(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 113329753 B
(45)授权公告日 2024.08.13

(21)申请号 202080010314.3
(22)申请日 2020.04.17
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 113329753 A
(43)申请公布日 2021.08.31
(30)优先权数据
19170003.8 2019.04.18 EP
19188639.9 2019.07.26 EP
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2021.07.21
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2020/060819 2020.04.17
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2020/212553 EN 2020.10.22
(73)专利权人 列日大学
地址 比利时列日
(72)发明人 帕特里齐奥·兰切洛蒂
塞西尔·乌里 贝尔纳·皮罗特
露西娅·穆苏梅西
尼古拉斯·雅克 埃里克·戈芬
(74)专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公司 11021
专利代理师 关旭颖
(51)Int.Cl.
C07D 473/24(2006.01)
A61K 31/519(2006.01)
A61K 31/52(2006.01)
A61P 31/04(2006.01)
A61P 31/02(2006.01)
C07D 487/04(2006.01)
(56)对比文件
CN 111386271 A,2020.07.07
审查员 徐金巧
权利要求书3页 说明书101页 附图2页

(54)发明名称

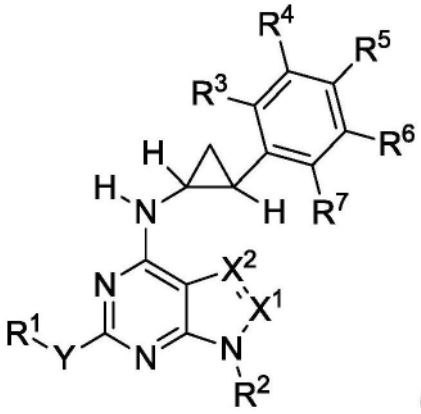
用于预防和治疗革兰氏阴性细菌感染、污染和污垢的新型嘧啶衍生物

(57)摘要

新型嘧啶衍生物连同膜渗透剂(任选地具有可检测同位素)和药物组合物用于治疗或预防需要这样的治疗或预防的宿主哺乳动物中的革兰氏阴性细菌感染,并且用作生物材料或医疗装置(特别是心血管装置如人工心脏瓣膜或起搏器)的表面上的革兰氏阴性生物膜形成的抑制剂。新型嘧啶衍生物连同膜渗透剂用作诊断或预后宿主哺乳动物中的革兰氏阴性细菌感染的放射性示踪剂。

CN 113329753 B

1.包含由式(I)表示的嘧啶衍生物



(I)

或其旋光异构体、外消旋混合物、药用酸加成盐、药用金属盐或烷基化铵盐;和多粘菌素B九肽的药物组合物在制备用于治疗或预防需要这样的治疗或预防的宿主哺乳动物中的革兰氏阴性细菌感染的药物中的用途,

其中:

X^1和X^2独立地是N、CH;但是如果X^1或X^2中的一者等于N,则剩余的X^1或X^2是CH;

-Y-是-S-;

R^1和R^2独立地是C_{1-6}-烷基、C_{2-6}-烯基、C_{2-6}-炔基、C_{3-6}-环烷基,其中所述烷基或环烷基部分任选地被OH或卤素单取代或多取代;

R^3、R^4、R^5、R^6和R^7独立地是H或卤素。

2.根据权利要求1所述的用途,其中R^3和R^7是氢,并且R^4和R^5独立地是卤素。

3.根据权利要求1或2所述的用途,其中X^1是CH,并且X^2是N。

4.根据权利要求3所述的用途,其中所述嘧啶衍生物选自:

N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-9-甲基-2-(丙硫基)-9H-嘌呤-6-胺(1c);

9-烯丙基-N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-2-(丙硫基)-9H-嘌呤-6-胺(15c);

N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-9-(丙-2-炔-1-基)-2-(丙硫基)-9H-嘌呤-6-胺(17c);

(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)氨基)-2-(丙硫基)-9H-嘌呤-9-基)环戊烷-1,2,3-三醇(19d);

N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-2-(乙硫基)-9-甲基-9H-嘌呤-6-胺(20c);

N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-9-乙基-2-(甲硫基)-9H-嘌呤-6-胺(24c);

2-(丁硫基)-N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-9-甲基-9H-嘌呤-6-胺(25c);

或其旋光异构体、外消旋混合物、药用酸加成盐、药用金属盐或烷基化铵盐。

5.根据权利要求1或2所述的用途,其中X^1是N,并且X^2是CH。

6.根据权利要求5所述的用途,其中所述嘧啶衍生物选自:

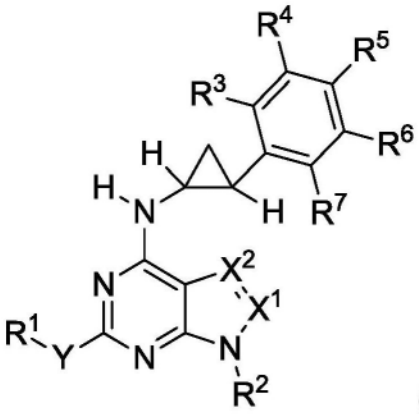
N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-1-甲基-6-(甲硫基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(27k);

N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-6-(乙硫基)-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺盐酸盐(28x.HCl);

或其旋光异构体、外消旋混合物、药用酸加成盐、药用金属盐或烷基化铵盐。

7.根据权利要求1所述的用途,其中R^3和R^7是H,并且R^4、R^5是氟。

8.包含由式(I)表示的嘧啶衍生物和多粘菌素B九肽的药物组合物用于制备作为医疗装置的表面上的生物膜形成中的革兰氏阴性细菌生长的抑制剂的产品的非治疗目的离体用途,



(I)

其中:

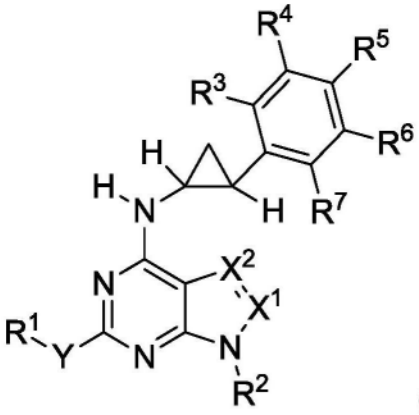
X^1和X^2独立地是N、CH;但是如果X^1或X^2中的一者等于N,则剩余的X^1或X^2是CH;

-Y-是-S-;

R^1和R^2独立地是C_{1-6}-烷基、C_{2-6}-烯基、C_{2-6}-炔基、C_{3-6}-环烷基,其中所述烷基或环烷基部分任选地被OH或卤素单取代或多取代;

R^3、R^4、R^5、R^6和R^7独立地是H或卤素。

9.一种生物膜形成中杀灭或预防革兰氏阴性细菌生长的离体方法,所述方法包括将有效量的包含由式(I)表示的嘧啶衍生物和多粘菌素B九肽的药物组合物施用在医疗装置的表面上,



(I)

其中:

X^1和X^2独立地是N、CH;但是如果X^1或X^2中的一者等于N,则剩余的X^1或X^2是CH;

-Y-是-S-;

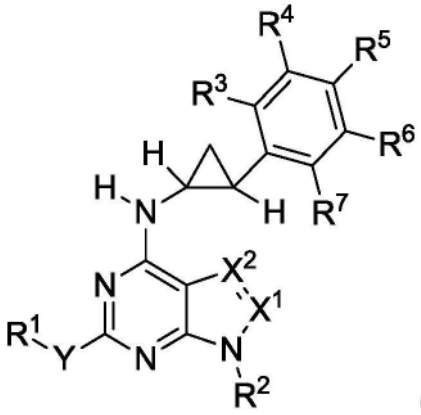
R^1和R^2独立地是C_{1-6}-烷基、C_{2-6}-烯基、C_{2-6}-炔基、C_{3-6}-环烷基,其中所述烷基或环烷基部分任选地被OH或卤素单取代或多取代;

R^3、R^4、R^5、R^6和R^7独立地是H或卤素。

10.根据权利要求9所述的方法,其中所述医疗装置是心血管装置。

11.根据权利要求9所述的方法,其中所述医疗装置是人工心脏瓣膜或导管。

12.包含由式(I)表示的嘧啶衍生物和多粘菌素B九肽的药物组合物在制备用于诊断或预后革兰氏阴性细菌感染的产品中的用途,



(I)

其中:

X^1和X^2独立地是N、CH;但是如果X^1或X^2中的一者等于N,则剩余的X^1或X^2是CH;

-Y-是-S-;

R^1和R^2独立地是C_{1-6}-烷基、C_{2-6}-烯基、C_{2-6}-炔基、C_{3-6}-环烷基,其中所述烷基或环烷基部分任选地被OH或卤素单取代或多取代;

R^3、R^4、R^5、R^6和R^7独立地是H或卤素;并且

其中所述嘧啶衍生物包含可检测标记物。

用于预防和治疗革兰氏阴性细菌感染、污染和污垢的新型嘧啶衍生物

发明领域

[0001] 本发明涉及用于预防和治疗革兰氏阴性细菌感染的新型嘧啶衍生物及其用于抑制生物膜形成的用途。

[0002] 本发明提供了任选地具有可检测同位素的嘧啶衍生物,其用作诊断或预后革兰氏阴性细菌感染的放射性示踪剂。

[0003] 简介

[0004] 由革兰氏阴性细菌、抗生素耐药细菌和多重耐药革兰氏阴性细菌引起的感染在世界各地急剧增加。

[0005] 对于革兰氏阳性细菌和革兰氏阴性细菌二者而言,抗生素耐药性是一个公共卫生问题,但是这个问题对于革兰氏阴性细菌更为严重,因为非常缺乏对多药耐药(MDR)革兰氏阴性细菌具有活性的药物。这部分是由于革兰氏阴性细菌的外膜提供了额外的保护层,而不会危及维持细菌生命所需的必要分子交换。如Jianguo Li等人(2017,Frontiers in Neuroscience,11,73)所述,革兰氏阴性细菌在其细胞壁结构方面不同于革兰氏阳性细菌。实际上,如其图1所示(在本文中复制为图1),革兰氏阳性细菌(2)具有由细胞质膜或内膜以及肽聚糖构成的包膜,而革兰氏阴性细菌(1)具有由3个主要层组成的包膜。革兰氏阴性(1)包膜包含含有脂多糖(LPS)的外膜(C)、具有通常是交联的肽链的肽聚糖细胞壁(A)以及细胞质膜或内膜(B)(也称为整合膜蛋白)。外膜(C)结构包含称为孔蛋白的孔(D),其允许亲水性小分子通过膜(C)扩散。

[0006] 革兰氏阴性细菌(1)的外膜(C)用作毒素化合物(包括抗生素和宿主先天免疫分子)的渗透屏障。此外,它导致化学试剂诸如抗生素的渗透和滞留不同。例如,革兰氏阴性细菌对万古霉素(vancomycin)天然不敏感,因为这样的抗生素不能穿透外膜(C)。肺炎克雷伯氏菌(Klebsiella pneumoniae)对氨苄西林(ampicillin)先天不敏感,并且绿脓假单胞菌(Pseudomonas aeruginosa)对磺胺类(sulphonamides)、四环素(tetracycline)、氯霉素(chloramphenicol)和甲氧苄啶(trimethoprim)天然不敏感。除了先天耐药性,革兰氏阴性细菌也可以通过基因组突变而对抗生素产生耐药性。

[0007] 根据世界卫生组织(World Health Organization),急需新抗生素的最关键的细菌是革兰氏阴性细菌,即耐碳青霉烯鲍氏不动杆菌(carbapenem-resistant Acinetobacter baumannil)、耐碳青霉烯绿脓假单胞菌(carbapenem-resistant Pseudomonas aeruginosa)和第3代耐头孢菌素肠杆菌科(cephalosporin-resistant Enterobacteriaceae)(肺炎克雷伯氏菌(Klebsiella pneumonia)、大肠杆菌(Escherichia coli)、肠杆菌属(Enterobacter spp)、沙雷氏菌属(Serratia spp)、变形杆菌属(Proteus spp)、普罗维登斯菌属(Providentia spp)和摩根氏菌属(Morganella spp))。

[0008] 只有两种或更少的不相关抗生素对细菌具有活性的临床分离株通常被称为多药耐药(MDR)细菌。已经在医院中观察到数种多重耐药分离株。它们包括:对美罗培南(meropenem)或亚胺培南(imipenem)、第三代头孢菌素类(cephalosporins)、哌拉西林

(piperacillin)/三唑巴坦(tazobactam)、替加环素(tigecycline)、氨基糖苷类(aminoglycosides)、喹诺酮类(quinolones)、甲氧苄啶(trimethoprim)、粘菌素(colistin)中的两种或更少种敏感的鲍氏不动杆菌(Acinetobacter baumannii);对碳青霉烯类(carbapenems)、第三代头孢菌素类(包括β-内酰胺酶抑制剂)、哌拉西林/三唑巴坦、替莫西林(temocillin)、替加环素、氨基糖苷类、喹诺酮类、甲氧苄啶或粘菌素中的两种或更少种敏感的克雷伯氏菌属(Klebsiella spp.)、肠杆菌属(Enterobacter spp.)、沙雷氏菌属(Serratia spp.)和柠檬酸杆菌属(Citrobacter spp.);对第三代头孢菌素、哌拉西林/三唑巴坦和氨基糖苷类耐药并且仅对碳青霉烯类和新型BL/BLI组合(头孢洛扎(ceftolozane)/三唑巴坦或者头孢他啶(ceftazidime)/avibactam)敏感的变形杆菌属(Proteus spp.)、摩根氏菌属(Morganella spp.)和普罗威登斯菌属(Providencia spp.)。这些变形菌族(Proteeae)对替加环素和粘菌素具有固有的耐药性。

[0009] 因此,本领域迫切需要一种新的革兰氏阴性抗菌治疗。

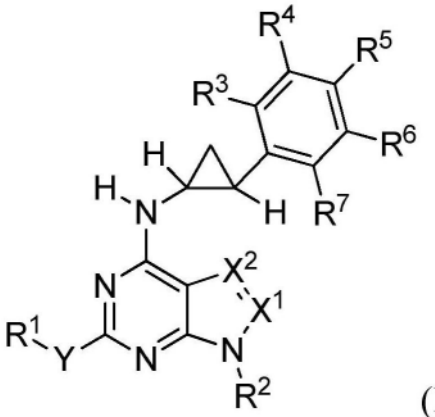
[0010] 发明概述

[0011] 我们惊奇地发现了这样的嘧啶衍生物,其在与膜渗透剂一起施用时具有针对革兰氏阴性细菌的抗菌活性,并且可以用于治疗或预防宿主哺乳动物中的细菌感染以及治疗和/或预防细菌污染和污垢。

[0012] 任选地具有可检测同位素的嘧啶衍生物还可以用作诊断或预后细菌感染的放射性示踪剂。

[0013] 还发现这样的嘧啶衍生物可以用于控制早期阶段(诸如步骤1或2)中生物膜形成中的革兰氏阴性细菌生长的方法,或者用于在生物膜形成的所有步骤(包括最后的步骤3,其中生物膜已经达到其基质形成的成熟阶段并且细菌开始从表面脱附,细菌随后扩散到其他位置)中杀灭细菌。在该用途的优选实施方案中,本发明的嘧啶衍生物与膜渗透剂组合使用。

[0014] 在一个方面,本发明提供了由式(I)表示的嘧啶衍生物

[0015] 

(I)

[0016] 或其异构体、外消旋混合物、药用酸加成盐、药用金属盐或烷基化铵盐或其前药;

[0017] 其与膜渗透剂一起用于治疗或预防需要这样的治疗或预防的宿主哺乳动物中的革兰氏阴性细菌感染。

[0018] 其中:

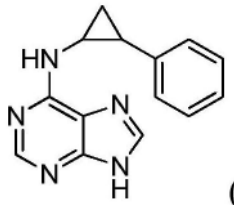
[0019] X^1和X^2独立地是N、CH、CR^8,其中R^8是C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基;但是如果X^1或X^2中的一者等于N,则剩余的X^1或X^2选自CH、CR^8;

[0020] -Y-是-O-或-S-；

[0021] R^1和R^2独立地是C_{1-6}-烷基、C_{2-6}-烯基、C_{2-6}-炔基、C_{3-6}-环烷基、芳基、芳基-C_{1-6}-烷基，其中烷基或环烷基部分任选地被OH或卤素单取代或多取代，并且芳基部分任选地被卤素、-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷氧基、-OH、-NO_2、-CN、-NH_2、-NHR^8、-$N(R^8)_2$-COOH、-$COOR^8$、-$CONH_2$、-$CONHR^8$、-$CON(R^8)_2$、-SO_2NH_2、-SO_2NHR^8或-$SO_2N(R^8)_2$单取代或多取代；

[0022] R^3、R^4、R^5、R^6和R^7独立地是H、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、-OH、-NO_2、-CN、-NH_2、-NHR^8、-$N(R^8)_2$-COOH、-$COOR^8$、-$CONH_2$、-$CONHR^8$、-$CON(R^8)_2$、-SO_2NH_2、-SO_2NHR^8或-$SO_2N(R^8)_2$。

[0023] 在特别的实施方案中，R^3和R^7是氢，并且R^4和R^5独立地是卤素。在特别的实施方案中，X^1是CH或CR^8并且X^2是N。在特别的实施方案中，嘧啶衍生物包含由式(V)表示的N-(2-苯基环丙基)-9H-嘌呤-6-胺骨架(scaffold)

[0024]  (V)。

[0025] 在特别的实施方案中，嘧啶衍生物选自：

[0026] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-9-甲基-2-(丙硫基)-9H-嘌呤-6-胺(1c)；

[0027] 9-甲基-N-((1R,2S)-2-苯基环丙基)-2-(丙硫基)-9H-嘌呤-6-胺(2c)；

[0028] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-9-乙基-2-(丙硫基)-9H-嘌呤-6-胺(3c)；

[0029] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-9-丙基-2-(丙硫基)-9H-嘌呤-6-胺(4c)；

[0030] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-9-异丙基-2-(丙硫基)-9H-嘌呤-6-胺(5c)；

[0031] 9-环丙基-N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-2-(丙硫基)-9H-嘌呤-6-胺(6c)；

[0032] 9-丁基-N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-2-(丙硫基)-9H-嘌呤-6-胺(7c)；

[0033] 9-(仲丁基)-N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-2-(丙硫基)-9H-嘌呤-6-胺(8c)；

[0034] 9-(叔丁基)-N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-2-(丙硫基)-9H-嘌呤-6-胺(9c)；

[0035] 9-环丁基-N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-2-(丙硫基)-9H-嘌呤-6-胺(10c)；

[0036] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-9-戊基-2-(丙硫基)-9H-嘌呤-6-胺(11c)；

[0037] 9-环戊基-N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-2-(丙硫基)-9H-嘌呤-6-胺(12c)；

[0038] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-9-己基-2-(丙硫基)-9H-嘌呤-6-胺(13c)；

[0039] 9-环己基-N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-2-(丙硫基)-9H-嘌呤-6-胺(14c)；

[0040] 9-烯丙基-N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-2-(丙硫基)-9H-嘌呤-6-胺(15c)；

[0041] 2-(6-(((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)氨基)-2-(丙硫基)-9H-嘌呤-9-基)乙醇(16c)；

[0042] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-9-(丙-2-炔-1-基)-2-(丙硫基)-9H-嘌呤-6-胺(17c)；

[0043] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-2-(丙硫基)-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-6-胺(18c)；

[0044] (1S,2R,3S,4R)-4-(6-(((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)氨基)-2-(丙硫基)-9H-嘌呤-9-基)环戊烷-1,2,3-三醇(19d)；

[0045] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-2-(乙硫基)-9-甲基-9H-嘌呤-6-胺(20c)；

[0046] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-9-乙基-2-(乙硫基)-9H-嘌呤-6-胺(21c)；

[0047] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-9-甲基-2-(甲硫基)-9H-嘌呤-6-胺(22c)；

[0048] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-9-甲基-2-丙氧基-9H-嘌呤-6-胺盐酸盐(23t.HCl)；

[0049] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-9-乙基-2-(甲硫基)-9H-嘌呤-6-胺(24c)；

[0050] 2-(丁硫基)-N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-9-甲基-9H-嘌呤-6-胺(25c)；

[0051] 2-(丁硫基)-N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-9-乙基-9H-嘌呤-6-胺(26c)；

[0052] 或其异构体、外消旋混合物、药用酸加成盐、药用金属盐或烷基化铵盐或其前药。

[0053] 在特别的实施方案中,嘧啶衍生物选自：

[0054] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-9-甲基-2-(丙硫基)-9H-嘌呤-6-胺(1c)；

[0055] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-9-乙基-2-(丙硫基)-9H-嘌呤-6-胺(3c)；

[0056] 9-烯丙基-N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-2-(丙硫基)-9H-嘌呤-6-胺(15c)；

[0057] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-9-(丙-2-炔-1-基)-2-(丙硫基)-9H-嘌呤-6-胺(17c)；

[0058] (1S,2R,3S,4R)-4-(6-(((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)氨基)-2-(丙硫基)-

9H-嘌呤-9-基)环戊烷-1,2,3-三醇(19d);

[0059] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-9-甲基-2-(甲硫基)-9H-嘌呤-6-胺(22c);

[0060] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-9-乙基-2-(甲硫基)-9H-嘌呤-6-胺(24c);

[0061] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-2-(乙硫基)-9-甲基-9H-嘌呤-6-胺(20c);

[0062] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-9-乙基-2-(乙硫基)-9H-嘌呤-6-胺(21c);

[0063] 2-(丁硫基)-N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-9-甲基-9H-嘌呤-6-胺(25c);

[0064] 或其异构体、外消旋混合物、药用酸加成盐、药用金属盐或烷基化铵盐或其前药。

[0065] 在特别的实施方案中,嘧啶衍生物是

[0066] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-9-甲基-2-(丙硫基)-9H-嘌呤-6-胺(1c);或其异构体、外消旋混合物、药用酸加成盐、药用金属盐或烷基化铵盐或其前药。

[0067] 在特别的实施方案中,嘧啶衍生物选自:

[0068] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-9-甲基-2-(丙硫基)-9H-嘌呤-6-胺(1c);

[0069] 9-烯丙基-N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-2-(丙硫基)-9H-嘌呤-6-胺(15c);

[0070] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-9-(丙-2-炔-1-基)-2-(丙硫基)-9H-嘌呤-6-胺(17c);或

[0071] (1S,2R,3S,4R)-4-(6-(((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)氨基)-2-(丙硫基)-9H-嘌呤-9-基)环戊烷-1,2,3-三醇(19d)。

[0072] 在特别的实施方案中,X^1是N并且X^2是CH或CR^8。在特别的实施方案中,嘧啶衍生物选自:

[0073] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-1-甲基-6-(甲硫基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(27k);

[0074] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-6-(乙硫基)-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺盐酸盐(28x.HCl);

[0075] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-6-(丙硫基)-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺盐酸盐(29x.HCl);

[0076] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-1-乙基-6-(甲硫基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(30k);

[0077] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-1-乙基-6-(乙硫基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺盐酸盐(31x.HCl);

[0078] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-1-乙基-6-(丙硫基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺盐酸盐(32x.HCl);

[0079] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-1-异丙基-6-(甲硫基)-1H-吡唑并[3,4-

d]嘧啶-4-胺盐酸盐(33k.HCl)；

[0080] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-6-(甲硫基)-1-丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺盐酸盐(34k.HCl)；

[0081] 或其异构体、外消旋混合物、药用酸加成盐、药用金属盐或烷基化铵盐或其前药。

[0082] 在特别的实施方案中,嘧啶衍生物选自：

[0083] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-1-甲基-6-(甲硫基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(27k)；

[0084] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-1-乙基-6-(甲硫基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(30k)；

[0085] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-6-(乙硫基)-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺盐酸盐(28x.HCl)；

[0086] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-1-异丙基-6-(甲硫基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺盐酸盐(33k.HCl)；

[0087] 或其异构体、外消旋混合物、药用酸加成盐、药用金属盐或烷基化铵盐或其前药。

[0088] 在特别的实施方案中,X^1和X^2是CH或CR^8。

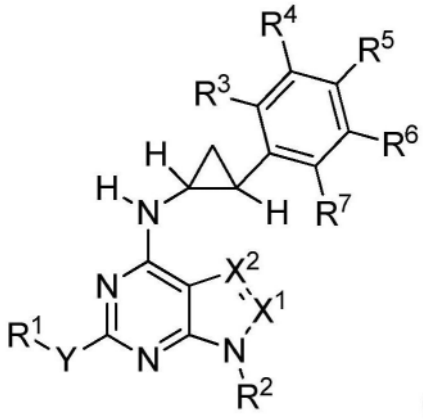
[0089] 在特别的实施方案中,嘧啶衍生物是：

[0090] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-7-乙基-2-(甲硫基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺盐酸盐(35p.HCl)；

[0091] 或其异构体、外消旋混合物、药用酸加成盐、药用金属盐或烷基化铵盐或其前药。

[0092] 在特别的实施方案中,R^3和R^7是氢,并且R^4、R^5是氟。

[0093] 本发明还涉及由式(I)表示的嘧啶衍生物连同膜渗透剂在体外作为医疗装置的表面上的生物膜形成中的革兰氏阴性细菌生长的抑制剂的用途,

[0094] 

(I)

[0095] 其中：

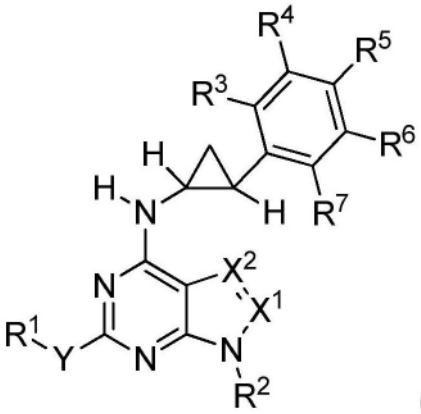
[0096] X^1和X^2独立地是N、CH、CR^8,其中R^8是C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基;但是如果X^1或X^2中的一者等于N,则剩余的X^1或X^2选自CH、CR^8;

[0097] -Y-是-O-或-S-；

[0098] R^1和R^2独立地是C_{1-6}-烷基、C_{2-6}-烯基、C_{2-6}-炔基、C_{3-6}-环烷基、芳基、芳基-C_{1-6}-烷基,其中烷基或环烷基部分任选地被OH或卤素单取代或多取代,并且芳基部分任选地被卤素、-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷氧基、-OH、-NO_2、-CN、-NH_2、-NHR^8、-$N(R^8)_2$-COOH、-$COOR^8$、-$CONH_2$、-$CONHR^8$、-$CON(R^8)_2$、-SO_2NH_2、-SO_2NHR^8或-$SO_2N(R^8)_2$单取代或多取代；

[0099] R^3、R^4、R^5、R^6和R^7独立地是H、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、-OH、$-NO_2$、-CN、$-NH_2$、$-NHR^8$、$-N(R^8)_2$-COOH、$-COOR^8$、$-CONH_2$、$-CONHR^8$、$-CON(R^8)_2$、$-SO_2NH_2$、$-SO_2NHR^8$或$-SO_2N(R^8)_2$。

[0100] 本发明还涉及一种用于生物膜形成中杀菌或预防革兰氏阴性细菌生长的方法,所述方法包括将有效量的由式(I)表示的嘧啶衍生物连同膜渗透剂施用在医疗装置的表面上,

[0101] 

(I)

[0102] 其中:

[0103] X^1和X^2独立地是N、CH、CR^8,其中R^8是C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基;但是如果X^1或X^2中的一者等于N,则剩余的X^1或X^2选自CH、CR^8;

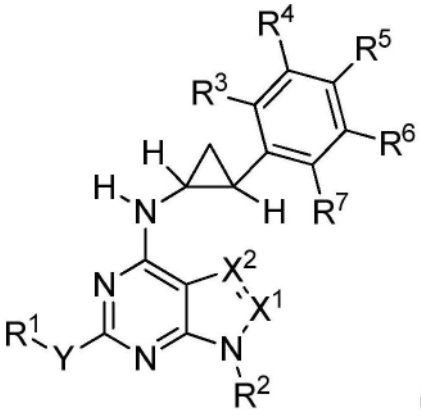
[0104] -Y-是-O-或-S-;

[0105] R^1和R^2独立地是C_{1-6}-烷基、C_{2-6}-烯基、C_{2-6}-炔基、C_{3-6}-环烷基、芳基、芳基-C_{1-6}-烷基,其中烷基或环烷基部分任选地被OH或卤素单取代或多取代,并且芳基部分任选地被卤素、-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷氧基、-OH、$-NO_2$、-CN、$-NH_2$、$-NHR^8$、$-N(R^8)_2$-COOH、$-COOR^8$、$-CONH_2$、$-CONHR^8$、$-CON(R^8)_2$、$-SO_2NH_2$、$-SO_2NHR^8$或$-SO_2N(R^8)_2$单取代或多取代;

[0106] R^3、R^4、R^5、R^6和R^7独立地是H、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、-OH、$-NO_2$、-CN、$-NH_2$、$-NHR^8$、$-N(R^8)_2$-COOH、$-COOR^8$、$-CONH_2$、$-CONHR^8$、$-CON(R^8)_2$、$-SO_2NH_2$、$-SO_2NHR^8$或$-SO_2N(R^8)_2$,其中所述方法不是治疗人体或动物体的方法。

[0107] 在特别的实施方案中,医疗装置是心血管装置。

[0108] 本发明还涉及由式(I)表示的嘧啶衍生物,

[0109] 

(I)

[0110] 其中:

[0111] X^1和X^2独立地是N、CH、CR^8,其中R^8是C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基;但是如果X^1或X^2

中的一者等于N,则剩余的X^1或X^2选自CH、CR^8;

[0112] -Y-是-O-或-S-;

[0113] R^1和R^2独立地是C_{1-6}-烷基、C_{2-6}-烯基、C_{2-6}-炔基、C_{3-6}-环烷基、芳基、芳基-C_{1-6}-烷基,其中烷基或环烷基部分任选地被OH或卤素单取代或多取代,并且芳基部分任选地被卤素、-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷氧基、-OH、-NO_2、-CN、-NH_2、-NHR^8、-$N(R^8)_2$-COOH、-$COOR^8$、-$CONH_2$、-$CONHR^8$、-$CON(R^8)_2$、-SO_2NH_2、-SO_2NHR^8或-$SO_2N(R^8)_2$单取代或多取代;

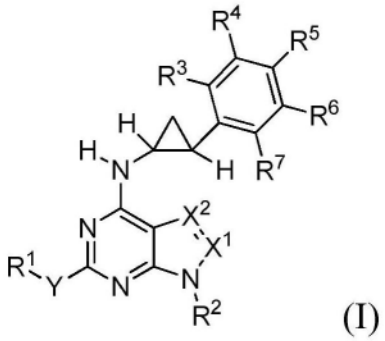
[0114] R^3、R^4、R^5、R^6和R^7独立地是H、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、-OH、-NO_2、-CN、-NH_2、-NHR^8、-$N(R^8)_2$-COOH、-$COOR^8$、-$CONH_2$、-$CONHR^8$、-$CON(R^8)_2$、-SO_2NH_2、-SO_2NHR^8或-$SO_2N(R^8)_2$,其包含与膜渗透剂一起用于诊断或预后革兰氏阴性细菌感染的标记物。

[0115] 在本文所述的组合物、用途和方法的特别的实施方案中,膜渗透剂是多粘菌素B九肽。

[0116] 本发明还涉及如本文所提供的包含式(I)的嘧啶衍生物或其异构体、外消旋混合物、其药用酸加成盐的药物组合物,其用于预防或治疗革兰氏阴性细菌感染。在特别的实施方案中,药物组合物还包含膜渗透剂。

[0117] 详述

[0118] 在第一方面,本发明提供了新型的由式(I)表示的嘧啶衍生物

[0119] 

(I)

[0120] 或其异构体、外消旋混合物、药用酸加成盐、药用金属盐或烷基化铵盐或其前药;其用于治疗或预防需要这样的治疗或预防的宿主哺乳动物中的革兰氏阴性细菌感染。

[0121] 其中:

[0122] X^1和X^2独立地是N、CH、CR^8,其中R^8是C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基;但是如果X^1或X^2中的一者等于N,则剩余的X^1或X^2选自CH、CR^8;

[0123] -Y-是-O-或-S-;

[0124] R^1和R^2独立地是C_{1-6}-烷基、C_{2-6}-烯基、C_{2-6}-炔基、C_{3-6}-环烷基、芳基、芳基-C_{1-6}-烷基,其中烷基或环烷基部分任选地被OH或卤素单取代或多取代,并且芳基部分任选地被卤素、-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷氧基、-OH、-NO_2、-CN、-NH_2、-NHR^8、-$N(R^8)_2$-COOH、-$COOR^8$、-$CONH_2$、-$CONHR^8$、-$CON(R^8)_2$、-SO_2NH_2、-SO_2NHR^8或-$SO_2N(R^8)_2$单取代或多取代;

[0125] R^3、R^4、R^5、R^6和R^7独立地是H、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、-OH、-NO_2、-CN、-NH_2、-NHR^8、-$N(R^8)_2$-COOH、-$COOR^8$、-$CONH_2$、-$CONHR^8$、-$CON(R^8)_2$、-SO_2NH_2、-SO_2NHR^8或-$SO_2N(R^8)_2$。

[0126] 在特别的实施方案中,所述用途是与膜渗透剂一起的。

[0127] 在其范围内,本发明包括式(I)的嘧啶衍生物的所有旋光异构体,其中一些是旋光的,并且不仅包括它们的混合物(包括其外消旋混合物),而且还包括它们的多晶型物。

[0128] 如本文中使用的术语“C_{1-6}-烷基”,单独或组合地,是指直链或支链的具有1至6个碳原子的饱和烃链,诸如例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、4-甲基戊基、新戊基、正己基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1,2,2-三甲基丙基等。

[0129] 如本文中使用的术语“C_{2-6}-烯基”,单独或组合地,是指直链或支链的具有2至6个碳原子的具有至少一个碳-碳双键的不饱和烃链,诸如例如乙烯基、烯丙基、1-丁烯基、2-丁烯基、异丁烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-甲基-1-丁烯基、1-甲基-2-丁烯基、2,3-二甲基-2-丁烯基、1-己烯基、2-己烯基、3-己烯基等。

[0130] 如本文中使用的术语“C_{2-6}-炔基”,单独或组合地,是指直链或支链的具有2至6个碳原子的具有至少一个碳-碳三键的不饱和烃链,诸如例如乙炔基、丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-甲基-1-丁炔基、1-己炔基、2-己炔基、3-己烯基等。

[0131] 如本文中使用的术语“C_{3-6}-环烷基”,单独或组合地,是指具有3至6个碳原子的饱和环烃基团,诸如环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

[0132] 如本文中使用的术语“芳基”,单独或组合地,是指具有6至20个碳原子的单环或多环芳族环,诸如苯基、蒽基、萘基等。

[0133] 如本文中使用的术语“C_{1-6}-烷氧基”是指直链或支链的一价取代基,该取代基包含通过醚氧连接的C_{1-6}-烷基基团,其具有来自醚氧的自由价键并且具有1至6个碳原子,例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、戊氧基。

[0134] 如本文中使用的术语“-CN”是指碳-氮三键。

[0135] 如本文中使用的术语卤素是指氟、氯、溴或碘。

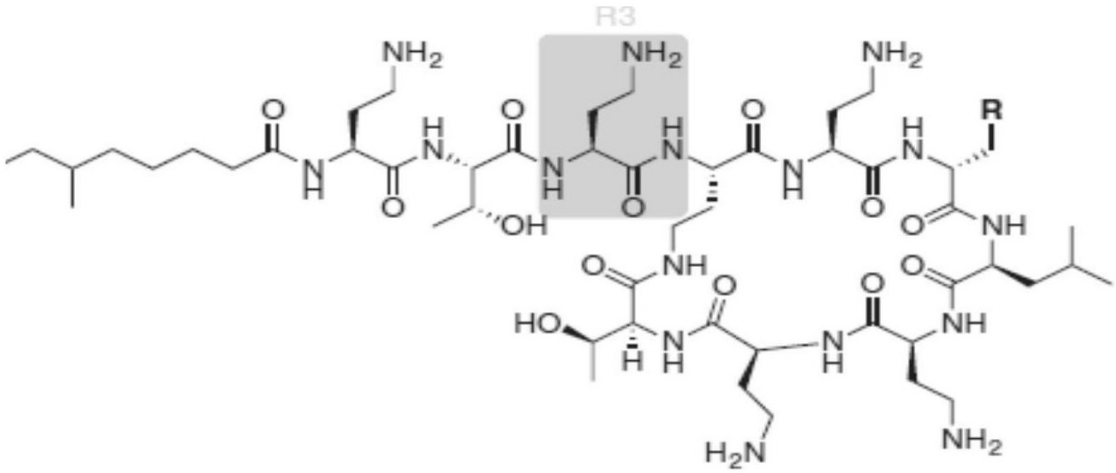
[0136] 可接受的盐包括药用酸加成盐、药用金属盐或任选烷基化的铵盐,诸如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、磷酸、硫酸、三氟乙酸、三氯乙酸、草酸、马来酸、丙酮酸、丙二酸、琥珀酸、柠檬酸、酒石酸、富马酸、扁桃酸、苯甲酸、肉桂酸、甲磺酸、乙磺酸、苦味酸等,并且包括与Journal of Pharmaceutical Science,66,2(1977)中列出的并且通过引用结合于此的药用盐有关的酸,或锂、钠、钾、镁等。

[0137] 术语前药在Burger’s药物化学和药物开发(Burger’s Medicinal Chemistry and Drug discovery)(第5版,1995)中被定义为在展现其药理作用之前经历生物转化的化合物。因此,如本文中使用的术语前药是指通式(I)的化合物的类似物或衍生物,其包含在生物条件下获得的可生物水解的部分,诸如可生物水解的酯官能团、可生物水解的氨基甲酸酯官能团、可生物水解的酰脲等。前药可以使用众所周知的方法制备,诸如在Burgers药物化学和药物开发(1995)172-178,949-982(Manfred E.Wolff)中描述的那些。

[0138] 如本文中使用的术语“膜渗透剂”是指能够透过革兰氏阴性细菌的外膜的分子。例如,其是亲水性小分子诸如利用孔蛋白形成的孔进入细菌内部的β-内酰胺,或者其是跨越外膜层扩散的疏水性分子。

[0139] 优选的膜渗透剂包括但不限于:多粘菌素、多粘菌素衍生物、氨基糖苷类、二元大环内酯类、寡-酰基-赖氨酰(OAK)或阳离子肽,诸如例如二脂超短阳离子脂肽。

[0140] 多粘菌素是例如多粘菌素B(PMB)和多粘菌素E(也称为粘菌素)。多粘菌素是环状脂十肽(lipodecapeptide),并且具有五个游离氨基基团(二氨基丁酸残基)和C_8-C_9脂肪酸侧链,如式(VI)所示。因此,多粘菌素既是阳离子的又是亲脂性的。

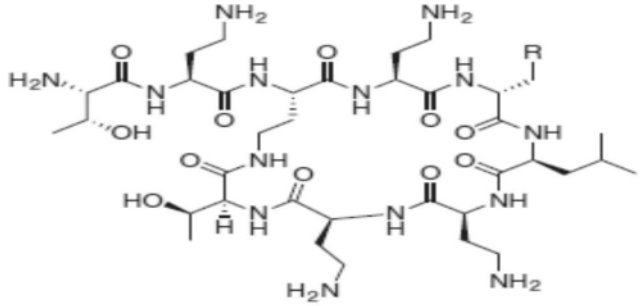
[0141] 

R = Ph，多粘菌素 B (1)

R = $CH(CH_3)_2$，多粘菌素 E (2)

(VI)

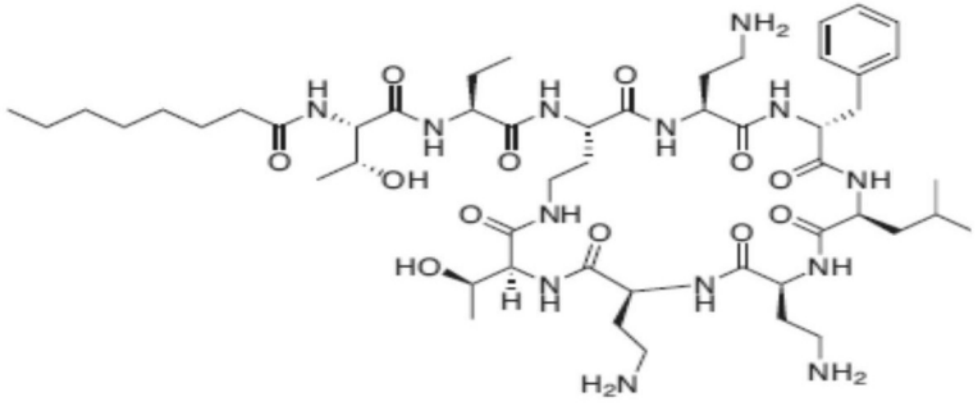
[0142] 多粘菌素衍生物是例如多粘菌素B九肽(PMBN),其中缺少多粘菌素B的脂肪酰基尾和N-端二氨基丁酰基(Dab)残基,如式(VII)所示,

[0143] 

多粘菌素 B 九肽 (3)

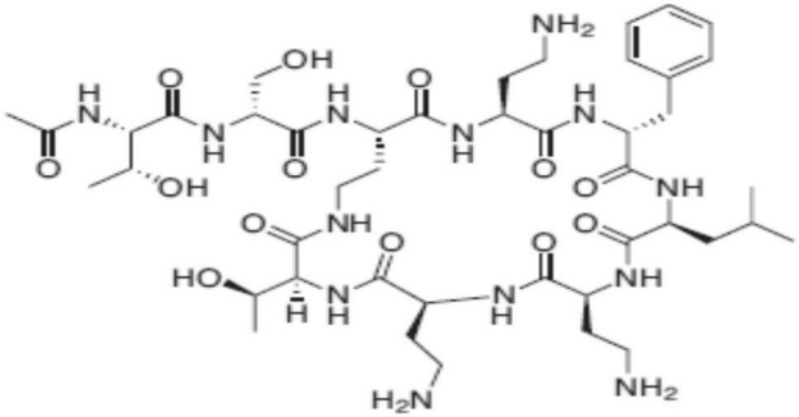
(VII);

[0144] 或者多粘菌素B衍生物,其中多粘菌素的直链的DAB残基(二氨基丁酰基残基)已被氨基丁酸或丝氨酸取代,分别如式(VIII)和式(IX)所示:



(VIII)

[0145]



(IX)

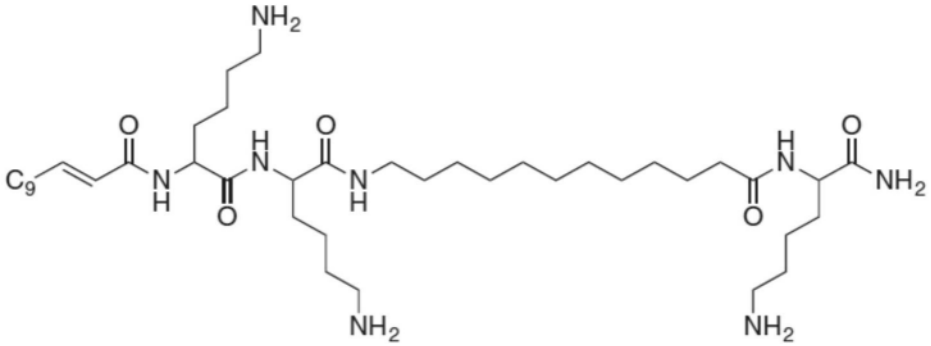
[0146] 对应于式(VIII)和(IX)的多粘菌素衍生物在本领域中也分别称为SPR7061和SPR741。

[0147] 氨基糖苷类是氨基改性的糖苷。氨基糖苷类具有2至5个被氨基取代的糖苷。氨基糖苷类是例如链霉素(streptomycin)、卡那霉素(kanamycin)、妥布霉素(tobramycin)、庆大霉素(gentamycin)等。

[0148] 二元大环内酯类是例如阿奇霉素(Azithromycine)、地红霉素(Dirithromycine)等。

[0149] 寡-酰基-赖氨酰(OAK)是酰基链与阳离子氨基酸(诸如赖氨酸、组氨酸和精氨酸)交替的肽;如式(X)所示。

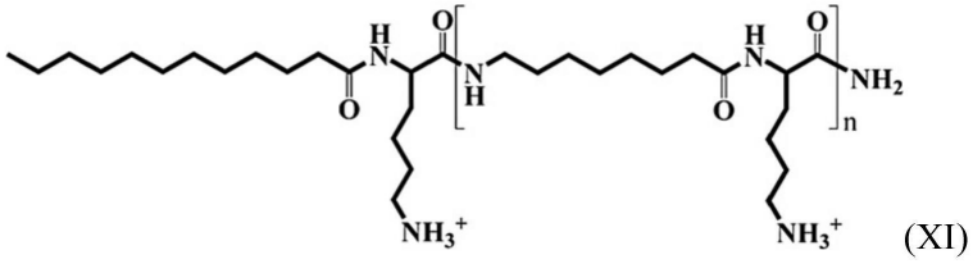
[0150]



OAK $C_{12(\omega7)}$X (7) (X)

[0151] 优选的寡-酰基-赖氨酰是C_{12}K-7α_8,其中α代表氨基辛酰基赖氨酰,如式(XI)所示,

其中n为7：

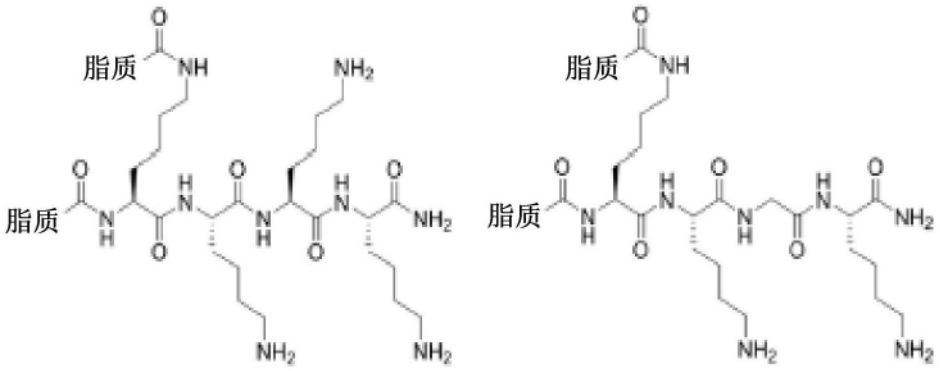
[0152] 

(XI)

[0153] 其中n＝7

[0154] 二脂超短阳离子脂肽是仅具有四个氨基酸的阳离子肽,其中不同的脂族二脂的长度可以在七个(C_7)至十四个(C_{14})碳的范围内。

[0155] 优选的超短二脂阳离子脂肽具有短序列KKKK和KKGK并且用9个碳长的脂族二脂乙酰化,如式(XII)和(XIII)所示。

[0156] 

(XII) (XIII)

[0157]

[0158] 最优选的渗透剂是多粘菌素B九肽。

[0159] 如本文中使用的术语“细菌感染”一般是指存在不希望的革兰氏阴性细菌。在特别的实施方案中,所述不希望的感染是细菌对身体、身体组织或细胞的侵入。然而,在本文中其还用来指细菌污垢(其通常是指表面诸如生物传感器、心血管植入物、导管、隐形眼镜和手术工具上的不想要的污染)或其他类型的污染(如在食物、饲料和其他流体产品中)。

[0160] 在本发明的上下文中,人和动物中的细菌感染是指革兰氏阴性细菌感染,诸如例如肺炎,败血症,心内膜炎,脑膜炎,尿路、胃肠炎、皮肤和软组织感染。

[0161] 细菌感染的来源可以是多种多样的,并且其可以例如通过使用生物材料植入物引起。

[0162] 生物材料或生物材料植入物是指用于宿主哺乳动物中的临床用途的所有植入式外来材料,例如用于假体关节、起搏器、植入式复律除颤器、血管内导管或导尿管、支架(包括冠状动脉支架)、人工心脏瓣膜、生物假体、人工晶状体、牙科植入物、乳房植入物、气管内导管、胃造口术导管等。

[0163] 宿主哺乳动物旨在优选意指人类,但是也意指需要治疗或预防细菌治疗的动物。

[0164] 预防细菌感染旨在意指降低获得感染的风险,或者降低或抑制感染的复发。例如,可以在手术治疗之前施用所述嘧啶衍生物连同膜渗透剂作为预防以预防感染。

[0165] 如本文中使用的术语“革兰氏阴性细菌”对应于本领域已知的术语,即特征在于由3个主要层组成的包膜的细菌,所述3个主要层即含有脂多糖(LPS)的外膜、具有通常是交联

的肽链的肽聚糖细胞壁以及细胞质膜或内膜(也称为整合膜蛋白)。在特别的实施方案中,革兰氏阴性细菌是例如不动杆菌属(Acinetobacter spp.)诸如鲍氏不动杆菌(Acinetobacter baumannii),百日咳博德特氏菌(Bordetella pertussis),弯曲杆菌属(Campylobacter spp.);肠杆菌科(Enterobacteriaceae)诸如柠檬酸杆菌属(Citrobacter spp.),肠杆菌属(Enterobacter spp.),大肠杆菌(Escherichia coli),克雷伯氏菌属(Klebsiella spp.),沙门氏菌属(Salmonella spp.),粘质沙雷氏菌(Serratia marcescens),志贺氏菌属(Shigella spp.),耶尔森氏菌属(Yersinia spp.);流感嗜血杆菌(Haemophilus influenza),嗜肺幽门螺杆菌(Helocobacter pylorilegionella pneumophila),奈瑟氏菌属(Neisseria spp.),绿脓假单胞菌(Pseudomonas aeruginosa),霍乱弧菌(Vibrio cholera)等。

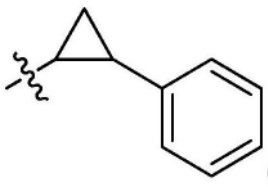
[0166] 在特别的实施方案中,“革兰氏阴性细菌”对一种或多种常用抗生素具有耐药性,所述抗生素包括喹诺酮类(诸如环丙沙星(ciprofloxacin))、粘菌素类(多粘菌素(polymyxin))、碳青霉烯类(诸如亚胺培南(imipenem)、美罗培南(meropenem))、头孢菌素类(诸如头孢噻肟(cefotaxime)、头孢他啶(ceftazidime))和其他β-内酰胺抗生素等。

[0167] 除了人以外,伴侣动物(诸如猫、狗和马)也可以在不具有宿主适应的情况下被革兰氏阴性细菌定殖和感染,因此可以充当人类感染的贮源。当以动物为宿主时,细菌也可以发展明显的耐药性。农业中的抗生素使用(例如在食用动物以及农业和水产养殖的其他方面不当使用抗生素)导致耐药细菌的出现以及其向人类的传播。

[0168] 在特别的实施方案中,本发明涉及包含咪唑并基团并且由式(I)表示的的嘧啶衍生物,其中X^1是CH或CR^8并且X^2是N;或其可接受的盐或前药;所述包含咪唑并基团的嘧啶衍生物也可以被称为嘌呤衍生物。

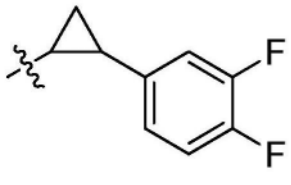
[0169] 惊人地发现包含咪唑并基团的所述嘧啶衍生物展现出针对革兰氏阴性细菌的抗菌活性。在优选的实施方案中,嘧啶衍生物与膜渗透剂一起施用。

[0170] 优选的包含咪唑并基团的嘧啶衍生物包含如式(IV)所示的苯基环丙基基团

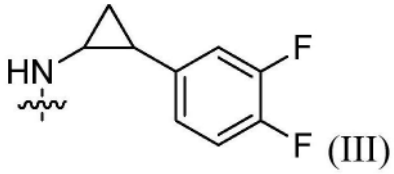
[0171] 
(IV)

[0172] 诸如例如9-甲基-N-((1R,2S)-2-苯基环丙基)-2-(丙硫基)-9H-嘌呤-6-胺(2c);或其异构体、外消旋混合物、药用酸加成盐、药用金属盐或烷基化铵盐或其前药。

[0173] 更优选的具有咪唑并基团的嘧啶衍生物包含如式II所示的3,4-二氟苯基环丙基基团

[0174] 
(II)

[0175] 最优选的具有咪唑并基团的嘧啶衍生物被如例如式(III)所示的3,4-二氟苯基环丙基氨基基团取代

[0176] 

(III)

[0177] 并且是例如：

[0178] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-9-甲基-2-(丙硫基)-9H-嘌呤-6-胺(1c)；

[0179] 9-甲基-N-((1R,2S)-2-苯基环丙基)-2-(丙硫基)-9H-嘌呤-6-胺(2c)；

[0180] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-9-乙基-2-(丙硫基)-9H-嘌呤-6-胺(3c)；

[0181] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-9-丙基-2-(丙硫基)-9H-嘌呤-6-胺(4c)；

[0182] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-9-异丙基-2-(丙硫基)-9H-嘌呤-6-胺(5c)；

[0183] 9-环丙基-N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-2-(丙硫基)-9H-嘌呤-6-胺(6c)；

[0184] 9-丁基-N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-2-(丙硫基)-9H-嘌呤-6-胺(7c)；

[0185] 9-(仲丁基)-N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-2-(丙硫基)-9H-嘌呤-6-胺(8c)；

[0186] 9-(叔丁基)-N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-2-(丙硫基)-9H-嘌呤-6-胺(9c)；

[0187] 9-环丁基-N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-2-(丙硫基)-9H-嘌呤-6-胺(10c)；

[0188] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-9-戊基-2-(丙硫基)-9H-嘌呤-6-胺(11c)；

[0189] 9-环戊基-N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-2-(丙硫基)-9H-嘌呤-6-胺(12c)；

[0190] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-9-己基-2-(丙硫基)-9H-嘌呤-6-胺(13c)；

[0191] 9-环己基-N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-2-(丙硫基)-9H-嘌呤-6-胺(14c)；

[0192] 9-烯丙基-N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-2-(丙硫基)-9H-嘌呤-6-胺(15c)；

[0193] 2-(6-(((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)氨基)-2-(丙硫基)-9H-嘌呤-9-基)乙醇(16c)；

[0194] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-9-(丙-2-炔-1-基)-2-(丙硫基)-9H-嘌呤-6-胺(17c.)；

[0195] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-2-(丙硫基)-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-

嘌呤-6-胺(18c)；

[0196] (1S,2R,3S,4R)-4-(6-(((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)氨基)-2-(丙硫基)-9H-嘌呤-9-基)环戊烷-1,2,3-三醇(19d)；

[0197] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-2-(乙硫基)-9-甲基-9H-嘌呤-6-胺(20c)；

[0198] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-9-乙基-2-(乙硫基)-9H-嘌呤-6-胺(21c)；

[0199] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-9-甲基-2-(甲硫基)-9H-嘌呤-6-胺(22c)；

[0200] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-9-甲基-2-丙氧基-9H-嘌呤-6-胺盐酸盐(23t.HCl)；

[0201] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-9-乙基-2-(甲硫基)-9H-嘌呤-6-胺(24c)；

[0202] 2-(丁硫基)-N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-9-甲基-9H-嘌呤-6-胺(25c)；

[0203] 2-(丁硫基)-N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-9-乙基-9H-嘌呤-6-胺(26c)；

[0204] 或其异构体、外消旋混合物、药用酸加成盐、药用金属盐或烷基化铵盐或其前药。

[0205] 最优选的包含咪唑并基团的嘧啶衍生物是：

[0206] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-9-甲基-2-(丙硫基)-9H-嘌呤-6-胺(1c)；

[0207] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-9-乙基-2-(丙硫基)-9H-嘌呤-6-胺(3c)；

[0208] 9-烯丙基-N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-2-(丙硫基)-9H-嘌呤-6-胺(15c)；

[0209] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-9-(丙-2-炔-1-基)-2-(丙硫基)-9H-嘌呤-6-胺(17c)；

[0210] (1S,2R,3S,4R)-4-(6-(((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)氨基)-2-(丙硫基)-9H-嘌呤-9-基)环戊烷-1,2,3-三醇(19d)；

[0211] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-9-甲基-2-(甲硫基)-9H-嘌呤-6-胺(22c)；

[0212] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-9-乙基-2-(甲硫基)-9H-嘌呤-6-胺(24c)；

[0213] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-2-(乙硫基)-9-甲基-9H-嘌呤-6-胺(20c)；

[0214] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-9-乙基-2-(乙硫基)-9H-嘌呤-6-胺(21c)；

[0215] 2-(丁硫基)-N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-9-甲基-9H-嘌呤-6-胺(25c)；

[0216] 或其异构体、外消旋混合物、药用酸加成盐、药用金属盐或烷基化铵盐或其前药。

[0217] 在特别的实施方案中,本发明涉及包含吡唑并基团并且由式(I)表示的的嘧啶衍生物,其中X^1是N并且X^2是CH或CR^8;或其异构体、外消旋混合物、药用酸加成盐、药用金属盐或烷基化铵盐或其前药。

[0218] 本发明人惊人地发现包含吡唑并基团的所述嘧啶衍生物展现出革兰氏阴性抗菌活性。在特别的实施方案中,嘧啶衍生物与膜渗透剂一起施用。

[0219] 优选的包含吡唑并基团的嘧啶衍生物被3,4-二氟苯基环丙基基团取代,最优选的包含吡唑并基团的嘧啶衍生物被3,4-二氟苯基环丙基氨基基团取代,例如:

[0220] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-1-甲基-6-(甲硫基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(27k);

[0221] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-6-(乙硫基)-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺盐酸盐(28x.HCl);

[0222] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-6-(丙硫基)-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺盐酸盐(29x.HCl);

[0223] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-1-乙基-6-(甲硫基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(30k);

[0224] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-1-乙基-6-(乙硫基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺盐酸盐(31x.HCl);

[0225] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-1-乙基-6-(丙硫基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺盐酸盐(32x.HCl);

[0226] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-1-异丙基-6-(甲硫基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺盐酸盐(33k.HCl);

[0227] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-6-(甲硫基)-1-丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺盐酸盐(34k.HCl);

[0228] 或其异构体、外消旋混合物、药用酸加成盐、药用金属盐或烷基化铵盐或其前药。

[0229] 最优选的包含吡唑并基团的嘧啶衍生物是:

[0230] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-1-甲基-6-(甲硫基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(27k);

[0231] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-1-乙基-6-(甲硫基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(30k);

[0232] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-6-(乙硫基)-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺盐酸盐(28xHCl);

[0233] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-1-异丙基-6-(甲硫基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺盐酸盐(33kHCl);

[0234] 或其异构体、外消旋混合物、药用酸加成盐、药用金属盐或烷基化铵盐或其前药。

[0235] 在特别的实施方案中,本发明涉及包含吡咯并基团并且由式(I)表示的嘧啶衍生物,其中X^1和X^2是CH或CR^8,或

[0236] 其异构体、外消旋混合物、药用酸加成盐、药用金属盐或烷基化铵盐或其前药。

[0237] 惊人地发现包含吡咯并基团的所述嘧啶衍生物展现出抗生素活性。在特别的实施

方案中,嘧啶衍生物与膜渗透剂一起施用。

[0238] 优选的包含吡咯并基团的嘧啶衍生物包含3,4-二氟苯基环丙基基团。最优选的包含吡咯并基团的嘧啶衍生物包含3,4-二氟苯基环丙基氨基基团。

[0239] 最优选的包含吡咯并基团的嘧啶衍生物是

[0240] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-7-乙基-2-(甲硫基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺盐酸盐(35p.HCl);

[0241] 或其异构体、外消旋混合物、药用酸加成盐、药用金属盐或烷基化铵盐或其前药。

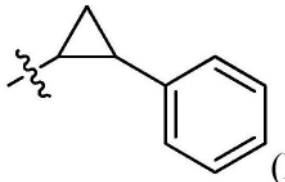
[0242] 进一步优选的根据式(I)的嘧啶衍生物包含选自^{3}H、^{18}F、^{19}F、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{75}Br、^{76}Br、^{120}I、^{123}I、^{125}I、^{131}I、^{15}O和^{13}N的至少一个可检测同位素。

[0243] 进一步优选的根据式(I)的嘧啶衍生物包含选自^{3}H、^{18}F、^{19}F、^{11}C、^{14}C和^{123}I的可检测同位素。

[0244] 特别优选的根据式(I)的嘧啶衍生物包含选自^{18}F和^{11}C的可检测同位素。

[0245] 特别优选的根据式(I)的嘧啶衍生物或其盐包含可检测同位素^{18}F。

[0246] 优选的嘧啶衍生物或其异构体、外消旋混合物、药用酸加成盐、药用金属盐、或烷基化铵盐包含至少一个可检测同位素,其还包含苯基环丙基基团(IV),

[0247] 

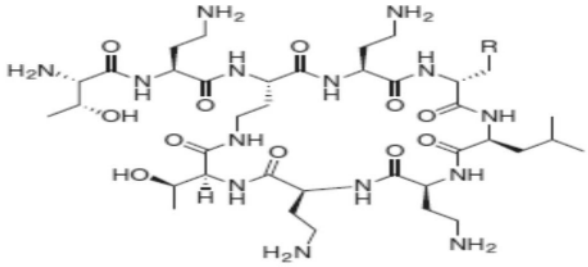
(IV)。

[0248] 特别优选的包含至少一个可检测同位素的嘧啶衍生物还包含3,4-二氟苯基环丙基基团。

[0249] 在特别的实施方案中,细菌感染是由肠杆菌科(更特别是大肠杆菌)引起的感染。

[0250] 在特别的实施方案中,细菌感染是由绿脓假单胞菌引起的感染。

[0251] 在特别的实施方案中,膜渗透剂是药物。在另外的特别的实施方案中,膜渗透剂是多粘菌素B九肽,如式(VI)所示

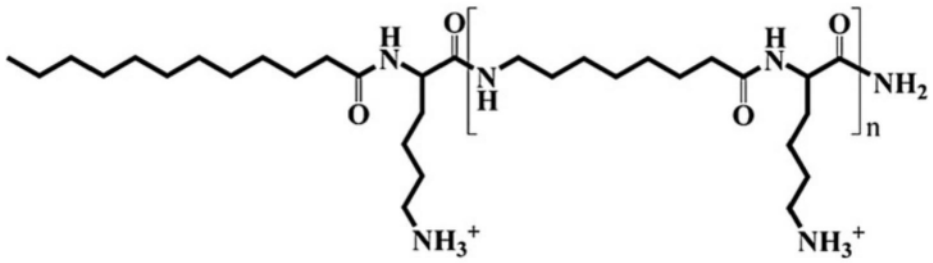
[0252] 

多粘菌素 B 九肽 (3)

(VI)

[0253] 在其他特别的实施方案中,膜渗透剂是具有与7个(C_7)至14个(C_{14})碳长范围内的脂族脂质相连的少于10个氨基酸、优选7个氨基酸的二脂超短阳离子脂肽。

[0254] 在其他特别的实施方案中,膜渗透剂是寡-酰基-赖氨酰,其具有与阳离子氨基酸交替的包含8至15个碳长(优选12个碳长)的酰基链,诸如例如赖氨酰-赖氨酰-氨基十二烷酰-赖氨酰-酰胺序列。优选的寡-酰基-赖氨酰是C_{12} K-7α_8,如式(XI)所示,其中n等于7:

[0255] 

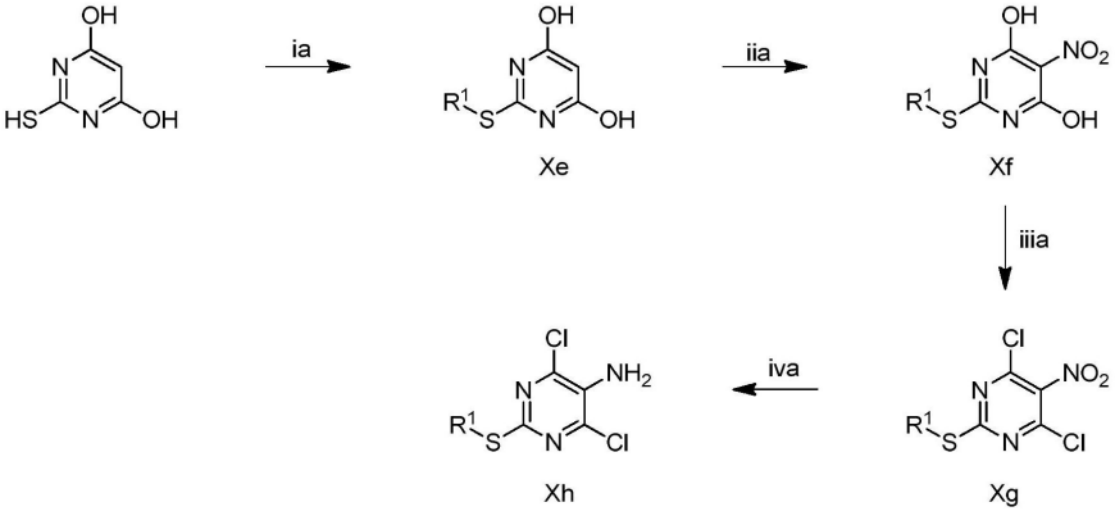
[0256] 其中n＝7

[0257] 嘧啶衍生物及其可接受的盐根据以下化学途径制备：

[0258] 在特别的实施方案中，包含咪唑并基团或对应于嘌呤衍生物的根据式(I)的嘧啶衍生物或其可接受的盐根据一般常规化学途径制备，所述化学途径包括：首先：根据方案1制备起始产物即2-取代的-4,6-二卤代嘧啶-5-胺(Xh)，诸如例如2-取代的-4,6-二氯嘧啶-5-胺，并且进一步根据方案2中的以下步骤ib至iiib将起始产物与试剂反应。对于其中-Y-等于-S-或-O-的具有咪唑并基团的嘧啶衍生物，一般化学途径是共同的。沿着3个步骤ib至iiib依次形成3个中间体Xa、Xb、Xc，其中R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6和R^7是如式(I)所限定的。

[0259] 最后，具有咪唑并基团并且具有-Y-＝-O-的嘧啶衍生物通过另外的化学途径进行差别化，所述化学途径允许将硫醚(其中Y是S)嘧啶衍生物转化为相应的醚(Y＝O)嘧啶衍生物(方案3)。

[0260] 1根据以下化学途径制备起始产物：2-取代的4,6-二卤代嘧啶-5-胺，诸如例如2-取代的4,6-二氯嘧啶-5-胺：

[0261] 

方案 1

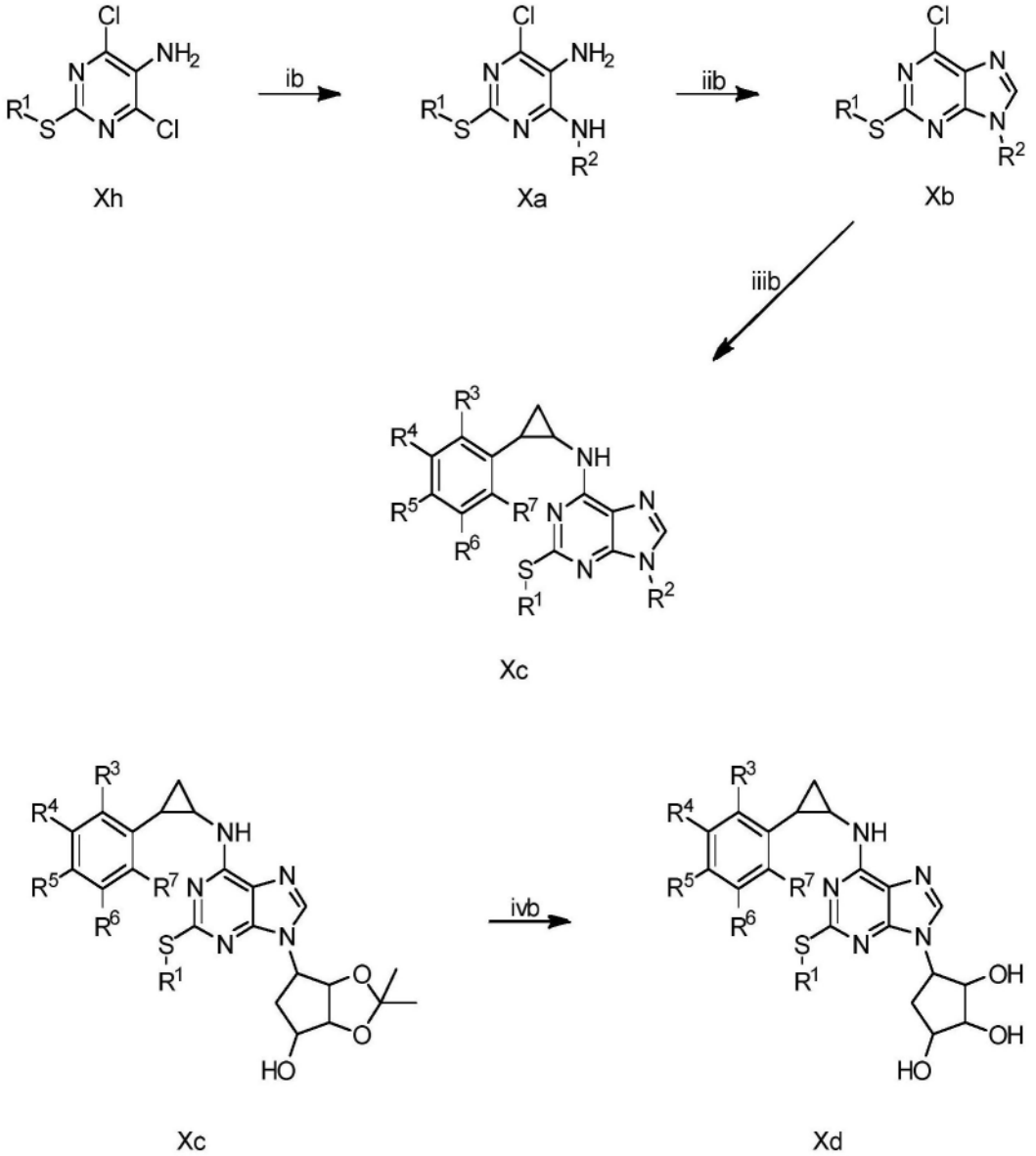
[0262] 其中R^1是如上在式(I)中限定的。

[0263] 2-取代的4,6-二卤代-5-硝基嘧啶Xg(诸如例如2-取代的4,6-二氯-5-硝基嘧啶)通过以下方式获得：在20℃至100℃的温度下在碱性介质水溶液(诸如KOH)中将硫代巴比妥酸与卤化物R^1卤化物反应(步骤ia)，随后在另一种酸(诸如乙酸)的存在下在-20℃至室温的低温下使用硝酸进行硝化反应(步骤iia)，并且在-20℃至100℃的可变温度下使用有机碱(诸如例如二乙胺、2,6-二甲基吡啶等)与磷酰卤(诸如磷酰氯)进行芳族亲核取代(步骤iiia)。

[0264] 然后,在酸性介质(诸如例如乙酸)中在室温下用铁还原2-取代的4,6-二卤代-5-硝基嘧啶Xg以获得相应的2-取代的4,6-二卤代嘧啶-5-胺Xh,诸如例如2-取代的4,6-二氯嘧啶-5-胺(步骤iva)。

[0265] 2°根据以下步骤ib至ivb,起始产物与试剂反应

[0266]



Xh Xa Xb Xc Xd

方案2

[0267] 在第一步骤(ib)中,N^4,2-二取代的6-卤代嘧啶-4,5-二胺(Xa)诸如例如N^4,2-二取代的6-氯嘧啶-4,5-二胺通过以下方式获得:将R^2NH_2与2-取代的4,6-二卤代嘧啶-5-胺(Xh)诸如例如2-取代的4,6-二氯嘧啶-5-胺反应并且在醇(诸如甲醇)中在例如100℃的温度下进行。

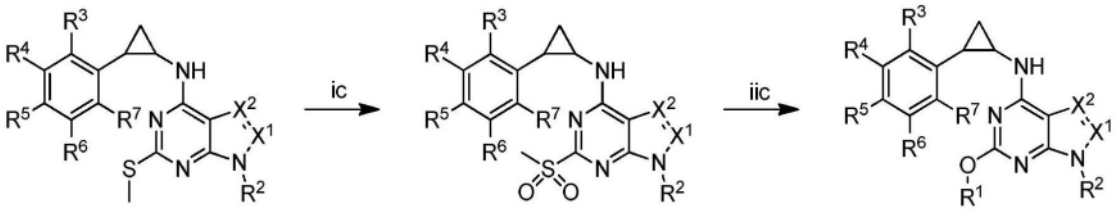
[0268] 第一步骤之后是在酸(诸如例如乙酸)的存在下在例如130℃的温度下通过原甲酸三烷基酯(诸如原甲酸三乙酯)进行中间体Xa的闭环反应(步骤iib),以获得相应的中间体2,9-二取代的6-卤代-9H-嘌呤(Xb),诸如例如2,9-二取代的6-氯-9H-嘌呤。

[0269] 在步骤iiib中,2,9-二取代的N-((R3-R7)-取代的苯基)环丙基-9H-嘌呤-6-胺(Xc)

通过以下方式获得:在例如90℃的温度下通过(R^3-R^7)-取代的苯基环丙胺进行中间体Xb的卤素原子(优选氯原子)的亲核取代。

[0270] 在戊烷-1,2,3-三醇丙酮化合物中间体的情况下,在酸性水醇条件下发生去保护以提供戊烷-1,2,3-三醇Xd(步骤ivb)。反应在室温下进行。

[0271] 3°将硫醚(Y=S)嘧啶衍生物转化为相应的醚(Y=O)嘧啶衍生物:

[0272] 

Xc
Xk
Xp

Xq
Xr
Xs

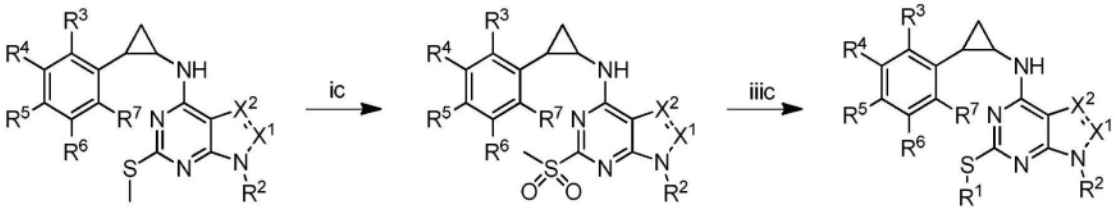
Xt
Xu
Xv

方案 3

[0273] 由相应的甲硫基化合物Xc、Xk和Xp开始,可以分两步获得化合物Xt、Xu和Xv,其对应于分别包含咪唑并基团(Xt)、吡唑并基团(Xu)和吡咯并基团(Xv)的嘧啶衍生物(方案3)。

[0274] 第一步反应由该硫醚官能团的硫原子的氧化组成,得到甲磺酰基基团(步骤ic),其在室温下或在加热下进行。用醇化物取代Xq、Xr和Xs得到醚衍生物Xt、Xu和Xv(步骤iic),其在10℃至80℃的温度下进行。

[0275] 备选地,可以根据方案3bis获得化合物Xw、Xx、Xy,其对应于分别包含咪唑并基团、吡唑并基团或吡咯并基团的式(I)的嘧啶衍生物,并且其中Y等于S并且R^1不同于-CH_3。这相当于将甲硫基取代的嘧啶衍生物(其中Y是S并且R^1是甲基)转换为其他相应烷硫基取代的嘧啶衍生物(其中Y是S并且R^1不同于甲基)。转化分两步进行。如在方案3中,开始于相应的甲硫基化合物Xc、Xk、Xp的第一步骤是硫醚官能团的硫原子的氧化反应,得到甲磺酰基基团(步骤ic),其在室温下或在加热下进行。

[0276] 

Xc
Xk
Xp

Xq
Xr
Xs

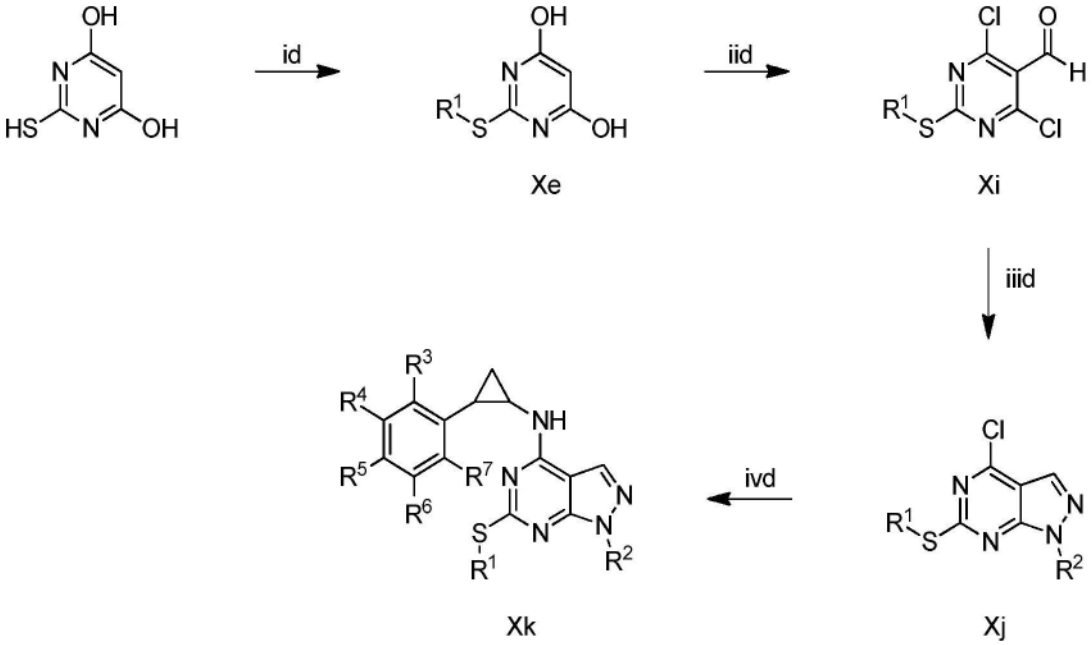
Xw
Xx
Xy

方案 3 bis

[0277] 第二步骤(方案3bis中的iiic)是Xq、Xr、Xs中的甲磺酰基基团与烷基硫醇的取代反应,得到烷硫基取代的衍生物Xw、Xx、Xy,其中R^1不同于-CH_3。取代反应在10℃至100℃的温度下进行。

[0278] 在第二实施方案中,包含吡唑并基团并且由式(I)表示的嘧啶衍生物(其中X^1是N并且X^2是CH或CR^8)或其可接受的盐的制备通常根据以下化学途径进行:

[0279]



方案 4

[0280] 其中R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6和R^7是在通式(I)中限定的。

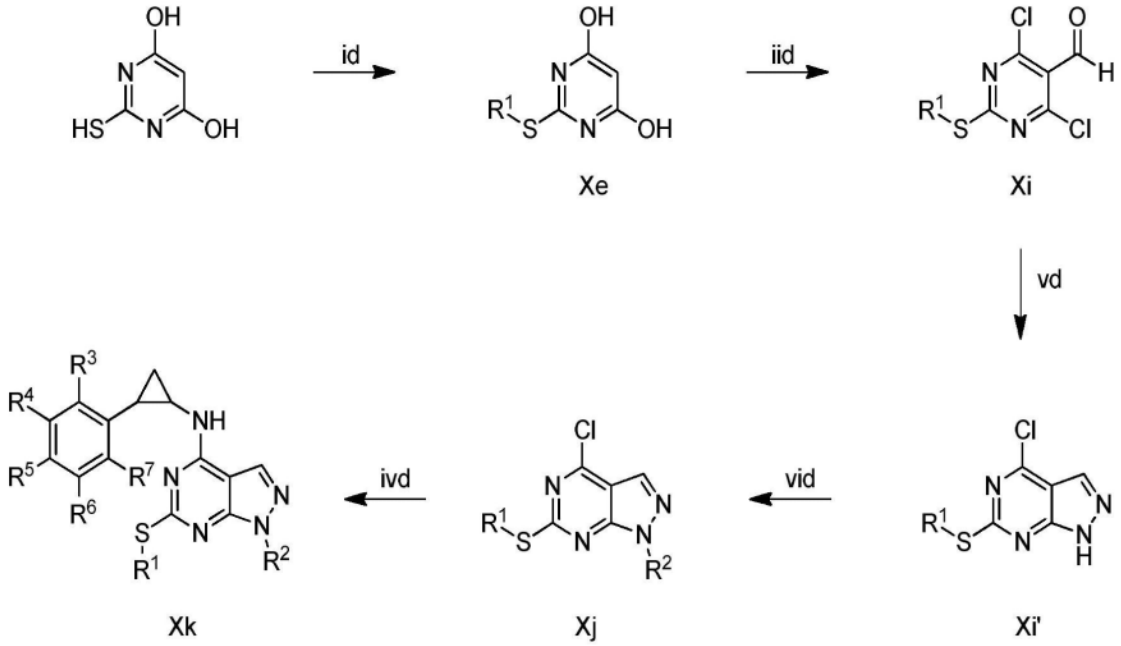
[0281] 硫代巴比妥酸与R^1-卤化物在例如80℃的温度下进行反应(步骤id)之后,2-取代的嘧啶4,6-二醇Xe在DMF的存在下在0℃至110℃的温度下与磷酰卤(诸如例如磷酰氯)反应以获得相应的2-取代的4,6-二氯嘧啶-5-甲醛Xi(步骤iid)。

[0282] 在-80℃至20℃的温度下通过取代的肼进行的Xi的闭环反应提供了相应的1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶Xj(步骤iiid)。

[0283] 硫醚(Y=S)嘧啶衍生物进一步转化为相应的醚(Y=O)嘧啶衍生物(Xu)可以根据上述方案3进行。

[0284] 备选地,包含吡唑并基团的式(I)的嘧啶衍生物可以根据方案4bis制备,其中步骤(id)和(iid)与方案4相同,但是在步骤(vd)中在-80℃至20℃的温度下通过未取代的肼进行Xi的闭环以提供非烷基化的1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶Xi'(步骤vd),随后在步骤vid中在0℃至80℃的温度下进行N-烷基化以提供Xj。

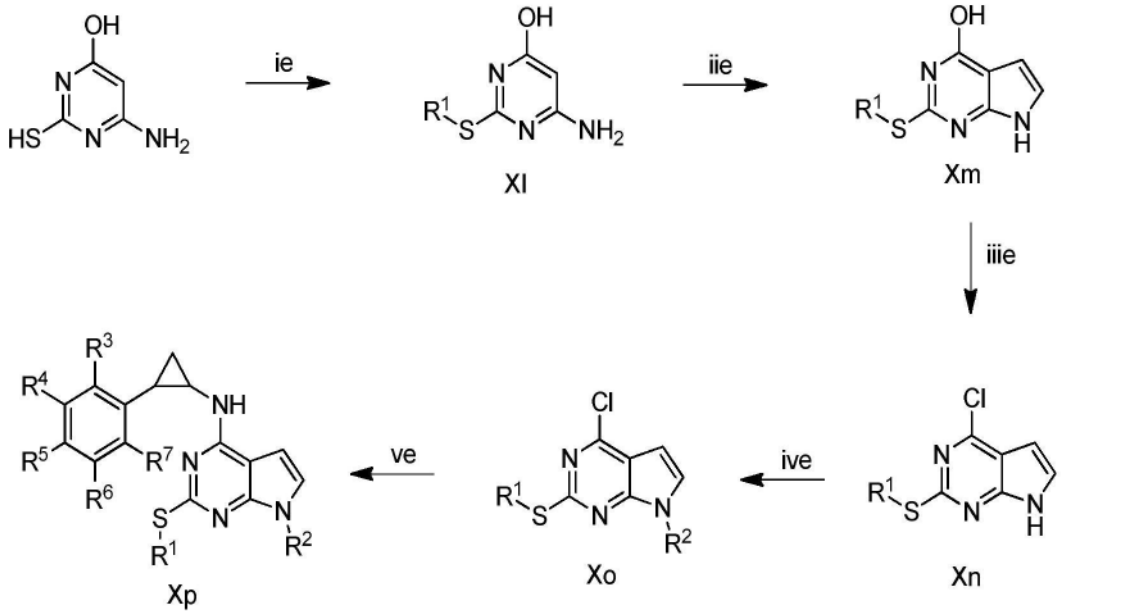
[0285]



方案 4bis

[0286] 在第三实施方案中,包含吡咯并基团并且由式(I)表示的嘧啶衍生物(其中X^1和X^2是CH或CR^8)或其可接受的盐的制备通常根据以下化学途径进行:

[0287]



方案 5

[0288] 其中R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6和R^7是如式(I)所限定的。

[0289] 2-取代的6-氨基-4-羟基嘧啶X1通过以下方式获得:将6-氨基-2-巯基嘧啶-4-醇与R^1-卤化物在碱性介质中在70℃至110℃的温度下反应(步骤ie)。

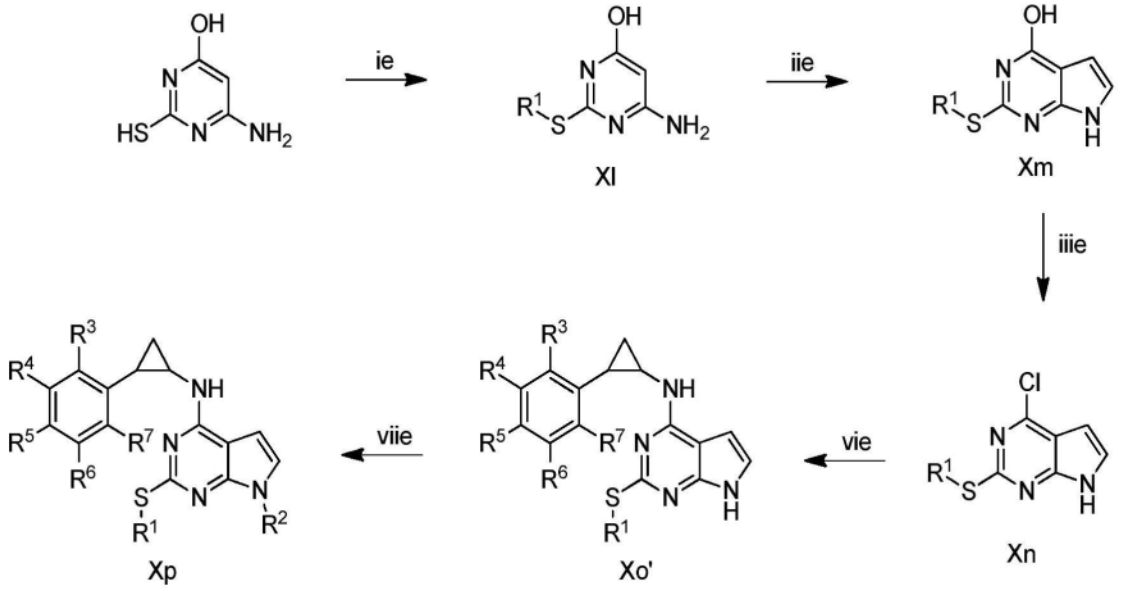
[0290] 在60℃至100℃的温度下通过卤代乙醛(诸如氯乙醛)将X1转化为相应的7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶Xm(步骤iie)。

[0291] 然后,在0℃至110℃的温度下使用磷酰卤(诸如例如磷酰氯)进行芳族亲核取代以得到Xn(步骤iiie),随后在0℃至100℃的温度下进行N-烷基化以得到Xo(步骤ive)。

[0292] 在40℃至90℃的温度下通过适当的苯基环丙胺进行Xo的氯原子的亲核取代获得了2,7-二取代的N-((R^3-R^7)-取代的苯基)环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(Xp)(步骤ve)。

[0293] 备选地,可以根据方案5bis来提供包含吡咯并基团并且由式(I)表示的嘧啶衍生物(其中X^{1}和X^{2}是CH或CR^8),其中步骤ie至iiie与方案5相同,但是在40℃至90℃的温度下用(R^3-R^7)-取代的苯基环丙胺进行Xn中的卤素原子(诸如例如氯原子)的亲核取代(步骤vie)以提供Xo',随后在0℃至100℃的温度下用R^2-卤化物进行N-烷基化(步骤viie)以提供Xp。

[0294]



方案 5bis

[0295] 硫醚(Y=S)嘧啶衍生物进一步转化为相应的醚(Y=O)嘧啶衍生物(Xv)可以根据上述方案3进行。

[0296] 相同的反应用于制备包含至少一个可检测同位素的由式(I)表示的嘧啶衍生物或其可接受的盐,其中可检测同位素的并入作为最后的步骤。这样的可检测同位素的并入或标记步骤是本领域技术人员熟知的,并且在本领域中描述于例如Lanström等人Acta.Chem.Scand 1999,53,651中。

[0297] 在特别的实施方案中,在本发明的治疗用途中,根据本发明的嘧啶衍生物在数天内施用至患者(特别是在预防的情况下)。嘧啶衍生物可以以其自身或作为药物组合物施用,无毒剂量低于3g/天。

[0298] 本发明的另一个优选方面是如本文所述的式(I)的嘧啶衍生物或其异构体、外消旋混合物、药用酸加成盐、药用金属盐、或烷基化铵盐或其前药的药物组合物,其用于预防或治疗革兰氏阴性细菌感染。

[0299] 药物组合物可以是干粉或具有生理相容性的液体组合物的形式。在特别的实施方案中,组合物还包含膜渗透剂。在另外的实施方案中,除嘧啶衍生物和膜渗透剂以外,组合物还包括辅助物质、防腐剂、溶剂和/或粘度调节剂。溶剂意指例如水、盐水或任何其他生理溶液、乙醇、甘油、油(诸如植物油)或其混合物。粘度调节剂是指例如羧甲基纤维素。

[0300] 嘧啶衍生物任选地与膜渗透剂一起通过口服、静脉内、血管内、肌内、肠胃外或局

部施用显示其效果,并且可以另外用于肠胃外施用的组合物,特别是注射组合物或在用于局部施用的组合物中。它们也可以装载于纳米粒子中用于纳米医学应用,或者PEG化以改善其生物利用度,特别是当用于气溶胶组合物时。气溶胶组合物是例如溶液、混悬液、微粒化粉末混合物等。可以通过使用喷雾器、定量吸入器或干粉吸入器或任何设计用于此种施用的装置来施用组合物。

[0301] 盖伦组合物的实例包括片剂、胶囊、粉剂、丸剂、糖浆、咀嚼物、颗粒剂等。这些可以通过众所周知的技术和使用典型的添加剂如赋形剂、润滑剂和粘合剂来生产。

[0302] 合适的辅助物质和药物组合物描述于Oslo等人编辑的Remington'sPharmaceutical Sciences(雷明顿药物科学),第16版,1980年,Mack Publishing Co.。通常,在组合物中使用适量的药用盐以使组合物等渗。药用物质的实例包括盐水、林格氏溶液和葡萄糖溶液。溶液的pH优选为约5至约8,并且更优选约7至约7.5。

[0303] 本发明的又一个方面是治疗或预防需要这样的治疗或预防的宿主哺乳动物中的革兰氏阴性细菌感染的方法。所述方法包括向宿主施用有效量的如式(I)所限定的嘧啶衍生物或其异构体、外消旋混合物、药用酸加成盐、药用金属盐或烷基化铵盐或其前药。在特别的实施方案中,本发明的嘧啶衍生物与膜渗透剂一起施用。在特别的实施方案中,嘧啶衍生物被二氟苯基环丙基基团取代;诸如例如在本发明的第一方面中选择的那些;并且最优选地选自下组的嘧啶衍生物:

[0304] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-9-甲基-2-(丙硫基)-9H-嘌呤-6-胺(1c);

[0305] 9-烯丙基-N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-2-(丙硫基)-9H-嘌呤-6-胺(15c);

[0306] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-9-(丙-2-炔-1-基)-2-(丙硫基)-9H-嘌呤-6-胺(17c);

[0307] (1S,2R,3S,4R)-4-(6-(((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)氨基)-2-(丙硫基)-9H-嘌呤-9-基)环戊烷-1,2,3-三醇(19d);

[0308] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-9-甲基-2-(甲硫基)-9H-嘌呤-6-胺(22c);

[0309] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-9-乙基-2-(甲硫基)-9H-嘌呤-6-胺(24c);

[0310] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-2-(乙硫基)-9-甲基-9H-嘌呤-6-胺(20c);

[0311] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-9-乙基-2-(乙硫基)-9H-嘌呤-6-胺(21c);

[0312] 2-(丁硫基)-N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-9-甲基-9H-嘌呤-6-胺(25c);

[0313] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-1-甲基-6-(甲硫基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(27k);

[0314] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-1-乙基-6-(甲硫基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(30k);

[0315] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-6-(乙硫基)-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺盐酸盐(28x.HCl)；

[0316] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-1-异丙基-6-(甲硫基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺盐酸盐(33k.HCl)；

[0317] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-7-乙基-2-(甲硫基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺盐酸盐(35p.HCl)；

[0318] 或其异构体、外消旋混合物、药用酸加成盐、药用金属盐或烷基化铵盐或其前药。

[0319] 根据本发明的化合物可以作为唯一的活性成分施用,或者与膜渗透剂一起(即以固定或自由组合)施用。

[0320] 根据本发明的化合物和膜渗透剂可以一起施用或分开施用,并且当分开施用时,施用可以同时进行或者以任何次序顺序进行。将选择根据本发明的化合物和膜渗透剂的量以及施用的相对时间安排以实现所需的组合治疗效果。以式(I)的嘧啶衍生物或其异构体、外消旋混合物、药用酸加成盐、药用金属盐或烷基化铵盐或其前药与膜渗透剂的组合进行施用可以按以下形式同时施用而组合:(1)包括两种化合物的单一药物组合物;或者(2)各自包括一种化合物的单独的药物组合物。备选地,所述组合可以以顺序方式分开施用,其中首先施用一种治疗剂、然后施用另一种治疗剂,或者反之亦然。这样的顺序施用可以在时间上接近或者在时间上远离。

[0321] 与如本文中使用的膜渗透剂一起使用包括以一种药物组合物的形式施用、分开的组合物的同时施用以及分开施用,例如本文所述的顺序施用,条件是它确保在体内同时存在嘧啶衍生物和膜渗透剂。

[0322] 在又一个方面,本发明提供了式(I)的嘧啶衍生物或其异构体、外消旋混合物、药用酸加成盐、药用金属盐或烷基化铵盐或其前药作为宿主哺乳动物中的生物材料植入物的表面上的革兰氏阴性生物膜形成的抑制剂的用途。

[0323] 更特别地,本发明提供了式(I)的衍生物或其异构体、外消旋混合物、药用酸加成盐、药用金属盐、或烷基化铵盐或其前药;其用于预防革兰氏阴性细菌感染或污染,其中将所述嘧啶衍生物施用至生物材料植入物的表面。在特别的实施方案中,嘧啶衍生物与膜渗透剂一起施用。在特别的实施方案中,感染或污染是与植入物相关的感染或污染(即,由植入物的存在引起)。类似地,本发明提供了本文所述的本发明的衍生物用于预防和治疗细菌污染或污垢(诸如在植入物中)的用途。将理解的是,在整个说明书中,设想将衍生物用于这些不同的体内、离体和体外方面。

[0324] 生物材料植入物诸如例如起搏器和植入式复律除颤器[ICD]可能被感染,感染率为0.8%至5.7%。

[0325] 感染可能涉及包含生物材料植入物的皮下袋或导联的皮下区段。还可能发生涉及导联的经静脉部分的更深的感染,通常伴有相关的菌血症和/或血管内感染。这意味着具有这样的植入物的患者患有与其相关的疾病。

[0326] 植入物和/或袋本身可以是感染源,通常是由于植入时的污染,或者感染可以继发于来自不同来源的菌血症。

[0327] 带有皮肤菌群的起搏器袋的围手术期污染似乎是最常见的皮下感染源。

[0328] 例如,与心脏植入物相关的感染性心内膜炎(CDRIE)是一种危及生命的疾病,由于

植入数量增加(欧洲每年有81,000个起搏器植入)而发病率增加。

[0329] 无论涉及的组件如何,成功治疗受感染的生物材料植入物通常需要移除植入物并且施用针对致病细菌的抗生素。重要的是,单独的药物治疗与高死亡率和复发风险相关。

[0330] 人工瓣膜心内膜炎(PVE)是一种严重的感染,可能导致致命的后果。

[0331] 在手术后的最初几天和几周内,细菌可以通过术中直接污染或通过血源性扩散而到达瓣膜假体。由于瓣膜缝合环、心脏瓣环和锚定缝线在瓣膜植入后早期不能内皮化,因此细菌可以沿着缝线路径直接进入假体-瓣环界面和瓣周组织。瓣膜的结构涂覆有宿主蛋白质,诸如纤连蛋白和纤维蛋白原,细菌可以粘附于所述蛋白质并且引发感染。

[0332] PVE中最常见的细菌是金黄色葡萄球菌(23%)和凝固酶阴性葡萄球菌(16,9%),但是也报告了大肠杆菌(1,3%)。

[0333] 假体周围关节感染(PJI)是另一种发病机理,其发生在1%至2%的关节置换手术中,并且是关节成形术失败的主要原因。

[0334] 生物膜在PJI的发病机制中起重要作用。生物膜内的细菌对治疗产生耐药性;因此,除非通过外科清创将生物膜物理破坏或移除,否则抗菌治疗通常是不成功的。

[0335] 假体关节感染具有以下特性。早发性感染通常在植入期间获得,并且通常是由于毒性细菌,或混合感染导致。通常也在植入期间获得迟发性感染。与进展缓慢的表现一致,延迟感染通常由较低毒性的细菌引起。

[0336] 本发明允许在不进行手术的情况下抑制假体周围关节感染(PJI)。在特别的实施方案中,在植入前用本发明的嘧啶衍生物处理植入物。另外地或备选地,在接受植入物之前或之后,向患者施用本发明的嘧啶衍生物以预防或治疗感染。

[0337] 在另外的方面中,本发明提供了式(I)的嘧啶衍生物或其盐作为表面上(诸如医疗装置的表面上)的革兰氏阴性生物膜形成的抑制剂的用途。

[0338] 特别地,如本文中使用的术语医疗装置是指涉及医学或实施人类或兽医医学或者旨在用于治愈或治疗或预防疾病的任何仪器、工具装置如例如手术装置、针、管、手套等,诸如例如氧合器、蠕动泵室、肾膜等;医疗产品诸如伤口敷料、软组织填充物、根管填充物、隐形眼镜、血袋;以及需要无菌以引入哺乳动物宿主的生物材料。

[0339] 优选地,式(I)的嘧啶衍生物或其可接受的盐或前药带有二氟苯基环丙基基团;

[0340] 并且最优选(N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-9-甲基-2-(丙硫基)-9H-嘌呤-6-胺(1c);

[0341] 9-烯丙基-N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-2-(丙硫基)-9H-嘌呤-6-胺(15c);

[0342] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-9-(丙-2-炔-1-基)-2-(丙硫基)-9H-嘌呤-6-胺(17c);

[0343] (1S,2R,3S,4R)-4-(6-(((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)氨基)-2-(丙硫基)-9H-嘌呤-9-基)环戊烷-1,2,3-三醇(19d);

[0344] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-9-甲基-2-(甲硫基)-9H-嘌呤-6-胺(22c);

[0345] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-9-乙基-2-(甲硫基)-9H-嘌呤-6-胺(24c);

[0346] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-2-(乙硫基)-9-甲基-9H-嘌呤-6-胺(20c)；

[0347] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-9-乙基-2-(乙硫基)-9H-嘌呤-6-胺(21c)；

[0348] 2-(丁硫基)-N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-9-甲基-9H-嘌呤-6-胺(25c)；

[0349] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-1-甲基-6-(甲硫基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(27k)；

[0350] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-1-乙基-6-(甲硫基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(30k)；

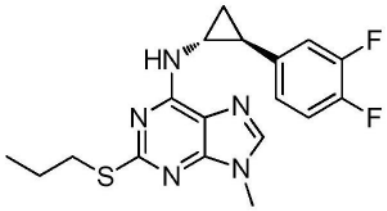
[0351] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-6-(乙硫基)-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺盐酸盐(28x.HCl)；

[0352] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-1-异丙基-6-(甲硫基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺盐酸盐(33k.HCl)；

[0353] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-7-乙基-2-(甲硫基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺盐酸盐(35p.HCl)；

[0354] 或其异构体、外消旋混合物、药用酸加成盐、药用金属盐或烷基化铵盐或其前药。

[0355] 表面上的革兰氏阴性生物膜的最优选的抑制剂是如所示出的N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-9-甲基-2-(丙硫基)-9H-嘌呤-6-胺(1c)：

[0356] 

[0357] 或其异构体、外消旋混合物、药用酸加成盐、药用金属盐或烷基化铵盐或其前药。

[0358] 医疗装置和生物材料植入物对细菌定殖易感，并且当它们在人体或动物体外或在人体或动物体内使用时可以分别被细菌生物膜形成感染。

[0359] 为了避免不得不从宿主中移除受感染的生物材料植入物或者为了避免向宿主进一步施用高剂量的抗生素以抑制细菌感染，已经惊奇地发现将式(I)的嘧啶衍生物或其可接受的盐直接施用在医疗装置或生物材料植入物的表面上会预防细菌污染。

[0360] 这样的施用可以通过本领域中熟知的各种技术进行，诸如例如用式(I)的嘧啶衍生物或其盐或者用包含式(I)的嘧啶衍生物或其异构体、外消旋混合物、药用酸加成盐、药用金属盐或其烷基化铵盐的药物组合物浸渍待涂覆的表面或喷洒表面。

[0361] 表面意指任何类型的表面，诸如橡胶或塑料表面，例如由聚乙烯、聚丙烯、聚氨酯、聚氯乙烯、聚乙烯吡咯烷酮、聚四氟乙烯、硅酮等或共聚物制成的表面，但还优选金属表面诸如不锈钢、银、金、钛、金属合金、热解炭等。它还可以用于生物可吸收或生物材料表面，诸如生物假体或由生物材料制成的装置，诸如例如猪心瓣膜或牛心包。

[0362] 抑制表面上的生物膜意指在细菌生物膜形成的所有阶段抑制其形成，从在步骤1中预防或抑制细菌在表面上的粘附开始，并且主要是在步骤2中抑制细菌生长、增殖和在表

面上的微菌落形成。抑制生物膜还意指在成熟步骤3中抑制基质并且在定殖步骤中抑制细菌从基质中的分散。抑制生物膜还意指在生物膜形成的所有步骤中杀灭细菌。

[0363] 根据本发明的另一个方面是在表面上在生物膜形成期间杀灭细菌或预防革兰氏阴性细菌生长的方法。

[0364] 所述方法包括在预防步骤中在表面上施用式(I)的嘧啶衍生物或其异构体、外消旋混合物、药用酸加成盐、药用金属盐或其烷基化铵盐,减少在基底上的细菌粘附和存活或在已经存在生物膜的阶段中或者甚至在具有基质形成的成熟步骤(其中建立了更复杂的生物膜结构,作为对常规抗菌剂的屏障来保护细菌)中的细菌粘附和存活。在特别的实施方案中,所述方法包括施用嘧啶衍生物连同膜渗透剂。与如本文中使用的膜渗透剂一起施用包括作为一种组合组合物施用、分开的组合物的同时施用以及分开的施用,条件是它确保嘧啶衍生物和膜渗透剂二者在表面上存在给定的时间量。

[0365] 使细菌特别擅长在各种生物材料或医疗装置上存活的因素包括生物膜的粘附和产生。

[0366] 生物膜形成的初始阶段是附着/粘附于表面,其在剪切应力条件下更强。主要负责这种粘附的蛋白质是多糖胞间粘附素(PIA),其使得细菌彼此结合以及与表面结合,从而产生生物膜。生物膜形成的第二阶段是社区结构和生态系统的发展,从而产生成熟生物膜。最后阶段是从表面脱附,随后扩散到其他位置。在生物膜形成的所有阶段中,涉及介导细胞与细胞之间通讯的群体感应(QS)系统。

[0367] 生物膜中的细菌产生细胞外聚合物物质(EPS),其主要由多糖、核酸(细胞外DNA)和蛋白质组成,保护它们免受外部威胁(包括免疫系统组分和抗微生物剂)。此外,生物膜中的细菌具有减少的代谢,使其不易受抗生素的影响;这是因为大多数抗微生物剂需要一定程度的细胞活性才能有效。增强这种耐药性的另一个因素是抗生素在整个生物膜中的扩散受损,因为存在EPS基质屏障。

[0368] 还熟知在生物膜中存在更高的质粒交换速率,增加了发展天然存在和抗微生物剂诱导的耐药性的机会。

[0369] 已经开发的用于消除生物膜的策略针对生物膜形成中的3个不同步骤:抑制初始阶段,即细菌与表面的粘附;在成熟过程或步骤2期间破坏生物膜结构;抑制QS系统或步骤3。

[0370] 由于这些生物膜对抗生素的高耐药性,越来越需要控制和防止步骤2中的微生物生长和生物膜形成以避免从宿主中移除生物材料植入物连同长期抗生素治疗。

[0371] 杀灭细菌或预防表面上的细菌生长的方法通常应用于生物材料植入物或任何医疗装置(植入式或非植入式)。

[0372] 生物材料植入物或医疗装置优选是植入式外来材料,用于宿主哺乳动物中的临床用途,诸如假体装置、起搏器、植入式复律除颤器、血管内导管、冠状动脉支架、心脏瓣膜、人工晶状体等,但是包括需要无菌的其他非植入式医疗装置,诸如例如伤口敷料、含有局部麻醉剂的软组织填充物、带有辅助药物的根管填充物等。

[0373] 杀灭细菌或预防细菌生长的方法也可以应用于需要这样的抗菌处理的实验或手术装置的表面。实际上,可以实施所述方法,并且所述方法不限于涉及医学或实施人类或兽医医学或者旨在用于治愈或治疗或预防疾病的任何装置、工具、仪器。

[0374] 在又一个方面,本发明提供了新型的任选地包含可检测标记物的式(I)的嘧啶衍生物或其盐,其用于诊断或预后宿主哺乳动物中的细菌感染。

[0375] 如本文中使用的术语“可检测标记物”是指与嘧啶衍生物相连或并入嘧啶衍生物中的任何类型的标签,其是可检测的并且因此允许确定嘧啶衍生物的存在。在特别的实施方案中,标记物是允许将嘧啶衍生物用作放射性示踪剂的同位素(诸如放射性同位素)。用于将标记物诸如同位素并入化合物中的方法是本领域已知的。标记物的存在使得能够将本发明的嘧啶衍生物用于诊断或预后。在特别的实施方案中,包含标记物的嘧啶衍生物与膜渗透剂一起使用。

[0376] 本发明还提供了一种药物组合物,所述药物组合物包含任选地包含可检测标记物的式(I)的嘧啶衍生物或其盐,其用于诊断或预后宿主哺乳动物中的细菌感染。在特别的实施方案中,组合物还包含膜渗透剂。

[0377] 本发明人惊奇地发现,任选地包含可检测同位素原子的式(I)的嘧啶衍生物或其组合物,可以用于检测宿主哺乳动物中的细菌感染;诸如例如用于诊断心内膜炎(在人工瓣膜手术之后发展的疾病)。实际上,包含可检测标签的根据本发明的嘧啶衍生物或其组合物可以鉴别宿主中的革兰氏阴性细菌感染,并且可以被细菌细胞吸收。优选地,它们的使用是在存在膜渗透剂的情况下。因此,嘧啶衍生物或其组合物可以例如用作放射性示踪剂以用于体内成像。

[0378] 通常,用于诊断的检测方法将取决于标记物的性质。例如,为了进行体内成像,嘧啶衍生物将包含放射性示踪剂,并且检测仪器的类型将取决于放射性示踪剂。例如,根据本发明的任选地包含至少一个可检测同位素的嘧啶衍生物可以使用β、γ、正电子或x-射线成像进行检测,其中例如β或γ辐照由相关同位素提供并且在适当的波长下检测。

[0379] 任选地包含可检测同位素的嘧啶衍生物可以与例如X-射线成像、磁共振光谱(MRS)或成像(MRI)、超声检查、正电子发射断层扫描(PET)和单发射计算机断层扫描(SPECT)一起使用。

[0380] 可检测嘧啶衍生物可以通过熟知的有机化学技术通过同位素^{19}F或^{13}C或其组合检测以用于MRS/MRI。

[0381] 其他可检测嘧啶衍生物还可以包含选自^{19}F、^{11}C、^{75}Br、^{76}Br或^{120}I或其组合的同位素以用于PET技术。

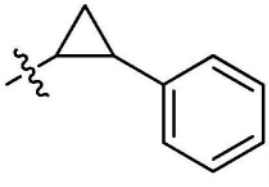
[0382] 其他可检测嘧啶衍生物包含选自^{18}F或^{11}C或其组合的同位素以用于PET体内成像,如Bengt Langström于Acta Chemica Scandinavia,53:651-669(1999)或核医学杂志(the journal of Nuclear Medicine)58(7):1094-1099(2017)A.M.J.Paans在https://cds.cern.ch/record/1005065/files/p363.pdf中描述的。

[0383] 嘧啶衍生物还可以包含^{123}I和^{131}I以用于SPECT,如Kulkarni,Int.J.Rad.Appl.&Inst(partB)18:647(1991)所描述的。

[0384] 嘧啶衍生物还可以是用锝-99m(^{99m}Tc)可检测的。可以由本领域技术人员进行嘧啶衍生物的修饰以引入结合至这样的金属离子的配体。制备^{99m}Tc的可检测衍生物是本领域中众所周知的(Zhuang,于Nuclear Medicine&Biology 26(2):217-24(1999)。

[0385] 优选的式(I)的嘧啶衍生物或其异构体、外消旋混合物、药用酸加成盐、药用金属盐或其烷基化铵盐;其用作放射性示踪剂,诸如用于诊断或预后细菌感染,其包含如式(IV)

所示的苯基环丙基基团

[0386]  (IV)。

[0387] 最优选的式(I)的嘧啶衍生物或其异构体、外消旋混合物、药用酸加成盐、药用金属盐或其烷基化铵盐(诸如用作放射性示踪剂)包含二氟苯基环丙基基团。

[0388] 最优选的式(I)的嘧啶衍生物或其异构体、外消旋混合物、药用酸加成盐、药用金属盐或其烷基化铵盐,其用作放射性示踪剂,其包含如式(II)所示的3,4二氟苯基环丙基基团。

[0389] 放射性示踪剂意指这样的嘧啶衍生物,其中一个或多个原子被放射性核素或同位素替换以用作示踪剂,从而探究宿主哺乳动物的细胞、组织或流体并且鉴别宿主中的细菌感染(例如在人工瓣膜的表面处)的存在和重要性。

[0390] 放射性核素或同位素意指例如^{3}H、^{18}F、^{19}F、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{75}Br、^{76}Br、^{120}I、^{123}I、^{125}I、^{131}I、^{15}O、^{13}N。

[0391] 放射性示踪剂还意指与造影剂有关的嘧啶衍生物,诸如例如用于磁共振成像(MRI)的MRI造影剂或MR示踪剂;或用于造影超声成像(contrast-enhanced ultrasound imaging)的造影剂。

[0392] 用作放射性示踪剂的嘧啶衍生物或其组合物通过吸入、摄入或注射或者经由植入式储库在哺乳动物宿主中以与所选择的成像装置有关的剂量被局部地或系统地施用。施用可以是口服、肠胃外、局部、直肠、经鼻、阴道施用。

[0393] 肠胃外意指皮下、静脉内、动脉内、腹膜内、鞘内、心室内等。

[0394] 在特别的实施方案中,嘧啶衍生物与膜渗透剂一起施用。与如本文中使用的膜渗透剂一起施用可以通过按以下形式同时施用:(1)包括两种化合物的单一药物组合物;或者(2)各自包括一种化合物的单独的药物组合物,条件是它确保在体内同时存在嘧啶衍生物和膜渗透剂。备选地,所述组合可以以顺序方式分开施用,其中首先施用一种治疗剂、然后施用另一种治疗剂,或者反之亦然。这样的顺序施用可以在时间上接近或者在时间上远离,条件是它确保在体内同时存在嘧啶衍生物和膜渗透剂。

[0395] 施用至宿主的剂量水平取决于其年龄、体重、一般健康情况、性别、施用时间、施用形式等,并且是本领域技术人员熟知的。根据所选择的成像技术,它们可以在0.001μg/kg/天和10,000mg/kg/天之间变化。

[0396] 提供宿主哺乳动物的细菌感染的所得体内图像,例如人工瓣膜位置处的图像。

[0397] 本发明的嘧啶衍生物的另外的应用包括监视样品(诸如生物样品)中的细菌污染。感兴趣的典型样品是水、血液、肉等。

[0398] 附图简述

[0399] 图1示出了革兰氏阴性细菌(1)和革兰氏阳性细菌(2)包膜之间的细胞壁结构比较,所述包膜具有由孔蛋白(D)制成的类似的内细胞质膜(B)和由对于两类细菌通常是交联的肽链制成的肽聚糖细胞壁(A)。革兰氏阴性细菌(1)与革兰氏阳性细菌(2)的不同之处在于额外的由脂多糖(LPS)和孔蛋白(D)制成的外膜(C)。

[0400] 图2示出了不同浓度的分子2329(噁唑)和2666(吡唑并嘧啶)与35μg/ml PMBN(由P表示)对大肠杆菌生物膜形成的影响。

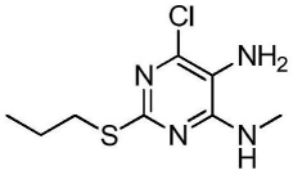
[0401] 图3示出了与氨苄西林相比,吡唑并分子(2666)和噁唑(2329)与50μg/ml PMBN(由P50表示)组合抑制大肠杆菌的动力学。

[0402] 在下文中通过以下非限制性实施例示出本发明。

[0403] 1.新型嘧啶衍生物的制备:

[0404] 实施例1:N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-9-甲基-2-(丙硫基)-9H-噁唑-6-胺(1c)的合成

[0405] 6-氯-N^4-甲基-2-(丙硫基)嘧啶-4,5-二胺(1a)

[0406] 

[0407] 将4,6-二氯-2-(丙硫基)嘧啶-5-胺(0.5g,2.1mmol)溶解于甲醇(2mL)中,并且补充甲胺(33%w/w)在甲醇中的溶液(0.76mL,6.3mmol)。将反应混合物引入密封容器中并且在100℃加热1小时。将反应混合物在真空下浓缩至干燥后,将残余物通过硅胶柱层析纯化。

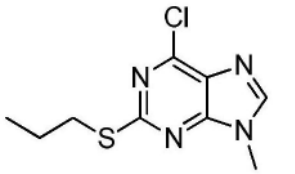
[0408] 收率:96%。

[0409] 熔点:119-121℃。

[0410] ^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ0.95(t,J=7.4Hz,3H,$SCH_2CH_2CH_3$),1.64(h,J=7.3Hz,2H,$SCH_2CH_2CH_3$),2.87(d,J=4.5Hz,3H,$NHCH_3$),2.96(t,J=7.2Hz,2H,$SCH_2CH_2CH_3$),4.71(s,2H,NH_2),7.01(q,J=4.4Hz,1H,$NHCH_3$)。

[0411] ^{13}C NMR(DMSO-d_6)δ13.3($SCH_2CH_2CH_3$),22.6($SCH_2CH_2CH_3$),27.8($NHCH_3$),32.1($SCH_2CH_2CH_3$),120.0(C-5),137.1(C-6),153.2(C-4),155.4(C-2)。

[0412] 6-氯-9-甲基-2-(丙硫基)-9H-噁唑(1b)

[0413] 

[0414] 将(1a)(233.0mg,1mmol)在乙酸(2.5mL)和原甲酸三乙酯(2.5mL,15mmol)中的溶液在130℃的温度下在回流下加热1小时。将乙酸和原甲酸三乙酯在真空下蒸馏后,将残余物通过硅胶柱层析纯化。

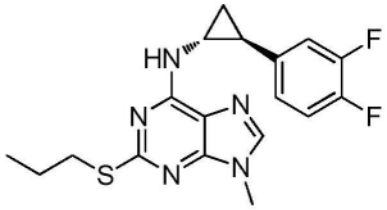
[0415] 收率:77%。

[0416] 熔点:75-78℃。

[0417] ^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ1.01(t,J=7.4Hz,3H,$SCH_2CH_2CH_3$),1.74(h,J=7.3Hz,2H,$SCH_2CH_2CH_3$),3.18(t,J=7.2Hz,2H,$SCH_2CH_2CH_3$),3.79(s,3H,NCH_3),8.48(s,1H,8-H)。

[0418] ^{13}C NMR(DMSO-d_6)δ13.2($SCH_2CH_2CH_3$),22.0($SCH_2CH_2CH_3$),29.9(NCH_3),32.6($SCH_2CH_2CH_3$),127.9(C-5),147.0(C-8),148.7(C-6),153.2(C-4),163.9(C-2)。

[0419] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-9-甲基-2-(丙硫基)-9H-噁唑-6-胺(1c)

[0420] 

[0421] 向(1b)(122.0mg,0.5mmol)在乙腈(2.5mL)中的溶液中补充(1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙胺(93.0mg,0.55mmol)和三乙胺(0.13mL),然后在90℃在回流下加热1小时。将乙腈和三乙胺在真空下蒸馏后,将残余物通过硅胶柱层析纯化。

[0422] 收率:42%。

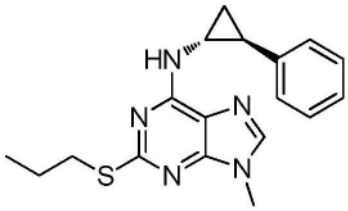
[0423] 熔点:94-96℃。

[0424] ^{1}H NMR($CDCl_3$)δ0.93(t,J=7.4Hz,3H,$SCH_2CH_2CH_3$),1.32(m,2H,NHCH(CH_2)CHPh),1.65(h,J=7.3Hz,2H,$SCH_2CH_2CH_3$),2.09(m,1H,NHCH(CH_2)CHPh),3.02(m,2H,$SCH_2CH_2CH_3$),3.12(bs,1H,NHCH(CH_2)CHPh),3.76(s,3H,NCH_3),5.98(bs,1H,NH),6.97(m,1H,6'-H),7.07(m,2H,2'-H/5'-H),7.59(s,1H,8-H)。

[0425] ^{13}C NMR($CDCl_3$)δ13.4($SCH_2CH_2CH_3$),16.2(NHCH(CH_2)CHPh),22.8($SCH_2CH_2CH_3$),25.2(NHCH(CH_2)CHPh),29.7(NCH_3),33.2($SCH_2CH_2CH_3$),33.4(NHCH(CH_2)CHPh),115.5(d,J=17Hz,C-2'),116.9(d,J=17Hz,C-5'),117.4(C-5),122.6(C-6'),137.9(C-1'),139.5(C-8),147.9-149.9(dd,246Hz/13Hz,C-4'),149.2-151.2(dd,247Hz/13Hz,C-3'),150.8(C-4),154.5(C-6),165.6(C-2)。

[0426] 实施例2:9-甲基-N-((1R,2S)-2-苯基环丙基)-2-(丙硫基)-9H-嘌呤-6-胺(2c)的合成

[0427] 9-甲基-N-((1R,2S)-2-苯基环丙基)-2-(丙硫基)-9H-嘌呤-6-胺(2c)

[0428] 

[0429] 向(1b)(122.0mg,0.5mmol)在乙腈(2.5mL)中的溶液中补充(1R,2S)-2-苯基环丙胺(56.0mg,1.1mmol)和三乙胺(0.13mL),然后在90℃在回流下加热4小时。将溶剂在真空下蒸馏后,将残余物通过硅胶柱层析纯化。

[0430] 收率:27%。

[0431] 熔点:171-172.5℃。

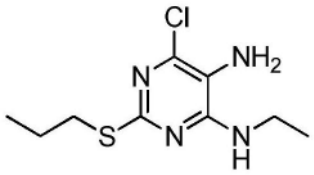
[0432] ^{1}H NMR($CDCl_3$)δ0.88(t,J=7.4Hz,3H,$SCH_2CH_2CH_3$),1.33(m,2H,NHCH(CH_2)CHPh),1.60(h,J=7.3Hz,2H,$SCH_2CH_2CH_3$),2.13(m,1H,NHCH(CH_2)CHPh),2.92(m,1H,$SCH_2CH_2CH_3$),3.06(m,1H,$SCH_2CH_2CH_3$),3.22(bs,1H,NHCH(CH_2)CHPh),3.75(s,3H,NCH_3),5.97(bs,1H,NH),7.19(m,3H,2'-H/4'-H/6'-H),7.30(m,2H,3'-H/5'-H),7.58(s,1H,8-H)。

[0433] ^{13}C NMR($CDCl_3$)δ13.3($SCH_2CH_2CH_3$),16.8(NHCH(CH_2)CHPh),22.8($SCH_2CH_2CH_3$),25.7(NHCH(CH_2)CHPh),29.7(NCH_3),33.3($SCH_2CH_2CH_3$),33.5(NHCH(CH_2)CHPh),117.4(C-5),126.0(C-4'),126.2(C-2'/C-6'),128.3(C-3'/C-5'),139.5(C-8),140.9(C-1'),150.8(C-

4),154.6(C-6),165.6(C-2)。

[0434] 实施例3:N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-9-乙基-2-(丙硫基)-9H-嘌呤-6-胺(3c)的合成

[0435] 6-氯-N^4-乙基-2-(丙硫基)嘧啶-4,5-二胺(3a)

[0436] 

[0437] 将4,6-二氯-2-(丙硫基)嘧啶-5-胺(0.5g,2.1mmol)溶解于乙胺(2.0M)在甲醇中的溶液(3.2mL,6.4mmol)中。将反应混合物引入密封容器中并且在100℃加热1小时。将反应混合物在真空下浓缩至干燥后,将残余物通过硅胶柱层析纯化。

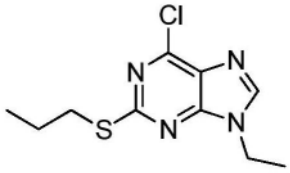
[0438] 收率:77%。

[0439] 熔点:96-98℃。

[0440] ^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ0.95(t,J=7.4Hz,3H,$SCH_2CH_2CH_3$),1.16(t,J=7.2Hz,3H,$NHCH_2CH_3$),1.63(h,J=7.3Hz,2H,$SCH_2CH_2CH_3$),2.94(t,J=7.2Hz,2H,$SCH_2CH_2CH_3$),3.37(m,2H,$NHCH_2CH_3$),4.75(s,2H,NH_2),6.95(t,J=4.8Hz,1H,$NHCH_2CH_3$)。

[0441] ^{13}C NMR(DMSO-d_6)δ13.3($SCH_2CH_2CH_3$),14.3($NHCH_2CH_3$),22.7($SCH_2CH_2CH_3$),32.1($SCH_2CH_2CH_3$),35.7($NHCH_2CH_3$),119.8(C-5),137.3(C-6),152.5(C-4),155.3(C-2)。

[0442] 6-氯-9-乙基-2-(丙硫基)-9H-嘌呤(3b)

[0443] 

[0444] 将(3a)(247.0mg,1mmol)在乙酸(2.5mL)和原甲酸三乙酯(2.5mL,15mmol)中的溶液在130℃的温度下在回流下加热1小时。将乙酸和原甲酸三乙酯在真空下蒸馏后,将残余物通过硅胶柱层析纯化。

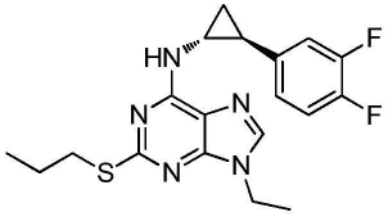
[0445] 收率:77%。

[0446] 熔点:96-97.5℃。

[0447] ^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ1.01(t,J=7.4Hz,3H,$SCH_2CH_2CH_3$),1.44(t,J=7.3Hz,3H,NCH_2CH_3),1.74(h,J=7.3Hz,2H,$SCH_2CH_2CH_3$),3.17(t,J=7.2Hz,2H,$SCH_2CH_2CH_3$),4.24(q,J=7.3Hz,2H,NCH_2CH_3),8.56(s,1H,8-H)。

[0448] ^{13}C NMR(DMSO-d_6)δ13.2($SCH_2CH_2CH_3$),14.6(NCH_2CH_3),22.0($SCH_2CH_2CH_3$),32.6($SCH_2CH_2CH_3$),39.9(NCH_2CH_3),128.1(C-5),146.0(C-8),148.8(C-6),152.7(C-4),163.8(C-2)。

[0449] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-9-乙基-2-(丙硫基)-9H-嘌呤-6-胺(3c)

[0450] 

[0451] 向(3b)(129.0mg,0.5mmol)在乙腈(2.5mL)中的溶液中补充(1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙胺(93.0mg,0.55mmol)和三乙胺(0.13mL),然后在90℃在回流下加热1小时。将乙腈和三乙胺在真空下蒸馏后,将残余物通过硅胶柱层析纯化。

[0452] 收率:43%。

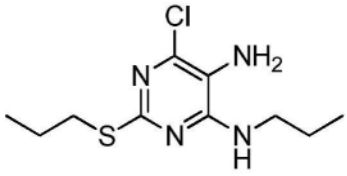
[0453] 熔点:109.5-111.5℃。

[0454] ^{1}H NMR($CDCl_3$)δ0.94(t,J=7.4Hz,3H,$SCH_2CH_2CH_3$),1.32(m,2H,NHCH(CH_2)CHPh),1.50(t,J=7.3Hz,3H,NCH_2CH_3),1.67(h,J=7.3Hz,2H,$SCH_2CH_2CH_3$),2.09(m,1H,NHCH(CH_2)CHPh),3.03(m,2H,$SCH_2CH_2CH_3$),3.12(bs,1H,NHCH(CH_2)CHPh),4.18(q,J=7.3Hz,2H,NCH_2CH_3),5.90(bs,1H,NH),6.99(m,1H,6'-H),7.08(m,2H,2'-H/5'-H),7.63(s,1H,8-H)。

[0455] ^{13}C NMR($CDCl_3$)δ13.4($SCH_2CH_2CH_3$),15.5(NCH_2CH_3),16.1(NHCH(CH_2)CHPh),22.9($SCH_2CH_2CH_3$),25.2(NHCH(CH_2)CHPh),33.2($SCH_2CH_2CH_3$),33.3(NHCH(CH_2)CHPh),38.7(NCH_2CH_3),115.6(d,J=17Hz,C-2'),116.9(d,J=17Hz,C-5'),117.6(C-5),122.7(C-6'),137.9(C-1'),138.5(C-8),147.9-149.9(dd,246Hz/13Hz,C-4'),149.2-151.2(dd,247Hz/13Hz,C-3'),150.3(C-4),154.5(C-6),165.4(C-2)。

[0456] 实施例4:N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-9-丙基-2-(丙硫基)-9H-嘌呤-6-胺(4c)的合成

[0457] 6-氯-N^4-丙基-2-(丙硫基)嘧啶-4,5-二胺(4a)

[0458] 

[0459] 将4,6-二氯-2-(丙硫基)嘧啶-5-胺(0.5g,2.1mmol)溶解于甲醇(2mL)中,并且补充正丙胺(370.0mg,6.3mmol)。将反应混合物引入密封容器中并且在100℃加热30分钟。将反应混合物在真空下浓缩至干燥后,将残余物通过硅胶柱层析纯化。

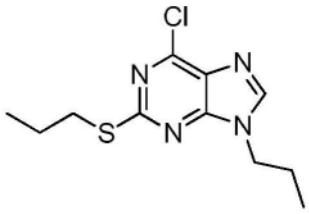
[0460] 收率:91%。

[0461] 熔点:100-102℃。

[0462] ^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ0.91(t,J=7.4Hz,3H,$NHCH_2CH_2CH_3$),0.95(t,J=7.3Hz,3H,$SCH_2CH_2CH_3$),1.56(h,J=7.3Hz,2H,$NHCH_2CH_2CH_3$),1.64(h,J=7.3Hz,2H,$SCH_2CH_2CH_3$),2.93(t,J=7.2Hz,2H,$SCH_2CH_2CH_3$),3.32(m,2H,$NHCH_2CH_2CH_3$),4.76(s,2H,NH_2),6.96(t,J=4.8Hz,1H,$NHCH_2CH_2CH_3$)。

[0463] ^{13}C NMR(DMSO-d_6)δ11.5($NHCH_2CH_2CH_3$),13.3($SCH_2CH_2CH_3$),21.9($NHCH_2CH_2CH_3$),22.8($SCH_2CH_2CH_3$),32.1($SCH_2CH_2CH_3$),42.7($NHCH_2CH_2CH_3$),119.8(C-5),137.3(C-6),152.6(C-4),155.2(C-2)。

[0464] 6-氯-9-丙基-2-(丙硫基)-9H-嘌呤(4b)

[0465] 

[0466] 将(4a)(261.0mg,1mmol)在乙酸(2.5mL)和原甲酸三乙酯(2.5mL,15mmol)中的溶液在130℃的温度下在回流下加热1小时。将乙酸和原甲酸三乙酯在真空下蒸馏后,将残余物通过硅胶柱层析纯化。

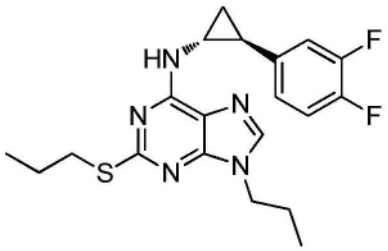
[0467] 收率:94%。

[0468] 熔点:液体。

[0469] ^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ0.85(t,J=7.4Hz,3H,$NCH_2CH_2CH_3$),1.01(t,J=7.4Hz,3H,$SCH_2CH_2CH_3$),1.74(h,J=7.3Hz,2H,$SCH_2CH_2CH_3$),1.86(h,J=7.3Hz,2H,$NCH_2CH_2CH_3$),3.17(t,J=7.2Hz,2H,$SCH_2CH_2CH_3$),4.18(t,J=7.0Hz,2H,$NCH_2CH_2CH_3$),8.55(s,1H,8-H)。

[0470] ^{13}C NMR(DMSO-d_6)δ10.9($NCH_2CH_2CH_3$),13.2($SCH_2CH_2CH_3$),22.1($SCH_2CH_2CH_3$),22.3($NCH_2CH_2CH_3$),32.6($SCH_2CH_2CH_3$),45.3($NCH_2CH_2CH_3$),128.0(C-5),146.4(C-8),148.9(C-6),152.9(C-4),163.8(C-2)。

[0471] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-9-丙基-2-(丙硫基)-9H-嘌呤-6-胺(4c)

[0472] 

[0473] 向(4b)(136.0mg,0.5mmol)在乙腈(2.5mL)中的溶液中补充(1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙胺(93.0mg,0.55mmol)和三乙胺(0.13mL),然后在90℃在回流下加热1小时。将乙腈和三乙胺在真空下蒸馏后,将残余物通过硅胶柱层析纯化。

[0474] 收率:45%。

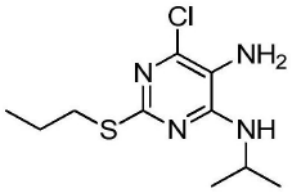
[0475] 熔点:97-99℃。

[0476] ^{1}H NMR($CDCl_3$)δ0.94(t,J=7.4Hz,6H,$NCH_2CH_2CH_3$/$SCH_2CH_2CH_3$),1.32(m,2H,NHCH(CH_2)CHPh),1.67(h,J=7.3Hz,2H,$SCH_2CH_2CH_3$),1.90(h,J=7.4Hz,2H,$NCH_2CH_2CH_3$),2.09(m,1H,NHCH(CH_2)CHPh),3.03(m,2H,$SCH_2CH_2CH_3$),3.11(bs,1H,NHCH(CH_2)CHPh),4.09(t,J=7.1Hz,2H,$NCH_2CH_2CH_3$),5.86(bs,1H,NH),7.00(m,1H,6'-H),7.09(m,2H,2'-H/5'-H),7.61(s,1H,8-H)。

[0477] ^{13}C NMR($CDCl_3$)δ11.2($NCH_2CH_2CH_3$),13.4($SCH_2CH_2CH_3$),15.7(NHCH(CH_2)CHPh),22.9($SCH_2CH_2CH_3$),23.3($NCH_2CH_2CH_3$),25.2(NHCH(CH_2)CHPh),33.2($SCH_2CH_2CH_3$),33.3(NHCH(CH_2)CHPh),45.3($NCH_2CH_2CH_3$),115.6(d,J=17Hz,C-2'),116.9(d,J=17Hz,C-5'),117.6(C-5),122.7(C-6'),137.9(C-1'),139.0(C-8),147.9-149.9(dd,246Hz/13Hz,C-4'),149.2-151.2(dd,247Hz/13Hz,C-3'),150.5(C-4),154.5(C-6),165.4(C-2)。

[0478] 实施例5:N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-9-异丙基-2-(丙硫基)-9H-嘌呤-6-胺(5c)的合成

[0479] 6-氯-N^4-异丙基-2-(丙硫基)嘧啶-4,5-二胺(5a)

[0480] 

[0481] 将4,6-二氯-2-(丙硫基)嘧啶-5-胺(0.5g,2.1mmol)溶解于甲醇(2mL)中,并且补充异丙胺(370.0mg,6.3mmol)。将反应混合物引入密封容器中并且在100℃加热90分钟。将反应混合物在真空下浓缩至干燥后,将残余物通过硅胶柱层析纯化。

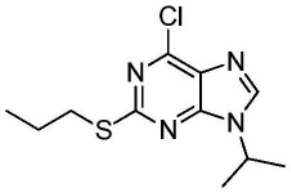
[0482] 收率:95%。

[0483] 熔点:81-83℃。

[0484] ^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ0.95(t,J=7.3Hz,3H,$SCH_2CH_2CH_3$),1.19(d,J=6.5Hz,6H,$NHCH(CH_3)_2$),1.63(h,J=7.3Hz,2H,$SCH_2CH_2CH_3$),2.93(t,J=7.2Hz,2H,$SCH_2CH_2CH_3$),4.16(m,1H,$NHCH(CH_3)_2$),4.81(s,2H,NH_2),6.69(d,J=6.9Hz,1H,$NHCH(CH_3)_2$)。

[0485] ^{13}C NMR(DMSO-d_6)δ13.3($SCH_2CH_2CH_3$),22.2($NHCH(CH_3)_2$),22.8($SCH_2CH_2CH_3$),32.1($SCH_2CH_2CH_3$),42.6($NHCH(CH_3)_2$),119.7(C-5),137.3(C-6),151.7(C-4),155.1(C-2)。

[0486] 6-氯-9-异丙基-2-(丙硫基)-9H-嘌呤(5b)

[0487] 

[0488] 将(5a)(261.0mg,1mmol)在乙酸(2.5mL)和原甲酸三乙酯(2.5mL,15mmol)中的溶液在130℃的温度下在回流下加热1小时。将乙酸和原甲酸三乙酯在真空下蒸馏后,将残余物通过硅胶柱层析纯化。

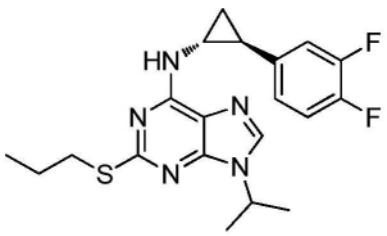
[0489] 收率:37%。

[0490] 熔点:121-122.5℃。

[0491] ^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ1.01(t,J=7.4Hz,3H,$SCH_2CH_2CH_3$),1.56(d,J=6.8Hz,6H,$NCH(CH_3)_2$),1.74(h,J=7.3Hz,2H,$SCH_2CH_2CH_3$),3.16(t,J=7.2Hz,2H,$SCH_2CH_2CH_3$),4.80(七重峰,J=6.8Hz,1H,$NCH(CH_3)_2$),8.62(s,1H,8-H)。

[0492] ^{13}C NMR(DMSO-d_6)δ13.3($SCH_2CH_2CH_3$),21.7($NCH(CH_3)_2$),22.1($SCH_2CH_2CH_3$),32.6($SCH_2CH_2CH_3$),47.9($NCH(CH_3)_2$),128.4(C-5),144.7(C-8),148.9(C-6),152.3(C-4),163.5(C-2)。

[0493] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-9-异丙基-2-(丙硫基)-9H-嘌呤-6-胺(5c)

[0494] 

[0495] 向(5b)(136.0mg,0.5mmol)在乙腈(2.5mL)中的溶液中补充(1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙胺(93.0mg,0.55mmol)和三乙胺(0.13mL),然后在90℃在回流下加热1小时。将乙腈和三乙胺在真空下蒸馏后,将残余物通过硅胶柱层析纯化。

[0496] 收率:47%。

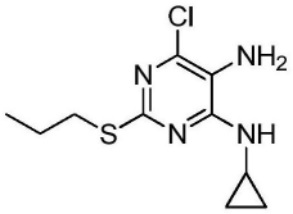
[0497] 熔点:98.5-100.5℃。

[0498] ^{1}H NMR($CDCl_3$)δ0.95(t,J=7.4Hz,3H,$SCH_2CH_2CH_3$),1.31(m,2H,NHCH(CH_2)CHPh),1.58(dd,J=6.8Hz/1.6Hz,6H,NCH(CH_3)$_2$),1.68(h,J=7.3Hz,2H,$SCH_2CH_2CH_3$),2.08(m,1H,NHCH(CH_2)CHPh),3.04(m,2H,$SCH_2CH_2CH_3$),3.10(bs,1H,NHCH(CH_2)CHPh),4.77(七重峰,J=6.8Hz,1H,NCH(CH_3)$_2$),5.95(bs,1H,NH),7.00(m,1H,6'-H),7.09(m,2H,2'-H/5'-H),7.68(s,1H,8-H)。

[0499] ^{13}C NMR($CDCl_3$)δ13.5($SCH_2CH_2CH_3$),16.0(NHCH(CH_2)CHPh),22.6(NCH(CH_3)$_2$),22.9($SCH_2CH_2CH_3$),25.2(NHCH(CH_2)CHPh),33.2($SCH_2CH_2CH_3$),33.3(NHCH(CH_2)CHPh),47.0(NCH(CH_3)$_2$),115.7(d,J=17Hz,C-2'),116.9(d,J=17Hz,C-5'),117.9(C-5),122.8(C-6'),136.7(C-8),137.9(C-1'),147.9-149.9(dd,246Hz/13Hz,C-4'),149.2-151.2(dd,247Hz/13Hz,C-3'),150.0(C-4),154.6(C-6),165.1(C-2)。

[0500] 实施例6:9-环丙基-N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-2-(丙硫基)-9H-嘌呤-6-胺(6c)的合成

[0501] 6-氯-N^4-环丙基-2-(丙硫基)嘧啶-4,5-二胺(6a)

[0502] 

[0503] 将4,6-二氯-2-(丙硫基)嘧啶-5-胺(0.5g,2.1mmol)溶解于甲醇(2mL)中,并且补充环丙胺(360.0mg,6.3mmol)。将反应混合物引入密封容器中并且在100℃加热30分钟。将反应混合物在真空下浓缩至干燥后,将残余物通过硅胶柱层析纯化。

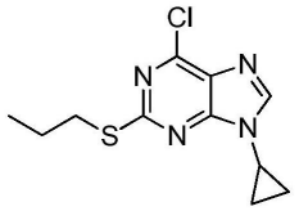
[0504] 收率:92%。

[0505] 熔点:96-98℃。

[0506] ^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ0.49(s,2H,NHCH(CH_2)$_2$),0.73(d,J=5.7Hz,2H,NHCH(CH_2)$_2$),0.95(t,J=7.1Hz,3H,$SCH_2CH_2CH_3$),1.66(h,J=7.0Hz,2H,$SCH_2CH_2CH_3$),2.80(m,1H,NHCH(CH_2)$_2$),2.97(t,J=6.9Hz,2H,$SCH_2CH_2CH_3$),4.74(s,2H,NH_2),7.09(s,1H,NHCH(CH_2)$_2$)。

[0507] ^{13}C NMR(DMSO-d_6)δ6.2(NHCH(CH_2)$_2$),13.3($SCH_2CH_2CH_3$),22.8($SCH_2CH_2CH_3$),24.1(NHCH(CH_2)$_2$),32.2($SCH_2CH_2CH_3$),120.0(C-5),137.3(C-6),153.4(C-4),155.2(C-2)。

[0508] 6-氯-9-环丙基-2-(丙硫基)-9H-嘌呤(6b)

[0509] 

[0510] 将(6a)(259.0mg,1mmol)在乙酸(2.5mL)和原甲酸三乙酯(2.5mL,15mmol)中的溶液在130℃的温度下在回流下加热1小时。将乙酸和原甲酸三乙酯在真空下蒸馏后,将残余物通过硅胶柱层析纯化。

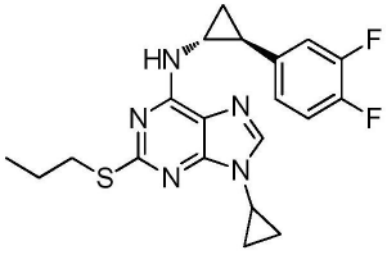
[0511] 收率:58%。

[0512] 熔点:128.5-130℃。

[0513] ^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ1.02(t,J=7.4Hz,3H,$SCH_2CH_2CH_3$),1.09(m,2H,$NCH(CH_2)_2$),1.16(m,2H,$NCH(CH_2)_2$),1.75(h,J=7.3Hz,2H,$SCH_2CH_2CH_3$),3.17(t,J=7.2Hz,2H,$SCH_2CH_2CH_3$),3.55(m,1H,$NCH(CH_2)_2$),8.52(s,1H,8-H)。

[0514] ^{13}C NMR(DMSO-d_6)δ5.4($NCH(CH_2)_2$),13.3($SCH_2CH_2CH_3$),22.1($SCH_2CH_2CH_3$),25.6($NCH(CH_2)_2$),32.7($SCH_2CH_2CH_3$),128.2(C-5),146.7(C-8),148.8(C-6),153.9(C-4),163.9(C-2)。

[0515] 9-环丙基-N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-2-(丙硫基)-9H-嘌呤-6-胺(6c)

[0516] 

[0517] 向(6b)(135.0mg,0.5mmol)在乙腈(2.5mL)中的溶液中补充(1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙胺(93.0mg,0.55mmol)和三乙胺(0.13mL),然后在90℃在回流下加热1小时。将乙腈和三乙胺在真空下蒸馏后,将残余物通过硅胶柱层析纯化。

[0518] 收率:40%。

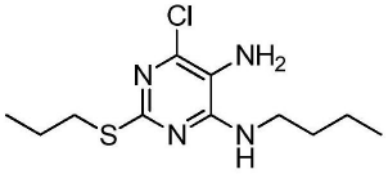
[0519] 熔点:137-139℃。

[0520] ^{1}H NMR($CDCl_3$)δ0.95(t,J=7.4Hz,3H,$SCH_2CH_2CH_3$),1.10(m,2H,$NCH(CH_2)_2$),1.13(m,2H,$NCH(CH_2)_2$),1.31(m,2H,$NHCH(CH_2)CHPh$),1.68(h,J=7.3Hz,2H,$SCH_2CH_2CH_3$),2.08(m,1H,$NHCH(CH_2)CHPh$),3.03(m,2H,$SCH_2CH_2CH_3$),3.10(bs,1H,$NHCH(CH_2)CHPh$),3.38(tt,J=7.1Hz/3.9Hz,1H,$NCH(CH_2)_2$),5.88(bs,1H,NH),6.99(m,1H,6'-H),7.08(m,2H,2'-H/5'-H),7.61(s,1H,8-H)。

[0521] ^{13}C NMR($CDCl_3$)δ5.9($NCH(CH_2)_2$),13.5($SCH_2CH_2CH_3$),16.1($NHCH(CH_2)CHPh$),22.9($SCH_2CH_2CH_3$),25.2($NHCH(CH_2)CHPh$),25.3($NCH(CH_2)_2$),33.2($SCH_2CH_2CH_3$),33.3($NHCH(CH_2)CHPh$),115.6(d,J=17Hz,C-2'),116.9(d,J=17Hz,C-5'),117.4(C-5),122.7(C-6'),137.9(C-1'),139.4(C-8),147.9-149.9(dd,246Hz/13Hz,C-4'),149.2-151.2(dd,247Hz/13Hz,C-3'),151.6(C-4),154.4(C-6),165.6(C-2)。

[0522] 实施例7:9-丁基-N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-2-(丙硫基)-9H-嘌呤-6-胺(7c)的合成

[0523] N^4-丁基-6-氯-2-(丙硫基)嘧啶-4,5-二胺(7a)

[0524] 

[0525] 将4,6-二氯-2-(丙硫基)嘧啶-5-胺(0.5g,2.1mmol)溶解于甲醇(2mL)中,并且补充正丁胺(460.0mg,6.3mmol)。将反应混合物引入密封容器中并且在100℃加热30分钟。将反应混合物在真空下浓缩至干燥后,将残余物通过硅胶柱层析纯化。

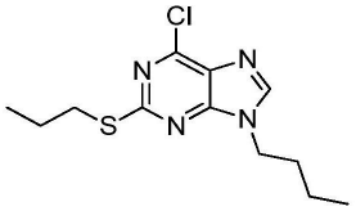
[0526] 收率:95%。

[0527] 熔点:液体。

[0528] ^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ0.91(t,J=7.4Hz,3H,$NHCH_2CH_2CH_2CH_3$),0.95(t,J=7.4Hz,3H,$SCH_2CH_2CH_3$),1.35(h,J=7.4Hz,2H,$NHCH_2CH_2CH_2CH_3$),1.55(p,J=7.5Hz,2H,$NHCH_2CH_2CH_2CH_3$),1.64(h,J=7.4Hz,2H,$SCH_2CH_2CH_3$),2.95(t,J=7.3Hz,2H,$SCH_2CH_2CH_3$),3.37(m,2H,$NHCH_2CH_2CH_2CH_3$),4.76(s,2H,NH_2),6.94(t,J=5.2Hz,1H,$NHCH_2CH_2CH_2CH_3$)。

[0529] ^{13}C NMR(DMSO-d_6)δ13.3($SCH_2CH_2CH_3$),13.7($NHCH_2CH_2CH_2CH_3$),19.6($NHCH_2CH_2CH_2CH_3$),22.8($SCH_2CH_2CH_3$),30.8($NHCH_2CH_2CH_2CH_3$),32.1($SCH_2CH_2CH_3$),40.6($NHCH_2CH_2CH_2CH_3$),119.8(C-5),137.3(C-6),152.6(C-4),155.2(C-2)。

[0530] 9-丁基-6-氯-2-(丙硫基)-9H-嘌呤(7b)

[0531] 

[0532] 将(7a)(275.0mg,1mmol)在乙酸(2.5mL)和原甲酸三乙酯(2.5mL,15mmol)中的溶液在130℃的温度下在回流下加热1小时。将乙酸和原甲酸三乙酯在真空下蒸馏后,将残余物通过硅胶柱层析纯化。

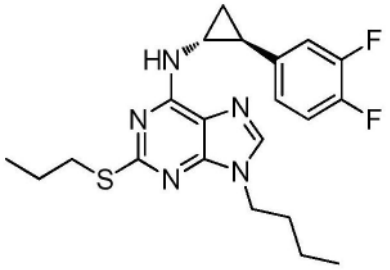
[0533] 收率:72%。

[0534] 熔点:液体。

[0535] ^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ0.90(t,J=7.4Hz,3H,$NCH_2CH_2CH_2CH_3$),1.01(t,J=7.4Hz,3H,$SCH_2CH_2CH_3$),1.26(h,J=7.4Hz,2H,$NCH_2CH_2CH_2CH_3$),1.74(h,J=7.3Hz,2H,$SCH_2CH_2CH_3$),1.83(p,J=7.2Hz,2H,$NCH_2CH_2CH_2CH_3$),3.16(t,J=7.2Hz,2H,$SCH_2CH_2CH_3$),4.22(t,J=7.1Hz,2H,$NCH_2CH_2CH_2CH_3$),8.56(s,1H,8-H)。

[0536] ^{13}C NMR(DMSO-d_6)δ13.2($SCH_2CH_2CH_3$),13.3($NCH_2CH_2CH_2CH_3$),19.2($NCH_2CH_2CH_2CH_3$),22.1($SCH_2CH_2CH_3$),30.9($NCH_2CH_2CH_2CH_3$),32.6($SCH_2CH_2CH_3$),43.3($NCH_2CH_2CH_2CH_3$),127.9(C-5),146.3(C-8),148.9(C-6),152.8(C-4),163.8(C-2)。

[0537] 9-丁基-N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-2-(丙硫基)-9H-嘌呤-6-胺(7c)

[0538] 

[0539] 向(7b)(143.0mg,0.5mmol)在乙腈(2.5mL)中的溶液中补充(1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙胺(93.0mg,0.55mmol)和三乙胺(0.13mL),然后在90℃在回流下加热1小时。将乙腈和三乙胺在真空下蒸馏后,将残余物通过硅胶柱层析纯化。

[0540] 收率:61%。

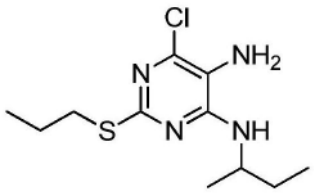
[0541] 熔点:85-87℃。

[0542] ^{1}H NMR($CDCl_3$)δ0.95(m,6H,$NCH_2CH_2CH_2CH_3$/$SCH_2CH_2CH_3$),1.33(m,4H,$NCH_2CH_2CH_2CH_3$/$NHCH(CH_2)CHPh$),1.68(h,J=7.3Hz,2H,$SCH_2CH_2CH_3$),1.86(p,J=7.3Hz,2H,$NCH_2CH_2CH_2CH_3$),2.10(m,1H,$NHCH(CH_2)CHPh$),3.03(m,2H,$SCH_2CH_2CH_3$),3.13(bs,1H,$NHCH(CH_2)CHPh$),4.14(t,J=7.1Hz,2H,$NCH_2CH_2CH_2CH_3$),6.19(bs,1H,NH),6.99(m,1H,6'-H),7.08(m,2H,2'-H/5'-H),7.64(s,1H,8-H)。

[0543] ^{13}C NMR($CDCl_3$)δ13.5($SCH_2CH_2CH_3$/$NCH_2CH_2CH_2CH_3$),16.0($NHCH(CH_2)CHPh$),19.8($NCH_2CH_2CH_2CH_3$),22.9($SCH_2CH_2CH_3$),25.2($NHCH(CH_2)CHPh$),31.9($NCH_2CH_2CH_2CH_3$),33.2($SCH_2CH_2CH_3$),33.4($NHCH(CH_2)CHPh$),43.5($NCH_2CH_2CH_2CH_3$),115.7(d,J=17Hz,C-2'),116.9(d,J=17Hz,C-5'),117.5(C-5),122.7(C-6'),136.5(C-8),137.9(C-1'),147.9-149.9(dd,246Hz/13Hz,C-4'),149.2-151.2(dd,247Hz/13Hz,C-3'),150.4(C-4),154.3(C-6),165.8(C-2)。

[0544] 实施例8:9-(仲丁基)-N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-2-(丙硫基)-9H-嘌呤-6-胺(8c)的合成

[0545] N^4-(仲丁基)-6-氯-2-(丙硫基)嘧啶-4,5-二胺(8a)

[0546] 

[0547] 将4,6-二氯-2-(丙硫基)嘧啶-5-胺(0.5g,2.1mmol)溶解于甲醇(2mL)中,并且补充仲丁胺(460.0mg,6.3mmol)。将反应混合物引入密封容器中并且在100℃加热90分钟。将反应混合物在真空下浓缩至干燥后,将残余物通过硅胶柱层析纯化。

[0548] 收率:81%。

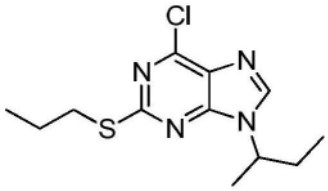
[0549] 熔点:液体。

[0550] ^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ0.87(t,J=7.4Hz,3H,$NHCH(CH_3)CH_2CH_3$),0.95(t,J=7.3Hz,3H,$SCH_2CH_2CH_3$),1.15(d,J=6.6Hz,3H,$NHCH(CH_3)CH_2CH_3$),1.53(m,2H,$NHCH(CH_3)CH_2CH_3$),1.64(h,J=7.3Hz,2H,$SCH_2CH_2CH_3$),2.93(t,J=7.2Hz,2H,$SCH_2CH_2CH_3$),4.01(七重峰,J=6.6Hz,1H,$NHCH(CH_3)CH_2CH_3$),4.81(s,2H,NH_2),6.64(d,J=7.5Hz,1H,$NHCH(CH_3)CH_2CH_3$)。

[0551] ^{13}C NMR(DMSO-d_6)δ10.5($NHCH(CH_3)CH_2CH_3$),13.3($SCH_2CH_2CH_3$),19.8($NHCH(CH_3)$

CH_2CH_3),22.8($SCH_2CH_2CH_3$),28.6(NHCH(CH_3)CH_2CH_3),32.1($SCH_2CH_2CH_3$),47.9(NHCH(CH_3)CH_2CH_3),119.7(C-5),137.3(C-6),152.0(C-4),155.0(C-2)。

[0552] 9-(仲丁基)-6-氯-2-(丙硫基)-9H-嘌呤(8b)

[0553] 

[0554] 将(8a)(275.0mg,1mmol)在乙酸(2.5mL)和原甲酸三乙酯(2.5mL,15mmol)中的溶液在130℃的温度下在回流下加热4小时。将乙酸和原甲酸三乙酯在真空下蒸馏后,将残余物通过硅胶柱层析纯化。

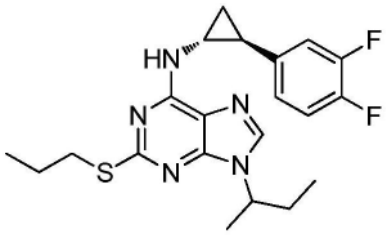
[0555] 收率:39%。

[0556] 熔点:64-66℃。

[0557] ^1H NMR(DMSO-d_6)δ0.74(t,J=7.4Hz,3H,NCH(CH_3)CH_2CH_3),1.01(t,J=7.4Hz,3H,$SCH_2CH_2CH_3$),1.57(d,J=6.9Hz,3H,NCH(CH_3)CH_2CH_3),1.74(h,J=7.3Hz,2H,$SCH_2CH_2CH_3$),1.95(m,2H,NCH(CH_3)CH_2CH_3),3.15(m,2H,$SCH_2CH_2CH_3$),4.57(m,1H,NCH(CH_3)CH_2CH_3),8.63(s,1H,8-H)。

[0558] ^{13}C NMR(DMSO-d_6)δ10.5(NCH(CH_3)CH_2CH_3),13.3($SCH_2CH_2CH_3$),19.8(NCH(CH_3)CH_2CH_3),22.1($SCH_2CH_2CH_3$),28.3(NCH(CH_3)CH_2CH_3),32.6($SCH_2CH_2CH_3$),53.6(NCH(CH_3)CH_2CH_3),128.2(C-5),145.1(C-8),149.0(C-6),152.5(C-4),163.6(C-2)。

[0559] 9-(仲丁基)-N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-2-(丙硫基)-9H-嘌呤-6-胺(8c)

[0560] 

[0561] 向(8b)(143.0mg,0.5mmol)在乙腈(2.5mL)中的溶液中补充(1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙胺(93.0mg,0.55mmol)和三乙胺(0.13mL),然后在90℃在回流下加热4小时。将乙腈和三乙胺在真空下蒸馏后,将残余物通过硅胶柱层析纯化。

[0562] 收率:66%。

[0563] 熔点:68-71℃。

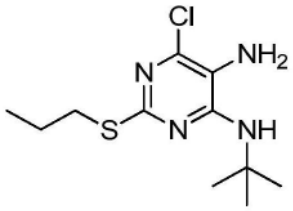
[0564] ^1H NMR($CDCl_3$)δ0.85(td,J=7.4Hz/1.6Hz,3H,NCH(CH_3)CH_2CH_3),0.96(t,J=7.3Hz,3H,$SCH_2CH_2CH_3$),1.33(m,2H,NHCH(CH_2)CHPh),1.57(d,J=6.9Hz,3H,NCH(CH_3)CH_2CH_3),1.69(h,J=7.3Hz,2H,$SCH_2CH_2CH_3$),1.95(m,2H,NCH(CH_3)CH_2CH_3),2.10(m,1H,NHCH(CH_2)CHPh),3.03(m,2H,$SCH_2CH_2CH_3$),3.11(bs,1H,NHCH(CH_2)CHPh),4.52(m,1H,NCH(CH_3)CH_2CH_3),6.12(bs,1H,NH),7.00(m,1H,6'-H),7.10(m,2H,2'-H/5'-H),7.67(s,1H,8-H)。

[0565] ^{13}C NMR($CDCl_3$)δ10.7(NCH(CH_3)CH_2CH_3),13.5($SCH_2CH_2CH_3$),15.9(NHCH(CH_2)CHPh),20.6(NCH(CH_3)CH_2CH_3),22.9($SCH_2CH_2CH_3$),25.2(NHCH(CH_2)CHPh),29.5(NCH(CH_3)

CH_2CH_3),33.2($SCH_2CH_2CH_3$),33.3(NHCH(CH_2)CHPh),53.0(NCH(CH_3)CH_2CH_3),115.8(d,J＝17Hz,C-2'),116.9(d,J＝17Hz,C-5'),117.3(C-5),122.8(C-6'),137.0(C-8),137.9(C-1'),147.9-149.9(dd,246Hz/13Hz,C-4'),149.2-151.2(dd,247Hz/13Hz,C-3'),150.3(C-4),154.4(C-6),165.1(C-2)。

[0566] 实施例9:9-(叔丁基)-N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-2-(丙硫基)-9H-嘌呤-6-胺(9c)的合成

[0567] N^4-(叔丁基)-6-氯-2-(丙硫基)嘧啶-4,5-二胺(9a)

[0568] 

[0569] 将4,6-二氯-2-(丙硫基)嘧啶-5-胺(0.5g,2.1mmol)溶解于甲醇(2mL)中,并且补充叔丁胺(460.0mg,6.3mmol)。将反应混合物引入密封容器中并且在100℃加热24小时。将反应混合物在真空下浓缩至干燥后,将残余物通过硅胶柱层析纯化。

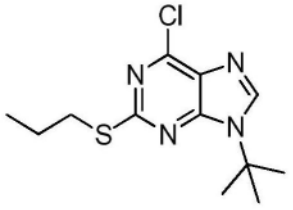
[0570] 收率:88%。

[0571] 熔点:88-89℃。

[0572] ^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ0.95(t,J＝7.3Hz,3H,$SCH_2CH_2CH_3$),1.43(s,9H,NHC(CH_3)$_3$),1.62(h,J＝7.3Hz,2H,$SCH_2CH_2CH_3$),2.95(t,J＝7.3Hz,2H,$SCH_2CH_2CH_3$),4.91(bs,2H,NH_2),6.19(s,1H,NHC(CH_3)$_3$)。

[0573] ^{13}C NMR(DMSO-d_6)δ13.3($SCH_2CH_2CH_3$),22.9($SCH_2CH_2CH_3$),28.5(NHC(CH_3)$_3$),31.9($SCH_2CH_2CH_3$),51.9(NHC(CH_3)$_3$),120.3(C-5),137.6(C-6),152.1(C-4),154.5(C-2)。

[0574] 9-(叔丁基)-6-氯-2-(丙硫基)-9H-嘌呤(9b)

[0575] 

[0576] 将(9a)(275.0mg,1mmol)在乙酸(2.5mL)和原甲酸三乙酯(2.5mL,15mmol)中的溶液在130℃的温度下在回流下加热10小时。将乙酸和原甲酸三乙酯在真空下蒸馏后,将残余物通过硅胶柱层析纯化。

[0577] 收率:41%。

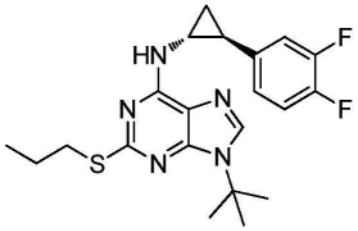
[0578] 熔点:116-117℃。

[0579] ^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ1.02(t,J＝7.4Hz,3H,$SCH_2CH_2CH_3$),1.74(m,11H,$SCH_2CH_2CH_3$/NC(CH_3)$_3$),3.14(t,J＝7.2Hz,2H,$SCH_2CH_2CH_3$),8.54(s,1H,8-H)。

[0580] ^{13}C NMR(DMSO-d_6)δ13.3($SCH_2CH_2CH_3$),22.1($SCH_2CH_2CH_3$),28.3(NC(CH_3)$_3$),32.7($SCH_2CH_2CH_3$),58.0(NC(CH_3)$_3$),129.0(C-5),144.2(C-8),149.3(C-6),152.6(C-4),162.9(C-2)。

[0581] 9-(叔丁基)-N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-2-(丙硫基)-9H-嘌呤-6-胺

(9c)

[0582] 

[0583] 向(9b)(143.0mg,0.5mmol)在乙腈(2.5mL)中的溶液中补充(1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙胺(93.0mg,0.55mmol)和三乙胺(0.13mL),然后在90℃在回流下加热2小时。将乙腈和三乙胺在真空下蒸馏后,将残余物通过硅胶柱层析纯化。

[0584] 收率:56%。

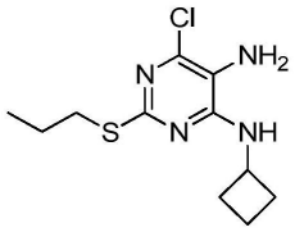
[0585] 熔点:125-128℃。

[0586] ^{1}H NMR($CDCl_3$)δ1.01(t,J=7.4Hz,3H,$SCH_2CH_2CH_3$),1.29(m,2H,NHCH(CH_2)CHPh),1.77(m,11H,$SCH_2CH_2CH_3$/NC(CH_3)$_3$),2.08(m,1H,NHCH(CH_2)CHPh),3.06(m,3H,$SCH_2CH_2CH_3$/NHCH(CH_2)CHPh),5.95(bs,1H,NH),7.08(m,2H,5'-H/6'-H),7.17(m,1H,2'-H),7.70(s,1H,8-H)。

[0587] ^{13}C NMR($CDCl_3$)δ13.6($SCH_2CH_2CH_3$),15.6(NHCH(CH_2)CHPh),23.1($SCH_2CH_2CH_3$),25.2(NHCH(CH_2)CHPh),29.0(NC(CH_3)$_3$),33.0(NHCH(CH_2)CHPh),33.2($SCH_2CH_2CH_3$),57.1(NC(CH_3)$_3$),116.2(d,J=17Hz,C-2'),116.9(d,J=17Hz,C-5'),118.9(C-5),123.1(C-6'),136.5(C-8),137.8(C-1'),147.9-149.9(dd,246Hz/13Hz,C-4'),149.2-151.2(dd,247Hz/13Hz,C-3'),150.7(C-4),154.9(C-6),164.3(C-2)。

[0588] 实施例10:9-环丁基-N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-2-(丙硫基)-9H-嘌呤-6-胺(10c)的合成

[0589] 6-氯-N^4-环丁基-2-(丙硫基)嘧啶-4,5-二胺(10a)

[0590] 

[0591] 将4,6-二氯-2-(丙硫基)嘧啶-5-胺(0.5g,2.1mmol)溶解于甲醇(2mL)中,并且补充环丁胺(440.0mg,6.3mmol)。将反应混合物引入密封容器中并且在100℃加热1小时。将反应混合物在真空下浓缩至干燥后,将残余物通过硅胶柱层析纯化。

[0592] 收率:96%。

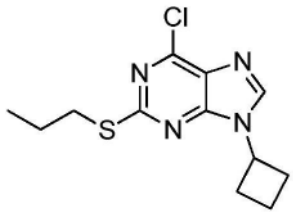
[0593] 熔点:73-75.5℃。

[0594] ^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ0.96(t,J=7.4Hz,3H,$SCH_2CH_2CH_3$),1.63(h,J=7.3Hz,2H,$SCH_2CH_2CH_3$),1.72(m,2H,NHCH(CH_2)$_3$),1.95(m,2H,NHCH(CH_2)$_3$),2.29(m,2H,NHCH(CH_2)$_3$),2.94(t,J=7.2Hz,2H,$SCH_2CH_2CH_3$),4.38(h,J=8.0Hz,1H,NHCH(CH_2)$_3$),4.80(s,2H,NH_2),7.11(d,J=6.3Hz,1H,NHCH(CH_2)$_3$)。

[0595] ^{13}C NMR(DMSO-d_6)δ13.3($SCH_2CH_2CH_3$),14.9(NHCH(CH_2)$_3$),22.7($SCH_2CH_2CH_3$),30.2(NHCH(CH_2)$_3$),32.1($SCH_2CH_2CH_3$),46.3(NHCH(CH_2)$_3$),119.7(C-5),137.4(C-6),151.5(C-

4),155.1(C-2)。

[0596] 6-氯-9-环丁基-2-(丙硫基)-9H-嘌呤(10b)

[0597] 

[0598] 将(10a)(273.0mg,1mmol)在乙酸(2.5mL)和原甲酸三乙酯(2.5mL,15mmol)中的溶液在130℃的温度下在回流下加热1小时。将乙酸和原甲酸三乙酯在真空下蒸馏后,将残余物通过硅胶柱层析纯化。

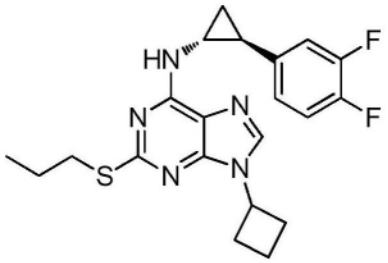
[0599] 收率:62%。

[0600] 熔点:89-91.5℃。

[0601] ^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ1.02(t,J=7.3Hz,3H,$SCH_2CH_2CH_3$),1.75(h,J=7.3Hz,2H,$SCH_2CH_2CH_3$),1.90(m,2H,$NCH(CH_2)_3$),2.47(m,2H,$NCH(CH_2)_3$),2.73(m,2H,$NCH(CH_2)_3$),3.17(t,J=7.2Hz,2H,$SCH_2CH_2CH_3$),5.03(p,J=8.6Hz,1H,$NCH(CH_2)_3$),8.66(s,1H,8-H)。

[0602] ^{13}C NMR(DMSO-d_6)δ13.3($SCH_2CH_2CH_3$),14.8($NCH(CH_2)_3$),22.1($SCH_2CH_2CH_3$),29.2($NCH(CH_2)_3$),32.7($SCH_2CH_2CH_3$),48.8($NCH(CH_2)_3$),128.3(C-5),145.1(C-8),148.9(C-6),152.5(C-4),163.7(C-2)。

[0603] 9-环丁基-N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-2-(丙硫基)-9H-嘌呤-6-胺(10c)

[0604] 

[0605] 向(10b)(142.0mg,0.5mmol)在乙腈(2.5mL)中的溶液中补充(1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙胺(93.0mg,0.55mmol)和三乙胺(0.13mL),然后在90℃在回流下加热2小时。将乙腈和三乙胺在真空下蒸馏后,将残余物通过硅胶柱层析纯化。

[0606] 收率:76%。

[0607] 熔点:143-145℃。

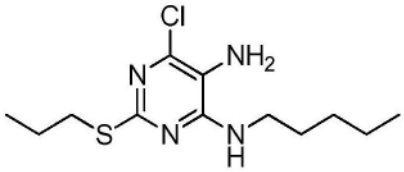
[0608] ^{1}H NMR($CDCl_3$)δ0.96(t,J=7.4Hz,3H,$SCH_2CH_2CH_3$),1.32(m,2H,$NHCH(CH_2)CHPh$),1.70(h,J=7.3Hz,2H,$SCH_2CH_2CH_3$),1.95(m,2H,$NCH(CH_2)_3$),2.09(m,1H,$NHCH(CH_2)CHPh$),2.56(m,2H,$NCH(CH_2)_3$),2.64(m,2H,$NCH(CH_2)_3$),3.04(m,2H,$SCH_2CH_2CH_3$),3.10(bs,1H,$NHCH(CH_2)CHPh$),4.95(p,J=8.6Hz,1H,$NCH(CH_2)_3$),6.06(bs,1H,NH),7.00(m,1H,6'-H),7.09(m,2H,2'-H/5'-H),7.74(s,1H,8-H)。

[0609] ^{13}C NMR($CDCl_3$)δ13.5($SCH_2CH_2CH_3$),15.3($NCH(CH_2)_3$),16.0($NHCH(CH_2)CHPh$),22.9($SCH_2CH_2CH_3$),25.2($NHCH(CH_2)CHPh$),30.5($NCH(CH_2)_3$),33.2($SCH_2CH_2CH_3$),33.3($NHCH(CH_2)CHPh$),48.8($NCH(CH_2)_3$),115.8(d,J=17Hz,C-2'),116.9(d,J=17Hz,C-5'),117.5(C-5),

122.8(C-6'),137.3(C-8),137.8(C-1'),147.9-149.9(dd,246Hz/13Hz,C-4'),149.2-151.2(dd,247Hz/13Hz,C-3'),150.4(C-4),154.5(C-6),165.2(C-2)。

[0610] 实施例11:N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-9-戊基-2-(丙硫基)-9H-嘌呤-6-胺(11c)的合成

[0611] 6-氯-N^4-戊基-2-(丙硫基)嘧啶-4,5-二胺(11a)

[0612] 

[0613] 将4,6-二氯-2-(丙硫基)嘧啶-5-胺(0.5g,2.1mmol)溶解于甲醇(2mL)中,并且补充正戊胺(550.0mg,6.3mmol)。将反应混合物引入密封容器中并且在100℃加热30分钟。将反应混合物在真空下浓缩至干燥后,将残余物通过硅胶柱层析纯化。

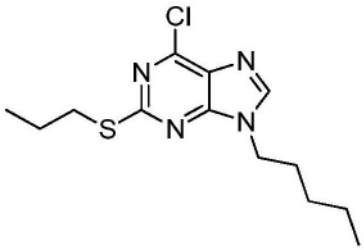
[0614] 收率:96%。

[0615] 熔点:68-69℃。

[0616] ^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ0.87(t,J=7.0Hz,3H,$NHCH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$),0.95(t,J=7.4Hz,3H,$SCH_2CH_2CH_3$),1.30(m,4H,$NHCH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$),1.55(p,J=7.3Hz,2H,$NHCH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$),1.63(h,J=7.3Hz,2H,$SCH_2CH_2CH_3$),2.94(t,J=7.2Hz,2H,$SCH_2CH_2CH_3$),3.34(m,2H,$NHCH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$),4.75(s,2H,NH_2),6.95(t,J=5.2Hz,1H,$NHCH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)。

[0617] ^{13}C NMR(DMSO-d_6)δ13.3($SCH_2CH_2CH_3$),13.9($NHCH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$),21.9($NHCH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$),22.8($SCH_2CH_2CH_3$),28.3($NHCH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$),28.7($NHCH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$),32.1($SCH_2CH_2CH_3$),40.8($NHCH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$),119.8(C-5),137.3(C-6),152.6(C-4),155.2(C-2)。

[0618] 6-氯-9-戊基-2-(丙硫基)-9H-嘌呤(11b)

[0619] 

[0620] 将(11a)(289.0mg,1mmol)在乙酸(2.5mL)和原甲酸三乙酯(2.5mL,15mmol)中的溶液在130℃的温度下在回流下加热1小时。将乙酸和原甲酸三乙酯在真空下蒸馏后,将残余物通过硅胶柱层析纯化。

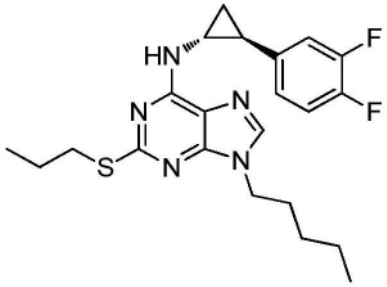
[0621] 收率:87%。

[0622] 熔点:液体。

[0623] ^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ0.85(t,J=7.3Hz,3H,$NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$),1.02(t,J=7.4Hz,3H,$SCH_2CH_2CH_3$),1.23(m,2H,$NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$),1.31(m,2H,$NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$),1.75(h,J=7.3Hz,2H,$SCH_2CH_2CH_3$),1.86(p,J=7.2Hz,2H,$NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$),3.17(t,J=7.2Hz,2H,$SCH_2CH_2CH_3$),4.22(t,J=7.1Hz,2H,$NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$),8.56(s,1H,8-H)。

[0624] ^{13}C NMR(DMSO-d_6)δ13.3($SCH_2CH_2CH_3$),13.7($NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$),21.5($NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$),22.1($SCH_2CH_2CH_3$),28.1($NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$),28.5($NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$),32.6($SCH_2CH_2CH_3$),43.6($NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$),127.9(C-5),146.3(C-8),148.9(C-6),152.8(C-4),163.8(C-2)。

[0625] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-9-戊基-2-(丙硫基)-9H-嘌呤-6-胺(11c)

[0626] 

[0627] 向(11b)(150.0mg,0.5mmol)在乙腈(2.5mL)中的溶液中补充(1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙胺(93.0mg,0.55mmol)和三乙胺(0.13mL),然后在90℃在回流下加热3小时。将乙腈和三乙胺在真空下蒸馏后,将残余物通过硅胶柱层析纯化。

[0628] 收率:83%。

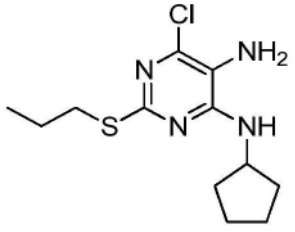
[0629] 熔点:98-100.5℃。

[0630] ^1H NMR($CDCl_3$)δ0.89(t,J=7.2Hz,3H,$NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$),0.95(t,J=7.4Hz,3H,$SCH_2CH_2CH_3$),1.32(m,6H,$NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$/$NHCH(CH_2)CHPh$),1.68(h,J=7.3Hz,2H,$SCH_2CH_2CH_3$),1.87(p,J=7.3Hz,2H,$NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$),2.09(m,1H,$NHCH(CH_2)CHPh$),3.04(m,2H,$SCH_2CH_2CH_3$),3.10(bs,1H,$NHCH(CH_2)CHPh$),4.12(t,J=7.2Hz,2H,$NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$),5.97(bs,1H,NH),7.00(m,1H,6'-H),7.09(m,2H,2'-H/5'-H),7.60(s,1H,8-H)。

[0631] ^{13}C NMR($CDCl_3$)δ13.5($SCH_2CH_2CH_3$),13.9($NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$),16.0($NHCH(CH_2)CHPh$),22.2($NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$),22.9($SCH_2CH_2CH_3$),25.2($NHCH(CH_2)CHPh$),28.7($NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$),29.7($NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$),33.2($SCH_2CH_2CH_3$),33.3($NHCH(CH_2)CHPh$),43.7($NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$),115.7(d,J=17Hz,C-2'),116.9(d,J=17Hz,C-5'),117.5(C-5),122.7(C-6'),137.9(C-1'),139.0(C-8),147.9-149.9(dd,246Hz/13Hz,C-4'),149.2-151.2(dd,247Hz/13Hz,C-3'),150.5(C-4),154.6(C-6),165.4(C-2)。

[0632] 实施例12:9-环戊基-N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-2-(丙硫基)-9H-嘌呤-6-胺(12c)的合成

[0633] 6-氯-N^4-环戊基-2-(丙硫基)嘧啶-4,5-二胺(12a)

[0634] 

[0635] 将4,6-二氯-2-(丙硫基)嘧啶-5-胺(0.5g,2.1mmol)溶解于甲醇(2mL)中,并且补

充环戊胺(536.0mg,6.3mmol)。将反应混合物引入密封容器中并且在100℃加热2小时。将反应混合物在真空下浓缩至干燥后,将残余物通过硅胶柱层析纯化。

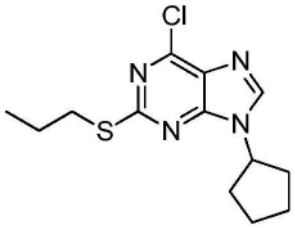
[0636] 收率:95%。

[0637] 熔点:86-88℃。

[0638] ^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ0.95(t,J=7.4Hz,3H,$SCH_2CH_2CH_3$),1.49(m,2H,$NHCH(CH_2)_4$),1.55(m,2H,$NHCH(CH_2)_4$),1.64(m,2H,$SCH_2CH_2CH_3$),1.70(m,2H,$NHCH(CH_2)_4$),1.96(m,2H,$NHCH(CH_2)_4$),2.94(t,J=7.2Hz,2H,$SCH_2CH_2CH_3$),4.25(h,J=6.7Hz,1H,$NHCH(CH_2)_4$),4.83(s,2H,NH_2),6.76(d,J=6.3Hz,1H,$NHCH(CH_2)_4$)。

[0639] ^{13}C NMR(DMSO-d_6)δ13.3($SCH_2CH_2CH_3$),22.9($SCH_2CH_2CH_3$),23.5($NHCH(CH_2)_4$),32.1($SCH_2CH_2CH_3$),32.2($NHCH(CH_2)_4$),52.7($NHCH(CH_2)_4$),119.9(C-5),137.2(C-6),152.0(C-4),155.0(C-2)。

[0640] 6-氯-9-环戊基-2-(丙硫基)-9H-嘌呤(12b)

[0641] 

[0642] 将(12a)(287.0mg,1mmol)在乙酸(2.5mL)和原甲酸三乙酯(2.5mL,15mmol)中的溶液在130℃的温度下在回流下加热1小时。将乙酸和原甲酸三乙酯在真空下蒸馏后,将残余物通过硅胶柱层析纯化。

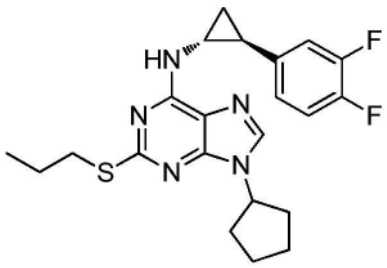
[0643] 收率:37%。

[0644] 熔点:81-83℃。

[0645] ^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ1.01(t,J=7.3Hz,3H,$SCH_2CH_2CH_3$),1.74(m,4H,$SCH_2CH_2CH_3$/$NCH(CH_2)_4$),1.90(m,2H,$NCH(CH_2)_4$),2.06(m,2H,$NCH(CH_2)_4$),2.19(m,2H,$NCH(CH_2)_4$),3.16(t,J=7.2Hz,2H,$SCH_2CH_2CH_3$),4.90(p,J=7.6Hz,1H,$NCH(CH_2)_4$),8.59(s,1H,8-H)。

[0646] ^{13}C NMR(DMSO-d_6)δ13.2($SCH_2CH_2CH_3$),22.1($SCH_2CH_2CH_3$),23.8($NCH(CH_2)_4$),31.5($NCH(CH_2)_4$),32.6($SCH_2CH_2CH_3$),56.4($NCH(CH_2)_4$),128.5(C-5),145.2(C-8),148.9(C-6),152.5(C-4),163.5(C-2)。

[0647] 9-环戊基-N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-2-(丙硫基)-9H-嘌呤-6-胺(12c)

[0648] 

[0649] 向(12b)(149.0mg,0.5mmol)在乙腈(2.5mL)中的溶液中补充(1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙胺(93.0mg,0.55mmol)和三乙胺(0.13mL),然后在90℃在回流下加热3小时。将乙腈和三乙胺在真空下蒸馏后,将残余物通过硅胶柱层析纯化。

[0650] 收率:35%。

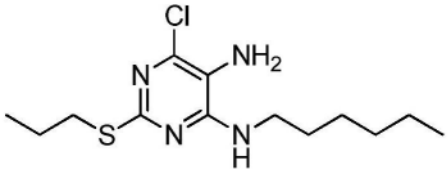
[0651] 熔点:112-114℃。

[0652] ^{1}H NMR($CDCl_3$)δ0.95(t,J=7.4Hz,3H,$SCH_2CH_2CH_3$),1.31(m,2H,$NHCH(CH_2)CHPh$),1.68(h,J=7.4Hz,2H,$SCH_2CH_2CH_3$),1.79(m,2H,$NCH(CH_2)_4$),1.94(m,2H,$NCH(CH_2)_4$),1.99(m,2H,$NCH(CH_2)_4$),2.09(m,1H,$NHCH(CH_2)CHPh$),2.26(m,2H,$NCH(CH_2)_4$),3.04(m,2H,$SCH_2CH_2CH_3$),3.10(bs,1H,$NHCH(CH_2)CHPh$),4.84(p,J=7.4Hz,1H,$NCH(CH_2)_4$),5.92(bs,1H,NH),7.00(m,1H,6'-H),7.09(m,2H,2'-H/5'-H),7.65(s,1H,8-H)。

[0653] ^{13}C NMR($CDCl_3$)δ13.5($SCH_2CH_2CH_3$),16.0($NHCH(CH_2)CHPh$),22.9($SCH_2CH_2CH_3$),24.1($NCH(CH_2)_4$),25.3($NHCH(CH_2)CHPh$),32.6($NCH(CH_2)_4$),33.2($SCH_2CH_2CH_3$),33.3($NHCH(CH_2)CHPh$),56.0($NCH(CH_2)_4$),115.7(d,J=17Hz,C-2'),116.9(d,J=17Hz,C-5'),117.9(C-5),122.8(C-6'),137.4(C-8),137.9(C-1'),147.9-149.9(dd,246Hz/13Hz,C-4'),149.2-151.2(dd,247Hz/13Hz,C-3'),150.0(C-4),154.6(C-6),165.0(C-2)。

[0654] 实施例13:N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-9-己基-2-(丙硫基)-9H-嘌呤-6-胺(13c)的合成

[0655] 6-氯-N^4-己基-2-(丙硫基)嘧啶-4,5-二胺(13a)

[0656] 

[0657] 将4,6-二氯-2-(丙硫基)嘧啶-5-胺(0.5g,2.1mmol)溶解于甲醇(2mL)中,并且补充正己胺(638.0mg,6.3mmol)。将反应混合物引入密封容器中并且在100℃加热1小时。将反应混合物在真空下浓缩至干燥后,将残余物通过硅胶柱层析纯化。

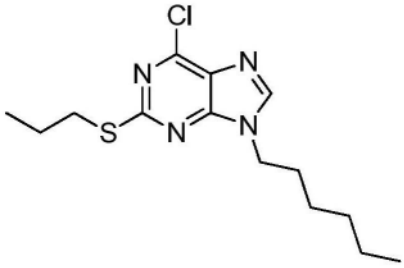
[0658] 收率:85%。

[0659] 熔点:54-57℃。

[0660] ^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ0.87(t,J=6.4Hz,3H,$NHCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$),0.95(t,J=7.3Hz,3H,$SCH_2CH_2CH_3$),1.29(m,6H,$NHCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$),1.54(p,J=6.9Hz,2H,$NHCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$),1.63(h,J=7.3Hz,2H,$SCH_2CH_2CH_3$),2.94(t,J=7.2Hz,2H,$SCH_2CH_2CH_3$),3.34(m,2H,$NHCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$),4.76(s,2H,$NH_2$),6.95(t,J=4.9Hz,1H,$NHCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)。

[0661] ^{13}C NMR(DMSO-d_6)δ13.3($SCH_2CH_2CH_3$),13.9($NHCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$),22.1($NHCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$),22.8($SCH_2CH_2CH_3$),26.1($NHCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$),28.6($NHCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$),31.0($NHCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$),32.1($SCH_2CH_2CH_3$),40.9($NHCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$),119.8(C-5),137.3(C-6),152.6(C-4),155.2(C-2)。

[0662] 6-氯-9-己基-2-(丙硫基)-9H-嘌呤(13b)

[0663] 

[0664] 将(13a)(303.0mg,1mmol)在乙酸(2.5mL)和原甲酸三乙酯(2.5mL,15mmol)中的溶液在130℃的温度下在回流下加热1小时。将乙酸和原甲酸三乙酯在真空下蒸馏后,将残余物通过硅胶柱层析纯化。

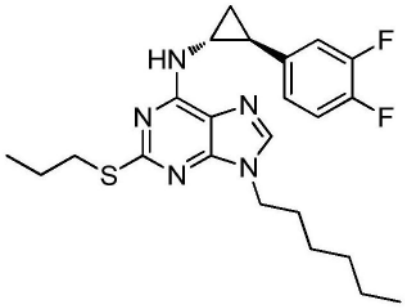
[0665] 收率:90%。

[0666] 熔点:液体。

[0667] ^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ0.83(t,J=6.8Hz,3H,$NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$),1.01(t,J=7.4Hz,3H,$SCH_2CH_2CH_3$),1.25(m,6H,$NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$),1.74(h,J=7.3Hz,2H,$SCH_2CH_2CH_3$),1.84(p,J=7.2Hz,2H,$NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$),3.16(t,J=7.2Hz,2H,$SCH_2CH_2CH_3$),4.21(t,J=7.1Hz,2H,$NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$),8.56(s,1H,8-H)。

[0668] ^{13}C NMR(DMSO-d_6)δ13.3($SCH_2CH_2CH_3$),13.8($NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$),21.9($NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$),22.1($SCH_2CH_2CH_3$),25.5($NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$),28.8($NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$),30.5($NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$),32.6($SCH_2CH_2CH_3$),43.6($NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$),127.9(C-5),146.3(C-8),148.9(C-6),152.8(C-4),163.8(C-2)。

[0669] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-9-己基-2-(丙硫基)-9H-嘌呤-6-胺(13c)

[0670] 

[0671] 向(13b)(157.0mg,0.5mmol)在乙腈(2.5mL)中的溶液中补充(1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙胺(93.0mg,0.55mmol)和三乙胺(0.13mL),然后在90℃在回流下加热1小时。将乙腈和三乙胺在真空下蒸馏后,将残余物通过硅胶柱层析纯化。

[0672] 收率:60%。

[0673] 熔点:84-86℃。

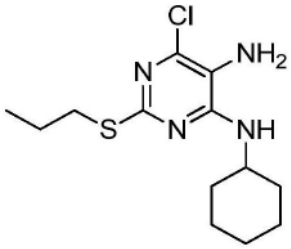
[0674] ^{1}H NMR($CDCl_3$)δ0.88(m,3H,$NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$),0.95(t,J=7.4Hz,3H,$SCH_2CH_2CH_3$),1.30(m,8H,$NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$/NHCH($CH_2$)CHPh),1.68(h,J=7.3Hz,2H,$SCH_2CH_2CH_3$),1.86(m,2H,$NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$),2.09(m,1H,NHCH($CH_2$)CHPh),3.03(m,2H,$SCH_2CH_2CH_3$),3.10(bs,1H,NHCH($CH_2$)CHPh),4.12(t,J=7.2Hz,2H,$NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$),5.96(bs,1H,NH),6.99(m,1H,6'-H),7.09(m,2H,2'-H/5'-H),7.60(s,1H,8-H)。

[0675] ^{13}C NMR($CDCl_3$)δ13.5($SCH_2CH_2CH_3$),14.0($NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$),16.0(NHCH($CH_2$)

CHPh),22.5($NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$),22.9($SCH_2CH_2CH_3$),25.2(NHCH($CH_2$)CHPh),26.3($NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$),29.9($NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$),31.2($NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$),33.2($SCH_2CH_2CH_3$),33.3(NHCH($CH_2$)CHPh),43.7($NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$),115.7(d,J=17Hz,C-2'),116.9(d,J=17Hz,C-5'),117.5(C-5),122.7(C-6'),137.9(C-1'),139.0(C-8),147.9-149.9(dd,246Hz/13Hz,C-4'),149.2-151.2(dd,247Hz/13Hz,C-3'),150.5(C-4),154.6(C-6),165.4(C-2)。

[0676] 实施例14:9-环己基-N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-2-(丙硫基)-9H-嘌呤-6-胺(14c)的合成

[0677] 6-氯-N^4-环己基-2-(丙硫基)嘧啶-4,5-二胺(14a)

[0678] 

[0679] 将4,6-二氯-2-(丙硫基)嘧啶-5-胺(0.5g,2.1mmol)溶解于甲醇(2mL)中,并且补充环己胺(625.0mg,6.3mmol)。将反应混合物引入密封容器中并且在100℃加热1小时。将反应混合物在真空下浓缩至干燥后,将残余物通过硅胶柱层析纯化。

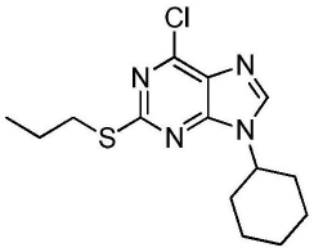
[0680] 收率:91%。

[0681] 熔点:90-93℃。

[0682] ^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ0.96(t,J=7.4Hz,3H,$SCH_2CH_2CH_3$),1.22(m,5H,NHCH(CH_2)$_5$),1.64(m,3H,$SCH_2CH_2CH_3$/NHCH(CH_2)$_5$),1.75(m,2H,NHCH(CH_2)$_5$),1.93(m,2H,NHCH(CH_2)$_5$),2.92(t,J=7.3Hz,2H,$SCH_2CH_2CH_3$),3.84(m,1H,NHCH(CH_2)$_5$),4.82(s,2H,NH_2),6.68(d,J=7.1Hz,1H,NHCH(CH_2)$_5$)。

[0683] ^{13}C NMR(DMSO-d_6)δ13.4($SCH_2CH_2CH_3$),23.0($SCH_2CH_2CH_3$),24.8(NHCH(CH_2)$_5$),25.3(NHCH(CH_2)$_5$),32.1($SCH_2CH_2CH_3$),32.3(NHCH(CH_2)$_5$),49.9(NHCH(CH_2)$_5$),119.7(C-5),137.4(C-6),151.6(C-4),155.0(C-2)。

[0684] 6-氯-9-环己基-2-(丙硫基)-9H-嘌呤(14b)

[0685] 

[0686] 将(14a)(301.0mg,1mmol)在乙酸(2.5mL)和原甲酸三乙酯(2.5mL,15mmol)中的溶液在130℃的温度下在回流下加热2小时。将乙酸和原甲酸三乙酯在真空下蒸馏后,将残余物通过硅胶柱层析纯化。

[0687] 收率:62%。

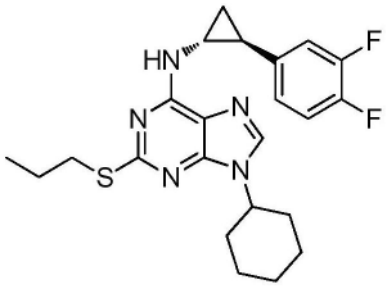
[0688] 熔点:93-95℃。

[0689] ^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ1.02(t,J=7.3Hz,3H,$SCH_2CH_2CH_3$),1.25(m,1H,NCH(CH_2)$_5$),

1.44(m,2H,NCH(CH$_2$)$_5$),1.75(m,3H,SCH$_2$CH$_2$CH$_3$/NCH(CH$_2$)$_5$),1.87(m,2H,NCH(CH$_2$)$_5$),1.99(m,4H,NCH(CH$_2$)$_5$),3.15(t,J=7.2Hz,2H,SCH$_2$CH$_2$CH$_3$),4.41(m,1H,NCH(CH$_2$)$_5$),8.61(s,1H,8-H)。

[0690] ^{13}C NMR(DMSO-d$_6$)δ13.3(SCH$_2$CH$_2$CH$_3$),22.2(SCH$_2$CH$_2$CH$_3$),24.8(NCH(CH$_2$)$_5$),25.0(NCH(CH$_2$)$_5$),31.7(NCH(CH$_2$)$_5$),32.7(SCH$_2$CH$_2$CH$_3$),55.0(NCH(CH$_2$)$_5$),128.3(C-5),144.8(C-8),149.0(C-6),152.3(C-4),163.5(C-2)。

[0691] 9-环己基-N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-2-(丙硫基)-9H-嘌呤-6-胺(14c)

[0692] 

[0693] 向(14b)(156.0mg,0.5mmol)在乙腈(2.5mL)中的溶液中补充(1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙胺(93.0mg,0.55mmol)和三乙胺(0.13mL),然后在90℃在回流下加热1小时。将乙腈和三乙胺在真空下蒸馏后,将残余物通过硅胶柱层析纯化。

[0694] 收率:84%。

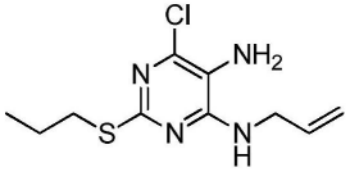
[0695] 熔点:85-88℃。

[0696] ^{1}H NMR(CDCl$_3$)δ0.94(t,J=7.4Hz,3H,SCH$_2$CH$_2$CH$_3$),1.30(m,3H,NHCH(CH$_2$)CHPh/NCH(CH$_2$)$_5$),1.49(m,2H,NCH(CH$_2$)$_5$),1.68(h,J=7.3Hz,2H,SCH$_2$CH$_2$CH$_3$),1.79(m,3H,NCH(CH$_2$)$_5$)1.92(m,2H,NCH(CH$_2$)$_5$),2.08(m,1H,NHCH(CH$_2$)CHPh),2.14(m,2H,NCH(CH$_2$)$_5$),3.03(m,2H,SCH$_2$CH$_2$CH$_3$),3.11(bs,1H,NHCH(CH$_2$)CHPh),4.36(m,1H,NCH(CH$_2$)$_5$),5.98(bs,1H,NH),6.99(m,1H,6'-H),7.08(m,2H,2'-H/5'-H),7.67(s,1H,8-H)。

[0697] ^{13}C NMR(CDCl$_3$)δ13.5(SCH$_2$CH$_2$CH$_3$),16.1(NHCH(CH$_2$)CHPh),23.0(SCH$_2$CH$_2$CH$_3$),25.2(NHCH(CH$_2$)CHPh),25.3(NCH(CH$_2$)$_5$),25.6(NCH(CH$_2$)$_5$),33.2(SCH$_2$CH$_2$CH$_3$),33.3(NHCH(CH$_2$)CHPh),54.2(NCH(CH$_2$)$_5$),115.6(d,J=17Hz,C-2'),116.9(d,J=17Hz,C-5'),117.7(C-5),122.7(C-6'),137.0(C-8),138.0(C-1'),147.9-149.9(dd,246Hz/13Hz,C-4'),149.2-151.2(dd,247Hz/13Hz,C-3'),150.5(C-4),154.6(C-6),165.0(C-2)。

[0698] 实施例15:9-烯丙基-N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-2-(丙硫基)-9H-嘌呤-6-胺(15c)的合成

[0699] N^4-烯丙基-6-氯-2-(丙硫基)嘧啶-4,5-二胺(15a)

[0700] 

[0701] 将4,6-二氯-2-(丙硫基)嘧啶-5-胺(0.5g,2.1mmol)溶解于甲醇(2mL)中,并且补充烯丙胺(360.0mg,6.3mmol)。将反应混合物引入密封容器中并且在100℃加热30分钟。将反应混合物在真空下浓缩至干燥后,将残余物通过硅胶柱层析纯化。

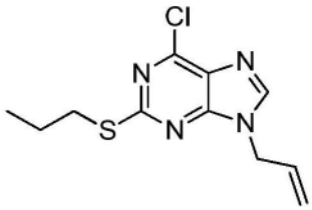
[0702] 收率:92%。

[0703] 熔点:55-57℃。

[0704] ^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ0.94(t,J=7.4Hz,3H,$SCH_2CH_2CH_3$),1.62(h,J=7.3Hz,2H,$SCH_2CH_2CH_3$),2.93(t,J=7.2Hz,2H,$SCH_2CH_2CH_3$),4.02(tt,J=5.4Hz/1.5Hz,2H,$NHCH_2CHCH_2$),4.80(s,2H,NH_2),5.11(dq,J=10.3Hz/1.4Hz,1H,$NHCH_2CHCH_2$),5.18(dq,J=17.2Hz/1.5Hz,1H,$NHCH_2CHCH_2$),5.92(ddt,J=17.1Hz/10.4Hz/5.3Hz,1H,$NHCH_2CHCH_2$),7.15(t,J=5.4Hz,1H,$NHCH_2CHCH_2$)。

[0705] ^{13}C NMR(DMSO-d_6)δ13.3($SCH_2CH_2CH_3$),22.7($SCH_2CH_2CH_3$),32.1($SCH_2CH_2CH_3$),43.1($NHCH_2CHCH_2$),115.6($NHCH_2CHCH_2$),120.0(C-5),135.0($NHCH_2CHCH_2$),137.5(C-6),152.3(C-4),155.2(C-2)。

[0706] 9-烯丙基-6-氯-2-(丙硫基)-9H-嘌呤(15b)

[0707] 

[0708] 将(15a)(259.0mg,1mmol)在乙酸(2.5mL)和原甲酸三乙酯(2.5mL,15mmol)中的溶液在130℃的温度下在回流下加热2小时。将乙酸和原甲酸三乙酯在真空下蒸馏后,将残余物通过硅胶柱层析纯化。

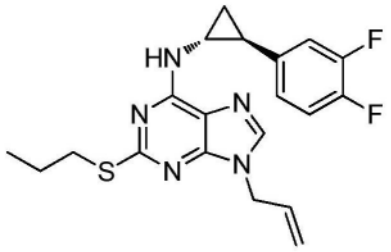
[0709] 收率:89%。

[0710] 熔点:47.5-49.5℃。

[0711] ^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ1.00(t,J=7.4Hz,3H,$SCH_2CH_2CH_3$),1.73(h,J=7.3Hz,2H,$SCH_2CH_2CH_3$),3.15(t,J=7.2Hz,2H,$SCH_2CH_2CH_3$),4.87(dt,J=5.5Hz/1.3Hz,2H,NCH_2CHCH_2),5.13(dd,J=17.1Hz/1.3Hz,1H,NCH_2CHCH_2),5.24(dd,J=10.3Hz/1.3Hz,1H,NCH_2CHCH_2),6.07(m,1H,NCH_2CHCH_2),8.52(s,1H,8-H)。

[0712] ^{13}C NMR(DMSO-d_6)δ13.2($SCH_2CH_2CH_3$),22.0($SCH_2CH_2CH_3$),32.6($SCH_2CH_2CH_3$),45.7(NCH_2CHCH_2),118.2(NCH_2CHCH_2),127.9(C-5),132.4(NCH_2CHCH_2),146.2(C-8),149.0(C-6),152.7(C-4),164.1(C-2)。

[0713] 9-烯丙基-N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-2-(丙硫基)-9H-嘌呤-6-胺(15c)

[0714] 

[0715] 向(15b)(135.0mg,0.5mmol)在乙腈(2.5mL)中的溶液中补充(1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙胺(93.0mg,0.55mmol)和三乙胺(0.13mL),然后在90℃在回流下加热1小时。将乙腈和三乙胺在真空下蒸馏后,将残余物通过硅胶柱层析纯化。

[0716] 收率:89%。

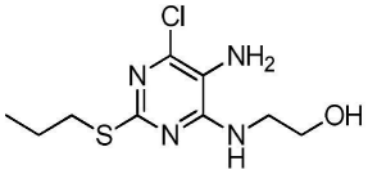
[0717] 熔点:液体。

[0718] ^{1}H NMR($CDCl_3$)δ0.94(t,J=7.4Hz,3H,$SCH_2CH_2CH_3$),1.32(m,2H,NHCH(CH_2)CHPh),1.66(h,J=7.2Hz,2H,$SCH_2CH_2CH_3$),2.09(m,1H,NHCH(CH_2)CHPh),3.04(m,2H,$SCH_2CH_2CH_3$),3.12(bs,1H,NHCH(CH_2)CHPh),4.74(d,J=5.9Hz,2H,NCH_2CHCH_2),5.23(dd,J=17.1Hz/1.0Hz,1H,NCH_2CHCH_2),5.30(dd,J=10.2Hz/1.0Hz,1H,NCH_2CHCH_2),6.01(m,2H,NCH_2CHCH_2/NH),6.99(m,1H,6'-H),7.08(m,2H,2'-H/5'-H),7.62(s,1H,8-H)。

[0719] ^{13}C NMR($CDCl_3$)δ13.4($SCH_2CH_2CH_3$),16.1(NHCH(CH_2)CHPh),22.8($SCH_2CH_2CH_3$),25.2(NHCH(CH_2)CHPh),33.2($SCH_2CH_2CH_3$),33.3(NHCH(CH_2)CHPh),45.6(NCH_2CHCH_2),115.6(d,J=17Hz,C-2'),116.9(d,J=17Hz,C-5'),117.3(C-5),119.0(NCH_2CHCH_2),122.7(C-6'),132.0(NCH_2CHCH_2),137.9(C-1'),138.7(C-8),147.9-149.9(dd,246Hz/13Hz,C-4'),149.2-151.2(dd,247Hz/13Hz,C-3'),150.3(C-4),154.6(C-6),165.7(C-2)。

[0720] 实施例16:2-(6-(((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)氨基)-2-(丙硫基)-9H-嘌呤-9-基)乙醇(16c)的合成

[0721] 2-((5-氨基-6-氯-2-(丙硫基)嘧啶-4-基)氨基)乙醇(16a)

[0722] 

[0723] 将4,6-二氯-2-(丙硫基)嘧啶-5-胺(0.5g,2.1mmol)溶解于甲醇(2mL)中,并且补充2-氨基乙醇(385.0mg,6.3mmol)。将反应混合物引入密封容器中并且在100℃加热30分钟。将反应混合物在真空下浓缩至干燥后,将残余物通过硅胶柱层析纯化。

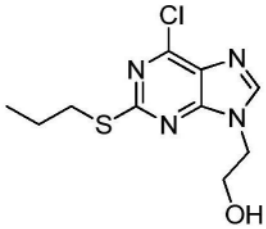
[0724] 收率:79%。

[0725] 熔点:99-102℃。

[0726] ^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ0.95(t,J=7.4Hz,3H,$SCH_2CH_2CH_3$),1.63(h,J=7.3Hz,2H,$SCH_2CH_2CH_3$),2.93(t,J=7.2Hz,2H,$SCH_2CH_2CH_3$),3.43(d,J=5.7Hz,2H,$NHCH_2CH_2OH$),3.55(d,J=5.7Hz,2H,$NHCH_2CH_2OH$),4.78(t,J=5.5Hz,1H,$NHCH_2CH_2OH$),4.80(s,2H,NH_2),7.03(t,J=5.2Hz,1H,$NHCH_2CH_2OH$)。

[0727] ^{13}C NMR(DMSO-d_6)δ13.3($SCH_2CH_2CH_3$),22.7($SCH_2CH_2CH_3$),32.1($SCH_2CH_2CH_3$),43.7($NHCH_2CH_2OH$),59.2($NHCH_2CH_2OH$),120.0(C-5),137.4(C-6),152.7(C-4),155.1(C-2)。

[0728] 2-(6-氯-2-(丙硫基)-9H-嘌呤-9-基)乙醇(16b)

[0729] 

[0730] 将(16a)(263.0mg,1mmol)在乙酸(2.5mL)和原甲酸三乙酯(2.5mL,15mmol)中的溶液在130℃的温度下在回流下加热4小时。将乙酸和原甲酸三乙酯在真空下蒸馏后,将残余物通过硅胶柱层析纯化。

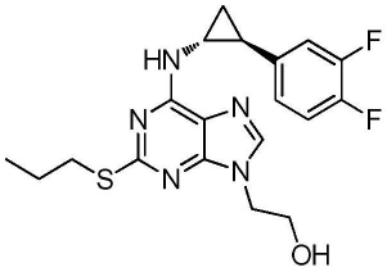
[0731] 收率:57%。

[0732] 熔点:81-83℃。

[0733] ^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ1.01(t,J=7.4Hz,3H,$SCH_2CH_2CH_3$),1.73(h,J=7.4Hz,2H,$SCH_2CH_2CH_3$),3.17(t,J=7.2Hz,2H,$SCH_2CH_2CH_3$),3.78(q,J=5.4Hz,2H,NCH_2CH_2OH),4.26(t,J=5.4Hz,2H,NCH_2CH_2OH),4.99(t,J=5.6Hz,1H,OH),8.48(s,1H,8-H)。

[0734] ^{13}C NMR(DMSO-d_6)δ13.2($SCH_2CH_2CH_3$),22.0($SCH_2CH_2CH_3$),32.6($SCH_2CH_2CH_3$),46.5(NCH_2CH_2OH),58.7(NCH_2CH_2OH),128.0(C-5),146.8(C-8),148.7(C-6),153.0(C-4),163.7(C-2)。

[0735] 2-(6-(((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)氨基)-2-(丙硫基)-9H-嘌呤-9-基)乙醇(16c)

[0736] 

[0737] 向(16b)(137.0mg,0.5mmol)在乙腈(2.5mL)中的溶液中补充(1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙胺(93.0mg,0.55mmol)和三乙胺(0.13mL),然后在90℃在回流下加热1小时。将乙腈和三乙胺在真空下蒸馏后,将残余物通过硅胶柱层析纯化。

[0738] 收率:42%。

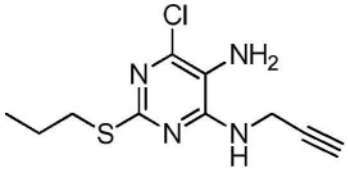
[0739] 熔点:81-83℃。

[0740] ^{1}H NMR($CDCl_3$)δ0.95(t,J=7.4Hz,3H,$SCH_2CH_2CH_3$),1.32(m,2H,NHCH(CH_2)CHPh),1.66(bh,J=7.3Hz,3H,OH/$SCH_2CH_2CH_3$),2.09(m,1H,NHCH(CH_2)CHPh),3.01(m,2H,$SCH_2CH_2CH_3$),3.11(bs,1H,NHCH(CH_2)CHPh),4.02(m,2H,NCH_2CH_2OH),4.29(m,2H,NCH_2CH_2OH),6.05(bs,1H,NH),7.00(m,1H,6'-H),7.09(m,2H,2'-H/5'-H),7.61(s,1H,8-H)。

[0741] ^{13}C NMR($CDCl_3$)δ13.4($SCH_2CH_2CH_3$),15.9(NHCH(CH_2)CHPh),22.6($SCH_2CH_2CH_3$),25.2(NHCH(CH_2)CHPh),33.1($SCH_2CH_2CH_3$),33.2(NHCH(CH_2)CHPh),48.2(NCH_2CH_2OH),61.6(NCH_2CH_2OH),115.7(d,J=17Hz,C-2'),117.0(d,J=17Hz,C-5'),117.7(C-5),122.7(C-6'),137.7(C-1'),139.7(C-8),147.9-149.9(dd,246Hz/13Hz,C-4'),149.2-151.2(dd,247Hz/13Hz,C-3'),150.1(C-4),154.6(C-6),165.8(C-2)。

[0742] 实施例17:N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-9-(丙-2-炔-1-基)-2-(丙硫基)-9H-嘌呤-6-胺盐酸盐(17c.HCl)的合成

[0743] 6-氯-N^4-(丙-2-炔-1-基)-2-(丙硫基)嘧啶-4,5-二胺(17a)

[0744] 

[0745] 将4,6-二氯-2-(丙硫基)嘧啶-5-胺(0.5g,2.1mmol)溶解于甲醇(2mL)中,并且补充炔丙胺(347.0mg,6.3mmol)。将反应混合物引入密封容器中并且在100℃加热3小时。将反应混合物在真空下浓缩至干燥后,将残余物通过硅胶柱层析纯化。

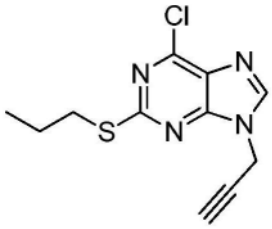
[0746] 收率:78%。

[0747] 熔点:90-92℃。

[0748] ^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ0.96(t,J=7.4Hz,3H,$SCH_2CH_2CH_3$),1.66(h,J=7.3Hz,2H,$SCH_2CH_2CH_3$),2.97(t,J=7.2Hz,2H,$SCH_2CH_2CH_3$),3.15(t,J=2.4Hz,1H,$NHCH_2CCH$),4.16(dd,J=4.8Hz/2.3Hz,2H,$NHCH_2CCH$),4.83(s,2H,NH_2),7.41(t,J=4.7Hz,1H,$NHCH_2CCH$)。

[0749] ^{13}C NMR(DMSO-d_6)δ13.3($SCH_2CH_2CH_3$),22.7($SCH_2CH_2CH_3$),30.1($NHCH_2CCH$),32.2($SCH_2CH_2CH_3$),73.1($NHCH_2CCH$),81.1($NHCH_2CCH$),120.3(C-5),137.9(C-6),151.8(C-4),155.1(C-2)。

[0750] 6-氯-9-(丙-2-炔-1-基)-2-(丙硫基)-9H-嘌呤(17b)

[0751] 

[0752] 将(17a)(258.0mg,1mmol)在乙酸(2.5mL)和原甲酸三乙酯(2.5mL,15mmol)中的溶液在130℃的温度下在回流下加热2小时。将乙酸和原甲酸三乙酯在真空下蒸馏后,将残余物通过硅胶柱层析纯化。

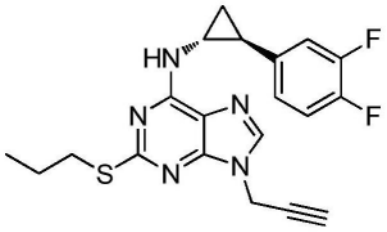
[0753] 收率:62%。

[0754] 熔点:68-70℃。

[0755] ^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ1.01(t,J=7.4Hz,3H,$SCH_2CH_2CH_3$),1.75(h,J=7.3Hz,2H,$SCH_2CH_2CH_3$),3.19(t,J=7.2Hz,2H,$SCH_2CH_2CH_3$),3.57(t,J=2.5Hz,1H,NCH_2CCH),5.13(d,J=2.5Hz,2H,NCH_2CCH),8.58(s,1H,8-H)。

[0756] ^{13}C NMR(DMSO-d_6)δ13.2($SCH_2CH_2CH_3$),22.0($SCH_2CH_2CH_3$),32.7($SCH_2CH_2CH_3$),33.1(NCH_2CCH),76.6(NCH_2CCH),77.2(NCH_2CCH),127.9(C-5),145.5(C-8),149.1(C-6),152.3(C-4),164.4(C-2)。

[0757] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-9-(丙-2-炔-1-基)-2-(丙硫基)-9H-嘌呤-6-胺(17c)

[0758] 

[0759] 向(17b)(134.0mg,0.5mmol)在乙腈(2.5mL)中的溶液中补充(1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙胺(93.0mg,0.55mmol)和三乙胺(0.13mL),然后在90℃在回流下加热4小时。将乙腈和三乙胺在真空下蒸馏后,将残余物通过硅胶柱层析纯化。

[0760] 收率:86%。

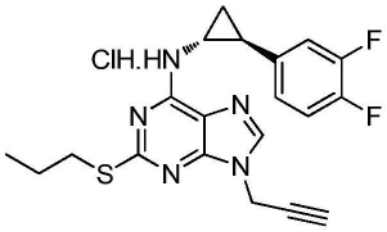
[0761] 熔点:72-74℃。

[0762] ^{1}H NMR($CDCl_3$)δ0.94(t,J=7.4Hz,3H,$SCH_2CH_2CH_3$),1.33(m,2H,$NHCH(CH_2)CHPh$),1.65(h,J=7.3Hz,2H,$SCH_2CH_2CH_3$),2.09(m,1H,$NHCH(CH_2)CHPh$),2.50(t,J=2.6Hz,1H,

NCH_2CCH),3.03(m,2H,$SCH_2CH_2CH_3$),3.12(bs,1H,$NHCH(CH_2)CHPh$),4.90(d,J＝2.6Hz,2H,NCH_2CCH),6.00(bs,1H,NH),6.98(m,1H,6'-H),7.08(m,2H,2'-H/5'-H),7.84(s,1H,8-H)。

[0763] ^{13}C NMR($CDCl_3$)δ13.4($SCH_2CH_2CH_3$),16.1($NHCH(CH_2)CHPh$),22.8($SCH_2CH_2CH_3$),25.2($NHCH(CH_2)CHPh$),32.8(NCH_2CCH),33.2($SCH_2CH_2CH_3$),33.3($NHCH(CH_2)CHPh$),74.9(NCH_2CCH),76.1(NCH_2CCH),115.6(d,J＝17Hz,C-2'),116.9(d,J＝17Hz,C-5'),117.3(C-5),122.6(C-6'),137.8(C-1'),138.1(C-8),147.9-149.9(dd,246Hz/13Hz,C-4'),149.2-151.2(dd,247Hz/13Hz,C-3'),149.9(C-4),154.6(C-6),166.0(C-2)。

[0764] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-9-(丙-2-炔-1-基)-2-(丙硫基)-9H-嘌呤-6-胺盐酸盐(17c.HCl)

[0765] 

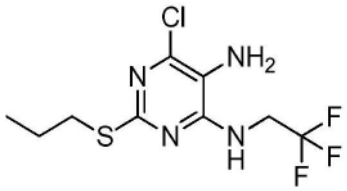
[0766] 向(17c)(200.0mg,0.5mmol)在二乙醚(5mL)中的溶液中逐滴加入HCl在二乙醚中的饱和溶液。将所得的标题化合物的沉淀通过过滤收集,用二乙醚洗涤,并且干燥。

[0767] 收率:99%。

[0768] 熔点:178-180℃。

[0769] 实施例18:N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-2-(丙硫基)-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-6-胺(18c)的合成

[0770] 6-氯-2-(丙硫基)-N^4-(2,2,2-三氟乙基)嘧啶-4,5-二胺(18a)

[0771] 

[0772] 将4,6-二氯-2-(丙硫基)嘧啶-5-胺(0.5g,2.1mmol)溶解于甲醇(2mL)中,并且补充2,2,2-三氟乙胺(625.0mg,6.3mmol)。将反应混合物引入密封容器中并且在100℃加热24小时。将反应混合物在真空下浓缩至干燥后,将残余物通过硅胶柱层析纯化。

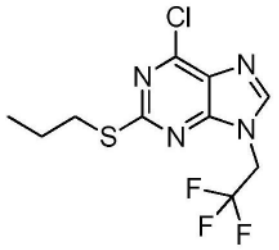
[0773] 收率:76%。

[0774] 熔点:107-109℃。

[0775] ^1H NMR(DMSO-d_6)δ0.95(t,J＝7.4Hz,3H,$SCH_2CH_2CH_3$),1.63(h,J＝7.3Hz,2H,$SCH_2CH_2CH_3$),2.95(t,J＝7.2Hz,2H,$SCH_2CH_2CH_3$),4.29(m,2H,$NHCH_2CF_3$),4.95(s,2H,NH_2),7.53(s,1H,$NHCH_2CF_3$)。

[0776] ^{13}C NMR(DMSO-d_6)δ13.2($SCH_2CH_2CH_3$),22.6($SCH_2CH_2CH_3$),32.1($SCH_2CH_2CH_3$),41.2(q,J＝33Hz,$NHCH_2CF_3$),120.5(C-5),122.7-126.0(m,$NHCH_2CF_3$),138.8(C-6),151.9(C-4),154.8(C-2)。

[0777] 6-氯-2-(丙硫基)-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤(18b)

[0778] 

[0779] 将(18a)(301.0mg,1mmol)在乙酸(2.5mL)和原甲酸三乙酯(2.5mL,15mmol)中的溶液在130℃的温度下在回流下加热2小时。将乙酸和原甲酸三乙酯在真空下蒸馏后,将残余物通过硅胶柱层析纯化。

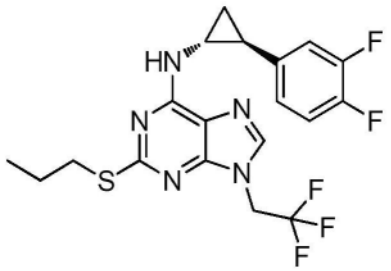
[0780] 收率:48%。

[0781] 熔点:140-143℃。

[0782] ^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ1.00(t,J=7.4Hz,3H,$SCH_2CH_2CH_3$),1.73(h,J=7.3Hz,2H,$SCH_2CH_2CH_3$),3.19(t,J=7.2Hz,2H,$SCH_2CH_2CH_3$),5.27(q,J=9.2Hz,2H,NCH_2CF_3),8.60(s,1H,8-H)。

[0783] ^{13}C NMR(DMSO-d_6)δ13.1($SCH_2CH_2CH_3$),22.0($SCH_2CH_2CH_3$),32.6($SCH_2CH_2CH_3$),43.9(q,J=35Hz,NCH_2CF_3),123.4(q,J=280Hz,NCH_2CF_3),127.6(C-5),146.2(C-8),149.6(C-6),152.9(C-4),165.2(C-2)。

[0784] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-2-(丙硫基)-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-6-胺(18c)

[0785] 

[0786] 向(18b)(156.0mg,0.5mmol)在乙腈(2.5mL)中的溶液中补充(1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙胺(93.0mg,0.55mmol)和三乙胺(0.13mL),然后在90℃在回流下加热1小时。将乙腈和三乙胺在真空下蒸馏后,将残余物通过硅胶柱层析纯化。

[0787] 收率:89%。

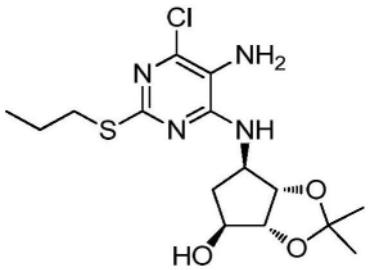
[0788] 熔点:102-104℃。

[0789] ^{1}H NMR($CDCl_3$)δ0.95(t,J=7.4Hz,3H,$SCH_2CH_2CH_3$),1.34(m,2H,NHCH(CH_2)CHPh),1.67(h,J=7.3Hz,2H,$SCH_2CH_2CH_3$),2.11(m,1H,NHCH(CH_2)CHPh),3.03(m,2H,$SCH_2CH_2CH_3$),3.10(bs,1H,NHCH(CH_2)CHPh),4.73(qd,J=8.5Hz/3.1Hz,2H,NCH_2CF_3),6.06(bs,1H,NH),6.99(m,1H,6'-H),7.09(m,2H,2'-H/5'-H),7.70(s,1H,8-H)。

[0790] ^{13}C NMR($CDCl_3$)δ13.4($SCH_2CH_2CH_3$),15.9(NHCH(CH_2)CHPh),22.7($SCH_2CH_2CH_3$),25.2(NHCH(CH_2)CHPh),33.2($SCH_2CH_2CH_3$),33.3(NHCH(CH_2)CHPh),44.0(q,J=36Hz,NCH_2CF_3),115.7(d,J=17Hz,C-2'),116.8(C-5),117.0(d,J=17Hz,C-5'),122.7(C-6'),122.8(q,J=279Hz,CF_3),137.7(C-1'),138.2(C-8),148.0-150.0(dd,J=246Hz/13Hz,C-4'),149.2-151.2(dd,J=247Hz/13Hz,C-3'),150.6(C-4),154.7(C-6),166.8(C-2)。

[0791] 实施例19:(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)氨基)-2-(丙硫基)-9H-嘌呤-9-基)环戊烷-1,2,3-三醇(19d)的合成

[0792] (3aR,4S,6R,6aS)-6-((5-氨基-6-氯-2-(丙硫基)嘧啶-4-基)氨基)-2,2-二甲基四氢-3aH-环戊二烯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯(dioxol)-4-醇(19a)

[0793] 

[0794] 将4,6-二氯-2-(丙硫基)嘧啶-5-胺(0.5g,2.1mmol)溶解于甲醇(2mL)中,并且补充(3aR,4S,6R,6aS)-6-氨基-2,2-二甲基四氢-3aH-环戊二烯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-醇(1.1g,6.3mmol)。将反应混合物引入密封容器中并且在100℃加热12小时。将反应混合物在真空下浓缩至干燥后,将残余物通过硅胶柱层析纯化。

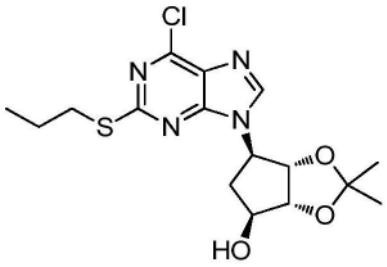
[0795] 收率:90%。

[0796] 熔点:ND。

[0797] ^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ0.96(t,J=7.4Hz,3H,$SCH_2CH_2CH_3$),1.21(s,3H,$C(CH_3)_2$),1.36(s,3H,$C(CH_3)_2$),1.64(h,J=7.4Hz,2H,$SCH_2CH_2CH_3$),1.71(m,1H,5'-H),2.22(m,1H,5'-H),2.98(t,J=7.2Hz,2H,$SCH_2CH_2CH_3$),4.06(bs,1H,4'-H),4.26(bs,1H,6'-H),4.41(d,J=5.9Hz,1H,3a'-H),4.51(d,J=6.0Hz,1H,6a'-H),4.70(s,2H,NH_2),5.27(d,J=3.1Hz,1H,OH),6.63(d,J=7.1Hz,1H,NH)。

[0798] ^{13}C NMR(DMSO-d_6)δ13.3($SCH_2CH_2CH_3$),22.9($SCH_2CH_2CH_3$),24.1($C(CH_3)_2$),26.5($C(CH_3)_2$),32.1($SCH_2CH_2CH_3$),35.9(C-5'),57.2(C-6'),75.3(C-4'),84.5(C-6a'),85.7(3a'),109.7($C(CH_3)_2$),119.7(C-5),136.6(C-6),152.4(C-4),155.9(C-2)。

[0799] (3aR,4S,6R,6aS)-6-(6-氯-2-(丙硫基)-9H-嘌呤-9-基)-2,2-二甲基四氢-3aH-环戊二烯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-醇(19b)

[0800] 

[0801] 将(19a)(375.0mg,1mmol)在乙酸(2.5mL)和原甲酸三乙酯(2.5mL,15mmol)中的溶液在130℃的温度下在回流下加热10小时。将乙酸和原甲酸三乙酯在真空下蒸馏后,将残余物通过硅胶柱层析纯化。

[0802] 收率:23%。

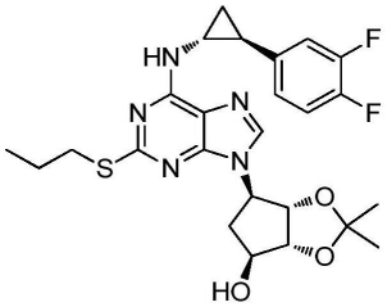
[0803] 熔点:ND。

[0804] ^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ1.02(t,J=7.4Hz,3H,$SCH_2CH_2CH_3$),1.25(s,3H,$C(CH_3)_2$),1.45(s,3H,$C(CH_3)_2$),1.75(h,J=7.2Hz,2H,$SCH_2CH_2CH_3$),2.25(m,1H,5'-H),2.51(m,1H,5'-H),

3.16(t,J＝7.2Hz,2H,$SCH_2CH_2CH_3$),4.18(bs,1H,4'-H),4.56(d,J＝6.2Hz,1H,3a'-H),4.86(m,1H,6'-H),5.04(dd,J＝6.1Hz/1.9Hz,1H,6a'-H),5.47(bs,1H,OH),8.59(s,1H,8-H)。

[0805] ^{13}C NMR(DMSO-d_6)δ13.3($SCH_2CH_2CH_3$),22.2($SCH_2CH_2CH_3$),24.3($C(CH_3)_2$),26.6($C(CH_3)_2$),32.7($SCH_2CH_2CH_3$),36.4(C-5'),60.4(C-6'),74.6(C-4'),83.9(C-6a'),86.1(C-3a'),110.9($C(CH_3)_2$),128.1(C-5),146.0(C-8),148.9(C-6),152.7(C-4),163.9(C-2)。

[0806] (3aR,4S,6R,6aS)-6-(6-(((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)氨基)-2-(丙硫基)-9H-嘌呤-9-基)-2,2-二甲基四氢-3aH-环戊二烯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-醇(19c)

[0807] 

[0808] 向(19b)(193.0mg,0.5mmol)在乙腈(2.5mL)中的溶液中补充(1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙胺(93.0mg,0.55mmol)和三乙胺(0.13mL),然后在90℃在回流下加热1小时。将乙腈和三乙胺在真空下蒸馏后,将残余物通过硅胶柱层析纯化。

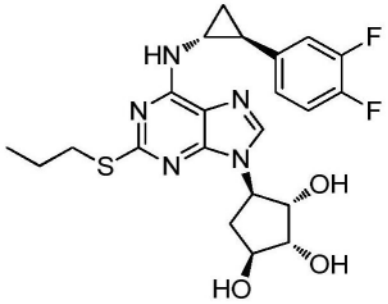
[0809] 收率:91%。

[0810] 熔点:ND。

[0811] ^{1}H NMR($CDCl_3$)δ0.90(t,J＝7.4Hz,3H,$SCH_2CH_2CH_3$),1.32(s,3H,$C(CH_3)_2$),1.34(m,2H,$NHCH(CH_2)CHPh$),1.51(s,3H,$C(CH_3)_2$),1.61(h,J＝7.3Hz,2H,$SCH_2CH_2CH_3$),2.09(m,1H,$NHCH(CH_2)CHPh$),2.13(m,1H,5"-H),2.96(m,3H,5"-H/$SCH_2CH_2CH_3$),3.13(bs,1H,$NHCH(CH_2)CHPh$),4.42(m,1H,4"-H),4.74(m,1H,6"-H),4.79(d,J＝5.3Hz,1H,3a"-H),4.98(d,J＝5.3Hz,1H,6a"-H),5.99(bs,1H,OH),6.03(bs,1H,NH),6.93(m,1H,6'-H),7.05(m,2H,2'-H/5'-H),7.67(s,1H,8-H)。

[0812] ^{13}C NMR($CDCl_3$)δ13.3($SCH_2CH_2CH_3$),16.2($NHCH(CH_2)CHPh$),22.6($SCH_2CH_2CH_3$),24.5($C(CH_3)_2$),25.2($NHCH(CH_2)CHPh$),27.1($C(CH_3)_2$),33.2($SCH_2CH_2CH_3$),33.3($NHCH(CH_2)CHPh$),38.8(C-5"),64.0(C-6"),76.0(C-4"),86.2(C-6a"),88.0(C-3a"),111.4($C(CH_3)_2$),115.3(d,J＝17Hz,C-2'),117.0(d,J＝17Hz,C-5'),118.3(C-5),122.4(C-6'),137.7(C-1'),139.8(C-8),148.0-150.0(dd,246Hz/13Hz,C-4'),149.3-151.3(dd,247Hz/13Hz,C-3'),150.5(C-4),154.7(C-6),165.7(C-2)。

[0813] (1S,2R,3S,4R)-4-(6-(((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)氨基)-2-(丙硫基)-9H-嘌呤-9-基)环戊烷-1,2,3-三醇(19d)

[0814] 

[0815] 将(19c)(259.0mg,0.5mmol)在甲醇(2mL)和12N HCl(1mL)中的溶液在室温搅拌2小时。将溶剂在真空下蒸馏后,将残余物通过硅胶柱层析纯化。

[0816] 收率:76%。

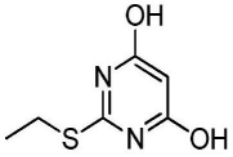
[0817] 熔点:92-94℃。

[0818] ^{1}H NMR($CDCl_3$)δ0.87(t,J=7.3Hz,3H,$SCH_2CH_2CH_3$),1.34(m,2H,NHCH(CH_2)CHPh),1.59(h,J=7.3Hz,2H,$SCH_2CH_2CH_3$),2.10(m,1H,NHCH(CH_2)CHPh),2.14(m,1H,5”-H),2.71(bs,1H,3”-OH),2.83(m,1H,$SCH_2CH_2CH_3$),2.98(m,2H,5”-H/$SCH_2CH_2CH_3$),3.12(bs,1H,NHCH(CH_2)CHPh),4.14(m,1H,3”-H),4.27(m,1H,1”-H),4.47(bs,1H,2”-OH),4.56(m,1H,4”-H),4.76(m,1H,2”-H),4.98(bs,1H,1”-OH),6.16(bs,1H,NH),6.93(m,1H,6’-H),7.04(m,2H,2’-H/5’-H),7.59(s,1H,8-H)。

[0819] ^{13}C NMR($CDCl_3$)δ13.2($SCH_2CH_2CH_3$),16.2(NHCH(CH_2)CHPh),22.5($SCH_2CH_2CH_3$),25.2(NHCH(CH_2)CHPh),33.1($SCH_2CH_2CH_3$),33.3(NHCH(CH_2)CHPh),35.8(C-5”),61.5(C-4”),74.8(C-1”),76.9(C-2”),78.0(C-3”),115.3(d,J=17Hz,C-2’),117.0(d,J=17Hz,C-5’),118.3(C-5),122.3(C-6’),137.8(C-1’),139.0(C-8),148.0-150.0(dd,246Hz/13Hz,C-4’),149.3-151.3(dd,247Hz/13Hz,C-3’),149.3(C-4),154.6(C-6),165.8(C-2)。

[0820] 实施例20:N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-2-(乙硫基)-9-甲基-9H-嘌呤-6-胺(20c)的合成

[0821] 2-(乙硫基)嘧啶-4,6-二醇(20e)

[0822] 

[0823] 将2-硫代巴比妥酸(2.5g,17.4mmol)溶解于KOH 10%(25mL)中,并且补充碘乙烷(1.63mL,20.0mmol)。将反应混合物引入密封容器中并且在80℃加热1小时。在冰浴上冷却至5℃后,通过加入6N盐酸将混合物酸化,并且将所得沉淀过滤掉并且用二乙醚洗涤。

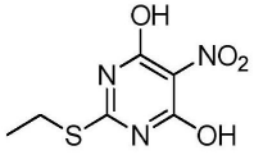
[0824] 收率:69%。

[0825] 熔点:>300℃。

[0826] ^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ1.28(t,J=7.3Hz,3H,CH_3),3.08(q,J=7.3Hz,2H,SCH_2),5.12(s,1H,CH),11.68(bs,2H,OH)。

[0827] ^{13}C NMR(DMSO-d_6)δ14.6(SCH_3),24.0(CH_2),85.6(CH),158.1(C-4/C-6),162.8(C-2)。

[0828] 2-(乙硫基)-5-硝基嘧啶-4,6-二醇(20f)

[0829] 

[0830] 向在冰浴上于5℃冷却的6mL乙酸中加入发烟硝酸(2.5mL)和(20e)(1.8g,10.5mmol)。在室温搅拌1小时后,将混合物在冰浴上于5℃冷却,加入水(50mL)并且将所得沉淀过滤掉。

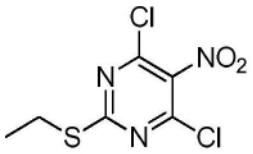
[0831] 收率:69%。

[0832] 熔点:210-213℃(分解)。

[0833] ^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ1.31(t,J=7.3Hz,3H,CH_3),3.17(q,J=7.3Hz,2H,SCH_2)。

[0834] ^{13}C NMR(DMSO-d_6)δ14.4(CH_3),24.7(SCH_2),117.4(C-5),158.9(C-4/C-6),164.0(C-2)。

[0835] 4,6-二氯-2-(乙硫基)-5-硝基嘧啶(20g)

[0836] 

[0837] 向在冰浴上于5℃冷却的(20f)(1.5g,6.9mmol)在$POCl_3$(10mL)中的溶液中逐滴加入2,6-二甲基吡啶(2.5mL)。在80℃搅拌2小时后,将混合物倒在碎冰上并且用乙酸乙酯(3x50mL)萃取。将有机层用水和碳酸氢钠饱和水溶液洗涤,并且将乙酸乙酯在真空下蒸发至干燥。将所得油状残余物在不进行进一步纯化的情况下用于下一个步骤(20h)。

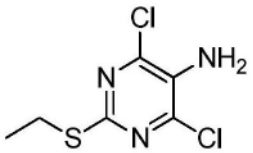
[0838] 收率:85%。

[0839] 熔点:油状物。

[0840] ^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ1.35(t,J=7.3Hz,3H,CH_3),3.18(q,J=7.3Hz,2H,SCH_2)。

[0841] ^{13}C NMR(DMSO-d_6)δ14.0(CH_3),25.3(SCH_2),149.1(C-4/C-6),154.5(C-5),165.4(C-2)。

[0842] 4,6-二氯-2-(乙硫基)嘧啶-5-胺(20h)

[0843] 

[0844] 向(20g)(1.0g,3.9mmol)在甲醇(10mL)和乙酸(4mL)中的溶液中加入铁粉(1.07g,19.5mmol)。在室温搅拌1小时后,加入乙酸乙酯(50mL)并且过滤悬浮液。将滤液用水和碳酸氢钠饱和水溶液洗涤,并且将有机层在真空下蒸发至干燥。将水加至残余物上,并且将所得沉淀过滤掉。

[0845] 收率:86%。

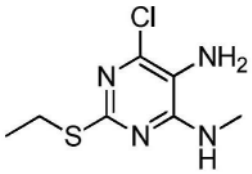
[0846] 熔点:48-50℃。

[0847] ^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ1.28(t,J=7.3Hz,3H,CH_3),3.02(q,J=7.3Hz,2H,SCH_2),5.90(s,2H,NH_2)。

[0848] ^{13}C NMR(DMSO-d_6)δ14.3(CH_3),24.9(SCH_2),133.5(C-5),143.7(C-4/C-6),153.8

(C-2)。

[0849] 6-氯-2-(乙硫基)-N^4-甲基嘧啶-4,5-二胺(20a)

[0850] 

[0851] 将4,6-二氯-2-(乙硫基)嘧啶-5-胺(20h)(0.5g,2.2mmol)溶解于甲醇(2mL)中,并且补充甲胺(33%w/w)在甲醇中的溶液(0.80mL,6.6mmol)。将反应混合物引入密封容器中并且在100℃加热1小时。将反应混合物在真空下浓缩至干燥后,将残余物通过硅胶柱层析纯化。

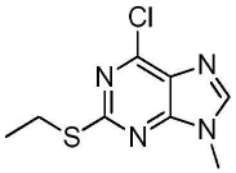
[0852] 收率:87%。

[0853] 熔点:112-114℃。

[0854] ^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ1.27(t,J=7.2Hz,3H,CH_3),2.87(d,J=3.8Hz,3H,$NHCH_3$),2.97(q,J=7.2Hz,2H,SCH_2),4.70(s,2H,NH_2),7.00(s,1H,NH)。

[0855] ^{13}C NMR(DMSO-d_6)δ14.9(CH_3),24.5(SCH_2),27.8($NHCH_3$),120.1(C-5),137.2(C-6),153.3(C-4),155.4(C-2)。

[0856] 6-氯-2-(乙硫基)-9-甲基-9H-嘌呤(20b)

[0857] 

[0858] 将(20a)(219.0mg,1mmol)在乙酸(2.5mL)和原甲酸三乙酯(2.5mL,15mmol)中的溶液在130℃的温度下在回流下加热1小时。将乙酸和原甲酸三乙酯在真空下蒸馏后,将残余物通过硅胶柱层析纯化。

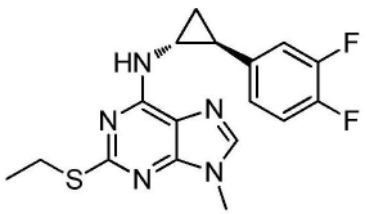
[0859] 收率:86%。

[0860] 熔点:89-100℃。

[0861] ^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ1.37(t,J=7.3Hz,3H,CH_3),3.20(q,J=7.3Hz,2H,SCH_2),3.79(s,3H,NCH_3),8.48(s,1H,CH)。

[0862] ^{13}C NMR(DMSO-d_6)δ14.3(CH_3),25.2(SCH_2),30.0(NCH_3),127.9(C-5),147.0(C-8),148.8(C-6),153.2(C-4),163.8(C-2)。

[0863] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-2-(乙硫基)-9-甲基-9H-嘌呤-6-胺(20c)

[0864] 

[0865] 向(20b)(114.0mg,0.5mmol)在乙腈(2.5mL)中的溶液中补充(1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙胺(93.0mg,0.55mmol)和三乙胺(0.13mL),然后在90℃在回流下加热1小时。将

乙腈和三乙胺在真空下蒸馏后,将残余物通过硅胶柱层析纯化。

[0866] 收率:89%。

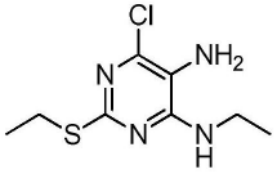
[0867] 熔点:116-118.5℃。

[0868] ^{1}H NMR($CDCl_3$)δ1.25(t,J=7.3Hz,3H,CH_3),1.32(m,2H,NHCH(CH_2)CHPh),2.09(ddd,J=9.5Hz/6.3Hz/3.2Hz,1H,NHCH(CH_2)CHPh),3.02(m,2H,SCH_2),3.12(bs,1H,NHCH(CH_2)CHPh),3.76(s,3H,NCH_3),5.96(bs,1H,NH),6.97(m,1H,6'-H),7.07(m,2H,2'-H/5'-H),7.60(s,1H,8-H)。

[0869] ^{13}C NMR($CDCl_3$)δ14.9(CH_3),16.3(NHCH(CH_2)CHPh),25.4(NHCH(CH_2)CHPh),25.7(SCH_2),29.8(NCH_3),33.5(NHCH(CH_2)CHPh),115.6(d,J=17Hz,C-2'),117.1(d,J=17Hz,C-5'),117.6(C-5),122.7(C-6'),138.1(C-1'),139.7(C-8),148.0-150.0(dd,J=246Hz/13Hz,C-4'),149.3-151.3(dd,J=247Hz/13Hz,C-3'),150.9(C-4),154.7(C-6),165.6(C-2)。

[0870] 实施例21:N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-9-乙基-2-(乙硫基)-9H-嘌呤-6-胺(21c)的合成

[0871] 6-氯-N^4-乙基-2-(乙硫基)嘧啶-4,5-二胺(21a)

[0872] 

[0873] 将4,6-二氯-2-(乙硫基)嘧啶-5-胺(20h)(0.5g,2.2mmol)溶解于乙胺(2.0M)在甲醇中的溶液(3.3mL,6.6mmol)中。将反应混合物引入密封容器中并且在100℃加热1小时。将反应混合物在真空下浓缩至干燥后,将残余物通过硅胶柱层析纯化。

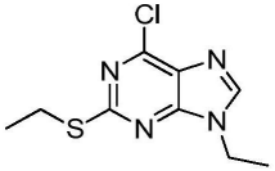
[0874] 收率:91%。

[0875] 熔点:93-95℃。

[0876] ^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ1.16(t,J=7.2Hz,3H,$NHCH_2CH_3$),1.27(t,J=7.2Hz,3H,SCH_2CH_3),2.96(q,J=7.2Hz,2H,SCH_2CH_3),3.38(p,J=6.1Hz,2H,$NHCH_2CH_3$),4.74(s,2H,NH_2),6.93(s,1H,NH)。

[0877] ^{13}C NMR(DMSO-d_6)δ14.4($NHCH_2CH_3$),15.0(SCH_2CH_3),24.5(SCH_2CH_3),35.8($NHCH_2CH_3$),119.9(C-5),137.3(C-6),152.6(C-4),155.2(C-2)。

[0878] 6-氯-9-乙基-2-(乙硫基)-9H-嘌呤(21b)

[0879] 

[0880] 将(21a)(233.0mg,1mmol)在乙酸(2.5mL)和原甲酸三乙酯(2.5mL,15mmol)中的溶液在130℃的温度下在回流下加热1小时。将乙酸和原甲酸三乙酯在真空下蒸馏后,将残余物通过硅胶柱层析纯化。

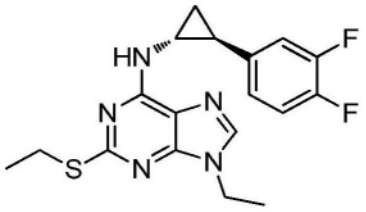
[0881] 收率:91%。

[0882] 熔点:64-66℃。

[0883] ^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ1.37(t,J＝7.3Hz,3H,SCH_2CH_3),1.45(t,J＝7.3Hz,3H,NCH_2CH_3),3.19(q,J＝7.3Hz,2H,SCH_2),4.25(q,J＝7.3Hz,2H,NCH_2),8.56(s,1H,CH)。

[0884] ^{13}C NMR(DMSO-d_6)δ14.3(SCH_2CH_3),14.7(NCH_2CH_3),25.2(SCH_2),39.0(NCH_2),128.1(C-5),146.1(C-8),148.9(C-6),152.7(C-4),163.7(C-2)。

[0885] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-9-乙基-2-(乙硫基)-9H-嘌呤-6-胺(21c)

[0886] 

[0887] 向(21b)(121.0mg,0.5mmol)在乙腈(2.5mL)中的溶液中补充(1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙胺(93.0mg,0.55mmol)和三乙胺(0.13mL),然后在90℃在回流下加热1小时。将乙腈和三乙胺在真空下蒸馏后,将残余物通过硅胶柱层析纯化。

[0888] 收率:96%。

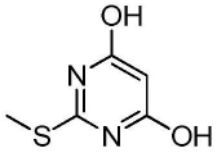
[0889] 熔点:107.5-109.5℃。

[0890] ^{1}H NMR(CDCl$_3$)δ1.26(t,J＝7.3Hz,3H,SCH_2CH_3),1.32(m,2H,NHCH(CH_2)CHPh),1.50(t,J＝7.3Hz,3H,NCH_2CH_3),2.08(ddd,J＝9.5Hz/6.4Hz/3.3Hz,1H,NHCH(CH_2)CHPh),3.03(m,2H,SCH_2CH_3),3.11(bs,1H,NHCH(CH_2)CHPh),4.19(q,J＝7.3Hz,2H,NCH_2CH_3),5.94(bs,1H,NH),6.98(m,1H,6'-H),7.08(m,2H,2'-H/5'-H),7.63(s,1H,8-H)。

[0891] ^{13}C NMR(CDCl$_3$)δ14.9(SCH_2CH_3),15.7(NCH_2CH_3),16.3(NHCH(CH_2)CHPh),25.4(NHCH(CH_2)CHPh),25.7(SCH_2CH_3),33.5(NHCH(CH_2)CHPh),38.8(NCH_2CH_3),115.7(d,J＝17Hz,C-2'),117.0(d,J＝17Hz,C-5'),117.8(C-5),122.8(C-6'),138.1(C-1'),138.6(C-8),148.0-150.0(dd,J＝246Hz/13Hz,C-4'),149.3-151.3(dd,J＝247Hz/13Hz,C-3'),150.4(C-4),154.7(C-6),165.3(C-2)。

[0892] 实施例22:N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-9-甲基-2-(甲硫基)-9H-嘌呤-6-胺(22c)的合成

[0893] 2-(甲硫基)嘧啶-4,6-二醇(22e)

[0894] 

[0895] 将2-硫代巴比妥酸(2,5g,17.4mmol)溶解于KOH 10%(25mL)中,并且补充碘甲烷(1.25mL,20.0mmol)。将反应混合物引入密封容器中并且在80℃加热1小时。在冰浴上冷却至5℃后,通过加入6N盐酸将混合物酸化,并且将所得沉淀过滤掉并且用二乙醚洗涤。

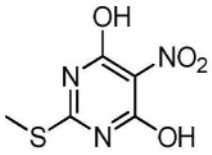
[0896] 收率:77%。

[0897] 熔点:>300℃。

[0898] ^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ2.46(s,3H,SCH_3),5.13(s,1H,CH),11.71(bs,2H,OH)。

[0899] ^{13}C NMR(DMSO-d_6)δ12.7(SCH_3),85.5(CH),158.9(C-4/C-6),163.5(C-2)。

[0900] 2-(甲硫基)-5-硝基嘧啶-4,6-二醇(22f)

[0901] 

[0902] 向在冰浴上于5℃冷却的6mL乙酸中加入发烟硝酸(2.5mL)和(22e)(2.0g,12.6mmol)。在室温搅拌1小时后,将混合物在冰浴上于5℃冷却,加入水(50mL)并且将所得沉淀过滤掉。

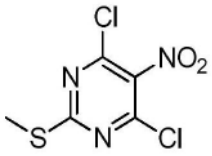
[0903] 收率:67%。

[0904] 熔点:220-221℃(分解)。

[0905] ^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ2.56(s,3H,SCH_3)。

[0906] ^{13}C NMR(DMSO-d_6)δ13.2(SCH_3),117.4(C-5),158.7(C-4/C-6),164.6(C-2)。

[0907] 4,6-二氯-2-(甲硫基)-5-硝基嘧啶(22g)

[0908] 

[0909] 向在冰浴上于5℃冷却的(22f)(1.5g,7.4mmol)在$POCl_3$(10mL)中的溶液中逐滴加入2,6-二甲基吡啶(2.5mL)。在80℃搅拌2小时后,将混合物倒在碎冰上并且将所得沉淀过滤掉。

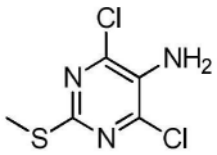
[0910] 收率:92%。

[0911] 熔点:63-64℃。

[0912] ^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ2.56(s,3H,SCH_3)。

[0913] ^{13}C NMR(DMSO-d_6)δ13.5(SCH_3),149.0(C-4/C-6),154.5(C-5),166.1(C-2)。

[0914] 4,6-二氯-2-(甲硫基)嘧啶-5-胺(22h)

[0915] 

[0916] 向(22g)(1.0g,4.2mmol)在甲醇(10mL)和乙酸(4mL)中的溶液中加入铁粉(1,07g,19.5mmol)。在室温搅拌1小时后,加入乙酸乙酯(50mL)并且过滤悬浮液。将滤液用水和碳酸氢钠饱和水溶液洗涤,并且将有机层在真空下蒸发至干燥。将水加至残余物上,并且将所得沉淀过滤掉。

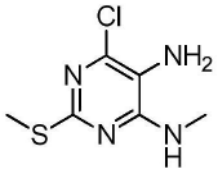
[0917] 收率:95%。

[0918] 熔点:105-108℃。

[0919] ^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ2.45(s,3H,SCH_3),5.90(s,2H,NH_2)。

[0920] ^{13}C NMR(DMSO-d_6)δ13.8(SCH_3),133.4(C-5),143.7(C-4/C-6),154.4(C-2)。

[0921] 6-氯-N^4-甲基-2-(甲硫基)嘧啶-4,5-二胺(22a)

[0922] 

[0923] 将4,6-二氯-2-(甲硫基)嘧啶-5-胺(22h)(0.5g,2.4mmol)溶解于甲醇(2mL)中,并且补充甲胺(33%w/w)在甲醇中的溶液(0.87mL,7.2mmol)。将反应混合物引入密封容器中并且在100℃加热1小时。将反应混合物在真空下浓缩至干燥后,将残余物通过硅胶柱层析纯化。

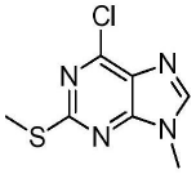
[0924] 收率:82%。

[0925] 熔点:141-143℃。

[0926] ^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ2.38(s,3H,SCH_3),2.88(d,J=3.0Hz,3H,$NHCH_3$),4.70(s,2H,NH_2),7.01(s,1H,NH)。

[0927] ^{13}C NMR(DMSO-d_6)δ13.5(SCH_3),27.8($NHCH_3$),120.1(C-5),137.2(C-6),153.3(C-4),155.9(C-2)。

[0928] 6-氯-9-甲基-2-(甲硫基)-9H-嘌呤(22b)

[0929] 

[0930] 将(22a)(205.0mg,1mmol)在乙酸(2.5mL)和原甲酸三乙酯(2.5mL,15mmol)中的溶液在130℃的温度下在回流下加热1小时。将乙酸和原甲酸三乙酯在真空下蒸馏后,将残余物通过硅胶柱层析纯化。

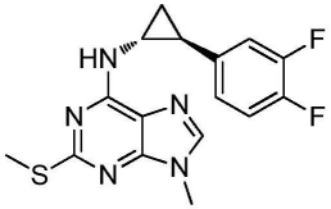
[0931] 收率:92%。

[0932] 熔点:140-142℃。

[0933] ^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ2.61(s,3H,SCH_3),3.80(s,3H,NCH_3),8.49(s,1H,CH)。

[0934] ^{13}C NMR(DMSO-d_6)δ14.1(SCH_3),30.0(NCH_3),127.9(C-5),147.0(C-8),148.8(C-6),153.2(C-4),164.4(C-2)。

[0935] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-9-甲基-2-(甲硫基)-9H-嘌呤-6-胺(22c)

[0936] 

[0937] 向(22b)(107.0mg,0.5mmol)在乙腈(2.5mL)中的溶液中补充(1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙胺(93.0mg,0.55mmol)和三乙胺(0.13mL),然后在90℃在回流下加热1小时。将乙腈和三乙胺在真空下蒸馏后,将残余物通过硅胶柱层析纯化。

[0938] 收率:80%。

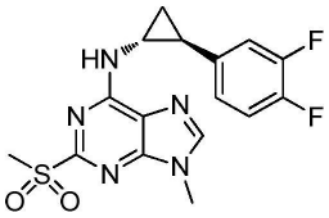
[0939] 熔点:156-159℃。

[0940] ^{1}H NMR(CDCl$_3$)δ1.33(m,2H,NHCH(CH$_2$)CHPh),2.09(m,1H,NHCH(CH$_2$)CHPh),2.45(s,3H,SCH$_3$),3.12(bs,1H,NHCH(CH$_2$)CHPh),3.77(s,3H,NCH$_3$),5.95(bs,1H,NH),7.00(m,1H,6'-H),7.09(m,2H,2'-H/5'-H),7.60(s,1H,8-H)。

[0941] ^{13}C NMR(CDCl$_3$)δ14.5(SCH$_3$),16.1(NHCH(CH$_2$)CHPh),25.4(NHCH(CH$_2$)CHPh),29.8(NCH$_3$),33.4(NHCH(CH$_2$)CHPh),115.9(d,J=17Hz,C-2'),117.0(d,J=17Hz,C-5'),117.5(C-5),122.9(C-6'),137.9(C-1'),139.7(C-8),148.0-150.0(dd,J=246Hz/13Hz,C-4'),149.3-151.3(dd,J=247Hz/13Hz,C-3'),151.0(C-4),154.7(C-6),166.0(C-2)。

[0942] 实施例23:N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-9-甲基-2-丙氧基-9H-嘌呤-6-胺盐酸盐(23t.HCl)的合成

[0943] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-9-甲基-2-(甲磺酰基)-9H-嘌呤-6-胺(23q)

[0944] 

[0945] 将(22c)(125.0mg,0.36mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液在冰浴上冷却至5℃,并且补充3-氯过苯甲酸(140.0mg,0.80mmol)。在室温搅拌4小时后,将混合物用0.1M NaOH溶液(2x 10mL)洗涤。将有机层干燥,过滤,并且将二氯甲烷在真空下蒸发至干燥。将残余物悬浮于乙酸乙酯中并且过滤掉。

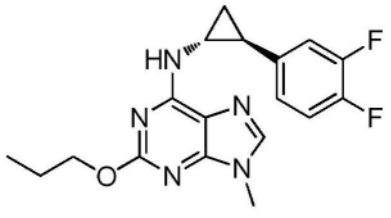
[0946] 收率:88%。

[0947] 熔点:206-208.5℃。

[0948] ^{1}H NMR(CDCl$_3$)δ1.38(m,2H,NHCH(CH$_2$)CHPh),2.17(td,J=8.0Hz/3.3Hz,1H,NHCH(CH$_2$)CHPh),3.08(bs,1H,NHCH(CH$_2$)CHPh),3.19(s,3H,SO$_2$CH$_3$),3.91(s,3H,NCH$_3$),6.49(bs,1H,NH),7.11(m,3H,2'-H/5'-H/6'-H),7.88(s,1H,8-H)。

[0949] ^{13}C NMR(CDCl$_3$)δ15.7(NHCH(CH$_2$)CHPh),25.4(NHCH(CH$_2$)CHPh),30.5(NCH$_3$),33.1(NHCH(CH$_2$)CHPh),39.4(SO$_2$CH$_3$),115.8(d,J=16Hz,C-2'),117.3(d,J=17Hz,C-5'),120.9(C-5),123.3(C-6'),137.3(C-1'),143.0(C-8),148.5-149.9(dd,J=247Hz/12Hz,C-4'),149.7-151.1(dd,J=248Hz/13Hz,C-3'),149.2(C-4),155.7(C-6)。

[0950] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-9-甲基-2-丙氧基-9H-嘌呤-6-胺(23t)

[0951] 

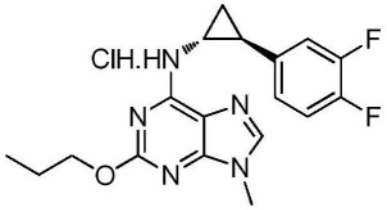
[0952] 在冰浴上将钠溶解于丙-1-醇(3mL)中,并且加入(23q)(150.0mg,0.40mmol)。在室温搅拌3小时后,将混合物在水(50mL)和二氯甲烷(2x 50mL)之间分配。将合并的有机层干燥,并且在真空下蒸发至干燥。将残余物通过硅胶柱层析纯化,并且将所得油状物在不进行进一步纯化的情况下用于下一个步骤(23t.HCl)。

[0953] 收率:73%。

[0954] ^{1}H NMR($CDCl_3$)δ0.94(t,J=7.5Hz,3H,$OCH_2CH_2CH_3$),1.30(dt,J=7.5Hz/6.2Hz,1H,NHCH(CH_2)CHPh),1.39(ddd,J=9.7Hz/5.9Hz/4.7Hz,1H,NHCH(CH_2)CHPh),1.75(h,J=7.3Hz,2H,$OCH_2CH_2CH_3$),2.10(m,1H,NHCH(CH_2)CHPh),3.16(bs,1H,NHCH(CH_2)CHPh),3.74(s,3H,NCH_3),4.18(m,2H,$OCH_2CH_2CH_3$),6.86(bs,1H,NH),6.94(m,1H,6'-H),7.07(m,2H,2'-H/5'-H),7.57(s,1H,8-H)。

[0955] ^{13}C NMR($CDCl_3$)δ10.5($OCH_2CH_2CH_3$),16.2(NHCH(CH_2)CHPh),22.4($OCH_2CH_2CH_3$),25.1(NHCH(CH_2)CHPh),29.8(NCH_3),33.6(NHCH(CH_2)CHPh),69.3($OCH_2CH_2CH_3$),115.4(C-5),115.7(C-2'),117.0(C-5'),122.6(C-6'),138.3(C-1'),139.1(C-8),148.0-149.9(C-4'),149.4-151.3(C-3'),151.7(C-4),156.1(C-6),162.6(C-2)。

[0956] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-9-甲基-2-丙氧基-9H-嘌呤-6-胺盐酸盐(23t.HCl)

[0957] 

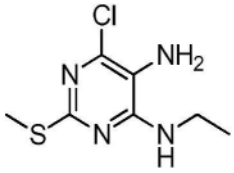
[0958] 向(23t)(90.0mg,0.25mmol)在二乙醚(5mL)中的溶液中逐滴加入HCl在二乙醚中的饱和溶液。将所得的标题化合物的沉淀通过过滤收集,用二乙醚洗涤,并且干燥。

[0959] 收率:95%。

[0960] 熔点:199-202℃。

[0961] 实施例24:N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-9-乙基-2-(甲硫基)-9H-嘌呤-6-胺(24c)的合成

[0962] 6-氯-N^4-乙基-2-(甲硫基)嘧啶-4,5-二胺(24a)

[0963] 

[0964] 将4,6-二氯-2-(甲硫基)嘧啶-5-胺(22h)(0.5g,2.4mmol)溶解于乙胺(2.0M)在甲醇中的溶液(3.6mL,7.2mmol)中。将反应混合物引入密封容器中并且在100℃加热1小时。将反应混合物在真空下浓缩至干燥后,将残余物通过硅胶柱层析纯化。

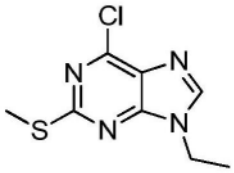
[0965] 收率:86%。

[0966] 熔点:120-122℃。

[0967] ^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ1.16(t,J=7.2Hz,3H,CH_3),2.37(s,3H,SCH_3),3.38(qd,J=7.2Hz/5.3Hz,2H,NCH_2),4.76(s,2H,NH_2),6.94(t,J=4.8Hz,1H,NH)。

[0968] ^{13}C NMR(DMSO-d_6)δ13.5(SCH_3),14.3(CH_3),35.7(NCH_2),119.8(C-5),137.2(C-6),152.4(C-4),155.7(C-2)。

[0969] 6-氯-9-乙基-2-(甲硫基)-9H-嘌呤(24b)

[0970] 

[0971] 将(24a)(219.0mg,1mmol)在乙酸(2.5mL)和原甲酸三乙酯(2.5mL,15mmol)中的溶液在130℃的温度下在回流下加热1小时。将乙酸和原甲酸三乙酯在真空下蒸馏后,将残余物通过硅胶柱层析纯化。

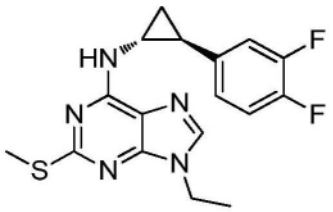
[0972] 收率:77%。

[0973] 熔点:99.5-101.5℃。

[0974] ^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ1.45(t,J=7.3Hz,3H,CH_3),2.60(s,3H,SCH_3),4.25(q,J=7.3Hz,2H,NCH_2),8.57(s,1H,CH)。

[0975] ^{13}C NMR(DMSO-d_6)δ14.1(SCH_3),14.7(CH_3),39.0(NCH_2),128.0(C-5),146.0(C-8),148.8(C-6),152.7(C-4),164.3(C-2)。

[0976] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-9-乙基-2-(甲硫基)-9H-嘌呤-6-胺(24c)

[0977] 

[0978] 向(24b)(114.0mg,0.5mmol)在乙腈(2.5mL)中的溶液中补充(1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙胺(93.0mg,0.55mmol)和三乙胺(0.13mL),然后在90℃在回流下加热1小时。将乙腈和三乙胺在真空下蒸馏后,将残余物通过硅胶柱层析纯化。

[0979] 收率:38%。

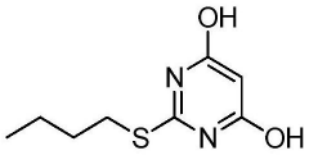
[0980] 熔点:126-127.5℃。

[0981] ^{1}H NMR($CDCl_3$)δ1.31(td,J=8.0Hz/6.9Hz/4.0Hz,2H,NHCH(CH_2)CHPh),1.51(t,J=7.3Hz,3H,CH_3),2.08(td,J=8.1Hz/6.7Hz/3.2Hz,1H,NHCH(CH_2)CHPh),2.45(s,3H,SCH_3),3.11(bs,1H,NHCH(CH_2)CHPh),4.20(q,J=7.3Hz,2H,NCH_2),5.97(bs,1H,NH),7.01(m,1H,6'-H),7.10(m,2H,2'-H/5'-H),7.64(s,1H,8-H)。

[0982] ^{13}C NMR($CDCl_3$)δ14.6(SCH_3),15.6(CH_3),16.1(NHCH(CH_2)CHPh),25.4(NHCH(CH_2)CHPh),33.4(NHCH(CH_2)CHPh),38.8(NCH_2),115.9(d,J=17Hz,C-2'),117.0(d,J=17Hz,C-5'),117.7(C-5),123.0(C-6'),138.0(C-1'),138.6(C-8),148.0-150.0(dd,J=246Hz/13Hz,C-4'),149.3-151.3(dd,J=247Hz/13Hz,C-3'),150.4(C-4),154.7(C-6),165.8(C-2)。

[0983] 实施例25:2-(丁硫基)-N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-9-甲基-9H-嘌呤-6-胺(25c)的合成

[0984] 2-(丁硫基)嘧啶-4,6-二醇(25e)

[0985] 

[0986] 将2-硫代巴比妥酸(2.5g,17.4mmol)溶解于KOH 10％(25mL)中,并且补充碘丁烷(2.27mL,20.0mmol)。将反应混合物引入密封容器中并且在80℃加热1小时。在冰浴上冷却至5℃后,通过加入6N盐酸将混合物酸化,并且将所得沉淀过滤掉并且用二乙醚洗涤。

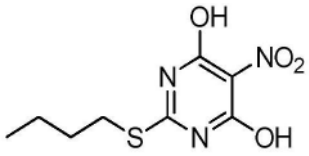
[0987] 收率:72％。

[0988] 熔点:>300℃。

[0989] ^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ0.90(t,J＝7.4Hz,3H,$SCH_2CH_2CH_2CH_3$),1.38(h,J＝7.4Hz,2H,$SCH_2CH_2CH_2CH_3$),1.60(p,J＝7.4Hz,2H,$SCH_2CH_2CH_2CH_3$),3.09(t,J＝7.3Hz,2H,$SCH_2CH_2CH_2CH_3$),5.12(s,1H,CH),11.64(bs,2H,OH)。

[0990] ^{13}C NMR(DMSO-d_6)δ13.5($SCH_2CH_2CH_2CH_3$),21.3($SCH_2CH_2CH_2CH_3$),29.2($SCH_2CH_2CH_2CH_3$),30.8($SCH_2CH_2CH_2CH_3$),85.6(CH),158.1(C-4/C-6),162.9(C-2)。

[0991] 2-(丁硫基)-5-硝基嘧啶-4,6-二醇(25f)

[0992] 

[0993] 向在冰浴上于5℃冷却的6mL乙酸中加入发烟硝酸(2.5mL)和(25e)(2.0g,10.0mmol)。在室温搅拌1小时后,将混合物在冰浴上于5℃冷却,加入水(50mL)并且将所得沉淀过滤掉。

[0994] 收率:68％。

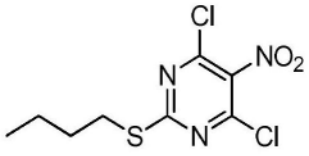
[0995] 熔点:178-179.5℃(分解)。

[0996] ^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ0.90(t,J＝7.4Hz,3H,$SCH_2CH_2CH_2CH_3$),1.39(h,J＝7.4Hz,2H,$SCH_2CH_2CH_2CH_3$),1.63(p,J＝7.4Hz,2H,$SCH_2CH_2CH_2CH_3$),3.18(t,J＝7.3Hz,2H,$SCH_2CH_2CH_2CH_3$)。

[0997] ^{13}C NMR(DMSO-d_6)δ13.5($SCH_2CH_2CH_2CH_3$),21.2

[0998] ($SCH_2CH_2CH_2CH_3$),29.9($SCH_2CH_2CH_2CH_3$),30.5($SCH_2CH_2CH_2CH_3$),117.5(C-5),158.9(C-4/C-6),164.2(C-2)。

[0999] 2-(丁硫基)-4,6-二氯-5-硝基嘧啶(25g)

[1000] 

[1001] 向在冰浴上于5℃冷却的(25f)(1.5g,6.1mmol)在$POCl_3$(10mL)中的溶液中逐滴加入2,6-二甲基吡啶(2.5mL)。在80℃搅拌2小时后,将混合物倒在碎冰上并且用乙酸乙酯(3x 50mL)萃取。将有机层用水和碳酸氢钠饱和水溶液洗涤,并且将乙酸乙酯在真空下蒸发至干燥。将所得油状残余物在不进行进一步纯化的情况下用于下一个步骤(25h)。

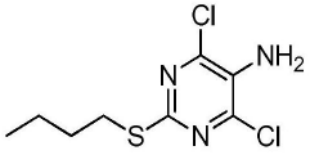
[1002] 收率:92％。

[1003] 熔点:油状物。

[1004] ^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ0.90(t,J=7.3Hz,3H,$SCH_2CH_2CH_2CH_3$),1.39(h,J=7.4Hz,2H,$SCH_2CH_2CH_2CH_3$),1.65(p,J=7.4Hz,2H,$SCH_2CH_2CH_2CH_3$),3.17(t,J=7.2Hz,2H,$SCH_2CH_2CH_2CH_3$)。

[1005] ^{13}C NMR(DMSO-d_6)δ13.4($SCH_2CH_2CH_2CH_3$),21.2($SCH_2CH_2CH_2CH_3$),30.2($SCH_2CH_2CH_2CH_3$),30.3($SCH_2CH_2CH_2CH_3$),149.0(C-4/C-6),154.7(C-5),165.6(C-2)。

[1006] 2-(丁硫基)-4,6-二氯嘧啶-5-胺(25h)

[1007] 

[1008] 向(25g)(1g,3.5mmol)在甲醇(10mL)和乙酸(4mL)中的溶液中加入铁粉(0.78g,14.0mmol)。在室温搅拌1小时后,加入乙酸乙酯(50mL)并且过滤悬浮液。将滤液用水和碳酸氢钠饱和水溶液洗涤,并且将有机层在真空下蒸发至干燥。将所得油状残余物在不进行进一步纯化的情况下用于下一个步骤(25a)。

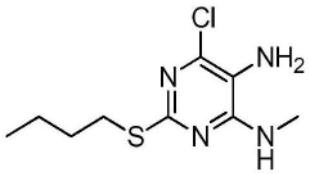
[1009] 收率:97%。

[1010] 熔点:油状物。

[1011] ^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ0.90(t,J=7.4Hz,3H,$SCH_2CH_2CH_2CH_3$),1.39(h,J=7.4Hz,2H,$SCH_2CH_2CH_2CH_3$),1.61(p,J=7.4Hz,2H,$SCH_2CH_2CH_2CH_3$),3.03(t,J=7.2Hz,2H,$SCH_2CH_2CH_2CH_3$),5.88(s,2H,NH_2)。

[1012] ^{13}C NMR(DMSO-d_6)δ13.5($SCH_2CH_2CH_2CH_3$),21.3($SCH_2CH_2CH_2CH_3$),30.2($SCH_2CH_2CH_2CH_3$),30.7($SCH_2CH_2CH_2CH_3$),133.5(C-5),143.7(C-4/C-6),154.0(C-2)。

[1013] 2-(丁硫基)-6-氯-2-N^4-甲基嘧啶-4,5-二胺(25a)

[1014] 

[1015] 将2-(丁硫基)-4,6-二氯嘧啶-5-胺(25h)(0.5g,2.0mmol)溶解于甲醇(2mL)中,并且补充甲胺(33%w/w)在甲醇中的溶液(0.73mL,6.0mmol)。将反应混合物引入密封容器中并且在100℃加热1小时。将反应混合物在真空下浓缩至干燥后,将残余物通过硅胶柱层析纯化。

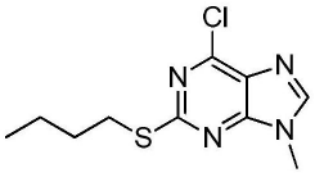
[1016] 收率:87%。

[1017] 熔点:油状物。

[1018] ^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ0.89(t,J=7.4Hz,3H,$SCH_2CH_2CH_2CH_3$),1.38(h,J=7.4Hz,2H,$SCH_2CH_2CH_2CH_3$),1.61(p,J=7.4Hz,2H,$SCH_2CH_2CH_2CH_3$),2.87(d,J=4.5Hz,3H,$NHCH_3$),2.98(t,J=7.3Hz,2H,$SCH_2CH_2CH_2CH_3$),4.69(s,2H,NH_2),6.99(q,J=4.4Hz,1H,$NHCH_3$)。

[1019] ^{13}C NMR(DMSO-d_6)δ13.6($SCH_2CH_2CH_2CH_3$),21.5($SCH_2CH_2CH_2CH_3$),27.8($NHCH_3$),29.8($SCH_2CH_2CH_2CH_3$),31.4($SCH_2CH_2CH_2CH_3$),120.0(C-5),137.2(C-6),153.3(C-4),155.5(C-2)。

[1020] 2-(丁硫基)-6-氯-9-甲基-9H-嘌呤(25b)

[1021] 

[1022] 将(25a)(247.0mg,1mmol)在乙酸(2.5mL)和原甲酸三乙酯(2.5mL,15mmol)中的溶液在130℃的温度下在回流下加热1小时。将乙酸和原甲酸三乙酯在真空下蒸馏后,将残余物通过硅胶柱层析纯化。

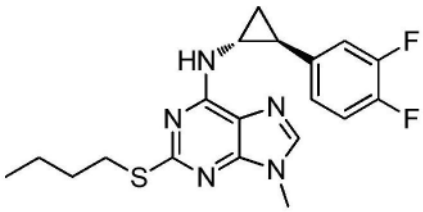
[1023] 收率:76%。

[1024] 熔点:56-58℃。

[1025] ^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ0.93(t,J=7.4Hz,3H,$SCH_2CH_2CH_2CH_3$),1.44(h,J=7.4Hz,2H,$SCH_2CH_2CH_2CH_3$),1.70(p,J=7.4Hz,2H,$SCH_2CH_2CH_2CH_3$),3.20(t,J=7.3Hz,2H,$SCH_2CH_2CH_2CH_3$),3.79(s,3H,NCH_3),8.48(s,1H,CH)。

[1026] ^{13}C NMR(DMSO-d_6)δ13.5($SCH_2CH_2CH_2CH_3$),21.4($SCH_2CH_2CH_2CH_3$),30.0(NCH_3),30.3($SCH_2CH_2CH_2CH_3$),30.8($SCH_2CH_2CH_2CH_3$),127.9(C-5),147.0(C-8),148.8(C-6),153.2(C-4),163.9(C-2)。

[1027] 2-(丁硫基)-N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-9-甲基-9H-嘌呤-6-胺(25c)

[1028] 

[1029] 向(25b)(128.0mg,0.5mmol)在乙腈(2.5mL)中的溶液中补充(1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙胺(93.0mg,0.55mmol)和三乙胺(0.13mL),然后在90℃在回流下加热1小时。将乙腈和三乙胺在真空下蒸馏后,将残余物通过硅胶柱层析纯化。

[1030] 收率:66%。

[1031] 熔点:98-100℃。

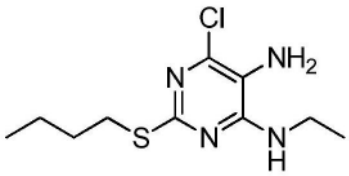
[1032] ^{1}H NMR($CDCl_3$)δ0.89(t,J=7.4Hz,3H,$SCH_2CH_2CH_2CH_3$),1.33(m,4H,NHCH(CH_2)CHPh/$SCH_2CH_2CH_2CH_3$),1.62(p,J=7.3Hz,2H,$SCH_2CH_2CH_2CH_3$),2.09(ddd,J=9.5Hz/6.4Hz/3.2Hz,1H,NHCH(CH_2)CHPh),3.02(m,1H,$SCH_2CH_2CH_2CH_3$),3.11(m,2H,NHCH(CH_2)CHPh/$SCH_2CH_2CH_2CH_3$),3.76(s,3H,NCH_3),5.92(bs,1H,NH),6.98(m,1H,6'-H),7.07(m,2H,2'-H/5'-H),7.59(s,1H,8-H)。

[1033] ^{13}C NMR($CDCl_3$)δ13.9($SCH_2CH_2CH_2CH_3$),16.3(NHCH(CH_2)CHPh),22.1($SCH_2CH_2CH_2CH_3$),25.3(NHCH(CH_2)CHPh),29.8(NCH_3),31.1($SCH_2CH_2CH_2CH_3$),31.8($SCH_2CH_2CH_2CH_3$),33.5(NHCH(CH_2)CHPh),115.7(d,J=17Hz,C-2'),117.1(d,J=17Hz,C-5'),117.6(C-5),122.8(C-6'),138.0(C-1'),139.7(C-8),148.0-150.0(dd,J=246Hz/13Hz,C-4'),149.4-151.4(dd,J=247Hz/13Hz,C-3'),150.8(C-4),154.7(C-6),165.6(C-2)。

[1034] 实施例26:2-(丁硫基)-N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-9-乙基-9H-嘌

呤-6-胺(26c)的合成

[1035] 2-(丁硫基)-6-氯-N^4-乙基嘧啶-4,5-二胺(26a)

[1036] 

[1037] 将4,6-二氯-2-(乙硫基)嘧啶-5-胺(25h)(0.5g,2.0mmol)溶解于乙胺(2.0M)在甲醇中的溶液(3.0mL,6.0mmol)中。将反应混合物引入密封容器中并且在100℃加热1小时。将反应混合物在真空下浓缩至干燥后,将残余物通过硅胶柱层析纯化。

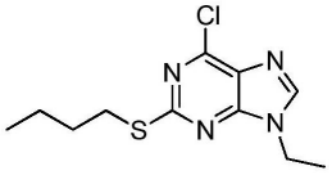
[1038] 收率:91%。

[1039] 熔点:80-82℃。

[1040] ^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ0.89(t,J=7.3Hz,3H,$SCH_2CH_2CH_2CH_3$),1.16(t,J=7.1Hz,3H,$NHCH_2CH_3$),1.38(h,J=7.3Hz,2H,$SCH_2CH_2CH_2CH_3$),1.60(p,J=7.3Hz,2H,$SCH_2CH_2CH_2CH_3$),2.96(t,J=7.3Hz,2H,$SCH_2CH_2CH_2CH_3$),3.38(p,J=7.0Hz,2H,$NHCH_2CH_3$),4.74(s,2H,NH_2),6.95(t,J=4.7Hz,1H,$NHCH_2CH_3$)。

[1041] ^{13}C NMR(DMSO-d_6)δ13.5($SCH_2CH_2CH_2CH_3$),14.4($NHCH_2CH_3$),21.5($SCH_2CH_2CH_2CH_3$),29.8($SCH_2CH_2CH_2CH_3$),31.5($SCH_2CH_2CH_2CH_3$),35.7($NHCH_2CH_3$),119.8(C-5),137.3(C-6),152.5(C-4),155.4(C-2)。

[1042] 2-(丁硫基)-6-氯-9-乙基-9H-嘌呤(26b)

[1043] 

[1044] 将(26a)(261.0mg,1mmol)在乙酸(2.5mL)和原甲酸三乙酯(2.5mL,15mmol)中的溶液在130℃的温度下在回流下加热1小时。将乙酸和原甲酸三乙酯在真空下蒸馏后,将残余物通过硅胶柱层析纯化。

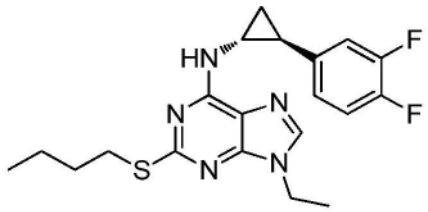
[1045] 收率:70%。

[1046] 熔点:69-71℃。

[1047] ^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ0.93(t,J=7.4Hz,3H,$SCH_2CH_2CH_2CH_3$),1.45(m,5H,$SCH_2CH_2CH_2CH_3$/NCH_2CH_3),1.70(p,J=7.4Hz,2H,$SCH_2CH_2CH_2CH_3$),3.19(t,J=7.3Hz,2H,$SCH_2CH_2CH_2CH_3$),4.25(q,J=7.3Hz,2H,NCH_2CH_3),8.56(s,1H,CH)。

[1048] ^{13}C NMR(DMSO-d_6)δ13.5($SCH_2CH_2CH_2CH_3$),14.7(NCH_2CH_3),21.4($SCH_2CH_2CH_2CH_3$),30.3($SCH_2CH_2CH_2CH_3$),30.8($SCH_2CH_2CH_2CH_3$),39.0(NCH_2CH_3),128.1(C-5),146.0(C-8),148.9(C-6),152.7(C-4),163.8(C-2)。

[1049] 2-(丁硫基)-N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-9-乙基-9H-嘌呤-6-胺(26c)

[1050] 

[1051] 向(26b)(135.0mg,0.5mmol)在乙腈(2.5mL)中的溶液中补充(1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙胺(93.0mg,0.55mmol)和三乙胺(0.13mL),然后在90℃在回流下加热1小时。将乙腈和三乙胺在真空下蒸馏后,将残余物通过硅胶柱层析纯化。

[1052] 收率:56%。

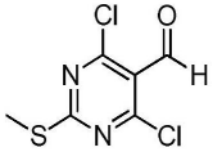
[1053] 熔点:92-94℃。

[1054] ^{1}H NMR($CDCl_3$)δ0.89(t,J=7.4Hz,3H,$SCH_2CH_2CH_2CH_3$),1.31(m,2H,NHCH(CH_2)CHPh),1.36(m,2H,$SCH_2CH_2CH_2CH_3$),1.50(t,J=7.3Hz,3H,NCH_2CH_3),1.63(p,J=7.3Hz,2H,$SCH_2CH_2CH_2CH_3$),2.09(ddd,J=9.5Hz/6.6Hz/3.2Hz,1H,NHCH(CH_2)CHPh),3.02(m,1H,$SCH_2CH_2CH_2CH_3$),3.10(m,2H,NHCH(CH_2)CHPh/$SCH_2CH_2CH_2CH_3$),4.18(q,J=7.3Hz,2H,NCH_2CH_3),5.93(bs,1H,NH),6.99(m,1H,6'-H),7.08(m,2H,2'-H/5'-H),7.63(s,1H,8-H)。

[1055] ^{13}C NMR($CDCl_3$)δ13.9($SCH_2CH_2CH_2CH_3$),15.6(NCH_2CH_3),16.2(NHCH(CH_2)CHPh),22.1($SCH_2CH_2CH_2CH_3$),25.4(NHCH(CH_2)CHPh),31.1($SCH_2CH_2CH_2CH_3$),31.8($SCH_2CH_2CH_2CH_3$),33.5(NHCH(CH_2)CHPh),38.8(NCH_2CH_3),115.8(d,J=17Hz,C-2'),117.1(d,J=17Hz,C-5'),117.8(C-5),122.9(C-6'),138.1(C-1'),138.6(C-8),148.2-150.1(dd,J=246Hz/12Hz,C-4'),149.4-151.4(dd,J=235Hz/10Hz,C-3'),150.3(C-4),154.7(C-6),165.6(C-2)。

[1056] 实施例27:N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-1-甲基-6-(甲硫基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(27k)的合成

[1057] 4,6-二氯-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲醛(27i)

[1058] 

[1059] 将$POCl_3$(3.2mL)在冰浴上于5℃冷却,并且逐滴补充二甲基甲酰胺(20mL,215mmol)。然后,逐份加入2-(甲硫基)嘧啶-4,6-二醇(22e)(5g,31.6mmol),并且将混合物在100℃搅拌20小时。将混合物倒在碎冰上并且用CH_2Cl_2(3x 50mL)萃取。将合并的有机层干燥,并且在真空下蒸发至干燥。

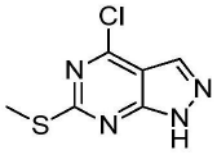
[1060] 收率:52%。

[1061] 熔点:87-89℃。

[1062] ^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ2.57(s,3H,SCH_3),10.07(s,1H,COH)。

[1063] ^{13}C NMR(DMSO-d_6)δ13.3(SCH_3),112.9(C-5),159.3(C-4/C-6),168.2(C-2),186.6(COH)。

[1064] 4-氯-6-(甲硫基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶(27i')

[1065] 

[1066] 向在冰浴上于5℃冷却的(27i)(2.5g,11.2mmol)在THF(25mL)中的悬浮液中逐滴加入一水合肼(0.65mL,13mmol)和三乙胺(1.8mL,13mmol)。在5℃搅拌1小时后,将混合物在真空下蒸发至干燥,并且将残余物通过硅胶柱层析纯化。

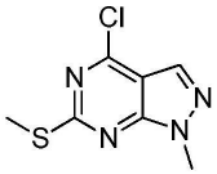
[1067] 收率:95%。

[1068] 熔点:>300℃。

[1069] ^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ2.59(s,3H,SCH_3),8.32(s,1H,CH),14.25(bs,1H,NH)。

[1070] ^{13}C NMR(DMSO-d_6)δ13.9(SCH_3),109.6(C-3a),133.1(C-3),152.9-155.4(C-4/C-7a),168.7(C-6)。

[1071] 4-氯-1-甲基-6-(甲硫基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶(27j)

[1072] 

[1073] 向在冰浴上于5℃冷却的(27i')(1.0g,5.0mmol)在乙腈(10mL)中的溶液中加入NaH(144mg,6.0mmol)和碘甲烷(0.47mL,7.5mmol)。在50℃搅拌3小时后,将乙腈在真空下蒸发至干燥,并且将残余物在水(50mL)和二氯甲烷(2x 50mL)之间分配。将合并的有机层干燥,并且在真空下蒸发至干燥。将残余物通过硅胶柱层析纯化。

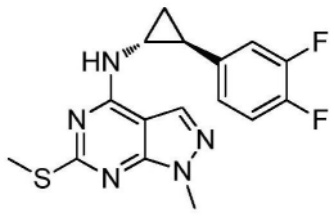
[1074] 收率:82%。

[1075] 熔点:85-87℃。

[1076] ^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ2.63(s,3H,SCH_3),4.00(s,3H,NCH_3),8.34(s,1H,CH)。

[1077] ^{13}C NMR(DMSO-d_6)δ13.9(SCH_3),34.0(NCH_3),110.0(C-3a),132.3(C-3),152.9(C-4),153.5(C-7a),168.8(C-6)。

[1078] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-1-甲基-6-(甲硫基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(27k)

[1079] 

[1080] 向(27j)(107.0mg,0.5mmol)在乙腈(2.5mL)中的溶液中补充(1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙胺(93.0mg,0.55mmol)和三乙胺(0.13mL),然后在90℃在回流下加热1小时。将乙腈和三乙胺在真空下蒸馏后,将残余物通过硅胶柱层析纯化。

[1081] 收率:84%。

[1082] 熔点:128.5-130℃。

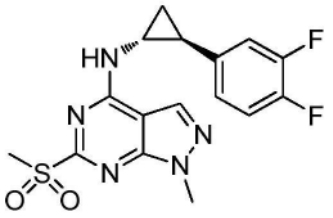
[1083] ^{1}H NMR($CDCl_3$)δ1.40(m,2H,NHCH(CH_2)CHPh),2.17(s,1H,NHCH(CH_2)CHPh),2.55(s,3H,SCH_3),3.10(s,1H,NHCH(CH_2)CHPh),3.95(s,3H,NCH_3),5.87(bs,1H,NH),6.87(m,2H,

2'-H/6'-H),7.12(q,J=8.7Hz,1H,5'-H),7.59(s,1H,3-H)。

[1084] ^{13}C NMR($CDCl_3$)δ14.2(SCH_3),18.3(NHCH(CH_2)CHPh),25.6(NHCH(CH_2)CHPh),33.8(NCH_3),34.9(NHCH(CH_2)CHPh),97.8(C-3a),114.6(C-2'),117.4(C-5'),121.7(C-6'),132.0(C-3),136.8(C-1'),149.7-150.8(C-3'/C-4'),154.8(C-7a),169.2(C-6)。

[1085] 实施例28:N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-6-(乙硫基)-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺盐酸盐(28x.HCl)的合成

[1086] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-1-甲基-6-(甲磺酰基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(28r)

[1087] 

[1088] 将(27j)(125.0mg,0.36mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液在冰浴上冷却至5℃,并且补充3-氯过苯甲酸(140.0mg,0.80mmol)。在室温搅拌4小时后,将混合物用0.1M NaOH溶液(2x 10mL)洗涤。将有机层干燥,过滤,并且将二氯甲烷在真空下蒸发至干燥。将所得油状残余物在不进行进一步纯化的情况下用于下一个步骤(28x)。

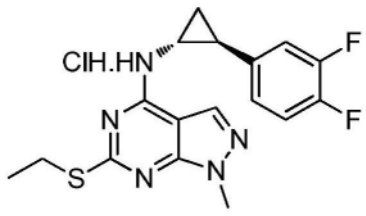
[1089] 收率:58%。

[1090] 熔点:油状物。

[1091] ^{1}H NMR($CDCl_3$)δ1.50(m,2H,NHCH(CH_2)CHPh),2.23(s,1H,NHCH(CH_2)CHPh),3.18(s,1H,NHCH(CH_2)CHPh),3.34(s,3H,SO_2CH_3),4.07(s,3H,NCH_3),6.48(s,1H,NH),6.86(m,2H,2'-H/6'-H),7.15(s,1H,5'-H),7.75(s,1H,3-H)。

[1092] ^{13}C NMR($CDCl_3$)δ18.3(NHCH(CH_2)CHPh),26.1(NHCH(CH_2)CHPh),34.4(NCH_3),35.1(NHCH(CH_2)CHPh),39.1(SO_2CH_3),100.5(C-3a),114.5(C-2'),117.9(C-5'),121.8(C-6'),133.0(C-3),136.0(C-1'),150.1(C-3'/C-4'),153.4(C-7a),159.5(C-4),162.4(C-6)。

[1093] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-6-(乙硫基)-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺盐酸盐(28x.HCl)

[1094] 

[1095] 向(28r)(150.0mg,0.40mmol)在THF(6mL)中的溶液中补充乙硫醇(0.06mL,0.80mmol)和K_2CO_3(110.0mg,0.80mmol)。在室温搅拌24小时后,将THF在真空下蒸发至干燥,并且将残余物通过硅胶柱层析纯化。将所得油状物溶解于二乙醚(10mL)中,并且逐滴补充HCl在二乙醚中的饱和溶液。将标题化合物的沉淀通过过滤收集,用二乙醚洗涤,并且干燥。

[1096] 收率:67%。

[1097] 熔点:164-168℃。

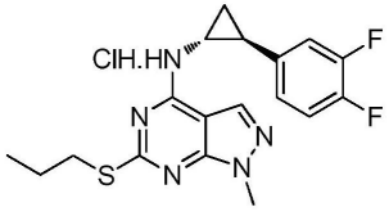
[1098] ^{1}H NMR($CDCl_3$)δ1.46(t,J=7.3Hz,3H,SCH_2CH_3),1.52(d,J=6.0Hz,1H,NHCH(CH_2)

CHPh),1.69(m,1H,NHCH(CH$_2$)CHPh),2.37(s,1H,NHCH(CH$_2$)CHPh),3.09(s,1H,NHCH(CH$_2$)CHPh),3.33(q,J＝7.2Hz,2H,SCH$_2$CH$_3$),4.00(s,3H,NCH$_3$),6.84(d,J＝7.0Hz,1H,6'-H),6.89(t,J＝8.5Hz,1H,2'-H),7.15(q,J＝8.4Hz,1H,5'-H),7.73(s,1H,3-H),10.48(bs,1H,NH)。

[1099] ^{13}C NMR(CDCl$_3$)δ14.1(SCH$_2$CH$_3$),17.6(NHCH(CH$_2$)CHPh),25.5(NHCH(CH$_2$)CHPh),25.9(SCH$_2$CH$_3$),34.5(NCH$_3$),35.3(NHCH(CH$_2$)CHPh),96.3(C-3a),114.8(C-2'),118.1(C-5'),122.1(C-6'),135.5(C-3),135.3(C-1'),148.9-150.1(C-4'),150.3-151.4(C-3'),151.7(C-4),154.2(C-7a),160.8(C-6)。

[1100] 实施例29:N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-6-(丙硫基)-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺盐酸盐(29x.HCl)的合成

[1101] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-1-甲基-6-(丙硫基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺盐酸盐(29x.HCl)

[1102] 

[1103] 向(28r)(150.0mg,0.40mmol)在THF(6mL)中的溶液中补充丙硫醇(0.07mL,0.80mmol)和K$_2$CO$_3$(110.0mg,0.80mmol)。在室温搅拌24小时后,将THF在真空下蒸发至干燥,并且将残余物通过硅胶柱层析纯化。将所得油状物溶解于二乙醚(10mL)中,并且逐滴补充HCl在二乙醚中的饱和溶液。将标题化合物的沉淀通过过滤收集,用二乙醚洗涤,并且干燥。

[1104] 收率:66%。

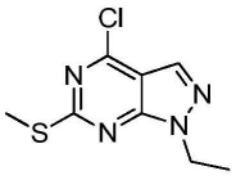
[1105] 熔点:110-115℃。

[1106] ^{1}H NMR(CDCl$_3$)δ1.08(t,J＝7.3Hz,3H,SCH$_2$CH$_2$CH$_3$),1.51(m,1H,NHCH(CH$_2$)CHPh),1.68(m,1H,NHCH(CH$_2$)CHPh),1.82(h,J＝7.0Hz,2H,SCH$_2$CH$_2$CH$_3$),2.36(s,1H,NHCH(CH$_2$)CHPh),3.09(m,1H,NHCH(CH$_2$)CHPh/SCH$_2$CH$_2$CH$_3$),3.29(t,J＝6.8Hz,1H,SCH$_2$CH$_2$CH$_3$),4.00(s,3H,NCH$_3$),6.84(d,J＝5.9Hz,1H,6'-H),6.89(t,J＝8.5Hz,1H,2'-H),7.15(q,J＝8.5Hz,1H,5'-H),7.73(s,1H,3-H),10.37(bs,1H,NH)。

[1107] ^{13}C NMR(CDCl$_3$)δ13.5(SCH$_2$CH$_2$CH$_3$),17.6(NHCH(CH$_2$)CHPh),22.3(SCH$_2$CH$_2$CH$_3$),25.5(NHCH(CH$_2$)CHPh),33.3(SCH$_2$CH$_2$CH$_3$),34.4(NCH$_3$),35.3(NHCH(CH$_2$)CHPh),96.3(C-3a),114.8(C-2'),118.1(C-5'),122.1(C-6'),135.1(C-3),135.6(C-1'),148.9-150.1(C-4'),150.4-151.4(C-3'),151.8(C-4),154.3(C-7a),160.9(C-6)。

[1108] 实施例30:N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-1-乙基-6-(甲硫基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺盐酸盐(30k.HCl)的合成

[1109] 4-氯-1-乙基-6-(甲硫基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶(30j)

[1110] 

[1111] 向在冰浴上于5℃冷却的(27i')(1.0g,5.0mmol)在乙腈(10mL)中的溶液中加入NaH(144mg,6.0mmol)和碘乙烷(0.60mL,7.5mmol)。在50℃搅拌3小时后,将乙腈在真空下蒸发至干燥,并且将残余物在水(50mL)和二氯甲烷(2x 50mL)之间分配。将合并的有机层干燥,并且在真空下蒸发至干燥。将残余物通过硅胶柱层析纯化。

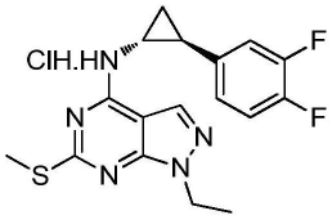
[1112] 收率:77%。

[1113] 熔点:92-93.5℃。

[1114] ^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ1.43(t,J=7.2Hz,3H,NCH_2CH_3),2.62(s,3H,SCH_3),4.42(q,J=7.2Hz,2H,NCH_2CH_3),8.34(s,1H,CH)。

[1115] ^{13}C NMR(DMSO-d_6)δ13.9(SCH_3),14.4(NCH_2CH_3),42.2(NCH_2CH_3),110.1(C-3a),132.3(C-3),153.0(C-4/C-7a),168.7(C-6)。

[1116] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-1-乙基-6-(甲硫基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺盐酸盐(30k.HCl)

[1117] 

[1118] 向(30j)(114.0mg,0.5mmol)在乙腈(2.5mL)中的溶液中补充(1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙胺(93.0mg,0.55mmol)和三乙胺(0.13mL),然后在90℃在回流下加热1小时。将乙腈和三乙胺在真空下蒸馏后,将残余物通过硅胶柱层析纯化。将所得油状物溶解于二乙醚(10mL)中,并且逐滴补充HCl在二乙醚中的饱和溶液。将标题化合物的沉淀通过过滤收集,用二乙醚洗涤,并且干燥。

[1119] 收率:54%。

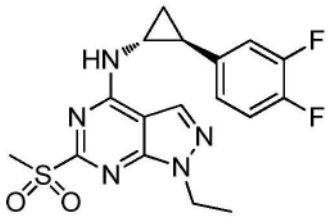
[1120] 熔点:176-180℃。

[1121] ^{1}H NMR($CDCl_3$)δ1.51(t,J=7.3Hz,4H,NHCH(CH_2)CHPh/NCH_2CH_3),1.69(s,1H,NHCH(CH_2)CHPh),2.37(s,1H,NHCH(CH_2)CHPh),2.71(s,3H,SCH_3),3.09(s,1H,NHCH(CH_2)CHPh),4.41(m,2H,NCH_2CH_3),6.85(d,J=6.8Hz,1H,6'-H),6.89(t,J=8.6Hz,1H,2'-H),7.16(q,J=8.4Hz,1H,5'-H),7.75(s,1H,3-H),10.55(s,1H,NH)。

[1122] ^{13}C NMR($CDCl_3$)δ14.0(SCH_3),14.7(NCH_2CH_3),17.7(NHCH(CH_2)CHPh),25.4(NHCH(CH_2)CHPh),35.3(NHCH(CH_2)CHPh),43.0(NCH_2CH_3),96.3(C-3a),114.8(C-2'),118.1(C-5'),122.1(C-6'),135.2(C-3),135.5(C-1'),148.9-150.1(C-4'),150.3-151.5(C-3'),151.0(C-7a),154.2(C-4),160.8(C-6)。

[1123] 实施例31:N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-1-乙基-6-(乙硫基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺盐酸盐(31x.HCl)的合成

[1124] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-1-乙基-6-(甲磺酰基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(31r)

[1125] 

[1126] 将(30k)(125.0mg,0.35mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液在冰浴上冷却至5℃,并且补充3-氯过苯甲酸(140.0mg,0.80mmol)。在室温搅拌4小时后,将混合物用0.1M NaOH溶液(2x 10mL)洗涤。将有机层干燥并且过滤,将二氯甲烷在真空下蒸发至干燥,并且将残余物通过硅胶柱层析纯化。

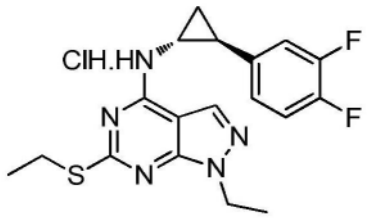
[1127] 收率:87%。

[1128] 熔点:95-100℃(分解)。

[1129] ^{1}H NMR($CDCl_3$)δ1.51(m,5H,NHCH(CH_2)CHPh/NCH_2CH_3),2.24(s,1H,NHCH(CH_2)CHPh),3.20(s,1H,NHCH(CH_2)CHPh),3.33(s,3H,SO_2CH_3),4.53(m,2H,NCH_2CH_3),6.58(bs,1H,NH),6.90(m,2H,2'-H/6'-H),7.15(m,1H,5'-H),7.75(s,1H,3-H)。

[1130] ^{13}C NMR($CDCl_3$)δ14.9(NCH_2CH_3),17.9(NHCH(CH_2)CHPh),25.7(NHCH(CH_2)CHPh),34.5(NHCH(CH_2)CHPh),39.2(SO_2CH_3),42.8(NCH_2CH_3),99.5(C-3a),114.8(C-2'),118.2(C-5'),122.1(C-6'),131.7(C-3),135.7(C-1'),148.9-150.1(C-4'),150.3-151.5(C-3'),152.8(C-7a),159.3(C-4),162.3(C-6)。

[1131] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-1-乙基-6-(乙硫基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺盐酸盐(31x.HCl)

[1132] 

[1133] 向(31r)(150.0mg,0.38mmol)在THF(6mL)中的溶液中补充乙硫醇(0.06mL,0.80mmol)和K_2CO_3(110.0mg,0.80mmol)。在室温搅拌24小时后,将THF在真空下蒸发至干燥,并且将残余物通过硅胶柱层析纯化。将所得油状物溶解于二乙醚(10mL)中,并且逐滴补充HCl在二乙醚中的饱和溶液。将标题化合物的沉淀通过过滤收集,用二乙醚洗涤,并且干燥。

[1134] 收率:64%。

[1135] 熔点:168-172℃。

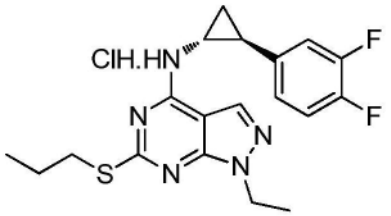
[1136] ^{1}H NMR($CDCl_3$)δ1.45(t,J=7.3Hz,3H,SCH_2CH_3),1.51(t,J=7.2Hz,4H,NCH_2CH_3/NHCH(CH_2)CHPh),1.69(s,1H,NHCH(CH_2)CHPh),2.37(s,1H,NHCH(CH_2)CHPh),3.09(s,1H,NHCH(CH_2)CHPh),3.32(q,J=7.1Hz,2H,SCH_2CH_3),4.40(七重峰,J=6.9Hz,2H,NCH_2CH_3),6.85(d,J=6.2Hz,1H,6'-H),6.89(t,J=8.8Hz,1H,2'-H),7.15(q,J=8.5Hz,1H,5'-H),7.74(s,1H,3-H),10.49(bs,1H,NH)。

[1137] ^{13}C NMR($CDCl_3$)δ14.1(SCH_2CH_3),14.7(NCH_2CH_3),17.6(NHCH(CH_2)CHPh),25.4(NHCH(CH_2)CHPh),25.9(SCH_2CH_3),35.3(NHCH(CH_2)CHPh),43.0(NCH_2CH_3),100.1(C-3a),114.8(C-2'),118.1(C-5'),122.1(C-6'),135.2(C-3),135.6(C-1'),148.9-150.1(C-4'),150.3-

151.4(C-3'),151.1(C-4),154.2(C-7a),160.4(C-6)。

[1138] 实施例32:N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-1-乙基-6-(丙硫基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺盐酸盐(32x.HCl)的合成

[1139] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-1-乙基-6-(丙硫基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺盐酸盐(32x.HCl)

[1140] 

[1141] 向(31r)(150.0mg,0.38mmol)在THF(6mL)中的溶液中补充丙硫醇(0.07mL,0.80mmol)和K_2CO_3(110.0mg,0.80mmol)。在室温搅拌24小时后,将THF在真空下蒸发至干燥,并且将残余物通过硅胶柱层析纯化。将所得油状物溶解于二乙醚(10mL)中,并且逐滴补充HCl在二乙醚中的饱和溶液。将标题化合物的沉淀通过过滤收集,用二乙醚洗涤,并且干燥。

[1142] 收率:62%。

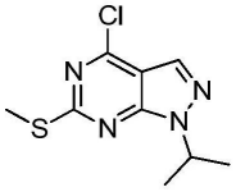
[1143] 熔点:150-154℃。

[1144] ^1H NMR($CDCl_3$)δ1.08(t,J=7.3Hz,3H,$SCH_2CH_2CH_3$),1.51(t,J=7.3Hz,4H,NCH_2CH_3/NHCH(CH_2)CHPh),1.69(s,1H,NHCH(CH_2)CHPh),1.82(h,J=7.3Hz,2H,$SCH_2CH_2CH_3$),2.37(s,1H,NHCH(CH_2)CHPh),3.08(s,1H,NHCH(CH_2)CHPh),3.28(t,J=7.1Hz,2H,$SCH_2CH_2CH_3$),4.39(七重峰,J=6.9Hz,2H,NCH_2CH_3),6.85(d,J=7.0Hz,1H,6'-H),6.89(t,J=8.8Hz,1H,2'-H),7.15(q,J=8.4Hz,1H,5'-H),7.73(s,1H,3-H),10.50(bs,1H,NH)。

[1145] ^{13}C NMR($CDCl_3$)δ13.5($SCH_2CH_2CH_3$),14.7(NCH_2CH_3),17.6(NHCH(CH_2)CHPh),22.3($SCH_2CH_2CH_3$),25.4(NHCH(CH_2)CHPh),33.3($SCH_2CH_2CH_3$),35.3(NHCH(CH_2)CHPh),43.0(NCH_2CH_3),96.3(C-3a),114.8(C-2'),118.1(C-5'),122.1(C-6'),135.2(C-3),141.3(C-1'),149.2-150.4(C-4'),150.3-151.4(C-3'),151.1(C-4),154.2(C-7a),160.6(C-6)。

[1146] 实施例33:N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-1-异丙基-6-(甲硫基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺盐酸盐(33k.HCl)的合成

[1147] 4-氯-1-异丙基-6-(甲硫基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶(33j)

[1148] 

[1149] 向在冰浴上于5℃冷却的(27i')(1.0g,5.0mmol)在乙腈(10mL)中的溶液中加入NaH(144mg,6.0mmol)和2-碘丙烷(0.75mL,7.5mmol)。在50℃搅拌3小时后,将乙腈在真空下蒸发至干燥,并且将残余物在水(50mL)和二氯甲烷(2x 50mL)之间分配。将合并的有机层干燥,并且在真空下蒸发至干燥。将残余物通过硅胶柱层析纯化。

[1150] 收率:73%。

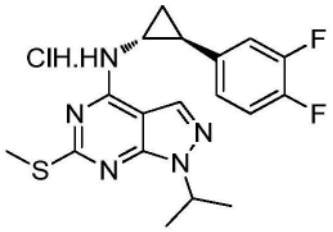
[1151] 熔点:114-115.5℃。

[1152] ^1H NMR(DMSO-d_6)δ1.50(d,J=6.5Hz,6H,CH(CH_3)$_2$),2.62(s,3H,SCH_3),5.07(七重

峰,J＝6.6Hz,1H,CH(CH_3)$_2$),8.33(s,1H,CH)。

[1153] ^{13}C NMR(DMSO-d_6)δ14.4(SCH_3),22.1(CH(CH_3)$_2$),49.9(CH(CH_3)$_2$),110.7(C-3a),132.6(C-3),153.0-153.4(C-4/C-7a),169.0(C-6)。

[1154] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-1-异丙基-6-(甲硫基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺盐酸盐(33k.HCl)

[1155] 

[1156] 向(33j)(121.0mg,0.5mmol)在乙腈(2.5mL)中的溶液中补充(1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙胺(93.0mg,0.55mmol)和三乙胺(0.13mL),然后在90℃在回流下加热1小时。将乙腈和三乙胺在真空下蒸馏后,将残余物通过硅胶柱层析纯化。将所得油状物溶解于二乙醚(10mL)中,并且逐滴补充HCl在二乙醚中的饱和溶液。将标题化合物的沉淀通过过滤收集,用二乙醚洗涤,并且干燥。

[1157] 收率:87%。

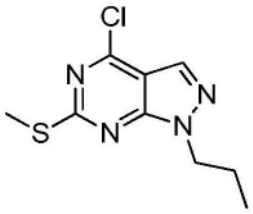
[1158] 熔点:159-163℃。

[1159] ^{1}H NMR(CDCl$_3$)δ1.50(q,J＝6.7Hz,1H,NHCH(CH_2)CHPh),1.54(d,J＝6.7Hz,3H,NCH(CH_3)$_2$),1.55(d,J＝6.7Hz,3H,NCH(CH_3)$_2$),1.70(ddd,J＝10.4Hz/6.6Hz/4.5Hz,1H,NHCH(CH_2)CHPh),2.37(ddd,J＝9.7Hz/6.4Hz/3.1Hz,1H,NHCH(CH_2)CHPh),2.71(s,3H,SCH_3),3.09(dq,J＝7.3Hz/3.2Hz,1H,NHCH(CH_2)CHPh),5.08(七重峰,J＝6.7Hz,1H,NCH(CH_3)$_2$),6.84(d,J＝8.4Hz,1H,6'-H),6.89(m,1H,2'-H),7.16(dt,J＝9.6Hz/8.4Hz,1H,5'-H),7.75(s,1H,3-H),10.57(s,1H,NH)。

[1160] ^{13}C NMR(CDCl$_3$)δ14.0(SCH_3),17.7(NHCH(CH_2)CHPh),21.9(CH(CH_3)$_2$),25.4(NHCH(CH_2)CHPh),35.2(NHCH(CH_2)CHPh),50.1(CH(CH_3)$_2$),96.3(C-3a),114.7(C-2'),118.1(C-5'),122.0(C-6'),135.0(C-3),135.6(C-1'),148.9-150.1(C-4'),150.3-151.5(C-3'),150.4(C-7a),154.1(C-4),160.4(C-6)。

[1161] 实施例34:N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-6-(甲硫基)-1-丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺盐酸盐(34k.HCl)的合成

[1162] 4-氯-1-丙基-6-(甲硫基)-1-丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶(34j)

[1163] 

[1164] 向在冰浴上于5℃冷却的(27i')(1.0g,5.0mmol)在乙腈(10mL)中的溶液中加入NaH(144mg,6.0mmol)和1-碘丙烷(0.73mL,7.5mmol)。在50℃搅拌3小时后,将乙腈在真空下蒸发至干燥,并且将残余物在水(50mL)和二氯甲烷(2x 50mL)之间分配。将合并的有机层干燥,并且在真空下蒸发至干燥。将残余物通过硅胶柱层析纯化。

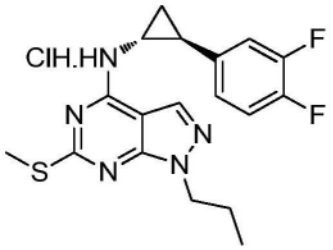
[1165] 收率:78%。

[1166] 熔点:41-43℃。

[1167] ^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ0.83(t,J=6.0Hz,3H,$NCH_2CH_2CH_3$),1.88(h,J=6.1Hz,2H,$NCH_2CH_2CH_3$),2.62(s,3H,SCH_3),4.35(t,J=6.2Hz,2H,$NCH_2CH_2CH_3$),8.35(s,1H,CH)。

[1168] ^{13}C NMR(DMSO-d_6)δ11.0($NCH_2CH_2CH_3$),13.9(SCH_3),22.2($NCH_2CH_2CH_3$),48.6($NCH_2CH_2CH_3$),110.0(C-3a),132.4(C-3),153.0(C-4),153.5(C-7a),168.7(C-6)。

[1169] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-6-(甲硫基)-1-丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺盐酸盐(34k.HCl)

[1170] 

[1171] 向(34j)(121.0mg,0.5mmol)在乙腈(2.5mL)中的溶液中补充(1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙胺(93.0mg,0.55mmol)和三乙胺(0.13mL),然后在90℃在回流下加热1小时。将乙腈和三乙胺在真空下蒸馏后,将残余物通过硅胶柱层析纯化。将所得油状物溶解于二乙醚(10mL)中,并且逐滴补充HCl在二乙醚中的饱和溶液。将标题化合物的沉淀通过过滤收集,用二乙醚洗涤,并且干燥。

[1172] 收率:76%。

[1173] 熔点:155-159℃。

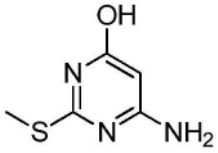
[1174] ^{1}H NMR($CDCl_3$)δ0.93(t,J=7.4Hz,3H,$NCH_2CH_2CH_3$),1.51(q,J=6.7Hz,1H,NHCH(CH_2)CHPh),1.69(m,1H,NHCH(CH_2)CHPh),1.94(h,J=7.3Hz,2H,$NCH_2CH_2CH_3$),2.38(ddd,J=9.6Hz/6.4Hz/3.0Hz,1H,NHCH(CH_2)CHPh),2.71(s,3H,SCH_3),3.09(dd,J=6.7Hz/3.5Hz,1H,NHCH(CH_2)CHPh),4.32(m,2H,$NCH_2CH_2CH_3$),6.85(d,J=8.3Hz,1H,6'-H),6.89(m,1H,2'-H),7.16(m,1H,5'-H),7.75(s,1H,3-H),10.57(s,1H,NH)。

[1175] ^{13}C NMR($CDCl_3$)δ11.3($NCH_2CH_2CH_3$),14.0(SCH_3),17.6

[1176] (NHCH(CH_2)CHPh),22.8($NCH_2CH_2CH_3$),25.4(NHCH(CH_2)CHPh),35.3(NHCH(CH_2)CHPh),49.5($NCH_2CH_2CH_3$),96.1(C-3a),114.8(C-2'),118.1(C-5'),122.0(C-6'),135.2(C-3),135.5(C-1'),148.9-150.1(C-4'),150.3-151.5(C-3'),151.5(C-7a),154.2(C-4),160.8(C-6)。

[1177] 实施例35:N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-7-乙基-2-(甲硫基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺盐酸盐(35p.HCl)的合成

[1178] 6-氨基-2-(甲硫基)嘧啶-4-醇(351)

[1179] 

[1180] 将6-氨基-2-巯基嘧啶-4-醇(2.5g,17.5mmol)溶解于KOH 10%(25mL)中,并且补充碘甲烷(1.25mL,20.0mmol)。将反应混合物引入密封容器中并且在80℃加热1小时。在冰

浴上冷却至5℃后,通过加入6N盐酸将混合物酸化,并且将所得沉淀过滤掉并且干燥。

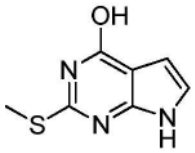
[1181] 收率:95%。

[1182] 熔点:261-264℃。

[1183] ^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ2.42(s,3H,SCH_3),4.90(s,1H,CH),6.44(s,2H,NH_2),11.47(s,1H,OH)。

[1184] ^{13}C NMR(DMSO-d_6)δ12.6(SCH_3),81.2(C-5),163.6(C-2),164.3(C-6)。

[1185] 2-(甲硫基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-醇(35m)

[1186] 

[1187] 向351(1.57g,10.0mmol)在水(40mL)中的悬浮液中加入乙酸钠(2.0g,24.5mmol)和50%氯乙醛水溶液(2mL,14.2mmol)。在80℃达1小时后,将反应混合物在冰浴上冷却至5℃,并且将所得沉淀过滤掉并且通过硅胶柱层析纯化。

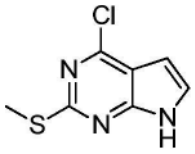
[1188] 收率:45%。

[1189] 熔点:>300℃。

[1190] ^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ2.52(s,3H,SCH_3),6.36(m,1H,5-H),6.91(m,1H,6-H),11.75(s,1H,NH),12.03(s,1H,OH)。

[1191] ^{13}C NMR(DMSO-d_6)δ12.8(SCH_3),102.0(C-5),104.2(C-4a),119.3(C-6),148.3(C-7a),154.2(C-2),158.8(C-4)。

[1192] 4-氯-2-(甲硫基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(35n)

[1193] 

[1194] 向在冰浴上于5℃冷却的(35m)(1.0g,5.5mmol)在$POCl_3$(10mL)中的溶液中逐滴加入二乙基苯胺(1.0mL,6.2mmol)。在80℃搅拌2小时后,将混合物倒在碎冰上,并且将所得沉淀过滤掉并且通过硅胶柱层析纯化。

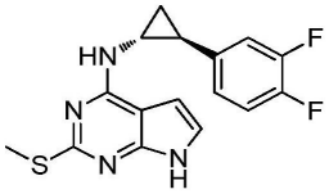
[1195] 收率:33%。

[1196] 熔点:206-208℃。

[1197] ^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ2.56(s,3H,SCH_3),6.52(s,1H,5-H),7.52(s,1H,6-H),12.39(s,1H,NH)。

[1198] ^{13}C NMR(DMSO-d_6)δ13.8(SCH_3),99.0(C-5),113.2(C-4a),126.9(C-6),150.4-152.7(C-4/C-7a),162.7(C-2)。

[1199] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-2-(甲硫基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(35o')

[1200] 

[1201] 向(35n)(200.0mg,1.0mmol)在乙腈(5mL)中的溶液中补充(1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙胺(340.0mg,2.0mmol)和三乙胺(0.30mL),然后在90℃在回流下加热1小时。将乙腈和三乙胺在真空下蒸馏后,将残余物通过硅胶柱层析纯化。

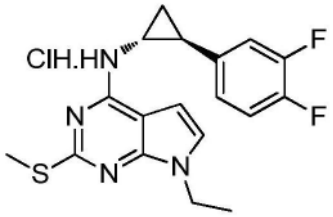
[1202] 收率:15%。

[1203] 熔点:208-211℃。

[1204] ^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ1.34(m,2H,NHCH(CH_2)CHPh),2.03(s,1H,NHCH(CH_2)CHPh),2.30(s,3H,SCH_3),3.03(s,1H,NHCH(CH_2)CHPh),6.40(s,1H,5-H),6.93(s,1H,2'-H),7.08(s,1H,6'-H),7.33(m,2H,6-H/5'-H),7.84(s,1H,NHCH(CH_2)CHPh),11.40(s,1H,NH)。

[1205] ^{13}C NMR($CDCl_3$)δ13.3(SCH_3),99.5(C-5),112.1(C-4a),117.0(C-5'),119.9(C-2'),122.9(C-6'),139.6(C-1'),147.0-148.3(C-4'),148.6-150.0(C-3'),162.3(C-2)。

[1206] N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-7-乙基-2-(甲硫基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺盐酸盐(35p.HCl)

[1207] 

[1208] 向在冰浴上于5℃冷却的(35o')(166.0mg,0.5mmol)在乙腈(10mL)中的溶液中加入NaH(15mg,0.6mmol)和碘乙烷(0.060mL,0.75mmol)。在50℃搅拌1小时后,将乙腈在真空下蒸发至干燥,并且将残余物在水(50mL)和二氯甲烷(2x 50mL)之间分配。将合并的有机层干燥,并且在真空下蒸发至干燥。将残余物通过硅胶柱层析纯化。将所得油状物溶解于二乙醚(10mL)中,并且逐滴补充HCl在二乙醚中的饱和溶液。将标题化合物的沉淀通过过滤收集,用二乙醚洗涤,并且干燥。

[1209] 收率:74%。

[1210] 熔点:189-194℃。

[1211] ^{1}H NMR($CDCl_3$)δ1.46(t,J=7.3Hz,4H,NHCH(CH_2)CHPh/NCH_2CH_3),1.66(m,1H,NHCH(CH_2)CHPh),2.30(m,1H,NHCH(CH_2)CHPh),2.70(s,3H,SCH_3),3.09(m,1H,NHCH(CH_2)CHPh),4.22(q,J=7.3Hz,2H,NCH_2CH_3),6.35(d,J=3.4Hz,1H,5-H),6.81(d,J=8.3Hz,1H,6'-H),6.87(m,1H,2'-H),6.90(d,J=3.6Hz,1H,6-H),7.13(q,J=8.5Hz,1H,5'-H),9.99(s,1H,NH)。

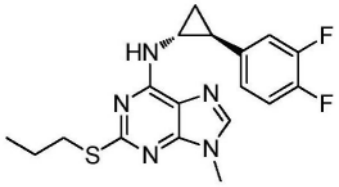
[1212] ^{13}C NMR($CDCl_3$)δ14.0(SCH_3),15.5(NCH_2CH_3),17.9(NHCH(CH_2)CHPh),25.7(NHCH(CH_2)CHPh),35.2(NHCH(CH_2)CHPh),40.3(NCH_2CH_3),98.1(C-4a),103.4(C-5),114.8(C-2'),117.8(C-5'),122.0(C-6'),125.4(C-6),136.4(C-1'),148.3(7a),149.1-151.1(C-3'/C-4'),153.4(C-4),155.9(C-2)。

[1213] 2.嘧啶衍生物用于预防和治疗革兰氏阴性细菌感染的实施例

[1214] 以下生物实施例出于说明本发明的目的而提供,并且不应以任何方式被理解为限制本发明的范围。

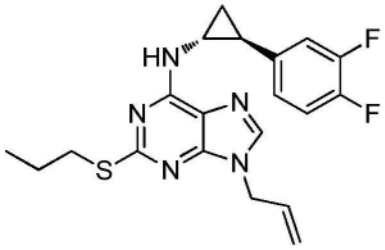
[1215] 实施例1:分子2329、2412、2452和2461连同多粘菌素B九肽对大肠杆菌(ATCC8739)的抗菌作用:最低抑菌浓度(MIC)的测定。

[1216] 分子2329、2412、2452和2461分别对应于以下化学式：

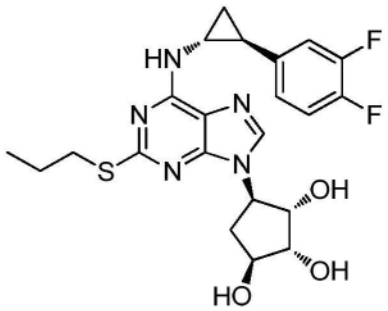
[1217] 

2329 (1c)

[1218] 2329是N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-9-甲基-2-(丙硫基)-9H-嘌呤-6-胺(在上文中也称为1c)

[1219] 

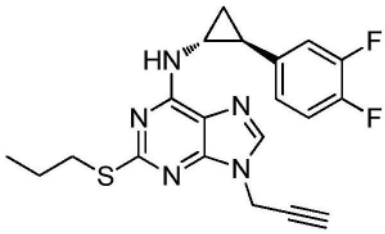
2412 (15c)



2461 (19d)

[1220] 2412是9-烯丙基-N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-2-(丙硫基)-9H-嘌呤-6-胺(也称为15c)

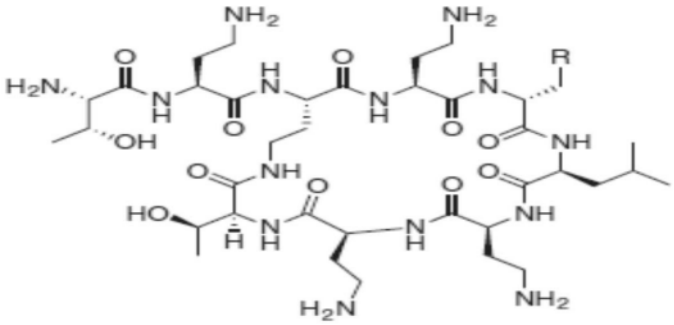
[1221] 2461是(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)氨基)-2-(丙硫基)-9H-嘌呤-9-基)环戊烷-1,2,3-三醇(也称为19d)。

[1222] 

2452 (17c)

[1223] 2452是N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-9-(丙-2-炔-1-基)-2-(丙硫基)-9H-嘌呤-6-胺(也称为17c)。

[1224] 多粘菌素B九肽(PMBN)由下式(VII)表示,并且由Sigma-Aldrich生产(产品P2076)。

[1225] 

(VII)

[1226] 其中R是Ph。

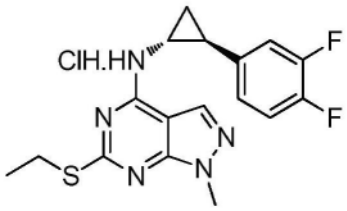
[1227] 按照EUCAST(欧洲抗微生物药敏试验委员会)的建议,在大肠杆菌(ATCC 8739)上测定分子2329、2412、2452和2461连同多粘菌素B九肽(PMBN)的最低抑菌浓度(MIC)。

[1228] 简言之,将在Luria-Bertani琼脂(LB)板上生长的单个菌落重悬并且在有氧条件下(37℃,220rpm振荡)在LB培养基中培养过夜(O/N),第二天将Mueller-Hinton肉汤(MHB)中的1:50接种物在有氧条件下温育1小时30分钟(OD=0.08-0.1),并且在具有或不具有多粘菌素B九肽(PMBN)(40μg/ml)的情况下在1%DMSO(赋形剂)中在存在或不存在不同浓度的分子的情况下温育1:300稀释(对应于3x10^{6}CFU/ml)的接种物。在O/N培养后,在分光光度计中在600nm处测量每种培养物的OD(OD_{600})。MIC表示不存在可见的细菌生长时,即600nm处的ΔOD等于零(其中ΔOD是分子连同PMBN的所得光密度(OD)与单独的空白(空白是培养基)的光密度(OD)之差)时的浓度。

[1229] 如表1所示,分子2329、2452和2461连同PMBN对大肠杆菌(ATCC8739)的MIC等于10μM,同时分子2412的MIC为50μM。单独采用的浓度高达100μM的分子2329、2452、2461和2412或者单独的40μg/ml PMBN不能抑制大肠杆菌生长。

[1230] 实施例2:吡唑并嘧啶分子2666连同多粘菌素B九肽对大肠杆菌(ATCC 8739)的抗菌作用:最低抑菌浓度(MIC)的测定。

[1231] 吡唑并嘧啶2666对应于

[1232] 

2666 (28x.HCl)

[1233] 2666是N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-6-(乙硫基)-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺盐酸盐(在上文中也称为28x.HCl);

[1234] 进行另外的实验以测定最低抑菌浓度(MIC),其是防止细菌生长所需的最低浓度。

[1235] 将在Lurian-Bertani(LB)琼脂板上生长的单个菌落重悬并且在有氧条件下(37℃,220rpm振荡)在LB培养基中培养过夜(O/N),第二天将Mueller-Hinton肉汤(MHB)中的1:50接种物在有氧条件下温育1小时30分钟(OD=0,08-0,1),并且在具有或不具有PMBN(40μg/ml)的情况下在1%DMSO(赋形剂)中在存在或不存在不同浓度的测试分子的情况下温育

1:300稀释(对应于3x10^{6}CFU/ml)的接种物。在O/N培养后,在分光光度计(Victor 3-Perkin Elmer)中在600nm处测量每种培养物的OD(OD_{600})。MIC表示不存在可见的细菌生长时,即600nm处的ΔOD等于零(其中ΔOD是分子连同PMBN的所得光密度(OD)与单独的空白(空白是培养基)的光密度(OD)之差)时的浓度。

[1236] 如表1所示,2666连同PMBN对大肠杆菌(ATCC 8739)的MIC等于10μM。单独的浓度高达100μM的分子2666或者单独的40μg/ml PMBN不会抑制大肠杆菌生长。

[1237] 实施例3:分子2329、2412、2452和2461连同多粘菌素B九肽对绿脓假单胞菌的抗菌作用:最低抑菌浓度(MIC)的测定

[1238] 使用绿脓假单胞菌的临床相关的革兰氏阴性细菌菌株(ATCC27853)进行另外的实验。

[1239] 将在胰酶大豆琼脂板上生长的单个菌落重悬并且在有氧条件下(37℃,220rpm振荡)在胰酶大豆肉汤培养基中培养过夜(O/N),第二天将Mueller-Hinton肉汤(MHB)中的1:100接种物在有氧条件下温育3小时(OD=0,5-0,6),并且在具有或不具有PMBN(0.5μg/ml)的情况下在1%DMSO(赋形剂)中在存在或不存在不同浓度的测试分子的情况下温育1:1000稀释(对应于1-3x10^{5}CFU/ml)的接种物。在28-30小时培养后,在分光光度计(Victor 3-Perkin Elmer)中在600nm处测量每种培养物的OD(OD_{600})。MIC表示不存在可见的细菌生长时,即600nm处的ΔOD等于零(空白是单独的培养基)(其中ΔOD是分子连同PMBN的所得光密度(OD)与单独的空白(空白是培养基)的光密度(OD)之差)时的浓度。

[1240] 如表1所示,分子2329、2412、2452和2461连同PMBN对绿脓假单胞菌(ATCC27853)的MIC等于50μM。

[1241] 单独的浓度高达100μM的分子2329、2412、2452和2461或者单独的0.5μg/ml PMBN不会抑制绿脓假单胞菌生长。

[1242] 实施例4:吡唑并嘧啶分子2666连同多粘菌素B九肽对绿脓假单胞菌(ATCC27853)的抗菌作用:最低抑菌浓度(MIC)的测定。

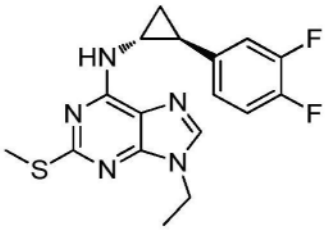
[1243] 使用绿脓假单胞菌的临床相关的革兰氏阴性细菌菌株(ATCC27853)进行另外的实验。

[1244] 将在胰酶大豆琼脂板上生长的单个菌落重悬并且在有氧条件下(37℃,220rpm振荡)在胰酶大豆肉汤培养基中培养过夜(O/N),第二天将Mueller-Hinton肉汤(MHB)中的1:100接种物在有氧条件下温育3小时(OD=0,5-0,6),并且在具有或不具有PMBN(0.5μg/ml)的情况下在1%DMSO(赋形剂)中在存在或不存在不同浓度的测试分子的情况下温育1:1000稀释(对应于1-3x10^{5}CFU/ml)的接种物。在28-30小时培养后,在分光光度计(Victor 3-Perkin Elmer)中在600nm处测量每种培养物的OD(OD_{600})。MIC表示不存在可见的细菌生长时,即600nm处的ΔOD等于零(空白是单独的培养基)(其中ΔOD是分子连同PMBN的所得光密度(OD)与单独的空白(空白是培养基)的光密度(OD)之差)时的浓度。

[1245] 如表1所示,分子2666连同PMBN对绿脓假单胞菌的MIC等于50μM。单独的浓度高达100μM的分子2666或者单独的0.5μg/ml PMBN不会抑制绿脓假单胞菌生长。

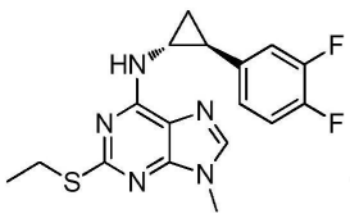
[1246] 实施例5:噁唑分子2511、2525和2833连同多粘菌素B九肽对大肠杆菌(ATCC8739)的抗菌作用:最低抑菌浓度(MIC)的测定。

[1247] 分子2511、2525和2833别对应于以下化学式:

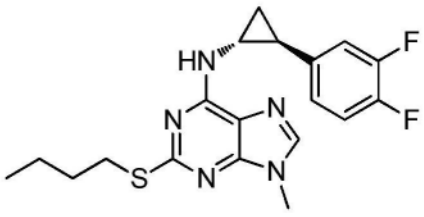


2511 (24c)

[1248]



2525 (20c)



2833 (25c)

[1249] 2511是N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-9-乙基-2-(甲硫基)-9H-嘌呤-6-胺(在上文中也称为24c)。

[1250] 2525是N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-2-(乙硫基)-9-甲基-9H-嘌呤-6-胺(在上文中也称为20c)。

[1251] 2833是2-(丁硫基)-N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-9-甲基-9H-嘌呤-6-胺(在上文中也称为25c)。

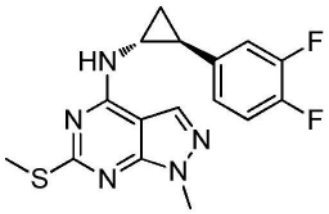
[1252] 进行另外的实验以测定分子2511、2525和2833连同多粘菌素B九肽(PMBN)(由MedChemExpress#HY-106783提供)的最低抑菌浓度(MIC)。按照EUCAST(欧洲抗微生物药敏试验委员会)的建议,在大肠杆菌(ATCC8739)上测定MIC。

[1253] 简言之,将在Luria-Bertani琼脂(LB)板上生长的单个菌落重悬并且在有氧条件下(37℃,220rpm振荡)在LB培养基中培养过夜(O/N),第二天将Mueller-Hinton肉汤(MHB)中的1:50接种物在有氧条件下温育1小时30分钟(OD=0.08-0.1),并且在具有或不具有多粘菌素B九肽(PMBN)(40μg/ml)的情况下在1%DMSO(赋形剂)中在存在或不存在不同浓度的上述分子的情况下温育1:300稀释(对应于$3x10^6$CFU/ml)的接种物。在O/N培养后,在分光光度计中在600nm处测量每种培养物的OD(OD_{600})。MIC表示不存在可见的细菌生长时,即600nm处的ΔOD等于零(其中ΔOD是分子连同PMBN的所得光密度(OD)与单独的空白(空白是培养基)的光密度(OD)之差)时的浓度。

[1254] 如表1所示,分子2511和2525连同PMBN对大肠杆菌(ATCC 8739)的MIC等于50μM,同时分子2833的MIC为90μM。单独采用的浓度高达100μM的分子2511、2525和2833或者单独的40μg/ml PMBN不能抑制大肠杆菌生长。

[1255] 实施例6:吡唑并嘧啶分子2539连同多粘菌素B九肽(由MedChemExpress#HY-106783提供)对大肠杆菌(ATCC 8739)的抗菌作用:最低抑菌浓度(MIC)的测定。

[1256] 吡唑并嘧啶2539对应于

[1257] 

2539 (27k)

[1258] 2539是N-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-1-甲基-6-(甲硫基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(在上文中也称为27k);

[1259] 进行另外的实验以测定最低抑菌浓度(MIC),其是防止细菌生长所需的最低浓度。

[1260] 将在Luria-Bertani(LB)琼脂板上生长的单个菌落重悬并且在有氧条件下(37℃,220rpm振荡)在LB培养基中培养过夜(O/N),第二天将Mueller-Hinton肉汤(MHB)中的1:50接种物在有氧条件下温育1小时30分钟(OD=0,08-0,1),并且在具有或不具有PMBN(40μg/ml)的情况下在1%DMSO(赋形剂)中在存在或不存在不同浓度的上述吡唑并嘧啶分子的情况下温育1:300稀释(对应于$3x10^6$CFU/ml)的接种物。在O/N培养后,在分光光度计(Victor 3-Perkin Elmer)中在600nm处测量每种培养物的OD(OD_{600})。MIC表示不存在可见的细菌生长时,即600nm处的ΔOD等于零(其中ΔOD是分子连同PMBN的所得光密度(OD)与单独的空白(空白是培养基)的光密度(OD)之差)时的浓度。

[1261] 如表1所示,2539连同PMBN对大肠杆菌(ATCC 8739)的MIC等于25μM。单独的浓度高达100μM的分子2539或者单独的40μg/ml PMBN不会抑制大肠杆菌生长。

[1262] 表1:噁唑和吡唑并嘧啶分子连同PMBN对大肠杆菌和绿脓假单胞菌的最低抑制浓度PMBN(多粘菌素B九肽)对于大肠杆菌以40μg/ml使用并且对于绿脓假单胞菌以0.5μg/ml使用。

[1263]

			最低抑制浓度(以 μM 计)	
菌株	组	分子	不具有 PMBN	具有 PMBN
大肠杆菌 (ATCC 8739)	噁唑	2329	>100	10
		2412	>100	50
		2452	>100	10
		2461	>100	10
		2511	>100	50
		2525	>100	50
		2833	>100	90
	吡唑并	2539	>100	25
		2666	>100	10
绿脓假单胞菌 (ATCC 27853)	噁唑	2329	>100	50
		2412	>100	50
		2452	>100	50
		2461	>100	50
	吡唑并	2666	>100	50

[1264] 3.在具有和不具有多粘菌素B九肽的情况下用于抑制革兰氏阴性细菌的生物膜形成的嘧啶衍生物的实例

[1265] 将处于对数期早期的1.5x10^{4}CFU的大肠杆菌(ATCC 8739)添加到48孔聚苯乙烯板的孔中,所述孔含有补充有5%甘露糖(购自Sigma-aldrich#M6020-25G)的Luria Bertani(LB)培养基,并且在37℃温育48小时。在与渗透剂多粘菌素B九肽(PMBN)(35μg/ml)(由Sigma-aldrich#P2076-5MG提供)组合或不组合的情况下,在存在或不存在不同浓度的分子2329或2666的情况下,在静态条件下进行温育。温育后,将浮游细菌(其是漂浮在液体培养基中的细菌)移除,并且将附着细菌在PBS中洗涤2次。然后将结晶紫(Sigma-aldrich#C0775-25G)(dH_2O中的1%溶液)加入孔中,在室温下15分钟以将生物膜染色。将孔用PBS(磷酸盐缓冲盐水,由Lonza#17-516F提供)洗涤3次以除去未结合的结晶紫,并且加入250μl 20%乙酸并且在室温温育10分钟。使用Infinite 200PRO(Tecan)在570nm处测量溶液的吸光度,其反映生物膜的总生物量,对应于活细菌和死细菌的总和。生物膜质量(以百分比表示)通过以下公式计算:Abs(样品)/Abs(DMSO 1%)*100,其中Abs(样品)或Abs(DMSO)代表样品或DMSO与空白(空白是不具有细菌的单独的培养基)的吸光度之间的差异。

[1266] 如图2所示,与35μg/ml PMBN组合的噁唑2329分子(5μM)以协同方式完全抑制大肠杆菌生物膜形成。单独的分子2329不起作用,而单独的PMBN(35μg/ml)仅减少了一半的生物膜生长。类似地,与35μg/ml PMBN组合的吡唑并嘧啶2666分子(10μM)以协同方式完全抑制

大肠杆菌生物膜形成。单独的分子2666对生物膜生长没有影响。

[1267] 表2:在具有和不具有多粘菌素B九肽(在表中称为P)的情况下在不同浓度的嘧啶衍生物(2329和2666)的存在下的大肠杆菌生物膜质量减少(以百分比表示)

[1268]

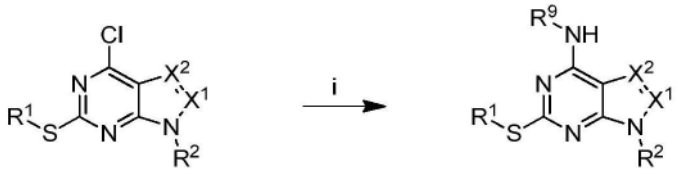
DMSO 1%	PMBN 35μg/ml	2329 20μM	P+2329 5μM	P+2329 10μM	2666 20μM	P+2666 5μM	P+2666 10μM
90.97	53.90	97.41	-1.25	2.96	100.43	0.40	1.07
90.05	50.87	107.12	-1.59	3.11	100.95	0.49	0.92
109.44	47.94	110.45	12.79	0.12	85.72	53.62	0.95
109.53	48.98	124.24	11.45	-1.01	87.82	51.67	-0.122

[1269] 4.根据本发明的嘧啶衍生物与WO2009/034386中公开的噁唑的比较

[1270] 我们已经合成了来自WO2009/034386的4个分子(84、127、128和129)。在该专利申请中,描述了2个分子(25和81)抑制来自粪肠球菌、屎肠球菌(E.faecium)和金黄色葡萄球菌的MurI酶的能力。这2个分子能够抑制来自粪肠球菌和屎肠球菌的MurI同工酶的酶促活性,其中半数最大抑制浓度(IC_{50})分别等于2和5μM(WO2009/034386的表9)。相比之下,对于这2个分子报告了针对金黄色葡萄球菌MurI同工酶的IC_{50}>400μM,表明无法抑制来自该细菌菌株的MurI酶。WO2009/034386并未报道证明了这些噁唑分子的抗菌功效的任何其他测试。

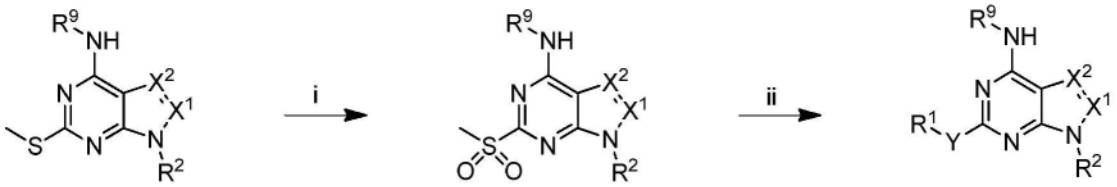
[1271] 我们发现分子84、127、128和129对大肠杆菌(ATCC8739)不具有抗菌活性。

[1272] 根据与本发明所述类似的化学途径来合成分子84、127、128和129,不同之处在于Xb上的氯原子的亲核取代通过另一种胺进行。

[1273] 

Xb Xz

[1274] 当R^1=CH_3时,根据以下方案6由Xz开始提供相应的烷氧基取代的化合物Xz",其中Y=O:

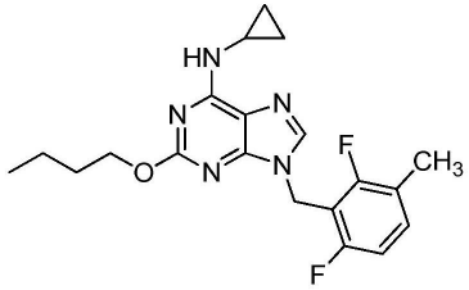
[1275] 

Xz Xz' Xz"

方案 6

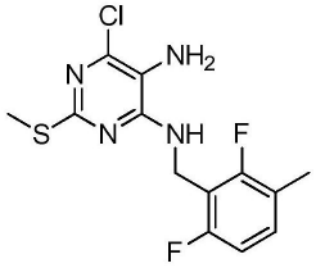
[1276] 实施例1:

[1277] 2-丁氧基-N-环丙基-9-(2,6-二氟-3-甲基苄基)-9H-噁唑-6-胺(38z")

[1278] 

[1279] 我们已经合成了38z”(WO2009/034386中的分子129),其带有与杂环的6位处所连接的氮原子相连的环丙基环。该化合物的化学结构与本申请所述的化合物的化学结构最紧密相关。

[1280] 6-氯-N^4-(2,6-二氟-3-甲基苄基)-2-(甲硫基)嘧啶-4,5-二胺(38a)

[1281] 

[1282] 将4,6-二氯-2-(甲硫基)嘧啶-5-胺(22h)(0.5g,2.4mmol)溶解于甲醇(10mL)中,并且补充2,6-二氟-3-甲基苄胺(0.80mL,6.0mmol)。将反应混合物引入密封容器中并且在130℃加热2小时。将反应混合物在真空下浓缩至干燥后,将残余物通过硅胶柱层析纯化。

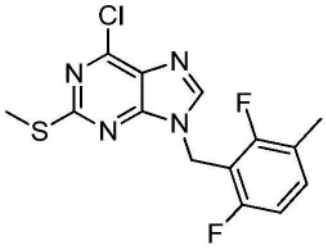
[1283] 收率:95%。

[1284] 熔点:190-192℃。

[1285] ^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ2.21(s,3H,CH_3),2.38(s,3H,SCH_3),4.61(d,J=4.8Hz,2H,$NHCH_2$),4.85(s,2H,NH_2),7.01(t,J=8.8Hz,1H,5’-H),7.27(m,2H,$NHCH_2$/4’-H)。

[1286] ^{13}C NMR(DMSO-d_6)δ13.4(SCH_3),13.8(CH_3),33.1($NHCH_2$),110.8(C-5’),113.4(C-1’),120.1(C-5),120.2(C-3’),130.8(C-4’),137.5(C-6),151.8(C-4),155.5(C-2),158.5-159.9(C-2’/C-6’)。

[1287] 6-氯-9-(2,6-二氟-3-甲基苄基)-2-(甲硫基)-9H-嘌呤(38b)

[1288] 

[1289] 将(38a)(331.0mg,1mmol)在乙酸(3.0mL)和原甲酸三乙酯(3.0mL,18mmol)中的溶液在130℃的温度下在回流下加热3小时。将乙酸和原甲酸三乙酯在真空下蒸馏后,将残余物通过硅胶柱层析纯化。

[1290] 收率:66%。

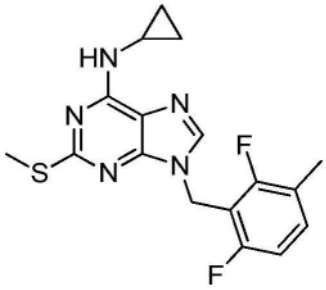
[1291] 熔点:124-126℃。

[1292] ^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ2.19(s,3H,CH_3),2.52(s,3H,SCH_3),5.52(s,2H,NCH_2),7.05(t,J

=8.9Hz,1H,5'-H),7.34(q,J=8.4Hz,1H,4'-H),8.63(s,1H,8-H)。

[1293] ^{13}C NMR(DMSO-d_6)δ13.6(CH_3),13.8(SCH_3),35.9(NCH_2),110.6(C-1'),111.1(m,C-5'),120.6(C-3'),127.6(C-5),132.2(C-4'),149.0(C-4),152.5(C-6),158.3-159.7(C-2'/C-6'),164.7(C-2)。

[1294] N-环丙基-9-(2,6-二氟-3-甲基苄基)-2-(甲硫基)-9H-嘌呤-6-胺(38z)

[1295] 

[1296] 向(38b)(170.0mg,0.5mmol)在乙腈(3mL)中的溶液中补充环丙胺(0.07mL,1.0mmol)和三乙胺(0.10mL),然后在90℃在回流下加热5小时。将乙腈和三乙胺在真空下蒸馏后,将残余物通过硅胶柱层析纯化。

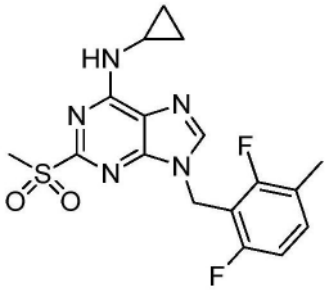
[1297] 收率:86%。

[1298] 熔点:150-152℃。

[1299] ^{1}H NMR($CDCl_3$)δ0.60(m,2H,$CH(CH_2)_2$),0.86(m,2H,$CH(CH_2)_2$),2.23(s,3H,CH_3),2.60(s,3H,SCH_3),3.06(bs,1H,$CH(CH_2)_2$),5.36(s,2H,NCH_2),5.77(bs,1H,NH),6.83(t,J=8.3Hz,1H,5'-H),7.14(q,J=8.3Hz,1H,4'-H),7.66(s,1H,8-H)。

[1300] ^{13}C NMR($CDCl_3$)δ7.6($CH(CH_2)_2$),14.3(CH_3),14.6(SCH_3),24.4($CH(CH_2)_2$),35.1(NCH_2),111.1(C-5'),111.2(C-1'),117.1(C-5),121.1(C-3'),132.0(C-4'),138.8(C-8),155.2(C-4),159.0-160.4(C-2'/C-6'),166.0(C-2)。

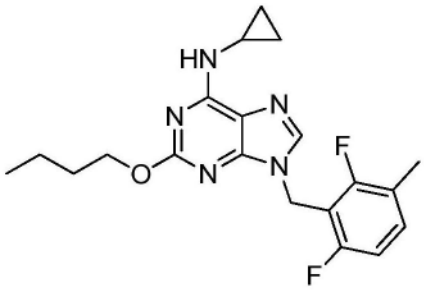
[1301] N-环丙基-9-(2,6-二氟-3-甲基苄基)-2-(甲磺酰基)-9H-嘌呤-6-胺(38z')

[1302] 

[1303] 将(38z)(195.0mg,0.54mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液在冰浴上冷却至5℃,并且补充3-氯过苯甲酸(208.0mg,1.20mmol)。在室温搅拌2小时后,将混合物用0.1M NaOH溶液(2x 10mL)洗涤。将有机层干燥,过滤,并且将二氯甲烷在真空下蒸发至干燥。将残余物在不进行进一步纯化的情况下用于下一个步骤(38z")。

[1304] 收率:69%。

[1305] 2-丁氧基-N-环丙基-9-(2,6-二氟-3-甲基苄基)-9H-嘌呤-6-胺(38z")

[1306] 

[1307] 在冰浴上将金属钠(46.0mg,2mmol)溶解于丁-1-醇(3mL)中,并且加入(37z')(150.0mg,0.38mmol)。在室温搅拌3小时后,将混合物在水(50mL)和二氯甲烷(2x 50mL)之间分配。将合并的有机层干燥,并且在真空下蒸发至干燥。将残余物通过硅胶柱层析纯化。

[1308] 收率:75%。

[1309] 熔点:123-125℃。

[1310] 化合物38z"的一致性和纯度通过NMR光谱和元素分析证实,并且报告如下:

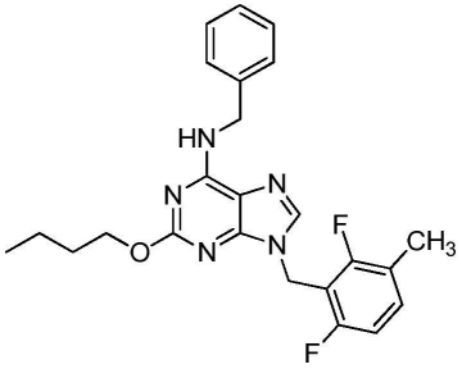
[1311] ^{1}H NMR($CDCl_3$)δ0.60(m,2H,$CH(CH_2)_2$),0.86(m,2H,$CH(CH_2)_2$),0.98(t,J=7.4Hz,3H,$OCH_2CH_2CH_2CH_3$),1.50(h,J=7.4Hz,2H,$OCH_2CH_2CH_2CH_3$),1.81(p,J=7.0Hz,2H,$OCH_2CH_2CH_2CH_3$),2.23(s,3H,CH_3),3.06(bs,1H,$CH(CH_2)_2$),4.38(t,J=6.9Hz,2H,$OCH_2CH_2CH_2CH_3$),5.32(s,2H,NCH_2),5.75(bs,1H,NH),6.83(td,J=8.7Hz/1.1Hz,1H,5'-H),7.14(q,J=8.3Hz,1H,4'-H),7.59(s,1H,8-H)。

[1312] ^{13}C NMR($CDCl_3$)δ7.6($CH(CH_2)_2$),14.1($OCH_2CH_2CH_2CH_3$),14.3(CH_3),19.4($OCH_2CH_2CH_2CH_3$),24.2($CH(CH_2)_2$),31.2($OCH_2CH_2CH_2CH_3$),34.8(NCH_2),67.2($OCH_2CH_2CH_2CH_3$),111.0(C-5'),111.3(C-1'),115.8(C-5),121.2(C-3'),132.0(C-4'),138.4(C-8),156.8(C-4),158.7-160.6(C-2'/C-6'),160.7(C-2)。

[1313] 分子($C_{20}H_{23}F_2N_5O$)理论值:C,62.00;H,5.98;N,18.08。实测值:C,61.97;H,6.07;N,18.03。

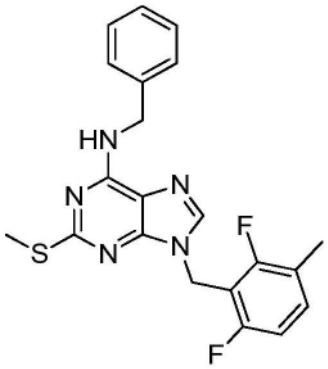
[1314] 通过根据EUCAST建议的方案测定分子38z"(WO2009/034386中的分子129)的最终最低抑菌浓度,已经测试了所述分子的潜在抗菌活性,以评价抗生素对细菌菌株的功效。在大肠杆菌(ATCC 8739)上测定38z"(WO2009/034386中的分子129)连同多粘菌素B九肽(PMBN)(由Sigma-aldrich#P2076-5MG提供)的MIC。简言之,将在Luria-Bertani琼脂(LB)板上生长的单个菌落重悬并且在有氧条件下(37℃,220rpm振荡)在LB培养基中培养过夜(O/N),第二天将Mueller-Hinton肉汤(MHB)中的1:50接种物在有氧条件下温育1小时30分钟(OD=0.08-0.1),并且在具有或不具有多粘菌素B九肽(PMBN)(40μg/ml)的情况下在1%DMSO(赋形剂)中在存在或不存在不同浓度的分子的情况下温育1:300稀释(对应于$3x10^6$CFU/ml)的接种物。在O/N培养后,在分光光度计中在600nm处测量每种培养物的OD(OD_{600})。MIC表示不存在可见的细菌生长时,即600nm处的ΔOD等于零(其中ΔOD是分子连同PMBN的所得光密度(OD)与单独的空白(空白是培养基)的光密度(OD)之差)时的浓度。当以高达100μM的浓度使用分子38z"时,没有发现针对大肠杆菌(ATCC 8739)菌株的抗菌活性。

[1315] 实施例2:N-苄基-2-丁氧基-9-(2,6-二氟-3-甲基苄基)-9H-嘌呤-6-胺(39z")

[1316] 

[1317] 我们已经合成了WO2009/034386中报告的化合物127(39z")。

[1318] N-苄基-9-(2,6-二氟-3-甲基苄基)-2-(甲硫基)-9H-嘌呤-6-胺(39z)

[1319] 

[1320] 向(38b)(170.0mg,0.5mmol)在乙腈(3mL)中的溶液中补充苄胺(0.09mL,1.0mmol)和三乙胺(0.10mL),然后在90℃在回流下加热5小时。将乙腈和三乙胺在真空下蒸馏后,将残余物通过硅胶柱层析纯化。

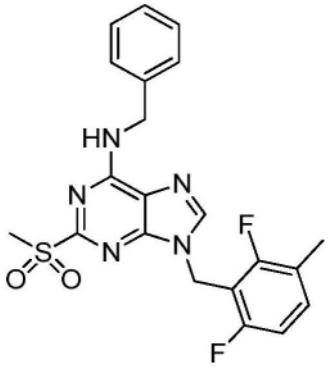
[1321] 收率:78%。

[1322] 熔点:164-165.5℃。

[1323] ^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ2.18(s,3H,CH_3),2.38(s,3H,SCH_3),4.61(s,2H,$NHCH_2$),5.37(s,2H,NCH_2),6.17(bs,1H,$NHCH_2$),7.02(t,J=8.8Hz,1H,5"-H),7.20(t,J=7.5Hz,1H,4'-H),7.27-7.33(m,5H,2'-H/3'-H/5'-H/6'-H/4"-H),8.06(s,1H,8-H),8.42(s,1H,NH)。

[1324] ^{13}C NMR(DMSO-d_6)δ13.5(SCH_3),13.7(CH_3),35.0(NCH_2),42.9($NHCH_2$),111.0(d,J=21Hz,C-5"),111.4(t,J=19Hz,C-1"),116.4(C-5),120.5(C-3"),126.6(C-4'),127.3(C-2'/C-6'),128.2(C-3'/C-5'),131.8(C-4"),139.8(C-8),139.9(C-1'),149.5(C-4),153.6(C-6),158.2-159.6(dd,J=248Hz/7Hz,C-2'),158.3-159.7(dd,J=247Hz/7Hz,C-6'),164.0(C-2)。

[1325] N-苄基-9-(2,6-二氟-3-甲基苄基)-2-(甲磺酰基)-9H-嘌呤-6-胺(39z')

[1326] 

[1327] 将(39z)(180.0mg,0.41mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液在冰浴上冷却至5℃,并且补充3-氯过苯甲酸(155.0mg,0.90mmol)。在室温搅拌2小时后,将混合物用0.1M NaOH溶液(2x 10mL)洗涤。将有机层干燥,过滤,并且将溶剂在真空下蒸发至干燥。将残余物在乙酸乙酯和已烷的混合物中重结晶。

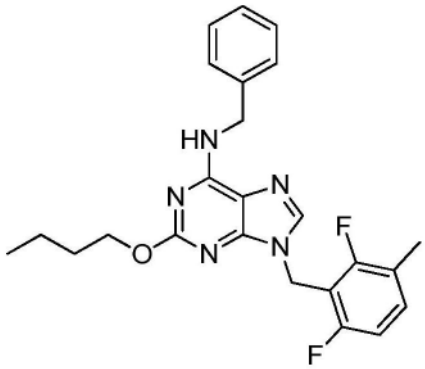
[1328] 收率:65%。

[1329] 熔点:143-144℃

[1330] ^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ2.18(s,3H,CH_3),3.24(s,3H,SO_2CH_3),4.69(d,J=6.1Hz,2H,$NHCH_2$),5.48(s,2H,NCH_2),6.17(bs,1H,$NHCH_2$),7.04(t,J=8.9Hz,1H,5”-H),7.22(t,J=7.3Hz,1H,4’-H),7.28-7.38(m,5H,2’-H/3’-H/5’-H/6’-H/4”-H),8.39(s,1H,8-H),9.10(t,J=6.1Hz,1H,NH)。

[1331] ^{13}C NMR(DMSO-d_6)δ13.7(CH_3),35.5(NCH_2),38.9(SO_2CH_3),43.4($NHCH_2$),111.0(C-1”),111.1(d,J=21Hz,C-5”),119.7(C-5),120.7(d,J=17Hz,C-3”),126.9(C-4’),127.6(C-2’/C-6’),128.3(C-3’/C-5’),132.1(C-4”),139.2(C-1‘),143.2(C-8),147.8(C-4),154.3(C-6),158.2-159.6(C-2’/C-6’),159.4(C-2)。

[1332] N-苄基-2-丁氧基-9-(2,6-二氟-3-甲基苄基)-9H-嘌呤-6-胺(39z”)

[1333] 

[1334] 在冰浴上将金属钠溶解于1-丁醇(3mL)中,并且加入(39z’)(150.0mg,0.34mmol)。在室温搅拌3小时后,将混合物在水(50mL)和二氯甲烷(2x 50mL)之间分配。将合并的有机层干燥,并且在真空下蒸发至干燥。将残余物通过硅胶柱层析纯化。

[1335] 收率:72%。

[1336] 熔点:124-127.5℃

[1337] 化合物127的一致性和纯度通过NMR光谱和元素分析证实(参见下文):

[1338] ^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ0.89(t,J=7.4Hz,3H,$OCH_2CH_2CH_2CH_3$),1.34(h,J=7.0Hz,2H,$OCH_2CH_2CH_2CH_3$),1.60(p,J=6.9Hz,2H,$OCH_2CH_2CH_2CH_3$),2.18(s,3H,CH_3),4.14(t,J=6.7Hz,

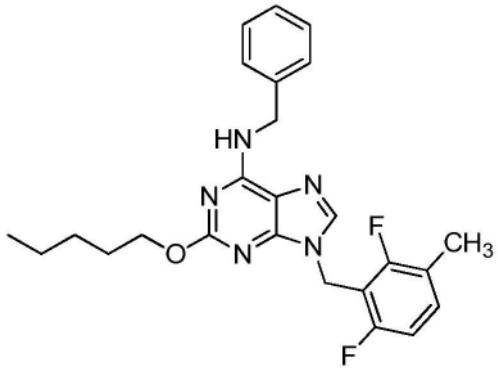
2H,$OCH_2CH_2CH_2CH_3$),4.60(d,J＝4.5Hz,2H,$NHCH_2$),5.32(s,2H,NCH_2),7.01(t,J＝8.9Hz,1H,5”-H),7.19(t,J＝7.1Hz,1H,4’-H),7.26-7.33(m,5H,2’-H/3’-H/5’-H/6’-H/4”-H),7.96(s,1H,8-H),8.33(t,J＝5.0Hz,1H,NH)。

[1339] ^{13}C NMR(DMSO-d_6)δ13.7(CH_3/$OCH_2CH_2CH_2CH_3$),18.7($OCH_2CH_2CH_2CH_3$),30.5($OCH_2CH_2CH_2CH_3$),34.8(NCH_2),42.9($NHCH_2$),67.8($OCH_2CH_2CH_2CH_3$),111.0(d,J＝21Hz,C-5”),111.5(t,J＝19Hz,C-1”),115.1(C-5),120.5(d,J＝18Hz,C-3”),126.6(C-4’),127.1(C-2’/C-6’),128.2(C-3’/C-5’),131.8(C-4”),139.3(C-1‘),140.1(C-8),150.3(C-4),155.1(C-6),158.3-159.7(C-2’/C-6’),161.4(C-2)。

[1340] 分子($C_{24}H_{25}F_2N_5O$)理论值:C,65.89;H,5.76;N,16.01。实测值:C,65.98;H,6.03;N,16.24。

[1341] 通过根据EUCAST建议的方案测定分子39z”(WO2009/034386中的分子127)的最终最低抑菌浓度,已经测试了所述分子的潜在抗菌活性,以评价抗生素对细菌菌株的功效。在大肠杆菌(ATCC 8739)上测定39z”(WO2009/034386中的分子127)连同多粘菌素B九肽(PMBN)(由Sigma-aldrich#P2076-5MG提供)的MIC。简言之,将在Luria-Bertani琼脂(LB)板上生长的单个菌落重悬并且在有氧条件下(37℃,220rpm振荡)在LB培养基中培养过夜(O/N),第二天将Mueller-Hinton肉汤(MHB)中的1:50接种物在有氧条件下温育1小时30分钟(OD＝0.08-0.1),并且在具有或不具有多粘菌素B九肽(PMBN)(40μg/ml)的情况下在1%DMSO(赋形剂)中在存在或不存在不同浓度的分子的情况下温育1:300稀释(对应于$3x10^6$CFU/ml)的接种物。在O/N培养后,在分光光度计中在600nm处测量每种培养物的OD(OD_{600})。MIC表示不存在可见的细菌生长时,即600nm处的ΔOD等于零(其中ΔOD是分子连同PMBN的所得光密度(OD)与单独的空白(空白是培养基)的光密度(OD)之差)时的浓度。当以高达100μM的浓度使用分子39z”时,没有发现针对大肠杆菌(ATCC 8739)菌株的抗菌活性。

[1342] 实施例3:N-苄基-9-(2,6-二氟-3-甲基苄基)-2(戊氧基)-9H-嘌呤-6-胺(40z”)

[1343] 

[1344] 我们已经合成了WO2009/034386中报告的化合物128(40z”)。

[1345] 在冰浴上将金属钠溶解于1-戊醇(3mL)中,并且加入(39z’)(150.0mg,0.34mmol)。在室温搅拌3小时后,将混合物在水(50mL)和二氯甲烷(2x 50mL)之间分配。将合并的有机层干燥,并且在真空下蒸发至干燥。将残余物通过硅胶柱层析纯化。

[1346] 收率:68%。

[1347] 熔点:112-114℃

[1348] 化合物128的一致性和纯度通过NMR光谱和元素分析证实(参见下文):

[1349] ^1H NMR(DMSO-d_6)δ0.87(t,J＝6.6Hz,3H,$OCH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$),1.30(m,4H,

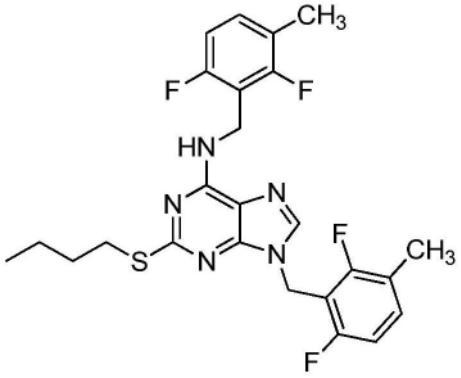
$OCH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$/$OCH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$),1.62(m,2H,$OCH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$),2.18(s,3H,CH_3),4.14(t,J＝6.7Hz,2H,$OCH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$),4.60(d,J＝4.4Hz,2H,$NHCH_2$),5.32(s,2H,NCH_2),7.01(t,J＝8.8Hz,1H,5”-H),7.19(t,J＝7.1Hz,1H,4’-H),7.26-7.33(m,5H,2’-H/3’-H/5’-H/6’-H/4”-H),7.96(s,1H,8-H),8.33(t,J＝5.0Hz,1H,NH)。

[1350] ^{13}C NMR(DMSO-d_6)δ13.7(CH_3),13.9($OCH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$),21.9($OCH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$),27.7($OCH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$),28.2($OCH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$),34.8(NCH_2),42.9($NHCH_2$),66.1($OCH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$),111.0(dd,J＝21Hz/3Hz,C-5”),111.5(t,J＝19Hz,C-1”),115.1(C-5),120.5(dd,J＝18Hz/3Hz,C-3”),126.6(C-4’),127.1(C-2’/C-6’),128.1(C-3’/C-5’),131.8(C-4”),139.3(C-1‘),140.1(C-8),150.4(C-4),155.1(C-6),158.3-159.7(C-2’/C-6’),161.3(C-2)。

[1351] 分子($C_{25}H_{27}F_2N_5O$)理论值:C,66.50;H,6.03;N,15.51。实测值:C,66.60;H,6.36;N,15.88。

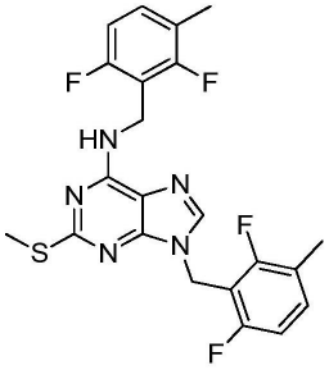
[1352] 通过根据EUCAST建议的方案测定分子40z”(WO2009/034386中的分子128)的最终最低抑菌浓度,已经测试了所述分子的潜在抗菌活性,以评价抗生素对细菌菌株的功效。在大肠杆菌(ATCC 8739)上测定40z”(WO2009/034386中的分子127)连同多粘菌素B九肽(PMBN)(由Sigma-aldrich#P2076-5MG提供)。简言之,将在Luria-Bertani琼脂(LB)板上生长的单个菌落重悬并且在有氧条件下(37℃,220rpm振荡)在LB培养基中培养过夜(O/N),第二天将Mueller-Hinton肉汤(MHB)中的1:50接种物在有氧条件下温育1小时30分钟(OD＝0.08-0.1),并且在具有或不具有多粘菌素B九肽(PMBN)(40μg/ml)的情况下在1％DMSO(赋形剂)中在存在或不存在不同浓度的分子的情况下温育1:300稀释(对应于$3x10^6$CFU/ml)的接种物。在O/N培养后,在分光光度计中在600nm处测量每种培养物的OD(OD_{600})。MIC表示不存在可见的细菌生长时,即600nm处的ΔOD等于零(其中ΔOD是分子连同PMBN的所得光密度(OD)与单独的空白(空白是培养基)的光密度(OD)之差)时的浓度。当以高达100μM的浓度使用分子40z”时,没有发现针对大肠杆菌(ATCC 8739)菌株的抗菌活性。

[1353] 实施例4:2-(丁硫基)-N,9-双(2,6-二氟-3-甲基苄基)-9H-嘌呤-6-胺(41z”)

[1354] 

[1355] 我们已经合成了WO2009/034386中报告的化合物84(41z”)。

[1356] N,9-双(2,6-二氟-3-甲基苄基)-2-(甲硫基)-9H-嘌呤-6-胺(41z)

[1357] 

[1358] 向(38b)(170.0mg,0.5mmol)在乙腈(3mL)中的溶液中补充2,6-二氟-3-甲基苄胺(0.135mL,1.0mmol)和三乙胺(0.10mL),然后在90℃在回流下加热5小时。将乙腈和三乙胺在真空下蒸馏后,将残余物通过硅胶柱层析纯化。

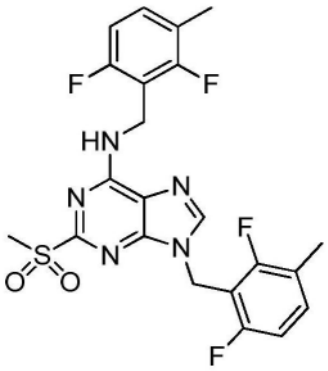
[1359] 收率:75%。

[1360] 熔点:151-153℃。

[1361] ^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ2.17(s,3H,CH_3),2.18(s,3H,CH_3),2.40(s,3H,SCH_3),4.65(bs,2H,$NHCH_2$),5.37(s,2H,NCH_2),6.93(t,J=8.8Hz,1H,5'-H),7.01(t,J=8.8Hz,1H,5"-H),7.21(m,1H,4'-H),7.31(m,1H,4"-H),8.04(s,1H,8-H),8.22(bs,1H,NH)。

[1362] ^{13}C NMR(DMSO-d_6)δ13.3(SCH_3),13.7(CH_3),13.8(CH_3),32.2($NHCH_2$),35.1(NCH_2),110.6(d,J=21Hz,C-5'),111.0(dd,J=21Hz/3Hz,C-5"),111.4(t,J=19Hz,C-1"),113.9(t,J=17Hz,C-1'),116.4(C-5),120.0(dd,J=18Hz/4Hz,C-3'),120.5(dd,J=17Hz/3Hz,C-3"),130.4(C-4'),131.8(C-4"),139.8(C-8),149.5(C-4),153.2(C-6),158.3-159.7(C-6'/C-6"),158.6-160.0(C-2'/C-2"),164.0(C-2)。

[1363] N,9-双(2,6-二氟-3-甲基苄基)-2-(甲磺酰基)-9H-嘌呤-6-胺(41z')

[1364] 

[1365] 将(39z)(180.0mg,0.39mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液在冰浴上冷却至5℃,并且补充3-氯过苯甲酸(155.0mg,0.90mmol)。在室温搅拌2小时后,将混合物用0.1M NaOH溶液(2x 10mL)洗涤。将有机层干燥,过滤,并且将溶剂在真空下蒸发至干燥。将残余物在乙酸乙酯和己烷的混合物中重结晶。

[1366] 收率:72%。

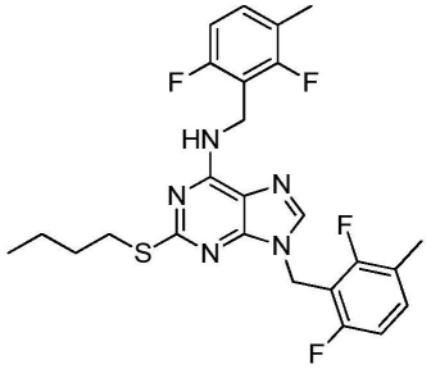
[1367] 熔点:183-185℃

[1368] ^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ2.17(s,3H,CH_3),2.18(s,3H,CH_3),3.28(s,3H,SO_2CH_3),4.74(d,J=4.9Hz,2H,$NHCH_2$),5.48(s,2H,NCH_2),6.95(t,J=8.8Hz,1H,5'-H),7.04(t,J=8.8Hz,1H,5"-H),7.23(m,1H,4'-H),7.33(m,1H,4"-H),8.37(s,1H,8-H),8.97(t,J=4.3Hz,1H,

NH)。

[1369] ^{13}C NMR(DMSO-d_6)δ13.7(CH_3),13.8(CH_3),32.5($NHCH_2$),35.5(NCH_2),38.8(SO_2CH_3),110.7(dd,J=22Hz/3Hz,C-5'),110.9(t,J=19Hz,C-1"),111.1(dd,J=21Hz/4Hz,C-5"),113.3(t,J=20Hz,C-1'),119.7(C-5),120.1(dd,J=19Hz/5Hz,C-3'),120.7(dd,J=17Hz/3Hz,C-3"),130.6(t,J=8Hz,C-4'),132.2(t,J=8Hz,C-4"),143.2(C-8),147.9(C-4),154.0(C-6),158.2-159.6(dd,J=249Hz/7Hz,C-6'/C-6"),158.5-159.9(dd,J=247Hz/9Hz,C-2'/C-2"),159.3(C-2)。

[1370] 2-(丁硫基)-N,9-双(2,6-二氟-3-甲基苄基)-9H-嘌呤-6-胺(41z")

[1371] 

[1372] 向(41z')(150.0mg,0.30mmol)在乙腈(3mL)中的溶液中补充K_2CO_3(100mg,0.72mmol)和丁硫醇(0.08mL,0.75mmol)。在密封容器中在100℃搅拌4小时后,将混合物蒸发并且在水(50mL)和二氯甲烷(2x 50mL)之间分配。将合并的有机层干燥,并且在真空下蒸发至干燥。将残余物通过硅胶柱层析纯化。

[1373] 收率:65%。

[1374] 熔点:127.5-129.5℃

[1375] 化合物84的一致性和纯度通过NMR光谱和元素分析证实(参见下文):

[1376] ^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ0.89(t,J=7.4Hz,3H,$SCH_2CH_2CH_2CH_3$),1.39(h,J=7.4Hz,2H,$OCH_2CH_2CH_2CH_3$),1.59(p,J=7.4Hz,2H,$OCH_2CH_2CH_2CH_3$),2.17(s,3H,CH_3),2.18(s,3H,CH_3),3.03(t,J=7.2Hz,2H,$SCH_2CH_2CH_2CH_3$),4.65(s,2H,$NHCH_2$),5.37(s,2H,NCH_2),6.93(t,J=8.8Hz,1H,5'-H),7.01(t,J=8.8Hz,1H,5"-H),7.21(m,1H,4'-H),7.31(m,1H,4"-H),8.03(s,1H,8-H),8.19(bs,J=4.3Hz,1H,NH)。

[1377] ^{13}C NMR(DMSO-d_6)δ13.6($SCH_2CH_2CH_2CH_3$),13.7(CH_3),13.8(CH_3),21.4($SCH_2CH_2CH_2CH_3$),29.7($SCH_2CH_2CH_2CH_3$),31.3($SCH_2CH_2CH_2CH_3$),32.2($NHCH_2$),35.0(NCH_2),110.6(dd,J=23Hz/3Hz,C-5'),111.0(dd,J=21Hz/3Hz,C-5"),111.5(t,J=19Hz,C-1"),113.8(C-1'),120.0(C-5/C-3'),120.5(dd,J=18Hz/3Hz,C-3"),130.4(C-4'),131.8(C-4"),139.8(C-8),149.5(C-4),153.3(C-6),158.2-159.6(C-6'/C-6"),158.6-160.0(C-2'/C-2"),163.6(C-2)。

[1378] 分析($C_{25}H_{25}F_4N_5S$)理论值:C,59.63;H,5.00;N,13.91;S,6.37。实测值:C,59.46;H,5.12;N,13.92;S,6,11。

[1379] 通过根据EUCAST建议的方案测定分子41z"(WO2009/034386中的分子84)的最终最低抑菌浓度,已经测试了所述分子的潜在抗菌活性,以评价抗生素对细菌菌株的功效。在大肠杆菌(ATCC 8739)上测定41z"(WO2009/034386中的分子84)连同多粘菌素B九肽(PMBN)

(由Sigma-aldrich#P2076-5MG提供)。简言之,将在Luria-Bertani琼脂(LB)板上生长的单个菌落重悬并且在有氧条件下(37℃,220rpm振荡)在LB培养基中培养过夜(O/N),第二天将Mueller-Hinton肉汤(MHB)中的1:50接种物在有氧条件下温育1小时30分钟(OD=0.08-0.1),并且在具有或不具有多粘菌素B九肽(PMBN)(40μg/ml)的情况下在1%DMSO(赋形剂)中在存在或不存在不同浓度的分子的情况下温育1:300稀释(对应于$3x10^6$CFU/ml)的接种物。在O/N培养后,在分光光度计中在600nm处测量每种培养物的OD(OD_{600})。MIC表示不存在可见的细菌生长时,即600nm处的ΔOD等于零(其中ΔOD是分子连同PMBN的所得光密度(OD)与单独的空白(空白是培养基)的光密度(OD)之差)时的浓度。当以高达100μM的浓度使用分子41z"时,没有发现针对大肠杆菌(ATCC 8739)菌株的抗菌活性。

[1380] 实施例5.时间杀灭实验:根据本发明的嘧啶衍生物与氨苄西林作为针对大肠杆菌的杀菌抗生素的比较。

[1381] 为了评价分子2329和2666对革兰氏阴性细菌的杀菌作用,我们将$1x10^8$CFU/ml大肠杆菌(ATCC 8739)的接种物暴露于在Luria-Bertani(LB)培养基中的5倍MIC的与50μg/ml PMBN组合的一种或两者中另一种分子。大肠杆菌在220rpm振荡下在37℃生长240分钟。

[1382] 在加入测试分子之前并且在温育30、90、150和240分钟之后,取出培养物的等分试样。

[1383] 将稀释的培养物等分试样铺在LB琼脂板上以评价每个时间点的CFU数。这些数值在图3中以Log(c.f.u.大肠杆菌/ml)表示,其表明测试分子的抗菌作用。

[1384] 所述分子的抗菌作用还与由Sigma-aldrich#A0166-5G提供的100μg/ml氨苄西林(AMP)进行了比较。与多粘菌素B九肽(在图3中称为P)组合的嘧啶衍生物2329和2666对大肠杆菌(ATCC8739)的抗菌作用出人意料地与氨苄西林相似。

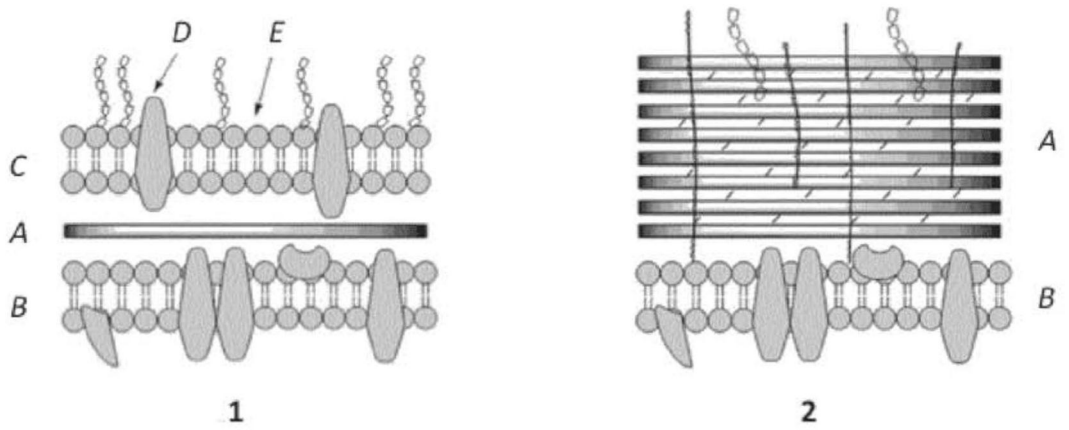

D
E
C
A
B
1
A
B
2

图1

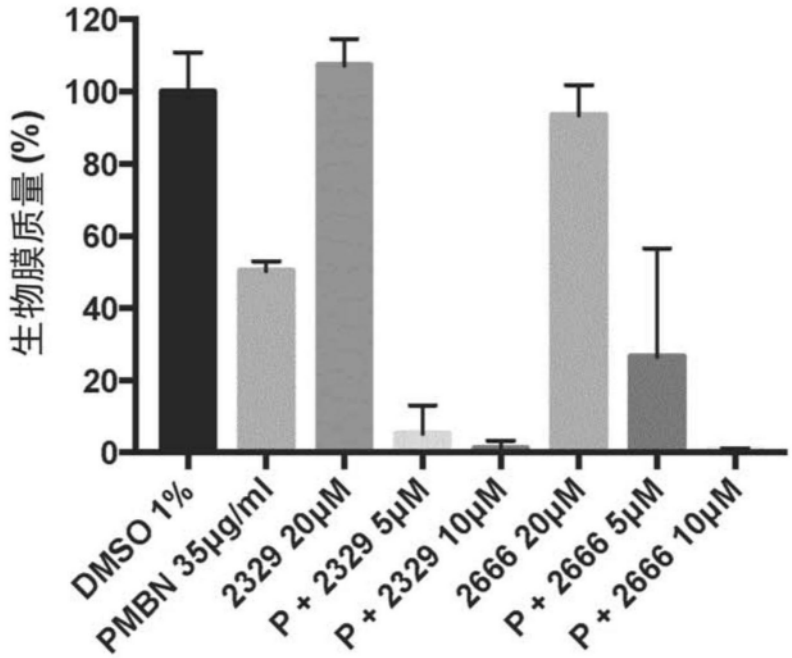

生物膜质量(%)
120
100
80
60
40
20
0
DMSO 1%
PMBN 35μg/ml
2329 20μM
P + 2329 5μM
P + 2329 10μM
2666 20μM
P + 2666 5μM
P + 2666 10μM

图2

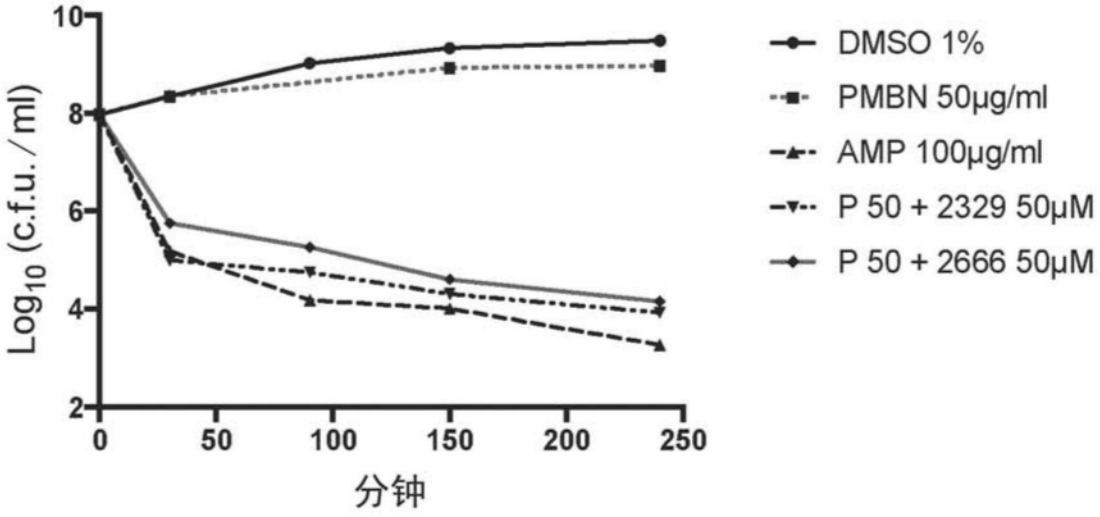

10
8
6
4
2
Log10 (c.f.u./ml)
0
50
100
150
200
250
分钟
DMSO 1%
PMBN 50μg/ml
AMP 100μg/ml
P 50 + 2329 50μM
P 50 + 2666 50μM

图3