



(12)发明专利



(10)授权公告号 CN 107580596 B

(45)授权公告日 2020.07.14

(21)申请号 201680026493.3

(22)申请日 2016.05.04

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 107580596 A

(43)申请公布日 2018.01.12

(66)本国优先权数据
PCT/CN2015/078507 2015.05.08 CN
PCT/CN2016/078785 2016.04.08 CN

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2017.11.07

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2016/059961 2016.05.04

(87)PCT国际申请的公布数据
W02016/180695 EN 2016.11.17

(73)专利权人 豪夫迈·罗氏有限公司
地址 瑞士巴塞尔

(72)发明人 梁春根 苗坤 王剑平 贡红英
郑秀芳

(74)专利代理机构 北京市中咨律师事务所
11247

代理人 杨春刚 黄革生

(51)Int.Cl.
C07D 473/24(2006.01)
A61P 1/16(2006.01)
A61P 31/20(2006.01)

(56)对比文件
WO 2006117670 A1,2006.11.09,
US 20100143301 A1,2010.06.10,
JP 11193282 A,1999.07.21,
审查员 王瑞

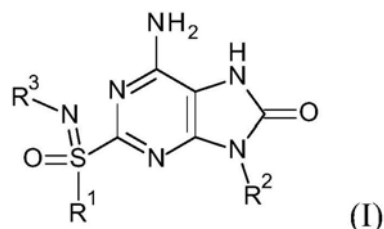
权利要求书7页 说明书157页

(54)发明名称

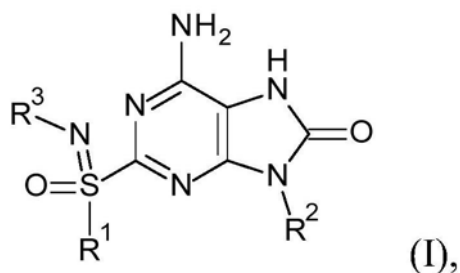
用于治疗 and 预防病毒感染的新的磺亚氨酰
基嘌呤酮化合物和衍生物

(57)摘要

本发明涉及式(I)化合物,其中R¹、R²和R³如
文中所定义及其前药或其药学上可接受的盐、对
映体或非对映异构体,和包含所述化合物的组合
物以及使用所述化合物的方法。



1. 式 (I) 化合物,



其中

R^1 是 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基或吡咯烷基 C_{1-6} 烷基;

R^2 是 C_{1-6} 烷基、苯基 C_{1-6} 烷基、吡啶基 C_{1-6} 烷基或嘧啶基 C_{1-6} 烷基, 所述苯基 C_{1-6} 烷基、吡啶基 C_{1-6} 烷基和嘧啶基 C_{1-6} 烷基是未取代的或被独立地选自以下基团的 1、2 或 3 个取代基取代: 卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氰基、羧基、氨基甲酰基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基氨基羰基、吡咯烷基羰基和哌啶基羰基;

R^3 是 H;

或其药学上可接受的盐。

2. 根据权利要求 1 的化合物, 其中

R^1 是甲基、乙基、丙基、丁基、氯丙基、环己基甲基、甲氧基乙基、甲氧基丙基、吡咯烷基丙基或三氟乙基;

R^2 是异丁基、苄基、氯苄基、氟苄基、溴苄基、氯氟苄基、氯甲基苄基、二氯苄基、二氟苄基、甲基苄基、甲氧基苄基、氰基苄基、氨基甲酰基苄基、三氟甲基苄基、甲基磺酰基苄基、甲氧基羰基苄基、羧基苄基、甲氧基乙基氨基羰基苄基、哌啶基羰基苄基、吡咯烷基羰基苄基、吡啶基甲基、氯吡啶基甲基、甲基吡啶基甲基、嘧啶基甲基或甲基嘧啶基甲基;

R^3 是 H;

或其药学上可接受的盐。

3. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 R^1 是 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基。

4. 根据权利要求 3 的化合物, 其中 R^1 是甲基、乙基、丙基、丁基、氯丙基、三氟乙基、甲氧基乙基或甲氧基丙基。

5. 根据权利要求 3 的化合物, 其中 R^1 是 C_{1-6} 烷基。

6. 根据权利要求 2 或 5 的化合物, 其中 R^1 是甲基、乙基或丙基。

7. 根据权利要求 6 的化合物, 其中 R^1 是乙基。

8. 根据权利要求 1-5 中任何一项的化合物, 其中 R^2 是

苯基 C_{1-6} 烷基, 所述苯基 C_{1-6} 烷基是未取代的或被以下基团取代: 卤素、氨基甲酰基、 C_{1-6} 烷基、羧基、氰基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基磺酰基和 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基氨基羰基;

吡啶基 C_{1-6} 烷基, 所述吡啶基 C_{1-6} 烷基是未取代的或被 C_{1-6} 烷基取代;

或

嘧啶基 C_{1-6} 烷基, 所述嘧啶基 C_{1-6} 烷基是未取代的或被 C_{1-6} 烷基取代。

9. 根据权利要求 8 的化合物, 其中 R^2 是苄基、甲基苄基、氯苄基、氟苄基、二氟苄基、氰基苄基、羧基苄基、甲氧基苄基、甲基磺酰基苄基、甲氧基乙基氨基羰基苄基、吡啶基甲基、甲

基吡啶基甲基、嘧啶基甲基或甲基嘧啶基甲基。

10. 根据权利要求9的化合物,其中R²是苄基、甲基苄基、氯苄基、氟苄基、二氟苄基、羧基苄基或甲基吡啶基甲基。

11. 根据权利要求10的化合物,其中R²是甲基苄基或氯苄基。

12. 根据权利要求1的化合物,其中

R¹是C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷基;

R²是苯基C₁₋₆烷基,所述苯基C₁₋₆烷基是未取代的或被以下基团取代:卤素、氨基甲酰基、C₁₋₆烷基、羧基、氰基和C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷基氨基羰基;或

嘧啶基C₁₋₆烷基,所述嘧啶基C₁₋₆烷基是未取代的或被C₁₋₆烷基取代;R³是H。

13. 根据权利要求12的化合物,其中

R¹是甲基、乙基、丙基、丁基或甲氧基乙基;

R²是苄基、甲基苄基、氯苄基、氟苄基、氰基苄基、羧基苄基、甲氧基乙基氨基羰基苄基、嘧啶基甲基或甲基嘧啶基甲基;

R³是H。

14. 根据权利要求1的化合物,其中

R¹是C₁₋₆烷基;

R²是苯基C₁₋₆烷基,所述苯基C₁₋₆烷基是未取代的或被以下基团取代:卤素或C₁₋₆烷基;

R³是H。

15. 根据权利要求14的化合物,其中

R¹是乙基或丙基;

R²是苄基、氯苄基或甲基苄基;

R³是H。

16. 化合物,其选自:

6-氨基-9-苄基-2-(甲基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮;

6-氨基-9-苄基-2-(乙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮;

6-氨基-9-苄基-2-(2-甲氧基乙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮;

6-氨基-9-苄基-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮;

6-氨基-9-苄基-2-(丁基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮;

6-氨基-9-苄基-2-(3-甲氧基丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮;

6-氨基-9-苄基-2-(2,2,2-三氟乙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮;

6-氨基-9-苄基-2-(环己基甲基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮;

6-氨基-9-[(4-氯苯基)甲基]-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮;

6-氨基-9-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-(甲基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮;

6-氨基-2-(3-氯丙基磺亚氨酰基)-9-[(4-甲氧基苯基)甲基]-7H-嘌呤-8-酮;

6-氨基-9-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-(3-吡咯烷-1-基丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮;

6-氨基-9-[(4-氯苯基)甲基]-2-(甲基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮;

6-氨基-9-[(6-氯-3-吡啶基)甲基]-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮;

6-氨基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮;

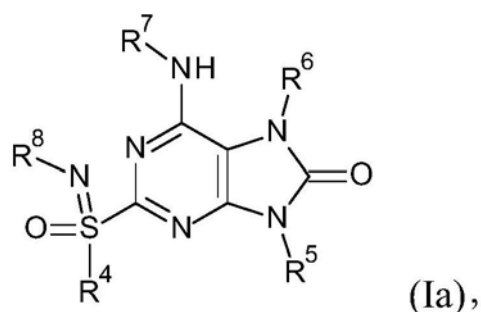
- 6-氨基-2-(甲基磺亚氨酰基)-9-(3-吡啶基甲基)-7H-嘌呤-8-酮;
3-[[6-氨基-8-氧代-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-9-基]甲基]苄腈;
3-[[6-氨基-8-氧代-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-9-基]甲基]苯甲酰胺;
6-氨基-2-(甲基磺亚氨酰基)-9-(2-吡啶基甲基)-7H-嘌呤-8-酮;
6-氨基-2-(甲基磺亚氨酰基)-9-(4-吡啶基甲基)-7H-嘌呤-8-酮;
6-氨基-9-异丁基-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮;
6-氨基-9-[(3-氯苯基)甲基]-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮;
6-氨基-2-(丙基磺亚氨酰基)-9-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-7H-嘌呤-8-酮;
6-氨基-9-[(4-氟苯基)甲基]-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮;
6-氨基-9-[(4-溴苯基)甲基]-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮;6-氨基-9-[(3,4-二氯苯基)甲基]-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮;
6-氨基-9-(3,4-二氟苯基甲基)-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮;
6-氨基-9-[(4-氯-3-甲基-苯基)甲基]-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮;
6-氨基-2-(丙基磺亚氨酰基)-9-(p-甲苯基甲基)-7H-嘌呤-8-酮;
6-氨基-9-[(4-氯-3-氟苯基)甲基]-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮;
6-氨基-9-[(2,4-二氟苯基)甲基]-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮;
4-[[6-氨基-8-氧代-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-9-基]甲基]苄腈;
4-[[6-氨基-8-氧代-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-9-基]甲基]苯甲酰胺;
6-氨基-9-[(6-甲基-3-吡啶基)甲基]-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮;
6-氨基-9-[(2-甲基-4-吡啶基)甲基]-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮;
6-氨基-9-[(3-氯-4-甲基-苯基)甲基]-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮;
6-氨基-9-[(4-甲基磺酰基苯基)甲基]-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮;
4-[[6-氨基-8-氧代-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-9-基]甲基]苯甲酸甲酯;
4-[[6-氨基-8-氧代-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-9-基]甲基]苯甲酸;
4-[[6-氨基-8-氧代-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-9-基]甲基]-N-(2-甲氧基乙基)苯甲酰胺;
6-氨基-9-[[4-(哌啶-1-羰基)苯基]甲基]-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮;
6-氨基-2-(S-丙基磺亚氨酰基)-9-[[4-(吡咯烷-1-羰基)苯基]甲基]-7H-嘌呤-8-酮;
6-甲基-2-(丙基磺亚氨酰基)-9-(嘧啶-5-基甲基)-7H-嘌呤-8-酮;
6-甲基-9-[(2-甲基嘧啶-5-基)甲基]-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮;
6-氨基-9-[(4-氯苯基)甲基]-2-(乙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮;
6-氨基-2-(乙基磺亚氨酰基)-9-(p-甲苯基甲基)-7H-嘌呤-8-酮;和
6-氨基-2-(乙基磺亚氨酰基)-9-[(4-氟苯基)甲基]-7H-嘌呤-8-酮。
17. 化合物,其选自:
6-氨基-9-苄基-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮;
6-氨基-9-[(4-氯苯基)甲基]-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮;
6-氨基-9-[(6-氯-3-吡啶基)甲基]-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮;
6-氨基-9-[(4-氟苯基)甲基]-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮;
6-氨基-9-[(4-溴苯基)甲基]-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮;

6-氨基-2-(丙基磺亚氨酰基)-9-(p-甲苯基甲基)-7H-嘌呤-8-酮;
 6-氨基-9-[(6-甲基-3-吡啶基)甲基]-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮;
 4-[[6-氨基-8-氧代-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-9-基]甲基]苯甲酸甲酯;
 4-[[6-氨基-8-氧代-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-9-基]甲基]苯甲酸;
 6-甲基-9-[(2-甲基嘧啶-5-基)甲基]-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮;
 6-氨基-9-[(4-氯苯基)甲基]-2-(乙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮;和
 6-氨基-2-(乙基磺亚氨酰基)-9-(p-甲苯基甲基)-7H-嘌呤-8-酮。

18. 化合物,其选自:

6-氨基-9-[(4-氯苯基)甲基]-2-(乙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮;和
 6-氨基-2-(乙基磺亚氨酰基)-9-(p-甲苯基甲基)-7H-嘌呤-8-酮。

19. 式 (Ia) 化合物,



其中

R⁴是C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、C₃₋₇环烷基C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷基或吡咯烷基C₁₋₆烷基;

R⁵是C₁₋₆烷基、苯基C₁₋₆烷基、吡啶基C₁₋₆烷基或嘧啶基C₁₋₆烷基,所述苯基C₁₋₆烷基、吡啶基C₁₋₆烷基和嘧啶基C₁₋₆烷基是未取代的或被独立地选自以下基团的1、2或3个取代基取代: 卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、氰基、羧基、氨基甲酰基、卤代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基磺酰基、C₁₋₆烷氧基羰基、C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷基氨基羰基、吡咯烷基羰基和哌啶基羰基;

R⁶是H或C₁₋₆烷基-C(=O)-C₁₋₆烷基-;

R⁷是H、C₁₋₆烷基、C₃₋₇环烷基或C₁₋₁₀烷基羰基;

R⁸是H、C₁₋₆烷基羰基、羧基C₁₋₆烷基羰基、C₁₋₆烷氧基羰基C₁₋₆烷基羰基或苯甲酰基;

前提是R⁶、R⁷和R⁸不同时是H;

或其药学上可接受的盐。

20. 根据权利要求19的化合物,其中

R⁴是甲基、乙基、丙基、丁基、氯丙基、环己基甲基、甲氧基乙基、甲氧基丙基、吡咯烷基丙基或三氟乙基;

R⁵是异丁基、苄基、氯苄基、氟苄基、溴苄基、氯氟苄基、氯甲基苄基、二氯苄基、二氟苄基、甲基苄基、甲氧基苄基、氰基苄基、氨基甲酰基苄基、三氟甲基苄基、甲基磺酰基苄基、甲氧基羰基苄基、羧基苄基、甲氧基乙基氨基羰基苄基、哌啶基羰基苄基、吡咯烷基羰基苄基、吡啶基甲基、氯吡啶基甲基、甲基吡啶基甲基、嘧啶基甲基或甲基嘧啶基甲基;

R⁶是H、乙酰氧基甲基、乙酰氧基乙基或二甲基丙酰基氧基甲基;

R⁷是H、乙基、丙基、异丙基、环丙基、乙酰基、戊酰基、甲基戊酰基、丙基戊酰基、乙基丁酰

基、甲基丁酰基或二甲基丙酰基；

R⁸是H、乙酰基、戊酰基、羧基丙酰基、乙氧基羰基丙酰基或苯甲酰基；前提是R⁶、R⁷和R⁸不同时是H；

或其药学上可接受的盐。

21. 根据权利要求19的化合物，其中R⁴是C₁₋₆烷基。

22. 根据权利要求19的化合物，其中R⁴是甲基或丙基。

23. 根据权利要求19、21和22中任何一项的化合物，其中R⁵是苯基C₁₋₆烷基或吡啶基C₁₋₆烷基，所述苯基C₁₋₆烷基和吡啶基C₁₋₆烷基是未取代的或被独立地选自以下基团的1-3个取代基取代：卤素或C₁₋₆烷基。

24. 根据权利要求23的化合物，其中R⁵是苄基、氯苄基或甲基吡啶基甲基。

25. 根据权利要求19、21和22中任何一项的化合物，其中R⁷是H、C₁₋₆烷基或C₁₋₁₀烷基羰基。

26. 根据权利要求25的化合物，其中R⁷是H、乙基、丙基、甲基戊酰基或丙基戊酰基。

27. 根据权利要求19、21和22中任何一项的化合物，其中R⁸是H、C₁₋₆烷基羰基或羧基C₁₋₆烷基羰基。

28. 根据权利要求27的化合物，其中R⁸是H、戊酰基或羧基丙酰基。

29. 化合物，其选自：

N-[(6-氨基-9-苄基-8-氧代-7H-嘌呤-2-基)-氧代-丙基-λ⁴-硫亚基]戊酰胺；

N-[[6-氨基-9-[(4-氯苯基)甲基]-8-氧代-7H-嘌呤-2-基]-氧代-丙基-λ⁴-硫亚基]乙酰胺；

N-[(6-氨基-9-苄基-8-氧代-7H-嘌呤-2-基)-甲基-氧代-λ⁴-硫亚基]乙酰胺；

4-[[[(6-氨基-9-苄基-8-氧代-7H-嘌呤-2-基)-氧代-丙基-λ⁴-硫亚基]氨基]-4-氧代-丁酸；

4-[[[(6-氨基-9-苄基-8-氧代-7H-嘌呤-2-基)-氧代-丙基-λ⁴-硫亚基]氨基]-4-氧代-丁酸；

4-[[[(6-氨基-9-苄基-8-氧代-7H-嘌呤-2-基)-氧代-丙基-λ⁴-硫亚基]氨基]-4-氧代-丁酸；

4-[[[(6-氨基-9-苄基-8-氧代-7H-嘌呤-2-基)-氧代-丙基-λ⁴-硫亚基]氨基]-3-氧代-丁酸乙酯；

4-[[[(6-氨基-9-苄基-8-氧代-7H-嘌呤-2-基)-氧代-丙基-λ⁴-硫亚基]氨基]-4-氧代-丁酸乙酯；

4-[[[(6-氨基-9-苄基-8-氧代-7H-嘌呤-2-基)-氧代-丙基-λ⁴-硫亚基]氨基]-4-氧代-丁酸乙酯；

N-[(6-氨基-9-苄基-8-氧代-7H-嘌呤-2-基)-氧代-丙基-λ⁴-硫亚基]苯甲酰胺；

N-[(6-氨基-9-苄基-8-氧代-7H-嘌呤-2-基)-氧代-丙基-λ⁴-硫亚基]苯甲酰胺；

N-[(6-氨基-9-苄基-8-氧代-7H-嘌呤-2-基)-氧代-丙基-λ⁴-硫亚基]苯甲酰胺；

9-苄基-6-(乙基氨基)-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮；

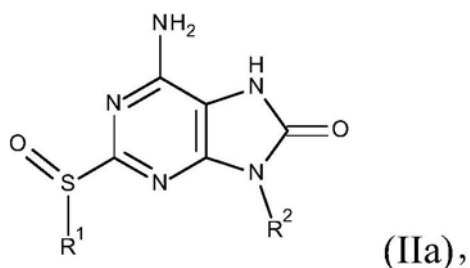
6-(乙基氨基)-9-[(6-甲基-3-吡啶基)甲基]-2-(S-丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮；

9-[(4-氯苯基)甲基]-6-(乙基氨基)-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮；

9-苄基-6-(丙基氨基)-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮;
 9-苄基-6-(异丙基氨基)-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮;
 9-苄基-6-(环丙基氨基)-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮;
 N-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-氧代-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-6-基]-2-丙基-戊酰胺;
 N-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-氧代-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-6-基]乙酰胺;
 N-[9-苄基-8-氧代-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-6-基]戊酰胺;
 N-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-氧代-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-6-基]-2-乙基-丁酰胺;
 N-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-氧代-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-6-基]-3-甲基-丁酰胺;
 N-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-氧代-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-6-基]-2-甲基-戊酰胺;
 N-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-氧代-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-6-基]-2,2-二甲基-丙酰胺;

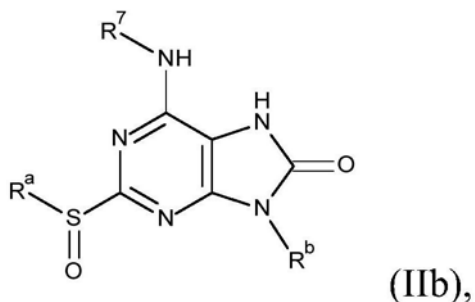
N-[9-苄基-8-氧代-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-6-基]-2-丙基-戊酰胺;
 乙酸[6-氨基-9-苄基-2-(甲基磺亚氨酰基)-8-氧代-嘌呤-7-基]甲基酯;
 乙酸[6-氨基-9-苄基-8-氧代-2-(丙基磺亚氨酰基)嘌呤-7-基]甲基酯;
 2,2-二甲基丙酸[6-氨基-9-苄基-8-氧代-2-(丙基磺亚氨酰基)嘌呤-7-基]甲基酯;和
 乙酸1-[6-氨基-9-苄基-8-氧代-2-(丙基磺亚氨酰基)嘌呤-7-基]乙基酯。
 30. 制备根据权利要求1至29中任何一项的化合物的方法,包括下列步骤:

(a) 式 (IIa) 化合物,



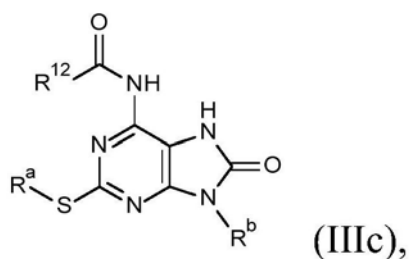
与亚胺化试剂反应;

(b) 式 (IIb) 化合物

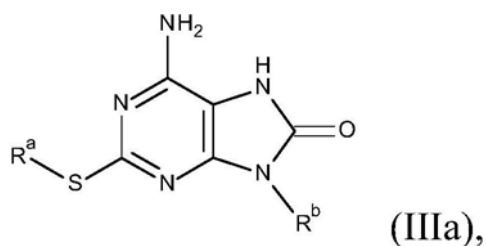


与亚胺化试剂反应;其中Ra是R¹或R⁴,R^b是R²或R⁵,R⁷是C₁₋₆烷基或C₃₋₇环烷基;

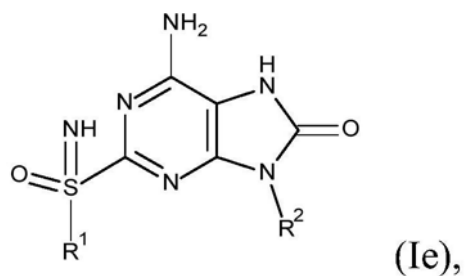
(c) 式 (IIIc) 化合物



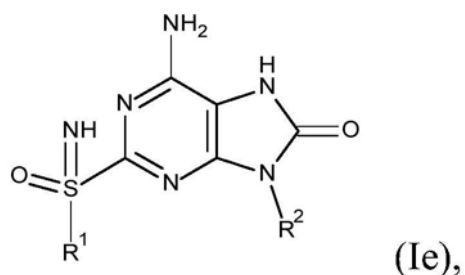
与氧化剂反应,随后与亚胺化试剂反应,其中R^a是R¹或R⁴,R^b是R²或R⁵,R¹²是C₁₋₁₀烷基;
(d) 式 (IIIa) 化合物



与氧化剂反应,随后与亚胺化试剂反应,其中R^a是R¹或R⁴,R^b是R²或R⁵;
(e) 式 (Ie) 化合物



与卤代酯反应;
(f) 式 (Ie) 化合物



与羧酸酐或酰氯反应;
其中R¹、R²、R⁴和R⁵如权利要求1至29中任何一项所定义。

31. 药物组合物,其包含根据权利要求1-29中任何一项所述的化合物和治疗惰性载体。

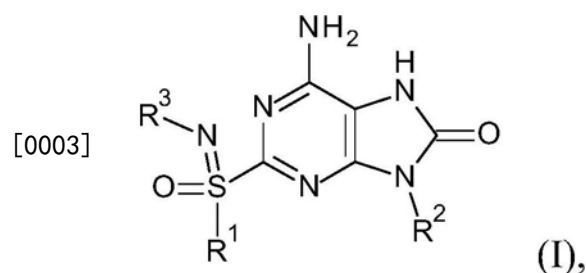
32. 根据权利要求1至29中任何一项的化合物在制备用于治疗或预防乙型肝炎病毒感染的药物中的用途。

用于治疗 and 预防病毒感染的新的磺亚氨酰基嘌呤酮化合物和衍生物

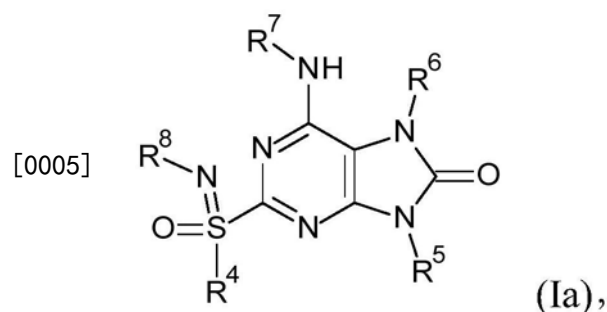
[0001] 本发明涉及具有Toll-样受体激动活性的新的磺亚氨酰基(sulfonimidoyl)嘌呤酮和它们的衍生物及其前药、以及它们的制备方法、包含它们的药物组合物及其作为药物的用途。

发明领域

[0002] 本发明涉及式(I)化合物，



[0004] 及其前药式(Ia)，



[0006] 其中 R^1 - R^8 如下所述,或其药学上可接受的盐、对映体或非对映异构体。

[0007] Toll-样受体 (TLR) 识别广泛的保守的病原体相关分子模式 (PAMP)。它们在传感侵入病原体和随后启动先天性免疫应答方面起重要作用。人体中存在10种已知的TLR家族成员,它们是I型跨膜蛋白,以富含亮氨酸的胞外结构域和包含保守的Toll/白细胞介素 (IL)-1受体 (TIR) 结构域的胞质尾区为特征。在该家族中,TLR3、TLR7、TLR8和TLR9位于内体内。TLR7可以通过结合特异性小分子配体 (即TLR7激动剂) 或其天然配体 (即单链RNA、ssRNA) 被活化。在ssRNA结合TLR7后,认为二聚化形式的该受体发生结构改变,导致随后衔接蛋白质募集在其胞质域处,包括髓样分化初级应答基因88 (MyD88)。在通过MyD88途径启动受体信号传导级联后,胞质转录因子例如干扰素调节因子7 (IRF-7) 和核因子 κ B (NF- κ B) 被激活。这些转录因子随后转位至核并且启动各种基因的转录,例如IFN- α 和其它抗病毒细胞因子基因。TLR7主要在浆细胞样细胞上表达并且还在B-细胞上表达。改变的免疫细胞应答性可能与慢性病毒感染过程中天然免疫应答的下降有关。激动剂诱导的TLR7活化由此可能代表用于治疗慢性病毒感染的新方法 (D.J Connolly和L.AJ O' Neill,Current Opinion in Pharmacology 2012,12:510-518,P.A.Roethle等人,J.Med.Chem.2013,56,7324-7333)。

[0008] 目前慢性HBV感染的疗法基于两种不同类型的药物:传统的抗病毒核苷(酸)类似

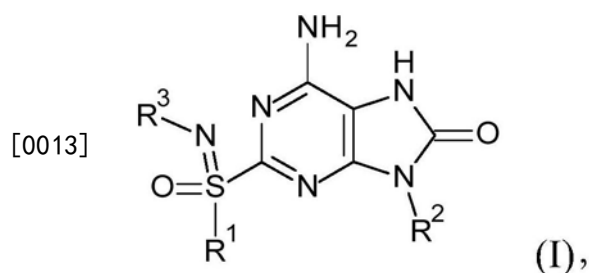
物和更近期的聚乙二醇化IFN- α (PEG-IFN- α)。口服核苷(酸)类似物通过抑制HBV复制起作用。这是终生的治疗过程,在此期间,药物耐受性经常发生。作为另一种选择,聚乙二醇化IFN- α (PEG-IFN- α)已被用于在有限的治疗期间内治疗一些慢性感染的HBV患者。尽管已在至少一小部分的HBV患者中实现了HBeAg的血清转化,但是不良反应使得它难以耐受。值得注意的是,以HBsAg血清转化定义的功能性治愈在目前的这两种疗法中均极为罕见。因此,迫切需求新一代的治疗选择以功能性治愈HBV患者。使用口服TLR7激动剂治疗代表了一种富有前景的解决方案,以提供更高的效能和更好的耐受性。聚乙二醇化IFN- α (PEG-IFN- α)目前用于治疗慢性HBV并且是潜在需要终生使用抗病毒核苷(酸)类似物治疗的可替代选择。在一小组慢性HBV患者中,PEG-IFN- α 疗法可以在有限的治疗过程后诱导对病毒的持续性免疫控制。然而,使用干扰素疗法实现血清转化的HBV患者的百分比较低(对于HBeAg-阳性患者最高为27%),且该治疗通常耐受性差。此外,功能性治愈(定义为HBsAg消失和血清转化)在使用PEG-IFN- α 和核苷(酸)治疗时也是极不常见的。由于这些局限性,对于治疗和诱导慢性HBV功能性治愈的改良的治疗选择存在迫切需求。使用口服的小分子TLR7激动剂进行治疗是一种富有前景的方法,其具有提供更高的效能和耐受性的潜能(T. Asselah等人, Clin Liver Dis 2007, 11, 839-849)。

[0009] 实际上,几种经鉴定的TLR7激动剂已经被考虑用于治疗目的。迄今为止,咪喹莫德(ALDARATM)是美国FDA批准的局部应用用于治疗人乳头瘤病毒导致的皮肤损伤的TLR7激动剂。已经对TLR7/8双重激动剂瑞喹莫德(R-848)和TLR7激动剂852A用于治疗人生殖器疱疹和化疗顽固性转移性黑素瘤分别进行了评估。ANA773是一种口服的前药TLR7激动剂,研发它是为了治疗患有慢性丙型肝炎病毒(HCV)感染和慢性乙型肝炎感染的患者。GS-9620是一种口服有效的TLR7激动剂。Ib期研究证实,使用GS-9620治疗是安全的、良好耐受的并且可在患有慢性乙型肝炎的患者中导致剂量依赖性ISG15mRNA诱导(E. J. Gane等人, Annu Meet Am Assoc Study Liver Dis (11月1-5日, Washington, D.C.) 2013, 摘要946)。因此,对于研发有效和安全的TLR7激动剂作为新的HBV治疗方法以提供更多的治疗方案或替代现存的部分有效的治疗手段存在非常迫切的临床需求。

[0010] 发明概述

[0011] 本发明提供了一系列新的具有Toll-样受体激动活性的6-氨基-2-磺亚氨酰基-9-取代的-7H-嘌呤-8-酮化合物及其前药。本发明还提供了这类化合物通过活化Toll-样受体例如TLR7受体来诱导SEAP水平增加的生物活性、在人肝细胞的存在下将前药代谢转化成母体化合物,以及这类化合物和包含这些化合物及其前药的药物组合物在治疗或预防感染性疾病如HBV或HCV中的治疗或预防用途。本发明还提供了具有优良活性的化合物。此外,式(I)和/或(Ia)的化合物还显示出良好的溶解性、对TLR8的选择性、体外和体内清除率、Ames、hERG、GSH、PK、PK和安全特性。

[0012] 本发明涉及式(I)的新化合物,



[0014] 其中

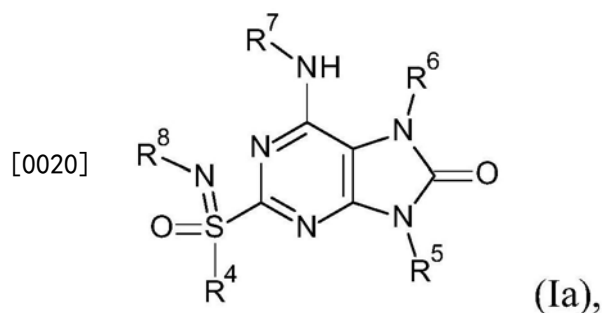
[0015] R¹是C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、C₃₋₇环烷基C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷基或吡咯烷基C₁₋₆烷基；

[0016] R²是C₁₋₆烷基、苯基C₁₋₆烷基、吡啶基C₁₋₆烷基或嘧啶基C₁₋₆烷基，所述苯基C₁₋₆烷基、吡啶基C₁₋₆烷基和嘧啶基C₁₋₆烷基是未取代的或被独立地选自以下基团的1、2或3个取代基取代：卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、氰基、羧基、氨基甲酰基、卤代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基磺酰基、C₁₋₆烷氧基羰基、C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷基氨基羰基、吡咯烷基羰基和哌啶基羰基；

[0017] R³是H；

[0018] 或其药学上可接受的盐、对映体或非对映异构体。

[0019] 本发明还涉及式 (Ia) 的前药，



[0021] 其中

[0022] R⁴是C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、C₃₋₇环烷基C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷基或吡咯烷基C₁₋₆烷基；

[0023] R⁵是C₁₋₆烷基、苯基C₁₋₆烷基、吡啶基C₁₋₆烷基或嘧啶基C₁₋₆烷基，所述苯基C₁₋₆烷基、吡啶基C₁₋₆烷基和嘧啶基C₁₋₆烷基是未取代的或被独立地选自以下基团的1、2或3个取代基取代：卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、氰基、羧基、氨基甲酰基、卤代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基磺酰基、C₁₋₆烷氧基羰基、C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷基氨基羰基、吡咯烷基羰基和哌啶基羰基；

[0024] R⁶是H或C₁₋₆烷基-C(O)O-C₁₋₆烷基-；

[0025] R⁷是H、C₁₋₆烷基、C₃₋₇环烷基或C₁₋₁₀烷基羰基；

[0026] R⁸是H、C₁₋₆烷基羰基、羧基C₁₋₆烷基羰基、C₁₋₆烷氧基羰基C₁₋₆烷基羰基或苯甲酰基；

[0027] 或其药学上可接受的盐、对映体或非对映异构体。

[0028] 本发明还涉及它们的制备方法、基于本发明化合物的药物及其生产方法和式 (I) 化合物或其前药式 (Ia) 作为TLR7激动剂的用途。因此，式 (I) 的化合物或其式 (Ia) 的前药可用于利用Toll样受体激动作用来治疗或预防HBV和/或HCV感染。

[0029] 发明详述

[0030] 除非另有定义，否则本文所用的所有技术和科学术语具有本发明所属技术领域普

通技术人员通常所理解的含义。此外,列出下列定义是为了示例和定义用于描述本发明的各种术语的含义和范围。

[0031] 定义

[0032] 术语“C₁₋₆烷基”表示包含1-6个、特别是1-4个碳原子的饱和直链或支链烷基基团,例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基等。特别的“C₁₋₆烷基”基团是甲基、乙基和正丙基。

[0033] 术语“C₁₋₁₀烷基”表示含有1至10个特别是1至7个碳原子的饱和直链或支链烷基,特别地,“C₁₋₁₀烷基”基团是丙基丁基。

[0034] 术语“C₃₋₇环烷基”表示含有3至7个碳原子,特别是3至6个碳原子的饱和碳环,例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基等。特别的“C₃₋₇环烷基”是环丙基。

[0035] 术语“C₁₋₆烷氧基”表示式C₁₋₆烷基-O-的基团。C₁₋₆烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基和叔丁氧基。特别的“C₁₋₆烷氧基”是甲氧基、乙氧基和异丙氧基。更特别的C₁₋₆烷氧基基团是乙氧基。

[0036] 术语“卤素”和“卤代”在本文中可以互换使用并且表示氟、氯、溴或碘。

[0037] 术语“卤代C₁₋₆烷基”是指烷基基团,其中烷基基团的至少一个氢原子被相同或不同的卤原子、特别是氟原子替代。卤代C₁₋₆烷基的实例包括一氟-、二氟-或三氟-甲基、-乙基或-丙基,例如3,3,3-三氟丙基、2-氟乙基、2,2,2-三氟乙基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基和三氟乙基。

[0038] 术语“氨基”表示式-NR' R”的基团,其中R' 和R”独立地为氢、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₇环烷基、杂C₃₋₇环烷基、芳基或杂芳基。或者,R' 和R”与它们所连接的氮一起可以形成杂C₃₋₇环烷基。术语“伯氨基”表示其中R' 和R”都是氢的基团。术语“仲氨基”表示其中R' 是氢且R”不是氢的基团。术语“叔氨基”表示其中R' 和R”都不是氢的基团。特别的仲和叔氨基是甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基、异丙基氨基、苯基氨基、苄基氨基、二甲基氨基、二乙基氨基、二丙基氨基、二异丙基氨基、甲氧基乙基氨基、甲基乙基氨基、氯丁基甲基氨基、二丁基氨基和甲基丁基氨基。

[0039] 单独的或在组合中的术语“羰基”表示基团-C(=O)-。

[0040] 术语“C₁₋₆烷基羰基”是指基团C₁₋₆烷基-C(=O)-,其中“C₁₋₆烷基”如上所定义。特别的“C₁₋₆烷基羰基”基团是乙酰基。

[0041] 术语“对映体”表示彼此为不能重叠的镜像的化合物的两种立体异构体。

[0042] 术语“非对映异构体”表示具有两个或多个手性中心且其分子彼此不为镜像的立体异构体。非对映异构体具有不同的物理性质,例如熔点、沸点、光谱特性和反应性。

[0043] 术语“药学上可接受的盐”表示不在生物学或其它方面为不期望的盐。药学上可接受的盐包括酸和碱加成盐。

[0044] 术语“药学上可接受的酸加成盐”表示与无机酸和有机酸形成的那些药学上可接受的盐,所述无机酸例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、碳酸、磷酸,所述有机酸选自脂族、脂环族、芳族、芳脂族、杂环、羧酸和磺酸类有机酸,例如甲酸、乙酸、丙酸、乙醇酸、葡萄糖酸、乳酸、丙酮酸、草酸、苹果酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、天冬氨酸、抗坏血酸、谷氨酸、邻氨基苯甲酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、双羟萘酸、苯乙酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸和水杨酸。

[0045] 术语“药学上可接受的碱加成盐”表示与有机碱或无机碱形成的那些药学上可接受的盐。可接受的无机碱的实例包括钠、钾、铵、钙、镁、铁、锌、铜、锰和铝盐。衍生自药学上可接受的有机无毒碱的盐包括如下的盐：伯、仲和叔胺类；取代的胺类，包括天然存在的取代的胺类、环胺类和碱性离子交换树脂，例如异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、2-二乙基氨基乙醇、Trimethamine、二环己基胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、哈胺(hydrabamine)、胆碱、甜菜碱、乙二胺、葡糖胺、甲基葡糖胺、可可碱、嘌呤类、嘧啶、哌啶、N-乙基哌啶和聚胺树脂。

[0046] 包含一个或多个手性中心的通式(I)的化合物及其前药可以以外消旋体、非对映异构体混合物或光学活性的单一异构体的形式存在。可以根据已知方法将外消旋体分离成对映体。具体地讲，通过与光学活性的酸例如D-或L-酒石酸、扁桃酸、苹果酸、乳酸或樟脑磺酸反应从外消旋混合物形成可以通过结晶分离的非对映异构体盐。

[0047] 术语“前药”表示在施用后在体内例如被个体的生物学液体或酶代谢成化合物的药理学活性形式以便产生期望的药理学作用的化合物的形式或衍生物。前药描述在例如“The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action”, Richard B. Silverman, Academic Press, San Diego, 2004, 第8章: Prodrugs and Drug Delivery Systems, 497-558页中。

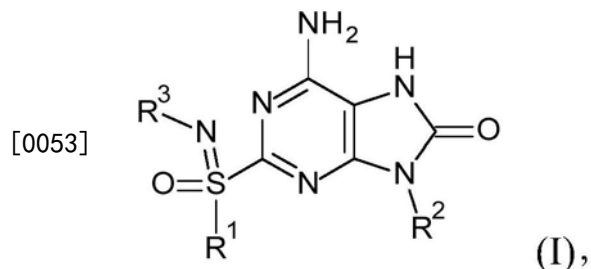
[0048] “药物活性代谢物”是指通过在体内代谢指明的化合物或其盐产生的药理学活性产物。在进入体内后，大部分药物是可以改变其物理性质和生物作用的化学反应的底物。这些代谢转化通常会影响到本发明化合物的极性，改变药物在体内分布和从体内排出的方式。然而，在一些情况中，药物的代谢是产生治疗作用所需的。

[0049] 术语“治疗有效量”表示本发明化合物或分子在施用于个体时产生如下作用的用量：(i) 治疗或预防特定疾病、病症或障碍；(ii) 减轻、改善或消除特定疾病、病症或障碍的一种或多种症状；或(iii) 预防或延缓本文所述的特定疾病、病症或障碍的一种或多种症状的发作。治疗有效量将根据化合物、所治疗的疾病状态、所治疗的疾病严重性、个体的年龄和相对健康状况、施用途径和形式、主治医师或兽医从业人员的判断和其它因素而改变。

[0050] 术语“药物组合物”表示准备施用于有此需要的哺乳动物、例如人的包含治疗有效量的活性药物成分与药学上可接受的赋形剂的混合物或溶液。

[0051] TLR7激动剂和前药

[0052] 本发明涉及式(I)化合物，



[0054] 其中

[0055] R¹是C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、C₃₋₇环烷基C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷基或吡咯烷基C₁₋₆烷基；

[0056] R²是C₁₋₆烷基、苯基C₁₋₆烷基、吡啶基C₁₋₆烷基或嘧啶基C₁₋₆烷基，所述苯基C₁₋₆烷基、

吡啶基C₁₋₆烷基和嘧啶基C₁₋₆烷基是未取代的或被独立地选自以下基团的1、2或3个取代基取代：卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、氰基、羧基、氨基甲酰基、卤代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基磺酰基、C₁₋₆烷氧基羰基、C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷基氨基羰基、吡咯烷基羰基和哌啶基羰基；

[0057] R³是H；

[0058] 或其药学上可接受的盐、对映体或非对映异构体。

[0059] 本发明的另一个实施方案是(ii)式(I)化合物，其中

[0060] R¹是甲基、乙基、丙基、丁基、氯丙基、环己基甲基、甲氧基乙基、甲氧基丙基、吡咯烷基丙基或三氟乙基；

[0061] R²是异丁基、苄基、氯苄基、氟苄基、溴苄基、氯氟苄基、氯甲基苄基、二氯苄基、二氟苄基、甲基苄基、甲氧基苄基、氰基苄基、氨基甲酰基苄基、三氟甲基苄基、甲基磺酰基苄基、甲氧基羰基苄基、羧基苄基、甲氧基乙基氨基羰基苄基、哌啶基羰基苄基、吡咯烷基羰基苄基、吡啶基甲基、氯吡啶基甲基、甲基吡啶基甲基、嘧啶基甲基或甲基嘧啶基甲基；

[0062] R³是H；

[0063] 或其药学上可接受的盐、对映体或非对映异构体。

[0064] 本发明的另一个实施方案是(iii)式(I)化合物，其中R¹是C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷基；或其药学上可接受的盐、对映体或非对映异构体。

[0065] 本发明的另一个实施方案是式(I)化合物，其中R¹是甲基、丙基、氯丙基、甲氧基乙基或三氟乙基；或其药学上可接受的盐、对映体或非对映异构体。

[0066] 本发明的另一个实施方案是(iv)式(I)化合物，其中R¹是甲基、乙基、丙基、丁基、氯丙基、三氟乙基、甲氧基乙基或甲氧基丙基；或其药学上可接受的盐、对映体或非对映异构体。

[0067] 本发明的另一个实施方案是(v)式(I)化合物，其中R¹是C₁₋₆烷基；或其药学上可接受的盐、对映体或非对映异构体。

[0068] 本发明的另一个实施方案是(vi)式(I)化合物，其中R¹是甲基、乙基或丙基；或其药学上可接受的盐、对映体或非对映异构体。

[0069] 本发明的另一个实施方案是(vii)式(I)化合物，其中R¹是乙基；或其药学上可接受的盐、对映体或非对映异构体。

[0070] 本发明的另一个实施方案是式(I)化合物，其中R²是苯基C₁₋₆烷基，所述苯基C₁₋₆烷基是未取代的或被独立地选自以下基团的1-3个取代基取代：卤素、C₁₋₆烷基、羧基和C₁₋₆烷氧基羰基；或其药学上可接受的盐、对映体或非对映异构体。

[0071] 本发明的另一个实施方案是(viii)式(I)化合物，其中R²是苯基C₁₋₆烷基，所述苯基C₁₋₆烷基是未取代的或被以下基团取代：卤素、氨基甲酰基、C₁₋₆烷基、羧基、氰基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基磺酰基和C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷基氨基羰基；吡啶基C₁₋₆烷基，所述吡啶基C₁₋₆烷基是未取代的或被C₁₋₆烷基取代；或嘧啶基C₁₋₆烷基，所述嘧啶基C₁₋₆烷基是未取代的或被C₁₋₆烷基取代；或其药学上可接受的盐、对映体或非对映异构体。

[0072] 本发明的另一个实施方案是(ix)式(I)化合物，其中R²是苄基、甲基苄基、氯苄基、氟苄基、二氟苄基、氰基苄基、羧基苄基、甲氧基苄基、甲基磺酰基苄基、甲氧基乙基氨基羰基苄基、吡啶基甲基、甲基吡啶基甲基、嘧啶基甲基或甲基嘧啶基甲基；或其药学上可接受的盐、对映体或非对映异构体。

[0073] 本发明的另一个实施方案是式(I)化合物,其中 R^2 是苄基、甲基苄基、氯苄基、氟苄基、溴苄基、氯氟苄基、氯甲基苄基、二氯苄基、二氟苄基、羧基苄基或甲氧基羰基苄基;或其药学上可接受的盐、对映体或非对映异构体。

[0074] 本发明的另一个实施方案是(x)式(I)化合物,其中 R^2 是苄基、甲基苄基、氯苄基、氟苄基、二氟苄基、羧基苄基或甲基吡啶基甲基;或其药学上可接受的盐、对映体或非对映异构体。

[0075] 本发明的另一个实施方案是(xi)式(I)化合物,其中 R^2 是甲基苄基或氯苄基;或其药学上可接受的盐、对映体或非对映异构体。

[0076] 本发明的另一个实施方案是(xii)式(I)化合物,其中 R^1 是 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基;

[0077] R^2 是苄基 C_{1-6} 烷基,所述苄基 C_{1-6} 烷基是未取代的或被以下基团取代:卤素、氨基甲酰基、 C_{1-6} 烷基、羧基、氰基和 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基氨基羰基;或

[0078] 嘧啶基 C_{1-6} 烷基,所述嘧啶基 C_{1-6} 烷基是未取代的或被 C_{1-6} 烷基取代;

[0079] R^3 是H;

[0080] 或其药学上可接受的盐、对映体或非对映异构体。

[0081] 本发明的另一个实施方案是(xiii)式(I)化合物,其中

[0082] R^1 是甲基、乙基、丙基、丁基或甲氧基乙基;

[0083] R^2 是苄基、甲基苄基、氯苄基、氟苄基、氰基苄基、羧基苄基、甲氧基乙基氨基羰基苄基、嘧啶基甲基或甲基嘧啶基甲基;

[0084] R^3 是H;

[0085] 或其药学上可接受的盐、对映体或非对映异构体。

[0086] 本发明的另一个实施方案是(xiv)式(I)化合物,其中

[0087] R^1 是 C_{1-6} 烷基;

[0088] R^2 是苄基 C_{1-6} 烷基,所述苄基 C_{1-6} 烷基是未取代的或被以下基团取代:卤素或 C_{1-6} 烷基;

[0089] R^3 是H;

[0090] 或其药学上可接受的盐、对映体或非对映异构体。

[0091] 本发明的另一个实施方案是(xv)式(I)化合物,其中

[0092] R^1 是乙基或丙基;

[0093] R^2 是苄基、氯苄基或甲基苄基;

[0094] R^3 是H;

[0095] 或其药学上可接受的盐、对映体或非对映异构体。

[0096] 本发明的另一个实施方案是(xvi)特别的式(I)化合物如下:

[0097] 6-氨基-9-苄基-2-(甲基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮;

[0098] 6-氨基-9-苄基-2-(乙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮;

[0099] 6-氨基-9-苄基-2-(2-甲氧基乙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮;

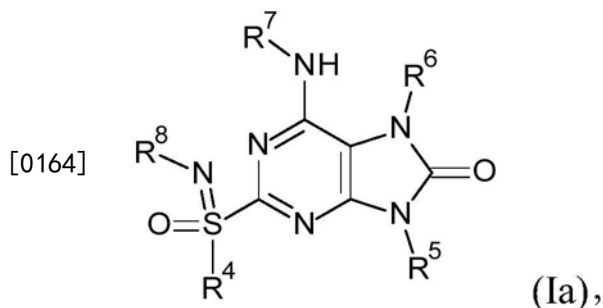
[0100] 6-氨基-9-苄基-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮;

[0101] 6-氨基-9-苄基-2-(丁基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮;

[0102] 6-氨基-9-苄基-2-(3-甲氧基丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮;

- [0103] 6-氨基-9-苄基-2-(2,2,2-三氟乙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮;
- [0104] 6-氨基-9-苄基-2-(环己基甲基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮;
- [0105] 6-氨基-9-[(4-氯苯基)甲基]-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮;
- [0106] 6-氨基-9-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-(甲基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮;
- [0107] 6-氨基-2-(3-氯丙基磺亚氨酰基)-9-[(4-甲氧基苯基)甲基]-7H-嘌呤-8-酮;
- [0108] 6-氨基-9-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-(3-吡咯烷-1-基丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮;
- [0109] 6-氨基-9-[(4-氯苯基)甲基]-2-(甲基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮;
- [0110] 6-氨基-9-[(6-氯-3-吡啶基)甲基]-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮;
- [0111] 6-氨基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮;
- [0112] 6-氨基-2-(甲基磺亚氨酰基)-9-(3-吡啶基甲基)-7H-嘌呤-8-酮;
- [0113] 3-[[6-氨基-8-氧代-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-9-基]甲基]苄腈;
- [0114] 3-[[6-氨基-8-氧代-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-9-基]甲基]苯甲酰胺;
- [0115] 6-氨基-2-(甲基磺亚氨酰基)-9-(2-吡啶基甲基)-7H-嘌呤-8-酮;
- [0116] 6-氨基-2-(甲基磺亚氨酰基)-9-(4-吡啶基甲基)-7H-嘌呤-8-酮;
- [0117] 6-氨基-9-异丁基-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮;
- [0118] 6-氨基-9-[(3-氯苯基)甲基]-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮;
- [0119] 6-氨基-2-(丙基磺亚氨酰基)-9-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-7H-嘌呤-8-酮;
- [0120] 6-氨基-9-[(4-氟苯基)甲基]-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮;
- [0121] 6-氨基-9-[(4-溴苯基)甲基]-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮;
- [0122] 6-氨基-9-[(3,4-二氯苯基)甲基]-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮;
- [0123] 6-氨基-9-(3,4-二氟苯基甲基)-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮;
- [0124] 6-氨基-9-[(4-氯-3-甲基-苯基)甲基]-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮;
- [0125] 6-氨基-2-(丙基磺亚氨酰基)-9-(p-甲苯基甲基)-7H-嘌呤-8-酮;
- [0126] 6-氨基-9-[(4-氯-3-氟苯基)甲基]-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮;
- [0127] 6-氨基-9-[(2,4-二氟苯基)甲基]-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮;
- [0128] 4-[[6-氨基-8-氧代-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-9-基]甲基]苄腈;
- [0129] 4-[[6-氨基-8-氧代-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-9-基]甲基]苯甲酰胺;
- [0130] 6-氨基-9-[(6-甲基-3-吡啶基)甲基]-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮;
- [0131] 6-氨基-9-[(2-甲基-4-吡啶基)甲基]-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮;
- [0132] 6-氨基-9-[(3-氯-4-甲基-苯基)甲基]-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮;
- [0133] 6-氨基-9-[(4-甲基磺酰基苯基)甲基]-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮;
- [0134] 4-[[6-氨基-8-氧代-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-9-基]甲基]苯甲酸甲酯;
- [0135] 4-[[6-氨基-8-氧代-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-9-基]甲基]苯甲酸;
- [0136] 4-[[6-氨基-8-氧代-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-9-基]甲基]-N-(2-甲氧基乙基)苯甲酰胺;
- [0137] 6-氨基-9-[[4-(哌啶-1-羰基)苯基]甲基]-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮;
- [0138] 6-氨基-2-(S-丙基磺亚氨酰基)-9-[[4-(吡咯烷-1-羰基)苯基]甲基]-7H-嘌呤-8-酮;

- [0139] 6-甲基-2-(丙基磺亚氨酰基)-9-(嘧啶-5-基甲基)-7H-嘌呤-8-酮;
- [0140] 6-甲基-9-[(2-甲基嘧啶-5-基)甲基]-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮;
- [0141] 6-氨基-9-[(4-氯苯基)甲基]-2-(乙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮;
- [0142] 6-氨基-2-(乙基磺亚氨酰基)-9-(p-甲苯基甲基)-7H-嘌呤-8-酮;和
- [0143] 6-氨基-2-(乙基磺亚氨酰基)-9-[(4-氟苯基)甲基]-7H-嘌呤-8-酮;
- [0144] 或其药学上可接受的盐、对映体或非对映异构体。
- [0145] 本发明的另一个实施方案是(xvii)更特别的式(I)化合物如下:
- [0146] 6-氨基-9-苄基-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮;
- [0147] 6-氨基-9-[(4-氯苯基)甲基]-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮;
- [0148] 6-氨基-9-[(6-氯-3-吡啶基)甲基]-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮;
- [0149] 6-氨基-9-[(4-氟苯基)甲基]-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮;
- [0150] 6-氨基-9-[(4-溴苯基)甲基]-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮;
- [0151] 6-氨基-2-(丙基磺亚氨酰基)-9-(p-甲苯基甲基)-7H-嘌呤-8-酮;
- [0152] 6-氨基-9-[(6-甲基-3-吡啶基)甲基]-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮;
- [0153] 4-[[6-氨基-8-氧代-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-9-基]甲基]苯甲酸甲酯;
- [0154] 4-[[6-氨基-8-氧代-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-9-基]甲基]苯甲酸;
- [0155] 6-甲基-9-[(2-甲基嘧啶-5-基)甲基]-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮;
- [0156] 6-氨基-9-[(4-氯苯基)甲基]-2-(乙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮;和
- [0157] 6-氨基-2-(乙基磺亚氨酰基)-9-(p-甲苯基甲基)-7H-嘌呤-8-酮;
- [0158] 或其药学上可接受的盐、对映体或非对映异构体。
- [0159] 本发明的另一个实施方案是(xviii)最特别的式(I)化合物如下:
- [0160] 6-氨基-9-[(4-氯苯基)甲基]-2-(乙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮;和
- [0161] 6-氨基-2-(乙基磺亚氨酰基)-9-(p-甲苯基甲基)-7H-嘌呤-8-酮;
- [0162] 或其药学上可接受的盐、对映体或非对映异构体。
- [0163] 本发明的另一个实施方案是(xix)式(Ia)化合物,



[0165] 其中

[0166] R^4 是 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基或吡咯烷基 C_{1-6} 烷基;

[0167] R^5 是 C_{1-6} 烷基、苯基 C_{1-6} 烷基、吡啶基 C_{1-6} 烷基或嘧啶基 C_{1-6} 烷基,所述苯基 C_{1-6} 烷基、吡啶基 C_{1-6} 烷基和嘧啶基 C_{1-6} 烷基是未取代的或被独立地选自以下基团的1、2或3个取代基取代:卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氰基、羧基、氨基甲酰基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基氨基羰基、吡咯烷基羰基和哌啶基羰基;

- [0168] R^6 是H或 C_{1-6} 烷基-C(O)O- C_{1-6} 烷基-;
- [0169] R^7 是H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基或 C_{1-10} 烷基羰基;
- [0170] R^8 是H、 C_{1-6} 烷基羰基、羧基 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷氧基羰基 C_{1-6} 烷基羰基或苯甲酰基;
- [0171] 前提是 R^6 、 R^7 和 R^8 不同时是H;
- [0172] 或其药学上可接受的盐、对映体或非对映异构体。
- [0173] 本发明的另一个实施方案是(xx)式(Ia)化合物,其中 R^4 是甲基、乙基、丙基、丁基、氯丙基、环己基甲基、甲氧基乙基、甲氧基丙基、吡咯烷基丙基或三氟乙基;
- [0174] R^5 是异丁基、苄基、氯苄基、氟苄基、溴苄基、氯氟苄基、氯甲基苄基、二氯苄基、二氟苄基、甲基苄基、甲氧基苄基、氰基苄基、氨基甲酰基苄基、三氟甲基苄基、甲基磺酰基苄基、甲氧基羰基苄基、羧基苄基、甲氧基乙基氨基羰基苄基、哌啶基羰基苄基、吡咯烷基羰基苄基、吡啶基甲基、氯吡啶基甲基、甲基吡啶基甲基、嘧啶基甲基或甲基嘧啶基甲基;
- [0175] R^6 是H、乙酰氧基甲基、乙酰氧基乙基或二甲基丙酰基氧基甲基;
- [0176] R^7 是H、乙基、丙基、异丙基、环丙基、乙酰基、戊酰基、甲基戊酰基、丙基戊酰基、乙基丁酰基、甲基丁酰基或二甲基丙酰基;
- [0177] R^8 是H、乙酰基、戊酰基、羧基丙酰基、乙氧基羰基丙酰基或苯甲酰基;前提是 R^6 、 R^7 和 R^8 不同时是H;
- [0178] 或其药学上可接受的盐、对映体或非对映异构体。
- [0179] 本发明的另一个实施方案是(xxi)式(Ia)化合物,其中 R^4 是 C_{1-6} 烷基;或其药学上可接受的盐、对映体或非对映异构体。
- [0180] 本发明的另一个实施方案是(xxii)式(Ia)化合物,其中 R^4 是甲基或丙基;或其药学上可接受的盐、对映体或非对映异构体。
- [0181] 本发明的另一个实施方案是(xxiii)式(Ia)化合物,其中 R^5 是苯基 C_{1-6} 烷基或吡啶基 C_{1-6} 烷基,所述苯基 C_{1-6} 烷基和吡啶基 C_{1-6} 烷基是未取代的或被独立地选自以下基团的1-3个取代基取代:卤素或 C_{1-6} 烷基;或其药学上可接受的盐、对映体或非对映异构体。
- [0182] 本发明的另一个实施方案是式(Ia)化合物,其中 R^5 是苄基、甲基苄基、氯苄基或甲基吡啶基甲基;或其药学上可接受的盐、对映体或非对映异构体。
- [0183] 本发明的另一个实施方案是(xxiv)式(Ia)化合物,其中 R^5 是苄基、氯苄基或甲基吡啶基甲基;或其药学上可接受的盐、对映体或非对映异构体。
- [0184] 本发明的另一个实施方案是(xxv)式(Ia)化合物,其中 R^7 是H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-10} 烷基羰基;或其药学上可接受的盐、对映体或非对映异构体。
- [0185] 本发明的另一个实施方案是(xxvi)式(Ia)化合物,其中 R^7 是H、乙基、丙基、甲基戊酰基或丙基戊酰基;或其药学上可接受的盐、对映体或非对映异构体。
- [0186] 本发明的另一个实施方案是(xxvii)式(Ia)化合物,其中 R^8 是H、 C_{1-6} 烷基羰基或羧基 C_{1-6} 烷基羰基;或其药学上可接受的盐、对映体或非对映异构体。
- [0187] 本发明的另一个实施方案是(xxviii)式(Ia)化合物,其中 R^8 是H、戊酰基或羧基丙酰基;或其药学上可接受的盐、对映体或非对映异构体。
- [0188] 本发明的另一个实施方案是(xix)特别的式(Ia)化合物如下:
- [0189] N-[(6-氨基-9-苄基-8-氧代-7H-嘌呤-2-基)-氧代-丙基- λ^4 -硫亚基]戊酰胺;
- [0190] N-[[6-氨基-9-[(4-氯苯基)甲基]-8-氧代-7H-嘌呤-2-基]-氧代-丙基- λ^4 -硫亚

基]乙酰胺;

[0191] N-[(6-氨基-9-苄基-8-氧代-7H-嘌呤-2-基)-甲基-氧代- λ^4 -硫亚基]乙酰胺;

[0192] 4-[[(6-氨基-9-苄基-8-氧代-7H-嘌呤-2-基)-氧代-丙基- λ^4 -硫亚基]氨基]-4-氧代-丁酸;

[0193] 4-[[(6-氨基-9-苄基-8-氧代-7H-嘌呤-2-基)-氧代-丙基- λ^4 -硫亚基]氨基]-4-氧代-丁酸;

[0194] 4-[[(6-氨基-9-苄基-8-氧代-7H-嘌呤-2-基)-氧代-丙基- λ^4 -硫亚基]氨基]-4-氧代-丁酸;

[0195] 4-[[(6-氨基-9-苄基-8-氧代-7H-嘌呤-2-基)-氧代-丙基- λ^4 -硫亚基]氨基]-3-氧代-丁酸乙酯;

[0196] 4-[[(6-氨基-9-苄基-8-氧代-7H-嘌呤-2-基)-氧代-丙基- λ^4 -硫亚基]氨基]-4-氧代-丁酸乙酯;

[0197] 4-[[(6-氨基-9-苄基-8-氧代-7H-嘌呤-2-基)-氧代-丙基- λ^4 -硫亚基]氨基]-4-氧代-丁酸乙酯;

[0198] N-[(6-氨基-9-苄基-8-氧代-7H-嘌呤-2-基)-氧代-丙基- λ^4 -硫亚基]苯甲酰胺;

[0199] N-[(6-氨基-9-苄基-8-氧代-7H-嘌呤-2-基)-氧代-丙基- λ^4 -硫亚基]苯甲酰胺;

[0200] N-[(6-氨基-9-苄基-8-氧代-7H-嘌呤-2-基)-氧代-丙基- λ^4 -硫亚基]苯甲酰胺;

[0201] 9-苄基-6-(乙基氨基)-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮;

[0202] 6-(乙基氨基)-9-[(6-甲基-3-吡啶基)甲基]-2-(S-丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮;

[0203] 9-[(4-氯苯基)甲基]-6-(乙基氨基)-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮;

[0204] 9-苄基-6-(丙基氨基)-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮;

[0205] 9-苄基-6-(异丙基氨基)-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮;

[0206] 9-苄基-6-(环丙基氨基)-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮;

[0207] N-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-氧代-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-6-基]-2-丙基-戊酰胺;

[0208] N-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-氧代-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-6-基]乙酰胺;

[0209] N-[9-苄基-8-氧代-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-6-基]戊酰胺;

[0210] N-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-氧代-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-6-基]-2-乙基-丁酰胺;

[0211] N-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-氧代-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-6-基]-3-甲基-丁酰胺;

[0212] N-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-氧代-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-6-基]-2-甲基-戊酰胺;

[0213] N-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-氧代-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-6-基]-2,2-二甲基-丙酰胺;

[0214] N-[9-苄基-8-氧代-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-6-基]-2-丙基-戊酰胺;

[0215] 乙酸[6-氨基-9-苄基-2-(甲基磺亚氨酰基)-8-氧代-嘌呤-7-基]甲基酯;

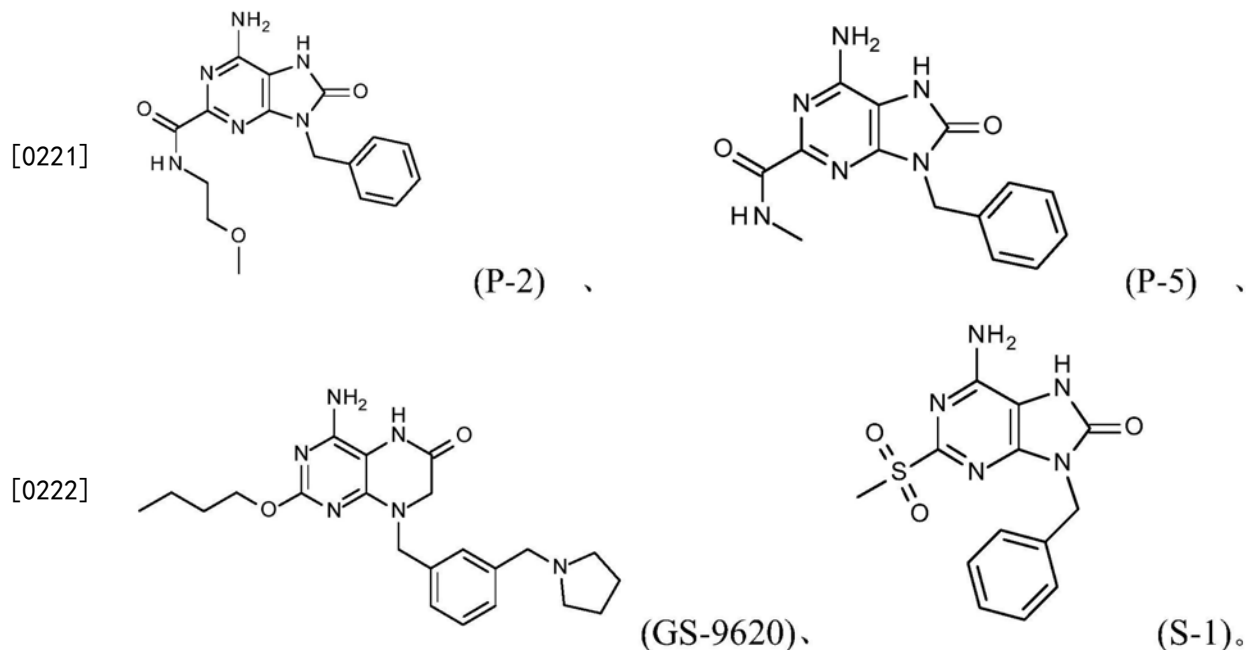
[0216] 乙酸[6-氨基-9-苄基-8-氧代-2-(丙基磺亚氨酰基)嘌呤-7-基]甲基酯;

[0217] 2,2-二甲基丙酸[6-氨基-9-苄基-8-氧代-2-(丙基磺亚氨酰基)嘌呤-7-基]甲基酯;和

[0218] 乙酸1-[6-氨基-9-苄基-8-氧代-2-(丙基磺亚氨酰基)嘌呤-7-基]乙基酯;

[0219] 或其药学上可接受的盐、对映体或非对映异构体。

[0220] 在一些实施方案中,测试本发明的化合物并与下面的参考化合物比较:

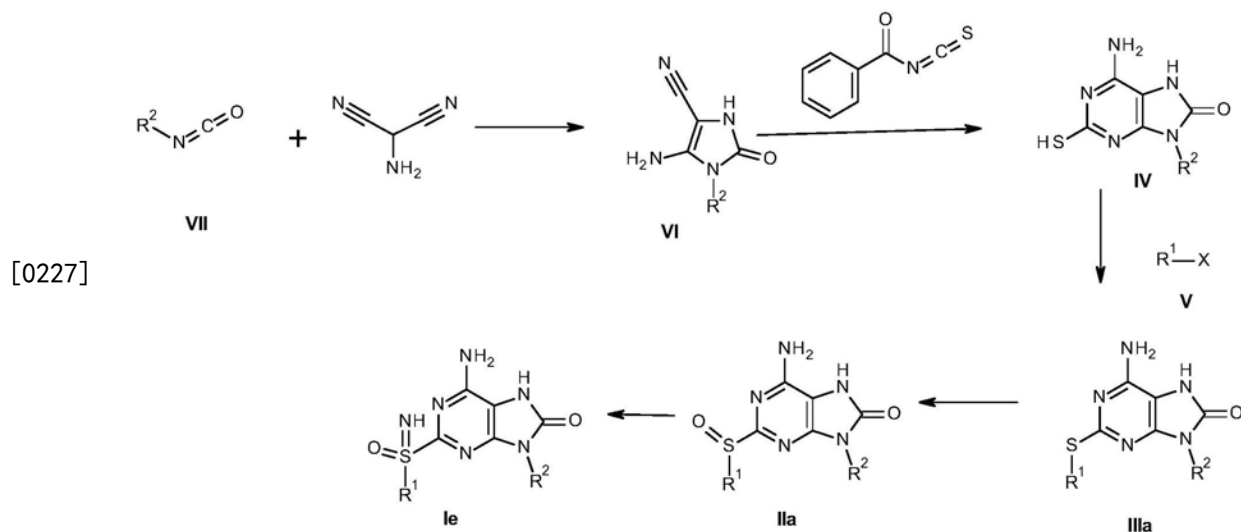


[0223] 化合物P-2和P-5在W02006117670中分别作为实施例2和5公开,化合物GS-9620在US20100143301中作为实施例49公开,化合物S-1在JP1999193282中公开。

[0224] 合成

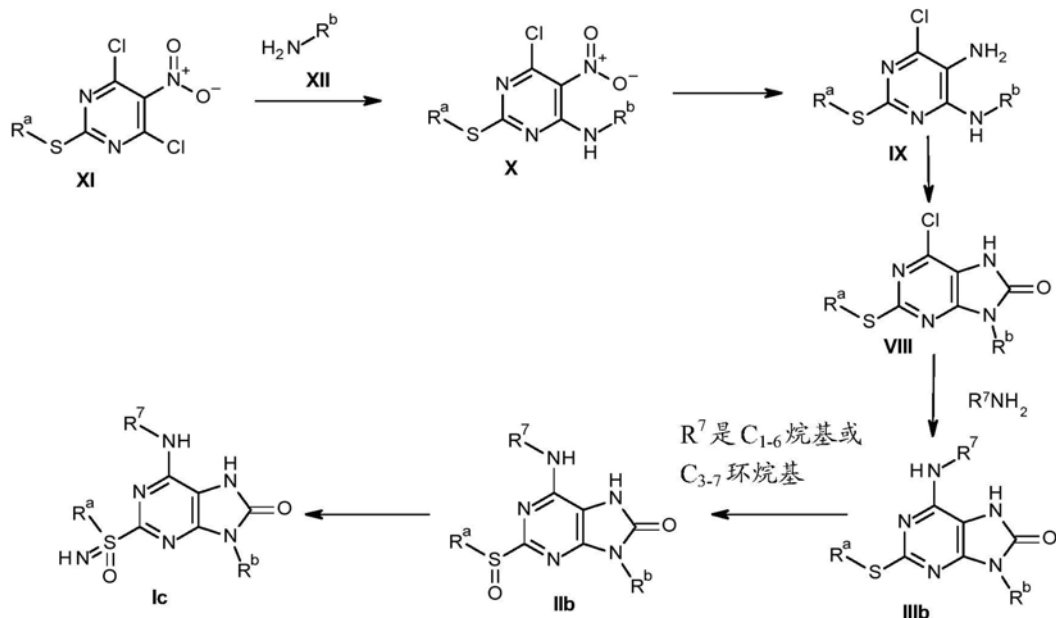
[0225] 本发明的化合物可以通过任何常规的方法制备。在如下的流程和实施例中提供了用于合成这些化合物的适宜方法及其原料。所有的取代基、特别是 R^1 - R^{11} 如上所定义,除非另有指示。此外,除非另有清楚的描述,否则所有的反应、反应条件、缩写和符号具有有机化学领域普通技术人员众所周知的含义。

[0226] 流程1

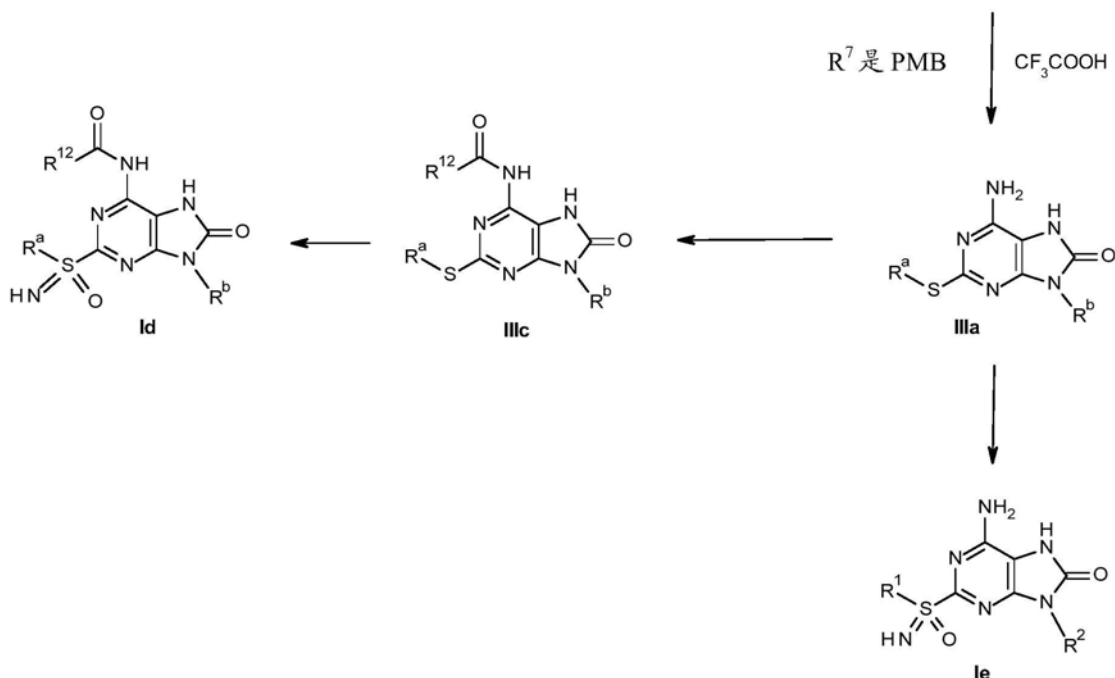


[0228] 通过将异氰酸酯VII与氨基丙二腈p-甲苯磺酸盐环化来制备式VI化合物。然后通过式VI化合物与苯甲酰基异硫氰酸酯和无机碱如氢氧化钠或氢氧化钾的反应合成二环IV。在碱例如 K_2CO_3 、NaH或 CS_2CO_3 存在下,用烷基卤化物V使二环IV烷基化,得到式IIIa的化合物。然后通过用氧化剂例如间氯过氧苯甲酸、尿素-过氧化氢加合物或 $HI O_4$ 氧化式IIIa化合物来制备式IIa化合物。通过用亚胺化试剂例如在酸中的叠氮化钠来亚胺化式IIa化合物获得式Ie化合物,所述酸是例如伊顿 (Eaton) 试剂或PPA。

[0229] 流程2



[0230]



[0231] R^a is R^1 or R^4 , R^b is R^2 or R^5 , R^7 is C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl or PMB, R^{12} is C_{1-10} alkyl.

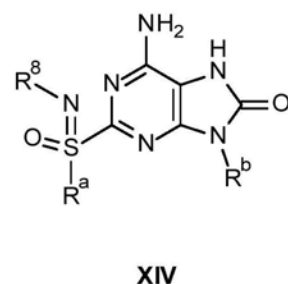
[0232] 通过式XI化合物与 R^bNH_2 的反应来制备式X化合物。化合物X的还原得到式IX的化合物。式IX化合物与环化试剂如光气、羰基二咪唑、碳酸二乙酯或三光气的环化得到式VIII化合物。通过在加热时用 R^7NH_2 处理式VIII化合物制备式IIIb化合物。当 R^7 是PMB时,用酸例如

CF₃COOH使式IIIb化合物脱保护,随后用氧化剂例如间氯过氧苯甲酸、尿素-过氧化氢加合物或HIO₄氧化,并用亚胺化试剂如酸中的叠氮化钠进行亚胺化,制备式Ie化合物,所述酸为例如伊顿试剂或PPA。当R⁷是烷基或环烷基时,通过直接氧化式IIIb的化合物得到化合物IIb,然后用亚胺化试剂例如酸中的叠氮化钠进行亚胺化,得到式Ic化合物,所述酸为例如伊顿试剂或PPA。通过酰化式IIIa化合物得到化合物IIIc,然后用氧化剂例如间氯过氧苯甲酸、尿素-过氧化氢加合物或HIO₄氧化,并用亚胺化试剂例如在酸中的叠氮化钠亚胺化,得到式Id化合物,所述酸是例如伊顿试剂或PPA。

[0233] 流程3



[0234]



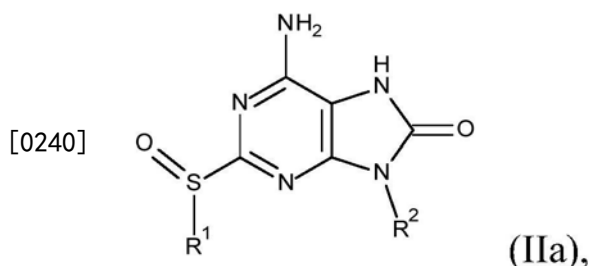
[0235] R^a是R¹、R⁴或R⁹;R^b是R²、R⁵或R¹⁰。

[0236] 式XIII或XIV的前药可以根据流程3制备。

[0237] 式XIII的化合物通过用卤代酯如乙酸氯甲酯烷基化式Ie的活性母体化合物来合成。式XIV的化合物通过式Ie的活性母体化合物与羧酸酐如乙酸酐或酰氯如4-氯-4-氧代-丁酸酯/盐的反应来合成。

[0238] 本发明还涉及制备式(I)或(Ia)化合物的方法,包括以下反应:

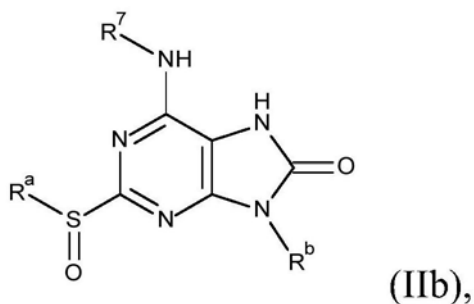
[0239] (a) 式(IIa)化合物



[0241] 与亚胺化试剂的反应;

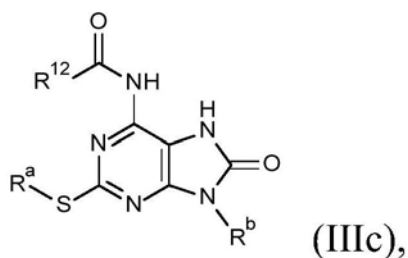
[0242] (b) 式(IIb)化合物

[0243]

[0244] 与亚胺化试剂的反应;其中R^a是R¹或R⁴,R^b是R²或R⁵,R⁷是C₁₋₆烷基或C₃₋₇环烷基;

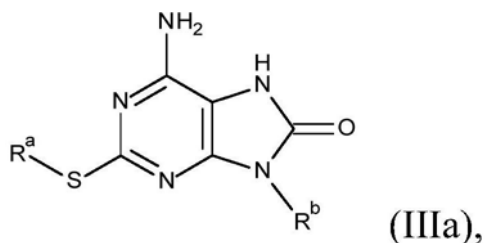
[0245] (c) 式 (IIIc) 化合物

[0246]

[0247] 与氧化剂随后与亚胺化试剂的反应,其中R^a是R¹或R⁴,R^b是R²或R⁵,R¹²是C₁₋₁₀烷基;

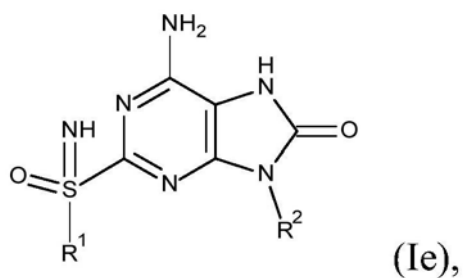
[0248] (d) 式 (IIIa) 化合物

[0249]

[0250] 与氧化剂随后与亚胺化试剂的反应,其中R^a是R¹或R⁴,R^b是R²或R⁵;

[0251] (e) 式 (Ie) 化合物

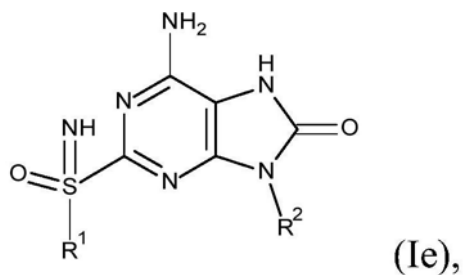
[0252]



[0253] 与卤代酯的反应;

[0254] (f) 式 (Ie) 化合物

[0255]



[0256] 与羧酸酐或酰氯的反应;

[0257] 或其中 R^a 、 R^b 、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^7 和 R^{12} 如上所定义。

[0258] 在步骤(a)、(b)、(c)和(d)中,亚胺化试剂可以是例如在酸中的叠氮化钠,所述酸可以是例如伊顿试剂或PPA。

[0259] 在步骤(c)和(d)中,氧化剂可以是例如间氯过氧苯甲酸、尿素-过氧化氢加合物或 HIO_4 。

[0260] 在步骤(e)中,卤代酯可以是例如乙酸氯甲酯。

[0261] 在步骤(f)中,羧酸酐可以是例如乙酸酐;酰氯可以是4-氯-4-氧代-丁酸酯/盐。

[0262] 当根据上述方法制备时,式(I)和(Ia)的化合物也是本发明的目标。

[0263] 药物组合物和施用

[0264] 另一个实施方案提供包含本发明化合物和治疗惰性载体、稀释剂或赋形剂的药物组合物或药物以及使用本发明的化合物制备这类组合物和药物的方法。在一个实例中,可以通过在环境温度下、在适合的pH下和在期望的纯度下与生理学可接受的载体混合配制式(I)化合物或其前药,所述生理学可接受的载体是在用于盖仑施用形式的剂量和浓度下对接受者无毒的载体。制剂的pH主要取决于具体用途和化合物的浓度,但在任何情况下的优选范围在约3—约8。在一个实例中,用pH 5的乙酸盐缓冲液配制式(I)化合物或其前药。在另一个实施方案中,式(I)化合物或其前药是无菌的。例如,可以将所述化合物以固体或无定形组合物的形式、以冻干制剂或以水溶液的形式储存。

[0265] 以符合良好医疗实践的方式配制、调剂和施用组合物。在本文上下文中考量的因素包括待治疗的具体障碍、待治疗的具体哺乳动物、个体患者的临床病情、障碍的原因、活性剂的递送部位、施用方法、施用的计划安排和医务人员公知的其它因素。所施用的化合物的“有效量”应当根据这类考量来控制,并且是活化TLR7受体和导致产生 $\text{INF-}\alpha$ 和其它细胞因子所需的最小量,其可以用于、但不限于治疗或预防乙型肝炎和/或丙型肝炎病毒感染的患者。

[0266] 在一个实例中,每个剂量通过胃肠外施用的本发明化合物的药学有效量在约0.1—50mg/kg,或者约0.1—30mg/kg患者体重/天的范围内,其中所用化合物的典型起始范围为0.3—15mg/kg/天。在另一个实施方案中,口服单位剂型例如片剂和胶囊优选包含约20—约1000mg的本发明化合物。

[0267] 本发明的化合物可以通过任意适合的方式施用,包括口服、局部(包括口含和舌下)、直肠、阴道、透皮、胃肠外、皮下、腹膜内、肺内、真皮内、鞘内、硬膜外和鼻内,且如果期望局部治疗,还包括损伤内施用。胃肠外输注包括肌内、静脉内、动脉内、腹膜内或皮下施用。

[0268] 本发明的化合物可以以任意便利的施用形式施用,例如片剂、散剂、胶囊、溶液、分散液、混悬液、糖浆剂、喷雾剂、栓剂、凝胶、乳剂、贴剂等。这类组合物可以包含药物制剂中常规的成分,例如稀释剂、载体、pH调节剂、甜味剂、填充剂和另外的活性剂。

[0269] 通过混合本发明的化合物和载体或赋形剂制备典型制剂。适合的载体和赋形剂是本领域技术人员众所周知的且具体描述在例如Ansel, Howard C.等人., Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Philadelphia: Lippincott, Williams&Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., 等人. Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Philadelphia: Lippincott, Williams&Wilkins,

2000;和Rowe, Raymond C. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005中。所述制剂还可以包含一种或多种缓冲剂、稳定剂、表面活性剂、湿润剂、润滑剂、乳化剂、助悬剂、防腐剂、抗氧化剂、遮光剂、助流剂、加工助剂、着色剂、甜味剂、芳香剂、矫味剂、稀释剂和其它公知的添加剂,以便使药物(即本发明的化合物或其药物组合物)具有优美的外观或有助于制备药物产品(即药物)。

[0270] 适合的口服剂型的实例是包含约20—1000mg本发明化合物和约30—90mg无水乳糖、约5—40mg交联羧甲基纤维素钠、约5—30mg聚乙烯吡咯烷酮(PVP) K30和约1—10mg硬脂酸镁的片剂。首先将粉状成分彼此混合,然后与PVP溶液混合。可以干燥得到的组合物、制粒、与硬脂酸镁混合,并且使用常规设备压制成片剂形式。气雾剂的实例可以通过将例如20—1000mg本发明的化合物溶于适合的缓冲溶液例如磷酸盐缓冲液、添加张力调节剂例如盐如氯化钠(如果需要的话)来制备。例如,可以使用0.2微米滤膜过滤该溶液,以除去杂质和污染物。

[0271] 因此,一个实施方案包括药物组合物,其包含式(I)化合物或其前药式(Ia)或其药学上可接受的盐或对映体或非对映异构体。

[0272] 另一个实施方案包括药物组合物,其包含式(I)化合物或其前药式(Ia)或其药学上可接受的盐或对映体或非对映异构体以及药学上可接受的载体或赋形剂。

[0273] 另一个实施方案包括用于治疗乙型肝炎病毒感染的药物组合物,其包含式(I)化合物或其前药式(Ia)或其药学上可接受的盐或对映体或非对映异构体。

[0274] 适应征和治疗方法

[0275] 本发明提供用于在有需要的患者中治疗或预防乙型肝炎病毒感染和/或丙型肝炎病毒感染的方法。

[0276] 本发明还提供将治疗有效量的式(I)化合物或其前药或本发明的其它化合物引入患者血流以治疗和/或预防乙型肝炎和/或丙型肝炎病毒感染的方法。

[0277] 本发明的方法特别适合于人类患者。具体地讲,本发明的方法和剂量可以用于、但不限于HBV和/或HCV感染的患者。本发明的方法和剂量还可用于进行其它抗病毒治疗的患者。本发明的预防方法特别适用于处于病毒感染风险的患者。这些患者包括、但不限于医护人员,例如医生、护士、临终关怀医疗给予者;军事人员;教师;儿童保健工作者;旅行至或生活在外国地区、特别是第三世界地区的患者,包括社会援助工作者、传教士和外交官。最终,这些方法和组合物包括治疗顽固性患者或治疗有耐受的患者,例如耐受逆转录酶抑制剂、蛋白酶抑制剂等的患者。

[0278] 本发明的另一个实施方案包括在需要所述治疗的哺乳动物中治疗或预防乙型肝炎病毒感染和/或丙型肝炎病毒感染的方法,其中该方法包括对所述哺乳动物施用治疗有效量的式(I)化合物或其对映体、非对映异构体、前药或药学上可接受的盐。

实施例

[0279] 本发明可以通过参照下列实施例得到更完整地理解。然而,不应将它们视为限定本发明的范围。

[0280] 缩写

[0281] aq. 含水的

[0282]	BSA:	N,0-双(三甲基硅烷基)乙酰胺
[0283]	CDCl ₃ :	氘代氯仿
[0284]	CD ₃ OD:	氘代甲醇
[0285]	CDI:	N,N'-羰基二咪唑
[0286]	DIEPA:	N,N-二乙基丙胺
[0287]	DMF:	二甲基甲酰胺
[0288]	DMSO:	二甲基亚砷
[0289]	DBU:	1,8-二氮杂二环十一-7-烯
[0290]	DPPA:	二苯基磷酰基叠氮化物
[0291]	EC ₅₀ :	产生激动剂最大可能响应的50%的该激动剂的摩尔浓度。
[0292]	EDC:	N1-((乙基亚氨基)亚甲基)-N3,N3-二甲基丙烷-1,3-二胺
[0293]	EtOAc或EA:	乙酸乙酯
[0294]	HATU:	(1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-3-氧化物六氟磷酸盐)
[0295]	hr (s) :	小时
[0296]	HPLC:	高效液相色谱法
[0297]	HOBt:	N-羟基苯并三唑
[0298]	MS (ESI) :	质谱(电喷雾离子化)
[0299]	m-CPBA:	3-氯过苯甲酸
[0300]	min (s)	分钟
[0301]	MTEB:	甲基叔丁基醚
[0302]	NMR:	核磁共振
[0303]	NMP:	N-甲基吡咯烷酮
[0304]	obsd.	观察到的
[0305]	PE:	石油醚
[0306]	PMB:	p-甲氧基苄基
[0307]	PPA:	多聚磷酸
[0308]	RT或rt:	室温
[0309]	sat.	饱和的
[0310]	TFA:	三氟乙酸
[0311]	THF:	四氢呋喃
[0312]	TEA:	三乙胺
[0313]	V/V	体积比

[0314] 通用实验条件

[0315] 通过使用下列仪器之一的快速色谱法纯化中间体和最终化合物:i) Biotage SP1系统和Quad 12/25柱组件。ii) ISCO combi-快速色谱仪。硅胶品牌和孔径:i) KP-SIL 60 Å, 粒径:40-60µm; ii) CAS注册号:硅胶:63231-67-4, 粒径:47-60微米硅胶; iii) 来自青岛海洋化工有限公司的ZCX, 孔:200-300或300-400。

[0316] 通过使用反相柱的制备型HPLC、应用X Bridge™ Perp C₁₈ (5μm, OBD™ 30×100mm) 柱或SunFire™ Perp C₁₈ (5μm, OBD™ 30×100mm) 柱纯化中间体和最终化合物。

[0317] 使用Waters UPLC-SQD Mass得到LC/MS光谱。标准LC/MS条件如下(运行时间3分钟)：

[0318] 酸性条件：A:0.1%甲酸和1%乙腈的H₂O溶液；B:0.1%甲酸的乙腈

[0319] 溶液；

[0320] 碱性条件：A:0.05%NH₃·H₂O的H₂O溶液；B:乙腈。

[0321] 质谱(MS)：通常仅报告显示母体质量的离子，且除非另有描述，否则引述的质量离子都是正质量离子(M+H)⁺。

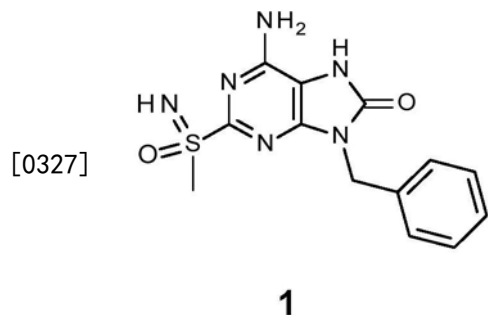
[0322] NMR光谱使用Bruker Avance 400MHz获得。

[0323] 牵涉空气敏感性试剂的所有反应均在氩气气氛中进行。试剂在从商品供应商获得后直接使用，不再纯化，另有注解的除外。

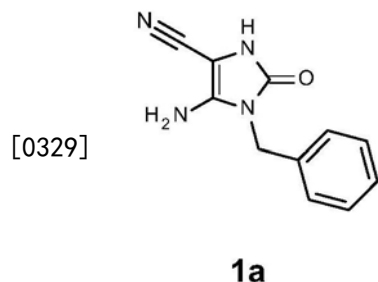
[0324] 制备实施例

[0325] 实施例1

[0326] 6-氨基-9-苄基-2-(甲基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮

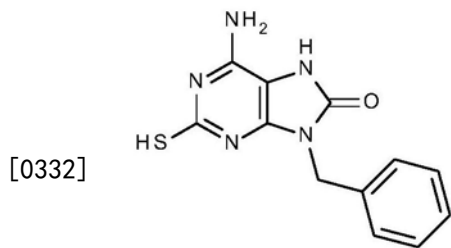


[0328] 步骤1:4-氨基-3-苄基-2-氧代-1H-咪唑-5-甲腈的制备



[0330] 在RT向氨基丙二腈p-甲苯磺酸盐(25g, 98.5mmol, TCI, 目录号:A1119-25G)的干燥THF(100mL)溶液中加入异氰酸苄基酯(13.2g, 98.5mmol)和TEA(10.2g, 79.0mmol)。在rt搅拌24hrs后,将反应物在真空中浓缩,并将残留物在EtOAc(500mL)和水(250mL)之间分配。将分离的有机层用盐水(50mL)洗涤两次,并用氢氧化钠溶液(50mL, 1N)萃取两次。将合并的氢氧化钠溶液层用10wt.%硫酸氢钠溶液中和并用EtOAc萃取。将分离的有机层用盐水洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中浓缩。将残留物在2-异丙氧基丙烷中研磨,然后将混悬液过滤,得到为黄色固体的4-氨基-3-苄基-2-氧代-1H-咪唑-5-甲腈(化合物1a)(15g),没有进一步纯化将产物用于下一步骤。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:215.

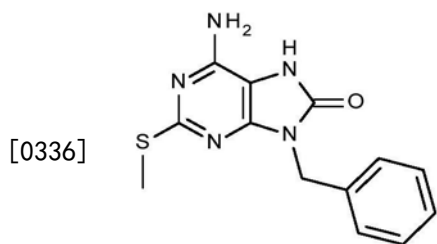
[0331] 步骤2:6-氨基-9-苄基-2-硫烷基-7H-嘌呤-8-酮的制备

**1b**

[0333] 向4-氨基-3-苄基-2-氧代-1H-咪唑-5-甲腈(15.0g, 70.0mmol, 化合物1a)的THF(700mL)溶液中滴加加入苯甲酰基异硫氰酸酯(28.6g, 175.1mmol, TCI, 目录号:A11596-100G)。在RT搅拌12hrs后,将反应混合物在真空中浓缩。将残留物在乙醚(100mL)中研磨,并将得到的沉淀物通过过滤收集。

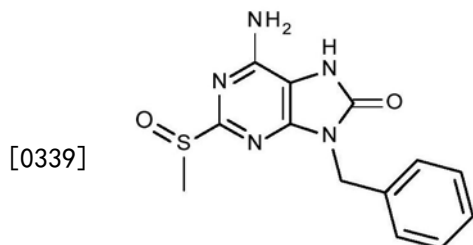
[0334] 向得到的沉淀物的THF(700mL)溶液中加入氢氧化钠(70mL, 2N)。将混合物回流50hrs,然后用10%wt.硫酸氢钠水溶液酸化至pH3。通过过滤收集得到的沉淀物,得到粗产物6-氨基-9-苄基-2-硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(8.1g, 化合物1b),为黄色固体。没有进一步纯化将产物用于下一步骤。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 274.

[0335] 步骤3: 6-氨基-9-苄基-2-甲基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮的制备

**1c**

[0337] 向6-氨基-9-苄基-2-硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(5.46g, 20.0mmol, 化合物1b)的DMF溶液中加入碳酸钾(2.76g, 20.0mmol)。然后将碘甲烷(2.84g, 20.0mmol)的DMF(5.0mL)溶液缓慢加至先前溶液中。在RT搅拌12hrs后,将反应混合物倒入水(200mL)中,然后用10wt.%硫酸氢钠水溶液酸化并用EtOAc(100mL)萃取两次。将有机层用盐水洗涤,干燥并在真空中浓缩,得到粗产物,将其通过快速色谱法在硅胶上纯化,得到6-氨基-9-苄基-2-甲基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(4.9g, 化合物1c),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 288.

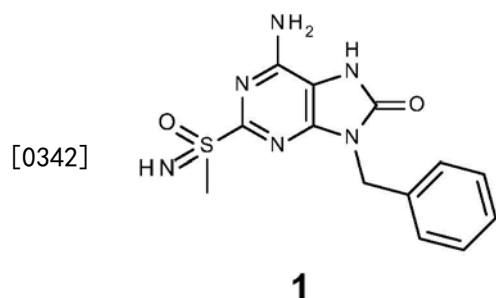
[0338] 步骤4: 6-氨基-9-苄基-2-甲基亚磺酰基-7H-嘌呤-8-酮的制备

**1d**

[0340] 向化合物6-氨基-9-苄基-2-甲基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(2.5g, 8.7mmol, 化合物1c)的DCM/MeOH(500mL, V/V=1:1)混悬液中加入3-氯过苯甲酸(2.15g, 8.7mmol, 70%纯度, Aldrich, 目录号:273031-100G)。将反应搅拌2hrs后,在真空中将反应混合物体积减少到约

50mL。通过过滤收集得到的沉淀物,用甲醇洗涤并干燥,得到6-氨基-9-苄基-2-甲基亚磺酰基-7H-嘌呤-8-酮(1.0g,化合物1d),为白色固体。没有进一步纯化将产物用于下一步骤。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:304.

[0341] 步骤5:6-氨基-9-苄基-2-(甲基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮的制备



[0343] 在50℃向6-氨基-9-苄基-2-甲基亚磺酰基-7H-嘌呤-8-酮(1.4g,4.6mmol,化合物1d)的伊顿试剂(40mL,五氧化二磷,7.5wt.%在甲烷磺酸中,Aldrich,目录号:380814-100ML)溶液中加入叠氮化钠(360mg,5.5mmol)。在该温度搅拌30分钟后,将反应混合物冷却RT并倒入饱和碳酸氢钠水溶液中。将反应混合物用n-BuOH(100mL)萃取两次,并将有机相在真空中浓缩。将残留物用于通过HPLC纯化,得到6-氨基-9-苄基-2-(甲基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮(900mg,化合物1),为白色固体。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm:10.6(br.s,1H),7.26-7.34(m,5H),7.07(br.s.,2H),4.96(s,2H),4.04(s,1H),3.18(s,3H).MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:319.

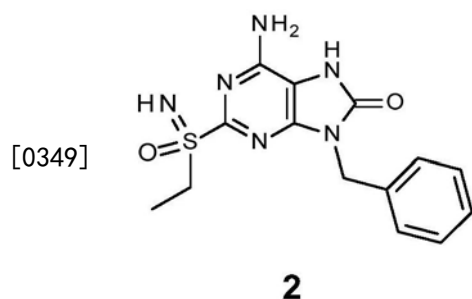
[0344] 通过手性HPLC分离实施例1的化合物得到实施例1-A(较快洗脱的,7.1mg)和实施例1-B(较慢洗脱的,9.1mg),为白色固体。(分离条件:甲醇5%-40%(0.05%DEA)/CO₂,在ChiralPak OJ-3柱上)

[0345] 实施例1-A:¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm:10.06(br.s.,1H),7.27-7.36(m,5H),6.98(br.s.,2H),4.97(s,2H),4.06(br.s.,1H),3.18(s,3H).MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:319.

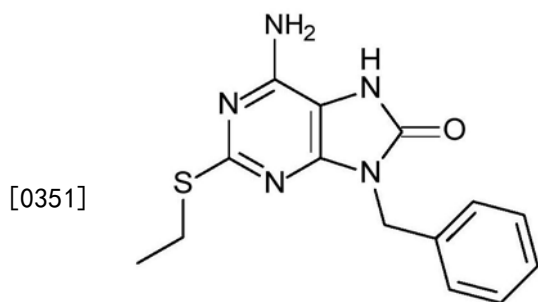
[0346] 实施例1-B:¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm:10.06(br.s.,1H),7.26-7.36(m,5H),6.98(br.s.,2H),4.96(s,2H),4.07(br.s.,1H),3.18(s,3H).MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:319.

[0347] 实施例2

[0348] 6-氨基-9-苄基-2-(乙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮

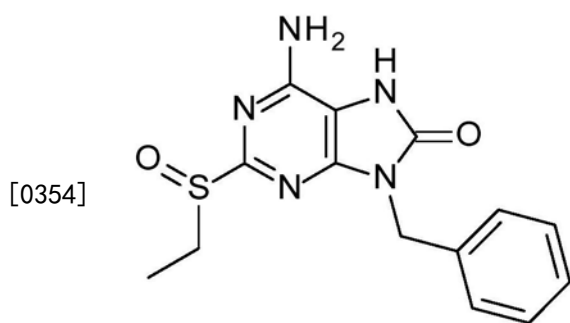


[0350] 步骤1:6-氨基-9-苄基-2-乙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮的制备

**2a**

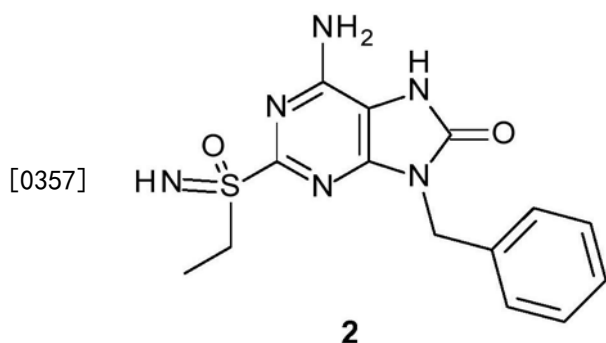
[0352] 类似于实施例1,步骤3,通过使用溴乙烷代替碘甲烷制备化合物2a。获得6-氨基-9-苄基-2-乙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(500mg,化合物2a),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:302.

[0353] 步骤2:6-氨基-9-苄基-2-甲基亚磺酰基-7H-嘌呤-8-酮的制备

**2b**

[0355] 类似于实施例1,步骤4,通过使用6-氨基-9-苄基-2-乙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物2a)代替6-氨基-9-苄基-2-甲基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物1c)制备化合物2b。获得6-氨基-9-苄基-2-乙基亚磺酰基-7H-嘌呤-8-酮(300mg,化合物2b),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:318.

[0356] 步骤3:6-氨基-9-苄基-2-(乙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮的制备

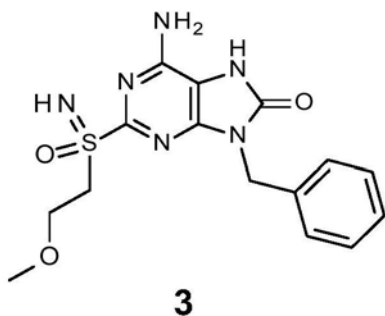
**2**

[0358] 类似于实施例1,步骤5,通过使用6-氨基-9-苄基-2-乙基亚磺酰基-7H-嘌呤-8-酮(化合物2b)代替6-氨基-9-苄基-2-甲基亚磺酰基-7H-嘌呤-8-酮(化合物1d)制备标题化合物。获得6-氨基-9-苄基-2-(乙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮(12mg,化合物2),为白色固体。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δppm:7.43 (d, J=7.03Hz, 2H), 7.27-7.36 (m, 3H), 5.11 (s, 2H), 3.44-3.62 (m, 2H), 1.30 (t, J=7.40Hz, 3H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:333.

[0359] 实施例3

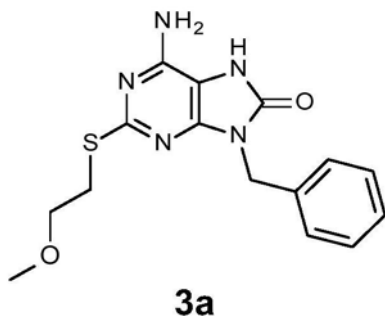
[0360] 6-氨基-9-苄基-2-(2-甲氧基乙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮

[0361]



[0362] 步骤1: 6-氨基-9-苄基-2-(2-甲氧基乙基硫烷基)-7H-嘌呤-8-酮的制备

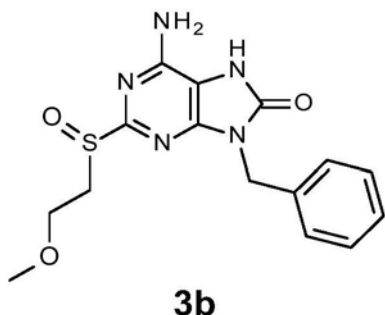
[0363]



[0364] 类似于实施例1, 步骤3, 通过使用2-溴乙基甲基醚(TCI, 目录号: B1242-250G) 代替碘甲烷制备化合物3a。获得6-氨基-9-苄基-2-(2-甲氧基乙基硫烷基)-7H-嘌呤-8-酮(600mg, 化合物3a), 为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 332.

[0365] 步骤2: 6-氨基-9-苄基-2-(2-甲氧基乙基亚磺酰基)-7H-嘌呤-8-酮的制备

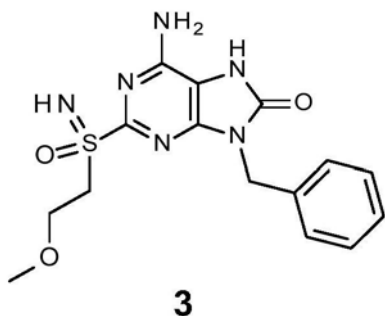
[0366]



[0367] 类似于实施例1, 步骤4, 通过使用6-氨基-9-苄基-2-(2-甲氧基乙基硫烷基)-7H-嘌呤-8-酮(化合物3a) 代替6-氨基-9-苄基-2-甲基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物1c) 制备化合物3b。获得6-氨基-9-苄基-2-(2-甲氧基乙基亚磺酰基)-7H-嘌呤-8-酮(350mg, 化合物3b), 为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 348.

[0368] 步骤3: 6-氨基-9-苄基-2-(2-甲氧基乙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮的制备

[0369]



[0370] 类似于实施例1,步骤5,通过使用6-氨基-9-苄基-2-甲氧基乙基亚磺酰基-7H-嘌呤-8-酮(化合物3b)代替6-氨基-9-苄基-2-甲基亚磺酰基-7H-嘌呤-8-酮(化合物1d)制备标题化合物。获得6-氨基-9-苄基-2-(2-甲氧基乙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮(21mg,实施例3),为白色固体。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} : 7.44 (d, $J=7.15\text{Hz}$, 2H), 7.25-7.36 (m, 3H), 5.12 (s, 2H), 3.75-3.82 (m, 4H), 3.17 (s, 3H)。MS obsd. (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 363.

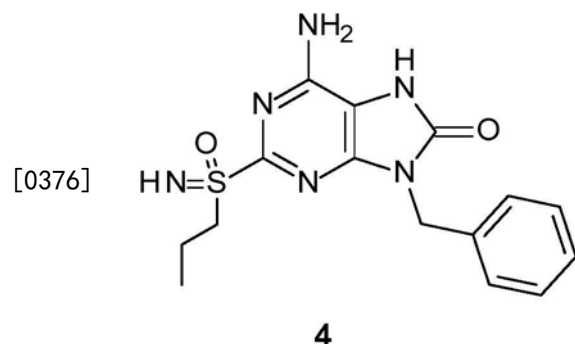
[0371] 通过手性HPLC分离实施例3化合物得到实施例3-A(较快洗脱的, 7.0mg)和实施例3-B(较慢洗脱的, 5.0mg), 为白色固体。(分离条件: 甲醇5%-40% (0.05% DEA) / CO_2 , 在ChiralPak AS-3柱上.)

[0372] 实施例3-A: ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} : 7.43 (d, $J=7.15\text{Hz}$, 2H), 7.25-7.36 (m, 3H), 5.12 (s, 2H), 3.75-3.82 (m, 4H), 3.17 (s, 3H)。MS obsd. (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 363.

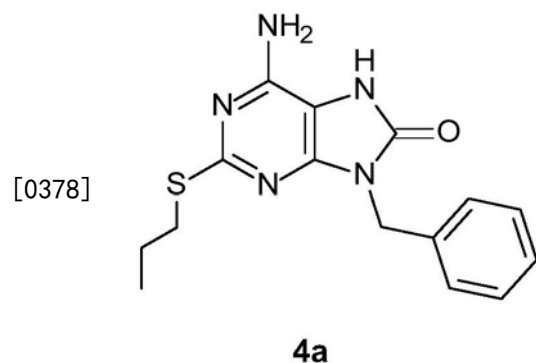
[0373] 实施例3-B: ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} : 7.44 (d, $J=7.15\text{Hz}$, 2H), 7.24-7.35 (m, 3H), 5.12 (s, 2H), 3.75-3.82 (m, 4H), 3.17 (s, 3H)。MS obsd. (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 363.

[0374] 实施例4

[0375] 6-氨基-9-苄基-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮

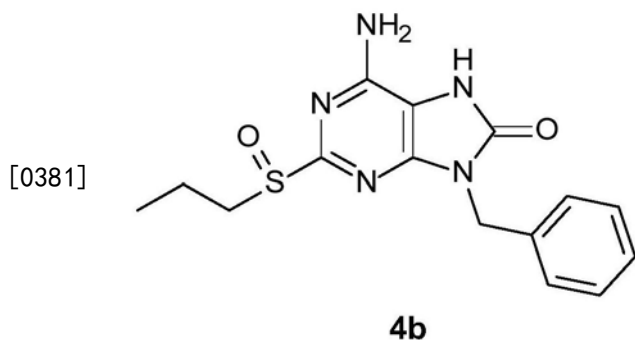


[0377] 步骤1: 6-氨基-9-苄基-2-(2-丙基硫烷基)-7H-嘌呤-8-酮的制备



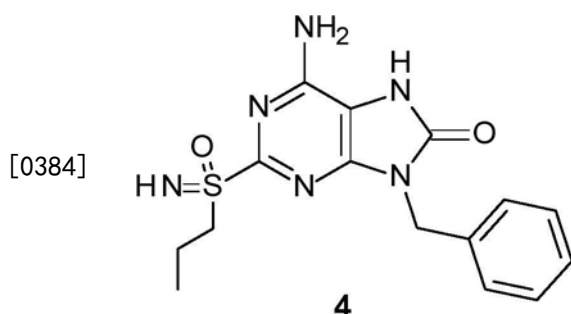
[0379] 类似于实施例1,步骤3,通过使用1-溴丙烷(TCI, 目录号: B0638-500G)代替碘甲烷制备化合物4a。获得6-氨基-9-苄基-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(240mg, 化合物4a), 为白色固体。MS obsd. (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 316.

[0380] 步骤2: 6-氨基-9-苄基-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-8-酮的制备



[0382] 类似于实施例1,步骤4,通过使用6-氨基-9-苄基-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物4a)代替6-氨基-9-苄基-2-甲基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物1c)制备化合物4b。获得6-氨基-9-苄基-2-(2-丙基亚磺酰基)-7H-嘌呤-8-酮(210mg,化合物4b),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:332.

[0383] 步骤3:6-氨基-9-苄基-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮的制备



[0385] 类似于实施例1,步骤5,通过使用6-氨基-9-苄基-2-(2-丙基亚磺酰基)-7H-嘌呤-8-酮(化合物4b)代替6-氨基-9-苄基-2-(2-甲基亚磺酰基)-7H-嘌呤-8-酮(化合物1d)制备标题化合物。获得6-氨基-9-苄基-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮(80mg,实施例4),为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm:10.65 (br.s., 1H), 7.26-7.37 (m, 5H), 6.98 (br.s., 2H), 4.97 (s, 2H), 4.02 (s, 1H), 3.33 (t, J=7.53Hz, 2H), 1.55-1.74 (m, 2H), 0.92 (t, J=7.53Hz, 3H) MS obsd. (ESI⁺) [(M⁺H)⁺]:347.

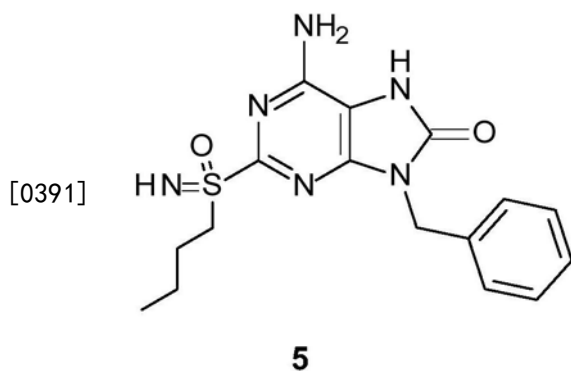
[0386] 通过手性HPLC分离实施例4化合物得到实施例4-A(较慢洗脱的,500mg)和实施例4-B(较快洗脱的,490mg),为白色固体。(分离条件:甲醇5%-40%(0.05%DEA)/CO₂,在ChiralPak AS-3柱上)

[0387] 实施例4-A:¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm:10.52 (br.s., 1H), 7.25-7.41 (m, 5H), 6.96 (br.s., 2H), 4.96 (s, 2H), 4.03 (s, 1H), 3.24-3.42 (m, 2H), 1.52-1.75 (m, 2H), 0.92 (t, J=7.53Hz, 3H).

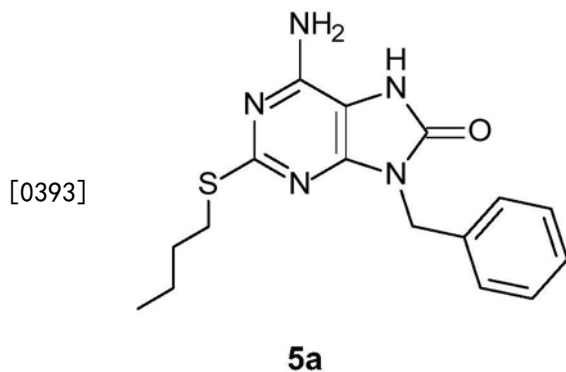
[0388] 实施例4-B:¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm:10.01 (br.s., 1H), 7.26-7.36 (m, 5H), 6.97 (br.s., 2H), 4.96 (s, 2H), 4.03 (s, 1H), 3.26-3.41 (m, 2H), 1.56-1.73 (m, 2H), 0.92 (t, J=7.53Hz, 3H).

[0389] 实施例5

[0390] 6-氨基-9-苄基-2-(丁基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮

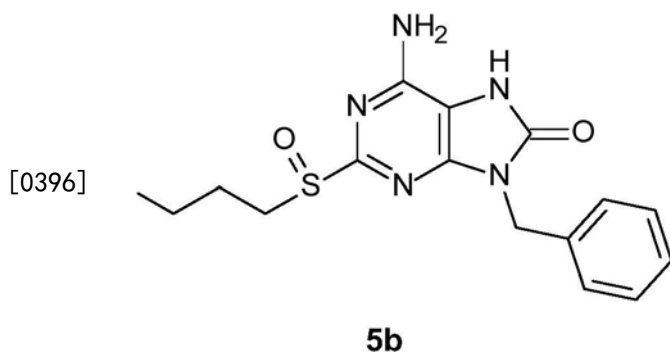


[0392] 步骤1:6-氨基-9-苄基-2-丁基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮的制备



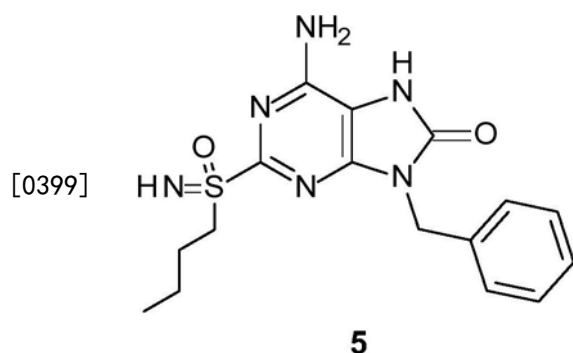
[0394] 类似于实施例1,步骤3,通过使用1-溴丁烷(TCI,目录号:B560-500G)代替碘甲烷制备化合物5a.获得6-氨基-9-苄基-2-丁基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(600mg,化合物5a),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:330.

[0395] 步骤2:6-氨基-9-苄基-2-丁基亚磺酰基-7H-嘌呤-8-酮的制备



[0397] 类似于实施例1,步骤4,通过使用6-氨基-9-苄基-2-丁基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物5a)代替6-氨基-9-苄基-2-甲基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物1c)制备化合物5b。获得6-氨基-9-苄基-2-(2-丁基亚磺酰基)-7H-嘌呤-8-酮(400mg,化合物5b),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:346.

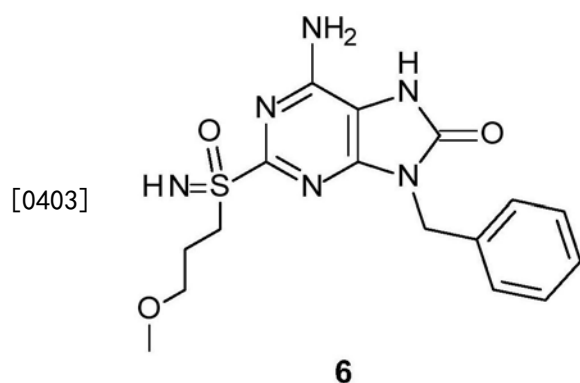
[0398] 步骤3:6-氨基-9-苄基-2-(丁基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮的制备



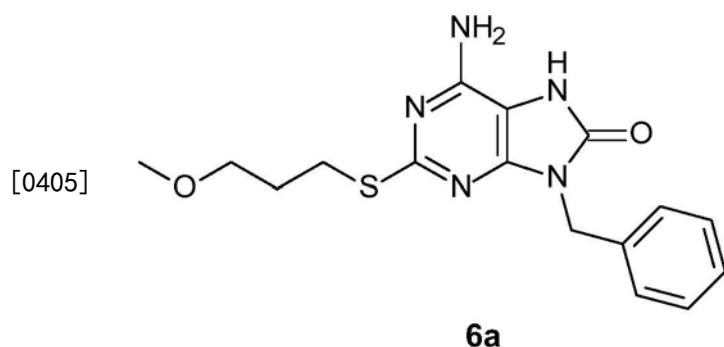
[0400] 类似于实施例1,步骤5,通过使用6-氨基-9-苄基-2-(2-丁基亚磺酰基)-7H-嘌呤-8-酮(化合物5b)代替6-氨基-9-苄基-2-(2-甲基亚磺酰基)-7H-嘌呤-8-酮(化合物1d)制备标题化合物。获得6-氨基-9-苄基-2-(丁基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮(40mg,实施例5),为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm: 10.59 (s, 1H), 7.24-7.39 (m, 5H), 6.97 (br. s., 2H), 4.96 (s, 2H), 4.03 (s, 1H), 3.35-3.46 (m, 2H), 1.51-1.61 (m, 2H), 1.27-1.39 (m, 2H), 0.84 (t, J=7.34Hz, 3H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 361.

[0401] 实施例6

[0402] 6-氨基-9-苄基-2-(3-甲氧基丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮

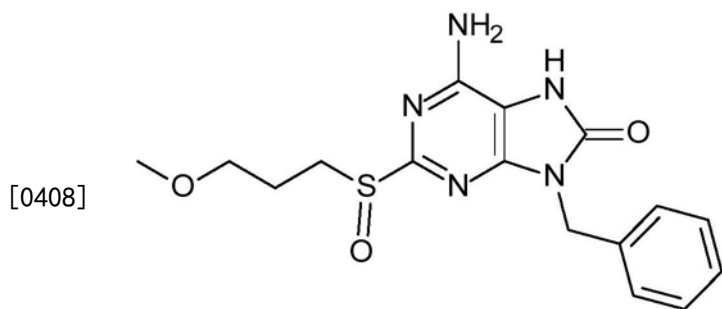


[0404] 步骤1:6-氨基-9-苄基-2-(3-甲氧基丙基硫烷基)-7H-嘌呤-8-酮的制备



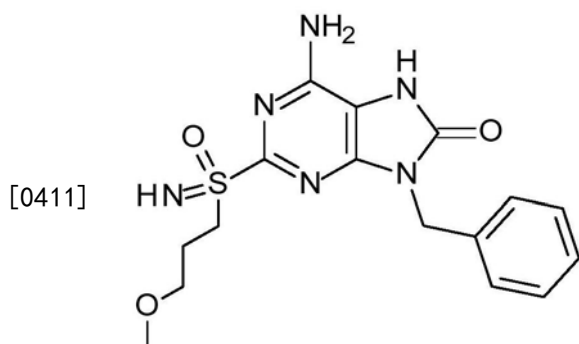
[0406] 类似于实施例1,步骤3,通过使用1-溴-3-甲氧基丙烷(TCI,目录号:B3499-25G)代替碘甲烷制备化合物6a。获得6-氨基-9-苄基-2-甲氧基丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(220mg,化合物6a),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 346.

[0407] 步骤2:6-氨基-9-苄基-2-(3-甲氧基丙基亚磺酰基)-7H-嘌呤-8-酮的制备

**6b**

[0409] 类似于实施例1,步骤4,通过使用6-氨基-9-苄基-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物6a)代替6-氨基-9-苄基-2-甲基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物1c)制备化合物6b。获得6-氨基-9-苄基-2-(2-甲氧基丙基亚磺酰基)-7H-嘌呤-8-酮(110mg,化合物6b),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:362.

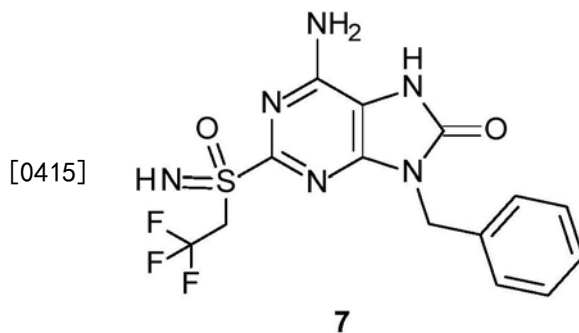
[0410] 步骤3:6-氨基-9-苄基-2-(丁基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤8-酮的制备

**6**

[0412] 类似于实施例1,步骤5,通过使用6-氨基-9-苄基-2-(2-甲氧基丙基亚磺酰基)-7H-嘌呤-8-酮(化合物6b)代替6-氨基-9-苄基-2-(2-甲基亚磺酰基)-7H-嘌呤-8-酮(化合物1d)制备标题化合物。获得6-氨基-9-苄基-2-(甲氧基丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮(20mg,实施例6),为白色固体。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm:10.59(s,1H),7.29-7.34(m,5H),7.00(br.s.,2H),4.96(s,2H),4.13(s,1H),4.10(m,4H),3.20(s,3H),1.86(m,2H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:377.

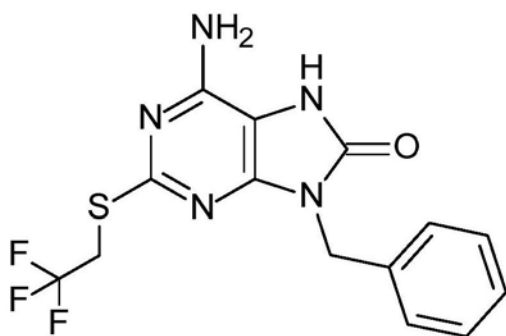
[0413] 实施例7

[0414] 6-氨基-9-苄基-2-(2,2,2-三氟乙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮

**7**

[0416] 步骤1:6-氨基-9-苄基-2-(2,2,2-三氟乙基硫烷基)-7H-嘌呤-8-酮的制备

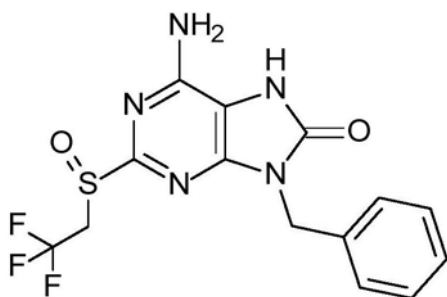
[0417]

**7a**

[0418] 类似于实施例1,步骤3,通过使用2,2,2-三氟乙基碘化物(TCI,目录号:T1148-25G)代替碘甲烷制备化合物7a。获得6-氨基-9-苄基-2-(2,2,2-三氟乙基)硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物7a),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:356.

[0419] 步骤2:6-氨基-9-苄基-2-(2,2,2-三氟乙基亚磺酰基)-7H-嘌呤-8-酮的制备

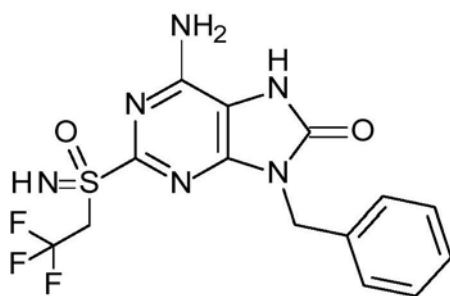
[0420]

**7b**

[0421] 类似于实施例1,步骤4,通过使用6-氨基-9-苄基-2-(2,2,2-三氟乙基硫烷基)硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物7a)代替6-氨基-9-苄基-2-甲基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物1c)制备化合物7b。获得6-氨基-9-苄基-2-(2,2,2-三氟乙基亚磺酰基)-7H-嘌呤-8-酮(化合物7b),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:372.

[0422] 步骤3:6-氨基-9-苄基-2-(2,2,2-三氟乙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮的制备

[0423]

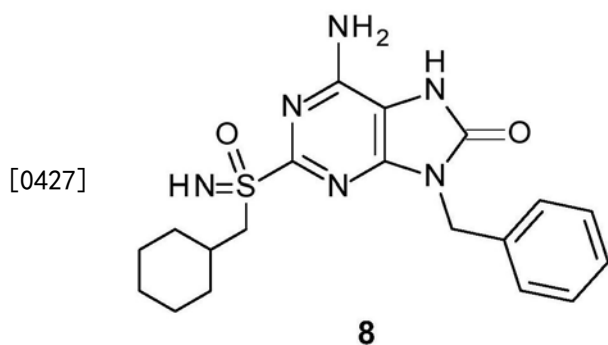
**7**

[0424] 类似于实施例1,步骤5,通过使用6-氨基-9-苄基-2-(2,2,2-三氟乙基亚磺酰基)-7H-嘌呤-8-酮(化合物7b)代替6-氨基-9-苄基-2-(2-甲基亚磺酰基)-7H-嘌呤-8-酮(化合物1d)制备标题化合物。获得6-氨基-9-苄基-2-(2,2,2-三氟乙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮(20mg,实施例7),为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm:10.59 (br. s., 1H),

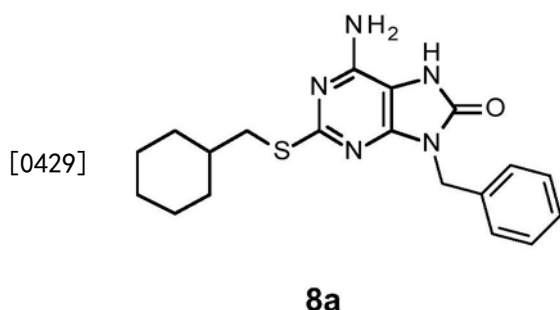
7.25-7.37 (m, 5H), 7.06 (br. s., 2H), 4.95-5.01 (m, 3H), 4.85 (qd, $J=10.02, 15.37\text{Hz}$, 1H), 4.63 (qd, $J=9.92, 15.40\text{Hz}$, 1H)。MS obsd. (ESI^+) [$(\text{M}+\text{H})^+$]: 387.

[0425] 实施例8

[0426] 6-氨基-9-苄基-2-(环己基甲基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮

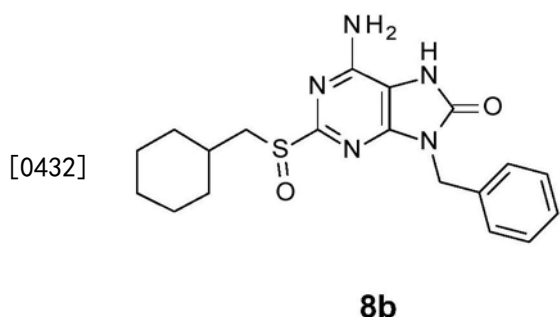


[0428] 步骤1: 6-氨基-9-苄基-2-(环己基甲基硫烷基)-7H-嘌呤-8-酮的制备



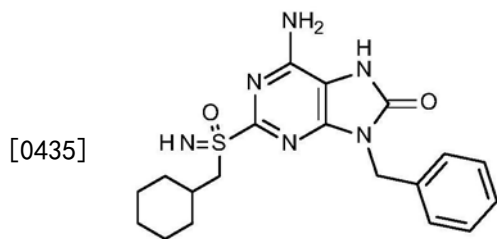
[0430] 类似于实施例1, 步骤3, 通过使用环己基甲基溴化物 (TCI, 目录号: B1708-25G) 代替碘甲烷制备化合物8a。获得6-氨基-9-苄基-2-环己基甲基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮 (260mg, 化合物8a), 为白色固体。MS obsd. (ESI^+) [$(\text{M}+\text{H})^+$]: 370.

[0431] 步骤2: 6-氨基-9-苄基-2-(环己基甲基亚磺酰基)-7H-嘌呤-8-酮的制备



[0433] 类似于实施例1, 步骤4, 通过使用6-氨基-9-苄基-2-环己基甲基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮 (化合物8a) 代替6-氨基-9-苄基-2-甲基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮 (化合物1c) 制备化合物8b。获得6-氨基-9-苄基-2-(2-环己基甲基亚磺酰基)-7H-嘌呤-8-酮 (120mg, 化合物8b), 为白色固体。MS obsd. (ESI^+) [$(\text{M}+\text{H})^+$]: 386.

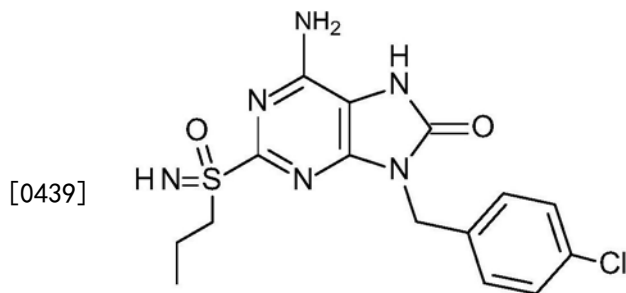
[0434] 步骤3: 6-氨基-9-苄基-2-(环己基甲基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮的制备

**8**

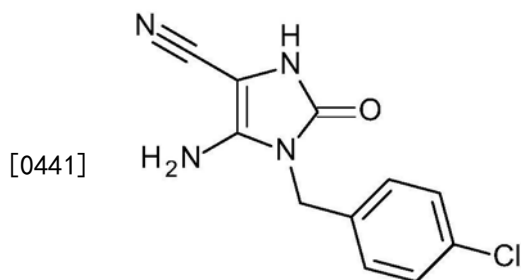
[0436] 类似于实施例1,步骤5,通过使用6-氨基-9-苄基-2-(2-环己基甲基亚磺酰基)-7H-嘌呤-8-酮(化合物8b)代替6-氨基-9-苄基-2-甲基亚磺酰基-7H-嘌呤-8-酮(化合物1d)制备标题化合物。获得6-氨基-9-苄基-2-(环己基甲基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮(40mg, 实施例8),为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm: 10.59 (br. s., 1H), 7.27-7.33 (m, 5H), 6.97 (br. s., 2H), 4.97 (s, 2H), 4.03 (s, 1H), 3.26-3.29 (m, 2H), 1.54-1.86 (m, 5H), 0.89-1.12 (m, 6H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 401.

[0437] 实施例9

[0438] 6-氨基-9-[(4-氯苯基)甲基]-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮

**9**

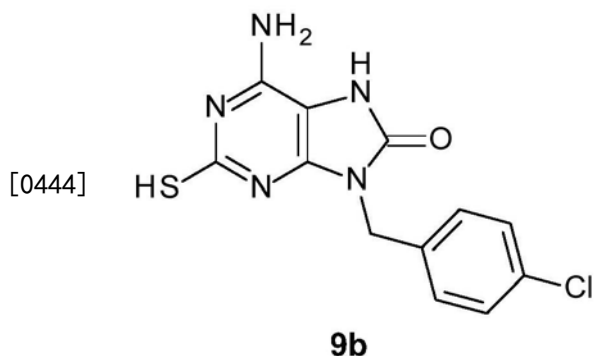
[0440] 步骤1:4-氨基-3-[(4-氯苯基)甲基]-2-氧代-1H-咪唑-5-甲腈的制备

**9a**

[0442] 在-80℃向三光气(5.9g, 20mmol)的干燥THF(40mL)溶液中加入(4-氯苯基)甲基胺(8.5g, 60mmol, Accela ChemBio Inc, 目录号:SY004062-25g)和DIPEA(12.4g, 96mmol)的干燥THF(80mL)溶液。将溶液在-80℃搅拌15min。在-80℃加入氨基丙二腈p-甲苯磺酸盐(15.2g, 60mmol, TCI, 目录号:A1119-25G)和DIPEA(6.2g, 48mmol)的干燥THF(40mL)溶液。在RT搅拌24hrs后,将反应物在真空中浓缩并将残留物在EtOAc(300mL)和水(150mL)之间分配。将分离的有机层用盐水(50mL)洗涤两次,并用氢氧化钠溶液(50mL, 1N)萃取两次。将合并的氢氧化钠溶液层用10%wt. 硫酸氢钠溶液中和并用EtOAc萃取。然后将分离的有机层用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残留物用乙醚研磨,然后过滤混合

物,得到4-氨基-3-[(4-氯苯基)甲基]-2-氧代-1H-咪唑-5-甲腈(8.0g,化合物9a),为黄色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:249.

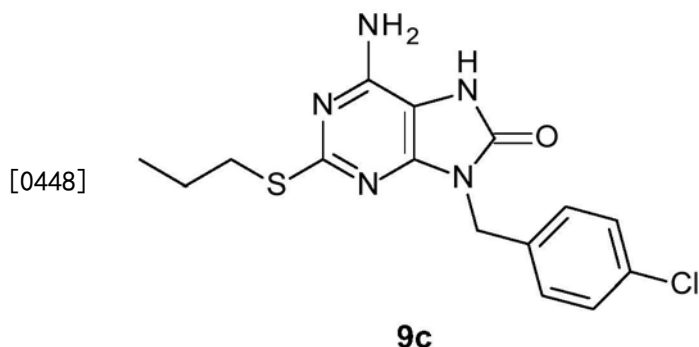
[0443] 步骤2:6-氨基-9-[(4-氯苯基)甲基]-2-硫烷基-7H-嘌呤-8-酮的制备



[0445] 向4-氨基-3-[(4-氯苯基)甲基]-2-氧代-1H-咪唑-5-甲腈(8.0g,32.0mmol,化合物9a)的THF(100mL)溶液中滴加加入苯甲酰基异硫氰酸酯(11.5g,70.4mmol,TCI,目录号:A11596-100G)。在RT搅拌12hrs后,将反应混合物在真空中浓缩。将残留物在乙醚(100mL)中研磨,并将得到的沉淀物通过过滤收集。

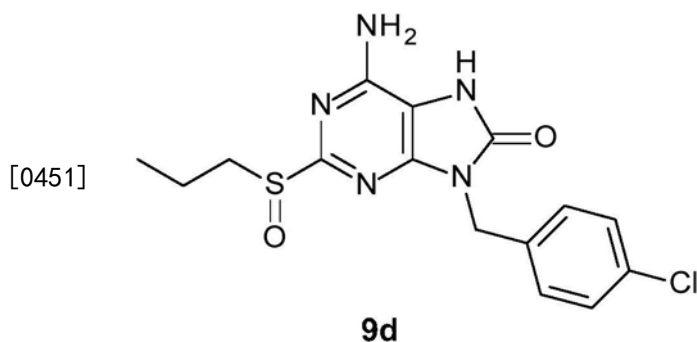
[0446] 向得到的沉淀物的THF(300mL)溶液中加入氢氧化钠(30mL,2N)。将混合物回流50hrs,然后用10wt.%硫酸氢钠水溶液酸化至pH 3。通过过滤收集得到的沉淀物,得到粗产物6-氨基-9-[(4-氯苯基)甲基]-2-硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物9b),为黄色固体(6.4g)。没有进一步纯化将产物用于下一步骤。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:308.

[0447] 步骤3:6-氨基-9-[(4-氯苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮的制备



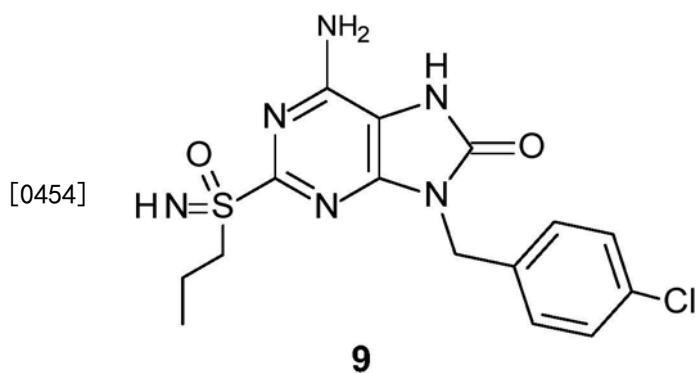
[0449] 类似于实施例1,步骤3,通过使用正丙基溴和6-氨基-9-[(4-氯苯基)甲基]-2-硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物9b)代替碘甲烷和6-氨基-9-苯基甲基-2-硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物1b)制备化合物9c。获得6-氨基-9-[(4-氯苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(800mg,化合物9c),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:350.

[0450] 步骤4:6-氨基-9-[(4-氯苯基)甲基]-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-8-酮的制备



[0452] 类似于实施例1,步骤4,通过使用6-氨基-9-[(4-氯苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物9c)代替6-氨基-9-苄基-2-甲基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物1c)制备化合物9d。获得6-氨基-9-[(4-氯苯基)甲基]-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-8-酮(150mg,化合物9d),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:366.

[0453] 步骤5:6-氨基-9-[(4-氯苯基)甲基]-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮的制备



[0455] 类似于实施例1,步骤5,通过使用6-氨基-9-[(4-氯苯基)甲基]-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-8-酮(化合物9d)代替6-氨基-9-苄基-2-(2-甲基亚磺酰基)-7H-嘌呤-8-酮(化合物1d)制备标题化合物。获得6-氨基-9-[(4-氯苯基)甲基]-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮(25mg,实施例9),为白色固体。

[0456] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm:10.60 (br.s, 1H), 7.32-7.42 (m, 4H), 6.98 (br.s, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.03 (s, 1H), 3.25-3.41 (m, 2H), 1.56-1.68 (m, 2H), 0.91 (t, J=8Hz, 3H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M⁺H)⁺]:381.

[0457] 通过手性HPLC分离实施例9化合物得到实施例9-A(较快洗脱的,21mg)和实施例9-B(较慢洗脱的,10mg),为白色固体。(分离条件:甲醇5%-40%(0.05%DEA)/CO₂,在ChiralPak OJ-3柱上)

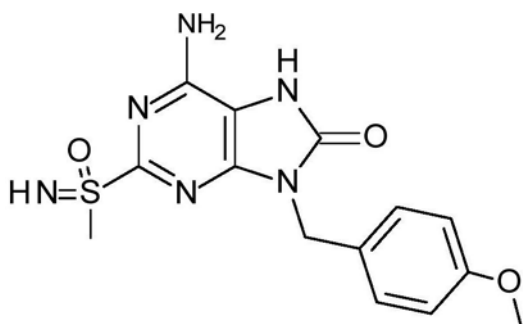
[0458] 实施例9-A:¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm:10.63 (br.s, 1H), 7.34-7.41 (m, 4H), 6.99 (br.s, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.05 (br.s, 1H), 3.29-3.38 (m, 2H), 1.58-1.66 (m, 2H), 0.91 (t, J=8Hz, 3H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:381.

[0459] 实施例9-B:¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm:10.63 (br.s, 1H), 7.34-7.41 (m, 4H), 6.99 (br.s, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.05 (br.s, 1H), 3.29-3.38 (m, 2H), 1.58-1.66 (m, 2H), 0.91 (t, J=8Hz, 3H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:381.

[0460] 实施例10

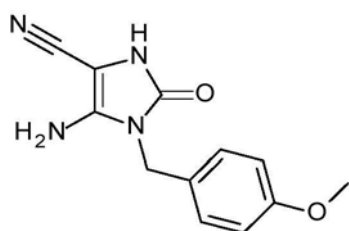
[0461] 6-氨基-9-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-(甲基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮

[0462]

**10**

[0463] 步骤1:4-氨基-3-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-氧代-1H-咪唑-5-甲腈的制备

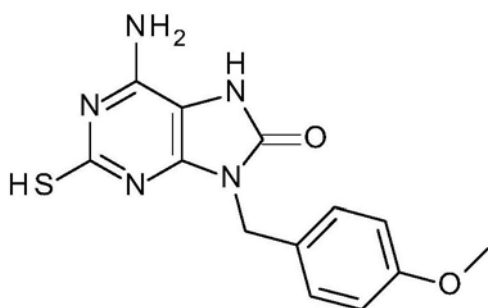
[0464]

**10a**

[0465] 类似于实施例9,步骤1,通过使用(4-甲氧基苯基)甲基胺代替4-氯苯基甲基胺制备化合物10a。制备4-氨基-3-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-氧代-1H-咪唑-5-甲腈(7.5g,化合物10a),为黄色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:245.

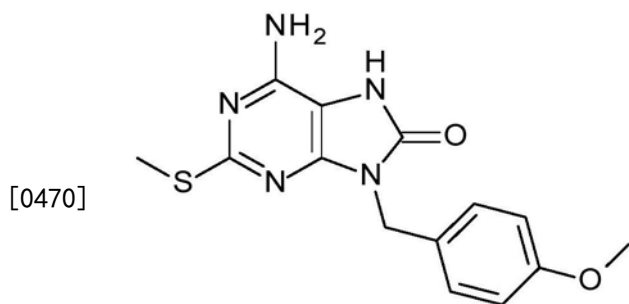
[0466] 步骤2:6-氨基-9-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-硫烷基-7H-嘌呤-8-酮的制备

[0467]

**10b**

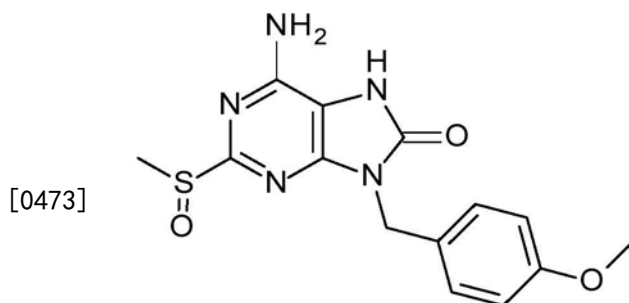
[0468] 类似于实施例9,步骤2,通过使用4-氨基-3-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-氧代-1H-咪唑-5-甲腈(化合物10a)代替4-氨基-3-[(4-氯苯基)甲基]-2-氧代-1H-咪唑-5-甲腈(化合物9a)制备化合物10b。制得6-氨基-9-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(11.4g,化合物10b),为黄色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:304.

[0469] 步骤3:6-氨基-9-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-甲基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮的制备

**10c**

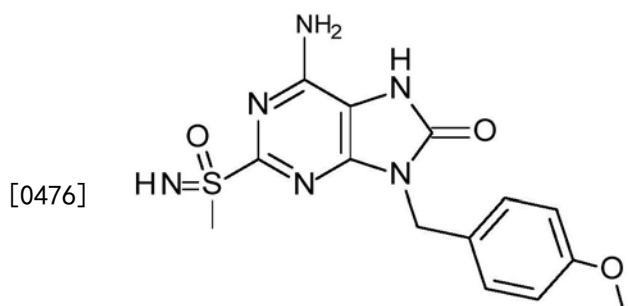
[0471] 类似于实施例1,步骤3,通过使用6-氨基-9-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物10b)代替6-氨基-9-苄基-2-硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物1b)制备化合物10c。制得6-氨基-9-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-甲基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(2.3g,化合物10c),为黄色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:318.

[0472] 步骤4:6-氨基-9-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-甲基亚磺酰基-7H-嘌呤-8-酮的制备

**10d**

[0474] 类似于实施例1,步骤4,通过使用6-氨基-9-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-甲基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物10c)代替6-氨基-9-苄基-2-甲基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物1c)制备化合物10d。制得6-氨基-9-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-甲基亚磺酰基-7H-嘌呤-8-酮(130mg,化合物10d),为黄色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:334.

[0475] 步骤5:6-氨基-9-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-(甲基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮的制备

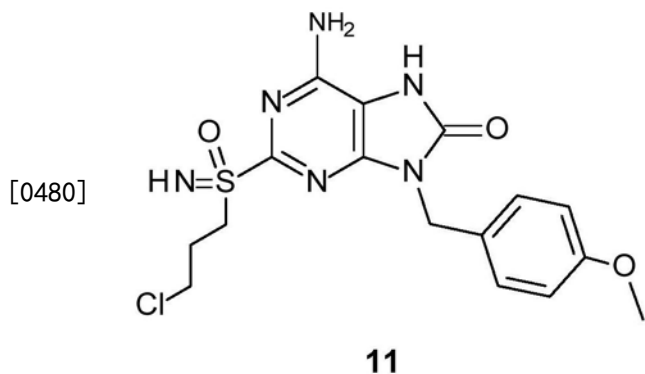
**10**

[0477] 类似于实施例1,步骤5,通过使用6-氨基-9-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-甲基亚磺酰基-7H-嘌呤-8-酮(化合物10d)代替6-氨基-9-苄基-2-甲基亚磺酰基-7H-嘌呤-8-酮(化合物1d)制备标题化合物。制得6-氨基-9-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-(甲基磺亚氨酰基)-

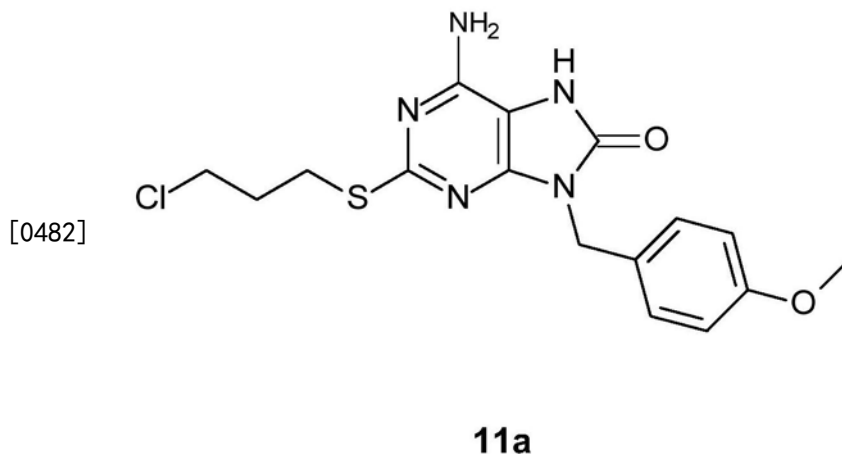
7H-嘌呤-8-酮(10mg, 实施例10), 为黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm: 10.53 (br. s, 1H), 7.32 (t, J=6.41Hz, 2H), 6.95 (br. s, 2H), 6.89 (t, J=6.38Hz, 2H), 4.89 (s, 2H), 4.07 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.21 (s, 3H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M⁺H)⁺]: 349.

[0478] 实施例11

[0479] 6-氨基-2-(3-氯丙基磺亚氨酰基)-9-[(4-甲氧基苯基)甲基]-7H-嘌呤-8-酮

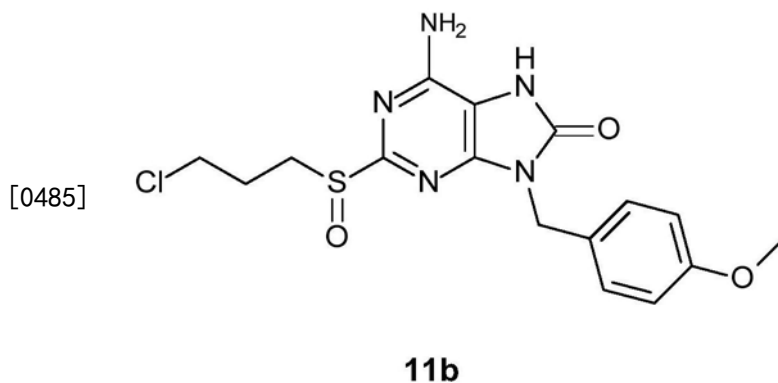


[0481] 步骤1: 6-氨基-2-(3-氯丙基硫烷基)-9-[(4-甲氧基苯基)甲基]-7H-嘌呤-8-酮的制备



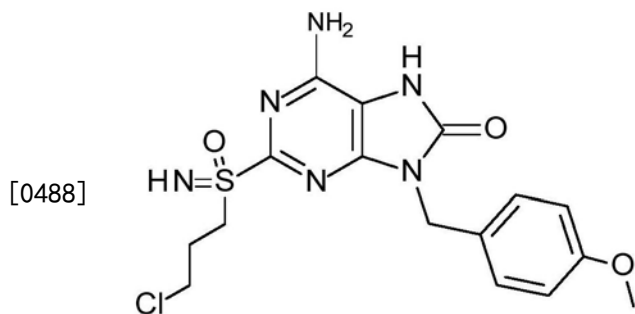
[0483] 类似于实施例1, 步骤3, 通过使用1-溴-3-氯-丙烷和6-氨基-9-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物10b)代替碘甲烷和6-氨基-9-苄基-2-硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物1b)制备化合物11a。获得6-氨基-2-(3-氯丙基硫烷基)-9-[(4-甲氧基苯基)甲基]-7H-嘌呤-8-酮(3.2g, 化合物11a), 为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 380.

[0484] 步骤2: 6-氨基-2-(3-氯丙基亚磺酰基)-9-[(4-甲氧基苯基)甲基]-7H-嘌呤-8-酮的制备



[0486] 类似于实施例1,步骤4,通过使用6-氨基-2-(3-氯丙基硫烷基)-9-[(4-甲氧基苯基) 甲基]-7H-嘌呤-8-酮(化合物11a)代替6-氨基-9-苄基-2-甲基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物1c)制备化合物11b.获得6-氨基-2-(3-氯丙基亚磺酰基)-9-[(4-甲氧基苯基) 甲基]-7H-嘌呤-8-酮(1.3g,化合物11b),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:396.

[0487] 步骤3:6-氨基-2-(3-氯丙基磺亚氨酰基)-9-[(4-甲氧基苯基) 甲基]-7H-嘌呤-8-酮的制备

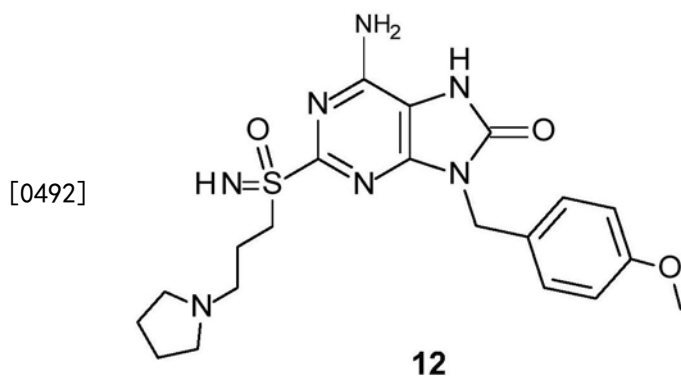


11

[0489] 类似于实施例1,步骤5,通过使用6-氨基-2-(3-氯丙基亚磺酰基)-9-[(4-甲氧基苯基) 甲基]-7H-嘌呤-8-酮(化合物11b)代替6-氨基-9-苄基-2-(2-甲基硫烷基)-7H-嘌呤-8-酮(化合物1d)制备标题化合物.获得6-氨基-2-(3-氯丙基磺亚氨酰基)-9-[(4-甲氧基苯基) 甲基]-7H-嘌呤-8-酮(40mg,实施例11),为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm: 10.53 (br. s, 1H), 7.32 (t, J=6.41Hz, 2H), 6.95 (br. s, 2H), 6.89 (t, J=6.38Hz, 2H), 4.89 (s, 2H), 4.07 (s, 1H), 3.89 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.52 (m, 2H), 2.13 (m, 2H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:411.

[0490] 实施例12

[0491] 6-氨基-9-[(4-甲氧基苯基) 甲基]-2-(3-吡咯烷-1-基丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮



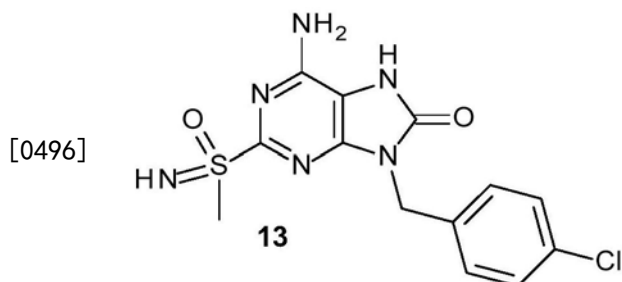
12

[0493] 向6-氨基-2-(3-氯丙基磺亚氨酰基)-9-[(4-甲氧基苯基) 甲基]-7H-嘌呤-8-酮(150mg,化合物11)的DMSO(5mL)溶液中滴加加入吡咯烷(0.9mL,11.0mmol)。将混合物在80℃搅拌2hrs.将得到的混合物用盐水(60mL)稀释,用EtOAc(60mL)萃取三次.合并有机层,用盐水洗涤,用硫酸钠干燥并在真空中浓缩.将残留物通过制备性-HPLC纯化,得到6-氨基-9-[(4-甲氧基苯基) 甲基]-2-(3-吡咯烷-1-基丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮(26mg,实施例12),为浅棕色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm:10.88 (br. s, 1H), 7.29 (t, J=6.41Hz, 2H), 7.05 (br. s, 2H), 6.88 (t, J=6.38Hz, 2H), 4.88 (s, 2H), 3.72 (m, 4H), 2.52 (m, 4H), 2.45

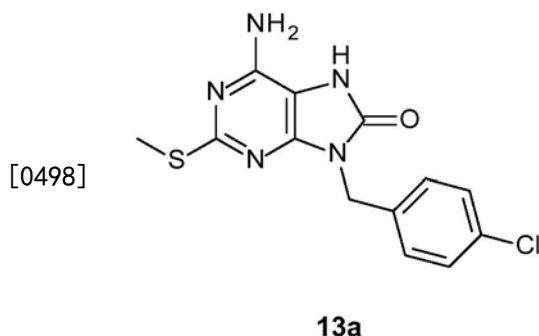
(m, 4H), 1.84 (m, 2H), 1.67 (m, 4H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 446.

[0494] 实施例13

[0495] 6-氨基-9-[(4-氯苯基)甲基]-2-(甲基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮

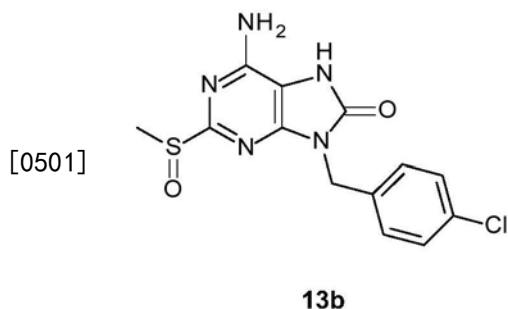


[0497] 步骤1: 6-氨基-9-[(4-氯苯基)甲基]-2-甲基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮的制备



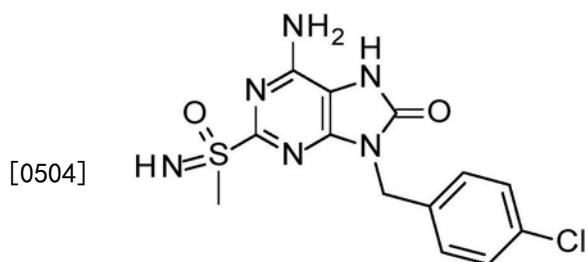
[0499] 类似于实施例1, 步骤3, 通过使用6-氨基-9-[(4-氯苯基)甲基]-2-硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物9b)代替6-氨基-9-苄基-2-硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物1b)制备化合物13a。获得6-氨基-9-[(4-氯苯基)甲基]-2-甲基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(1.2g, 化合物13a), 为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 322.

[0500] 步骤2: 6-氨基-9-[(4-氯苯基)甲基]-2-甲基亚磺酰基-7H-嘌呤-8-酮的制备



[0502] 类似于实施例1, 步骤4, 通过使用6-氨基-9-[(4-氯苯基)甲基]-2-甲基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物13a)代替6-氨基-9-苄基-2-甲基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物1c)制备化合物13b。获得6-氨基-9-[(4-氯苯基)甲基]-2-甲基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(148mg, 化合物13b), 为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 338.

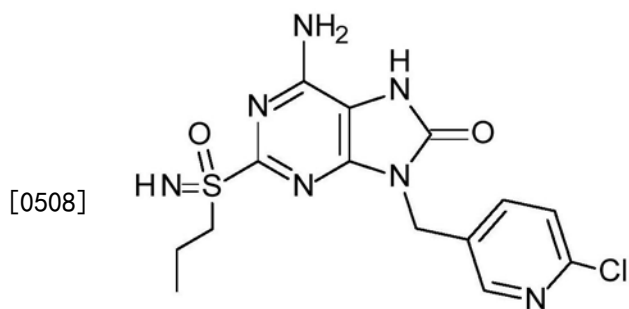
[0503] 步骤3: 6-氨基-9-[(4-氯苯基)甲基]-2-(甲基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮的制备

**13**

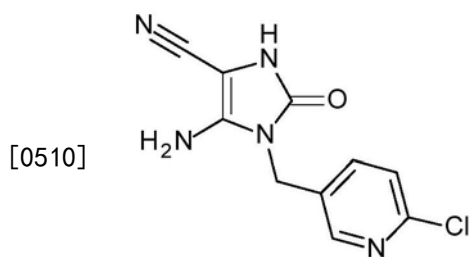
[0505] 类似于实施例1,步骤5,通过使用6-氨基-9-[(4-氯苯基)甲基]-2-甲基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物13b)代替6-氨基-9-苄基-2-甲基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物1d)制备标题化合物。获得6-氨基-9-[(4-氯苯基)甲基]-2-甲基亚磺酰基-7H-嘌呤-8-酮(7mg, 实施例13),为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm: 10.53 (br. s, 1H), 7.36-7.51 (m, 4H), 6.98 (br. s, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.07 (s, 1H), 3.18 (s, 3H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M⁺H)⁺]: 353.

[0506] 实施例14

[0507] 6-氨基-9-[(6-氯-3-吡啶基)甲基]-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮

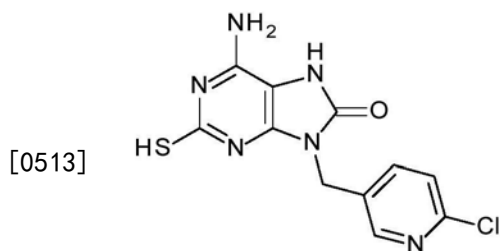
**14**

[0509] 步骤1: 4-氨基-3-[(6-氯-3-吡啶基)甲基]-2-氧代-1H-咪唑-5-甲腈的制备

**14a**

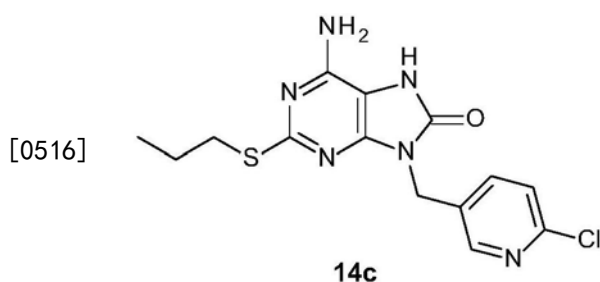
[0511] 类似于实施例9,步骤1,通过使用(6-氯-3-吡啶基)甲胺(Alfa Aesar (China) Co., Ltd., 目录号:L19283-25g)代替(4-氯苯基)甲基胺制备化合物14a。获得4-氨基-3-[(6-氯-3-吡啶基)甲基]-2-氧代-1H-咪唑-5-甲腈(7.8g, 化合物14a),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 250.

[0512] 步骤2: 6-氨基-9-[(6-氯-3-吡啶基)甲基]-2-硫烷基-7H-嘌呤-8-酮的制备

**14b**

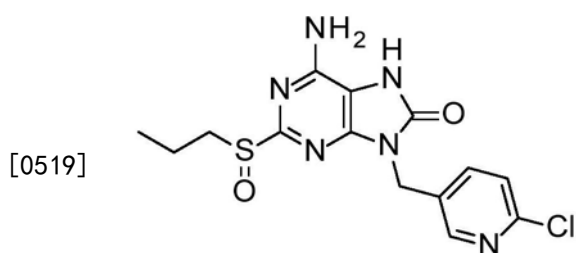
[0514] 类似于实施例9,步骤2,通过使用4-氨基-3-[(6-氯-3-吡啶基)甲基]-2-氧代-1H-咪唑-5-甲腈(化合物14a)代替4-氨基-3-[(4-氯苯基)甲基]-2-氧代-1H-咪唑-5-甲腈(化合物9a)制备化合物14b。获得6-氨基-9-[(6-氯-3-吡啶基)甲基]-2-硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(1.1g,化合物14b),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:309.

[0515] 步骤3:6-氨基-9-[(6-氯-3-吡啶基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮的制备

**14c**

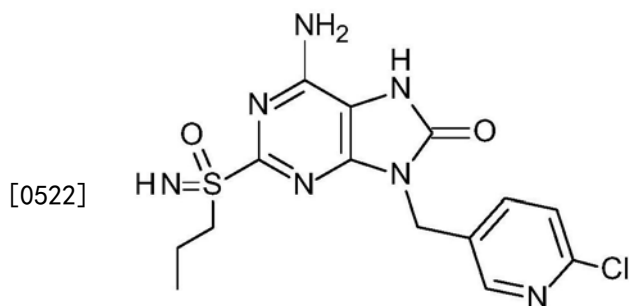
[0517] 类似于实施例1,步骤3,通过使用6-氨基-9-[(6-氯-3-吡啶基)甲基]-2-硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物14b)代替6-氨基-9-苄基-2-硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物1b)制备化合物14c。获得6-氨基-9-[(6-氯-3-吡啶基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(750mg,化合物14c),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:351.

[0518] 步骤4:6-氨基-9-[(6-氯-3-吡啶基)甲基]-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-8-酮的制备

**14d**

[0520] 类似于实施例1,步骤4,通过使用6-氨基-9-[(6-氯-3-吡啶基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物14c)代替6-氨基-9-苄基-2-甲基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物1c)制备化合物14d。6-氨基-9-[(6-氯-3-吡啶基)甲基]-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-8-酮(750mg,化合物14d)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:367.

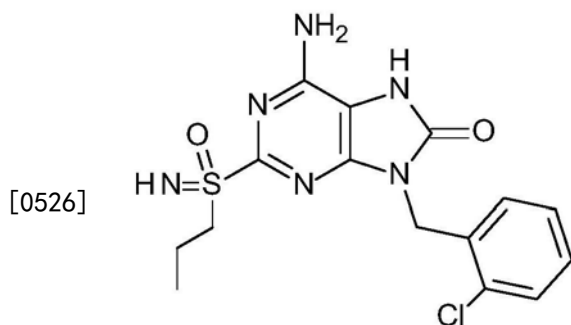
[0521] 步骤5:6-氨基-9-[(6-氯-3-吡啶基)甲基]-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮的制备

**14**

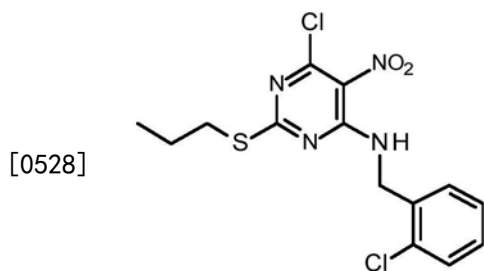
[0523] 类似于实施例1,步骤5,通过使用6-氨基-9-[(6-氯-3-吡啶基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物14d)代替6-氨基-9-苄基-2-甲基亚磺酰基-7H-嘌呤-8-酮(化合物1d)制备标题化合物。获得6-氨基-9-[(6-氯-3-吡啶基)甲基]-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮(4mg,实施例14),为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm: 10.80 (br.s, 1H), 8.45 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.81 (dd, J=2.4, 8.0Hz, 1H), 7.49 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.04 (br.s, 2H), 5.01 (s, 2H), 4.06 (s, 1H), 3.24-3.43 (m, 2H), 1.53-1.73 (m, 2H), 0.92 (t, J=8.0Hz, 3H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 382.

[0524] 实施例15

[0525] 6-氨基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮

**15**

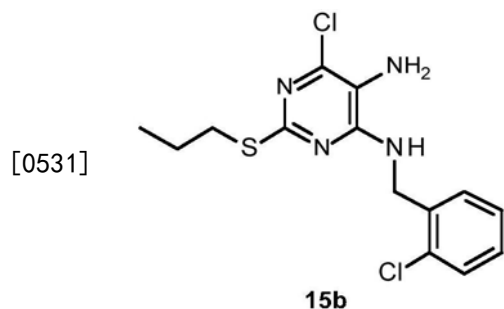
[0527] 步骤1: 6-氯-N-[(2-氯苯基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫烷基-嘧啶-4-胺的制备

**15a**

[0529] 在-78℃向4,6-二氯-5-硝基-2-丙基硫烷基-嘧啶(10g, 37.0mmol, J&K scientific, 目录号: J92_090911_25G)和DIPEA(5.8g, 45mmol)的THF(200mL)溶液中加入(2-氯苯基)甲基胺(5.5g, 39mmol)的THF(50mL)溶液。加入后,将混合物在该温度搅拌2hrs。将得到的混合物浓缩,用EtOAc萃取。将有机相用水洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残留物通过柱色谱用20/1至5/1 (V/V)的PE/EtOAc洗脱纯化,得到6-氯-N-[(2-氯

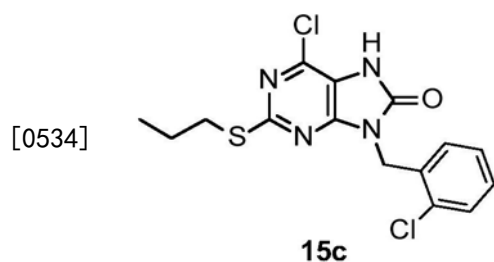
苯基) 甲基]-5-硝基-2-丙基硫烷基-嘧啶-4-胺 (11g, 化合物15a), 为黄色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 373.

[0530] 步骤2: 6-氯-N4-[(2-氯苯基) 甲基]-2-丙基硫烷基-嘧啶-4,5-二胺的制备



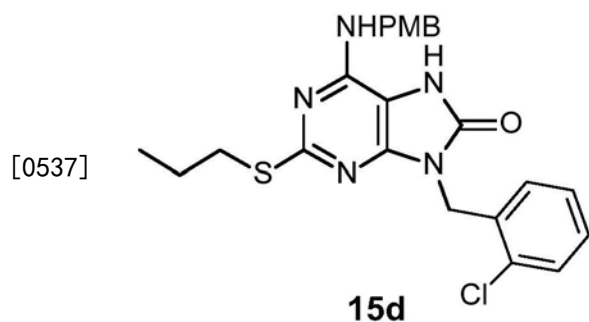
[0532] 在0℃向6-氯-N4-[(2-氯苯基) 甲基]-5-硝基-2-丙基硫烷基-嘧啶-4-胺 (11g, 29.5mmol, 化合物15a) 和H₂OAc (17.7g, 295mmol) 的THF (400mL) 溶液中分小份加入Zn粉 (9.5g, 147mmol)。加入后, 将混合物在该温度搅拌12hrs并过滤。将滤液用NaHCO₃碱化, 用DCM萃取, 用无水硫酸钠干燥并在真空中浓缩, 得到6-氯-N4-[(2-氯苯基) 甲基]-2-丙基硫烷基-嘧啶-4,5-二胺 (9.0g, 化合物15b)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 343.

[0533] 步骤3: 6-氯-9-[(2-氯苯基) 甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮的制备



[0535] 向6-氯-N4-[(2-氯苯基) 甲基]-2-丙基硫烷基-嘧啶-4,5-二胺 (9.0g, 26.2mmol, 化合物15b) 的THF (800mg) 溶液中加入CDI (21g, 131mmol)。将反应在80℃保持12hrs。将反应混合物冷却至RT, 然后真空浓缩。将残留物用水 (100mL) 稀释, 用EtOAc (125mL) 萃取两次, 用无水硫酸钠干燥并在真空中浓缩。将残留物通过柱用10/1至1:1 (V/V) 的PE/EtOAc洗脱纯化, 得到6-氯-9-[(2-氯苯基) 甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮 (9.5g, 化合物15c), 为灰色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 369.

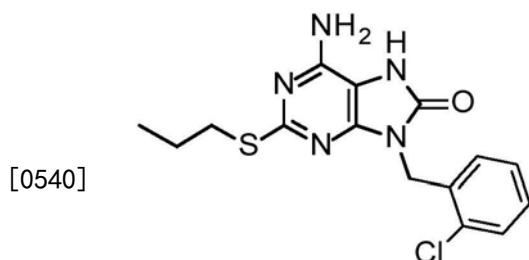
[0536] 步骤4: 9-[(2-氯苯基) 甲基]-6-[(4-甲氧基苯基) 甲基氨基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮的制备



[0538] 向6-氯-9-[(2-氯苯基) 甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮 (9.0g, 26.2mmol, 化合物15c) 的n-BuOH (200mL) 溶液中加入PMBNH₂ (36g, 262mmol)。将反应在130℃搅拌12hrs。

将反应混合物冷却至20℃,倒入PE中。通过过滤收集形成的沉淀物,得到为白色固体的9-[(2-氯苯基) 甲基]-6-[(4-甲氧基苯基) 甲基氨基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(10.2g, 化合物15d)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:470.

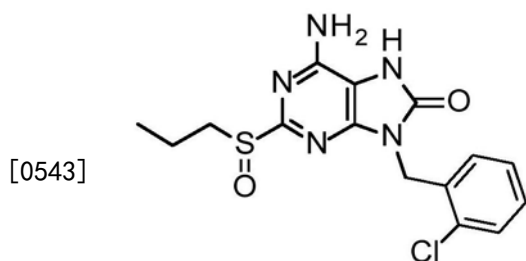
[0539] 步骤5:6-氨基-9-[(2-氯苯基) 甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮的制备



15e

[0541] 将9-[(2-氯苯基) 甲基]-6-[(4-甲氧基苯基) 甲基氨基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(2.0g, 4.2mmol, 化合物15d) 溶解在TFA(10mL) 中,并在60℃搅拌12hrs。将反应混合物在真空中浓缩,并用NaHCO₃溶液碱化。通过过滤收集得到的沉淀物并纯化,得到6-氨基-9-[(2-氯苯基) 甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(600mg, 化合物15e)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:350.

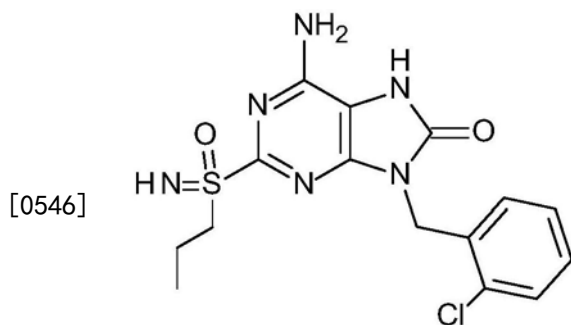
[0542] 步骤6:6-氨基-9-[(2-氯苯基) 甲基]-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-8-酮的制备



15f

[0544] 在0℃向6-氨基-9-[(2-氯苯基) 甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(300mg, 0.86mmol, 化合物15e) 的THF(7mL) 溶液中加入m-CPBA(221mg, 1.29mmol), 并将反应混合物在25℃搅拌15min。过滤混合物,并用THF(1mL) 洗涤三次。将得到的固体用甲苯共蒸两次,得到6-氨基-9-[(2-氯苯基) 甲基]-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-8-酮(150mg, 化合物15f), 为白色固体。没有进一步纯化将其用于下一步骤。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:366.

[0545] 步骤7:6-氨基-9-[(2-氯苯基) 甲基]-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮的制备

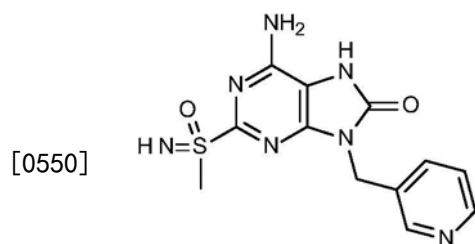


15

[0547] 向6-氨基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-8-酮(100mg, 0.27mmol, 化合物15f)的伊顿试剂(1mL)溶液中加入NaN₃(53mg, 0.81mmol), 并将混合物在60℃搅拌0.5hr。将反应混合物加入冰水中并用0.88N氢氧化铵溶液碱化, 用n-BuOH(10mL)萃取四次, 并在真空中浓缩。将残留物通过制备性-HPLC纯化, 得到6-氨基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮(35mg, 实施例15), 为白色固体。¹H NMR (400MHz DMSO-d₆) δppm: 10.78 (br. s., 1H), 7.51-7.49 (m, 1H), 7.33-7.28 (m, 2H), 7.14-7.12 (m, 1H), 7.04 (br. s., 2H), 5.05 (s, 2H), 3.98 (s, 1H), 3.35-3.24 (m, 2H), 1.62-1.55 (m, 2H), 0.86 (t, J = 7.3Hz, 3H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 381.

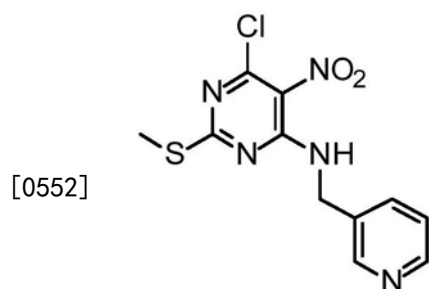
[0548] 实施例16

[0549] 6-氨基-2-(甲基磺亚氨酰基)-9-(3-吡啶基甲基)-7H-嘌呤-8-酮



16

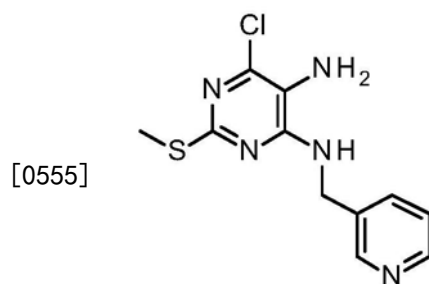
[0551] 步骤1: 6-氯-2-甲基硫烷基-5-硝基-N-(3-吡啶基甲基)嘧啶-4-胺的制备



16a

[0553] 类似于实施例15, 步骤1, 通过使用4-吡啶基甲基胺和4,6-二氯-2-甲基硫烷基-5-硝基-嘧啶(J&K scientific, 目录号: J92-058972-5G)代替(2-氯苯基)甲基胺和4,6-二氯-2-丙基硫烷基-5-硝基-嘧啶制备化合物16a。6-氯-2-甲基硫烷基-5-硝基-N-(3-吡啶基甲基)嘧啶-4-胺(化合物16a), 没有进一步纯化将其用于下一步骤。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 312.

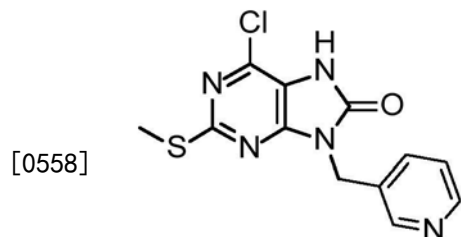
[0554] 步骤2: 6-氯-2-甲基硫烷基-N4-(3-吡啶基甲基)嘧啶-4,5-二胺的制备



16b

[0556] 类似于实施例15,步骤2,通过使用6-氯-2-甲基硫烷基-5-硝基-N-(3-吡啶基甲基)嘧啶-4-胺(化合物16a)代替6-氯-N-[(2-氯苯基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫烷基-嘧啶-4-胺(化合物15a)制备化合物16b。获得6-氯-2-甲基硫烷基-N4-(3-吡啶基甲基)嘧啶-4,5-二胺(700mg,化合物16b),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:282.

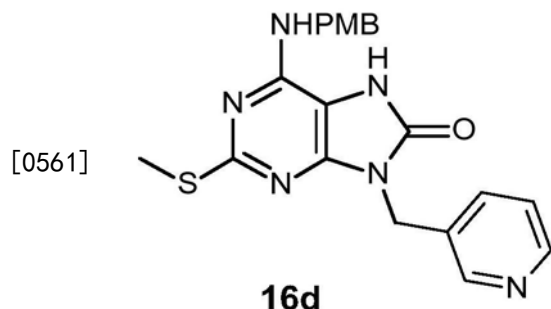
[0557] 步骤3:6-氯-2-甲基硫烷基-9-(3-吡啶基甲基)-7H-嘌呤-8-酮的制备



16c

[0559] 类似于实施例15,步骤3,通过使用6-氯-2-甲基硫烷基-N4-(3-吡啶基甲基)嘧啶-4,5-二胺(化合物16b)代替6-氯-N-4-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-嘧啶-4,5-二胺(化合物15b)制备化合物16c。获得6-氯-2-甲基硫烷基-9-(3-吡啶基甲基)-7H-嘌呤-8-酮(600mg,化合物16c),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:308.

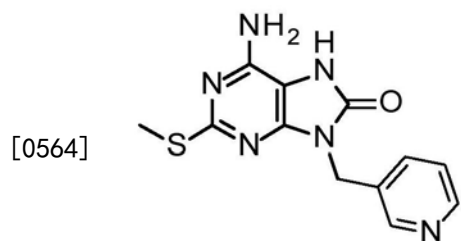
[0560] 步骤4:6-[(4-甲氧基苯基)甲基氨基]-2-甲基硫烷基-9-(3-吡啶基甲基)-7H-嘌呤-8-酮的制备



16d

[0562] 类似于实施例15,步骤4,通过使用6-氯-2-甲基硫烷基-9-(3-吡啶基甲基)-7H-嘌呤-8-酮(化合物16c)代替6-氯-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物15c)制备化合物16d。获得6-[(4-甲氧基苯基)甲基氨基]-2-甲基硫烷基-9-(3-吡啶基甲基)-7H-嘌呤-8-酮(620mg,化合物16d),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:409.

[0563] 步骤5:6-氨基-2-甲基硫烷基-9-(3-吡啶基甲基)-7H-嘌呤-8-酮的制备

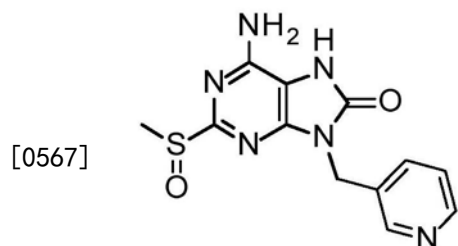


16e

[0565] 类似于实施例15,步骤5,通过使用6-[(4-甲氧基苯基)甲基氨基]-2-甲基硫烷基-9-(3-吡啶基甲基)-7H-嘌呤-8-酮(化合物16d)代替9-[(2-氯苯基)甲基]-6-[(4-甲氧基苯基)甲基氨基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物15d)制备化合物16e。获得6-氨基-2-

甲基硫烷基-9-(3-吡啶基甲基)-7H-嘌呤-8-酮(380mg,化合物16e),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:289.

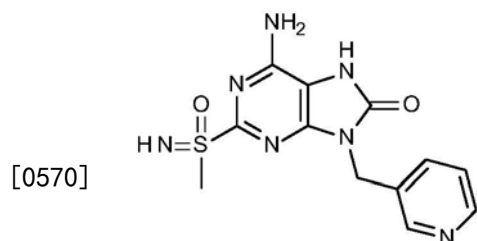
[0566] 步骤6:6-氨基-2-甲基亚磺酰基-9-(3-吡啶基甲基)-7H-嘌呤-8-酮的制备



16f

[0568] 类似于实施例15,步骤6,通过用6-氨基-2-甲基硫烷基-9-(3-吡啶基甲基)-7H-嘌呤-8-酮(化合物16e)代替6-氨基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物15e)制备化合物16f。获得6-氨基-2-甲基亚磺酰基-9-(3-吡啶基甲基)-7H-嘌呤-8-酮(105mg,化合物16f),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:305.

[0569] 步骤7:6-氨基-2-(甲基磺亚氨酰基)-9-(3-吡啶基甲基)-7H-嘌呤-8-酮的制备



16

[0571] 类似于实施例15,步骤7,通过使用6-氨基-2-甲基亚磺酰基-9-(3-吡啶基甲基)-7H-嘌呤-8-酮(200mg,化合物16f)代替6-氨基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-8-酮(化合物15f)制备标题化合物。获得6-氨基-2-(甲基磺亚氨酰基)-9-(3-吡啶基甲基)-7H-嘌呤-8-酮(38.2mg,实施例16),为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm:8.63 (s, 1H), 8.50 (d, J=4.52Hz, 1H), 7.77 (d, J=8.03Hz, 1H), 7.38 (dd, J=7.78, 5.02Hz, 1H), 7.00 (br.s., 2H), 5.01 (s, 2H), 4.11 (br.s, 1H), 3.19 (s, 3H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:320.

[0572] 通过手性HPLC分离实施例16化合物得到实施例16-A(较快洗脱的, 5.0mg)和实施例16-B(较慢洗脱的, 7.1mg),为白色固体。(分离条件:甲醇5%-40% (0.05%DEA)/CO₂,在ChiralPak OJ-3柱上)

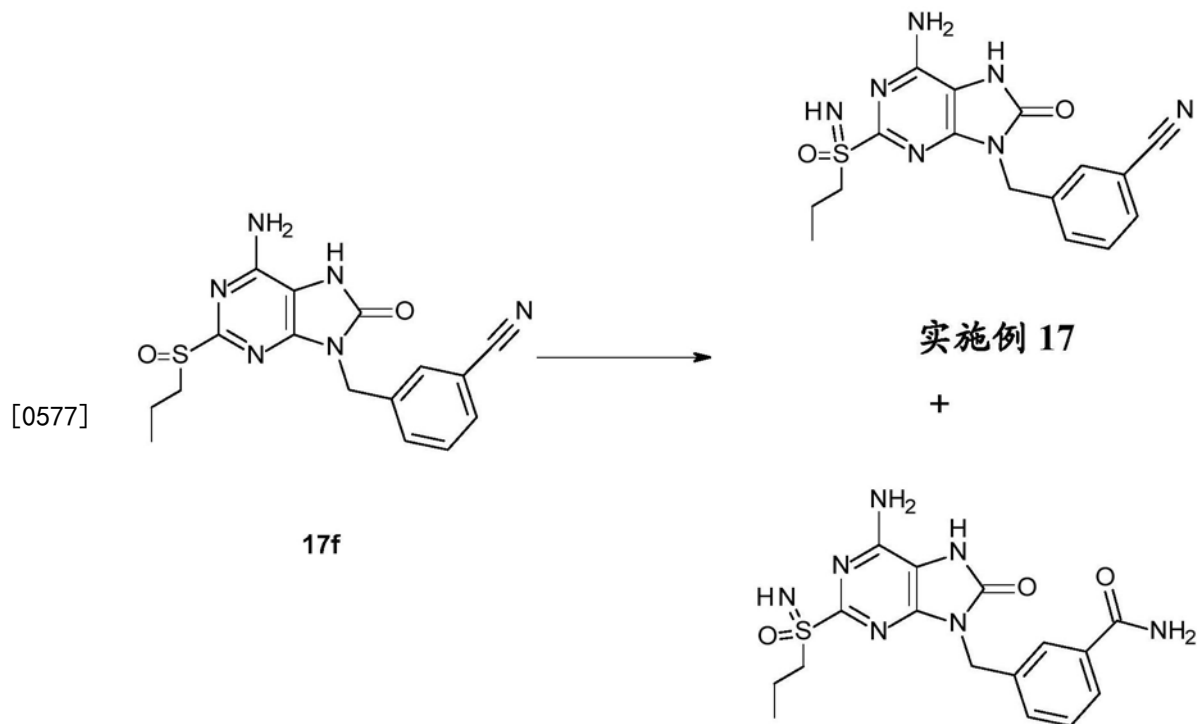
[0573] 实施例16-A:¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm:8.63 (s, 1H), 8.50 (d, J=4.52Hz, 1H), 7.77 (d, J=8.03Hz, 1H), 7.38 (dd, J=7.78, 5.02Hz, 1H), 7.00 (br.s., 2H), 5.01 (s, 2H), 4.11 (br.s, 1H), 3.19 (s, 3H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:320.

[0574] 实施例16-B:¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm:8.63 (s, 1H), 8.50 (d, J=4.52Hz, 1H), 7.77 (d, J=8.03Hz, 1H), 7.38 (dd, J=7.78, 5.02Hz, 1H), 7.00 (br.s., 2H), 5.01 (s, 2H), 4.11 (br.s, 1H), 3.19 (s, 3H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:320.

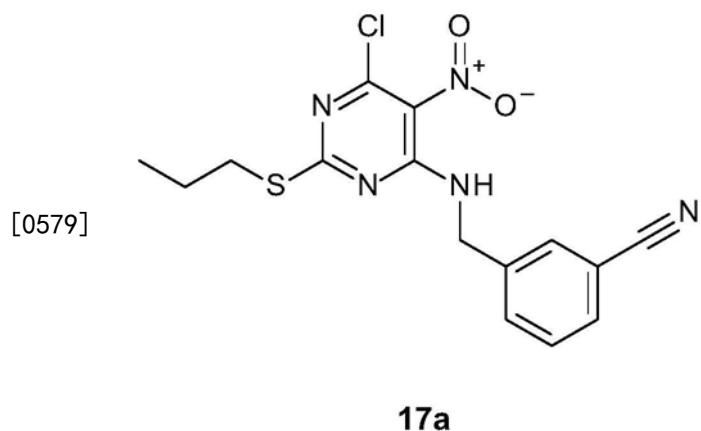
[0575] 实施例17和实施例18

[0576] 3-[[6-氨基-8-氧代-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-9-基]甲基]苄腈(化合物17)

和3-[[6-氨基-8-氧代-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-9-基]甲基]苯甲酰胺(化合物18)

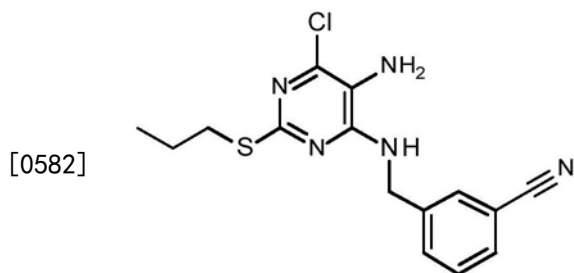


[0578] 步骤1:3-[[(6-氯-5-硝基-2-丙基硫烷基-嘧啶-4-基) 氨基] 甲基] 苄腈的制备



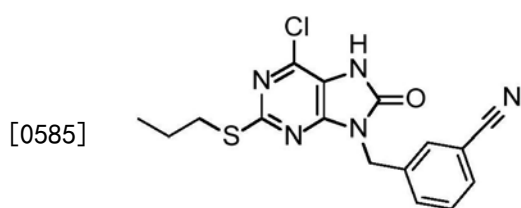
[0580] 类似于实施例15,步骤1,通过使用3-(氨基甲基)苄腈代替(2-氯苯基)甲基胺制备化合物17a。获得3-[[(6-氯-5-硝基-2-丙基硫烷基-嘧啶-4-基) 氨基] 甲基] 苄腈(2.75g,化合物17a),为黄色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:364.

[0581] 步骤2:3-[[(5-氨基-6-氯-2-丙基硫烷基-嘧啶-4-基) 氨基] 甲基] 苄腈的制备

**17b**

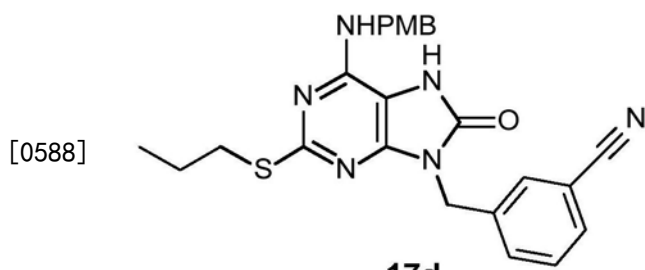
[0583] 类似于实施例15,步骤2,通过使用3-[[(6-氯-5-硝基-2-丙基硫烷基-嘧啶-4-基)氨基]甲基]苄腈(化合物17a)代替6-氯-N-[(2-氯苯基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫烷基-嘧啶-4-胺(化合物15a)制备化合物17b。获得3-[[(5-氨基-6-氯-2-丙基硫烷基-嘧啶-4-基)氨基]甲基]苄腈(1.1g,化合物17b),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 334.

[0584] 步骤3: 3-[(6-氯-2-丙基硫烷基-8-氧代-7H-嘌呤-9-基)甲基]苄腈的制备

**17c**

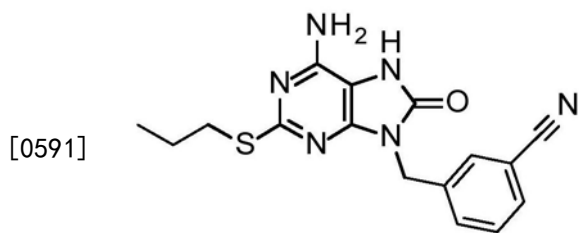
[0586] 类似于实施例15,步骤3,通过使用3-[[(5-氨基-6-氯-2-甲基硫烷基-嘧啶-4-基)氨基]甲基]苄腈(化合物17b)代替6-氯-N-4-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-嘧啶-4,5-二胺(化合物15b)制备化合物17c。获得3-[(6-氯-2-甲基硫烷基-8-氧代-7H-嘌呤-9-基)甲基]苄腈(700mg,化合物17c),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 360.

[0587] 步骤4: 3-[[[6-[(4-甲氧基苯基)甲基氨基]-2-丙基硫烷基-8-氧代-7H-嘌呤-9-基]甲基]苄腈的制备

**17d**

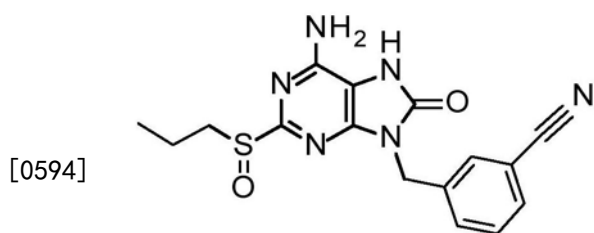
[0589] 类似于实施例15,步骤4,通过使用3-[(6-氯-2-甲基硫烷基-8-氧代-7H-嘌呤-9-基)甲基]苄腈(化合物17c)代替6-氯-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物15c)制备化合物17d。获得3-[[[6-[(4-甲氧基苯基)甲基氨基]-8-氧代-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-9-基]甲基]苄腈(900mg,化合物17d),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 461.

[0590] 步骤5: 3-[(6-氨基-8-氧代-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-9-基)甲基]苄腈的制备

**17e**

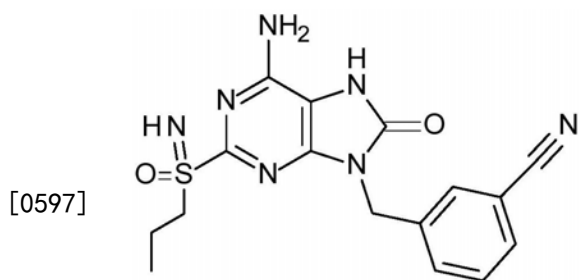
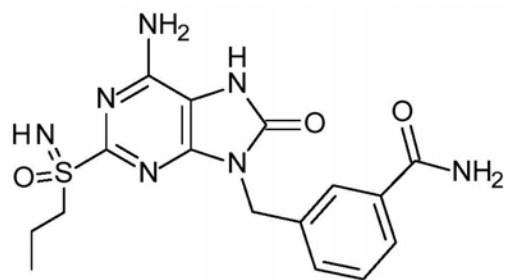
[0592] 类似于实施例15,步骤5,通过使用3-[[6-[(4-甲氧基苯基)甲基氨基]-2-丙基硫烷基-8-氧代-7H-嘌呤-9-基]甲基]苄腈(化合物17d)代替9-[(2-氯苯基)甲基]-6-[(4-甲氧基苯基)甲基氨基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物15d)制备化合物17e。获得3-[(6-氨基-8-氧代-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-9-基)甲基]苄腈(600mg,化合物17e),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:341.

[0593] 步骤6:3-[(6-氨基-8-氧代-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-9-基)甲基]苄腈的制备

**17f**

[0595] 类似于实施例15,步骤6,通过使用6-氨基-2-丙基硫烷基-9-(2-吡啶基甲基)-7H-嘌呤-8-酮(化合物17e)代替6-氨基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物15e)制备化合物17f。获得3-[(6-氨基-8-氧代-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-9-基)甲基]苄腈(610mg,化合物17f),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:357.

[0596] 步骤7:3-[[6-氨基-8-氧代-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-9-基]甲基]苄腈(化合物17)和3-[[6-氨基-8-氧代-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-9-基]甲基]苯甲酰胺(化合物18)的制备

**17****18**

[0598] 类似于实施例15,步骤7,通过使用6-氨基-2-甲基亚磺酰基-9-(2-吡啶基甲基)-7H-嘌呤-8-酮(270mg,化合物17f)代替6-氨基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-8-酮(化合物15f)制备标题化合物。获得3-[[6-氨基-8-氧代-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-9-基]甲基]苄腈(5mg,实施例17)和3-[[6-氨基-8-氧代-2-(丙基磺亚氨酰基)-

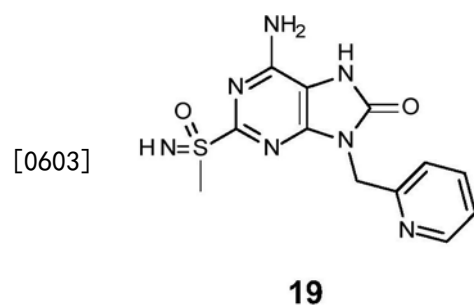
7H-嘌呤-9-基]甲基]苯甲酰胺(41mg, 实施例18), 为白色固体。

[0599] 化合物17: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 10.62 (br. s, 1H), 7.76-7.80 (m, 2H), 7.66 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.53-7.57 (m, 1H), 6.99 (br. s, 2H), 5.02 (s, 2H), 4.05 (s, 1H), 3.28-3.31 (m, 2H), 1.57-1.65 (m, 2H), 0.89 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 3H)。MS obsd. (ESI^+) [$(\text{M}^+\text{H})^+$]: 372.

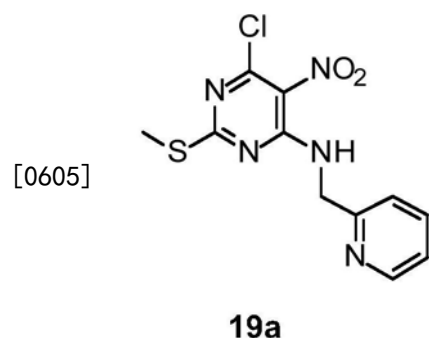
[0600] 化合物18: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 10.85 (br. s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.77 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.47 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.37-7.42 (m, 2H), 7.06 (br. s, 2H), 5.00 (s, 2H), 4.01 (s, 1H), 3.28-3.30 (m, 2H), 1.55-1.67 (m, 2H), 0.88 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 3H)。MS obsd. (ESI^+) [$(\text{M}^+\text{H})^+$]: 390.

[0601] 实施例19

[0602] 6-氨基-2-(甲基磺亚氨酰基)-9-(2-吡啶基甲基)-7H-嘌呤-8-酮

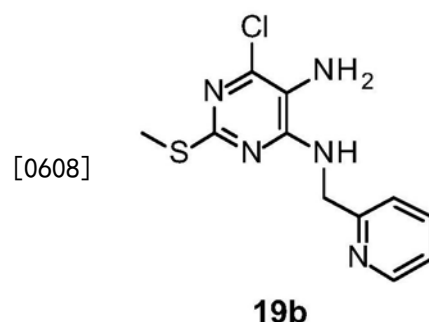


[0604] 步骤1: 6-氯-2-甲基硫烷基-5-硝基-N-(2-吡啶基甲基)嘧啶-4-胺的制备



[0606] 类似于实施例15, 步骤1, 通过使用2-吡啶基甲基胺和4,6-二氯-2-甲基硫烷基-5-硝基-嘧啶代替(2-氯苯基)甲基胺和2-氯苯基甲基胺和4,6-二氯-2-丙基硫烷基-5-硝基-嘧啶制备化合物19a。获得6-氯-2-甲基硫烷基-5-硝基-N-(2-吡啶基甲基)嘧啶-4-胺(4.64g, 化合物19a), 为白色固体。MS obsd. (ESI^+) [$(\text{M}^+\text{H})^+$]: 312.

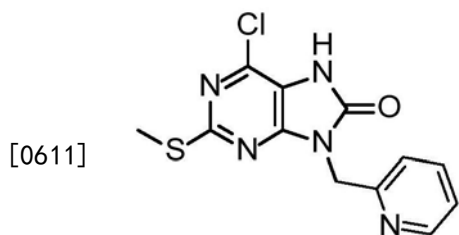
[0607] 步骤2: 6-氯-2-甲基硫烷基-N4-(2-吡啶基甲基)嘧啶-4,5-二胺的制备



[0609] 类似于实施例15, 步骤2, 通过使用6-氯-2-甲基硫烷基-5-硝基-N-(2-吡啶基甲基)嘧啶-4-胺(化合物19a)代替6-氯-N-[(2-氯苯基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫烷基-嘧啶-

4-胺(化合物15a)制备化合物19b。获得6-氯-2-甲基硫烷基-N4-(2-吡啶基甲基)嘧啶-4,5-二胺(2.3g,化合物19b),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:282.

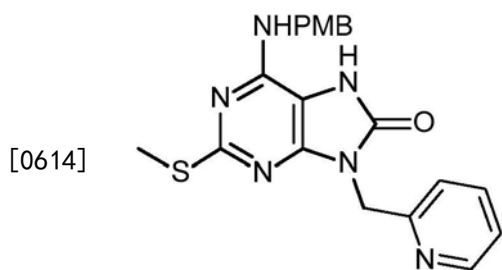
[0610] 步骤3:6-氯-2-甲基硫烷基-9-(2-吡啶基甲基)-7H-嘌呤-8-酮的制备



19c

[0612] 类似于实施例15,步骤3,通过使用6-氯-2-甲基硫烷基-N4-(2-吡啶基甲基)嘧啶-4,5-二胺(化合物19b)代替6-氯-N4-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-嘧啶-4,5-二胺(化合物15b)制备化合物19c。获得6-氯-2-甲基硫烷基-9-(2-吡啶基甲基)-7H-嘌呤-8-酮(2.0g,化合物19c),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:308.

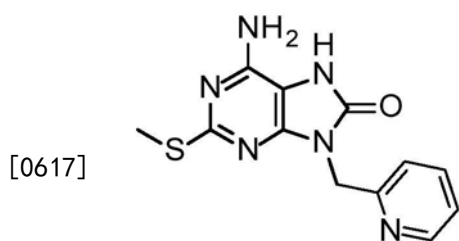
[0613] 步骤4:6-[(4-甲氧基苯基)甲基氨基]-2-甲基硫烷基-9-(2-吡啶基甲基)-7H-嘌呤-8-酮的制备



19d

[0615] 类似于实施例15,步骤4,通过使用6-氯-2-甲基硫烷基-9-(2-吡啶基甲基)-7H-嘌呤-8-酮(化合物19c)代替6-氯-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物15c)制备化合物19d。获得6-[(4-甲氧基苯基)甲基氨基]-2-甲基硫烷基-9-(2-吡啶基甲基)-7H-嘌呤-8-酮(2.0g,化合物19d),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:409.

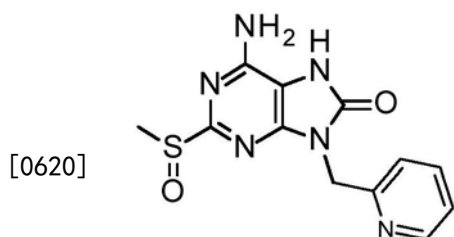
[0616] 步骤5:6-氨基-2-甲基硫烷基-9-(2-吡啶基甲基)-7H-嘌呤-8-酮的制备



19e

[0618] 类似于实施例15,步骤5,通过使用6-[(4-甲氧基苯基)甲基氨基]-2-甲基硫烷基-9-(2-吡啶基甲基)-7H-嘌呤-8-酮(化合物19d)代替9-[(2-氯苯基)甲基]-6-[(4-甲氧基苯基)甲基氨基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物15d)制备化合物19e。获得6-氨基-2-甲基硫烷基-9-(2-吡啶基甲基)-7H-嘌呤-8-酮(1.14g,化合物19e),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:289.

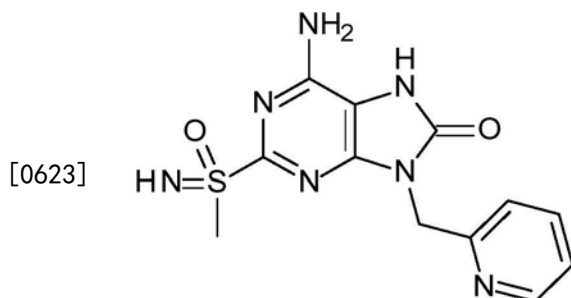
[0619] 步骤6:6-氨基-2-甲基亚磺酰基-9-(2-吡啶基甲基)-7H-嘌呤-8-酮的制备



19f

[0621] 类似于实施例15,步骤6,通过使用6-氨基-2-甲基硫烷基-9-(2-吡啶基甲基)-7H-嘌呤-8-酮(化合物19e)代替6-氨基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物15e)制备化合物19f。获得6-氨基-2-甲基亚磺酰基-9-(2-吡啶基甲基)-7H-嘌呤-8-酮(280mg,化合物19f),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:305.

[0622] 步骤7:6-氨基-2-(甲基磺亚氨酰基)-9-(2-吡啶基甲基)-7H-嘌呤-8-酮的制备

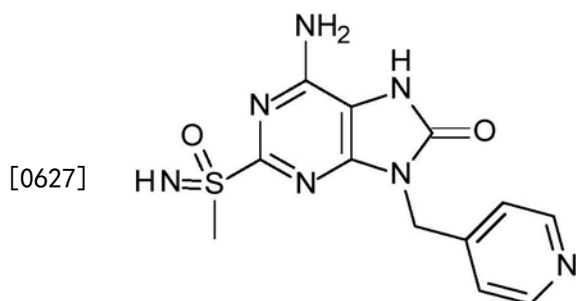


19

[0624] 类似于实施例15,步骤7,通过使用6-氨基-2-甲基亚磺酰基-9-(2-吡啶基甲基)-7H-嘌呤-8-酮(化合物19f)代替6-氨基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-8-酮(化合物15f)制备标题化合物。获得6-氨基-2-(甲基磺亚氨酰基)-9-(2-吡啶基甲基)-7H-嘌呤-8-酮(50mg,实施例19),为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm:8.47 (d, J=4.27Hz, 1H), 7.77 (td, J=7.65, 1.51Hz, 1H), 7.24-7.33 (m, 2H), 7.19 (br.s., 2H), 5.09 (s, 2H), 4.00 (br.s., 1H), 3.11 (s, 3H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:320.

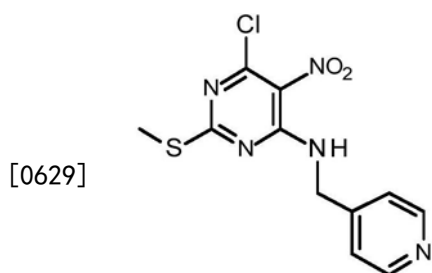
[0625] 实施例20

[0626] 6-氨基-2-(甲基磺亚氨酰基)-9-(4-吡啶基甲基)-7H-嘌呤-8-酮



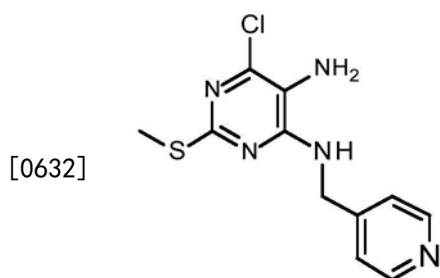
20

[0628] 步骤1:6-氯-2-甲基硫烷基-5-硝基-N-(4-吡啶基甲基)嘧啶-4-胺的制备

**20a**

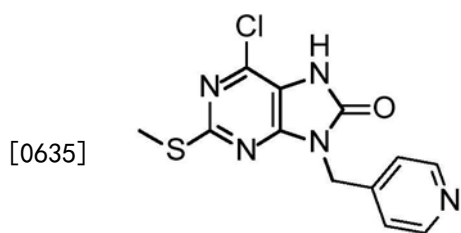
[0630] 类似于实施例15,步骤1,通过使用4-吡啶基甲基胺和4,6-二氯-2-甲基硫烷基-5-硝基-嘧啶代替(2-氯苯基)甲基胺和4,6-二氯-2-丙基硫烷基-5-硝基-嘧啶制备化合物20a。获得6-氯-2-甲基硫烷基-5-硝基-N-(4-吡啶基甲基)嘧啶-4-胺(1.0g,化合物20a),为黄色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:312.

[0631] 步骤2:6-氯-2-甲基硫烷基-N4-(4-吡啶基甲基)嘧啶-4,5-二胺的制备

**20b**

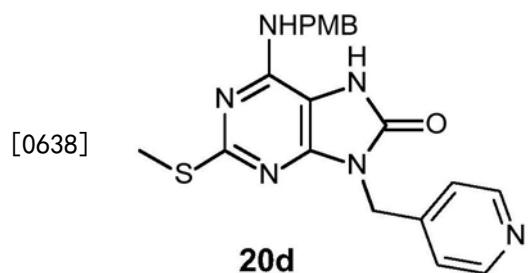
[0633] 类似于实施例15,步骤2,通过使用6-氯-2-甲基硫烷基-5-硝基-N-(4-吡啶基甲基)嘧啶-4-胺(化合物20a)代替6-氯-N-[(2-氯苯基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫烷基-嘧啶-4-胺(化合物15a)制备化合物20b。获得6-氯-2-甲基硫烷基-N4-(4-吡啶基甲基)嘧啶-4,5-二胺(900mg,化合物20b),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:282.

[0634] 步骤3:6-氯-2-甲基硫烷基-9-(4-吡啶基甲基)-7H-嘌呤-8-酮的制备

**20c**

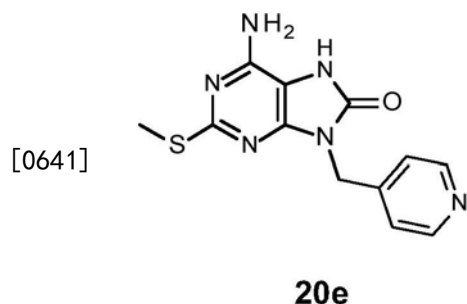
[0636] 类似于实施例15,步骤3,通过使用6-氯-2-甲基硫烷基-N4-(4-吡啶基甲基)嘧啶-4,5-二胺(化合物20b)代替6-氯-N-4-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-嘧啶-4,5-二胺(化合物15b)制备化合物20c。获得6-氯-2-甲基硫烷基-9-(4-吡啶基甲基)-7H-嘌呤-8-酮(620mg,化合物20c),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:308.

[0637] 步骤4:6-[(4-甲氧基苯基)甲基氨基]-2-甲基硫烷基-9-(4-吡啶基甲基)-7H-嘌呤-8-酮的制备



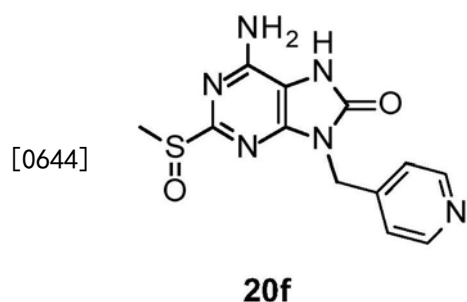
[0639] 类似于实施例15,步骤4,通过使用6-氯-2-甲基硫烷基-9-(4-吡啶基甲基)-7H-嘌呤-8-酮(化合物20c)代替6-氯-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物15c)制备化合物20d。获得6-[(4-甲氧基苯基)甲基氨基]-2-甲基硫烷基-9-(4-吡啶基甲基)-7H-嘌呤-8-酮(700mg,化合物20d),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:409.

[0640] 步骤5:6-氨基-2-甲基硫烷基-9-(4-吡啶基甲基)-7H-嘌呤-8-酮的制备



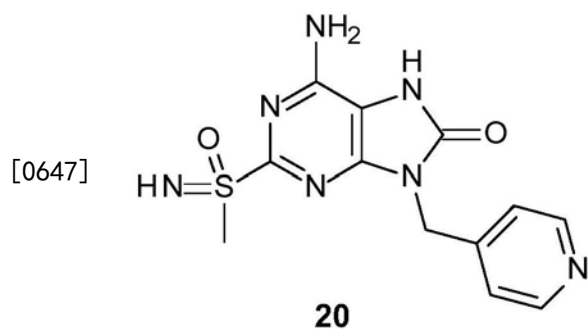
[0642] 类似于实施例15,步骤5,通过使用6-[(4-甲氧基苯基)甲基氨基]-2-甲基硫烷基-9-(4-吡啶基甲基)-7H-嘌呤-8-酮(化合物20d)代替9-[(2-氯苯基)甲基]-6-[(4-甲氧基苯基)甲基氨基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物15d)制备化合物20e。获得6-氨基-2-甲基硫烷基-9-(4-吡啶基甲基)-7H-嘌呤-8-酮(450mg,化合物20e),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:289.

[0643] 步骤6:6-氨基-2-甲基亚磺酰基-9-(4-吡啶基甲基)-7H-嘌呤-8-酮的制备



[0645] 类似于实施例15,步骤6,通过使用6-氨基-2-甲基硫烷基-9-(4-吡啶基甲基)-7H-嘌呤-8-酮(化合物20e)代替6-氨基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物15e)制备化合物20f。获得6-氨基-2-甲基亚磺酰基-9-(4-吡啶基甲基)-7H-嘌呤-8-酮(160mg,化合物20f),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:305.

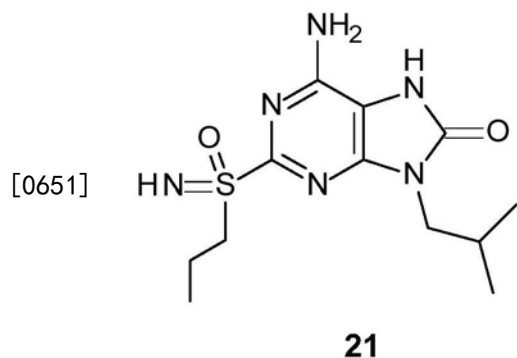
[0646] 步骤7:6-氨基-2-(甲基磺亚氨酰基)-9-(4-吡啶基甲基)-7H-嘌呤-8-酮的制备



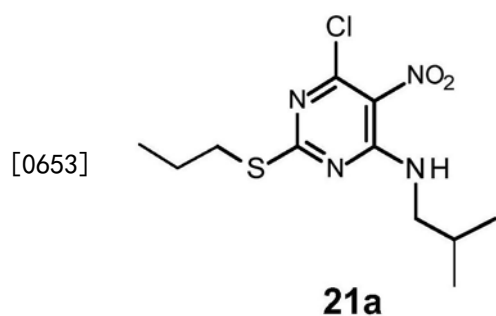
[0648] 类似于实施例15,步骤7,通过使用6-氨基-2-甲基亚磺酰基-9-(4-吡啶基甲基)-7H-嘌呤-8-酮(200mg,化合物20f)代替6-氨基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-8-酮(化合物15f)制备标题化合物。获得6-氨基-2-(甲基磺亚氨酰基)-9-(4-吡啶基甲基)-7H-嘌呤-8-酮(27mg,实施例20),为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm: 8.52 (d, J=5.77Hz, 2H), 7.29 (d, J=5.52Hz, 2H), 7.05 (br.s., 2H), 5.01 (s, 2H), 4.06 (s, 1H), 3.16 (s, 3H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 320.

[0649] 实施例21

[0650] 6-氨基-9-异丁基-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮

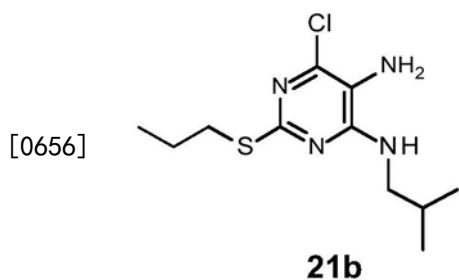


[0652] 步骤1:6-氯-N-异丁基-5-硝基-2-丙基硫烷基-嘧啶-4-胺的制备



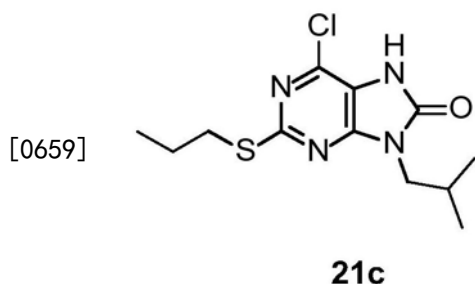
[0654] 类似于实施例15,步骤1,通过使用2-甲基丙-1-胺代替(2-氯苯基)甲基胺制备化合物21a。获得6-氯-N-异丁基-5-硝基-2-丙基硫烷基-嘧啶-4-胺(化合物21a),为浅黄色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 305.

[0655] 步骤2:6-氯-N4-异丁基-2-丙基硫烷基-嘧啶-4,5-二胺的制备



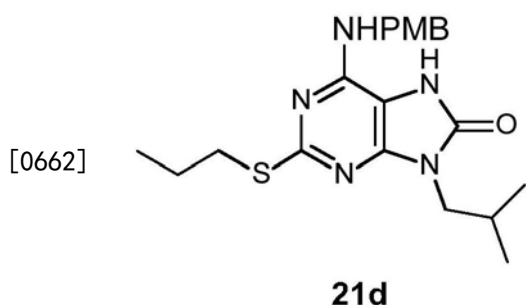
[0657] 类似于实施例15,步骤2,通过使用6-氯-N-异丁基-5-硝基-2-丙基硫烷基-嘧啶-4-胺(化合物21a)代替6-氯-N-[(2-氯苯基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫烷基-嘧啶-4-胺(化合物15a)制备化合物21b。获得6-氯-N4-异丁基-2-丙基硫烷基-嘧啶-4,5-二胺(4.5g,化合物21b),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:275.

[0658] 步骤3:6-氯-9-异丁基-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮的制备



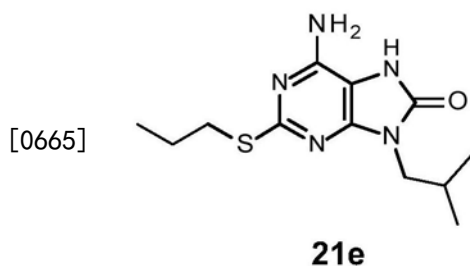
[0660] 类似于实施例15,步骤3,通过使用6-氯-N4-异丁基-2-丙基硫烷基-嘧啶-4,5-二胺(化合物21b)代替6-氯-N4-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-嘧啶-4,5-二胺(化合物15b)制备化合物21c。获得6-氯-9-异丁基-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(850mg,化合物21c),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:301.

[0661] 步骤4:9-异丁基-6-[(4-甲氧基苯基)甲基氨基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮的制备



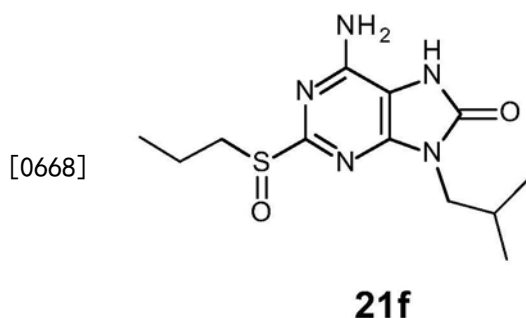
[0663] 类似于实施例15,步骤4,通过使用6-氯-9-异丁基-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物21c)代替6-氯-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物15c)制备化合物21d。获得9-异丁基-6-[(4-甲氧基苯基)甲基氨基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(570mg,化合物21d),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:402.

[0664] 步骤5:6-氨基-9-异丁基-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮的制备



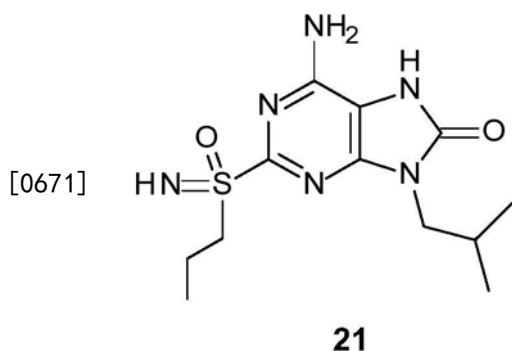
[0666] 类似于实施例15,步骤5,通过使用9-异丁基-6-[(4-甲氧基苯基)甲基氨基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物21d)代替9-[(2-氯苯基)甲基]-6-[(4-甲氧基苯基)甲基氨基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物15d)制备化合物21e。获得6-氨基-9-异丁基-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(300mg,化合物21e),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 282.

[0667] 步骤6:6-氨基-9-异丁基-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-8-酮的制备



[0669] 类似于实施例15,步骤6,通过使用6-氨基-9-异丁基-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物21e)代替6-氨基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物15e)制备化合物21f。获得6-氨基-9-异丁基-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-8-酮(125mg,化合物21f),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 298.

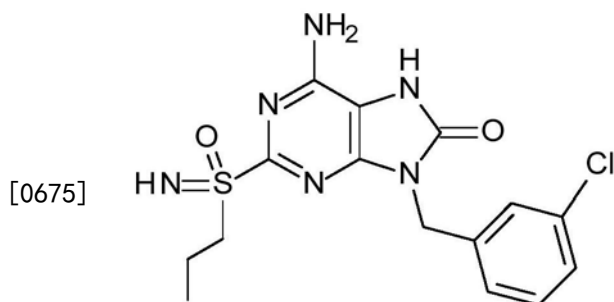
[0670] 步骤7:6-氨基-2-(甲基磺亚氨酰基)-9-(4-吡啶基甲基)-7H-嘌呤-8-酮的制备



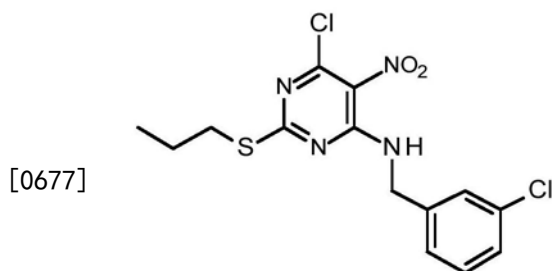
[0672] 类似于实施例15,步骤7,通过使用6-氨基-9-异丁基-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-8-酮(化合物21f)代替6-氨基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-8-酮(化合物15f)制备标题化合物。获得6-氨基-9-异丁基-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮(65.8mg,实施例21),为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm: 10.46 (s, 1H), 6.92 (br. s., 2H), 4.00 (s, 1H), 3.59 (d, J=1.6Hz, 2H), 3.32-3.38 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 1.65-1.73 (m, 2H), 0.97 (t, J=73Hz, 3H), 0.86 (m, 6H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 313.

[0673] 实施例22

[0674] 6-氨基-9-[(3-氯苯基)甲基]-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮

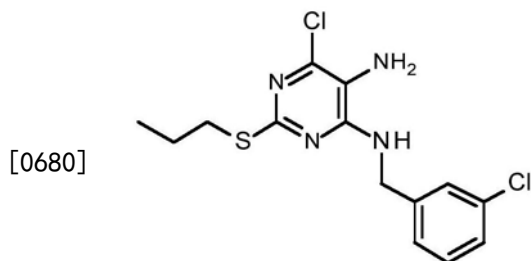
**22**

[0676] 步骤1:6-氯-N-[(3-氯苯基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫烷基-嘧啶-4-胺的制备

**22a**

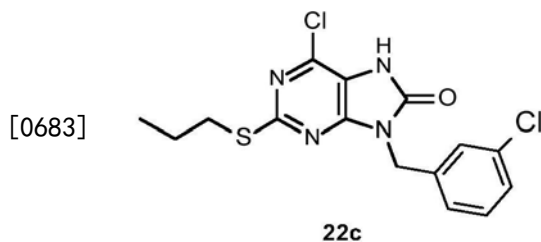
[0678] 类似于实施例15,步骤1,通过使用(3-氯苯基)甲基胺代替(2-氯苯基)甲基胺制备化合物22a。获得6-氯-N-[(3-氯苯基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫烷基-嘧啶-4-胺(13.9g,化合物22a),为黄色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:373.

[0679] 步骤2:6-氯-N4-[(3-氯苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-嘧啶-4,5-二胺的制备

**22b**

[0681] 类似于实施例15,步骤2,通过使用6-氯-N-[(3-氯苯基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫烷基-嘧啶-4-胺(化合物22a)代替6-氯-N-[(2-氯苯基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫烷基-嘧啶-4-胺(化合物15a)制备化合物22b。获得6-氯-N4-[(3-氯苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-嘧啶-4,5-二胺(13.0g,化合物22b),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:343.

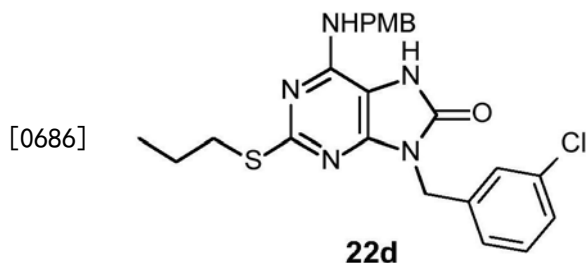
[0682] 步骤3:6-氯-9-[(3-氯苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮的制备

**22c**

[0684] 类似于实施例15,步骤3,通过使用6-氯-N4-[(3-氯苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-

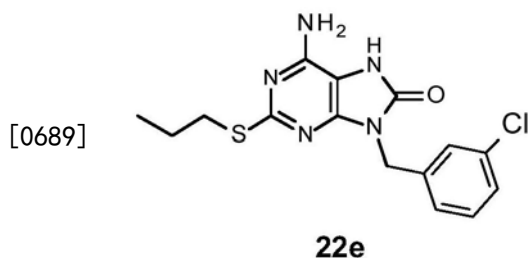
嘧啶-4,5-二胺(化合物22b)代替6-氯-N4-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-嘧啶-4,5-二胺(化合物15b)制备化合物22c。获得6-氯-9-[(3-氯苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(13.0g,化合物22c),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 369.

[0685] 步骤4: 9-[(3-氯苯基)甲基]-6-[(4-甲氧基苯基)甲基氨基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮的制备



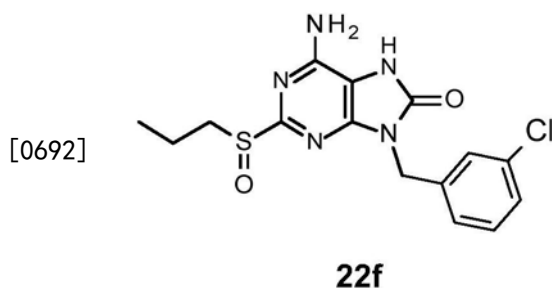
[0687] 类似于实施例15,步骤4,通过使用6-氯-9-[(3-氯苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物22c)代替6-氯-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物15c)制备化合物22d。获得9-[(3-氯苯基)甲基]-6-[(4-甲氧基苯基)甲基氨基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(6.0g,化合物22d),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 470.

[0688] 步骤5: 6-氨基-9-[(3-氯苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮的制备



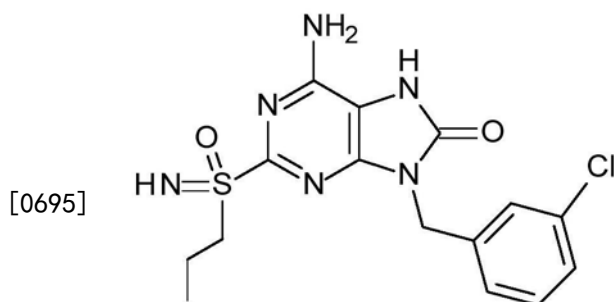
[0690] 类似于实施例15,步骤5,通过使用9-[(3-氯苯基)甲基]-6-[(4-甲氧基苯基)甲基氨基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物22d)代替9-[(2-氯苯基)甲基]-6-[(4-甲氧基苯基)甲基氨基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物15d)制备化合物22e。获得6-氨基-9-[(3-氯苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(300mg,化合物22e),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 350.

[0691] 步骤6: 6-氨基-9-[(3-氯苯基)甲基]-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-8-酮的制备



[0693] 类似于实施例15,步骤6,通过使用6-氨基-9-[(3-氯苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物22e)代替6-氨基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物15e)制备化合物22f。获得6-氨基-9-[(3-氯苯基)甲基]-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-8-酮(150mg,化合物22f),为黄色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 366.

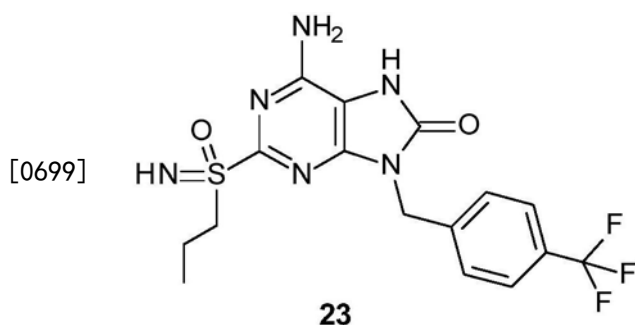
[0694] 步骤7: 6-氨基-9-[(3-氯苯基)甲基]-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮的制备

**22**

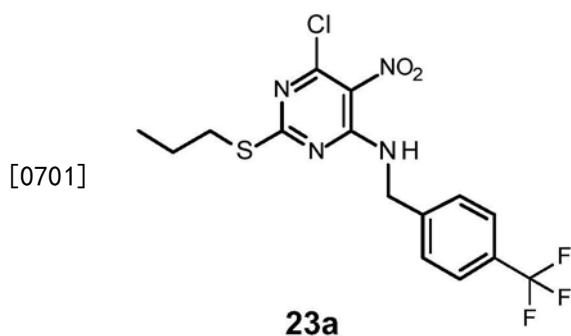
[0696] 类似于实施例15,步骤7,通过使用6-氨基-9-[(3-氯苯基)甲基]-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-8-酮(100mg,化合物22f)代替6-氨基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-8-酮(化合物15f)制备标题化合物。获得6-氨基-9-[(3-氯苯基)甲基]-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮(43mg,实施例22),为白色固体。¹H NMR (400MHz DMSO-d₆) δppm: 7.41-7.36 (m, 3H), 7.030-7.28 (m, 1H), 7.01 (br. s., 2H), 4.96 (s, 2H), 4.03 (s, 1H), 3.34-3.27 (m, 2H), 1.67-1.59 (m, 2H), 0.91 (t, J=8.0Hz, 3H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 381.

[0697] 实施例23

[0698] 6-氨基-2-(丙基磺亚氨酰基)-9-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-7H-嘌呤-8-酮

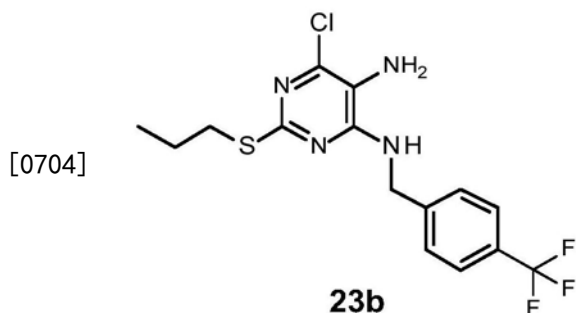


[0700] 步骤1:6-氯-N-[(4-三氟甲基苯基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫烷基-嘧啶-4-胺的制备



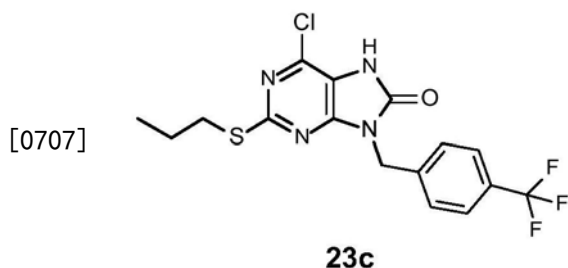
[0702] 类似于实施例15,步骤1,通过使用(4-三氟甲基苯基)甲基胺代替(2-氯苯基)甲基胺制备化合物23a。获得6-氯-N-[(4-三氟甲基苯基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫烷基-嘧啶-4-胺(7.0g,化合物23a),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 407.

[0703] 步骤2:6-氯-2-丙基硫烷基-N4-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]嘧啶-4,5-二胺的制备



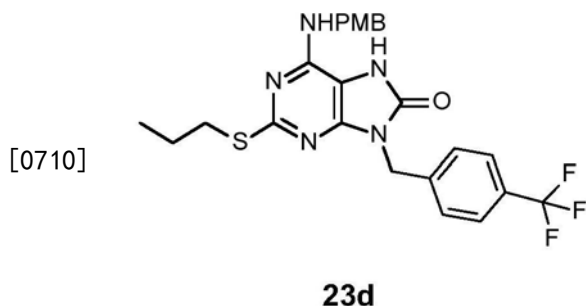
[0705] 类似于实施例15,步骤2,通过使用6-氯-N-[(4-三氟甲基苯基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫烷基-嘧啶-4-胺(化合物23a)代替6-氯-N-[(2-氯苯基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫烷基-嘧啶-4-胺(化合物15a)制备化合物23b。获得6-氯-N4-[(4-三氟甲基苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-嘧啶-4,5-二胺(3.1g,化合物23b),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:377.

[0706] 步骤3:6-氯-9-[(4-三氟甲基苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮的制备



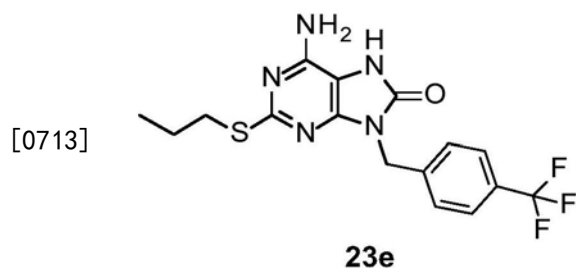
[0708] 类似于实施例15,步骤3,通过使用6-氯-N4-[(4-三氟甲基苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-嘧啶-4,5-二胺(化合物23b)代替6-氯-N4-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-嘧啶-4,5-二胺(化合物15b)制备化合物23c。获得6-氯-9-[(4-三氟甲基苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(1.8g,化合物23c),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:403.

[0709] 步骤4:6-[(4-甲氧基苯基)甲基氨基]-2-丙基硫烷基-9-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-7H-嘌呤-8-酮的制备



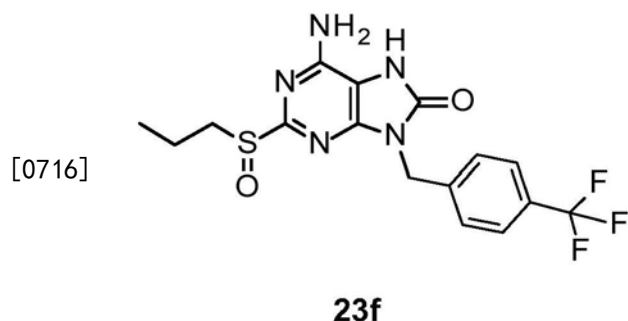
[0711] 类似于实施例15,步骤4,通过使用6-氯-9-[(4-三氟甲基苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物23c)代替6-氯-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物15c)制备化合物23d。获得9-[(4-三氟甲基苯基)甲基]-6-[(4-甲氧基苯基)甲基氨基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(1.2g,化合物23d),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:504.

[0712] 步骤5:6-氨基-9-[(4-三氟甲基苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮的制备



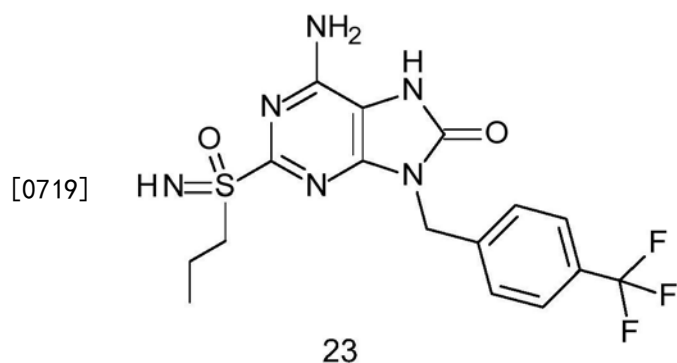
[0714] 类似于实施例15,步骤5,通过使用9-[(4-三氟甲基苯基)甲基]-6-[(4-甲氧基苯基)甲基氨基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物23d)代替9-[(2-氯苯基)甲基]-6-[(4-甲氧基苯基)甲基氨基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物15d)制备化合物23e。获得6-氨基-9-[(4-三氟甲基苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(900mg,化合物23e),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:384.

[0715] 步骤6:6-氨基-2-丙基亚磺酰基-9-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-7H-嘌呤-8-酮的制备



[0717] 类似于实施例15,步骤6,通过使用6-氨基-9-[(4-三氟甲基苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物23e)代替6-氨基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物15e)制备化合物23f。获得6-氨基-2-丙基亚磺酰基-9-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-7H-嘌呤-8-酮(200mg,化合物23f),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:400.

[0718] 步骤7:6-氨基-2-(丙基磺亚氨酰基)-9-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-7H-嘌呤-8-酮的制备

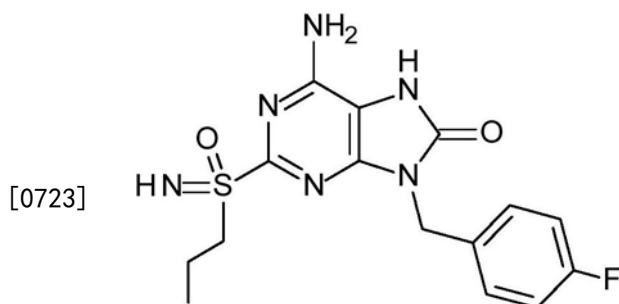


[0720] 类似于实施例15,步骤7,通过使用6-氨基-9-[(4-三氟甲基苯基)甲基]-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-8-酮(200mg,化合物23f)代替6-氨基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-8-酮(化合物15f)制备标题化合物。获得6-氨基-2-(丙基磺亚氨酰基)-9-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-7H-嘌呤-8-酮(57mg,实施例23),为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm:7.70 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.53 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.01 (br. s., 2H),

5.07 (s, 2H), 4.06 (s, 1H), 3.41–3.27 (m, 2H), 1.6–1.57 (m, 2H), 0.86 (t, J=8.0Hz, 3H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 415.

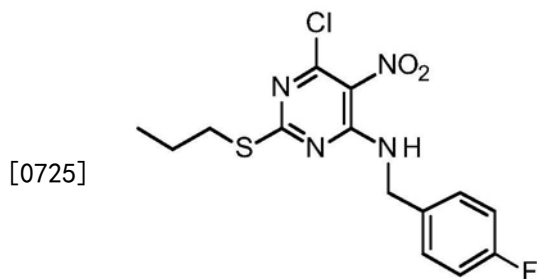
[0721] 实施例24

[0722] 6-氨基-9-[(4-氟苯基)甲基]-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮



24

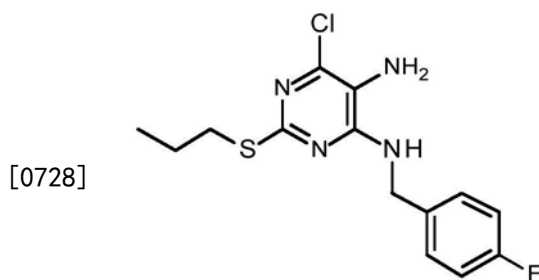
[0724] 步骤1: 6-氯-N-[(4-氟苯基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫烷基-嘧啶-4-胺的制备



24a

[0726] 类似于实施例15, 步骤1, 通过使用(4-氟苯基)甲基胺代替(2-氯苯基)甲基胺制备化合物24a。获得6-氯-N-[(4-氟苯基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫烷基-嘧啶-4-胺(6.4g, 化合物24a), 为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 357.

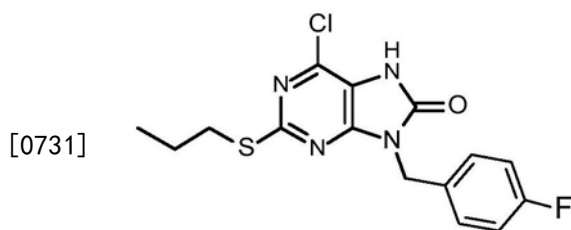
[0727] 步骤2: 6-氯-N4-[(4-氟苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-嘧啶-4,5-二胺的制备



24b

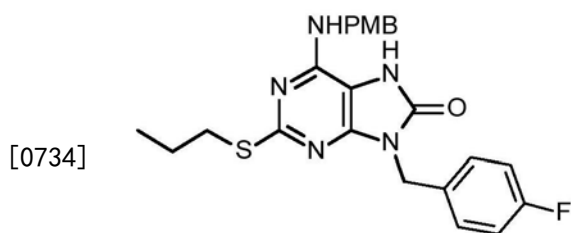
[0729] 类似于实施例15, 步骤2, 通过使用6-氯-N-[(4-氟苯基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫烷基-嘧啶-4-胺(化合物24a)代替6-氯-N-[(2-氯苯基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫烷基-嘧啶-4-胺(化合物15a)制备化合物24b。获得6-氯-N4-[(4-氟苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-嘧啶-4,5-二胺(6.0g, 化合物24b), 为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 327.

[0730] 步骤3: 6-氯-9-[(4-氟苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮的制备

**24c**

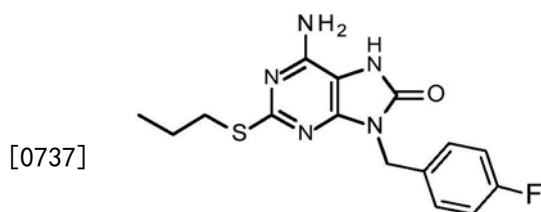
[0732] 类似于实施例15,步骤3,通过使用6-氯-N-4-[(4-氟苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-嘧啶-4,5-二胺(化合物24b)代替6-氯-N-4-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-嘧啶-4,5-二胺(化合物15b)制备化合物24c。获得6-氯-9-[(4-氟苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(5.0g,化合物24c),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:353.

[0733] 步骤4:9-[(4-氟苯基)甲基]-6-[(4-甲氧基苯基)甲基氨基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮的制备

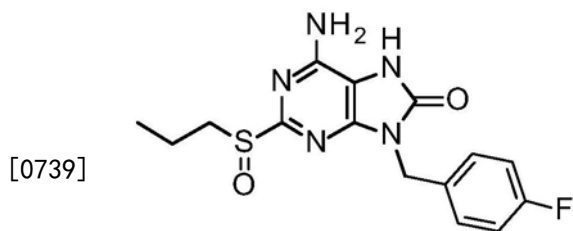
**24d**

[0735] 类似于实施例15,步骤4,通过使用6-氯-9-[(4-氟苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物24c)代替6-氯-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物15c)制备化合物24d。获得9-[(4-氟苯基)甲基]-6-[(4-甲氧基苯基)甲基氨基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(5.5g,化合物24d),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:454.

[0736] 步骤5:6-氨基-9-[(4-氟苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮的制备

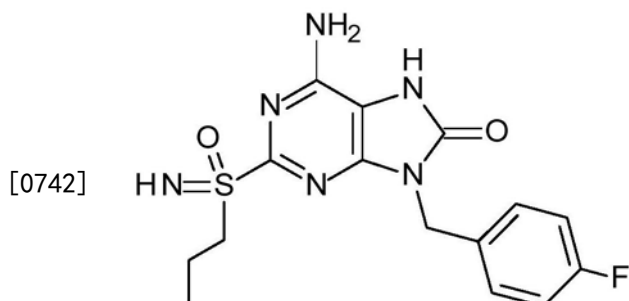
**24e**

[0738] 类似于实施例15,步骤5,通过使用9-[(4-氟苯基)甲基]-6-[(4-甲氧基苯基)甲基氨基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物24d)代替9-[(2-氯苯基)甲基]-6-[(4-甲氧基苯基)甲基氨基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物15d)制备化合物24e。获得6-氨基-9-[(4-氟苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(600mg,化合物24e),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:334. 步骤6:6-氨基-2-丙基亚磺酰基-9-[4-氟苯基甲基]-7H-嘌呤-8-酮的制备

**24f**

[0740] 类似于实施例15,步骤6,通过使用6-氨基-9-[(4-氟苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物24e)代替6-氨基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物15e)制备化合物24f。获得6-氨基-2-丙基亚磺酰基-9-[[4-氟苯基]甲基]-7H-嘌呤-8-酮(530mg,化合物24f),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:350.

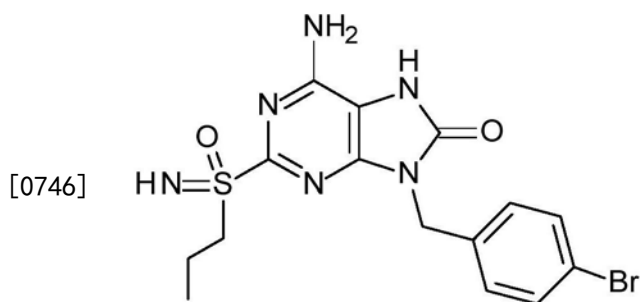
[0741] 步骤7:6-氨基-2-(丙基磺亚氨酰基)-9-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-7H-嘌呤-8-酮的制备

**24**

[0743] 类似于实施例15,步骤5,通过使用6-氨基-9-[(4-氟苯基)甲基]-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-8-酮(250mg,化合物24f)代替6-氨基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-8-酮(化合物15f)制备标题化合物。获得6-氨基-2-(丙基磺亚氨酰基)-9-[[4-氟苯基]甲基]-7H-嘌呤-8-酮(41.6mg,实施例24),为灰色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm:10.62 (br.s., 1H), 7.40-7.38 (m, 2H), 7.18-7.16 (m, 2H), 7.00 (br.s., 2H), 4.95 (s, 2H), 4.05 (s, 1H), 3.33-3.30 (m, 2H), 1.74-1.55 (m, 2H), 0.92 (t, J=8.0Hz, 3H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:365.

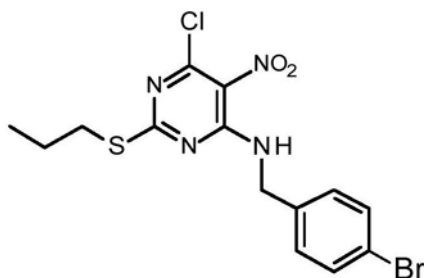
[0744] 实施例25

[0745] 6-氨基-9-[(4-溴苯基)甲基]-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮

**25**

[0747] 步骤1:6-氯-N-[(4-溴苯基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫烷基-嘧啶-4-胺的制备

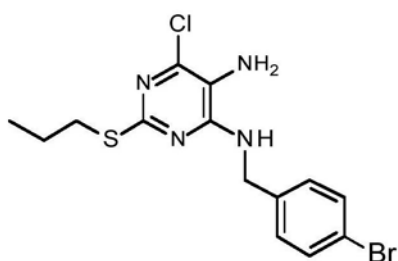
[0748]

**25a**

[0749] 类似于实施例15,步骤1,通过使用(4-溴苯基)甲基胺代替(2-氯苯基)甲基胺制备化合物25a。获得6-氯-N-[(4-溴苯基甲基)-5-硝基-2-丙基硫烷基-嘧啶-4-胺(7.0g,化合物25a),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:417.

[0750] 步骤2:6-氯-N4-[(4-溴苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-嘧啶-4,5-二胺的制备

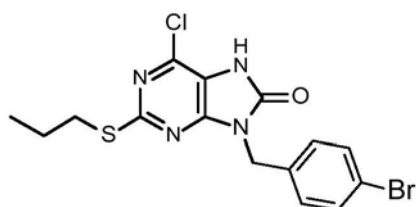
[0751]

**25b**

[0752] 类似于实施例15,步骤2,通过使用6-氯-N-[(4-溴苯基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫烷基-嘧啶-4-胺(化合物25a)代替6-氯-N-[(2-氯苯基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫烷基-嘧啶-4-胺(化合物15a)制备化合物25b。获得6-氯-N4-[(4-溴苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-嘧啶-4,5-二胺(3.2g,化合物25b),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:387.

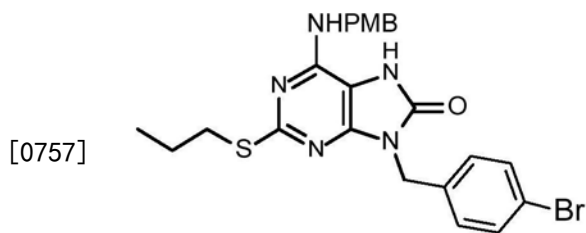
[0753] 步骤3:6-氯-9-[(4-溴苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮的制备

[0754]

**25c**

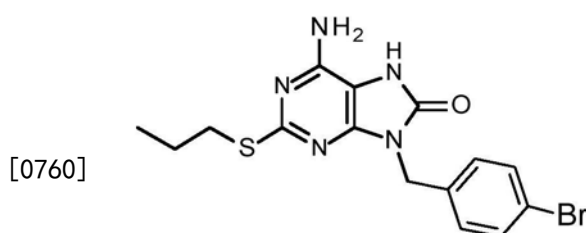
[0755] 类似于实施例15,步骤3,通过使用6-氯-N4-[(4-溴苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-嘧啶-4,5-二胺(化合物25b)代替6-氯-N4-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-嘧啶-4,5-二胺(化合物15b)制备化合物25c。获得6-氯-9-[(4-溴苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(2.5g,化合物25c),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:413.

[0756] 步骤4:9-[(4-溴苯基)甲基]-6-[(4-甲氧基苯基)甲基氨基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮的制备

**25d**

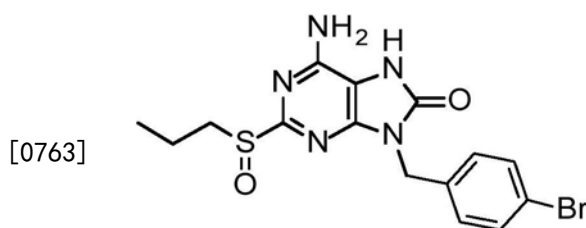
[0758] 类似于实施例15,步骤4,通过使用6-氯-9-[(4-溴苯基) 甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物25c)代替6-氯-9-[(2-氯苯基) 甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物15c)制备化合物25d。获得9-[(4-溴苯基) 甲基]-6-[(4-甲氧基苯基) 甲基氨基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(3.1g, 化合物25d), 为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 514.

[0759] 步骤5: 6-氨基-9-[(4-溴苯基) 甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮的制备

**25e**

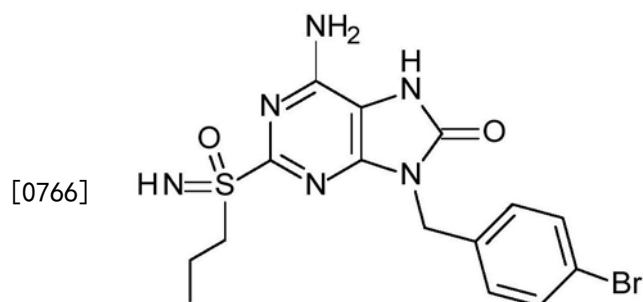
[0761] 类似于实施例15,步骤5,通过使用9-[(4-溴苯基) 甲基]-6-[(4-甲氧基苯基) 甲基氨基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物25d)代替9-[(2-氯苯基) 甲基]-6-[(4-甲氧基苯基) 甲基氨基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物15d)制备化合物25e。获得6-氨基-9-[(4-溴苯基) 甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(1.1g, 化合物25e), 为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 394.

[0762] 步骤6: 6-氨基-2-丙基亚磺酰基-9-[4-溴苯基甲基]-7H-嘌呤-8-酮的制备

**25f**

[0764] 类似于实施例15,步骤5,通过使用6-氨基-9-[(4-溴苯基) 甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物25e)代替6-氨基-9-[(2-氯苯基) 甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物15e)制备化合物25f。获得6-氨基-2-丙基亚磺酰基-9-[[4-溴苯基] 甲基]-7H-嘌呤-8-酮(250mg, 化合物25f), 为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 410.

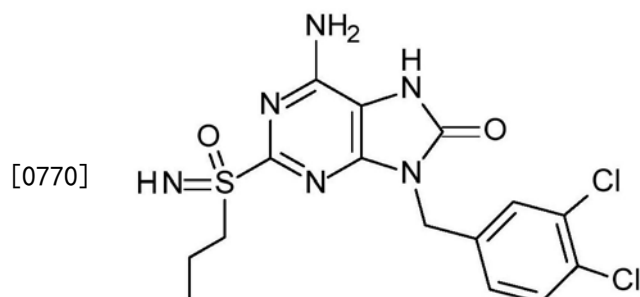
[0765] 步骤7: 6-氨基-2-(丙基磺亚氨酰基)-9-[[4-溴苯基] 甲基]-7H-嘌呤-8-酮的制备

**25**

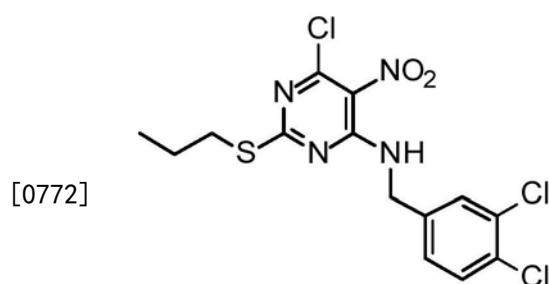
[0767] 类似于实施例15,步骤5,通过使用6-氨基-9-[(4-溴苯基)甲基]-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-8-酮(260mg,化合物25f)代替6-氨基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-8-酮(化合物15f)制备标题化合物。获得6-氨基-2-(丙基磺亚氨酰基)-9-[[4-溴苯基]甲基]-7H-嘌呤-8-酮(70mg,实施例25),为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm: 10.62 (br. s., 1H), 7.53 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.29 (d, J=8.0Hz, 2H), 6.99 (br. s., 2H), 4.94 (s, 2H), 4.04 (s, 1H), 3.35-3.25 (m, 2H), 1.67-1.56 (m, 2H), 0.90 (t, J=8.0Hz, 3H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 425.

[0768] 实施例26

[0769] 6-氨基-9-[(3,4-二氯苯基)甲基]-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮

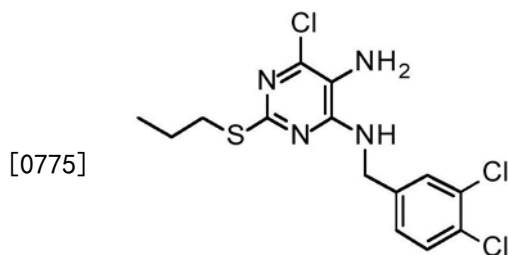
**26**

[0771] 步骤1:6-氯-N-[(3,4-二氯苯基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫烷基-嘧啶-4-胺的制备

**26a**

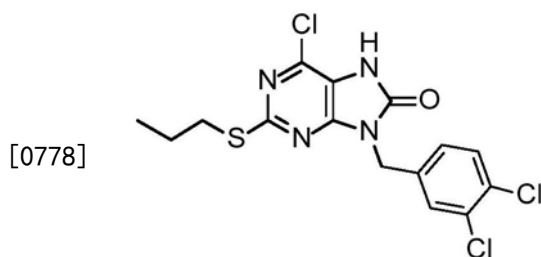
[0773] 类似于实施例15,步骤1,通过使用(3,4-二氯苯基)甲基胺代替(2-氯苯基)甲基胺制备化合物26a。获得6-氯-N-[(4-溴苯基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫烷基-嘧啶-4-胺(3.6g, 化合物26a),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 425.

[0774] 步骤2:6-氯-N4-[(3,4-二氯苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-嘧啶-4,5-二胺的制备

**26b**

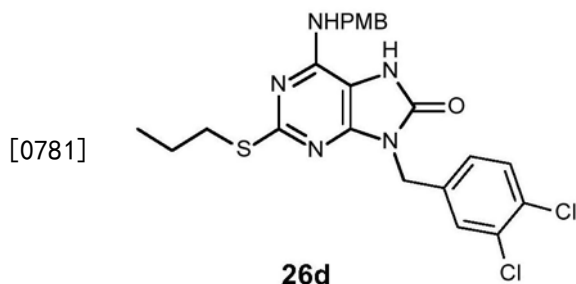
[0776] 类似于实施例15,步骤2,通过使用6-氯-N-[(3,4-二氯苯基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫烷基-嘧啶-4-胺(化合物26a)代替6-氯-N-[(2-氯苯基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫烷基-嘧啶-4-胺(化合物15a)制备化合物26b。获得6-氯-N-[(3,4-二氯苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-嘧啶-4,5-二胺(3.1g,化合物26b),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 377.

[0777] 步骤3: 6-氯-9-[(3,4-二氯苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮的制备

**26c**

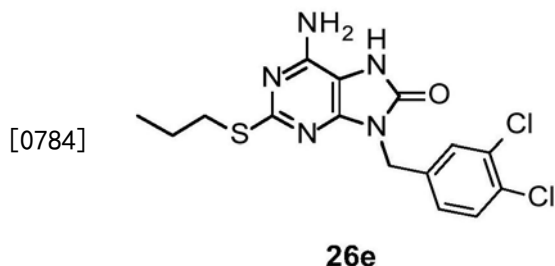
[0779] 类似于实施例15,步骤3,通过使用6-氯-N-[(3,4-二氯苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-嘧啶-4,5-二胺(化合物26b)代替6-氯-N-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-嘧啶-4,5-二胺(化合物15b)制备化合物26c。获得6-氯-9-[(3,4-二氯苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(1.8g,化合物26c),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 403.

[0780] 步骤4: 9-[(3,4-二氯苯基)甲基]-6-[(4-甲氧基苯基)甲基氨基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮的制备

**26d**

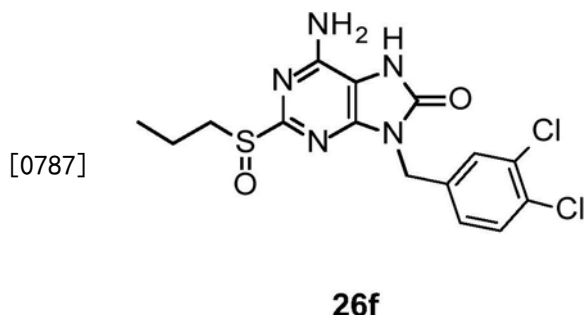
[0782] 类似于实施例15,步骤4,通过使用6-氯-9-[(3,4-二氯苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物26c)代替6-氯-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物15c)制备化合物26d。获得9-[(3,4-二氯苯基)甲基]-6-[(4-甲氧基苯基)甲基氨基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(1.6g,化合物26d),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 504.

[0783] 步骤5: 6-氨基-9-[(3,4-二氯苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮的制备



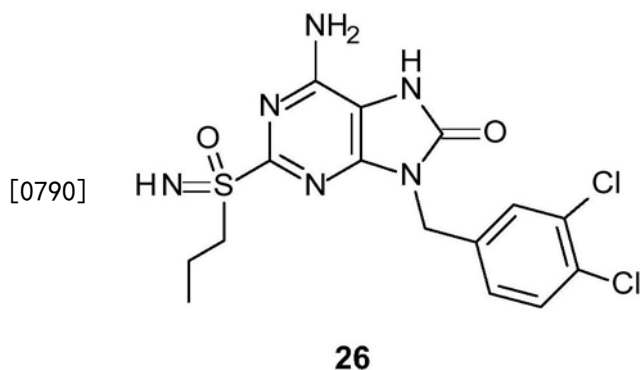
[0785] 类似于实施例15,步骤5,通过使用9-[(3,4-二氯苯基)甲基]-6-[(4-甲氧基苯基)甲基氨基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物26d)代替9-[(2-氯苯基)甲基]-6-[(4-甲氧基苯基)甲基氨基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物15d)制备化合物26e。获得6-氨基-9-[(3,4-二氯苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(900mg,化合物26e),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:384.

[0786] 步骤6:6-氨基-2-丙基亚磺酰基-9-[(3,4-二氯苯基)-7H-嘌呤-8-酮的制备



[0788] 类似于实施例15,步骤6,通过使用6-氨基-9-[(3,4-二氯苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物26e)代替6-氨基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物15e)制备化合物26f。获得6-氨基-2-丙基亚磺酰基-9-[[3,4-二氯苯基]甲基]-7H-嘌呤-8-酮(210mg,化合物26f),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:401.

[0789] 步骤7:6-氨基-2-(丙基磺亚氨酰基)-9-(3,4-二氯苯基甲基)-7H-嘌呤-8-酮的制备

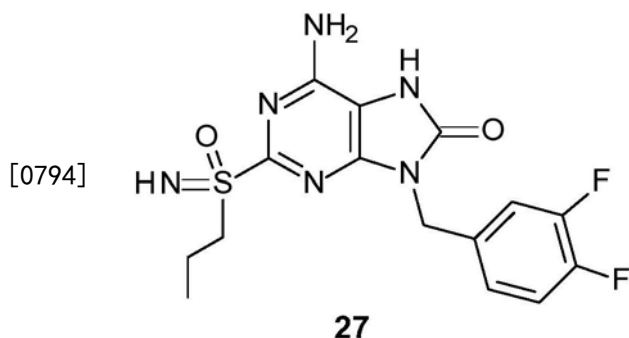


[0791] 类似于实施例15,步骤7,通过使用6-氨基-9-[(3,4-二氯苯基甲基)-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-8-酮(化合物26f)代替6-氨基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-8-酮(化合物15f)制备标题化合物。获得6-氨基-2-(丙基磺亚氨酰基)-9-(3,4-二氯苯基甲基)-7H-嘌呤-8-酮(47mg,实施例26),为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm: 10.67 (br. s., 1H), 7.63-7.59 (m, 2H), 7.32-7.29 (m, 1H), 7.01 (br. s., 2H), 4.98 (s, 2H), 4.05 (s, 1H), 3.35-3.30 (m, 2H), 1.67-1.56 (m, 2H), 0.90 (t, J=8.0Hz, 3H)。MS obsd. (ESI⁺)

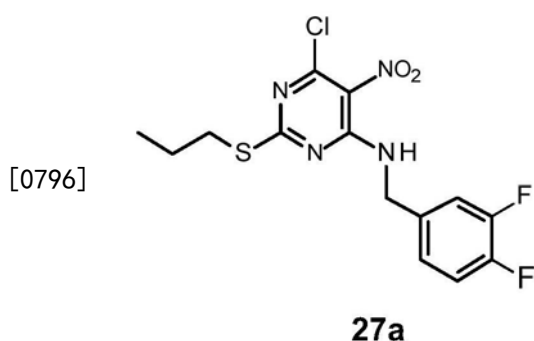
[(M+H)⁺] : 415.

[0792] 实施例27

[0793] 6-氨基-9-(3,4-二氟苯基甲基)-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮

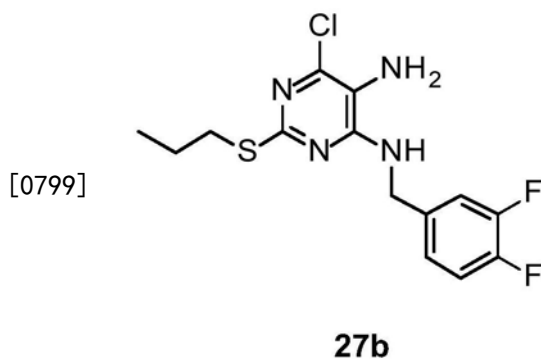


[0795] 步骤1: 6-氯-N-[(3,4-二氟苯基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫烷基-嘧啶-4-胺的制备



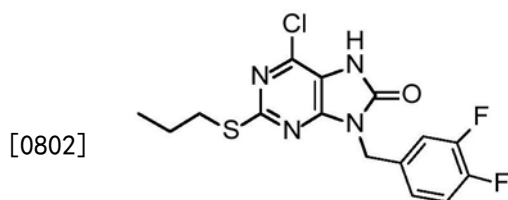
[0797] 类似于实施例15, 步骤1, 通过使用(3,4-二氟苯基)甲基胺代替(2-氯苯基)甲基胺制备化合物27a。获得6-氯-N-[(3,4-二氟苯基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫烷基-嘧啶-4-胺(3.1g, 化合物27a), 为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 375.

[0798] 步骤2: 6-氯-N-4-[(3,4-二氟苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-嘧啶-4,5-二胺的制备



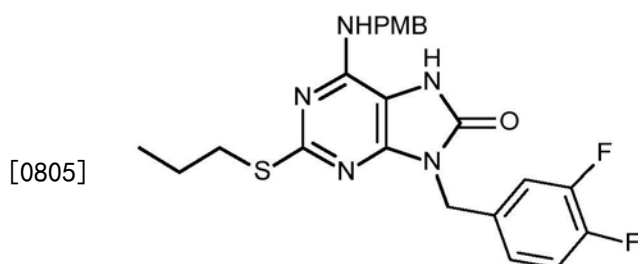
[0800] 类似于实施例15, 步骤2, 通过使用6-氯-N-[(3,4-二氟苯基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫烷基-嘧啶-4-胺(化合物27a)代替6-氯-N-[(2-氯苯基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫烷基-嘧啶-4-胺(化合物15a)制备化合物27b。获得6-氯-N-4-[(3,4-二氟苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-嘧啶-4,5-二胺(2.2g, 化合物27b), 为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 345.

[0801] 步骤3: 6-氯-9-[(3,4-二氟苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮的制备

**27c**

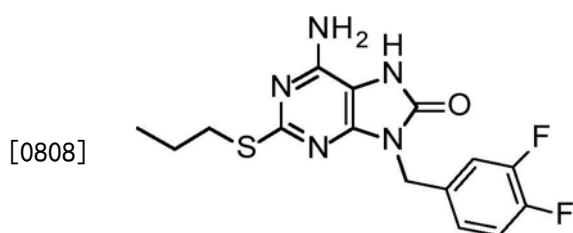
[0803] 类似于实施例15,步骤3,通过使用6-氯-N4-[(3,4-二氟苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-嘧啶-4,5-二胺(化合物27b)代替6-氯-N4-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-嘧啶-4,5-二胺(化合物15b)制备化合物27c。获得6-氯-9-[(3,4-二氟苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(1.6g,化合物27c),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 371.

[0804] 步骤4: 9-[(3,4-二氟苯基)甲基]-6-[(4-甲氧基苯基)甲基氨基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮的制备

**27d**

[0806] 类似于实施例15,步骤4,通过使用6-氯-9-[(3,4-二氟苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物27c)代替6-氯-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物15c)制备化合物27d。获得9-[(3,4-二氟苯基)甲基]-6-[(4-甲氧基苯基)甲基氨基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(1.5g,化合物27d),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 472.

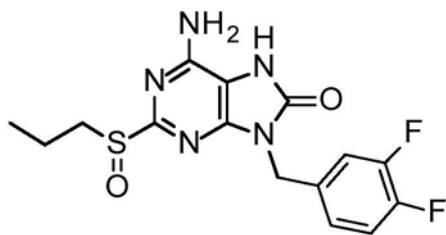
[0807] 步骤5: 6-氨基-9-[(3,4-二氟苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮的制备

**27e**

[0809] 类似于实施例15,步骤5,通过使用9-[(3,4-二氟苯基)甲基]-6-[(4-甲氧基苯基)甲基氨基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物27d)代替9-[(2-氯苯基)甲基]-6-[(4-甲氧基苯基)甲基氨基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物15d)制备化合物27e。获得6-氨基-9-[(3,4-二氟苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(600mg,化合物27e),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 352.

[0810] 步骤6: 6-氨基-2-丙基亚磺酰基-9-[(3,4-二氟苯基)甲基]-7H-嘌呤-8-酮的制备

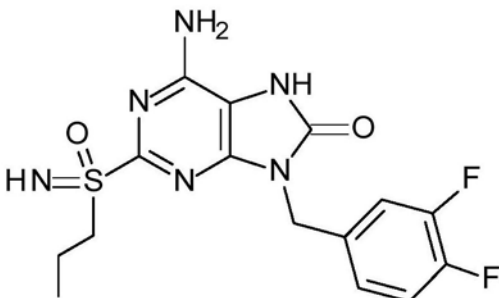
[0811]

**27f**

[0812] 类似于实施例15,步骤6,通过使用6-氨基-9-[(3,4-二氟苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物27e)代替6-氨基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物15e)制备化合物27f。获得6-氨基-2-丙基亚磺酰基-9-[[3,4-二氟苯基)甲基]-7H-嘌呤-8-酮(150mg,化合物27f),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 368.

[0813] 步骤7:6-氨基-9-[(3,4-二氟苯基)甲基]-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮的制备

[0814]

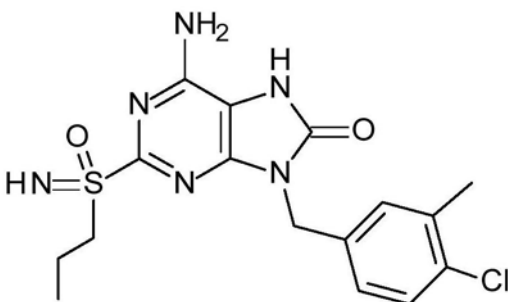
**27**

[0815] 类似于实施例15,步骤7,通过使用6-氨基-9-[(3,4-二氟苯基)甲基]-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-8-酮(化合物27f)代替6-氨基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-8-酮(化合物15f)制备标题化合物。获得6-氨基-2-(丙基磺亚氨酰基)-9-[[3,4-二氟苯基)甲基]-7H-嘌呤-8-酮(60mg,实施例27),为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm: 10.65 (br. s., 1H), 7.46-7.36 (m, 2H), 7.19-7.18 (m, 1H), 6.98 (br. s., 2H), 4.96 (s, 2H), 4.04 (s, 1H), 3.35-3.26 (m, 2H), 1.67-1.57 (m, 2H), 0.91 (t, J=8.0Hz, 3H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 383.

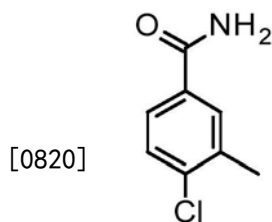
[0816] 实施例28

[0817] 6-氨基-9-[(4-氯-3-甲基-苯基)甲基]-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮

[0818]

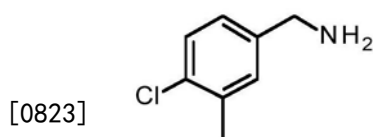
**28**

[0819] 步骤1:4-氯-3-甲基苯甲酰胺的制备

**28a**

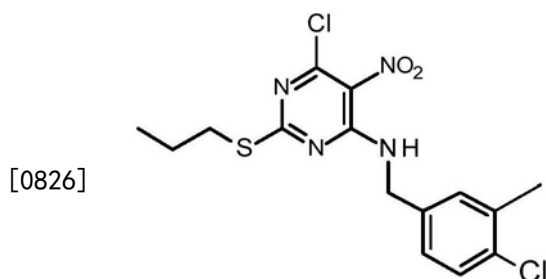
[0821] 向冰冷却的4-氯-3-甲基苯甲酸 (20.0g, 117.2mmol)、HOBt (15.8g, 117.2mmol) 和 NH_4Cl (18.8g, 351.7mmol) 的无水DMF (200mL) 溶液中加入DIPEA (45.5g, 351.7mmol), 随后加入EDC \cdot HCl (27.4g, 152.4mmol), 然后将混合物升温至25℃并搅拌20hrs。将反应混合物用水 (1.2L) 稀释, 并用EtOAc (200mL) 萃取三次。将合并的有机层用1N HCl aq.、sat. Na_2CO_3 aq.、盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空中浓缩。将残留物用MTBE研磨, 得到4-氯-3-甲基苯甲酰胺 (15g, 化合物28a), 为浅黄色固体。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 8.00 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.71 (dd, $J=8.3\text{Hz}$, 1.5Hz, 1H), 7.49 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.42 (s, 1H), 2.37 (s, 3H)。MS obsd. (ESI^+) [$(\text{M}+\text{H})^+$]: 170.

[0822] 步骤2: (4-氯-3-甲基苯基) 甲基胺的制备

**28b**

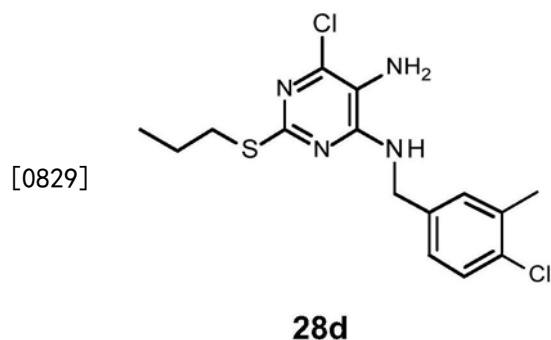
[0824] 向 LiAlH_4 (11.2g, 294.8mmol) 的无水THF (100mL) 混悬液中滴加加入3-氯-4-甲基-苯甲酰胺 (10g, 58.96mmol) 的THF (100mL) 溶液。加入后, 将混合物在28℃搅拌2hrs, 然后加热至60℃反应12hrs。将反应混合物冷却至0℃, 然后顺序加入11.2mL水、11.2mL 15% NaOH aq. 和33.6mL水。加入无水硫酸钠 (20g), 并将得到的混悬液搅拌30min, 并过滤。将滤液在真空中浓缩, 得到为无色油状物的 (4-氯-3-甲基-苯基) 甲基胺 (8g, 化合物28b)。MS obsd. (ESI^+) [$(\text{M}+\text{H})^+$]: 156.

[0825] 步骤3: 6-氯-N-[(4-氯-3-甲基-苯基) 甲基]-5-硝基-2-丙基硫烷基-嘧啶-4-胺的制备

**28c**

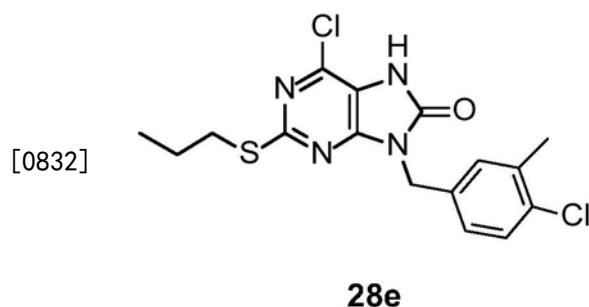
[0827] 类似于实施例15, 步骤1, 通过使用 (4-氯-3-甲基-苯基) 甲基胺代替 (2-氯苯基) 甲基胺制备化合物28c。获得6-氯-N-[(4-氯-3-甲基苯基甲基)-5-硝基-2-丙基硫烷基-嘧啶-4-胺 (8.0g, 化合物28c), 为白色固体。MS obsd. (ESI^+) [$(\text{M}+\text{H})^+$]: 387.

[0828] 步骤4:6-氯-N4-[(4-氯-3-甲基-苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-嘧啶-4,5-二胺的制备



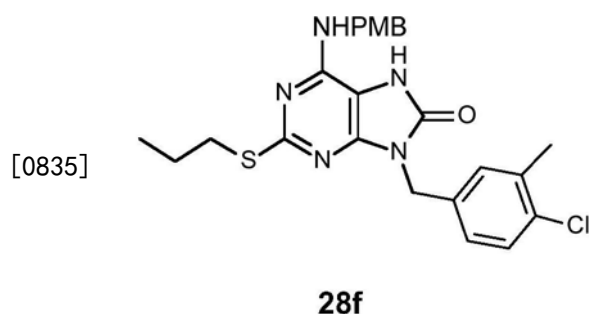
[0830] 类似于实施例15,步骤2,通过使用6-氯-N-[(4-氯-3-甲基苯基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫烷基-嘧啶-4-胺(化合物28c)代替6-氯-N-[(2-氯苯基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫烷基-嘧啶-4-胺(化合物15a)制备化合物28d。获得6-氯-N4-[(4-氯-3-甲基苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-嘧啶-4,5-二胺(4.4g,化合物28d),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 357.

[0831] 步骤5:6-氯-9-[(4-氯-3-甲基-苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮的制备



[0833] 类似于实施例15,步骤3,通过使用6-氯-N4-[(4-氯-3-甲基苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-嘧啶-4,5-二胺(化合物28d)代替6-氯-N4-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-嘧啶-4,5-二胺(化合物15b)制备化合物28e。获得6-氯-9-[(4-氯-3-甲基-苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(4.6g,化合物28e),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 383.

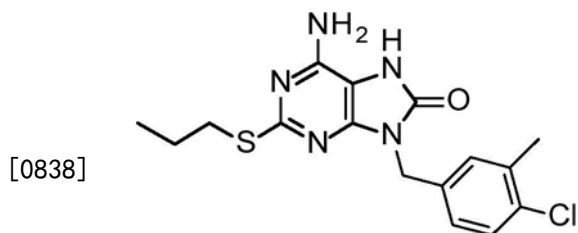
[0834] 步骤6:9-[(4-氯-3-甲基-苯基)甲基]-6-[(4-甲氧基苯基)甲基氨基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮的制备



[0836] 类似于实施例15,步骤4,通过使用6-氯-9-[(4-氯-3-甲基苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物28e)代替6-氯-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物15c)制备化合物28f。获得9-[(3-氯-4-甲基-苯基)甲基]-6-[(4-甲氧基苯基)甲基氨基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(9g,化合物28f),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺)

[(M+H)⁺] : 484.

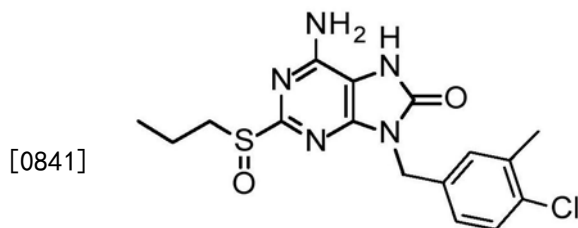
[0837] 步骤7: 6-氨基-9-[(4-氯-3-甲基-苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮的制备



28g

[0839] 类似于实施例15, 步骤5, 通过使用9-[(4-氯-3-甲基-苯基)甲基]-6-[(4-甲氧基苯基)甲基氨基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物28f)代替9-[(2-氯苯基)甲基]-6-[(4-甲氧基苯基)甲基氨基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物15d)制备化合物28g。获得6-氨基-9-[(4-氯-3-甲基-苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(4.5g, 化合物28g), 为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 364.

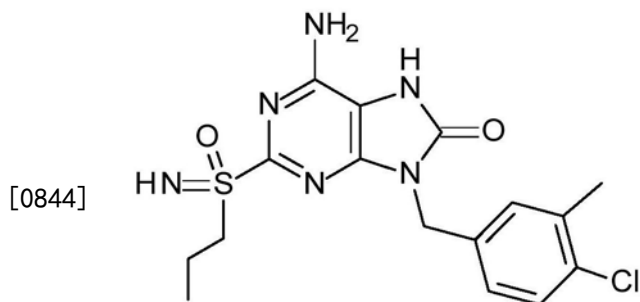
[0840] 步骤8: 6-氨基-2-丙基亚磺酰基-9-[(4-氯-3-甲基-苯基)甲基]-7H-嘌呤-8-酮的制备



28h

[0842] 类似于实施例15, 步骤6, 通过使用6-氨基-9-[(3-氯-4-甲基-苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物28g)代替6-氨基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物15e)制备化合物28h。获得6-氨基-2-丙基亚磺酰基-9-[[4-氯-3-甲基-苯基]甲基]-7H-嘌呤-8-酮(340mg, 化合物28h), 为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 380.

[0843] 步骤9: 6-氨基-9-[(4-氯-3-甲基-苯基)甲基]-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮的制备

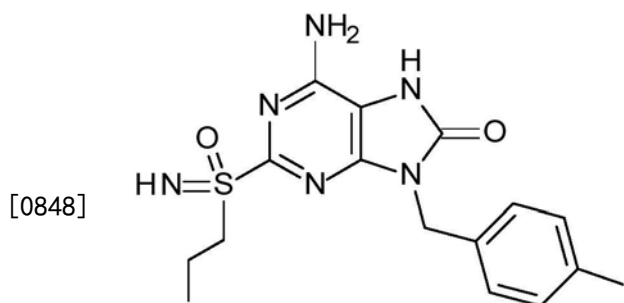


28

[0845] 类似于实施例15,步骤7,通过使用6-氨基-9-[(4-氯-3-甲基-苯基)甲基]-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-8-酮(化合物28h)代替6-氨基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-8-酮制备标题化合物。获得6-氨基-2-(丙基磺亚氨酰基)-9-[[4-氯-3-甲基-苯基]甲基]-7H-嘌呤-8-酮(80mg,实施例28),为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm: 7.37-7.33 (m, 2H), 7.18-7.16 (m, 2H), 6.97 (br. s., 2H), 4.92 (s, 2H), 4.04 (s, 1H), 3.33-3.31 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.65-1.61 (m, 2H), 0.90 (t, J=7.6Hz, 3H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 395.

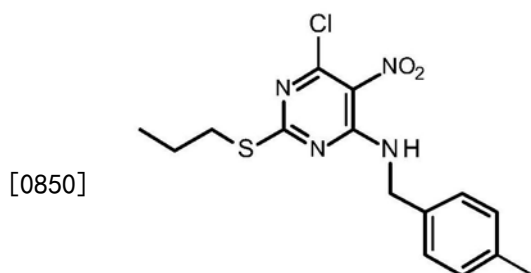
[0846] 实施例29

[0847] 6-氨基-2-(丙基磺亚氨酰基)-9-(p-甲苯基甲基)-7H-嘌呤-8-酮



29

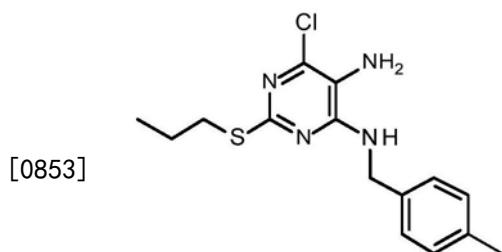
[0849] 步骤1: 6-氯-N-[(p-甲苯基甲基)-5-硝基-2-丙基硫烷基]-嘧啶-4-胺的制备



29a

[0851] 类似于实施例15,步骤1,通过使用p-甲苯基甲基胺代替(2-氯苯基)甲基胺制备化合物29a。获得6-氯-N-[(p-甲苯基甲基)-5-硝基-2-丙基硫烷基]-嘧啶-4-胺(3.9g,化合物29a),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 353.

[0852] 步骤2: 6-氯-N4-[(p-甲苯基甲基)-2-丙基硫烷基]-嘧啶-4,5-二胺的制备

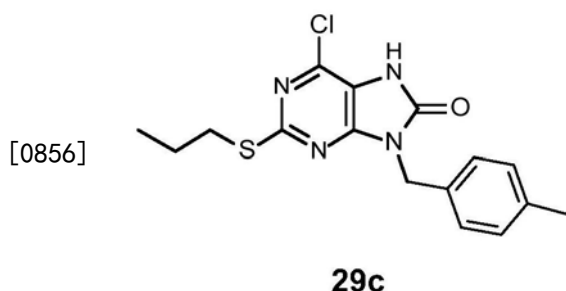


29b

[0854] 类似于实施例15,步骤2,通过使用6-氯-N-[(p-甲苯基甲基)-5-硝基-2-丙基硫烷基]

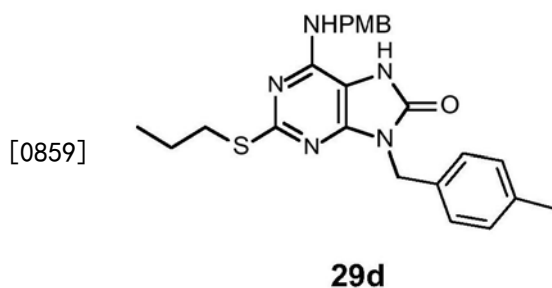
基-嘧啶-4-胺(化合物29a)代替6-氯-N-[(2-氯苯基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫烷基-嘧啶-4-胺(化合物15a)制备化合物29b。获得6-氯-N4-(p-甲苯基甲基)-2-丙基硫烷基-嘧啶-4,5-二胺(2.2g,化合物29b),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 323.

[0855] 步骤3: 6-氯-9-[(p-甲苯基甲基)-2-丙基硫烷基]-7H-嘌呤-8-酮的制备



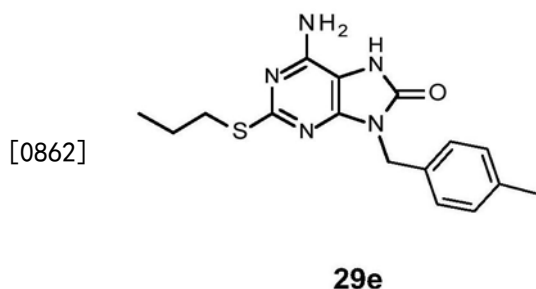
[0857] 类似于实施例15,步骤3,通过使用6-氯-N4-[(p-甲苯基甲基)-2-丙基硫烷基]-嘧啶-4,5-二胺(化合物29b)代替6-氯-N4-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-嘧啶-4,5-二胺(化合物15b)制备化合物29c。获得6-氯-9-[(p-甲苯基甲基)-2-丙基硫烷基]-7H-嘌呤-8-酮(2.2g,化合物29c),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 349.

[0858] 步骤4: 9-[(p-甲苯基甲基)-6-[(4-甲氧基苯基)甲基氨基]-2-丙基硫烷基]-7H-嘌呤-8-酮的制备:



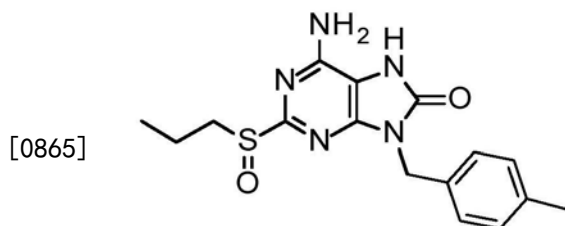
[0860] 类似于实施例15,步骤4,通过使用6-氯-9-[(p-甲苯基甲基)-2-丙基硫烷基]-7H-嘌呤-8-酮(化合物29c)代替6-氯-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物15c)制备化合物29d。获得9-[(p-甲苯基甲基)-6-[(4-甲氧基苯基)甲基氨基]-2-丙基硫烷基]-7H-嘌呤-8-酮(2.0g,化合物29d),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 450.

[0861] 步骤5: 6-氨基-2-丙基硫烷基-9-(p-甲苯基甲基)-7H-嘌呤-8-酮的制备



[0863] 类似于实施例15,步骤5,通过使用9-[(p-甲苯基甲基)-6-[(4-甲氧基苯基)甲基氨基]-2-丙基硫烷基]-7H-嘌呤-8-酮(化合物29d)代替9-[(2-氯苯基)甲基]-6-[(4-甲氧基苯基)甲基氨基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物15d)制备化合物29e。获得6-氨基-9-[(p-甲苯基甲基)-2-丙基硫烷基]-7H-嘌呤-8-酮(1.0g,化合物29e),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 330.

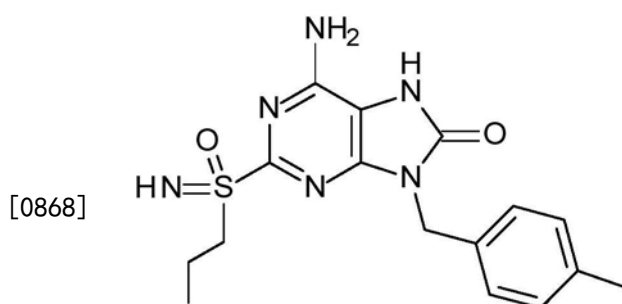
[0864] 步骤6:6-氨基-2-丙基亚磺酰基-9-[p-甲基苯基]-7H-嘌呤-8-酮的制备



29f

[0866] 类似于实施例15,步骤6,通过使用6-氨基-9-[(p-甲基苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物29e)代替6-氨基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物15e)制备化合物29f。获得为白色固体的6-氨基-2-丙基亚磺酰基-9-[p-甲基苯基]-7H-嘌呤-8-酮(220mg,化合物29f) MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:345.

[0867] 步骤7:6-氨基-2-(丙基磺亚氨酰基)-9-(p-甲基苯基)-7H-嘌呤-8-酮的制备



29

[0869] 类似于实施例15,步骤7,通过使用6-氨基-9-[(p-甲基苯基)甲基]-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-8-酮(化合物29f)代替6-氨基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-8-酮制备标题化合物。获得6-氨基-2-(丙基磺亚氨酰基)-9-[(p-甲基苯基)-7H-嘌呤-8-酮(127mg,实施例29),为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm:10.67 (br.s., 1H), 7.23 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.13 (d, J=8.0Hz, 2H), 6.98 (br.s., 2H), 4.91 (s, 2H), 4.05 (s, 1H), 3.34-3.27 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.67-1.62 (m, 2H), 0.92 (t, J=8.0Hz, 3H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:361.

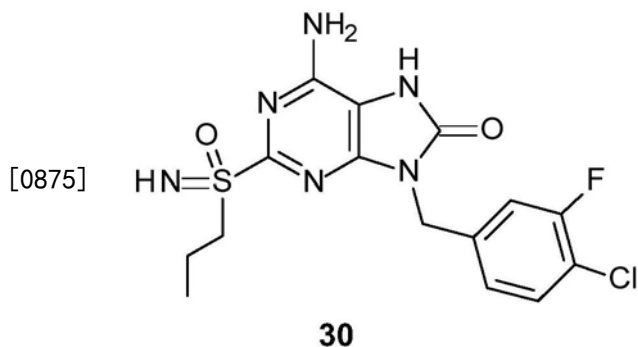
[0870] 通过手性HPLC分离实施例29化合物得到实施例29-A(较快洗脱的, 50mg)和实施例29-B(较慢洗脱的, 49mg), 为白色固体。(分离条件:30%异丙醇(0.05%DEA)/CO₂, 在ChiralPak AD-3柱上)

[0871] 实施例29-A:¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δppm:10.51 (s, 1H), 7.22 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.12 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.00 (s, 2H), 4.91 (s, 2H), 4.03 (s, 1H), 3.35-3.31 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.70-1.58 (m, 2H), 0.93 (t, J=7.40Hz, 3H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:361.

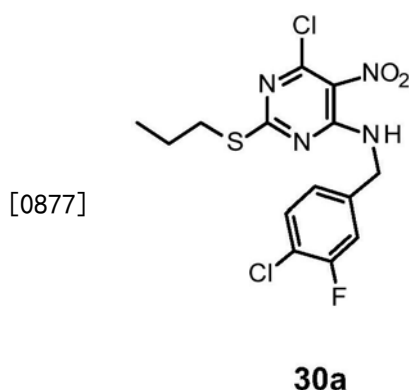
[0872] 实施例29-B:¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δppm:10.54 (s, 1H), 7.23 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.13 (d, J=8.0Hz, 2H), 6.97 (s, 2H), 4.91 (s, 2H), 4.04 (s, 1H), 3.34-3.30 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.72-1.57 (m, 2H), 0.93 (t, J=7.40Hz, 3H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:361.

[0873] 实施例30

[0874] 6-氨基-9-[(4-氯-3-氟苯基)甲基]-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮

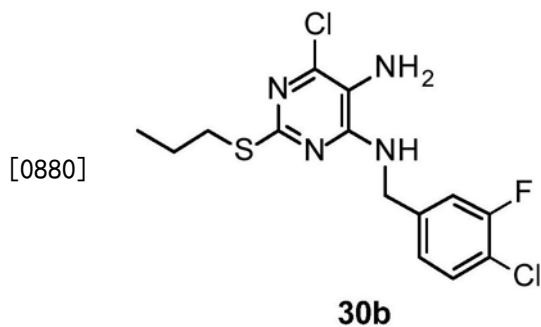


[0876] 步骤1: 6-氯-N-[(4-氯-3-氟-苯基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫烷基-嘧啶-4-胺的制备



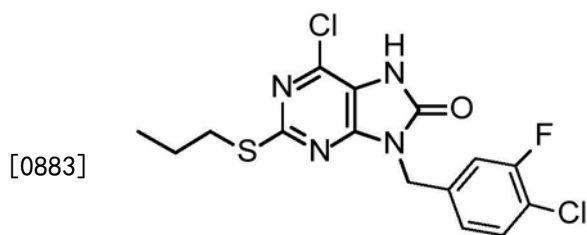
[0878] 类似于实施例15, 步骤1, 通过使用4-氯-3-氟苯基)甲基胺代替(2-氯苯基)甲基胺制备化合物30a。获得6-氯-N-[(4-氯-3-氟-苯基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫烷基-嘧啶-4-胺(6.2g, 化合物30a)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 391.

[0879] 步骤2: 6-氯-N4-[(4-氯-3-氟-苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-嘧啶-4,5-二胺的制备



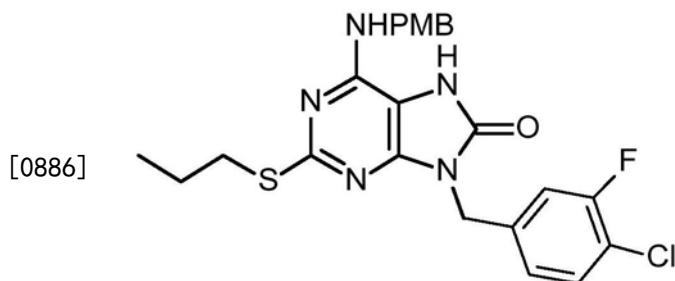
[0881] 类似于实施例15, 步骤2, 通过使用6-氯-N-[(4-氯-3-氟-苯基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫烷基-嘧啶-4-胺(化合物30a)代替6-氯-N-[(2-氯苯基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫烷基-嘧啶-4-胺(化合物15a)制备化合物30b。获得6-氯-N4-[(4-氯-3-氟-苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-嘧啶-4,5-二胺(4.7g, 化合物30b), 为棕色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 361.

[0882] 步骤3: 6-氯-9-[(4-氯-3-氟-苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮的制备

**30c**

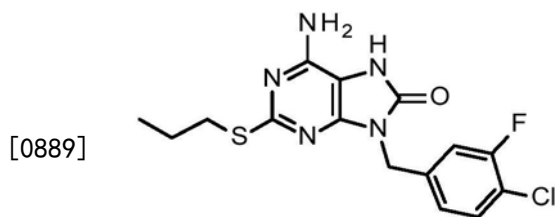
[0884] 类似于实施例15,步骤3,通过使用6-氯-N-4-[(4-氯-3-氟-苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-嘧啶-4,5-二胺(化合物30b)代替6-氯-N-4-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-嘧啶-4,5-二胺(化合物15b)制备化合物30c。获得6-氯-9-[(4-氯-3-氟-苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(3.8g,化合物30c),为灰色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:387.

[0885] 步骤4:9-[(4-氯-3-氟苯基)甲基]-6-[(4-甲氧基苯基)甲基氨基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮的制备

**30d**

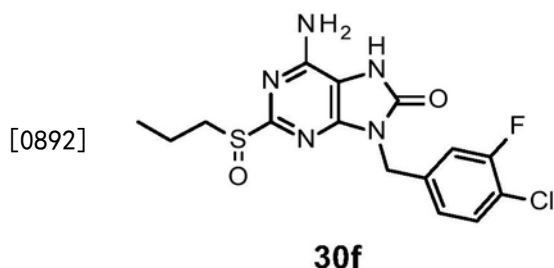
[0887] 类似于实施例15,步骤4,通过使用6-氯-9-[(4-氯-3-氟-苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物30c)代替6-氯-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物15c)制备化合物30d。获得9-[(4-氯-3-氟-苯基)甲基]-6-[(4-甲氧基苯基)甲基氨基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(2.3g,化合物30d),为浅黄色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:488.

[0888] 步骤5:6-氨基-9-[(4-氯-3-氟-苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮的制备

**30e**

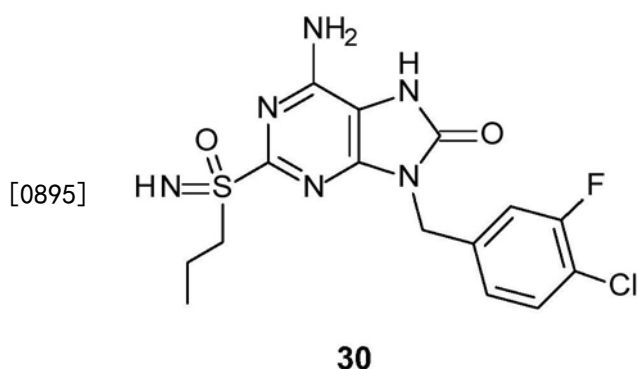
[0890] 类似于实施例15,步骤5,通过使用9-[(4-氯-3-氟-苯基)甲基]-6-[(4-甲氧基苯基)甲基氨基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物30d)代替9-[(2-氯苯基)甲基]-6-[(4-甲氧基苯基)甲基氨基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物15d)制备化合物30e。获得6-氨基-9-[(4-氯-3-氟-苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(1.4g,化合物30e),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:368.

[0891] 步骤6:6-氨基-2-丙基亚磺酰基-9-[(4-氯-3-氟-苯基)甲基]-7H-嘌呤-8-酮的制备



[0893] 类似于实施例15,步骤6,通过使用6-氨基-9-[(4-氯-3-氟-苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物30e)代替6-氨基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物15e)制备化合物30f。获得为白色固体的6-氨基-2-丙基亚磺酰基-9-[[4-氯-3-氟-苯基)甲基]-7H-嘌呤-8-酮(300mg,化合物30f) MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:384.

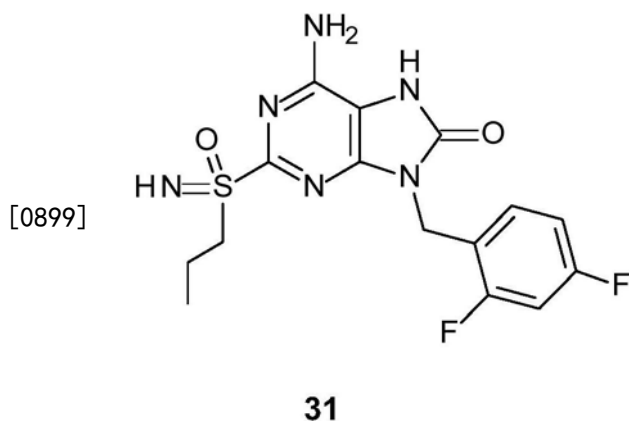
[0894] 步骤7:6-氨基-2-(丙基磺亚氨酰基)-9-[[4-氯-3-氟-苯基)甲基]甲基]-7H-嘌呤-8-酮的制备



[0896] 类似于实施例15,步骤7,通过使用6-氨基-9-[(4-氯-3-氟-苯基)甲基]2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-8-酮(化合物30f)代替6-氨基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-8-酮(实施例30)制备标题化合物。获得6-氨基-2-(丙基磺亚氨酰基)-9-[[4-氯-3-氟-苯基)甲基]-7H-嘌呤-8-酮(63mg,实施例30),为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm:10.67 (br. s., 1H), 7.45-7.34 (m, 1H), 7.31-7.22 (m, 1H), 7.09-7.03 (m, 1H), 7.00 (br. s., 2H), 4.99 (s, 2H), 3.98 (s, 1H), 3.31-3.26 (m, 2H), 1.72-1.50 (m, 2H), 0.91 (t, J=8.0Hz, 3H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:399.

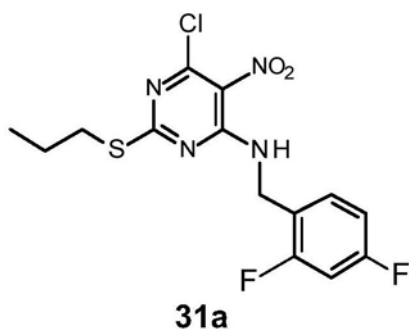
[0897] 实施例31

[0898] 6-氨基-9-[(2,4-二氟苯基)甲基]-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮



[0900] 步骤1:6-氯-N-[(2,4-二氟苯基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫烷基-嘧啶-4-胺的制备

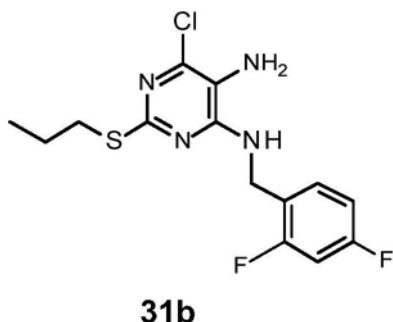
[0901]



[0902] 类似于实施例15,步骤1,通过使用(2,4-二氟苯基)甲基胺代替(2-氯苯基)甲基胺制备化合物31a。获得6-氯-N-[(2,4-二氟苯基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫烷基-嘧啶-4-胺(5.0g,化合物31a),为黄色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:375.

[0903] 步骤2:6-氯-N4-[(2,4-二氟苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-嘧啶-4,5-二胺的制备

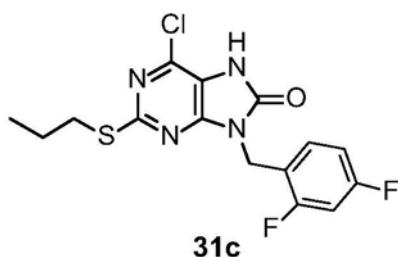
[0904]



[0905] 类似于实施例15,步骤2,通过使用6-氯-N-[(2,4-二氟苯基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫烷基-嘧啶-4-胺(化合物31a)代替6-氯-N-[(2-氯苯基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫烷基-嘧啶-4-胺(化合物15a)制备化合物31b。获得6-氯-N4-[(2,4-二氟苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-嘧啶-4,5-二胺(4.0g,化合物31b),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:345.

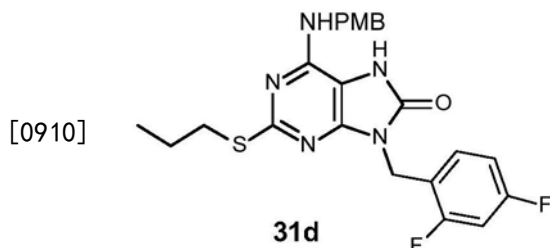
[0906] 步骤3:6-氯-9-[(2,4-二氟苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮的制备

[0907]



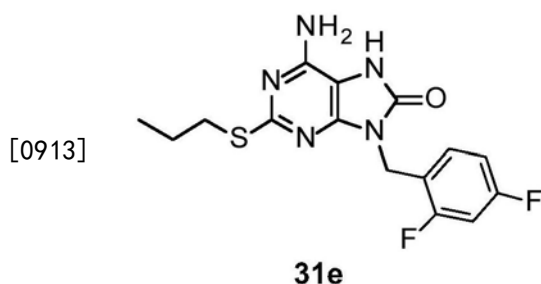
[0908] 类似于实施例15,步骤3,通过使用6-氯-N4-[(2,4-二氟苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-嘧啶-4,5-二胺(化合物31b)代替6-氯-N4-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-嘧啶-4,5-二胺(化合物15b)制备化合物31c。获得6-氯-9-[(2,4-二氟苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(4.0g,化合物31c),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:371.

[0909] 步骤4:9-[(2,4-二氟苯基)甲基]-6-[(4-甲氧基苯基)甲基氨基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮的制备



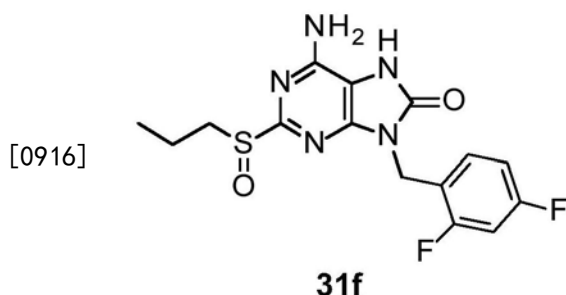
[0911] 类似于实施例15,步骤4,通过使用6-氯-9-[(2,4-二氟苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物31c)代替6-氯-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物15c)制备化合物31d。获得9-[(2,4-二氟苯基)甲基]-6-[(4-甲氧基苯基)甲基氨基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(2.9g,化合物31d),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 472.

[0912] 步骤5:6-氨基-9-[(2,4-二氟苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮的制备



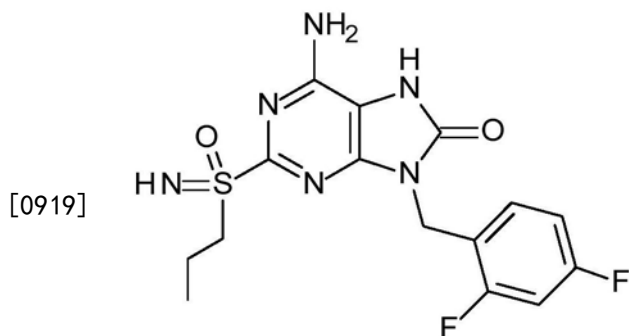
[0914] 类似于实施例15,步骤5,通过使用9-[(2,4-二氟苯基)甲基]-6-[(4-甲氧基苯基)甲基氨基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物31d)代替9-[(2-氯苯基)甲基]-6-[(4-甲氧基苯基)甲基氨基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物15d)制备化合物31e。获得6-氨基-9-[(2,4-二氟苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(1.4g,化合物31e),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 352.

[0915] 步骤6:6-氨基-2-丙基亚磺酰基-9-[(2,4-二氟苯基)甲基]-7H-嘌呤-8-酮的制备



[0917] 类似于实施例15,步骤6,通过使用6-氨基-9-[(2,4-二氟苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物31e)代替6-氨基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物15e)制备化合物31f。获得6-氨基-2-丙基亚磺酰基-9-[(2,4-二氟苯基)甲基]-7H-嘌呤-8-酮(290mg,化合物31f),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 368.

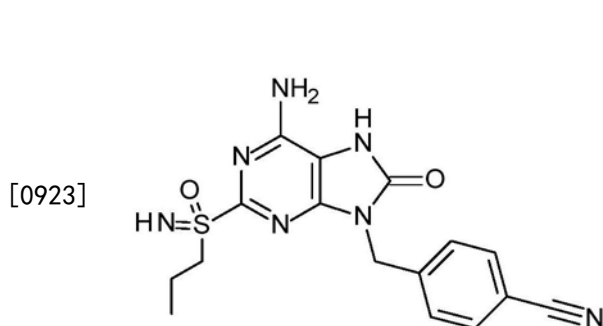
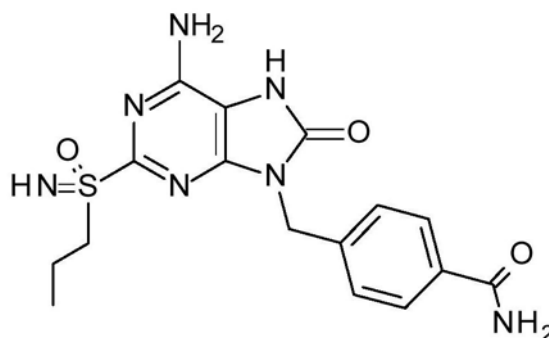
[0918] 步骤7:6-氨基-2-(丙基磺亚氨酰基)-9-[(2,4-二氟苯基)甲基]-7H-嘌呤-8-酮的制备

**31**

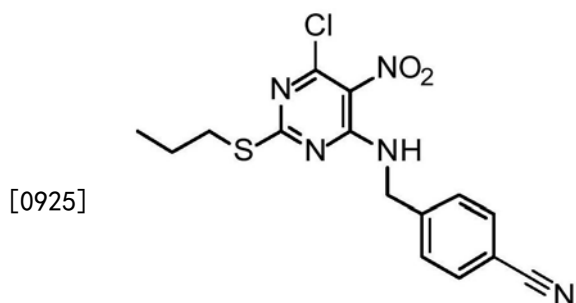
[0920] 类似于实施例15,步骤7,通过使用6-氨基-9-[(2,4-二氟苯基)甲基]-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-8-酮(化合物31f)代替6-氨基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-8-酮(化合物15f)制备标题化合物。获得6-氨基-2-(丙基磺亚氨酰基)-9-[[(2,4-二氟苯基)甲基]-7H-嘌呤-8-酮(33mg,化合物31),为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 10.68 (br. s., 1H), 7.56 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.40 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.24-7.14 (m, 1H), 7.01 (br. s., 2H), 4.98 (s, 2H), 4.05 (s, 1H), 3.32-3.24 (m, 2H), 1.71-1.52 (m, 2H), 0.90 (t, J=8.0Hz, 3H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 383.

[0921] 实施例32&实施例33

[0922] 4-[[6-氨基-8-氧代-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-9-基]甲基]苄腈(化合物32)和4-[[6-氨基-8-氧代-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-9-基]甲基]苯甲酰胺(化合物33)

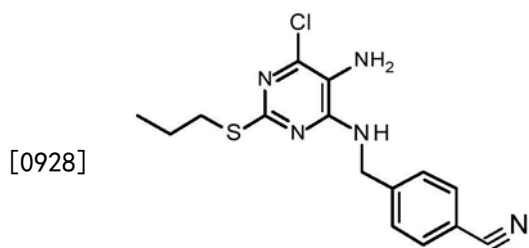
**32****33**

[0924] 步骤1: 4-[[(6-氯-5-硝基-2-丙基硫烷基-嘧啶-4-基)氨基]甲基]苄腈的制备

**32a**

[0926] 类似于实施例15,步骤1,通过使用4-(氨基甲基)苄腈代替(2-氯苯基)甲基胺制备化合物32a。获得4-[[(6-氯-5-硝基-2-丙基硫烷基-嘧啶-4-基)氨基]甲基]苄腈(5.5g,化合物32a),为黄色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 364.

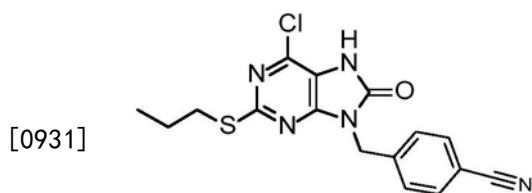
[0927] 步骤2: 4-[[(5-氨基-6-氯-2-丙基硫烷基-嘧啶-4-基) 氨基] 甲基] 苄腈的制备



32b

[0929] 类似于实施例15, 步骤2, 通过使用4-[[(6-氯-5-硝基-2-丙基硫烷基-嘧啶-4-基) 氨基] 甲基] 苄腈 (化合物32a) 代替6-氯-N-[(2-氯苯基) 甲基]-5-硝基-2-丙基硫烷基-嘧啶-4-胺 (化合物15a) 制备化合物32b。获得4-[[(5-氨基-6-氯-2-丙基硫烷基-嘧啶-4-基) 氨基] 甲基] 苄腈 (2.7g, 化合物32b), 为棕色油状物。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 334.

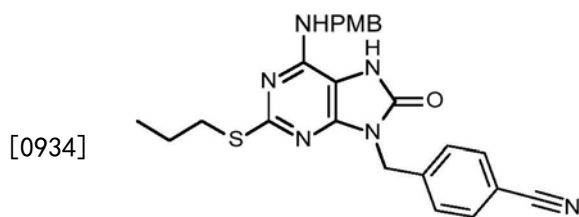
[0930] 步骤3: 4-[(6-氯-8-氧代-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-9-基) 甲基] 苄腈的制备



32c

[0932] 类似于实施例15, 步骤3, 通过使用4-[[(5-氨基-6-氯-2-丙基硫烷基-嘧啶-4-基) 氨基] 甲基] 苄腈 (2.7g, 化合物32b) 代替6-氯-N4-[(2-氯苯基) 甲基]-2-丙基硫烷基-嘧啶-4,5-二胺 (化合物15b) 制备化合物32c。获得4-[(6-氯-8-氧代-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-9-基) 甲基] 苄腈 (2.5g, 化合物32c), 为浅黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm: 10.14 (br.s., 1H), 7.82 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.51 (d, J=8.0Hz, 2H), 5.06 (s, 2H), 3.01 (t, J=8.0Hz, 2H), 1.68-1.53 (m, 2H), 0.91 (t, J=8.0Hz, 3H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 360.

[0933] 步骤4: 4-[[6-[(4-甲氧基苯基) 甲基氨基]-8-氧代-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-9-基] 甲基] 苄腈的制备

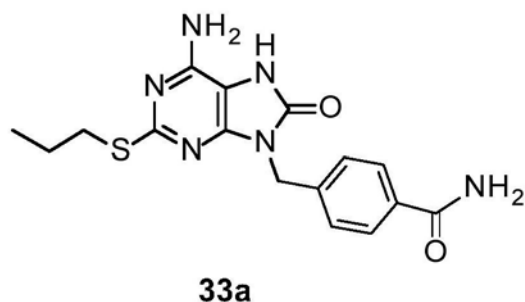
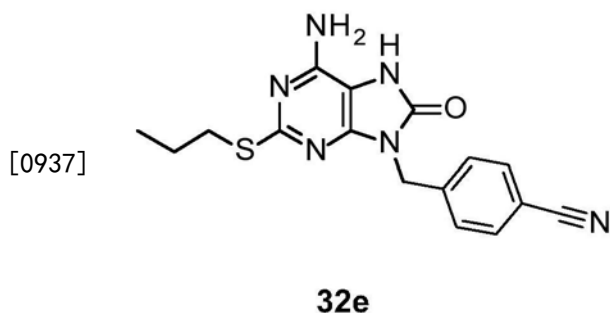


32d

[0935] 类似于实施例15, 步骤4, 通过使用4-[(6-氯-8-氧代-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-9-基) 甲基] 苄腈 (化合物32c) 代替6-氯-9-[(2-氯苯基) 甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮 (化合物15c) 制备化合物32d。获得4-[[6-[(4-甲氧基苯基) 甲基氨基]-8-氧代-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-9-基] 甲基] 苄腈 (3.0g, 化合物32d), 为浅红色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 461.

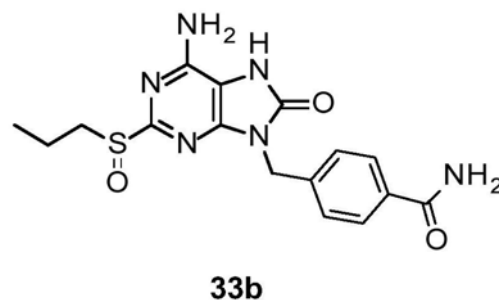
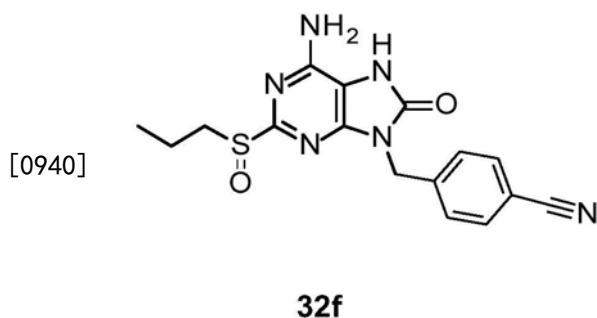
[0936] 步骤5: 4-[(6-氨基-8-氧代-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-9-基) 甲基] 苄腈 (化合物

32e) 和 4-[(6-氨基-8-氧代-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-9-基) 甲基] 苄甲酰胺 (化合物 33a) 的制备



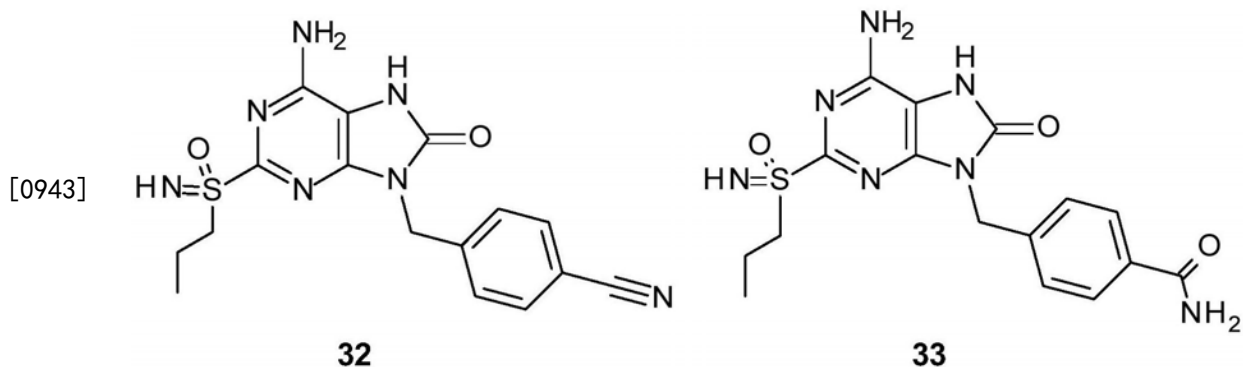
[0938] 类似于实施例 15, 步骤 5, 通过使用 4-[[6-[(4-甲氧基苯基) 甲基氨基]-8-氧代-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-9-基] 甲基] 苄腈 (化合物 32d) 代替 9-[(2-氯苯基) 甲基]-6-[(4-甲氧基苯基) 甲基氨基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮 (化合物 15d) 制备化合物 32e、33a。获得为混合物的 4-[(6-氨基-8-氧代-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-9-基) 甲基] 苄腈 (化合物 32e) 和 4-[(6-氨基-8-氧代-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-9-基) 甲基] 苄甲酰胺 (化合物 33a) (1.5g)。

[0939] 步骤 6: 4-[(6-氨基-8-氧代-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-9-基) 甲基] 苄腈 (化合物 32f) 和 4-[(6-氨基-8-氧代-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-9-基) 甲基] 苄甲酰胺 (化合物 33b) 的制备



[0941] 类似于实施例 15, 步骤 6, 通过使用 4-[(6-氨基-8-氧代-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-9-基) 甲基] 苄腈 (化合物 32e) 和 4-[(6-氨基-8-氧代-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-9-基) 甲基] 苄甲酰胺 (化合物 33a) 的混合物代替 6-氨基-9-[(2-氯苯基) 甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮 (化合物 15e) 制备化合物 32f、33b。获得 4-[(6-氨基-8-氧代-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-9-基) 甲基] 苄腈 (化合物 32f) 和 4-[(6-氨基-8-氧代-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-9-基) 甲基] 苄甲酰胺 (250mg, 化合物 33b), 为白色固体混合物。

[0942] 步骤 7: 4-[[6-氨基-8-氧代-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-9-基] 甲基] 苄腈 (化合物 32) 和 4-[[6-氨基-8-氧代-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-9-基] 甲基] 苄甲酰胺 (化合物 33) 的制备



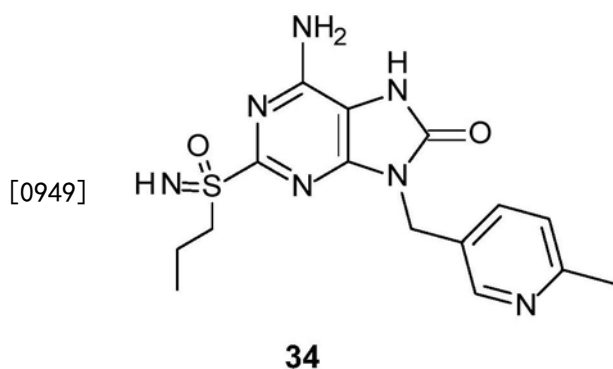
[0944] 类似于实施例15,步骤7,通过使用4-[(6-氨基-8-氧代-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-9-基)甲基]苄腈(化合物32f)和4-[(6-氨基-8-氧代-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-9-基)甲基]苯甲酰胺(化合物33b)的混合物代替6-氨基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-8-酮(化合物15f)制备标题化合物。将残留物通过制备性-HPLC纯化,得到4-[[6-氨基-8-氧代-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-9-基]甲基]苄腈(24.7mg,实施例32)和4-[[6-氨基-8-氧代-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-9-基]甲基]苯甲酰胺(18.8mg,实施例33)。

[0945] 实施例32: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7.82 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.50 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.04 (br. s., 2H), 5.06 (s, 2H), 4.02 (s, 1H), 3.29-3.26 (m, 2H), 1.66-1.54 (m, 2H), 0.89 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 3H)。MS obsd. (ESI^+) [$(\text{M}+\text{H})^+$]: 372.

[0946] 实施例33: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 10.73 (br. s., 1H), 7.94 (s, 1H), 7.82 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.38 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.02 (br. s., 2H), 5.01 (s, 2H), 4.03 (s, 1H), 3.31-3.27 (m, 2H), 1.68-1.56 (m, 2H), 0.90 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 3H)。MS obsd. (ESI^+) [$(\text{M}+\text{H})^+$]: 390.

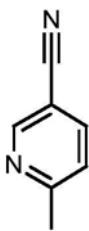
[0947] 实施例34

[0948] 6-氨基-9-[(6-甲基-3-吡啶基)甲基]-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮



[0950] 步骤1: 6-甲基吡啶-3-甲腈的制备

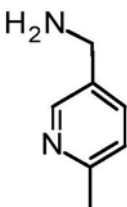
[0951]

**34a**

[0952] 向6-甲基吡啶-3-甲酸(17.0g, 125mmol)的甲苯(200mL)混悬液滴加加入三氯氧磷(84.24g, 708mmol)。加入后,将反应混合物在100℃搅拌12hrs。将混合物冷却至RT,在真空中除去溶剂。将残留物混悬在EtOAc(400mL)中,用sat. NaHCO₃(400mL)碱化,并用EtOAc(300mL)萃取两次。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残留物通过柱色谱在硅胶上用(PE/EtOAc, 10/1至5/1)洗脱纯化,得到6-甲基吡啶-3-甲腈(10.5g, 化合物34a),为浅黄色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 119.

[0953] 步骤2: (6-甲基-3-吡啶基)甲基胺的制备

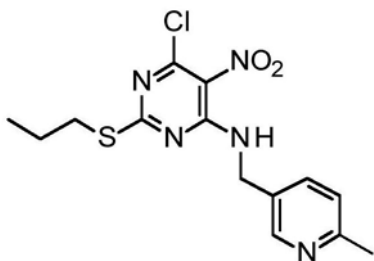
[0954]

**34b**

[0955] 在N₂气氛下,向6-甲基吡啶-3-甲腈(10.5g, 25.7mmol)的MeOH(80mL)和NH₃/MeOH(20mL, 7M)溶液中加入Raney-Ni(2.0g)。将混悬液在真空中脱气并再填充H₂。将混合物在40℃在H₂(50psi)气氛下搅拌12hrs。将反应混合物过滤,并将滤液在真空中浓缩,得到(6-甲基-3-吡啶基)甲基胺(9.5g, 化合物34b),为浅色的油状物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm: 8.36(s, 1H), 7.62(d, J=8.0Hz, 1H), 7.18(d, J=8.0Hz, 1H), 3.69(s, 2H), 2.42(s, 3H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 123.

[0956] 步骤3: 6-氯-N-[(6-甲基-3-吡啶基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫烷基-嘧啶-4-胺的制备

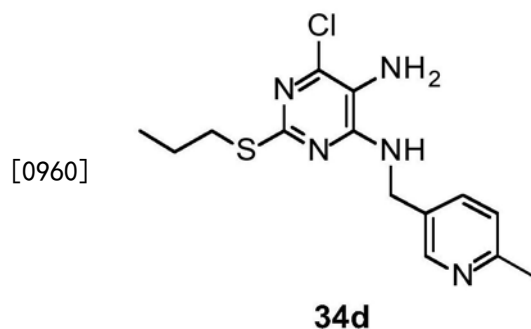
[0957]

**34c**

[0958] 类似于实施例15,步骤1,通过使用(6-甲基-3-吡啶基)甲基胺(化合物34b)代替(2-氯苯基)甲基胺制备化合物34c。获得6-氯-N-[(6-甲基-3-吡啶基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫烷基-嘧啶-4-胺(15.5mg, 化合物34c),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 354.

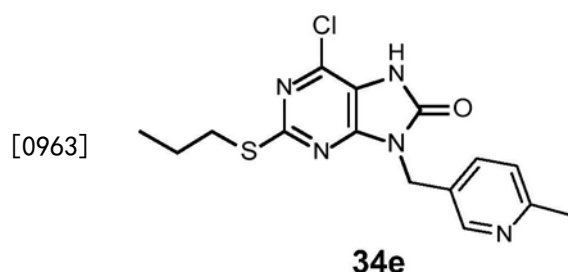
[0959] 步骤4: 6-氯-N-4-[(6-甲基-3-吡啶基)甲基]-2-丙基硫烷基-嘧啶-4,5-二胺的制

备



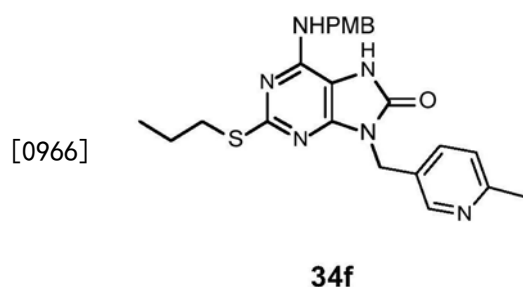
[0961] 类似于实施例15,步骤2,通过使用6-氯-N-[(6-甲基-3-吡啶基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫烷基-嘧啶-4-胺(化合物34c)代替6-氯-N-[(2-氯苯基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫烷基-嘧啶-4-胺(化合物15a)制备化合物34d。获得6-氯-N-4-[(6-甲基-3-吡啶基)甲基]-2-丙基硫烷基-嘧啶-4,5-二胺(10.9g,化合物34d),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 324.

[0962] 步骤5:6-氯-9-[(6-甲基-3-吡啶基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮的制备



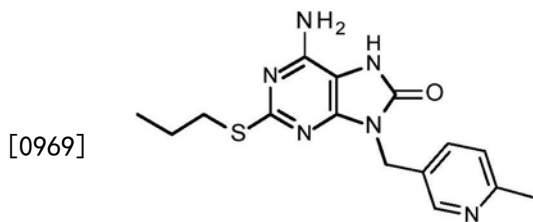
[0964] 类似于实施例15,步骤3,通过使用6-氯-N-4-[(6-甲基-3-吡啶基)甲基]-2-丙基硫烷基-嘧啶-4,5-二胺(化合物34d)代替6-氯-N-4-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-嘧啶-4,5-二胺(化合物15b)制备化合物34e。获得6-氯-9-[(6-甲基-3-吡啶基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(12.0g,化合物34e),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 350.

[0965] 步骤6:6-[(4-甲氧基苯基)甲基氨基]-9-[(6-甲基-3-吡啶基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮的制备



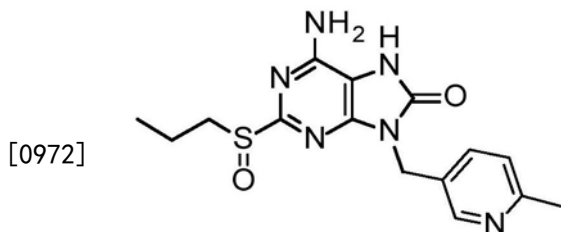
[0967] 类似于实施例15,步骤4,通过使用6-氯-9-[(6-甲基-3-吡啶基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物34e)代替6-氯-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物15c)制备化合物34f。获得6-[(4-甲氧基苯基)甲基氨基]-9-[(6-甲基-3-吡啶基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(15.0g,化合物34f),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 451.

[0968] 步骤7:6-氨基-9-[(6-甲基-3-吡啶基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮的制备

**34g**

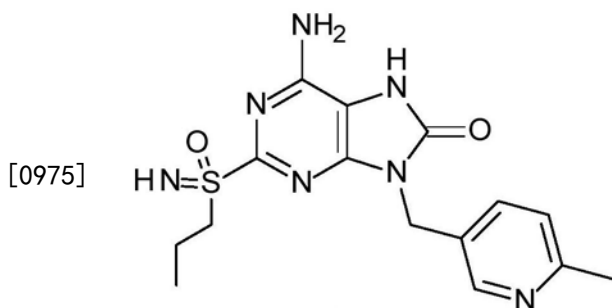
[0970] 类似于实施例15,步骤5,通过使用6-[(4-甲氧基苯基)甲基氨基]-9-[(6-甲基-3-吡啶基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物34f)代替9-[(2-氯苯基)甲基]-6-[(4-甲氧基苯基)甲基氨基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物15d)制备化合物34g。获得6-氨基-9-[(6-甲基-3-吡啶基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(7.9g,化合物34g),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:331.

[0971] 步骤8:6-氨基-9-[(6-甲基-3-吡啶基)甲基]-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-8-酮的制备

**34h**

[0973] 类似于实施例15,步骤6,通过使用6-氨基-9-[(6-甲基-3-吡啶基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物34g)代替6-氨基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物15e)制备化合物34h。获得6-氨基-9-[(6-甲基-3-吡啶基)甲基]-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-8-酮(300mg,化合物34h),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:347.

[0974] 步骤9:6-氨基-9-[(6-甲基-3-吡啶基)甲基]-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮的制备

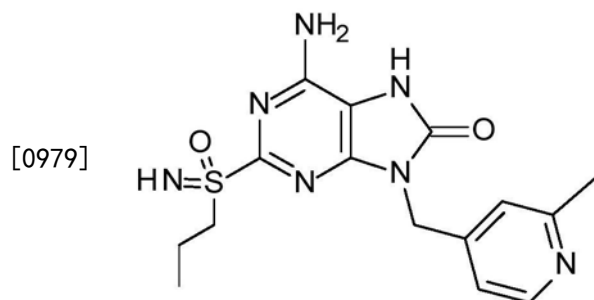
**34**

[0976] 类似于实施例15,步骤7,通过使用6-氨基-9-[(6-甲基-3-吡啶基)甲基]-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-8-酮(化合物34h)代替6-氨基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-8-酮(化合物15f)制备标题化合物。获得6-氨基-9-[(6-甲基-3-吡啶基)甲基]-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮(13mg,实施例34),为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm:8.47 (s, 1H), 7.63 (dd, J=8.0Hz, 2.0Hz, 1H), 7.21 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.07 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.06 (s, 1H), 3.32-3.29 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.71-1.57 (m, 2H), 0.92 (t, J=

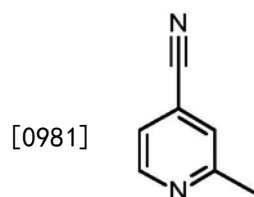
7.4Hz, 3H) MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 363.

[0977] 实施例35

[0978] 6-氨基-9-[(2-甲基-4-吡啶基)甲基]-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮



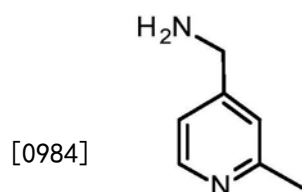
[0980] 步骤1: 2-甲基吡啶-4-甲腈的制备



35a

[0982] 在N₂气氛下将2-氯吡啶-4-甲腈(30.0g, 216.0mmol)、AlMe₃(11mL, 220mmol, 2M在甲苯中)和Pd(PPh₃)₄(2.3g, 2.0mmol)的二氧六环(400mL)混合物加热至130℃反应10hrs。将混合物冷却至RT, 然后倒入冰水(1000mL)中, 用EtOAc萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并在真空中浓缩。将残留物通过柱色谱用PE/EtOAc(2/1)洗脱纯化, 得到2-甲基吡啶-4-甲腈(化合物35a), 为黄色晶体(5.2g)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm: 8.68(d, J=5.0Hz, 1H), 7.39(s, 1H), 7.33(d, J=5.0Hz, 1H), 2.63(s, 3H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 119.

[0983] 步骤2: (2-甲基-4-吡啶基)甲胺的制备

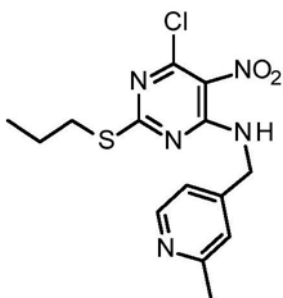


35b

[0985] 在N₂气氛下向2-甲基吡啶-4-甲腈(1.6g, 13mmol, 化合物35a)的MeOH(30mL)和NH₃/MeOH(20mL, 7M)溶液中加入Raney-Ni(2.0g)。将混悬液在真空中脱气, 并用H₂冲洗两次。将混合物在H₂(50psi)气氛下在40℃搅拌12hrs。然后将反应混合物过滤, 并将滤液在真空中浓缩, 得到(2-甲基-4-吡啶基)甲胺((1.6g, 化合物35b), 为棕色油状物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8.41(J=5.0Hz, 1H), 7.12-7.04(m, 2H), 3.86(s, 2H), 2.54(s, 3H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 123.

[0986] 步骤3: 6-氯-N-[(2-甲基-4-吡啶基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫烷基-嘧啶-4-胺的制备

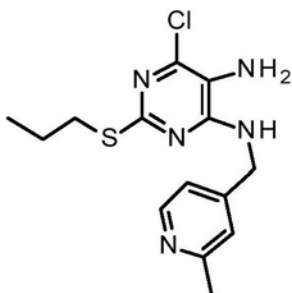
[0987]

**35c**

[0988] 类似于实施例15,步骤1,通过使用(2-甲基-4-吡啶基)甲基胺(化合物35b)代替(2-氯苯基)甲胺制备化合物35c。获得6-氯-N-[(2-甲基-4-吡啶基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫烷基-嘧啶-4-胺(4.3g,化合物35c),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 354.

[0989] 步骤4: 6-氯-N-4-[(2-甲基-4-吡啶基)甲基]-2-丙基硫烷基-嘧啶-4,5-二胺的制备

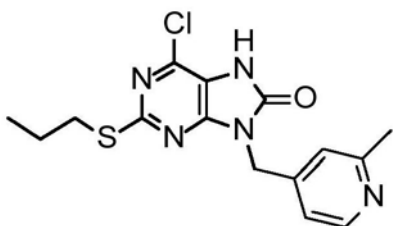
[0990]

**35d**

[0991] 类似于实施例15,步骤2,通过使用6-氯-N-[(2-甲基-4-吡啶基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫烷基-嘧啶-4-胺(化合物35c)代替6-氯-N-[(2-氯苯基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫烷基-嘧啶-4-胺(化合物15a)制备化合物35d。获得6-氯-N-4-[(2-甲基-4-吡啶基)甲基]-2-丙基硫烷基-嘧啶-4,5-二胺(2.0g,化合物35d),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 324.

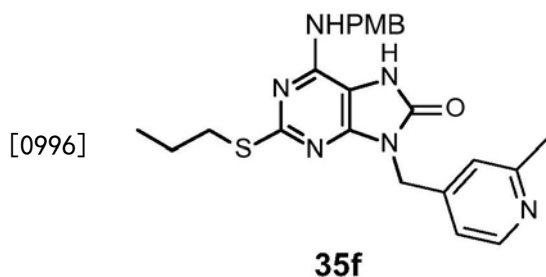
[0992] 步骤5: 6-氯-9-[(2-甲基-4-吡啶基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮的制备

[0993]

**35e**

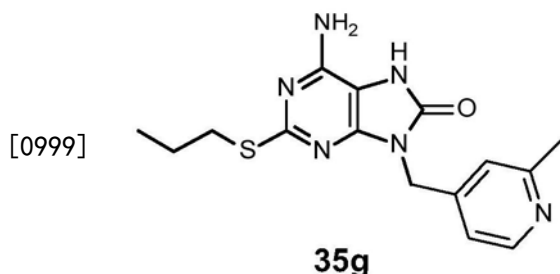
[0994] 类似于实施例15,步骤3,通过使用6-氯-N-4-[(2-甲基-4-吡啶基)甲基]-2-丙基硫烷基-嘧啶-4,5-二胺(化合物35d)代替6-氯-N-4-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-嘧啶-4,5-二胺(化合物15b)制备化合物35e。获得6-氯-9-[(2-甲基-4-吡啶基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(2.5g,化合物35e),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 350.

[0995] 步骤6: 6-[(4-甲氧基苯基)甲基氨基]-9-[(2-甲基-4-吡啶基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮的制备



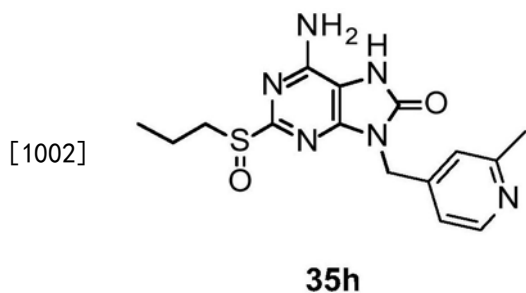
[0997] 类似于实施例15,步骤4,通过使用6-氯-9-[(2-甲基-4-吡啶基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物35e)代替6-氯-9-[(2-甲基-4-吡啶基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物15c)制备化合物35f。获得6-[(4-甲氧基苯基)甲基氨基]-9-[(2-甲基-4-吡啶基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(3.3g,化合物35f),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:450.

[0998] 步骤7:6-氨基-9-[(2-甲基-4-吡啶基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮的制备



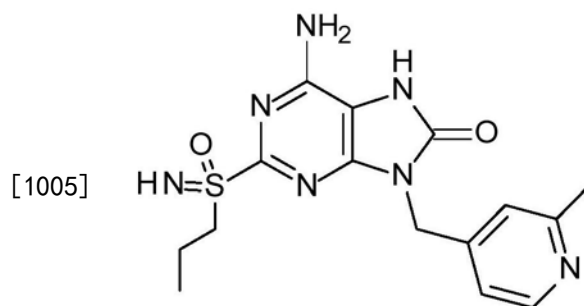
[1000] 类似于实施例15,步骤5,通过使用6-[(4-甲氧基苯基)甲基氨基]-9-[(2-甲基-4-吡啶基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物35f)代替9-[(2-氯苯基)甲基]-6-[(4-甲氧基苯基)甲基氨基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物15d)制备化合物35g。获得6-氨基-9-[(2-甲基-4-吡啶基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物35g),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:331.

[1001] 步骤8:6-氨基-9-[(2-甲基-4-吡啶基)甲基]-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-8-酮的制备



[1003] 类似于实施例15,步骤6,通过使用6-氨基-9-[(2-甲基-4-吡啶基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物35g)代替6-氨基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物15e)制备化合物35h。获得6-氨基-9-[(2-甲基-4-吡啶基)甲基]-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-8-酮(180mg,化合物35h),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:347.

[1004] 步骤9:6-氨基-9-[(2-甲基-4-吡啶基)甲基]-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮的制备

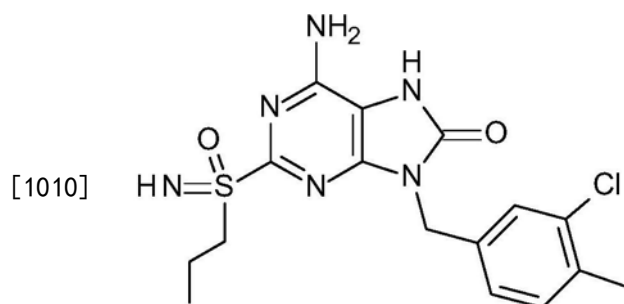
**35**

[1006] 类似于实施例15,步骤7,通过使用6-氨基-9-[(2-甲基-4-吡啶基)甲基]-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-8-酮(化合物35h)代替6-氨基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-8-酮(化合物15f)制备标题化合物。获得6-氨基-2-(丙基磺亚氨酰基)-9-[(2,4-二氟苯基)甲基]-7H-嘌呤-8-酮(21mg,

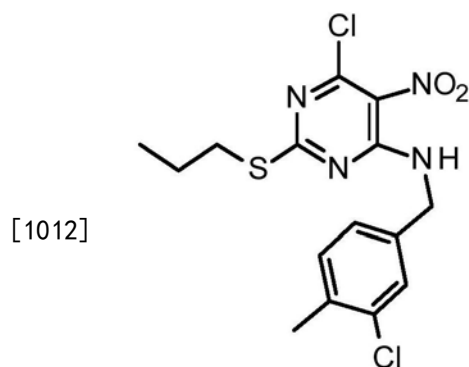
[1007] 实施例35),为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm: 10.68 (br. s., 1H), 7.56 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.40 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.24-7.14 (m, 1H), 7.01 (br. s., 2H), 4.98 (s, 2H), 4.05 (s, 1H), 3.32-3.24 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.71-1.52 (m, 2H), 0.90 (t, J=8.0Hz, 3H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 362.

[1008] 实施例36

[1009] 6-氨基-9-[(3-氯-4-甲基-苯基)甲基]-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮

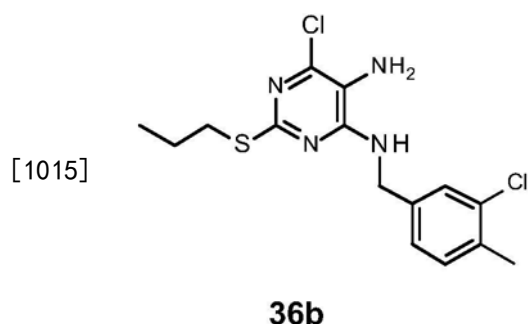
**36**

[1011] 步骤1: 6-氯-N-[(2,4-二氟苯基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫烷基-嘧啶-4-胺的制备

**36a**

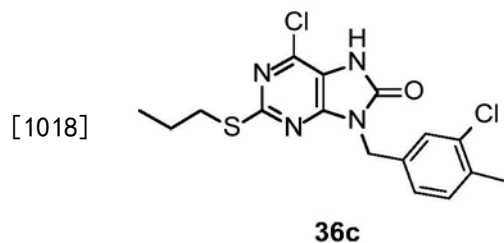
[1013] 类似于实施例15,步骤1,通过使用(3-氯-4-甲基-苯基)甲基胺代替(2-氯苯基)甲基胺制备化合物36a。获得6-氯-N-[(3-氯-4-甲基-苯基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫烷基-嘧啶-4-胺(5.0g, 化合物36a),为黄色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 387.

[1014] 步骤2:6-氯-N4-[(3-氯-4-甲基-苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-嘧啶-4,5-二胺的制备



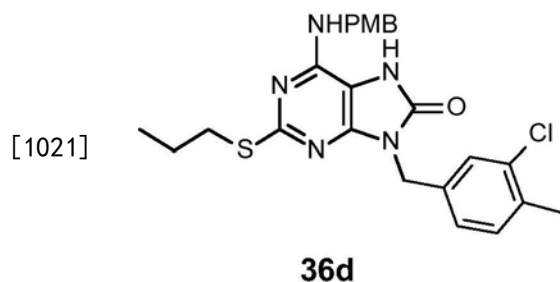
[1016] 类似于实施例15,步骤2,通过使用6-氯-N-[(3-氯-4-甲基-苯基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫烷基-嘧啶-4-胺(化合物36a)代替6-氯-N-[(2-氯苯基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫烷基-嘧啶-4-胺(化合物15a)制备化合物36b。获得6-氯-N4-[(3-氯-4-甲基-苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-嘧啶-4,5-二胺(4.0g,化合物36b),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 357.

[1017] 步骤3:6-氯-9-[(3-氯-4-甲基-苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮的制备



[1019] 类似于实施例15,步骤3,通过使用6-氯-N4-[(3-氯-4-甲基-苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-嘧啶-4,5-二胺(化合物36b)代替6-氯-N4-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-嘧啶-4,5-二胺(化合物15b)制备化合物36c。获得6-氯-9-[(3-氯-4-甲基-苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物36c),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 383.

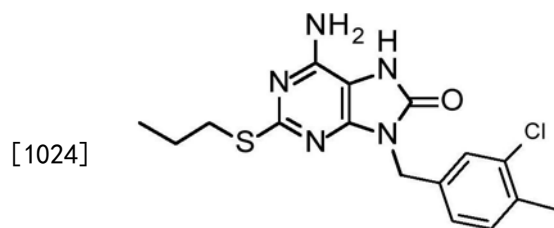
[1020] 步骤4:9-[(3-氯-4-甲基-苯基)甲基]-6-[(4-甲氧基苯基)甲基氨基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮的制备



[1022] 类似于实施例15,步骤4,通过使用6-氯-9-[(3-氯-4-甲基-苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物36c)代替6-氯-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物15c)制备化合物36d。获得9-[(3-氯-4-甲基-苯基)甲基]-6-[(4-甲氧基苯基)甲基氨基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(4.0g,化合物36d),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 484.

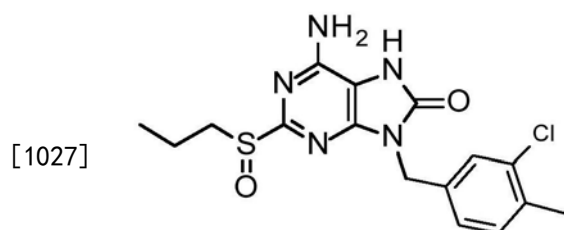
[1023] 步骤5:6-氨基-9-[(3-氯-4-甲基-苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮的制

备

**36e**

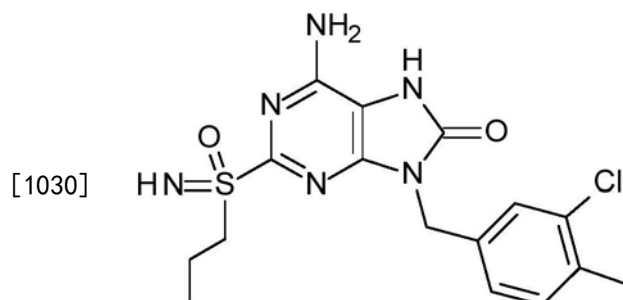
[1025] 类似于实施例15,步骤5,通过使用9-[(3-氯-4-甲基-苯基)甲基]-6-[(4-甲氧基苯基)甲基氨基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物36d)代替9-[(2-氯苯基)甲基]-6-[(4-甲氧基苯基)甲基氨基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮制备化合物36e。获得6-氨基-9-[(3-氯-4-甲基-苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(230mg,化合物36e),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [M+H]⁺: 364.

[1026] 步骤6:6-氨基-9-[(3-氯-4-甲基-苯基)甲基]-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-8-酮的制备

**36f**

[1028] 类似于实施例15,步骤6,通过使用6-氨基-9-[(3-氯-4-甲基-苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物36e)代替6-氨基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物15e)制备化合物36f。获得6-氨基-9-[(3-氯-4-甲基-苯基)甲基]-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-8-酮(155mg,化合物36f),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [M+H]⁺: 380.

[1029] 步骤7:6-氨基-9-[(3-氯-4-甲基-苯基)甲基]-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮的制备

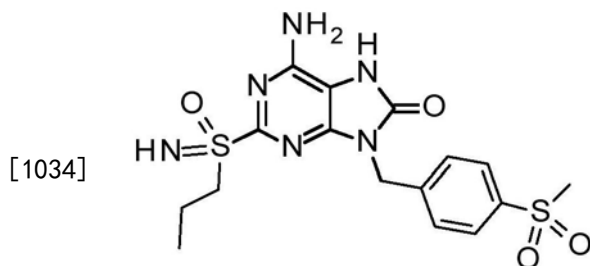
**36**

[1031] 类似于实施例15,步骤7,通过使用6-氨基-9-[(3-氯-4-甲基-苯基)甲基]-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-8-酮(155mg,化合物36f)代替6-氨基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-8-酮(化合物15f)制备标题化合物。获得6-氨基-9-[(3-氯-4-甲基-苯基)

甲基]-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮(34mg, 实施例36), 为灰色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm: 7.39 (s, 1H), 7.31 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.20 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.03 (br. s., 2H), 4.93 (s, 2H), 4.02 (s, 1H), 3.30-3.27 (m, 2H), 1.72-1.54 (m, 2H), 0.91 (t, J=8.0Hz, 3H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 395.

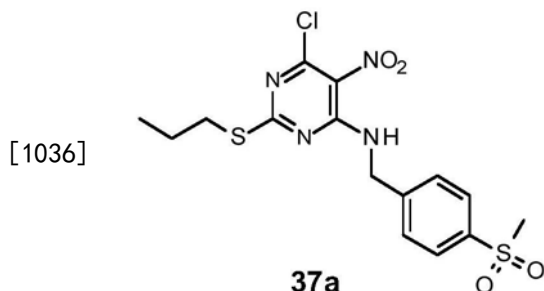
[1032] 实施例37

[1033] 6-氨基-9-[(4-甲基磺酰基苯基) 甲基]-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮



37

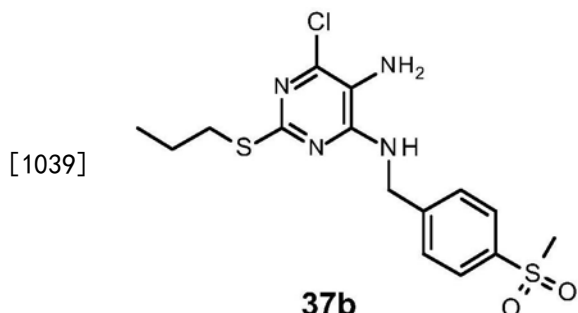
[1035] 步骤1: 6-氯-N-[(4-甲基磺酰基苯基) 甲基]-5-硝基-2-丙基硫烷基-嘧啶-4-胺的制备



37a

[1037] 类似于实施例15, 步骤1, 通过使用 (4-甲基磺酰基苯基) 甲基胺代替 (2-氯苯基) 甲基胺制备化合物37a。获得6-氯-N-[(4-甲基磺酰基苯基) 甲基]-5-硝基-2-丙基硫烷基-嘧啶-4-胺 (3.6g, 化合物37a), 为黄色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 417.

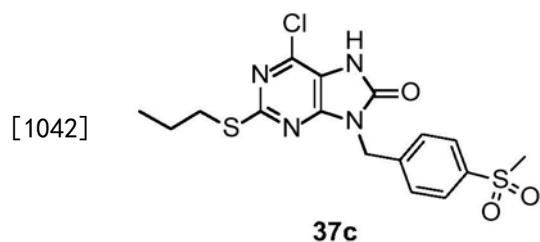
[1038] 步骤2: 6-氯-N4-[(4-甲基磺酰基苯基) 甲基]-2-丙基硫烷基-嘧啶-4,5-二胺的制备



37b

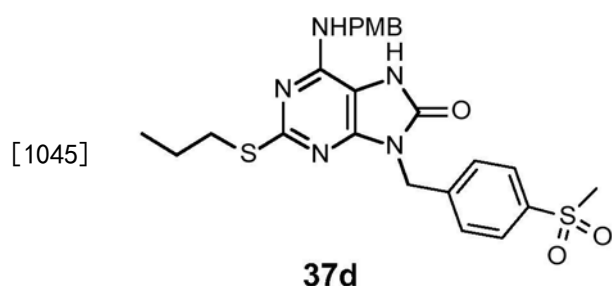
[1040] 类似于实施例15, 步骤2, 通过使用6-氯-N-[(4-甲基磺酰基苯基) 甲基]-5-硝基-2-丙基硫烷基-嘧啶-4-胺 (化合物37a) 代替6-氯-N-[(2-氯苯基) 甲基]-5-硝基-2-丙基硫烷基-嘧啶-4-胺 (化合物15a) 制备化合物37b。获得6-氯-N4-[(4-甲基磺酰基苯基) 甲基]-2-丙基硫烷基-嘧啶-4,5-二胺 (3.2g, 化合物37b), 为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 387.

[1041] 步骤3:6-氯-9-[(4-甲基磺酰基苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮的制备



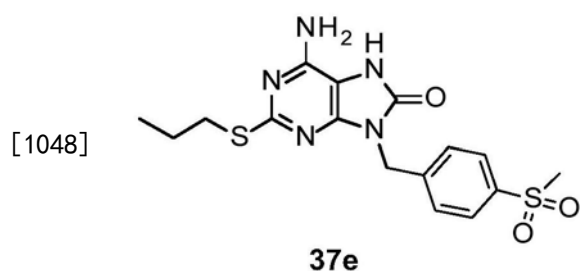
[1043] 类似于实施例15,步骤3,通过使用6-氯-N4-[(4-甲基磺酰基苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-嘧啶-4,5-二胺(化合物37b)代替6-氯-N4-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-嘧啶-4,5-二胺(化合物15b)制备化合物37c。获得6-氯-9-[(4-甲基磺酰基苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(2.0g,化合物37c),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:413.

[1044] 步骤4:6-[(4-甲氧基苯基)甲基氨基]-9-[(4-甲基磺酰基苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮的制备



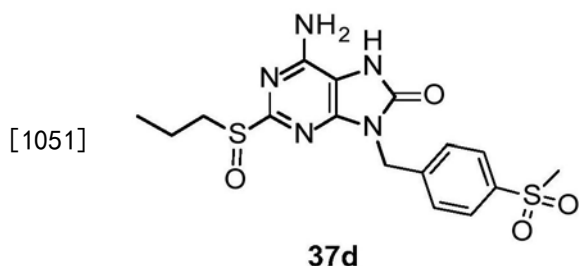
[1046] 类似于实施例15,步骤4,通过使用6-氯-9-[(4-甲基磺酰基苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物37c)代替6-氯-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物15c)制备化合物37d。获得6-[(4-甲氧基苯基)甲基氨基]-9-[(4-甲基磺酰基苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(2.2g,化合物37d),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:514.

[1047] 步骤5:6-氨基-9-[(4-甲基磺酰基苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮的制备



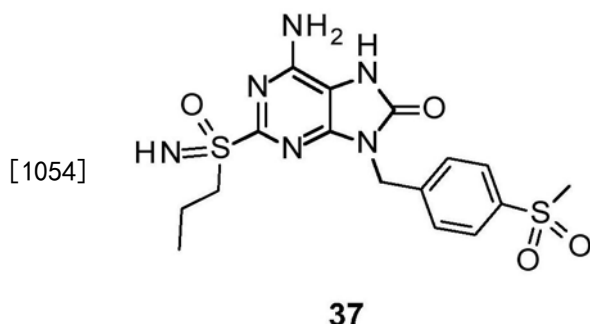
[1049] 类似于实施例15,步骤5,通过使用6-[(4-甲氧基苯基)甲基氨基]-9-[(4-甲基磺酰基苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物36d)代替9-[(2-氯苯基)甲基]-6-[(4-甲氧基苯基)甲基氨基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮制备化合物37e。获得6-氨基-9-[(4-甲基磺酰基苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(1.2g,化合物37e),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:394.

[1050] 步骤6:6-氨基-9-[(4-甲基磺酰基苯基)甲基]-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-8-酮的制备



[1052] 类似于实施例15,步骤6,通过使用6-氨基-9-[(4-甲基磺酰基苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物37e)代替6-氨基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物15e)制备化合物37d。获得6-氨基-9-[(4-甲基磺酰基苯基)甲基]-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-8-酮(200mg,化合物37f),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 410.

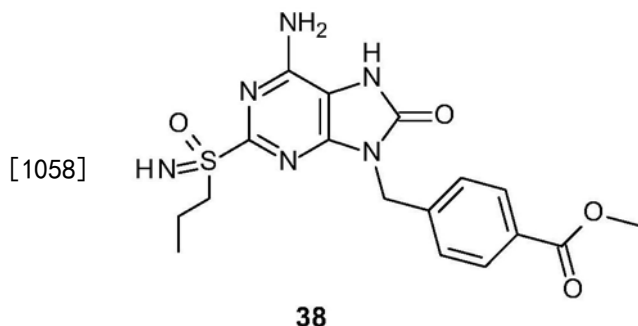
[1053] 步骤7:6-氨基-2-(丙基磺亚氨酰基)-9-[(2,4-二氟苯基)甲基]-7H-嘌呤-8-酮的制备



[1055] 类似于实施例15,步骤7,通过使用6-氨基-9-[(4-甲基磺酰基苯基)甲基]-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-8-酮(化合物37f)代替6-氨基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-8-酮(化合物15f)制备标题化合物。获得6-氨基-9-[(4-甲基磺酰基苯基)甲基]-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮(17mg,实施例37),为灰色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm: 7.89 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.57 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.11 (br. s., 2H), 5.08 (s, 2H), 4.07 (s, 1H), 3.34-3.28 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 1.65-1.57 (m, 2H), 0.89 (t, J=8.0Hz, 3H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 425.

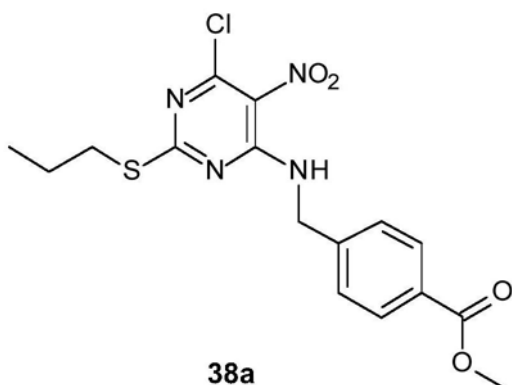
[1056] 实施例38

[1057] 4-[[6-氨基-8-氧代-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-9-基]甲基]苯甲酸甲酯



[1059] 步骤1:4-[[[6-氯-5-硝基-2-丙基硫烷基-嘧啶-4-基]氨基]甲基]苯甲酸甲酯的制备

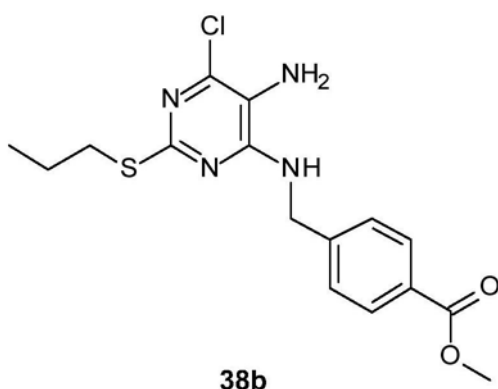
[1060]



[1061] 类似于实施例15,步骤1,通过使用4-(氨基甲基)苯甲酸甲酯代替(2-氯苯基)甲基胺制备化合物38a。获得4-[[[(6-氯-5-硝基-2-丙基硫烷基-嘧啶-4-基)氨基]甲基]苯甲酸甲酯(化合物38a),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:397.

[1062] 步骤2:4-[[[(6-氯-5-甲基-2-丙基硫烷基-嘧啶-4-基)氨基]甲基]苯甲酸甲酯的制备

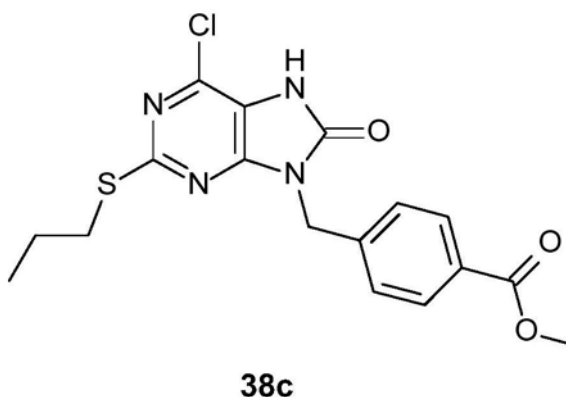
[1063]



[1064] 类似于实施例15,步骤2,通过使用4-[[[(6-氯-5-硝基-2-丙基硫烷基-嘧啶-4-基)氨基]甲基]苯甲酸甲酯(化合物38a)代替6-氯-N-[(2-氯苯基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫烷基-嘧啶-4-胺(化合物15a)制备化合物38b。获得4-[[[(6-氯-5-甲基-2-丙基硫烷基-嘧啶-4-基)氨基]甲基]苯甲酸甲酯(化合物38b),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:366.

[1065] 步骤3:4-[(6-氯-8-氧代-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-9-基)甲基]苯甲酸甲酯的制备

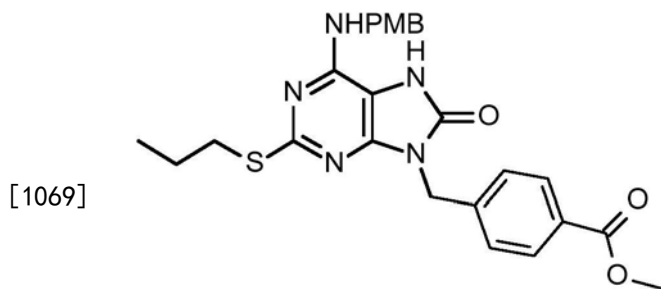
[1066]



[1067] 类似于实施例15,步骤3,通过使用4-[[[(6-氯-5-甲基-2-丙基硫烷基-嘧啶-4-基)氨基]甲基]苯甲酸甲酯(化合物38b)代替6-氯-N4-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-嘧啶-4,5-二胺(化合物15b)制备化合物38c。获得4-[(6-氯-8-氧代-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-

9-基) 甲基] 苯甲酸甲酯 (化合物38c), 为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 39.

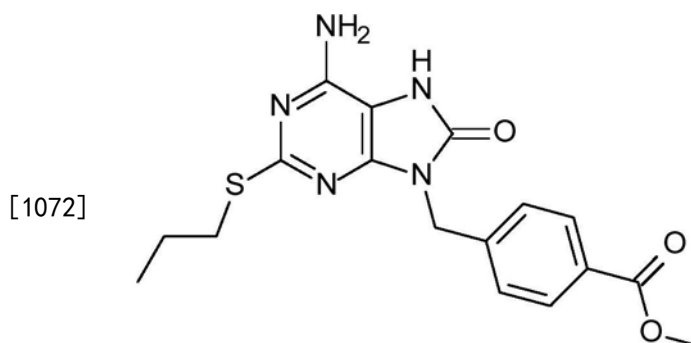
[1068] 步骤4: 4-[[6-[(4-甲氧基苯基) 甲基氨基]-8-氧代-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-9-基] 甲基] 苯甲酸甲酯的制备



38d

[1070] 类似于实施例15, 步骤4, 通过使用4-[(6-氯-8-氧代-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-9-基) 甲基] 苯甲酸甲酯 (化合物38c) 代替6-氯-9-[(2-氯苯基) 甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮 (化合物15c) 制备化合物38d. 获得4-[[6-[(4-甲氧基苯基) 甲基氨基]-8-氧代-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-9-基] 甲基] 苯甲酸甲酯 (化合物38d), 为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 494.

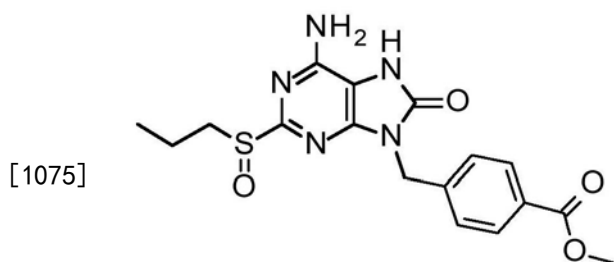
[1071] 步骤5: 4-[(6-氨基-8-氧代-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-9-基) 甲基] 苯甲酸甲酯的制备



38e

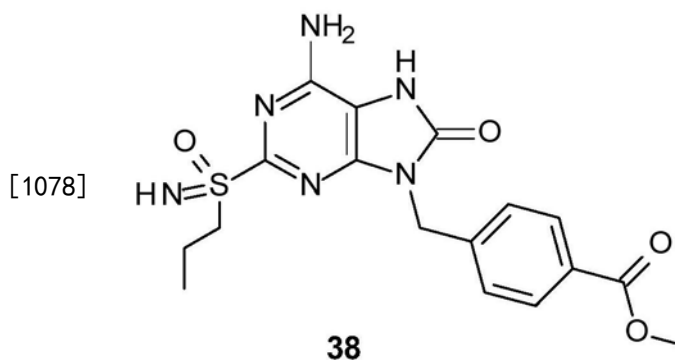
[1073] 类似于实施例15, 步骤5, 通过使用4-[[6-[(4-甲氧基苯基) 甲基氨基]-8-氧代-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-9-基] 甲基] 苯甲酸甲酯 (化合物38d) 代替9-[(2-氯苯基) 甲基]-6-[(4-甲氧基苯基) 甲基氨基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮 (化合物15d) 制备化合物38e. 获得4-[(6-氨基-8-氧代-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-9-基) 甲基] 苯甲酸甲酯 (化合物38e), 为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 374.

[1074] 步骤6: 4-[(6-氨基-8-氧代-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-9-基) 甲基] 苯甲酸甲酯的制备

**38f**

[1076] 类似于实施例15,步骤6,通过使用4-[(6-氨基-8-氧代-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-9-基)甲基]苯甲酸甲酯(化合物38e)代替6-氨基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物15e)制备化合物38f。获得4-[(6-氨基-8-氧代-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-9-基)甲基]苯甲酸甲酯(化合物38f),为白色固体MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:390.

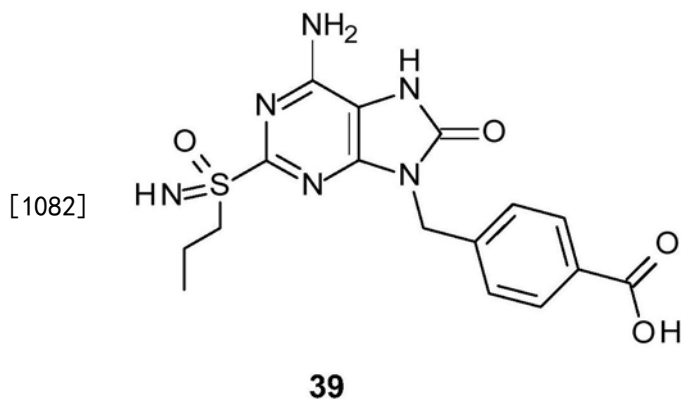
[1077] 步骤7:4-[[6-氨基-8-氧代-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-9-基]甲基]苯甲酸甲酯的制备



[1079] 类似于实施例15,步骤7,通过使用4-[(6-氨基-8-氧代-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-9-基)甲基]苯甲酸甲酯(化合物38f)代替6-氨基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-8-酮制备标题化合物。获得4-[[6-氨基-8-氧代-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-9-基]甲基]苯甲酸甲酯(127mg,实施例38),为白色固体。¹H NMR (400MHz DMSO-d₆) δppm: 10.75 (br. s., 1H), 7.92 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.45 (d, J=8.0Hz, 2H), 6.99 (br. s., 2H), 5.05 (s, 2H), 4.00 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.32-3.27 (m, 2H), 1.64-1.56 (m, 2H), 0.88 (t, J=8.0Hz, 3H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:405.

[1080] 实施例39

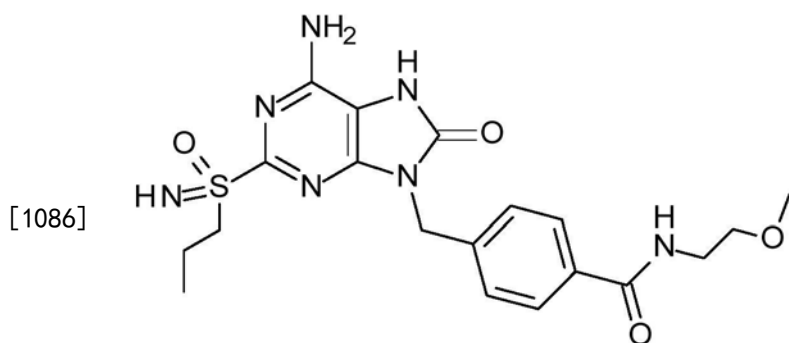
[1081] 4-[[6-氨基-8-氧代-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-9-基]甲基]苯甲酸



[1083] 向4-[[6-氨基-8-氧代-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-9-基]甲基]苯甲酸甲酯(70mg, 化合物38)的THF/MeOH(2/1, V/V, 3mL)溶液中加入LiOH水溶液(0.34mL, 0.34mmol, 1M), 并将混合物在25℃搅拌3hrs。然后通过加入1N HCl将反应混合物酸化。通过过滤收集形成的固体并通过制备性-HPLC纯化, 得到4-[[6-氨基-8-氧代-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-9-基]甲基]苯甲酸(38mg, 实施例39)。¹H NMR(400MHz DMSO-d₆) δ_{ppm}: 10.76(br.s., 1H), 7.89(d, J=8.0Hz, 2H), 7.41(d, J=8.0Hz, 2H), 7.03(br.s., 2H), 5.04(s, 2H), 4.05(s, 1H), 3.32-3.27(m, 2H), 1.63-1.55(m, 2H), 0.88(t, J=8.0Hz, 3H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 391.

[1084] 实施例40

[1085] 4-[[6-氨基-8-氧代-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-9-基]甲基]-N-(2-甲氧基乙基)苯甲酰胺

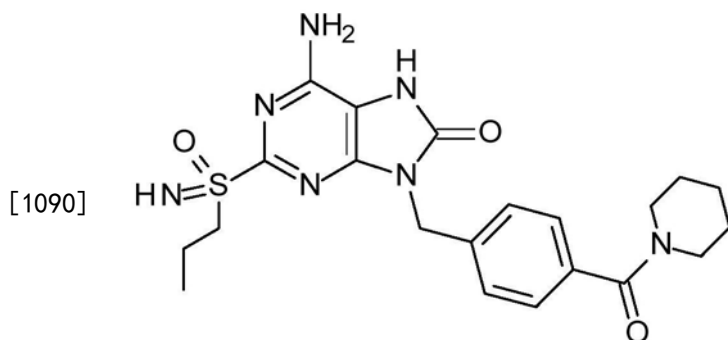


40

[1087] 向4-[[6-氨基-8-氧代-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-9-基]甲基]苯甲酸(100mg, 化合物39)、HATU(146mg, 0.38mmol)和无水DIPEA(89μL, 0.51mmol)的无水DMF(5mL)溶液中加入2-甲氧基乙胺(44μL, 0.51mmol)。将反应混合物在rt搅拌过夜, 然后在真空中蒸发。将残留物通过制备性-HPLC纯化, 得到4-[[6-氨基-8-氧代-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-9-基]甲基]-N-(2-甲氧基乙基)苯甲酰胺(18mg, 实施例40), 为白色固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ_{ppm}: 10.59(s, 1H), 8.44-8.61(m, 1H), 7.80(d, J=7.50Hz, 2H), 7.40(d, J=7.49Hz, 2H), 6.98(br.s., 2H), 5.01(s, 2H), 4.04(br.s., 1H), 3.38-3.44(m, 4H), 3.29-3.30(m, 2H), 3.25(s, 3H), 1.58-1.66(m, 2H), 0.91(t, J=7.53Hz, 3H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 448

[1088] 实施例41

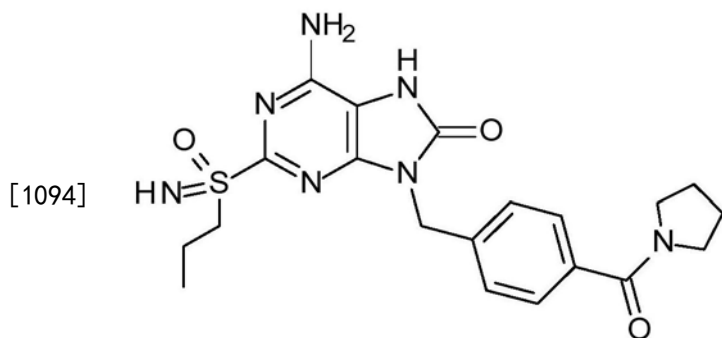
[1089] 6-氨基-9-[[4-(哌啶-1-羰基)苯基]甲基]-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮

**41**

[1091] 类似于实施例40,通过使用哌啶代替2-甲氧基乙胺制备标题化合物。获得6-氨基-9-[[4-(哌啶-1-羰基)苯基]甲基]-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮(6.5mg,实施例41),为白色固体。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ_{ppm}:10.80(s,1H),7.31-7.39(m,4H),7.04(br.s.,2H),5.00(s,2H),4.03(s,1H),3.55(br.s.,2H),3.26-3.39(m,4H),1.43-1.68(m,8H),0.93(t,J=7.40Hz,3H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M⁺H)⁺]:458.

[1092] 实施例42

[1093] 6-氨基-2-(丙基磺亚氨酰基)-9-[[4-(吡咯烷-1-羰基)苯基]甲基]-7H-嘌呤-8-酮

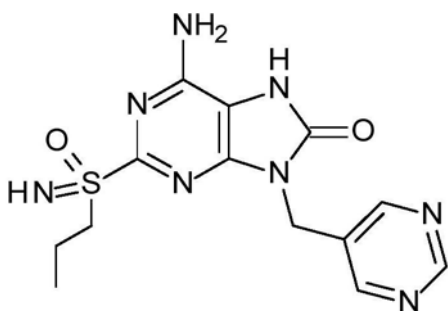
**42**

[1095] 类似于实施例40,通过使用吡咯烷代替2-甲氧基乙胺制备标题化合物。获得6-氨基-2-(丙基磺亚氨酰基)-9-[[4-(吡咯烷-1-羰基)苯基]甲基]-7H-嘌呤-8-酮(8.0mg,实施例42),为白色固体。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ_{ppm}:10.60(s,1H),7.48(d,J=7.31Hz,2H),7.37(d,J=8.03Hz,2H),6.99(br.s.,2H),5.00(s,2H),4.10(s,1H),3.40-3.46(m,2H),3.31-3.34(m,4H),1.62-1.67(m,4H),1.62-1.67(m,2H),0.91(t,J=7.40Hz,3H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M⁺H)⁺]:444

[1096] 实施例43

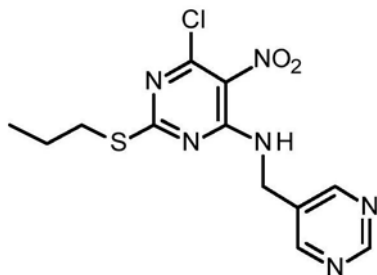
[1097] 6-氨基-2-(丙基磺亚氨酰基)-9-(嘧啶-5-基甲基)-7H-嘌呤-8-酮

[1098]

**43**

[1099] 步骤1: 6-氯-5-硝基-2-丙基硫烷基-N-(嘧啶-5-基甲基)嘧啶-4-胺的制备

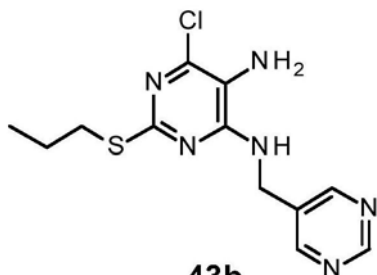
[1100]

**43a**

[1101] 类似于实施例15, 步骤1, 通过使用4,6-二氯-5-硝基-2-(丙硫基)嘧啶代替(2-氯苯基)甲基胺制备化合物43a。获得6-氯-5-硝基-2-(丙硫基)-N-(嘧啶-5-基甲基)-嘧啶-4-胺(4.0g, 化合物43a), 为浅黄色油状物。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 341.

[1102] 步骤2: 6-氯-2-丙基硫烷基-N4-(嘧啶-5-基甲基)嘧啶-4,5-二胺的制备

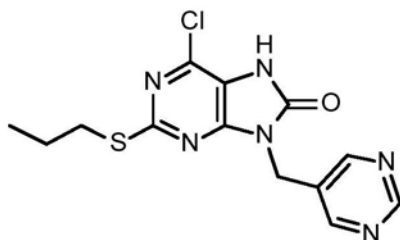
[1103]

**43b**

[1104] 类似于实施例15, 步骤2, 通过使用6-氯-5-硝基-2-(丙硫基)-N-(嘧啶-5-基甲基)嘧啶-4-胺(化合物43a)代替6-氯-N-[(2-氯苯基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫烷基-嘧啶-4-胺(化合物15a)制备化合物43b。获得6-氯-2-丙基硫烷基-N4-(嘧啶-5-基甲基)嘧啶-4,5-二胺(1.0g, 化合物43b), 为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 311.

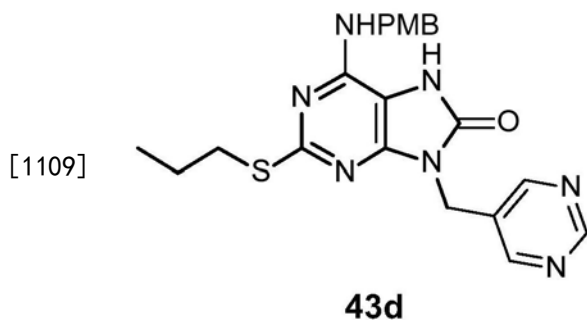
[1105] 步骤3: 6-氯-2-丙基硫烷基-9-(嘧啶-5-基甲基)-7H-嘌呤-8-酮的制备

[1106]

**43c**

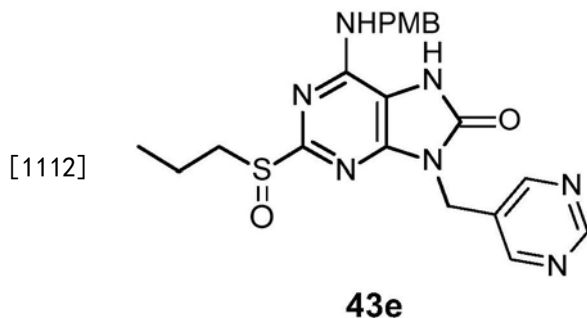
[1107] 类似于实施例15,步骤3,通过使用6-氯-2-丙基硫烷基-N4-(嘧啶-5-基甲基)嘧啶-4,5-二胺(化合物43b)代替6-氯-N4-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-嘧啶-4,5-二胺(化合物15b)制备化合物43c。获得6-氯-2-丙基硫烷基-9-(嘧啶-5-基甲基)-7H-嘌呤-8-酮(0.5g,化合物43c),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:337.

[1108] 步骤4:6-[(4-甲氧基苯基)甲基氨基]-2-丙基硫烷基-9-(嘧啶-5-基甲基)-7H-嘌呤-8-酮的制备



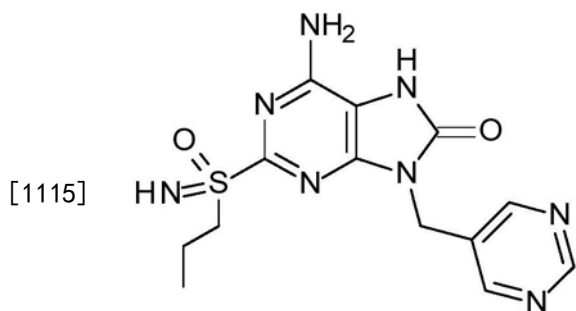
[1110] 类似于实施例15,步骤4,通过使用6-氯-2-丙基硫烷基-9-(嘧啶-5-基甲基)-7H-嘌呤-8-酮(化合物43c)代替6-氯-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物15c)制备化合物43d。获得6-[(4-甲氧基苯基)甲基氨基]-2-丙基硫烷基-9-(嘧啶-5-基甲基)-7H-嘌呤-8-酮(300mg,化合物43d),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:438.

[1111] 步骤5:6-[(4-甲氧基苯基)甲基氨基]-2-丙基亚磺酰基-9-(嘧啶-5-基甲基)-7H-嘌呤-8-酮的制备



[1113] 类似于实施例15,步骤6,通过使用6-[(4-甲氧基苯基)甲基氨基]-2-丙基硫烷基-9-(嘧啶-5-基甲基)-7H-嘌呤-8-酮(化合物43d)代替6-氨基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物15e)制备化合物43e。获得6-[(4-甲氧基苯基)甲基氨基]-2-丙基亚磺酰基-9-(嘧啶-5-基甲基)-7H-嘌呤-8-酮(280mg,化合物43e),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:454.

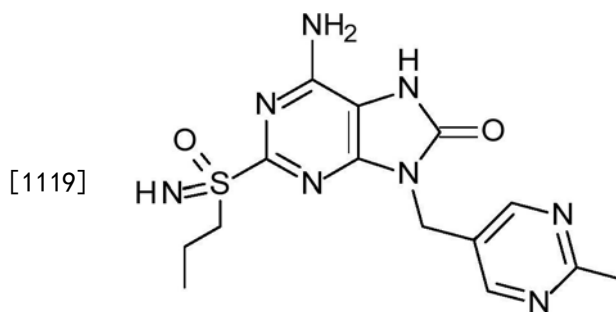
[1114] 步骤6:6-氨基-2-(丙基磺亚氨酰基)-9-(嘧啶-5-基甲基)-7H-嘌呤-8-酮的制备

**43**

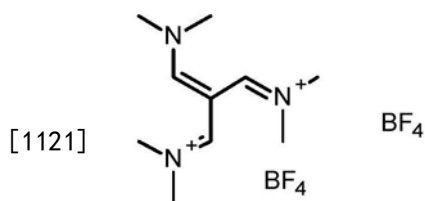
[1116] 类似于实施例15,步骤7,通过使用6-[(4-甲氧基苯基) 甲基氨基]-2-丙基亚磺酰基-9-(嘧啶-5-基甲基)-7H-嘌呤-8-酮(化合物43e)代替6-氨基-9-[(2-氯苯基) 甲基]-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-8-酮(化合物15f)制备标题化合物。获得6-氨基-2-(丙基磺亚氨酰基)-9-(嘧啶-5-基甲基)-7H-嘌呤-8-酮(70mg, 实施例43), 为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm: 9.13 (s, 1H), 8.83 (s, 2H), 7.07 (br. s., 2H), 5.04 (s, 2H), 4.08 (s, 1H), 3.27-3.34 (m, 2H), 1.50-1.69 (m, 2H), 0.92 (t, J=7.2Hz, 3H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 349.

[1117] 实施例44

[1118] 6-氨基-9-[(2-甲基嘧啶-5-基) 甲基]-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮

**44**

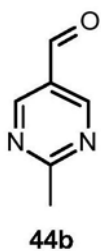
[1120] 步骤1: N,N'-[2-[1-(二甲基氨基)亚甲基]丙烷-1,3-二亚基]双(N-甲基甲铵)双(四氟硼酸盐)的制备

**44a**

[1122] 在-10℃向圆底烧瓶中的冷却的DMF (400mL) 加入POCl₃ (165.5g)。将反应混合物在0℃搅拌3hrs。在0℃向该反应混合物加入2-溴乙酸 (50g, 360mmol)。将得到的反应混合物在80℃搅拌16hrs, 然后在真空中除去DMF。将深红色残留物冷却至室温, 并将四氟硼酸钠 (100g, 911mmol) 加入残留物中。将反应混合物在冰浴中冷却后, 通过过滤获得N,N'-[2-[1-(二甲基氨基)亚甲基]丙烷-1,3-二亚基]双(N-甲基甲铵)双(四氟硼酸盐) (120g, 化合物44a), 为棕色固体, 没有纯化即用于下一步骤。

[1123] 步骤2: 2-甲基嘧啶-5-甲醛的制备

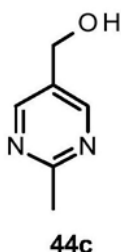
[1124]



[1125] 在15℃向N,N'-[2-[1-(二甲基氨基)亚甲基]丙烷-1,3-二亚基]双(N-甲基甲铵)双(四氟硼酸盐)(70g,196mmol,化合物44a)和乙脒HCl(37g,392mmol)的MeCN/H₂O(400mL,V/V=1/1)混合物中加入NaOH(120g,3.0mmol),并将得到的反应混合物在15℃搅拌16hrs。将反应混合物用AcOH中和至pH 6-7,用乙酸乙酯(100mL)萃取三次。将分离的有机层用硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残留物通过柱色谱纯化,得到2-甲基嘧啶-5-甲醛(10g,化合物44b),为黄色固体。

[1126] 步骤3: (2-甲基嘧啶-5-基) 甲醇的制备

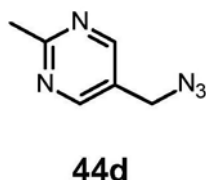
[1127]



[1128] 在0℃向2-甲基嘧啶-5-甲醛(8g,66mmol,化合物44b)的MeOH(100mL)混合物中加入NaBH₄(7.5g,197mmol),并将得到的反应混合物在15℃搅拌3hrs。然后将反应混合物用饱和的NH₄Cl溶液(30mL)萃取,用乙酸乙酯(20mL)萃取三次。将分离的有机层用硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残留物通过柱色谱纯化,得到(2-甲基嘧啶-5-基) 甲醇(4.1g,51%,化合物44c),为白色固体。

[1129] 步骤4: 5-(叠氮基甲基)-2-甲基嘧啶的制备

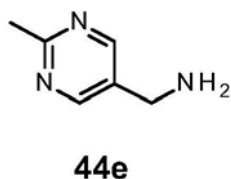
[1130]



[1131] 在0℃向(2-甲基嘧啶-5-基) 甲醇(4.1g,33mmol,化合物44c)的CHCl₃(40mL)和甲苯(40mL)混合物中加入DPPA(27g,83mmol)和DBU(25g,164mmol)并在15℃搅拌16hrs。将反应混合物用DCM(100mL)稀释,并用水(50mL)洗涤。将分离的有机层用无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残留物通过柱色谱纯化,得到粗5-(叠氮基甲基)-2-甲基嘧啶(2.8g,化合物44d),为浅色油状物。

[1132] 步骤5: (2-甲基嘧啶-5-基) 甲胺的制备

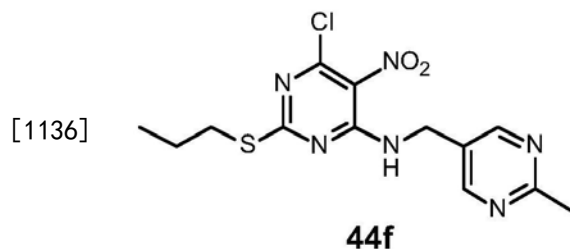
[1133]



[1134] 在1atm H₂气氛下、在15℃,将5-(叠氮基甲基)-2-甲基嘧啶(2.8g,18.8mmol,化合

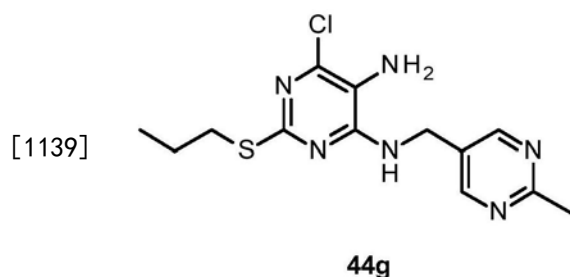
物44d)和Pd/C (500mg)的MeOH (100mL)混合物搅拌1小时。然后将反应混合物过滤,并将滤液在真空中浓缩,得到(2-甲基嘧啶-5-基)甲胺(1.8g,78%,化合物44e),为白色固体。

[1135] 步骤6:6-氯-N4-[(2-甲基嘧啶-5-基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫烷基-嘧啶-4-胺



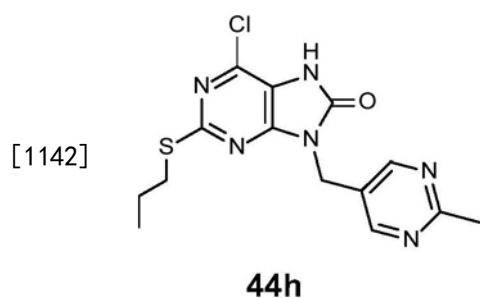
[1137] 类似于实施例15,步骤1,通过使用(2-甲基嘧啶-5-基)甲胺(化合物44e)代替(2-氯苯基)甲基胺制备化合物44f。获得6-氯-N4-[(2-甲基嘧啶-5-基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫烷基-嘧啶-4-胺(2.8g,化合物44f),为浅黄色油状物。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:355.

[1138] 步骤7:6-氯-N4-[(2-甲基嘧啶-5-基)甲基]-2-丙基硫烷基-嘧啶-4,5-二胺的制备



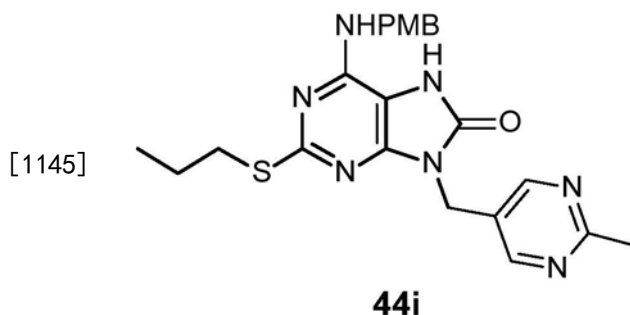
[1140] 类似于实施例15,步骤2,通过使用6-氯-N4-[(2-甲基嘧啶-5-基)甲基]-2-丙基硫烷基-嘧啶-4,5-二胺(化合物44f)代替6-氯-N-[(2-氯苯基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫烷基-嘧啶-4-胺(化合物15a)制备化合物44g。获得6-氯-N4-[(2-甲基嘧啶-5-基)甲基]-2-丙基硫烷基-嘧啶-4,5-二胺(2.1g,化合物44g),没有进一步纯化即用于下一步骤。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:325.

[1141] 步骤8:6-氯-9-[(2-甲基嘧啶-5-基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮的制备



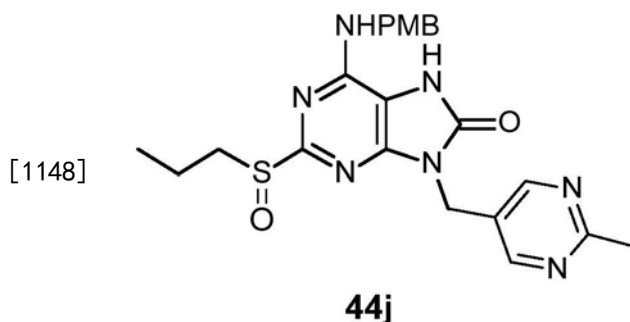
[1143] 类似于实施例15,步骤3,通过使用6-氯-N4-[(2-甲基嘧啶-5-基)甲基]-2-丙基硫烷基-嘧啶-4,5-二胺(化合物44g)代替6-氯-N4-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-嘧啶-4,5-二胺(化合物15b)制备化合物44h。获得6-氯-9-[(2-甲基嘧啶-5-基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(1.8g,化合物44h),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:351.

[1144] 步骤9:6-[(4-甲氧基苯基)甲基氨基]-9-[(2-甲基嘧啶-5-基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮的制备



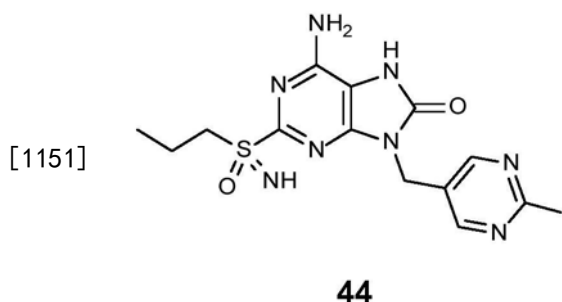
[1146] 类似于实施例15,步骤4,通过使用6-氯-9-[(2-甲基嘧啶-5-基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物44h)代替6-氯-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物15c)制备化合物44i。获得6-[(4-甲氧基苯基)甲基氨基]-2-丙基硫烷基-9-(嘧啶-5-基甲基)-7H-嘌呤-8-酮(500mg,化合物44i),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 452.

[1147] 步骤10:6-[(4-甲氧基苯基)甲基氨基]-9-[(2-甲基嘧啶-5-基)甲基]-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-8-酮的制备



[1149] 类似于实施例15,步骤6,通过使用6-[(4-甲氧基苯基)甲基氨基]-2-丙基硫烷基-9-(嘧啶-5-基甲基)-7H-嘌呤-8-酮(化合物43i)代替6-氨基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物15e)制备化合物44j。获得6-[(4-甲氧基苯基)甲基氨基]-9-[(2-甲基嘧啶-5-基)甲基]-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-8-酮(420mg,化合物44j),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 468.

[1150] 步骤11:6-氨基-9-[(2-甲基嘧啶-5-基)甲基]-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮的制备

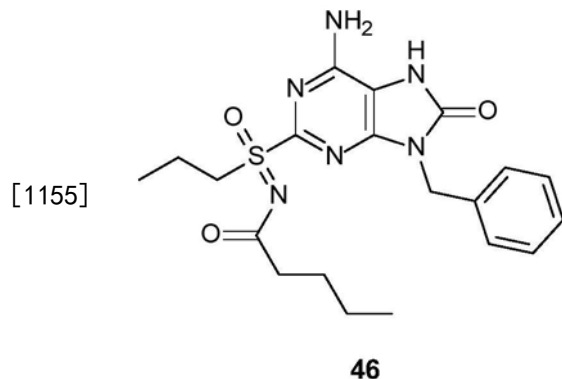


[1152] 类似于实施例15,步骤7,通过使用6-[(4-甲氧基苯基)甲基氨基]-9-[(2-甲基嘧啶-5-基)甲基]-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-8-酮(化合物44j)代替6-氨基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-8-酮(化合物15f)制备标题化合物。获得6-氨基-9-[(2-甲基嘧啶-5-基)甲基]-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮(16.5mg,实施例44),为白色固

体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm: 8.71 (s, 2H), 6.98 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 4.10 (s, 1H), 3.35 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.65-1.62 (m, 2H), 0.95-0.91 (t, J=7.2Hz, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 363.

[1153] 实施例46

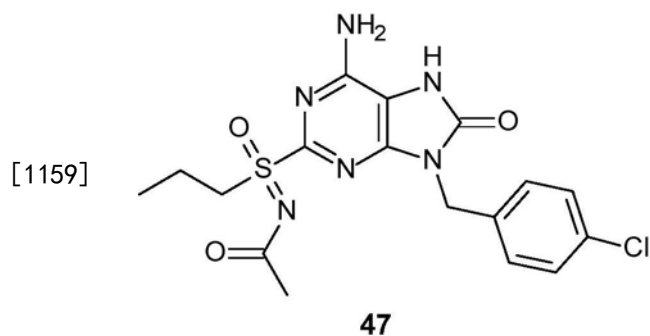
[1154] N-[(6-氨基-9-苄基-8-氧代-7H-嘌呤-2-基)-氧代-丙基-λ⁴-硫亚基]戊酰胺



[1156] 向6-氨基-9-苄基-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮 (70mg, 0.21mmol, 化合物4) 的吡啶 (2mL) 溶液中加入戊酸酐 (41mg, 0.22mmol)。将反应混合物在RT搅拌6hrs。反应后, 在真空中除去溶剂。将残留物通过制备性-HPLC纯化, 得到N-[(6-氨基-9-苄基-8-氧代-7H-嘌呤-2-基)-氧代-丙基-λ⁴-硫亚基]戊酰胺 (13.7mg, 实施例46)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7.29-7.32 (m, 5H), 7.19 (br. s., 2H), 4.90 (m, 2H), 3.48-3.50 (m, 2H), 2.17 (t, J=7.2Hz, 2H), 1.50-1.70 (m, 2H), 1.39-1.47 (m, 2H), 1.61-1.76 (m, 1H), 1.47-1.59 (m, 1H), 0.89 (t, J=7.40Hz, 3H), 0.80 (t, J=7.39Hz, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 431.

[1157] 实施例47

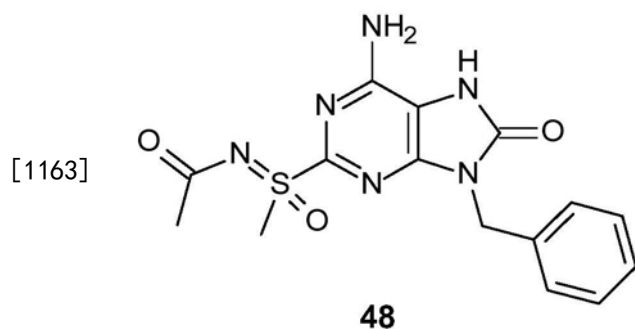
[1158] N-[[6-氨基-9-[(4-氯苄基)甲基]-8-氧代-7H-嘌呤-2-基]-氧代-丙基-λ⁴-硫亚基]乙酰胺



[1160] 类似于实施例46, 通过使用乙酸酐和6-氨基-9-(4-氯苄基甲基)-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮 (化合物9) 代替戊酸酐和6-氨基-9-苄基-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮 (实施例4) 制备标题化合物。获得N-[[6-氨基-9-[(4-氯苄基)甲基]-8-氧代-7H-嘌呤-2-基]-氧代-丙基-λ⁴-硫亚基]乙酰胺 (2mg, 实施例47), 为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm: 7.31-7.40 (m, 4H), 7.29 (br. s., 2H), 4.95 (s, 2H), 3.42-3.57 (m, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.61-1.76 (m, 1H), 1.47-1.59 (m, 1H), 0.89 (t, J=7.40Hz, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 423.

[1161] 实施例48

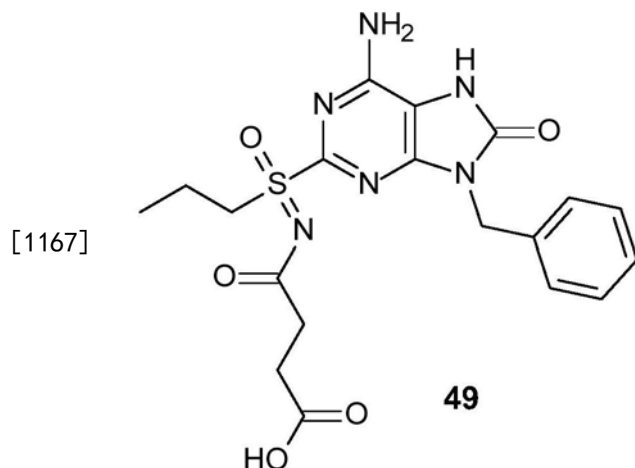
[1162] N-[(6-氨基-9-苄基-8-氧代-7H-嘌呤-2-基)-甲基-氧代- λ^4 -硫亚基]乙酰胺



[1164] 类似于实施例46,通过使用乙酸酐代替戊酸酐制备标题化合物。获得N-[(6-氨基-9-苄基-8-氧代-7H-嘌呤-2-基)-甲基-氧代- λ^4 -硫亚基]乙酰胺 (44mg, 实施例48), 为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 10.80 (br. s., 1H), 7.26-7.36 (m, 5H), 7.18 (br. s., 2H), 4.96 (s, 2H), 3.39 (s, 3H), 1.91 (s, 3H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 361.

[1165] 实施例49

[1166] 4-[[[(6-氨基-9-苄基-8-氧代-7H-嘌呤-2-基)-氧代-丙基- λ^4 -硫亚基]氨基]-4-氧代-丁酸



[1168] 类似于实施例46,通过使用琥珀酸酐代替戊酸酐制备标题化合物。获得4-[[[(6-氨基-9-[(4-氯苯基)甲基]-8-氧代-7H-嘌呤-2-基)-氧代-丙基- λ^4 -硫亚基]氨基]-4-氧代-丁酸 (500mg, 实施例49), 为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7.31-7.41 (m, 5H), 7.21 (br. s., 2H), 4.88-5.00 (m, 2H), 3.40-3.64 (m, 2H), 2.41-2.46 (m, 2H), 2.30-2.36 (m, 2H), 1.56-1.66 (m, 2H), 0.89 (t, J=7.4Hz, 3H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 481.

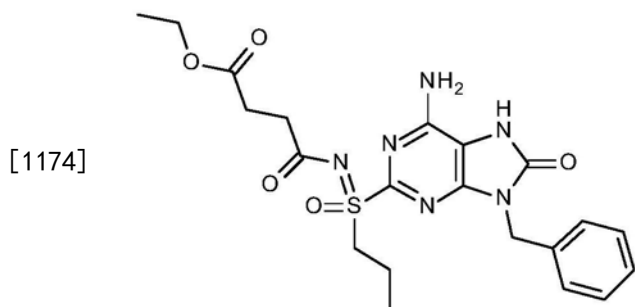
[1169] 通过手性HPLC分离实施例49化合物得到实施例49-A (较快洗脱的, 105mg) 和实施例49-B (较慢洗脱的, 106.1mg), 为白色固体。(分离条件: 甲醇5%-40% (0.05% DEA) /CO₂, 在ChiralPak IC-3柱上)

[1170] 实施例49-A: ¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7.40 (m, 2H), 7.27-7.30 (m, 5H), 4.95 (s, 2H), 3.44-3.55 (m, 2H), 2.42-2.45 (m, 2H), 2.28-2.32 (m, 2H), 1.55-1.69 (m, 2H), 0.87-0.91 (t, J=7.8Hz, 3H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 481

[1171] 实施例49-B: ¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7.46 (s, 2H), 7.26-7.32 (m, 5H), 4.95 (s, 2H), 3.48-3.53 (m, 2H), 2.42-2.45 (m, 2H), 2.28-2.31 (m, 2H), 1.55-1.69 (m, 2H), 0.87-0.90 (t, J=7.8Hz, 3H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 481

[1172] 实施例50

[1173] 4-[[(6-氨基-9-苄基-8-氧代-7H-嘌呤-2-基)-氧代-丙基- λ^4 -硫亚基]氨基]-4-氧代-丁酸乙酯



[1175] 类似于实施例46,通过使用4-氯-4-氧代-丁酸乙酯代替戊酸酐制备标题化合物。获得N-[(6-氨基-9-苄基-8-氧代-7H-嘌呤-2-基)-氧代-丙基- λ^4 -硫亚基]苯甲酰胺 (30mg, 实施例50), 为白色固体。

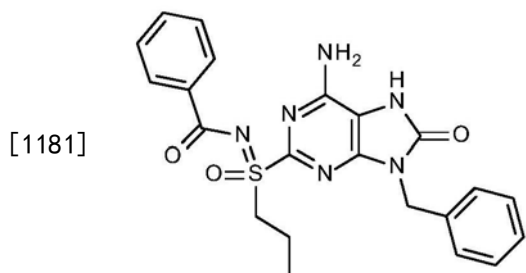
[1176] 通过手性HPLC分离实施例50化合物得到实施例50-A (较快洗脱的, 11mg) 和实施例50-B (较慢洗脱的, 12mg), 为白色固体。(分离条件: 甲醇5%-40% (0.05%DEA) /CO₂, 在ChiralPak OD-3柱上)

[1177] 实施例50-A: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7.28-7.35 (m, 5H), 7.22 (br. s., 2H), 4.94 (s, 2H), 3.98-4.03 (m, 2H), 3.48-3.51 (m, 2H), 2.33-2.40 (m, 4H), 1.55-1.69 (m, 2H), 1.14 (t, J=7.2Hz, 3H), 0.90 (t, J=7.6Hz, 3H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 475.

[1178] 实施例50-B: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7.28-7.35 (m, 5H), 7.22 (br. s., 2H), 4.94 (s, 2H), 3.98-4.03 (m, 2H), 3.48-3.51 (m, 2H), 2.33-2.40 (m, 4H), 1.55-1.69 (m, 2H), 1.14 (t, J=7.2Hz, 3H), 0.90 (t, J=7.6Hz, 3H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 475.

[1179] 实施例51

[1180] N-[(6-氨基-9-苄基-8-氧代-7H-嘌呤-2-基)-氧代-丙基- λ^4 -硫亚基]苯甲酰胺



[1182] 类似于实施例46,通过使用苯甲酰基苯甲酸酯代替戊酸酐制备标题化合物。获得N-[(6-氨基-9-苄基-8-氧代-7H-嘌呤-2-基)-氧代-丙基- λ^4 -硫亚基]苯甲酰胺 (220mg, 实施例51), 为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 10.77 (br. s., 1H), 8.08-7.89 (m, 2H), 7.61-7.41 (m, 3H), 7.31-7.07 (m, 7H), 4.88 (d, J=3.8Hz, 2H), 3.72-3.56 (m, 2H), 1.84-1.61 (m, 2H), 0.97 (t, J=7.8Hz, 3H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 451.

[1183] 通过手性HPLC分离实施例51化合物得到实施例51-A (较快洗脱的, 50mg) 和实施例51-B (较慢洗脱的, 50.5mg), 为白色固体。(分离条件: 甲醇5%-40% (0.05%DEA) /CO₂, 在ChiralPak OD-3S柱上)

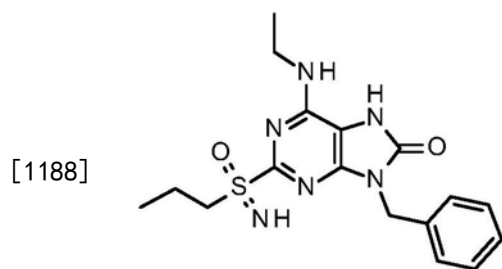
[1184] 实施例51-A: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 10.77 (br. s., 1H), 7.89-8.08 (m, 2H),

7.41-7.61 (m, 3H), 7.07-7.31 (m, 7H), 4.88 (d, $J=3.8\text{Hz}$, 2H), 3.56-3.72 (m, 2H), 1.61-1.84 (m, 2H), 0.97 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 3H)。MS obsd. (ESI^+) [$(\text{M}+\text{H})^+$]: 451.

[1185] 实施例51-B: ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 10.78 (br. s., 1H), 7.94-8.05 (m, 2H), 7.42-7.62 (m, 3H), 7.07-7.31 (m, 7H), 4.88 (d, $J=3.8\text{Hz}$, 2H), 3.60-3.73 (m, 2H), 1.61-1.90 (m, 2H), 0.97 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 3H)。MS obsd. (ESI^+) [$(\text{M}+\text{H})^+$]: 451.

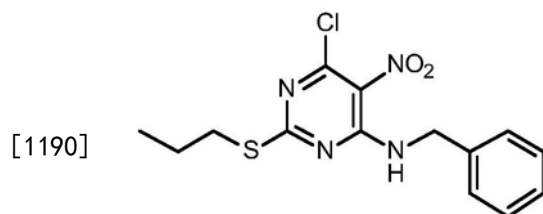
[1186] 实施例52

[1187] 9-苄基-6-(乙基氨基)-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮



52

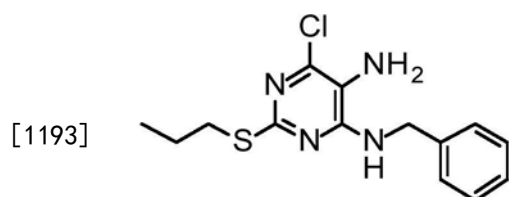
[1189] 步骤1: N-苄基-6-氯-5-硝基-2-(丙硫基)嘧啶-4-胺的制备



52a

[1191] 类似于实施例15, 步骤1, 通过使用苄基胺代替(2-氯苯基)甲基胺制备化合物52a。获得N-苄基-6-氯-5-硝基-2-(丙硫基)嘧啶-4-胺(35g, 化合物52a), 为黄色固体。MS obsd. (ESI^+) [$(\text{M}+\text{H})^+$]: 339.

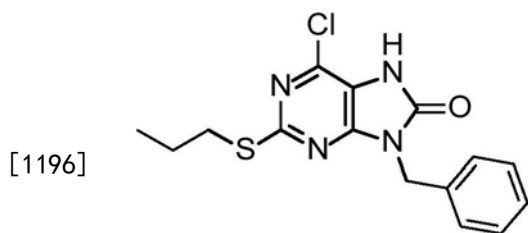
[1192] 步骤2: N4-苄基-6-氯-2-丙基硫烷基-嘧啶-4,5-二胺的制备



52b

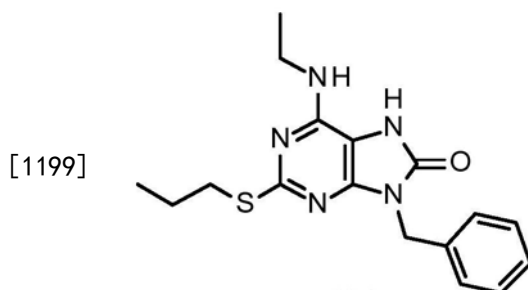
[1194] 类似于实施例15, 步骤2, 通过使用N-苄基-6-氯-5-硝基-2-(丙硫基)嘧啶-4-胺(化合物52a)代替6-氯-N-[(2-氯苯基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫烷基-嘧啶-4-胺(化合物15a)制备化合物52b。获得N4-苄基-6-氯-2-丙基硫烷基-嘧啶-4,5-二胺(28.0g, 化合物52b), 为棕色固体。MS obsd. (ESI^+) [$(\text{M}+\text{H})^+$]: 309.

[1195] 步骤3: 9-苄基-6-氯-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮的制备

**52c**

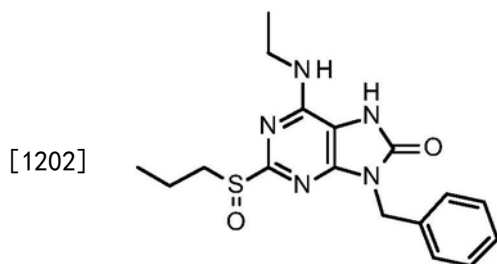
[1197] 类似于实施例15,步骤3,通过使用N4-苄基-6-氯-2-丙基硫烷基-嘧啶-4,5-二胺(化合物52b)代替6-氯-N4-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-嘧啶-4,5-二胺(化合物15b)制备化合物52c。获得9-苄基-6-氯-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(24.0g,化合物52c),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:335.

[1198] 步骤4:9-苄基-6-(乙基氨基)-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮的制备

**52d**

[1200] 向9-苄基-6-氯-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(2.3g,6.9mmol,化合物52c)的n-BuOH(8mL)溶液中加入EtNH₂·HCl(1.7g,20.6mmol)和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(5.4g,41.4mmol)。将反应容器密封并在微波中在130℃加热2hrs。在真空中除去溶剂。将残留物混悬在EtOAc(20mL)中,用水(15mL)洗涤两次,并用盐水(30mL)洗涤。将分离的有机层用无水硫酸钠干燥,并在真空中浓缩,得到9-苄基-6-(乙基氨基)-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(1.2g,化合物52d),为浅黄色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:344

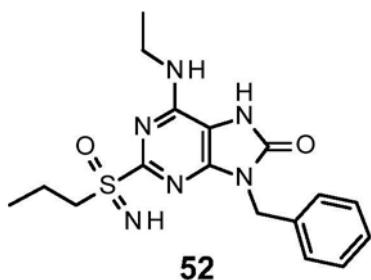
[1201] 步骤5:9-苄基-6-(乙基氨基)-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-8-酮的制备

**52e**

[1203] 在0℃、N₂气氛下,向9-苄基-6-(乙基氨基)-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(682mg,2.0mmol,化合物51d)的THF(8mL)溶液中加入m-CPBA(415mg,2.4mmol)的THF(2mL)溶液。加入后,将混合物在该温度搅拌30min,直到形成澄清溶液。通过加入饱和的Na₂SO₃(5mL)淬灭反应,用i-PrOH/DCM(20mL,V/V=1/3)萃取两次。将合并的有机层用Na₂SO₄干燥并浓缩,得到9-苄基-6-(乙基氨基)-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-8-酮(580mg,化合物52e),为浅黄色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:360.

[1204] 步骤6: 9-苄基-6-(乙基氨基)-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮的制备

[1205]

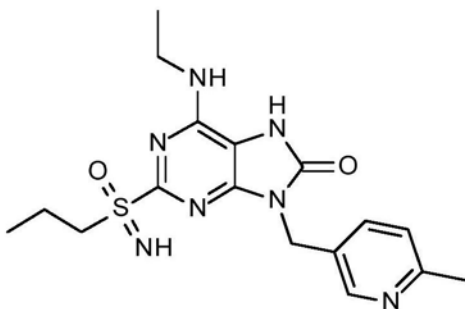


[1206] 类似于实施例15, 步骤7, 通过使用9-苄基-6-(乙基氨基)-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-8-酮 (280mg, 化合物52e) 代替6-氨基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-8-酮 (化合物15f) 制备标题化合物。获得9-苄基-6-(乙基氨基)-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮 (94mg, 实施例52), 为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm: 10.65 (s, 1H), 7.50-7.22 (m, 5H), 7.14-6.97 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.07 (s, 1H), 3.58-3.44 (m, 2H), 3.36-3.28 (m, 2H), 1.78-1.54 (m, 2H), 1.21 (t, J=7.2Hz, 3H), 0.93 (t, J=7.2Hz, 3H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 375.

[1207] 实施例53

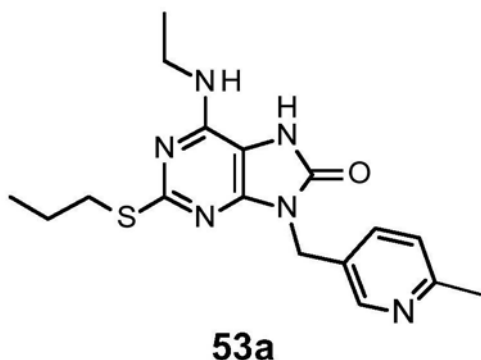
[1208] 6-(乙基氨基)-9-[(6-甲基-3-吡啶基)甲基]-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮

[1209]



[1210] 步骤1: 6-(乙基氨基)-9-[(6-甲基-3-吡啶基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮的制备

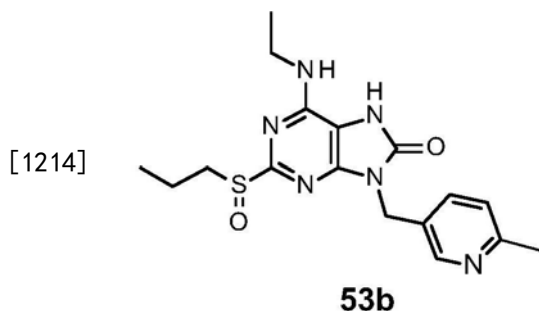
[1211]



[1212] 类似于实施例52, 步骤4, 通过使用6-氯-9-[(6-甲基-3-吡啶基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮 (化合物34e) 代替9-苄基-6-氯-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮 (化合物52c) 制备化合物53a。获得6-(乙基氨基)-9-[(6-甲基-3-吡啶基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮 (810mg, 化合物53a), 为浅黄色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 359.

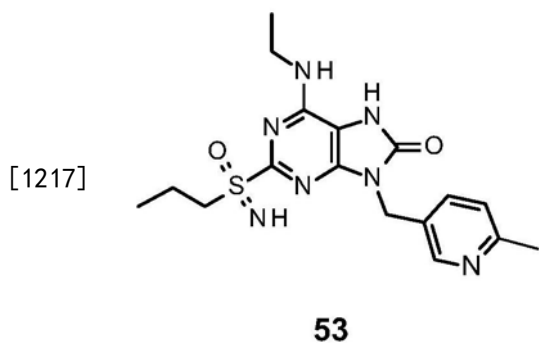
[1213] 步骤2: 6-(乙基氨基)-9-[(6-甲基-3-吡啶基)甲基]-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-

8-酮的制备



[1215] 类似于实施例52,步骤5,通过使用6-氯-9-[(6-甲基-3-吡啶基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物53a)代替9-苄基-6-氯-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物52d)制备化合物53b。获得6-(乙基氨基)-9-[(6-甲基-3-吡啶基)甲基]-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-8-酮(380mg,化合物53b),为浅黄色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:375.

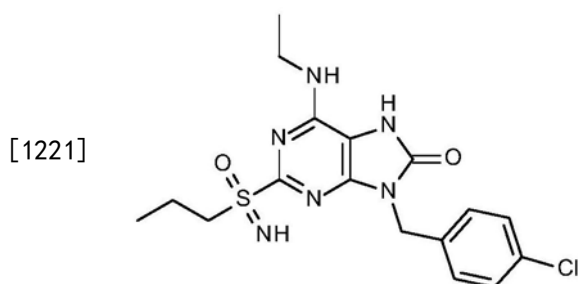
[1216] 步骤3:6-(乙基氨基)-9-[(6-甲基-3-吡啶基)甲基]-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮的制备



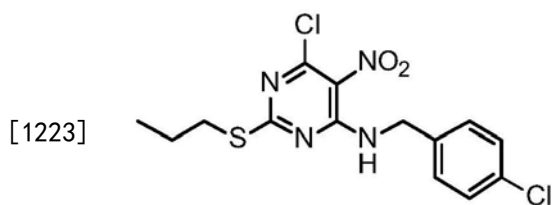
[1218] 类似于实施例15,步骤7,通过使用6-(乙基氨基)-9-[(6-甲基-3-吡啶基)甲基]-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-8-酮(280mg,化合物53b)代替6-氨基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-8-酮(化合物15f)制备标题化合物。获得6-(乙基氨基)-9-[(6-甲基-3-吡啶基)甲基]-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮(78mg,实施例53),为浅黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm: 10.56 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.62-7.64 (dd, J=8.0, 2.4Hz, 1H), 7.20-7.22 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.00 (m, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.21 (s, 1H), 3.50-3.45 (m, 2H), 3.39-3.35 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.61-1.71 (m, 2H), 1.18-1.21 (t, J=7.2Hz, 3H), 0.95-0.95 (t, J=7.2Hz, 3H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:390.

[1219] 实施例54

[1220] 9-[(4-氯苯基)甲基]-6-(乙基氨基)-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮

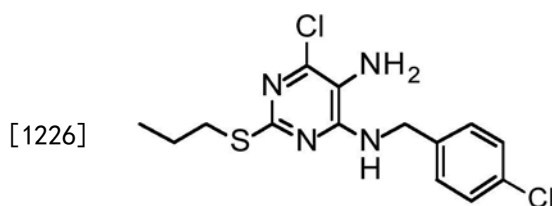


[1222] 步骤1:6-氯-N-[(4-氯苯基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫烷基-嘧啶-4-胺的制备

**54a**

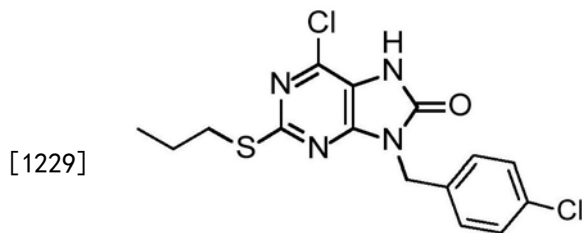
[1224] 类似于实施例15,步骤1,通过使用(4-氯苄基)甲基胺代替(2-氯苄基)甲基胺制备化合物54a。获得6-氯-N-[(4-氯苄基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫烷基-嘧啶-4-胺(11g,化合物54a),为黄色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:373.

[1225] 步骤2:6-氯-N4-[(4-氯苄基)甲基]-2-丙基硫烷基-嘧啶-4,5-二胺的制备

**54b**

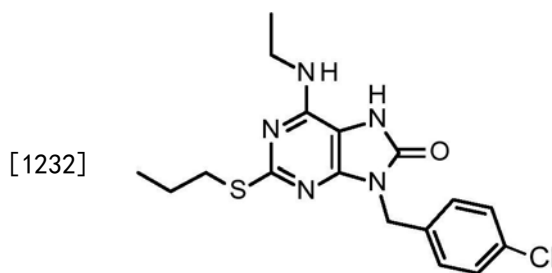
[1227] 类似于实施例15,步骤2,通过使用N-4-氯苄基-6-氯-5-硝基-2-(丙硫基)嘧啶-4-胺(化合物54a)代替6-氯-N-[(2-氯苄基)甲基]-5-硝基-2-丙基硫烷基-嘧啶-4-胺(化合物15a)制备化合物54b。获得6-氯-N4-[(4-氯苄基)甲基]-2-丙基硫烷基-嘧啶-4,5-二胺(4.8g,化合物54b),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:343.

[1228] 步骤3:6-氯-9-[(4-氯苄基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮的制备

**54c**

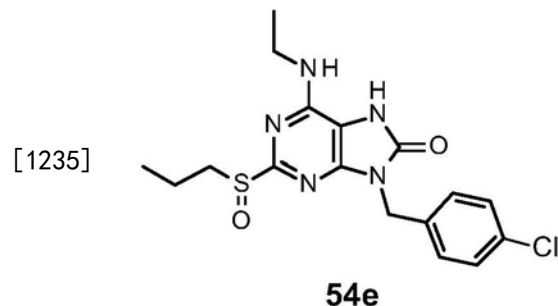
[1230] 类似于实施例15,步骤3,通过使用6-氯-N4-[(4-氯苄基)甲基]-2-丙基硫烷基-嘧啶-4,5-二胺(化合物54b)代替6-氯-N4-[(2-氯苄基)甲基]-2-丙基硫烷基-嘧啶-4,5-二胺(化合物15b)制备化合物54c。获得6-氯-9-[(4-氯苄基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(4.5g,化合物54c),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:369.

[1231] 步骤4:9-[(4-氯苄基)甲基]-6-(乙基氨基)-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮的制备

**54d**

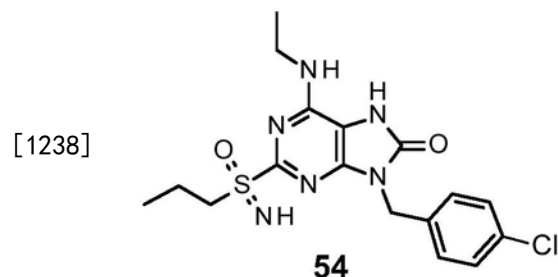
[1233] 类似于实施例52,步骤4,通过使用6-氯-9-[(4-氯苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物54c)代替9-苄基-6-氯-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物52c)制备化合物54d。获得9-[(4-氯苯基)甲基]-6-(乙基氨基)-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(400mg,化合物54d),为浅黄色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:378.

[1234] 步骤5:9-[(4-氯苯基)甲基]-6-(乙基氨基)-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-8-酮的制备



[1236] 类似于实施例52,步骤5,通过使用9-[(4-氯苯基)甲基]-6-(乙基氨基)-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物54d)代替9-苄基-6-氯-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物52d)制备化合物54e。获得9-[(4-氯苯基)甲基]-6-(乙基氨基)-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-8-酮(300mg,化合物54e),为浅黄色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:394.

[1237] 步骤6:9-[(4-氯苯基)甲基]-6-(乙基氨基)-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮的制备



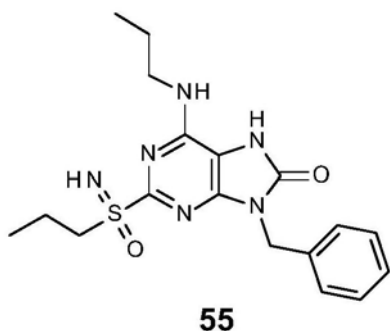
[1239] 类似于实施例15,步骤7,通过使用9-[(4-氯苯基)甲基]-6-(乙基氨基)-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-8-酮(化合物54e)代替6-氨基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-8-酮(化合物15e)制备标题化合物。获得9-[(4-氯苯基)甲基]-6-(乙基氨基)-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮(86mg,

[1240] 实施例54),为浅黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm:10.50 (s, 1H), 7.31-7.42 (m, 3H), 6.97 (t, J=5.4Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.18 (s, 1H), 3.42-3.59 (m, 2H), 3.30-3.39 (m, 2H), 1.54-1.76 (m, 2H), 1.15-1.28 (m, 3H), 0.86-0.99 (m, 3H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:409.

[1241] 实施例55

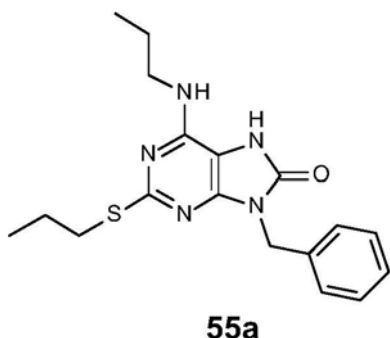
[1242] 9-苄基-6-(丙基氨基)-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮

[1243]



[1244] 步骤1: 9-苄基-6-(丙基氨基)-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮的制备

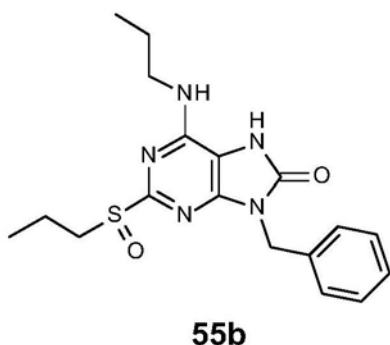
[1245]



[1246] 类似于实施例52, 步骤4, 通过使用丙-1-胺代替 $\text{EtNH}_2 \cdot \text{HCl}$ 制备化合物55a。获得9-苄基-6-(丙基氨基)-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮 (820mg, 化合物55a), 为白色固体。MS obsd. (ESI^+) [$(\text{M}+\text{H})^+$]: 358.

[1247] 步骤2: 9-苄基-6-(丙基氨基)-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-8-酮的制备

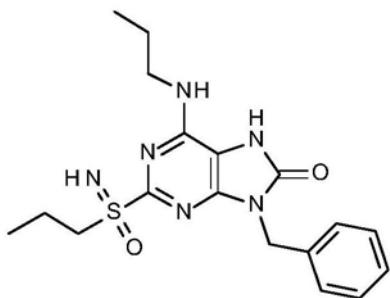
[1248]



[1249] 类似于实施例52, 步骤5, 通过使用9-苄基-6-(丙基氨基)-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮 (化合物55a) 代替9-苄基-6-(乙基氨基)-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮 (化合物52d) 制备化合物55b。获得9-苄基-6-(丙基氨基)-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮 (400mg, 化合物55b), 为白色固体。MS obsd. (ESI^+) [$(\text{M}+\text{H})^+$]: 374.

[1250] 步骤3: 9-苄基-6-(丙基氨基)-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮的制备

[1251]

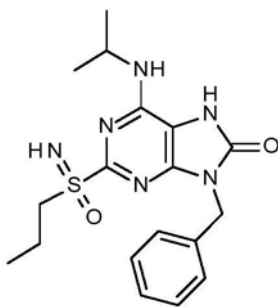
**55**

[1252] 类似于实施例15,步骤7,通过使用9-苄基-6-(丙基氨基)-2-(丙基亚磺酰基)-7H-嘌呤-8-酮(化合物55b)代替6-氨基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-(丙基亚磺酰基)-7H-嘌呤-8-酮(化合物15f)制备标题化合物。获得9-苄基-6-(丙基氨基)-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮(113.5mg,实施例55),为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm: 10.67 (s, 1H), 7.45-7.19 (m, 5H), 7.16-7.01 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.17 (s, 1H), 3.52-3.40 (m, 2H), 3.36-3.28 (m, 2H), 1.81-1.44 (m, 4H), 1.06-0.79 (m, 6H)。MS obs. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 389.

[1253] 实施例56

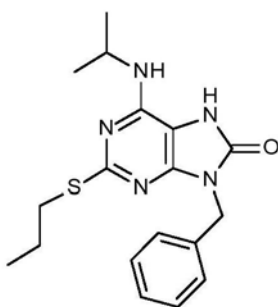
[1254] 9-苄基-6-(异丙基氨基)-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮

[1255]

**56**

[1256] 步骤1:9-苄基-6-(异丙基氨基)-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮的制备

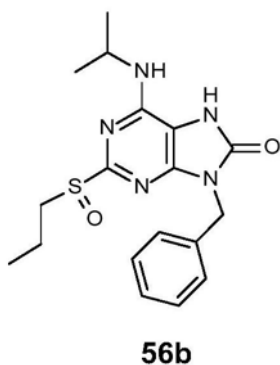
[1257]

**56a**

[1258] 类似于实施例52,步骤4,通过使用丙-2-胺代替EtNH₂·HCl制备化合物56a。获得9-苄基-6-(异丙基氨基)-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(1.5g,化合物56a),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 358.

[1259] 步骤2:9-苄基-6-(异丙基氨基)-2-(丙基亚磺酰基)-7H-嘌呤-8-酮的制备

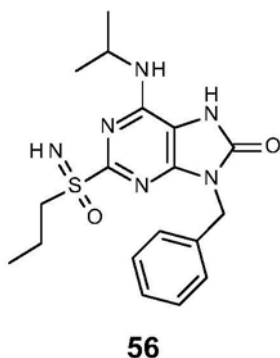
[1260]



[1261] 类似于实施例52,步骤5,通过使用9-苄基-6-(异丙基氨基)-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物56a)代替9-苄基-6-(乙基氨基)-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物52d)制备化合物56b。获得9-苄基-6-(异丙基氨基)-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-8-酮(1.35g,化合物56b),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:373.

[1262] 步骤3.9-苄基-6-(异丙基氨基)-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮的制备

[1263]

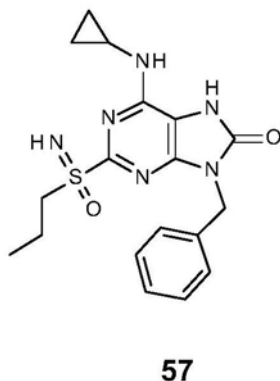


[1264] 类似于实施例15,步骤7,通过使用9-苄基-6-(异丙基氨基)-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-8-酮(化合物56b)代替6-氨基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-8-酮(化合物15f)制备标题化合物。获得9-苄基-6-(异丙基氨基)-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮(100mg,实施例56),为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm:10.45 (br. s., 1H), 7.47-7.21 (m, 5H), 6.93-6.80 (m, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.26-4.17 (m, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.38-3.37 (m, 2H), 1.65-1.55 (m, 2H), 1.23 (dd, J=6.4, 2.1Hz, 6H), 0.92 (t, J=8.0Hz, 3H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:389.

[1265] 实施例57

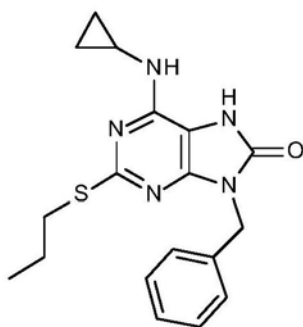
[1266] 9-苄基-6-(环丙基氨基)-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮

[1267]



[1268] 步骤1:9-苄基-6-(环丙基氨基)-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮的制备

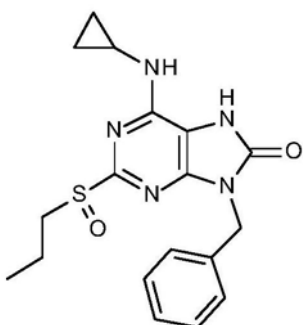
[1269]

**57a**

[1270] 类似于实施例52,步骤4,通过使用环丙胺代替EtNH₂·HCl制备化合物57a。获得9-苄基-6-(环丙基氨基)-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(1.35g,化合物57a),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:356.

[1271] 步骤2:9-苄基-6-(环丙基氨基)-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-8-酮的制备

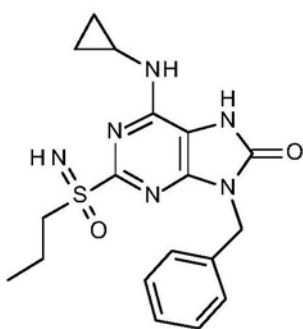
[1272]

**57b**

[1273] 类似于实施例52,步骤5,通过使用9-苄基-6-(环丙基氨基)-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮代替9-苄基-6-(乙基氨基)-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(52d)制备化合物57b。获得9-苄基-6-(环丙基氨基)-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-8-酮(1.35g,化合物57b),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:372

[1274] 步骤3:9-苄基-6-(环丙基氨基)-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮的制备

[1275]

**57**

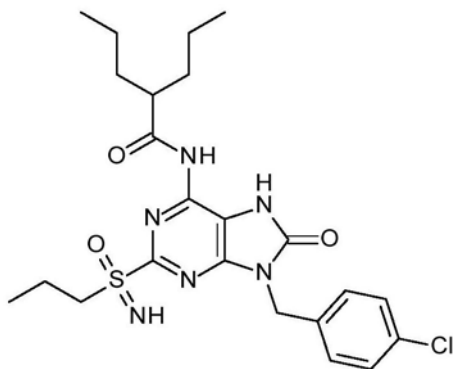
[1276] 类似于实施例15,步骤7,通过使用9-苄基-6-(环丙基氨基)-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-8-酮(化合物57b)代替6-氨基-9-[(2-氯苯基)甲基]-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-8-酮(化合物15f)制备标题化合物。获得9-苄基-6-(环丙基氨基)-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮(30.5mg,实施例57),为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm:7.40-7.57 (m,

1H), 7.28-7.34 (m, 5H), 4.97 (s, 2H), 4.12 (s, 1H), 3.38-3.40 (m, 2H), 1.65-1.70 (m, 2H), 0.94 (t, J=8.0Hz, 3H), 0.80-0.81 (m, 2H), 0.52-0.59 (m, 2H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 387.

[1277] 实施例58

[1278] N-[9-[(4-氯苯基) 甲基]-8-氧代-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-6-基]-2-丙基-戊酰胺

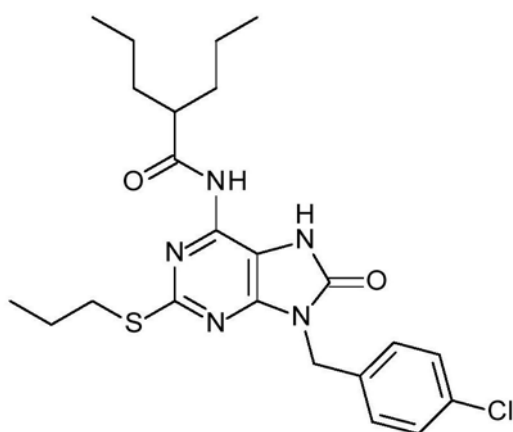
[1279]



58

[1280] 步骤1:N-[9-[(4-氯苯基) 甲基]-8-氧代-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-6-基]-2-丙基-戊酰胺的制备

[1281]

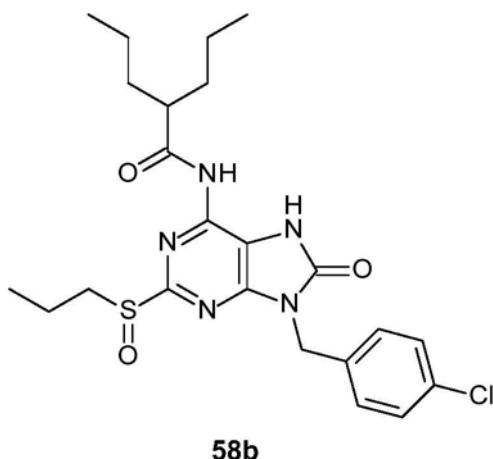


58a

[1282] 向50mL微波瓶中加入6-氨基-9-[(4-氯苯基) 甲基]-2-丙基硫烷基-7H-8-酮 (2.2g, 6.29mmol, 化合物9c)、2-丙基戊酸酐 (17g, 62.9mmol) 和硫酸 (308mg, 3.14mmol)。将瓶密封并在微波中在70℃加热10min。然后将反应混合物用H₂O (50mL) 稀释,并用饱和的碳酸氢钠溶液中和。将混合物用DCM萃取。将有机层用Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩。将粗物质用快速色谱法(硅胶, 40g, 100%DCM)纯化,得到N-[9-[(4-氯苯基) 甲基]-8-氧代-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-6-基]-2-丙基-戊酰胺 (2.9g, 化合物58a), 为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 476.

[1283] 步骤2:N-[9-[(4-氯苯基) 甲基]-8-氧代-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-6-基]-2-丙基-戊酰胺的制备

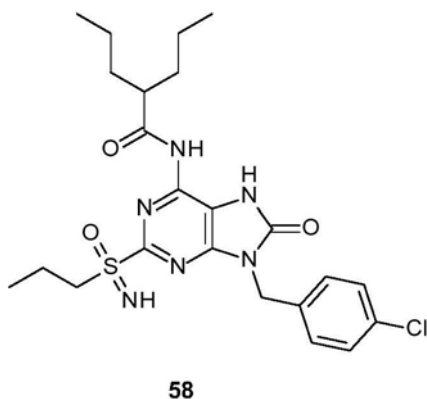
[1284]



[1285] 类似于实施例15,步骤6,通过使用N-[9-[(4-氯苯基) 甲基]-8-氧代-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-6-基]-2-丙基-戊酰胺 (2.9g, 化合物58a) 代替6-氨基-9-[(2-氯苯基) 甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮 (化合物15e) 制备化合物58b。获得N-[9-[(4-氯苯基) 甲基]-8-氧代-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-6-基]-2-丙基-戊酰胺 (2.8g, 化合物58b), 为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 492.

[1286] 步骤3: N-[9-[(4-氯苯基) 甲基]-8-氧代-2- (丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-6-基]-2-丙基-戊酰胺的制备

[1287]

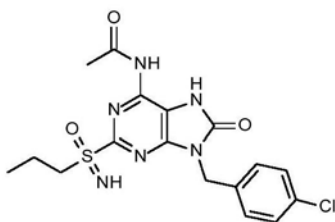


[1288] 类似于实施例15,步骤7,通过使用N-[9-[(4-氯苯基) 甲基]-8-氧代-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-6-基]-2-丙基-戊酰胺 (化合物58b) 代替6-氨基-9-[(2-氯苯基) 甲基]-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-8-酮 (化合物15f) 制备标题化合物。获得N-[9-[(4-氯苯基) 甲基]-8-氧代-2- (丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-6-基]-2-丙基-戊酰胺 (21mg, 实施例58), 为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm: 11.15 (s, 1H), 10.45 (br. s, 1H), 7.39 (s, 4H), 5.04 (s, 2H), 4.27 (s, 1H), 3.37-3.44 (m, 2H), 2.68-2.73 (m, 1H), 1.56-1.65 (m, 4H), 1.24-1.42 (m, 6H), 0.90 (t, J=8Hz, 3H), 0.88 (t, J=8Hz, 6H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 507.

[1289] 实施例59

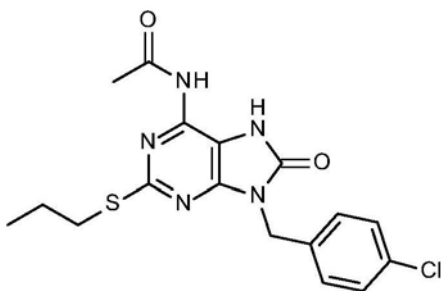
[1290] N-[9-[(4-氯苯基) 甲基]-8-氧代-2- (丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-6-基]乙酰胺

[1291]

**59**

[1292] 步骤1:N-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-氧代-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-6-基]乙酰胺的制备

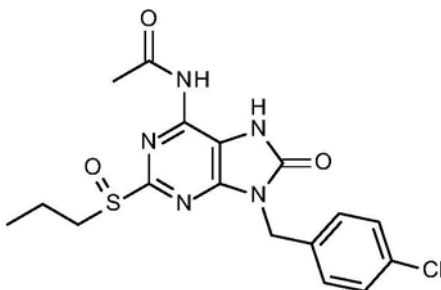
[1293]

**59a**

[1294] 类似于实施例58,步骤1,通过使用乙酰基乙酸酯代替2-丙基戊酸酐制备化合物59a。获得N-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-氧代-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-6-基]乙酰胺(300mg, 化合物59a),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:392.

[1295] 步骤2:N-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-氧代-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-6-基]乙酰胺的制备

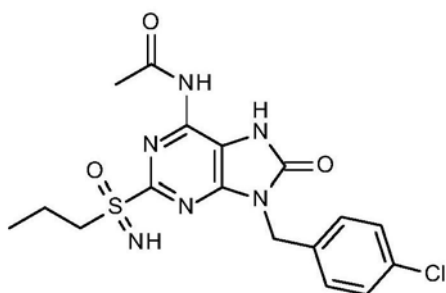
[1296]

**59b**

[1297] 类似于实施例58,步骤2,通过使用N-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-氧代-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-6-基]乙酰胺(300mg, 0.76mmol, 化合物59a)代替N-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-氧代-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-6-基]-2-丙基-戊酰胺(化合物58a)制备化合物59b。获得N-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-氧代-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-6-基]乙酰胺(260mg, 化合物59b),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:408.

[1298] 步骤3:N-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-氧代-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-6-基]乙酰胺的制备

[1299]

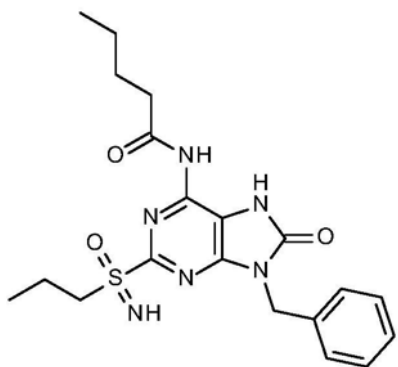
**59**

[1300] 类似于实施例50,步骤3,通过使用N-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-氧代-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-6-基]乙酰胺(250mg,0.61mmol,化合物59b)代替N-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-氧代-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-6-基]-2-丙基-戊酰胺(化合物58b)制备化合物59。获得N-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-氧代-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-6-基]乙酰胺(47mg,实施例59),为白色固体。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm:11.04(br.s,1H),10.34(s,1H),7.40(s,4H),5.03(s,2H),4.29(s,1H),3.37-3.44(m,2H),2.16(s,3H),1.60-1.66(m,2H),0.91(t,J=8Hz,3H)。MS obsd.(ESI⁺)[(M+H)⁺]:423.

[1301] 实施例60

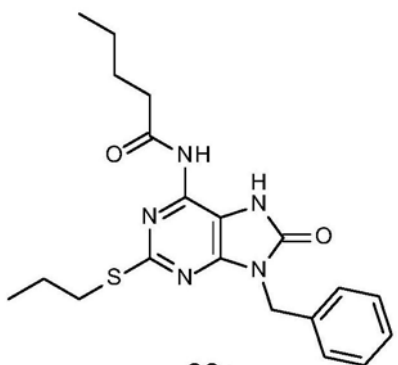
[1302] N-[9-苄基-8-氧代-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-6-基]戊酰胺

[1303]

**60**

[1304] 步骤1:N-(9-苄基-8-氧代-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-6-基)戊酰胺的制备

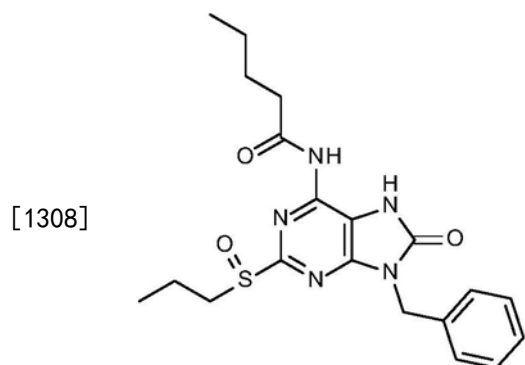
[1305]

**60a**

[1306] 类似于实施例58,步骤1,通过使用戊酰基戊酸酯(TCI,目录号:V0006-25ML)和6-氨基-9-苄基-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(实施例50)代替2-丙基戊酸酐和6-氨基-9-[(4-氯苯基)甲基]-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物9c)制备化合物60a。获得N-(9-苄基-8-氧代-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-6-基)戊酰胺(320mg,化合物60a),为白色固体。MS

obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 400.

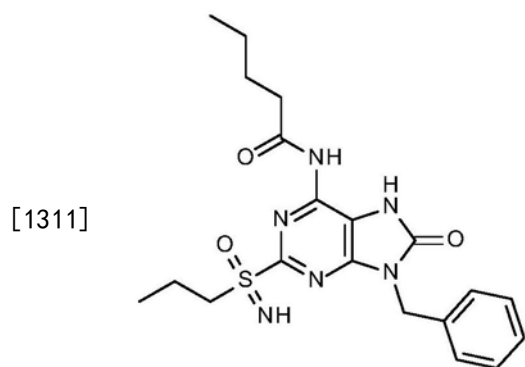
[1307] 步骤2: N-(9-苄基-8-氧代-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-6-基)戊酰胺的制备



60b

[1309] 类似于实施例58,步骤2,通过使用N-(9-苄基-8-氧代-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-6-基)戊酰胺(310mg, 0.77mmol, 化合物60a)代替N-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-氧代-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-6-基]-2-丙基-戊酰胺(化合物58a)制备化合物60b。获得N-(9-苄基-8-氧代-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-6-基)戊酰胺(276mg, 化合物60b), 为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 416.

[1310] 步骤3: N-[9-苄基-8-氧代-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-6-基]戊酰胺的制备



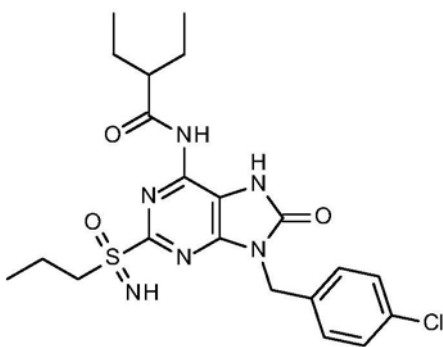
60

[1312] 类似于实施例58,步骤3,通过使用N-(9-苄基-8-氧代-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-6-基)戊酰胺(200mg, 0.48mmol, 化合物60b)代替N-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-氧代-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-6-基]-2-丙基-戊酰胺(化合物58b)制备化合物60。获得N-[9-苄基-8-氧代-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-6-基]戊酰胺(28mg, 实施例60), 为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm: 10.98 (s, 1H), 7.27-7.39 (m, 5H), 5.04 (s, 2H), 4.27 (br. s., 1H), 3.24-3.44 (m, 2H), 2.46 (t, J=8.0Hz, 2H), 1.58-1.71 (m, 4H), 1.32-1.37 (m, 2H), 0.90-0.93 (m, 6H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 431.

[1313] 实施例61

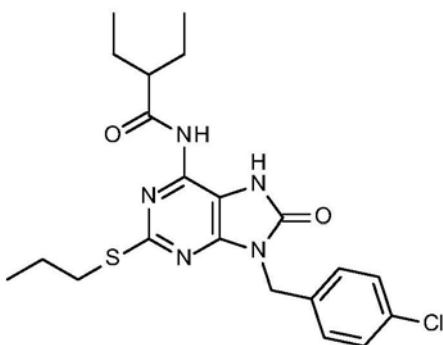
[1314] N-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-氧代-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-6-基]-2-乙基-丁酰胺

[1315]

**61**

[1316] 步骤1:N-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-氧代-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-6-基]-2-乙基-丁酰胺的制备

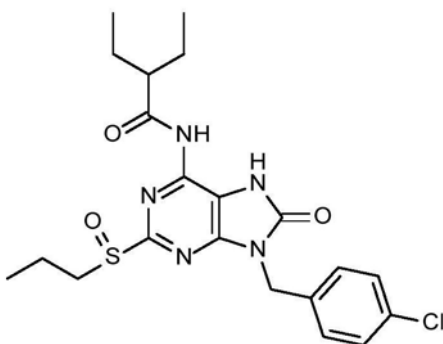
[1317]

**61a**

[1318] 类似于实施例58,步骤1,通过使用2-乙基丁酰基2-乙基丁酸酯代替2-丙基戊酸酐制备化合物61a。获得N-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-氧代-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-6-基]-2-乙基-丁酰胺(150mg,化合物61a),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:448.

[1319] 步骤2:N-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-氧代-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-6-基]-2-乙基-丁酰胺的制备

[1320]

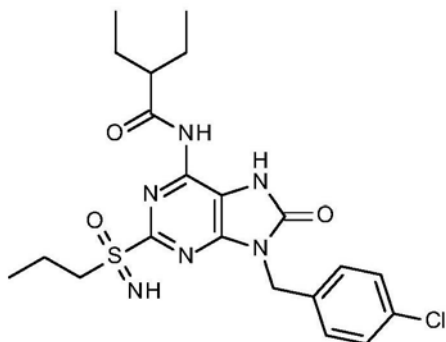
**61b**

[1321] 类似于实施例58,步骤2,通过使用N-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-氧代-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-6-基]-2-乙基-丁酰胺(136mg,0.30mmol,化合物61a)代替N-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-氧代-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-6-基]-2-丙基-戊酰胺(化合物58a)制备化合物61b。获得N-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-氧代-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-6-基]-2-乙基-丁酰

胺 (126mg, 化合物61b), 为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 464.

[1322] 步骤3: N-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-氧代-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-6-基]-2-乙基-丁酰胺的制备

[1323]



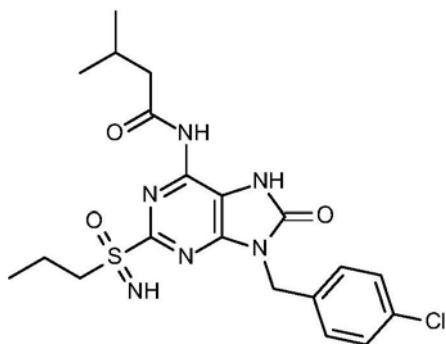
61

[1324] 类似于实施例58, 步骤3, 通过使用N-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-氧代-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-6-基]-2-乙基-丁酰胺 (200mg, 0.43mmol, 化合物61b) 代替N-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-氧代-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-6-基]-2-丙基-戊酰胺 (化合物58b) 制备化合物61。获得N-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-氧代-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-6-基]-2-乙基-丁酰胺 (39mg, 实施例61), 为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm: 11.15 (br.s., 1H), 10.50 (br.s., 1H), 7.36-7.41 (m, 4H), 5.05 (s, 2H), 4.22-4.36 (m, 1H), 3.29-3.40 (m, 2H), 2.67 (d, J=1.8Hz, 1H), 1.43-1.69 (m, 4H), 1.15-1.38 (m, 2H), 0.86-0.94 (m, 9H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 479.

[1325] 实施例62

[1326] N-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-氧代-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-6-基]-3-甲基-丁酰胺

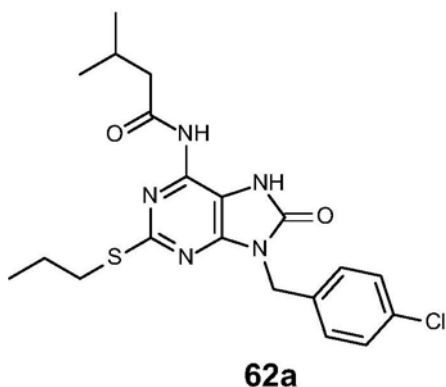
[1327]



62

[1328] 步骤1: N-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-氧代-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-6-基]-3-甲基-丁酰胺的制备

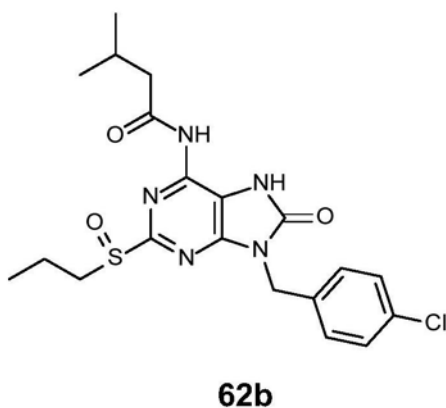
[1329]



[1330] 类似于实施例58,步骤1,通过使用2-甲基丁酰基2-甲基丁酸酯(J&K,目录号:j20-038361-25g)代替2-丙基戊酸酐制备化合物62a。获得N-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-氧代-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-6-基]-2-甲基-丁酰胺(390mg,化合物62a),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:434.

[1331] 步骤2:N-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-氧代-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-6-基]-3-甲基-丁酰胺的制备

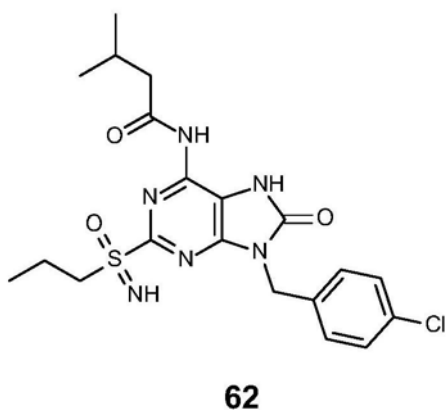
[1332]



[1333] 类似于实施例58,步骤2,通过使用N-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-氧代-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-6-基]-2-甲基-丁酰胺(390mg,0.90mmol,化合物62a)代替N-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-氧代-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-6-基]-2-丙基-戊酰胺(化合物58a)制备化合物62b。获得N-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-氧代-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-6-基]-2-甲基-丁酰胺(390mg,化合物62b),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:450.

[1334] 步骤3:N-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-氧代-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-6-基]-3-甲基-丁酰胺的制备

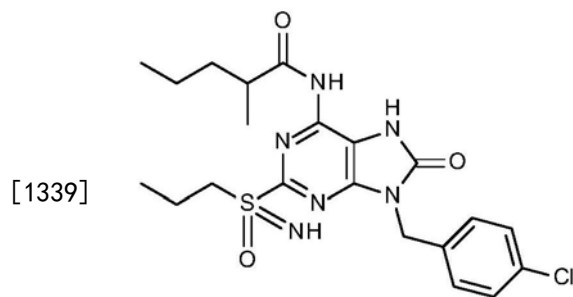
[1335]



[1336] 类似于实施例58,步骤3,通过使用N-[9-[(4-氯苯基) 甲基]-8-氧代-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-6-基]-2-甲基-丁酰胺 (390mg, 0.87mmol, 化合物62b) 代替N-[9-[(4-氯苯基) 甲基]-8-氧代-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-6-基]-2-丙基-戊酰胺 (化合物58b) 制备实施例62。获得N-[9-[(4-氯苯基) 甲基]-8-氧代-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-6-基]-2-甲基-丁酰胺 (89mg, 实施例62), 为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm: 11.07 (br.s., 1H), 10.58 (br.s., 1H), 7.36-7.43 (m, 4H), 5.05 (s, 2H), 4.29 (s, 1H), 3.30-3.37 (m, 2H), 2.36 (d, J=7.0Hz, 2H), 2.05-2.19 (m, 1H), 1.63 (sxt, J=7.6Hz, 2H), 0.89-0.99 (m, 9H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 465.

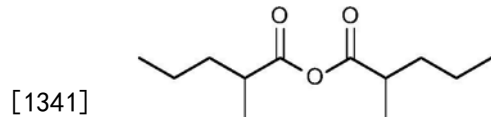
[1337] 实施例63

[1338] N-[9-[(4-氯苯基) 甲基]-8-氧代-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-6-基]-2-甲基-戊酰胺



63

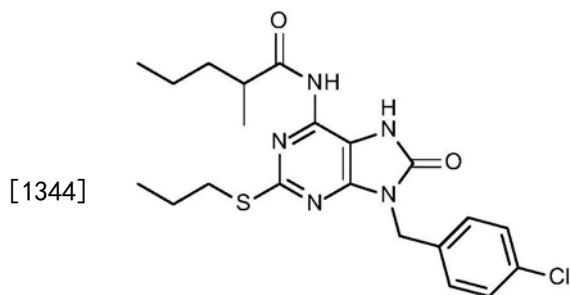
[1340] 步骤1: 2-甲基戊酰基2-甲基戊酸酯的制备



63a

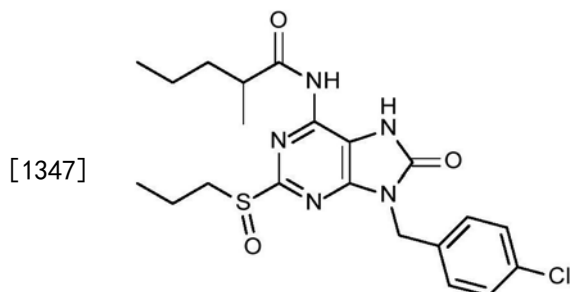
[1342] 在250mL三颈烧瓶中,将2-甲基戊酸 (116.g, 99.9mmol)、二碳酸二-叔丁酯 (10.9g, 49.9mmol) 和氯化镁 (951mg, 9.99mmol) 溶解在THF (100mL) 中,得到无色溶液。将反应混合物在25℃搅拌20hrs。将反应混合物倒入H₂O (100mL) 中,并用EtOAc (50mL) 萃取三次。将有机层用MgSO₄干燥,并真空浓缩,得到2-甲基戊酰基-2-甲基戊酸酯 (19g, 化合物63a), 为浅黄色油状物。没有进一步纯化即将其用于下一步骤。

[1343] 步骤2: N-[9-[(4-氯苯基) 甲基]-8-氧代-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-6-基]-2-甲基-戊酰胺的制备

**63b**

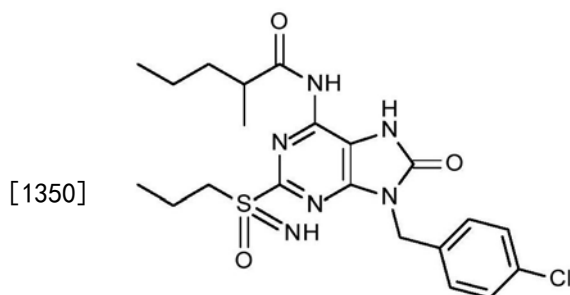
[1345] 类似于实施例58,步骤1,通过使用2-甲基戊酰基2-甲基戊酸酯(化合物63b)代替2-丙基戊酸酐制备化合物63b。获得N-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-氧代-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-6-基]-2-甲基-戊酰胺(330mg,化合物63b),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:448.

[1346] 步骤3:N-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-氧代-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-6-基]-2-甲基-戊酰胺的制备

**63c**

[1348] 类似于实施例58,步骤2,通过使用N-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-氧代-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-6-基]-2-甲基-戊酰胺(化合物63b)代替N-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-氧代-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-6-基]-2-丙基-戊酰胺(化合物58a)制备化合物63c。N-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-氧代-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-6-基]-2-甲基-戊酰胺(250mg,化合物63c),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:464.

[1349] 步骤4:N-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-氧代-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-6-基]-2-甲基-戊酰胺的制备

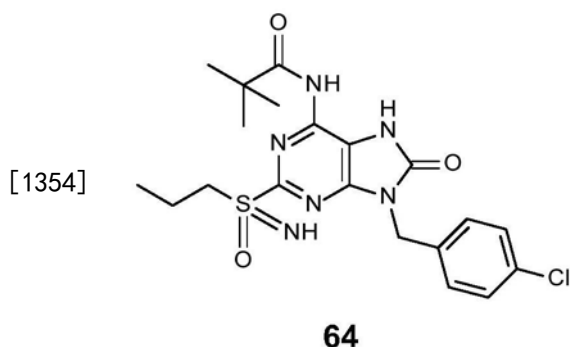
**63**

[1351] 类似于实施例58,步骤3,通过使用N-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-氧代-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-6-基]-2-甲基-戊酰胺(250mg,0.87mmol,化合物63c)代替N-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-氧代-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-6-基]-2-丙基-戊酰胺(化合物58b)制备实施

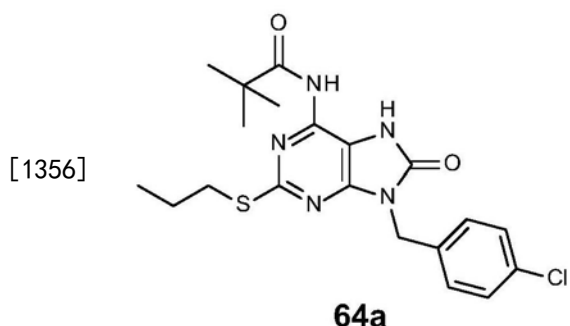
例63。N-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-氧代-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-6-基]-2-甲基-戊酰胺 (122mg, 实施例63), 为白色固体。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 11.1 (s, 1H), 10.6 (s, 1H), 7.40 (m, 4H), 5.05 (s, 2H), 4.30 (s, 1H), 3.32-3.42 (m, 2H), 2.68-2.82 (m, 1H), 1.54-1.74 (m, 2H), 1.23-1.43 (m, 4H), 1.13 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 3H), 0.91 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 6H)。MS obsd. (ESI^+) [$(\text{M}+\text{H})^+$]: 479.

[1352] 实施例64

[1353] N-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-氧代-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-6-基]-2,2-二甲基-丙酰胺

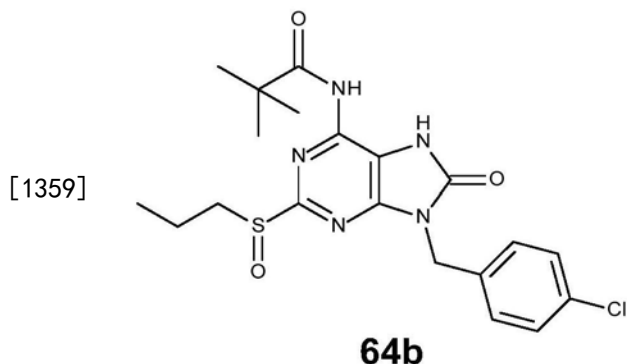


[1355] 步骤1: N-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-氧代-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-6-基]-2,2-二甲基-丙酰胺的制备



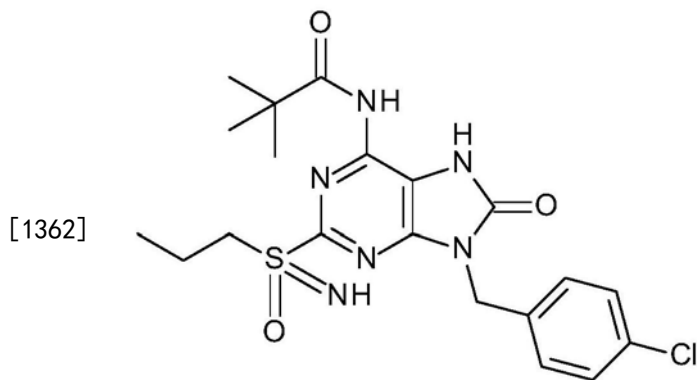
[1357] 类似于实施例58, 步骤1, 通过使用2,2-二甲基丙酰基2,2-二甲基丙酸酯(TCI, 目录号: P1414-25ML) 代替2-丙基戊酸酐制备化合物64a。获得N-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-氧代-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-6-基]-2,2-二甲基-丙酰胺 (400mg, 化合物64a), 为白色固体。MS obsd. (ESI^+) [$(\text{M}+\text{H})^+$]: 434.

[1358] 步骤2: N-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-氧代-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-6-基]-2,2-二甲基-丙酰胺的制备



[1360] 类似于实施例58,步骤2,通过使用N-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-氧代-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-6-基]-2,2-二甲基-丙酰胺(化合物64a)代替N-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-氧代-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-6-基]-2-丙基-戊酰胺(化合物58a)制备化合物64b。获得N-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-氧代-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-6-基]-2,2-二甲基-丙酰胺(250mg, 化合物64b),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:450.

[1361] 步骤3:N-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-氧代-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-6-基]-2,2-二甲基-丙酰胺(64)的制备

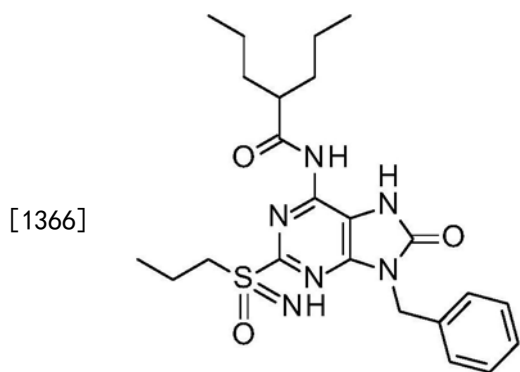


64

[1363] 类似于实施例58,步骤3,通过使用N-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-氧代-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-6-基]-2,2-二甲基-丙酰胺(化合物64b)代替N-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-氧代-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-6-基]-2-丙基-戊酰胺(化合物58b)制备实施例64。获得N-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-氧代-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-6-基]-2,2-二甲基-丙酰胺(33.5mg, 实施例64),为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm:10.96 (s, 1H), 10.60 (s, 1H), 7.41 (m, 4H), 5.06 (s, 2H), 4.31 (s, 1H), 3.35-3.47 (m, 2H), 1.57-1.65 (m, 2H), 1.26 (m, 9H), 0.91 (t, J=8.0Hz, 3H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:465.

[1364] 实施例65

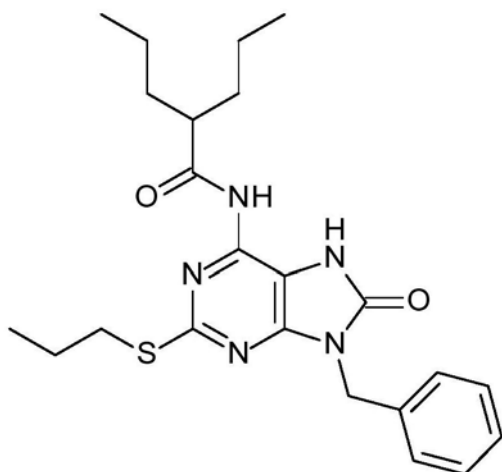
[1365] N-[9-苄基-8-氧代-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-6-基]-2-丙基-戊酰胺



65

[1367] 步骤1:N-(9-苄基-8-氧代-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-6-基)-2-丙基-戊酰胺(65a)的制备

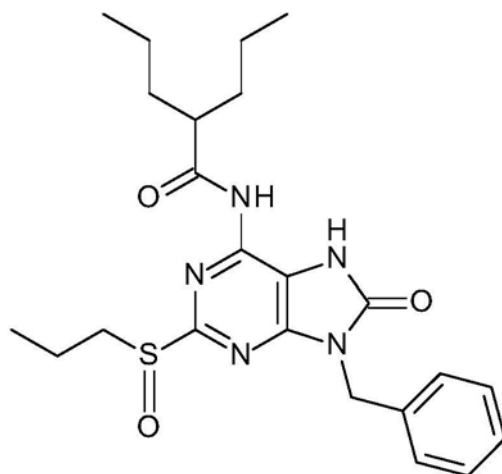
[1368]

**65a**

[1369] 类似于实施例58,步骤1,通过使用6-氨基-9-苄基-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物4a)代替6-氨基-9-苄基-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物9c)制备化合物65a。获得N-(9-苄基-8-氧代-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-6-基)-2-丙基-戊酰胺(500mg,化合物65a),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:442.

[1370] 步骤2:N-(9-苄基-8-氧代-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-6-基)-2-丙基-戊酰胺的制备

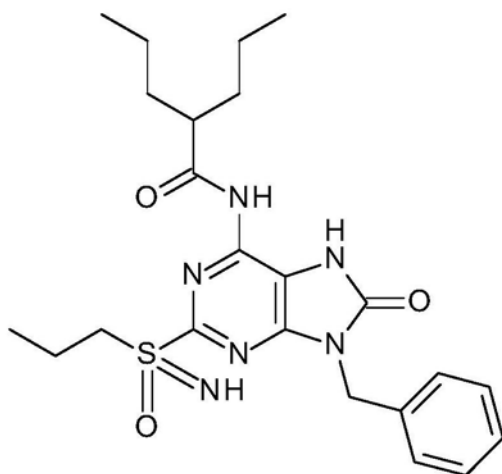
[1371]

**65b**

[1372] 类似于实施例58,步骤2,通过使用N-(9-苄基-8-氧代-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-6-基)-2-丙基-戊酰胺(化合物65a)代替N-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-氧代-2-丙基硫烷基-7H-嘌呤-6-基]-2-丙基-戊酰胺(化合物50a)制备化合物65b。获得N-(9-苄基-8-氧代-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-6-基)-2-丙基-戊酰胺(400mg,化合物65b),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:458.

[1373] 步骤3:N-[9-苄基-8-氧代-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-6-基]-2-丙基-戊酰胺的制备

[1374]

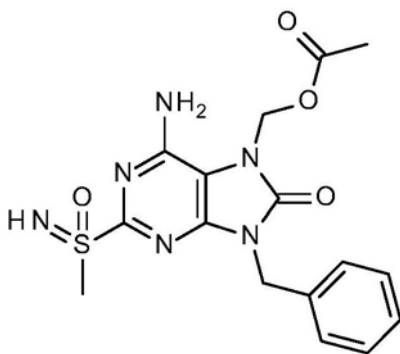
**65**

[1375] 类似于实施例58,步骤3,通过使用N-(9-苄基-8-氧代-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-6-基)-2-丙基-戊酰胺(化合物65b)代替N-[9-[(4-氯苯基)甲基]-8-氧代-2-丙基亚磺酰基-7H-嘌呤-6-基]-2-丙基-戊酰胺(化合物58b)制备实施例65。获得N-[9-苄基-8-氧代-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-6-基]-2-丙基-戊酰胺(25mg,实施例65),为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm: 11.15 (br. s., 1H), 10.45 (br. s., 1H), 7.27-7.39 (m, 5H), 5.06 (s, 2H), 4.29 (s, 1H), 3.31-3.37 (m, 2H), 2.61-2.87 (m, 1H), 1.50-1.75 (m, 4H), 1.23-1.43 (m, 6H), 0.81-0.97 (m, 9H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 473.

[1376] 实施例66

[1377] 乙酸[6-氨基-9-苄基-2-(甲基磺亚氨酰基)-8-氧代-嘌呤-7-基]甲基酯

[1378]

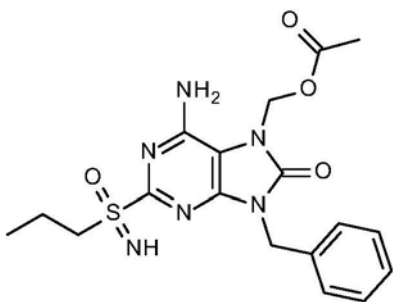
**66**

[1379] 向6-氨基-9-苄基-2-(甲基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮(300mg, 0.94mmol, 实施例1)的DMF (5mL) 溶液中加入NaH (45mg, 1.13mmol)。将反应物搅拌10min, 然后加入乙酸氯甲基酯(123mg, 1.13mmol)。将反应混合物在RT搅拌0.5hr, 然后用sat. NH₄Cl淬灭并在真空中浓缩。将残留物通过制备性-HPLC纯化, 得到乙酸[6-氨基-9-苄基-2-(甲基磺亚氨酰基)-8-氧代-嘌呤-7-基]甲基酯(8.3mg, 实施例66), 为白色固体。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δppm: 7.48-7.35 (m, 2H), 7.33-7.26 (m, 3H), 6.01 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 3.35-3.33 (m, 3H), 2.11 (s, 3H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 391.

[1380] 实施例67

[1381] 乙酸[6-氨基-9-苄基-8-氧代-2-(丙基磺亚氨酰基)嘌呤-7-基]甲基酯

[1382]

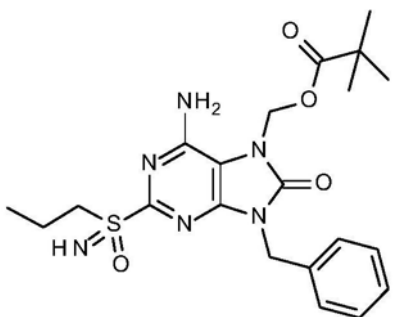
**67**

[1383] 类似于实施例66,通过使用6-氨基-9-苄基-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮(实施例4)代替6-氨基-9-苄基-2-(甲基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮(实施例1)制备标题化合物。获得[6-氨基-9-苄基-2-(丙基磺亚氨酰基)嘌呤-8-基]N-乙基-N-甲基-氨基甲酸酯(15mg, 实施例67),为白色固体。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm: 7.45-7.43 (m, 2H), 7.35-7.28 (m, 3H), 6.01 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 3.55-3.44 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.81-1.74 (m, 2H), 1.02 (t, J=7.2Hz, 3H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 419.

[1384] 实施例68

[1385] 2,2-二甲基丙酸[6-氨基-9-苄基-8-氧代-2-(丙基磺亚氨酰基)嘌呤-7-基]甲基酯

[1386]

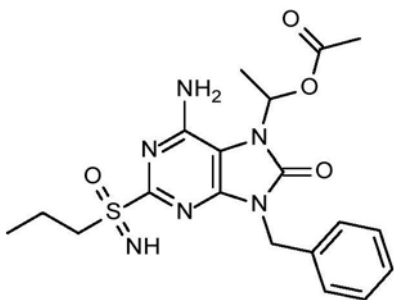
**68**

[1387] 类似于实施例66,通过使用6-氨基-9-苄基-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮(实施例4)和2,2-二甲基丙酸氯甲基酯代替6-氨基-9-苄基-2-(甲基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮(实施例1)和乙酸氯甲基酯制备标题化合物。获得2,2-二甲基丙酸[6-氨基-9-苄基-8-氧代-2-(丙基磺亚氨酰基)嘌呤-7-基]甲基酯(15.8mg, 实施例68),为白色固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.48-7.50 (m, 2H), 7.31-7.36 (m, 3H), 6.01 (s, 2H), 5.95 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 3.58-3.44 (m, 2H), 1.85-1.94 (m, 2H), 1.24 (s, 9H), 1.07 (t, J=7.12Hz, 3H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 461.

[1388] 实施例69

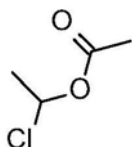
[1389] 乙酸1-[6-氨基-9-苄基-8-氧代-2-(丙基磺亚氨酰基)嘌呤-7-基]乙基酯

[1390]



[1391] 步骤1:乙酸1-氯乙基酯的制备

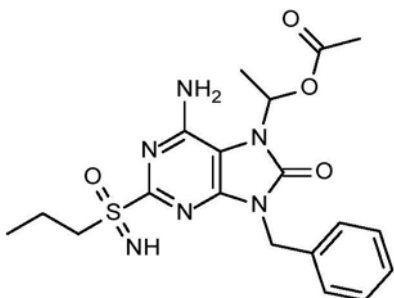
[1392]



[1393] 在氮气气氛下,向含有新干燥的催化量的 ZnCl_2 (680mg, 5mmol) 的烧瓶中,加入乙酰氯 (3.9g, 50mmol), 并将混合物冷却至 -5°C 至 -10°C 。滴加加入乙醛 (2.4g, 55mmol), 并将得到的反应混合物在 $22-33^\circ\text{C}$ 搅拌1hr。将混合物在真空中浓缩,得到乙酸1-氯乙基酯,没有进一步纯化即将其用于下一步骤。

[1394] 步骤2:乙酸1-[6-氨基-9-苄基-8-氧代-2-(丙基磺亚氨酰基)嘌呤-7-基]乙基酯的制备

[1395]

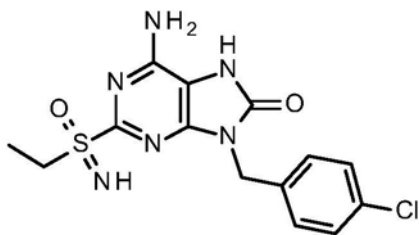


[1396] 类似于实施例66,通过使用6-氨基-9-苄基-2-(丙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮(实施例4)和乙酸1-氯乙基酯代替6-氨基-9-苄基-2-(甲基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮(实施例1)和乙酸氯甲基酯制备标题化合物。获得乙酸1-[6-氨基-9-苄基-8-氧代-2-(丙基磺亚氨酰基)嘌呤-7-基]乙基酯 (9.3mg, 实施例69), 为白色固体。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ ppm: 7.44-7.30 (m, 5H), 7.05-7.03 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.33 (br. s., 2H), 2.14 (s, 3H), 1.74 (m, 2H), 1.72 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.04-1.00 (m, 3H)。MS obsd. (ESI^+) [$(\text{M}+\text{H})^+$]: 433.

[1397] 实施例70

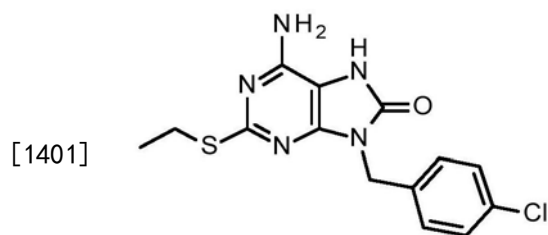
[1398] 6-氨基-9-[(4-氯苯基)甲基]-2-(乙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮

[1399]



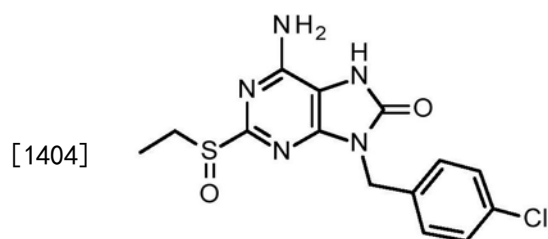
70

[1400] 步骤1:6-氨基-9-[(4-氯苯基)甲基]-2-乙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮的制备

**70a**

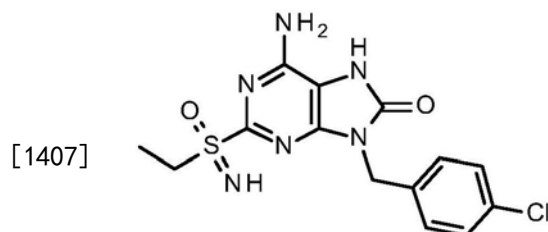
[1402] 类似于实施例1,步骤3,通过使用碘乙烷和6-氨基-9-[(4-氯苄基)甲基]-2-硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物9b)代替碘甲烷和6-氨基-9-苄基甲基-2-硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物1b)制备化合物70a。获得6-氨基-9-[(4-氯苄基)甲基]-2-乙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(2.5g,化合物70a),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:336.

[1403] 步骤2:6-氨基-9-(4-氯苄基)-2-乙基亚磺酰基-7H-嘌呤-8-酮的制备

**70b**

[1405] 类似于实施例1,步骤4,通过使用6-氨基-9-[(4-氯苄基)甲基]-2-乙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物70a)代替6-氨基-9-苄基-2-甲基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物1c)制备化合物70b。获得6-氨基-9-(4-氯苄基)-2-乙基亚磺酰基-7H-嘌呤-8-酮(1.94g,化合物70b),为白色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:352.

[1406] 步骤3:6-氨基-9-[(4-氯苄基)甲基]-2-(乙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮的制备

**70**

[1408] 类似于实施例1,步骤5,通过使用6-氨基-9-(4-氯苄基)-2-乙基亚磺酰基-7H-嘌呤-8-酮(化合物70b)代替6-氨基-9-苄基-2-(2-甲基亚磺酰基)-7H-嘌呤-8-酮(化合物1d)制备标题化合物。获得6-氨基-9-[(4-氯苄基)甲基]-2-(乙基磺亚氨酰基)-7H-嘌呤-8-酮(217mg,实施例70),为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm:10.61 (s, 1H), 7.42-7.35 (m, 4H), 6.98 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.05 (s, 1H), 3.42-3.37 (m, 2H), 1.16 (t, J=7.4Hz, 3H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:367.

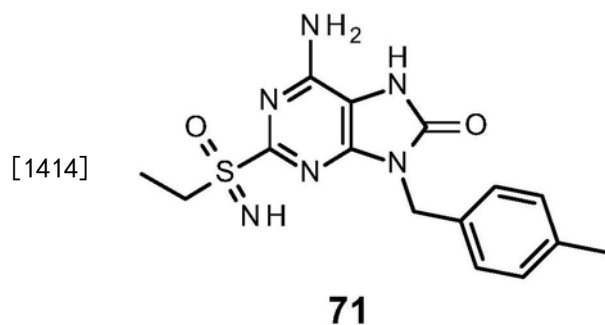
[1409] 通过手性HPLC分离实施例70化合物得到实施例70-A(较快洗脱的,31.8mg)和实施例70-B(较慢洗脱的,10mg),为白色固体。(分离条件:甲醇5%-40%(0.05%DEA)/CO₂,在ChiralPak IC-3柱上)

[1410] 实施例70-A: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 10.76 (s, 1H), 7.45-7.33 (m, 4H), 7.01 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.03 (s, 1H), 3.40-3.34 (m, 2H), 1.17 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H)。MS obsd. (ESI $^+$) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 367.

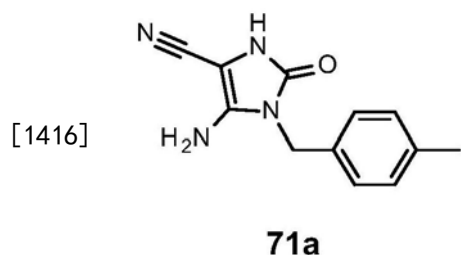
[1411] 实施例70-B: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 10.70 (s, 1H), 7.46-7.28 (m, 4H), 7.01 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.03 (s, 1H), 3.44-3.36 (m, 2H), 1.17 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H)。MS obsd. (ESI $^+$) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 367.

[1412] 实施例71

[1413] 6-氨基-2-(乙基磺亚氨酰基)-9-(p-甲苯基甲基)-7H-嘌呤-8-酮

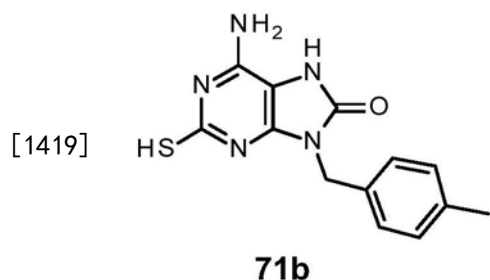


[1415] 步骤1: 4-氨基-2-氧代-3-(p-甲苯基甲基)-1H-咪唑-5-甲腈的制备



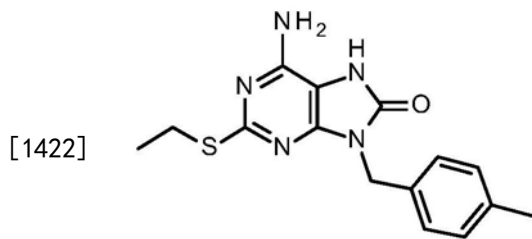
[1417] 类似于实施例9, 步骤1, 通过使用p-甲苯基甲胺代替4-氯苯基甲基胺制备化合物71a。获得4-氨基-2-氧代-3-(p-甲苯基甲基)-1H-咪唑-5-甲腈 (26.6g, 化合物71a), 为灰色固体, 没有进一步纯化直接用于下一步骤。MS obsd. (ESI $^+$) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 229.

[1418] 步骤2: 6-氨基-9-(p-甲苯基甲基)-2-硫烷基-7H-嘌呤-8-酮的制备



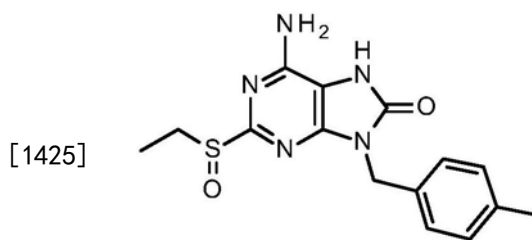
[1420] 类似于实施例9, 步骤2, 通过使用4-氨基-2-氧代-3-(p-甲苯基甲基)-1H-咪唑-5-甲腈 (化合物71a) 代替4-氨基-3-[(4-氯苯基)甲基]-2-氧代-1H-咪唑-5-甲腈 (化合物9a) 制备化合物71b。获得6-氨基-9-(p-甲苯基甲基)-2-硫烷基-7H-嘌呤-8-酮 (20.0g, 化合物71b), 为黄色固体。MS obsd. (ESI $^+$) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 288.

[1421] 步骤3: 6-氨基-2-乙基硫烷基-9-(p-甲苯基甲基)-7H-嘌呤-8-酮的制备

**71c**

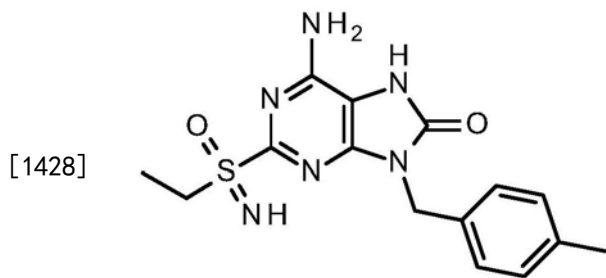
[1423] 类似于实施例1,步骤3,通过使用6-氨基-9-(p-甲苯基甲基)-2-硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物71b)和碘乙烷代替6-氨基-9-苄基-2-乙基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物2a)和碘甲烷制备化合物71c。获得6-氨基-2-乙基硫烷基-9-(p-甲苯基甲基)-7H-嘌呤-8-酮(13g,化合物71c),为黄色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:316.

[1424] 步骤4:6-氨基-2-乙基亚磺酰基-9-(p-甲苯基甲基)-7H-嘌呤-8-酮的制备

**71d**

[1426] 类似于实施例1,步骤4,通过使用6-氨基-2-乙基硫烷基-9-(p-甲苯基甲基)-7H-嘌呤-8-酮(化合物71c)代替6-氨基-9-苄基-2-甲基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物1c)制备化合物71d。获得6-氨基-2-乙基亚磺酰基-9-(p-甲苯基甲基)-7H-嘌呤-8-酮6(3.5g,化合物71d),为黄色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:332.

[1427] 步骤5:6-氨基-2-(乙基磺亚氨酰基)-9-(p-甲苯基甲基)-7H-嘌呤-8-酮的制备

**71**

[1429] 类似于实施例1,步骤5,通过使用6-氨基-2-乙基亚磺酰基-9-(p-甲苯基甲基)-7H-嘌呤-8-酮(化合物71d)代替6-氨基-9-苄基-2-甲基亚磺酰基-7H-嘌呤-8-酮(化合物1d)制备标题化合物。获得6-氨基-2-(乙基磺亚氨酰基)-9-(p-甲苯基甲基)-7H-嘌呤-8-酮(530mg,实施例71),为黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm:10.53 (s, 1H), 7.24 (d, J=8.03Hz, 2H), 7.13 (d, J=8.03Hz, 2H), 6.94 (br. s., 2H), 4.91 (s, 2H), 4.03 (s, 1H), 3.36-3.41 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.18 (t, J=7.28Hz, 3H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:347.

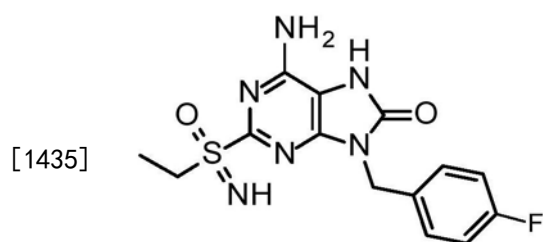
[1430] 通过手性HPLC分离实施例71化合物得到实施例71-A(较快洗脱的,56.8mg)和实施例71-B(较慢洗脱的,56.7mg),为白色固体。(分离条件:甲醇5%-40%(0.05%DEA)/CO₂,在ChiralPak AD-3柱上)

[1431] 实施例71-A: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 10.52 (br. s., 1H), 7.24 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.13 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 6.94 (br. s., 2H), 4.91 (s, 2H), 4.02 (s, 1H), 3.43-3.33 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.18 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H). MS obsd. (ESI^+) [$(\text{M}+\text{H})^+$]: 347.

[1432] 实施例71-B: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 10.52 (br. s., 1H), 7.24 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.13 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 6.94 (br. s., 2H), 4.91 (s, 2H), 4.02 (s, 1H), 3.42-3.33 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.18 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H). MS obsd. (ESI^+) [$(\text{M}+\text{H})^+$]: 347.

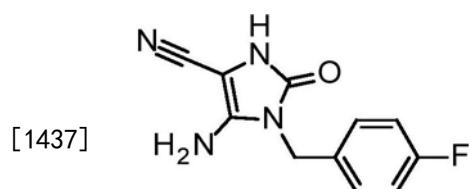
[1433] 实施例72

[1434] 6-氨基-2-(乙基磺亚氨酰基)-9-[(4-氟苯基)甲基]-7H-嘌呤-8-酮



72

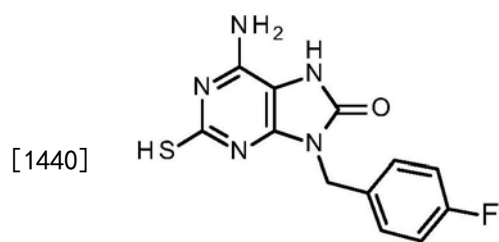
[1436] 步骤1: 4-氨基-3-[(4-氟苯基)甲基]-2-氧代-1H-咪唑-5-甲腈的制备



72a

[1438] 类似于实施例9, 步骤1, 通过使用(4-氟苯基)甲基胺代替4-氯苯基甲基胺制备化合物72a。获得4-氨基-3-[(4-氟苯基)甲基]-2-氧代-1H-咪唑-5-甲腈(48g, 化合物72a), 为浅黄色固体, 并没有进一步纯化直接用于下一步骤。MS obsd. (ESI^+) [$(\text{M}+\text{H})^+$]: 233.

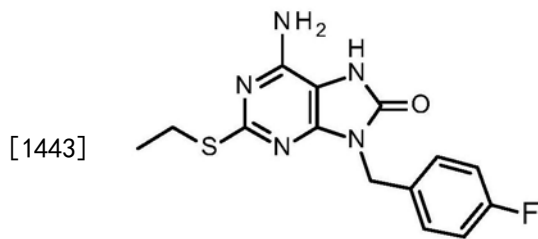
[1439] 步骤2: 6-氨基-9-[(4-氟苯基)甲基]-2-硫烷基-7H-嘌呤-8-酮的制备



72b

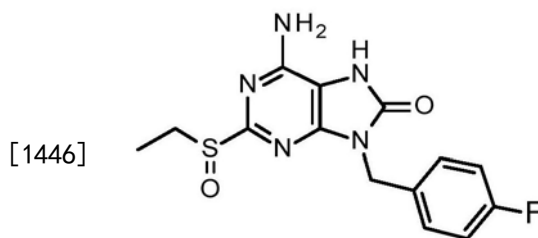
[1441] 类似于实施例9, 步骤2, 通过使用4-氨基-3-[(4-氟苯基)甲基]-2-氧代-1H-咪唑-5-甲腈(化合物72a)代替4-氨基-3-[(4-氯苯基)甲基]-2-氧代-1H-咪唑-5-甲腈(化合物9a)制备化合物72b。获得6-氨基-9-[(4-氟苯基)甲基]-2-硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(32.0g, 化合物72b), 为黄色固体。MS obsd. (ESI^+) [$(\text{M}+\text{H})^+$]: 292.

[1442] 步骤3: 6-氨基-2-乙基硫烷基-9-[(4-氟苯基)甲基]-7H-嘌呤-8-酮的制备

**72c**

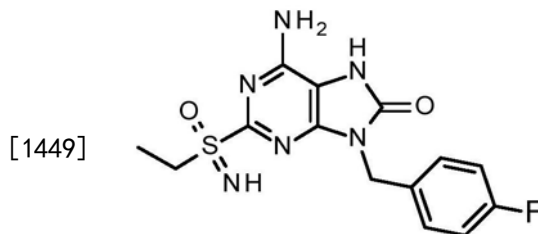
[1444] 类似于实施例1,步骤3,通过使用6-氨基-9-[(4-氟苯基)甲基]-2-硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物72b)和碘乙烷代替6-氨基-9-苄基-2-硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物1b)和碘甲烷制备化合物72c。获得6-氨基-2-乙基硫烷基-9-[(4-氟苯基)甲基]-7H-嘌呤-8-酮(5.6g,化合物72c),为黄色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:320.

[1445] 步骤4:6-氨基-2-乙基亚磺酰基-9-[(4-氟苯基)甲基]-7H-嘌呤-8-酮的制备

**72d**

[1447] 类似于实施例1,步骤4,通过使用6-氨基-2-乙基硫烷基-9-[(4-氟苯基)甲基]-7H-嘌呤-8-酮(化合物72c)代替6-氨基-9-苄基-2-甲基硫烷基-7H-嘌呤-8-酮(化合物1c)制备化合物72d。获得6-氨基-2-乙基亚磺酰基-9-[(4-氟苯基)甲基]-7H-嘌呤-8-酮(4.8g,化合物72d),为黄色固体。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:332.

[1448] 步骤5:6-氨基-2-(乙基磺亚氨酰基)-9-[(4-氟苯基)甲基]-7H-嘌呤-8-酮的制备

**72**

[1450] 类似于实施例1,步骤5,通过使用6-氨基-2-乙基亚磺酰基-9-[(4-氟苯基)甲基]-7H-嘌呤-8-酮(化合物72d)代替6-氨基-9-苄基-2-甲基亚磺酰基-7H-嘌呤-8-酮(化合物1d)制备标题化合物。获得6-氨基-2-(乙基磺亚氨酰基)-9-[(4-氟苯基)甲基]-7H-嘌呤-8-酮(2.9g,实施例72),为黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm:10.57 (br.s., 1H), 7.40 (dd, J=8.5, 5.5Hz, 2H), 7.16 (t, J=8.9Hz, 2H), 6.97 (br.s., 2H), 4.94 (s, 2H), 4.07 (s, 1H), 3.43-3.36 (m, 2H), 1.17 (t, J=7.4Hz, 3H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]:351.

[1451] 通过手性HPLC分离实施例72化合物得到实施例72-A(较快洗脱的,85.4mg)和实施例72-B(较慢洗脱的,36.4mg),为白色固体。(分离条件:甲醇5%-40%(0.05%DEA)/CO₂,在ChiralPak AD-3柱上)

[1452] 实施例72-A:¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm:10.53 (br.s., 1H), 7.41 (dd, J=8.5,

5.5Hz, 2H), 7.17 (t, J=8.9Hz, 2H), 6.98 (br.s., 2H), 4.95 (s, 2H), 4.07 (s, 1H), 3.45-3.36 (m, 2H), 1.17 (t, J=7.3Hz, 3H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 351.

[1453] 实施例72-B: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm: 10.53 (br.s., 1H), 7.41 (dd, J=8.5, 5.5Hz, 2H), 7.17 (t, J=8.9Hz, 2H), 6.98 (br.s., 2H), 4.95 (s, 2H), 4.07 (s, 1H), 3.44-3.37 (m, 2H), 1.17 (t, J=7.3Hz, 3H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 351.

[1454] 实施例73: HEK-Blue-hTLR7细胞试验:

[1455] 稳定的HEK-Blue-hTLR7细胞系购自InvivoGen (Cat.#: hkb-htlr7, San Diego, California, USA)。这些细胞被设计用于通过监测NF-κB活化来研究人TLR7的刺激。将SEAP (分泌型胚胎碱性磷酸酶) 报道基因置于与5个NF-κB和AP-1-结合位点融合的IFN-β最小启动子控制下。通过经用TLR7配体刺激HEK-Blue-hTLR7细胞活化NF-κB和AP-1来诱导SEAP。因此, 在刺激人TLR7时, NF-κB启动子将调节报道基因表达20小时。用QUANTI-Blue™试剂盒 (Cat.#: rep-qbl, Invivogen, San Diego, Ca, USA) 在640nm波长处测定细胞培养物上清液的SEAP报道基因活性, 这是一种在碱性磷酸酶的存在下变成紫色或蓝色的检测培养液。

[1456] 将HEK-Blue-hTLR7细胞以250,000~450,000细胞/mL的密度在96-孔板中的Dulbecco改良的Eagle培养液 (DMEM) 中以180μL的体积温育24小时, 所述Dulbecco改良的Eagle培养液 (DMEM) 包含4.5g/L葡萄糖、50U/mL青霉素、50mg/mL链霉素、100mg/mL Normocin、2mM L-谷氨酰胺、10% (V/V) 热灭活胎牛血清。然后将HEK-Blue-hTLR-7细胞与添加的20μL连续稀释的测试化合物一起在最终浓度为1%的DMSO的存在下温育, 并且在37℃下、在CO₂温育箱中温育20小时。然后将来自每个孔的20μL上清液与180μL Quanti-blue底物溶液一起在37℃下温育2小时, 然后在620~655nm下用分光光度计读取吸光度。TLR7活化导致下游NF-κB活化的信号传导途径已被广为接受, 因此类似的报道基因试验也被广泛地应用于评价TLR7激动剂 (Tsuneyasu Kaisho和Takashi Tanaka, Trends in Immunology, 第29卷, 第7期, 2008年7月, 329页.sci; Hiroaki Hemmi等人, Nature Immunology 3, 196-200 (2002))。

[1457] 如文中所述在HEK-Blue-hTLR7试验中就TLR7激动活性测试本发明化合物, 并将结果列于表1中。发现实施例中具有约0.01μM至约0.7μM的EC₅₀。发现本发明的特别的化合物具有约0.01μM至约0.1μM的EC₅₀。

[1458] 表1: 化合物在HEK-Blue-hTLR7体外试验中的活性

[1459]

实施例编号	HEK-Blue- hTLR7 (EC ₅₀ (μ M))	实施例编号	HEK-Blue- hTLR7 (EC ₅₀ (μ M))
GS-9620	0.80	22	0.042
S-1	0.37	23	0.016
P-2	0.27	24	0.037
P-5	3.14	25	0.0096
1	0.30	26	0.021
1-B	0.18	27	0.036
2	0.20	28	0.021
3	0.33	29	0.027
3-A	0.27	29-A	0.019

[1460]

3-B	0.55	29-B	0.022
4	0.065	30	0.018
4-A	0.067	31	0.040
4-B	0.086	32	0.054
5	0.32	33	0.066
6	0.43	34	0.030
7	0.18	35	0.12
9	0.012	36	0.022
9-A	0.014	37	0.023
9-B	0.011	38	0.075
10	0.074	39	0.17
11	0.066	40	0.15
13	0.043	41	0.084
14	0.017	42	0.09
15	0.19	43	0.24
16	0.22	44	0.136
16-A	0.76	70	0.057
16-B	0.15	70-A	0.054
17	0.068	70-B	0.077
18	0.047	71	0.098
19	0.67	71-A	0.134
20	0.26	71-B	0.087

[1461] 实施例74:HEK-Blue-hTLR8细胞试验和选择性指数 ($EC_{50(TLR8)}/EC_{50(TLR7)}$) :

[1462] 稳定的HEK-Blue-hTLR8细胞系购自InvivoGen (Cat. #: HEK-Blue-htlr8, San Diego, California, USA)。这些细胞被设计用于通过监测NF- κ B的活化来研究人TLR8的刺激。将SEAP (分泌型胚胎碱性磷酸酶) 报告基因置于与五个NF- κ B和AP-1-结合位点融合的IFN- β 最小启动子的控制下。通过用TLR8配体刺激HEK-Blue-hTLR8细胞激活NF- κ B和AP-1来诱导SEAP。因此, 在人TLR8刺激时, NF- κ B启动子将调节报道基因表达20小时。用QUANTI-Blue™试剂盒 (Cat. #: rep-qbl, Invivogen, San Diego, Ca, USA) 在640nm波长处测定细胞培养物上清液的SEAP报道基因活性, 这是一种在碱性磷酸酶的存在下变成紫色或蓝色的检测培养液。

[1463] 将HEK-Blue-hTLR8细胞以250,000~450,000细胞/mL的密度在96-孔板中的Dulbecco改良的Eagle培养液 (DMEM) 中以180 μ L的体积温育24小时, 所述Dulbecco改良的

Eagle培养液 (DMEM) 包含4.5g/L葡萄糖、50U/mL青霉素、50mg/mL链霉素、100mg/mL Normocin、2mM L-谷氨酰胺、10% (V/V) 热灭活胎牛血清。然后将HEK-Blue-hTLR8细胞与添加的20μL连续稀释的测试化合物一起在最终浓度为1%的DMSO的存在下温育,并且在37℃下、在CO₂温育箱中温育20小时。然后将来自每个孔的20μL上清液与180μL Quanti-blue底物溶液一起在37℃下温育2小时,然后在620~655nm下用分光光度计读取吸光度。TLR8活化导致下游NF-κB活化的信号传导途径已被广为接受,因此类似的报道基因试验也被广泛地应用于评价TLR8激动剂(Tsuneyasu Kaisho和Takashi Tanaka,Trends in Immunology,第29卷,第7期,2008年7月,329页.sci;Hiroaki Hemmi等人,Nature Immunology 3,196-200 (2002))。

[1464] 如文中所述在HEK-Blue-hTLR8试验中就TLR8激动活性测试本发明化合物,并将结果列于表2中。TLR8激动活性与TLR7激动活性相比的比例定义为选择性指数($EC_{50}(\text{TLR8})$ 值/ $EC_{50}(\text{TLR7})$ 值)并相应地计算。由于TLR7和TLR8激动剂的靶细胞选择性和细胞因子特性不同,TLR7特异性激动剂激活浆细胞样DC (pDCs) 和B细胞,主要诱导IFN-α和IFN调节的细胞因子,这对于HBV治疗可能是潜在有益的。化合物显示的选择性指数越高,该化合物的TLR7特异性就越高。本发明的化合物显示与参考化合物相当或更好的选择性指数。

[1465] 表2:化合物在HEK Blue-hTLR-8体外试验中的活性和选择性指数

实施例编号	HEK Blue hTLR-8 EC ₅₀ (μM)	选择性指数
GS-9620	11.6	14
S-1	>1000	>2703
P-2	>1000	>3707
P-5	>1000	> 318
[1466] 1	652.4	2175
1-B	535.7	2976
13	300	6977
16	>1000	> 4546
20	>1000	> 3846
70	90.0	1579
70-A	>1000	>18518

[1467] 实施例75:Lysa溶解度

[1468] LYSA溶解度试验用于测定化合物的水溶性。

[1469] 从10mM DMSO储备溶液中一式两份制备样品。用离心真空蒸发器蒸发DMSO后,将化合物溶于0.05M磷酸盐缓冲液 (pH6.5) 中,搅拌1小时,并摇动2小时。一夜之后,用微量滴定板过滤溶液。然后通过HPLC-UV分析滤液及其1/10稀释液。此外,从10mM储备溶液制备四点校准曲线,并用于化合物的溶解度测定。结果以μg/mL为单位,并总结在表3中。具有较高溶解度的化合物可扩大其对不同剂型的适用性,并增加在体循环中达到所需浓度的机会,从

而潜在地降低所需剂量。与S-1、P-2和P-5相比,本发明的示例化合物显示出显著改善的溶解性。

[1470] 表3:本发明化合物的溶解度数据

实施例编号	LYSA ($\mu\text{g/mL}$)	实施例编号	LYSA ($\mu\text{g/mL}$)
S-1	0.5	24	12
P-2	1	27	7
P-5	1	29-A	6
1-A	85	29-B	11
1-B	98	32	18
2	29	33	79
3	300	39	>520
4	21	40	168
4-A	56	43	>465
4-B	50	44	357

[1471]

5	40	70	7
6	89	70-B	5
7	18	71	12
11	18	71-A	13
13	10	71-B	13
18	166	72	152
19	>428	72-A	90
21	121	72-B	115

[1472] 实施例76:人肝微粒体中的代谢稳定性

[1473] 人微粒体稳定性试验用于早期评估人肝微粒体中测试化合物的代谢稳定性。

[1474] 将人肝微粒体 (Cat.NO.:452117, Corning, USA; Cat.NO.:H2610, Xenotech, USA) 在37°C下在100mM磷酸钾缓冲液 (pH 7.4) 中与测试化合物预孵育10分钟。通过加入NADPH再生系统开始反应。最终孵育混合物含有在100mM磷酸钾缓冲液 (pH 7.4) 中的1 μM 测试化合物、0.5mg/mL肝微粒体蛋白、1mM MgCl_2 、1mM NADP、1单位/mL异柠檬酸脱氢酶和6mM异柠檬酸。在37°C下孵育0、3、6、9、15和30分钟后,向100 μL 孵育混合物中加入300 μL 冷ACN(含内标)以终止反应。沉淀和离心后,通过LC-MS/MS测定残留在样品中的化合物的量。还制备并分析了在零和30分钟时没有NADPH再生系统的对照。结果分类为:低(<7.0mL/min/kg)、中等(7.0–

16.2mL/min/kg) 和高 (16.2-23.2mL/min/kg)。人肝微粒体的代谢稳定性研究结果列于表4中。本发明的示例化合物在人肝微粒体中显示低的清除率,而参考化合物GS-9620和P-2分别被分类为高和中等。

[1475] 表4. 本发明化合物的人肝微粒体的代谢稳定性。

[1476]

实施例编号	人肝微粒体清除率 (mL/min/kg)
GS-9620	17.8
P-2	7.3

[1477]

1	< 6.15*
1-A	< 6.15
1-B	< 6.15
2	< 6.15
3	< 6.15
3-A	< 6.15
4	< 6.15
5	< 6.15
29-A	< 6.15
31	< 6.15
32	< 6.15
33	< 6.15
34	< 6.15
35	< 6.15
37	< 6.15
39	< 6.15
40	< 6.15
43	< 6.15
44	< 6.15
70-A	< 6.15
70-B	< 6.15
71-A	< 6.15
71-B	< 6.15
72	< 6.15
72-A	< 6.15
72-B	< 6.15

[1478] *6.15mL/min/kg是试验敏感性的限度。

[1479] 实施例77:细胞色素P450 (Cyp450) 诱导筛选测定mRNA诱导

[1480] 细胞色素P450酶的诱导与临床药物-药物相互作用的流行增加有关。诱导的临床后果可能是由于药物本身或共同施用的治疗的全身暴露减少或由于生物活化增加导致的毒性引起的治疗失败。细胞色素P450 (CYP450) 诱导试验已被用于了解药物发现阶段潜在的药物-药物相互作用可能性。

[1481] 细胞培养

[1482] 将冷冻保存的人肝细胞 (Life Technologies, Carlsbad, USA) 解冻并以52,000个细胞/孔的密度在胶原I包被的96孔板中培养。附着后,在将细胞预培养过夜后,改变肝细胞维持培养基 (HMM; Lonza, Switzerland)。

[1483] 在含有庆大霉素和恒定的0.1%DMSO的HMM培养基中,在第二天早晨以指定浓度(高达10 μ M)给药测试化合物。类似地,由在含有庆大霉素的HMM中的1000倍DMSO储备溶液制备阳性诱导剂化合物奥美拉唑(人CYP1A2的原型诱导剂;终浓度为1和10 μ M)、苯巴比妥(人CYP2B6的原型诱导剂;终浓度:100和1000 μ M)和利福平(人CYP3A4的原型诱导剂;终浓度:1和10 μ M)的稀释液。然后改变培养基,并将细胞分别暴露于测试化合物、阳性诱导剂化合物或溶媒(0.1%DMSO)24小时。

[1484] 在化合物暴露期结束时,除去培养基,并使用100 μ L/孔的MagNA Pure LC RNA分离组织裂解缓冲液 (Roche Diagnostics AG, Rotkreuz, Switzerland) 裂解细胞。然后将板密封并在-80 $^{\circ}$ C冷冻直到进一步后处理。

[1485] mRNA分离、加工和qRT-PCR

[1486] 使用MagNA Pure 96系统 (Roche Diagnostics AG, Rotkreuz, Switzerland) 和各自的细胞RNA大体积试剂盒 (Roche Diagnostics AG, Rotkreuz, Switzerland) 由用PBS 1:1稀释的解冻的样品进行mRNA分离。使用细胞裂解的体积和100 μ L的洗脱体积。然后使用20 μ L转录物或第一链cDNA合成试剂盒 (Roche prime Supply, Mannheim, Germany) 将20 μ L所得的mRNA混悬液用于逆转录。所得的cDNA用40 μ L的H₂O稀释,然后用于qRT-PCR。使用正向和反向引物、相应的Universal Probe Library (都来自Microsynth, Balgach, Switzerland) 和Taqman Fast Advanced Master混合物 (Applied Biosystems), 在ABI 7900机器 (Applied Biosystems) 上进行qRT-PCR。

[1487] 计算

[1488] 将各P450的qRT-PCR Ct值与相同样品的RN18S1 (microsynth, Balgach, Switzerland) 的Ct值相关。如此,计算出各自的 Δ ct-值。使用溶媒对照样品的所有 Δ ct-值的平均值,计算每个样品的 $\Delta\Delta$ ct-值($\Delta\Delta$ ct-值(样品) = Δ ct-值(样品) - 所有溶媒对照的 Δ ct-值的平均值)。各样品的倍数诱导计算为 $2^{(-\Delta\Delta ct)}$ 。然后每个处理条件平均个体倍数诱导值(通常n=3个生物重复)。

[1489] 然后如下从倍数诱导值计算相对于各阳性诱导剂化合物条件(对于CYP1A2, 10 μ M奥美拉唑;对于CYP2B6, 1000 μ M苯巴比妥;对于CYP3A4, 10 μ M利福平)的相对诱导值:

[1490] 相对诱导(%) = $100 \times (T-V) / (P-V)$

[1491] T:测试化合物条件的倍数诱导

[1492] P:阳性诱导剂化合物的倍数诱导

[1493] V:溶媒对照的倍数诱导

[1494] CYP3A4诱导的结果在表5中给出。本发明的示例化合物在任何浓度没有引起CYP3A4mRNA的显著变化。结果表明,示例化合物没有CYP诱导能力,可以避免临床应用中潜在的药物-药物相互作用。

[1495] 表5. 本发明化合物相对于10 μ M利福平的相对诱导值

[1496]	实施例编号	阳性对照的相对诱导 (10 μ M 利福平) (%)
	4-A	-0.63
	4-B	-0.90
	24	-0.72
	70-A	0.42
	70-B	-0.42
	71-A	-0.10

[1497] 实施例78:Ames微混悬液试验

[1498] Ames微混悬液试验检查化合物是否导致DNA突变。该方法基于由Kado等人描述的修饰的预孵育版本(参见参考文献:B.N.Ames,J.McCann,E.Yamasaki,Mutation Res.1975,31,347-364N.Y.Kado,D.Langley和E.Eisenstadt,Mutation Res.1983,121,25-32)。在不存在和存在外源代谢活化系统(S9)的情况下,用测试化合物处理五种鼠伤寒沙门氏菌(*Salmonella typhimurium*)试验菌株(TA1535、TA97、TA98、TA100和TA102)。将细菌预孵育1小时,预孵育体积为210 μ L(100 μ L过夜培养,100 μ L S9混合物(10% S9)或100 μ L磷酸盐缓冲液和10 μ L测试化合物溶液)。将过夜培养物重新悬浮以在冷磷酸盐缓冲液中进行测试。S9混合物含有氯化钾、氯化镁、磷酸钠缓冲盐水、NADP⁺和葡萄糖-6-磷酸。将测试试管孵育并在37 $^{\circ}$ C下振摇60分钟。然后加入补充有L-组氨酸和生物素的2.2mL软琼脂,并将管的内容物混合并倒在Vogel-Bonner最小琼脂平板上。

[1499] 将用于测试化合物和阴性对照的三个重复板或用于阳性对照的两个重复板在37 $^{\circ}$ C下倒置孵育2天。在检查了用于毒性迹象的背景菌苔后,使用自动图像分析系统电子计数菌落。手工计数显示沉淀或污染的板。

[1500] S9是一种体外代谢系统,其通过将肝匀浆在9000g离心20分钟而从肝匀浆获得。它含有CYP450同种型、II期代谢酶等。在Ames微混悬液试验测试中,S9用于评估化合物的致突变性,其中一些需要代谢活化才能变成致突变的。

[1501] Ames微混悬液试验的标准:阳性结果被定义为至少一种菌株中回复体菌落数量的可重复的、剂量相关的增加。对于TA1535和TA98,阳性阈值比对照增加了2倍。对于TA97、TA100和TA102,阈值增加1.5倍。

[1502] Ames微混悬液试验的结果在表6中给出。本发明的示例化合物显示阴性结果,表明在Ames微混悬液试验中没有测试化合物的致突变性的迹象。

[1503] 表6:Ames微混悬液试验结果

[1504]	化合物编号	Ames结果
	1-B	阴性的
	4	阴性的
	4-A	阴性的
	4-B	阴性的
	9	阴性的
	27	阴性的
	29-A	阴性的
	29-B	阴性的
	34	阴性的
	39	阴性的
	70-A	阴性的
	70-B	阴性的
	71-A	阴性的

[1505] 实施例79:hERG通道抑制试验

[1506] hERG通道抑制试验是一种高度敏感的测定,其鉴定表现出的与体内心脏毒性相关的hERG抑制的化合物。将hERG K^+ 通道克隆到人中并在CHO(中国仓鼠卵巢)细胞系中稳定表达。CHO_{hERG}细胞用于膜片钳(电压钳,全细胞)实验。通过电压模式刺激细胞以激活hERG通道并进行 $I_{K_{hERG}}$ 电流(hERG通道的快速延迟向外整流钾电流)。细胞稳定数分钟后,以0.1Hz(6bpm)的刺激频率记录 $I_{K_{hERG}}$ 的幅度和动力学。此后,将测试化合物以增加的浓度加入所述制品中。对于每个浓度,尝试达到稳态效应,其通常在3-10分钟内实现,此时应用第二高浓度。在每种药物浓度中记录 $I_{K_{hERG}}$ 的幅度和动力学,将其与对照值(取为100%)进行比较。(参考文献:Redfern WS,Carlsson L,Davis AS,Lynch WG,MacKenzie I,Palethorpe S,Siegl PK,Strang I,Sullivan AT,Wallis R,Camm AJ,Hammond TG.2003;临床前心脏电生理学、临床QT间隔延长和许多药物的尖端扭转型室性心动过速间的关系:药物开发暂定安全边界的证据(Relationships between preclinical cardiac electrophysiology,clinical QT interval prolongation and torsade de pointes for a broad range of drugs: evidence for a provisional safety margin in drug development).Cardiovasc.Res.58:32-45,Sanguinetti MC,Tristani-Firouzi M.2006;hERG钾通道和心律失常(hERG potassium channels and cardiac arrhythmia).Nature 440:463-469,Webster R,Leishman D,Walker D.2002;朝向用于QT延长和尖端扭转型室性心动过速的药物浓度作用关系(Towards a drug concentration effect relationship for QT prolongation and torsades de pointes).Curr.Opin.Drug Discov.Devel.5:116-26)。

[1507] hERG的结果在表7中给出。安全比(hERG IC_{20}/EC_{50})>30表明hERG相关的心脏毒性的可能性很低。

[1508] 表7:hERG结果和安全比

[1509]	化合物 编号	hERG IC ₂₀ (μM)	hERG IC ₅₀ (μM)	安全比 (hERG IC ₂₀ /EC ₅₀)
	1-B	>10	>20	> 56
	4	>10	>20	> 154
	4-A	>10	>20	>149
	4-B	>10	>20	>116
	9	>10	>20	>833
	27	>10	>20	>278
	29-A	>10	>20	>526
	29-B	>10	>20	>546
	34	>10	>20	>333
	39	>10	>20	>59
	71-A	>10	>20	>75

[1510] 实施例80:GSH加合物筛选试验

[1511] 由于特质性临床不良反应,反应性代谢物的形成是不希望的药物性质。GSH加合物形成用于评估体外反应性代谢物的形成。阳性对照为双氯芬酸、曲格列酮、奈法唑酮和mGluR5。溶剂对照为DMSO。

[1512] 孵育

[1513] 使用96孔深孔板(Eppendorf)在20μM(加入1μL 10mM DMSO储备溶液)在450μL含有大鼠肝微粒体(RLM)和人肝微粒体(HLM)的0.1M磷酸钠缓冲液(pH 7.4)中孵育所有化合物包括阳性和溶剂对照。微粒体蛋白浓度为1mg/mL。使用TECAN移液机器人进行移液。通过将溶解在H₂O(Millipore,>18MΩ)中的2.62g NaH₂PO₄·1H₂O和14.43g Na₂HPO₄·2H₂O合并至1000g(pH 7.4)的重量来在室温下制备缓冲液。在37℃下预温育5分钟后,通过加入50μL含有GSH(100mM)和NADPH(20mM)的缓冲液开始反应。在每个实验之前,直接制备GSH和NADPH的新鲜储备溶液。最终浓度对于GSH为5mM,对于NADPH为1mM。在37℃下温育60分钟(在800rpm振荡)后,用500μL冷乙腈淬灭反应,并以5000×g在25℃离心11分钟。在LC-MS/MS分析之前,将上清液分成两部分,分别为450μL和400μL,然后使用N₂流在35℃蒸发至约150μL的体积。

[1514] 液相色谱

[1515] 通过两个HPLC柱的柱切换装置在线进行样品清洗和分析物色谱分离。从每个样品注入50μL(Shimadzu SilHTEC)并用含有0.1%甲酸的水装载到流速为0.3mL/min的捕获柱(Waters Oasis HLB 2.1×10mm,25μm)上。1.5分钟后,将所捕获的分析物冲洗(包括在捕获柱上的流动方向上的变化)到总流速为0.2mL/min的分析柱(Waters Atlantis T3 2.1×100mm,3μm)上,由含有0.1%甲酸/乙腈的95/5%水开始。乙腈的分数在2和2.5分钟之间增加到20%乙腈,在10分钟时增加到70%,在11分钟时增加到98%。12分钟后,分析柱平衡至开始条件(5%乙腈)。用乙腈洗涤捕获柱1分钟,流速为1.5mL/min,并以1.5mL/min的流速用含有0.1%甲酸的水平衡1.25分钟。每个样品的总运行时间为14分钟。

[1516] 质谱

[1517] 使用配有电喷雾离子源(Turbo V)的三重四极杆线性离子阱质谱仪4000Qtrap,均

来自Applied Biosystems/MDS Sciex。基于Dieckhaus等人的公开方法(2005)使用前体离子测量扫描(PreIS)方法在阴离子模式下检测GSH-缀合物。简而言之,对于m/z 272amu的前体,扫描测量扫描离子(2秒内的400至900amu),离子喷射电压为-4200V,源温度为500℃,氮气用作幕和碰撞气体。如果母体分子超过500的分子量,则扫描范围在2秒内变为500amu至1000amu。对于超过7500cts(约为背景信号的5倍)的测量扫描的信号,触发了增强的分辨率扫描和增强的产物离子扫描,通过存在诊断碎片离子,使得能够实现同位素测定和确认阳性GSH加合物。进一步的仪器设置如下:幕气体:30psi,CAD气体:10psi气体1:30psi,气体2:50psi,去簇电位(declustering potential):-70V,入口电位:-10V,碰撞能量:-24V,池出口电位-15V。使用Analyst 1.4.2进行数据采集,数据分析,即用Metabolite ID 1.3 (Applied Biosystems/MDS Sciex)进行样品对照(溶剂)比较(参考文献:Dieckhaus,C.M., Fernandez-Metzler,C.L.,King,R.,Krolikowski,P.H.,和Baillie,T.A. (2005). Negative ion tandem mass spectrometry for the detection of glutathione conjugates. Chem Res Toxicol 18,630-638)。

[1518] GSH的结果在表8中给出。本发明的示例化合物在GSH试验中显示没有标志(no flag),表明没有可能导致特质性肝毒性的潜在的反应性代谢物形成。

[1519] 表8:GSH结果

[1520]	化合物编号	GSH结果*
	4	没有标志
	4-A	没有标志
	4-B	没有标志
	9	没有标志
	27	没有标志
	29-A	没有标志
	34	没有标志
	39	没有标志
	70-A	没有标志
	70-B	没有标志
	71-A	没有标志

[1521] *没有标志:与对照(DMSO)相比,观察不到GSH加合物形成。

[1522] 实施例81:1mg/kg静脉内给药至大鼠后的平均血浆浓度和PK参数的比较

[1523] 在雄性Wister-Han大鼠中进行单剂量PK以评估测试化合物的药代动力学性质。通过静脉内(IV)推注各化合物对两组动物给药。IV组给药后5分钟、15分钟、30分钟、1小时、2小时、4小时、7小时和24小时,通过颈静脉或替代部位收集血液样品(约20μL)。将血液样品放入含有EDTA-K2抗凝剂的管中,并在4℃下以5000rpm离心6分钟,以从样品中分离血浆。离心后,将所得血浆转移到清洁的管中用于LC/MS/MS上的生物分析。使用WinNonlin® Professional 6.2的非隔室模块计算药代动力学参数。

[1524] PK参数的结果在表9中给出。本发明的示例化合物清楚地显示了,与大鼠PK研究中的GS-9620和S-1相比,在C₀、CL和AUC方面具有意想不到的优异的PK特性,具有5-10倍高的C₀,3-5倍低的全身清除率(CL)和5-10倍高的暴露量(AUC)。因此,本发明化合物潜在地可能

导致临床应用中较少的剂量频率和较低的剂量。

[1525] 表9:平均血浆浓度和PK参数

[1526]

	平均血浆浓度 (nM)				
给药化合物	GS-9620*	S-1	实施例 70-A	实施例 70-B	实施例 71-A
测试化合物	GS-9620	S-1	实施例 70-A	实施例 70-B	实施例 71-A
时间 (h)	IV (1mpk)	IV (1mpk)	IV (1mpk)	IV (1mpk)	IV (1mpk)
0.083	170	534	3052	2782	1848
0.25	102	236	1342	1434	1003
0.5	65.4	125	718	862	537
1	48.1	38	354	461	292
2	21.6	9	110	173	115
4	13	ND	20.5	29.1	18.2
8**	4.17	ND	6.28	16.7	ND
24	ND	ND	ND	ND	ND
C0 (nM)	220	534	3052	2782	1848
CL (mL/min/kg)	205	261	56	48.7	84.6
AUC0-inf (nM.hr)	201	201	1627	1894	1182

[1527] *GS-9620数据可获自W02016023511。

[1528] **对于实施例70-A、实施例70-B和实施例71-A, 7hrs。