



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I706954 B

(45)公告日：中華民國 109 (2020) 年 10 月 11 日

(21)申請案號：105114192

(22)申請日：中華民國 105 (2016) 年 05 月 06 日

(51)Int. Cl. : C07D473/24 (2006.01)

A61K31/522 (2006.01)

A61P31/20 (2006.01)

(30)優先權：2015/05/08 世界智慧財產權組織 PCT/CN2015/078507

2016/04/08 世界智慧財產權組織 PCT/CN2016/078785

(71)申請人：瑞士商赫孚孟拉羅股份公司 (瑞士) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH)
瑞士

(72)發明人：梁春根 LIANG, CHUNGEN (CN)；苗昆 MIAO, KUN (CN)；王劍平 WANG, JIANPING (CN)；賁紅英 YUN, HONGYING (CN)；鄭秀芳 ZHENG, XIUFANG (CN)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

JP 11-193282A

審查人員：楊婷雅

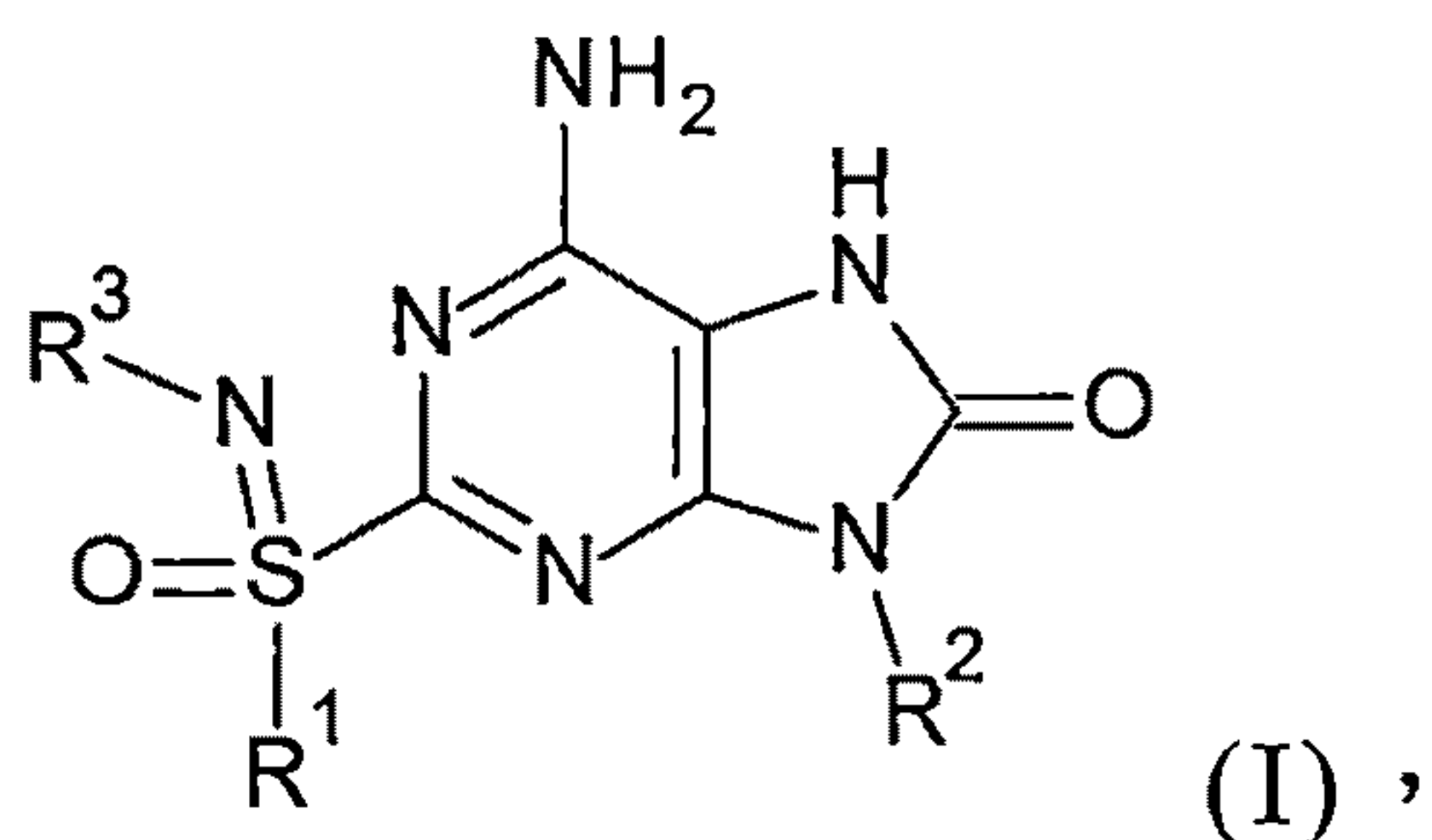
申請專利範圍項數：26 項 圖式數：0 共 232 頁

(54)名稱

用於治療及預防病毒感染之新穎磺醯亞胺醯基嘌呤酮化合物及衍生物

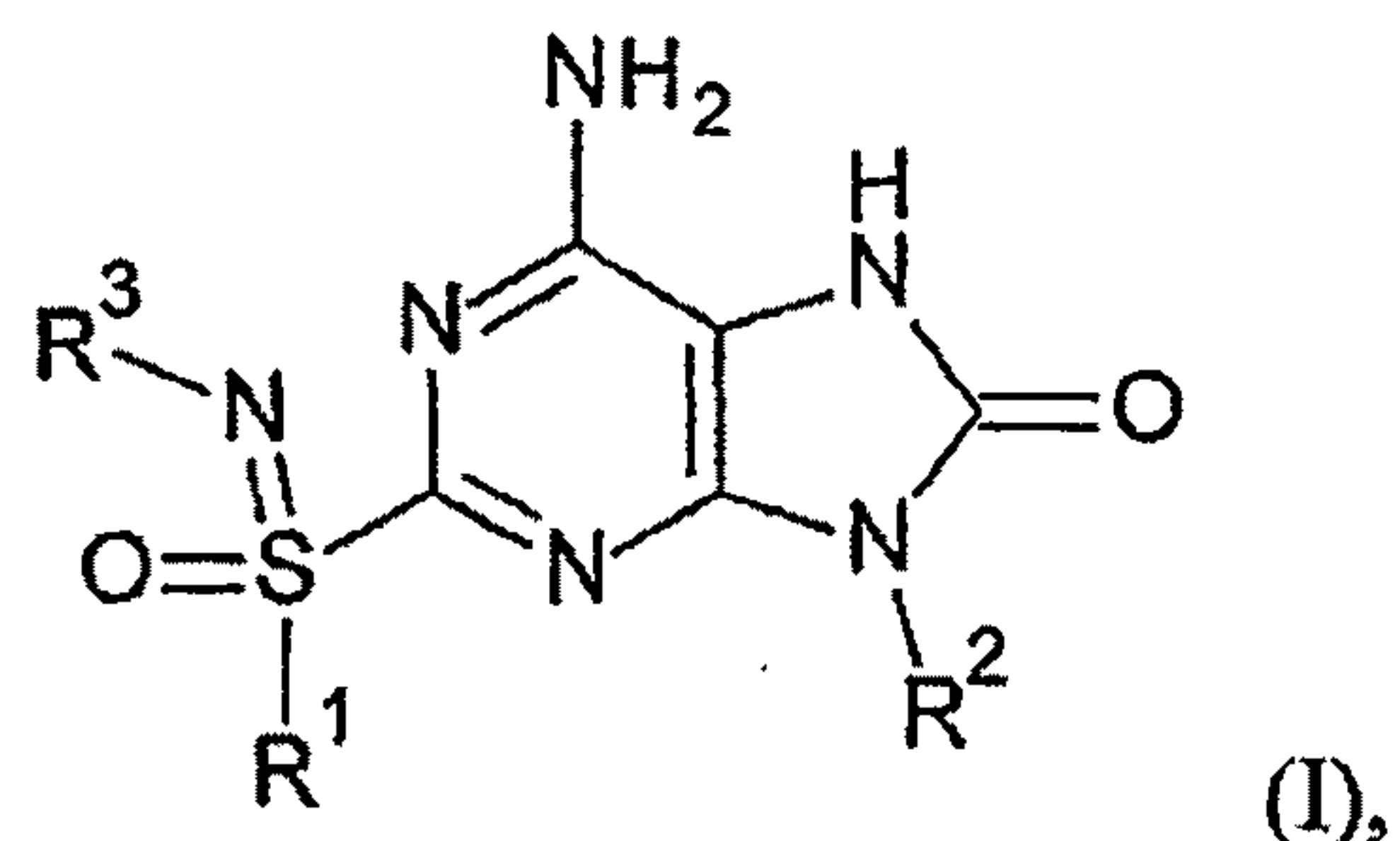
(57)摘要

本發明係關於式(I)化合物，



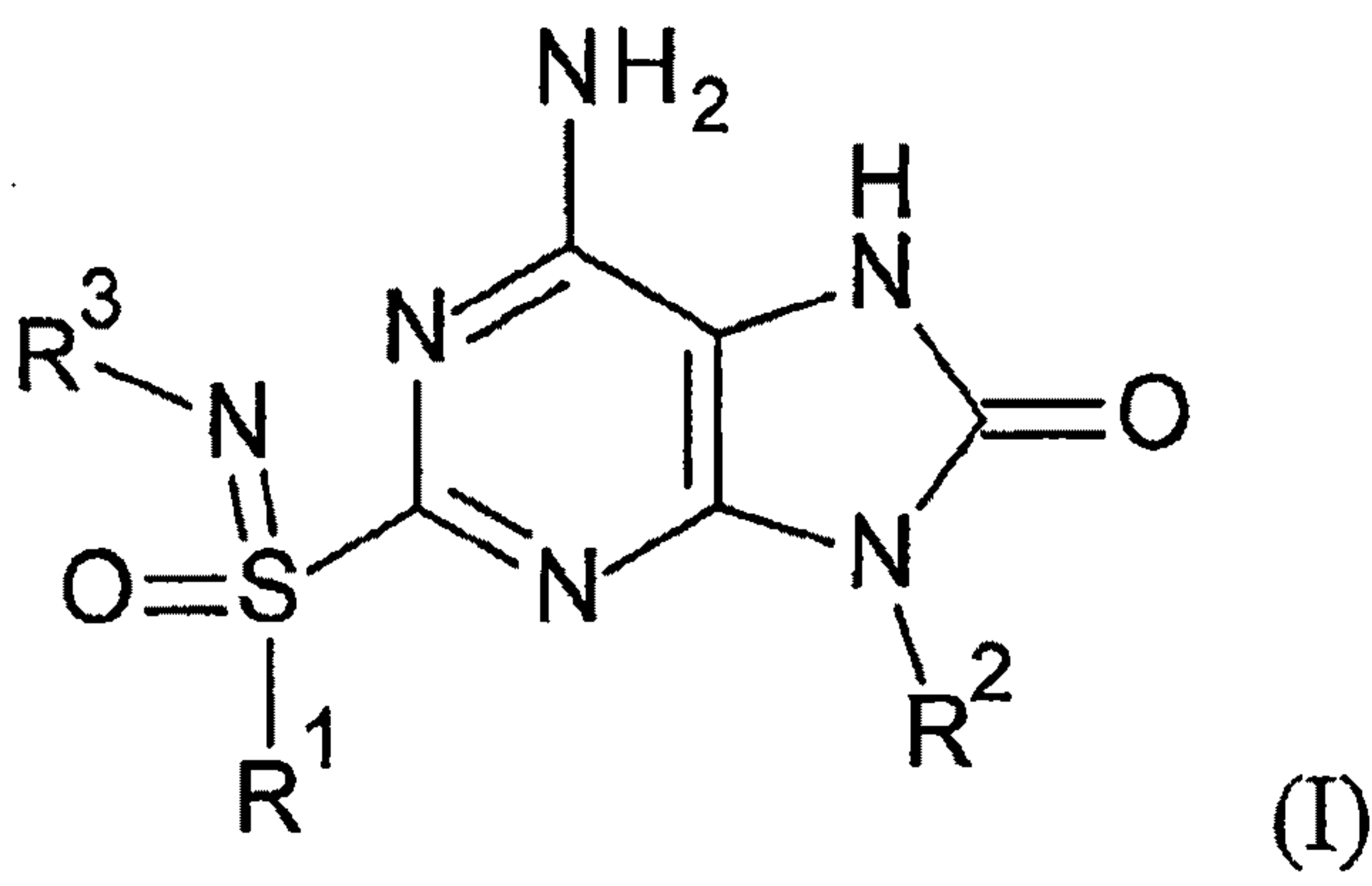
其中 R^1 、 R^2 及 R^3 係如本文所述，及其前藥或醫藥上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物，及包括該等化合物之組合物，及使用該等化合物之方法。

The present invention relates to compounds of formula (I),



wherein R¹, R² and R³ are as described herein, and their prodrugs or pharmaceutically acceptable salt, enantiomer or diastereomer thereof, and compositions including the compounds and methods of using the compounds.

特徵化學式：



I706954

發明摘要

※ 申請案號：105114192

※ 申請日：105年5月6日

※IPC 分類：**C07D 473/24** (2006.01)**A61K 31/522** (2006.01)**A61P 31/20** (2006.01)

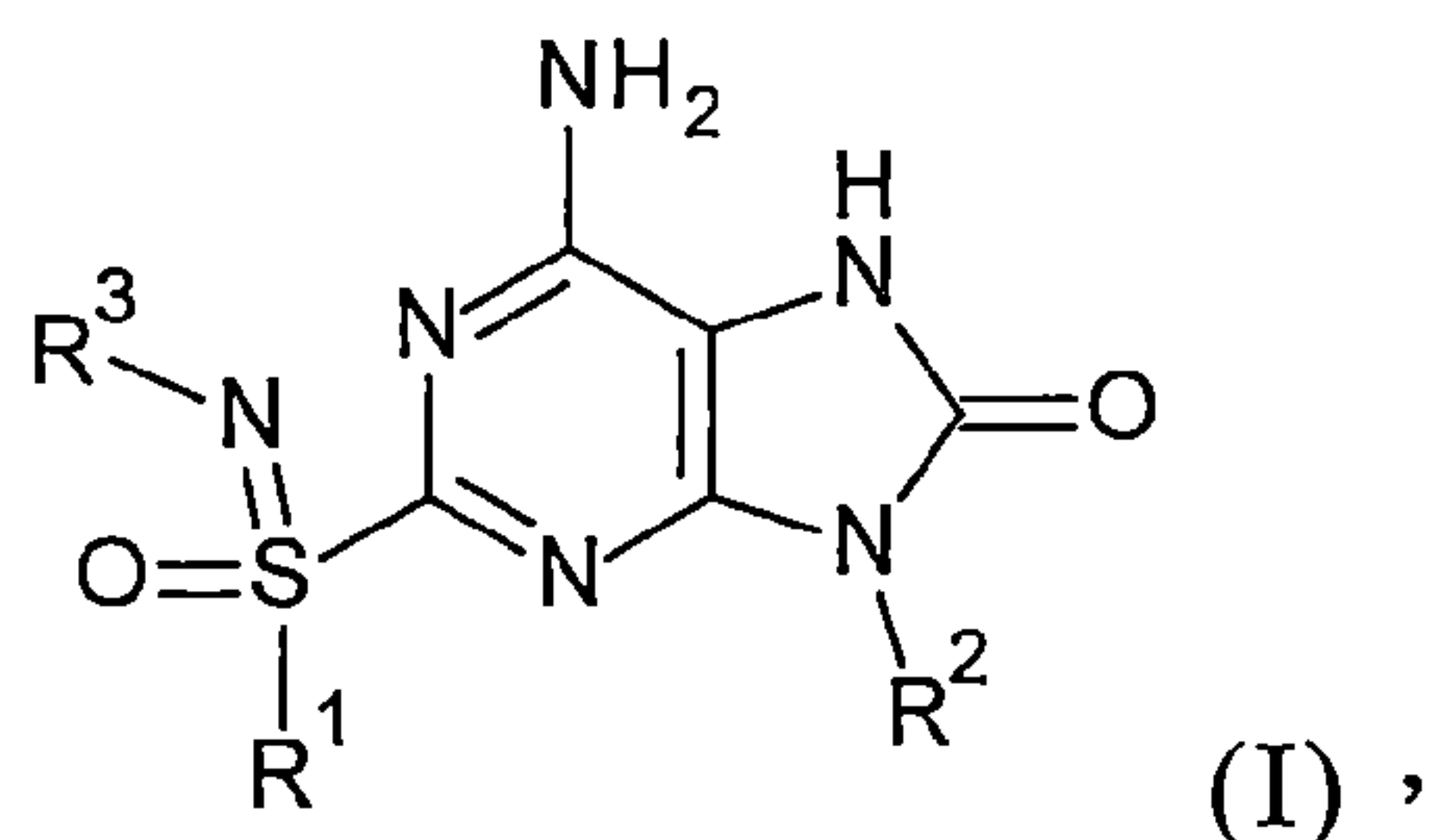
【發明名稱】

用於治療及預防病毒感染之新穎磺醯亞胺醯基嘌呤酮化合物及
衍生物

NOVEL SULFONIMIDOYLPURINONE COMPOUNDS AND
DERIVATIVES FOR THE TREATMENT AND PROPHYLAXIS OF
VIRUS INFECTION

【中文】

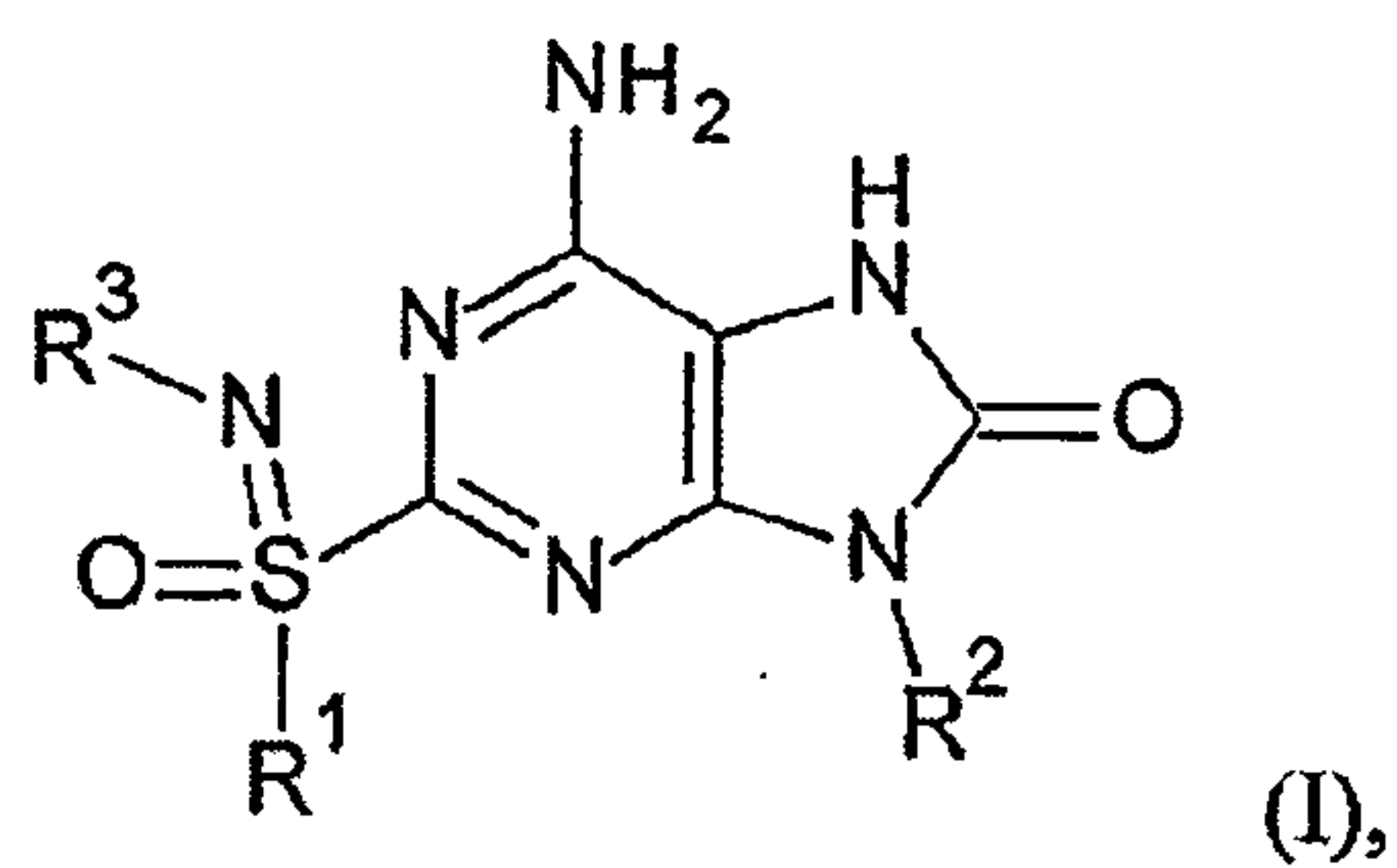
本發明係關於式(I)化合物，



其中 R^1 、 R^2 及 R^3 係如本文所述，及其前藥或醫藥上可接受之鹽、
鏡像異構物或非鏡像異構物，及包括該等化合物之組合物，及使用該
等化合物之方法。

【英文】

The present invention relates to compounds of formula (I),



wherein R¹, R² and R³ are as described herein, and their prodrugs or pharmaceutically acceptable salt, enantiomer or diastereomer thereof, and compositions including the compounds and methods of using the compounds.

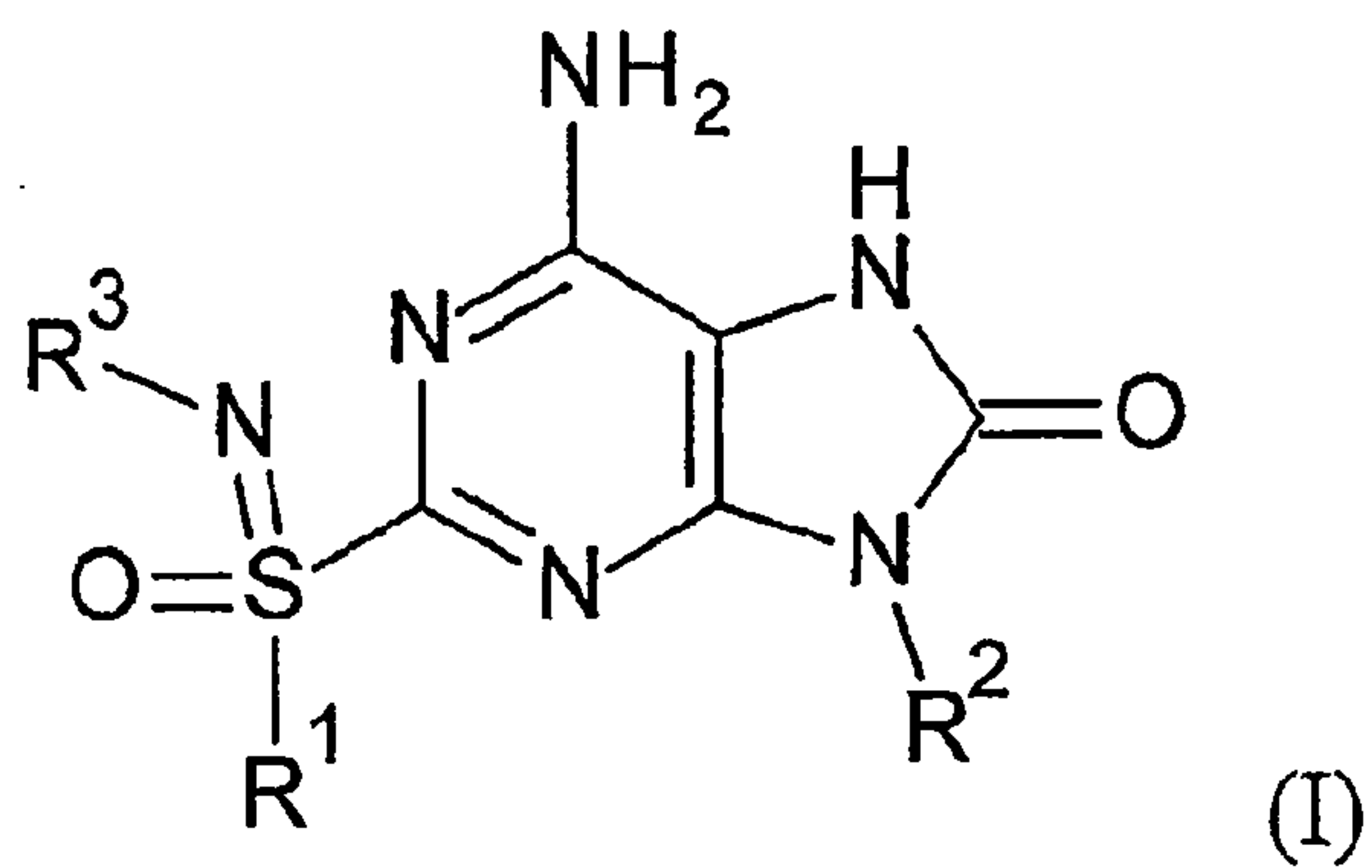
【代表圖】

【本案指定代表圖】：(無)。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

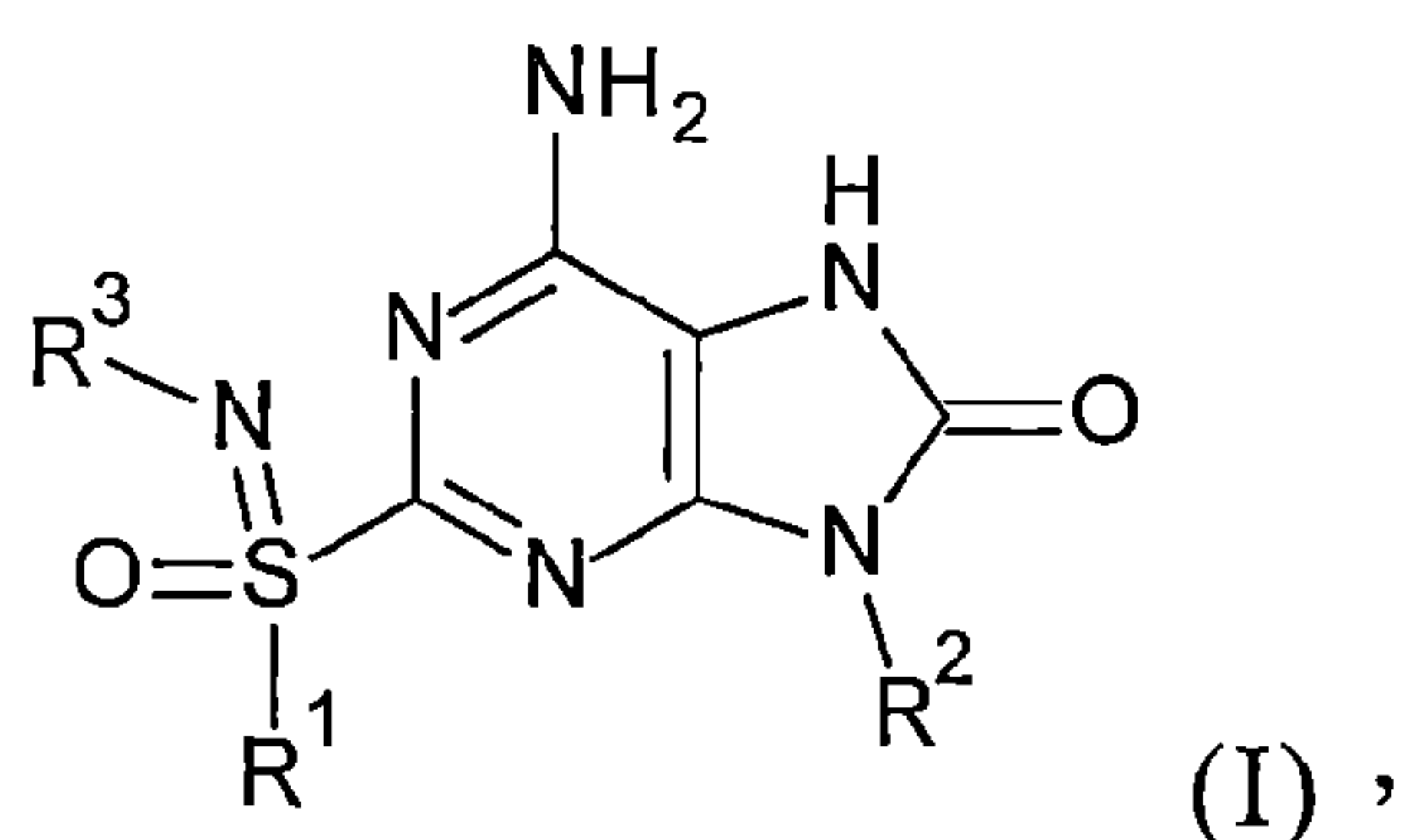
用於治療及預防病毒感染之新穎磺醯亞胺醯基嘌呤酮化合物及衍生物

NOVEL SULFONIMIDOYLPURINONE COMPOUNDS AND DERIVATIVES FOR THE TREATMENT AND PROPHYLAXIS OF VIRUS INFECTION

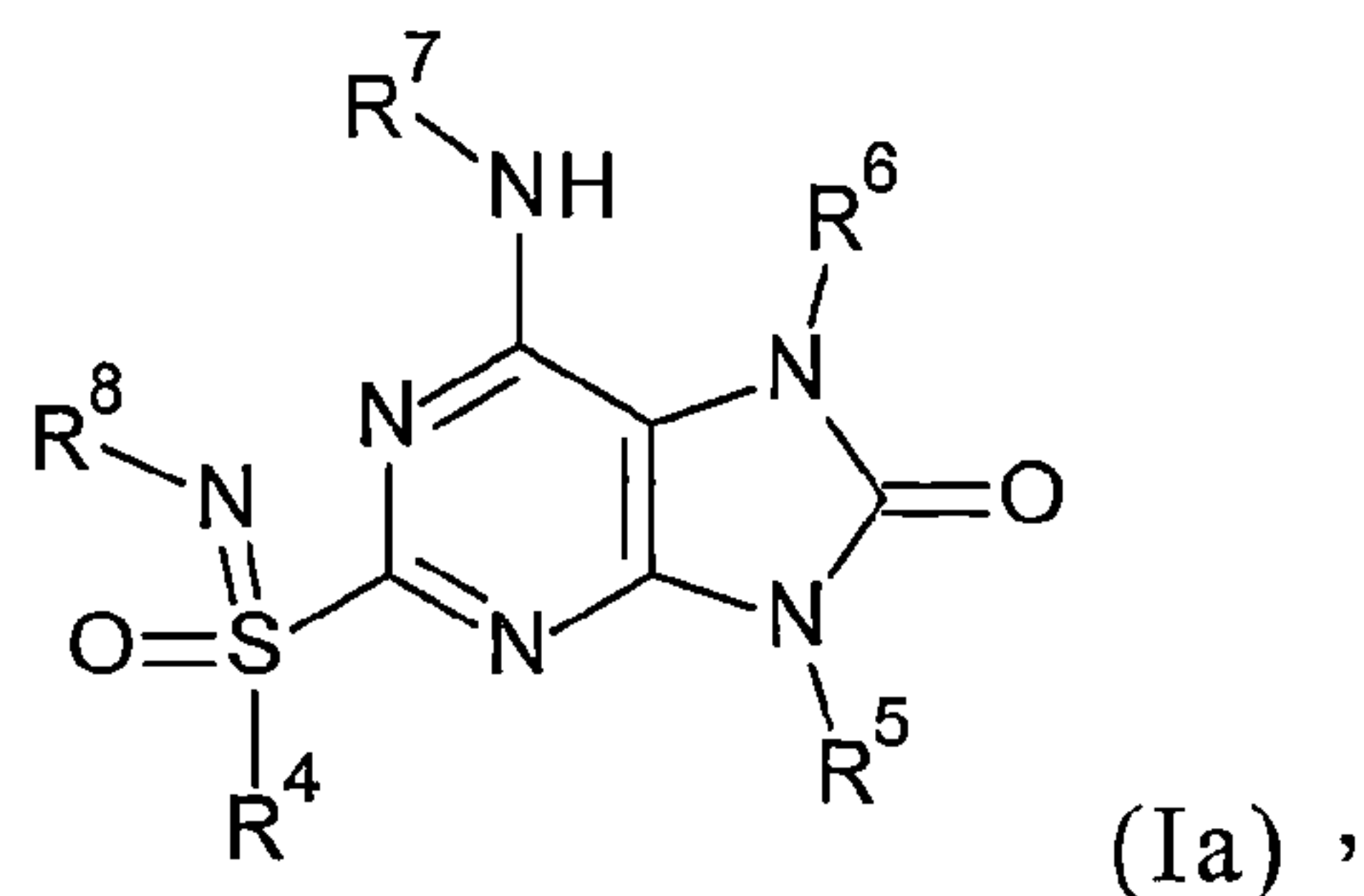
本發明係關於具有類鐸(Toll-like)受體激動活性之新穎磺醯亞胺醯基嘌呤酮及其衍生物及其前藥，以及其製造、含有該等之醫藥組合物及其用作醫藥之潛力。

【技術領域】

本發明係關於式(I)化合物，



及其前藥式(Ia)化合物，



其中R¹至R⁸係如下文所闡述，或其醫藥上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物。

類鐸受體 (TLR) 檢測廣泛範圍之保守病原體相關分子型式 (PAMP)。該等受體起到感測入侵病原體及隨後起始先天免疫反應之重要作用。人類 TLR 家族中存在 10 個已知成員，該等成員係特徵在於細胞外富白胺酸結構域及含有保守鐸/白介素 (Toll/ interleukin, IL)-1 受體 (TIR) 結構域之細胞質尾區之 I 型跨膜蛋白。在此家族內，TLR3、TLR7、TLR8 及 TLR9 位於胞內體內。TLR7 可因結合至特定小分子配體 (即，TLR7 激動劑) 或其天然配體 (即，單鏈 RNA，ssRNA) 而活化。在 ssRNA 結合至 TLR7 後，據信呈其二聚形式之受體發生結構改變從而使得轉接蛋白在該受體之細胞質結構域處發生後續募集，該等轉接蛋白包括骨髓樣分化初級反應基因 88 (MyD88)。在經由 MyD88 路徑起始受體信號傳導級聯之後，諸如干擾素調控因子 7 (IRF-7) 及核因子 κ B (NF- κ B) 等細胞質轉錄因子經活化。該等轉錄因子然後易位至細胞核並起始各種基因 (例如，IFN- α 及其他抗病毒細胞因子基因) 之轉錄。TLR7 主要表現於類漿細胞亦及 B 細胞上。免疫細胞反應性之改變可在慢性病毒感染期間促成減少之先天免疫反應。因此，激動劑誘導之 TLR7 活化可代表治療慢性病毒感染之新穎方法。(D. J Connolly 及 L. AJ O'Neill, *Current Opinion in Pharmacology* 2012, 12:510-518, P. A. Roethle 等人, *J. Med. Chem.* 2013, 56, 7324-7333)。

慢性 HBV 感染之目前療法係基於兩種不同類型之藥物：傳統抗病毒核苷類似物及較新的聚乙二醇化 IFN- α (PEG-IFN- α)。口服核苷類似物藉由阻抑 HBV 複製起作用。此係終生治療過程，在此期間通常出現耐藥性。作為替代選項，已使用聚乙二醇化 IFN- α (PEG-IFN- α) 在有限療法持續時間內治療一些長期感染 HBV 之患者。儘管其已至少在一小部分 HBV 患者中在 HBcAg 中達成血清轉化現象，但不利效應使得其耐受性較差。值得注意的是，定義為 HBsAg 血清轉化現象之功能性治癒在兩種目前療法下均極其罕見。因此，急需用於針對功能性治

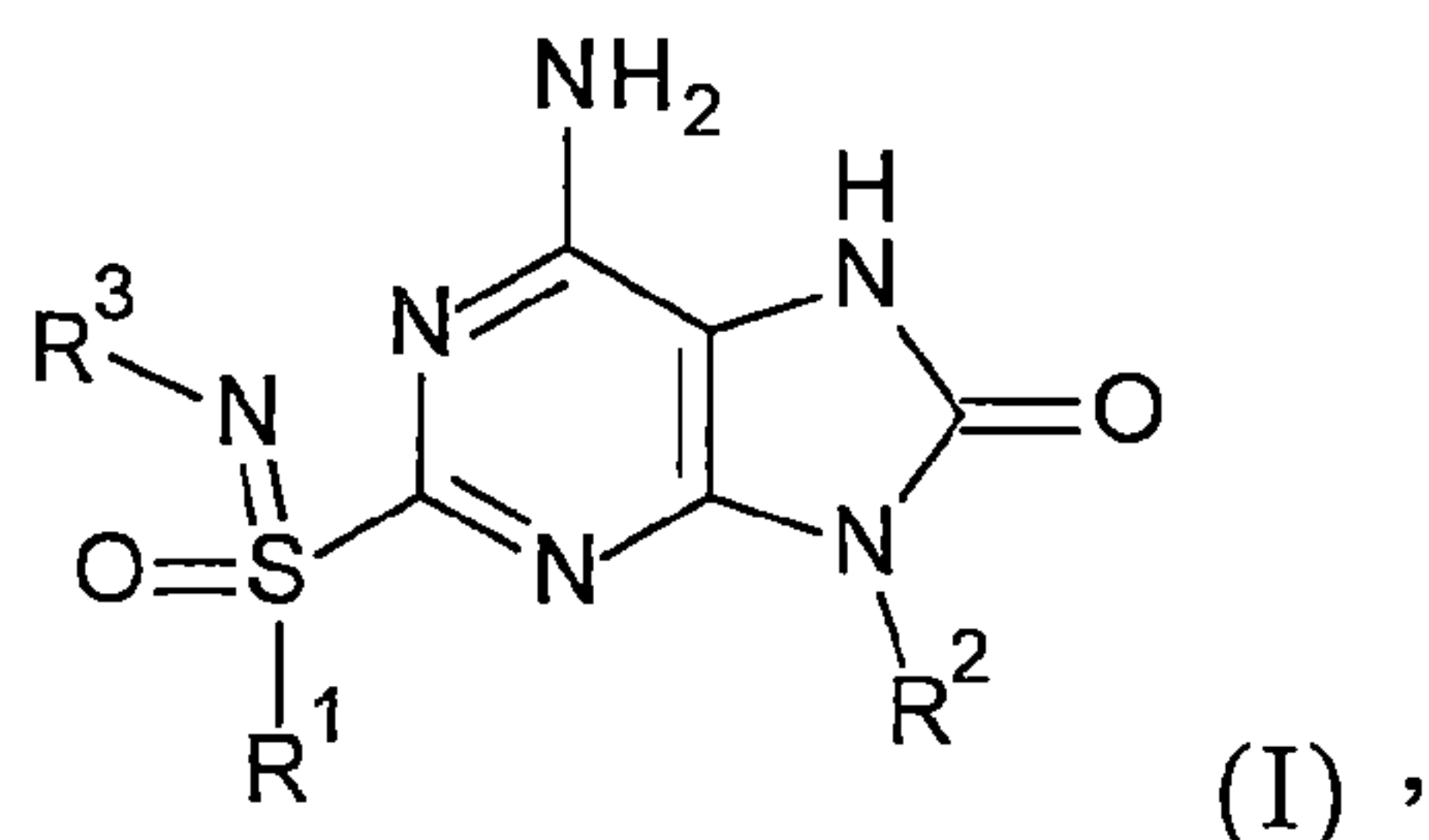
癒治療HBV患者之新一代治療選項。利用口服TLR7激動劑之治療代表有前景之解決方法以提供更大功效以及更好耐受性。聚乙二醇化IFN- α (PEG-IFN- α)目前用於治療慢性HBV且係利用抗病毒核苷類似物之潛在終生治療之替代。在慢性HBV患者之子集中，PEG-IFN- α 療法可在療法之有限持續時間之後誘導對病毒之持續免疫控制。然而，利用干擾素療法達成血清轉化現象之HBV患者之百分比比較低(對於HBeAg陽性患者至多27%)且該治療之耐受性通常較差。此外，在PEG-IFN- α 治療及核苷治療下功能性治癒(定義為HBsAg喪失及血清轉化現象)亦極其罕見。鑒於該等限制，業內急需改良之治療選項來治療及誘導針對慢性HBV之功能性治癒。利用口服小分子TLR7激動劑之治療係有前景之方法，其可提供更大功效及耐受性(T. Asselah等人，Clin Liver Dis 2007, 11, 839-849)。

實際上，已出於治療目的考慮若干經鑒定TLR7激動劑。迄今為止，咪喹莫特(Imiquimod) (ALDARATM)係U.S. FDA批准之局部用於治療由人類乳頭狀瘤病毒引起之皮膚病灶之TLR7激動劑藥物。已分別針對治療人類生殖器皰疹及化學療法難治性轉移性黑色素瘤評估TLR7/8雙重激動劑瑞喹莫特(resiquimod) (R-848)及TLR7激動劑852A。ANA773係口服前藥TLR7激動劑，其經研發用於治療具有慢性C型肝炎病毒(HCV)感染及慢性B型肝炎感染之患者。GS-9620係口服可用TLR7激動劑。Ib期研究證實利用GS-9620之治療在患有慢性B型肝炎之患者中安全、耐受性良好且可引起劑量依賴性的ISG15 mRNA誘導(E. J. Gane等人，Annu Meet Am Assoc Study Liver Dis (11月1日至5日，Washington, D.C.) 2013, Abst 946)。因此，臨床上急需研發高效且安全之TLR7激動劑作為新穎HBV治療以提供更多治療解決方法或代替現有的部分有效之治療。

【發明內容】

本發明提供一系列具有類鐸受體激動活性之新穎6-胺基-2-磺醯亞胺基-9-取代之-7*H*-嘌呤-8-酮化合物及其前藥。本發明亦提供該等化合物藉由活化類鐸受體(例如TLR7受體)誘導SEAP含量增加之生物活性、在人類肝細胞存在下前藥向母體化合物之代謝轉化，及該等化合物及其包含該等化合物及其前藥之醫藥組合物用於治療或預防傳染性疾病(如HBV或HCV)之治療或預防用途。本發明亦提供具有優越活性之化合物。另外，式(I)及/或(Ia)之化合物亦顯示良好的溶解性、超過TLR8之選擇性、活體外及活體內清除率、Ames、hERG、GSH、PK及安全特性。

本發明係關於式(I)之新穎化合物：



其中

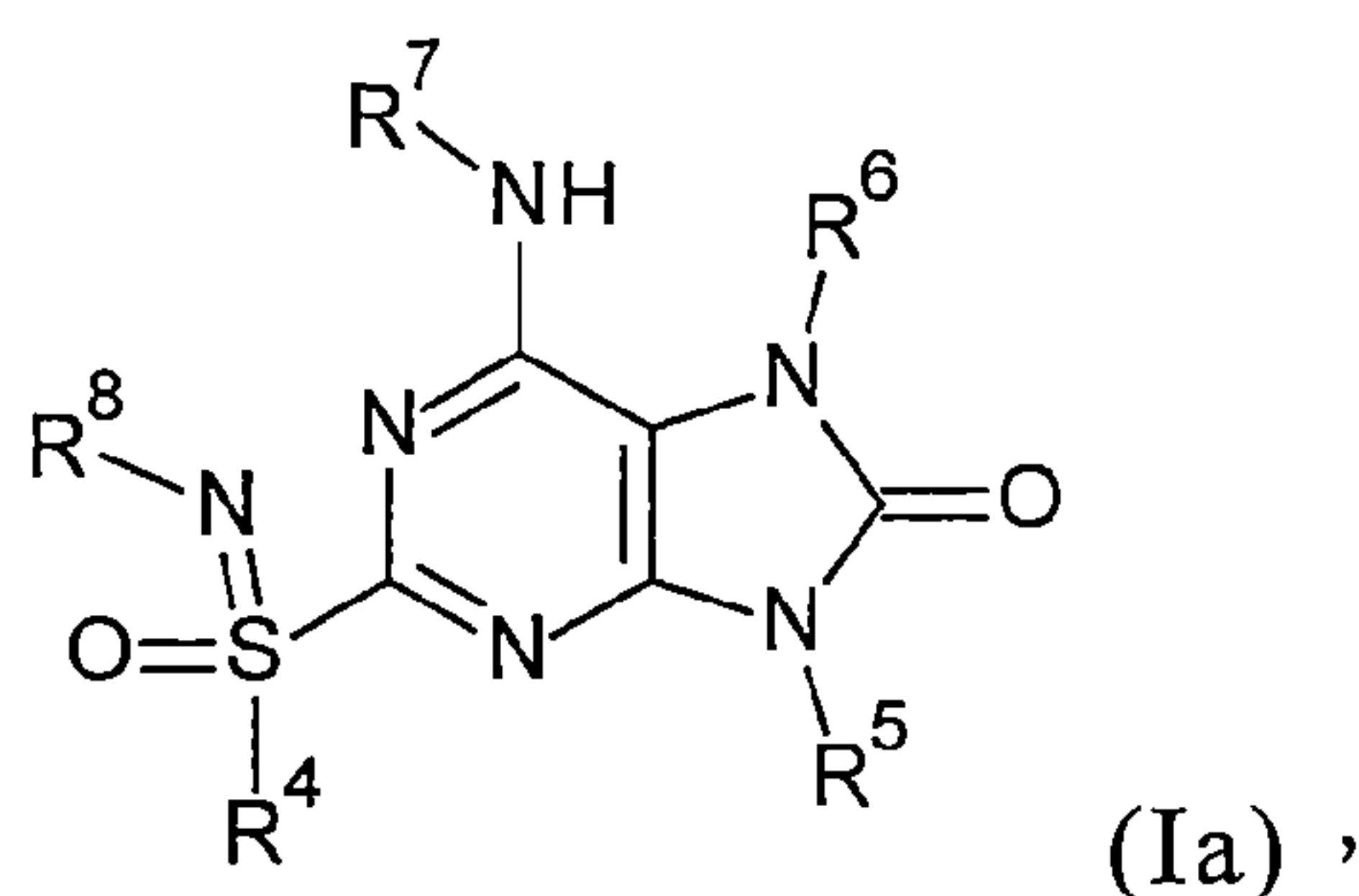
R^1 係 C_{1-6} 烷基、鹵基 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基或吡咯啉基 C_{1-6} 烷基；

R^2 係 C_{1-6} 烷基、苯基 C_{1-6} 烷基、吡啶基 C_{1-6} 烷基或嘧啶基 C_{1-6} 烷基，該苯基 C_{1-6} 烷基、該吡啶基 C_{1-6} 烷基及該嘧啶基 C_{1-6} 烷基未經取代或經一個、兩個或三個獨立地選自以下各項之取代基取代：鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氰基、羧基、胺甲醯基、鹵基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基胺基羰基、吡咯啉基羰基及六氫吡啶基羰基；

R^3 係 H；

或其醫藥上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物。

本發明亦係關於式(Ia)之前藥，



其中

R^4 係 C_{1-6} 烷基、鹵基 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基或吡咯啉基 C_{1-6} 烷基；

R^5 係 C_{1-6} 烷基、苯基 C_{1-6} 烷基、吡啶基 C_{1-6} 烷基或嘧啶基 C_{1-6} 烷基，該苯基 C_{1-6} 烷基、該吡啶基 C_{1-6} 烷基及該嘧啶基 C_{1-6} 烷基未經取代或經一個、兩個或三個獨立地選自以下各項之取代基取代：鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氰基、羧基、胺甲醯基、鹵基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基胺基羰基、吡咯啉基羰基及六氫吡啶基羰基；

R^6 係 H 或 C_{1-6} 烷基- $C(O)O$ - C_{1-6} 烷基-；

R^7 係 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基或 C_{1-10} 烷基羰基；

R^8 係 H、 C_{1-6} 烷基羰基、羧基 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷氧基羰基 C_{1-6} 烷基羰基或苯甲醯基；

或其醫藥上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物。

本發明亦係關於其製造、基於本發明化合物之醫藥及其產生以及式(I)化合物或其前藥式(Ia)化合物作為TLR7激動劑之用途。因此，式(I)化合物或其前藥式(Ia)化合物可在類鐸受體激動下用於治療或預防HBV及/或HCV感染。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

除非另有說明，否則本文所用之所有技術及科學術語皆具有與熟習本發明所屬技術者通常所瞭解之含義相同的含義。此外，闡述以下定義來闡釋並定義用於闡述本發明之各種術語的含意及範圍。

定義

術語「C₁₋₆烷基」表示含有1至6個、具體而言1至4個碳原子之飽和直鏈或具支鏈烷基，例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基及諸如此類。具體「C₁₋₆烷基」係甲基、乙基及正丙基。

術語「C₁₋₁₀烷基」表示含有1至10個、具體而言1至7個碳原子之飽和直鏈或具支鏈烷基，具體「C₁₋₁₀烷基」係丙基丁基。

術語「C₃₋₇環烷基」表示含有3至7個碳原子、具體而言3至6個碳原子之飽和碳環，例如，環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及諸如此類。具體「C₃₋₇環烷基」係環丙基。

術語「C₁₋₆烷氧基」表示式C₁₋₆烷基-O-之基團。C₁₋₆烷氧基之實例包括(但不限於)甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基及第三丁氧基。具體「C₁₋₆烷氧基」係甲氧基、乙氧基及異丙氧基。更具體C₁₋₆烷氧基係乙氧基。

術語「鹵素」及「鹵基」在本文中可互換使用且表示氟、氯、溴或碘。

術語「鹵基C₁₋₆烷基」表示其中烷基之至少一個氫原子由相同或不同的鹵素原子(具體而言氟原子)替代之烷基。鹵基C₁₋₆烷基之實例包括單氟-、二氟-或三氟-甲基、-乙基或-丙基，例如3,3,3-三氟丙基、2-氟乙基、2,2,2-三氟乙基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基及三氟乙基。

術語「胺基」表示式-NR'R''之基團，其中R'及R''獨立地為氫、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₇環烷基、雜C₃₋₇環烷基、芳基或雜芳基。

或者，R'及R''與其所附接之氮一起可形成雜C₃₋₇環烷基。術語「一級胺基」表示其中R'及R''為氫之基團。術語「二級胺基」表示其中R'為氫且R''不為氫之基團。術語「三級胺基」表示其中R'及R''不為氫之基團。具體二級及三級胺基為甲基胺基、乙基胺基、丙基胺基、異丙基胺基、苯基胺基、苄基胺基、二甲基胺基、二乙基胺基、二丙基胺基、二異丙基胺基、甲氧基乙基胺基、甲基乙基胺基、氯丁基甲基胺基、二丁基胺基及甲基丁基胺基。

術語「羰基」單獨或組合表示-C(O)-基團。

術語「C₁₋₆烷基羰基」係指基團C₁₋₆烷基-C(O)-，其中「C₁₋₆烷基」係如上文所定義。具體「C₁₋₆烷基羰基」係乙醯基。

術語「鏡像異構物」表示化合物之鏡像彼此不可疊合之兩種立體異構物。

術語「非鏡像異構物」表示具有兩個或更多個對掌性中心且其分子彼此不為鏡像之立體異構物。非鏡像異構物具有不同物理性質，例如熔點、沸點、光譜性質及反應性。

術語「醫藥上可接受之鹽」表示並非生物上或其他方面不合意之鹽。醫藥上可接受之鹽包括酸及鹼加成鹽二者。

術語「醫藥上可接受之酸加成鹽」表示彼等利用無機酸(例如氫氯酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、碳酸、磷酸)及選自以下各項之有機酸形成的醫藥上可接受之鹽：諸如以下有機酸之脂族、環脂族、芳香族、芳脂族、雜環、羧酸及硫酸類別：甲酸、乙酸、丙酸、乙醇酸、葡萄糖酸、乳酸、丙酮酸、草酸、蘋果酸、馬來酸、丙二酸、琥珀酸、富馬酸、酒石酸、檸檬酸、天冬胺酸、抗壞血酸、麩胺酸、鄰胺基苯甲酸、苯甲酸、桂皮酸、苦杏仁酸、雙羥萘酸、苯基乙酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸及水楊酸。

術語「醫藥上可接受之鹼加成鹽」表示彼等利用有機鹼或無機

鹼形成之醫藥上可接受之鹽。可接受之無機鹼之實例包括鈉鹽、鉀鹽、銨鹽、鈣鹽、鎂鹽、鐵鹽、鋅鹽、銅鹽、錳鹽及鋁鹽。衍生自醫藥上可接受之有機無毒性鹼之鹽包括以下之鹽：一級、二級及三級胺；包括天然經取代胺、環狀胺及鹼性離子交換樹脂之經取代胺，例如異丙基胺、三甲基胺、二乙胺、三乙胺、三丙基胺、乙醇胺、2-二乙基胺基乙醇、三甲胺、二環己基胺、離胺酸、精胺酸、組胺酸、咖啡因(caffeine)、普魯卡因(procaine)、哈胺(hydrabamine)、膽鹼、甜菜鹼、乙二胺、葡萄糖胺、甲基葡萄糖胺、可可鹼(theobromine)、嘌呤、六氫吡嗪、六氫吡啶、N-乙基六氫吡啶及聚胺樹脂。

含有一個或若干個對掌性中心之一般式(I)化合物及其前藥可作為外消旋物、非鏡像異構物混合物或光學活性單一異構物存在。可根據已知方法將外消旋物分離成鏡像異構物。具體而言，可藉由結晶分離之非鏡像異構物鹽係藉由與光學活性酸(例如D-酒石酸或L-酒石酸、苦杏仁酸、蘋果酸、乳酸或樟腦磺酸)之反應自外消旋混合物形成的。

術語「前藥」表示化合物(例如)在投與後藉由個體之生物流體或酶在活體內代謝為化合物之藥理學活性形式以便產生期望藥理學效應之形式或衍生物。前藥闡述於(例如)Richard B. Silverman、Academic Press、San Diego之「The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action」，2004，第8章Prodrugs and Drug Delivery Systems，第497頁至第558頁中。

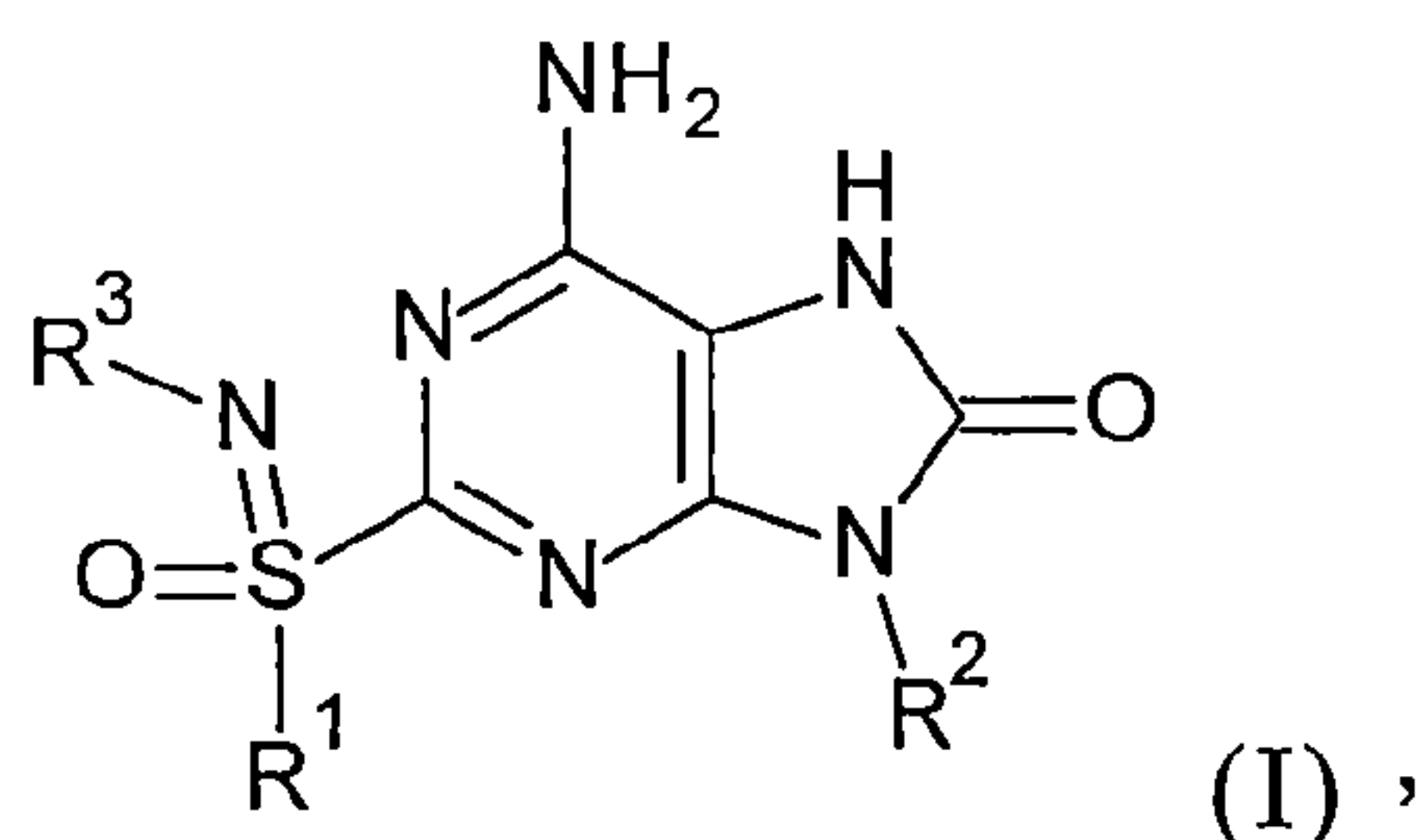
「醫藥上活性代謝物」意欲指藉助指定化合物或其鹽在體內之代謝產生之藥理學上活性產物。在進入身體後，大多數藥物係可改變其物理性質及生物效應之化學反應之受質。通常影響本發明化合物之極性之該等代謝轉化改變藥物在體內分佈及自身體分泌之方式。然而，在一些情形下，治療效應需要藥物之代謝。

術語「治療有效量」表示本發明之化合物或分子在投與個體時 (i) 治療或預防具體疾病、病況或病症，(ii) 減弱、改善或消除具體疾病、病況或病症之一或多種症狀或(iii) 預防或延遲本文所闡述之具體疾病、病況或病症之一或多種症狀發作之量。治療有效量將端視化合物、所治療之疾病狀態、所治療疾病之嚴重程度、個體之年齡及相對健康狀況、投與途徑及形式、主治醫師或獸醫從業人員之判斷及其他因素而有所變化。

術語「醫藥組合物」表示包含治療有效量之活性醫藥成份以及欲投與有需要之哺乳動物(例如人類)之醫藥上可接受之賦形劑之混合物或溶液。

TLR7激動劑及前藥

本發明係關於式(I)化合物，



其中

R^1 係 C_{1-6} 烷基、鹵基 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基或吡咯啶基 C_{1-6} 烷基；

R^2 係 C_{1-6} 烷基、苯基 C_{1-6} 烷基、吡啶基 C_{1-6} 烷基或嘧啶基 C_{1-6} 烷基，該苯基 C_{1-6} 烷基、吡啶基 C_{1-6} 烷基及嘧啶基 C_{1-6} 烷基未經取代或經一個、兩個或三個獨立地選自以下各項之取代基取代：鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氰基、羧基、胺甲醯基、鹵基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基胺基羰基、吡咯啶基羰基及六氫吡啶基羰基；

R^3 係 H；

或其醫藥上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物。

本發明之另一實施例係(ii)式(I)化合物，其中

R^1 係甲基、乙基、丙基、丁基、氯丙基、環己基甲基、甲氧基乙基、甲氧基丙基、吡咯啉基丙基或三氟乙基；

R^2 係異丁基、苄基、氯苄基、氟苄基、溴苄基、氯氟苄基、氯甲基苄基、二氯苄基、二氟苄基、甲基苄基、甲氧基苄基、氰基苄基、胺甲醯基苄基、三氟甲基苄基、甲基磺醯基苄基、甲氧基羰基苄基、羧基苄基、甲氧基乙基胺基羰基苄基、六氫吡啶基羰基苄基、吡咯啉基羰基苄基、吡啶基甲基、氯吡啶基甲基、甲基吡啶基甲基、嘧啶基甲基或甲基嘧啶基甲基；

R^3 係H；

或其醫藥上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物。

本發明之另一實施例係(iii)式(I)化合物，其中 R^1 係 C_{1-6} 烷基、鹵基 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基；或其醫藥上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物。

本發明之另一實施例係式(I)化合物，其中 R^1 係甲基、丙基、氯丙基、甲氧基乙基或三氟乙基；或其醫藥上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物。

本發明之另一實施例係(iv)式(I)化合物，其中 R^1 係甲基、乙基、丙基、丁基、氯丙基、三氟乙基、甲氧基乙基或甲氧基丙基；或其醫藥上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物。

本發明之另一實施例係(v)式(I)化合物，其中 R^1 係 C_{1-6} 烷基；或其醫藥上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物。

本發明之另一實施例係(vi)式(I)化合物，其中 R^1 係甲基、乙基或丙基；或其醫藥上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物。

本發明之另一實施例係(vii)式(I)化合物，其中 R^1 係乙基；或其醫

藥上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物。

本發明之另一實施例係式(I)化合物，其中 R^2 係苯基 C_{1-6} 烷基，該苯基 C_{1-6} 烷基未經取代或經1至3個獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、羧基及 C_{1-6} 烷氧基羰基之取代基取代；或其醫藥上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物。

本發明之另一實施例係(viii)式(I)化合物，其中 R^2 係苯基 C_{1-6} 烷基，該苯基 C_{1-6} 烷基未經取代或經以下各項取代：鹵素、胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基、羧基、氰基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基磺醯基及 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基胺基羰基；吡啶基 C_{1-6} 烷基，該吡啶基 C_{1-6} 烷基未經取代或經 C_{1-6} 烷基取代；或嘧啶基 C_{1-6} 烷基，該嘧啶基 C_{1-6} 烷基未經取代或經 C_{1-6} 烷基取代；或其醫藥上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物。

本發明之另一實施例係(ix)式(I)化合物，其中 R^2 係苄基、甲基苄基、氯苄基、氟苄基、二氟苄基、氰基苄基、羧基苄基、甲氧基苄基、甲基磺醯基苄基、甲氧基乙基胺基羰基苄基、吡啶基甲基、甲基吡啶基甲基、嘧啶基甲基或甲基嘧啶基甲基；或其醫藥上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物。

本發明之另一實施例係式(I)化合物，其中 R^2 係苄基、甲基苄基、氯苄基、氟苄基、溴苄基、氯氟苄基、氯甲基苄基、二氯苄基、二氟苄基、羧基苄基或甲氧基羰基苄基；或其醫藥上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物。

本發明之另一實施例係(x)式(I)化合物，其中 R^2 係苄基、甲基苄基、氯苄基、氟苄基、二氟苄基、羧基苄基或甲基吡啶基甲基；或其醫藥上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物。

本發明之另一實施例係(xi)式(I)化合物，其中 R^2 係甲基苄基或氯苄基；或其醫藥上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物。

本發明之另一實施例係(xii)式(I)化合物，其中

R^1 係 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基；

R^2 係苯基 C_{1-6} 烷基，該苯基 C_{1-6} 烷基未經取代或經以下各項取代：鹵素、胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基、羧基、氰基及 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基胺基羰基；或

嘧啶基 C_{1-6} 烷基，該嘧啶基 C_{1-6} 烷基未經取代或經 C_{1-6} 烷基取代；

R^3 係H；

或其醫藥上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物。

本發明之另一實施例係(xiii)式(I)化合物，其中

R^1 係甲基、乙基、丙基、丁基或甲氧基乙基；

R^2 係苄基、甲基苄基、氯苄基、氟苄基、氰基苄基、羧基苄基、甲氧基乙基胺基羰基苄基、嘧啶基甲基或甲基嘧啶基甲基；

R^3 係H；

或其醫藥上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物。

本發明之另一實施例係(xiv)式(I)化合物，其中

R^1 係 C_{1-6} 烷基；

R^2 係苯基 C_{1-6} 烷基，該苯基 C_{1-6} 烷基未經取代或經鹵素或 C_{1-6} 烷基取代；

R^3 係H；

或其醫藥上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物。

本發明之另一實施例係(xv)式(I)化合物，其中

R^1 係乙基或丙基；

R^2 係苄基、氯苄基或甲基苄基；

R^3 係H；

或其醫藥上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物。

本發明之另一實施例係(xvi)式(I)之具體化合物係以下化合物：

6-胺基-9-苄基-2-(甲基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-8-酮；

- 6-胺基-9-苄基-2-(乙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-8-酮；
- 6-胺基-9-苄基-2-(2-甲氧基乙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-8-酮；
- 6-胺基-9-苄基-2-(丙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-8-酮；
- 6-胺基-9-苄基-2-(丁基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-8-酮；
- 6-胺基-9-苄基-2-(3-甲氧基丙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-8-酮；
- 6-胺基-9-苄基-2-(2,2,2-三氟乙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-8-酮；
- 6-胺基-9-苄基-2-(環己基甲基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-8-酮；
- 6-胺基-9-[(4-氯苯基)甲基]-2-(丙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-8-酮；
- 6-胺基-9-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-(甲基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-8-酮；
- 6-胺基-2-(3-氯丙基磺醯亞胺基)-9-[(4-甲氧基苯基)甲基]-7H-嘌呤-8-酮；
- 6-胺基-9-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-(3-吡咯啉-1-基丙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-8-酮；
- 6-胺基-9-[(4-氯苯基)甲基]-2-(甲基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-8-酮；
- 6-胺基-9-[(6-氯-3-吡啶基)甲基]-2-(丙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-8-酮；
- 6-胺基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-(丙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-8-酮；
- 6-胺基-2-(甲基磺醯亞胺基)-9-(3-吡啶基甲基)-7H-嘌呤-8-酮；
- 3-[[6-胺基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-9-基]甲基]苯甲脒；
- 3-[[6-胺基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-9-基]甲基]苯甲醯胺；

6-胺基-2-(甲基磺醯亞胺基)-9-(2-吡啶基甲基)-7H-嘌呤-8-酮；

6-胺基-2-(甲基磺醯亞胺基)-9-(4-吡啶基甲基)-7H-嘌呤-8-酮；

6-胺基-9-異丁基-2-(丙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-8-酮；

6-胺基-9-[(3-氯苯基)甲基]-2-(丙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-8-酮；

6-胺基-2-(丙基磺醯亞胺基)-9-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-7H-嘌呤-8-酮；

6-胺基-9-[(4-氟苯基)甲基]-2-(丙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-8-酮；

6-胺基-9-[(4-溴苯基)甲基]-2-(丙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-8-酮；

6-胺基-9-[(3,4-二氯苯基)甲基]-2-(丙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-8-酮；

6-胺基-9-(3,4-二氟苯基甲基)-2-(丙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-8-酮；

6-胺基-9-[(4-氯-3-甲基-苯基)甲基]-2-(丙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-8-酮；

6-胺基-2-(丙基磺醯亞胺基)-9-(對甲苯基甲基)-7H-嘌呤-8-酮；

6-胺基-9-[(4-氯-3-氟苯基)甲基]-2-(丙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-8-酮；

6-胺基-9-[(2,4-二氟苯基)甲基]-2-(丙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-8-酮；

4-[[6-胺基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-9-基]甲基]苯甲腈；

4-[[6-胺基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-9-基]甲基]苯甲醯胺；

6-胺基-9-[(6-甲基-3-吡啶基)甲基]-2-(丙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-8-酮；

6-胺基-9-[(2-甲基-4-吡啶基)甲基]-2-(丙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-8-酮；

6-胺基-9-[(3-氯-4-甲基-苯基)甲基]-2-(丙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-8-酮；

6-胺基-9-[(4-甲基磺醯基苯基)甲基]-2-(丙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-8-酮；

4-[[6-胺基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-9-基]甲基]苯甲酸甲酯；

4-[[6-胺基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-9-基]甲基]苯甲酸；

4-[[6-胺基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-9-基]甲基]-N-(2-甲氧基乙基)苯甲醯胺；

6-胺基-9-[[4-(六氫吡啶-1-羰基)苯基]甲基]-2-(丙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-8-酮；

6-胺基-2-(S-丙基磺醯亞胺基)-9-[[4-(吡咯啶-1-羰基)苯基]甲基]-7H-嘌呤-8-酮；

6-甲基-2-(丙基磺醯亞胺基)-9-(嘧啶-5-基甲基)-7H-嘌呤-8-酮；

6-甲基-9-[(2-甲基嘧啶-5-基)甲基]-2-(丙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-8-酮；

6-胺基-9-[(4-氯苯基)甲基]-2-(乙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-8-酮；

6-胺基-2-(乙基磺醯亞胺基)-9-(對甲苯基甲基)-7H-嘌呤-8-酮；
及

6-胺基-2-(乙基磺醯亞胺基)-9-[(4-氟苯基)甲基]-7H-嘌呤-8-酮；

或其醫藥上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物。

本發明之另一實施例係(xvii)更具體的式(I)化合物為以下化合物：

6-胺基-9-苄基-2-(丙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-8-酮；

6-胺基-9-[(4-氯苯基)甲基]-2-(丙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-8-酮；

6-胺基-9-[(6-氯-3-吡啶基)甲基]-2-(丙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-8-酮；

6-胺基-9-[(4-氟苯基)甲基]-2-(丙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-8-酮；

6-胺基-9-[(4-溴苯基)甲基]-2-(丙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-8-酮；

6-胺基-2-(丙基磺醯亞胺基)-9-(對甲苯基甲基)-7H-嘌呤-8-酮；

6-胺基-9-[(6-甲基-3-吡啶基)甲基]-2-(丙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-8-酮；

4-[[6-胺基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-9-基]甲基]苯甲酸甲酯；

4-[[6-胺基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-9-基]甲基]苯甲酸；

6-甲基-9-[(2-甲基嘧啶-5-基)甲基]-2-(丙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-8-酮；

6-胺基-9-[(4-氯苯基)甲基]-2-(乙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-8-酮；及

6-胺基-2-(乙基磺醯亞胺基)-9-(對甲苯基甲基)-7H-嘌呤-8-酮；

或其醫藥上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物。

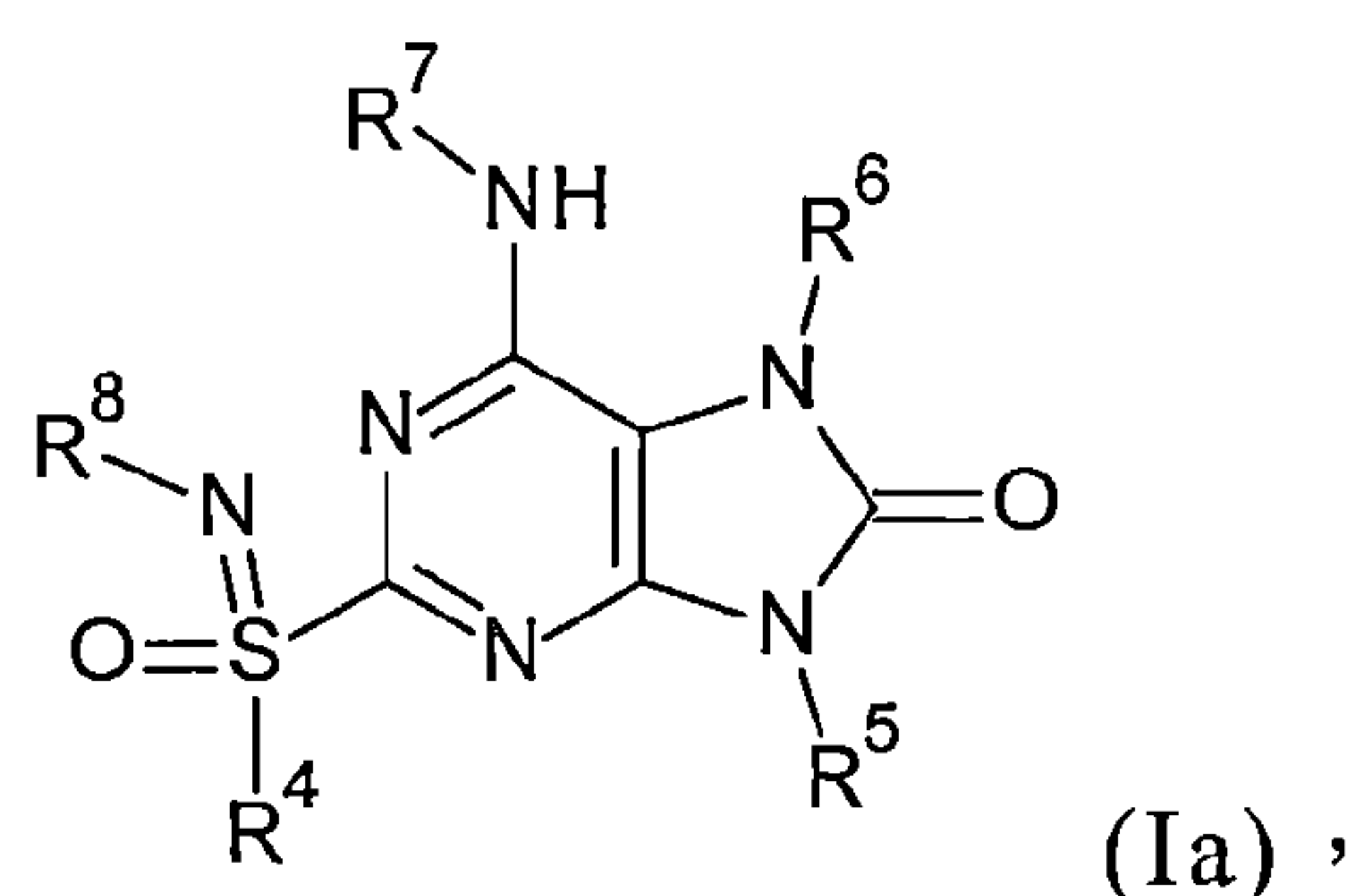
本發明之另一實施例係(xviii)最具體的式(I)化合物為以下化合物：

6-胺基-9-[(4-氯苯基)甲基]-2-(乙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-8-酮；及

6-胺基-2-(乙基磺醯亞胺基)-9-(對甲苯基甲基)-7H-嘌呤-8-酮；

或其醫藥上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物。

本發明之另一實施例係(xix)式(Ia)化合物，



其中

R^4 係 C_{1-6} 烷基、鹵基 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基或吡咯啉基 C_{1-6} 烷基；

R^5 係 C_{1-6} 烷基、苯基 C_{1-6} 烷基、吡啶基 C_{1-6} 烷基或嘧啶基 C_{1-6} 烷基，該苯基 C_{1-6} 烷基、吡啶基 C_{1-6} 烷基及嘧啶基 C_{1-6} 烷基未經取代或經一個、兩個或三個獨立地選自以下各項之取代基取代：鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氰基、羧基、胺甲醯基、鹵基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基胺基羰基、吡咯啉基羰基及六氫吡啶基羰基；

R^6 係H或 C_{1-6} 烷基-C(O)O- C_{1-6} 烷基-；

R^7 係H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基或 C_{1-10} 烷基羰基；

R^8 係H、 C_{1-6} 烷基羰基、羧基 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷氧基羰基 C_{1-6} 烷基羰基或苯甲醯基；

限制條件係 R^6 、 R^7 及 R^8 不同時為H；

或其醫藥上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物。

本發明之另一實施例係(xx)式(Ia)化合物，其中

R^4 係甲基、乙基、丙基、丁基、氯丙基、環己基甲基、甲氧基乙基、甲氧基丙基、吡咯啉基丙基或三氟乙基；

R^5 係異丁基、苄基、氯苄基、氟苄基、溴苄基、氯氟苄基、氯甲基苄基、二氯苄基、二氟苄基、甲基苄基、甲氧基苄基、氰基苄基、胺甲醯基苄基、三氟甲基苄基、甲基磺醯基苄基、甲氧基羰基苄基、羧基苄基、甲氧基乙基胺基羰基苄基、六氫吡啶基羰基苄基、吡咯啉基羰基苄基、吡啶基甲基、氯吡啶基甲基、甲基吡啶基甲基、嘧啶基甲基或甲基嘧啶基甲基；

R^6 係H、乙醯氧基甲基、乙醯氧基乙基或二甲基丙醯基氧基甲基；

R^7 係H、乙基、丙基、異丙基、環丙基、乙醯基、戊醯基、甲基戊醯基、丙基戊醯基、乙基丁醯基、甲基丁醯基或二甲基丙醯基；

R^8 係H、乙醯基、戊醯基、羧基丙醯基、乙氧基羰基丙醯基或苯甲醯基；

限制條件係 R^6 、 R^7 及 R^8 不同時為H；

或其醫藥上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物。

本發明之另一實施例係(xxi)式(Ia)化合物，其中 R^4 係 C_{1-6} 烷基；或其醫藥上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物。

本發明之另一實施例係(xxii)式(Ia)化合物，其中 R^4 係甲基或丙基；或其醫藥上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物。

本發明之另一實施例係(xxiii)式(Ia)化合物，其中 R^5 係苯基 C_{1-6} 烷基或吡啶基 C_{1-6} 烷基，該苯基 C_{1-6} 烷基及吡啶基 C_{1-6} 烷基未經取代或經1至3個獨立地選自鹵素或 C_{1-6} 烷基之取代基取代；或其醫藥上可接受

之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物。

本發明之另一實施例係式(Ia)化合物，其中R⁵係苄基、甲基苄基、氯苄基或甲基吡啶基甲基；或其醫藥上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物。

本發明之另一實施例係(xxiv)式(Ia)化合物，其中R⁵係苄基、氯苄基或甲基吡啶基甲基；或其醫藥上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物。

本發明之另一實施例係(xxv)式(Ia)化合物，其中R⁷係H、C₁₋₆烷基或C₁₋₁₀烷基羰基；或其醫藥上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物。

本發明之另一實施例係(xxvi)式(Ia)化合物，其中R⁷係H、乙基、丙基、甲基戊醯基或丙基戊醯基；或其醫藥上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物。

本發明之另一實施例係(xxvii)式(Ia)化合物，其中R⁸係H、C₁₋₆烷基羰基或羧基C₁₋₆烷基羰基；或其醫藥上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物。

本發明之另一實施例係(xxviii)式(Ia)化合物，其中R⁸係H、戊醯基或羧基丙醯基；或其醫藥上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物。

本發明之另一實施例係(xix)具體的式(Ia)化合物為以下化合物：

N-[(6-胺基-9-苄基-8-側氧基-7H-嘌呤-2-基)-側氧基-丙基-λ⁴-亞硫基(sulfanylidene)]戊醯胺；

N-[[6-胺基-9-[(4-氯苯基)甲基]-8-側氧基-7H-嘌呤-2-基]-側氧基-丙基-λ⁴-亞硫基]乙醯胺；

N-[(6-胺基-9-苄基-8-側氧基-7H-嘌呤-2-基)-甲基-側氧基-λ⁴-亞硫基]乙醯胺；

4-[[[(6-胺基-9-苄基-8-側氧基-7H-嘌呤-2-基)-側氧基-丙基- λ^4 -亞硫基]胺基]-4-側氧基-丁酸；

4-[[[(6-胺基-9-苄基-8-側氧基-7H-嘌呤-2-基)-側氧基-丙基- λ^4 -亞硫基]胺基]-4-側氧基-丁酸；

4-[[[(6-胺基-9-苄基-8-側氧基-7H-嘌呤-2-基)-側氧基-丙基- λ^4 -亞硫基]胺基]-4-側氧基-丁酸；

4-[[[(6-胺基-9-苄基-8-側氧基-7H-嘌呤-2-基)-側氧基-丙基- λ^4 -亞硫基]胺基]-3-側氧基-丁酸乙酯；

4-[[[(6-胺基-9-苄基-8-側氧基-7H-嘌呤-2-基)-側氧基-丙基- λ^4 -亞硫基]胺基]-4-側氧基-丁酸乙酯；

4-[[[(6-胺基-9-苄基-8-側氧基-7H-嘌呤-2-基)-側氧基-丙基- λ^4 -亞硫基]胺基]-4-側氧基-丁酸乙酯；

N-[(6-胺基-9-苄基-8-側氧基-7H-嘌呤-2-基)-側氧基-丙基- λ^4 -亞硫基]苯甲醯胺；

N-[(6-胺基-9-苄基-8-側氧基-7H-嘌呤-2-基)-側氧基-丙基- λ^4 -亞硫基]苯甲醯胺；

N-[(6-胺基-9-苄基-8-側氧基-7H-嘌呤-2-基)-側氧基-丙基- λ^4 -亞硫基]苯甲醯胺；

9-苄基-6-(乙基胺基)-2-(丙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-8-酮；

6-(乙基胺基)-9-[(6-甲基-3-吡啶基)甲基]-2-(S-丙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-8-酮；

9-[(4-氯苯基)甲基]-6-(乙基胺基)-2-(丙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-8-酮；

9-苄基-6-(丙基胺基)-2-(丙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-8-酮；

9-苄基-6-(異丙基胺基)-2-(丙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-8-酮；

9-苄基-6-(環丙基胺基)-2-(丙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-8-酮；

N-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-6-基]-2-丙基-戊醯胺；

N-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-6-基]乙醯胺；

N-[9-苄基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-6-基]戊醯胺；

N-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-6-基]-2-乙基-丁醯胺；

N-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-6-基]-3-甲基-丁醯胺；

N-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-6-基]-2-甲基-戊醯胺；

N-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-6-基]-2,2-二甲基-丙醯胺；

N-[9-苄基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-6-基]-2-丙基-戊醯胺；

乙酸[6-胺基-9-苄基-2-(甲基磺醯亞胺基)-8-側氧基-嘌呤-7-基]甲酯；

乙酸[6-胺基-9-苄基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-7-基]甲酯；

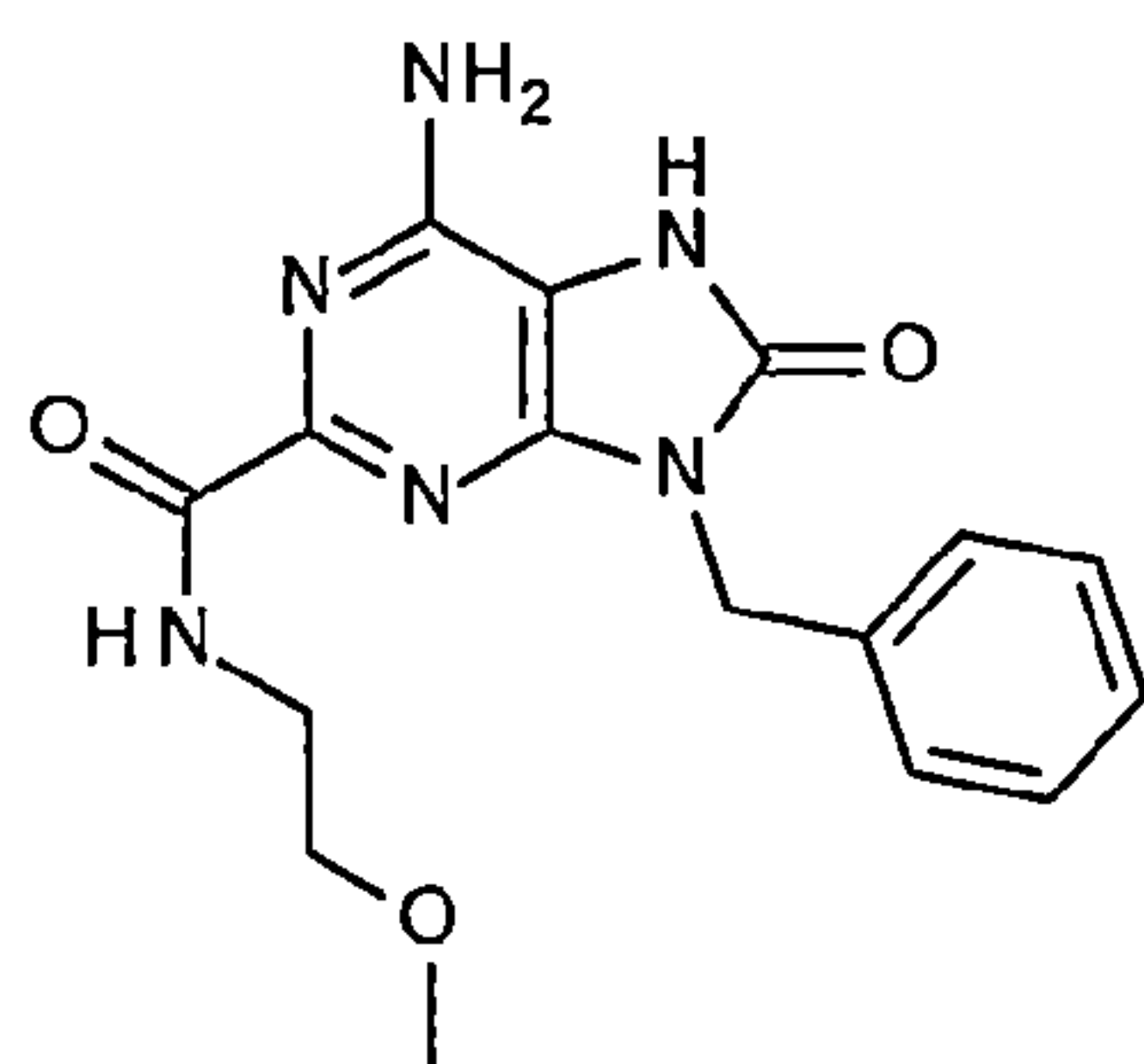
2,2-二甲基丙酸[6-胺基-9-苄基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-7-基]甲酯；及

乙酸1-[6-胺基-9-苄基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-7-基]乙酯；

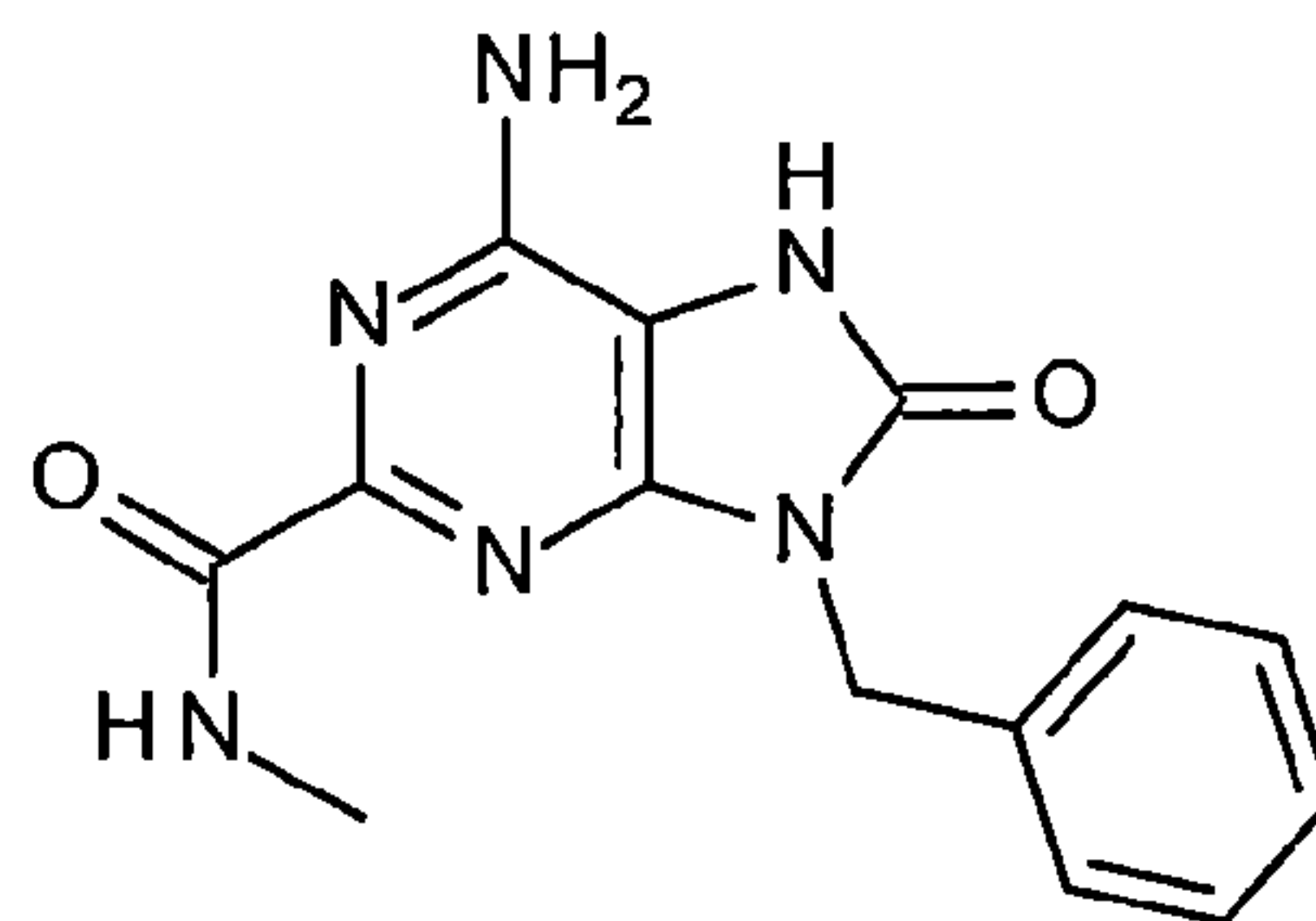
或其醫藥上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物。

在一些實施例中，利用以下參考化合物測試及比較本發明化合

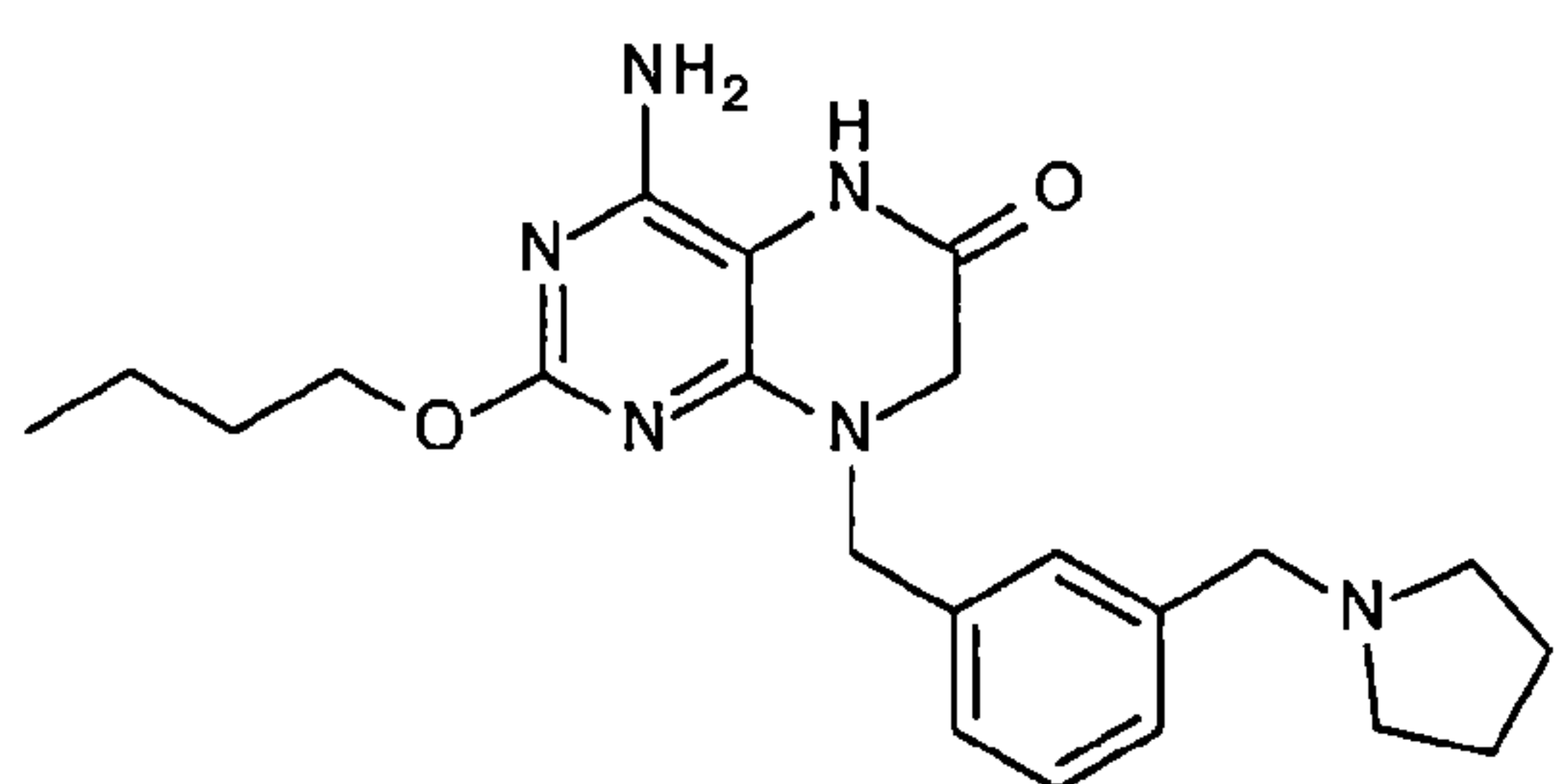
物：



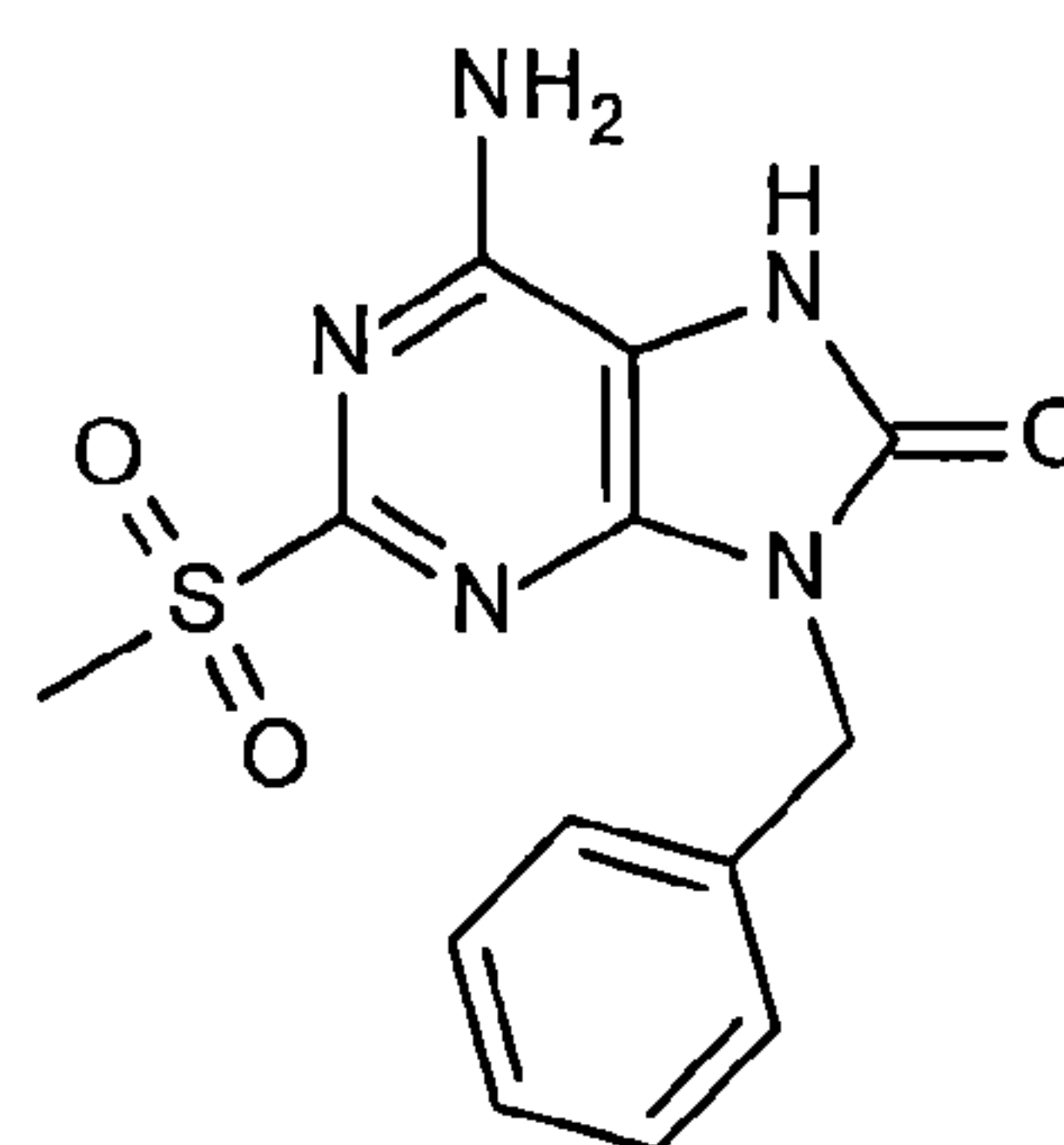
(P-2) 、



(P-5) 、



(GS-9620) 、



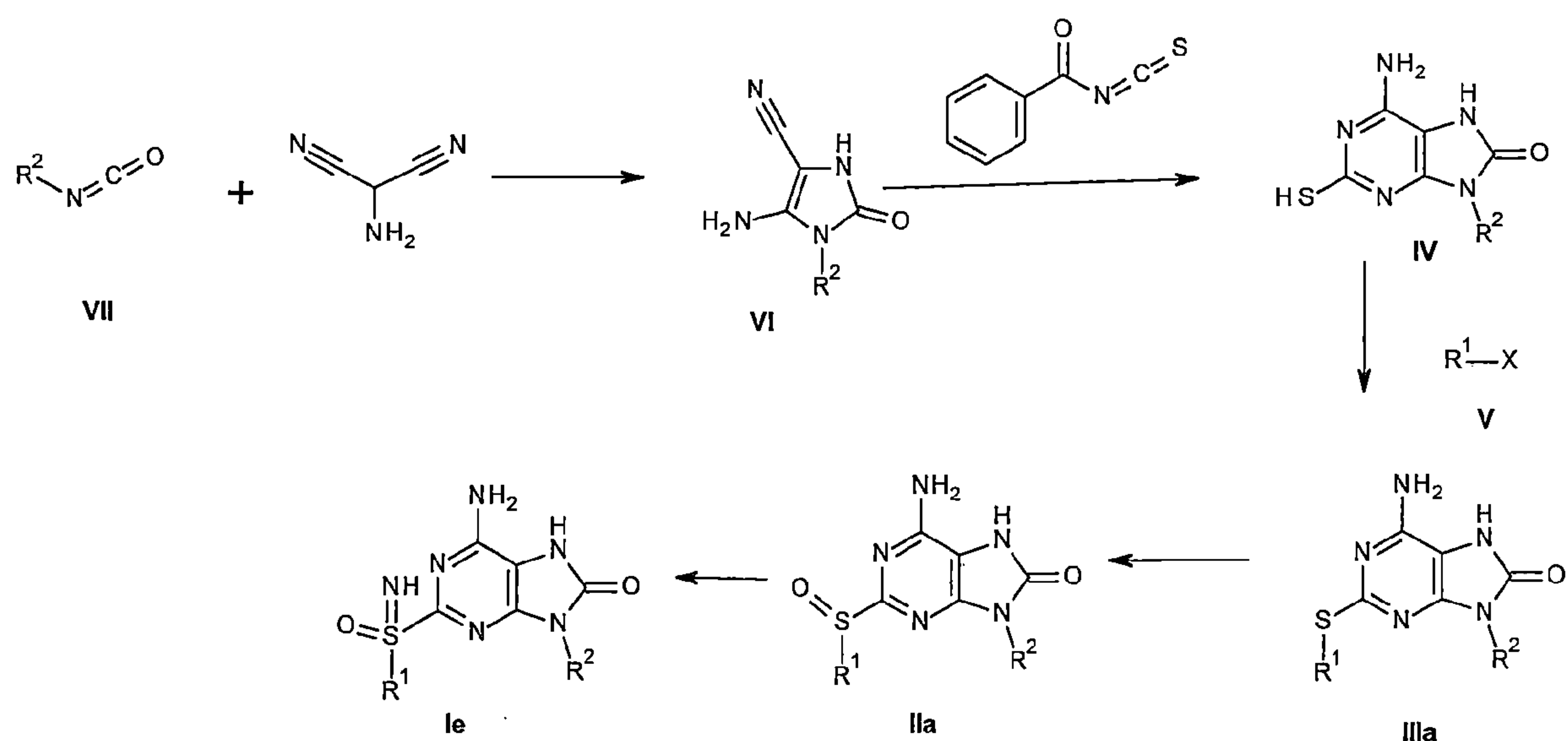
(S-1)。

化合物P-2及P-5分別作為實例2及5揭示於WO2006117670中，化合物GS-9620作為實例49揭示於US20100143301中，化合物S-1揭示於JP1999193282中。

合成

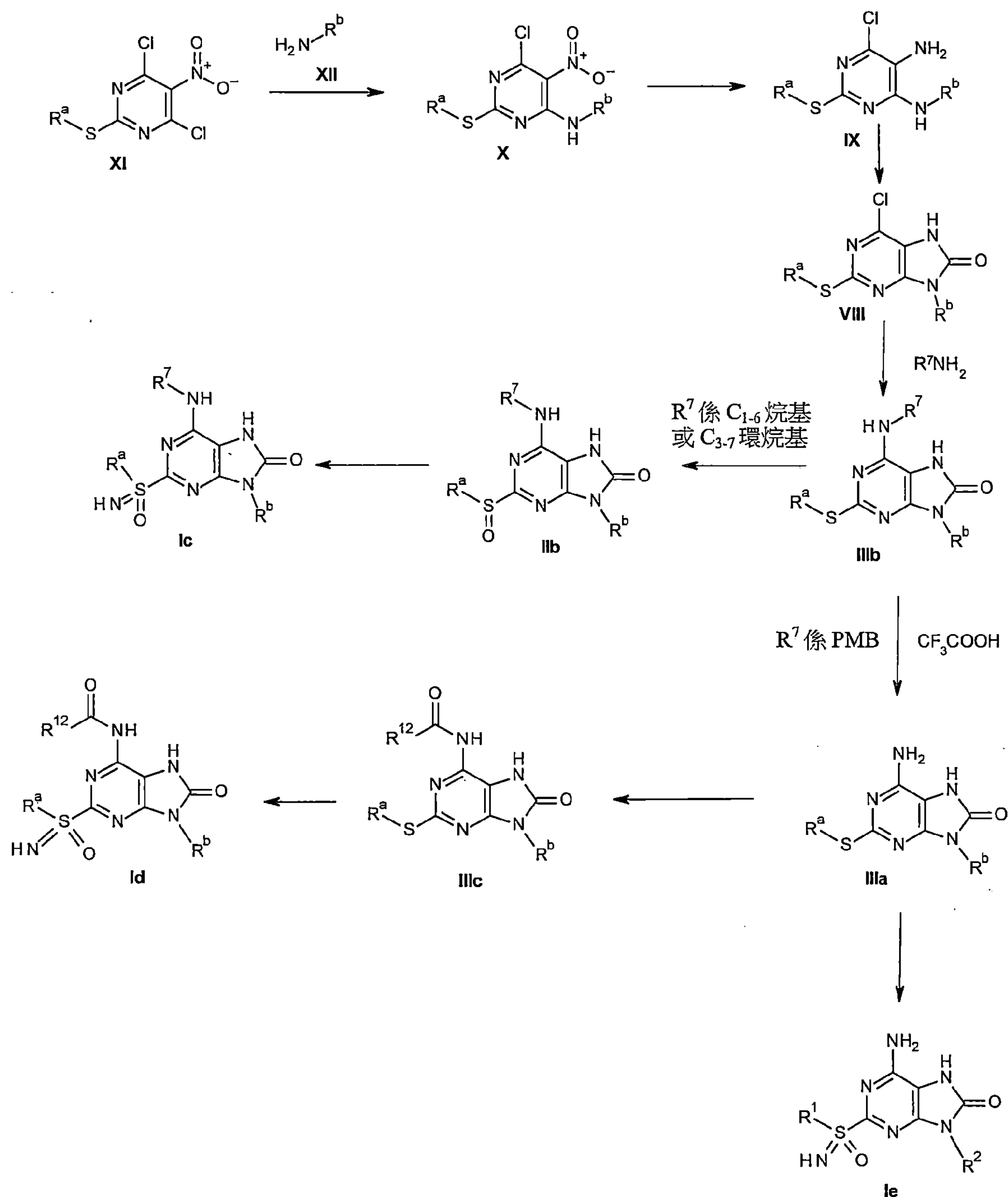
本發明化合物可藉由任一習用方式來製備。合成該等化合物之適宜製程以及其起始材料係於以下方案中及於各實例中提供。除非另有指示，否則所有取代基、具體而言 R^1 至 R^{11} 係如上文所定義。此外，且除非另有明確闡述，否則所有反應物、反應條件、縮寫及符號皆具有熟習有機化學者熟知之含義。

方案1



藉由利用胺基丙二腈對甲苯磺酸酯使異氰酸酯**VII**環化來製備式**VI**化合物。然後藉由在無機鹼(例如氫氧化鈉或氫氧化鉀)存在下使式**VI**化合物與異硫氰酸苯甲醯基酯反應來合成二環**IV**。在諸如 K_2CO_3 、 NaH 或 Cs_2CO_3 等鹼存在下利用烷基鹵化物**V**烷基化二環**IV**，得到式**IIIa**化合物。然後，藉由利用氧化劑(例如間-氯過氧苯甲酸、尿素-過氧化氫加合物或 HIO_4)氧化式**IIIa**化合物來製備式**IIa**化合物。藉由用亞胺化試劑(例如於酸中之疊氮化鈉，該酸係(例如)伊頓氏試劑(Eaton's reagent)或PPA)亞胺化式**IIa**化合物獲得式**Ie**化合物。

方案2

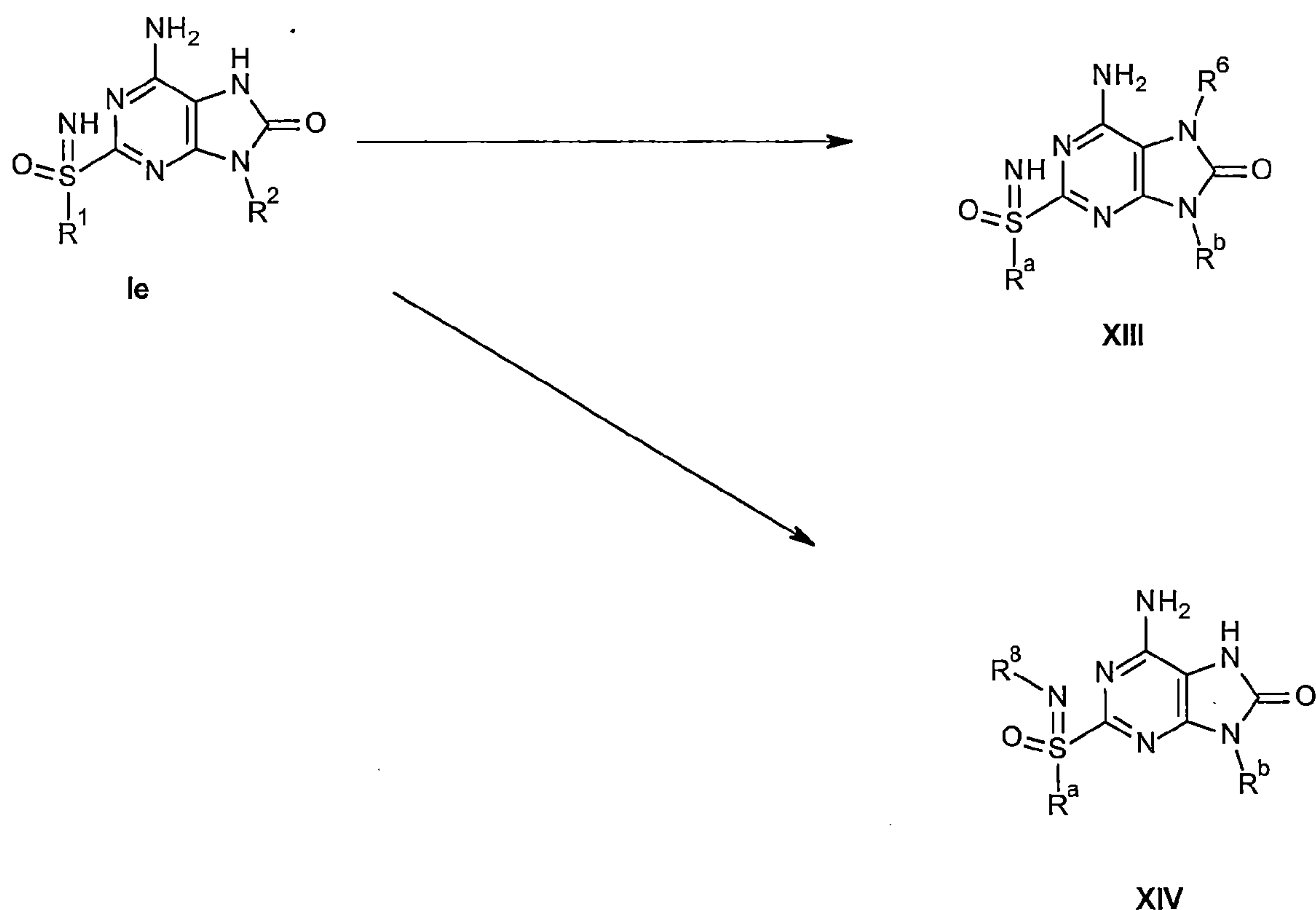


R^a 係 R^1 或 R^4 ， R^b 係 R^2 或 R^5 ， R^7 係 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基或 PMB， R^{12} 係 C_{1-10} 烷基。

藉由使式 **XI** 化合物與 R^bNH_2 反應來製備式 **X** 化合物。還原化合物 **X** 得到式 **IX** 化合物。利用環化試劑(例如光氣、羰基二咪唑、碳酸二

乙酯或三光氣)使式**IX**化合物環化得到式**VIII**化合物。在加熱後藉由用 R^7NH_2 處理式**VIII**化合物製備式**IIIb**化合物。藉由以下製備式**Ie**化合物：用諸如 CF_3COOH 等酸對式**IIIb**化合物(同時 R^7 係PMB)實施去保護，隨後用氧化劑(例如間-氯過氧苯甲酸、尿素-過氧化氫加合物或 HIO_4)進行氧化並用亞胺化試劑(例如於酸中之疊氮化鈉，該酸係(例如)伊頓氏試劑或PPA)進行亞胺化。藉由以下獲得式**Ic**化合物：直接氧化式**IIIb**化合物從而得到化合物**IIb**(同時 R^7 係烷基或環烷基)，隨後用亞胺化試劑(例如於酸中之疊氮化鈉，該酸係(例如)伊頓氏試劑或PPA)進行亞胺化。藉由以下獲得式**Id**化合物：鹽化式**IIIa**化合物從而得到化合物**IIIc**，隨後用氧化劑(例如間-氯過氧苯甲酸、尿素-過氧化氫加合物或 HIO_4)進行氧化，並用亞胺化試劑(例如於酸中之疊氮化鈉，該酸係(例如)伊頓氏試劑或PPA)進行亞胺化。

方案3



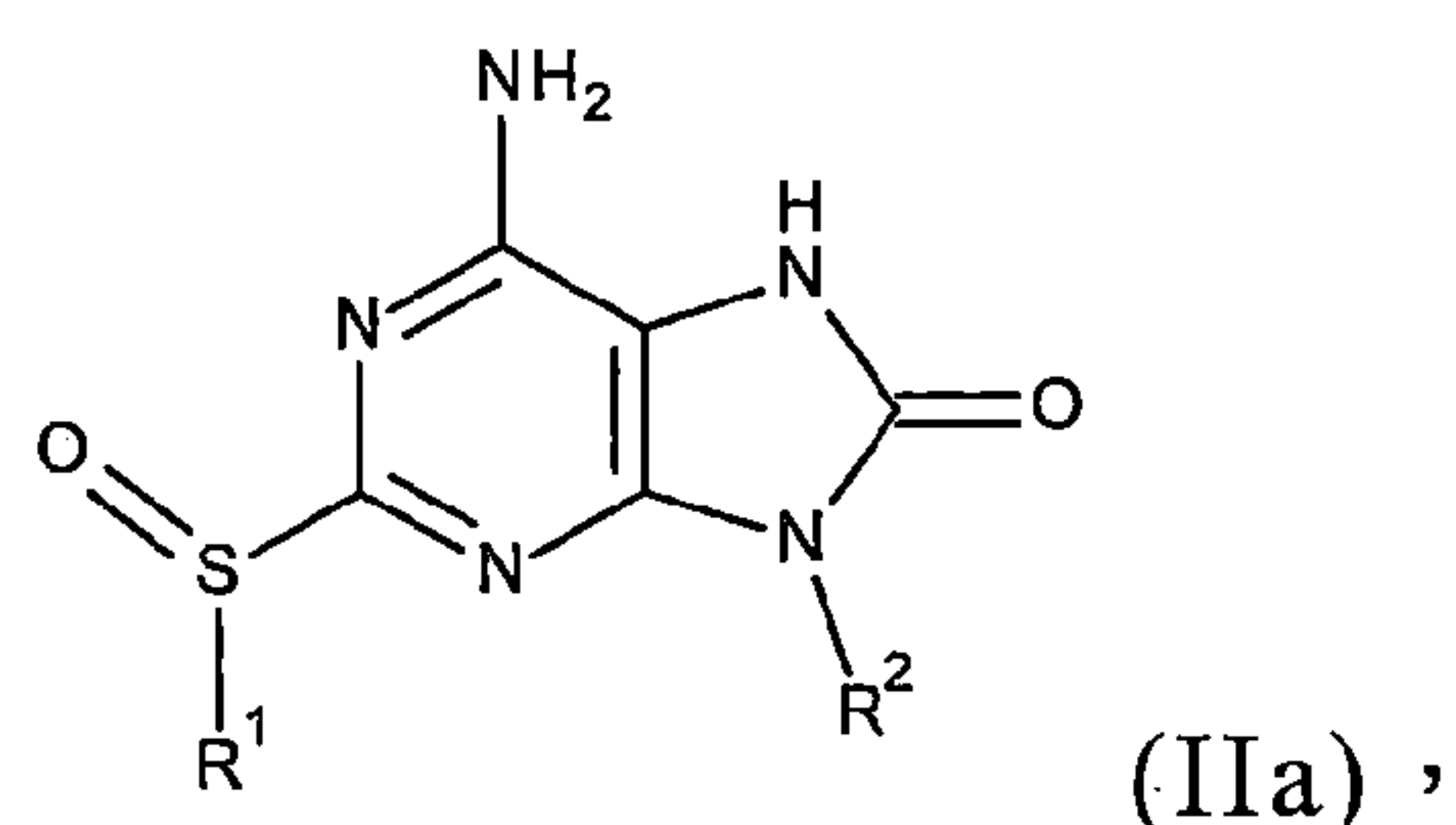
R^a 係 R^1 、 R^4 或 R^9 ； R^b 係 R^2 、 R^5 或 R^{10} 。

可根據方案3製備式XIII或XIV之前藥。

藉由用鹵基酯(例如乙酸氯甲酯)烷基化活性母體式Ie化合物來合成式XIII化合物。藉由使活性母體式Ie化合物與羧酸酐(例如乙酸酐或醯基氯，例如4-氯-4-側氧基-丁酸酯)反應來合成式XIV化合物。

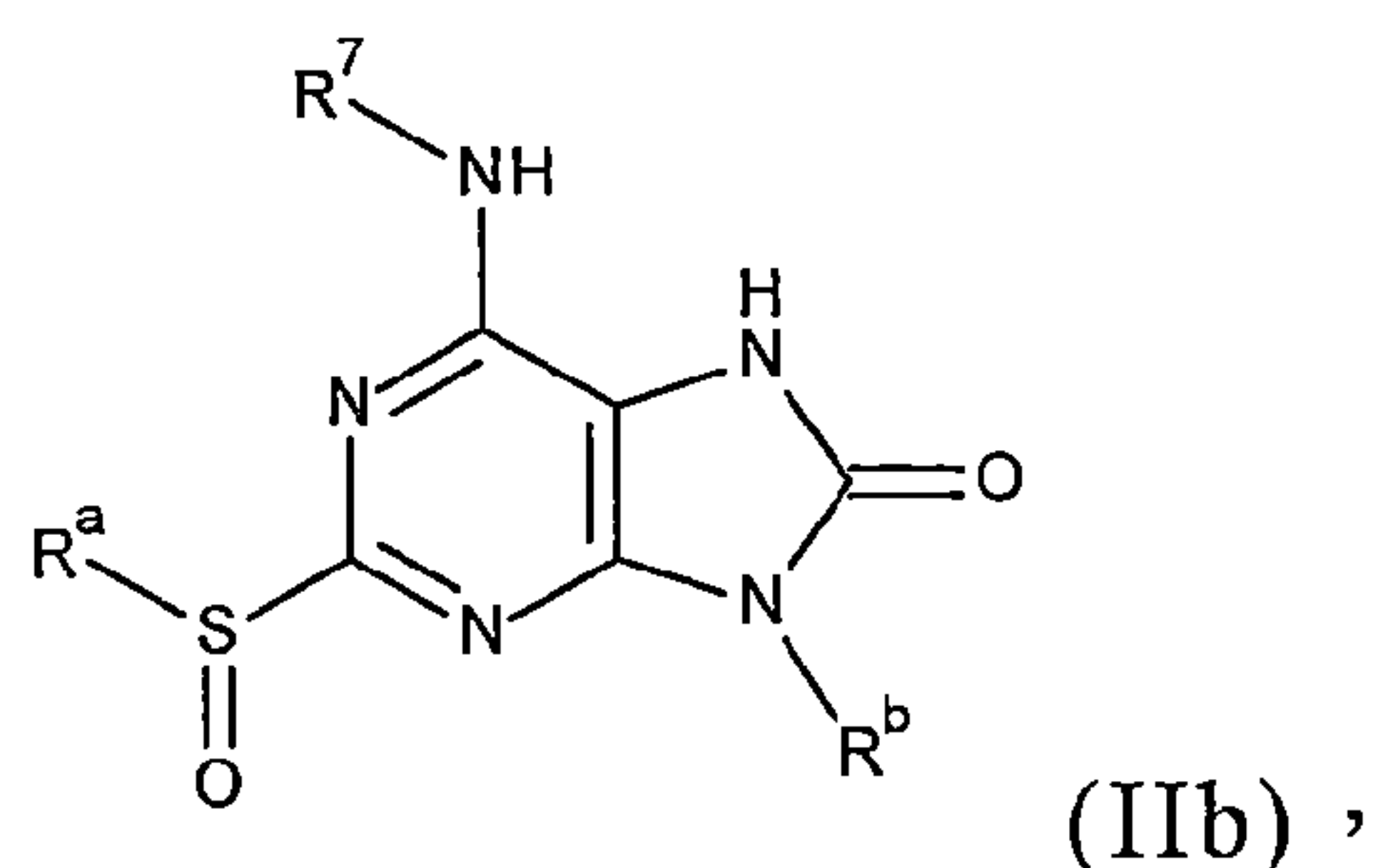
本發明亦係關於製備式(Ia)化合物之製程，其包含以下反應中之反應：

(a)使式(IIa)化合物



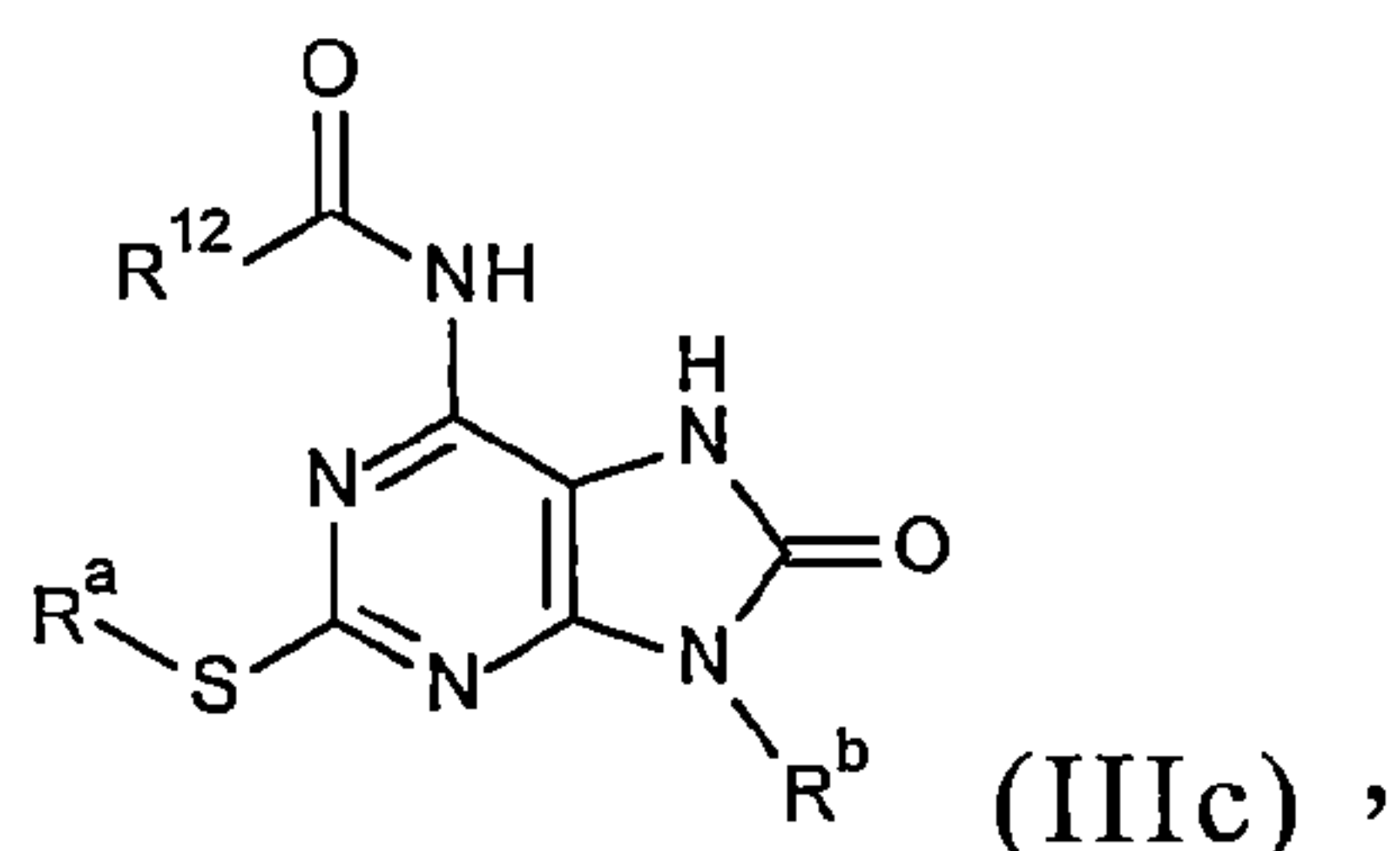
與亞胺化試劑反應；

(b)使式(IIb)化合物



與亞胺化試劑反應；其中 R^a 係 R^1 或 R^4 ， R^b 係 R^2 或 R^5 ， R^7 係 C_{1-6} 烷基或 C_{3-7} 環烷基；

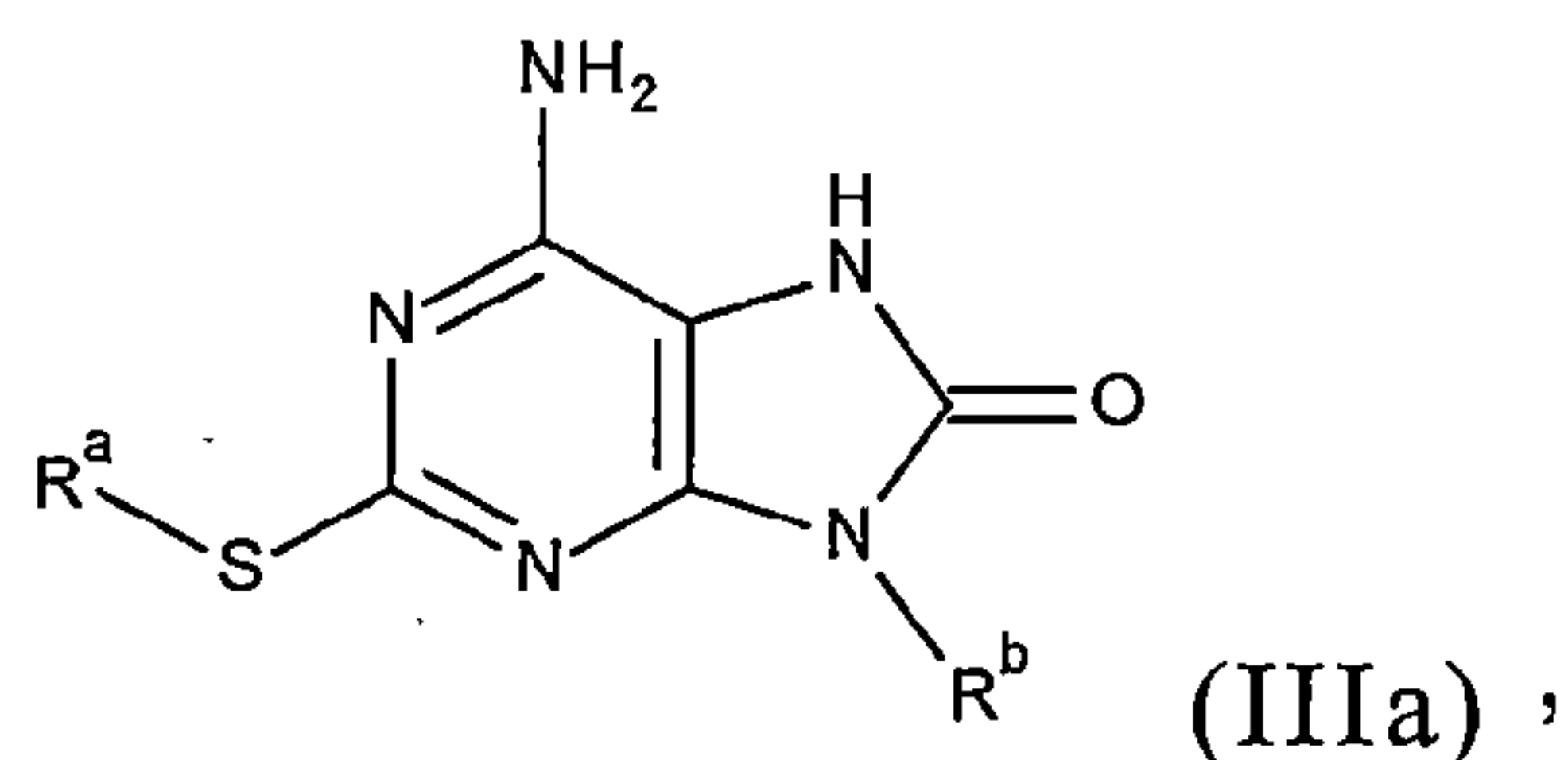
(c)使式(IIIc)化合物



與氧化劑反應，隨後與亞胺化試劑反應，其中 R^a 係 R^1 或 R^4 ， R^b 係

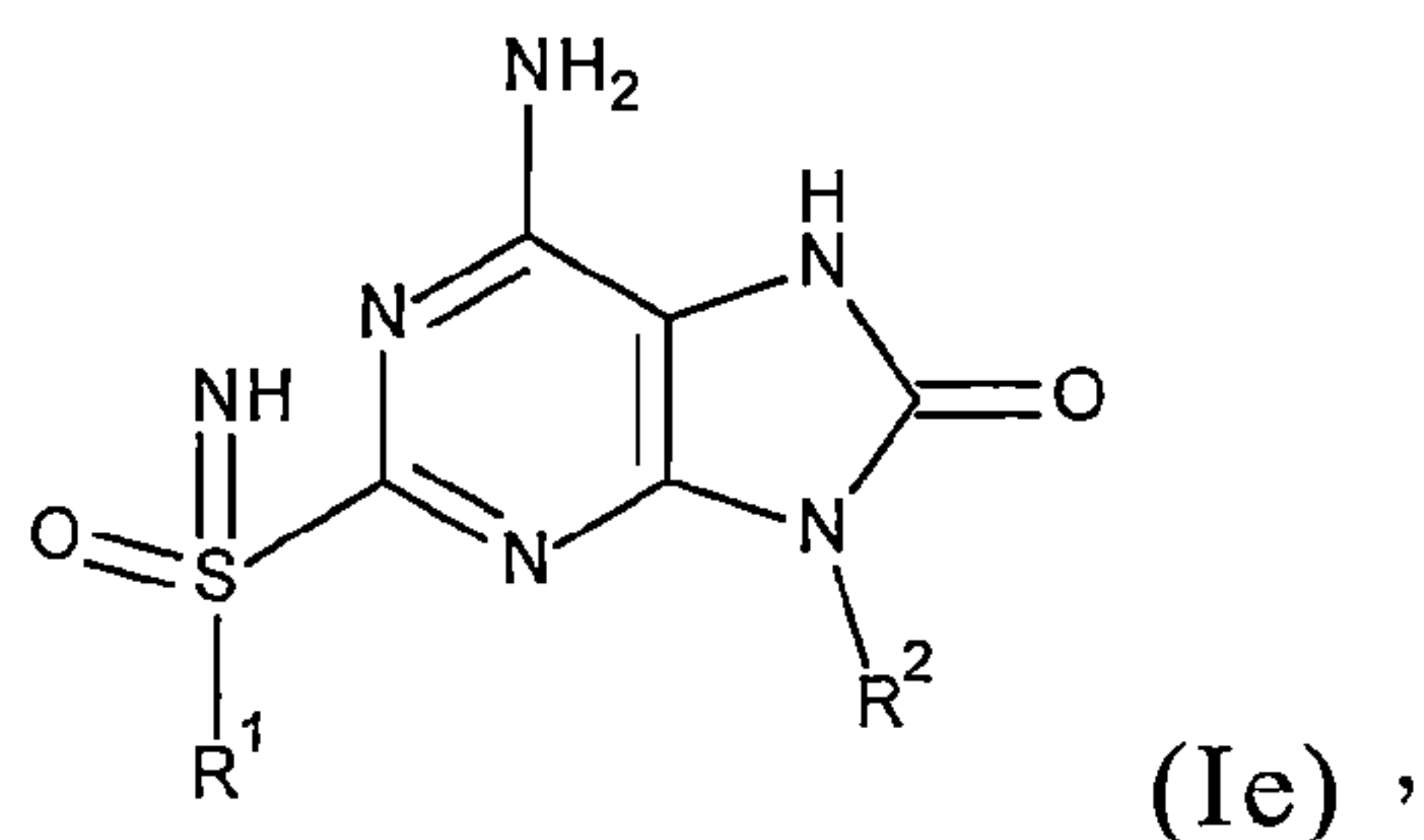
R^2 或 R^5 ， R^{12} 係 C_{1-10} 烷基；

(d)使式(IIIa)化合物，



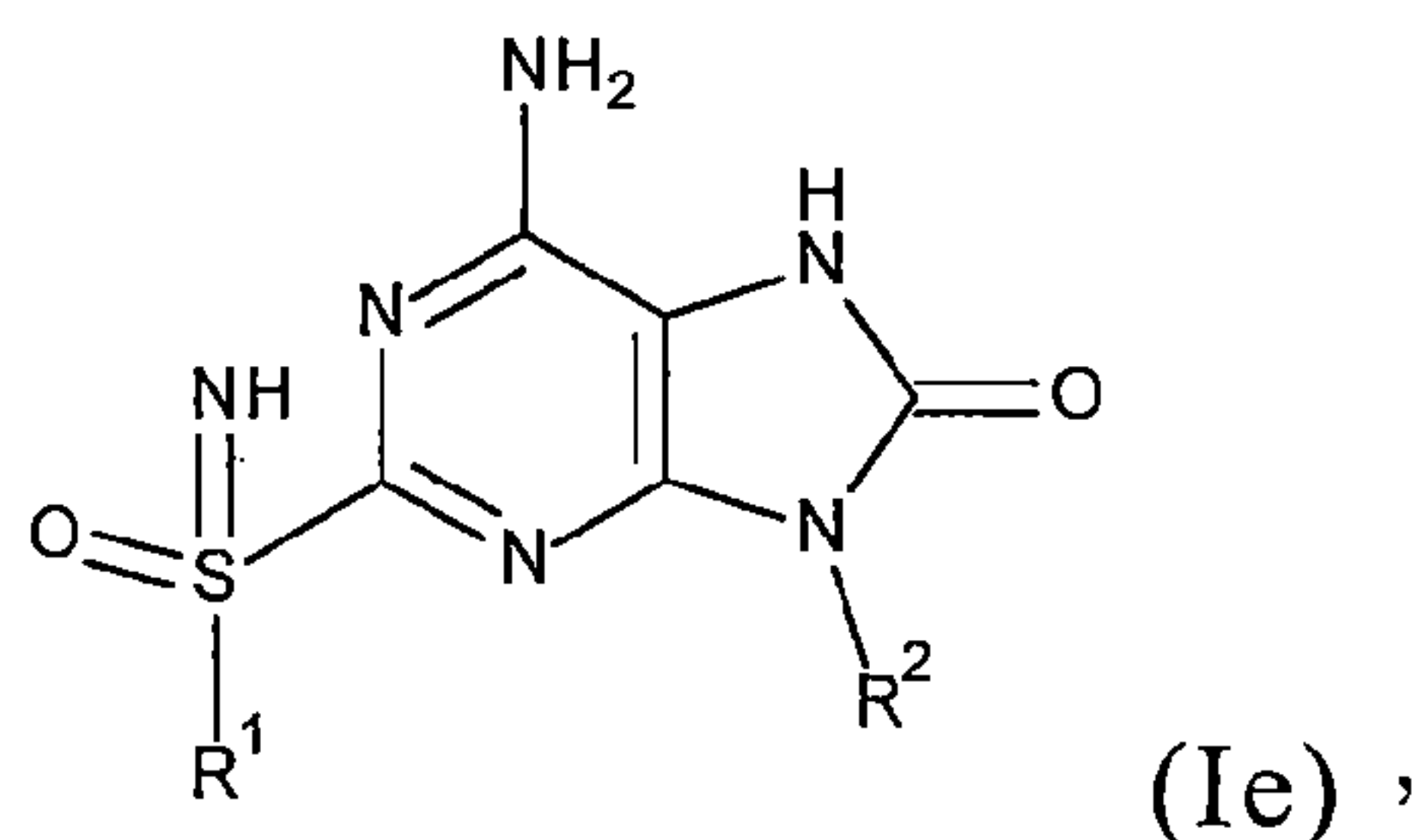
與氧化劑反應，隨後與亞胺化試劑反應，其中 R^a 係 R^1 或 R^4 ， R^b 係 R^2 或 R^5 ；

(e)使式(Ie)化合物



與鹵基酯反應；

(f)使式((Ie))化合物，



與羧酸酐或醯基氯反應；

或其中 R^a 、 R^b 、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^7 及 R^{12} 係如上文所定義。

在步驟(a)、(b)、(c)及(d)中，亞胺化試劑可為(例如)於酸中之疊氮化鈉，該酸可為(例如)伊頓氏試劑或PPA。

在步驟(c)及(d)中，氧化劑可為(例如)間-氯過氧苯甲酸、尿素-過氧化氫加合物或 HIO_4 。

在步驟(e)中，鹵基酯可為(例如)乙酸氯甲酯。

在步驟(f)中，羧酸酐可為(例如)乙酸酐；醯基氯可為4-氯-4-側氧

基-丁酸酯。

式(I)及(Ia)化合物在根據上述製程製造時，亦為本發明之目標。

醫藥組合物及投與

另一實施例提供含有本發明化合物及治療性載劑、稀釋劑或賦形劑的醫藥組合物或醫藥以及使用本發明化合物製備該等組合物及醫藥之方法。在一個實例中，式(I)化合物或其前藥可藉由在環境溫度下在適當pH下且以期望純度將生理上可接受之載劑(即在所用劑量及濃度下對接受者無毒之載劑)混合成蓋倫氏投與形式(galenical administration form)來調配。調配物之pH主要取決於化合物之具體用途及濃度，但較佳地在約3至約8之任一範圍內。在一個實例中，於pH 5下將式(I)化合物或其前藥調配於乙酸鹽緩衝液中。在另一實施例中，式(I)化合物或其前藥係無菌的。化合物可以(例如)固體或非晶形組合物形式、以凍乾調配物形式或以水溶液形式儲存。

組合物係以與良好醫療實踐一致之方式調配、投藥及投與。在此上下文中需考慮之因素包括所治療之具體病症、所治療之具體哺乳動物、個體患者之臨床病況、病因、藥劑之遞送位點、投與方法、投與時間表及從業醫師所知之其他因素。欲投與化合物之「有效量」將受該等考慮之影響，且係活化TLR7受體所需要之最少量且引起產生INF- α 及其他細胞因子，該等可用於(但不限於)治療或預防B型肝炎及/或C型肝炎病毒感染之患者。

在一個實例中，每一劑量非經腸投與之本發明化合物之醫藥有效量將在約0.1 mg/kg患者體重/天至50 mg/kg患者體重/天或者約0.1患者體重/天至30 mg/kg患者體重/天之範圍內，且所用化合物之典型初始範圍為0.3 mg/kg/天至15 mg/kg/天。在另一實施例中，口服單位劑型(例如錠劑及膠囊)較佳含有約20 mg至約1000 mg本發明化合物。

本發明化合物可藉由任何適宜方式來投與，包括經口、局部(包

括經頰及舌下)、經直腸、經陰道、經真皮、非經腸、皮下、腹膜內、肺內、真皮內、鞘內及硬膜外及鼻內以及(若期望用於局部治療)病灶內投與。非經腸輸注包括肌內、靜脈內、動脈內、腹膜內或皮下投與。

本發明化合物可以任何便利投與形式投與，例如錠劑、粉劑、膠囊、溶液、分散液、懸浮液、糖漿、噴霧劑、栓劑、凝膠、乳液、貼劑等。該等組合物可含有醫藥製劑中之習用組份，例如稀釋劑、載劑、pH改良劑、甜味劑、增積劑及其他活性劑。

典型調配物係藉由將本發明化合物與載劑或賦形劑混合來製備。適宜載劑及賦形劑已為熟習此項技術者所熟知且詳細闡述於以下文獻中：例如Ansel, Howard C.等人，**Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems**. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004；Gennaro, Alfonso R.等人Remington: The Science and Practice of Pharmacy。Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000；及Rowe, Raymond C. **Handbook of Pharmaceutical Excipients**. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005。調配物亦可包括一或多種緩衝劑、穩定劑、表面活性劑、潤濕劑、潤滑劑、乳化劑、懸浮劑、防腐劑、抗氧化劑、遮光劑、滑動劑、處理助劑、著色劑、甜味劑、芳香劑、矯味劑、稀釋劑及其他已知添加劑以提供藥物(即本發明化合物或其醫藥組合物)之較佳外觀或有助於醫藥產品(即醫藥)製造。

適宜口服劑型之實例係含有與約30 mg至90 mg無水乳糖、約5 mg至40 mg交聯羧甲纖維素鈉、約5 mg至30 mg聚乙烯基吡咯啉酮(PVP) K30及約1 mg至10 mg硬脂酸鎂複合之約20 mg至1000 mg本發明化合物的錠劑。首先將粉末狀成份混合在一起，且然後與PVP溶液混合。可將所得組合物乾燥，製粒，與硬脂酸鎂混合並使用習用設備壓縮成錠劑形式。氣溶膠調配物之實例可藉由將本發明化合物(例如20

mg至1000 mg)溶解於適宜緩衝溶液(例如磷酸鹽緩衝液)中、視需要添加滲透壓調節劑(tonicifier)(例如諸如氯化鈉等鹽)來製備。可使用(例如) 0.2微米過濾器來過濾溶液以去除雜質及污染物。

因此，實施例包括包含式(I)化合物或其前藥式(Ia)化合物或醫藥上可接受之鹽或其鏡像異構物或非鏡像異構物之醫藥組合物。

在另一實施例中，其包括包含式(I)化合物或其前藥式(Ia)化合物或其醫藥上可接受之鹽或其鏡像異構物或非鏡像異構物以及醫藥上可接受之載劑或賦形劑之醫藥組合物。

另一實施例包括包含式(I)化合物或其前藥式(Ia)化合物或醫藥上可接受之鹽或其鏡像異構物或非鏡像異構物之醫藥組合物，其用於治療B型肝炎病毒感染。

適應症及治療方法

本發明提供治療或預防有需要之患者之B型肝炎病毒感染及/或C型肝炎病毒感染之方法。

本發明進一步提供向患者之血液流引入治療有效量之式(I)化合物或其前藥或其他本發明化合物用於治療及/或預防B型肝炎及/或C型肝炎病毒感染之方法。

本發明方法尤其充分適於人類患者。具體而言，本發明之方法及劑量可用於(但不限於)HBV及/或HCV感染之患者。本發明之方法及劑量亦可用於經歷其他抗病毒治療之患者。本發明之預防方法尤其可用於具有病毒感染風險之患者。該等患者包括(但不限於)健康照護工作人員，例如，醫生、護士、安寧照顧者；軍事人員；教師；幼兒工作者；到外國地區、具體而言第三世界地區旅行或居住在該等地區之患者(包括社會救助工作人員、傳教士及外交官)。最後，該等方法及組合物包括治療難治型患者或耐治療(例如耐反轉錄酶抑制劑、蛋白酶抑制劑等)之患者。

另一實施例包括治療或預防需要該治療之哺乳動物之B型肝炎病毒感染及/或C型肝炎病毒感染之方法，其中該方法包含向該哺乳動物投與治療有效量之式(I)化合物或其鏡像異構物、非鏡像異構物、前藥或醫藥上可接受之鹽。

實例

藉由參照以下實例來更全面地瞭解本發明。然而，不應將其理解限制本發明之範圍。

縮寫

aq.	水性
BSA :	<i>N,O</i> -雙(三甲基矽基)乙醯胺
CDCl ₃ :	氘化氯仿
CD ₃ OD :	氘化甲醇
CDI :	<i>N,N'</i> -羰基二咪唑
DIEPA :	<i>N,N</i> -二乙基丙基胺
DMF :	二甲基甲醯胺
DMSO :	二甲基亞砷
DBU :	1,8-二氮雜二環十一-7-烯
DPPA :	疊氮化二苯基磷醯
EC ₅₀ :	激動劑之莫耳濃度，其產生針對該激動劑之最大可能反應之50%。
EDC :	<i>N</i> 1-((乙基亞胺基)亞甲基)- <i>N</i> 3, <i>N</i> 3-二甲基丙烷-1,3-二胺
EtOAc或EA :	乙酸乙酯
HATU :	(1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑并[4,5- <i>b</i>]嘧啶3-氧化物六氟磷酸)
hr(s) :	小時

HPLC :	高效液相層析
HOBt :	N-羥基苯并三唑
MS (ESI) :	質譜(電噴霧離子化)
m-CPBA :	3-氯過苯甲酸
min(s)	分鐘
MTEB :	甲基第三丁基醚
NMR :	核磁共振
NMP :	N-甲基吡咯啉酮
obsd.	所觀察
PE :	石油醚
PMB :	對甲氧基苄基
PPA :	多磷酸
RT或rt :	室溫
sat.	飽和
TFA :	三氟乙酸
THF :	四氫呋喃
TEA :	三乙胺
V/V	體積比

一般實驗條件

藉由急驟層析使用以下儀器中之一者純化中間體及最終化合物：i) Biotage SP1系統及Quad 12/25 Cartridge模組，ii) ISCO combi急驟層析儀器。矽膠品牌及孔大小：i) KP-SIL 60 Å，粒徑：40-60 μm；ii) CAS登記號：矽膠：63231-67-4，粒徑：47-60微米矽膠；iii) 來自Qingdao Haiyang Chemical Co., Ltd之ZCX，孔：200-300或300-400。

藉由製備型HPLC在反相管柱上使用X Bridge™ Perp C₁₈ (5 μm,

OBD™ 30 × 100 mm)管柱或SunFire™ Perp C₁₈ (5 μm, OBD™ 30 × 100 mm)管柱純化中間體及最終化合物。

使用Waters UPLC-SQD Mass獲得LC/MS光譜。標準LC/MS條件係如下(運行時間3分鐘)：

酸性條件：A：0.1%甲酸及1%乙腈水溶液；B：於乙腈中之0.1%甲酸；

鹼性條件：A：0.05% NH₃·H₂O水溶液；B：乙腈。

質譜(MS)：通常僅指示報告母體質量之離子，且除非另有闡述所引用質量離子為正質量離子(M+H)⁺。

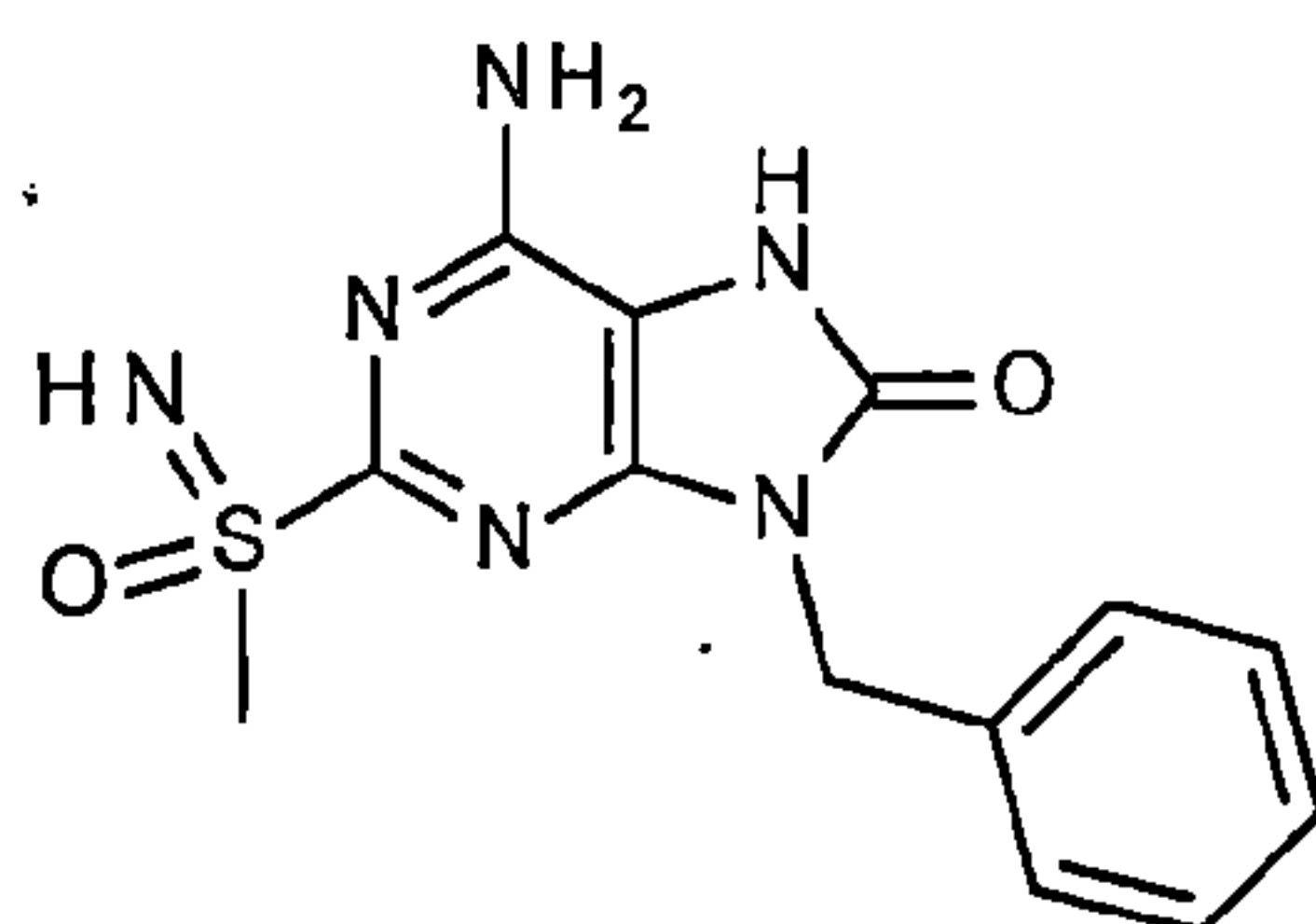
使用Bruker Avance 400MHz獲得NMR光譜。

涉及空氣敏感性試劑之所有反應皆在氬氣氛下實施。除非另有說明，否則試劑係在未進一步純化下以自商業供應商接收之形式使用。

製備實例

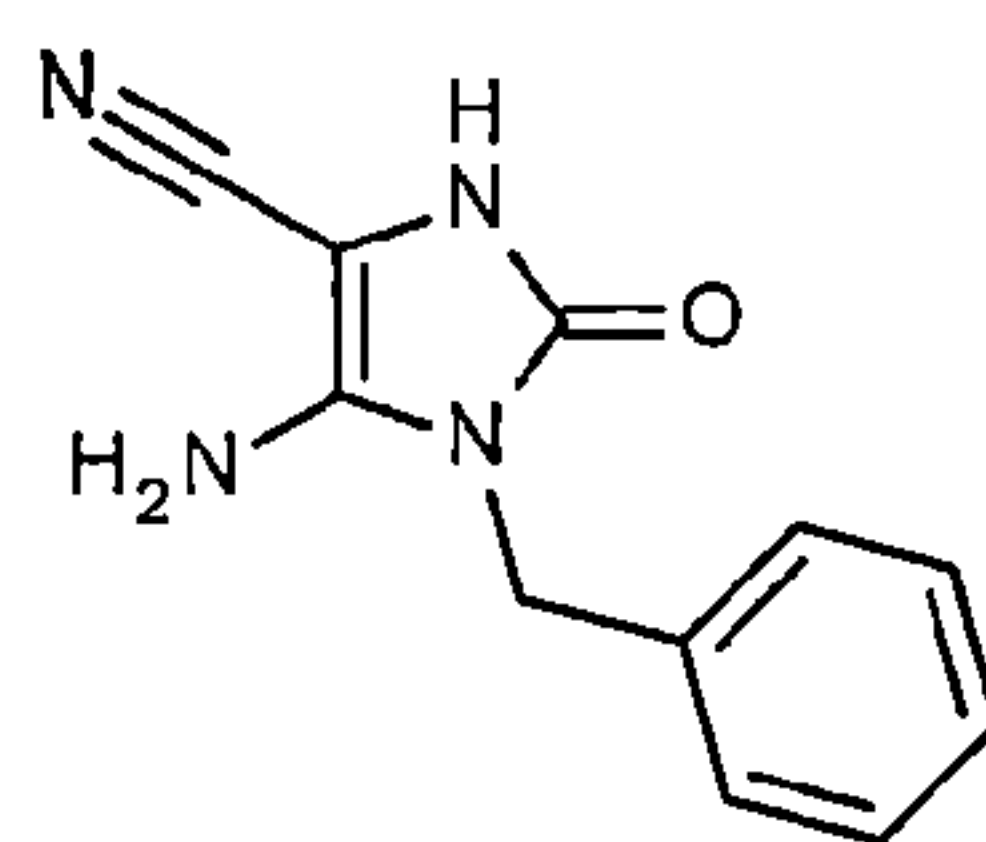
實例1

6-胺基-9-苄基-2-(甲基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-8-酮



1

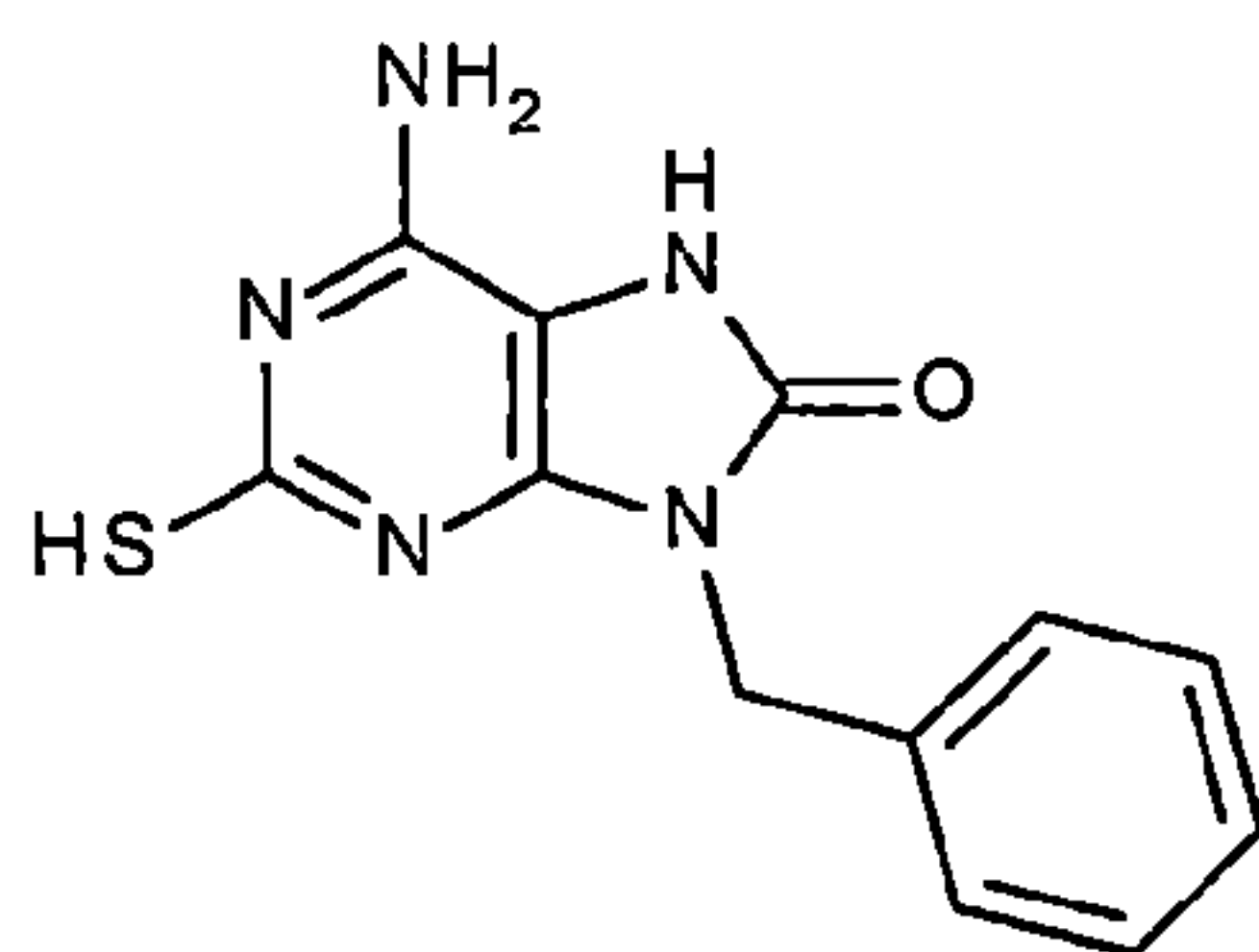
步驟1：4-胺基-3-苄基-2-側氧基-1H-咪唑-5-甲腈之製備



1a

在RT下向胺基丙二腈對甲苯磺酸酯(25 g, 98.5 mmol, TCI, 目錄號：A1119-25G)於無水THF (100 mL)中之溶液中添加異氰酸苄基酯(13.2 g, 98.5 mmol)及TEA (10.2 g, 79.0 mmol)。在RT下攪拌24 hr之後，在真空中濃縮反應物並將殘餘物分配於EtOAc (500 mL)與水(250 mL)之間。用鹽水(50 mL)將經分離有機層洗滌兩次，並用氫氧化鈉溶液(50 mL, 1*N*)萃取兩次。用10 wt.%硫酸氫鈉溶液中和合併之氫氧化鈉溶液層並用EtOAc萃取。用鹽水洗滌經分離有機層，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空中濃縮。在2-異丙氧基丙烷中研磨殘餘物且然後過濾懸浮液，從而得到黃色固體狀4-胺基-3-苄基-2-側氧基-1*H*-咪唑-5-甲腈(化合物**1a**) (15 g)，該產物未經進一步純化即用於下一步驟中。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 215。

步驟2：6-胺基-9-苄基-2-硫基-7*H*-嘌呤-8-酮之製備



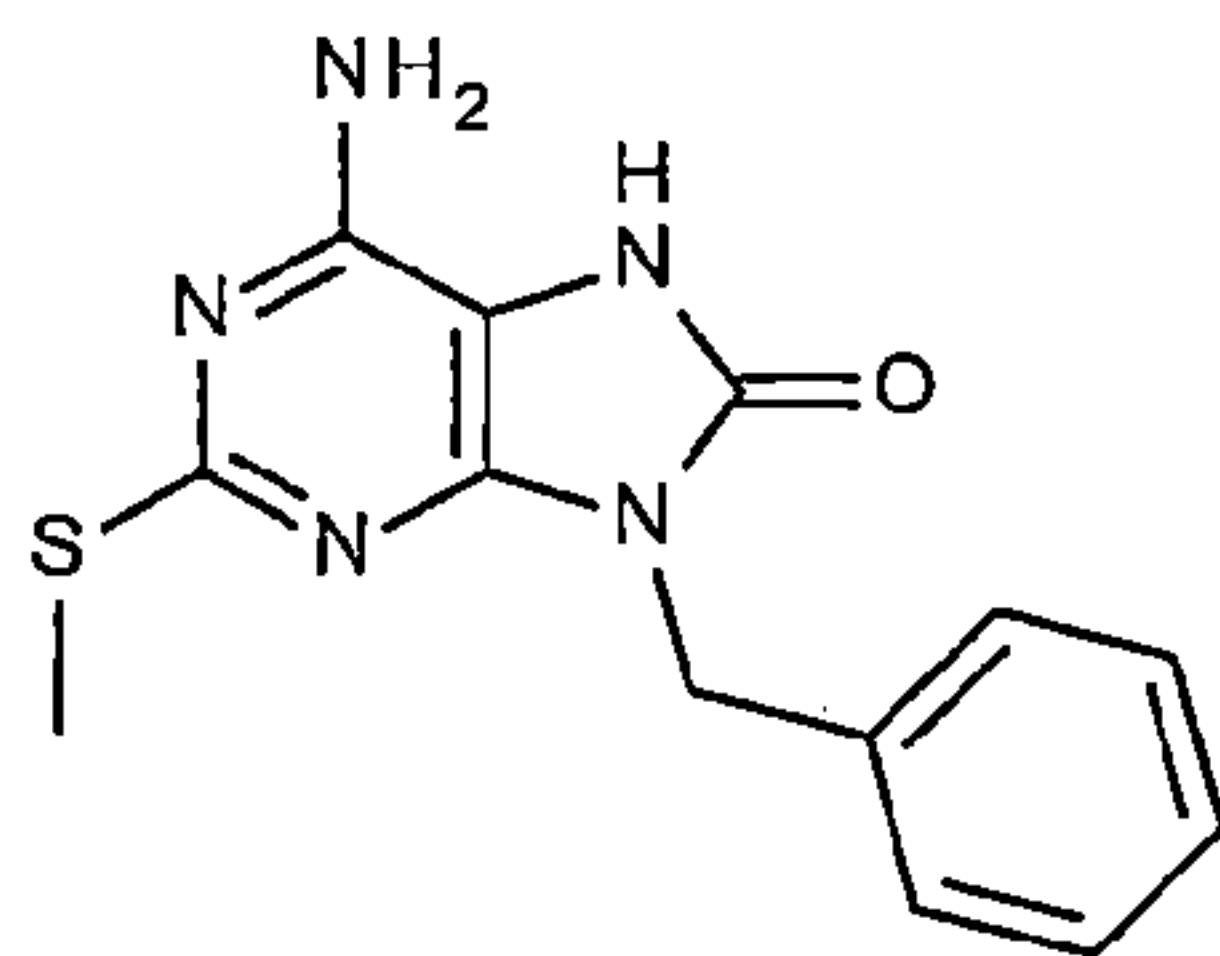
1b

向4-胺基-3-苄基-2-側氧基-1*H*-咪唑-5-甲腈(15.0 g, 70.0 mmol, 化合物**1a**)於THF (700 mL)中之溶液中逐滴添加異硫氰酸苄甲醯基酯(28.6 g, 175.1 mmol, TCI, 目錄號：A11596-100G)。在RT下攪拌12 hr之後，在真空中濃縮反應混合物。在乙醚(100 mL)中研磨殘餘物並藉由過濾收集所得沈澱物。

向所獲得沈澱物於THF (700 mL)中之溶液中添加氫氧化鈉(70 mL, 2 *N*)。使混合物回流50 hr，且然後用10 wt.%硫酸氫鈉水溶液酸化至pH3。藉由過濾收集所得沈澱物，從而得到黃色固體狀粗製產物6-胺基-9-苄基-2-硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(8.1g, 化合物**1b**)。產物未經進一

步純化即用於下一步驟。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 274。

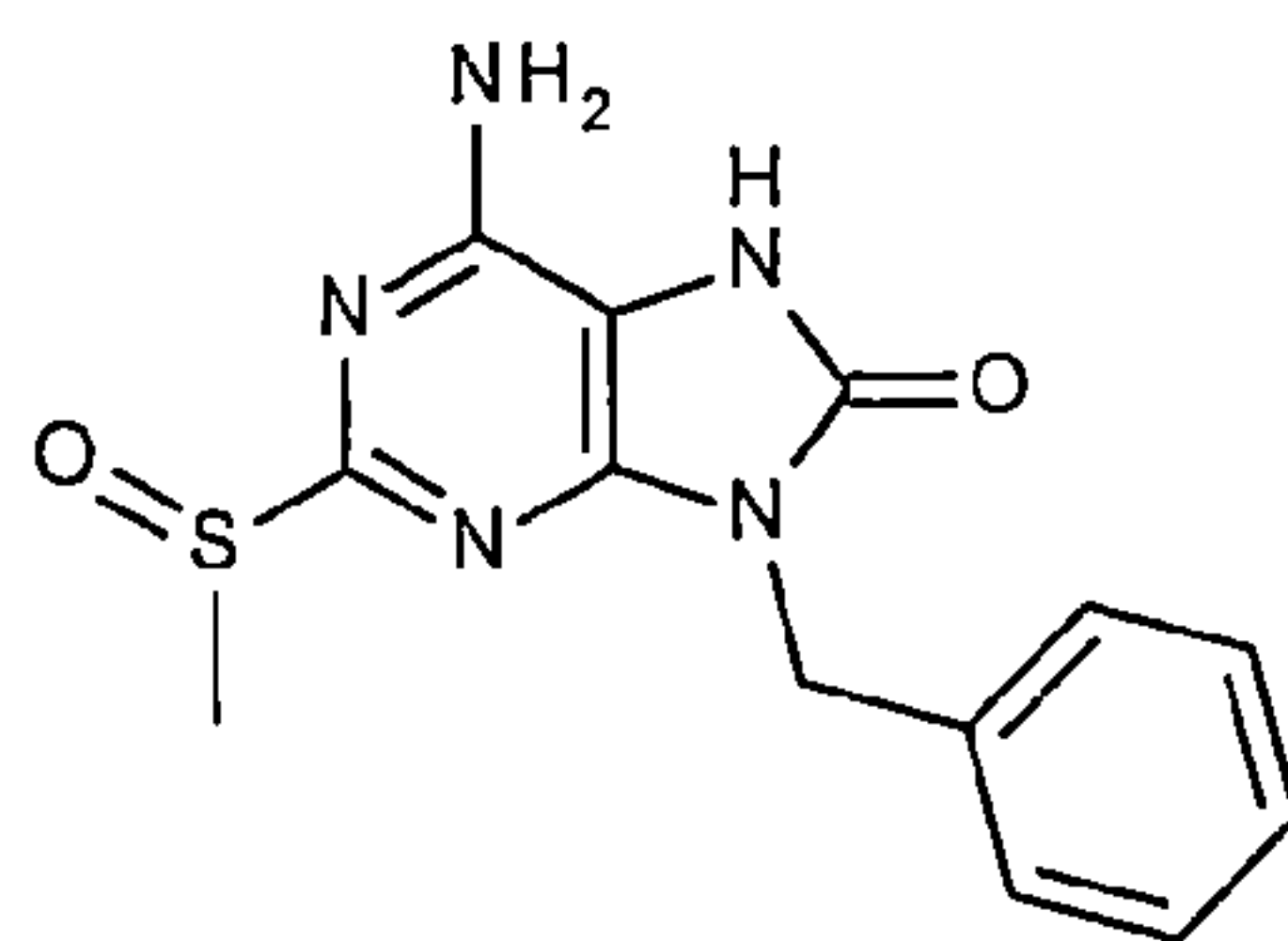
步驟3：6-胺基-9-苄基-2-甲基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮之製備



1c

向6-胺基-9-苄基-2-硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(5.46 g, 20.0 mmol, 化合物**1b**)於DMF中之溶液中添加碳酸鉀(2.76 g, 20.0 mmol)。且然後將於DMF (5.0 mL)中之碘甲烷(2.84 g, 20.0 mmol)緩慢添加至先前溶液中。在RT下攪拌12 hr之後，將反應混合物倒入水(200 mL)中，然後利用10 wt.%硫酸氫鈉水溶液酸化並用EtOAc (100 mL)萃取兩次。用鹽水洗滌有機層，乾燥並在真空中濃縮，從而得到粗製產物，藉由在矽膠上急驟層析對其進行純化，從而得到白色固體狀6-胺基-9-苄基-2-甲基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(4.9 g, 化合物**1c**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 288。

步驟4：6-胺基-9-苄基-2-甲基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-8-酮之製備

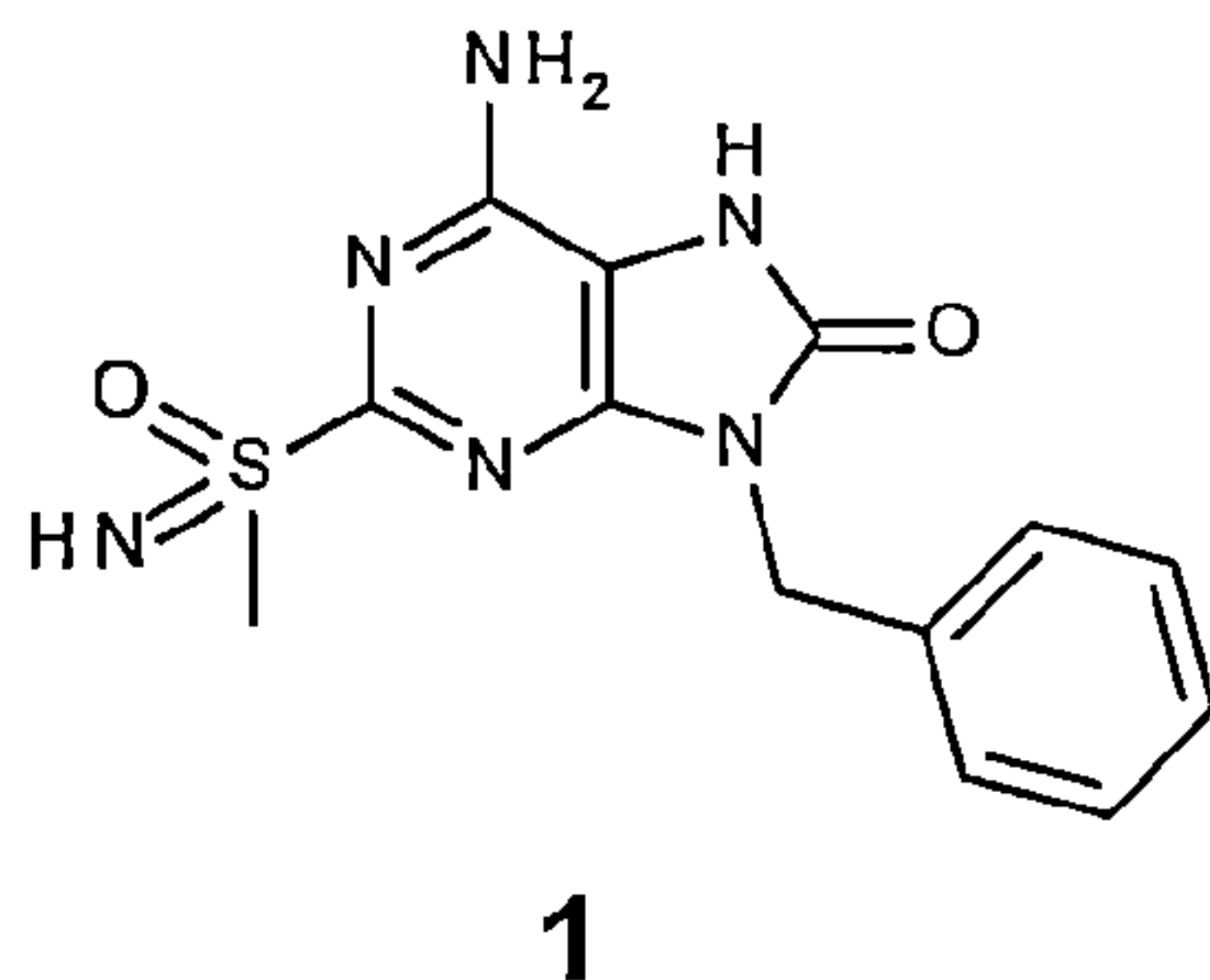


1d

向化合物6-胺基-9-苄基-2-甲基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(2.5 g, 8.7 mmol, 化合物**1c**)於DCM/MeOH (500 mL, V/V = 1:1)中之懸浮液中添加3-氯過氧苯甲酸(2.15 g, 8.7 mmol, 70%純度, Aldrich, 目錄號: 273031-100G)。在將反應物攪拌2 hr之後，使反應混合物之體積在真空中減少至約50 mL。藉由過濾收集所得沈澱物，用甲醇洗滌並乾

燥，從而得到白色固體狀6-胺基-9-苄基-2-甲基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-8-酮(1.0 g, 化合物**1d**)。產物未經進一步純化即用於下一步驟。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 304。

步驟5：6-胺基-9-苄基-2-(甲基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-8-酮之製備



於50℃向6-胺基-9-苄基-2-甲基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-8-酮(1.4 g, 4.6 mmol, 化合物**1d**)於伊頓氏試劑(40 mL, 五氧化二磷, 7.5 wt. %於甲烷磺酸中, Aldrich, 目錄號: 380814-100ML)中之溶液中添加疊氮化鈉(360 mg, 5.5 mmol)。在此溫度下攪拌30分鐘之後，使反應混合物冷卻至RT並倒入飽和碳酸氫鈉水溶液中。用*n*-BuOH (100 mL)將反應混合物萃取兩次，並在真空中濃縮有機相。藉由HPLC對殘餘物實施純化，從而得到白色固體狀6-胺基-9-苄基-2-(甲基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-8-酮(900 mg, 化合物**1**)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10.6 (br. s, 1H), 7.26-7.34 (m, 5H), 7.07 (br. s., 2H), 4.96 (s, 2H), 4.04 (s, 1H), 3.18 (s, 3H)。所觀察MS(ESI⁺) [(M⁺H)⁺]: 319。

藉由對掌性HPLC分離實例**1**之化合物，得到白色固體狀實例**1-A** (較快溶析, 7.1 mg)及實例**1-B** (較慢溶析, 9.1 mg)。(分離條件：甲醇5%-40% (0.05%DEA)/CO₂在ChiralPak OJ-3管柱上。)

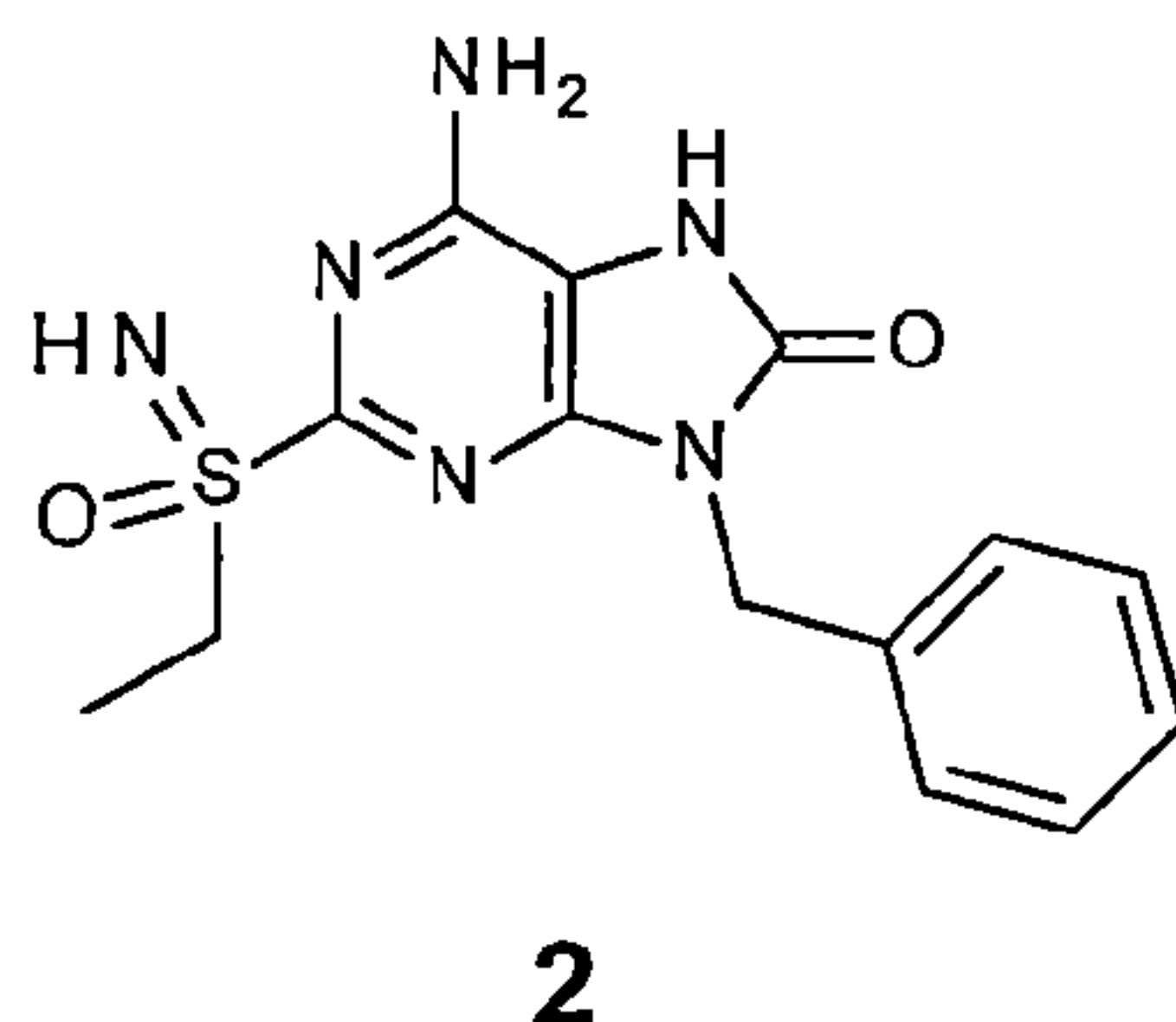
實例1-A：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10.06 (br. s., 1H), 7.27-7.36 (m, 5H), 6.98 (br. s., 2H), 4.97 (s, 2H), 4.06 (br. s., 1H), 3.18 (s, 3H)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 319。

實例1-B：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10.06 (br. s., 1H),

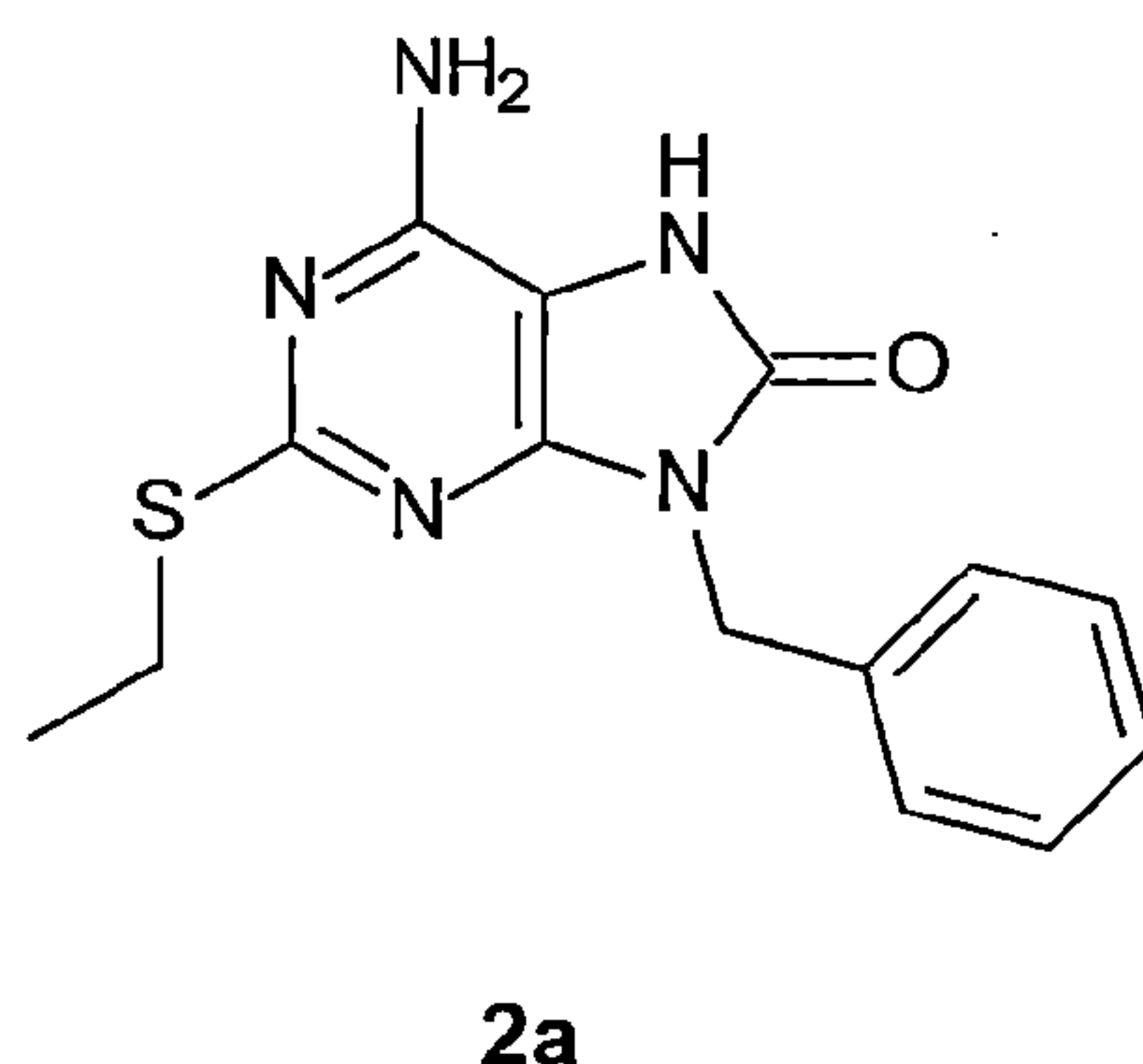
7.26-7.36 (m, 5H), 6.98 (br. s., 2H), 4.96 (s, 2H), 4.07 (br. s., 1H), 3.18 (s, 3H)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 319。

實例2

6-胺基-9-苄基-2-(乙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-8-酮

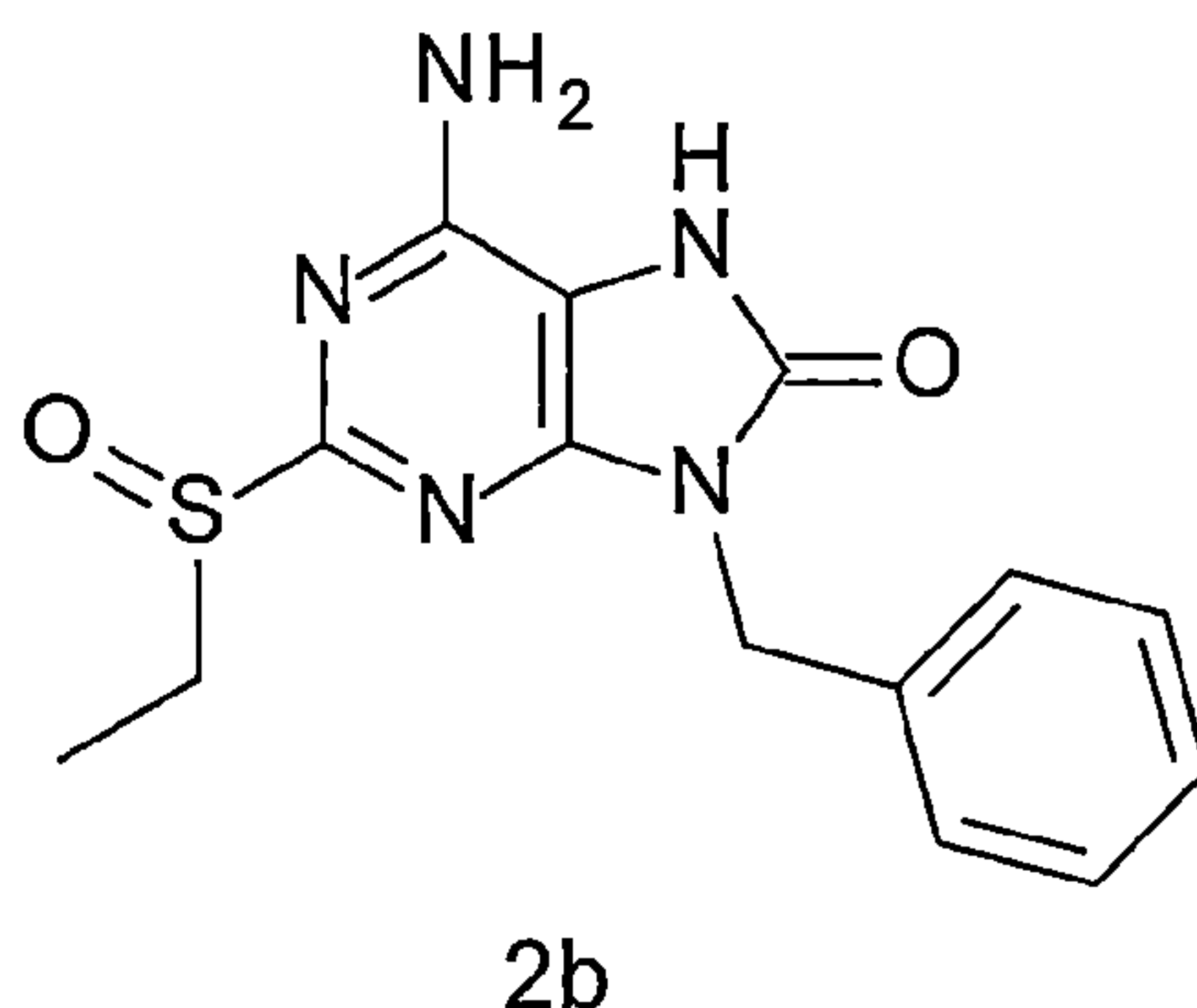


步驟1：6-胺基-9-苄基-2-乙基硫基-7H-嘌呤-8-酮之製備



類似於實例1步驟3藉由使用溴乙烷代替碘甲烷製備化合物**2a**。獲得白色固體狀6-胺基-9-苄基-2-乙基硫基-7H-嘌呤-8-酮(500 mg, 化合物**2a**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 302。

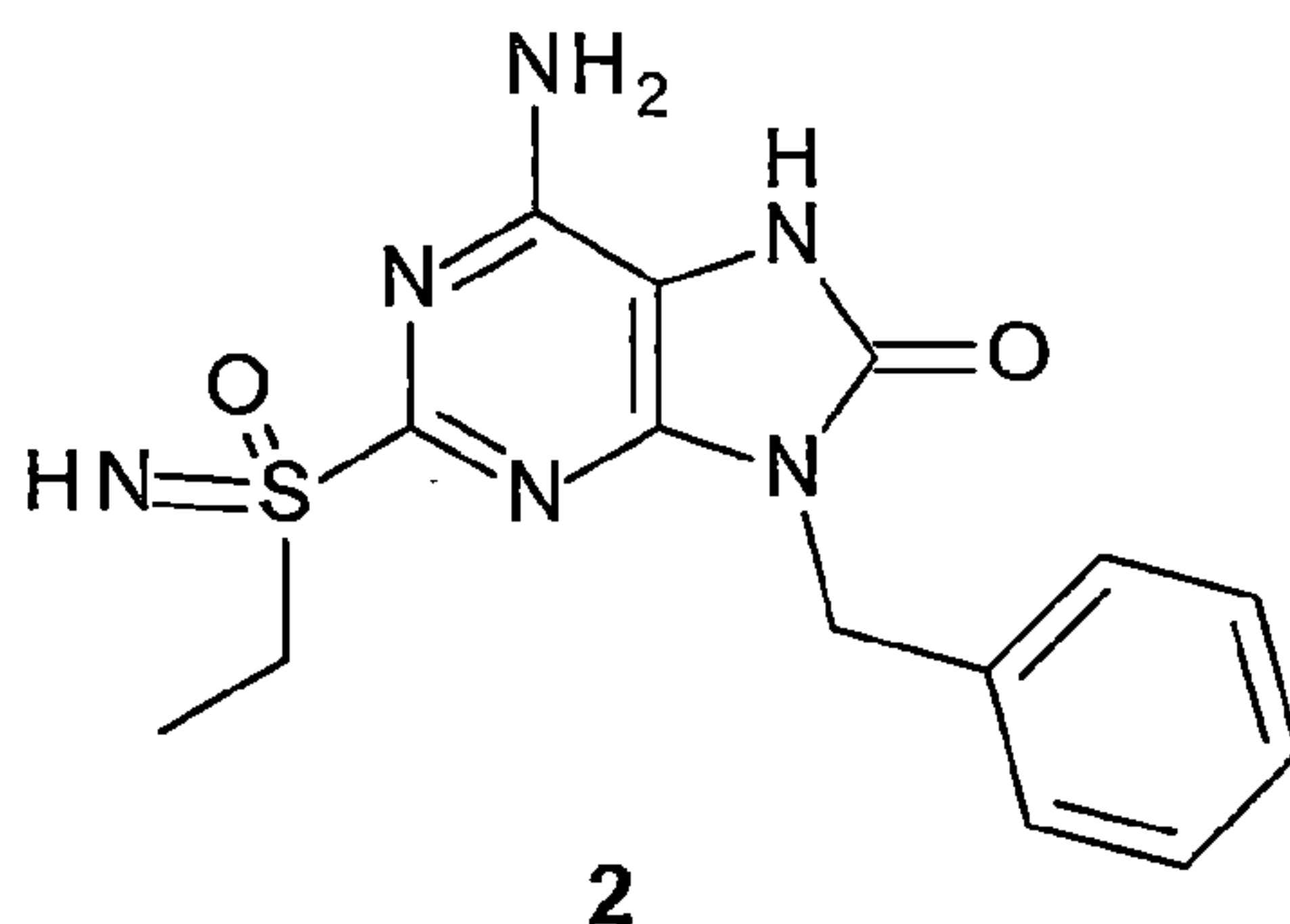
步驟2：6-胺基-9-苄基-2-甲基亞磺醯基-7H-嘌呤-8-酮之製備



類似於實例1步驟4藉由使用6-胺基-9-苄基-2-乙基硫基-7H-嘌呤-8-酮(化合物**2a**)代替6-胺基-9-苄基-2-甲基硫基-7H-嘌呤-8-酮(化合物

1c)製備化合物**2b**。獲得白色固體狀6-胺基-9-苄基-2-乙基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-8-酮(300 mg, 化合物**2b**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 318。

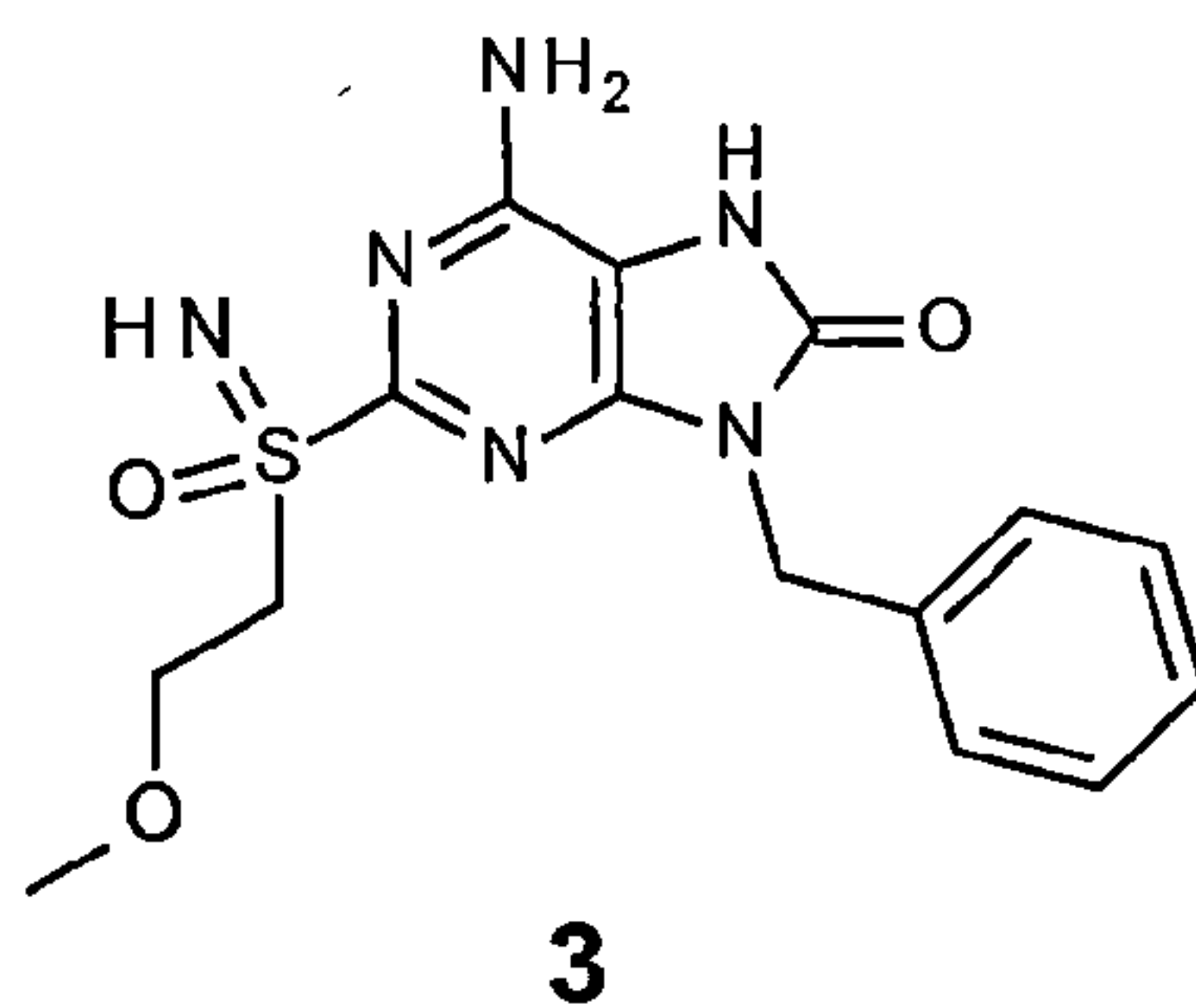
步驟3：6-胺基-9-苄基-2-(乙基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-8-酮之製備



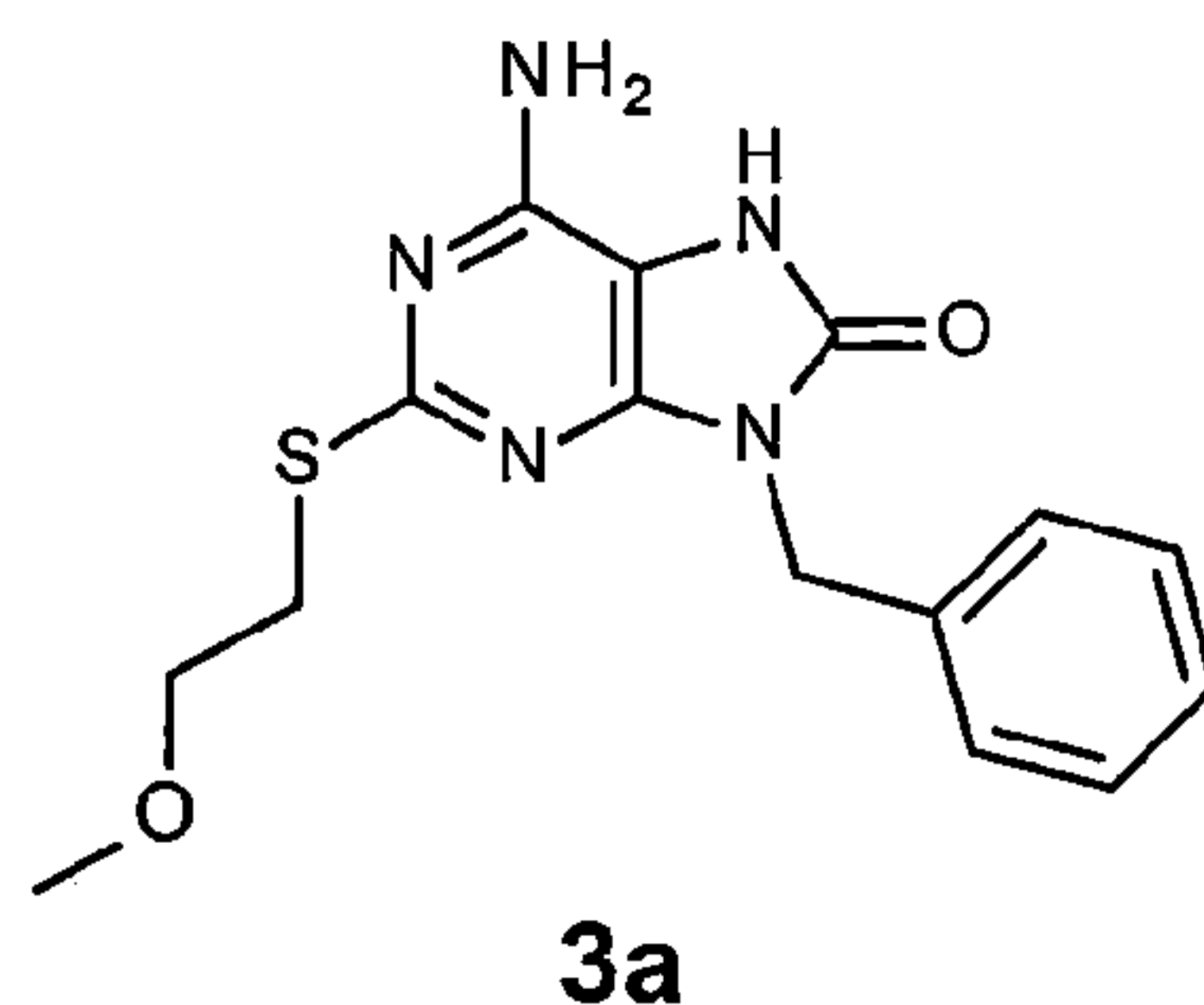
類似於實例1步驟5藉由使用6-胺基-9-苄基-2-乙基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**2b**)代替6-胺基-9-苄基-2-甲基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**1d**)製備標題化合物。獲得白色固體狀6-胺基-9-苄基-2-(乙基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-8-酮(12 mg, 化合物**2**)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7.43 (d, $J = 7.03$ Hz, 2H), 7.27-7.36 (m, 3H), 5.11 (s, 2H), 3.44-3.62 (m, 2H), 1.30 (t, $J = 7.40$ Hz, 3H)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 333。

實例3

6-胺基-9-苄基-2-(2-甲氧基乙基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-8-酮

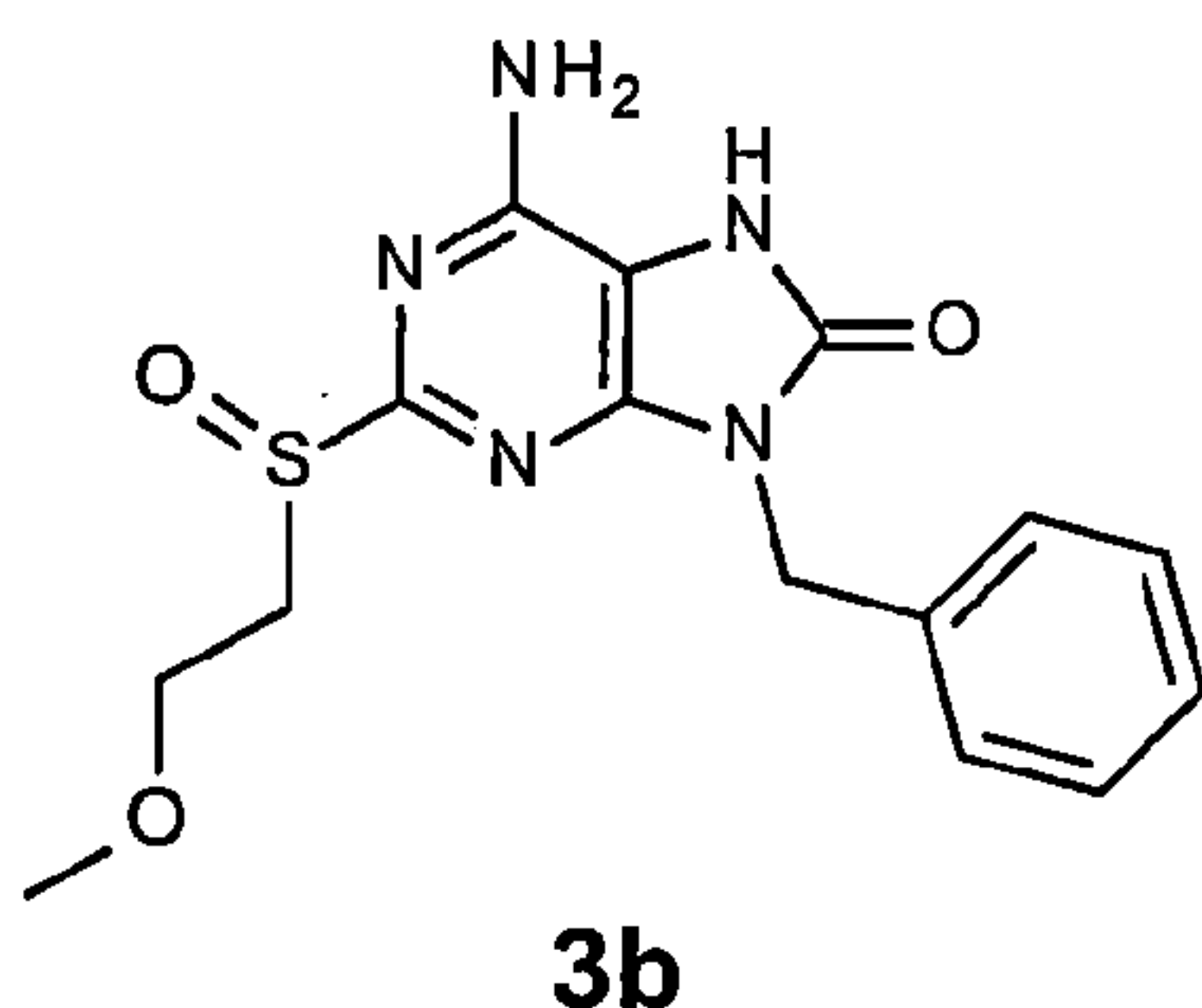


步驟1：6-胺基-9-苄基-2-(2-甲氧基乙基硫基)-7*H*-嘌呤-8-酮之製備



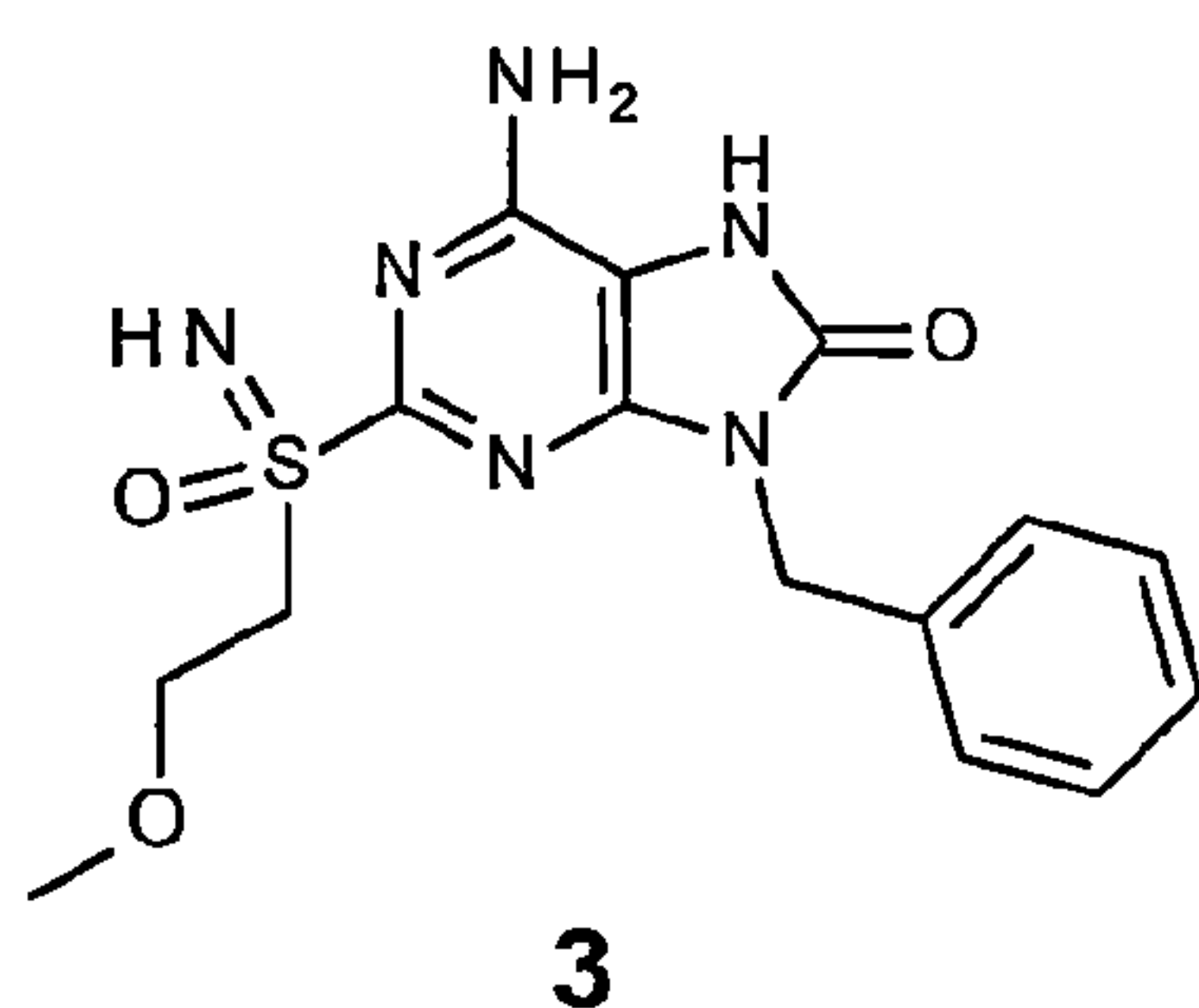
類似於實例1步驟3藉由使用2-溴乙基甲基醚(TCI, 目錄號: B1242-250G)代替碘甲烷製備化合物**3a**。獲得白色固體狀6-胺基-9-苄基-2-(2-甲氧基乙基硫基)-7*H*-嘌呤-8-酮(600 mg, 化合物**3a**)。所觀察 MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 332。

步驟2: 6-胺基-9-苄基-2-(2-甲氧基乙基亞磺基)-7*H*-嘌呤-8-酮之製備



類似於實例1步驟4藉由使用6-胺基-9-苄基-2-(2-甲氧基乙基硫基)-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**3a**)代替6-胺基-9-苄基-2-甲基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**1c**)製備化合物**3b**。獲得白色固體狀6-胺基-9-苄基-2-(2-甲氧基乙基亞磺基)-7*H*-嘌呤-8-酮(350 mg, 化合物**3b**)。所觀察 MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 348。

步驟3: 6-胺基-9-苄基-2-(2-甲氧基乙基磺基肼基)-7*H*-嘌呤-8-酮之製備



類似於實例1步驟5藉由使用6-胺基-9-苄基-2-甲氧基乙基亞磺基

基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**3b**)代替6-胺基-9-苄基-2-甲基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**1d**)製備標題化合物。獲得白色固體狀6-胺基-9-苄基-2-(2-甲氧基乙基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-8-酮(21 mg, 實例3)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7.44 (d, J = 7.15Hz, 2H), 7.25-7.36 (m, 3H), 5.12 (s, 2H), 3.75-3.82 (m, 4H), 3.17 (s, 3H)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 363。

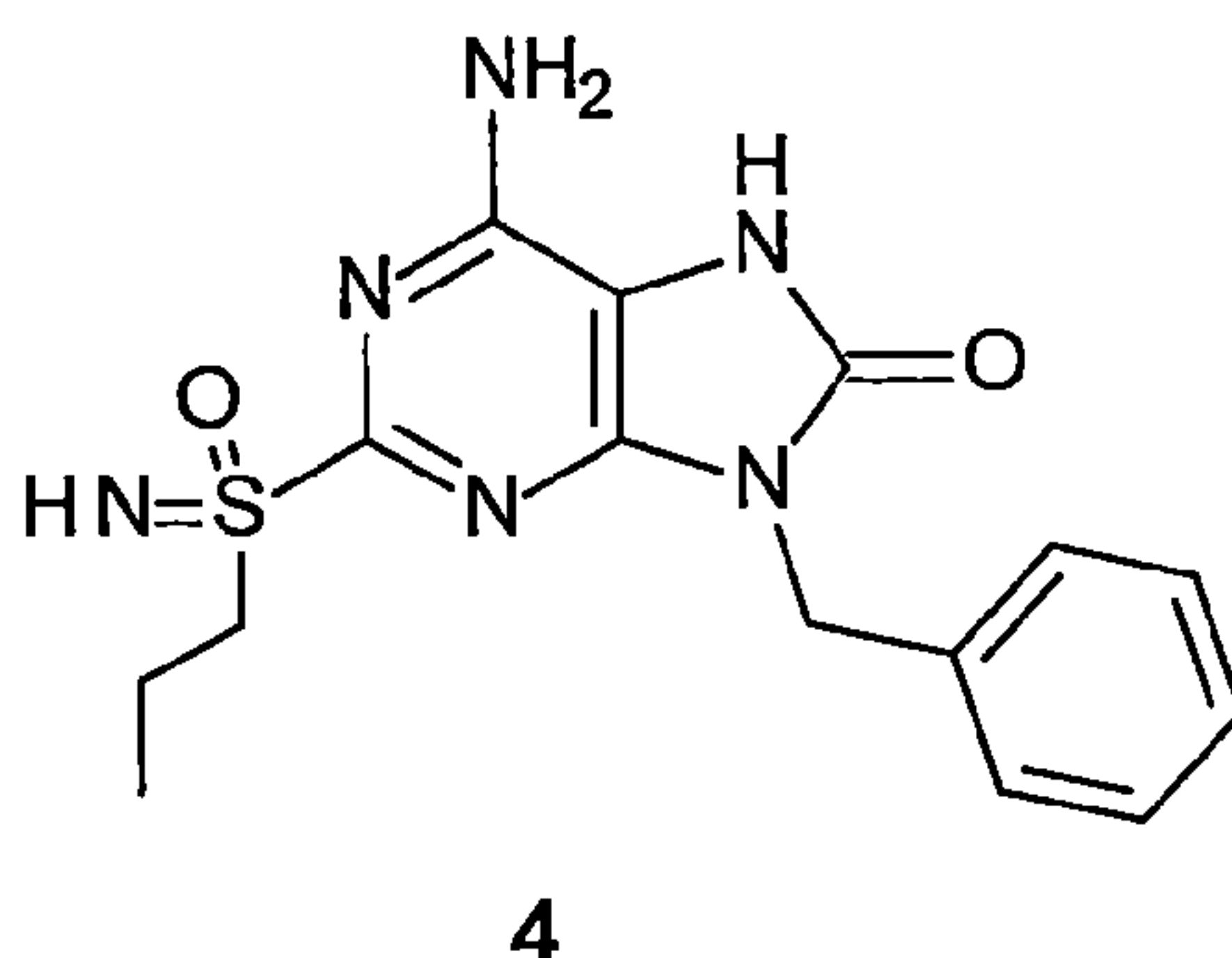
藉由對掌性HPLC分離實例3之化合物，得到白色固體狀實例3-A (較快溶析, 7.0 mg)及實例3-B (較慢溶析, 5.0 mg)。(分離條件：甲醇5%-40% (0.05%DEA)/CO₂在ChiralPak AS-3管柱上。)

實例3-A：¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7.43 (d, J = 7.15Hz, 2H), 7.25-7.36 (m, 3H), 5.12 (s, 2H), 3.75-3.82 (m, 4H), 3.17 (s, 3H)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 363。

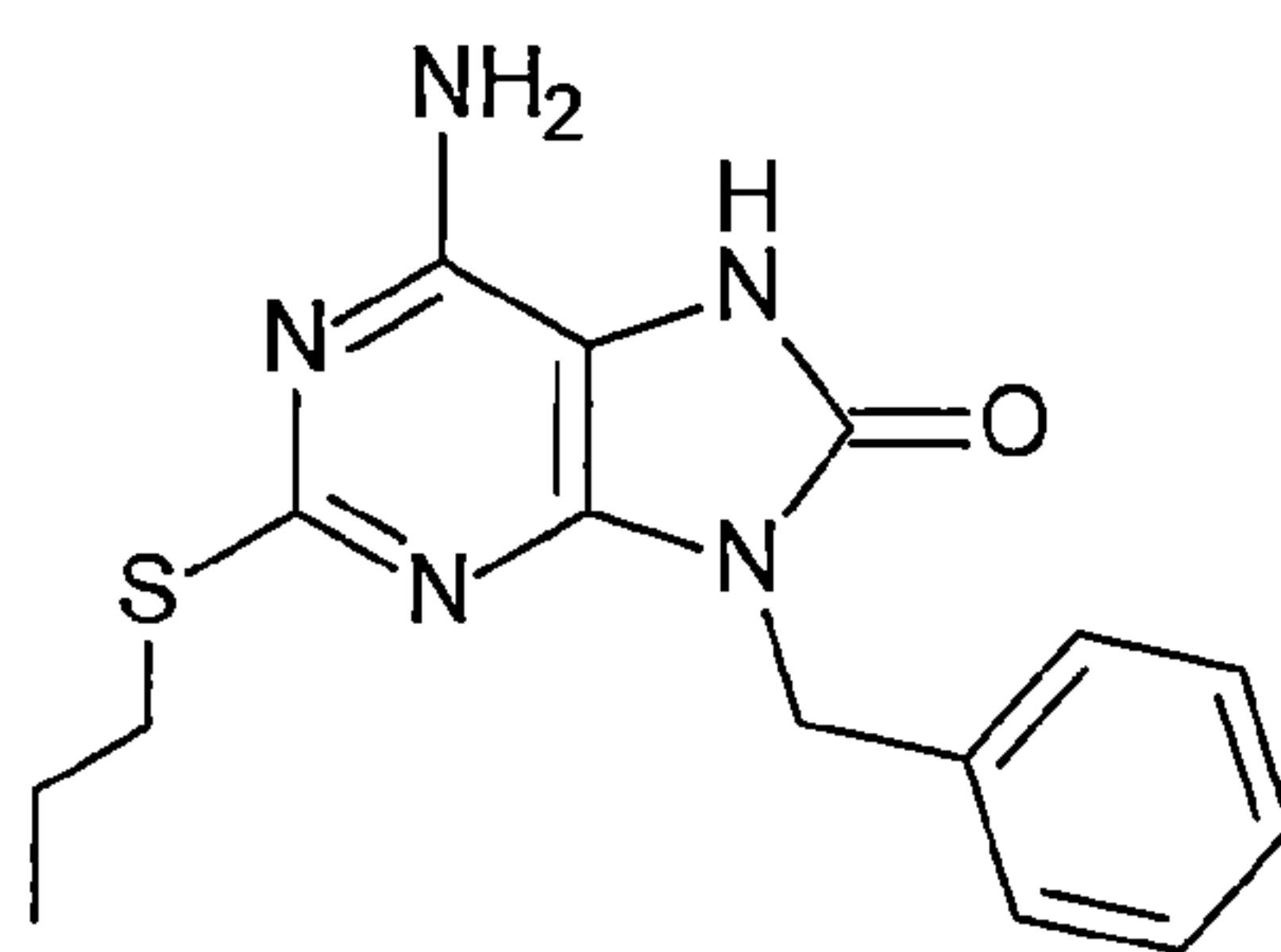
實例3-B：¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7.44 (d, J = 7.15Hz, 2H), 7.24-7.35 (m, 3H), 5.12 (s, 2H), 3.75-3.82 (m, 4H), 3.17 (s, 3H)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 363。

實例4

6-胺基-9-苄基-2-(丙基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-8-酮

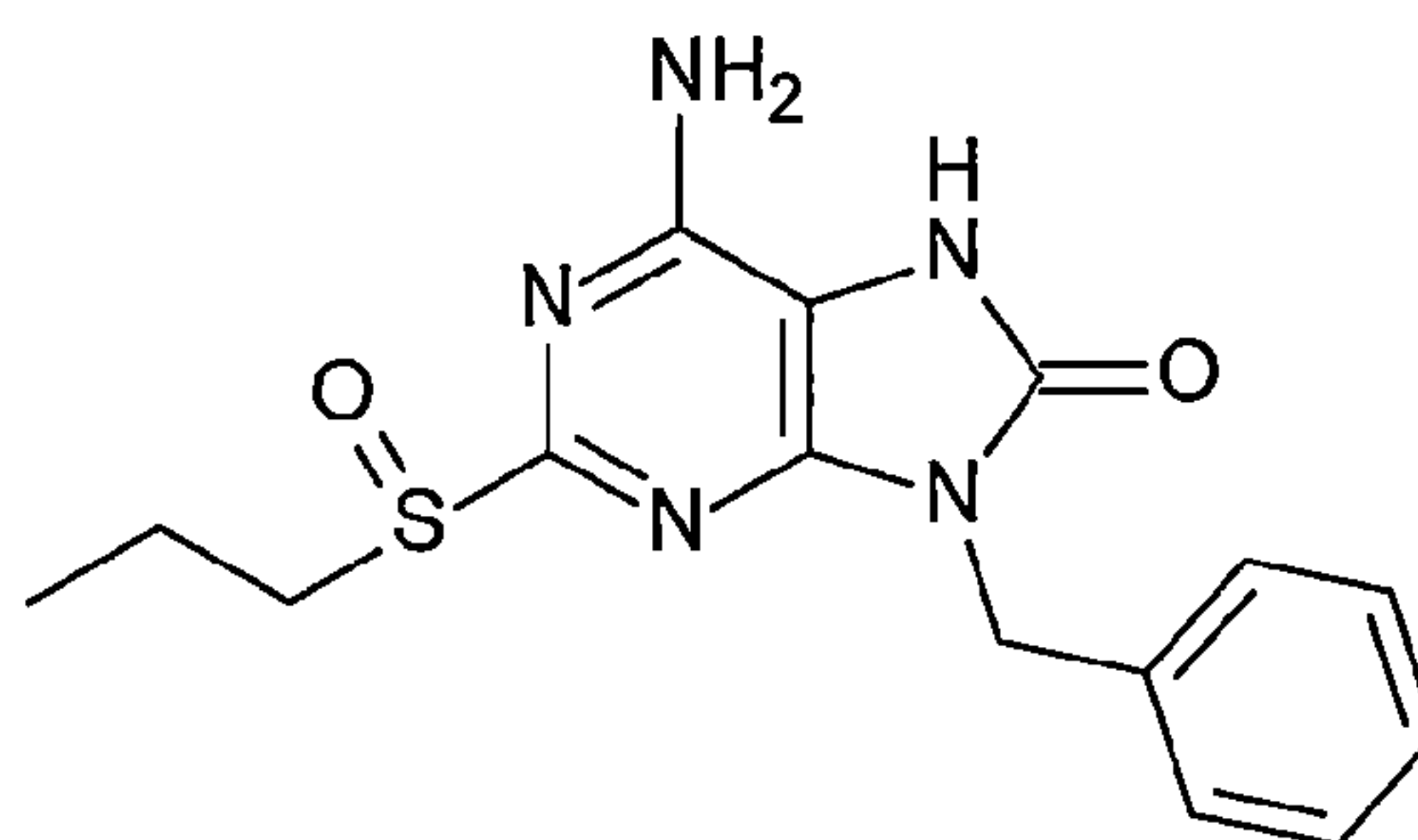


步驟1：6-胺基-9-苄基-2-(2-丙基硫基)-7*H*-嘌呤-8-酮之製備

**4a**

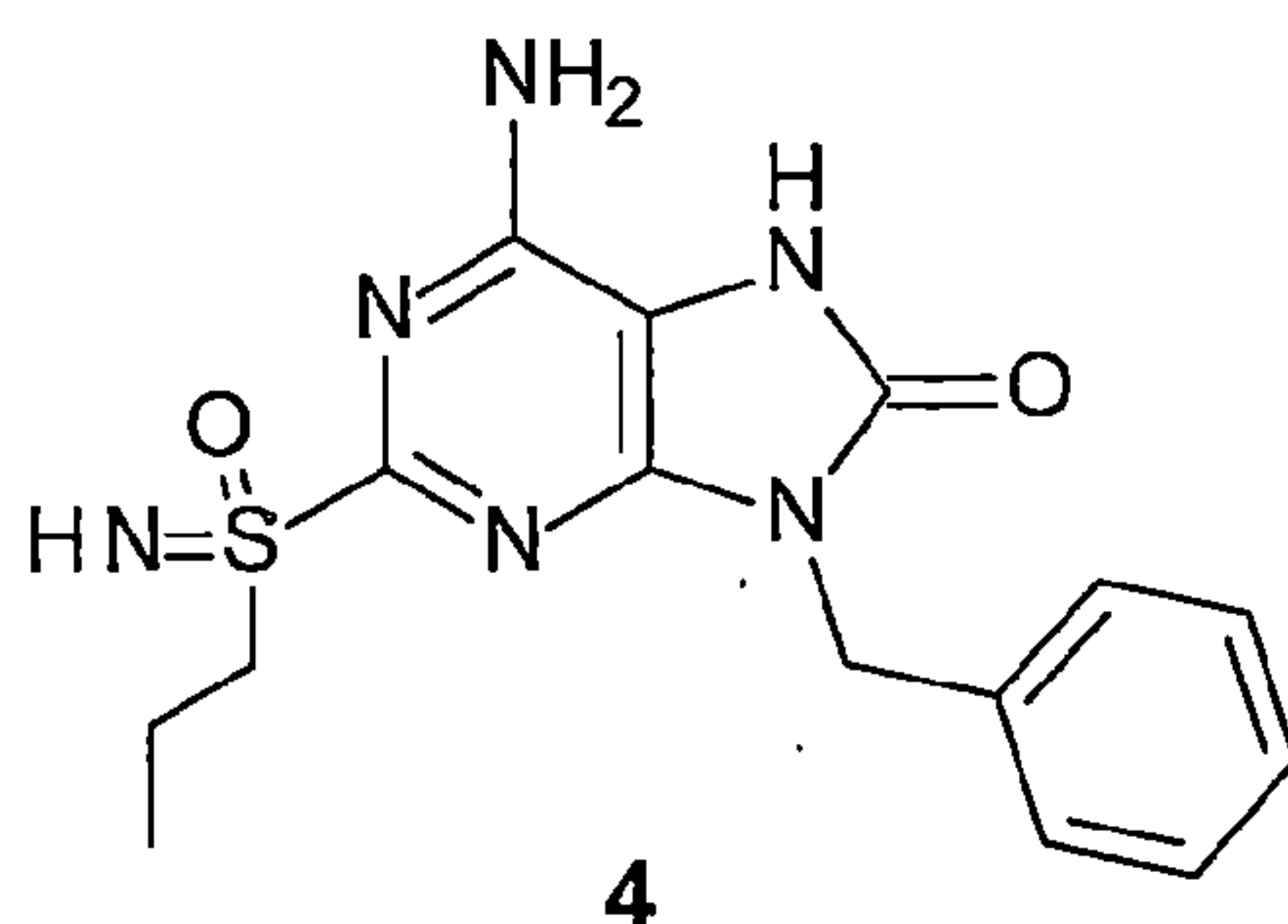
類似於實例1步驟3藉由使用1-溴丙烷(TCI, 目錄號: B0638-500G)代替碘甲烷製備化合物**4a**。獲得白色固體狀6-胺基-9-苄基-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮 (240 mg, 化合物**4a**)。所觀察 MS(ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 316。

步驟2: 6-胺基-9-苄基-2-丙基亞磺基-7*H*-嘌呤-8-酮之製備

**4b**

類似於實例1步驟4藉由使用6-胺基-9-苄基-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**4a**)代替6-胺基-9-苄基-2-甲基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**1c**)製備化合物**4b**。獲得白色固體狀6-胺基-9-苄基-2-(2-丙基亞磺基)-7*H*-嘌呤-8-酮 (210 mg, 化合物**4b**)。所觀察 MS(ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 332。

步驟3: 6-胺基-9-苄基-2-(丙基磺基亞胺基)-7*H*-嘌呤-8-酮之製備

**4**

類似於實例1步驟5藉由使用6-胺基-9-苄基-2-(2-丙基亞磺醯基)-7H-嘌呤-8-酮(化合物4b)代替6-胺基-9-苄基-2-(2-甲基亞磺醯基)-7H-嘌呤-8-酮(化合物1d)製備標題化合物。獲得白色固體狀6-胺基-9-苄基-2-(丙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-8-酮(80 mg, 實例4)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10.65 (br. s., 1H), 7.26-7.37 (m, 5H), 6.98 (br. s., 2H), 4.97 (s, 2H), 4.02 (s, 1H), 3.33 (t, *J* = 7.53Hz, 2H), 1.55-1.74 (m, 2H), 0.92 (t, *J* = 7.53Hz, 3H)所觀察MS(ESI⁺) [(M⁺H)⁺]: 347。

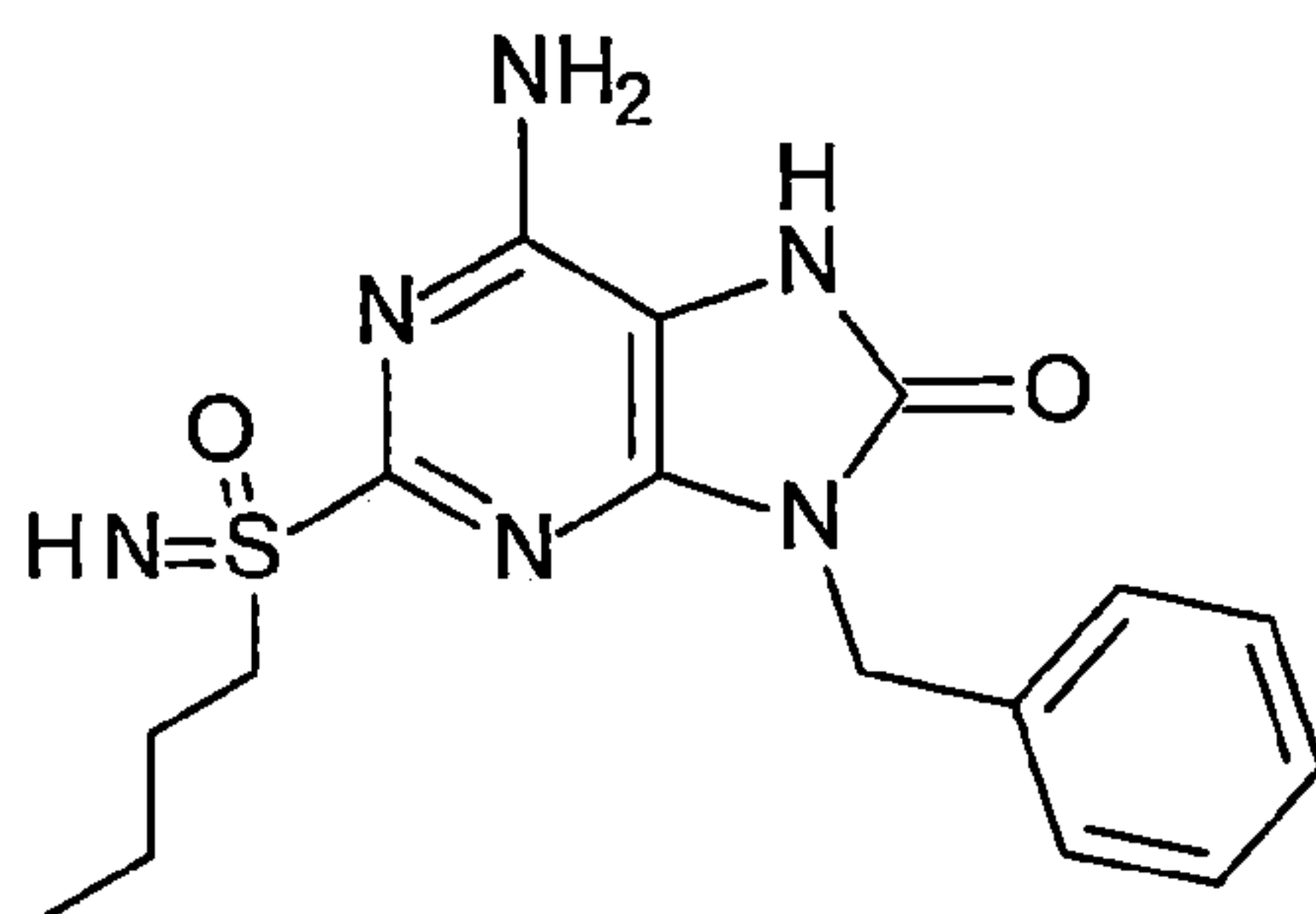
藉由對掌性HPLC分離實例4之化合物，得到白色固體狀實例4-A (較慢溶析, 500 mg)及實例4-B (較快溶析, 490 mg)。(分離條件：甲醇 5%-40% (0.05%DEA)/CO₂在ChiralPak AS-3管柱上。)

實例4-A：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10.52 (br. s., 1H), 7.25-7.41 (m, 5H), 6.96 (br. s., 2H), 4.96 (s, 2H), 4.03 (s, 1H), 3.24-3.42 (m, 2H), 1.52-1.75 (m, 2H), 0.92 (t, *J* = 7.53Hz, 3H)。

實例4-B：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10.01 (br. s., 1H), 7.26-7.36 (m, 5H), 6.97 (br. s., 2H), 4.96 (s, 2H), 4.03 (s, 1H), 3.26-3.41 (m, 2H), 1.56-1.73 (m, 2H), 0.92 (t, *J* = 7.53Hz, 3H)。

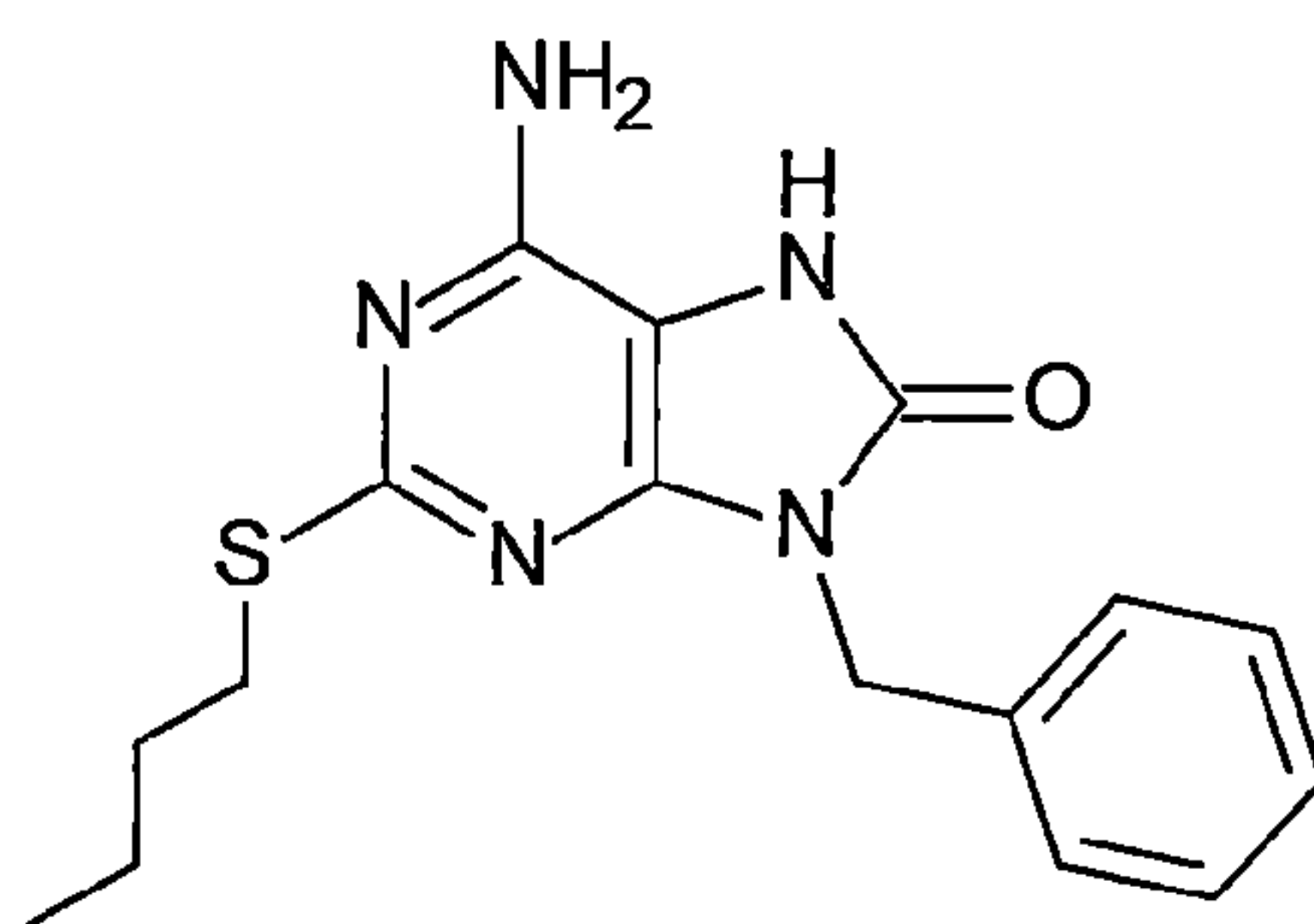
實例5

6-胺基-9-苄基-2-(丁基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-8-酮



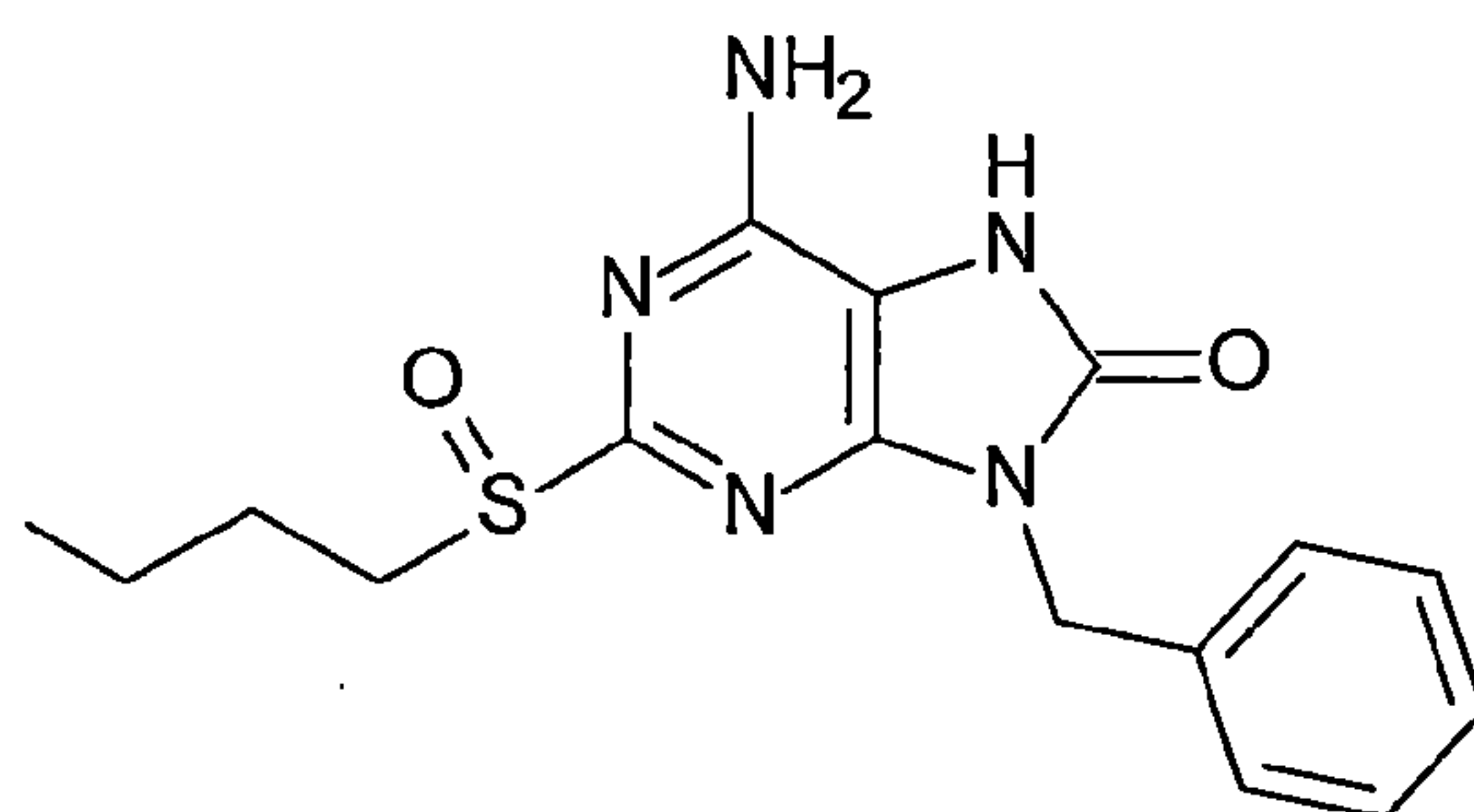
5

步驟1：6-胺基-9-苄基-2-丁基硫基-7H-嘌呤-8-酮之製備

**5a**

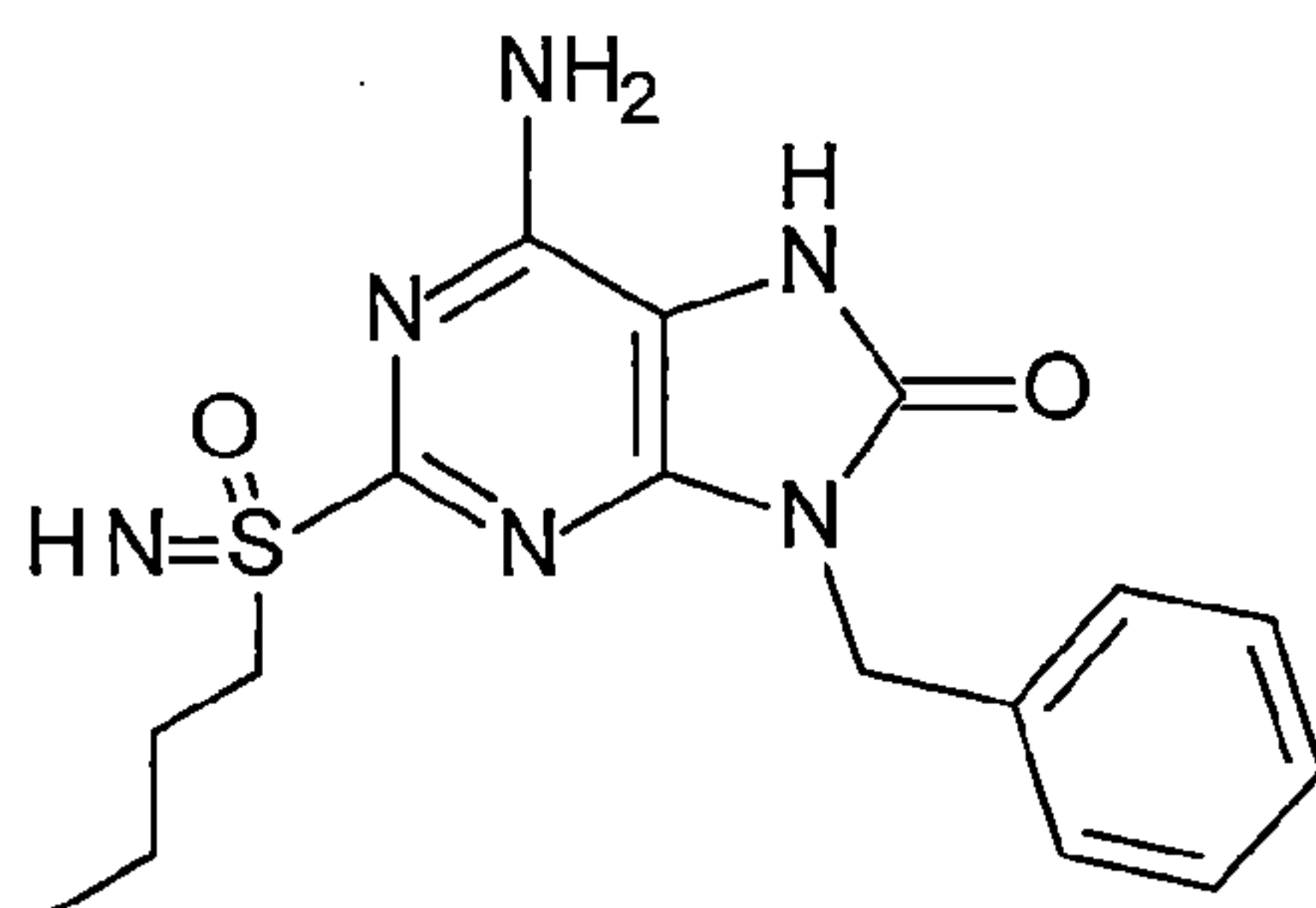
類似於實例1步驟3藉由使用1-溴丁烷(TCI, 目錄號: B560-500G)代替碘甲烷製備化合物**5a**。獲得白色固體狀6-胺基-9-苄基-2-丁基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(600 mg, 化合物**5a**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 330。

步驟2: 6-胺基-9-苄基-2-丁基亞磺基-7*H*-嘌呤-8-酮之製備

**5b**

類似於實例1步驟4藉由使用6-胺基-9-苄基-2-丁基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**5a**)代替6-胺基-9-苄基-2-甲基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**1c**)製備化合物**5b**。獲得白色固體狀6-胺基-9-苄基-2-(2-丁基亞磺基)-7*H*-嘌呤-8-酮(400mg, 化合物**5b**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 346。

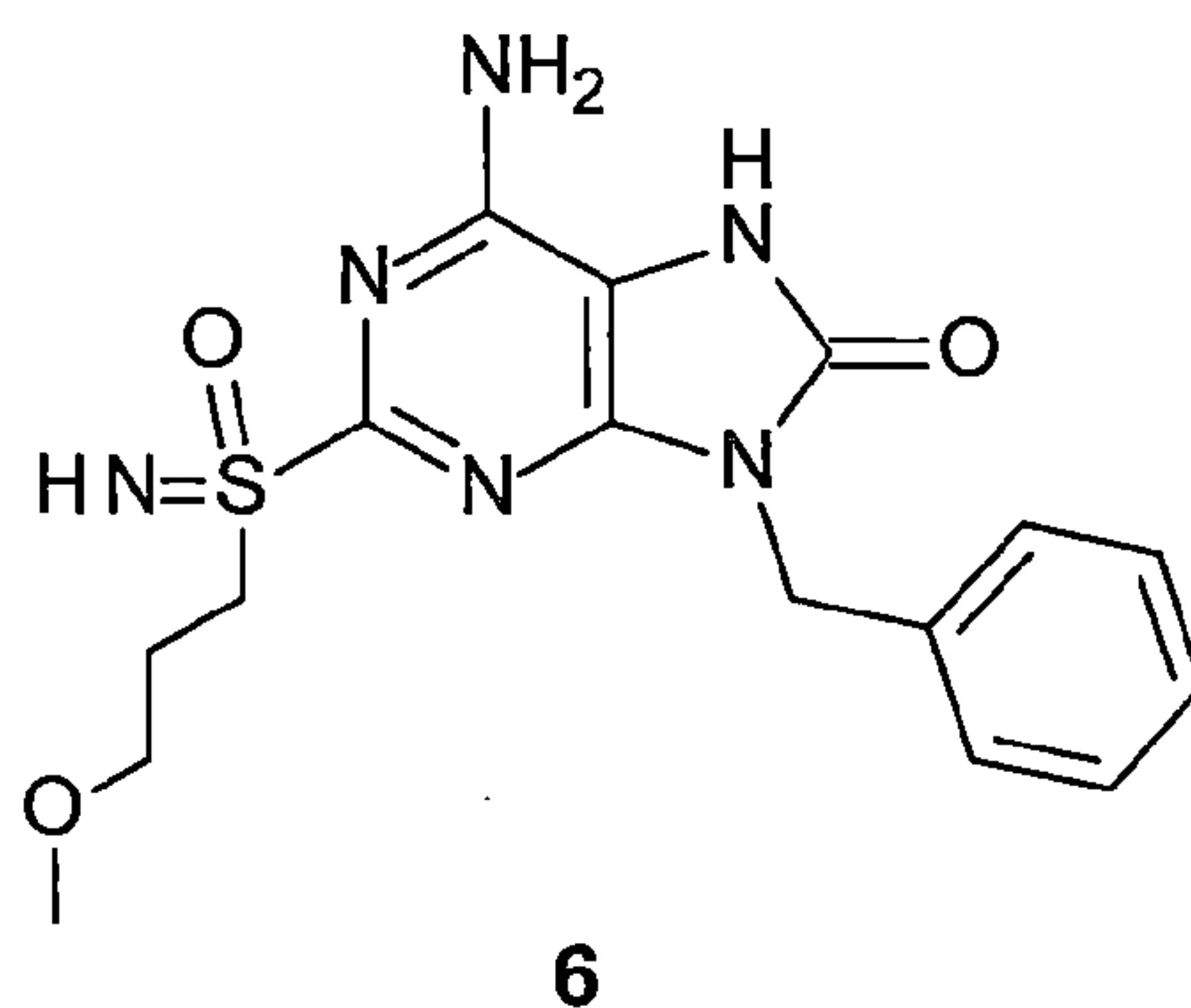
步驟3: 6-胺基-9-苄基-2-(丁基磺基亞胺基)-7*H*-嘌呤-8-酮之製備

**5**

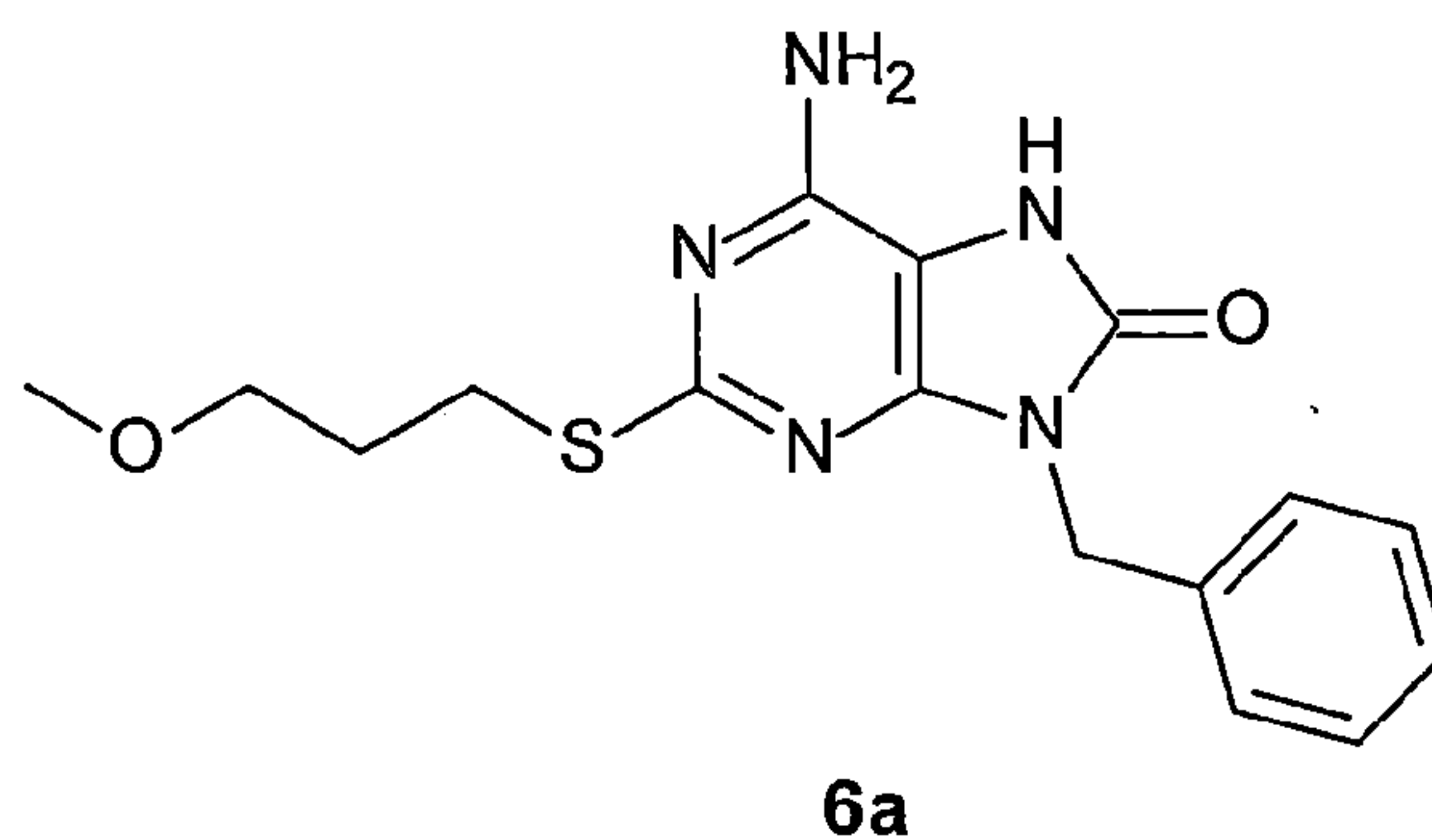
類似於實例1步驟5藉由使用6-胺基-9-苄基-2-(2-丁基亞磺醯基)-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**5b**)代替6-胺基-9-苄基-2-(2-甲基亞磺醯基)-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**1d**)製備標題化合物。獲得白色固體狀6-胺基-9-苄基-2-(丁基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-8-酮(40 mg, 實例5)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10.59 (s, 1H), 7.24-7.39 (m, 5H), 6.97 (br. s., 2H), 4.96 (s, 2H), 4.03 (s, 1H), 3.35-3.46 (m, 2H), 1.51-1.61 (m, 2H), 1.27-1.39 (m, 2H), 0.84 (t, $J = 7.34\text{Hz}$, 3H)。所觀察 MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 361。

實例6

6-胺基-9-苄基-2-(3-甲氧基丙基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-8-酮

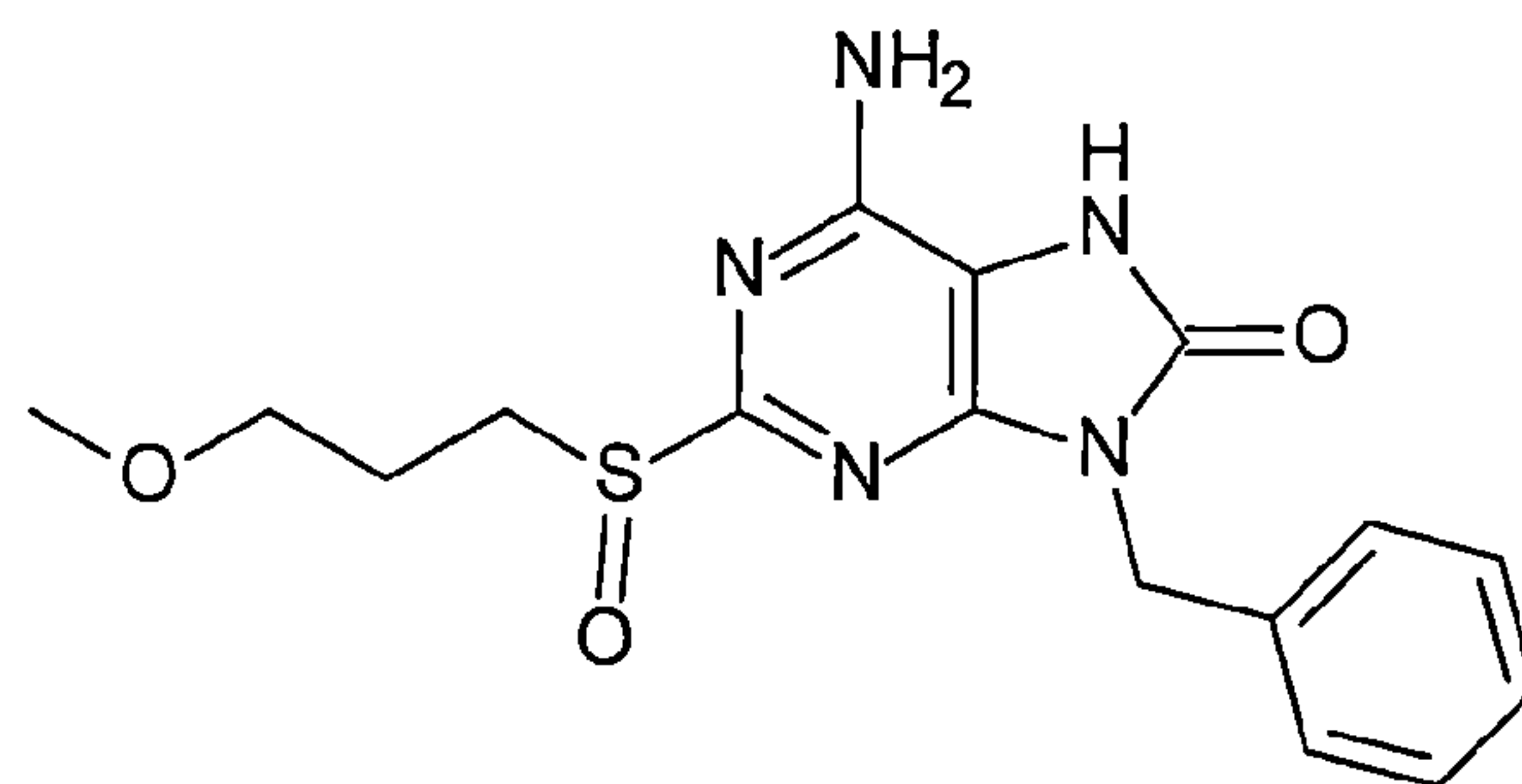


步驟1：6-胺基-9-苄基-2-(3-甲氧基丙基硫基)-7*H*-嘌呤-8-酮之製備



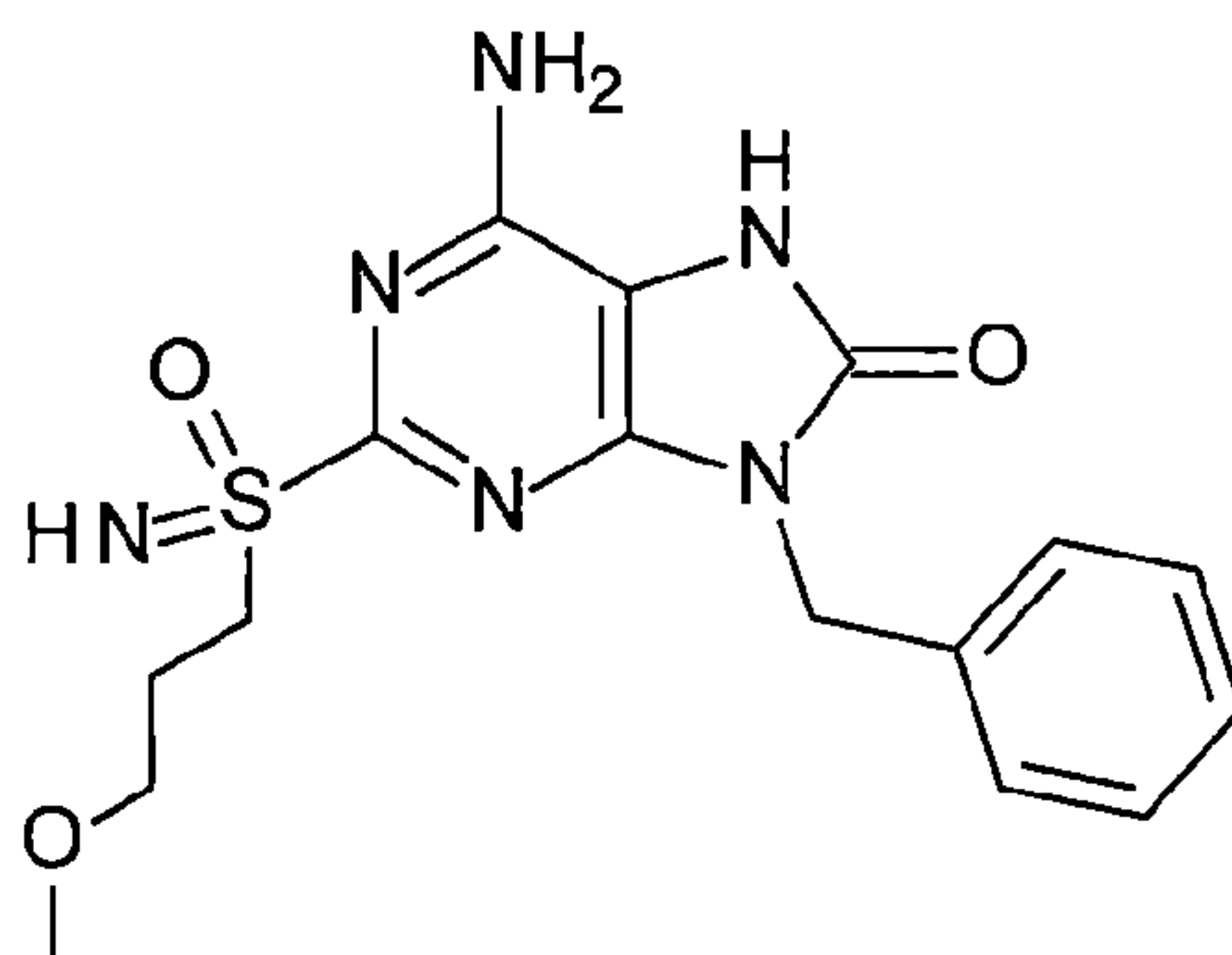
類似於實例1步驟3藉由使用1-溴-3-甲氧基丙烷(TCI, 目錄號: B3499-25G)代替碘甲烷製備化合物**6a**。獲得白色固體狀6-胺基-9-苄基-2-甲氧基丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(220 mg, 化合物**6a**)。所觀察 MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 346。

步驟2：6-胺基-9-苄基-2-(3-甲氧基丙基亞磺醯基)-7*H*-嘌呤-8-酮之製備

**6b**

類似於實例1步驟4藉由使用6-胺基-9-苄基-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**6a**)代替6-胺基-9-苄基-2-甲基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**1c**)製備化合物**6b**。獲得白色固體狀6-胺基-9-苄基-2-(2-甲氧基丙基亞磺基)-7*H*-嘌呤-8-酮(110 mg, 化合物**6b**)。所觀察 MS(ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 362。

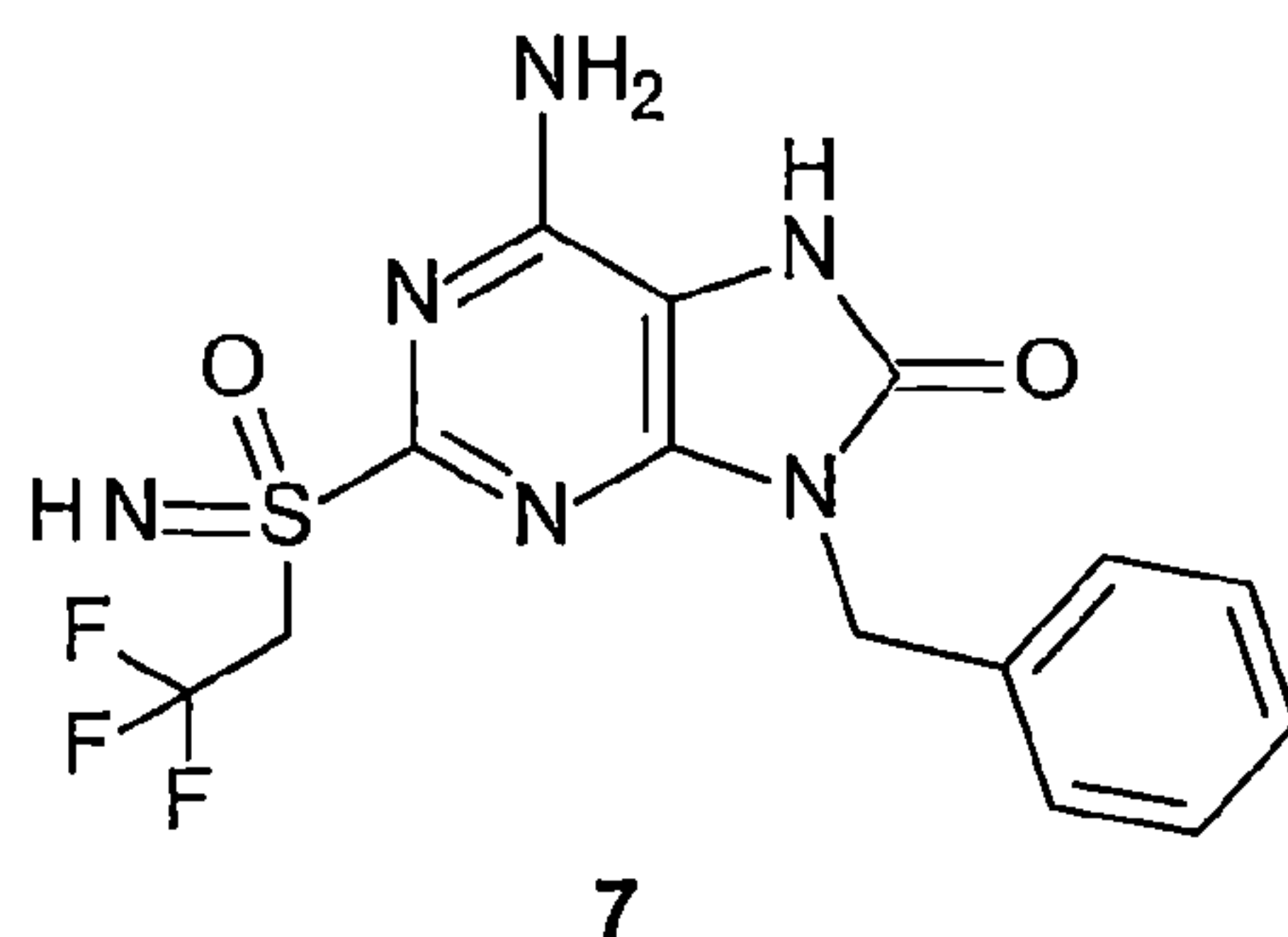
步驟3：6-胺基-9-苄基-2-(丁基磺基亞胺基)-7*H*-嘌呤8-酮之製備

**6**

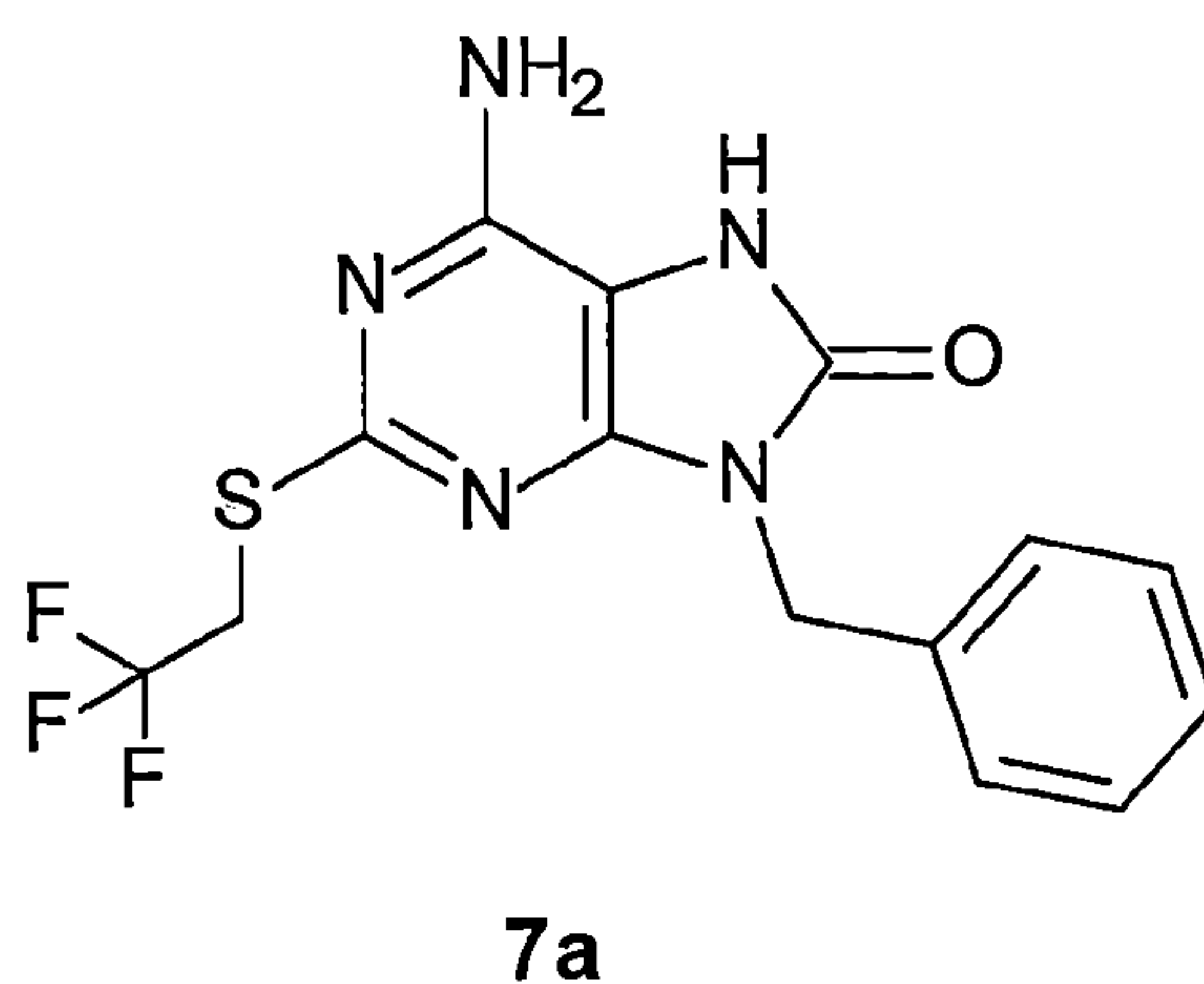
類似於實例1步驟5藉由使用6-胺基-9-苄基-2-(2-甲氧基丙基亞磺基)-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**6b**)代替6-胺基-9-苄基-2-(2-甲基亞磺基)-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**1d**)製備標題化合物。獲得白色固體狀6-胺基-9-苄基-2-(甲氧基丙基磺基亞胺基)-7*H*-嘌呤-8-酮(20 mg, 實例6)。
 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 10.59 (s, 1H), 7.29-7.34 (m, 5H), 7.00 (br. s., 2H), 4.96 (s, 2H), 4.13 (s, 1H), 4.10 (m, 4H), 3.20 (s, 3H), 1.86 (m, 2H)。所觀察 MS(ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 377。

實例7

6-胺基-9-苄基-2-(2,2,2-三氟乙基磺基亞胺基)-7*H*-嘌呤-8-酮

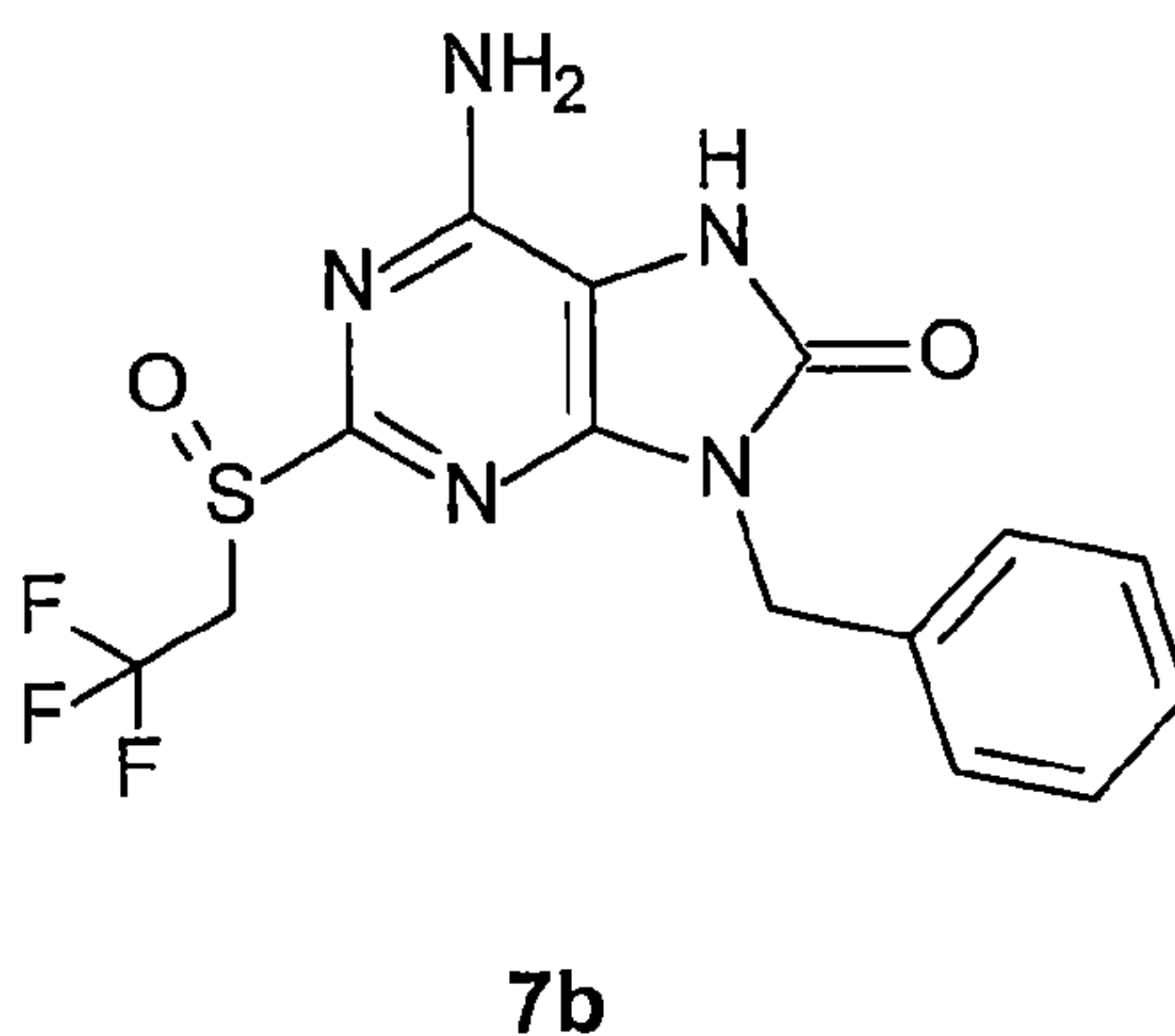


步驟1：6-胺基-9-苄基-2-(2,2,2-三氟乙基硫基(sulfanyl))-7H-嘌呤-8-酮之製備



類似於實例1步驟3藉由使用2,2,2-三氟乙基碘化物(TCI, 目錄號：T1148-25G)代替碘甲烷製備化合物**7a**。獲得白色固體狀6-胺基-9-苄基-2-(2,2,2-三氟乙基)硫基-7H-嘌呤-8-酮(化合物**7a**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 356。

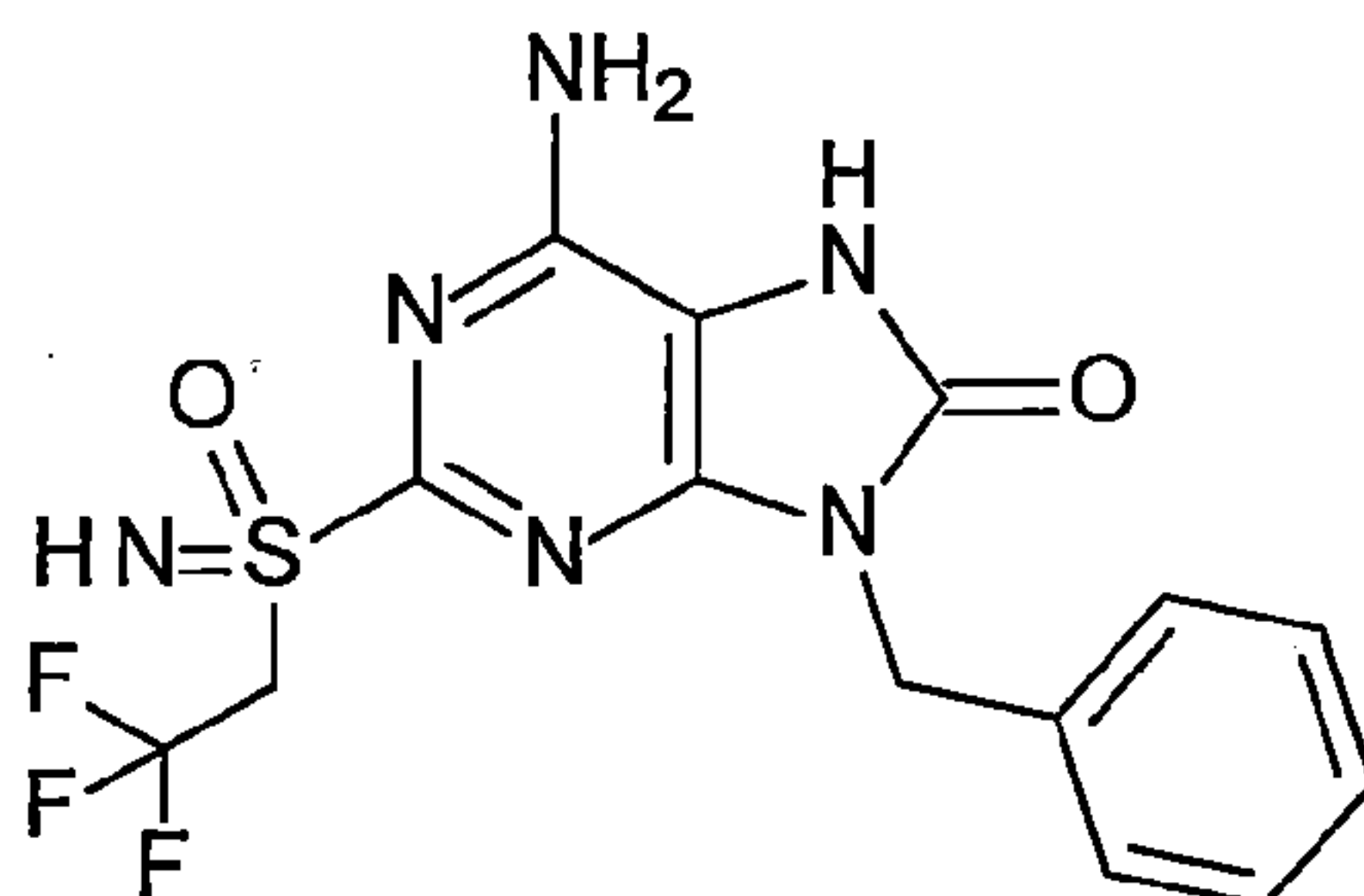
步驟2：6-胺基-9-苄基-2-(2,2,2-三氟乙基亞磺醯基)-7H-嘌呤-8-酮之製備



類似於實例1步驟4藉由使用6-胺基-9-苄基-2-2,2,2-三氟乙基硫基-7H-嘌呤-8-酮(化合物**7a**)代替6-胺基-9-苄基-2-甲基硫基-7H-嘌呤-8-酮(化合物**1c**)製備化合物**7b**。獲得白色固體狀6-胺基-9-苄基-2-(2-

2,2,2-三氟乙基亞磺基)-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**7b**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 372。

步驟3：6-胺基-9-苄基-2-(2,2,2-三氟乙基磺基亞胺基)-7*H*-嘌呤-8-酮之製備

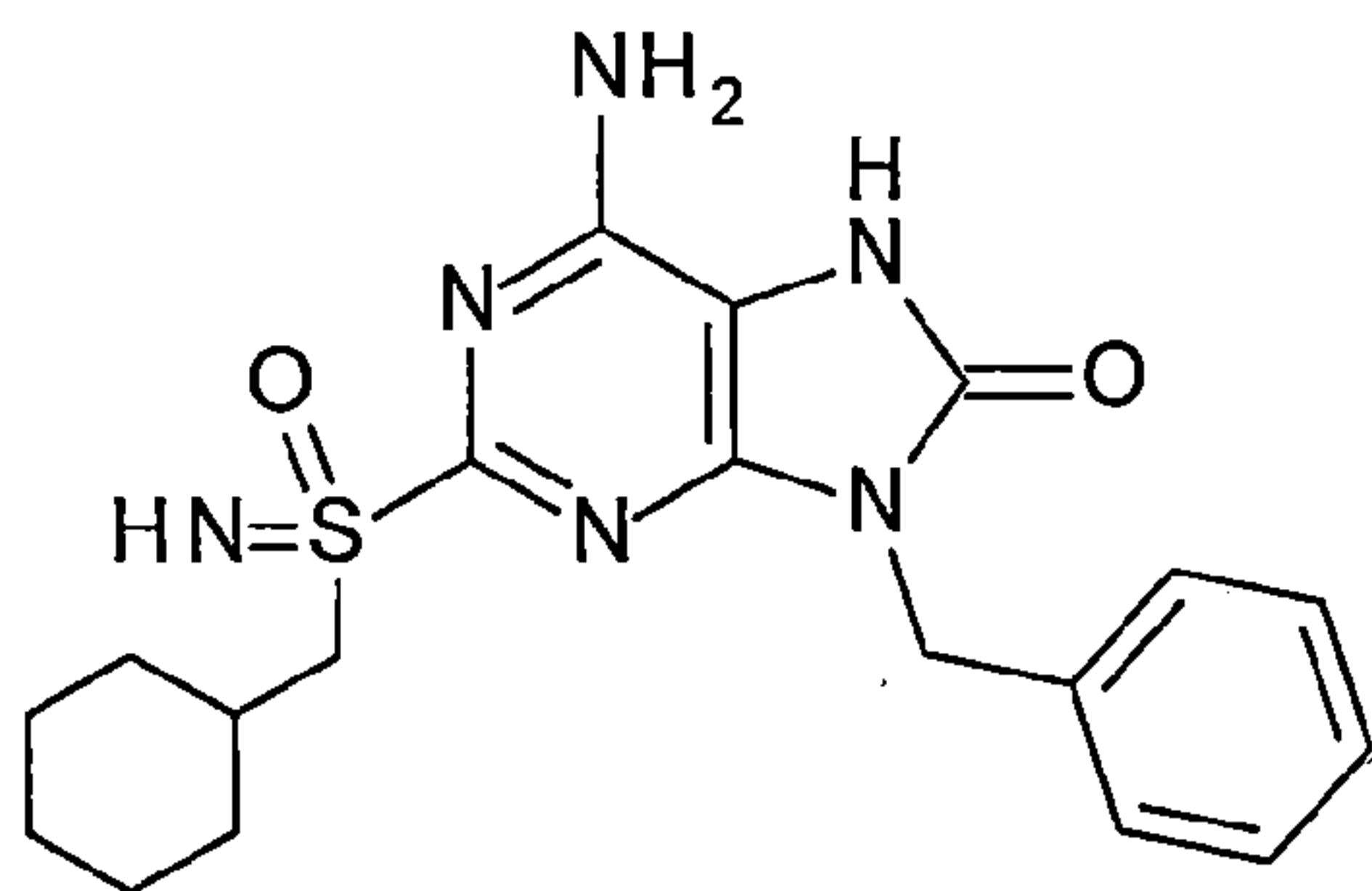


7

類似於實例1步驟5藉由使用6-胺基-9-苄基-2-(2,2,2-三氟乙基亞磺基)-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**7b**)代替6-胺基-9-苄基-2-(2-甲基亞磺基)-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**1d**)製備標題化合物。獲得白色固體狀6-胺基-9-苄基-2-(2,2,2-三氟乙基磺基亞胺基)-7*H*-嘌呤-8-酮(20 mg, 實例7)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10.59 (br. s., 1H), 7.25-7.37 (m, 5H), 7.06 (br. s., 2H), 4.95-5.01 (m, 3H), 4.85 (qd, *J* = 10.02, 15.37Hz, 1H), 4.63 (qd, *J* = 9.92, 15.40Hz, 1H)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 387。

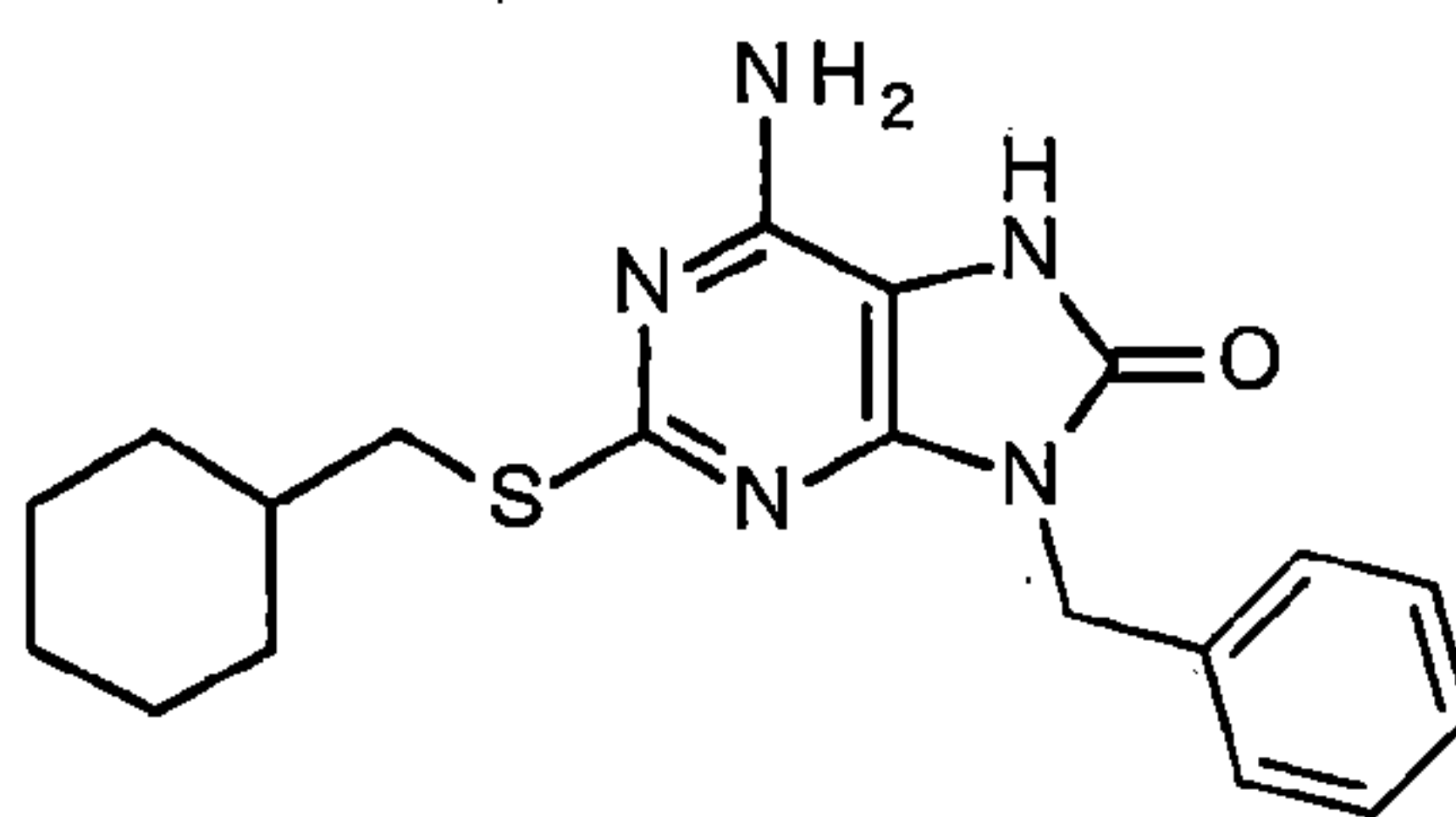
實例8

6-胺基-9-苄基-2-(環己基甲基磺基亞胺基)-7*H*-嘌呤-8-酮



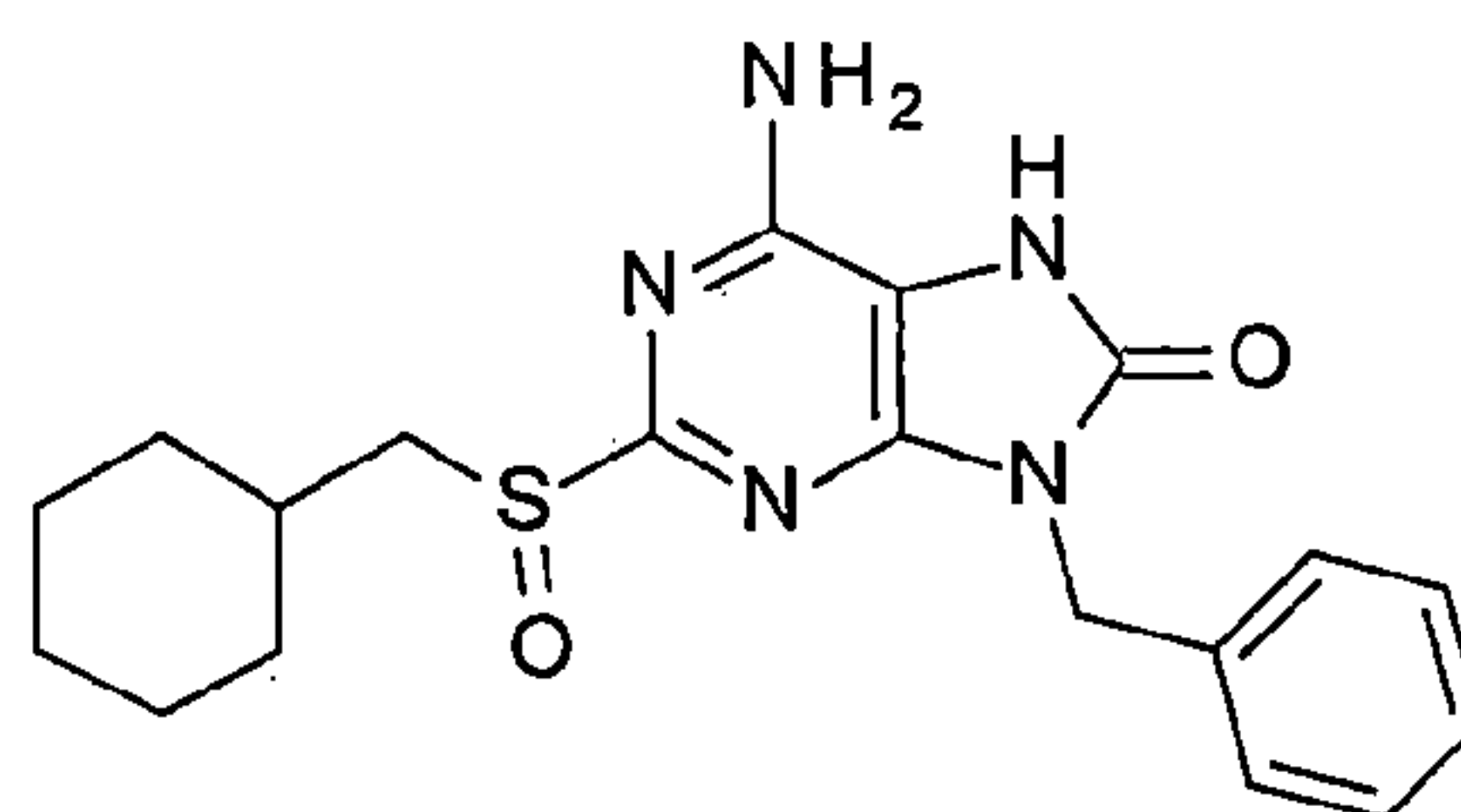
8

步驟1：6-胺基-9-苄基-2-(環己基甲基硫基)-7*H*-嘌呤-8-酮之製備

**8a**

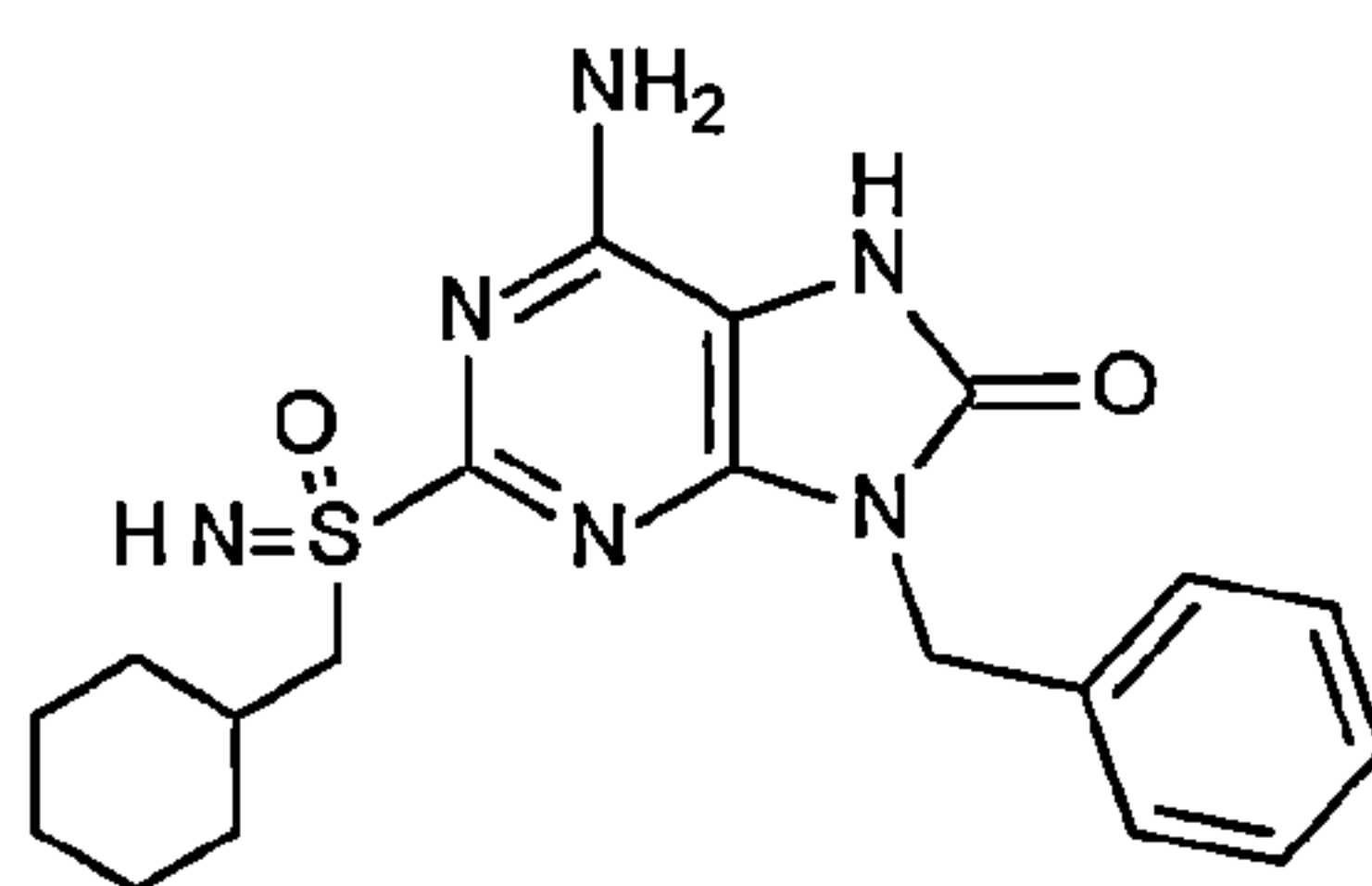
類似於實例1步驟3藉由使用環己基甲基溴(TCI, 目錄號: B1708-25G)代替碘甲烷製備化合物**8a**。獲得白色固體狀6-胺基-9-苄基-2-環己基甲基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(260 mg, 化合物**8a**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 370。

步驟2: 6-胺基-9-苄基-2-(環己基甲基亞磺醯基)-7*H*-嘌呤-8-酮之製備

**8b**

類似於實例1步驟4藉由使用6-胺基-9-苄基-2-環己基甲基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**8a**)代替6-胺基-9-苄基-2-甲基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**1c**)製備化合物**8b**。獲得白色固體狀6-胺基-9-苄基-2-(2-環己基甲基亞磺醯基)-7*H*-嘌呤-8-酮(120 mg, 化合物**8b**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 386。

步驟3: 6-胺基-9-苄基-2-(環己基甲基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-8-酮之製備

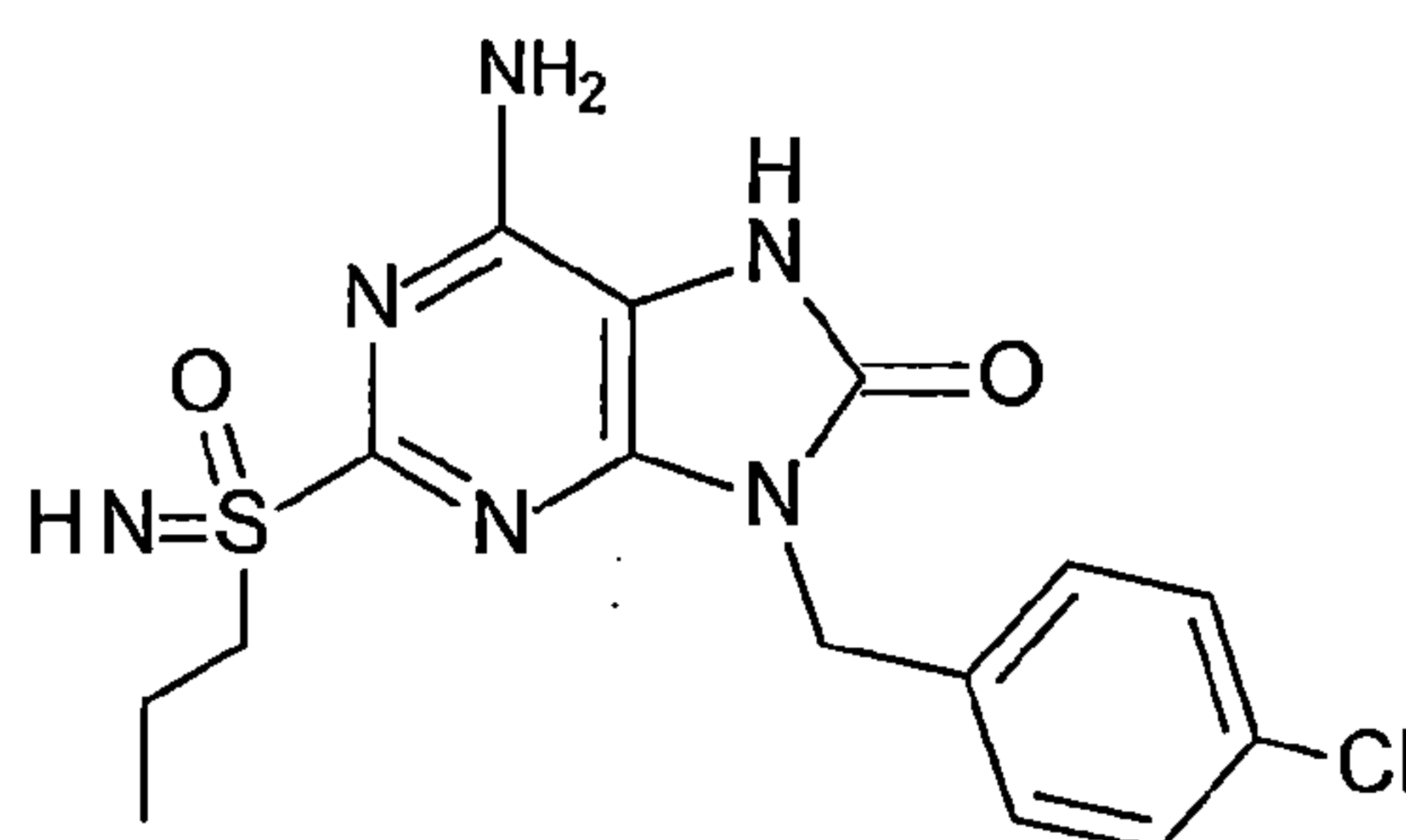
**8**

類似於實例1步驟5藉由使用6-胺基-9-苄基-2-(2-環己基甲基亞磺

鹽基)-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**8b**)代替6-胺基-9-苄基-2-甲基亞磺鹽基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**1d**)製備標題化合物。獲得白色固體狀6-胺基-9-苄基-2-(環己基甲基磺鹽基)-7*H*-嘌呤-8-酮(40 mg, 實例**8**)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10.59 (br. s., 1H), 7.27-7.33 (m, 5H), 6.97 (br. s., 2H), 4.97 (s, 2H), 4.03 (s, 1H), 3.26-3.29 (m, 2H), 1.54-1.86 (m, 5H), 0.89-1.12 (m, 6H)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 401。

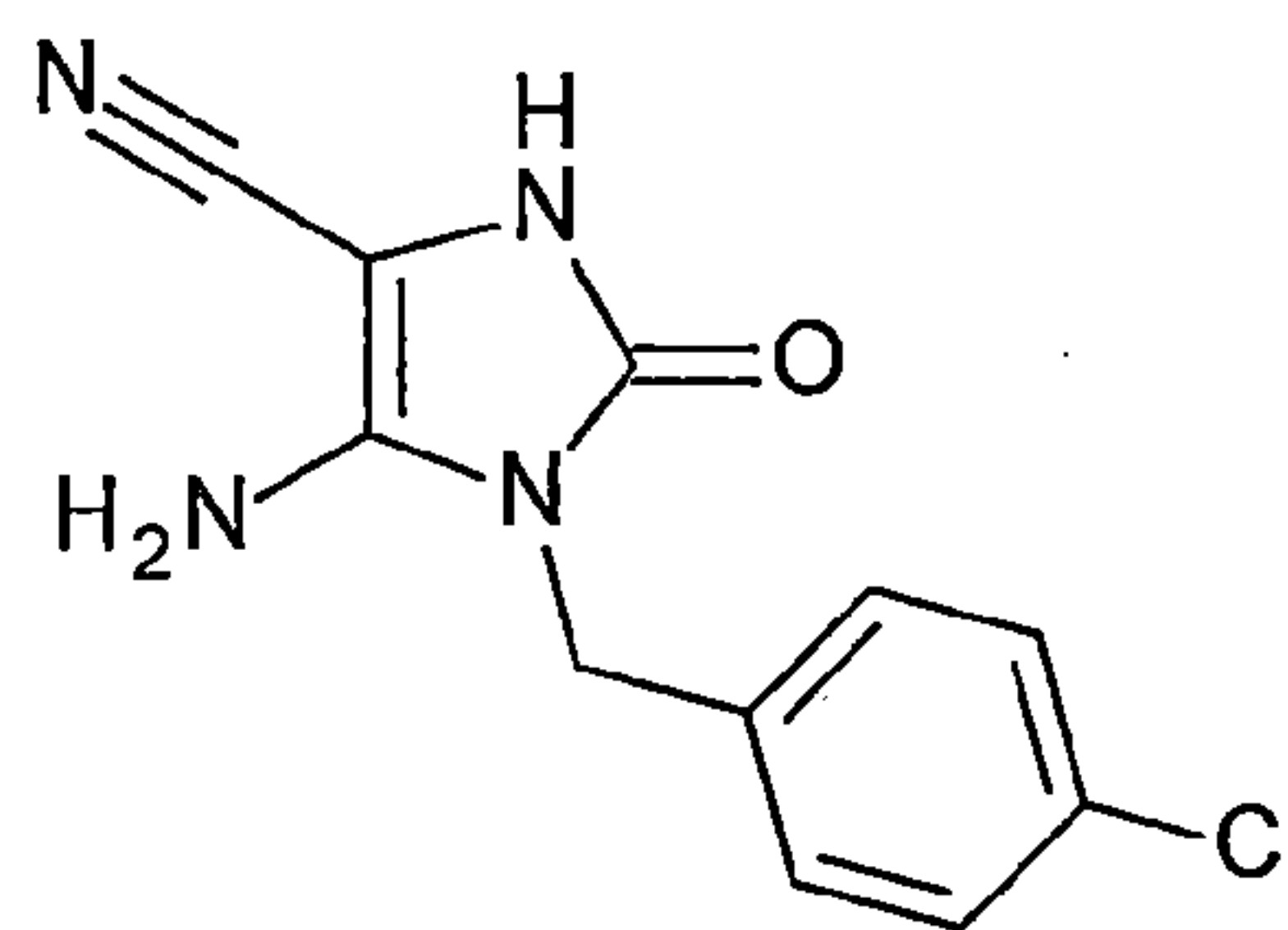
實例9

6-胺基-9-[(4-氯苯基)甲基]-2-(丙基磺鹽基)-7*H*-嘌呤-8-酮



9

步驟1：4-胺基-3-[(4-氯苯基)甲基]-2-側氧基-1*H*-咪唑-5-甲腈之製備

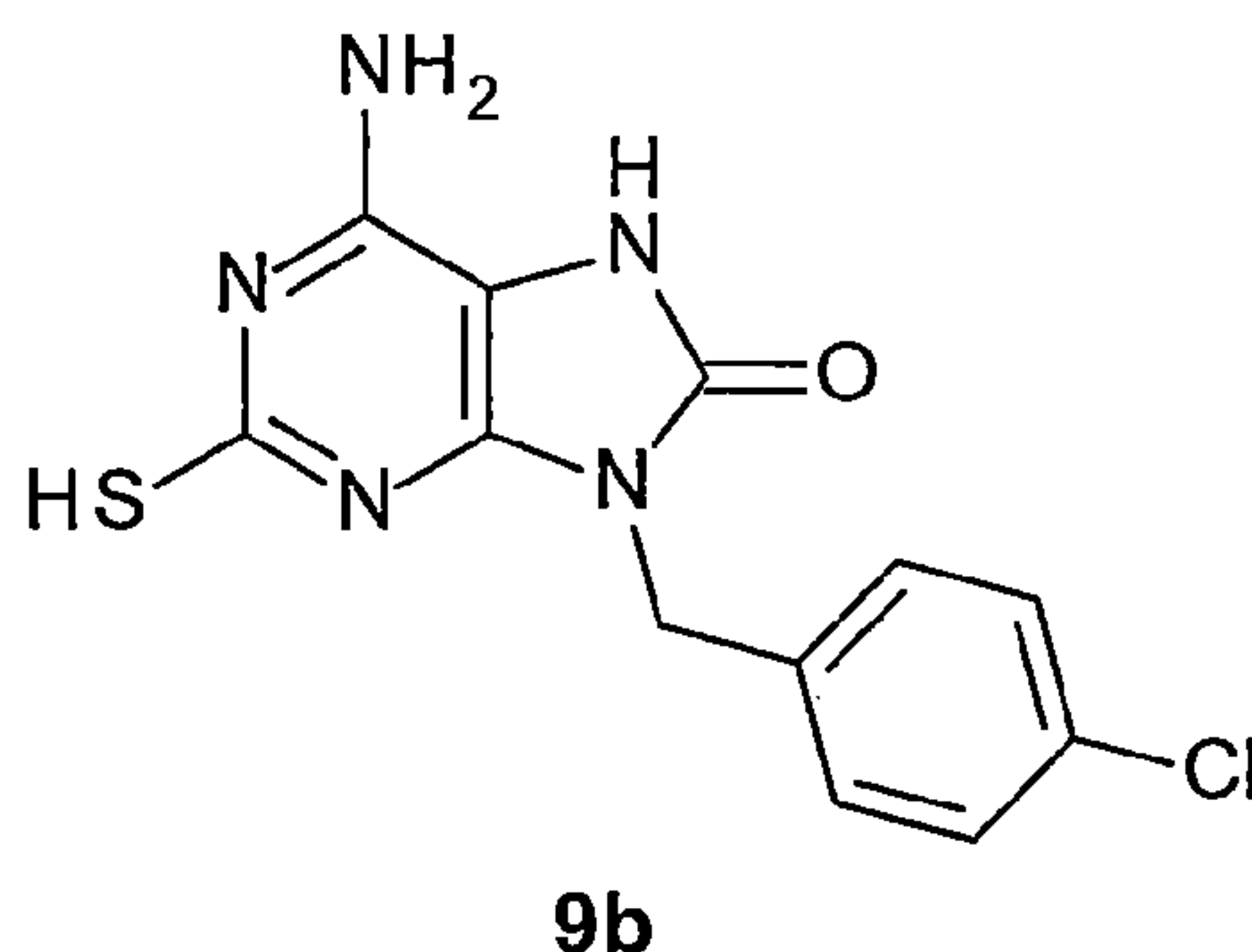


9a

在-80°C下向三光氣(5.9 g, 20 mmol)於無水THF (40 mL)中之溶液中添加於無水THF (80 mL)中之(4-氯苯基)甲基胺(8.5 g, 60 mmol, Accela ChemBio Inc, 目錄號: SY004062-25g)及DIPEA (12.4 g, 96 mmol)。將溶液在-80°C下攪拌15 min。在-80°C下添加胺基丙二腈對甲苯磺酸酯(15.2 g, 60 mmol, TCI, 目錄號: A1119-25G)及DIPEA (6.2 g, 48 mmol)於無水THF (40 mL)中之溶液。在RT下攪拌24 hr, 在真空

中濃縮反應物並將殘餘物分配於EtOAc (300 mL)與水(150 mL)之間。用鹽水(50 mL)將經分離有機層洗滌兩次，並用氫氧化鈉溶液(50 mL, 1 N)萃取兩次。用10 wt.%硫酸氫鈉溶液中和合併之氫氧化鈉溶液層並用EtOAc萃取。然後用鹽水洗滌經分離有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在真空中濃縮。用乙醚研磨殘餘物且然後過濾混合物，從而得到黃色固體狀4-胺基-3-[(4-氯苯基)甲基]-2-側氧基-1*H*-咪唑-5-甲腈(8.0 g, 化合物**9a**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 249。

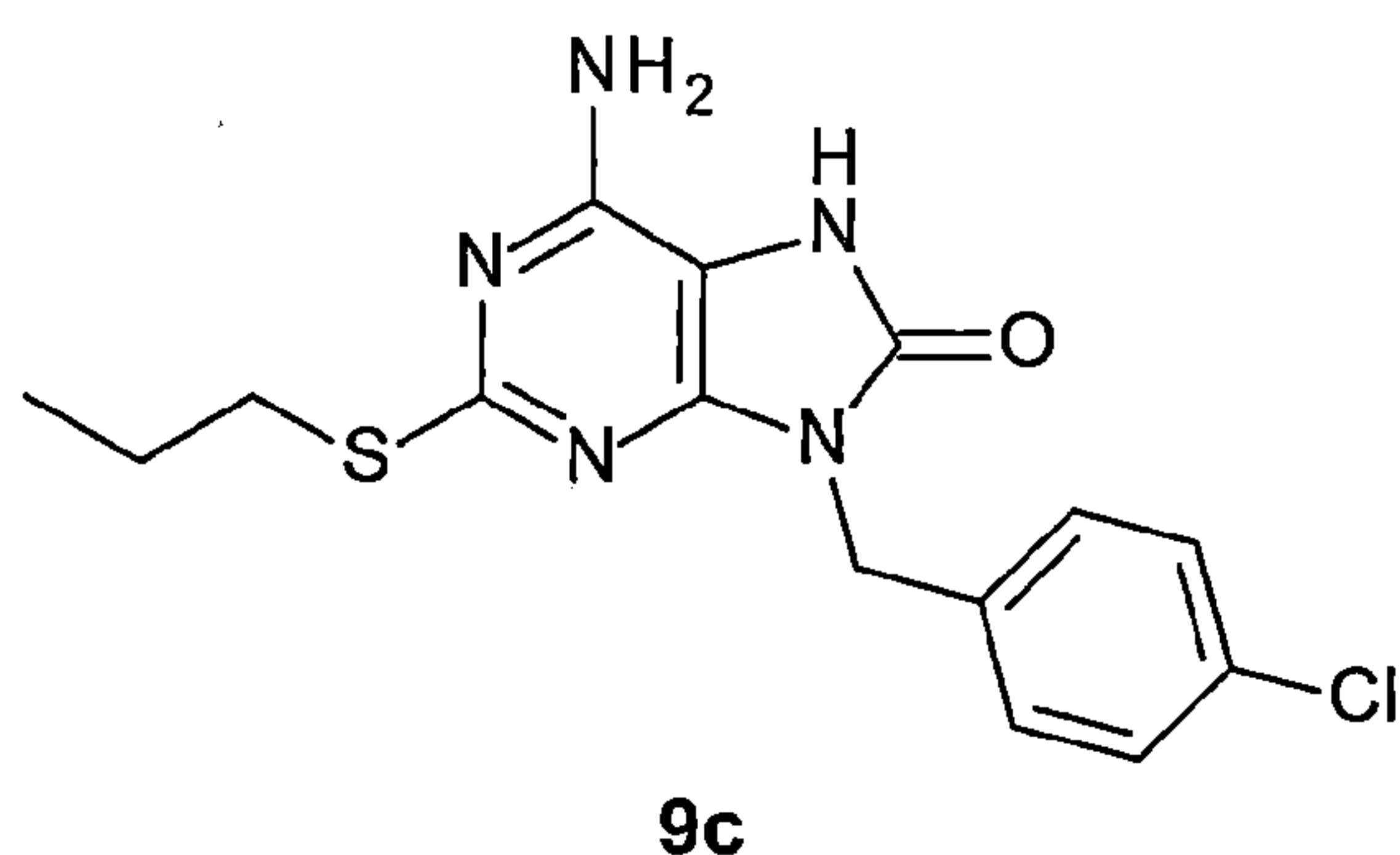
步驟2：6-胺基-9-[(4-氯苯基)甲基]-2-硫基-7*H*-嘌呤-8-酮之製備



向4-胺基-3-[(4-氯苯基)甲基]-2-側氧基-1*H*-咪唑-5-甲腈(8.0 g, 32.0 mmol, 化合物**9a**)於THF (100 mL)中之溶液中逐滴添加異硫氰酸苯甲醯基酯(11.5 g, 70.4 mmol, TCI, 目錄號：A11596-100G)。在RT下攪拌12 hr之後，在真空中濃縮反應混合物。在乙醚(100 mL)中研磨殘餘物並藉由過濾收集所得沈澱物。

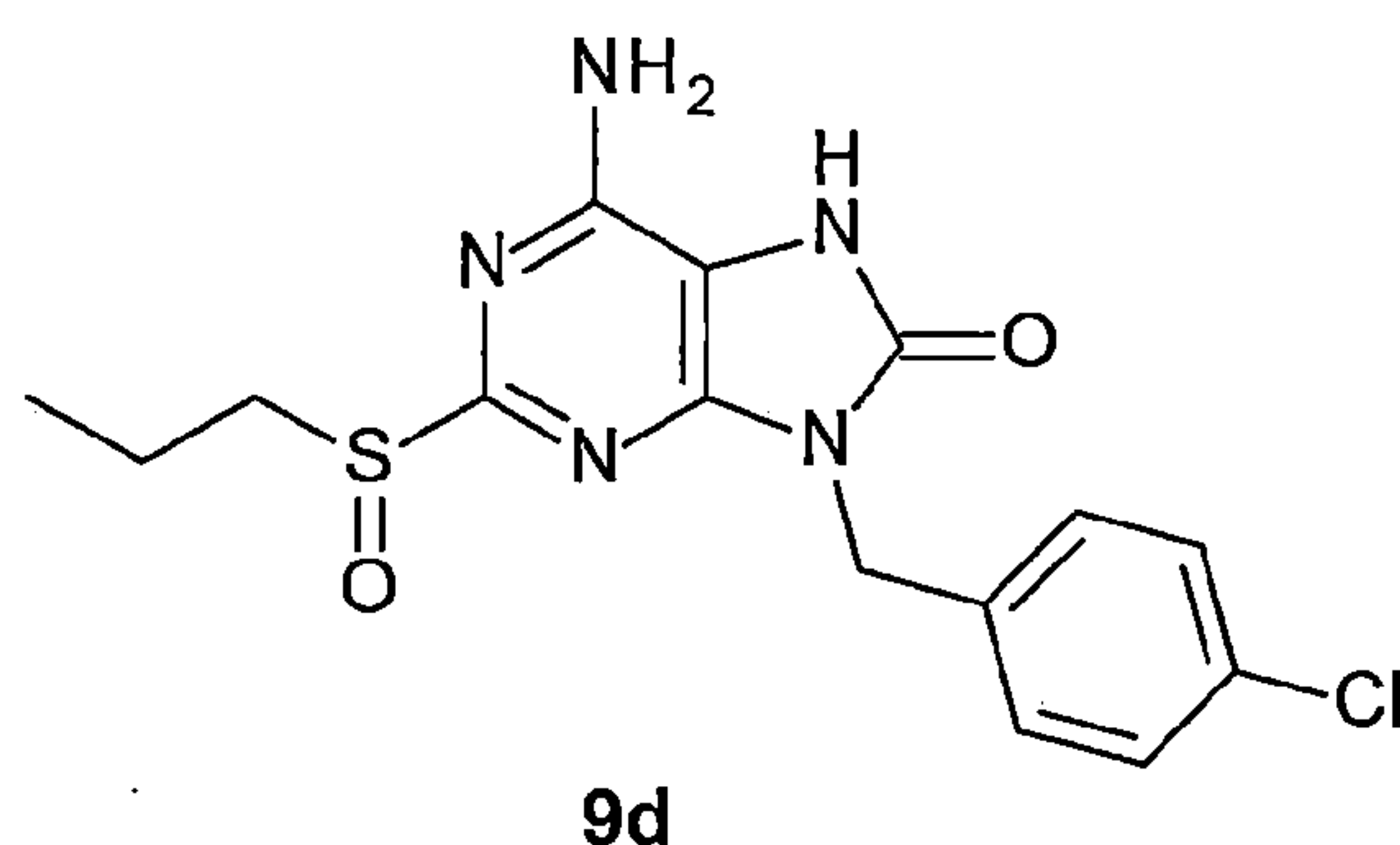
向所獲得沈澱物於THF (300 mL)中之溶液中添加氫氧化鈉(30 mL, 2 N)。使混合物回流50 hr，且然後用10 wt.%硫酸氫鈉水溶液酸化至pH 3。藉由過濾收集所得沈澱物，從而得到黃色固體狀粗製產物6-胺基-9-[(4-氯苯基)甲基]-2-硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**9b**) (6.4 g)。產物未經進一步純化即用於下一步驟。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 308。

步驟3：6-胺基-9-[(4-氯苯基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮之製備



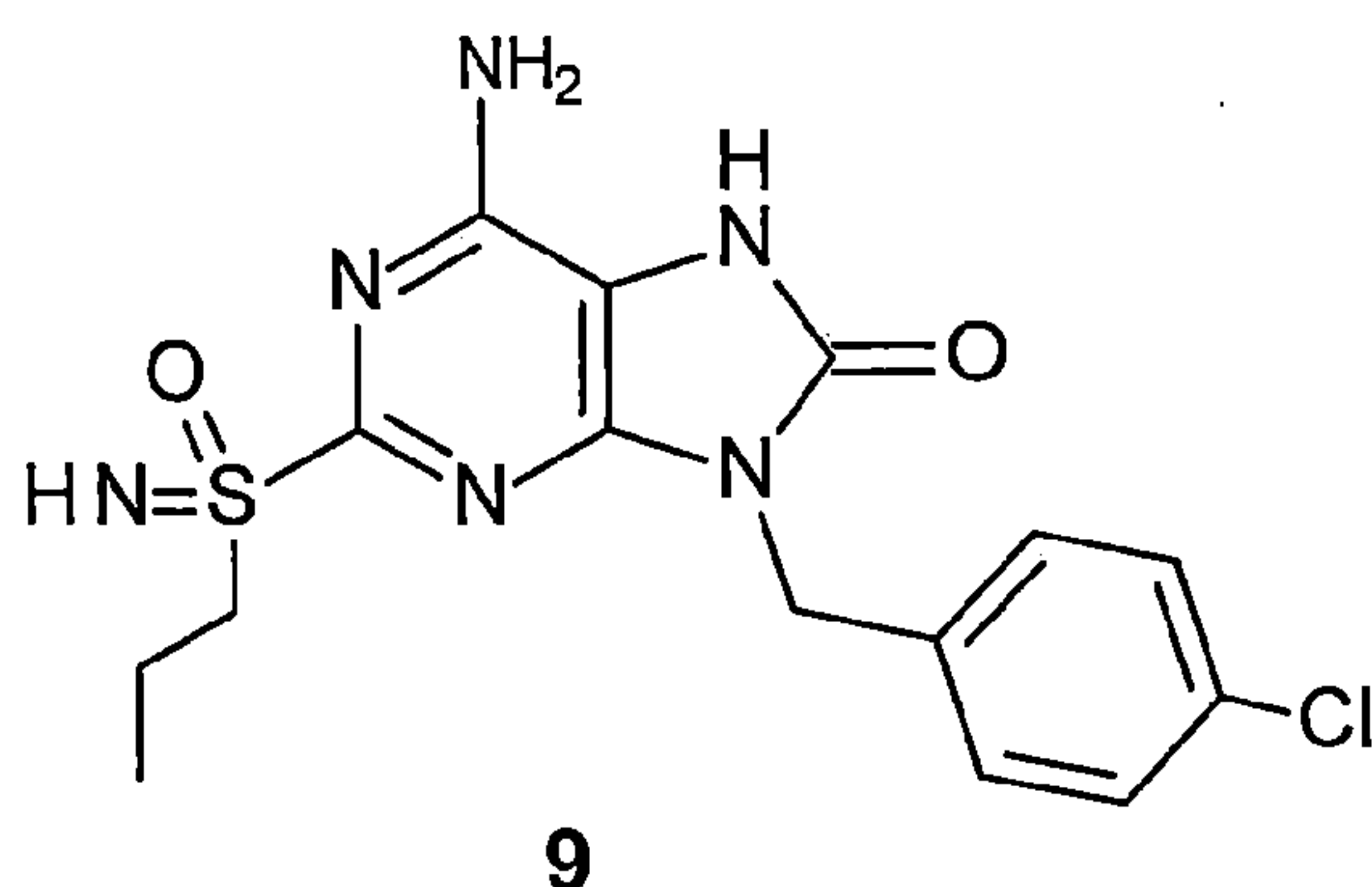
類似於實例1步驟3藉由使用正丙基溴及6-胺基-9-[(4-氯苯基)甲基]-2-硫基-7H-嘌呤-8-酮(化合物**9b**)代替碘甲烷及6-胺基-9-苄基甲基-2-硫基-7H-嘌呤-8-酮(化合物**1b**)製備化合物**9c**。獲得白色固體狀6-胺基-9-[(4-氯苯基)甲基]-2-丙基硫基-7H-嘌呤-8-酮(800 mg, 化合物**9c**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 350。

步驟4：6-胺基-9-[(4-氯苯基)甲基]-2-丙基亞磺基-7H-嘌呤-8-酮之製備



類似於實例1步驟4藉由使用6-胺基-9-[(4-氯苯基)甲基]-2-丙基硫基-7H-嘌呤-8-酮(化合物**9c**)代替6-胺基-9-苄基-2-甲基硫基-7H-嘌呤-8-酮(化合物**1c**)製備化合物**9d**。獲得白色固體狀6-胺基-9-[(4-氯苯基)甲基]-2-丙基亞磺基-7H-嘌呤-8-酮(150 mg, 化合物**9d**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 366。

步驟5：6-胺基-9-[(4-氯苯基)甲基]-2-(丙基磺基亞胺基)-7H-嘌呤-8-酮之製備



類似於實例1步驟5藉由使用6-胺基-9-[(4-氯苯基)甲基]-2-丙基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**9d**)代替6-胺基-9-苄基-2-(2-甲基亞磺醯基)-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**1d**)製備標題化合物。獲得白色固體狀6-胺基-9-[(4-氯苯基)甲基]-2-(丙基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-8-酮(25 mg, 實例**9**)。

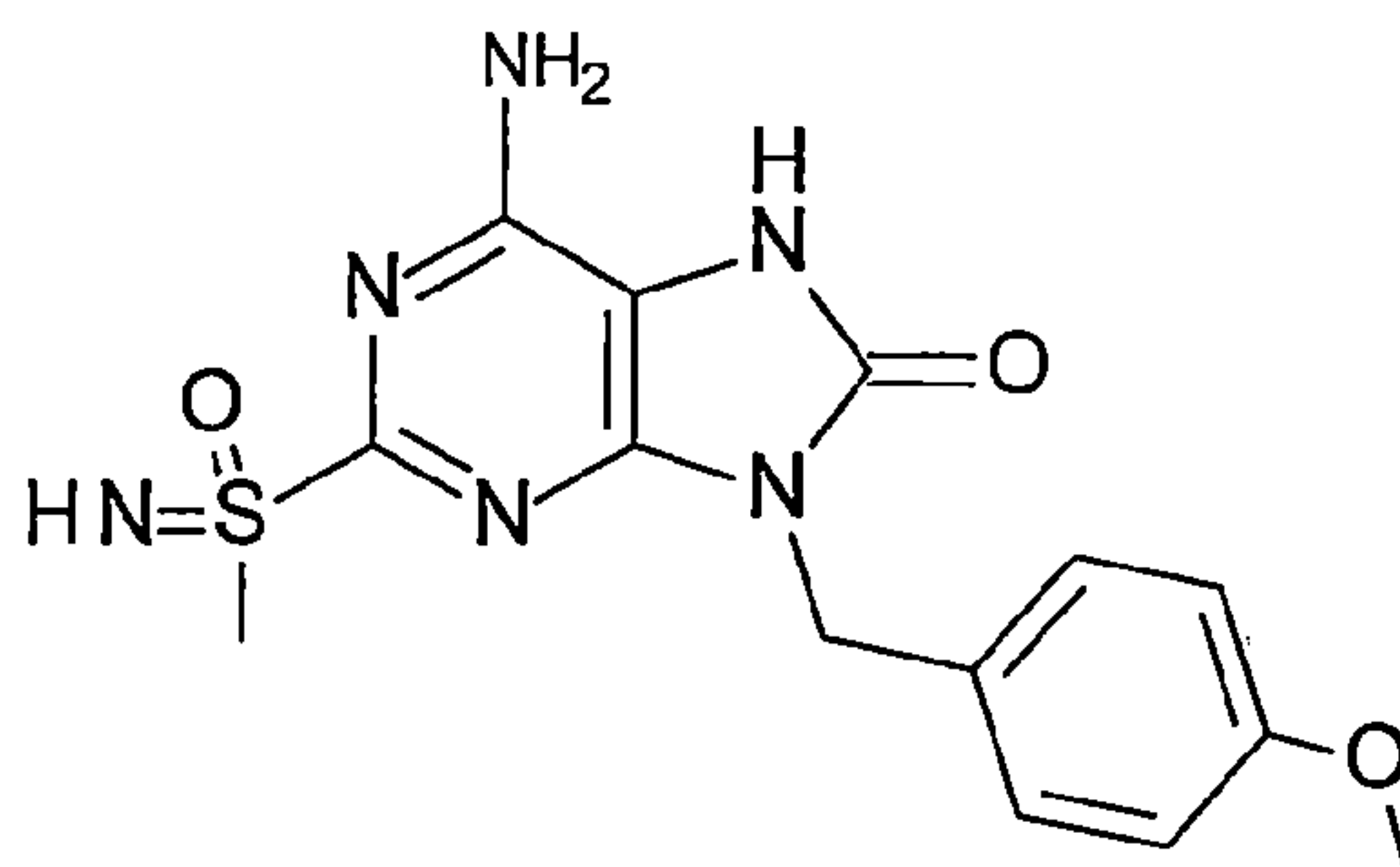
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 10.60 (br. s, 1H), 7.32-7.42 (m, 4H), 6.98 (br. s, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.03 (s, 1H), 3.25-3.41 (m, 2H), 1.56-1.68 (m, 2H), 0.91 (t, $J = 8\text{Hz}$, 3H)。所觀察MS(ESI^+) [$(\text{M}^+\text{H})^+$]: 381。

藉由對掌性HPLC分離實例**9**之化合物，得到白色固體狀實例**9-A** (較快溶析, 21 mg)及實例**9-B** (較慢溶析, 10 mg)。(分離條件：甲醇 5%-40% (0.05%DEA)/ CO_2 在ChiralPak OJ-3管柱上。)

實例**9-A**： ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 10.63 (br. s, 1H), 7.34-7.41 (m, 4H), 6.99 (br. s, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.05 (br. s, 1H), 3.29-3.38 (m, 2H), 1.58-1.66 (m, 2H), 0.91 (t, $J = 8\text{Hz}$, 3H)。所觀察MS(ESI^+) [$(\text{M}+\text{H})^+$]: 381。

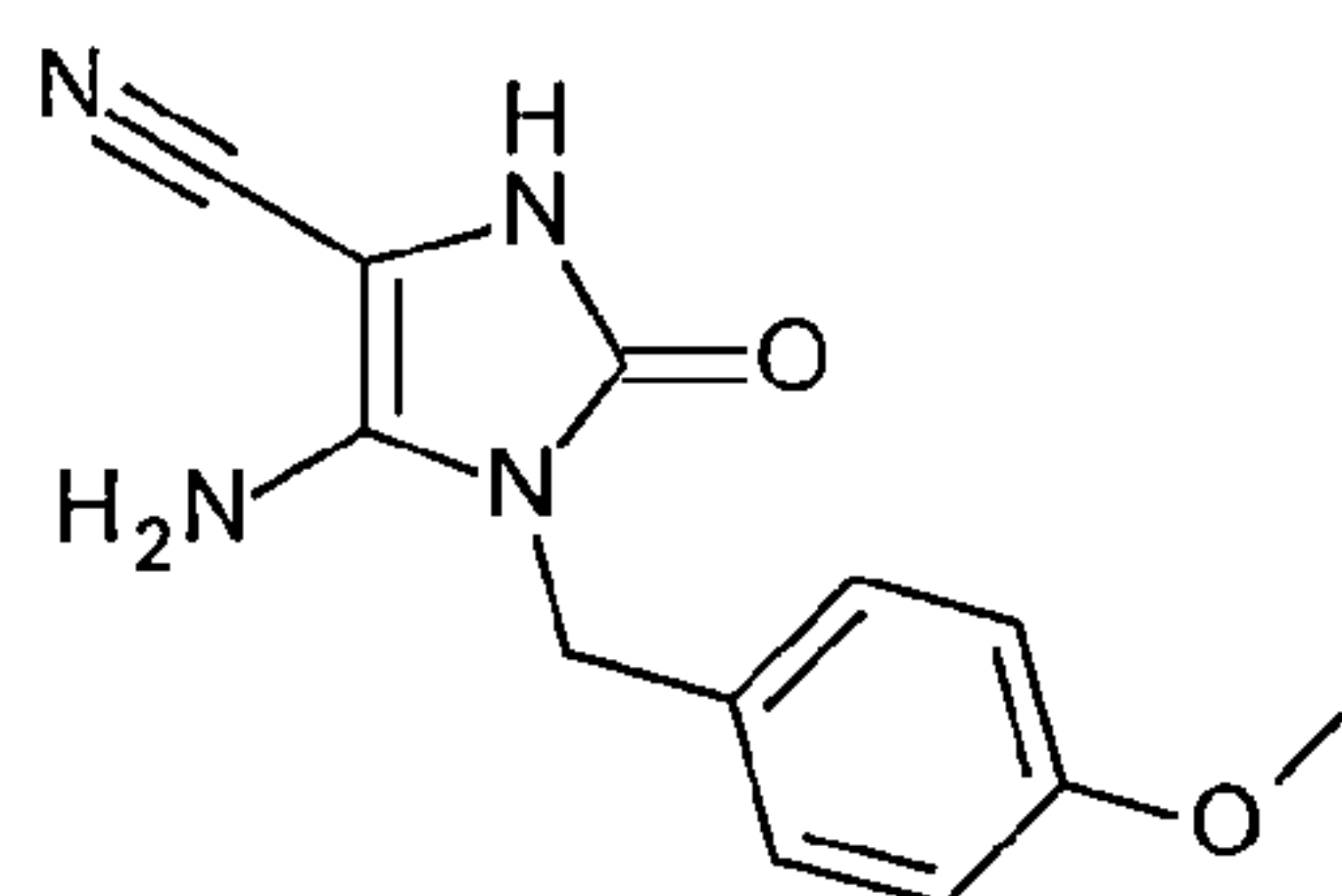
實例**9-B**： ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 10.63 (br. s, 1H), 7.34-7.41 (m, 4H), 6.99 (br. s, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.05 (br. s, 1H), 3.29-3.38 (m, 2H), 1.58-1.66 (m, 2H), 0.91 (t, $J = 8\text{Hz}$, 3H)。所觀察MS(ESI^+) [$(\text{M}+\text{H})^+$]: 381。

實例10

6-胺基-9-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-(甲基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-8-酮

10

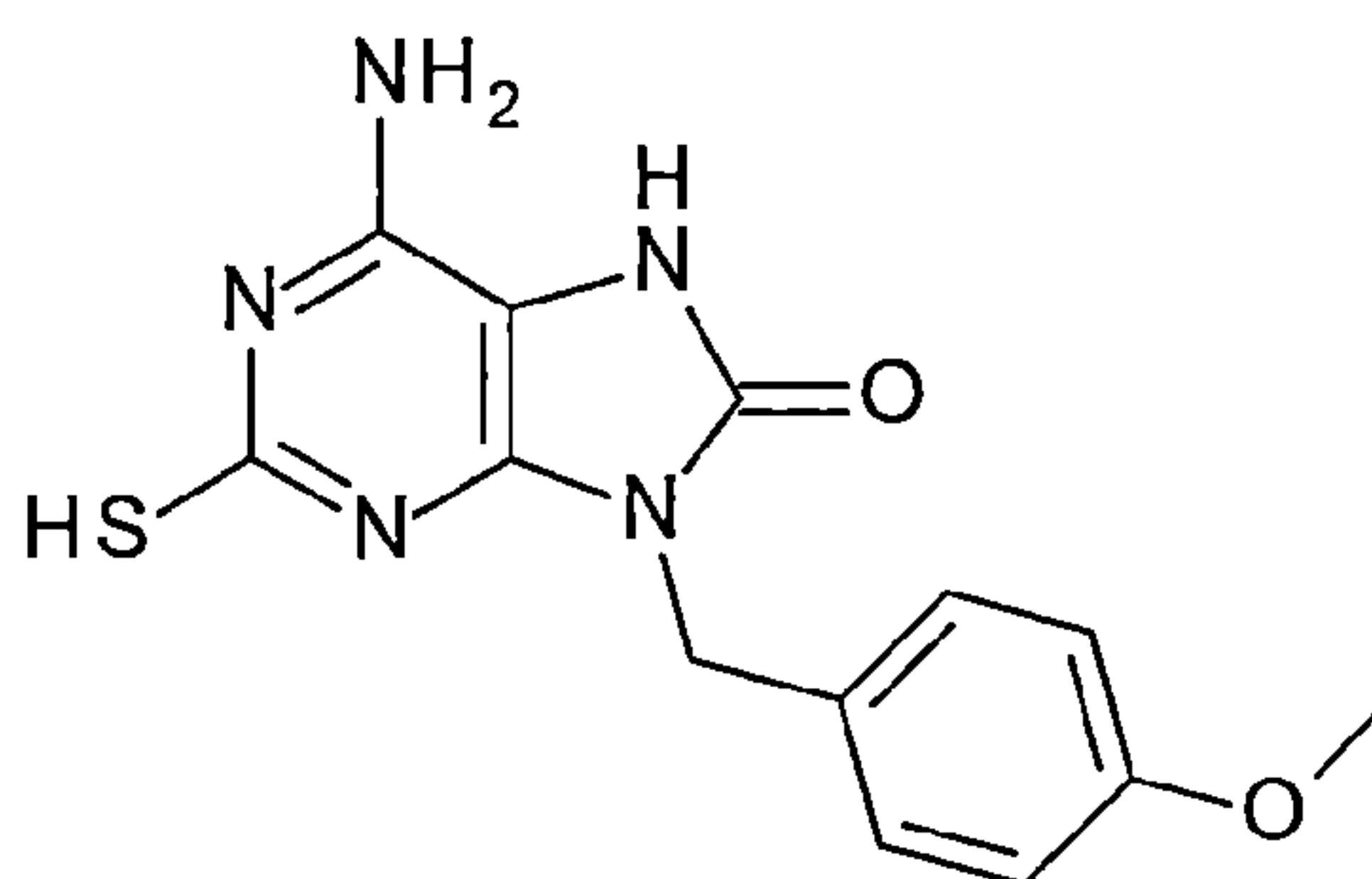
步驟1：4-胺基-3-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-側氧基-1*H*-咪唑-5-甲腈之製備



10a

類似於實例9步驟1藉由使用(4-甲氧基苯基)甲基胺代替4-氯苯基甲基胺製備化合物**10a**。製得黃色固體狀4-胺基-3-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-側氧基-1*H*-咪唑-5-甲腈(7.5g, 化合物**10a**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 245。

步驟2：6-胺基-9-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-硫基-7*H*-嘌呤-8-酮之製備

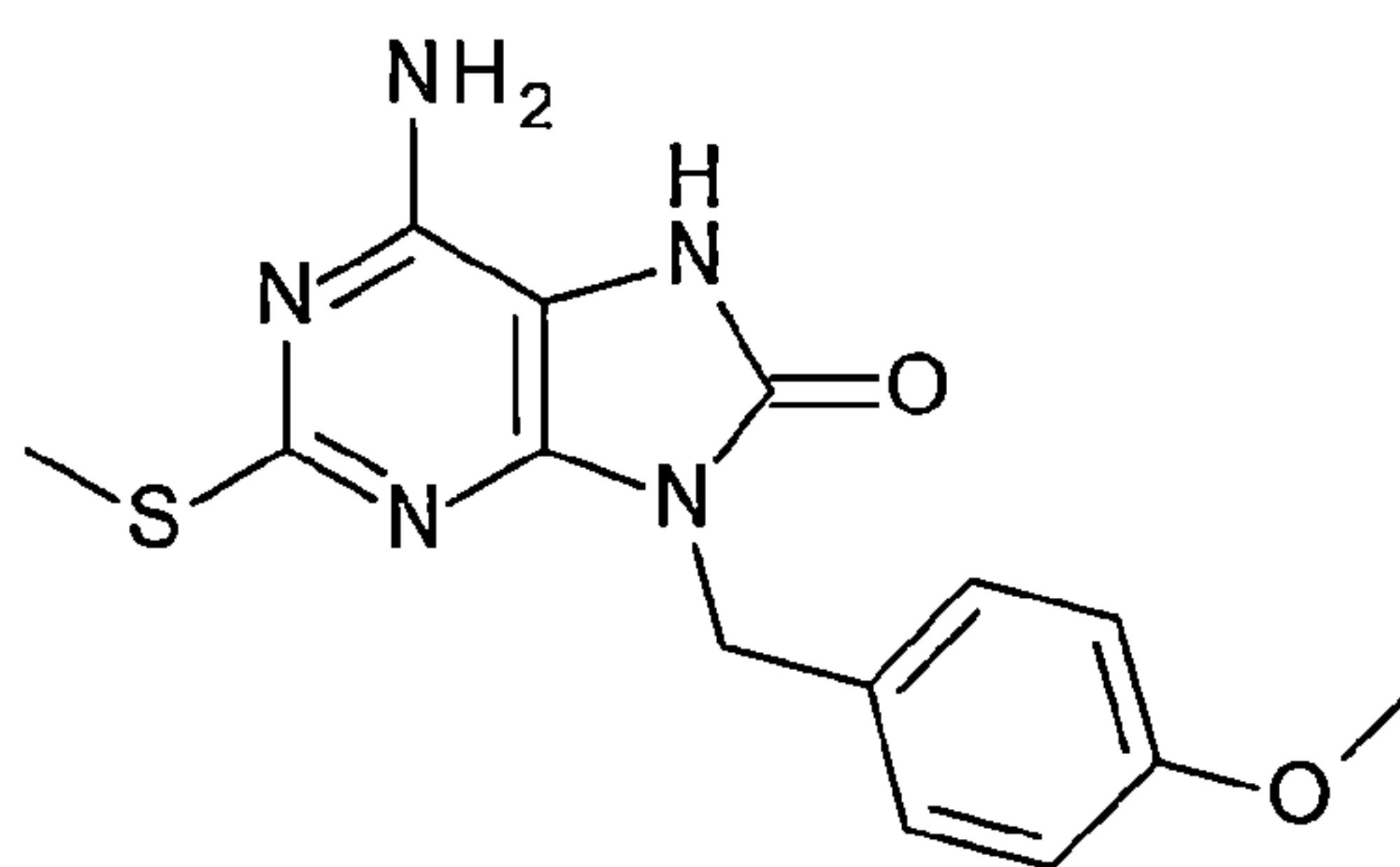


10b

類似於實例9步驟2藉由使用4-胺基-3-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-側氧基-1*H*-咪唑-5-甲腈(化合物**10a**)代替4-胺基-3-[(4-氯苯基)甲基]-2-側

氧基-1*H*-咪唑-5-甲腈(化合物**9a**)製備化合物**10b**。製得黃色固體狀6-胺基-9-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(11.4 g, 化合物**10b**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 304。

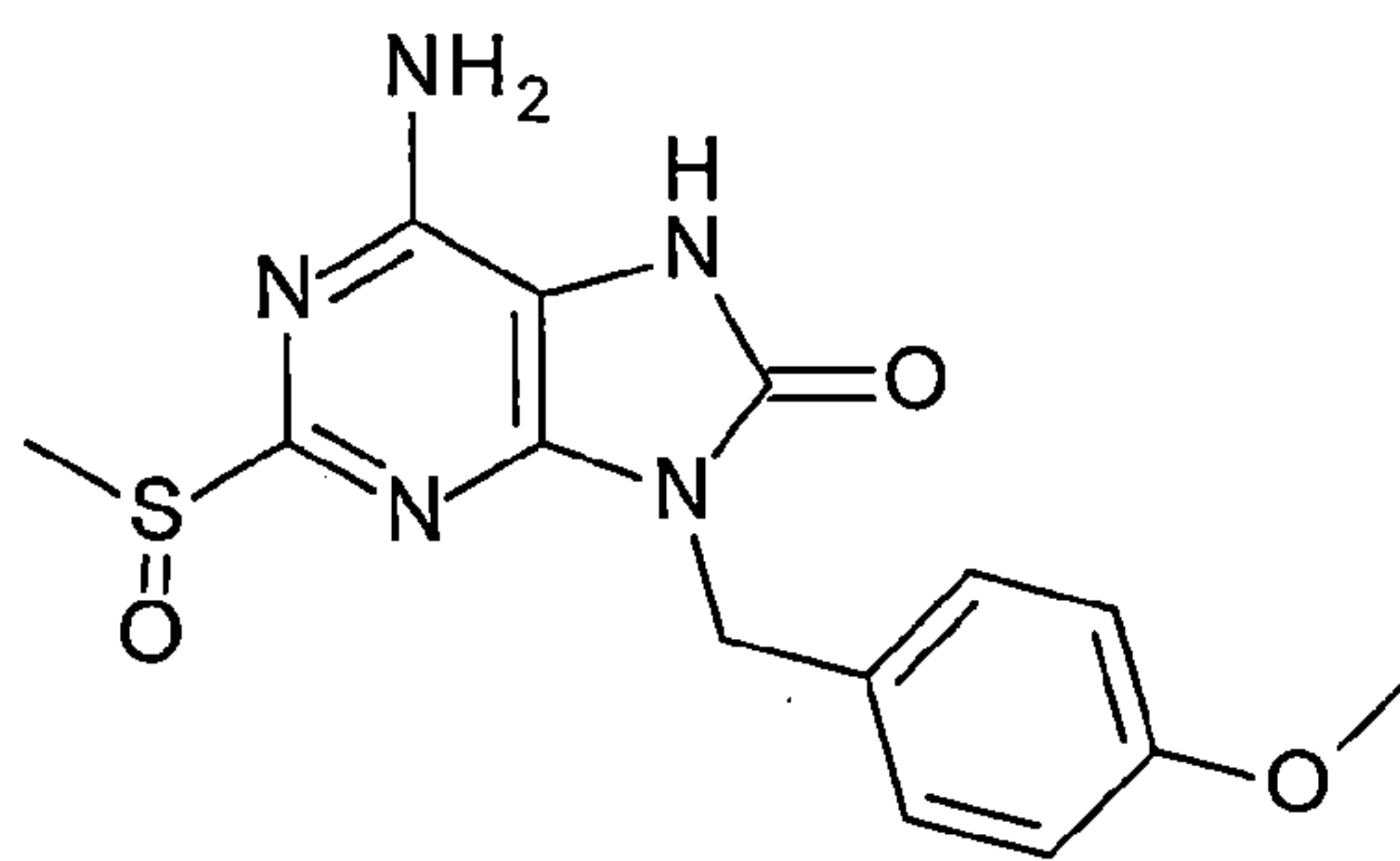
步驟3：6-胺基-9-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-甲基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮之製備



10c

類似於實例1步驟3藉由使用6-胺基-9-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**10b**)代替6-胺基-9-苄基-2-硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**1b**)製備化合物**10c**。製得黃色固體狀6-胺基-9-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-甲基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(2.3 g, 化合物**10c**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 318。

步驟4：6-胺基-9-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-甲基亞磺基-7*H*-嘌呤-8-酮之製備

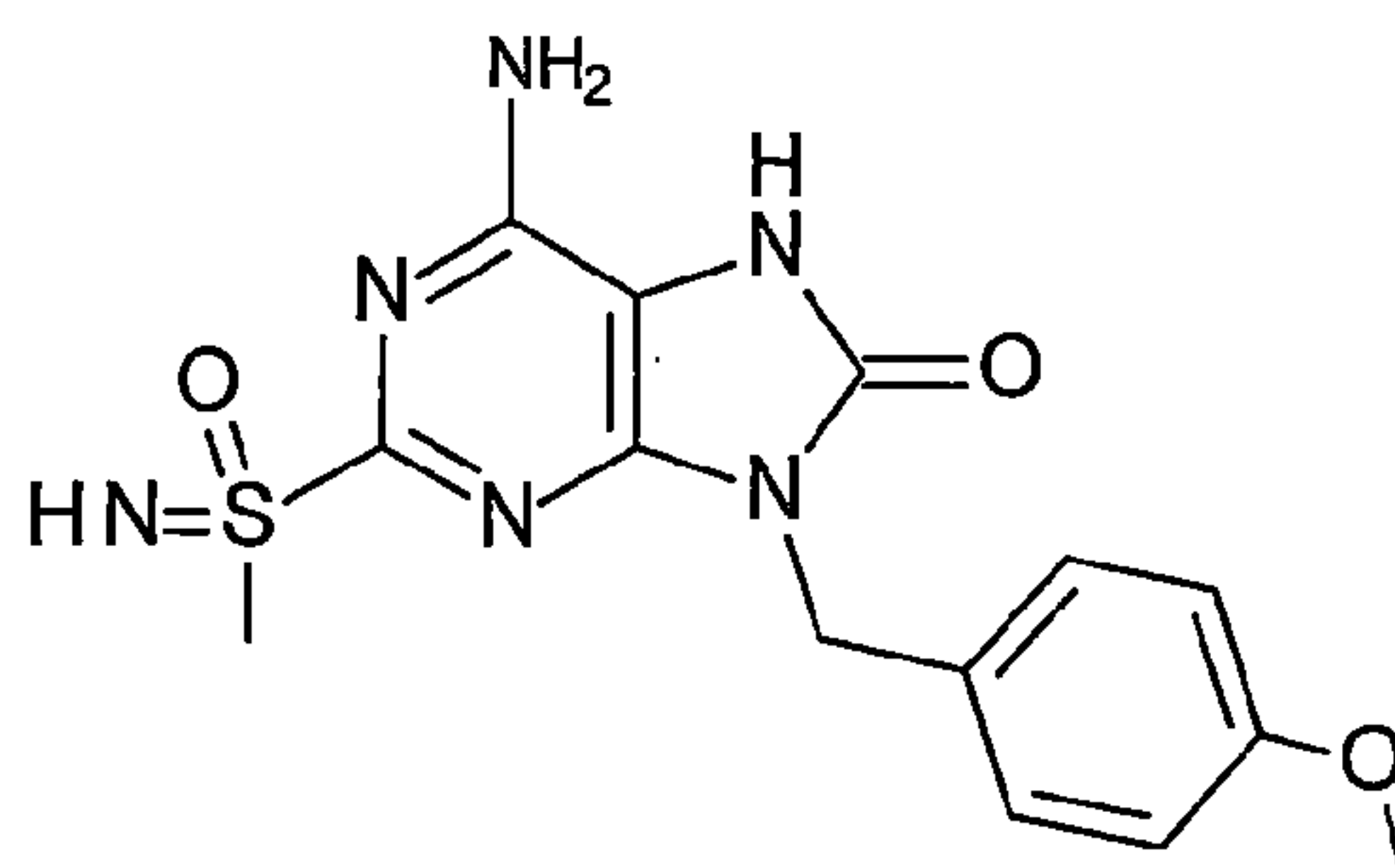


10d

類似於實例1步驟4藉由使用6-胺基-9-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-甲基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**10c**)代替6-胺基-9-苄基-2-甲基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**1c**)製備化合物**10d**。製得黃色固體狀6-胺基-9-[(4-甲

氧基苯基)甲基]-2-甲基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-8-酮 (130 mg, 化合物 **10d**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 334。

步驟5：6-胺基-9-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-(甲基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-8-酮之製備

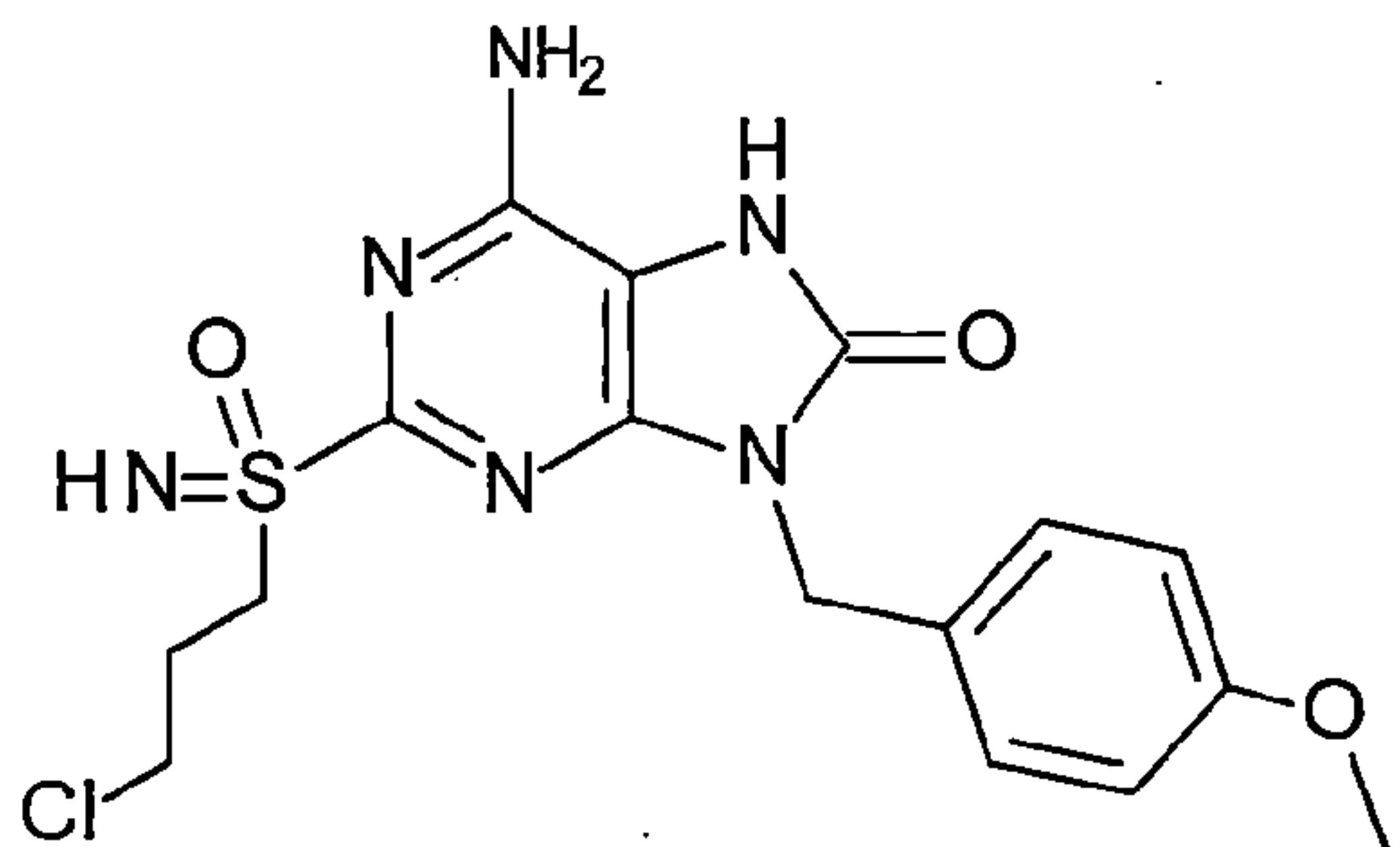


10

類似於實例1步驟5藉由使用6-胺基-9-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-甲基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**10d**)代替6-胺基-9-苄基-2-甲基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**1d**)製備標題化合物。製得黃色固體狀6-胺基-9-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-(甲基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-8-酮 (10 mg, 實例**10**)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10.53 (br. s, 1H), 7.32 (t, *J* = 6.41Hz, 2H), 6.95 (br. s, 2H), 6.89 (t, *J* = 6.38Hz, 2H), 4.89 (s, 2H), 4.07 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.21 (s, 3H)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 349。

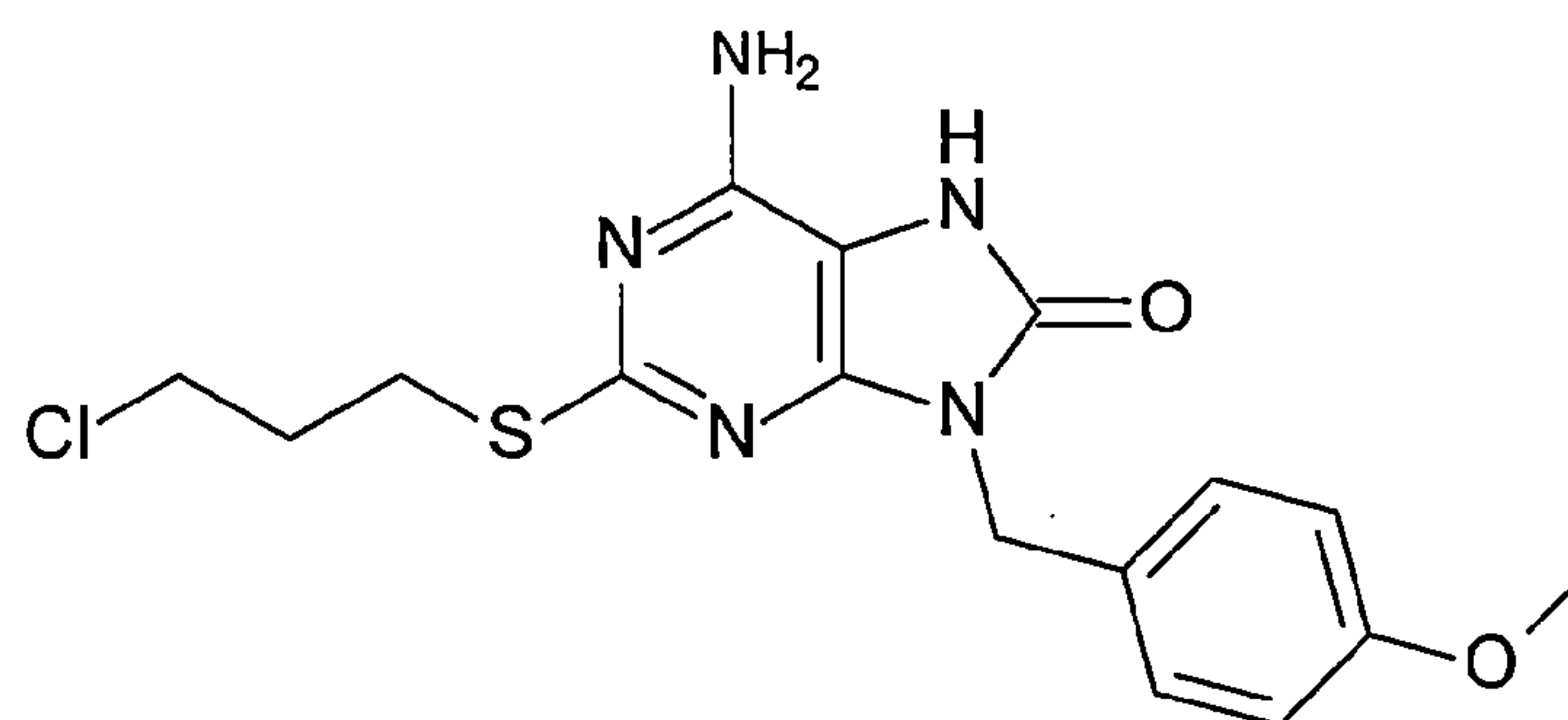
實例11

6-胺基-2-(3-氯丙基磺醯亞胺基)-9-[(4-甲氧基苯基)甲基]-7*H*-嘌呤-8-酮



11

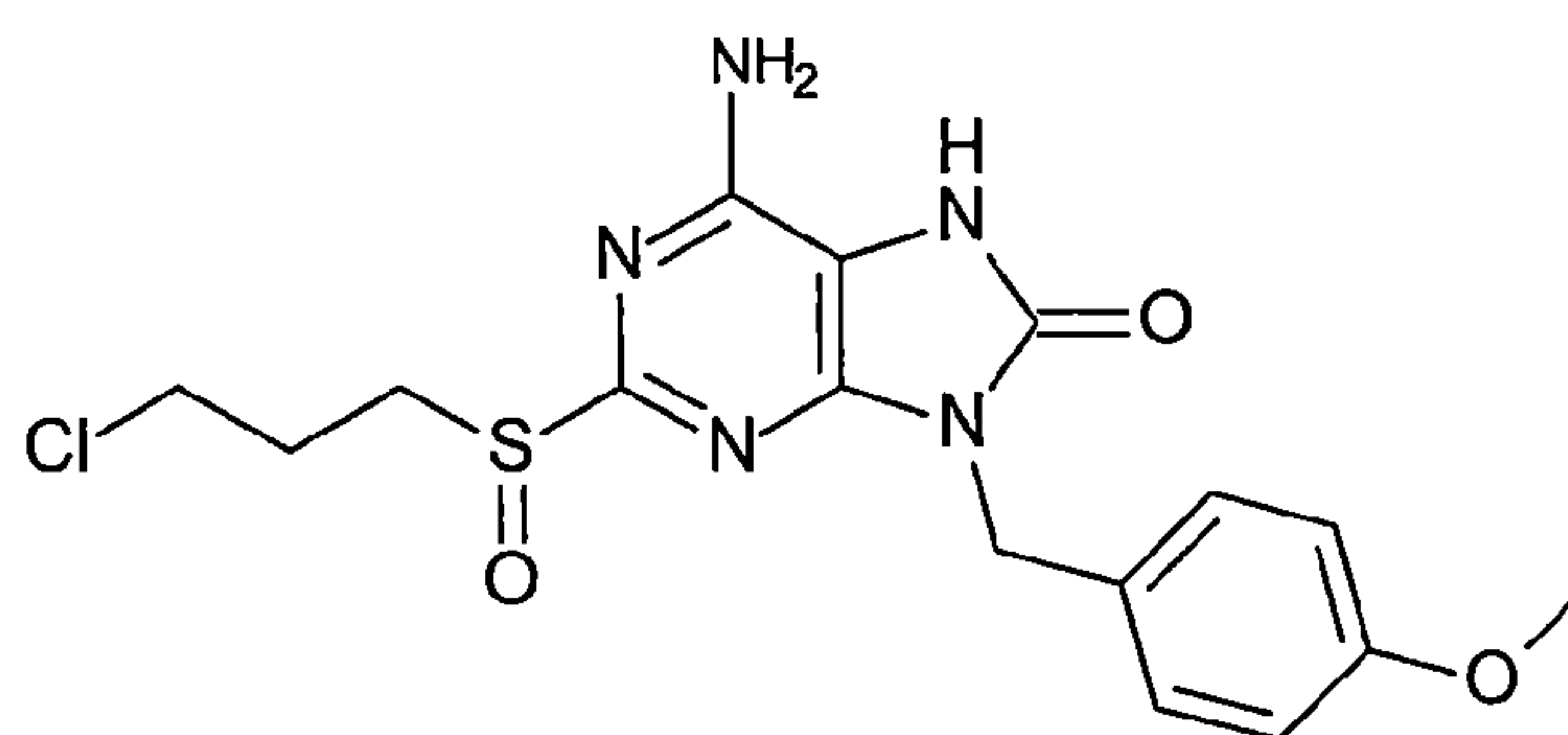
步驟1：6-胺基-2-(3-氯丙基硫基)-9-[(4-甲氧基苯基)甲基]-7H-嘌呤-8-酮之製備



11a

類似於實例1步驟3藉由使用1-溴-3-氯-丙烷及6-胺基-9-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-硫基-7H-嘌呤-8-酮(化合物10b)代替碘甲烷及6-胺基-9-苄基-2-硫基-7H-嘌呤-8-酮(化合物1b)製備化合物11a。獲得白色固體狀6-胺基-2-(3-氯丙基硫基)-9-[(4-甲氧基苯基)甲基]-7H-嘌呤-8-酮(3.2 g, 化合物11a)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 380。

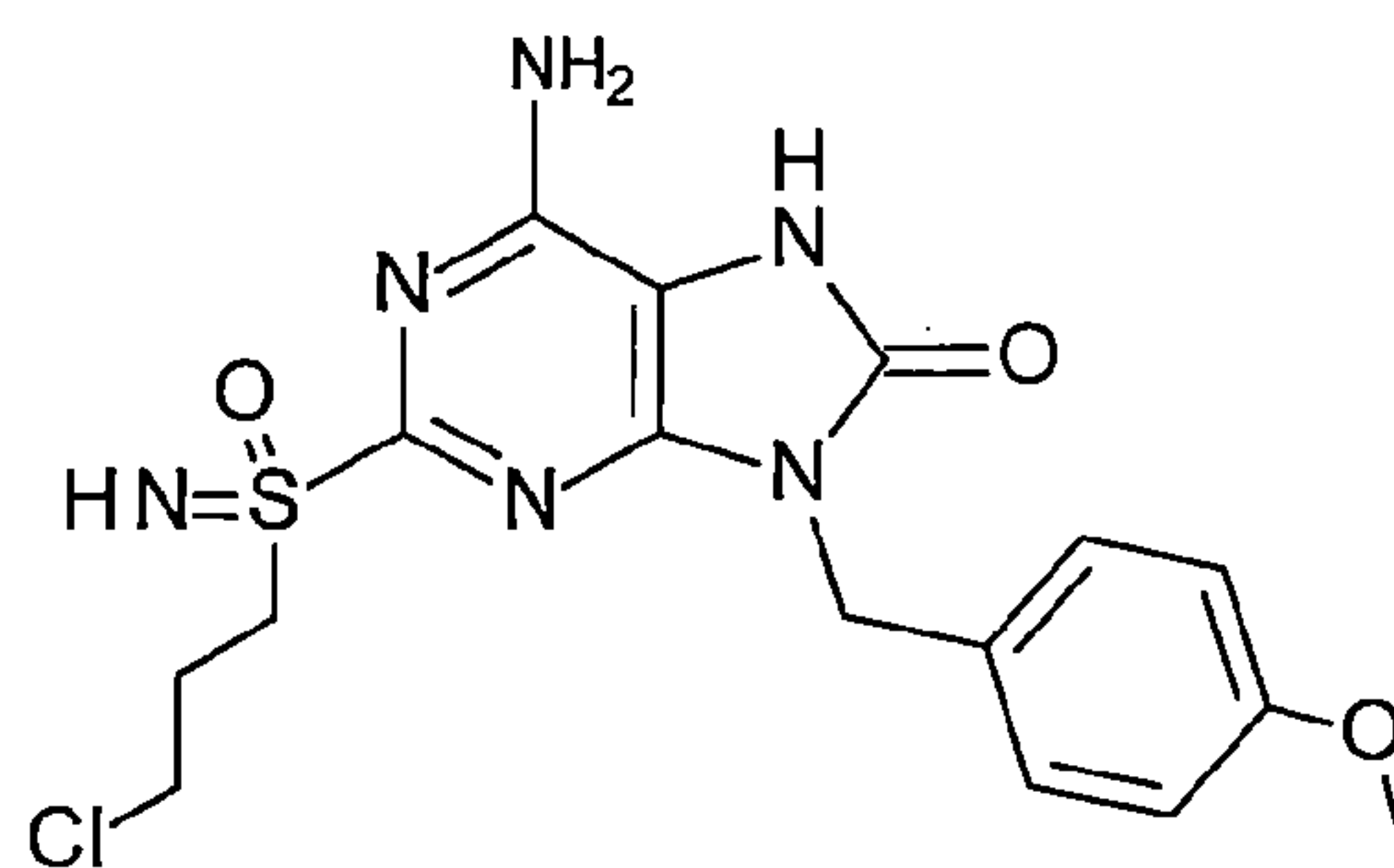
步驟2：6-胺基-2-(3-氯丙基亞磺基)-9-[(4-甲氧基苯基)甲基]-7H-嘌呤-8-酮之製備



11b

類似於實例1步驟4藉由使用6-胺基-2-(3-氯丙基硫基)-9-[(4-甲氧基苯基)甲基]-7H-嘌呤-8-酮(化合物11a)代替6-胺基-9-苄基-2-甲基硫基-7H-嘌呤-8-酮(化合物1c)製備化合物11b。獲得白色固體狀6-胺基-2-(3-氯丙基亞磺基)-9-[(4-甲氧基苯基)甲基]-7H-嘌呤-8-酮(1.3 g, 化合物11b)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 396。

步驟3：6-胺基-2-(3-氯丙基磺醯亞胺基)-9-[(4-甲氧基苯基)甲基]-7H-嘌呤-8-酮之製備

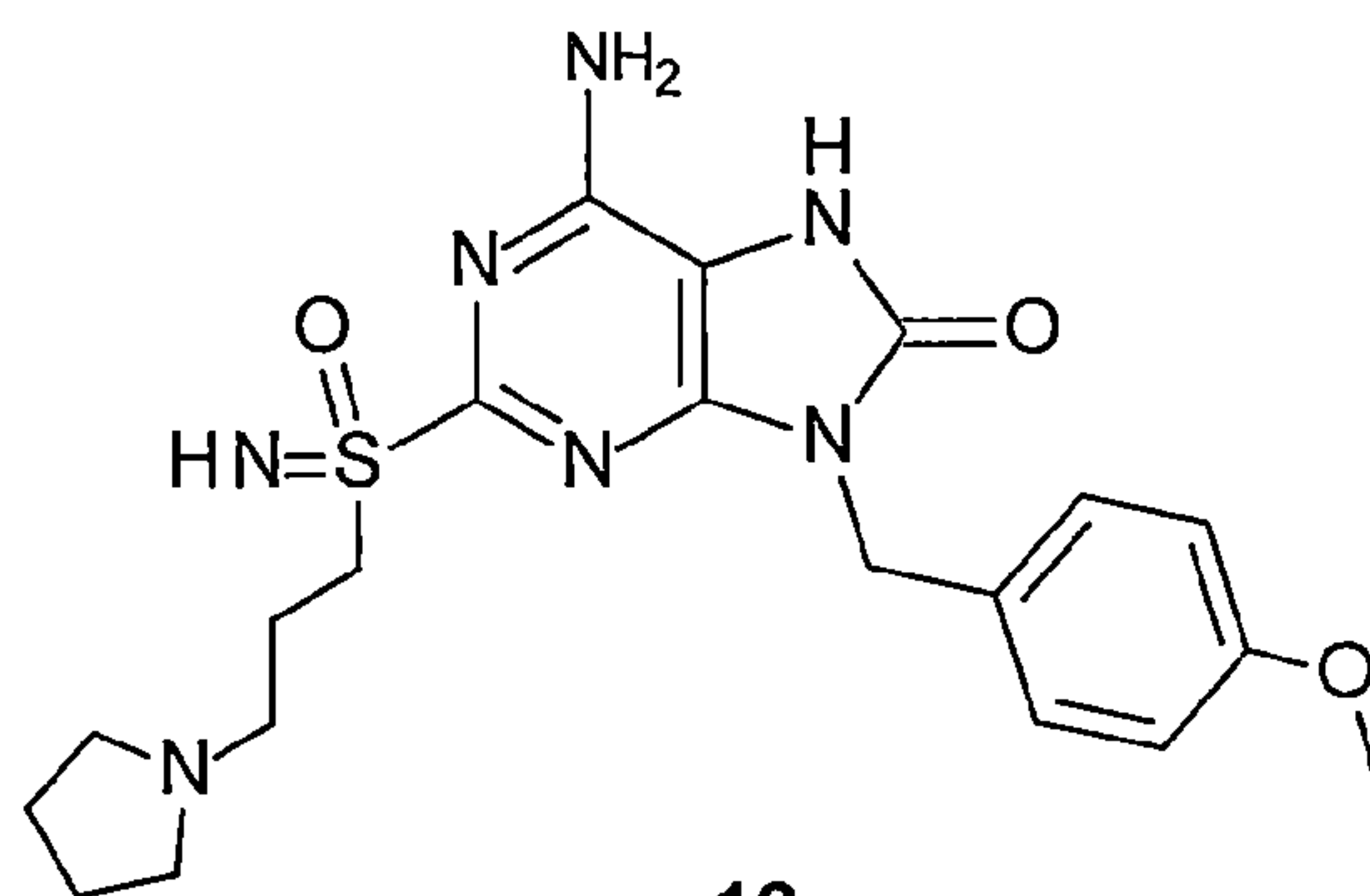


11

類似於實例1步驟5藉由使用6-胺基-2-(3-氯丙基亞磺醯基)-9-[(4-甲氧基苯基)甲基]-7H-嘌呤-8-酮(化合物11b)代替6-胺基-9-苄基-2-(2-甲基硫基)-7H-嘌呤-8-酮(化合物1d)製備標題化合物。獲得白色固體狀6-胺基-2-(3-氯丙基磺醯亞胺基)-9-[(4-甲氧基苯基)甲基]-7H-嘌呤-8-酮(40 mg, 實例11)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10.53 (br. s, 1H), 7.32 (t, *J* = 6.41 Hz, 2H), 6.95 (br. s, 2H), 6.89 (t, *J* = 6.38 Hz, 2H), 4.89 (s, 2H), 4.07 (s, 1H), 3.89 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.52 (m, 2H), 2.13 (m, 2H)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 411。

實例12

6-胺基-9-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-(3-吡咯啶-1-基丙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-8-酮



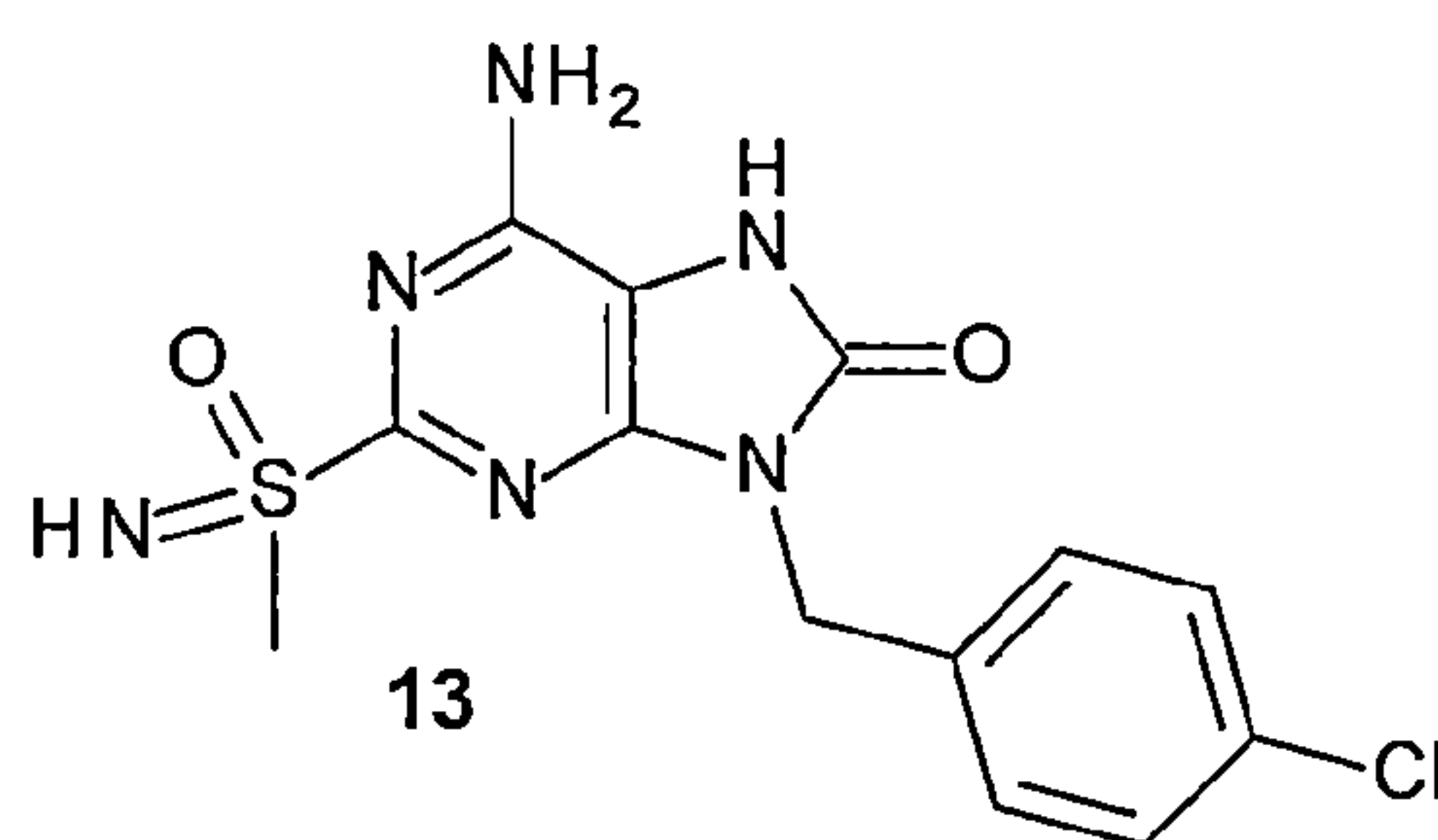
12

向6-胺基-2-(3-氯丙基磺醯亞胺基)-9-[(4-甲氧基苯基)甲基]-7H-嘌呤-8-酮(150 mg, 化合物11)於DMSO (5 mL)中之溶液中逐滴添

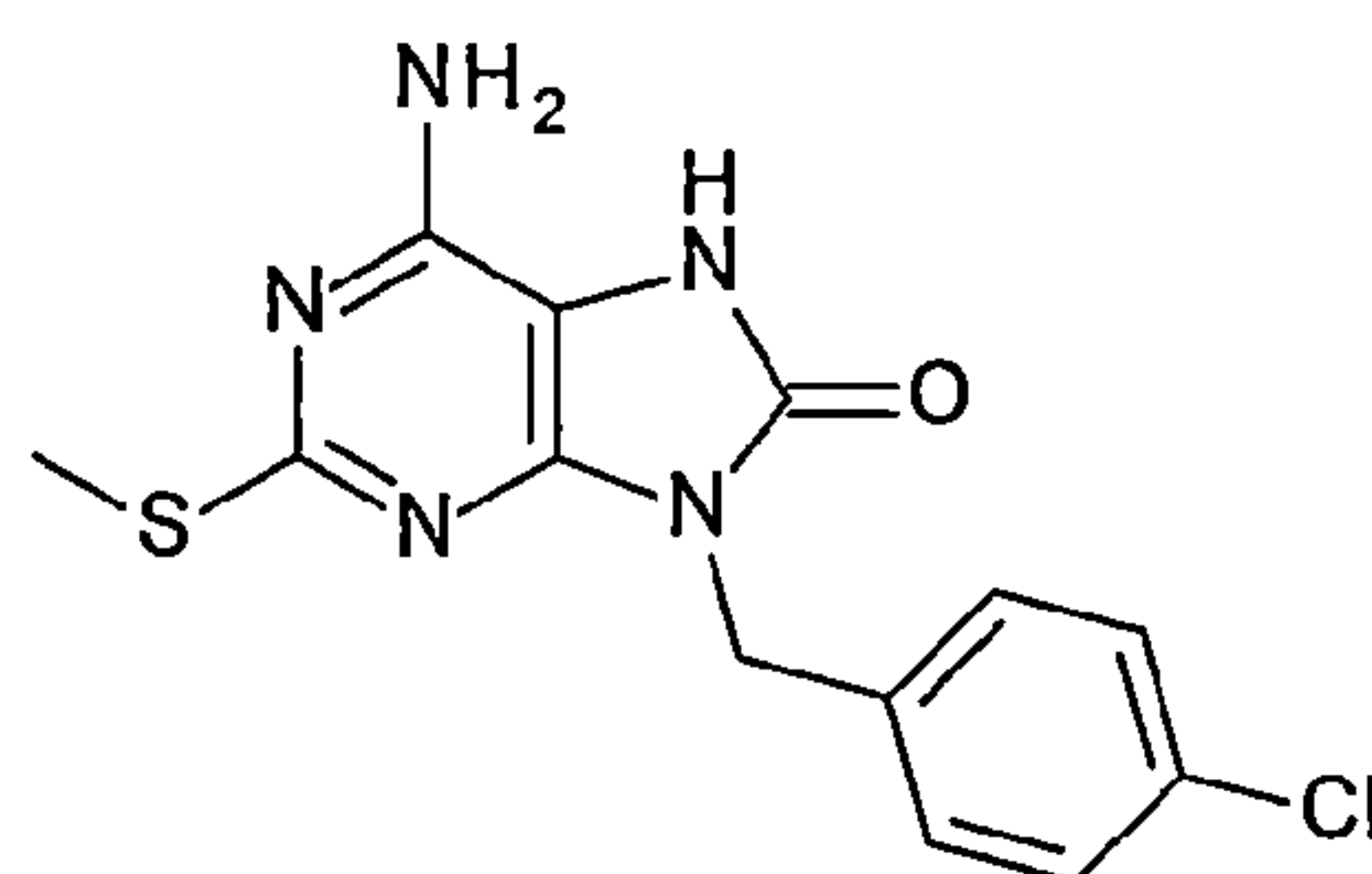
加吡咯啉(0.9 mL, 11.0 mmol)。將混合物在80℃下攪拌2 hr。用鹽水(60 mL)稀釋所得混合物，用EtOAc (60 mL)萃取三次。合併有機層，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物，從而得到淺褐色固體狀6-胺基-9-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-(3-吡咯啉-1-基丙基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-8-酮(26 mg, 實例12)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10.88 (br. s, 1H), 7.29 (t, *J* = 6.41Hz, 2H), 7.05 (br. s, 2H), 6.88 (t, *J* = 6.38Hz, 2H), 4.88 (s, 2H), 3.72 (m, 4H), 2.52 (m, 4H), 2.45 (m, 4H), 1.84 (m, 2H), 1.67 (m, 4H)。所觀察MS(ESI⁺) [(M⁺H)⁺]: 446。

實例13

6-胺基-9-[(4-氯苯基)甲基]-2-(甲基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-8-酮

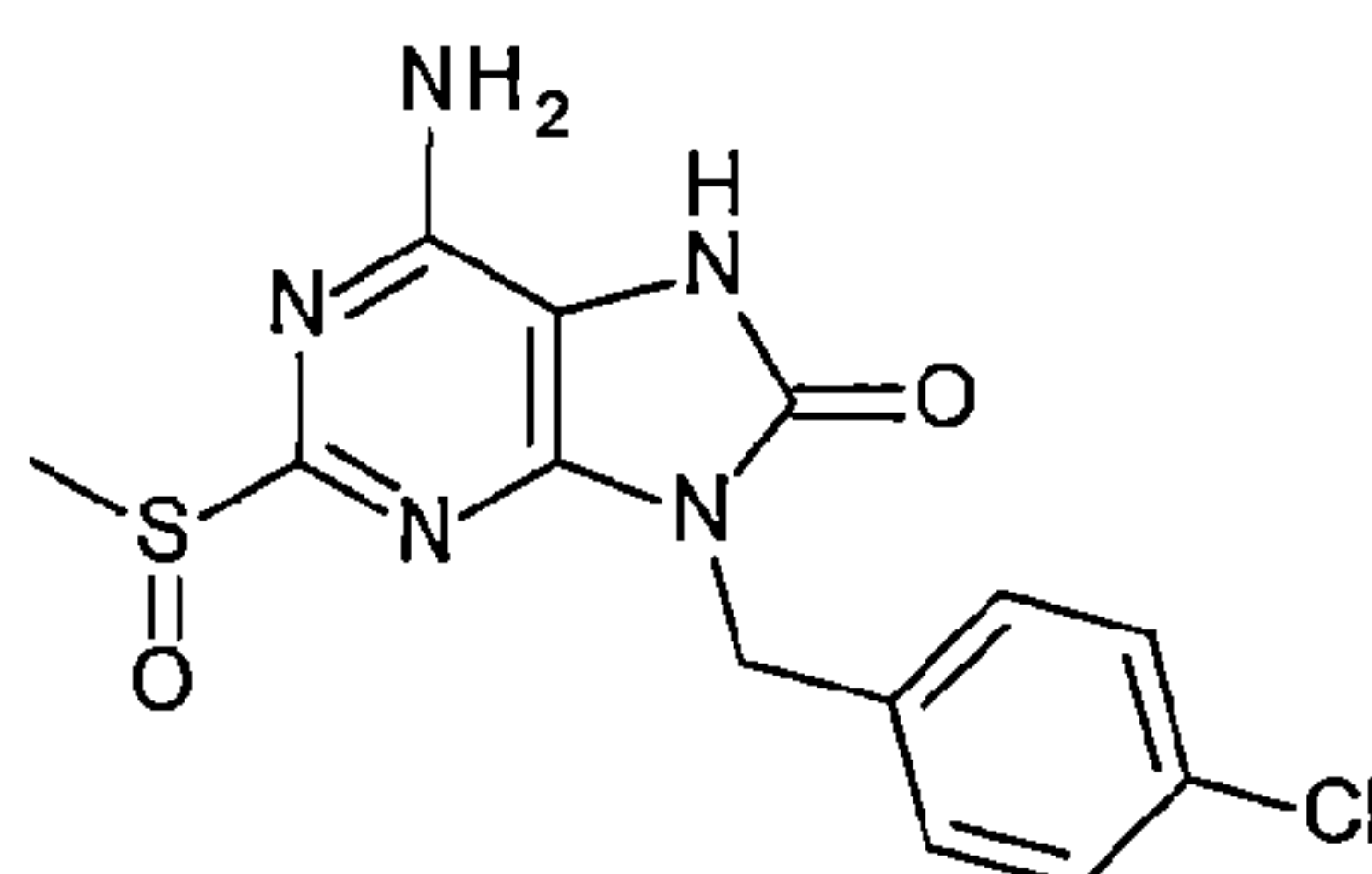


步驟1：6-胺基-9-[(4-氯苯基)甲基]-2-甲基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮之製備



類似於實例1步驟3藉由使用6-胺基-9-[(4-氯苯基)甲基]-2-硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物9b)代替6-胺基-9-苄基-2-硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物1b)製備化合物13a。獲得白色固體狀6-胺基-9-[(4-氯苯基)甲基]-2-甲基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(1.2 g, 化合物13a)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 322。

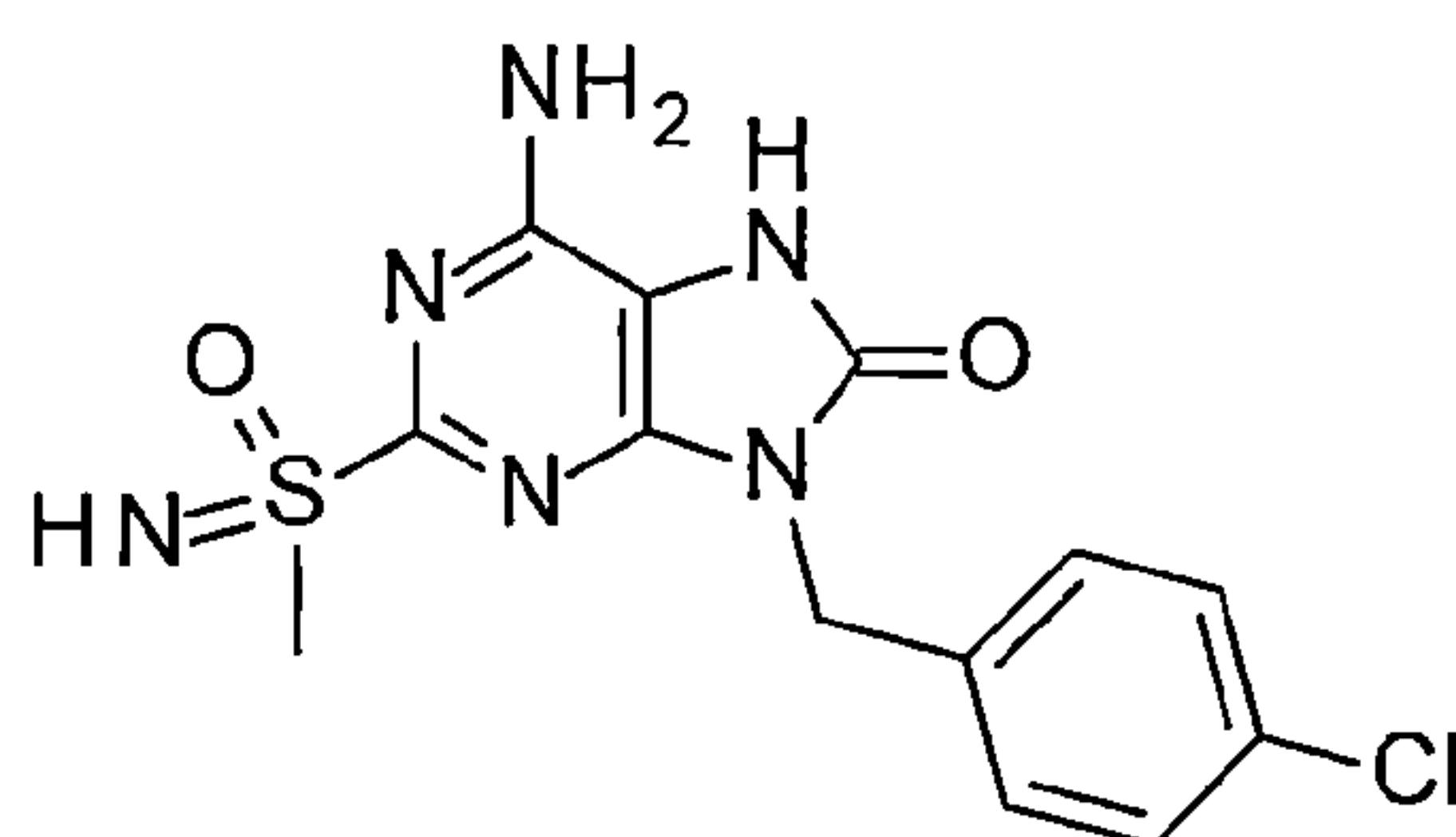
步驟2：6-胺基-9-[(4-氯苯基)甲基]-2-甲基亞磺基-7*H*-嘌呤-8-酮之製備



13b

類似於實例1步驟4藉由使用6-胺基-9-[(4-氯苯基)甲基]-2-甲基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**13a**)代替6-胺基-9-苄基-2-甲基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**1c**)製備化合物**13b**。獲得白色固體狀6-胺基-9-[(4-氯苯基)甲基]-2-甲基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(148 mg, 化合物**13b**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 338。

步驟3：6-胺基-9-[(4-氯苯基)甲基]-2-(甲基磺基亞胺基)-7*H*-嘌呤-8-酮之製備

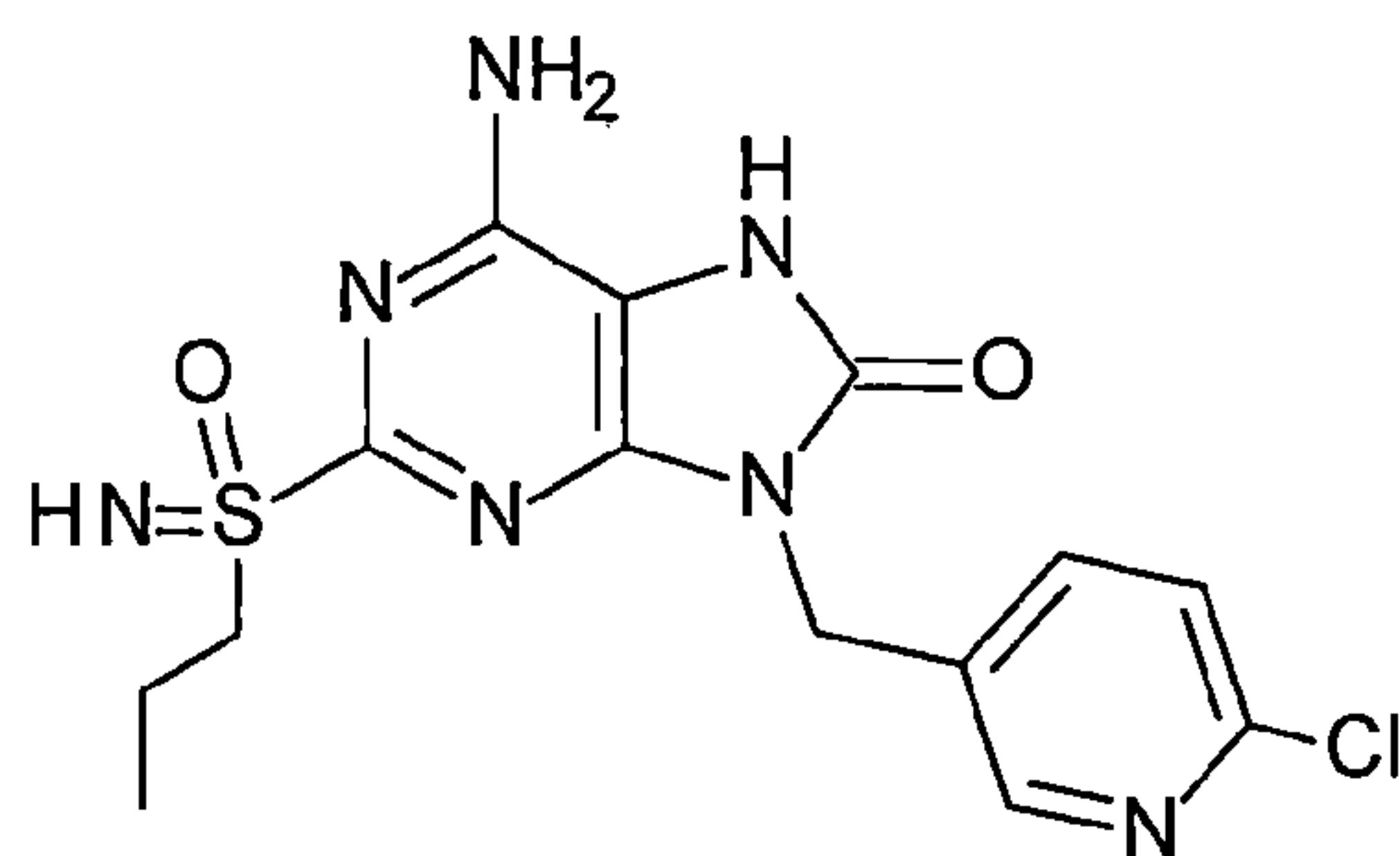


13

類似於實例1步驟5藉由使用6-胺基-9-[(4-氯苯基)甲基]-2-甲基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**13b**)代替使用6-胺基-9-苄基-2-甲基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**1d**)製備標題化合物。獲得白色固體狀6-胺基-9-[(4-氯苯基)甲基]-2-甲基亞磺基-7*H*-嘌呤-8-酮(7 mg, 實例**13**)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10.53 (br. s, 1H), 7.36-7.51 (m, 4H), 6.98 (br. s, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.07 (s, 1H), 3.18 (s, 3H)。所觀察MS(ESI⁺) [(M⁺H)⁺]: 353。

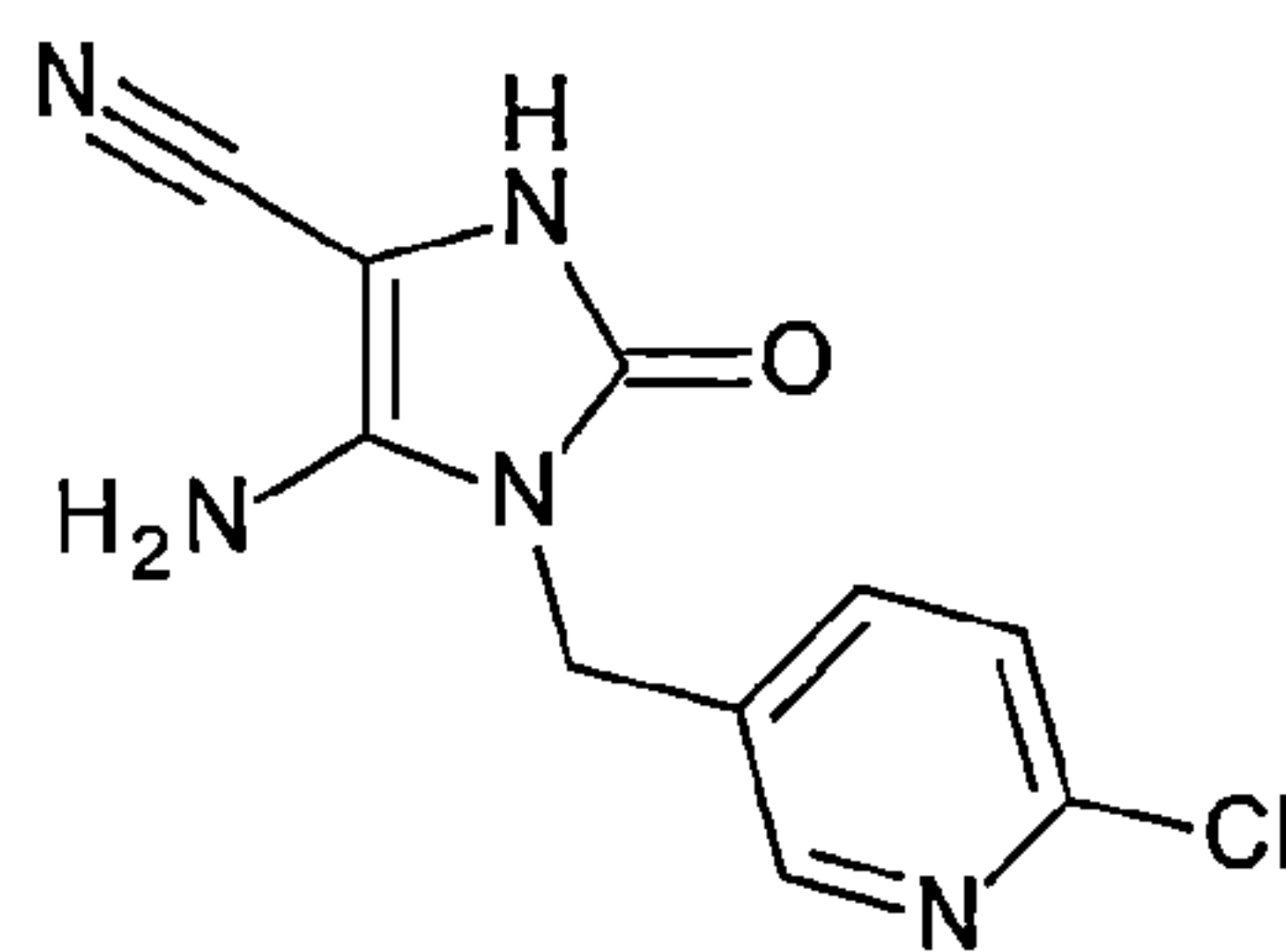
實例14

6-胺基-9-[(6-氯-3-吡啶基)甲基]-2-(丙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-8-酮



14

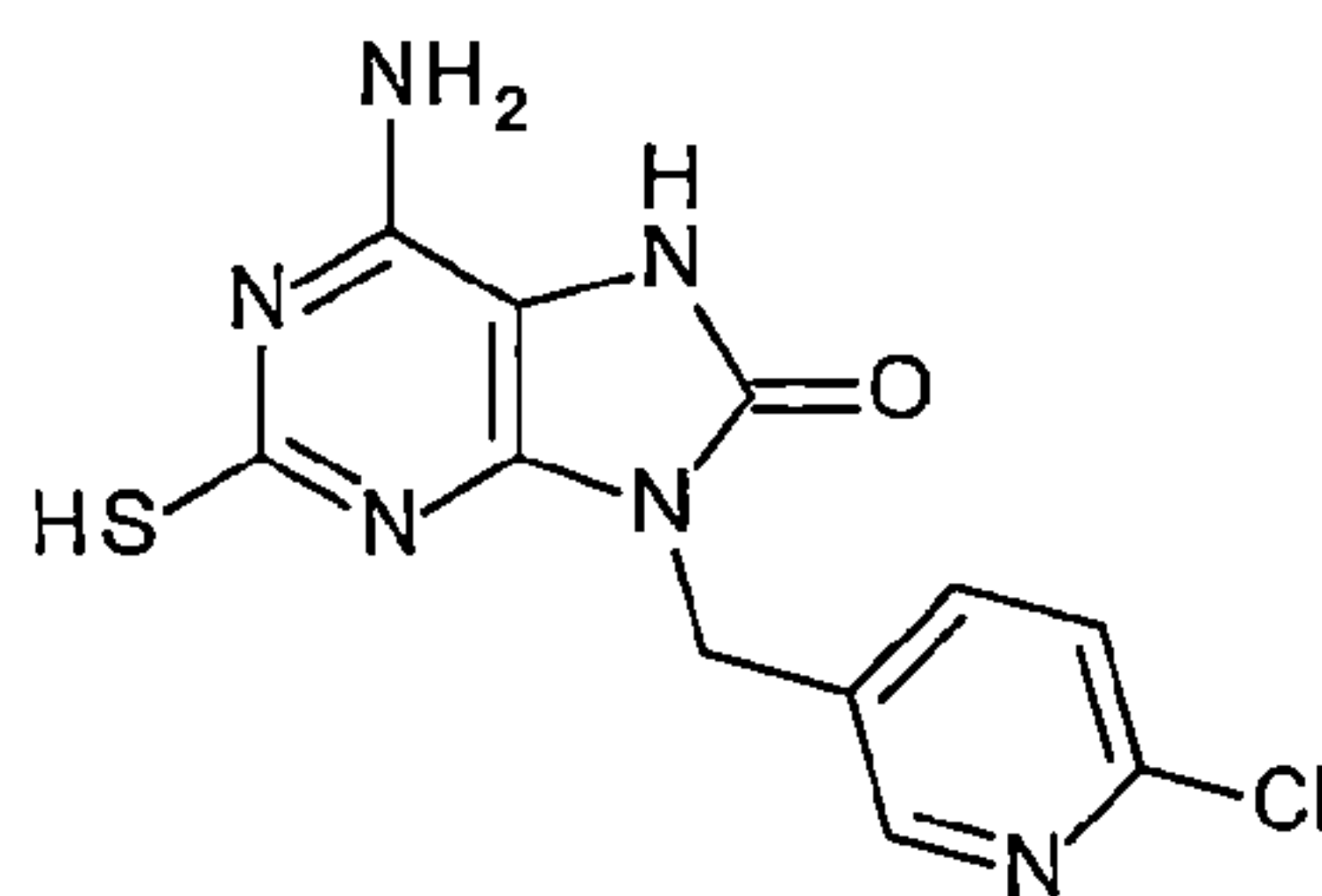
步驟1：4-胺基-3-[(6-氯-3-吡啶基)甲基]-2-側氧基-1H-咪唑-5-甲腈之製備



14a

類似於實例9步驟1藉由使用(6-氯-3-吡啶基)甲胺(Alfa Aesar (China) Co., Ltd., 目錄號：L19283-25 g)代替(4-氯苯基)甲基胺製備化合物**14a**。獲得白色固體狀4-胺基-3-[(6-氯-3-吡啶基)甲基]-2-側氧基-1H-咪唑-5-甲腈(7.8 g, 化合物**14a**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 250。

步驟2：6-胺基-9-[(6-氯-3-吡啶基)甲基]-2-硫基-7H-嘌呤-8-酮之製備

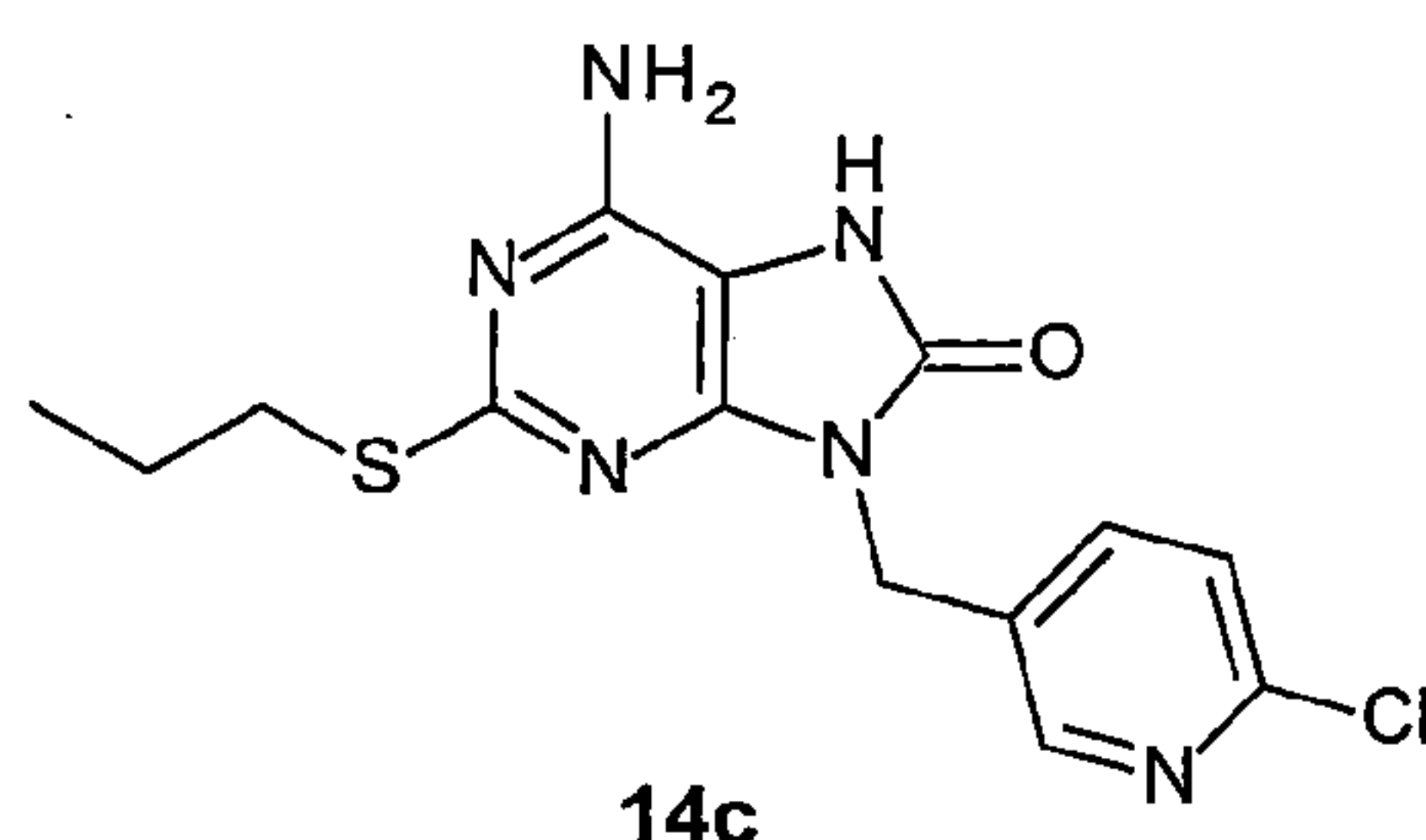


14b

類似於實例9步驟2藉由使用4-胺基-3-[(6-氯-3-吡啶基)甲基]-2-側氧基-1H-咪唑-5-甲腈(化合物**14a**)代替4-胺基-3-[(4-氯苯基)甲基]-2-側氧基-1H-咪唑-5-甲腈(化合物**9a**)製備化合物**14b**。獲得白色固體狀6-胺基-9-[(6-氯-3-吡啶基)甲基]-2-硫基-7H-嘌呤-8-酮(1.1 g, 化合物

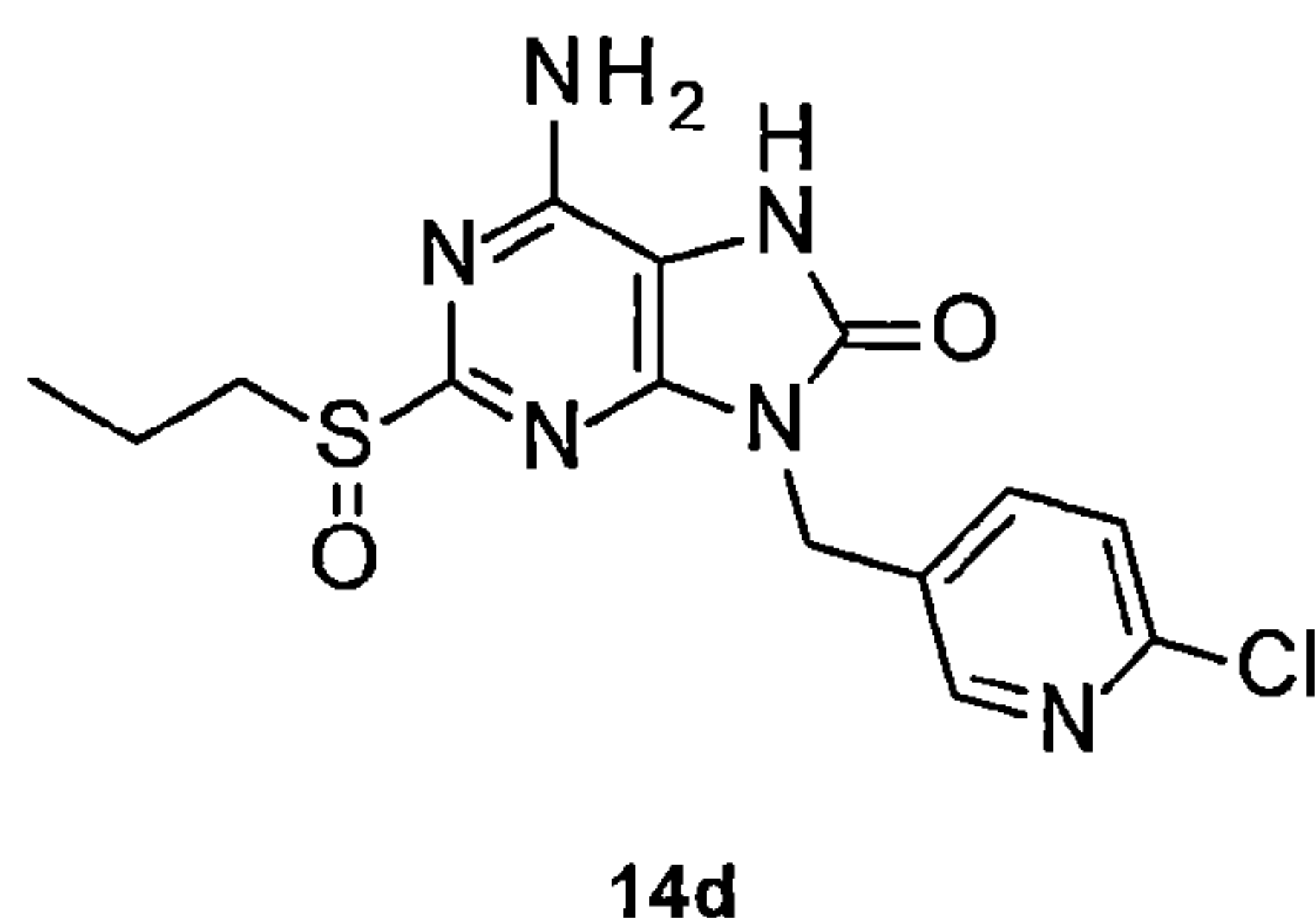
14b)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 309。

步驟3：6-胺基-9-[(6-氯-3-吡啶基)甲基]-2-丙基硫基-7H-嘌呤-8-酮之製備



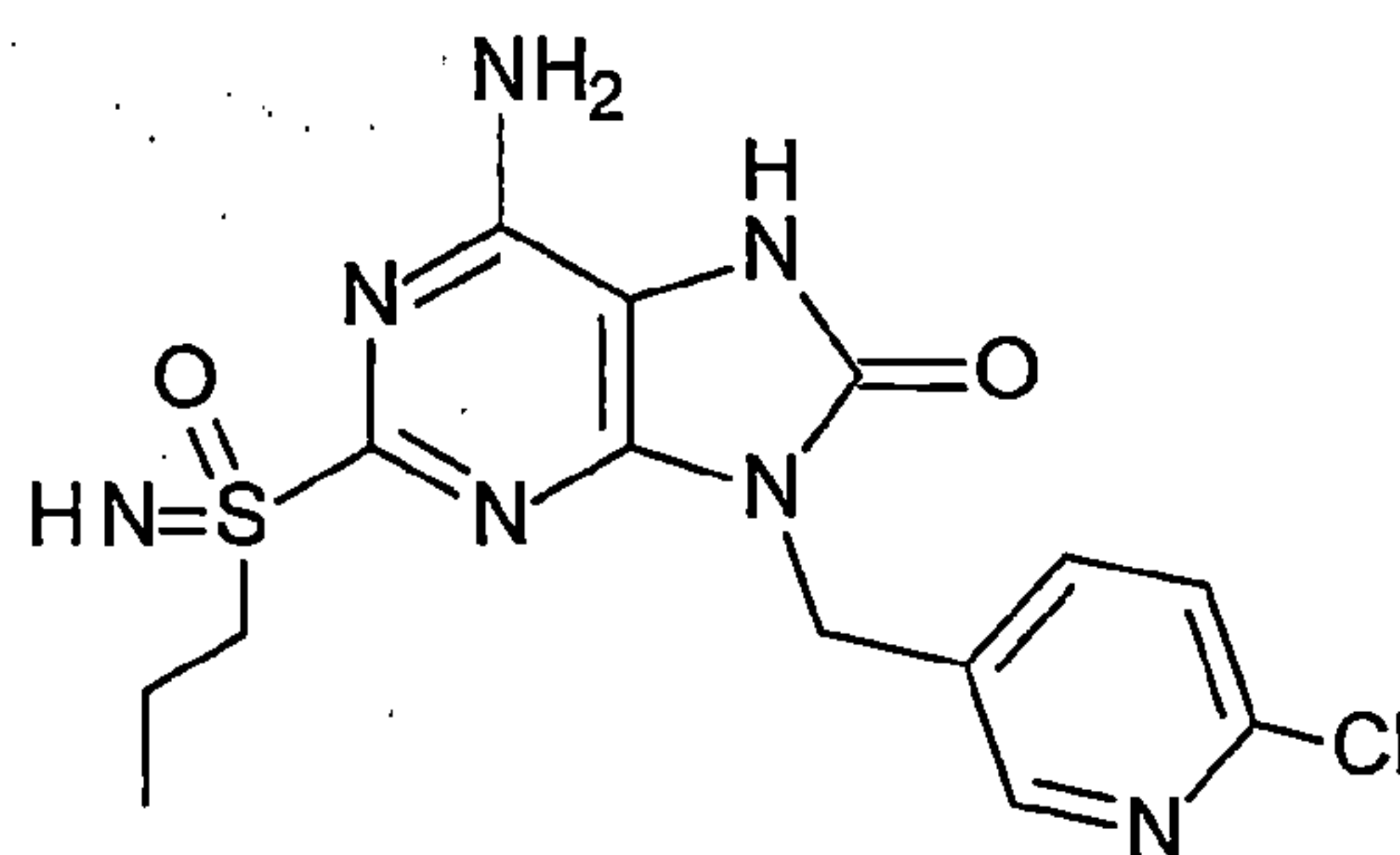
類似於實例1步驟3藉由使用6-胺基-9-[(6-氯-3-吡啶基)甲基]-2-硫基-7H-嘌呤-8-酮(化合物14b)代替6-胺基-9-苄基-2-硫基-7H-嘌呤-8-酮(化合物1b)製備化合物14c。獲得白色固體狀6-胺基-9-[(6-氯-3-吡啶基)甲基]-2-丙基硫基-7H-嘌呤-8-酮(750 mg, 化合物14c)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 351。

步驟4：6-胺基-9-[(6-氯-3-吡啶基)甲基]-2-丙基亞磺基-7H-嘌呤-8-酮之製備



類似於實例1步驟4藉由使用6-胺基-9-[(6-氯-3-吡啶基)甲基]-2-丙基硫基-7H-嘌呤-8-酮(化合物14c)代替6-胺基-9-苄基-2-甲基硫基-7H-嘌呤-8-酮(化合物1c)製備化合物14d。6-胺基-9-[(6-氯-3-吡啶基)甲基]-2-丙基亞磺基-7H-嘌呤-8-酮(750 mg, 化合物14d)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 367。

步驟5：6-胺基-9-[(6-氯-3-吡啶基)甲基]-2-(丙基磺基亞胺基)-7H-嘌呤-8-酮之製備

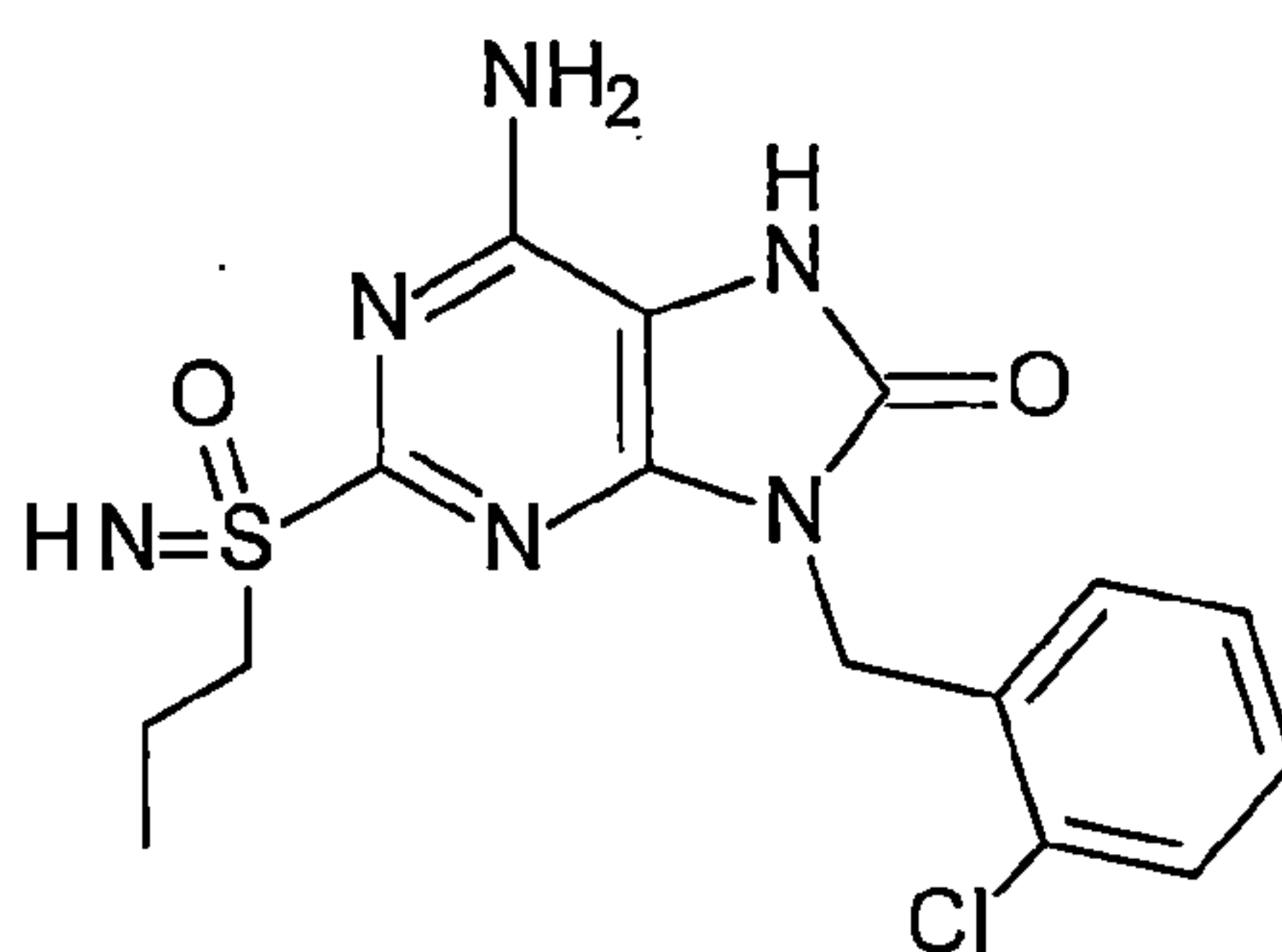


14

類似於實例1步驟5藉由使用6-胺基-9-[(6-氯-3-吡啶基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物14d)代替6-胺基-9-苄基-2-甲基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物1d)製備標題化合物。獲得白色固體狀6-胺基-9-[(6-氯-3-吡啶基)甲基]-2-(丙基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-8-酮(4 mg, 實例14)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10.80 (br. s, 1H), 8.45 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.81 (dd, $J = 2.4, 8.0$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.04 (br. s, 2H), 5.01 (s, 2H), 4.06 (s, 1H), 3.24-3.43 (m, 2H), 1.53-1.73 (m, 2H), 0.92 (t, $J = 8.0$ Hz, 3H)。所觀察MS(ESI⁺) [(M⁺H)⁺]: 382。

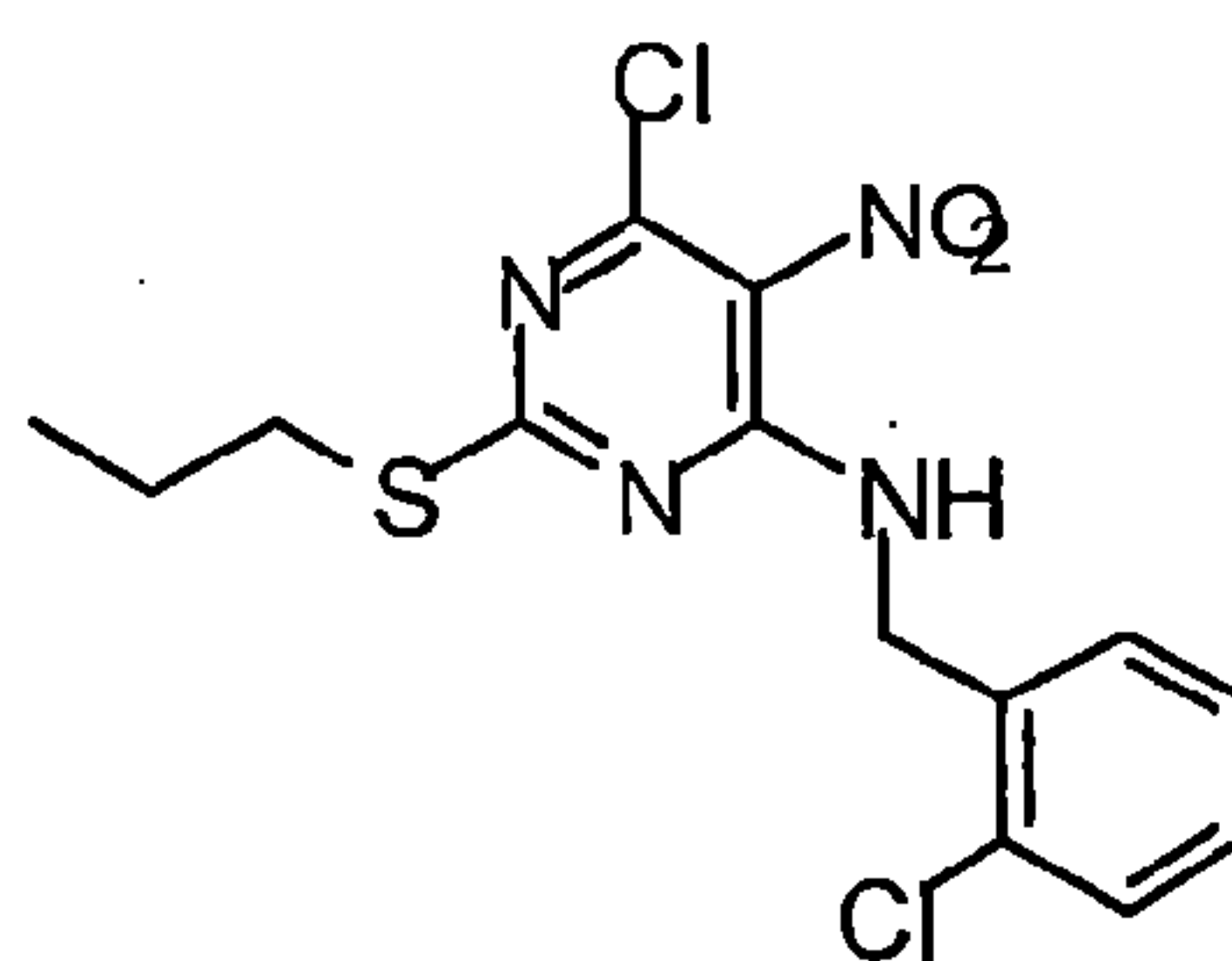
實例15

6-胺基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-(丙基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-8-酮



15

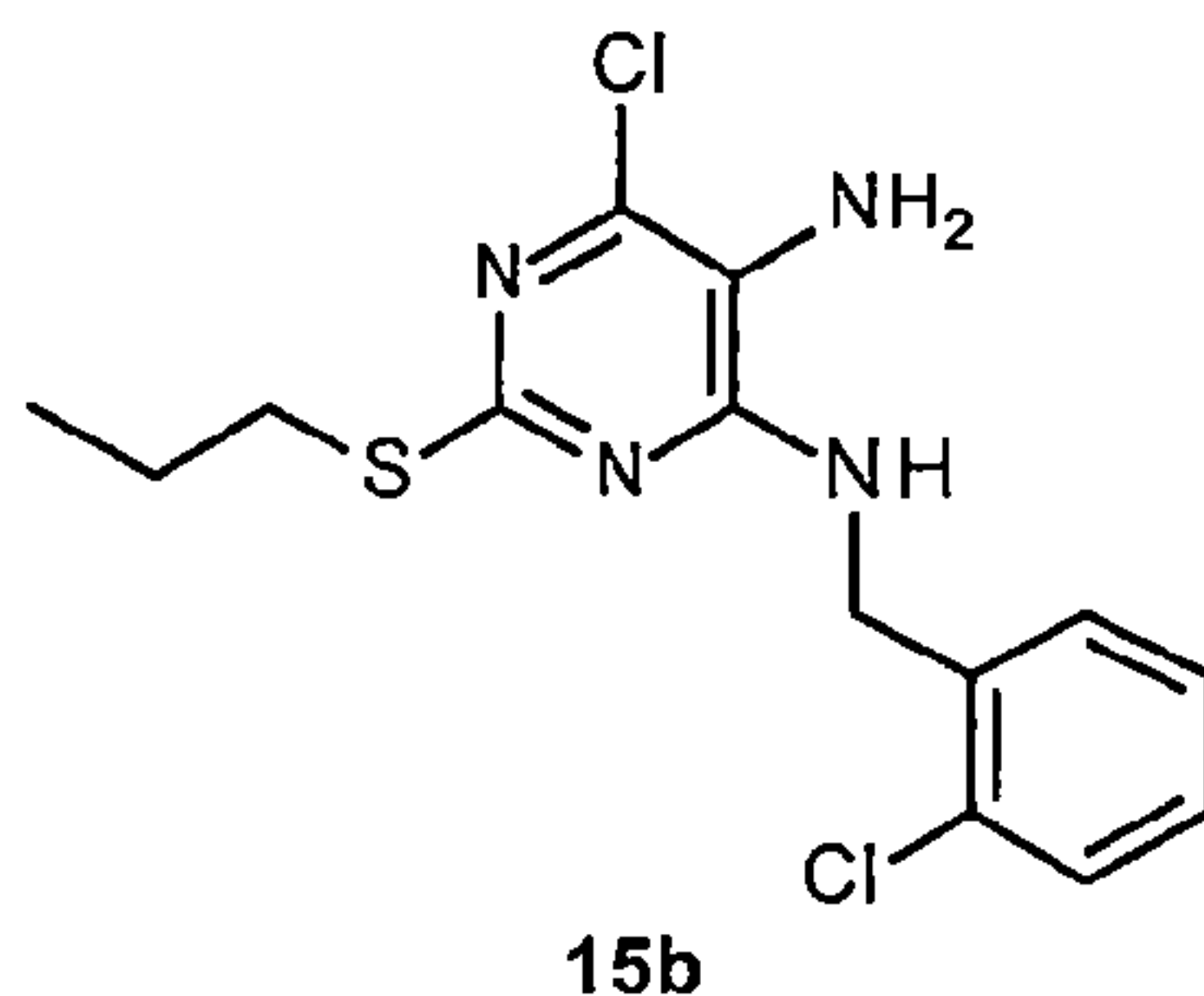
步驟1：6-氯-*N*-[(2-氯苯基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫基-嘧啶-4-胺之製備



15a

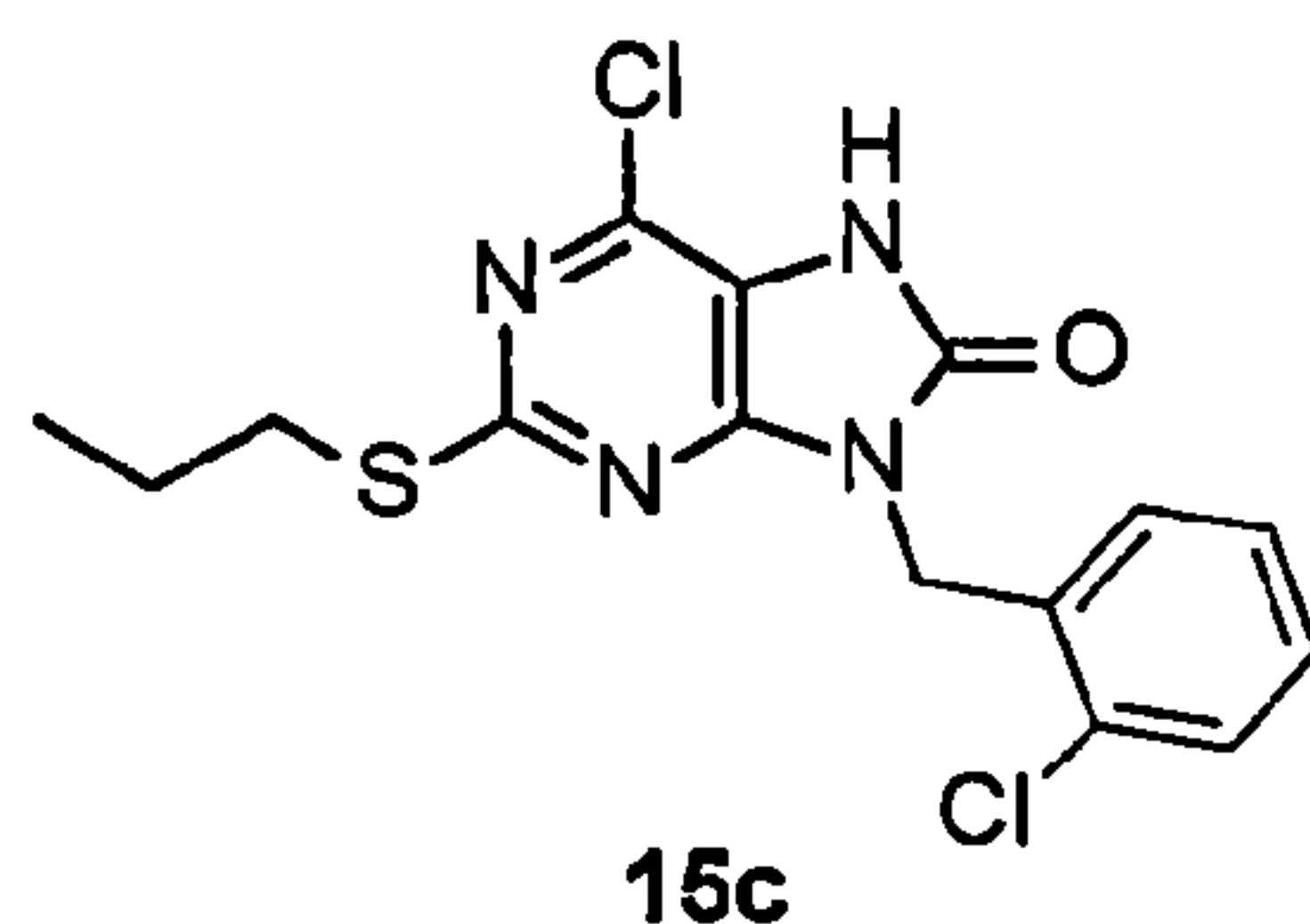
在-78℃下向4,6-二氯-5-硝基-2-丙基硫基-嘧啶(10 g, 37.0 mmol, J & K scientific, 目錄號: J92_090911_25G)及DIPEA (5.8 g, 45 mmol)於THF (200 mL)中之溶液中添加(2-氯苯基)甲基胺(5.5 g, 39 mmol)於THF (50 mL)中之溶液。在添加之後，將混合物在此溫度下攪拌2 hr。濃縮所得混合物，用EtOAc萃取。用水洗滌有機相，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在真空中濃縮。藉由管柱層析用20/1至5/1 (V/V)之PE/EtOAc溶析純化殘餘物，從而得到黃色固體狀6-氯-N-[(2-氯苯基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫基-嘧啶-4-胺(11 g, 化合物**15a**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 373。

步驟2：6-氯-N-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫基-嘧啶-4,5-二胺之製備



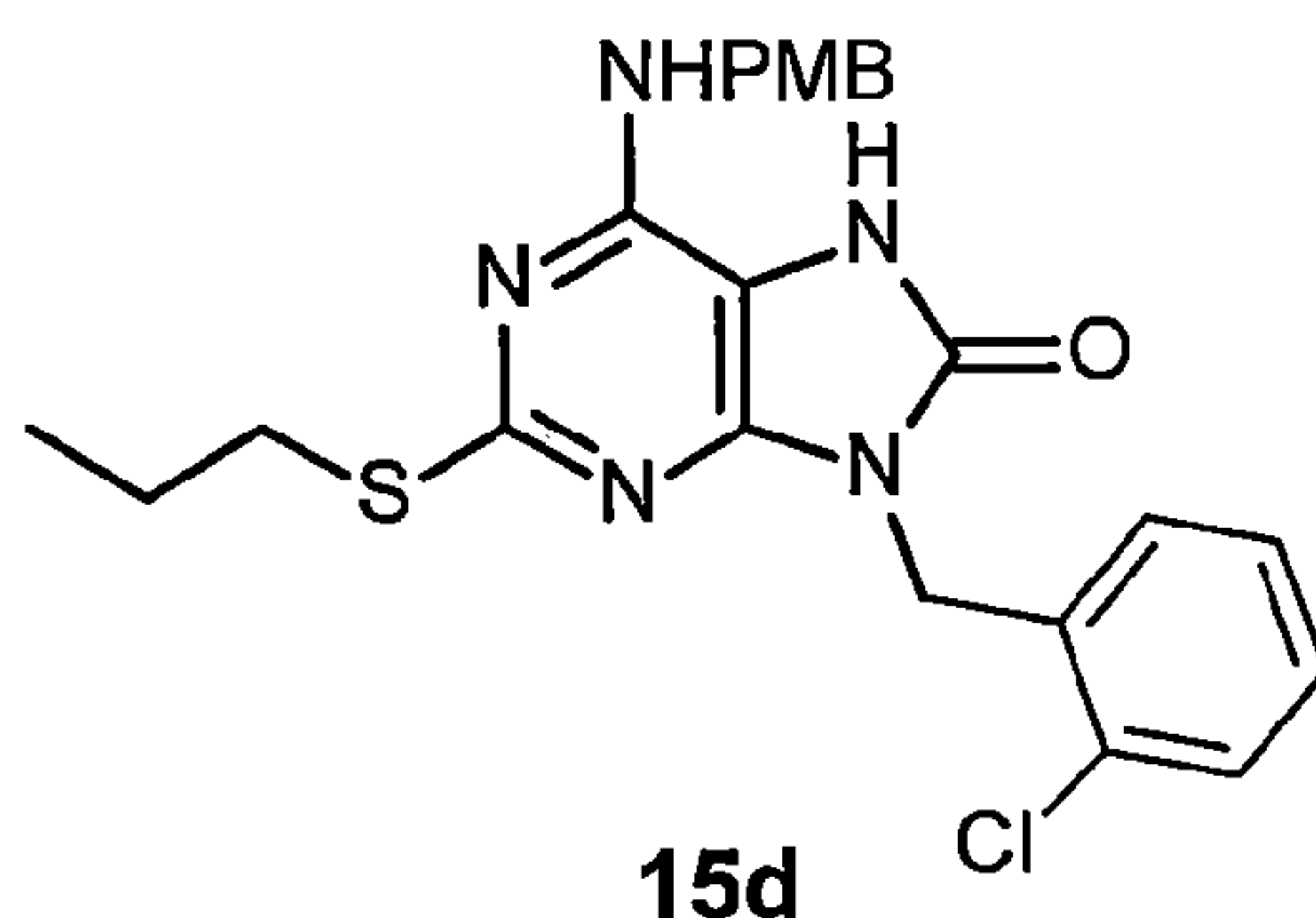
在0℃下以小份形式向6-氯-N-[(2-氯苯基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫基-嘧啶-4-胺(11 g, 29.5 mmol, 化合物**15a**)及HOAc (17.7 g, 295 mmol)於THF (400 mL)中之溶液中添加Zn粉(9.5 g, 147 mmol)。在添加之後，將混合物在此溫度下攪拌12 hr並過濾。用NaHCO₃鹼化濾液，用DCM萃取，經無水硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮，從而得到6-氯-N-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫基-嘧啶-4,5-二胺(9.0 g, 化合物**15b**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 343。

步驟3：6-氯-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫基-7H-嘌呤-8-酮之製備



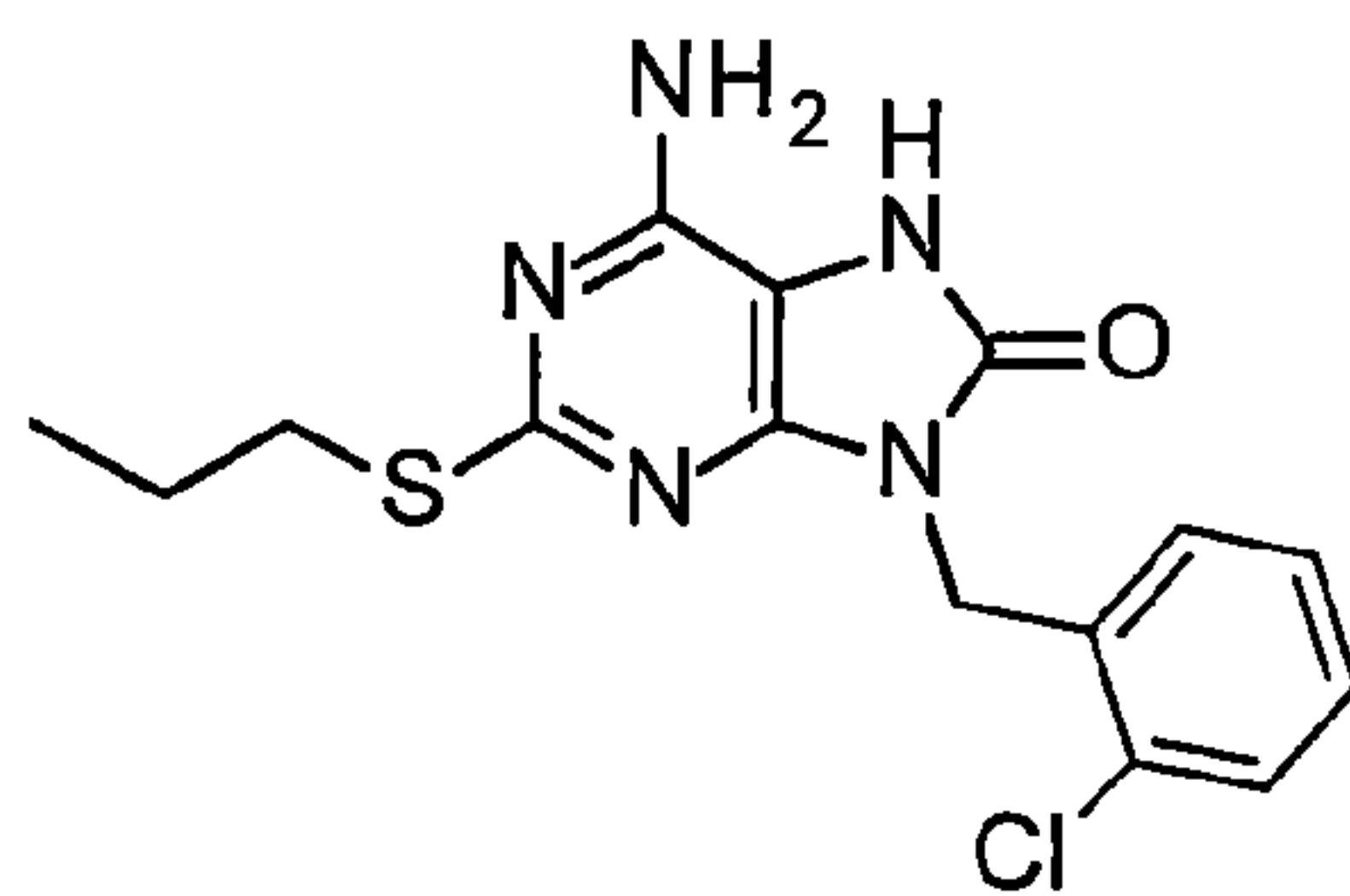
向6-氯-N4-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫基-嘧啶-4,5-二胺(9.0 g, 26.2 mmol, 化合物**15b**)於THF (800 mg)中之溶液中添加CDI (21 g, 131 mmol)。將反應在80℃下保持12 hr。使反應混合物冷卻至RT，且然後在真空中濃縮。用水(100 mL)稀釋殘餘物，用EtOAc (125 mL)萃取兩次，經無水硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮。藉由管柱用10/1至1:1 (V/V)之PE / EtOAc溶析純化殘餘物，從而得到灰色固體狀6-氯-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫基-7H-嘌呤-8-酮(9.5 g, 化合物**15c**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 369。

步驟4：9-[(2-氯苯基)甲基]-6-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]-2-丙基硫基-7H-嘌呤-8-酮之製備



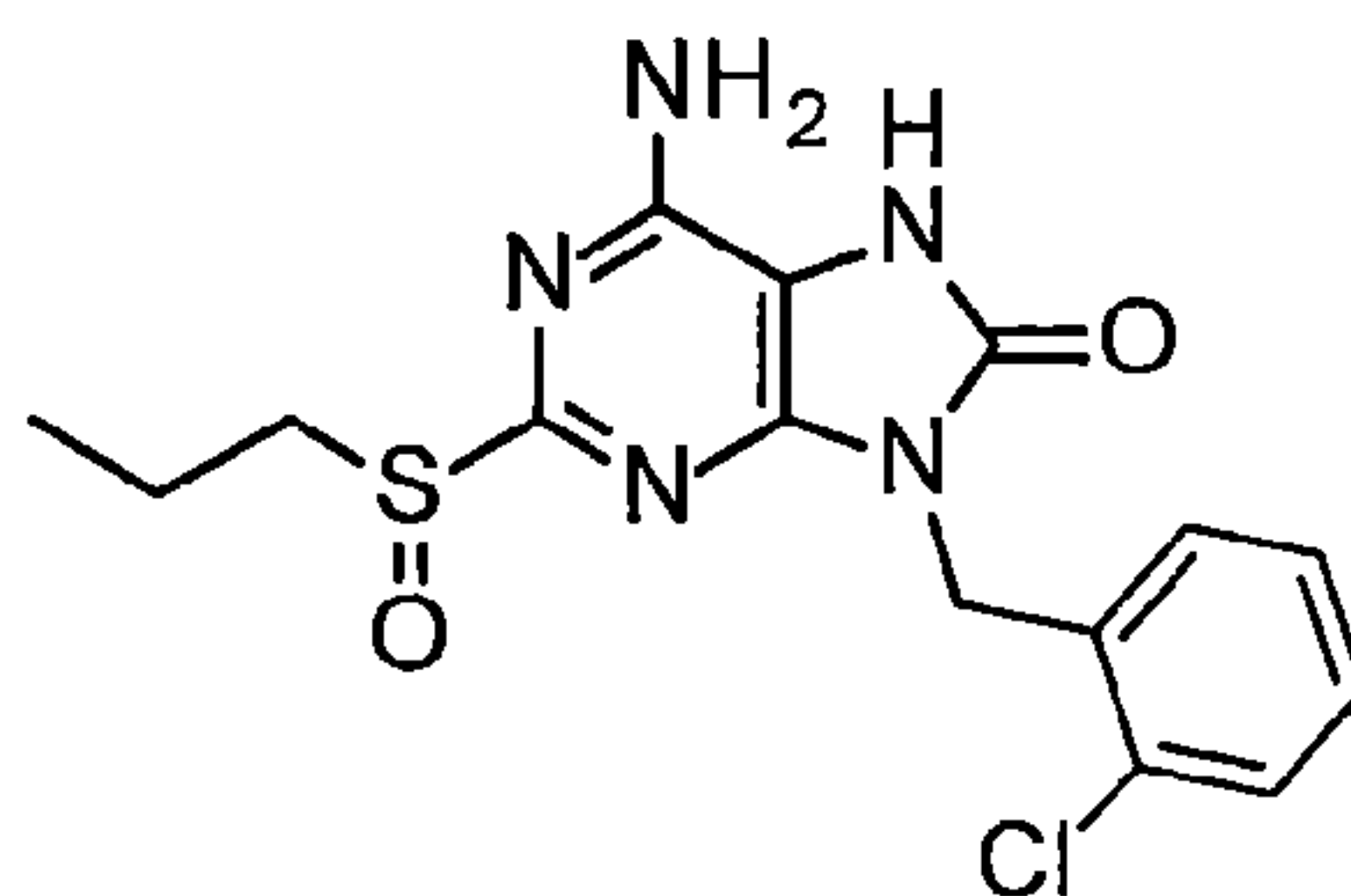
向6-氯-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫基-7H-嘌呤-8-酮(9.0 g, 26.2 mmol, 化合物**15c**)於n-BuOH (200 mL)中之溶液中添加PMBNH₂ (36 g, 262 mmol)。將反應物在130℃下攪拌12 hr。使反應混合物冷卻至20℃，倒入PE中。藉由過濾收集所形成沈澱物，從而得到白色固體狀9-[(2-氯苯基)甲基]-6-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]-2-丙基硫基-7H-嘌呤-8-酮(10.2 g, 化合物**15d**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 470。

步驟5：6-胺基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫基-7H-嘌呤-8-酮之製備

**15e**

將9-[(2-氯苯基)甲基]-6-[(4-甲氧基苯基)甲基氨基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(2.0 g, 4.2 mmol, 化合物**15d**)溶解於TFA (10 mL)中並在60℃下攪拌12 hr。在真空中濃縮反應混合物，並用NaHCO₃溶液鹼化。藉由過濾收集所得沈澱物並純化，從而得到6-胺基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(600 mg, 化合物**15e**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 350。

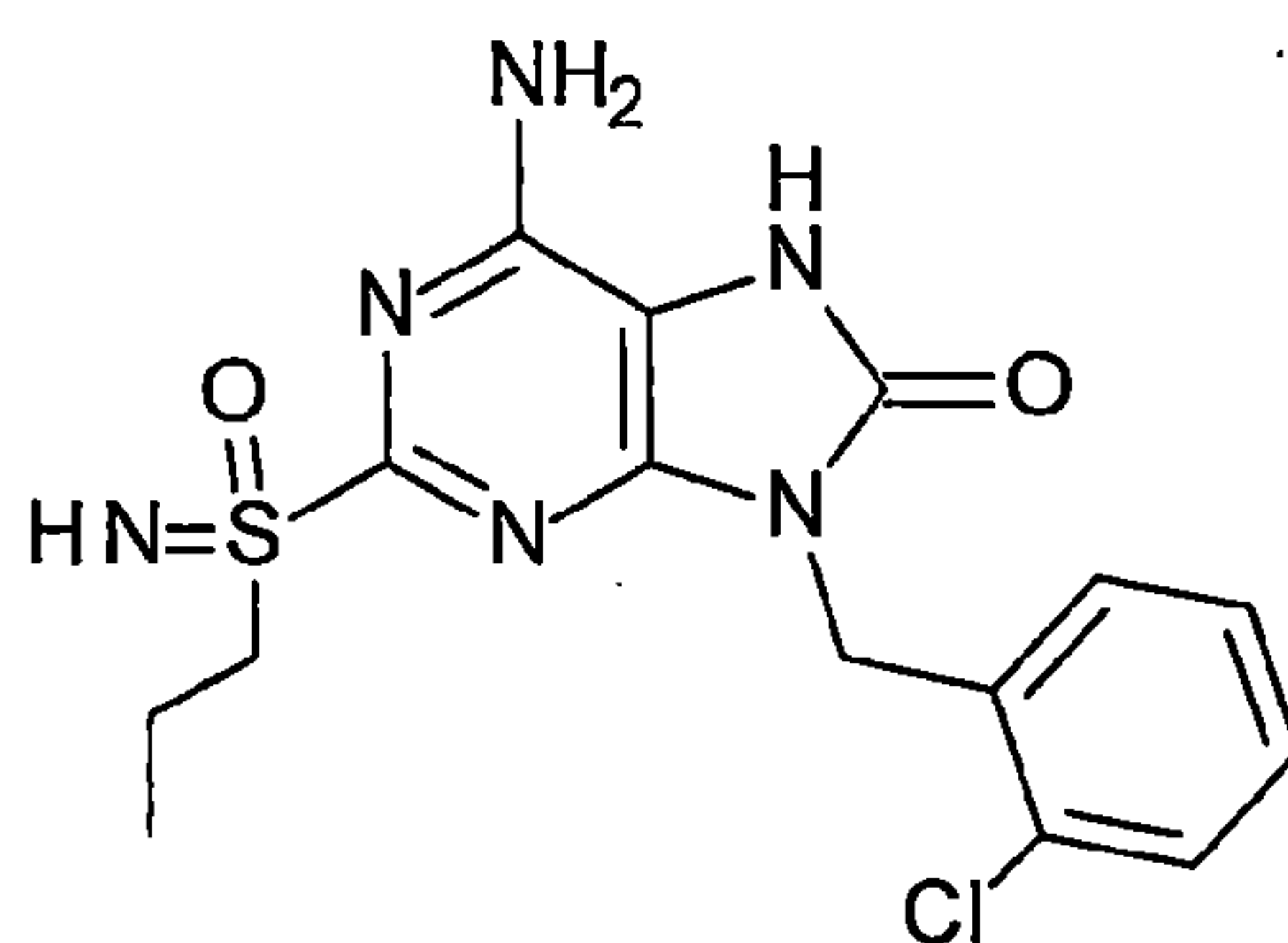
步驟6：6-胺基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-8-酮之製備

**15f**

在0℃下向6-胺基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(300 mg, 0.86 mmol, 化合物**15e**)於THF (7 mL)中之溶液中添加*m*-CPBA (221 mg, 1.29 mmol)並將反應混合物在25℃下攪拌15 min。過濾混合物，並用THF (1 mL)洗滌三次。用甲苯將所獲得固體共蒸發兩次，從而得到白色固體狀6-胺基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-8-酮(150 mg, 化合物**15f**)。其未經進一步純化即用於下一步驟。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 366。

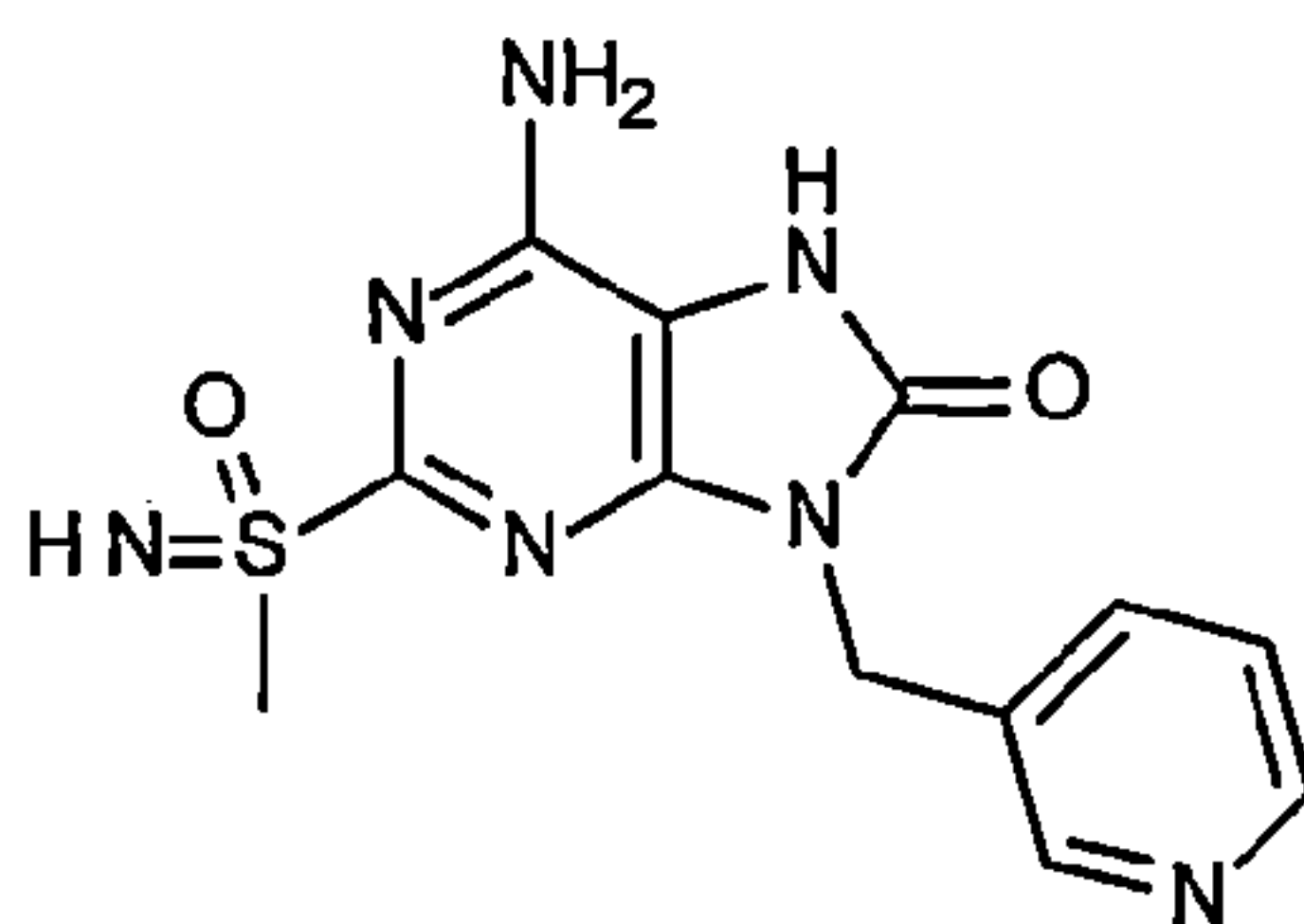
步驟7：6-胺基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-(丙基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-8-

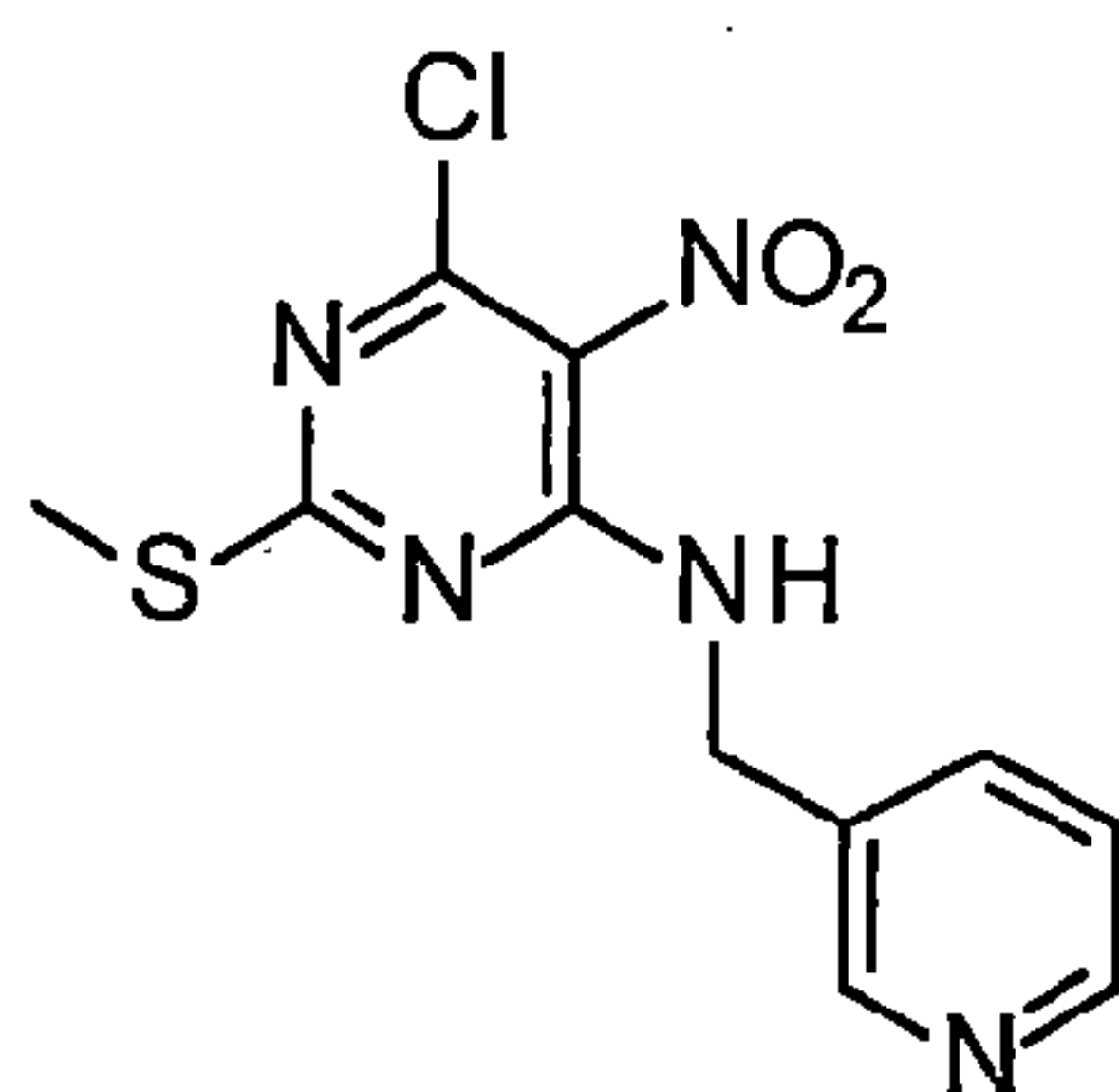
酮之製備

**15**

向6-胺基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-8-酮(100 mg, 0.27 mmol, 化合物**15f**)於伊頓氏試劑(1 mL)中之溶液中添加NaN₃ (53 mg, 0.81 mmol)並將混合物在60°C下攪拌0.5 hr。將反應混合物添加至冰水中並用0.88 *N*氫氧化銨溶液鹼化，用*n*-BuOH (10 mL)萃取四次並在真空中濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物，從而得到白色固體狀6-胺基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-(丙基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-8-酮(35 mg, 實例**15**)。 ¹H NMR (400 MHz DMSO-*d*₆) δ ppm: 10.78 (br. s., 1H), 7.51-7.49 (m, 1H), 7.33-7.28 (m, 2H), 7.14-7.12 (m, 1H), 7.04 (br. s., 2H), 5.05 (s, 2H), 3.98 (s, 1H), 3.35-3.24 (m, 2H), 1.62-1.55 (m, 2H), 0.86 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H)。所觀察MS(ESI⁺) [(*M*+*H*)⁺]: 381。

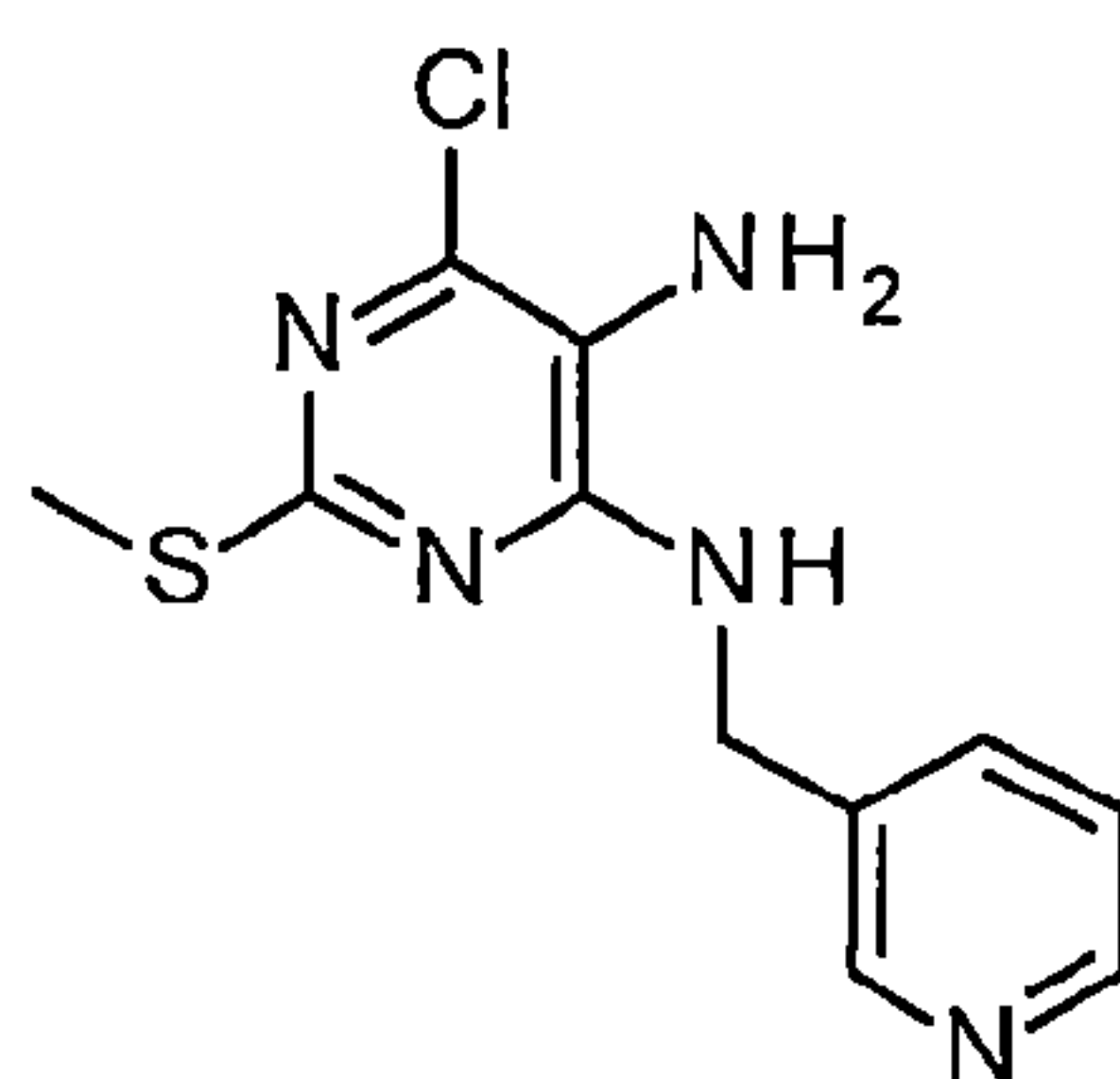
實例16

6-胺基-2-(甲基磺醯亞胺基)-9-(3-吡啶基甲基)-7*H*-嘌呤-8-酮**16**步驟1：6-氯-2-甲基硫基-5-硝基-*N*-(3-吡啶基甲基)嘧啶-4-胺之製備

**16a**

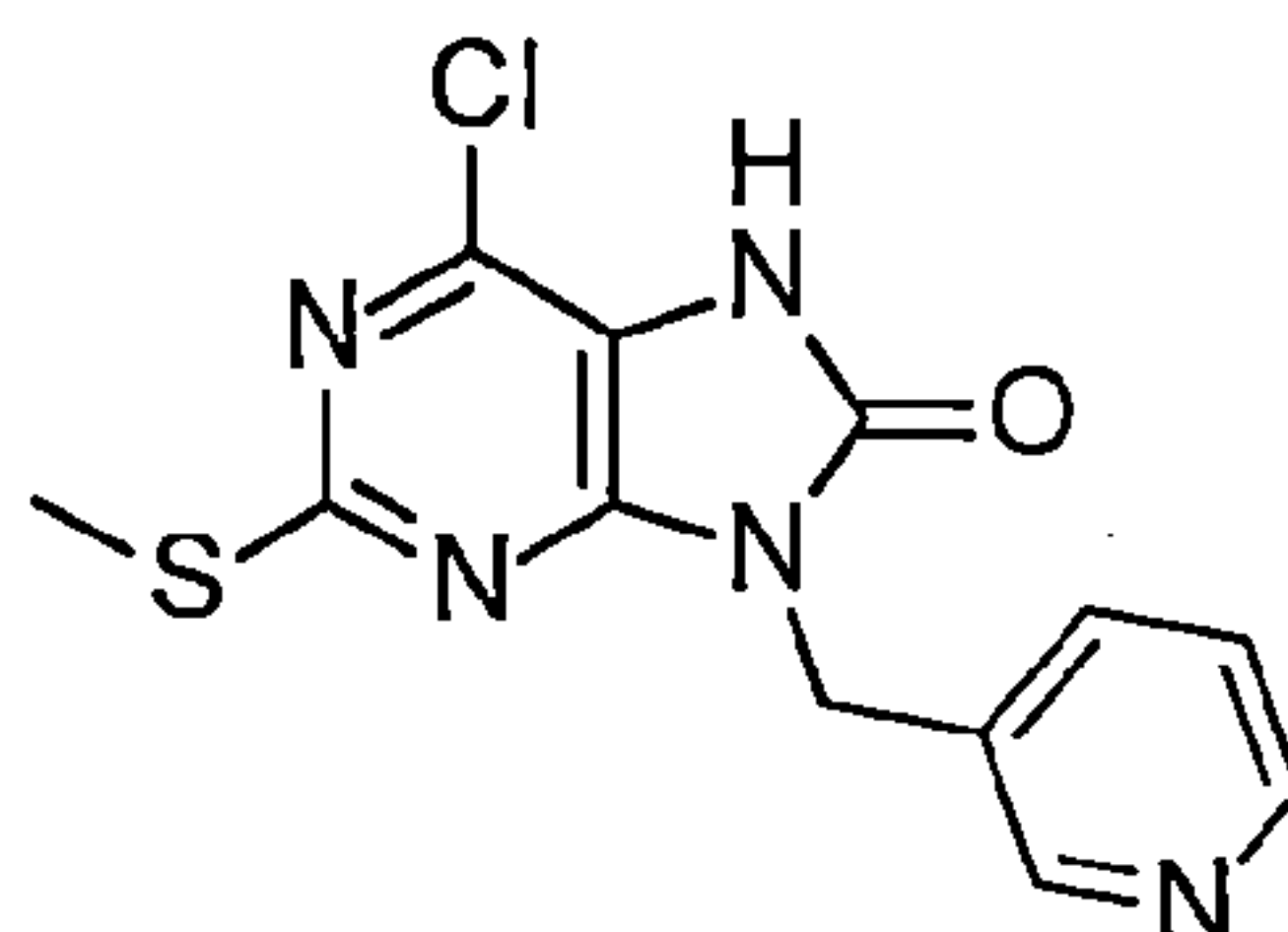
類似於實例15步驟1藉由使用4-吡啶基甲基胺及4,6-二氯-2-甲基硫基-5-硝基-嘧啶(J & K scientific, 目錄號: J92-058972-5G)代替(2-氯苯基)甲基胺及4,6-二氯-2-丙基硫基-5-硝基-嘧啶製備化合物**16a**。6-氯-2-甲基硫基-5-硝基-*N*-(3-吡啶基甲基)嘧啶-4-胺(化合物**16a**)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 312。

步驟2：6-氯-2-甲基硫基-*N*4-(3-吡啶基甲基)嘧啶-4,5-二胺之製備

**16b**

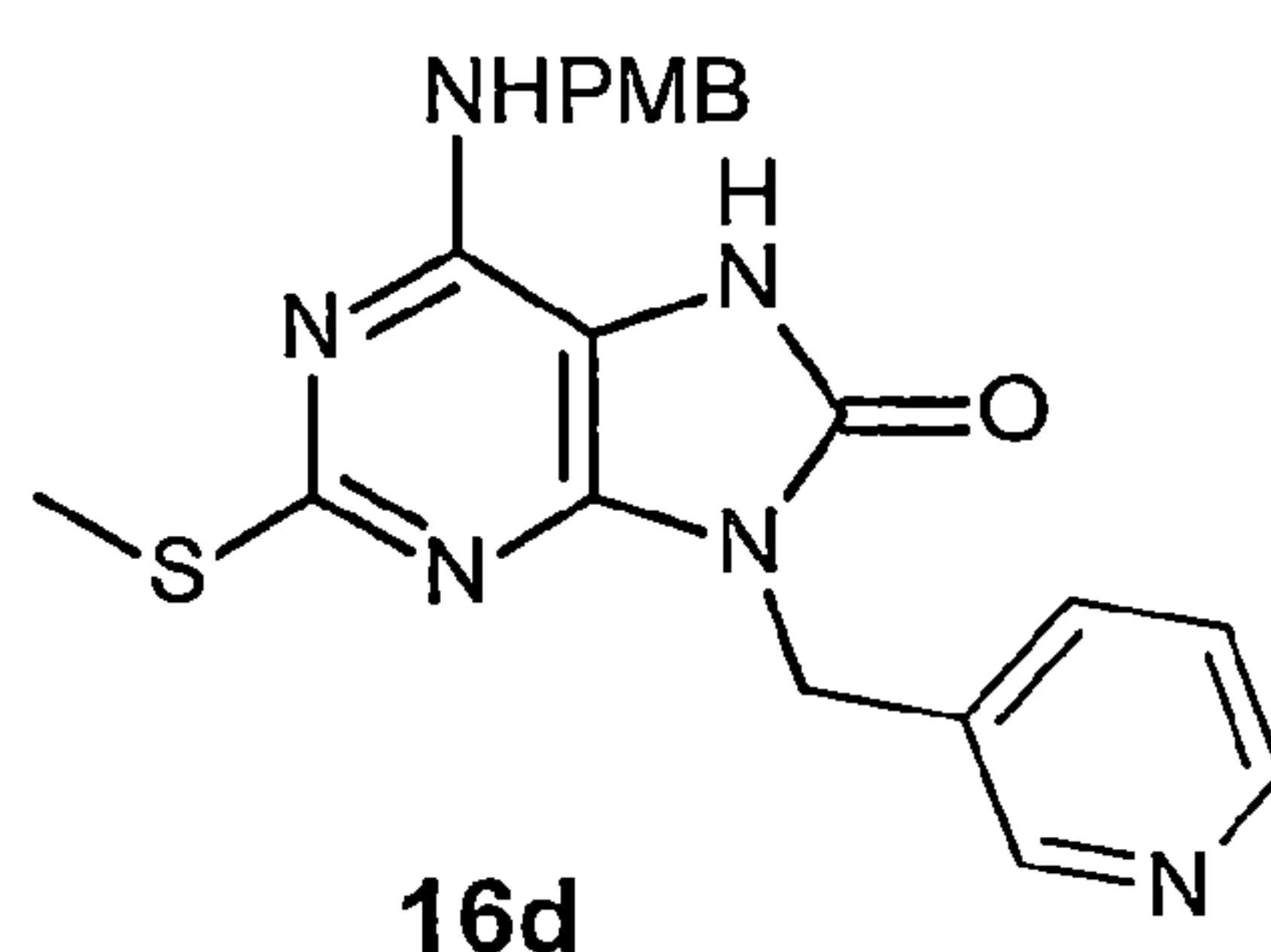
類似於實例15步驟2藉由使用6-氯-2-甲基硫基-5-硝基-*N*-(3-吡啶基甲基)嘧啶-4-胺(化合物**16a**)代替6-氯-*N*-[(2-氯苯基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫基-嘧啶-4-胺(化合物**15a**)製備化合物**16b**。獲得白色固體狀6-氯-2-甲基硫基-*N*4-(3-吡啶基甲基)嘧啶-4,5-二胺(700 mg, 化合物**16b**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 282。

步驟3：6-氯-2-甲基硫基-9-(3-吡啶基甲基)-7*H*-嘌呤-8-酮之製備

**16c**

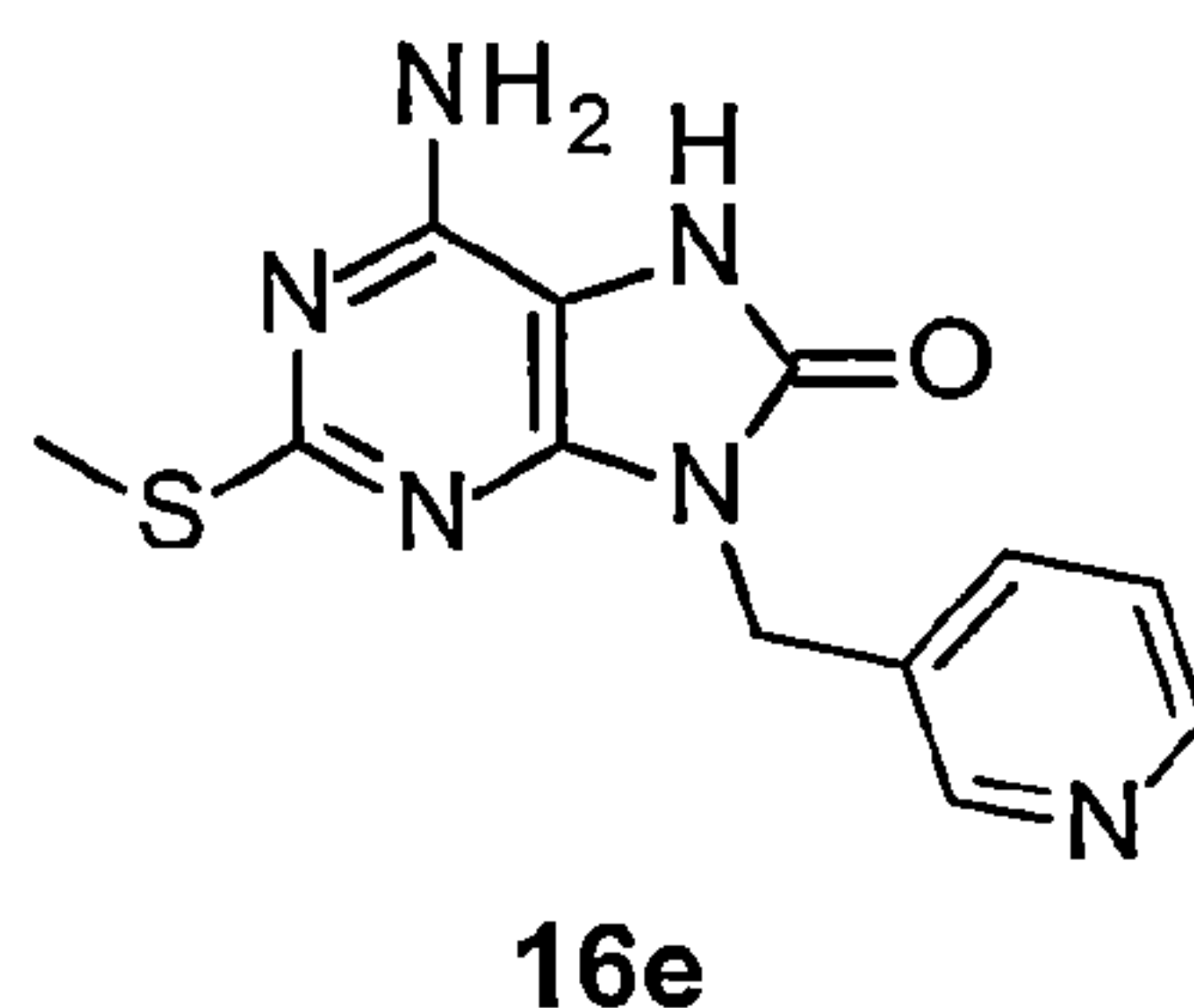
類似於實例15步驟3藉由使用6-氯-2-甲基硫基-*N*4-(3-吡啶基甲基)嘧啶-4,5-二胺(化合物16b)代替6-氯-*N*-4-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫基-嘧啶-4,5-二胺(化合物15b)製備化合物16c。獲得白色固體狀6-氯-2-甲基硫基-9-(3-吡啶基甲基)-7*H*-嘌呤-8-酮(600 mg, 化合物16c)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 308。

步驟4：6-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]-2-甲基硫基-9-(3-吡啶基甲基)-7*H*-嘌呤-8-酮之製備



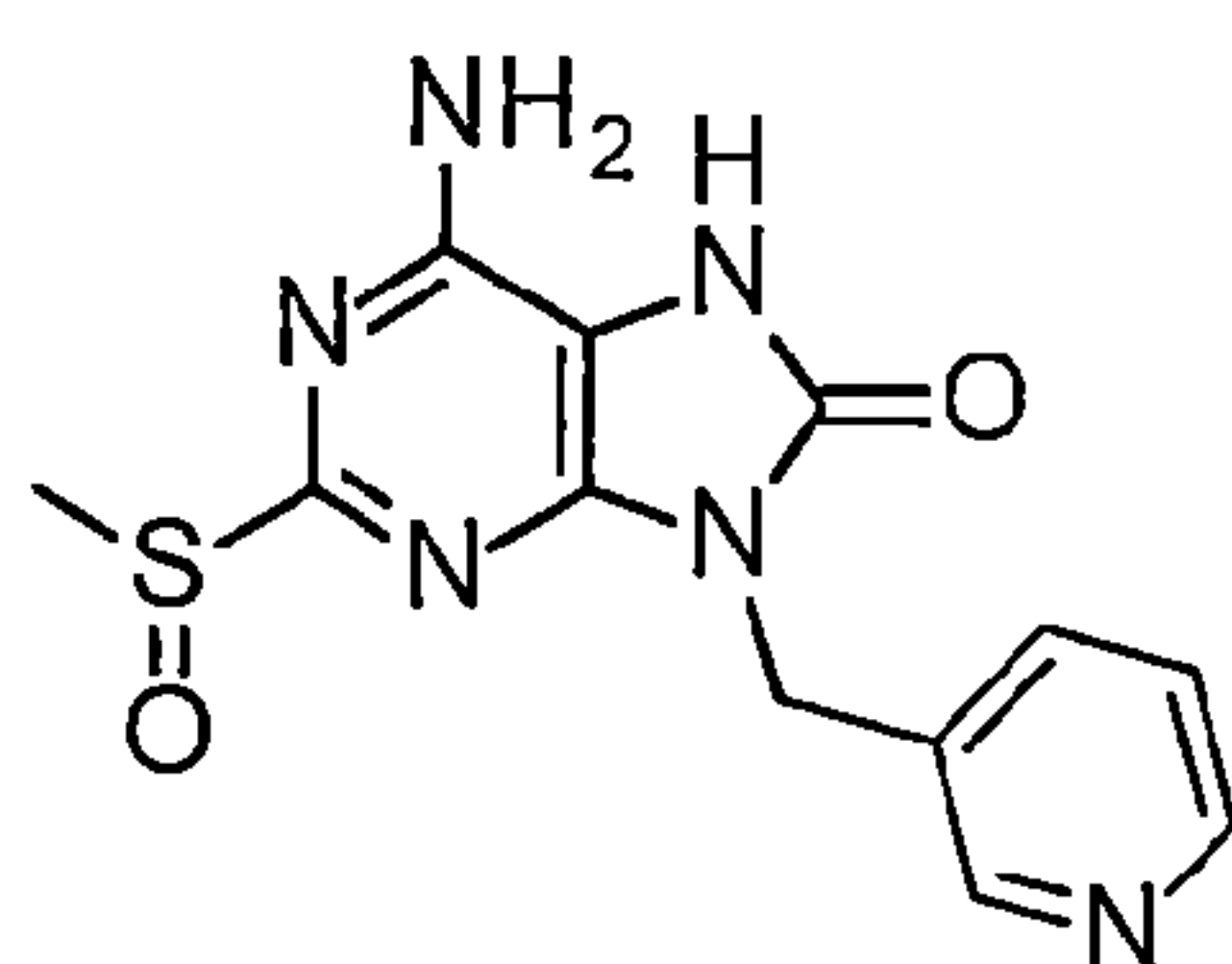
類似於實例15步驟4藉由使用6-氯-2-甲基硫基-9-(3-吡啶基甲基)-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物16c)代替6-氯-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物15c)製備化合物16d。獲得白色固體狀6-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]-2-甲基硫基-9-(3-吡啶基甲基)-7*H*-嘌呤-8-酮(620 mg, 化合物16d)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 409。

步驟5：6-胺基-2-甲基硫基-9-(3-吡啶基甲基)-7*H*-嘌呤-8-酮之製備



類似於實例15步驟5藉由使用6-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]-2-甲基硫基-9-(3-吡啶基甲基)-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物16d)代替9-[(2-氯苯基)甲基]-6-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物15d)製備化合物16e。獲得白色固體狀6-胺基-2-甲基硫基-9-(3-吡啶基甲基)-7*H*-嘌呤-8-酮(380 mg, 化合物16e)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 289。

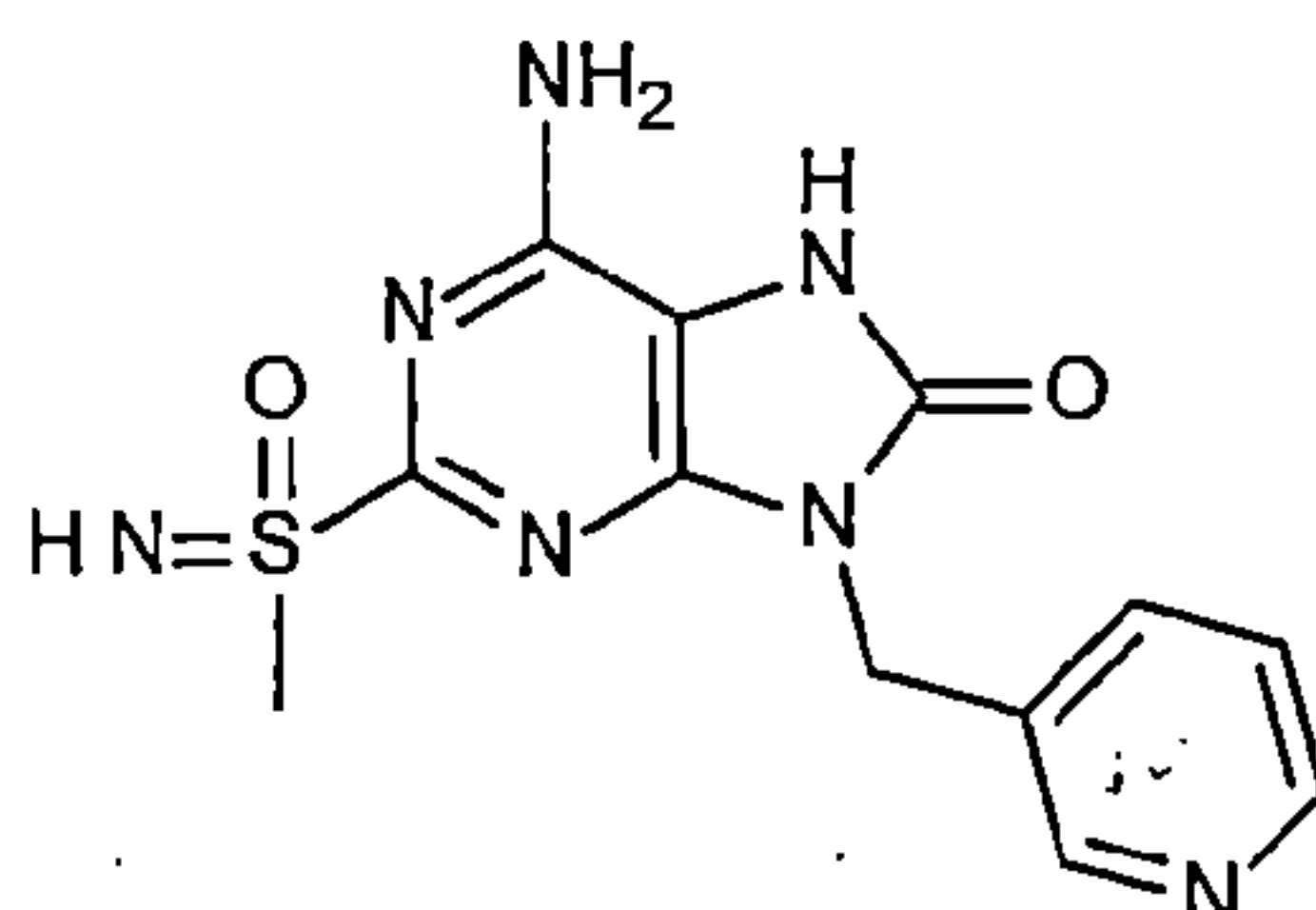
步驟6：6-胺基-2-甲基亞磺醯基-9-(3-吡啶基甲基)-7*H*-嘌呤-8-酮之製備



16f

類似於實例15步驟6藉由6-胺基-2-甲基硫基-9-(3-吡啶基甲基)-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物16e)代替6-胺基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物15e)製備化合物16f。獲得白色固體狀6-胺基-2-甲基亞磺醯基-9-(3-吡啶基甲基)-7*H*-嘌呤-8-酮(105 mg, 化合物16f)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 305。

步驟7：6-胺基-2-(甲基磺醯亞胺基)-9-(3-吡啶基甲基)-7*H*-嘌呤-8-酮之製備



16

類似於實例15步驟7藉由使用6-胺基-2-甲基亞磺醯基-9-(3-吡啶基甲基)-7*H*-嘌呤-8-酮(200 mg, 化合物16f)代替6-胺基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物15f)製備標題化合物。獲得白色固體狀6-胺基-2-(甲基磺醯亞胺基)-9-(3-吡啶基甲基)-7*H*-嘌呤-8-酮(38.2 mg, 實例16)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.63 (s, 1H), 8.50 (d, *J* = 4.52Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.03Hz, 1H), 7.38 (dd, *J* = 7.78, 5.02Hz, 1H), 7.00 (br. s., 2H), 5.01 (s, 2H), 4.11 (br. s, 1H), 3.19 (s, 3H)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 320。

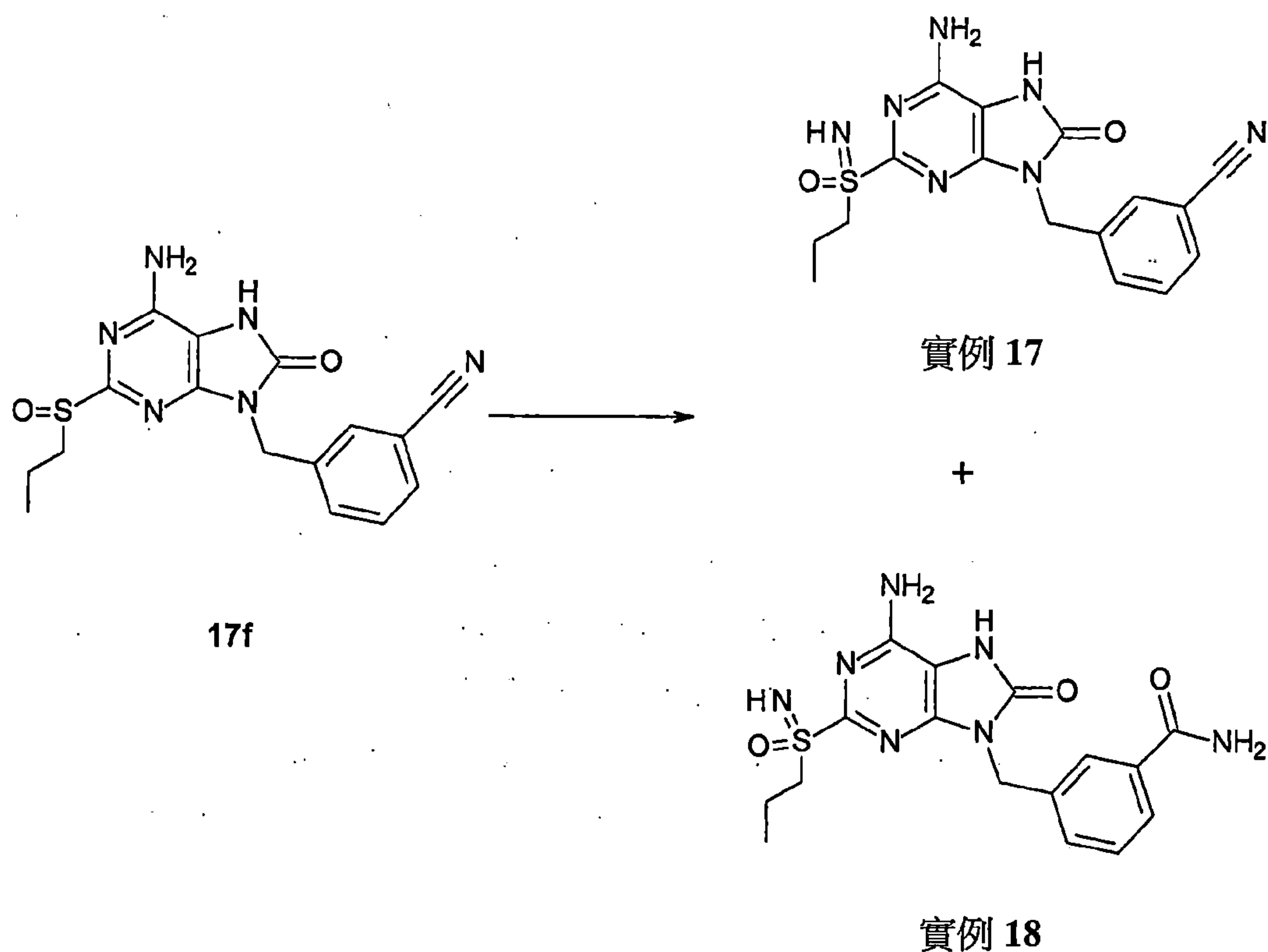
藉由對掌性HPLC分離實例16之化合物，得到白色固體狀實例16-A (較快溶析, 5.0 mg)及實例16-B (較慢溶析, 7.1 mg)。(分離條件：甲醇5%-40% (0.05%DEA)/CO₂在ChiralPak OJ-3管柱上。)

實例16-A：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.63 (s, 1H), 8.50 (d, *J* = 4.52Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.03Hz, 1H), 7.38 (dd, *J* = 7.78, 5.02Hz, 1H), 7.00 (br. s., 2H), 5.01 (s, 2H), 4.11 (br. s, 1H), 3.19 (s, 3H)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 320。

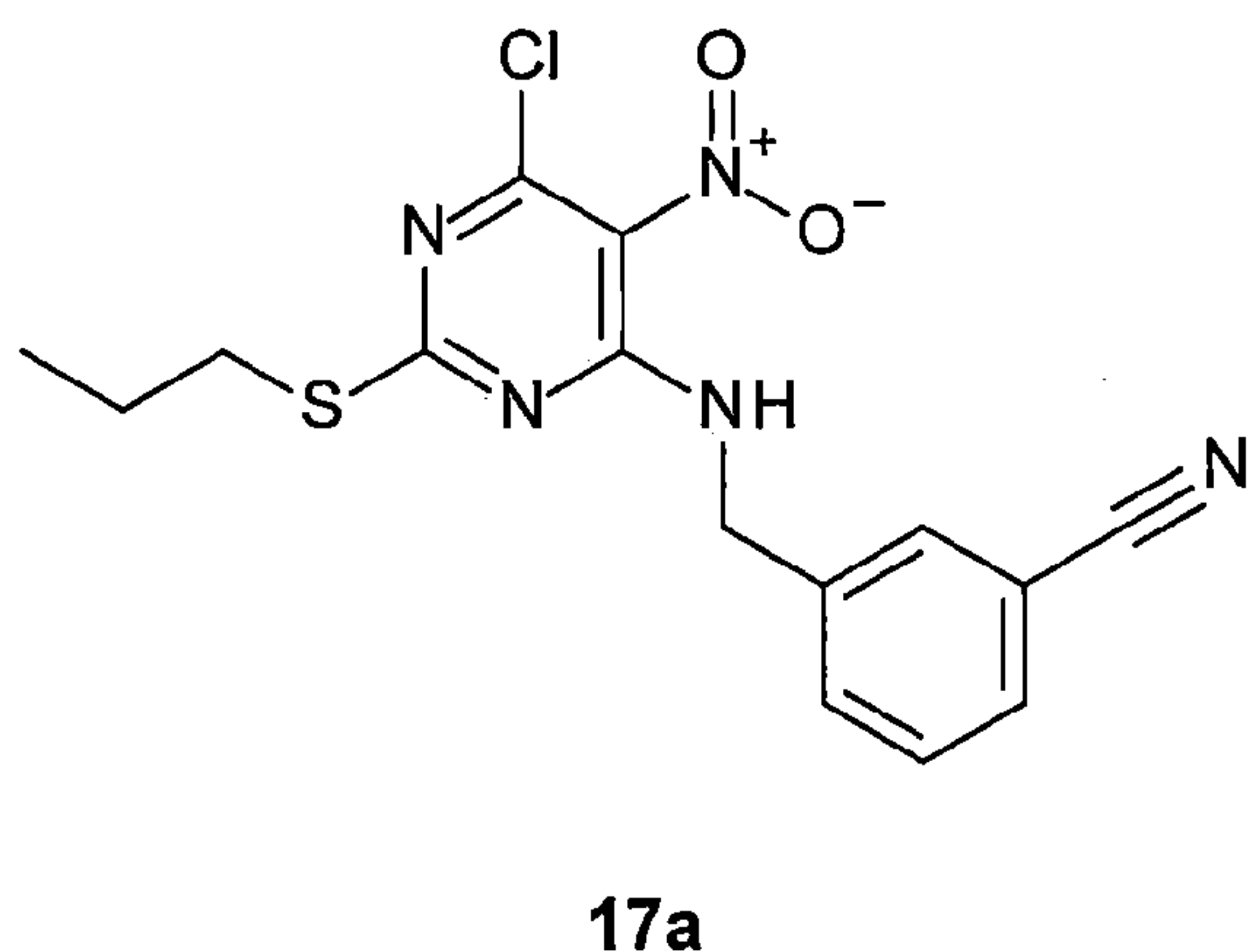
實例16-B：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.63 (s, 1H), 8.50 (d, *J* = 4.52Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.03Hz, 1H), 7.38 (dd, *J* = 7.78, 5.02Hz, 1H), 7.00 (br. s., 2H), 5.01 (s, 2H), 4.11 (br. s, 1H), 3.19 (s, 3H)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 320。

實例17及實例18

3-[[6-胺基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-9-基]甲基]苯甲腈(化合物17)及3-[[6-胺基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-9-基]甲基]苯甲醯胺(化合物18)

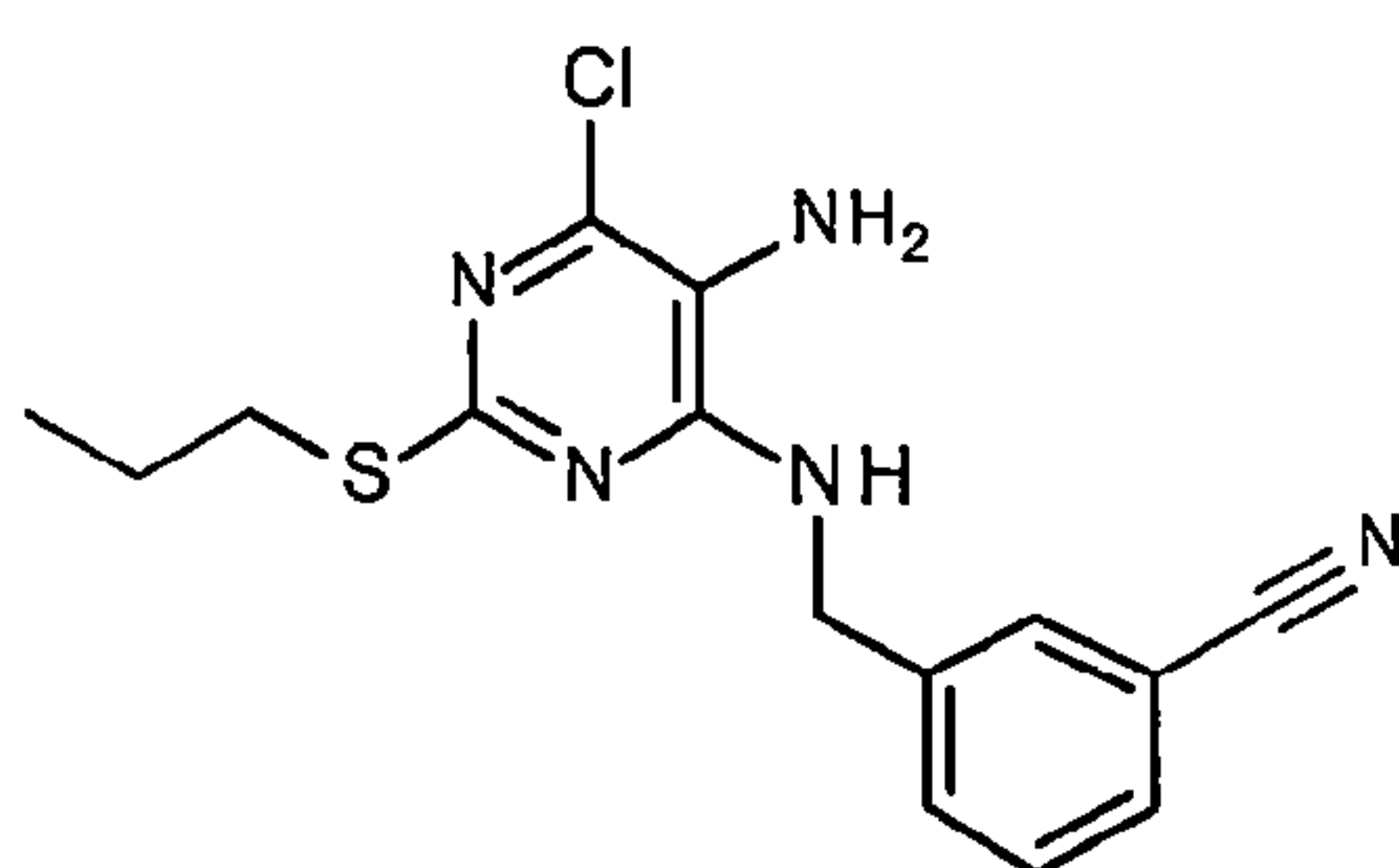


步驟 1：3-[[[(6-氯-5-硝基-2-丙基硫基-嘓啶-4-基)胺基]甲基]苯甲腈之製備



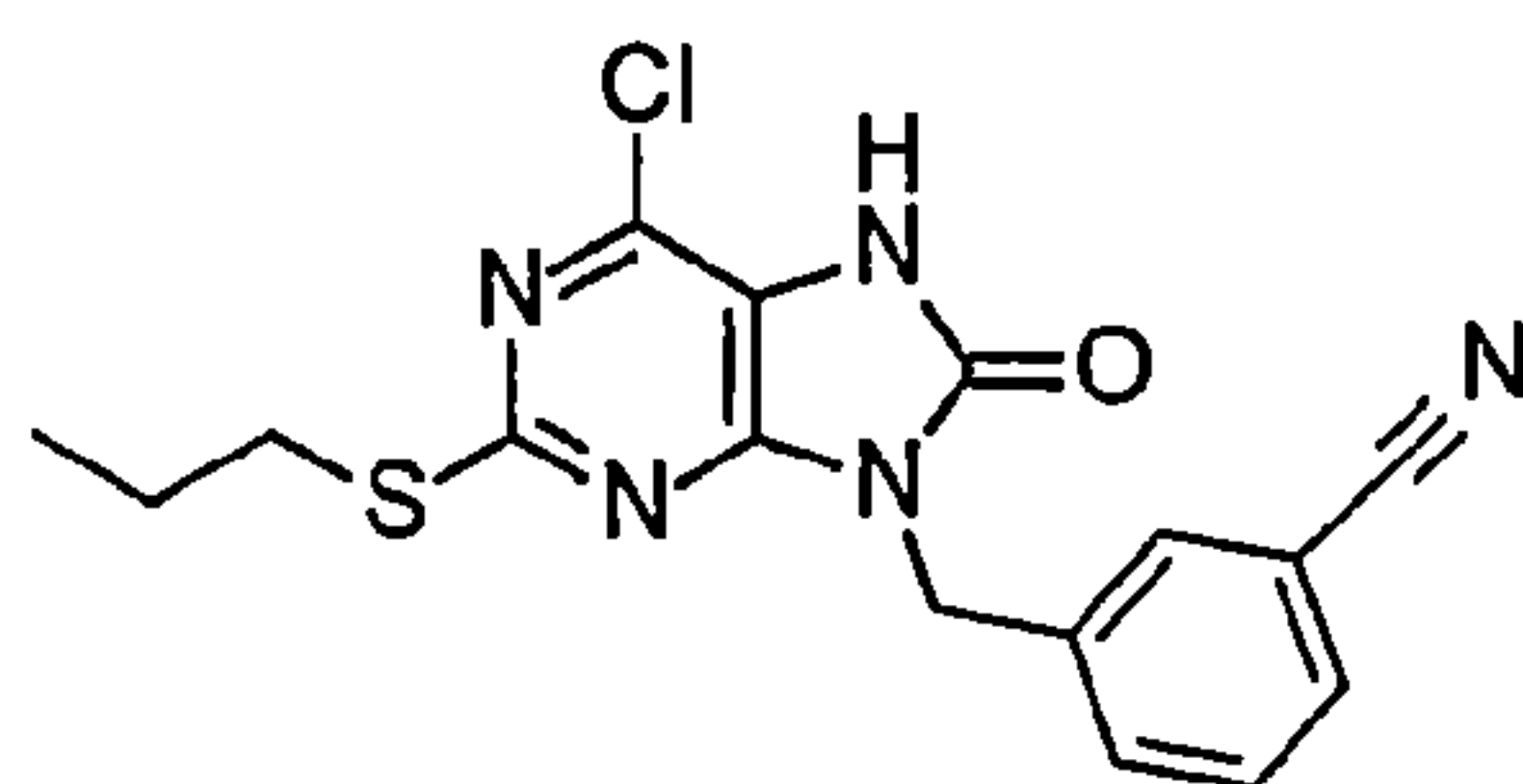
類似於實例 15 步驟 1 藉由使用 3-(胺基甲基)苯甲腈代替 (2-氯苯基) 甲基胺製備化合物 17a。獲得黃色固體狀 3-[[[(6-氯-5-硝基-2-丙基硫基-嘓啶-4-基)胺基]甲基]苯甲腈 (2.75g, 化合物 17a)。所觀察 MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 364。

步驟 2：3-[[[(5-胺基-6-氯-2-丙基硫基-嘓啶-4-基)胺基]甲基]苯甲腈之製備

**17b**

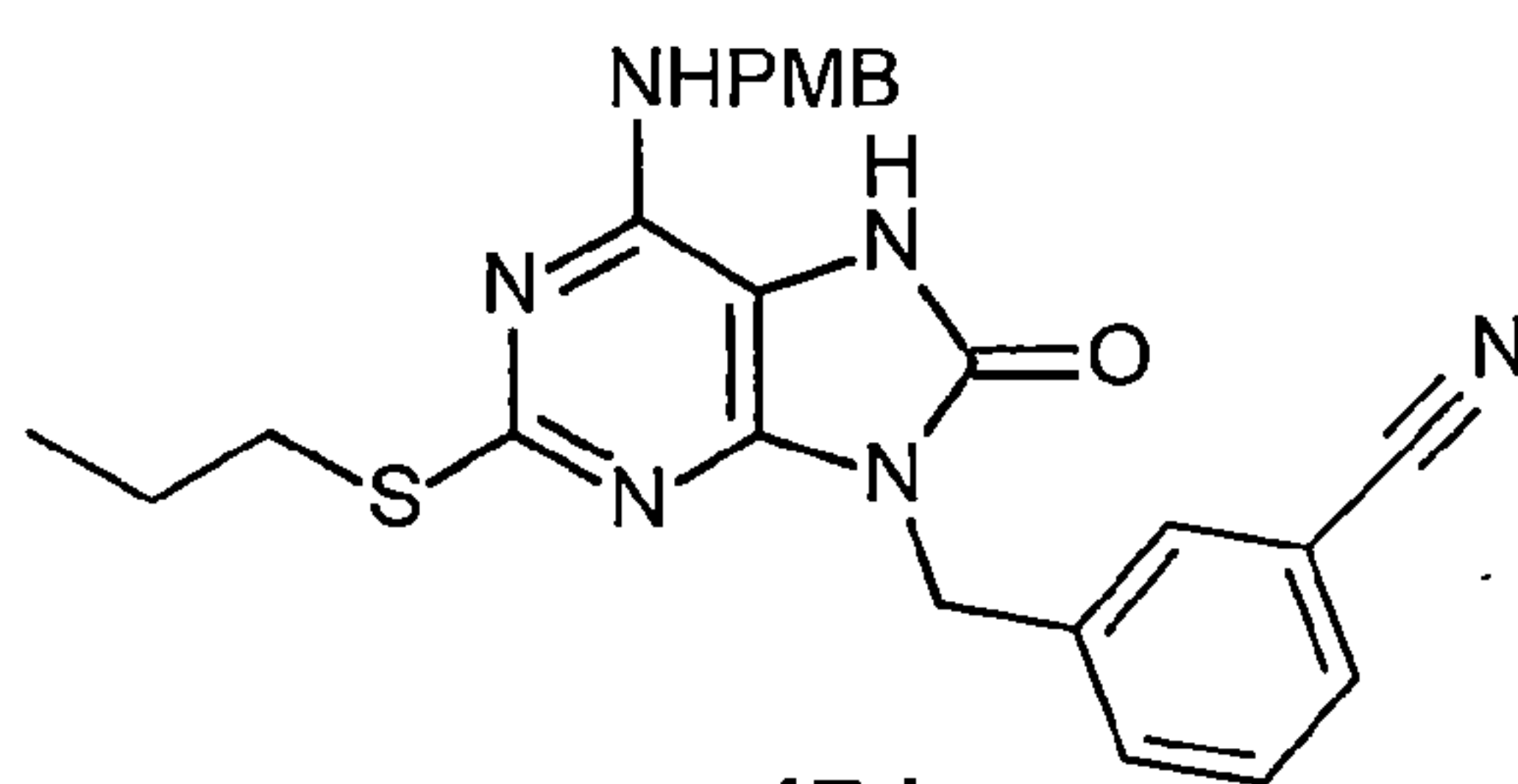
類似於實例15步驟2藉由使用3-[[[6-氯-5-硝基-2-丙基硫基-嘧啶-4-基)胺基]甲基]苯甲腈(化合物**17a**)代替6-氯-*N*-[(2-氯苯基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫基-嘧啶-4-胺(化合物**15a**)製備化合物**17b**。獲得白色固體狀3-[[[5-胺基-6-氯-2-丙基硫基-嘧啶-4-基)胺基]甲基]苯甲腈(1.1 g, 化合物**17b**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 334。

步驟3：3-[(6-氯-2-丙基硫基-8-側氧基-7*H*-嘌呤-9-基)甲基]苯甲腈之製備

**17c**

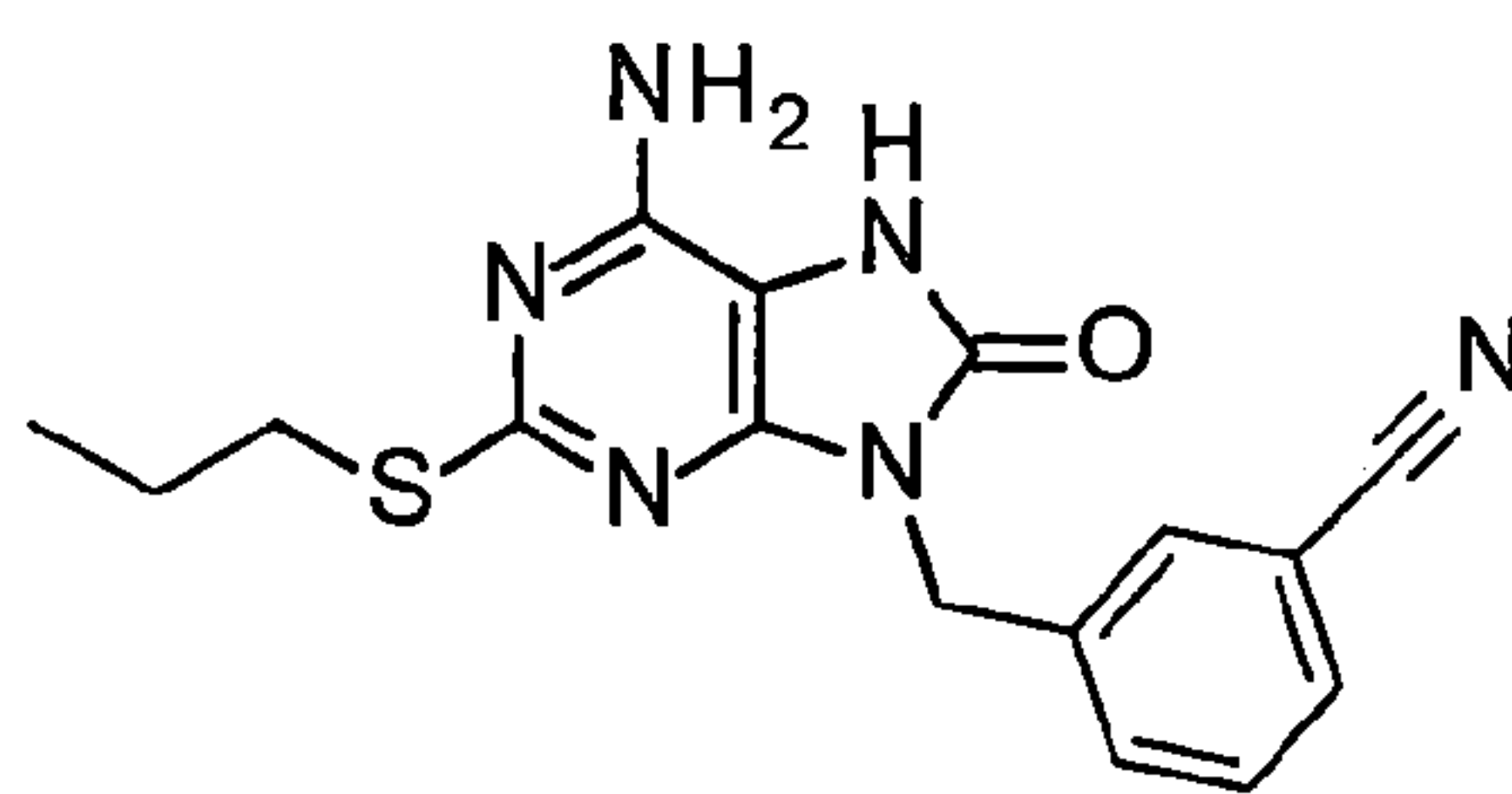
類似於實例15步驟3藉由使用3-[[[5-胺基-6-氯-2-甲基硫基-嘧啶-4-基)胺基]甲基]苯甲腈(化合物**17b**)代替6-氯-*N*-4-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫基-嘧啶-4,5-二胺(化合物**15b**)製備化合物**17c**。獲得白色固體狀3-[(6-氯-2-甲基硫基-8-側氧基-7*H*-嘌呤-9-基)甲基]苯甲腈(700 mg, 化合物**17c**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 360。

步驟4：3-[[[6-[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-2-丙基硫基-8-側氧基-7*H*-嘌呤-9-基]甲基]苯甲腈之製備

**17d**

類似於實例15步驟4藉由使用3-[(6-氯-2-甲基硫基-8-側氧基-7*H*-嘌呤-9-基)甲基]苯甲腈(化合物17c)代替6-氯-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物15c)製備化合物17d。獲得白色固體狀3-[[6-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]-8-側氧基-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-9-基]甲基]苯甲腈(900 mg, 化合物17d)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 461。

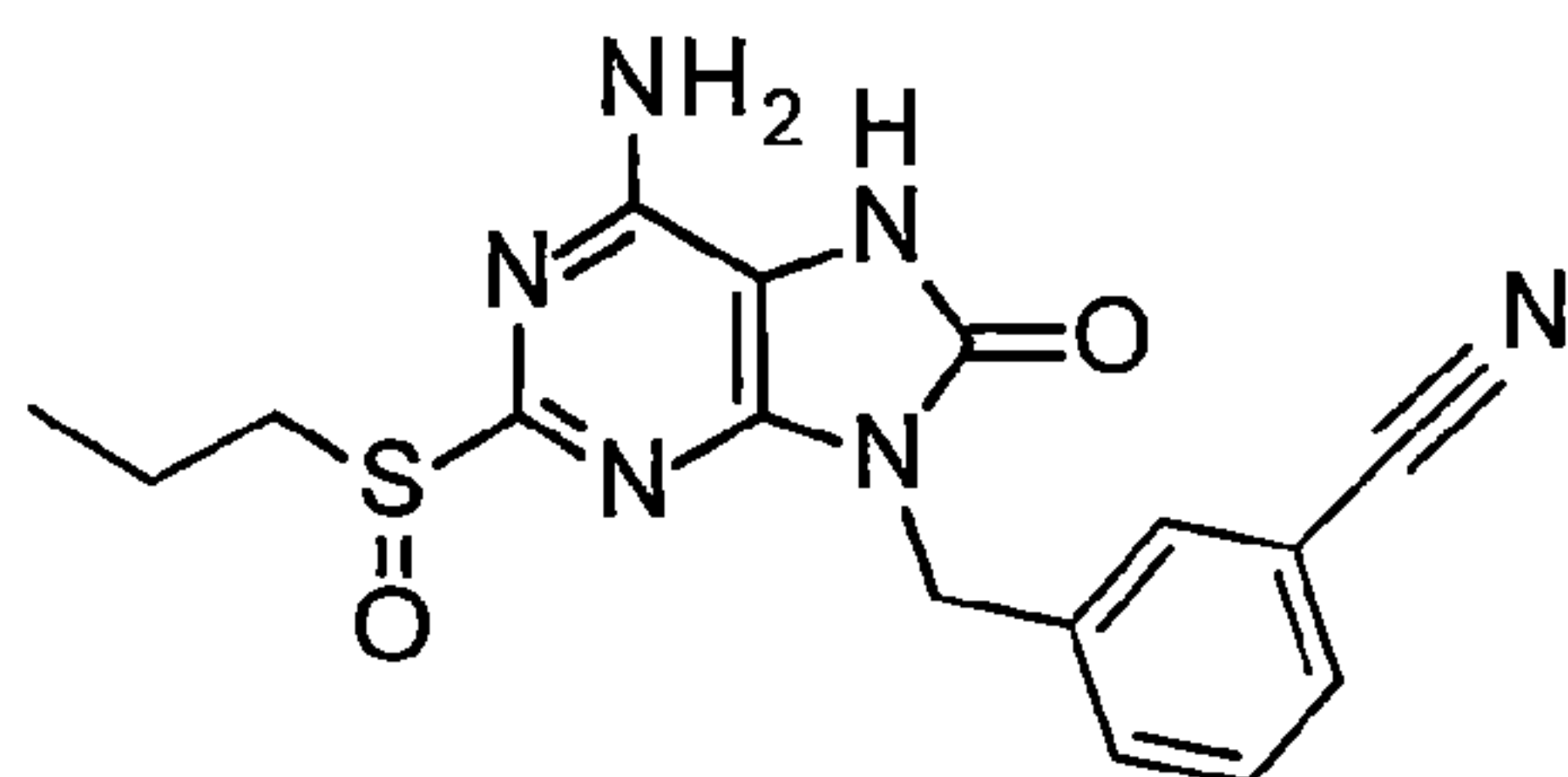
步驟5：3-[(6-胺基-8-側氧基-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-9-基)甲基]苯甲腈之製備



17e

類似於實例15步驟5藉由使用3-[[6-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]-2-丙基硫基-8-側氧基-7*H*-嘌呤-9-基]甲基]苯甲腈(化合物17d)代替9-[(2-氯苯基)甲基]-6-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物15d)製備化合物17e。獲得白色固體狀3-[(6-胺基-8-側氧基-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-9-基)甲基]苯甲腈(600 mg, 化合物17e)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 341。

步驟6：3-[(6-胺基-8-側氧基-2-丙基亞磺基-7*H*-嘌呤-9-基)甲基]苯甲腈之製備

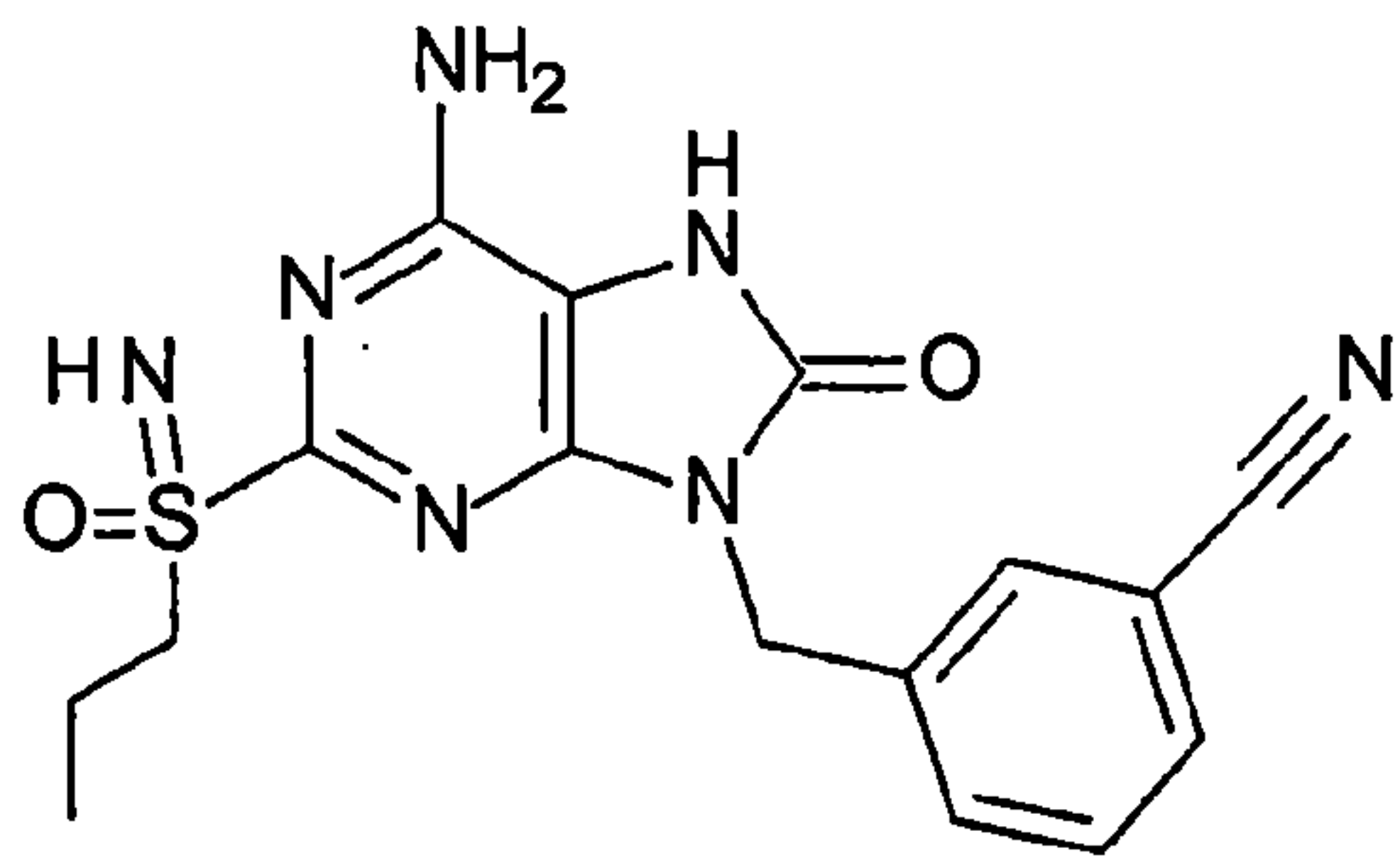
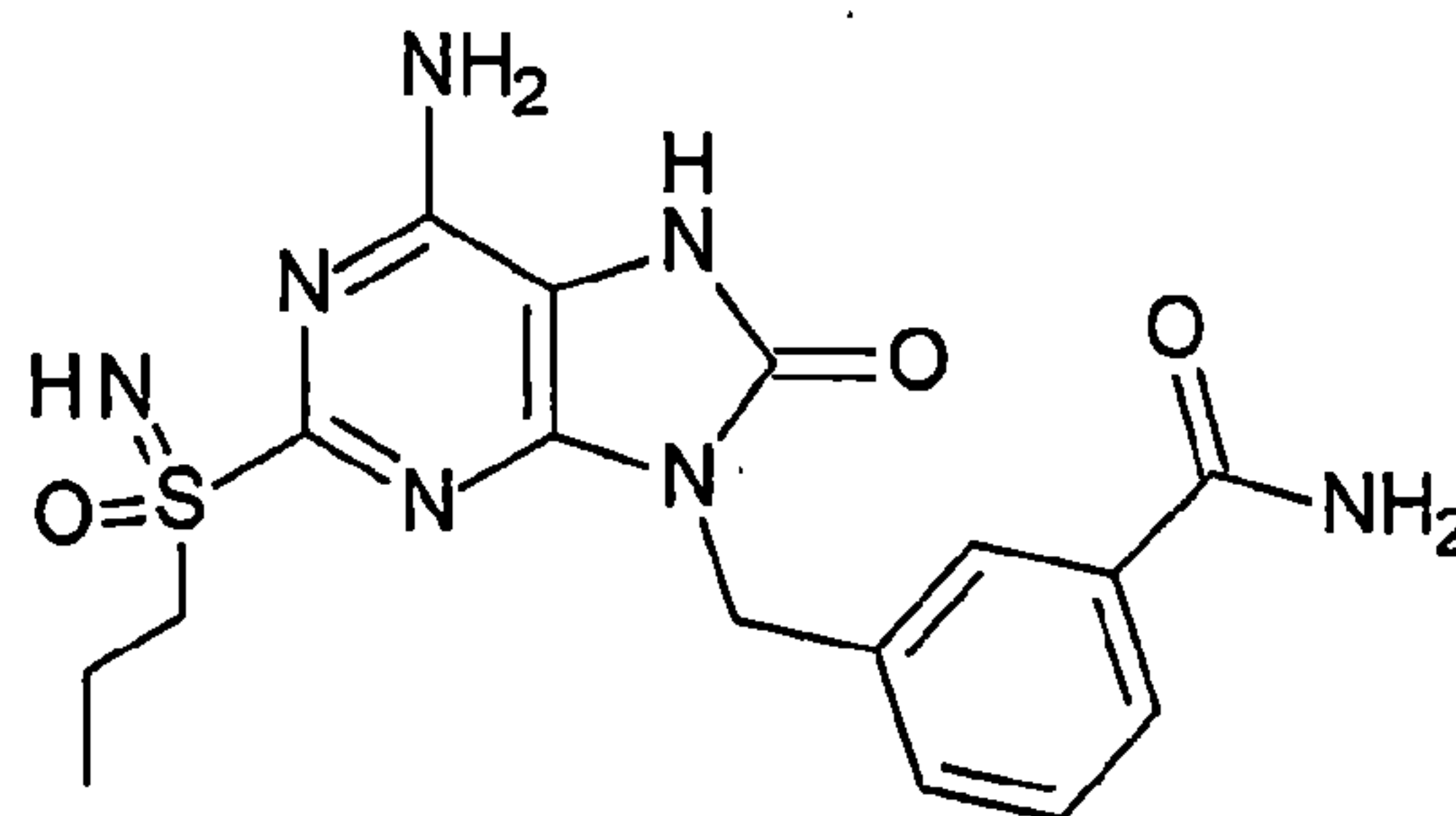


17f

類似於實例15步驟6藉由使用6-胺基-2-丙基硫基-9-(2-吡啶基甲基)-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物17e)代替6-胺基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基

硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**15e**)製備化合物**17f**。獲得白色固體狀3-[[6-氨基-8-側氧基-2-丙基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-9-基]甲基]苯甲腈(610 mg, 化合物**17f**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 357。

步驟7：3-[[6-氨基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-9-基]甲基]苯甲腈(化合物**17**)及3-[[6-氨基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-9-基]甲基]苯甲醯胺(化合物**18**)之製備

**17****18**

類似於實例**15**步驟7藉由使用6-氨基-2-甲基亞磺醯基-9-(2-吡啶基甲基)-7*H*-嘌呤-8-酮(270 mg, 化合物**17f**)代替6-氨基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**15f**)製備標題化合物。獲得白色固體狀3-[[6-氨基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-9-基]甲基]苯甲腈(5 mg, 實例**17**)及3-[[6-氨基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-9-基]甲基]苯甲醯胺(41 mg, 實例**18**)。

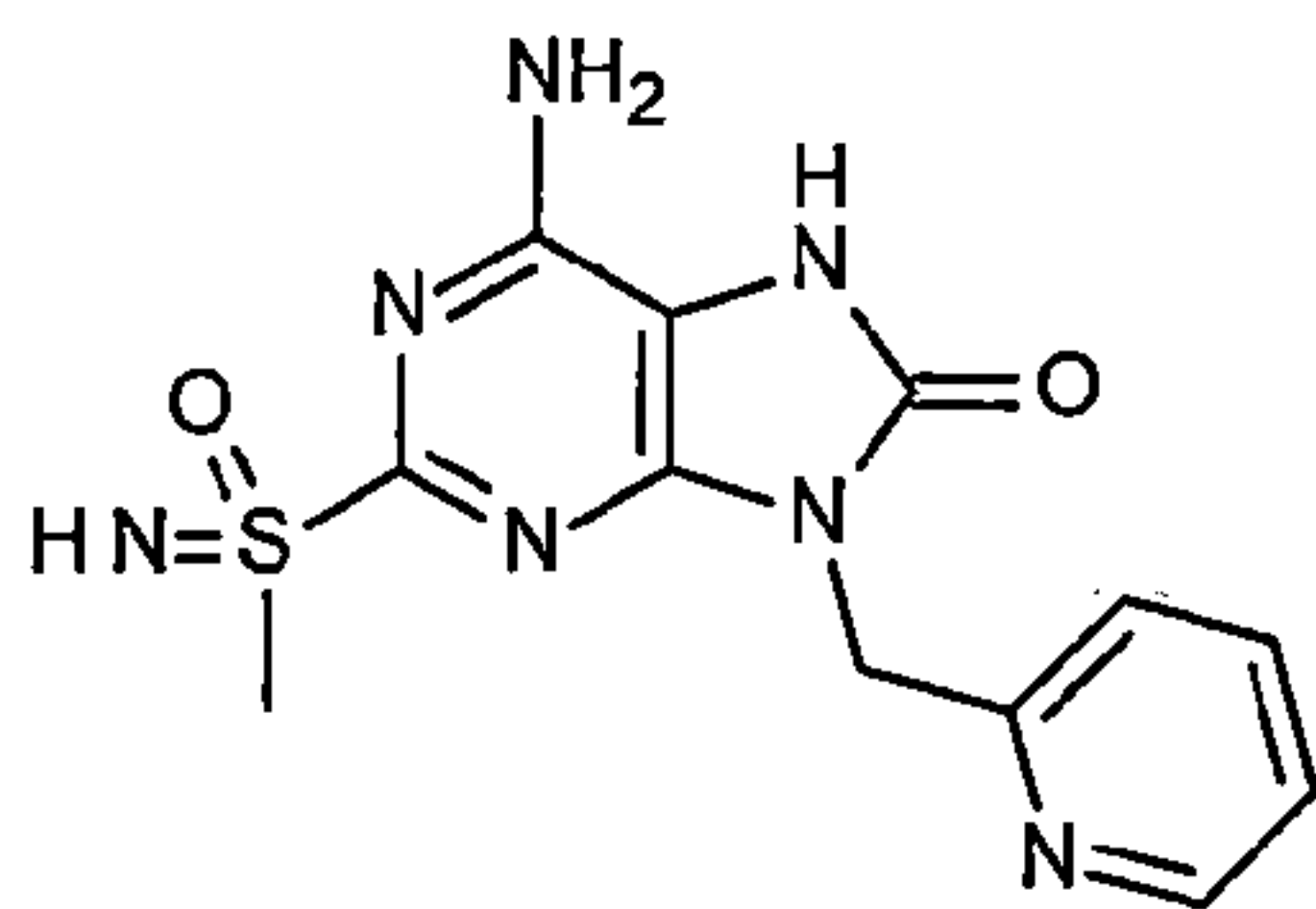
化合物**17**：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm:10.62 (br. s, 1H), 7.76-7.80 (m, 2H), 7.66 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7.53-7.57 (m, 1H), 6.99 (br. s, 2H), 5.02 (s, 2H), 4.05 (s, 1H), 3.28-3.31 (m, 2H), 1.57-1.65 (m, 2H), 0.89 (t, *J* = 8.0Hz, 3H)。所觀察MS(ESI⁺) [(M⁺H)⁺]: 372。

化合物**18**：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm:10.85 (br. s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7.37-7.42 (m, 2H), 7.06 (br. s, 2H), 5.00 (s, 2H), 4.01 (s, 1H), 3.28-3.30 (m, 2H), 1.55-1.67 (m, 2H), 0.88 (t, *J* = 8.0Hz, 3H)。所觀察

MS(ESI⁺) [(M⁺H)⁺]: 390。

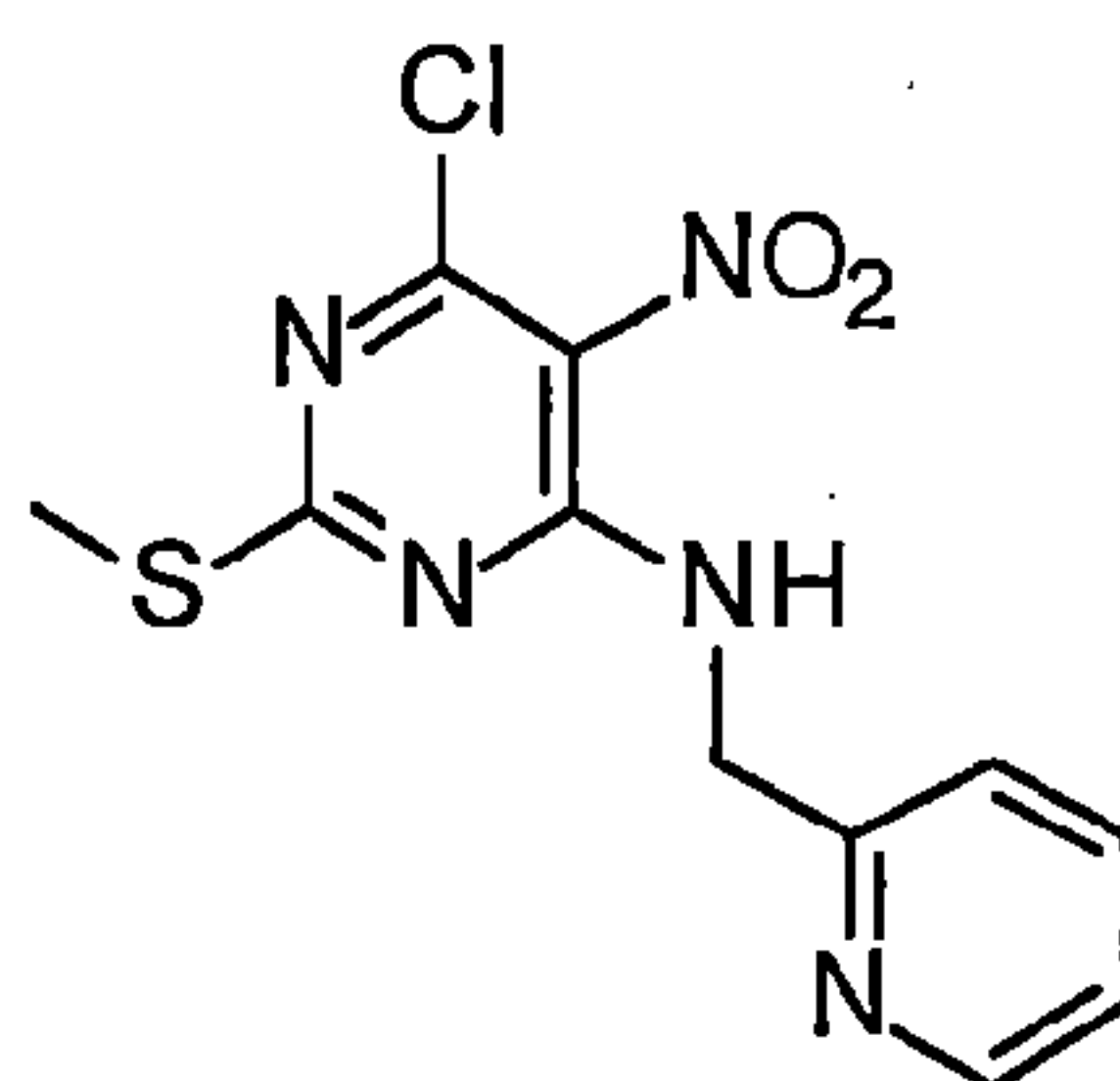
實例19

6-胺基-2-(甲基磺醯亞胺基)-9-(2-吡啶基甲基)-7H-嘌呤-8-酮



19

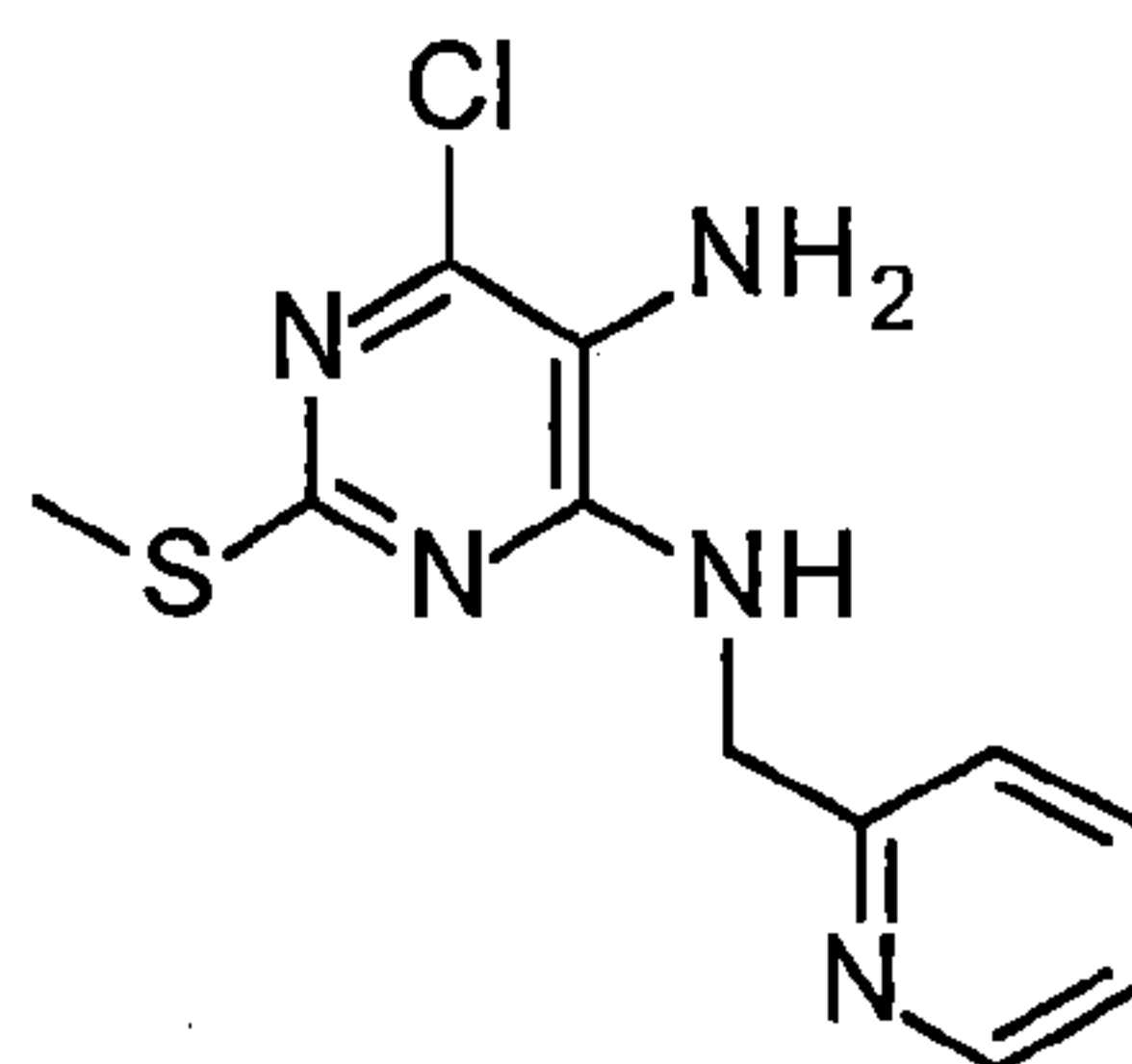
步驟1：6-氯-2-甲基硫基-5-硝基-N-(2-吡啶基甲基)嘧啶-4-胺之製備



19a

類似於實例15步驟1藉由使用2-吡啶基甲基胺及4,6-二氯-2-甲基硫基-5-硝基-嘧啶代替(2-氯苯基)甲基胺及2-氯苯基甲基胺及4,6-二氯-2-丙基硫基-5-硝基-嘧啶製備化合物**19a**。獲得白色固體6-氯-2-甲基硫基-5-硝基-N-(2-吡啶基甲基)嘧啶-4-胺(4.64 g, 化合物**19a**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 312。

步驟2：6-氯-2-甲基硫基-N4-(2-吡啶基甲基)嘧啶-4,5-二胺之製備

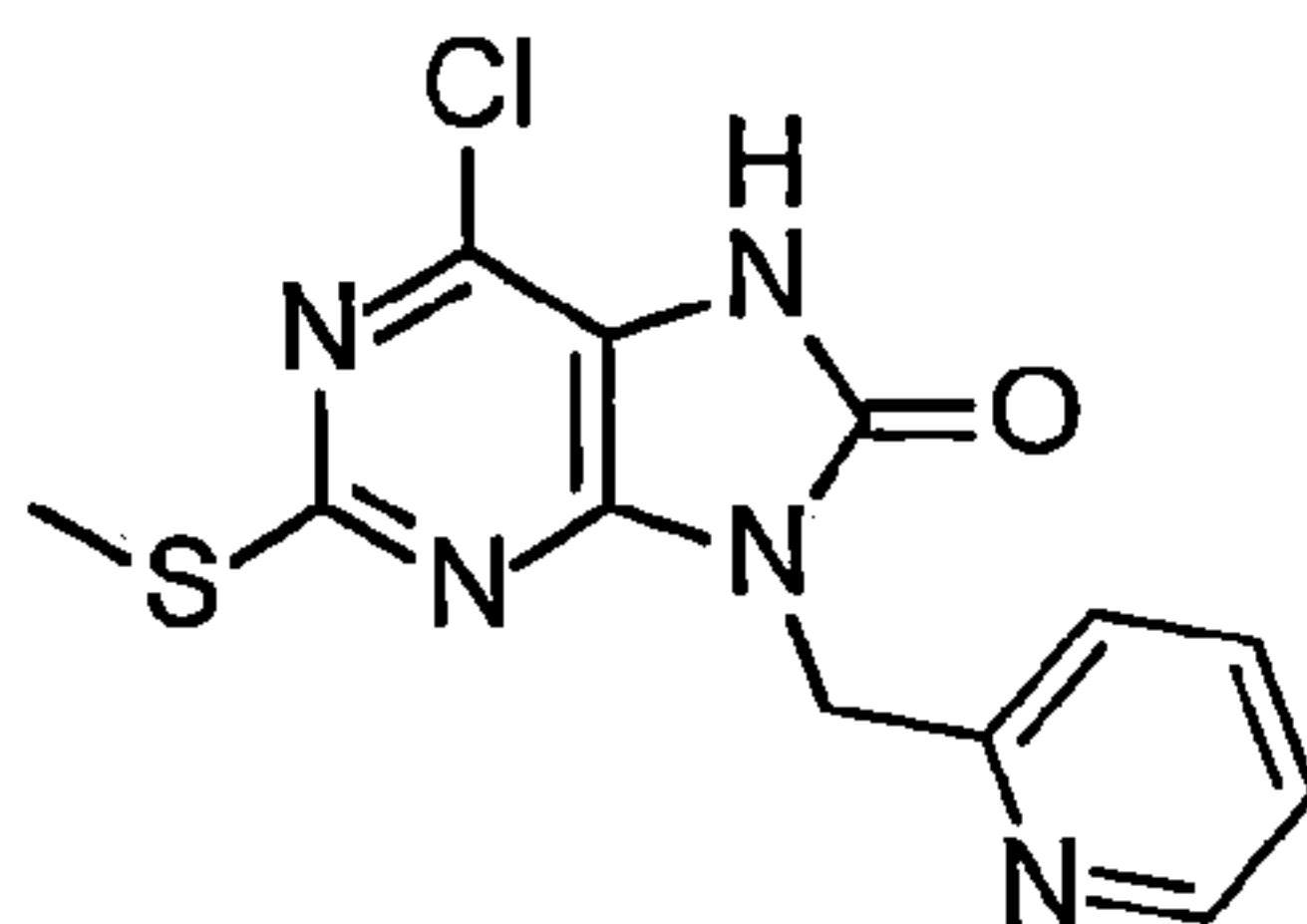


19b

類似於實例15步驟2藉由使用6-氯-2-甲基硫基-5-硝基-N-(2-吡啶基甲基)嘧啶-4-胺(化合物**19a**)代替6-氯-N-[(2-氯苯基)甲基]-5-硝基-2-

丙基硫基-嘧啶-4-胺(化合物**15a**)製備化合物**19b**。獲得白色固體6-氯-2-甲基硫基-*N*4-(2-吡啶基甲基)嘧啶-4,5-二胺(2.3 g, 化合物**19b**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 282。

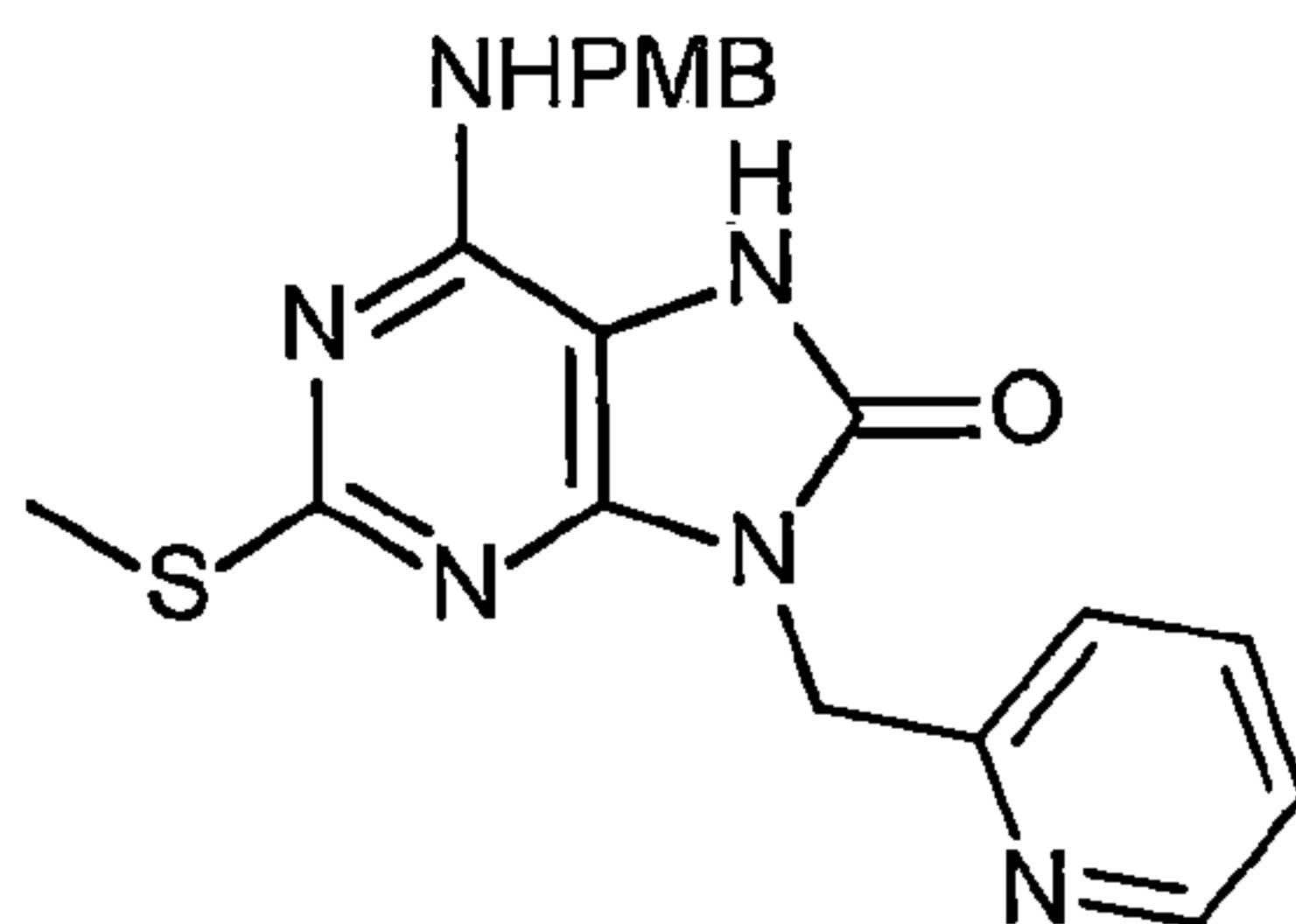
步驟3：6-氯-2-甲基硫基-9-(2-吡啶基甲基)-7*H*-嘌呤-8-酮之製備



19c

類似於實例**15**步驟**3**藉由使用6-氯-2-甲基硫基-*N*4-(2-吡啶基甲基)嘧啶-4,5-二胺(化合物**19b**)代替6-氯-*N*4-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫基-嘧啶-4,5-二胺(化合物**15b**)製備化合物**19c**。獲得白色固體6-氯-2-甲基硫基-9-(2-吡啶基甲基)-7*H*-嘌呤-8-酮(2.0 g, 化合物**19c**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 308。

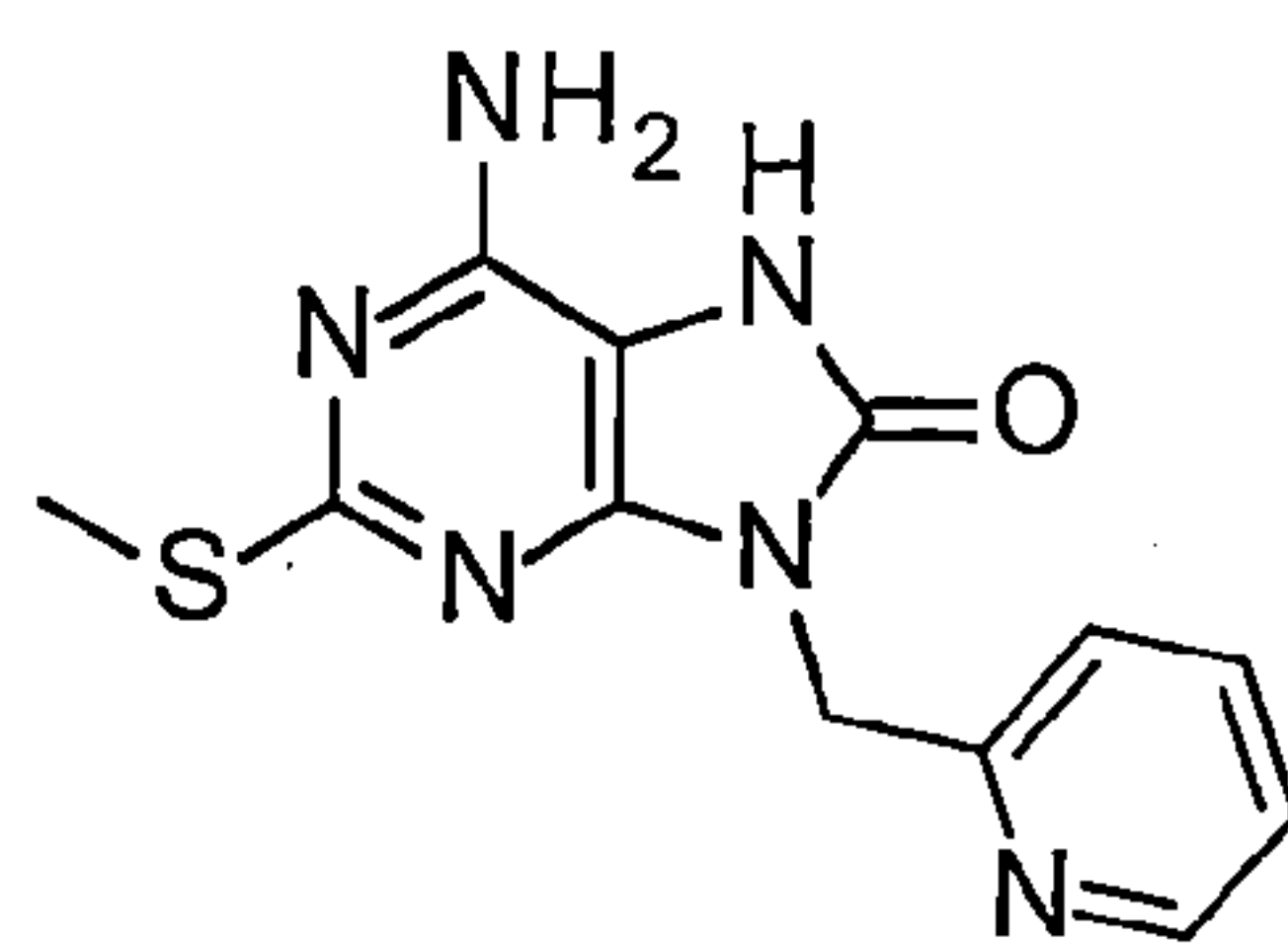
步驟4：6-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]-2-甲基硫基-9-(2-吡啶基甲基)-7*H*-嘌呤-8-酮之製備



19d

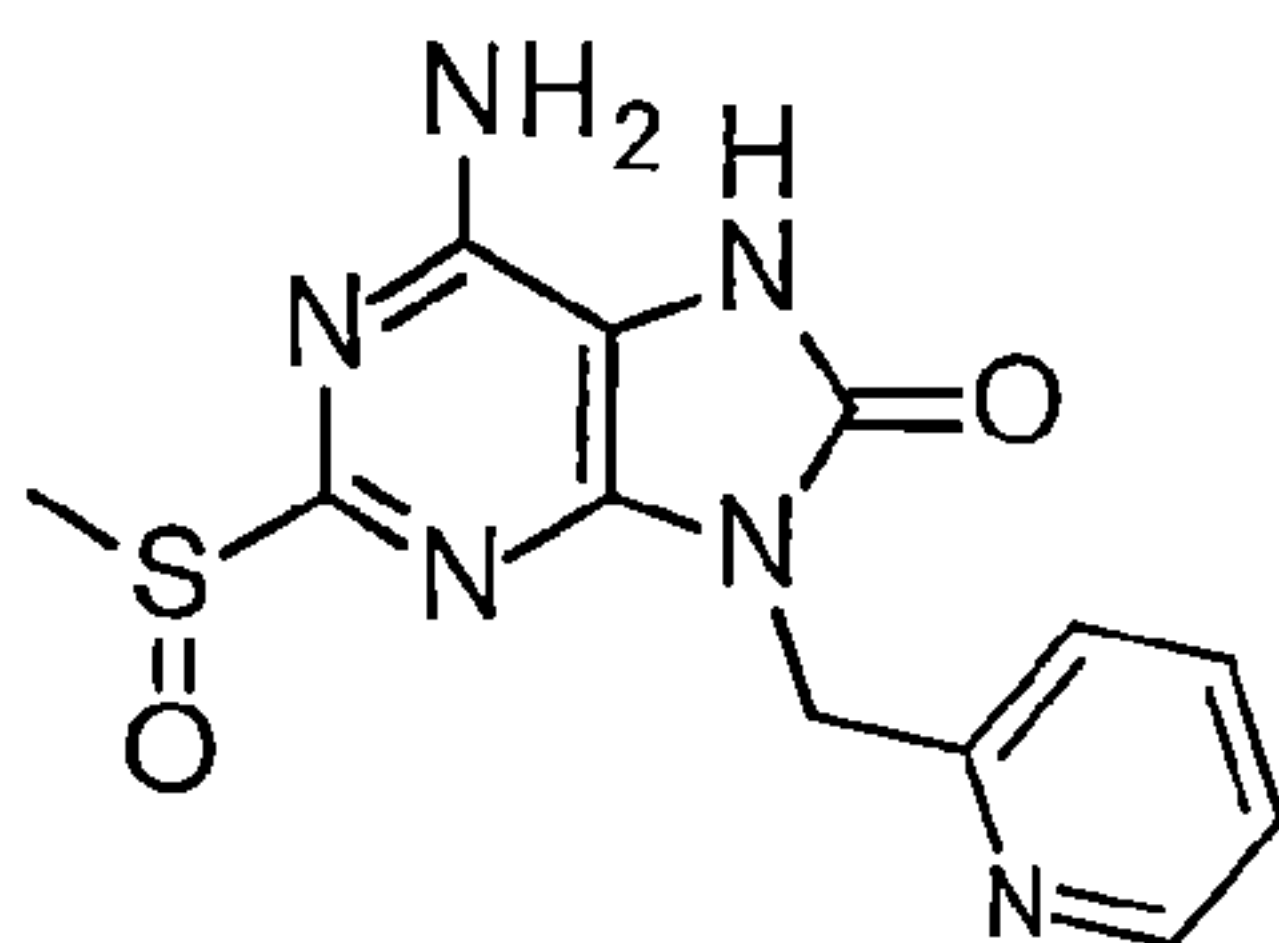
類似於實例**15**步驟**4**藉由使用6-氯-2-甲基硫基-9-(2-吡啶基甲基)-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**19c**)代替6-氯-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**15c**)製備化合物**19d**。獲得白色固體6-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]-2-甲基硫基-9-(2-吡啶基甲基)-7*H*-嘌呤-8-酮(2.0 g, 化合物**19d**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 409。

步驟5：6-胺基-2-甲基硫基-9-(2-吡啶基甲基)-7*H*-嘌呤-8-酮之製備

**19e**

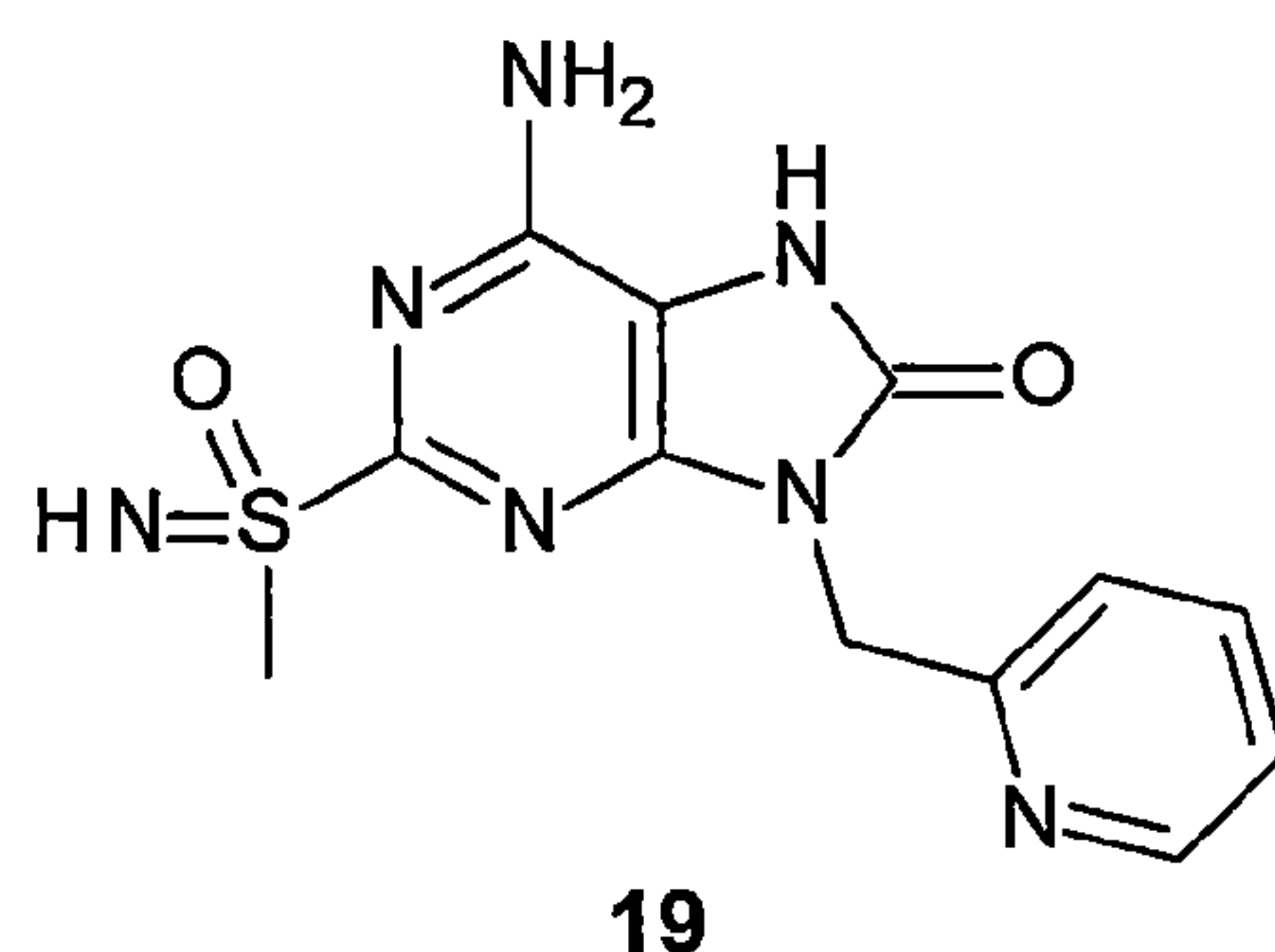
類似於實例**15**步驟**5**藉由使用6-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]-2-甲基硫基-9-(2-吡啶基甲基)-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**19d**)代替9-[(2-氯苯基)甲基]-6-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**15d**)製備化合物**19e**。獲得白色固體狀6-胺基-2-甲基硫基-9-(2-吡啶基甲基)-7*H*-嘌呤-8-酮(1.14 g, 化合物**19e**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 289。

步驟**6**：6-胺基-2-甲基亞磺基-9-(2-吡啶基甲基)-7*H*-嘌呤-8-酮之製備

**19f**

類似於實例**15**步驟**6**藉由使用6-胺基-2-甲基硫基-9-(2-吡啶基甲基)-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**19e**)代替6-胺基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**15e**)製備化合物**19f**。獲得白色固體狀6-胺基-2-甲基亞磺基-9-(2-吡啶基甲基)-7*H*-嘌呤-8-酮(280 mg, 化合物**19f**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 305。

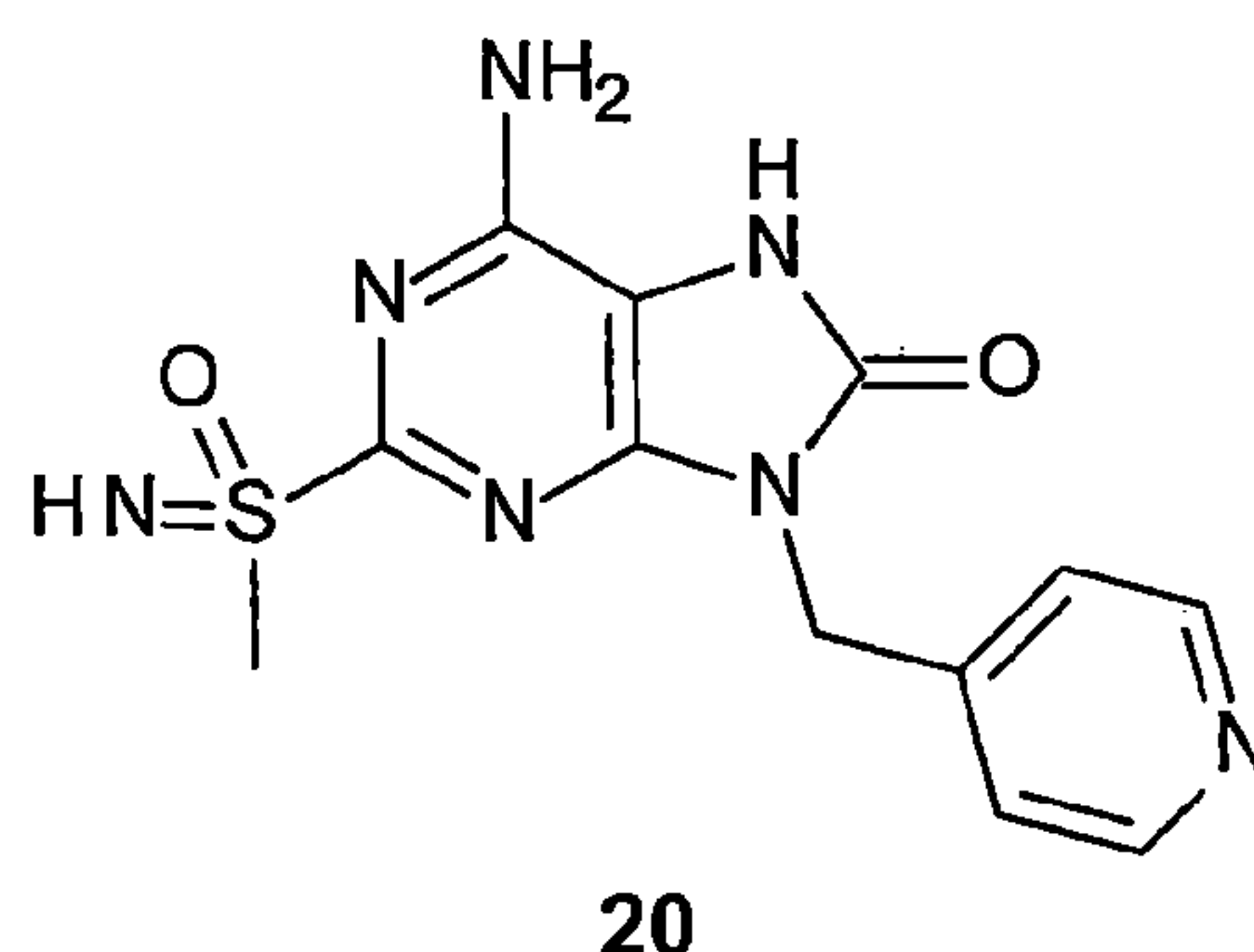
步驟**7**：6-胺基-2-(甲基磺基亞胺基)-9-(2-吡啶基甲基)-7*H*-嘌呤-8-酮之製備



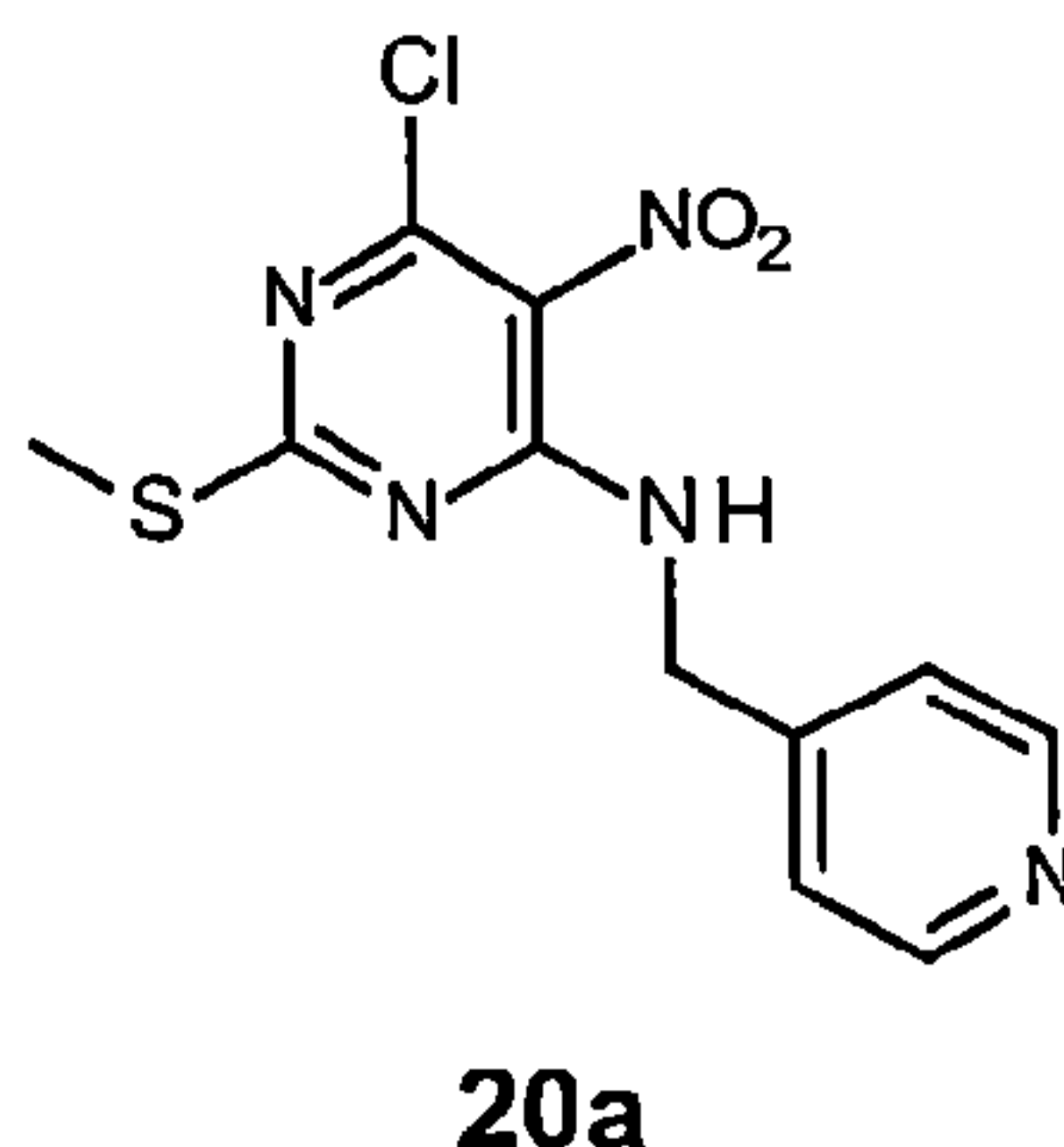
類似於實例15步驟7藉由使用6-胺基-2-甲基亞磺醯基-9-(2-吡啶基甲基)-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物19f)代替6-胺基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物15f)製備標題化合物。獲得白色固體狀6-胺基-2-(甲基磺醯亞胺基)-9-(2-吡啶基甲基)-7*H*-嘌呤-8-酮(50 mg, 實例19)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.47 (d, *J* = 4.27Hz, 1H), 7.77 (td, *J* = 7.65, 1.51Hz, 1H), 7.24-7.33 (m, 2H), 7.19 (br. s., 2H), 5.09 (s, 2H), 4.00 (br. s., 1H), 3.11 (s, 3H)。所觀察 MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 320。

實例20

6-胺基-2-(甲基磺醯亞胺基)-9-(4-吡啶基甲基)-7*H*-嘌呤-8-酮



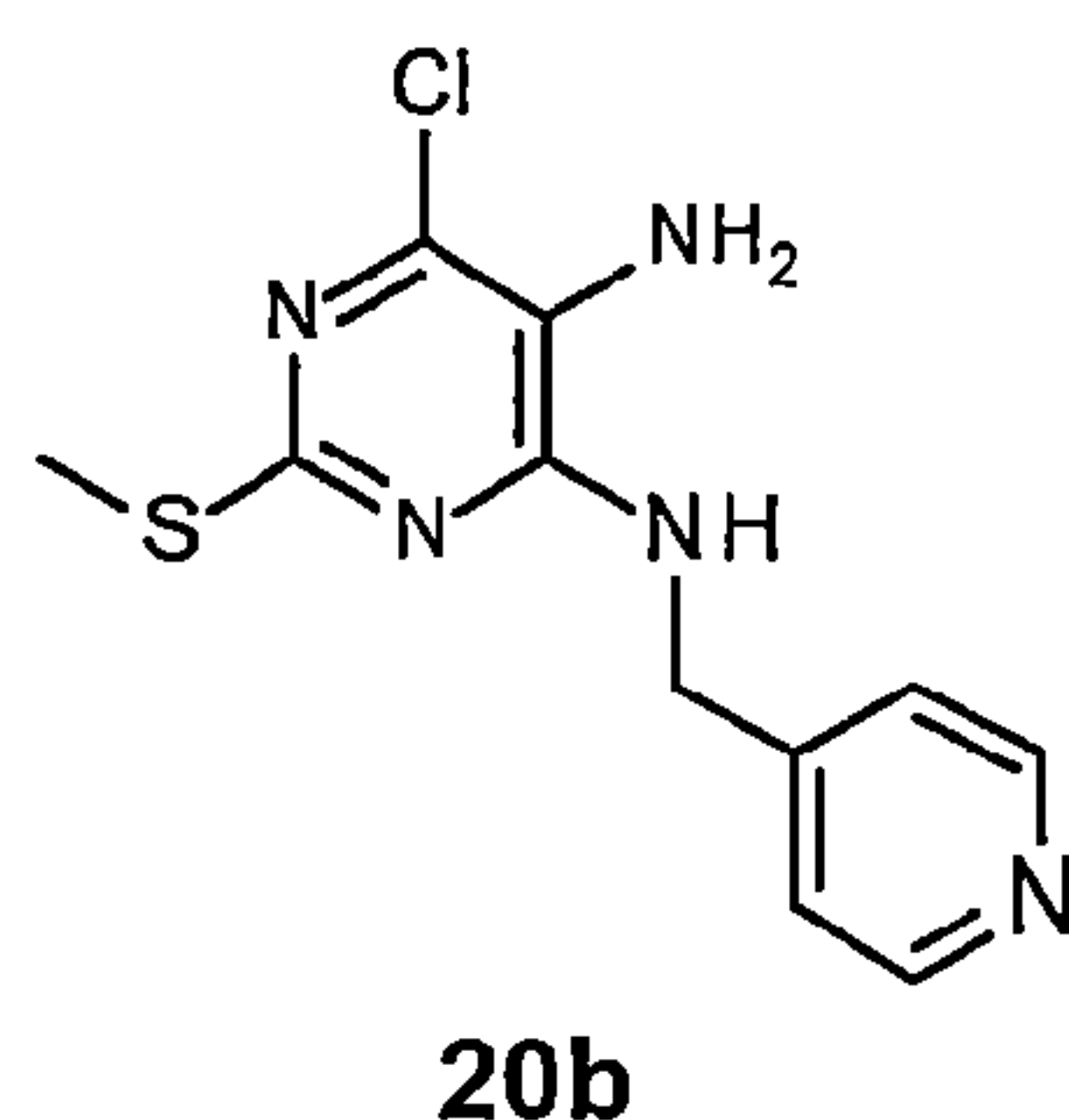
步驟1：6-氯-2-甲基硫基-5-硝基-*N*-(4-吡啶基甲基)嘧啶-4-胺之製備



類似於實例15步驟1藉由使用4-吡啶基甲基胺及4,6-二氯-2-甲基

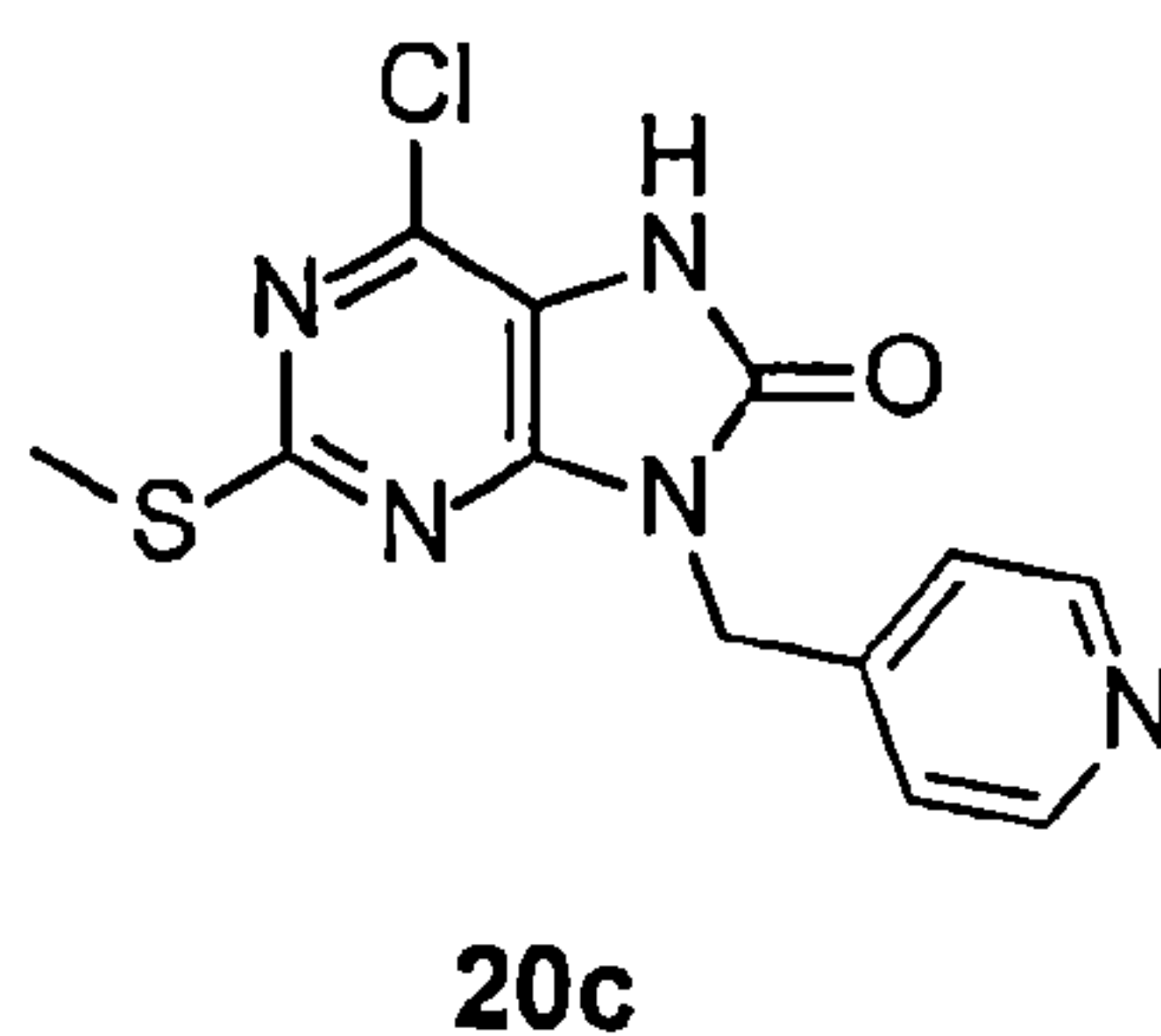
硫基-5-硝基-嘧啶代替(2-氯苯基)甲基胺及4,6-二氯-2-丙基硫基-5-硝基-嘧啶製備化合物**20a**。獲得黃色固體狀6-氯-2-甲基硫基-5-硝基-*N*-(4-吡啶基甲基)嘧啶-4-胺(1.0 g, 化合物**20a**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 312。

步驟2：6-氯-2-甲基硫基-*N*4-(4-吡啶基甲基)嘧啶-4,5-二胺之製備



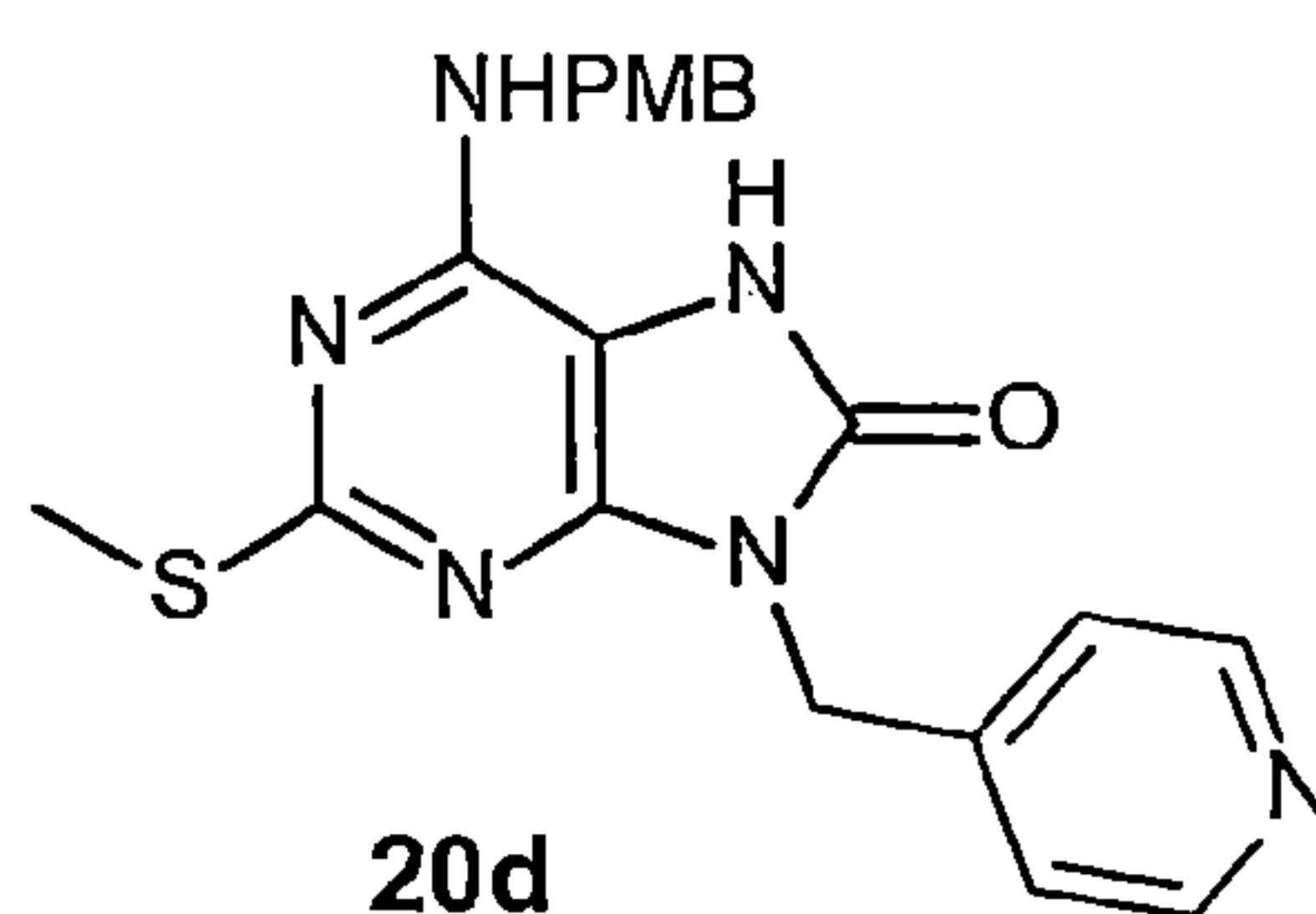
類似於實例15步驟2藉由使用6-氯-2-甲基硫基-5-硝基-*N*-(4-吡啶基甲基)嘧啶-4-胺(化合物**20a**)代替6-氯-*N*-[(2-氯苯基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫基-嘧啶-4-胺(化合物**15a**)製備化合物**20b**。獲得白色固體狀6-氯-2-甲基硫基-*N*4-(4-吡啶基甲基)嘧啶-4,5-二胺(900 mg, 化合物**20b**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 282。

步驟3：6-氯-2-甲基硫基-9-(4-吡啶基甲基)-7*H*-嘌呤-8-酮之製備

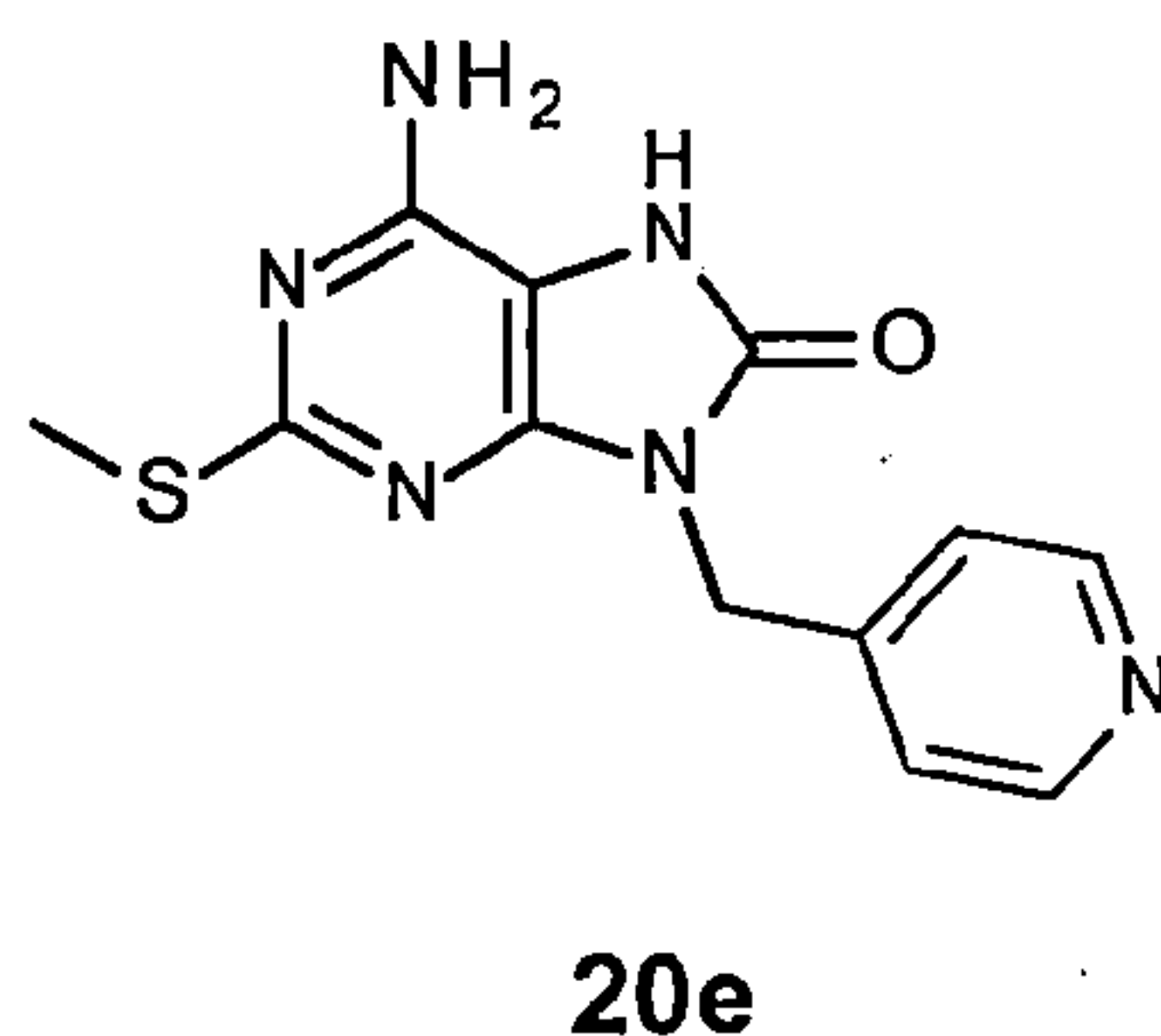


類似於實例15步驟3藉由使用6-氯-2-甲基硫基-*N*4-(4-吡啶基甲基)嘧啶-4,5-二胺(化合物**20b**)代替6-氯-*N*-4-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫基-嘧啶-4,5-二胺(化合物**15b**)製備化合物**20c**。獲得白色固體狀6-氯-2-甲基硫基-9-(4-吡啶基甲基)-7*H*-嘌呤-8-酮(620 mg, 化合物**20c**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 308。

步驟4：6-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]-2-甲基硫基-9-(4-吡啶基甲基)-

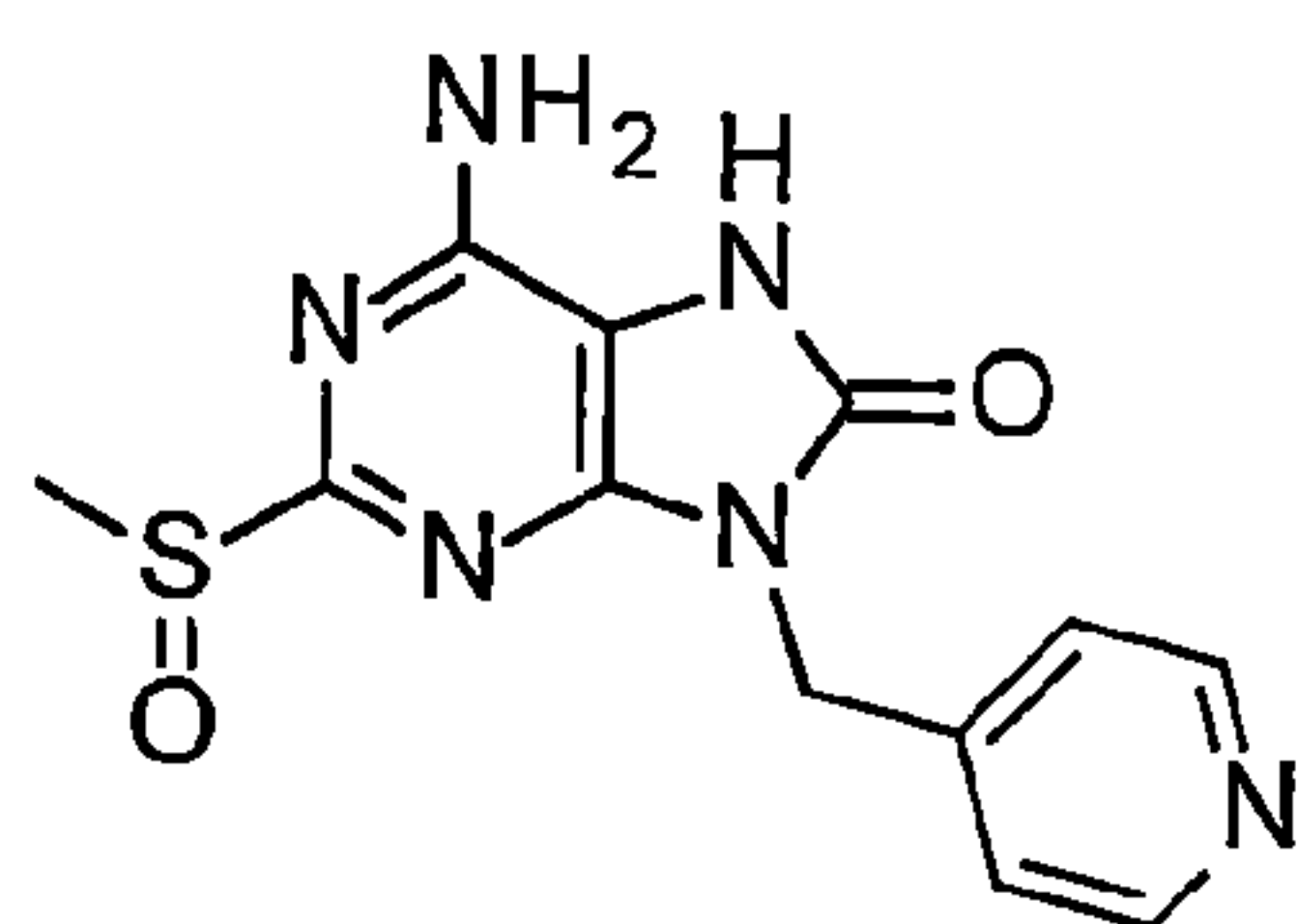
7H-嘌呤-8-酮之製備

類似於實例15步驟4藉由使用6-氯-2-甲基硫基-9-(4-吡啶基甲基)-7H-嘌呤-8-酮(化合物20c)代替6-氯-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫基-7H-嘌呤-8-酮(化合物15c)製備化合物20d。獲得白色固體狀6-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]-2-甲基硫基-9-(4-吡啶基甲基)-7H-嘌呤-8-酮(700 mg, 化合物20d)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 409。

步驟5：6-胺基-2-甲基硫基-9-(4-吡啶基甲基)-7H-嘌呤-8-酮之製備

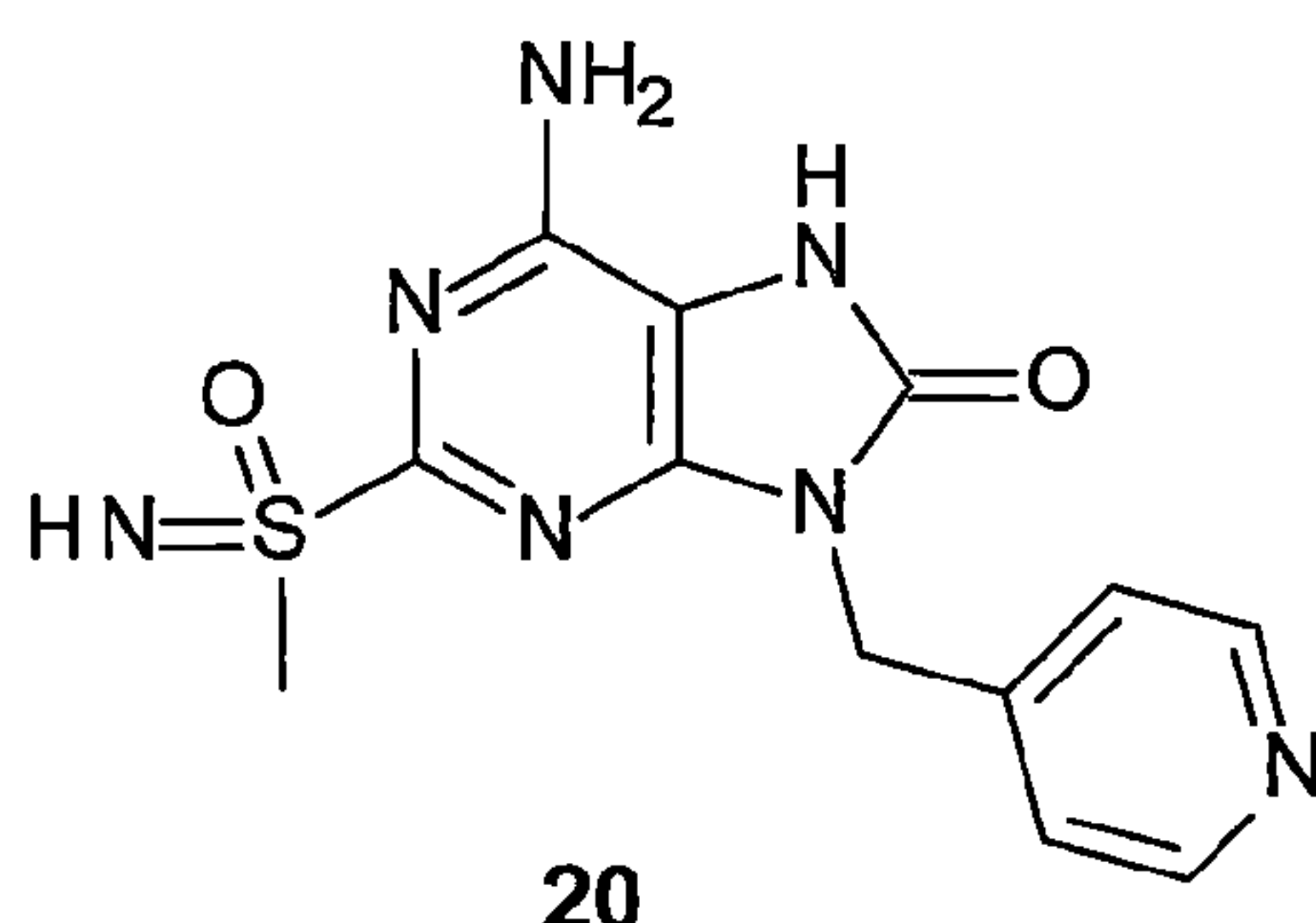
類似於實例15步驟5藉由使用6-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]-2-甲基硫基-9-(4-吡啶基甲基)-7H-嘌呤-8-酮(化合物20d)代替9-[(2-氯苯基)甲基]-6-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]-2-丙基硫基-7H-嘌呤-8-酮(化合物15d)製備化合物20e。獲得白色固體狀6-胺基-2-甲基硫基-9-(4-吡啶基甲基)-7H-嘌呤-8-酮(450 mg, 化合物20e)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 289。

步驟6：6-胺基-2-甲基亞磺醯基-9-(4-吡啶基甲基)-7H-嘌呤-8-酮之製備

**20f**

類似於實例15步驟6藉由使用6-胺基-2-甲基硫基-9-(4-吡啶基甲基)-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**20e**)代替6-胺基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**15e**)製備化合物**20f**。獲得白色固體狀6-胺基-2-甲基亞磺醯基-9-(4-吡啶基甲基)-7*H*-嘌呤-8-酮(160 mg, 化合物**20f**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 305。

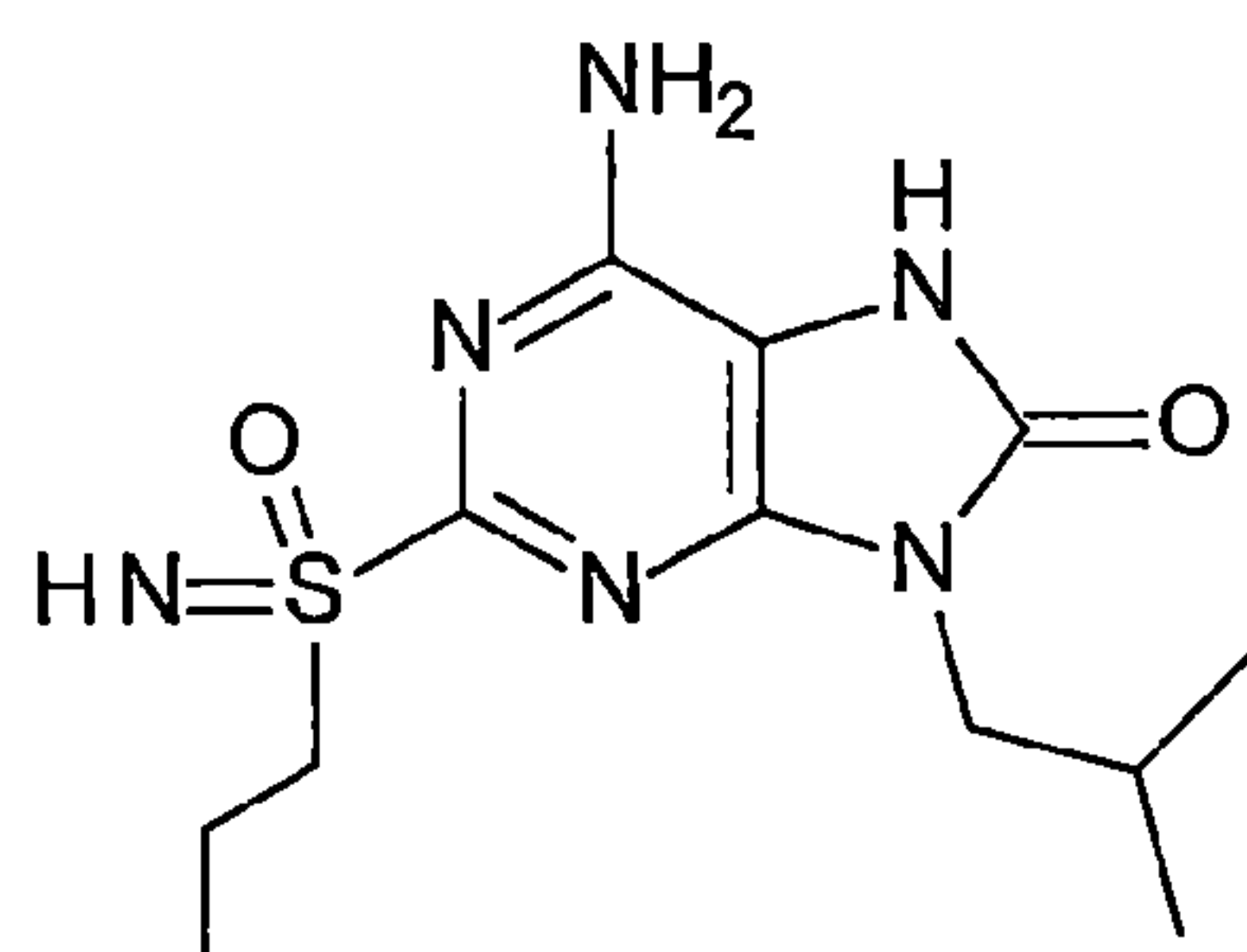
步驟7：6-胺基-2-(甲基磺醯亞胺基)-9-(4-吡啶基甲基)-7*H*-嘌呤-8-酮之製備

**20**

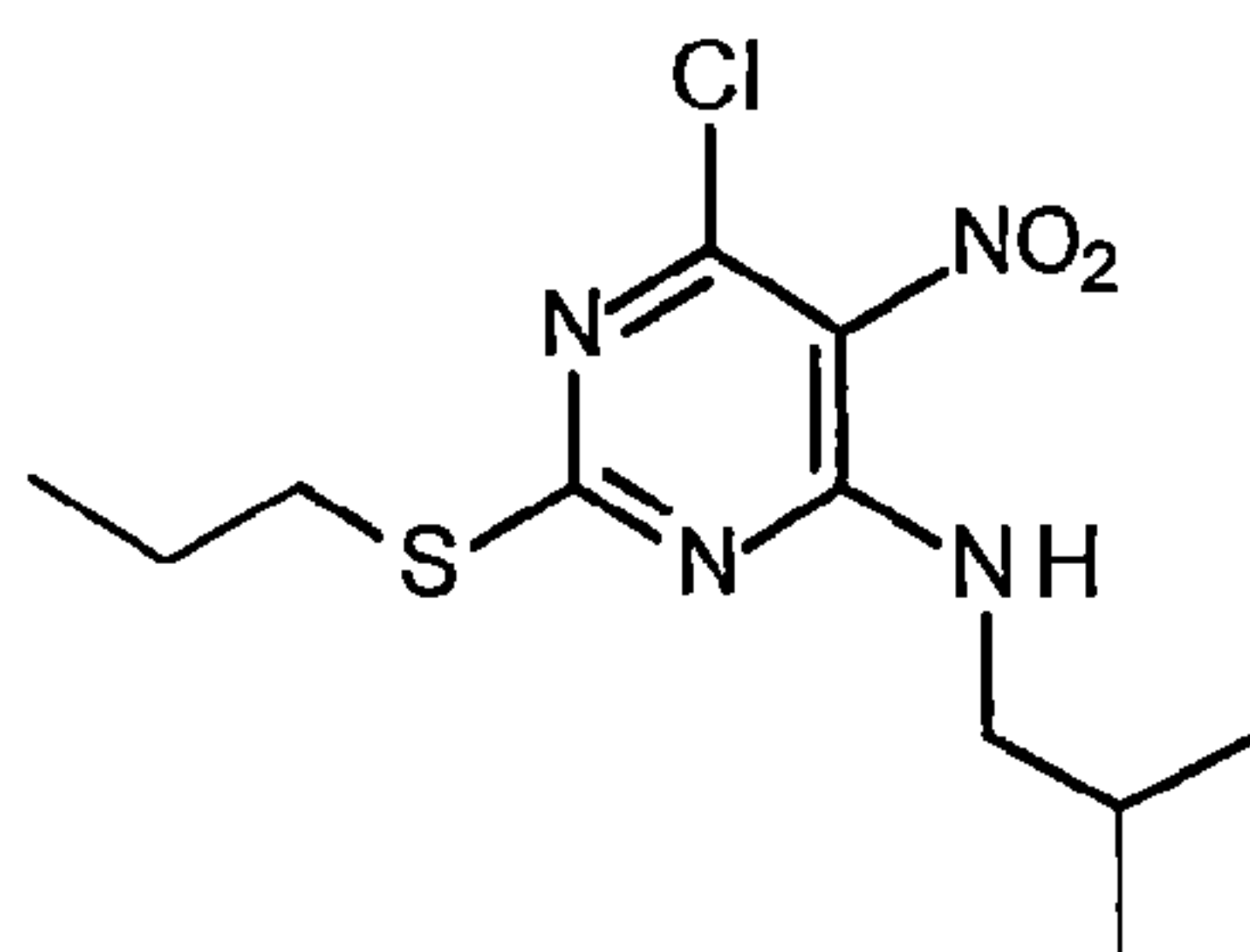
類似於實例15步驟7藉由使用6-胺基-2-甲基亞磺醯基-9-(4-吡啶基甲基)-7*H*-嘌呤-8-酮(200 mg, 化合物**20f**)代替6-胺基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**15f**)製備標題化合物。獲得白色固體狀6-胺基-2-(甲基磺醯亞胺基)-9-(4-吡啶基甲基)-7*H*-嘌呤-8-酮(27 mg, 實例**20**)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.52 (d, *J* = 5.77Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 5.52Hz, 2H), 7.05 (br. s., 2H), 5.01 (s, 2H), 4.06 (s, 1H), 3.16 (s, 3H)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 320。

實例21

6-胺基-9-異丁基-2-(丙基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-8-酮

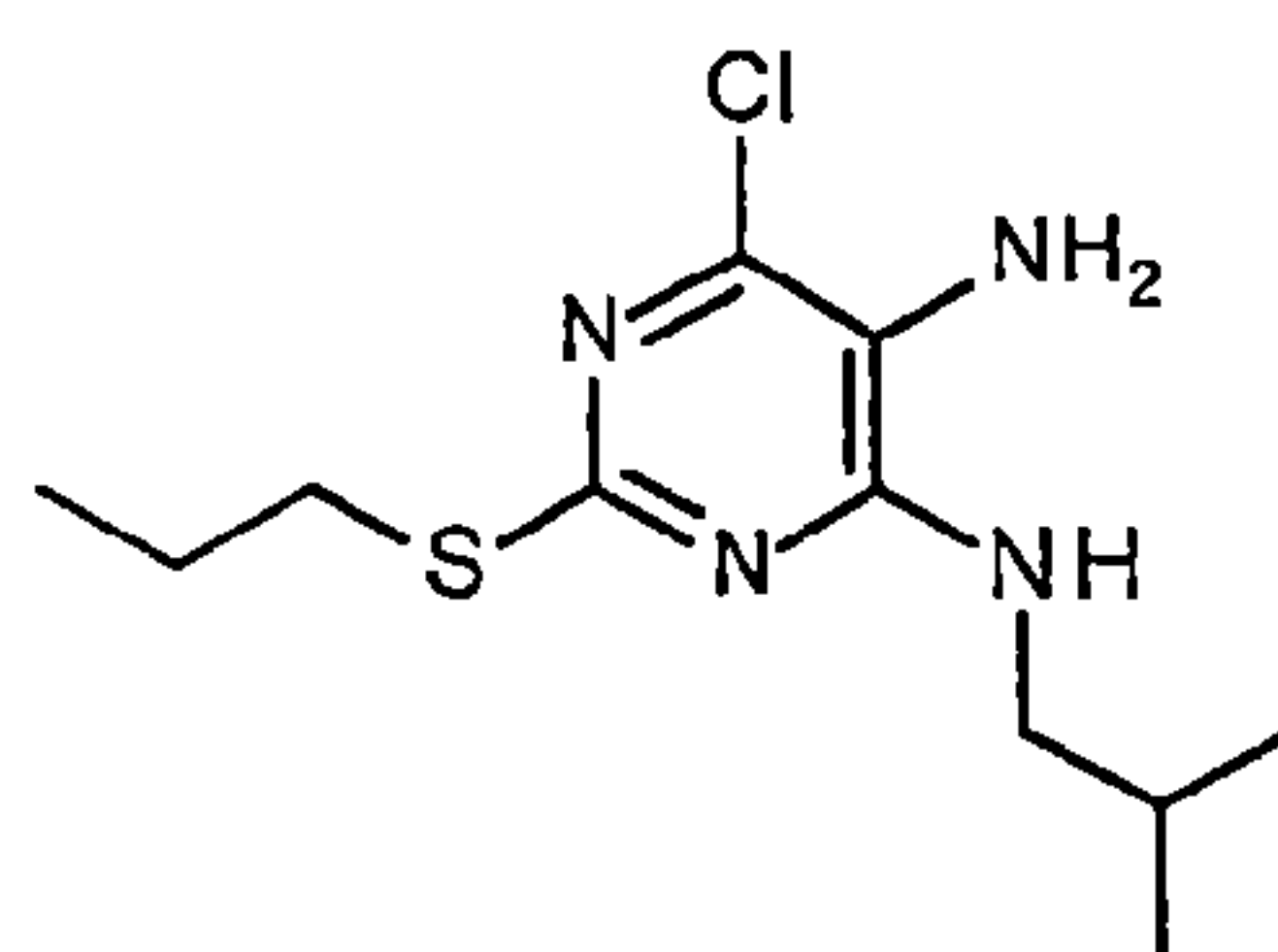
**21**

步驟1：6-氯-*N*-異丁基-5-硝基-2-丙基硫基-嘧啶-4-胺之製備

**21a**

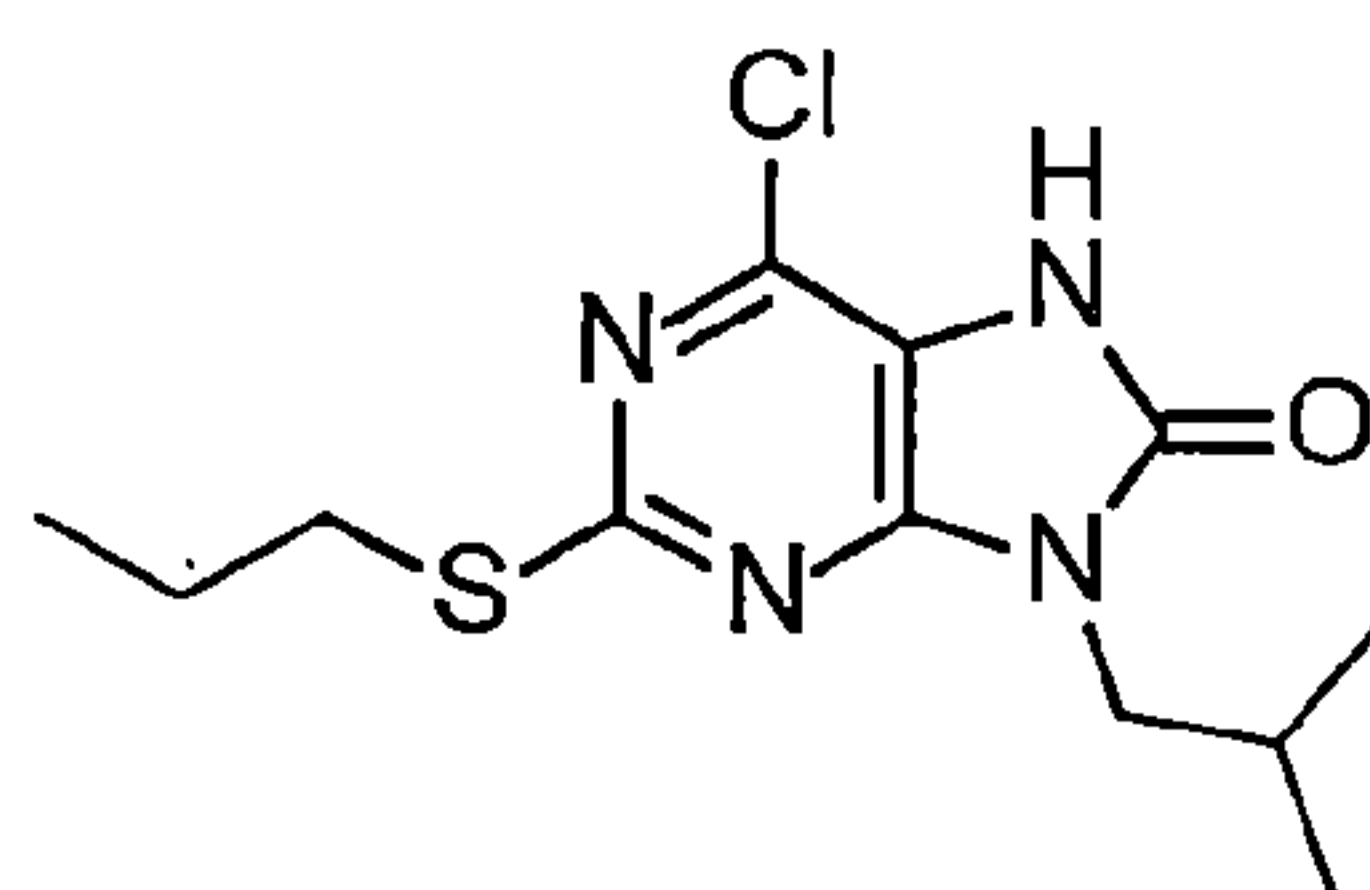
類似於實例15步驟1藉由使用2-甲基丙-1-胺代替(2-氯苯基)甲基胺製備化合物**21a**。獲得淺黃色固體狀6-氯-*N*-異丁基-5-硝基-2-丙基硫基-嘧啶-4-胺(化合物**21a**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 305。

步驟2：6-氯-*N*4-異丁基-2-丙基硫基-嘧啶-4,5-二胺之製備

**21b**

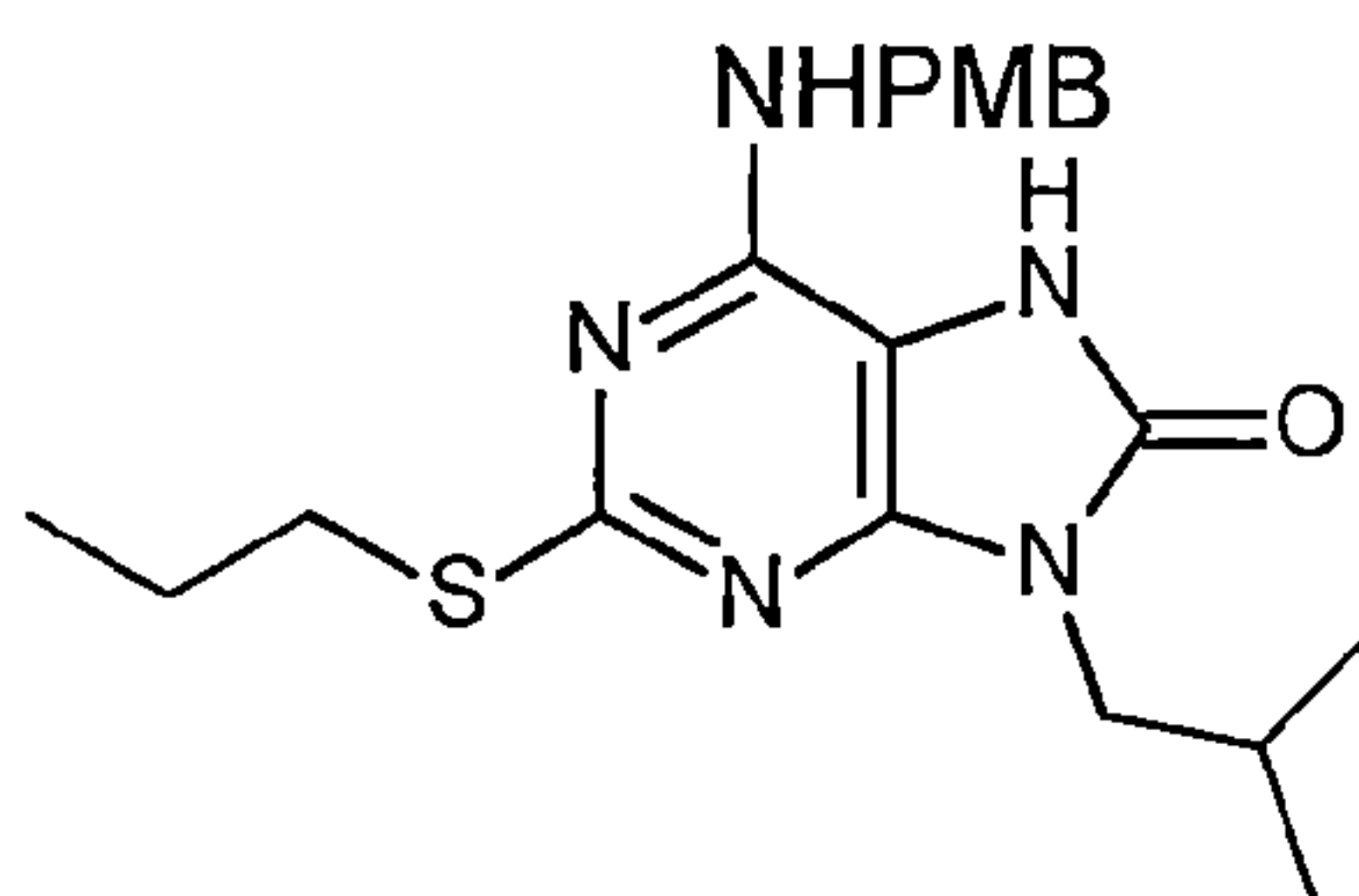
類似於實例15步驟2藉由使用6-氯-*N*-異丁基-5-硝基-2-丙基硫基-嘧啶-4-胺(化合物**21a**)代替6-氯-*N*-[(2-氯苯基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫基-嘧啶-4-胺(化合物**15a**)製備化合物**21b**。獲得白色固體狀6-氯-*N*4-異丁基-2-丙基硫基-嘧啶-4,5-二胺(4.5 g, 化合物**21b**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 275。

步驟3：6-氯-9-異丁基-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮之製備

**21c**

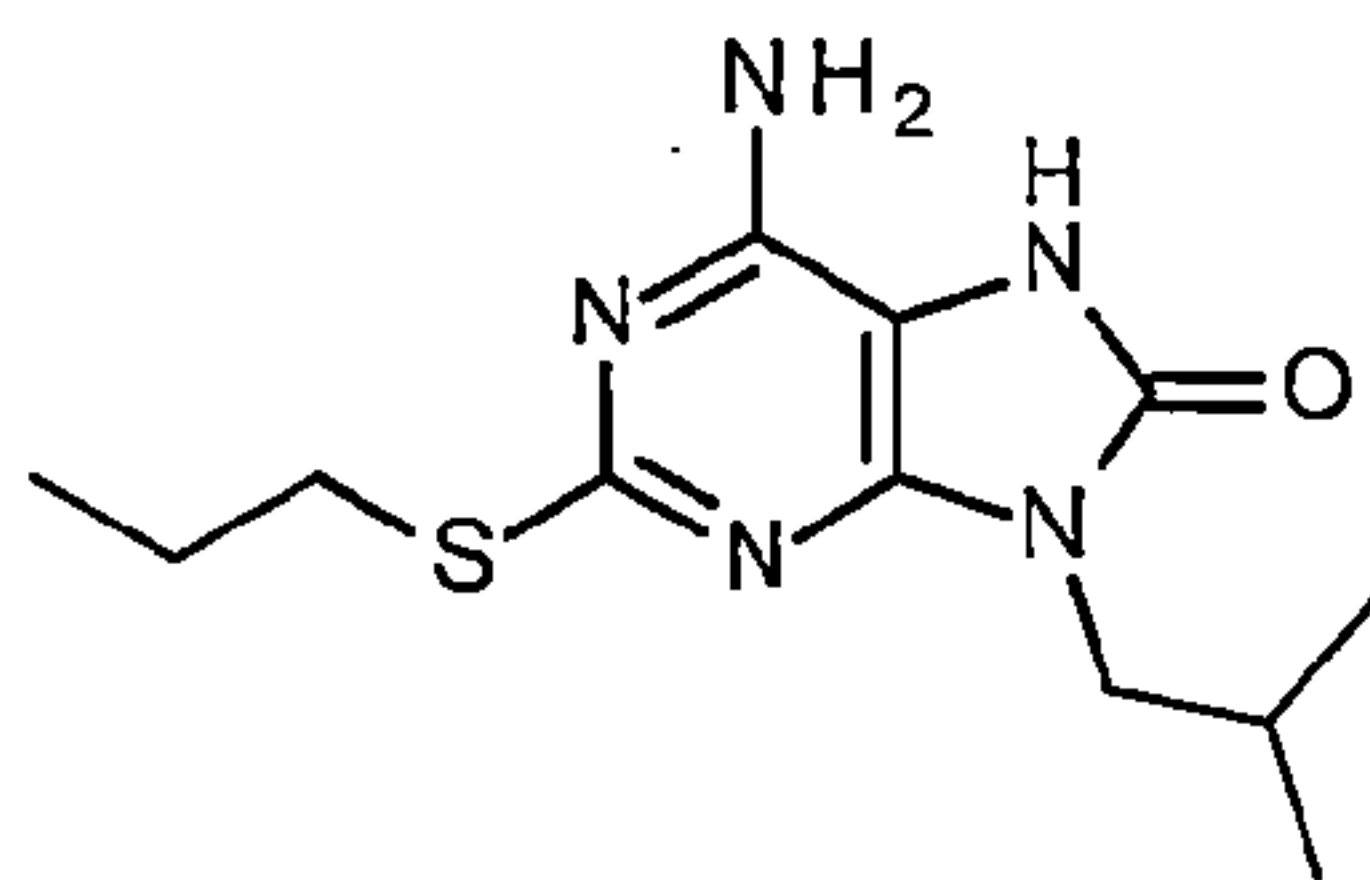
類似於實例15步驟3藉由使用6-氯-*N*-4-異丁基-2-丙基硫基-嘧啶-4,5-二胺(化合物**21b**)代替6-氯-*N*-4-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫基-嘧啶-4,5-二胺(化合物**15b**)製備化合物**21c**。獲得白色固體狀6-氯-9-異丁基-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(850 mg, 化合物**21c**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 301。

步驟4：9-異丁基-6-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮之製備

**21d**

類似於實例15步驟4藉由使用6-氯-9-異丁基-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**21c**)代替6-氯-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**15c**)製備化合物**21d**。9-獲得白色固體狀異丁基-6-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(570 mg, 化合物**21d**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 402。

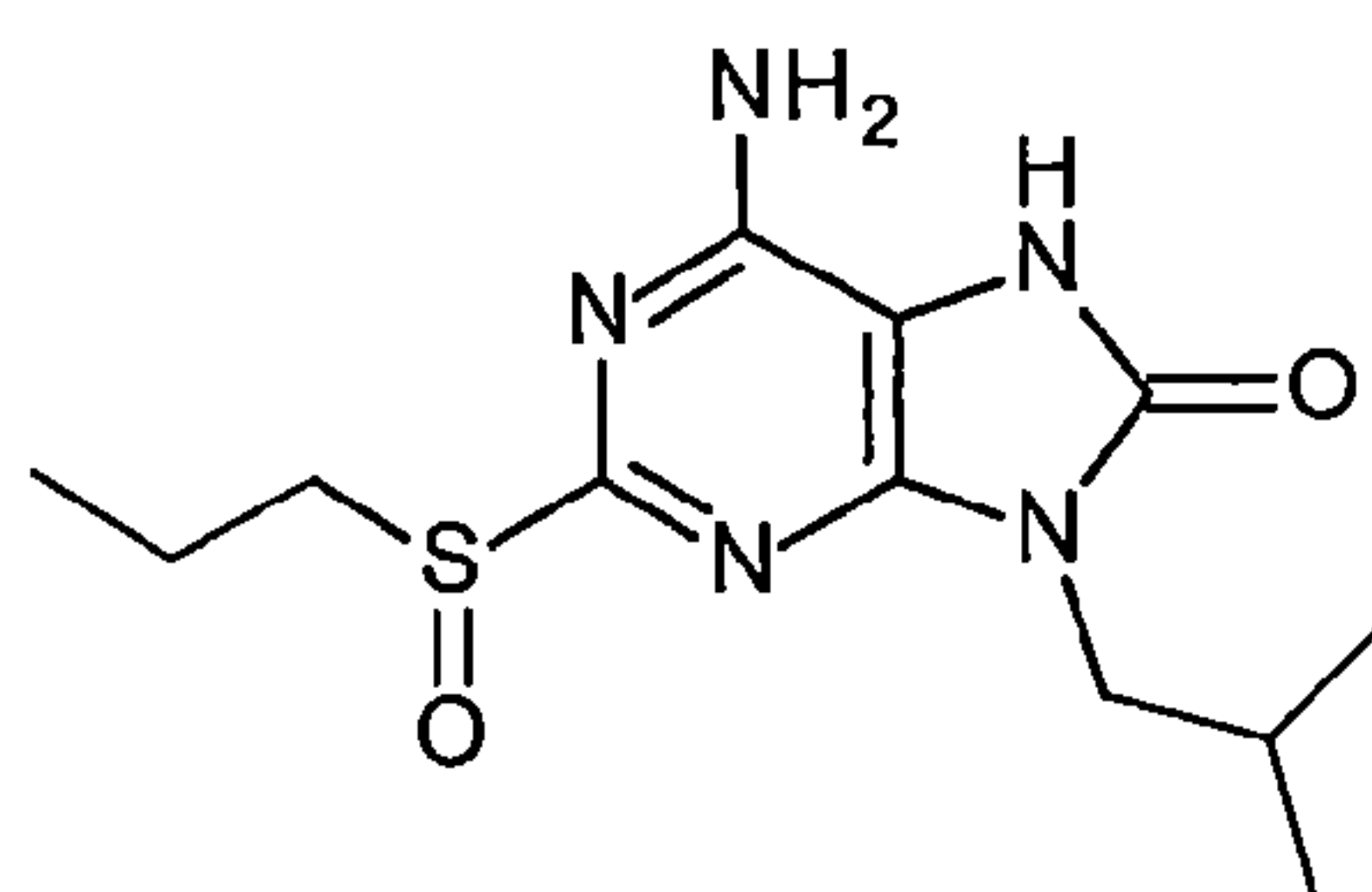
步驟5：6-胺基-9-異丁基-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮之製備

**21e**

類似於實例15步驟5藉由使用9-異丁基-6-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**21d**)代替9-異丁基-6-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**15d**)製備化合物**21e**。獲得白色固體狀6-胺基-9-異丁基-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(570 mg, 化合物**21e**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 301。

基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**21d**)代替9-[(2-氯苯基)甲基]-6-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**15d**)製備化合物**21e**。獲得白色固體狀6-胺基-9-異丁基-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(300 mg, 化合物**21e**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 282。

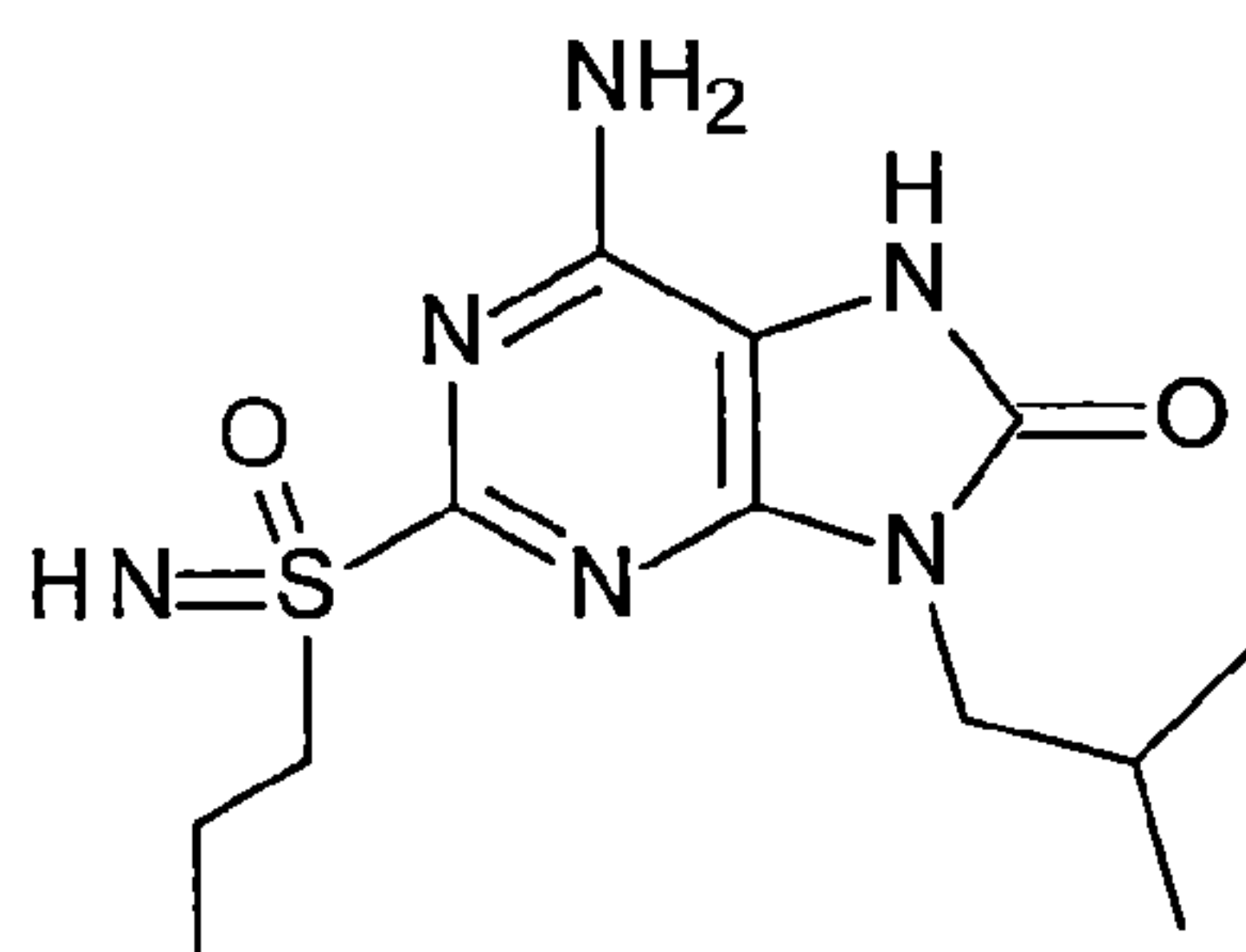
步驟6：6-胺基-9-異丁基-2-丙基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-8-酮之製備



21f

類似於實例**15**步驟**6**藉由使用6-胺基-9-異丁基-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**21e**)代替6-胺基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**15e**)製備化合物**21f**。獲得白色固體狀6-胺基-9-異丁基-2-丙基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-8-酮(125 mg, 化合物**21f**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 298。

步驟7：6-胺基-2-(甲基磺醯亞胺基)-9-(4-吡啶基甲基)-7*H*-嘌呤-8-酮之製備



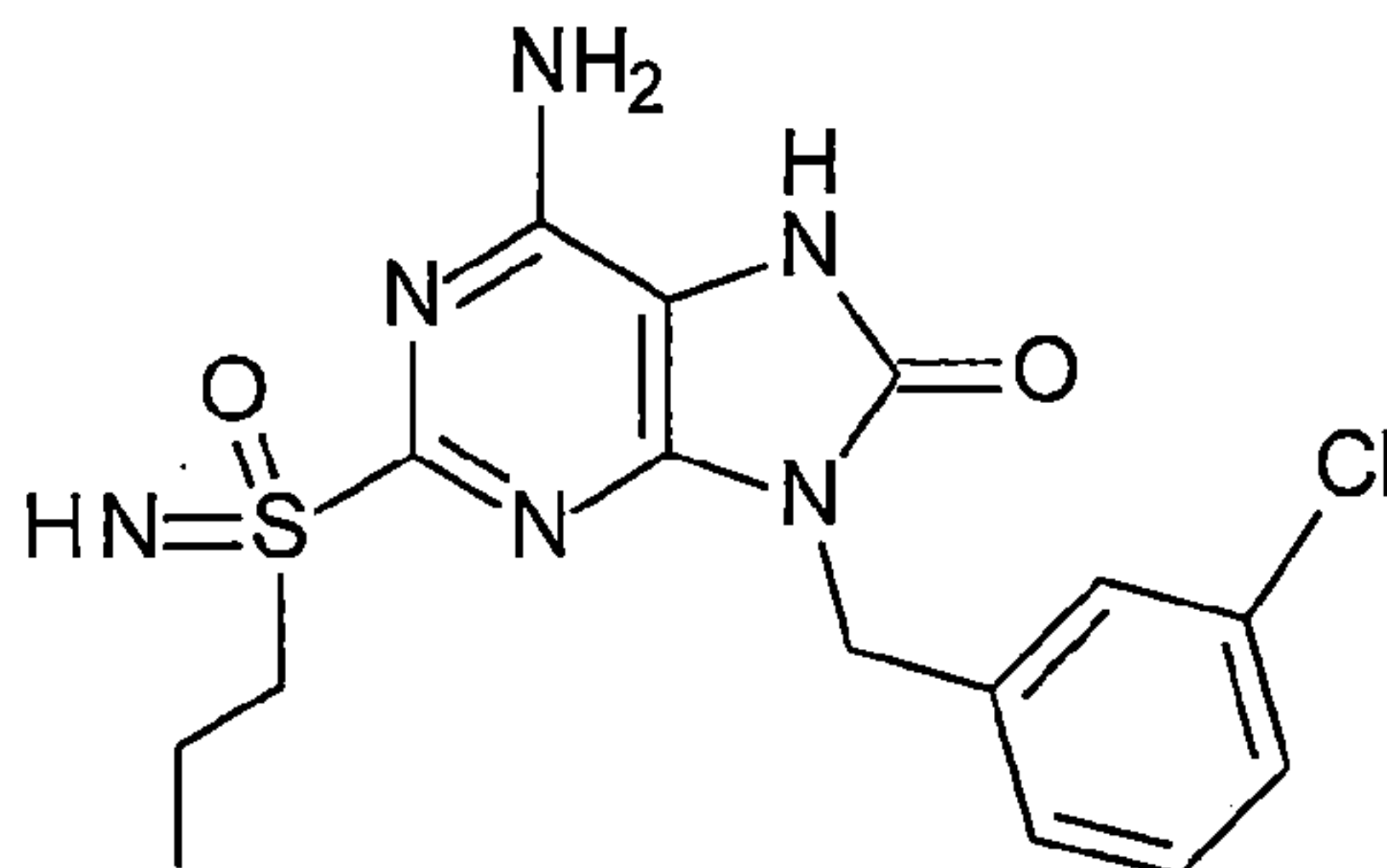
21

類似於實例**15**步驟**7**藉由使用6-胺基-9-異丁基-2-丙基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**21f**)代替6-胺基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**15f**)製備標題化合物。獲得白色固體狀6-胺基-9-異丁基-2-(丙基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-8-酮(65.8 mg, 實例**21**)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 10.46 (s, 1H), 6.92 (br. s., 2H), 4.00 (s, 1H), 3.59 (d, $J = 1.6\text{Hz}$, 2H), 3.32-3.38 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 1.65-1.73 (m, 2H), 0.97 (t, $J = 7.3\text{Hz}$, 3H), 0.86 (m, 6H)。所觀察 MS(ESI $^+$) [(M+H) $^+$]: 313。

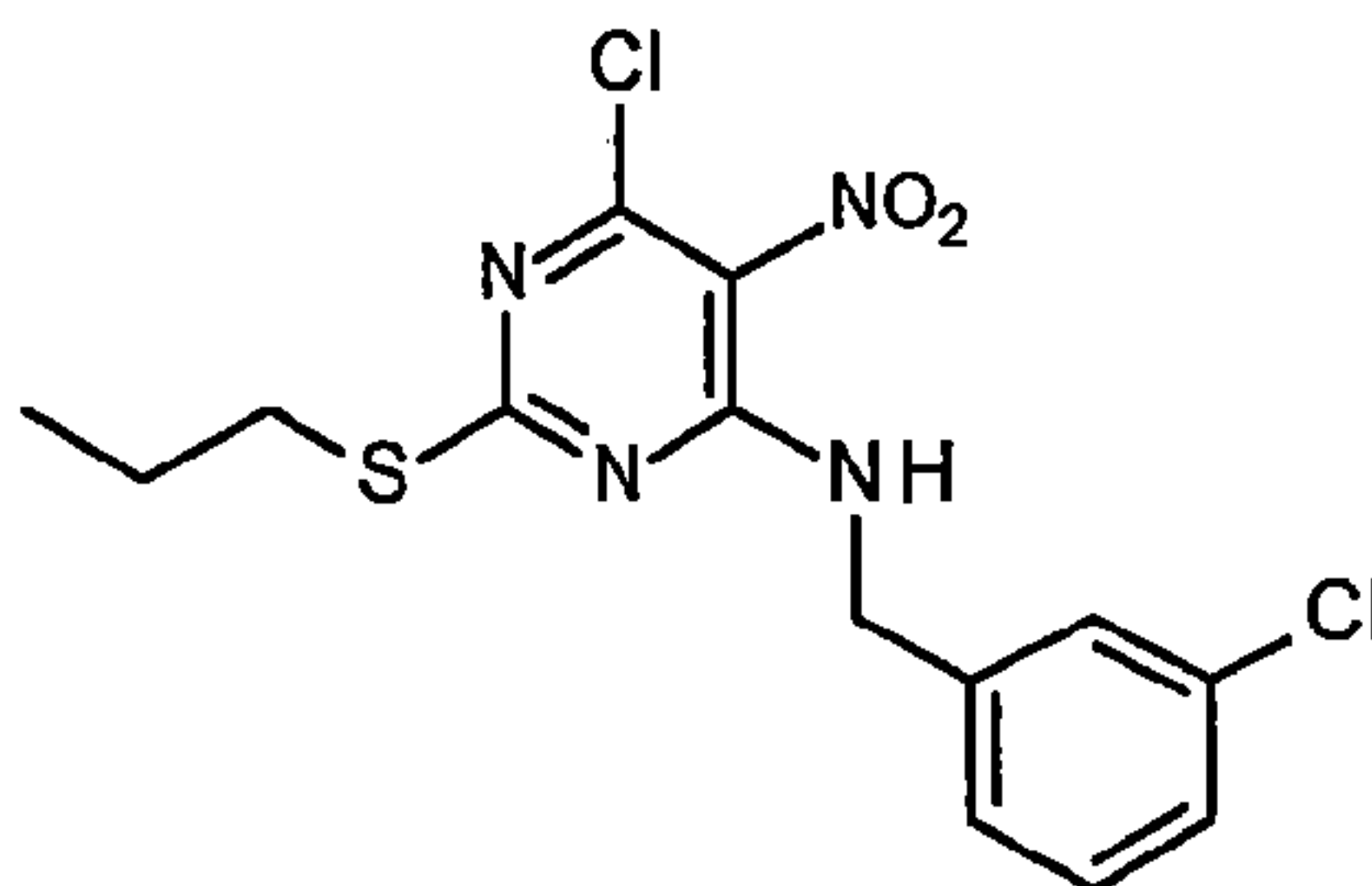
實例22

6-胺基-9-[(3-氯苯基)甲基]-2-(丙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-8-酮



22

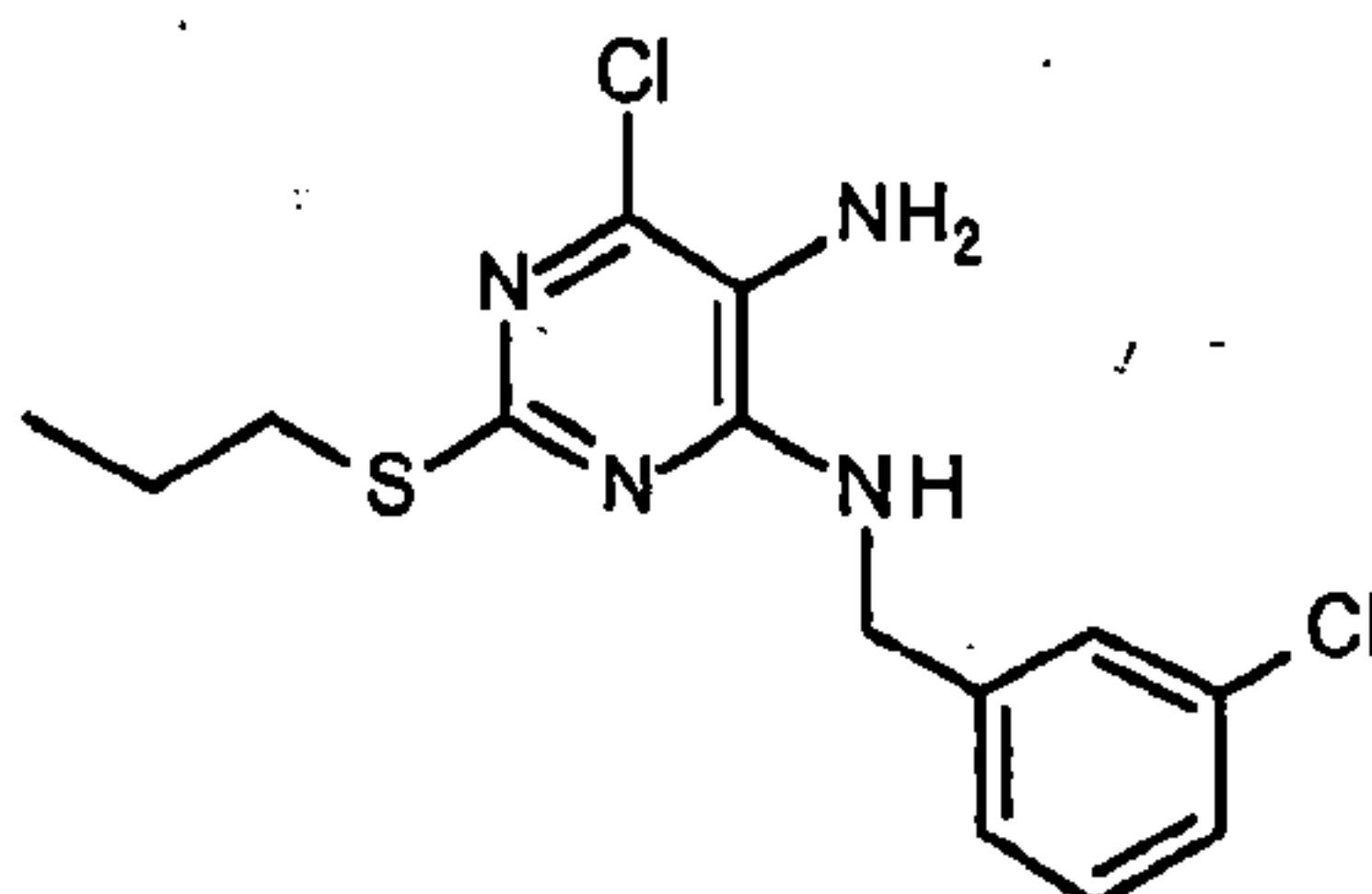
步驟1：6-氯-N-[(3-氯苯基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫基-嘓啶-4-胺之製備



22a

類似於實例15步驟1藉由使用(3-氯苯基)甲基胺代替(2-氯苯基)甲基胺製備化合物**22a**。獲得黃色固體狀6-氯-N-[(3-氯苯基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫基-嘓啶-4-胺(13.9 g, 化合物**22a**)。所觀察 MS(ESI $^+$) [(M+H) $^+$]: 373。

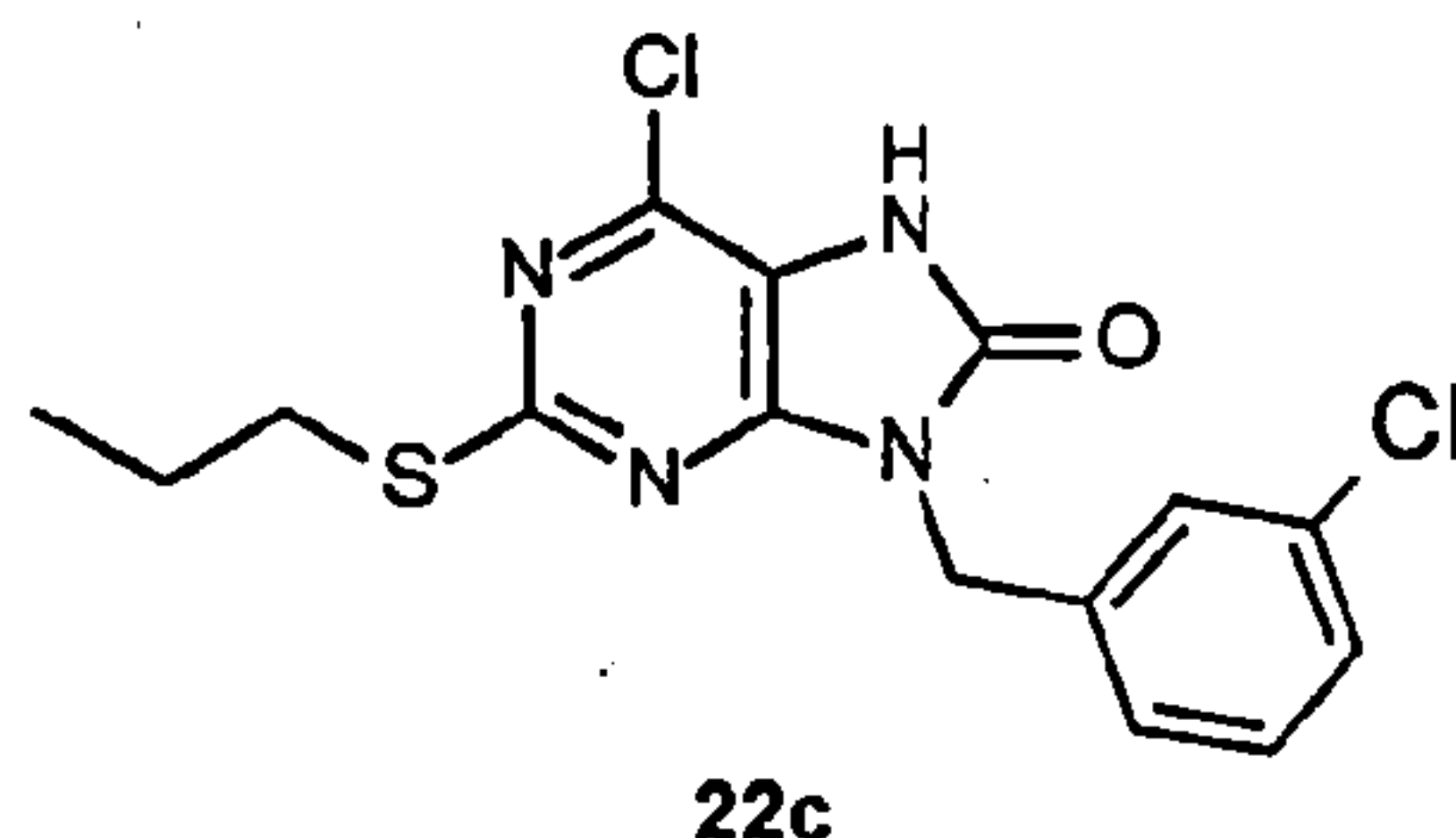
步驟2：6-氯-N4-[(3-氯苯基)甲基]-2-丙基硫基-嘓啶-4,5-二胺之製備



22b

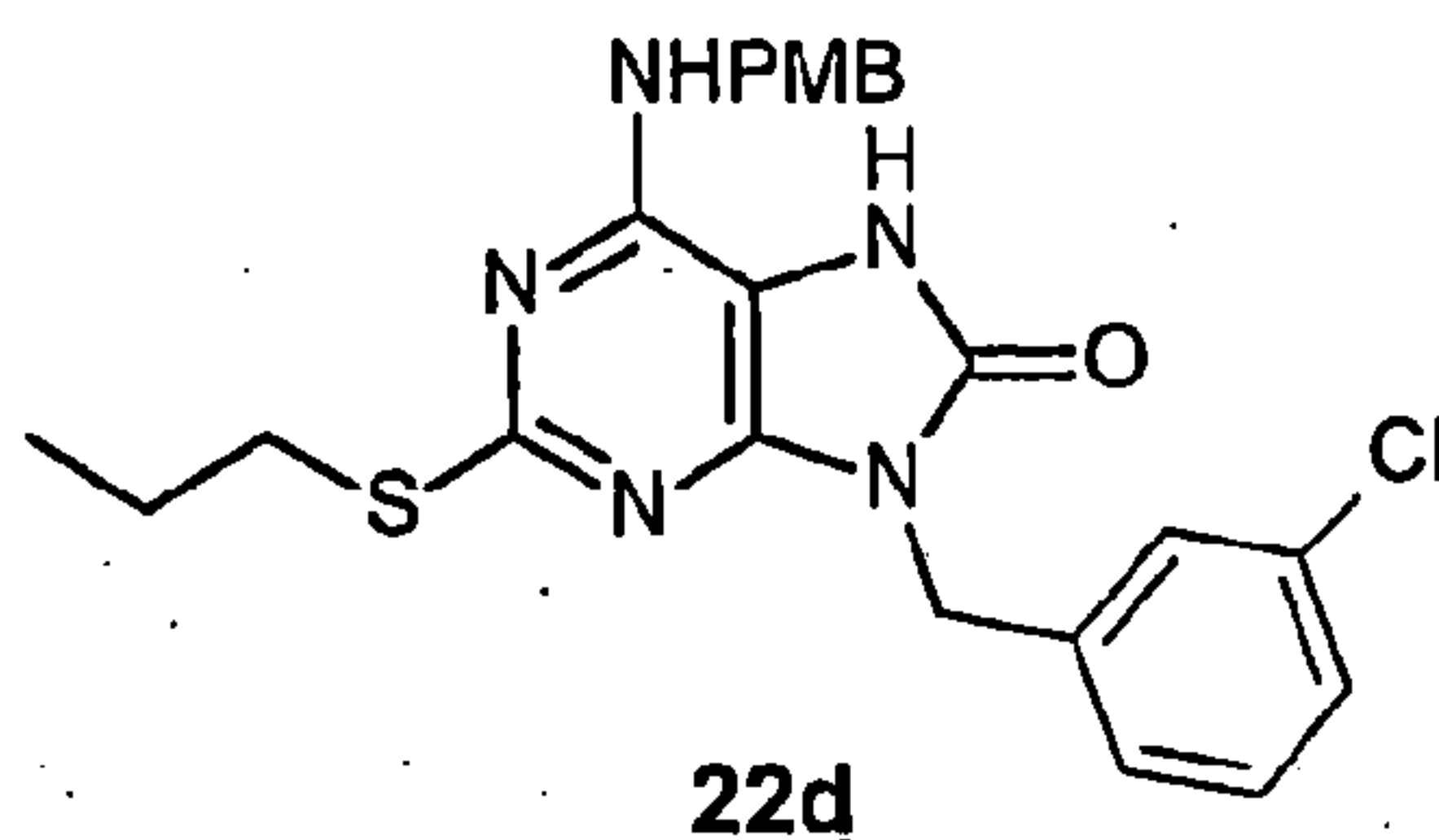
類似於實例15步驟2藉由使用6-氯-*N*-[(3-氯苯基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫基-嘧啶-4-胺(化合物22a)代替6-氯-*N*-[(2-氯苯基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫基-嘧啶-4-胺(化合物15a)製備化合物22b。獲得白色固體狀6-氯-*N*4-[(3-氯苯基)甲基]-2-丙基硫基-嘧啶-4,5-二胺(13.0 g, 化合物22b)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 343。

步驟3：6-氯-9-[(3-氯苯基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮之製備



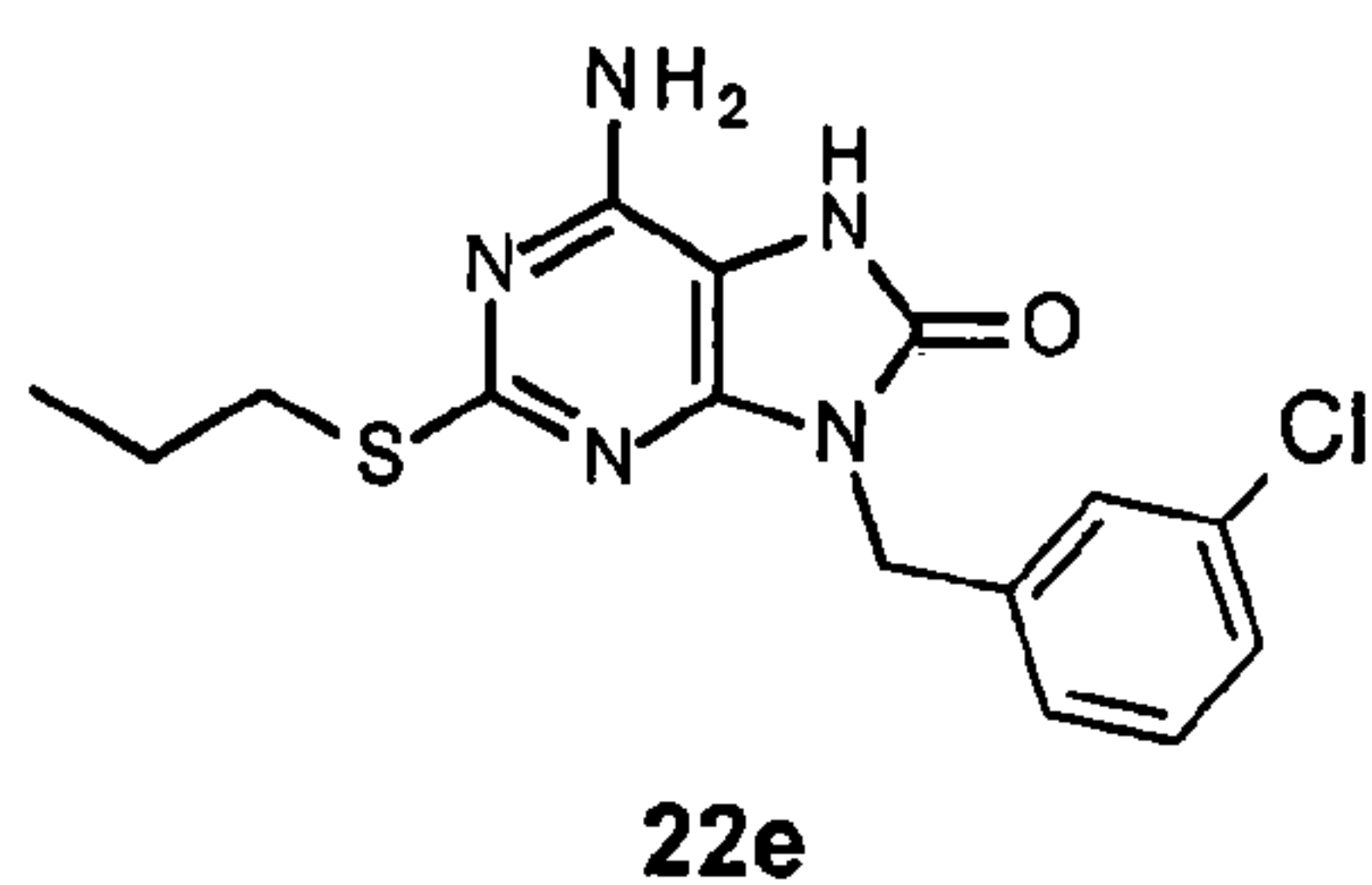
類似於實例15步驟3藉由使用6-氯-*N*-4-[(3-氯苯基)甲基]-2-丙基硫基-嘧啶-4,5-二胺(化合物22b)代替6-氯-*N*4-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫基-嘧啶-4,5-二胺(化合物15b)製備化合物22c。獲得白色固體狀6-氯-9-[(3-氯苯基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(13.0 g, 化合物22c)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 369。

步驟4：9-[(3-氯苯基)甲基]-6-[(4-甲氧基苯基)甲基氨基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮之製備



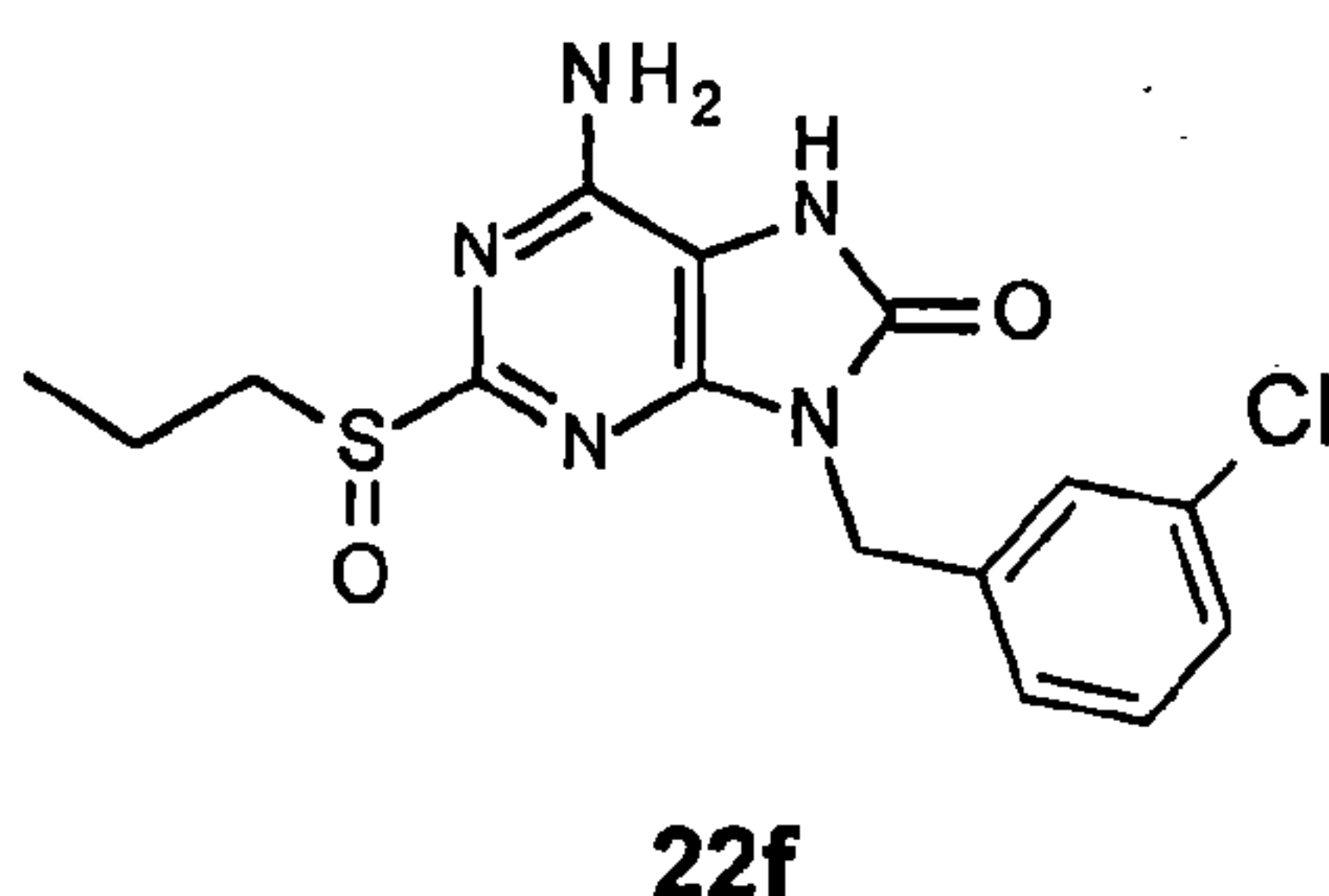
類似於實例15步驟4藉由使用6-氯-9-[(3-氯苯基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物22c)代替6-氯-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物15c)製備化合物22d。獲得白色固體狀9-[(3-氯苯基)甲基]-6-[(4-甲氧基苯基)甲基氨基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(6.0 g, 化合物22d)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 470。

步驟5：6-胺基-9-[(3-氯苯基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮之製備



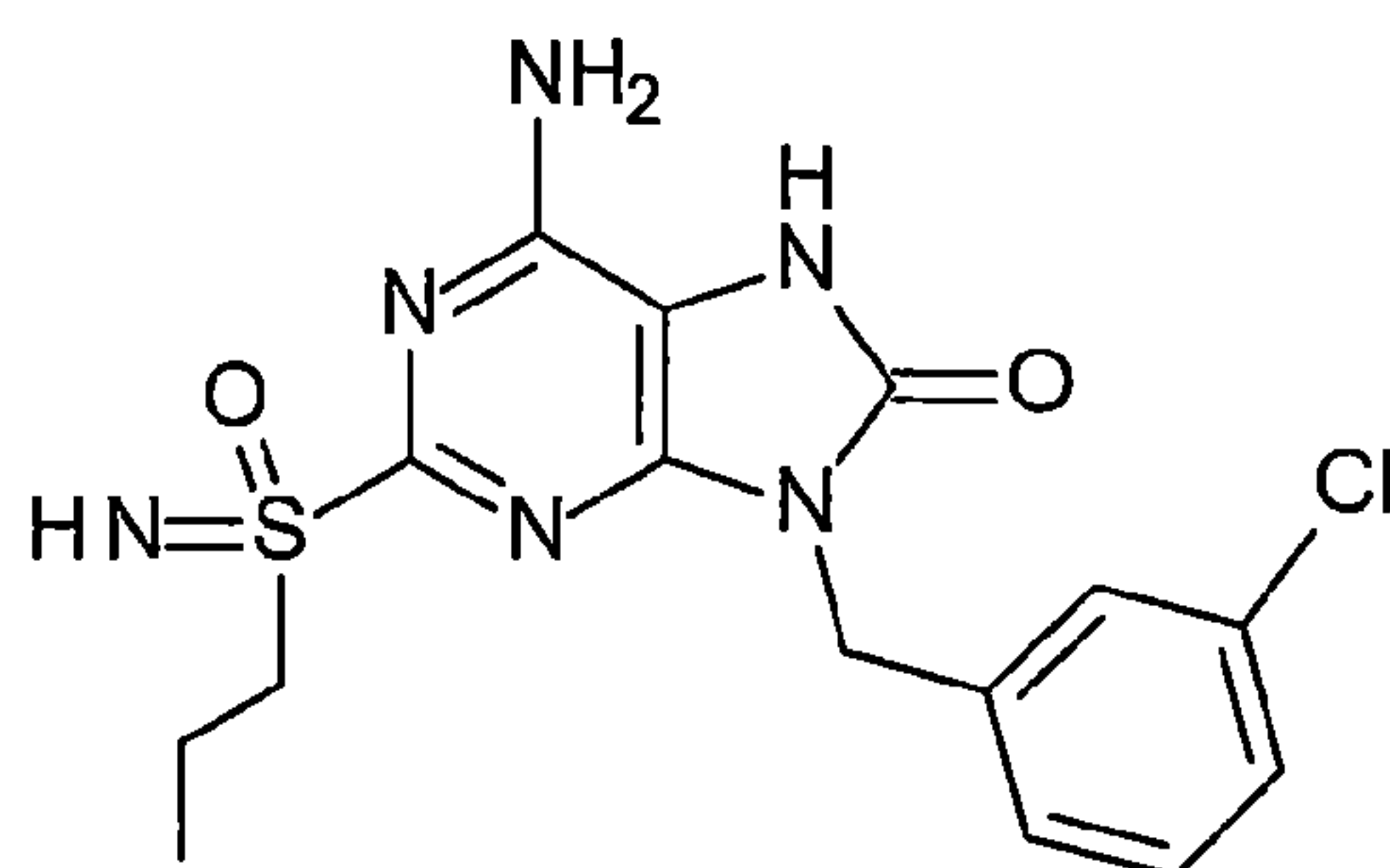
類似於實例15步驟5藉由使用9-[(3-氯苯基)甲基]-6-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**22d**)代替9-[(2-氯苯基)甲基]-6-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**15d**)製備化合物**22e**。獲得白色固體狀6-胺基-9-[(3-氯苯基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(300 mg, 化合物**22e**)。所觀察MS(ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 350。

步驟6：6-胺基-9-[(3-氯苯基)甲基]-2-丙基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-8-酮之製備



類似於實例15步驟6藉由使用6-胺基-9-[(3-氯苯基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**22e**)代替6-胺基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**15e**)製備化合物**22f**。獲得黃色固體狀6-胺基-9-[(3-氯苯基)甲基]-2-丙基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-8-酮(150 mg, 化合物**22f**)。所觀察MS(ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 366。

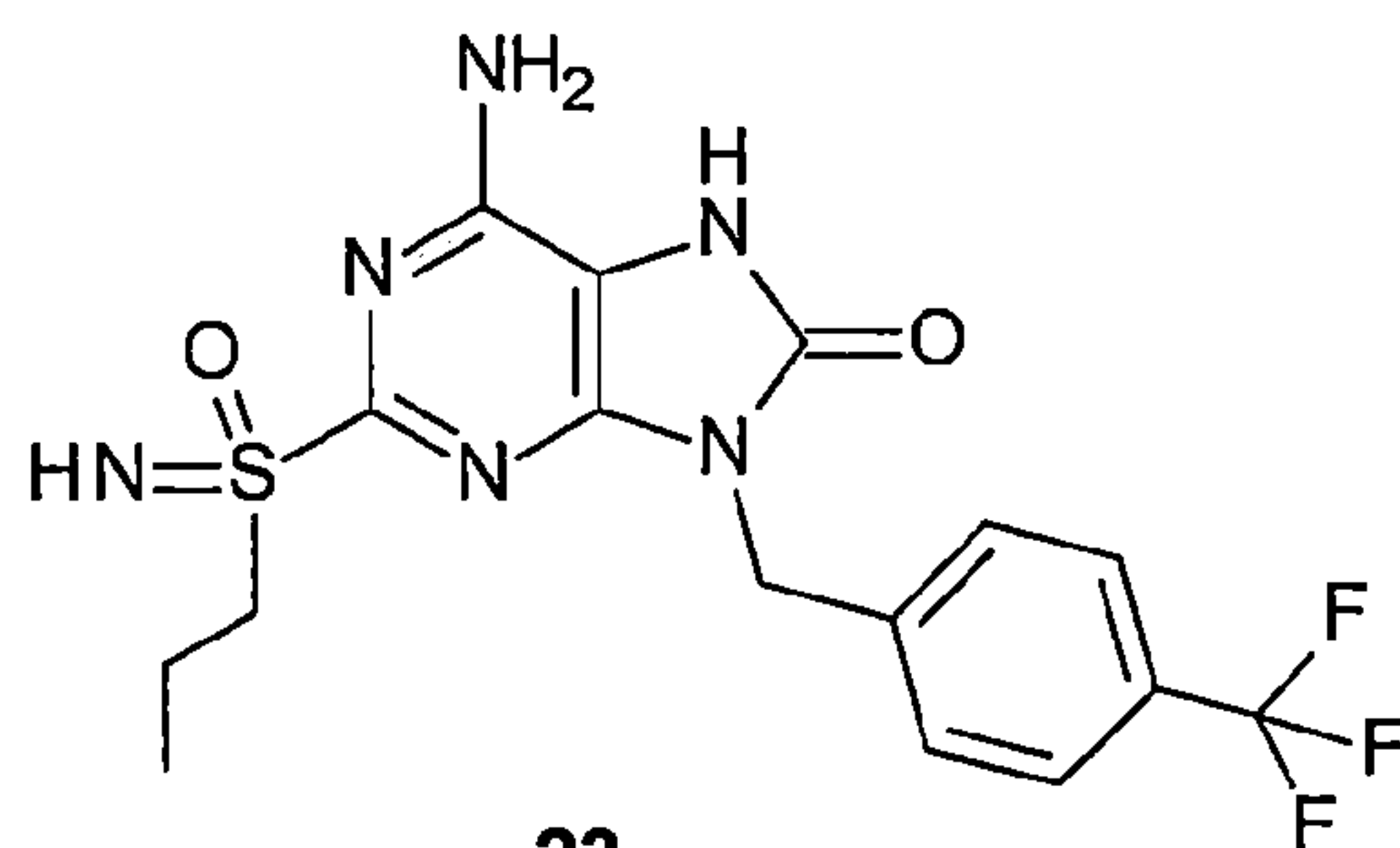
步驟7：6-胺基-9-[(3-氯苯基)甲基]-2-(丙基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-8-酮之製備

**22**

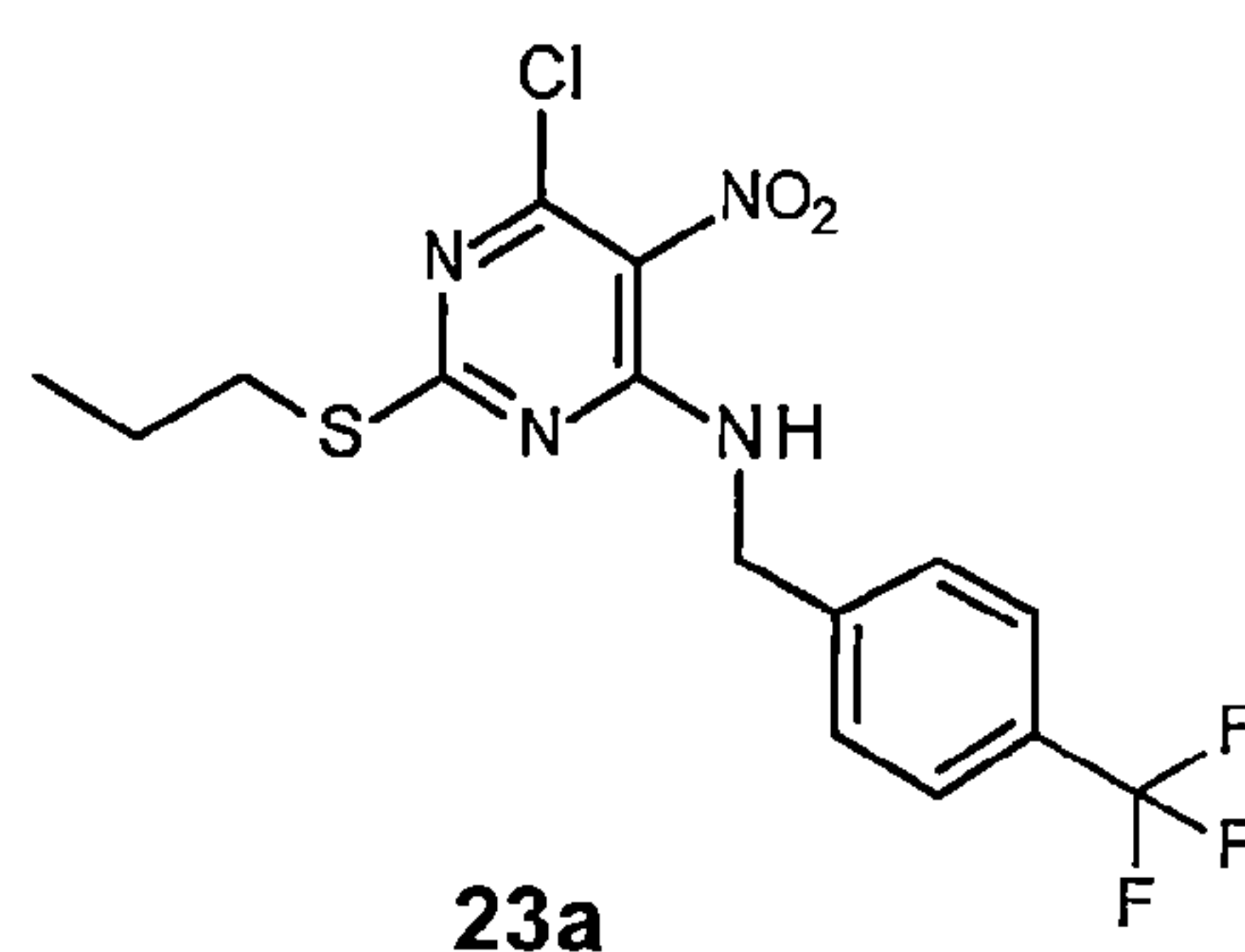
類似於實例15步驟7藉由使用6-胺基-9-[(3-氯苯基)甲基]-2-丙基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-8-酮(100 mg, 化合物**22f**)代替6-胺基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**15f**)製備標題化合物。獲得白色固體狀6-胺基-9-[(3-氯苯基)甲基]-2-(丙基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-8-酮(43 mg, 實例**22**)。¹H NMR (400 MHz DMSO-*d*₆) δ ppm: 7.41-7.36 (m, 3H), 7.030-7.28 (m, 1H), 7.01 (br. s., 2H), 4.96 (s, 2H), 4.03 (s, 1H), 3.34-3.27 (m, 2H), 1.67-1.59 (m, 2H), 0.91 (t, *J* = 8.0Hz, 3H)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 381。

實例23

6-胺基-2-(丙基磺醯亞胺基)-9-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-7*H*-嘌呤-8-酮

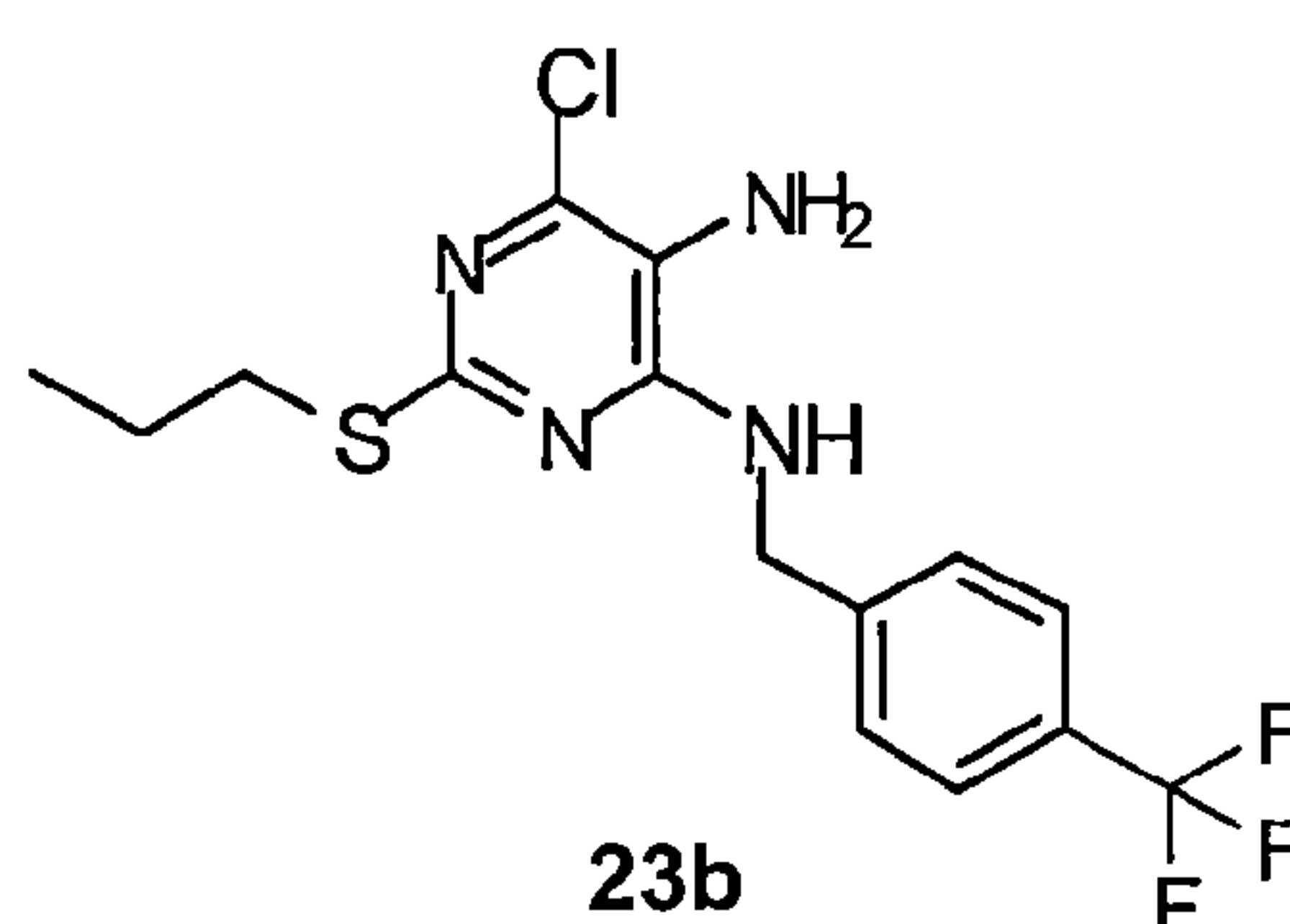
**23**

步驟1：6-氯-N-[(4-三氟甲基苯基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫基-嘧啶-4-胺之製備



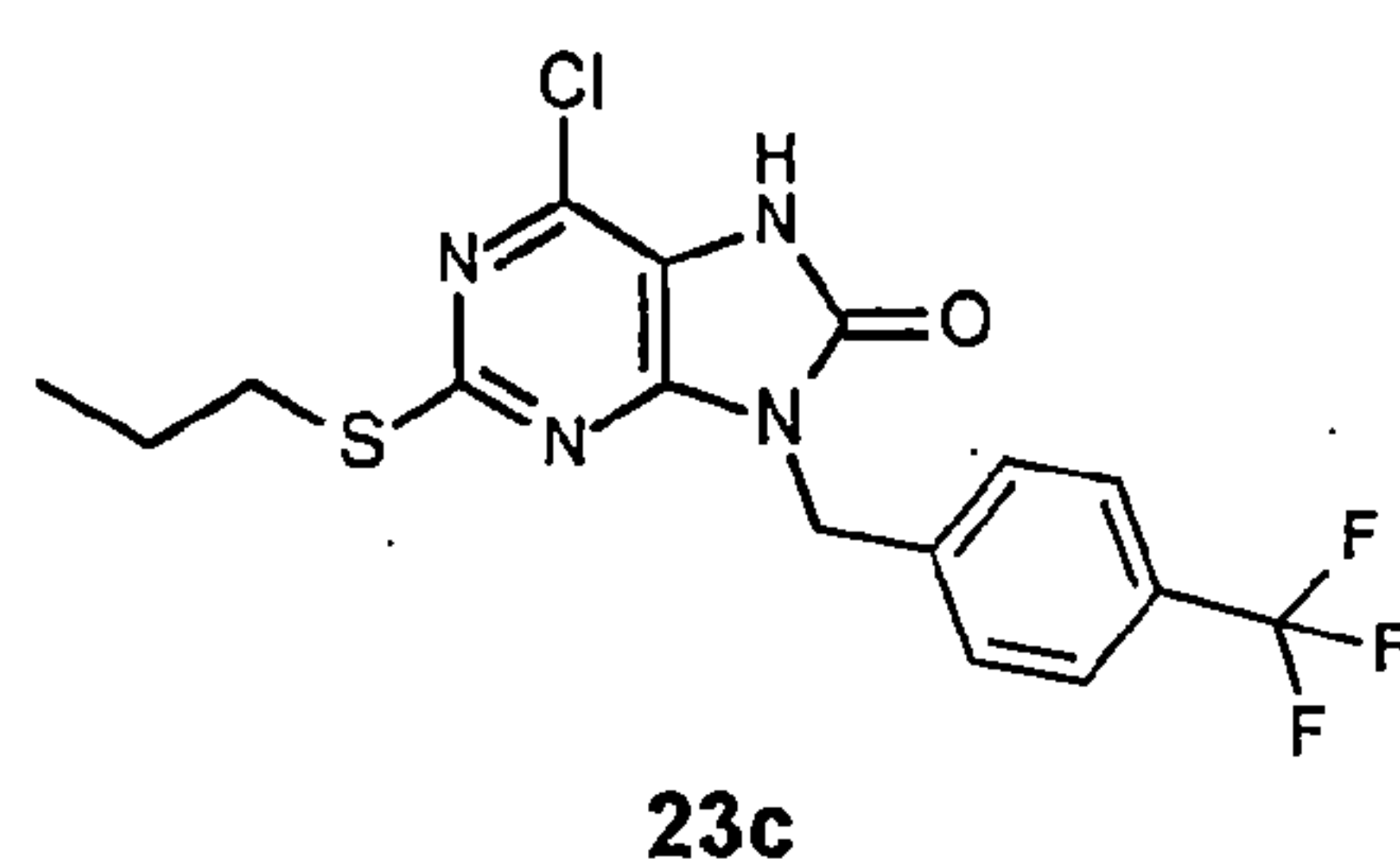
類似於實例15步驟1藉由使用(4-三氟甲基苯基)甲基胺代替(2-氯苯基)甲基胺製備化合物**23a**。獲得白色固體狀6-氯-*N*-[(4-三氟甲基苯基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫基-嘧啶-4-胺(7.0 g, 化合物**23a**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 407。

步驟2：6-氯-2-丙基硫基-*N*4-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基] 嘧啶-4,5-二胺之製備



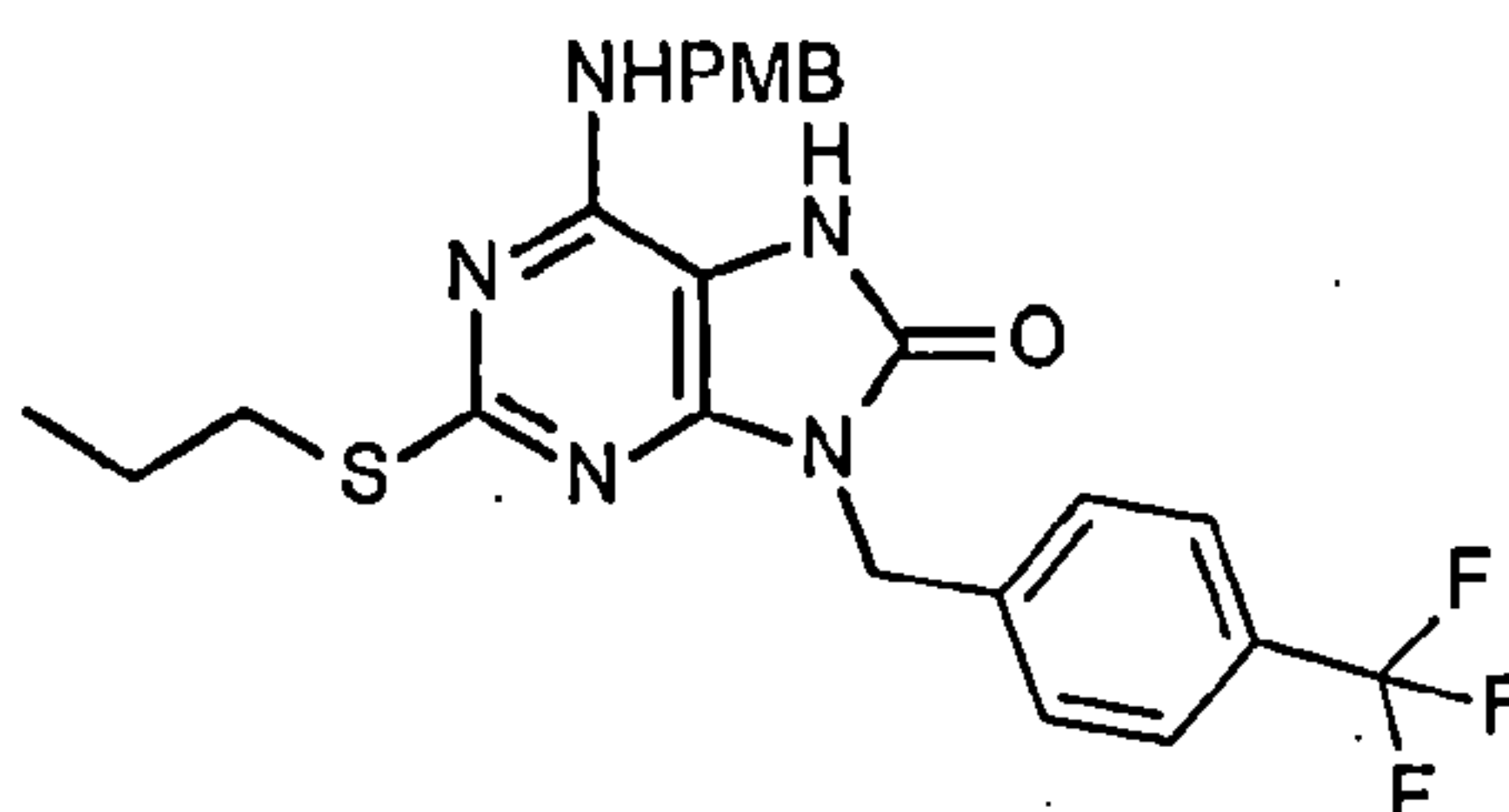
類似於實例15步驟2藉由使用6-氯-*N*-[(4-三氟甲基苯基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫基-嘧啶-4-胺(化合物**23a**)代替6-氯-*N*-[(2-氯苯基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫基-嘧啶-4-胺(化合物**15a**)製備化合物**23b**。獲得白色固體狀6-氯-*N*4-[(4-三氟甲基苯基)甲基]-2-丙基硫基-嘧啶-4,5-二胺(3.1 g, 化合物**23b**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 377。

步驟3：6-氯-9-[(4-三氟甲基苯基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮之製備



類似於實例15步驟3藉由使用6-氯-*N*-4-[(4-三氟甲基苯基)甲基]-2-丙基硫基-嘧啶-4,5-二胺(化合物23b)代替6-氯-*N*4-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫基-嘧啶-4,5-二胺(化合物15b)製備化合物23c。獲得白色固體狀6-氯-9-[(4-三氟甲基苯基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(1.8 g, 化合物23c)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 403。

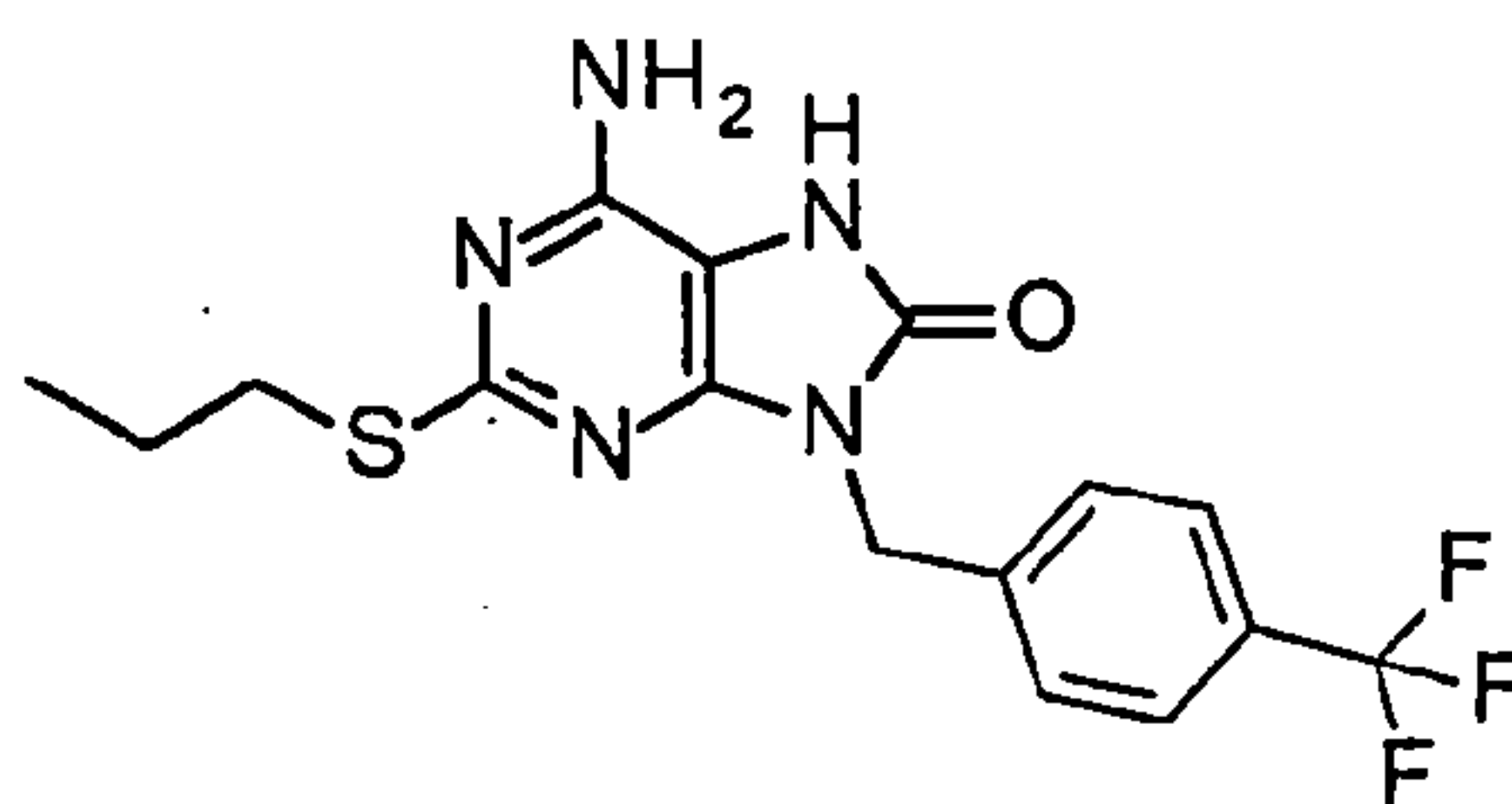
步驟4：6-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]-2-丙基硫基-9-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-7*H*-嘌呤-8-酮之製備



23d

類似於實例15步驟4藉由使用6-氯-9-[(4-三氟甲基苯基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物23c)代替6-氯-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物15c)製備化合物23d。獲得白色固體狀9-[(4-三氟甲基苯基)甲基]-6-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(1.2 g, 化合物23d)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 504。

步驟5：6-胺基-9-[(4-三氟甲基苯基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮之製備

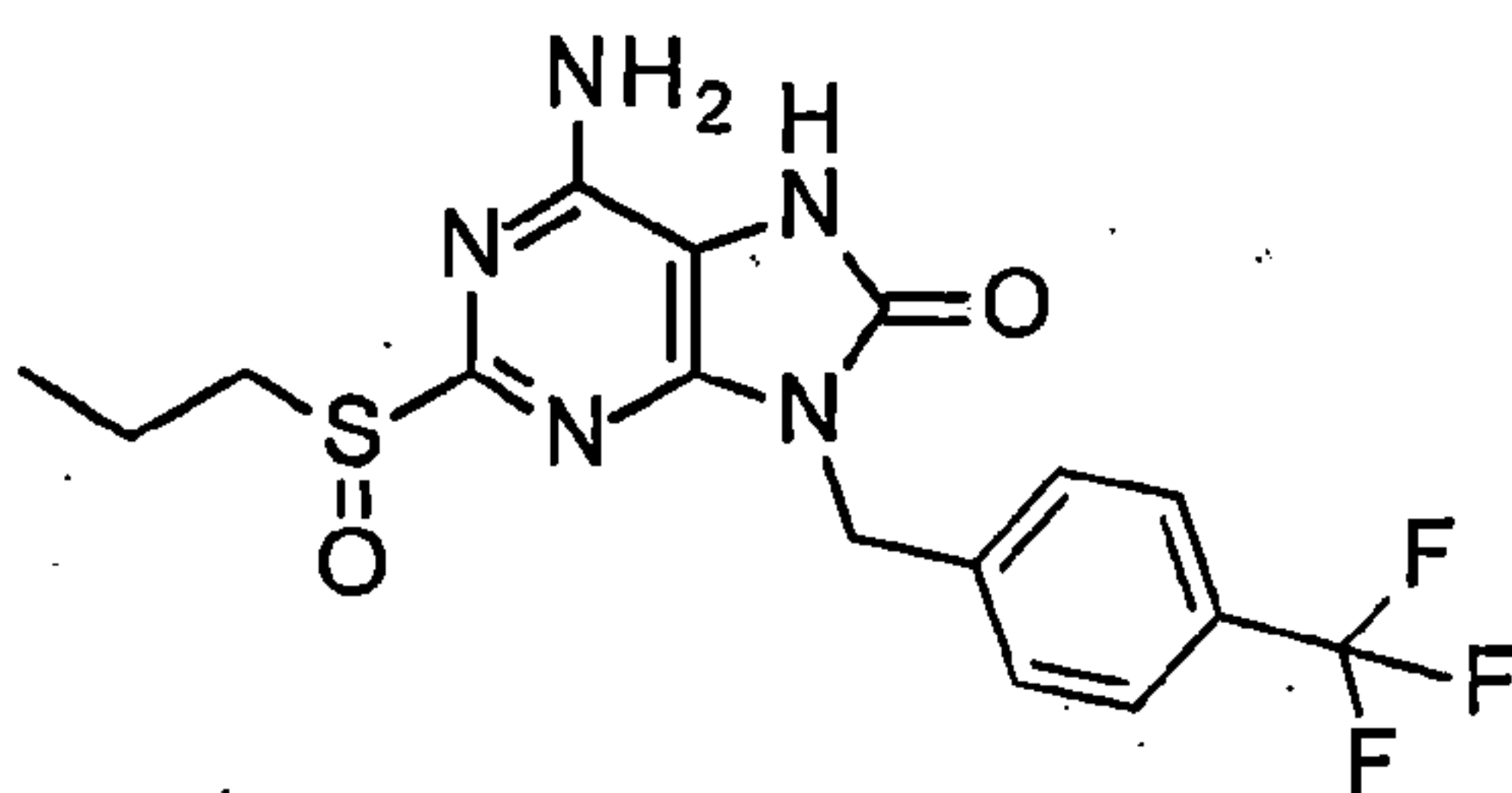


23e

類似於實例15步驟5藉由使用9-[(4-三氟甲基苯基)甲基]-6-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物23d)代替9-[(2-氯苯基)甲基]-6-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物15d)製備化合物23e。獲得白色固體狀6-胺基-9-[(4-三氟甲基

苯基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(900 mg, 化合物**23e**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 384。

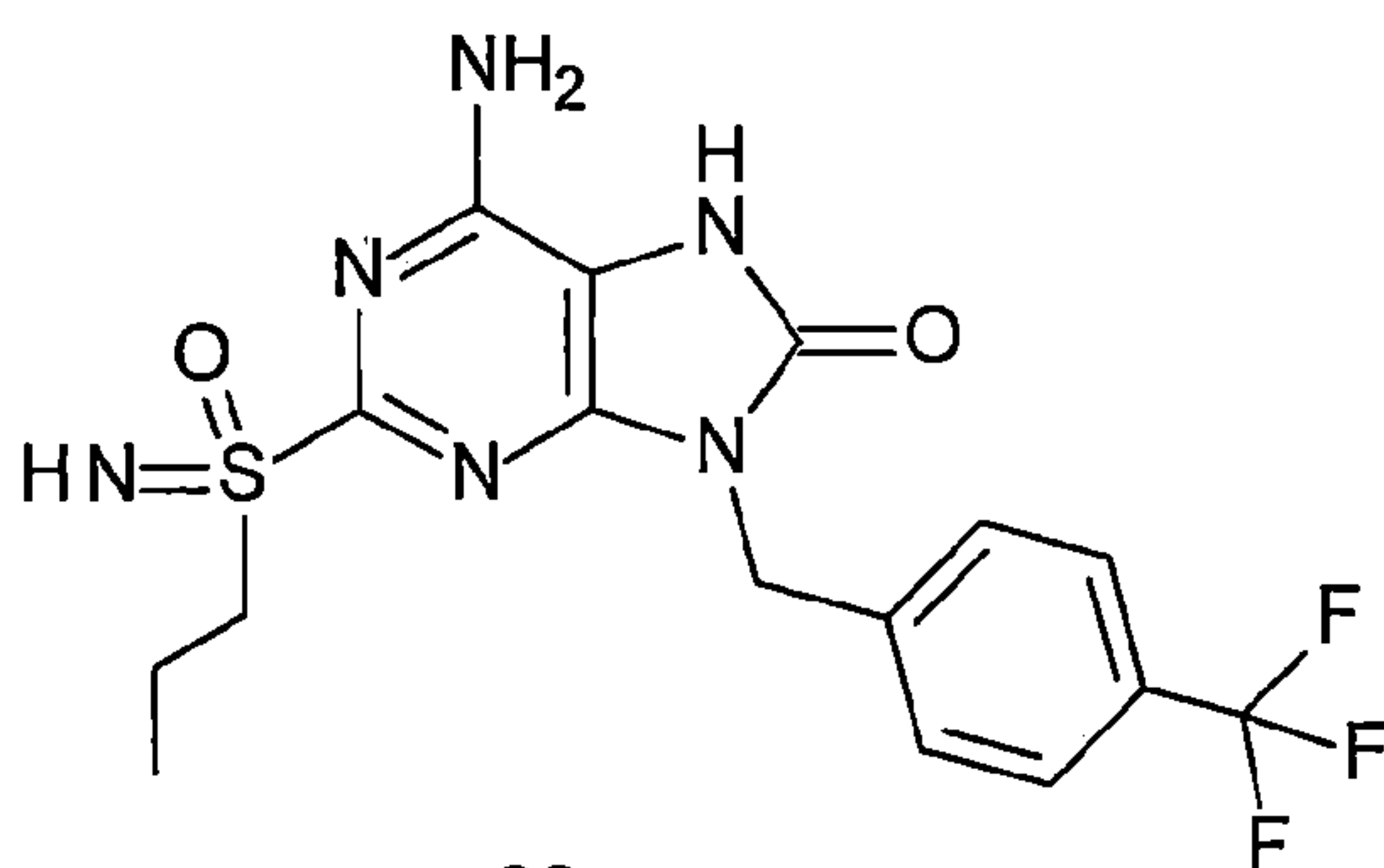
步驟6：6-胺基-2-丙基亞磺醯基-9-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-7*H*-嘌呤-8-酮之製備



23f

類似於實例15步驟6藉由使用6-胺基-9-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**23e**)代替6-胺基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**15e**)製備化合物**23f**。獲得白色固體狀6-胺基-2-丙基亞磺醯基-9-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-7*H*-嘌呤-8-酮(200 mg, 化合物**23f**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 400。

步驟7：6-胺基-2-(丙基磺醯亞胺基)-9-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-7*H*-嘌呤-8-酮之製備



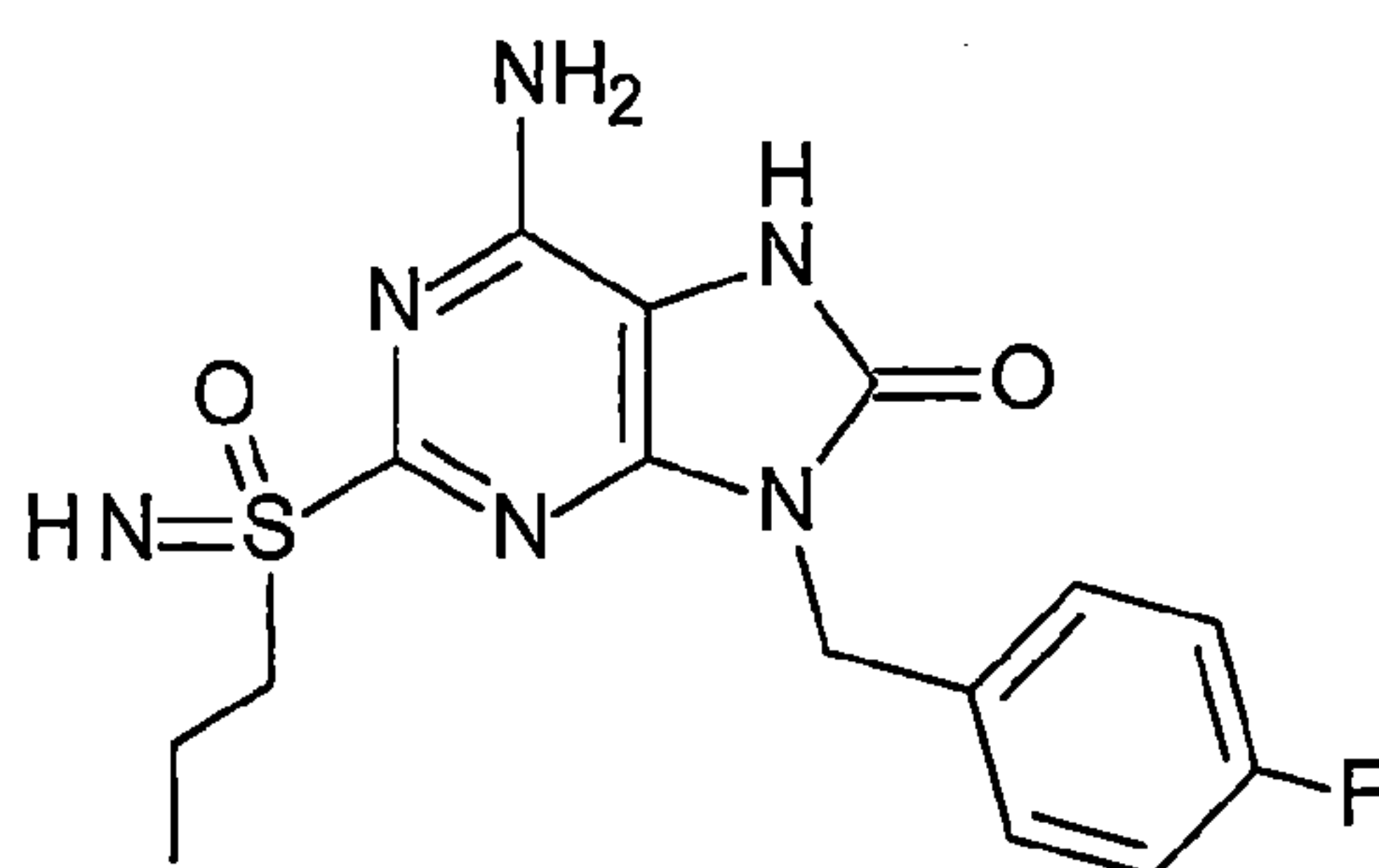
23

類似於實例15步驟7藉由使用6-胺基-9-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-丙基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-8-酮(200 mg, 化合物**23f**)代替6-胺基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**15f**)製備標題化合物。獲得白色固體狀6-胺基-2-(丙基磺醯亞胺基)-9-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-7*H*-嘌呤-8-酮(57 mg, 實例**23**)。¹H NMR (400 MHz,

DMSO- d_6) δ ppm: 7.70 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 7.53 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 7.01 (br. s., 2H), 5.07 (s, 2H), 4.06 (s, 1H), 3.41-3.27 (m, 2H), 1.6-1.57 (m, 2H), 0.86 (t, $J = 8.0\text{Hz}$, 3H)。所觀察MS(ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 415。

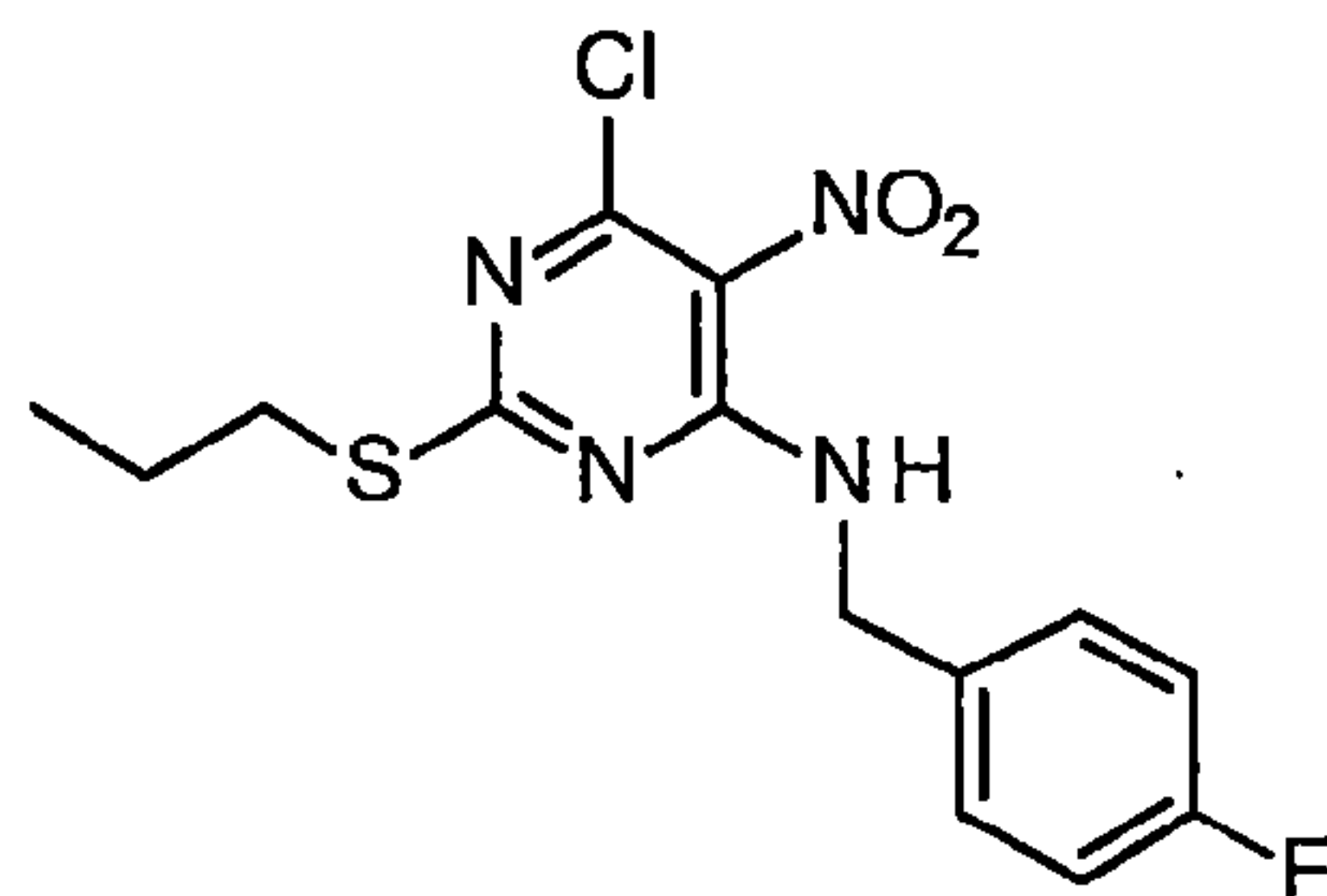
實例24

6-胺基-9-[(4-氟苯基)甲基]-2-(丙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-8-酮



24

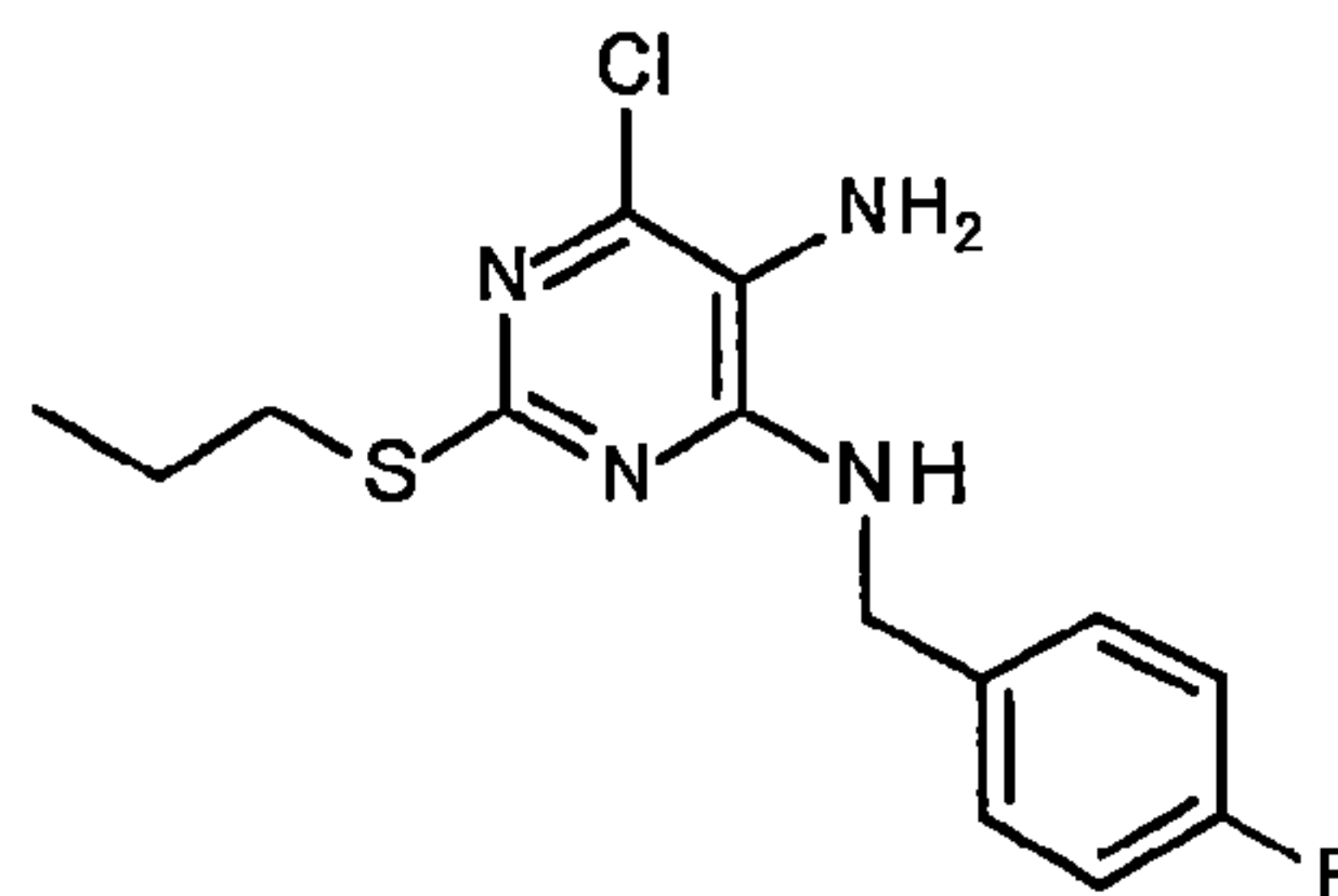
步驟1：6-氯-N-[(4-氟苯基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫基-嘧啶-4-胺之製備



24a

類似於實例15步驟1藉由使用(4-氟苯基)甲基胺代替(2-氯苯基)甲基胺製備化合物**24a**。獲得白色固體狀6-氯-N-[(4-氟苯基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫基-嘧啶-4-胺 (6.4 g, 化合物**24a**)。所觀察MS(ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 357。

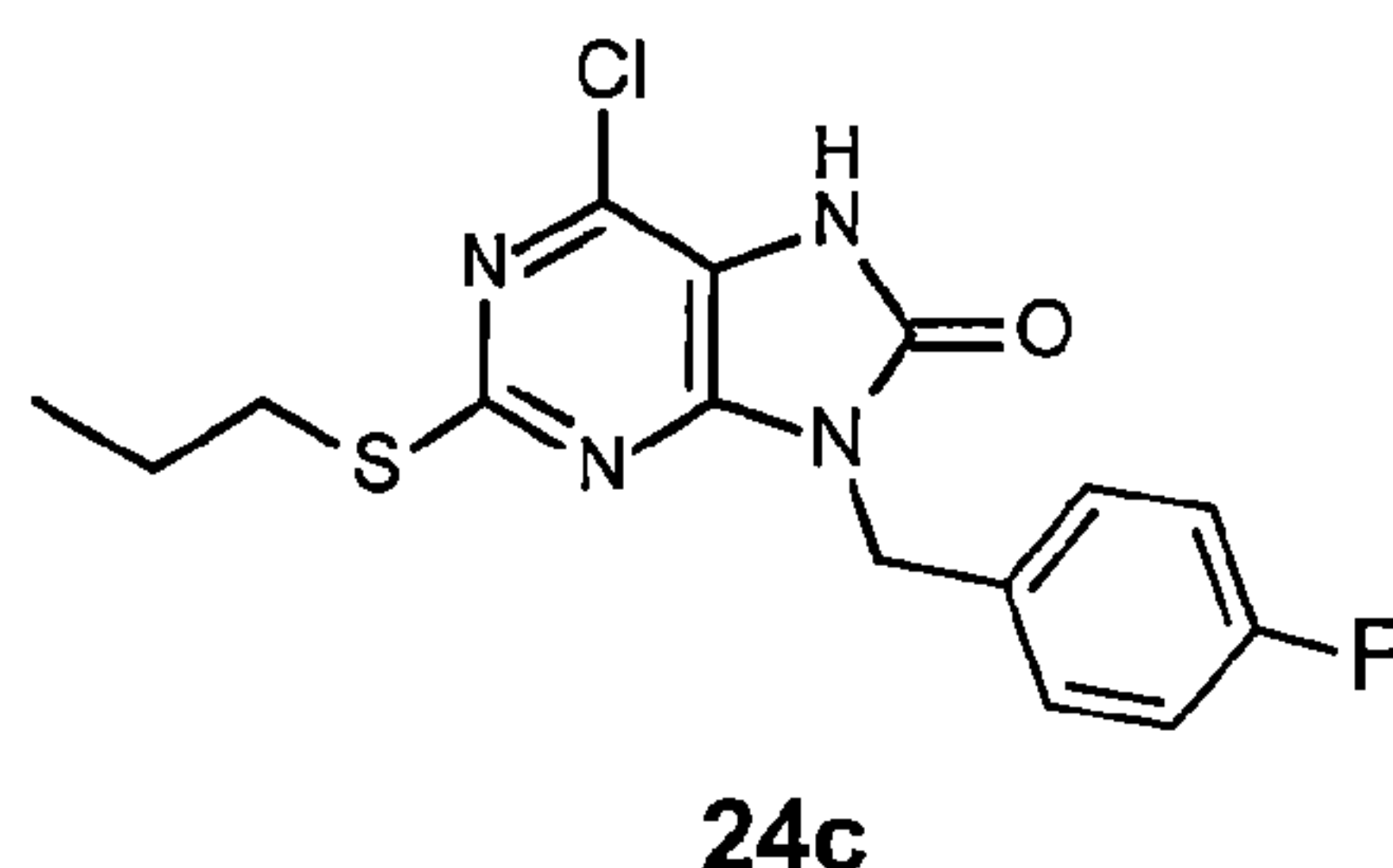
步驟2：6-氯-N4-[(4-氟苯基)甲基]-2-丙基硫基-嘧啶-4,5-二胺之製備



24b

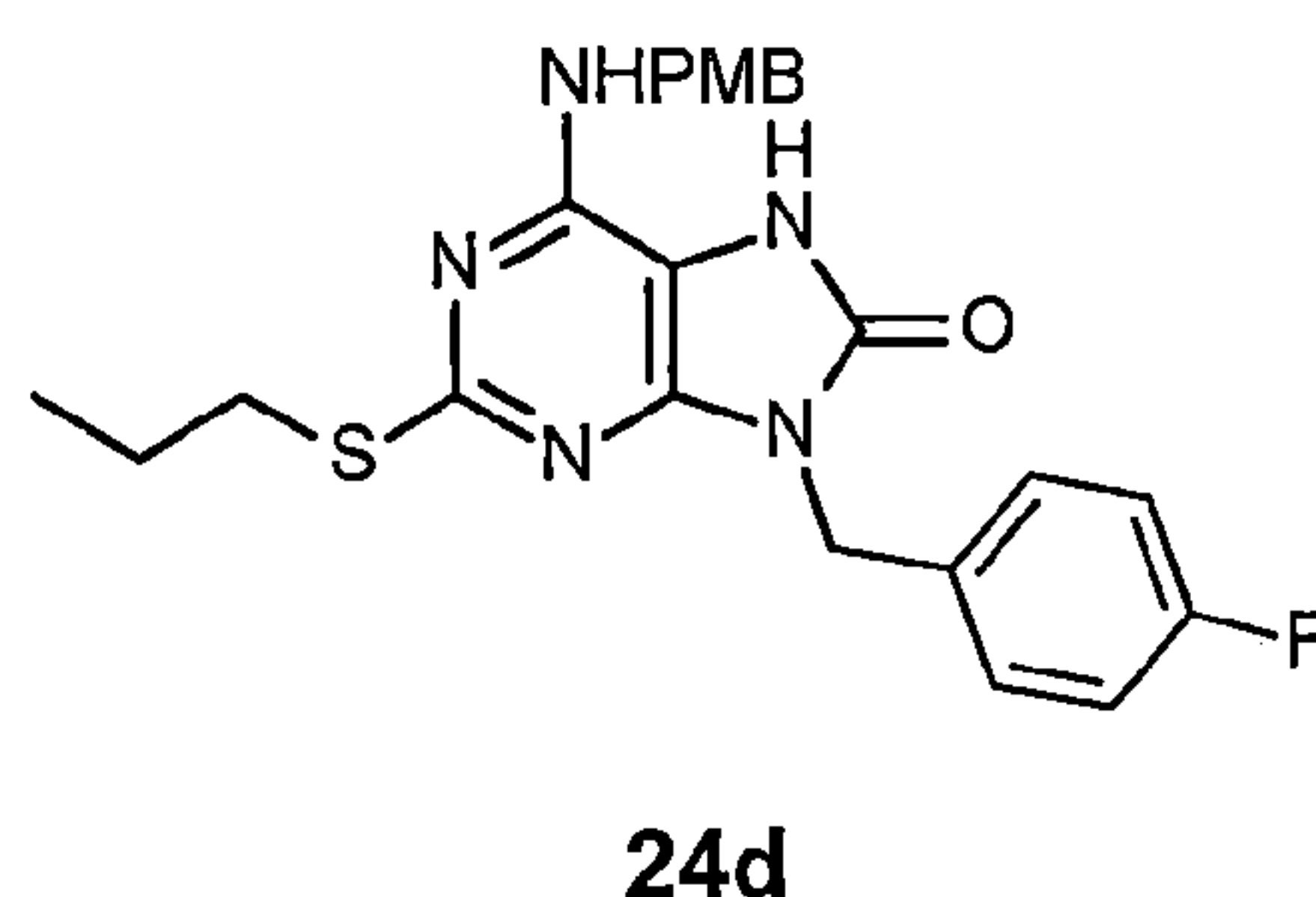
類似於實例15步驟2藉由使用6-氯-*N*-[(4-氟苯基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫基-嘧啶-4-胺(化合物24a)代替6-氯-*N*-[(2-氯苯基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫基-嘧啶-4-胺(化合物15a)製備化合物24b。獲得白色固體狀6-氯-*N*4-[(4-氟苯基)甲基]-2-丙基硫基-嘧啶-4,5-二胺(6.0 g, 化合物24b)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 327。

步驟3：6-氯-9-[(4-氟苯基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮之製備



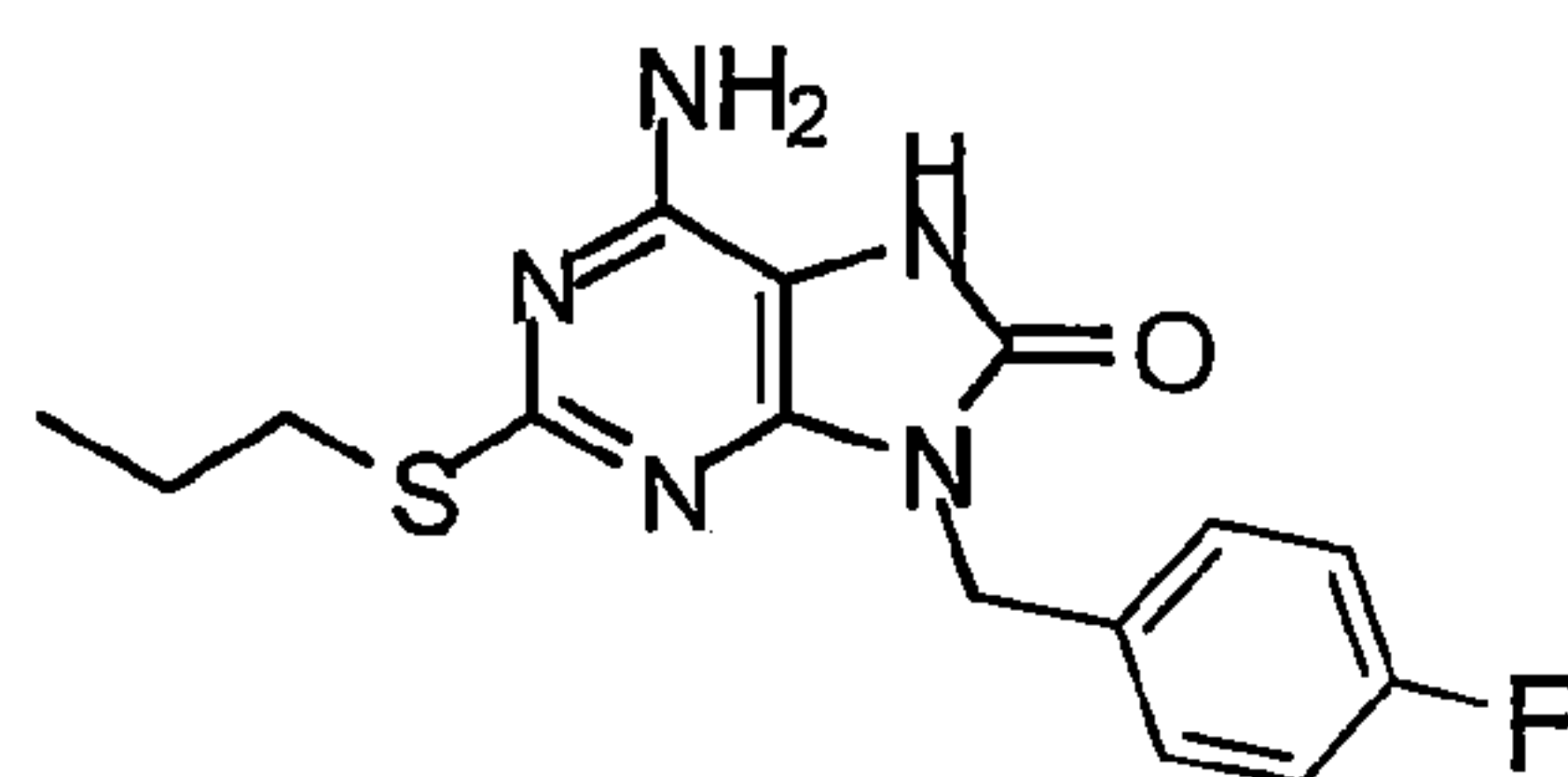
類似於實例15步驟3藉由使用6-氯-*N*-4-[(4-氟苯基)甲基]-2-丙基硫基-嘧啶-4,5-二胺(化合物24b)代替6-氯-*N*4-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫基-嘧啶-4,5-二胺(化合物15b)製備化合物24c。獲得白色固體狀6-氯-9-[(4-氟苯基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(5.0 g, 化合物24c)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 353。

步驟4：9-[(4-氟苯基)甲基]-6-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮之製備



類似於實例15步驟4藉由使用6-氯-9-[(4-氟苯基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物24c)代替6-氯-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物15c)製備化合物24d。獲得白色固體狀9-[(4-氟苯基)甲基]-6-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(5.5 g, 化合物24d)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 454。

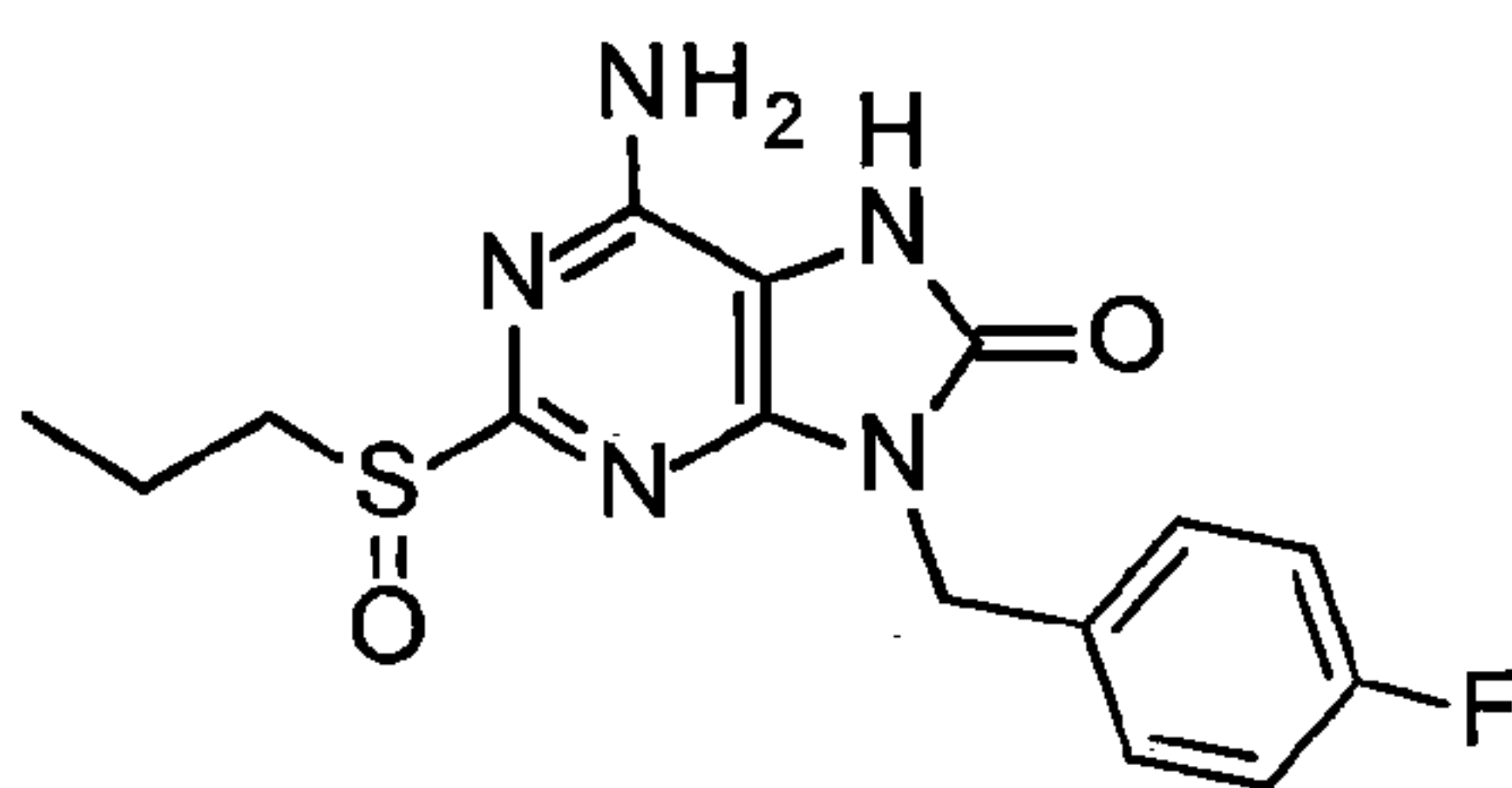
步驟5：6-胺基-9-[(4-氟苯基)甲基]-2-丙基硫基-7H-嘌呤-8-酮之製備



24e

類似於實例15步驟5藉由使用9-[(4-氟苯基)甲基]-6-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]-2-丙基硫基-7H-嘌呤-8-酮(化合物24d)代替9-[(2-氯苯基)甲基]-6-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]-2-丙基硫基-7H-嘌呤-8-酮(化合物15d)製備化合物24e。獲得白色固體狀6-胺基-9-[(4-氟苯基)甲基]-2-丙基硫基-7H-嘌呤-8-酮(600 mg, 化合物24e)。所觀察MS(ESI^+) [$(\text{M}+\text{H})^+$]: 334。

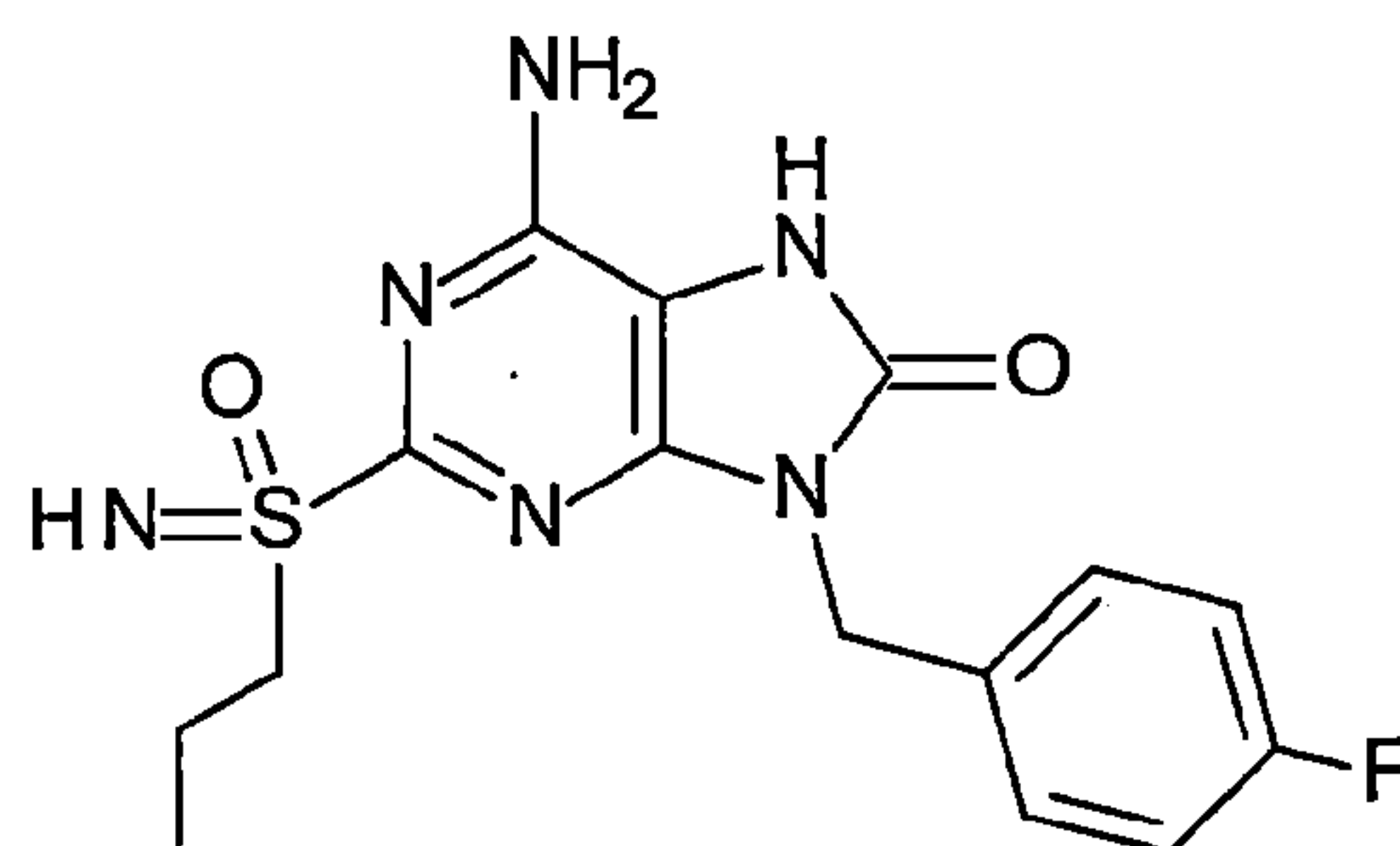
步驟6：6-胺基-2-丙基亞磺基-9-[4-氟苯基甲基]-7H-嘌呤-8-酮之製備



24f

類似於實例15步驟6藉由使用6-胺基-9-[(4-氟苯基)甲基]-2-丙基硫基-7H-嘌呤-8-酮(化合物24e)代替6-胺基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫基-7H-嘌呤-8-酮(化合物15e)製備化合物24f。獲得白色固體狀6-胺基-2-丙基亞磺基-9-[[4-氟苯基]甲基]-7H-嘌呤-8-酮(530 mg, 化合物24f)。所觀察MS(ESI^+) [$(\text{M}+\text{H})^+$]: 350。

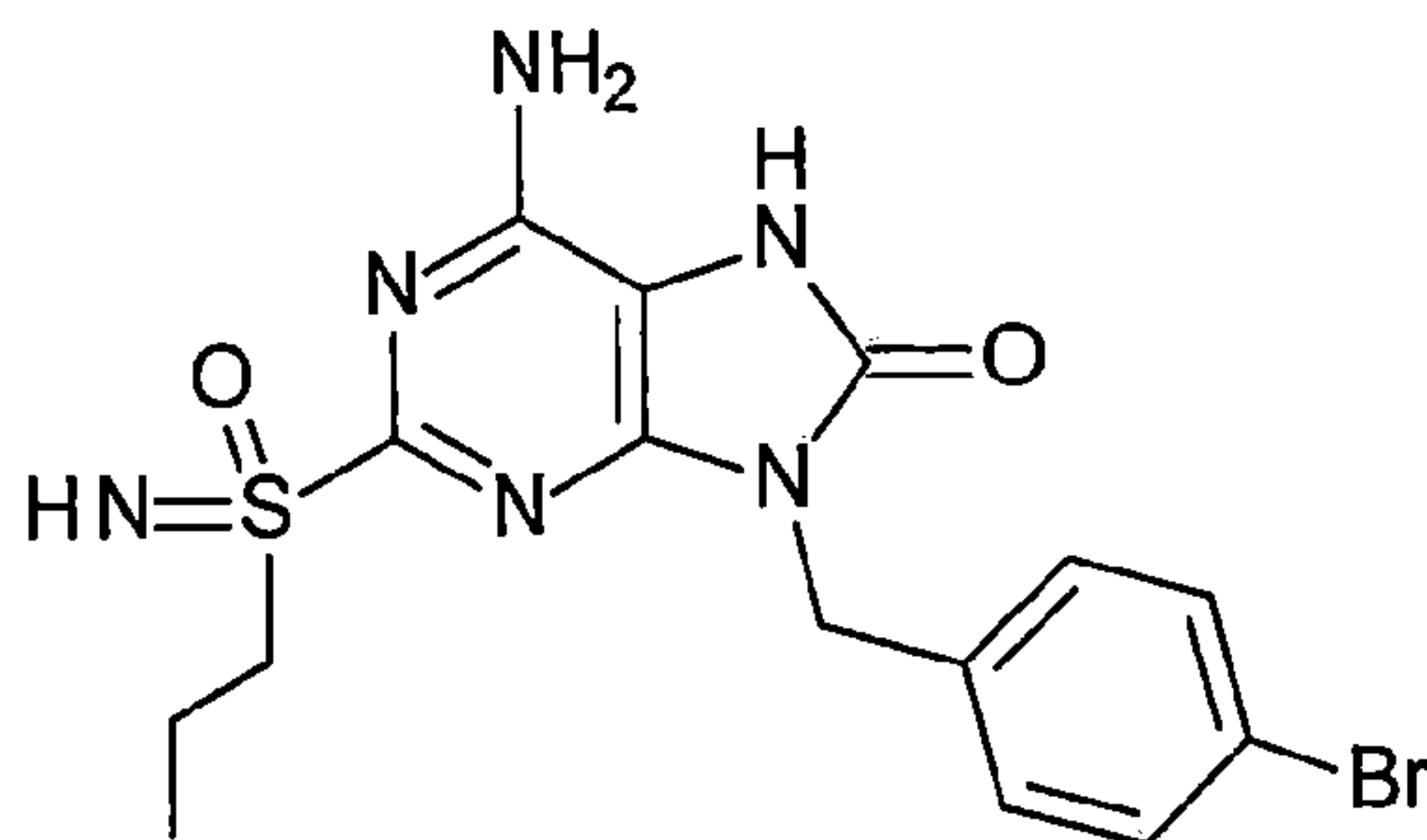
步驟7：6-胺基-2-(丙基磺基亞胺基)-9-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-7H-嘌呤-8-酮之製備

**24**

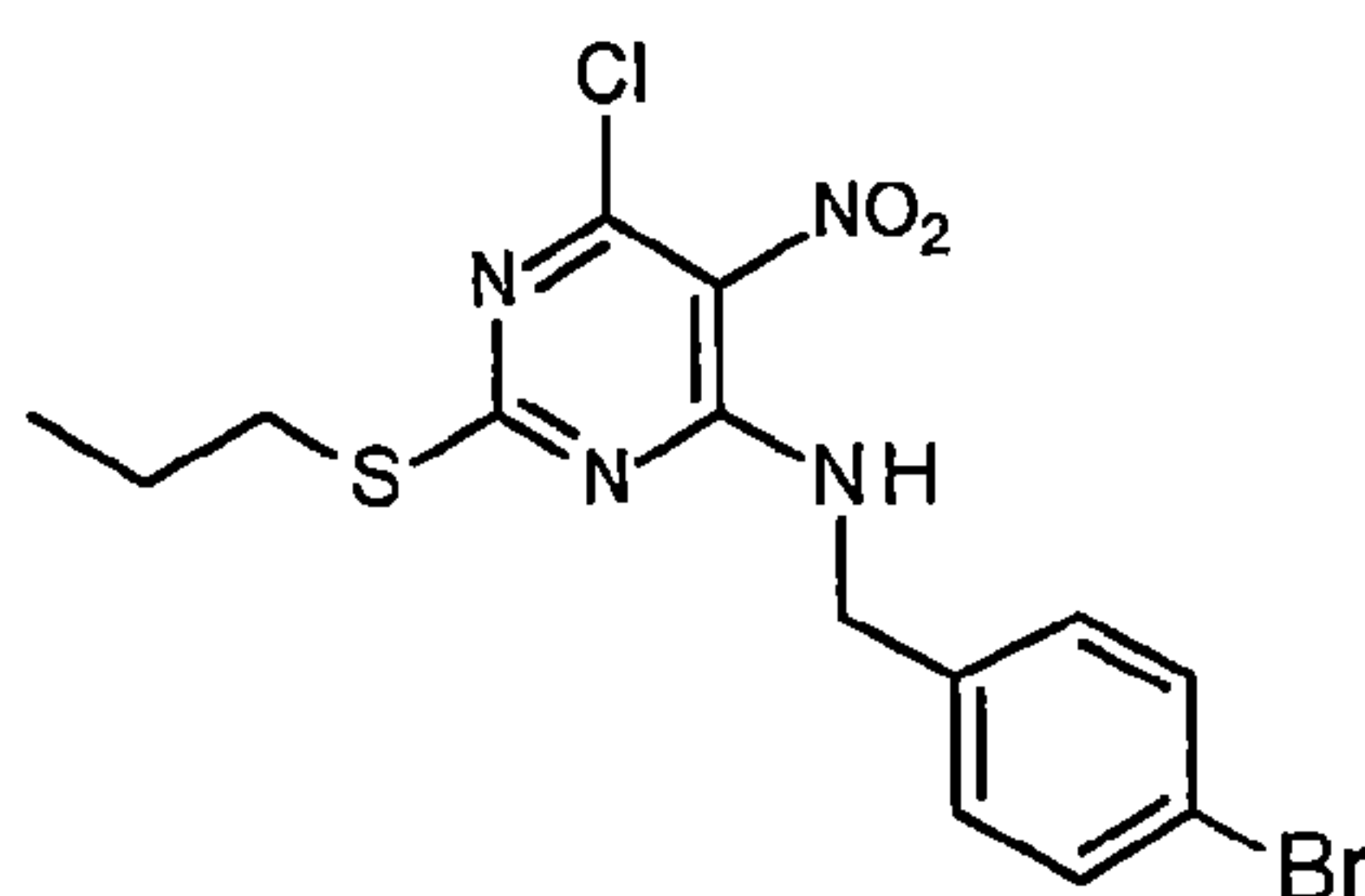
類似於實例15步驟5藉由使用6-胺基-9-[(4-氟苯基)甲基]-2-丙基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-8-酮(250 mg, 化合物**24f**)代替6-胺基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**15f**)製備標題化合物。獲得灰色固體狀6-胺基-2-(丙基磺醯亞胺基)-9-[[4-氟苯基]甲基]-7*H*-嘌呤-8-酮(41.6 mg, 實例**24**)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δppm: 10.62 (br. s., 1H), 7.40-7.38 (m, 2H), 7.18-7.16 (m, 2H), 7.00 (br. s., 2H), 4.95 (s, 2H), 4.05 (s, 1H), 3.33-3.30 (m, 2H), 1.74-1.55 (m, 2H), 0.92 (t, *J* = 8.0Hz, 3H)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 365。

實例25

6-胺基-9-[(4-溴苯基)甲基]-2-(丙基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-8-酮

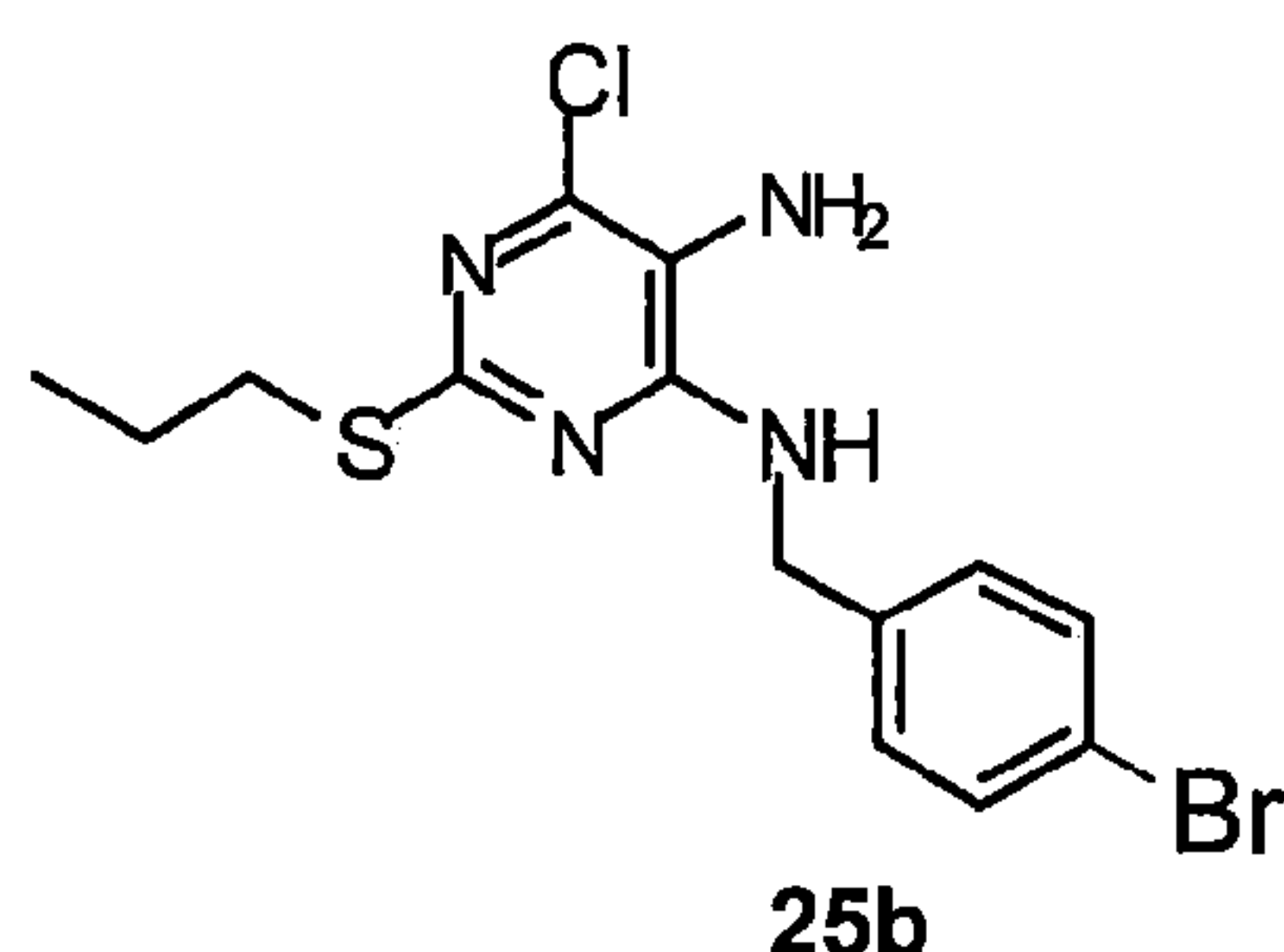
**25**

步驟1：6-氯-N-[(4-溴苯基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫基-嘓啖-4-胺之製備

**25a**

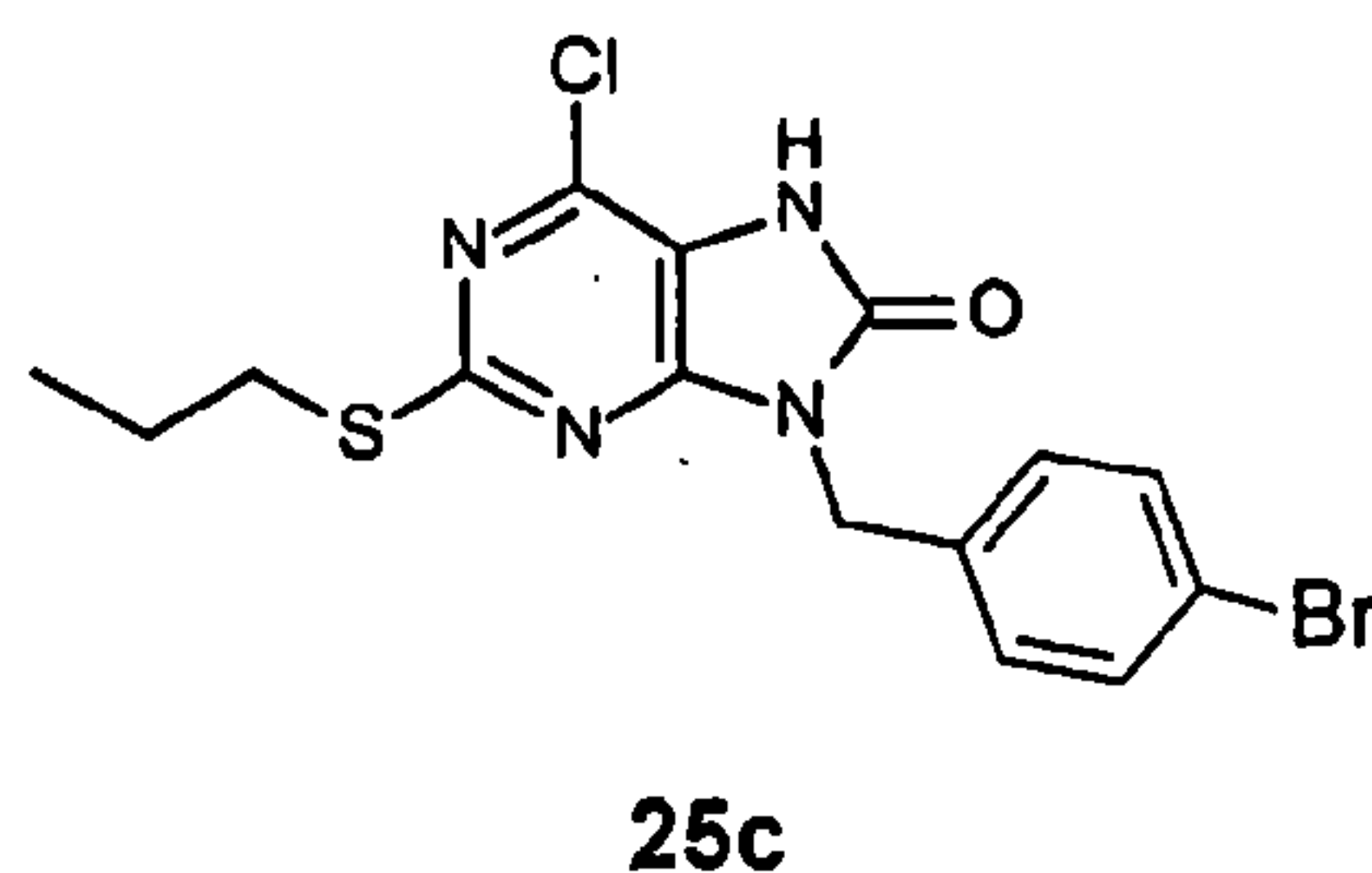
類似於實例15步驟1藉由使用(4-溴苯基)甲基胺代替(2-氯苯基)甲基胺製備化合物**25a**。獲得白色固體狀6-氯-*N*-[(4-溴苯基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫基-嘧啶-4-胺 (7.0 g, 化合物**25a**)。所觀察 MS(ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 417。

步驟2：6-氯-*N*4-[(4-溴苯基)甲基]-2-丙基硫基-嘧啶-4,5-二胺之製備



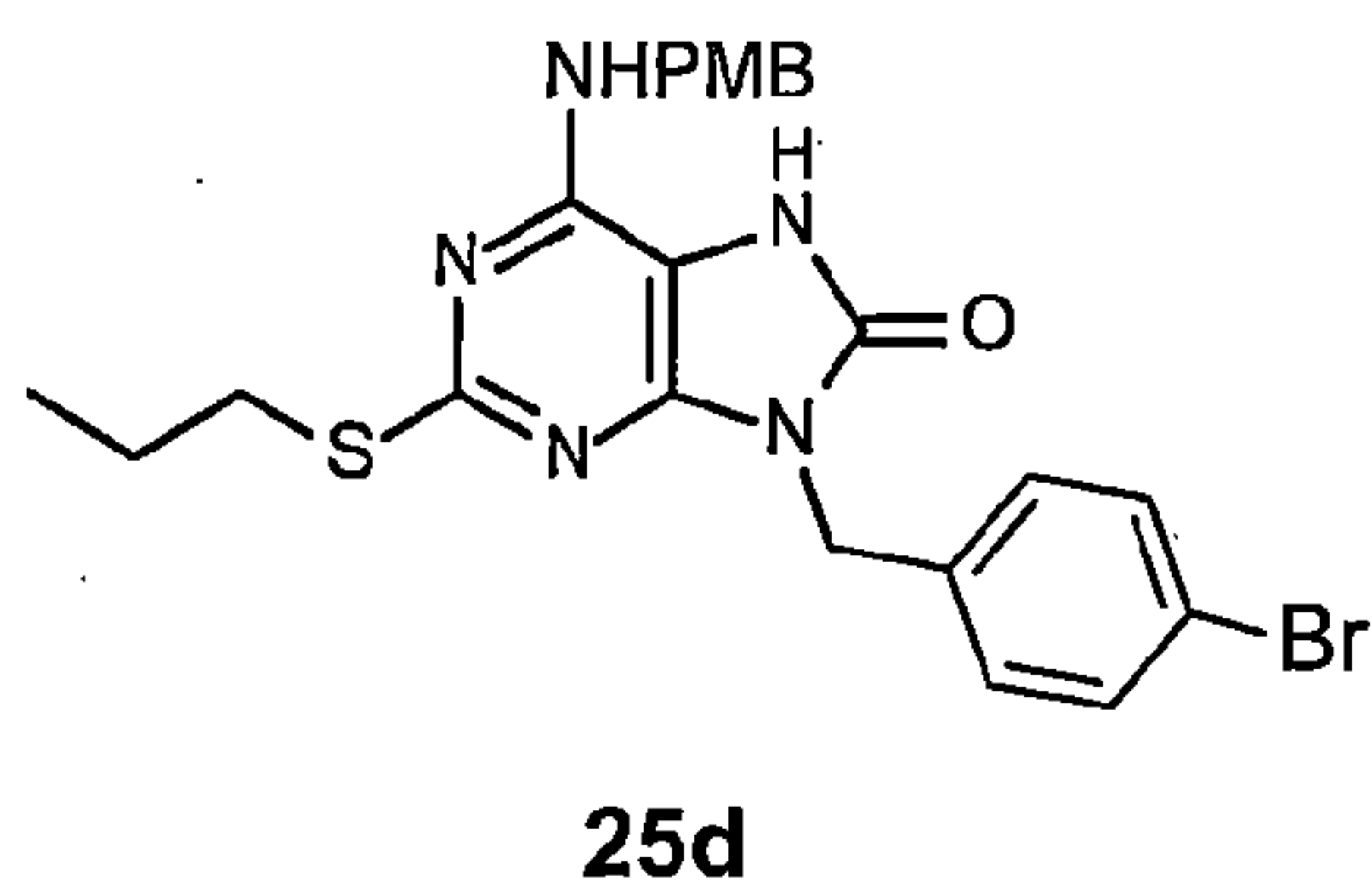
類似於實例15步驟2藉由使用6-氯-*N*-[(4-溴苯基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫基-嘧啶-4-胺(化合物**25a**)代替6-氯-*N*-[(2-氯苯基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫基-嘧啶-4-胺(化合物**15a**)製備化合物**25b**。獲得白色固體狀6-氯-*N*4-[(4-溴苯基)甲基]-2-丙基硫基-嘧啶-4,5-二胺 (3.2 g, 化合物**25b**)。所觀察 MS(ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 387。

步驟3：6-氯-9-[(4-溴苯基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮之製備



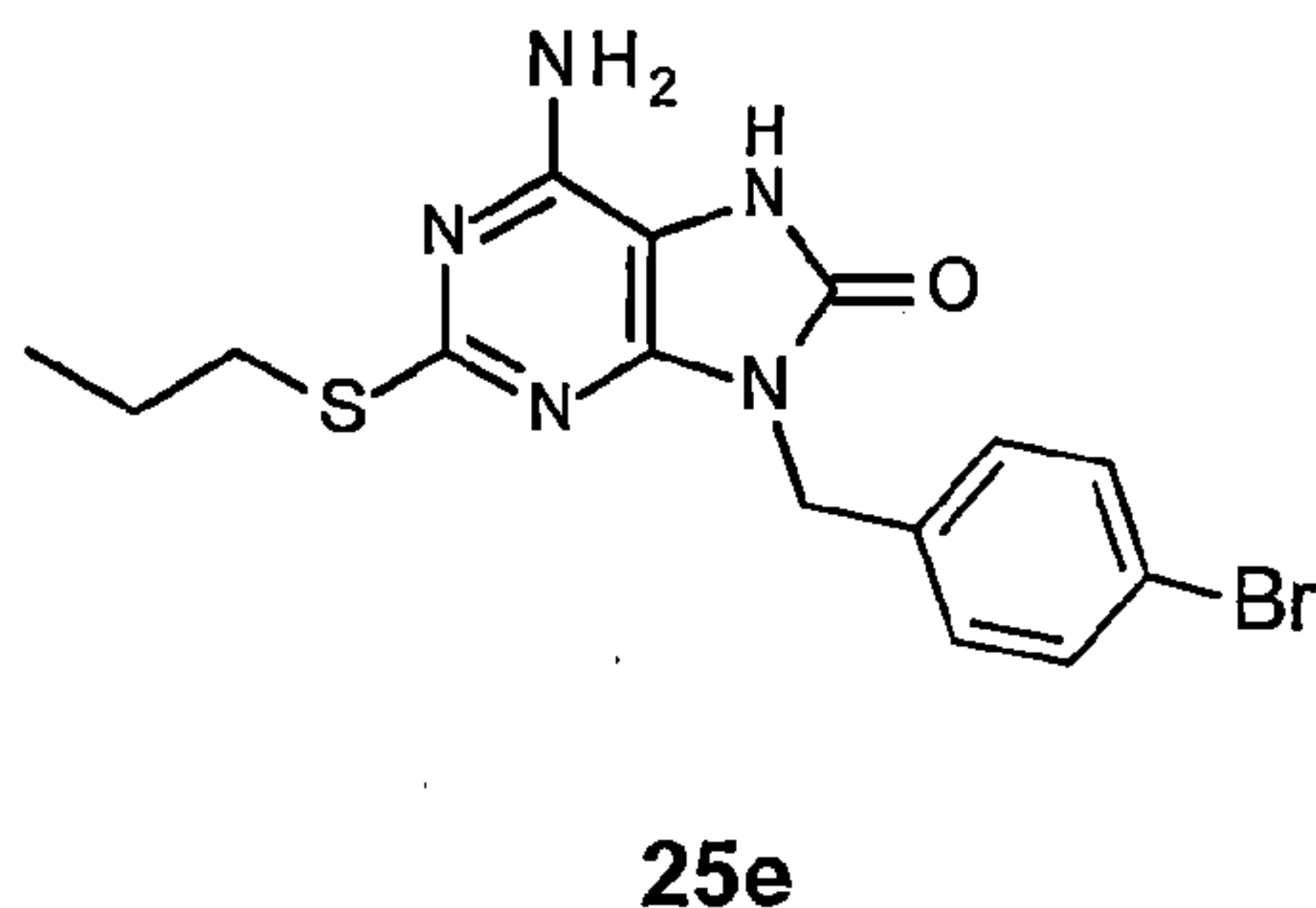
類似於實例15步驟3藉由使用6-氯-*N*4-[(4-溴苯基)甲基]-2-丙基硫基-嘧啶-4,5-二胺(化合物**25b**)代替6-氯-*N*4-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫基-嘧啶-4,5-二胺(化合物**15b**)製備化合物**25c**。獲得白色固體狀6-氯-9-[(4-溴苯基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮 (2.5 g, 化合物**25c**)。所觀察 MS(ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 413。

步驟4：9-[(4-溴苯基)甲基]-6-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮之製備



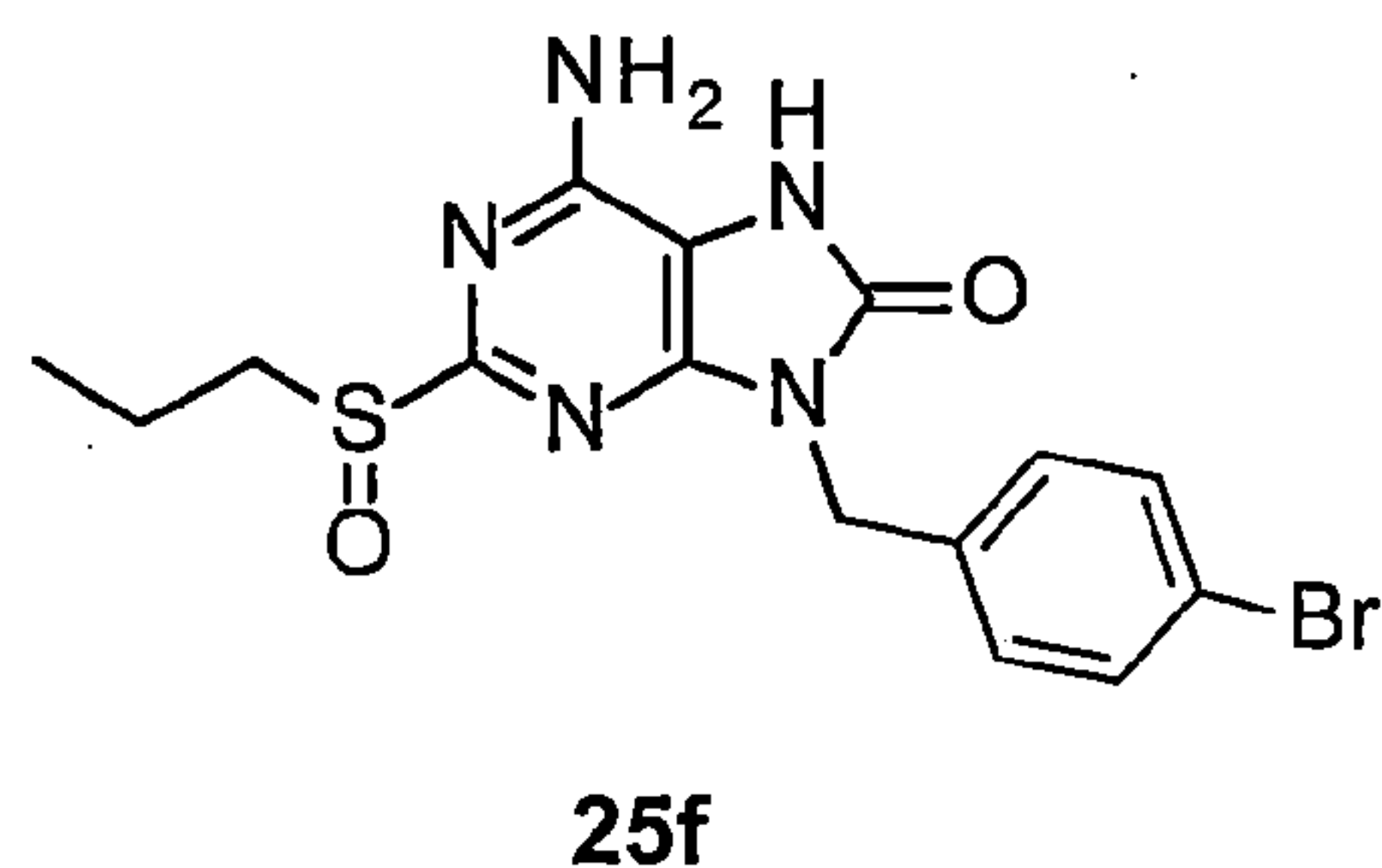
類似於實例15步驟4藉由使用6-氯-9-[(4-溴苯基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**25c**)代替6-氯-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**15c**)製備化合物**25d**。獲得白色固體狀9-[(4-溴苯基)甲基]-6-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(3.1 g, 化合物**25d**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 514。

步驟5：6-胺基-9-[(4-溴苯基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮之製備



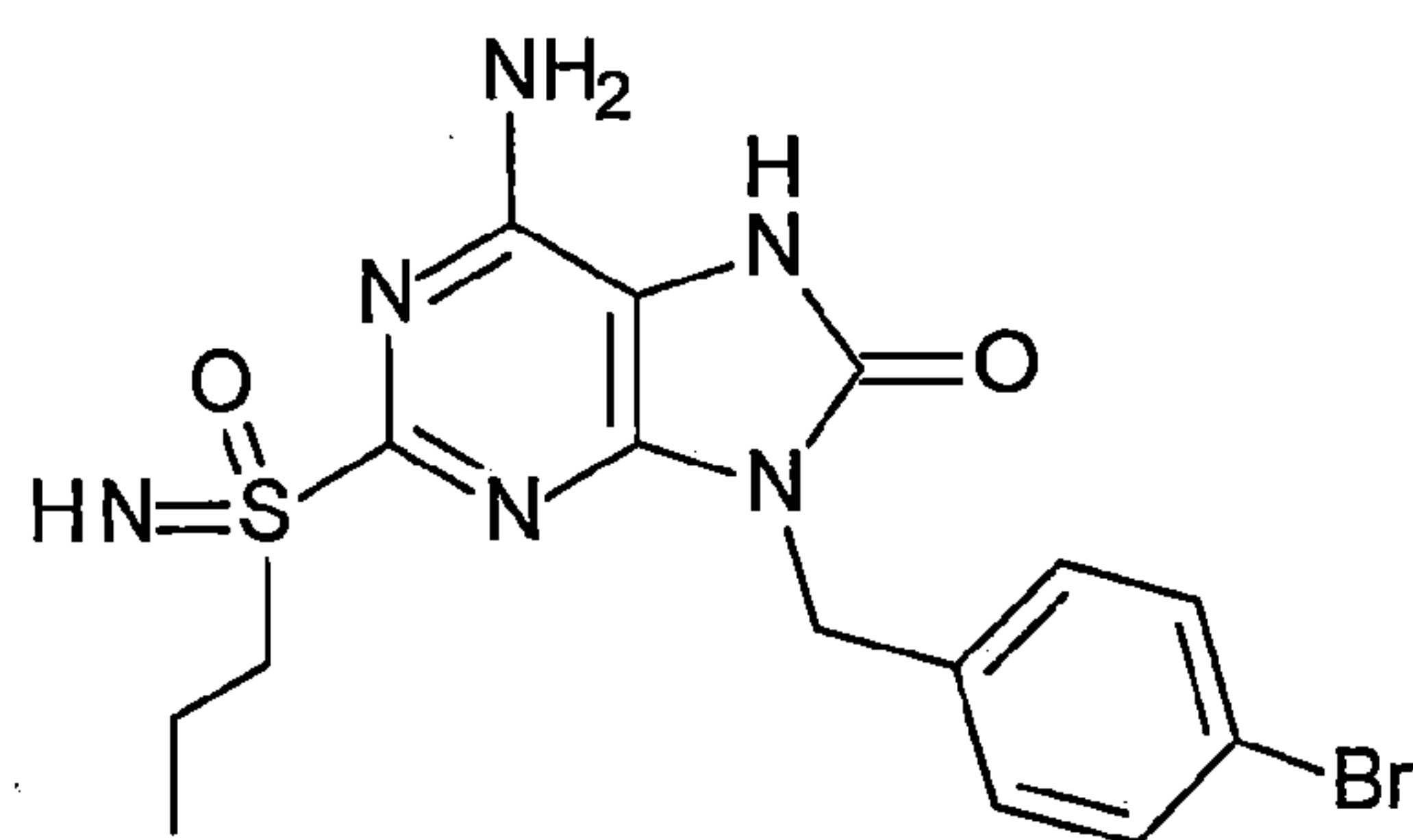
類似於實例15步驟5藉由使用9-[(4-溴苯基)甲基]-6-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**25d**)代替9-[(2-氯苯基)甲基]-6-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**15d**)製備化合物**25e**。獲得白色固體狀6-胺基-9-[(4-溴苯基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(1.1 g, 化合物**25e**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 394。

步驟6：6-胺基-2-丙基亞磺醯基-9-[4-溴苯基甲基]-7*H*-嘌呤-8-酮之製備



類似於實例15步驟5藉由使用6-胺基-9-[(4-溴苯基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**25e**)代替6-胺基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**15e**)製備化合物**25f**。獲得白色固體狀6-胺基-2-丙基亞磺醯基-9-[[4-溴苯基]甲基]-7*H*-嘌呤-8-酮(250 mg, 化合物**25f**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 410。

步驟7：6-胺基-2-(丙基磺醯亞胺基)-9-[[4-溴苯基]甲基]-7*H*-嘌呤-8-酮之製備

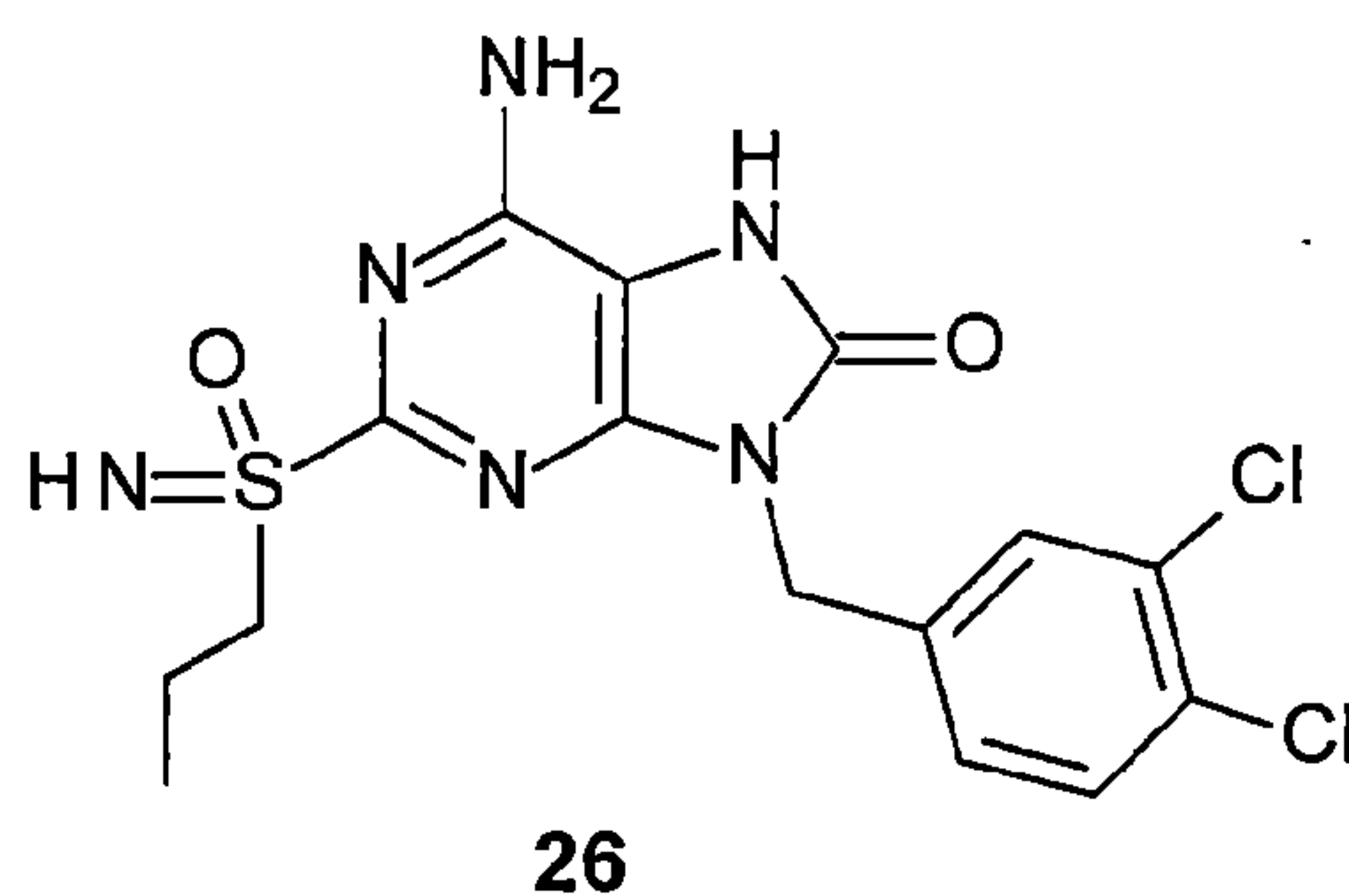


25

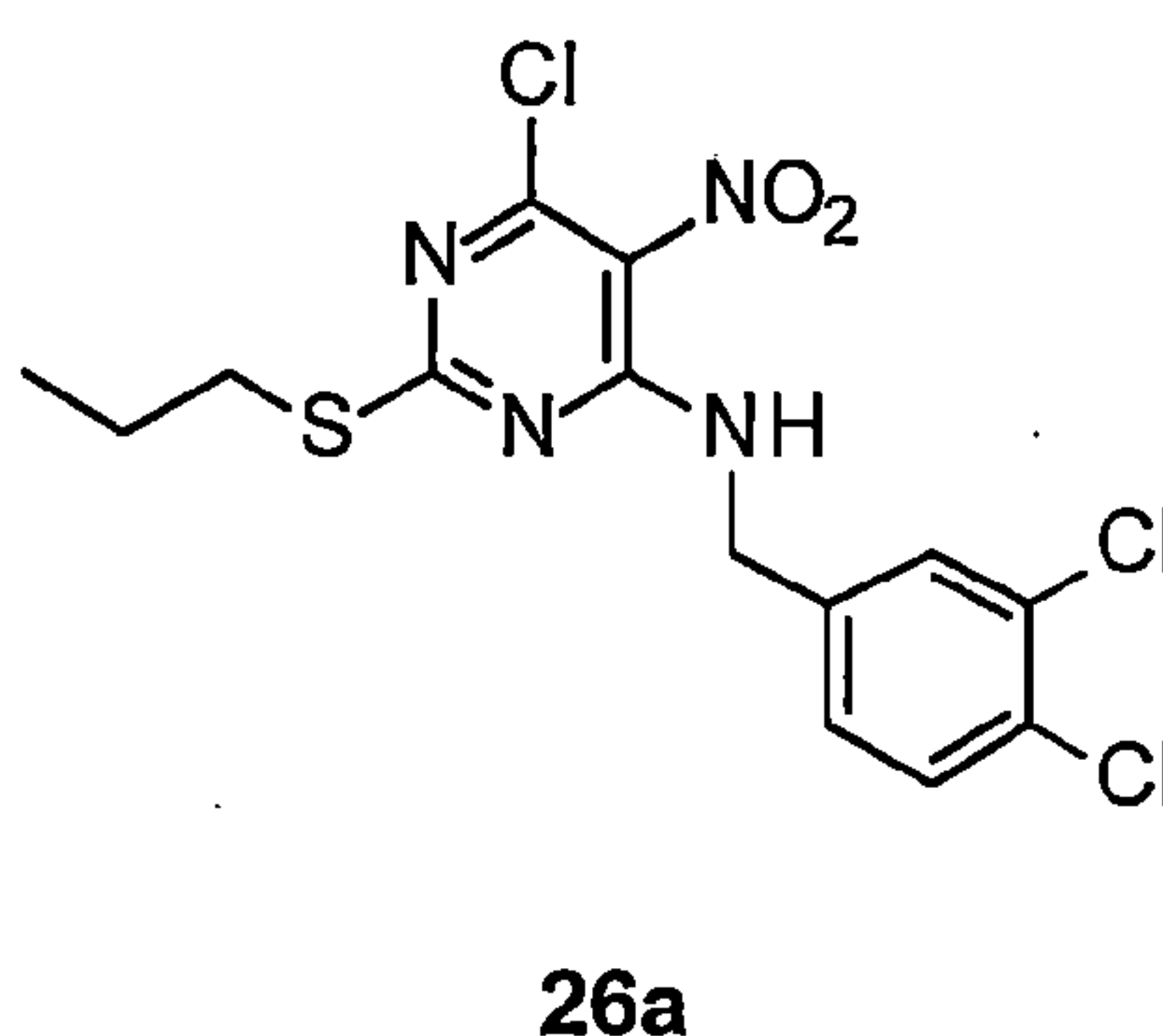
類似於實例15步驟5藉由使用6-胺基-9-[(4-溴苯基)甲基]-2-丙基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-8-酮(260 mg, 化合物**25f**)代替6-胺基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**15f**)製備標題化合物。獲得白色固體狀6-胺基-2-(丙基磺醯亞胺基)-9-[[4-溴苯基]甲基]-7*H*-嘌呤-8-酮(70 mg, 實例**25**)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δppm: 10.62 (br. s., 1H), 7.53 (d, *J* = 8.0Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.0Hz, 2H), 6.99 (br. s., 2H), 4.94 (s, 2H), 4.04 (s, 1H), 3.35 - 3.25 (m, 2H), 1.67-1.56 (m, 2H), 0.90 (t, *J* = 8.0Hz, 3H)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 425。

實例26

6-胺基-9-[(3,4-二氯苯基)甲基]-2-(丙基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-8-酮

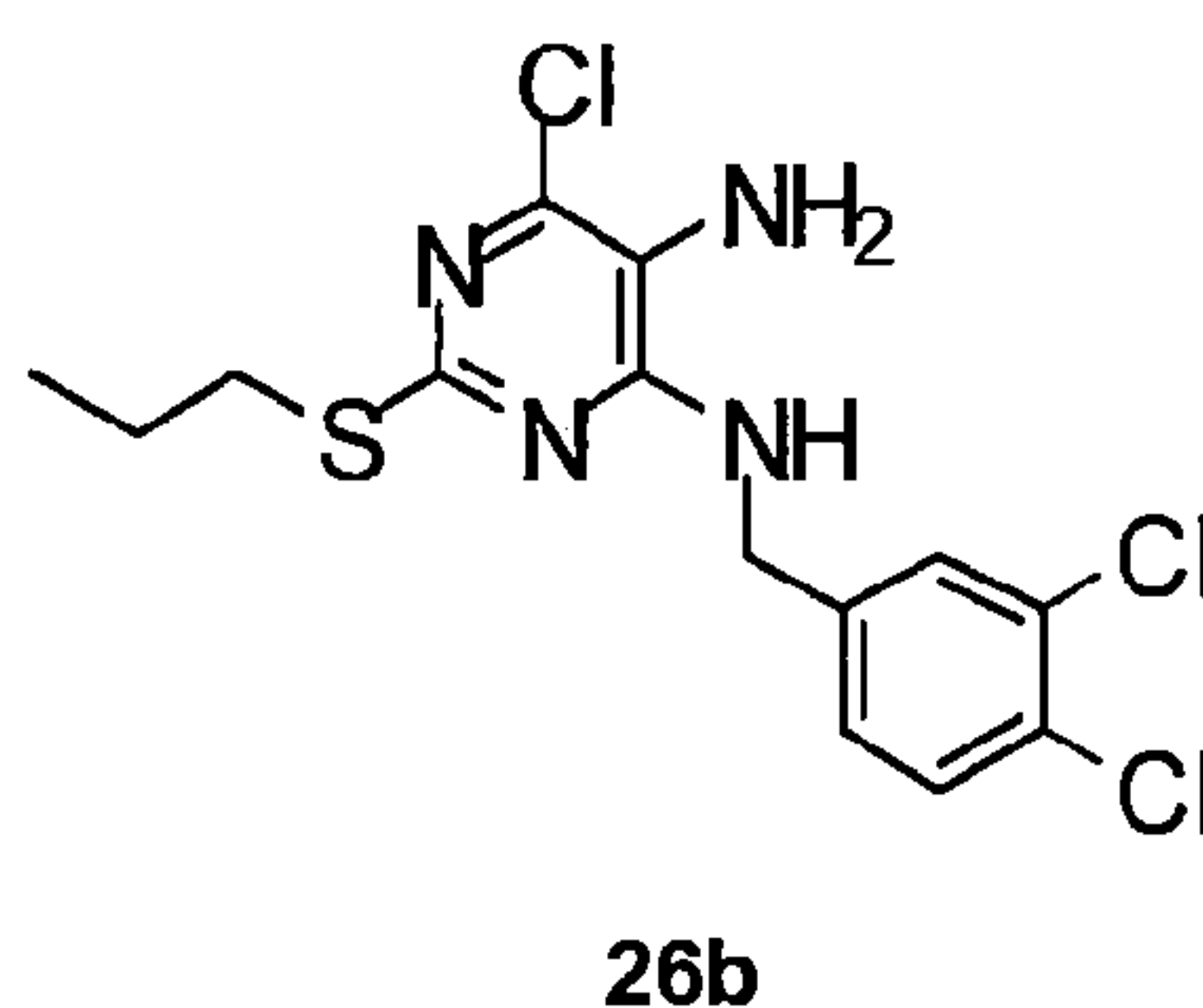


步驟1：6-氯-N-[(3,4-二氯苯基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫基-嘧啶-4-胺之製備



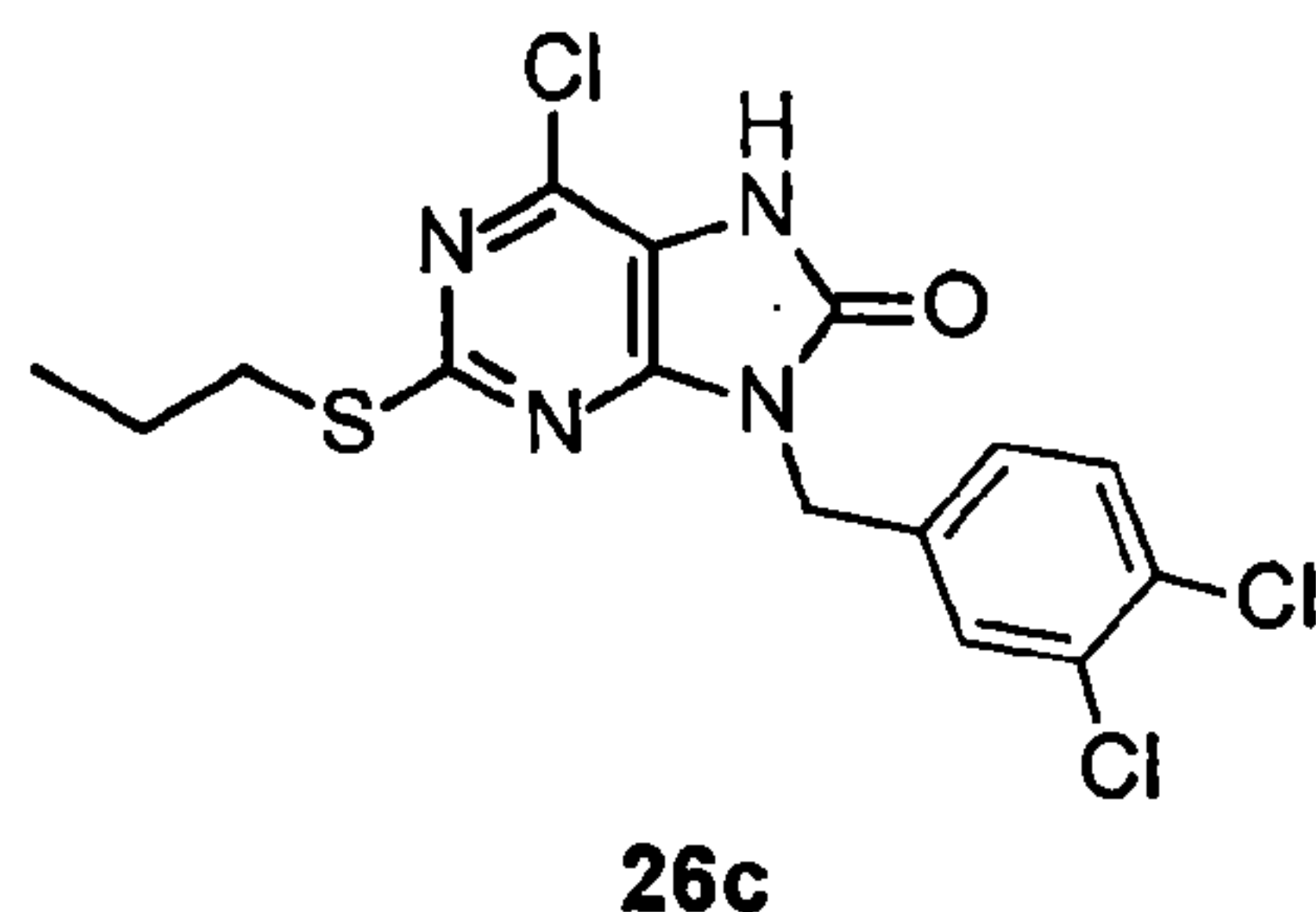
類似於實例15步驟1藉由使用(3,4-二氯苯基)甲基胺代替(2-氯苯基)甲基胺製備化合物**26a**。獲得白色固體狀6-氯-N-[(4-溴苯基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫基-嘧啶-4-胺(3.6 g, 化合物**26a**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 425。

步驟2：6-氯-N4-[(3,4-二氯苯基)甲基]-2-丙基硫基-嘧啶-4,5-二胺之製備



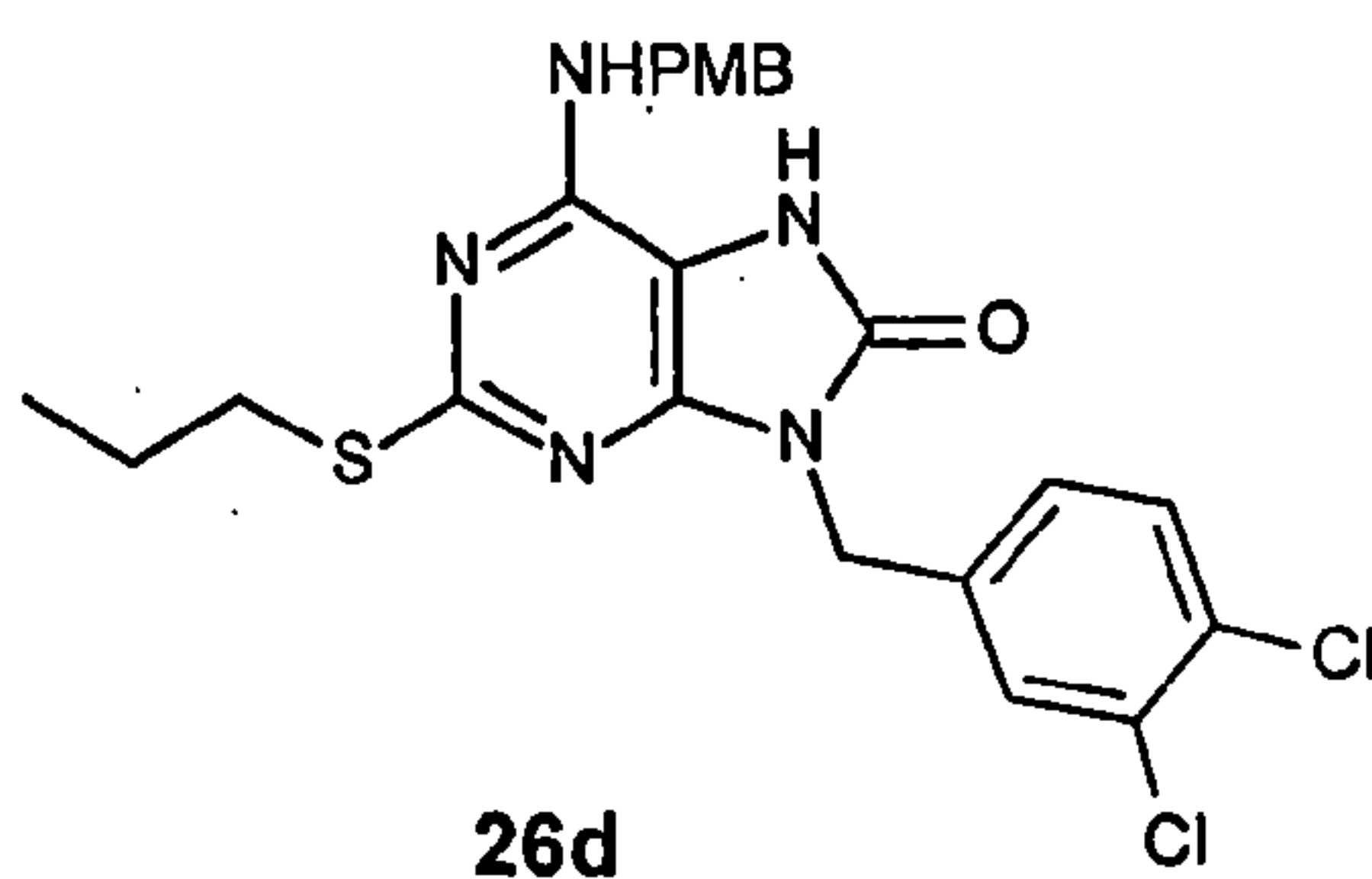
類似於實例15步驟2藉由使用6-氯-N-[(3,4-二氯苯基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫基-嘧啶-4-胺(化合物**26a**)代替6-氯-N-[(2-氯苯基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫基-嘧啶-4-胺(化合物**15a**)製備化合物**26b**。獲得白色固體狀6-氯-N4-[(3,4-二氯苯基)甲基]-2-丙基硫基-嘧啶-4,5-二胺(3.1 g, 化合物**26b**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 377。

步驟3：6-氯-9-[(3,4-二氯苯基)甲基]-2-丙基硫基-7H-嘌呤-8-酮之製備



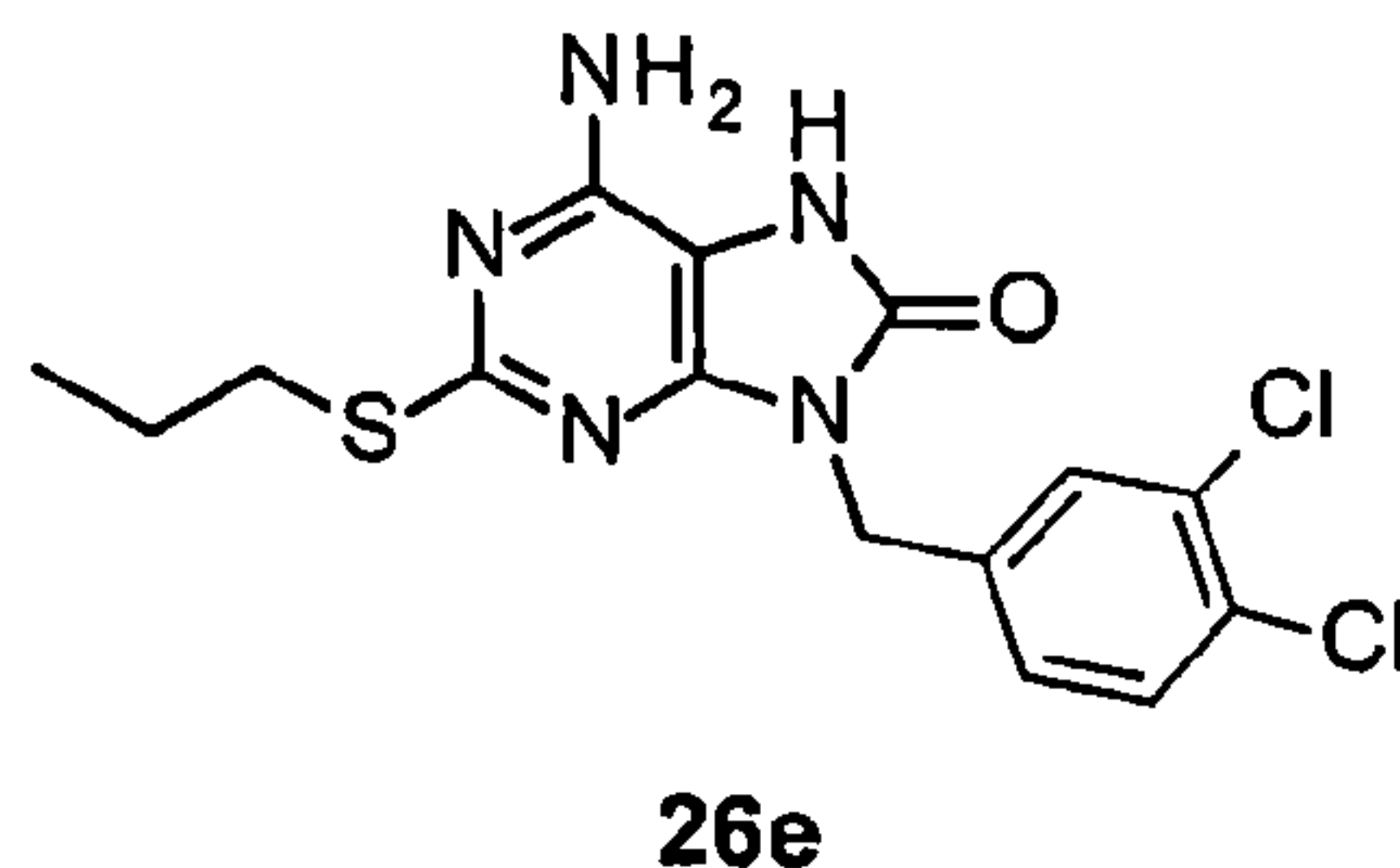
類似於實例15步驟3藉由使用6-氯-*N*-4-[(3,4-二氯苯基)甲基]-2-丙基硫基-嘧啶-4,5-二胺(化合物**26b**)代替6-氯-*N*4-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫基-嘧啶-4,5-二胺(化合物**15b**)製備化合物**26c**。獲得白色固體狀6-氯-9-[(3,4-二氯苯基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(1.8 g, 化合物**26c**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 403。

步驟4：9-[(3,4-二氯苯基)甲基]-6-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]-2-丙基硫基-7H-嘌呤-8-酮之製備



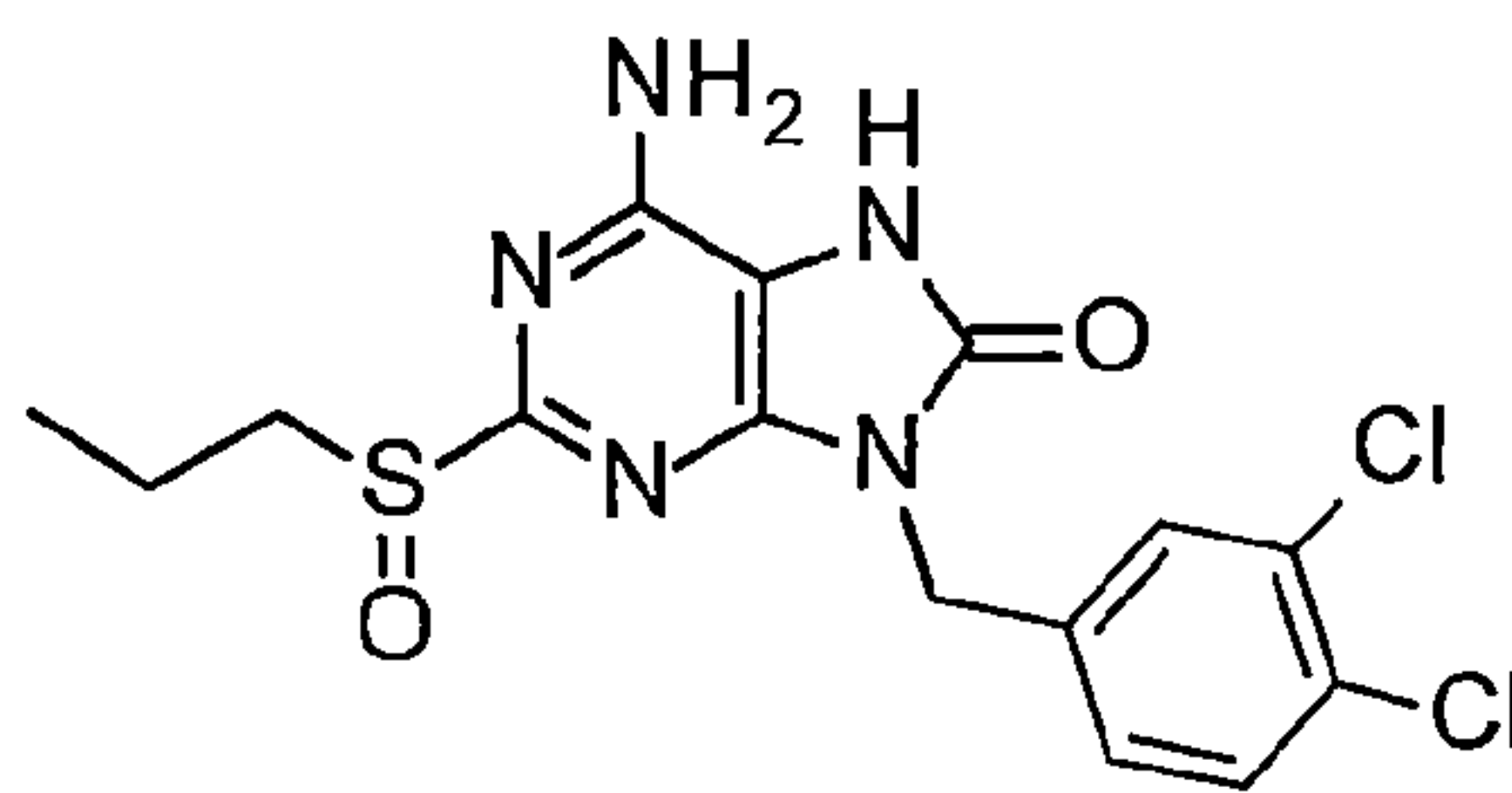
類似於實例15步驟4藉由使用6-氯-9-[(3,4-二氯苯基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**26c**)代替6-氯-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**15c**)製備化合物**26d**。獲得白色固體狀9-[(3,4-二氯苯基)甲基]-6-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(1.6 g, 化合物**26d**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 504。

步驟5：6-胺基-9-[(3,4-二氯苯基)甲基]-2-丙基硫基-7H-嘌呤-8-酮之製備



類似於實例15步驟5藉由使用9-[(3,4-二氯苯基)甲基]-6-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物26d)代替9-[(2-氯苯基)甲基]-6-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物15d)製備化合物26e。獲得白色固體狀6-胺基-9-[(3,4-二氯苯基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(900 mg, 化合物26e)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 384。

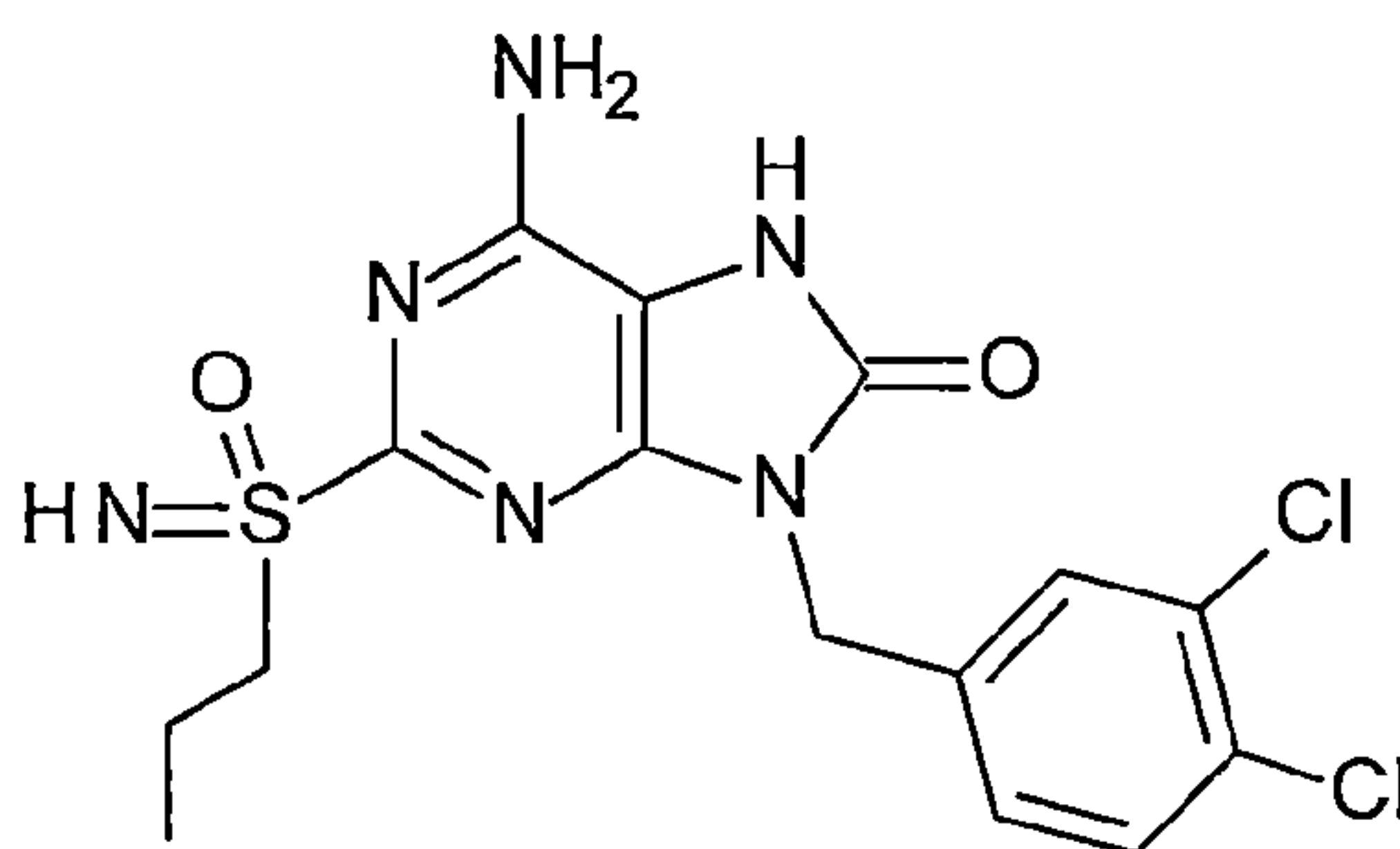
步驟6：6-胺基-2-丙基亞磺醯基-9-[3,4-二氯苯基]-7*H*-嘌呤-8-酮之製備



26f

類似於實例15步驟6藉由使用6-胺基-9-[(3,4-二氯苯基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物26e)代替6-胺基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物15e)製備化合物26f。獲得白色固體狀6-胺基-2-丙基亞磺醯基-9-[[3,4-二氯苯基]甲基]-7*H*-嘌呤-8-酮(210 mg, 化合物26f)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 401。

步驟7：6-胺基-2-(丙基磺醯亞胺基)-9-(3,4-二氯苯基甲基)-7*H*-嘌呤-8-酮之製備



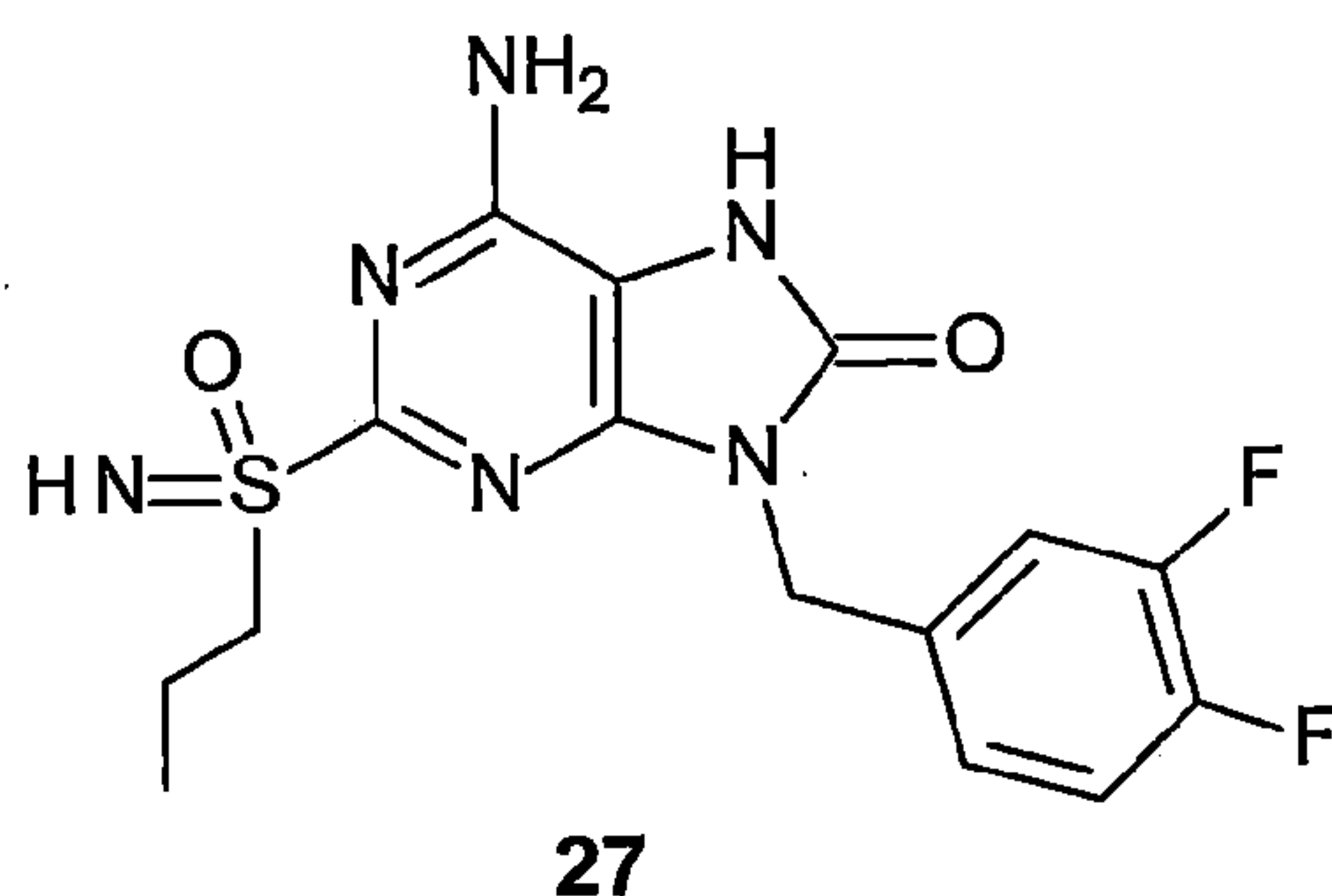
26

類似於實例15步驟7藉由使用6-胺基-9-[(3,4-二氯苯基)甲基]-2-丙基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物26f)代替6-胺基-9-[(2-氯苯基)甲基]-

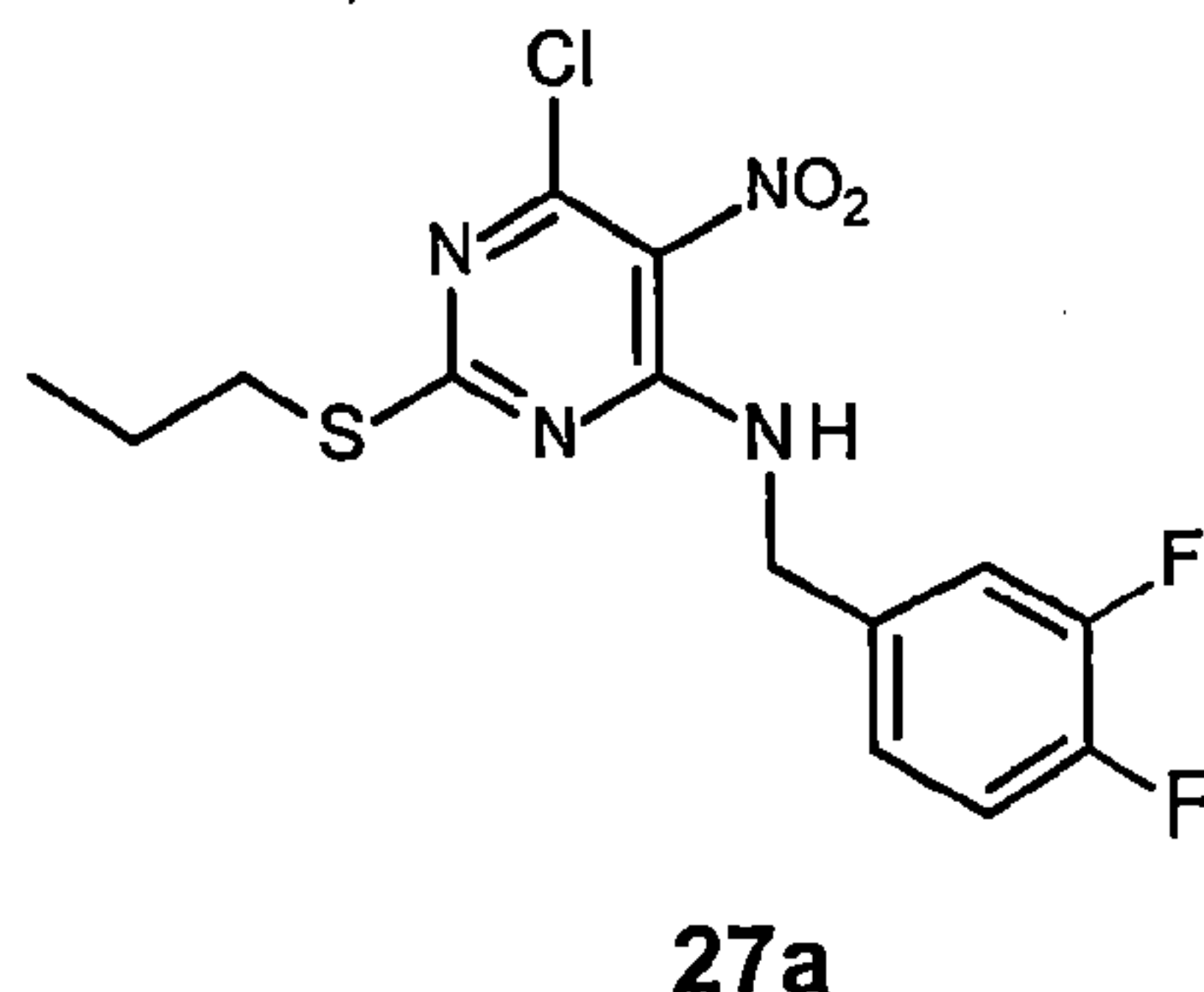
2-丙基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**15f**)製備標題化合物。獲得白色固體狀6-胺基-2-(丙基磺醯亞胺基)-9-(3,4-二氯苯基甲基)-7*H*-嘌呤-8-酮(47 mg, 實例**26**)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10.67 (br. s., 1H), 7.63 - 7.59 (m, 2H), 7.32 - 7.29 (m, 1H), 7.01 (br. s., 2H), 4.98 (s, 2H), 4.05 (s, 1H), 3.35 - 3.30 (m, 2H), 1.67-1.56 (m, 2H), 0.90 (t, *J* = 8.0Hz, 3H)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 415。

實例27

6-胺基-9-(3,4-二氯苯基甲基)-2-(丙基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-8-酮

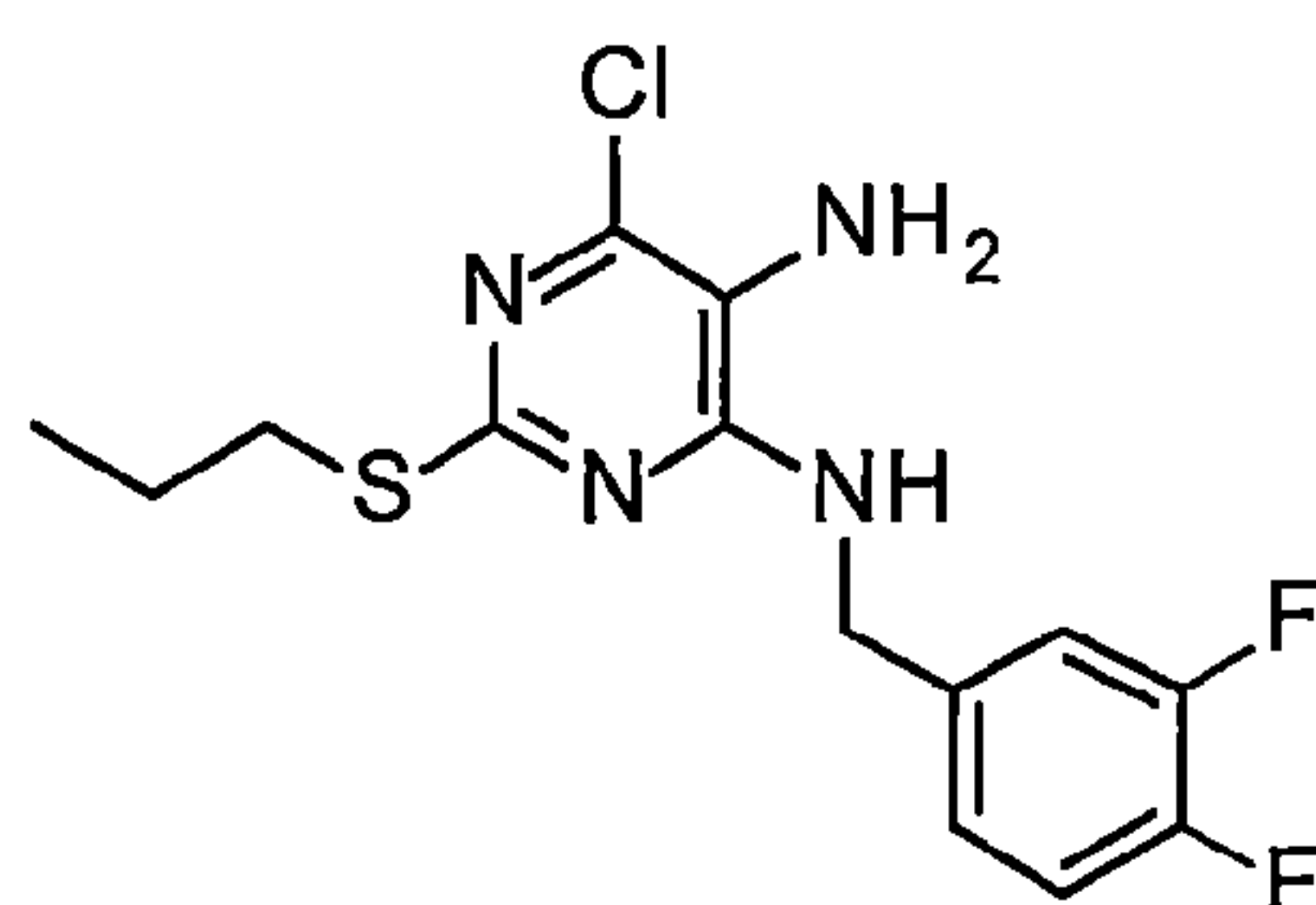


步驟1：6-氯-N-[(3,4-二氯苯基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫基-嘓啶-4-胺之製備



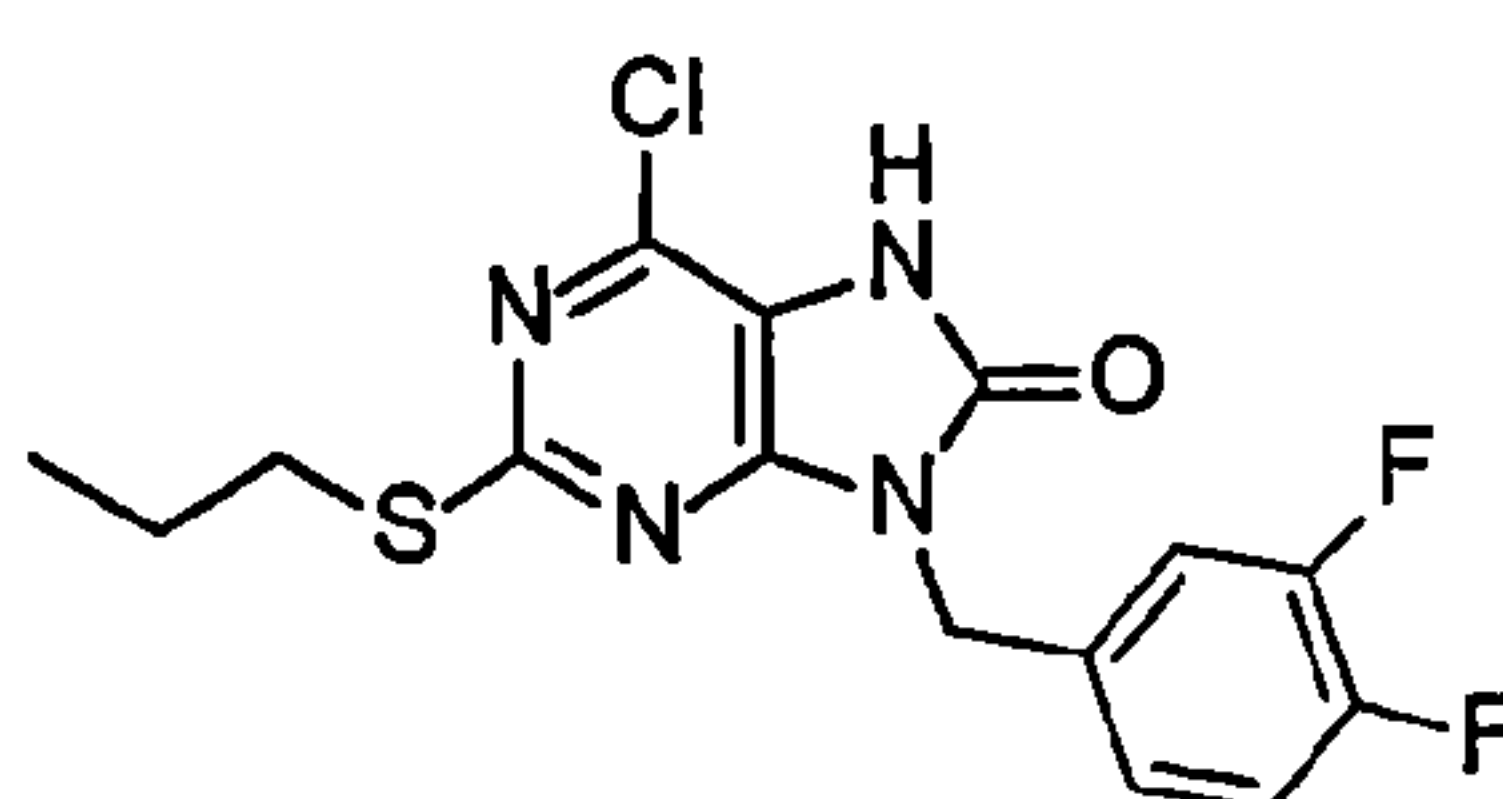
類似於實例15步驟1藉由使用(3,4-二氯苯基)甲基胺代替(2-氯苯基)甲基胺製備化合物**27a**。獲得白色固體狀6-氯-N-[(3,4-二氯苯基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫基-嘓啶-4-胺(3.1 g, 化合物**27a**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 375。

步驟2：6-氯-N4-[(3,4-二氯苯基)甲基]-2-丙基硫基-嘓啶-4,5-二胺之製備

**27b**

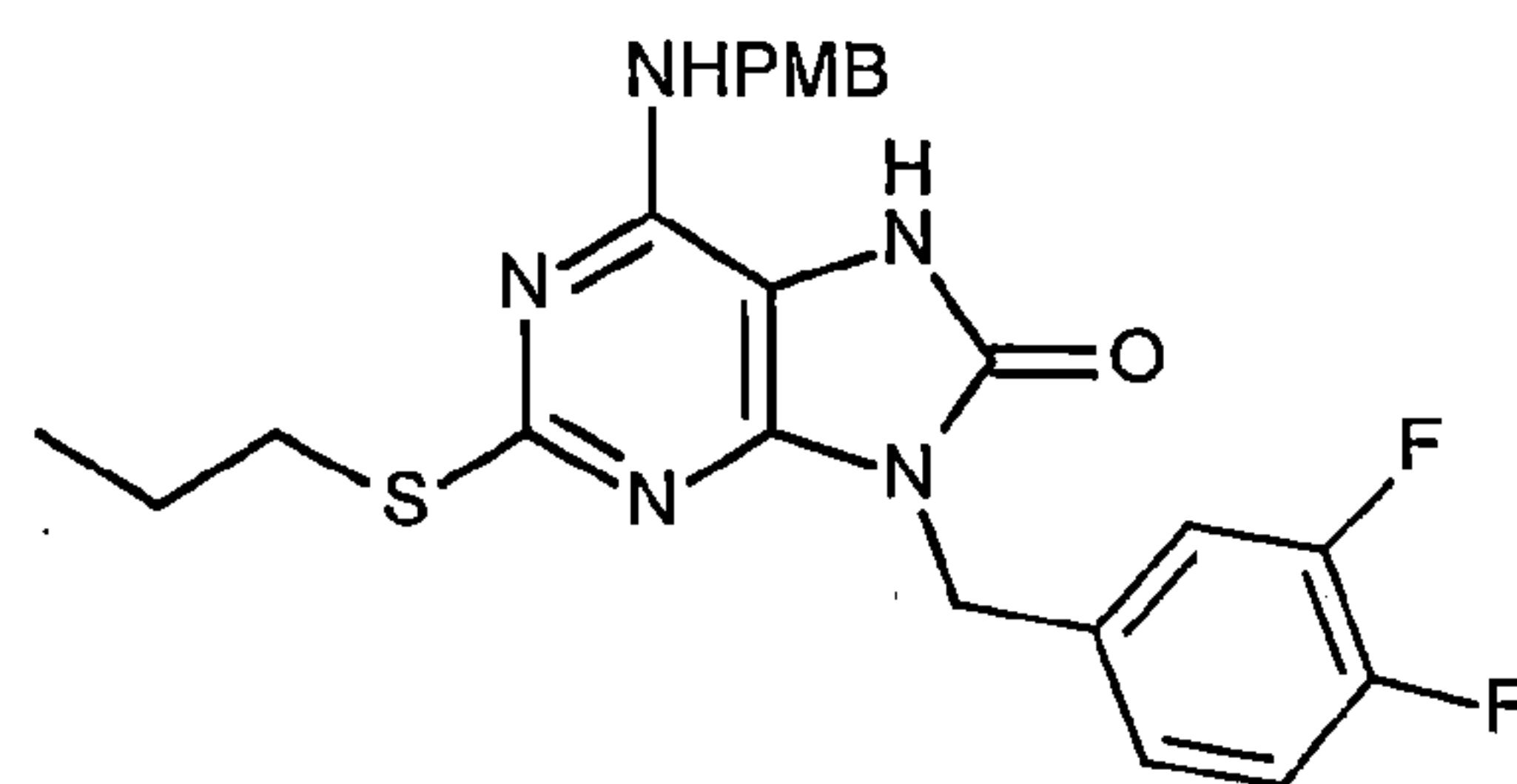
類似於實例**15**步驟**2**藉由使用6-氯-*N*-[(3,4-二氟苯基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫基-嘧啶-4-胺(化合物**27a**)代替6-氯-*N*-[(2-氯苯基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫基-嘧啶-4-胺(化合物**15a**)製備化合物**27b**。獲得白色固體狀6-氯-*N*-4-[(3,4-二氟苯基)甲基]-2-丙基硫基-嘧啶-4,5-二胺(2.2 g, 化合物**27b**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 345。

步驟**3**：6-氯-9-[(3,4-二氟苯基)甲基]-2-丙基硫基-7H-嘌呤-8-酮之製備

**27c**

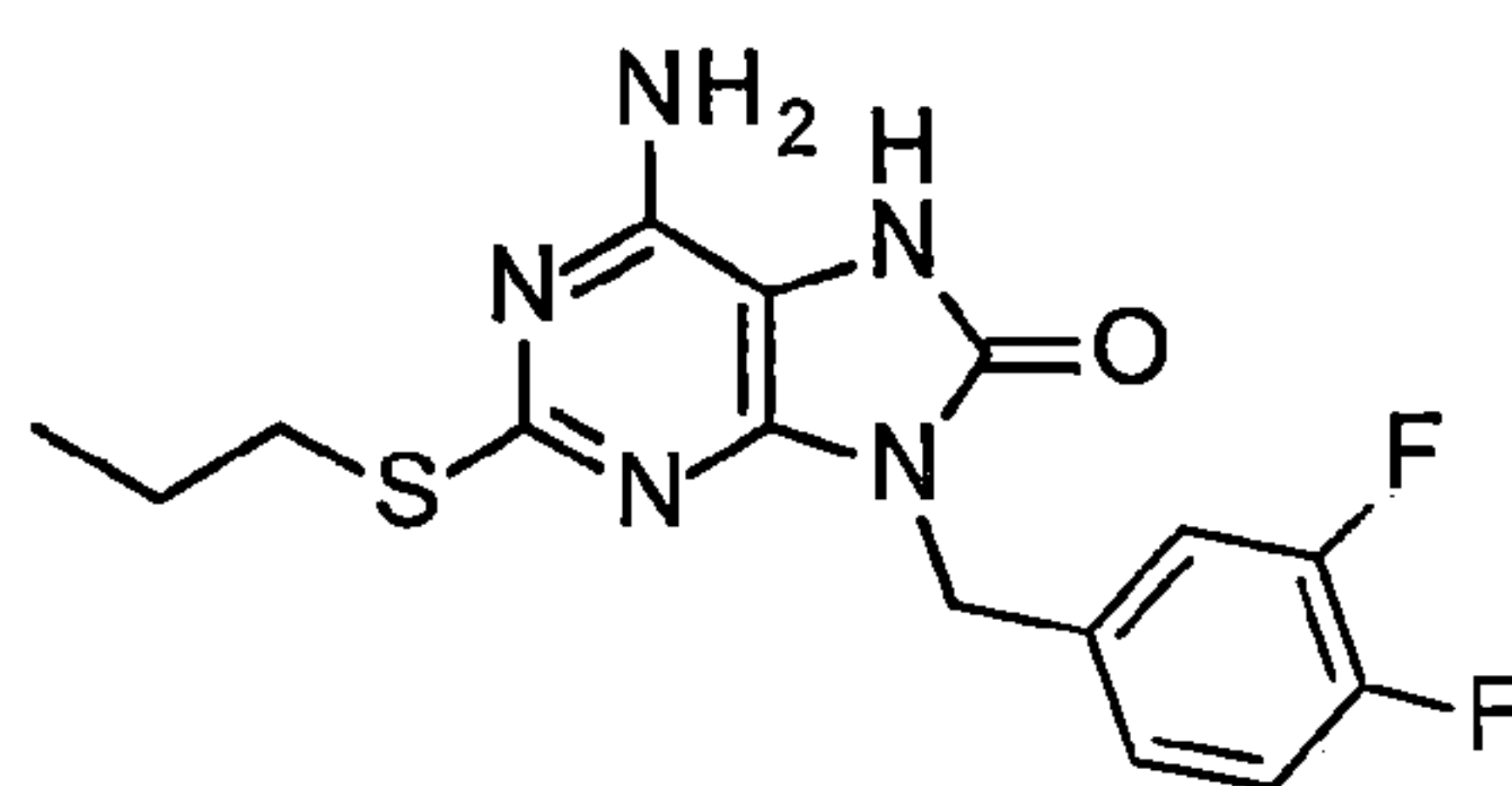
類似於實例**15**步驟**3**藉由使用6-氯-*N*4-[(3,4-二氟苯基)甲基]-2-丙基硫基-嘧啶-4,5-二胺(化合物**27b**)代替6-氯-*N*-4-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫基-嘧啶-4,5-二胺(化合物**15b**)製備化合物**27c**。獲得白色固體狀6-氯-9-[(3,4-二氟苯基)甲基]-2-丙基硫基-7H-嘌呤-8-酮(1.6 g, 化合物**27c**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 371。

步驟**4**：9-[(3,4-二氟苯基)甲基]-6-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]-2-丙基硫基-7H-嘌呤-8-酮之製備

**27d**

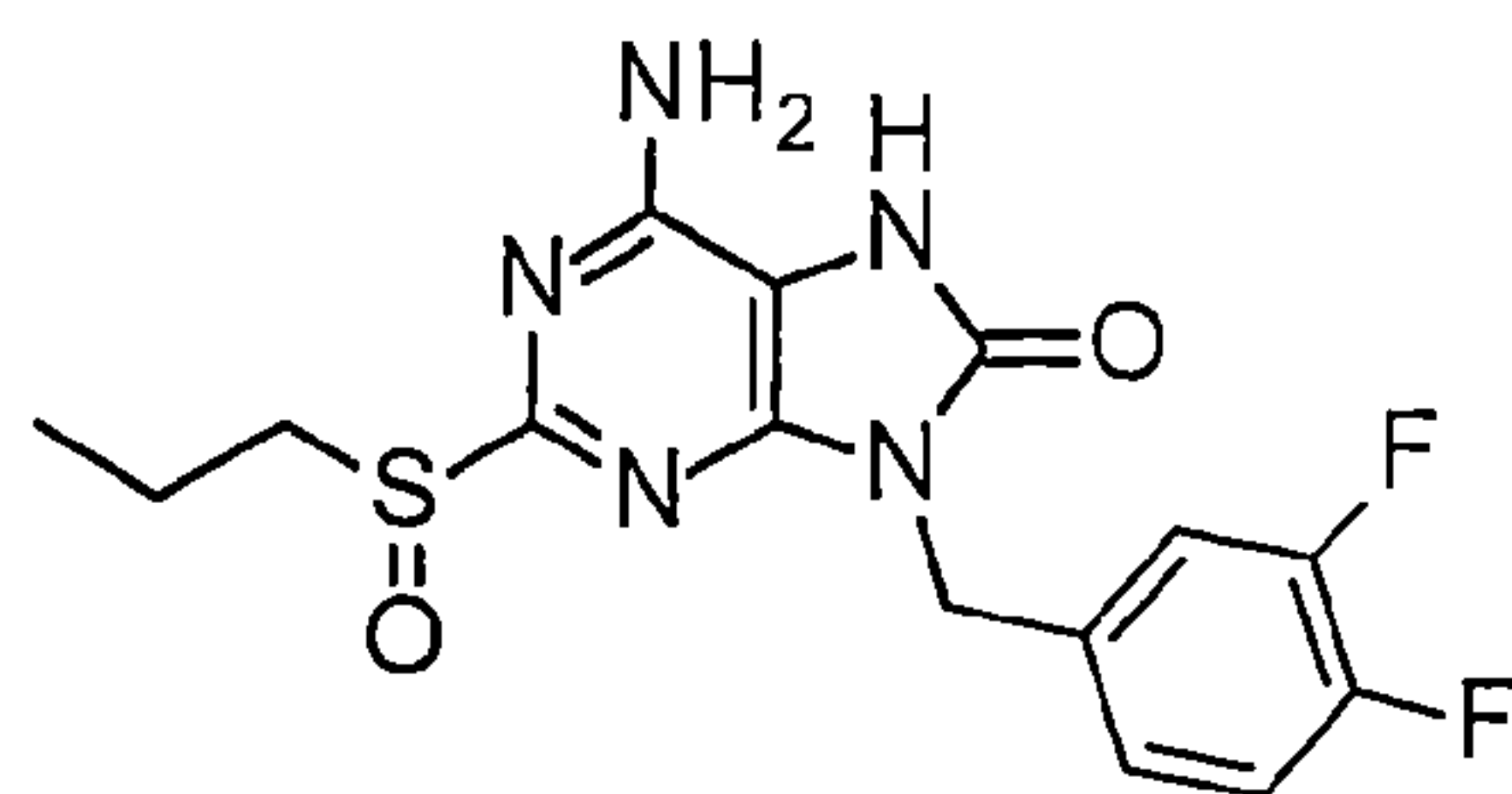
類似於實例15步驟4藉由使用6-氯-9-[(3,4-二氟苯基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**27c**)代替6-氯-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**15c**)製備化合物**27d**。獲得白色固體狀9-[(3,4-二氟苯基)甲基]-6-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(1.5 g, 化合物**27d**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 472。

步驟5：6-胺基-9-[(3,4-二氟苯基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮之製備

**27e**

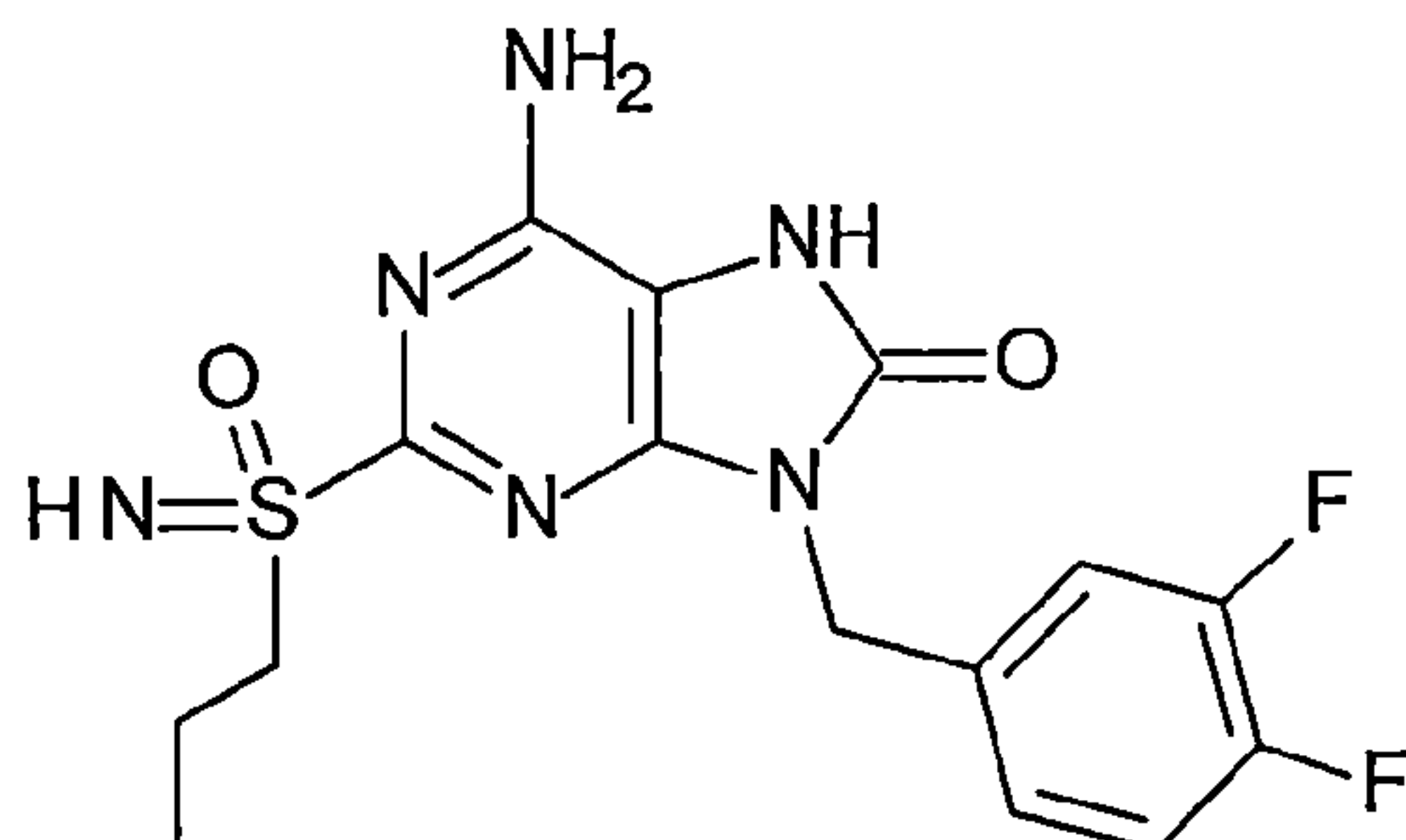
類似於實例15步驟5藉由使用9-[(3,4-二氟苯基)甲基]-6-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**27d**)代替9-[(2-氯苯基)甲基]-6-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**15d**)製備化合物**27e**。獲得白色固體狀6-胺基-9-[(3,4-二氟苯基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(600 mg, 化合物**27e**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 352。

步驟6：6-胺基-2-丙基亞磺醯基-9-[(3,4-二氟苯基)甲基]-7*H*-嘌呤-8-酮之製備

**27f**

類似於實例15步驟6藉由使用6-胺基-9-[(3,4-二氟苯基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**27e**)代替6-胺基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**15e**)製備化合物**27f**。獲得白色固體狀6-胺基-2-丙基亞磺醯基-9-[[3,4-二氟苯基)甲基]-7*H*-嘌呤-8-酮(150 mg, 化合物**27f**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 368。

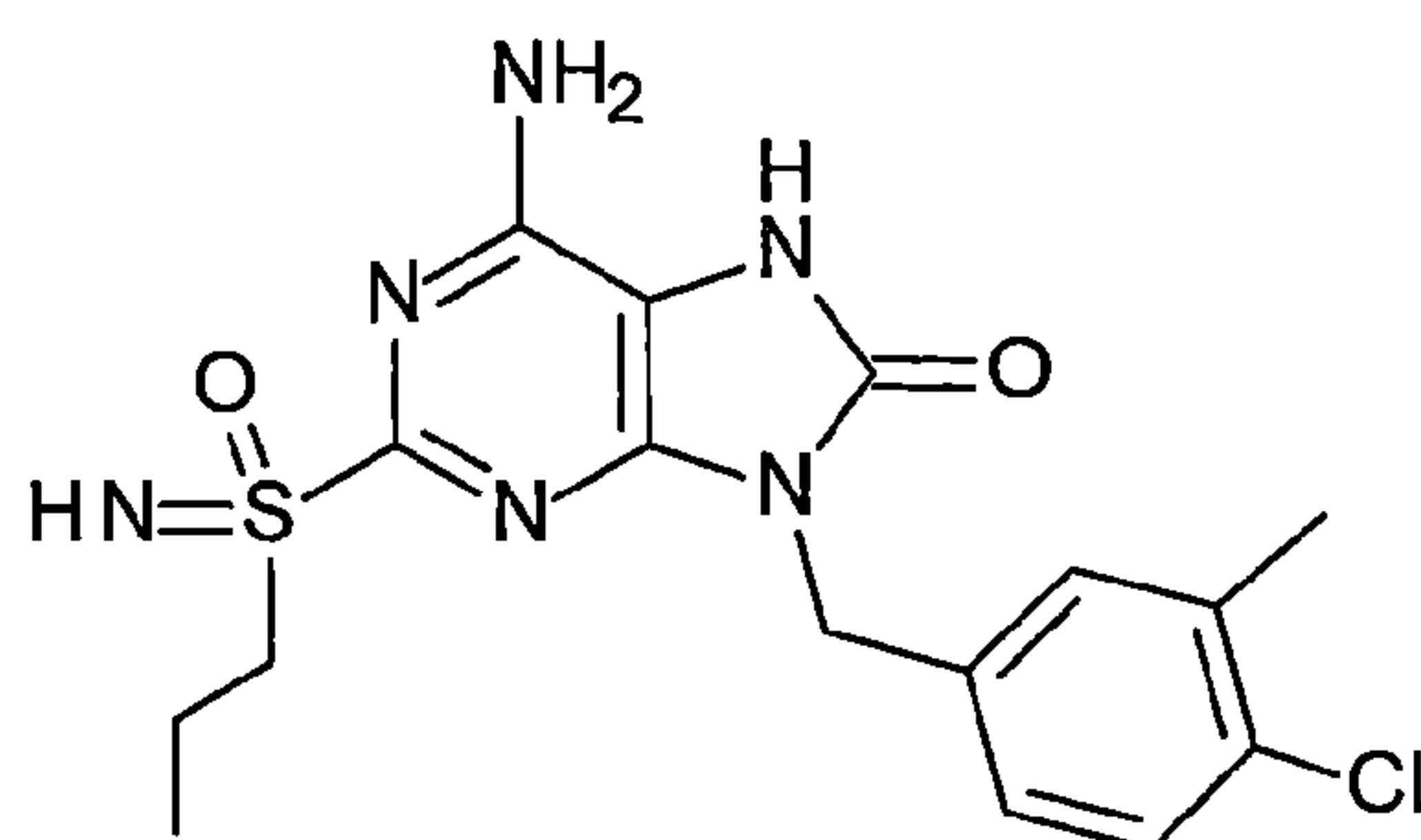
步驟7：6-胺基-9-[(3,4-二氟苯基)甲基]-2-(丙基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-8-酮之製備

**27**

類似於實例15步驟7藉由使用6-胺基-9-[(3,4-二氟苯基)甲基]-2-丙基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**27f**)代替6-胺基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**15f**)製備標題化合物。獲得白色固體狀6-胺基-2-(丙基磺醯亞胺基)-9-[[3,4-二氟苯基)甲基]-7*H*-嘌呤-8-酮(60 mg, 實例**27**)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10.65 (br. s., 1H), 7.46 - 7.36 (m, 2H), 7.19 - 7.18 (m, 1H), 6.98 (br. s., 2H), 4.96 (s, 2H), 4.04 (s, 1H), 3.35 - 3.26 (m, 2H), 1.67-1.57 (m, 2H), 0.91 (t, *J* = 8.0Hz, 3H)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 383。

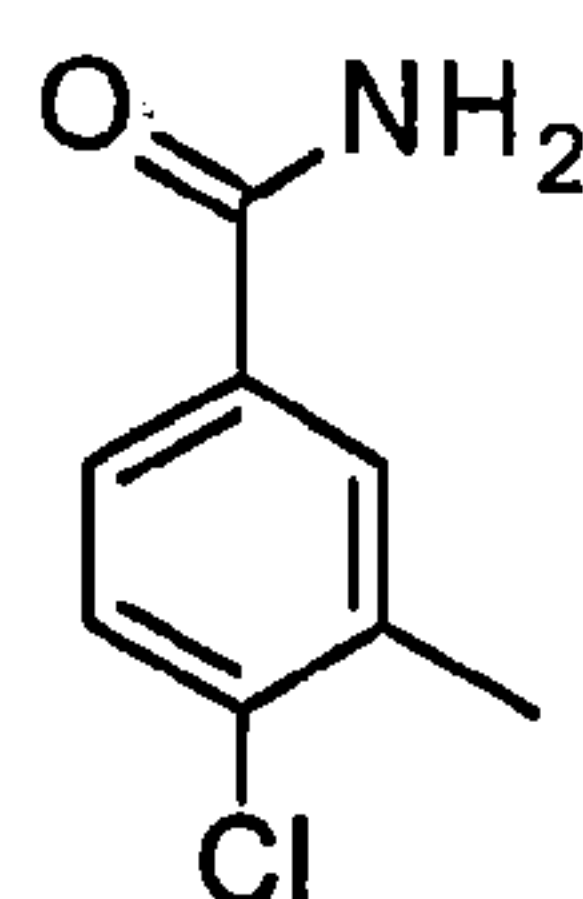
實例28

6-胺基-9-[(4-氯-3-甲基-苯基)甲基]-2-(丙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-8-酮



28

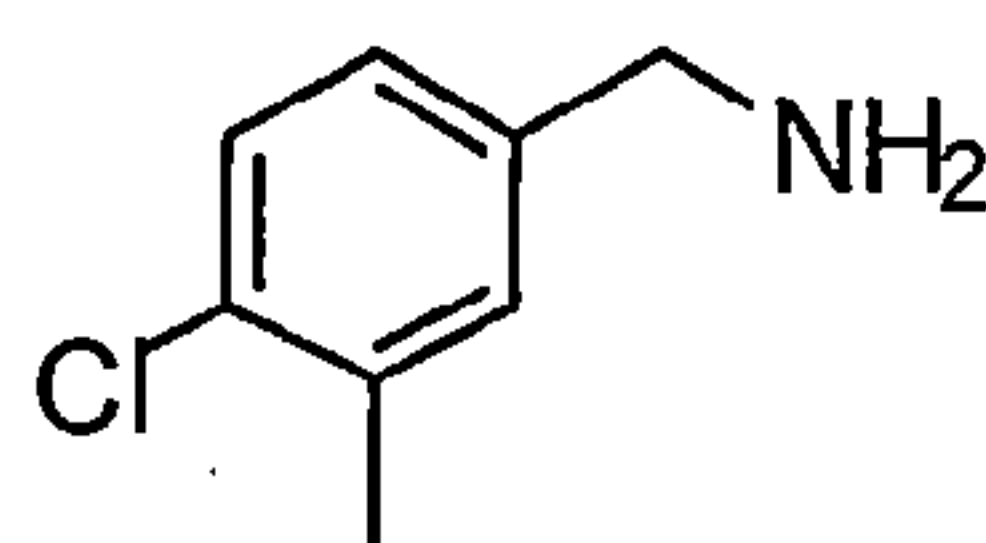
步驟1：4-氯-3-甲基苯醯胺之製備



28a

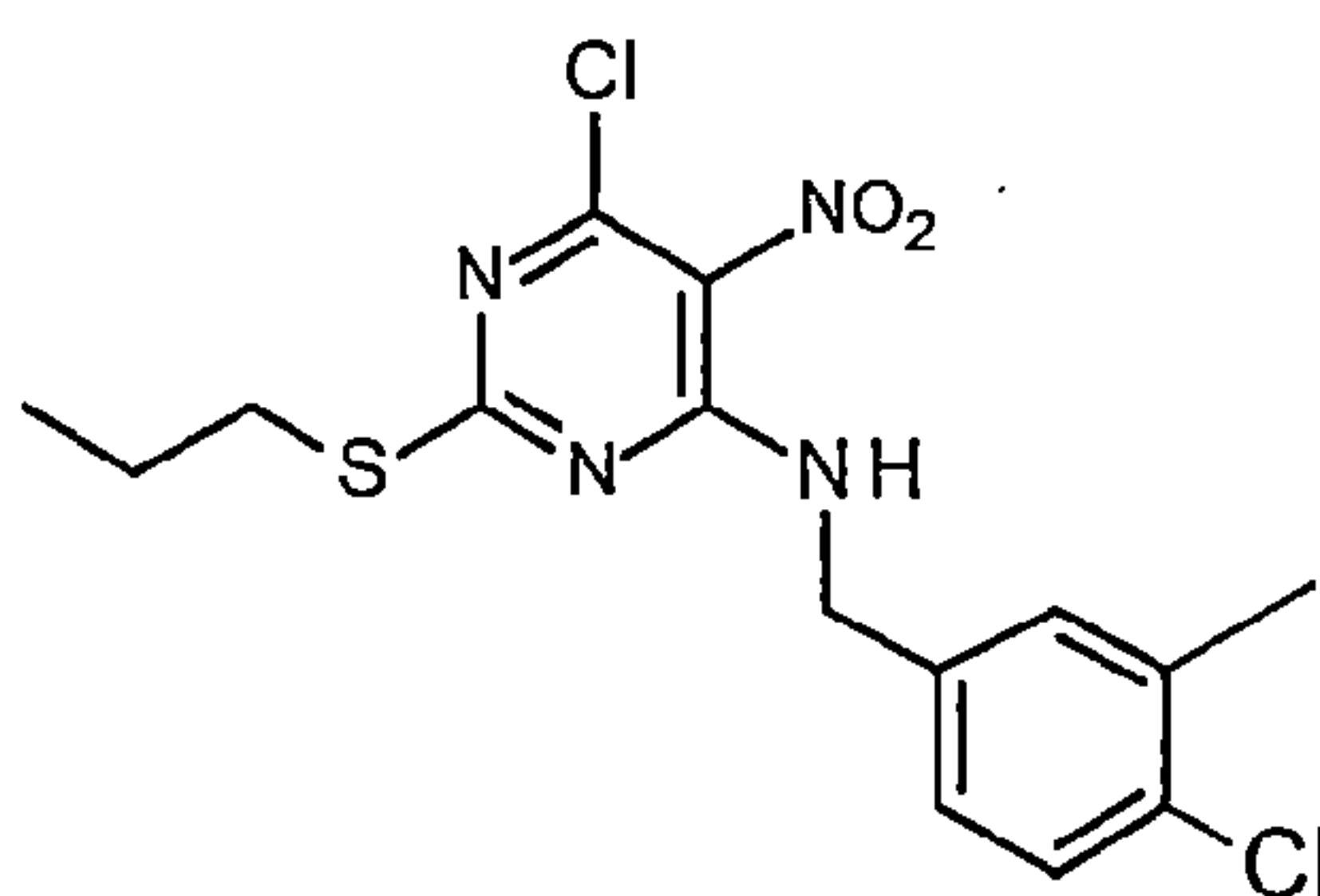
向4-氯-3-甲基苯甲酸(20.0 g, 117.2 mmol)、HOBt (15.8 g, 117.2 mmol)及NH₄Cl (18.8 g, 351.7 mmol)於無水DMF (200 mL)中之冰冷溶液中添加DIPEA (45.5 g, 351.7 mmol)隨後EDC·HCl (27.4 g, 152.4 mmol)，然後使混合物升溫至25℃並攪拌20 hr。用水(1.2 L)稀釋反應混合物並用EtOAc (200 mL)萃取三次。用1N HCl水溶液、飽和Na₂CO₃水溶液、鹽水洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在真空中濃縮。用MTBE研磨殘餘物，從而得到淺黃色固體狀4-氯-3-甲基苯甲醯胺(15 g, 化合物**28a**)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.00 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.71 (dd, *J* = 8.3Hz, 1.5Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.3Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 2.37 (s, 3H)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 170。

步驟2：(4-氯-3-甲基苯基)甲基胺之製備

**28b**

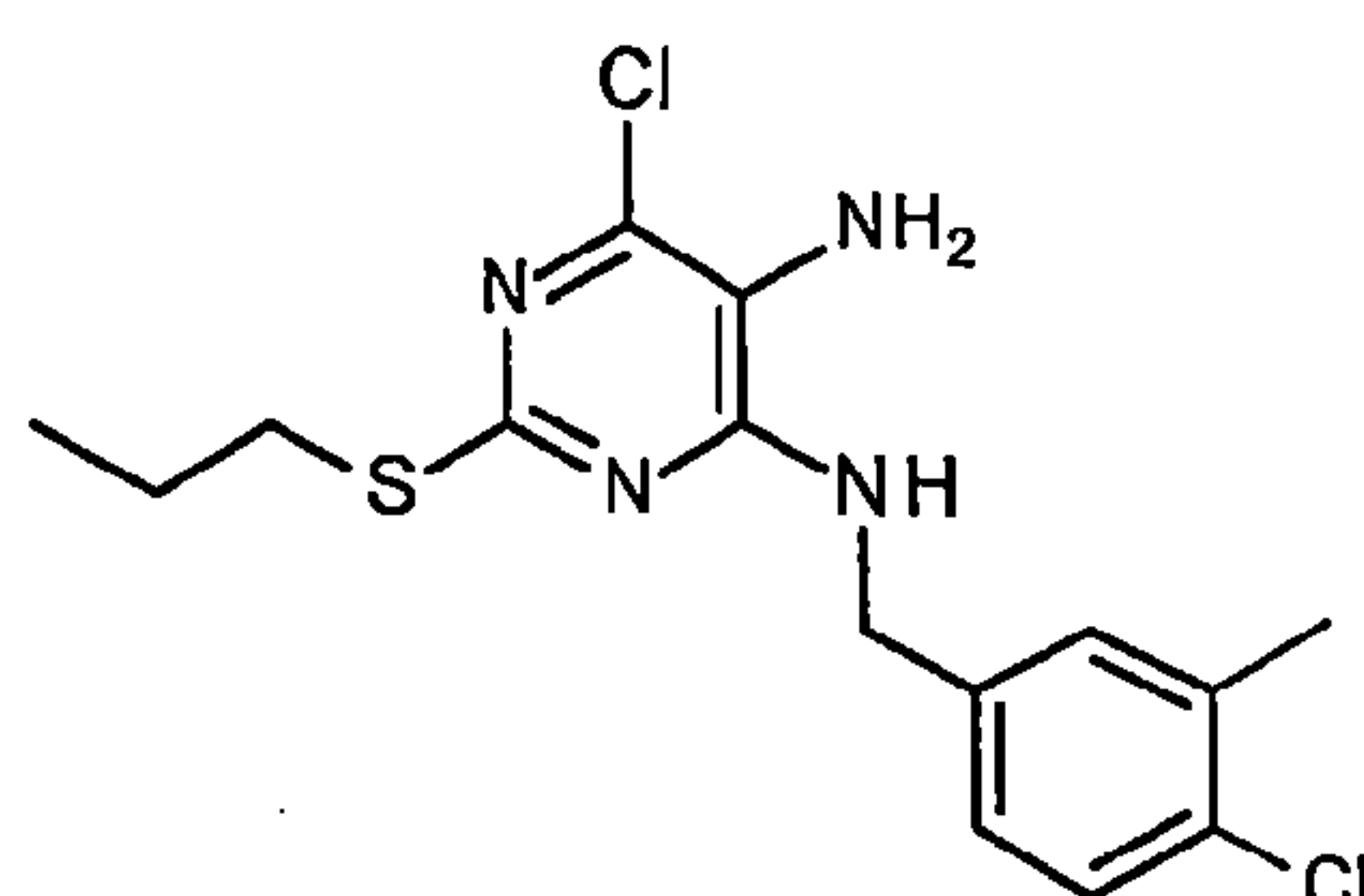
向LiAlH₄ (11.2 g, 294.8 mmol)於無水THF (100 mL)中之懸浮液中逐滴添加於THF (100 mL)中之3-氯-4-甲基-苯甲醯胺(10 g, 58.96 mmol)。在添加之後，將混合物在28℃下攪拌2 hr且然後加熱至60℃並保持12 hr。在使反應混合物冷卻至0℃之後，然後依序添加11.2 mL水、11.2 mL 15% NaOH水溶液及33.6 mL水。添加無水硫酸鈉(20 g)，並將所得懸浮液攪拌30 min，並過濾。在真空中濃縮濾液，從而獲得無色油狀(4-氯-3-甲基-苯基)甲基胺(8g，化合物**28b**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 156。

步驟3：6-氯-N-[(4-氯-3-甲基-苯基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫基-嘓啶-4-胺之製備

**28c**

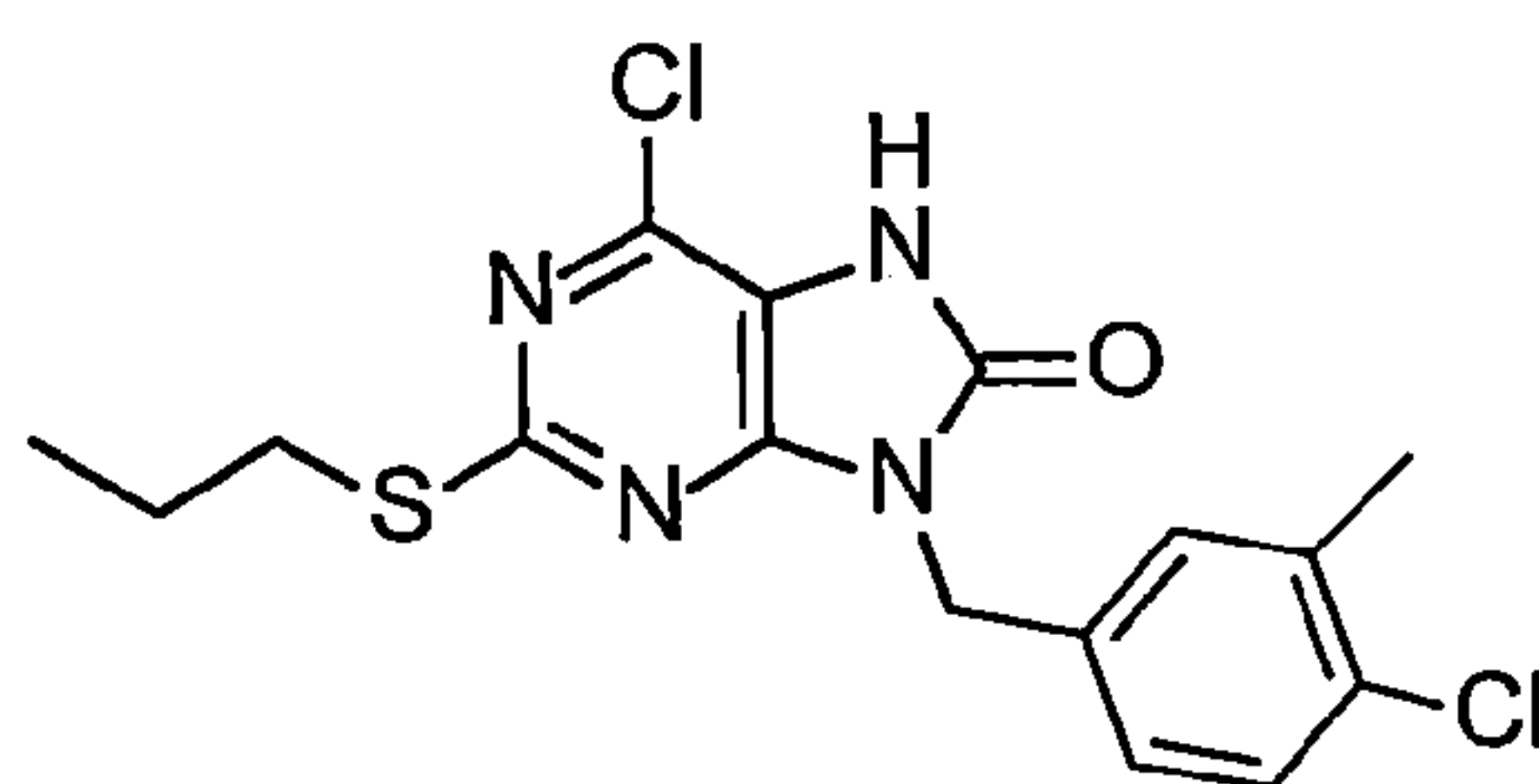
類似於實例15步驟1藉由使用(4-氯-3-甲基-苯基)甲基胺代替(2-氯-3-甲基-苯基)甲基胺製備化合物**28c**。獲得白色固體狀6-氯-N-[(4-氯-3-甲基-苯基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫基-嘓啶-4-胺(8.0 g，化合物**28c**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 387。

步驟4：6-氯-N4-[(4-氯-3-甲基-苯基)甲基]-2-丙基硫基-嘓啶-4,5-二胺之製備

**28d**

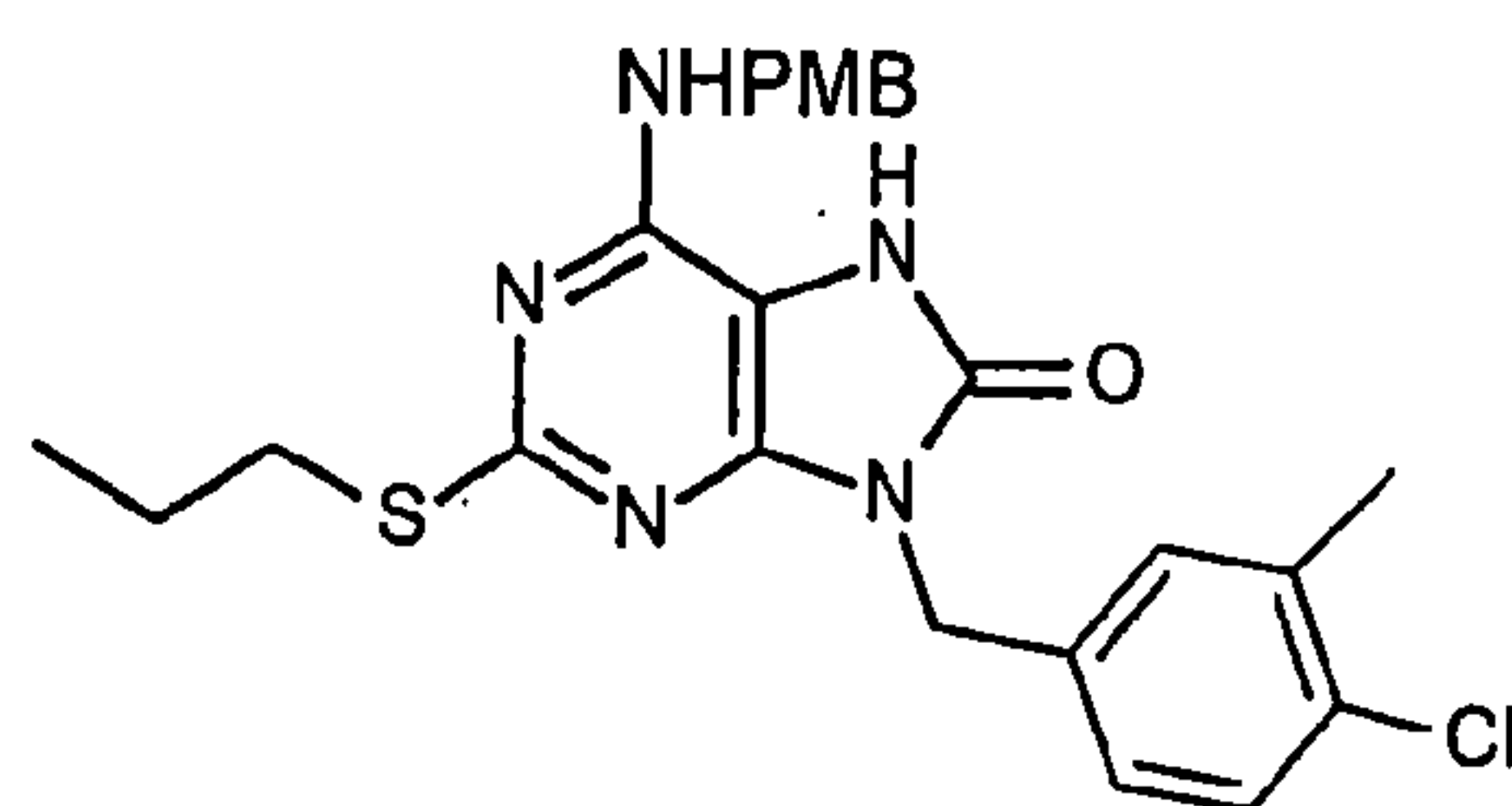
類似於實例15步驟2藉由使用6-氯-*N*-[(4-氯-3-甲基苯基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫基-嘧啶-4-胺(化合物**28c**)代替6-氯-*N*-[(2-氯苯基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫基-嘧啶-4-胺(化合物**15a**)製備化合物**28d**。獲得白色固體狀6-氯-*N*-4-[(4-氯-3-甲基苯基)甲基]-2-丙基硫基-嘧啶-4,5-二胺(4.4 g, 化合物**28d**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 357。

步驟5：6-氯-9-[(4-氯-3-甲基-苯基)甲基]-2-丙基硫基-7H-嘌呤-8-酮之製備

**28e**

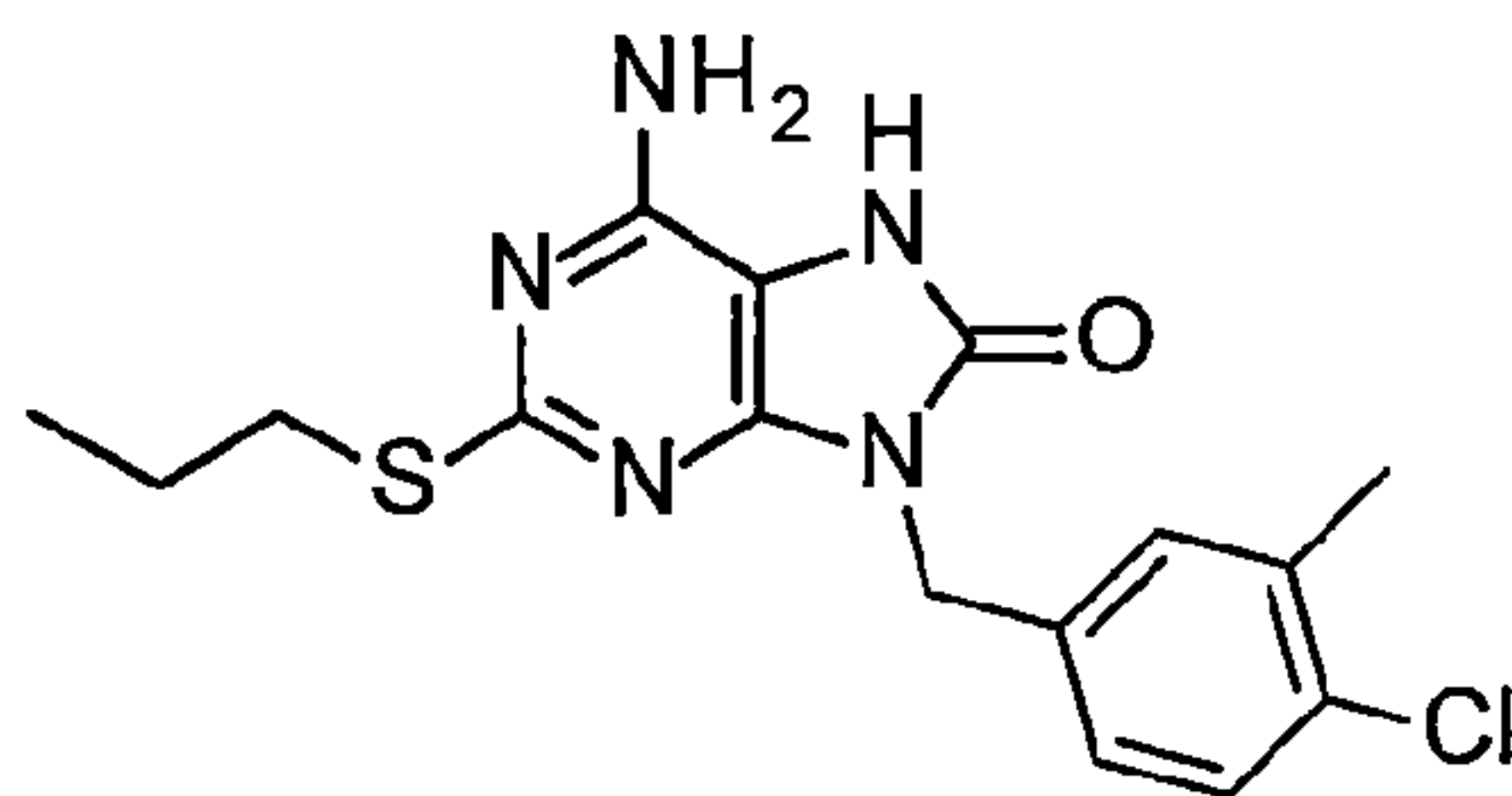
類似於實例15步驟3藉由使用6-氯-*N*4-[(4-氯-3-甲基苯基)甲基]-2-丙基硫基-嘧啶-4,5-二胺(化合物**28d**)代替6-氯-*N*-4-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫基-嘧啶-4,5-二胺(化合物**15b**)製備化合物**28e**。獲得白色固體狀6-氯-9-[(4-氯-3-甲基-苯基)甲基]-2-丙基硫基-7H-嘌呤-8-酮(4.6 g, 化合物**28e**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 383。

步驟6：9-[(4-氯-3-甲基-苯基)甲基]-6-[(4-甲氧基苯基)甲基氨基]-2-丙基硫基-7H-嘌呤-8-酮之製備

**28f**

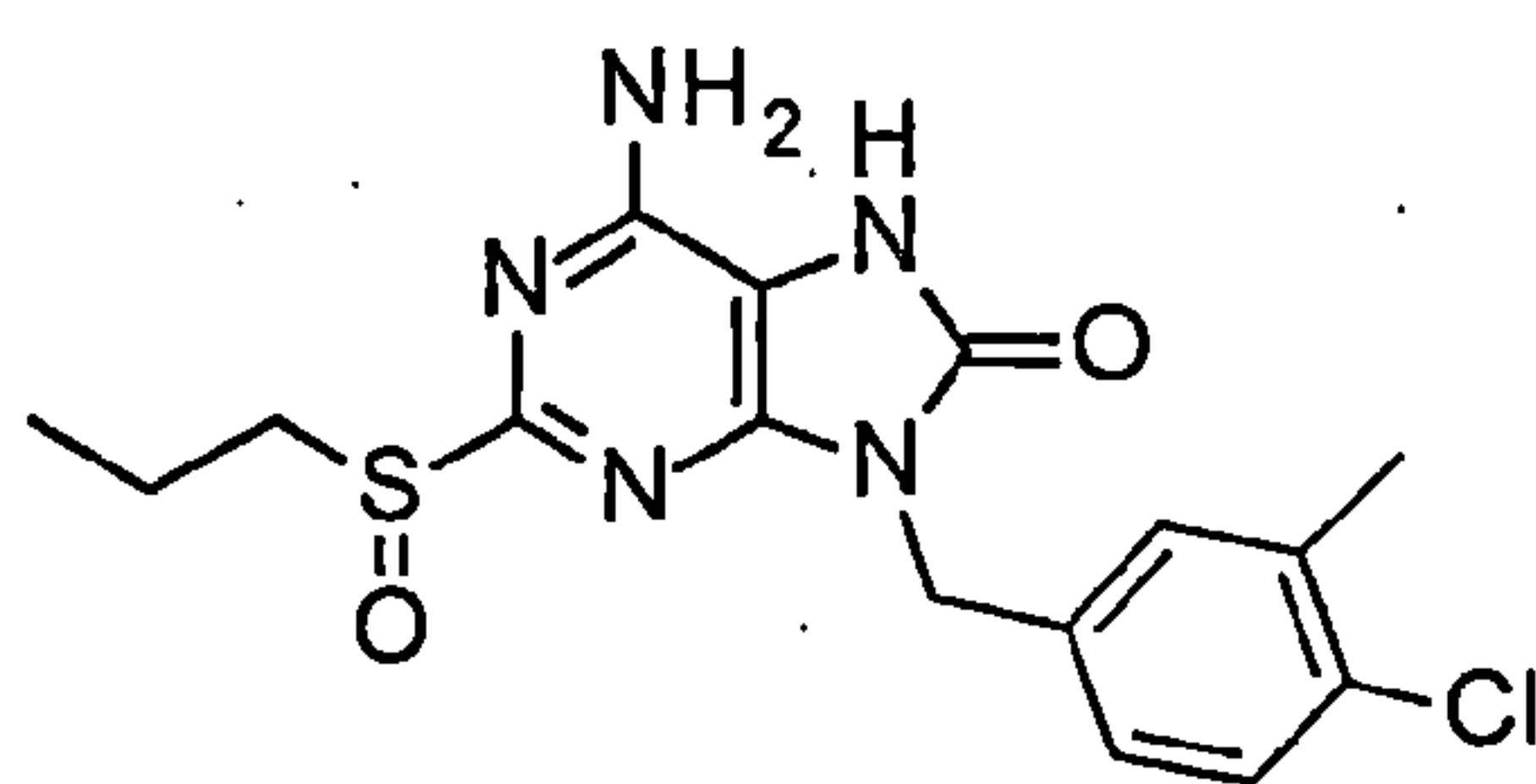
似於實例15步驟4藉由使用6-氯-9-[(4-氯-3-甲基苯基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**28e**)代替6-氯-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**15c**)製備化合物**28f**類。獲得白色固體狀9-[(3-氯-4-甲基-苯基)甲基]-6-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(9 g, 化合物**28f**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 484。

步驟7：6-胺基-9-[(4-氯-3-甲基-苯基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮之製備

**28g**

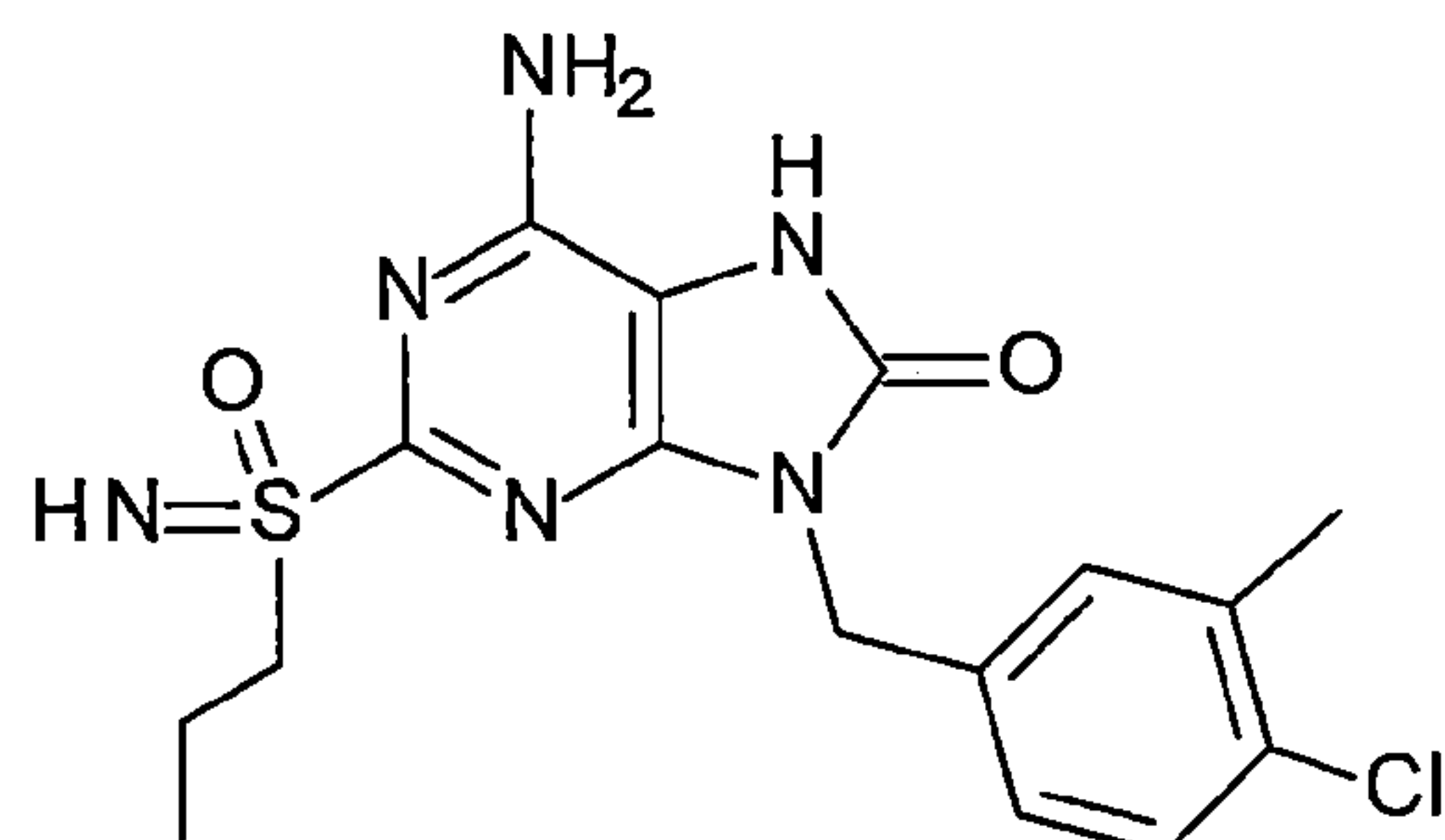
類似於實例15步驟5藉由使用9-[(4-氯-3-甲基-苯基)甲基]-6-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**28f**)代替9-[(2-氯苯基)甲基]-6-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**15d**)製備化合物**28g**。獲得白色固體狀6-胺基-9-[(4-氯-3-甲基-苯基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(4.5 g, 化合物**28g**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 364。

步驟8：6-胺基-2-丙基亞磺醯基-9-[4-氯-3-甲基-苯基甲基]-7*H*-嘌呤-8-酮之製備

**28h**

類似於實例15步驟6藉由使用6-胺基-9-[(3-氯-4-甲基-苯基)甲基]-2-丙基硫基-7H-嘌呤-8-酮(化合物**28g**)代替6-胺基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫基-7H-嘌呤-8-酮(化合物**15e**)製備化合物**28h**。獲得白色固體狀6-胺基-2-丙基亞磺醯基-9-[[4-氯-3-甲基-苯基]甲基]-7H-嘌呤-8-酮(340 mg, 化合物**28h**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 380。

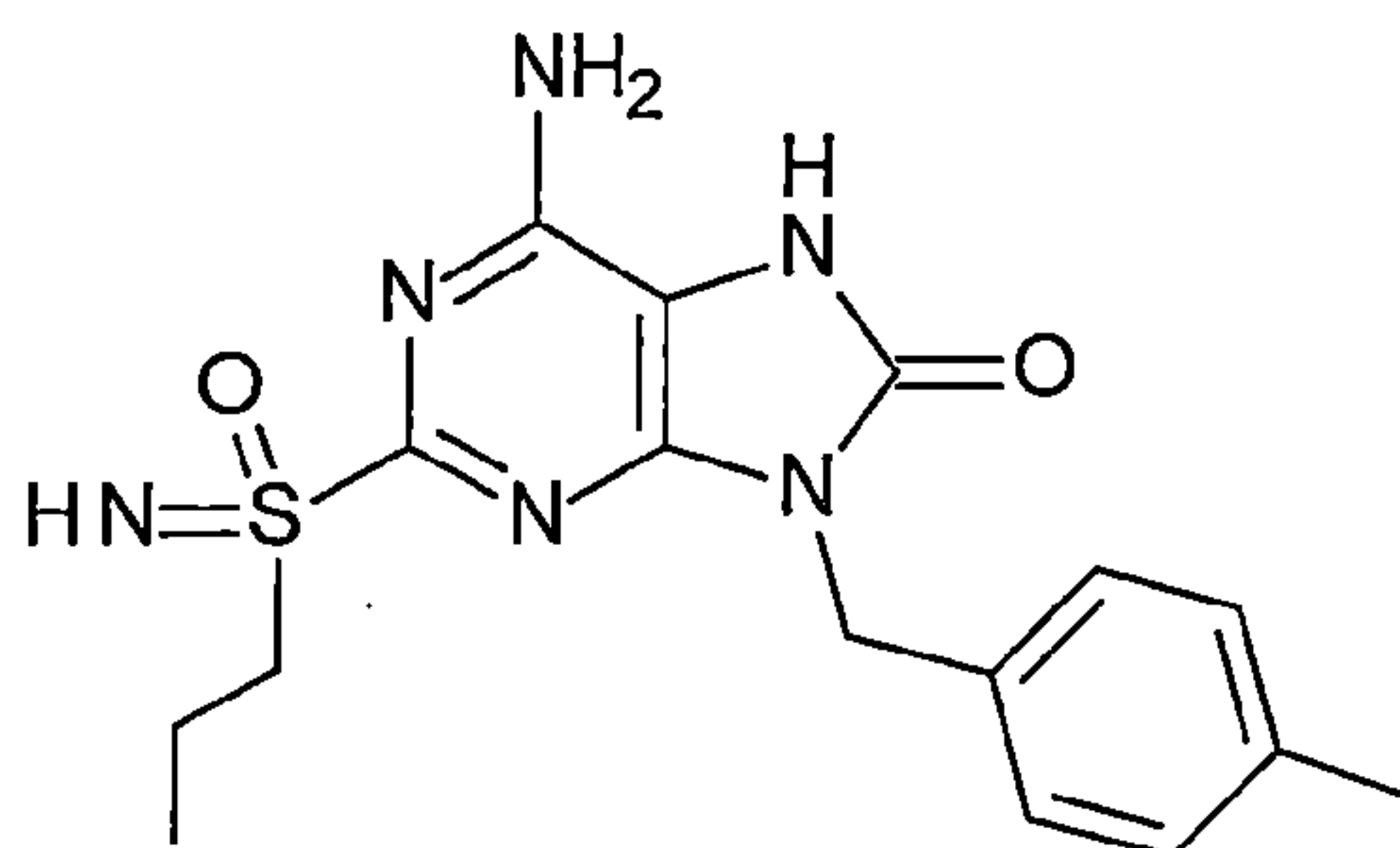
步驟9：6-胺基-9-[(4-氯-3-甲基-苯基)甲基]-2-(丙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-8-酮之製備

**28**

類似於實例15步驟7藉由使用6-胺基-9-[(4-氯-3-甲基-苯基)甲基]-2-丙基亞磺醯基-7H-嘌呤-8-酮(化合物**28h**)代替6-胺基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基亞磺醯基-7H-嘌呤-8-酮製備標題化合物。獲得白色固體狀6-胺基-2-(丙基磺醯亞胺基)-9-[[4-氯-3-甲基-苯基]甲基]-7H-嘌呤-8-酮(80 mg, 實例**28**)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆)δ ppm: 7.37-7.33 (m, 2H), 7.18-7.16 (m, 2H), 6.97 (br. s., 2H), 4.92 (s, 2H), 4.04 (s, 1H), 3.33-3.31 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.65-1.61 (m, 2H), 0.90 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 395。

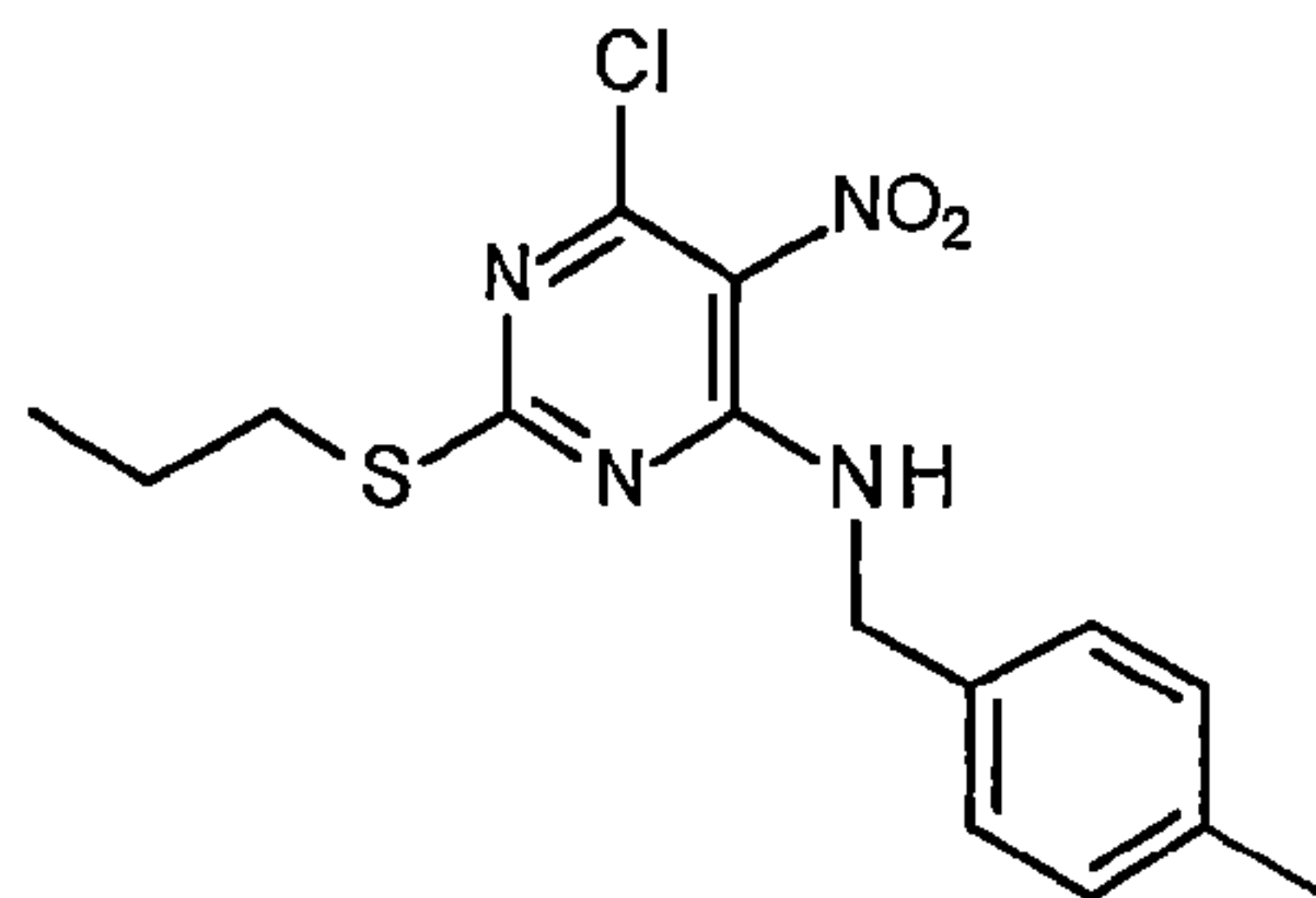
實例29

6-胺基-2-(丙基磺醯亞胺基)-9-(對甲苯基甲基)-7H-嘌呤-8-酮



29

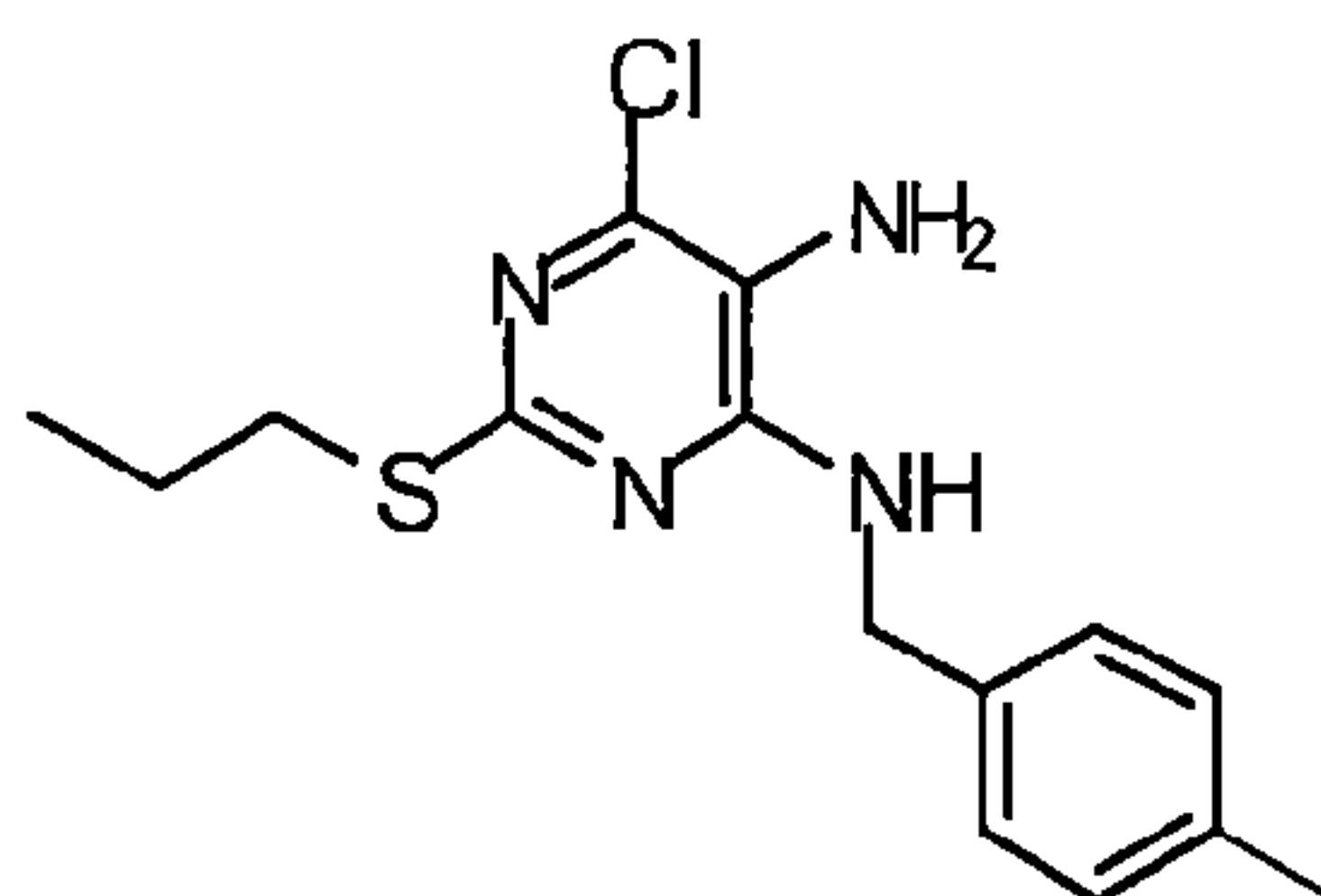
步驟1：6-氯-N-[(對甲苯基甲基)-5-硝基-2-丙基硫基-嘓啶-4-胺之製備



29a

類似於實例15步驟1藉由使用對甲苯基甲基胺代替(2-氯苯基)甲基胺製備化合物**29a**。獲得白色固體狀6-氯-N-[(對甲苯基甲基)-5-硝基-2-丙基硫基-嘓啶-4-胺 (3.9 g, 化合物**29a**)。所觀察 MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 353。

步驟2：6-氯-N4-[(對甲苯基甲基)-2-丙基硫基-嘓啶-4,5-二胺之製備

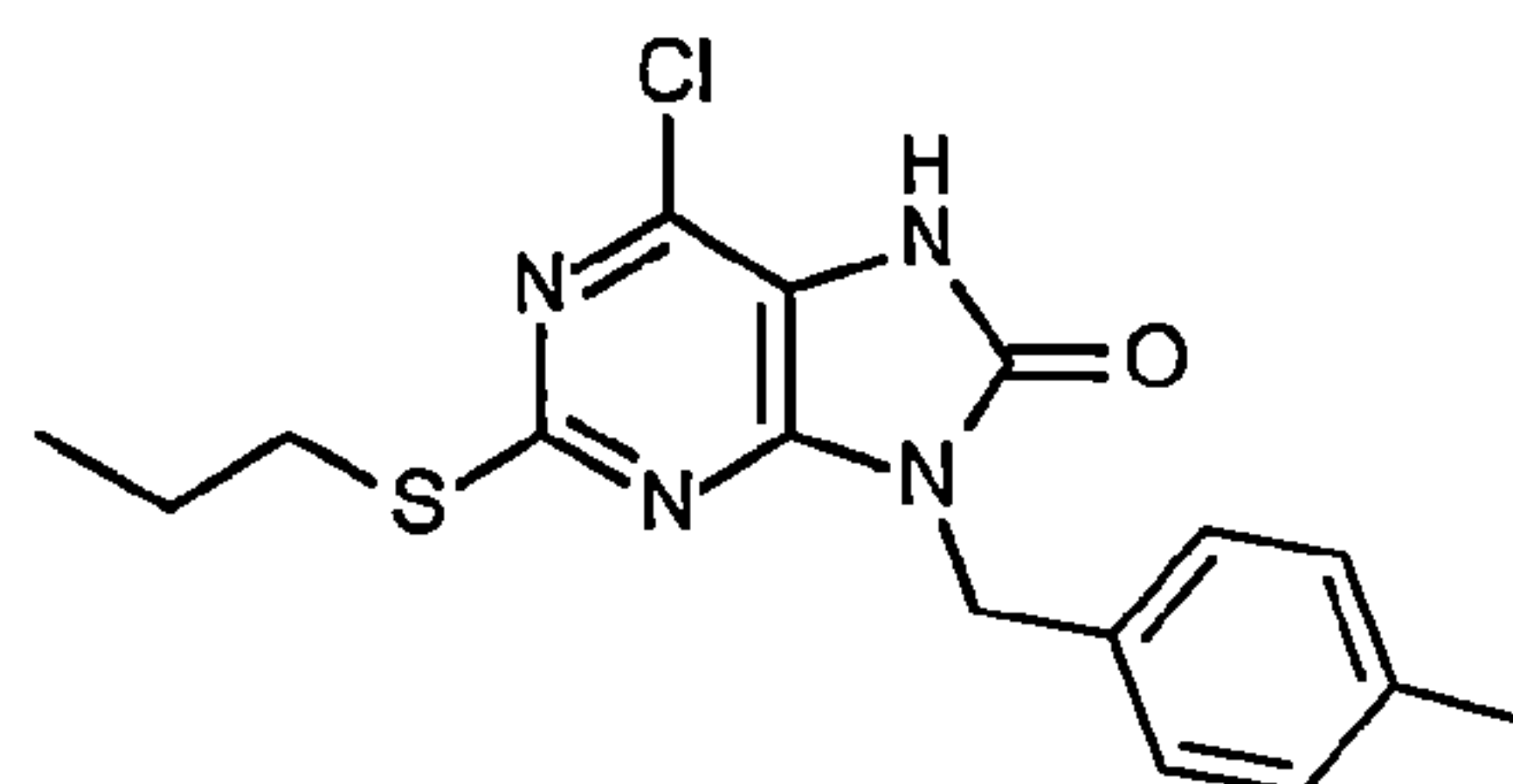


29b

類似於實例15步驟2藉由使用6-氯-N-[(對甲苯基甲基)-5-硝基-2-丙基硫基-嘓啶-4-胺(化合物**29a**)代替6-氯-N-[(2-氯苯基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫基-嘓啶-4-胺(化合物**15a**)製備化合物**29b**。獲得白色固體狀6-氯-N4-[(對甲苯基甲基)-2-丙基硫基-嘓啶-4,5-二胺 (2.2 g, 化合物

29b)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 323。

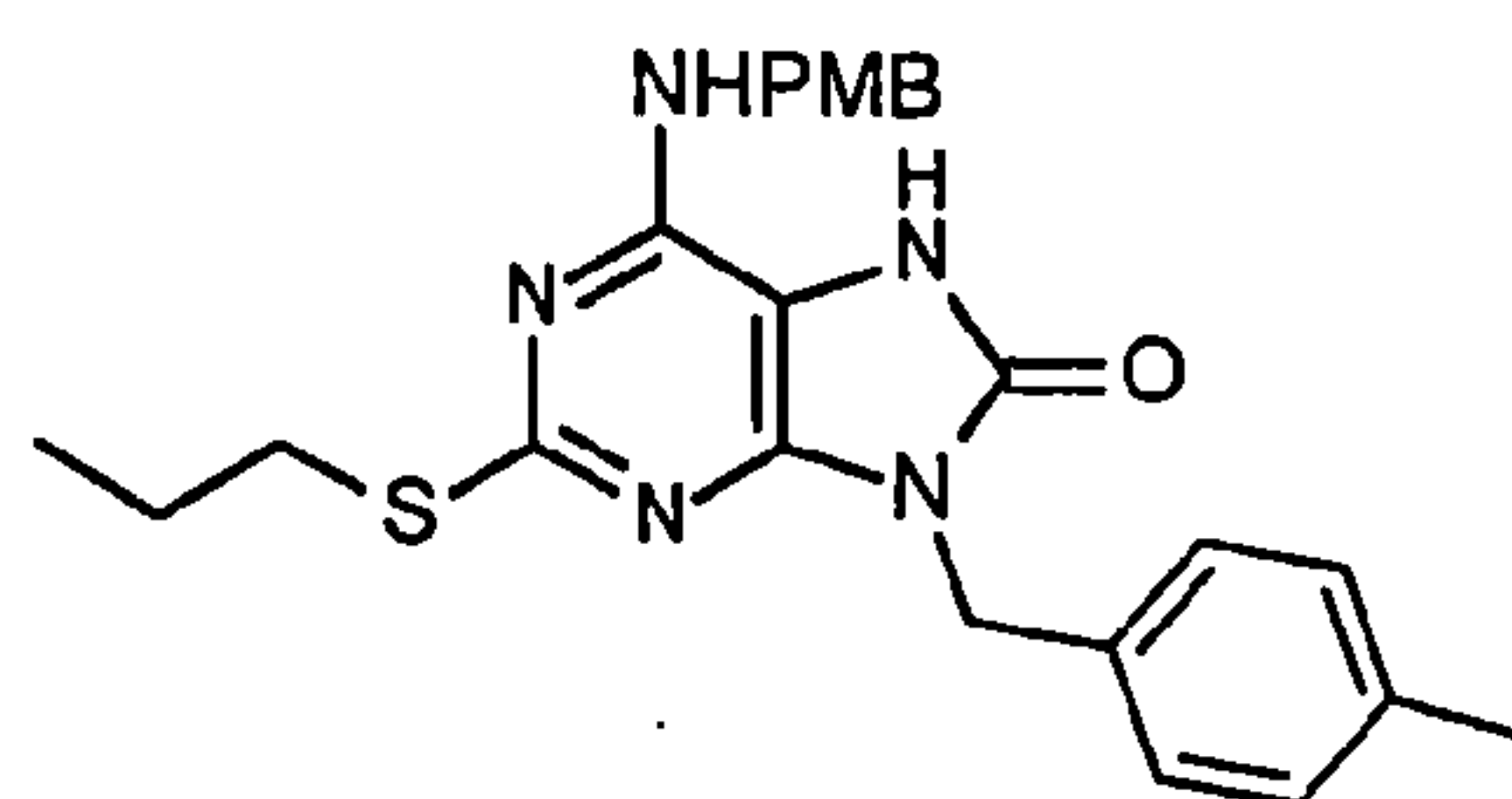
步驟3：6-氯-9-[(對甲苯基甲基)-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮之製備



29c

類似於實例15步驟3藉由使用6-氯-*N*4-[(對甲苯基甲基)-2-丙基硫基-嘧啶-4,5-二胺(化合物**29b**)代替6-氯-*N*4-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫基-嘧啶-4,5-二胺(化合物**15b**)製備化合物**29c**。獲得白色固體狀6-氯-9-[(對甲苯基甲基)-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(2.2 g, 化合物**29c**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 349。

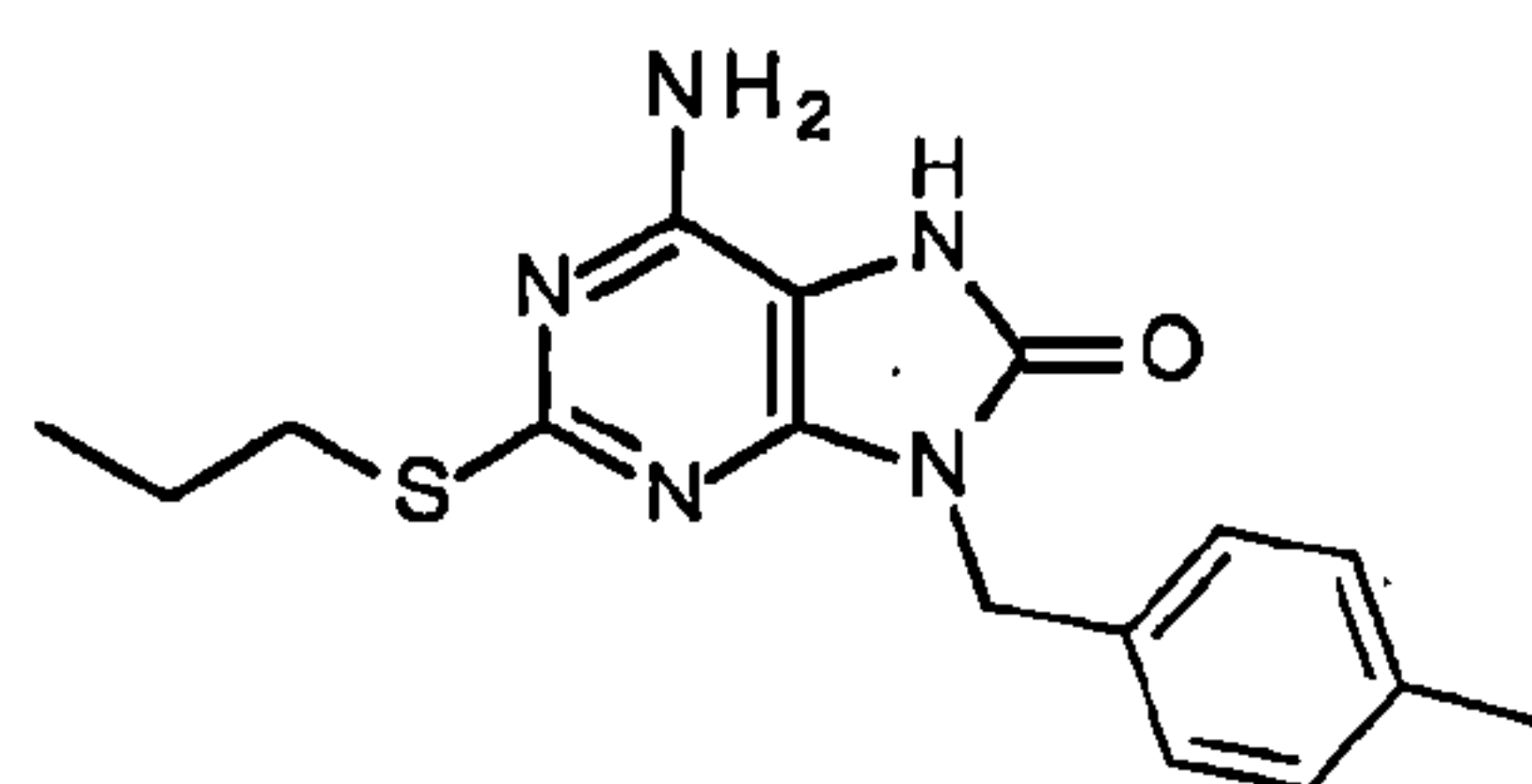
步驟4：9-[(對甲苯基甲基)-6-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮之製備：



29d

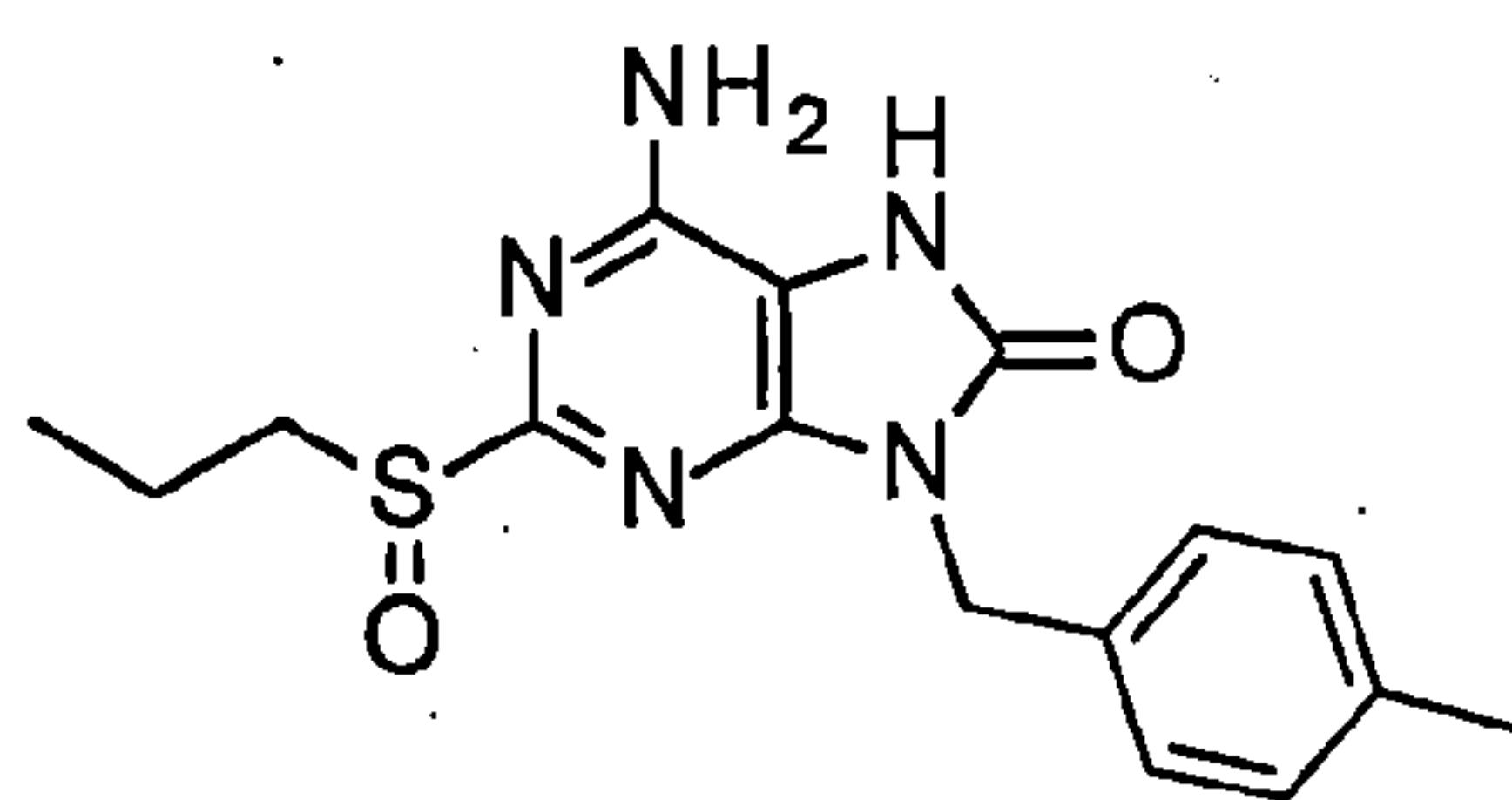
類似於實例15步驟4藉由使用6-氯-9-[(對甲苯基甲基)-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**29c**)代替6-氯-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**15c**)製備化合物**29d**。獲得白色固體狀9-[(對甲苯基甲基)-6-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(2.0 g, 化合物**29d**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 450。

步驟5：6-胺基-2-丙基硫基-9-(對甲苯基甲基)-7*H*-嘌呤-8-酮之製備

**29e**

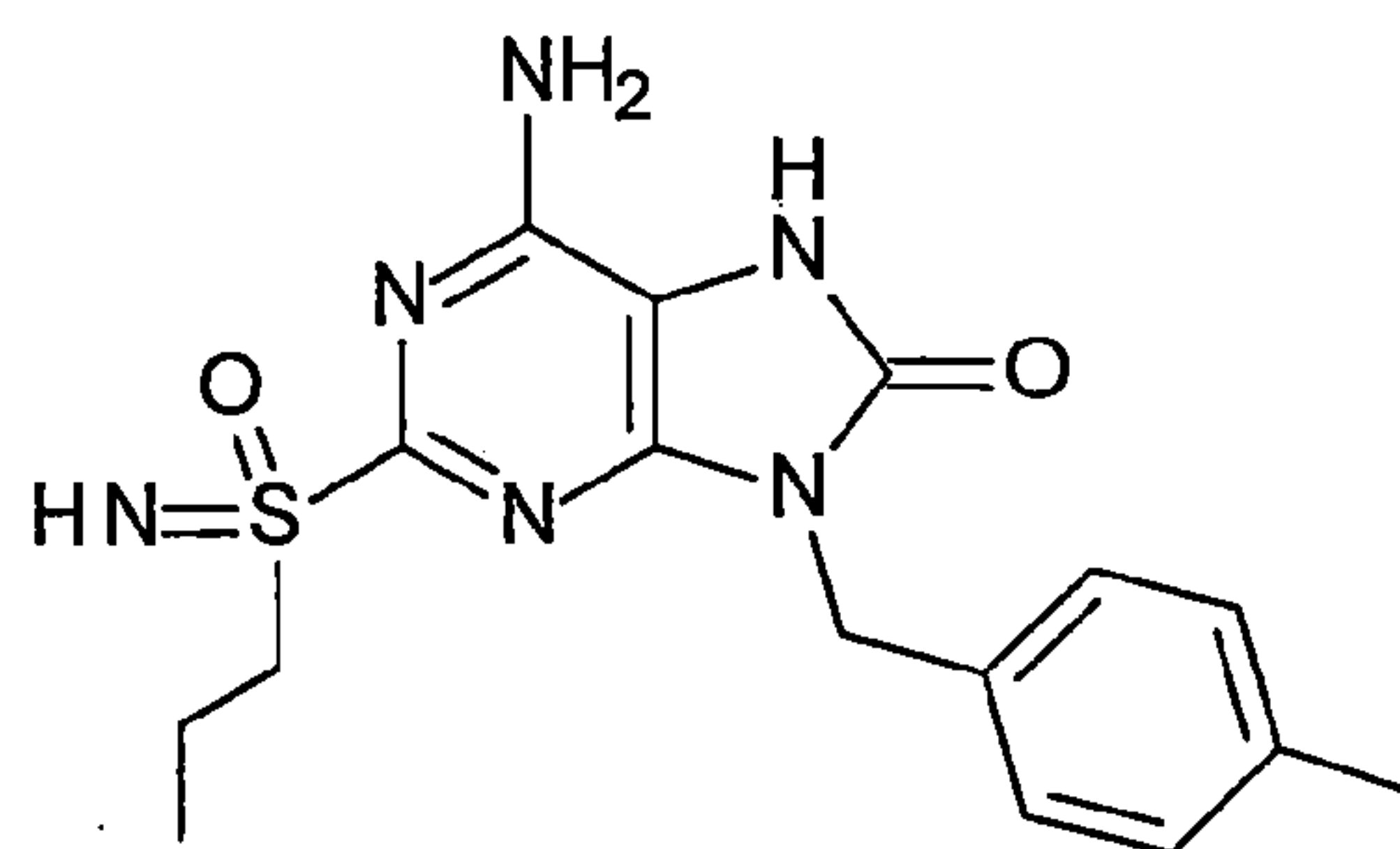
類似於實例15步驟5藉由使用9-[(對甲苯基甲基)-6-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**29d**)代替9-[(2-氯苯基)甲基]-6-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**15d**)製備化合物**29e**。獲得白色固體狀6-胺基-9-[(對甲苯基甲基)-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(1.0 g, 化合物**29e**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 330。

步驟6：6-胺基-2-丙基亞磺醯基-9-[對甲苯基甲基]-7*H*-嘌呤-8-酮之製備

**29f**

類似於實例15步驟6藉由使用6-胺基-9-[(對甲苯基甲基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**29e**)代替6-胺基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**15e**)製備化合物**29f**。獲得白色固體狀6-胺基-2-丙基亞磺醯基-9-[對甲苯基甲基]-7*H*-嘌呤-8-酮(220 mg, 化合物**29f**) 所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 345。

步驟7：6-胺基-2-(丙基磺醯亞胺基)-9-(對甲苯基甲基)-7*H*-嘌呤-8-酮之製備



29

類似於實例15步驟7藉由使用6-胺基-9-[(對甲苯基甲基)甲基]-2-丙基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**29f**)代替6-胺基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-8-酮製備標題化合物。獲得白色固體狀6-胺基-2-(丙基磺醯亞胺基)-9-[[對甲苯基甲基]-7*H*-嘌呤-8-酮(127 mg, 實例**29**)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10.67 (br. s., 1H), 7.23 (d, *J* = 8.0Hz, 2H), 7.13 (d, *J* = 8.0Hz, 2H), 6.98 (br. s., 2H), 4.91 (s, 2H), 4.05 (s, 1H), 3.34-3.27 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.67-1.62 (m, 2H), 0.92 (t, *J* = 8.0Hz, 3H)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 361。

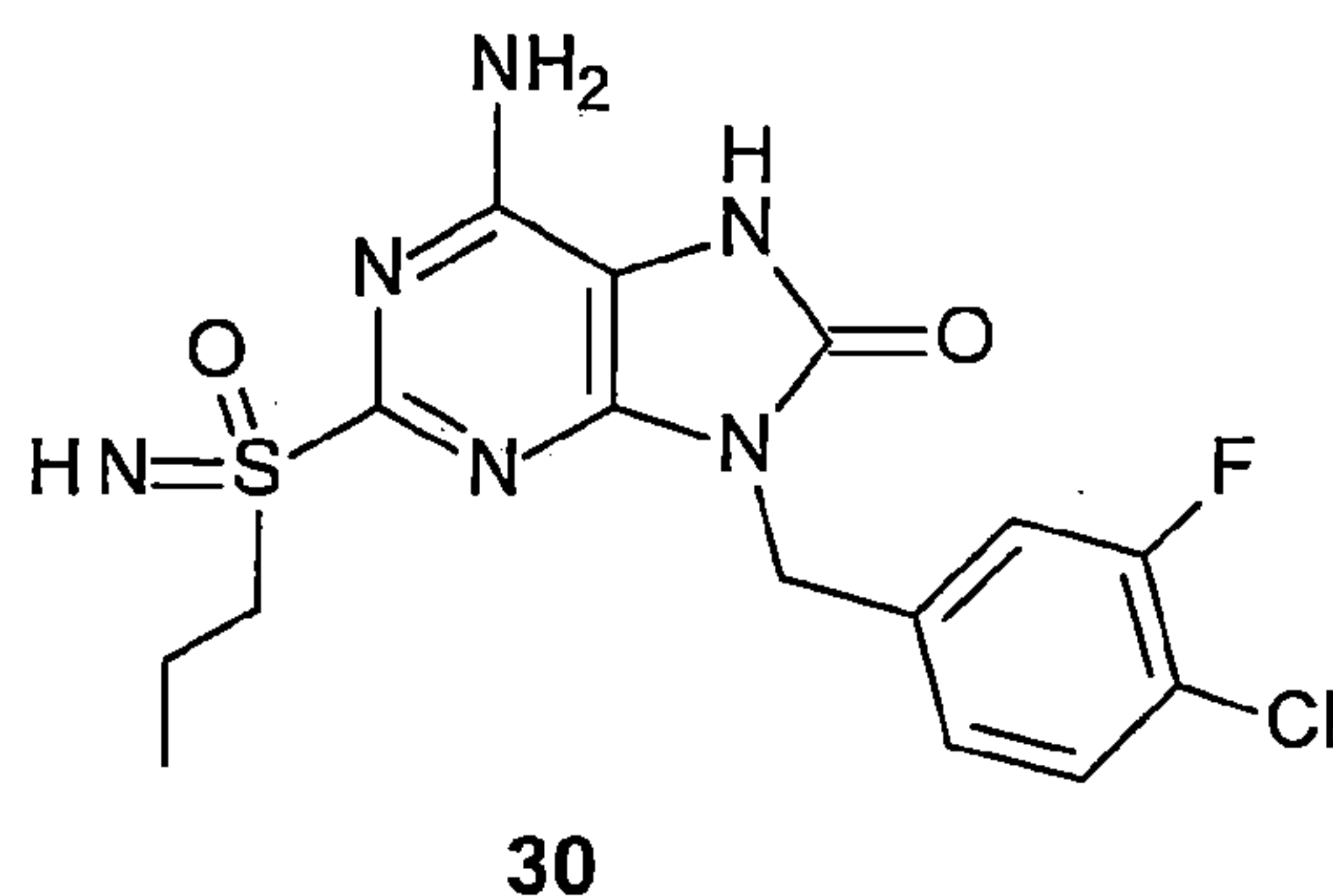
藉由對掌性HPLC分離實例**29**之化合物，得到白色固體狀實例**29-A** (較快溶析, 50 mg)及實例**29-B** (較慢溶析, 49 mg)。(分離條件：30% 異丙醇(0.05%DEA)/CO₂在ChiralPak AD-3管柱上。)

實例**29-A**：¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10.51 (s, 1 H), 7.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.12 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.00 (s, 2 H), 4.91 (s, 2 H), 4.03 (s, 1 H), 3.35 - 3.31 (m, 2 H), 2.26 (s, 3 H), 1.70 - 1.58 (m, 2 H), 0.93 (t, *J* = 7.40 Hz, 3H)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 361。

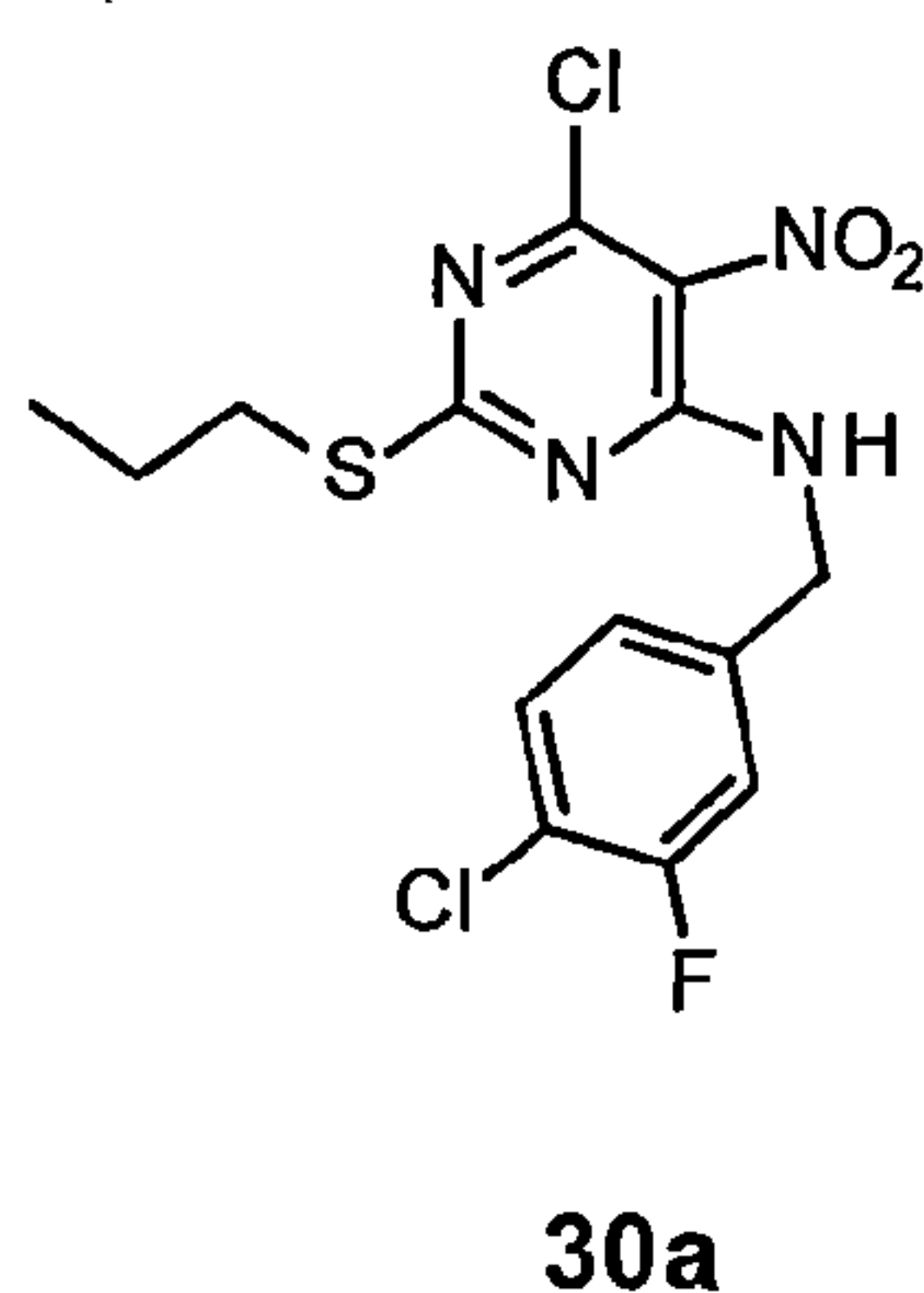
實例**29-B**：¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10.54 (s, 1 H), 7.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.13 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 6.97 (s, 2 H), 4.91 (s, 2 H), 4.04 (s, 1 H), 3.34 - 3.30 (m, 2 H), 2.26 (s, 3 H), 1.72 - 1.57 (m, 2 H), 0.93 (t, *J* = 7.40 Hz, 3H)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 361。

實例30

6-胺基-9-[(4-氯-3-氟苯基)甲基]-2-(丙基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-8-酮

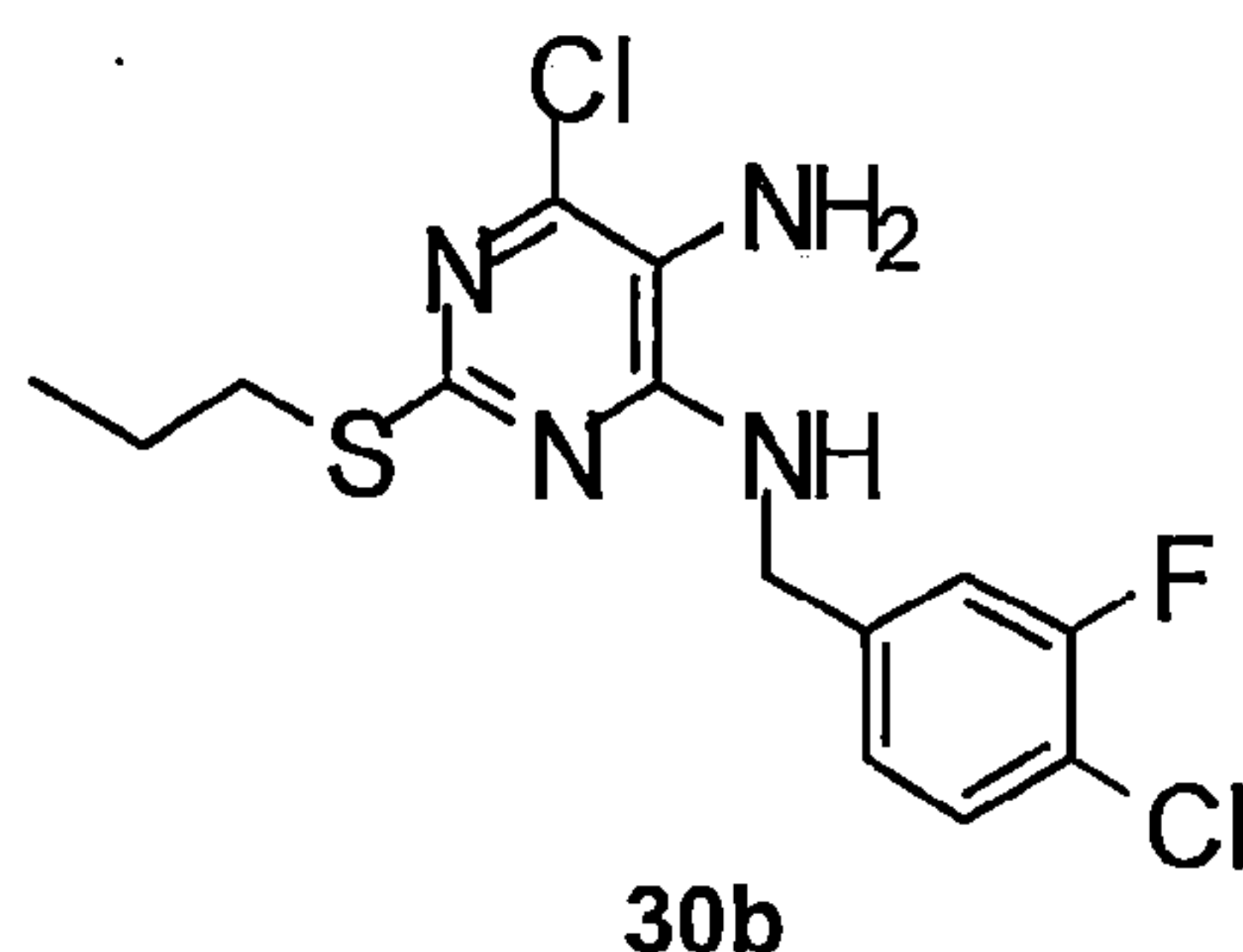


步驟1：6-氯-N-[(4-氯-3-氟-苯基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫基-嘓啶-4-胺之製備



類似於實例15步驟1藉由使用4-氯-3-氟苯基)甲基胺代替(2-氯苯基)甲基胺製備化合物**30a**。獲得6-氯-N-[(4-氯-3-氟-苯基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫基-嘓啶-4-胺 (6.2 g, 化合物**30a**)。所觀察 MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 391。

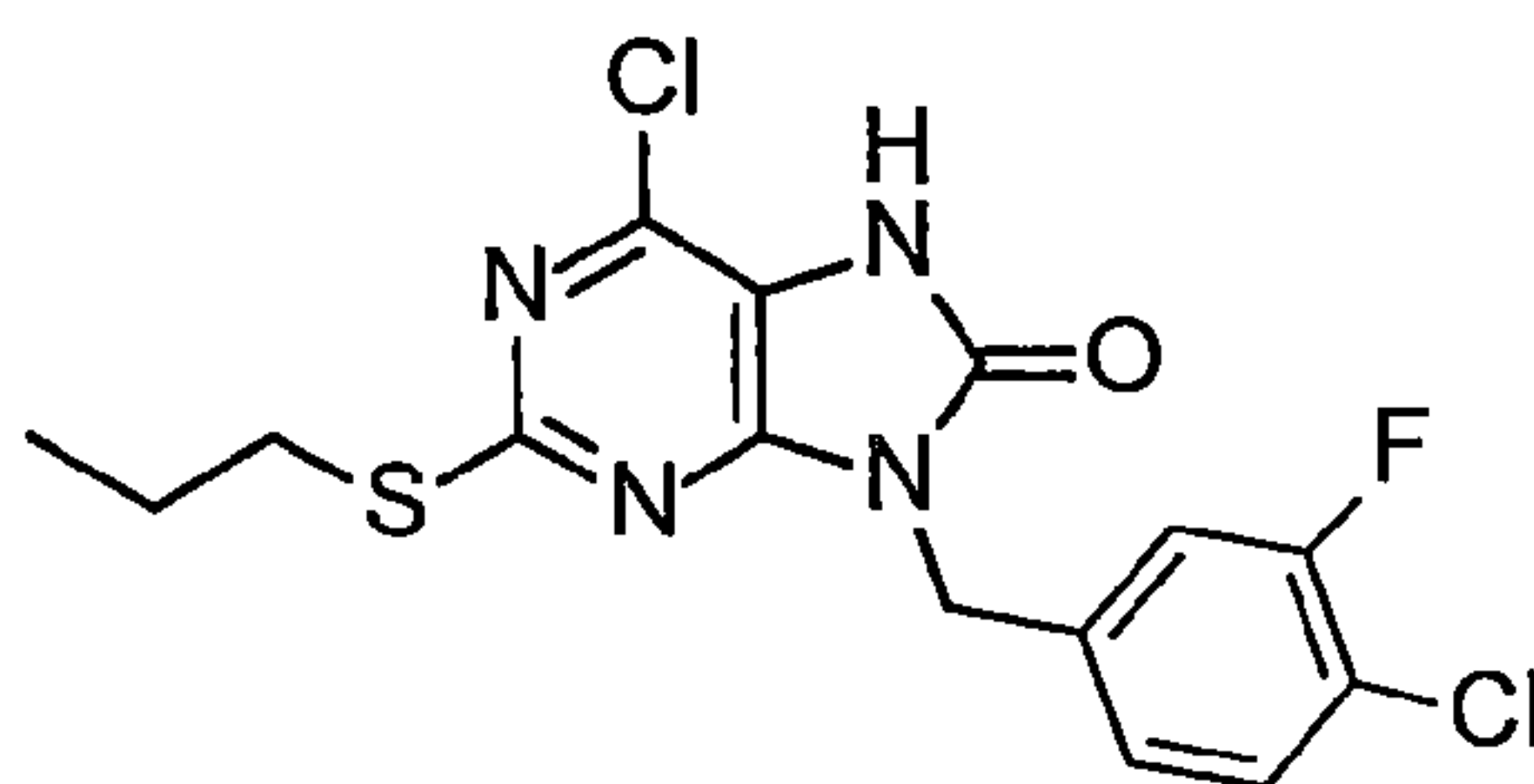
步驟2：6-氯-N4-[(4-氯-3-氟-苯基)甲基]-2-丙基硫基-嘓啶-4,5-二胺之製備



類似於實例15步驟2藉由使用6-氯-N-[(4-氯-3-氟-苯基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫基-嘓啶-4-胺(化合物**30a**)代替6-氯-N-[(2-氯苯基)甲基]-5-

硝基-2-丙基硫基-嘧啶-4-胺(化合物**15a**)製備化合物**30b**。獲得褐色固體狀6-氯-*N*4-[(4-氯-3-氟-苯基)甲基]-2-丙基硫基-嘧啶-4,5-二胺(4.7 g, 化合物**30b**)。所觀察MS(ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 361。

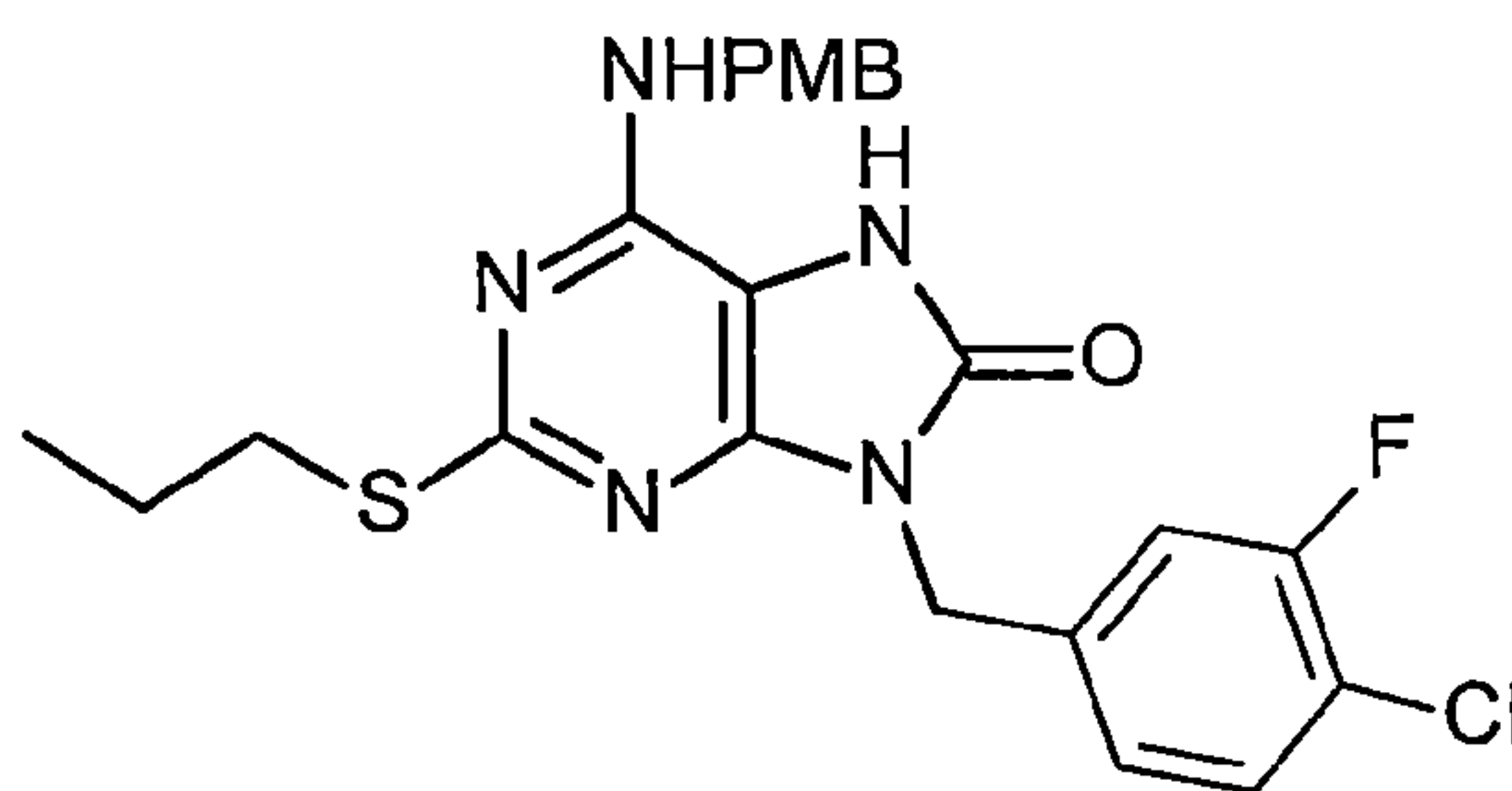
步驟3：6-氯-9-[(4-氯-3-氟-苯基)甲基]-2-丙基硫基-7H-嘌呤-8-酮之製備



30c

類似於實例15步驟3藉由使用6-氯-*N*4-[(4-氯-3-氟-苯基)甲基]-2-丙基硫基-嘧啶-4,5-二胺(化合物**30b**)代替6-氯-*N*4-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫基-嘧啶-4,5-二胺(化合物**15b**)製備化合物**30c**。獲得灰色固體狀6-氯-9-[(4-氯-3-氟-苯基)甲基]-2-丙基硫基-7H-嘌呤-8-酮(3.8 g, 化合物**30c**)。所觀察MS(ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 387。

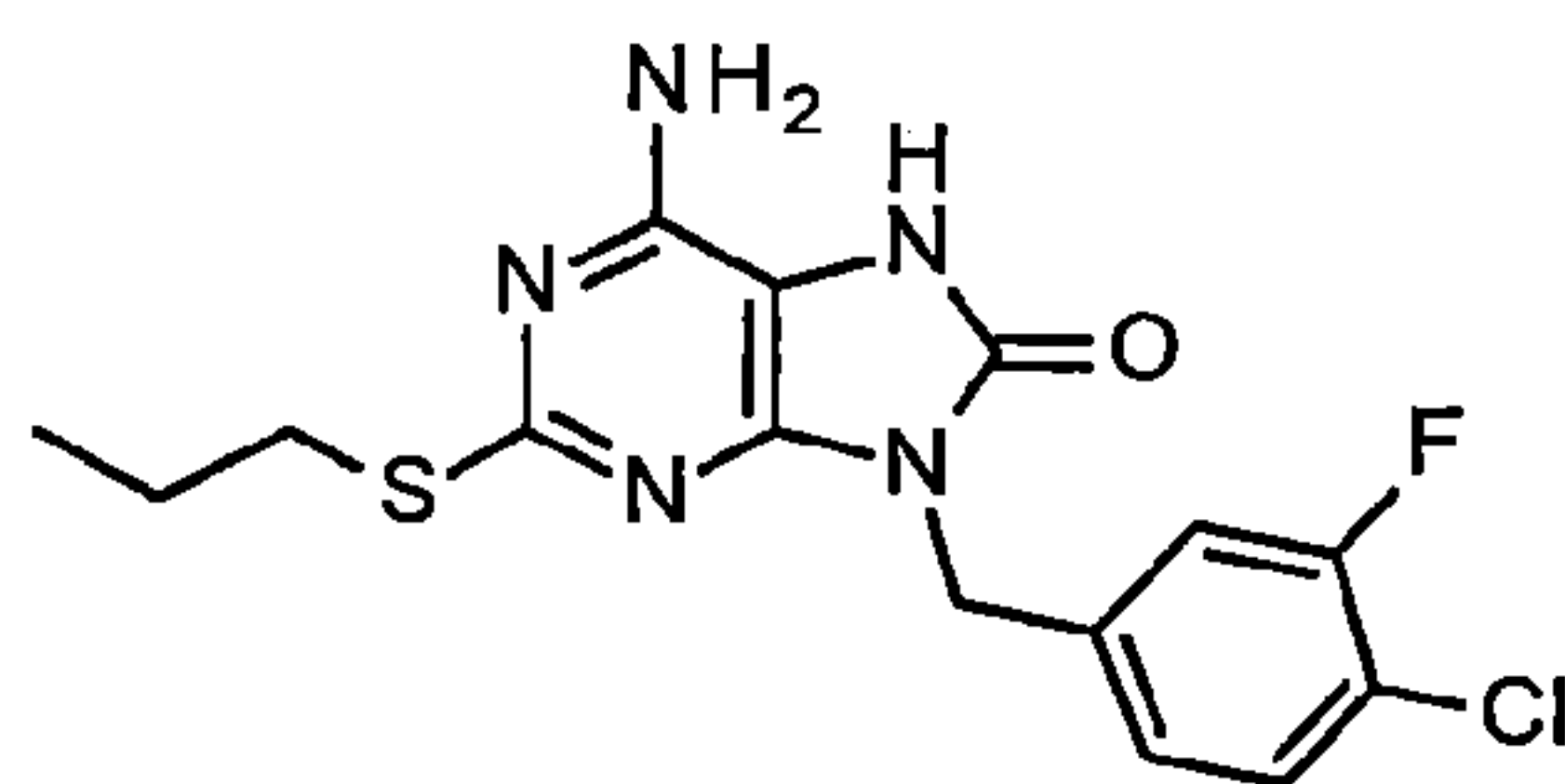
步驟4：9-[(4-氯-3-氟-苯基)甲基]-6-[(4-甲氧基苯基)甲基氨基]-2-丙基硫基-7H-嘌呤-8-酮之製備



30d

類似於實例15步驟4藉由使用6-氯-9-[(4-氯-3-氟-苯基)甲基]-2-丙基硫基-7H-嘌呤-8-酮(化合物**30c**)代替6-氯-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫基-7H-嘌呤-8-酮(化合物**15c**)製備化合物**30d**。獲得淺黃色固體狀9-[(4-氯-3-氟-苯基)甲基]-6-[(4-甲氧基苯基)甲基氨基]-2-丙基硫基-7H-嘌呤-8-酮(2.3 g, 化合物**30d**)。所觀察MS(ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 488。

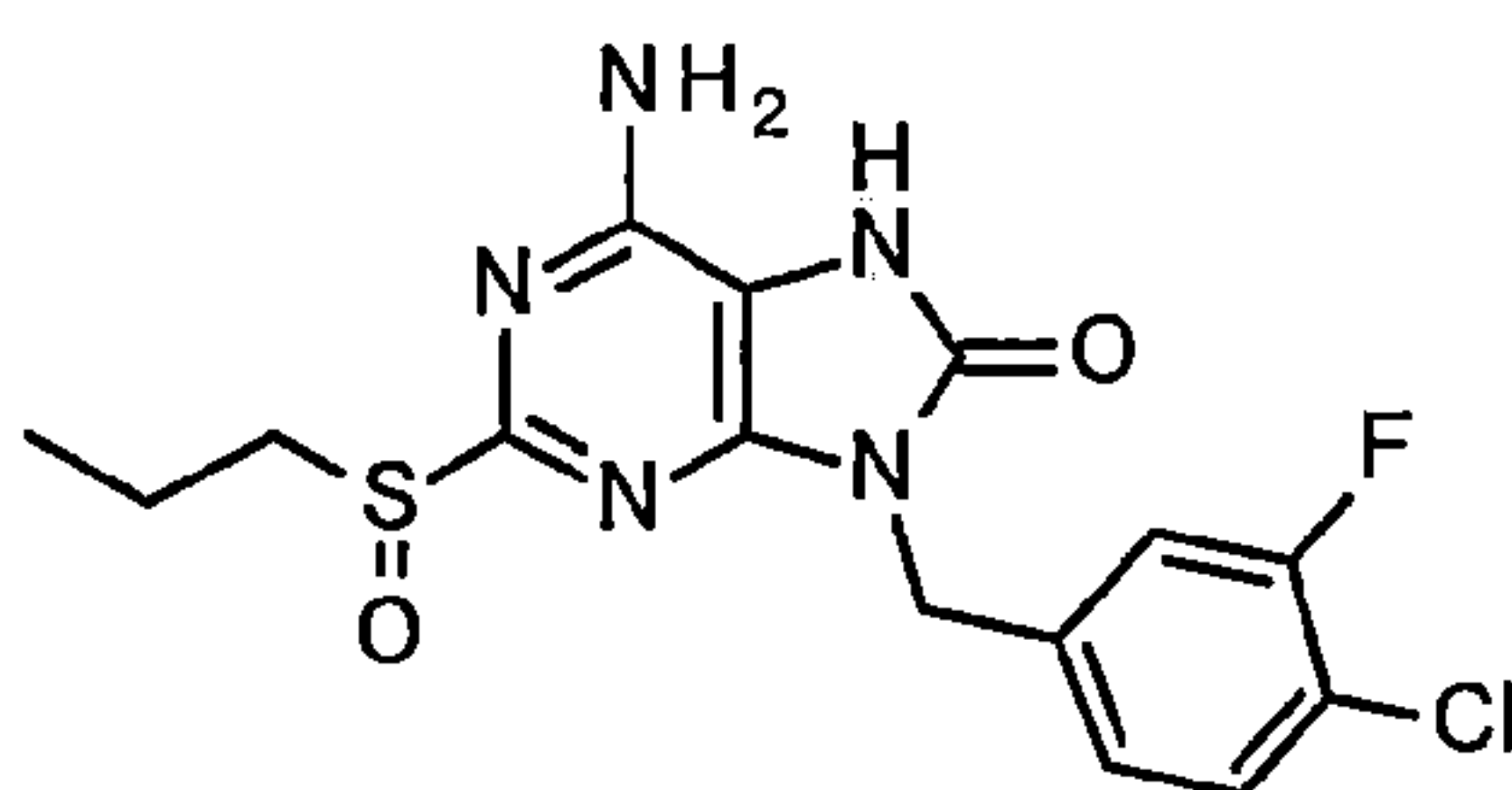
步驟5：6-胺基-9-[(4-氯-3-氟-苯基)甲基]-2-丙基硫基-7H-嘌呤-8-酮之製備



30e

類似於實例15步驟5藉由使用9-[(4-氯-3-氟-苯基)甲基]-6-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]-2-丙基硫基-7H-嘌呤-8-酮(化合物30d)代替9-[(2-氯苯基)甲基]-6-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]-2-丙基硫基-7H-嘌呤-8-酮(化合物15d)製備化合物30e。獲得白色固體狀6-胺基-9-[(4-氯-3-氟-苯基)甲基]-2-丙基硫基-7H-嘌呤-8-酮(1.4 g, 化合物30e)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 368。

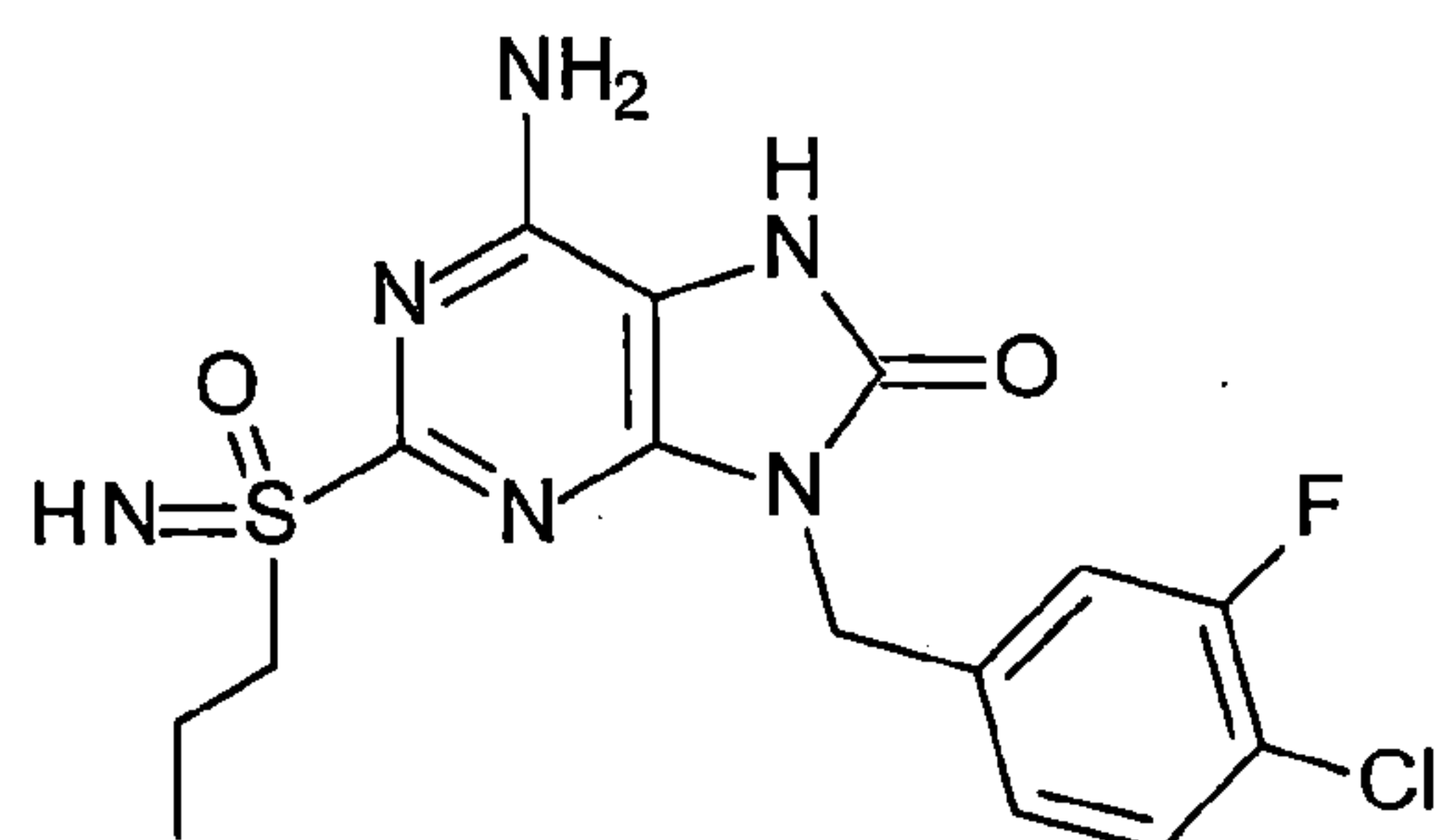
步驟6：6-胺基-2-丙基亞磺醯基-9-[(4-氯-3-氟-苯基)甲基]-7H-嘌呤-8-酮之製備



30f

類似於實例15步驟6藉由使用6-胺基-9-[(4-氯-3-氟-苯基)甲基]-2-丙基硫基-7H-嘌呤-8-酮(化合物30e)代替6-胺基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫基-7H-嘌呤-8-酮(化合物15e)製備化合物30f。獲得白色固體狀6-胺基-2-丙基亞磺醯基-9-[[4-氯-3-氟-苯基)甲基]-7H-嘌呤-8-酮(300 mg, 化合物30f)所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 384。

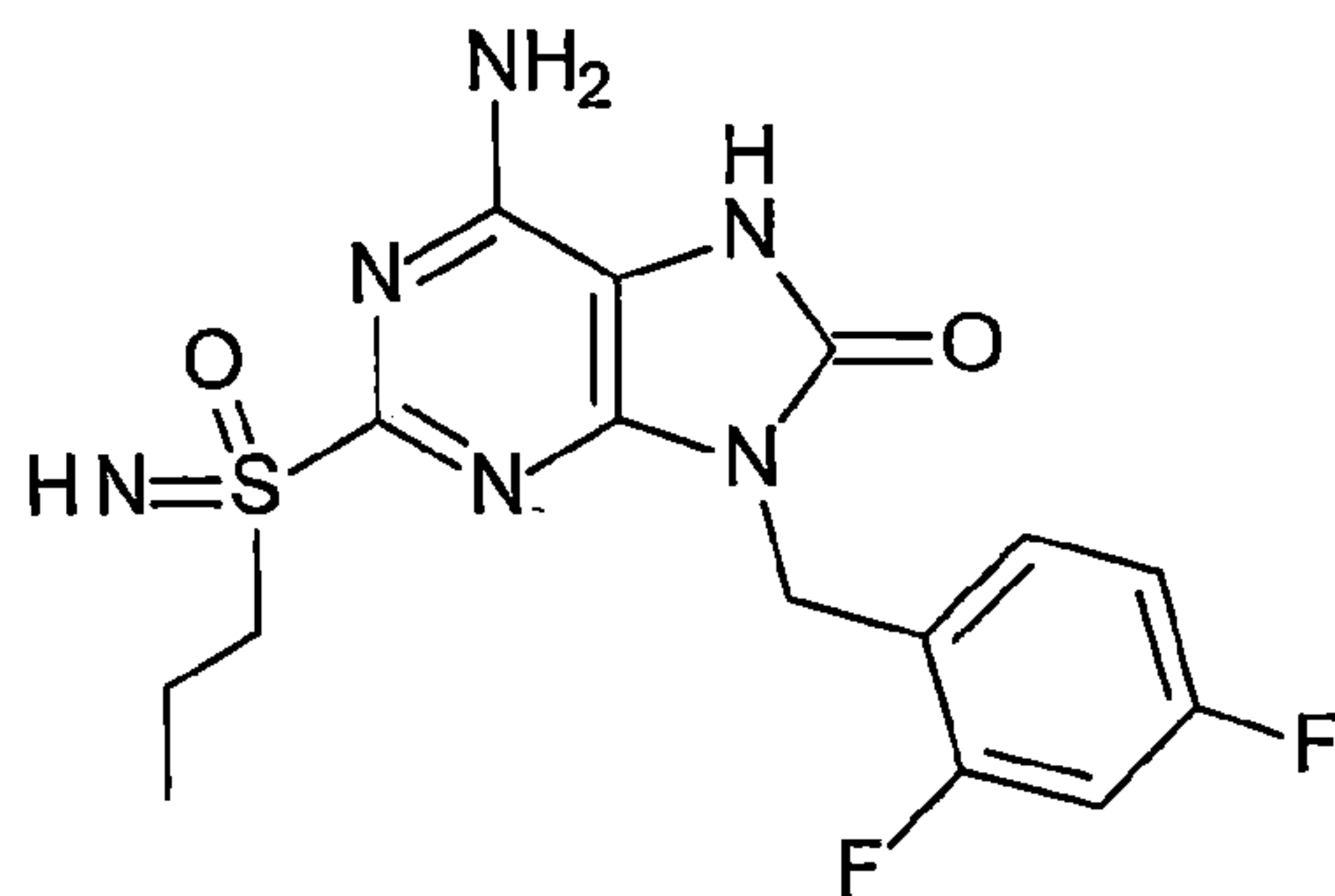
步驟7：6-胺基-2-(丙基磺醯亞胺基)-9-[[4-氯-3-氟-苯基)甲基]甲基]-7H-嘌呤-8-酮之製備

**30**

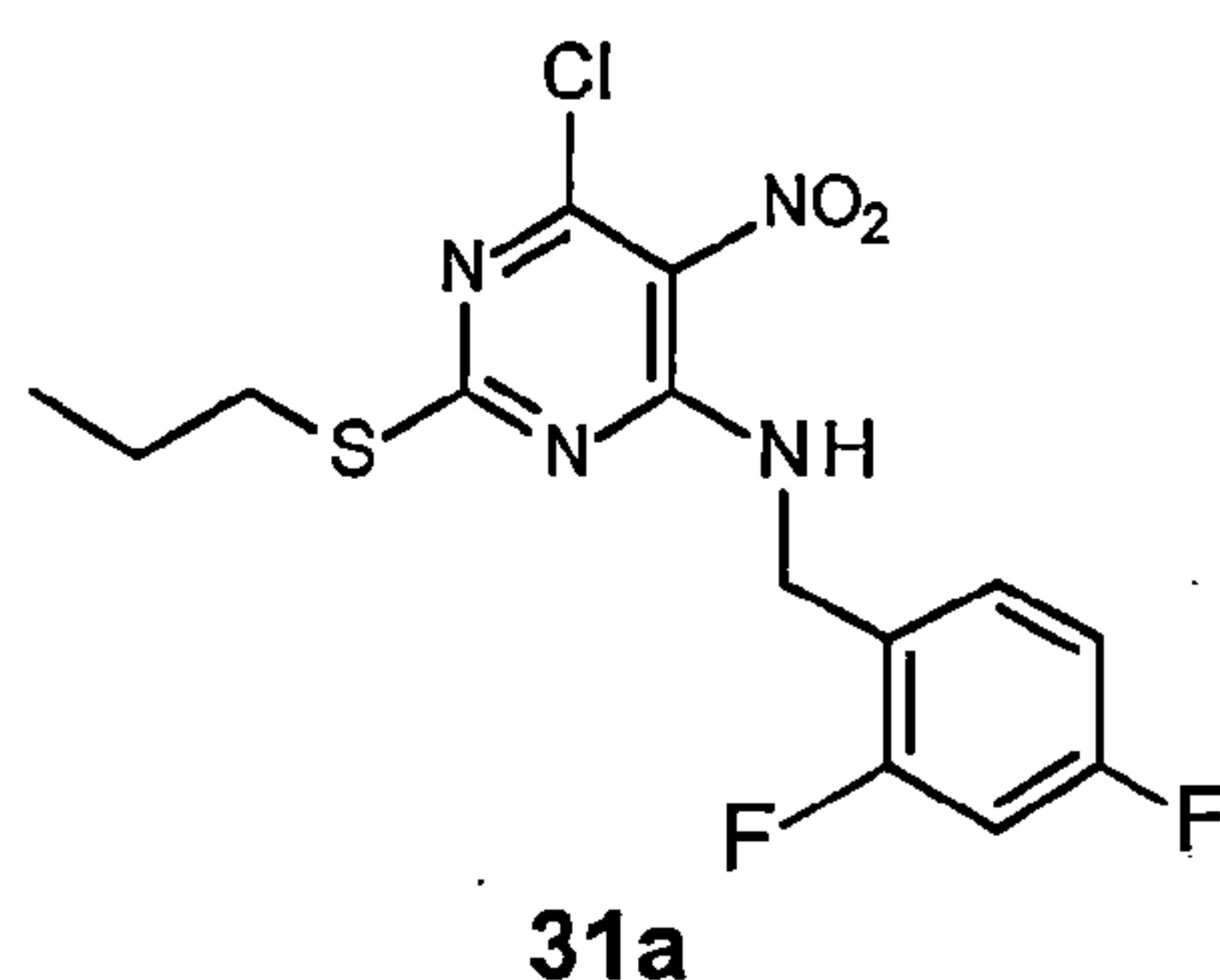
類似於實例15步驟7藉由使用6-胺基-9-[(4-氯-3-氟-苯基)甲基] 2-丙基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**30f**)代替6-胺基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-8-酮(實例**30**)製備標題化合物。獲得白色固體狀6-胺基-2-(丙基磺醯亞胺基)-9-[[4-氯-3-氟-苯基)甲基]-7*H*-嘌呤-8-酮(63 mg, 實例**30**)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10.67 (br. s., 1H), 7.45-7.34 (m, 1H), 7.31-7.22 (m, 1H), 7.09-7.03 (m, 1H), 7.00 (br. s., 2H), 4.99 (s, 2H), 3.98 (s, 1H), 3.31-3.26 (m, 2H), 1.72-1.50 (m, 2H), 0.91 (t, *J* = 8.0 Hz, 3H)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 399。

實例31

6-胺基-9-[(2,4-二氟苯基)甲基]-2-(丙基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-8-酮

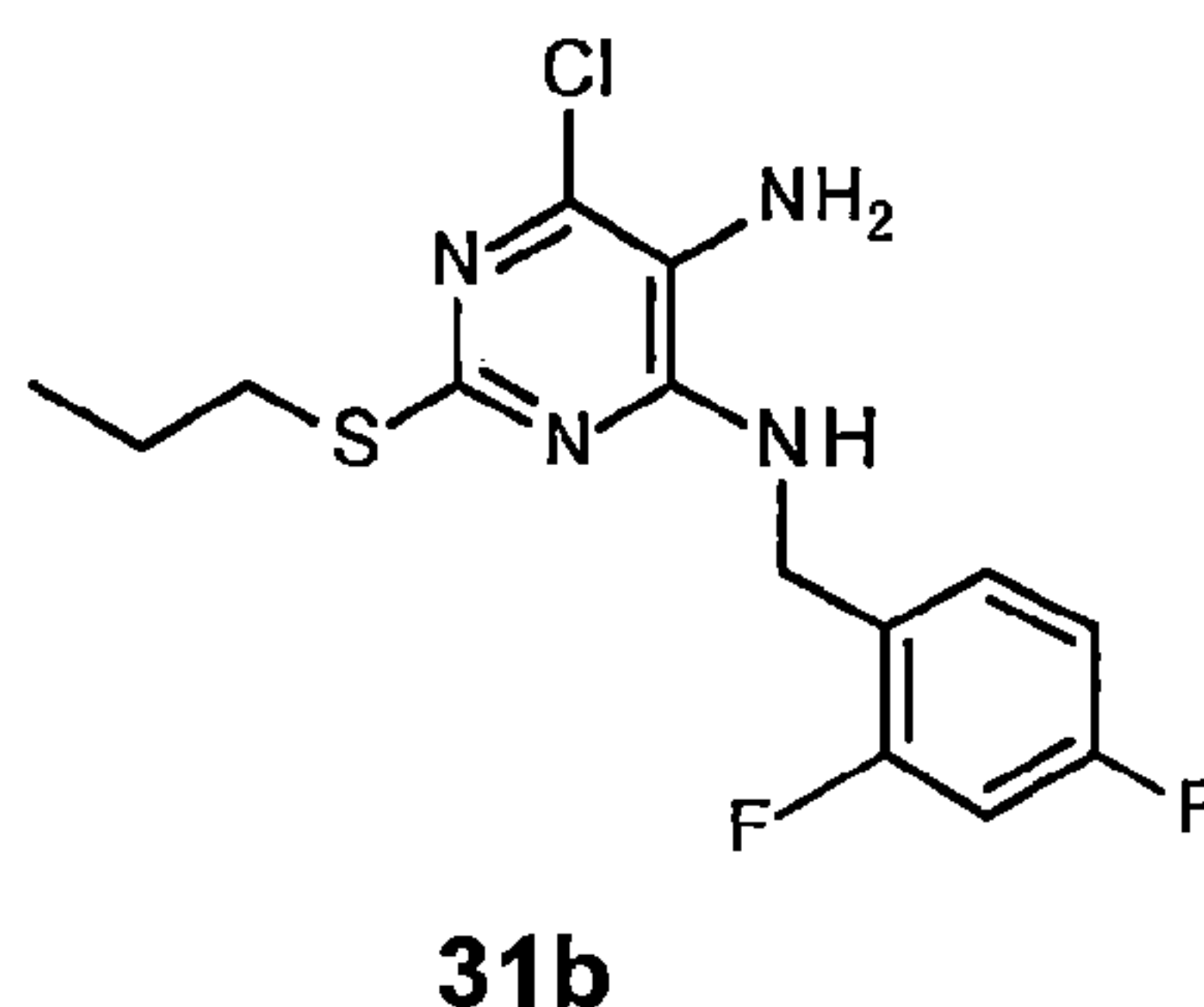
**31**

步驟1：6-氯-N-[(2,4-二氟苯基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫基-嘓啶-4-胺之製備



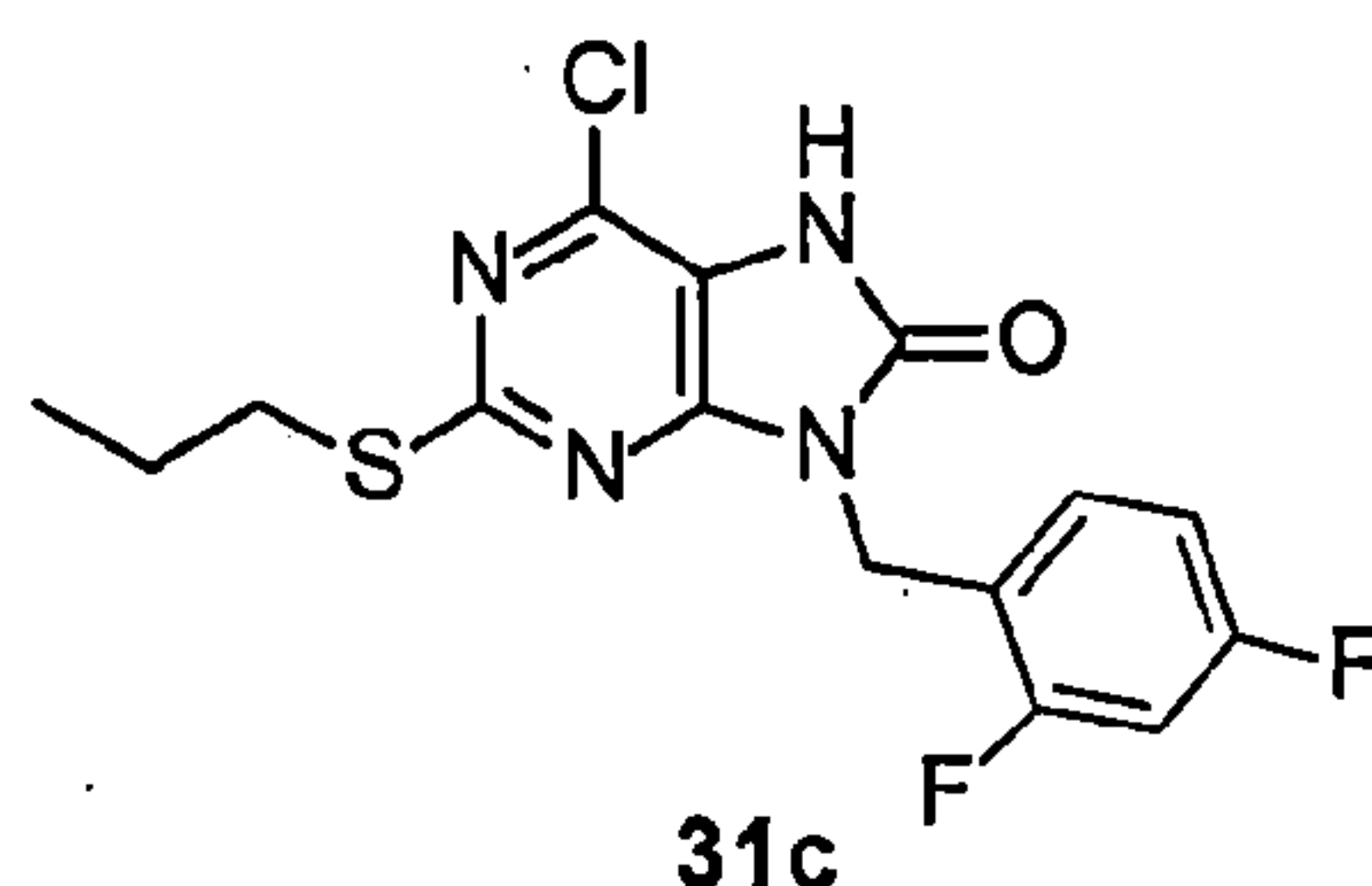
類似於實例15步驟1藉由使用(2,4-二氟苯基)甲基胺代替(2-氯苯基)甲基胺製備化合物**31a**。獲得黃色固體狀6-氯-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫基-嘧啶-4-胺(5.0 g, 化合物**31a**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 375。

步驟2：6-氯-*N*4-[(2,4-二氟苯基)甲基]-2-丙基硫基-嘧啶-4,5-二胺之製備



類似於實例15步驟2藉由使用6-氯-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫基-嘧啶-4-胺(化合物**31a**)代替6-氯-*N*-[(2-氯苯基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫基-嘧啶-4-胺(化合物**15a**)製備化合物**31b**。獲得白色固體狀6-氯-*N*4-[(2,4-二氟苯基)甲基]-2-丙基硫基-嘧啶-4,5-二胺(4.0 g, 化合物**31b**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 345。

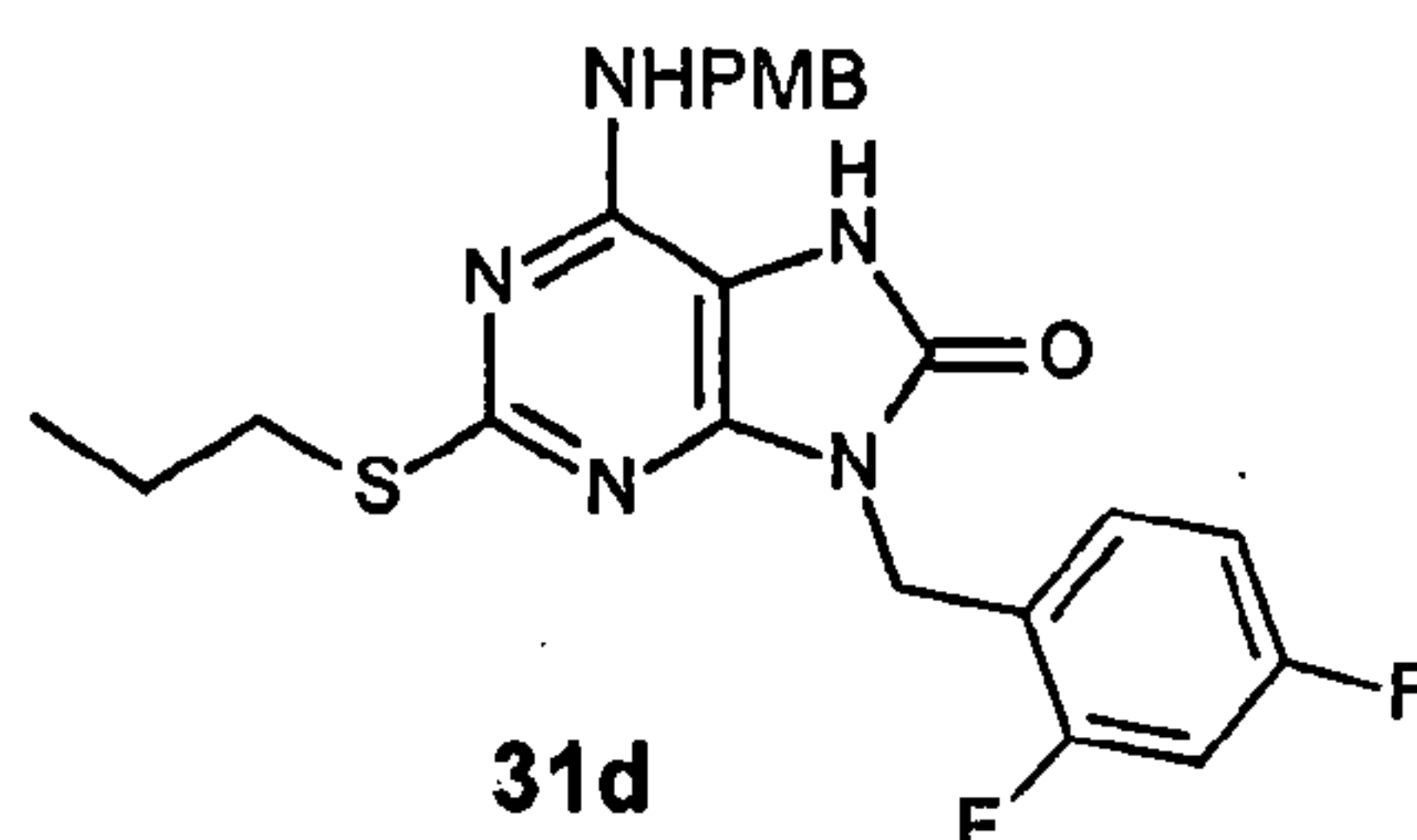
步驟3：6-氯-9-[(2,4-二氟苯基)甲基]-2-丙基硫基-7H-嘌呤-8-酮之製備



類似於實例15步驟3藉由使用6-氯-*N*4-[(2,4-二氟苯基)甲基]-2-丙基硫基-嘧啶-4,5-二胺(化合物**31b**)代替6-氯-*N*4-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫基-嘧啶-4,5-二胺(化合物**31b**)代替6-氯-*N*4-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫基-嘧啶-4,5-二胺(化合物**31b**)。

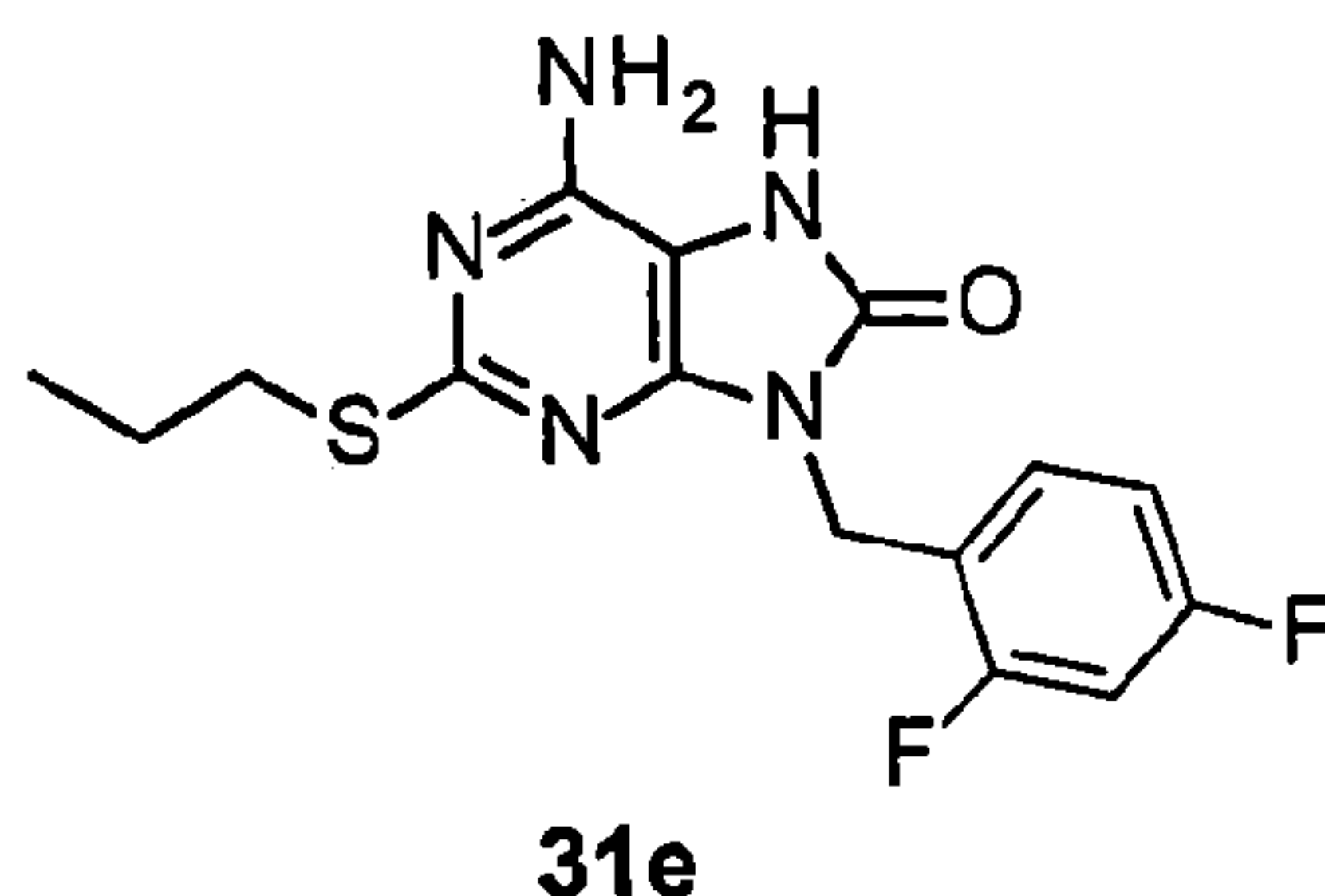
基硫基-嘧啶-4,5-二胺(化合物**15b**)製備化合物**31c**。獲得白色固體狀6-氯-9-[(2,4-二氟苯基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(4.0 g, 化合物**31c**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 371。

步驟4：9-[(2,4-二氟苯基)甲基]-6-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮之製備



類似於實例15步驟4藉由使用6-氯-9-[(2,4-二氟苯基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**31c**)代替6-氯-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**15c**)製備化合物**31d**。獲得白色固體狀9-[(2,4-二氟苯基)甲基]-6-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(2.9 g, 化合物**31d**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 472。

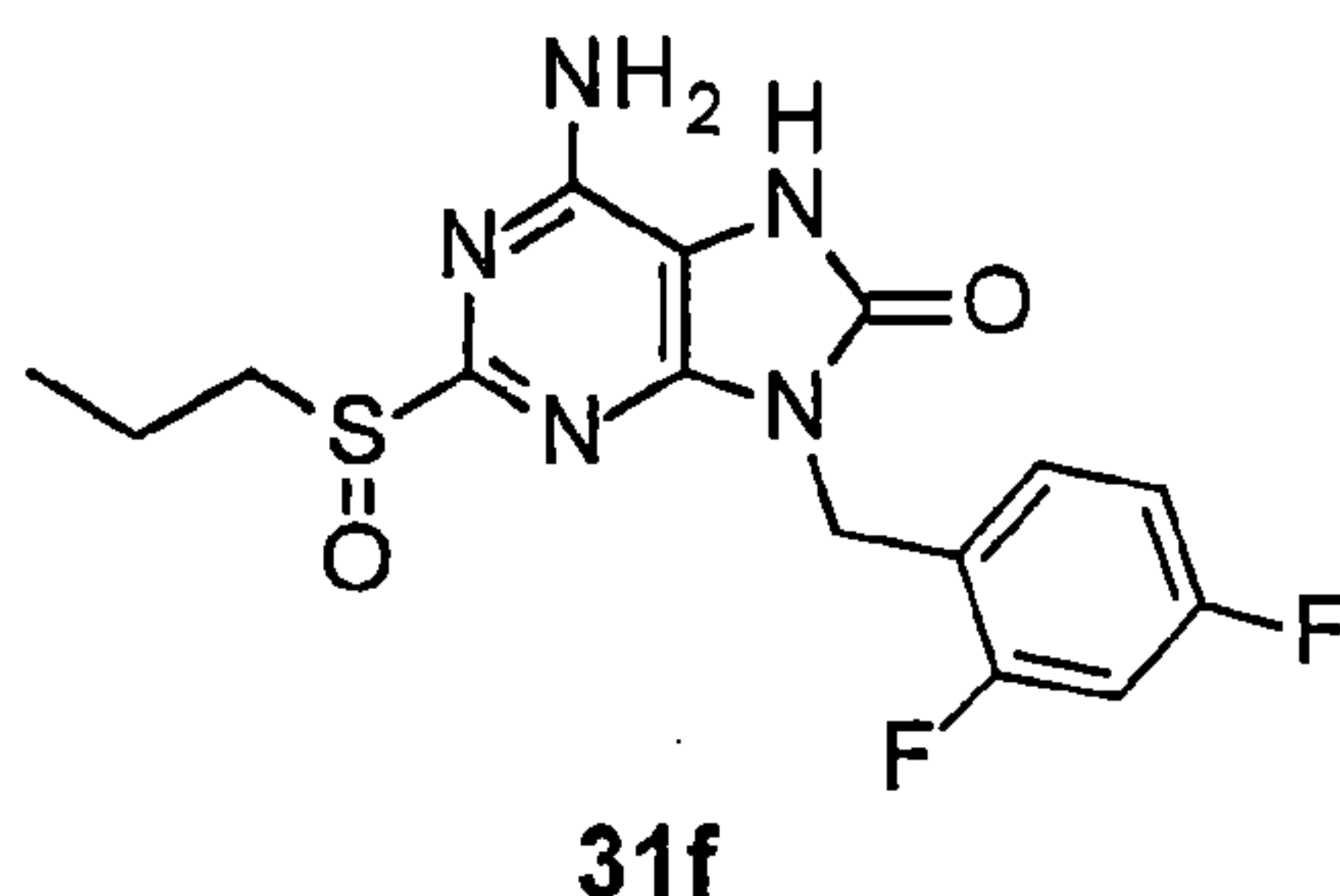
步驟5：6-胺基-9-[(2,4-二氟苯基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮之製備



類似於實例15步驟5藉由使用9-[(2,4-二氟苯基)甲基]-6-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**31d**)代替9-[(2-氯苯基)甲基]-6-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**15d**)製備化合物**31e**。獲得白色固體狀6-胺基-9-[(2,4-二氟苯基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(1.4 g, 化合物**31e**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 352。

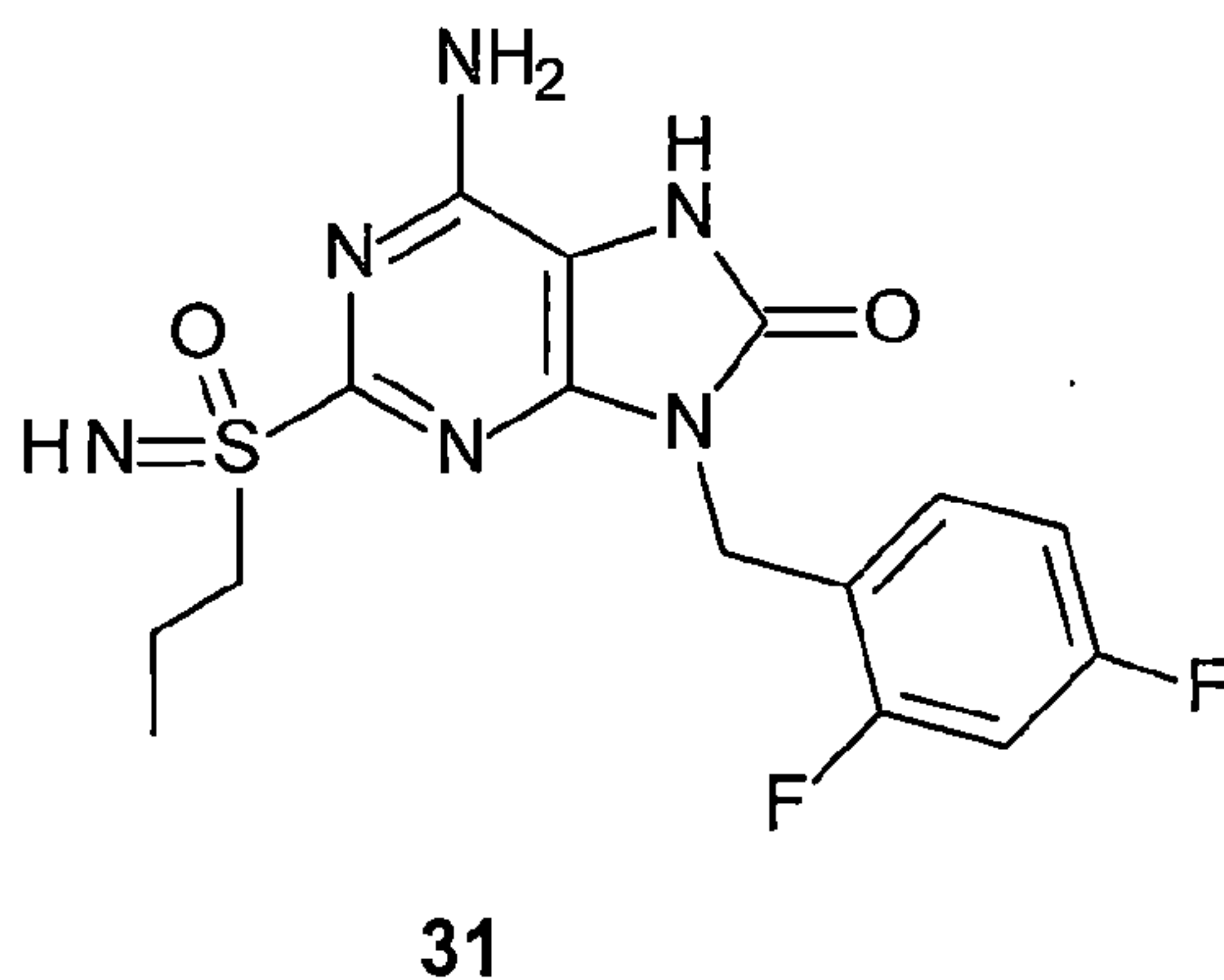
步驟6：6-胺基-2-丙基亞磺醯基-9-[(2,4-二氟苯基)甲基]-7*H*-嘌呤-8-酮

之製備



類似於實例15步驟6藉由使用6-胺基-9-[(2,4-二氟苯基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物31e)代替6-胺基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物15e)製備化合物31f。獲得白色固體狀6-胺基-2-丙基亞磺醯基-9-[[2,4-二氟苯基)甲基]-7*H*-嘌呤-8-酮(290 mg, 化合物31f)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 368。

步驟7：6-胺基-2-(丙基磺醯亞胺基)-9-[[2,4-二氟苯基)甲基]-7*H*-嘌呤-8-酮之製備

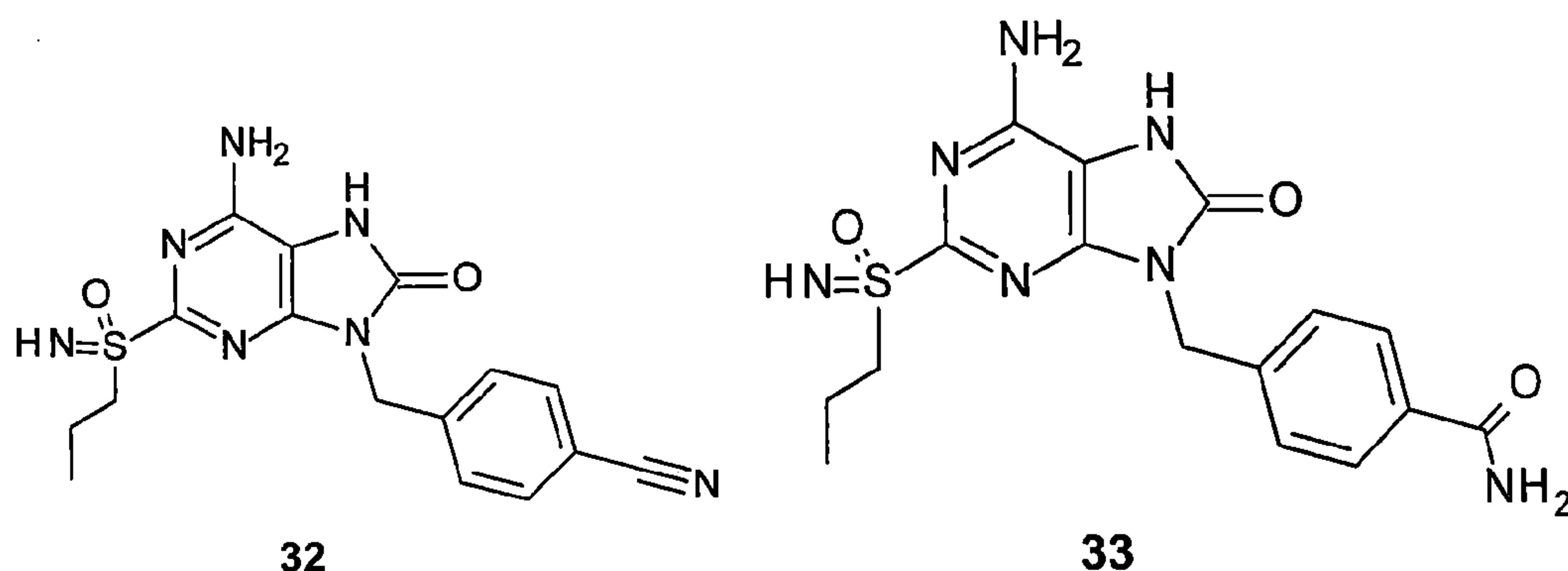


類似於實例15步驟7藉由使用6-胺基-9-[(2,4-二氟苯基)甲基]-2-丙基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物31f)代替6-胺基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物15f)製備標題化合物。獲得白色固體狀6-胺基-2-(丙基磺醯亞胺基)-9-[[2,4-二氟苯基)甲基]-7*H*-嘌呤-8-酮(33 mg, 化合物31)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10.68 (br. s., 1H), 7.56 (t, *J* = 8.0Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.0Hz, 1H), 7.24-7.14 (m, 1H), 7.01 (br. s., 2H), 4.98 (s, 2H), 4.05 (s, 1H), 3.32-3.24 (m, 2H), 1.71-1.52 (m, 2H), 0.90 (t, *J* = 8.0Hz, 3H)。所觀察MS(ESI⁺)

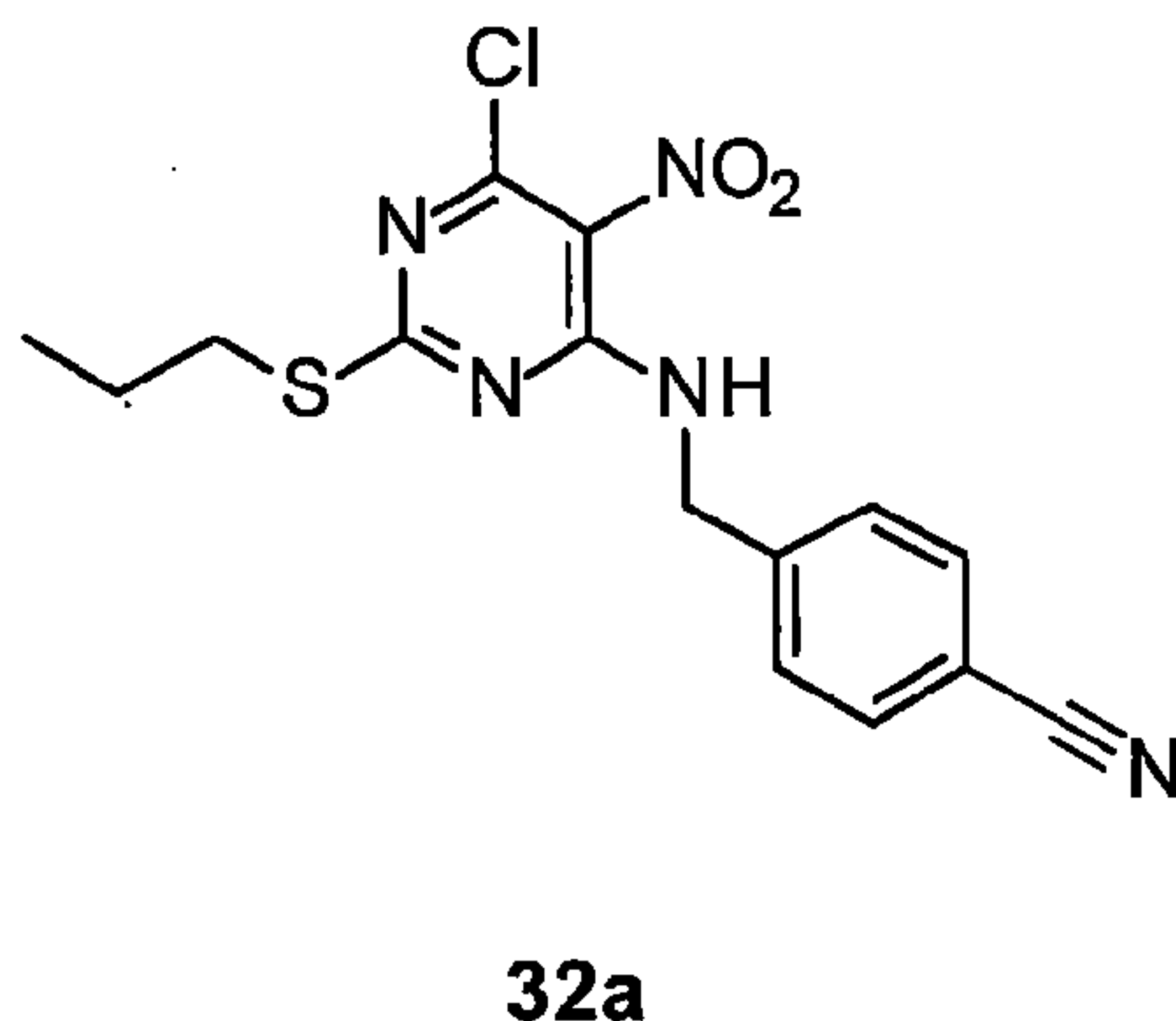
$[(M+H)^+]$: 383。

實例32 & 實例33

4-[[6-胺基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-9-基]甲基]苯甲腈(化合物32)及4-[[6-胺基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-9-基]甲基]苯甲醯胺(化合物33)

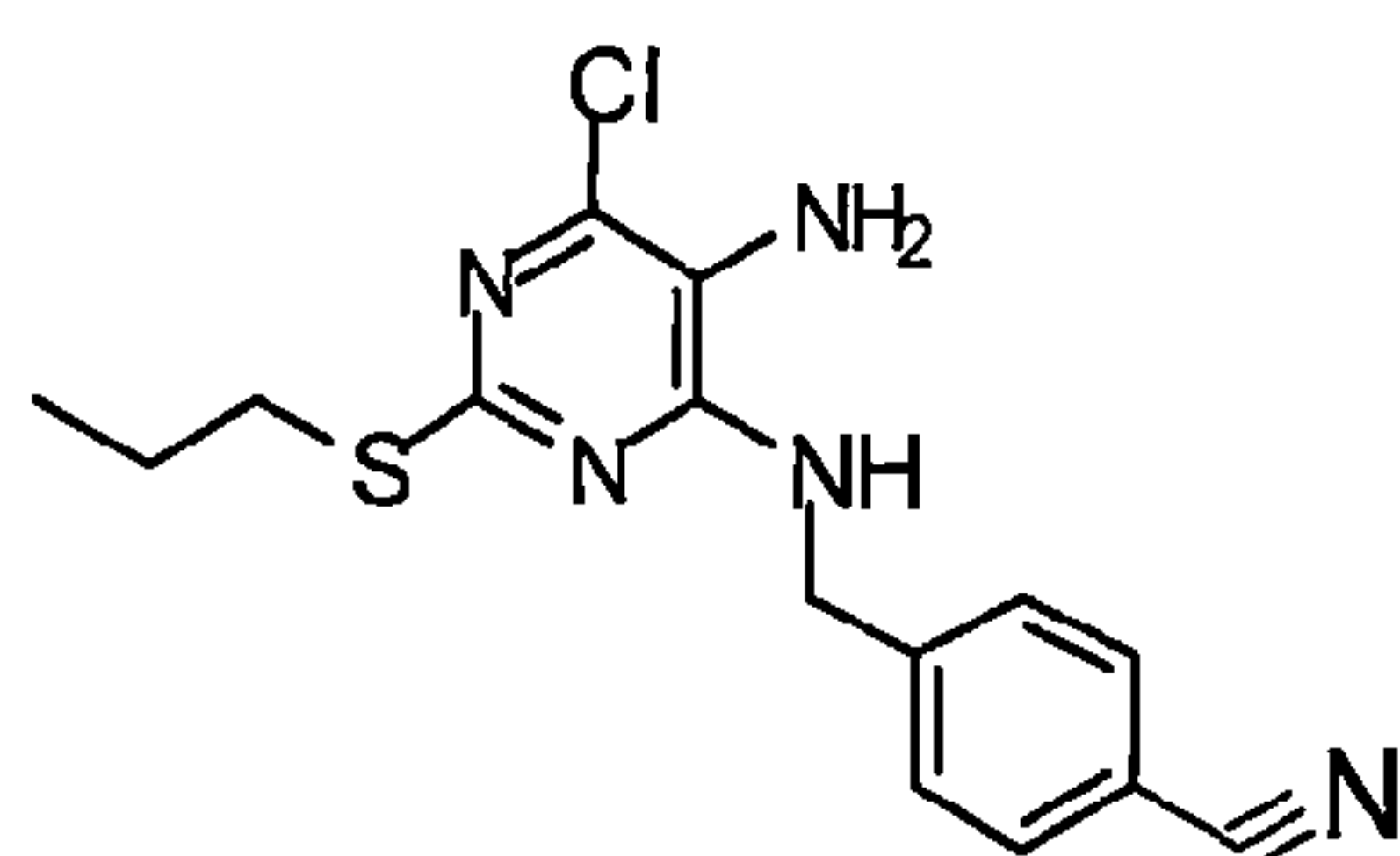


步驟1：4-[[[(6-氯-5-硝基-2-丙基硫基-嘓啶-4-基)胺基]甲基]苯甲腈之製備



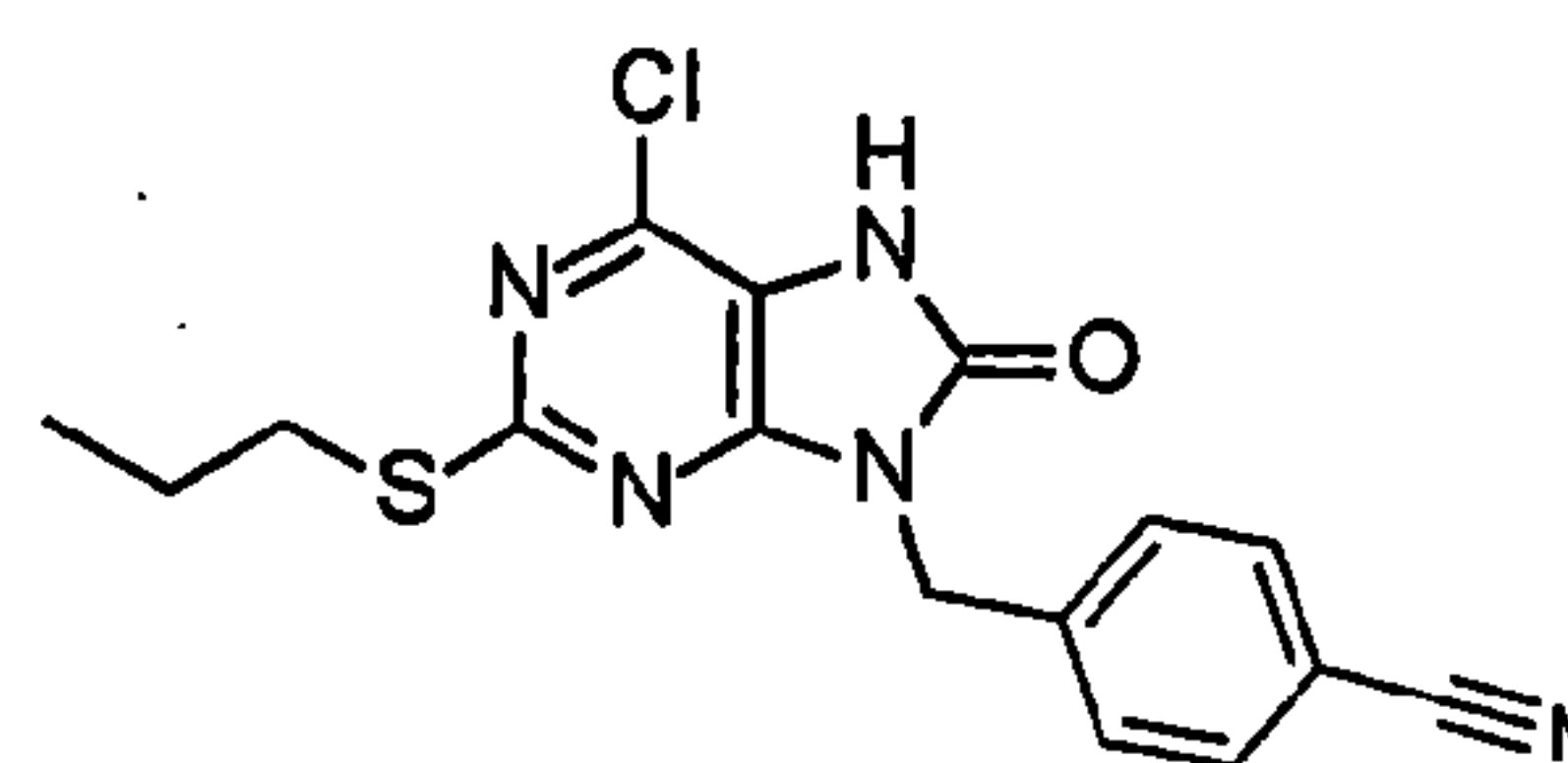
類似於實例15步驟1藉由使用4-(胺基甲基)苯甲腈代替(2-氯苯基)甲基胺製備化合物**32a**。獲得黃色固體狀4-[[[(6-氯-5-硝基-2-丙基硫基-嘓啶-4-基)胺基]甲基]苯甲腈(5.5 g, 化合物**32a**)。所觀察MS(ESI⁺) $[(M+H)^+]$: 364。

步驟2：4-[[[(5-胺基-6-氯-2-丙基硫基-嘓啶-4-基)胺基]甲基]苯甲腈之製備

**32b**

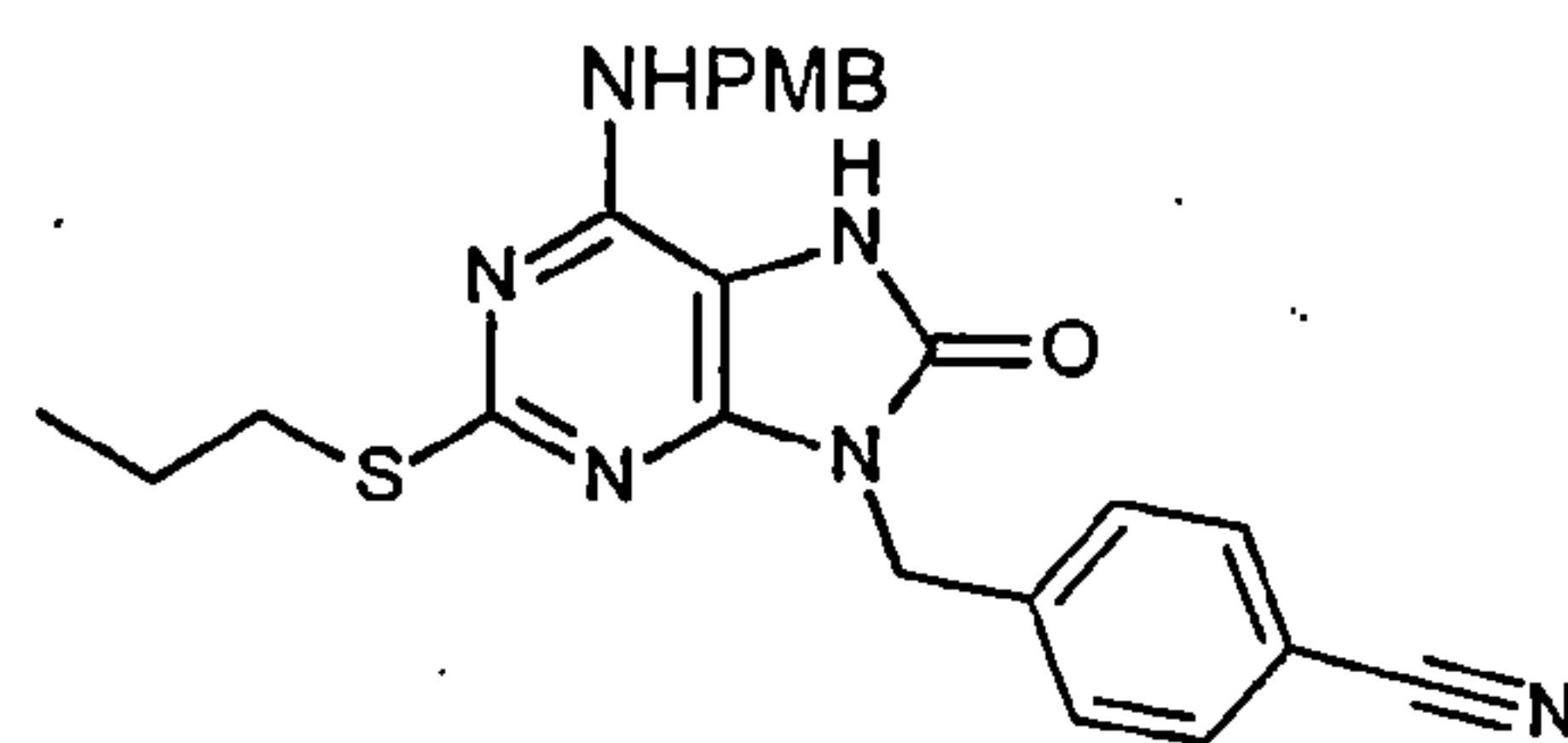
類似於實例15步驟2藉由使用4-[[[6-氯-5-硝基-2-丙基硫基-嘧啶-4-基)胺基]甲基]苯甲腈(化合物**32a**)代替6-氯-*N*-[(2-氯苯基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫基-嘧啶-4-胺(化合物**15a**)製備化合物**32b**。獲得褐色油狀4-[[[5-胺基-6-氯-2-丙基硫基-嘧啶-4-基)胺基]甲基]苯甲腈(2.7 g, 化合物**32b**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 334。

步驟3：4-[(6-氯-8-側氧基-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-9-基)甲基]苯甲腈之製備

**32c**

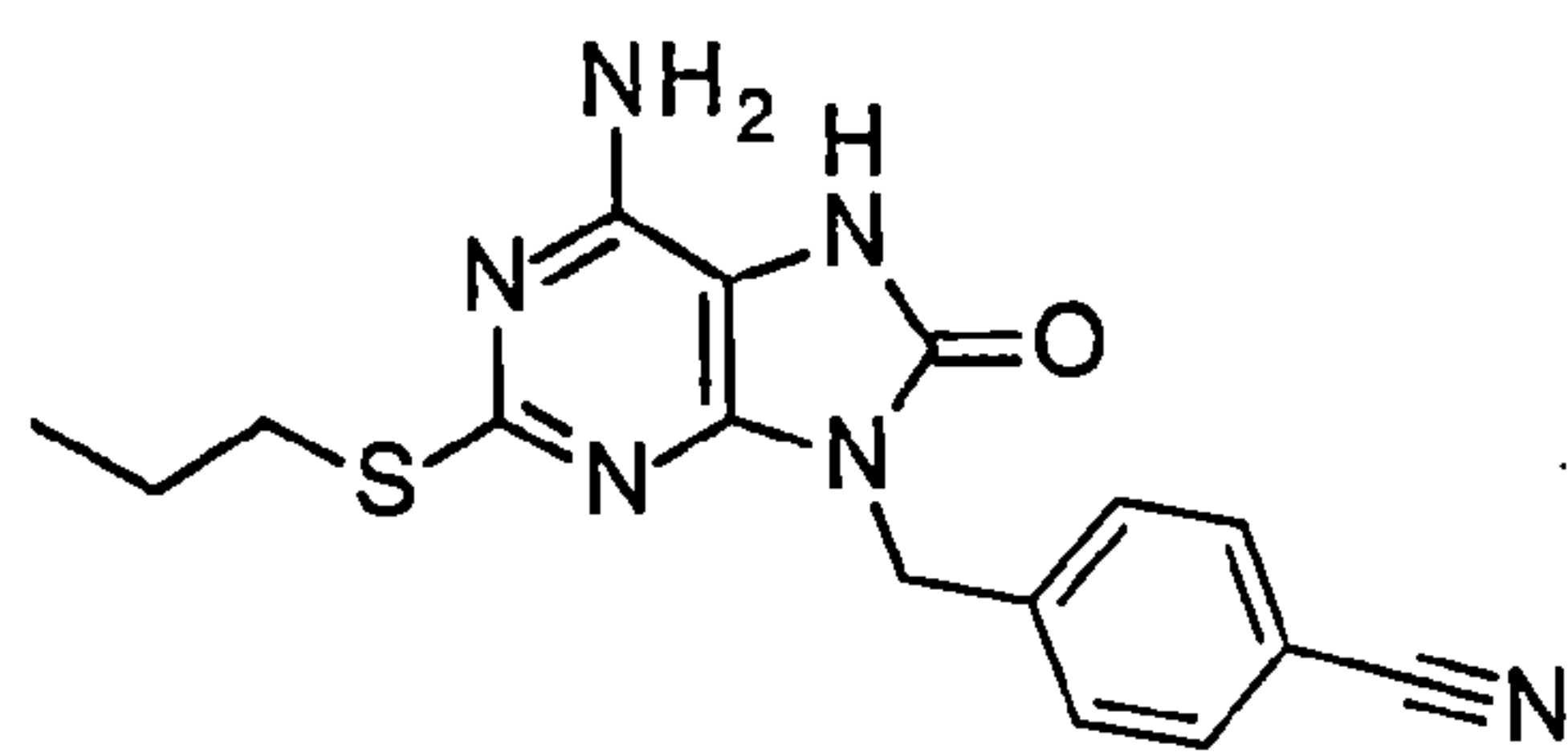
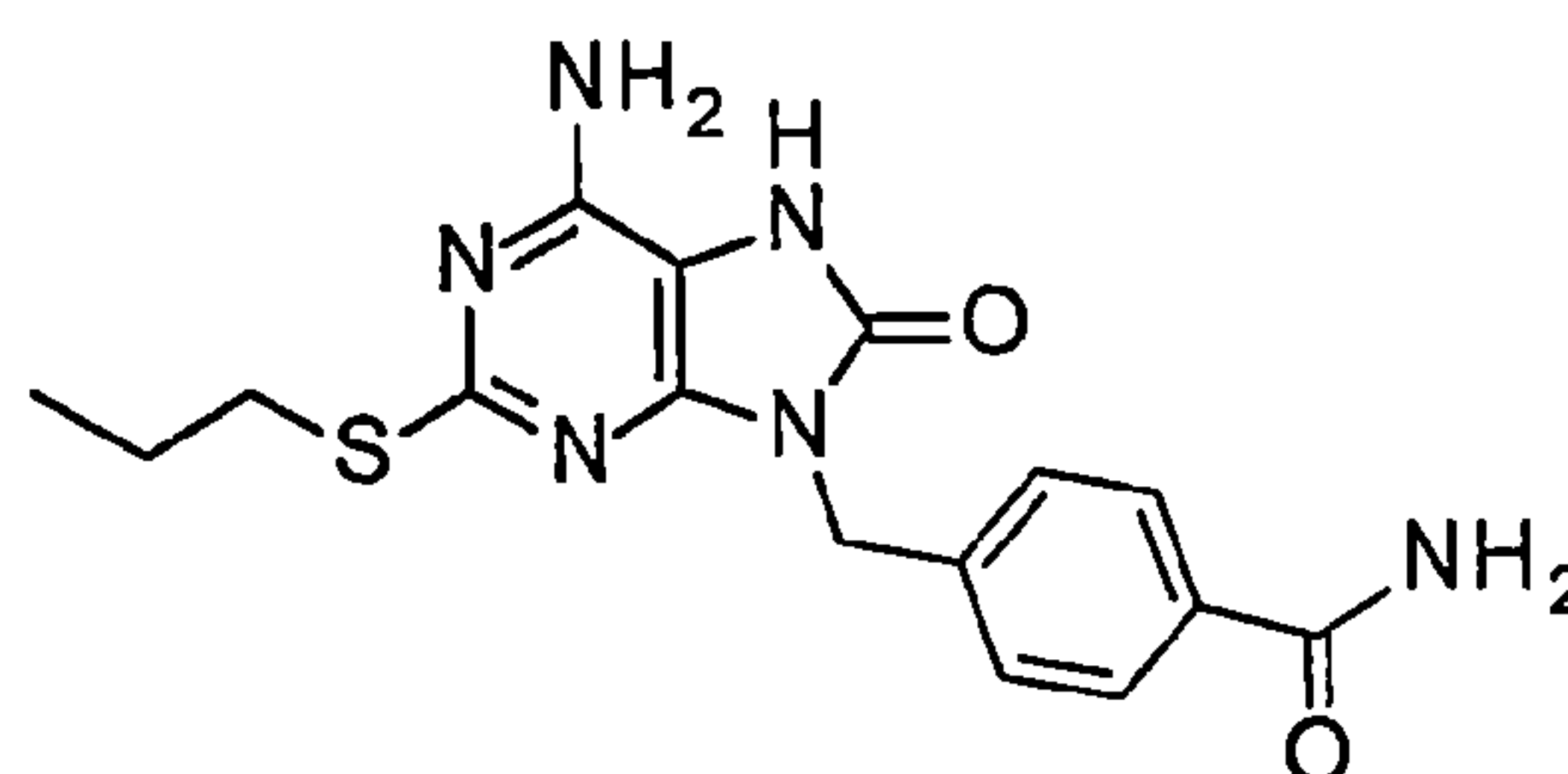
類似於實例15步驟3藉由使用4-[[[5-胺基-6-氯-2-丙基硫基-嘧啶-4-基)胺基]甲基]苯甲腈(2.7 g, 化合物**32b**)代替6-氯-*N*4-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫基-嘧啶-4,5-二胺(化合物**15b**)製備化合物**32c**。獲得淺黃色固體狀4-[(6-氯-8-側氧基-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-9-基)甲基]苯甲腈(2.5 g, 化合物**32c**)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10.14 (br. s., 1H), 7.82 (d, *J* = 8.0Hz, 2H), 7.51 (d, *J* = 8.0Hz, 2 H), 5.06 (s, 2H), 3.01 (t, *J* = 8.0Hz, 2H), 1.68-1.53 (m, 2H), 0.91 (t, *J* = 8.0Hz, 3H)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 360。

步驟4：4-[[[6-[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-8-側氧基-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-9-基]甲基]苯甲腈之製備

**32d**

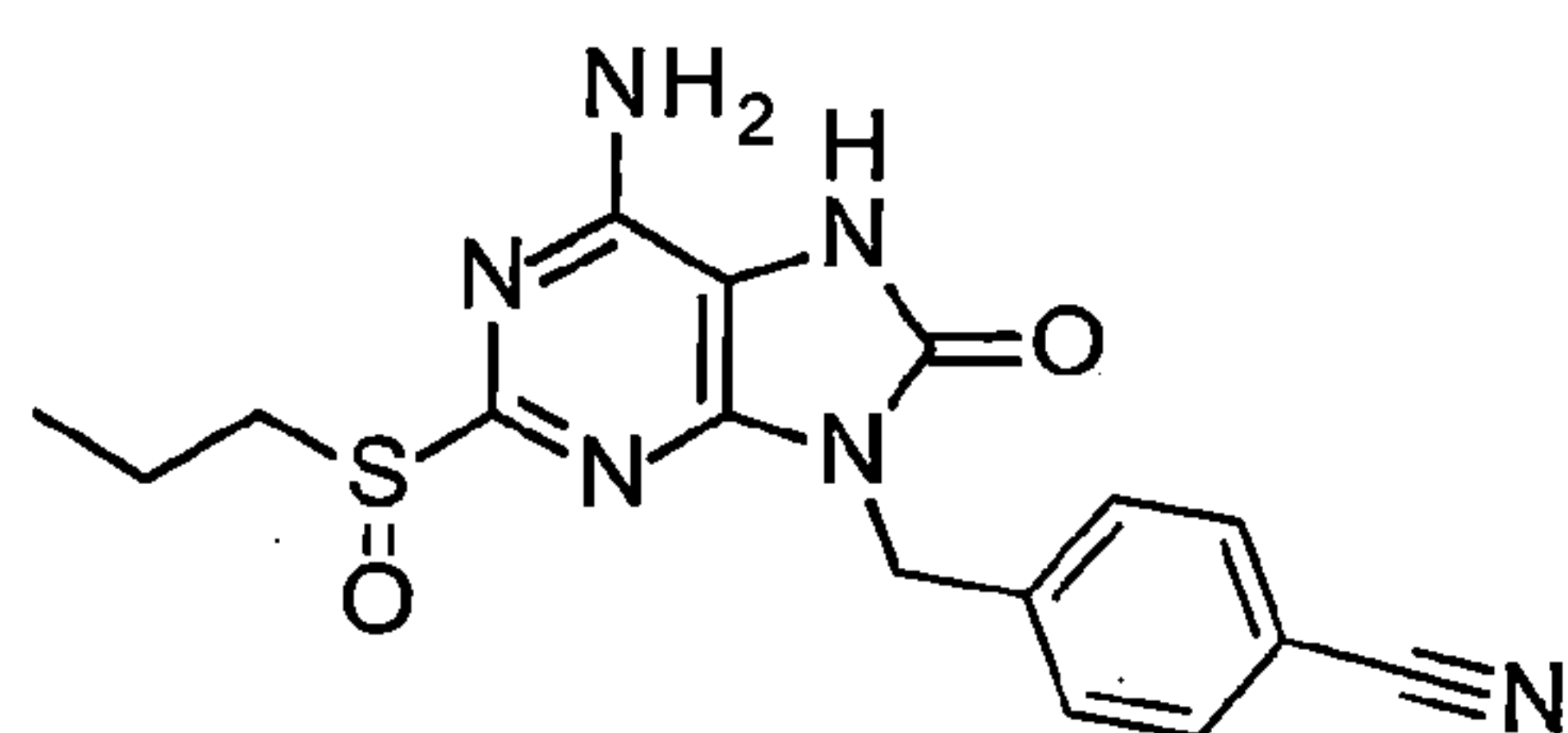
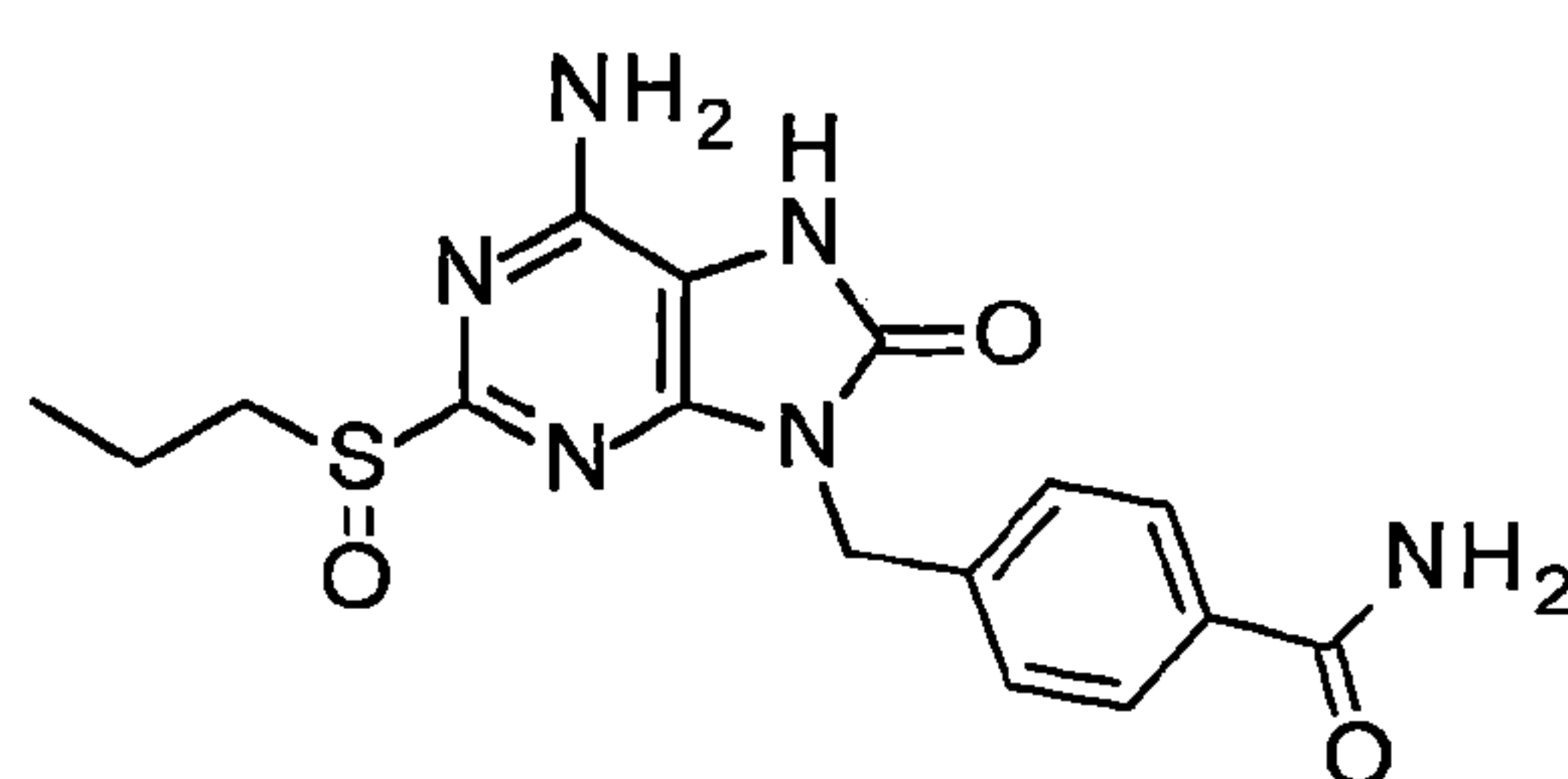
類似於實例15步驟4藉由使用4-[(6-氯-8-側氧基-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-9-基)甲基]苯甲腈(化合物**32c**)代替6-氯-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**15c**)製備化合物**32d**。獲得淺紅色固體狀4-[[6-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]-8-側氧基-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-9-基)甲基]苯甲腈(3.0 g, 化合物**32d**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 461。

步驟5：4-[(6-胺基-8-側氧基-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-9-基)甲基]苯甲腈(化合物**32e**)及4-[(6-胺基-8-側氧基-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-9-基)甲基]苯甲醯胺(化合物**33a**)之製備

**32e****33a**

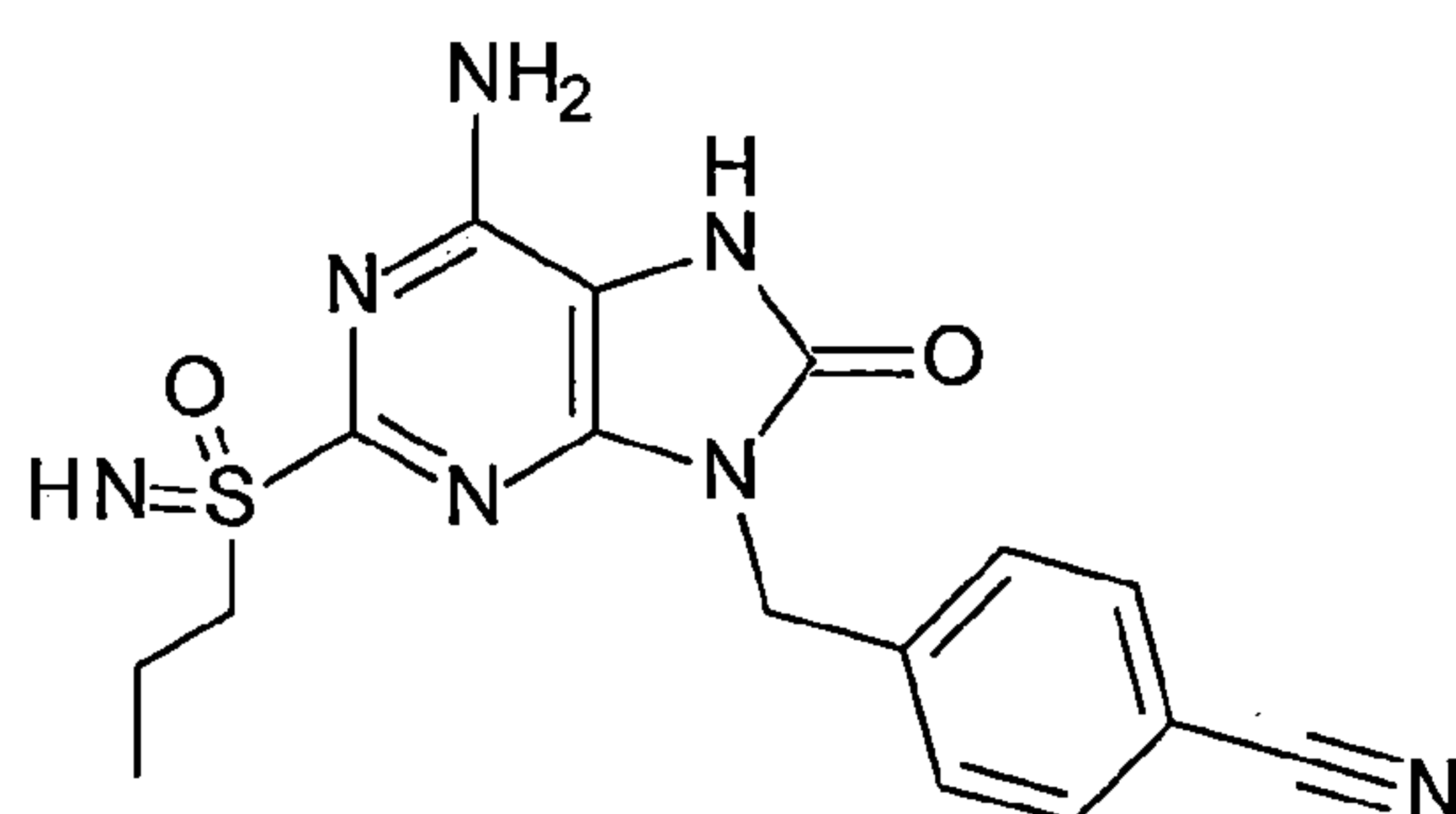
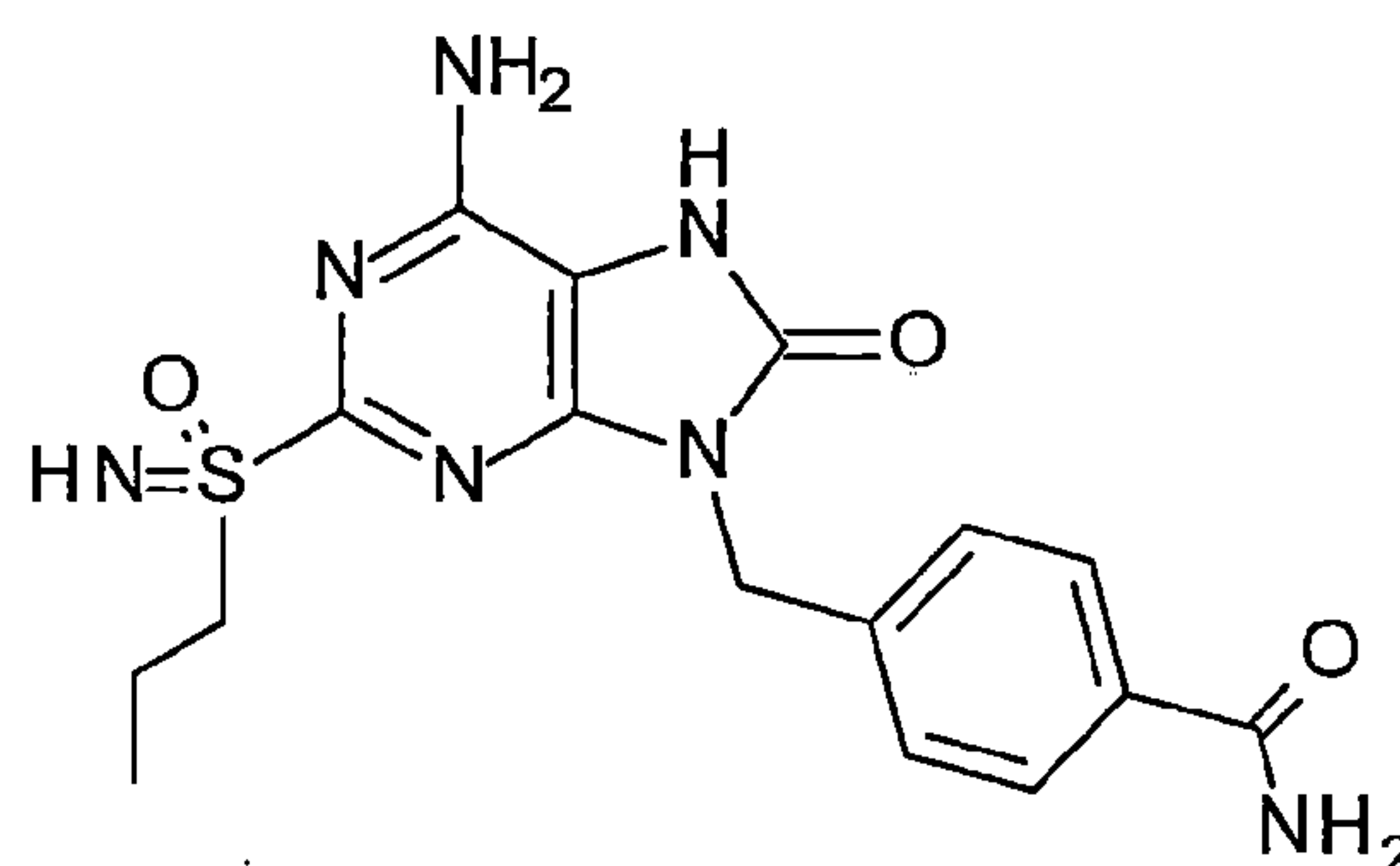
類似於實例15步驟5藉由使用4-[[6-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]-8-側氧基-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-9-基)甲基]苯甲腈(化合物**32d**)代替9-[(2-氯苯基)甲基]-6-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**15d**)製備化合物**32e**、**33a**。獲得4-[(6-胺基-8-側氧基-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-9-基)甲基]苯甲腈(化合物**32e**)及4-[(6-胺基-8-側氧基-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-9-基)甲基]苯甲醯胺(化合物**33a**)之混合物(1.5g)。

步驟6：4-[(6-胺基-8-側氧基-2-丙基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-9-基)甲基]苯甲腈(化合物**32f**)及4-[(6-胺基-8-側氧基-2-丙基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-9-基)甲基]苯甲醯胺(化合物**33b**)之製備

**32f****33b**

類似於實例15步驟6藉由使用4-[(6-胺基-8-側氧基-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-9-基)甲基]苯甲腈(化合物32e)及4-[(6-胺基-8-側氧基-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-9-基)甲基]苯甲醯胺(化合物33a)之混合物代替6-胺基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物15e)製備化合物32f、33b。獲得4-[(6-胺基-8-側氧基-2-丙基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-9-基)甲基]苯甲腈(化合物32f)及4-[(6-胺基-8-側氧基-2-丙基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-9-基)甲基]苯甲醯胺(250 mg, 化合物33b)之白色固體狀混合物。

步驟7：4-[[6-胺基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-9-基]甲基]苯甲腈(化合物32)及4-[[6-胺基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-9-基]甲基]苯甲醯胺(化合物33)之製備

**32****33**

類似於實例15步驟7藉由使用4-[(6-胺基-8-側氧基-2-丙基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-9-基)甲基]苯甲腈(化合物32f)及4-[(6-胺基-8-側氧基-2-丙基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-9-基)甲基]苯甲醯胺(化合物33b)之混合物代替6-胺基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物15f)製備標題化合物。藉由製備型HPLC純化殘餘物，從而得到4-[[6-胺基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-9-基]甲基]苯甲腈(24.7 mg,

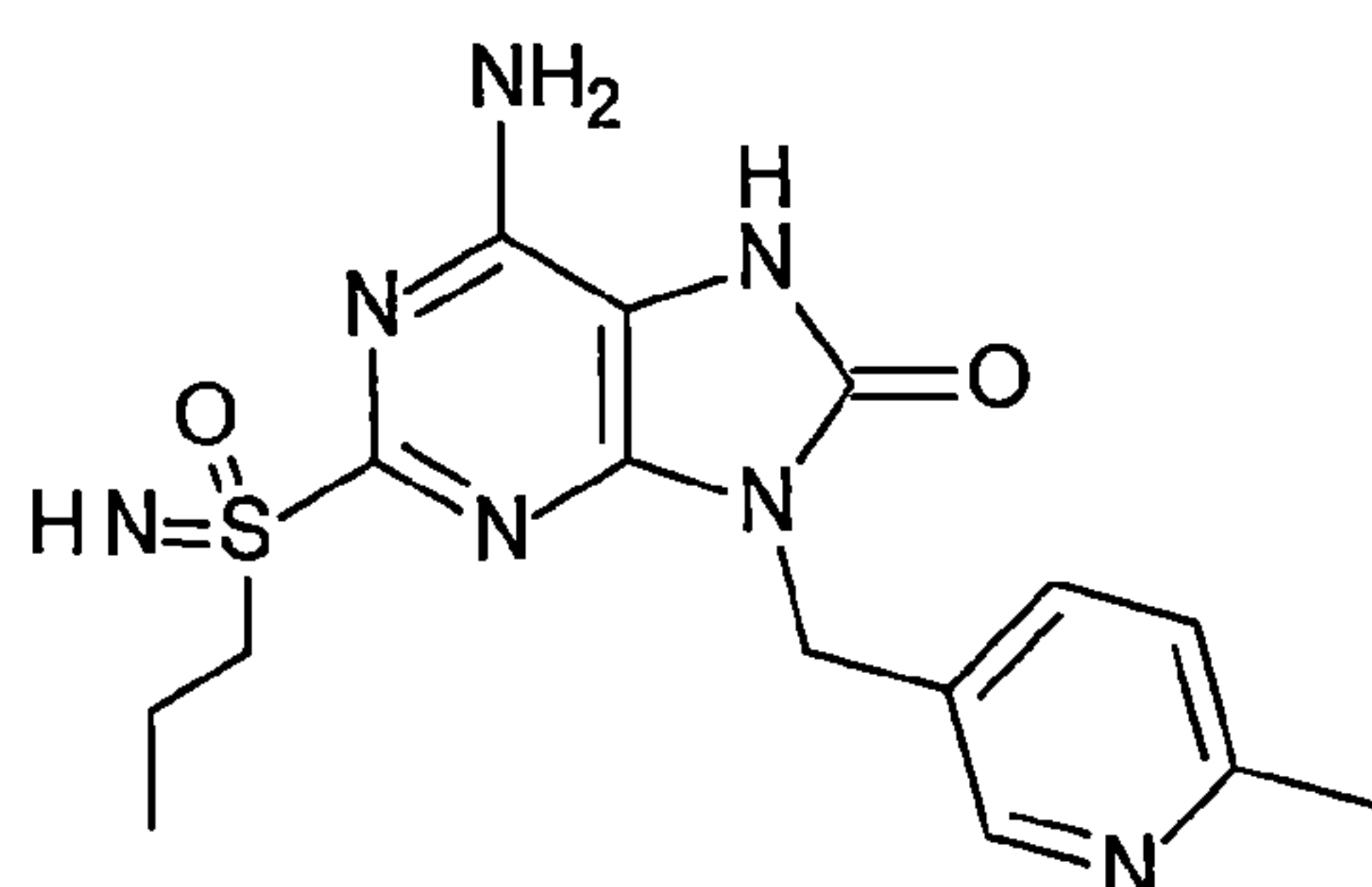
實例32)及4-[[6-胺基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-9-基]甲基]苯甲醯胺(18.8 mg, 實例33)。

實例32：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7.82 (d, *J* = 8.0Hz, 2H), 7.50 (d, *J* = 8.0Hz, 2H), 7.04 (br. s., 2H), 5.06 (s, 2H), 4.02 (s, 1H), 3.29-3.26 (m, 2H), 1.66-1.54 (m, 2H), 0.89 (t, *J* = 8.0Hz, 3H)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 372。

實例33：¹H NMR(400 MHz DMSO-*d*₆) δ ppm: 10.73 (br. s., 1H), 7.94 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.0Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.0Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.02 (br. s., 2H), 5.01 (s, 2H), 4.03 (s, 1H), 3.31-3.27 (m, 2H), 1.68-1.56 (m, 2H), 0.90 (t, *J* = 8.0Hz, 3H)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 390。

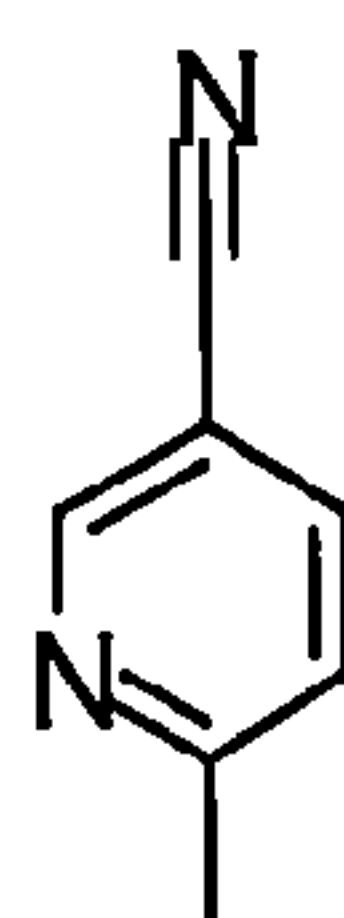
實例34

6-胺基-9-[(6-甲基-3-吡啶基)甲基]-2-(丙基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-8-酮



34

步驟1：6-甲基吡啶-3-甲腈之製備

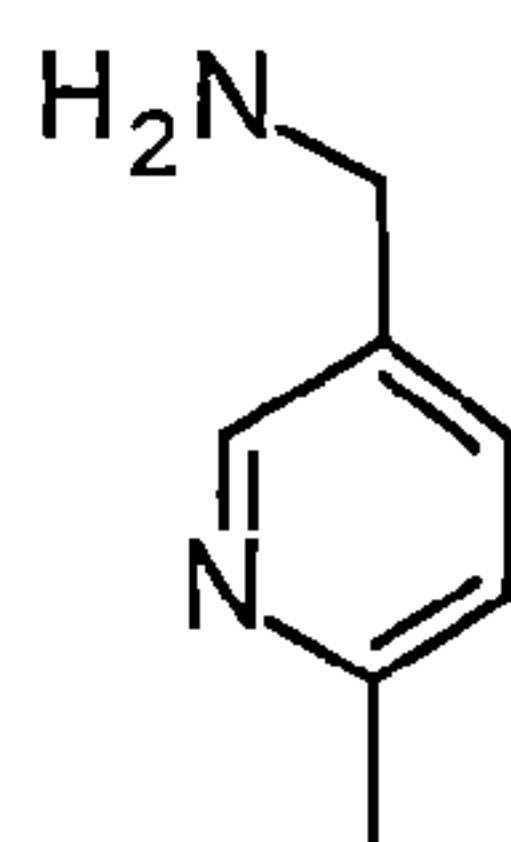


34a

向6-甲基吡啶-3-甲酸(17.0 g, 125 mmol)於甲苯(200 mL)中之懸浮液中逐滴添加三氯化磷(84.24 g, 708 mmol)。在添加之後，將反應

混合物在100℃下攪拌12 hr。使混合物冷卻至RT並在真空中去除溶劑。將殘餘物懸浮於EtOAc (400 mL)中，用飽和NaHCO₃ (400 mL)鹼化，並用EtOAc (300 mL)萃取兩次。將合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在真空中濃縮。藉由在矽膠上管柱層析用(10/1至5/1之PE / EtOAc)溶析純化殘餘物，從而得到淺黃色固體狀6-甲基吡啶-3-甲腈 (10.5 g, 化合物**34a**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 119。

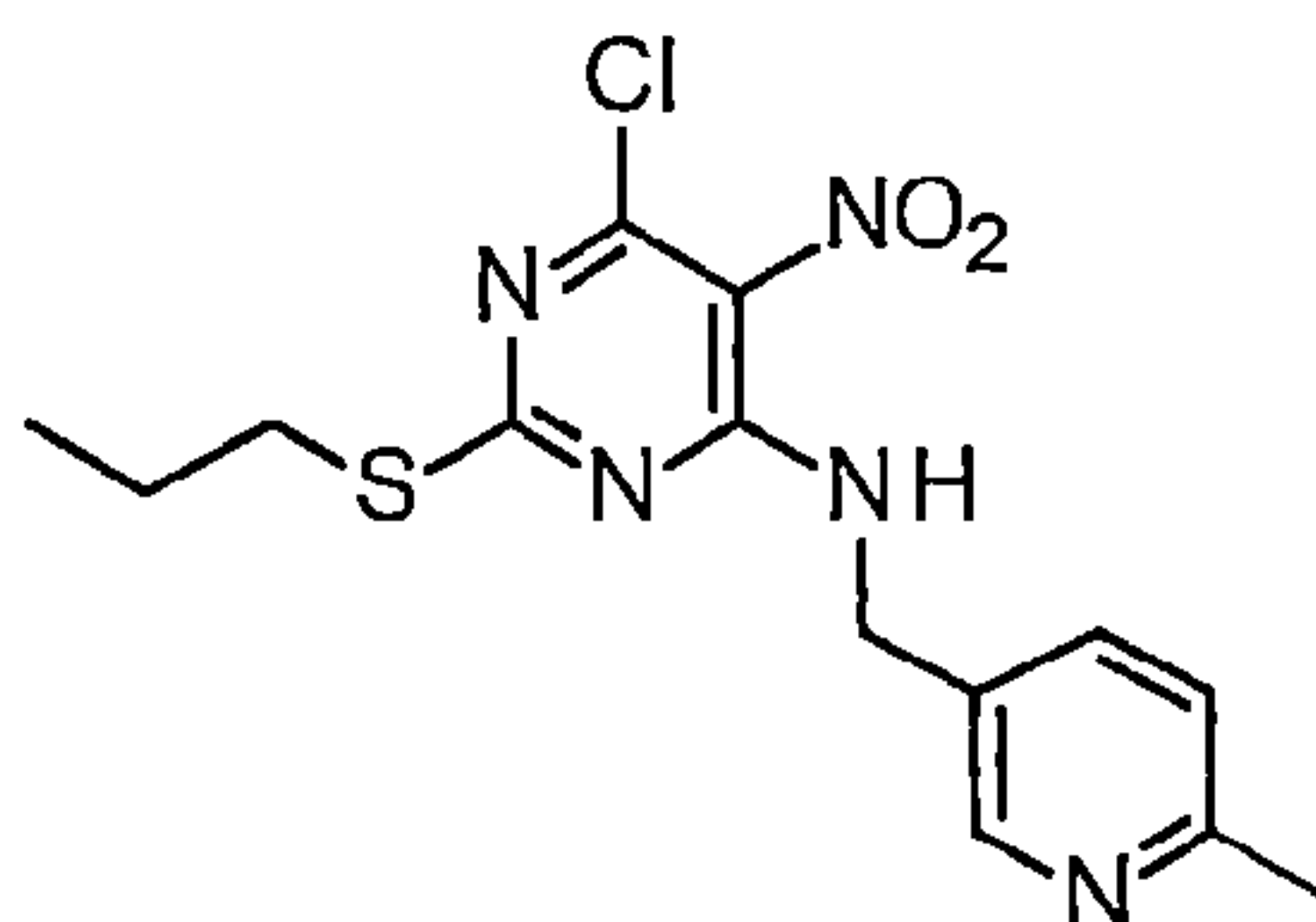
步驟2：(6-甲基-3-吡啶基)甲基胺之製備



34b

在N₂氣氛下向6-甲基吡啶-3-甲腈(10.5 g, 25.7 mmol)於MeOH (80 mL)及NH₃/MeOH (20 mL, 7 M)中之溶液中添加Raney-Ni (2.0 g)。在真空中將懸浮液脫氣並用H₂再充填。將混合物在40℃下在H₂ (50 psi)氣氛下攪拌12 hr。過濾反應混合物並在真空中濃縮濾液，從而得到淺色油狀(6-甲基-3-吡啶基)甲基胺(9.5 g, 化合物**34b**)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.36 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.0Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.0Hz, 1H), 3.69 (s, 2H), 2.42 (s, 3H)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 123。

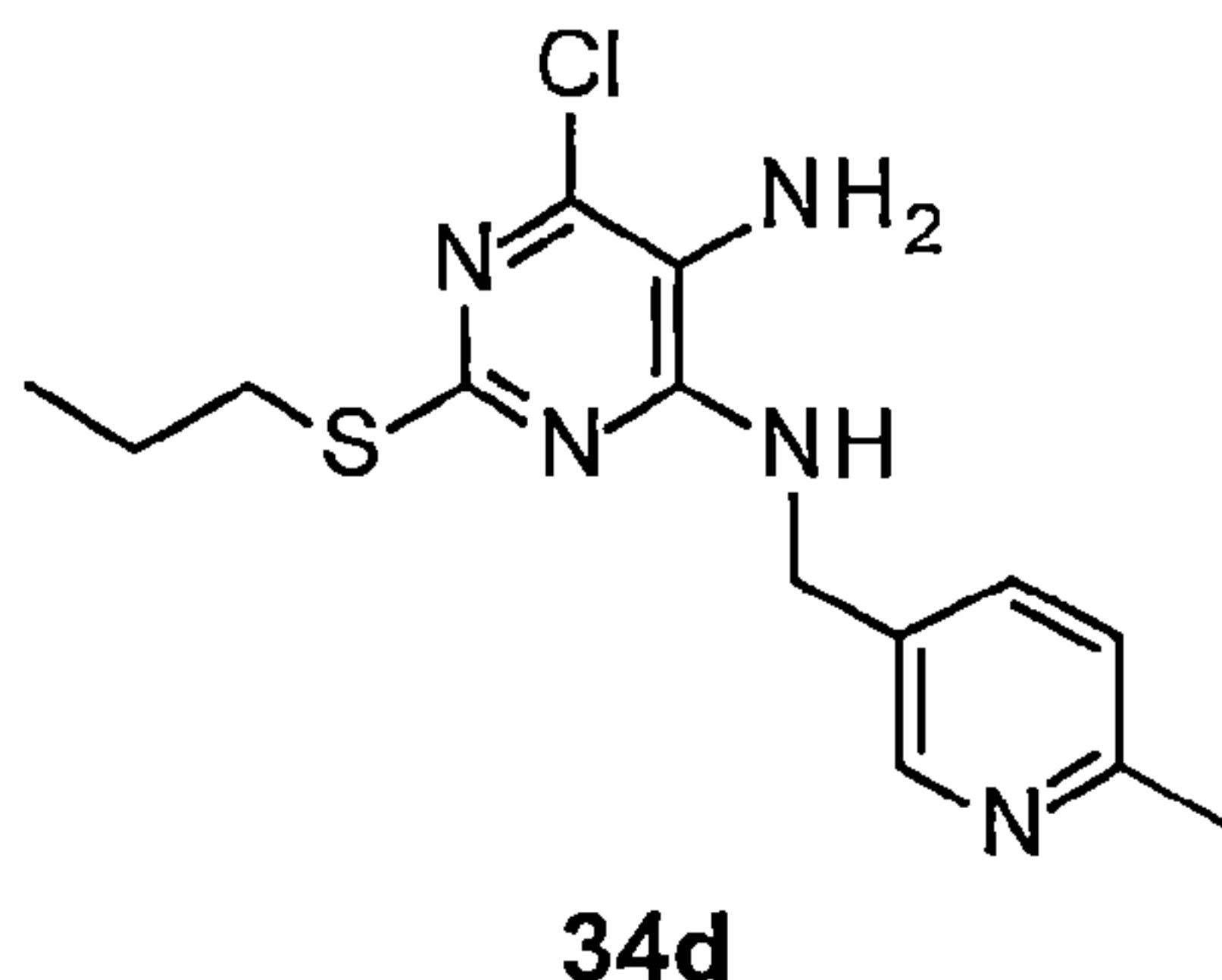
步驟3：6-氯-*N*-[(6-甲基-3-吡啶基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫基-嘓啶-4-胺之製備



34c

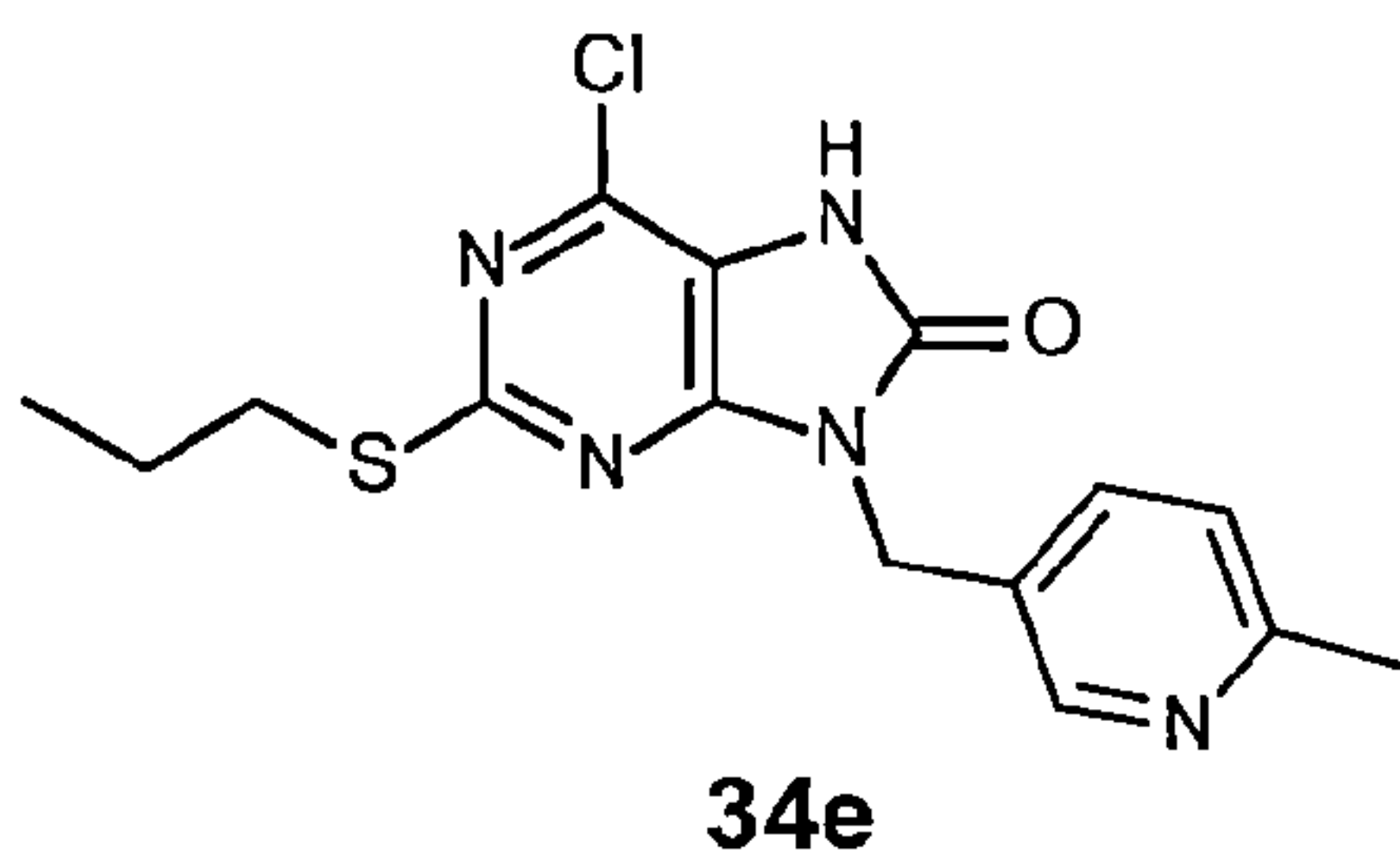
類似於實例15步驟1藉由使用(6-甲基-3-吡啶基)甲基胺(化合物34b)代替(2-氯苯基)甲基胺製備化合物34c。獲得白色固體狀6-氯-*N*-[(6-甲基-3-吡啶基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫基-嘧啶-4-胺(15.5 mg, 化合物34c)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 354。

步驟4：6-氯-*N*-4-[(6-甲基-3-吡啶基)甲基]-2-丙基硫基-嘧啶-4,5-二胺之製備



類似於實例15步驟2藉由使用6-氯-*N*-[(6-甲基-3-吡啶基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫基-嘧啶-4-胺(化合物34c)代替6-氯-*N*-[(2-氯苯基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫基-嘧啶-4-胺(化合物15a)製備化合物34d。獲得白色固體狀6-氯-*N*-4-[(6-甲基-3-吡啶基)甲基]-2-丙基硫基-嘧啶-4,5-二胺(10.9 g, 化合物34d)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 324。

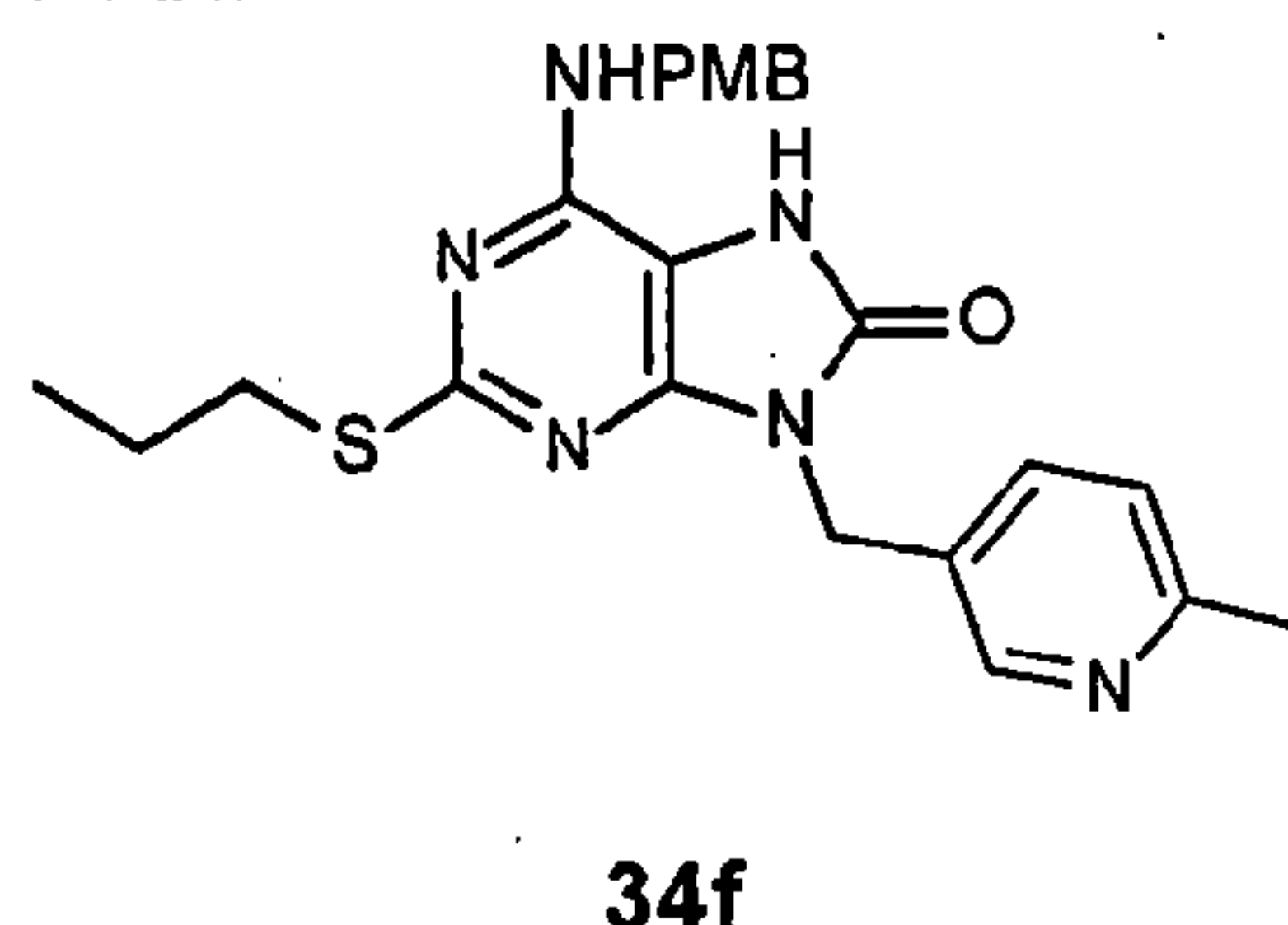
步驟5：6-氯-9-[(6-甲基-3-吡啶基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮之製備



類似於實例15步驟3藉由使用6-氯-*N*-4-[(6-甲基-3-吡啶基)甲基]-2-丙基硫基-嘧啶-4,5-二胺(化合物34d)代替6-氯-*N*-4-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫基-嘧啶-4,5-二胺(化合物15b)製備化合物34e。獲得白色固體狀6-氯-9-[(6-甲基-3-吡啶基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(12.0 g,

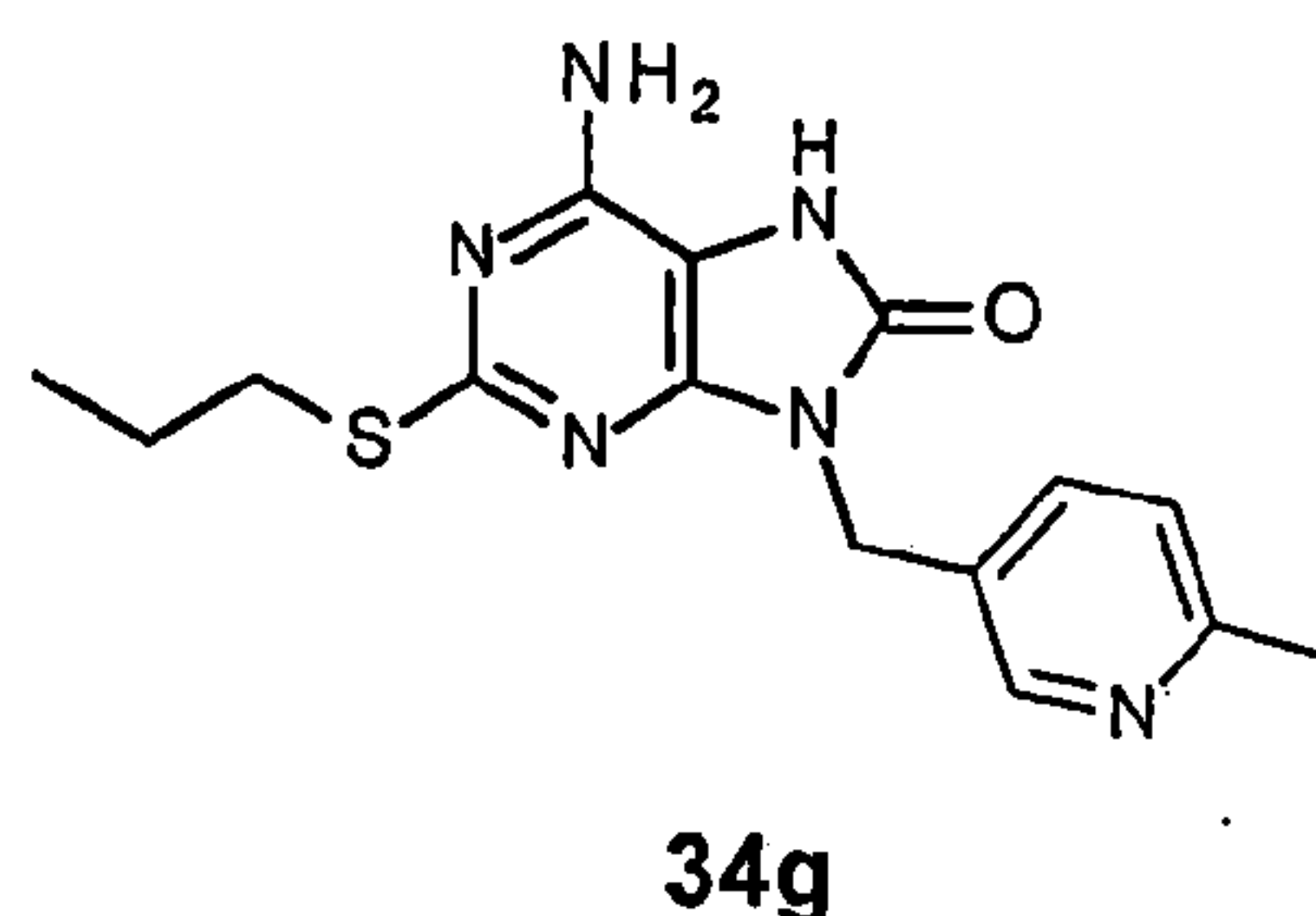
化合物**34e**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 350。

步驟6：6-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]-9-[(6-甲基-3-吡啶基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮之製備



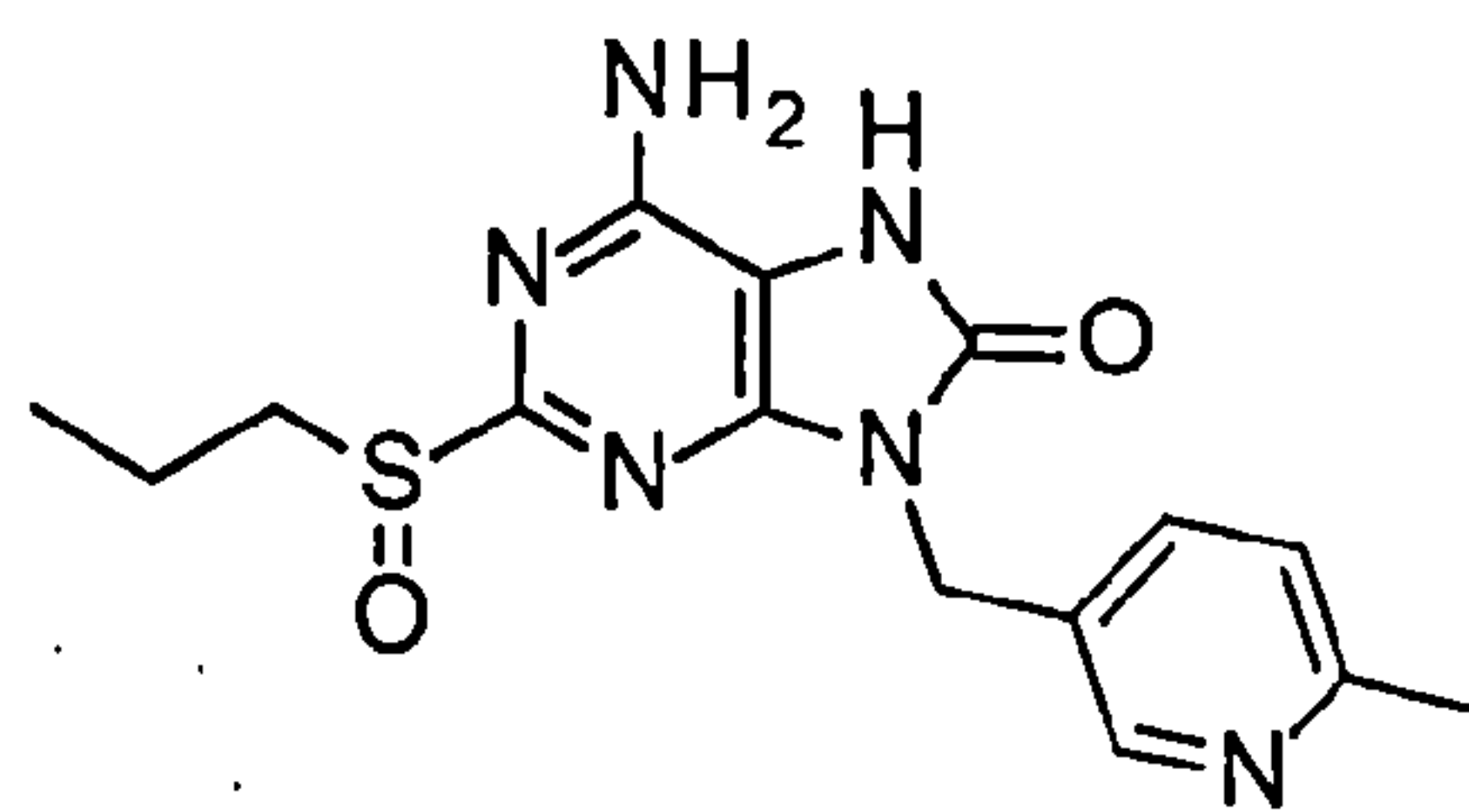
類似於實例**15**步驟**4**藉由使用6-氯-9-[(6-甲基-3-吡啶基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**34e**)代替6-氯-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**15c**)製備化合物**34f**。獲得白色固體狀6-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]-9-[(6-甲基-3-吡啶基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(15.0 g, 化合物**34f**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 451。

步驟7：6-胺基-9-[(6-甲基-3-吡啶基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮之製備



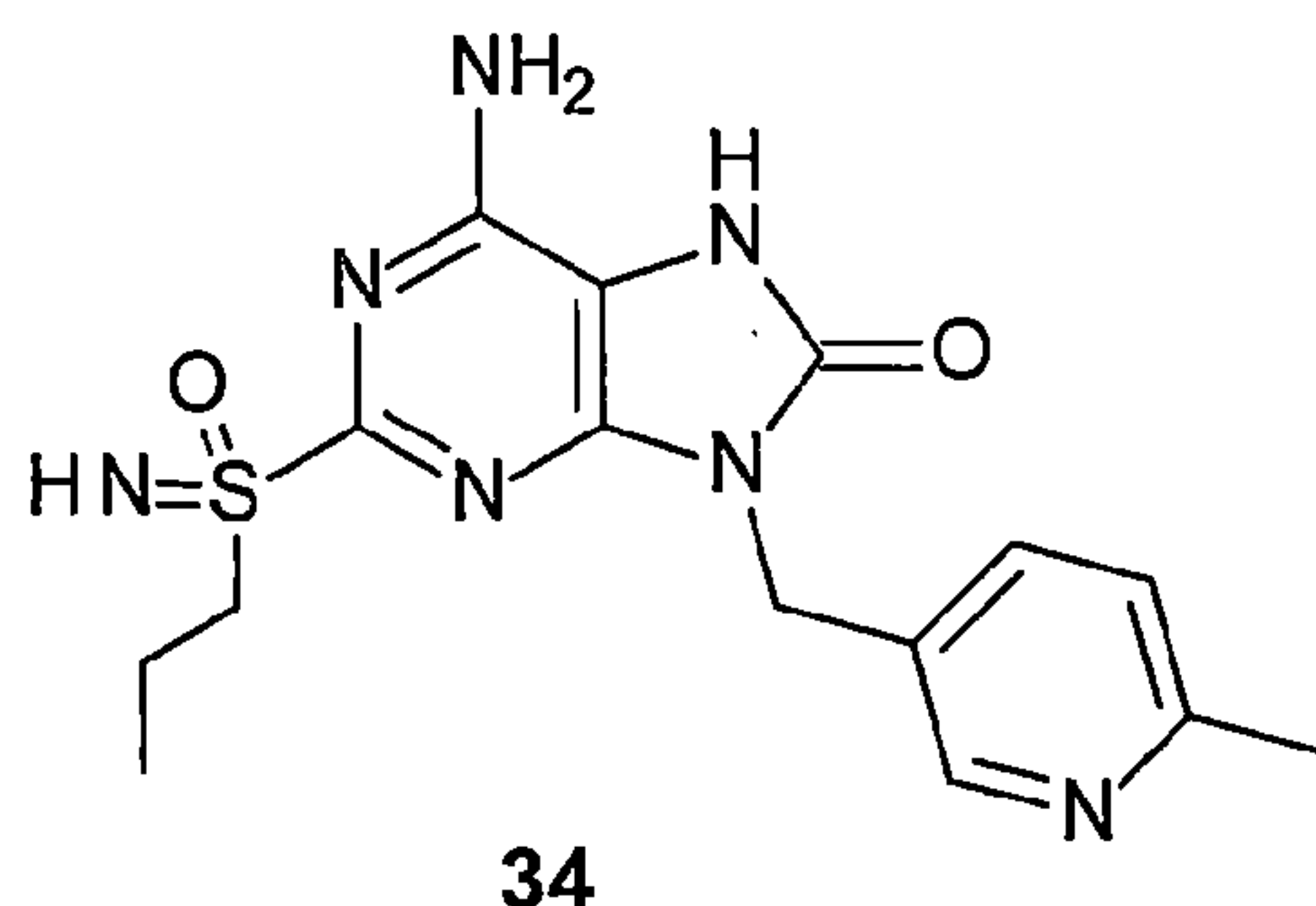
類似於實例**15**步驟**5**藉由使用6-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]-9-[(6-甲基-3-吡啶基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**34f**)代替9-[(2-氯苯基)甲基]-6-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**15d**)製備化合物**34g**。獲得白色固體狀6-胺基-9-[(6-甲基-3-吡啶基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(7.9 g, 化合物**34g**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 331。

步驟8：6-胺基-9-[(6-甲基-3-吡啶基)甲基]-2-丙基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-8-酮之製備

**34h**

類似於實例15步驟6藉由使用6-胺基-9-[(6-甲基-3-吡啶基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**34g**)代替6-胺基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**15e**)製備化合物**34h**。獲得白色固體狀6-胺基-9-[(6-甲基-3-吡啶基)甲基]-2-丙基亞磺基-7*H*-嘌呤-8-酮(300 mg, 化合物**34h**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 347。

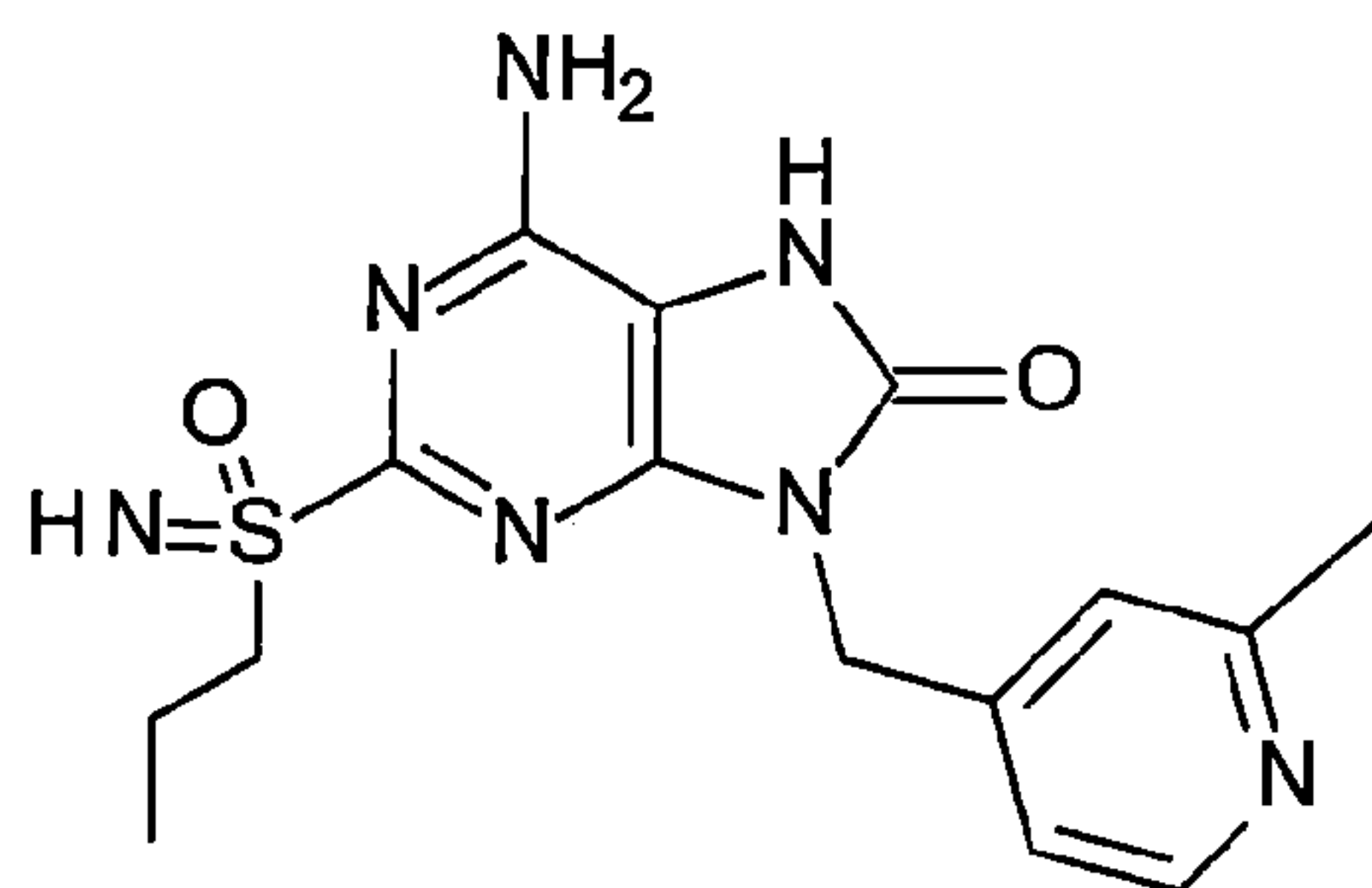
步驟9：6-胺基-9-[(6-甲基-3-吡啶基)甲基]-2-(丙基磺基亞胺基)-7*H*-嘌呤-8-酮之製備

**34**

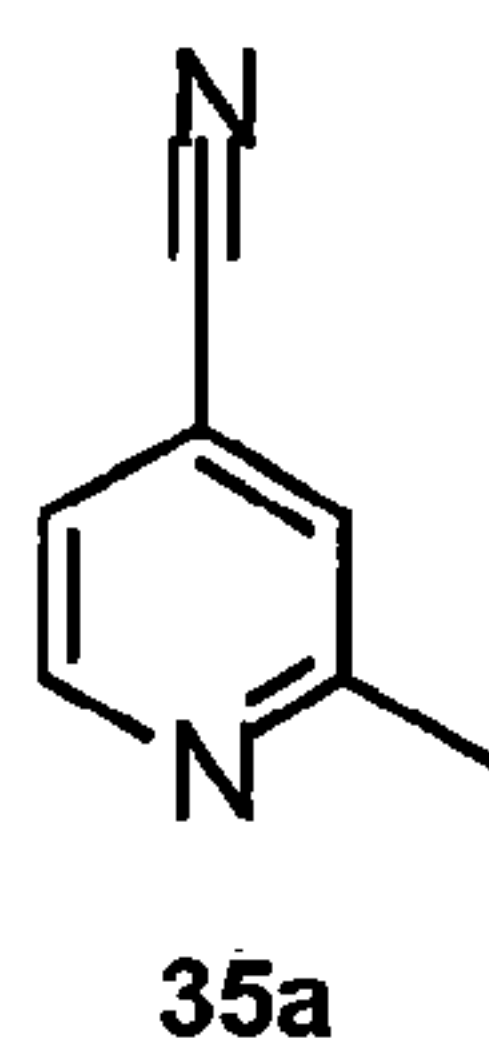
類似於實例15步驟7藉由使用6-胺基-9-[(6-甲基-3-吡啶基)甲基]-2-丙基亞磺基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**34h**)代替6-胺基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基亞磺基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**15f**)製備標題化合物。獲得白色固體狀6-胺基-9-[(6-甲基-3-吡啶基)甲基]-2-(丙基磺基亞胺基)-7*H*-嘌呤-8-酮(13 mg, 實例**34**)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.47 (s, 1H), 7.63 (dd, *J* = 8.0Hz, 2.0Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.0Hz, 1H), 7.07 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.06 (s, 1H), 3.32-3.29 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.71-1.57 (m, 2H), 0.92 (t, *J* = 7.4Hz, 3H)所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 363。

實例35

6-胺基-9-[(2-甲基-4-吡啶基)甲基]-2-(丙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-8-酮

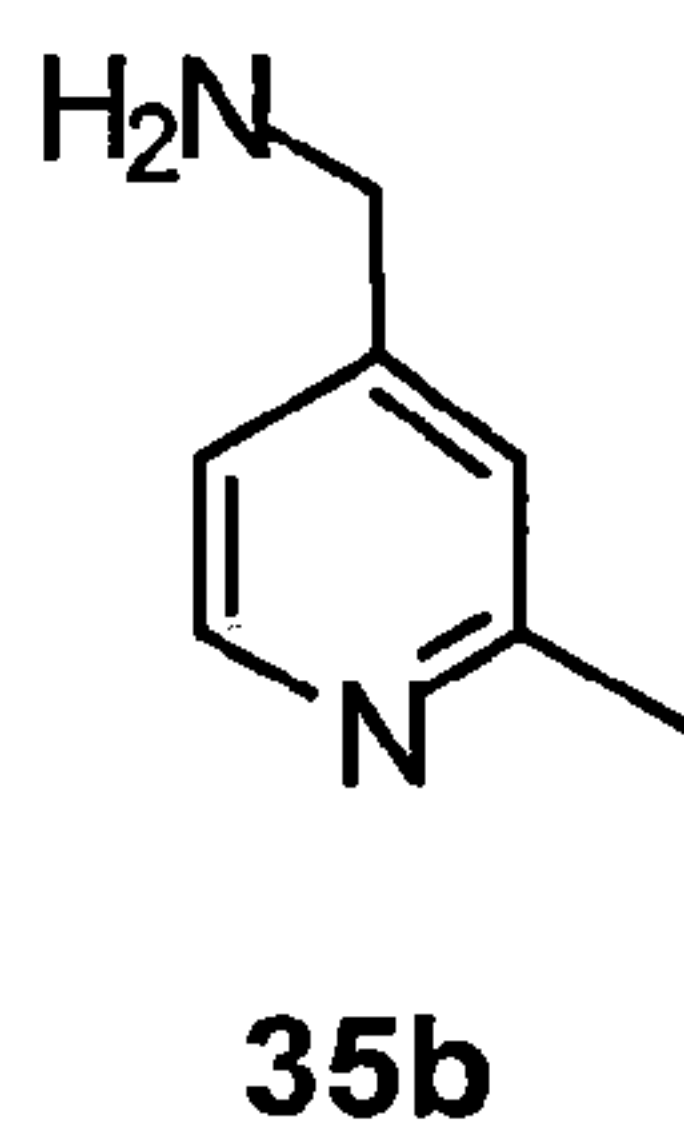


步驟1：2-甲基吡啶-4-甲腈之製備



將2-氯吡啶-4-甲腈(30.0 g, 216.0 mmol)、AlMe₃ (11 mL, 220 mmol, 2 M於甲苯中)及Pd(PPh₃)₄ (2.3 g, 2.0 mmol)於二噁烷(400 mL)中之混合物在N₂氣氛下加熱至130℃並保持10 hr。使混合物冷卻至RT，然後倒入冰水(1000 mL)中，用EtOAc萃取。將合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮。藉由管柱層析用PE/EtOAc (2/1)溶析純化殘餘物，得到黃色晶體狀2-甲基吡啶-4-甲腈(化合物**35a**)。(5.2 g)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δppm:8.68 (d, *J* = 5.0Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.33 (d, *J* = 5.0Hz, 1H), 2.63 (s, 3H)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 119。

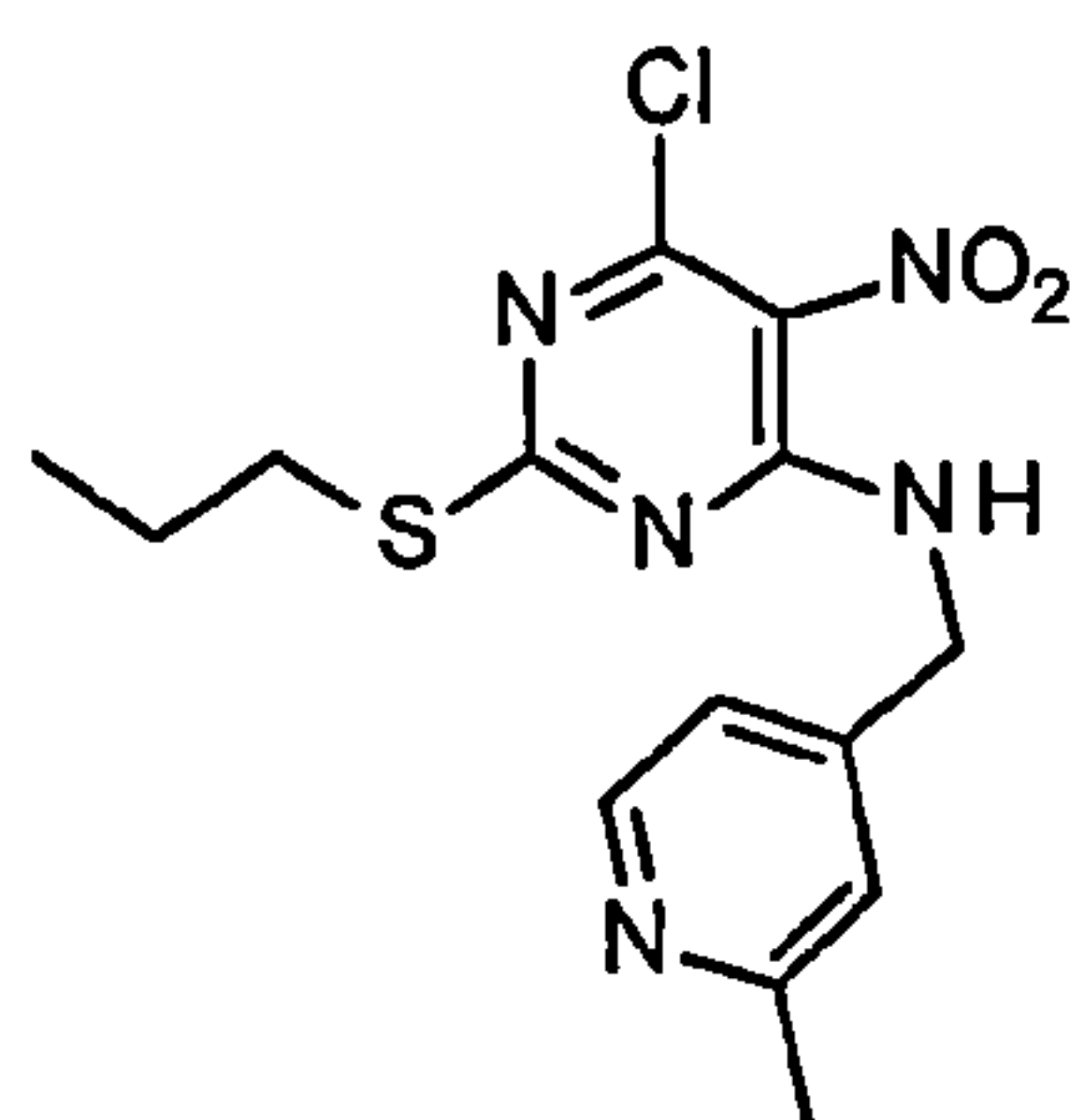
步驟2：(2-甲基-4-吡啶基)甲胺之製備



在N₂氣氛下向2-甲基吡啶-4-甲腈(1.6 g, 13 mmol, 化合物**35a**)於

MeOH (30 mL)及NH₃/MeOH (20 mL, 7 M)中之溶液中添加Raney-Ni (2.0 g)。在真空中將懸浮液脫氣且用H₂吹掃2次。將混合物在H₂ (50 psi)氣氛下在40°C下攪拌並保持12 hr。然後過濾反應混合物並在真空中濃縮濾液，從而得到褐色油狀(2-甲基-4-吡啶基)甲胺((1.6 g, 化合物**35b**)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.41 (*J* = 5.0 Hz, 1H), 7.12-7.04 (m, 2H), 3.86 (s, 2H), 2.54 (s, 3H)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 123。

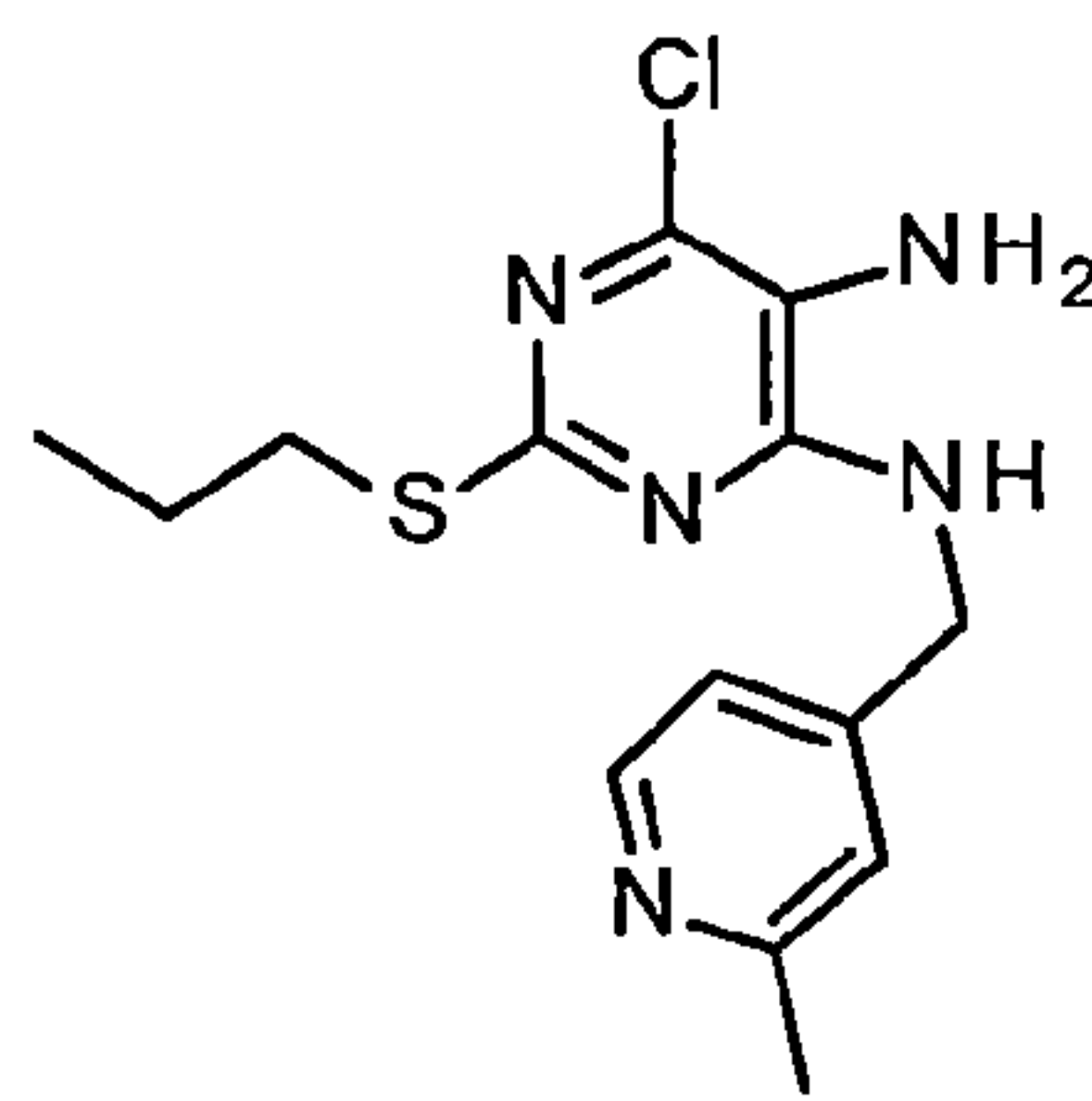
步驟3：6-氯-N-[(2-甲基-4-吡啶基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫基-嘓啶-4-胺之製備



35c

類似於實例15步驟1藉由使用(2-甲基-4-吡啶基)甲胺(化合物**35b**)代替(2-氯苯基)甲胺製備化合物**35c**。獲得白色固體狀6-氯-N-[(2-甲基-4-吡啶基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫基-嘓啶-4-胺(4.3 g, 化合物**35c**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 354。

步驟4：6-氯-N4-[(2-甲基-4-吡啶基)甲基]-2-丙基硫基-嘓啶-4,5-二胺之製備

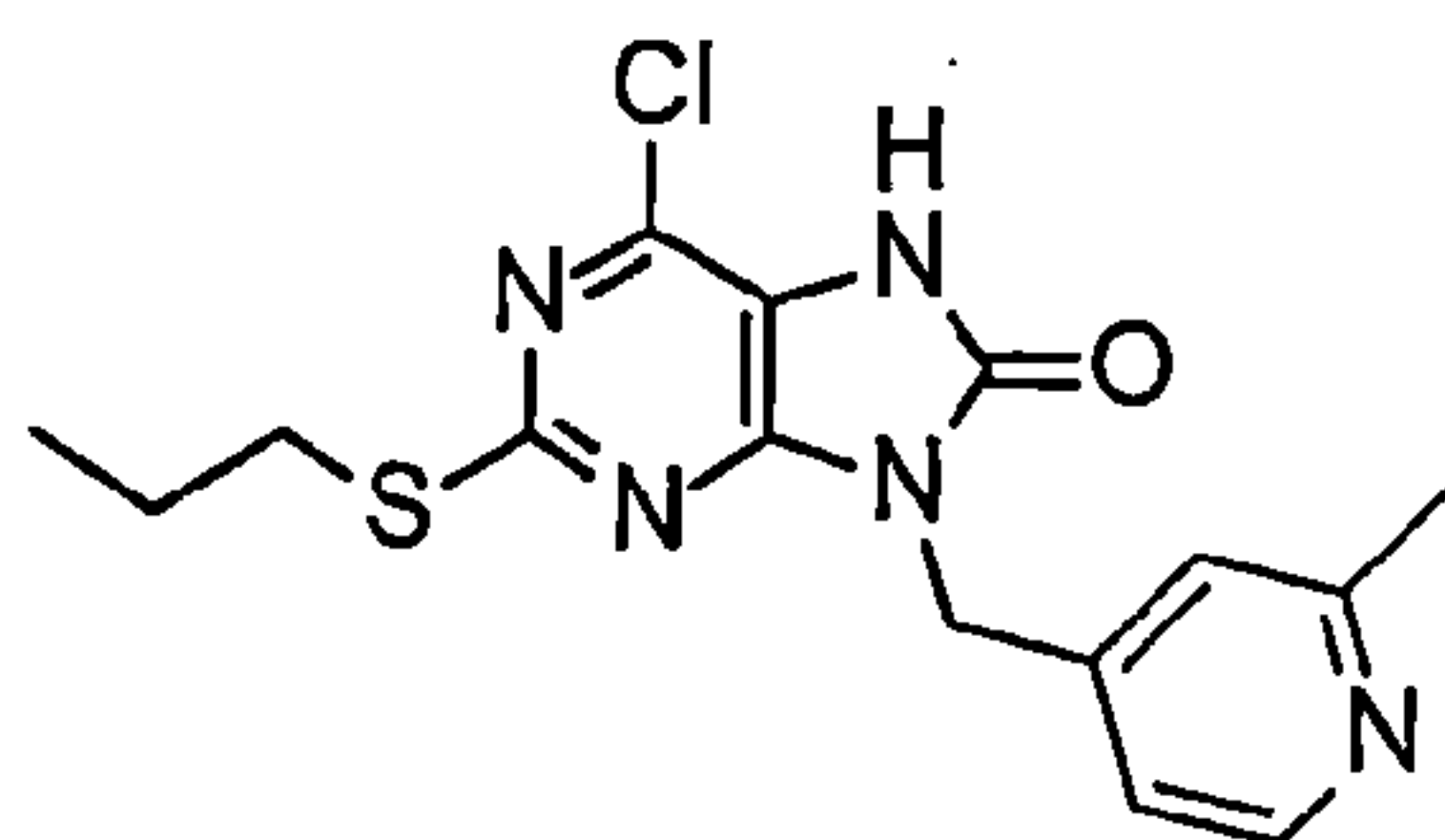


35d

類似於實例15步驟2藉由6-氯-N-[(2-甲基-4-吡啶基)甲基]-5-硝基-

2-丙基硫基-嘧啶-4-胺(化合物**35c**)代替6-氯-*N*-[(2-氯苯基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫基-嘧啶-4-胺(化合物**15a**)製備化合物**35d**。獲得白色固體狀6-氯-*N*-4-[(2-甲基-4-吡啶基)甲基]-2-丙基硫基-嘧啶-4,5-二胺(2.0 g, 化合物**35d**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 324。

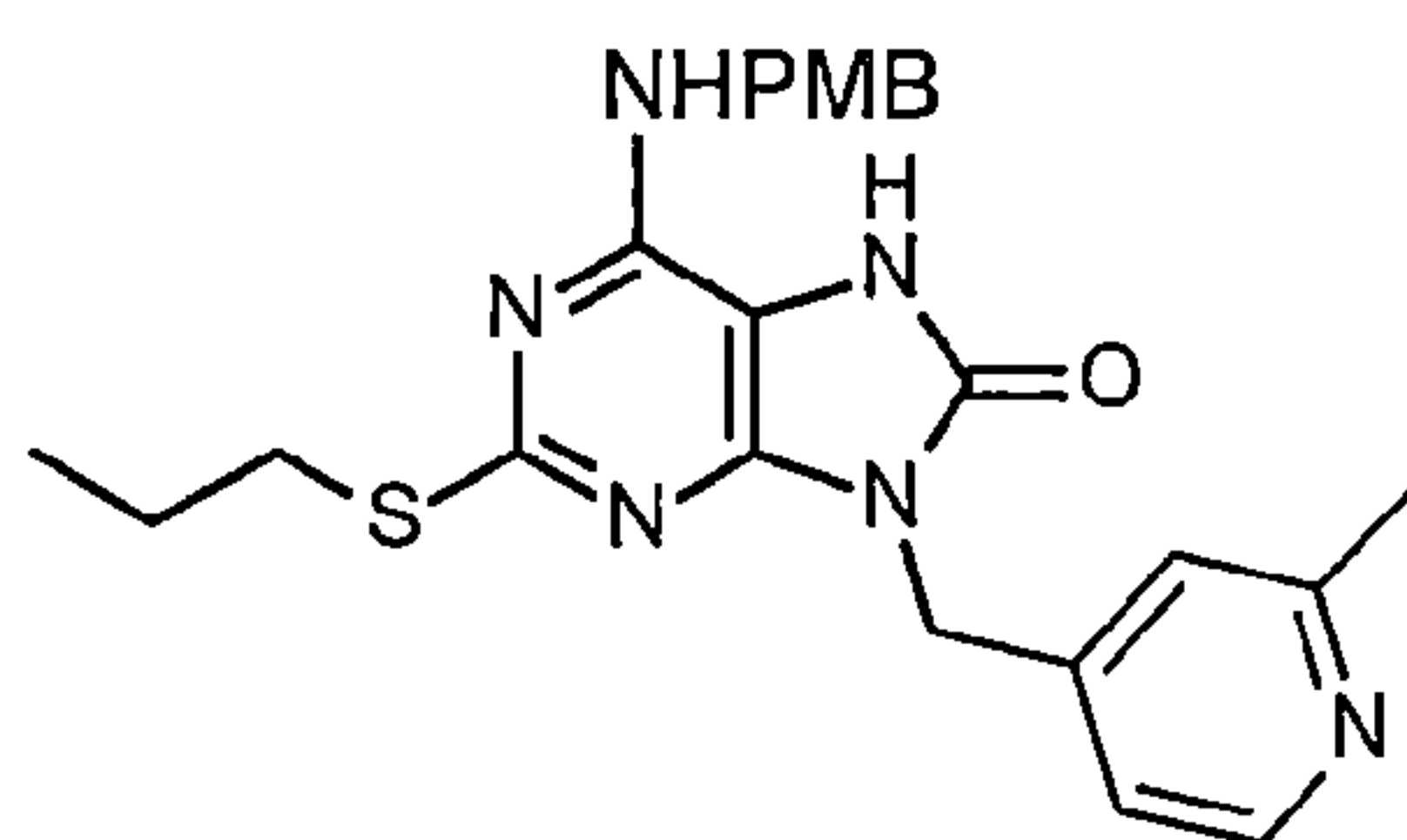
步驟5：6-氯-9-[(2-甲基-4-吡啶基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮之製備



35e

類似於實例15步驟3藉由使用6-氯-*N*4-[(2-甲基-4-吡啶基)甲基]-2-丙基硫基-嘧啶-4,5-二胺(化合物**35d**)代替6-氯-*N*-4-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫基-嘧啶-4,5-二胺(化合物**15b**)製備化合物**35e**。獲得白色固體狀6-氯-9-[(2-甲基-4-吡啶基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(2.5 g, 化合物**35e**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 350。

步驟6：6-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]-9-[(2-甲基-4-吡啶基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮之製備

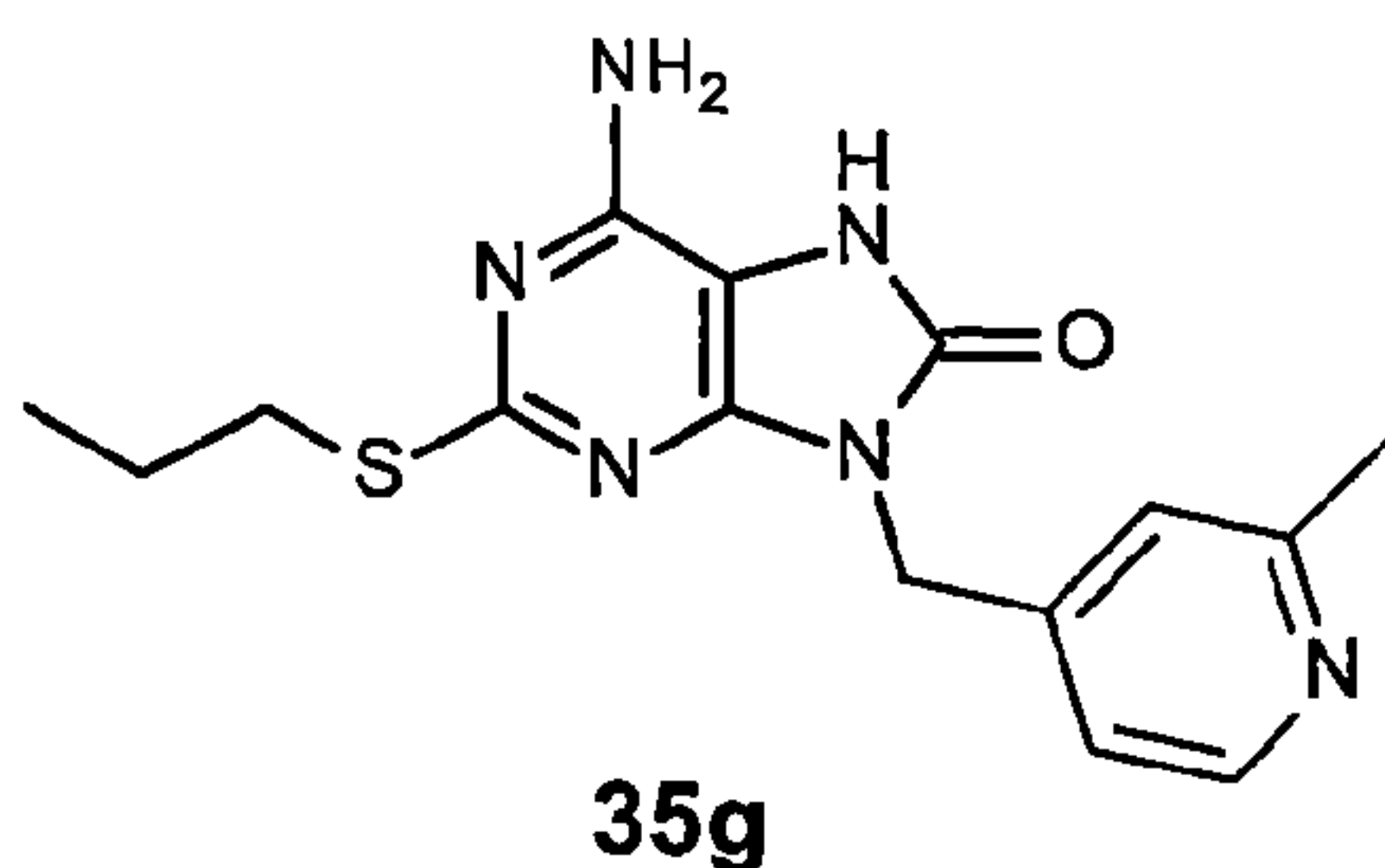


35f

類似於實例15步驟4藉由使用6-氯-9-[(2-甲基-4-吡啶基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**35e**)代替6-氯-9-[(2-甲基-4-吡啶基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**15c**)製備化合物**35f**。獲得白色固體狀6-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]-9-[(2-甲基-4-吡啶基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(3.3 g, 化合物**35f**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]:

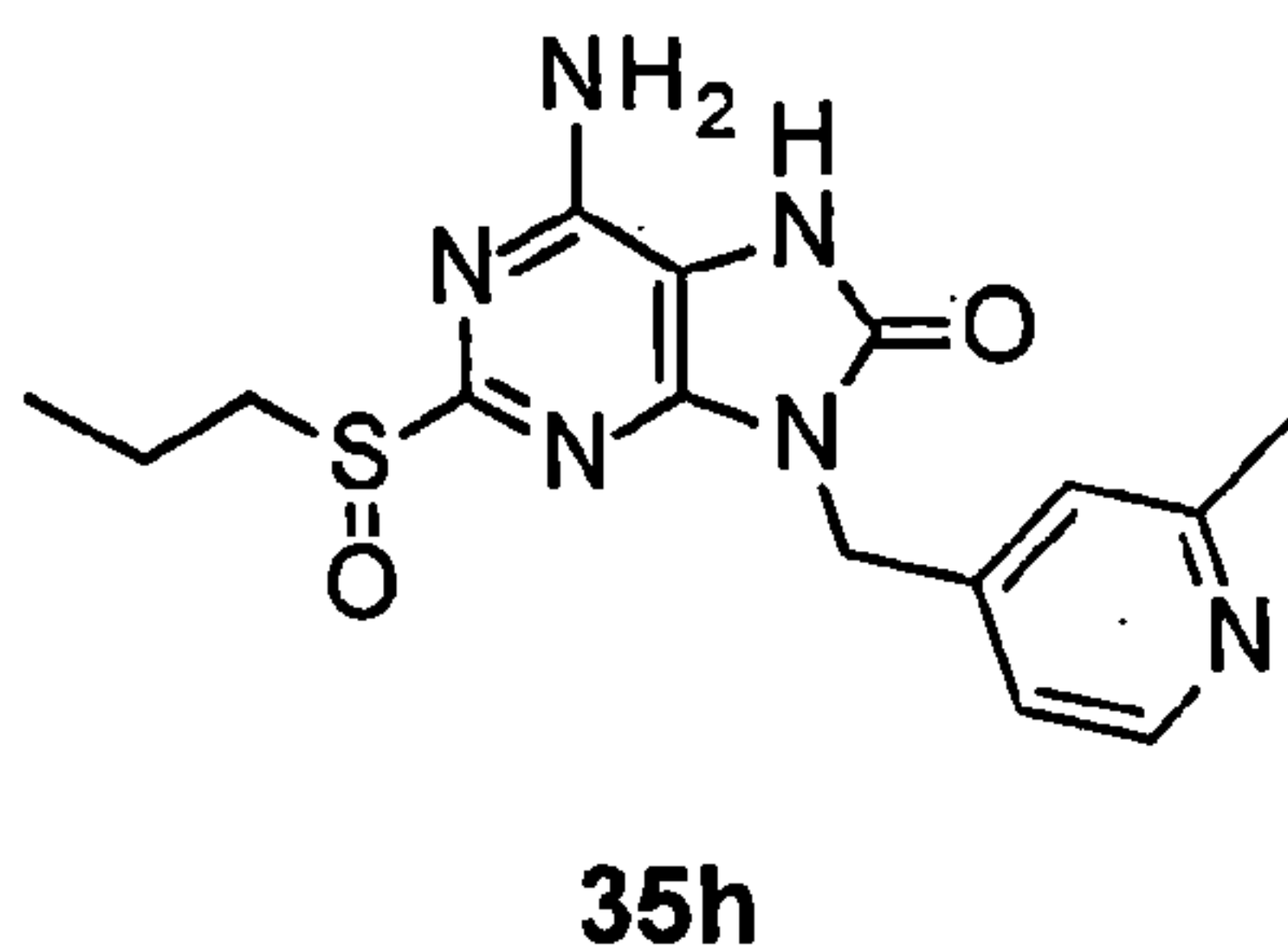
450。

步驟7：6-胺基-9-[(2-甲基-4-吡啶基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮之製備



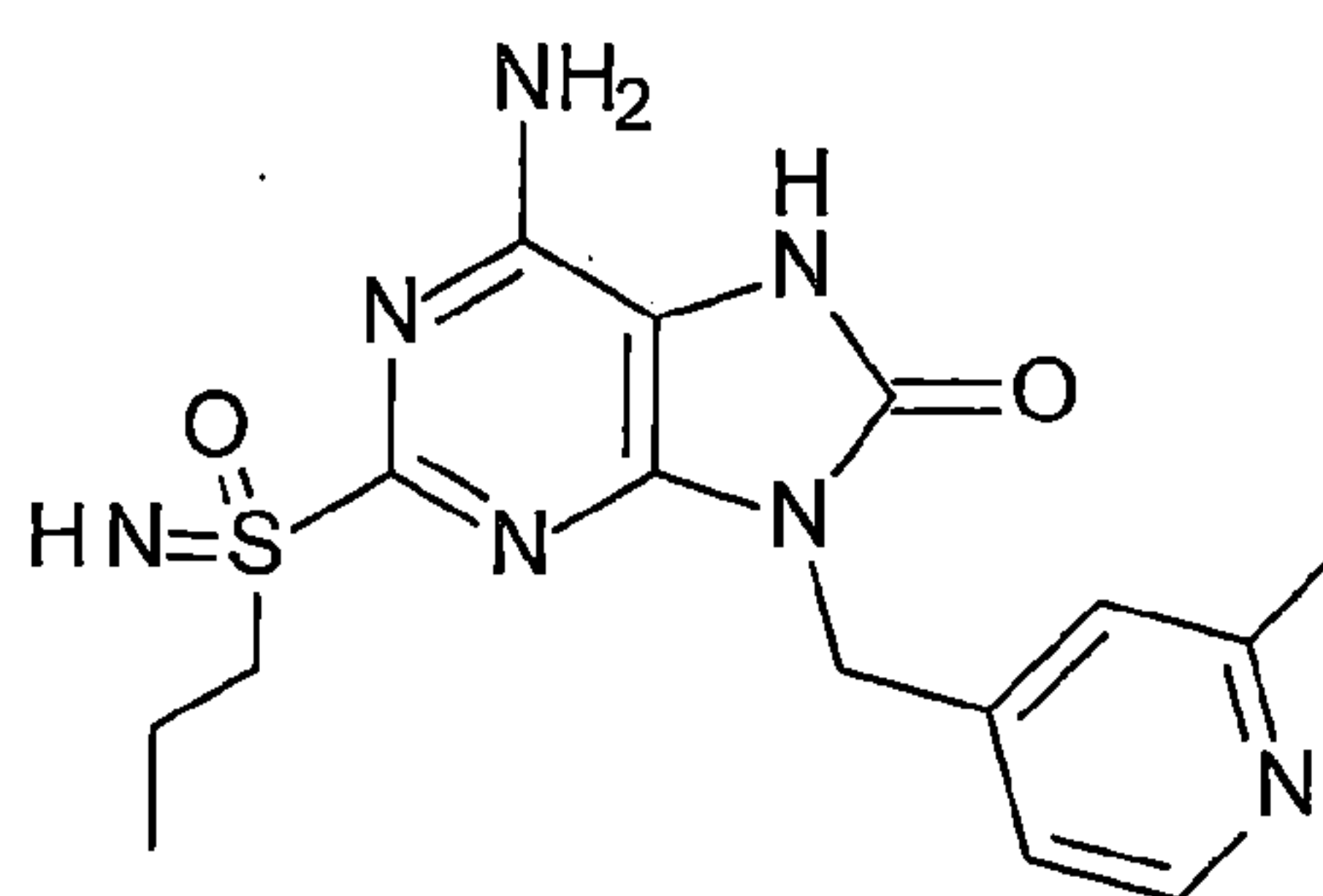
類似於實例15步驟5藉由使用6-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]-9-[(2-甲基-4-吡啶基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物35f)代替9-[(2-氯苯基)甲基]-6-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物15d)製備化合物35g。獲得白色固體狀6-胺基-9-[(2-甲基-4-吡啶基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物35g)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 331。

步驟8：6-胺基-9-[(2-甲基-4-吡啶基)甲基]-2-丙基亞磺基-7*H*-嘌呤-8-酮之製備



類似於實例15步驟6藉由使用6-胺基-9-[(2-甲基-4-吡啶基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物35g)代替6-胺基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物15e)製備化合物35h。獲得白色固體狀6-胺基-9-[(2-甲基-4-吡啶基)甲基]-2-丙基亞磺基-7*H*-嘌呤-8-酮(180 mg, 化合物35h)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 347。

步驟9：6-胺基-9-[(2-甲基-4-吡啶基)甲基]-2-(丙基磺基亞胺基)-7*H*-嘌呤-8-酮之製備

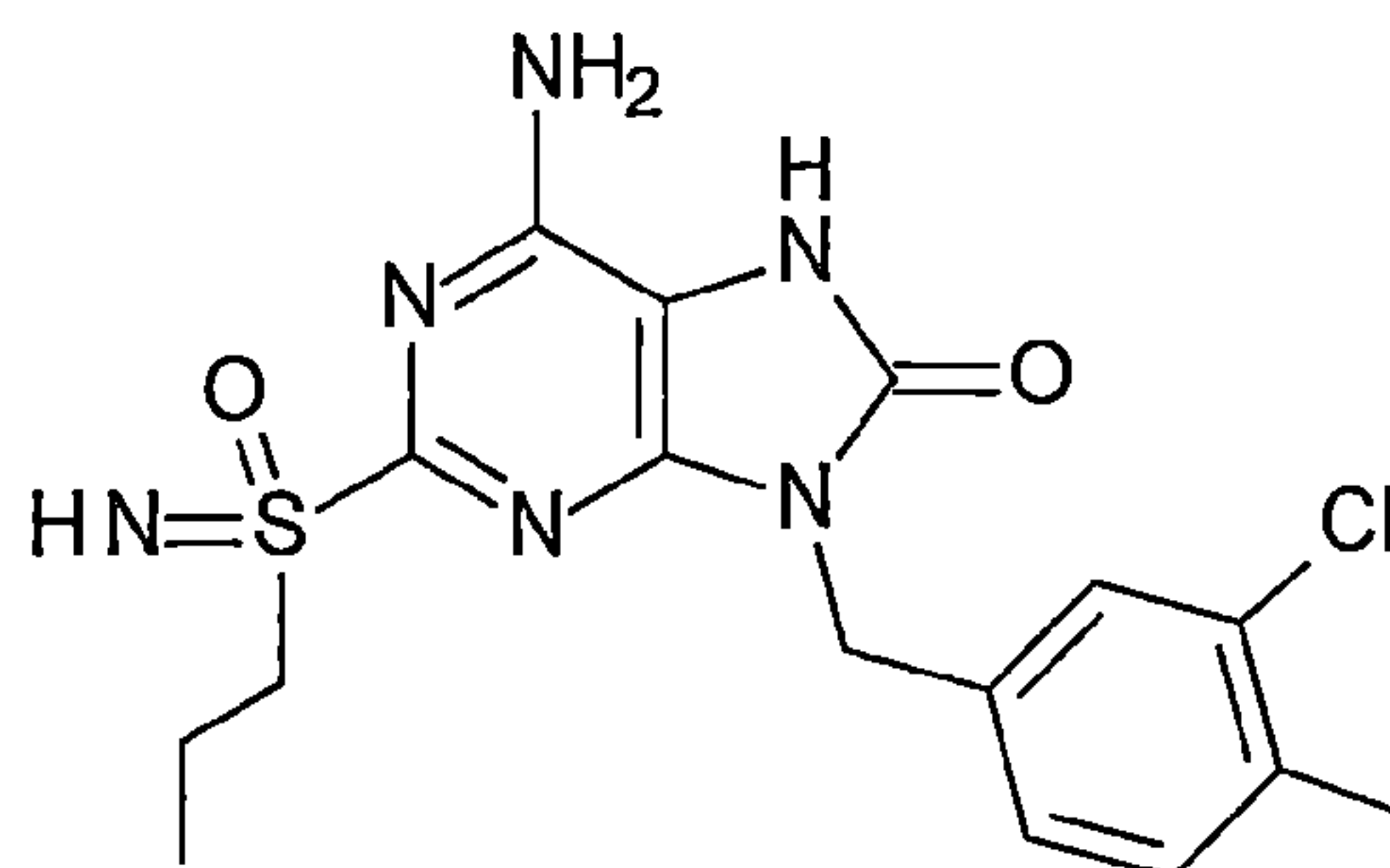


35

類似於實例15步驟7藉由使用6-胺基-9-[(2-甲基-4-吡啶基)甲基]-2-丙基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物35h)代替6-胺基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物15f)製備標題化合物。獲得白色固體狀6-胺基-2-(丙基磺醯亞胺基)-9-[[2,4-二氟苯基)甲基]-7*H*-嘌呤-8-酮(21 mg, 實例35)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10.68 (br. s., 1H), 7.56 (t, *J* = 8.0Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.0Hz, 1H), 7.24-7.14 (m, 1H), 7.01 (br. s., 2H), 4.98 (s, 2H), 4.05 (s, 1H), 3.32-3.24 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.71-1.52 (m, 2H), 0.90 (t, *J* = 8.0Hz, 3H)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 362。

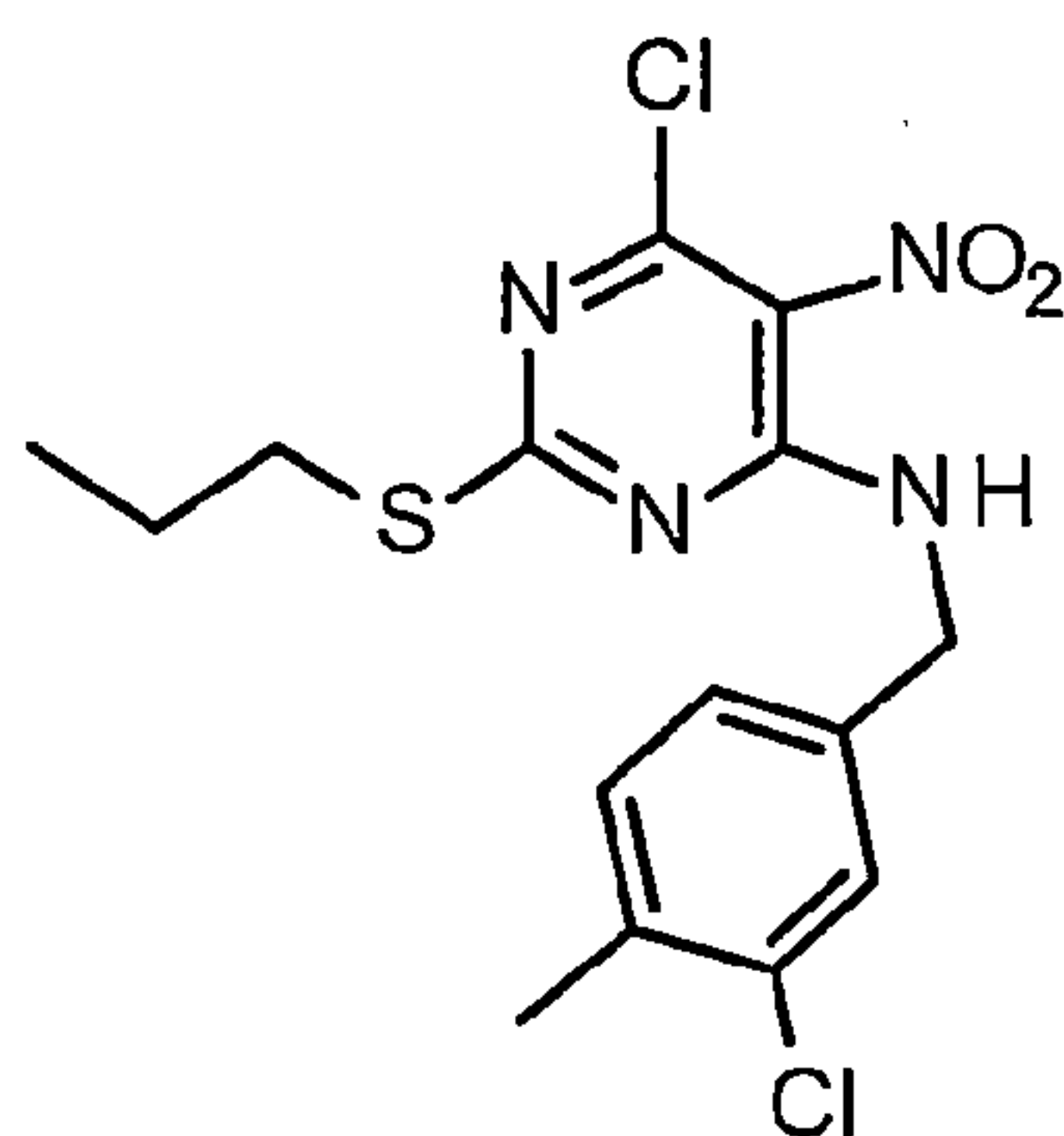
實例36

6-胺基-9-[(3-氯-4-甲基-苯基)甲基]-2-(丙基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-8-酮



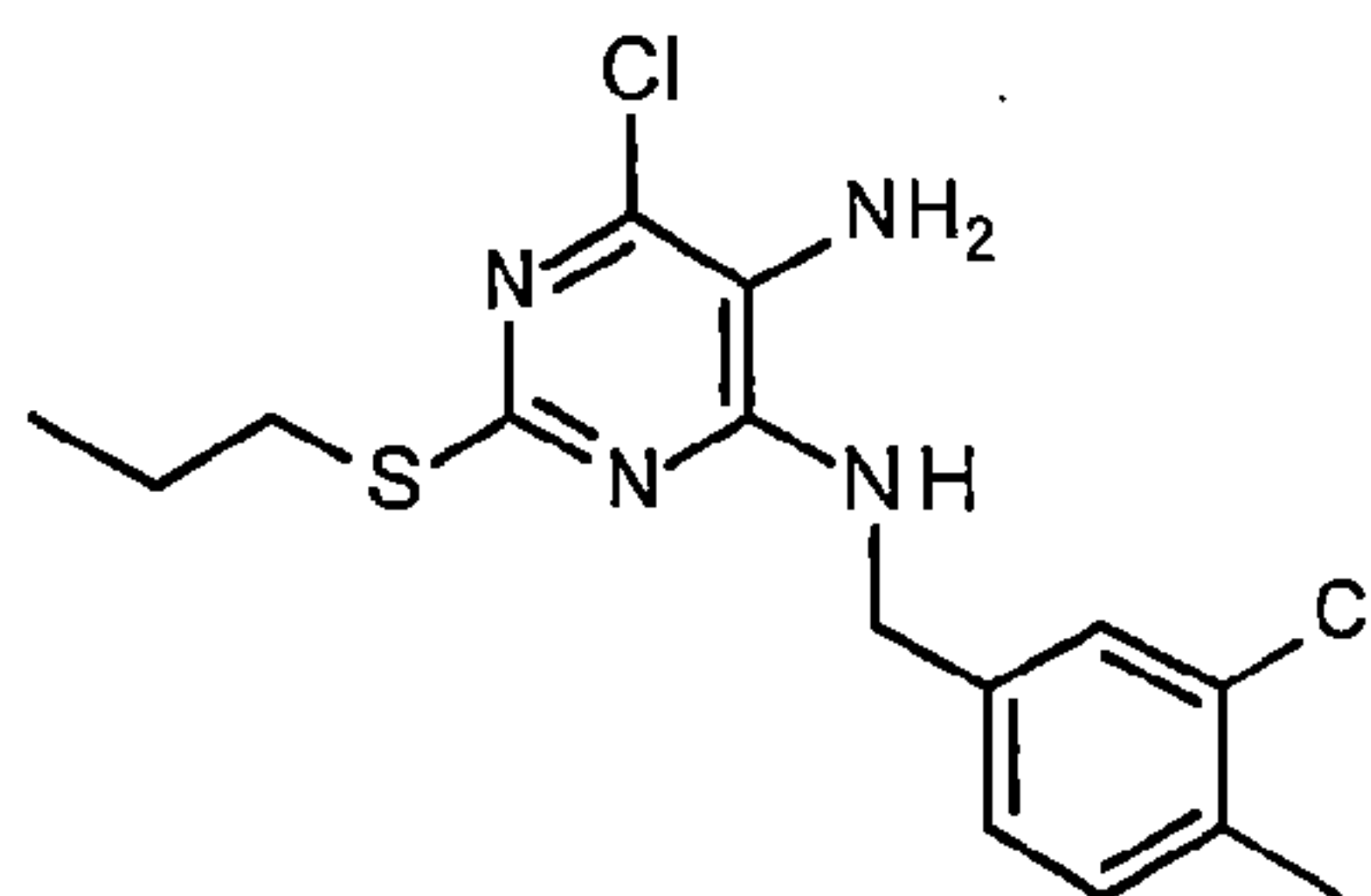
36

步驟1：6-氯-*N*-[(2,4-二氟苯基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫基-嘧啶-4-胺之製備

**36a**

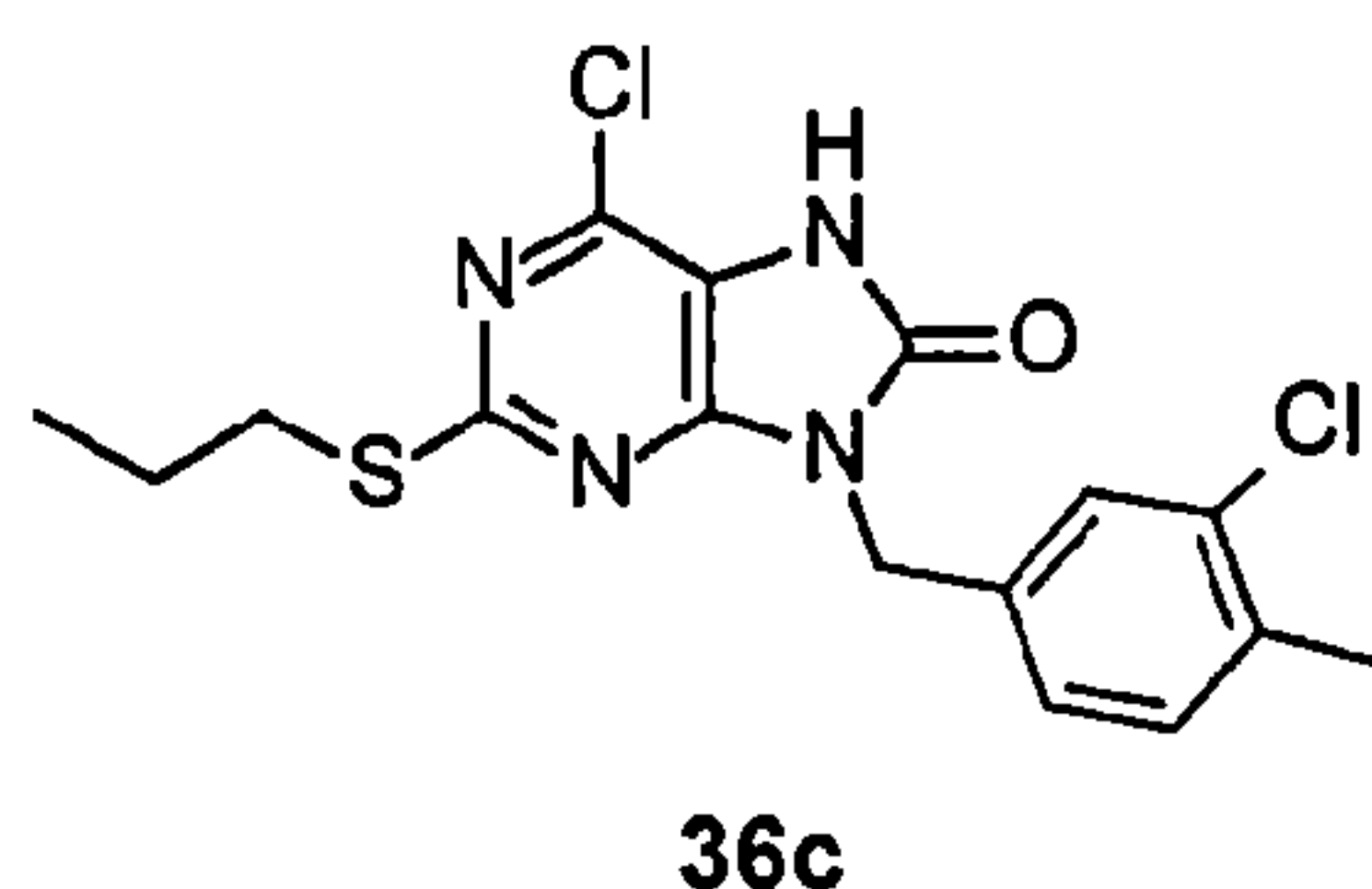
類似於實例15步驟1藉由使用(3-氯-4-甲基-苯基)甲基胺代替(2-氯-苯基)甲基胺製備化合物**36a**。獲得黃色固體狀6-氯-*N*-[(3-氯-4-甲基-苯基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫基-嘧啶-4-胺(5.0 g, 化合物**36a**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 387。

步驟2：6-氯-*N*4-[(3-氯-4-甲基-苯基)甲基]-2-丙基硫基-嘧啶-4,5-二胺之製備

**36b**

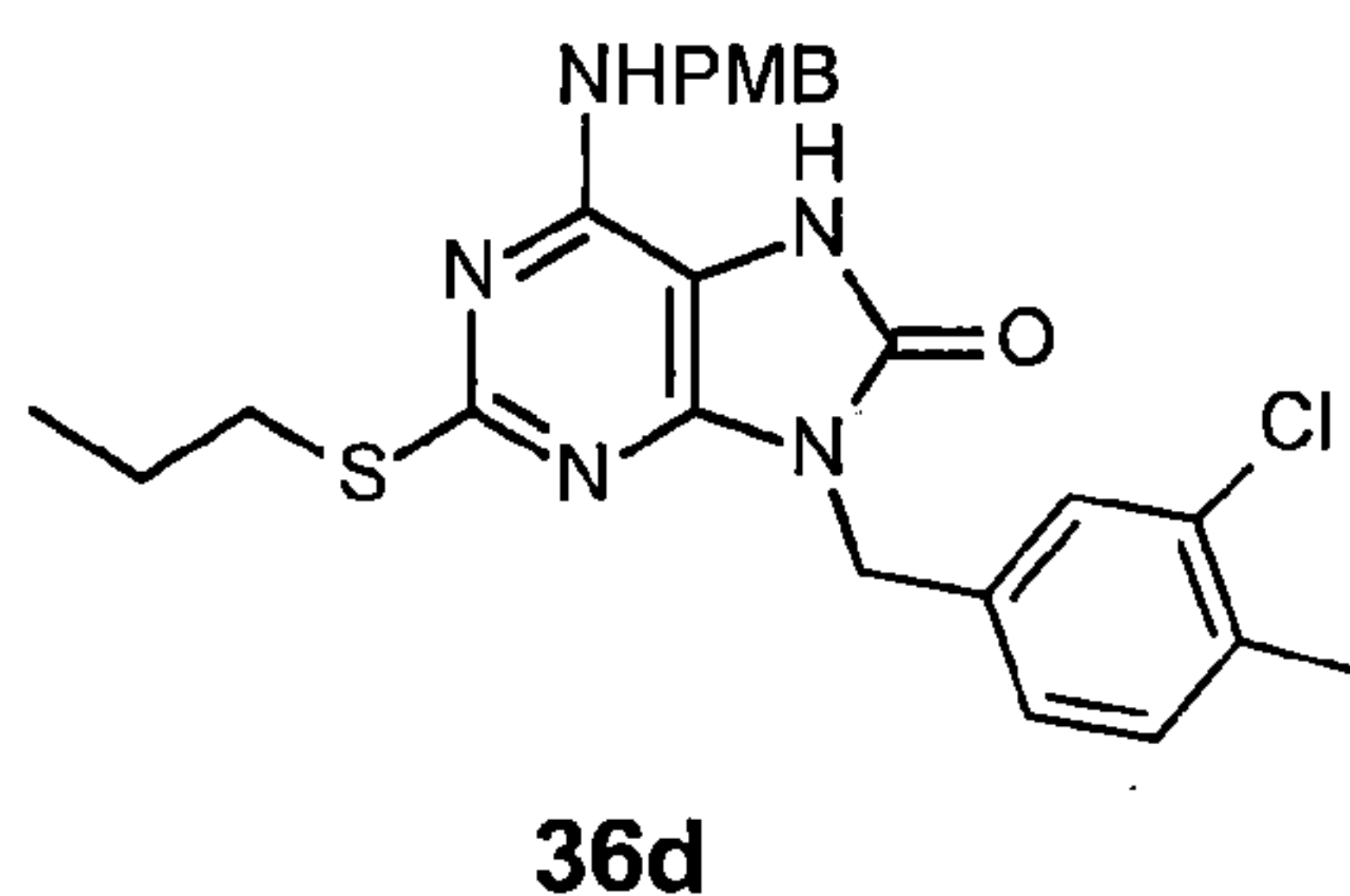
類似於實例15步驟2藉由使用6-氯-*N*-[(3-氯-4-甲基-苯基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫基-嘧啶-4-胺(化合物**36a**)代替6-氯-*N*-[(2-氯-苯基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫基-嘧啶-4-胺(化合物**15a**)製備化合物**36b**。獲得白色固體狀6-氯-*N*4-[(3-氯-4-甲基-苯基)甲基]-2-丙基硫基-嘧啶-4,5-二胺(4.0 g, 化合物**36b**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 357。

步驟3：6-氯-9-[(3-氯-4-甲基-苯基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮之製備



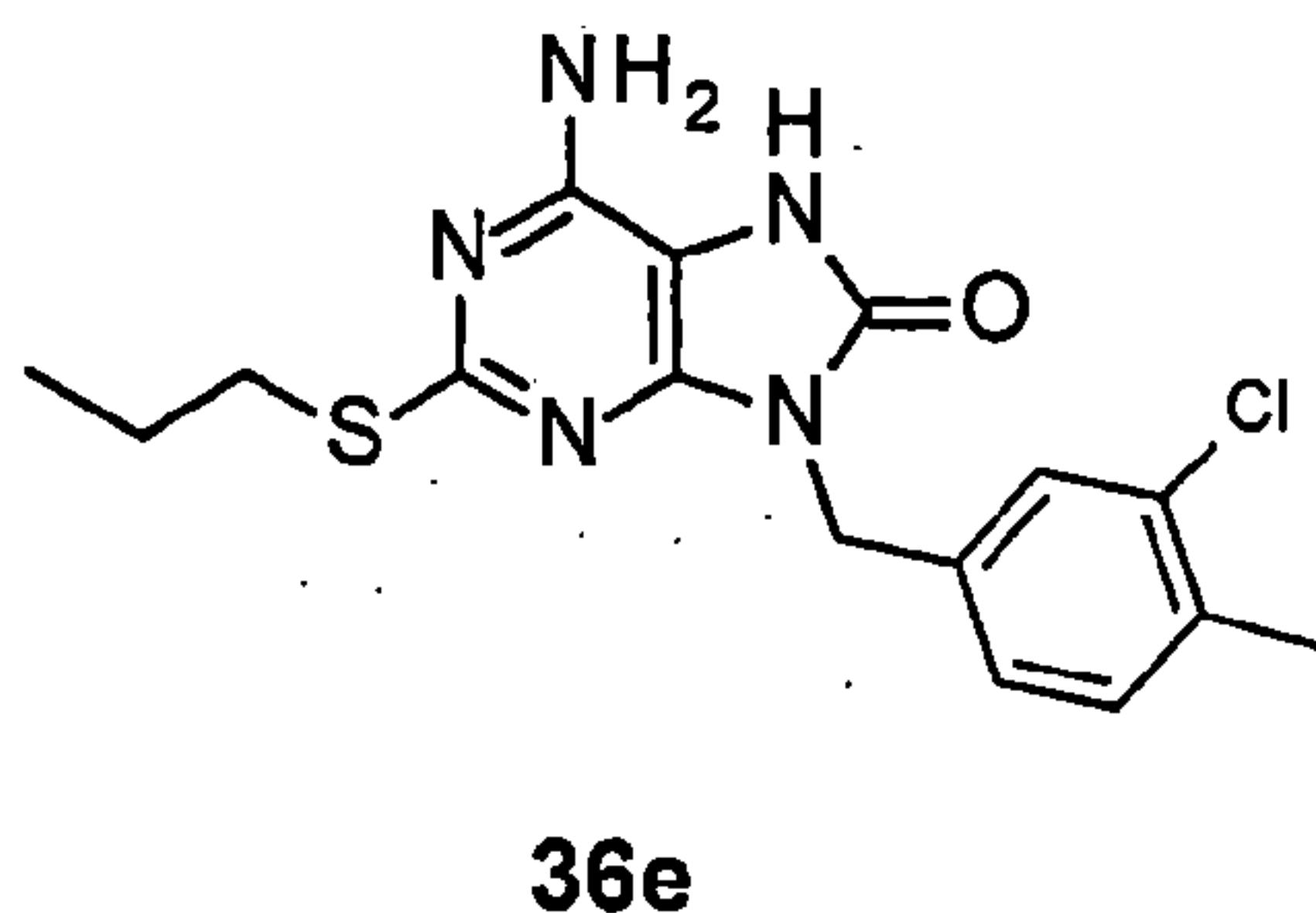
類似於實例15步驟3藉由使用6-氯-N4-[(3-氯-4-甲基-苯基)甲基]-2-丙基硫基-嘧啶-4,5-二胺(化合物**36b**)代替6-氯-N4-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫基-嘧啶-4,5-二胺(化合物**15b**)製備化合物**36c**。獲得白色固體狀6-氯-9-[(3-氯-4-甲基-苯基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**36c**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 383。

步驟4：9-[(3-氯-4-甲基-苯基)甲基]-6-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮之製備



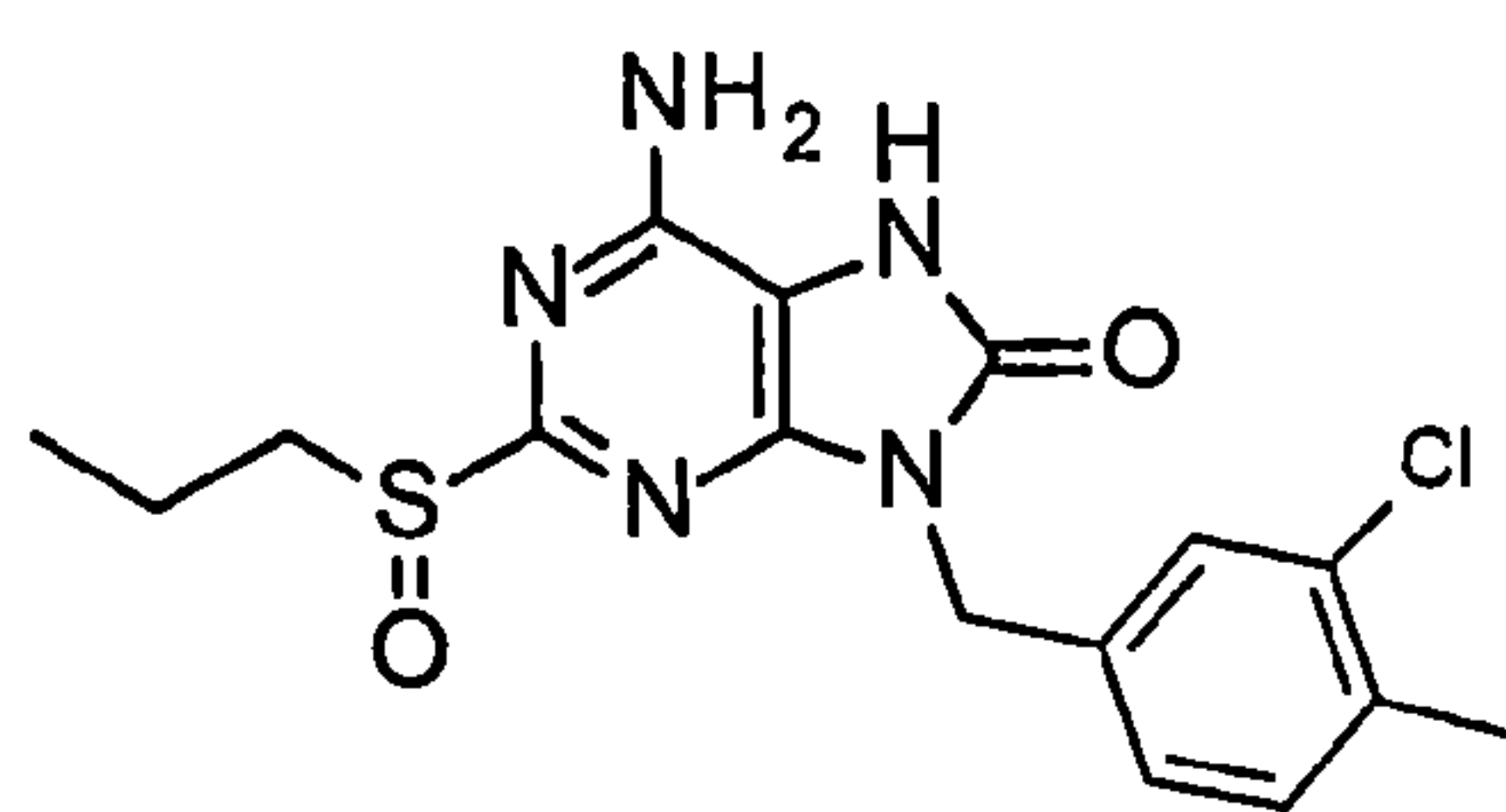
類似於實例15步驟4藉由使用6-氯-9-[(3-氯-4-甲基-苯基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**36c**)代替6-氯-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**15c**)製備化合物**36d**。獲得白色固體狀9-[(3-氯-4-甲基-苯基)甲基]-6-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(4.0 g, 化合物**36d**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 484。

步驟5：6-胺基-9-[(3-氯-4-甲基-苯基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮之製備



類似於實例15步驟5藉由使用9-[(3-氯-4-甲基-苯基)甲基]-6-[(4-甲氧基苯基)甲基氨基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物36d)代替9-[(2-氯苯基)甲基]-6-[(4-甲氧基苯基)甲基氨基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮製備化合物36e。獲得白色固體狀6-胺基-9-[(3-氯-4-甲基-苯基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(230 mg, 化合物36e)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 364。

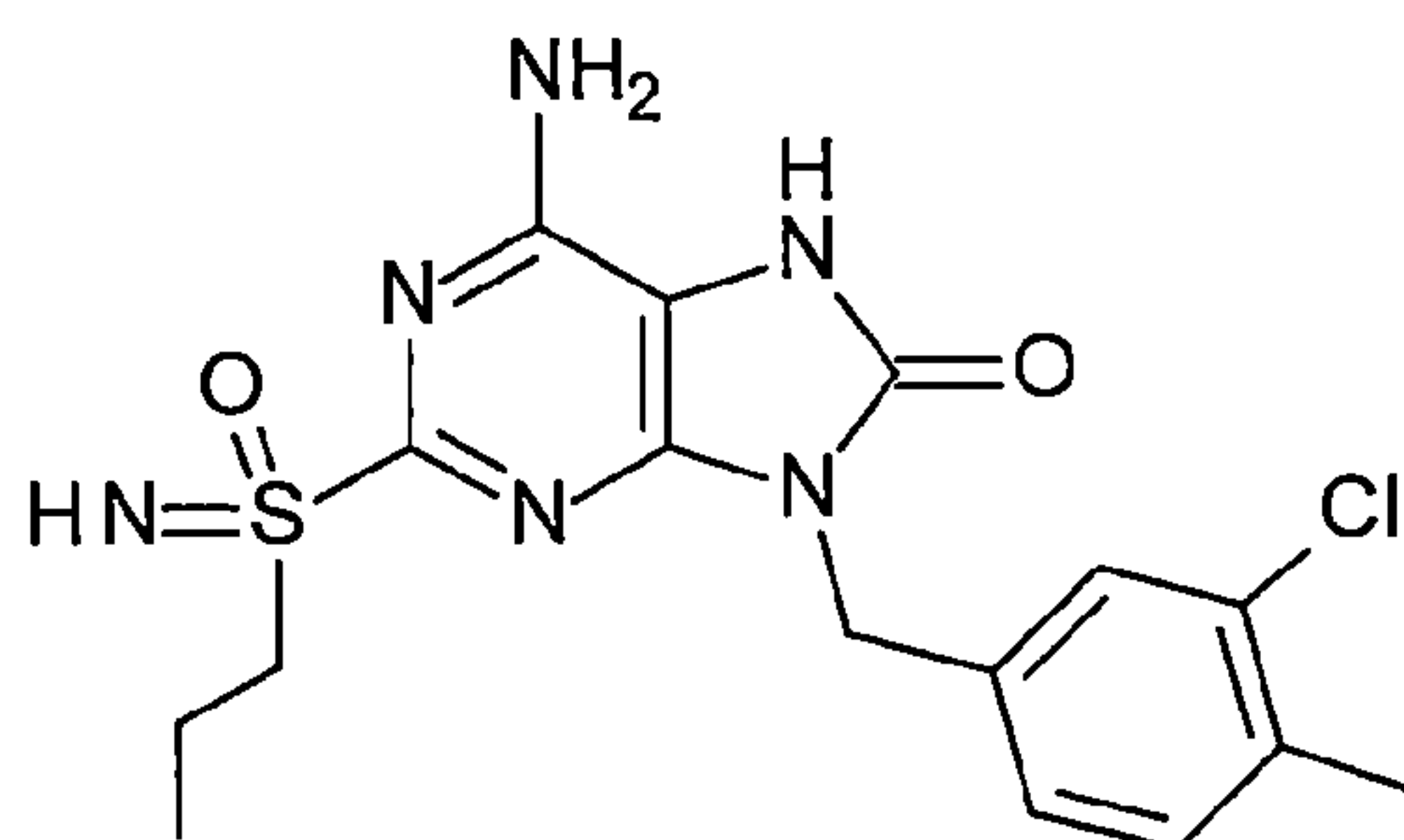
步驟6：6-胺基-9-[(3-氯-4-甲基-苯基)甲基]-2-丙基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-8-酮之製備



36f

類似於實例15步驟6藉由使用6-胺基-9-[(3-氯-4-甲基-苯基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物36e)代替6-胺基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物15e)製備化合物36f。獲得白色固體狀6-胺基-9-[(3-氯-4-甲基-苯基)甲基]-2-丙基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-8-酮(155 mg, 化合物36f)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 380。

步驟7：6-胺基-9-[(3-氯-4-甲基-苯基)甲基]-2-(丙基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-8-酮之製備



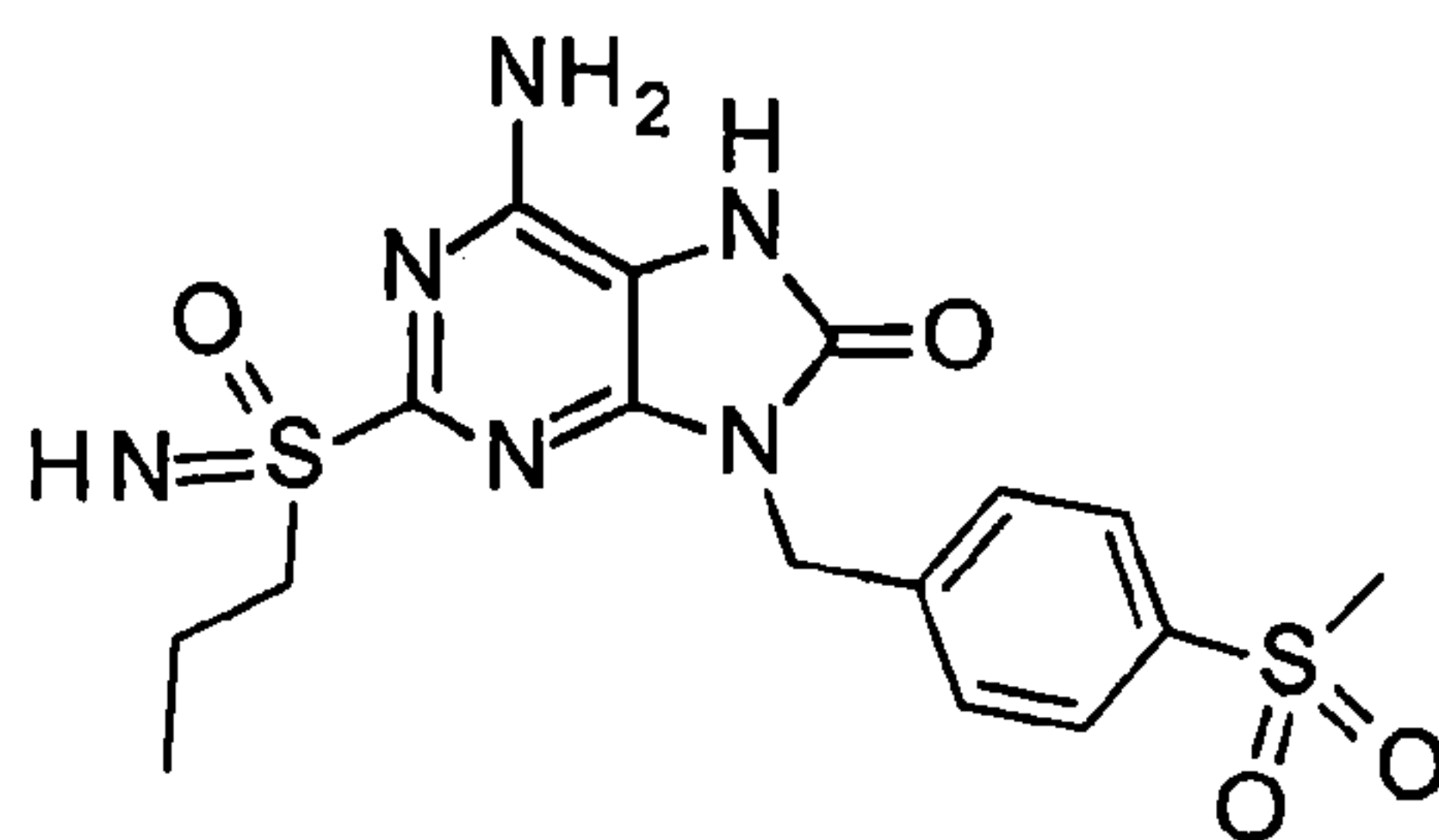
36

類似於實例15步驟7藉由使用6-胺基-9-[(3-氯-4-甲基-苯基)甲基]-2-丙基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-8-酮(155 mg, 化合物36f)代替6-胺基-9-[(2-

氯苯基)甲基]-2-丙基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**15f**)製備標題化合物。獲得灰色固體狀6-胺基-9-[(3-氯-4-甲基-苯基)甲基]-2-(丙基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-8-酮(34 mg, 實例**36**)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7.39 (s, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.0Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.0Hz, 1H), 7.03 (br. s., 2H), 4.93 (s, 2H), 4.02 (s, 1H), 3.30-3.27 (m, 2H), 1.72-1.54 (m, 2H), 0.91 (t, *J* = 8.0Hz, 3H)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 395。

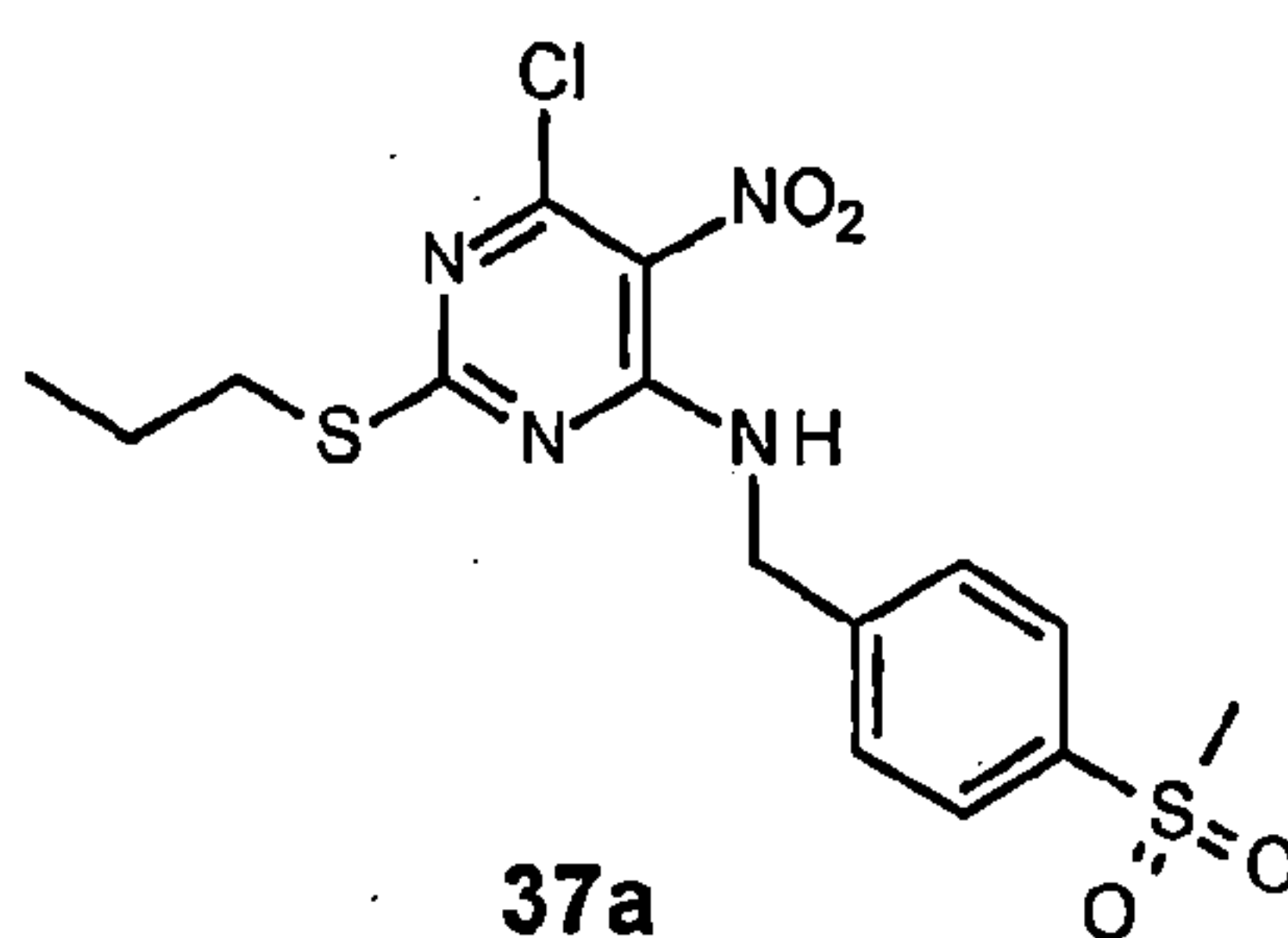
實例37

6-胺基-9-[(4-甲基磺醯基苯基)甲基]-2-(丙基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-8-酮



37

步驟1：6-氯-N-[(4-甲基磺醯基苯基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫基-嘧啶-4-胺之製備

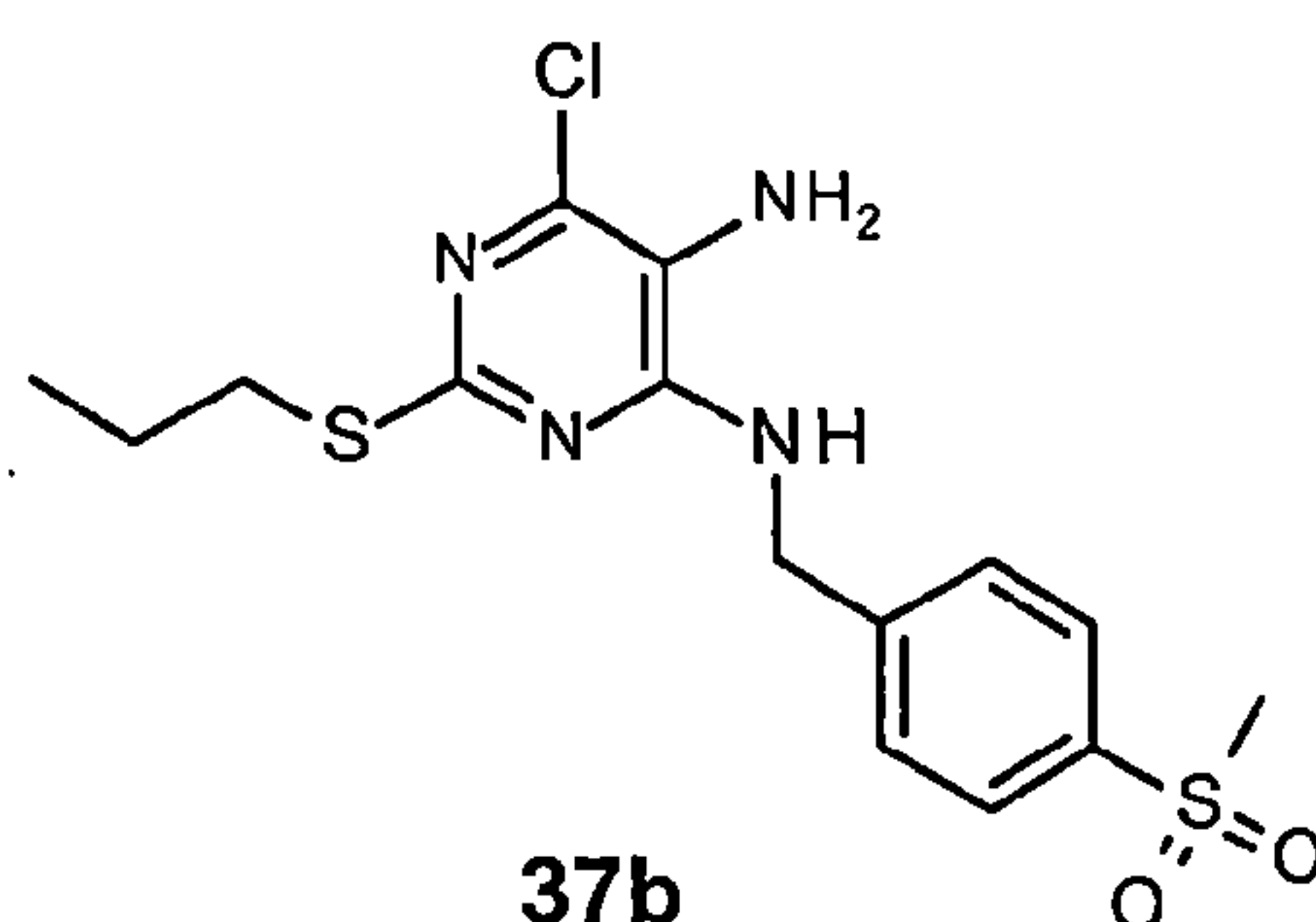


37a

類似於實例**15**步驟1藉由使用(4-甲基磺醯基苯基)甲基胺代替(2-氯苯基)甲基胺製備化合物**37a**。獲得黃色固體狀6-氯-N-[(4-甲基磺醯基苯基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫基-嘧啶-4-胺(3.6 g, 化合物**37a**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 417。

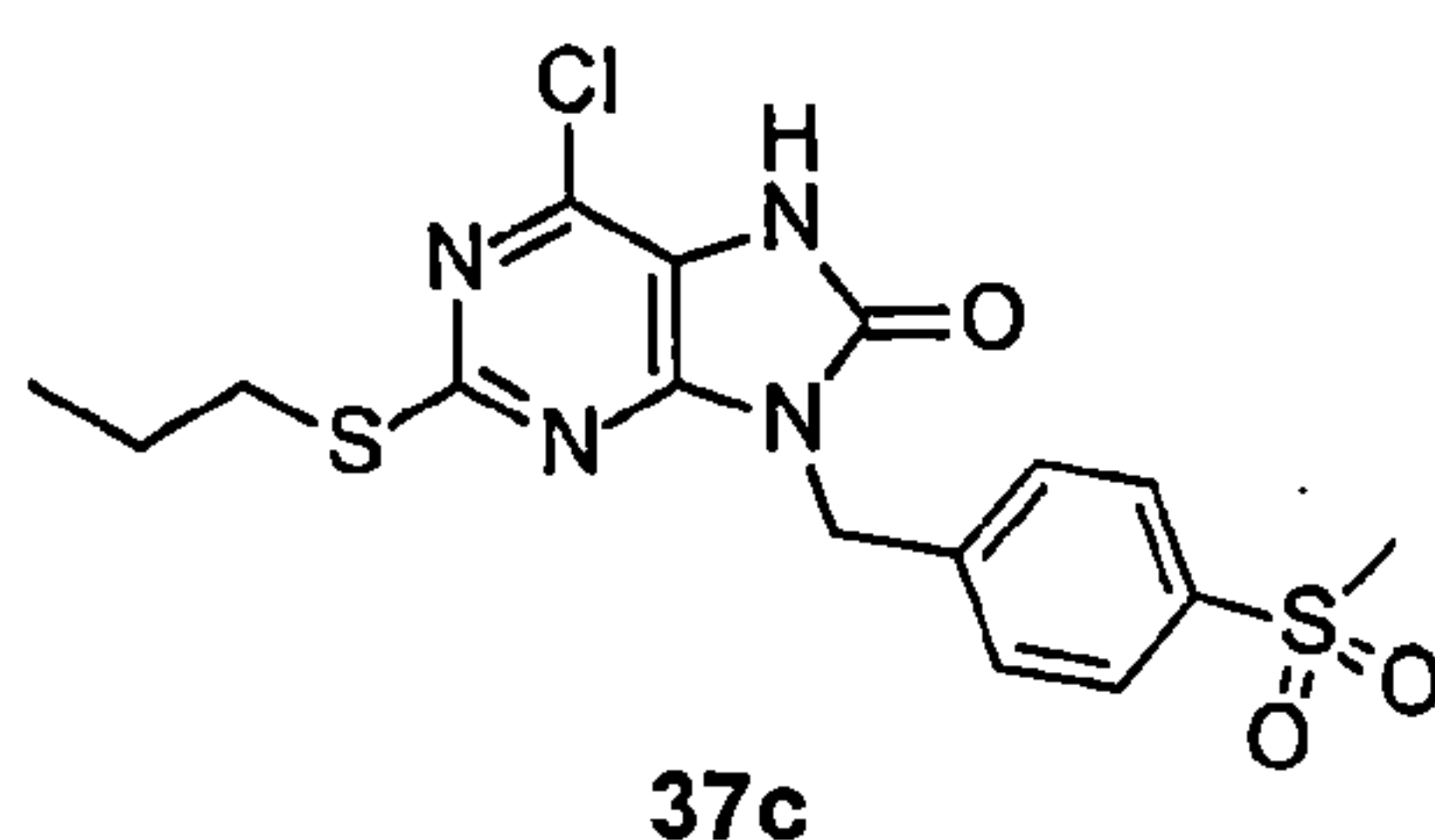
步驟2：6-氯-N4-[(4-甲基磺醯基苯基)甲基]-2-丙基硫基-嘧啶-4,5-二胺

之製備



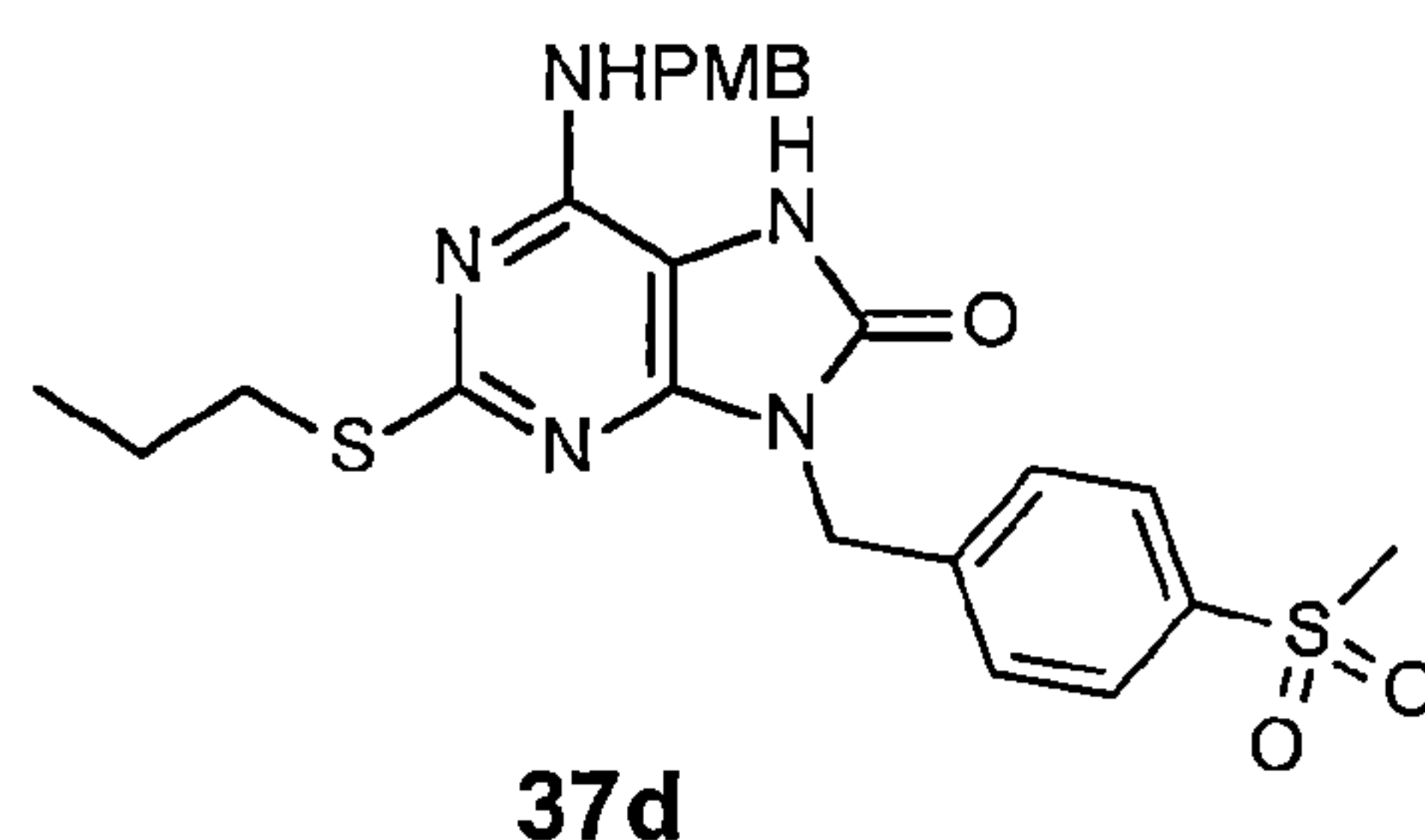
類似於實例15步驟2藉由使用6-氯-*N*-[(4-甲基磺醯基苯基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫基-嘧啶-4-胺(化合物**37a**)代替6-氯-*N*-[(2-氯苯基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫基-嘧啶-4-胺(化合物**15a**)製備化合物**37b**。獲得白色固體狀6-氯-*N*4-[(4-甲基磺醯基苯基)甲基]-2-丙基硫基-嘧啶-4,5-二胺(3.2 g, 化合物**37b**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 387。

步驟3：6-氯-9-[(4-甲基磺醯基苯基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮之製備



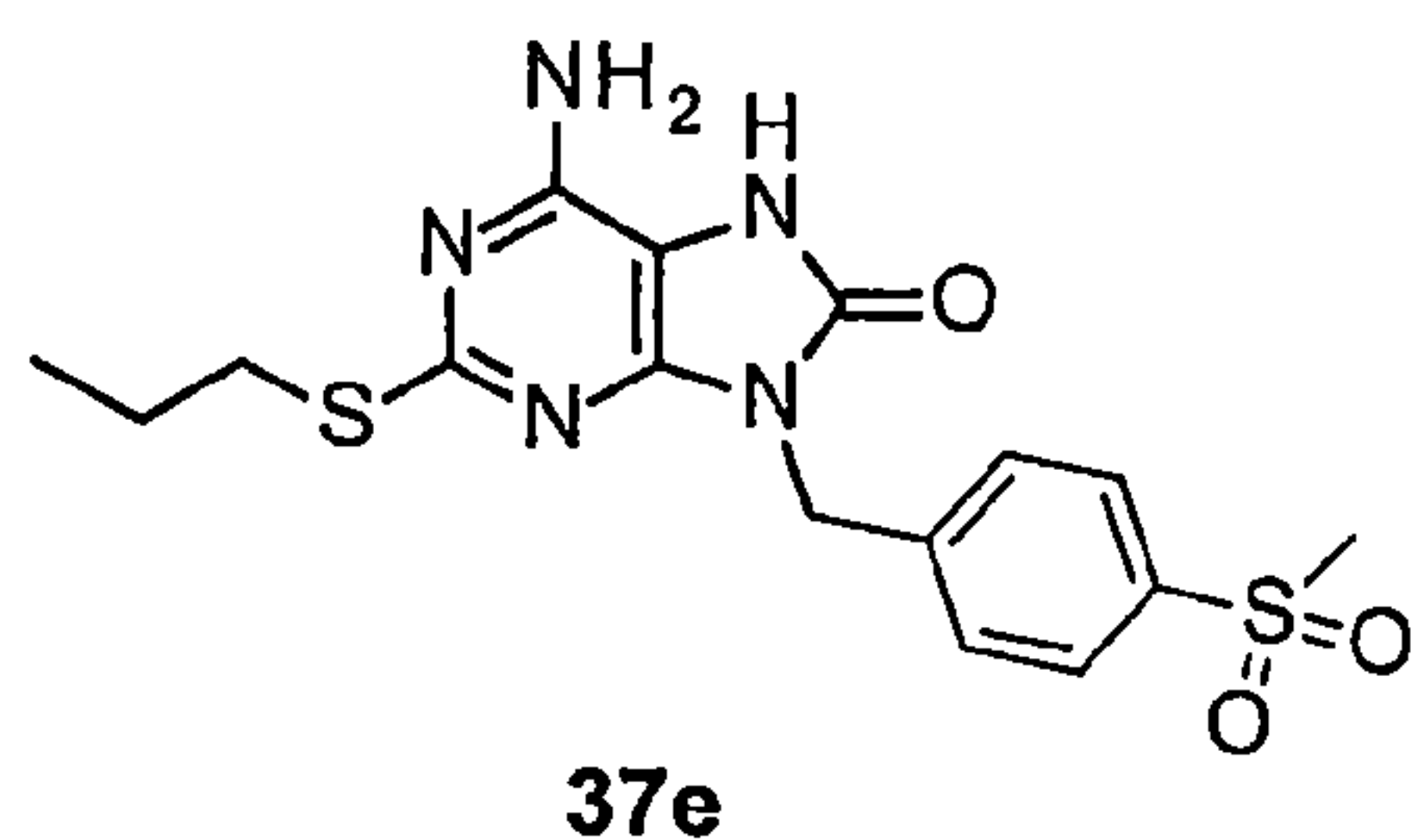
類似於實例15步驟3藉由使用6-氯-*N*4-[(4-甲基磺醯基苯基)甲基]-2-丙基硫基-嘧啶-4,5-二胺(化合物**37b**)代替6-氯-*N*4-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫基-嘧啶-4,5-二胺(化合物**15b**)製備化合物**37c**。獲得白色固體狀6-氯-9-[(4-甲基磺醯基苯基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(2.0 g, 化合物**37c**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 413。

步驟4：6-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]-9-[(4-甲基磺醯基苯基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮之製備



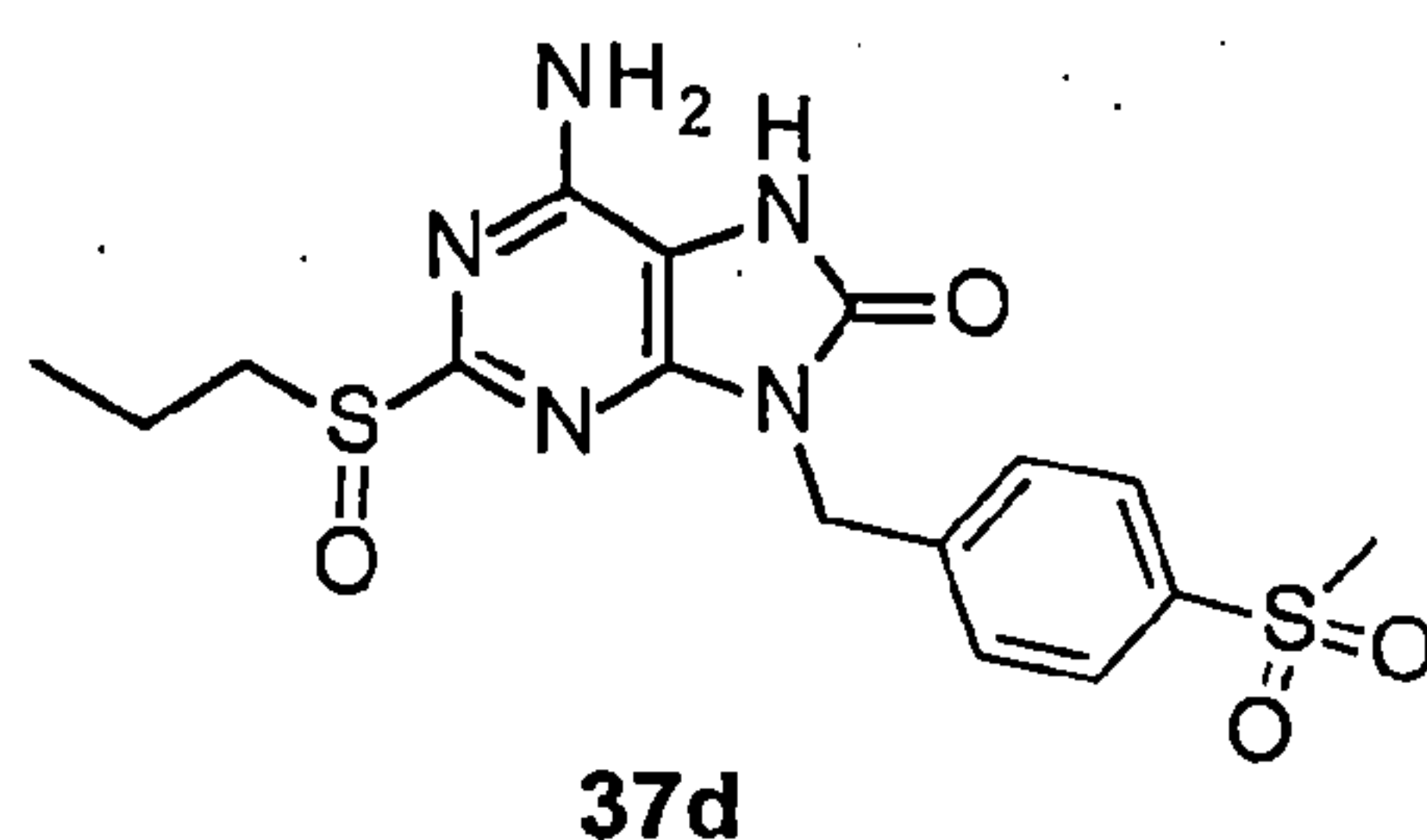
類似於實例**15**步驟**4**藉由使用6-氯-9-[(4-甲基磺醯基苯基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**37c**)代替6-氯-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**15c**)製備化合物**37d**。獲得白色固體狀6-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]-9-[(4-甲基磺醯基苯基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(2.2 g, 化合物**37d**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 514。

步驟5：6-胺基-9-[(4-甲基磺醯基苯基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮之製備



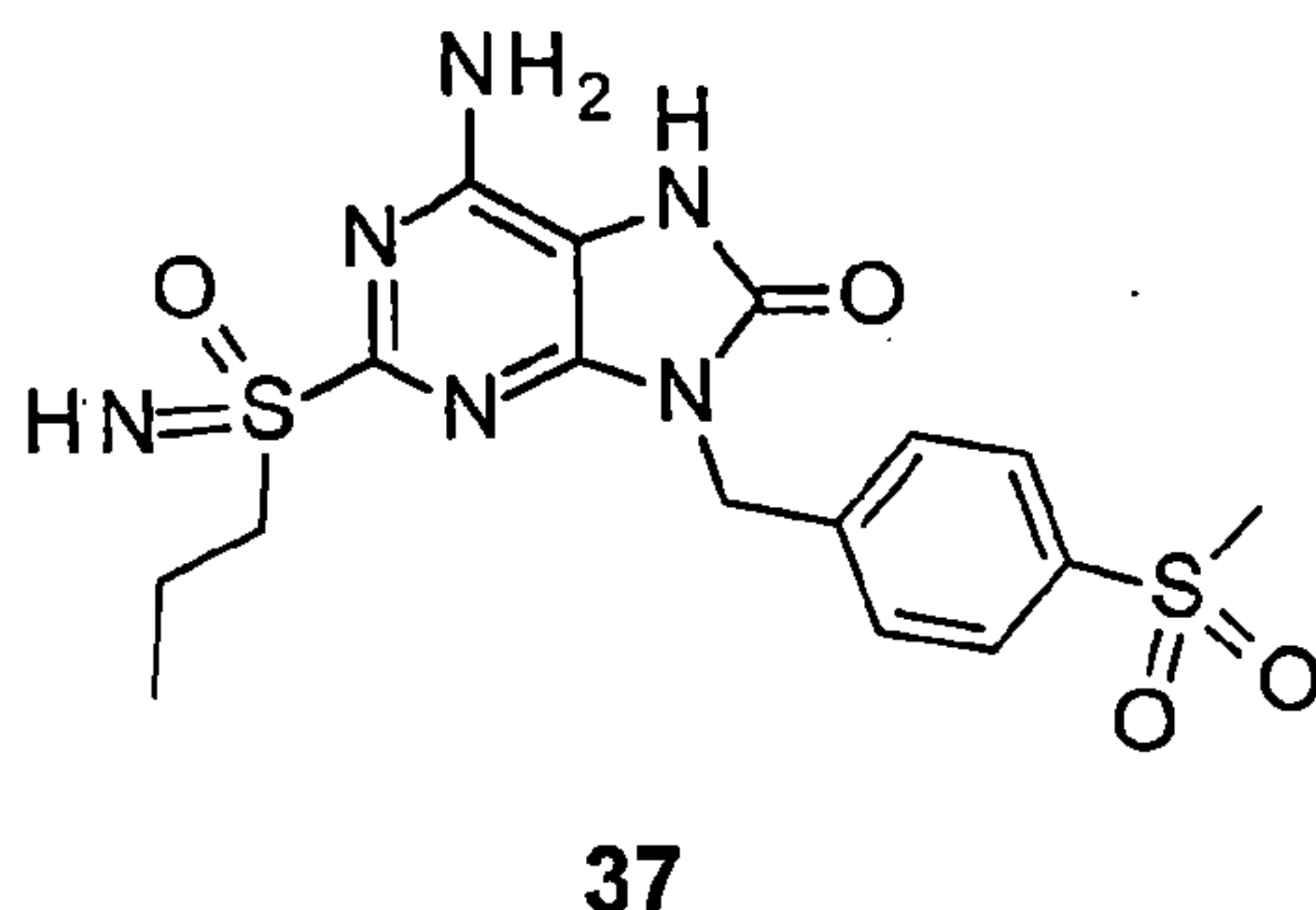
類似於實例**15**步驟**5**藉由使用6-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]-9-[(4-甲基磺醯基苯基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**36d**)代替9-[(2-氯苯基)甲基]-6-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮製備化合物**37e**。獲得白色固體6-胺基-9-[(4-甲基磺醯基苯基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(1.2 g, 化合物**37e**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 394。

步驟6：6-胺基-9-[(4-甲基磺醯基苯基)甲基]-2-丙基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-8-酮之製備



類似於實例15步驟6藉由使用6-胺基-9-[(4-甲基磺醯基苯基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物37e)代替6-胺基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物15e)製備化合物37d。獲得白色固體6-胺基-9-[(4-甲基磺醯基苯基)甲基]-2-丙基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-8-酮(200 mg, 化合物37f)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 410。

步驟7：6-胺基-2-(丙基磺醯亞胺基)-9-[[[(2,4-二氟苯基)甲基]-7*H*-嘌呤-8-酮之製備

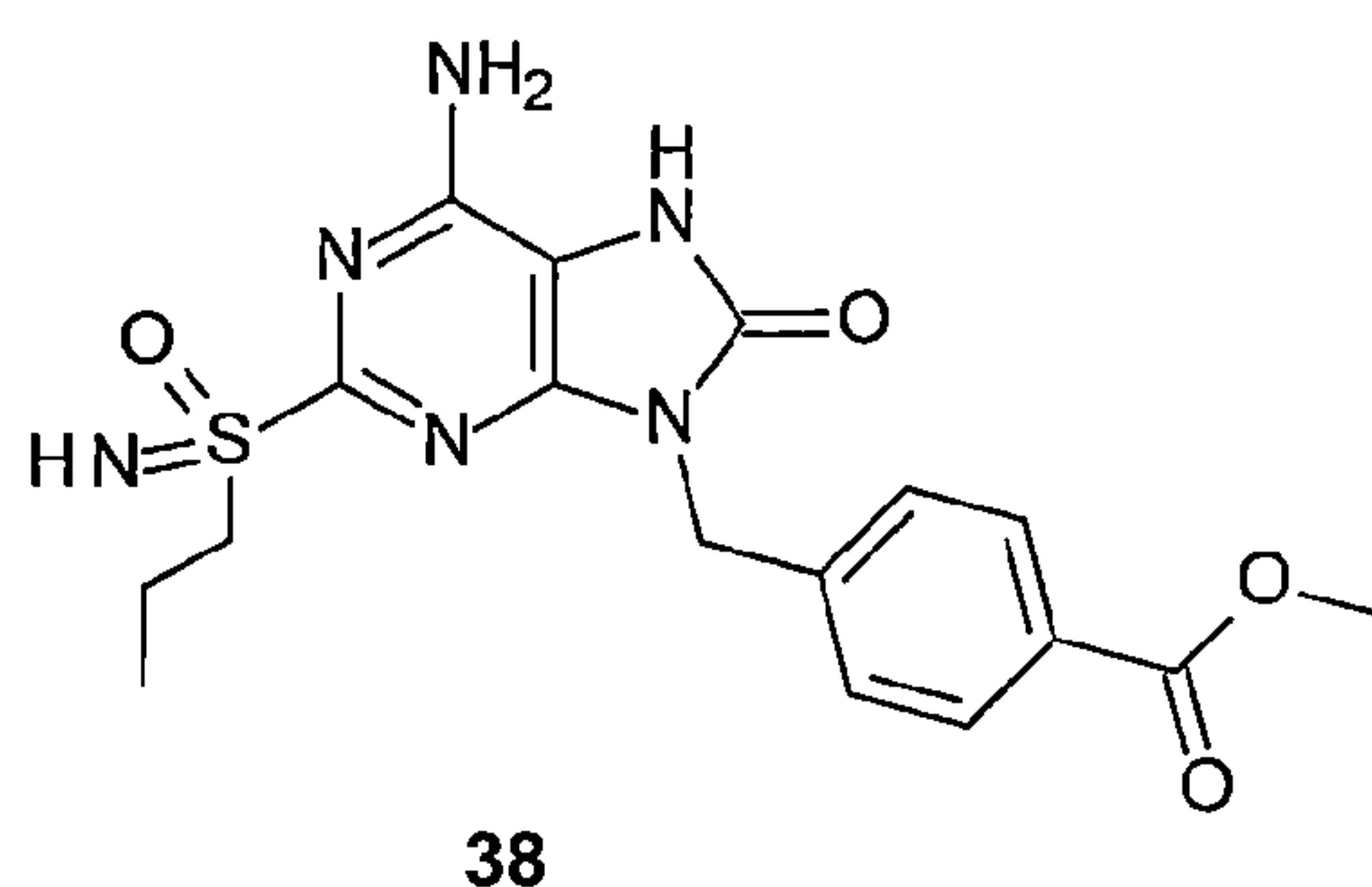


類似於實例15步驟7藉由使用6-胺基-9-[(4-甲基磺醯基苯基)甲基]-2-丙基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物37f)代替6-胺基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物15f)製備標題化合物。獲得灰色固體狀6-胺基-9-[(4-甲基磺醯基苯基)甲基]-2-(丙基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-8-酮(17 mg, 實例37)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.57 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.11 (br. s., 2H), 5.08 (s, 2H), 4.07 (s, 1H), 3.34-3.28 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 1.65-1.57 (m, 2H), 0.89 (t, *J* = 8.0 Hz, 3H)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 425。

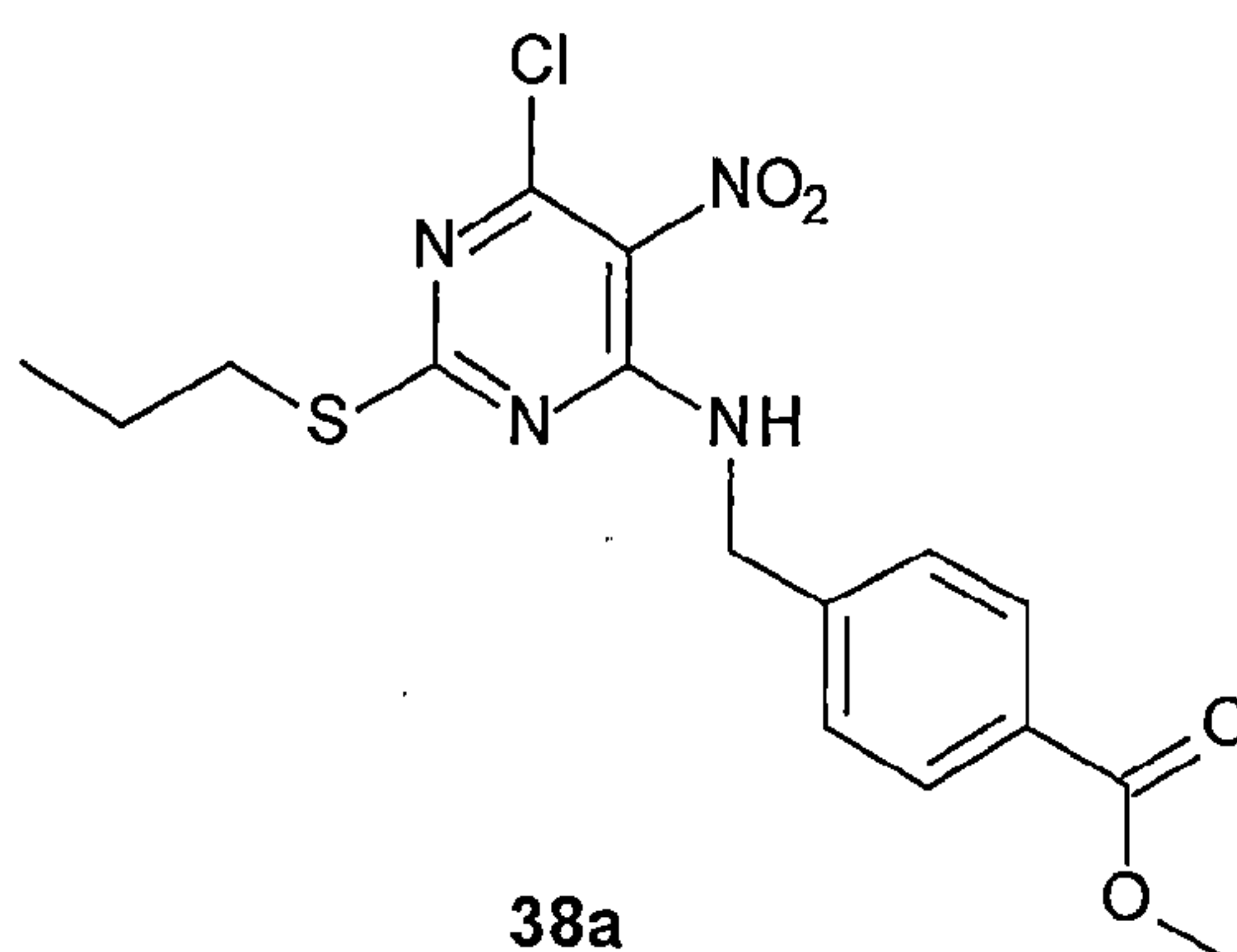
實例38

4-[[6-胺基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-9-基]甲基]苯甲

酸甲酯

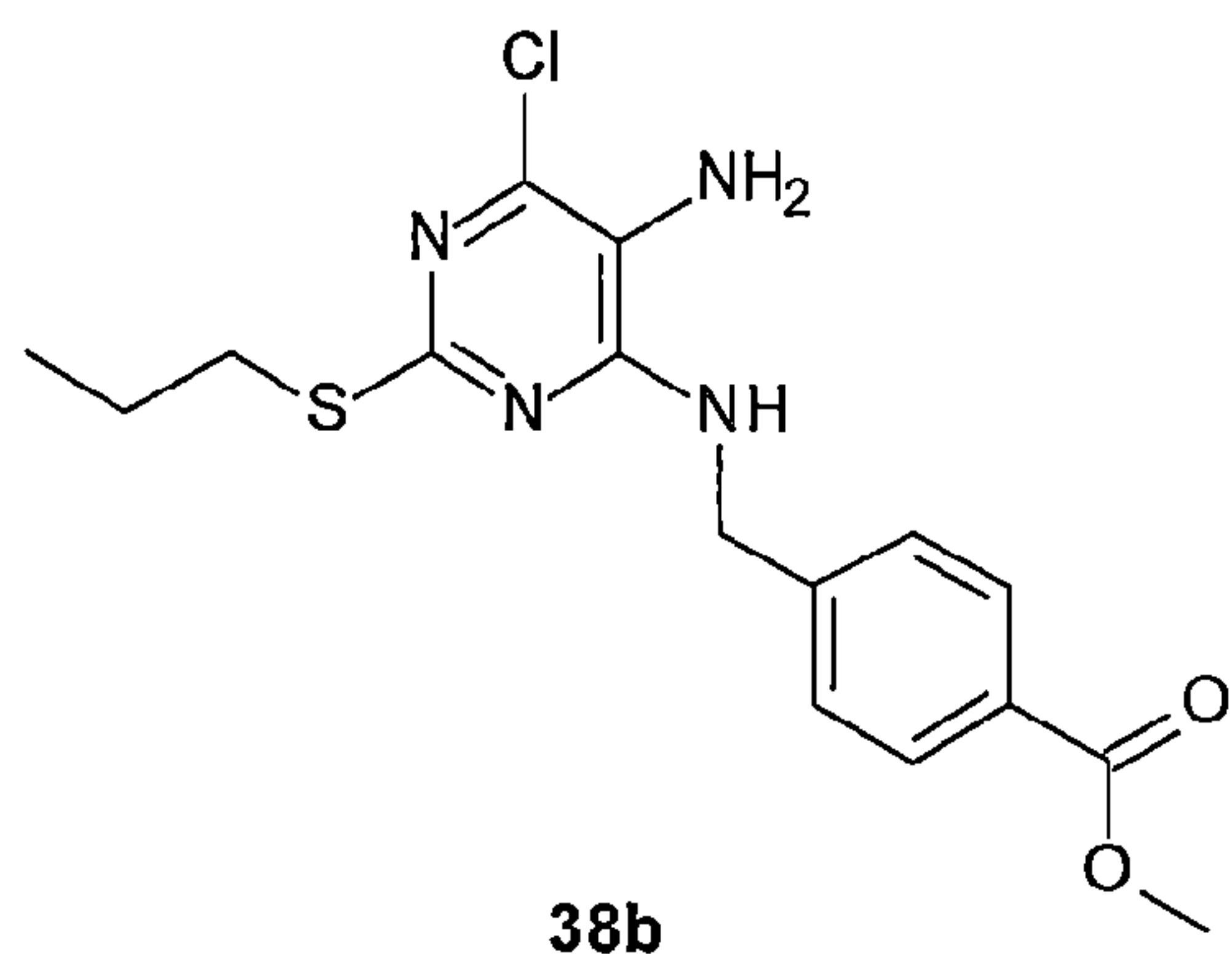


步驟1：4-[[[(6-氯-5-硝基-2-丙基硫基-嘧啶-4-基)胺基]甲基]苯甲酸甲酯之製備



類似於實例15步驟1藉由使用4-(胺基甲基)苯甲酸甲酯代替(2-氯苯基)甲基胺製備化合物**38a**。獲得白色固體狀4-[[[(6-氯-5-硝基-2-丙基硫基-嘧啶-4-基)胺基]甲基]苯甲酸甲酯(化合物**38a**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 397。

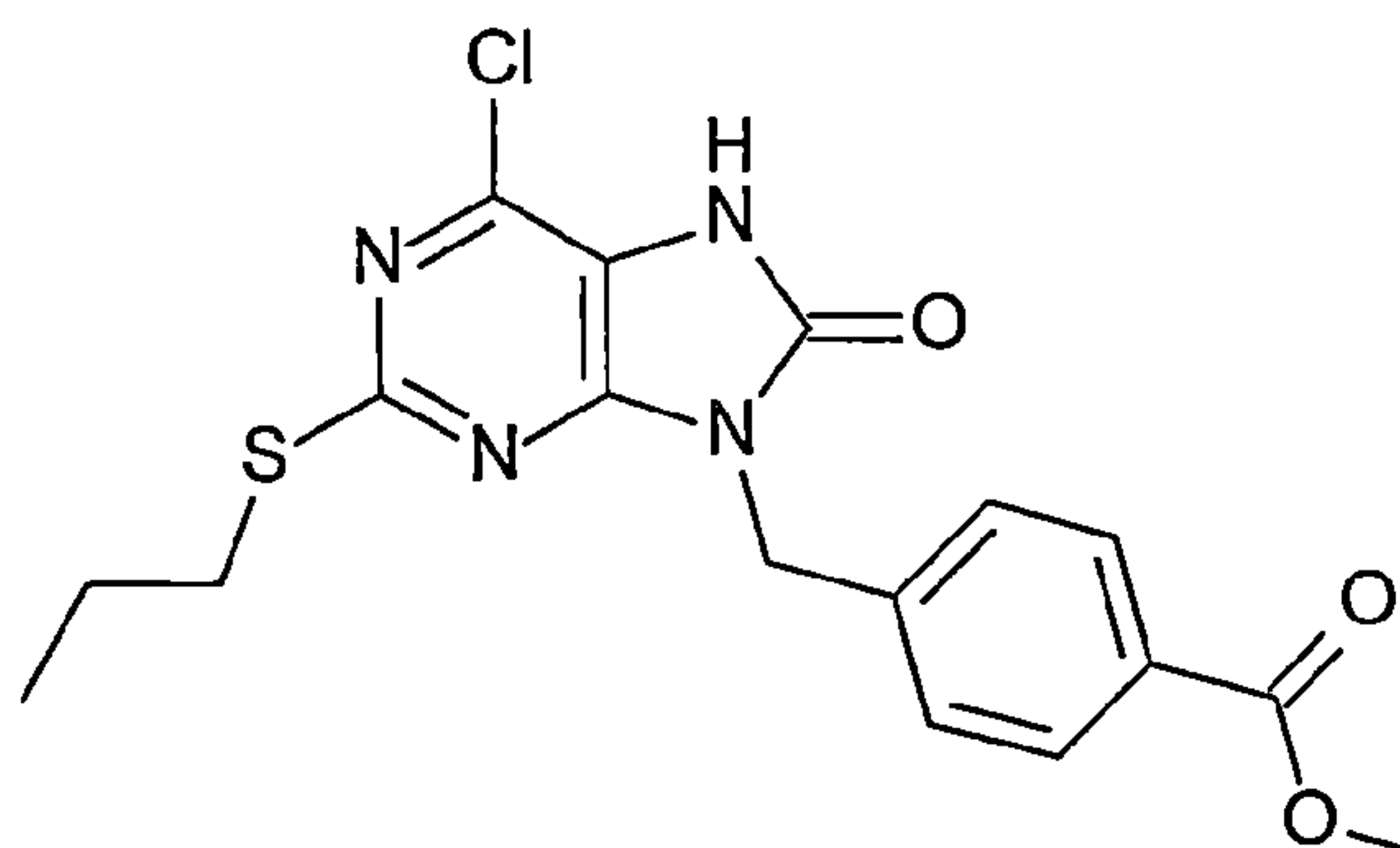
步驟2：4-[[[(6-氯-5-氨基-2-丙基硫基-嘧啶-4-基)胺基]甲基]苯甲酸甲酯之製備



類似於實例15步驟2藉由使用4-[[[(6-氯-5-硝基-2-丙基硫基-嘧啶-

4-基)胺基]甲基]苯甲酸甲酯(化合物**38a**)代替6-氯-*N*-[(2-氯苯基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫基-嘧啶-4-胺(化合物**15a**)製備化合物**38b**。獲得白色固體狀4-[[[(6-氯-5-甲基-2-丙基硫基-嘧啶-4-基)胺基]甲基]苯甲酸甲酯(化合物**38b**)。所觀察MS(ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 366。

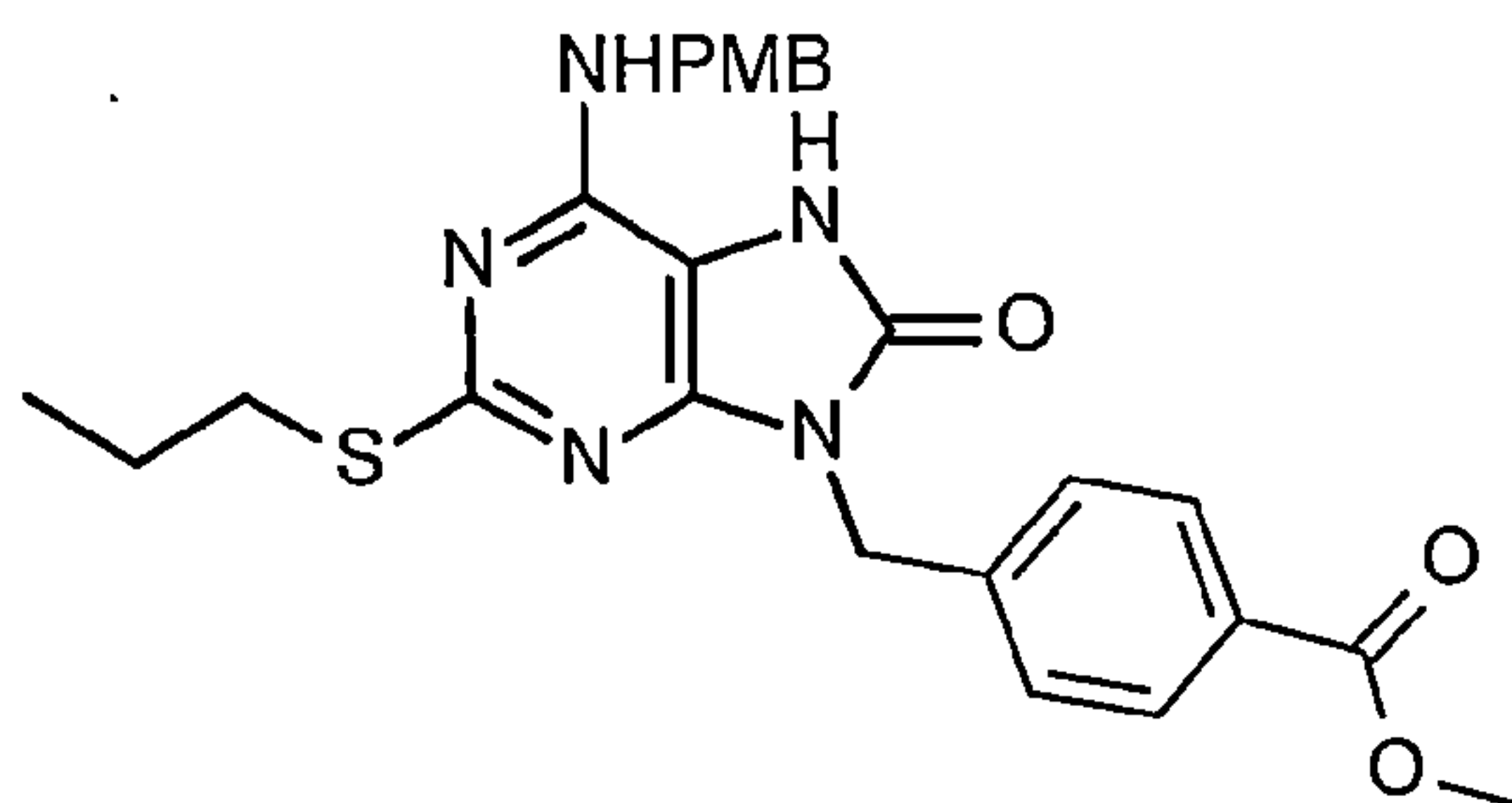
步驟3：4-[(6-氯-8-側氧基-2-丙基硫基-7H-嘌呤-9-基)甲基]苯甲酸甲酯之製備



38c

類似於實例15步驟3藉由使用4-[[[(6-氯-5-甲基-2-丙基硫基-嘧啶-4-基)胺基]甲基]苯甲酸甲酯(化合物**38b**)代替6-氯-*N*4-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫基-嘧啶-4,5-二胺(化合物**15b**)製備化合物**38c**。獲得白色固體狀4-[(6-氯-8-側氧基-2-丙基硫基-7H-嘌呤-9-基)甲基]苯甲酸甲酯(化合物**38c**)。所觀察MS(ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 39。

步驟4：4-[[[6-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]-8-側氧基-2-丙基硫基-7H-嘌呤-9-基]甲基]苯甲酸甲酯之製備

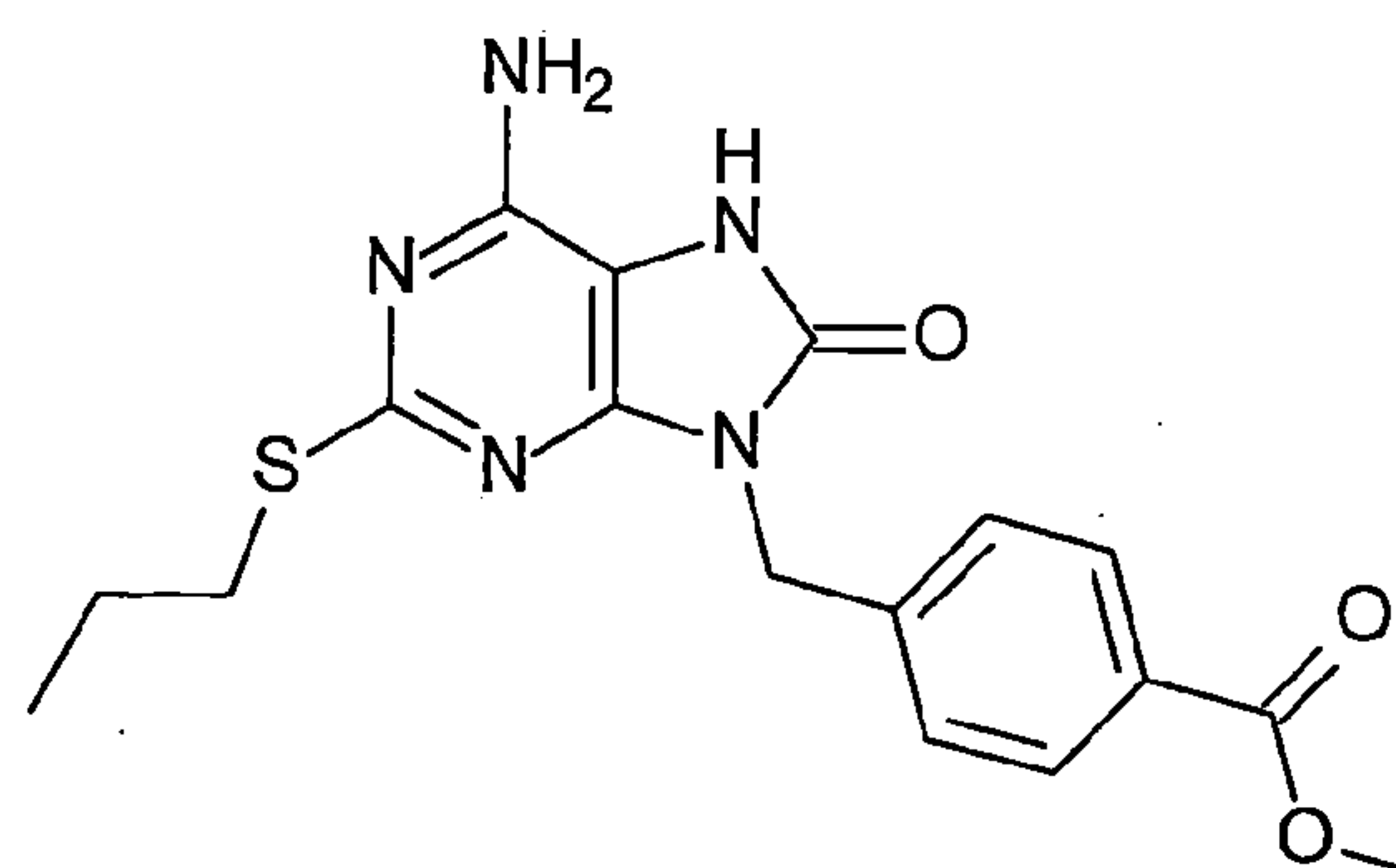


38d

類似於實例15步驟4藉由使用4-[(6-氯-8-側氧基-2-丙基硫基-7H-嘌呤-9-基)甲基]苯甲酸甲酯(化合物**38c**)代替6-氯-9-[(2-氯苯基)甲基]-

2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**15c**)製備化合物**38d**。獲得白色固體狀4-[[6-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]-8-側氧基-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-9-基]甲基]苯甲酸甲酯(化合物**38d**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 494。

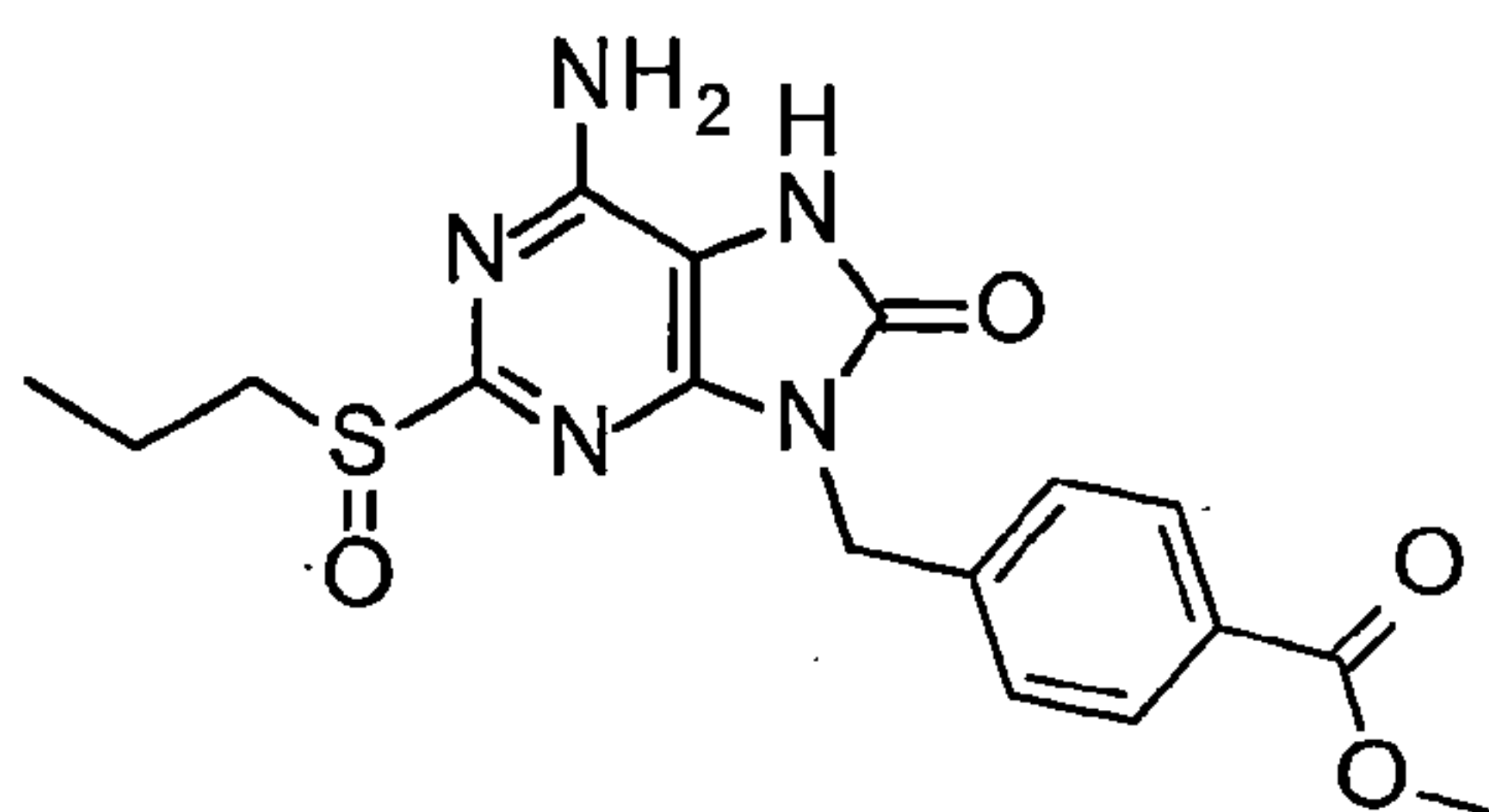
步驟5：4-[(6-胺基-8-側氧基-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-9-基)甲基]苯甲酸甲酯之製備



38e

類似於實例15步驟5藉由使用4-[[6-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]-8-側氧基-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-9-基]甲基]苯甲酸甲酯(化合物**38d**)代替9-[(2-氯苯基)甲基]-6-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**15d**)製備化合物**38e**。獲得白色固體狀4-[(6-胺基-8-側氧基-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-9-基)甲基]苯甲酸甲酯(化合物**38e**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 374。

步驟6：4-[(6-胺基-8-側氧基-2-丙基亞磺基-7*H*-嘌呤-9-基)甲基]苯甲酸甲酯之製備

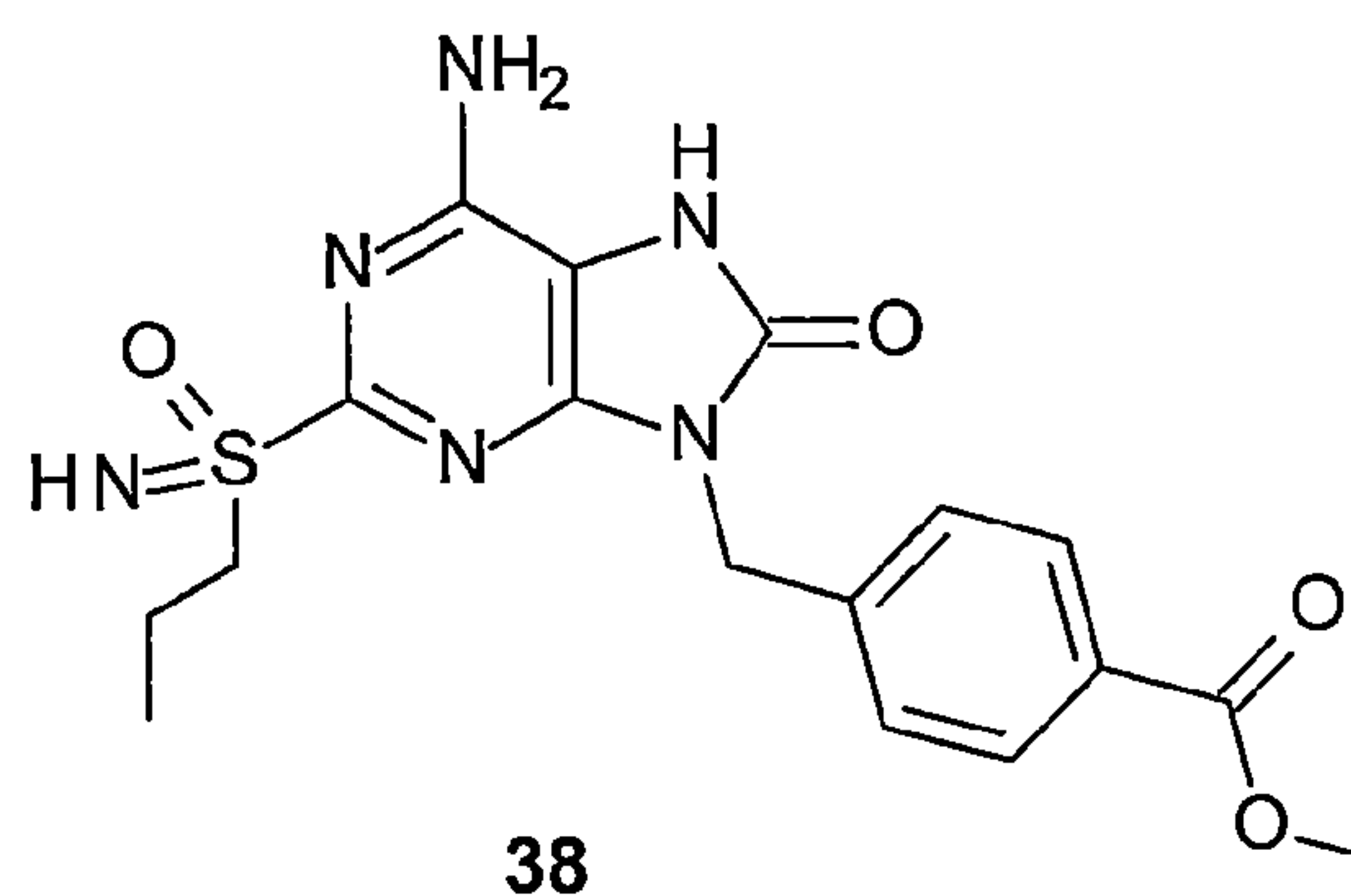


38f

類似於實例15步驟6藉由使用4-[(6-胺基-8-側氧基-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-9-基)甲基]苯甲酸甲酯(化合物**38e**)代替6-胺基-9-[(2-氯苯基)

甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**15e**)製備化合物**38f**。獲得白色固體狀4-[(6-胺基-8-側氧基-2-丙基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-9-基)甲基]苯甲酸甲酯(化合物**38f**)所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 390。

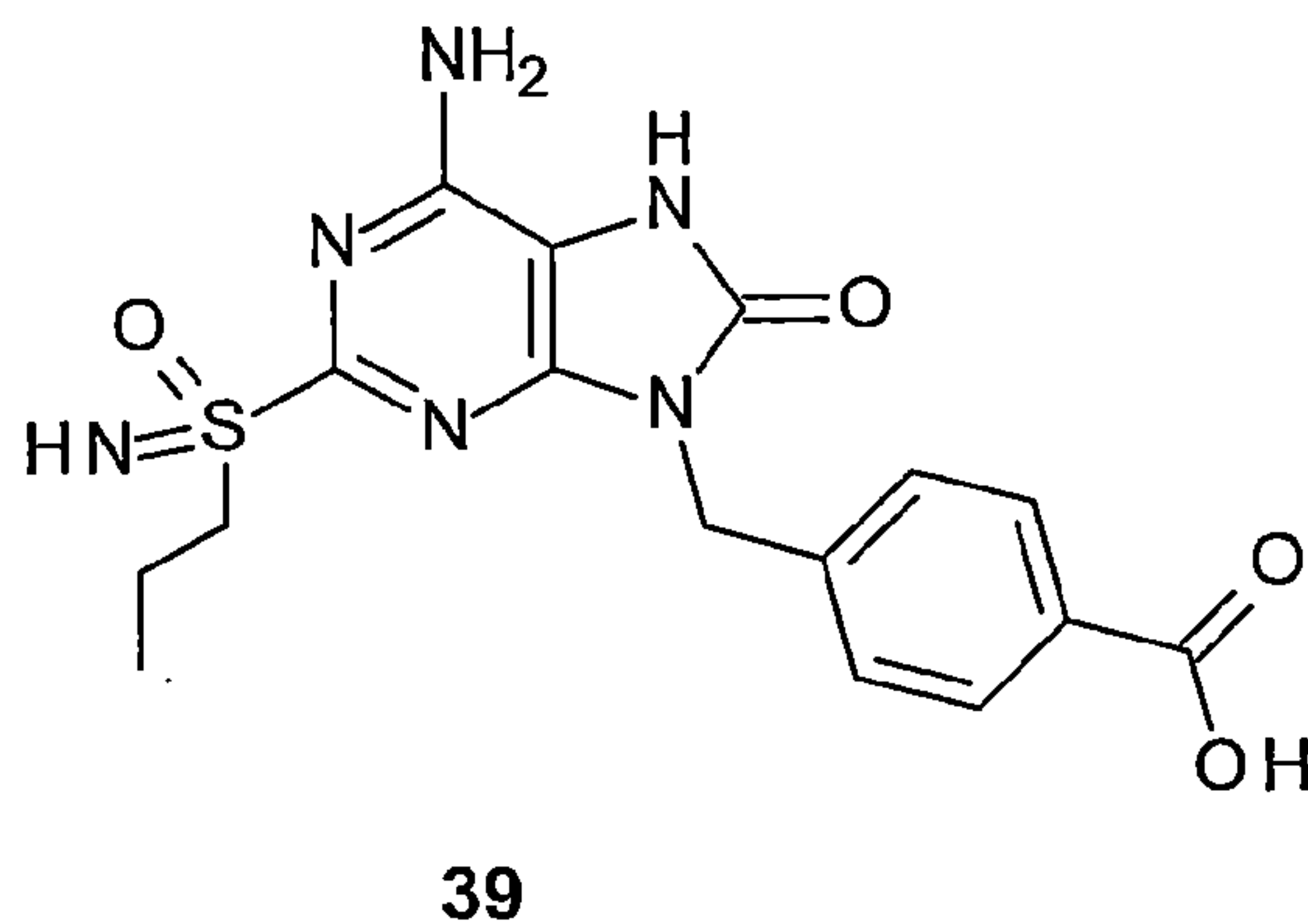
步驟7：4-[(6-胺基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-9-基)甲基]苯甲酸甲酯之製備



類似於實例15步驟7藉由使用4-[(6-胺基-8-側氧基-2-丙基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-9-基)甲基]苯甲酸甲酯(化合物**38f**)代替6-胺基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-8-酮製備標題化合物。獲得白色固體狀4-[(6-胺基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-9-基)甲基]苯甲酸甲酯(127 mg, 實例**38**)。¹H NMR (400 MHz DMSO-*d*₆) δ ppm: 10.75 (br. s., 1H), 7.92 (d, *J* = 8.0Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.0Hz, 2H), 6.99 (br. s., 2H), 5.05 (s, 2H), 4.00 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.32-3.27 (m, 2H), 1.64-1.56 (m, 2H), 0.88 (t, *J* = 8.0Hz, 3H)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 405。

實例39

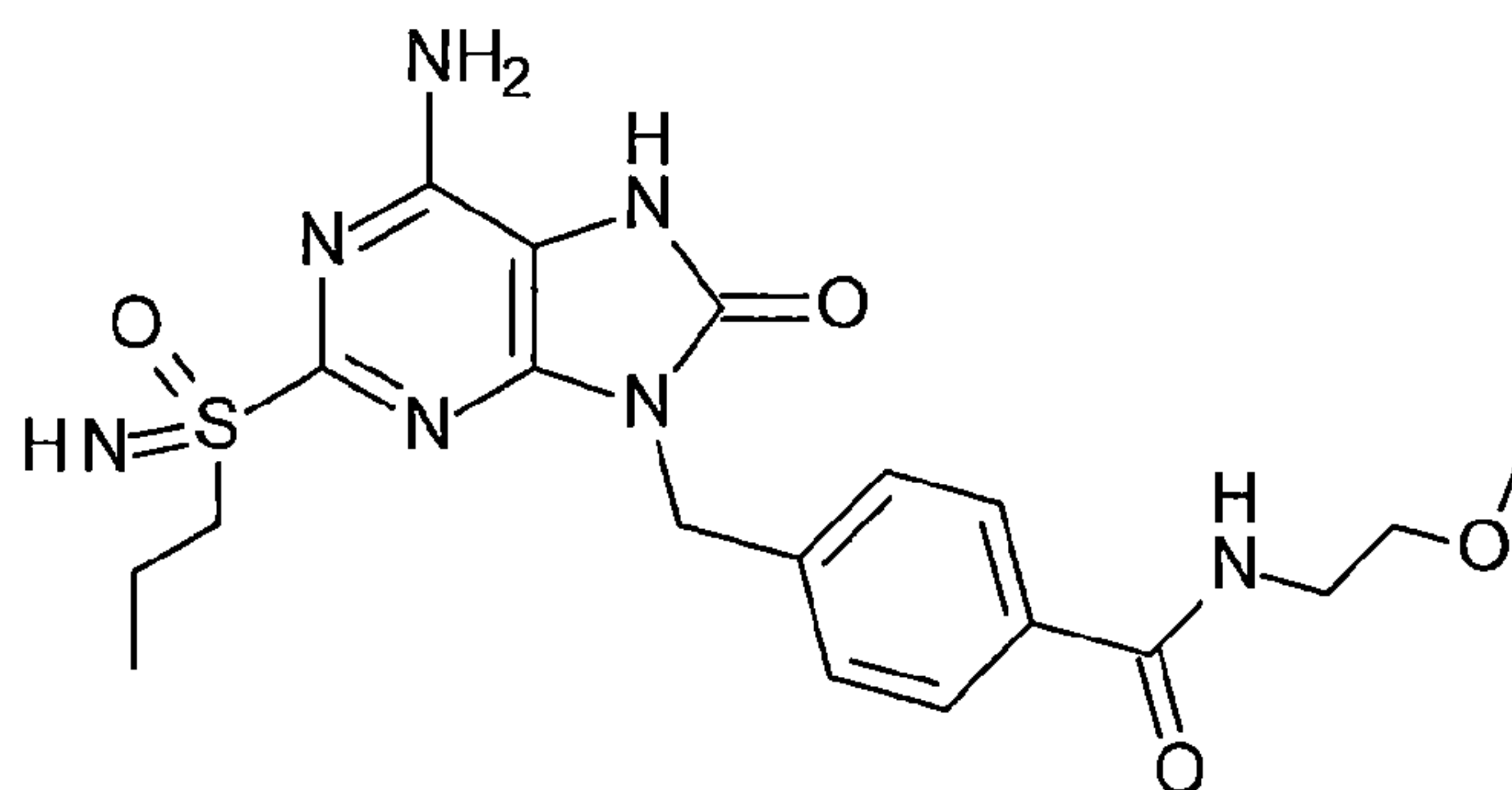
4-[(6-胺基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-9-基)甲基]苯甲酸



向4-[[6-胺基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-9-基]甲基]苯甲酸甲酯(70 mg, 化合物38)於THF/MeOH (2/1, V/V, 3 mL)中之溶液中添加LiOH水溶液(0.34 mL, 0.34 mmol, 1M)並將混合物在25°C下攪拌3 hr。然後藉由添加1N HCl酸化反應混合物。藉由過濾收集所形成固體並藉由製備型HPLC純化，從而得到4-[[6-胺基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-9-基]甲基]苯甲酸(38 mg, 實例39)。¹H NMR (400 MHz DMSO-*d*₆) δ ppm: 10.76 (br. s., 1H), 7.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.03 (br. s., 2H), 5.04 (s, 2H), 4.05 (s, 1H), 3.32-3.27 (m, 2H), 1.63-1.55 (m, 2H), 0.88 (t, *J* = 8.0 Hz, 3H)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 391。

實例40

4-[[6-胺基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-9-基]甲基]-*N*-(2-甲氧基乙基)苯甲醯胺



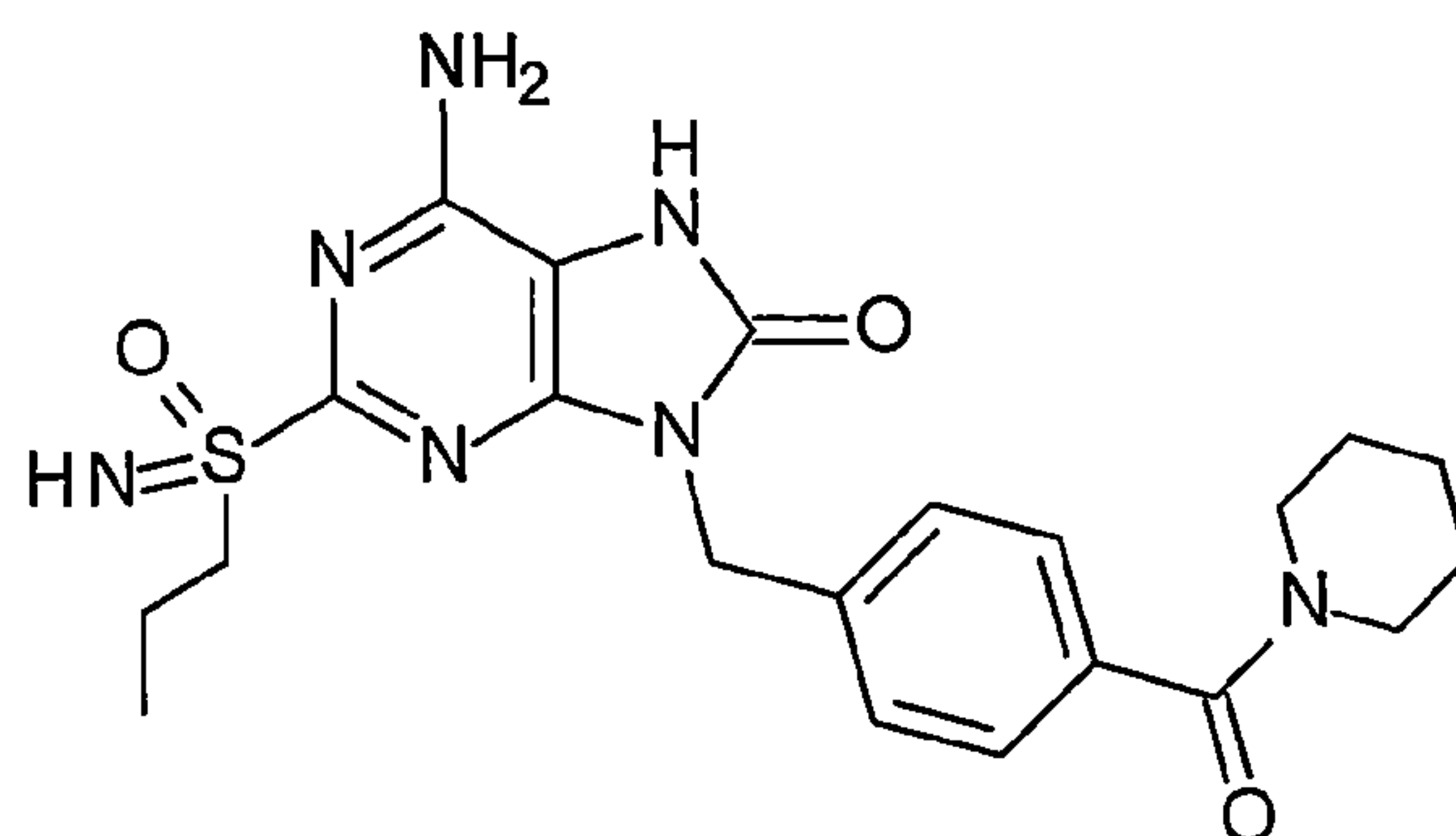
40

向4-[[6-胺基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-9-基]甲基]苯甲酸(100 mg, 化合物39)、HATU (146 mg, 0.38 mmol)及無水DIPEA (89 μ L, 0.51 mmol)於無水DMF (5 mL)中之溶液中添加2-甲氧基乙胺(44 μ L, 0.51 mmol)。將反應混合物於rt下攪拌過夜且然後在真空中蒸發。藉由製備型HPLC純化殘餘物，從而得到白色固體狀4-[[6-胺基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-9-基]甲基]-*N*-(2-甲氧基乙基)苯甲醯胺(18 mg, 實例40)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ

ppm: 10.59 (s, 1H), 8.44-8.61 (m, 1H), 7.80 (d, $J = 7.50\text{Hz}$, 2H), 7.40 (d, $J = 7.49\text{Hz}$, 2H), 6.98 (br. s., 2H), 5.01 (s, 2H), 4.04 (br. s., 1H), 3.38-3.44 (m, 4H), 3.29-3.30 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 1.58-1.66 (m, 2H), 0.91 (t, $J = 7.53\text{Hz}$, 3H)。所觀察MS(ESI⁺) [(M⁺H)⁺]: 448

實例41

6-胺基-9-[[4-(六氫吡啶-1-羰基)苯基]甲基]-2-(丙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-8-酮

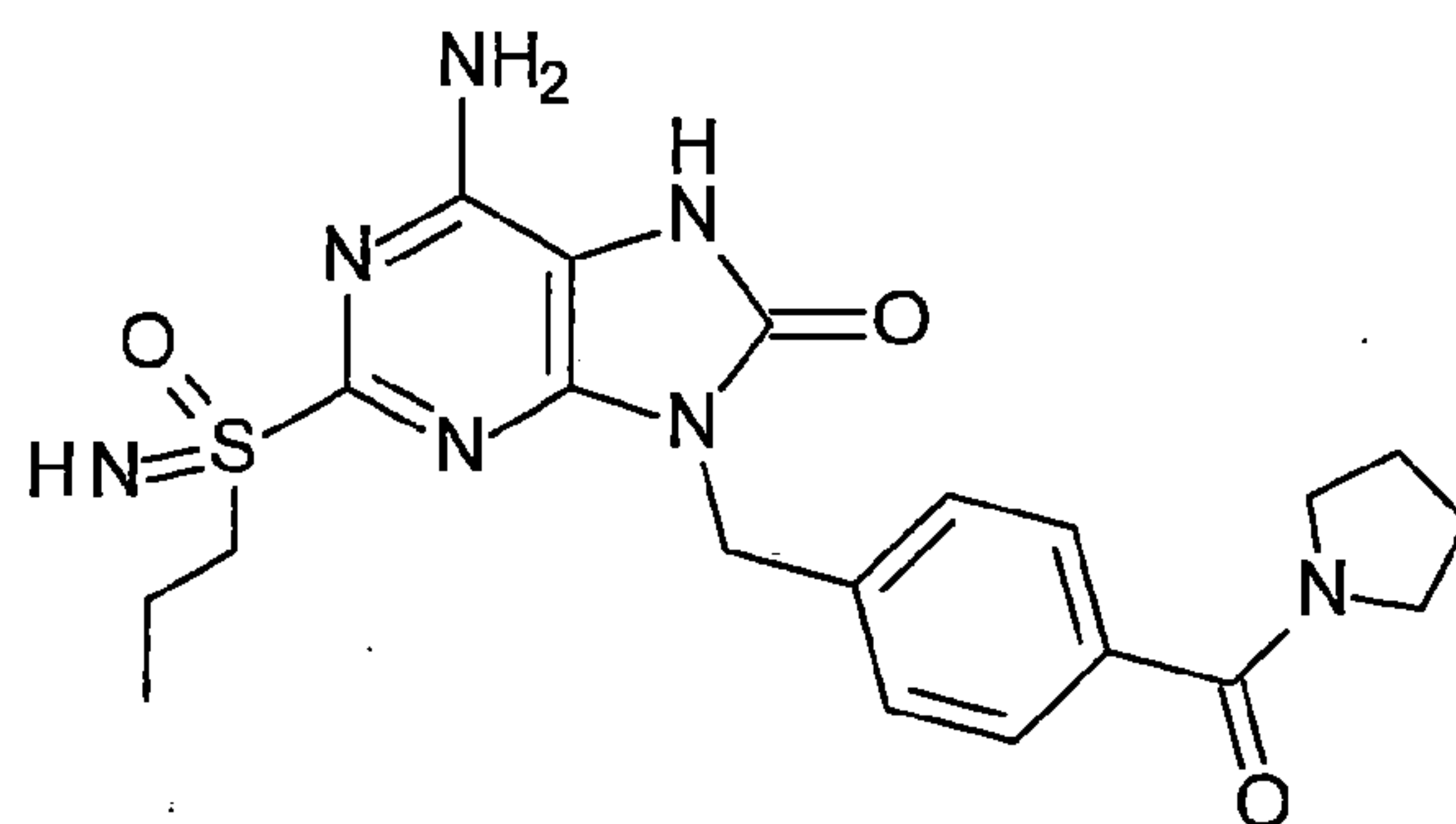


41

類似於實例40藉由使用六氫吡啶代替2-甲氧基乙胺製備標題化合物。獲得白色固體狀6-胺基-9-[[4-(六氫吡啶-1-羰基)苯基]甲基]-2-(丙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-8-酮(6.5 mg, 實例41)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10.80 (s, 1H), 7.31-7.39 (m, 4H), 7.04 (br. s., 2H), 5.00 (s, 2H), 4.03 (s, 1H), 3.55 (br. s., 2H), 3.26-3.39 (m, 4H), 1.43-1.68 (m, 8H), 0.93 (t, $J = 7.40\text{Hz}$, 3H)。所觀察MS(ESI⁺) [(M⁺H)⁺]: 458。

實例42

6-胺基-2-(丙基磺醯亞胺基)-9-[[4-(吡咯啶-1-羰基)苯基]甲基]-7H-嘌呤-8-酮

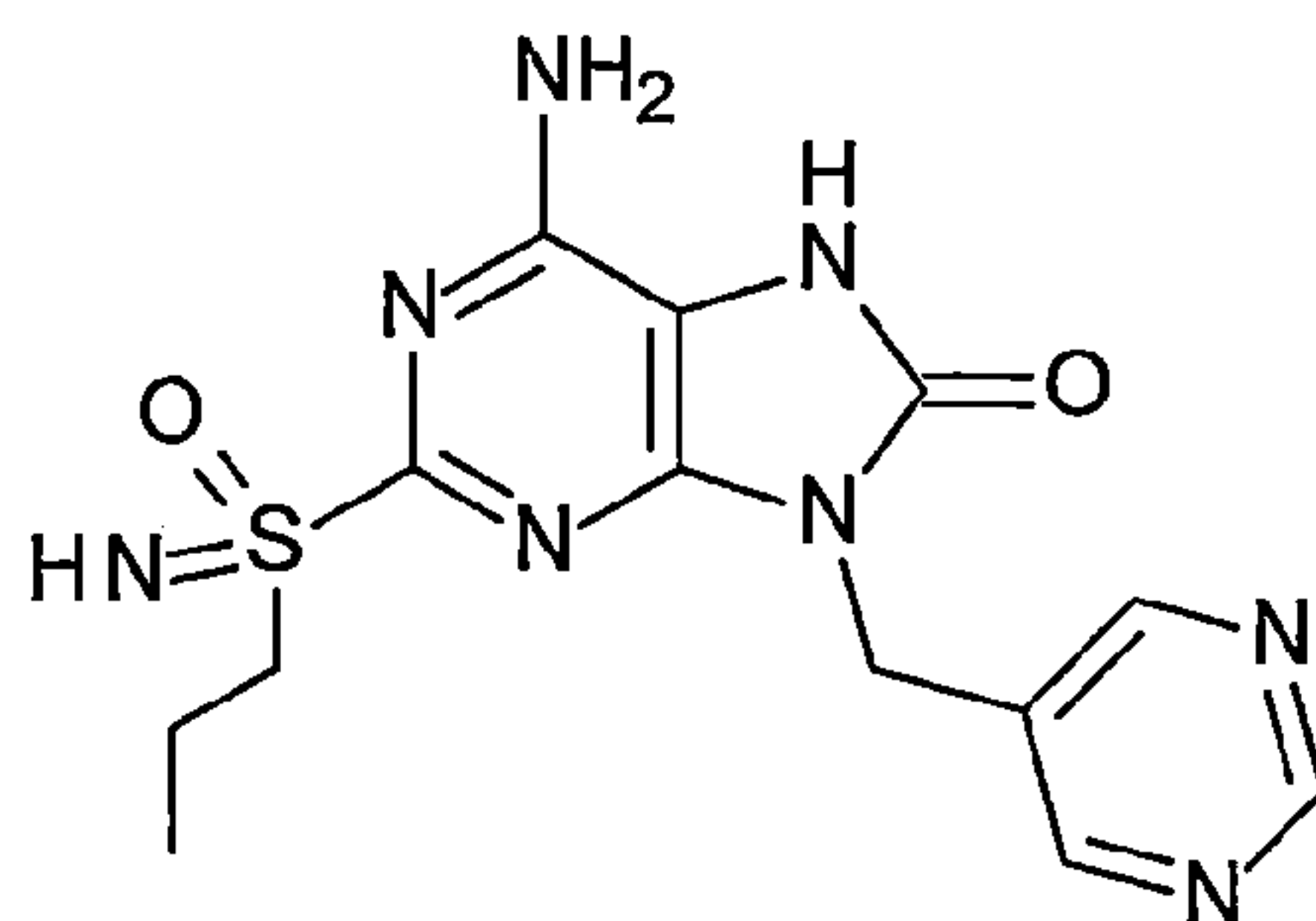


42

類似於實例40藉由使用吡咯啉代替2-甲氧基乙胺製備標題化合物。獲得白色固體狀6-胺基-2-(丙基磺醯亞胺基)-9-[[4-(吡咯啉-1-羰基)苯基]甲基]-7*H*-嘌呤-8-酮(8.0 mg, 實例42)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10.60 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 7.31Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.03Hz, 2H), 6.99 (br. s., 2H), 5.00 (s, 2H), 4.10 (s, 1H), 3.40-3.46 (m, 2H), 3.31-3.34 (m, 4H), 1.62-1.67 (m, 4H), 1.62-1.67 (m, 2H), 0.91 (t, *J* = 7.40Hz, 3H)。所觀察MS(ESI⁺) [(M⁺H)⁺]: 444

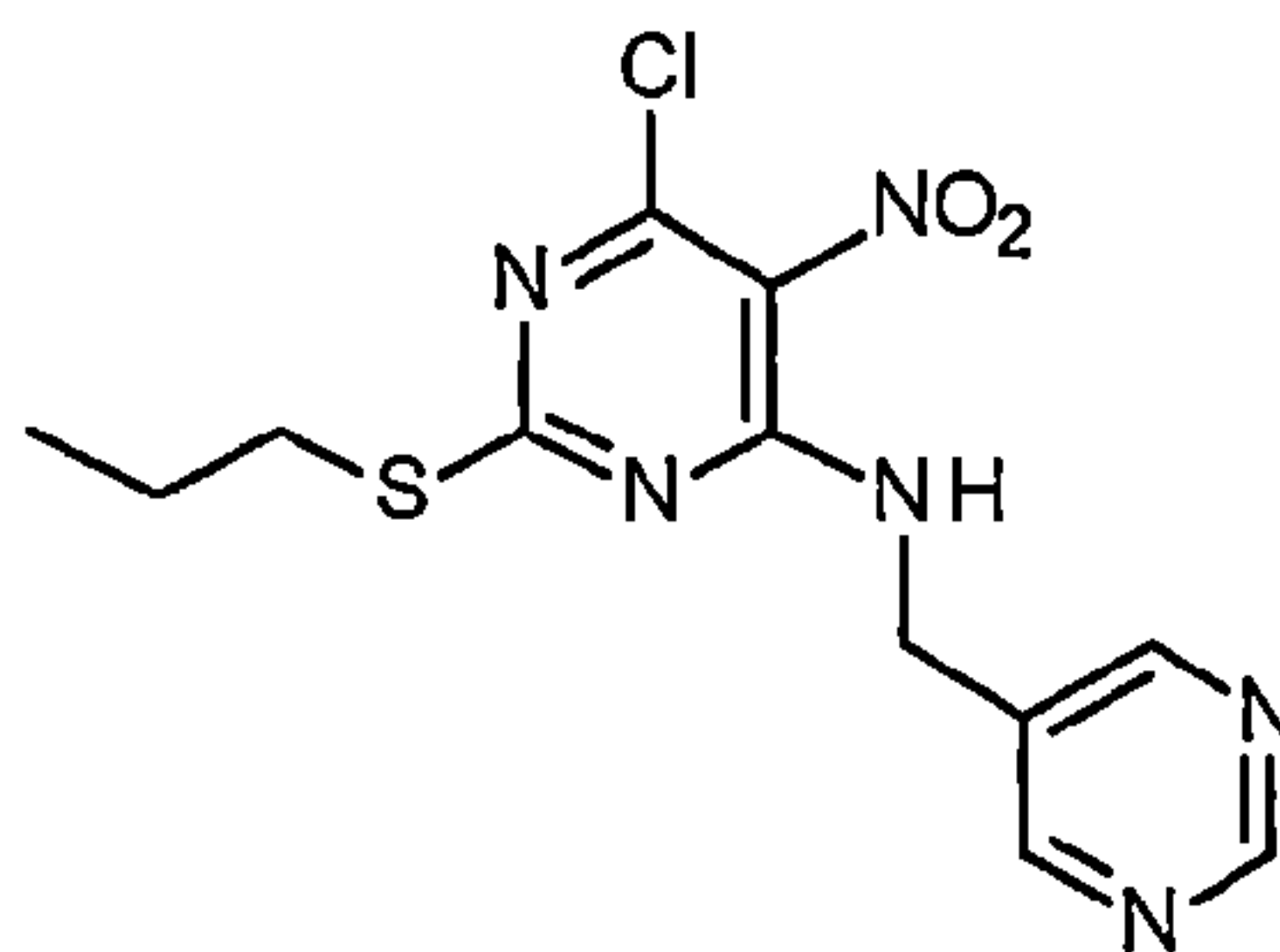
實例43

6-胺基-2-(丙基磺醯亞胺基)-9-(嘧啶-5-基甲基)-7*H*-嘌呤-8-酮



43

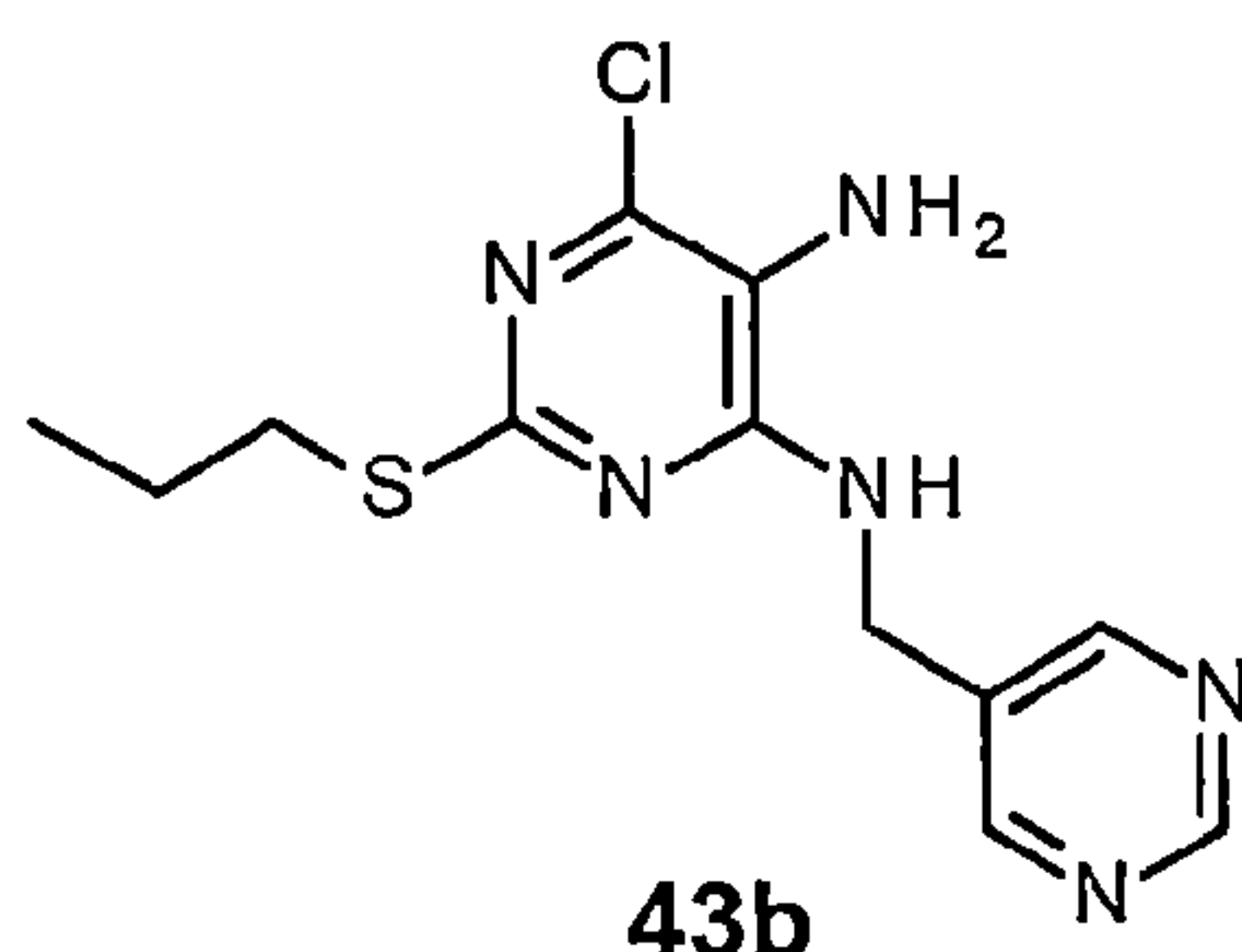
步驟1：6-氯-5-硝基-2-丙基硫基-N-(嘧啶-5-基甲基)嘧啶-4-胺之製備



43a

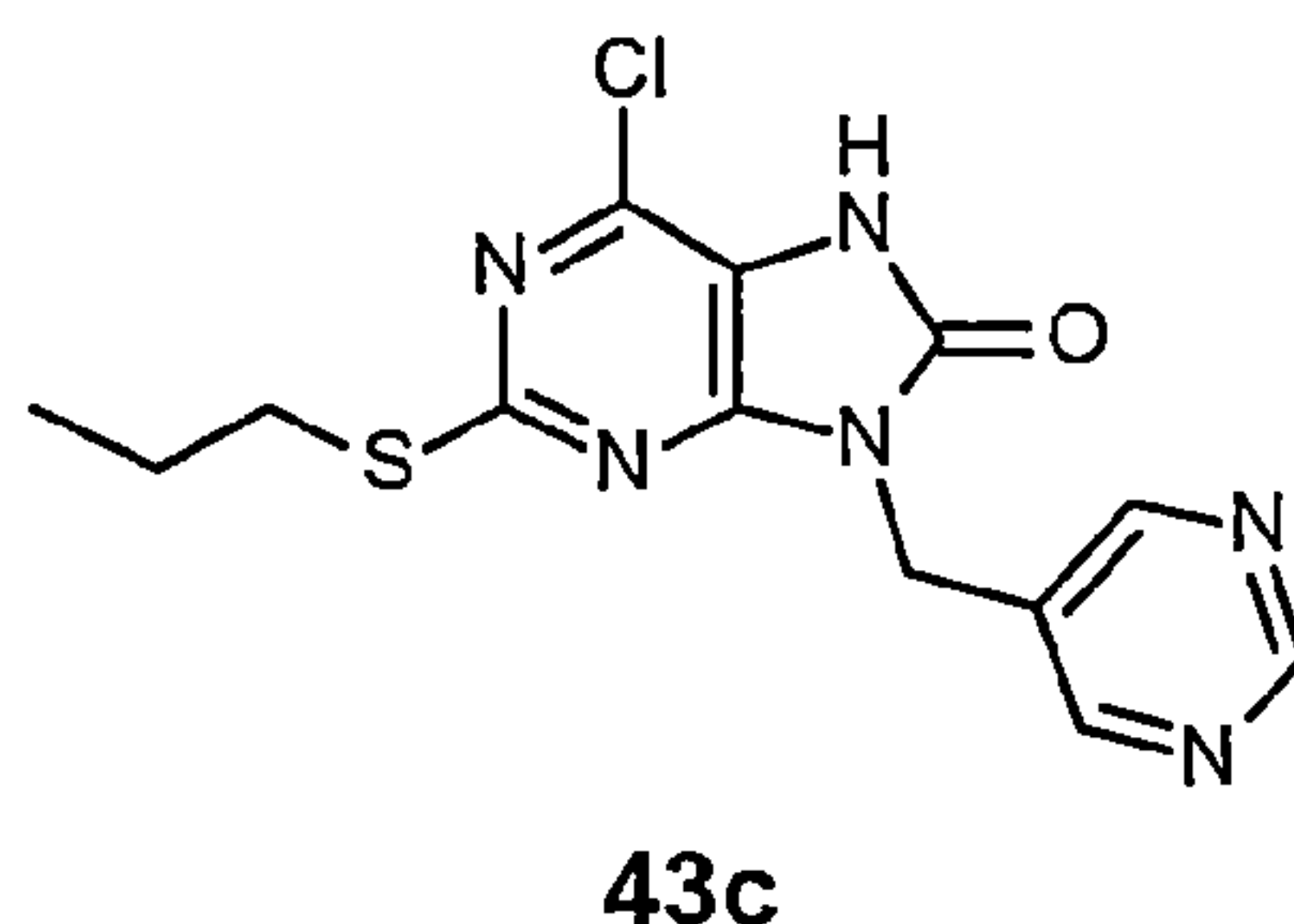
類似於實例15步驟1藉由使用4,6-二氯-5-硝基-2-(丙基硫基)嘧啶代替(2-氯苯基)甲基胺製備化合物**43a**。獲得淺黃色油狀6-氯-5-硝基-2-(丙基硫基)-*N*-(嘧啶-5-基甲基)-嘧啶-4-胺(4.0 g, 化合物**43a**)。所觀察MS(ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 341。

步驟2：6-氯-2-丙基硫基-*N*4-(嘧啶-5-基甲基)嘧啶-4,5-二胺之製備



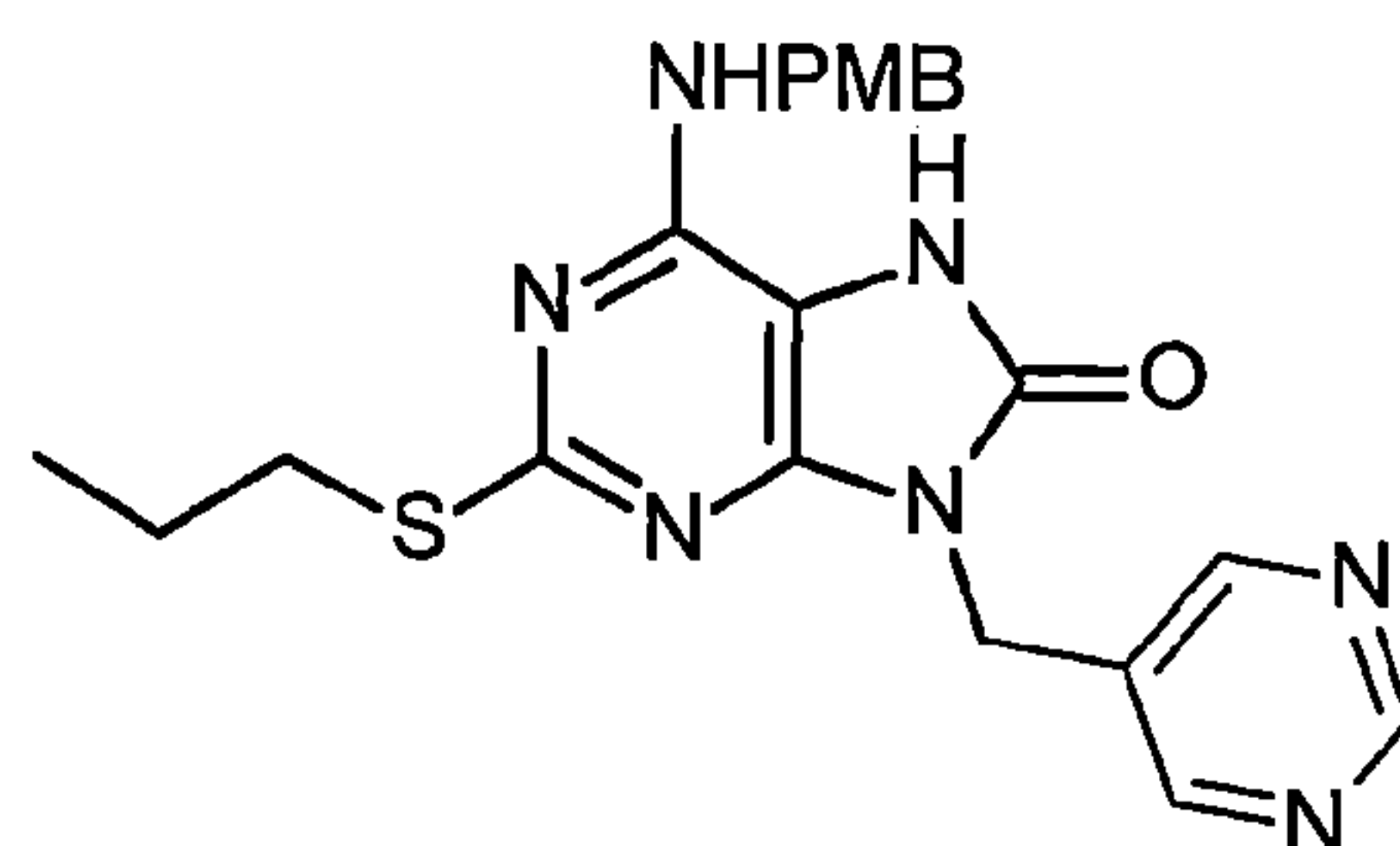
類似於實例15步驟2藉由使用6-氯-5-硝基-2-(丙基硫基)-*N*-(嘧啶-5-基甲基)嘧啶-4-胺(化合物**43a**)代替6-氯-*N*-[(2-氯苯基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫基-嘧啶-4-胺(化合物**15a**)製備化合物**43b**。獲得白色固體狀6-氯-2-丙基硫基-*N*4-(嘧啶-5-基甲基)嘧啶-4,5-二胺(1.0 g, 化合物**43b**)。所觀察MS(ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 311。

步驟3：6-氯-2-丙基硫基-9-(嘧啶-5-基甲基)-7*H*-嘌呤-8-酮之製備



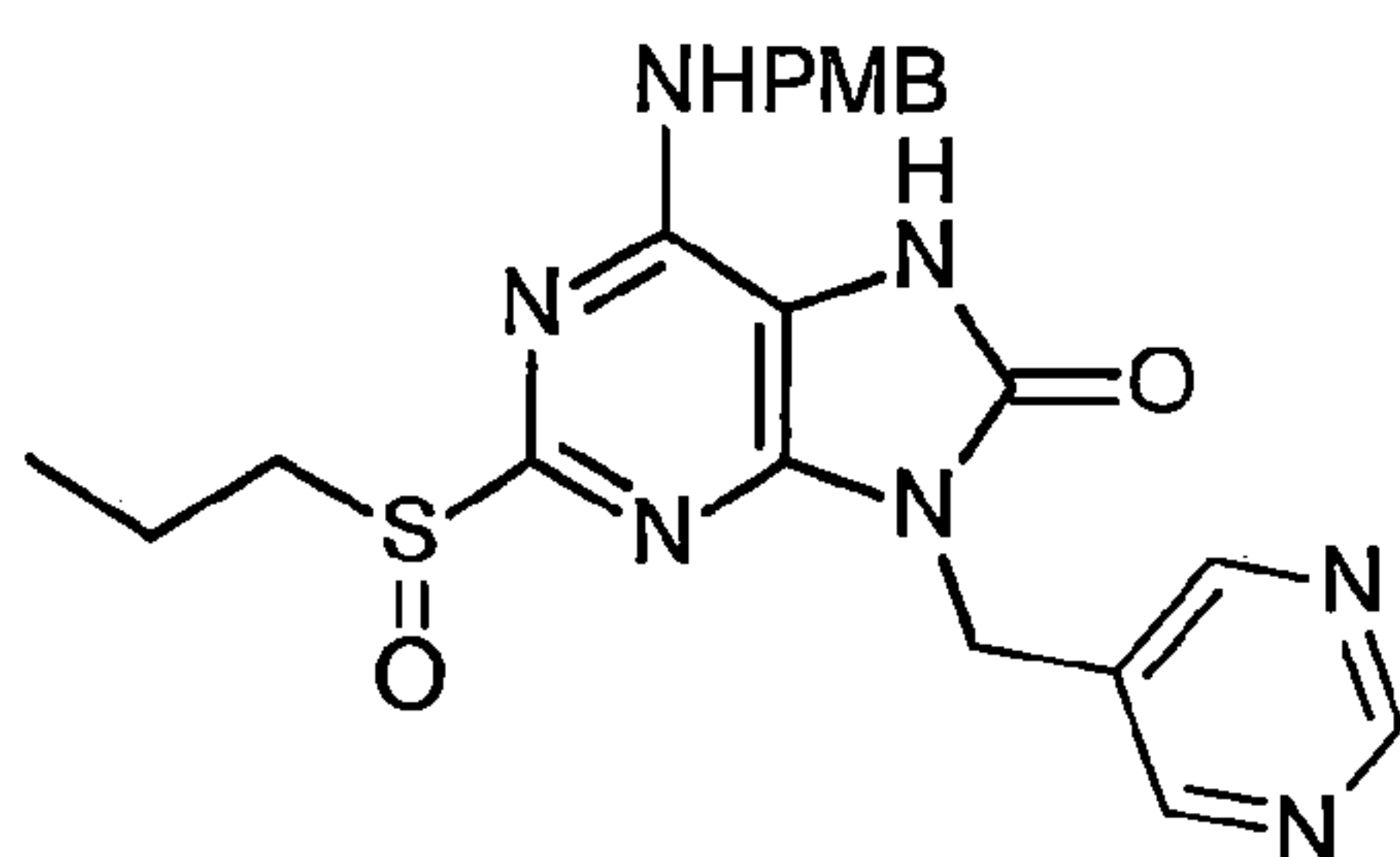
類似於實例15步驟3藉由使用6-氯-2-丙基硫基-*N*4-(嘧啶-5-基甲基)嘧啶-4,5-二胺(化合物**43b**)代替6-氯-*N*4-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫基-嘧啶-4,5-二胺(化合物**15b**)製備化合物**43c**。獲得白色固體狀6-氯-2-丙基硫基-9-(嘧啶-5-基甲基)-7*H*-嘌呤-8-酮(0.5 g, 化合物**43c**)。所觀察MS(ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 337。

步驟4：6-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]-2-丙基硫基-9-(嘧啶-5-基甲基)-7*H*-嘌呤-8-酮之製備

**43d**

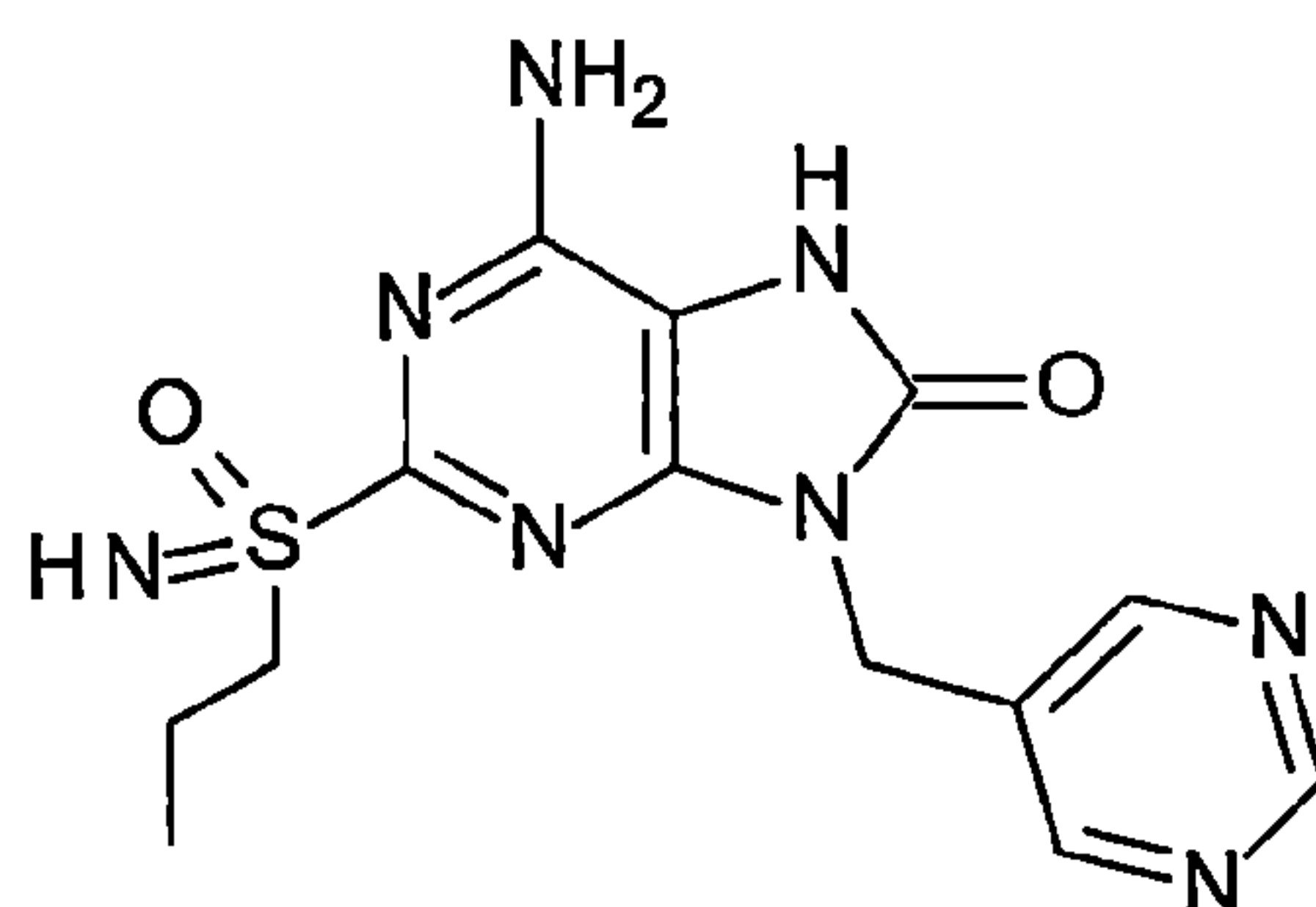
類似於實例15步驟4藉由使用6-氯-2-丙基硫基-9-(嘧啶-5-基甲基)-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物43c)代替6-氯-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物15c)製備化合物43d。獲得白色固體狀6-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]-2-丙基硫基-9-(嘧啶-5-基甲基)-7*H*-嘌呤-8-酮(300 mg, 化合物43d)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 438。

步驟5：6-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]-2-丙基亞磺基-9-(嘧啶-5-基甲基)-7*H*-嘌呤-8-酮之製備

**43e**

類似於實例15步驟6藉由使用6-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]-2-丙基硫基-9-(嘧啶-5-基甲基)-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物43d)代替6-胺基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物15e)製備化合物43e。獲得白色固體狀6-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]-2-丙基亞磺基-9-(嘧啶-5-基甲基)-7*H*-嘌呤-8-酮(280 mg, 化合物43e)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 454。

步驟6：6-胺基-2-(丙基磺基亞胺基)-9-(嘧啶-5-基甲基)-7*H*-嘌呤-8-酮之製備

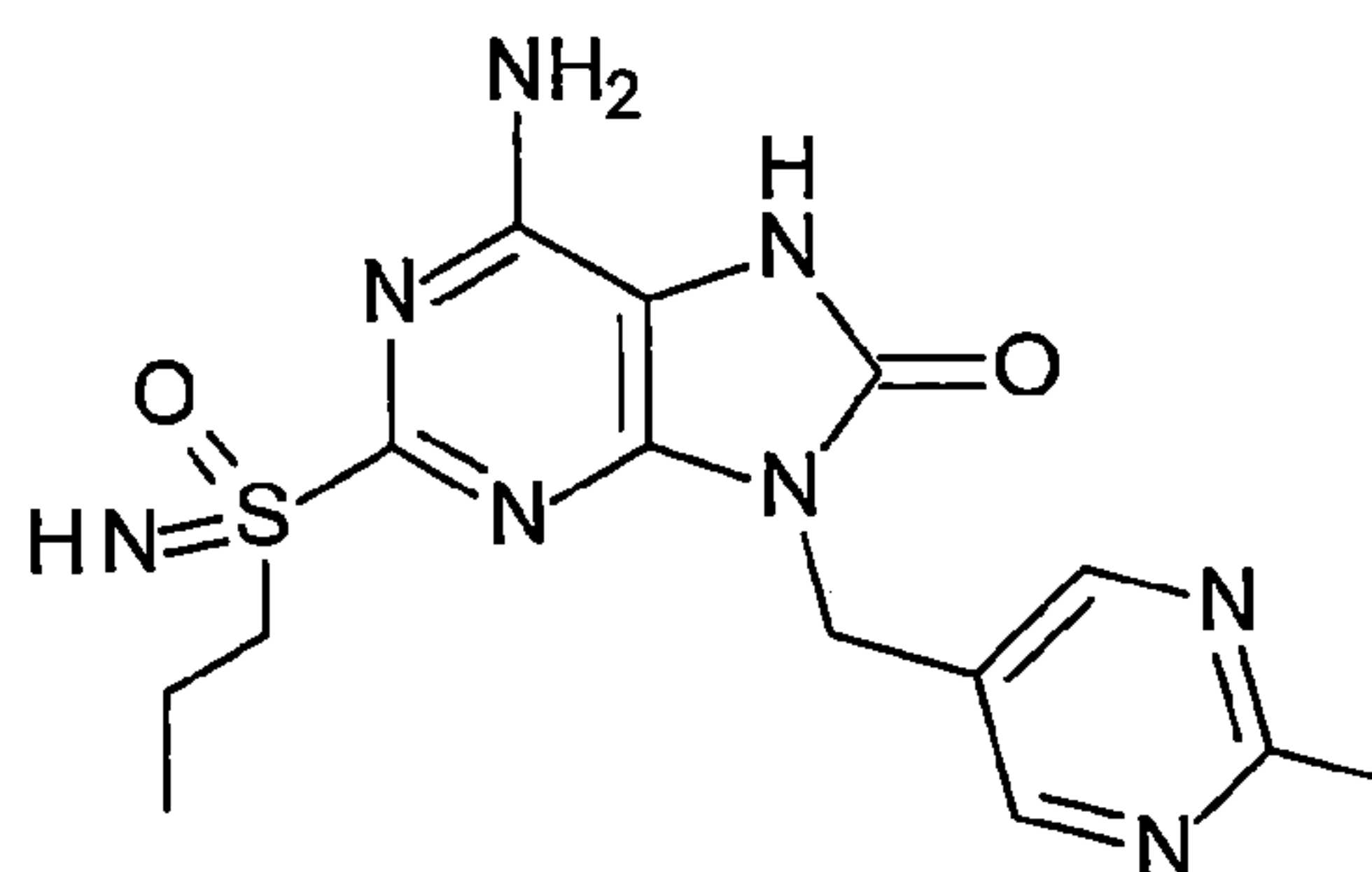


43

類似於實例15步驟7藉由使用6-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]-2-丙基亞磺醯基-9-(嘧啶-5-基甲基)-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物43e)代替6-胺基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物15f)製備標題化合物。獲得白色固體狀6-胺基-2-(丙基磺醯亞胺基)-9-(嘧啶-5-基甲基)-7*H*-嘌呤-8-酮(70 mg, 實例43)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 9.13 (s, 1 H), 8.83 (s, 2 H), 7.07 (br. s., 2 H), 5.04 (s, 2 H), 4.08 (s, 1 H), 3.27 - 3.34 (m, 2 H), 1.50 - 1.69 (m, 2 H), 0.92 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 349。

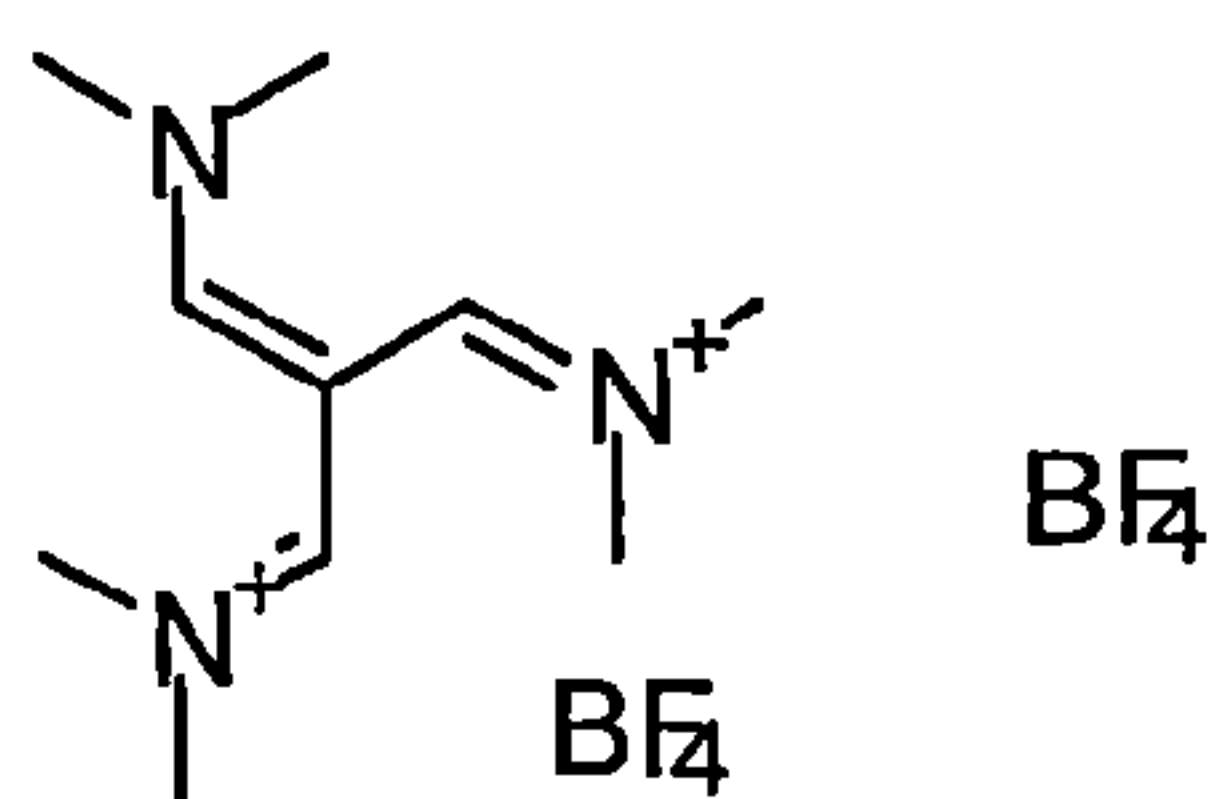
實例44

6-胺基-9-[(2-甲基嘧啶-5-基)甲基]-2-(丙基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-8-酮



44

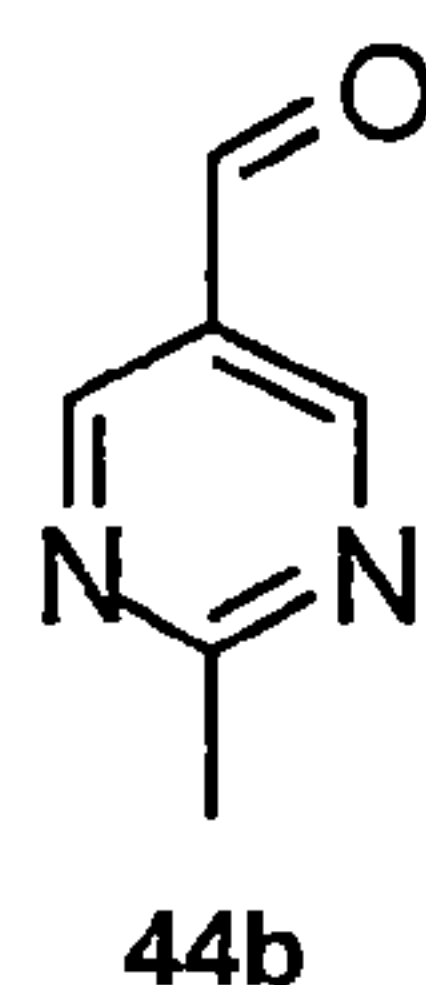
步驟1：N,N'-[2-[1-(二甲基胺基)亞甲基]丙烷-1,3-二亞基]雙(N-甲基甲銨)雙(四氟硼酸鹽)之製備



44a

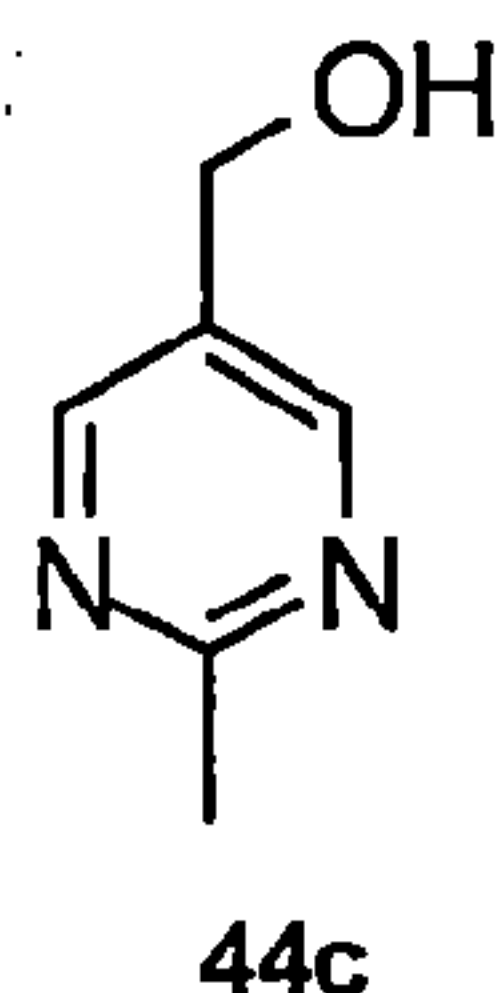
在 -10°C 下在圓底燒瓶中向經冷卻DMF (400 mL)中添加 POCl_3 (165.5 g)。將反應混合物在 0°C 下攪拌3 hr。在 0°C 下向此反應混合物添加2-溴乙酸(50 g, 360 mmol)。將所得反應混合物在 80°C 下攪拌16 hr，然後在真空中去除DMF。使深紅色殘餘物冷卻至室溫並將四氟硼酸鈉(100 g, 911 mmol)添加至殘餘物中。在使反應混合物在冰浴中冷卻之後，藉由過濾獲得褐色固體狀N,N'-[2-[1-(二甲基胺基)亞甲基]丙烷-1,3-二亞基]雙(N-甲基甲銨)雙(四氟硼酸鹽) (120g, 化合物**44a**)且其未經純化即用於下一步驟中。

步驟2：2-甲基嘧啶-5-甲醛之製備



在 15°C 下向N,N'-[2-[1-(二甲基胺基)亞甲基]丙烷-1,3-二亞基]雙(N-甲基甲銨)雙(四氟硼酸鹽) (70 g, 196 mmol, 化合物**44a**)及鹽酸乙脒(37 g, 392 mmol)於MeCN/ H_2O (400 mL, V/V=1/1)中之混合物中添加NaOH (120 g, 3.0 mmol)，並將所得反應混合物在 15°C 下攪拌16 hr。用AcOH將反應混合物中和至pH 6-7，藉由乙酸乙酯(100 mL)萃取三次。將經分離有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並在真空中濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物，得到黃色固體狀2-甲基嘧啶-5-甲醛(10 g, 化合物**44b**)。

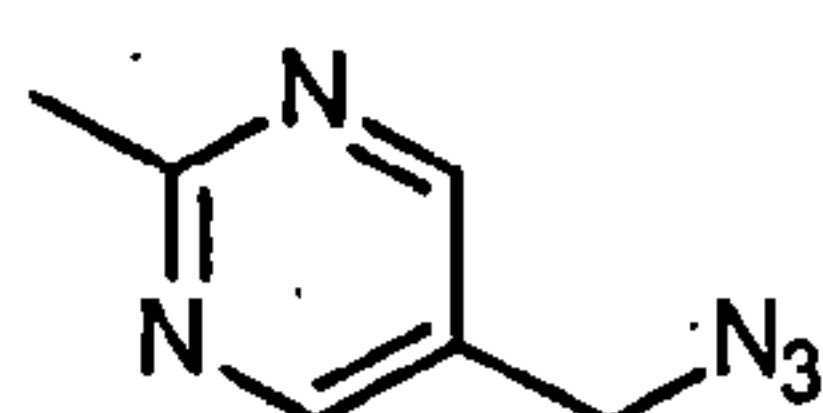
步驟3：(2-甲基嘧啶-5-基)甲醇之製備



在 0°C 下向2-甲基嘧啶-5-甲醛(8 g, 66 mmol, 化合物**44b**)於MeOH

(100 mL)中之混合物中添加 NaBH_4 (7.5 g, 197 mmol)，並將所得反應混合物在 15°C 下攪拌3 hr。然後藉由飽和 NH_4Cl 溶液(30 mL)淬滅反應混合物，藉由乙酸乙酯(20 mL)萃取三次。將經分離有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並在真空中濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物，得到白色固體狀(2-甲基嘧啶-5-基)甲醇(4.1 g, 51%，化合物**44c**)。

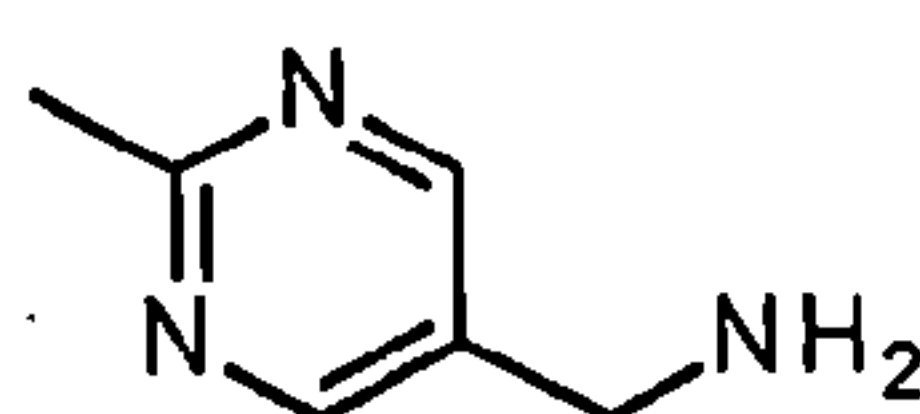
步驟4：5-(疊氮基甲基)-2-甲基嘧啶之製備



44d

在 0°C 下向(2-甲基嘧啶-5-基)甲醇(4.1 g, 33 mmol，化合物**44c**)於 CHCl_3 (40 mL)及甲苯(40 mL)中之混合物中添加DPPA (27 g, 83 mmol)及DBU (25 g, 164 mmol)並在 15°C 下攪拌16 hr。用DCM (100 mL)稀釋反應混合物並用水(50 mL)洗滌。將經分離有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在真空中濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物，得到淺色油狀粗製5-(疊氮基甲基)-2-甲基嘧啶(2.8 g，化合物**44d**)。

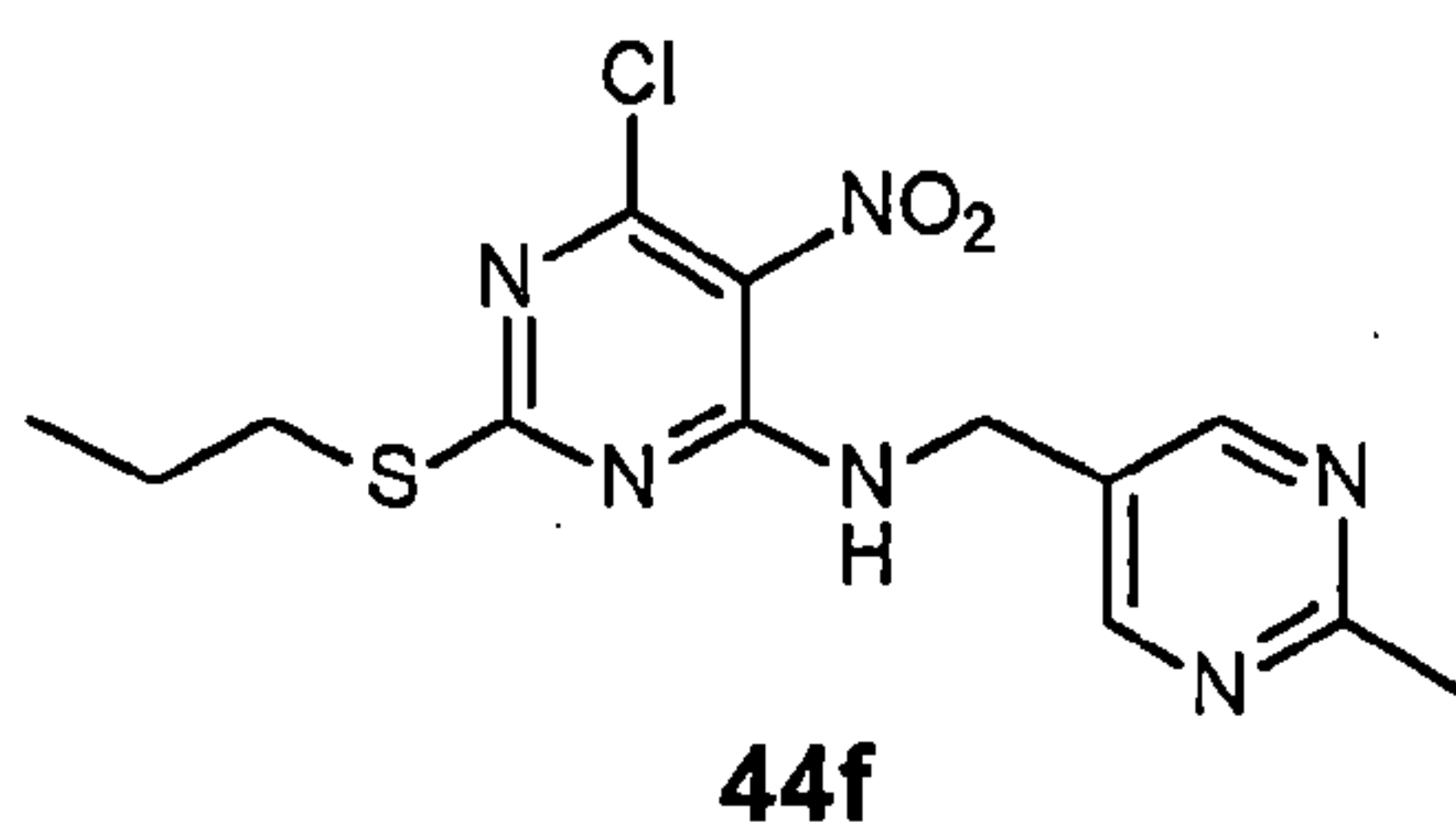
步驟5：(2-甲基嘧啶-5-基)甲胺之製備。



44e

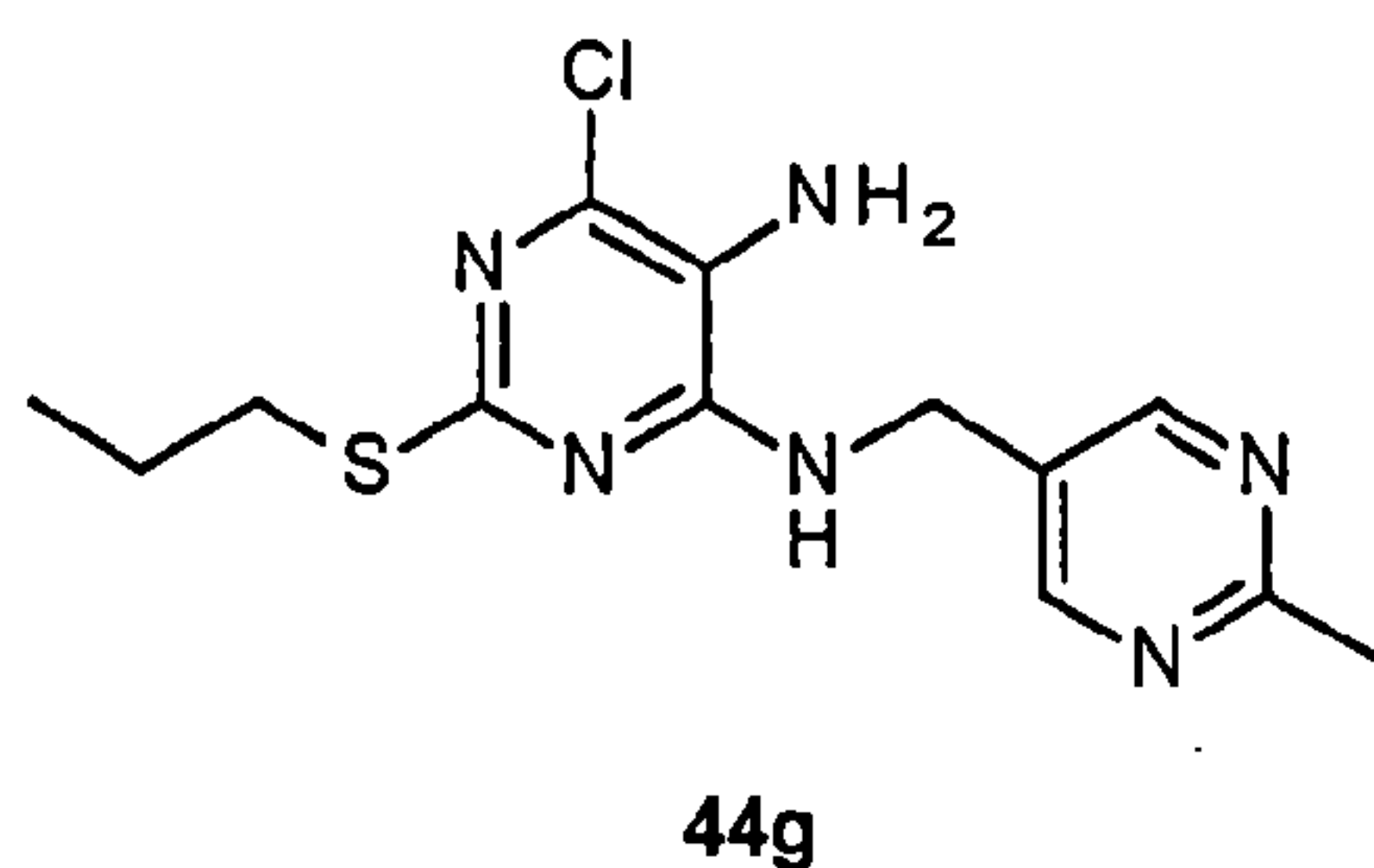
將5-(疊氮基甲基)-2-甲基嘧啶(2.8 g, 18.8 mmol，化合物**44d**)及Pd/C (500 mg)於MeOH (100 mL)中之混合物在1 atm之 H_2 氣氛下在 15°C 下攪拌1小時。然後反應過濾混合物，並在真空中濃縮濾液，得到白色固體狀(2-甲基嘧啶-5-基)甲胺(1.8 g, 78%，化合物**44e**)。

步驟6：6-氯-N4-[(2-甲基嘧啶-5-基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫基-嘧啶-4-胺



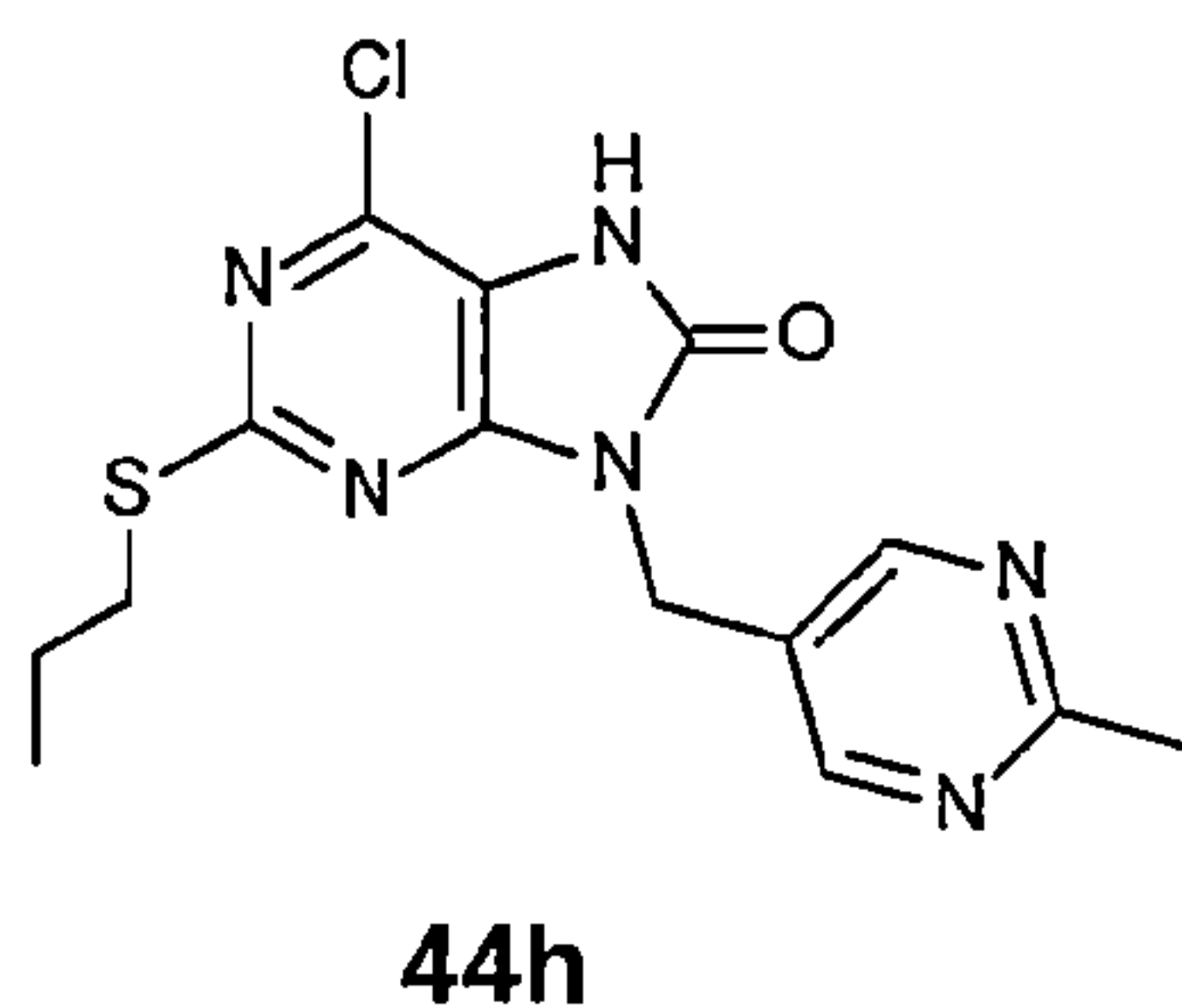
類似於實例**15**步驟**1**藉由使用(2-甲基咪啉-5-基)甲胺(化合物**44e**)代替(2-氯苯基)甲基胺製備化合物**44f**。獲得淺黃色油狀6-氯-*N*4-[(2-甲基咪啉-5-基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫基-咪啉-4-胺(2.8 g, 化合物**44f**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 355。

步驟**7**：6-氯-*N*4-[(2-甲基咪啉-5-基)甲基]-2-丙基硫基-咪啉-4,5-二胺之製備



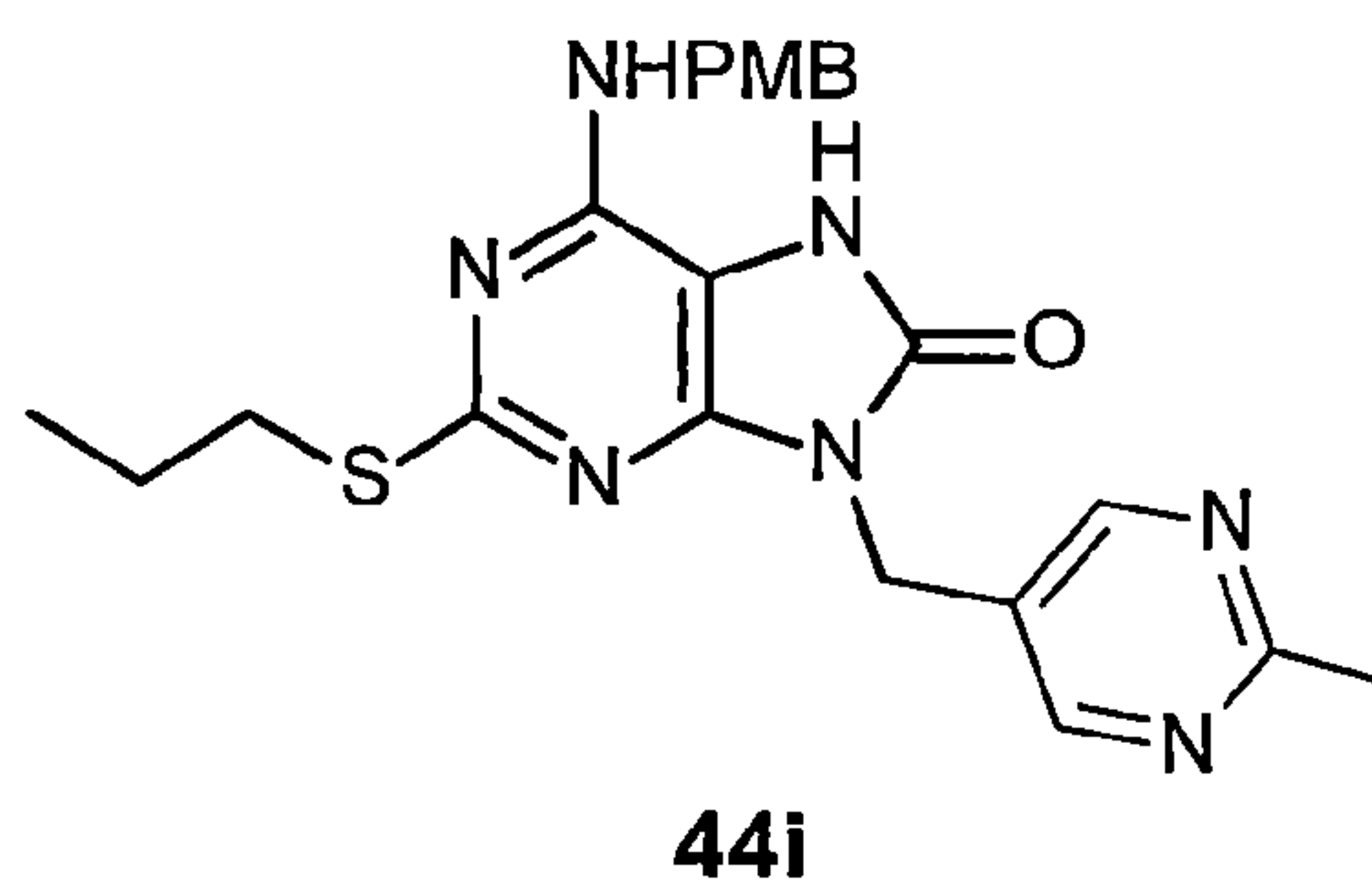
類似於實例**15**步驟**2**藉由使用6-氯-*N*4-[(2-甲基咪啉-5-基)甲基]-2-丙基硫基-咪啉-4,5-二胺(化合物**44f**)代替6-氯-*N*-[(2-氯苯基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫基-咪啉-4-胺(化合物**15a**)製備化合物**44g**。獲得6-氯-*N*4-[(2-甲基咪啉-5-基)甲基]-2-丙基硫基-咪啉-4,5-二胺(2.1 g, 化合物**44g**)且其未經進一步純化即用於下一步驟中。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 325。

步驟**8**：6-氯-9-[(2-甲基咪啉-5-基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮之製備



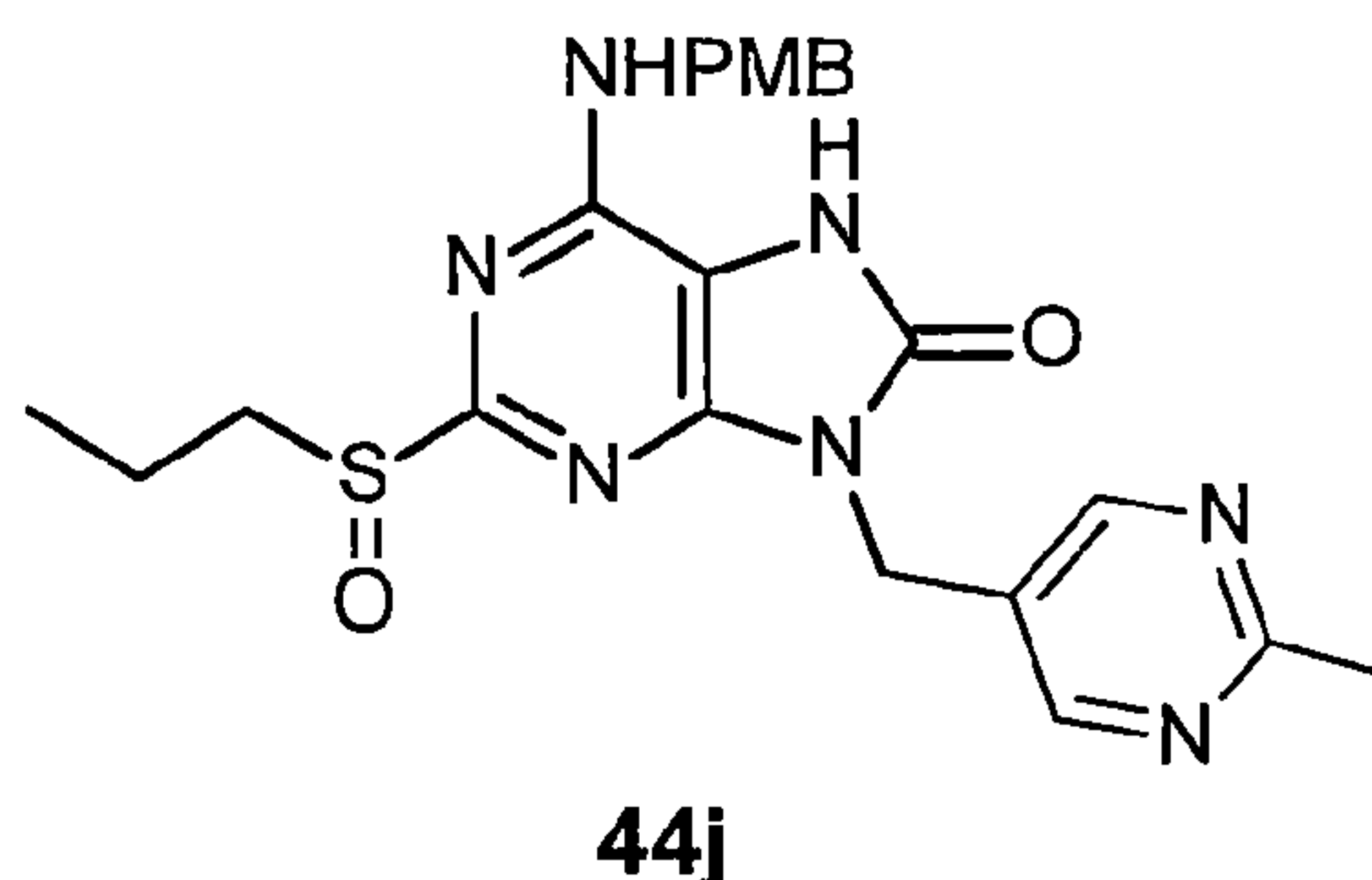
類似於實例15步驟3藉由使用6-氯-*N*4-[(2-甲基嘧啶-5-基)甲基]-2-丙基硫基-嘧啶-4,5-二胺(化合物44g)代替6-氯-*N*4-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫基-嘧啶-4,5-二胺(化合物15b)製備化合物44h。獲得白色固體狀6-氯-9-[(2-甲基嘧啶-5-基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(1.8g, 化合物44h)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 351。

步驟9：6-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]-9-[(2-甲基嘧啶-5-基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮之製備



類似於實例15步驟4藉由使用6-氯-9-[(2-甲基嘧啶-5-基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物44h)代替6-氯-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物15c)製備化合物44i。獲得白色固體狀6-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]-9-[(2-甲基嘧啶-5-基)甲基]-2-丙基硫基-9-(嘧啶-5-基甲基)-7*H*-嘌呤-8-酮(500 mg, 化合物44i)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 452。

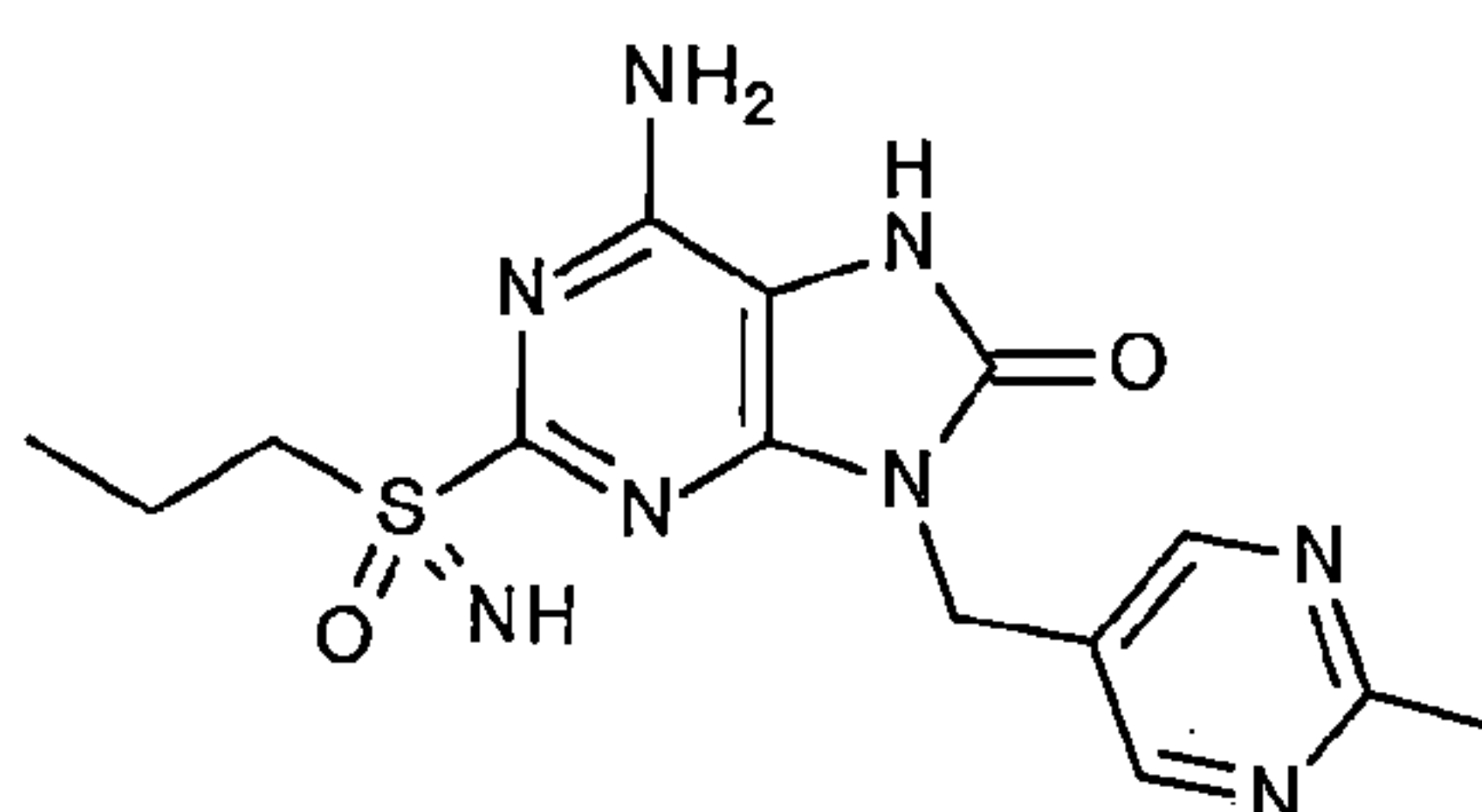
步驟10：6-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]-9-[(2-甲基嘧啶-5-基)甲基]-2-丙基亞磺基-7*H*-嘌呤-8-酮之製備



類似於實例15步驟6藉由使用6-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]-2-丙基硫基-9-(嘧啶-5-基甲基)-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物43i)代替6-胺基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物15e)製備化合物44j。獲

得白色固體狀6-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]-9-[(2-甲基嘧啶-5-基)甲基]-2-丙基亞磺醯基-7H-嘌呤-8-酮(420 mg, 化合物**44j**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 468。

步驟11：6-胺基-9-[(2-甲基嘧啶-5-基)甲基]-2-(丙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-8-酮之製備

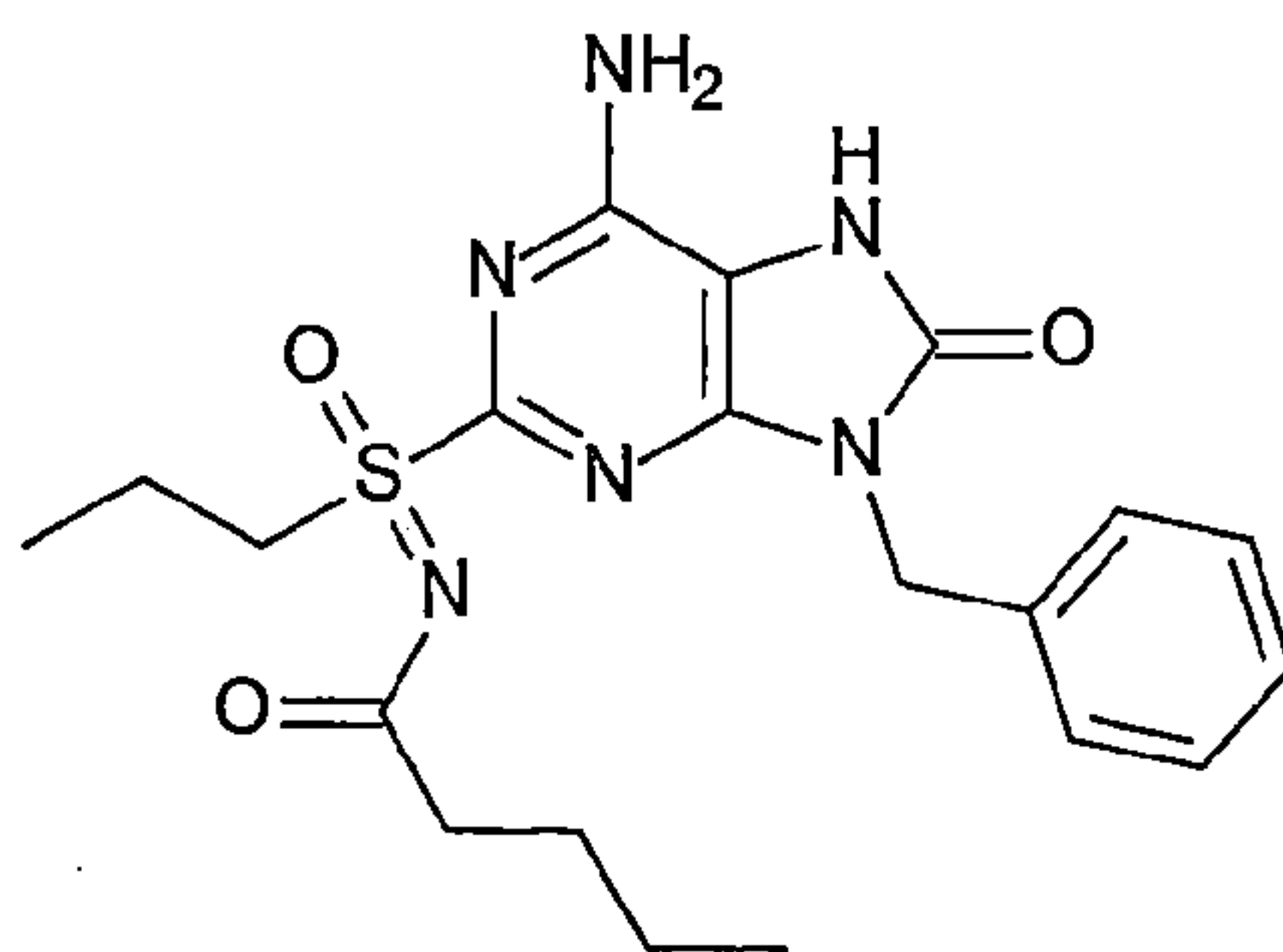


44

類似於實例15步驟7藉由使用6-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]-9-[(2-甲基嘧啶-5-基)甲基]-2-丙基亞磺醯基-7H-嘌呤-8-酮(化合物**44j**)代替6-胺基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基亞磺醯基-7H-嘌呤-8-酮(化合物**15f**)製備標題化合物。獲得白色固體狀6-胺基-9-[(2-甲基嘧啶-5-基)甲基]-2-(丙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-8-酮(16.5 mg, 實例**44**)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.71 (s, 2 H), 6.98 (s, 2 H), 4.99 (s, 2 H), 4.10 (s, 1 H), 3.35 (m, 2 H), 2.59 (s, 3 H), 1.65-1.62 (m, 2H), 0.95-0.91 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 363。

實例46

***N*-[(6-胺基-9-苄基-8-側氧基-7H-嘌呤-2-基)-側氧基-丙基-λ⁴-亞硫基]戊醯胺**

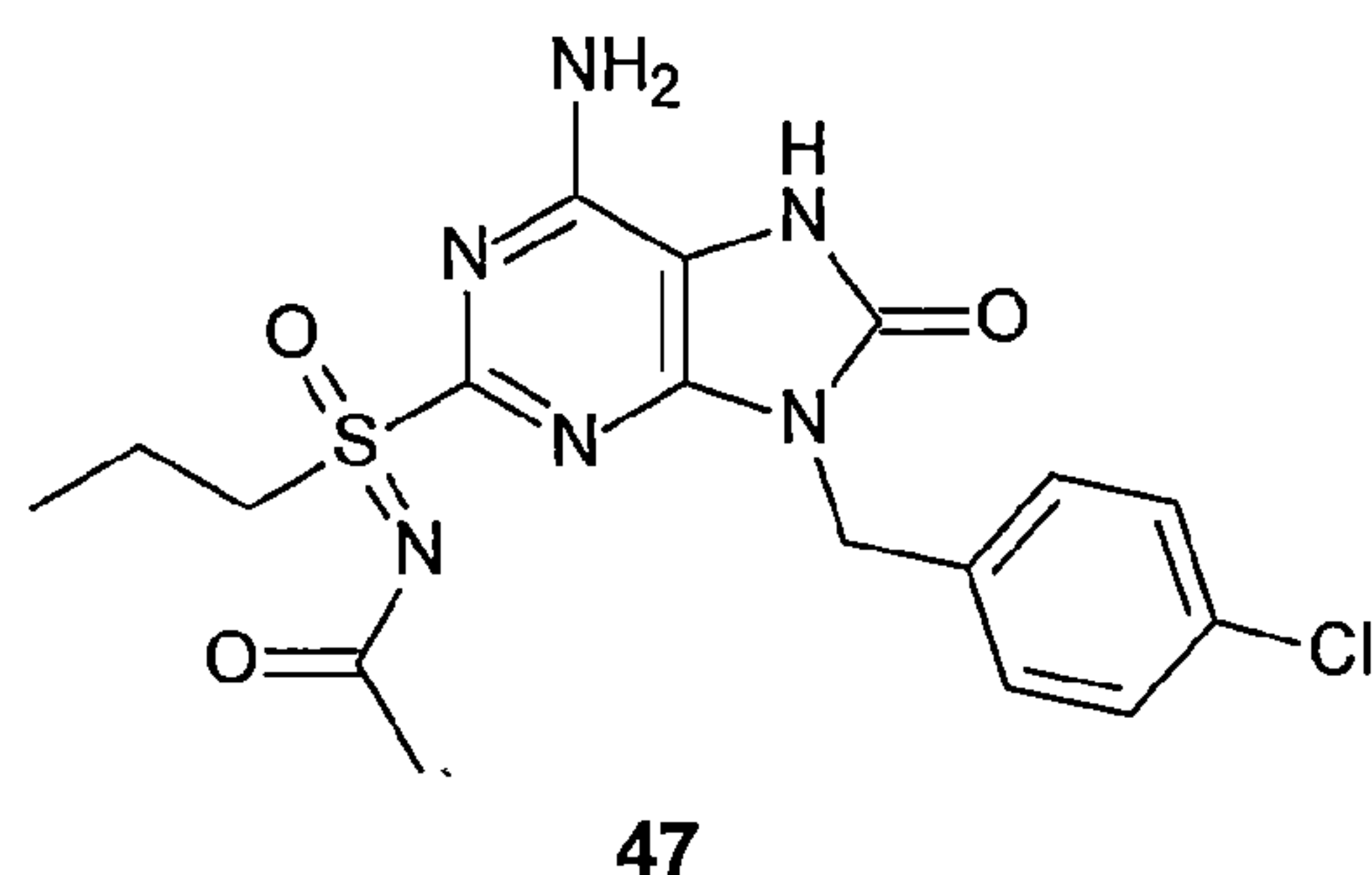


46

向6-胺基-9-苄基-2-(丙基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-8-酮(70 mg, 0.21 mmol, 化合物4)於吡啶 (2 mL)中之溶液中添加戊酸酐(41 mg, 0.22 mmol)。將反應混合物在RT下攪拌6 hr。在反應之後，在真空中去除溶劑。藉由製備型HPLC純化殘餘物，從而得到*N*-[(6-胺基-9-苄基-8-側氧基-7*H*-嘌呤-2-基)-側氧基-丙基- λ^4 -亞硫基]戊醯胺(13.7 mg, 實例46)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7.29-7.32 (m, 5H), 7.19 (br. s., 2H), 4.90 (m, 2H), 3.48-3.50 (m, 2H), 2.17 (t, *J* = 7.2Hz, 2H), 1.50-1.70 (m, 2H), 1.39-1.47 (m, 2H), 1.61-1.76 (m, 1H), 1.47-1.59 (m, 1H), 0.89 (t, *J* = 7.40Hz, 3H), 0.80 (t, *J* = 7.39 Hz, 3H)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 431。

實例47

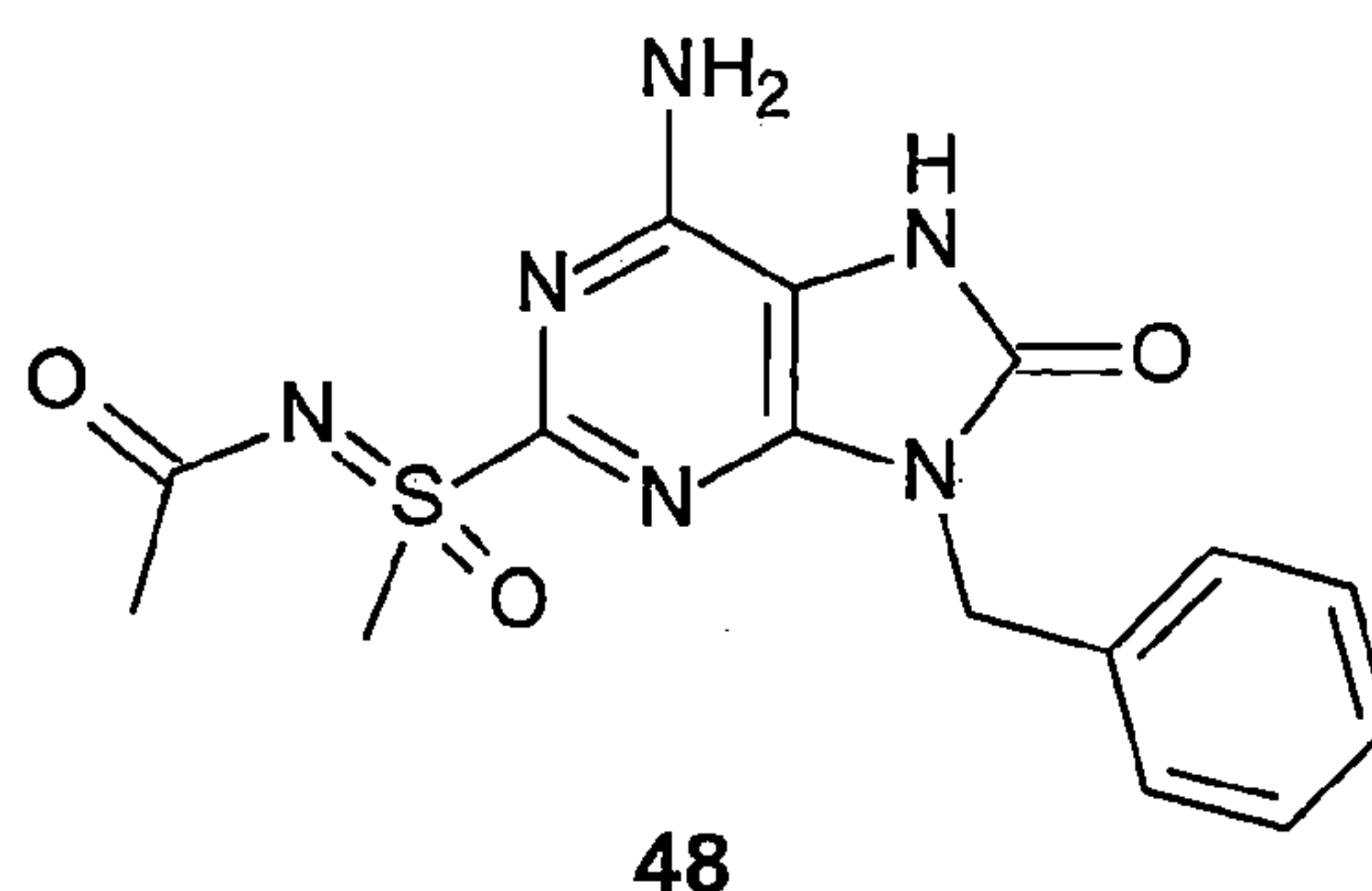
N-[[6-胺基-9-[(4-氯苯基)甲基]-8-側氧基-7*H*-嘌呤-2-基]-側氧基-丙基- λ^4 -亞硫基]乙醯胺



類似於實例46藉由使用乙酸酐及6-胺基-9-(4-氯苄基甲基)-2-(丙基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物9)代替戊酸酐及6-胺基-9-苄基-2-(丙基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-8-酮(實例4)製備標題化合物。獲得白色固體狀*N*-[[6-胺基-9-[(4-氯苯基)甲基]-8-側氧基-7*H*-嘌呤-2-基]-側氧基-丙基- λ^4 -亞硫基]乙醯胺(2 mg, 實例47)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7.31-7.40 (m, 4H), 7.29 (br. s., 2H), 4.95 (s, 2H), 3.42-3.57 (m, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.61-1.76 (m, 1H), 1.47-1.59 (m, 1H), 0.89 (t, *J* = 7.40Hz, 3H)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 423。

實例48

N-[(6-胺基-9-苄基-8-側氧基-7*H*-嘌呤-2-基)-甲基-側氧基- λ^4 -亞硫基]乙醯胺

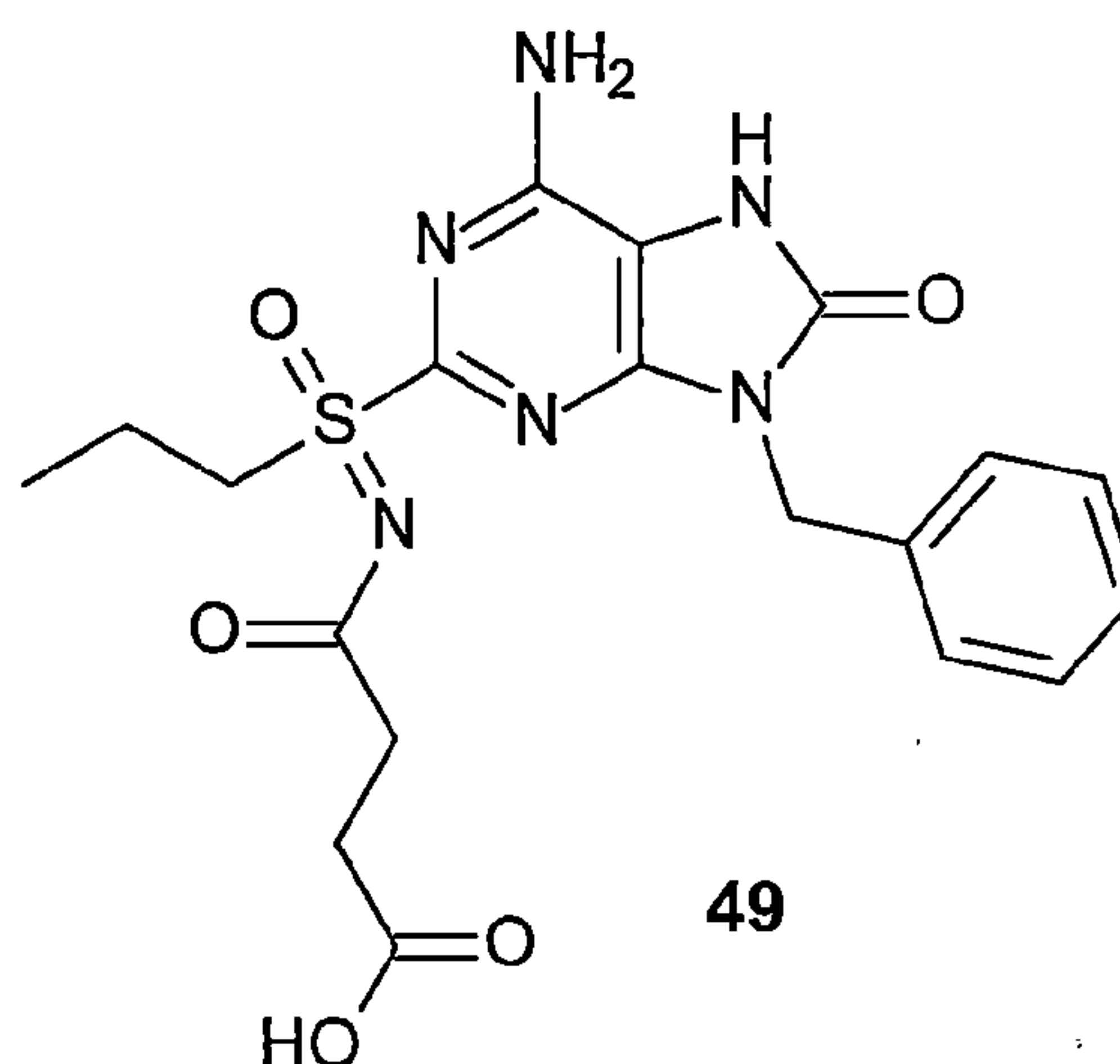


48

類似於實例46藉由使用乙酸酐代替戊酸酐製備標題化合物。獲得白色固體狀*N*-[(6-胺基-9-苄基-8-側氧基-7*H*-嘌呤-2-基)-甲基-側氧基- λ^4 -亞硫基]乙醯胺(44 mg, 實例48)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10.80 (br. s., 1H), 7.26-7.36 (m, 5H), 7.18 (br. s., 2H), 4.96 (s, 2H), 3.39 (s, 3H), 1.91 (s, 3H)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 361。

實例49

4-[[[(6-胺基-9-苄基-8-側氧基-7*H*-嘌呤-2-基)-側氧基-丙基- λ^4 -亞硫基]胺基]-4-側氧基-丁酸



49

類似於實例46藉由使用琥珀酸酐代替戊酸酐製備標題化合物。獲得白色固體狀4-[[[(6-胺基-9-[(4-氯苯基)甲基]-8-側氧基-7*H*-嘌呤-2-基)-側氧基-丙基- λ^4 -亞硫基]胺基]-4-側氧基-丁酸(500 mg, 實例49)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 7.31-7.41 (m, 5H), 7.21 (br. s., 2H), 4.88-5.00 (m, 2H), 3.40-3.64 (m, 2H), 2.41-2.46 (m, 2H), 2.30-2.36 (m, 2H), 1.56-1.66 (m, 2H), 0.89 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H)。所觀察MS(ESI^+) [$(\text{M}+\text{H})^+$]: 481。

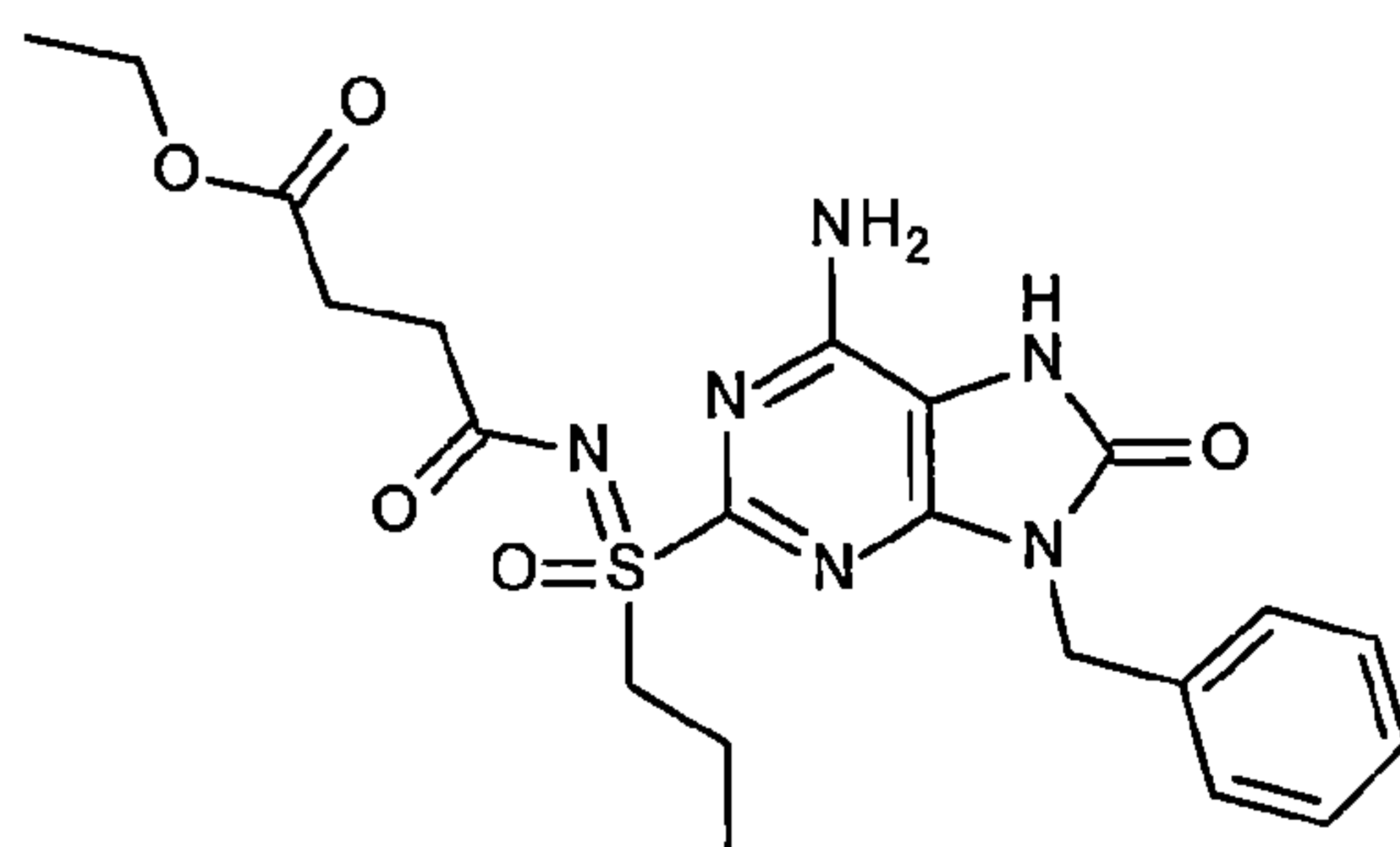
藉由對掌性HPLC分離實例49之化合物，得到白色固體狀實例49-A (較快溶析, 105 mg)及實例49-B (較慢溶析, 106.1 mg)。(分離條件：甲醇5%-40% (0.05%DEA)/ CO_2 在ChiralPak IC-3管柱上。)

實例49-A： ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 7.40 (m, 2H), 7.27-7.30 (m, 5H), 4.95 (s, 2H), 3.44-3.55 (m, 2H), 2.42-2.45 (m, 2H), 2.28-2.32 (m, 2H), 1.55-1.69 (m, 2H), 0.87-0.91 (t, $J = 7.8\text{ Hz}$, 3H)。所觀察MS(ESI^+) [$(\text{M}+\text{H})^+$]: 481

實例49-B： ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 7.46 (s, 2H), 7.26-7.32 (m, 5H), 4.95 (s, 2H), 3.48-3.53 (m, 2H), 2.42-2.45 (m, 2H), 2.28-2.31 (m, 2H), 1.55-1.69 (m, 2H), 0.87-0.90 (t, $J = 7.8\text{ Hz}$, 3H)。所觀察MS(ESI^+) [$(\text{M}+\text{H})^+$]: 481

實例50

4-[[[(6-胺基-9-苄基-8-側氧基-7H-嘌呤-2-基)-側氧基-丙基- λ^4 -亞硫基]胺基]-4-側氧基-丁酸乙酯



類似於實例46藉由使用4-氯-4-側氧基-丁酸乙酯代替戊酸酐製備標題化合物。獲得白色固體狀N-[(6-胺基-9-苄基-8-側氧基-7H-嘌呤-2-基)-側氧基-丙基- λ^4 -亞硫基]苯甲醯胺(30 mg, 實例50)。

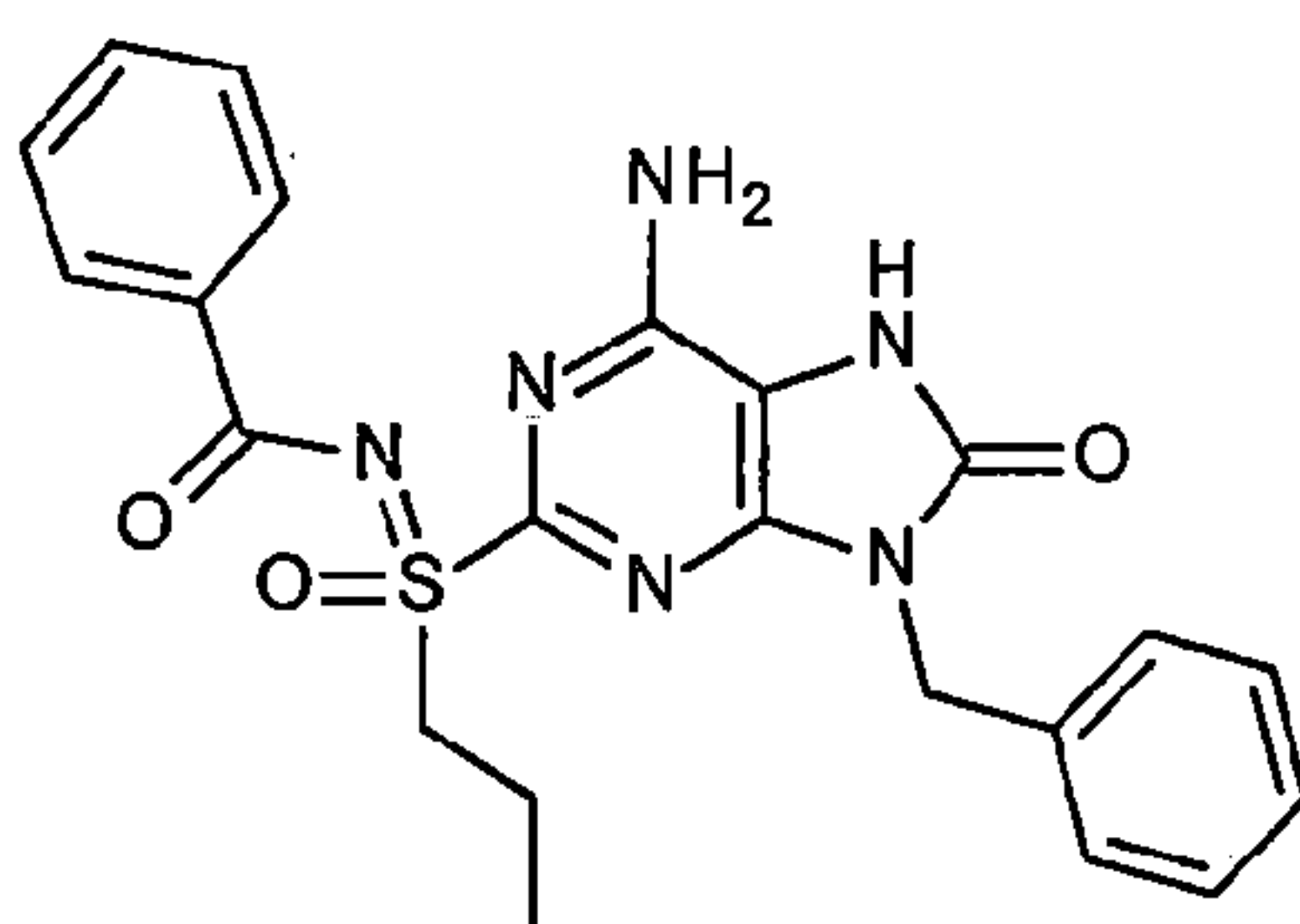
藉由對掌性HPLC分離實例**50**之化合物，得到白色固體狀實例**50-A** (較快溶析, 11 mg)及實例**50-B** (較慢溶析, 12 mg)。(分離條件：甲醇5%-40% (0.05%DEA)/CO₂在ChiralPak OD-3管柱上。)

實例**50-A**：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δppm: 7.28-7.35 (m, 5H), 7.22 (br. s., 2H), 4.94 (s, 2H), 3.98-4.03 (m, 2H), 3.48-3.51 (m, 2H), 2.33-2.40 (m, 4H), 1.55-1.69 (m, 2H), 1.14 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.90 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 475。

實例**50-B**：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7.28-7.35 (m, 5H), 7.22 (br. s., 2H), 4.94 (s, 2H), 3.98-4.03 (m, 2H), 3.48-3.51 (m, 2H), 2.33-2.40 (m, 4H), 1.55-1.69 (m, 2H), 1.14 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.90 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 475。

實例51

N-[(6-胺基-9-苄基-8-側氧基-7*H*-嘌呤-2-基)-側氧基-丙基-λ⁴-亞硫基]苯甲醯胺



類似於實例**46**藉由使用苯甲酸苯甲醯基酯代替戊酸酐製備標題化合物。獲得白色固體狀*N*-[(6-胺基-9-苄基-8-側氧基-7*H*-嘌呤-2-基)-側氧基-丙基-λ⁴-亞硫基]苯甲醯胺(220 mg, 實例**51**)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10.77 (br.s., 1H), 8.08 - 7.89 (m, 2H), 7.61 - 7.41 (m, 3H), 7.31 - 7.07 (m, 7H), 4.88 (d, *J* = 3.8 Hz, 2H), 3.72 - 3.56 (m, 2H), 1.84 - 1.61 (m, 2H), 0.97 (t, *J* = 7.8 Hz, 3H)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 451。

藉由對掌性HPLC分離實例**51**之化合物，得到白色固體狀實例**51-**

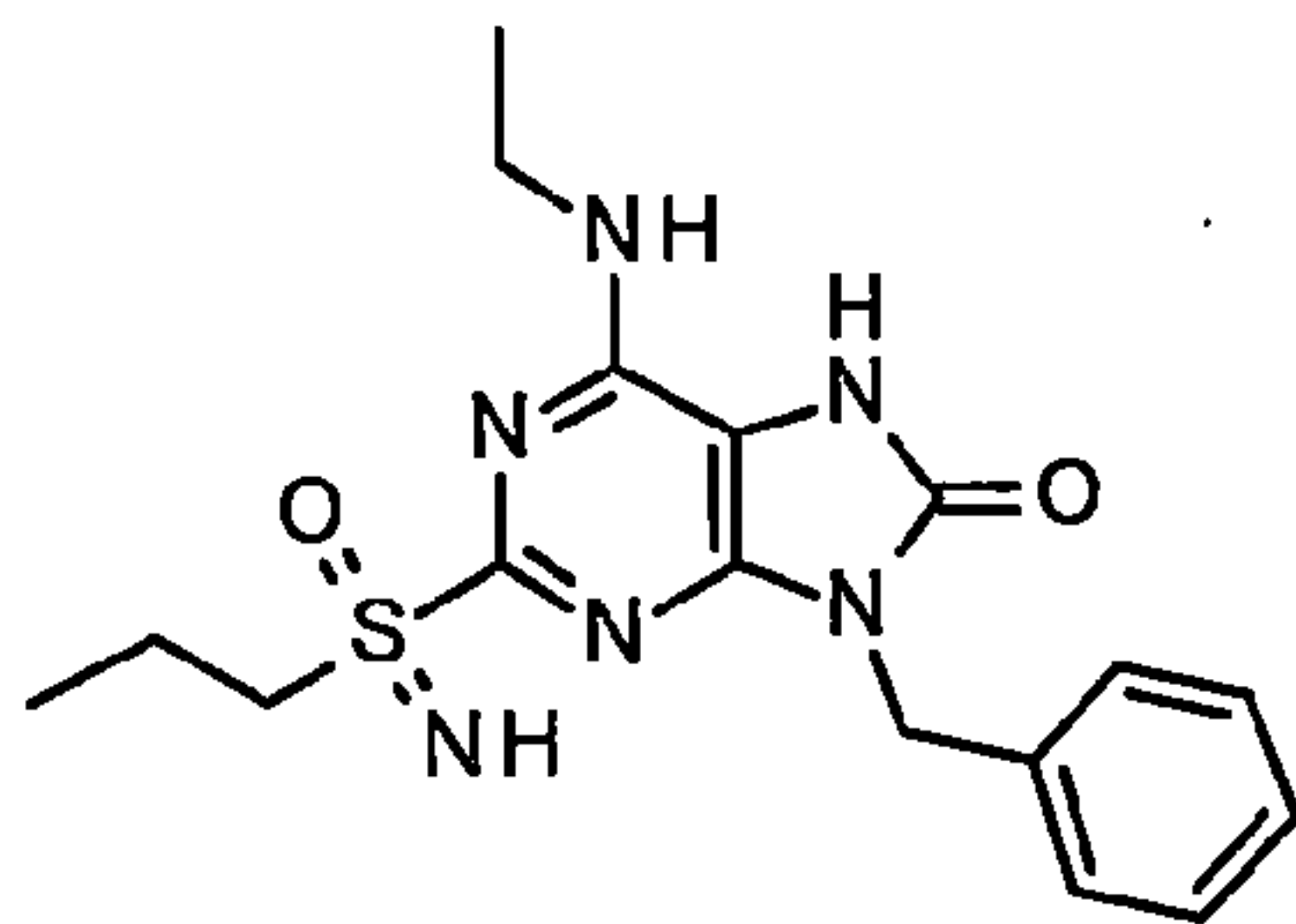
A (較快溶析, 50 mg)及實例**51-B** (較慢溶析, 50.5 mg)。(分離條件：甲醇5%-40% (0.05%DEA)/CO₂在ChiralPak OD-3S管柱上。)

實例**51-A**：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10.77 (br. s., 1H), 7.89-8.08 (m, 2H), 7.41-7.61 (m, 3H), 7.07-7.31 (m, 7H), 4.88 (d, *J* = 3.8 Hz, 2H), 3.56-3.72 (m, 2H), 1.61-1.84 (m, 2H), 0.97 (t, *J* = 7.8 Hz, 3H)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 451。

實例**51-B**：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10.78 (br. s., 1H), 7.94-8.05 (m, 2H), 7.42-7.62 (m, 3H), 7.07-7.31 (m, 7H), 4.88 (d, *J* = 3.8 Hz, 2H), 3.60-3.73 (m, 2H), 1.61-1.90 (m, 2H), 0.97 (t, *J* = 7.8 Hz, 3H)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 451。

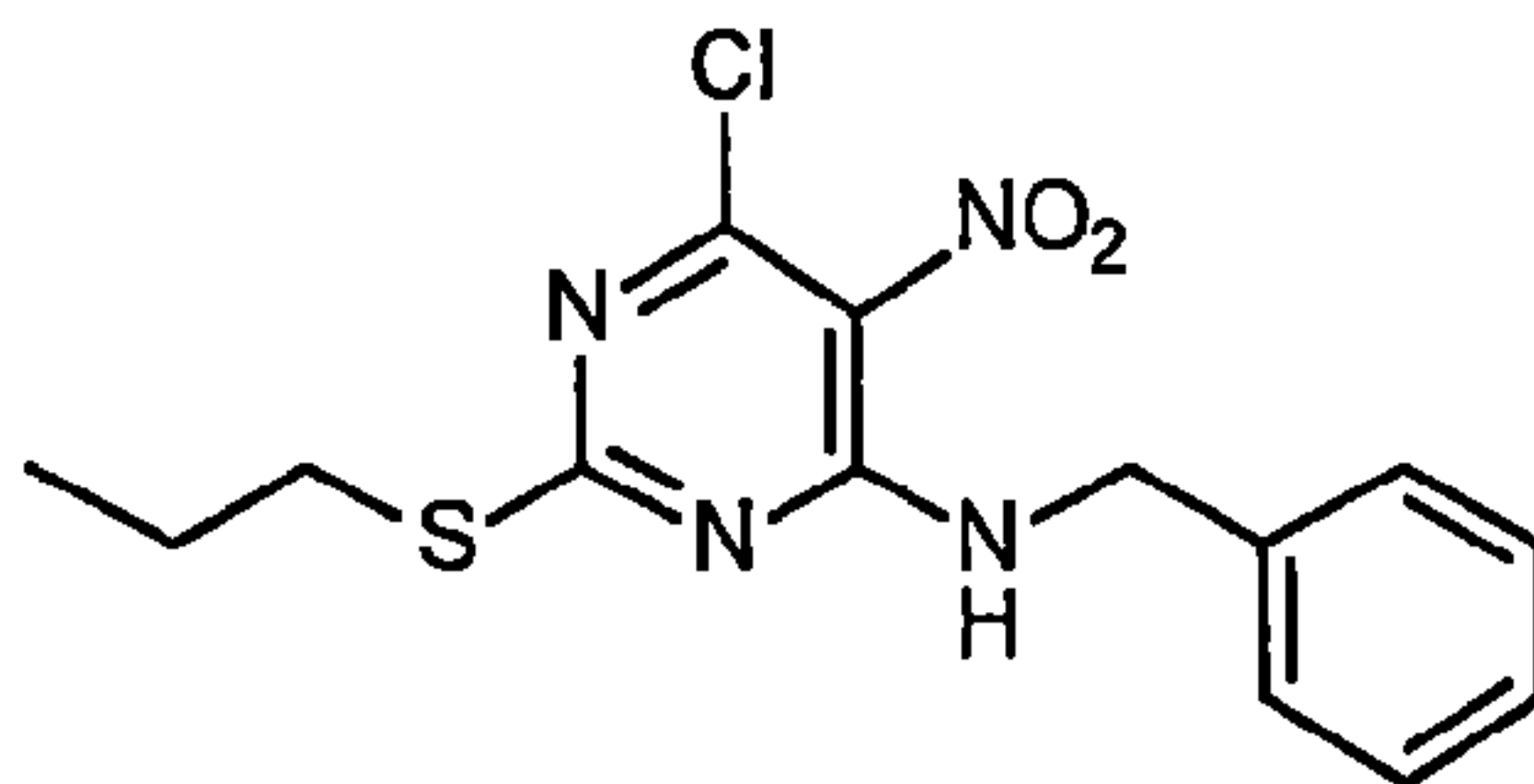
實例52

9-苄基-6-(乙基胺基)-2-(丙基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-8-酮



52

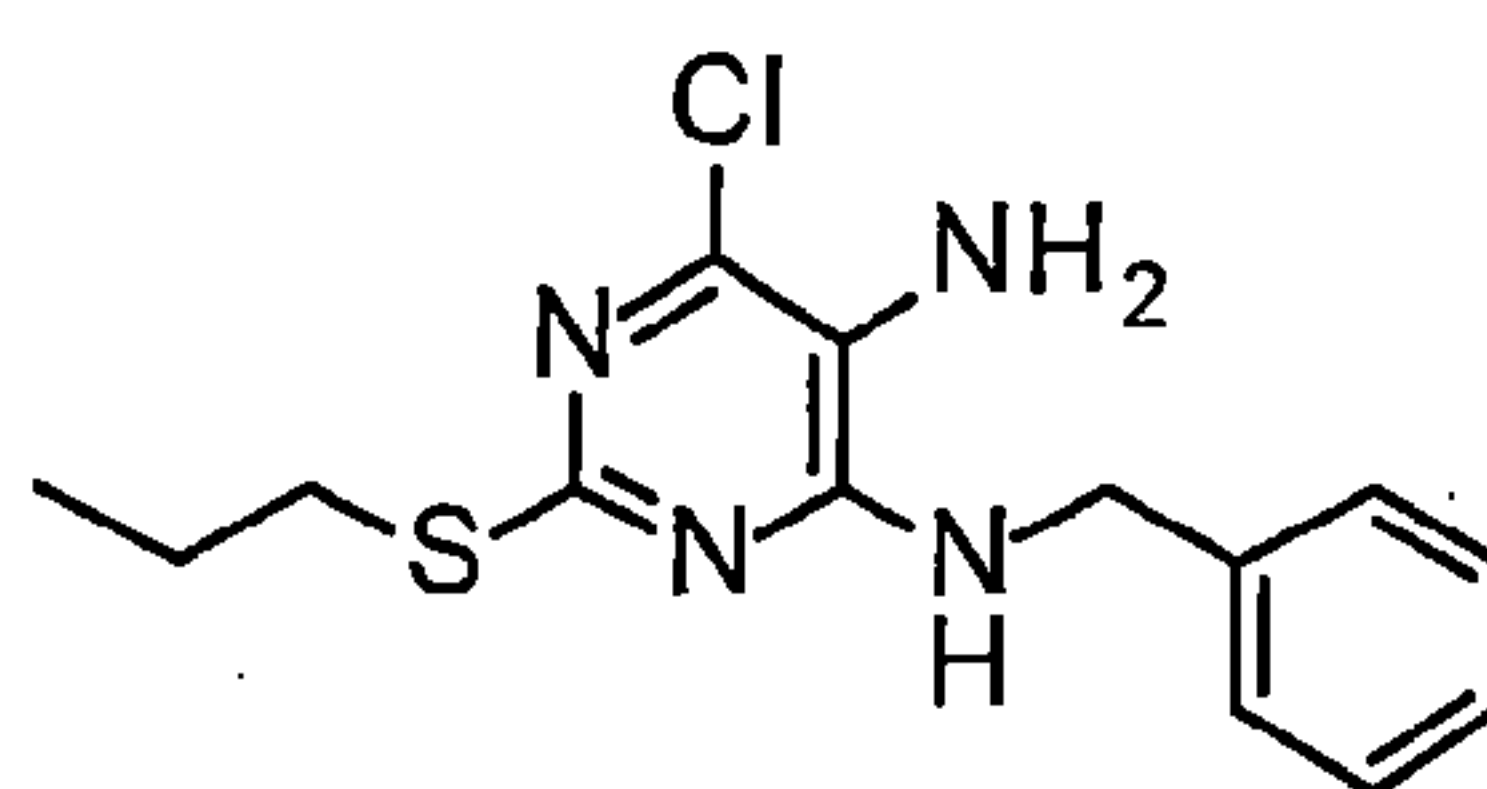
步驟1：N-苄基-6-氯-5-硝基-2-(丙基硫基)嘧啶-4-胺之製備



52a

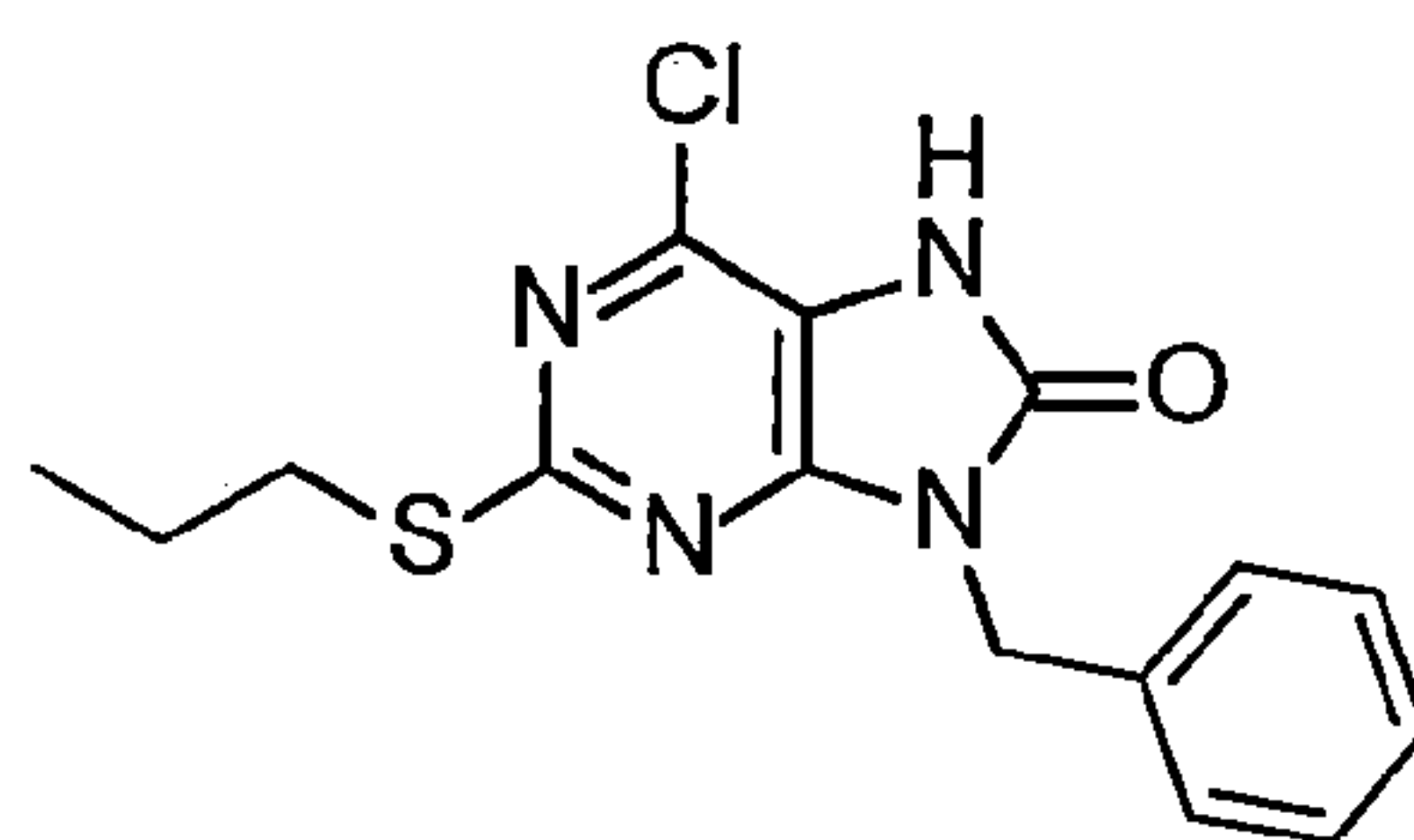
類似於實例**15**步驟**1**藉由使用苄基胺代替(2-氯苯基)甲基胺製備化合物**52a**。獲得黃色固體狀N-苄基-6-氯-5-硝基-2-(丙基硫基)嘧啶-4-胺(35g, 化合物**52a**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 339。

步驟2：N4-苄基-6-氯-2-丙基硫基-嘧啶-4,5-二胺之製備

**52b**

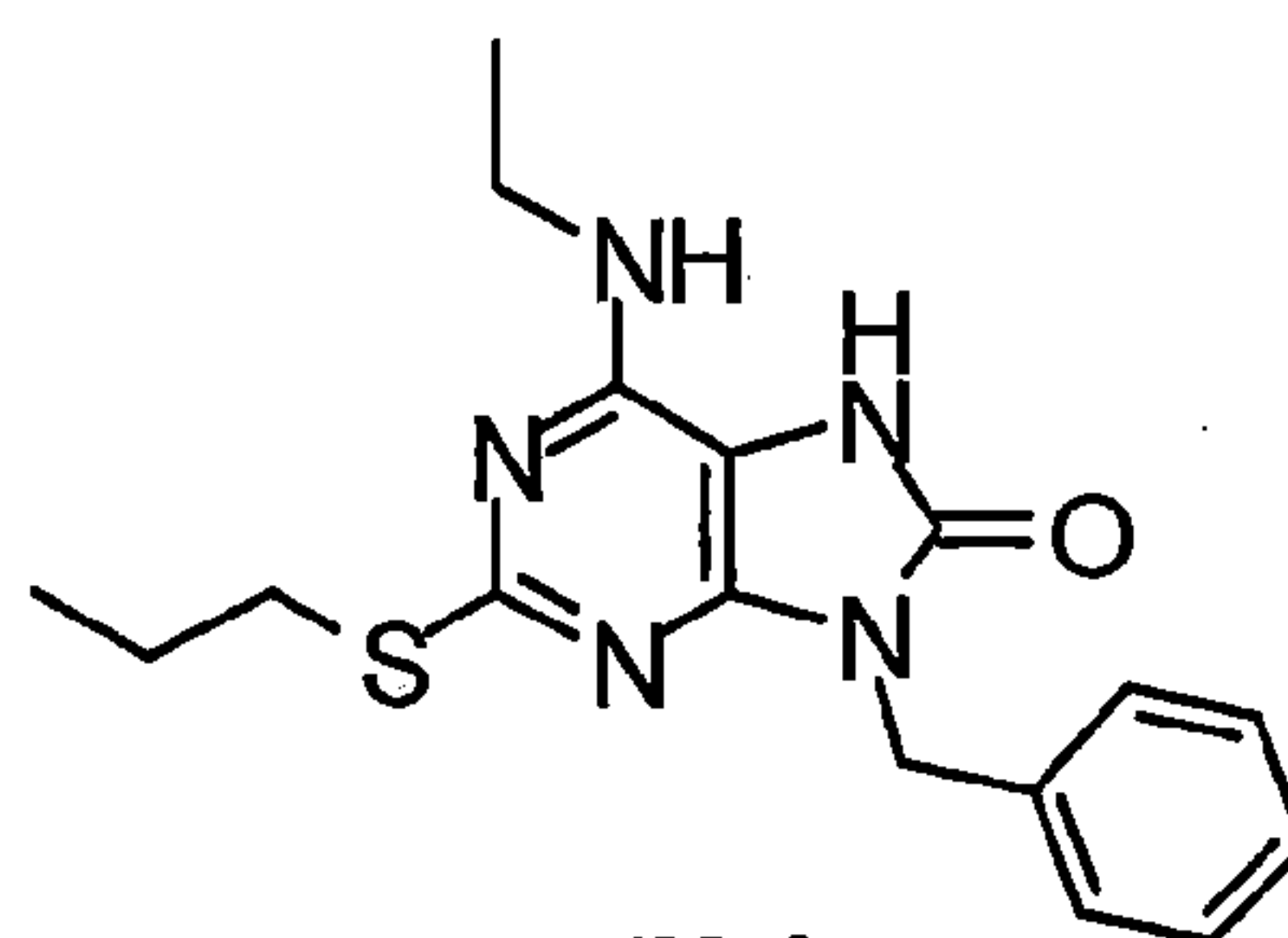
類似於實例15步驟2藉由使用*N*-苄基-6-氯-5-硝基-2-(丙基硫基)嘧啶-4-胺(化合物**52a**)代替6-氯-*N*-[(2-氯苯基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫基-嘧啶-4-胺(化合物**15a**)製備化合物**52b**。獲得褐色固體狀*N*4-苄基-6-氯-2-丙基硫基-嘧啶-4,5-二胺(28.0 g, 化合物**52b**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 309。

步驟3：9-苄基-6-氯-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮之製備

**52c**

類似於實例15步驟3藉由使用*N*4-苄基-6-氯-2-丙基硫基-嘧啶-4,5-二胺(化合物**52b**)代替6-氯-*N*-4-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫基-嘧啶-4,5-二胺(化合物**15b**)製備化合物**52c**。獲得白色固體狀9-苄基-6-氯-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(24.0 g, 化合物**52c**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 335。

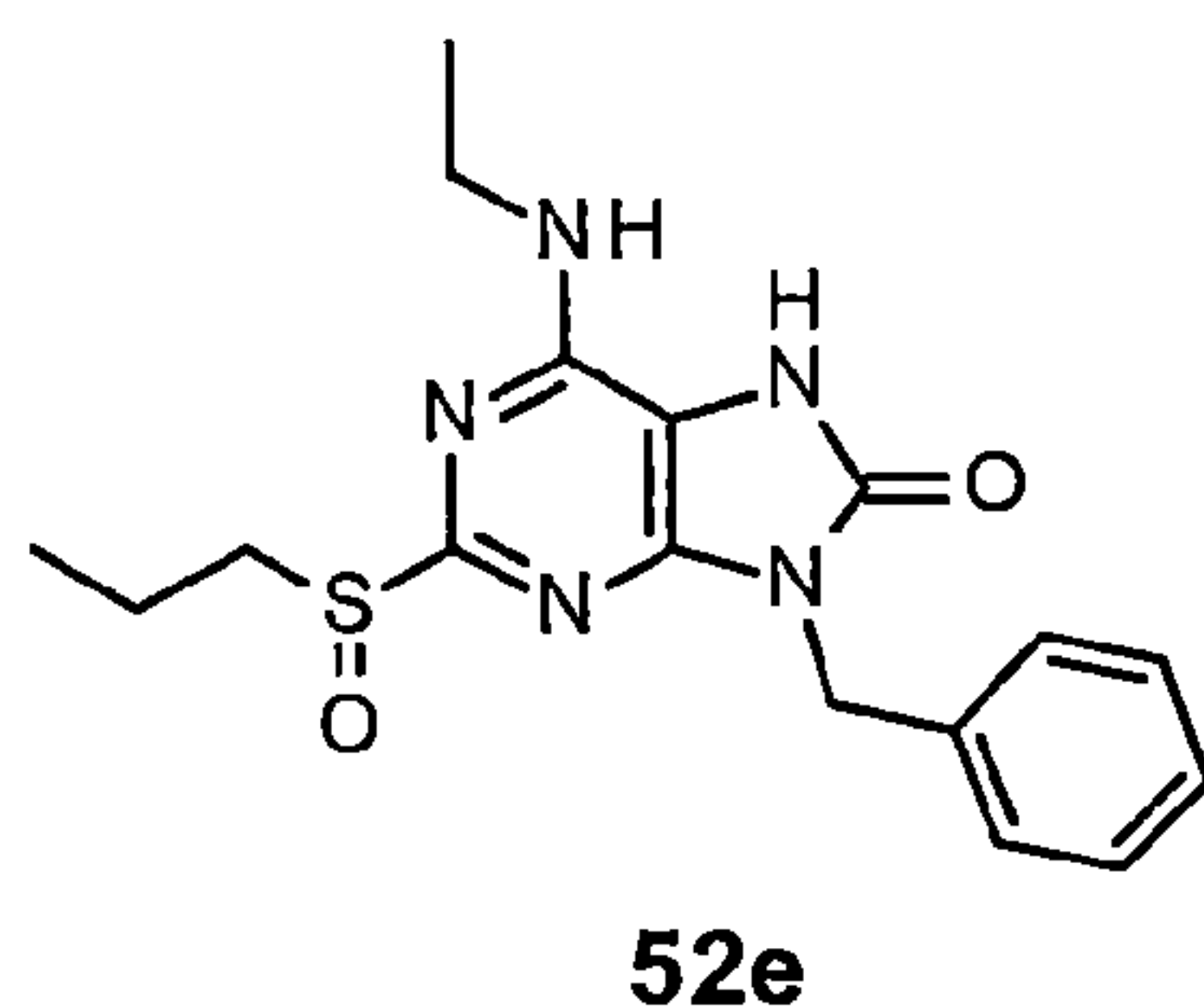
步驟4：9-苄基-6-(乙基胺基)-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮之製備

**52d**

向9-苄基-6-氯-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(2.3 g, 6.9 mmol, 化合

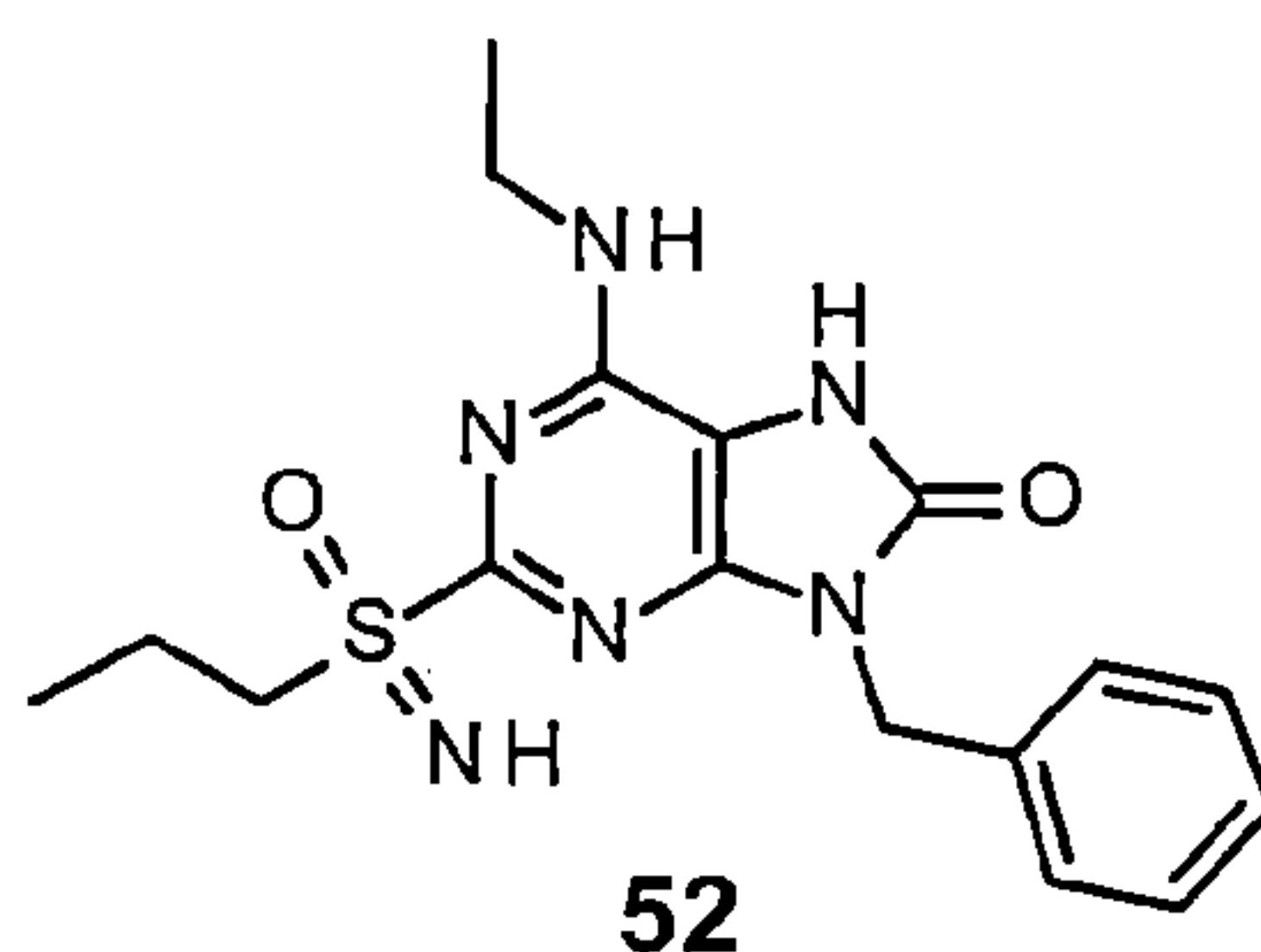
物**52c**)於n-BuOH (8 mL)中之溶液中添加EtNH₂·HCl (1.7 g, 20.6 mmol)及*N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(5.4 g, 41.4 mmol)。密封反應器皿並在微波中在130℃下加熱2 hr。在真空中去除溶劑。將殘餘物懸浮於EtOAc (20 mL)中，用水(15 mL)(兩次)及鹽水(30 mL)洗滌。將經分離有機層經無水硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮，從而得到淺黃色固體狀9-苄基-6-(乙基胺基)-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(1.2 g, 化合物**52d**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 344

步驟5：9-苄基-6-(乙基胺基)-2-丙基亞磺基-7*H*-嘌呤-8-酮之製備



在0℃下在N₂氣氛下向9-苄基-6-(乙基胺基)-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(682 mg, 2.0 mmol, 化合物**51d**)於THF (8 mL)中之溶液中添加於THF (2 mL)中之*m*-CPBA (415 mg, 2.4 mmol)。在添加之後，將混合物在此溫度下攪拌30 min直至形成澄清溶液為止。藉由添加飽和Na₂SO₃ (5 mL)淬滅反應，用*i*-PrOH/DCM (20 mL, V/V=1/3)萃取兩次。將合併之有機層經Na₂SO₄乾燥並濃縮，從而得到淺黃色固體狀9-苄基-6-(乙基胺基)-2-丙基亞磺基-7*H*-嘌呤-8-酮(580 mg, 化合物**52e**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 360。

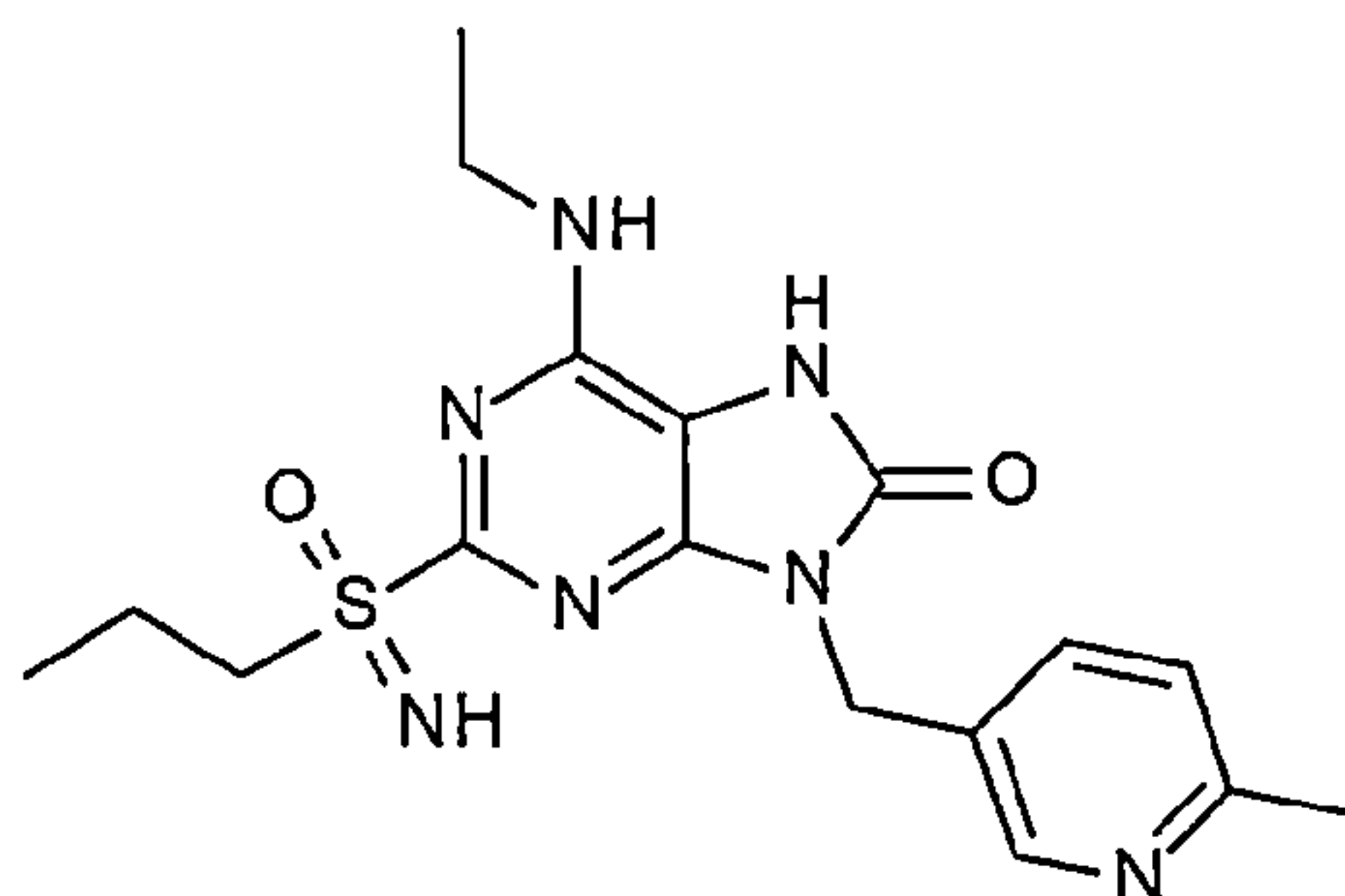
步驟6：9-苄基-6-(乙基胺基)-2-(丙基磺基亞胺基)-7*H*-嘌呤-8-酮之製備



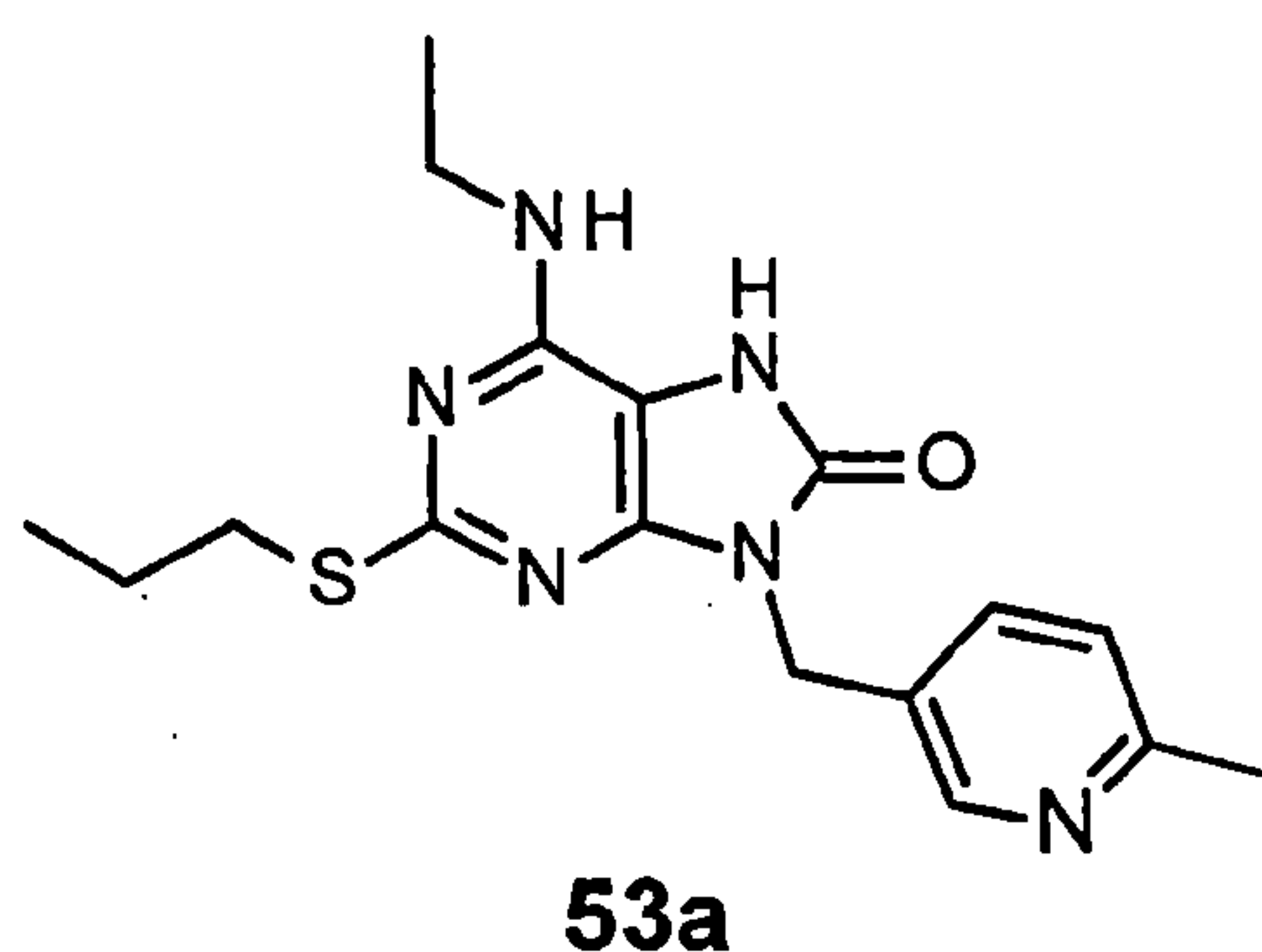
類似於實例**15**步驟**7**藉由使用9-苄基-6-(乙基胺基)-2-丙基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-8-酮(280 mg, 化合物**52e**)代替6-胺基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**15f**)製備標題化合物。獲得白色固體狀9-苄基-6-(乙基胺基)-2-(丙基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-8-酮(94 mg, 實例**52**)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10.65 (s, 1H), 7.50-7.22 (m, 5H), 7.14-6.97 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.07 (s, 1H), 3.58-3.44 (m, 2H), 3.36-3.28 (m, 2H), 1.78-1.54 (m, 2H), 1.21 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.93 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 375。

實例53

6-(乙基胺基)-9-[(6-甲基-3-吡啶基)甲基]-2-(丙基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-8-酮

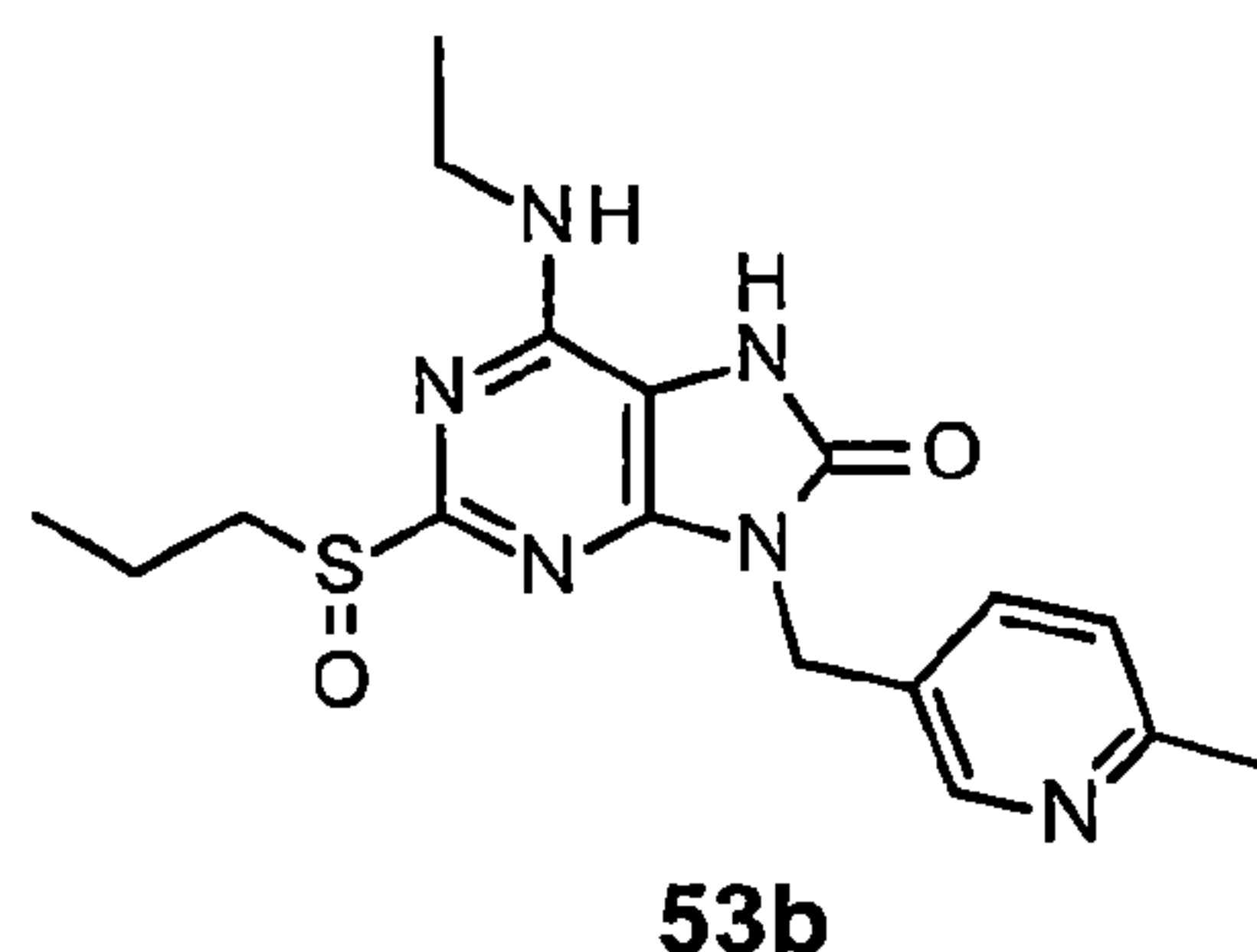


步驟**1**: 6-(乙基胺基)-9-[(6-甲基-3-吡啶基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮之製備



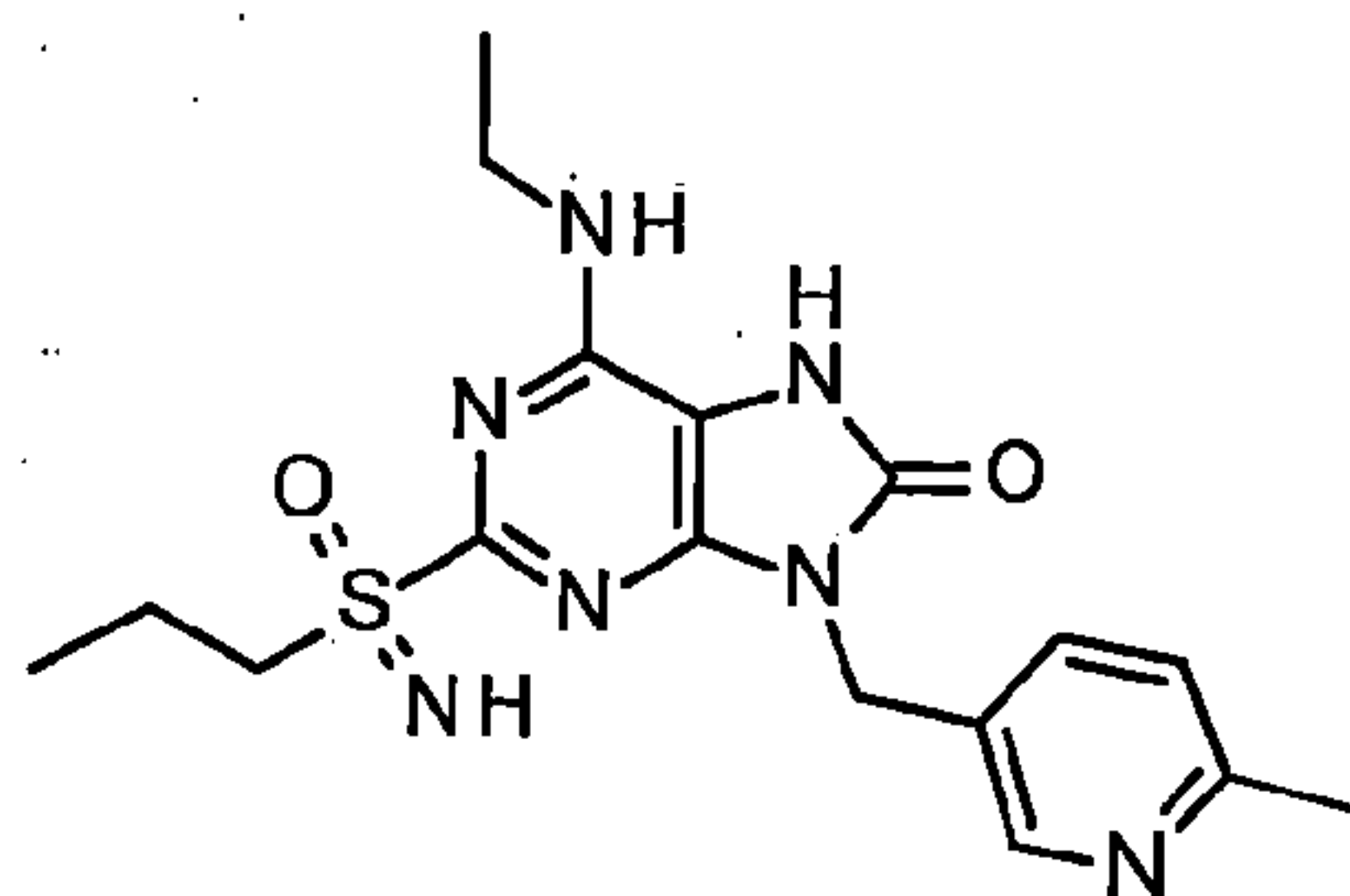
類似於實例52步驟4藉由使用6-氯-9-[(6-甲基-3-吡啶基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物34e)代替9-苄基-6-氯-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物52c)製備化合物53a。獲得淺黃色固體狀6-(乙基胺基)-9-[(6-甲基-3-吡啶基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(810 mg, 化合物53a)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 359。

步驟2：6-(乙基胺基)-9-[(6-甲基-3-吡啶基)甲基]-2-丙基亞磺基-7*H*-嘌呤-8-酮之製備



類似於實例52步驟5藉由使用6-氯-9-[(6-甲基-3-吡啶基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物53a)代替9-苄基-6-氯-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物52d)製備化合物53b。獲得淺黃色固體狀6-(乙基胺基)-9-[(6-甲基-3-吡啶基)甲基]-2-丙基亞磺基-7*H*-嘌呤-8-酮(380 mg, 化合物53b)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 375。

步驟3：6-(乙基胺基)-9-[(6-甲基-3-吡啶基)甲基]-2-(丙基磺基亞胺基)-7*H*-嘌呤-8-酮之製備

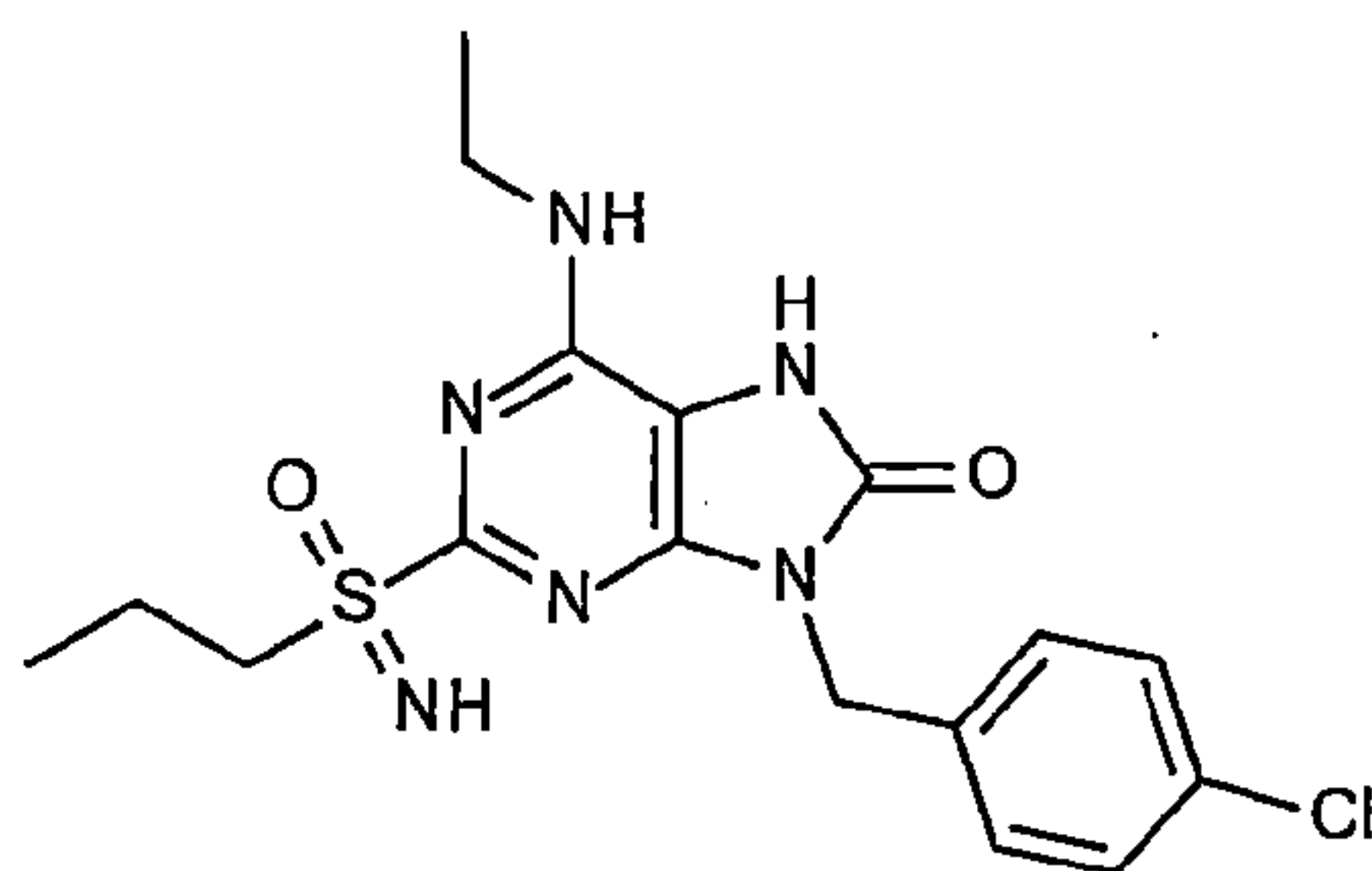


53

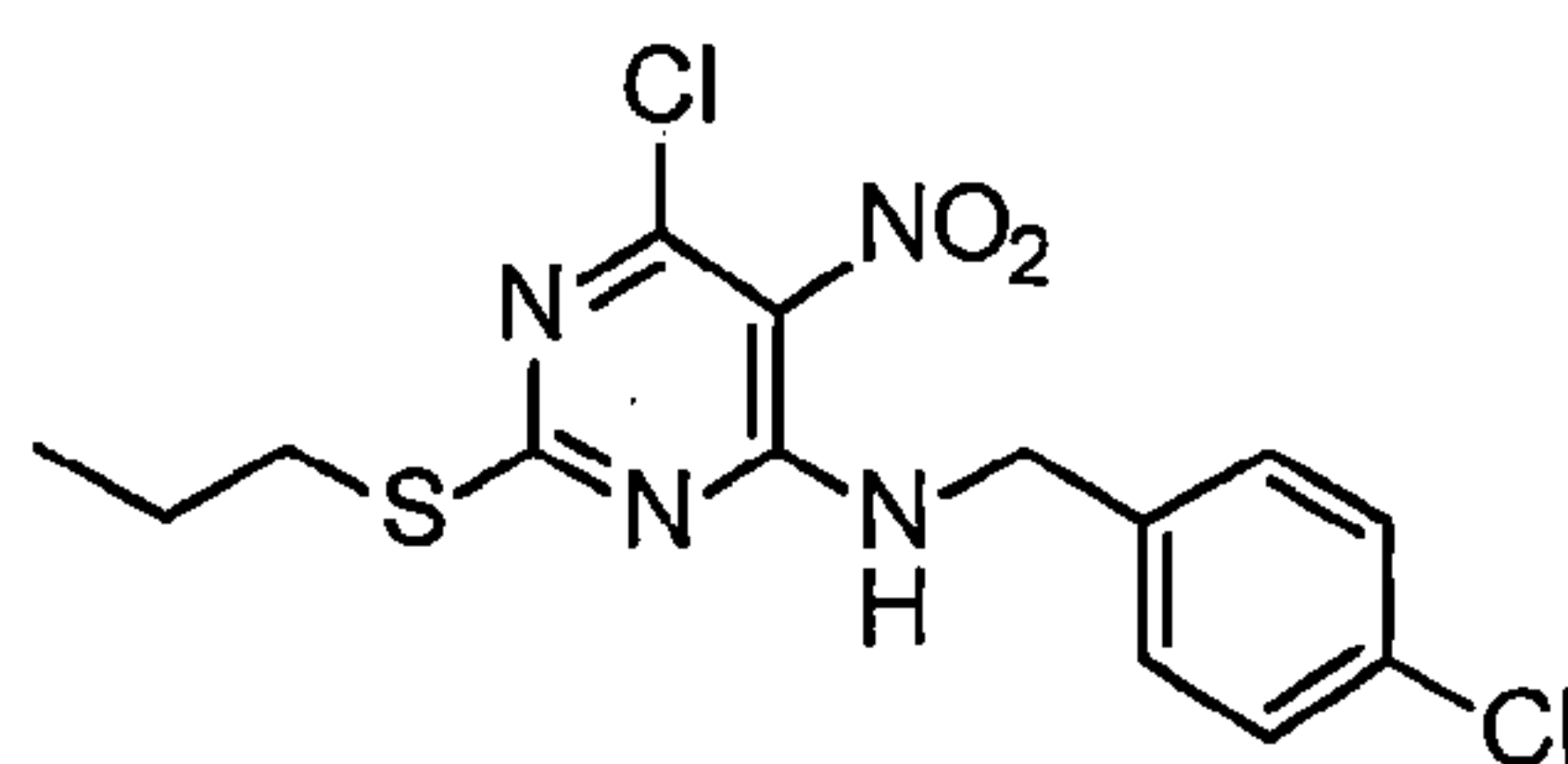
類似於實例15步驟7藉由使用6-(乙基胺基)-9-[(6-甲基-3-吡啶基)甲基]-2-丙基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-8-酮(280 mg, 化合物53b)代替6-胺基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物15f)製備標題化合物。獲得淺黃色固體狀6-(乙基胺基)-9-[(6-甲基-3-吡啶基)甲基]-2-(丙基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-8-酮(78 mg, 實例53)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10.56 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.62-7.64 (dd, *J* = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 7.20-7.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.00 (m, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.21 (s, 1H), 3.50-3.45 (m, 2H), 3.39-3.35 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.61-1.71 (m, 2H), 1.18-1.21 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.95-0.95 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 390。

實例54

9-[(4-氯苯基)甲基]-6-(乙基胺基)-2-(丙基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-8-酮



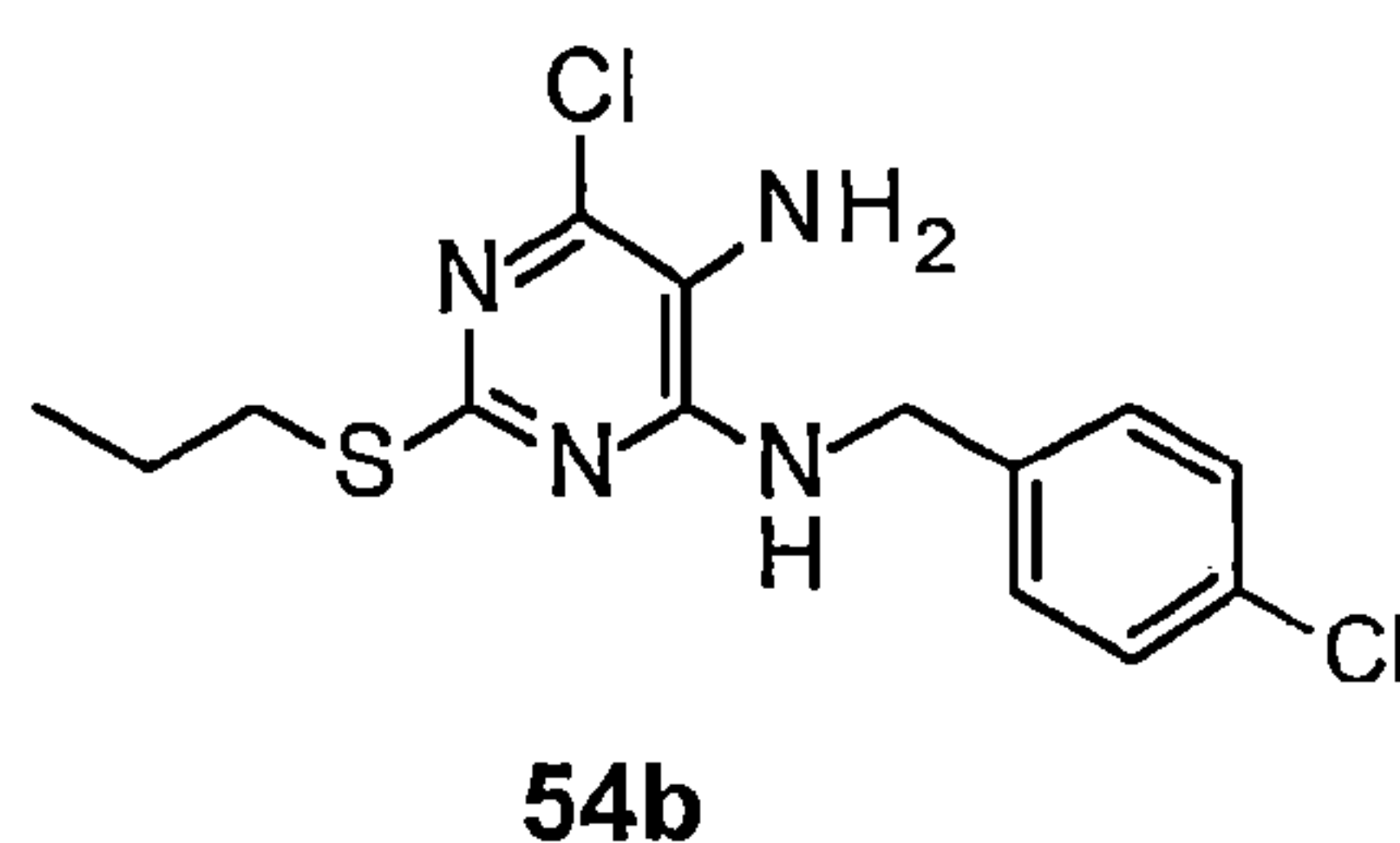
步驟1：6-氯-*N*-[(4-氯苯基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫基-嘧啶-4-胺之製備



54a

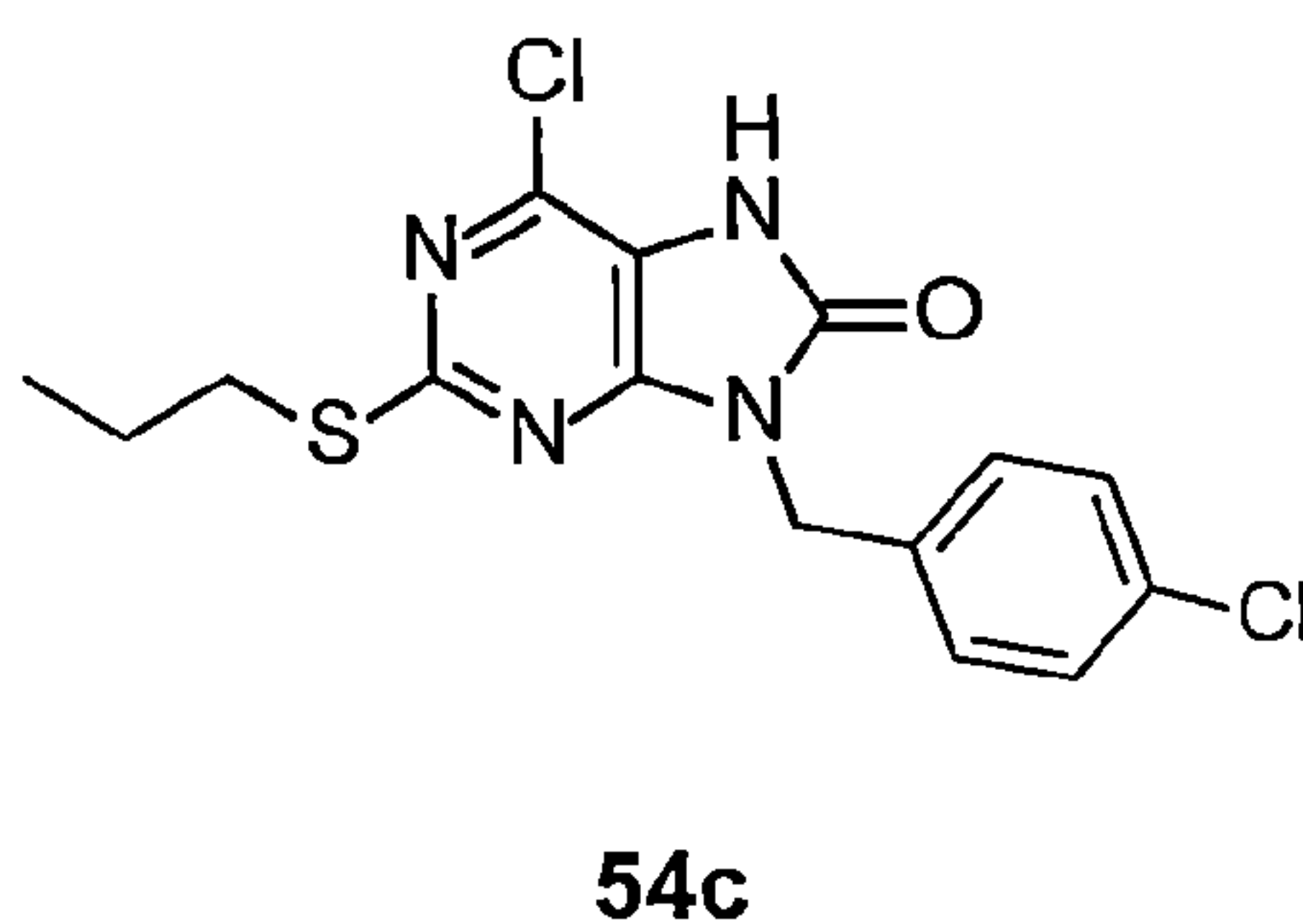
類似於實例15步驟1藉由使用(4-氯苯基)甲基胺代替(2-氯苯基)甲基胺製備化合物**54a**。獲得黃色固體狀6-氯-*N*-[(4-氯苯基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫基-嘧啶-4-胺(11 g, 化合物**54a**)。所觀察MS(ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 373。

步驟2：6-氯-*N*4-[(4-氯苯基)甲基]-2-丙基硫基-嘧啶-4,5-二胺之製備



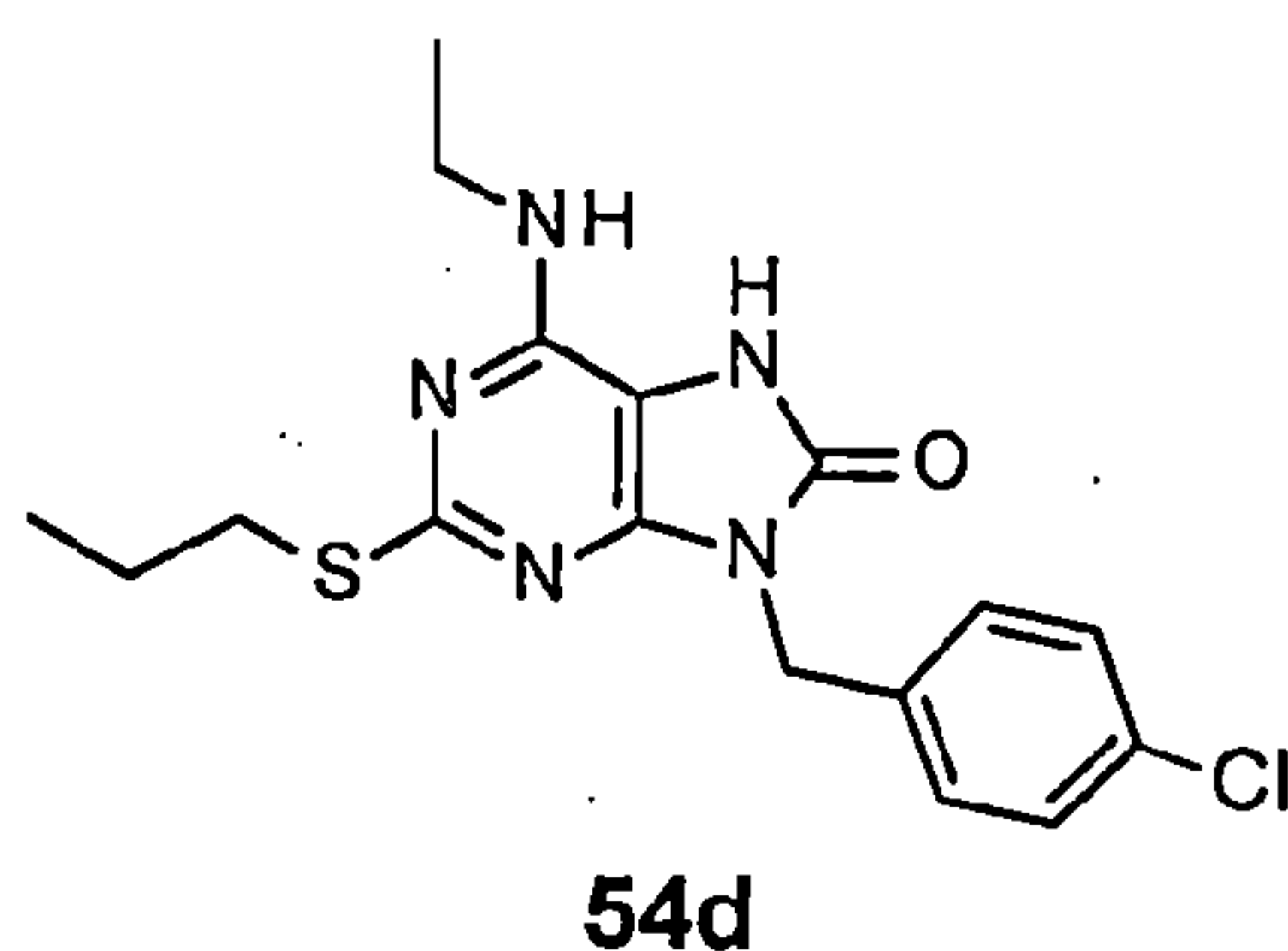
類似於實例15步驟2藉由使用*N*-4-氯苄基-6-氯-5-硝基-2-(丙基硫基)嘧啶-4-胺(化合物**54a**)代替6-氯-*N*-[(2-氯苯基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫基-嘧啶-4-胺(化合物**15a**)製備化合物**54b**。獲得白色固體狀6-氯-*N*4-[(4-氯苯基)甲基]-2-丙基硫基-嘧啶-4,5-二胺(4.8 g, 化合物**54b**)。所觀察MS(ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 343。

步驟3：6-氯-9-[(4-氯苯基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮之製備



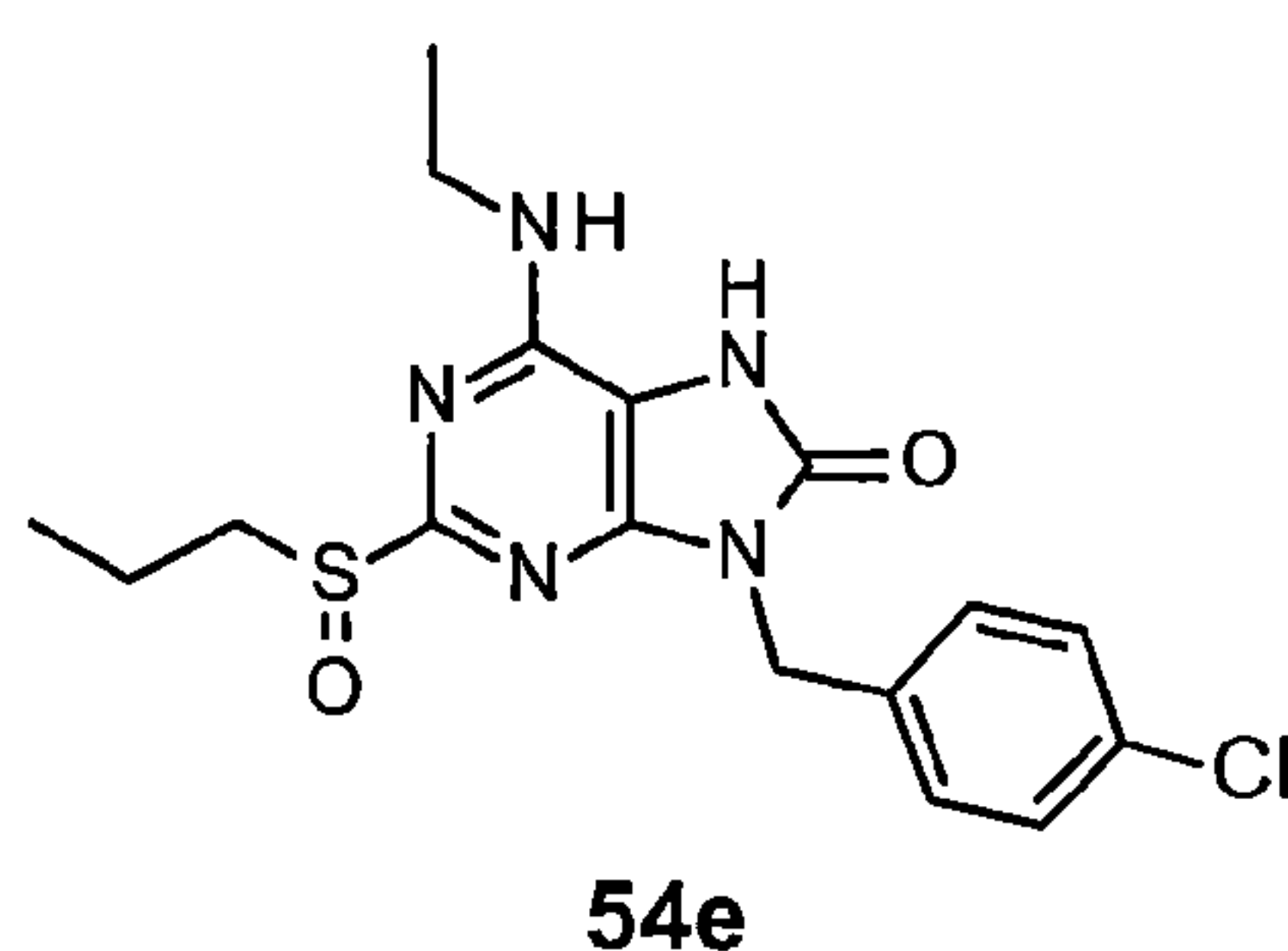
類似於實例15步驟3藉由使用6-氯-*N*4-[(4-氯苯基)甲基]-2-丙基硫基-嘧啶-4,5-二胺(化合物**54b**)代替6-氯-*N*-4-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫基-嘧啶-4,5-二胺(化合物**15b**)製備化合物**54c**。獲得白色固體狀6-氯-9-[(4-氯苯基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(4.5 g, 化合物**54c**)。所觀察MS(ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 369。

步驟4：9-[(4-氯苯基)甲基]-6-(乙基胺基)-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮之製備



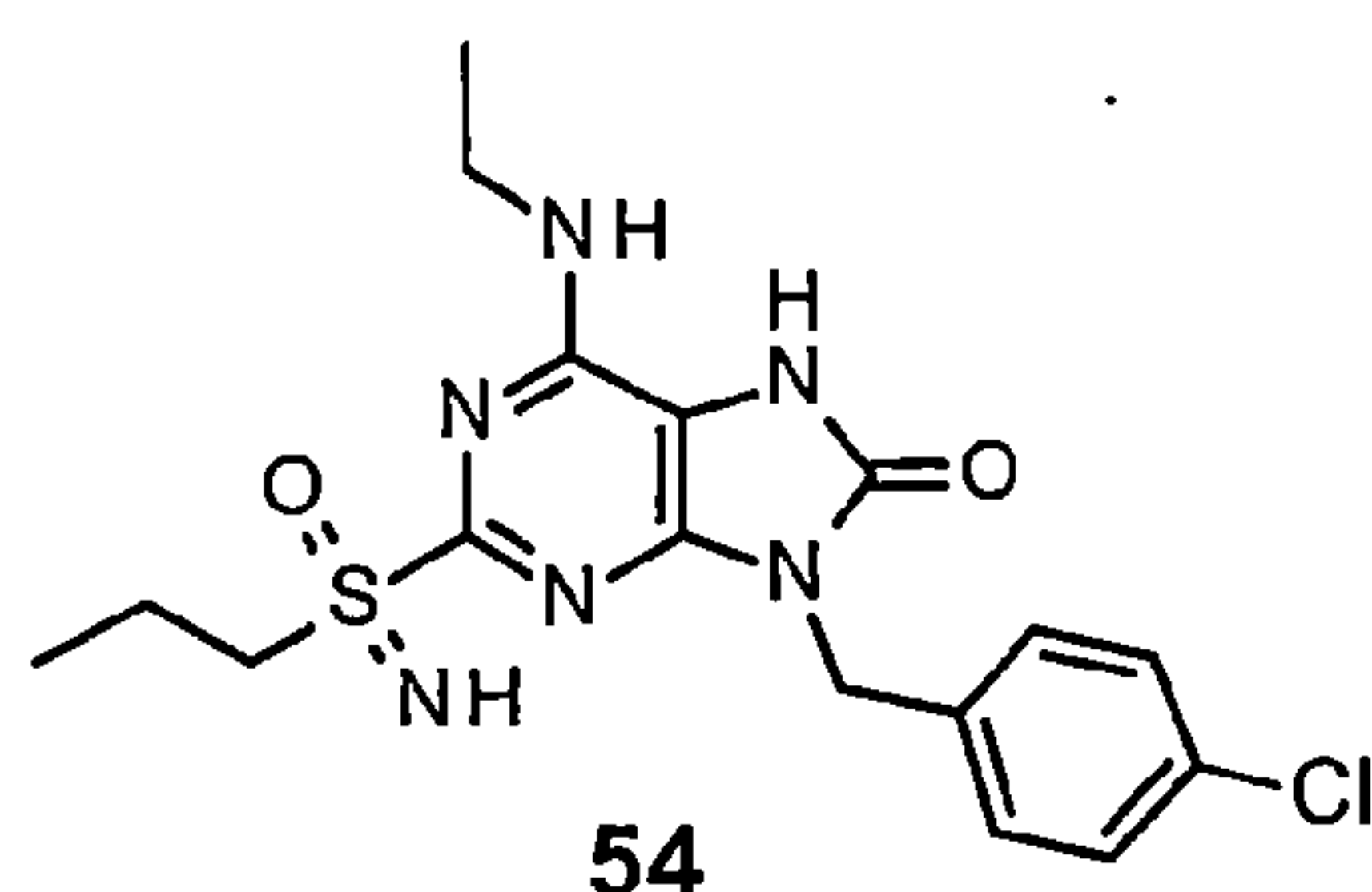
類似於實例**52**步驟**4**藉由使用6-氯-9-[(4-氯苯基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**54c**)代替9-苄基-6-氯-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**52c**)製備化合物**54d**。獲得淺黃色固體狀9-[(4-氯苯基)甲基]-6-(乙基胺基)-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(400 mg, 化合物**54d**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 378。

步驟5：9-[(4-氯苯基)甲基]-6-(乙基胺基)-2-丙基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-8-酮之製備



類似於實例**52**步驟**5**藉由使用9-[(4-氯苯基)甲基]-6-(乙基胺基)-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**54d**)代替9-苄基-6-氯-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**52d**)製備化合物**54e**。獲得淺黃色固體狀9-[(4-氯苯基)甲基]-6-(乙基胺基)-2-丙基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-8-酮(300 mg, 化合物**54e**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 394。

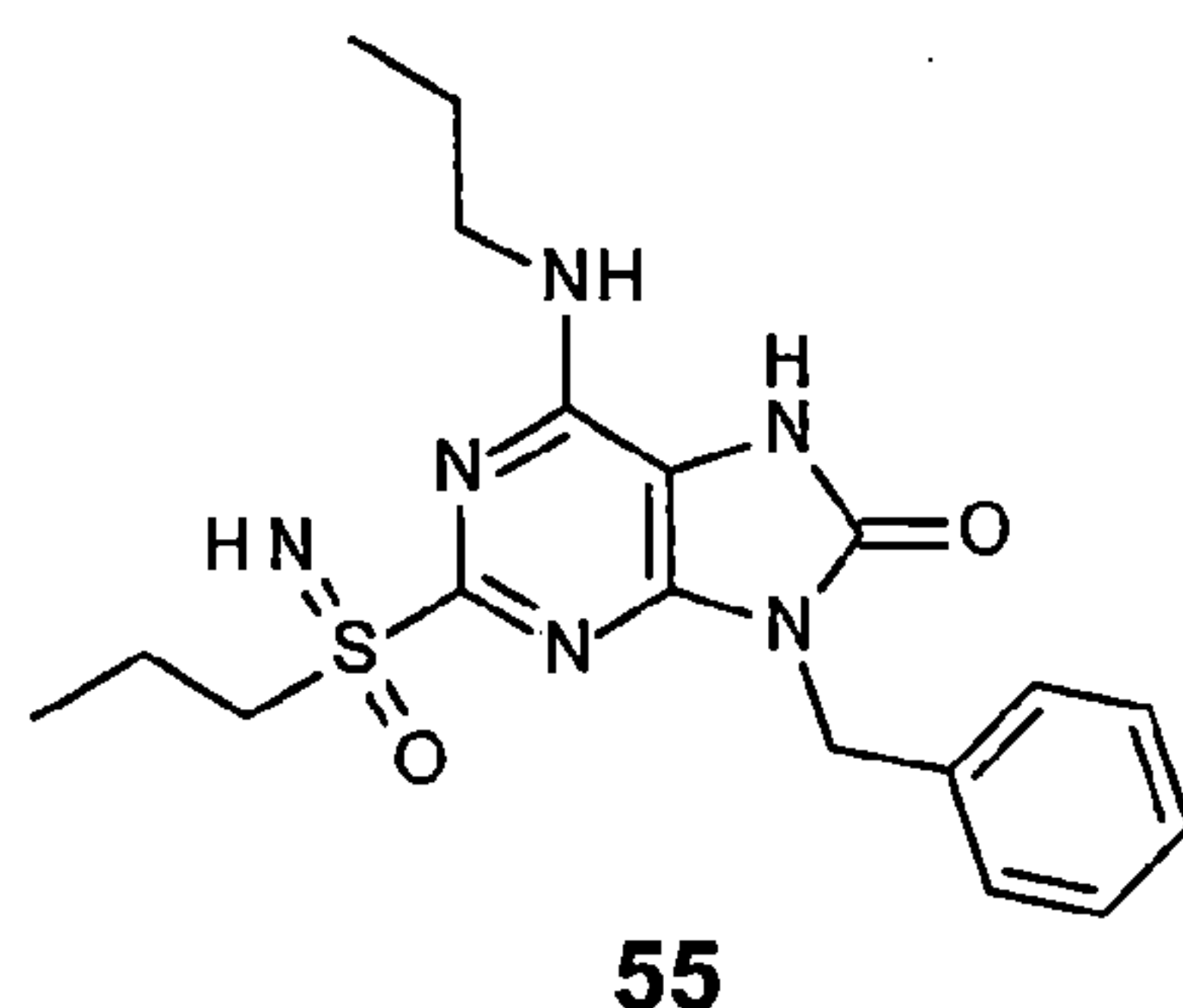
步驟6：9-[(4-氯苯基)甲基]-6-(乙基胺基)-2-(丙基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-8-酮之製備



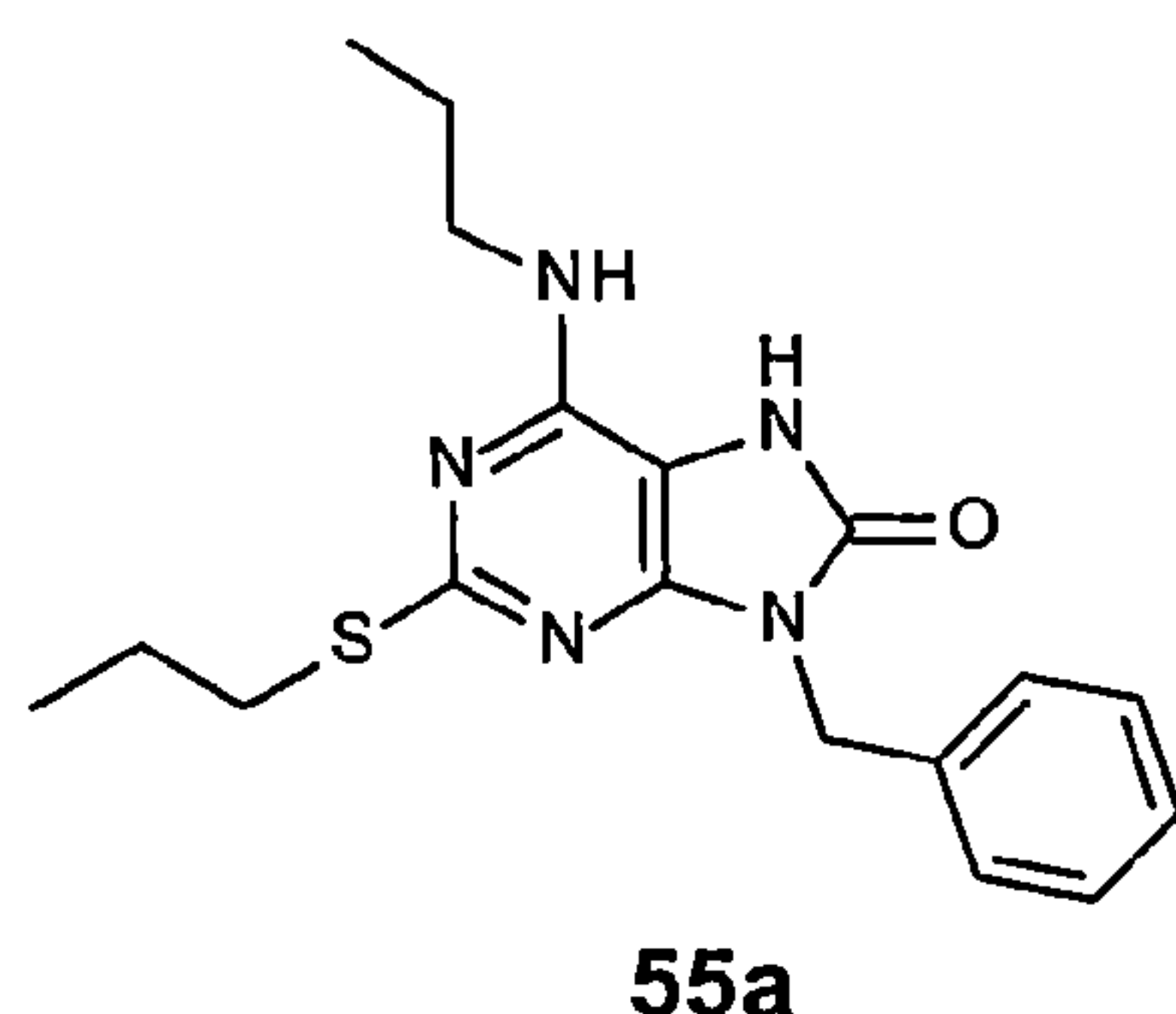
類似於實例15步驟7藉由使用9-[(4-氯苯基)甲基]-6-(乙基胺基)-2-丙基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**54e**)代替6-胺基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**15e**)製備標題化合物。獲得淺黃色固體狀9-[(4-氯苯基)甲基]-6-(乙基胺基)-2-(丙基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-8-酮(86 mg, 實例**54**)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10.50 (s, 1H), 7.31-7.42 (m, 3H), 6.97 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.18 (s, 1H), 3.42-3.59 (m, 2H), 3.30-3.39 (m, 2H), 1.54-1.76 (m, 2H), 1.15-1.28 (m, 3H), 0.86-0.99 (m, 3H)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 409。

實例55

9-苄基-6-(丙基胺基)-2-(丙基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-8-酮

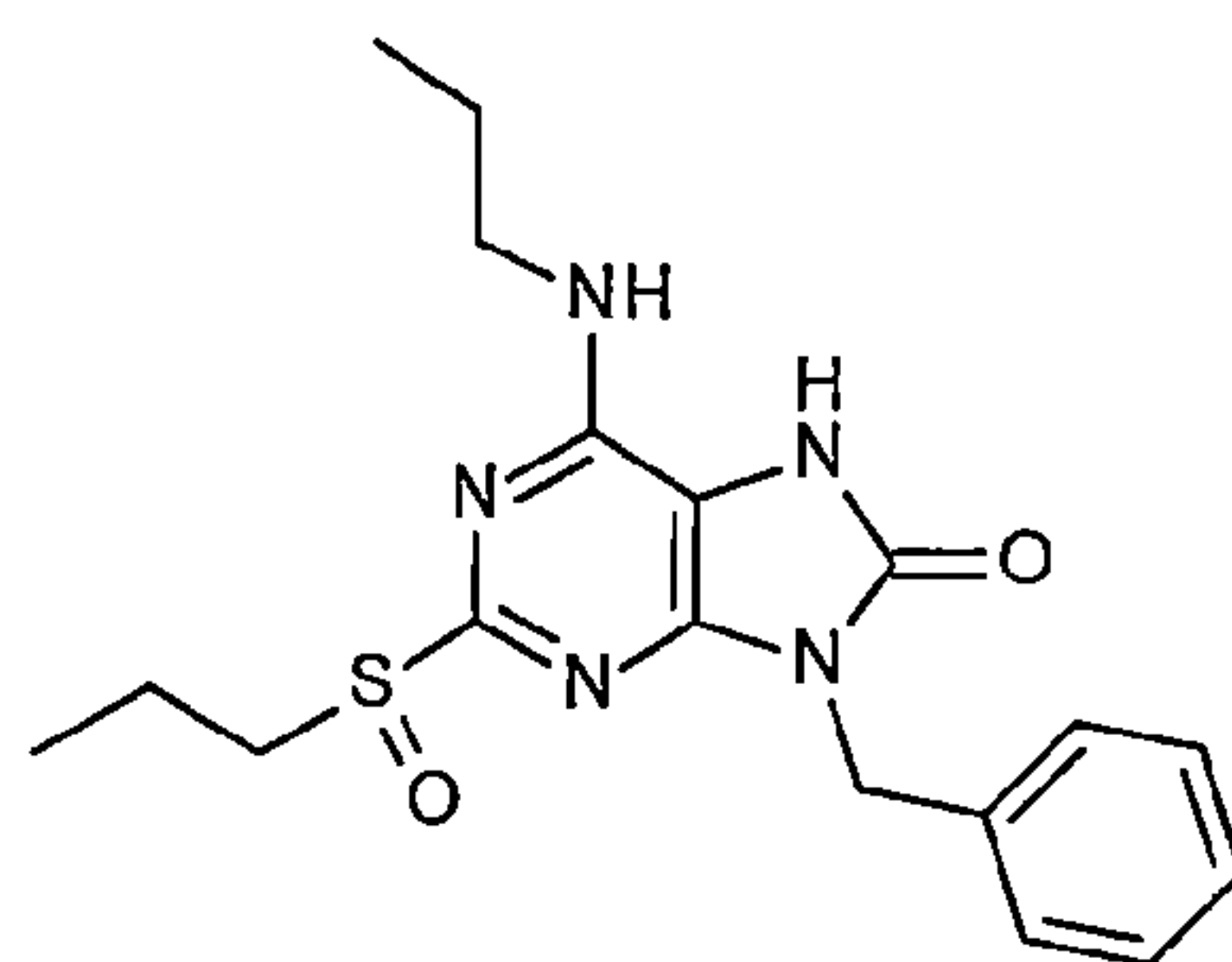


步驟1：9-苄基-6-(丙基胺基)-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮之製備



類似於實例**52**步驟**4**藉由使用丙-1-胺代替EtNH₂·HCl製備化合物**55a**。獲得白色固體狀9-苄基-6-(丙基胺基)-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮 (820 mg, 化合物**55a**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 358。

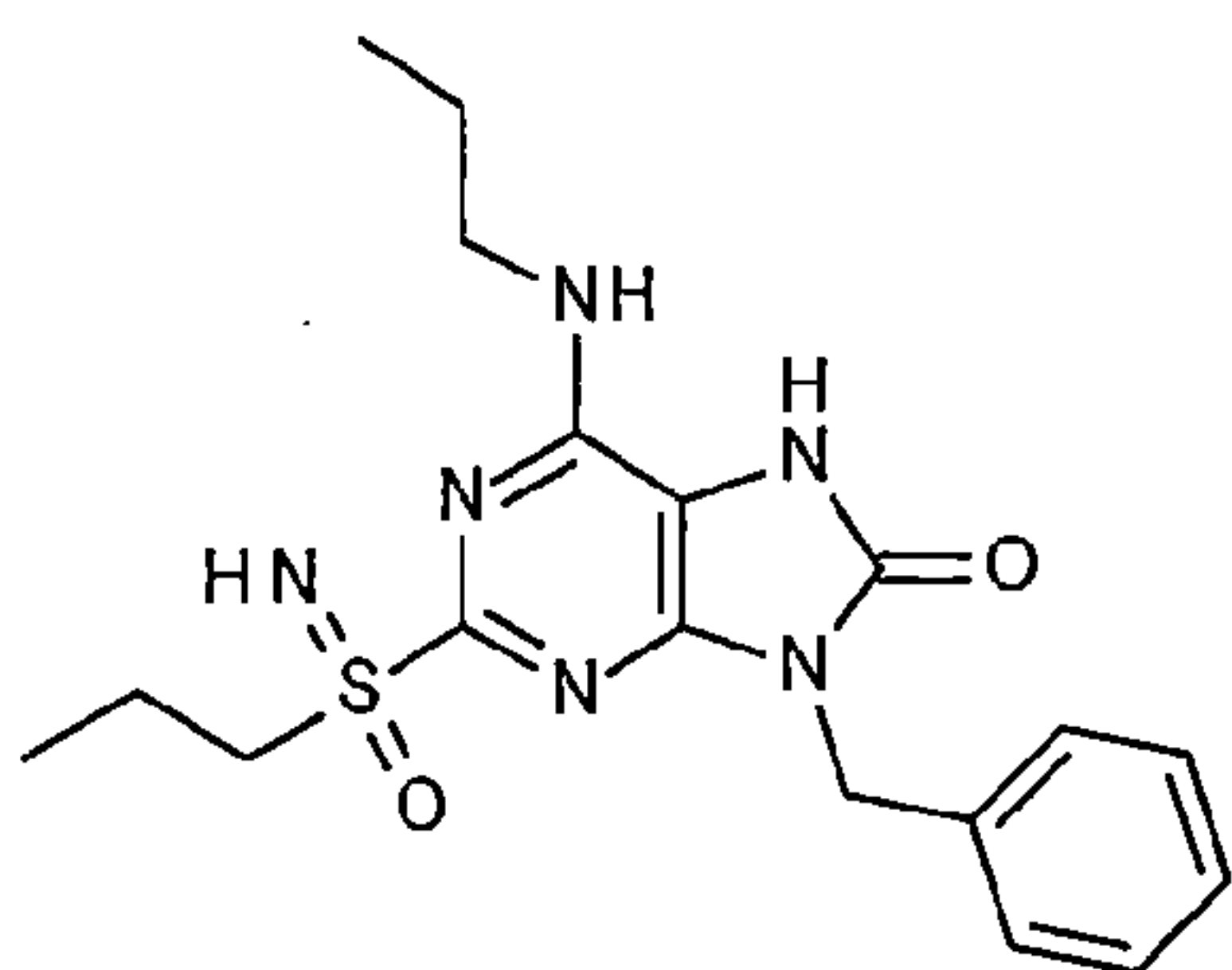
步驟**2**：9-苄基-6-(丙基胺基)-2-丙基亞磺基-7*H*-嘌呤-8-酮之製備



55b

類似於實例**52**步驟**5**藉由使用9-苄基-6-(丙基胺基)-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**55a**)代替9-苄基-6-(乙基胺基)-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**52d**)製備化合物**55b**。獲得白色固體9-苄基-6-(丙基胺基)-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮 (400 mg, 化合物**55b**)狀。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 374。

步驟**3**：9-苄基-6-(丙基胺基)-2-(丙基磺基亞胺基)-7*H*-嘌呤-8-酮之製備



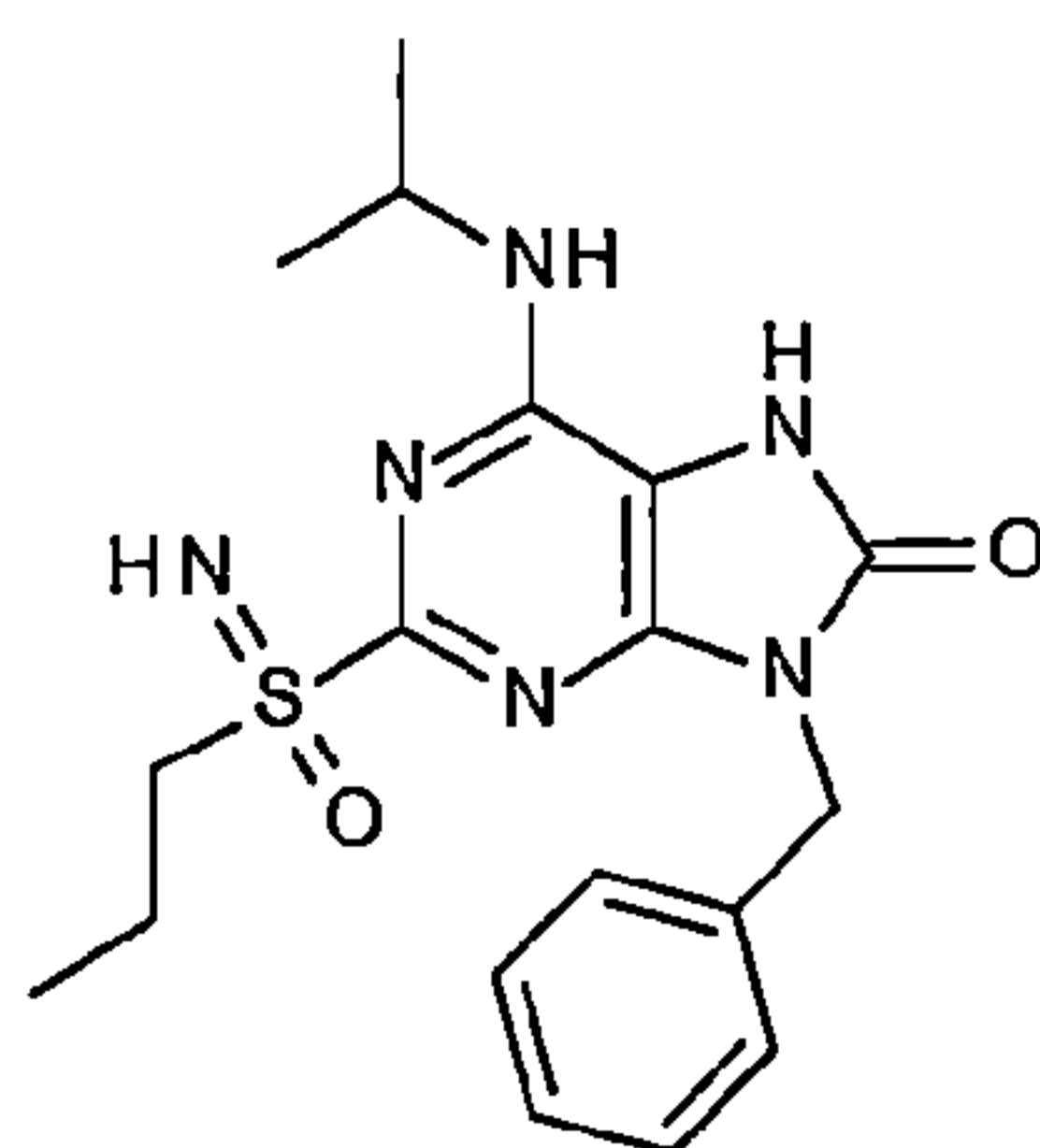
55

類似於實例**15**步驟**7**藉由使用9-苄基-6-(丙基胺基)-2-丙基亞磺基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**55b**)代替6-胺基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基亞磺基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**15f**)製備標題化合物。獲得白色固體狀9-苄基-6-(丙基胺基)-2-(丙基磺基亞胺基)-7*H*-嘌呤-8-酮 (113.5 mg, 實例**55**)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10.67 (s, 1H), 7.45-7.19

(m, 5H), 7.16-7.01 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.17 (s, 1H), 3.52-3.40 (m, 2H), 3.36-3.28 (m, 2H), 1.81-1.44 (m, 4H), 1.06-0.79 (m, 6H)。所觀察 MS(ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 389。

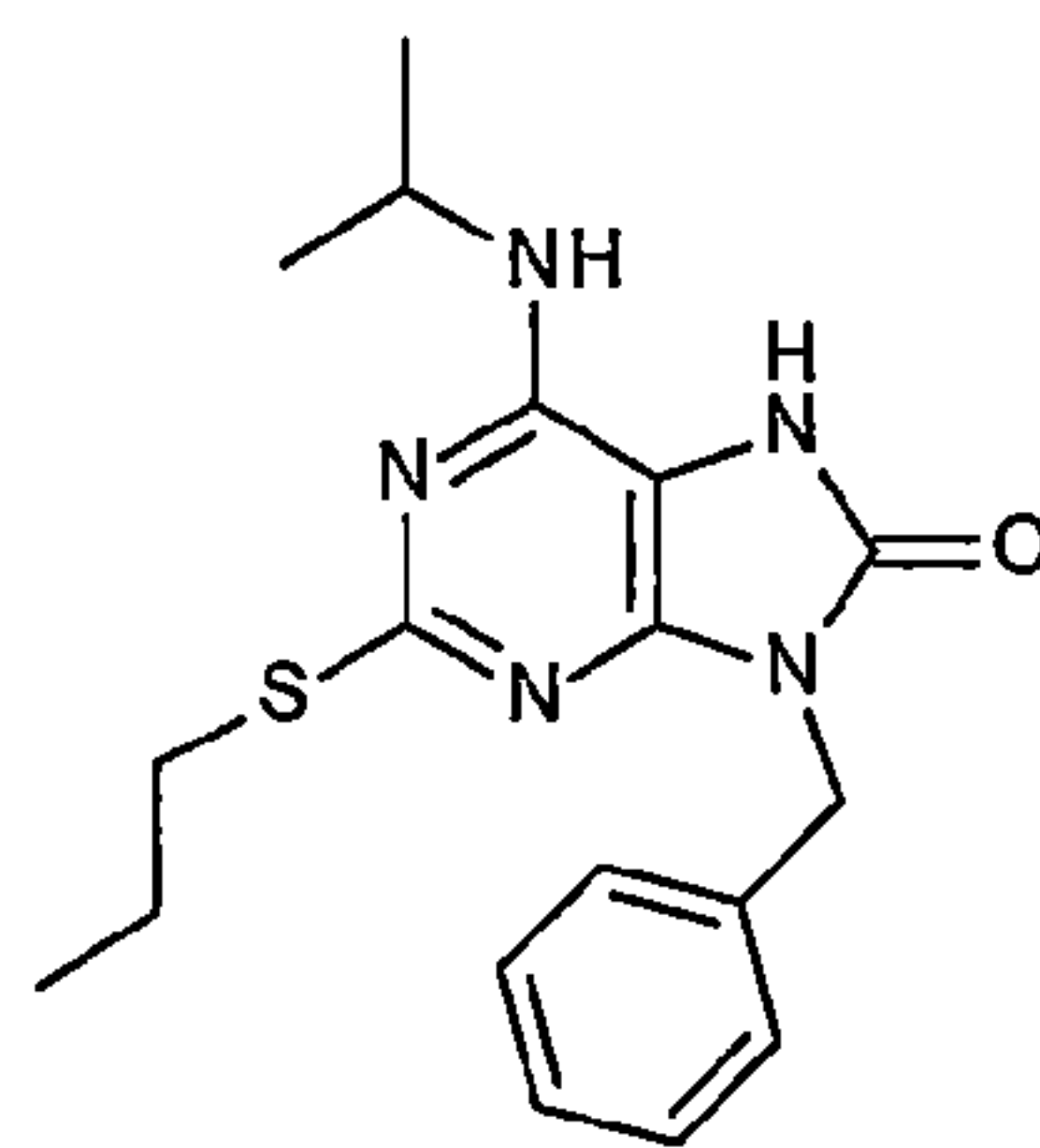
實例 56

9-苄基-6-(異丙基胺基)-2-(丙基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-8-酮



56

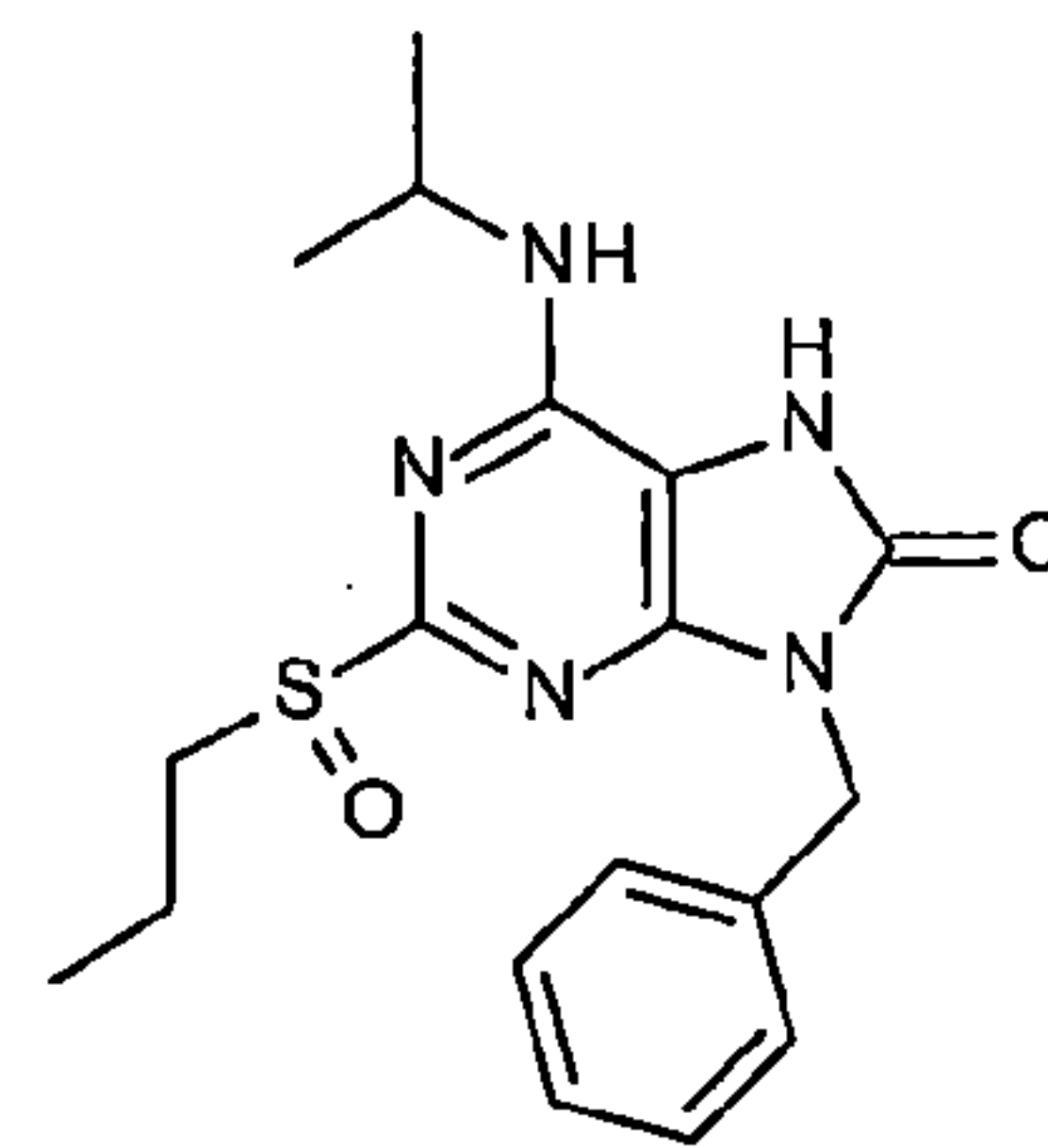
步驟 1：9-苄基-6-(異丙基胺基)-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮之製備



56a

類似於實例 52 步驟 4 藉由使用丙-2-胺代替 $\text{EtNH}_2 \cdot \text{HCl}$ 製備化合物 **56a**。獲得白色固體狀 9-苄基-6-(異丙基胺基)-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮 (1.5 g, 化合物 **56a**)。所觀察 MS(ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 358。

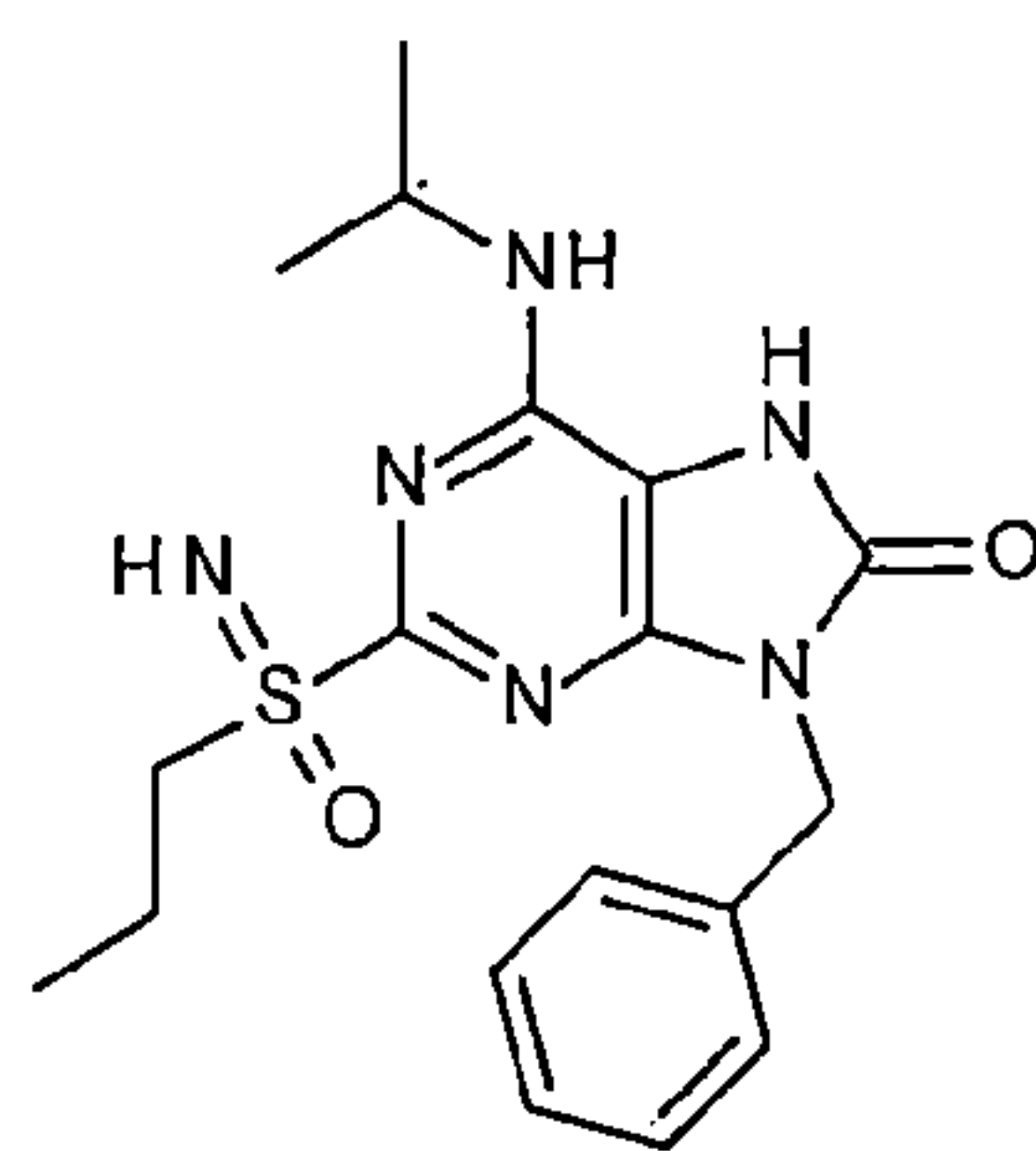
步驟 2：9-苄基-6-(異丙基胺基)-2-丙基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-8-酮之製備



56b

類似於實例52步驟5藉由使用9-苄基-6-(異丙基胺基)-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物56a)代替9-苄基-6-(乙基胺基)-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物52d)製備化合物56b。獲得白色固體狀9-苄基-6-(異丙基胺基)-2-丙基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-8-酮(1.35 g, 化合物56b)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 373。

步驟3. 9-苄基-6-(異丙基胺基)-2-(丙基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-8-酮之製備

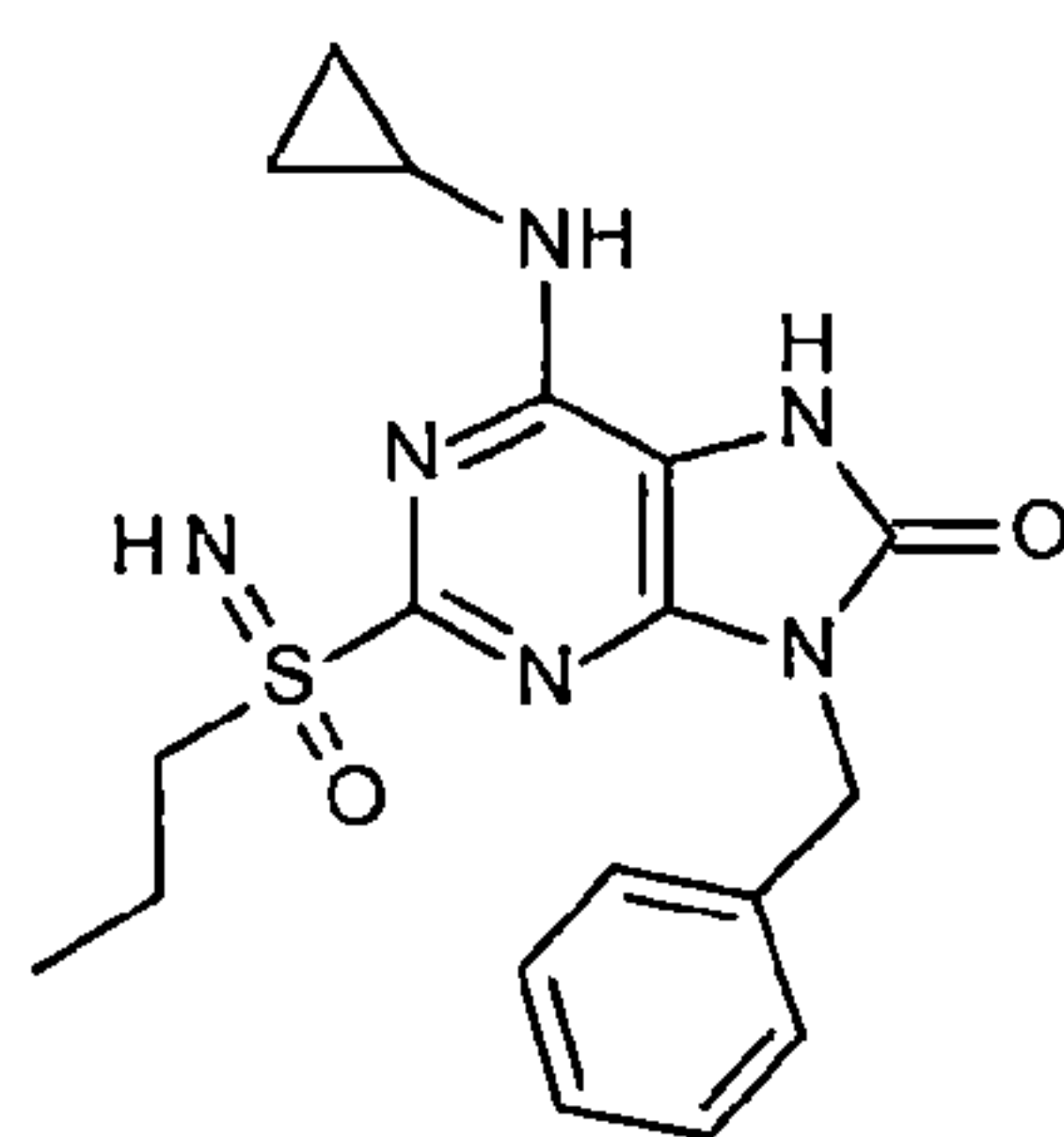


56

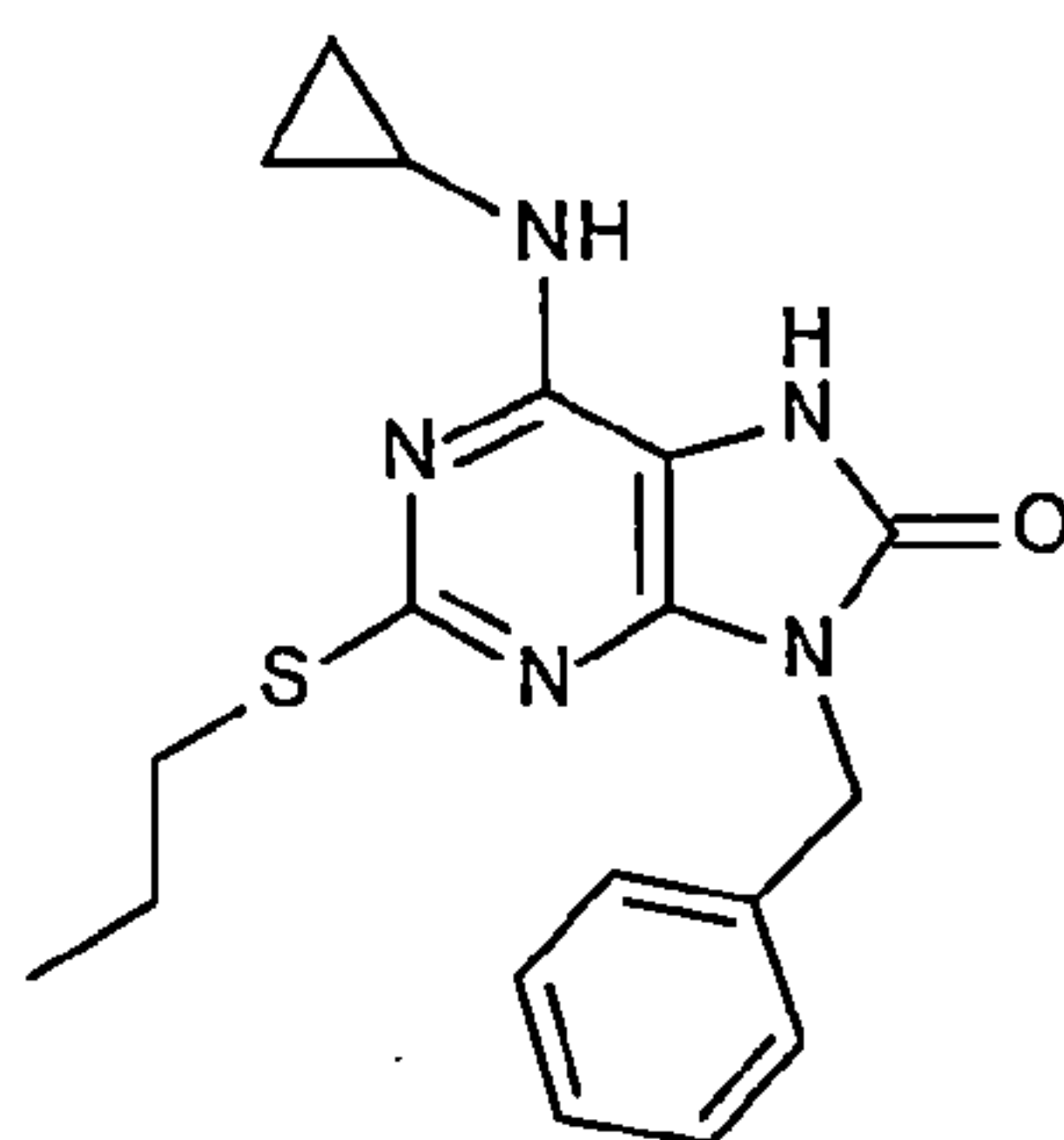
類似於實例15步驟7藉由使用9-苄基-6-(異丙基胺基)-2-丙基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物56b)代替6-胺基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物15f)製備標題化合物。獲得白色固體狀9-苄基-6-(異丙基胺基)-2-(丙基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-8-酮(100 mg, 實例56)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10.45 (br. s., 1H), 7.47-7.21 (m, 5H), 6.93-6.80 (m, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.26-4.17 (m, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.38-3.37 (m, 2H), 1.65-1.55 (m, 2H), 1.23 (dd, *J* = 6.4, 2.1 Hz, 6H), 0.92 (t, *J* = 8.0 Hz, 3H)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 389。

實例57

9-苄基-6-(環丙基胺基)-2-(丙基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-8-酮

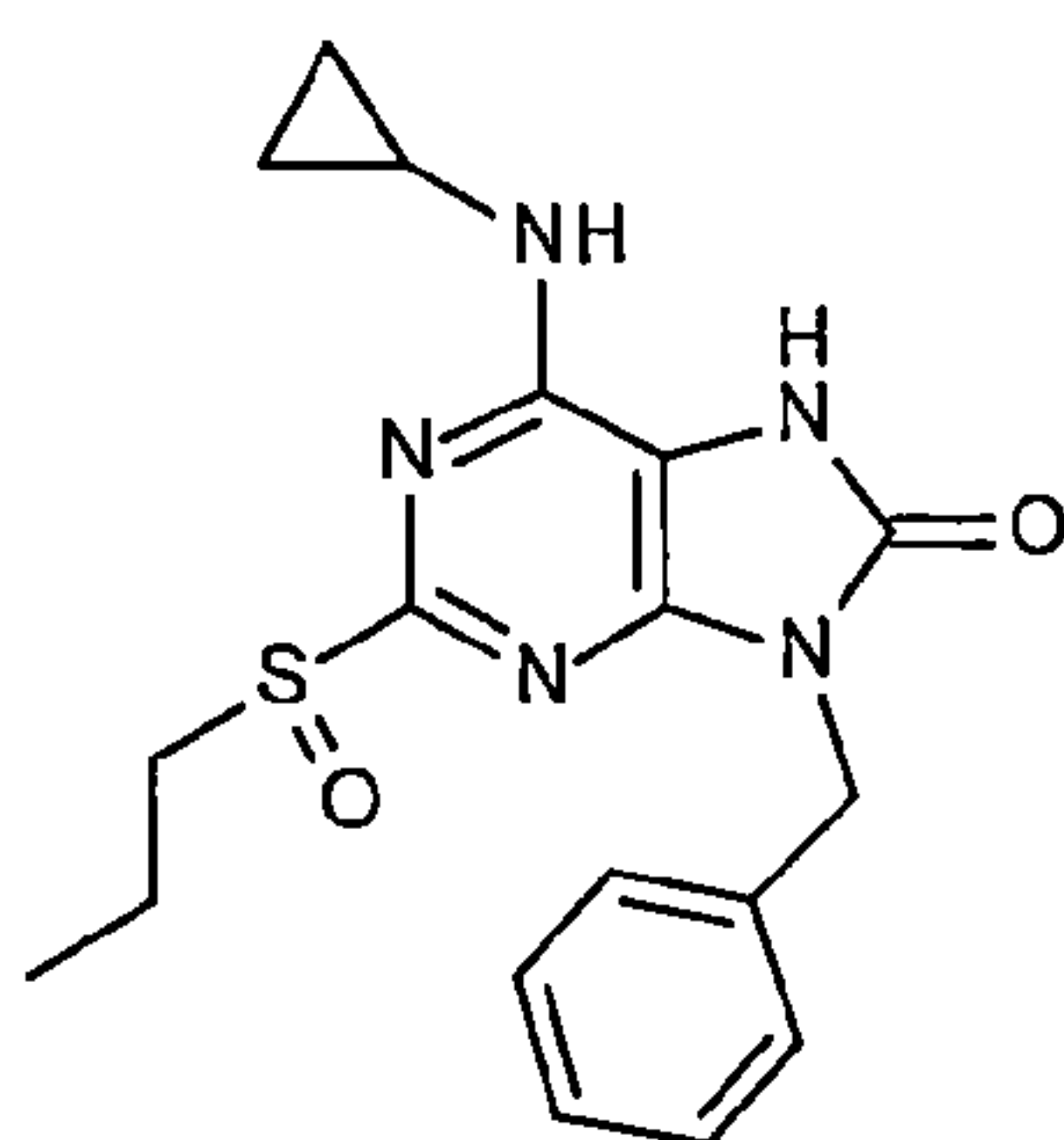
**57**

步驟1：9-苄基-6-(環丙基胺基)-2-丙基硫基-7H-嘌呤-8-酮之製備

**57a**

類似於實例52步驟4藉由使用環丙胺代替EtNH₂·HCl製備化合物**57a**。獲得白色固體狀9-苄基-6-(環丙基胺基)-2-丙基硫基-7H-嘌呤-8-酮(1.35g, 化合物**57a**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 356。

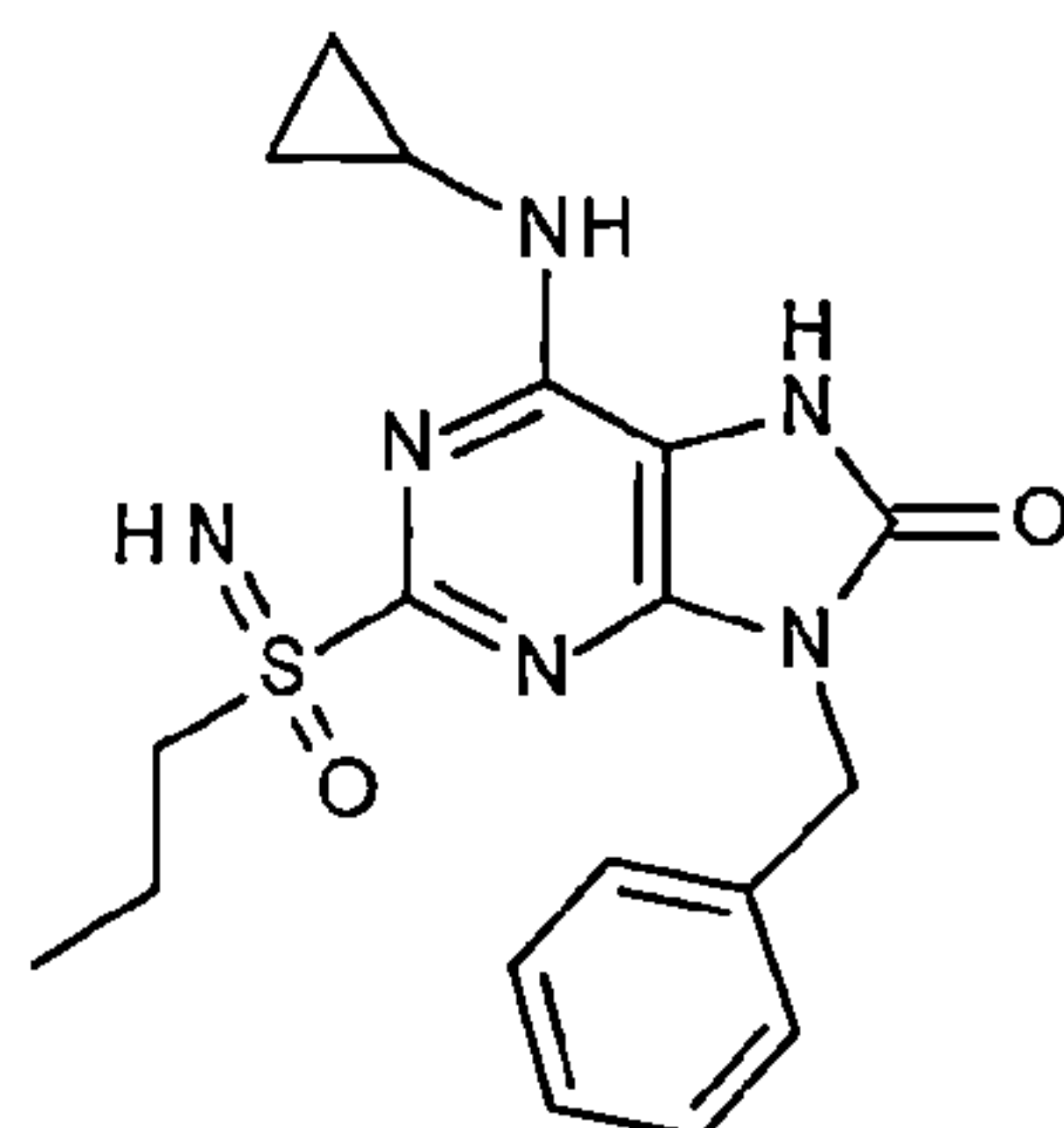
步驟2：9-苄基-6-(環丙基胺基)-2-丙基亞磺基-7H-嘌呤-8-酮之製備

**57b**

類似於實例52步驟5藉由使用9-苄基-6-(環丙基胺基)-2-丙基硫基-7H-嘌呤-8-酮代替9-苄基-6-(乙基胺基)-2-丙基硫基-7H-嘌呤-8-酮(**52d**)製備化合物**57b**。獲得白色固體狀9-苄基-6-(環丙基胺基)-2-丙基亞磺基-7H-嘌呤-8-酮(1.35g, 化合物**57b**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]:

372

步驟3：9-苄基-6-(環丙基胺基)-2-(丙基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-8-酮之製備

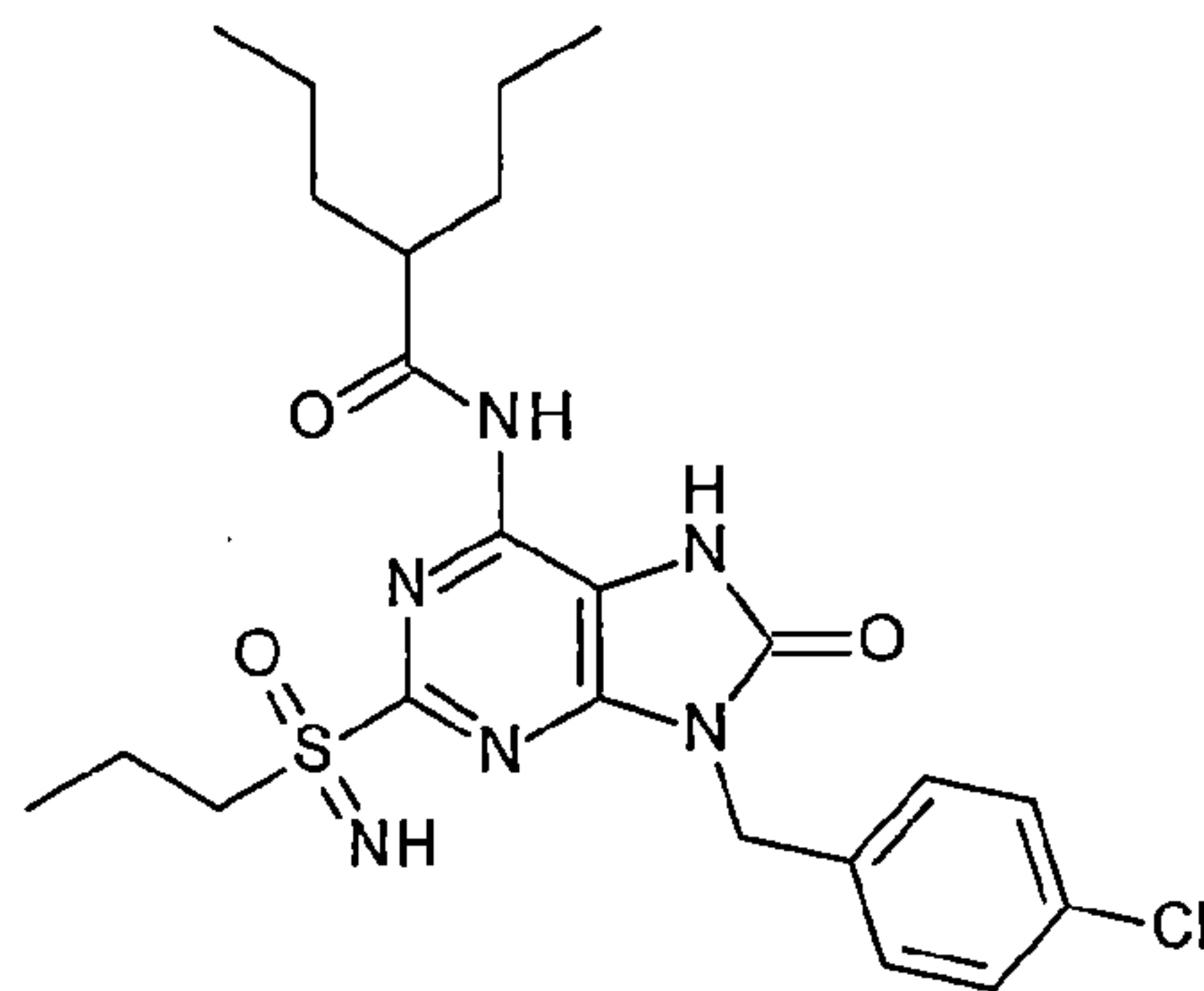


57

類似於實例15步驟7藉由使用9-苄基-6-(環丙基胺基)-2-丙基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物57b)代替6-胺基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物15f)製備標題化合物。獲得白色固體狀9-苄基-6-(環丙基胺基)-2-(丙基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-8-酮(30.5 mg, 實例57)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7.40-7.57 (m, 1H), 7.28-7.34 (m, 5H), 4.97 (s, 2H), 4.12 (s, 1H), 3.38-3.40 (m, 2H), 1.65-1.70 (m, 2H), 0.94 (t, *J* = 8.0 Hz, 3H), 0.80-0.81 (m, 2H), 0.52-0.59 (m, 2H)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 387。

實例58

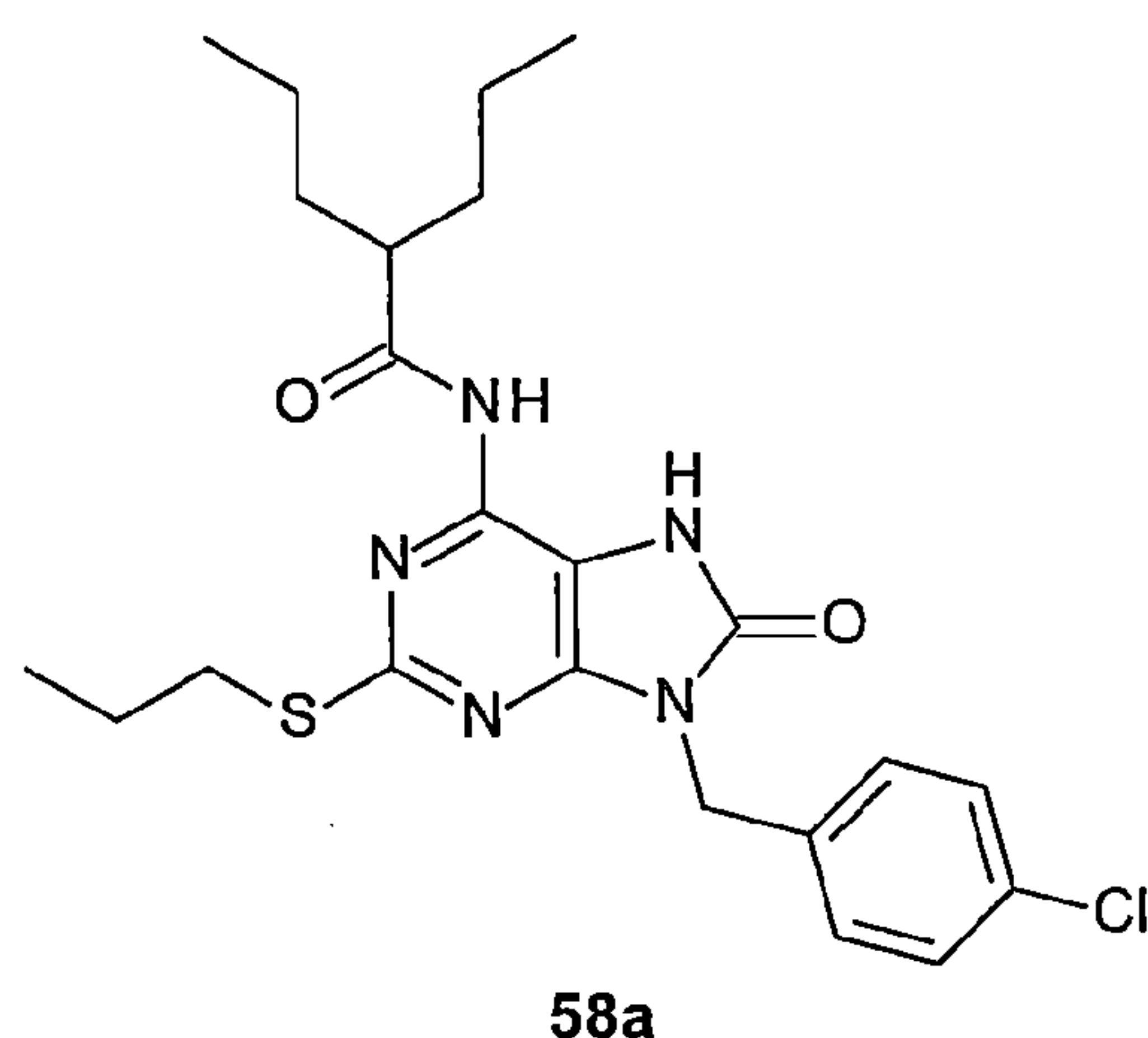
N-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-6-基]-2-丙基-戊醯胺



58

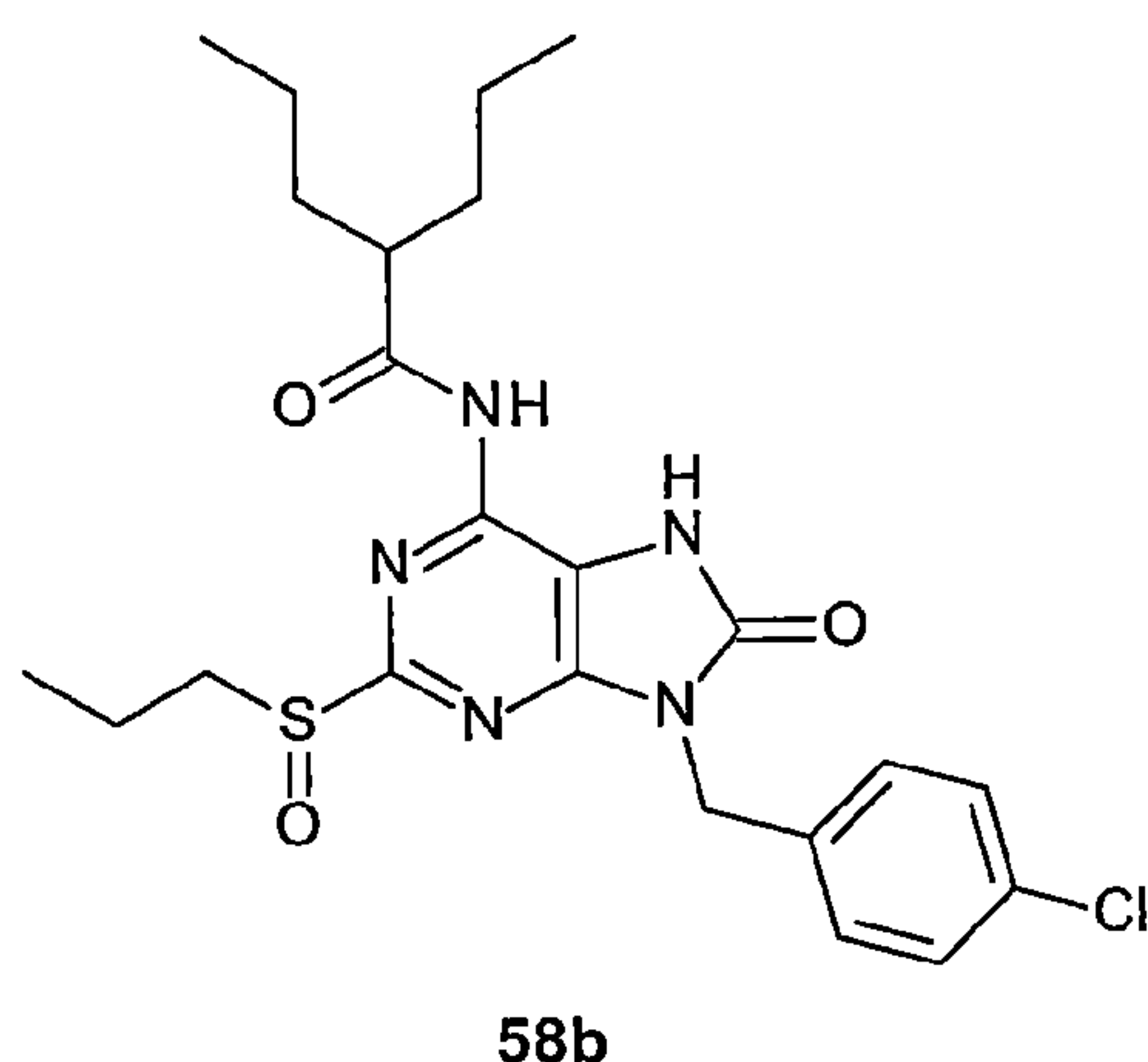
步驟1：*N*-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-側氧基-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-6-基]-

2-丙基-戊醯胺之製備



向50 mL微波小瓶中添加6-氨基-9-[(4-氯苯基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-8-酮(2.2 g, 6.29 mmol, 化合物**9c**)、2-丙基戊酸酐(17 g, 62.9 mmol)及硫酸(308 mg, 3.14 mmol)。密封小瓶並在微波中在70℃下加熱10 min。然後用H₂O (50 mL)稀釋反應混合物並用飽和碳酸氫鈉溶液中中和。用DCM萃取混合物。將有機層經Na₂SO₄乾燥並在真空中濃縮。藉由急驟層析(矽膠, 40 g, 100% DCM)純化粗製材料, 從而得到白色固體狀*N*-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-側氧基-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-6-基]-2-丙基-戊醯胺(2.9 g, 化合物**58a**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 476。

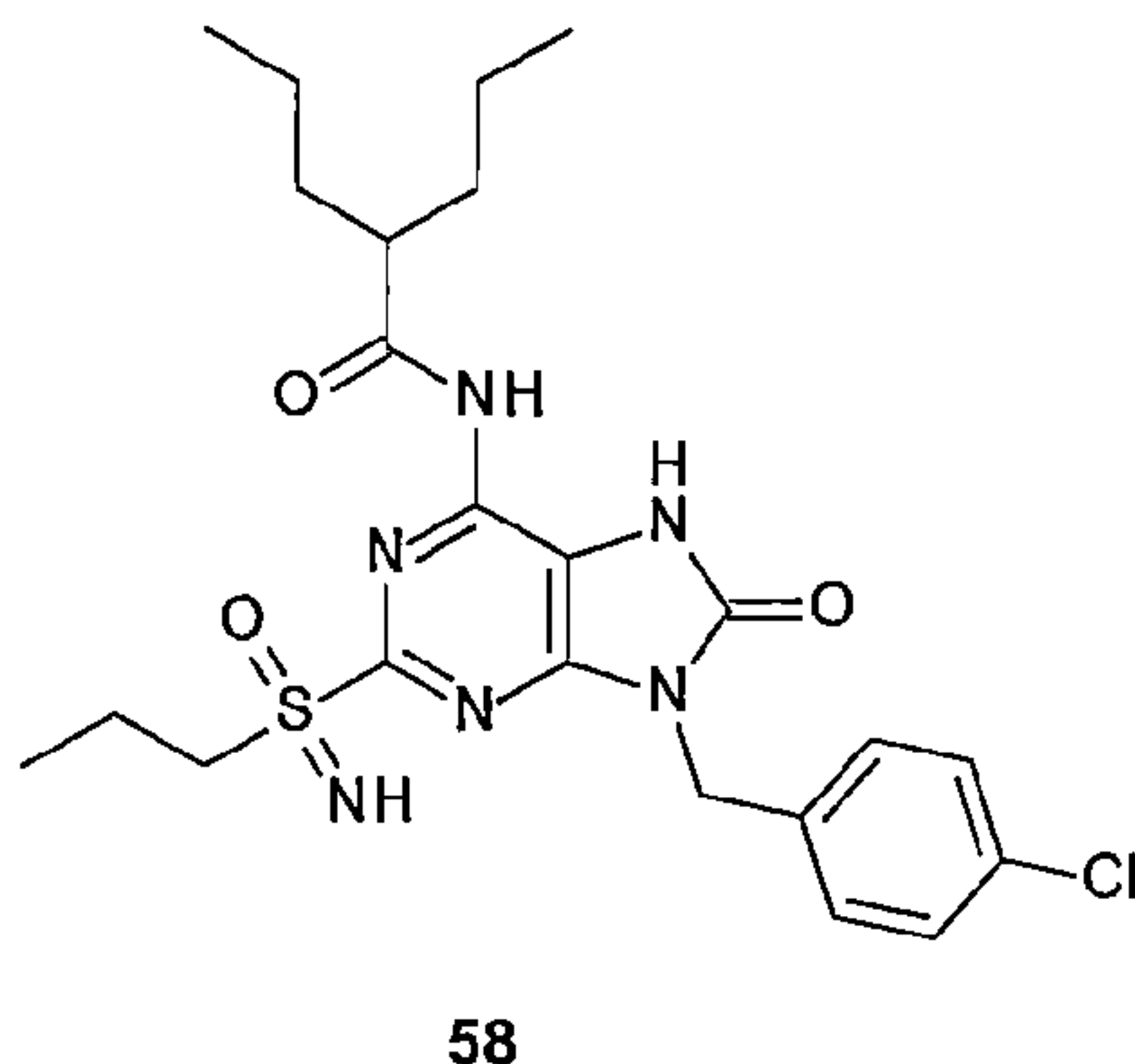
步驟2：*N*-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-側氧基-2-丙基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-6-基]-2-丙基-戊醯胺之製備



類似於實例**15**步驟**6**藉由使用*N*-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-側氧基-2-

丙基硫基-7*H*-嘌呤-6-基]-2-丙基-戊醯胺(2.9 g, 化合物**58a**)代替6-胺基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**15e**)製備化合物**58b**。獲得白色固體狀*N*-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-側氧基-2-丙基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-6-基]-2-丙基-戊醯胺(2.8 g, 化合物**58b**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 492。

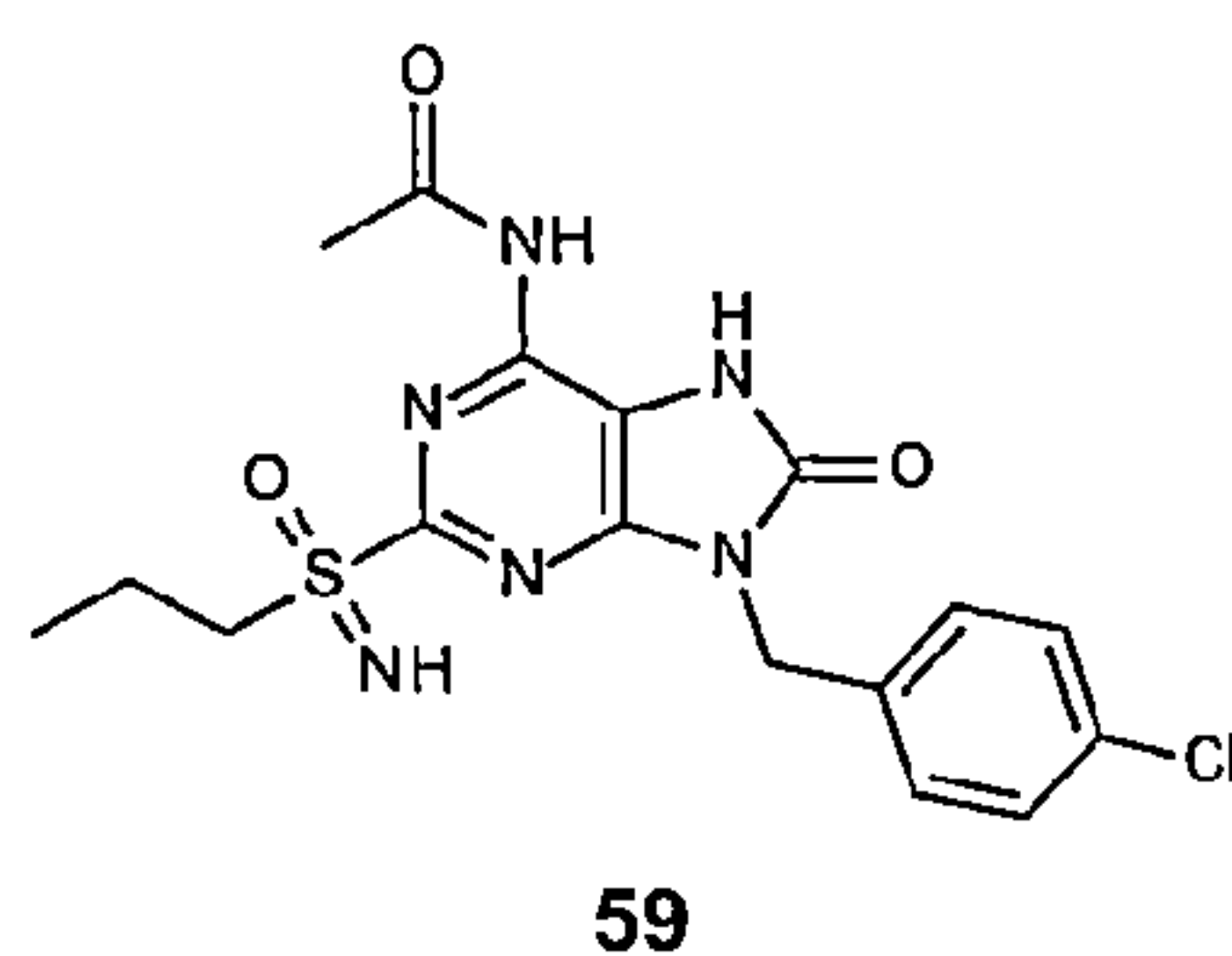
步驟3：*N*-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺醯基)-7*H*-嘌呤-6-基]-2-丙基-戊醯胺之製備



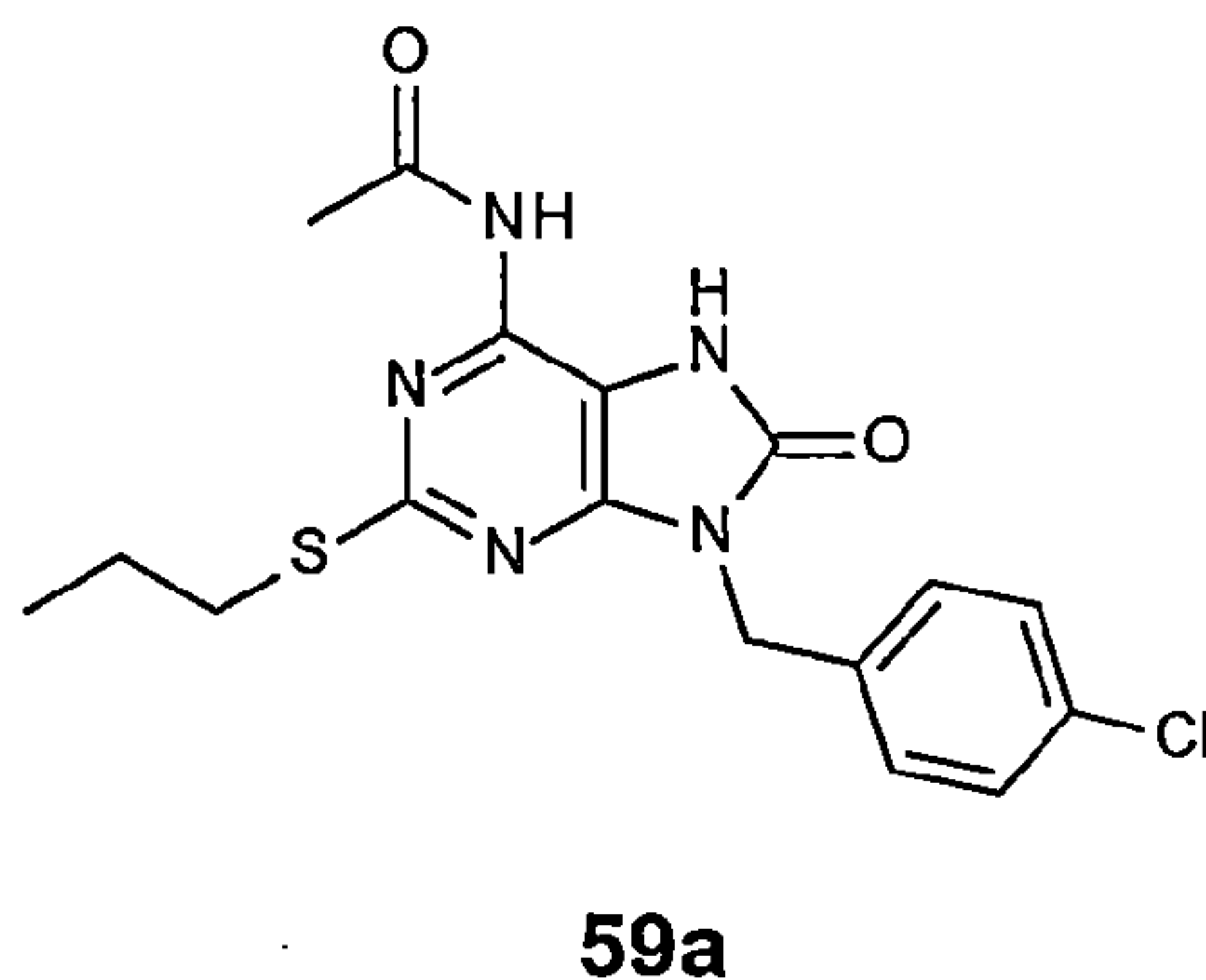
類似於實例15步驟7藉由使用*N*-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-側氧基-2-丙基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-6-基]-2-丙基-戊醯胺(化合物**58b**)代替6-胺基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**15f**)製備標題化合物。獲得白色固體狀*N*-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺醯基)-7*H*-嘌呤-6-基]-2-丙基-戊醯胺(21 mg, 實例**58**)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 11.15 (s, 1H), 10.45 (br. s, 1H), 7.39 (s, 4H), 5.04 (s, 2H), 4.27 (s, 1H), 3.37-3.44 (m, 2H), 2.68-2.73 (m, 1H), 1.56-1.65 (m, 4H), 1.24-1.42 (m, 6H), 0.90 (t, *J* = 8 Hz, 3H), 0.88 (t, *J* = 8 Hz, 6H)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 507。

實例59

N-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺醯基)-7*H*-嘌呤-6-基]乙醯胺

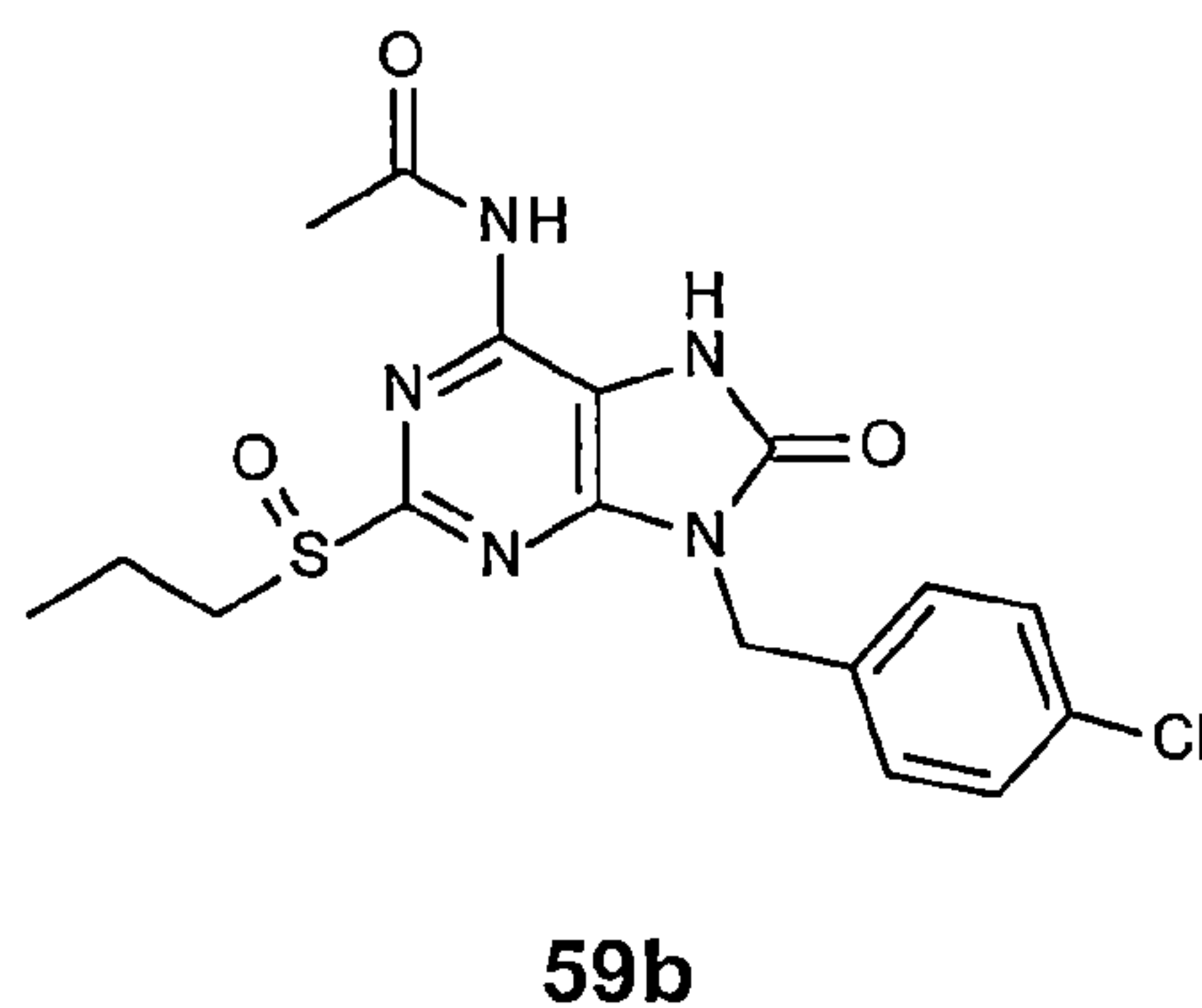


步驟1：*N*-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-側氧基-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-6-基]乙醯胺之製備



類似於實例58步驟1藉由使用乙酸乙醯基酯代替2-丙基戊酸酐製備化合物**59a**。獲得白色固體狀*N*-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-側氧基-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-6-基]乙醯胺(300 mg, 化合物**59a**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 392。

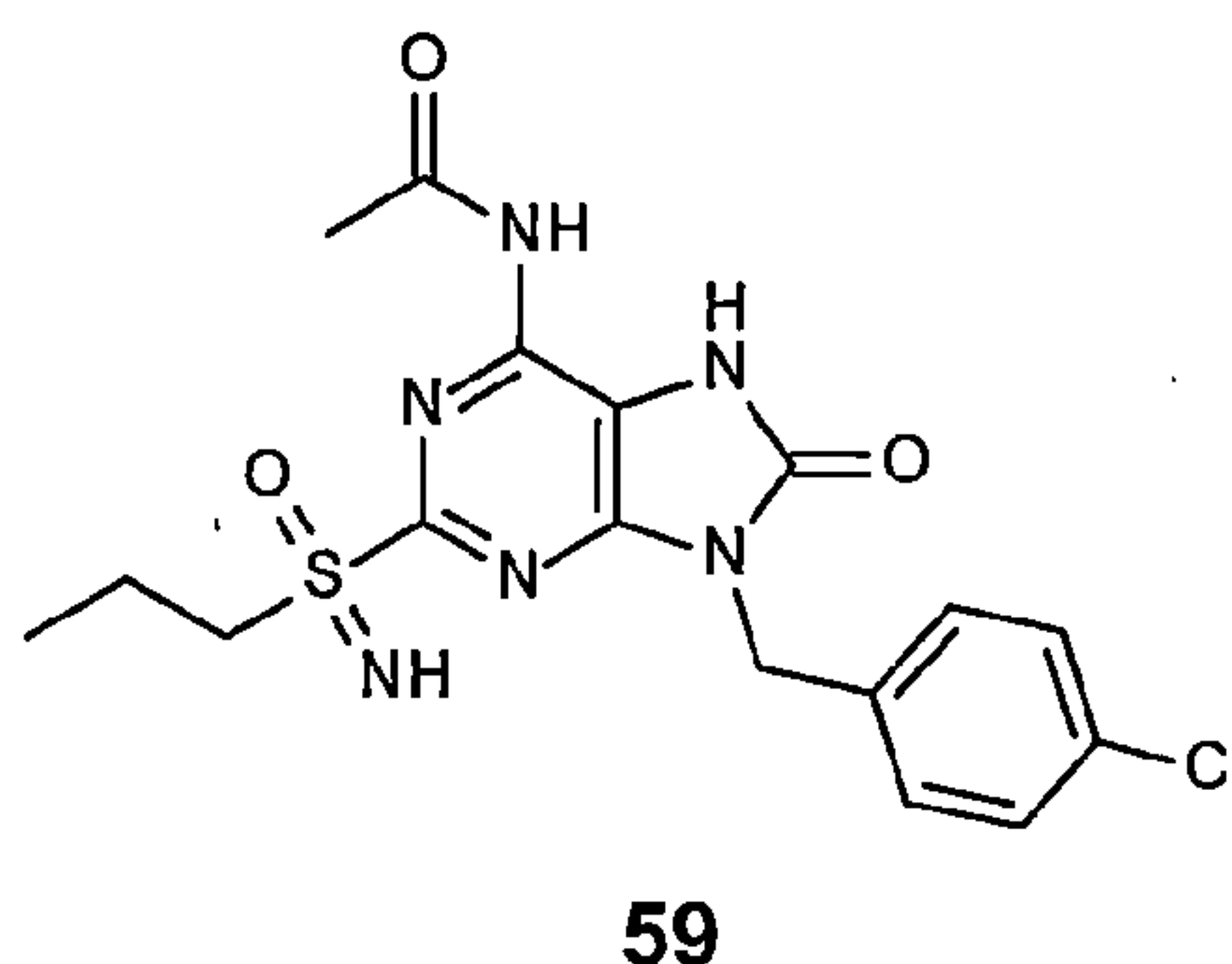
步驟2：*N*-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-側氧基-2-丙基亞磺基-7*H*-嘌呤-6-基]乙醯胺之製備



類似於實例58步驟2藉由使用*N*-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-側氧基-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-6-基]乙醯胺(300 mg, 0.76 mmol, 化合物**59a**)代替*N*-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-側氧基-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-6-基]-2-丙基-戊醯胺(化合物**58a**)製備化合物**59b**。獲得白色固體狀*N*-[9-[(4-氯苯基)甲

基]-8-側氧基-2-丙基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-6-基]乙醯胺(260 mg, 化合物**59b**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 408。

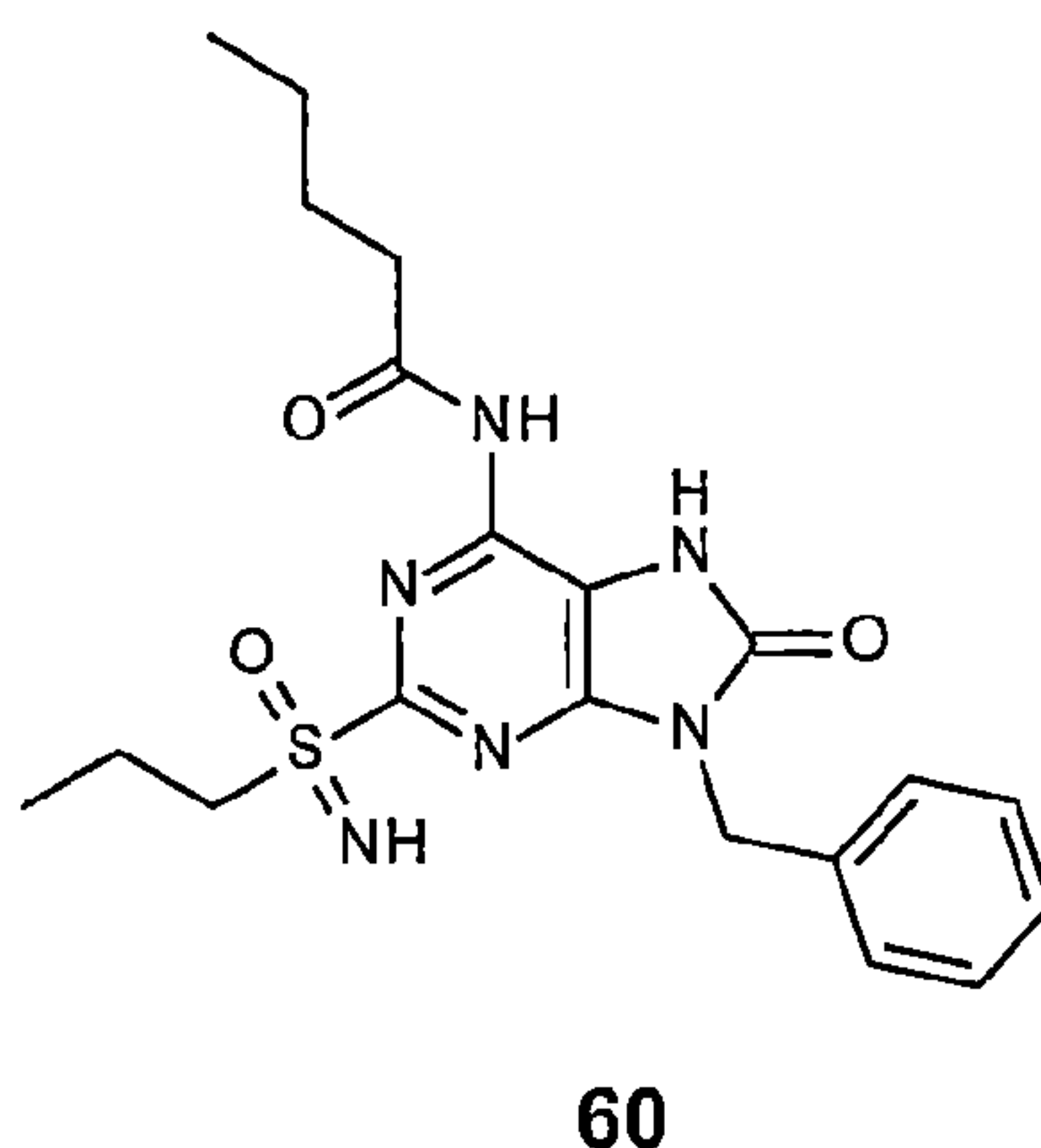
步驟3: *N*-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-6-基]乙醯胺之製備



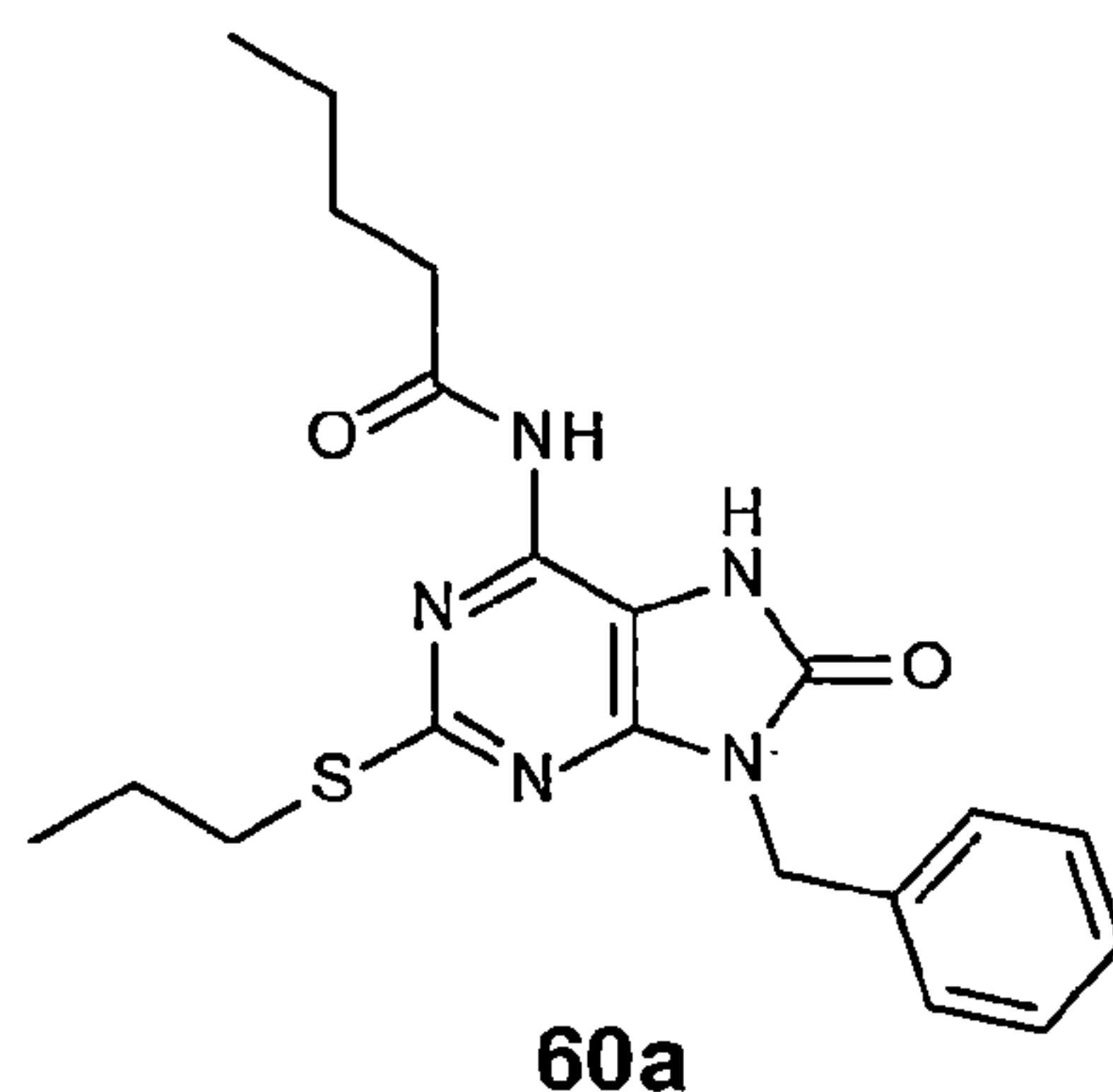
類似於實例**50**步驟3藉由使用*N*-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-側氧基-2-丙基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-6-基]乙醯胺(250 mg, 0.61 mmol, 化合物**59b**)代替*N*-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-側氧基-2-丙基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-6-基]-2-丙基-戊醯胺(化合物**58b**)製備化合物**59**。獲得白色固體狀*N*-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-6-基]乙醯胺(47 mg, 實例**59**)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 11.04 (br. s, 1H), 10.34 (s, 1H), 7.40 (s, 4H), 5.03 (s, 2H), 4.29 (s, 1H), 3.37-3.44 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.60-1.66 (m, 2H), 0.91 (t, *J* = 8 Hz, 3H)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 423。

實例60

N-[9-苄基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-6-基]戊醯胺

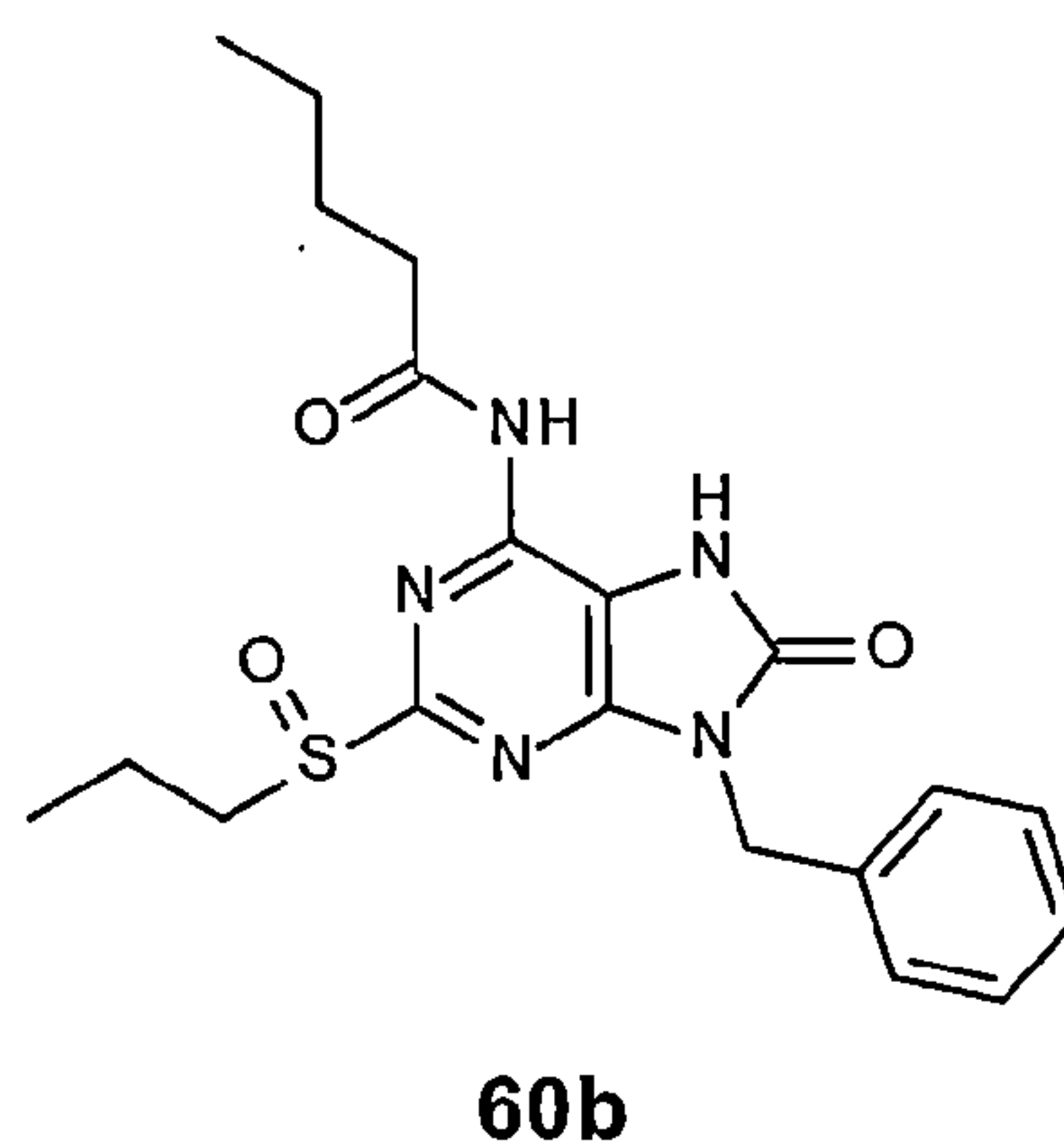


步驟1：N-(9-苄基-8-側氧基-2-丙基硫基-7H-嘌呤-6-基)戊醯胺之製備



類似於實例58步驟1藉由使用戊酸戊醯基酯(TCI, 目錄號：V0006-25ML)及6-胺基-9-苄基-2-丙基硫基-7H-嘌呤-8-酮(實例50)代替2-丙基戊酸酐及6-胺基-9-[(4-氯苯基)甲基]-2-丙基硫基-7H-嘌呤-8-酮(化合物9c)製備化合物**60a**。獲得白色固體狀N-(9-苄基-8-側氧基-2-丙基硫基-7H-嘌呤-6-基)戊醯胺(320 mg, 化合物**60a**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 400。

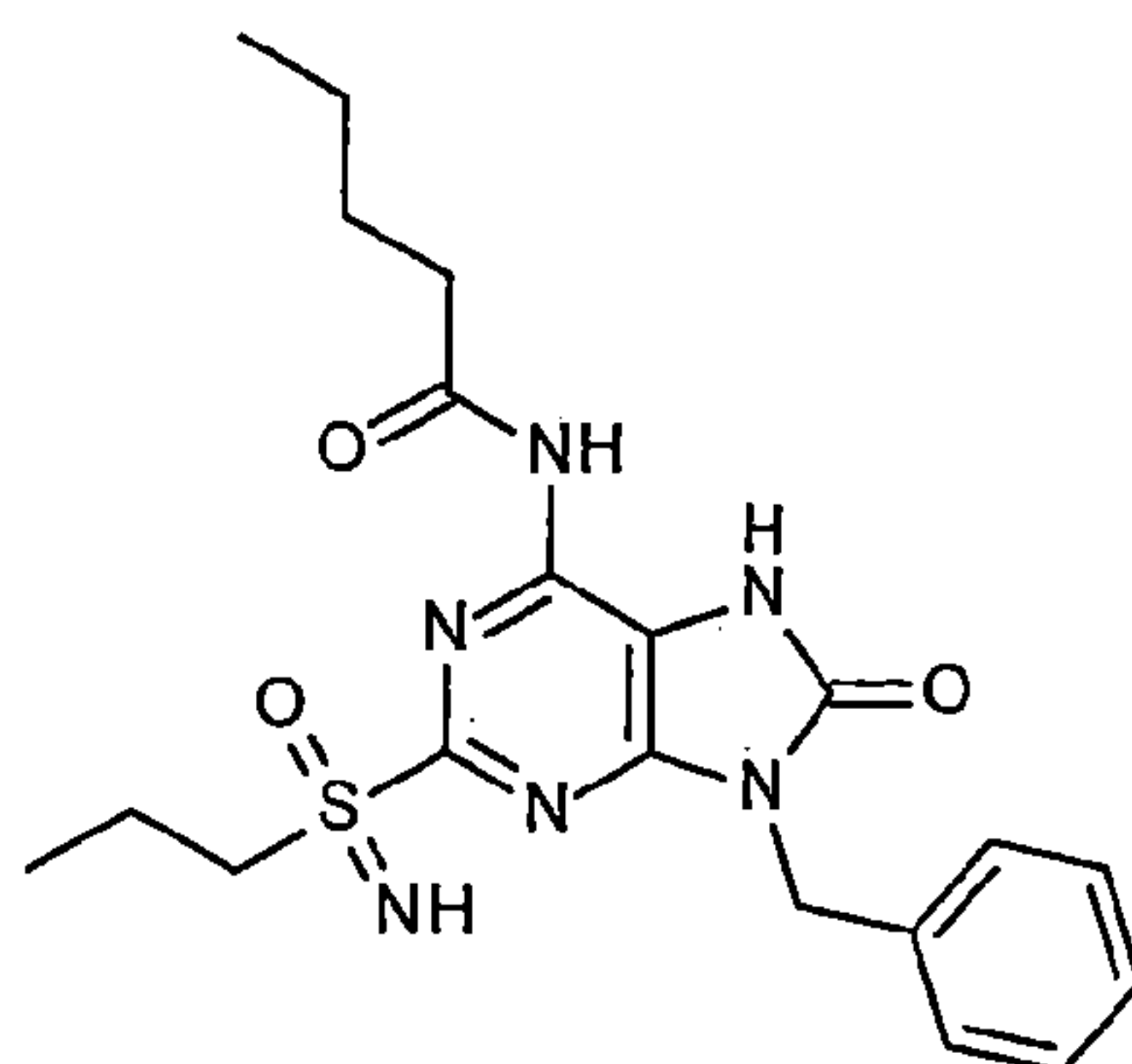
步驟2：N-(9-苄基-8-側氧基-2-丙基亞磺醯基-7H-嘌呤-6-基)戊醯胺之製備



類似於實例58步驟2藉由使用N-(9-苄基-8-側氧基-2-丙基硫基-7H-嘌呤-6-基)戊醯胺(310 mg, 0.77 mmol, 化合物**60a**)代替N-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-側氧基-2-丙基硫基-7H-嘌呤-6-基]-2-丙基-戊醯胺(化合物58a)製備化合物**60b**。獲得白色固體狀N-(9-苄基-8-側氧基-2-丙基亞磺醯基-7H-嘌呤-6-基)戊醯胺(276 mg, 化合物**60b**)。所觀察MS(ESI⁺)

$[(M+H)^+]$: 416。

步驟3：*N*-[9-苄基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-6-基]戊醯胺之製備

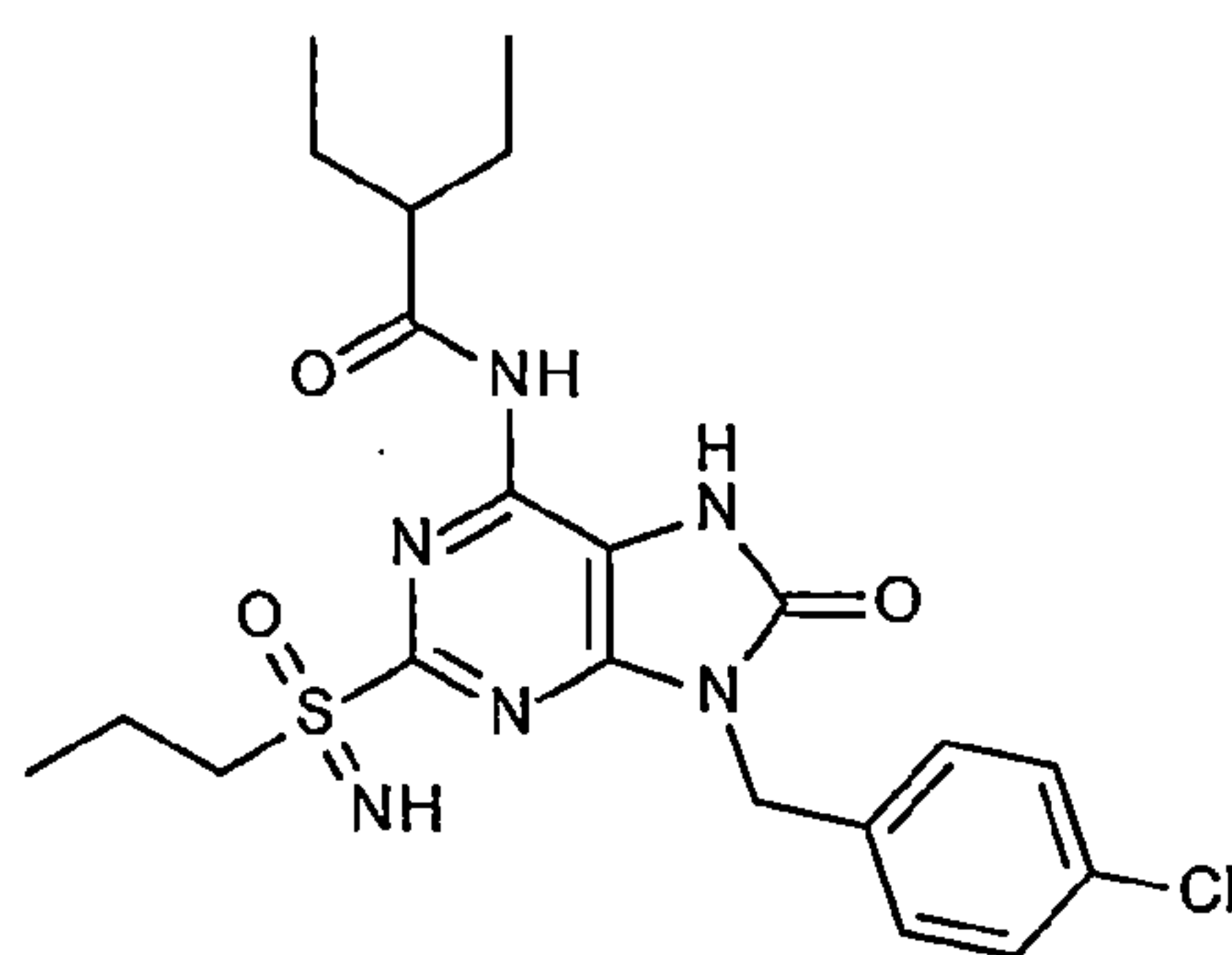


60

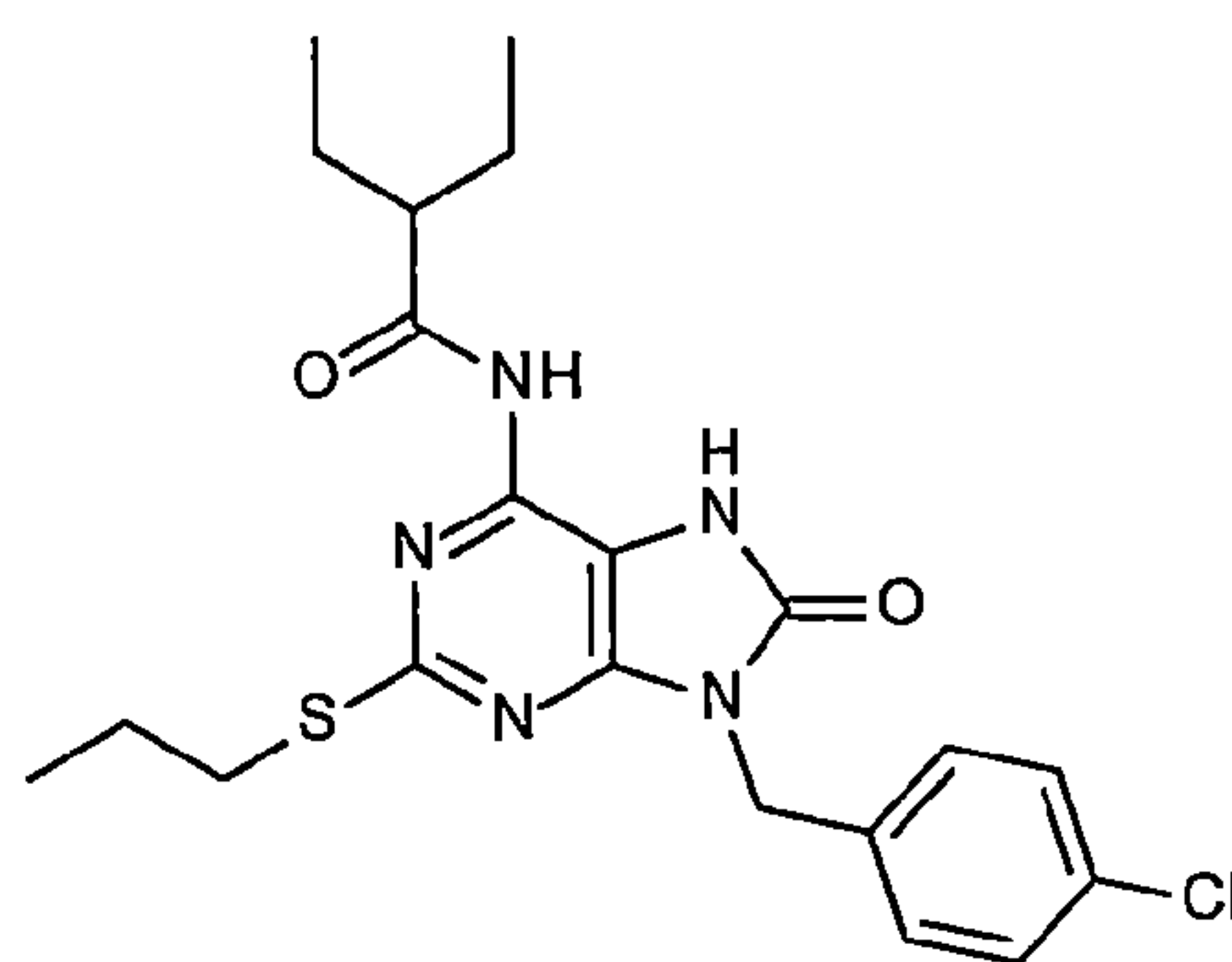
類似於實例58步驟3藉由使用*N*-(9-苄基-8-側氧基-2-丙基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-6-基)戊醯胺(200 mg, 0.48 mmol, 化合物60b)代替*N*-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-側氧基-2-丙基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-6-基]-2-丙基-戊醯胺(化合物58b)製備化合物60。獲得白色固體狀*N*-[9-苄基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-6-基]戊醯胺(28 mg, 實例60)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 10.98 (s, 1H), 7.27-7.39 (m, 5H), 5.04 (s, 2H), 4.27 (br. s., 1H), 3.24-3.44 (m, 2H), 2.46 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 1.58-1.71 (m, 4H), 1.32-1.37 (m, 2H), 0.90-0.93 (m, 6H)。所觀察 MS(ESI $^+$) $[(M+H)^+]$: 431。

實例61

N-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-6-基]-2-乙基-丁醯胺

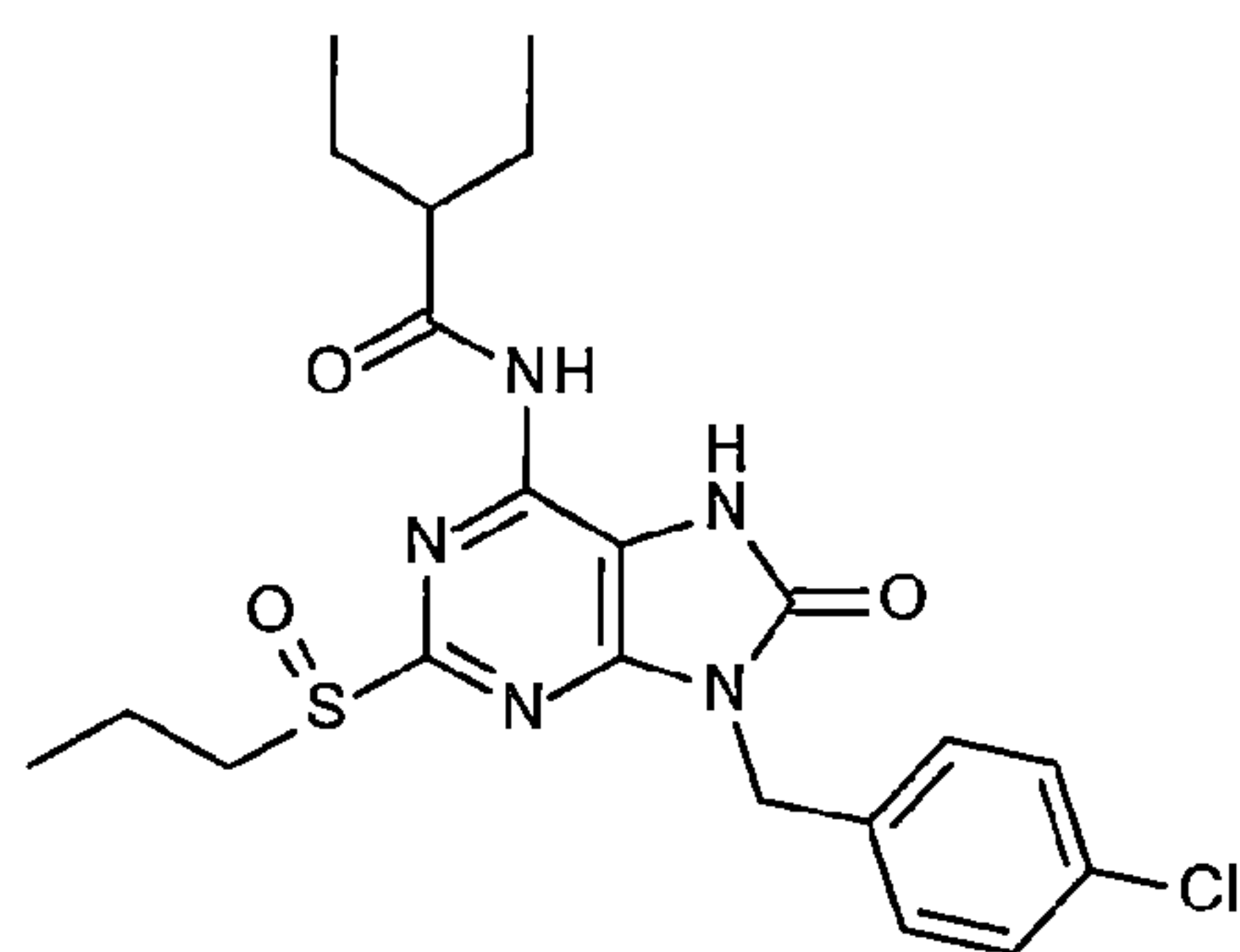
**61**

步驟1：N-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-側氧基-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-6-基]-2-乙基-丁醯胺之製備

**61a**

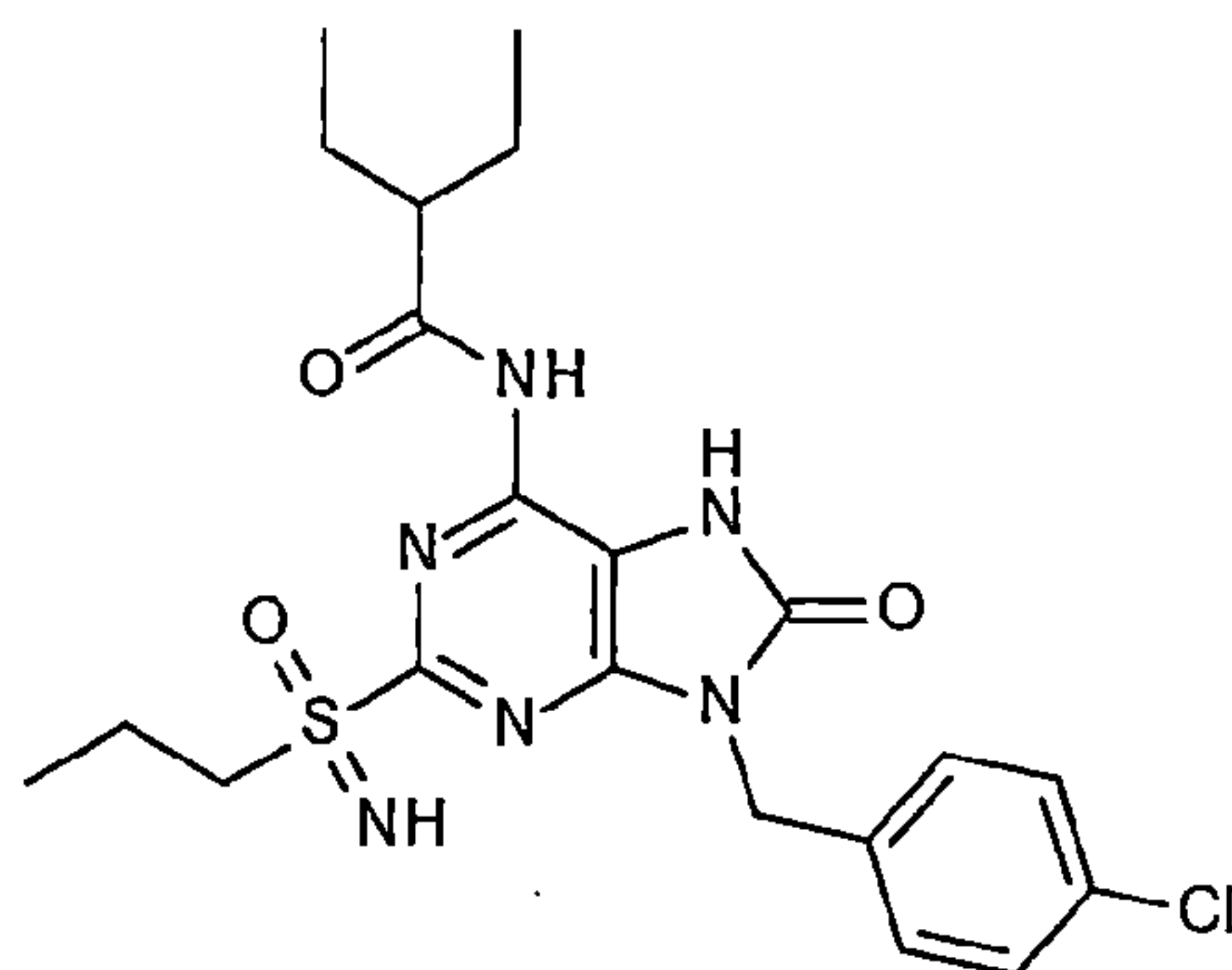
類似於實例58步驟1藉由使用2-乙基丁醯基 2-乙基丁酸酯代替2-丙基戊酸酐製備化合物**61a**。獲得白色固體狀N-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-側氧基-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-6-基]-2-乙基-丁醯胺(150 mg, 化合物**61a**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 448。

步驟2：N-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-側氧基-2-丙基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-6-基]-2-乙基-丁醯胺之製備

**61b**

類似於實例**58**步驟**2**藉由使用*N*-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-側氧基-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-6-基]-2-乙基-丁醯胺(136 mg, 0.30 mmol, 化合物**61a**)代替*N*-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-側氧基-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-6-基]-2-丙基-戊醯胺(化合物**58a**)製備化合物**61b**。獲得白色固體狀*N*-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-側氧基-2-丙基亞磺基-7*H*-嘌呤-6-基]-2-乙基-丁醯胺(126 mg, 化合物**61b**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 464。

步驟**3**: *N*-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-側氧基-2-(丙基磺基亞胺基)-7*H*-嘌呤-6-基]-2-乙基-丁醯胺之製備

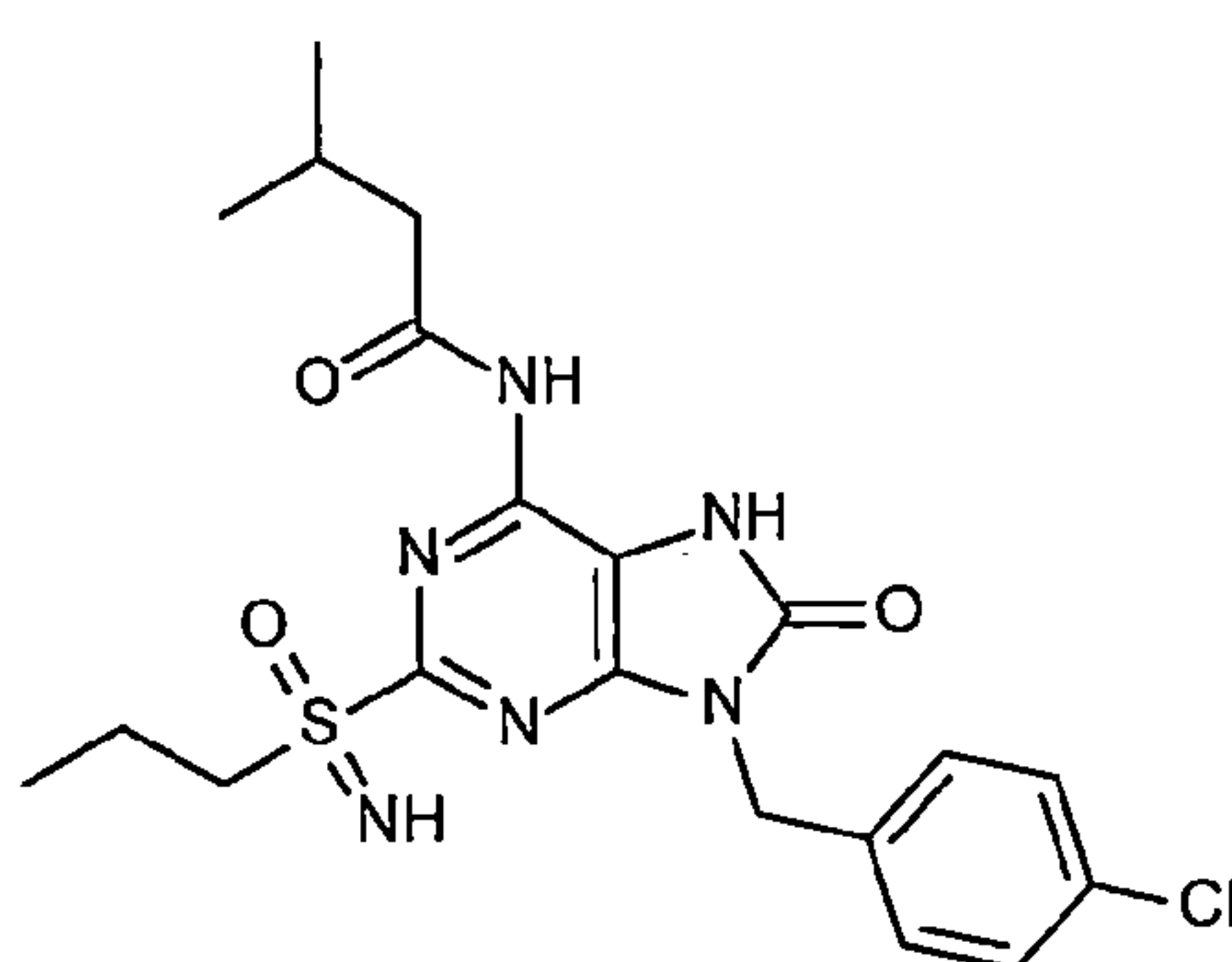
**61**

類似於實例**58**步驟**3**藉由使用*N*-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-側氧基-2-丙基亞磺基-7*H*-嘌呤-6-基]-2-乙基-丁醯胺(200 mg, 0.43 mmol, 化合物**61b**)代替*N*-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-側氧基-2-丙基亞磺基-7*H*-嘌呤-6-基]-2-丙基-戊醯胺(化合物**58b**)製備化合物**61**。獲得白色固體狀*N*-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-側氧基-2-(丙基磺基亞胺基)-7*H*-嘌呤-6-

基]-2-乙基-丁醯胺(39 mg, 實例61)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 11.15 (br. s., 1H), 10.50 (br. s., 1H), 7.36-7.41 (m, 4H), 5.05 (s, 2H), 4.22-4.36 (m, 1H), 3.29-3.40 (m, 2H), 2.67 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 1.43-1.69 (m, 4H), 1.15-1.38 (m, 2H), 0.86-0.94 (m, 9H)。所觀察 MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 479。

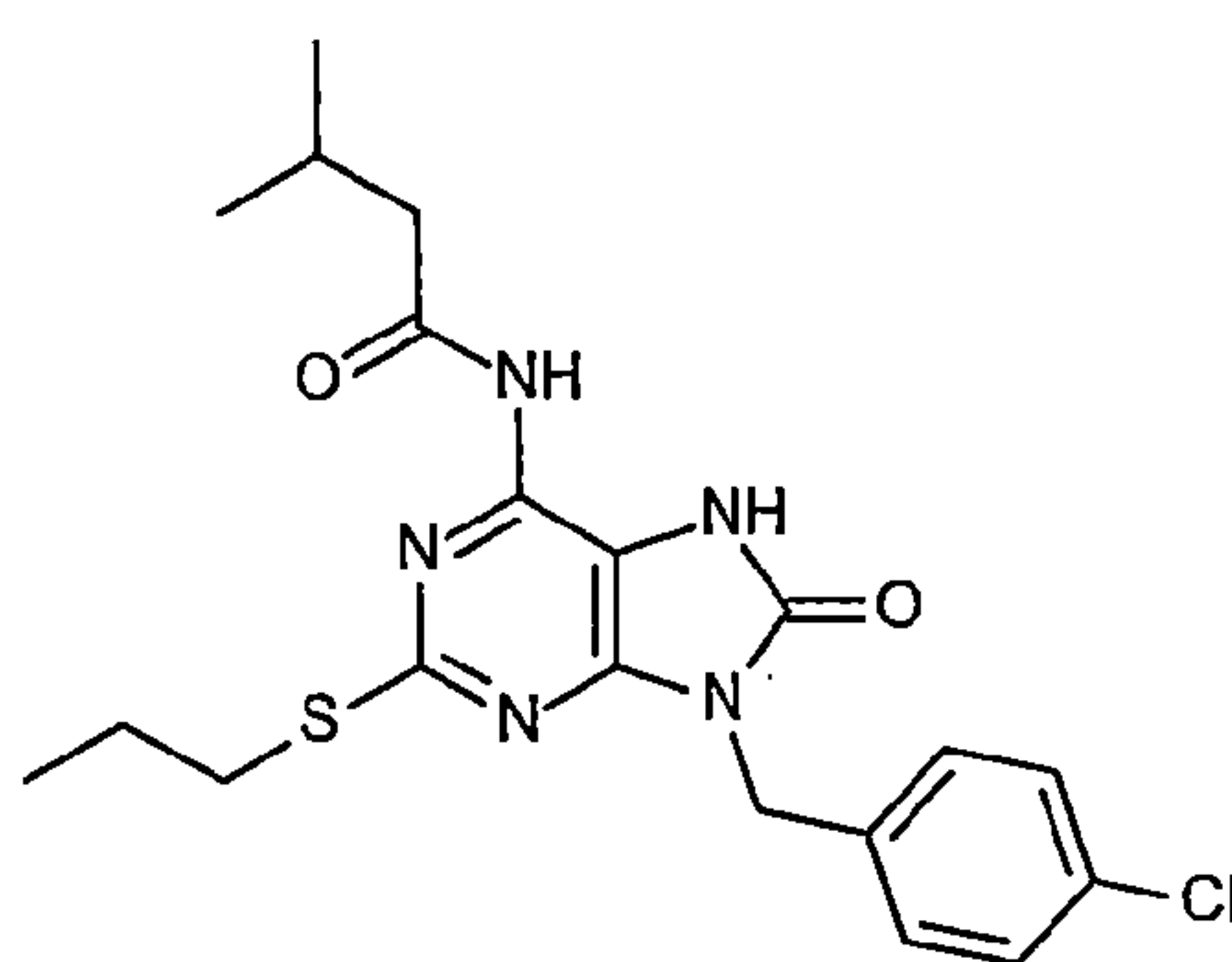
實例62

N-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-6-基]-3-甲基-丁醯胺



62

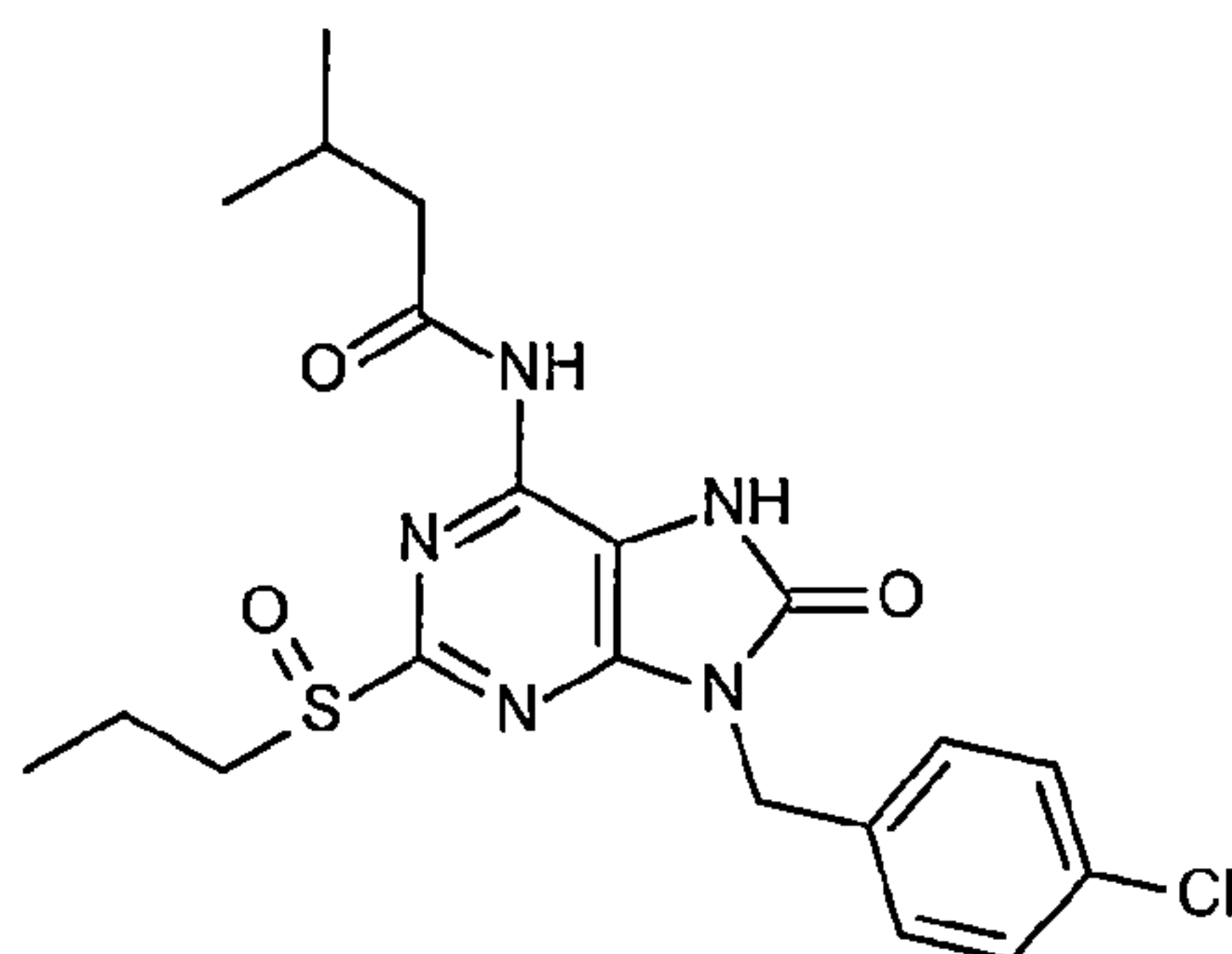
步驟1：*N*-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-側氧基-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-6-基]-3-甲基-丁醯胺之製備



62a

類似於實例58步驟1藉由使用2-甲基丁醯基 2-甲基丁酸酯(J&K, 目錄號:j20-038361-25g)代替2-丙基戊酸酐製備化合物**62a**。獲得白色固體狀*N*-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-側氧基-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-6-基]-3-甲基-丁醯胺(390 mg, 化合物**62a**)。所觀察 MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 434。

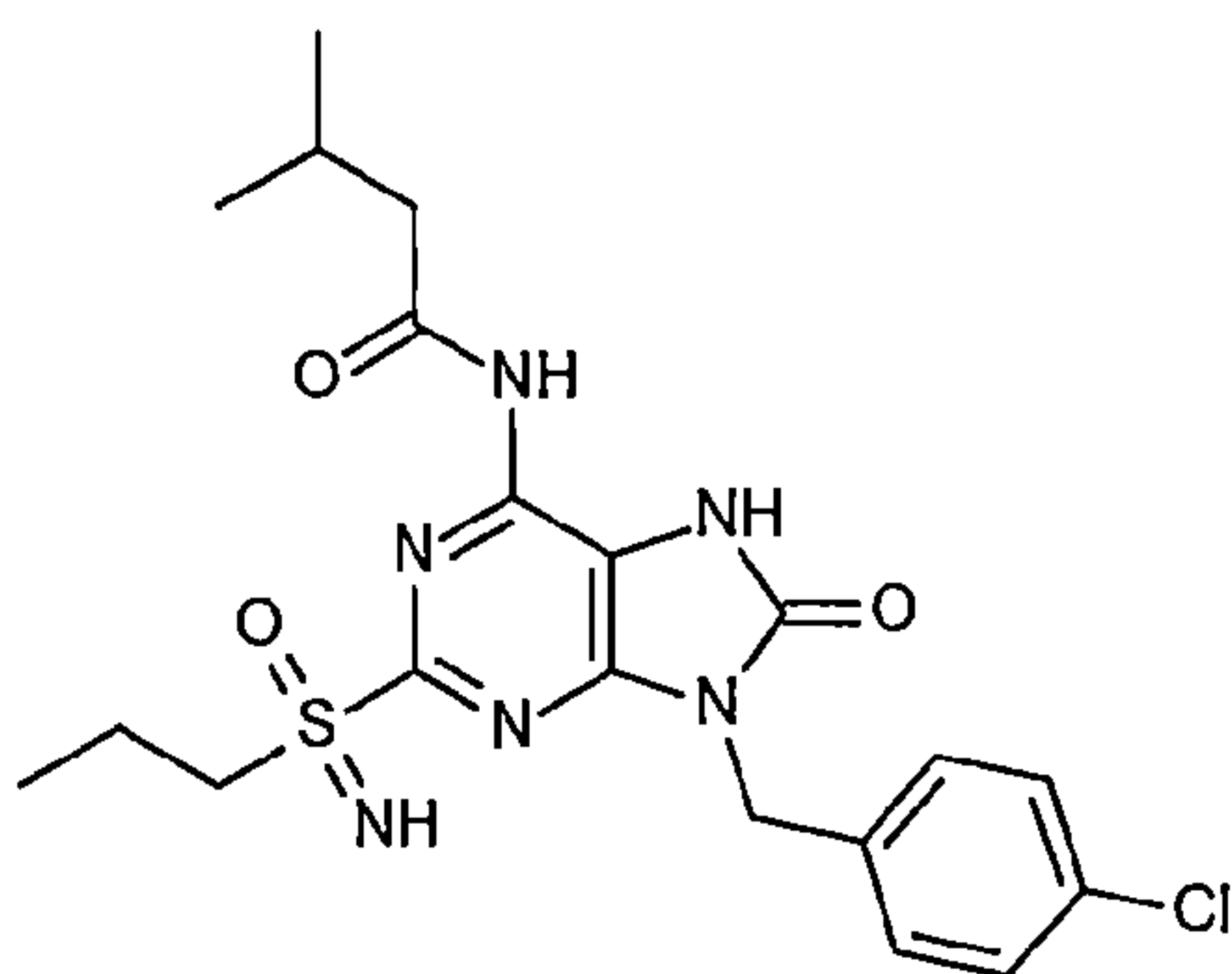
步驟2： *N*-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-側氧基-2-丙基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-6-基]-3-甲基-丁醯胺之製備



62b

類似於實例58步驟2藉由使用 *N*-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-側氧基-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-6-基]-2-甲基-丁醯胺 (390 mg, 0.90 mmol, 化合物 **62a**) 代替 *N*-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-側氧基-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-6-基]-2-丙基-戊醯胺 (化合物 **58a**) 製備化合物 **62b**。獲得白色固體狀 *N*-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-側氧基-2-丙基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-6-基]-2-甲基-丁醯胺 (390 mg, 化合物 **62b**)。所觀察 MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 450。

步驟3： *N*-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-6-基]-3-甲基-丁醯胺之製備



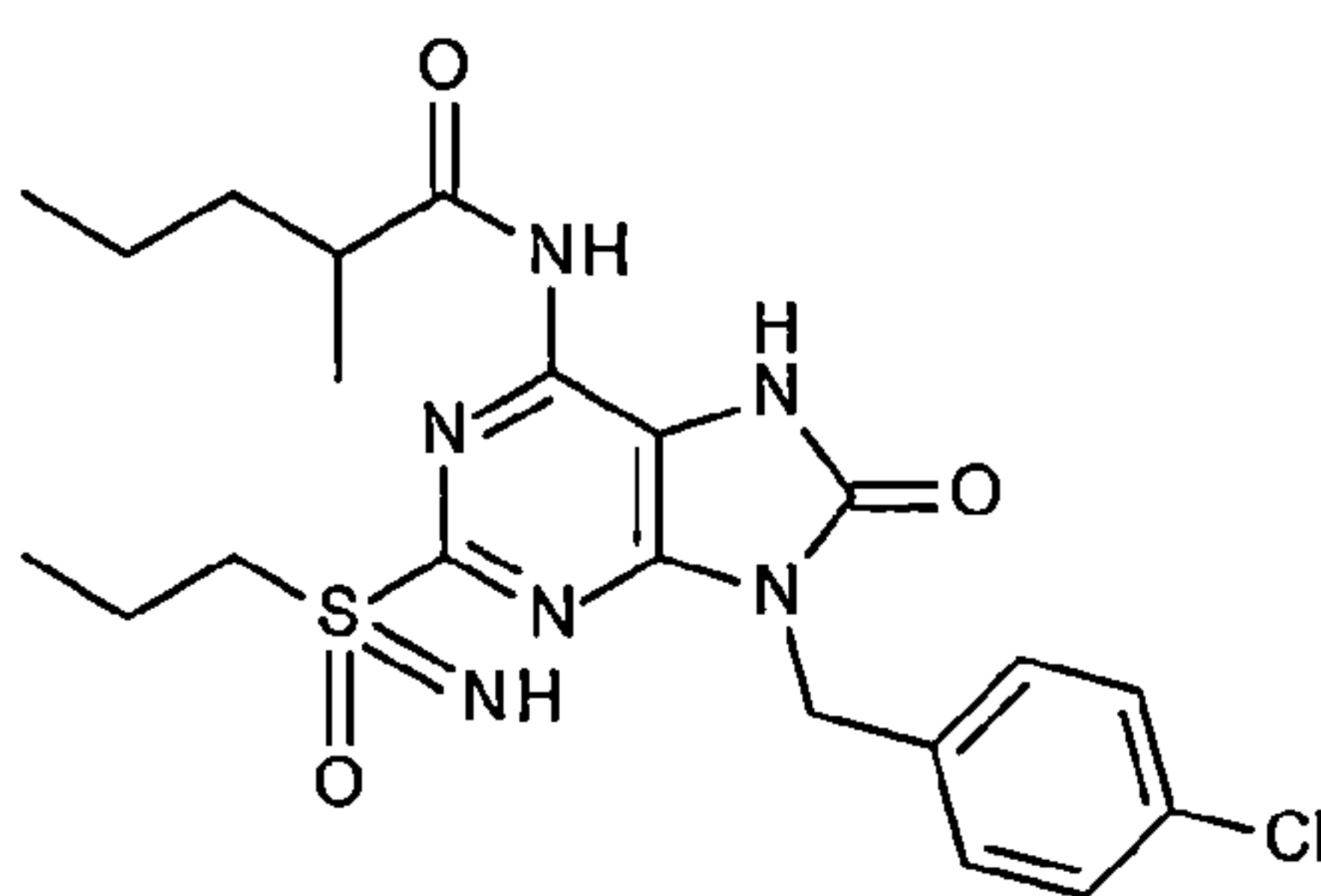
62

類似於實例58步驟3藉由使用 *N*-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-側氧基-2-丙基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-6-基]-2-甲基-丁醯胺 (390 mg, 0.87 mmol, 化合物 **62b**) 代替 *N*-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-側氧基-2-丙基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-6-基]-2-丙基-戊醯胺 (化合物 **58b**) 製備實例 **62**。獲得白色固體狀 *N*-

[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-6-基]-2-甲基-丁醯胺 (89 mg, 實例 **62**)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 11.07 (br. s., 1H), 10.58 (br. s., 1H), 7.36-7.43 (m, 4H), 5.05 (s, 2H), 4.29 (s, 1H), 3.30-3.37 (m, 2H), 2.36 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.05-2.19 (m, 1H), 1.63 (sxt, $J = 7.6$ Hz, 2H), 0.89-0.99 (m, 9H)。所觀察 MS(ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 465。

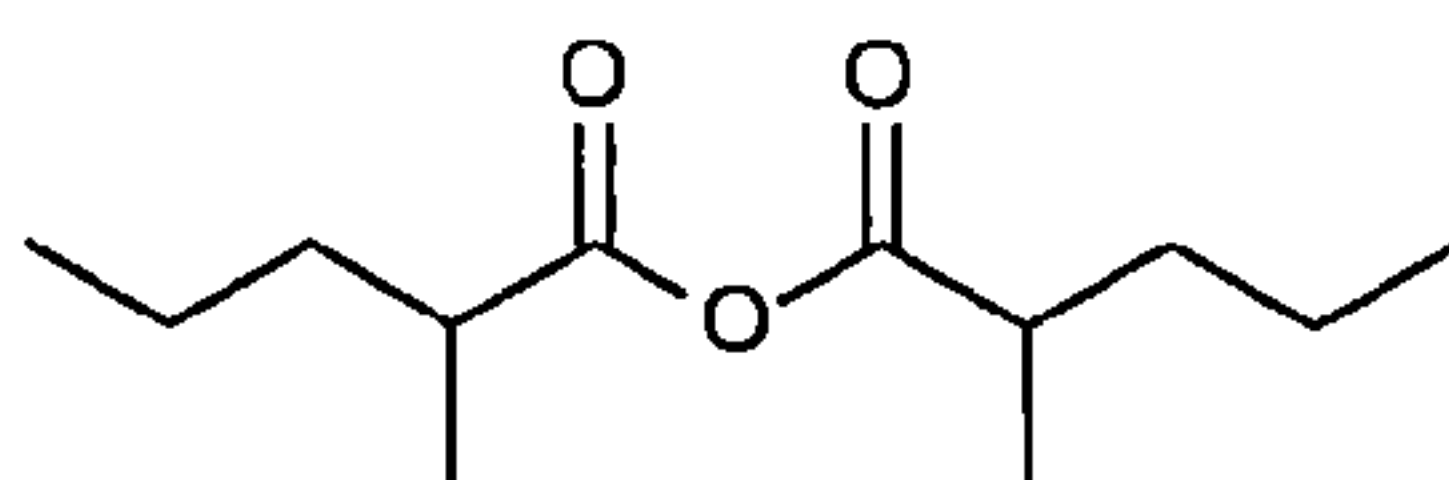
實例 63

N-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-6-基]-2-甲基-戊醯胺



63

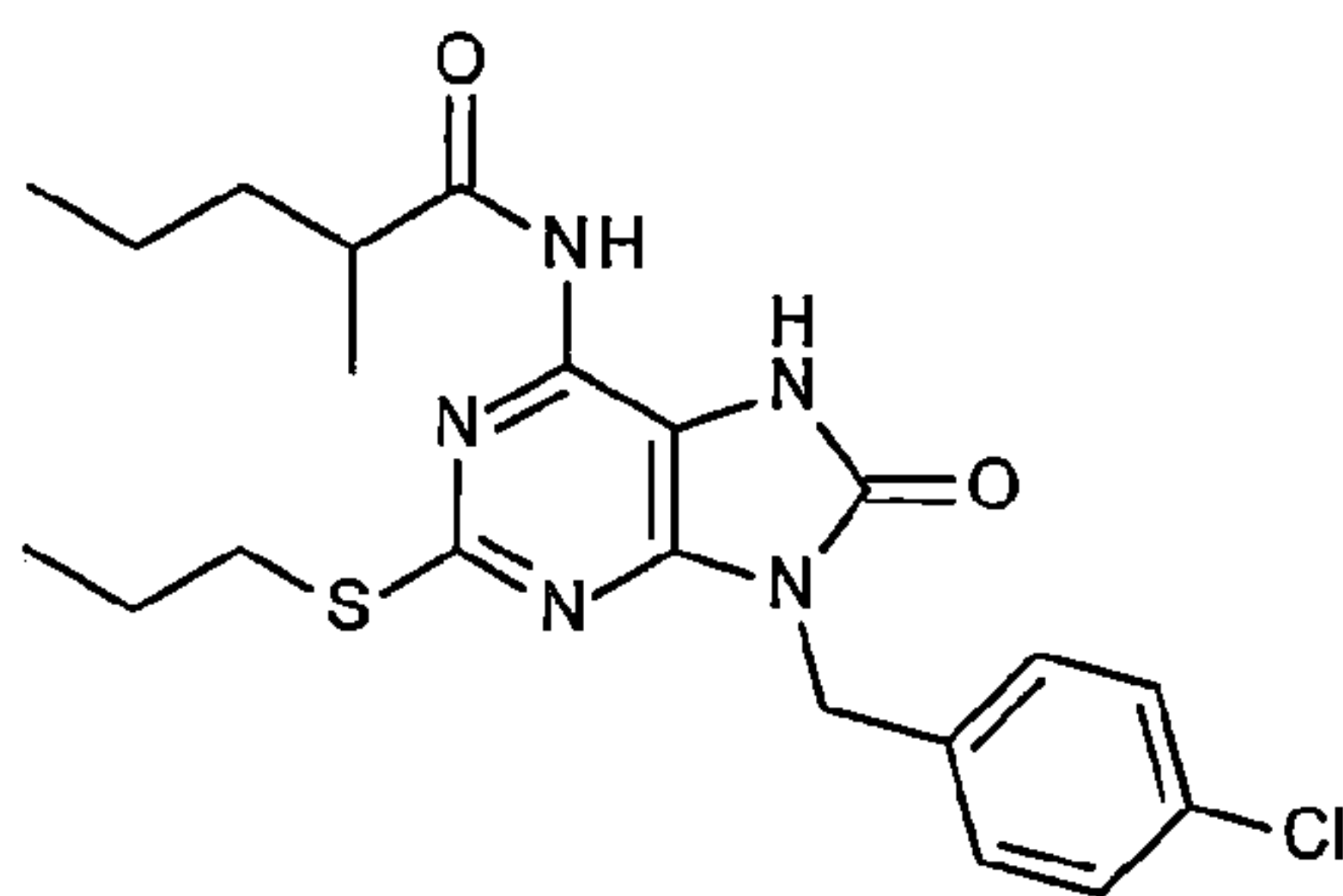
步驟 1：2-甲基戊酸 2-甲基戊醯基酯之製備



63a

在 250 mL 三頸燒瓶中，將 2-甲基戊酸 (116. g, 99.9 mmol)、二碳酸二第三丁基酯 (10.9 g, 49.9 mmol) 及氯化鎂 (951 mg, 9.99 mmol) 溶解於 THF (100 mL) 中，從而得到無色溶液。將反應混合物在 25°C 下攪拌 20 hr。將反應混合物倒入 H_2O (100 mL) 中並用 EtOAc (50 mL) 萃取三次。將有機層經 MgSO_4 乾燥並在真空中濃縮，從而得到淺黃色油狀 2-甲基戊醯基-2-甲基戊酸酯 (19 g, 化合物 **63a**)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

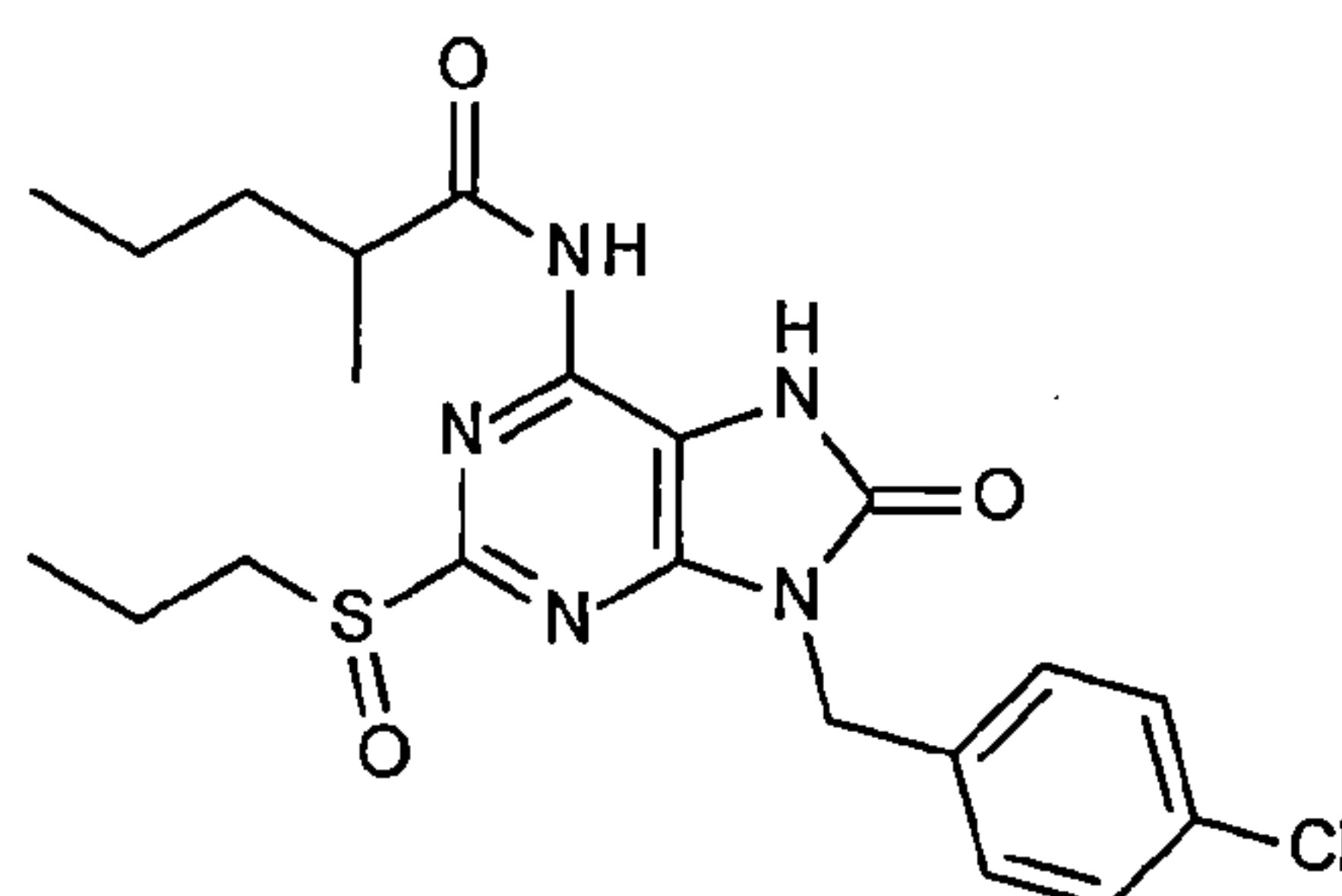
步驟2： *N*-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-側氧基-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-6-基]-2-甲基-戊醯胺之製備



63b

類似於實例58步驟1藉由使用2-甲基戊酸2-甲基戊醯基酯(化合物**63b**)代替2-丙基戊酸酐製備化合物**63b**。獲得白色固體狀*N*-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-側氧基-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-6-基]-2-甲基-戊醯胺(330 mg, 化合物**63b**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 448。

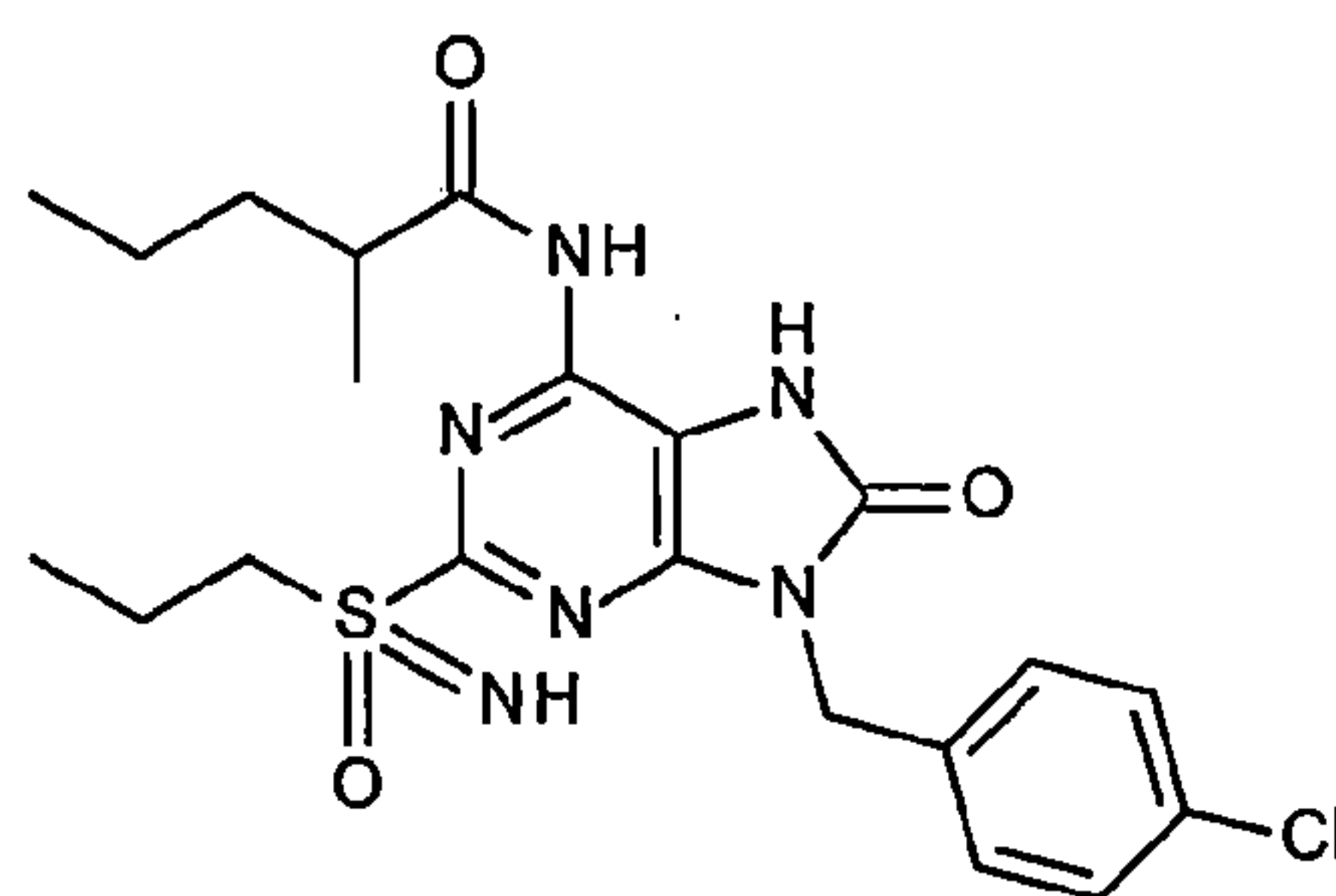
步驟3： *N*-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-側氧基-2-丙基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-6-基]-2-甲基-戊醯胺之製備



63c

類似於實例58步驟2藉由使用*N*-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-側氧基-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-6-基]-2-甲基-戊醯胺(化合物**63b**)代替*N*-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-側氧基-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-6-基]-2-丙基-戊醯胺(化合物**58a**)製備化合物**63c**。白色固體狀*N*-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-側氧基-2-丙基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-6-基]-2-甲基-戊醯胺(250 mg, 化合物**63c**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 464。

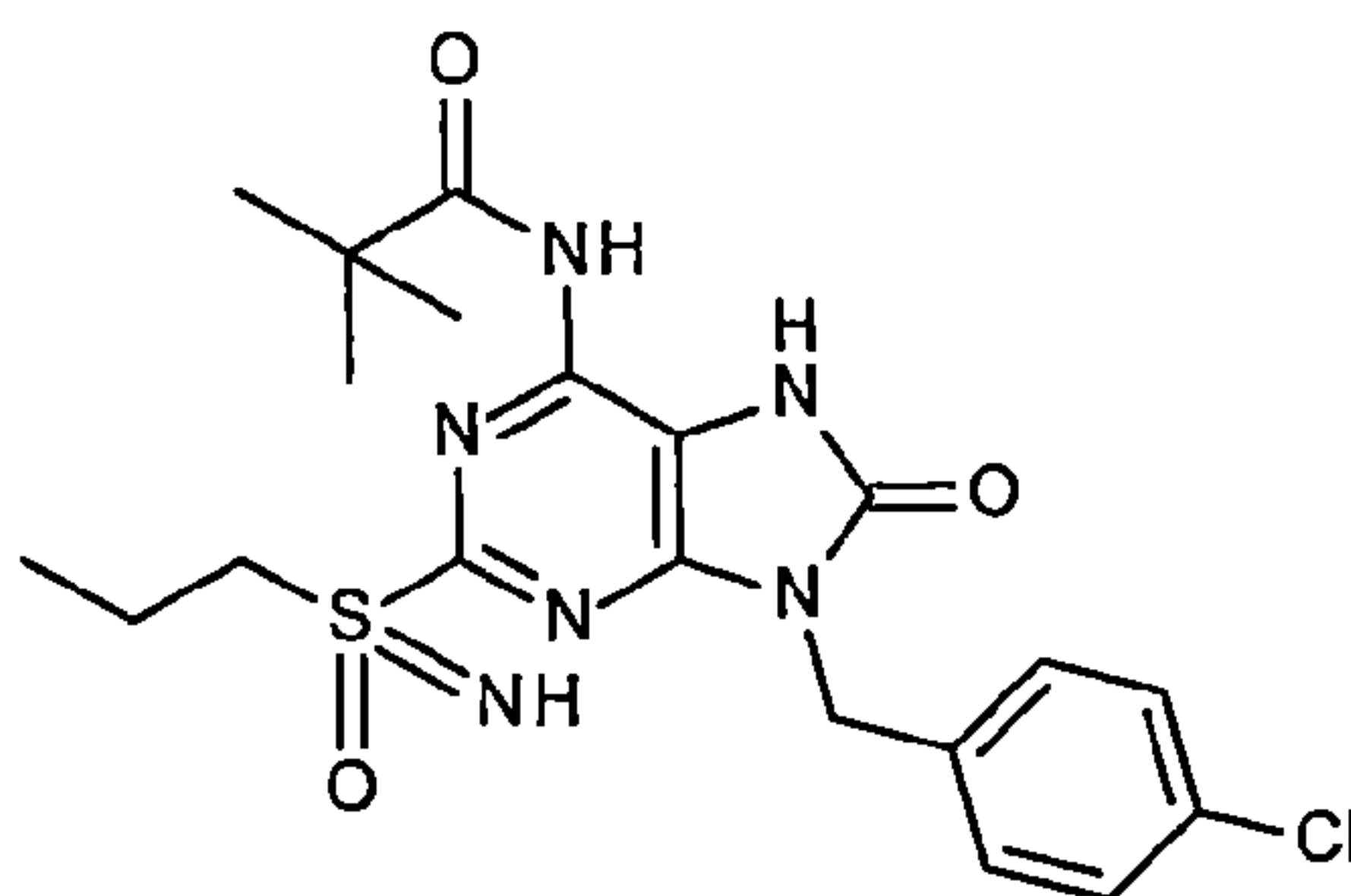
步驟4： *N*-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-6-基]-2-甲基-戊醯胺之製備

**63**

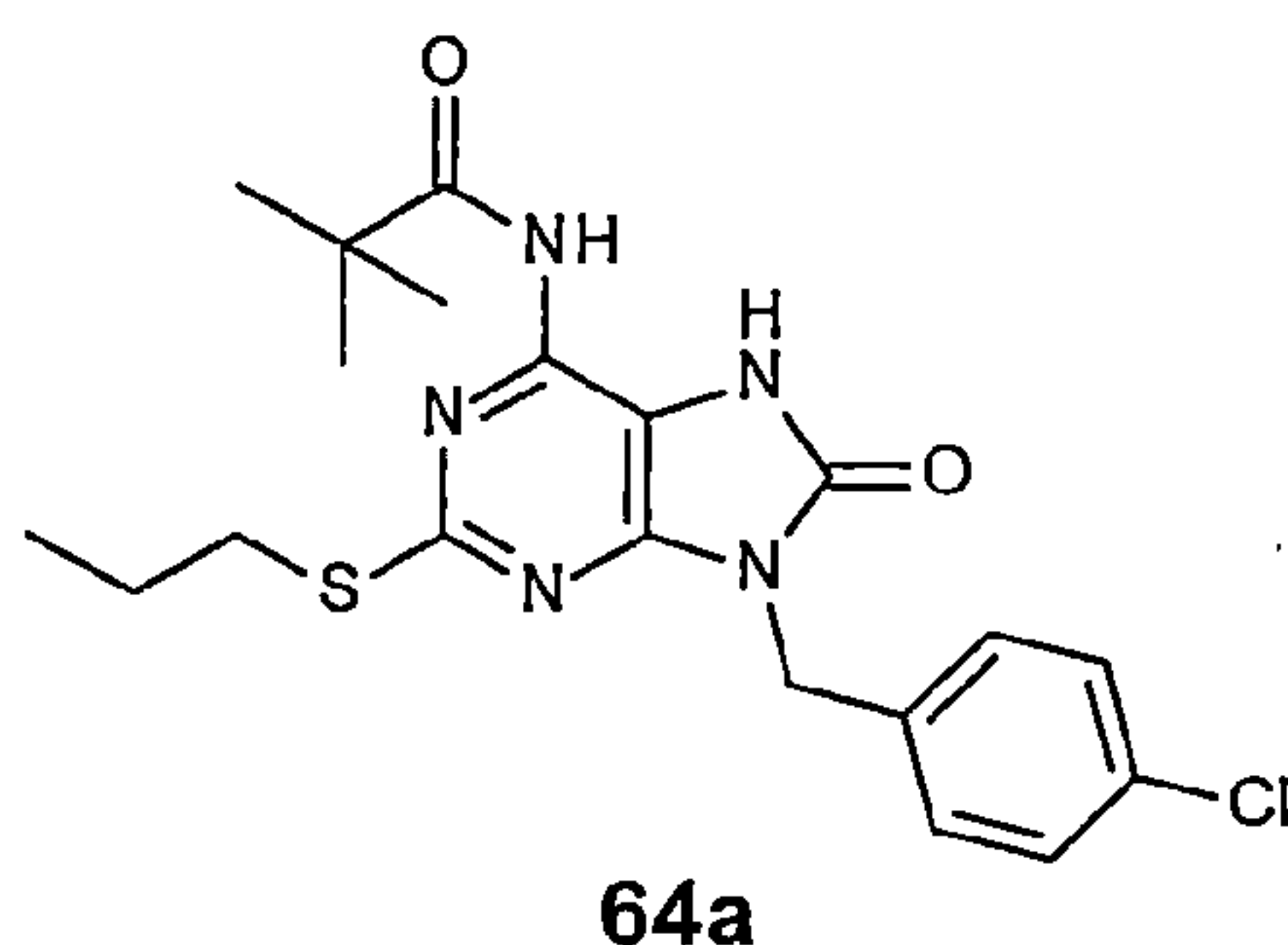
類似於實例**58**步驟**3**藉由使用*N*-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-側氧基-2-丙基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-6-基]-2-甲基-戊醯胺(250 mg, 0.87 mmol, 化合物**63c**)代替*N*-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-側氧基-2-丙基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-6-基]-2-丙基-戊醯胺(化合物**58b**)製備實例**63**。白色固體狀*N*-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺醯基)-7*H*-嘌呤-6-基]-2-甲基-戊醯胺(122 mg, 實例**63**)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 11.1 (s, 1H), 10.6 (s, 1H), 7.40 (m, 4H), 5.05 (s, 2H), 4.30 (s, 1H), 3.32-3.42 (m, 2H), 2.68-2.82 (m, 1H), 1.54-1.74 (m, 2H), 1.23-1.43 (m, 4H), 1.13 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H), 0.91 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 479。

實例64

N-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺醯基)-7*H*-嘌呤-6-基]-2,2-二甲基-丙醯胺

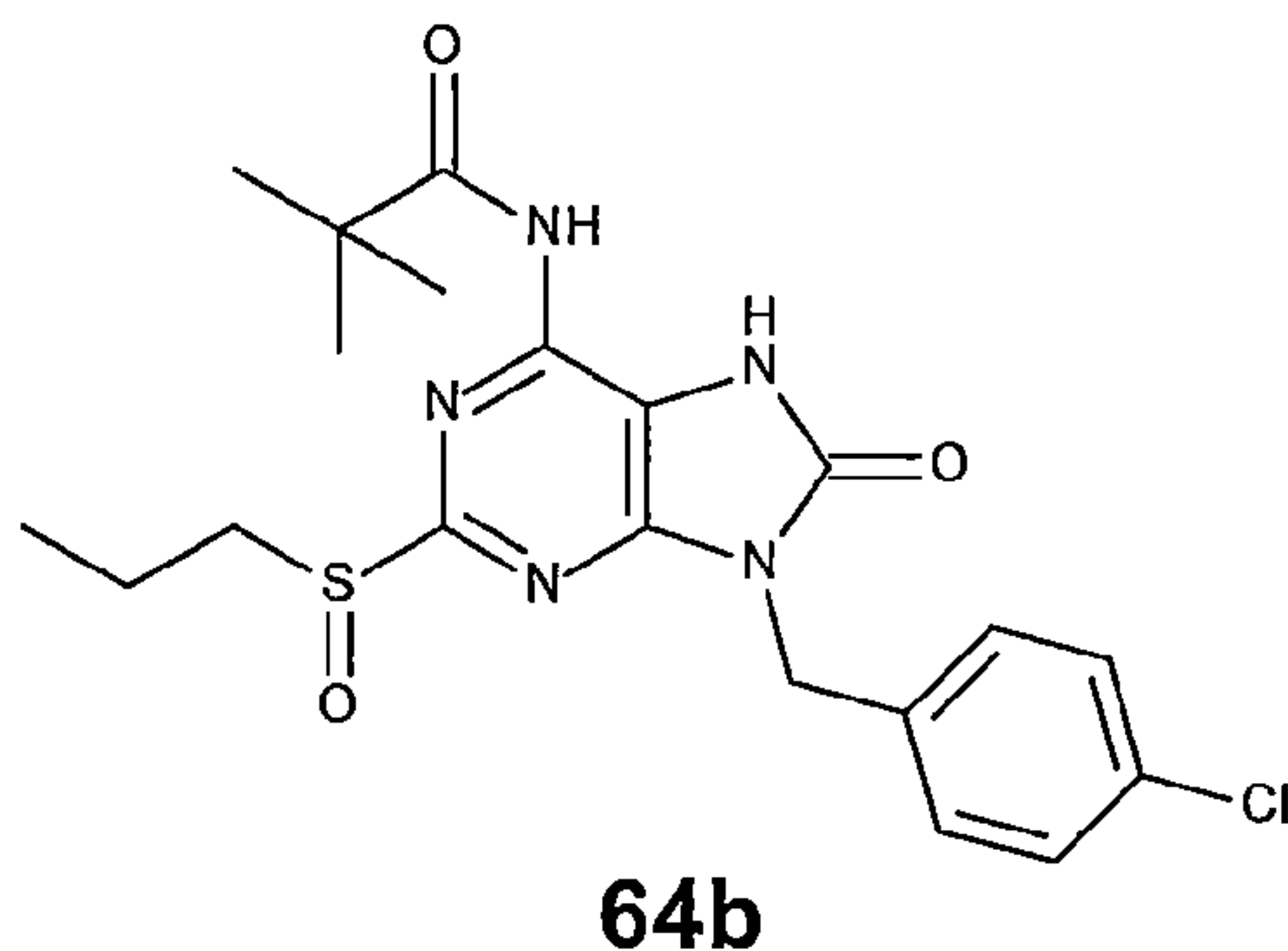
**64**

步驟**1**：*N*-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-側氧基-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-6-基]-2,2-二甲基-丙醯胺之製備



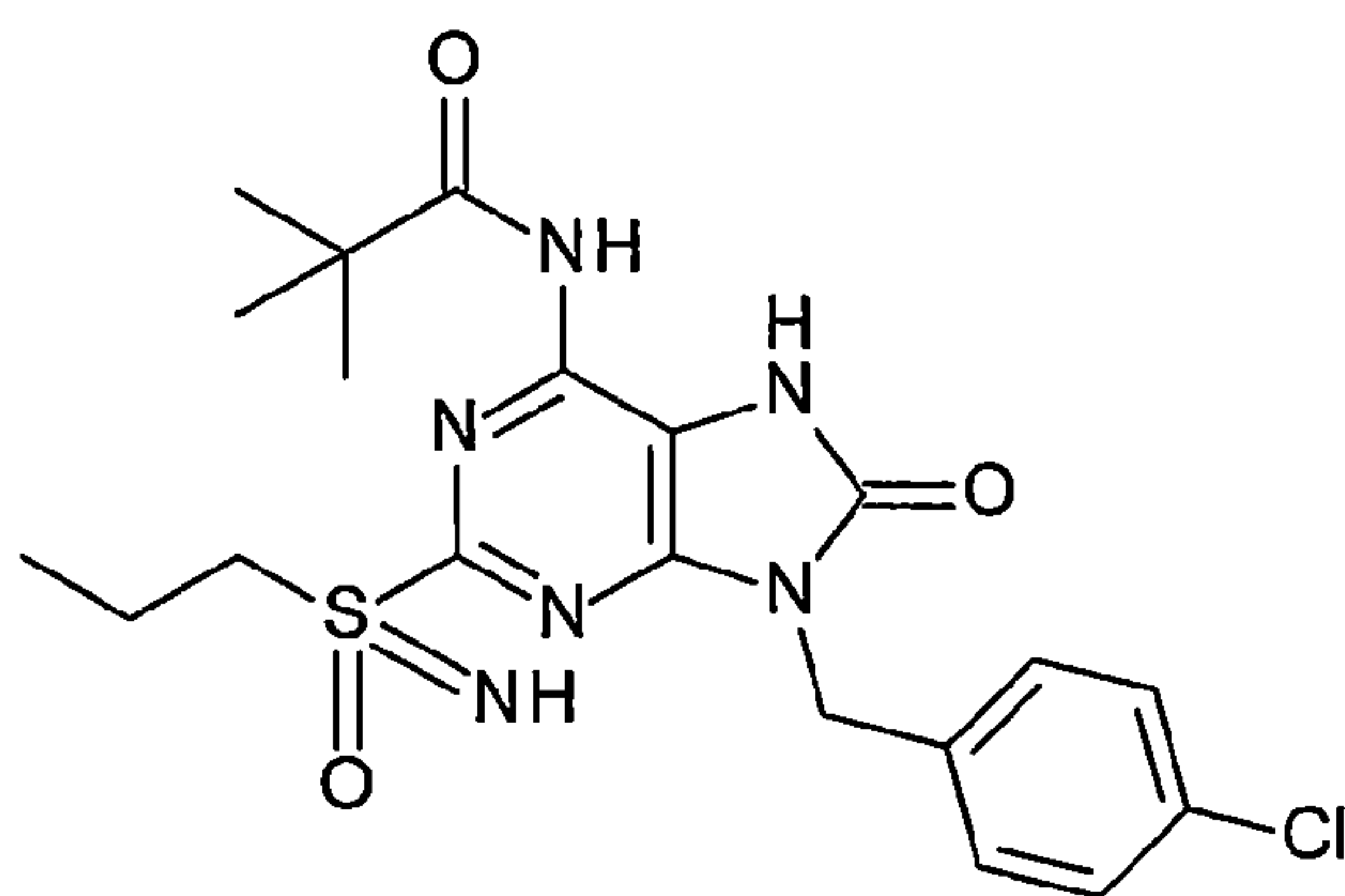
類似於實例**58**步驟**1**藉由使用2,2-二甲基丙酸2,2-二甲基丙醯基酯(TCI, 目錄號: P1414-25ML)代替2-丙基戊酸酐製備化合物**64a**。獲得白色固體狀*N*-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-側氧基-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-6-基]-2,2-二甲基-丙醯胺(400 mg, 化合物**64a**)。所觀察MS(ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 434。

步驟**2**: *N*-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-側氧基-2-丙基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-6-基]-2,2-二甲基-丙醯胺之製備



類似於實例**58**步驟**2**藉由使用*N*-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-側氧基-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-6-基]-2,2-二甲基-丙醯胺(化合物**64a**)代替*N*-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-側氧基-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-6-基]-2-丙基-戊醯胺(化合物**58a**)製備化合物**64b**。獲得白色固體狀*N*-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-側氧基-2-丙基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-6-基]-2,2-二甲基-丙醯胺(250 mg, 化合物**64b**)。所觀察MS(ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 450。

步驟**3**: *N*-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺醯基)-7*H*-嘌呤-6-基]-2,2-二甲基-丙醯胺(**64**)之製備

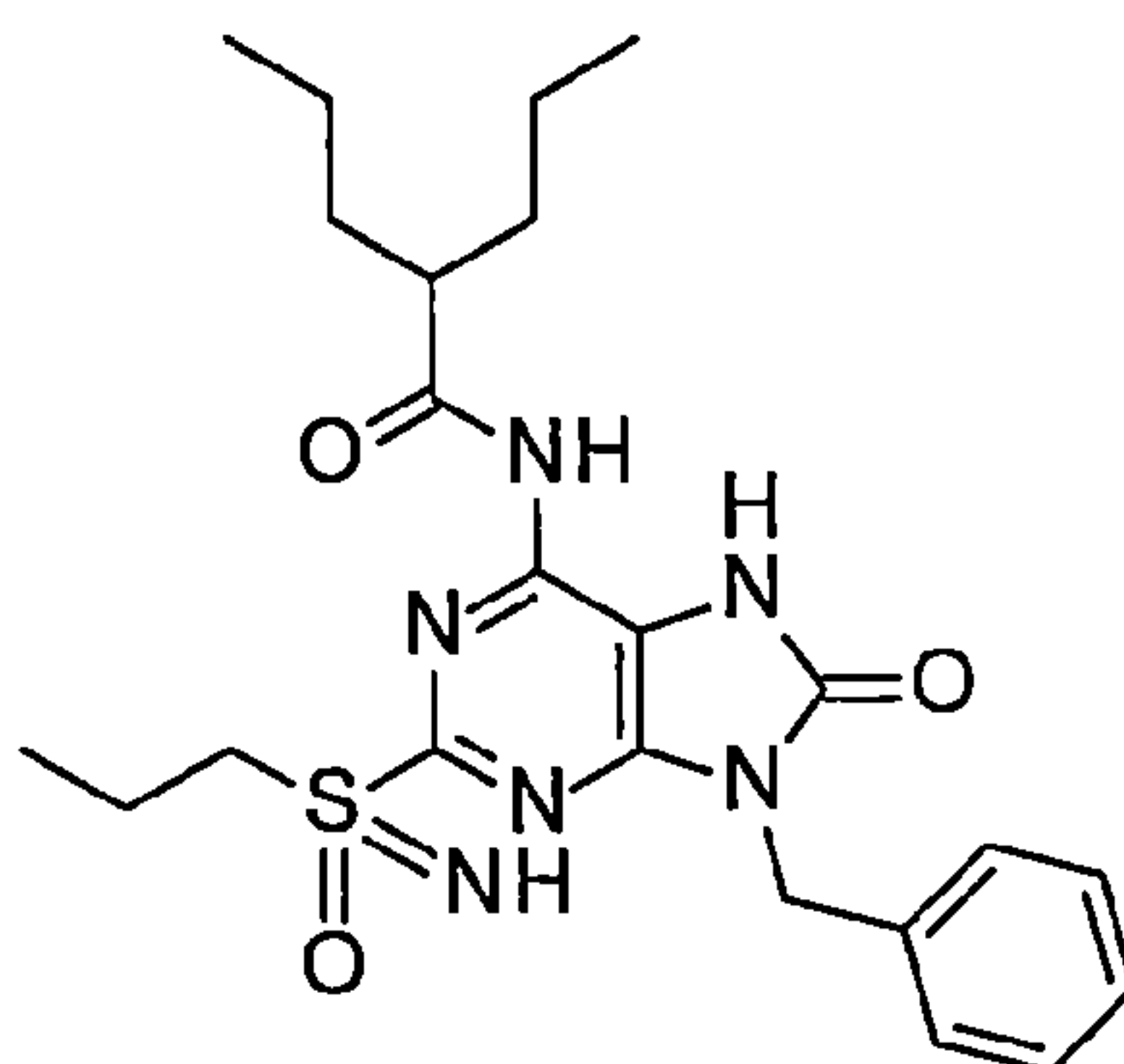


64

類似於實例58步驟3藉由使用*N*-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-側氧基-2-丙基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-6-基]-2,2-二甲基-丙醯胺(化合物64b)代替*N*-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-側氧基-2-丙基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-6-基]-2-丙基-戊醯胺(化合物58b)製備實例64。獲得白色固體狀*N*-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-6-基]-2,2-二甲基-丙醯胺(33.5 mg, 實例64)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10.96 (s, 1H), 10.60 (s, 1H), 7.41 (m, 4H), 5.06 (s, 2H), 4.31 (s, 1H), 3.35-3.47 (m, 2H), 1.57-1.65 (m, 2H), 1.26 (m, 9H)、0.91 (t, *J* = 8.0 Hz, 3H)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 465。

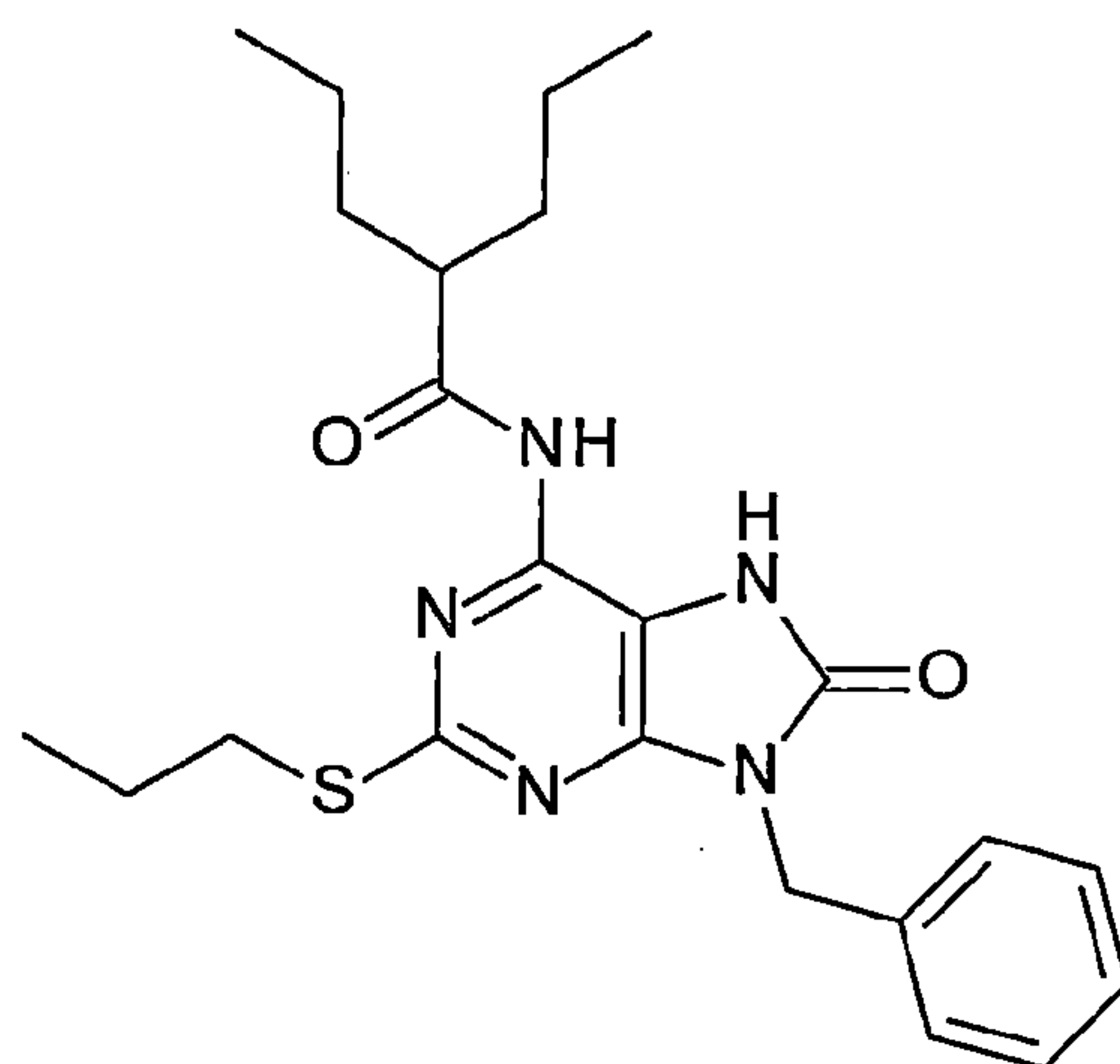
實例65

N-[9-苄基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-6-基]-2-丙基-戊醯胺



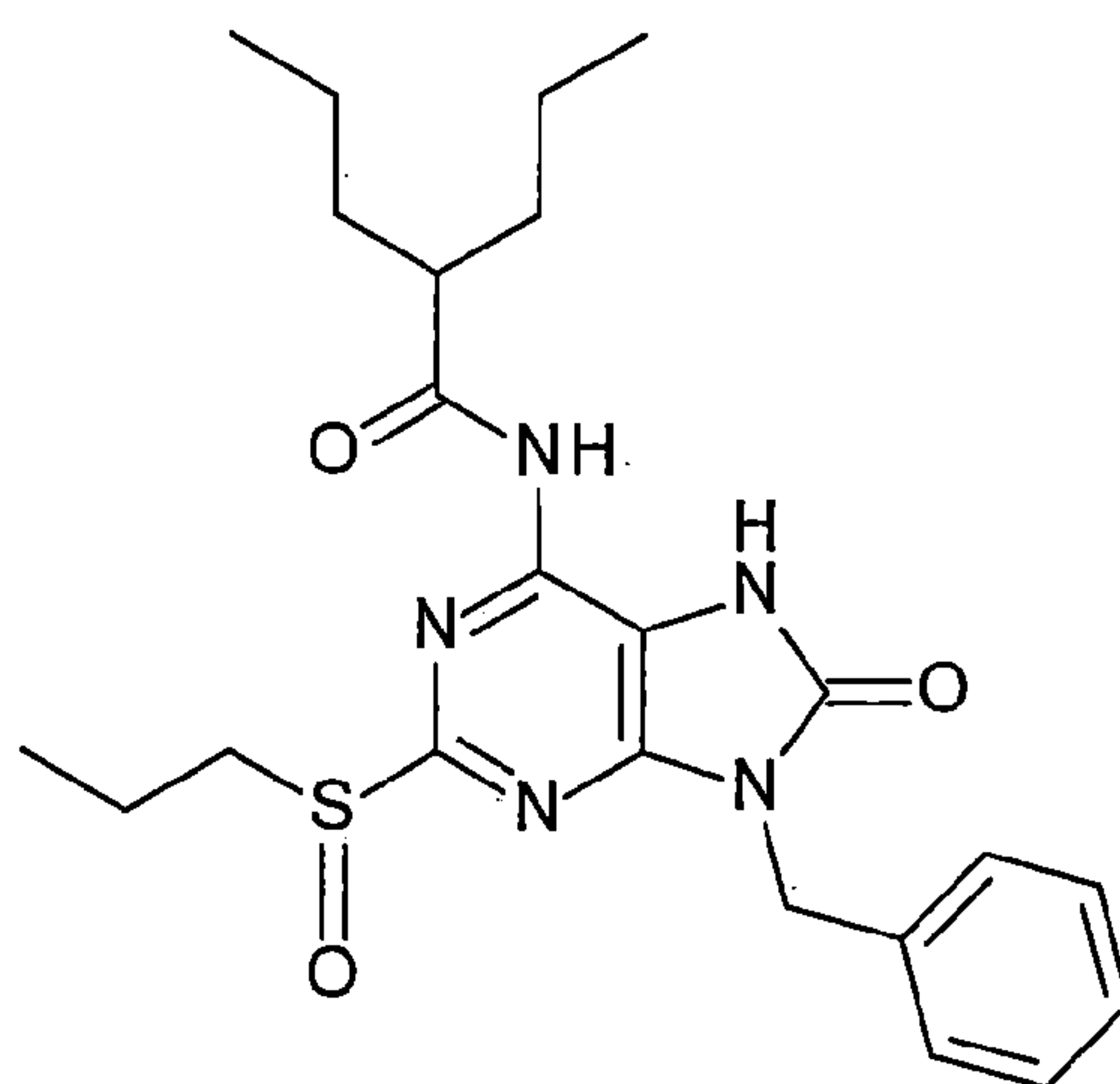
65

步驟1：*N*-(9-苄基-8-側氧基-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-6-基)-2-丙基-戊醯胺(65a)之製備

**65a**

類似於實例**58**步驟**1**藉由使用6-胺基-9-苄基-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**4a**)代替6-胺基-9-苄基-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**9c**)製備化合物**65a**。獲得白色固體狀*N*-(9-苄基-8-側氧基-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-6-基)-2-丙基-戊醯胺(500 mg, 化合物**65a**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 442。

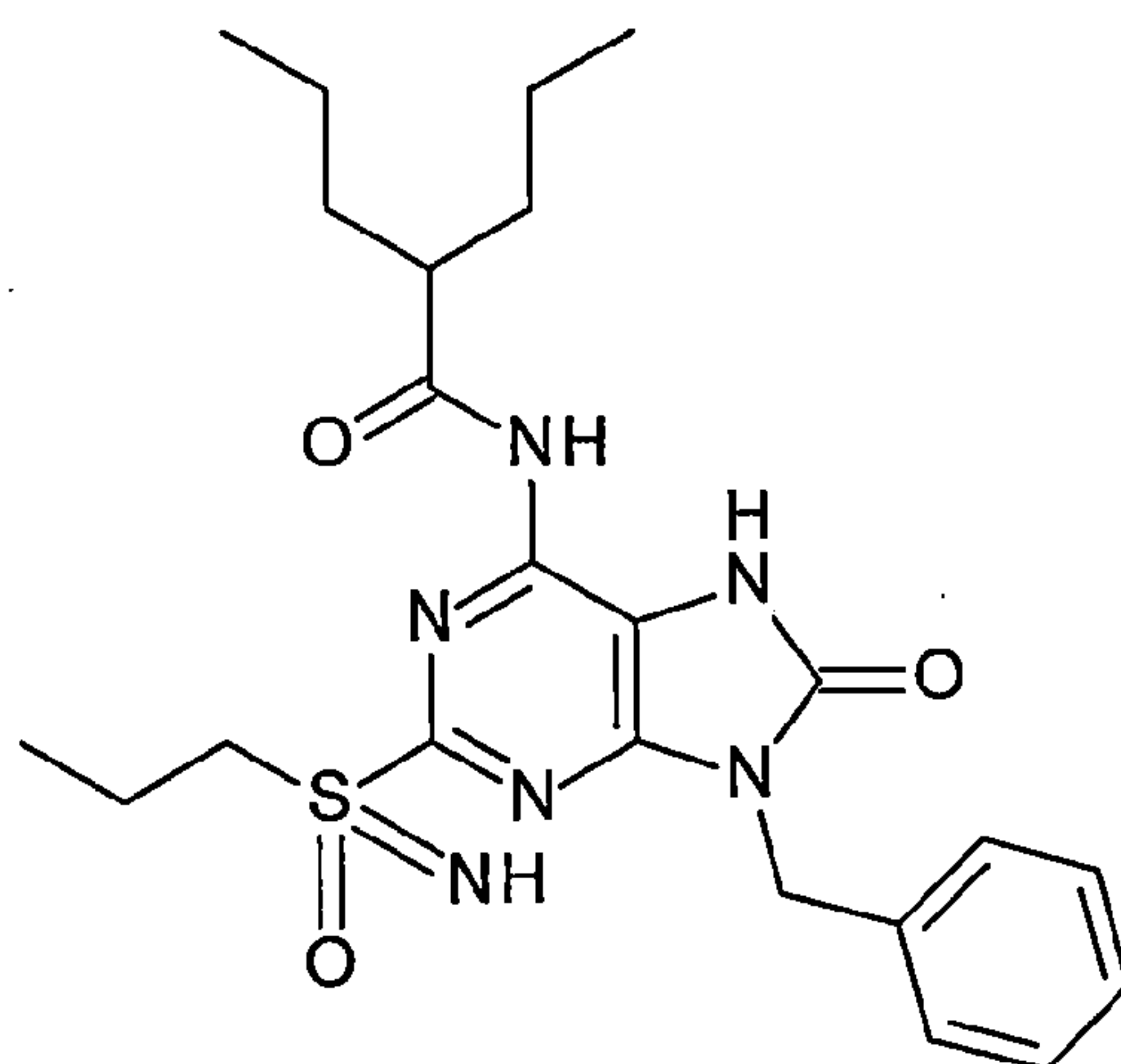
步驟**2**：*N*-(9-苄基-8-側氧基-2-丙基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-6-基)-2-丙基-戊醯胺之製備

**65b**

類似於實例**58**步驟**2**藉由使用*N*-(9-苄基-8-側氧基-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-6-基)-2-丙基-戊醯胺(化合物**65a**)代替*N*-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-側氧基-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-6-基]-2-丙基-戊醯胺(化合物**50a**)製備化合物**65b**。獲得白色固體狀*N*-(9-苄基-8-側氧基-2-丙基亞磺醯基-7*H*-

嘌呤-6-基)-2-丙基-戊醯胺(400 mg, 化合物 **65b**)。所觀察 MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 458。

步驟3：N-[9-苄基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-6-基]-2-丙基-戊醯胺之製備

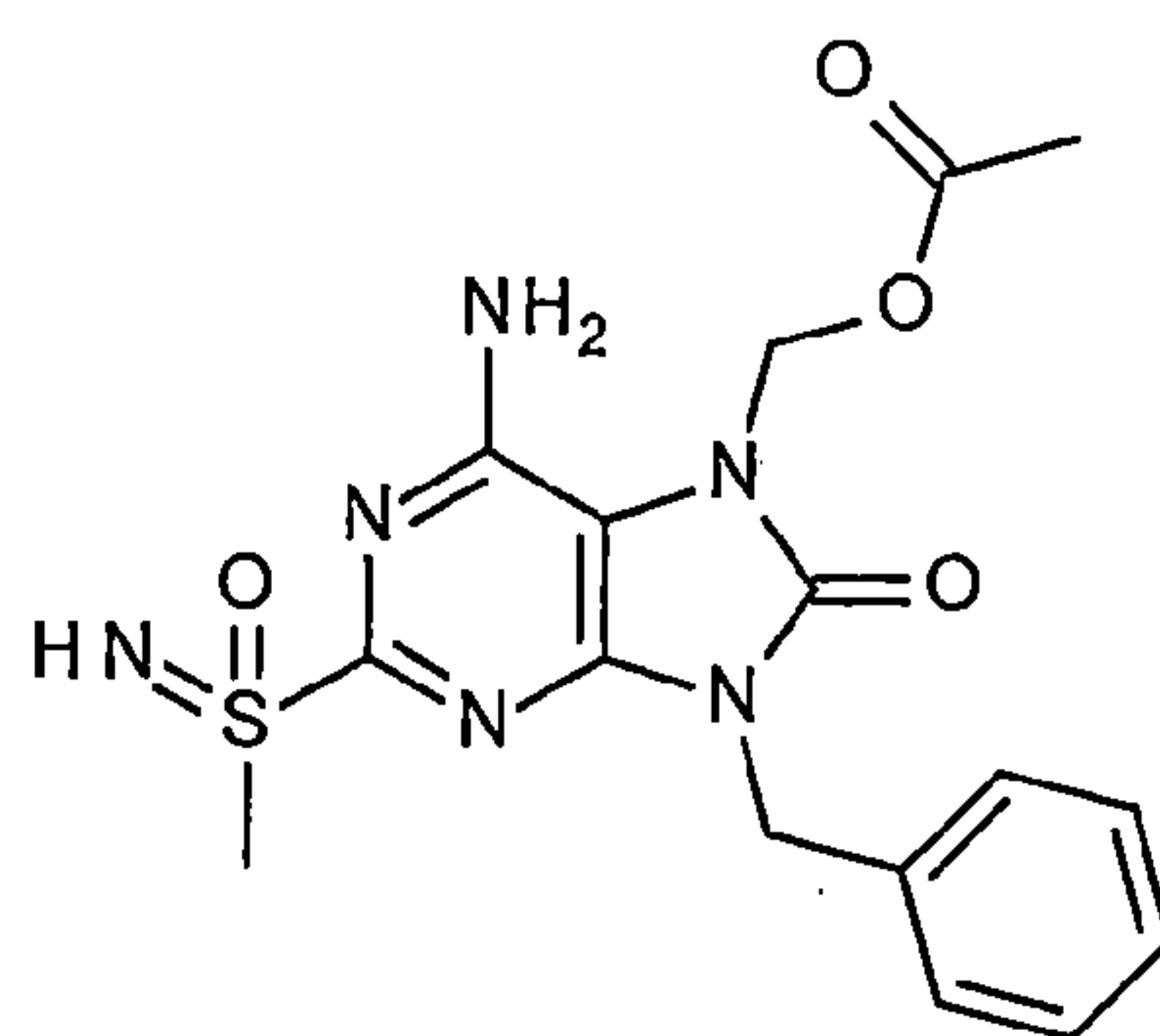


65

類似於實例 **58** 步驟 **3** 藉由使用 N-(9-苄基-8-側氧基-2-丙基亞磺醯基-7H-嘌呤-6-基)-2-丙基-戊醯胺(化合物 **65b**) 代替 N-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-側氧基-2-丙基亞磺醯基-7H-嘌呤-6-基]-2-丙基-戊醯胺(化合物 **58b**) 製備實例 **65**。獲得白色固體狀 N-[9-苄基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-6-基]-2-丙基-戊醯胺(25 mg, 實例 **65**)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 11.15 (br. s., 1H), 10.45 (br. s., 1H), 7.27-7.39 (m, 5H), 5.06 (s, 2H), 4.29 (s, 1H), 3.31-3.37 (m, 2H), 2.61-2.87 (m, 1H), 1.50-1.75 (m, 4H), 1.23-1.43 (m, 6H), 0.81-0.97 (m, 9H)。所觀察 MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 473。

實例 **66**

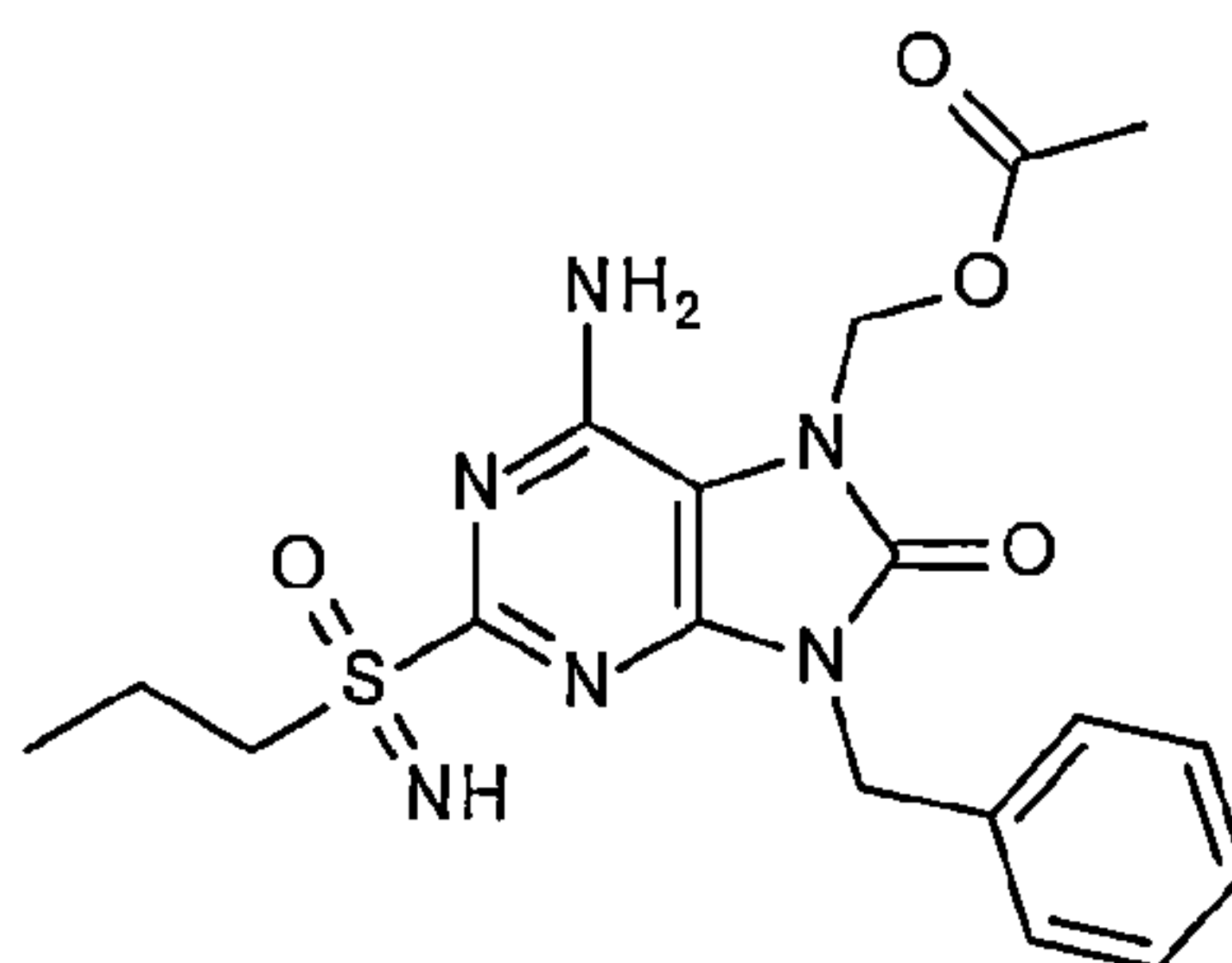
乙酸[6-胺基-9-苄基-2-(甲基磺醯亞胺基)-8-側氧基-嘌呤-7-基]甲酯

**66**

向6-胺基-9-苄基-2-(甲基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-8-酮(300 mg, 0.94 mmol, 實例1)於DMF (5 mL)中之溶液中添加NaH (45 mg, 1.13 mmol)。將反應物攪拌10 min, 然後添加乙酸氯甲酯(123 mg, 1.13 mmol)。將反應混合物於RT下攪拌0.5 h, 然後用飽和NH₄Cl淬滅並在真空中濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物, 從而得到白色固體狀乙酸[6-胺基-9-苄基-2-(甲基磺醯亞胺基)-8-側氧基-嘌呤-7-基]甲酯(8.3 mg, 實例66)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7.48-7.35 (m, 2H), 7.33-7.26 (m, 3H), 6.01 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 3.35-3.33 (m, 3H), 2.11 (s, 3H)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 391。

實例67

乙酸[6-胺基-9-苄基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-7-基]甲酯

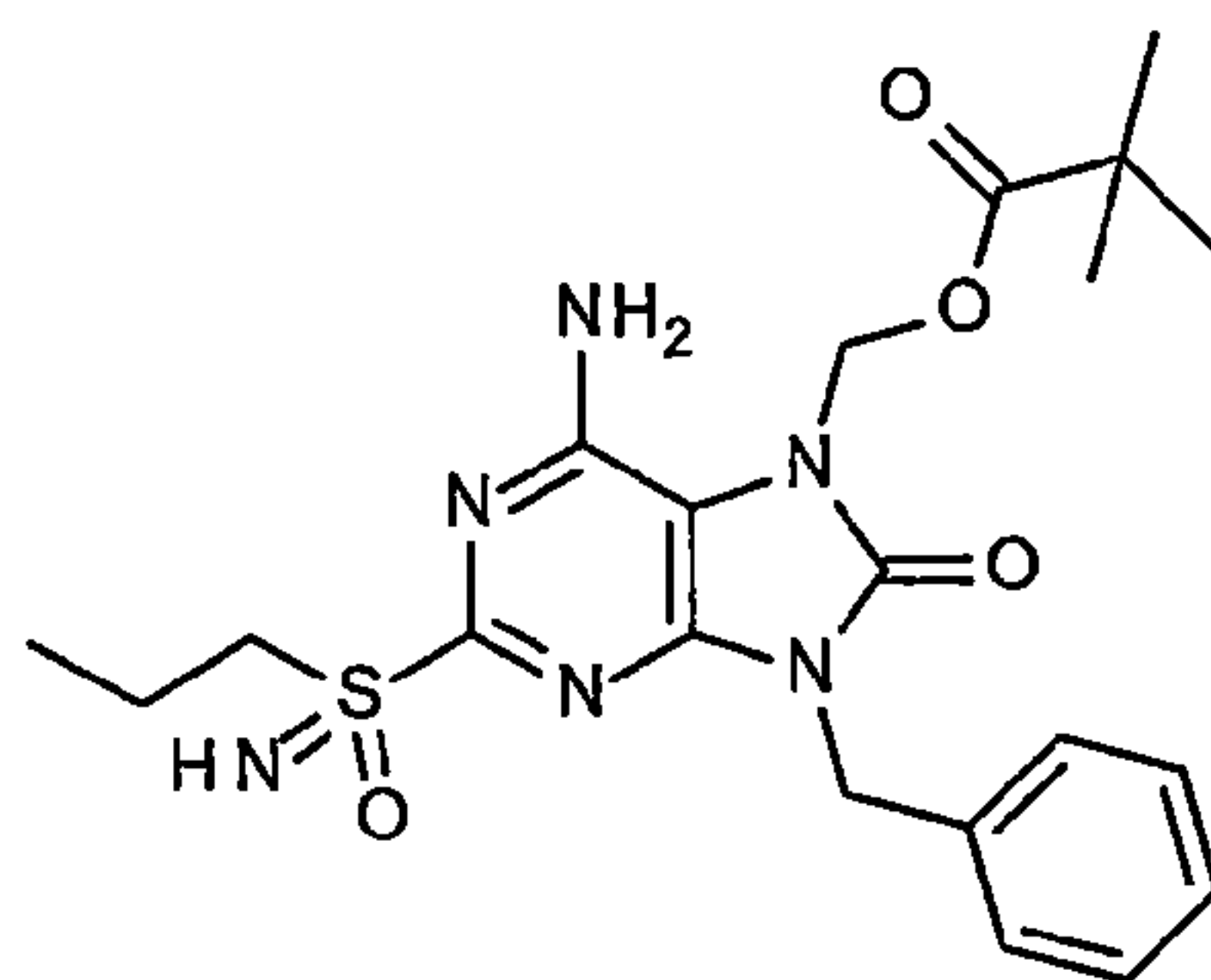
**67**

類似於實例66藉由使用6-胺基-9-苄基-2-(丙基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-8-酮(實例4)代替6-胺基-9-苄基-2-(甲基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-8-酮(實例1)製備標題化合物。獲得白色固體狀*N*-乙基-*N*-甲基-胺基甲酸[6-胺基-9-苄基-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-8-基]酯(15 mg, 實例

67)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7.45-7.43 (m, 2H), 7.35-7.28 (m, 3H), 6.01 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 3.55-3.44 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.81-1.74 (m, 2H), 1.02 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 419。

實例68

2,2-二甲基丙酸[6-胺基-9-苄基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-7-基]甲酯

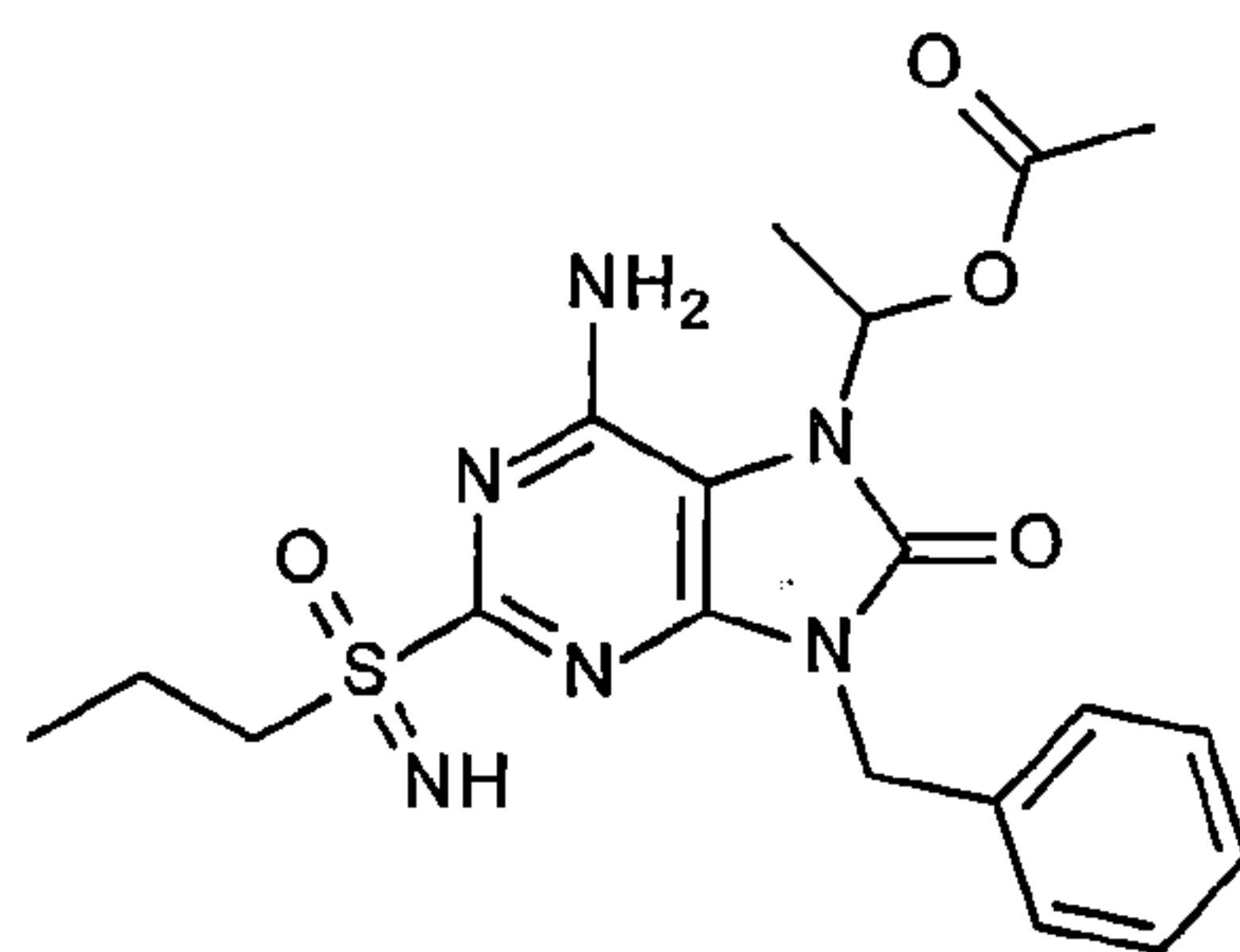


68

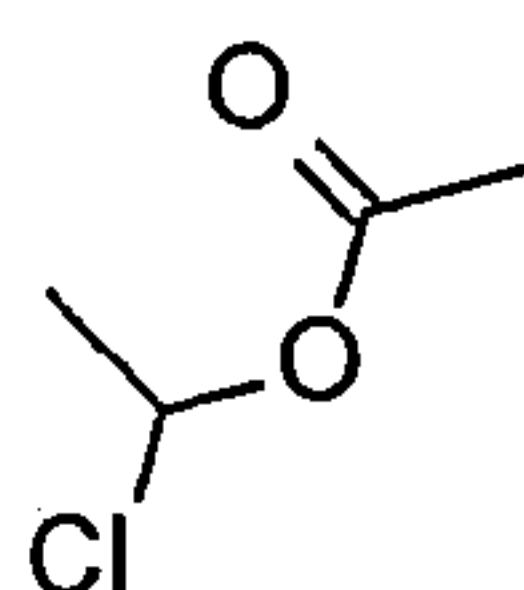
類似於實例66藉由使用6-胺基-9-苄基-2-(丙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-8-酮(實例4)及2,2-二甲基丙酸氯甲基酯代替6-胺基-9-苄基-2-(甲基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-8-酮(實例1)及乙酸氯甲酯製備標題化合物。獲得白色固體狀2,2-二甲基丙酸[6-胺基-9-苄基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-7-基]甲酯(15.8 mg, 實例68)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.48-7.50 (m, 2H), 7.31-7.36 (m, 3H), 6.01 (s, 2H), 5.95 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 3.58-3.44 (m, 2H), 1.85-1.94 (m, 2H), 1.24 (s, 9H), 1.07 (t, J = 7.12 Hz, 3H)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 461。

實例69

乙酸1-[6-胺基-9-苄基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-7-基]乙酯

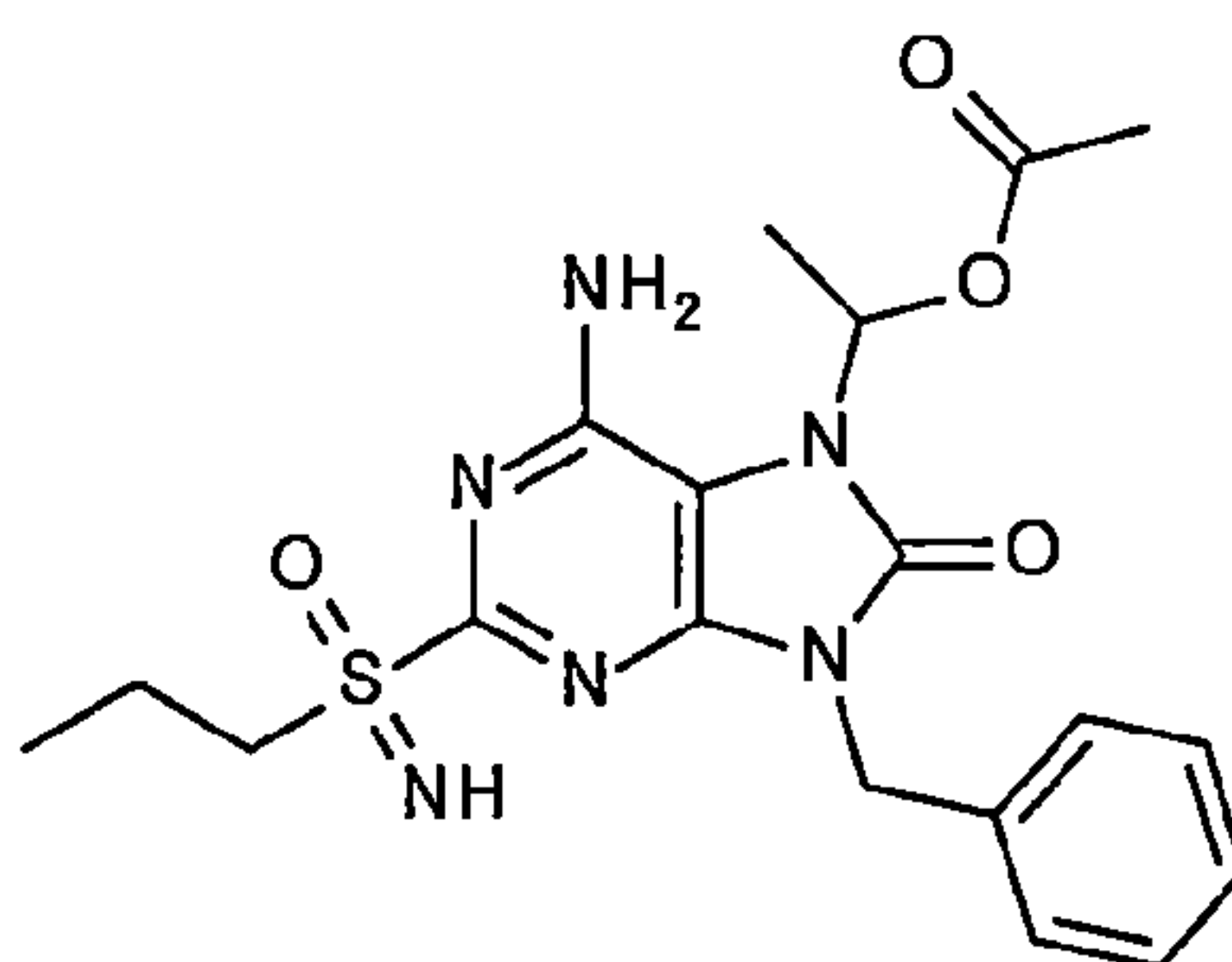


步驟1：乙酸1-氯乙酯之製備



在氮下向含有新乾燥之催化量之 ZnCl_2 (680 mg, 5 mmol)之燒瓶中添加乙醯氯(3.9 g, 50 mmol)並使混合物冷卻至 -5°C 至 -10°C 。添加逐滴乙醛(2.4 g, 55 mmol)並將所得反應混合物在 $22-33^\circ\text{C}$ 下攪拌1 hr。在真空中濃縮混合物，得到乙酸1-氯乙酯，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

步驟2：乙酸1-[6-胺基-9-苄基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-7-基]乙酯之製備

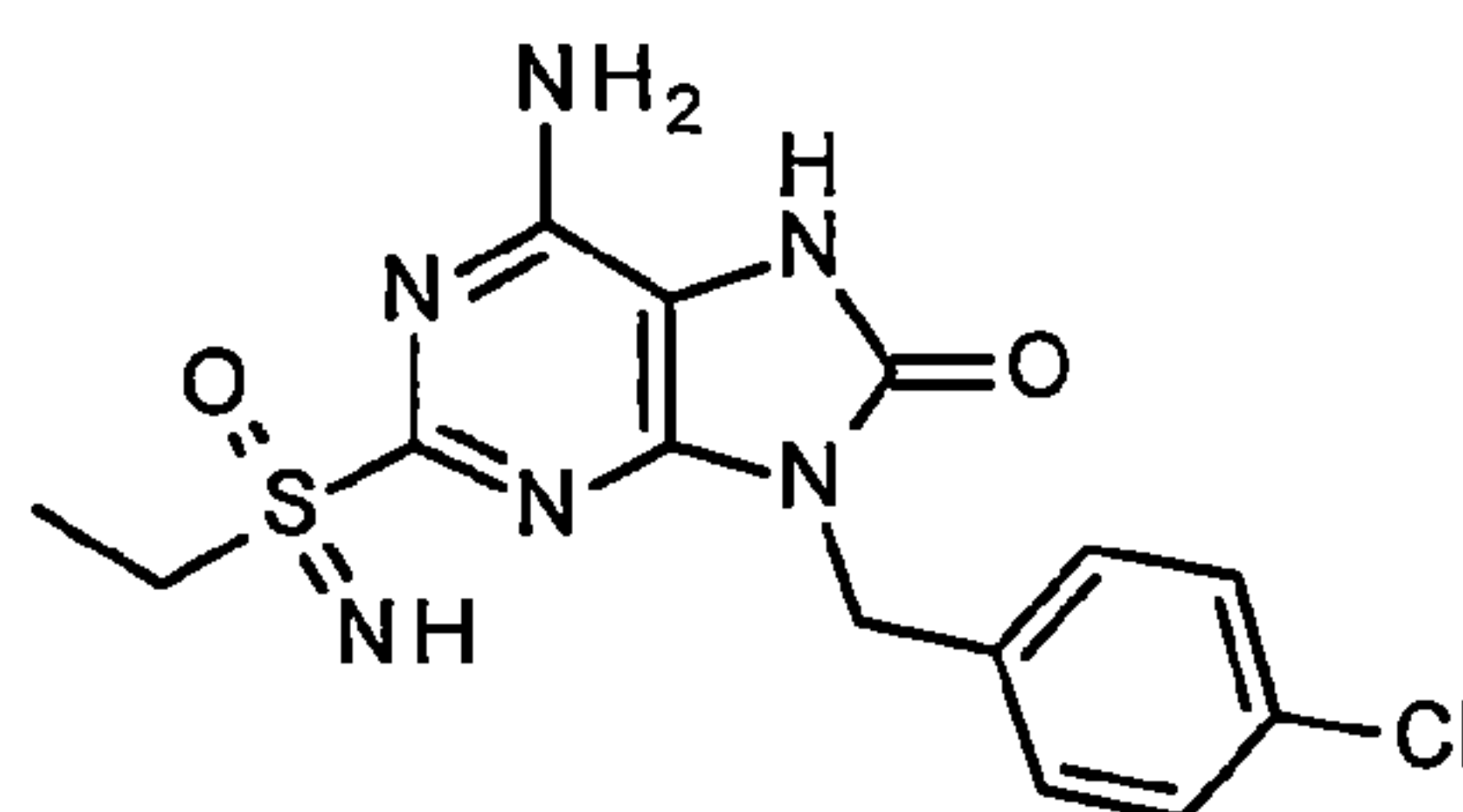


類似於實例66藉由使用6-胺基-9-苄基-2-(丙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-8-酮(實例4)及乙酸1-氯乙酯代替6-胺基-9-苄基-2-(甲基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-8-酮(實例1)及乙酸氯甲酯製備標題化合物。獲得白色固體狀乙酸1-[6-胺基-9-苄基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-7-基]乙酯(9.3 mg, 實例69)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 7.44-7.30 (m, 5H), 7.05-7.03 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.33 (br. s., 2H), 2.14 (s, 3H), 1.74 (m, 2H), 1.72 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.04-1.00 (m, 3H)。所觀察

MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 433。

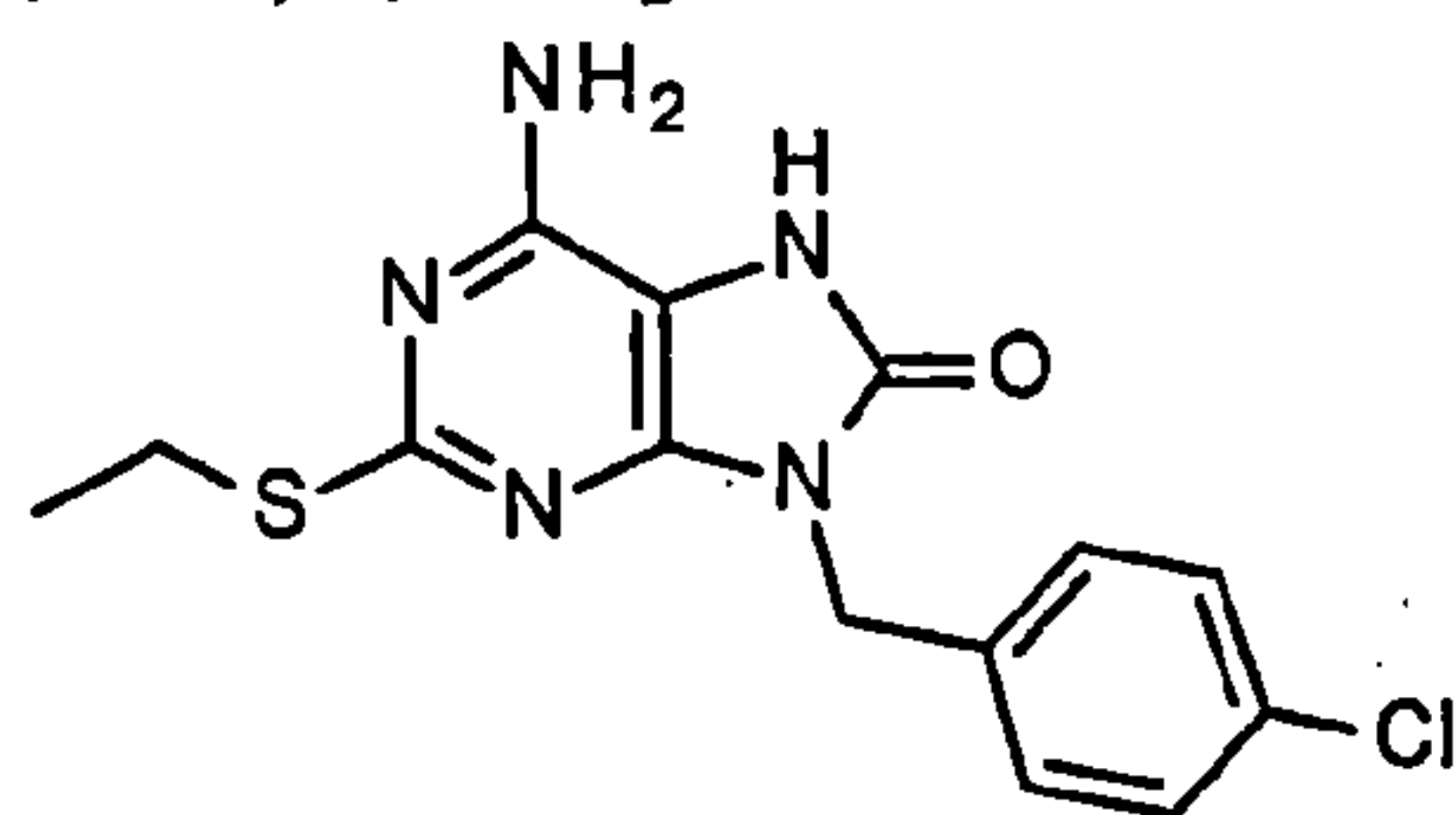
實例70

6-胺基-9-[(4-氯苄基)甲基]-2-(乙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-8-酮



70

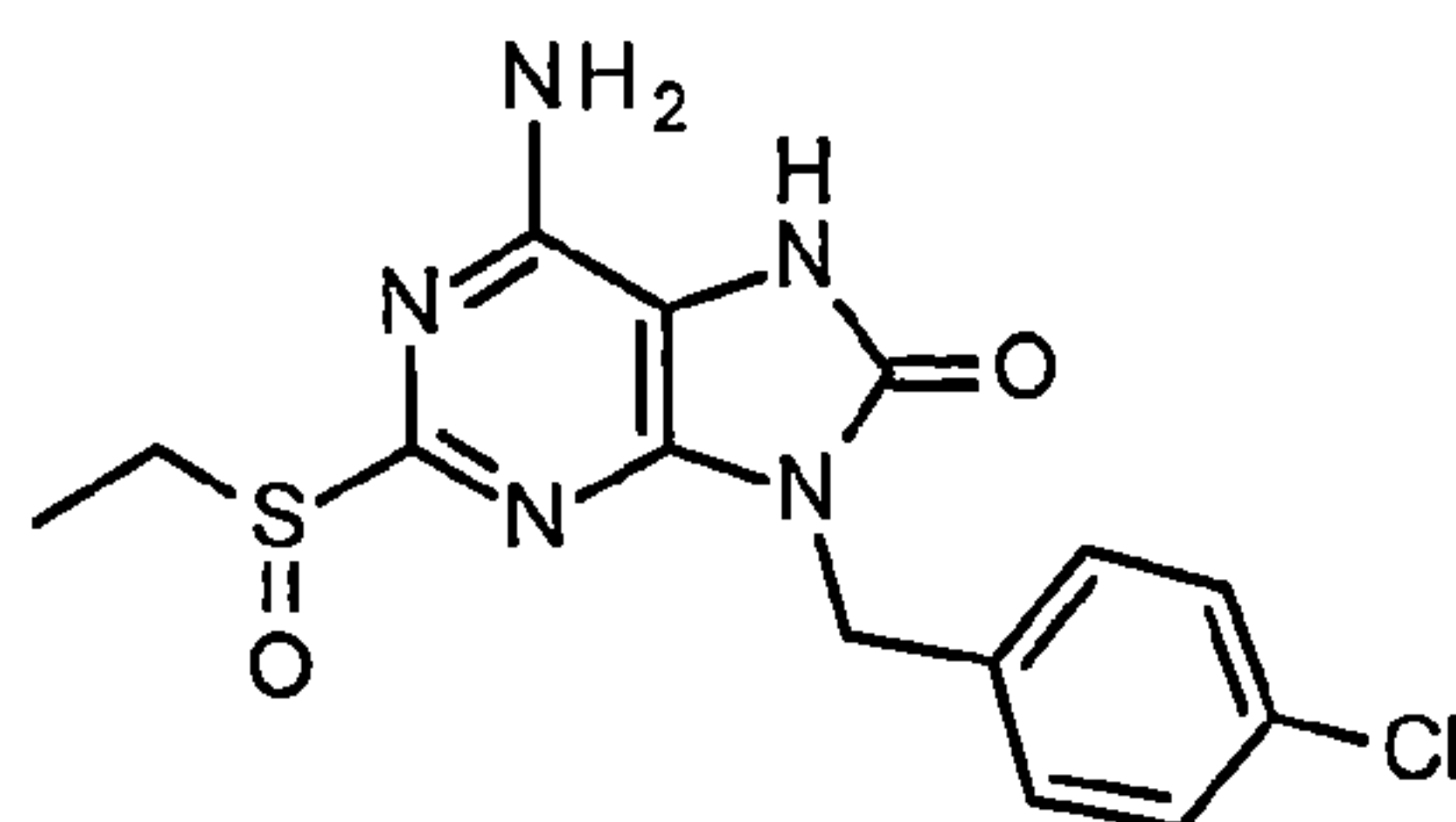
步驟1：6-胺基-9-[(4-氯苄基)甲基]-2-乙基硫基-7H-嘌呤-8-酮之製備



70a

類似於實例1步驟3藉由使用碘乙烷及6-胺基-9-[(4-氯苄基)甲基]-2-硫基-7H-嘌呤-8-酮(化合物9b)代替碘甲烷及6-胺基-9-苄基甲基-2-硫基-7H-嘌呤-8-酮(化合物1b)製備化合物70a。獲得白色固體狀6-胺基-9-[(4-氯苄基)甲基]-2-乙基硫基-7H-嘌呤-8-酮(2.5g, 化合物70a)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 336。

步驟2：6-胺基-9-(4-氯苄基)-2-乙基亞磺醯基-7H-嘌呤-8-酮之製備

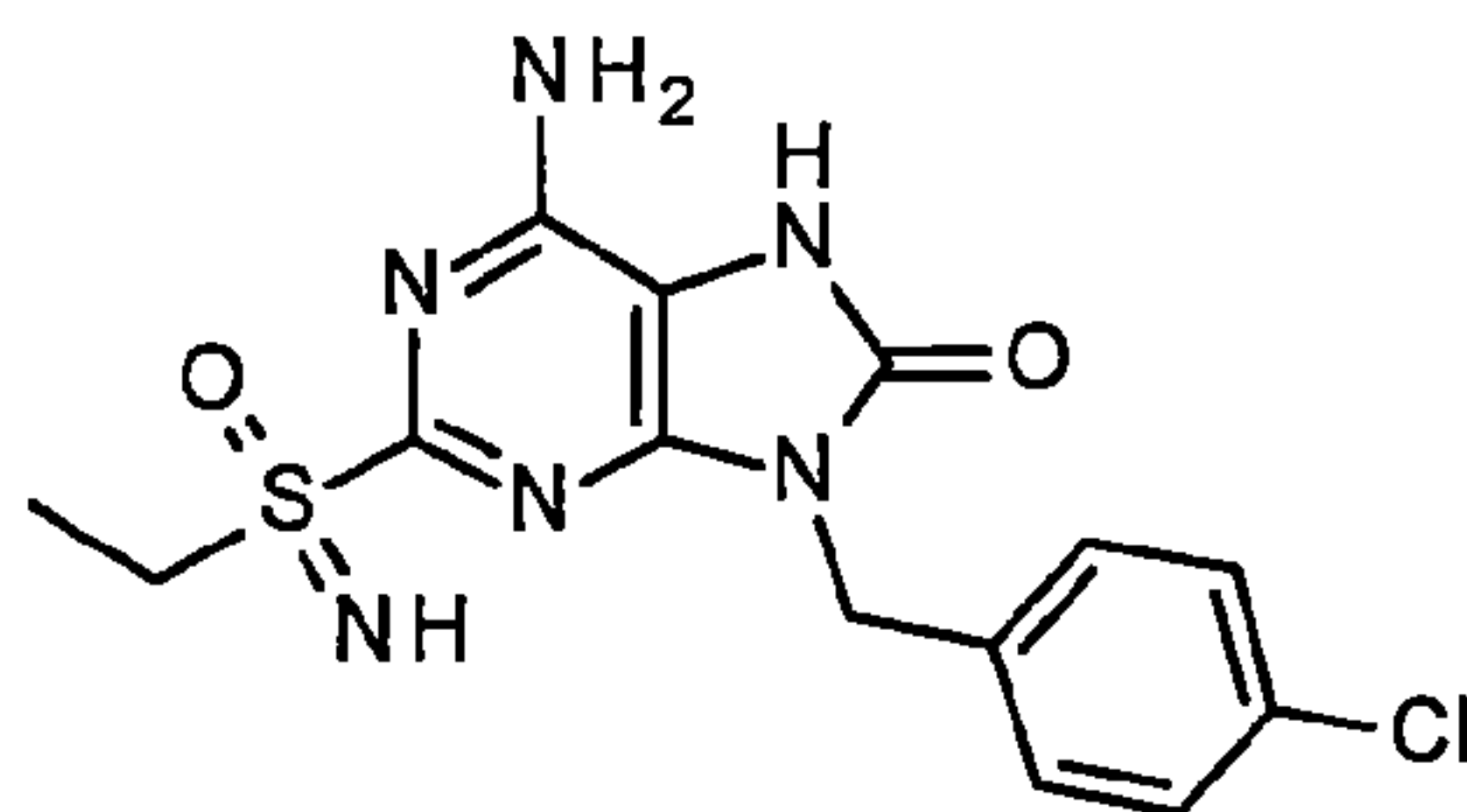


70b

類似於實例1步驟4藉由使用6-胺基-9-[(4-氯苄基)甲基]-2-乙基硫基-7H-嘌呤-8-酮(化合物70a)代替6-胺基-9-苄基-2-甲基硫基-7H-嘌呤-8-酮(化合物1c)製備化合物70b。獲得白色固體狀6-胺基-9-(4-氯苄基)-2-乙基亞磺醯基-7H-嘌呤-8-酮(1.94 g, 化合物70b)。所觀察MS(ESI⁺)

$[(M+H)^+]$: 352。

步驟3：6-胺基-9-[(4-氯苄基)甲基]-2-(乙基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-8-酮之製備



70

類似於實例1步驟5藉由使用6-胺基-9-(4-氯苄基)-2-乙基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**70b**)代替6-胺基-9-苄基-2-(2-甲基亞磺醯基)-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**1d**)製備標題化合物。獲得白色固體狀6-胺基-9-[(4-氯苄基)甲基]-2-(乙基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-8-酮(217 mg, 實例**70**)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δppm: 10.61 (s, 1 H), 7.42 - 7.35 (m, 4 H), 6.98 (s, 2 H), 4.96 (s, 2 H), 4.05 (s, 1 H), 3.42 - 3.37 (m, 2 H), 1.16 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H)。所觀察MS(ESI⁺) $[(M+H)^+]$: 367。

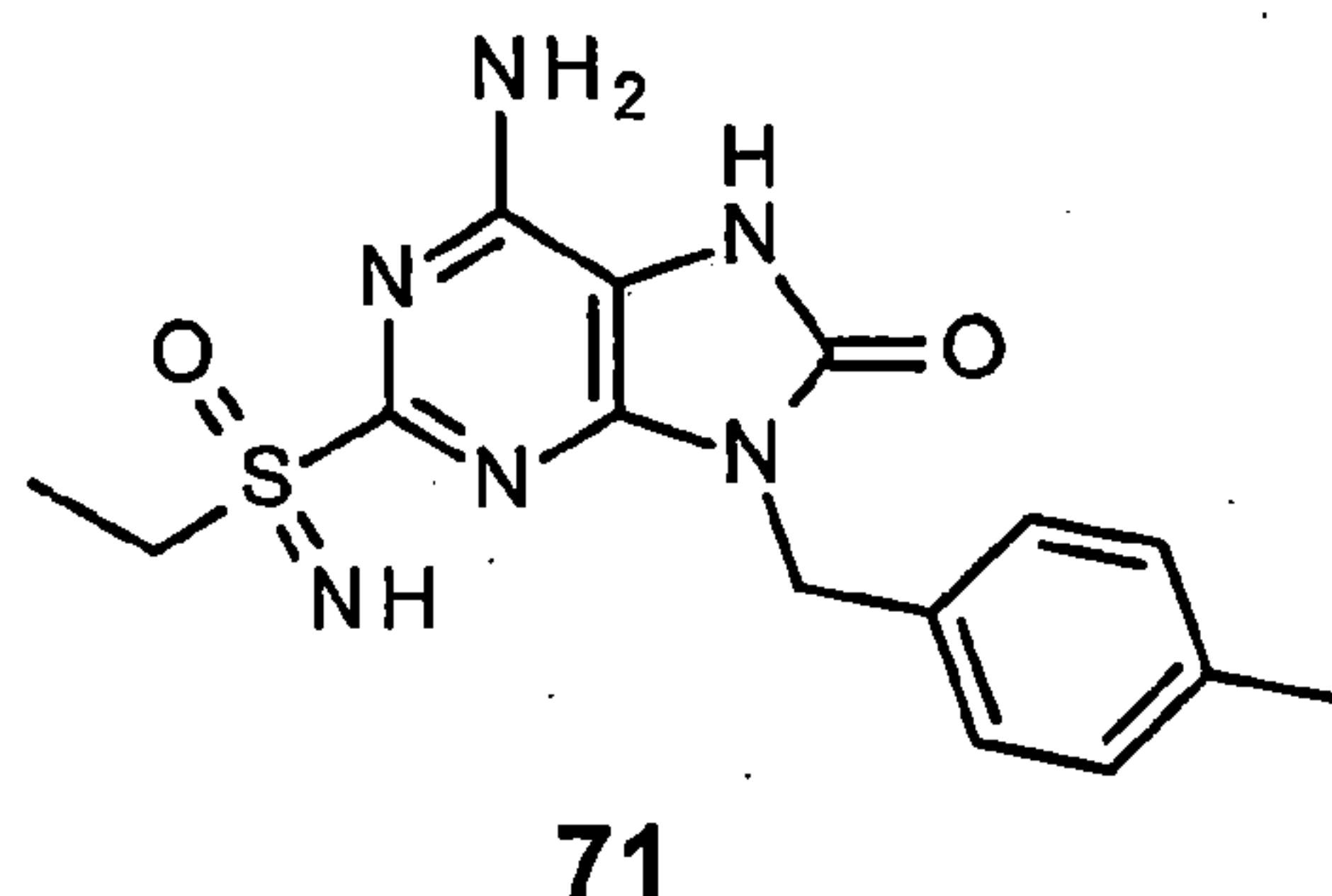
分離之化合物實例**70**藉由對掌性HPLC，得到實例**70-A** (較快溶析, 31.8 mg)及實例**70-B** (較慢溶析, 10 mg)白色固體狀。(分離條件：甲醇5%-40% (0.05%DEA)/CO₂在ChiralPak IC-3管柱上。)

實例**70-A**：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δppm: 10.76 (s, 1 H), 7.45 - 7.33 (m, 4 H), 7.01 (s, 2 H), 4.96 (s, 2 H), 4.03 (s, 1 H), 3.40 - 3.34 (m, 2 H), 1.17 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H)。所觀察MS(ESI⁺) $[(M+H)^+]$: 367。

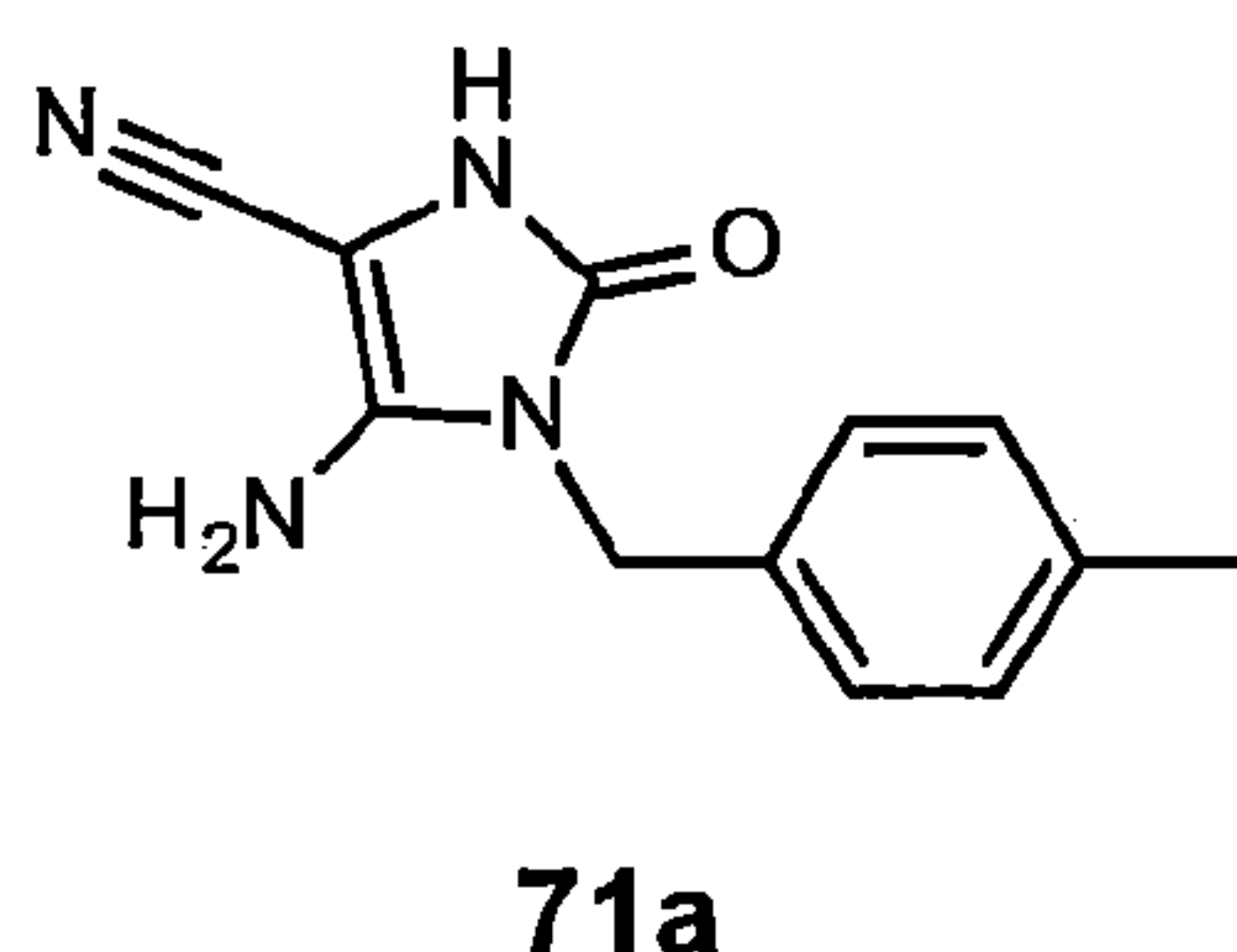
實例**70-B**：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δppm: 10.70 (s, 1 H), 7.46 - 7.28 (m, 4 H), 7.01 (s, 2 H), 4.96 (s, 2 H), 4.03 (s, 1 H), 3.44 - 3.36 (m, 2 H), 1.17 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H)。所觀察MS(ESI⁺) $[(M+H)^+]$: 367。

實例 71

6-胺基-2-(乙基磺醯亞胺基)-9-(對甲苯基甲基)-7H-嘌呤-8-酮

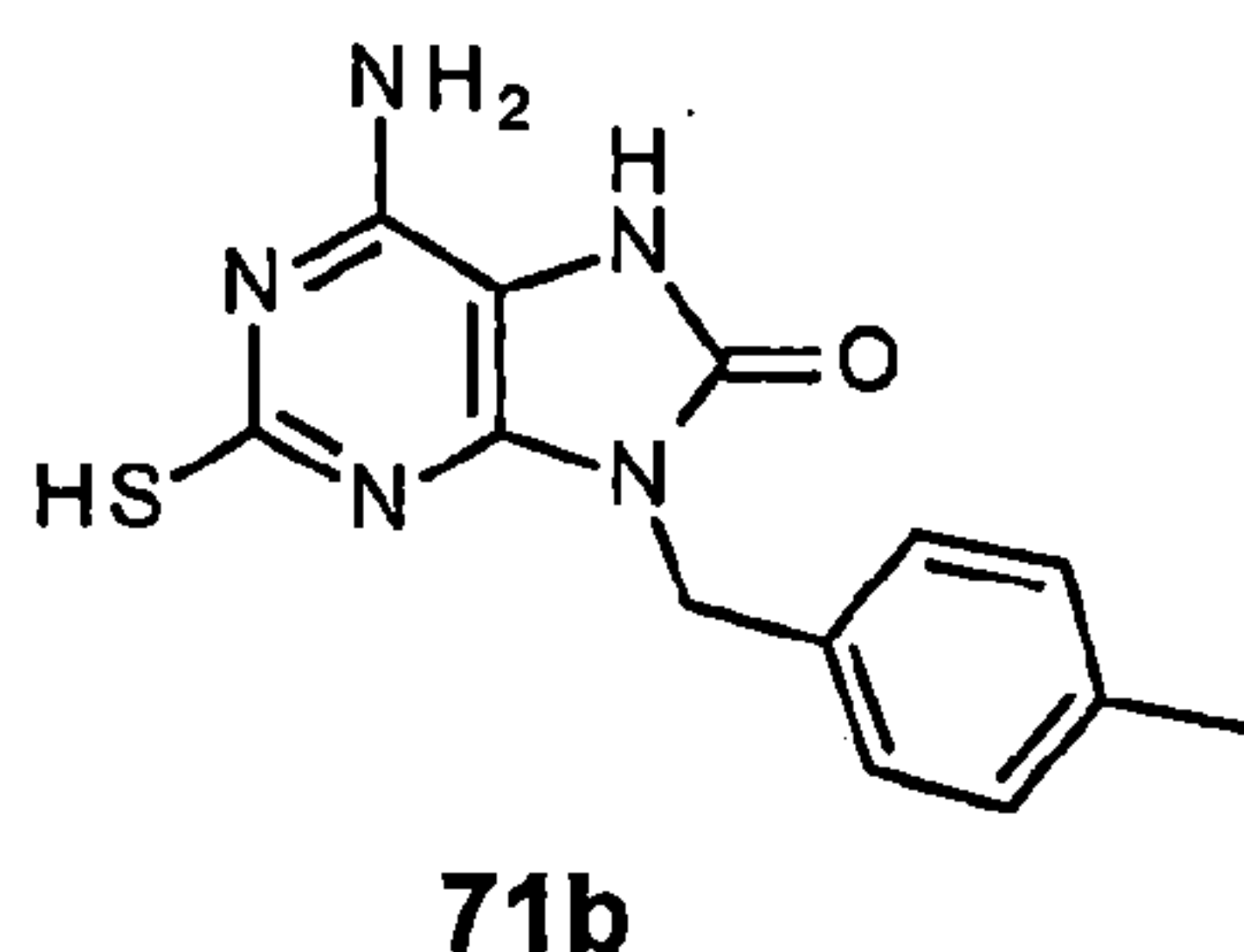


步驟 1：4-胺基-2-側氧基-3-(對甲苯基甲基)-1H-咪唑-5-甲腈之製備



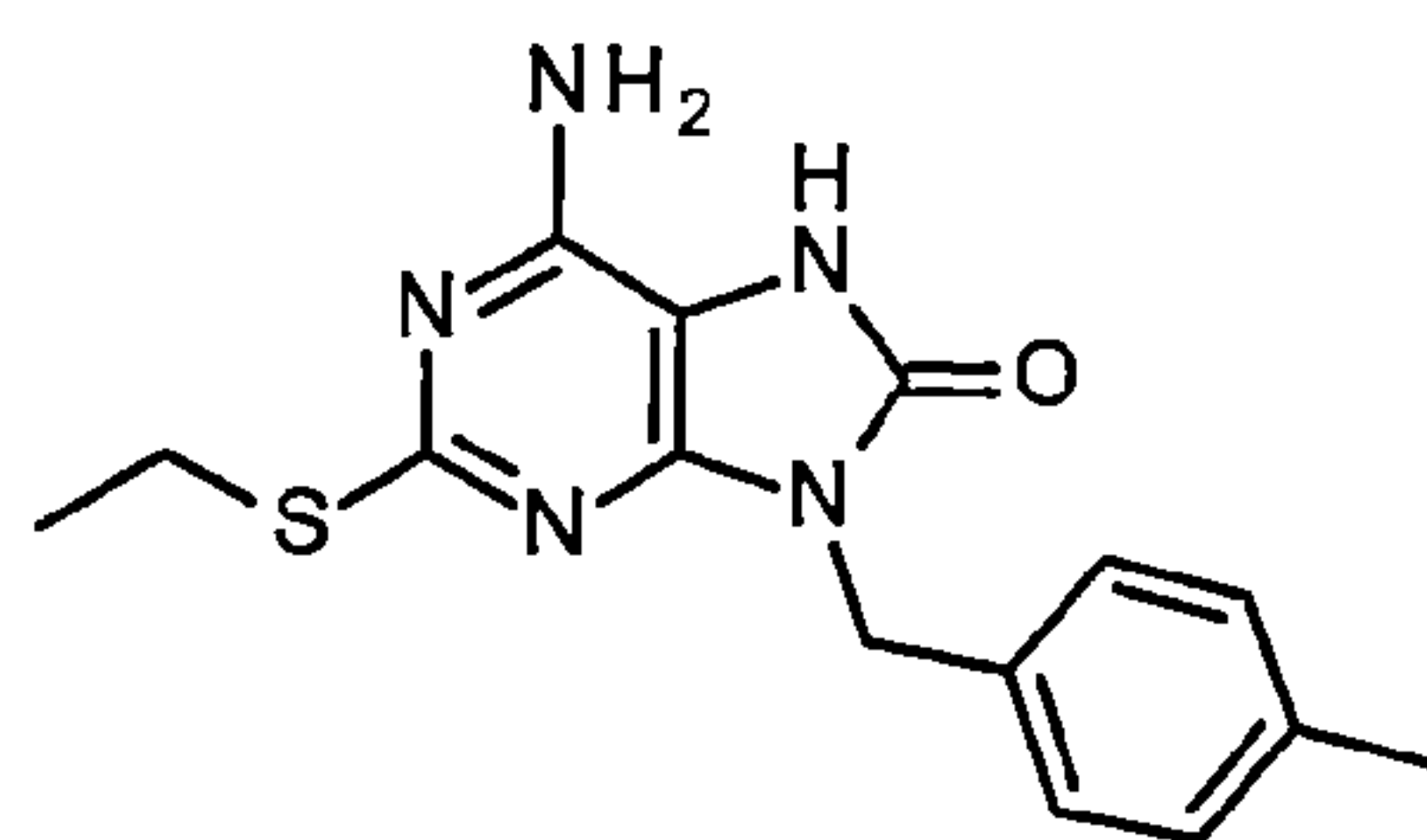
類似於實例 9 步驟 1 藉由使用對甲苯基甲胺代替 4-氯苯基甲基胺製備化合物 **71a**。獲得灰色固體狀 4-胺基-2-側氧基-3-(對甲苯基甲基)-1H-咪唑-5-甲腈 (26.6 g, 化合物 **71a**) 且其未經進一步純化即直接用於下一步驟中。所觀察 MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 229。

步驟 2：6-胺基-9-(對甲苯基甲基)-2-硫基-7H-嘌呤-8-酮之製備



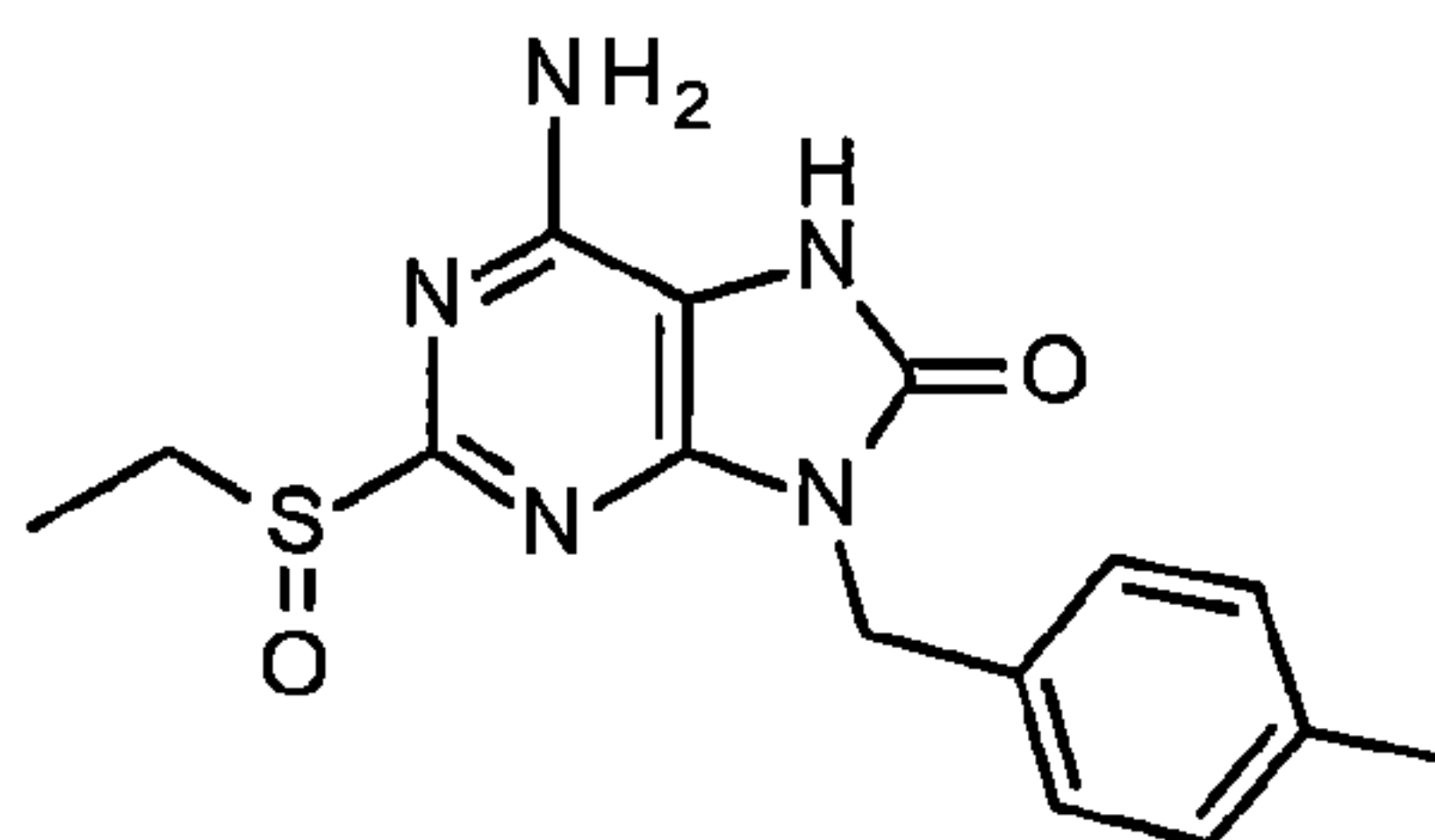
類似於實例 9 步驟 2 藉由使用 4-胺基-2-側氧基-3-(對甲苯基甲基)-1H-咪唑-5-甲腈 (化合物 **71a**) 代替 4-胺基-3-[(4-氯苯基)甲基]-2-側氧基-1H-咪唑-5-甲腈 (化合物 **9a**) 製備化合物 **71b**。獲得黃色固體狀 6-胺基-9-(對甲苯基甲基)-2-硫基-7H-嘌呤-8-酮 (20.0 g, 化合物 **71b**)。所觀察 MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 288。

步驟 3：6-胺基-2-乙基硫基-9-(對甲苯基甲基)-7H-嘌呤-8-酮之製備

**71c**

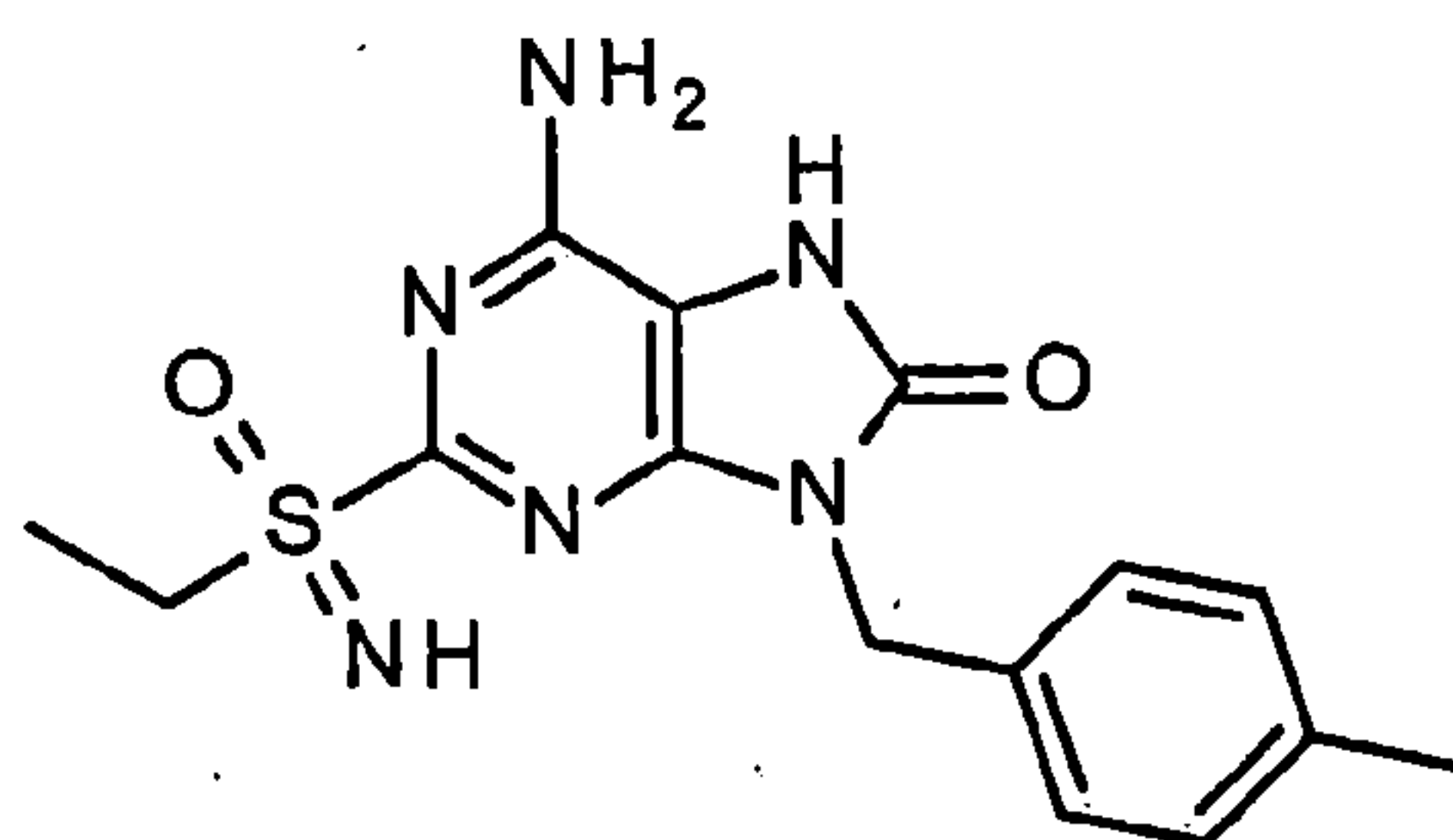
類似於實例1步驟3藉由使用6-胺基-9-(對甲苯基甲基)-2-硫基-7H-嘌呤-8-酮(化合物**71b**)及碘乙烷代替6-胺基-9-苄基-2-乙基硫基-7H-嘌呤-8-酮(化合物**2a**)及碘甲烷製備化合物**71c**。獲得黃色固體狀6-胺基-2-乙基硫基-9-(對甲苯基甲基)-7H-嘌呤-8-酮(13 g, 化合物**71c**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 316。

步驟4：6-胺基-2-乙基亞磺醯基-9-(對甲苯基甲基)-7H-嘌呤-8-酮之製備

**71d**

類似於實例1步驟4藉由使用6-胺基-2-乙基硫基-9-(對甲苯基甲基)-7H-嘌呤-8-酮(化合物**71c**)代替6-胺基-9-苄基-2-甲基硫基-7H-嘌呤-8-酮(化合物**1c**)製備化合物**71d**。獲得黃色固體狀6-胺基-2-乙基亞磺醯基-9-(對甲苯基甲基)-7H-嘌呤-8-酮6 (3.5 g, 化合物**71d**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 332。

步驟5：6-胺基-2-(乙基磺醯亞胺基)-9-(對甲苯基甲基)-7H-嘌呤-8-酮之製備

**71**

類似於實例1步驟5藉由使用6-胺基-2-乙基亞磺醯基-9-(對甲苯基甲基)-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**71d**)代替6-胺基-9-苄基-2-甲基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**1d**)製備標題化合物。獲得黃色固體狀6-胺基-2-(乙基磺醯亞胺基)-9-(對甲苯基甲基)-7*H*-嘌呤-8-酮(530 mg, 實例**71**)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δppm: 10.53 (s, 1 H), 7.24 (d, *J* = 8.03 Hz, 2 H), 7.13 (d, *J* = 8.03 Hz, 2 H), 6.94 (br. s., 2 H), 4.91 (s, 2 H), 4.03 (s, 1 H), 3.36 - 3.41 (m, 2 H), 2.26 (s, 3 H), 1.18 (t, *J* = 7.28 Hz, 3 H)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 347。

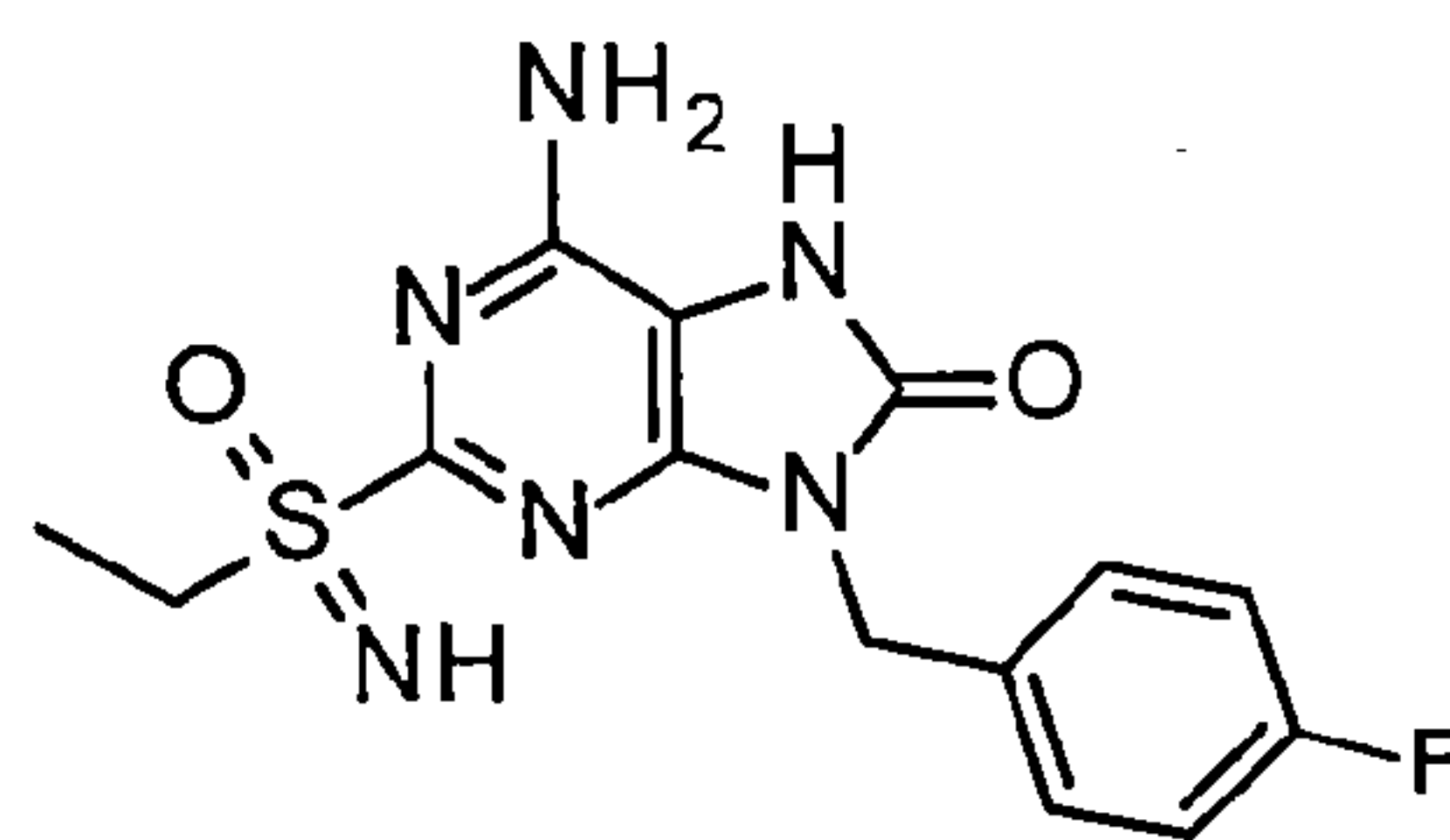
藉由對掌性HPLC分離實例**71**之化合物，得到白色固體狀實例**71-A** (較快溶析, 56.8 mg)及實例**71-B** (較慢溶析, 56.7 mg)。(分離條件：甲醇5%-40% (0.05%DEA)/CO₂在ChiralPak AD-3管柱上。)

實例**71-A**：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆)δppm: 10.52 (br. s., 1 H), 7.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.13 (d, *J* = 7.9 Hz, 2 H), 6.94 (br. s., 2 H), 4.91 (s, 2 H), 4.02 (s, 1 H), 3.43 - 3.33 (m, 2 H), 2.26 (s, 3 H), 1.18 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 347。

實例**71-B**：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆)δppm: 10.52 (br. s., 1 H), 7.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.13 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 6.94 (br. s., 2 H), 4.91 (s, 2 H), 4.02 (s, 1 H), 3.42 - 3.33 (m, 2 H), 2.26 (s, 3 H), 1.18 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 347。

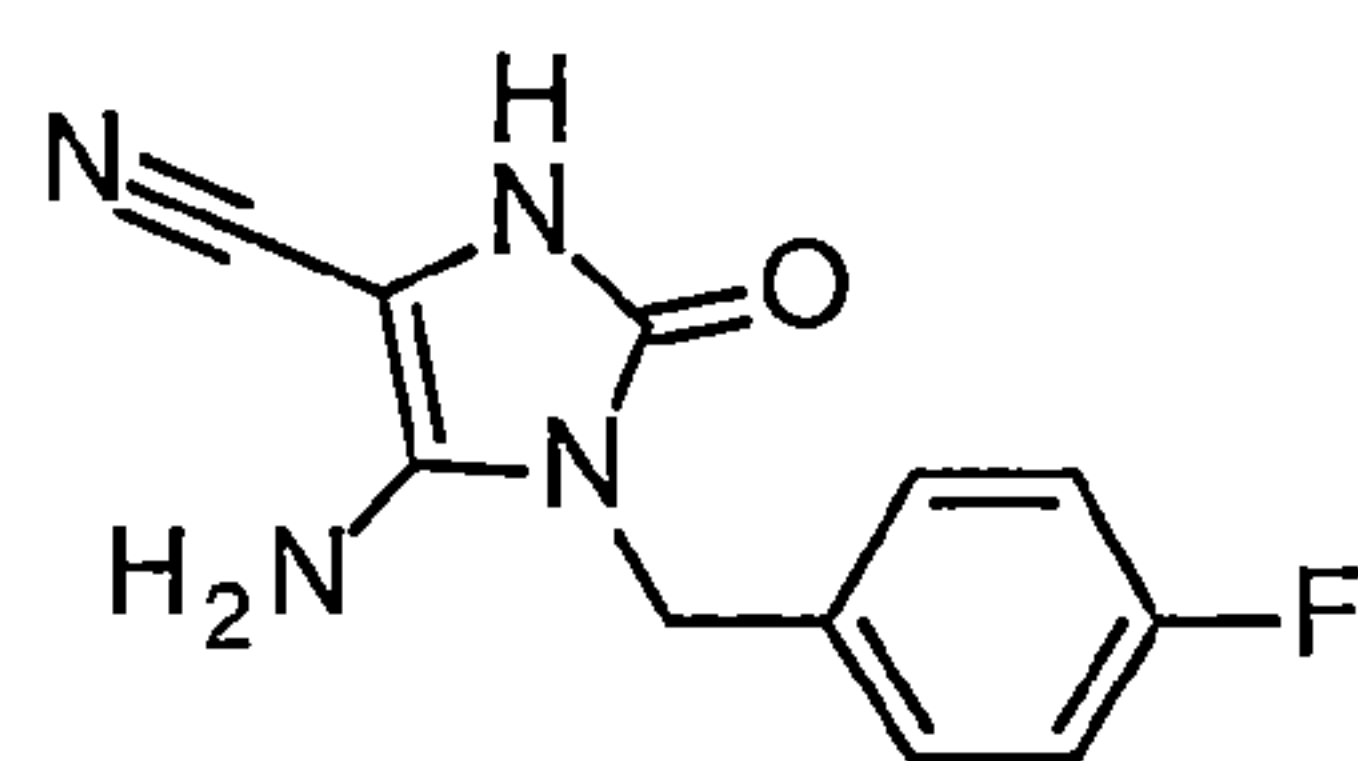
實例72

6-胺基-2-(乙基磺醯亞胺基)-9-[(4-氟苯基)甲基]-7*H*-嘌呤-8-酮



72

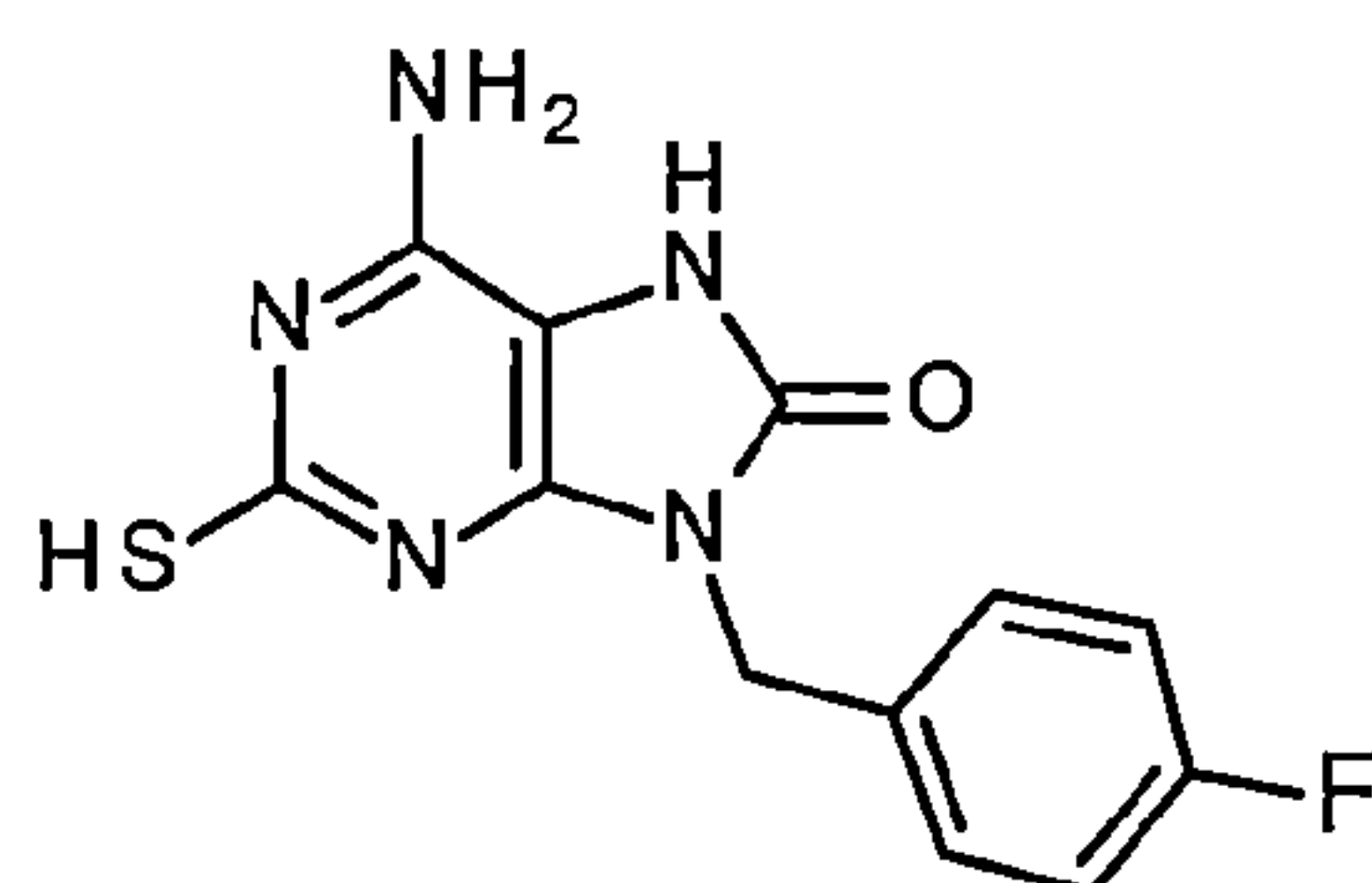
步驟1：4-胺基-3-[(4-氟苯基)甲基]-2-側氧基-1*H*-咪唑-5-甲腈之製備



72a

類似於實例9步驟1藉由使用(4-氟苯基)甲基胺代替4-氯苯基甲基胺製備化合物**72a**。獲得淺黃色固體狀4-胺基-3-[(4-氟苯基)甲基]-2-側氧基-1*H*-咪唑-5-甲腈(48 g, 化合物**72a**)且其未經進一步純化即直接用於下一步驟中。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 233。

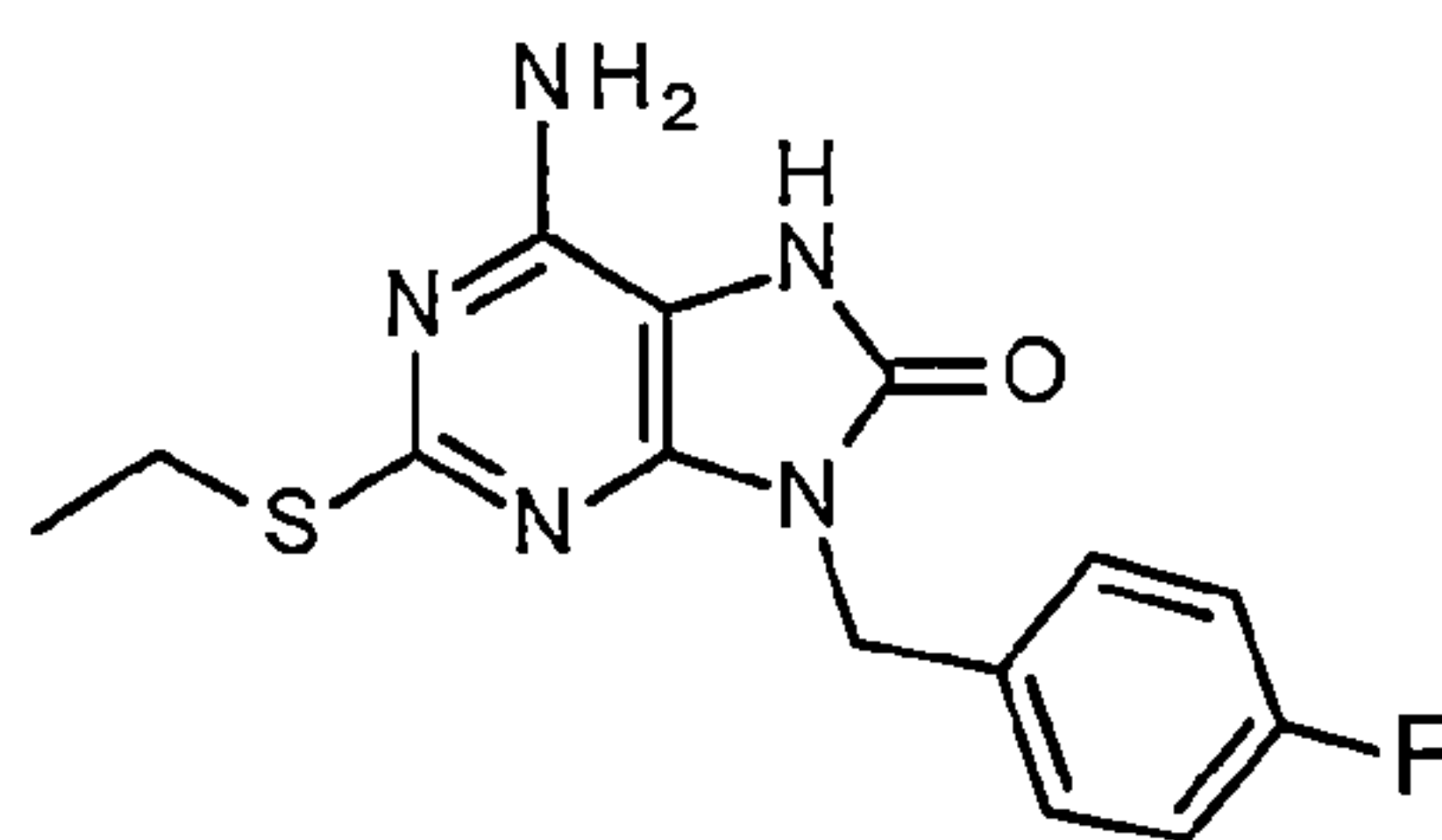
步驟2：6-胺基-9-[(4-氟苯基)甲基]-2-硫基-7H-嘌呤-8-酮之製備



72b

類似於實例9步驟2藉由使用4-胺基-3-[(4-氟苯基)甲基]-2-側氧基-1*H*-咪唑-5-甲腈(化合物72a)代替4-胺基-3-[(4-氯苯基)甲基]-2-側氧基-1*H*-咪唑-5-甲腈(化合物9a)製備化合物72b。獲得黃色固體狀6-胺基-9-[(4-氟苯基)甲基]-2-硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(32.0 g, 化合物72b)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 292。

步驟3：6-胺基-2-乙基硫基-9-[(4-氟苯基)甲基]-7H-嘌呤-8-酮之製備

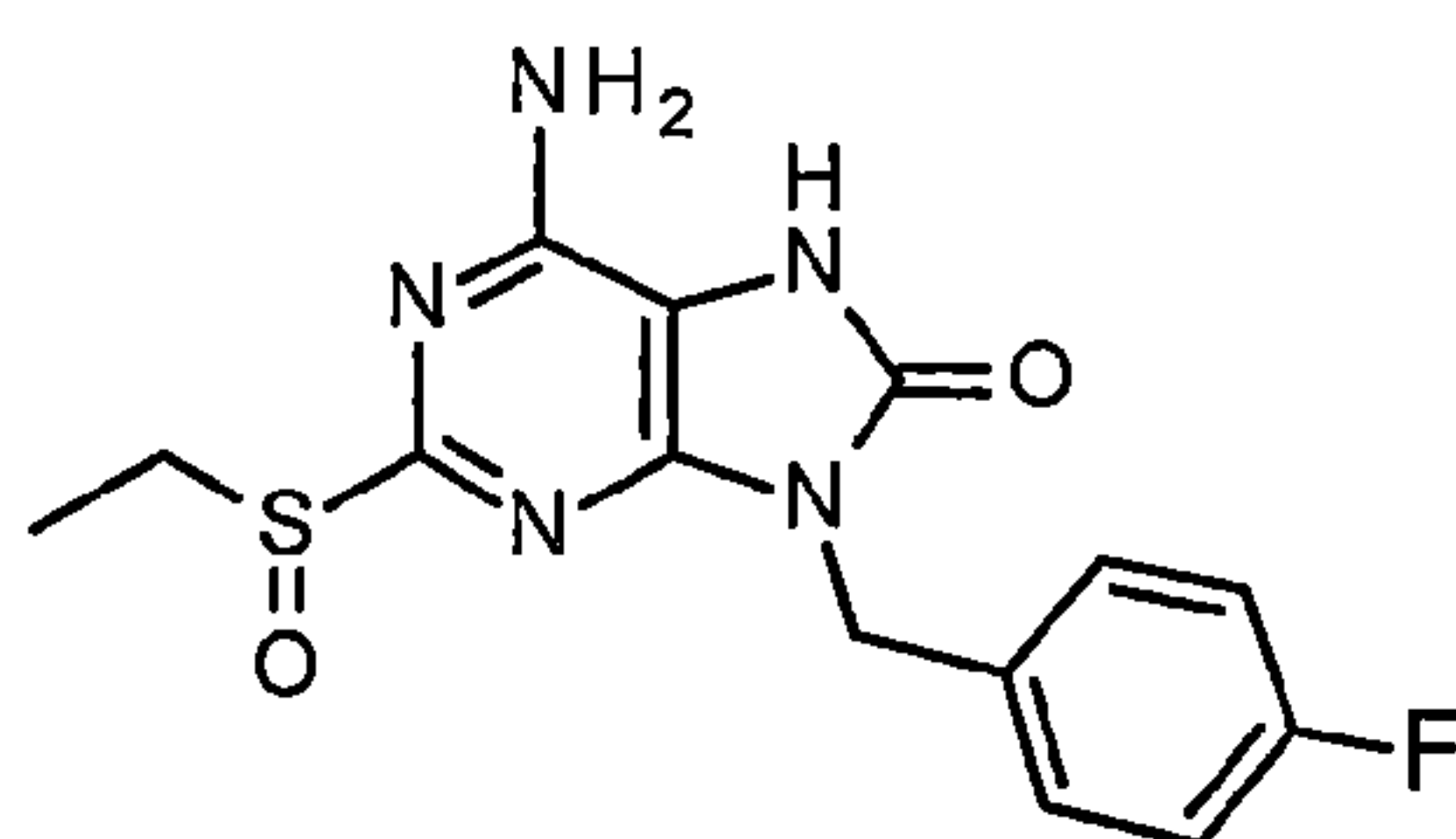


72c

類似於實例1步驟3藉由使用6-胺基-9-[(4-氟苯基)甲基]-2-硫基-7H-嘌呤-8-酮(化合物72b)及碘乙烷代替6-胺基-9-苄基-2-硫基-7H-嘌呤-8-酮(化合物72a)而製成。

呤-8-酮(化合物**1b**)及碘甲烷製備化合物**72c**。獲得黃色固體狀6-胺基-2-乙基硫基-9-[(4-氟苯基)甲基]-7*H*-嘌呤-8-酮(5.6 g, 化合物**72c**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 320。

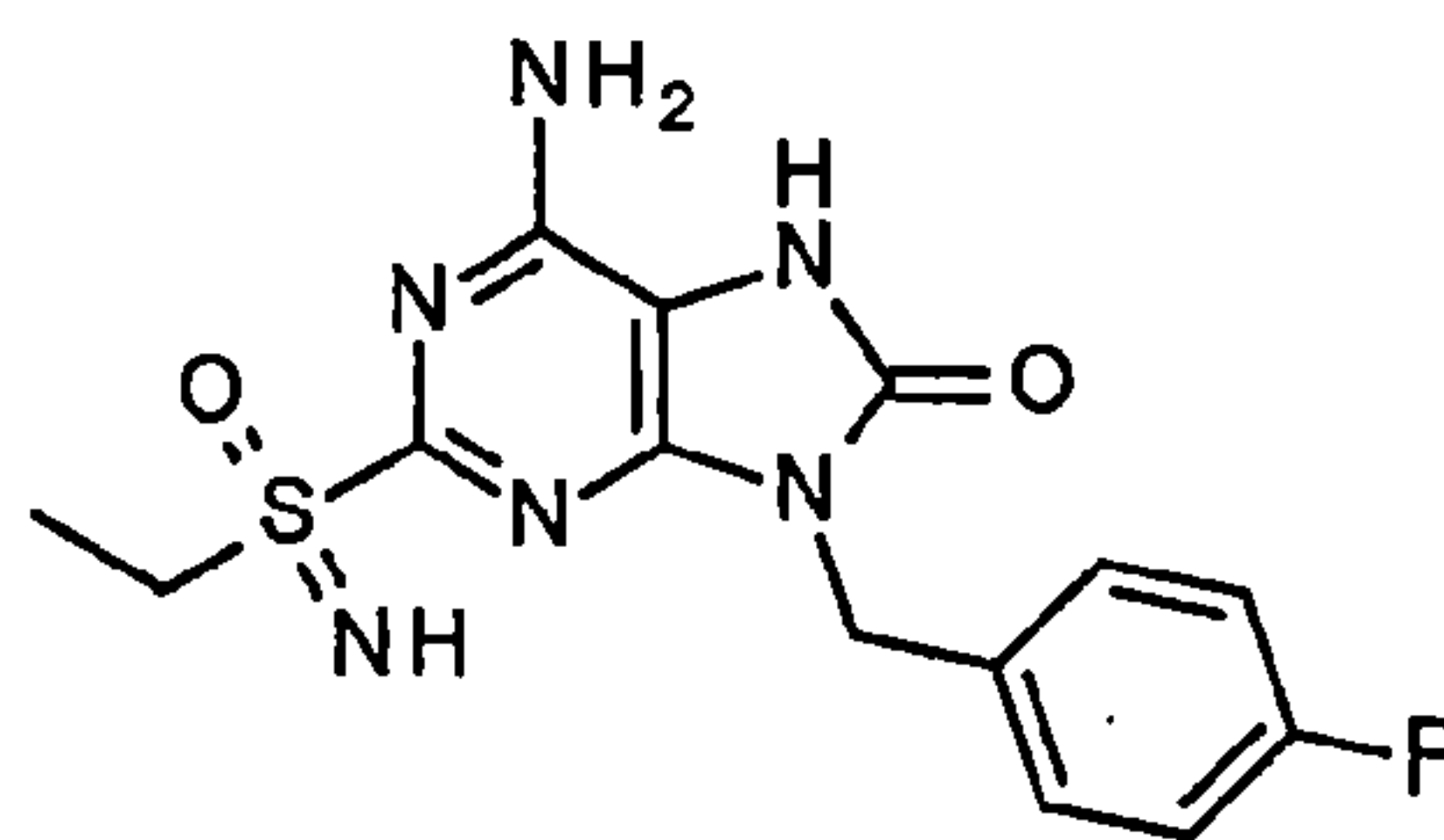
步驟4：6-胺基-2-乙基亞磺基-9-[(4-氟苯基)甲基]-7*H*-嘌呤-8-酮之製備



72d

類似於實例**1**步驟**4**藉由使用6-胺基-2-乙基硫基-9-[(4-氟苯基)甲基]-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**72c**)代替6-胺基-9-苄基-2-甲基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**1c**)製備化合物**72d**。獲得黃色固體狀6-胺基-2-乙基亞磺基-9-[(4-氟苯基)甲基]-7*H*-嘌呤-8-酮(4.8 g, 化合物**72d**)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 332。

步驟5：6-胺基-2-(乙基磺基亞胺基)-9-[(4-氟苯基)甲基]-7*H*-嘌呤-8-酮之製備



72

類似於實例**1**步驟**5**藉由使用6-胺基-2-乙基亞磺基-9-[(4-氟苯基)甲基]-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**72d**)代替6-胺基-9-苄基-2-甲基亞磺基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**1d**)製備標題化合物。獲得黃色固體狀6-胺基-2-(乙基磺基亞胺基)-9-[(4-氟苯基)甲基]-7*H*-嘌呤-8-酮(2.9 g, 實例**72**)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δppm: 10.57 (br. s., 1 H), 7.40 (dd, *J* = 8.5, 5.5 Hz, 2 H), 7.16 (t, *J* = 8.9 Hz, 2 H), 6.97 (br. s., 2 H), 4.94

(s, 2 H), 4.07 (s, 1 H), 3.43 - 3.36 (m, 2 H), 1.17 (t, $J = 7.4$ Hz, 3 H)。
所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 351。

藉由對掌性HPLC分離實例72之化合物，得到白色固體狀實例72-A (較快溶析, 85.4 mg)及實例72-B (較慢溶析, 36.4 mg)。(分離條件：甲醇5%-40% (0.05%DEA)/CO₂在ChiralPak AD-3管柱上。)

實例72-A：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10.53 (br. s., 1 H), 7.41 (dd, $J = 8.5, 5.5$ Hz, 2 H), 7.17 (t, $J = 8.9$ Hz, 2 H), 6.98 (br. s., 2 H), 4.95 (s, 2 H), 4.07 (s, 1 H), 3.45 - 3.36 (m, 2 H), 1.17 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 351。

實例72-B：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10.53 (br. s., 1 H), 7.41 (dd, $J = 8.5, 5.5$ Hz, 2 H), 7.17 (t, $J = 8.9$ Hz, 2 H), 6.98 (br. s., 2 H), 4.95 (s, 2 H), 4.07 (s, 1 H), 3.44 - 3.37 (m, 2 H) 1.17 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H)。所觀察MS(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 351。

實例73：HEK-Blue-hTLR 7細胞分析：

穩定HEK-Blue-hTLR7細胞系係購自InvivoGen (目錄號：hkb-htlr7, San Diego, California, USA)。該等細胞經設計以藉由監測NF- κ B之活化來研究對人類TLR7之刺激。將SEAP (分泌型胚胎鹼性磷酸酶) 報告基因置於融合至五個NF- κ B及AP-1結合位點之IFN- β 最小啟動子之控制下。經由用TLR7配體刺激HEK-Blue-hTLR7細胞而活化NF- κ B及AP-1來誘導SEAP。因此，報告子表現在將人類TLR7刺激20 hr後由NF- κ B啟動子調控。使用QUANTI-Blue™套組 (目錄號：rep-qbl, Invivogen, San Diego, Ca, USA)在640 nm之波長下測定細胞培養上清液SEAP報告子活性，檢測介質在鹼性磷酸酶存在下變成紫色或藍色。

將HEK-Blue-hTLR7細胞在96孔板中在含有4.5 g/L葡萄糖、50 U/mL青黴素(penicillin)、50 mg/mL鏈黴素(streptomycin)、100 mg/mL

新黴素(Normocin)、2 mM L-麩醯胺酸、10% (V/V)熱去活化胎牛血清之達爾伯克氏改良伊格爾氏培養基(Dulbecco's Modified Eagle's medium, DMEM)中在180 μ L之體積中以250,000個細胞/mL至450,000個細胞/mL之密度培育24 hr。然後將HEK-Blue-hTLR-7細胞在1%之最終DMSO存在下與以連續稀釋液形式添加之20 μ L測試化合物一起培育，且在CO₂培育器中在37°C下培育達20 hr。然後將每一孔之20 μ L上清液與180 μ L Quanti-blue受質溶液在37°C下一起培育2 hr，且使用分光光度計在620 nm至655 nm下讀取吸光度。已廣泛接受TLR7活化引起下游NF- κ B活化之信號傳導路徑，且因此類似報告子分析亦廣泛用於評估TLR7激動劑(Tsuneyasu Kaisho及Takashi Tanaka, Trends in Immunology, 第29卷，第7期，2008年7月，第329頁 .sci；Hiroaki Hemmi等人，Nature Immunology 3, 196 - 200 (2002))。

如本文所闡述在HEK-Blue-hTLR7分析中測試本發明化合物之TLR7激動活性且結果列示於表1中。發現該等實例具有約0.01 μ M至約0.7 μ M之EC₅₀。發現具體的本發明化合物具有約0.01 μ M至約0.1 μ M之EC₅₀。

表1：在活體外HEK-Blue-hTLR7分析中化合物之活性

實例編號	HEK-Blue-hTLR7 (EC ₅₀ (μ M))	實例編號	HEK-Blue-hTLR7 (EC ₅₀ (μ M))
GS-9620	0.80	22	0.042
S-1	0.37	23	0.016
P-2	0.27	24	0.037
P-5	3.14	25	0.0096
1	0.30	26	0.021
1-B	0.18	27	0.036
2	0.20	28	0.021
3	0.33	29	0.027

3-A	0.27	29-A	0.019
3-B	0.55	29-B	0.022
4	0.065	30	0.018
4-A	0.067	31	0.040
4-B	0.086	32	0.054
5	0.32	33	0.066
6	0.43	34	0.030
7	0.18	35	0.12
9	0.012	36	0.022
9-A	0.014	37	0.023
9-B	0.011	38	0.075
10	0.074	39	0.17
11	0.066	40	0.15
13	0.043	41	0.084
14	0.017	42	0.09
15	0.19	43	0.24
16	0.22	44	0.136
16-A	0.76	70	0.057
16-B	0.15	70-A	0.054
17	0.068	70-B	0.077
18	0.047	71	0.098
19	0.67	71-A	0.134
20	0.26	71-B	0.087

實例74：HEK-Blue-hTLR8細胞分析及選擇性指數
(EC₅₀(TLR8)/EC₅₀(TLR7))：

穩定HEK-Blue-hTLR8細胞系係購自InvivoGen（目錄號：HEK-Blue-htlr8, San Diego, California, USA）。該等細胞經設計以藉由監測NF-κB之活化來研究對人類TLR8之刺激。將SEAP (分泌型胚胎鹼性磷酸酶)報告基因置於融合至五個NF-κB及AP-1結合位點之IFN-β最小啟

動子之控制下。經由用TLR8配體刺激HEK-Blue-hTLR8細胞而活化NF- κ B及AP-1來誘導SEAP。因此，在將人類TLR8刺激20 hr後藉由NF- κ B啟動子調控報告子表現。使用QUANTI-Blue™套組(目錄號：rep-qbl, Invivogen, San Diego, Ca, USA)在640 nm之波長下測定細胞培養上清液SEAP報告子活性，檢測介質在鹼性磷酸酶存在下變成紫色或藍色。

將HEK-Blue-hTLR8細胞在96孔板中在含有4.5 g/L葡萄糖、50 U/mL青黴素、50 mg/mL鏈黴素、100 mg/mL新黴素、2 mM L-麩醯胺酸、10% (V/V)熱去活化之胎牛血清之達爾伯克氏改良伊格爾氏培養基(DMEM)中在180 μ L之體積中以250,000個細胞/mL至450,000個細胞/mL之密度培育24 hr。然後在添加20 μ L測試化合物下在連續稀釋中在最終1%之DMSO存在下培育HEK-Blue-hTLR8細胞且在CO₂培育器中在37°C下實施培育達20 hr。然後將每一孔之20 μ L上清液與180 μ L Quanti-blue受質溶液一起在37°C下培育2小時且使用分光光度計在620 nm至655 nm下讀取吸光度。已廣泛接受TLR8活化引起下游NF- κ B活化之信號傳導路徑，且因此類似報告子分析亦廣泛用於評估TLR8激動劑(Tsuneyasu Kaisho及Takashi Tanaka, Trends in Immunology, 第29卷, 第7期, 2008年7月, 第329頁.sci; Hiroaki Hemmi等人, Nature Immunology 3, 196 - 200 (2002))。

如本文所闡述在HEK-Blue-hTLR8分析中測試本發明化合物之TLR8激動活性且結果列示於表2中。將TLR8激動活性與TLR7激動活性相比之比率定義為選擇性指數($EC_{50(TLR8)}$ 值/ $EC_{50(TLR7)}$ 值)且因此進行計算。由於TLR7及TLR8激動劑在其靶細胞選擇性及細胞因子誘導譜方面有所不同，且TLR7特異性激動劑活化類漿細胞DC (pDC)及B細胞且主要誘導IFN- α 及IFN調控之細胞因子，因此其作為HBV療法可潛在的有益。化合物顯示之選擇性指數愈高，該化合物之TLR7特異性

愈大。本發明化合物顯示與參考化合物相當或好於參考化合物之選擇性指數。

表2：在活體外HEK Blue-hTLR-8分析中化合物之活性及選擇性指數

實例編號	HEK Blue hTLR-8 EC50 (μM)	選擇性指數
GS-9620	11.6	14
S-1	>1000	>2703
P-2	>1000	>3707
P-5	>1000	> 318
1	652.4	2175
1-B	535.7	2976
13	300	6977
16	>1000	> 4546
20	>1000	> 3846
70	90.0	1579
70-A	>1000	>18518

實例75：Lysa溶解性

使用LYSA溶解性分析確定化合物之水性溶解性。

自10 mM DMSO儲備溶液一式兩份製備試樣。在利用離心真空蒸發器蒸發DMSO之後，將化合物溶解於0.05 M磷酸鹽緩衝液(pH 6.5)中，將其攪拌1小時且振盪2小時。一個夜晚之後，使用微量濾板過濾溶液。然後，藉由HPLC-UV分析濾液及其1/10稀釋液。另外，自10 mM儲備溶液製備四點校準曲線且其用於確定化合物之溶解性。結果係以μg/mL表示且概述於表3中。具有較高溶解性之化合物可擴大其對不同劑型之適宜性且增加在全身性循環中達成期望濃度之機會，此繼而可潛在地降低所需劑量。與S-1、P-2及P-5相比，所例示之本發

明化合物顯示遠遠改良之溶解性。

表3：本發明化合物之溶解性數據

實例編號	LYSA (µg/mL)	實例編號	LYSA (µg/mL)
S-1	0.5	24	12
P-2	1	27	7
P-5	1	29-A	6
1-A	85	29-B	11
1-B	98	32	18
2	29	33	79
3	300	39	>520
4	21	40	168
4-A	56	43	>465
4-B	50	44	357
5	40	70	7
6	89	70-B	5
7	18	71	12
11	18	71-A	13
13	10	71-B	13
18	166	72	152
19	>428	72-A	90
21	121	72-B	115

實例76：在人類肝臟微粒體中之代謝穩定性

使用人類微粒體穩定性分析來提早評價測試化合物在人類肝臟微粒體中之代謝穩定性。

將人類肝臟微粒體(目錄號：452117, Corning, USA；目錄號：H2610, Xenotech, USA)與測試化合物一起在37℃下在100 mM磷酸鉀緩衝液(pH 7.4)中預培育10分鐘。藉由添加NADPH再生系統起始反應。最終培育混合物在100 mM磷酸鉀緩衝液(pH 7.4)中含有1 µM測試

化合物、0.5 mg/mL肝臟微粒體蛋白、1 mM MgCl₂、1 mM NADP、1 單位/mL異檸檬酸脫氫酶及6 mM異檸檬酸。在37℃下培育0分鐘、3分鐘、6分鐘、9分鐘、15分鐘及30分鐘時間之後，將300 μL冷ACN (包括內部標準品)添加至100 μL培育混合物中以終止反應。在沈澱及離心之後，藉由LC-MS/MS測定試樣中剩餘化合物之量。亦製備在零分鐘及30分鐘無NADPH再生系統之對照並加以分析。結果歸類為：低 (<7.0 mL/min/kg)、中等 (7.0-16.2 mL/min/kg) 及高 (16.2-23.2 mL/min/kg)。在人類肝臟微粒體中代謝穩定性研究之結果於表4中給出。所例示之本發明化合物顯示在人類肝臟微粒體中之低清除率，而參考化合物GS-9620及P-2分別歸類為高及中等。

表4.本發明化合物在人類肝臟微粒體中之代謝穩定性。

實例編號	人類肝臟微粒體清除率 (mL/min/kg)
GS-9620	17.8
P-2	7.3
1	< 6.15*
1-A	< 6.15
1-B	< 6.15
2	< 6.15
3	< 6.15
3-A	< 6.15
4	< 6.15
5	< 6.15
29-A	< 6.15
31	< 6.15
32	< 6.15
33	< 6.15
34	< 6.15

35	< 6.15
37	<6.15
39	< 6.15
40	< 6.15
43	< 6.15
44	< 6.15
70-A	< 6.15
70-B	< 6.15
71-A	< 6.15
71-B	< 6.15
72	< 6.15
72-A	< 6.15
72-B	< 6.15

* 6.15 mL/min/kg係分析靈敏度之限值。

實例77： 細胞色素P450 (Cyp450)誘導篩選分析mRNA誘導

細胞色素P450酶之誘導與臨床藥物間相互作用之發生率增加相關。誘導之臨床結果可為由藥物本身或共投與療法之全身性暴露降低造成之治療失敗或由生物活化增加引起之毒性。在藥物發明階段即已使用細胞色素P450 (CYP450)誘導分析來瞭解潛在的藥物間相互作用可能性。

細胞培養

使人類冷藏保存之肝細胞(Life Technologies, Carlsbad, USA)解凍並在膠原I塗覆之96孔板中以52,000個細胞/孔之密度進行培養。在附著之後，在將細胞預培養過夜後更換肝細胞維持培養基(HMM；Lonza, Switzerland)。

第二天早晨在含有健他黴素及恆定0.1 % DMSO之HMM培養基中以指示濃度(高達10 μM)將測試化合物投藥給細胞。類似地，在含有健他黴素之HMM中自1000倍DMSO儲備溶液製備陽性誘導物化合物

奧美拉唑(omeprazole)(人類CYP1A2之原型誘導物；最終濃度：1 μ M及10 μ M)、苯巴比妥(phenobarbital) (人類CYP2B6之原型誘導物；最終濃度：100 μ M及1000 μ M)及利福平(rifampicin) (人類CYP3A4之原型誘導物；最終濃度：1 μ M及10 μ M)之稀釋液。然後更換培養基並使細胞暴露24小時以分別測試化合物、陽性誘導物化合物或媒劑(0.1 % DMSO)。

在化合物暴露時段結束時，去除培養基並使用100 μ L/孔MagNA Pure LC RNA分離組織溶解緩衝液(Roche Diagnostics AG, Rotkreuz, Switzerland)使細胞溶解。然後密封板並在-80°C下冷凍直至進一步處理為止。

mRNA分離、處理及qRT-PCR

使用MagNA Pure 96系統(Roche Diagnostics AG, Rotkreuz, Switzerland)及個別細胞RNA大體積套組(Roche Diagnostics AG, Rotkreuz, Switzerland)自用PBS以1:1稀釋之解凍試樣實施mRNA分離。使用100 μ L之細胞溶解之體積及溶析體積。然後使用20 μ L所得mRNA懸浮液以使用20 μ L轉錄物或第一鏈cDNA合成套組(Roche prime Supply, Mannheim, Germany)進行反轉錄。用40 μ L H₂O稀釋所得cDNA，之後用於qRT-PCR。藉由在ABI 7900機器(Applied Biosystems)上使用正向引子及反向引子、相應Universal Probe Library(所有皆來自Microsynth, Balgach, Switzerland)及Taqman Fast advanced master mix (Applied Biosystems)實施qRT-PCR。

計算

將個別P450之qRT-PCR Ct值與同一試樣之RN18S1 (microsynth, Balgach, Switzerland)之Ct值相關聯。如此，計算個別 Δ ct值。使用媒劑對照試樣之所有 Δ ct值之平均值，計算每一試樣之 $\Delta\Delta$ ct值($\Delta\Delta$ ct值(試樣) = Δ ct值(試樣) - 所有媒劑對照之 Δ ct值之平均值)。個別試樣之倍數

誘導計算為 $2^{(-\Delta\Delta ct)}$ 。然後針對每一處理條件對個別倍數誘導值求平均(通常n=3個生物複製)。

然後自倍數誘導值計算各別陽性誘導物化合物條件(對於CYP1A2 10 μM奧美拉唑；對於CYP2B6 1000 μM苯巴比妥；對於CYP3A4 10 μM利福平)之相對誘導值，如下所示：

相對誘導(%) = $100 \times (T - V) / (P - V)$

T：測試化合物條件之倍數誘導

P：陽性誘導物化合物之倍數誘導

V：媒劑對照之倍數誘導

CYP3A4誘導之結果於表5中給出。所例示之本發明化合物在任一濃度下均未引起CYP 3A4 mRNA顯著改變。結果指示所例示之化合物沒有CYP誘導可能性，此可在臨床應用中避免潛在藥物間相互作用。

表5. 本發明化合物相對10 μM利福平之相對誘導值

實例編號	陽性對照(10μM利福平)之相對誘導(%)
4-A	-0.63
4-B	-0.90
24	-0.72
70-A	0.42
70-B	-0.42
71-A	-0.10

實例78：Ames微懸浮分析

Ames微懸浮分析檢查化合物是否引起DNA突變。該方法係基於由Kado等人闡述之經修改預培育版本(參見參考文獻：B.N. Ames, J. McCann, E. Yamasaki, Mutation Res.1975, 31, 347-364 N.Y. Kado、D. Langley及E. Eisenstadt, Mutation Res. 1983, 121, 25-32)。在外源性代

謝活化系統(S9)不存在及存在下利用測試化合物處理5種鼠傷寒沙門桿菌(*Salmonella typhimurium*)測試菌株(TA1535、TA97、TA98、TA100及TA102)。將該等細菌預培育1 h，預培育體積為210 μ L (100 μ L過夜培養物、100 μ L S9混合物(10% S9)或100 μ L磷酸鹽緩衝液及10 μ L測試化合物溶液)。再懸浮過夜培養物以在冷磷酸鹽緩衝液中進行測試。S9混合物含有氯化鉀、氯化鎂、磷酸鈉緩衝鹽水、NADP⁺及葡萄糖-6-磷酸。將測試管在37°C下培育並振盪60分鐘。然後添加2.2 mL補充有L-組胺酸及生物素之軟瓊脂且將管之內容物混合並傾倒於Vogel-Bonner最小瓊脂板上。

將針對測試化合物及陰性對照之三個複製板或針對陽性對照之兩個複製板在37°C下倒置培育2天。在已檢查背景菌苔之毒性症狀之後使用自動影像分析系統對純系進行電子計數。對展現沈澱物或污染物之板進行手動計數。

S9係藉由將肝臟均質物以9000 g離心20分鐘自該等肝臟均質物獲得之活體外代謝系統。該系統含有CYP450同種型、II相代謝酶等。在Ames微懸浮分析測試中，使用S9評價化合物之致突變性，一些化合物需要代謝活化以變得具有致突變性。

Ames微懸浮分析之準則：陽性結果定義為菌株中之至少一者之反突變體純係數量之可重現性、劑量相關性增加。對於TA1535及TA98，陽性臨限值為超過對照之2倍增加。對於TA97、TA100及TA102，臨限值為1.5倍增加。

Ames微懸浮分析之結果於表6中給出。所例示之本發明化合物所顯示陰性結果表明並未指示在Ames微懸浮分析中測試之化合物具有致突變性。

表6：Ames微懸浮分析結果

化合物編號	Ames結果
1-B	陰性
4	陰性
4-A	陰性
4-B	陰性
9	陰性
27	陰性
29-A	陰性
29-B	陰性
34	陰性
39	陰性
70-A	陰性
70-B	陰性
71-A	陰性

實例79：hERG通道抑制分析

hERG通道抑制分析係高度敏感性量測，其鑒定展現與活體內心臟毒性相關之hERG抑制之化合物。在人類中選殖hERG K^+ 通道並使其於CHO (中國倉鼠卵巢(Chinese hamster ovary))細胞系中穩定表現。使用CHO_{hERG}細胞用於膜片箝(電壓箝，全細胞)實驗。藉由電壓型式刺激細胞以活化hERG通道並傳導 I_{KhERG} 電流(hERG通道之快速延遲外向整流鉀電流)。在細胞穩定數分鐘之後，以0.1 Hz (6 bpm)之刺激頻率記錄 I_{KhERG} 之振幅及動力學。此後，將測試化合物以遞增之濃度添加至製備物中。對於每一濃度，均嘗試達到穩態效應，通常在施加次高之濃度時此係在3 min至10 min內達到。在藥物之每一濃度中記錄 I_{KhERG} 之振幅及動力學，將該振幅及動力學與對照值(視為100%)進行比較。(參考文獻：Redfern WS、Carlsson L、Davis AS、Lynch WG、

MacKenzie I、Palethorpe S、Siegl PK、Strang I、Sullivan AT、Wallis R、Camm AJ、Hammond TG. 2003; Relationships between preclinical cardiac electrophysiology, clinical QT interval prolongation and torsade de pointes for a broad range of drugs: evidence for a provisional safety margin in drug development. Cardiovasc. Res. 58:32-45，Sanguinetti MC、Tristani-Firouzi M. 2006; hERG potassium channels and cardiac arrhythmia. Nature 440:463-469，Webster R、Leishman D、Walker D. 2002; Towards a drug concentration effect relationship for QT prolongation and torsades de pointes. Curr. Opin. Drug Discov. Devel. 5:116-26)。

hERG之結果於表7中給出。大於30之安全比(hERG IC₂₀/EC₅₀)表明hERG相關性心臟毒性之潛能較低。

表7：hERG結果及安全比。

化合物 編號	hERG IC ₂₀ (μM)	hERG IC ₅₀ (μM)	安全比 (hERG IC ₂₀ /EC ₅₀)
1-B	>10	>20	> 56
4	>10	>20	> 154
4-A	>10	>20	>149
4-B	>10	>20	>116
9	>10	>20	>833
27	>10	>20	>278
29-A	>10	>20	>526
29-B	>10	>20	>546
34	>10	>20	>333
39	>10	>20	>59
71-A	>10	>20	>75

實例80：GSH加合物篩選分析

反應性代謝物之形成由於特質臨床不利效應而為不期望之藥物性質。使用GSH加合物形成來評估活體外反應性代謝物之形成。陽性對照係雙氯芬酸(Diclofenac)、曲格列酮(Troglitazone)、萘法唑酮(Nefazodone)及mGluR5。溶劑對照係DMSO。

培育

使用96深孔板(Eppendorf)在450 μ L含有大鼠肝臟微粒體(RLM)及人類肝臟微粒體(HLM)之0.1 M磷酸鈉緩衝液(pH 7.4)中以20 μ M (添加1 μ L 10 mM DMSO儲備溶液)培育所有化合物(包括陽性對照及溶劑對照)。微粒體蛋白濃度為1 mg/mL。使用TECAN移液機器人實施移液。在室溫下藉由將溶解於H₂O (Millipore, >18 M Ω)中之2.62 g NaH₂PO₄·1H₂O及14.43 g Na₂HPO₄·2H₂O合併至1000 g之重量來製備緩衝液(pH 7.4)。在37°C下預培育5分鐘之後，藉由添加50 μ L含有GSH (100 mM)及NADPH (20 mM)之緩衝液開始反應。在每一實驗之前製備GSH及NADPH之新鮮儲備溶液。最終濃度為5 mM(對於GSH)及1 mM(對於NADPH)。在37°C下(以800 rpm振盪)培育60分鐘之後，用500 μ L冷乙腈淬滅反應並在25°C下以5000 $\times$ g離心11分鐘。在LC-MS/MS分析之前，將上清液分成兩個部分(各450 μ L及400 μ L)，隨後在35°C下使用N₂流蒸發至約150 μ L之體積。

液相層析

藉由兩個HPLC管柱之管柱-切換設置線上實施分析物之試樣清除及層析。自每一試樣，注入50 μ L (Shimadzu SilHTC)並以0.3 mL/min之流速將其與含有0.1%甲酸之水一起裝載至捕獲管柱(Waters Oasis HLB 2.1 $\times$ 10 mm, 25 μ m)上。在1.5 min後，然後以95%/5%含有0.1%甲酸之水/乙腈開始以0.2 mL/min之總流速將經捕獲分析物排放(包括捕獲管柱上之流動方向改變)至分析型管柱(Waters Atlantis T3 2.1 $\times$ 100 mm, 3 μ m)上。乙腈之分數在2分鐘與2.5分鐘之間增加至20%乙

腓、在10分鐘至70%及在11分鐘至98%。12分鐘後，將分析型管柱平衡至起始條件(5%乙腓)。用乙腓以1.5 mL/min之流速將捕獲管柱洗滌1分鐘並用含有0.1%甲酸之水以1.5 mL/min之流速平衡1.25分鐘。每一試樣之總運行時間為14 min。

質譜

使用配備有電噴霧離子源(Turbo V)之三重四極桿-線性離子阱質譜儀4000 Qtrap，二者皆來自Applied Biosystems/MDS Sciex。基於Dieckhaus等人(2005)公開之方法，使用前體離子全譜掃描(PreIS)方法來以陰離子模式檢測GSH偶聯物。簡言之，在針對 m/z 272 amu之前體掃描全譜掃描離子(在2秒內400 amu至900 amu)時，離子噴霧電壓為-4200 V，源溫度為500°C，使用氮作為氣簾氣及碰撞氣。若母體分子超過500之分子質量，則掃描範圍在2秒內變為500 amu至1000 amu。對於全譜掃描中超過7500 ct之信號(其為背景信號之約5倍)，啟動因診斷片段離子之存在容許陽性GSH加合物之同位素確定及證實之增強型解析率掃描及增強型產物離子掃描。其他儀器設置係如下：氣簾氣：30 psi，CAD氣體：10 psi，氣體1：30 psi，氣體2：50 psi，去簇電位：-70 V，入口電位：-10 V，碰撞能量：-24 V，及室出口電位-15 V。使用Analyst 1.4.2，數據分析實施數據采集，即用MetaboliteID 1.3(Applied Biosystems/MDS Sciex)實施試樣對照(溶劑)比較。(參考文獻：Dieckhaus, C.M.、Fernandez-Metzler, C.L.、King, R.、Krolikowski, P.H.及Baillie, T.A. (2005). Negative ion tandem mass spectrometry for the detection of glutathione conjugates. *Chem Res Toxicol* 18, 630-638)。

GSH之結果於表8中給出。所例示之本發明化合物在GSH分析中未顯示標誌，此指示無可導致特質肝臟毒性之潛在反應性代謝物形成。

表8：GSH結果

化合物編號	GSH結果*
4	無標誌
4-A	無標誌
4-B	無標誌
9	無標誌
27	無標誌
29-A	無標誌
34	無標誌
39	無標誌
70-A	無標誌
70-B	無標誌
71-A	無標誌

* 無標誌：在與對照(DMSO)相比時未觀察到GSH加合物形成。

實例81：在1 mg/kg靜脈內投藥給大鼠後平均血漿濃度及PK參數之比較

在雄性威-漢大鼠(Wister-Han Rat)中實施單一劑量PK以評價測試化合物之藥物動力學性質。經由各別化合物之靜脈內(IV)濃注給兩組動物投藥。針對IV組在投藥後5 min、15 min、30 min、1hr、2hr、4hr、7hr及24hr經由頸靜脈或交替位點收集血液試樣(約20 µL)。將血液試樣置於含有EDTA-K2抗凝劑之管中並在4℃下以5000 rpm離心6 min以自試樣分離血漿。離心後，將所得血漿轉移至清潔管以在LC/MS/MS上進行生物分析。使用WinNonlin® Professional 6.2之非區室化模組計算藥物動力學參數。

PK參數之結果於表9中給出。在大鼠PK研究中，與GS-9620及S-1相比，所例示之本發明化合物明確顯示具有C₀、CL及AUC方面出乎意料優越的PK特性，其中C₀提高5倍至10倍，全身性清除率(CL)降低3倍至5倍，且暴露(AUC)提高5倍至10倍。因此，本發明化合物潛在

地可在臨床應用中引起較小投藥頻率及較低劑量。

表9：平均血漿濃度及PK參數

	平均血漿濃度(nM)				
劑量化合物	GS-9620*	S-1	實例70-A	實例70-B	實例71-A
測試化合物	GS-9620	S-1	實例70-A	實例70-B	實例71-A
時間(h)	IV (1mpk)	IV (1mpk)	IV (1mpk)	IV (1mpk)	IV (1mpk)
0.083	170	534	3052	2782	1848
0.25	102	236	1342	1434	1003
0.5	65.4	125	718	862	537
1	48.1	38	354	461	292
2	21.6	9	110	173	115
4	13	ND	20.5	29.1	18.2
8**	4.17	ND	6.28	16.7	ND
24	ND	ND	ND	ND	ND
C0 (nM)	220	534	3052	2782	1848
CL (mL/min/kg)	205	261	56	48.7	84.6
AUC0-inf (nM.hr)	201	201	1627	1894	1182

*GS-9620數據係獲自WO2016023511。

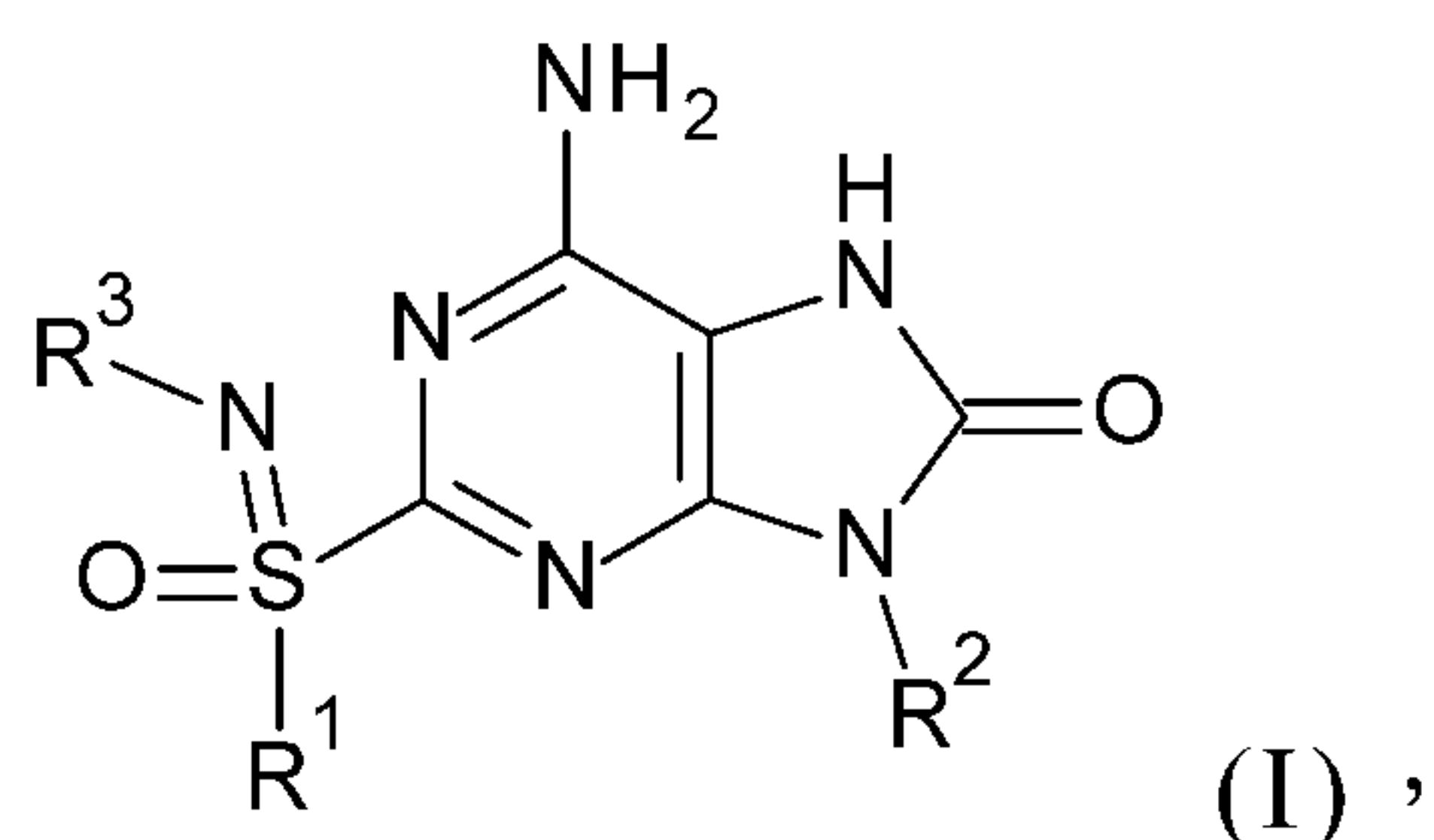
**對於實例70-A、實例70-B及實例71-A為7 hr。

【符號說明】

無

申請專利範圍

1. 一種式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物，



其中

R^1 係 C_{1-6} 烷基、鹵基 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基或吡咯啉基 C_{1-6} 烷基；

R^2 係 C_{1-6} 烷基、苯基 C_{1-6} 烷基、吡啶基 C_{1-6} 烷基或嘧啶基 C_{1-6} 烷基，該苯基 C_{1-6} 烷基、吡啶基 C_{1-6} 烷基及嘧啶基 C_{1-6} 烷基未經取代或經一個、兩個或三個獨立地選自以下之取代基取代：鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氰基、羧基、胺甲醯基、鹵基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基胺基羰基、吡咯啉基羰基及六氫吡啶基羰基；

R^3 係H。

2. 如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物，其中

R^1 係甲基、乙基、丙基、丁基、氯丙基、環己基甲基、甲氧基乙基、甲氧基丙基、吡咯啉基丙基或三氟乙基；

R^2 係異丁基、苄基、氯苄基、氟苄基、溴苄基、氯氟苄基、氯甲基苄基、二氯苄基、二氟苄基、甲基苄基、甲氧基苄基、氰基苄基、胺甲醯基苄基、三氟甲基苄基、甲基磺醯基苄基、甲氧基羰基苄基、羧基苄基、甲氧基乙基胺基羰基苄基、六氫

吡啶基羰基苄基、吡咯啶基羰基苄基、吡啶基甲基、氯吡啶基甲基、甲基吡啶基甲基、嘧啶基甲基或甲基嘧啶基甲基；

R^3 係H。

3. 如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物，其中 R^1 係 C_{1-6} 烷基、鹵基 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基。
4. 如請求項3之化合物或其醫藥上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物，其中 R^1 係甲基、乙基、丙基、丁基、氯丙基、三氟乙基、甲氧基乙基或甲氧基丙基。
5. 如請求項3之化合物或其醫藥上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物，其中 R^1 係 C_{1-6} 烷基。
6. 如請求項2或5之化合物或其醫藥上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物，其中 R^1 係甲基、乙基或丙基。
7. 如請求項6之化合物或其醫藥上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物，其中 R^1 係乙基。
8. 如請求項1及3至5中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物，其中 R^2 係

苯基 C_{1-6} 烷基，該苯基 C_{1-6} 烷基未經取代或經以下取代：鹵素、胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基、羧基、氰基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 基磺醯基及 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基胺基羰基；

吡啶基 C_{1-6} 烷基，該吡啶基 C_{1-6} 烷基未經取代或經 C_{1-6} 烷基取代；或

嘧啶基 C_{1-6} 烷基，該嘧啶基 C_{1-6} 烷基未經取代或經 C_{1-6} 烷基取代。

9. 如請求項8之化合物或其醫藥上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物，其中 R^2 係苄基、甲基苄基、氯苄基、氟苄基、二氟苄

基、氰基苄基、羧基苄基、甲氧基苄基、甲基磺醯基苄基、甲氧基乙基胺基羰基苄基、吡啶基甲基、甲基吡啶基甲基、嘧啶基甲基或甲基嘧啶基甲基。

10. 如請求項9之化合物或其醫藥上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物，其中 R^2 係苄基、甲基苄基、氯苄基、氟苄基、二氟苄基、羧基苄基或甲基吡啶基甲基。

11. 如請求項10之化合物或其醫藥上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物，其中 R^2 係甲基苄基或氯苄基。

12. 如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物，其中

R^1 係 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基；

R^2 係苯基 C_{1-6} 烷基，該苯基 C_{1-6} 烷基未經取代或經以下取代：鹵素、胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基、羧基、氰基及 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基胺基羰基；或

嘧啶基 C_{1-6} 烷基，該嘧啶基 C_{1-6} 烷基未經取代或經 C_{1-6} 烷基取代；

R^3 係H。

13. 如請求項12之化合物或其醫藥上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物，其中

R^1 係甲基、乙基、丙基、丁基或甲氧基乙基；

R^2 係苄基、甲基苄基、氯苄基、氟苄基、氰基苄基、羧基苄基、甲氧基乙基胺基羰基苄基、嘧啶基甲基或甲基嘧啶基甲基；

R^3 係H。

14. 如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物，其中

R^1 係 C_{1-6} 烷基；

R^2 係苯基 C_{1-6} 烷基，該苯基 C_{1-6} 烷基未經取代或經鹵素或 C_{1-6} 烷基取代；

R^3 係H。

15. 如請求項14之化合物或其醫藥上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物，其中

R^1 係乙基或丙基；

R^2 係苄基、氯苄基或甲基苄基；

R^3 係H。

16. 如請求項1或2之化合物或其醫藥上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物，其係選自：

6-胺基-9-苄基-2-(甲基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-8-酮；

6-胺基-9-苄基-2-(乙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-8-酮；

6-胺基-9-苄基-2-(2-甲氧基乙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-8-酮；

6-胺基-9-苄基-2-(丙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-8-酮；

6-胺基-9-苄基-2-(丁基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-8-酮；

6-胺基-9-苄基-2-(3-甲氧基丙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-8-酮；

6-胺基-9-苄基-2-(2,2,2-三氟乙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-8-酮；

6-胺基-9-苄基-2-(環己基甲基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-8-酮；

6-胺基-9-[(4-氯苯基)甲基]-2-(丙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-8-酮；

6-胺基-9-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-(甲基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-8-酮；

6-胺基-2-(3-氯丙基磺醯亞胺基)-9-[(4-甲氧基苯基)甲基]-7H-嘌呤-8-酮；

6-胺基-9-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-(3-吡咯啉-1-基丙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-8-酮；

6-胺基-9-[(4-氯苯基)甲基]-2-(甲基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-8-酮；

6-胺基-9-[(6-氯-3-吡啶基)甲基]-2-(丙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-8-酮；

6-胺基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-(丙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-8-酮；

6-胺基-2-(甲基磺醯亞胺基)-9-(3-吡啶基甲基)-7H-嘌呤-8-酮；

3-[[6-胺基-8-側氧基(oxo)-2-(丙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-9-基]甲基]苯甲腈；

3-[[6-胺基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-9-基]甲基]苯甲醯胺；

6-胺基-2-(甲基磺醯亞胺基)-9-(2-吡啶基甲基)-7H-嘌呤-8-酮；

6-胺基-2-(甲基磺醯亞胺基)-9-(4-吡啶基甲基)-7H-嘌呤-8-酮；

6-胺基-9-異丁基-2-(丙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-8-酮；

6-胺基-9-[(3-氯苯基)甲基]-2-(丙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-8-酮；

6-胺基-2-(丙基磺醯亞胺基)-9-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-7H-嘌呤-8-酮；

6-胺基-9-[(4-氟苯基)甲基]-2-(丙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-8-

- 酮；
- 6-胺基-9-[(4-溴苯基)甲基]-2-(丙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-8-酮；
- 6-胺基-9-[(3,4-二氯苯基)甲基]-2-(丙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-8-酮；
- 6-胺基-9-(3,4-二氟苯基)-2-(丙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-8-酮；
- 6-胺基-9-[(4-氯-3-甲基-苯基)甲基]-2-(丙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-8-酮；
- 6-胺基-2-(丙基磺醯亞胺基)-9-(對甲苯基)-7H-嘌呤-8-酮；
- 6-胺基-9-[(4-氯-3-氟苯基)甲基]-2-(丙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-8-酮；
- 6-胺基-9-[(2,4-二氟苯基)甲基]-2-(丙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-8-酮；
- 4-[[6-胺基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-9-基]甲基]苯甲腈；
- 4-[[6-胺基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-9-基]甲基]苯甲醯胺；
- 6-胺基-9-[(6-甲基-3-吡啶基)甲基]-2-(丙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-8-酮；
- 6-胺基-9-[(2-甲基-4-吡啶基)甲基]-2-(丙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-8-酮；
- 6-胺基-9-[(3-氯-4-甲基-苯基)甲基]-2-(丙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-8-酮；
- 6-胺基-9-[(4-甲基磺醯基苯基)甲基]-2-(丙基磺醯亞胺基)-

7H-嘌呤-8-酮；

4-[[6-胺基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-9-基]甲基]苯甲酸甲酯；

4-[[6-胺基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-9-基]甲基]苯甲酸；

4-[[6-胺基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-9-基]甲基]-N-(2-甲氧基乙基)苯甲醯胺；

6-胺基-9-[[4-(六氫吡啶-1-羰基)苯基]甲基]-2-(丙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-8-酮；

6-胺基-2-(S-丙基磺醯亞胺基)-9-[[4-(吡咯啶-1-羰基)苯基]甲基]-7H-嘌呤-8-酮；

6-甲基-2-(丙基磺醯亞胺基)-9-(嘧啶-5-基甲基)-7H-嘌呤-8-酮；

6-甲基-9-[(2-甲基嘧啶-5-基)甲基]-2-(丙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-8-酮；

6-胺基-9-[(4-氯苯基)甲基]-2-(乙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-8-酮；

6-胺基-2-(乙基磺醯亞胺基)-9-(對甲苯基甲基)-7H-嘌呤-8-酮；及

6-胺基-2-(乙基磺醯亞胺基)-9-[(4-氟苯基)甲基]-7H-嘌呤-8-酮。

17. 如請求項1或2之化合物或其醫藥上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物，其係選自：

6-胺基-9-苄基-2-(丙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-8-酮；

6-胺基-9-[(4-氯苯基)甲基]-2-(丙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-8-酮；

6-胺基-9-[(6-氯-3-吡啶基)甲基]-2-(丙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-8-酮；

6-胺基-9-[(4-氟苯基)甲基]-2-(丙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-8-酮；

6-胺基-9-[(4-溴苯基)甲基]-2-(丙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-8-酮；

6-胺基-2-(丙基磺醯亞胺基)-9-(對甲苯基甲基)-7H-嘌呤-8-酮；

6-胺基-9-[(6-甲基-3-吡啶基)甲基]-2-(丙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-8-酮；

4-[[6-胺基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-9-基]甲基]苯甲酸甲酯；

4-[[6-胺基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-9-基]甲基]苯甲酸；

6-甲基-9-[(2-甲基嘧啶-5-基)甲基]-2-(丙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-8-酮；

6-胺基-9-[(4-氯苯基)甲基]-2-(乙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-8-酮；及

6-胺基-2-(乙基磺醯亞胺基)-9-(對甲苯基甲基)-7H-嘌呤-8-酮。

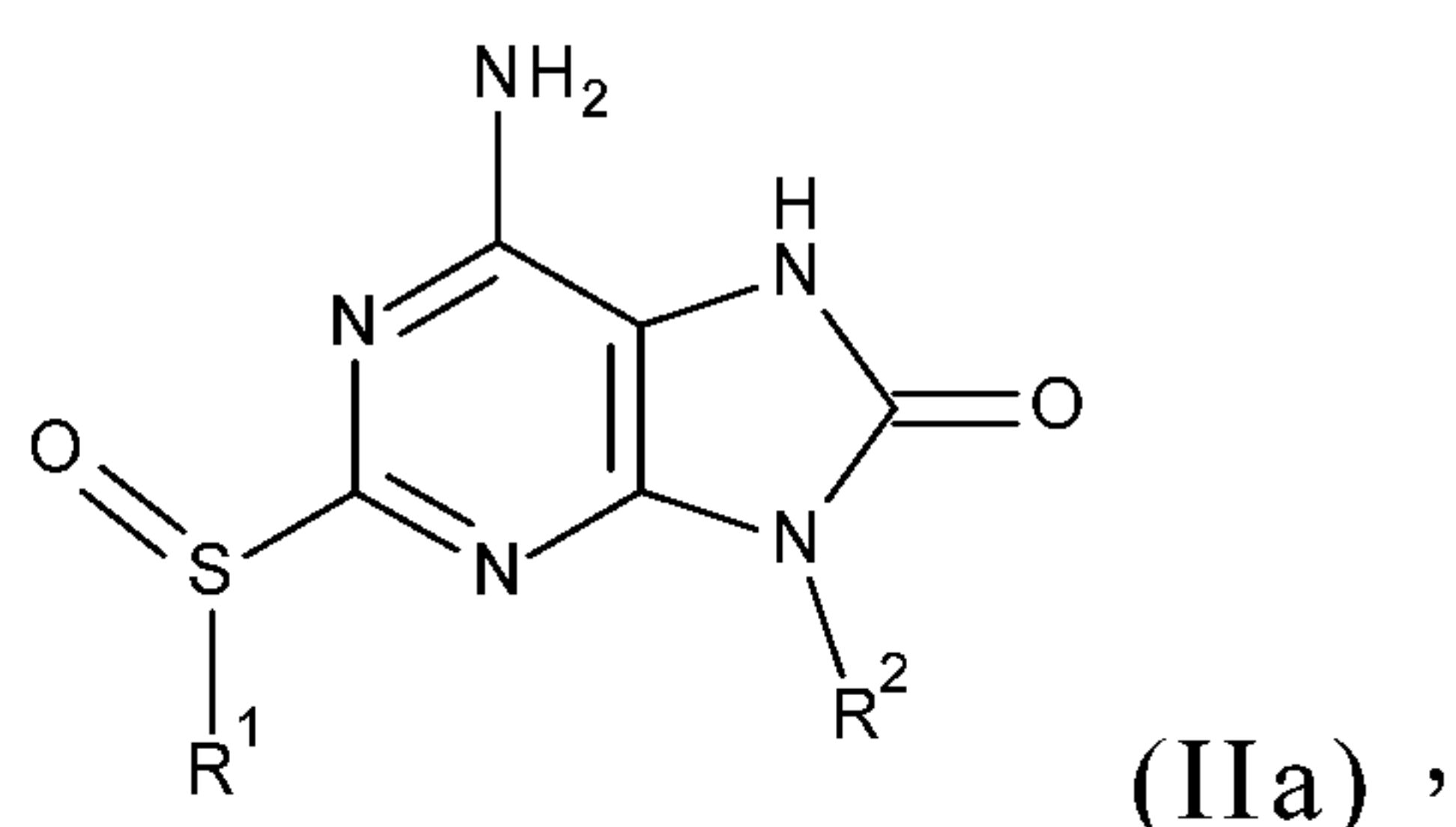
18. 如請求項1至5及12至15中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物，其係選自：

6-胺基-9-[(4-氯苯基)甲基]-2-(乙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-8-酮；及

6-胺基-2-(乙基磺醯亞胺基)-9-(對甲苯基甲基)-7H-嘌呤-8-酮。

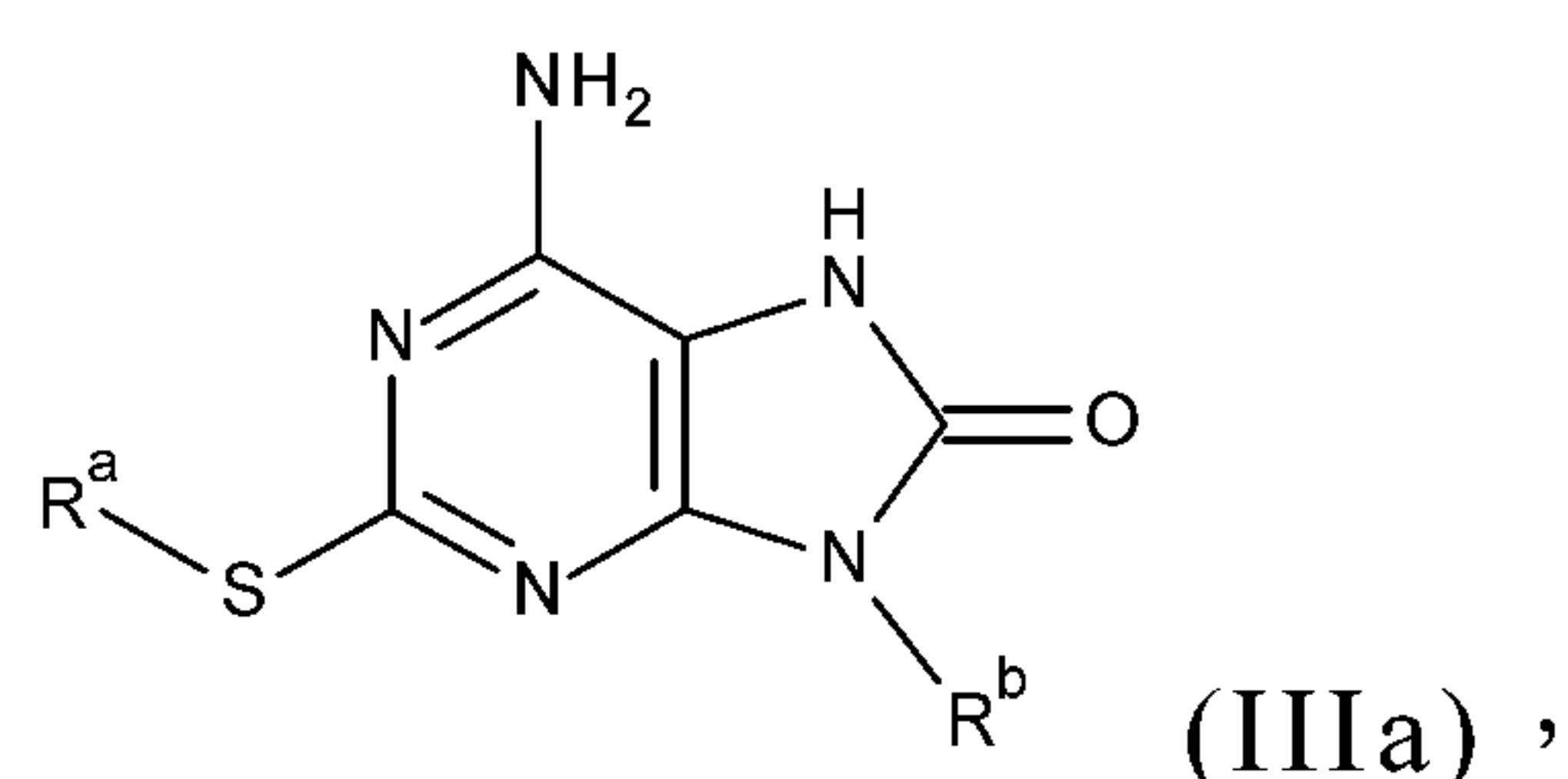
19. 一種製備如請求項1至18中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物之方法，其包含以下步驟：

(a)使式(IIa)化合物



與亞胺化試劑反應；或

(b)使式(IIIa)化合物



與氧化劑反應，隨後與亞胺化試劑反應，其中R^a係R¹或R⁴，R^b係R²或R⁵；

其中R¹、R²、R⁴及R⁵係如請求項1至18中任一項所定義。

20. 如請求項1至5及12至15中任一項之化合物或醫藥上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物，其用作治療活性物質。
21. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至18中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物及治療惰性載劑。
22. 一種如請求項1至18中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物之用途，其用於製備用以治療或預防B型肝炎病毒感染之醫藥品。
23. 如請求項22之用途，其中該醫藥品係用作TLR7激動劑(agonist)。

24. 如請求項22之用途，其中該醫藥品誘導干擾素 α 之產生。
25. 如請求項1至5及12至15中任一項之化合物或醫藥上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物，其用於治療或預防B型肝炎病毒感染。
26. 如請求項1至5及12至15中任一項之化合物或醫藥上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物，其係如請求項19之方法製造。