



(12) 发明专利



(10) 授权公告号 CN 109790164 B

(45) 授权公告日 2022. 01. 25

(21) 申请号 201780058594.3

(22) 申请日 2017.07.19

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 109790164 A

(43) 申请公布日 2019.05.21

(30) 优先权数据
16181105.4 2016.07.25 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2019.03.22

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2017/068255 2017.07.19

(87) PCT国际申请的公布数据
W02018/019681 EN 2018.02.01

(73) 专利权人 内尔维亚诺医疗科学公司
地址 意大利(米兰)内尔维亚诺

(72) 发明人 E·卡萨莱 艾米丽亚娜·科尔蒂
P·戈奇 M·内斯
S·C·奥兰纽斯 F·夸尔蒂耶里
费德里科·里卡尔迪西尔托里

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262

代理人 高瑜 郑霞

(51) Int.Cl.
C07D 473/34 (2006.01)
C07D 473/40 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/52 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)

(56) 对比文件
W0 2015151006 A1,2015.10.08
W0 2014165216 A1,2014.10.09
W0 2009116074 A2,2009.09.24
CN 103687964 A,2014.03.26
US 2004249152 A1,2004.12.09
CN 103687964 A,2014.03.26
CN 109311882 A,2019.02.05
W0 2014151761 A1,2014.09.25

审查员 吴姗姗

权利要求书11页 说明书128页

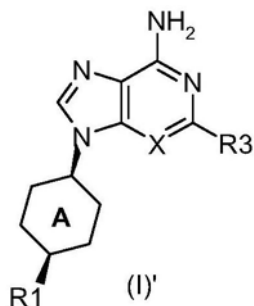
(54) 发明名称

作为胆碱激酶抑制剂的嘌呤和3-去氮杂嘌呤类似物

(57) 摘要

提供了调节胆碱激酶(ChoK)的活性的被取代的嘌呤和3-去氮杂嘌呤类似物。因此,本发明的化合物在治疗由改变的胆碱代谢引起的疾病中是有用的,所述疾病为诸如癌症、细胞增殖性紊乱、不同起源的传染性疾病、免疫相关的紊乱和神经退行性紊乱。本发明还提供了用于制备这些化合物的方法、包含这些化合物的药物组合物以及利用包含这些化合物的药物组合物治疗疾病的方法。

1. 一种式 (I)' 的化合物:



其特征在于:

X是CH或氮;

A是6元环烷基;

R1是-COOR4、-CONR4R5、-NR4COR5或-NR4CONR4R5;

其中

R4和R5独立地是氢或选自以下的基团: (C₁-C₆) 烷基、苯基和杂芳基; R4和R5在它们的任何自由位置中被独立地选自如下的一个或更多个基团任选地取代: 卤素、(C₁-C₆) 烷基、多氟化 (C₁-C₆) 烷基、多氟化 (C₁-C₆) 烷氧基、苯基、(C₃-C₇) 环烷基、(C₁-C₆) 烷氧基、羧基 (C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷氧羰基、(C₁-C₆) 烷氧羰基 (C₁-C₆) 烷基、氨基、二 (C₁-C₆) 烷基氨基、(C₁-C₆) 烷基羰基氨基、氨基羰基、氨基羰基 (C₁-C₆) 烷基、苯基氨基羰基 (C₁-C₆) 烷基、(C₃-C₇) 环烷基氨基羰基、(C₁-C₆) 烷基磺酰基、多氟化 (C₁-C₆) 烷基磺酰基和羟基; 或当R4是苯基时, 则任选的取代基是进一步被 (C₁-C₆) 烷基杂环基 (C₁-C₆) 烷基取代的 (C₃-C₇) 环烷基氨基羰基或苯基氨基羰基 (C₁-C₆) 烷基; 或当R4是杂芳基时, 则任选的取代基是氨基杂环基 (C₁-C₆) 烷基或进一步被杂环基或 (C₁-C₆) 烷基杂环基取代的杂环基羰基 (C₁-C₆) 烷基;

R3是氢、卤素、氰基或选自以下的基团: 多氟化 (C₁-C₆) 烷基、(C₂-C₆) 炔基、苯基、杂芳基、-O (C₁-C₆) 烷基和-CONH₂; R3在其任何自由位置中被独立地选自如下的一个或更多个基团任选地取代: 卤素、(C₁-C₆) 烷基、(C₃-C₇) 环烷基、多氟化 (C₁-C₆) 烷基、苯基 (C₁-C₆) 烷氧基、三 (C₁-C₆) 烷基甲硅烷基、(C₁-C₆) 烷氧基、二 (C₁-C₆) 烷基氨基、氨基羰基、羟基和羟基 (C₁-C₆) 烷基; 或当R3是苯基时, 则任选的取代基是进一步被 (C₁-C₆) 烷基杂环基 (C₁-C₆) 烷基或二 (C₁-C₆) 烷基氨基杂环基 (C₁-C₆) 烷基取代的苯基氨基羰基、或进一步被 (C₁-C₆) 烷基取代的杂芳基氨基羰基;

其中, “杂环基”是指其中一个或更多个碳原子被选自氮、氧和硫的杂原子代替的3元至7元的饱和碳环;

其中, “杂芳基”选自吡啶基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、异噻唑基、吡咯基、呋喃基、噁唑基、异噁唑基、吡唑基、噻二唑基、异噻唑基、异噻唑基、吡唑基、苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、2,3-二氢吡咯基、2,3-二氢苯并呋喃基、2,3-二氢苯并噻吩基、2,3-二氢苯并噁唑基、4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑基、4,5,6,7-四氢吡啶并-[1,3]噻唑基、6,7-二氢-4H-吡喃并-[1,3]噻唑基、6,7-二氢-4H-噻喃并-[1,3]噻唑基、以及它们的全部可能的区域异构体;

条件是:

当X是氮时, 则R3不同于氢;

或其药学上可接受的盐。

2. 根据权利要求1所述的式(I)'的化合物,其特征在于:

X是CH或氮;

A是6元环烷基;

R1是-CONR4R5、-NR4COR5或-NR4CONR4R5,

R3是卤素、氰基或选自以下的任选地被取代的基团:多氟化(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)炔基、苯基、杂芳基、-O(C₁-C₆)烷基和-CONH₂,其中任选的取代基如权利要求1中所定义的;

或其药学上可接受的盐。

3. 根据权利要求2所述的式(I)'的化合物,其特征在于:

X是氮;

A是6元环烷基,其中A具有顺式-1,4-二取代构型;

R1是-CONR4R5、-NR4COR5或-NR4CONR4R5;

其中R4和R5独立地是氢或选自以下的任选地被取代的基团:苯基和杂芳基,其中任选的取代基如权利要求1中所定义的;

R3是卤素、氰基或选自以下的任选地被取代的基团:(C₂-C₆)炔基、苯基、杂芳基和-O(C₁-C₆)烷基,其中任选的取代基如权利要求1中所定义的;

或其药学上可接受的盐。

4. 根据权利要求1所述的式(I)'的化合物(化合物),选自由以下组成的组:

顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-(3-甲氧基苯基)环己烷甲酰胺(化合物3),

顺式-4-[6-氨基-2-(吡啶-3-基)-9H-嘌呤-9-基]-N-(3-甲氧基苯基)环己烷甲酰胺(化合物4),

顺式-4-[6-氨基-2-(吡啶-4-基)-9H-嘌呤-9-基]-N-(3-甲氧基苯基)环己烷甲酰胺(化合物9),

顺式-4-[6-氨基-2-(2-氟吡啶-4-基)-9H-嘌呤-9-基]-N-(3-甲氧基苯基)环己烷甲酰胺(化合物15),

顺式-4-[6-氨基-2-(4-羟基苯基)-9H-嘌呤-9-基]-N-(3-甲氧基苯基)环己烷甲酰胺(化合物17),

顺式-4-[6-氨基-2-(3-羟基苯基)-9H-嘌呤-9-基]-N-(3-甲氧基苯基)环己烷甲酰胺(化合物18),

顺式-4-[6-氨基-2-(6-氟吡啶-3-基)-9H-嘌呤-9-基]-N-(3-甲氧基苯基)环己烷甲酰胺(化合物19),

顺式-4-[6-氨基-2-(2-甲氧基吡啶-4-基)-9H-嘌呤-9-基]-N-(3-甲氧基苯基)环己烷甲酰胺(化合物21),

3-(6-氨基-9-{顺式-4-[(3-甲氧基苯基)氨基甲酰基]环己基}-9H-嘌呤-2-基)苯甲酰胺(化合物26),

顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-{4-[(三氟甲基)磺酰基]苯基}环己烷甲酰胺(化合物27),

4-(6-氨基-9-{顺式-4-[(3-甲氧基苯基)氨基甲酰基]环己基}-9H-嘌呤-2-基)-N-{4-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]苯基}苯甲酰胺(化合物29),

3- (6-氨基-9- {顺式-4- [(3-甲氧基苯基) 氨基甲酰基] 环己基} -9H-嘌呤-2-基) -N- {4- [(4-甲基哌嗪-1-基) 甲基] 苯基} 苯甲酰胺 (化合物30) ,

3- (6-氨基-9- {顺式-4- [(3-甲氧基苯基) 氨基甲酰基] 环己基} -9H-嘌呤-2-基) -N- (4- { [4- (二甲基氨基) 哌啶-1-基] 甲基} 苯基) 苯甲酰胺 (化合物31) ,

顺式-4- (6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基) -N- (3,4-二甲氧基苯基) 环己烷甲酰胺 (化合物32) ,

4- (6-氨基-9- {顺式-4- [(3-甲氧基苯基) 氨基甲酰基] 环己基} -9H-嘌呤-2-基) -N- (4- { [4- (二甲基氨基) 哌啶-1-基] 甲基} 苯基) 苯甲酰胺 (化合物33) ,

顺式-4- (6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基) -N- {4- [2- ({4- [(4-甲基哌嗪-1-基) 甲基] -3- (三氟甲基) 苯基} 氨基) -2-氧代乙基] 苯基} 环己烷甲酰胺 (化合物35) ,

顺式-4- (6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基) -N- {4- [2- ({4- [(4-甲基哌嗪-1-基) 甲基] 苯基} 氨基) -2-氧代乙基] 苯基} 环己烷甲酰胺 (化合物36) ,

顺式-4- [6-氨基-2- (吡啶-4-基) -9H-嘌呤-9-基) -N- (3,4-二甲氧基苯基) 环己烷甲酰胺 (化合物37) ,

顺式-4- (6-氨基-2-碘-9H-嘌呤-9-基) -N- (3-甲氧基苯基) 环己烷甲酰胺 (化合物41) ,

顺式-4- (6-氨基-2-乙炔基-9H-嘌呤-9-基) -N- (3-甲氧基苯基) 环己烷甲酰胺 (化合物45) ,

顺式-4- (6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基) -N- (3-甲基苯基) 环己烷甲酰胺 (化合物48) ,

顺式-4- [6-氨基-2- (吡啶-4-基) -9H-嘌呤-9-基) -N- (3-甲基苯基) 环己烷甲酰胺 (化合物50) ,

顺式-4- (6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基) 环己烷甲酰胺 (化合物53) ,

顺式-4- [6-氨基-2- (3-羟基丙-1-炔-1-基) -9H-嘌呤-9-基) -N- (3-甲氧基苯基) 环己烷甲酰胺 (化合物60) ,

顺式-4- (6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基) -N- [5- (三氟甲基) -1,3,4-噻二唑-2-基] 环己烷甲酰胺 (化合物64) ,

顺式-4- (6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基) -N- (4-甲基-1,3-噻唑-2-基) 环己烷甲酰胺 (化合物65) ,

顺式-4- (6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基) -N- (1,3-苯并噻唑-6-基) 环己烷甲酰胺 (化合物69) ,

顺式-4- (6-氨基-2-碘-9H-嘌呤-9-基) -N- (4-甲基-1,3-噻唑-2-基) 环己烷甲酰胺 (化合物70) ,

4- ({ [顺式-4- (6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基) 环己基] 羰基} 氨基) -N- 环己基苯甲酰胺 (化合物71) ,

顺式-4- (6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基) -N- (1,3-噻唑-2-基) 环己烷甲酰胺 (化合物72) ,

顺式-4- (6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基) -N- (5-甲基-1,3-噻唑-2-基) 环己烷甲酰胺 (化合物73) ,

顺式-4- (6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基) -N- (4-苯基-1,3-噻唑-2-基) 环己烷甲酰胺 (化合物74) ,

顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-(1,3-苯并噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(化合物75),

顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-(吡啶-2-基)环己烷甲酰胺(化合物76),

顺式-4-(6-氨基-2-乙炔基-9H-嘌呤-9-基)-N-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(化合物77),

顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-(1H-咪唑-2-基)环己烷甲酰胺(化合物79),

顺式-4-[6-氨基-2-(吡啶-4-基)-9H-嘌呤-9-基]-N-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(化合物81),

顺式-4-(6-氨基-2-甲氧基-9H-嘌呤-9-基)-N-(3-甲氧基苯基)环己烷甲酰胺(化合物83),

顺式-4-(6-氨基-2-甲氧基-9H-嘌呤-9-基)-N-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(化合物84),

3-(6-氨基-9-{顺式-4-[(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)氨基甲酰基]环己基}-9H-嘌呤-2-基)-N-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]甲基}苯基)苯甲酰胺双三氟乙酸盐(化合物85),

顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-{4-[2-(1,4'-联哌啶-1'-基)-2-氧代乙基]-1,3-噻唑-2-基}环己烷甲酰胺(化合物86),

顺式-4-(6-氨基-2-环丙基-9H-嘌呤-9-基)-N-(3-甲氧基苯基)环己烷甲酰胺(化合物87),

顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)环己烷羧酸甲酯(化合物88),

顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-[6-(甲基磺酰基)-1,3-苯并噻唑-2-基]环己烷甲酰胺(化合物89),

顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-(6-氯-1,3-苯并噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(化合物90),

顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-(4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(化合物91),

顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-(6-甲氧基-1,3-苯并噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(化合物92),

顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-(5,6-二甲基-1,3-苯并噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(化合物93),

顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-(5-氯-1,3-苯并噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(化合物94),

顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-(1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)环己烷甲酰胺(化合物95),

3-(6-氨基-9-{顺式-4-[(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)氨基甲酰基]环己基}-9H-嘌呤-2-基)苯甲酰胺(化合物96),

3-(6-氨基-9-{反式-4-[(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)氨基甲酰基]环己基}-9H-嘌呤-2-基)苯甲酰胺(化合物97),

顺式-4-{6-氨基-2-[(三甲基甲硅烷基)乙炔基]-9H-嘌呤-9-基}-N-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(化合物98),

顺式-4-{6-氨基-2-[3-(苄氧基)苯基]-9H-嘌呤-9-基}-N-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(化合物100),

顺式-4-(6-氨基-2-氰基-9H-嘌呤-9-基)-N-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(化合物102),

顺式-4-[6-氨基-2-(3-羟基苯基)-9H-嘌呤-9-基]-N-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(化合物103),

顺式-4-[6-氨基-2-(1H-吡唑-3-基)-9H-嘌呤-9-基]-N-(3-甲氧基苯基)环己烷甲酰胺(化合物107),

顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)环己烷甲酰胺(化合物108),

顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-(1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)环己烷甲酰胺(化合物109),

顺式-4-[6-氨基-2-(1H-吡唑-3-基)-9H-嘌呤-9-基]-N-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(化合物112),

反式-4-[6-氨基-2-(1H-吡唑-3-基)-9H-嘌呤-9-基]-N-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(化合物113),

顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-(5-氯-1,3-噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(化合物114),

顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]环己烷甲酰胺(化合物115),

顺式-4-(6-氨基-2-碘-9H-嘌呤-9-基)-N-(4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(化合物116),

顺式-4-(6-氨基-2-乙炔基-9H-嘌呤-9-基)-N-(4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(化合物119),

顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-{4-[(4-氨基哌啶-1-基)甲基]-1,3-噻唑-2-基}环己烷甲酰胺(化合物120),

顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-(4-羟基-1,3-苯并噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(化合物122),

顺式-4-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-N-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(化合物124),

顺式-4-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-N-(4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(化合物126),

顺式-4-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-N-(4-羟基-1,3-苯并噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(化合物127),

顺式-4-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-N-(6-氟-1,3-苯并噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(化合物128),

顺式-4-[6-氨基-2-(三氟甲基)-9H-嘌呤-9-基]-N-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(化合物129),

顺式-4-[6-氨基-2-(三氟甲基)-9H-嘌呤-9-基]-N-(6-氟-1,3-苯并噻唑-2-基)环己

烷甲酰胺(化合物132),

顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-(6-氟-1,3-苯并噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(化合物134),

顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-[4-(2-氨基-2-氧代乙基)-1,3-噻唑-2-基]环己烷甲酰胺(化合物135),

顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-(6-羟基-1,3-苯并噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(化合物137),

顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-([1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)环己烷甲酰胺(化合物138),

N-[顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)环己基]-4-甲基-1,3-噻唑-2-甲酰胺(化合物139),

N-[顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)环己基]-1,3-苯并噻唑-2-甲酰胺(化合物140),

N-[顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)环己基]-3-甲氧基苯甲酰胺(化合物144),

6-氨基-9-{顺式-4-[(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)氨基甲酰基]环己基}-9H-嘌呤-2-甲酰胺(化合物146),

顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)环己烷羧酸-2-氨基-1,3-苯并噻唑-6-酯(化合物159),

顺式-4-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)环己烷羧酸-2-氨基-1,3-苯并噻唑-4-酯(化合物160),

2-({[顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)环己基]羰基}氨基)-1,3-苯并噻唑-6-甲酰胺(化合物163),

顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-[4-(2-氨基-2-氧代乙基)-1,3-噻唑-2-基]-N-甲基环己烷甲酰胺(化合物164),

顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-[6-(二甲基氨基)-1,3-苯并噻唑-2-基]环己烷甲酰胺(化合物165),

顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-[5-(2-氨基-2-氧代乙基)-1,3-噻唑-2-基]环己烷甲酰胺(化合物166),

顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-(4,6-二氟-1,3-苯并噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(化合物167),

顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-(5,6-二氟-1,3-苯并噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(化合物168),

2-({[顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)环己基]羰基}氨基)-6,7-二氢[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-5(4H)-羧酸叔丁酯(化合物169),

顺式-4-(6-氨基-2-甲氧基-9H-嘌呤-9-基)-N-(6-氟-1,3-苯并噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(化合物170),

顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-(5,6,7-三氟-1,3-苯并噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(化合物171),

顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-(4,5,6,7-四氢[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-

2-基)环己烷甲酰胺盐酸盐(化合物172),

顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-(5-甲基-4,5,6,7-四氢[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)环己烷甲酰胺(化合物173),

[2-([顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)环己基]羰基)氨基)-1,3-苯并噻唑-6-基]乙酸甲酯(化合物174),

顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-(6-溴-1,3-苯并噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(化合物175),

[2-([顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)环己基]羰基)氨基)-1,3-苯并噻唑-6-基]乙酸(化合物176),

顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-[6-(2-氨基-2-氧代乙基)-1,3-苯并噻唑-2-基]环己烷甲酰胺(化合物177),

顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-(4,4,6,6-四甲基-4,5,6,7-四氢[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)环己烷甲酰胺(化合物178),

顺式-4-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-N-(5-甲基-4,5,6,7-四氢[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)环己烷甲酰胺(化合物179),

顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-[6-(二氟甲氧基)-1,3-苯并噻唑-2-基]环己烷甲酰胺(化合物180),

顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-[6-(三氟甲氧基)-1,3-苯并噻唑-2-基]环己烷甲酰胺(化合物181),

顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-[5-(丙-2-基)-4,5,6,7-四氢[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基]环己烷甲酰胺(化合物182),

顺式-N-[6-(乙酰氨基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺(化合物183),

顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-(5-环丙基-4,5,6,7-四氢[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)环己烷甲酰胺(化合物184),

顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-(6,7-二氢-4H-吡喃并[4,3-d][1,3]噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(化合物185),

顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-([1,3]间二氧杂环戊烯并[4,5-f][1,3]苯并噻唑-6-基)环己烷甲酰胺(化合物186),

(5S,8R)-2-([顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)环己基]羰基)氨基)-5,6,7,8-四氢-4H-5,8-桥亚胺环庚三烯并[d][1,3]噻唑-9-羧酸叔丁酯(化合物187),

顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-(6,6-二氟-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(化合物188),

顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-[(5S,8R)-5,6,7,8-四氢-4H-5,8-桥亚胺环庚三烯并[d][1,3]噻唑-2-基]环己烷甲酰胺盐酸盐(化合物189),

顺式-4-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-N-(4,4,6,6-四甲基-4,5,6,7-四氢[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)环己烷甲酰胺(化合物190),

顺式-4-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-N-(6,6-二氟-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(化合物191),

顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-(5,5-二氧化-6,7-二氢-4H-噻喃并[4,3-d][1,3]噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(化合物194),

顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-(6,6-二甲基-6,7-二氢-4H-吡喃并[4,3-d][1,3]噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(化合物195),

顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-[5-(2-氨基-2-氧代乙基)-4,5,6,7-四氢[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基]环己烷甲酰胺(化合物196),

1-[顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)环己基]-3-(3-甲氧基苯基)脲(化合物197),

顺式-4-(6-氨基-2-碘-9H-嘌呤-9-基)-N-(5-甲基-4,5,6,7-四氢[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)环己烷甲酰胺(化合物198),

顺式-4-{6-氨基-2-[(三甲基甲硅烷基)乙炔基]-9H-嘌呤-9-基}-N-(5-甲基-4,5,6,7-四氢[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)环己烷甲酰胺(化合物199),

顺式-4-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-N-(6,7-二氢-4H-吡喃并[4,3-d][1,3]噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(化合物200),

顺式-4-(6-氨基-2-乙炔基-9H-嘌呤-9-基)-N-(5-甲基-4,5,6,7-四氢[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)环己烷甲酰胺(化合物201),

顺式-4-(4-氨基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)-N-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(化合物204),

顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-(4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(化合物205),

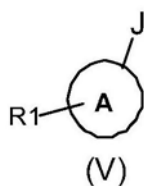
顺式-4-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-N-(4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(化合物206),

或其药学上可接受的盐。

5.一种用于制备如权利要求1所定义的式(I)'的化合物或其药学上可接受的盐的工艺,所述工艺包括步骤的以下顺序中的一种:

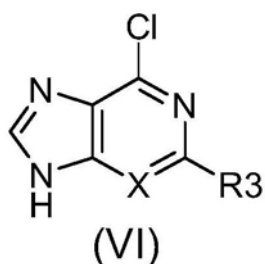
顺序A:

步骤a)用式(V)的中间体化合物:



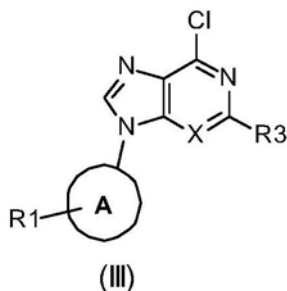
其中A和R1是根据权利要求1中所定义的,并且J选自由以下组成的组:溴、碘、羟基、甲磺酰基(-OMs)和对甲苯磺酰基(-OTs),

将式(VI)的中间体化合物烷基化:



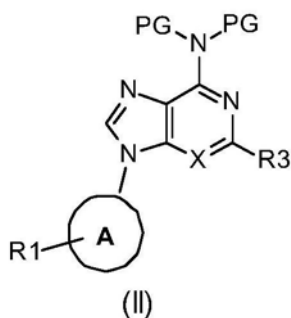
其中X和R3是根据权利要求1中所定义的；

步骤b) 用保护的氮源化合物 $\text{NH}(\text{PG})_2$ (IV) 取代在步骤a) 中所得到的式 (III) 的中间体化合物的氯



其中X、A、R1和R3是根据权利要求1中所定义的，其中PG独立地是氢或保护基团 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ ，其中R7是 (C_1-C_6) 烷基或苄基，条件是这样的PG不同时是氢；以及

步骤c) 除去在步骤b) 中所得到的式 (II) 的中间体化合物的保护基团PG



其中X、A、R1、R3和PG是根据步骤b中所定义的，以产生如权利要求1中所定义的通式 (I)' 的化合物；

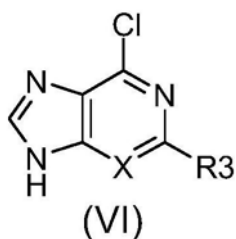
或

步骤d) 用氨溶液取代由步骤a) 得到的式 (III) 的中间体化合物的氯，以产生如权利要求1中所定义的通式 (I)' 的化合物；

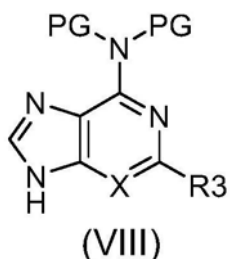
或

顺序B

步骤b') 如关于步骤b所描述的，用保护的氮源化合物 $\text{NH}(\text{PG})_2$ (IV) 取代如步骤a中所定义的式 (VI) 的中间体化合物的氯：



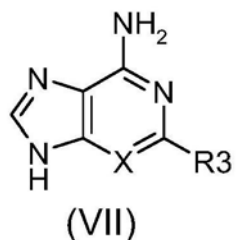
以产生式 (VIII) 的中间体化合物:



其中X、R3和PG是根据步骤b中所定义的;

或

步骤d') 如关于步骤d) 所描述的, 用氨溶液取代式 (VI) 的中间体化合物的氯; 和
步骤e) 用式 (PG)₂O或PGCl的试剂保护所得到的式 (VII) 的中间体化合物的NH₂基团



其中X和R3如权利要求1中所定义, 以产生根据步骤b') 中所定义的式 (VIII) 的中间体化合物;

然后

步骤a') 用根据步骤a中所定义的式 (V) 的中间体化合物并且在步骤a中所描述的条件
下, 将由步骤b' 或步骤e得到的式 (VIII) 的保护的中间体化合物烷基化;

步骤c) 除去根据在顺序A的步骤c中所定义的所得到的式 (II) 的中间体化合物的保护
基团PG, 以产生如权利要求1中所定义的通式 (I)' 的化合物;

或

顺序C

步骤d') 根据顺序B取代式 (VI) 的中间体化合物的氯;

步骤a'') 根据步骤a中描述的条件, 用根据步骤a中所定义的式 (V) 的中间体将如顺序B
中所定义的所得到的式 (VII) 的中间体化合物烷基化。

6. 一种药物组合物, 所述药物组合物包括治疗有效量的如权利要求1中所定义的式 (I)' 的化合物或其药学上可接受的盐以及至少一种药学上可接受的赋形剂、载体或稀释剂。

7. 根据权利要求6所述的药物组合物, 还包括一种或更多种化疗剂。

8. 一种用于选择性地抑制ChoK活性的体外方法, 所述方法包括将蛋白质与有效量的如

权利要求1中所定义的式(I)'的化合物或其药学上可接受的盐接触。

9. 一种产品,所述产品包括如权利要求1中所定义的式(I)'的化合物或其药学上可接受的盐、以及一种或更多种化疗剂,作为用于抗癌疗法中同时、分开或顺序使用的组合制剂。

10. 如权利要求1中所定义的式(I)'的化合物或其药学上可接受的盐在制造用于治疗由改变的胆碱代谢引起的和/或与改变的胆碱代谢相关的疾病的药剂中的用途。

11. 根据权利要求10所述的用途,其中,所述疾病选自由以下组成的组:癌症、细胞增殖性紊乱、传染性疾病、免疫相关的紊乱和神经退行性紊乱。

12. 根据权利要求11所述的用途,其中,所述疾病是癌症。

13. 根据权利要求12所述的用途,其中,所述癌症选自由以下组成的组:膀胱癌、乳腺癌、结肠癌、肾癌、肝癌、肺癌、食道癌、胆囊癌、卵巢癌、胰腺癌、胃癌、宫颈癌、甲状腺癌、前列腺癌、皮肤癌、白血病、B细胞淋巴瘤、T细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、毛细细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、骨髓增生异常综合征、纤维肉瘤、横纹肌肉瘤、星形细胞瘤、成神经细胞瘤、胶质瘤、神经鞘瘤、黑素瘤、精原细胞瘤、畸胎瘤、骨肉瘤、着色性干皮病、角膜黄瘤、甲状腺乳头状癌、甲状腺髓样癌以及卡波西肉瘤。

14. 根据权利要求13所述的用途,其中所述白血病选自由如下组成的组:急性淋巴细胞白血病、急性成淋巴细胞白血病、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病和早幼粒细胞白血病。

15. 根据权利要求10所述的用途,还包括使需要其的哺乳动物经受与至少一种细胞抑制剂或细胞毒素剂组合的放疗方案或化疗方案。

作为胆碱激酶抑制剂的嘌呤和3-去氮杂嘌呤类似物

[0001] 本发明涉及调节胆碱激酶 (ChoK) 的活性的某些被取代的嘌呤和3-去氮杂嘌呤类似物。因此,本发明的化合物在治疗由改变的胆碱代谢引起的疾病中是有用的。本发明还提供了用于制备这些化合物的方法、包含这些化合物的药物组合物以及利用包含这些化合物的药物组合物治疗疾病的方法。

[0002] 发明背景

[0003] 在癌细胞中的代谢重编程已经被认为是癌症的最重要的标志中的一种。肿瘤发生依赖于细胞代谢的重编程,作为致癌突变的直接后果和间接后果两者。可以伴随癌症相关的代谢重编程的细胞内代谢物和细胞外代谢物的变化对基因表达、细胞分化和肿瘤微环境具有深远的影响,并且支持快速生长、转移、耐药性和存活 (Cancer Cell 2008,13,472-482;Cold Spring Harb Perspect Biol 2012,4,a006783)。在肿瘤代谢途径的几种变化中,异常的胆碱代谢作为与肿瘤发生和肿瘤进展相关的代谢标志中的一种正在出现。其特征在于总的含胆碱化合物 (tCho) 的增加并且特别是磷酸胆碱 (PCho) 水平的增加的激活的胆碱代谢,已经在体外研究和体内研究两者中在肿瘤细胞中以及在原发性肿瘤样品中通过磁共振波谱 (MRS) 被识别 (Cancer&Metabolism 2016,4,12-14;Biochimica et Biophysica Acta 2013,1831,1518-1532;NMR Biomed.2012,25,632-642;Semin.Oncol.2011,38,26-41;Lancet Oncol.2007,8,889-97)。胆碱磷脂代谢由生物合成途径和分解代谢途径的复杂网络组成,生物合成途径和分解代谢途径由几种可以是用于抗癌疗法的潜在靶标的调节酶控制 (Prog.Lipid Res.2016,63,28-40;Nat.Rev.Cancer,2011,11,835-848)。在所涉及的酶中,胆碱激酶 (Chok) 普遍分布在真核生物中,并且催化用于从头合成磷脂酰胆碱 (PtdCho) 的Kennedy途径的第一步,磷脂酰胆碱是哺乳动物细胞膜中最丰富的磷脂 (IUBMB Life2010,62,414-428;J.Lipid Res.2008,49,1187-1194)。在哺乳动物细胞中,两种单独的基因针对三种同种型进行编码:ChoKa1、ChoKa2和ChoKβ。ChoKa1和ChoKa2作为CHKA转录的可选择的剪接的结果被形成。酶作为同源或异源二聚体是有活性的 (Prog.Lipid Res.2004,43,266-281)。在Kennedy途径的第一步中,ChoK将胆碱转化为磷酸胆碱 (PCho),然后磷酸胆碱与胞苷三磷酸 (CTP) 反应以形成胞苷二磷酸-胆碱 (CDP-胆碱)。然后将PCho部分转移到二酰基甘油以产生PtdChO。此外,PCho被认为是参与增殖的推定的第二信使,并且其水平的提高与细胞中ChoKa的活性有关 (J Cell.Bioch.1995,57,141-149;J.Biol.Chem.1997,272,3064-3072)。

[0004] 已经建议ChoKa和ChoKβ的不同且非多余的作用。ChoKa敲除小鼠导致胚胎死亡 (embryonic lethality) (J.Biol.Chem.2008,283,1456-1462),而ChoKβ敲除小鼠发展成吻尾部 (rostromedial) 肌营养不良和骨畸形 (J.Biol.Chem.2006,281,4938-4948)。在人类中,CHKB基因的失活突变已经在先天性肌营养不良中被识别 (Am.J.Hum.Genet.2011,88,845-851;Curr.Opin.Neurol.2013,26:536-543)。此外,Choka,而不是ChoKβ,已经与恶性肿瘤有关,并且Choka使用特定siRNA的下调 (down modulation) 足以影响Pcho水平、癌细胞的侵入和迁移 (FEBS Journal 2012,279,1915-1928;Adv.Enzyme Regul.2011,51,183-194;PLoS ONE 2009,4,e7819)。根据这些数据,ChoKa抑制可以足以具有抗肿瘤活性,避免与

ChoKB抑制相关的潜在毒性效应。

[0005] 文献中报道的若干数据支持ChoKa在肿瘤中的作用。ChoKa的下调或过度表达诱导对PCho水平的明显影响,并且因此影响若干细胞系(即卵巢癌细胞、乳腺癌细胞、前列腺癌细胞)的体外侵入、迁移和生长(Mol.Cancer Ther.2016,15,1-11;JNCI J.Natl.Cancer Inst.2016,108,371-384;Oncogene 2010,29,139-149;Current Cancer Drug Targets 2008,8,709-719;Cancer Res.2005,65,11034-43)。用ChoKa特异性shRNA稳定转染的细胞系中ChoKa的消耗示出在体内降低的生长能力(Cancer Res.2009,69,3464-3471),以及强制过度表达已经被示出引起增加的肿瘤形成和疾病侵袭性(NMR Biomed 2010,23,633-642;Oncogene 2009,28,2425-2435)。

[0006] 在肿瘤样品中,ChoKa的高表达或胆碱代谢物的高水平与如卵巢、乳腺、脑和肺的肿瘤的侵袭性相关(Front.Oncol.2016,6,153;Carcinogenesis2015,36,68-75;Mol.Cancer Ther.2015,14,899-908;BJC 2015,112,1206-1214;Cancer Biol.Ther.2014,15,593-601;Cancer Res.2014,74,6867-77;BCR 2014,16,R5;NMR Biomed.2011,24,316-324;BBRC 2002,296,580-3)。体外模型和体内模型的前列腺样品中以及肿瘤样品中的代谢组学分析揭示,AKT1活化与有氧糖酵解代谢物的积聚有关,然而MYC过度表达与失调的脂质代谢和ChoKa的诱导有关(Cancer Res.2014,74,7198-204)。最近已经报道的是,T细胞淋巴瘤的特征还在于高水平的ChoKa和胆碱代谢物,并且使用特异性siRNA的ChoKa的基因切除(genetic ablation)在体外和体内两者中均诱导增殖和凋亡(apoptosis)的抑制(Blood Cancer J.2015,5,287-296)。胆碱代谢物(总胆碱,tCho)可以通过磁共振波谱(MRS)或通过正电子发射断层扫描(PET)在患者中被监测,并且其在临床前研究和临床研究中作为潜在的生物标记物处于评估中(Expert Rev.Mol.Diagn.2015,15,735-747)。

[0007] 胆碱代谢还参与到耐药性中。ChoKa的过度表达增加人类乳腺癌细胞的侵入和对5-氟尿嘧啶(5FU)的耐药性(NMR Biomed.2010,23,633-642),以及ChoKa活性的抑制看起来在结肠癌细胞系中在体内和体外两者中均与5FU是协同的(PloS ONE 2013,8,e64961-74)。

[0008] 不同上皮卵巢癌细胞中的ChoKa沉默诱导这些细胞的致癌性质的降低。这种抗肿瘤活性与特定改变的ROS体内平衡相关,特定改变的ROS体内平衡由ChoKa消耗细胞中半胱氨酸水平和谷胱甘肽(GSH)水平的降低诱导。这种效应在肿瘤细胞中观察到,但在非致癌细胞中没有观察到,并且此效应通过反式硫化途径的减少来介导(BJC 2014,110,330-340)。卵巢癌细胞中的这种结果也与对顺铂、多柔比星和紫杉醇的增加的药物敏感性有关(Oncotarget 2015,6,11216-11230)。

[0009] 胆碱激酶还已经被识别为在其他疾病中的潜在靶标。在类风湿性关节炎(RA)中,已经证明的是,抑制ChoKa抑制了细胞迁移和对培养的成纤维细胞样滑膜细胞(FLS)的凋亡的抗性,该成纤维细胞样滑膜细胞参与RA的软骨破坏。此外,在K/BxN关节炎小鼠模型(Ann)中,ChoKa的抑制消除预处理方案或已确立的疾病方案中的关节炎症和损伤(Ann.Rheum.Dis.2015,74,1399-1407)。

[0010] ChoK是Kennedy途径(CDP-胆碱途径)中用于生物合成PtdCho的第一酶,在引起疟疾的疟原虫属寄生虫(Plasmodium parasites)中也是这样。基于药理学数据和基因数据,PtdCho的从头生物合成看起来对于疟疾寄生虫(malaria parasite)的红细胞内生长和存活是必不可少的。这突出了ChoK抑制剂在对抗疟疾中的潜在用途,所述ChoK抑制剂对疟原

虫属寄生虫(例如恶性疟原虫(*Plasmodium falciparum*))的ChoK有活性(Curr.Pharm.Des.2012,18,3454-3466;Precision Medicine 2015;2:e980-992)。

[0011] 功能基因组学研究将ChoK α 识别为丙型肝炎(HCV)或乙型肝炎(HBV)的新靶标,因为ChoK α 看起来参与靶细胞内部病毒的进入和复制(Scientific Reports 2015,5,8421-8429;PLOS Pathogens 2014,10,e1004163-77)。

[0012] ChoK抑制剂已经在W02014151761(ARIAD PHARMACEUTICALS INC.)、W0200568429(Consejo Superior de Investigaciones Cientificas,Universidad de Granada)、W0200777203(Consejo Superior de Investigaciones Cientificas,Universidad de la Laguna)、W02015185780(Universidad de Granada and Università degli Studi di Padova)、W02013043961和W02013043960(两者均由Vertex)中被报道。

[0013] 发明概述

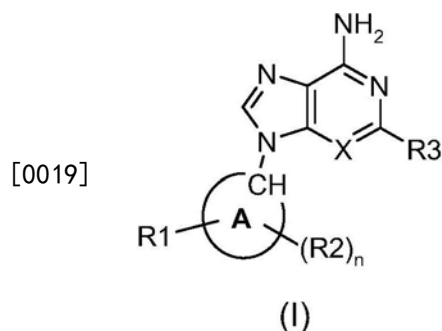
[0014] 考虑到上述论证,对开发用于治疗癌症以及RA和传染性疾病的ChoK抑制剂存在强烈的需求,这已经激起努力以识别靶向ChoK的剂。

[0015] 因此,本发明的目的是提供这样的抑制剂化合物。

[0016] 发明详述

[0017] 本发明人已经发现,如下文定义的通式(I)的化合物是激酶抑制剂,并且特别是胆碱激酶的抑制剂。特别地,这样的化合物是Chok α 的抑制剂,并且因此对于治疗由改变的胆碱代谢引起的疾病是有用的。

[0018] 因此,本发明的第一目的是提供通式(I)的被取代的嘌呤或3-去氮杂嘌呤衍生物:



[0020] 其中

[0021] X是CH或氮;

[0022] A是6元或7元环烷基或6元或7元含氮杂环基,或A是7元至9元碳双环体系,其中一个环碳任选地被氮代替;

[0023] R1被连接至:

[0024] 1) 任何A环碳,在这种情况下R1是氟、任选地被取代的(C₁-C₆)烷基或(C₃-C₇)环烷基、-COR6、-COOR4、-CONR4R5、-NR4COOR6、-NR4COR5、-NR4R5、-NR4CONR4R5、-NR4CSNR4R5或-NR4SO₂R6;

[0025] 或

[0026] 2) A环氮,如果存在的话,在这种情况下R1是任选地被取代的(C₁-C₆)烷基或(C₃-C₇)环烷基、-COR5、-COOR6、-CONR4R5、-CSNR4R5或-SO₂R6;

[0027] 其中

[0028] R4和R5独立地是氢或选自以下的任选地被取代的基团:(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₇)环烷

基、杂环基、芳基、芳基 (C_1-C_6) 烷基、杂芳基和杂芳基 (C_1-C_6) 烷基;或R4和R5与它们被键合到的氮原子一起可以形成任选地含有一个选自N、O和S的另外的杂原子的任选地被取代的5元或6元杂环基基团;

[0029] R6是选自以下的任选地被取代的基团: (C_1-C_6) 烷基、(C_3-C_7) 环烷基、杂环基、芳基、芳基 (C_1-C_6) 烷基、杂芳基和杂芳基 (C_1-C_6) 烷基;

[0030] n是0、1或2;

[0031] R2被连接至任何A环原子,并且选自由以下组成的组:氟、任选地被取代的 (C_1-C_6) 烷基或 (C_3-C_7) 环烷基和NR4R5;

[0032] 条件是:

[0033] 当R2是氟或NR4R5时,则R2被连接到环碳;

[0034] 当n是2时,则R2基团不一定是相同的;

[0035] 其中R1和R2基团可以被连接到相同的环碳;

[0036] R3是氢、卤素、氰基或选自以下的任选地被取代的基团: (C_1-C_6) 烷基、多氟化 (C_1-C_6) 烷基、(C_2-C_6) 烯基、(C_2-C_6) 炔基、(C_3-C_7) 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-OR6、-SR6、-SO₂R6、-NR4R5或-CON4R5,其中R4、R5和R6如上文所定义;

[0037] 条件是:

[0038] 当X是氮时,则R3不同于氢或NR4R5,其中R4是任选地被取代的芳基,并且R5是氢;并且

[0039] R1和R2可以任选地被一个或更多个不同于羟基和羟基 (C_1-C_6) 烷基基团的基团取代;

[0040] 或其药学上可接受的盐。

[0041] 本发明还提供了制备由通式 (I) 表示的嘌呤和3-去氮杂嘌呤化合物的方法,所述嘌呤和3-去氮杂嘌呤化合物通过由标准合成转化组成的工艺 (process) 制备。

[0042] 本发明还提供了用于治疗由改变的胆碱代谢引起和/或与改变的胆碱代谢相关的疾病的方法,该方法包括向需要其的哺乳动物、更具体地向人类施用有效量的由如上文所定义的通式 (I) 表示的嘌呤和3-去氮杂嘌呤类似物。

[0043] 本发明的优选方法是治疗由改变的胆碱代谢引起和/或与改变的胆碱代谢相关的疾病,所述疾病选自由以下组成的组:癌症、细胞增殖性紊乱、不同起源的传染性疾病(即病毒、寄生虫)、免疫相关的紊乱和神经退行性紊乱。

[0044] 本发明的另一优选方法是治疗特定类型的癌症,包括但不限于:癌 (carcinomas), 诸如膀胱癌、乳腺癌、结肠癌、肾癌、肝癌、包括小细胞肺癌的肺癌、食道癌、胆囊癌、卵巢癌、胰腺癌、胃癌、宫颈癌、甲状腺癌、前列腺癌以及包括鳞状细胞癌的皮肤癌;淋巴系造血肿瘤,包括白血病、急性淋巴细胞白血病、急性成淋巴细胞白血病、B细胞淋巴瘤、T细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、毛细胞淋巴瘤和伯基特淋巴瘤;骨髓系造血肿瘤,包括急性和慢性骨髓性白血病、骨髓增生异常综合征和早幼粒细胞白血病;间充质起源的肿瘤,包括纤维肉瘤和横纹肌肉瘤;中枢和外周神经系统肿瘤,包括星形细胞瘤、成神经细胞瘤、胶质瘤和神经鞘瘤;和其他肿瘤,包括黑素瘤、精原细胞瘤、畸胎瘤、骨肉瘤、着色性干皮病、角膜黄瘤 (keratoxanthoma)、诸如甲状腺乳头状癌和甲状腺髓样癌的甲状腺癌、以及卡波西肉瘤。

[0045] 本发明的另一个优选的方法是治疗特定的细胞增殖紊乱,诸如例如良性前列腺增生、家族性腺瘤病、息肉病、神经纤维瘤病、银屑病、与动脉粥样硬化症相关的血管平滑肌细胞增殖、肺纤维化、关节炎、肾小球肾炎以及手术后狭窄和再狭窄。

[0046] 本发明的另一优选的方法是治疗病毒感染,如HCV或HBV,包括预防HIV感染个体中的AIDS发展。

[0047] 本发明的另一优选的方法是治疗寄生虫感染,如疟原虫引起的疟疾。

[0048] 本发明的另一优选的方法是治疗免疫相关的紊乱,包括但不限于:移植排斥、皮肤紊乱如牛皮癣、过敏、哮喘和自身免疫介导的疾病诸如类风湿性关节炎(RA)、系统性红斑狼疮(SLE)、克罗恩病和肌萎缩性侧索硬化症。

[0049] 本发明的另一优选的方法是治疗神经退行性紊乱,包括但不限于:阿尔茨海默氏病、退行性神经疾病、脑炎、中风、帕金森氏病、多发性硬化症、肌萎缩性侧索硬化症(ALS或Lou Gehrig氏病)、亨廷顿氏病和皮克氏病。

[0050] 此外,本发明的方法还提供肿瘤血管生成和转移抑制,以及器官移植排斥和宿主抗移植物病的治疗。

[0051] 此外,本发明的方法还包括使需要其的哺乳动物经受与至少一种细胞抑制剂或细胞毒素剂组合的放疗方案或化疗方案。

[0052] 本发明还提供了药物组合物,所述药物组合物包括治疗有效量的如上文定义的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐以及至少一种药学上可接受的赋形剂、载体或稀释剂。

[0053] 本发明还提供式(I)的化合物的药物组合物,所述药物组合物还包括一种或更多种化疗剂-例如细胞抑制剂或细胞毒素剂、抗生素类剂、烷化剂、抗代谢剂、激素剂、免疫剂、干扰素类剂、环加氧酶抑制剂(例如COX-2抑制剂)、基质金属蛋白酶抑制剂、端粒酶抑制剂、酪氨酸激酶抑制剂、抗生长因子受体剂、抗HER剂、抗EGFR剂、抗血管生成剂(例如血管生成抑制剂)、法尼基转移酶抑制剂、ras-raf信号转导途径抑制剂、细胞循环抑制剂、其他cdk抑制剂、微管蛋白结合剂、拓扑异构酶I抑制剂、拓扑异构酶II抑制剂及类似物。

[0054] 此外,本发明提供了用于抑制Chok蛋白活性的体外方法,所述体外方法包括使所述蛋白质与有效量的如上文所定义的式(I)的化合物接触。

[0055] 此外,本发明提供了产品,所述产品包含如上文所定义的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐以及一种或更多种化疗剂,作为组合制品用于在抗癌疗法中同时、分开或顺序使用。

[0056] 在还另一方面,本发明提供了如上文所定义的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,用作药剂。

[0057] 此外,本发明提供了如上文所定义的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,用于在治疗癌症的方法中使用。

[0058] 最后,本发明提供了如上文所定义的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在制造具有抗癌活性的药剂中的用途。

[0059] 如果立体异构源中心(stereogenic center)或另一种形式的不对称中心存在于本发明的化合物中,则所有形式的这种光学异构体或这些光学异构体,包括对映异构体和非对映异构体,意图被覆盖在本文中。包含立体异构源中心的化合物可以用作外消旋混合物、对映异构体富集的混合物或外消旋混合物可以使用熟知的技术分离,并且单独的对映

异构体可以被单独地使用。在其中化合物具有不饱和碳碳双键的情况下,顺式(Z)异构体和反式(E)异构体两者均在本发明的范围内。

[0060] 在其中化合物可以以互变异构形式存在的情况下,例如酮-烯醇互变异构体,每种互变异构形式被预期包括在本发明内,无论是以平衡形式存在还是主要以一种形式存在。

[0061] 式(I)的化合物的药学上可接受的盐包括与无机酸或有机酸的盐,例如硝酸、盐酸、氢溴酸、硫酸、高氯酸、磷酸、乙酸、三氟乙酸、丙酸、乙醇酸、乳酸、草酸、富马酸、丙二酸、苹果酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、羟乙磺酸和水杨酸。

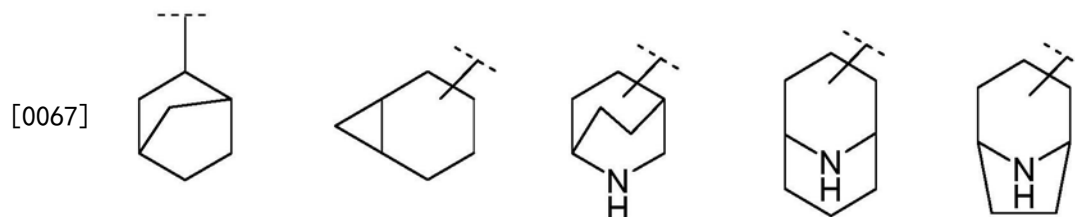
[0062] 式(I)的化合物的药学上可接受的盐还包括与无机碱或有机碱的盐,例如碱金属或碱土金属,特别是氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙、氢氧化铵或氢氧化镁、碳酸盐或碳酸氢盐、无环胺或环状胺。

[0063] 对于术语“(C₁-C₆)烷基”,我们意指可以是直链或支链的仅包含碳碳单键的脂肪族(C₁-C₆)烃链。代表性实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、正己基及类似基团。

[0064] 对于术语“(C₃-C₇)环烷基”,除非另有提供,否则我们意指3元至7元全碳单环,全碳单环可以含有一个或更多个双键,但不具有完全共轭的 π -电子体系。

[0065] (C₃-C₇)环烷基基团的实例不限于环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基和环己二烯基。(C₃-C₇)环烷基环可以任选地进一步稠合或连接到芳香族和非芳香族的碳环和杂环。

[0066] 对于用于A的术语“双环体系”,我们意指稠合在一起的两个碳环的体系,其中一个环碳任选地被氮代替,以便形成在从7个至9个原子范围内的体系,诸如例如:



[0068] 其中----线指示附接点。

[0069] 对于术语“杂环基”,我们意指3元至7元饱和的或部分不饱和的碳环,其中一个或更多个碳原子被诸如氮、氧和硫的杂原子代替。杂烷基基团的非限制性实例是,例如吡喃基、四氢吡喃基、吡咯烷基、吡咯啉基、咪唑啉基、咪唑烷基、吡唑烷基、吡唑啉基、噻唑啉基、噻唑烷基、二氢呋喃基、四氢呋喃基、四氢吡啶基、1,3-二氧杂环戊烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基及类似基团。杂环基环可以任选地进一步稠合或连接到芳香族的和非芳香族的碳环和杂环。

[0070] 对于术语“(C₂-C₆)烯基”,我们意指含有至少一个碳碳双键的脂肪族(C₂-C₆)烃链,并且其可以是直链或支链的。代表性实例包括但不限于乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基或2-丁烯基及类似基团。

[0071] 对于术语“(C₂-C₆)炔基”,我们意指含有至少一个碳碳三键的脂肪族(C₂-C₆)烃链,并且其可以是直链或支链的。代表性实例包括但不限于乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基或2-丁炔基及类似基团。

[0072] 对于术语“(C₁-C₆)烷氧基”,我们意指通过氧原子(-O-)连接到分子的其余部分的

任何上文定义的(C₁-C₆)烷基。

[0073] 术语“芳基”是指任选地彼此通过单键进一步稠合或连接的具有从1个至4个环体系的单碳环烃、双碳环烃或多碳环烃,其中碳环中的至少一个是“芳香族的”,其中术语“芳香族的”是指完全共轭的 π -电子键体系。这样的芳基基团的非限制性实例是苯基、 α -萘基或 β -萘基、 α -四氢萘基或 β -四氢萘基、联苯基和茚满基基团。

[0074] 术语“杂芳基”是指芳香族的杂环,通常是具有从1个至3个选自N、O或S的杂原子的5元至7元杂环;杂芳基环可以任选地进一步稠合或连接到芳香族的和非芳香族的碳环和杂环。这样的杂芳基基团的非限制性实例是,例如,吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、咪唑基、咪唑基、噻唑基、异噻唑基、吡咯基、呋喃基、噁唑基、异噁唑基、吡唑基、噻吩基、噻二唑基、异噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、咪唑基、噌啉基、苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基、苯并[1,4]二噁英基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、异咪唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、喹啉基、异喹啉基、1,2,3-三唑基、1-苯基-1,2,3-三唑基、2,3-二氢咪唑基、2,3-二氢苯并呋喃基、2,3-二氢苯并噻吩基、苯并吡喃基、2,3-二氢苯并噁嗪基、2,3-二氢喹喔啉基、4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑基、4,5,6,7-四氢吡啶并-[1,3]噻唑基、6,7-二氢-4H-吡喃并-[1,3]噻唑基、6,7-二氢-4H-噻喃并-[1,3]噻唑基以及它们的全部可能的区域异构体。

[0075] 对于术语“卤素”,我们意指氟、氯、溴或碘。

[0076] 对于术语“多氟化(C₁-C₆)烷基”或“多氟化(C₁-C₆)烷氧基”,我们意指被多于一个氟原子取代的任何上文定义的(C₁-C₆)烷基或(C₁-C₆)烷氧基基团,诸如例如三氟甲基、三氟乙基、1,1,1,3,3,3-六氟丙基、三氟甲氧基及类似基团。

[0077] 对于术语“羟基(C₁-C₆)烷基”,我们意指带有羟基基团的任何上文定义的(C₁-C₆)烷基基团,诸如例如羟甲基、2-羟乙基、3-羟丙基及类似基团。

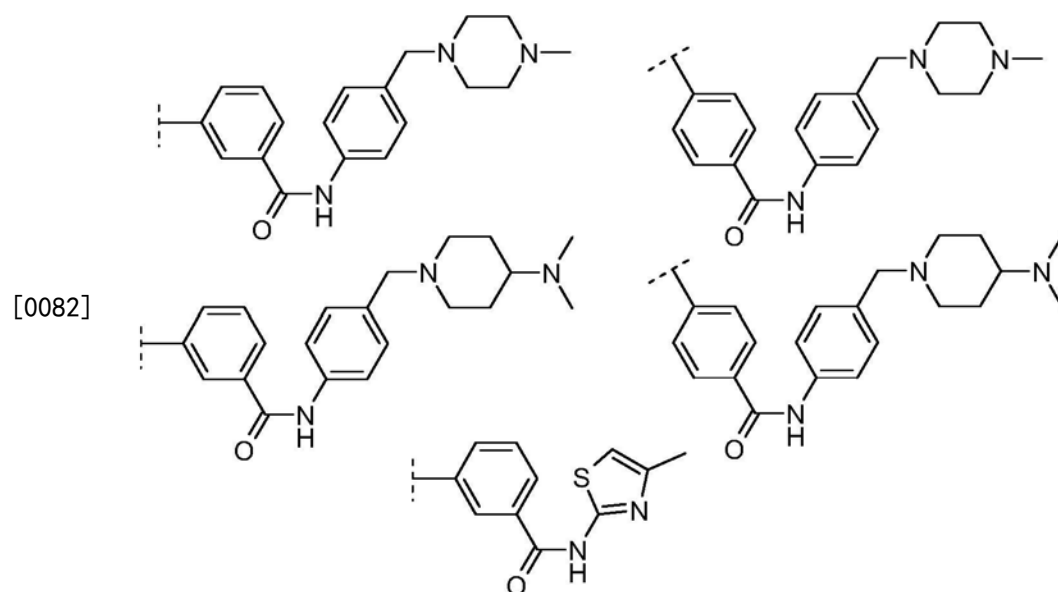
[0078] 根据本发明并且除非另有提供,R1和R2可以在它们的任何自由位置中被一个或更多个基团例如1个至6个基团任选地取代,所述一个或更多个基团独立地选自:卤素、硝基、氧代基团(=O)、氰基、(C₁-C₆)烷基、多氟化(C₁-C₆)烷基、多氟化(C₁-C₆)烷氧基、(C₂-C₆)烯基、(C₂-C₆)炔基、芳基、芳基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基芳基、芳基(C₁-C₆)烷氧基、杂芳基、杂芳基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基杂芳基、杂环基、杂环基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基杂环基、(C₁-C₆)烷基杂环基(C₁-C₆)烷基、三(C₁-C₆)烷基甲硅烷基、(C₃-C₇)环烷基、(C₁-C₆)烷氧基、芳氧基、杂环氧基、亚甲基二氧基、(C₁-C₆)烷基羰基氧基、芳基羰基氧基、二(C₁-C₆)烷基氨基杂环基(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₇)环烯氧基、杂环基羰基氧基、(C₁-C₆)亚烷基氨基氧基、羧基、羧基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧羰基、(C₁-C₆)烷氧羰基(C₁-C₆)烷基、芳氧基羰基、(C₃-C₇)环烷氧基羰基、硼酸、二(C₁-C₆)烷基硼酸酯、氨基、杂环基(C₁-C₆)烷氧羰基氨基、脲基、(C₁-C₆)烷基氨基、氨基(C₁-C₆)烷基、二(C₁-C₆)烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基、杂环基氨基、甲酰基氨基、(C₁-C₆)烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、杂环基羰基氨基、氨基羰基、氨基羰基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基氨基羰基、二(C₁-C₆)烷基氨基羰基、芳基氨基羰基、杂芳基氨基羰基、芳基氨基羰基(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₇)环烷基氨基羰基、杂环基氨基羰基、(C₁-C₆)烷氧羰基氨基、羟基氨基羰基、(C₁-C₆)烷氧亚氨基、(C₁-C₆)烷基磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基、杂环基磺酰基氨基、甲酰基、(C₁-C₆)烷基羰基、芳基羰基、(C₃-C₇)环烷基羰基、杂环基羰基、杂环基羰基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基磺酰基、多氟化(C₁-C₆)烷基磺酰基、芳基磺酰基、氨基磺酰基、(C₁-C₆)烷基氨基磺酰基、二(C₁-C₆)烷基氨基磺酰基、芳基氨基磺酰基、杂环基氨基磺酰基

基、芳基硫代、(C₁-C₆) 烷基硫基；任何适当的时候，上文的取代基中的每个又可以进一步被一个或更多个以上提及的基团取代。

[0079] R3、R4、R5和R6可以任选地在它们的任何自由位置中被一个或更多个基团例如如上文关于R1和R2所定义的1个至6个基团所取代，同时添加羟基和羟基 (C₁-C₆) 烷基基团。

[0080] 当R3是芳基时，任选的取代基的实例是进一步被 (C₁-C₆) 烷基杂环基 (C₁-C₆) 烷基或二 (C₁-C₆) 烷基氨基杂环基 (C₁-C₆) 烷基取代的芳基氨基羰基，以及进一步被 (C₁-C₆) 烷基取代的杂芳基氨基羰基。

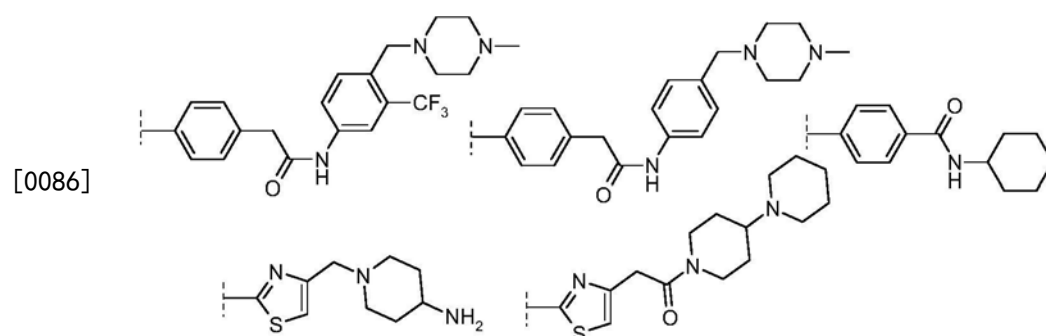
[0081] 因此，R3的实例如下：



[0083] 当R4是芳基时，任选的取代基的实例是进一步被 (C₁-C₆) 烷基杂环基 (C₁-C₆) 烷基取代的 (C₃-C₇) 环烷基氨基羰基或芳基氨基羰基 (C₁-C₆) 烷基。

[0084] 当R4是杂芳基时，任选的取代基的实例是进一步被杂环基或 (C₁-C₆) 烷基杂环基取代的杂环基羰基 (C₁-C₆) 烷基，以及氨基杂环基 (C₁-C₆) 烷基。

[0085] 因此，R4的实例如下：



[0087] 从所有的上文中，对于技术人员清楚的是，其名称是复合名称的任何基团，诸如例如“芳基氨基”，必须意图为常规地由其衍生自的部分来解释，例如由被芳基取代的氨基基团，其中芳基如上文所定义。

[0088] 同样地，任何术语诸如例如，(C₁-C₆) 烷基硫代、(C₁-C₆) 烷基氨基、二 (C₁-C₆) 烷基氨基、(C₁-C₆) 烷氧羰基、(C₁-C₆) 烷氧羰基氨基、杂环基羰基、杂环基羰基氨基、(C₃-C₇) 环烷基氧基羰基及类似基团，包括其中 (C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷氧基、芳基、(C₃-C₇) 环烷基和杂环基

部分如以上所定义的基团。

[0089] 当R1或R2(当n是1或2时) 连接到环碳时,所有可能的立体异构体被包括在通式(I)中。例如,当A是1,4-二取代的6元环烷基时,顺式异构体和反式异构体被本发明所覆盖。



[0091] 式(I)的优选的化合物是以下的化合物,其中:

[0092] X是CH或氮;

[0093] A是6元或7元环烷基或6元或7元含氮杂环基,或A是7元至9元碳双环体系,其中一个环碳任选地被氮代替;

[0094] R1被连接至:

[0095] 1) 任何A环碳,在这种情况下R1是氟、-COOR4、-CONR4R5、-NR4COOR6、-NR4COR5、-NR4R5、-NR4CONR4R5、-NR4CSNR4R5或-NR4SO₂R6;

[0096] 或

[0097] 2) A环氮,如果存在的话,在这种情况下R1是-COR5、-COOR6、-CONR4R5、-CSNR4R5、或-SO₂R6;

[0098] 其中

[0099] R4和R5独立地是氢或选自以下的任选地被取代的基团:(C₁-C₆) 烷基、(C₃-C₇) 环烷基、杂环基、芳基、芳基(C₁-C₆) 烷基、杂芳基和杂芳基(C₁-C₆) 烷基;或R4和R5与它们被键合到的氮原子一起,可以形成任选地含有一个选自N、O和S的另外的杂原子的任选地被取代的5元或6元杂环基基团;

[0100] R6是选自以下的任选地被取代的基团:(C₁-C₆) 烷基、(C₃-C₇) 环烷基、杂环基、芳基、芳基(C₁-C₆) 烷基、杂芳基和杂芳基(C₁-C₆) 烷基;

[0101] n是0、1或2;

[0102] R2被连接至任何A环原子,并且选自由以下组成的组:氟、任选地被取代的(C₁-C₆) 烷基和NR4R5;

[0103] 条件是:

[0104] 当R2是氟或NR4R5时,则R2被连接到环碳;

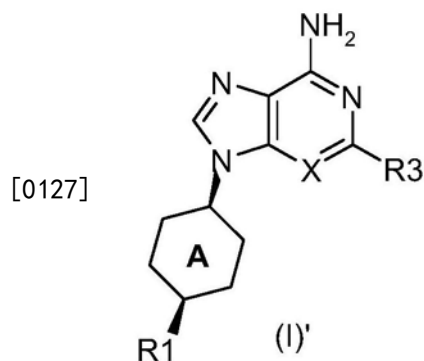
[0105] 当n是2时,则R2基团不一定相同;

[0106] 其中R1和R2基团可以被连接到相同的环碳;

[0107] R3是氢、卤素、氰基或选自以下的任选地被取代的基团:多氟化(C₁-C₆) 烷基、(C₃-C₇) 环烷基、(C₂-C₆) 炔基、杂环基、芳基、杂芳基、-OR6或-CONR4R5,其中R4、R5和R6如以上所定义;

[0108] 条件是当X是氮时,则R3不同于氢;

- [0109] 或其药学上可接受的盐。
- [0110] 式 (I) 的更优选的化合物是以下的化合物, 其中:
- [0111] X 是 CH 或氮;
- [0112] A 是 6 元环烷基或 6 元含氮杂环基;
- [0113] R1 被连接至:
- [0114] 1) 任何 A 环碳, 在这种情况下 R1 是 -CONR4R5、-NR4COR5、-NR4CONR4R5、-NR4CSNR4R5 或 -NR4SO₂R6,
- [0115] 或
- [0116] 2) A 环氮, 在这种情况下 R1 是 -COR5、-CONR4R5、-CSNR4R5 或 -SO₂R6;
- [0117] 其中
- [0118] R4 和 R5 独立地是氢或选自以下的任选地被取代的基团: (C₁-C₆) 烷基、芳基和杂芳基, 并且
- [0119] R6 是选自以下的任选地被取代的基团: (C₁-C₆) 烷基、芳基和杂芳基; n 是 0、1 或 2;
- [0120] R2 是任选地被取代的 (C₁-C₆) 烷基;
- [0121] 条件是:
- [0122] 当 n 是 2 时, 则 R2 基团不一定相同;
- [0123] 其中 R1 和 R2 基团可以被连接到相同的环碳;
- [0124] R3 是卤素、氰基或选自以下的任选地被取代的基团: 多氟化 (C₁-C₆) 烷基、(C₂-C₆) 炔基、芳基、杂芳基、-OR6 和 -CONR4R5, 其中 R4、R5 和 R6 如以上所定义;
- [0125] 或其药学上可接受的盐。
- [0126] 式 (I) 的甚至更优选的化合物是以下表示的式 (I)' 的化合物



- [0128] 其中:
- [0129] X 是氮;
- [0130] A 是 6 元环烷基, 其中 A 具有顺式-1,4-二取代构型;
- [0131] R1 被连接至:
- [0132] 任何 A 环碳, 在这种情况下 R1 是 -CONR4R5、-NR4COR5、-NR4CONR4R5;
- [0133] 其中 R4 和 R5 独立地是氢或选自芳基和杂芳基的任选地被取代的基团;
- [0134] n 是 0;
- [0135] R3 是卤素、氰基或选自以下的任选地被取代的基团: (C₂-C₆) 炔基、芳基、杂芳基和 -OR6, 其中 R6 是任选地被取代的 (C₁-C₆) 烷基;
- [0136] 或其药学上可接受的盐。

[0137] 式(I)的优选的特定化合物(化合物)或其药学上可接受的盐是以下列出的化合物:

[0138] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-(3-甲氧基苯基)环己烷甲酰胺(化合物3),

[0139] 顺式-4-[6-氨基-2-(吡啶-3-基)-9H-嘌呤-9-基]-N-(3-甲氧基苯基)环己烷甲酰胺(化合物4),

[0140] 顺式-4-[6-氨基-2-(吡啶-4-基)-9H-嘌呤-9-基]-N-(3-甲氧基苯基)环己烷甲酰胺(化合物9),

[0141] 顺式-4-[6-氨基-2-(2-氟吡啶-4-基)-9H-嘌呤-9-基]-N-(3-甲氧基苯基)环己烷甲酰胺(化合物15),

[0142] 顺式-4-[6-氨基-2-(4-羟基苯基)-9H-嘌呤-9-基]-N-(3-甲氧基苯基)环己烷甲酰胺(化合物17),

[0143] 顺式-4-[6-氨基-2-(3-羟基苯基)-9H-嘌呤-9-基]-N-(3-甲氧基苯基)环己烷甲酰胺(化合物18),

[0144] 顺式-4-[6-氨基-2-(6-氟吡啶-3-基)-9H-嘌呤-9-基]-N-(3-甲氧基苯基)环己烷甲酰胺(化合物19),

[0145] 顺式-4-[6-氨基-2-(2-甲氧基吡啶-4-基)-9H-嘌呤-9-基]-N-(3-甲氧基苯基)环己烷甲酰胺(化合物21),

[0146] 3-(6-氨基-9-{顺式-4-[(3-甲氧基苯基)氨基甲酰基]环己基}-9H-嘌呤-2-基)苯甲酰胺(化合物26),

[0147] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-{4-[(三氟甲基)磺酰基]苯基}环己烷甲酰胺(化合物27),

[0148] 4-(6-氨基-9-{顺式-4-[(3-甲氧基苯基)氨基甲酰基]环己基}-9H-嘌呤-2-基)-N-{4-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]苯基}苯甲酰胺(化合物29),

[0149] 3-(6-氨基-9-{顺式-4-[(3-甲氧基苯基)氨基甲酰基]环己基}-9H-嘌呤-2-基)-N-{4-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]苯基}苯甲酰胺(化合物30),

[0150] 3-(6-氨基-9-{顺式-4-[(3-甲氧基苯基)氨基甲酰基]环己基}-9H-嘌呤-2-基)-N-{4-[[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]甲基]苯基}苯甲酰胺(化合物31),

[0151] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-(3,4-二甲氧基苯基)环己烷甲酰胺(化合物32),

[0152] 4-(6-氨基-9-{顺式-4-[(3-甲氧基苯基)氨基甲酰基]环己基}-9H-嘌呤-2-基)-N-{4-[[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]甲基]苯基}苯甲酰胺(化合物33),

[0153] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-{4-[2-({4-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]-3-(三氟甲基)苯基}氨基)-2-氧代乙基]苯基}环己烷甲酰胺(化合物35),

[0154] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-{4-[2-({4-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]苯基}氨基)-2-氧代乙基]苯基}环己烷甲酰胺(化合物36),

[0155] 顺式-4-[6-氨基-2-(吡啶-4-基)-9H-嘌呤-9-基]-N-(3,4-二甲氧基苯基)环己烷甲酰胺(化合物37),

[0156] 顺式-4-(6-氨基-2-碘-9H-嘌呤-9-基)-N-(3-甲氧基苯基)环己烷甲酰胺(化合物

41),

[0157] 顺式-4-(6-氨基-2-乙炔基-9H-嘌呤-9-基)-N-(3-甲氧基苯基)环己烷甲酰胺(化合物45),

[0158] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-(3-甲基苯基)环己烷甲酰胺(化合物48),

[0159] 顺式-4-[6-氨基-2-(吡啶-4-基)-9H-嘌呤-9-基)-N-(3-甲基苯基)环己烷甲酰胺(化合物50),

[0160] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺(化合物53),

[0161] 顺式-4-[6-氨基-2-(3-羟基丙-1-炔-1-基)-9H-嘌呤-9-基)-N-(3-甲氧基苯基)环己烷甲酰胺(化合物60),

[0162] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-[5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)环己烷甲酰胺(化合物64),

[0163] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(化合物65),

[0164] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-(1,3-苯并噻唑-6-基)环己烷甲酰胺(化合物69),

[0165] 顺式-4-(6-氨基-2-碘-9H-嘌呤-9-基)-N-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(化合物70),

[0166] 4-([顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)环己基]羰基)氨基)-N-环己基苯甲酰胺(化合物71),

[0167] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-(1,3-噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(化合物72),

[0168] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(化合物73),

[0169] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-(4-苯基-1,3-噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(化合物74),

[0170] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-(1,3-苯并噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(化合物75),

[0171] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-(吡啶-2-基)环己烷甲酰胺(化合物76),

[0172] 顺式-4-(6-氨基-2-乙炔基-9H-嘌呤-9-基)-N-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(化合物77),

[0173] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-(1H-咪唑-2-基)环己烷甲酰胺(化合物79),

[0174] 顺式-4-[6-氨基-2-(吡啶-4-基)-9H-嘌呤-9-基)-N-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(化合物81),

[0175] 顺式-4-(6-氨基-2-甲氧基-9H-嘌呤-9-基)-N-(3-甲氧基苯基)环己烷甲酰胺(化合物83),

[0176] 顺式-4-(6-氨基-2-甲氧基-9H-嘌呤-9-基)-N-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)环己烷

甲酰胺(化合物84),

[0177] 3-(6-氨基-9-{顺式-4-[(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)氨基甲酰基]环己基}-9H-嘌呤-2-基)-N-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]甲基}苯基)苯甲酰胺双三氟乙酸盐(化合物85),

[0178] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-{4-[2-(1,4'-联哌啶-1'-基)-2-氧代乙基]-1,3-噻唑-2-基}环己烷甲酰胺(化合物86),

[0179] 顺式-4-(6-氨基-2-环丙基-9H-嘌呤-9-基)-N-(3-甲氧基苯基)环己烷甲酰胺(化合物87),

[0180] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)环己烷羧酸甲酯(化合物88),

[0181] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-[6-(甲基磺酰基)-1,3-苯并噻唑-2-基]环己烷甲酰胺(化合物89),

[0182] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-(6-氯-1,3-苯并噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(化合物90),

[0183] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-(4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(化合物91),

[0184] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-(6-甲氧基-1,3-苯并噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(化合物92),

[0185] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-(5,6-二甲基-1,3-苯并噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(化合物93),

[0186] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-(5-氯-1,3-苯并噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(化合物94),

[0187] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-(1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)环己烷甲酰胺(化合物95),

[0188] 3-(6-氨基-9-{顺式-4-[(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)氨基甲酰基]环己基}-9H-嘌呤-2-基)苯甲酰胺(化合物96),

[0189] 3-(6-氨基-9-{反式-4-[(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)氨基甲酰基]环己基}-9H-嘌呤-2-基)苯甲酰胺(化合物97),

[0190] 顺式-4-{6-氨基-2-[(三甲基甲硅烷基)乙炔基]-9H-嘌呤-9-基}-N-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(化合物98),

[0191] 顺式-4-{6-氨基-2-[3-(苄氧基)苯基]-9H-嘌呤-9-基}-N-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(化合物100),

[0192] 顺式-4-(6-氨基-2-氰基-9H-嘌呤-9-基)-N-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(化合物102),

[0193] 顺式-4-[6-氨基-2-(3-羟基苯基)-9H-嘌呤-9-基]-N-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(化合物103),

[0194] 顺式-4-[6-氨基-2-(1H-吡唑-3-基)-9H-嘌呤-9-基]-N-(3-甲氧基苯基)环己烷甲酰胺(化合物107),

[0195] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)环己烷甲酰胺(化合物108),

- [0196] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-(1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)环己烷甲酰胺(化合物109),
- [0197] 顺式-4-[6-氨基-2-(1H-吡唑-3-基)-9H-嘌呤-9-基]-N-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(化合物112),
- [0198] 反式-4-[6-氨基-2-(1H-吡唑-3-基)-9H-嘌呤-9-基]-N-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(化合物113),
- [0199] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-(5-氯-1,3-噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(化合物114),
- [0200] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]环己烷甲酰胺(化合物115),
- [0201] 顺式-4-(6-氨基-2-碘-9H-嘌呤-9-基)-N-(4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(化合物116),
- [0202] 顺式-4-(6-氨基-2-乙炔基-9H-嘌呤-9-基)-N-(4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(化合物119),
- [0203] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-{4-[(4-氨基哌啶-1-基)甲基]-1,3-噻唑-2-基}环己烷甲酰胺(化合物120),
- [0204] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-(4-羟基-1,3-苯并噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(化合物122),
- [0205] 顺式-4-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-N-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(化合物124),
- [0206] 顺式-4-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-N-(4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(化合物126),
- [0207] 顺式-4-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-N-(4-羟基-1,3-苯并噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(化合物127),
- [0208] 顺式-4-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-N-(6-氟-1,3-苯并噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(化合物128),
- [0209] 顺式-4-[6-氨基-2-(三氟甲基)-9H-嘌呤-9-基]-N-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(化合物129),
- [0210] 顺式-4-[6-氨基-2-(三氟甲基)-9H-嘌呤-9-基]-N-(6-氟-1,3-苯并噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(化合物132),
- [0211] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-(6-氟-1,3-苯并噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(化合物134),
- [0212] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-[4-(2-氨基-2-氧代乙基)-1,3-噻唑-2-基]环己烷甲酰胺(化合物135),
- [0213] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-(6-羟基-1,3-苯并噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(化合物137),
- [0214] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-([1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)环己烷甲酰胺(化合物138),
- [0215] N-[顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)环己基]-4-甲基-1,3-噻唑-2-甲酰胺

(化合物139),

[0216] N-[顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)环己基]-1,3-苯并噻唑-2-甲酰胺(化合物140),

[0217] N-[顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)环己基]-3-甲氧基苯磺酰胺(化合物141),

[0218] N-[顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)环己基]-3-甲氧基苯甲酰胺(化合物144),

[0219] 6-氨基-9-{顺式-4-[(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)氨基甲酰基]环己基}-9H-嘌呤-2-甲酰胺(化合物146),

[0220] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)环己烷羧酸-2-氨基-1,3-苯并噻唑-6-酯(化合物159),

[0221] 顺式-4-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)环己烷羧酸-2-氨基-1,3-苯并噻唑-4-酯(化合物160),

[0222] 2-([顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)环己基]羰基)氨基)-1,3-苯并噻唑-6-甲酰胺(化合物163),

[0223] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-[4-(2-氨基-2-氧代乙基)-1,3-噻唑-2-基]-N-甲基环己烷甲酰胺(化合物164),

[0224] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-[6-(二甲基氨基)-1,3-苯并噻唑-2-基]环己烷甲酰胺(化合物165),

[0225] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-[5-(2-氨基-2-氧代乙基)-1,3-噻唑-2-基]环己烷甲酰胺(化合物166),

[0226] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-(4,6-二氟-1,3-苯并噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(化合物167),

[0227] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-(5,6-二氟-1,3-苯并噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(化合物168),

[0228] 2-([顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)环己基]羰基)氨基)-6,7-二氢[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-5(4H)-羧酸叔丁酯(化合物169),

[0229] 顺式-4-(6-氨基-2-甲氧基-9H-嘌呤-9-基)-N-(6-氟-1,3-苯并噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(化合物170),

[0230] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-(5,6,7-三氟-1,3-苯并噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(化合物171),

[0231] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-(4,5,6,7-四氢[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)环己烷甲酰胺盐酸盐(化合物172),

[0232] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-(5-甲基-4,5,6,7-四氢[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)环己烷甲酰胺(化合物173),

[0233] [2-([顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)环己基]羰基)氨基)-1,3-苯并噻唑-6-基]乙酸甲酯(化合物174),

[0234] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-(6-溴-1,3-苯并噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(化合物175),

- [0235] [2-({[顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)环己基]羰基}氨基)-1,3-苯并噻唑-6-基]乙酸(化合物176),
- [0236] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-[6-(2-氨基-2-氧代乙基)-1,3-苯并噻唑-2-基]环己烷甲酰胺(化合物177),
- [0237] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-(4,4,6,6-四甲基-4,5,6,7-四氢[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)环己烷甲酰胺(化合物178),
- [0238] 顺式-4-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-N-(5-甲基-4,5,6,7-四氢[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)环己烷甲酰胺(化合物179),
- [0239] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-[6-(二氟甲氧基)-1,3-苯并噻唑-2-基]环己烷甲酰胺(化合物180),
- [0240] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-[6-(三氟甲氧基)-1,3-苯并噻唑-2-基]环己烷甲酰胺(化合物181),
- [0241] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-[5-(丙-2-基)-4,5,6,7-四氢[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基]环己烷甲酰胺(化合物182),
- [0242] 顺式-N-[6-(乙酰氨基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺(化合物183),
- [0243] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-(5-环丙基-4,5,6,7-四氢[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)环己烷甲酰胺(化合物184),
- [0244] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-(6,7-二氢-4H-吡喃并[4,3-d][1,3]噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(化合物185),
- [0245] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-([1,3]间二氧杂环戊烯并[4,5-f][1,3]苯并噻唑-6-基)环己烷甲酰胺(化合物186),
- [0246] (5S,8R)-2-({[顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)环己基]羰基}氨基)-5,6,7,8-四氢-4H-5,8-桥亚胺环庚三烯并[d][1,3]噻唑-9-羧酸叔丁酯(tert-butyl (5S,8R)-2-({[cis-4-(6-amino-2-chloro-9H-purin-9-yl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-5,8-epiminocyclohepta[d][1,3]thiazole-9-carboxylate)(化合物187),
- [0247] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-(6,6-二氟-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(化合物188),
- [0248] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-[(5S,8R)-5,6,7,8-四氢-4H-5,8-桥亚胺环庚三烯并[d][1,3]噻唑-2-基]环己烷甲酰胺盐酸盐(化合物189),
- [0249] 顺式-4-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-N-(4,4,6,6-四甲基-4,5,6,7-四氢[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)环己烷甲酰胺(化合物190),
- [0250] 顺式-4-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-N-(6,6-二氟-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(化合物191),
- [0251] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-(5,5-二氧化(dioxido)-6,7-二氢-4H-噻喃并[4,3-d][1,3]噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(化合物194),
- [0252] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-(6,6-二甲基-6,7-二氢-4H-吡喃并[4,3-d][1,3]噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(化合物195),

[0253] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-[5-(2-氨基-2-氧代乙基)-4,5,6,7-四氢[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基]环己烷甲酰胺(化合物196),

[0254] 1-[顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)环己基]-3-(3-甲氧基苯基)脲(化合物197),

[0255] 顺式-4-(6-氨基-2-碘-9H-嘌呤-9-基)-N-(5-甲基-4,5,6,7-四氢[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)环己烷甲酰胺(化合物198),

[0256] 顺式-4-{6-氨基-2-[(三甲基甲硅烷基)乙炔基]-9H-嘌呤-9-基}-N-(5-甲基-4,5,6,7-四氢[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)环己烷甲酰胺(化合物199),

[0257] 顺式-4-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-N-(6,7-二氢-4H-吡喃并[4,3-d][1,3]噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(化合物200),

[0258] 顺式-4-(6-氨基-2-乙炔基-9H-嘌呤-9-基)-N-(5-甲基-4,5,6,7-四氢[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)环己烷甲酰胺(化合物201),

[0259] 顺式-4-(4-氨基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)-N-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(化合物204),

[0260] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-(4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(化合物205),

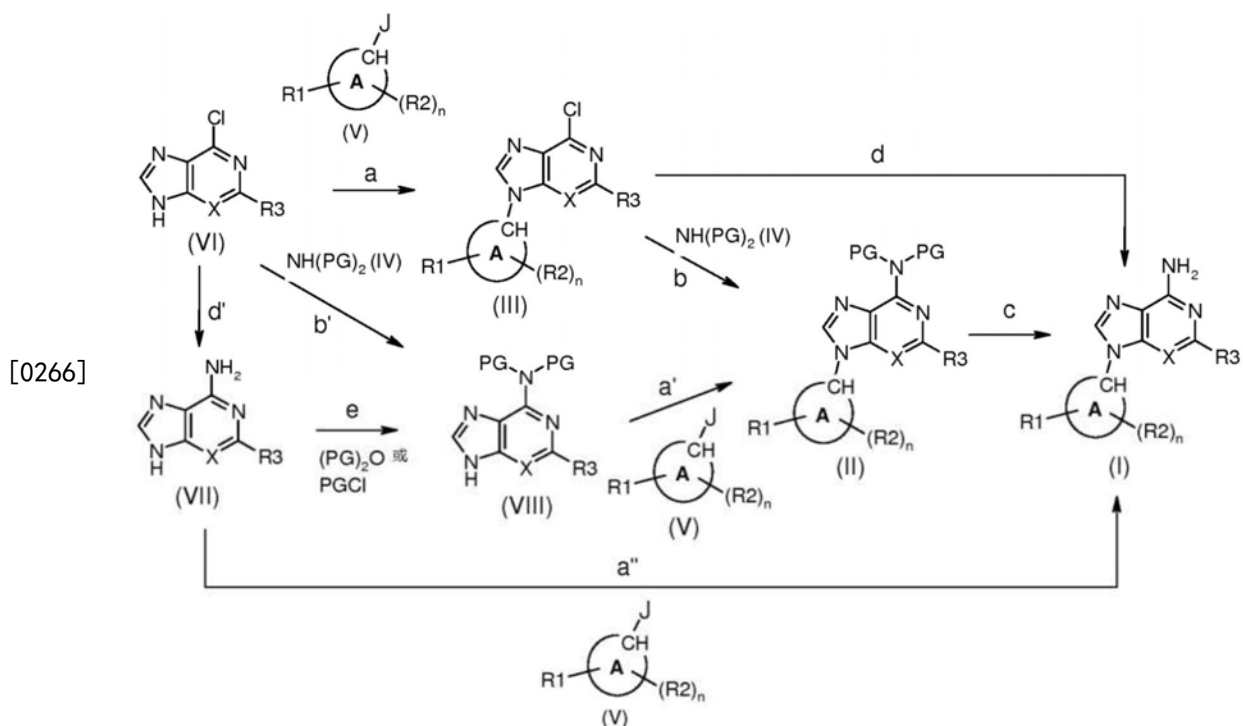
[0261] 顺式-4-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-N-(4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(化合物206)。

[0262] 本发明还提供了用于制备如以上所定义的通式(I)的化合物的工艺,该工艺通过使用以下描述的反应路线和合成方案,采用本领域可获得的技术和容易获得的起始材料。在随后的实施例中描述了本发明的某些实施方案的制备,但本领域普通技术人员将认识到所描述的制备可以容易地适用于制备本发明的其它实施方案。例如,根据本发明的非示例性化合物的合成可以通过对本领域技术人员明显的修改来进行,例如通过适当地保护干扰基团,通过用本领域已知的其它试剂适当地代替试剂,或通过对反应条件进行常规的修改。可选择地,本文提及的或本领域已知的其它反应将被认为对制备本发明的其它化合物具有适应性。

[0263] 本发明的化合物可以使用以下一般方法和程序由容易获得的起始材料制备。除非另有说明,否则起始材料是已知化合物,或可以由已知化合物根据熟知的程序制备。应当理解,在描述典型或优选的工艺条件(即反应温度、时间、反应物的摩尔比、溶剂、压力)时,除非另有说明,否则也可以使用不同的工艺条件。最优反应条件可以随所使用的特定反应物或溶剂而变化,但此类条件可以由本领域技术人员通过常规优化程序确定。此外,如对于本领域技术人员将明显的是,常规的保护基团可以是必要的,以防止某些官能团经历不期望的反应。用于各种官能团的合适保护基团以及用于保护和脱保护特定官能团的合适条件在本领域中是熟知的。例如,在T.Greene和P.G.M.Wuts,Protecting Groups in Organic Synthesis,第二版,Wiley,New York,1991年,以及其中引用的参考文献中描述了若干保护基团。

[0264] 如以上所定义的通式(I)的化合物可以根据方案1中描述的一般合成工艺从通式(VI)的中间体化合物开始制备:

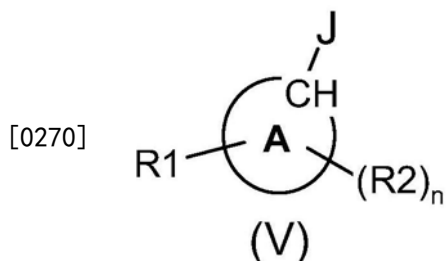
[0265] 方案1



[0267] 因此,本发明的工艺包括步骤的以下顺序中的一种:

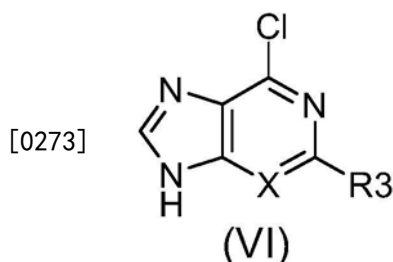
[0268] 顺序A:

[0269] 步骤a) 用式 (V) 的中间体化合物:



[0271] 其中A、R1、R2和n如以上所定义,并且J选自由以下组成的组:溴、碘、羟基、甲磺酰基(-OMs)和对甲苯磺酰基(-OTs),

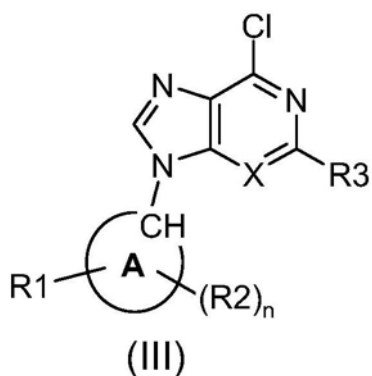
[0272] 将式 (VI) 的中间体化合物烷基化:



[0274] 其中X和R3如以上所定义;

[0275] 步骤b) 用保护的氮源化合物NH(PG)₂ (IV) 取代所得到的式 (III) 的中间体化合物的氯

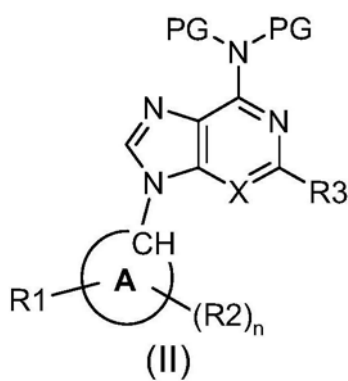
[0276]



[0277] 其中X、A、R1、R2、R3和n如以上所定义,其中PG独立地是氢或保护基团-COOR7,其中R7是(C₁-C₆)烷基诸如例如甲基、乙基或叔丁基,或芳基(C₁-C₆)烷基诸如例如苄基,条件是这样的PG不同时是氢;以及

[0278] 步骤c) 除去所得到的式(II)的中间体化合物的保护基团PG

[0279]



[0280] 其中X、A、R1、R2、R3、PG和n如以上所定义,以产生如以上所定义的通式(I)的化合物;

[0281] 或

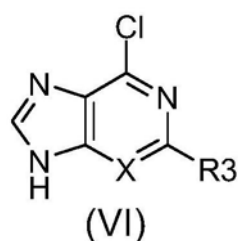
[0282] 步骤d) 用氮源诸如氨溶液取代由步骤a)得到的式(III)的中间体化合物的氯,以产生如以上所定义的通式(I)化合物;

[0283] 或

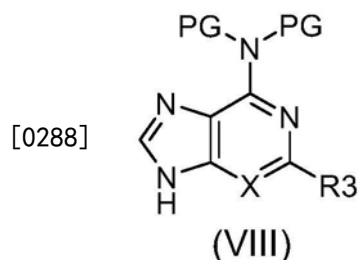
[0284] 顺序B

[0285] 步骤b') 如关于步骤b)所描述的,用保护的氮源化合物NH(PG)₂(IV)取代式(VI)的中间体化合物的氯:

[0286]



[0287] 其中X和R3如以上所定义,以产生式(VIII)的中间体化合物:

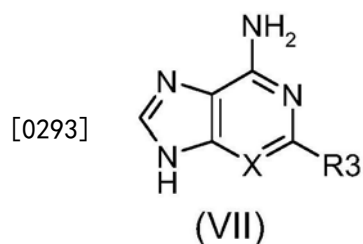


[0289] 其中X、R3和PG如以上所定义；

[0290] 或

[0291] 步骤d') 如关于步骤d) 所描述的, 用氮源诸如氨溶液取代式(VI) 的中间体化合物的氯; 和

[0292] 步骤e) 用式(PG)₂O或PGCl的试剂保护所得到的式(VII) 的中间体化合物的NH₂基团



[0294] 其中X和R3如以上所定义, 以产生如步骤b') 中所定义的式(VIII) 的中间体化合物;

[0295] 然后

[0296] 步骤a') 用如步骤a) 中所定义的式(V) 的中间体化合物并且在步骤a) 中所描述的条件, 将由步骤b') 或步骤e) 得到的式(VIII) 的保护的中间体化合物烷基化;

[0297] 步骤c) 除去如以上在顺序A中定义的所得到的式(II) 的中间体化合物的保护基团PG, 以产生如以上所定义的通式(I) 的化合物;

[0298] 或

[0299] 顺序C

[0300] 步骤d') 根据顺序B取代式(VI) 的中间体化合物的氯;

[0301] 步骤a'') 根据顺序A中对于步骤a) 所描述的条件, 用式(V) 的中间体将如顺序B中所定义的所得到的式(VII) 的中间体化合物烷基化;

[0302] 任选地将式(I) 的第一化合物转化为式(I) 的第二化合物, 并且如果需要, 将式(I) 的化合物转化为其药学上可接受的盐或将盐转化为游离化合物(I)。

[0303] 根据步骤a, 式(VI) 的中间体用式(V) 的中间体(其中J是溴、碘、-OMs或-OTs) 的烷基化, 可以在合适的碱诸如Na₂CO₃、K₂CO₃、Cs₂CO₃、NaH、KH及类似物的存在下, 在合适的溶剂诸如DMF、DMA、ACN、丙酮、THF及类似物中, 在从0℃至回流的范围内的温度进行, 以给出如以上所定义的式(III) 的化合物。当使用其中J是羟基的式(V) 的中间体时, 反应优选地在Mitsunobu烷基化条件下, 在合适的试剂诸如例如偶氮二羧酸二乙酯(DEAD)、偶氮二羧酸二异丙酯(DIAD)、偶氮二羧酸二叔丁酯(DBAD)、1,1'-(偶氮二羧基) 二哌啶(ADDP) 以及膦试剂诸如例如三甲基膦、三叔丁基膦、三苯基膦及类似物的存在下, 在合适的溶剂诸如THF、DMF、DCM、甲苯、苯及类似物中, 在从0℃至65℃的范围内的温度进行。

[0304] 根据步骤b, 式(III) 的中间体的氯原子的取代可以在以下条件下进行: 在其中PG

如以上所定义的式NH(PG)₂(IV)的氮源,钯催化剂诸如Pd(OAc)₂、PdCl₂或Pd₂(dba)₃,配体诸如[1,1'-联萘]-2,2'-二基双[二苯基膦](BINAP)或4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨(Xantphos)及类似物的存在下,在合适的溶剂诸如THF、二噁烷、甲苯、DMF或ACN及类似物以及碱比如Cs₂CO₃、K₂CO₃、LiHMDS或NaHMDS中,在常规加热或微波辐照下,在从室温至回流的范围内的温度,持续从1h至约24h的范围内的时间。

[0305] 根据步骤c,式(II)的中间体(其中PG是保护基团-COOR₇并且R₇是(C₁-C₆)烷基诸如例如甲基、乙基或叔丁基)的脱保护,可以在以下条件下进行:在例如用AcOH、TFA或HCl的酸性条件下,或在例如用NaOH、LiOH或KOH的碱性条件下,以及在合适的溶剂诸如MeOH、DCM或1,4-二噁烷的存在下,在从室温至回流的范围内的温度,并且持续从1h至约12h的范围内的时间。可选择地,当PG是芳基(C₁-C₆)烷基诸如例如苄基时,反应可以在以下条件进行:在气态氢或氢源诸如例如甲酸、甲酸铵、环己烯和1,4-环己二烯以及氢化催化剂例如碳载钯的存在下,在合适的溶剂诸如EtOH、MeOH、AcOEt或其混合物中,在从室温至回流的范围内的温度,持续从30分钟变化至24h的范围内的时间。

[0306] 根据步骤d,式(III)的中间体的氯的取代可以在以下条件下进行:在MeOH、异丙醇或水中的氨溶液的存在下,在溶剂诸如MeOH、异丙醇或1,4-二噁烷中,在从60℃至150℃的范围内的温度,在经典的热条件下或在微波设备中持续从1h至24h的范围内的时间。

[0307] 根据步骤b',可以对如以上关于步骤b所描述的式(VI)的中间体化合物进行氯取代。

[0308] 根据步骤d',式(VI)的中间体化合物的氯取代可以用氮源诸如氨溶液进行,如关于步骤d所描述的。

[0309] 根据步骤e,式(VII)的中间体的NH₂基团的保护可以在以下条件下进行:利用(R₇OOCCl)₂O[(PG)₂O]或R₇OOCCl(PGC1),其中R₇是(C₁-C₆)烷基,诸如例如甲基、乙基或叔丁基,或芳基(C₁-C₆)烷基,诸如例如苄基,在碱诸如TEA、DIPEA、吡啶及类似物的存在下,任选地用催化量的DMAP,以及在合适的溶剂诸如THF、DCM、ACN或AcOEt中,在从0℃至室温的范围内的温度持续从1h至24h的范围内的时间。如果保护进一步进行,并且保护基团-COOR₇也在5元环的氮中的一个上反应,则该基团可以通过以下容易地除去:用碱诸如TEA、DIPEA、NaHCO₃的饱和溶液及类似物处理,在溶剂诸如MeOH、EtOH中,在从室温至回流的范围内的温度,持续从1h至4h的范围内的时间。

[0310] 根据步骤a'和步骤a'',式(VIII)或式(VII)的中间体化合物用式(V)的中间体化合物的烷基化可以如以上关于步骤a所描述的进行。

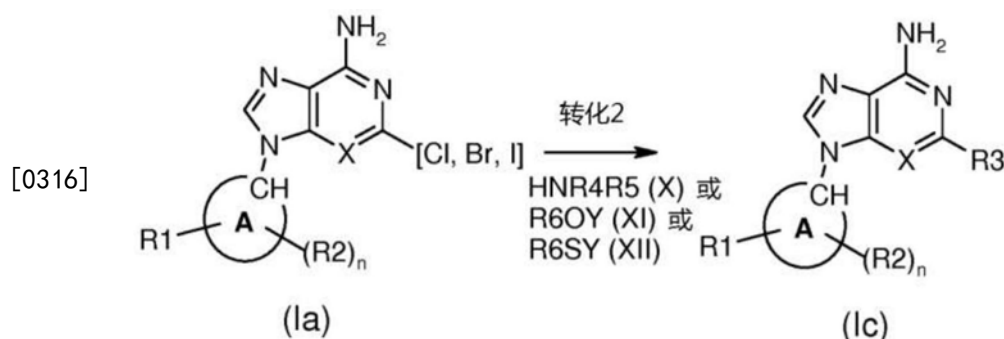
[0311] 通式(I)的第一化合物可以通过根据熟知的合成条件操作方便地转化为通式(I)的第二化合物。

[0312] 以下是可能的转化的实施例:

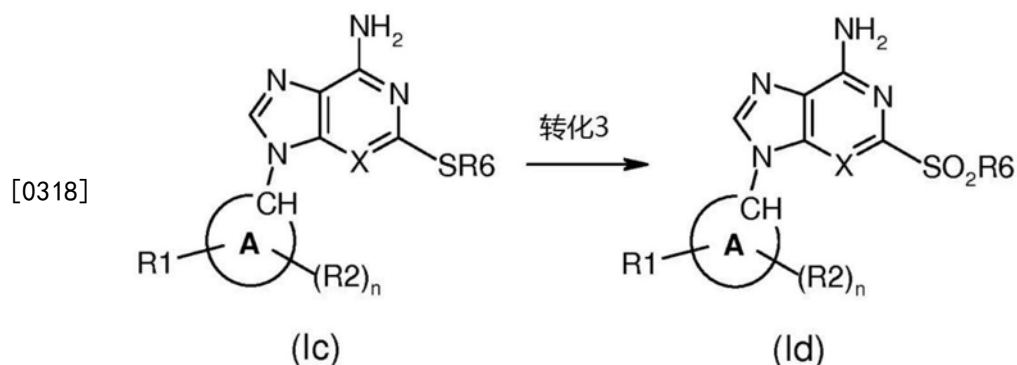
[0313] 转化1)在交叉偶联条件下,将式(Ia)的化合物通过与试剂R₃Q(IX)反应转化为式(Ib)的化合物,式(Ia)中X、A、R₁、R₂和n如以上所定义并且R₃是氯、溴或碘;式(Ib)中X、A、R₁、R₂和n如以上所定义并且R₃是选自(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)烯基、(C₂-C₆)炔基、(C₃-C₇)环烷基、杂环基、芳基、杂芳基的任选地被取代的基团;R₃Q(IX)中R₃如以上关于式(Ib)的化合物所定义,并且Q是选自硼酸、硼酸酯、氢和-Sn[(C₁-C₆)烷基]₃的基团:



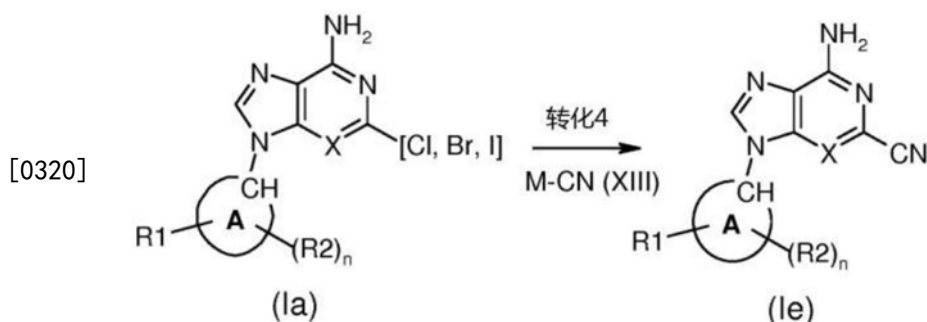
[0315] 转化2) 将如转化1中所定义的式 (Ia) 的化合物在钯催化反应条件或亲核取代条件下通过分别与试剂HNR₄R₅ (X)、R₆OY (XI) 或R₆SY (XII) 反应转化为式 (Ic) 的化合物, 式 (Ic) 中X、A、R₁、R₂和n如关于式 (Ia) 的化合物所定义, 并且R₃是-NR₄R₅、-OR₆或-SR₆, 其中R₄、R₅和R₆如关于通式 (I) 所定义, HNR₄R₅ (X)、R₆OY (XI) 或R₆SY (XII) 中R₄、R₅和R₆如以上所定义并且Y是氢、Na⁺或K⁺:



[0317] 转化3) 在氧化条件下, 将如转化2中所定义的式 (Ic) 的化合物转化为式 (Id) 的化合物, 其中X、A、R₁、R₂和n如以上所定义, 并且R₃是-SO₂R₆;



[0319] 转化4) 将如转化1中所定义的式 (Ia) 的化合物在钯催化的条件下通过与试剂M-CN (XIII) 反应转化为式 (Ie) 的化合物, 其中X、A、R₁、R₂和n如以上所定义, 并且R₃是氰基, 其中M是锌或铜。



[0321] 根据转化1,将如以上所定义的式(Ia)的化合物与通式R3Q(IX)的化合物在标准Suzuki偶联条件下反应,其中R3是选自(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)烯基、(C₃-C₇)环烷基、杂环基、芳基、杂芳基的任选地被取代的基团,并且Q是硼酸或硼酸酯,所述标准Suzuki偶联条件使用基于Pd的催化剂诸如Pd(dppf)Cl₂、PdCl₂(PPh₃)₂和Pd(PPh₃)₄,用合适的碱诸如Na₂CO₃、Cs₂CO₃、K₃PO₄,在合适的溶剂诸如1,4-二噁烷、1,4-二噁烷/水、THF、DMF、甲苯及类似物中,在从室温至130℃的范围内的温度,在经典的热条件下或在微波设备中,持续从1小时至48h的范围内的时间段。

[0322] 可选择地,如以上所定义的式(Ia)的化合物与通式R3Q(IX)的化合物在标准Sonogashira偶联条件下反应,其中R3是任选地被取代的(C₂-C₆)炔基并且Q是氢,所述标准Sonogashira偶联条件使用基于Pd的催化剂诸如Pd(dppf)Cl₂、PdCl₂(PPh₃)₂和Pd(PPh₃)₄,合适的溶剂诸如ACN、1,4-二噁烷、DME和DMF,在碱诸如TEA和DIPEA的存在下,用碘化亚铜或溴化亚铜,在经典热条件下或在微波设备中,在从室温至100℃的范围内的温度,持续从1小时至48h的范围内的时间段。

[0323] 可选择地,如以上定义的式(Ia)的化合物与通式R3Q(IX)的化合物在Heck偶联条件下,在基于Pd的催化剂如Pd(OAc)₂、Pd₂(dba)₃或Pd(PPh₃)₄的存在下,用膦配体如三苯基膦(triphenylphosphine),在碱诸如TEA、DIPEA、NaOAc或NaHCO₃的存在下,在合适的溶剂诸如ACN、DMA、DMF及类似物中,在经典的热条件下或在微波设备中,在从室温至100℃的范围内的温度反应持续从1小时至48h的范围内的时间段,其中R3是任选地被取代的(C₂-C₆)烯基并且Q是氢。

[0324] 可选择地,如以上所定义的式(Ia)的化合物与通式R3Q(IX)的化合物在对于Stille偶联的标准条件下,在基于Pd的催化剂如Pd(OAc)₂、Pd₂(dba)₃或Pd(PPh₃)₄的存在下,用膦配体如P(2-呋喃基)₃,在合适的溶剂诸如DMF、DMA、甲苯、NMP及类似物中,在经典的热条件下或在微波设备中,在从室温至100℃的范围内的温度反应持续从1小时至48h的范围内的时间段,其中R3是任选地被取代的(C₂-C₆)烯基并且Q是-Sn[(C₁-C₆)烷基]₃。

[0325] 根据转化2,如以上所定义的通式(Ia)的化合物与通式HNR4R5(X)或R6OY(XI)或R6SY(XII)的化合物(其中R4、R5和R6如以上所定义并且Y是氢),在合适的溶剂诸如THF、二噁烷、甲苯、DMF或ACN中,在基于Pd的催化剂诸如Pd(OAc)₂或Pd₂(dba)₃,膦配体如2-二环己基膦基-2'-(N,N-二甲基氨基)-联苯、BINAP、2-(二环己基膦基)-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯(XPhos)或1,3-(2,4,6-三甲基苯基)咪唑鎓氯化物(Tetrahedron Lett. 2001, 42, 8751-8755)以及碱诸如LiHTMS、Cs₂CO₃、K₂CO₃或KOtBu的存在下,在从室温至回流的范围的温度反应并且持续从1小时至48h的范围内的时间段。

[0326] 可选择地,反应可以用通式HNR4R5(X)或R6OY(XI)或R6SY(XII)的化合物(其中R4、

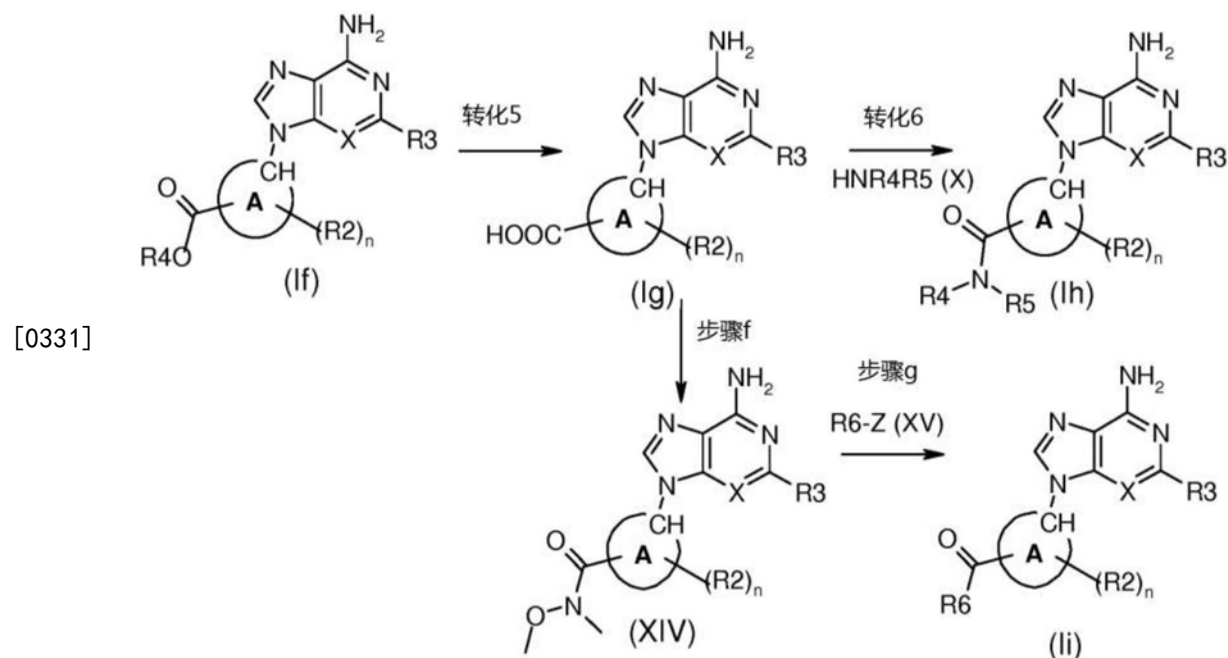
R5和R6如以上所定义并且Y是金属离子如例如 Na^+ 或 K^+),在合适的溶剂诸如DMF、DMA、正丁醇、NMP和THF中,在经典的热条件下或在微波设备中,在从室温至150°C的范围内的温度进行并且持续从1h至约48h的范围内的时间。

[0327] 根据转化3,如以上所定义的通式(Ic)的化合物的氧化可以用本领域技术人员熟知的氧化剂诸如例如过硫酸氢钾制剂(oxone)或间氯过氧苯甲酸在合适的溶剂诸如THF、1,4-二噁烷、丙酮或DCM中在室温进行并且持续从约1h至约4h的范围内的时间。

[0328] 根据转化4,如以上所定义的式(Ia)的化合物与选自式M-CN(XIII)的化合物(其中M是锌或铜)的氰化物源,在作为催化剂的 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 或 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$,作为碱的 Na_2CO_3 、 K_2CO_3 或 Cs_2CO_3 的存在下,在合适的溶剂诸如DMF、NMP或DMA中,在经典热条件下或在微波设备中从80°C至回流反应持续从4h至约24小时的范围内的时间。

[0329] 此外,如以上所定义的并且其中R1基团具有选定的含义且被连接至环碳的通式(I)的第一化合物[式(Ie)的化合物]可以通过根据熟知的合成条件操作方便地转化为通式(I)的第二化合物,确切地说是式(Ig)-(Ii)的化合物,如方案2中所示:

[0330] 方案2



[0332] 转化5)在酸性或碱性条件下,将式(Ie)的化合物转化为式(Ig)的化合物,式(Ie)的化合物中X、A、R2、R3和n如关于通式(I)的化合物所定义,并且R4是 (C_1-C_6) 烷基,诸如例如甲基、乙基或叔丁基;式(Ig)的化合物中X、A、R2、R3和n如以上所定义并且R4是氢;

[0333] 转化6)将如转化5中所定义的式(Ig)的化合物转化为式(Ih)的化合物,其中X、A、R2、R3和n如以上所定义,并且R4和R5如关于通式(I)的化合物所定义;

[0334] 步骤f)将如转化5中所定义的式(Ig)的化合物与 NHMeOMe 盐酸盐并且在合适的缩合剂的存在下反应,以获得式(XIV)的中间体Weinreb酰胺,其中X、A、R2、R3和n如以上所定义;

[0335] 步骤g)将如以上所定义的式(XIV)的中间体Weinreb酰胺与式 R6-Z (XV) 的试剂反应,以获得式(Ii)的化合物,其中R6如关于通式(I)的化合物所定义并且Z是Li或MgBr,其中X、A、R2、R3、R6和n如以上所定义。

[0336] 根据转化5,如以上所定义的通式(I_f)的化合物通过本领域广泛已知的碱性水解条件或酸性水解条件转化为如以上所定义的式(I_g)的化合物。反应在以下条件下进行:用碱性水溶液,诸如水性的LiOH、NaOH或KOH,或在酸性条件下,例如用AcOH、TFA或HCl,在合适的溶剂诸如低级醇、THF、DMF、DCM或1,4-二噁烷或其混合物的存在下,在从室温至约80℃的范围内的温度,持续从约1h至约12h的范围内的时间。

[0337] 根据转化6,如以上所定义的式(I_g)的化合物的酰胺化在以下条件下进行:在式NHR₄R₅(X)的合适的伯胺或仲胺的存在下,在碱性条件下,优选地用DIPEA或TEA,在合适的溶剂诸如DCM、DMF、THF、1,4-二噁烷或DMA中,在合适的缩合剂例如二环己基碳二亚胺(DCC)、1-乙基-3-(3'-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(EDC)、3,4-二氢-3-羟基-4-氧代-1,2,3-苯并三嗪(DHBT)、0-苯并三唑基四甲基异脲鎓四氟硼酸酯(TBTU)、苯并三唑-1-基氧基三吡咯烷基磷六氟磷酸盐(PyBOP)或2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(HBTU)的存在下,在从约-10℃至回流的范围的温度,并且持续合适的时间,例如从约30分钟至约96h。所述反应任选地在合适的催化剂诸如DMAP的存在下,或在另外的偶联剂诸如N-羟基苯并三唑(HOBT)的存在下进行。可选择地,这种相同的反应还例如通过混合酸酐法,通过在室温使用氯甲酸烷基酯诸如氯甲酸乙酯、氯甲酸异丙酯、氯甲酸苄酯,在叔胺诸如TEA、DIPEA或吡啶的存在下,在合适的溶剂诸如例如甲苯、DCM、THF、DMF及类似物中进行。

[0338] 可选择地,羧酸在以下条件下转化成相应的酰氯:在活化剂诸如亚硫酰氯、草酰氯、氰脲酰氯或1-氯-N,N,2-三甲基丙烯胺(Ghosez试剂)的存在下,无溶剂(neat)或在合适的溶剂诸如甲苯或DCM中,任选地在催化量的DMF的存在下,在从约-10℃至回流的范围的温度,并且持续合适的时间,例如从约30分钟至约4h。然后,所述酰氯与式NHR₄R₅(X)的合适的伯胺或仲胺在以下条件下反应:在合适的溶剂诸如DCM、氯仿、THF、乙醚、1,4-二噁烷、ACN、甲苯或DMF及类似物中,在从约-10℃至回流的范围的温度,并且持续合适的时间例如从约30分钟至约96h。反应在合适的碱诸如TEA、DIPEA或吡啶的存在下进行。

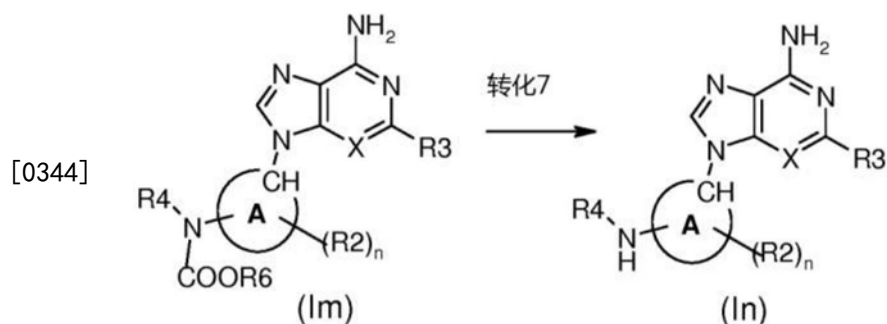
[0339] 根据步骤f,如以上所定义的式(I_g)的化合物与NHMeOMe盐酸盐在关于转化6所描述的同反应条件下反应。

[0340] 根据步骤g,将其中X、A、R₂、R₃和n如以上所定义的式(XIV)的中间体Weinreb酰胺与其中R₆如以上所描述并且Z是Li或MgBr的式R₆-Z(XV)的化合物在以下条件下反应:在醚溶剂诸如THF、乙醚(diethylether)、1,4-二噁烷及类似物中,在从-78℃至室温的范围内的温度,持续合适的时间,例如从30分钟至24h。

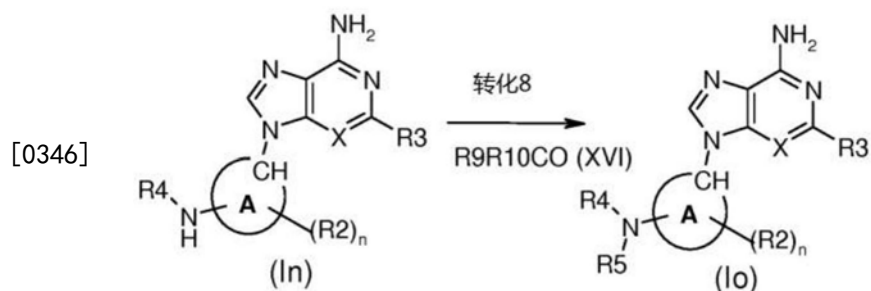
[0341] 此外,通式(I)的第一化合物可以通过根据其它熟知的合成条件操作方便地转化为通式(I)的第二化合物。

[0342] 以下是通过根据熟知的合成条件操作将式(I)的第一化合物(其中R₁基团具有选定的含义并且被连接至环碳[式(I_m)或式(I_n)的化合物])可能地转化为式(I)的第二化合物、确切地说是式(I_n)-(I_s)的化合物的另外的实施例:

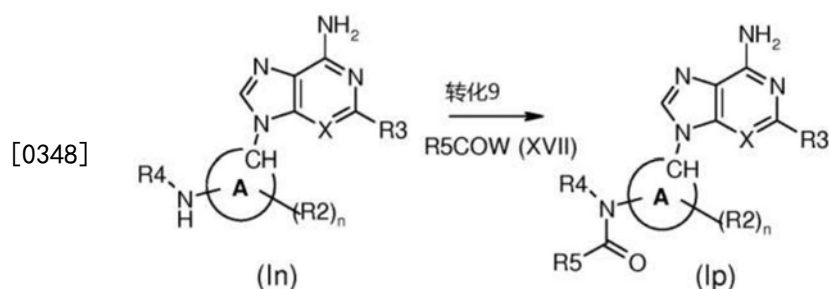
[0343] 转化7)将式(I_m)的化合物转化为式(I_n)的化合物,式(I_m)中X、A、R₂、R₃、R₄和n如关于通式(I)的化合物所定义,并且R₆是(C₁-C₆)烷基诸如例如甲基、乙基或叔丁基,或芳基(C₁-C₆)烷基诸如例如苄基;式(I_n)中X、A、R₂、R₃、R₄和n如以上所定义:



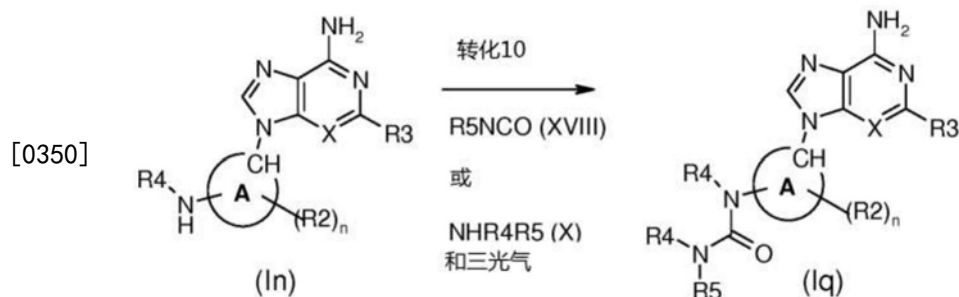
[0345] 转化8) 在还原胺化条件下, 将如转化7中所定义的式 (In) 的化合物通过与式 R9R10CO (XVI) 的试剂反应转化为式 (Io) 的化合物, 其中X、A、n、R2、R3和R4如以上所定义并且R5是选自以下的任选地被取代的基团: (C₁-C₆) 烷基、(C₃-C₇) 环烷基、杂环基、芳基 (C₁-C₆) 烷基和杂芳基 (C₁-C₆) 烷基; R9R10CO (XVI) 中R9和R10独立地是氢或选自以下的任选地被取代的基团: (C₁-C₆) 烷基、(C₃-C₇) 环烷基、杂环基、芳基、芳基 (C₁-C₆) 烷基、杂芳基和杂芳基 (C₁-C₆) 烷基, 或R9和R10与它们被键合到的碳原子一起, 可以形成任选地被取代的5元或6元环烷基, 所述5元或6元环烷基任选地含有一个选自N、O和S的杂原子:



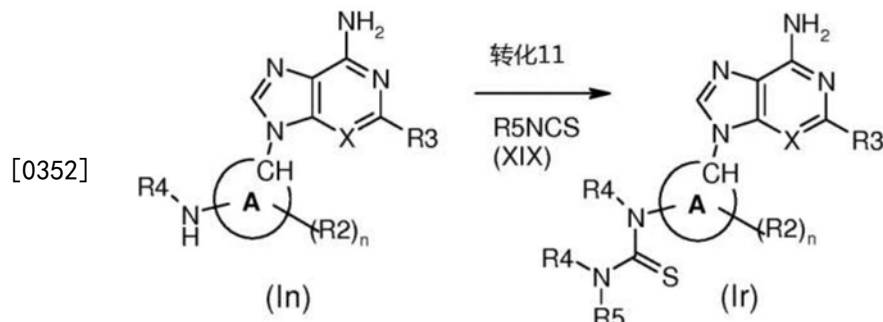
[0347] 转化9) 将如转化7中所定义的式 (In) 的化合物通过与式 R5COW (XVII) 的试剂反应转化为式 (Ip) 的化合物, 其中X、A、R2、R3、R4、R5和n如以上所定义; 式 R5COW (XVII) 中R5如以上所定义并且W是氯或羟基:



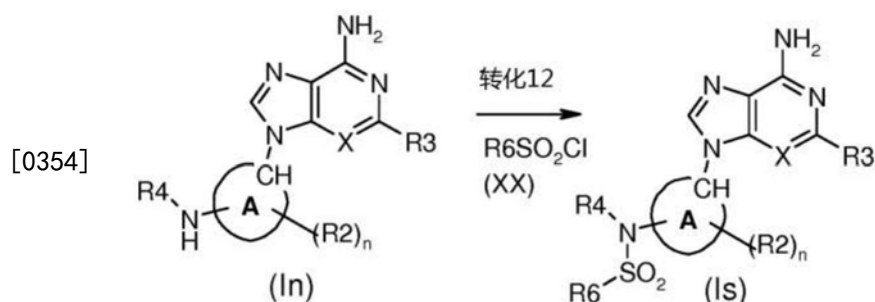
[0349] 转化10) 将如转化7中所定义的式 (In) 的化合物通过与式 R5NCO (XVIII) 的异氰酸酯或与通式 NHR4R5 (X) 的胺以及三光气反应转化为式 (Iq) 的化合物, 式 (Iq) 中X、A、R2、R3、R4、R5和n如以上所定义; 通式 NHR4R5 (X) 中R4和R5如以上所定义:



[0351] 转化11) 将如转化7中所定义的式(In)的化合物通过与式R5NCS (XIX) 的异硫氰酸酯反应转化为式(Ir)的化合物, 式(Ir)中X、A、R2、R3、R4、R5和n如以上所定义, 式R5NCS (XIX) 中R5如以上所定义:



[0353] 转化12) 将如转化7中所定义的式(In)的化合物通过与式R6SO₂Cl (XX) 的试剂反应转化为式(Is)的化合物, 式(Is)中X、A、R2、R3、R4、R6和n如以上所定义, 式R6SO₂Cl (XX) 中R6如以上所定义:



[0355] 根据转化7, 如以上所定义的式(In)的化合物在如关于步骤c所描述的条件下转化成如以上所定义的式(In)的化合物。

[0356] 根据转化8, 将如以上所定义的式(In)的化合物与如以上所定义的式R9R10CO (XVI) 的羰基化合物在以下条件下反应: 在还原剂诸如NaBH₄、NaCNBH₃、NaBH(OAc)₃及类似物的存在下, 在溶剂诸如MeOH、EtOH、2,2,2-三氟乙醇及类似物中, 在从室温至40℃的范围内的温度, 并且持续从1h至约12h的范围内的时间。所述反应任选地在合适的催化剂诸如AcOH、TFA及类似物的存在下进行。

[0357] 根据转化9, 将如以上所定义的通式(In)的化合物与如以上所定义的式R5COW (XVII) 的化合物反应。当W是氯时, 反应在以下条件下进行: 在合适的溶剂诸如THF、乙醚、1,4-二噁烷、ACN、甲苯、DCM、DMF及类似物中, 在碱诸如TEA、DIPEA或吡啶的存在下, 在从约-10℃至回流的范围的温度, 并且持续合适的时间例如从约30分钟至约96h。当W是羟基时, 反应在以下条件下进行: 在偶联剂诸如TBTU、DCC、1,3-二异丙基碳二亚胺、EDCI、N-环己基碳

二亚胺-N'-丙氧基甲基聚苯乙烯以及N-环己基碳二亚胺-N'-甲基聚苯乙烯的存在下,在合适的溶剂诸如DCM、氯仿、THF、乙醚、1,4-二噁烷、ACN、甲苯或DMF中,在从约-10℃至回流的范围内的温度,并且持续合适的时间例如从约30分钟至约96h。所述反应任选地在合适的催化剂例如DMAP的存在下或在另外的偶联剂诸如HOBT的存在下进行。可选择地,这种相同的反应还例如通过混合酸酐法,通过使用氯甲酸烷基酯诸如氯甲酸乙酯、氯甲酸异丁酯或氯甲酸异丙酯,在叔碱诸如TEA、DIPEA或吡啶的存在下,在合适的溶剂诸如例如甲苯、DCM、氯仿、THF、ACN、乙醚、1,4-二噁烷或DMF中,在从约-30℃至室温的范围内的温度进行持续合适的时间例如从约30分钟至约96h。

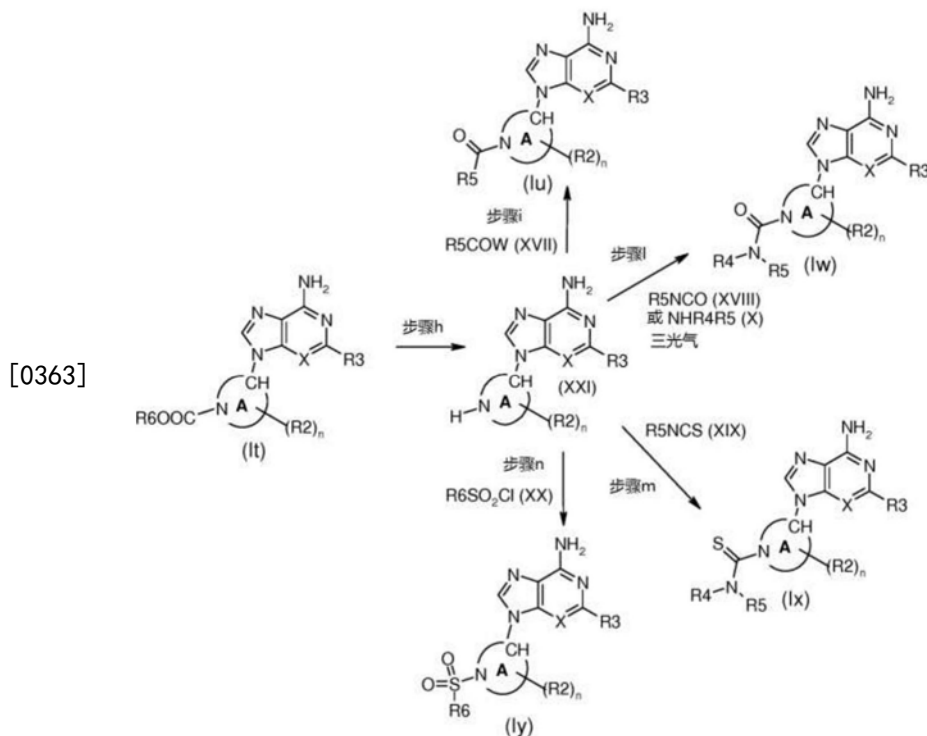
[0358] 根据转化10,将如以上所定义的式(In)的化合物与如以上所定义的式R₅NC(O)(XVIII)的异氰酸酯在以下条件下反应:在合适的溶剂诸如DCM或THF中,通常在从约-10℃至回流的范围内的温度,并且持续从约30分钟变化至约96h的时间。可选择地,如以上所定义的通式NHR₄R₅(X)的胺可以与三光气(双(三氯甲基)碳酸酯, O=C(OCCl₃)₂)反应,随后添加如以上所定义的式(In)的化合物。此反应可以在以下条件下进行:在碱诸如DIPEA、TEA和Na₂CO₃的存在下,在溶剂诸如DCM、氯仿中,在从约-10℃至回流的范围内的温度并且持续从约30分钟变化至约96h的时间。

[0359] 根据转化11,如以上所定义的式(In)的化合物与如以上所定义的式R₅NCS(XIX)的异硫氰酸酯在关于转化10所描述的条件下反应。

[0360] 根据转化12,如以上所定义的式(In)的化合物与如以上所定义的式R₆SO₂Cl(XX)的化合物在以下条件下反应:在合适的碱诸如例如吡啶、N-甲基吗啉、DIPEA的存在下,在合适的溶剂诸如吡啶、DCM或THF中,在从0℃至回流的范围内的温度并且持续从约1小时变化至约96h的时间。

[0361] 通式(I)的化合物还可以通过根据熟知的合成条件操作来制备,如方案3中所示,通式(I)中A是6元或7元杂环基,或A是7元至9元碳双环体系,其中一个环碳被氮代替,并且R₁基团具有选定的含义并且连接到环氮:

[0362] 方案3



[0364] 步骤h) 将式 (It) 的化合物水解, 以给出式 (XXI) 的中间体, 式 (It) 中X、A、R₂、R₃和n如通式 (I) 的化合物所定义并且R₆是 (C₁-C₆) 烷基诸如例如甲基、乙基或叔丁基, 或芳基 (C₁-C₆) 烷基诸如例如苄基, 式 (XXI) 中X、A、R₂、R₃和n如以上所定义;

[0365] 步骤i) 将如步骤h中所定义的式 (XXI) 的中间体与如转化9中定义的式R₅COW (XVII) 的试剂反应, 以获得式 (Iu) 的化合物, 其中X、A、R₂、R₃、R₅和n如以上所定义;

[0366] 步骤l) 将如步骤h中所定义的式 (XXI) 的中间体与如转化10中所定义的式R₅NCO (XVIII) 的异氰酸酯或与通式NHR₄R₅ (X) 的胺以及三光气反应, 以获得式 (Iw) 的化合物, 其中X、A、R₂、R₃、R₄、R₅和n如以上所定义;

[0367] 步骤m) 将如步骤h中所定义的式 (XXI) 的中间体与如在转化11中所定义的式R₅NCS (XIX) 的异硫氰酸酯反应, 以获得式 (Ix) 的化合物, 其中X、A、R₂、R₃、R₄、R₅和n如以上所定义;

[0368] 步骤n) 将如步骤h中所定义的式 (XXI) 的中间体与如在转化12中所定义的式R₆SO₂Cl (XX) 的试剂反应, 以获得式 (Iy) 的化合物, 其中X、A、R₂、R₃、R₆和n如以上所定义。

[0369] 根据步骤h, 如以上所定义的式 (It) 的化合物的氨基甲酸酯水解如关于转化7所描述地进行。

[0370] 根据步骤i, 如以上所定义的式 (XXI) 的中间体与如以上所定义的式R₅COW (XVII) 的化合物的反应如关于转化9所描述地进行。

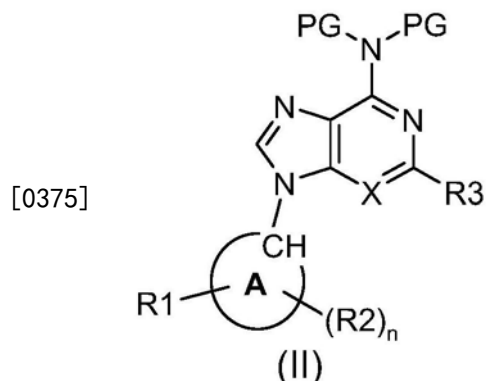
[0371] 根据步骤l, 如以上所定义的式 (XXI) 的中间体与如以上所定义的式R₅NCO (XVIII) 的异氰酸酯或可选择地与如以上所定义的通式NHR₄R₅ (X) 的胺以及三光气的反应如关于转化10所描述地进行。

[0372] 根据步骤m, 如以上所定义的式 (XXI) 的中间体与如以上所定义的式R₅NCS (XIX) 的异硫氰酸酯的反应如关于转化11所描述地进行。

[0373] 根据步骤n, 如以上所定义的式 (XXI) 的中间体与如以上所定义的式R₆SO₂Cl (XX)

的化合物的反应如关于转化12所描述地进行。

[0374] 以上所描述的从1到12的转化以及从h到n的步骤也可以在式(II)的中间体上进行,

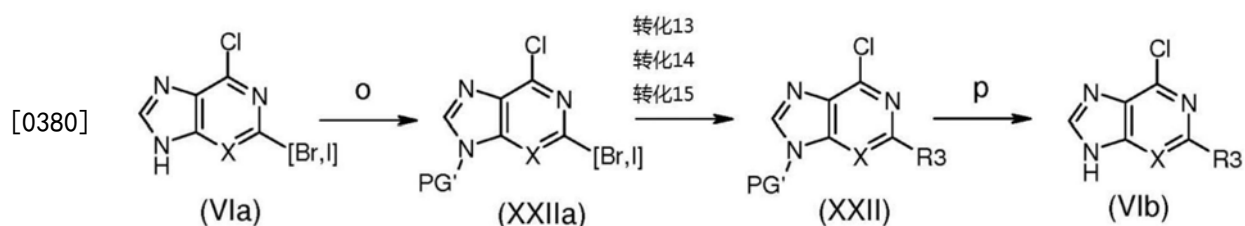


[0376] 其中PG是在R1操作期间未被除去的合适的保护基团。例如,当R1是-COOR4、-NR4COOR6(当连接到任何环碳时)、或-COOR6(当连接到环氮时)并且PG是-COOR7时,则R4或R6是直链(C₁-C₆)烷基,诸如例如甲基或乙基,并且R7是支链(C₁-C₆)烷基例如叔丁基,或芳基(C₁-C₆)烷基诸如例如苄基。

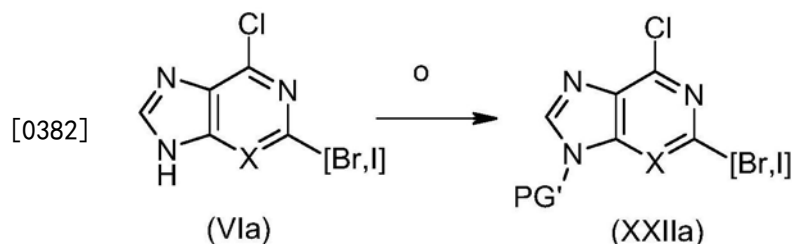
[0377] 在方案1中作为起始材料的式(VI)的中间体是可商购的,或可以通过使用本领域熟知的合成方法来制备。

[0378] 此外,如方案4中所描述,式(VIa)的中间体可以转化为式(VIb)的中间体。

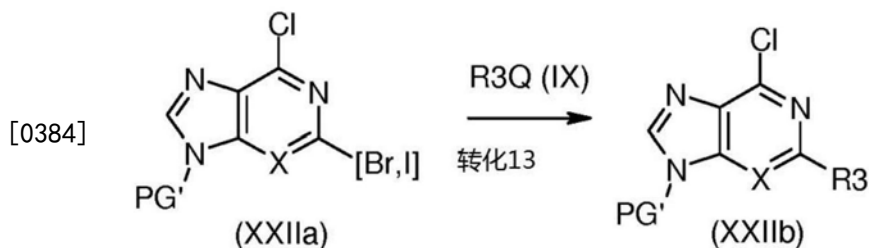
[0379] 方案4



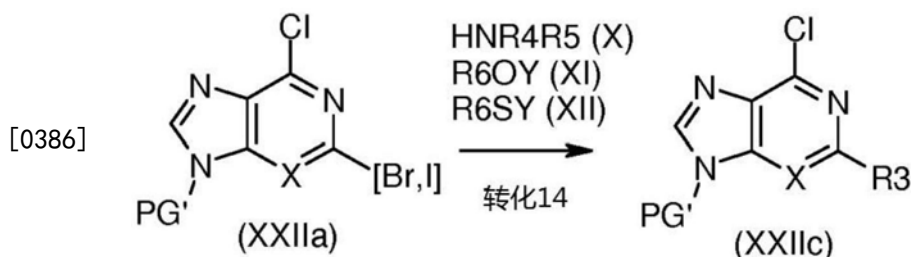
[0381] 步骤o)用保护试剂保护式(VIa)的中间体,以获得式(XXIIa)的中间体,其中X如通式(I)的化合物所定义,其中PG'是合适的咪唑氮保护基团,诸如例如三苯甲基、四氢吡喃基或2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基(SEM);



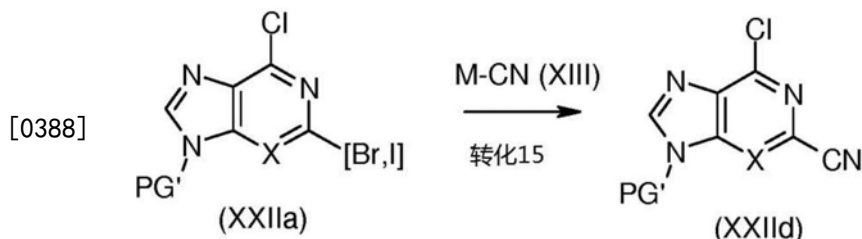
[0383] 转化13)在交叉偶联条件下,将如步骤o)中获得的式(XXIIa)的中间体化合物通过与R3Q反应转化为式(XXIIb)的中间体,其中X和PG'如以上所定义,并且R3是选自(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)烯基、(C₂-C₆)炔基、(C₃-C₇)环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的任选地被取代的基团,R3Q中R3如以上所定义并且Q是选自硼酸、硼酸酯、氢和-Sn[(C₁-C₆)烷基]₃的基团:



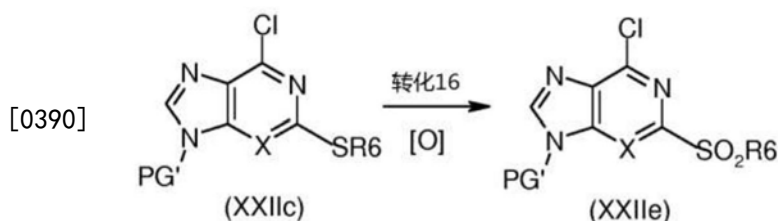
[0385] 转化14) 在钯催化的偶联条件下,将如步骤o中所获得的式 (XXIIa) 的中间体通过与HNR₄R₅ (X)、R₆OY (XI) 或R₆SY (XII) 反应转化为式 (XXIIc) 的中间体,其中X和PG'如以上所定义,并且R₃是-NR₄R₅、-OR₆或-SR₆,其中R₄、R₅和R₆如通式 (I) 的化合物中所定义,HNR₄R₅ (X)、R₆OY (XI) 或R₆SY (XII) 中R₄、R₅和R₆如以上所定义并且Y是氢;



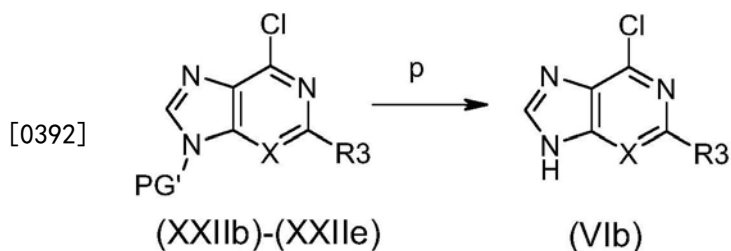
[0387] 转化15) 在钯催化的条件下,将如步骤o中所获得的式 (XXIIa) 的中间体通过与M-CN (XIII) 反应转化为式 (XXIIId) 的中间体,其中X和PG'如以上所定义并且R₃是氰基,其中M是Zn或Cu;



[0389] 转化16) 在氧化条件下,将如转化14中所定义的式 (XXIIc) 的中间体转化为式 (XXIIe) 的中间体,其中X和PG'如以上所定义,并且R₃是-SO₂R₆。



[0391] 步骤p) 将如以上所定义的式 (XXIIb) - (XXIIe) 的中间体脱保护,以获得式 (VIb) 的中间体,其中X和R₃分别如关于起始中间体所定义的。



[0393] 根据步骤o,在碱诸如TEA、DIPEA或吡啶的存在下,在合适的溶剂诸如THF、DCM及类似物中,用三苯甲基氯或2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基氯(SEM氯化物)处理如以上所定义的式(VIa)的中间体;或在合适的溶剂诸如ACN、EtOAc、1,4-二噁烷、DCM及类似物中在从室温至回流的范围内的温度用3,4-二氢-2H-吡喃和催化量的p-TsOH处理如以上所定义的式(VIa)的中间体,持续从30分钟变化至24h的时间。

[0394] 根据转化13,将如步骤o中所获得的式(XXIIa)的中间体与如以上所定义的式R3Q(IX)的中间体在关于转化1所描述的条件下反应;

[0395] 根据转化14,将如步骤o中所获得的式(XXIIa)的中间体与如以上所定义的式HNR4R5(X)、R6OY(XI)或R6SY(XII)的中间体在如关于转化2所描述的钯催化的偶联条件下反应;

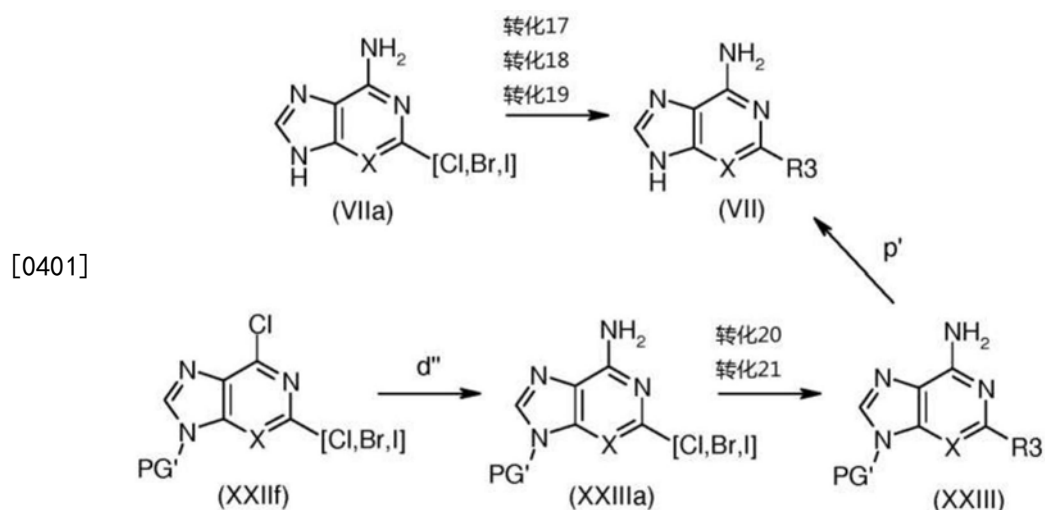
[0396] 根据转化15,将如步骤o中所获得的式(XXIIa)的中间体与如以上所定义的式M-CN(XIII)的化合物在关于转化4所描述的条件下反应。

[0397] 根据转化16,将如转化14中所定义的式(XXIIc)的中间体如关于转化3所描述地氧化。

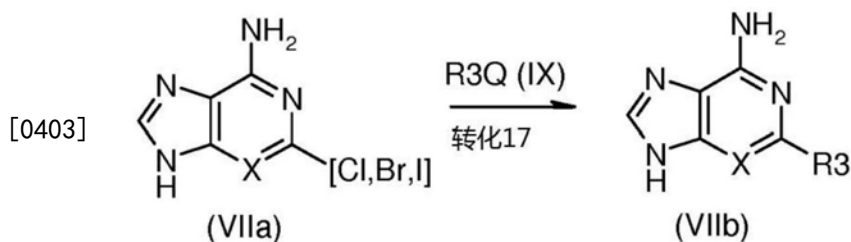
[0398] 根据步骤p,将如以上所定义的式(XXIIb)-(XXIIe)的中间体在以下条件下脱保护:在酸性条件诸如例如TFA、HCl及类似物下,在诸如DCM、1,4-二噁烷的溶剂中,或在诸如MeOH、EtOH或EtOH/水混合物的合适的溶剂中用催化量的CuCl,在从室温至回流的范围内的温度,并且持续从1小时至约12小时的范围内的时间。

[0399] 式(VII)的中间体是可商购的,或除了针对方案1的步骤d'所描述的从式(VI)的化合物开始,式(VII)的中间体可以通过根据如方案5中所描述的熟知的合成条件操作来制备。

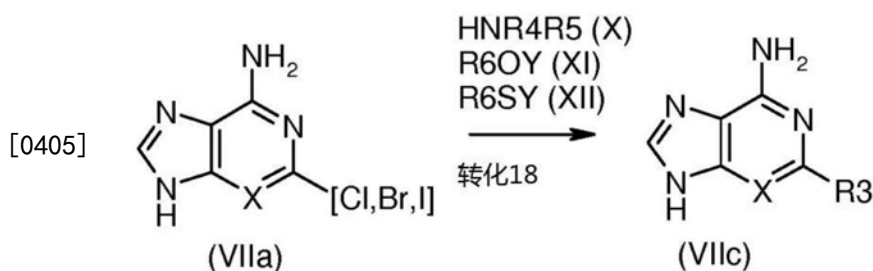
[0400] 方案5



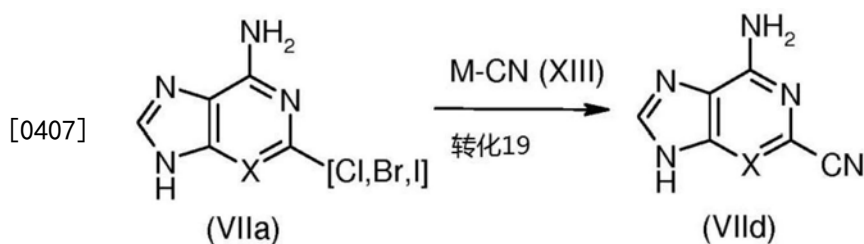
[0402] 转化17)在交叉偶联条件下,将其中X如关于通式(I)的化合物所定义的式(VIIa)的中间体通过与如转化13中所定义的R3Q(IX)反应转化为式(VIIb)的中间体,其中X如以上所定义并且R3是选自(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)烯基、(C₂-C₆)炔基、(C₃-C₇)环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的任选地被取代的基团:



[0404] 转化18) 在钯催化的偶联条件下,将如以上所定义的式(VIIa)的中间体通过与如转化14中所定义的HNR₄R₅(X)、R₆OY(XI)或R₆SY(XII)反应转化为式(VIIc)的中间体,其中X如以上所定义,并且R₃是-NR₄R₅、-OR₆或-SR₆,其中R₄、R₅和R₆如关于通式(I)的化合物所定义:

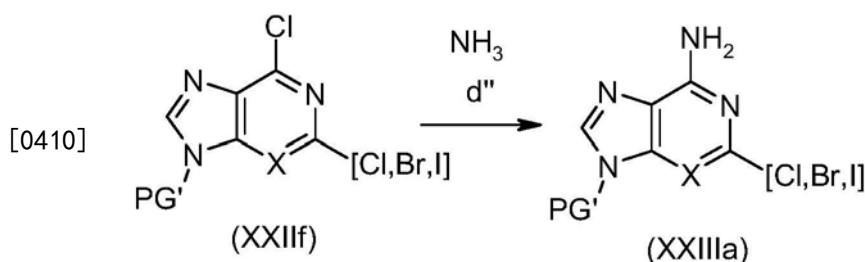


[0406] 转化19) 在钯催化的条件下,将如以上所定义的式(VIIa)的中间体通过与其中M是Zn或Cu的M-CN(XIII)反应转化为式(VIIId)的中间体,其中X如以上所定义。

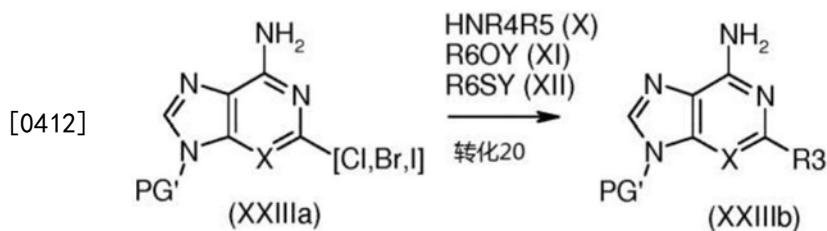


[0408] 可选择地,式(VII)的中间体可以根据以下步骤制备:

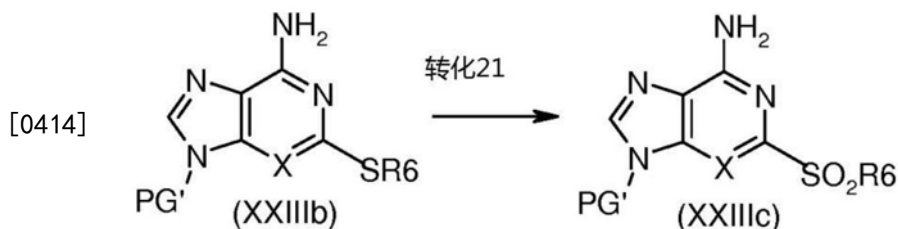
[0409] 步骤d'') 例如用氮源诸如氨溶液取代如关于步骤o中的(XXIIa)所获得的式(XXIIIf)的中间体的氯原子,以获得式(XXIIIa)的中间体,其中X和PG'如步骤o中所定义;



[0411] 转化20) 在亲核取代条件下,将如步骤d''中所获得的式(XXIIIa)的中间体通过与如关于转化2中所定义的HNR₄R₅(X)、R₆OY(XI)或R₆SY(XII)反应转化为式(XXIIIb)的中间体,其中X和PG'如以上所定义,并且R₃是-NR₄R₅、-OR₆或-SR₆,其中R₄、R₅和R₆如关于通式(I)的化合物所定义;



[0413] 转化21) 在氧化条件下, 将如转化20中所定义的式 (XXIIIb) 的中间体转化为式 (XXIIIc) 的中间体, 其中X、R6和PG'如以上所定义:



[0415] 步骤p'), 在酸性条件下, 将式 (XXIII) 的中间体脱保护, 以获得式 (VII) 的中间体, 其中X如以上所定义, 并且R3是-NR4R5、-OR6、-SR6、-SO₂R6。

[0416] 根据转化17, 将如以上所定义的式 (VIIa) 的中间体与如以上所定义的式R3Q (IX) 的中间体在关于转化1所描述的条件下反应。

[0417] 根据转化18, 将如以上所定义的式 (VIIa) 的中间体与如以上所定义的式HNR4R5 (X)、R6OY (XI) 或R6SY (XII) 的中间体在关于转化2所描述的钯催化偶联条件下反应。

[0418] 根据转化19, 将如以上所定义的式 (VIIa) 的中间体与其中M是Cu或Zn的式M-CN (XIII) 的化合物在关于转化4所描述的条件下反应。

[0419] 根据步骤d'', 如以上所定义的式 (XXIIIf) 的中间体的氯原子的取代可以如关于步骤d所描述地进行。

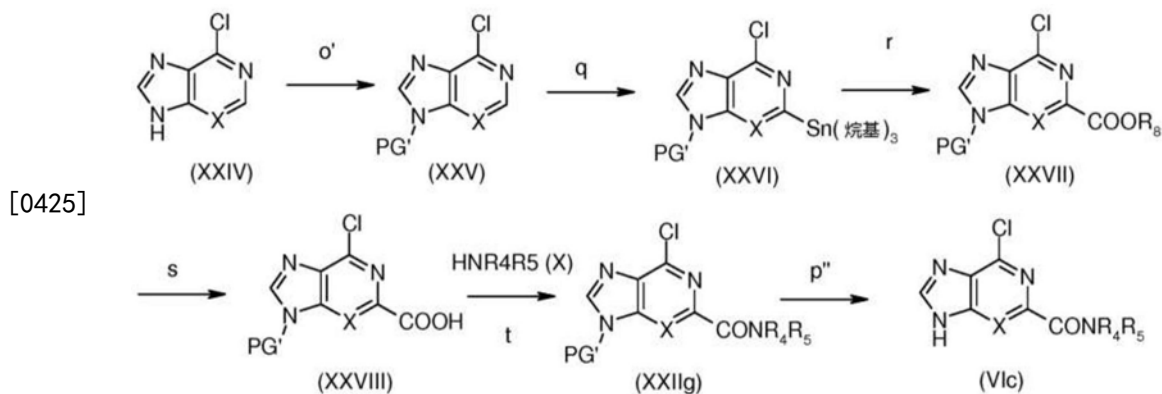
[0420] 根据转化20, 将如从步骤d''所获得的式 (XXIIIa) 的中间体与如以上所定义的通式HNR4R5 (X)、R6OY (XI) 或R6SY (XII) 的化合物在如关于转化2所描述的亲核取代条件下反应。

[0421] 根据转化21, 如关于转化3所描述地, 将如以上所定义的式 (XXIIIb) 的中间体氧化。

[0422] 根据步骤p', 将如以上所定义的式 (XXIII) 的中间体在如关于步骤p所描述的酸性条件下脱保护。

[0423] 其中X如以上所定义的式 (VIc) 的中间体可以如方案6中所描述地制备。

[0424] 方案6



[0426] 步骤o') 用保护试剂保护其中X如关于通式(I)的化合物所定义的式(XXIV)的中间体,以获得式(XXV)的中间体,其中PG' 是合适的咪唑氮保护基团,诸如例如三苯甲基、四氢吡喃基或2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基(SEM);

[0427] 步骤q) 在合适的碱的存在下,将其中X和PG' 如以上所定义的式(XXV)的中间体与 $\text{ClSn}[(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})_3]$ 反应,以获得式(XXVI)的中间体,其中X和PG' 如以上所定义;

[0428] 步骤r) 将其中X和PG' 如以上所定义的式(XXVI)的中间体与 ClCOCOR_8 反应,以获得式(XXVII)的中间体, ClCOCOR_8 中 R_8 是任选地被取代的 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$,诸如例如甲基或乙基,式(XXVII)中X、PG' 和 R_8 如以上所定义;

[0429] 步骤s) 将其中X、 R_8 和PG' 如以上所定义的式(XXVII)的中间体水解,以获得式(XXVIII)的中间体,其中X和PG' 如以上所定义;

[0430] 步骤t) 将其中X和PG' 如以上所定义的式(XXVIII)的中间体与式 HNR_4R_5 (X)的胺反应,以获得式(XXIIg)的中间体,式 HNR_4R_5 (X)中 R_4 和 R_5 如以上所定义,式(XXIIg)中X、PG'、 R_4 和 R_5 如以上所定义;

[0431] 步骤p'') 将其中PG'、X、 R_4 和 R_5 如以上所定义的式(XXIIg)的中间体脱保护,以获得式(VIc)的中间体,其中X、 R_4 和 R_5 如以上所定义。

[0432] 根据步骤o', 反应可以如关于步骤o所描述地进行。

[0433] 根据步骤q, 反应可以在合适的碱和 $\text{ClSn}[(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})_3]$ 的存在下进行,如Org.Biomol.Chem.2004,2,665-670和Org.Lett.2000,2,803-805中所报道的。

[0434] 根据步骤r, 反应可以如Heterocycles,1995,41,1275-1290中所报道地进行。

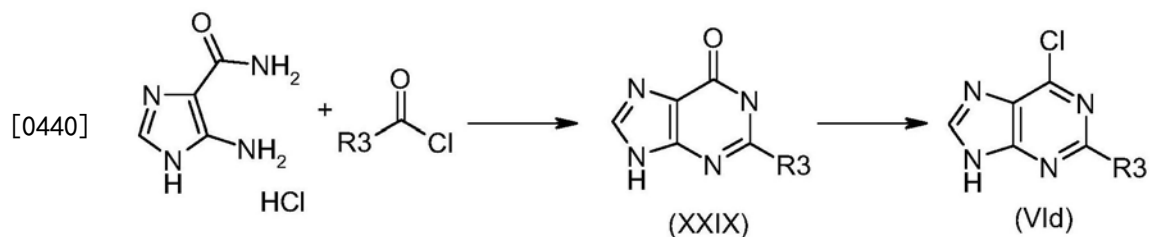
[0435] 根据步骤s, 反应可以如关于转化5所描述地进行。

[0436] 根据步骤t, 反应可以如关于转化6所描述地进行。

[0437] 根据步骤p'', 反应可以如关于步骤p所描述地进行。

[0438] 通式(VId)的中间体,其中 R_3 是选自 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 、多氟化 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 、 $(\text{C}_2\text{-C}_6\text{烯基})$ 、 $(\text{C}_2\text{-C}_6\text{炔基})$ 、 $(\text{C}_3\text{-C}_7\text{环烷基})$ 、杂环基、芳基或杂芳基的任选地被取代的基团,也可以从5-氨基咪唑-4-甲酰胺盐酸盐和合适的酰氯 $\text{R}_3\text{COC1}$ 制备,如方案7中所示和在Eur.J.Med.Chem.2003,38,199-214中所描述的,该工艺通过引入并入本文。

[0439] 方案7



[0441] 当根据工艺的任何以上变体制备通式(I)的化合物时,起始材料、试剂或其中间体内的且可以产生不希望的副反应的任选的官能团需要根据常规技术被适当地保护。同样地,将这些后者转化成游离的脱保护的化合物可以根据已知的程序进行。

[0442] 如实验部分中所报道的,每个通式的化合物可以根据文献中熟知的方法进一步转变成相同通式的其它化合物。

[0443] 最终化合物可以使用常规程序分离和纯化,例如色谱法和/或结晶和盐形成。

[0444] 如以上所定义的通式(I)的化合物可以转化成药学上可接受的盐。如以上所定义

的通式(I)的化合物或其药学上可接受的盐可以随后与药学上可接受的载体或稀释剂一起配制,以提供药物组合物。

[0445] 根据以上所描述的合成工艺,通式(I)的化合物的合成可以以逐步的方式进行,由此,如果需要,在进行后续反应之前,通过标准纯化技术如例如柱色谱法分离和纯化每种中间体。可选择地,合成顺序的两个或更多个步骤可以在如本领域已知的所谓的“一锅”程序中进行,由此仅仅分离和纯化由两个或更多个步骤得到的化合物。

[0446] 在通式(I)的化合物含有一个或更多个不对称中心的情况下,所述化合物可以通过本领域技术人员已知的程序分离成单一的立体异构体。这样的程序包括标准色谱技术(包括使用手性固定相的色谱法)、或结晶。用于分离含有一个或更多个不对称中心的化合物的一般方法被报道,例如在Jacques, Jean; Collet, André; Wilen, Samuel H., Enantiomers, Racemates, and Resolutions, John Wiley & Sons Inc., New York (NY), 1981中。

[0447] 从上文的全部,本发明的式(I)的新颖化合物在治疗由改变的胆碱代谢引起的疾病、特别是癌症中看起来是特别有利的。

[0448] 本发明的化合物可以作为单一剂施用,或可选择地与已知的抗癌治疗诸如放疗方案或化疗方案组合施用,与例如以下组合:诸如抗雌激素、抗雄激素和芳香酶抑制剂的抗激素剂,拓扑异构酶I抑制剂,拓扑异构酶II抑制剂,靶向微管的剂,基于铂的剂,烷化剂, DNA损伤剂或嵌入剂,抗增生性抗代谢物,其它激酶抑制剂,其它抗血管生成剂,驱动蛋白的抑制剂,治疗性单克隆抗体, mTOR的抑制剂,组蛋白脱乙酰酶抑制剂,法尼基转移酶抑制剂以及低氧响应的抑制剂。

[0449] 如果配制为固定剂量,则此类组合产品采用在以下所描述的剂量范围内的本发明的化合物和在被批准的剂量范围内的其他药学上活性的剂。

[0450] 当组合制剂不合适时,式(I)的化合物可以与已知抗癌剂顺序地使用。

[0451] 适合用于施用到哺乳动物例如人类的本发明的式(I)的化合物可以通过常规途径施用,并且剂量水平取决于患者的年龄、重量和状况以及施用途径。

[0452] 例如,对于口服施用式(I)的化合物所采用的合适剂量可以在从每剂量约1mg至约1000mg的范围内,每天从1次至5次。本发明的化合物可以以各种剂型施用,例如口服地,呈片剂、胶囊、糖或膜包衣片剂、液体溶液或悬浮液的形式;直肠地,呈栓剂的形式;肠胃外地,例如肌内地,或通过静脉内和/或鞘内和/或椎管内注射或输注。

[0453] 本发明还包括药物组合物,所述药物组合物包含与药学上可接受的赋形剂联合的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,所述药学上可接受的赋形剂可以是载体或稀释剂。

[0454] 含有本发明的化合物的药物组合物通常按照常规方法制备,并且以合适的药物形式被施用。

[0455] 例如,固体口服形式可以包含与活性化合物一起的稀释剂,例如乳糖、右旋糖、蔗糖(saccharose)、蔗糖(sucrose)、纤维素、玉米淀粉或马铃薯淀粉;润滑剂,例如二氧化硅、滑石、硬脂酸、硬脂酸镁或硬脂酸钙、和/或聚乙二醇;粘合剂,例如淀粉、阿拉伯胶、明胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素或聚乙烯基吡咯烷酮;崩解剂,例如淀粉、海藻酸、海藻酸盐或淀粉乙醇酸钠;泡腾混合物;染料;甜味剂;润湿剂,例如卵磷脂、聚山梨醇酯、月桂基硫酸盐(laurylsulphate);以及通常用于药物制剂中的无毒和无药理活性的物质。这些药物制

品可以以已知的方式制造,例如借助于混合、造粒、压片、糖包衣或膜包衣工艺。

[0456] 用于口服施用的液体分散体可以是例如糖浆、乳剂和悬浮液。

[0457] 作为实例,糖浆可以含有作为载体的蔗糖或与甘油和/或甘露醇和山梨醇一起的蔗糖。

[0458] 作为载体的实例,悬浮液和乳剂可以包含天然树胶、琼脂、海藻酸钠、果胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素或聚乙烯醇。

[0459] 用于肌肉注射的悬浮液或溶液可以含有与活性化合物一起的药学上可接受的载体,例如无菌水、橄榄油、油酸乙酯、二醇类例如丙二醇,以及如果需要,适量的盐酸利多卡因。

[0460] 用于静脉内注射或输注的溶液可以包含无菌水作为载体,或优选地它们可以呈无菌溶液、水溶液、等渗溶液、盐水溶液的形式,或它们可以包含丙二醇作为载体。

[0461] 栓剂可以包含与活性化合物一起的药学上可接受的载体,例如可可脂、聚乙二醇、聚氧乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯表面活性剂或卵磷脂。

[0462] 实验部分

[0463] 生物学

[0464] 蛋白质生产

[0465] 对应于氨基酸50-457的人类 $\Delta 49$ -ChoK α ($\Delta 49$ N-hChoK α) cDNA片段362-1534 (J.Mol.Biol.2006,364,136-151) 以及对应于氨基酸2-395的hChoK β 全长 (FL) (PLoS ONE 2009,4,e7819),通过PCR从人类库中扩增,并且使用Gateway **Technology**[®] (Invitrogen)、在pDonor221载体中在上游插入Prescission蛋白酶识别位点进行克隆。在序列控制之后,在最终表达pGEX 2Tg载体中进行LR反应。这两种蛋白质在大肠杆菌BL21pLysS (DE3) 菌株中在自诱导 (Kessler) 培养基中在50mg/mL羧苄青霉素的存在下在25℃被表达持续16h。通过离心收获细胞,将小球重新悬浮在裂解缓冲液 (50mM Tris-HCl pH 7.8,150mM NaCl,10%甘油,0.2%CHAPS,20mM DTT,来自Roche Biochemicals的蛋白酶抑制剂混合物片剂) 中,并且通过Gaulin均质器 (NiroSoavi) 裂解。通过离心将裂解物澄清。将上清液添加到GSH树脂,并且通过重力让其流动。将GSH树脂用5柱体积 (CV) 的冷洗缓冲液 (50mM Tris-HCl pH 7.8,150mM NaCl,10%甘油) 洗涤,然后用10CV的含有2mM DTT的相同缓冲液洗涤。使GST- $\Delta 49$ N-hChoK α 和hChoK β 两者均经受Prescission蛋白酶在柱上裂解GST标签过夜。洗脱的裂解蛋白质通过离子交换 (来自GE healthcare的ResQ 6mL色谱柱) 进一步纯化,其中梯度在30CV中从50mM至500mM NaCl。将含有 $\Delta 49$ N-hChoK α 或hChoK β 的部分汇集、浓缩并且在Superdex200 16/60 (GE Healthcare) 上凝胶过滤。最终的蛋白质浓度使用Bradford测定法评估。所有纯化的样品通过SDS-PAGE被拆分。

[0466] $\Delta 49$ N-hChoK α 和hChoK β FL的生化激酶抑制测定

[0467] 使用Kinase-Glo[™]发光激酶测定法 (Promega cat.V6711) 确定化合物针对 $\Delta 49$ N-ChoK α 和ChoK β FL的生化活性。测定是基于将室内生产的重组的 $\Delta 49$ N-hChoK α 和hChoK β FL,分别2.2nM和30nM,用特定的底物胆碱 (Sigma-Aldrich-C7017) 和ATP孵育,然后在反应时间结束时将未反应的ATP残余物定量。

[0468] 将化合物从10 μ M连续地稀释3倍到0.0005 μ M,然后在19 μ L最终体积的激酶缓冲液 (50mM Hepes pH 7.5,10mM MgCl₂,1mM DTT,3 μ M Na₃VO₄和0.2mg/mL BSA) 中的ATP 5 μ M、胆

碱 (ChoK α 为5 μ M,并且ChoK β 为20 μ M) 和酶的存在下在室温孵育持续60分钟。DMSO的最终浓度是1%。在384孔板 (Perkin Elmer目录号6005301) 上以机器人化格式运行测定。

[0469] 在孵育结束时,向每个孔添加19 μ L量的KinaseGlo试剂以停止反应,并且在30分钟之后使用ViewLux读取器 (Perkin Elmer) 测量发光信号。

[0470] 每个384孔板包含标准化合物的至少一条曲线,以及Z' 和信号对背景评估的参考孔 (总酶活性相对于完全抑制的酶) (J.Biomol.Screening,1999,4,67-73)。

[0471] 关于板稀释、分布和原始抑制数据的所有信息经由条形码读取进行跟踪,并且存储在Oracle DB中。每个分子的数据通过内部定制版本的SW包“Assay Explorer”进行分析,所述SW包“Assay Explorer”使用4参数对数方程 (logistic equation) 提供十倍稀释曲线的S拟合 (sigmoidal fitting),用于IC₅₀确定:

[0472] $y = \text{底部} + (\text{顶部} - \text{底部}) / (1 + 10^{((\log \text{IC}_{50} - x) * \text{斜率}))}$

[0473] 其中x是抑制剂浓度的对数,y是响应;

[0474] y起始于底部,并且以S形状到达顶部。

[0475] 在以上描述的测定条件下,就成本、自动化程序和灵敏度而言,Kinase-GloTM测定法比文献中报道的NADH偶联测定法更适合用于化合物库的筛选。

[0476] 生化活性

[0477] 根据以上描述的测定确定的代表性化合物对ChoK α 和ChoK β 两者的生化效力在表1中作为IC₅₀值 (μ M) 被报道。(NT=未测试)

[0478] 表1

[0479]

化合物	IC ₅₀ ChoK α (μ M)	IC ₅₀ ChoK β (μ M)
3	0.227	3.767
4	0.479	NT
9	0.410	>10
15	0.419	NT
17	0.871	NT
18	0.339	NT
19	0.795	NT
21	0.883	NT
26	0.774	NT
27	0.248	NT
29	0.257	1.880
30	0.305	>10
31	0.040	>10
32	0.249	5.906
33	0.021	4.574
35	0.013	0.430
36	0.053	1.351
37	0.844	>10
41	0.441	>10
45	0.195	4.979
48	0.283	>10
50	0.311	>10
53	0.855	>10
60	0.854	>10
64	0.196	>10
65	0.049	>10
69	0.138	3.355
70	0.034	>10
71	0.375	2.839
72	0.061	>10
73	0.040	>10
74	0.146	>10

[0480]

化合物	IC ₅₀ ChoKα (μM)	IC ₅₀ ChoKβ (μM)
75	0.028	5.984
76	0.151	>10
77	0.018	5.97
79	0.288	>10
81	0.125	>10
83	0.425	>10
84	0.086	>10
85	0.011	>10
86	0.052	>10
87	0.974	>10
88	0.524	>10
89	0.064	4.164
90	0.028	>10
91	0.029	7.377
92	0.023	5.031
93	0.048	6.077
94	0.178	5.622
95	0.268	7.124
96	0.274	>10
97	0.478	>10
98	0.120	>10
100	0.248	>10
102	0.088	>10
103	0.176	>10
107	0.495	>10
108	0.126	>10
109	0.111	>10
112	0.120	>10
113	0.613	>10
114	0.034	4.691
115	0.104	>10
116	0.043	>10
119	0.021	7.699
120	0.040	>10
122	0.033	5.693
124	0.034	>10
126	0.031	>10
127	0.045	>10
128	0.038	>10
129	0.416	>10
132	0.257	>10
134	0.028	>10
135	0.061	>10
137	0.022	5.094
138	0.097	>10
140	0.514	>10
144	0.341	>10
146	0.073	>10
159	0.065	7.041

[0481]

化合物	IC ₅₀ ChoK α (μ M)	IC ₅₀ ChoK β (μ M)
160	0.197	>10
163	0.031	>10
164	0.070	>10
165	0.060	>10
166	0.088	5.429
167	0.097	>10
168	0.045	>10
169	0.052	5.554
170	0.054	>10
171	0.105	5.801
172	0.027	>10
173	0.021	6.563
174	0.041	>10
175	0.049	>10
176	0.034	4.024
177	0.020	3.809
178	0.014	>10
179	0.031	>10
180	0.023	6.8
181	0.066	>10
182	0.043	>10
183	0.017	1.987
184	0.014	6.709
185	0.020	>10
186	0.043	5.472
187	0.029	5.628
188	0.009	>10
189	0.027	>10
190	0.031	>10
191	0.011	>10
194	0.049	>10
195	0.024	6.112
196	0.026	>10
197	0.306	6.093
198	0.033	>10
199	0.067	>10
200	0.024	>10
201	0.019	>10
204	1.815	>10
205	0.015	5.203
206	0.016	>10

[0482] 从以上数据中,本领域技术人员清楚的是,本发明的式(I)的化合物作为ChoK α 抑制剂是高度有效的。此外,这类化合物相对于ChoK β 看起来是有选择性的。

[0483] 磷酸胆碱确定测定法(细胞中的作用机制)

[0484] 为了确定细胞中的磷酸胆碱,根据具有一些修改的参考文献Cancer Res.,2005,65,9369-9376制备提取物。MDA-MB-468乳腺癌细胞系在RPMI,10%FCS培养基中的10cm培养皿培养物中以 1×10^6 个细胞铺板。在24h之后,添加新鲜培养基和通式(I)的化合物,持续另外的24h。在处理结束时,将细胞用胰蛋白酶处理、计数并且使用Coulter计数器

(Multisizer3, Beckman) 确定直径。细胞用冰冷的生理盐水溶液洗涤两次, 并且将 2×10^6 个细胞重新悬浮在0.3mL冰冷的双蒸水中。然后, 添加0.7mL冰冷的无水EtOH (最终比EtOH/ H_2O 为70:30, v/v)。在 -20°C 24h之后, 将样品超声处理, 并且以 $14,000 \times g$ 离心持续30分钟。

[0485] 使用与三重四极杆质谱仪 (TQD, Waters) 联合的超高压液相色谱系统 (UPLC®, Waters) 评价上清液中的磷酸胆碱浓度水平, 该质谱仪以单一反应监测模式 (SRM) 操作。使用Acquity HSS T3柱 $2.1 \times 50\text{mm}$ 柱、 $1.8\mu\text{m}$ 粒度进行分析。流动相A是 H_2O , 用0.15%甲酸改性, 并且流动相B是MeOH (100%A $\rightarrow$ 97%A, 持续1分钟, 流量0.5mL/min)。Waters TQD三重四极杆质谱仪配备有以正模式操作的电喷雾离子源。源参数被设定如下: 去溶剂化气体流量1000L/h, 锥体气体流量50L/h; 碰撞气体流量0.2mL/min; 源温度 130°C ; 去溶剂化温度 450°C 。将二甲基甘氨酸 (DMG) 作为内标以 $100\mu\text{M}$ 最终浓度添加到样品。对于磷酸胆碱监测的转变 (transition) 为 m/z 184.00至85.7 (碰撞能量24eV), 以及对于DMG监测的转变为 m/z 103.0至57.5 (碰撞能量13eV)。样品中PCho的浓度被归一化为细胞的总体积 (细胞数 $\times$ 被认为如球体的单一细胞的体积)。

[0486] 作为实例, 在表2中报道 (对照是指未处理的细胞) 化合物114和化合物179的作用机制。

[0487] 表2

[0488]	化合物	浓度	[磷酸胆碱] 在 MDA-MB-468	
			细胞提取物中	
			mM	抑制
[0489]	114	0 μM (对照)	8.25	-
		2 μM	1.98	76%
		0.4 μM	5.21	37%
	179	0 μM (对照)	8.25	-
		2 μM	0.69	92%
		0.4 μM	3.27	60%
		0.08 μM	6.40	23%

[0490] 为了确定细胞培养基培养物中的磷酸胆碱, 通过添加 $100\mu\text{L}$ 含有用作内标的二甲基甘氨酸 (DMG) ($100\mu\text{M}$) 的三氯乙酸 (TCA) 1M, 使细胞培养物上清液 ($500\mu\text{L}$) 变性。将样品轻微涡旋持续10分钟, 并且以 $14,000 \times g$ 离心持续3分钟。随后分析上清液用于磷酸胆碱确定。

[0491] 作为实例, 在表3中报道 (对照是指未处理的细胞) 化合物114的作用机制。

[0492] 表3

[0493]

化合物	浓度	[磷酸胆碱] 在 MDA-MB-468 细胞上清液中	
		μM	抑制
114	0 μM (对照)	7.27	-
	2 μM	2.50	66%

[0494] 式(I)的化合物的制备

[0495] 关于任选地呈药学上可接受的盐的形式的本发明的式(I)的任何特定化合物,参见实验部分和权利要求。参考以下实施例,本发明的化合物使用本文所描述的方法或本领域熟知的其它方法合成。

[0496] 本文使用的简短形式和缩写具有以下含义:

- | | |
|---------------------------------------|--------------------------------|
| [0497] g (克) | mg (毫克) |
| [0498] mL (毫升) | μL (微升) |
| [0499] mM (毫摩尔浓度 (millimolar)) | mmol (毫摩尔) |
| [0500] μM (微摩尔浓度) | MHz (兆赫兹) |
| [0501] h (小时) | Hz (赫兹) |
| [0502] mm (毫米) | min (分钟) |
| [0503] μm (微米) | h (小时) |
| [0504] M (摩尔浓度) | KOtBu (叔丁醇钾) |
| [0505] rt (室温) | TEA (三乙胺) |
| [0506] DMAP (4-二甲基氨基吡啶) | DME (1,2-二甲氧基乙烷) |
| [0507] TFA (三氟乙酸) | Na_2SO_4 (硫酸钠) |
| [0508] AcOH (乙酸) | ESI (电喷雾电离) |
| [0509] Na_2CO_3 (碳酸钠) | K_2CO_3 (碳酸钾) |
| [0510] Cs_2CO_3 (碳酸铯) | K_3PO_4 (磷酸钾) |
| [0511] LiOH (氢氧化锂) | NaOH (氢氧化钠) |
| [0512] KOH (氢氧化钾) | p-TsOH (对甲苯磺酸) |
| [0513] EtOAc (乙酸乙酯) | LiHDMS (双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂) |
| [0514] NMP (N-甲基-2-吡咯烷酮) | NaH (氢化钠) |
| [0515] DMA (N,N-二甲基乙酰胺) | KH (氢化钾) |
| [0516] DMF (N,N-二甲基甲酰胺) | DCM (二氯甲烷) |
| [0517] DIPEA (N,N-二异丙基-N-乙胺) | hex (己烷) |
| [0518] THF (四氢呋喃) | DMSO (二甲亚砜) |
| [0519] MeOH (甲醇) | ACN (乙腈) |
| [0520] EtOH (乙醇) | Bn (苄基) |
| [0521] -OMs (甲磺酸酯) | -OTs (甲苯磺酸酯) |
| [0522] HOBT (N-羟基-苯并三唑) | DCC (1,3-二环己基碳二亚胺) |

[0523] EDCI (1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐)

[0524] TBTU (N,N,N',N'-四甲基-0-(苯并三唑-1-基)脲鎓四氟硼酸盐)

[0525] RP-HPLC (反相高效液相色谱法)

[0526] 旨在更好地说明本发明,在不对本发明造成任何限制的情况下,给出以下实施例。

[0527] 如本文所使用的,工艺、方案和实施例中所使用的符号和惯例与当代科学文献例如美国化学学会杂志 (Journal of the American Chemical Society) 或生物化学杂志 (Journal of Biological Chemistry) 中使用的符号和惯例一致。

[0528] 化合物名称是通过使用ACD名称 (通过Advanced Chemistry Development, Inc.) 产生的IUPAC名称。

[0529] 除非另有说明,否则所有材料,包括无水溶剂诸如DMF、THF、DCM,从商业供应商获得,具有最好等级,并且在没有进一步纯化的情况下使用。所有涉及空气敏感或水分敏感的化合物的反应在氮气或氩气气氛下进行。

[0530] 一般纯化和分析方法

[0531] 快速色谱法在硅胶上进行 (Merck等级9395,60A)。

[0532] HPLC设备由Waters Alliance™ HT2795系统组成,该系统配备有Waters 996PDA检测器和配备有电喷雾 (ESI) 离子源的Waters模块ZQ2000单四极杆质谱仪。仪器控制、数据采集和数据处理通过Empower 2和MassLynx 4.1软件提供。

[0533] 使用YMC-Triart C18 (4.6x 50mm, 3μm) 柱,在25℃以1.2mL/min的流量进行HPLC。流动相B是具有乙腈的5mM pH=5.2的乙酸铵缓冲液 (95:5),并且流动相C是H₂O/乙腈 (5:95);梯度为在5分钟内从10%至90%C,然后在0.1分钟内斜升至100%C。注射体积是10μL。质谱仪以正离子模式和以负离子模式操作,毛细管电压设定为3.5kV (ES⁺) 和2.8kV (ES⁻);锥体电压是14V (ES⁺) 和28V (ES⁻);源温度是120℃;质量范围从100amu到800amu的全扫描被设置。

[0534] 制备HPLC设备由Shimadzu HPLC系统组成,该系统配备有SCL-8A系统控制器、两个LC-8A泵、SPD-6A紫外分光光度检测器和手动Rheodyne注射系统。由Empower 2软件提供数据采集 (模拟信号) 和数据处理。使用Waters X-Terra MS RP18 (150x 30mm, 10μm) 柱,在25℃以15mL/min的流量进行纯化。流动相A是在水/乙腈 (95:5) 中的0.1% TFA,或可选择地,流动相A是在水/乙腈 (95:5) 中的0.05% NH₃,并且流动相B是H₂O/乙腈 (5:95);梯度在15分钟内从10%B至90%B,然后在0.1分钟内斜升至100%B。注射体积最大值500μL。

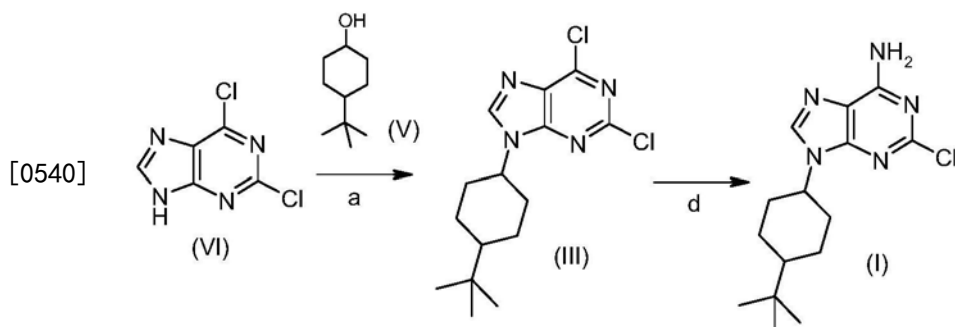
[0535] ¹H-NMR光谱被记录:在28℃的恒温,在以400.5MHz操作的Varian INOVA 400光谱仪上,并且该光谱仪配备有5mm ¹H{¹⁵N-³¹P} z-轴PFG间接检测探针;以及以499.7MHz操作的Varian INOVA 400光谱仪上,并且该光谱仪配备有5mm ¹H{¹³C-¹⁵N} 三重共振间接检测探针。化学位移相对于残余溶剂信号被参照 (DMSO-d₆:¹H为2.50ppm)。数据被报道如下:化学位移 (δ),多重性 (s=单峰,d=双峰,t=三重峰,q=四重峰,br.s=宽的单峰,dd=双重的双峰,ddd=双重的双重的双峰,m=多重峰),耦合常数 (J,Hz) 和质子数。

[0536] 如之前所报道的 (M.Colombo,F.R.Sirtori,V.Rizzo,Rapid Commun Mass Spectrom 2004,18 (4),511-517),ESI (+) 高分辨率质谱 (HRMS) 在Q-Tof Ultima (Waters, Manchester,UK) 质谱仪上获得,该质谱仪与Agilent 1100micro-HPLC系统 (Palo Alto,US) 直接地连接。

[0537] 实施例1

[0538] 顺序A

[0539] 9-(4-叔丁基环己基)-2-氯-9H-嘌呤-6-胺(I), 化合物80



[0541] 步骤a

[0542] 9-(4-叔丁基环己基)-2,6-二氯-9H-嘌呤(III)

[0543] $[X=N, R1=(C_1-C_6) \text{ 烷基}, n=0, R3=Cl]$

[0544] 在室温, 向2,6-二氯-9H-嘌呤(VI) (100mg, 0.53mmol)、4-叔丁基环己醇(V) (248mg, 1.58mmol) 和三苯基膦(416g, 1.58mmol) 在干燥THF (7mL) 中的溶液逐滴添加偶氮二羧酸二乙酯(0.25mL, 1.58mmol)。将所得混合物在50℃加热持续6h, 然后添加第二份偶氮二羧酸二乙酯(1.4mL), 并且将混合物加热持续另外的6h。允许混合物达到室温并且在减压下处理至干燥。产物通过柱色谱法(洗脱剂己烷, 己烷:EtOAc=9:1, 8:2)纯化, 并且分离为白色固体(123mg, 72%)。

[0545] 1H NMR (401MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.83 (s, 9H) 1.09-1.22 (m, 5H) 1.61-1.70 (m, 2H) 1.82-1.97 (m, 2H) 4.65-4.79 (m, 1H) 8.84 (s, 1H) .

[0546] HRMS (ESI+) : $C_{15}H_{21}Cl_2N_4$ [M+H]⁺ 计算值327.1138; 实测值327.1138。

[0547] 以类似的方式操作, 但采用式(V) 和式(VI) 的适当取代的起始材料, 获得以下化合物:

[0548] 顺式-4-(6-氯-2-碘-9H-嘌呤-9-基) 环己烷羧酸甲酯(III)

[0549] $[X=N, R1=COOR4, R4=(C_1-C_6) \text{ 烷基}, n=0, R3=I]$

[0550] 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.68-1.79 (m, 2H) 1.88-2.08 (m, 4H) 2.17 (d, J=12.51Hz, 2H) 2.75-2.81 (m, 1H) 3.70 (s, 3H) 4.43-4.53 (m, 1H) 8.71 (s, 1H) .

[0551] HRMS (ESI+) : $C_{13}H_{15}ClIN_4O_2$ [M+H]⁺ 计算值420.9923; 实测值420.9923。

[0552] 顺式-4-(2,6-二氯-9H-嘌呤-9-基) 环己烷羧酸甲酯(III)

[0553] $[X=N, R1=COOR4, R4=(C_1-C_6) \text{ 烷基}, n=0, R3=Cl]$

[0554] 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.69-1.81 (m, 2H) 1.88-2.07 (m, 2H) 2.12-2.22 (m, 2H) 2.76-2.81 (m, 2H) 3.69 (s, 3H) 4.45-4.56 (m, 1H) 8.83 (s, 1H) .

[0555] HRMS (ESI+) : $C_{13}H_{15}Cl_2N_4O_2$ [M+H]⁺ 计算值329.0567; 实测值329.0561。

[0556] [顺式-4-(2,6-二氯-9H-嘌呤-9-基) 环己基] 氨基甲酸叔丁酯(III)

[0557] $[X=N, R1=NR4COOR6, R4=H, R6=(C_1-C_6) \text{ 烷基}, n=0, R3=Cl]$

[0558] HRMS (ESI+) : $C_{16}H_{22}Cl_2N_5O_2$ [M+H]⁺ 计算值386.1145; 实测值386.1140。

[0559] 顺式-4-[6-氯-2-(三氟甲基)-9H-嘌呤-9-基] 环己烷羧酸甲酯(III)

[0560] $[X=N, R1=COOR4, R4=(C_1-C_6) \text{ 烷基}, n=0, R3=\text{多氟化烷基}]$

[0561] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.69-1.81 (m, 2H) 1.88-2.03 (m, 2H) 2.2-2.15 (m, 2H) 2.15-2.23 (m, 2H) 2.76-2.85 (m, 1H) 3.69 (s, 3H) 4.54-4.66 (m, 1H) 9.02 (s, 1H) .

[0562] HRMS (ESI+) : $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值363.0830; 实测值363.0827。

[0563] 顺式-4-(4,6-二氯-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)环己烷羧酸甲酯(III)

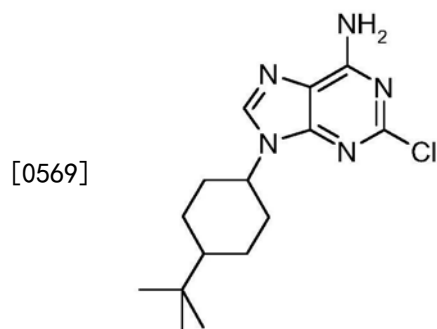
[0564] $[\text{X}=\text{CH}, \text{R}_1=\text{COOR}_4, \text{R}_4=(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{烷基}, n=0, \text{R}_3=\text{Cl}]$

[0565] HRMS (ESI+) : $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值328.0614; 实测值328.0622。

[0566] 步骤d

[0567] 9-(4-叔丁基环己基)-2-氯-9H-嘌呤-6-胺(I), 化合物80

[0568] $[\text{X}=\text{N}, \text{R}_1=(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{烷基}, n=0, \text{R}_3=\text{Cl}]$



[0570] 将9-(4-叔丁基环己基)-2,6-二氯-9H-嘌呤(115md, 0.35mmol)用7N甲醇氨溶液(10mL)在100℃处理过夜。在减压下蒸发溶剂之后,将粗品溶解在DCM中,并且用水和盐水洗涤。将有机层经 Na_2SO_4 干燥、过滤并且浓缩。粗品通过柱色谱法纯化(洗脱剂EtOAc:己烷=1:1,6:4, EtOAc),得到标题化合物(58mg, 54%)。

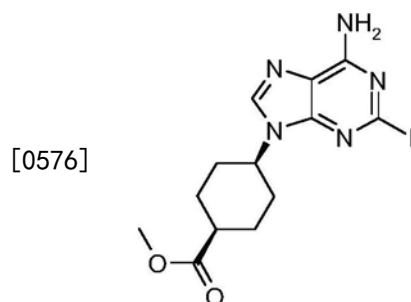
[0571] ^1H NMR (499.7MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.86 (s, 9H), 1.14-1.27 (m, 3H), 1.64-1.70 (m, 2H), 1.82-1.94 (m, 2H), 2.46-2.50 (m, 2H), 4.52-4.62 (m, 1H), 7.76 (br. s., 2H), 8.29 (m, 1H) .

[0572] HRMS (ESI+) : $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{ClN}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值308.1637; 实测值308.1630。

[0573] 以类似的方式操作,但采用适当取代的起始材料(III),获得以下化合物:

[0574] 顺式-4-(6-氨基-2-碘-9H-嘌呤-9-基)环己烷羧酸甲酯(I), 化合物110

[0575] $[\text{X}=\text{N}, \text{R}_1=\text{COOR}_4, \text{R}_4=(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{烷基}, n=0, \text{R}_3=\text{I}]$



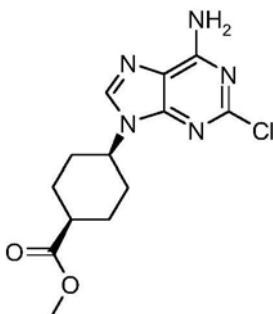
[0577] ^1H NMR (499.7MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.67-1.76 (m, 2H), 1.86-1.97 (m, 4H), 2.11-2.18 (m, 2H), 2.74-2.78 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 4.27-4.34 (m, 1H), 7.61 (br. s., 2H), 8.13 (s, 1H) .

[0578] HRMS (ESI+) : $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{IN}_5\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值402.0422; 实测值402.0424。

[0579] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)环己烷羧酸甲酯(I), 化合物88

[0580] [X=N,R1=COOR4,R4=烷基,n=0,R3=C1]

[0581]



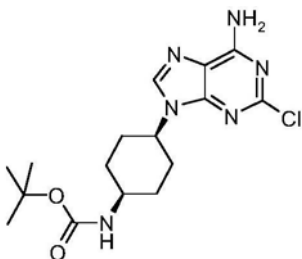
[0582] ^1H NMR (400.5MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.66-1.77 (m, 2H) , 1.87-1.97 (m, 4H) , 2.12-2.19 (m, 2H) , 2.73-2.79 (m, 1H) , 3.68 (s, 3H) , 4.27-4.37 (m, 1H) , 7.68-7.74 (m, 2H) , 8.21 (s, 1H) .

[0583] HRMS (ESI+) : $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{ClN}_5\text{O}_2$ [M+H] $^+$ 计算值310.1066; 实测值310.1066。

[0584] [顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)环己基]氨基甲酸叔丁酯(I), 化合物192

[0585] [X=N,R1=NR4COOR6,R4=H,R6=(C₁-C₆)烷基,n=0,R3=C1]

[0586]



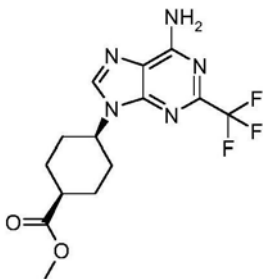
[0587] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.42 (s, 9H) 1.64-1.73 (m, 4H) 1.75-1.84 (m, 2H) 2.03-2.22 (m, 2H) 3.72-3.81 (m, 1H) 4.24-4.36 (m, 1H) 7.01 (d, J=7.93Hz, 1H) 7.75 (br. s., 2H) 8.31 (s, 1H) .

[0588] HRMS (ESI+) : $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{ClN}_6\text{O}_2$ [M+H] $^+$ 计算值367.1644; 实测值367.1643。

[0589] 顺式-4-[6-氨基-2-(三氟甲基)-9H-嘌呤-9-基]环己烷羧酸甲酯(I), 化合物161

[0590] [X=N,R1=COOR4,R4=烷基,n=0,R3=多氟化烷基]

[0591]



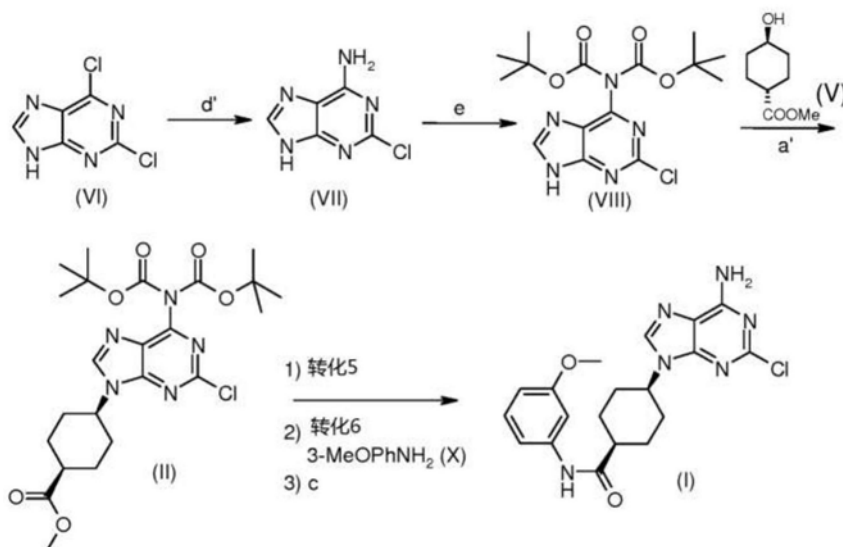
[0592] ^1H NMR (400.5MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.78-1.87 (m, 2H) , 1.87-2.08 (m, 4H) , 2.12-2.25 (m, 2H) , 2.72-2.83 (m, 1H) , 3.68 (s, 3H) , 4.37-4.50 (m, 1H) , 7.84 (br. s., 2H) , 8.40 (s, 1H) .

[0593] HRMS (ESI+) : $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$ [M+H] $^+$ 计算值344.1329; 实测值344.1327。

[0594] 实施例2

[0595] 顺序B

[0596] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-(3-甲氧基苯基)环己烷甲酰胺(I), 化合物3



[0597]

[0598] 步骤d'

[0599] 2-氯-9H-嘌呤-6-胺 (VII)

[0600] [X=N, R3=C1]

[0601] 将2,6-二氯-9H-嘌呤 (VI) (1g, 5.29mmol) 放置于密封管中, 并且溶解在7N甲醇氨溶液 (10mL) 中。混合物在100℃加热持续21h。在冷却至室温之后, 所得悬浮液用水 (5mL) 稀释, 并且让其在搅拌下持续30分钟。将固体过滤、用冷水洗涤并且在真空下干燥。标题化合物被分离为淡黄色固体 (830mg, 92%)。

[0602] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.62 (br. s., 2H) 8.09 (s, 1H) 13.0 (br. s., 1H) .

[0603] HRMS (ESI+) : $\text{C}_5\text{H}_5\text{ClN}_5$ [M+H] $^+$ 计算值170.0228; 实测值170.0230。

[0604] 步骤e

[0605] (2-氯-9H-嘌呤-6-基) 亚氨基二碳酸二叔丁酯 (VIII)

[0606] [X=N, R3=C1, PG=COOR7, R7=(C₁-C₆) 烷基]

[0607] 向2-氯-9H-嘌呤-6-胺 (VII) (1g, 5.89mmol) 和DMAP (720mg, 5.89mmol) 在干燥THF (10mL) 中的悬浮液分批添加二碳酸二叔丁酯 (3.86g, 17.7mmol)。黄色悬浮液变成橙色溶液, 同时让其在室温在搅拌下过夜。在减压下除去溶剂之后, 将残余物溶解在EtOAc中, 并且用1M NaH₂PO₄的水溶液 (1x 20mL)、饱和NaHCO₃水溶液、水和盐水洗涤。有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并且真空蒸发至干燥。残余物溶解在甲醇 (20mL) 中, 用饱和NaHCO₃水溶液 (9mL) 处理, 并且在40℃加热持续1h。在室温冷却并且减压下除去甲醇之后, 残余物用DCM (2x 20mL) 萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并且真空蒸发至干燥。在柱色谱法 (洗脱剂己烷:EtOAc=8:2) 之后, 标题化合物被分离为白色固体 (1.52g, 70%)。

[0608] ^1H NMR (401MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.39 (s, 18H) 8.66 (br. s., 1H) 13.95 (br. s., 1H) .

[0609] HRMS (ESI+) : $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{ClN}_5\text{NaO}_4$ [M+Na] $^+$ 计算值392.1096; 实测值392.1099。

[0610] 以类似的方式操作, 但采用适当取代的起始材料 (VII), 获得以下化合物:

[0611] (2-碘-9H-嘌呤-6-基) 亚氨基二碳酸二叔丁酯 (VIII)

[0612] [X=N, R3=I, PG=COOR7, R7=(C₁-C₆) 烷基]

[0613] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.38 (s, 18H) 8.58 (br. s., 1H) 13.74 (br. s., 1H) .

[0614] HRMS (ESI+) : $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{IN}_5\text{O}_4$ [M+H] $^+$ 计算值462.0633; 实测值462.0628。

- [0615] (2-甲氧基-9H-嘌呤-6-基) 亚氨基二碳酸二叔丁酯(VIII)
- [0616] $[X=N, R3=OR6, R6=(C_1-C_6) \text{ 烷基}, PG=COOR7, R7=(C_1-C_6) \text{ 烷基}]$
- [0617] $^1H \text{ NMR (500MHz, DMSO-}d_6) \delta_{ppm} \text{ 1.38 (s, 18H) 3.92 (s, 3H) 8.37 (s, 1H) 13.39 (br.s., 1H) .}$
- [0618] HRMS (ESI+): $C_{16}H_{24}N_5O_5 [M+H]^+$ 计算值166.0724; 实测值166.0715。
- [0619] 步骤a'
- [0620] 顺式-4- {6- [双(叔丁氧羰基) 氨基] -2-氯-9H-嘌呤-9-基} 环己烷羧酸甲酯(II)
- [0621] $[X=N, R1=COOR4, R4=(C_1-C_6) \text{ 烷基}, n=0, R3=Cl, PG=COOR7, R7=(C_1-C_6) \text{ 烷基}]$
- [0622] 在室温向(2-氯-9H-嘌呤-6-基) 亚氨基二碳酸二叔丁酯(VIII) (2.27g, 6.14mmol)、反式-4-羟基环己烷羧酸甲酯(V) (3.2g, 18.42mmol) 和三苯基膦(4.82g, 18.42mmol) 在干燥THF (20mL) 中的溶液逐滴添加偶氮二羧酸二乙酯(2.86mL, 18.42mmol)。让所得混合物在搅拌下持续3天, 在48h之后第二次添加三苯基膦和偶氮二羧酸二乙酯。然后在减压下除去溶剂。产物通过柱色谱法纯化(洗脱剂己烷, 己烷:EtOAc=9:1), 并且分离为无色的油(1.5g, 48%)。
- [0623] $^1H \text{ NMR (401MHz, DMSO-}d_6) \delta_{ppm} \text{ 1.4 (s, 18H) 1.67-1.84 (m, 2H) 1.93-2.09 (m, 4H) 2.12-2.22 (m, 2H) 2.75-2.82 (m, 1H) 3.69 (s, 3H) 4.44-4.59 (m, 1H) 8.77 (s, 1H) .}$
- [0624] HRMS (ESI+): $C_{23}H_{33}ClN_5O_6 [M+H]^+$ 计算值510.2114; 实测值510.2115。
- [0625] 以类似的方式操作, 但采用适当取代的起始材料(VIII) 和(V), 获得以下化合物:
- [0626] 顺式-4- {6- [双(叔丁氧羰基) 氨基] -2-碘-9H-嘌呤-9-基} 环己烷羧酸甲酯(II)
- [0627] $[X=N, R1=COOR4, R4=(C_1-C_6) \text{ 烷基}, n=0, R3=I, PG=COOR7, R7=(C_1-C_6) \text{ 烷基}]$
- [0628] $^1H \text{ NMR (401MHz, DMSO-}d_6) \delta_{ppm} \text{ 1.39 (s, 18H) 1.69-1.80 (m, 2H) 1.87-2.05 (m, 4H) 2.11-2.22 (m, 2H) 2.75-2.83 (m, 1H) 3.70 (s, 3H) 4.47-4.58 (m, 1H) 8.66 (s, 1H) .}$
- [0629] HRMS (ESI+): $C_{23}H_{33}IN_5O_6 [M+H]^+$ 计算值602.1470; 实测值602.1478。
- [0630] 顺式-4- {6- [双(叔丁氧羰基) 氨基] -2-甲氧基-9H-嘌呤-9-基} 环己烷羧酸甲酯(II)
- [0631] $[X=N, R1=COOR4, R4=(C_1-C_6) \text{ 烷基}, n=0, R3=OR6, R6=(C_1-C_6) \text{ 烷基}, PG=COOR7, R7=(C_1-C_6) \text{ 烷基}]$
- [0632] $^1H \text{ NMR (401MHz, DMSO-}d_6) \delta_{ppm} \text{ 1.39 (s, 18H) 1.62-1.76 (m, 2H) 1.85-1.96 (m, 4H) 2.10-2.19 (m, 2H) 2.72-2.80 (m, 1H) 3.65 (s, 3H) 3.91 (s, 3H) 4.34-4.45 (m, 1H) 8.41 (s, 1H) .}$
- [0633] HRMS (ESI+): $C_{24}H_{36}IN_5O_7 [M+H]^+$ 计算值506.2610; 实测值506.2605。
- [0634] (2-氯-9- {顺式-4- [(3-甲氧基苯基) 氨基甲酰基] 环己基} -9H-嘌呤-6-基) 亚氨基二碳酸二叔丁酯(II)
- [0635] $[X=N, R1=CONR4R5, R4=\text{被取代的芳基}, R5=H, n=0, R3=Cl, PG=COOR7, R7=(C_1-C_6) \text{ 烷基}]$
- [0636] $^1H \text{ NMR (401MHz, DMSO-}d_6) \delta_{ppm} \text{ 1.40 (s, 18H) 1.76-1.88 (m, 2H) 1.96-2.12 (m, 4H) 2.24-2.41 (m, 2H) 2.68-2.75 (m, 1H) 3.73 (s, 3H) 4.52-4.62 (m, 1H) 6.61 (dt, J=7.38, 2.17Hz, 1H) 7.15-7.22 (m, 2H) 7.33-7.37 (m, 1H) 8.78 (s, 1H) 9.80 (br.s., 1H) .}$
- [0637] HRMS (ESI+): $C_{29}H_{38}ClN_6O_6 [M+H]^+$ 计算值601.2536; 实测值601.2552。
- [0638] 转化5

[0639] 顺式-4-{6-[双(叔丁氧羰基)氨基]-2-氯-9H-嘌呤-9-基}环己烷羧酸(II)

[0640] $[X=N, R1=COOR4, R4=H, n=0, R3=Cl, PG=COOR7, R7=(C_1-C_6) \text{ 烷基}]$

[0641] 将顺式-4-{6-[双(叔丁氧羰基)氨基]-2-氯-9H-嘌呤-9-基}环己烷羧酸甲酯(II)(1.3g, 2.55mmol)溶解于水/THF混合物(25:13mL)中,并且在室温用2N NaOH(6.5mL)处理持续3h。然后将反应用2.5M $KHSO_4$ 溶液(10.5mL)猝灭,用EtOAc稀释,并且用水和盐水洗涤。有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤并且在减压下处理至干燥。标题化合物被分离为白色固体,该白色固体混合有20%的顺式-4-{6-[双(叔丁氧羰基)氨基]-2-氯-9H-嘌呤-9-基}环己烷羧酸甲酯,并且在没有进一步纯化的情况下使用。

[0642] 1H NMR (401MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.4 (s, 18H) 1.65-1.78 (m, 2H) 1.91-2.10 (m, 4H) 2.11-2.22 (m, 2H) 2.64-2.70 (m, 1H) 4.46-4.56 (m, 1H) 8.77 (s, 1H) 10.30 (br. s., 1H) .

[0643] HRMS (ESI+): $C_{22}H_{30}ClNaN_5O_6$ $[M+Na]^+$ 计算值518.1777;实测值518.1765。

[0644] 以类似的方式操作,但采用适当取代的起始材料,获得以下化合物:

[0645] 顺式-4-{6-[双(叔丁氧羰基)氨基]-2-碘-9H-嘌呤-9-基}环己烷羧酸(II)

[0646] $[X=N, R1=COOR4, R4=H, n=0, R3=I, PG=COOR7, R7=(C_1-C_6) \text{ 烷基}]$

[0647] HRMS (ESI+): $C_{22}H_{31}IN_5O_6$ $[M+H]^+$ 计算值588.1314;实测值588.1320。

[0648] 顺式-4-{6-[双(叔丁氧羰基)氨基]-2-甲氧基-9H-嘌呤-9-基}环己烷羧酸(II)

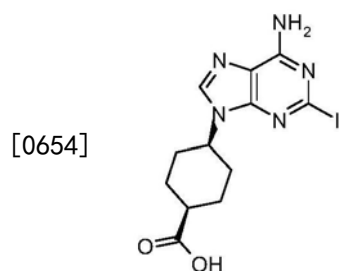
[0649] $[X=N, R1=COOR4, R4=H, n=0, R3=OR6, R6=(C_1-C_6) \text{ 烷基}, PG=COOR7, R7=(C_1-C_6) \text{ 烷基}]$

[0650] 1H NMR (401MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.39 (s, 18H) 1.59-1.73 (m, 2H) 1.83-1.96 (m, 2H) 2.08-2.24 (m, 4H) 2.60-2.68 (m, 1H) 3.93 (s, 3H) 4.37-4.46 (m, 1H) 8.44 (s, 1H) 12.35 (br. s., 1H) .

[0651] HRMS (ESI+): $C_{23}H_{34}IN_5O_7$ $[M+H]^+$ 计算值492.2453;实测值492.2459。

[0652] 顺式-4-(6-氨基-2-碘-9H-嘌呤-9-基)环己烷羧酸(I), 化合物111

[0653] $[X=N, R1=COOR4, R4=H, n=0, R3=I]$



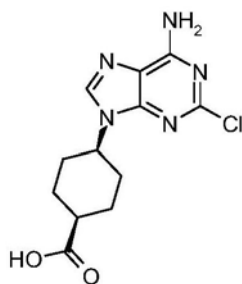
[0655] 1H NMR (499.7MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.64-1.74 (m, 2H) , 1.87-1.97 (m, 2H) , 2.09-2.17 (m, 2H) , 2.62-2.67 (m, 1H) , 4.24-4.34 (m, 1H) , 7.61 (br. s., 2H) , 8.12 (s, 1H) , 12.29 (br. s., 1H) .

[0656] HRMS (ESI+): $C_{12}H_{15}IN_5O_2$ $[M+H]^+$ 计算值388.0265;实测值388.0269。

[0657] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)环己烷羧酸(I), 化合物117

[0658] $[X=N, R1=COOR4, R4=H, n=0, R3=Cl]$

[0659]



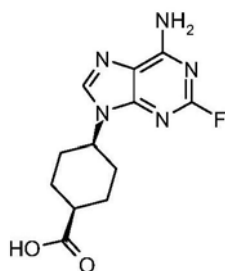
[0660] ^1H NMR (499.7MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.64-1.73 (m, 2H), 1.88-2.01 (m, 4H), 2.11-2.17 (m, 1H), 2.63-2.68 (m, 1H), 4.28-4.34 (m, 1H), 7.72 (br. s., 2H), 8.20 (s, 1H), 12.27 (br. s., 1H).

[0661] HRMS (ESI+): $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{ClN}_5\text{O}_2$ [M+H] $^+$ 计算值296.0909; 实测值296.0903。

[0662] 顺式-4-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)环己烷羧酸(I), 化合物125

[0663] [X=N, R1=COOR4, R4=H, n=0, R3=F]

[0664]



[0665] HRMS (ESI+): $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{FN}_5\text{O}_2$ [M+H] $^+$ 计算值280.1204; 实测值280.1200。

[0666] 转化6

[0667] (2-氯-9-{顺式-4-[(3-甲氧基苯基)氨基甲酰基]环己基}-9H-嘌呤-6-基)亚氨基二碳酸二叔丁酯(II)

[0668] [X=N, R1=CONR4R5, R4=被取代的芳基, R5=H, n=0, R3=Cl, PG=COOR7, R7=(C_1 - C_6)烷基]

[0669] 将顺式-4-{6-[双(叔丁氧羰基)氨基]-2-氯-9H-嘌呤-9-基}环己烷羧酸(800mg, 1.62mmol)、TBTU(624mg, 1.94mmol)、3-甲氧基苯胺(X)(0.37mL, 3.29mmol)和DIPEA(0.83mL, 4.85mmol)在DMA(30mL)中的混合物在室温在搅拌下过夜。在用EtOAc(40mL)稀释之后,将有机相用 NaHCO_3 饱和溶液、水和盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并且真空蒸发。粗产物在没有任何进一步纯化的情况下用于脱保护步骤。

[0670] 可选择地:

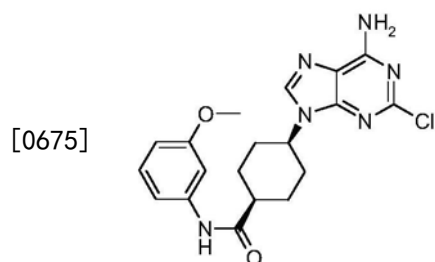
[0671] 将顺式-4-{6-[双(叔丁氧羰基)氨基]-2-氯-9H-嘌呤-9-基}环己烷羧酸(48mg, 0.098mmol)在氮气下悬浮在干燥的DCM(2.5mL)中,并且在室温用1-氯-N,N,2-三甲基丙-1-烯-1-胺(Ghosez试剂,0.04mL,0.294mmol)处理持续1h(悬浮液变成淡黄色溶液)。在氮气下逐滴添加3-甲氧基苯胺(X)(0.0313mL,0.118mmol)和DIPEA(0.034mL,0.245mmol)在DCM(2mL)中的溶液,并且将混合物在室温在搅拌下持续2.5h。反应用饱和 NaHCO_3 溶液猝灭,并且用DCM(2x 4mL)萃取。有机相用水和盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并且在减压下蒸发。粗产物在没有任何进一步纯化的情况下用于脱保护步骤。

[0672] 步骤c

[0673] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-(3-甲氧基苯基)环己烷甲酰胺(I), 化

合物3

[0674] [X=N, R1=CONR4R5, R4=被取代的芳基, R5=H, n=0, R3=C1]



[0676] 将转化6的粗品在室温用TFA (5mL) 在DCM (24mL) 中处理持续4h。然后将混合物用饱和NaHCO₃溶液中和, 并且产物用DCM (3x 10mL) 萃取。合并的有机相用水和盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并且在减压下蒸发。残余物用乙醚处理, 并且标题化合物通过过滤分离为淡粉色固体 (380mg)。母液通过柱色谱法纯化 (洗脱剂EtOAc: 己烷=8:2, 9:1, EtOAc), 得到另外50mg产物 (430mg, 66%)。

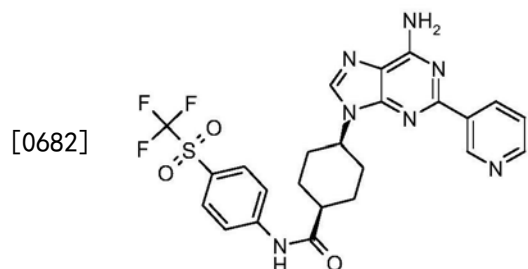
[0677] ¹H NMR (400.5MHz, DMSO-d₆) δppm 1.74-1.85 (m, 2H), 1.88-1.99 (m, 2H), 2.05-2.09 (m, 2H), 2.20-2.30 (m, 2H), 2.64-2.72 (m, 1H), 3.73 (m, 3H), 4.34-4.42 (m, 1H), 6.58-6.63 (m, 1H), 7.14-7.22 (m, 2H), 7.33-7.36 (m, 1H), 7.71 (br. s., 2H), 8.21 (s, 1H), 9.79 (s, 1H)。

[0678] HRMS (ESI⁺): C₁₉H₂₂ClN₆O₂ [M+H]⁺ 计算值401.1488; 实测值401.1488。

[0679] 以类似的方式操作, 但采用适当取代的起始材料 (II) 和 (X), 获得以下化合物:

[0680] 顺式-4-[6-氨基-2-(吡啶-3-基)-9H-嘌呤-9-基]-N-{4-[(三氟甲基)磺酰基]苯基}环己烷甲酰胺 (I), 化合物24

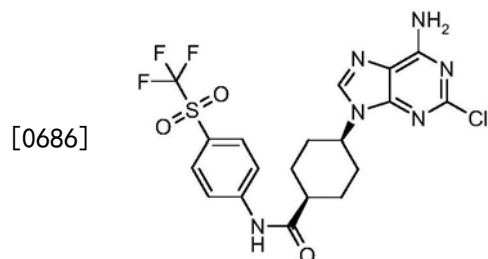
[0681] [X=N, R1=CONR4R5, R4=被取代的芳基, R5=H, n=0, R3=杂芳基]



[0683] HRMS (ESI⁺): C₂₄H₂₃F₃N₇O₃S [M+H]⁺ 计算值546.1530; 实测值546.1531。

[0684] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-{4-[(三氟甲基)磺酰基]苯基}环己烷甲酰胺 (I), 化合物27

[0685] [X=N, R1=CONR4R5, R4=被取代的芳基, R5=H, n=0, R3=C1]



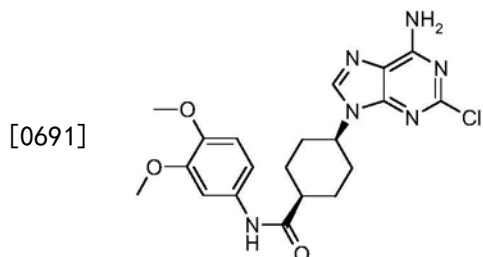
[0687] ¹H NMR (400.5MHz, DMSO-d₆) δppm 1.78-1.89 (m, 2H), 1.90-2.00 (m, 2H), 2.04-2.15 (m, 2H), 2.16-2.27 (m, 2H), 2.77-2.83 (m, 1H), 4.35-4.44 (m, 1H), 7.71 (br. s., 2H), 8.07 (s,

4H), 8.21 (s, 1H), 10.60 (s, 1H) .

[0688] HRMS (ESI+): $C_{19}H_{19}ClF_3N_6O_3S[M+H]^+$ 计算值503.0875; 实测值503.0874。

[0689] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-(3,4-二甲氧基苯基)环己烷甲酰胺(I), 化合物32

[0690] [X=N, R1=CONR4R5, R4=被取代的芳基, R5=H, n=0, R3=C1]

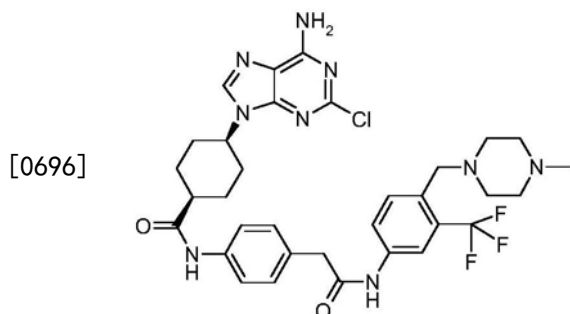


[0692] 1H NMR (499.7MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.73-1.84 (m, 2H), 1.85-1.95 (m, 2H), 2.01-2.09 (m, 2H), 2.18-2.30 (m, 2H), 2.65-2.69 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 4.35-4.42 (m, 1H), 6.87 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.12 (dd, J=8.7, 2.3Hz, 1H), 7.35 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.75 (br. s., 2H), 8.22 (s, 1H), 9.69 (s, 1H) .

[0693] HRMS (ESI+): $C_{20}H_{24}ClN_6O_3[M+H]^+$ 计算值431.1593; 实测值431.1577。

[0694] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-{4-[2-({4-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]-3-(三氟甲基)苯基}氨基)-2-氧代乙基]苯基}环己烷甲酰胺(I), 化合物35

[0695] [X=N, R1=CONR4R5, R4=被取代的芳基, R5=H, n=0, R3=C1]



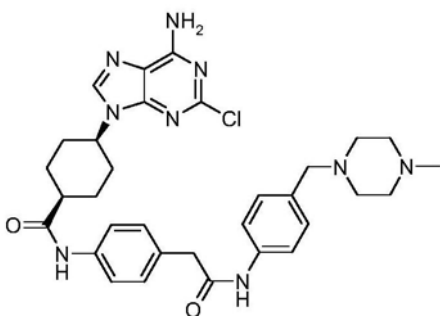
[0697] 1H NMR (400.5MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.74-1.85 (m, 2H), 1.87-1.97 (m, 2H), 2.02-2.10 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.20-2.44 (m, 10H), 2.68-2.74 (m, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 4.34-4.43 (m, 1H), 7.25 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.57 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.64 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.71 (br. s., 2H), 7.77 (dd, J=8.4, 2.2Hz, 1H), 8.03 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 10.39 (s, 1H) .

[0698] HRMS (ESI+): $C_{33}H_{38}ClF_3N_9O_2[M+H]^+$ 计算值684.2784; 实测值684.2790。

[0699] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-{4-[2-({4-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]苯基}氨基)-2-氧代乙基]苯基}环己烷甲酰胺(I), 化合物36

[0700] [X=N, R1=CONR4R5, R4=被取代的芳基, R5=H, n=0, R3=C1]

[0701]



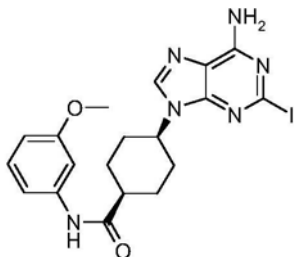
[0702] ^1H NMR (499.7MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.69-1.83 (m, 2H), 1.88-1.96 (m, 2H), 2.01-2.11 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.20-2.45 (m, 10H), 2.66-2.73 (m, 1H), 3.37 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 4.38-4.43 (m, 1H), 7.19 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.24 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.52 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.56 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.74 (br. s., 2H), 8.21 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 10.09 (s, 1H).

[0703] HRMS (ESI+): $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{ClN}_9\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值616.2910; 实测值616.2921;

[0704] 顺式-4-(6-氨基-2-碘-9H-嘌呤-9-基)-N-(3-甲氧基苄基)环己烷甲酰胺(I), 化合物41

[0705] $[\text{X}=\text{N}, \text{R1}=\text{CONR4R5}, \text{R4}=\text{被取代的芳基}, \text{R5}=\text{H}, n=0, \text{R3}=\text{I}]$

[0706]



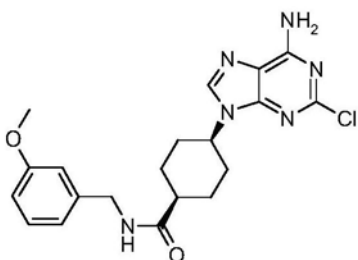
[0707] ^1H NMR (499.7MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.73-1.84 (m, 2H), 1.87-1.95 (m, 2H), 2.00-2.08 (m, 2H), 2.19-2.27 (m, 2H), 2.67-2.71 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.33-4.41 (m, 1H), 6.59-6.62 (m, 1H), 7.14-7.20 (m, 2H), 7.33-7.36 (m, 1H), 7.64 (br. s., 2H), 8.14 (s, 1H), 9.82 (s, 1H).

[0708] HRMS (ESI+): $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{IN}_6\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值493.0844; 实测值493.0839.

[0709] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-(3-甲氧基苄基)环己烷甲酰胺(I), 化合物47

[0710] $[\text{X}=\text{N}, \text{R1}=\text{CONR4R5}, \text{R4}=\text{被取代的芳基}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{烷基}, \text{R5}=\text{H}, n=0, \text{R3}=\text{Cl}]$

[0711]

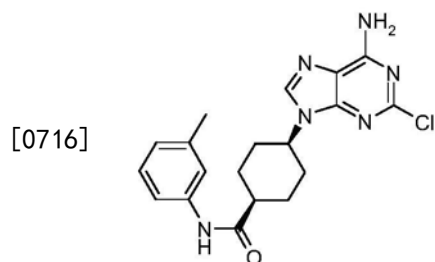


[0712] ^1H NMR (499.7MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.67-1.76 (m, 2H), 1.86-1.92 (m, 2H), 2.00-2.06 (m, 2H), 2.12-2.21 (m, 2H), 2.53-2.56 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.28 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 4.32-4.40 (m, 1H), 6.76-6.87 (m, 3H), 7.21-7.24 (m, 1H), 7.74 (br. s., 2H), 8.14 (s, 1H), 8.33 (t, $J=6.1\text{Hz}$, 1H).

[0713] HRMS (ESI+): $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{ClN}_6\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值415.1644; 实测值415.1654.

[0714] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-(3-甲基苯基)环己烷甲酰胺(I), 化合物48

[0715] [X=N, R1=CONR4R5, R4=被取代的芳基, R5=H, n=0, R3=C1]

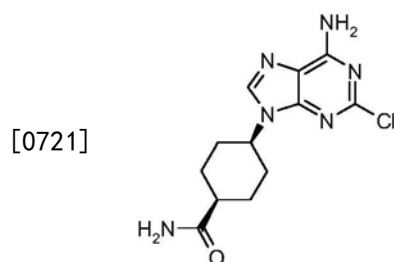


[0717] ^1H NMR (499.7MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 1.73-1.83 (m, 2H), 1.88-1.95 (m, 2H), 2.02-2.09 (m, 2H), 2.19-2.29 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.66-2.73 (m, 1H), 4.34-2.43 (m, 1H), 6.85 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.16 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.38 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.49 (d, J=3.0Hz, 1H), 7.75 (br.s., 2H), 8.22 (s, 1H), 9.76 (s, 1H).

[0718] HRMS (ESI+): $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{ClN}_6\text{O}$ [M+H] $^{+}$ 计算值385.1538; 实测值385.1551。

[0719] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺(I), 化合物53

[0720] [X=N, R1=CONR4R5, R4和R5=H, n=0, R3=C1]

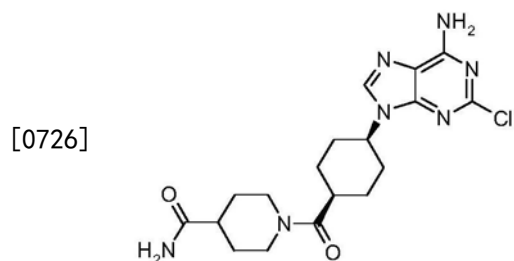


[0722] ^1H NMR (400.5MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 1.59-1.71 (m, 2H), 1.83-1.91 (m, 2H), 1.98-2.17 (m, 4H), 2.41-2.48 (m, 1H), 4.28-4.36 (m, 1H), 6.80 (br.s., 1H), 7.26 (br.s., 1H), 7.70 (br.s., 2H), 8.16 (s, 1H).

[0723] HRMS (ESI+): $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{ClN}_6\text{O}$ [M+H] $^{+}$ 计算值295.1069; 实测值295.1075。

[0724] 1-{[顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)环己基]羰基}哌啶-4-甲酰胺(I), 化合物62

[0725] [X=N, R1=CONR4R5, R4和R5=一起形成被取代的杂环基基团, n=0, R3=C1]

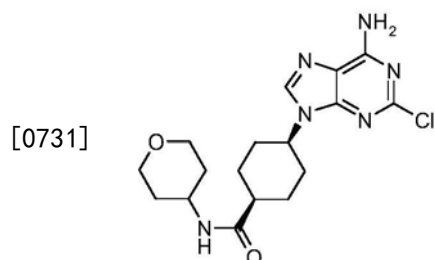


[0727] ^1H NMR (400.5MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 1.30-1.60 (m, 3H), 1.64-1.86 (m, 6H), 1.86-1.96 (m, 2H), 2.22-2.36 (m, 2H), 2.90-2.97 (m, 1H), 2.97-3.10 (m, 1H), 3.31 (m被水信号重叠, 1H), 3.86-3.97 (m, 1H), 4.33-4.45 (m, 2H), 6.77 (br.s., 1H), 7.26 (br.s., 1H), 7.71 (br.s., 2H), 8.17 (s, 1H).

[0728] HRMS (ESI⁺): C₁₈H₂₅ClN₇O₂ [M+H]⁺ 计算值406.1753; 实测值406.1754。

[0729] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)环己烷甲酰胺(I), 化合物63

[0730] [X=N, R1=CONR4R5, R4=杂环基, R5=H, n=0, R3=C1]

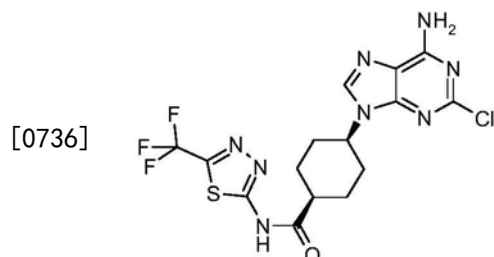


[0732] ¹H NMR (400.5MHz, DMSO-d₆) δppm 1.36-1.48 (m, 2H), 1.61-1.73 (m, 4H), 1.81-1.90 (m, 2H), 1.94-2.04 (m, 2H), 2.13-2.24 (m, 2H), 2.41-2.47 (m, 1H), 3.31 (m被水信号重叠, 2H), 3.69-3.93 (m, 3H), 4.30-4.38 (m, 1H), 7.68 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.70 (br.s., 2H), 8.15 (s, 1H)。

[0733] HRMS (ESI⁺): C₁₇H₂₄ClN₆O₂ [M+H]⁺ 计算值379.1644; 实测值379.1639。

[0734] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-[5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]环己烷甲酰胺(I), 化合物64

[0735] [X=N, R1=CONR4R5, R4=被取代的杂芳基, R5=H, n=0, R3=C1]

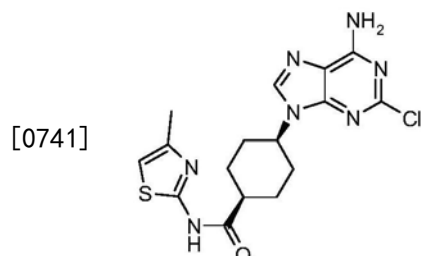


[0737] ¹H NMR (400.5MHz, DMSO-d₆) δppm 1.80-2.00 (m, 4H), 2.06-2.21 (m, 4H), 2.95-3.00 (m, 1H), 4.35-4.43 (m, 1H), 7.71 (br.s., 2H), 8.19 (s, 1H), 13.23 (br.s., 1H)。

[0738] HRMS (ESI⁺): C₁₅H₁₅ClF₃N₈OS [M+H]⁺ 计算值447.0725; 实测值447.0723。

[0739] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(I), 化合物65

[0740] [X=N, R1=CONR4R5, R4=被取代的杂芳基, R5=H, n=0, R3=C1]

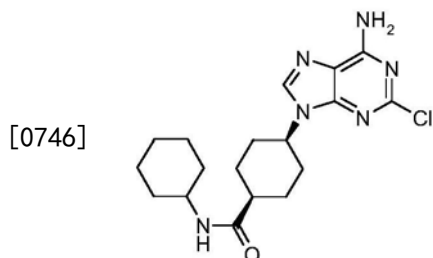


[0742] ¹H NMR (400.5MHz, DMSO-d₆) δppm 1.75-1.85 (m, 2H), 1.88-1.98 (m, 2H), 2.02-2.13 (m, 2H), 2.12-2.22 (m, 2H), 2.26 (d, J=0.9Hz, 3H), 2.79-2.85 (m, 1H), 4.33-4.43 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 7.71 (br.s., 2H), 8.21 (s, 1H), 11.98 (s, 1H)。

[0743] HRMS (ESI⁺): C₁₆H₁₉ClN₇OS [M+H]⁺ 计算值392.1055; 实测值392.1052。

[0744] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-环己基环己烷甲酰胺(I), 化合物66

[0745] [X=N, R1=CONR4R5, R4=(C₃-C₇) 环烷基, R5=H, n=0, R3=C1]

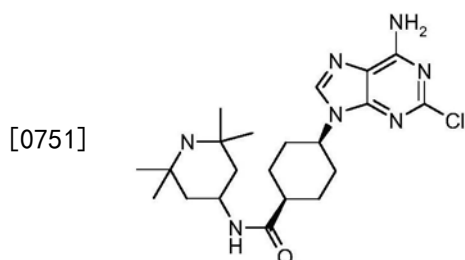


[0747] ¹H NMR (400.5MHz, DMSO-d₆) δppm 1.06-1.32 (m, 6H), 1.50-1.79 (m, 10H), 1.81-1.90 (m, 2H), 1.91-2.02 (m, 2H), 2.13-2.25 (m, 2H), 2.38-2.45 (m, 1H), 3.50-3.62 (m, 1H), 4.30-4.40 (m, 1H), 7.54 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.70 (br. s., 2H), 8.15 (s, 1H).

[0748] HRMS (ESI⁺): C₁₈H₂₆ClN₆O [M+H]⁺ 计算值377.1851; 实测值377.1852。

[0749] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)环己烷甲酰胺(I), 化合物67

[0750] [X=N, R1=CONR4R5, R4=被取代的杂环基, R5=H, n=0, R3=C1]

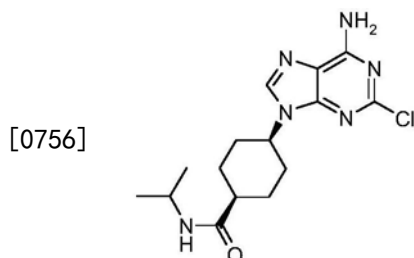


[0752] ¹H NMR (400.5MHz, DMSO-d₆) δppm 1.01-1.07 (m, 7H), 1.12-1.21 (m, 7H), 1.60-1.71 (m, 4H), 1.80-1.90 (m, 2H), 1.92-2.01 (m, 2H), 2.15-2.26 (m, 2H), 2.39-2.44 (m, 1H), 4.01-4.11 (m, 1H), 4.29-4.37 (m, 1H), 7.55 (d, J=6.1Hz, 1H), 7.70 (br. s., 2H), 8.17 (s, 1H).

[0753] HRMS (ESI⁺): C₂₁H₃₃ClN₇O [M+H]⁺ 计算值434.2430; 实测值434.2426。

[0754] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-(丙-2-基)环己烷甲酰胺(I), 化合物68

[0755] [X=N, R1=CONR4R5, R4=(C₁-C₆) 烷基, R5=H, n=0, R3=C1]



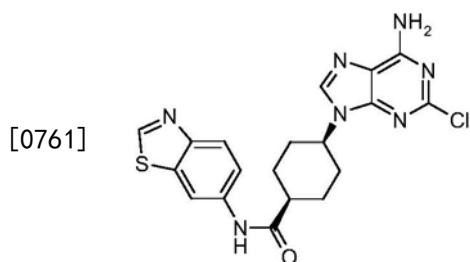
[0757] ¹H NMR (400.5MHz, DMSO-d₆) δppm 1.06 (d, J=6.6Hz, 6H), 1.60-1.70 (m, 2H), 1.79-1.90 (m, 2H), 1.93-2.00 (m, 2H), 2.13-2.24 (m, 2H), 2.88-2.43 (m, 1H), 3.85-3.93 (m, 1H), 4.29-4.37 (m, 1H), 7.55 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.70 (br. s., 2H), 8.15 (s, 1H).

[0758] HRMS (ESI⁺): C₁₅H₂₂ClN₆O [M+H]⁺ 计算值337.1538; 实测值337.1535。

[0759] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-(1,3-苯并噻唑-6-基)环己烷甲酰胺

(I), 化合物69

[0760] [X=N, R1=CONR4R5, R4=杂芳基, R5=H, n=0, R3=C1]

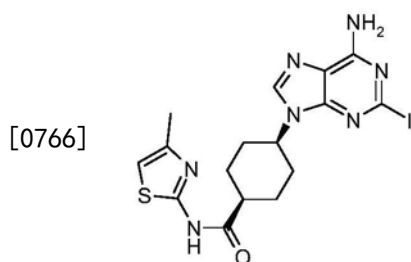


[0762] ^1H NMR (400.5MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.76-1.87 (m, 2H), 1.90-2.01 (m, 2H), 2.07-2.16 (m, 2H), 2.22-2.34 (m, 2H), 2.74-2.81 (m, 1H), 4.36-4.45 (m, 1H), 7.62 (dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.71 (br. s., 2H), 8.00 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.59 (d, J=2.0Hz, 1H), 9.25 (s, 1H), 10.10 (s, 1H).

[0763] HRMS (ESI+): $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{ClN}_7\text{OS}[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值428.1055; 实测值428.1058。

[0764] 顺式-4-(6-氨基-2-碘-9H-嘌呤-9-基)-N-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(I), 化合物70

[0765] [X=N, R1=CONR4R5, R4=被取代的杂芳基, R5=H, n=0, R3=I]

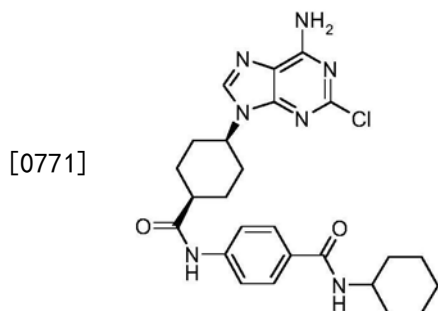


[0767] ^1H NMR (499.7MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.76-1.85 (m, 2H), 1.89-1.96 (m, 2H), 2.04-2.11 (m, 2H), 2.11-2.19 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.79-2.83 (m, 1H), 4.32-4.39 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 7.63 (br. s., 2H), 8.13 (s, 1H), 12.01 (br. s., 1H)。

[0768] HRMS (ESI+): $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{IN}_7\text{OS}[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值484.0411; 实测值484.0396。

[0769] 4-({[顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)环己基]羰基}氨基)-N-环己基苯甲酰胺(I), 化合物71

[0770] [X=N, R1=CONR4R5, R4=被取代的芳基, R5=H, n=0, R3=C1]



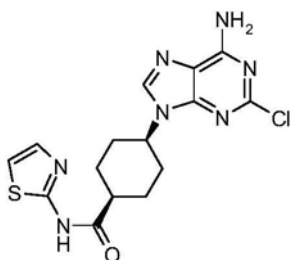
[0772] ^1H NMR (499.7MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.74-1.85 (m, 2H), 1.89-1.96 (m, 2H), 2.04-2.09 (m, 2H), 2.10-2.18 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.78-2.84 (m, 1H), 4.32-4.40 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 7.63 (br. s., 2H), 8.13 (s, 1H), 12.01 (br. s., 1H)。

[0773] HRMS (ESI⁺): C₂₅H₃₁ClN₇O₂ [M+H]⁺ 计算值496.2223; 实测值496.2207。

[0774] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-(1,3-噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(I), 化合物72

[0775] [X=N, R1=CONR4R5, R4=杂芳基, R5=H, n=0, R3=C1]

[0776]



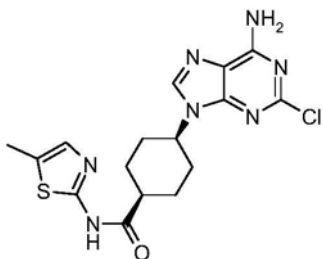
[0777] ¹H NMR (499.7MHz, DMSO-d₆) δppm 1.75-1.87 (m, 2H), 1.90-1.98 (m, 2H), 2.04-2.12 (m, 2H), 2.13-2.23 (m, 2H), 2.82-2.88 (m, 1H), 4.34-4.43 (m, 1H), 7.21 (d, J=3.5Hz, 1H), 7.47 (d, J=3.5Hz, 1H), 7.75 (br.s., 2H), 8.23 (s, 1H), 12.10 (br.s., 1H).

[0778] HRMS (ESI⁺): C₁₅H₁₇ClN₇OS [M+H]⁺ 计算值378.0899; 实测值378.0895。

[0779] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(I), 化合物73

[0780] [X=N, R1=CONR4R5, R4=被取代的杂芳基, R5=H, n=0, R3=C1]

[0781]



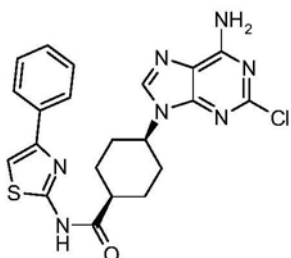
[0782] ¹H NMR (499.7MHz, DMSO-d₆) δppm 1.75-1.84 (m, 2H), 1.90-1.96 (m, 2H), 2.02-2.11 (m, 2H), 2.11-2.22 (m, 2H), 2.34 (d, J=1.0Hz, 3H), 2.79-2.84 (m, 1H), 4.34-4.42 (m, 1H), 7.12 (q, J=1.0Hz, 1H), 7.75 (br.s., 2H), 8.21 (s, 1H), 11.89 (br.s., 1H).

[0783] HRMS (ESI⁺): C₁₅H₁₇ClN₇OS [M+H]⁺ 计算值392.1055; 实测值392.1048。

[0784] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-(4-苯基-1,3-噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(I), 化合物74

[0785] [X=N, R1=CONR4R5, R4=被取代的杂芳基, R5=H, n=0, R3=C1]

[0786]



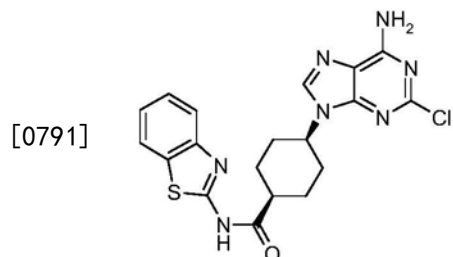
[0787] ¹H NMR (499.7MHz, DMSO-d₆) δppm 1.79-1.87 (m, 2H), 1.92-1.98 (m, 2H), 2.08-2.14 (m, 2H), 2.16-2.24 (m, 2H), 2.86-2.91 (m, 1H), 4.36-4.43 (m, 1H), 7.30-7.35 (m, 1H), 7.44-7.45 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.75 (br.s., 2H), 7.88-7.93 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 12.26 (br.s.,

1H) .

[0788] HRMS (ESI+) : $C_{21}H_{21}ClN_7OS[M+H]^+$ 计算值454.1212;实测值454.1196。

[0789] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-(1,3-苯并噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(I),化合物75

[0790] [X=N,R1=CONR4R5,R4=杂芳基,R5=H,n=0,R3=C1]

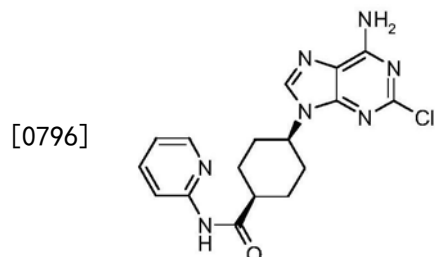


[0792] 1H NMR (499.7MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.80-1.91 (m, 2H) , 1.93-2.00 (m, 2H) , 2.09-2.25 (m, 4H) , 2.88-2.93 (m, 1H) , 4.36-4.44 (m, 1H) , 7.28-7.33 (m, 1H) , 7.41-7.46 (m, 1H) , 7.75 (br. s. , 2H) , 7.73-7.75 (m, 1H) , 7.96-7.98 (m, 1H) , 8.24 (s, 1H) , 12.36 (br. s. , 1H) .

[0793] HRMS (ESI+) : $C_{21}H_{21}ClN_7OS[M+H]^+$ 计算值428.1055;实测值428.1040。

[0794] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-(吡啶-2-基)环己烷甲酰胺(I),化合物76

[0795] [X=N,R1=CONR4R5,R4=杂芳基,R5=H,n=0,R3=C1]

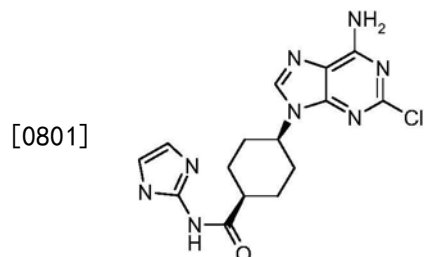


[0797] 1H NMR (499.7MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.74-1.84 (m, 2H) , 1.87-1.95 (m, 2H) , 2.01-2.09 (m, 2H) , 2.20-2.30 (m, 2H) , 2.81-2.86 (m, 1H) , 4.34-4.41 (m, 1H) , 7.08 (ddd, J=6.7, 5.5, 0.9Hz, 1H) , 7.73 (br. s. , 2H) , 7.75-7.79 (m, 1H) , 8.12 (d, J=8.4Hz, 1H) , 8.21 (s, 1H) , 8.31 (dd, J=4.7, 1.1Hz, 1H) , 10.42 (s, 1H) .

[0798] HRMS (ESI+) : $C_{17}H_{19}ClN_7O[M+H]^+$ 计算值372.1334;实测值372.1322。

[0799] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-(1H-咪唑-2-基)环己烷甲酰胺(I),化合物79

[0800] [X=N,R1=CONR4R5,R4=杂芳基,R5=H,n=0,R3=C1]



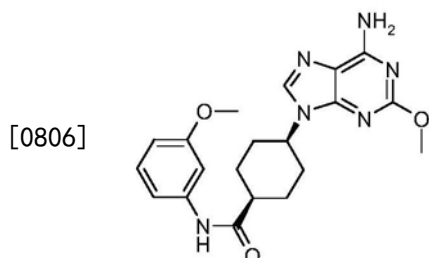
[0802] 1H NMR (499.7MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.73-1.82 (m, 2H) , 1.90-1.98 (m, 2H) , 2.03-2.10

(m, 2H), 2.16-2.26 (m, 2H), 2.72-2.76 (m, 1H), 4.34-4.41 (m, 1H), 6.65 (br. s., 1H), 6.78 (br. s., 1H), 7.74 (br. s., 2H), 8.16 (s, 1H), 11.04 (br. s., 1H), 11.57 (br. s., 1H).

[0803] HRMS (ESI⁺): C₁₅H₁₈ClN₈O[M+H]⁺ 计算值361.1287; 实测值361.1278。

[0804] 顺式-4-(6-氨基-2-甲氧基-9H-嘌呤-9-基)-N-(3-甲氧基苯基)环己烷甲酰胺(I), 化合物83

[0805] [X=N, R1=CONR4R5, R4=被取代的芳基, R5=H, n=0, R3=OR6, R6=(C₁-C₆) 烷基]

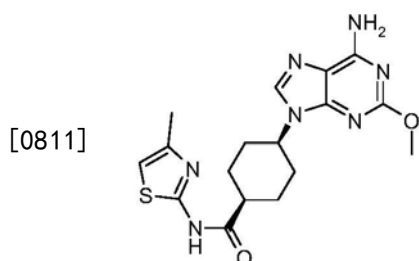


[0807] ¹H NMR (499.7MHz, DMSO-d₆) δppm 1.71-1.80 (m, 2H), 1.84-1.92 (m, 2H), 2.02-2.10 (m, 2H), 2.31-2.41 (m, 2H), 2.66-2.70 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.30-4.36 (m, 1H), 6.58-6.63 (m, 1H), 7.14-7.22 (m, 4H), 7.34-7.37 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 9.80 (s, 1H).

[0808] HRMS (ESI⁺): C₂₀H₂₅N₆O₃[M+H]⁺ 计算值397.1983; 实测值397.1991。

[0809] 顺式-4-(6-氨基-2-甲氧基-9H-嘌呤-9-基)-N-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(I), 化合物84

[0810] [X=N, R1=CONR4R5, R4=被取代的杂芳基, R5=H, n=0, R3=OR6, R6=(C₁-C₆) 烷基]

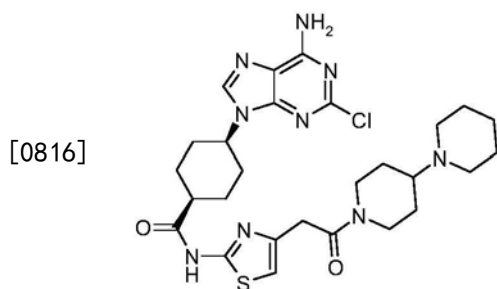


[0812] ¹H NMR (499.7MHz, DMSO-d₆) δppm 1.71-1.80 (m, 2H), 1.84-1.92 (m, 2H), 2.07-2.15 (m, 2H), 2.26 (d, J=0.9Hz, 3H), 2.27-2.36 (m, 2H), 2.78-2.83 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.27-4.34 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 7.18 (br. s., 2H), 7.95 (s, 1H), 11.99 (br. s., 1H).

[0813] HRMS (ESI⁺): C₁₇H₂₂N₇O₂S[M+H]⁺ 计算值397.1983; 实测值397.1991。

[0814] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-{4-[2-(1,4'-联哌啶-1'-基)-2-氧代乙基]-1,3-噻唑-2-基}环己烷甲酰胺(I), 化合物86

[0815] [X=N, R1=CONR4R5, R4=被取代的杂芳基, R5=H, n=0, R3=C1]

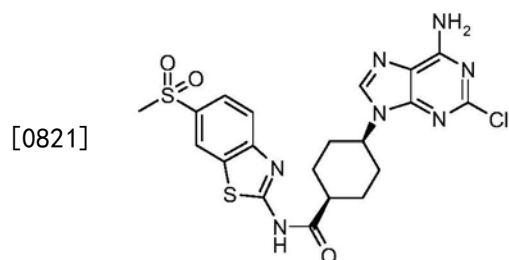


[0817] ^1H NMR (499.7MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.20-1.70 (m, 10H), 1.77-1.88 (m, 2H), 1.88-1.97 (m, 2H), 2.03-2.11 (m, 2H), 2.12-2.22 (m, 2H), 2.25-2.66 (m, 5H), 2.78-2.84 (m, 1H), 2.90-3.10 (m, 3H), 3.71 (s, 2H), 3.94-4.08 (m, 1H), 4.33-4.43 (m, 1H), 4.39-4.48 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.74 (br. s., 2H), 8.21 (s, 1H), 12.10 (br. s., 1H).

[0818] HRMS (ESI⁺): $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{ClN}_9\text{O}_2\text{S}$ [M+H]⁺ 计算值586.2474; 实测值586.2474。

[0819] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-[6-(甲基磺酰基)-1,3-苯并噻唑-2-基]环己烷甲酰胺(I), 化合物89

[0820] [X=N, R1=CONR4R5, R4=被取代的杂芳基, R5=H, n=0, R3=C1]

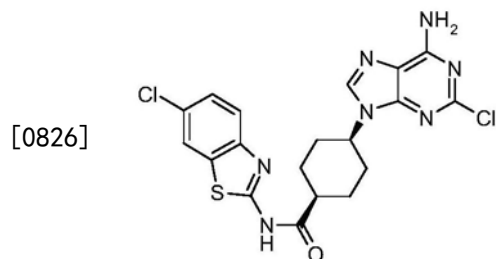


[0822] ^1H NMR (499.7MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.82-1.92 (m, 2H), 1.94-2.00 (m, 2H), 2.07-2.23 (m, 4H), 2.93-2.97 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 4.36-4.44 (m, 1H), 7.75 (br. s., 2H), 7.90-7.97 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.65 (d, J=0.9Hz, 1H), 12.69 (s, 1H).

[0823] HRMS (ESI⁺): $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{ClN}_7\text{O}_3\text{S}_2$ [M+H]⁺ 计算值506.0831; 实测值506.0847。

[0824] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-(6-氯-1,3-苯并噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(I), 化合物90

[0825] [X=N, R1=CONR4R5, R4=被取代的杂芳基, R5=H, n=0, R3=C1]



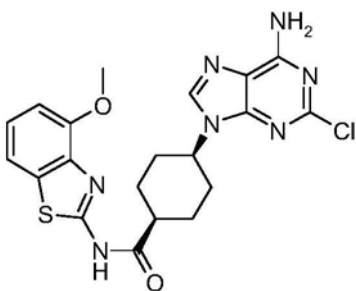
[0827] ^1H NMR (499.7MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.80-1.89 (m, 2H), 1.98-1.99 (m, 2H), 2.08-2.23 (m, 4H), 2.89-2.94 (m, 1H), 4.36-4.43 (m, 1H), 7.46 (dd, J=8.6, 2.2Hz, 1H), 7.73 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.75 (br. s., 2H), 8.13 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 12.46 (br. s., 1H).

[0828] HRMS (ESI⁺): $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_7\text{O}_2\text{S}$ [M+H]⁺ 计算值462.0665; 实测值462.0682。

[0829] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-(4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(I), 化合物91

[0830] [X=N, R1=CONR4R5, R4=被取代的杂芳基, R5=H, n=0, R3=C1]

[0831]



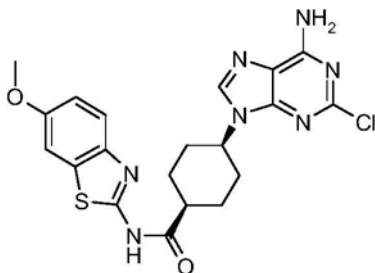
[0832] ^1H NMR (499.7MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.79-1.88 (m, 2H), 1.92-1.99 (m, 2H), 2.10-2.22 (m, 4H), 2.85-2.89 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 4.36-4.43 (m, 1H), 6.96-7.04 (dd, $J=8.1, 0.8\text{Hz}$, 1H), 7.25 (t, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.52 (dd, $J=8.1, 0.8\text{Hz}$, 1H), 7.75 (br. s., 2H), 8.23 (s, 1H), 12.48 (s, 1H).

[0833] HRMS (ESI+): $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_7\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值462.0665; 实测值462.0682。

[0834] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-(4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(I), 化合物92

[0835] $[\text{X}=\text{N}, \text{R}_1=\text{CONR}_4\text{R}_5, \text{R}_4=\text{被取代的杂芳基}, \text{R}_5=\text{H}, n=0, \text{R}_3=\text{Cl}]$

[0836]



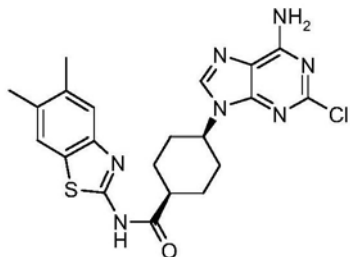
[0837] ^1H NMR (499.7MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.80-1.89 (m, 2H), 1.92-1.99 (m, 2H), 2.08-2.15 (m, 2H), 2.15-2.24 (m, 2H), 2.86-2.91 (m, 1H), 3.81 (m, 3H), 4.36-4.43 (m, 1H), 7.02 (dd, $J=8.8, 2.6\text{Hz}$, 1H), 7.56 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 7.63 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.74 (br. s., 2H), 8.23 (s, 1H), 12.22 (s, 1H).

[0838] HRMS (ESI+): $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{ClN}_7\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值458.1161; 实测值458.1161。

[0839] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-(5,6-二甲基-1,3-苯并噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(I), 化合物93

[0840] $[\text{X}=\text{N}, \text{R}_1=\text{CONR}_4\text{R}_5, \text{R}_4=\text{被取代的杂芳基}, \text{R}_5=\text{H}, n=0, \text{R}_3=\text{Cl}]$

[0841]



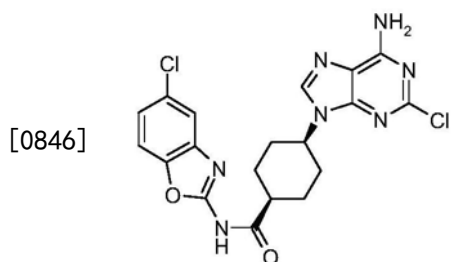
[0842] ^1H NMR (499.7MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.79-1.88 (m, 2H), 1.92-1.99 (m, 2H), 2.09-2.16 (m, 2H), 2.17-2.23 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.86-2.91 (m, 1H), 4.36-4.42 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.75 (br. s., 1H), 8.23 (s, 1H), 12.26 (s, 1H).

[0843] HRMS (ESI+): $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{ClN}_7\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值456.1368; 实测值456.1375。

[0844] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-(5-氯-1,3-苯并噻唑-2-基)环己烷甲

酰胺(I), 化合物94

[0845] [X=N, R1=CONR4R5, R4=被取代的杂芳基, R5=H, n=0, R3=C1]

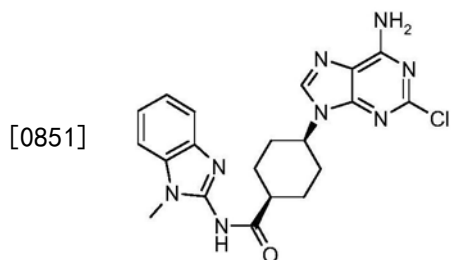


[0847] ^1H NMR (499.7MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.78-1.88 (m, 2H), 1.89-1.98 (m, 2H), 2.07-2.15 (m, 2H), 2.15-2.24 (m, 2H), 2.87-2.92 (m, 1H), 4.34-4.42 (m, 1H), 7.30 (dd, J=8.6, 2.1Hz, 1H), 7.63-7.68 (m, 2H), 7.75 (br. s., 2H), 8.22 (s, 1H), 11.78 (br. s., 1H).

[0848] HRMS (ESI+): $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_7\text{O}_2$ [M+H] $^+$ 计算值446.0894; 实测值446.0907。

[0849] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-(1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)环己烷甲酰胺(I), 化合物95

[0850] [X=N, R1=CONR4R5, R4=被取代的杂芳基, R5=H, n=0, R3=C1]

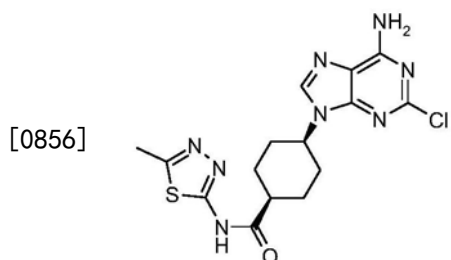


[0852] ^1H NMR (499.7MHz, DMSO- d_6 ; 互变异构体的混合物) δ ppm 1.68-2.47 (m, 8H), 2.61-2.67和2.84-2.92 (2x m, 1H), 3.56和3.65 (2x s, 3H), 4.30-4.45 (m, 1H), 7.14-7.27 (m, 2H), 7.38-7.57 (m, 2H), 7.66-7.77 (br. s., 2H), 8.15和8.20 (m, 1H), 10.60和12.54 (br. s., 1H).

[0853] HRMS (ESI+): $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ClN}_8\text{O}$ [M+H] $^+$ 计算值425.16; 实测值425.1608。

[0854] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)环己烷甲酰胺(I), 化合物108

[0855] [X=N, R1=CONR4R5, R4=被取代的杂芳基, R5=H, n=0, R3=C1]



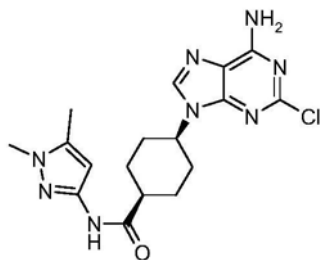
[0857] ^1H NMR (499.7MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.78-1.87 (m, 2H), 1.90-1.96 (m, 2H), 2.04-2.11 (m, 2H), 2.11-2.20 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.84-2.89 (m, 1H), 4.34-4.41 (m, 1H), 7.73 (br. s., 2H), 8.20 (s, 1H), 12.37 (s, 1H).

[0858] HRMS (ESI+): $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{ClN}_8\text{OS}$ [M+H] $^+$ 计算值393.1008; 实测值393.1008。

[0859] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-(1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)环己烷甲酰胺(I), 化合物109

[0860] [X=N,R1=CONR4R5,R4=被取代的杂芳基,R5=H,n=0,R3=C1]

[0861]



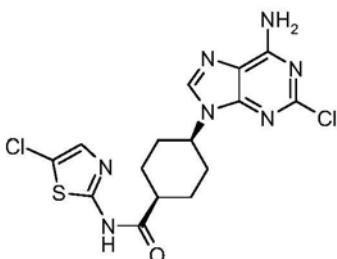
[0862] ^1H NMR (499.7MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.67-1.78 (m, 2H), 1.85-1.93 (m, 2H), 1.96-2.03 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.16-2.24 (m, 2H), 2.64-2.68 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 4.33-4.39 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 7.73 (br. s., 2H), 8.18 (s, 1H), 10.16 (s, 1H).

[0863] HRMS (ESI+): $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{ClN}_8\text{O}$ [M+H] $^+$ 计算值389.16; 实测值389.1598。

[0864] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-(5-氯-1,3-噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(I), 化合物114

[0865] [X=N,R1=CONR4R5,R4=被取代的杂芳基,R5=H,n=0,R3=C1]

[0866]



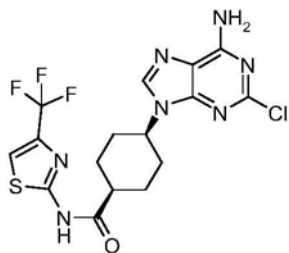
[0867] ^1H NMR (499.7MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.77-1.87 (m, 2H), 1.90-1.97 (m, 2H), 2.05-2.11 (m, 2H), 2.12-2.19 (m, 2H), 2.82-2.87 (m, 1H), 4.34-4.40 (m, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.74 (br. s., 2H), 8.21 (s, 1H), 12.35 (br. s., 1H).

[0868] HRMS (ESI+): $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_7\text{OS}$ [M+H] $^+$ 计算值412.0509; 实测值412.0502。

[0869] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]环己烷甲酰胺(I), 化合物115

[0870] [X=N,R1=CONR4R5,R4=被取代的杂芳基,R5=H,n=0,R3=C1]

[0871]



[0872] ^1H NMR (499.7MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.78-1.88 (m, 2H), 1.90-1.97 (m, 2H), 2.08-2.20 (m, 4H), 2.84-2.88 (m, 1H), 4.34-4.40 (m, 1H), 7.74 (br. s., 2H), 7.95 (q, $J_{\text{HF}}=0.8\text{Hz}$, 1H), 8.22 (s, 1H), 12.56 (br. s., 1H).

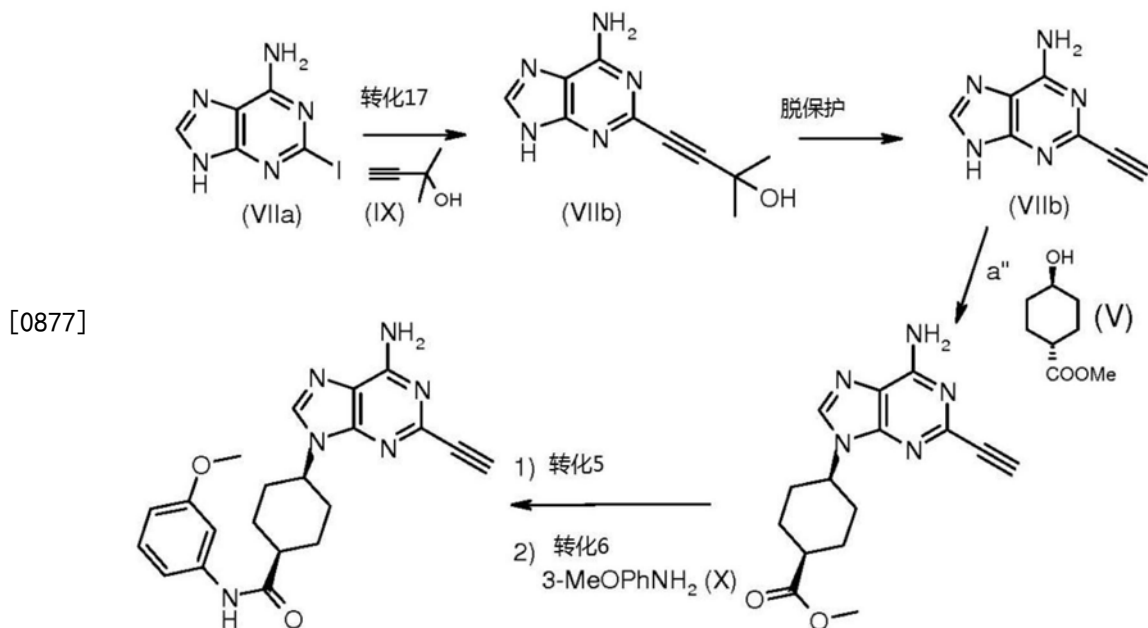
[0873] HRMS (ESI+): $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClF}_3\text{N}_7\text{OS}$ [M+H] $^+$ 计算值446.0772; 实测值446.0767。

[0874] 实施例3

[0875] 顺序C

[0876] 顺式-4-(6-氨基-2-乙炔基-9H-嘌呤-9-基)-N-(3-甲氧基苯基)环己烷甲酰胺

(I), 化合物45



[0878] 转化17

[0879] 4-(6-氨基-9H-嘌呤-2-基)-2-甲基丁-3-炔-2-醇 (VIIb)

[0880] [X=N, R₃=被取代的 (C₂-C₆) 炔基]

[0881] 在氩气下, 将2-碘-9H-嘌呤-6-胺 (VIIa) (137mg, 0.525mmol)、CuI (5mg, 0.026mmol) 和PdCl₂dppf (21mg, 0.026mmol) 装入Schlenk管中。添加ACN (2mL)、TEA (0.146mL, 1.05mmol) 和2-甲基丁-3-炔-2-醇 (IX) (0.066mL, 0.682mmol), 并且将混合物在80℃加热持续5h。在室温冷却之后, 将产物过滤, 用ACN洗涤, 并且真空下干燥 (110mg, 97%)。

[0882] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 1.45 (s, 6H) 5.54 (s, 1H) 7.25 (br. s., 2H) 8.12 (br. s., 1H) 12.87 (br. s., 1H)。

[0883] HRMS (ESI⁺): C₁₀H₁₂N₅O [M+H]⁺ 计算值218.1037; 实测值218.1042。

[0884] 脱保护

[0885] 2-乙炔基-9H-嘌呤-6-胺 (VIIb)

[0886] [X=N, R₃= (C₂-C₆) 炔基]

[0887] 将呈小球的KOH (80mg, 1.42mmol) 溶解于异丙醇 (13mL) 中, 然后添加4-(6-氨基-9H-嘌呤-2-基)-2-甲基丁-3-炔-2-醇 (VIIb) (110mg, 0.507mmol), 并且将溶液在80℃加热持续1h。在冷却至室温之后, 在减压下除去溶剂, 并且将残余物溶解于水 (10mL) 中。在用1M NaH₂PO₄溶液 (1mL) 处理之后, 产物用正丁醇 (2x 10mL) 萃取, 并且将有机层用水和盐水洗涤。在真空蒸发之后, 产物通过柱色谱法纯化 (洗脱剂DCM:MeOH=9:1), 并且分离为白色固体 (34mg, 42%)。

[0888] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 3.92 (s, 1H) 7.29 (br. s., 2H) 8.17 (s, 1H) 12.93 (br. s., 1H)。

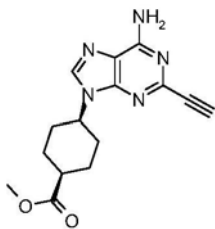
[0889] HRMS (ESI⁺): C₇H₆N₅ [M+H]⁺ 计算值160.0618; 实测值160.0612。

[0890] 步骤a''

[0891] 顺式-4-(6-氨基-2-乙炔基-9H-嘌呤-9-基)环己烷羧酸甲酯(I), 化合物44

[0892] [X=N, R1=COOR4, R4=(C₁-C₆) 烷基, R3=(C₂-C₆) 炔基]

[0893]



[0894] 向2-乙炔基-9H-嘌呤-6-胺(VIIb)(18mg, 0.113mmol)、反式-4-羟基环己烷羧酸甲酯(36mg, 0.226mmol)和三苯基膦(89mg, 0.339mmol)在干燥THF(1mL)中的溶液逐滴添加偶氮二羧酸二乙酯(0.053mL, 0.339mmol)。溶液在50℃加热持续2h。真空蒸发溶剂, 并且标题化合物通过柱色谱法(洗脱剂DCM, DCM:MeOH=9:1)分离为无色油(26mg, 77%)。

[0895] ¹H NMR(400.5MHz, DMSO-d₆) δppm 1.78-1.88(m, 2H), 1.90-1.96(m, 2H), 2.13-2.19(m, 2H), 2.75-2.79(m, 1H), 3.69(s, 3H), 3.95(s, 1H), 4.34-4.40(m, 1H), 7.36(br.s., 1H), 8.26(s, 1H), 8.96(br.s., 1H)。

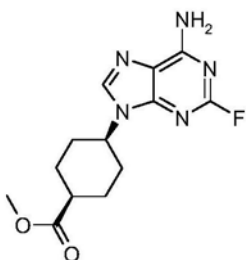
[0896] HRMS(ESI⁺): C₁₅H₁₈N₅O₂[M+H]⁺计算值300.1455; 实测值300.1460。

[0897] 以类似的方式操作, 但采用适当取代的起始材料(VII), 获得以下化合物:

[0898] 顺式-4-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)环己烷羧酸甲酯(I), 化合物123

[0899] [X=N, R1=COOR4, R4=(C₁-C₆) 烷基, R3=F]

[0900]



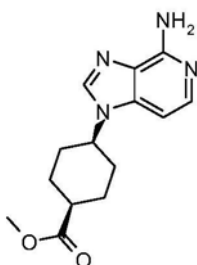
[0901] ¹H NMR(499.7MHz, DMSO-d₆) δppm 1.64-1.77(m, 2H), 1.85-1.99(m, 4H), 2.11-2.18(m, 2H), 2.72-2.78(m, 1H), 3.68(s, 3H), 4.25-4.32(m, 1H), 7.73(br.s., 2H), 8.17(s, 1H)。

[0902] HRMS(ESI⁺): C₁₃H₁₇FN₅O[M+H]⁺计算值294.1361; 实测值294.1357。

[0903] 顺式-4-(4-氨基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)环己烷羧酸甲酯(I), 化合物202

[0904] [X=CH, R1=COOR4, R4=(C₁-C₆) 烷基, R3=H]

[0905]



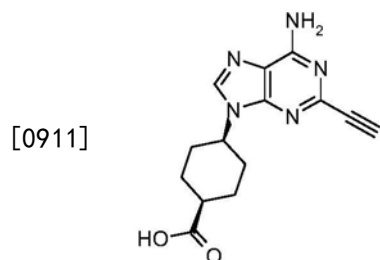
[0906] ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δppm 1.64-1.85(m, 2H), 1.88-1.98(m, 4H), 2.11-2.24(m, 2H), 2.75-2.87(m, 1H), 3.69(s, 3H), 4.25-4.37(m, 1H), 6.11(br.s., 2H), 6.78(d, J=5.80Hz, 1H), 7.65(d, J=5.80Hz, 1H), 8.11(s, 1H)。

[0907] HRMS(ESI⁺): C₁₄H₁₉N₄O₂[M+H]⁺计算值275.1503; 实测值275.1505。

[0908] 转化5

[0909] 顺式-4-(6-氨基-2-乙炔基-9H-嘌呤-9-基)环己烷羧酸(I),化合物158

[0910] $[X=N, R1=COOR4, R4=H, R3=(C_2-C_6) \text{ 炔基}]$

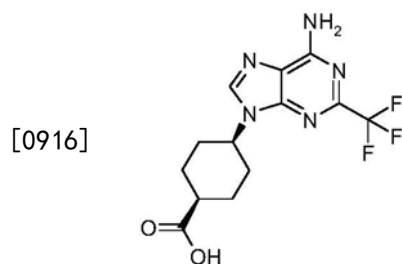


[0912] 将顺式-4-(6-氨基-2-乙炔基-9H-嘌呤-9-基)环己烷羧酸甲酯(26mg, 0.087mmol)在 $H_2O/MeOH/THF$ (1mL) 的(1:1:1)混合物中的溶液用 $LiOH \cdot H_2O$ (5.5mg, 0.13mmol) 处理, 并且在室温在搅拌下过夜。在减压下除去溶剂之后, 将残余物溶解于水中并且用AcOH (0.009mL) 处理。将固体过滤, 用水洗涤并且干燥 (5mg)。母液用水稀释并且用正丁醇萃取。真空蒸发有机层, 得到另外14mg标题化合物, 作为白色固体 (19mg, 77%)。

[0913] HRMS (ESI⁺): $C_{14}H_{16}N_5O_2 [M+H]^+$ 计算值286.1299; 实测值286.1291。

[0914] 顺式-4-[6-氨基-2-(三氟甲基)-9H-嘌呤-9-基]环己烷羧酸(I), 化合物162

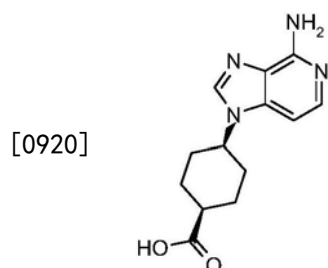
[0915] $[X=N, R1=COOR4, R4=H, R3=\text{多氟化烷基}]$



[0917] HRMS (ESI⁺): $C_{13}H_{15}F_3N_5O_2 [M+H]^+$ 计算值330.1173; 实测值330.1172。

[0918] 顺式-4-(4-氨基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)环己烷羧酸(I), 化合物203

[0919] $[X=CH, R1=COOR4, R4=R3=H]$



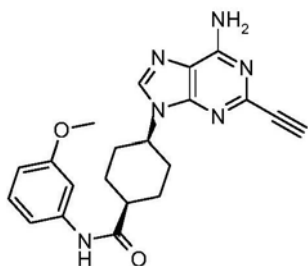
[0921] HRMS (ESI⁺): $C_{13}H_{17}N_4O_2 [M+H]^+$ 计算值261.1346; 实测值261.1350。

[0922] 转化6

[0923] 顺式-4-(6-氨基-2-乙炔基-9H-嘌呤-9-基)-N-(3-甲氧基苯基)环己烷甲酰胺(I), 化合物45

[0924] $[X=N, R1=CONR4R5, R4=\text{被取代的芳基}, R5=H, R3=(C_2-C_6) \text{ 炔基}]$

[0925]



[0926] 将顺式-4-(6-氨基-2-乙炔基-9H-嘌呤-9-基)环己烷羧酸(9mg, 0.067mmol)、TBTU(32mg, 0.1mmol)、3-甲氧基苯胺(X)(0.011mL, 0.1mmol)和DIPEA(0.017mL, 0.1mmol)在DMF(0.15mL)中的混合物在室温在搅拌下过夜。在用EtOAc(15mL)稀释之后,有机相用饱和NaHCO₃溶液、水和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并且真空蒸发。通过柱色谱法的纯化得到作为褐色固体的标题化合物(3mg, 11%)。

[0927] ¹H NMR(499.7MHz, DMSO-d₆) δppm 1.75-1.83(m, 2H), 1.90-1.96(m, 2H), 2.02-2.10(m, 2H), 2.21-2.30(m, 2H), 2.67-2.72(m, 1H), 3.72(s, 3H), 3.97(s, 1H), 4.39-4.47(m, 1H), 6.59-6.61(m, 1H), 7.15-7.22(m, 2H), 7.34-7.36(m, 1H), 7.41(br. s., 2H), 8.27(s, 1H) 9.83(br. s., 1H)。

[0928] HRMS(ESI⁺): C₂₁H₂₃N₆O₂ [M+H]⁺ 计算值391.1877; 实测值391.1888。

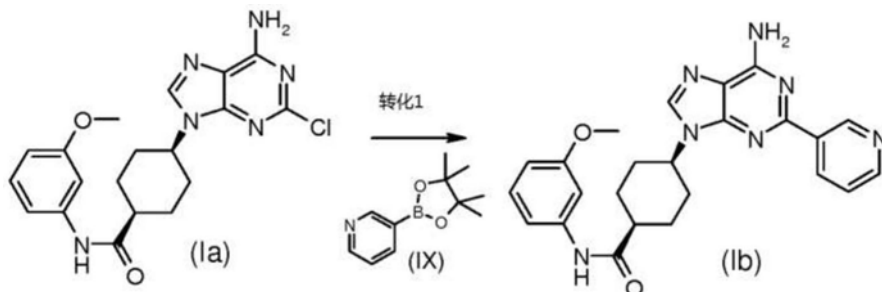
[0929] 实施例4

[0930] 转化1

[0931] 顺式-4-[6-氨基-2-(吡啶-3-基)-9H-嘌呤-9-基]-N-(3-甲氧基苯基)环己烷甲酰胺(I), 化合物4

[0932] [X=N, R1=CONR4R5, R4=被取代的芳基, R5=H, R3=杂芳基]

[0933]



[0934] 将顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-(3-甲氧基苯基)环己烷甲酰胺(Ia)(29mg, 0.071mmol)、3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶(IX)(45mg, 0.123mmol)以及Cs₂CO₃(138mg, 0.426mmol)在氩气下装入双颈圆底烧瓶中,并且溶解在1,4-二噁烷(3mL)和水(1mL)中。然后在氩气下添加PdCl₂dppf(3mg, 0.003mmol),并且将混合物在100℃加热持续7h。在冷却至室温之后,混合物用EtOAc(10mL)稀释,并且经硅藻土垫过滤。滤液用水和盐水洗涤,并且有机层经Na₂SO₄干燥、过滤并且在减压下蒸发。通过柱色谱法(洗脱剂EtOAc, EtOAc:MeOH=97:3, 95:5)将标题化合物分离为白色固体(15mg, 48%)。

[0935] ¹H NMR(400.5MHz, DMSO-d₆) δppm 1.75-1.86(m, 2H), 1.90-1.99(m, 2H), 2.07-2.18(m, 2H), 2.53-2.62(m, 2H), 2.71-2.77(m, 1H), 3.74(s, 3H), 4.49-4.60(m, 1H), 6.60-6.64(m, 1H), 7.16-7.26(m, 2H), 7.32(br. s., 2H), 7.38-7.40(m, 1H), 7.45(ddd, J=8.0, 4.7, 0.7Hz, 1H), 8.21(s, 1H), 8.62(dd, J=4.7, 1.7Hz, 1H), 8.66(dt, J=8.0, 1.9Hz, 1H), 9.52

(dd, J=1.9, 0.7Hz, 1H), 9.80 (s, 1H) .

[0936] HRMS (ESI+): $C_{24}H_{26}N_7O_2$ [M+H]⁺ 计算值444.2143; 实测值444.2144。

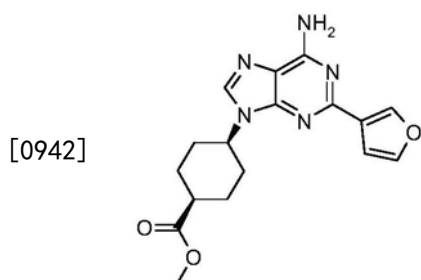
[0937] 可选择地, 相同的反应可以在微波辐照下在120℃进行持续1h。当反应未达到完全转化时, 添加第二份PdCl₂dppf和硼酸或硼酸酯, 并且使混合物在120℃经受微波辐照持续另外一小时。

[0938] 当在粗品中检测到顺式产物异构体和反式产物异构体的混合物的形成时, 所述异构体通常可以通过柱色谱法分离。

[0939] 以类似的方式操作, 但采用适当取代的起始材料 (Ia) 和 (IX), 获得以下化合物:

[0940] 顺式-4-[6-氨基-2-(呋喃-3-基)-9H-嘌呤-9-基]环己烷羧酸甲酯 (I), 化合物1

[0941] [X=N, R1=C00R4, R4=(C₁-C₆) 烷基, R3=杂芳基]

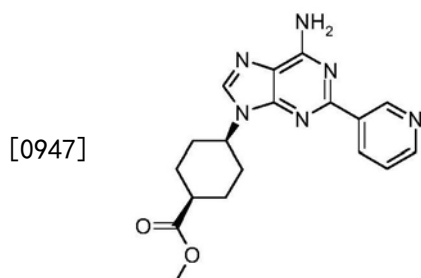


[0943] ¹H NMR (400.5MHz, DMSO-d₆) δppm 1.66-1.77 (m, 2H), 1.85-1.94 (m, 2H), 2.13-2.28 (m, 4H), 2.76-2.82 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 4.35-4.45 (m, 1H), 6.97 (dd, J=1.8, 0.7Hz, 1H), 7.11 (br. s., 2H), 7.72 (t, J=1.7Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.14 (dd, J=1.6, 0.7Hz, 1H) .

[0944] HRMS (ESI+): $C_{17}H_{20}N_5O_3$ [M+H]⁺ 计算值342.1561; 实测值342.1559。

[0945] 顺式-4-[6-氨基-2-(吡啶-3-基)-9H-嘌呤-9-基]环己烷羧酸甲酯 (I), 化合物2

[0946] [X=N, R1=C00R4, R4=(C₁-C₆) 烷基, R3=杂芳基]



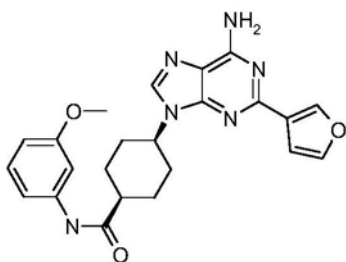
[0948] ¹H NMR (400.5MHz, DMSO-d₆) δppm 1.67-1.80 (m, 2H), 1.88-1.97 (m, 2H), 2.13-2.34 (m, 4H), 2.79-2.84 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 4.42-4.53 (m, 1H), 7.32 (br. s., 2H), 7.46-7.52 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.58-8.64 (m, 2H), 8.57-8.64 (m, 2H), 9.49 (d, J=1.5Hz, 1H) .

[0949] HRMS (ESI+): $C_{18}H_{21}N_6O_2$ [M+H]⁺ 计算值353.1721; 实测值353.1721。

[0950] 顺式-4-[6-氨基-2-(呋喃-3-基)-9H-嘌呤-9-基]-N-(3-甲氧基苯基)环己烷甲酰胺 (I), 化合物5

[0951] [X=N, R1=CONR4R5, R4=被取代的芳基, R5=H, R3=杂芳基]

[0952]



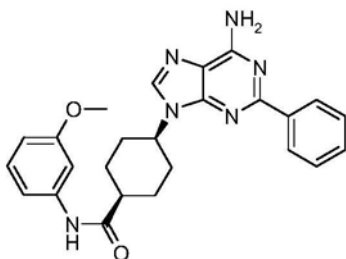
[0953] ^1H NMR (400.5MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 1.72-1.83 (m, 2H), 1.84-1.94 (m, 2H), 2.08-2.17 (m, 2H), 2.47-2.57 (m, 2H), 2.68-2.75 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 4.42-4.50 (m, 1H), 6.58-6.66 (m, 1H), 7.00 (dd, $J=1.8, 0.7\text{Hz}$, 1H), 7.11 (br. s, 2H), 7.19-7.22 (m, 2H), 7.40-7.42 (m, 1H), 7.66 (t, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.15 (dd, $J=1.6, 0.7\text{Hz}$, 1H), 9.79 (s, 1H).

[0954] HRMS (ESI+): $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_6\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值433.1983; 实测值433.1989.

[0955] 顺式-4-(6-氨基-2-苯基-9H-嘌呤-9-基)-N-(3-甲氧基苯基)环己烷甲酰胺(I), 化合物6

[0956] $[\text{X}=\text{N}, \text{R}_1=\text{CONR}_4\text{R}_5, \text{R}_4=\text{被取代的芳基}, \text{R}_5=\text{H}, \text{R}_3=\text{芳基}]$

[0957]



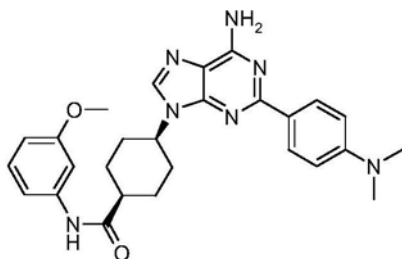
[0958] ^1H NMR (400.5MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 1.74-1.87 (m, 2H), 1.87-1.98 (m, 2H), 2.09-2.19 (m, 2H), 2.57-2.63 (m, 2H), 2.71-2.78 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 4.46-4.58 (m, 1H), 6.59-6.67 (m, 1H), 7.18 (br. s., 2H), 7.19-7.27 (m, 2H), 7.37 (t, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.38-7.44 (m, 3H), 8.17 (s, 1H), 8.36-8.43 (m, 2H), 9.79 (s, 1H).

[0959] HRMS (ESI+): $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_6\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值443.2190; 实测值443.2195.

[0960] 顺式-4-{6-氨基-2-[4-(二甲基氨基)苯基]-9H-嘌呤-9-基}-N-(3-甲氧基苯基)环己烷甲酰胺(I), 化合物7

[0961] $[\text{X}=\text{N}, \text{R}_1=\text{CONR}_4\text{R}_5, \text{R}_4=\text{被取代的芳基}, \text{R}_5=\text{H}, \text{R}_3=\text{被取代的芳基}]$

[0962]

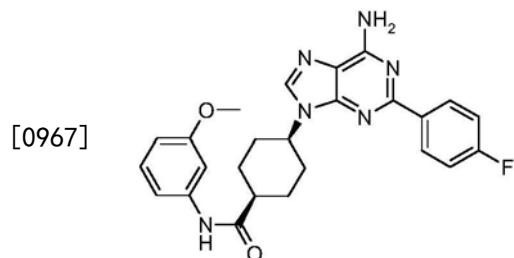


[0963] ^1H NMR (400.5MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 1.70-1.83 (m, 2H), 1.85-1.94 (m, 2H), 2.13-2.21 (m, 2H), 2.54-2.64 (m, 2H), 2.70-2.76 (m, 1H), 2.97 (s, 6H), 3.73 (s, 3H), 4.41-4.51 (m, 1H), 6.60-6.65 (m, 1H), 6.68 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 2H), 6.98 (br. s., 2H), 7.18-7.24 (m, 1H), 7.24-7.29 (m, 1H), 7.44 (t, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.22 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 2H), 9.77 (s, 1H).

[0964] HRMS (ESI+): $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_7\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值486.2612; 实测值486.2622.

[0965] 顺式-4-[6-氨基-2-(4-氟苯基)-9H-嘌呤-9-基]-N-(3-甲氧基苯基)环己烷甲酰胺(I), 化合物8

[0966] [X=N, R1=CONR4R5, R4=被取代的芳基, R5=H, R3=被取代的芳基]

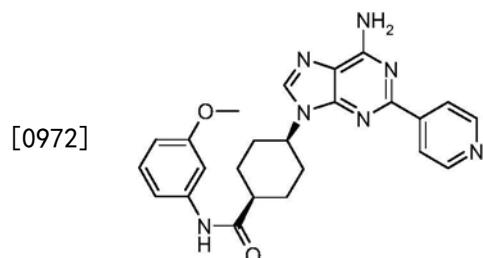


[0968] ^1H NMR (400.5MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 1.72-1.84 (m, 2H), 1.84-1.95 (m, 2H), 2.11-2.21 (m, 2H), 2.55-2.66 (m, 2H), 2.71-2.76 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.40-4.56 (m, 1H), 6.61-6.66 (m, 1H), 7.14-7.26 (m, 6H), 7.45-7.48 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.38-8.47 (m, 2H), 9.79 (s, 1H).

[0969] HRMS (ESI $^+$): $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{FN}_6\text{O}_2$ [M+H] $^+$ 计算值461.2096; 实测值461.2097.

[0970] 顺式-4-[6-氨基-2-(吡啶-4-基)-9H-嘌呤-9-基]-N-(3-甲氧基苯基)环己烷甲酰胺(I), 化合物9

[0971] [X=N, R1=CONR4R5, R4=被取代的芳基, R5=H, R3=杂芳基]

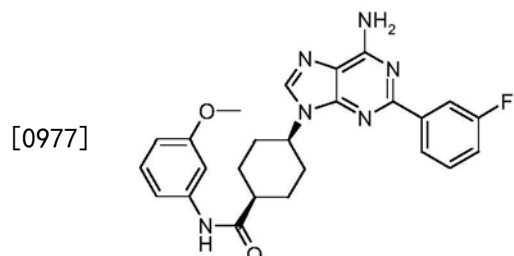


[0973] ^1H NMR (400.5MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 1.72-1.84 (m, 2H), 1.87-1.97 (m, 2H), 2.11-2.21 (m, 2H), 2.55-2.65 (m, 2H), 2.71-2.78 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 4.48-4.56 (m, 1H), 6.61-6.66 (m, 1H), 7.19-7.24 (m, 1H), 7.23-7.28 (m, 1H), 7.36 (s, 2H), 7.42 (t, J=2.0Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.24-8.29 (m, 2H), 8.59-8.68 (m, 2H), 9.80 (s, 1H).

[0974] HRMS (ESI $^+$): $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_7\text{O}_2$ [M+H] $^+$ 计算值444.2143; 实测值444.2143.

[0975] 顺式-4-[6-氨基-2-(3-氟苯基)-9H-嘌呤-9-基]-N-(3-甲氧基苯基)环己烷甲酰胺(I), 化合物10

[0976] [X=N, R1=CONR4R5, R4=被取代的芳基, R5=H, R3=被取代的芳基]



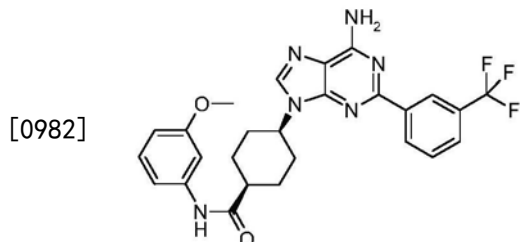
[0978] ^1H NMR (400.5MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 1.72-1.86 (m, 2H), 1.88-1.98 (m, 2H), 2.08-2.18 (m, 2H), 2.52-2.62 (m, 2H), 2.71-2.76 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 4.46-4.57 (m, 1H), 6.60-6.64 (m, 1H), 7.15-7.23 (m, 1H), 7.23-7.30 (m, 4H), 7.36 (t, J=2.2Hz, 1H), 7.44-7.50 (m, 1H),

8.13 (ddd, $J=10.9, 2.7, 1.4\text{Hz}$, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.25 (dt, $J=7.9, 1.4\text{Hz}$, 1H), 9.80 (s, 1H).

[0979] HRMS (ESI⁺): $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{FN}_6\text{O}_2$ [M+H]⁺ 计算值461.2096; 实测值461.2095。

[0980] 顺式-4-{6-氨基-2-[3-(三氟甲基)苯基]-9H-嘌呤-9-基}-N-(3-甲氧基苯基)环己烷甲酰胺(I), 化合物11

[0981] [X=N, R1=CONR4R5, R4=被取代的芳基, R5=H, R3=被取代的芳基]

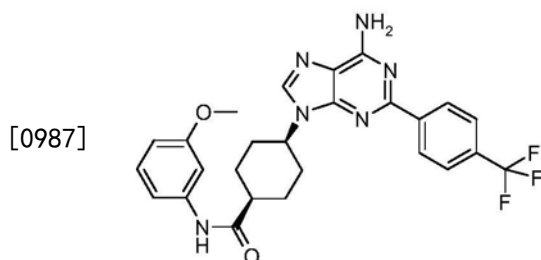


[0983] ¹H NMR (400.5MHz, DMSO-d₆) δppm 1.72-1.88 (m, 2H), 1.90-2.01 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 2.52-2.61 (m, 2H), 2.71-2.76 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 4.51-4.58 (m, 1H), 6.60-6.65 (m, 1H), 7.17-7.27 (m, 2H), 7.35 (br. s., 2H), 7.39 (t, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 7.67 (dd, $J=7.9, 7.7\text{Hz}$, 1H), 7.80 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.72 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 9.81 (s, 1H).

[0984] HRMS (ESI⁺): $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2$ [M+H]⁺ 计算值511.2064; 实测值511.2064。

[0985] 顺式-4-{6-氨基-2-[4-(三氟甲基)苯基]-9H-嘌呤-9-基}-N-(3-甲氧基苯基)环己烷甲酰胺(I), 化合物13

[0986] [X=N, R1=CONR4R5, R4=被取代的芳基, R5=H, R3=被取代的芳基]

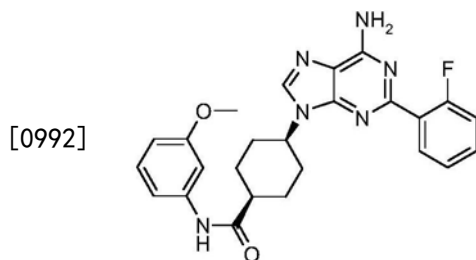


[0988] ¹H NMR (400-5MHz, DMSO-d₆) δppm 1.73-1.82 (m, 2H), 1.85-1.94 (m, 2H), 2.14-2.22 (m, 2H), 2.62-2.72 (m, 2H), 2.72-2.80 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 4.46-4.54 (m, 1H), 6.62-6.67 (m, 1H), 7.16-7.25 (m, 2H), 7.31 (br. s., 2H), 7.51-7.54 (m, 1H), 7.76 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.59 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 9.80 (s, 1H).

[0989] HRMS (ESI⁺): $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2$ [M+H]⁺ 计算值511.2064; 实测值511.2065。

[0990] 顺式-4-[6-氨基-2-(2-氟苯基)-9H-嘌呤-9-基]-N-(3-甲氧基苯基)环己烷甲酰胺(I), 化合物14

[0991] [X=N, R1=CONR4R5, R4=被取代的芳基, R5=H, R3=被取代的芳基]

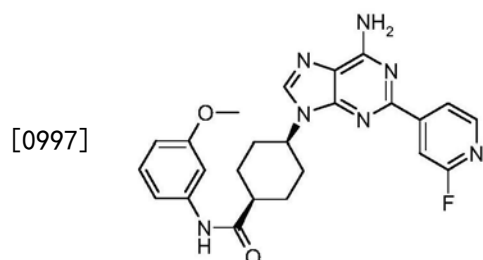


[0993] ^1H NMR (400.5MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.73-1.83 (m, 2H), 1.93-2.01 (m, 2H), 2.02-2.13 (m, 2H), 2.35-2.46 (m, 2H), 2.67-2.72 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 4.44-4.55 (m, 1H), 6.60-6.63 (m, 1H), 7.14-7.29 (m, 6H), 7.33-7.37 (m, 1H), 7.41-7.49 (m, 1H), 7.90 (td, $J=7.9, 1.8\text{Hz}$, 1H), 8.23 (s, 1H), 9.78 (s, 1H).

[0994] HRMS (ESI+): $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{FN}_6\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值461.2096; 实测值461.2104。

[0995] 顺式-4-[6-氨基-2-(2-氟吡啶-4-基)-9H-嘌呤-9-基]-N-(3-甲氧基苯基)环己烷甲酰胺(I), 化合物15

[0996] $[\text{X}=\text{N}, \text{R}_1=\text{CONR}_4\text{R}_5, \text{R}_4=\text{被取代的芳基}, \text{R}_5=\text{H}, \text{R}_3=\text{被取代的杂芳基}]$

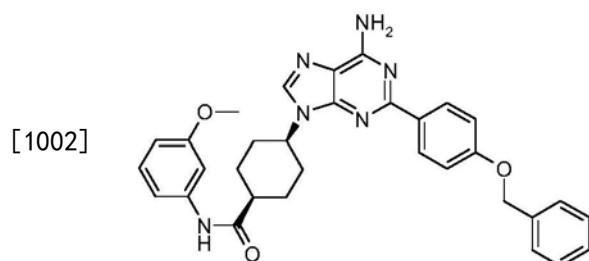


[0998] ^1H NMR (400.5MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.74-1.86 (m, 2H), 1.87-1.96 (m, 2H), 2.08-2.19 (m, 2H), 2.56-2.66 (m, 2H), 2.72-2.79 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 4.48-4.59 (m, 1H), 6.63 (ddd, $J=8.1, 2.4, 0.9\text{Hz}$, 1H), 7.18-7.23 (m, 1H), 7.27-7.30 (m, 1H), 7.36 (t, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.44 (br. s., 2H), 7.93 (s, 1H), 8.21-8.25 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.28-8.31 (m, 1H), 9.80 (s, 1H).

[0999] HRMS (ESI+): $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{FN}_7\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值462.2049; 实测值462.2042。

[1000] 顺式-4-[6-氨基-2-[4-(苄氧基)苯基]-9H-嘌呤-9-基]-N-(3-甲氧基苯基)环己烷甲酰胺(I), 化合物16

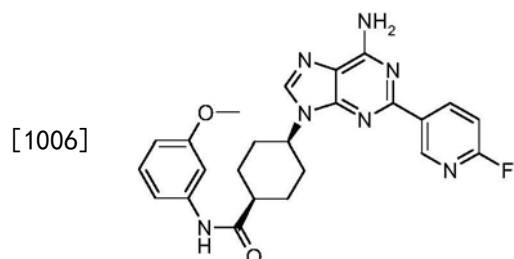
[1001] $[\text{X}=\text{N}, \text{R}_1=\text{CONR}_4\text{R}_5, \text{R}_4=\text{被取代的芳基}, \text{R}_5=\text{H}, \text{R}_3=\text{被取代的芳基}]$



[1003] HRMS (ESI+): $\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值549.2609; 实测值549.2605。

[1004] 顺式-4-[6-氨基-2-(6-氟吡啶-3-基)-9H-嘌呤-9-基]-N-(3-甲氧基苯基)环己烷甲酰胺(I), 化合物19

[1005] $[\text{X}=\text{N}, \text{R}_1=\text{CONR}_4\text{R}_5, \text{R}_4=\text{被取代的芳基}, \text{R}_5=\text{H}, \text{R}_3=\text{被取代的杂芳基}]$



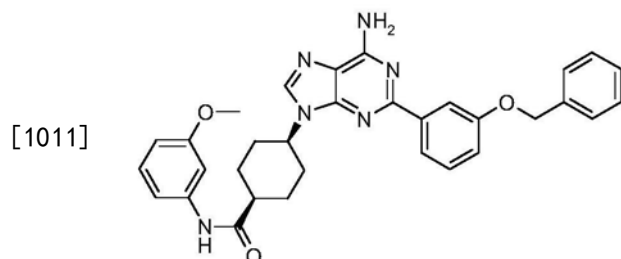
[1007] ^1H NMR (400.5MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.73-1.85 (m, 2H), 1.87-1.97 (m, 2H), 2.08.-

2.19 (m, 2H) , 2.54-2.65 (m, 2H) , 2.71.-2.77 (m, 1H) , 3.75 (s, 3H) , 4.46-4.56 (m, 1H) , 6.50-6.66 (m, 1H) , 7.18-7.24 (m, 3H) , 7.35 (br. s. , 2H) , 7.43 (m, 1H) , 8.20 (s, 1H) , 8.81-8.86 (m, 1H) , 9.15 (d, J=2.4Hz, 1H) , 9.81 (s, 1H) .

[1008] HRMS (ESI+) : $C_{24}H_{25}FN_7O_2$ [M+H]⁺ 计算值462.2049; 实测值462.2041。

[1009] 顺式-4-{6-氨基-2-[3-(苄氧基)苯基]-9H-嘌呤-9-基}-N-(3-甲氧基苯基)环己烷甲酰胺(I), 化合物20

[1010] [X=N, R1=CONR4R5, R4=被取代的芳基, R5=H, R3=被取代的芳基]

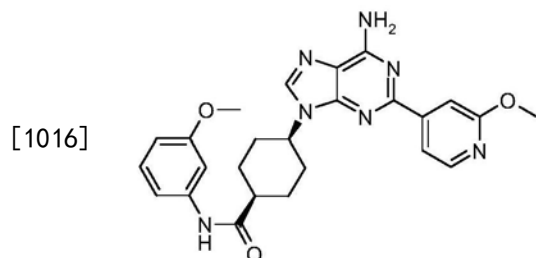


[1012] ¹H NMR (400.5MHz, DMSO-d₆) δppm 1.76-1.87 (m, 2H) , 1.90-2.00 (m, 2H) , 2.05-2.16 (m, 2H) , 2.44-2.57 (m, 2H) , 2.71-2.76 (m, 1H) , 3.73 (s, 3H) , 4.48-4.57 (m, 1H) , 5.18 (s, 2H) , 6.52-6.70 (m, 1H) , 7.08 (ddd, J=8.2, 2.6, 0.8Hz, 1H) , 7.15-7.25 (m, 3H) , 7.27-7.45 (m, 4H) , 7.46-7.54 (m, 2H) , 7.92-8.06 (m, 2H) , 8.18 (s, 1H) , 9.81 (s, 1H) .

[1013] HRMS (ESI+) : $C_{32}H_{32}N_6O_3$ [M+H]⁺ 计算值549.2609; 实测值549.2612。

[1014] 顺式-4-[6-氨基-2-(2-甲氧基吡啶-4-基)-9H-嘌呤-9-基]-N-(3-甲氧基苯基)环己烷甲酰胺(I), 化合物21

[1015] [X=N, R1=CONR4R5, R4=被取代的芳基, R5=H, R3=被取代的杂芳基]



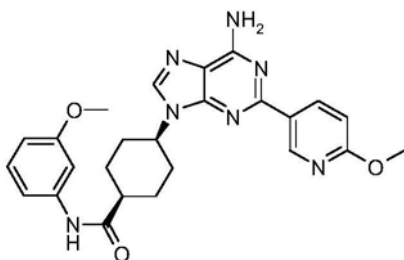
[1017] ¹H NMR (400.5MHz, DMSO-d₆) δppm 1.74-1.85 (m, 2H) , 1.89-1.97 (m, 2H) , 2.09-2.18 (m, 2H) , 2.52-2.61 (m, 2H) , 2.71-2.76 (m, 1H) , 3.73 (s, 3H) , 3.90 (s, 3H) , 4.46-4.58 (m, 1H) , 6.62 (ddd, J=8.1, 2.4, 1.0Hz, 1H) , 7.20 (dd, J=8.7, 8.1Hz, 1H) , 7.26 (d, J=8.7Hz, 1H) , 7.34 (br. s. , 2H) , 7.37 (t, J=2.2Hz, 1H) , 7.67 (s, 1H) , 7.88 (dd, J=5.4, 1.2Hz, 1H) , 8.20 (d, J=5.4Hz, 1H) , 8.24 (s, 1H) , 9.79 (s, 1H) .

[1018] HRMS (ESI+) : $C_{25}H_{28}N_7O_3$ [M+H]⁺ 计算值474.2248; 实测值474.2244。

[1019] 顺式-4-[6-氨基-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-9H-嘌呤-9-基]-N-(3-甲氧基苯基)环己烷甲酰胺(I), 化合物22

[1020] [X=N, R1=CONR4R5, R4=被取代的芳基, R5=H, R3=被取代的杂芳基]

[1021]



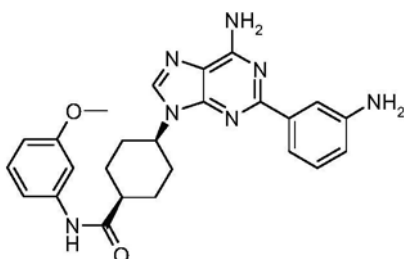
[1022] ^1H NMR (400.5MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 1.73-1.83 (m, 2H), 1.87-1.98 (m, 2H), 2.06-2.18 (m, 2H), 2.53-2.64 (m, 2H), 2.70-2.76 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 4.44-4.55 (m, 1H), 6.59-6.67 (m, 1H), 6.85 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.14-7.26 (m, 3H), 7.39-7.41 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.59 (dd, $J=8.7, 2.3\text{Hz}$, 1H), 9.12 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 9.80 (s, 1H).

[1023] HRMS (ESI $^+$): $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_7\text{O}_3$ [M+H] $^+$ 计算值474.2248; 实测值474.2245。

[1024] 顺式-4-[6-氨基-2-(3-氨基苯基)-9H-嘌呤-9-基]-N-(3-甲氧基苯基)环己烷甲酰胺(I), 化合物23

[1025] [X=N, R1=CONR4R5, R4=被取代的芳基, R5=H, R3=被取代的芳基]

[1026]



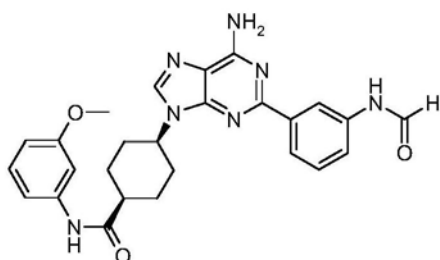
[1027] ^1H NMR (400.5MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 1.75-1.85 (m, 2H), 1.91-2.00 (m, 2H), 2.06-2.17 (m, 2H), 2.40-2.46 (m, 2H), 2.70-2.75 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 4.47-4.56 (m, 1H), 5.05 (br. s., 2H), 6.59-6.66 (m, 2H), 7.04-7.07 (m, 1H), 7.07 (br. s., 1H), 7.15-7.23 (m, 2H), 7.35-7.38 (m, 1H), 7.58 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.59-7.61 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 9.80 (s, 1H).

[1028] HRMS (ESI $^+$): $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_7\text{O}_2$ [M+H] $^+$ 计算值458.2299; 实测值458.2290。

[1029] 顺式-4-[6-氨基-2-[3-(甲酰氨基)苯基]-9H-嘌呤-9-基]-N-(3-甲氧基苯基)环己烷甲酰胺(I), 化合物25

[1030] [X=N, R1=CONR4R5, R4=被取代的芳基, R5=H, R3=被取代的芳基]

[1031]

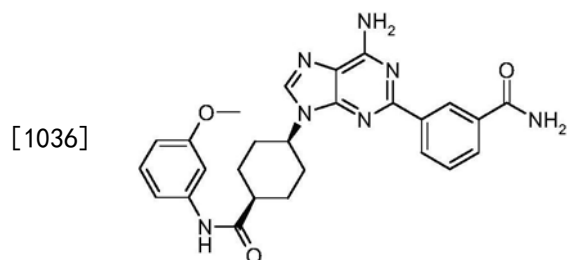


[1032] ^1H NMR (400.5MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 1.75-1.86 (m, 2H), 1.91-2.01 (m, 2H), 2.08-2.16 (m, 2H), 2.34-2.56 (m, 2H), 2.70-2.76 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 4.49-4.57 (m, 1H), 6.59-6.64 (m, 1H), 7.12-7.25 (m, 4H), 7.33-7.40 (m, 2H), 7.73 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 8.12 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.30 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 8.45-8.47 (m, 1H), 9.80 (s, 1H), 10.25 (s, 1H).

[1033] HRMS (ESI $^+$): $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_7\text{O}_3$ [M+H] $^+$ 计算值486.2248; 实测值486.2243。

[1034] 3-(6-氨基-9-{顺式-4-[(3-甲氧基苯基)氨基甲酰基]环己基}-9H-嘌呤-2-基)苯甲酰胺(I), 化合物26

[1035] [X=N, R1=CONR4R5, R4=被取代的芳基, R5=H, R3=被取代的芳基]

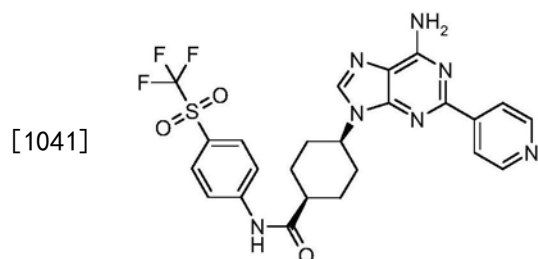


[1037] ^1H NMR (400.5MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.74-1.88 (m, 2H), 1.91-2.01 (m, 2H), 2.08-2.16 (m, 2H), 2.45-2.55 (m, 2H), 2.72-2.76 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 4.51-4.62 (m, 1H), 6.59-6.65 (m, 1H), 7.16-7.23 (m, 2H), 7.26 (br. s., 2H), 7.36 (br. s., 1H), 7.38-7.40 (m, 1H), 7.46-7.51 (m, 1H), 7.90 (dt, J=7.8, 1.4Hz, 1H), 8.02 (br. s., 1H), 8.20 (s, 1H), 8.54 (dt, J=7.8, 1.3Hz, 1H), 8.85 (t, J=1.7Hz, 1H), 9.81 (s, 1H).

[1038] HRMS (ESI+): $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_7\text{O}_3$ [M+H] $^+$ 计算值486.2248; 实测值486.2244。

[1039] 顺式-4-[6-氨基-2-(吡啶-4-基)-9H-嘌呤-9-基]-N-{4-[(三氟甲基)磺酰基]苯基}环己烷甲酰胺(I), 化合物28

[1040] [X=N, R1=CONR4R5, R4=被取代的芳基, R5=H, R3=杂芳基]

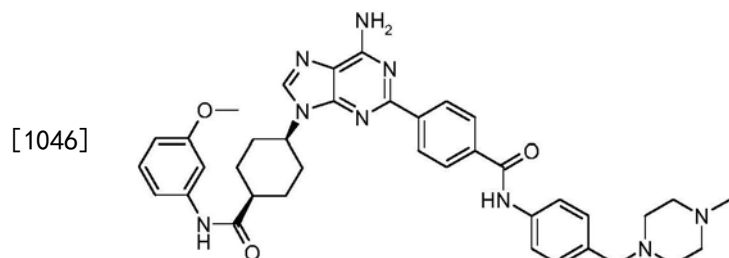


[1042] ^1H NMR (400.5MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.78-1.90 (m, 2H), 1.92-2.00 (m, 2H), 2.14-2.24 (m, 2H), 2.54-2.62 (m, 2H), 2.83-2.89 (m, 1H), 4.48-4.60 (m, 1H), 7.37 (br. s., 2H), 8.06-8.17 (m, 4H), 8.23-8.26 (m, 2H), 8.63-8.67 (m, 2H), 10.62 (s, 1H).

[1043] HRMS (ESI+): $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_3\text{S}$ [M+H] $^+$ 计算值546.1530; 实测值546.1534。

[1044] 4-(6-氨基-9-{顺式-4-[(3-甲氧基苯基)氨基甲酰基]环己基}-9H-嘌呤-2-基)-N-{4-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]苯基}苯甲酰胺(I), 化合物29

[1045] [X=N, R1=CONR4R5, R4=被取代的芳基, R5=H, R3=被取代的芳基]



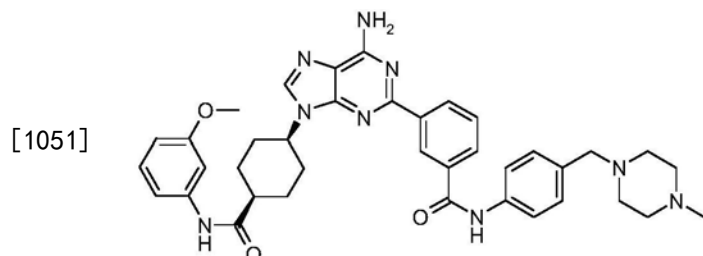
[1047] ^1H NMR (400.5MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.76-1.87 (m, 2H), 1.89-2.00 (m, 2H), 2.11-2.19 (m, 2H), 2.22-2.44 (m, 8H), 2.55-2.65 (m, 2H), 2.72-2.78 (m, 1H), 3.43 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 4.49-4.58 (m, 1H), 6.60 (ddd, J=6.6, 2.4, 1.1Hz, 1H), 7.18-7.24 (m, 1H), 7.24-7.31

(m, 5H), 7.41 (t, J=2.1Hz, 1H), 7.73-7.75 (m, 2H), 8.00-8.02 (m, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.52-8.54 (m, 2H), 9.81 (s, 1H), 10.28 (s, 1H) .

[1048] HRMS (ESI+): $C_{38}H_{44}N_9O_3$ [M+H]⁺ 计算值674.3562; 实测值674.3578。

[1049] 3-(6-氨基-9-{顺式-4-[(3-甲氧基苯基)氨基甲酰基]环己基}-9H-嘌呤-2-基)-N-{4-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]苯基}苯甲酰胺 (I), 化合物30

[1050] [X=N, R1=CONR4R5, R4=被取代的芳基, R5=H, R3=被取代的芳基]

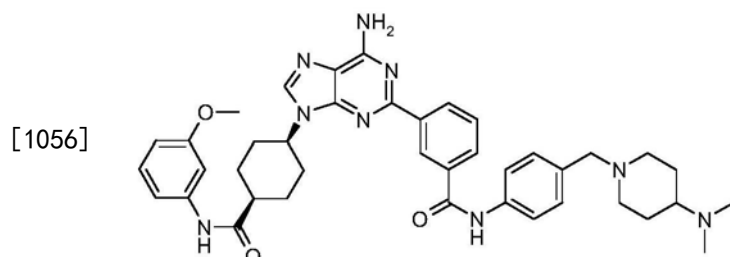


[1052] ¹H NMR (400.5MHz, DMSO-d₆) δppm 1.77-1.87 (m, 2H), 1.91-2.02 (m, 2H), 2.08-2.17 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.20-2.44 (m, 8H), 2.50-2.60 (m, 2H), 2.72-2.77 (m, 1H), 3.42 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 4.52-4.60 (m, 1H), 6.60-6.65 (m, 1H), 7.18-7.23 (m, 2H), 7.27 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.30 (br.s., 2H), 7.37-7.40 (m, 1H), 7.57 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.74 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.97 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.61 (d, J=7.9Hz, 1H), 8.89 (t, J=1.7Hz, 1H), 9.82 (s, 1H), 10.36 (s, 1H) .

[1053] HRMS (ESI+): $C_{38}H_{44}N_9O_3$ [M+H]⁺ 计算值674.3562; 实测值674.3560。

[1054] 3-(6-氨基-9-{顺式-4-[(3-甲氧基苯基)氨基甲酰基]环己基}-9H-嘌呤-2-基)-N-{4-[(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)甲基]苯基}苯甲酰胺 (I), 化合物31

[1055] [X=N, R1=CONR4R5, R4=被取代的芳基, R5=H, R3=被取代的芳基]



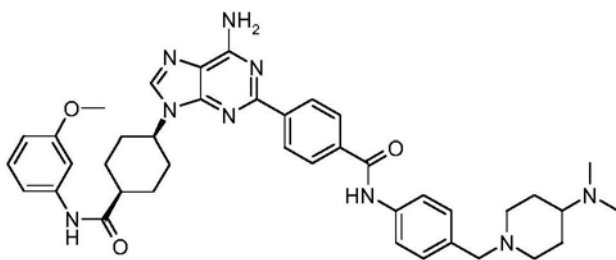
[1057] ¹H NMR (499.7MHz, DMSO-d₆) δppm 1.31-1.41 (m, 2H), 1.65-1.72 (m, 2H), 1.76-1.86 (m, 1H), 1.86-1.93 (m, 2H), 1.93-2.00 (m, 2H), 2.00-2.05 (m, 1H), 2.09-2.14 (m, 2H), 2.14 (s, 6H), 2.45-2.58 (m, 2H), 2.72-2.76 (m, 1H), 2.79-2.85 (m, 2H), 3.40 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 4.50-4.59 (m, 1H), 6.61-6.64 (m, 1H), 7.17-7.22 (m, 2H), 7.26 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.33 (br.s., 2H), 7.39-7.41 (m, 1H), 7.57 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.73 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.97 (d, J=7.7Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.61 (d, J=7.7, 1H), 8.88 (t, J=1.5Hz, 1H), 9.85 (s, 1H), 10.38 (s, 1H) .

[1058] HRMS (ESI+): $C_{40}H_{48}N_9O_3$ [M+H]⁺ 计算值702.3875; 实测值702.3874。

[1059] 4-(6-氨基-9-{顺式-4-[(3-甲氧基苯基)氨基甲酰基]环己基}-9H-嘌呤-2-基)-N-{4-[(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)甲基]苯基}苯甲酰胺 (I), 化合物33

[1060] [X=N, R1=CONR4R5, R4=被取代的芳基, R5=H, R3=被取代的芳基]

[1061]



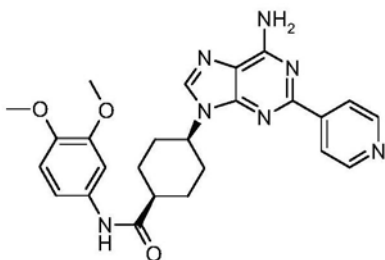
[1062] ^1H NMR (499.7MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ_{ppm} 1.30-1.42 (m, 2H), 1.66-1.72 (m, 2H), 1.75-1.85 (m, 2H), 1.86-1.97 (m, 4H), 1.97-2.06 (m, 1H), 2.08-2.20 (m, 8H), 2.56-2.64 (m, 2H), 2.72-2.77 (m, 1H), 2.80-2.85 (m, 2H), 3.41 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 4.49-4.58 (m, 1H), 6.58-6.64 (m, 1H), 7.19-7.23 (m, 1H), 7.24-7.29 (m, 3H), 7.32 (br. s., 2H), 7.41 (t, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.74 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 8.01 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.53 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 9.84 (s, 1H), 10.30 (s, 1H).

[1063] HRMS (ESI+): $\text{C}_{40}\text{H}_{48}\text{N}_9\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值702.3875; 实测值702.3856。

[1064] 顺式-4-[6-氨基-2-(吡啶-4-基)-9H-嘌呤-9-基]-N-(3,4-二甲氧基苯基)环己烷甲酰胺(I), 化合物37

[1065] $[\text{X}=\text{N}, \text{R1}=\text{CONR4R5}, \text{R4}=\text{被取代的芳基}, \text{R5}=\text{H}, \text{R3}=\text{杂芳基}]$

[1066]



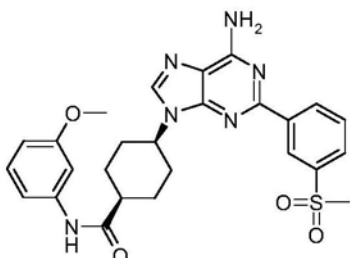
[1067] ^1H NMR (499.7MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ_{ppm} 1.75-1.84 (m, 2H), 1.90-1.97 (m, 2H), 2.11-2.18 (m, 2H), 2.52-2.59 (m, 2H), 2.69-2.73 (m, 1H), 3.72 (s, 6H), 4.50-4.56 (m, 1H), 6.90 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.24 (dd, $J=8.8, 2.3\text{Hz}$, 1H), 7.37 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.40 (br. s., 2H), 8.24 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.62 (d, $J=5.80\text{Hz}$, 2H) 9.69 (s, 1H).

[1068] HRMS (ESI+): $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_7\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值474.2248; 实测值474.2263。

[1069] 顺式-4-[6-氨基-2-[3-(甲基磺酰基)苯基]-9H-嘌呤-9-基]-N-(3-甲氧基苯基)环己烷甲酰胺(I), 化合物38

[1070] $[\text{X}=\text{N}, \text{R1}=\text{CONR4R5}, \text{R4}=\text{被取代的芳基}, \text{R5}=\text{H}, \text{R3}=\text{被取代的芳基}]$

[1071]



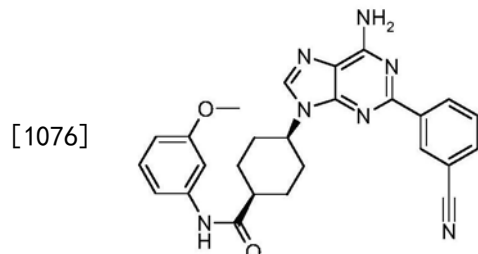
[1072] ^1H NMR (499.7MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ_{ppm} 1.76-1.86 (m, 2H), 1.89-1.98 (m, 1H), 2.10-2.17 (m, 2H), 2.51-2.59 (m, 2H), 2.70-2.78 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 4.50-4.60 (m, 1H), 6.61-6.66 (m, 1H), 7.19-7.25 (m, 2H), 7.39-7.41 (m, 1H), 7.42 (br. s., 2H), 7.71 (t, $J=$

7.9Hz, 1H), 8.00 (ddd, $J=7.9, 1.8, 1.1$ Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.76 (dt, $J=7.9, 1.4$ Hz, 1H), 8.86 (t, $J=1.7$ Hz, 1H), 9.84 (s, 1H) .

[1073] HRMS (ESI⁺): $C_{26}H_{29}N_6O_4S$ [M+H]⁺ 计算值521.1966; 实测值521.1989。

[1074] 顺式-4-[6-氨基-2-(3-氰基苯基)-9H-嘌呤-9-基]-N-(3-甲氧基苯基)环己烷甲酰胺(I), 化合物39

[1075] [X=N, R1=CONR4R5, R4=被取代的芳基, R5=H, R3=被取代的芳基]

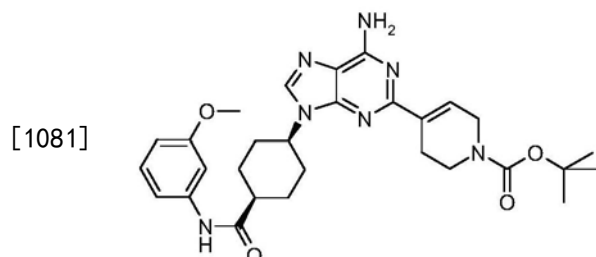


[1077] ¹H NMR (499.7MHz, DMSO-d₆) δppm 1.76-1.87 (m, 2H), 1.88-1.97 (m, 2H), 2.09-2.16 (m, 2H), 2.52-2.60 (m, 2H), 2.70-2.76 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 4.50-4.60 (m, 1H), 6.62 (dd, $J=8.2, 1.7$ Hz, 1H), 7.18-7.23 (m, 1H), 7.25-7.29 (m, 1H), 7.35-7.37 (m, 1H), 7.39 (br.s., 2H), 7.64-7.68 (m, 1H), 7.90-7.93 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.70-8.73 (m, 2H), 9.84 (s, 1H) .

[1078] HRMS (ESI⁺): $C_{26}H_{26}N_7O_2$ [M+H]⁺ 计算值468.2143; 实测值468.2151。

[1079] 4-(6-氨基-9-{顺式-4-[(3-甲氧基苯基)氨基甲酰基]环己基}-9H-嘌呤-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(I), 化合物40

[1080] [X=N, R1=CONR4R5, R4=被取代的芳基, R5=H, R3=被取代的杂环基]



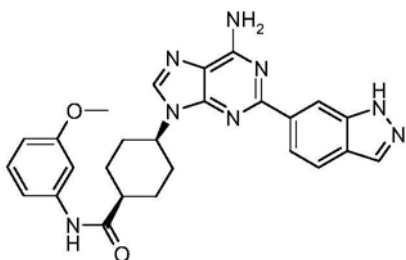
[1082] ¹H NMR (499.7MHz, DMSO-d₆) δppm 1.43 (s, 9H), 1.70-1.82 (m, 2H), 1.83-1.93 (m, 2H), 2.03-2.15 (m, 2H), 2.44-2.53 (m, 2H), 2.58-2.63 (m, 1H), 2.68-2.74 (m, 1H), 3.45-3.51 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.99-4.06 (m, 2H), 4.37-4.46 (m, 1H), 6.58-6.63 (m, 1H), 6.97 (br.s., 1H), 7.05 (br.s., 2H), 7.14-7.27 (m, 2H), 7.29-7.32 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 9.79 (s, 1H) .

[1083] HRMS (ESI⁺): $C_{29}H_{38}N_7O_4$ [M+H]⁺ 计算值548.2980; 实测值548.2974。

[1084] 顺式-4-[6-氨基-2-(1H-吡唑-6-基)-9H-嘌呤-9-基]-N-(3-甲氧基苯基)环己烷甲酰胺(I), 化合物43

[1085] [X=N, R1=CONR4R5, R4=被取代的芳基, R5=H, R3=杂芳基]

[1086]



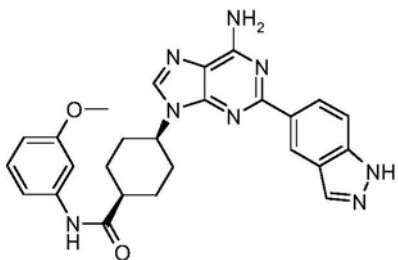
[1087] ^1H NMR (499.7MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 1.76-1.86 (m, 2H), 1.93-2.02 (m, 2H), 2.09-2.16 (m, 2H), 2.50-2.58 (m, 2H), 2.72-2.77 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 4.52-4.59 (m, 1H), 6.61-6.65 (m, 1H), 7.18-7.25 (m, 2H), 7.28 (br. s., 2H), 7.41-7.43 (m, 1H), 7.77 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.26 (dd, $J=8.6, 1.1\text{Hz}$, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 13.20 (s, 1H).

[1088] HRMS (ESI+): $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_8\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值483.2252; 实测值483.2247。

[1089] 顺式-4-[6-氨基-2-(1H-吡唑-5-基)-9H-嘌呤-9-基]-N-(3-甲氧基苯基)环己烷甲酰胺(I), 化合物46

[1090] $[\text{X}=\text{N}, \text{R}_1=\text{CONR}_4\text{R}_5, \text{R}_4=\text{被取代的芳基}, \text{R}_5=\text{H}, \text{R}_3=\text{杂芳基}]$

[1091]



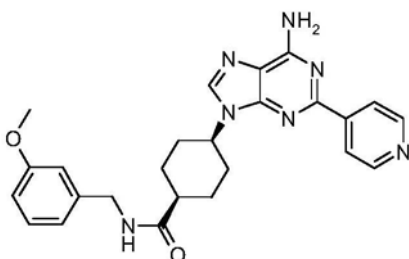
[1092] ^1H NMR (400.5MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 1.77-1.87 (m, 2H), 1.91-1.99 (m, 2H), 2.10-2.19 (m, 2H), 2.53-2.63 (m, 2H), 2.72-2.77 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 4.49-4.59 (m, 1H), 6.60-6.66 (m, 1H), 7.15 (br. s., 2H), 7.18-7.29 (m, 2H), 7.40 (t, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 7.54 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 8.15 (s, 2H), 8.49 (dd, $J=8.8, 1.5\text{Hz}$, 1H), 8.81 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 13.12 (br. s., 1H).

[1093] HRMS (ESI+): $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_8\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值483.2252; 实测值483.2261。

[1094] 顺式-4-[6-氨基-2-(吡啶-4-基)-9H-嘌呤-9-基]-N-(3-甲氧基苄基)环己烷甲酰胺(I), 化合物49

[1095] $[\text{X}=\text{N}, \text{R}_1=\text{CONR}_4\text{R}_5, \text{R}_4=\text{被取代的芳基}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{烷基}, \text{R}_5=\text{H}, \text{R}_3=\text{杂芳基}]$

[1096]



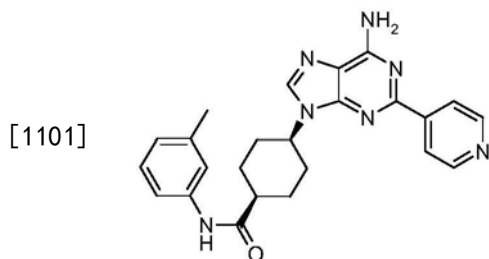
[1097] ^1H NMR (499.7MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 1.69-1.78 (m, 2H), 1.88-1.96 (m, 2H), 2.07-2.14 (m, 2H), 2.40-2.48 (m, 2H), 2.57-2.62 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 4.34 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 4.48-4.56 (m, 1H), 6.77 (dd, $J=8.2, 2.2\text{Hz}$, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.86 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.20 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.41 (br. s., 2H), 8.20 (s, 1H), 8.23 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 8.35 (t, $J=5.9\text{Hz}$, 1H),

8.64 (d, J=5.9Hz, 2H) .

[1098] HRMS (ESI+): $C_{25}H_{28}N_7O_2$ [M+H]⁺ 计算值458.2299; 实测值458.2303。

[1099] 顺式-4-[6-氨基-2-(吡啶-4-基)-9H-嘌呤-9-基]-N-(3-甲基苯基)环己烷甲酰胺(I), 化合物50

[1100] [X=N, R1=CONR4R5, R4=被取代的芳基, R5=H, R3=杂芳基]

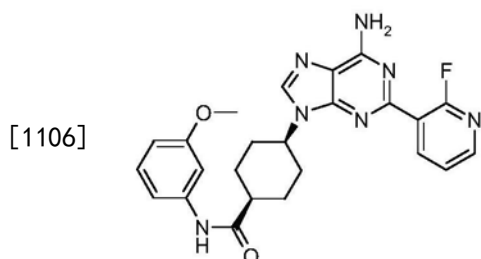


[1102] ¹H NMR (499.7MHz, DMSO-d₆) δppm 1.78-1.86 (m, 2H), 1.91-2.01 (m, 2H), 2.15-2.23 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.57-2.64 (m, 2H), 2.75-2.80 (m, 1H), 4.52-4.59 (m, 1H), 6.90 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.23 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.43 (br. s., 2H), 7.52 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.27-8.31 (m, 2H), 8.64-8.67 (m, 2H), 9.79 (br. s., 1H) .

[1103] HRMS (ESI+): $C_{24}H_{26}N_7O$ [M+H]⁺ 计算值428.2194; 实测值428.2173。

[1104] 顺式-4-[6-氨基-2-(2-氟吡啶-3-基)-9H-嘌呤-9-基]-N-(3-甲氧基苯基)环己烷甲酰胺(I), 化合物51

[1105] [X=N, R1=CONR4R5, R4=被取代的芳基, R5=H, R3=被取代的杂芳基]

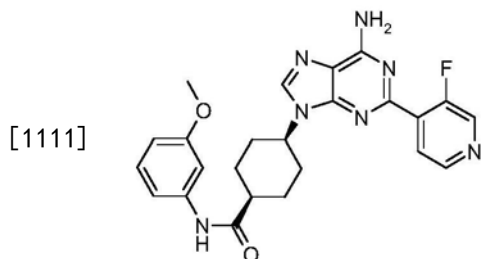


[1107] ¹H NMR (499.7MHz, DMSO-d₆) δppm 1.74-1.83 (m, 2H), 1.93-2.00 (m, 2H), 2.02-2.12 (m, 2H), 2.36-2.46 (m, 2H), 2.68-2.72 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 4.45-4.54 (m, 1H), 6.59-6.63 (m, 1H), 7.14-7.21 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.39 (br. s., 2H), 7.43-7.46 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.29 (d, J=4.3Hz, 1H), 8.43-8.49 (m, 1H), 9.82 (s, 1H) .

[1108] HRMS (ESI+): $C_{24}H_{25}FN_7O_2$ [M+H]⁺ 计算值462.2049; 实测值462.2040。

[1109] 顺式-4-[6-氨基-2-(3-氟吡啶-4-基)-9H-嘌呤-9-基]-N-(3-甲氧基苯基)环己烷甲酰胺(I), 化合物52

[1110] [X=N, R1=CONR4R5, R4=被取代的芳基, R5=H, R3=被取代的杂芳基]

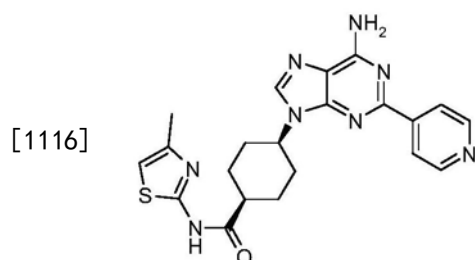


[1112] ^1H NMR (400.5MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.73-1.84 (m, 2H), 1.92-2.01 (m, 2H), 2.04-2.13 (m, 2H), 2.38-2.47 (m, 2H), 2.68-2.73 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 4.46-4.55 (m, 1H), 6.60-6.64 (m, 1H), 7.16-7.21 (m, 2H), 7.35-7.38 (m, 1H), 7.42 (br. s., 2H), 7.95 (dd, $J=6.8, 4.9\text{Hz}$, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.49 (dd, $J=4.9, 0.8\text{Hz}$, 1H), 8.61 (d, $J_{\text{HF}}=2.8\text{Hz}$, 1H), 9.79 (br. s., 1H).

[1113] HRMS (ESI+): $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{FN}_7\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值462.2049; 实测值462.2047。

[1114] 顺式-4-[6-氨基-2-(吡啶-4-基)-9H-嘌呤-9-基]-N-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(I), 化合物81

[1115] $[\text{X}=\text{N}, \text{R}_1=\text{CONR}_4\text{R}_5, \text{R}_4=\text{被取代的杂芳基}, \text{R}_5=\text{H}, \text{R}_3=\text{杂芳基}]$

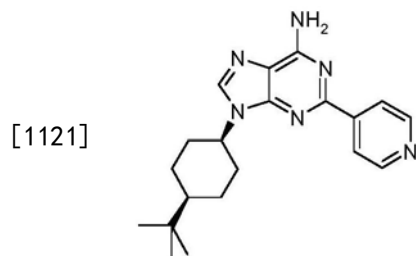


[1117] ^1H NMR (499.7MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.75-1.84 (m, 2H), 1.87-1.93 (m, 2H), 2.18-2.23 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.54-2.62 (m, 2H), 2.84-2.89 (m, 1H), 4.46-4.53 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 7.39 (br. s., 1H), 8.22 (s, 1H), 8.25 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 8.65 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 12.04 (s, 1H).

[1118] HRMS (ESI+): $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_8\text{O}_8$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值435.1710; 实测值435.1709。

[1119] 9-(顺式-4-叔丁基环己基)-2-(吡啶-4-基)-9H-嘌呤-6-胺(I), 化合物82

[1120] $[\text{X}=\text{N}, \text{R}_1=(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{烷基}, \text{R}_3=\text{杂芳基}]$



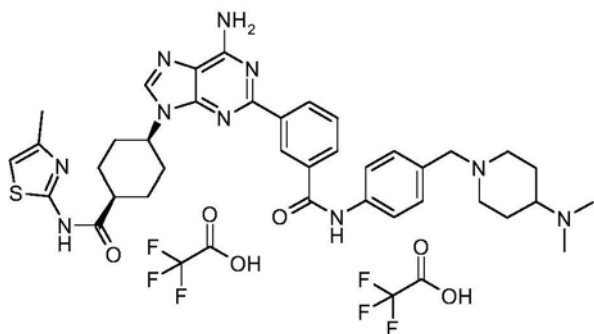
[1122] ^1H NMR (499.7MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.84 (s, 9H), 1.15-1.25 (m, 3H), 1.63-1.70 (m, 2H), 1.86-1.96 (m, 2H), 2.62-2.69 (m, 2H), 4.71-4.75 (m, 1H), 7.41 (br. s., 2H), 8.17-8.21 (m, 2H), 8.34 (s, 1H), 8.66-8.70 (m, 2H).

[1123] HRMS (ESI+): $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值351.2292; 实测值351.2289。

[1124] 3-(6-氨基-9-{顺式-4-[(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)氨基甲酰基]环己基}-9H-嘌呤-2-基)-N-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]甲基}苯基)苯甲酰胺双三氟乙酸盐(I), 化合物85

[1125] $[\text{X}=\text{N}, \text{R}_1=\text{CONR}_4\text{R}_5, \text{R}_4=\text{被取代的杂芳基}, \text{R}_5=\text{H}, \text{R}_3=\text{被取代的芳基}]$

[1126]



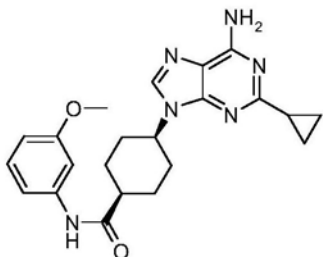
[1127] ^1H NMR (499.7MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.75-1.91 (m, 4H), 1.93-2.00 (m, 2H), 2.12-2.25 (m, 4H), 2.27 (d, $J=0.9\text{Hz}$, 3H), 2.46-2.55 (m 被水信号重叠, 2H), 2.76 (2x s, 6H), 2.82-2.90 (m, 1H), 2.91-3.01 (m, 2H), 3.38-3.44 (m, 2H), 3.48-3.30 (m, 被水信号重叠, 1H), 4.30 (br. s., 2H), 4.47-4.57 (m, 1H), 6.76-6.79 (m, 1H), 7.37 (br. s., 2H), 7.49 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 7.60 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.91 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 7.98 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.62 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 8.87-8.91 (m, 1H), 9.86 (br. s., 1H), 10.05 (br. s., 1H), 10.60 (m, 1H), 12.04 (br. s., 1H).

[1128] HRMS (ESI+): $\text{C}_{37}\text{H}_{45}\text{N}_{10}\text{O}_2\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值 693.3442; 实测值 693.3465.

[1129] 顺式-4-(6-氨基-2-环丙基-9H-嘌呤-9-基)-N-(3-甲氧基苯基)环己烷甲酰胺 (I), 化合物 87

[1130] [X=N, R1=CONR4R5, R4=被取代的芳基, R5=H, R3=(C_3 - C_7) 环烷基]

[1131]



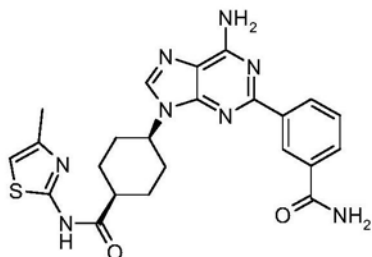
[1132] ^1H NMR (499.7MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.80-0.87 (m, 2H), 0.90-0.96 (m, 2H), 1.72-1.81 (m, 2H), 1.85-1.93 (m, 2H), 1.94-1.98 (m, 1H), 2.01-2.08 (m, 2H), 2.28-2.36 (m, 2H), 2.66-2.71 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.35-4.42 (m, 1H), 6.59-6.62 (m, 1H), 6.97 (s, 2H), 7.15-7.21 (m, 2H), 7.35-7.38 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 9.80 (s, 1H).

[1133] HRMS (ESI+): $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_6\text{O}_2[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值 407.2190; 实测值 407.2190.

[1134] 3-(6-氨基-9-{顺式-4-[(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)氨基甲酰基]环己基}-9H-嘌呤-2-基)苯甲酰胺 (I), 化合物 96

[1135] [X=N, R1=CONR4R5, R4=被取代的杂芳基, R5=H, R3=被取代的芳基]

[1136]



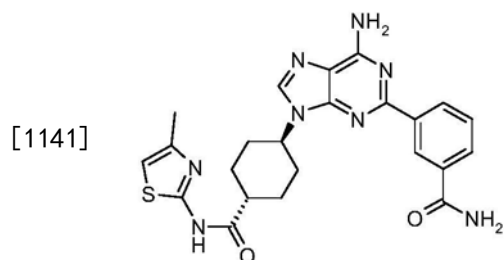
[1137] ^1H NMR (499.7MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.78-1.87 (m, 2H), 1.92-2.00 (m, 2H), 2.09-2.20

(m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.40-2.47 (m, 2H), 2.82-2.89 (m, 1H), 4.46-4.56 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 7.29 (br. s., 2H), 7.40 (br. s., 1H), 7.45-7.52 (m, 1H), 7.89 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.04 (br. s., 1H), 8.19 (s, 1H), 8.53 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.85 (s, 1H), 12.03 (s, 1H).

[1138] HRMS (ESI⁺): C₂₃H₂₅N₈O₂S [M+H]⁺ 计算值477.1816; 实测值477.1817。

[1139] 3-(6-氨基-9-{反式-4-[(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)氨基甲酰基]环己基}-9H-嘌呤-2-基)苯甲酰胺(I), 化合物97

[1140] [X=N, R1=CONR₄R₅, R₄=被取代的杂芳基, R₅=H, R₃=被取代的芳基]

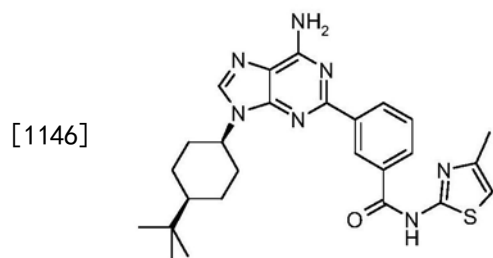


[1142] ¹H NMR (499.7MHz, DMSO-d₆) δppm 1.71-1.78 (m, 2H), 2.01-2.20 (m, 6H), 2.27 (s, 3H), 2.62-2.65 (m, 1H), 4.49-4.55 (m, 1H), 6.74-6.76 (m, 1H), 7.31 (br. s., 2H), 7.39-7.33 (m, 2H), 7.91 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.06 (br. s., 1H), 8.30 (s, 1H), 8.51 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.85-8.87 (m, 1H), 12.11 (br. s., 1H).

[1143] HRMS (ESI⁺): C₂₃H₂₅N₈O₂S [M+H]⁺ 计算值477.1816; 实测值477.1818。

[1144] 3-[6-氨基-9-(顺式-4-叔丁基环己基)-9H-嘌呤-2-基]-N-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)苯甲酰胺(I), 化合物99

[1145] [X=N, R1=(C₁-C₆) 烷基, R₃=被取代的芳基]



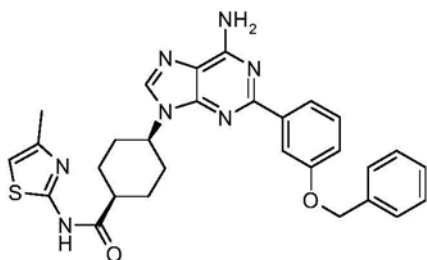
[1147] ¹H NMR (499.7MHz, DMSO-d₆) δppm 0.84 (s, 9H), 1.17-1.28 (m, 5H), 1.66-1.73 (m, 2H), 1.88-1.97 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.62-2.65 (m, 1H), 4.74-4.78 (m, 1H), 6.84 (br. s., 1H), 7.34 (br. s., 2H), 7.60-7.64 (m, 1H), 8.15 (ddd, J=7.6, 1.7, 1.1Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.56 (d, J=8.1Hz, 1H), 8.99 (s, 1H), 12.67 (br. s., 1H).

[1148] HRMS (ESI⁺): C₂₆H₃₂N₇O₂S [M+H]⁺ 计算值490.2384; 实测值490.2379。

[1149] 顺式-4-{6-氨基-2-[3-(苄氧基)苯基]-9H-嘌呤-9-基}-N-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(I), 化合物100

[1150] [X=N, R1=CONR₄R₅, R₄=被取代的杂芳基, R₅=H, R₃=被取代的芳基]

[1151]



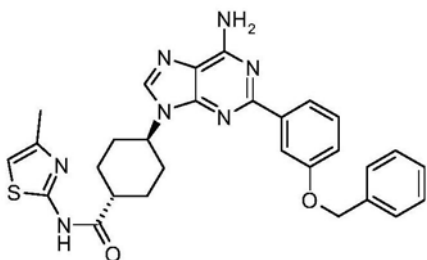
[1152] ^1H NMR (499.7MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 1.76-1.88 (m, 2H) , 1.90-1.98 (m, 2H) , 2.11-2.19 (m, 2H) , 2.25 (d, $J=0.9\text{Hz}$, 3H) , 2.39-2.48 (m, 2H) , 2.83-2.87 (m, 1H) , 4.45-4.53 (m, 1H) , 5.18 (s, 2H) , 6.73-6.77 (m, 1H) , 7.07 (ddd, $J=8.2, 2.6, 0.8\text{Hz}$, 1H) , 7.22 (br. s., 2H) , 7.31-7.36 (m, 2H) , 7.38-7.43 (m, 2H) , 7.47-7.52 (m, 2H) , 7.98-8.01 (m, 1H) , 8.02 (dd, $J=2.5, 1.4\text{Hz}$, 1H) , 8.17 (s, 1H) , 12.02 (s, 1H) .

[1153] HRMS (ESI+) : $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_7\text{O}_2\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值540.2176; 实测值540.2180。

[1154] 反式-4-{6-氨基-2-[3-(苄氧基)苯基]-9H-嘌呤-9-基}-N-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(I), 化合物101

[1155] [X=N, R1=CONR4R5, R4=被取代的杂芳基, R5=H, R3=被取代的芳基]

[1156]



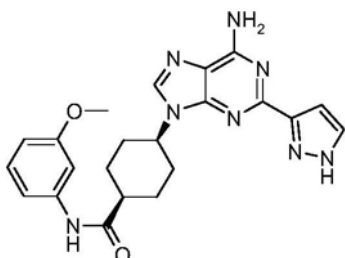
[1157] ^1H NMR (499.7MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 1.70-1.80 (m, 2H) , 1.92-2.17 (m, 6H) , 2.26 (d, $J=0.9\text{Hz}$, 3H) , 2.61-2.69 (m, 1H) , 4.44-2.52 (m, 1H) , 5.20 (s, 2H) , 6.75 (s, 1H) , 7.09 (dd, $J=7.8, 2.2\text{Hz}$, 1H) , 7.23 (br. s., 2H) , 7.31-7.35 (m, 1H) , 7.36-7.39 (m, 1H) , 7.39-7.44 (m, 2H) , 7.49-7.52 (m, 2H) , 7.99 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H) , 8.01 (dd, $J=2.6, 1.4\text{Hz}$, 1H) , 8.26 (s, 1H) , 12.11 (s, 1H) .

[1158] HRMS (ESI+) : $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_7\text{O}_2\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值540.2176; 实测值540.2174。

[1159] 顺式-4-[6-氨基-2-(1H-吡唑-3-基)-9H-嘌呤-9-基]-N-(3-甲氧基苯基)环己烷甲酰胺(I), 化合物107

[1160] [X=N, R1=CONR4R5, R4=被取代的芳基, R5=H, R3=杂芳基]

[1161]



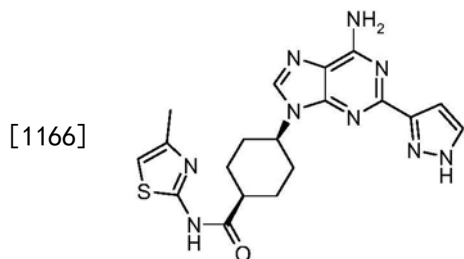
[1162] ^1H NMR (499.7MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 1.74-1.85 (m, 2H) , 1.91-2.00 (m, 2H) , 2.08-2.16 (m, 2H) , 2.37-2.45 (m, 2H) , 2.71-2.76 (m, 1H) , 3.73 (s, 3H) , 4.49-4.57 (m, 1H) , 6.59-6.65 (m, 1H) , 6.77 (br. s., 1H) , 7.09-7.26 (m, 4H) , 7.36-7.39 (m, 1H) , 7.52 (br. s., 1H) , 8.19

(br.s., 1H), 9.85 (br.s., 1H) .

[1163] HRMS (ESI+): $C_{22}H_{25}N_8O_2$ [M+H]⁺ 计算值433.2095; 实测值433.2094。

[1164] 顺式-4-[6-氨基-2-(1H-吡唑-3-基)-9H-嘌呤-9-基]-N-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(I), 化合物112

[1165] [X=N, R1=CONR4R5, R4=被取代的杂芳基, R5=H, R3=杂芳基]

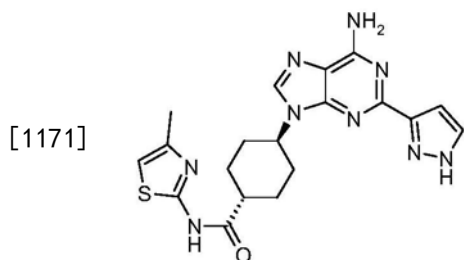


[1167] ¹H NMR (499.7MHz, DMSO-d₆) δppm 1.76-1.85 (m, 2H), 1.93-2.01 (m, 2H), 2.10-2.18 (m, 2H), 2.26 (d, J=0.9Hz, 3H), 2.29-2.38 (m, 2H), 2.852-2.89 (m, 1H), 4.45-4.53 (m, 1H), 6.76 (q, J=0.9Hz, 1H), 6.78 (br.s., 1H), 7.21 (br.s., 2H), 8.18 (br.s., 1H), 12.02 (br.s., 1H), 13.20 (br.s., 1H) .

[1168] HRMS (ESI+): $C_{19}H_{22}N_9OS$ [M+H]⁺ 计算值424.1663; 实测值424.1667。

[1169] 反式-4-[6-氨基-2-(1H-吡唑-3-基)-9H-嘌呤-9-基]-N-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(I), 化合物113

[1170] [X=N, R1=CONR4R5, R4=被取代的杂芳基, R5=H, R3=杂芳基]



[1172] ¹H NMR (499.7MHz, DMSO-d₆) δppm 1.65-1.77 (m, 2H), 1.95-2.14 (m, 6H), 2.26 (s, 3H), 2.63-2.73 (m, 1H), 4.42-4.53 (m, 1H), 6.74 (br.s., 1H), 6.77 (br.s., 1H), 7.21 (br.s., 2H), 7.54 (br.s., 1H), 8.27 (s, 1H) .

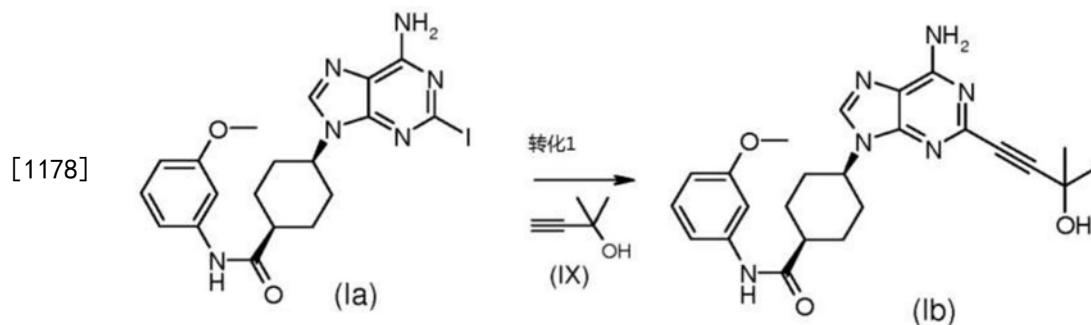
[1173] HRMS (ESI+): $C_{19}H_{22}N_9OS$ [M+H]⁺ 计算值424.1663; 实测值424.1656。

[1174] 实施例5

[1175] 转化1

[1176] 顺式-4-[6-氨基-2-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)-9H-嘌呤-9-基]-N-(3-甲氧基苯基)环己烷甲酰胺(I), 化合物54

[1177] [X=N, R1=CONR4R5, R4=被取代的芳基, R5=H, R3=被取代的(C₂-C₆)炔基]



[1179] 将顺式-4-(6-氨基-2-碘-9H-嘌呤-9-基)-N-(3-甲氧基苯基)环己烷甲酰胺 (Ia) (20mg, 0.041mmol)、CuI (0.4mg, 0.002mmol) 和 PdCl₂dppf (1.6mg, 0.002mmol) 在氩气下装入 Schlenk 管中, 然后添加 2-甲基丁-3-炔-2-醇 (IX) (0.005mL, 0.053mmol) 和 TEA (0.011mL, 0.081mmol) 在干燥 ACN (0.2mL) 中的脱气溶液, 并且将混合物在 80℃ 加热持续 2h。混合物用 EtOAc (10mL) 稀释并且用氨水、水和盐水洗涤。有机层经 Na₂SO₄ 干燥、过滤并且溶剂在减压下除去。标题化合物通过柱色谱法 (洗脱剂 DCM: 在 MeOH 中的 7N NH₃ = 95:5, 90:10) 纯化, 并且分离为褐色固体 (8.7mg, 48%)。

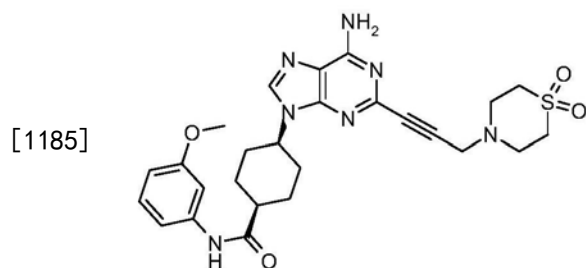
[1180] ¹H NMR (400.5MHz, DMSO-d₆) δppm 1.46 (s, 6H), 1.74-1.86 (m, 2H), 1.88-1.98 (m, 2H), 2.02-2.12 (m, 2H), 2.19-2.30 (m, 2H), 2.67-2.72 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 4.39-4.48 (m, 1H), 5.54 (s, 1H), 6.59-6.63 (m, 1H), 7.14-7.21 (m, 2H), 7.32 (br. s., 2H), 7.35 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 9.80 (s, 1H)。

[1181] HRMS (ESI⁺): C₂₄H₂₉N₆O₃ [M+H]⁺ 计算值 449.2296; 实测值 449.2287。

[1182] 以类似的方式操作, 但采用适当取代的起始材料 (Ia) 和 (IX), 获得以下化合物:

[1183] 顺式-4-{6-氨基-2-[3-(1,1-二氧化硫代吗啉-4-基)丙-1-炔-1-基]-9H-嘌呤-9-基}-N-(3-甲氧基苯基)环己烷甲酰胺 (I), 化合物 55

[1184] [X=N, R1=CONR₄R₅, R₄=被取代的芳基, R₅=H, R₃=被取代的 (C₂-C₆) 炔基]



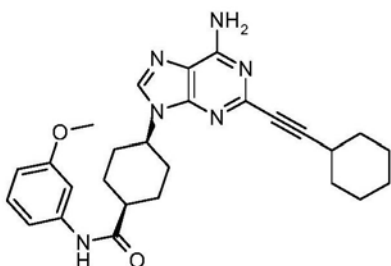
[1186] ¹H NMR (400.5MHz, DMSO-d₆) δppm 1.74-1.86 (m, 1H), 1.88-1.98 (m, 2H), 2.01-2.12 (m, 2H), 2.19-2.30 (m, 2H), 2.68-2.73 (m, 1H), 2.99-3.04 (m, 4H), 3.14-3.19 (m, 4H), 3.71 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 4.40-4.49 (m, 1H), 6.58-6.63 (m, 1H), 7.14-7.22 (m, 2H), 7.33-7.35 (m, 1H), 7.36 (br. s., 2H), 8.25 (s, 1H), 9.79 (br. s., 1H)。

[1187] HRMS (ESI⁺): C₂₆H₃₂N₇O₄S [M+H]⁺ 计算值 538.2231; 实测值 538.2240。

[1188] 顺式-4-[6-氨基-2-(环己基乙炔基)-9H-嘌呤-9-基]-N-(3-甲氧基苯基)环己烷甲酰胺 (I), 化合物 56

[1189] [X=N, R1=CONR₄R₅, R₄=被取代的芳基, R₅=H, R₃=被取代的 (C₂-C₆) 炔基]

[1190]



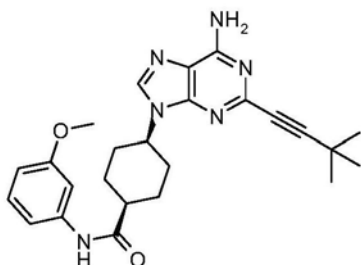
[1191] ^1H NMR (400.5MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.27-1.85 (m, 10H), 1.78-1.88 (m, 2H), 1.88-1.97 (m, 2H), 2.02-2.12 (m, 2H), 2.16-2.31 (m, 2H), 2.57-2.65 (m, 1H), 2.68-2.73 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 4.40-4.48 (m, 1H), 6.59-6.63 (m, 1H), 7.16-7.22 (m, 2H), 7.28 (s, 2H), 7.34-7.36 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 9.79 (br. s., 1H).

[1192] HRMS (ESI+): $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_2$ [M+H] $^+$ 计算值473.2660; 实测值473.2647。

[1193] 顺式-4-[6-氨基-2-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-9H-嘌呤-9-基]-N-(3-甲氧基苯基)环己烷甲酰胺(I), 化合物57

[1194] [X=N, R1=CONR4R5, R4=被取代的芳基, R5=H, R3=被取代的(C₂-C₆)炔基]

[1195]



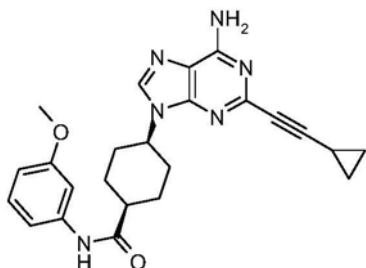
[1196] ^1H NMR (400.5MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.29 (s, 9H), 1.75-1.86 (m, 2H), 1.87-1.96 (m, 2H), 2.03-2.11 (m, 2H), 2.18-2.29 (m, 2H), 2.68-2.73 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 4.40-4.50 (m, 1H), 6.59-6.64 (m, 1H), 7.15-7.22 (m, 2H), 7.29 (br. s., 2H), 7.35 (dd, J=2.9, 1.8Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 9.79 (s, 1H).

[1197] HRMS (ESI+): $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}_2$ [M+H] $^+$ 计算值447.2503; 实测值447.2494。

[1198] 顺式-4-[6-氨基-2-(环丙基乙炔基)-9H-嘌呤-9-基]-N-(3-甲氧基苯基)环己烷甲酰胺(I), 化合物58

[1199] [X=N, R1=CONR4R5, R4=被取代的芳基, R5=H, R3=被取代的(C₂-C₆)炔基]

[1200]

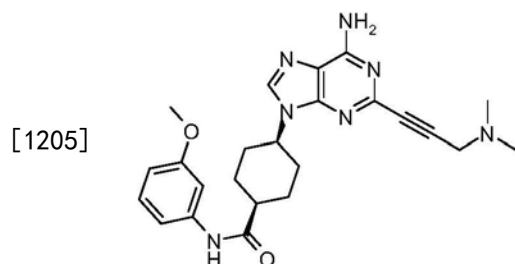


[1201] ^1H NMR (400.5MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.71-0.78 (m, 2H), 0.88-0.93 (m, 2H), 1.50-1.57 (m, 1H), 1.73-1.84 (m, 2H), 1.86-1.98 (m, 2H), 2.02-2.11 (m, 2H), 2.18-2.29 (m, 2H), 2.68-2.72 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 4.37-4.45 (m, 1H), 6.59-6.62 (m, 1H), 7.15-7.21 (m, 2H), 7.25 (br. s., 2H), 7.34-7.36 (m, 1H), 8.21 (br. s., 1H), 9.79 (s, 1H).

[1202] HRMS (ESI+): $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_6\text{O}_2$ [M+H] $^+$ 计算值431.2190; 实测值431.2193。

[1203] 顺式-4-{6-氨基-2-[3-(二甲基氨基)丙-1-炔-1-基]-9H-嘌呤-9-基}-N-(3-甲氧基苯基)环己烷甲酰胺(I),化合物59

[1204] [X=N,R1=CONR4R5,R4=被取代的芳基,R5=H,R3=被取代的(C₂-C₆)炔基]

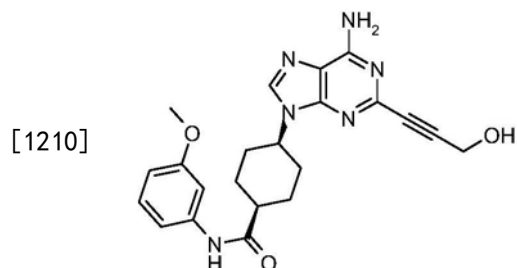


[1206] ¹H NMR (400.5MHz, DMSO-d₆) δppm 1.75-1.85 (m, 2H), 1.89-1.98 (m, 2H), 2.01-2.11 (m, 2H), 2.20-2.30 (m, 2H), 2.25 (s, 6H), 2.68-2.73 (m, 1H), 3.45 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 4.40-4.48 (m, 1H), 6.59-6.62 (m, 1H), 7.15-7.21 (m, 2H), 7.32 (br. s., 2H), 7.35 (dd, J=2.9, 1.6Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 9.79 (s, 1H).

[1207] HRMS (ESI⁺): C₂₄H₃₀N₇O₂ [M+H]⁺ 计算值448.2456;实测值448.2439。

[1208] 顺式-4-[6-氨基-2-(3-羟基丙-1-炔-1-基)-9H-嘌呤-9-基]-N-(3-甲氧基苯基)环己烷甲酰胺(I),化合物60

[1209] [X=N,R1=CONR4R5,R4=被取代的芳基,R5=H,R3=被取代的(C₂-C₆)炔基]

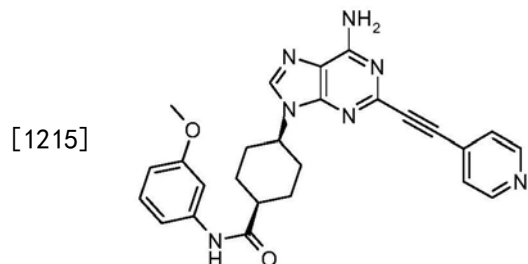


[1211] ¹H NMR (400.5MHz, DMSO-d₆) δppm 1.74-1.85 (m, 2H), 1.90-1.99 (m, 2H), 2.02-2.10 (m, 2H), 2.18-2.31 (m, 2H), 2.38-2.73 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 4.28 (d, J=6.1Hz, 2H), 4.39-4.47 (m, 1H), 5.37 (d, J=6.1Hz, 1H), 6.59-6.62 (m, 1H), 7.15-7.22 (m, 2H), 7.31 (br. s., 2H), 7.34-7.36 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 9.80 (s, 1H).

[1212] HRMS (ESI⁺): C₂₂H₂₅N₆O₃ [M+H]⁺ 计算值421.1983;实测值421.1970。

[1213] 顺式-4-[6-氨基-2-(吡啶-4-基乙炔基)-9H-嘌呤-9-基]-N-(3-甲氧基苯基)环己烷甲酰胺(I),化合物61

[1214] [X=N,R1=CONR4R5,R4=被取代的芳基,R5=H,R3=被取代的(C₂-C₆)炔基]



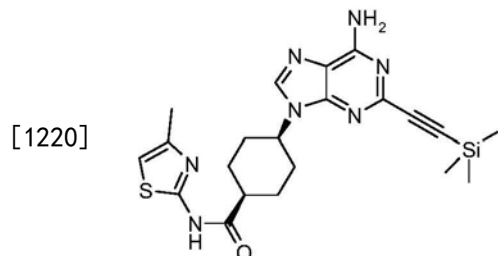
[1216] ¹H NMR (400.5MHz, DMSO-d₆) δppm 1.77-1.87 (m, 2H), 1.92-2.00 (m, 2H), 2.04-2.13 (m, 2H), 2.23-2.33 (m, 2H), 2.69-2.75 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.45-4.53 (m, 1H), 6.57-6.65

(m, 1H), 7.14-7.21 (m, 2H), 7.34-7.37 (m, 1H), 7.49 (br. s., 2H), 7.55-7.59 (m, 2H), 8.32 (s, 1H), 8.62-8.69 (m, 2H), 9.90 (s, 1H).

[1217] HRMS (ESI+): $C_{26}H_{26}N_7O_2$ [M+H]⁺ 计算值468.2143; 实测值468.2134。

[1218] 顺式-4-{6-氨基-2-[(三甲基甲硅烷基)乙炔基]-9H-嘌呤-9-基}-N-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(I), 化合物98

[1219] [X=N, R1=CONR4R5, R4=被取代的杂芳基, R5=H, R3=被取代的(C₂-C₆)炔基]

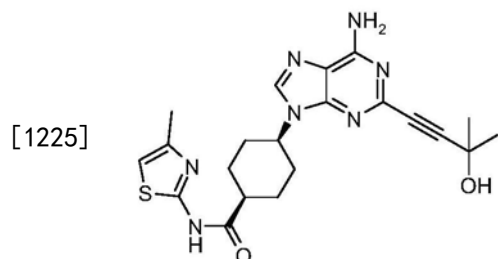


[1221] ¹H NMR (499.7MHz, DMSO-d₆) δppm 0.24 (s, 9H), 1.77-1.86 (m, 2H), 1.90-1.96 (m, 2H), 2.06-2.13 (m, 2H), 2.13-2.22 (m, 2H), 2.26 (d, J=0.9Hz, 3H), 2.80-2.84 (m, 1H), 4.40-4.46 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 7.41 (s, 2H), 8.27 (s, 1H), 12.01 (br. s., 1H).

[1222] HRMS (ESI+): $C_{21}H_{28}N_7OSSi$ [M+H]⁺ 计算值454.1840; 实测值454.1844。

[1223] 顺式-4-[6-氨基-2-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)-9H-嘌呤-9-基]-N-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(I), 化合物121

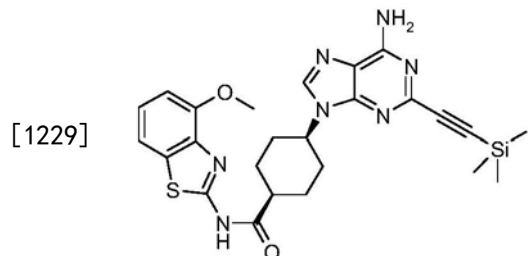
[1224] [X=N, R1=CONR4R5, R4=被取代的杂芳基, R5=H, R3=被取代的(C₂-C₆)炔基]



[1226] HRMS (ESI+): $C_{21}H_{26}N_7O_2S$ [M+H]⁺ 计算值440.1863; 实测值440.1860。

[1227] 顺式-4-{6-氨基-2-[(三甲基甲硅烷基)乙炔基]-9H-嘌呤-9-基}-N-(4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(I), 化合物118

[1228] [X=N, R1=CONR4R5, R4=被取代的杂芳基, R5=H, R3=被取代的(C₂-C₆)炔基]

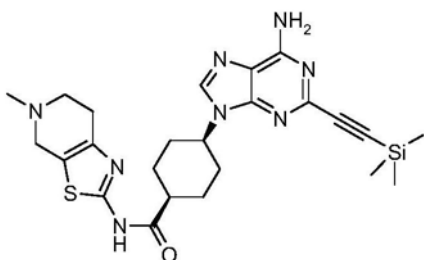


[1230] HRMS (ESI+): $C_{25}H_{30}N_7O_2SSi$ [M+H]⁺ 计算值520.1946; 实测值520.1938。

[1231] 顺式-4-{6-氨基-2-[(三甲基甲硅烷基)乙炔基]-9H-嘌呤-9-基}-N-(5-甲基-4,5,6,7-四氢[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)环己烷甲酰胺(I), 化合物199

[1232] [X=N, R1=CONR4R5, R4=被取代的杂芳基, R5=H, R3=被取代的(C₂-C₆)炔基]

[1233]



[1234] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.24 (s, 9H) 1.75-1.87 (m, 2H) 1.86-1.97 (m, 2H) 2.05-2.12 (m, 2H) 2.13-2.21 (m, 2H) 2.40 (br. s., 3H) 2.61-2.69 (m, 2H) 2.69-2.79 (m, 2H) 2.79-2.86 (m, 1H) 3.38-3.61 (m, 2H) 4.39-4.51 (m, 1H) 7.41 (br. s., 2H) 8.25 (s, 1H) 11.96 (br. s., 1H).

[1235] HRMS (ESI+): $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_8\text{OSSi}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值509.2262; 实测值509.2231。

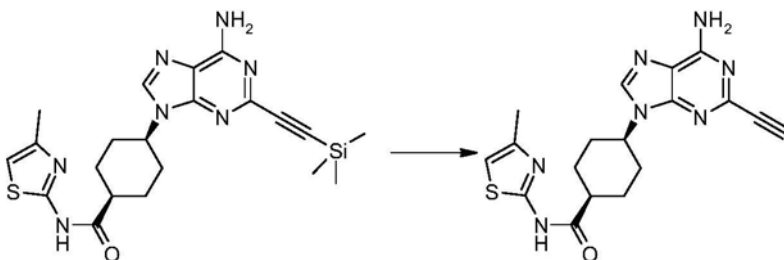
[1236] 实施例6

[1237] 脱保护

[1238] 顺式-4-(6-氨基-2-乙炔基-9H-嘌呤-9-基)-N-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(I), 化合物77

[1239] $[\text{X}=\text{N}, \text{R}_1=\text{CONR}_4\text{R}_5, \text{R}_4=\text{被取代的杂芳基}, \text{R}_5=\text{H}, \text{R}_3=(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{炔基}]$

[1240]



[1241] 将顺式-4-{6-氨基-2-[(三甲基甲硅烷基)乙炔基]-9H-嘌呤-9-基}-N-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(35mg, 0.077mmol)在MeOH(10mL)中的溶液在室温用TEA(2mL)处理持续2h。在真空下除去溶剂之后,标题化合物通过柱色谱法(洗脱剂DCM:MeOH=95:5)纯化,并且分离为白色固体(25mg, 85%)。

[1242] ^1H NMR (499.7MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.76-1.86 (m, 2H), 1.90-1.97 (m, 2H), 2.05-2.12 (m, 2H), 2.12-2.22 (m, 2H), 2.26 (d, $J=0.9\text{Hz}$, 3H), 2.80-2.85 (m, 1H), 3.97 (s, 1H), 4.39-4.46 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 7.41 (br. s., 2H), 8.27 (s, 1H), 12.01 (br. s., 1H)。

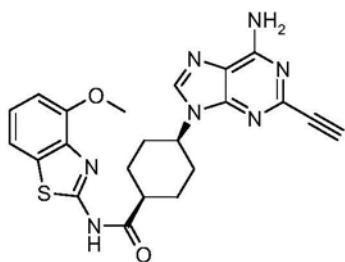
[1243] HRMS (ESI+): $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_7\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值382.1445; 实测值382.1448。

[1244] 以类似的方式操作,但采用适当取代的起始材料,获得以下化合物:

[1245] 顺式-4-(6-氨基-2-乙炔基-9H-嘌呤-9-基)-N-(4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(I), 化合物119

[1246] $[\text{X}=\text{N}, \text{R}_1=\text{CONR}_4\text{R}_5, \text{R}_4=\text{被取代的杂芳基}, \text{R}_5=\text{H}, \text{R}_3=(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{炔基}]$

[1247]



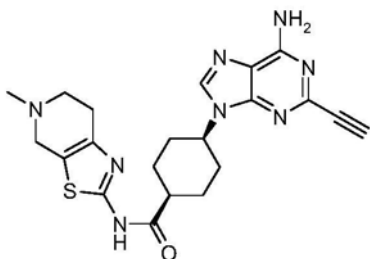
[1248] ^1H NMR (499.7MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 1.81-1.90 (m, 2H), 1.93-2.01 (m, 2H), 2.10-2.22 (m, 4H), 2.85-2.90 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.96 (s, 1H), 4.41-4.47 (m, 1H), 6.99 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.24 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.40 (s, 2H), 7.51 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 8.28 (s, 1H), 12.45 (br. s., 1H).

[1249] HRMS (ESI $^+$): $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_7\text{O}_2\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值448.1550; 实测值448.1546。

[1250] 顺式-4-(6-氨基-2-乙炔基-9H-嘌呤-9-基)-N-(5-甲基-4,5,6,7-四氢[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)环己烷甲酰胺(I), 化合物201

[1251] [X=N, R1=CONR4R5, R4=被取代的杂芳基, R5=H, R3=($\text{C}_2\text{-C}_6$) 炔基]

[1252]



[1253] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 1.76-1.85 (m, 2H), 1.91-1.99 (m, 2H), 2.05-2.11 (m, 2H), 2.14-2.23 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.60-2.64 (m, 2H), 2.66-2.70 (m, 2H), 2.77-2.83 (m, 1H), 3.47 (br. s., 2H), 3.97 (s, 1H), 4.38-4.46 (m, 1H), 7.41 (br. s., 2H), 8.25 (s, 1H), 11.93 (br. s., 1H).

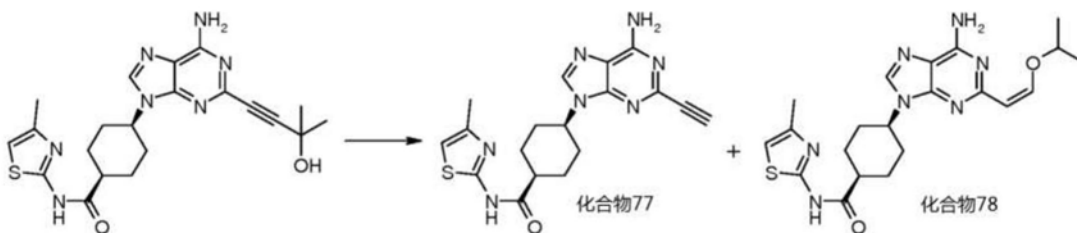
[1254] HRMS (ESI $^+$): $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_8\text{OS}[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值437.1867; 实测值437.1860。

[1255] 实施例7

[1256] 顺式-4-{6-氨基-2-[(Z)-2-(丙-2-基氧基)乙烯基]-9H-嘌呤-9-基}-N-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(I), 化合物78

[1257] [X=N, R1=CONR4R5, R4=被取代的杂芳基, R5=H, R3=被取代的($\text{C}_2\text{-C}_6$) 烯基]

[1258]



[1259] 将顺式-4-[6-氨基-2-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)-9H-嘌呤-9-基]-N-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(8mg, 0.018mmol)用KOH在异丙醇中的0.03M溶液处理, 并且在80℃加热持续2h。然后将混合物用AcOH中和, 并且用DCM稀释。有机相用水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并且过滤。通过柱色谱法的纯化得到作为褐色固体的标题化合物(2mg, 25%)和化合物77(3mg, 44%)。

[1260] ^1H NMR (499.7MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 1.25 (d, $J=6.1\text{Hz}$, 6H), 1.72-1.81 (m, 2H), 2.00-

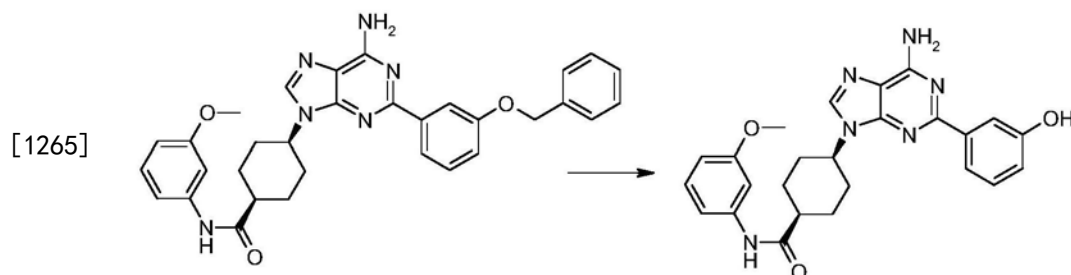
2.09 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.24-2.34 (m, 2H), 2.78-2.83 (m, 1H), 4.11 (quin, $J=6.1\text{Hz}$, 1H), 4.33-4.38 (m, 1H), 5.16 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 6.51 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.83 (br. s., 2H), 8.08 (s, 1H), 12.00 (br. s., 1H).

[1261] HRMS (ESI⁺): $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_7\text{O}_2\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值442.2020; 实测值442.2026。

[1262] 实施例8

[1263] 顺式-4-[6-氨基-2-(3-羟基苯基)-9H-嘌呤-9-基]-N-(3-甲氧基苯基)环己烷甲酰胺(I), 化合物18

[1264] $[\text{X}=\text{N}, \text{R}_1=\text{CONR}_4\text{R}_5, \text{R}_4=\text{被取代的芳基}, \text{R}_5=\text{H}, \text{R}_3=\text{被取代的芳基}]$



[1266] 将顺式-4-{6-氨基-2-[3-(苄氧基)苯基]-9H-嘌呤-9-基}-N-(3-甲氧基苯基)环己烷甲酰胺(32mg, 0.058mmol)、1,4-环己二烯(0.054mL, 0.58mmol)和10%Pd/C(3mg)悬浮在微波管中的MeOH(1mL)中,并且在微波辐照下在100℃加热持续5min。然后将混合物经硅藻土垫过滤,并且在减压下处理至干燥。产物通过柱色谱法(洗脱剂DCM:MeOH=95:5)纯化,并且分离为白色固体(12mg, 45%)。

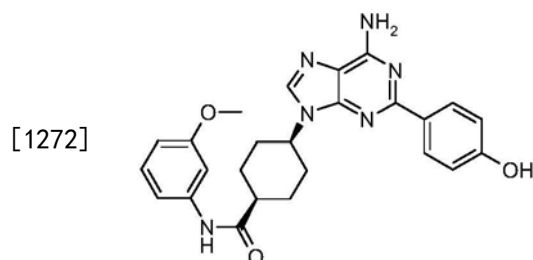
[1267] ^1H NMR (400.5MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ_{ppm} 1.75-1.86 (m, 2H), 1.91-2.00 (m, 2H), 2.06-2.16 (m, 2H), 2.43-2.50 (m, 2H), 2.70-2.75 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 4.48-4.56 (m, 1H), 6.62 (dt, $J=7.6, 2.1\text{Hz}$, 1H), 6.81 (ddd, $J=8.0, 2.5, 1.0\text{Hz}$, 1H), 7.14 (br. s., 1H), 7.17-7.27 (m, 3H), 7.37 (t, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.80 (t, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.84 (dt, $J=7.9, 1.1\text{Hz}$, 1H), 8.18 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 9.80 (s, 1H)。

[1268] HRMS (ESI⁺): $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_6\text{O}_3[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值459.2139; 实测值459.2141。

[1269] 以类似的方式操作,但采用适当取代的起始材料,获得以下化合物:

[1270] 顺式-4-[6-氨基-2-(4-羟基苯基)-9H-嘌呤-9-基]-N-(3-甲氧基苯基)环己烷甲酰胺(I), 化合物17

[1271] $[\text{X}=\text{N}, \text{R}_1=\text{CONR}_4\text{R}_5, \text{R}_4=\text{被取代的芳基}, \text{R}_5=\text{H}, \text{R}_3=\text{被取代的芳基}]$



[1273] ^1H NMR (400.5MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ_{ppm} 1.73-1.85 (m, 2H), 1.87-1.98 (m, 2H), 2.00-2.18 (m, 2H), 2.51-2.60 (m, 2H), 2.70-2.77 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 4.44-4.53 (m, 1H), 6.63 (ddd, $J=8.1, 2.4, 1.0\text{Hz}$, 1H), 6.78-6.81 (m, 2H), 7.05 (br. s., 2H), 7.22 (dd, $J=8.4, 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.27 (dt, $J=8.40, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.35 (t, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.21-8.25 (m, 2H), 9.64

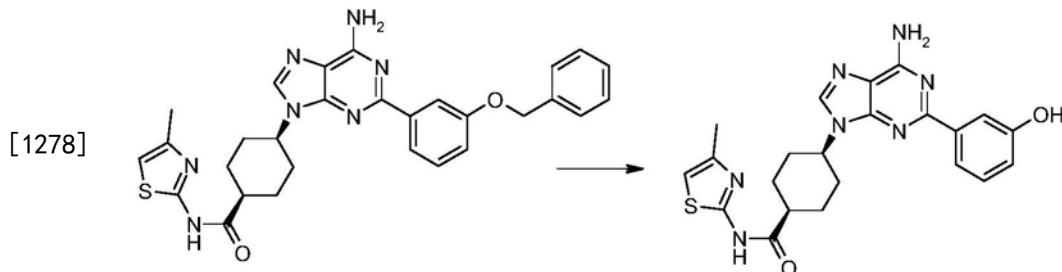
(s, 1H), 9.79 (br. s., 1H).

[1274] HRMS (ESI+): $C_{25}H_{27}N_6O_3$ [M+H]⁺ 计算值 459.2139; 实测值 459.2132。

[1275] 实施例9

[1276] 顺式-4-[6-氨基-2-(3-羟基苯基)-9H-嘌呤-9-基]-N-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(I), 化合物103

[1277] [X=N, R1=CONR4R5, R4=被取代的杂芳基, R5=H, R3=被取代的芳基]



[1279] 将顺式-4-{6-氨基-2-[3-(苄氧基)苯基]-9H-嘌呤-9-基}-N-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(20mg, 0.037mmol)在干燥DCM(5mL)中的溶液在室温用在DCM(0.112mL)中的1M BBr₃处理持续3h。反应用甲醇(5mL)猝灭,并且在搅拌下持续1h。在添加33%氨水(2mL)之后,将混合物用DCM稀释。有机相用水洗涤,经Na₂SO₄干燥并且过滤。产物通过柱色谱法(洗脱剂DCM:MeOH=95:5, 90:10)纯化,并且分离为白色固体(7mg, 42%)。

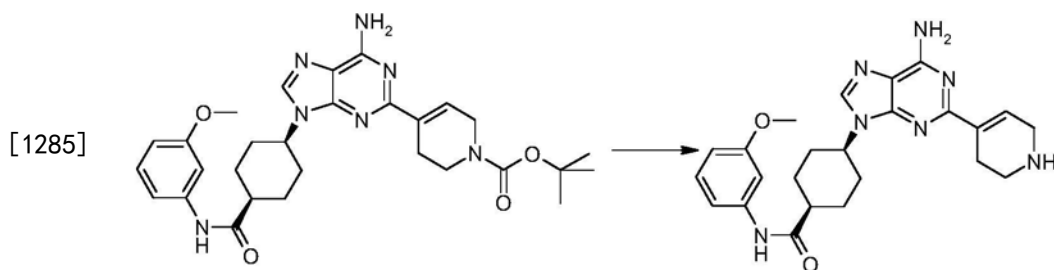
[1280] ¹H NMR (499.7MHz, DMSO-d₆) δppm 1.77-1.85 (m, 2H), 1.92-1.99 (m, 2H), 2.10-2.17 (m, 2H), 2.26 (d, J=0.9Hz, 3H), 2.38-2.44 (m, 2H), 2.82-2.87 (m, 1H), 4.44-4.54 (m, 1H), 6.77 (q, J=0.9Hz, 1H), 6.80 (ddd, J=8.0, 2.5, 0.9Hz, 1H), 7.16 (br. s., 2H), 7.20 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.79 (dd, J=2.3, 1.7Hz, 1H), 7.82-7.85 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 12.01 (br. s., 1H)。

[1281] HRMS (ESI+): $C_{22}H_{24}N_7O_2S$ [M+H]⁺ 计算值 450.1707; 实测值 450.1709。

[1282] 实施例10

[1283] 顺式-4-[6-氨基-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-9H-嘌呤-9-基]-N-(3-甲氧基苯基)环己烷甲酰胺(I), 化合物42

[1284] [X=N, R1=CONR4R5, R4=被取代的芳基, R5=H, R3=杂环基]



[1286] 将4-(6-氨基-9-{顺式-4-[(3-甲氧基苯基)氨基甲酰基]环己基}-9H-嘌呤-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(20g, 0.036mmol)在DCM(3mL)中的溶液在室温用TFA(0.6mL)处理持续2h。在用饱和NaHCO₃溶液中和之后,有机层用水和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并且过滤。在减压下除去溶剂,并且标题化合物被分离为白色固体(13mg, 80%)。

[1287] ¹H NMR (499.7MHz, DMSO-d₆) δppm 1.70-1.80 (m, 2H), 1.83-1.92 (m, 2H), 2.05-2.14 (m, 2H), 2.43-2.50 (m, 2H), 2.65-2.72 (m, 1H), 2.88-2.91 (m, 2H), 3.43 (br. s., 2H), 3.73 (s,

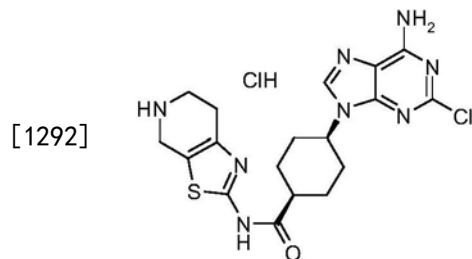
3H), 4.37-4.45 (m, 1H), 6.59-6.63 (m, 1H), 6.97-7.03 (m, 3H), 7.16-7.22 (m, 2H), 7.34-7.37 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 9.79 (s, 1H) .

[1288] HRMS (ESI+): $C_{24}H_{30}N_7O_2$ [M+H]⁺ 计算值448.2456; 实测值448.2451。

[1289] 以类似的方式操作, 但采用盐酸在二噁烷中的4M溶液, 获得以下化合物:

[1290] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-(4,5,6,7-四氢[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基) 环己烷甲酰胺盐酸盐 (I), 化合物172

[1291] [X=N, R1=CONR4R5, R4=被取代的杂芳基, R5=H, n=0, R3=C1]

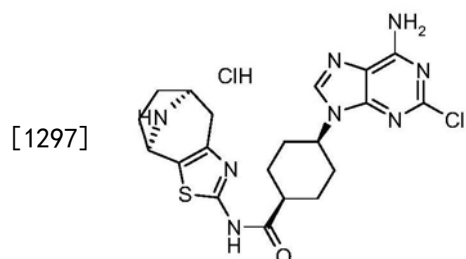


[1293] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 1.74-1.88 (m, 2H) 1.88-2.00 (m, 2H) 2.02-2.11 (m, 2H) 2.11-2.23 (m, 2H) 2.79-2.93 (m, 3H) 3.36-3.48 (m, 2H) 4.26-4.33 (m, 2H) 4.34-4.44 (m, 1H) 7.76 (br. s., 2H) 8.23 (s, 1H) 9.37 (br. s., 2H) 12.16 (s, 1H) .

[1294] HRMS (ESI+): $C_{18}H_{22}ClN_8OS$ [M+H]⁺ 计算值433.1321; 实测值433.1317。

[1295] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-[(5S,8R)-5,6,7,8-四氢-4H-5,8-桥亚胺环庚三烯并[d][1,3]噻唑-2-基] 环己烷甲酰胺盐酸盐 (I), 化合物189

[1296] [X=N, R1=CONR4R5, R4=被取代的杂芳基, R5=H, n=0, R3=C1]



[1298] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 1.72-1.88 (m, 3H) 1.89-1.98 (m, 3H) 2.01-2.28 (m, 6H) 2.69-2.75 (m, 1H) 2.82-2.88 (m, 1H) 3.20 (dd, J=17.08, 4.42Hz, 2H) 4.32-4.47 (m, 2H) 5.10 (br. s., 1H) 7.76 (br. s., 2H) 8.23 (s, 1H) 9.47 (br. s., 2H) 12.18 (s, 1H) .

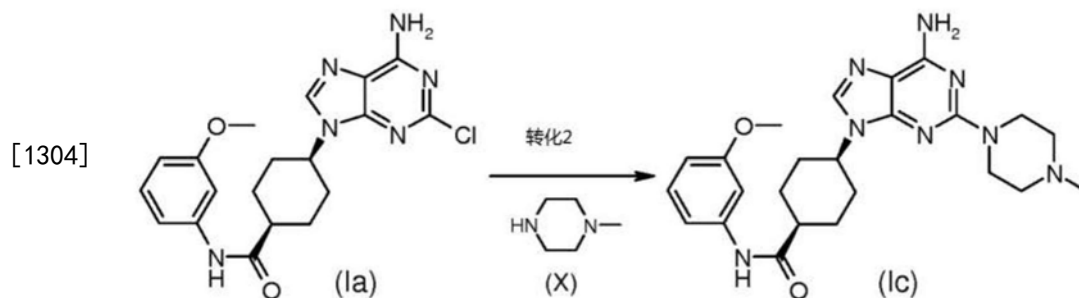
[1299] HRMS (ESI+): $C_{20}H_{24}ClN_8OS$ [M+H]⁺ 计算值459.1477; 实测值459.1479。

[1300] 实施例11

[1301] 转化2

[1302] 顺式-4-[6-氨基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-9H-嘌呤-9-基]-N-(3-甲氧基苯基) 环己烷甲酰胺 (I), 化合物106

[1303] [X=N, R1=CONR4R5, R4=被取代的芳基, R5=H, R3=NR4R5, R4和R5=在一起形成被取代的杂环基基团]



[1305] 将顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-(3-甲氧基苯基)环己烷甲酰胺 (Ia) (14mg, 0.035mmol) 和N-甲基哌嗪 (X) (0.041mL, 0.35mmol) 在NMP (1.5mL) 中的溶液在150℃加热过夜。然后将混合物用AcOEt稀释, 并且用水洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并且在减压下蒸发。产物通过柱色谱法 (洗脱剂DCM:MeOH=95:5) 纯化, 并且分离为棕色固体 (6mg, 37%)。

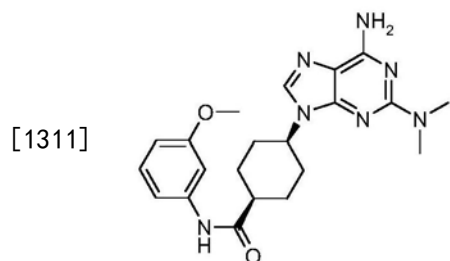
[1306] ¹H NMR (499.7MHz, DMSO-d₆) δppm 1.67-1.75 (m, 2H), 1.75-1.83 (m, 2H), 2.04-2.13 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.26-2.29 (m, 4H), 2.40-2.48 (m, 2H), 2.65-2.69 (m, 1H), 3.69-3.65 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 4.22-4.29 (m, 1H), 6.59-6.63 (m, 1H), 6.72 (br. s., 2H), 7.13-7.20 (m, 2H), 7.36-7.39 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 9.76 (br. s., 1H)。

[1307] HRMS (ESI⁺): C₂₄H₃₃N₈O₂ [M+H]⁺ 计算值465.2721; 实测值465.2730。

[1308] 以类似的方式操作, 但采用适当取代的试剂 (X), 获得以下化合物:

[1309] 顺式-4-[6-氨基-2-(二甲基氨基)-9H-嘌呤-9-基]-N-(3-甲氧基苯基)环己烷甲酰胺 (I), 化合物104

[1310] [X=N, R₁=CONR₄R₅, R₄=被取代的芳基, R₅=H, R₃=NR₄R₅, R₄=R₅=(C₁-C₆) 烷基]

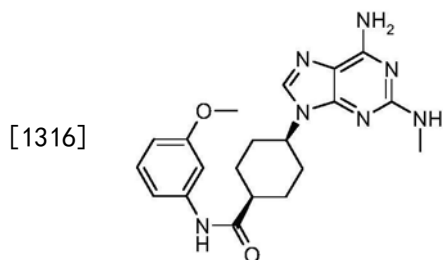


[1312] ¹H NMR (499.7MHz, DMSO-d₆) δppm 1.68-1.77 (m, 2H), 1.80-1.86 (m, 2H), 2.02-2.11 (m, 2H), 2.36-2.44 (m, 2H), 2.64-2.69 (m, 1H), 3.04 (s, 6H), 3.72 (s, 3H), 4.23-4.30 (m, 1H), 6.58-6.62 (m, 1H), 6.66 (br. s., 2H), 7.13-7.20 (m, 2H), 7.34-7.37 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 9.78 (s, 1H)。

[1313] HRMS (ESI⁺): C₂₁H₂₈N₇O₂ [M+H]⁺ 计算值410.2299; 实测值410.2299。

[1314] 顺式-4-[6-氨基-2-(甲基氨基)-9H-嘌呤-9-基]-N-(3-甲氧基苯基)环己烷甲酰胺 (I), 化合物105

[1315] [X=N, R₁=CONR₄R₅, R₄=被取代的芳基, R₅=H, R₃=NR₄R₅, R₄=(C₁-C₆) 烷基, R₅=H]



[1317] ^1H NMR (499.7MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ_{ppm} 1.69-1.78 (m, 2H), 1.83-1.89 (m, 2H), 2.01-2.08 (m, 2H), 2.25-2.34 (m, 2H), 2.64-2.69 (m, 1H), 2.74 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 3H), 3.72 (s, 3H), 4.23-4.30 (m, 1H), 6.11 (q, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 6.57-6.63 (m, 3H), 7.14-7.20 (m, 2H), 7.35 (t, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.73 (s, 1H), 9.80 (br. s., 1H).

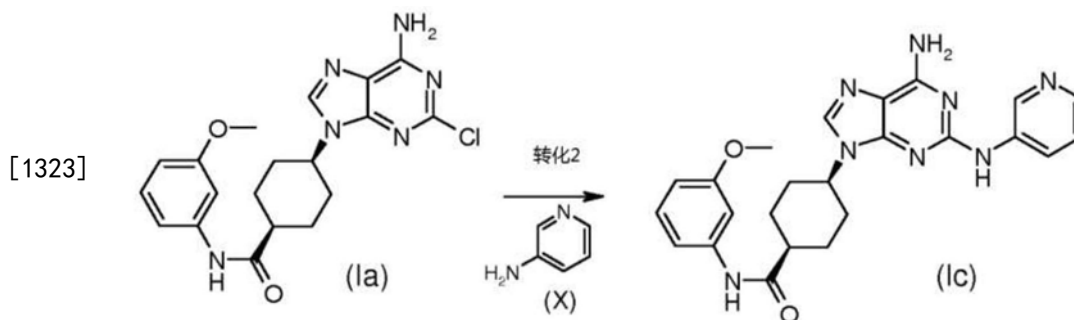
[1318] HRMS (ESI⁺): $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_7\text{O}_2$ [M+H]⁺ 计算值396.2143; 实测值396.2144.

[1319] 实施例12

[1320] 转化2

[1321] 顺式-4-[6-氨基-2-(吡啶-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基]-N-(3-甲氧基苯基)环己烷甲酰胺(I), 化合物12

[1322] [X=N, R1=CONR4R5, R4=被取代的芳基, R5=H, R3=NR4R5, R4=杂芳基, R5=H]



[1324] 在Schlenk管中,在氩气下装入 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (3mg, 0.013mmol) 和外消旋-BINAP (10mg, 0.016mmol), 溶解在DMA (5mL) 中, 并且在室温在搅拌下持续20min. 然后添加顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-(3-甲氧基苯基)环己烷甲酰胺(Ia) (35mg, 0.087mmol)、 Cs_2CO_3 (34mg, 0.105mmol) 和吡啶-3-胺(X) (9mg, 0.096mmol), 并且将混合物在100℃加热持续6h. 混合物用EtOAc稀释, 并且经硅藻土垫过滤. 然后将滤液用水和盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并且在减压下处理至干燥. 标题化合物通过柱色谱法(洗脱剂EtOAc, EtOAc:MeOH=95:5)纯化, 并且分离为褐色固体(11mg, 27%).

[1325] ^1H NMR (400.5MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ_{ppm} 1.71-1.84 (m, 2H), 1.91-2.00 (m, 2H), 2.03-2.13 (m, 2H), 2.23-2.38 (m, 2H), 2.67-2.76 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.31-4.39 (m, 1H), 6.60-6.63 (m, 1H), 6.99 (br. s., 2H), 7.13-7.26 (m, 3H), 7.36 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.02 (dd, $J=4.6$, 1.3Hz, 1H), 8.38 (d, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 8.92 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 9.07 (s, 1H), 9.81 (s, 1H).

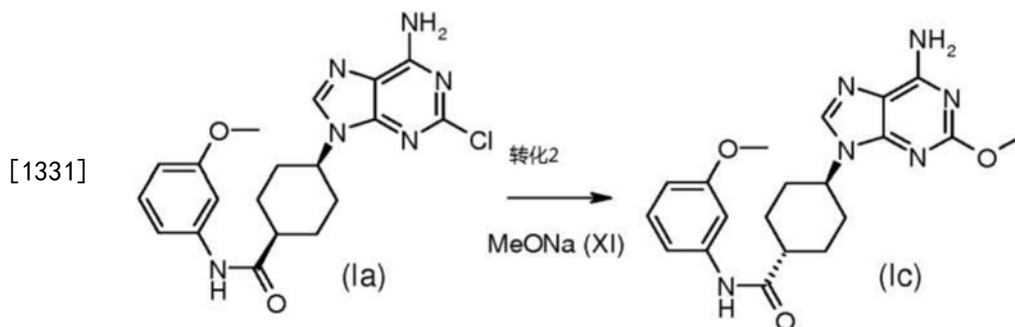
[1326] HRMS (ESI⁺): $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_8\text{O}_2$ [M+H]⁺ 计算值401.1488; 实测值401.1488.

[1327] 实施例13

[1328] 转化2

[1329] 反式-4-(6-氨基-2-甲氧基-9H-嘌呤-9-基)-N-(3-甲氧基苯基)环己烷甲酰胺(I), 化合物34

[1330] [X=N, R1=CONR4R5, R4=被取代的芳基, R5=H, R3=OR6, R6=(C₁-C₆) 烷基]



[1332] 在微波小瓶中,将顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-(3-甲氧基苯基)环己烷甲酰胺(Ia)(30mg,0.075mmol)悬浮于MeOH(2.5mL)中,用MeONa(XI)(16mg,0.3mmol)处理,并且在微波辐照下在120℃加热持续1h。在减压下除去溶剂之后,将残余物溶解在DCM中,用水和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并且过滤。产物通过柱色谱法(洗脱剂EtOAc:MeOH=97:3)纯化,并且分离为白色固体(13mg,44%)。

[1333] ¹H NMR(499.7MHz,DMSO-d₆) δppm 1.57-1.73(m,2H),1.96-2.09(m,6H),2.42-2.45(m,1H),3.72(s,3H),3.82(s,3H),4.22-4.32(m,1H),6.59-6.64(m,1H),7.13-7.16(m,1H),7.17-7.20(m,1H),7.20(br.s.,2H),7.35(t,J=1.9Hz,1H),8.03(s,1H),9.93(s,1H)。

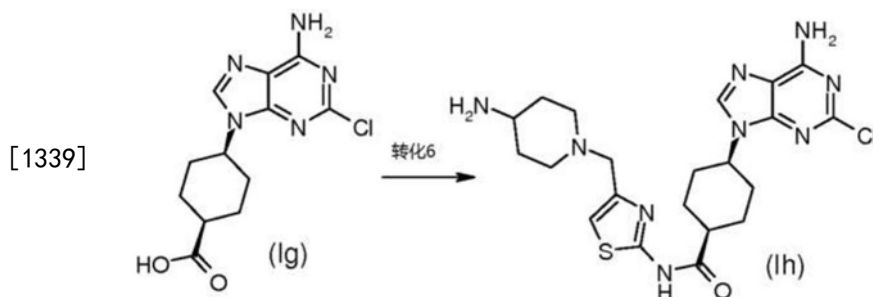
[1334] HRMS(ESI⁺):C₂₀H₂₅N₆O₃[M+H]⁺计算值397.1983;实测值397.1985。

[1335] 实施例14

[1336] 转化6

[1337] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-{4-[(4-氨基哌啶-1-基)甲基]-1,3-噻唑-2-基}环己烷甲酰胺(I),化合物120

[1338] [X=N, R1=CONR4R5, R4=被取代的杂芳基, R5=H, n=0, R3=Cl]



[1340] 将顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)环己烷羧酸(16mg,0.056mmol)、TBTU(22mg,0.068mmol)、DIPEA(0.029mL,0.17mmol)和{1-[(2-氨基-1,3-噻唑-4-基)甲基]哌啶-4-基}氨基甲酸叔丁酯(18mg,0.056mmol)在DMA(4mL)中的溶液在室温在搅拌下持续四天。然后将混合物用EtOAc稀释,用饱和NaHCO₃溶液、水和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并且过滤。在除去溶剂之后,然后将粗品溶解在THF(2mL)中,并且用1:1的浓HCl/水(3mL)溶液在室温处理过夜。在用饱和NaHCO₃溶液中和之后,产物用DCM萃取。然后将合并的有机层用水和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并且在真空下处理至干燥。标题化合物通过柱色谱法(洗脱剂DCM:7N在MeOH中的NH₃=9:1)纯化,并且分离为白色固体(11mg,38%)。

[1341] ¹H NMR(499.7MHz,DMSO-d₆) δppm 1.15-1.32(m,2H),1.61-1.69(m,2H),1.77-1.86(m,2H),1.77-1.85(m,2H),1.88-2.04(m,4H),2.04-2.14(m,2H),2.14-2.22(m,2H),2.52-

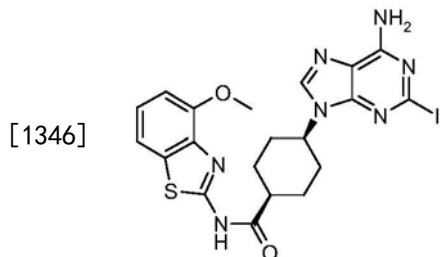
2.57 (m, 1H) , 2.74-2.79 (m, 2H) , 2.79-2.84 (m, 1H) , 3.43 (s, 2H) , 4.33-4.41 (m, 1H) , 6.90 (s, 1H) , 7.73 (br. s. , 2H) , 8.21 (s, 1H) .

[1342] HRMS (ESI+) : $C_{21}H_{29}ClN_9OS[M+H]^+$ 计算值490.1899; 实测值490.1896。

[1343] 以类似的方式操作, 但采用适当取代的试剂, 获得以下化合物:

[1344] 顺式-4-(6-氨基-2-碘-9H-嘌呤-9-基)-N-(4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(I), 化合物116

[1345] [X=N, R1=CONR4R5, R4=被取代的杂芳基, R5=H, n=0, R3=I]

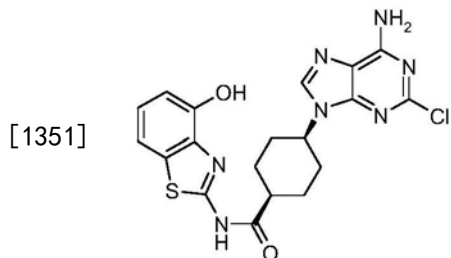


[1347] 1H NMR (499.7MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.80-1.90 (m, 2H) , 1.90-1.98 (m, 2H) , 2.09-2.22 (m, 4H) , 2.85-2.89 (m, 1H) , 3.91 (s, 3H) , 4.35-4.42 (m, 1H) , 6.99 (d, J=7.6Hz, 1H) , 7.25 (t, J=7.9Hz, 1H) , 7.52 (dd, J=7.9, 0.8Hz, 1H) , 7.63 (br. s. , 2H) , 8.14 (s, 1H) , 12.48 (br. s. , 1H) .

[1348] HRMS (ESI+) : $C_{20}H_{21}IN_7O_2S[M+H]^+$ 计算值550.0517; 实测值550.0528。

[1349] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-(4-羟基-1,3-苯并噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(I), 化合物122

[1350] [X=N, R1=CONR4R5, R4=被取代的杂芳基, R5=H, n=0, R3=Cl]



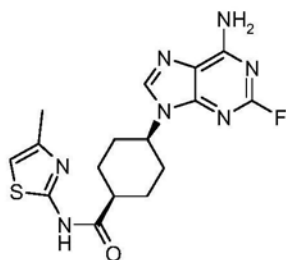
[1352] 1H NMR (499.7MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.77-1.88 (m, 2H) , 1.91-2.01 (m, 2H) , 2.08-2.24 (m, 4H) , 2.86-2.92 (m, 1H) , 4.37-4.42 (m, 1H) , 6.82 (d, J=7.9Hz, 1H) , 7.09 (t, J=7.9Hz, 1H) , 7.35 (d, J=7.8Hz, 1H) , 7.74 (br. s. , 2H) , 8.23 (s, 1H) , 9.77 (br. s. , 1H) , 12.34 (br. s. , 1H) .

[1353] HRMS (ESI+) : $C_{19}H_{19}ClN_7O_2S[M+H]^+$ 计算值444.1004; 实测值444.1008。

[1354] 顺式-4-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-N-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(I), 化合物124

[1355] [X=N, R1=CONR4R5, R4=被取代的杂芳基, R5=H, n=0, R3=F]

[1356]



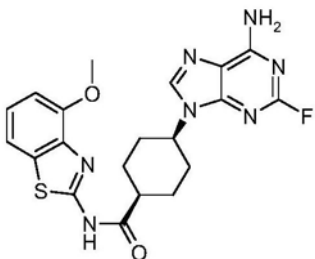
[1357] ^1H NMR (499.7MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.75-1.84 (m, 2H), 1.90-1.95 (m, 2H), 2.04-2.10 (m, 2H), 2.12-2.22 (m, 2H), 2.26 (d, $J=0.9\text{Hz}$, 3H), 2.79-2.83 (m, 1H), 4.29-4.37 (m, 1H), 6.74 (q, $J=0.9\text{Hz}$, 1H), 7.75 (br. s., 2H), 8.17 (s, 1H), 12.00 (br. s., 1H).

[1358] HRMS (ESI+): $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{FN}_7\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值376.1351; 实测值376.1342。

[1359] 顺式-4-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-N-(4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(I) 化合物126

[1360] $[\text{X}=\text{N}, \text{R}_1=\text{CONR}_4\text{R}_5, \text{R}_4=\text{被取代的杂芳基}, \text{R}_5=\text{H}, n=0, \text{R}_3=\text{F}]$

[1361]



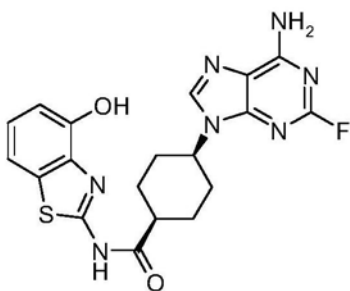
[1362] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.76-1.87 (m, 2H) 1.90-1.99 (m, 2H) 2.09-2.24 (m, 4H) 2.84-2.90 (m, 1H) 3.91 (s, 3H) 4.24-4.43 (m, 1H) 6.99 (d, $J=8.01\text{Hz}$, 1H) 7.25 (t, $J=8.01\text{Hz}$, 1H) 7.52 (dd, $J=8.01, 0.84\text{Hz}$, 1H) 7.76 (br. s., 2H) 8.18 (s, 1H) 12.48 (br. s., 1H).

[1363] HRMS (ESI+): $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{FN}_7\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值442.1456; 实测值442.1450。

[1364] 顺式-4-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-N-(4-羟基-1,3-苯并噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(I), 化合物127

[1365] $[\text{X}=\text{N}, \text{R}_1=\text{CONR}_4\text{R}_5, \text{R}_4=\text{被取代的杂芳基}, \text{R}_5=\text{H}, n=0, \text{R}_3=\text{F}]$

[1366]



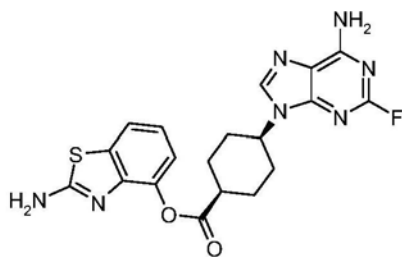
[1367] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.71-1.86 (m, 2H) 1.87-1.99 (m, 2H) 2.09-2.24 (m, 4H) 2.74-2.91 (m, 1H) 4.29-4.38 (m, 1H) 6.58-6.88 (m, 1H) 6.88-7.16 (m, 1H) 7.19-7.40 (m, 1H) 7.76 (br. s., 2H) 8.16 (s, 1H) 9.80 (br. s., 1H) 12.35 (br. s., 1H).

[1368] HRMS (ESI+): $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{FN}_7\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值428.13; 实测值428.1304。

[1369] 顺式-4-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)环己烷羧酸-2-氨基-1,3-苯并噻唑-4-酯(I), 化合物160

[1370] $[\text{X}=\text{N}, \text{R}_1=\text{COOR}_4, \text{R}_4=\text{被取代的杂芳基}, n=0, \text{R}_3=\text{F}]$

[1371]



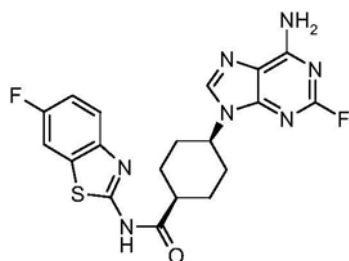
[1372] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 1.80-1.94 (m, 2H) 1.97-2.07 (m, 2H) 2.13-2.26 (m, 2H) 2.27-2.36 (m, 2H) 3.01-3.10 (m, 1H) 4.32-4.44 (m, 1H) 7.03 (t, $J=7.93\text{Hz}$, 1H) 7.11 (dd, $J=7.93, 1.22\text{Hz}$, 1H) 7.56 (dd, $J=7.93, 1.22\text{Hz}$, 1H) 7.59 (br. s., 2H) 7.74 (br. s., 2H) 8.21 (s, 1H).

[1373] HRMS (ESI+): $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{FN}_7\text{O}_2\text{S} [\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值428.13; 实测值428.1298。

[1374] 顺式-4-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-N-(6-氟-1,3-苯并噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(I), 化合物128

[1375] $[\text{X}=\text{N}, \text{R}_1=\text{CONR}_4\text{R}_5, \text{R}_4=\text{被取代的杂芳基}, \text{R}_5=\text{H}, n=0, \text{R}_3=\text{F}]$

[1376]



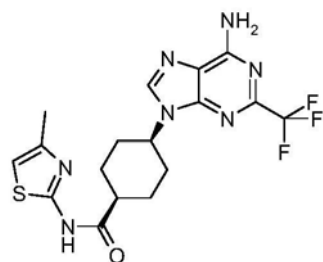
[1377] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 1.77-1.88 (m, 2H) 1.91-1.98 (m, 2H) 2.08-2.16 (m, 2H) 2.16-2.26 (m, 2H) 2.86-2.95 (m, 1H) 4.31-4.41 (m, 1H) 7.28 (td, $J=9.07, 2.59\text{Hz}$, 1H) 7.74 (dd, $J=8.77, 4.80\text{Hz}$, 1H) 7.90 (dd, $J=8.77, 2.59\text{Hz}$, 1H) 8.18 (s, 1H) 12.39 (br. s., 1H).

[1378] HRMS (ESI+): $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_7\text{OS} [\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值430.1256; 实测值430.1256。

[1379] 顺式-4-[6-氨基-2-(三氟甲基)-9H-嘌呤-9-基]-N-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(I), 化合物129

[1380] $[\text{X}=\text{N}, \text{R}_1=\text{CONR}_4\text{R}_5, \text{R}_4=\text{被取代的杂芳基}, \text{R}_5=\text{H}, n=0, \text{R}_3=\text{多氟化烷基}]$

[1381]

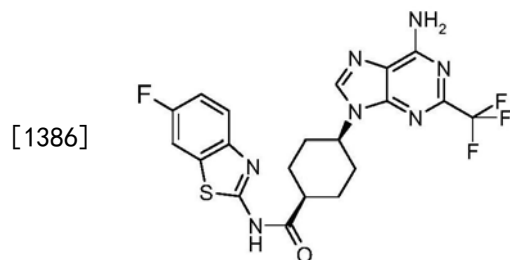


[1382] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 1.76-1.87 (m, 2H) 1.92-2.01 (m, 2H) 2.05-2.13 (m, 2H) 2.17-2.25 (m, 2H) 2.26 (s, 3H) 2.79-2.85 (m, 1H) 4.43-4.53 (m, 1H) 6.74 (s, 1H) 7.85 (br. s., 2H) 8.40 (s, 1H) 12.01 (br. s., 1H).

[1383] HRMS (ESI+): $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_7\text{OS} [\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值426.1319; 实测值426.1321。

[1384] 顺式-4-[6-氨基-2-(三氟甲基)-9H-嘌呤-9-基]-N-(6-氟-1,3-苯并噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(I), 化合物132

[1385] [X=N, R1=CONR4R5, R4=被取代的杂芳基, R5=H, n=0, R3=多氟化烷基]

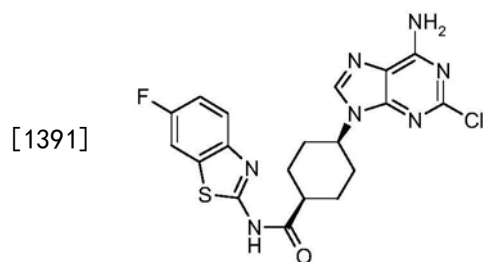


[1387] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.79-1.92 (m, 2H) 1.93-2.05 (m, 2H) 2.09-2.19 (m, 2H) 2.19-2.32 (m, 2H) 2.86-2.93 (m, 1H) 4.45-4.54 (m, 1H) 7.27 (td, $J=9.07, 2.75\text{Hz}$, 1H) 7.73 (dd, $J=8.85, 4.88\text{Hz}$, 1H) 7.85 (br.s., 2H) 7.88 (dd, $J=8.69, 2.59\text{Hz}$, 1H) 8.41 (s, 1H) 12.37 (br.s., 1H).

[1388] HRMS (ESI+): $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{F}_4\text{N}_7\text{OS}$ [M+H] $^+$ 计算值480.1224; 实测值480.1220。

[1389] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-(6-氟-1,3-苯并噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(I), 化合物134

[1390] [X=N, R1=CONR4R5, R4=被取代的杂芳基, R5=H, n=0, R3=Cl]

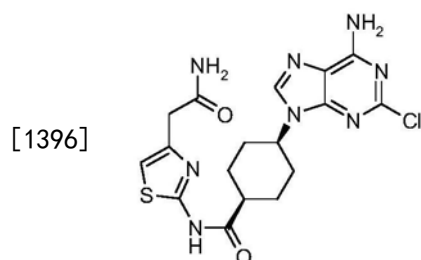


[1392] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.78-1.91 (m, 2H) 1.92-2.00 (m, 2H) 2.07-2.26 (m, 4H) 2.87-2.94 (m, 2H) 4.31-4.48 (m, 1H) 7.28 (td, $J=9.07, 2.75\text{Hz}$, 1H) 7.74 (dd, $J=8.85, 4.73\text{Hz}$, 3H) 7.89 (dd, $J=8.69, 2.75\text{Hz}$, 1H) 8.23 (s, 1H) 12.39 (br.s., 1H).

[1393] HRMS (ESI+): $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClFN}_7\text{OS}$ [M+H] $^+$ 计算值446.0961; 实测值446.0958。

[1394] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-[4-(2-氨基-2-氧代乙基)-1,3-噻唑-2-基]环己烷甲酰胺(I), 化合物135

[1395] [X=N, R1=CONR4R5, R4=被取代的杂芳基, R5=H, n=0, R3=Cl]



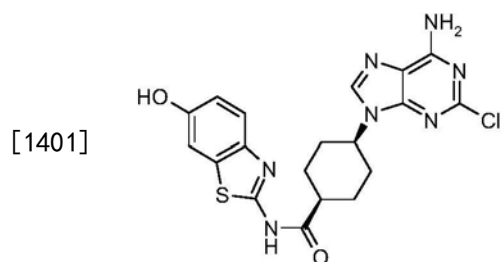
[1397] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.72-1.87 (m, 2H) 1.88-1.97 (m, 2H) 2.03-2.11 (m, 2H) 2.11-2.24 (m, 2H) 2.78-2.85 (m, 1H) 3.42 (s, 2H) 4.32-4.43 (m, 1H) 6.88 (s, 1H) 6.94 (br.s., 1H) 7.34 (br.s., 1H) 7.74 (br.s., 2H) 8.22 (s, 1H) 12.10 (br.s., 1H).

[1398] HRMS (ESI+): $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{ClN}_8\text{O}_2\text{S}$ [M+H] $^+$ 计算值435.1113; 实测值435.1111。

[1399] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-(6-羟基-1,3-苯并噻唑-2-基)环己烷

甲酰胺(I), 化合物137

[1400] [X=N, R1=CONR4R5, R4=被取代的杂芳基, R5=H, n=0, R3=C1]

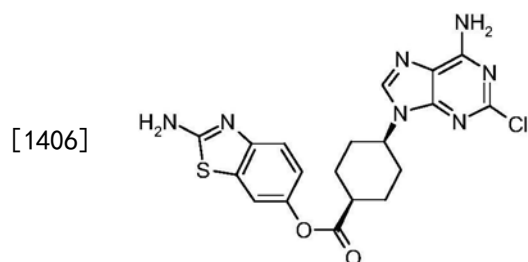


[1402] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.77-1.88 (m, 2H) 1.91-1.99 (m, 2H) 2.07-2.13 (m, 2H) 2.14-2.25 (m, 2H) 2.84-2.91 (m, 1H) 4.29-4.45 (m, 1H) 6.87 (dd, $J=8.69, 2.44\text{Hz}$, 1H) 7.26 (d, $J=2.44\text{Hz}$, 1H) 7.53 (d, $J=8.69\text{Hz}$, 1H) 7.74 (br. s., 2H) 8.22 (s, 1H) 9.52 (s, 1H) 12.14 (br. s., 1H).

[1403] HRMS (ESI+): $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{ClN}_7\text{O}_2\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值444.1004; 实测值444.1003。

[1404] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)环己烷羧酸-2-氨基-1,3-苯并噻唑-6-酯(I), 化合物159

[1405] [X=N, R1=COOR4, R4=被取代的芳基, n=0, R3=C1]

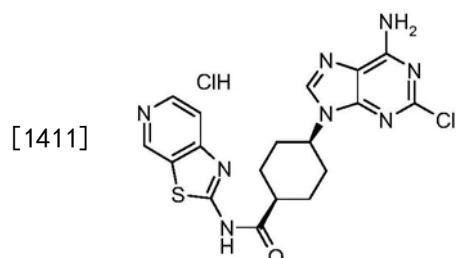


[1407] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.76-1.89 (m, 2H) 1.93-2.03 (m, 2H) 2.07-2.20 (m, 2H) 2.27-2.35 (m, 2H) 3.03-3.12 (m, 1H) 4.35-4.46 (m, 1H) 7.07 (dd, $J=8.54, 2.44\text{Hz}$, 1H) 7.35 (d, $J=8.54\text{Hz}$, 1H) 7.59 (d, $J=2.44\text{Hz}$, 1H) 7.64 (br. s., 2H) 7.75 (br. s., 2H) 8.27 (s, 1H).

[1408] HRMS (ESI+): $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{ClN}_7\text{O}_2\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值444.1004; 实测值444.0999。

[1409] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-([1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)环己烷甲酰胺盐酸盐(I), 化合物138

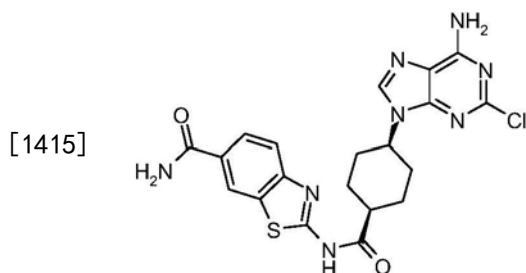
[1410] [X=N, R1=CONR4R5, R4=被取代的杂芳基, R5=H, n=0, R3=C1]



[1412] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.85-2.02 (m, 4H) 2.09-2.27 (m, 4H) 2.99-3.09 (m, 1H) 4.34-4.47 (m, 1H) 7.75 (br. s., 2H) 8.16 (d, $J=6.41\text{Hz}$, 1H) 8.24 (s, 1H) 8.75 (d, $J=6.41\text{Hz}$, 1H) 9.55 (s, 1H) 13.37 (br. s., 1H).

[1413] HRMS (ESI+): $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClN}_8\text{O}[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值429.1008; 实测值429.1004。

[1414] 2-({[顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)环己基]羰基}氨基)-1,3-苯并噻唑-6-甲酰胺(I), 化合物163[X=N, R1=CONR4R5, R4=被取代的杂芳基, R5=H, n=0, R3=Cl]

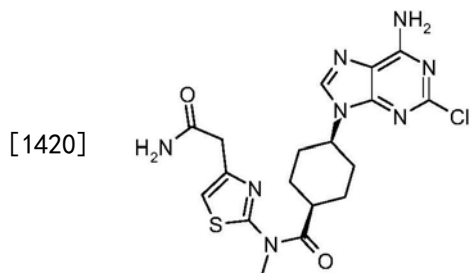


[1416] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.78-1.90 (m, 2H) 1.91-2.02 (m, 2H) 2.10-2.25 (m, 4H) 2.88-2.97 (m, 1H) 4.24-4.45 (m, 1H) 7.37 (br. s., 1H) 7.74 (br. s., 2H) 7.76 (d, J=8.54Hz, 1H) 7.95 (dd, J=8.54, 1.68Hz, 1H) 8.02 (br. s., 1H) 8.24 (s, 1H) 8.50 (d, J=1.68Hz, 1H) 12.53 (s, 1H).

[1417] HRMS (ESI+): $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{ClN}_8\text{O}_2\text{S}$ [M+H] $^+$ 计算值471.1113; 实测值471.1114。

[1418] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-[4-(2-氨基-2-氧代乙基)-1,3-噻唑-2-基]-N-甲基环己烷甲酰胺(I), 化合物164

[1419] [X=N, R1=CONR4R5, R4=被取代的杂芳基, R5=(C_1 - C_6) 烷基, n=0, R3=Cl]

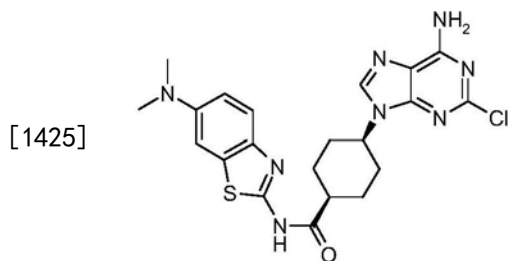


[1421] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.77-1.91 (m, 2H) 1.91-2.05 (m, 4H) 2.22-2.35 (m, 2H) 3.45 (s, 2H) 3.69 (s, 3H) 4.38-4.49 (m, 1H) 6.95 (s, 2H) 7.34 (br. s., 1H) 7.75 (br. s., 2H) 8.23 (s, 1H).

[1422] HRMS (ESI+): $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{ClN}_8\text{O}_2\text{S}$ [M+H] $^+$ 计算值449.1270; 实测值449.1277。

[1423] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-[6-(二甲基氨基)-1,3-苯并噻唑-2-基]环己烷甲酰胺(I), 化合物165

[1424] [X=N, R1=CONR4R5, R4=被取代的杂芳基, R5=H, n=0, R3=Cl]

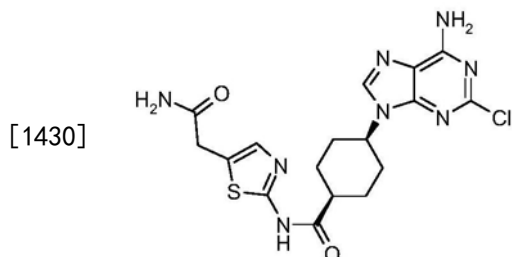


[1426] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.77-1.88 (m, 2H) 1.92-2.00 (m, 2H) 2.06-2.12 (m, 2H) 2.14-2.26 (m, 2H) 2.83-2.90 (m, 1H) 2.93 (s, 6H) 4.33-4.44 (m, 1H) 6.91 (dd, J=9.00, 2.44Hz, 1H) 7.23 (d, J=2.44Hz, 1H) 7.54 (d, J=9.00Hz, 1H) 7.75 (br. s., 2H) 8.23 (s, 1H) 12.07 (br. s., 1H).

[1427] HRMS (ESI⁺): C₂₁H₂₄ClN₈OS [M+H]⁺ 计算值471.1477; 实测值471.1483。

[1428] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-[5-(2-氨基-2-氧代乙基)-1,3-噻唑-2-基]环己烷甲酰胺(I), 化合物166

[1429] [X=N, R1=CONR4R5, R4=被取代的杂芳基, R5=H, n=0, R3=Cl]

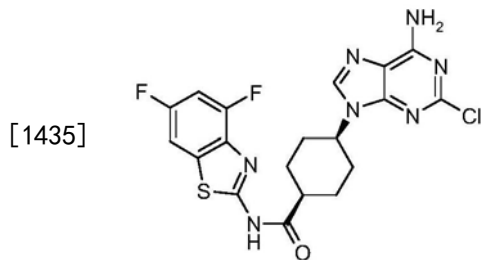


[1431] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 1.74-1.85 (m, 2H) 1.86-1.97 (m, 3H) 2.04-2.10 (m, 2H) 2.12-2.24 (m, 2H) 2.77-2.86 (m, 1H) 3.55 (s, 2H) 4.33-4.42 (m, 1H) 7.02 (br. s., 1H) 7.19 (s, 1H) 7.53 (br. s., 1H) 7.74 (br. s., 2H) 8.22 (s, 1H) 11.92 (br. s., 1H) .

[1432] HRMS (ESI⁺): C₁₇H₂₀ClN₈O₂S [M+H]⁺ 计算值435.1113; 实测值435.1114。

[1433] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-(4,6-二氟-1,3-苯并噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(I), 化合物167

[1434] [X=N, R1=CONR4R5, R4=被取代的杂芳基, R5=H, n=0, R3=Cl]

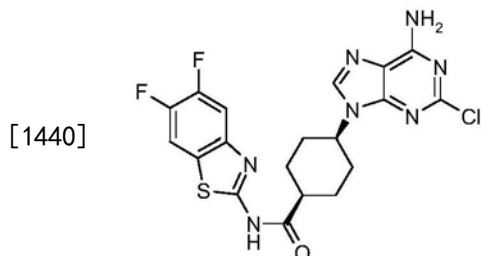


[1436] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 1.78-1.89 (m, 2H) 1.92-1.99 (m, 2H) 2.11-2.21 (m, 4H) 2.85-2.95 (m, 1H) 4.33-4.46 (m, 1H) 7.34-7.41 (m, 1H) 7.74 (br. s., 2H) 7.78-7.82 (m, 1H) 8.22 (s, 1H) 12.65 (br. s., 1H) .

[1437] HRMS (ESI⁺): C₁₉H₁₇ClF₂N₇OS [M+H]⁺ 计算值464.0867; 实测值464.0861。

[1438] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-(5,6-二氟-1,3-苯并噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(I), 化合物168

[1439] [X=N, R1=CONR4R5, R4=被取代的杂芳基, R5=H, n=0, R3=Cl]

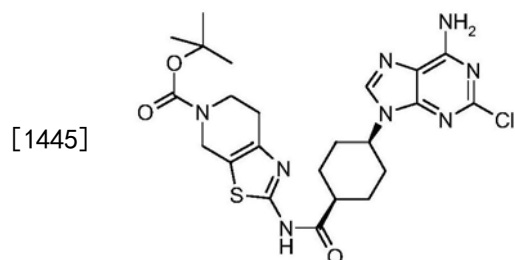


[1441] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 1.78-1.90 (m, 2H) 1.91-2.03 (m, 2H) 2.07-2.22 (m, 4H) 2.85-2.94 (m, 1H) 4.34-4.47 (m, 1H) 7.74 (br. s., 2H) 7.82 (dd, J=11.29, 7.17Hz, 1H) 8.14 (dd, J=10.29, 8.01Hz, 1H) 8.22 (s, 1H) 12.49 (br. s., 1H) .

[1442] HRMS (ESI⁺): C₁₉H₁₇ClF₂N₇OS[M+H]⁺ 计算值464.0867; 实测值464.0858。

[1443] 2-({[顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)环己基]羰基}氨基)-6,7-二氢[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-5(4H)-羧酸叔丁酯(I), 化合物169

[1444] [X=N, R1=CONR4R5, R4=被取代的杂芳基, R5=H, n=0, R3=C1]

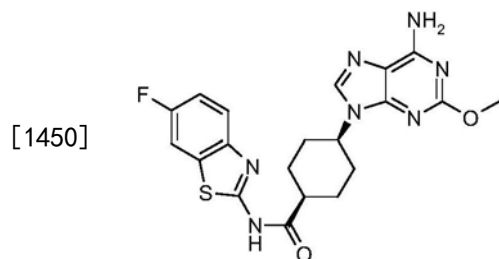


[1446] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 1.42 (s, 9H) 1.75-1.87 (m, 2H) 1.90-1.97 (m, 2H) 2.02-2.21 (m, 4H) 2.60-2.67 (m, 2H) 2.79-2.85 (m, 1H) 3.63 (t, J=5.72Hz, 2H) 4.33-4.42 (m, 1H) 4.49 (br. s., 2H) 7.74 (br. s., 2H) 8.20 (s, 1H) 11.99 (br. s., 1H) .

[1447] HRMS (ESI⁺): C₂₃H₃₀ClN₈O₃S[M+H]⁺ 计算值533.1845; 实测值533.1855。

[1448] 顺式-4-(6-氨基-2-甲氧基-9H-嘌呤-9-基)-N-(6-氟-1,3-苯并噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(I), 化合物170

[1449] [X=N, R1=CONR4R5, R4=被取代的杂芳基, R5=H, n=0, R3=OR6, R6=(C₁-C₆)烷基]

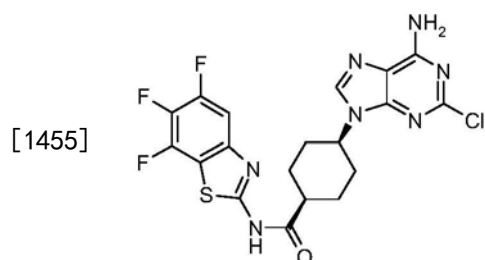


[1451] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 1.73-1.85 (m, 2H) 1.85-1.96 (m, 2H) 2.10-2.22 (m, 2H) 2.27-2.38 (m, 2H) 2.83-2.95 (m, 1H) 3.79 (s, 3H) 4.26-4.39 (m, 1H) 7.18 (br. s., 2H) 7.27 (td, J=8.77, 2.75Hz, 1H) 7.73 (dd, J=8.77, 4.80Hz, 1H) 7.89 (dd, J=8.69, 2.75Hz, 1H) 7.96 (s, 1H) 12.37 (br. s., 1H) .

[1452] HRMS (ESI⁺): C₂₀H₂₁FN₇O₂S[M+H]⁺ 计算值442.1456; 实测值442.1463。

[1453] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-(5,6,7-三氟-1,3-苯并噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(I), 化合物171

[1454] [X=N, R1=CONR4R5, R4=被取代的杂芳基, R5=H, n=0, R3=C1]



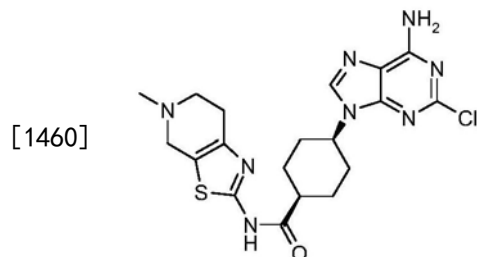
[1456] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 1.73-2.01 (m, 4H) 2.09-2.22 (m, 4H) 2.86-2.94 (m,

1H) 4.34-4.43 (m, 1H) 7.18 (br. s., 3H) 8.22 (s, 1H) 12.79 (br. s., 1H) .

[1457] HRMS (ESI+) : $C_{19}H_{16}ClF_3N_7OS$ [M+H]⁺ 计算值482.0772; 实测值482.0772。

[1458] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-(5-甲基-4,5,6,7-四氢[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)环己烷甲酰胺(I), 化合物173

[1459] [X=N, R1=CONR4R5, R4=被取代的杂芳基, R5=H, n=0, R3=C1]

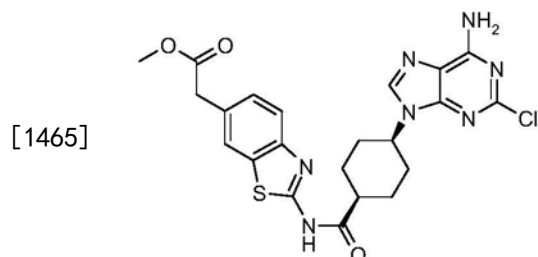


[1461] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 1.74-1.84 (m, 2H) 1.89-1.98 (m, 2H) 2.03-2.11 (m, 2H) 2.12-2.20 (m, 2H) 2.36 (s, 3H) 2.60-2.72 (m, 4H) 2.77-2.85 (m, 1H) 3.48 (br. s., 2H) 4.32-4.42 (m, 1H) 7.74 (br. s., 2H) 8.20 (s, 1H) 11.92 (br. s., 1H) .

[1462] HRMS (ESI+) : $C_{19}H_{24}ClN_8OS$ [M+H]⁺ 计算值447.1477; 实测值447.1466。

[1463] [2-({[顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)环己基]羰基}氨基)-1,3-苯并噻唑-6-基]乙酸甲酯(I), 化合物174

[1464] [X=N, R1=CONR4R5, R4=被取代的杂芳基, R5=H, n=0, R3=C1]

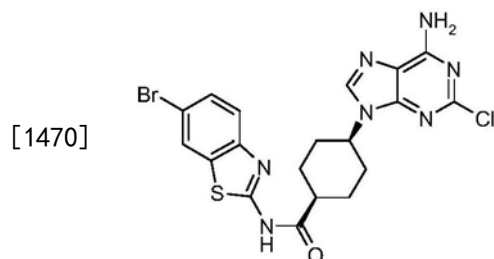


[1466] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 1.77-1.89 (m, 2H) 1.92-2.00 (m, 2H) 2.07-2.26 (m, 4H) 2.87-2.94 (m, 1H) 3.62 (s, 3H) 3.79 (s, 2H) 4.32-4.46 (m, 1H) 7.33 (dd, J=8.39, 1.68Hz, 1H) 7.68 (d, J=8.39Hz, 1H) 7.75 (br. s., 2H) 7.86 (d, J=1.22Hz, 1H) 8.23 (s, 1H) 12.35 (s, 1H) .

[1467] HRMS (ESI+) : $C_{22}H_{23}ClN_7O_3S$ [M+H]⁺ 计算值500.1266; 实测值500.1263。

[1468] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-(6-溴-1,3-苯并噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(I), 化合物175

[1469] [X=N, R1=CONR4R5, R4=被取代的杂芳基, R5=H, n=0, R3=C1]



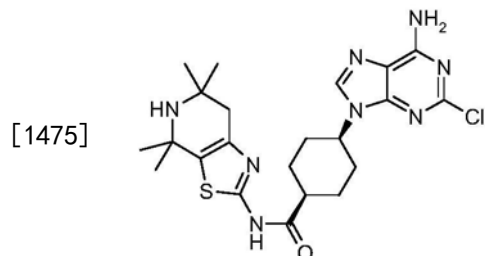
[1471] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 1.73-1.90 (m, 2H) 1.91-2.02 (m, 2H) 2.04-2.27 (m,

4H) 2.88-2.95 (m, 1H) 4.34-4.45 (m, 1H) 7.57 (dd, $J=8.54, 1.98\text{Hz}$, 1H) 7.67 (d, $J=8.54\text{Hz}$, 1H) 7.75 (br. s., 2H) 8.23 (s, 1H) 8.26 (d, $J=1.98\text{Hz}$, 1H) 12.46 (br. s., 1H) .

[1472] HRMS (ESI⁺) : $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{BrClN}_7\text{OS}[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值506.0160; 实测值506.0165。

[1473] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-(4,4,6,6-四甲基-4,5,6,7-四氢[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)环己烷甲酰胺(I), 化合物178

[1474] $[\text{X}=\text{N}, \text{R}_1=\text{CONR}_4\text{R}_5, \text{R}_4=\text{被取代的杂芳基}, \text{R}_5=\text{H}, n=0, \text{R}_3=\text{Cl}]$

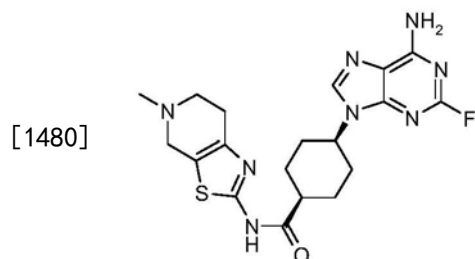


[1476] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.11 (s, 6H) 1.37 (s, 6H) 1.72-1.85 (m, 2H) 1.87-1.98 (m, 2H) 2.02-2.25 (m, 4H) 2.42 (s, 2H) 2.74-2.86 (m, 1H) 4.28-4.43 (m, 1H) 7.74 (br. s., 2H) 8.21 (s, 1H) 11.91 (br. s., 1H) .

[1477] HRMS (ESI⁺) : $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{ClN}_8\text{OS}[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值489.1947; 实测值489.1938。

[1478] 顺式-4-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-N-(5-甲基-4,5,6,7-四氢[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)环己烷甲酰胺(I), 化合物179

[1479] $[\text{X}=\text{N}, \text{R}_1=\text{CONR}_4\text{R}_5, \text{R}_4=\text{被取代的杂芳基}, \text{R}_5=\text{H}, n=0, \text{R}_3=\text{F}]$

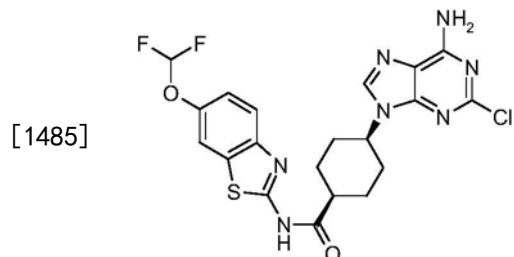


[1481] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.73-1.85 (m, 2H) 1.88-1.98 (m, 2H) 2.02-2.11 (m, 2H) 2.13-2.24 (m, 2H) 2.36 (s, 3H) 2.61-2.70 (m, 4H) 2.77-2.84 (m, 1H) 3.48 (s, 2H) 4.27-4.40 (m, 1H) 7.76 (br. s., 2H) 8.16 (s, 1H) 11.93 (s, 1H) .

[1482] HRMS (ESI⁺) : $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{FN}_8\text{OS}[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值431.1773; 实测值431.1768。

[1483] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-[6-(二氟甲氧基)-1,3-苯并噻唑-2-基]环己烷甲酰胺(I), 化合物180

[1484] $[\text{X}=\text{N}, \text{R}_1=\text{CONR}_4\text{R}_5, \text{R}_4=\text{被取代的杂芳基}, \text{R}_5=\text{H}, n=0, \text{R}_3=\text{Cl}]$



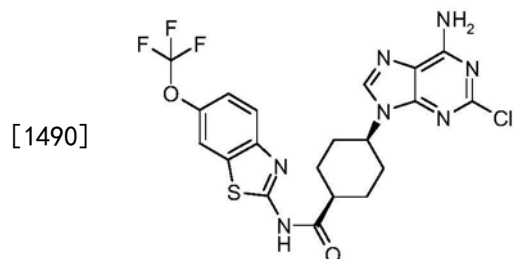
[1486] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.80-1.90 (m, 2H) 1.91-2.01 (m, 2H) 2.10-2.25 (m,

4H) 2.86-2.97 (m, 1H) 4.30-4.45 (m, 1H) 7.23 (t, J=74.12Hz, 1H) 7.25 (dd, J=8.69, 2.59Hz, 1H) 7.75 (br. s., 2H) 7.76 (d, J=8.69Hz, 3H) 7.88 (d, J=2.59Hz, 1H) 8.23 (s, 1H) 12.41 (br. s., 1H) .

[1487] HRMS (ESI+): $C_{20}H_{19}ClF_2N_7O_2S[M+H]^+$ 计算值494.0972; 实测值494.0965。

[1488] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-[6-(三氟甲氧基)-1,3-苯并噻唑-2-基]环己烷甲酰胺(I), 化合物181

[1489] [X=N, R1=CONR4R5, R4=被取代的杂芳基, R5=H, n=0, R3=C1]

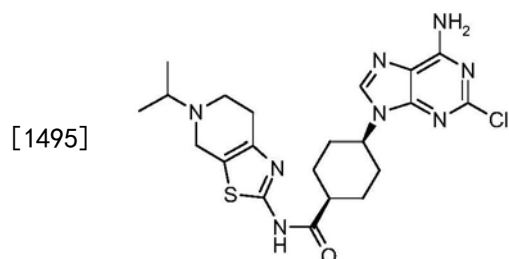


[1491] 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.79-1.92 (m, 2H) 1.93-2.02 (m, 2H) 2.10-2.25 (m, 4H) 2.85-2.94 (m, 1H) 4.30-4.46 (m, 1H) 7.41 (dd, J=8.62, 1.60Hz, 1H) 7.75 (br. s., 2H) 7.81 (d, J=8.62Hz, 1H) 8.12 (s, 1H) 8.23 (s, 1H) 12.50 (br. s., 1H) .

[1492] HRMS (ESI+): $C_{20}H_{18}ClF_3N_7O_2S[M+H]^+$ 计算值512.0878; 实测值512.0878。

[1493] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-[5-(丙-2-基)-4,5,6,7-四氢[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基]环己烷甲酰胺(I), 化合物182

[1494] [X=N, R1=CONR4R5, R4=被取代的杂芳基, R5=H, n=0, R3=C1]



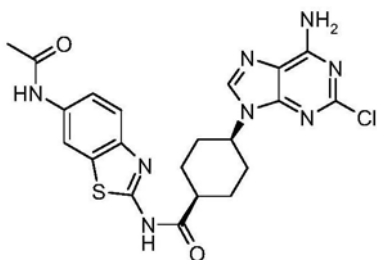
[1496] 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.05 (d, J=6.56Hz, 6H) 1.76-1.86 (m, 2H) 1.89-1.97 (m, 2H) 2.02-2.11 (m, 2H) 2.11-2.21 (m, 2H) 2.57-2.62 (m, 2H) 2.72-2.78 (m, 2H) 2.79-2.85 (m, 1H) 2.86-2.95 (m, 1H) 3.60 (s, 2H) 4.32-4.43 (m, 1H) 7.74 (br. s., 2H) 8.21 (s, 1H) 11.90 (br. s., 1H) .

[1497] HRMS (ESI+): $C_{21}H_{28}ClN_8OS[M+H]^+$ 计算值475.1790; 实测值475.1783。

[1498] 顺式-N-[6-(乙酰氨基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺(I), 化合物183

[1499] [X=N, R1=CONR4R5, R4=被取代的杂芳基, R5=H, n=0, R3=C1]

[1500]



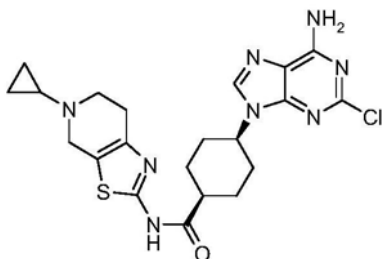
[1501] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.78-1.91 (m, 2H) 1.93-1.99 (m, 2H) 2.06 (s, 3H) 2.08-2.25 (m, 4H) 2.85-2.93 (m, 1H) 4.34-4.45 (m, 1H) 7.47 (dd, $J=8.69, 1.98\text{Hz}$, 1H) 7.65 (d, $J=8.69\text{Hz}$, 1H) 7.74 (br. s., 2H) 8.23 (s, 1H) 8.31 (d, $J=1.98\text{Hz}$, 1H) 10.08 (br. s., 1H) 12.29 (br. s., 1H).

[1502] HRMS (ESI+): $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{ClN}_8\text{O}_2\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值485.1270; 实测值485.1268。

[1503] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-(5-环丙基-4,5,6,7-四氢[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)环己烷甲酰胺(I), 化合物184

[1504] $[\text{X}=\text{N}, \text{R}_1=\text{CONR}_4\text{R}_5, \text{R}_4=\text{被取代的杂芳基}, \text{R}_5=\text{H}, n=0, \text{R}_3=\text{Cl}]$

[1505]



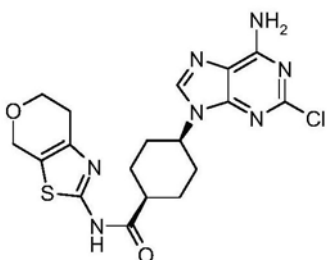
[1506] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0.36-0.43 (m, 2H) 0.45-0.53 (m, 2H) 1.74-1.84 (m, 2H) 1.88-1.96 (m, 2H) 2.03-2.09 (m, 2H) 2.10-2.21 (m, 2H) 2.58-2.65 (m, 2H) 2.77-2.84 (m, 1H) 2.88-2.95 (m, 2H) 3.69 (s, 2H) 4.33-4.42 (m, 1H) 7.74 (br. s., 2H) 8.20 (s, 1H) 11.92 (br. s., 1H).

[1507] HRMS (ESI+): $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{ClN}_8\text{OS}[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值473.1634; 实测值473.1628。

[1508] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-(6,7-二氢-4H-吡喃并[4,3-d][1,3]噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(I), 化合物185

[1509] $[\text{X}=\text{N}, \text{R}_1=\text{CONR}_4\text{R}_5, \text{R}_4=\text{被取代的杂芳基}, \text{R}_5=\text{H}, n=0, \text{R}_3=\text{Cl}]$

[1510]



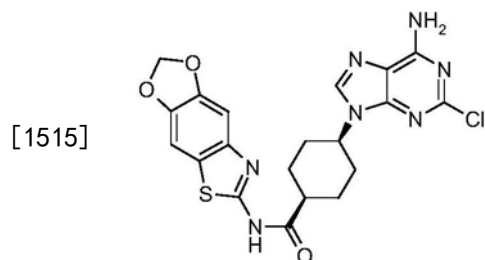
[1511] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.74-1.86 (m, 2H) 1.89-2.00 (m, 2H) 2.03-2.10 (m, 2H) 2.11-2.21 (m, 2H) 2.60-2.70 (m, 2H) 2.78-2.86 (m, 1H) 3.91 (t, $J=5.57\text{Hz}$, 2H) 4.33-4.44 (m, 1H) 4.68 (s, 2H) 7.74 (br. s., 2H) 8.21 (s, 1H) 12.00 (br. s., 1H).

[1512] HRMS (ESI+): $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{ClN}_7\text{O}_2\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值434.1161; 实测值434.1161。

[1513] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-([1,3]间二氧杂环戊烯并[4,5-f][1,

3] 苯并噻唑-6-基) 环己烷甲酰胺 (I), 化合物186

[1514] [X=N, R1=CONR4R5, R4=被取代的杂芳基, R5=H, n=0, R3=C1]

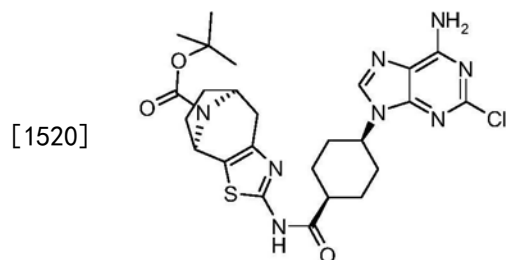


[1516] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.69-1.88 (m, 2H) 1.90-1.99 (m, 2H) 2.06-2.13 (m, 2H) 2.16-2.24 (m, 2H) 2.81-2.95 (m, 1H) 4.35-4.44 (m, 1H) 6.07 (s, 2H) 7.27 (s, 1H) 7.52 (s, 1H) 7.75 (br. s., 2H) 8.22 (s, 1H) 12.22 (br. s., 1H).

[1517] HRMS (ESI+): $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{ClN}_7\text{O}_3\text{S}$ [M+H] $^+$ 计算值472.0953; 实测值472.0949。

[1518] (5S, 8R) -2- ({[顺式-4- (6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基) 环己基] 羰基} 氨基) -5, 6, 7, 8-四氢-4H-5, 8-桥亚胺环庚三烯并[d][1, 3]噻唑-9-羧酸叔丁酯 (I), 化合物187

[1519] [X=N, R1=CONR4R5, R4=被取代的杂芳基, R5=H, n=0, R3=C1]

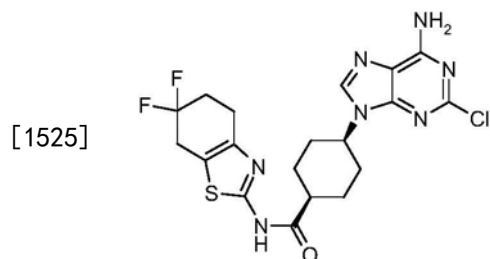


[1521] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.31 (s, 9H) 1.54-1.67 (m, 1H) (br. s., 1H) 1.71-1.85 (m, 4H) 1.86-1.99 (m, 2H) 1.99-2.31 (m, 6H) 2.40-2.47 (m, 1H) 2.79-2.83 (m, 1H) 3.05-3.16 (m, 1H) 4.27-4.48 (m, 2H) 4.93-5.01 (m, 1H) 7.74 (br. s., 2H) 8.21 (s, 1H) 11.96 (br. s., 1H).

[1522] HRMS (ESI+): $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{ClN}_8\text{O}_3\text{S}$ [M+H] $^+$ 计算值472.0953; 实测值472.0949。

[1523] 顺式-4- (6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基) -N- (6, 6-二氟-4, 5, 6, 7-四氢-1, 3-苯并噻唑-2-基) 环己烷甲酰胺 (I), 化合物188

[1524] [X=N, R1=CONR4R5, R4=被取代的杂芳基, R5=H, n=0, R3=C1]



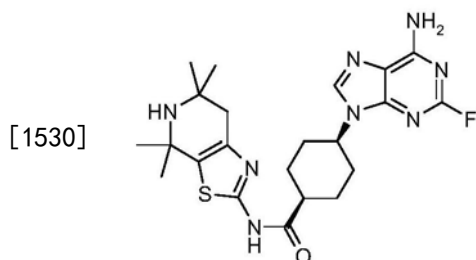
[1526] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.72-1.84 (m, 2H) 1.88-1.99 (m, 2H) 2.03-2.20 (m, 4H) 2.23-2.36 (m, 2H) 2.78 (t, J=6.63Hz, 2H) 2.79-2.85 (m, 1H) 3.27 (t, J=13.50Hz, 2H) 4.31-4.47 (m, 1H) 7.74 (br. s., 2H) 8.20 (s, 1H) 12.02 (br. s., 1H).

[1527] HRMS (ESI+): $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{ClF}_2\text{N}_7\text{OS}$ [M+H] $^+$ 计算值468.1180; 实测值468.1173。

[1528] 顺式-4- (6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基) -N- (4, 4, 6, 6-四甲基-4, 5, 6, 7-四氢[1, 3]

噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)环己烷甲酰胺(I),化合物190

[1529] [X=N,R1=CONR4R5,R4=被取代的杂芳基,R5=H,n=0,R3=F]

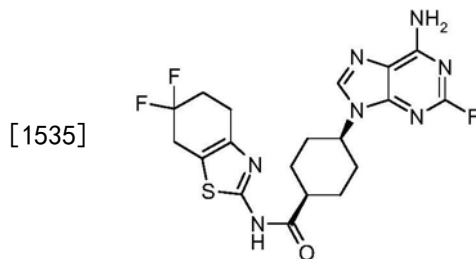


[1531] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.11 (s, 6H) 1.36 (s, 6H) 1.70-1.81 (m, 2H) 1.82-1.87 (br. s., 1H) 1.89-1.96 (m, 2H) 2.01-2.11 (m, 2H) 2.13-2.23 (m, 2H) 2.41 (s, 2H) 2.77-2.83 (m, 1H) 4.25-4.38 (m, 1H) 7.75 (br. s., 2H) 8.16 (s, 1H) 11.91 (br. s., 1H).

[1532] HRMS (ESI+): $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{FN}_8\text{OS}$ [M+H] $^+$ 计算值473.2242; 实测值473.2235。

[1533] 顺式-4-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-N-(6,6-二氟-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(I),化合物191

[1534] [X=N,R1=CONR4R5,R4=被取代的杂芳基,R5=H,n=0,R3=F]

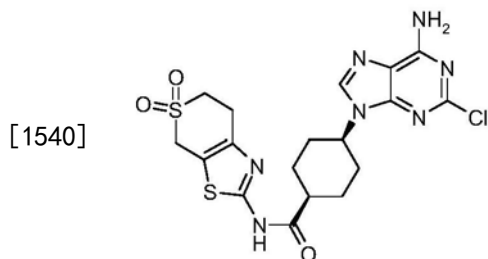


[1536] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.73-1.85 (m, 2H) 1.87-1.98 (m, 2H) 2.04-2.10 (m, 2H) 2.14-2.21 (m, 2H) 2.23-2.35 (m, 2H) 2.78 (t, J=6.71Hz, 2H) 2.80-2.85 (m, 1H) 3.27 (t, J=13.73Hz, 2H) 4.25-4.38 (m, 1H) 7.74 (br. s., 2H) 8.15 (s, 1H) 12.02 (br. s., 1H).

[1537] HRMS (ESI+): $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_7\text{OS}$ [M+H] $^+$ 计算值452.1475; 实测值452.1468。

[1538] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-(5,5-二氧化-6,7-二氢-4H-噻喃并[4,3-d][1,3]噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(I),化合物194

[1539] [X=N,R1=CONR4R5,R4=被取代的杂芳基,R5=H,n=0,R3=Cl]



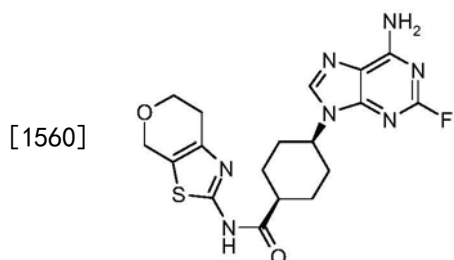
[1541] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.74-1.85 (m, 2H) 1.87-1.99 (m, 2H) 2.04-2.22 (m, 4H) 2.79-2.87 (m, 1H) 3.13 (t, J=6.41Hz, 2H) 3.48 (t, J=6.10Hz, 2H) 4.32-4.42 (m, 1H) 4.49 (s, 2H) 7.74 (br. s., 2H) 8.20 (s, 1H) 12.15 (br. s., 1H).

[1542] HRMS (ESI+): $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{ClN}_7\text{O}_3\text{S}_2$ [M+H] $^+$ 计算值482.0831; 实测值482.0831。

[1543] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-(6,6-二甲基-6,7-二氢-4H-吡喃并[4,

唑-2-基) 环己烷甲酰胺 (I), 化合物200

[1559] [X=N, R1=CONR4R5, R4=被取代的杂芳基, R5=H, n=0, R3=F]

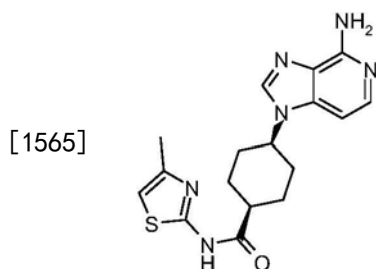


[1561] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.72-1.86 (m, 2H) 1.88-1.98 (m, 2H) 2.03-2.11 (m, 2H) 2.13-2.23 (m, 2H) 2.61-2.70 (m, 2H) 2.78-2.85 (m, 1H) 3.91 (t, J=5.57Hz, 2H) 4.29-4.40 (m, 1H) 4.68 (br. s., 2H) 7.74 (br. s., 2H) 8.16 (s, 1H) 12.00 (s, 1H).

[1562] HRMS (ESI+): $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{FN}_7\text{O}_2\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值418.1456; 实测值418.1457。

[1563] 顺式-4-(4-氨基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)-N-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基) 环己烷甲酰胺 (I), 化合物204

[1564] [X=CH, R1=CONR4R5, R4=被取代的杂芳基, R5=H, n=0, R3=H]

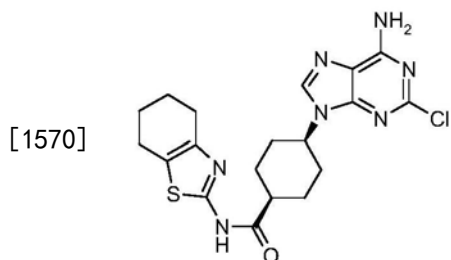


[1566] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.77-1.85 (m, 2H) 1.87-1.94 (m, 2H) 2.07-2.14 (m, 2H) 2.16-2.22 (m, 2H) 2.26 (s, 3H) 2.80-2.90 (m, 1H) 4.29-4.39 (m, 1H) 6.11 (s, 2H) 6.75 (s, 1H) 6.82 (d, J=5.80Hz, 1H) 7.64 (d, J=5.80Hz, 1H) 8.09 (s, 1H) 12.04 (br. s., 1H).

[1567] HRMS (ESI+): $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_6\text{O}\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值357.1492; 实测值357.1496。

[1568] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-(4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-基) 环己烷甲酰胺 (I), 化合物205

[1569] [X=N, R1=CONR4R5, R4=被取代的杂芳基, R5=H, n=0, R3=Cl]



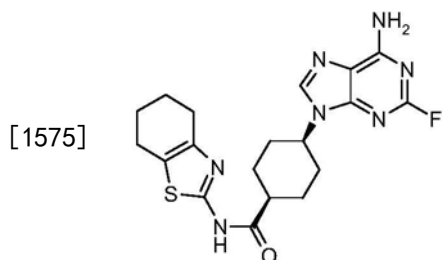
[1571] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.66-1.86 (m, 4H) 1.88-1.97 (m, 2H) 2.01-2.09 (m, 2H) 2.09-2.21 (m, 2H) 2.53-2.58 (m, 2H) 2.59-2.69 (m, 2H) 2.76-2.84 (m, 1H) 4.28-4.44 (m, 1H) 7.74 (br. s., 2H) 8.20 (s, 1H) 11.85 (s, 1H).

[1572] HRMS (ESI+): $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{ClN}_7\text{O}\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值432.1368; 实测值432.1373。

[1573] 顺式-4-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-N-(4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-基)

环己烷甲酰胺(I), 化合物206

[1574] [X=N, R1=CONR4R5, R4=被取代的杂芳基, R5=H, n=0, R3=F]



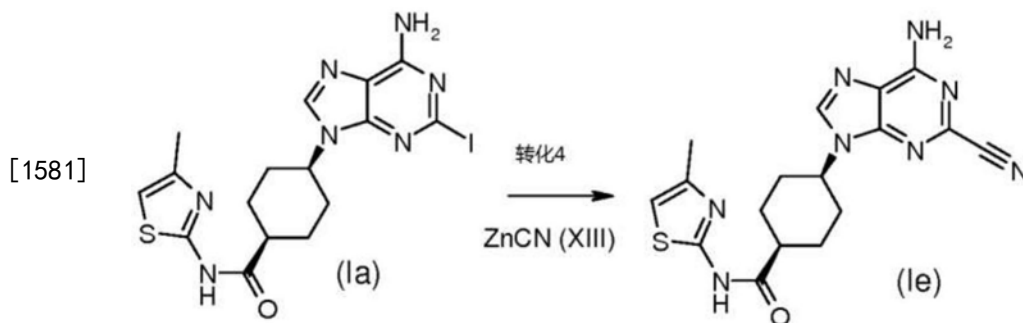
[1576] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.71-1.84 (m, 6H) 1.88-1.97 (m, 2H) 2.02-2.11 (m, 2H) 2.11-2.23 (m, 2H) 2.54-2.56 (m, 2H) 2.61-2.66 (m, 2H) 2.76-2.82 (m, 1H) 4.28-4.37 (m, 1H) 7.74 (br. s., 2H) 8.15 (s, 1H) 11.85 (br. s., 1H).

[1577] HRMS (ESI+): $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{FN}_7\text{OS}$ [M+H] $^+$ 计算值416.1664; 实测值416.1666。

[1578] 实施例15

[1579] 顺式-4-(6-氨基-2-氰基-9H-嘌呤-9-基)-N-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(I), 化合物102

[1580] [X=N, R1=CONR4R5, R4=被取代的杂芳基, R5=H, n=0, R3=氰基]



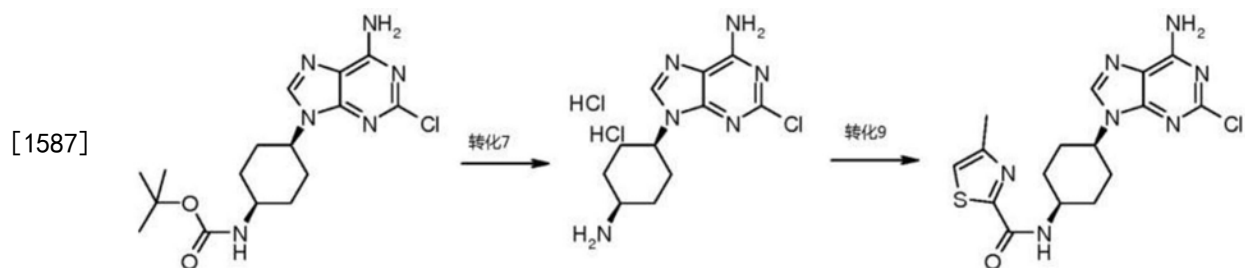
[1582] 将顺式-4-(6-氨基-2-碘-9H-嘌呤-9-基)-N-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(Ia) (228mg, 0.058mmol)、ZnCN(XIII) (17mg, 0.145mmol) 和Pd(PPh₃)₄ (13mg, 0.012mmol) 装入微波小瓶中, 并且溶解在干燥的DMF (2mL) 中。将混合物在微波辐照下于120℃加热持续1h。相同的微波辐照循环被重复另一次。混合物用EtOAc稀释, 用水和盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并且过滤。在减压下除去溶剂之后, 标题化合物通过制备HPLC纯化, 并且分离为白色固体 (2mg, 10%)。

[1583] ^1H NMR (499.7MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.77-1.87 (m, 2H), 1.92-1.99 (m, 2H), 2.06-2.14 (m, 2H), 2.14-2.24 (m, 2H), 2.25 (d, J=0.9Hz, 3H), 2.79-2.84 (m, 1H), 4.43-4.50 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 7.91 (br. s., 2H), 8.46 (s, 1H), 12.01 (br. s., 1H)。

[1584] HRMS (ESI+): $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_8\text{OS}$ [M+H] $^+$ 计算值383.1397; 实测值383.14。

[1585] 实施例16

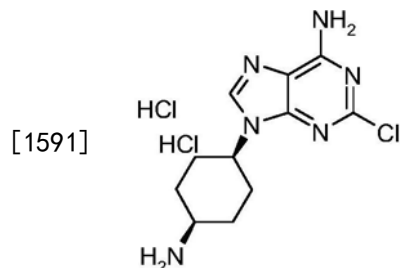
[1586] N-[顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)环己基]-4-甲基-1,3-噻唑-2-甲酰胺(I), 化合物139



[1588] 转化7

[1589] 9-(顺式-4-氨基环己基)-2-氯-9H-嘌呤-6-胺二盐酸盐(I), 化合物193

[1590] [X=N, R1=NR4R5, R4=R5=H, n=0, R3=Cl]



[1592] 将[顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)环己基]氨基甲酸叔丁酯(72mg, 0.196mmol)用HCl在二噁烷(4mL)中的4M溶液在室温处理持续3h。然后在减压下除去溶剂, 并且真空下干燥产物(65mg, 定量收率)。

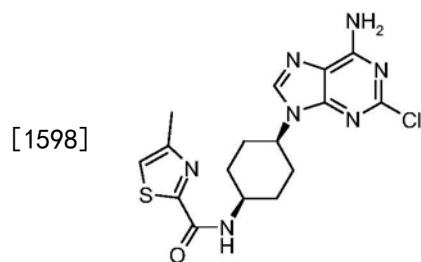
[1593] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 1.88 (m, 6H) 2.19-2.34 (m, 2H) 3.64-3.74 (m, 1H) 4.37-4.49 (m, 1H) 4.38-4.48 (m, 1H) 7.78 (br. s., 2H) 8.11 (br. s., 3H) 8.40 (s, 1H) .

[1594] HRMS (ESI $^{+}$): $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{ClN}_6$ [M+H] $^{+}$ 计算值267.1120; 实测值267.1120。

[1595] 转化9

[1596] N-[顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)环己基]-4-甲基-1,3-噻唑-2-甲酰胺 (I), 化合物139

[1597] [X=N, R1=NR4COR5, R4=H, R5=被取代的杂芳基, n=0, R3=Cl]



[1599] 向9-(顺式-4-氨基环己基)-2-氯-9H-嘌呤-6-胺二盐酸盐(20mg, 0.059mmol)在DMA (4mL)中的溶液添加TBTU (28mg, 0.088mmol)、DIPEA (0.03mL, 0.177mmol)和4-甲基-1,3-噻唑-2-羧酸(XVII) (10mg, 0.071mmol)。将混合物在搅拌下过夜。在用AcOEt稀释之后, 有机层用饱和 NaHCO_3 溶液、水和盐水洗涤。将有机层经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并且在减压下处理至干燥。标题产物通过柱色谱法(洗脱剂AcOEt, AcOEt:MeOH=95:5)纯化, 并且作为黄色固体回收(7.5mg, 32%)。

[1600] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 1.76-1.84 (m, 2H) 1.86-1.96 (m, 4H) 2.21-2.34 (m, 2H) 4.13-4.21 (m, 1H) 4.39-4.49 (m, 1H) 7.61 (s, 1H) 7.75 (br. s., 2H) 8.40 (s, 1H) 8.53 (d, J=

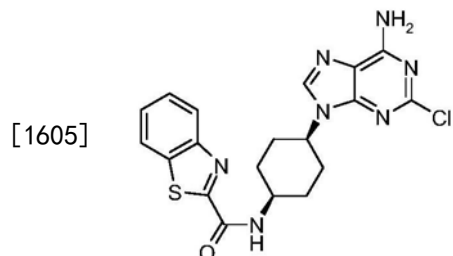
8.08Hz, 1H) .

[1601] HRMS (ESI+) : $C_{16}H_{19}ClN_7OS[M+H]^+$ 计算值392.1055; 实测值392.1052。

[1602] 以类似的方式操作, 但采用适当取代的化合物, 获得以下化合物:

[1603] N-[顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)环己基]-1,3-苯并噻唑-2-甲酰胺(I), 化合物140

[1604] [X=N, R1=NR4COR5, R4=H, R5=被取代的杂芳基, n=0, R3=C1]

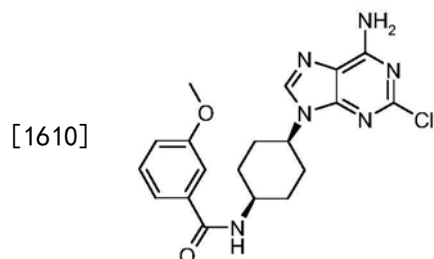


[1606] 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.78-2.02 (m, 6H) 2.28-2.35 (m, 2H) 4.19-4.30 (m, 1H) 4.41-4.50 (m, 1H) 7.59 (dt, J=8.1, 1Hz, 1H) 7.64 (dt, J=8.1, 1Hz, 2H) 7.76 (br. s., 2H) 8.18 (d, J=8.1Hz, 1H) 8.25 (d, J=8.1Hz, 1H) 8.42 (s, 1H) 8.97 (d, J=7.93Hz, 1H) .

[1607] HRMS (ESI+) : $C_{19}H_{19}ClN_7OS[M+H]^+$ 计算值428.1055; 实测值428.1057。

[1608] N-[顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)环己基]-3-甲氧基苯甲酰胺(I), 化合物144

[1609] [X=N, R1=NR4COR5, R4=H, R5=被取代的芳基, n=0, R3=C1]



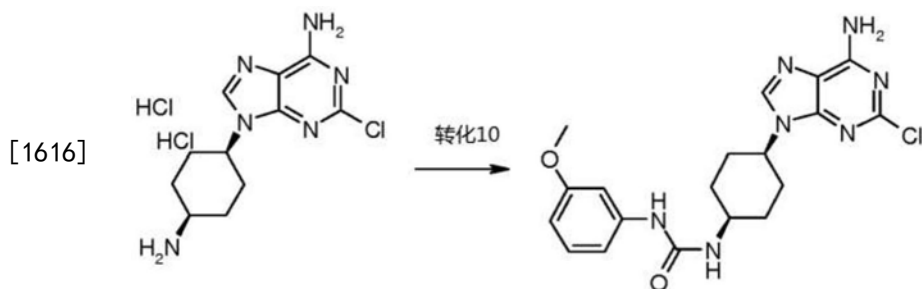
[1611] 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.73-1.82 (m, 2H) 1.84-1.97 (m, 4H) 2.22-2.34 (m, 2H) 3.81 (s, 3H) 4.12-4.18 (m, 1H) 4.36-4.44 (m, 1H) 7.11 (ddd, J=8.12, 2.71, 0.91Hz, 1H) 7.35-7.38 (m, 1H) 7.39 (t, J=8.12Hz, 1H) 7.44-7.47 (m, 1H) 7.75 (br. s., 2H) 8.11 (d, J=7.02Hz, 1H) 8.30 (s, 1H) .

[1612] HRMS (ESI+) : $C_{19}H_{22}ClN_6O_2[M+H]^+$ 计算值401.1488; 实测值401.1483。

[1613] 实施例17

[1614] 1-[顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)环己基]-3-(3-甲氧基苯基)脲(I), 化合物197

[1615] [X=N, R1=NR4CONR4R5, R4=H, R5=被取代的芳基, n=0, R3=C1]



[1617] 用DIPEA (0.05mL, 0.296mmol) 和3-甲氧基苯基异氰酸酯 (XVIII) (0.015mL, 0.111mmol) 处理在DCM (4mL) 中的9-(顺式-4-氨基环己基)-2-氯-9H-嘌呤-6-胺二盐酸盐 (25mg, 0.074mmol)。将混合物在室温在搅拌下持续3h, 然后将反应用水猝灭。混合物用DCM萃取, 并且有机层用水和盐水洗涤。在用 Na_2SO_4 处理并且过滤之后, 在减压下除去溶剂。标题化合物通过快速色谱法 (洗脱剂DCM, DCM:MeOH=98:2) 纯化, 并且分离为白色固体 (9.5mg, 31%)。

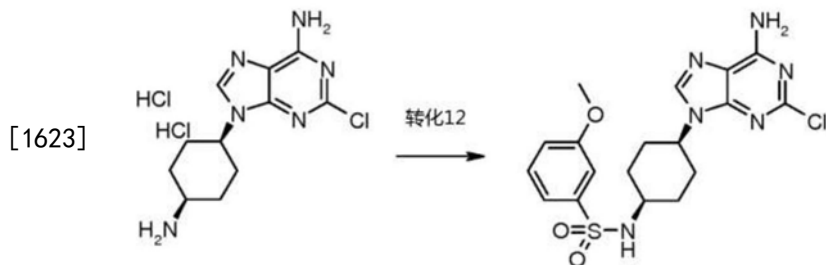
[1618] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.69-1.87 (m, 4H) 1.90-2.07 (m, 4H) 3.71 (s, 3H) 3.84-3.93 (m, 1H) 4.29-4.41 (m, 1H) 6.41-6.51 (m, 2H) 6.85 (dd, $J=8.08, 1.22\text{Hz}$, 1H) 7.12 (t, $J=8.08\text{Hz}$, 1H) 7.15 (t, $J=2.14\text{Hz}$, 1H) 7.76 (br. s., 2H) 8.23 (s, 1H) 8.32 (s, 1H)。

[1619] HRMS (ESI+): $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{ClN}_7\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值416.1597; 实测值416.1596。

[1620] 实施例18

[1621] N-[顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)环己基]-3-甲氧基苯磺酰胺 (I), 化合物141

[1622] $[\text{X}=\text{N}, \text{R}_1=\text{NR}_4\text{SO}_2\text{R}_6, \text{R}_4=\text{H}, \text{R}_6=\text{被取代的芳基}, n=0, \text{R}_3=\text{Cl}]$



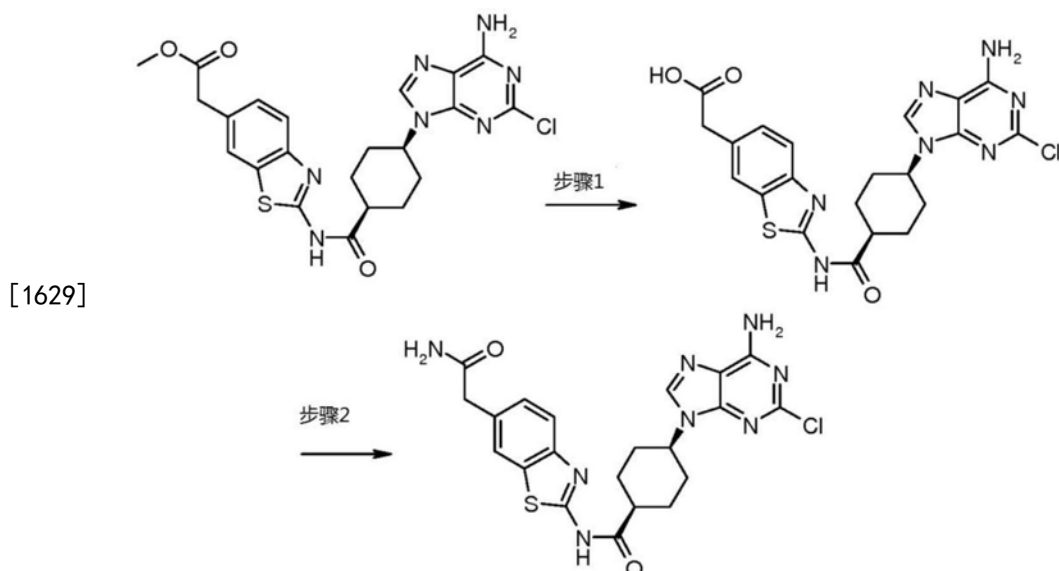
[1624] 用DIPEA (0.04mL, 0.236mmol) 和3-甲氧基苯基磺酰氯 (XX) (0.01mL, 0.065mmol) 处理在DCM (4mL) 中的9-(顺式-4-氨基环己基)-2-氯-9H-嘌呤-6-胺二盐酸盐 (20mg, 0.059mmol)。将混合物在室温在搅拌下持续3h, 然后用水猝灭反应。混合物用DCM萃取, 并且有机层用水和盐水洗涤。在用 Na_2SO_4 处理并且过滤之后, 在减压下除去溶剂。标题化合物通过快速色谱法 (洗脱剂AcOEt, AcOEt:MeOH=95:5) 纯化, 并且分离为白色固体 (15mg, 56%)。

[1625] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.50-1.68 (m, 4H) 1.59-1.71 (m, 2H) 2.01-2.17 (m, 2H) 3.36-3.42 (m, 1H) 3.82 (s, 3H) 4.19-4.30 (m, 1H) 7.20 (ddd, $J=8.24, 2.59, 0.92\text{Hz}$, 1H) 7.36-7.40 (m, 1H) 7.41-7.46 (m, 1H) 7.52 (t, $J=8.24\text{Hz}$, 1H) 7.75 (br. s., 2H) 7.86 (d, $J=7.32\text{Hz}$, 1H) 8.24 (s, 1H)。

[1626] HRMS (ESI+): $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{ClN}_6\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值437.1157; 实测值437.1163。

[1627] 实施例19

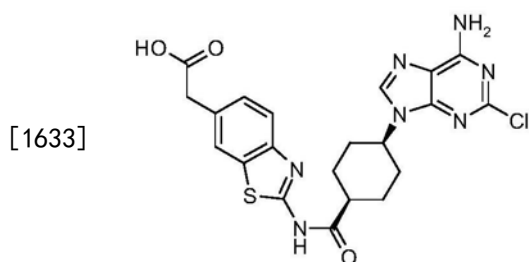
[1628] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-[6-(2-氨基-2-氧代乙基)-1,3-苯并噻唑-2-基]环己烷甲酰胺 (I), 化合物177



[1630] 步骤1

[1631] [2-([顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)环己基]羰基}氨基)-1,3-苯并噻唑-6-基]乙酸(I), 化合物176

[1632] [X=N, R1=CONR4R5, R4=被取代的杂芳基, R5=H, n=0, R3=C1]



[1634] 将[2-([顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)环己基]羰基}氨基)-1,3-苯并噻唑-6-基]乙酸甲酯(33mg, 0.066mmol)在THF(1.4mL)和水(2.8mL)中的悬浮液在室温用2N NaOH(0.1mL, 0.198mmol)处理持续2h。在用2N HCl(0.1mL)猝灭之后, 过滤沉淀物, 并且标题化合物被分离为白色固体(22mg, 67%)。

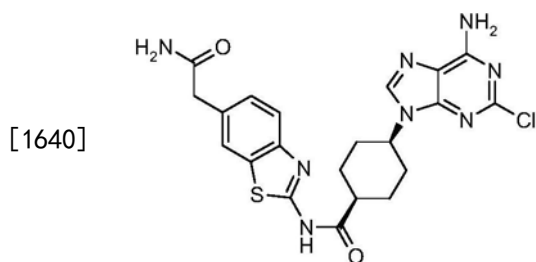
[1635] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.78-1.91 (m, 2H) 1.91-2.03 (m, 2H) 2.08-2.26 (m, 4H) 2.87-2.95 (m, 1H) 3.67 (s, 2H) 4.34-4.45 (m, 1H) 7.32 (dd, $J=8.39, 1.22\text{Hz}$, 1H) 7.67 (d, $J=8.39\text{Hz}$, 1H) 7.75 (br. s., 2H) 7.84 (d, $J=1.22\text{Hz}$, 1H) 8.24 (s, 1H) 12.34 (br. s., 2H)。

[1636] HRMS (ESI $^+$): $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{ClN}_7\text{O}_3\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值486.1110; 实测值486.1111。

[1637] 步骤2

[1638] 顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-[6-(2-氨基-2-氧代乙基)-1,3-苯并噻唑-2-基]环己烷甲酰胺(I), 化合物177

[1639] [X=N, R1=CONR4R5, R4=被取代的杂芳基, R5=H, n=0, R3=C1]



[1641] 将[2-({[顺式-4-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)环己基]羰基}氨基)-1,3-苯并噻唑-6-基]乙酸(17mg,0.035mmol)、TBTU(17mg,0.052mmol)、DIPEA(0.018mL,0.139mmol)和NH₄Cl(4mg,0.069mmol)在DMA(3mL)中的溶液在室温在搅拌下过夜。在用EtOAc稀释之后,混合物用饱和NaHCO₃溶液、水和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并且过滤。标题化合物被分离为白色固体(10mg,65%)。

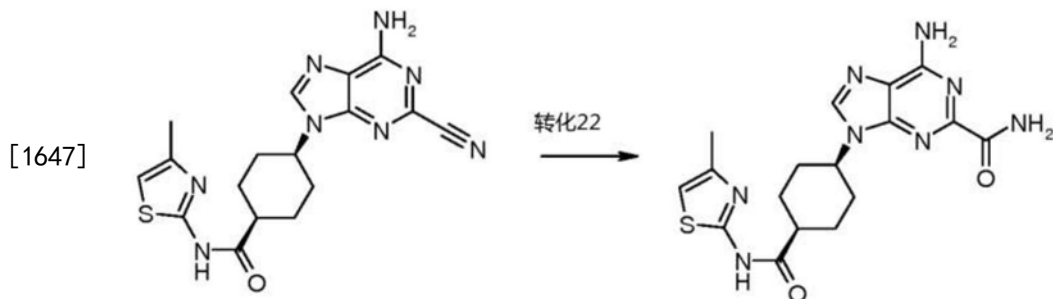
[1642] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δppm 1.78-1.91(m,2H) 1.91-2.02(m,2H) 2.09-2.25(m,4H) 2.84-2.96(m,1H) 3.47(s,2H) 4.30-4.48(m,1H) 6.91(br.s.,1H) 7.32(dd,J=8.31,1.45Hz,1H) 7.46-7.52(m,2H) 7.66(d,J=8.24Hz,1H) 7.75(br.s.,2H) 7.82(s,1H) 8.24(s,1H) 12.33(br.s.,1H)。

[1643] HRMS(ESI⁺):C₂₁H₂₂ClN₈O₂S[M+H]⁺计算值485.1270;实测值485.1266。

[1644] 实施例20

[1645] 6-氨基-9-{顺式-4-[(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)氨基甲酰基]环己基}-9H-嘌呤-2-甲酰胺(I),化合物146

[1646] [X=N,R1=CONR₄R₅,R₄=被取代的杂芳基,R₅=H,n=0,R₃=CONR₄R₅,R₄=R₅=H]



[1648] 转化22

[1649] 将顺式-4-(6-氨基-2-氰基-9H-嘌呤-9-基)-N-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)环己烷甲酰胺(98mg,0.256mmol)在1,2-二氯苯(12mL)中的溶液用InCl₃(6mg,0.026mmol)和乙醛肟(0.31mL,5.12mmol)处理,并且在120℃加热持续3h。让混合物达到室温,用DCM稀释,并且用水洗涤。将水层用正丁醇萃取3次,并且将有机层在减压下蒸发至干燥。在柱色谱法(洗脱剂DCM,DCM:MeOH=95:5至85:15)之后,标题化合物被分离为淡黄色固体(26mg,25%)。

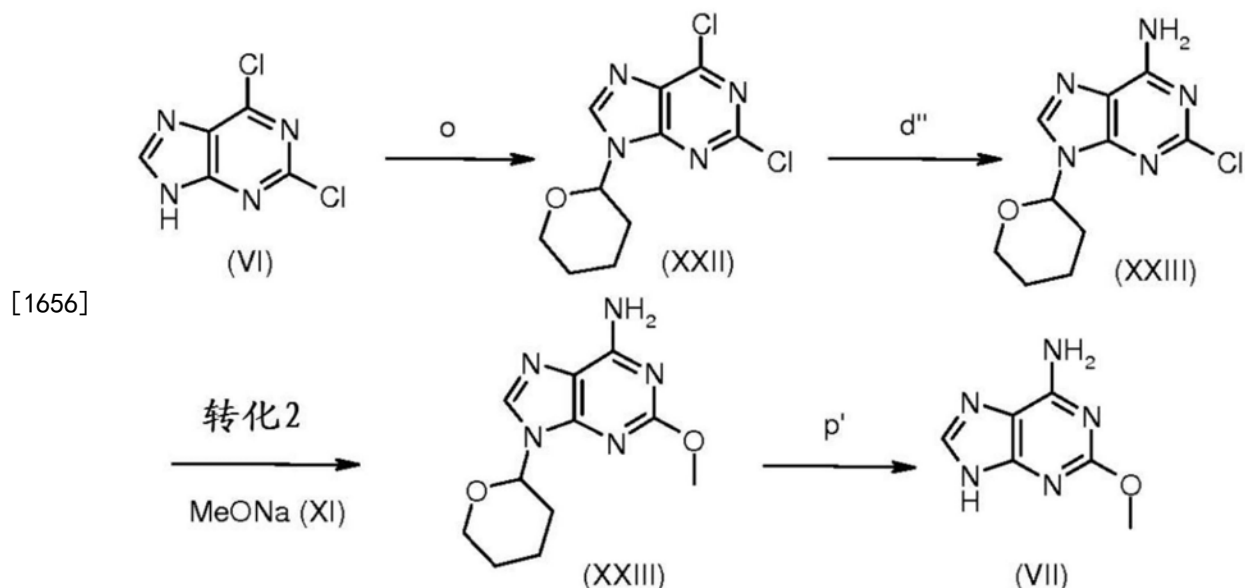
[1650] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δppm 1.75-1.83(m,2H) 1.86-1.96(m,2H) 2.06-2.15(m,2H) 2.26(s,3H) 2.32-2.45(m,2H) 2.79-2.88(m,1H) 4.44-4.55(m,1H) 6.73(s,1H) 7.43(br.s.,2H) 7.57(br.s.,1H) 7.92(br.s.,1H) 8.29(s,1H) 12.03(br.s.,1H)。

[1651] HRMS(ESI⁺):C₁₇H₂₁N₈O₂S[M+H]⁺计算值485.1270;实测值485.1266。

[1652] 制备

[1653] 制备1

[1654] 2-甲氧基-9H-嘌呤-6-胺 (VII)

[1655] [X=N, R3=OR6, R6=(C₁-C₆) 烷基]

[1657] 步骤o

[1658] 2,6-二氯-9-(四氢-2H-吡喃-2-基)-9H-嘌呤 (XXII)

[1659] [X=N, R3=Cl, PG'=四氢吡喃基]

[1660] 将2,6-二氯嘌呤(VI) (1g, 5.29mmol)、3,4-二氢-2H-吡喃(DHP) (0.525mL, 9mmol) 和对甲苯磺酸单水合物(10mg, 0.053mmol) 添加到在50℃加热的EtOAc (20mL)。溶液保持在60℃持续2h。在冷却至室温并且用33%氨水(1mL)猝灭之后,混合物用EtOAc稀释,并且用水和盐水洗涤。有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并且真空蒸发至干燥。在柱色谱法(洗脱剂己烷:EtOAc=9:1)之后,获得作为白色固体的标题化合物(840mg, 60%)。

[1661] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 1.52-1.67 (m, 2H) 1.69-1.82 (m, 1H) 1.92-2.04 (m, 2H) 2.19-2.32 (m, 1H) 3.68-3.79 (m, 1H) 3.96-4.08 (m, 1H) 5.74 (dd, J=10.90, 2.21Hz, 1H) 8.96 (s, 1H)。

[1662] HRMS (ESI+): C₁₀H₁₀Cl₂N₄NaO [M+Na]⁺ 计算值295.0124; 实测值295.0129。

[1663] 步骤d''

[1664] 2-氯-9-(四氢-2H-吡喃-2-基)-9H-嘌呤-6-胺 (XXIII)

[1665] [X=N, R3=Cl, PG'=四氢吡喃基]

[1666] 将2,6-二氯-9-(四氢-2H-吡喃-2-基)-9H-嘌呤 (XXII) (834mg, 3.06mmol) 在密封管中在100℃用7N甲醇氨溶液(10mL)处理持续3h。在冷却至室温时,白色沉淀物形成。添加水(5mL),并且使悬浮液在搅拌下持续1.5h。将白色固体过滤,用水洗涤并且干燥,得到600mg (77%)的标题化合物。

[1667] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 1.43-1.63 (m, 2H) 1.65-1.83 (m, 1H) 1.88-2.04 (m, 2H) 2.13-2.28 (m, 1H) 3.63-3.73 (m, 1H) 3.96-4.02 (m, 1H) 5.55 (dd, J=10.98, 1.98Hz, 1H) 7.81 (br. s., 2H) 8.36 (s, 1H)。

[1668] HRMS (ESI+): C₁₀H₁₃ClN₅O [M+H]⁺ 计算值254.0803; 实测值254.0807。

[1669] 转化2

[1670] 2-甲氧基-9-(四氢-2H-吡喃-2-基)-9H-嘌呤-6-胺 (XXIII)

[1671] $[X=N, R3=OR6, R6=(C_1-C_6) \text{ 烷基}, PG'= \text{四氢吡喃基}]$

[1672] 将2-氯-9-(四氢-2H-吡喃-2-基)-9H-嘌呤-6-胺 (XXIII) (530mg, 2.08mmol) 和 MeONa (XI) (451mg, 8.34mmol) 在干燥 MeOH (10mL) 中的溶液在微波辐照下在 120℃ 加热持续 1h。在减压下蒸发之后, 将残余物溶解在 DCM 中, 并且用水和盐水洗涤溶液。有机层经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并且真空蒸发至干燥, 得到作为白色固体的标题化合物 (450mg, 86%)。

[1673] 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.50-1.62 (m, 2H) 1.64-1.77 (m, 1H) 1.84-2.01 (m, 2H) 2.15-2.31 (m, 1H) 3.54-3.71 (m, 1H) 3.81 (s, 3H) 3.96-4.02 (m, 1H) 5.49 (dd, $J=11.06$, 2.21Hz, 1H) 7.27 (br. s., 2H) 8.12 (s, 1H)。

[1674] HRMS (ESI+): $C_{11}H_{16}N_5O_2$ $[M+H]^+$ 计算值 250.1299; 实测值 250.1303。

[1675] 步骤p'

[1676] 2-甲氧基-9H-嘌呤-6-胺 (VII)

[1677] $[X=N, R3=OR6, R6=(C_1-C_6) \text{ 烷基}]$

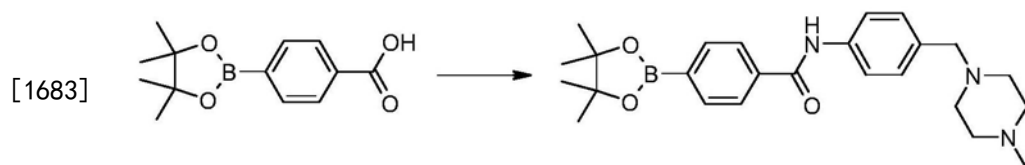
[1678] 将2-甲氧基-9-(四氢-2H-吡喃-2-基)-9H-嘌呤-6-胺 (XXIII) (350mg, 1.4mmol) 和 $CuCl_2$ (190mg, 1.4mmol) 在 EtOH/ H_2O 95:5 (5mL) 中的混合物在 85℃ 加热持续 2h。在减压下除去溶剂之后, 将残余物溶解在 EtOAc 中, 用 33% 氨水、水和盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并且真空蒸发至干燥。产物通过柱色谱法 (洗脱剂 EtOAc: 己烷 = 6:4 至 8:2) 纯化, 并且分离为白色固体 (192mg, 83%)。

[1679] 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.78 (s, 3H) 7.11 (br. s., 2H) 7.87 (s, 1H) 12.60 (br. s., 1H)。

[1680] HRMS (ESI+): $C_6H_8N_5O$ $[M+H]^+$ 计算值 166.0724; 实测值 166.0715。

[1681] 制备2

[1682] N-{4-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]苯基}-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酰胺



[1684] 使 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酸 (154mg, 0.605mmol)、TBTU (232mg, 0.725mmol)、4-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]苯胺 (150mg, 0.725mmol) 和 DIPEA (0.155mL, 0.907mmol) 在 DMA (7mL) 中的溶液在室温在搅拌下过夜。混合物用 EtOAc 稀释, 用饱和 $NaHCO_3$ 溶液、水和盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并且在减压下处理至干燥。在用 Et_2O 处理之后, 固体被过滤, 并且在没有任何进一步纯化的情况下被使用。

[1685] HRMS (ESI+): $C_{25}H_{35}BN_3O_3$ $[M+H]^+$ 计算值 436.2766; 实测值 436.2762。

[1686] 以类似的方式操作, 但采用适当取代的试剂, 获得以下化合物:

[1687] N-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]甲基}苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酰胺

[1688] HRMS (ESI+): $C_{27}H_{39}BN_3O_3$ $[M+H]^+$ 计算值 464.3079; 实测值 464.3084。

[1689] N-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]甲基}苯基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酰胺

[1690] HRMS (ESI⁺): C₂₇H₃₉BN₃O₃ [M+H]⁺ 计算值464.3079; 实测值464.3071。

[1691] N-{4-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]苯基}-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酰胺

[1692] HRMS (ESI⁺): C₂₅H₃₅BN₃O₃ [M+H]⁺ 计算值436.2766; 实测值436.2769。

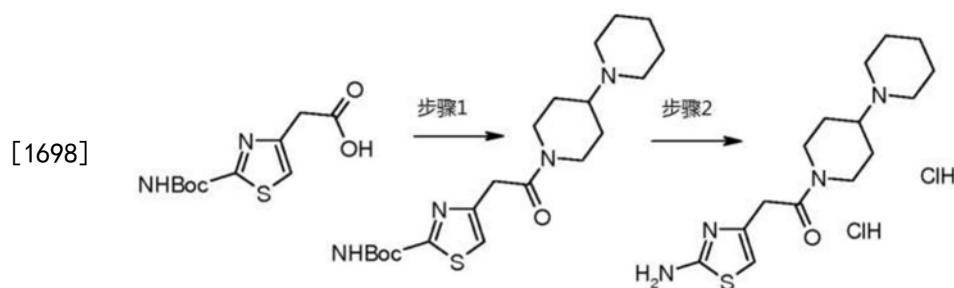
[1693] {3-[(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)氨基甲酰基]苯基}硼酸

[1694] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 2.31 (s, 3H) 6.82 (s, 1H) 7.49 (t, J=7.60Hz, 1H) 7.99 (d, J=7.32Hz, 1H) 8.06-8.12 (m, 1H) 8.23 (br. s., 2H) 8.45 (s, 1H) 12.47 (br. s., 1H)。

[1695] HRMS (ESI⁺): C₁₁H₁₂BN₂O₃S [M+H]⁺ 计算值262.0693; 实测值262.0695。

[1696] 制备3

[1697] 2-(2-氨基-1,3-噻唑-4-基)-1-(1,4'-联哌啶-1'-基)乙酮二盐酸盐



[1699] 步骤1

[1700] {4-[2-(1,4'-联哌啶-1'-基)-2-氧代乙基]-1,3-噻唑-2-基}氨基甲酸叔丁酯

[1701] 使{2-[(叔丁氧羰基)氨基]-1,3-噻唑-4-基}乙酸(250mg, 0.968mmol)、TBTU(326mg, 1.016mmol)、1,4'-联哌啶(257mg, 1.452mmol)和DIPEA(0.331mL, 1.936mmol)在DMA(8mL)中的溶液在室温在搅拌下过夜。混合物用EtOAc稀释, 用饱和NaHCO₃溶液、水和盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并且过滤。标题化合物通过柱色谱法(洗脱剂DCM:7N在MeOH中的NH₃=95:5)纯化, 并且分离为白色固体(356mg, 96%)。

[1702] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 1.12-1.28 (m, 2H) 1.30-1.39 (m, 2H) 1.41-1.49 (m, 4H) 1.47 (s, 9H) 1.56-1.76 (m, 2H) 2.27-2.44 (m, 5H) 2.46-2.54 (m, 1H) 2.86-2.97 (m, 1H) 3.64 (d, J=3.5Hz, 2H) 3.93 (d, J=13.42Hz, 1H) 4.37 (d, J=12.81Hz, 1H) 6.80 (s, 1H) 11.39 (br. s., 1H)。

[1703] HRMS (ESI⁺): C₂₀H₃₃N₄O₃S [M+H]⁺ 计算值409.2268; 实测值409.2275。

[1704] 以类似的方式操作, 但采用适当取代的试剂, 获得以下化合物:

[1705] {4-[2-({4-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]-3-(三氟甲基)苯基}氨基)-2-氧代乙基]苯基}氨基甲酸叔丁酯

[1706] HRMS (ESI⁺): C₂₆H₃₄F₃N₄O₃ [M+H]⁺ 计算值507.2578; 实测值507.2571。

[1707] {4-[2-({4-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]苯基}氨基)-2-氧代乙基]苯基}氨基甲酸叔丁酯

[1708] HRMS (ESI⁺): C₂₅H₃₅N₄O₃ [M+H]⁺ 计算值439.2704; 实测值439.2705。

[1709] 4-氨基-N-环己基苯甲酰胺

[1710] ¹H NMR (401MHz, DMSO-d₆) δppm 1.02-1.18 (m, 1H) 1.20-1.40 (m, 4H) 1.55-1.65 (m,

¹H) 1.66-1.82 (m, 4H) 3.60-3.78 (m, 1H) 5.52 (s, 2H) 6.50 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.55 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.64 (d, J=8.18Hz, 1H) .

[1711] HRMS (ESI⁺) : C₁₃H₁₉N₂O [M+H]⁺ 计算值219.1492; 实测值219.1499。

[1712] 步骤2

[1713] 2-(2-氨基-1,3-噻唑-4-基)-1-(1,4'-联哌啶-1'-基) 乙酮二盐酸盐

[1714] 将{4-[2-(1,4'-联哌啶-1'-基)-2-氧代乙基]-1,3-噻唑-2-基} 氨基甲酸叔丁酯 (350mg, 0.856mmol) 在室温用4M在二噁烷 (5mL) 中的HCl处理过夜。在真空下除去溶剂。固体用Et₂O溶解, 搅拌并且蒸发至干燥 (257mg, 78%)。

[1715] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 1.31-1.89 (m, 10H) 2.03-2.21 (m, 2H) 2.55-2.65 (m, 1H) 2.82-2.95 (m, 2H) 3.00-3.11 (m, 1H) 3.63-3.85 (m, 3H) 4.00-4.09 (m, 1H) 4.45-4.55 (m, 1H) 6.57 (s, 1H) 8.89 (br. s., 2H) .

[1716] HRMS (ESI⁺) : C₁₅H₂₅N₄OS [M+H]⁺ 计算值309.1744; 实测值309.1742。

[1717] 可选择地:

[1718] 2-(4-氨基苯基)-N-{4-[(4-甲基哌嗪-1-基) 甲基]-3-(三氟甲基) 苯基} 乙酰胺

[1719] 将{4-[2-({4-[(4-甲基哌嗪-1-基) 甲基]-3-(三氟甲基) 苯基} 氨基)-2-氧代乙基] 苯基} 氨基甲酸叔丁酯 (200mg, 0.395mmol) 在室温用DCM (10mL) 中的TFA (2mL) 处理持续3h。混合物用饱和NaHCO₃溶液中和, 用水和盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并且过滤。在减压下除去溶剂之后, 产物通过柱色谱法 (洗脱剂EtOAc:MeOH=9:1+在MeOH中的0.5% 7N NH₃) 纯化, 并且分离为白色固体 (118mg, 74%)。

[1720] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 2.13 (s, 3H) 2.18-2.44 (m, 6H) 3.32-3.48 (m, 2H) 3.51 (s, 2H) 4.94 (s, 2H) 6.50 (d, J=8.39Hz, 2H) 6.96 (d, J=8.39Hz, 2H) 7.62 (d, J=8.54Hz, 1H) 7.70-7.77 (m, 1H) 8.03 (d, J=1.83Hz, 1H) 10.31 (br. s., 1H) .

[1721] HRMS (ESI⁺) : C₂₁H₂₆F₃N₄O [M+H]⁺ 计算值407.2053; 实测值407.2044。

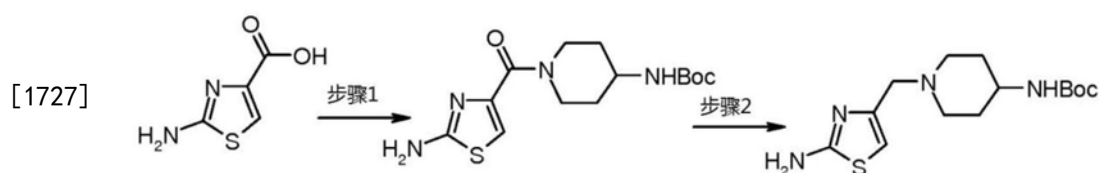
[1722] 以类似的方式操作, 但采用适当取代的试剂, 获得以下化合物:

[1723] 2-(4-氨基苯基)-N-{4-[(4-甲基哌嗪-1-基) 甲基] 苯基} 乙酰胺

[1724] HRMS (ESI⁺) : C₂₀H₂₇N₄O [M+H]⁺ 计算值339.2179; 实测值339.2184。

[1725] 制备4

[1726] {1-[(2-氨基-1,3-噻唑-4-基) 甲基] 哌啶-4-基} 氨基甲酸叔丁酯



[1728] 步骤1

[1729] {1-[(2-氨基-1,3-噻唑-4-基) 羧基] 哌啶-4-基} 氨基甲酸叔丁酯

[1730] 使2-氨基-1,3-噻唑-4-羧酸 (85mg, 0.59mmol)、TBTU (227mg, 0.708mmol)、哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯 (236mg, 1.18mmol) 和DIPEA (0.403mL, 2.36mmol) 在干燥DMF (5mL) 中的溶液在室温在搅拌下过夜。然后将混合物用EtOAc稀释, 用饱和NaHCO₃溶液、水和盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并且过滤。标题化合物通过柱色谱法 (洗脱剂DCM:MeOH=98:2) 纯化, 并且分离为淡黄色固体 (147mg, 77%)。

[1731] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 1.21-1.32 (m, 2H) 1.38 (s, 9H) 1.65-1.81 (m, 2H) 2.71-2.90 (m, 1H) 2.96-3.15 (m, 1H) 3.44-3.57 (m, 1H) 4.21-4.32 (m, 2H) 6.88 (d, $J=7.93\text{Hz}$, 1H) 6.92 (s, 1H) 7.10 (s, 2H) .

[1732] HRMS (ESI+) : $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值327.1486; 实测值327.1473。

[1733] 步骤2

[1734] {1-[(2-氨基-1,3-噻唑-4-基) 甲基] 哌啶-4-基} 氨基甲酸叔丁酯

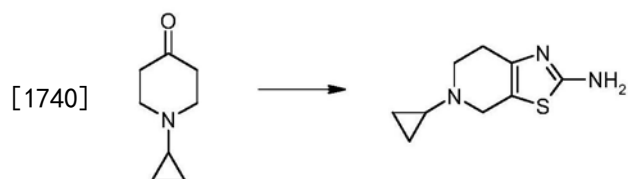
[1735] 在0℃向 {1-[(2-氨基-1,3-噻唑-4-基) 羰基] 哌啶-4-基} 氨基甲酸叔丁酯 (110mg, 0.337mmol) 在干燥THF (8mL) 中的溶液逐滴添加在THF (0.843mL, 1.685mmol) 中的2M $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ 。允许混合物达到室温, 并且使混合物在搅拌下持续4h。反应通过小心添加MeOH被猝灭, 直到不再产生泡腾, 然后在真空下除去溶剂。将残余物溶解在MeOH中, 并且在60℃加热持续1h, 以除去硼烷络合物。标题化合物通过柱色谱法 (洗脱剂DCM:MeOH=95:5) 纯化, 并且分离为白色固体 (60mg, 57%)。

[1736] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 1.27-1.42 (m, 2H) 1.37 (s, 9H) 1.59-1.69 (m, 2H) 1.87-2.01 (m, 2H) 2.72-2.84 (m, 2H) 3.12-3.21 (m, 1H) 3.22 (br. s., 2H) 6.25 (s, 1H) 6.74 (d, $J=7.47\text{Hz}$, 1H) 6.80 (s, 2H) .

[1737] HRMS (ESI+) : $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值313.1693; 实测值313.1687。

[1738] 制备5

[1739] 5-环丙基-4,5,6,7-四氢[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-胺



[1741] 向保持在60℃的硫脲 (328mg, 4.31mmol) 在二噁烷 (5mL) 中的悬浮液分批添加碘 (546mg, 2.155mmol)。在添加1-环丙基哌啶-4-酮盐酸盐 (377mg, 2.155mmol) 之后, 将混合物在100℃加热持续5h。在冷却至室温之后, 反应用 NH_4OH 处理至碱性pH, 并且用EtOAc萃取。有机层用水和盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并且在真空下处理至干燥。标题化合物通过柱色谱法 (洗脱剂EtOAc:MeOH=97:3) 分离为淡黄色固体 (129mg, 30%)。

[1742] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 0.33-0.39 (m, 2H) 0.42-0.49 (m, 2H) 1.81-1.90 (m, 1H) 2.42 (t, $J=5.72\text{Hz}$, 2H) 2.83 (t, $J=5.72\text{Hz}$, 2H) 3.51 (br. s., 2H) 6.67 (br. s., 2H) .

[1743] HRMS (ESI+) : $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_3\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值196.0903; 实测值196.0899。

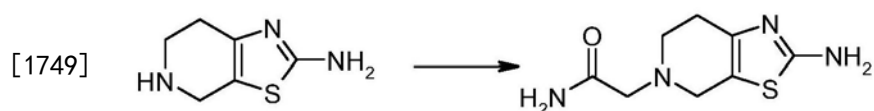
[1744] 以类似的方式操作, 但采用适当取代的试剂, 获得以下中间体:

[1745] (5S, 8R) -5,6,7,8-四氢-4H-5,8-桥亚胺环庚三烯并[d][1,3]噻唑-2-胺

[1746] HRMS (ESI+) : $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_3\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值182.0746; 实测值182.0755。

[1747] 制备6

[1748] 2-(2-氨基-6,7-二氢[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-5(4H)-基) 乙酰胺



[1750] 向4,5,6,7-四氢[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-胺 (50mg, 0.322mmol) 和DIPEA

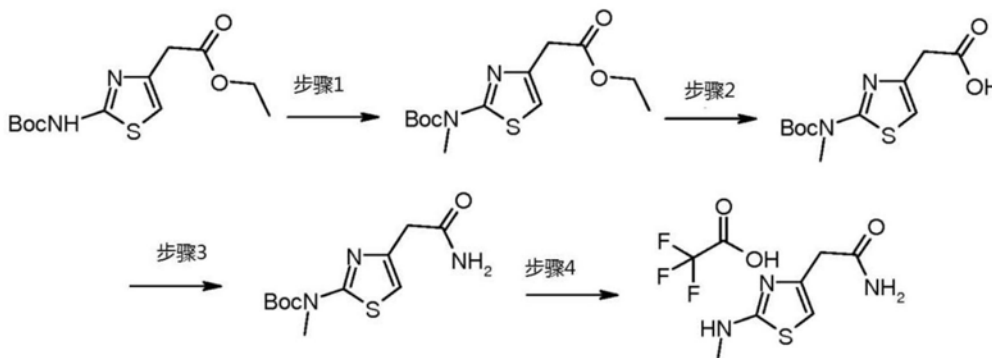
(0.072mL, 0.418mmol) 在 THF (3mL) 中的混合物添加 2-碘乙酰胺 (65mg, 0.354mmol), 并且使反应在室温在搅拌下过夜。在减压下除去溶剂之后, 标题化合物通过柱色谱法 (洗脱剂 DCM: MeOH=90:10) 分离为白色固体 (37mg, 54%)。

[1751] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.73 (t, $J=5.72\text{Hz}$, 2H) 3.03 (s, 2H) 3.46 (s, 2H) 6.70 (br. s., 2H) 7.12 (br. s., 1H) 7.23 (br. s., 1H)。

[1752] HRMS (ESI+): $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{N}_4\text{OS}[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值 213.0805; 实测值 213.0799。

[1753] 制备 7

[1754] 2-[2-(甲基氨基)-1,3-噻唑-4-基]乙酰胺三氟乙酸盐



[1755] 步骤 1

[1757] {2-[(叔丁氧羰基)(甲基)氨基]-1,3-噻唑-4-基}乙酸乙酯

[1758] 使 {2-[(叔丁氧羰基)氨基]-1,3-噻唑-4-基}乙酸乙酯 (200mg, 0.698mmol)、 Cs_2CO_3 (245mg, 0.751mmol) 和 MeI (0.053mL, 0.851mmol) 在干燥 DMF (10mL) 中的混合物在室温在搅拌下过夜。在用 EtOAc 稀释之后, 有机层用水和盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并且在减压下蒸发。标题化合物通过快速色谱法 (洗脱剂 DCM, DCM: MeOH=95:5) 纯化, 并且分离为白色固体 (132mg, 63%)。

[1759] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.18 (t, $J=7.09\text{Hz}$, 3H) 1.52 (s, 9H) 3.42 (s, 3H) 3.67 (s, 2H) 4.08 (q, $J=7.07\text{Hz}$, 2H) 6.99 (s, 1H)。

[1760] HRMS (ESI+): $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值 301.1217; 实测值 301.1230。

[1761] 步骤 2

[1762] {2-[(叔丁氧羰基)(甲基)氨基]-1,3-噻唑-4-基}乙酸

[1763] 将 {2-[(叔丁氧羰基)(甲基)氨基]-1,3-噻唑-4-基}乙酸乙酯 (130mg, 0.433mmol) 溶解在 MeOH (2mL) 中, 并且用 1M NaOH (0.52mL, 0.52mmol) 在室温处理持续 6h。在用 2N HCl (0.26mL) 猝灭之后, 将混合物用 DCM 萃取。有机层用水和盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 在减压下蒸发, 得到作为黄色油的标题化合物 (102mg, 86%)。

[1764] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.52 (s, 9H) 3.42 (s, 3H) 3.58 (s, 2H) 6.97 (s, 1H) 12.34 (br. s., 1H)。

[1765] HRMS (ESI+): $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值 273.0904; 实测值 273.0898。

[1766] 步骤 3

[1767] [4-(2-氨基-2-氧代乙基)-1,3-噻唑-2-基]甲基氨基甲酸叔丁酯

[1768] 使 {2-[(叔丁氧羰基)(甲基)氨基]-1,3-噻唑-4-基}乙酸 (60mg, 0.22mmol)、TBTU (85mg, 0.264mmol)、DIPEA (0.15mL, 0.881mmol) 和 NH_4Cl (24mg, 0.44mmol) 在 DMA (5mL) 中的

混合物在室温在搅拌下过夜。在用EtOAc稀释之后,有机层用水和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并且在减压下蒸发。标题化合物通过快速色谱法(洗脱剂EtOAc)纯化,并且分离为白色固体(44mg,74%)。

[1769] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 1.52 (s, 9H) 3.41 (s, 2H) 3.43 (s, 3H) 6.91 (s, 1H) 6.94 (br. s., 1H) 7.32 (br. s., 1H) .

[1770] HRMS (ESI+) : C₁₁H₁₈N₃O₃S [M+H]⁺ 计算值272.1064; 实测值272.1068。

[1771] 步骤4

[1772] 2-[2-(甲基氨基)-1,3-噻唑-4-基]乙酰胺三氟乙酸盐

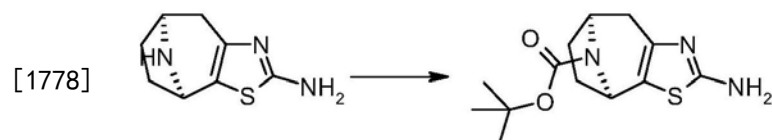
[1773] 将[4-(2-氨基-2-氧代乙基)-1,3-噻唑-2-基]甲基氨基甲酸叔丁酯(40mg, 0.147mmol)溶解在DCM(5mL)中,并且用TFA(1mL)在室温处理持续3h。然后将溶剂在真空下蒸发。粗品用Et₂O溶解并且蒸发,得到作为粘性油的产物。

[1774] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 2.90 (s, 1H) 3.37 (s, 被水信号重叠2H) 6.55 (s, 1H) 7.08 (br. s., 1H) 7.45 (br. s., 1H) .

[1775] HRMS (ESI+) : C₆H₁₀N₃OS [M+H]⁺ 计算值172.0539; 实测值172.0536。

[1776] 制备8

[1777] (5S, 8R) -2-氨基-5,6,7,8-四氢-4H-5,8-桥亚胺环庚三烯并[d][1,3]噻唑-9-羧酸叔丁酯



[1779] 将(5S, 8R) -5,6,7,8-四氢-4H-5,8-桥亚胺环庚三烯并[d][1,3]噻唑-2-胺(83mg, 0.458mmol)悬浮在DCM(5mL)中,并且用DMAP(5mg, 0.046mmol)和Boc₂O(100mg, 0.458mmol)分批处理。使混合物在室温在搅拌下持续3h。在用10%柠檬酸溶液猝灭之后,混合物用DCM萃取,并且将有机层用水和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并且在减压下处理至干燥。标题化合物通过柱色谱法(洗脱剂AcOEt:己烷=6:4至9:1)纯化,并且分离为白色固体(66mg, 51%)。

[1780] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 1.37 (s, 9H) 1.50-1.64 (m, 1H) 1.79-1.90 (m, 1H) 1.9-2.05 (m, 1H) 2.10-2.32 (m, 2H) 2.84-3.08 (m, 1H) 4.25-4.35 (m, 1H) 4.68-4.78 (m, 1H) 6.73 (br. s., 2H) .

[1781] HRMS (ESI+) : C₁₃H₂₀N₃O₂S [M+H]⁺ 计算值282.1271; 实测值282.1269。