



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101827596 A

(43) 申请公布日 2010.09.08

(21) 申请号 200880112188.1

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2008.10.15

A61K 31/52 (2006.01)

(30) 优先权数据

A61P 29/00 (2006.01)

07118721.5 2007.10.17 EP

A61P 11/00 (2006.01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010.04.19

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2008/063869 2008.10.15

(87) PCT申请的公布数据

W02009/050198 EN 2009.04.23

(71) 申请人 诺瓦提斯公司

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 R·A·费尔赫斯特

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 黄革生 林柏楠

权利要求书 2 页 说明书 27 页

(54) 发明名称

包含嘌呤衍生物和其他化合物的组合以及其用于治疗炎性和阻塞性气道疾病的用途

(57) 摘要

用于同时、先后或分别给药来治疗炎性或阻塞性气道疾病的药物,该药物包括分开的或同在一起的:组分(A),其是如说明书中所定义的腺苷A_{2a}受体激动剂;和组分(B),其是选自(i)皮质类固醇、(ii)β-2肾上腺素受体激动剂、(iii)抗毒蕈碱剂、(iv)A_{2B}拮抗剂、(v)抗组胺剂、(vi)半胱天冬酶抑制剂、(vii)ENaC抑制剂、(viii)LTB₄拮抗剂、(ix)LTD₄拮抗剂、(x)丝氨酸蛋白酶抑制剂、(xi)PDE4抑制剂和(xii)双重作用的β-2肾上腺素受体激动剂/毒蕈碱拮抗剂的一种或多种化合物。

1. 用于同时、先后或分别给药来治疗炎性或阻塞性气道疾病的药物,该药物包括分开的或同在一起的

(A) 化合物,其选自游离形式或盐或溶剂化物形式的:

((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-二苯基-乙氨基)-2-[(S)-3-(3-吡啶-3-基-脲基)-吡咯烷-1-基]-嘌呤-9-基}-2,3-二羟基-环戊基)-氨基甲酸甲酯;

((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-二苯基-乙氨基)-2-[(R)-3-(3-吡啶-3-基-脲基)-吡咯烷-1-基]-嘌呤-9-基}-2,3-二羟基-环戊基)-氨基甲酸甲酯;

环丙烷甲酸((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-二苯基-乙氨基)-2-[(R)-3-(3-吡啶-3-基-脲基)-吡咯烷-1-基]-嘌呤-9-基}-2,3-二羟基-环戊基)-酰胺;

N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-二苯基-乙氨基)-2-[(R)-3-(3-吡啶-2-基甲基-脲基)-吡咯烷-1-基]-嘌呤-9-基}-2,3-二羟基-环戊基)-丙酰胺三氟乙酸盐;

N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-((S)-1-苄基-2-羟基-乙氨基)-2-[(R)-3-[3-(4-氨磺酰基-苯基)-脲基]-吡咯烷-1-基]-嘌呤-9-基)-2,3-二羟基-环戊基]-2-羟基-乙酰胺;

[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-二苯基-乙氨基)-2-[(R)-3-[3-(3-氨磺酰基-苯基)-脲基]-吡咯烷-1-基]-嘌呤-9-基)-2,3-二羟基-环戊基]-氨基甲酸甲酯;

N, N'-(1S,1S',2R,2R',3S,3S',4R,4R')-4,4'-((S)-2,2'-((3R,3'R)-3,3'-羰基二(氮烷二基)二(吡咯烷-3,1-二基))二(6-((S)-1-羟基-3-苯基丙-2-基氨基)-9H-嘌呤-9,2-二基))二(2,3-二羟基环戊烷-4,1-二基)二(2-羟基乙酰胺);
和

N, N'-(1S,1S',2R,2R',3S,3S',4R,4R')-4,4'-(6,6'-(1R,4R)-环己烷-1,4-二基二(氮烷二基)二(2-(2-(1-甲基-1H咪唑-4-基)乙氨基)-9H-嘌呤-9,6-二基))二(2,3-二羟基环戊烷-4,1-二基)二(2-羟基乙酰胺);

和

(B) 一种或多种化合物,其选自:

(i) 皮质类固醇,

(ii) β -2 肾上腺素受体激动剂,

(iii) 抗毒蕈碱剂,

(iv) A_{2B} 拮抗剂,

(v) 抗组胺剂,

(vi) 半胱天冬酶抑制剂,

(vii) ENaC 抑制剂,

(viii) LTB₄ 拮抗剂,

(ix) LTD₄ 拮抗剂,

(x) 丝氨酸蛋白酶抑制剂,

(xi) PDE4 抑制剂,和

(xii) 双重作用的 β -2 肾上腺素受体激动剂 / 毒蕈碱拮抗剂。

2. 根据权利要求 1 的药物,其中 (B) 选自皮质类固醇、 β -2 肾上腺素受体激动剂和抗毒蕈碱剂。

3. 根据权利要求 1 或 2 的药物,其中 (B) 选自福莫特罗、茚达特罗、格隆溴铵、(R)-3-(2-羟基-2,2-二苯基-乙酰氧基)-1-(异噁唑-3-基氨基甲酰甲基)-1-氮鎓-二环[2.2.2]辛烷和 (R)-3-((R)-2-环己基-2-羟基-2-苯基-乙酰氧基)-1-(异噁唑-3-基氨基甲酰甲基)-1-氮鎓-二环[2.2.2]辛烷。

4. 根据上述权利要求中任意一项的药物,其中 (A) 是 ((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-二苯基-乙氨基)-2-[(R)-3-(3-吡啶-3-基-脲基)-吡咯烷-1-基]-嘌呤-9-基}-2,3-二羟基-环戊基)-氨基甲酸甲酯或其盐或溶剂化物。

5. 药物组合物,其包含有效量的如权利要求 1-4 中任意一项所定义的 (A) 和如权利要求 1-4 中任意一项所定义的 (B) 的混合物以及任选的至少一种可药用的载体。

6. 如权利要求 1-4 中任意一项所定义的 (A) 和如权利要求 1-4 中任意一项所定义的 (B) 在制备药物中的用途,所述药物用于通过同时、先后或分别施用 (A) 和 (B) 的联合疗法来治疗炎性或阻塞性气道疾病。

7. 药物药盒,其包含根据权利要求 5 的药物组合物和用于组合物给药的吸入装置。

8. 药物药盒,其包含分开的单位剂量形式的如权利要求 1-4 中任意一项所定义的 (A) 和如权利要求 1-4 中任意一项所定义的 (B) 以及一个或多个用于 (A) 和 (B) 给药的吸入装置,所述的剂量形式适合于以有效量施用 (A) 和 (B)。

9. 治疗炎性或阻塞性气道疾病的方法,其包括向需要该治疗的个体同时、先后或分别施用有效量的如权利要求 1-4 中任意一项所定义的 (A) 和如权利要求 1-4 中任意一项所定义的 (B)。

包含嘌呤衍生物和其他化合物的组合以及其用于治疗炎性和阻塞性气道疾病的用途

[0001] 本发明涉及有机化合物及其作为药物、特别是治疗炎性或阻塞性气道疾病的药物的用途。

[0002] 在一个方面,本发明提供用于同时、先后或分别给药来治疗炎性或阻塞性气道疾病的药物,该药物包含分开的或同在一起的

[0003] (A) 化合物,其选自游离形式或盐或溶剂化物形式的:

[0004] ((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-二苯基-乙氨基)-2-[(S)-3-(3-吡啶-3-基-脲基)-吡咯烷-1-基]-嘌呤-9-基}-2,3-二羟基-环戊基)-氨基甲酸甲酯;

[0005] ((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-二苯基-乙氨基)-2-[(R)-3-(3-吡啶-3-基-脲基)-吡咯烷-1-基]-嘌呤-9-基}-2,3-二羟基-环戊基)-氨基甲酸甲酯;

[0006] 环丙烷甲酸((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-二苯基-乙氨基)-2-[(R)-3-(3-吡啶-3-基-脲基)-吡咯烷-1-基]-嘌呤-9-基}-2,3-二羟基-环戊基)-酰胺;

[0007] N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-二苯基-乙氨基)-2-[(R)-3-(3-吡啶-2-基甲基-脲基)-吡咯烷-1-基]-嘌呤-9-基}-2,3-二羟基-环戊基)-丙酰胺三氟乙酸盐;

[0008] N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-((S)-1-苄基-2-羟基-乙氨基)-2-[(R)-3-[3-(4-氨基磺酰基-苯基)-脲基]-吡咯烷-1-基]-嘌呤-9-基)-2,3-二羟基-环戊基]-2-羟基-乙酰胺;

[0009] [(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-二苯基-乙氨基)-2-[(R)-3-[3-(3-氨基磺酰基-苯基)-脲基]-吡咯烷-1-基]-嘌呤-9-基)-2,3-二羟基-环戊基]-氨基甲酸甲酯;

[0010] N, N'-(1S,1S',2R,2R',3S,3S',4R,4R')-4,4'-((S)-2,2'-((3R3'R)-3,3'-羰基二(氮烷二基)二(吡咯烷-3,1-二基))二(6-((S)-1-羟基-3-苯基丙-2-基氨基)-9H-嘌呤-9,2-二基))二(2,3-二羟基环戊烷-4,1-二基)二(2-羟基乙酰胺);和

[0011] N, N'-(1S,1S',2R,2R',3S,3S',4R,4R')-4,4'-(6,6'-(1R,4R)-环己烷-1,4-二基二(氮烷二基)二(2-(2-(1-甲基-1H咪唑-4-基)乙氨基)-9H-嘌呤-9,6-二基))二(2,3-二羟基环戊烷-4,1-二基)二(2-羟基乙酰胺);

[0012] 和

[0013] (B) 一种或多种化合物,其选自:

[0014] (i) 皮质类固醇,

[0015] (ii) β -2 肾上腺素受体激动剂,

[0016] (iii) 抗毒蕈碱剂,

[0017] (iv) A_{2B} 拮抗剂,

[0018] (v) 抗组胺剂,

[0019] (vi) 半胱天冬酶抑制剂,

[0020] (vii) ENaC 抑制剂,

[0021] (viii) LTB₄ 拮抗剂,

[0022] (ix) LTD4 拮抗剂,

[0023] (x) 丝氨酸蛋白酶抑制剂,

[0024] (xi) PDE4 抑制剂, 和

[0025] (xii) 双重作用的 β -2 肾上腺素受体激动剂 / 毒蕈碱拮抗剂。

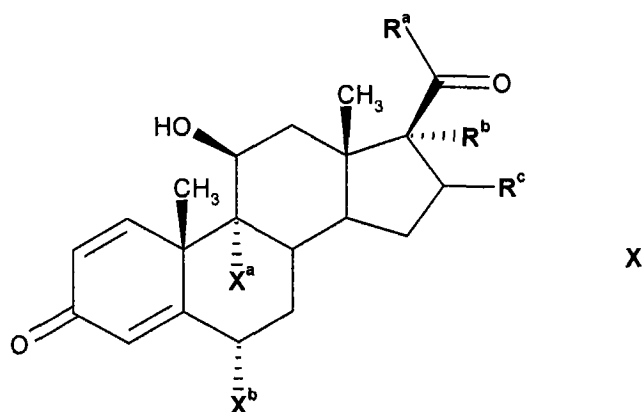
[0026] 在另一个方面, 本发明提供包含有效量的如上文所定义的 (A) 和如上文所定义的 (B) 的混合物以及任选的至少一种可药用载体的药物组合物。

[0027] 在另一方面, 本发明提供治疗炎性或阻塞性气道疾病或与调节透过上皮膜的液体丢失有关的疾病的方法, 其包括向需要该治疗的个体给予有效量的如上文所定义的 (A) 和如上文所定义的 (B)。

[0028] 本发明还提供如上文所定义的 (A) 和如上文所定义的 (B) 在制备用于通过同时、先后或分别给予 (A) 和 (B) 来治疗炎性或阻塞性气道疾病的联合治疗的药物中的用途。

[0029] 在如上所定义的本发明的实施方案中, 皮质类固醇 (B) (i) 可以是 GSK685698、GSK870086 或者例如是式 X 的化合物

[0030]



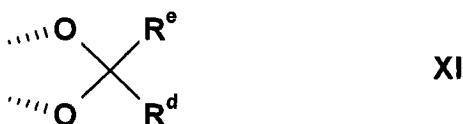
[0031] 或其 1,2- 二氢衍生物, 其中

[0032] R^a 是任选被卤素 (例如氯或氟)、羟基、 C_1 - C_4 - 烷氧基、酰氧基或 C_1 - C_4 - 酰硫基取代的 C_1 - C_4 - 烷基, 或者 R^a 是任选被卤素取代的 C_1 - C_4 - 烷氧基或 C_1 - C_4 - 烷硫基, 或者 R^a 是 5- 或 6- 元杂环基硫基, 或者 R^a 是任选被卤素 (例如氯或氟) 取代的 C_1 - C_4 - 烷硫基,

[0033] R^b 是酰氧基和 R^c 是氢或 C_1 - C_4 - 烷基,

[0034] 或者 R^b 和 R^c 共同表示式 XI 的基团

[0035]



[0036] 其中 R^d 是 C_1 - C_4 - 烷基或 C_3 - C_6 - 环烷基和 R^e 是氢或 C_1 - C_4 - 烷基,

[0037] X^a 和 X^b 各自独立地为氢、氯或氟。

[0038] 当 R^a 是酰氧基取代的 C_1 - C_4 - 烷基时, 酰氧基可以是例如 C_1 - C_{20} - 烷基羰基氧基 (例如乙酰氧基、正丙酰氧基、异丙酰氧基或十六酰氧基) 或 C_3 - C_6 - 环烷基羰基氧基 (例如环己基羰基氧基)。当 R^a 是酰硫基取代的 C_1 - C_4 - 烷基时, 酰硫基可以是例如 C_1 - C_4 - 烷基羰基硫基, 例如乙酰硫基或正丙酰硫基。当 R^a 是 5- 或 6- 元杂环基硫基时, 杂环基可以是 O- 杂环基基团, 例如呋喃酮基。

[0039] 当 R^b 是酰氧基时,其可以是例如 C_1-C_4 -烷基羰基氧基(例如乙酰氧基、正丙酰氧基或正丁酰氧基)、 C_3-C_6 -环烷基羰基氧基(例如环丙基羰基氧基)或者 5- 或 6- 元杂环基羰基氧基(例如呋喃甲酰氧基),或者当 R^b 是酰氧基时,其可以是 $-O-CO-T$ 基团,其中 T 是在环系统中具有 3-15 个原子的一价环状有机基团。合适地, T 是碳环基团或具有一个或多个选自氮、氧和硫的环杂原子的杂环基团。

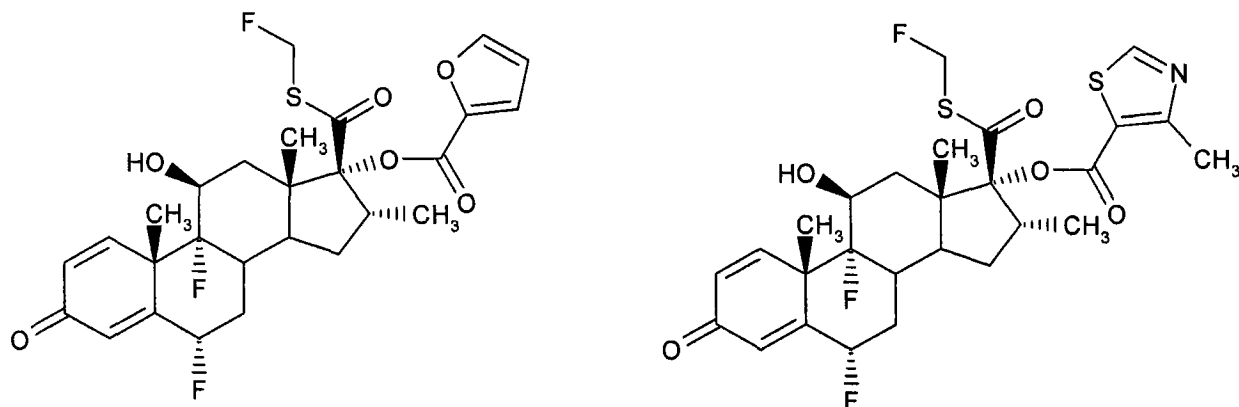
[0040] 当 R^c 是 C_1-C_4 -烷基时,其可以是 α 或 β 构象,更通常是 α 构象。

[0041] 当 R^b 和 R^c 共同表示式 XI 的基团时, R^d 作为 C_3-C_6 -环烷基可以是例如环己基。

[0042] 式 X 的皮质类固醇及其 1,2- 二氢衍生物包括丙酸倍氯米松、布地奈德、丙酸氟替卡松、糠酸莫米松、环索奈德、曲安奈德、氟尼缩松、棕榈酸罗氟奈德、丙酸布替可特、醋丁艾可米松和 WO 03/042229、WO 03/035668、WO 02/100879、WO 02/088167 中所述的。

[0043] 在以上任何地方所定义的本发明进一步的实施方案中,皮质类固醇 (B) (i) 是布地奈德、丙酸氟替卡松、糠酸莫米松或以下化合物之一:

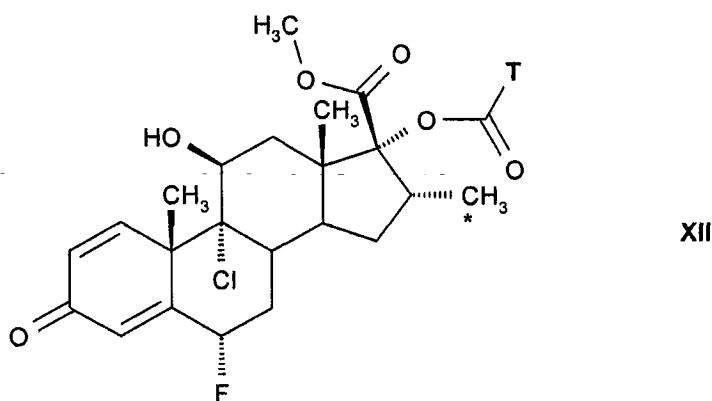
[0044]



[0045] 布地奈德、丙酸氟替卡松和糠酸莫米松及其制备分别记载于美国专利说明书 US 3929768、US 4335121 和 US 4472393 中。

[0046] R^b 为 $-O-CO-T$ 的式 X 的皮质类固醇适当地是式 XII 的化合物

[0047]



[0048] 其中, T 是在环系统中具有 3-15 个原子的一价环状有机基团。

[0049] 合适地, T 是碳环基团或具有一个或多个选自氮、氧和硫的环杂原子的杂环基团。

[0050] 在以上任何地方所定义的本发明的进一步的实施方案中, T 是具有 3-8 个碳原子的脂肪环基团,例如 C_3-C_8 -环烷基(例如环丙基、甲基环丙基、环丁基、甲基环丁基、环戊基、环己基、甲基环己基、二甲基环己基或环庚基),合适地是 C_3-C_6 -环烷基。

[0051] 在另一个实施方案中, T 是具有 5-10 个环原子、其中的一个或多个是选自氮、氧和硫的环杂原子的至少部分饱和的杂环基团, 任选地具有 5-7 个环原子、其中的一个或两个是选自氮和氧的杂原子, 尤其是具有一个环杂原子的 5- 元杂环基团, 例如四氢呋喃基或氧代四氢呋喃基。

[0052] 在进一步的实施方案中, T 是在环系统中具有 5-15 个原子的碳环或杂环芳香基团。例如, T 可以是芳香基团, 其中的环系统是未被取代的或者被一个或多个取代基取代, 取代基选自卤素、氰基、 C_1-C_4 - 烷基、卤代 $-C_1-C_4$ - 烷基、 C_1-C_4 - 烷氧基、 C_1-C_4 - 烷硫基、羟基、 C_1-C_4 - 酰基、 C_1-C_4 - 酰氧基、氨基、 C_1-C_4 - 烷基氨基、二- $(C_1-C_4$ - 烷基) 氨基、 C_1-C_4 - 酰氨基、 C_1-C_4 - 酰基 $(C_1-C_4$ - 烷基)- 氨基、 C_1-C_4 - 烷基磺酰基 $(C_1-C_4$ - 烷基) 氨基、 C_1-C_4 - 烷氧羰基、或 5- 元杂环基, 通常是具有一个或两个氮原子的 N- 杂环基。一类合适的该芳香基团是苯基或萘基, 其任选地被一个或多个 (合适地一个、两个或三个) 取代基取代, 取代基选自氰基、 C_1-C_4 - 烷基、卤代 $-C_1-C_4$ - 烷基、 C_1-C_4 - 烷氧基、卤素、羟基、 C_1-C_4 - 酰氧基、氨基、 C_1-C_4 - 烷基氨基、二- C_1-C_4 - 烷基氨基、 C_1-C_4 - 酰基- 氨基、 C_1-C_4 - 酰基 $(C_1-C_4$ - 烷基) 氨基、 C_1-C_4 - 烷基磺酰基 $(C_1-C_4$ - 烷基) 氨基或 C_1-C_4 - 烷氧基- 羰基, 特别合适的芳香基团包括苯基、氰基苯基、甲基苯基、二甲基苯基、乙基苯基、(三氟甲基) 苯基、二甲氧基- 苯基、二乙氧基苯基、羟基苯基、(甲氨基) 苯基、(甲磺酰基甲基氨基)- 苯基和 (甲氧基- 羰基) 苯基。

[0053] 另一类合适的该芳香基团是具有 6 元杂环的杂环芳香基团, 所述 6 元杂环有 1 个、2 个或 3 个环杂原子 (合适地是氮), 该杂环为未取代的或被 1 个或多个 (优选 1 个、2 个或 3 个) 选自卤素、氰基、羟基、 C_1-C_4 - 酰氧基、氨基、 C_1-C_4 - 烷基- 氨基、二- $(C_1-C_4$ - 烷基) 氨基、 C_1-C_4 - 烷基、羟基- C_1-C_4 - 烷基、卤代 $-C_1-C_4$ - 烷基、 C_1-C_4 - 烷氧基或 C_1-C_4 - 烷硫基的取代基所取代, 并且该杂环任选地与苯环稠合。合适的杂环芳香基团包括这类基团, 其中杂环在环中有 1 个或 2 个氮原子, 特别是吡啶、嘧啶、吡嗪或哒嗪环。特别合适的杂环芳香基团是吡啶基、嘧啶基和吡嗪基, 其任选地被 1 个或 2 个选自卤素 (特别是氯) 或 C_1-C_4 - 烷基 (特别是甲基或正丁基) 的取代基取代。

[0054] 另一类合适的该芳香基团是具有 5 元杂环的杂环芳香基团, 所述 5 元杂环有 1、2 或 3 个选自氮、氧和硫的环杂原子, 该杂环为未取代的或被 1 个或 2 个选自卤素、 C_1-C_4 - 烷基、卤代 $-C_1-C_4$ - 烷基、 C_1-C_4 - 烷氧基、 C_1-C_4 - 烷硫基、氰基或羟基- C_1-C_4 - 烷基的取代基所取代, 并且该杂环任选地与苯环稠合。该杂环芳香基团的具体实例包括这类基团, 其中杂环在环中有 1 个氮、氧或硫原子或者环中有 1 个氧和 1 或 2 个氮原子、或者环中有 1 个硫和 1 或 2 个氮原子, 特别是吡咯、呋喃、噁吩、噁唑、异噁唑、咪唑、吡唑、呋咱、噁唑或噁二唑环。特别合适的杂环芳香基团是吡咯基、呋喃基和噁吩基, 其任选地被 1 个或 2 个选自卤素 (特别是氯或溴)、 C_1-C_4 - 烷基 (特别是甲基或乙基)、卤代 $-C_1-C_4$ - 烷基 (特别是三氟甲基)、 C_1-C_4 - 烷氧基 (特别是甲氧基)、 C_1-C_4 - 烷硫基 (特别是甲硫基)、氰基或羟基- C_1-C_4 - 烷基 (特别是羟甲基) 的取代基取代; 异噁唑基、咪唑基、吡唑基、噁唑基或噁二唑基, 其任选地被 1 个或 2 个 C_1-C_4 - 烷基基团取代; 以及苯并呋喃基、苯并噁吩基和苯并呋咱基。

[0055] 在式 XII 的化合物中, 在皮质类固醇环系统的 16 位所示的甲基基团可以是 α 或 β 构象。16- α - 甲基化合物是特别合适的。

[0056] 特别合适的式 XII 的化合物是其中所示的 16- 甲基基团具有 α 构象并且 T 是 5- 甲基-2- 噁吩基、N- 甲基-2- 吡咯基、环丙基、2- 呋喃基、3- 甲基-2- 呋喃基、3- 甲

基-2-噻吩基、5-甲基-3-异噁唑基、3,5-二甲基-2-噻吩基、2,5-二甲基-3-呋喃基、4-甲基-2-呋喃基、4-(二甲氨基)苯基、4-甲基苯基、4-乙基苯基、2-吡啶基、4-嘧啶基或5-甲基-2-吡嗪基,或者所示的16-甲基基团具有 β 构象并且R是环丙基。

[0057] 使用国际专利申请WO 02/00679中所描述的步骤可以制备其中T含有碱性基团的式XII的化合物及其盐。

[0058] 皮质类固醇(B)(i)例如也可以是非甾体类糖皮质类固醇受体激动剂,例如DE 10261874、WO 00/00531、WO 02/10143、WO 03/82280、WO 03/82787、WO 03/86294、WO 03/104195、WO 03/101932、W004/05229、WO 04/18429、WO 04/19935和WO 04/26248中所描述的那些。

[0059] 说明书中所用的术语具有以下含义:

[0060] 如本文所用的“任选地被取代”是指所述基团能够在一个或多个位置被下文所列的基团中的任意一个或任意组合所取代。

[0061] 如本文所用的“卤代”或“卤素”表示属于元素周期表中的组17(之前的第VII主族)的元素,其可以是例如氟、氯、溴或碘。优选地,卤代或卤素是氟或氯。

[0062] 如本文所用的“ C_1-C_4 -烷基”表示含有1-4个碳原子的直链或支链的烷基。如果规定了不同的碳原子数,那么相应地按照定义理解。

[0063] 如本文所用的“ C_1-C_4 -亚烷基”表示含有1-4个碳原子的直链或支链的亚烷基,合适地是亚乙基或甲基亚乙基。如果规定了不同的碳原子数,那么相应地按照定义理解。

[0064] 如本文所用的“ C_2-C_4 -链烯基”表示含有2-4个碳原子和1个或多个碳-碳双键的直链或支链的烃链。如果规定了不同的碳原子数,那么相应地按照定义理解。

[0065] 如本文所用的“ C_2-C_4 -炔基”表示含有2-10个碳原子和1个或多个碳-碳三键的直链或支链的烃链。如果规定了不同的碳原子数,那么相应地按照定义理解。

[0066] 如本文所用的“ C_3-C_6 -环烷基”表示具有3-6个环碳原子的环烷基,例如单环基团,例如环丙基、环丁基、环戊基或环己基,其任意一者能够被1个或多个(通常是1个或2个) C_1-C_4 -烷基取代。如果规定了不同的碳原子数,那么相应地按照定义理解。

[0067] 如本文所用的“ C_1-C_4 -卤代烷基”表示被1个或多个卤素原子(优选地1、2或3个卤素原子)取代的如上文所定义的 C_1-C_4 -烷基。如果规定了不同的碳原子数,那么相应地按照定义理解。

[0068] 如本文所用的“ C_1-C_4 -烷基氨基”和“二(C_1-C_4 -烷基)氨基”表示分别被1个或2个相同或不同的如上文所定义的 C_1-C_4 -烷基基团取代的氨基。如果规定了不同的碳原子数,那么相应地按照定义理解。

[0069] 如本文所用的“ C_1-C_4 -烷硫基”表示具有1-4个碳原子的直链或支链的烷硫基。如果规定了不同的碳原子数,那么相应地按照定义理解。

[0070] 如本文所用的“ C_1-C_4 -烷氧基”表示含有1-4个碳原子的直链或支链的烷氧基。如果规定了不同的碳原子数,那么相应地按照定义理解。

[0071] 如本文所用的“ C_1-C_4 -烷氧基- C_1-C_4 -烷基”表示被 C_1-C_4 -烷氧基取代的如上文所定义的 C_1-C_4 -烷基。如果规定了不同的碳原子数,那么相应地按照定义理解。

[0072] 如本文所用的“ C_1-C_4 -烷氧基羰基”表示通过氧原子将其连接到羰基基团上的如上文所定义的 C_1-C_4 -烷氧基。如果规定了不同的碳原子数,那么相应地按照定义理解。

[0073] 如本文所用的“C₆-C₁₀-芳基”表示含有 6-10 个碳原子的一价碳环芳香基团,并且其可以是例如单环基团(例如苯基)或二环基团(例如萘基)。优选的 C₆-C₁₀-芳基是 C₆-C₈-芳基,特别是苯基。如果规定了不同的碳原子数,那么相应地按照定义理解。

[0074] 如本文所用的“C₆-C₁₀-芳基磺酰基”表示通过碳原子将其连接到磺酰基基团上的如上文所定义的 C₆-C₁₀-芳基。优选地, C₆-C₁₀-芳基磺酰基是 C₆-C₈-芳基磺酰基。如果规定了不同的碳原子数,那么相应地按照定义理解。

[0075] 如本文所用的“C₇-C₁₄-芳烷基”表示被芳基(例如如上文所定义的 C₆-C₁₀-芳基)取代的烷基(例如如上文所定义的 C₁-C₄-烷基)。优选地, C₇-C₁₄-芳烷基是 C₇-C₁₀-芳烷基,例如苯基-C₁-C₄-烷基,特别是苄基或 2-苯基乙基。如果规定了不同的碳原子数,那么相应地按照定义理解。

[0076] 如本文所用的“C₇-C₁₄-芳烷氧基”表示被芳基(例如 C₆-C₁₀-芳基)取代的烷氧基(例如如上文所定义的 C₁-C₄-烷氧基)。优选地, C₇-C₁₄-芳烷氧基是 C₇-C₁₀-芳烷基,例如苯基-C₁-C₄-烷氧基,特别是苄氧基或 2-苯基乙氧基。如果规定了不同的碳原子数,那么相应地按照定义理解。

[0077] 如本文所用的“芳基”可以是例如未取代的或被 1 个或多个选自卤素、羟基、C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-烷氧基、C₁-C₄-烷氧基-C₁-C₄-烷基、苯基、或被苯基取代的 C₁-C₄-烷基、被苯基取代的 C₁-C₄-烷氧基、C₁-C₄-烷基-取代的苯基和 C₁-C₄-烷氧基-取代的苯基的取代基所取代的亚苯基。优选地,芳基是未取代的或被 1 个或 2 个选自卤素、C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-烷氧基或被苯基取代的 C₁-C₄-烷氧基的取代基所取代的亚苯基。如果规定了不同的碳原子数,那么相应地按照定义理解。

[0078] 如本文所用的“具有至少 1 个环氮、氧或硫原子的 4 至 10 元杂环”可以是例如吡咯、吡咯烷、吡唑、咪唑、三唑、四唑、噁二唑、噁唑、异噁唑、噁吩、噁唑、异噁唑、噁二唑、吡啶、吡嗪、哒嗪、嘧啶、哌啶、哌嗪、三嗪、噁嗪、吗啉代、喹啉、异喹啉、萘啶、二氢化茛或茛。优选的杂环包括噁唑、吡咯烷、哌啶、氮杂环庚烷和异噁唑。如果规定了不同的环原子数,那么相应地按照定义理解。

[0079] “4 至 10 元杂环-C₁-C₄-烷基”表示被如上文所定义的 4 至 10 元杂环取代的如上文所定义的烷基。如果规定了不同的碳原子或环原子数,那么相应地按照定义理解。

[0080] “C₁-C₄-烷基磺酰基”表示被如上文所定义的 C₁-C₄-烷基取代的磺酰基。如果规定了不同的碳原子数,那么相应地按照定义理解。

[0081] “羟基-C₁-C₄-烷基”表示被 1 个或多个(优选 1、2 或 3 个)羟基取代的如上文所定义的 C₁-C₄-烷基。如果规定了不同的碳原子数,那么相应地按照定义理解。

[0082] 在如上所定义的本发明的实施方案中,β-2 肾上腺素受体激动剂(B)(ii)可以是例如被称为长效 β-2 肾上腺素受体激动剂(通常称为“LABA”)的化合物。根据 Battram 等,药理学和实验治疗学杂志(Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics)2006,317,762-770 所公开的方法可以测定药物发挥 β-2 肾上腺素受体激动剂作用的能力。

[0083] 合适的 β-2 肾上腺素受体激动剂包括沙丁胺醇、奥西那林、特布他林、沙美特罗、非诺特罗、丙卡特罗和特别是茛达特罗、福莫特罗、卡莫特罗(carmoterol)、milveterol、NVP-QAC455、GSK159797、GSK159802、GSK597901、GSK642444、GSK678007 及其可药用盐,

以及在 EP 147719、EP 1440966、EP 1460064、EP 1477167、EP 1574501、JP 05025045、JP2005187357、US 2002/0055651、US 2004/0242622、US 2004/0229904、US2005/0133417、US 2005/5159448、US 2005/5159448、US 2005/171147、US2005/182091、US 2005/182092、US 2005/209227、US 2005/256115、US2005/277632、US 2005/272769、US 2005/239778、US 2005/215542、US2005/215590、US 2006/19991、US 2006/58530、US 2006/19991、US2006/58530、WO 93/18007、WO 99/64035、WO 00/75114、WO 01/42193、WO 01/83462、WO 02/045703、WO 02/66422、WO 02/70490、W002/76933、WO 03/093219、WO 03/24439、WO 03/42160、WO 03/42164、WO 03/72539、WO 03/91204、WO 03/99764、WO 04/011416、WO 04/16578、WO 04/16601、WO 04/22547、WO 04/32921、WO 04/33412、WO 04/37768、WO 04/37773、WO 04/37807、WO 04/39762、WO 04/39766、WO 04/45618WO 04/46083、WO 04/80964、WO 04/087142、WO 04/89892、W004/108675、WO 04/108676、WO 05/33121、WO 05/40103、WO 05/44787、WO 05/58867、WO 05/65650、WO 05/66140、WO 05/70908、WO 05/74924、WO 05/77361、WO 05/90288、WO 05/92860、WO 05/92887、WO 05/90287、WO 05/95328、WO 05/102350、WO 06/56471、WO 06/74897、WO 06/8173、WO 07/027133、WO 07/027134、WO 07/102771 或 WO 07/018461 中所描述的那些。

[0084] 抗毒蕈碱剂是抑制乙酰胆碱结合到 M3 毒蕈碱受体上从而抑制支气管收缩的物质或药物。根据国际专利申请 WO 06/048225 中所公开的方法可以测定药物发挥毒蕈碱 M3 拮抗剂作用的能力。合适的抗毒蕈碱剂包括格隆铵盐（特别是氢溴酸盐）、异丙托溴铵、氧托溴铵、噻托铵盐、(R)-3-(2-羟基-2,2-二苯基-乙酰氧基)-1-(异噁唑-3-基氨基甲酰甲基)-1-氮鎓-二环[2.2.2]辛烷、(R)-3-((R)-2-环己基-2-羟基-2-苯基-乙酰氧基)-1-(异噁唑-3-基氨基甲酰甲基)-1-氮鎓-二环[2.2.2]辛烷、CHF 4226(Chiesi)、GSK573719、GSK233705 和 SVT-40776，或者在 EP 424021、US 3714357、US 5171744、US 2005/171147、US 2005/182091、WO 01/04118、WO 02/00652、W002/51841、WO 02/53564、WO 03/00840、WO 03/33495、WO 03/53966、WO 03/87094、WO 04/018422、WO 04/05285、WO 04/96800、W005/077361、WO 05/000815、WO 06/066928、WO 06/066929 和 WO 06/48225 中所描述的那些。

[0085] 本发明的组分 (B) 任选地包括双重的 β -2 肾上腺素受体激动剂/抗毒蕈碱剂，例如联苯-2-基-氨基甲酸 1-(2-((R)-3-((R)-2-羟基-2-(4-羟基-2-氧代-2,3-二氢-苯并噻唑-7-基)-乙氨基)-吡咯烷-1-基)-2-氧代-乙基)-哌啶-4-基酯、GSK961081 和在 US 2004/0167167、US 2004/0242622、US 2005/182092、US 2005/256114、US 2006/35933、WO 04/74246、WO 04/74812、W004/89892 和 WO 06/23475 中所描述的那些。

[0086] A_{2B} 拮抗剂是抑制腺苷 A_{2B} 受体活化的物质或药物。通常，其相对于腺苷 A_1 和 A_{2A} 受体而选择性地抑制 A_{2B} 受体的活化。在 WO 02/42298 中所述的腺苷 A_{2B} 受体报道基因测定法中可以证明其抑制性。在 WO 02/42298 和 WO 03/042214 中描述了合适的 A_{2B} 拮抗剂。

[0087] 在活体内，通过组氨酸脱羧形成组胺。在例如花粉症的变态反应期间释放组胺并且引起平滑肌收缩和毛细血管扩张。抗组胺剂通过阻断其作用部位来抑制组胺的作用。合适的抗组胺药包括盐酸西替利嗪、左西替利嗪、对乙酰氨基酚、富马酸氯马斯汀、异丙嗪、氯雷他定、地氯雷他定、苯海拉明和盐酸非索非那定、阿伐斯汀、阿司咪唑、氮卓斯汀、二甲茚定、依巴斯汀、依匹斯汀、左卡巴斯汀、咪唑斯汀和特非那定以及在 JP2004107299、WO

03/099807 和 WO 04/026841 中所公开的那些。

[0088] 半胱天冬酶抑制剂是抑制半胱天冬酶的活性的物质或药物,半胱天冬酶是一类涉及在哺乳动物细胞中诱导凋亡的酶家族。根据国际专利申请 WO 99/06367 和 WO 99/65451 中所公开的方法可以测定药物发挥半胱天冬酶抑制剂作用的能力。合适的半胱天冬酶抑制剂(包括白介素-1P 转化酶(ICE)抑制剂)包括在加拿大专利说明书 2109646(对-硝基酰苯胺肽)、欧洲专利说明书 EP 519748(肽基衍生物);EP 547699(肽基衍生物);EP 590650(环丙烯衍生物);EP 628550(哒嗪);EP 644197(肽膦氧基-甲基酮);EP644198(α -杂芳氧基甲基酮);国际专利申请 WO 93/05071(肽基衍生物);WO 93/14777(肽基衍生物);WO 93/16710(肽基衍生物);WO 94/00154(肽基衍生物);WO 94/03480(肽基 4-氨基-2,2-二氟-3-氧代-1,6-己二酸衍生物);WO 94/21673(α -酮-酰胺衍生物);WO 95/05152(取代的酮衍生物);WO95/35308(包含氢键基团、疏水性基团和负电基团的抑制剂);WO97/22618(氨基酸或者二肽或三肽酰胺衍生物);WO 97/22619(N-酰氨基化合物)、WO 98-41232、WO 99/06367(靛红磺酰胺);WO 99/65451、WO01/119373、美国专利说明书 US 5411985(γ -吡喃酮-3-乙酸化合物);US5416013(肽基衍生物);US 5430128(三肽基衍生物);US 5434248(三肽基衍生物);US 5565430(N,N'-二酰基胍基醋酸化合物);US 5585357(吡唑基衍生物);US 5656627(包含氢键基团、疏水性基团和负电基团的抑制剂);US5677283(吡唑基衍生物);US 6054487、US 6531474、US 20030096737 和英国专利说明书 GB 2, 278, 276(γ -吡喃酮-3-醋酸化合物)中所公开的那些,以及在国际专利申请 WO 98/10778、WO 98/11109、WO 98/11129 和 WO03/32918 中所公开的那些。

[0089] ENaC 抑制剂是抑制上皮钠离子通道的活性的物质或药物。这些通道控制吸收进入血流的液体从而调节气道表面液体体积。如果以某种方式阻断这些通道,液体将聚集在管腔中,其促进粘液前体水化并且刺激粘液清除。ENaC 抑制剂能够增强粘液清除从而可以用于治疗与粘膜纤毛清除缺陷有关的疾病。已知吡嗪羧酰胺(例如阿米洛利、benzamil 和二甲基-阿米洛利(DMA))阻断人上皮钠通道。阿米洛利已经在临床上用作利尿剂,但是其短的半衰期使其不适用于治疗气道疾病。通过用 Baucher 等在 Am. J. Respir. Crit. Care Med. 150 :221-281(1994) 中所述的方法测量经上皮的短路电流或者通过使用 WO 2002/087306 或 WO 2004/72645 中所述的测定法能够测定 ENaC 抑制剂活性。合适的 ENaC 抑制剂包括 BAY39-9437 以及在国际专利申请 WO 07/071400 和 WO 07/071396 中所公开的那些。

[0090] 白三烯 B4 拮抗剂抑制 LTB4 受体。该化合物用于治疗对 LTB4 受体的抑制有应答的情况,特别是炎症或过敏。合适的 LTB4 拮抗剂包括 BIIL284、CP-195543、DPC11870、LTB4 乙醇酰胺、LY 293111、LY 255283、CGS025019C、CP-195543、ONO-4057、SB 209247、SC-53228 和在 US5451700 和 WO 04/108720 中所描述的那些。

[0091] 白三烯是源自作用于平滑肌的花生四烯酸的产物,并且其能够对呼吸系统疾病和炎症性疾病(例如哮喘和关节炎)负有责任。白三烯 D4 拮抗剂抑制 LTD4 受体。该化合物用于治疗对 LTD4 受体的抑制有应答的情况,特别是炎症或过敏。合适的 LTD4 拮抗剂包括孟鲁司特、普仑司特、扎鲁司特、安可来、SR2640、Wy-48, 252、ICI 198615、MK-571、LY-171883、Ro 24-5913 和 L-648051。

[0092] 丝氨酸蛋白酶抑制剂是抑制丝氨酸蛋白酶的物质或药物。丝氨酸蛋白酶包括胰蛋白酶、matriptase、prostasin (PRSS8)、纤维蛋白溶酶、tPA、uPA、Xa、IXa、凝血酶、组织因子、补体因子、类胰蛋白酶、HNE、激肽释放酶（血浆和组织）、matriptase 和 TRMPSS 3 和 4。丝氨酸蛋白酶抑制剂也包括通道激活蛋白酶抑制剂，例如抗痛素、抑酞酶、苜蓿、卡莫司他、加贝酯、亮肽素、萘莫司他、胃酶抑素 A、利巴韦林、司匹司他和乌司他丁。合适的胰蛋白酶抑制剂包括帕莫司他甲磺酸盐和一般地或具体地记载于 US 6469036（例如 RWJ-58643 (J&J)）、EP 556024（例如 TO-195 (Torii)）、US 6469036（例如 RWJ-56423 (Ortho-McNeil)）、JP96020570（例如 TT-S24 (Teikoko Chemical)）、EP588655 和 W00181314 中的那些化合物。已知 Matriptase 和 prostasin (PRSS8) 抑制剂作为胰蛋白酶样丝氨酸蛋白酶抑制剂。合适的 Xa 抑制剂包括磺达肝素钠、rivaroxaban、依达肝素钠、apixaban 和 otamixaban 和一般地或具体地记载于 US6469036（特别是 RWJ-58643 (J&J)）、US 6022861、US 6211154（特别是 MLN-1021 (Millenium)）、FR2773804（例如 SR123781 (Sanofi-Aventis)）、DE 19829964（例如 tanogitran）、US 6469026、WO 00/01704（例如 BIBR-1109 (Boehringer Ingelheim)）、DE 19829964（例如 BIBT-0871、BIBT-1011 和 BIBT-0932CL (Boehringer Ingelheim)）和 DE19816983 中的那些化合物。用于本发明的其他的因子 Xa 抑制剂包括明确地在综述文章 Expert Opin. Ther. Patents (2006) 16 (2) :119-145 中公开的那些化合物，例如 DX-9065a、DPC-423、Razaxaban、BAY59-7938 和 5-153 号化合物。合适的凝血酶抑制剂包括阿戈托班、甘草酸（配体）、odiparcil、corthrombin、一般地或具体地记载于 US5523308 (J&J)、WO 91/02750（例如 Hirulog-1 (Biogen)）、DE19706229（例如 dabigratan 和 dabigratan etexilate）、AU 8551553（例如依非加群硫酸盐水合物）、WO 93/11152（例如伊诺加群）、US 2003134801（例如 LB-30870 (LG Chem)、Org42675 (Akzo Nobel)）、EP 559046（例如奈沙加群）、WO 01/070736（例如 SSR-182289）、EP 615978（例如 S-18326 (Servier)）、WO 95/13274（例如 UK-156406 (Pfizer)）、EP 0918768（例如 AT-1362 (C&C Research Labs)）、WO 00/55156（例如 AT-1459 (C&C Research Labs)）、JP1999502203（例如 BCH-2763 (Nat Res Council of Canada)）、EP623596（例如 BMS-189090 (BMS)）、CA 2151412（例如 BMS-191032 (BMS)）、US5037819（例如 BMY-43392-1 (BMS)）、GB 2312674（例如 CGH-1484A (Novartis)）、EP 739886（例如 CI-1028、LB-30057 和 PD-172524 (LGChem)）、DE 4115468（例如 CRC-220 (Dade Behring Marburg)）、AU8817332（例如 DuP-714 (BMS)）、JP 96333287（例如 F-1070 (Fuji Yakuhin)）、WO 97/01338（例如 L-373890、L-374087 和 L-375052 (Merck)）、W097/40024（例如 L-375378 (Merck)）、WO 98/42342（例如 L-376062 (Merck)）、WO 02/51824（例如 LK-658 和 LK-732 (Lek)）、WO 97/05160（例如 LR-D/009 (Guidotti)）、EP 479489（例如 LY-293435 (Lilly)）、AU 8945880（例如 MDL-28050 (Sanofi Avenits)）、EP 195212（例如 MDL-73756 (Sanofi Avenits)）、AU 9059742（例如 MDL-74063 (Sanofi Avenits)）、JP90289598（例如 Cyclotheonamide A）、WO 99/65934（例如 NAPAP-PS (Organon)）、E0858464（例如 Org-37432 (Organon)）、WO 98/47876（例如 Org-37476 (Organon)）、WO 98/07308（例如 Org-39430 (Organon)）、EP217286（例如 OS-396）、CA 2152205（例如 S-30266 (Adir)）、EP 792883（例如 S-31214 和 S-31922 (Servier)）、EP 471651（例如 SDZ-217766 和 SDZ-MTH-958 (Novartis)）、WO 95/13274（例如 UK-179094 (Pfizer)）、W097/16444（例如 UK-285954 (Pfizer)）、WO

98/01428(例如 XU-817(BMS))、JP 96020597、US 5510369、WO 97/36580、WO 98/47876、WO98/47876、WO 97/46553、WO 98/42342、WO 97/46553、EP 863755、US 5891909、WO 99/15169、EP 0815103、US 6117888、WO 00/75134、WO 00/75134、WO 01/38323、EP 00944590、WO 02/64140、EP 1117660、EP 0944590 和 EP 0944590 中的那些化合物。合适的类胰蛋白酶抑制剂包括肥大细胞类胰蛋白酶抑制剂,例如一般地或具体地记载于 WO 94/20527 中的那些化合物(特别是 APC-366(Celera)),和化合物 APC-2059(Bayer)、AVE-8923(Sanofi-Aventis)、MOL-6131(Molecumetics) 和 M-58539(Mochida)。合适的激肽释放酶抑制剂包括西曲酸酯和 ecallantide。

[0093] 合适的 PDE4 抑制剂是例如西洛司特 (**Ariflo®** GlaxoSmithKline)、罗氟司特 (Byk Gulden)、V-11294A (Napp)、BAY19-8004 (Bayer)、SCH-351591 (Schering-Plough)、Arofylline (Almirall Prodesfarma)、PD189659/PD168787 (Parke-Davis)、AWD-12-281 (Asta Medica)、CDC-801 (Celgene)、SelCID (TM) CC-10004 (Celgene)、VM554/UM565 (Vernalis)、T-440 (Tanabe)、KW-4490 (Kyowa HakkoKogyo)、GRC 3886 (Oglemilast, Glenmark)、GSK256066、和在 WO92/19594、WO 93/19749、WO 93/19750、WO 93/19751、WO 98/18796、WO 99/16766、WO 01/13953、WO 03/39544、WO 03/104204、WO03/104205、WO 04/000814、WO 04/000839、WO 04/005258、WO04018450、WO04/018451、WO 04/018457、WO 04/018465、WO 04/018431、WO 04/018449、WO 04/018450、WO 04/018451、WO 04/018457、WO04/018465、WO 04/019944、WO 04/019945、WO 04/045607、WO 04/037805、WO 04/063197、WO 04/103998、WO 04/111044、WO 05012252、WO05012253、WO 05/013995、WO 05/030725、WO 05/030212、WO 05/087744、WO 05/087745、WO 05/087749 和 WO 05/090345 中所描述的那些。

[0094] 含有碱性中心的本发明的化合物(即 A 和 / 或 B 的化合物)能够形成酸加成盐,特别是可药用的酸加成盐。本发明的化合物的可药用的酸加成盐包括无机酸,例如氢卤酸(例如氢氟酸、氢氯酸、氢溴酸、氢碘酸)、硝酸、硫酸、磷酸;和有机酸,例如脂肪族单羧酸(例如甲酸、乙酸、三氟乙酸、丙酸和丁酸、辛酸、二氯乙酸、马尿酸)、脂肪族羧酸(例如乳酸、柠檬酸、酒石酸或苹果酸、葡萄糖酸、扁桃酸)、二羧酸(例如马来酸或琥珀酸、己二酸、天冬氨酸、富马酸、谷氨酸、丙二酸、癸二酸)、芳香族羧酸(例如苯甲酸、对氯苯甲酸、烟酸、二苯乙酸或三苯乙酸)、芳香族羧酸(例如邻羟基苯甲酸、对羟基苯甲酸、1-羟基萘-2-羧酸或 3-羟基萘-2-羧酸)、和磺酸(例如甲磺酸或苯磺酸、乙磺酸、乙烷-1,2-二磺酸、2-羟基-乙磺酸、(+)-樟脑-10-磺酸、萘-2-磺酸、萘-1,5-二磺酸或对甲苯磺酸的盐。通过已知的成盐方法可以由本发明的化合物制备这些盐。

[0095] 含有酸性基团(例如羧基)的本发明的化合物也能够与碱成盐,具体地讲是可药用的碱,例如本领域中所熟知的那些;合适的该类盐包括金属盐,特别是碱金属或碱土金属盐(如钠、钾、镁或钙盐),或者与氨或可药用的有机胺或杂环碱(例如乙醇胺、苄胺或吡啶、精氨酸、苄乙苄胺、苄卞生、二乙醇胺、4-(2-羟基-乙基)吗啉、1-(2-羟基乙基)吡咯烷、N-甲基谷氨酰胺、哌嗪、三乙醇胺或氨基丁三醇)形成的盐。通过已知的成盐方法可以由本发明的化合物制备这些盐。含有酸性基团(例如羧基)的本发明的化合物也可以是具有季铵中心的两性离子。

[0096] 用常规的方法,游离形式的本发明的化合物可以转化为盐形式,反之亦然。游离或

盐形式的化合物能够以水合物或含有用于结晶的溶剂的溶剂化物的形式被得到。用常规的方法能够从反应混合物回收并纯化本发明的化合物。用常规的方法（例如通过分馏结晶或者相应的不对称取代的（例如光学活性的）起始材料进行不对称合成）可以得到异构体（例如对映异构体）。

[0097] 本发明的某些化合物含有至少一个不对称碳原子并且因此其以光学活性异构体或其混合物（例如外消旋混合物）而存在。在存在另外的不对称中心的情况下，本发明也包括各个光学活性异构体及其混合物（例如非对映异构的混合物）。

[0098] 本发明包括全部这类形式，具体地讲纯的异构形式。通过常规的方法可以将不同的异构形式彼此分离或者拆分，或者通过常规的合成方法或者立体选择性合成或不对称合成可以得到任何给定的异构体。由于本发明的化合物是为了用于药物组合物，容易理解其优选以基本上纯的形式提供，例如至少 60% 纯、更合适地至少 75% 纯和优选地至少 85%、尤其至少 98% 纯（% 是基于重量比）。化合物的不纯的制品可以用于制备用于药物组合物的更纯的形式；这些化合物的较不纯的制品应该含有至少 1%、更合适地至少 5% 和优选地 10-59% 的本发明的化合物。

[0099] 本发明包括所有可药用的同位素标记的本发明的化合物，其中 1 个或多个原子被具有相同原子序数、但原子质量或质量数不同于自然界通常所发现的原子质量或质量数的原子所代替。适合包含于本发明的化合物中的同位素的实例包括氢的同位素（例如 ^2H 和 ^3H ）、碳的同位素（例如 ^{11}C 、 ^{13}C 和 ^{14}C ）、氯的同位素（例如 ^{36}Cl ）、氟的同位素（例如 ^{18}F ）、碘的同位素（例如 ^{123}I 和 ^{125}I ）、氮的同位素（例如 ^{13}N 和 ^{15}N ）、氧的同位素（ ^{15}O 、 ^{17}O 和 ^{18}O ）和硫的同位素（例如 ^{35}S ）。

[0100] 某些同位素标记的本发明的化合物（例如掺杂有放射性同位素的那些化合物）用于药物和 / 或底物组织分布研究。放射性同位素氚（ ^3H ）和碳-14（ ^{14}C ）由于其易于掺入和容易检测而特别用于该目的。用较重的同位素（例如氘（ ^2H ））取代可以提供一定的由更高的代谢稳定性所带来的治疗益处（例如增加的体内半衰期或减少的剂量需求），因此在某些情况下其可以是优选的。用正电子发射同位素（例如 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 和 ^{13}N ）取代，能够用于检验底物受体占有率的正电子发射断层摄影（PET）研究。

[0101] 通常能够通过本领域的技术人员已知的常规的技术，或者通过与所附的实施例中所述的用合适的同位素标记的药物代替之前所用的未标记的药物的方法相类似的方法制备同位素标记的本发明化合物。

[0102] 根据本发明的可药用的溶剂包括那些溶剂，其中结晶的溶剂可以被同位素标记取代，例如 D_2O 、 d_6 -丙酮或 d_6 -DMSO。

[0103] (A) 的化合物激活腺苷 $\text{A}_{2\text{A}}$ 受体，即其是 $\text{A}_{2\text{A}}$ 受体激动剂。用 L. J. Murphree 等在 *Molecular Pharmacology* 61, 455-462 (2002) 中所述的方法可以证明其作为 $\text{A}_{2\text{A}}$ 激动剂的性质。

[0104] 下文的实施例的化合物在以上的试验中具有在 $1.0 \mu\text{M}$ 以下的 K_i 值。例如，实施例 1 的化合物具有 $0.004 \mu\text{M}$ 的 K_i 值。

[0105] 考虑到 (A) 的化合物激活腺苷 $\text{A}_{2\text{A}}$ 受体，根据本发明的药物或者药物组合物（在下文中或者指“本发明的药物”）用于治疗至少部分地对腺苷 $\text{A}_{2\text{A}}$ 受体的激活有应答的病症，特别是炎症或过敏。根据本发明的治疗可以是针对症状的或者预防性的。

[0106] 因此,本发明的药物用于治疗炎性或阻塞性气道疾病,导致例如减少组织损伤、气道炎症、支气管高反应性、重塑或疾病进展。

[0107] 如上文所述的药物或药物组合物(即混在一起的或分开的(A)和(B))合适地通过吸入进行给药,即(A)和(B)或其混合物是可吸入的形式。例如,药物(即(A)和/或(B))的可吸入形式可以是包含在溶液或分散于抛射剂中的活性成分(即分开的或混在一起的(A)和(B))的微粉化的组合物(例如气雾剂),或者是包含在水、有机或水/有机介质中的活性成分的溶液或分散液的可雾化的组合物。例如,药物的可吸入形式可以是包含在溶液或分散于抛射剂中的(A)和(B)的混合物的气雾剂,或者是含有在溶液或分散于抛射剂中的(A)的气雾剂和含有在溶液或分散于抛射剂中的(B)的气雾剂的组合。在另一个实施例中,可吸入形式是包含在水、有机或水/有机介质中的(A)和(B)的分散液、或者在该介质中的(A)的分散液和在该介质中的(B)的分散液的组合的可雾化的组合物。

[0108] 适合于用作可吸入形式的药物的气雾剂组合物可以包含在溶液或分散于抛射剂中的活性成分,抛射剂可以选自本领域中已知的任何抛射剂。合适的抛射剂包括烃类(例如正丙烷、正丁烷或异丁烷)或2种或多种该烃类的混合物、和卤代烃(例如氯和/或氟取代的甲烷、乙烷、丙烷、丁烷、环丙烷或环丁烷,例如二氯二氟甲烷(CFC 12)、三氯氟甲烷(CFC11)、1,2-二氯-1,1,2,2-四氟乙烷(CFC114)或特别地1,1,1,2-四氟乙烷(HFA134a)和1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷(HFA227))或2种或多种该卤代烃的混合物。当活性成分存在于在抛射剂中的混悬液之中时,即当其以微粒形式分散于抛射剂中时,气雾剂组合物也可以含有润滑剂和表面活性剂,其可以选自本领域中已知的那些润滑剂和表面活性剂。其他合适的气雾剂组合物包括无表面活性剂或基本上无表面活性剂的气雾剂组合物。气雾剂组合物可以含有占抛射剂的重量约5%重量、例如0.0001-5%、0.001-5%、0.001-3%、0.001-2%、0.001-1%、0.001-0.1%、或0.001-0.01%重量的活性剂。如果存在,润滑剂和表面活性剂的量分别可以达到占气雾剂组合物的重量的5%和0.5%。气雾剂组合物也可以含有达到组合物重量的30%的量的共溶剂(例如乙醇),特别是对于来自加压定量吸入装置的给药。气雾剂组合物可以进一步含有例如多达组合物的重量的20%、通常0.001-1%的量的填充剂,例如糖类(例如乳糖、蔗糖、右旋糖、甘露醇或山梨醇)。

[0109] 在本发明的另一个实施方案中,可吸入的形式是干粉,即(A)和/或(B)存在于干粉中,所述的干粉包含精细粉碎的(A)和/或(B)和任选的至少一种微粒可药用的载体,其可以是1种或多种已知的作为可药用的载体的材料,任选地选自己知的在干粉吸入组合物中作为载体的材料,例如糖类,包括单糖、二糖、多糖和糖醇(例如阿拉伯糖、葡萄糖、果糖、核糖、甘露糖、蔗糖、海藻糖、乳糖、麦芽糖、淀粉、右旋糖酐、甘露醇或山梨糖醇)。特别合适的载体是乳糖。用于干粉吸入装置的干粉可以以单位剂量包含在胶囊(例如明胶或塑料的胶囊)或泡罩(例如铝或塑料的泡罩)中,干粉吸入装置可以是单剂量的或多剂量的装置,合适地,(A)和/或(B)的剂量单位和载体的量使每个胶囊的粉末总重量达到5mg至50mg。或者,干粉可以包含在适合于每次启动可递送例如3-25mg干粉的多剂量干粉吸入装置的贮器中。

[0110] 在药物的精细粉碎的微粒形式中和在活性成分以微粒形式存在的气雾剂组合物中,活性成分的平均粒径最多为约10 μ m、例如0.1-5 μ m、优选1-5 μ m。如果存在的话,微粒载体通常的最大粒径达到300 μ m、优选地212 μ m,并且适宜地具有40-100 μ m、例如

50-75 μm 的平均粒径。通过常规的方法（例如通过在空气喷射研磨机、球磨机或振动研磨机中研磨、过筛、微量沉淀、喷雾干燥、冷冻干燥或者从常规溶剂或从超临界介质中受控结晶），能够使活性成分的粒径和存在于干粉组合物中的微粒载体的粒径减小到需要的水平。

[0111] 可吸入的药物可以用适合于可吸入形式的吸入装置进行给药，该装置是本领域中熟知的。因此，本发明也提供了包含如上文所述的可吸入形式的如上文所述的药物或药物组合物以及一种或多种吸入装置的药物产品。在另一方面，本发明提供吸入装置，或者 2 个或多个吸入装置的包装，其含有如上文所述的可吸入形式的药物或药物组合物。

[0112] 当活性成分的可吸入形式是气雾剂组合物时，吸入装置可以是适合于递送定量（例如 10-100 μl ，例如 25-50 μl ）的组合物的有阀门的气雾剂瓶，即已知作为定量吸入器的装置。合适的该气雾剂瓶和在其中含有加压气雾剂组合物的方法为吸入疗法领域中的技术人员所熟知。例如，气雾剂组合物可以由有涂层的罐给药，例如如 EP-A-0642992 中所述。当活性成分的可吸入形式是可雾化的水、有机或水 / 有机分散液时，吸入装置可以是已知的喷雾器，例如常规的气动喷雾器（例如空气喷射喷雾器）或超声喷雾器，喷雾器可以含有例如 1-50ml、通常 1-10ml 的分散液；或者是手提式喷雾器，有时是指柔和的烟雾或柔和的喷雾吸入器，例如电子控制装置（例如 AERx (Aradigm, US) 或 Aerodose (Aerogen)) 或机械装置（例如 RESPIMAT (Boehringer Ingelheim) 喷雾器，其能获得比常规喷雾器小得多的喷雾体积（例如 10-100 μl ））。当活性成分的可吸入形式是精细粉碎的微粒形式时，吸入装置可以是例如干粉吸入装置（其适合于从包含含有单位剂量的 (A) 和 / 或 (B) 的干粉的胶囊或泡罩递送干粉），或者多剂量干粉吸入 (MDPI) 装置（其适合于每次启动可递送例如 3-25mg 的包含单位剂量的 (A) 和 / 或 (B) 的干粉）。干粉组合物合适地含有稀释剂或载体（例如乳糖）和帮助保护产品功效不因湿气而退化的化合物（例如硬脂酸镁）。合适的该类干粉吸入装置是熟知的。例如，用于递送包囊形式的干粉的合适装置记载于 US 3991761 中，而合适的 MDPI 装置记载于 WO 97/20589 中。

[0113] 本发明的药物合适地是药物组合物，所述的药物组合物包含如上文所定义的 (A) 和如上文所定义的 (B) 的混合物，以及任选的至少一种如上文所述的可药用的载体。

[0114] 化合物 (A) 与甾体 (B) 的摩尔比通常可以是 100 : 1 至 1 : 300、例如 50 : 1 至 1 : 100 或 20 : 1 至 1 : 50、优选 10 : 1 至 1 : 20、更优选 5 : 1 至 1 : 10、3 : 1 至 1 : 7 或 2 : 1 至 1 : 2。组分 (A) 和组分 (B) 可以以同样的比例分别给药。

[0115] 用于吸入的 (A) 的合适的每日剂量可以是 10 μg 至 5000 μg 、例如 20 至 4000 μg 、50 至 3000 μg 、50 至 2000 μg 、50 至 1000 μg 、50 至 500 μg 、50 至 400 μg 、50 至 300 μg 、50 至 200 μg 或 50 至 100 μg 。

[0116] 化合物 (A) 与 LABA (B) 的摩尔比通常可以是 300 : 1 至 1 : 300、例如 100 : 1 至 1 : 100 或 50 : 1 至 1 : 50、优选 20 : 1 至 1 : 20、更优选 10 : 1 至 1 : 10、5 : 1 至 1 : 5 或 2 : 1 至 1 : 2。组分 (A) 和组分 (B) 可以以同样的比例分别给药。

[0117] 化合物 (A) 与 LAMA (B) 的摩尔比通常可以是 300 : 1 至 1 : 300、例如 100 : 1 至 1 : 100 或 50 : 1 至 1 : 50、优选 20 : 1 至 1 : 20、更优选 10 : 1 至 1 : 10、5 : 1 至 1 : 5 或 2 : 1 至 1 : 2。组分 (A) 和组分 (B) 可以以同样的比例分别给药。

[0118] 当 (B) 是 $A_{2\beta}$ 拮抗剂时，用于吸入的合适的每日剂量可以是 20 μg 至 5000 μg 、例如 20 至 4000 μg 、50 至 3000 μg 、50 至 2000 μg 、50 至 1000 μg 、50 至 500 μg 、50 至 400 μg 、50

至 300 μ g、50 至 200 μ g 或 50 至 100 μ g。

[0119] 当 (B) 是抗组胺剂时,用于吸入的合适的每日剂量可以是 20 μ g 至 5000 μ g、例如 20 至 4000 μ g、50 至 3000 μ g、50 至 2000 μ g、50 至 1000 μ g、50 至 500 μ g、50 至 400 μ g、50 至 300 μ g、50 至 200 μ g 或 50 至 100 μ g。

[0120] 当 (B) 是半胱天冬酶抑制剂时,用于吸入的合适的每日剂量可以是 20 μ g 至 5000 μ g、例如 20 至 4000 μ g、50 至 3000 μ g、50 至 2000 μ g、50 至 1000 μ g、50 至 500 μ g、50 至 400 μ g、50 至 300 μ g、50 至 200 μ g 或 50 至 100 μ g。

[0121] 当 (B) 是 ENaC 抑制剂时,用于吸入的合适的每日剂量可以是 20 μ g 至 5000 μ g、例如 20 至 4000 μ g、50 至 3000 μ g、50 至 2000 μ g、50 至 1000 μ g、50 至 500 μ g、50 至 400 μ g、50 至 300 μ g、50 至 200 μ g 或 50 至 100 μ g。

[0122] 当 (B) 是 LTB₄ 拮抗剂时,用于吸入的合适的每日剂量可以是 20 μ g 至 5000 μ g、例如 20 至 4000 μ g、50 至 3000 μ g、50 至 2000 μ g、50 至 1000 μ g、50 至 500 μ g、50 至 400 μ g、50 至 300 μ g、50 至 200 μ g 或 50 至 100 μ g。

[0123] 当 (B) 是 LTD₄ 拮抗剂时,用于吸入的合适的每日剂量可以是 20 μ g 至 5000 μ g、例如 20 至 4000 μ g、50 至 3000 μ g、50 至 2000 μ g、50 至 1000 μ g、50 至 500 μ g、50 至 400 μ g、50 至 300 μ g、50 至 200 μ g 或 50 至 100 μ g。

[0124] 当 (B) 是丝氨酸蛋白酶抑制剂时,用于吸入的合适的每日剂量可以是 20 μ g 至 5000 μ g、例如 20 至 4000 μ g、50 至 3000 μ g、50 至 2000 μ g、50 至 1000 μ g、50 至 500 μ g、50 至 400 μ g、50 至 300 μ g、50 至 200 μ g 或 50 至 100 μ g。

[0125] 在本发明的实施方案中,本发明的药物是药物组合物,所述的药物组合物是在含有单位剂量的 (A) 和 (B) 的胶囊中的干粉,例如用于从单个的胶囊吸入器吸入,所述胶囊合适地含有单位剂量的如上文所述的 (A) 和单位剂量的如上文所述的 (B)、以及如上文所述的可药用的载体,其量使每个胶囊的干粉的总重量在 5mg 和 50mg 之间,例如 5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg 或 50mg。

[0126] 在本发明的另一个实施方案中,本发明的药物是药物组合物,所述的药物组合物是用于从多剂量干粉吸入器的贮器给药的干粉,多剂量干粉吸入器适合于每次启动可递送例如 3mg 至 25mg 的含有单位剂量的 (A) 和 (B) 粉末,例如,当 (A) 是盐形式时,按重量计,粉末包含 20 至 2000 份、例如 60 至 1000 份、100 至 500 份、或 100 至 300 份的 (A); 25 至 800 份、例如 25 至 500 份、50 至 400 份、或 100 至 400 份的 (B); 和 2000 至 25000 份、例如 4000 至 15000 份或 4000 至 10000 份的如上文所述的可药用的载体。

[0127] 在本发明的其他实施方案中,本发明的药物是用于从定量吸入器给药的药物组合物,所述的药物组合物是气雾剂,气雾剂在如上文所述的抛射剂中包含例如如上文所述的比例的 (A) 和 (B),任选地还包含如上文所述的表面活性剂和 / 或填充剂和 / 或共溶剂 (例如乙醇),所述的吸入器适合于每次启动可递送含有单位剂量的 (A) 和单位剂量的 (B) 或者已知份数的单位剂量的 (A) 和已知份数的单位剂量的 (B) 的气雾剂。因此,例如,如果吸入器每次递送单位剂量的 (A) 和 (B) 的一半,那么能够通过吸入器喷 2 次来给予单位剂量。

[0128] 根据以上内容,本发明也提供药物药盒,所述的药物药盒包含分离的单位剂量形式的如上文所定义的 (A) 和 (B),所述的形式适合于 (A) 和 (B) 以有效量给药。该药盒合适地进一步包含 1 个或多个用于 (A) 和 (B) 给药的吸入装置。例如,药盒可以包含 1 个或多个

个适合于从胶囊递送干粉的吸入装置、以及含有包含单位剂量的 (A) 的干粉的胶囊和含有包含单位剂量的 (B) 的干粉的胶囊。在另一个实例中,药盒可以包含在其贮器中含有包含 (A) 的干粉的多剂量干粉吸入装置和在其贮器中含有包含 (B) 的干粉的多剂量干粉吸入装置。在进一步的实例中,药盒可以包含含有在抛射剂中包含 (A) 的气雾剂的定量吸入器和含有在抛射剂中包含 (B) 的气雾剂的定量吸入器。

[0129] 本发明的药物有利于治疗炎性或阻塞性气道疾病,其表现为高效的支气管扩张和抗炎性质。例如,与单独用皮质类固醇治疗所需的剂量相比,使用本发明的联合疗法可能降低一定疗效所需的皮质类固醇的剂量,从而使不需要的副作用降到最低。具体地讲,这些组合(特别是在相同的组合物中的(A)和(B))帮助实现高度的抗炎作用,以致于可以降低一定抗炎作用所需的皮质类固醇的量,当以本发明的组合形式应用时,这类形式可减少至少一种组分(B)的量,从而降低因反复使用治疗炎性或阻塞性气道疾病所用的甾类而带来不需要的副作用的风险。而且,使用本发明的组合,特别是使用含有(A)和(B)的组合物,可以制备快速起效的和长效的药物。此外,使用该联合疗法,可以制备导致肺功能显著改善的药物。在另一个方面,使用本发明的联合疗法,可以制备有效控制阻塞性或炎性气道疾病或减少这些疾病恶化的药物。在另一个方面,使用本发明的含有(A)和(B)的组合物,可以制备减少或消除对短效急救药物(例如沙丁胺醇或特布他林)的需求的药物;因此本发明的含有(A)和(B)的组合物帮助用单一的药物进行治疗阻塞性或炎性气道疾病。

[0130] 根据本发明的炎性或阻塞性气道疾病的治疗可以是对症治疗或预防性治疗。本发明适用的炎性或阻塞性气道疾病包括慢性阻塞性的肺部、气道或肺疾病(COPD、COAD或COLD),其包括慢性支气管炎和肺气肿,各种类型或起源的哮喘,包括内源性(非过敏性)哮喘和外源性(过敏性)哮喘、轻度哮喘、中度哮喘、重度哮喘、支气管炎性哮喘、运动引发的哮喘、职业性哮喘和细菌感染后引发的哮喘。哮喘的治疗也理解为包括对表现出喘鸣症状并且诊断为或可诊断为“喘鸣婴儿”的个体(例如小于4或5岁)的治疗,“喘鸣婴儿”是主要的医疗关注的确定的患者分类并且目前经常确认为初期或早期的哮喘。(为了方便起见,该特定的哮喘状况称为“喘鸣婴儿综合征”。)

[0131] 治疗哮喘的预防性功效由降低症状发作(例如急性哮喘或支气管收缩发作)的频率和严重性、改善肺功能或改善气道高反应性来证明。其可以进一步由对其他的对症治疗(即当症状发作时,用来限制或中止症状发作的治疗,例如抗炎(例如皮质类固醇)或支气管扩张治疗)的需求降低来证明。对哮喘的预防性作用在易于发生“晨降(morning dipping)”的个体中特别明显。“晨降”被认为是哮喘综合征,常见于很大百分比的哮喘患者并且以哮喘发作为特征,例如在约早上4-6点钟的时间,即在任何预先给药的哮喘对症疗法正常必须间隔的某段时间内发作。

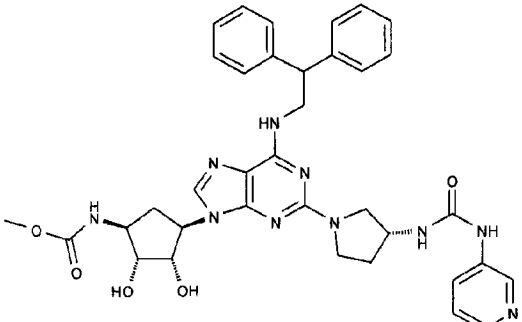
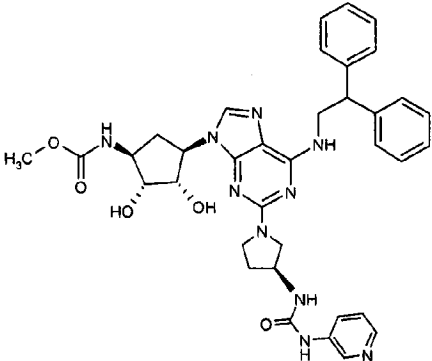
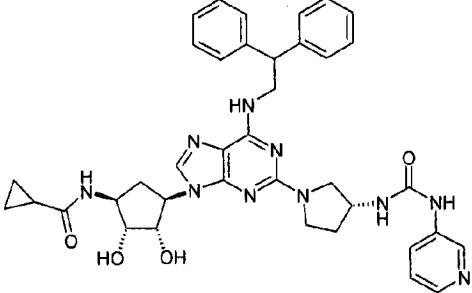
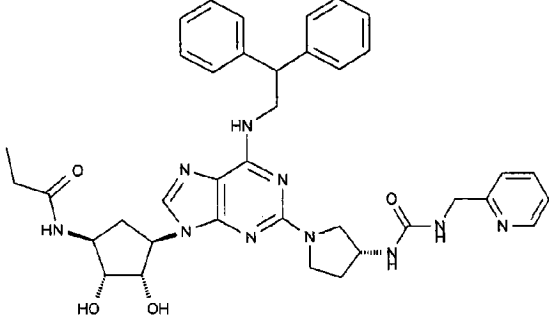
[0132] 本发明适用的其他的炎性或阻塞性气道疾病和病症包括急性肺损伤(ALI)、成人呼吸窘迫综合征(ARDS)、囊性纤维化、支气管扩张和由其他药物治疗、特别是其他吸入的药物治疗引起的气道高反应性的恶化。本发明适用的其他的炎性或阻塞性气道疾病包括各种类型或起源的尘肺病(通常是职业性的肺部炎性疾病,不论是慢性还是急性,经常伴随着气道阻塞并且是由反复的粉尘吸入引起的),包括例如肺纤维化、矽肺、炭肺、石棉肺、石末肺、驼鸟毛尘肺、铁尘肺、矽肺、烟草肺(tobacosis)和棉尘肺。

[0133] 制备化合物(A)的合成方法记载于以下的实施例部分。

实施例

[0134] 表 1

[0135]

实施例	结构	[M+H] ⁺
1	<p style="text-align: right;">Chiral</p> 	693
1a		693
2		704
3		705

[0136]

- [0142] THF 四氢呋喃
 [0143] MeOH 甲醇
 [0144] DCM 二氯甲烷
 [0145] EtOAc 乙酸乙酯
 [0146] EtOH 乙醇
 [0147] LCMS 液相色谱质谱
 [0148] TEA 三乙胺
 [0149] TFA 三氟乙酸
 [0150] HPLC 高效液相色谱
 [0151] HCl 盐酸
 [0152] CDI 羰二咪唑

[0153] 已经使用了在熟练的化学家的普通常识范围内的以下标准化学试剂: Hunig 碱。该类化合物的制备方法是熟知的。

[0154] 此外, 已经使用了可以获得的各种商品试剂和材料。该试剂和材料包括: Isolute™ (从 Biotage 可获得), 并且能够从所指出的供应商容易地获得。

[0155] 使用通常所用的非系统命名或用 AutoNom 软件所产生的命名来确定化合物。

[0156] 质谱在使用电喷射离子化的 LCMS 系统上运行。这些是 Agilent 1100HPLC/ 微质量平台质谱仪 (Micromass Platform Mass Spectrometer) 组合或者具有 SQD 质谱仪 (SQD Mass Spectrometer) 的 Waters Acquity UPLC。[M+H]⁺ 是指单同位素分子量。

[0157] 核磁共振谱在使用 ICON-NMR 的 Bruker AVANCE 400 核磁共振仪上运行。在 298K 测量核磁共振谱并且用溶剂峰进行参照。

[0158] 实施例 1

[0159] ((1S, 2R, 3S, 4R)-4-{6-(2,2-二苯基-乙氨基)-2-[(R)-3-(3-吡啶-3-基-脲基)-吡咯烷-1-基]-嘌呤-9-基}-2,3-二羟基-环戊基)-氨基甲酸甲酯盐酸盐

[0160] 步骤 1: ((1S, 2R, 3S, 4R)-4-{6-(2,2-二苯基-乙氨基)-2-[(R)-3-(3-吡啶-3-基-脲基)-吡咯烷-1-基]-嘌呤-9-基}-2,3-二羟基-环戊基)-氨基甲酸苄基酯三氟乙酸盐

[0161] 包含在 THF(2ml) 中的 {(1S, 2R, 3S, 4R)-4-[2-((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-6-(2,2-二苯基-乙氨基)-嘌呤-9-基]-2,3-二羟基-环戊基}-氨基甲酸苄基酯 (中间体 C) (0.1g, 0.15mmol)、吡啶-3-异氰酸酯 (0.02g, 0.17mmol) 和 TEA (0.017g, 0.17mmol) 的溶液在室温下进行搅拌过夜。在真空中除去溶剂并且用反相色谱 (Isolute™ C18, 在水-0.1% TFA 中的 0-100% 乙腈) 进行纯化。收集流分并在真空中除去 MeCN。剩余的水部分用饱和的碳酸氢钠溶液进行碱化并用 DCM 萃取。合并的有机萃取物进行干燥 (MgSO₄) 和真空浓缩从而得到标题产物。[M+H]⁺ 769。

[0162] 步骤 2: 1-[(R)-1-[9-((1R, 2S, 3R, 4S)-4-氨基-2,3-二羟基-环戊基)-6-(2,2-二苯基-乙氨基)-9H-嘌呤-2-基]-吡咯烷-3-基]-3-吡啶-3-基-脲

[0163] 在氩气环境下, 向在乙醇 (1ml) 中的 ((1S, 2R, 3S, 4R)-4-{6-(2,2-二苯基-乙氨基)-2-[(R)-3-(3-吡啶-3-基-脲基)-吡咯烷-1-基]-嘌呤-9-基}-2,3-二羟基-环戊基)-氨基甲酸苄基酯三氟乙酸盐 (步骤 1) (35mg, 46 μmol) 的溶液加入 10% 钯/炭

(10mg)。反应混合物用氩气进行净化并置于氢气环境下过夜,然后混合物通过celite®(过滤材料)进行过滤并用乙醇洗涤催化剂。合并有机部分并在真空中浓缩从而得到标题化合物。 $[M+H]^+635$

[0164] 步骤 3:((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-二苯基-乙氨基)-2-[(R)-3-(3-吡啶-3-基-脲基)-吡咯烷-1-基]-嘌呤-9-基}-2,3-二羟基-环戊基)-氨基甲酸甲酯盐酸盐

[0165] 在室温下用 DIPEA(7mg) 处理 1-[(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-4-氨基-2,3-二羟基-环戊基)-6-(2,2-二苯基-乙氨基)-9H-嘌呤-2-基]-吡咯烷-3-基]-3-吡啶-3-基-脲(11mg,17 μmol) 在 THF(0.5ml) 中的溶液,然后加入作为在 THF 中 10% 溶液的氯甲酸甲酯(1.8mg)。反应混合物变混浊,加入 NMP(0.1ml) 用来帮助溶解。最终的反应混合物在室温下搅拌 30 分钟,然后在真空除去溶剂。粗固体溶解于 MeOH(1ml) 中,用 NaHCO₃(5 当量) 处理并且在室温下放置过夜。所得的混合物通过反相色谱(Isolute™ C18,在水-0.1% HCl 中的 0-100% 乙腈) 的纯化得到标题化合物。 $[M+H]^+693$ 。

[0166] 实施例 1a

[0167] ((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-二苯基-乙氨基)-2-[(S)-3-(3-吡啶-3-基-脲基)-吡咯烷-1-基]-嘌呤-9-基}-2,3-二羟基-环戊基)-氨基甲酸甲酯

[0168] 与实施例 1 类似地,通过用合适的异构体起始材料代替{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-6-(2,2-二苯基-乙氨基)-嘌呤-9-基]-2,3-二羟基-环戊基}-氨基甲酸苄基酯(中间体 C) 来制备标题化合物。

[0169] 实施例 2

[0170] 环丙烷甲酸((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-二苯基-乙氨基)-2-[(R)-3-(3-吡啶-3-基-脲基)-吡咯烷-1-基]-嘌呤-9-基}-2,3-二羟基-环戊基)-酰胺

[0171] 与实施例 1 类似地,用环丙烷甲酰氯代替氯甲酸甲酯来制备该化合物。

[0172] 实施例 3

[0173] N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-二苯基-乙氨基)-2-[(R)-3-(3-吡啶-2-基-脲基)-吡咯烷-1-基]-嘌呤-9-基}-2,3-二羟基-环戊基)-丙酰胺三氟乙酸盐

[0174] 步骤 1:{(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-二羟基-4-丙酰氨基-环戊基)-6-(2,2-二苯基-乙氨基)-9H-嘌呤-2-基]-吡咯烷-3-基}-氨基甲酸叔丁酯三氟乙酸盐:

[0175] 包含在 DMSO(8ml) 中的 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-氯-6-(2,2-二苯基-乙氨基)-嘌呤-9-基]-2,3-二羟基-环戊基)-丙酰胺(中间体 A)(2.5g,4.80mmol) 和 (3R)-(+)-(3-Boc-氨基)吡咯烷(2.5g,13.6mmol) 的反应混合物在 100°C 加热过夜。所得混合物通过反向色谱纯化(Isolute™ C18,在水-0.1% TFA 中的 0-100% 甲醇) 得到标题化合物,其用于下一步骤。

[0176] 步骤 2:N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-6-(2,2-二苯基-乙氨基)-嘌呤-9-基]-2,3-二羟基-环戊基)-丙酰胺

[0177] 将{(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-二羟基-4-丙酰氨基-环戊基)-6-(2,2-二苯基-乙氨基)-9H-嘌呤-2-基]-吡咯烷-3-基}-氨基甲酸叔丁酯三氟乙酸盐(步骤 1)(3.22g,4.80mmol) 溶解于 1.25M HCl 在 MeOH(60ml,75mmol) 中的溶液中,并且在室温下搅拌过夜。在真空中除去溶剂并且将粗产物溶解于最小体积的 EtOH/ 饱和碳酸钠溶液中,并

且通过反相柱色谱 (Isolute™ C18, 在水中的 0-100% MeOH) 进行纯化从而得到标题产物。

[0178] 步骤 3: N-((1S, 2R, 3S, 4R)-4-{6-(2, 2-二苯基-乙氨基)-2-[(R)-3-(3-吡啶-2-基甲基-脲基)-吡咯烷-1-基]-嘌呤-9-基}-2, 3-二羟基-环戊基)-丙酰胺三氟乙酸盐

[0179] 用氯甲酸苯基酯 (36mg, 230 μmol) 处理在 DMSO (300 μl) 中的 N-((1S, 2R, 3S, 4R)-4-[2-((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-6-(2, 2-二苯基-乙氨基)-嘌呤-9-基]-2, 3-二羟基-环戊基)-丙酰胺 (步骤 2) (0.12mg, 230 μmol) 和碳酸氢钠 (27mg, 253 μmol) 的混悬液, 然后在室温下搅拌 3 个小时。将该反应混合物加入到 2-吡啶甲基胺 (4.1mg, 38 μmol) 并且在 80°C 搅拌 5 个小时。通过用乙腈: 水: TFA (0.1%) (0-100% 乙腈的梯度) 洗脱的 C-18 反相柱色谱对粗产物进行纯化从而得到标题化合物。[M+H]⁺705。

[0180] 实施例 4

[0181] N-[(1S, 2R, 3S, 4R)-4-(6-((S)-1-苄基-2-羟基-乙氨基)-2-[(R)-3-[3-(4-氨基磺酰基-苯基)-脲基]-吡咯烷-1-基]-嘌呤-9-基)-2, 3-二羟基-环戊基]-2-羟基-乙酰胺

[0182] 包含在 DMSO (0.4ml) 中的 N-((1S, 2R, 3S, 4R)-4-[6-((S)-1-苄基-2-羟基-乙氨基)-2-氯-嘌呤-9-基]-2, 3-二羟基-环戊基)-2-羟基-乙酰胺 (中间体 B) (200mg) 和 3-((R)-3-吡咯烷-3-基脲基)-苯磺酰胺 (中间体 E) (480mg) 的混合物在 80°C 加热 6 个小时。通过用乙腈: 水: NH₃ (0.1%) (0-100% 乙腈的梯度) 洗脱的 C-18 反相柱色谱对反应混合物进行纯化从而得到标题化合物。[M+H]⁺647。

[0183] 实施例 5

[0184] [(1S, 2R, 3S, 4R)-4-(6-(2, 2-二苯基-乙氨基)-2-[(R)-3-[3-(3-氨基磺酰基-苯基)-脲基]-吡咯烷-1-基]-嘌呤-9-基)-2, 3-二羟基-环戊基]-氨基甲酸甲酯

[0185] 与 N-[(1S, 2R, 3S, 4R)-4-(6-((S)-1-苄基-2-羟基-乙氨基)-2-[(R)-3-[3-(4-氨基磺酰基-苯基)-脲基]-吡咯烷-1-基]-嘌呤-9-基)-2, 3-二羟基-环戊基]-2-羟基-乙酰胺 (实施例 4) 类似地, 通过用 [(1S, 2R, 3S, 4R)-4-[2-氯-6-(2, 2-二苯基-乙氨基)-嘌呤-9-基]-2, 3-二羟基-环戊基]-氨基甲酸甲酯 (中间体 F) 代替 N-((1S, 2R, 3S, 4R)-4-[6-((S)-1-苄基-2-羟基-乙氨基)-2-氯-嘌呤-9-基]-2, 3-二羟基-环戊基)-2-羟基-乙酰胺 (中间体 B) 和用 1-吡啶-3-基-3-(R)-吡咯烷-3-基-脲 (中间体 D) 代替 3-((R)-3-吡咯烷-3-基脲基)-苯磺酰胺 (中间体 E) 来制备该化合物。[M+H]⁺771。

[0186] 实施例 6

[0187] N, N' - ((1S, 1S', 2R, 2R', 3S, 3S', 4R, 4R') - 4, 4' - ((S)-2, 2' - ((3R3' R)-3, 3' - 羰基二(氮烷二基)二(吡咯烷-3, 1-二基))二(6-((S)-1-羟基-3-苯基丙-2-基氨基)-9H-嘌呤-9, 2-二基))二(2, 3-二羟基环戊烷-4, 1-二基)二(2-羟基乙酰胺)

[0188] 用无水碳酸钠 (49mg) 处理在 DMSO (0.3ml) 中的 N-((1S, 2R, 3S, 4R)-4-[6-((S)-1-苄基-2-羟基-乙氨基)-2-氯-嘌呤-9-基]-2, 3-二羟基-环戊基)-2-羟基-乙酰胺 (中间体 B) (140mg, 0.29mmol) 和 1, 3-二(R)-吡咯烷-3-基-脲 (中间体 G) (70mg, 0.35mmol) 的溶液并且在 100°C 加热过夜。通过用乙腈: 水: TFA (0.1%)

(0-100%乙腈的梯度)洗脱的 C-18 反相色谱对最终的混合物进行纯化从而得到标题化合物。[M+2H]²⁺540

[0189] 实施例 7

[0190] N, N' -(1S, 1S', 2R, 2R', 3S, 3S', 4R, 4R')-4, 4' -(6, 6' -(1R, 4R)-环己烷-1, 4-二基二(氮烷二基)二(2-(2-(1-甲基-1H咪唑-4-基)乙氨基)-9H-嘌呤-9, 6-二基))二(2, 3-二羟基环戊烷-4, 1-二基)二(2-羟基乙酰胺)

[0191] 步骤 1:

[0192] 用二胺(反式-1, 4)环己烷(56.6mg, 0.446mmol)和 DIPEA(0.432ml, 2.48mmol)处理在 IPA(5ml)中的(1S, 2R, 3S, 5R)-3-(二-Boc-氨基)-5-(2, 6-二氯-嘌呤-9-基)-环戊-1, 2-二醇(步骤 A4)(0.5g, 0.992mmol)。混悬液在 83℃加热过夜并且在冷却至室温后, 在真空中除去溶剂。最终的固体与水/MeOH 研磨从而得到米色的固体产物。[M+H]⁺1049/1052。

[0193] 步骤 2:

[0194] 将步骤 1 的产物(0.2932g, 0.279mmol)溶解于 MeOH(5ml)中并用在二噁烷中的 4M HCl(3ml)进行处理。最终的橙色混合物处于室温 2 个小时, 然后在真空中浓缩从而得到想要的盐酸盐产物。[M+H]⁺651。

[0195] 步骤 3:

[0196] 在 THF(1ml)和 MeOH(1ml)中的步骤 2 的产物(0.1g, 0.119mmol)用 TEA(0.25ml, 1.78mmol)进行处理并且在室温下搅拌 1 个小时。然后加入乙酰氧基乙酰氯(0.0384ml, 0.714mmol)并继续搅拌 14 天。在真空中除去溶剂并且最终的残余物用 MeOH 和在水(0.5ml)中的碳酸钾(20mg)进行处理。混合物在室温下搅拌过夜, 然后通过反相色谱(Isolute™ C18, 100%水、然后 100% MeOH)进行纯化从而得到想要的产物。[M+H]⁺765/767。

[0197] 步骤 4:

[0198] 与实施例 6 类似地, 由步骤 3 的产物和 C-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-甲胺制备该化合物。用碳酸钾代替无水碳酸钠。[M+2H]²⁺472。

[0199] 中间体 A

[0200] N-{(1S, 2R, 3S, 4R)-4-[2-氯-6-(2, 2-二苯基-乙氨基)-嘌呤-9-基]-2, 3-二羟基-环戊基}-丙酰胺

[0201] 步骤 A1:(1S, 4R)-4-(2, 6-二氯-嘌呤-9-基)-环戊-2-烯醇

[0202] 将 2, 6-二氯嘌呤(10g, 52.90mmol)、(1S, 4R)-顺式 4-乙酰氧基-2-环戊烯-1-醇(10g, 70.40mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(3.20g, 3.50mmol)和聚合物支持的三苯基膦(3mmol/g, 11.60g, 35.00mmol)置于在氩气环境下的烘干的烧瓶中。加入无水的去氧的 THF(80ml)并将反应混合物轻柔搅拌 5 分钟。加入三乙胺(20ml)并且反应混合物在 50℃搅拌。在 1 小时之后由 LCMS 显示反应完成。使反应混合物冷却、过滤并且在真空中除去溶剂。在通过快速相色谱(二氧化硅, 二氯甲烷/甲醇 25:1)的纯化之后得到标题化合物。¹H nmr(CDCl₃, 400MHz); 8.30(s, 1H), 6.40(m, 1H), 5.90(m, 1H), 5.50(m, 1H), 4.95(m, 1H), 3.05(m, 1H), 2.10(m, 1H), [M+H]⁺ 271。

[0203] 步骤 A2:碳酸(1S, 4R)-4-(2, 6-二氯-嘌呤-9-基)-环戊-2-烯基酯乙酯

[0204] 将(1S, 4R)-4-(2, 6-二氯-嘌呤-9-基)-环戊-2-烯醇(9.5g, 35.05mmol)置

于处于氩气环境下的烘干的烧瓶中。加入无水 THF (200mL), 然后加入无水吡啶 (5.54g, 70.1mmol)。缓慢加入氯甲酸乙酯 (15.21g, 140.2mmol) 以便温度不升高到 40°C 以上并且反应混合物在室温下搅拌。在 1 小时之后由 LCMS 显示反应完成。在真空中除去溶剂并将残余物在二氯甲烷 (200mL) 和水 (200mL) 之间分配。有机层用水 (150mL) 和盐水 (150mL) 洗涤, 用 $MgSO_4$ 干燥, 过滤并且在真空中除去溶剂。在从甲醇结晶后得到标题化合物。 1H nmr (CDCl₃, 400MHz) ; 8.20 (s, 1H), 6.45 (m, 1H), 6.25 (m, 1H), 5.75 (m, 1H), 5.70 (m, 1H), 4.25 (q, 2H), 3.20 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.35 (t, 3H), [M+H]⁺343。

[0205] 步骤 A3: 二-Boc-[(1S,4R)-4-(2,6-二氯-嘌呤-9-基)-环戊-2-烯基]-胺
[0206] 将碳酸 (1S,4R)-4-(2,6-二氯-嘌呤-9-基)-环戊-2-烯基酯乙酯 (2.5g, 7.29mmol)、亚氨基二甲酸二-叔丁基酯 (1.74g, 8.02mmol) 和三苯基膦 (0.29g, 1.09mmol) 置于处于氩气环境下的烘干的烧瓶中。加入无水的去氧的 THF (30ml), 然后加入三(二亚苄基丙酮)二钨(0) (0.33g, 0.36mmol) 并且反应混合物在室温下进行搅拌。在 3 小时之后由 LCMS 显示反应完成。在真空中除去溶剂并且在通过快速柱色谱(二氧化硅, 乙酸乙酯/异己烷 4:1) 的纯化之后得到标题化合物。 1H nmr (CDCl₃, 400MHz) ; 8.70 (s, 1H), 6.20 (m, 1H), 5.85 (m, 1H), 5.80 (m, 1H), 5.40 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.55 (s, 18H), [M+H]⁺ 470。

[0207] 步骤 A4: (1S,2R,3S,5R)-3-(二-Boc-氨基)-5-(2,6-二氯-嘌呤-9-基)-环戊-1,2-二醇

[0208] 用四氧化锇 (1.5ml, 在水中 4% w/w) 处理包含在叔丁醇/水 (20ml 的 1:1 混合物) 中的二-Boc-[(1S,4R)-4-(2,6-二氯-嘌呤-9-基)-环戊-2-烯基]-胺 (1.30g, 2.77mmol) (1.49g, 3.17mmol)、甲磺酰胺 (0.30g, 3.17mmol) 和 AD-mix- α (6.75g, 1.5g/mmol) 的混合物。在室温下剧烈搅拌过夜之后, 反应混合物在 EtOAc 和水之间进行分配。分离出有机部分, 用水洗涤, 干燥 ($MgSO_4$) 和在真空中浓缩从而得到标题化合物, 其不需进一步的纯化就用于下一步骤。 1H nmr (CDCl₃, 400MHz) ; 8.35 (s, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 1.55 (s, 18H), [M+H]⁺ 504。

[0209] 步骤 A5: (1S,2R,3S,5R)-3-氨基-5-(2,6-二氯-嘌呤-9-基)-环戊-1,2-二醇三氟乙酸盐

[0210] 用 TFA (2ml) 处理在 DCM (4ml) 中的 (1S,2R,3S,5R)-3-(二-Boc-氨基)-5-(2,6-二氯-嘌呤-9-基)-环戊-1,2-二醇 (0.55g, 1.09mmol) 的溶液并且在室温下搅拌。在 2 个小时后, 在真空中除去溶剂从而得到标题化合物, 其不需进一步的纯化就用于下一步骤。[M+H]⁺304。

[0211] 步骤 A6: N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(2,6-二氯-嘌呤-9-基)-2,3-二羟基-环戊基]-丙酰胺

[0212] 用 DIPEA (0.387g, 3.0mmol)、然后用丙酰氯 (0.093g, 1.0mmol) 处理在 THF (10ml) 中的 (1S,2R,3S,5R)-3-氨基-5-(2,6-二氯-嘌呤-9-基)-环戊-1,2-二醇三氟乙酸盐 (0.304g, 1.0mmol) 的溶液。在室温下搅拌 2 个小时之后, 在真空中除去溶剂, 在通过反相色谱 (Isolute™ C18, 在水-0.1% TFA 中的 0-100% 乙腈) 纯化后得到标题化合物。[M+H]⁺ 360。

[0213] 步骤 A7: N-[(1S, 2R, 3S, 4R)-4-[2-氯-6-(2,2-二苯基-乙氨基)-嘌呤-9-基]-2,3-二羟基-环戊基]-丙酰胺

[0214] 在氩气环境下, 将 N-[(1S, 2R, 3S, 4R)-4-(2,6-二氯-嘌呤-9-基)-2,3-二羟基-环戊基]-丙酰胺 (160mg, 0.44mmol) (步骤 A6) 溶解于 THF (5ml) 中。加入 DIPEA (69mg, 0.53mmol), 然后加入 2,2-二苯基乙胺 (96mg, 0.49mmol) 并且反应混合物在 50℃ 进行搅拌。在 2 小时之后由 LCMS 显示反应完成。在真空中除去溶剂并且在通过反相色谱 (Isolute™ C18, 在水-0.1% TFA 中的 0-100% 乙腈) 纯化后得到标题化合物。¹H nmr (MeOD, 400MHz); 8.00 (s, 1H), 7.40-7.15 (m, 10H), 4.75 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.20 (m, 3H), 3.95 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.40 (q, 2H), 2.10 (m, 1H), 1.20 (t, 3H), [M+H]⁺521。

[0215] 用以下方法也可以制备中间体 A:

[0216] AA1: {2-氯-9-[(1R, 4S)-4-(二-Boc-氨基)-环戊-2-烯基]-9H-嘌呤-6-基}-(2,2-二苯基-乙基)-胺

[0217] 在氩气环境下, 将 (1S, 2R, 3S, 5R)-3-(二-Boc-氨基)-5-(2,6-二氯-嘌呤-9-基)-环戊-1,2-二醇 (根据 WO 2006/045552 的第 55 页上的实施例 4 步骤 4 所列举的方法制备) (13.0g, 27.66mmol) 溶解于 THF (250ml) 中。加入二异丙胺 (4.28g, 33.19mmol), 然后加入 2,2-二苯基乙胺 (6.0g, 30.43mmol) 并且反应混合物在 50℃ 进行搅拌。在 18 小时之后由 LCMS 显示反应完成。在真空中除去溶剂并且反应混合物在二氯甲烷 (250ml) 和 0.1M HCl (250ml) 之间进行分配。有机层用水 (200ml) 和盐水 (200ml) 洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤和在真空中除去溶剂从而得到标题化合物。¹H nmr (CDCl₃, 400MHz); 8.05 (s, 1H), 7.30-7.10 (m, 10H), 6.00 (m, 1H), 5.70 (m, 2H), 5.60 (m, 1H), 5.20 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.40 (s, 18H), [M+H]⁺631。

[0218] AA2: (1R, 2S, 3R, 5S)-3-[2-氯-6-(2,2-二苯基-乙氨基)-嘌呤-9-基]-5-(二-Boc-氨基)-环戊-1,2-二醇

[0219] 用 4-甲基吗啉 N-氧化物 (1.1g, 9.3mmol) 和四氧化锇 (在水中的 4% 溶液) (6ml) 处理在 THF (60ml) 中的 {2-氯-9-[(1R, 4S)-4-(二-Boc-氨基)-环戊-2-烯基]-9H-嘌呤-6-基}-(2,2-二苯基-乙基)-胺 (2.9g, 4.6mmol) 的溶液并且混合物在室温下搅拌 48 小时。在减压条件下除去溶剂并且残余物通过在硅胶上用从甲醇: 二氯甲烷 (0: 100 按体积计) 逐渐变为甲醇: 二氯甲烷 (4: 96 按体积计) 的梯度系统洗脱的柱色谱进行纯化从而得到标题化合物。[M+H]⁺665.34。

[0220] AA3: (1S, 2R, 3S, 5R)-3-氨基-5-[2-氯-6-(2,2-二苯基-乙氨基)-嘌呤-9-基]-环戊-1,2-二醇三氟乙酸盐

[0221] 将 (1R, 2S, 3R, 5S)-3-[2-氯-6-(2,2-二苯基-乙氨基)-嘌呤-9-基]-5-(二-Boc-氨基)-环戊-1,2-二醇 (10.3g, 15.50mmol) 溶解于二氯甲烷 (50ml) 中。加入 TFA (25ml) 并且反应混合物在室温下进行搅拌。在 2 小时之后由 LCMS 显示反应完成。在真空中除去溶剂从而得到标题化合物。¹H nmr (MeOD, 400MHz); 7.90 (s, 1H), 7.30-7.10 (m, 10H), 4.65 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.10 (m, 2H), 3.50 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), [M+H]⁺465。

[0222] AA4: N-[(1S, 2R, 3S, 4R)-4-[2-氯-6-(2,2-二苯基-乙氨基)-嘌呤-9-基]-2,

3-二羟基-环戊基}-丙酰胺

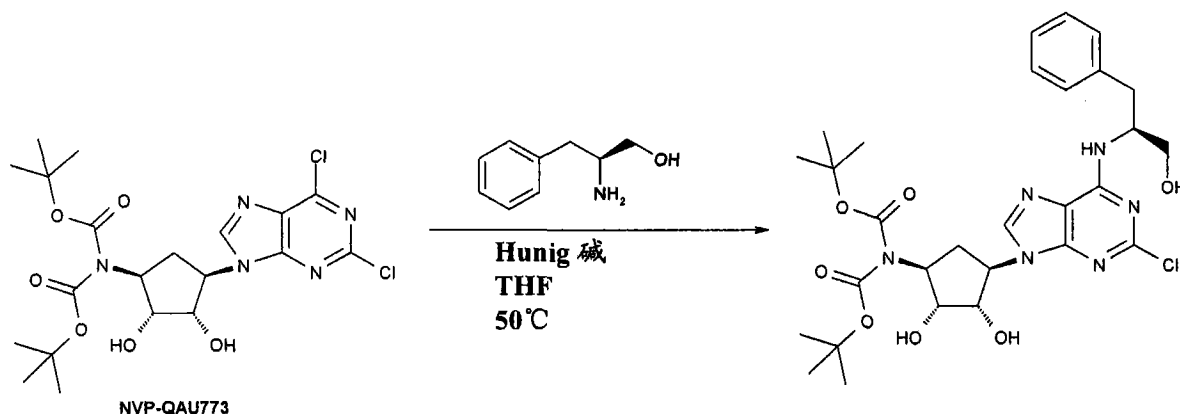
[0223] 将 (1S,2R,3S,5R)-3-氨基-5-[2-氯-6-(2,2-二苯基-乙氨基)-嘌呤-9-基]-环戊-1,2-二醇三氟乙酸盐 (9.50g, 16.42mmol) 和二异丙基乙胺 (6.36g, 49.27mmol) 置于装有无水 THF (150ml) 的烧瓶中。逐滴加入丙酰氯 (1.52g, 16.42mmol) 并且反应混合物在室温下进行搅拌。1 小时后 LCMS 显示反应完全。在真空中除去溶剂并且残余物在二氯甲烷 (250ml) 和水 (250ml) 之间进行分配。有机层用水 (200ml) 和盐水 (200ml) 洗涤, 用 $MgSO_4$ 干燥, 过滤和在真空中除去溶剂。固体从 1,2-二氯乙烷中重结晶从而得到标题化合物。 1H nmr (MeOD, 400MHz) ; 8.00 (s, 1H), 7.40-7.15 (m, 10H), 4.75 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.20 (m, 3H), 3.95 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.40 (q, 2H), 2.10 (m, 1H), 1.20 (t, 3H), $[M+H]^+ 521$ 。

[0224] 中间体 B

[0225] N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[6-((S)-1-苄基-2-羟基-乙氨基)-2-氯-嘌呤-9-基]-2,3-二羟基-环戊基}-2-羟基-乙酰胺

[0226] B1:

[0227]



[0228] 与 N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-氯-6-(2,2-二苯基-乙氨基)-嘌呤-9-基]-2,3-二羟基-环戊基}-丙酰胺 (中间体 A) 类似地, 通过用 (1S,2R,3S,5R)-3-(二-Boc-氨基)-5-(2,6-二氯-嘌呤-9-基)-环戊-1,2-二醇 (中间体 A4) 代替 N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(2,6-二氯-嘌呤-9-基)-2,3-二羟基-环戊基]-丙酰胺 (中间体 A6) (步骤 A7) 和用 (4Z,6Z)-(S)-苯丙醇胺代替 2,2-二苯基乙胺 (步骤 A7) 来制备该化合物。 $[M+H]^+ 619$ 。

[0229] B2: (1S,2R,3S,5R)-3-氨基-5-[6-((S)-1-苄基-2-羟基-乙氨基)-2-氯-嘌呤-9-基]-环戊-1,2-二醇盐酸盐

[0230] 将步骤 B1 的产物 (409mg, 0.62mmol) 溶解于 MeOH (3ml) 和在二噁烷中的 4M HCl (2ml) 中。反应混合物在室温下搅拌 3 个小时, 然后在真空中浓缩从而得到标题化合物, 其不需进一步纯化就用于下一步骤。 $[M+H]^+ 419$ 。

[0231] B3: 乙酸 {(1S,2R,3S,4R)-4-[6-((S)-1-苄基-2-羟基-乙氨基)-2-氯-嘌呤-9-基]-2,3-二羟基-环戊基氨基甲酰基}-甲酯

[0232] 将 (1S,2R,3S,5R)-3-氨基-5-[6-((S)-1-苄基-2-羟基-乙氨基)-2-氯-嘌呤-9-基]-环戊-1,2-二醇盐酸盐 (中间体 B2) (320mg, 0.7mmol) 溶解于 THF (3ml) 中并

且用 TEA (0.98ml) 和乙酰氧基乙酰氯 (79 μ l, 0.74mmol) 处理。反应混合物在室温下搅拌 1 个小时。在真空中除去溶剂并且在通过反相色谱 (Isolute™ C18, 在水 -0.1% TFA 中的 0-100% 乙腈) 纯化后得到标题化合物。[M+H]⁺ 519。

[0233] B4: N-((1S, 2R, 3S, 4R)-4-[6-((S)-1-苄基-2-羟基-乙氨基)-2-氯-嘌呤-9-基]-2,3-二羟基-环戊基)-2-羟基-乙酰胺

[0234] 将乙酸 ((1S, 2R, 3S, 4R)-4-[6-((S)-1-苄基-2-羟基-乙氨基)-2-氯-嘌呤-9-基]-2,3-二羟基-环戊基氨基甲酰基)-甲酯 (中间体 B3) (122mg, 0.19mmol) 溶解于 MeOH (4ml) 中并且用碳酸钾 (53mg) 处理。反应混合物在室温下搅拌 48 小时, 然后在真空中浓缩得到标题化合物, 其不需进一步纯化就可使用。[M+H]⁺ 477。

[0235] 中间体 C

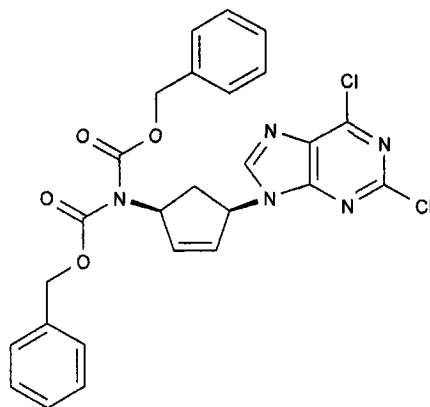
[0236] ((1S, 2R, 3S, 4R)-4-[2-((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-6-(2,2-二苯基-乙氨基)-嘌呤-9-基]-2,3-二羟基-环戊基)-氨基甲酸苄基酯

[0237] C1: 亚氨基二碳酸二苄基酯

[0238] 在氩气的惰性环境下, 历经 10 分钟分批地用氢化钾 (3.2g 的在油中的 35% w/w 分散液, 28mmol) 处理在 THF (100ml) 中的氨基甲酸苄基酯 (4.0g, 27mmol) 的冷却溶液 (0°C)。使反应混合物升温至室温超过 30 分钟, 然后加入氯甲酸苄基酯 (5.0g, 29mmol)。在室温下搅拌 2 小时之后, 用水 (20ml) 终止反应。在真空中除去 THF 并且最终的混合物在 EtOAc 和 2M HCl 之间进行分配。分离出有机部分并用盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄) 和在真空中浓缩。最终的油通过用 1 : 3EtOAc/ 异己烷洗脱的硅胶色谱进行纯化, 从 DCM/ 异己烷重结晶, 得到标题产物。[M+H]⁺ 286。

[0239] C2: 中间体 C2 的制备

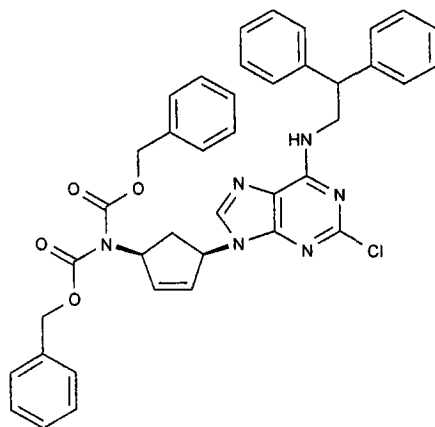
[0240]



[0241] 包含在 THF (20ml) 中的碳酸 (1S, 4R)-4-(2,6-二氯-嘌呤-9-基)-环戊-2-烯基酯乙酯 (根据 WO 2006/045552 的第 54 页实施例 4 步骤 2 所列举的方法制备) (2.0g, 5.83mmol)、亚氨基二碳酸二苄基酯 (中间体 C1) (2.2g, 7.58mmol) 和三苯膦 (229mg, 0.9mmol) 的溶液在室温下搅拌 30 分钟。加入三(二亚苄基丙酮)二钯 (0) (238mg, 0.3mmol) 并且最终的混合物在室温下搅拌 1.5 小时。在真空中除去溶剂并且粗产物通过在二氧化硅上用 MeOH/DCM (0-1% MeOH 的梯度) 洗脱的色谱进行纯化, 得到标题化合物。[M+H]⁺ 538。

[0242] C3: 中间体 C3 的制备

[0243]



[0244] 与 2-氯-9-[(1R,4S)-4-(二-Boc-氨基)-环戊-2-烯基]-9H-嘌呤-6-基)-(2,2-二苯基-乙基)-胺 (AA1) 类似地, 通过用中间体 C2 代替 (1S,2R,3S,5R)-3-(二-Boc-氨基)-5-(2,6-二氯-嘌呤-9-基)-环戊-1,2-二醇 (中间体 A4) 来制备该化合物。[M+H]⁺699。

[0245] C4: 中间体 C4 的制备

[0246] 与 (1R,2S,3R,5S)-3-[2-氯-6-(2,2-二苯基-乙氨基)-嘌呤-9-基]-5-(二-Boc-氨基)-环戊-1,2-二醇 (AA2) 类似地, 通过用中间体 C3 代替 {2-氯-9-[(1R,4S)-4-(二-Boc-氨基)-环戊-2-烯基]-9H-嘌呤-6-基)-(2,2-二苯基-乙基)-胺来制备该化合物。[M+H]⁺733。

[0247] C5: {(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-4-苄氧基羰基氨基-2,3-二羟基-环戊基)-6-(2,2-二苯基-乙氨基)-9H-嘌呤-2-基]-吡咯烷-3-基}-氨基甲酸叔丁酯

[0248] 用碘化钠 (约 2mg) 处理在乙腈 (2ml) 中的中间体 C4 (1.03g, 1.4mmol) 和 (3R)-(+)-3-(Boc-氨基)吡咯烷 (1.03g, 5.5mmol) 的混悬液, 然后在 Personal Chemistry Emrys™ Optimizer 微波反应器中用微波辐射在 160°C 加热 1 小时。在真空中除去溶剂并且粗残余物在 DCM 和 0.2M HCl 之间进行分配。分离出有机层并且水部分用 DCM 萃取。合并的有机萃取物用饱和碳酸氢钠溶液、水、盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄) 和在真空中浓缩从而得到棕色油状的标题化合物。[M+H]⁺ 745。

[0249] C6: {(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-6-(2,2-二苯基-乙氨基)-嘌呤-9-基]-2,3-二羟基-环戊基}-氨基甲酸苄基酯

[0250] 用在二噁烷中的 4M HCl (5ml) 处理在 MeOH (3ml) 中的 {(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-4-苄氧基羰基氨基-2,3-二羟基-环戊基)-6-(2,2-二苯基-乙氨基)-9H-嘌呤-2-基]-吡咯烷-3-基}-氨基甲酸叔丁基酯 (中间体 C5) (1.24g, 1.7mmol) 的溶液并在室温下搅拌 2 小时。在真空中除去溶剂并且通过反相色谱 (Isolute™ C18, 在水-0.1% HCl 中的 0-100% 乙腈) 进行纯化。收集流分并且在真空中除去 MeCN。剩余的水部分用饱和碳酸氢钠溶液进行碱化并用 DCM 进行萃取。合并的有机萃取物进行干燥 (MgSO₄) 和在真空中浓缩从而得到标题产物。[M+H]⁺649。

[0251] 中间体 D

[0252] 3-((R)-3-吡咯烷-3-基脒基)-苯磺酰胺

[0253] D1: (3-氨基磺酰基-苯基)-氨基甲酸苄基酯

[0254] 将在 DCM (20ml) 和吡啶 (10ml) 中的氯甲酸苄基酯 (3.64ml, 29mmol) 的混悬液冷

却至 0°C, 然后用在 DCM(10ml) 和吡啶 (20ml) 中的 3-氨基-苯磺酰胺 (5g, 29mmol) 的溶液逐滴地对其进行处理。混合物进行搅拌并且使其升温至室温过夜。在真空中除去溶剂并且将最终的油溶解于 1M HCl 和 DCM 中。通过过滤收集白色固体沉淀物并用水洗涤。固体在真空中干燥, 得到标题化合物。[M+H]⁺293。

[0255] D2: 3-[3-((R)-1-苄基-吡咯烷-3-基)-脲基]-苯磺酰胺

[0256] 将在甲醇 (100mL) 中的 (R)-N-苄基-3-氨基吡咯烷 (14.9g, 0.084mol) 的溶液加入到 (3-氨基磺酰基-苄基)-氨基甲酸苯酯 (中间体 D1) (25g, 0.084mol) 的混悬液中。最终的淡橙色溶液回流搅拌 2 个小时, 然后使其冷却到室温, 随后减压除去挥发性组分。橙色的浆状物通过快速柱色谱 (二氧化硅; DCM/ 甲醇 10 : 1) 进行纯化从而得到用于下一步骤的米色的泡沫固体。

[0257] D3: 3-((R)-3-吡咯烷-3-基脲基)-苯磺酰胺

[0258] 用氮气净化在乙醇 (250mL) 中的 3-[3-((R)-1-苄基-吡咯烷-3-基)-脲基]-苯磺胺 (中间体 D2) (25g, 0.067mol) 的溶液, 并且加入氢氧化钡 (2.5g, 20% w/w)。用氮气净化混悬液并且混悬液在氢气的正压下搅拌 24 小时。用 **Celite®** (过滤材料) 过滤并且减压除去溶剂, 得到无色的蜡状固体产物。[M+H]⁺ 285。

[0259] 中间体 E

[0260] 1-吡啶-3-基-3-(R)-吡咯烷-3-基-脲

[0261] 与中间体 D 类似的, 通过用 4-氨基-苯磺酰胺代替 3-氨基-苯磺酰胺来制备该化合物。[M+H]⁺285。

[0262] 中间体 F

[0263] {(1S, 2R, 3S, 4R)-4-[2-氯-6-(2,2-二苯基-乙氨基)-嘌呤-9-基]-2,3-二羟基-环戊基}-氨基甲酸甲酯

[0264] 与 N-[(1S, 2R, 3S, 4R)-4-(2,6-二氯-嘌呤-9-基)-2,3-二羟基-环戊基]-丙酰胺 (中间体 A6) 类似的, 通过用氯甲酸甲酯代替丙酰氯来制备该化合物。[M+H]⁺ 523。

[0265] 中间体 G

[0266] 1,3-二(R)-吡咯烷-3-基-脲

[0267] G1: 1,3-二-((R)-1-苄基-吡咯烷-3-基)-脲

[0268] 用 CDI (2.3g, 14.2mmol) 处理包含在 DCM(10ml) 中的 (R)-1-苄基-吡咯烷-3-基胺 (5.0g, 28.4mmol) 的溶液并且反应混合物在室温下搅拌 48 小时。在真空中除去溶剂并且将最终的残余物溶解于乙酸乙酯中。该部分先用水、然后用盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄) 和在真空中浓缩从而得到淡橙色的固体的标题化合物。该固体不需进一步的纯化就用于下一步骤。

[0269] G2: 1,3-二(R)-吡咯烷-3-基-脲

[0270] 在氩气的惰性环境下, 将碳上的氢氧化钡 (1.07g) 加入到在乙醇 (80ml) 中的 1,3-二-((R)-1-苄基-吡咯烷-3-基)-脲 (中间体 G1) (5.34g, 14.1mmol) 的溶液中。用氩气净化反应混合物并且将反应混合物置于氢气环境下 2 天, 然后过滤混合物和用乙醇洗涤催化剂。合并有机部分并且在真空中浓缩, 得到白色固体的标题化合物。[M+H]⁺ 199。