

实施例 37

4-[7-(2-丁炔基)-2-氯-8-氧代-6-(哌嗪-1-基)-7,8-二氢嘌呤-9-基]丁腈三氟乙酸

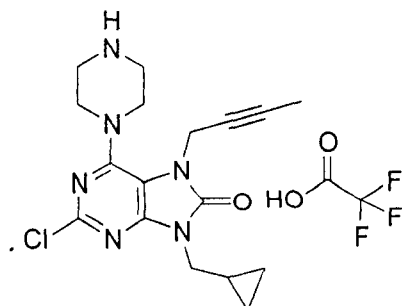


在实施例 29d 中，使用 4-氯丁腈(20 μL)代替 2-(溴甲基)苄腈，通过与实施例 29d 相似的方法处理，制备得到标题化合物(5.80 mg)。

MS m/e (ESI) 374(M+H)⁺

实施例 38

7-(2-丁炔基)-2-氯-9-环丙基甲基-6-(哌嗪-1-基)-7,9-二氢嘌呤-8-酮三氟乙酸盐

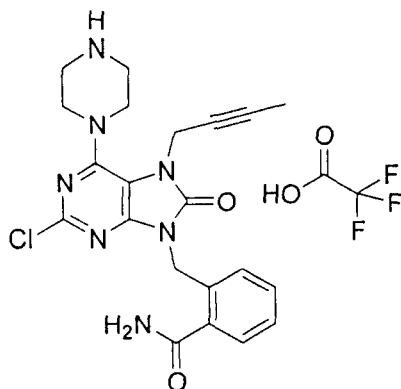


在实施例 29d 中，使用溴甲基环丙烷(20 μ L)代替 2-(溴甲基)苄腈，通过与实施例 29d 相似的方法处理，制备得到标题化合物(0.83 mg)。

MS m/e (ESI) 361(M+H)⁺

实施例 39

2-[7-(2-丁炔基)-2-氯-8-氧代-6-(哌嗪-1-基)-7,8-二氢嘌呤-9-基甲基]苯甲酰胺三氟乙酸盐

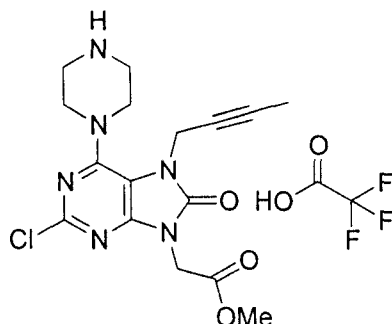


将 4-[7-(2-丁炔基)-2-氯-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯(化合物 29c)(8mg)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(0.5mL)中，并然后将 2-溴甲基苄腈(20 μ L)和无水碳酸钾(8mg)加入到此溶液中。将反应溶液于室温下搅拌 48 小时。然后将饱和的氯化铵水溶液加入至反应溶液中，并将其用乙酸乙酯萃取。浓缩获得的有机层。将残余物溶于甲醇(0.25mL)和四氢呋喃(0.25mL)中，并然后将氨水(0.5mL)和 30%过氧化氢水溶液(0.3mL)加入到此溶液中。将反应溶液于室温下搅拌 12 小时，并然后浓缩反应溶液。将残余物溶于三氟乙酸中，并将此反应溶液于室温下搅拌 5 分钟，并然后浓缩。将残余物经反相高效液相色谱法纯化，制备得到标题化合物(1.15mg)。

MS m/e (ESI) 440(M+H)⁺

实施例 40

[7-(2-丁炔基)-2-氯-8-氧代-6-(哌嗪-1-基)-7,8-二氢嘌呤-9-基]乙酸甲酯三氟乙酸盐

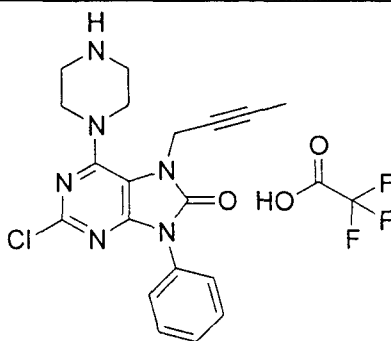


将 4-[7-(2-丁炔基)-2-氯-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯(化合物 29c)(8mg)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(0.5mL)中,并然后将溴代乙腈(20 μ L)和无水碳酸钾(8mg)加入到此溶液中。将反应溶液于室温下搅拌 18 小时。然后将饱和的氯化铵水溶液加入至反应溶液中,并将其用乙酸乙酯萃取。浓缩获得的有机层,将残余物溶于甲醇(0.5mL)中,并然后将碳酸铯(10mg)加入到此溶液中。在将反应溶液于 70 $^{\circ}$ C 搅拌 18 小时后,浓缩反应溶液。将残余物溶于三氟乙酸中,并将此反应溶液于室温下搅拌 5 分钟,并然后浓缩。将残余物经反相高效液相色谱法纯化,制备得到标题化合物(2.85mg)。

MS m/e (ESI) 379(M+H)⁺

实施例 41

7-(2-丁炔基)-2-氯-9-苯基-6-(哌嗪-1-基)-7,9-二氢嘌呤-8-酮三氟乙酸盐



将 4-[7-(2-丁炔基)-2-氯-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯(化合物 29c)(8mg)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(0.3mL)中。然后将苯基硼酸(10mg)、醋酸铜(II)(5mg)和吡啶(100 μ L)加入到此溶液中。将反应溶液于 50 $^{\circ}$ C 搅拌 18 小时,然后将饱和的氯化铵水溶液加入到反应溶液中,并将其用乙酸乙酯萃取。浓缩获得的有机层,并将残余物溶于三氟乙酸中。将此反应溶液于室温下搅拌 5 分钟,并然后浓缩。将残余物经反相高效液相色谱法纯化,

制备得到标题化合物(3.43mg)。

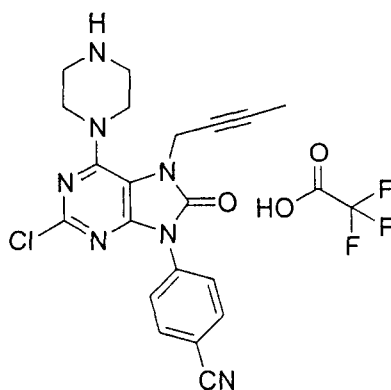
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.87 (t, $J=2.0\text{Hz}$, 3H), 3.52 (m, 4H), 3.70 (m, 4H), 4.83 (q, $J=2.0\text{Hz}$, 2H),
7.53-7.65 (m, 5H)

MS m/e (ESI) 383(M+H) $^+$

实施例 42

4-[7-(2-丁炔基)-2-氯-8-氧代-6-(哌嗪-1-基)-7,8-二氢嘌呤-9-基]苄腈三氟乙酸盐

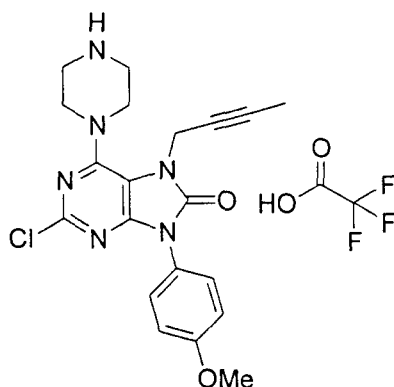


在实施例 41 中, 使用 4-氰基苄基硼酸(10mg)代替苄基硼酸, 通过与实施例 41 相似的方法处理, 制备得到标题化合物(1.57mg)。

MS m/e (ESI) 408(M+H) $^+$

实施例 43

7-(2-丁炔基)-2-氯-9-(4-甲氧基苯基)-6-(哌嗪-1-基)-7,9-二氢嘌呤-8-酮三氟乙酸盐



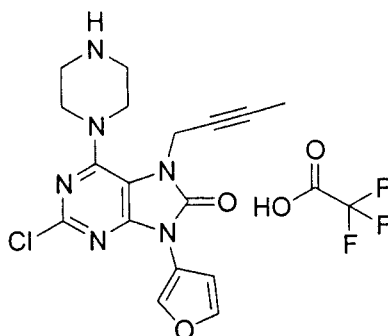
在实施例 41 中, 使用 4-甲氧基苄基硼酸(10mg)代替苄基硼酸, 通过与实施例 41 相似的方法处理, 制备得到标题化合物(3.00mg)。

MS m/e (ESI) 413(M+H)⁺

实施例 44

7-(2-丁炔基)-2-氯-9-(呋喃-3-基)-6-(哌嗪-1-基)-7,9-二氢嘌呤-8-酮三氟乙

酸盐



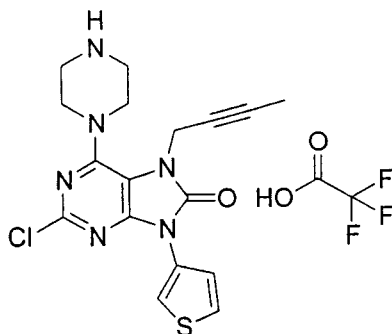
在实施例 41 中，使用 3-呋喃硼酸(10 mg)代替苯基硼酸，通过与实施例 41 相似的方法处理，制备得到标题化合物(1.23 mg)。

MS m/e (ESI) 373(M+H)⁺

实施例 45

7-(2-丁炔基)-2-氯-6-(哌嗪-1-基)-9-(噻吩-3-基)-7,9-二氢嘌呤-8-酮三氟乙

酸盐



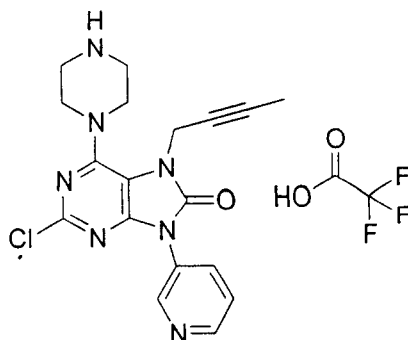
在实施例 41 中，使用 3-噻吩硼酸(10 mg)代替苯基硼酸，通过与实施例 41 相似的方法处理，制备得到标题化合物(3.57 mg)。

MS m/e (ESI) 389(M+H)⁺

实施例 46

7-(2-丁炔基)-2-氯-6-(哌嗪-1-基)-9-(吡啶-3-基)-7,9-二氢嘌呤-8-酮三氟乙

酸盐

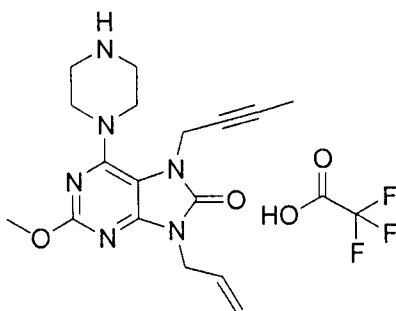


在实施例 41 中，使用吡啶-3-硼酸(10 mg)代替苯基硼酸，通过与实施例 41 相似的方法处理，制备得到标题化合物(3.44 mg)。

MS m/e (ESI) 384(M+H)⁺

实施例 47

9-烯丙基-7-(2-丁炔基)-2-甲氧基-6-(哌嗪-1-基)-7,9-二氢嘌呤-8-酮三氟乙酸盐

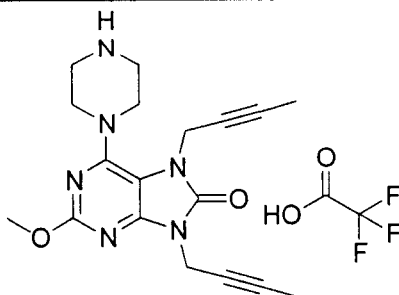


将 4-[7-(2-丁炔基)-2-氯-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯(化合物 29c)(8mg)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(0.3mL)中。然后将烯丙基溴(20 μ L)和无水碳酸钾(8mg)加入到此溶液中。将反应溶液于室温下搅拌 18 小时，然后将饱和的氯化铵水溶液加入到此反应溶液中，并将其用乙酸乙酯萃取。浓缩获得的有机层，将残余物溶于甲醇(0.5mL)中，并然后将碳酸铯(10mg)加入到此溶液中。在将反应溶液于 70 $^{\circ}$ C 搅拌 18 小时后，浓缩反应溶液。将残余物溶于三氟乙酸中，并将此反应溶液于室温下搅拌 5 分钟，并然后浓缩。将残余物经反相高效液相色谱法纯化，制备得到标题化合物(4.72mg)。

¹H-NMR(CD₃OD)

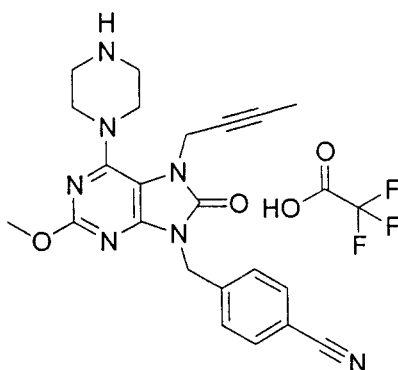
δ 1.83 (t, J=2.4Hz, 3H), 3.47 (m, 4H), 3.67 (m, 4H), 4.00 (s, 3H), 4.52 (dt, J=5.6, 1.6Hz, 2H), 4.71 (q, J=2.4Hz, 2H), 5.20 (dm, J=16.8Hz, 1H), 5.24 (dm, J=9.6Hz, 1H), 6.00 (ddt, J=16.8, 9.6, 5.6Hz, 1H)

MS m/e (ESI) 343(M+H)⁺

实施例 487,9-二-(2-丁炔基)-2-甲氧基-6-(哌嗪-1-基)-7,9-二氢嘌呤-8-酮三氟乙酸盐

在实施例 47 中，使用 1-溴-2-丁炔(20 μ L)代替烯丙基溴，通过与实施例 47 相似的方法处理，制备得到标题化合物(1.99 mg)。

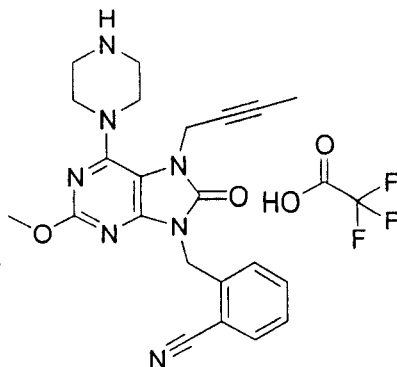
MS m/e (ESI) 355(M+H)⁺

实施例 494-[7-(2-丁炔基)-2-甲氧基-8-氧代-6-(哌嗪-1-基)-7,8-二氢嘌呤-9-基甲基]苯腈三氟乙酸盐

在实施例 47 中，使用 4-氰基-苄基溴(15 mg)代替烯丙基溴，通过与实施例 47 相似的方法处理，制备得到标题化合物(5.36 mg)。

MS m/e (ESI) 418(M+H)⁺

实施例 502-[7-(2-丁炔基)-2-甲氧基-8-氧代-6-(哌嗪-1-基)-7,8-二氢嘌呤-9-基甲基]苯腈三氟乙酸盐



在实施例 47 中，使用 2-氰基-苄基溴(15 mg)代替烯丙基溴，通过与实施例 47 相似的方法处理，制备得到标题化合物(5.51 mg)。

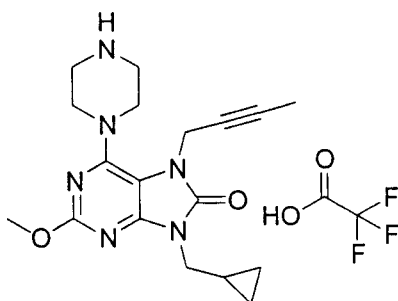
MS m/e (ESI) 418(M+H)⁺

¹H-NMR(CD₃OD)

δ 1.83 (t, J=2.4Hz, 3H), 3.47 (m, 4H), 3.68 (m, 4H), 3.97 (s, 3H), 4.72 (q, J=2.4Hz, 2H), 5.32 (s, 2H), 7.46-7.81 (m, 4H)

实施例 51

7-(2-丁炔基)-9-环丙基甲基-2-甲氧基-6-(哌嗪-1-基)-7,9-二氢嘌呤-8-酮三氟乙酸盐

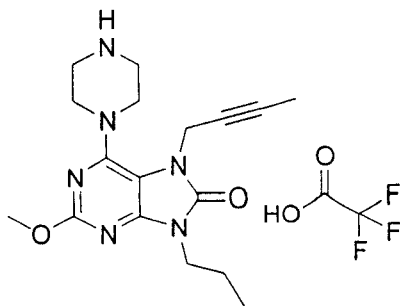


在实施例 47 中，使用溴甲基环丙烷(25 μL)代替烯丙基溴，通过与实施例 47 相似的方法处理，制备得到标题化合物(2.46 mg)。

MS m/e (ESI) 357(M+H)⁺

实施例 52

7-(2-丁炔基)-2-甲氧基-6-(哌嗪-1-基)-9-丙基-7,9-二氢嘌呤-8-酮三氟乙酸盐

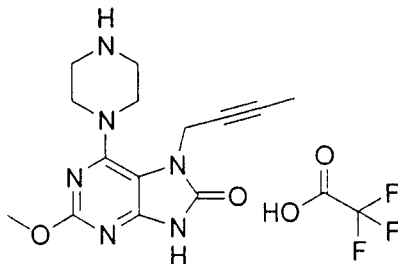


在实施例 47 中, 使用 1-碘丙烷(25 μ L)代替烯丙基溴, 通过与实施例 47 相似的方法处理, 制备得到标题化合物(3.90 mg)。

MS m/e (ESI) 345(M+H)⁺

实施例 53

7-(2-丁炔基)-2-甲氧基-6-(哌嗪-1-基)-7,9-二氢嘌呤-8-酮三氟乙酸盐



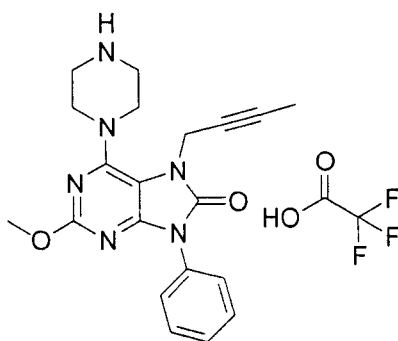
在实施例 47 中, 使用炔丙基溴(25 μ L)代替烯丙基溴, 通过与实施例 47 相似的方法处理, 制备得到标题化合物(2.63 mg)。

MS m/e (ESI) 303(M+H)⁺

实施例 54

7-(2-丁炔基)-2-甲氧基-9-苯基-6-(哌嗪-1-基)-7,9-二氢嘌呤-8-酮三氟乙酸

盐



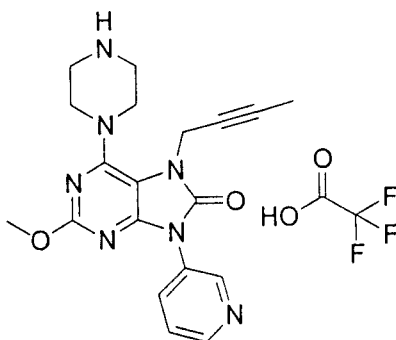
将 4-[7-(2-丁炔基)-2-氯-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯(化合物 29c)(10mg)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(0.3mL)中。然后将苯基硼酸(10mg)、醋酸铜(II)(5mg)和吡啶(100 μ L)加入到此溶液中。将反应溶液于 40 $^{\circ}$ C

搅拌 18 小时，然后将饱和的氯化铵水溶液加入到反应溶液中，并将其用乙酸乙酯萃取。浓缩获得的有机层，将残余物溶于甲醇(0.5mL)中，并然后将碳酸铯(10mg)加入到该溶液中。将反应溶液于 70℃ 搅拌 18 小时，并然后浓缩。将残余物溶于三氟乙酸中。然后将其于室温下搅拌 5 分钟，并浓缩。将残余物经反相高效液相色谱法纯化，制备得到标题化合物(2.88mg)。

MS m/e (ESI) 379(M+H)⁺

实施例 55

7-(2-丁炔基)-2-甲氧基-6-(哌嗪-1-基)-9-(吡啶-3-基)-7,9-二氢嘌呤-8-酮三氟乙酸盐

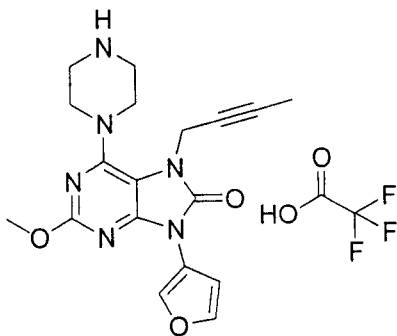


在实施例 54 中，使用吡啶-3-硼酸(10 mg)代替苯基硼酸，通过与实施例 54 相似的方法处理，制备得到标题化合物(2.29 mg)。

MS m/e (ESI) 380(M+H)⁺

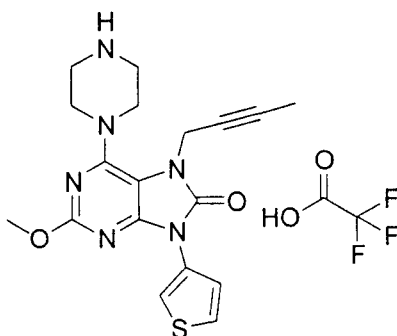
实施例 56

7-(2-丁炔基)-9-(呋喃-3-基)-2-甲氧基-6-(哌嗪-1-基)-7,9-二氢嘌呤-8-酮三氟乙酸盐



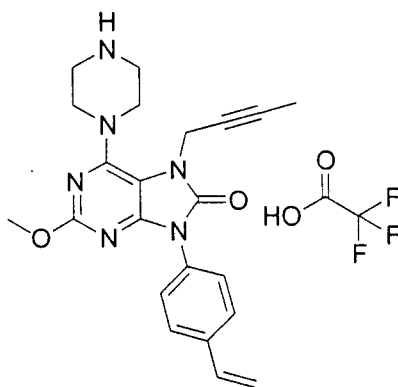
在实施例 54 中，使用呋喃-3-硼酸(10 mg)代替苯基硼酸，通过与实施例 54 相似的方法处理，制备得到标题化合物(2.19 mg)。

MS m/e (ESI) 369(M+H)⁺

实施例 577-(2-丁炔基)-9-(噻吩-3-基)-2-甲氧基-6-(哌嗪-1-基)-7,9-二氢嘌呤-8-酮三氟乙酸盐

在实施例 54 中，使用噻吩-3-硼酸(10 mg)代替苯基硼酸，通过与实施例 54 相似的方法处理，制备得到标题化合物(3.18 mg)。

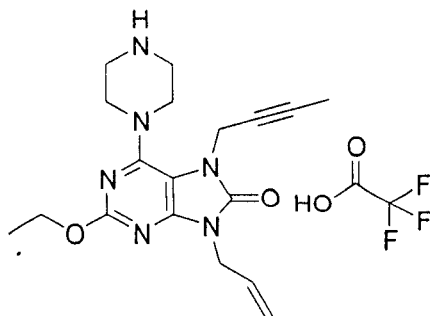
MS m/e (ESI) 385(M+H)⁺

实施例 587-(2-丁炔基)-2-甲氧基-6-(哌嗪-1-基)-9-(4-乙烯基-苯基)-7,9-二氢嘌呤-8-酮三氟乙酸盐

在实施例 54 中，使用 4-乙烯基苯基硼酸(10 mg)代替苯基硼酸，通过与实施例 54 相似的方法处理，制备得到标题化合物(3.12 mg)。

MS m/e (ESI) 405(M+H)⁺

实施例 599-烯丙基-7-(2-丁炔基)-2-乙氧基-6-(哌嗪-1-基)-7,9-二氢嘌呤-8-酮三氟乙酸盐

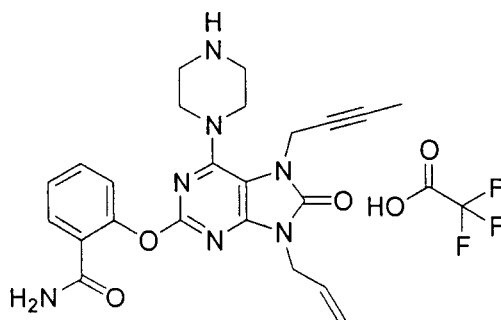


将 4-[7-(2-丁炔基)-2-氯-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯(化合物 29c)(8mg)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(0.5mL)中。然后将烯丙基溴(20 μ L)和无水碳酸钾(8mg)加入到此溶液中。将反应溶液于室温下搅拌 12 小时, 然后加入饱和的氯化铵水溶液。将此反应溶液用乙酸乙酯萃取。浓缩获得的有机层, 将残余物溶于乙醇(0.5mL)中, 并然后将碳酸铯(10mg)加入到此溶液中。将反应溶液于 80 $^{\circ}$ C 搅拌 14 小时, 并然后浓缩。将残余物溶于三氟乙酸中。将此反应溶液于室温下搅拌 5 分钟, 并然后浓缩。将残余物经反相高效液相色谱法纯化, 制备得到标题化合物(4.21mg)。

MS m/e (ESI) 356(M+H)⁺

实施例 60

2-[9-烯丙基-7-(2-丁炔基)-8-氧代-6-(哌嗪-1-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基氧基]苯甲酰胺三氟乙酸盐



将 4-[7-(2-丁炔基)-2-氯-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯(化合物 29c)(8mg)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(0.5mL)中。然后将烯丙基溴(20 μ L)和无水碳酸钾(8mg)加入到此溶液中。将反应溶液于室温下搅拌 12 小时, 然后加入饱和的氯化铵水溶液。然后将此反应溶液用乙酸乙酯萃取。浓缩获得的有机层, 并将残余物溶于 1-甲基-2-吡咯烷酮(0.5mL)中。将水杨酰胺(10mg)和碳酸铯(10mg)加入到此溶液中。将反应溶液于 80 $^{\circ}$ C 搅拌 14 小时, 并然后浓缩。将残余物溶于三氟乙酸中。将此反应溶液于室温下搅拌 5 分钟,

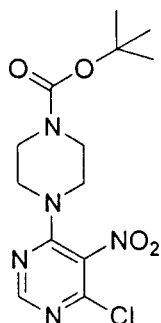
并然后浓缩。将残余物经反相高效液相色谱法纯化，制备得到标题化合物(1.69mg)。

MS m/e (ESI) 448(M+H)⁺

实施例 61

7-(2-丁炔基)-6-(哌嗪-1-基)-9-(吡啶-3-基)-7,9-二氢嘌呤-8-酮三氟乙酸盐
61a)

4-(6-氯-5-硝基-嘧啶-4-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯



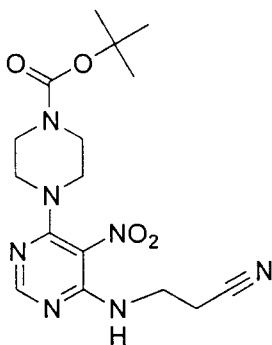
将 4,6-二氯-5-硝基嘧啶[CAS No.4316-93-2](2.0g)溶于乙腈(30mL)中，并然后将哌嗪-1-羧酸叔丁酯(1.92g)和三乙胺(2.1mL)加入到此溶液中。将反应溶液于室温下搅拌 14 小时，并然后加入水(30mL)。将反应溶液于室温下搅拌 30 分钟，并然后过滤收集沉淀物。将获得的固体用水和己烷洗，制备得到标题化合物(2.94g)。

¹H-NMR(CDCl₃)

δ 1.48 (s, 9H) 3.54-3.61 (m, 8H) 8.39 (s, 1H)

61b)

4-[6-(2-氰基-乙基氨基)-5-硝基-嘧啶-4-基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯

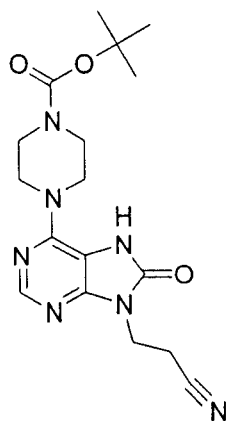


将 4-(6-氯-5-硝基-嘧啶-4-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(3.0g)溶于乙腈(30mL)中，并然后将 3-氨基丙腈(0.71mL)和三乙胺(1.58mL)加入到此溶液中。将反应溶液于室温下搅拌 14 小时后，加入水(60mL)。将反应溶液于室温下搅拌

30 分钟，并然后过滤收集沉淀物。将得到的黄色固体用水和己烷洗，制备得到标题化合物(1.97g)。

61c)

4-[9-(2-氰基-乙基)-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯



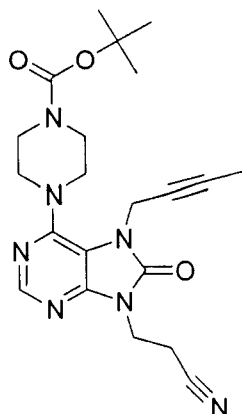
将 4-[6-(2-氰基-乙基氨基)-5-硝基-嘧啶-4-基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯(1.0g)溶于四氢呋喃(12mL)中，并然后将 10%钯碳粉末(湿型)(200mg)加入到此溶液中。在氢气气氛下于室温下将反应溶液搅拌 20 小时。然后过滤除去不溶物，并减压浓缩得到的滤液。将得到的残余物溶于乙腈(30mL)中，并然后将 N,N'-二琥珀酰亚胺基碳酸酯(1.13g)加入到此溶液中。将反应溶液于室温下搅拌 5 小时，然后加入 40mL 的水。然后将此反应溶液减压浓缩至 40mL。过滤收集沉淀物。将获得的固体用水和己烷洗，制备得到标题化合物(623mg)。将部分得到的化合物通过硅胶柱色谱法纯化，用于 NMR 分析。

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

δ 1.51 (s, 9H), 2.97 (t, J=6.8Hz, 2H), 3.61 (m, 4H), 3.73 (m, 4H), 4.25 (t, J=6.8Hz, 2H), 8.27 (s, 1H), 10.90 (br.s, 1H)

61d)

4-[7-(2-丁炔基)-9-(2-氰基-乙基)-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯



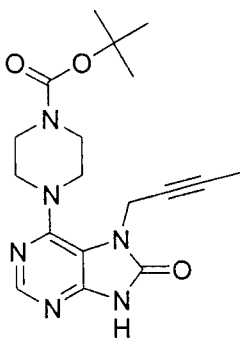
将 4-[9-(2-氰基-乙基)-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯(623mg)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中。然后将碳酸钾(300mg)和 1-溴-2-丁炔(0.18mL)加入到此溶液中。将反应溶液于室温下搅拌 19 小时,然后加入水(20mL)和 1N 盐酸(5mL)。然后将其用乙酸乙酯萃取两次,并将获得的有机层用水和饱和盐水洗。将生成的有机层经硫酸镁干燥,并然后减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,制备得到标题化合物(484mg)。

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

δ 1.51 (s, 9H), 1.81 (t, $J=2.4\text{Hz}$, 3H), 2.96 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 3.36 (m, 4H), 3.62 (m, 4H), 4.27 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 4.70 (q, $J=2.4\text{Hz}$, 2H), 8.37 (s, 1H)

61e)

4-[7-(2-丁炔基)-9-(2-氰基-乙基)-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯



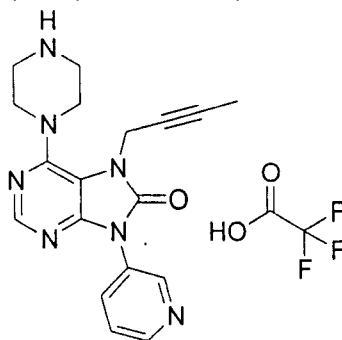
将 4-[7-(2-丁炔基)-9-(2-氰基-乙基)-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯(1.22g)溶于乙醇(20mL)中。然后将氢氧化钠(60%,在油中)(344mg)慢慢加入到此溶液中。将反应溶液于室温下搅拌 72 小时后,将水(50mL)和 1N 盐酸(10mL)加入到反应溶液中,并将其用乙酸乙酯萃取。将获得的有机层用水和饱和盐水洗。然后将获得的有机层经硫酸镁干燥,并减压浓缩,制备得到标题化合物(1.25g)。

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

δ 1.51 (s, 9H), 1.81 (t, J=2.4Hz, 3H), 3.36 (m, 4H), 3.63 (m, 4H), 4.70 (q, J=2.4Hz, 2H), 8.38 (s, 1H)

61f)

7-(2-丁炔基)-6-(哌嗪-1-基)-9-(吡啶-3-基)-7,9-二氢嘌呤-8-酮三氟乙酸盐

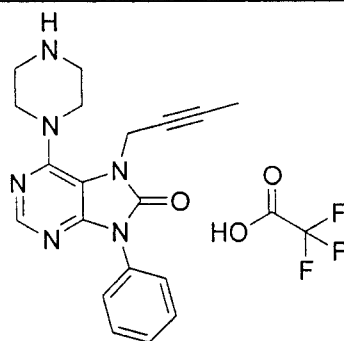


将 4-[7-(2-丁炔基)-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (12mg)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(0.5mL)中。然后将吡啶-3-硼酸(10mg)、醋酸铜(II)(5mg)和吡啶(50 μ L)加入到此溶液中。将反应溶液于室温下搅拌 120 小时, 并然后加入水。然后将此反应溶液用乙酸乙酯萃取。浓缩该有机层, 并将残余物溶于三氟乙酸中。然后将此反应溶液于室温下搅拌 5 分钟, 并浓缩。将残余物经反相高效液相色谱法纯化, 制备得到标题化合物(6.71mg)。

MS m/e (ESI) 350(M+H)⁺

实施例 62

7-(2-丁炔基)-9-苯基-6-(哌嗪-1-基)-7,9-二氢嘌呤-8-酮三氟乙酸盐

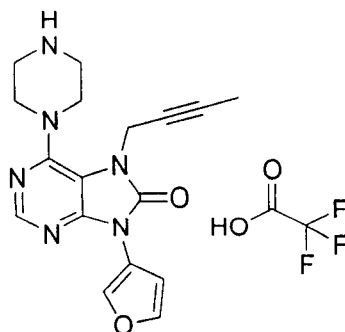


在实施例 61f 中, 使用苯基硼酸(10 mg)代替吡啶-3-硼酸, 通过与实施例 61f 相似的方法处理, 制备得到标题化合物(6.94 mg)。

MS m/e (ESI) 349(M+H)⁺

实施例 63

7-(2-丁炔基)-9-(咪喃-3-基)-6-(哌嗪-1-基)-7,9-二氢嘌呤-8-酮三氟乙酸盐

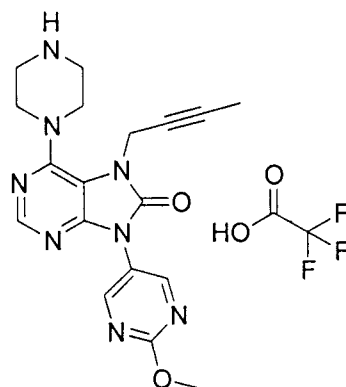


在实施例 61f 中, 使用呋喃-3-硼酸(10mg)代替吡啶-3-硼酸, 通过与实施例 61f 相似的方法处理, 但在 50℃ 的反应温度下制备得到标题化合物(1.28mg)。

MS m/e (ESI) 339(M+H)⁺

实施例 64

7-(2-丁炔基)-9-(2-甲氧基-嘧啶-5-基)-6-(哌嗪-1-基)-7,9-二氢嘌呤-8-酮三氟乙酸盐



在实施例 61f 中, 使用 2-甲氧基-5-嘧啶硼酸(10mg)代替吡啶-3-硼酸, 通过与实施例 61f 相似的方法处理, 但在 50℃ 的反应温度下进行 48 小时, 制备得到标题化合物(2.52mg)。

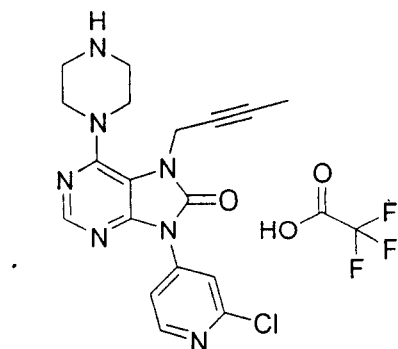
¹H-NMR(CD₃OD)

δ 1.87 (t, J=2.0Hz, 3H) 3.53 (m, 4H) 3.70 (m, 4H) 4.13 (s, 3H) 4.87 (q, J=2.0Hz, 2H) 8.45 (s, 1H) 8.95 (s, 2H)

MS m/e (ESI) 381(M+H)⁺

实施例 65

7-(2-丁炔基)-9-(2-氯-吡啶-4-基)-6-(哌嗪-1-基)-7,9-二氢嘌呤-8-酮三氟乙酸盐



在实施例 61f 中，使用 2-氯吡啶-4-硼酸(10mg)代替吡啶-3-硼酸，通过与实施例 61f 相似的方法，但在 90℃ 的反应温度下进行 48 小时处理，制备得到标题化合物(4.48mg)。

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

δ 1.86 (t, $J=2.4\text{Hz}$, 3H) 3.53 (m, 4H) 3.69 (m, 4H) 4.86 (q, $J=2.4\text{Hz}$, 2H) 8.19 (dd, $J=5.6, 2.0\text{Hz}$, 1H) 8.27 (d, $J=2.0\text{ Hz}$, 1H) 8.53 (s, 1H) 8.54 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H)

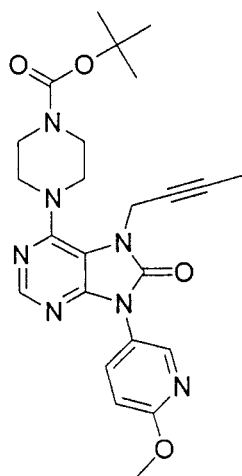
MS m/e (ESI) 384(M+H) $^+$

实施例 66

7-(2-丁炔基)-9-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-6-(哌嗪-1-基)-7,9-二氢嘌呤-8-酮三氟乙酸盐

66a)

4-[7-(2-丁炔基)-9-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯



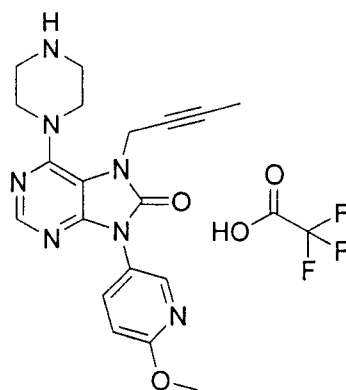
在实施例 61b 中，使用 5-甲氧基-2-氨基吡啶代替 3-氨基丙腈，通过与实施例 61b-d 相似的方法处理，制备得到标题化合物。

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

δ 1.50 (s, 9H), 1.82 (t, $J=2.4\text{Hz}$, 3H), 3.36 (m, 4H), 3.64 (m, 4H), 3.97 (s, 3H), 4.78 (q, $J=2.4\text{Hz}$, 2H), 6.87 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.83 (dd, $J=8.8, 2.8\text{Hz}$, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.44 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H)

66b)

7-(2-丁炔基)-9-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-6-(哌嗪-1-基)-7,9-二氢嘌呤-8-酮三氟乙酸盐



将 4-[7-(2-丁炔基)-9-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯(60mg)溶于三氟乙酸中，并将此反应溶液于室温下搅拌 5 分钟，并然后浓缩。将残余物经反相高效液相色谱法纯化，制备得到标题化合物(48.25mg)。

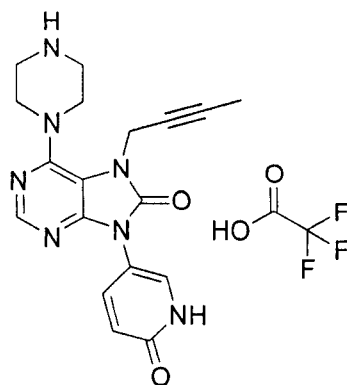
$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$

δ 1.87 (t, $J=2.4\text{Hz}$, 3H), 3.53 (m, 4H), 3.69 (m, 4H), 4.02 (s, 3H), 4.86 (q, $J=2.4\text{Hz}$, 2H), 7.00 (dd, $J=8.8, 0.8\text{Hz}$, 1H), 7.95 (dd, $J=8.8, 2.8\text{Hz}$, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.43 (d, $J=2.8, 0.8\text{Hz}$, 1H)

MS m/e (ESI) 380($\text{M}+\text{H}$) $^+$

实施例 67

7-(2-丁炔基)-9-(6-氧代-1,6-二氢-吡啶-3-基)-6-(哌嗪-1-基)-7,9-二氢嘌呤-8-酮三氟乙酸盐



将 4-[7-(2-丁炔基)-9-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯(化合物 66a)(40mg)溶于乙醇(0.2mL)中, 并然后将 4N 盐酸/二噁烷(0.2mL)加入到此溶液中。将反应溶液于 90℃搅拌过夜, 并然后浓缩。将残余物经反相高效液相色谱法纯化, 制备得到标题化合物(17.58mg)。

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

δ 1.86 (t, $J=2.4\text{Hz}$, 3H), 3.52 (m, 4H), 3.68 (m, 4H), 4.84 (q, $J=2.4\text{Hz}$, 2H), 6.70 (d, $J=10.4\text{Hz}$, 1H), 7.83-7.86 (m, 2H), 8.43 (s, 1H)

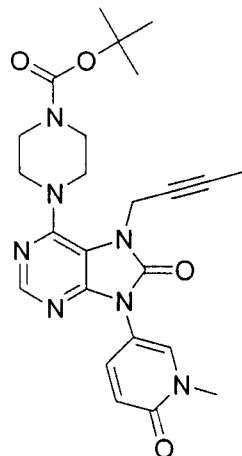
MS m/e (ESI) 366($M+H$) $^+$

实施例 68

7-(2-丁炔基)-9-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢-吡啶-3-基)-6-(哌嗪-1-基)-7,9-二氢嘌呤-8-酮三氟乙酸

68a)

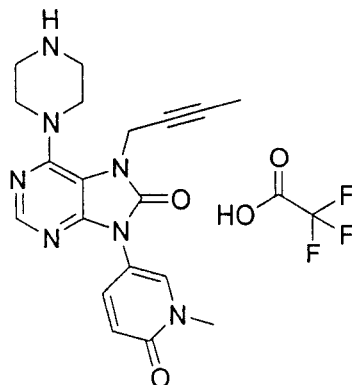
4-[7-(2-丁炔基)-9-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢-吡啶-3-基)-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯



在实施例 61b 中, 使用 5-氨基-1-甲基-1H-吡啶-2-酮代替 3-氨基丙腈, 通过与实施例 61b-d 相似的方法处理, 制备得到标题化合物。

68b)

7-(2-丁炔基)-9-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢-吡啶-3-基)-6-(哌嗪-1-基)-7,9-二氢嘌呤-8-酮三氟乙酸盐



将 4-[7-(2-丁炔基)-9-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢-吡啶-3-基)-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯(15mg)溶于三氟乙酸中, 并将此反应溶液于室温下搅拌 5 分钟, 并然后浓缩。将残余物经反相高效液相色谱法纯化, 制备得到标题化合物(10.52mg)。

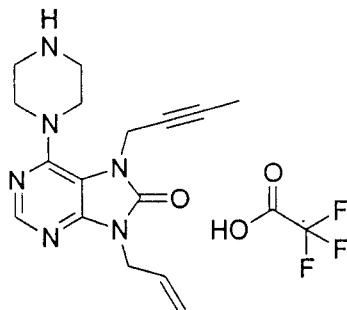
$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$

δ 1.88 (t, $J=2.4\text{Hz}$, 3H), 2.74 (s, 3H), 3.52 (m, 4H), 3.68 (m, 4H), 4.72 (q, $J=2.4\text{Hz}$, 2H), 6.70 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 7.77 (dd, $J=9.6, 2.8\text{Hz}$, 1H), 8.09 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 8.43 (s, 1H)

MS m/e (ESI) 380($\text{M}+\text{H}$) $^+$

实施例 69

9-烯丙基-7-(2-丁炔基)-6-(哌嗪-1-基)-7,9-二氢嘌呤-8-酮三氟乙酸盐



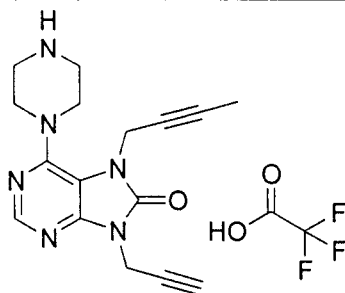
将 4-[7-(2-丁炔基)-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯(化合物 61e)(15mg)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(0.5mL)中, 并然后将烯丙基溴(25 μL)和无水碳酸钾(10mg)加入到此溶液中。将反应溶液于室温下搅拌 14 小时后, 将水加入到反应溶液中, 并将其用乙酸乙酯萃取。浓缩获得的有机层, 并将

残余物溶于三氟乙酸中。然后将此反应溶液于室温下搅拌 5 分钟并浓缩。将残余物经反相高效液相色谱法纯化，制备得到标题化合物(8.00mg)。

MS m/e (ESI) 313(M+H)⁺

实施例 70

7-(2-丁炔基)-6-(哌嗪-1-基)-9-(2-丙炔基)-7,9-二氢嘌呤-8-酮三氟乙酸盐

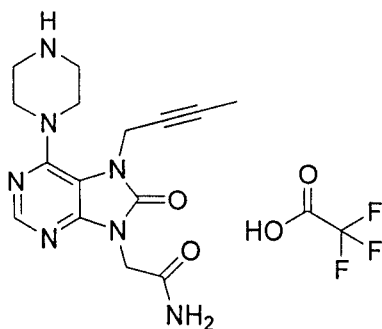


在实施例 69 中，使用炔丙基溴(25 μ L)代替烯丙基溴，通过与实施例 69 相似的方法处理，制备得到标题化合物(3.71mg)。

MS m/e (ESI) 311(M+H)⁺

实施例 71

2-[7-(2-丁炔基)-8-氧代-6-(哌嗪-1-基)-7,8-二氢嘌呤-9-基]乙酰胺三氟乙酸盐

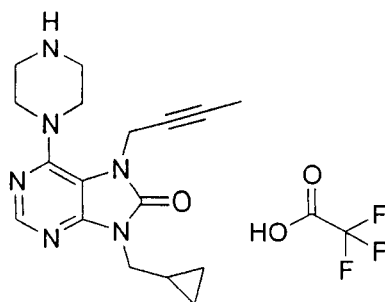


在实施例 69 中，使用 2-溴乙酰胺(20mg)代替烯丙基溴，通过与实施例 69 相似的方法处理，制备得到标题化合物(7.55mg)。

MS m/e (ESI) 330(M+H)⁺

实施例 72

7-(2-丁炔基)-9-环丙基甲基-6-(哌嗪-1-基)-7,9-二氢嘌呤-8-酮三氟乙酸盐

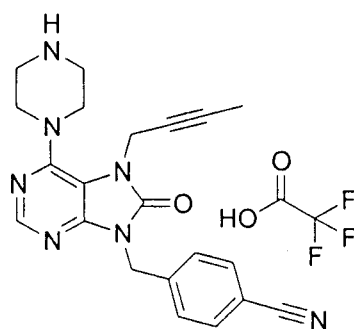


在实施例 69 中，使用溴甲基环丙烷(25 μ L)代替烯丙基溴，通过与实施例 69 相似的方法处理，制备得到标题化合物(7.28mg)。

MS m/e (ESI) 327(M+H)⁺

实施例 73

4-[7-(2-丁炔基)-8-氧代-6-(哌嗪-1-基)-7,8-二氢嘌呤-9-基甲基]苄腈三氟乙酸盐

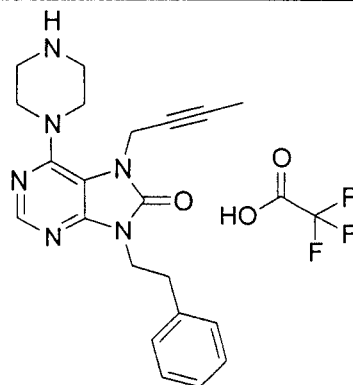


在实施例 69 中，使用 4-氰基-苄基溴(20 mg)代替烯丙基溴，通过与实施例 69 相似的方法处理，制备得到标题化合物(9.56 mg)。

MS m/e (ESI) 388(M+H)⁺

实施例 74

7-(2-丁炔基)-9-苄基-6-(哌嗪-1-基)-7,9-二氢嘌呤-8-酮三氟乙酸盐



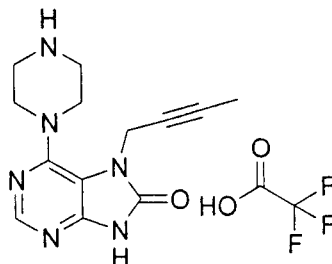
在实施例 69 中，使用苄基溴(25 μ L)代替烯丙基溴，通过与实施例 69

相似的方法处理，制备得到标题化合物(7.14mg)。

MS m/e (ESI) 377(M+H)⁺

实施例 75

7-(2-丁炔基)-6-(哌嗪-1-基)-7,9-二氢嘌呤-8-酮三氟乙酸盐



将 4-[7-(2-丁炔基)-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯(化合物 61e)(12mg)溶于三氟乙酸中。将此反应溶液于室温下搅拌 5 分钟，并然后浓缩。将残余物经反相高效液相色谱法纯化，制备得到标题化合物(8.86mg)。

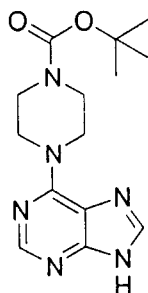
MS m/e (ESI) 273(M+H)⁺

实施例 76

7-(2-丁炔基)-9-甲基-6-(哌嗪-1-基)-7,9-二氢嘌呤-8-酮三氟乙酸盐

76a)

4-(9H-嘌呤-6-基)-哌嗪-1-羧酸叔丁酯



向 6-氯嘌呤[CAS No.87-42-3](7.73g)的乙醇(100mL)溶液中加入二异丙基乙胺(26.1mL)和哌嗪-1-羧酸叔丁酯(11.16g)，并将其加热回流 16 小时。减压除去溶剂，并将残余物悬浮于水(200mL)中。过滤收集沉淀物，并然后用 50mL 水洗两次，并用 50mL 叔丁基甲基醚洗两次，制备得到标题化合物(13.99g)。

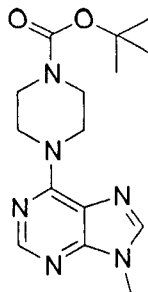
¹H-NMR(CDCl₃)

1.50 (s, 9H), 3.58-3.62 (m, 4H), 4.29-4.37 (m, 4H), 7.90 (s, 1H), 8.35 (s,

1H)

76b)

4-(9-甲基-9H-嘌呤-6-基)-哌嗪-1-羧酸叔丁酯



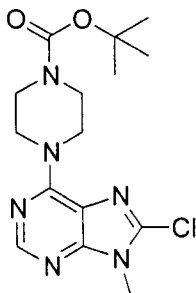
将碳酸钾(1.52g)和碘甲烷(0.94mL)加入到 4-(9H-嘌呤-6-基)-哌嗪-1-羧酸叔丁酯(3.04g)的 N,N-二甲基甲酰胺(100mL)溶液中, 并将其于室温下搅拌 16 小时。加入乙酸乙酯(300mL)和水(100mL), 将有机层用 100mL 水洗两次, 并然后用 100mL 饱和的氯化钠水溶液洗一次, 并然后经无水硫酸镁干燥。过滤有机层, 并减压浓缩, 制备得到标题化合物(2.70g)。

¹H-NMR(CDCl₃)

1.50 (s, 9H), 3.56-3.61 (m, 4H), 3.83 (s, 3H), 4.26-4.34 (m, 4H), 7.73 (s, 1H), 8.36 (s, 1H)

76c)

4-(8-氯-9-甲基-9H-嘌呤-6-基)-哌嗪-1-羧酸叔丁酯



将 N-氯琥珀酰亚胺(1.25g)加入到 4-(9-甲基-9H-嘌呤-6-基)-哌嗪-1-羧酸叔丁酯(2.70g)的 N,N-二甲基甲酰胺(30mL)溶液中, 并将其于室温下搅拌 20 小时。加入乙酸乙酯(200mL)和水(50mL), 并将有机层用 50mL 的水洗两次, 并然后用 50mL 饱和的氯化钠水溶液洗一次, 并经无水硫酸镁干燥。过滤有机层, 并然后减压浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化, 并由乙酸乙酯:己烷 4:1 部分得到标题化合物(1.97g)。

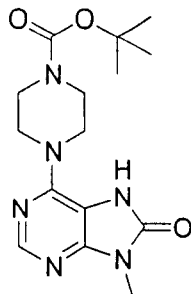
¹H-NMR(CDCl₃)

1.50 (s, 9H), 3.56-3.60 (m, 4H), 3.76 (s, 3H), 4.18-4.25 (m, 4H), 8.34 (s,

1H)

76d)

4-(9-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-基)-哌嗪-1-羧酸叔丁酯



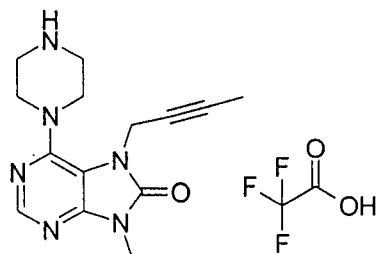
将乙酸钠(0.168g)和碳酸氢钠(0.100g)加入到 4-(8-氯-9-甲基-9H-嘌呤-6-基)-哌嗪-1-羧酸叔丁酯(0.353g)的二甲亚砷(5mL)溶液中。然后将其于 135℃ 加热 64 小时。过滤反应溶液，并将其直接充填至柱中经反相高效液相色谱法纯化，制备得到标题化合物(0.179g)。

¹H-NMR(CDCl₃)

1.50 (s, 9H), 3.47(s, 3H), 3.58-3.62 (m, 4H), 3.72-3.77 (m, 4H), 8.33 (s, 1H), 10.87-10.92 (br.s, 1H)

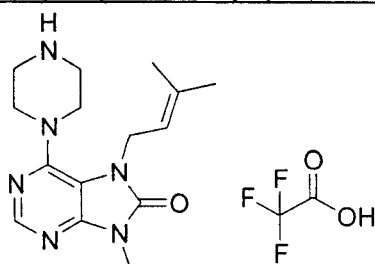
76e)

7-(2-丁炔基)-9-甲基-6-(哌嗪-1-基)-7,9-二氢嘌呤-8-酮三氟乙酸



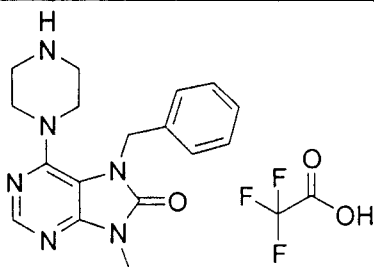
将碳酸钾(6mg)和 1-溴-2-丁炔(4μL)加入到 4-(9-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-基)-哌嗪-1-羧酸叔丁酯(10mg)的 N,N-二甲基甲酰胺(0.5mL)溶液中。将其于室温下搅拌 15 小时。加入乙酸乙酯(1mL)和水(1mL)，并浓缩有机层。将残余物溶于二氯甲烷(0.5mL)和三氟乙酸(0.5mL)中。将其搅拌 2 小时，并然后除去溶剂。将残余物经反相高效液相色谱法纯化，制备得到标题化合物(0.0012g)。

MS m/e (ESI) 287.20 (M+H)⁺实施例 77

9-甲基-7-(3-甲基-2-丁烯基)-6-(哌嗪-1-基)-7,9-二氢嘌呤-8-酮三氟乙酸盐

在实施例 76e 中, 使用 1-溴-3-甲基-2-丁烯(5 μ L)代替 1-溴-2-丁炔, 通过与实施例 76e 相似的方法处理, 制备得到标题化合物(4.3mg)。

MS m/e (ESI) 303.26 (M+H)⁺

实施例 787-苄基-9-甲基-6-(哌嗪-1-基)-7,9-二氢嘌呤-8-酮三氟乙酸盐

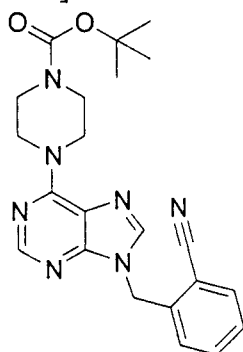
在实施例 76e 中, 使用溴化苄(5 μ L)代替 1-溴-2-丁炔, 通过与实施例 76e 相似的方法处理, 制备得到标题化合物(4.8 mg)。

MS m/e (ESI) 325.23 (M+H)⁺

实施例 792-[7-(2-丁炔基)-8-氧代-6-哌嗪-1-基-7,8-二氢嘌呤-9-基甲基]苄腈三氟乙酸盐

79a)

4-[9-(2-氰基苄基)-9H-嘌呤-6-基]-哌嗪-1-羧酸叔丁酯



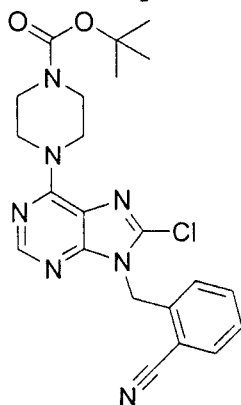
将碳酸钾(0.76g)和(2-溴甲基)苄腈(1.08g)加入到 4-(9H-嘌呤-6-基)-哌嗪-1-羧酸叔丁酯(化合物 76a)(1.52g)的 N,N-二甲基甲酰胺(100mL)溶液中。然后将其于室温下搅拌 16 小时。将乙酸乙酯(500mL)和水(500mL)加入到反应溶液中,并将其过滤。将有机层用 200mL 水洗两次,并然后用 200mL 饱和的氯化钠水溶液洗一次。过滤收集该固体,将其溶于二氯甲烷(500mL)中。然后将此溶液依次用 5%碳酸氢钠水溶液(200mL)和水(200mL)洗,用乙酸乙酯有机层合并,并然后经无水硫酸镁干燥。过滤有机层,减压浓缩,并将残余物由甲苯重结晶,制备得到标题化合物(2.04g)。

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

1.50 (s, 9H), 3.53-3.61 (m, 4H), 4.04-4.15 (br.s, 4H), 5.58 (s, 2H), 7.37 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.42 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.54 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.36 (s, 1H)

79b)

4-[8-氯-9-(2-氰基苄基)-9H-嘌呤-6-基]-哌嗪-1-羧酸叔丁酯



将 4-[9-(2-氰基苄基)-9H-嘌呤-6-基]-哌嗪-1-羧酸叔丁酯(0.419g)悬浮于 N,N-二甲基甲酰胺(80mL)中,并然后加入 N-氯琥珀酰亚胺(0.160g)。将其于室温下搅拌 72 小时。再加入 N-氯琥珀酰亚胺(0.160g),并然后将其于 60℃ 加热 18 小时。然后加入乙酸乙酯(200mL)和水(100mL),并将有机层用 50mL 水洗两次,并然后用 5mL 饱和的氯化钠水溶液洗一次。然后将其经无水硫酸镁干燥,过滤并减压浓缩,并然后将残余物经硅胶色谱法纯化。由二氯甲烷:乙酸乙酯 7:3 部分制备得到标题化合物(0.100g)。

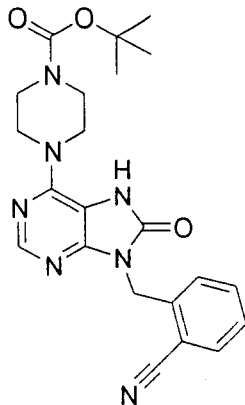
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

1.50 (s, 9H), 3.53-3.60 (m, 4H), 4.18-4.27 (br.s, 4H), 5.62 (s, 2H), 6.99 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 7.40 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 7.49 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 7.71 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H),

8.31 (s, 1H)

79c)

4-[9-(2-氰基苄基)-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-基]-哌嗪-1-羧酸叔丁酯



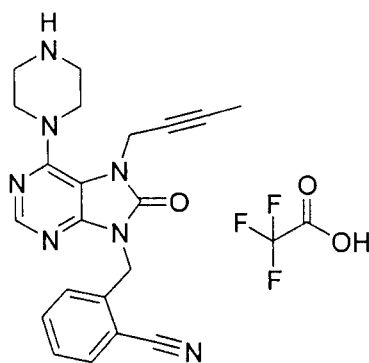
将乙酸钠(0.168g)和碳酸氢钠(0.100g)加入到 4-[8-氯-9-(2-氰基苄基)-9H-嘌呤-6-基]-哌嗪-1-羧酸叔丁酯(0.100g)的二甲亚砜(3mL)的溶液中。然后将其于 135℃加热 45 小时。过滤反应溶液，并然后直接装填至柱上经反相高效液相色谱法纯化，制备得到标题化合物(0.044g)。

¹H-NMR(CDCl₃)

1.50 (s, 9H), 3.53-3.57 (m, 4H), 3.65-3.70 (m, 4H), 5.34 (s, 2H), 7.38 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.39 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.53 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.70 (d, J=7.5Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 10.87 (s, 1H)

79d)

2-[7-(2-丁炔基-8-氧代-6-哌嗪-1-基-7,8-二氢嘌呤-9-基甲基)苄腈三氟乙酸盐



将碳酸钾(0.017g)和 1-溴-2-丁炔(0.011mL)加入到 4-[9-(2-氰基苄基)-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-基]-哌嗪-1-羧酸叔丁酯(0.044g)的 N,N-二甲基甲酰胺(3mL)的溶液中。然后将其于室温下搅拌 72 小时。加入乙酸乙酯(10mL)和水(10mL)，并将有机层经无水硫酸镁干燥，过滤，并然后减压浓缩。将残余物

溶于二氯甲烷(3mL)中, 并加入三氟乙酸(3mL)。将其搅拌 2 小时, 加入甲苯(10mL), 并然后将其减压浓缩。将残余物经反相高效液相色谱法纯化, 制备得到标题化合物(0.0162g)。

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

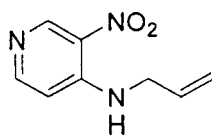
1.80 (s, 3H), 3.30-3.45 (br.s, 4H), 3.63-3.75 (br.s, 4H), 4.70 (s, 2H), 5.35 (s, 2H), 7.30-7.41 (m, 2H), 7.52 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.63 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 8.39 (s, 1H)

MS m/e (ESI) 388.18 (M+H)⁺

实施例 80

2-(3-苄基-2-氧代-4-哌嗪-1-基-2,3-二氢咪唑并[4.5-c]吡啶-1-基甲基)苄腈
80a)

烯丙基-(3-硝基吡啶-4-基)胺



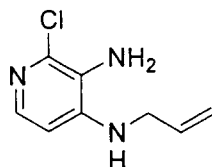
将烯丙基胺(40mL)加入到 4-乙氧基-3-硝基吡啶盐酸盐[CAS No. 94602-04-7](18.0g)的乙醇(400mL)溶液中, 并将其加热回流 8 小时。减压浓缩反应溶液, 并将残余物经硅胶柱色谱法纯化。由乙酸乙酯-己烷(1:1)洗脱的部分制备得到标题化合物(13.6g)。

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

δ 4.00 (m, 2H), 5.29-5.35 (m, 2H), 5.87-5.98 (m, 1H), 6.63 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 8.30 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 8.31 (br.s, 1H), 9.23 (s, 1H)

80b)

N^{*}4*-烯丙基-2-氯吡啶-3,4-二胺



将 35% 盐酸(55mL)加入到烯丙基(3-硝基吡啶-4-基)胺(3.02g)中, 并将其加热至 90℃。加入氯化锡(19.1g), 并将其于 90℃ 发生反应 30 分钟。在冰水中冷却反应溶液, 并加入 250mL 冰水。减压浓缩反应溶液, 并然后加入饱和的氨水-甲醇(250mL)溶液, 并将其搅拌 20 小时。然后加入乙酸乙酯

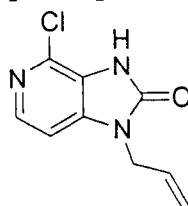
(750mL), 并将其通过西莱特(celite)过滤, 并然后减压浓缩。将残余物经硅胶柱色谱法纯化, 并由乙酸乙酯-己烷(1:1)洗脱的部分制备得到标题化合物(2.88g)。

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

δ 3.29-3.58 (br.s, 2H), 3.84 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 4.26-4.37 (br.s, 1H), 5.24 (d, $J=11.0\text{Hz}$, 1H), 5.29 (d, $J=16.0\text{Hz}$, 1H), 5.85-5.98 (ddt, $J=16.0, 11.0, 6.3\text{Hz}$, 1H), 6.43 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 7.66 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 1H)

80c)

1-烯丙基-4-氯-1,3-二氢咪唑并[4.5-c]吡啶-2-酮



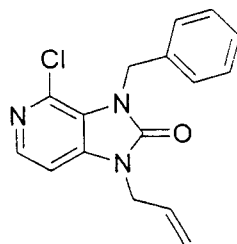
将N,N'-二琥珀酰亚胺基碳酸酯(4.46g)的乙腈(400mL)溶液加入到 N*4*-烯丙基-2-氯吡啶-3,4-二胺(2.88g)的乙腈溶液中。然后将其加热回流 70 小时。减压除去溶剂, 将残余物溶于乙酸乙酯(500mL)和水(300mL)中。然后将有机层用 100mL 的 1N 盐酸洗两次, 并然后用 100mL 饱和的氯化钠水溶液洗一次。然后将其经硫酸镁干燥, 并减压浓缩。将残余物经硅胶柱色谱法纯化, 并由乙酸乙酯-二氯甲烷(1:1)洗脱的部分制备得到标题化合物(2.30g)。

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

δ 4.51 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 2H), 5.25 (d, $J=16.0\text{Hz}$, 1H), 5.30 (d, $J=10.9\text{Hz}$, 1H), 5.85-5.95 (ddt, $J=16.0, 10.9, 5.7\text{Hz}$, 1H), 6.91 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 8.10 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 8.99 (br.s, 1H)

80d)

1-烯丙基-3-苄基-4-氯-1,3-二氢咪唑并[4.5-c]吡啶-2-酮



将碳酸钾(0.76g)和苄基溴(0.94g)加入到 1-烯丙基-4-氯-1,3-二氢咪唑并[4.5-c]吡啶-2-酮(1.05g)的 N,N-二甲基甲酰胺(50mL)溶液中。将其于室温下搅

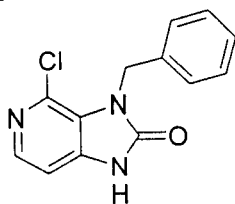
拌 14 小时。加入水(300mL)和乙酸乙酯(300mL), 并将有机层用 100mL 的水洗三次, 并然后用 100mL 饱和的氯化钠水溶液洗一次, 然后将其经硫酸镁干燥, 并减压浓缩, 制备得到标题化合物(1.57g)。

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

δ 4.56 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 2H), 5.23 (d, $J=16.0\text{Hz}$, 1H), 5.30 (d, $J=10.9\text{Hz}$, 1H), 5.44 (s, 2H), 5.85-5.95 (ddt, $J=16.0, 10.9, 5.7\text{Hz}$, 1H), 6.91 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 7.25-7.34 (m, 5H), 8.08 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 8.99 (br.s, 1H)

80e)

3-苄基-4-氯-1,3-二氢咪唑并[4.5-c]吡啶-2-酮



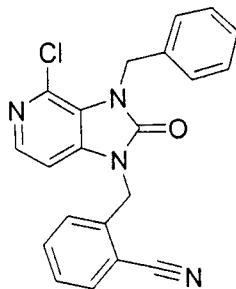
将水(1.5mL)、4-甲基吗啉-N-氧化物(1.06g)、2%钼酸水溶液(3mL)和高碘酸钠(1.94g)的水(6mL)溶液加入到 1-烯丙基-3-苄基-4-氯-1,3-二氢咪唑并[4.5-c]吡啶-2-酮(0.75g)的 1,4-二噁烷(15mL)溶液中。然后将其于 60°C 加热 18 小时。加入水(200mL), 并将其用乙酸乙酯(100mL)萃取。将获得的有机层用 50mL 水洗两次, 并然后用 50mL 饱和的氯化钠水溶液洗一次, 经硫酸镁干燥, 并然后减压浓缩。将残余物经硅胶柱色谱法纯化, 并由乙酸乙酯-己烷(1:1)洗脱的部分制备得到标题化合物(0.38g)。

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

δ 5.44 (s, 2H), 7.01 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 7.30-7.38 (m, 5H), 8.08 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 9.18 (s, 1H)

80f)

2-(3-苄基-4-氯-2-氧代-2,3-二氢咪唑并[4.5-c]吡啶-1-基甲基)苄腈



将碳酸钾(0.152g)和(2-溴甲基)苄腈(0.216g)加入到 3-苄基-4-氯 1,3-二氢咪唑并[4.5-c]吡啶-2-酮(0.259g)的 N,N-二甲基甲酰胺(5mL)溶液中。将其于室

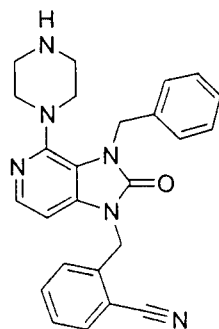
温下搅拌 16 小时。加入乙酸乙酯(60mL)和水(30mL), 并将有机层用 30mL 水洗两次, 并用 30mL 饱和的氯化钠水溶液洗一次。然后将其经无水硫酸镁干燥。过滤有机层并减压浓缩, 并然后经硅胶色谱法纯化残余物。由乙酸乙酯:己烷 3:2 的部分制备得到标题化合物(0.364g)。

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

5.35 (s, 2H), 5.49 (s, 2H), 6.96 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 7.24-7.35 (m, 5H), 7.41 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 7.44 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 7.57 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 7.73 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 8.06 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H)

80g)

2-(3-苄基-2-氧代-4-哌嗪-1-基-2,3-二氢咪唑并[4.5-c]吡啶-1-基甲基)苄腈



在氮气下, 将 2-(3-苄基-4-氯-2-氧代-2,3-二氢咪唑并[4.5-c]吡啶-1-基甲基)苄腈(0.364g)和哌嗪-1-羧酸叔丁酯(0.543g)于 170°C 加热 12 小时。冷却残余物, 并然后使用胺处理的二氧化硅的硅胶色谱法纯化。由乙酸乙酯:己烷 4:1-乙酸乙酯:甲醇 98:2 洗脱的部分制备得到标题化合物(0.150g)。

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

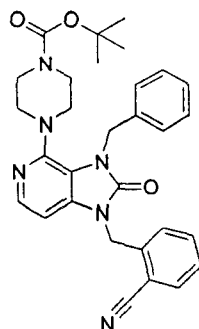
2.96-3.00 (m, 4H), 3.01-3.06 (m, 4H), 5.28 (s, 2H), 5.40 (s, 2H), 6.74 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 7.21-7.33 (m, 6H), 7.39 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 7.49 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 7.68 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 8.02 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H)

实施例 81

2-[3-苄基-1-(2-氰基苄基)-2-氧代-4-哌嗪-1-基-2,3-二氢-1H-咪唑并[4.5-c]吡啶-7-基氧基]-苯甲酰胺三氟乙酸盐

81a)

4-[3-苄基-1-(2-氰基苄基)-2-氧代-1H-咪唑并[4.5-c]吡啶-4-基]-哌嗪-1-羧酸叔丁酯



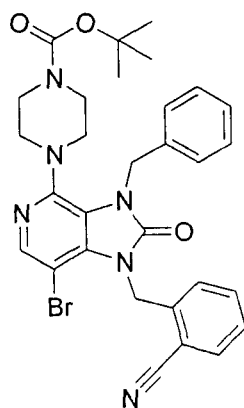
将二叔丁基二碳酸酯(0.094g)和三乙胺(0.050mL)加入到 2-(3-苄基-2-氧代-4-哌嗪-1-基-2,3-二氢咪唑并[4.5-c]吡啶-1-基甲基)苄腈(化合物80g)(0.146g)的二氯甲烷(10mL)溶液中。将其于室温下搅拌 15 小时。减压除去溶剂,并将残余物经硅胶色谱法纯化。由己烷:乙酸乙酯 7:3 部分制备得到标题化合物(0.121g)。

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

1.46 (s, 9H), 2.95-3.00 (m, 4H), 3.41-3.53 (br.s, 4H), 5.30 (s, 2H), 5.40 (s, 2H), 6.78 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 7.20-7.25 (m, 5H), 7.31 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.40 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.51 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 8.02 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H)

81b)

4-[3-苄基-7-溴-1-(2-氰基苄基)-2-氧代-1H-咪唑并[4.5-c]吡啶-4-基]-哌嗪-1-羧酸叔丁酯



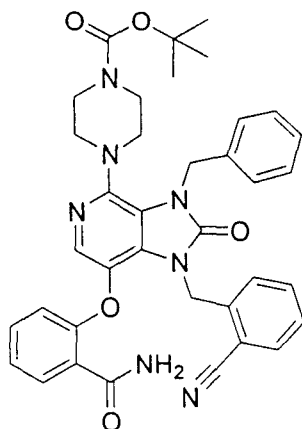
将碳酸氢钠(0.029g)和 N-溴琥珀酰亚胺(0.044g)加入到 4-[3-苄基-1-(2-氰基苄基)-2-氧代-1H-咪唑并[4.5-c]吡啶-4-基]-哌嗪-1-羧酸叔丁酯(0.121g)的乙腈(5mL)溶液中。然后将其于室温下搅拌 15 小时。加入乙酸乙酯(100mL)和水(50mL),并将有机层经无水硫酸镁干燥,过滤,并然后减压浓缩。将残余物经硅胶色谱法纯化,并由己烷:乙酸乙酯 7:3 部分制备得到标题化合物(0.148g)。

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

1.46 (s, 9H), 2.97-3.01 (m, 4H), 3.28-3.69 (br.s, 4H), 5.42 (s, 2H), 5.70 (s, 2H), 6.75 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.22-7.31 (m, 5H), 7.36 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.43 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 8.03 (s, 1H)

81c)

4-[3-苄基-7-(2-氨基甲酰基苯氧基)-1-(2-氰基苄基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4.5-c]吡啶-4-基]-哌嗪-1-羧酸叔丁酯



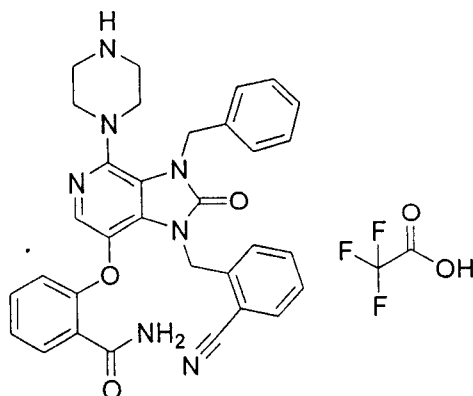
将水杨酰胺(0.056g)、碳酸铯(0.130g)、2,2,6,6-四甲基-3,5-庚二酮(0.005mL)和氯化铜(I)(0.010g)加入到 4-[3-苄基-7-溴-1-(2-氰基苄基)-2-氧代-1H-咪唑并[4.5-c]吡啶-4-基]-哌嗪-1-羧酸叔丁酯(0.123g)的 1-甲基-2-吡咯烷酮(2mL)溶液中。然后将其在氮气气氛下于 130℃加热 22 小时。冷却反应溶液，加入叔丁基甲基醚，并将其通过西莱特过滤。将西莱特用乙酸乙酯(25mL)洗，并合并有机层，并然后依次用 2N 盐酸(10mL)、0.5N 盐酸(10mL)、1N 氢氧化钠水溶液(10mL)和饱和的氯化钠水溶液(10mL)洗。然后将其经无水硫酸镁干燥，过滤，并减压浓缩。将残余物经反相高效液相色谱法纯化，制备得到标题化合物(0.023g)。

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

1.46 (s, 9H), 2.99-3.07 (br.s, 4H), 3.27-3.55 (br.s, 4H), 5.43 (s, 2H), 5.45 (s, 2H), 6.75 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 6.95 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 7.20 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 7.26-7.35 (m, 6H), 7.39 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.40 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 7.46 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.53 (br.s, 1H)

81d)

2-[3-苄基-1-(2-氰基苄基)-2-氧代-4-哌嗪-1-基-2,3-二氢-1H-咪唑并[4.5-c]吡啶-7-基氧基]-苯甲酰胺三氟乙酸盐



将 4-[3-苄基-7-(2-氨基甲酰基苯氧基)-1-(2-氰基苄基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4.5-c]吡啶-4-基]-哌嗪-1-羧酸叔丁酯(0.023g)溶于二氯甲烷和三氟乙酸(1mL)中。在将其于室温下搅拌 2 小时后, 然后加入甲苯(5mL), 并将其减压浓缩。将残余物经反相高效液相色谱法纯化, 制备得到标题化合物(0.016g)。

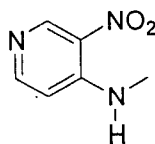
MS m/e (ESI) 560.15 (M+H)⁺

实施例 82

3-(2-丁炔基-1-甲基-4-哌嗪-1-基-1,3-二氢咪唑并[4.5-c]吡啶-2-酮

82a)

甲基-(3-硝基-吡啶-4-基)胺



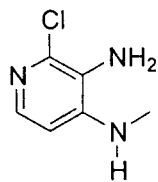
将 4-乙氧基-3-硝基吡啶(10.0g)溶于甲胺的 40% 甲醇溶液(100mL)中, 并将其于 80℃ 加热 60 小时。冷却该溶液, 加入乙酸乙酯(500mL), 并将有机层用 300mL 的水洗两次, 并用 300mL 饱和的氯化钠水溶液洗一次。然后将其经无水硫酸镁干燥。过滤该溶液, 并减压浓缩, 制备得到标题化合物(7.00g)。

¹H-NMR(CDCl₃)

3.06 (d, J=4.3Hz, 3H), 6.72 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.11-8.21 (br.s, 1H), 8.23 (d, J=5.6Hz, 1H), 9.22 (s, 1H)

82b)

2-氯-N*4*-甲基吡啶-3,4-二胺



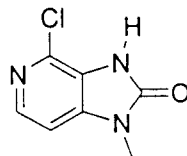
将甲基-(3-硝基-吡啶-4-基)胺(7.00g)的浓盐酸(150mL)溶液加热至 90℃。然后加入氯化锡(II)二水合物(52.2g)，并将其于 90℃加热 30 分钟。冷却反应溶液至 0℃，加入冰水(700mL)，并将其搅拌 30 分钟。减压浓缩该溶液，并然后将氨水-饱和的甲醇溶液(700mL)加入到该残余物中，并将其于 5℃搅拌 15 小时。减压浓缩除去溶剂。将残余物悬浮于乙酸乙酯(500mL)中，并将其通过西莱特过滤。将西莱特和悬浮的物质用 250mL 乙酸乙酯洗 5 次，然后合并有机层，并将其减压浓缩，制备得到标题化合物(7.22g)。

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

2.91 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 3H), 3.31-3.50 (br.s, 2H), 4.16-4.23 (br.s, 1H), 6.40 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 7.67 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 1H)

82c)

4-氯-1-甲基-1,3-二氢咪唑并[4.5-c]吡啶-2-酮



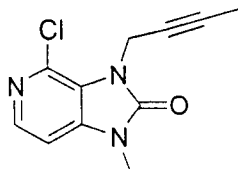
将 $\text{N,N}'$ -二琥珀酰亚胺基碳酸酯(3.035g)加入到 2-氯-N*4*-甲基吡啶-3,4-二胺(1.38g)的乙腈(300mL)溶液中。将该溶液于室温下搅拌 48 小时，然后加入另外量的 $\text{N,N}'$ -二琥珀酰亚胺基碳酸酯(3.035g)，并将其于 50℃加热 8 小时。减压浓缩除去溶剂，加入水(500mL)，并将其用二氯甲烷(200mL)萃取四次。合并有机层并减压浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化，并由二氯甲烷:乙酸乙酯 1:1 的部分制备得到标题化合物(1.038g)。

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

3.45 (s, 3H), 6.90 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 8.12 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 8.52-8.59 (s, 1H)

82d)

3-(2-丁炔基)-4-氯-1-甲基-1,3-二氢咪唑并[4.5-c]吡啶-2-酮



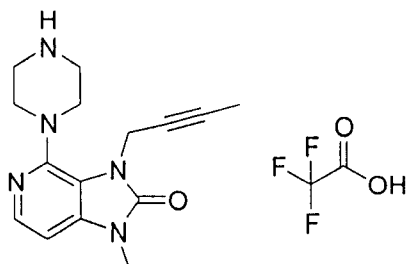
将碳酸钾(1.17g)和 1-溴-2-丁炔(0.742mL)加入到 4-氯-1-甲基-1,3-二氢咪唑并[4.5-c]吡啶-2-酮的 N,N-二甲基甲酰胺(50mL)溶液中。然后将其于室温下搅拌 16 小时。加入乙酸乙酯(300mL)和水(200mL), 并将有机层用 200mL 水洗两次, 并然后用 200mL 的饱和的氯化钠水溶液洗一次, 然后经无水硫酸镁干燥。过滤有机层并减压浓缩, 并将残余物经硅胶色谱法纯化。由乙酸乙酯:己烷 3:2 的部分制备得到标题化合物(0.980g)。

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

1.79 (t, J=2.4Hz, 3H), 3.45 (s, 3H), 4.81 (q, J=2.4Hz, 2H), 6.90 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.11 (d, J=5.7Hz, 1H)

82e)

3-(2-丁炔基)-1-甲基-4-哌嗪-1-基-1,3-二氢咪唑并[4.5-c]吡啶-2-酮



在氮气下, 将 3-(2-丁炔基)-4-氯-1-甲基-1,3-二氢咪唑并[4.5-c]吡啶-2-酮(0.041g)和哌嗪-1-羧酸叔丁酯(0.200g)于 175℃加热 4 小时。然后另外加入哌嗪-1-羧酸叔丁酯(0.200g), 并将其于 175℃加热 16 小时。将残余物经反相高效液相色谱法纯化, 制备得到标题化合物(0.032g)。

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

1.78 (t, J=2.4Hz, 3H), 3.36 (s, 3H), 4.92 (q, J=2.4Hz, 2H), 7.33 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.20 (d, J=5.7Hz, 1H)

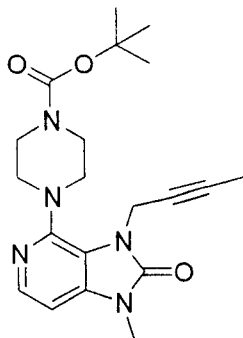
MS m/e (ESI) 286.17 (M+H)⁺

实施例 83

2-[3-(2-丁炔基)-1-甲基-2-氧代-4-哌嗪-1-基-2,3-二氢-1H-咪唑并[4.5-c]吡啶-7-基氧基]-苯甲酰胺三氟乙酸盐

83a)

4-[3-(2-丁炔基)-1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4.5-c]吡啶-4-基]-哌嗪-1-羧酸叔丁酯



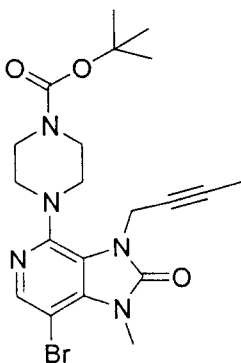
在氮气下，将 3-(2-丁炔基)-4-氯-1-甲基-1,3-二氢咪唑并[4.5-c]吡啶-2-酮 (化合物 82d)(0.865g)和哌嗪-1-羧酸叔丁酯(4.57g)的 1-甲基-2-吡咯烷酮(2mL) 溶液于 180℃加热 2 小时。然后再加入哌嗪-1-羧酸叔丁酯(5.00g)，并将其于 180℃加热 5 小时。加入乙酸乙酯(400mL)和水(200mL)，并将有机层用 200mL 水洗两次，并然后用 200mL 饱和的氯化钠水溶液洗一次，并然后经无水硫酸镁干燥。过滤有机层并减压浓缩，并将残余物经硅胶色谱法纯化。由乙酸乙酯:己烷 3:2 的部分制备得到标题化合物(0.447g)。

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

δ 1.50 (s, 9H), 1.78 (t, $J=2.4\text{Hz}$, 3H), 3.10-3.17 (m, 4H), 3.40 (s, 3H), 3.59-3.60 (m, 4H), 4.92 (q, $J=2.4\text{Hz}$, 2H), 6.68 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 8.08 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H)

83b)

4-[7-溴-3-(2-丁炔基)-1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4.5-c]吡啶-4-基]-哌嗪-1-羧酸叔丁酯



将碳酸氢钠(0.146g)和 N-溴琥珀酰亚胺(0.288g)加入到 4-[3-(2-丁炔基)-1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4.5-c]吡啶-4-基]-哌嗪-1-羧酸叔丁酯(0.447g)的 N,N-二甲基甲酰胺(20mL)溶液中。然后将其于室温下搅拌 60 小时。再次加入碳酸氢钠(0.219g)和 N-溴琥珀酰亚胺(0.432g)，并将其于室温下搅拌 15 小时。然后加入乙酸乙酯(100mL)和水(50mL)，并将有机层用 50mL 的水洗

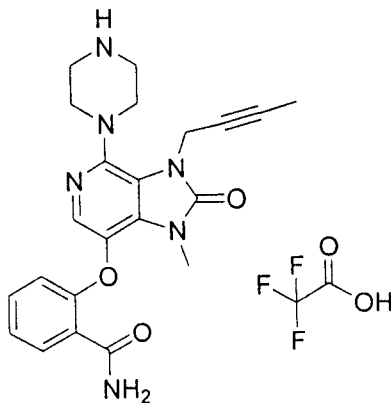
两次，并然后用 50mL 饱和的氯化钠水溶液洗一次，然后将其经无水硫酸镁干燥，过滤，并减压浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化，并由己烷:乙酸乙酯 1:1 部分得到标题化合物(0.201g)。

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

1.49 (s, 9H), 1.77 (t, $J=2.4\text{Hz}$, 3H), 3.05-3.02 (m, 4H), 3.38-3.72 (br.s, 4H), 3.75 (s, 3H), 4.95 (q, $J=2.4\text{Hz}$, 2H), 8.06 (s, 1H)

83c)

2-[3-(2-丁炔基)-1-甲基-2-氧代-4-哌嗪-1-基-2,3-二氢-1H-咪唑并[4.5-c]吡啶-7-基氧基]-苯甲酰胺三氟乙酸盐



将水杨酰胺(0.030g)、碳酸铯(0.071g)、2,2,6,6-四甲基-3,5-庚二酮(0.003mL)和氯化铜(I)(0.006g)加入到 4-[7-溴-3-(2-丁炔基)-1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4.5-c]吡啶-4-基]-哌嗪-1-羧酸叔丁酯(0.050g)的 1-甲基-2-吡咯烷酮(1mL)溶液中。将其在氮气下于 130℃加热 14 小时。冷却反应溶液，并加入二氯甲烷(2mL)和三氟乙酸(3mL)，并将其搅拌 2 小时。减压浓缩除去溶剂，并将残余物经反相高效液相色谱法纯化，制备得到标题化合物(0.007g)。

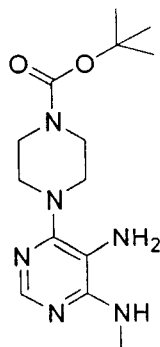
MS m/e (ESI) 421.17 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

实施例 84

7-(2-丁炔基)-9-甲基-6-(哌嗪-1-基)-7,9-二氢嘌呤-8-硫酮三氟乙酸盐

84a)

4-(5-氨基-6-甲基氨基-嘧啶-4-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯



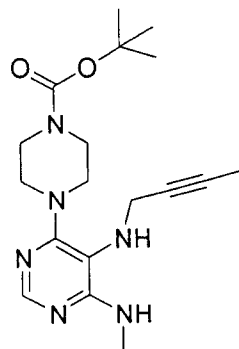
将 4-(6-氯-5-硝基-咪唑-4-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(化合物 61a)(5.0g)溶于乙腈(50mL)中, 并然后将甲胺(40%, 甲醇溶液)(2.83mL)加入到此溶液中。在将此反应溶液于室温下搅拌 17 小时后, 加入水(150mL)。将反应溶液于室温下搅拌 1 小时, 并然后过滤收集沉淀物。将得到的黄色固体用水和己烷洗, 制备得到黄色固体(4.05g)。将 1g 得到的黄色固体溶于乙醇(20mL)中。然后将 10%钯碳粉末(湿的)(200mg)加入到此溶液中。在氢气气氛下, 将反应溶液于室温下搅拌 15 小时。过滤除去不溶物, 并减压浓缩得到的滤液, 制备得到标题化合物(920mg)。

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

δ 1.48 (s, 9H), 3.05 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 3H), 3.07 (m, 4H), 3.55 (m, 4H), 4.48 (br.s, 2H), 8.15 (s, 1H)

84b)

4-[5-(2-丁炔基氨基)-6-甲基氨基-咪唑-4-基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯



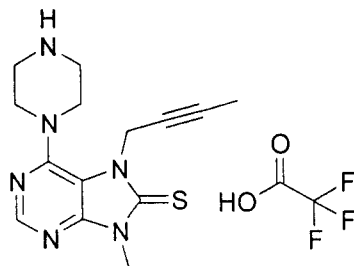
将 4-(5-氨基-6-甲基氨基-咪唑-4-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(200mg)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(5.0mL)中, 并然后将 1-溴-2-丁炔(57 μL)和无水碳酸钾(107mg)加入到此溶液中。将反应溶液于室温下搅拌 20 小时, 并然后倒入到饱和的氯化铵水溶液中。然后将其用乙酸乙酯萃取, 并将获得的有机层用水和饱和盐水洗。将获得的有机层经无水硫酸镁干燥, 并减压浓缩。将残余物经硅胶柱色谱法纯化, 制备得到标题化合物(118mg)。

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

δ 1.46 (s, 9H), 1.80 (t, $J=2.4\text{Hz}$, 3H), 2.99 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 3H), 3.16 (m, 4H), 3.53 (m, 4H), 3.60 (br.d, $J=2.4\text{Hz}$, 2H), 4.48 (br.d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 8.18 (s, 1H)

84c)

7-(2-丁炔基)-9-甲基-6-(哌嗪-1-基)-7,9-二氢嘌呤-8-硫酮三氟乙酸盐



将4-[5-(2-丁炔基氨基)-6-甲基氨基-嘧啶-4-基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯(18mg)溶于乙腈(0.5mL)中,并然后将硫代羰基二咪唑(100mg)加入到此溶液中。将反应溶液于80°C搅拌48小时,并然后将1N盐酸加入到此反应溶液中。将其用乙酸乙酯萃取,并减压浓缩获得的有机层。将残余物经硅胶柱色谱法(乙酸乙酯:己烷=3:7)纯化。将获得的固体溶于三氟乙酸中,并将此溶液于室温下搅拌5分钟,并然后浓缩。将残余物经反相高效液相色谱法纯化,制备得到标题化合物(13.05mg)。

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

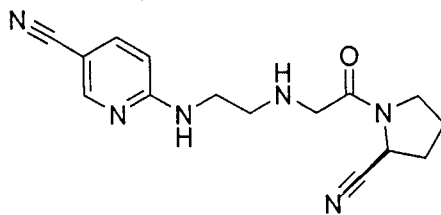
δ 1.85 (t, $J=2.4\text{Hz}$, 3H), 3.52 (m, 4H), 3.70 (m, 4H), 3.76 (s, 3H), 5.21 (q, $J=2.4\text{Hz}$, 2H), 8.53 (s, 1H)

MS m/e (ESI) 303(M+H)⁺

[试验 1]

对照化合物(NVP DPP728)

描述在美国专利 No. 6011155 中的下列化合物是根据实施例合成的。



抑止 DPPIV 活性的测定(体外试验)

将由猪肾获得的 DPP-IV 以 10mU/mL 溶于反应缓冲液(50 mM Tris-HCl pH7.4, 0.1% BSA)中,并使用其中的 110 μl 。加入由上述实施例所获得的 15 μl

的药物,并将其在室温下保温 20 分钟,并然后加入 25 μ L 的 2mM 的 Gly-Pro-对硝基苯胺(最终浓度为 0.33mM)溶液以开始酶反应。反应时间为 20 分钟,并加入 1N 磷酸溶液(25 μ L)以停止该反应。在 405nm 处测定此物质的吸光度,确定酶抑制程度,并计算出 IC₅₀。结果示于表 1 中。

[表 1]

实施例号	IC ₅₀ (μ M)	实施例号	IC ₅₀ (μ M)	实施例号	IC ₅₀ (μ M)
1	0.240	33	0.163	60	0.119
2	0.0864	34	0.0148	61	0.0619
3	0.325	35	0.0266	62	0.139
4	0.334	36	0.0807	63	0.146
5	0.172	37	0.149	64	0.0325
6	0.450	38	0.150	65	0.0167
7	0.199	39	0.0323	66	0.0593
8	1.16	40	0.0896	67	0.0498
9	0.214	41	0.0917	68	0.187
10	0.251	42	0.0425	69	0.224
11	0.179	43	0.0678	70	0.0948
12	0.0474	44	0.132	71	0.260
13	0.0247	45	0.130	72	0.141
14	0.124	46	0.0426	73	0.0484
15	0.319	47	0.167	74	0.0140
16	0.364	48	0.0716	75	0.921
17	0.263	49	0.0400	76	1.06
18	0.972	50	0.00365	77	8.13
19	5.41	51	0.130	78	3.80
20	0.642	52	0.175	79	0.0042
21	2.45	53	1.37	80	3.01
27	3.14	54	0.0888	81	0.409
28	89.5	55	0.0372	82	5.23
29	0.00292	56	0.0964	83	1.13

30	0.132	57	0.0775	84	13.6
31	0.259	58	0.0156	对照化合物	226
32	0.212	59	0.119		

[试验 2]

对正常鼠的葡萄糖耐量的作用(体内试验)

动物: 雄性 C57BL/6N 鼠(购自 Japan Charles River)

方法:

[测试化合物的制备以及给药]

将测试化合物以表 2 所示的剂量悬浮于 0.5%甲基纤维素(MC)溶液中。将这些测试化合物和 NVP DPP728(美国专利号 6011155)的悬浮液、或 0.5%MC 溶液(溶剂对照组)以 10mL/kg 的剂量经口给药。30 分钟后, 将葡萄糖溶液以 10mL/kg 剂量经口给药。以 2g/kg 剂量经口给予葡萄糖。

[血液收集和血糖浓度的测定]

在给予测试物质或 NVP DPP728 前立即、在给予葡萄糖溶液前立即、以及在给予葡萄糖溶液后 30、60 和 120 分钟, 在无麻醉下用剃刀(razor blade)将尾静脉割开放出少量的血。采集 10 μ L 血并将其立即与 0.6M 高氯酸(140 μ L)混合。使用葡萄糖 CII Test Wako (Wako Pure Chemicals)测定通过离心分离(1500g, 10 分钟, 4 $^{\circ}$ C, 冷冻离心机 GS-6KR, Beckman)所获得的含有葡萄糖的上层清液。

结果: 在给予 0.5%MC 溶液、NVP DPP728 和测试化合物的每个组中, 计算自给予葡萄糖的时间起 0-120 分钟之间的血糖-时间曲线下的面积(AUC₀₋₁₂₀)。将给予 0.5%MC 溶液的组的 AUC₀₋₁₂₀ 定义为 100%, 并将给予 NVP DPP728(10mg/kg)的组的 AUC₀₋₁₂₀ 定义为 0%, 通过下面的公式计算由于测试化合物引起的葡萄糖耐量的改善程度:

葡萄糖耐量的改善程度(%) = (测试化合物的 AUC₀₋₁₂₀ - 给予 NVP DPP728 (10 mg/kg)的组的 AUC₀₋₁₂₀)/(给予 0.5% MC 溶液的 AUC₀₋₁₂₀ - 给予 NVP DPP728 (10 mg/kg)的组的 AUC₀₋₁₂₀) x 100

%值越低, 葡萄糖耐量的改善程度越好。

表 2 表示结果(对正常鼠中葡萄糖耐量的作用)。

[表 2]

样品(mg/kg)	葡萄糖耐量的改善程度(%)	样品(mg/kg)	葡萄糖耐量的改善程度(%)
实施例 1(1)	19.8	实施例 51(1)	59.3
实施例 7(1)	19.8	实施例 52(1)	29.7
实施例 10(1)	17.3	实施例 54(1)	24.4
实施例 13(1)	33.5	实施例 56(1)	11.3
实施例 15(1)	46	实施例 61(1)	9.4
实施例 46(1)	37	实施例 64(1)	-11.4
实施例 47(1)	11.6	实施例 65(1)	9.5
实施例 48(1)	37.4	实施例 69(1)	44.1

在本发明新的稠合的 1,3-二氢-咪唑环化合物中,公开了使用上述体内试验,以 1-10(mg/kg)的剂量经口给药对正常鼠的葡萄糖耐量有清楚作用的化合物。

工业适用性

本发明可提供显示 DPPIV 抑制活性的稠合的 1,3-二氢-咪唑环化合物。

因此;本发明稠合的 1,3-二氢咪唑环化合物可用作治疗和预防药物,如对糖尿病、肥胖症、高脂血症、AIDS、骨质疏松症、胃肠道疾病、血管发生和不育症的治疗药物,以及用作抗炎药、抗过敏药、免疫控制剂、激素调节剂、抗风湿药和对癌症的治疗药物。

为了确定当经口给药时它们的药效,使用葡萄糖耐量的改善作为指示进行检测。确定它们的口服效果,并发现它们作为药物是有用的。